2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

目　次

目　次 2
表一覧 2
図一覧 2
略号一覧 3
用語の定義一覧 3
1　背景及び概観 4
1.1　製剤開発の経緯 4
1.2　生物薬剤学試験の概観 4
1.3　分析方法 4
1.3.1　血漿中インクリシラン濃度分析法（2000084） 5
1.3.2　血漿中インクリシラン濃度分析法（QPS-319-1418） 6
1.3.3　尿中インクリシラン濃度分析法（QPS-319-1419） 7
1.3.4　抗薬物抗体評価のための分析法（3000701 及び 3001805） 8
2　個々の試験結果の要約 9
3　全試験を通しての結果の比較と解析 9

表一覧

Table 1-1　臨床試験において使用した分析法一覧 5
Table 1-2　LC-MS/MS によるヒト血漿中インクリシラン濃度分析法の主要なバリデーション結果（2000084） 6
Table 1-3　LC-TOF-MS によるヒト血漿中インクリシラン濃度分析法の主要なバリデーション結果（QPS-319-1418） 7
Table 1-4　LC-TOF-MS によるヒト尿中インクリシラン濃度分析法の主要なバリデーション結果の概要（QPS-319-1419） 7
Table 1-5　ELISA による血清中抗薬物抗体分析法の主要なバリデーション結果 9

図一覧

なし

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）
A450	absorbance at 450 nm	450 nm における吸光度
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
CP	cut-point	カットポイント
CV	coefficient of variation	変動係数
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定法
HPC	high positive control	高陽性対照
Ig	immunoglobulin	免疫グロブリン
IS	internal standard	内部標準
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LC-TOF-MS	liquid chromatography with time-of-flight mass spectrometry	液体クロマトグラフィー飛行時間型質量分析
LDL-C	low-density lipoprotein cholesterol	低比重リポ蛋白コレステロール
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
LLPC	lowest positive control	最低陽性対照
LPC	low positive control	低陽性対照
MPC	medium positive control	中間陽性対照
PC	positive control	陽性対照
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
PSCP	plate-specific cut-point	プレート特異的カットポイント
QC	quality control	品質管理
RE	relative error	相対誤差
RSD	relative standard deviation	相対標準偏差
SD	standard deviation	標準偏差
siRNA	short interfering ribonucleic acid	低分子干渉リボ核酸

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。
化合物名	本書では化合物名として ALN-PCSSC（インクリシランナトリウム），ALN-60519（内部標準），A-120190（アンチセンス鎖），及び A-122088（センス鎖）を使用した。

1 背景及び概観

1.1 製剤開発の経緯

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。本剤の製剤処方は（2.3.P.1 項）に示したとおりである。製剤開発の経緯は(2.3.P.2 項)に示したとおりであり，当初，バイアル充填した製剤（バイアル製剤）を開発し，その後，プレフィルドシリンジ製剤を開発して臨床試験用製剤とし，プレフィルドシリンジ製剤を市販用製剤とした。バイアル製剤からプレフィルドシリンジ製剤への変更にあたって，充填する薬液の製剤処方に変更はなかった。

1.2 生物薬剤学試験の概観

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。なお，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［プロ蛋白質転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型（PCSK9）及び LDL-C］に影響を与えなかった（2.7.2-3.2.2.2 項）。

なお，本項では，本化合物の名称としてインクリシランを用いる。ただし，社内報告書では ALN-PCSSC と記載されており，本項の一部でもこれらの名称で記述している。

1.3 分析方法

国内外の臨床試験において使用した分析法を Table 1-1 に示す。

インクリシランは，アンチセンス鎖（A-120190）とセンス鎖（A-122088）からなる二本鎖の低分子干渉リボ核酸（siRNA）である。外国試験で使用した QPS-319-1418（5.3.1.4-1）及び QPS-319-1419（5.3.1.4-2）では液体クロマトグラフィー飛行時間型質量分析（LC-TOF-MS）法により二本鎖のアンチセンス鎖部分とセンス鎖部分を検出し，インクリシラン濃度を定量した。血漿及び尿ともに内部標準（IS）には ALN-60519 を使用した。

国内で実施した ORION-15 では，液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）法［2000084（5.3.1.4-9）］を使用した。2000084 においても QPS-319-1418 及び QPS-319-1419 と同様，アンチセンス鎖部分とセンス鎖部分をそれぞれ検出し，インクリシラン濃度を定量した。IS には ALN-60519 を使用した。測定した A-120190 濃度及び A-122088 濃度に対し，それぞれ 2.12252 及び 1.89086（二本鎖の分子量／一本鎖の分子量）を乗じてインクリシラン濃度に換算した。

インクリシラン濃度は A-120190 / A-122088 比に基づいて判断し，その比が 1.000 超の場合は A-122088，1.000 以下の場合は A-120190 の濃度をインクリシラン濃度とした。

Table 1-1　　臨床試験において使用した分析法一覧

測定対象物質	測定法	添付資料番号	試験
インクリシラン（血漿）*	LC-MS/MS 法	5.3.1.4-9（2000084）	ORION-15
	LC-TOF-MS 法	5.3.1.4-1 (QPS-319-1418)	ALN-PCSSC-001 ORION-6 ORION-7 ORION-12
インクリシラン（尿）	LC-TOF-MS 法	5.3.1.4-2 (QPS-319-1419)	ALN-PCSSC-001 ORION-6 ORION-7
ADA（血清）	ELISA	5.3.1.4-7 (3000701)	ALN-PCSSC-001 ORION-1
	ELISA	5.3.1.4-6 (3001805)	ORION-2 ORION-3 ORION-6 ORION-9 ORION-10 ORION-11 ORION-12 ORION-15

ADA：抗薬物抗体，ELISA：酵素結合免疫吸着測定法
*インクリシラン（血漿）では，2 施設間クロスバリデーション試験を実施し，両施設において測定濃度は基準内（± 15%以内）であった（5.3.1.4-10-2200365 及び 5.3.1.4-11-2200200）。

1.3.1　　血漿中インクリシラン濃度分析法（2000084）

ORION-15 の血漿中インクリシラン濃度は，バリデートされた LC-MS/MS 法により測定した。主要なバリデーション結果を Table 1-2 に示す。

バリデーション試験では，真度，精度，選択性，希釈直線性，回収率，マトリックス効果，マトリックスファクター，溶血の影響，高脂質血漿の影響，及びキャリーオーバーを評価した。

真度及び精度については run 3 の A-120190 及び A-122088 の定量下限（LLOQ）の品質管理（QC）結果が許容基準を満たさなかった。そのため，A-120190 及び A-122088 の真度及び精度を run 4 で繰り返し検討した。A120190 及び A122088 の run 3 の LLOQ QC の結果を含む場合と含まない場合で記述統計量を提示した。

インクリシランの安定性として，ヒト血漿中のベンチトップ（室温）安定性，凍結／融解サイクル（−10～−30°C 及び−60～−80°C）安定性，前処理後試料中安定性，血液中の安定性，並びに−10～−30°C 及び−60～−80°C の長期保存時安定性を評価した。ヒト血漿中においてインクリシランは−10～−30°C 及び−60～−80°C の保存で A-120190 については少なくとも 623 日間，A-122088 については少なくとも 636 日間の安定性が確認されている。

Table 1-2 LC-MS/MS によるヒト血漿中インクリシラン濃度分析法の主要なバリデーション結果（2000084）

検量線の範囲 (ng/mL)	インクリシランの二本鎖	QC 濃度	精度（%RSD）		真度（%Bias）		血漿中安定性
			日内	日間	日内	日間	
10.0～10000	A-120190	LLOQ	5.4～22.1[a]	13.2 9.5[b]	9.0～14.0	11.0 10.0[b]	室温： 12 時間（A-120190） 24 時間（A-122088） 凍結／融解： −10～−30°C 及び−60～−80°C で 5 回 長期保存： A-120190：614 日間（−10～−30°C），606 日間（−60～−80°C） A-122088：377 日間（−10～−30°C 及び−60～−80°C）
		Above LLOQ	0.8～9.3	3.9～6.6 3.7[b]～7.0[b]	−6.7～10.0	−3.0～10.0 −2.3[b]～6.2[b]	
	A-122088	LLOQ	7.8～17.3	13.7 9.9[b]	5.0～27.0[c]	15.0 11.0[b]	
		Above LLOQ	1.4～11.4	2.9～8.2 3.2[b]～9.2[b]	−10.6～7.0	−2.8～5.0 −2.0[b]～5.8[b]	

Source: 5.3.1.4-9-2000084-5 項

CV：変動係数，RE：相対誤差，RSD：相対標準偏差，SD：標準偏差

%RSD（%CV）＝SD／定量値の平均値 × 100

%Bias（%RE）＝（定量値 − 理論値）／理論値 × 100

a) > 20%CV

b) statistics excluding run 3

c) > 20%Bias

1.3.2 血漿中インクリシラン濃度分析法（QPS-319-1418）

血漿中インクリシラン濃度は，バリデートされた LC-TOF-MS 法により測定した。主要なバリデーション結果を Table 1-3 に示す。

バリデーション試験では，真度，精度，選択性，希釈直線性，抽出回収率，マトリックス効果，溶血の影響，高脂質血漿の影響，バッチサイズ，及びキャリーオーバーを評価した。インクリシランの安定性として，ヒト血漿中のベンチトップ（室温）安定性，凍結／融解サイクル（−20°C 及び−70°C）安定性，前処理後試料中安定性，血液中の安定性，並びに−20°C 及び−70°C 長期保存時安定性を評価した。ヒト血漿中においてインクリシランは−20°C 及び−70°C の保存で少なくとも 367 日間の安定性が確認されている。

Table 1-3 LC-TOF-MS によるヒト血漿中インクリシラン濃度分析法の主要なバリデーション結果（QPS-319-1418）

検量線の範囲 (ng/mL)	インクリシランの二本鎖	QC 濃度	精度（%CV）		真度（%RE）		血漿中安定性
			日内	日間	日内	日間	
10.0～10000	A-120190	LLOQ	6.2～10.1	11.1	−6.8～11.4	5.8	室温：24 時間 凍結／融解：−20°C 及び−70°C で 5 回 長期保存：−20°C 及び−70°C で 367 日間
		Above LLOQ	1.0～12.8	4.2～10.2	−9.1～11.8	0.1～5.7	
	A-122088	LLOQ	3.6～10.4	7.1	9.2～16.5	12.8	
		Above LLOQ	2.5～11.4	5.1～11.2	−8.0～11.5	0.5～5.6	

Source: 5.3.1.4-1-QPS-319-1418-8 項
%CV = SD／定量値の平均値 × 100
%RE =（定量値 − 理論値）／理論値 × 100

1.3.3 尿中インクリシラン濃度分析法（QPS-319-1419）

尿中インクリシラン濃度は，バリデートされた LC-TOF-MS 分析法により測定した。主要なバリデーション結果を Table 1-4 に示す。

バリデーション試験では，0.1% 3-[(3-cholamidopropyl) dimethylammonio]-1-propanesulfonate を添加したヒト尿中インクリシラン濃度を定量し，真度，精度，選択性，希釈直線性，抽出回収率，マトリックス効果，バッチサイズ，及びキャリーオーバーを評価した。インクリシランの安定性として，ヒト尿中のベンチトップ（室温）安定性，凍結／融解サイクル（−20°C 及び−70°C）安定性，前処理後試料中安定性，並びに−20°C 及び−70°C 長期保存時安定性を評価した。ヒト尿中においてインクリシランは−20°C及び−70°Cの保存で少なくとも 420 日間の安定性が確認されている。

Table 1-4 LC-TOF-MS によるヒト尿中インクリシラン濃度分析法の主要なバリデーション結果の概要（QPS-319-1419）

検量線の範囲 (ng/mL)	インクリシランの二本鎖	QC 濃度	精度（%CV）		真度（%RE）		尿中安定性
			日内	日間	日内	日間	
10.0～10000	A-120190	LLOQ	5.4～11.2	9.9	−10.6～0.8	−5.5	室温：24 時間 凍結／融解：−20°C 及び−70°C で 4 回 長期保存：−20°C 及び−70°C で 420 日間
		Above LLOQ	1.9～7.2	3.8～6.5	−8.6～5.5	−4.1～2.0	
	A-122088	LLOQ	3.0～8.4	6.1	3.1～4.4	3.7	
		Above LLOQ	1.5～6.8	3.1～4.7	−6.0～6.0	−4.3～2.2	

Source: 5.3.1.4-2-QPS-319-1419-8 項
%CV = SD／定量値の平均値 × 100
%RE =（定量値 − 理論値）／理論値 × 100

1.3.4 抗薬物抗体評価のための分析法（3000701 及び 3001805）

インクリシランの免疫原性を評価するため，バリデートした酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）でインクリシランに対する血清中免疫グロブリン（Ig）G / IgM 抗体を検出した。

本法では，以下の 3 段階で評価した。

（1）スクリーニングアッセイ：抗薬物抗体（ADA）の陽性／陰性検体を特定

（2）確認アッセイ：スクリーニングで ADA が陽性と判定された検体の特異性を評価

（3）抗体価アッセイ：ADA が陽性の検体の抗体価を評価

CovaLink アミンリンカーマイクロタイタープレートを AD-62912 とのカップリングミックスによりリン酸化型 siRNA ALN-PCSSC でコートした。インクリシランとの交差反応性を有するウサギ抗 KLH-ALN-TTRSC 抗体又はウサギ抗 ALN-TTRSC 抗体を陽性対照（PC）として使用した。捕捉したヒト（又は PC）血清中 ADA を西洋ワサビペルオキシダーゼに結合したヤギ抗ウサギ IgG と組み合わせた二重特異性ヤギ抗ヒト IgG / IgM 抗体で検出した。基質であるテトラメチルベンジジンを添加し発色させ，吸光度（A450 nm）を測定し，血清中ヒト ADA（IgG 及び IgM 抗体）量を算出した。バリデーション試験では，スクリーニングアッセイ，確認アッセイ，及び抗体価アッセイでのカットポイント（CP）を決定し，精度（併行精度及び室内再現精度），感度，システム適合性，特異性，選択性，薬剤耐性，溶血及び高脂質の影響，確認アッセイのマトリックス選択性，プロゾーン効果，力価の精度，並びに頑健性を評価した。PC を添加したマトリックス（ヒト血清）を−80°C で長期保存したときの安定性は，既にウサギ血清を用いて同様の安定性が確認されていることから，本バリデーション試験では長期保存安定性を評価しなかった。

血清中 ADA 測定法の主要なバリデーション結果を Table 1-5 に示す。

バリデーション試験の結果，良好な精度［CV：25% 以下（3000701），6.2% 以下（3001805）］，感度［最低陽性対照（LLPC）の検出下限：0.134 ng/mL（3000701），低陽性対照（LPC）の検出下限：0.916 ng/mL（3001805）］，及び特異性［無添加ロットの 80%超で平均 A450 nm がプレート特異的カットポイント（PSCP）未満］を示した。最小必要希釈度は 50 倍であった。

Table 1-5 ELISA による血清中抗薬物抗体分析法の主要なバリデーション結果

	3000701	3001805
Intra-assay Precision	%CV ≤ 25% at all levels on at least 80% of occasions (HPC, MPC, LPC, and LLPC)	Screening: %CV ≤ 15.0% at all levels (HPC, MPC, and LPC) Confirmatory: %CV ≤ 5.8% at all levels (HPC, MPC, and LPC)
Inter-assay Precision	%CV ≤ 25% at all levels (HPC, MPC, LPC, and LLPC)	Screening: %CV ≤ 14.1% at all levels (HPC, MPC, and LPC) Confirmatory: %CV ≤ 6.2% at all levels (HPC, MPC, and LPC)
Assay limit of detection (ng/mL)	0.134 (LLPC lower limit)	0.916 (LPC lower limit)
Selectivity	within ± 25% at the LLPC, LPC, and HPC	Screening: Unspiked: 80% < PSCP LPC: 100% ≥ PSCP % CV between duplicate < 20% for unspiked and LPC

Source: 5.3.1.4-7-3000701-Text Table 1，5.3.1.4-6-3001805-Appendix 5

HPC：高陽性対照，MPC：中間陽性対照

2 個々の試験結果の要約

臨床試験で使用したインクリシラン製剤は，市販予定製剤と同一処方である。ヒトにおける絶対的バイオアベイラビリティ試験は実施していない。また，製剤処方を変更しなかったことから，相対的バイオアベイラビリティや生物学的同等性を評価するための臨床試験は実施していない。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

生物薬剤学試験は実施していない。なお，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 PD 効果（PCSK9 及び LDL-C）に影響を与えなかった（2.7.2-3.2.2.2 項）。

2.7.2 臨床薬理試験

目　次

目　次 2
表一覧 3
図一覧 4
略号一覧 7
用語の定義一覧 9
1　背景及び概観 10
1.1　概　観 10
1.1.1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概観 10
1.1.2　臨床薬理試験の概観 11
2　個々の試験結果の要約 12
2.1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 12
2.1.1　血漿蛋白結合 12
2.1.2　代謝 12
2.1.3　薬物間相互作用 13
2.2　健康被験者における試験 13
2.2.1　LDL-C 高値の被験者を対象とした第 I 相試験（ALN-PCSSC-001） 13
2.3　患者における試験 25
2.3.1　日本人患者における検討（ORION-15） 25
2.4　内因性要因の検討 26
2.4.1　肝機能障害（ORION-6） 26
2.4.2　腎機能障害（ORION-7） 31
2.5　特別な試験 35
2.5.1　QT/QTc 評価（ORION-12） 35
3　全試験を通しての結果の比較と解析 39
3.1　PK 39
3.1.1　吸収 39
3.1.2　分布 39
3.1.3　代謝 40
3.1.4　排泄 41
3.1.5　用量比例性 42
3.1.6　反復投与 45
3.2　PD 45
3.2.1　PD の評価 45
3.2.2　PopPD 解析 46
3.3　部分集団における PK・PD の比較 56
3.3.1　PK 56

3.3.2 PD 62
3.4 医薬品の薬物間相互作用 62
3.4.1 スタチンとの薬物間相互作用 62
3.4.2 アトルバスタチン及びロスバスタチンの PK に対するインクリシランの影響（ORION-10） 63
4 特別な試験 65
4.1 QT/QTc 間隔への影響 65
4.2 免疫原性 66
5 付　録 68

表一覧

Table 1-1 臨床薬理試験一覧表 11
Table 2-1 LDL-C 高値の外国人被験者にインクリシランを単回皮下投与したときの PK パラメータ（ALN-PCSSC-001） 15
Table 2-2 インクリシラン単回皮下投与時の尿中排泄（ALN-PCSSC-001） 16
Table 2-3 LDL-C 高値の外国人被験者にインクリシラン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（ALN-PCSSC-001） 17
Table 2-4 LDL-C 高値の外国人被験者にインクリシランを反復皮下投与したときの PK パラメータ（ALN-PCSSC-001） 20
Table 2-5 インクリシラン反復皮下投与時の Day 14，Day 21，及び Day28 における尿中排泄（ALN-PCSSC-001） 21
Table 2-6 LDL-C 高値の外国人被験者にインクリシランを反復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（ALN-PCSSC-001） 22
Table 2-7 日本人患者にインクリシラン 100，200，又は 300 mg を皮下投与（Day 1）したときの PK パラメータ（ORION-15） 25
Table 2-8 肝機能障害患者及び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の PK パラメータ（ORION-6） 28
Table 2-9 正常肝機能被験者及び肝機能障害患者にインクリシラン 300 mg を単回皮下投与したときの PK パラメータの比とその 90%CI（ORION-6） 28
Table 2-10 正常肝機能被験者及び肝機能障害患者にインクリシラン 300 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（ORION-6） 29
Table 2-11 正常腎機能被験者及び腎機能障害患者にインクリシラン 300 mg を単回皮下投与したときの PK パラメータ（ORION-7） 32
Table 2-12 正常腎機能被験者及び腎機能障害患者にインクリシラン 300 mg を単回皮下投与したときの PK パラメータの GMR 及びその 90%CI（ORION-7） 33

Table 2-13 正常腎機能被験者及び腎機能障害患者にインクリシラン 300 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（ORION-7） 34
Table 2-14 外国人健康被験者にインクリシラン 900 mg を単回皮下投与したときの PK パラメータ（ORION-12） 35
Table 2-15 外国人健康被験者に臨床用量の 3 倍（900 mg）インクリシラン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（ORION-12） 39
Table 3-1 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の尿中排泄（ORION-6 及び ORION-7） 41
Table 3-2 インクリシランを反復皮下投与したときの PK パラメータの用量比例性（ALN-PCSSC-001） 42
Table 3-3 インクリシランを皮下投与したときの PK パラメータの用量比例性（ORION-15） 43
Table 3-4 インクリシラン反復投与時のインクリシランの累積係数 （ALN-PCSSC-001） 45
Table 3-5 PopPD 解析により Day 1，Day 90，及びそれ以降 6 ヵ月間隔の投与をシミュレートしたときの LDL-C 及び PCSK9 の中央値［90%予測区間］ 50
Table 3-6 PopPD 解析に含めた日本人及び外国人の人口統計学的特性及びベースラインの特性 51
Table 3-7 最終 PopPD モデルにおける日本人共変量効果の推定値及び 95%CI（ORION-15） 53
Table 3-8 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） 59
Table 3-9 インクリシランがアトルバスタチンの PK に及ぼす影響（ORION-10） 63
Table 3-10 インクリシランがロスバスタチンの PK に及ぼす影響（ORION-10） 64
Table 4-1 ORION-6 における ADA 測定結果 67
Table 5-1 単回皮下投与後の血漿中インクリシラン PK パラメータ 69
Table 5-2 反復皮下投与後の血漿中インクリシラン PK パラメータ（ALN-PCSSC-001） 70
Table 5-3 単回皮下投与後のベースラインからの PCSK9 の変化率（%） 71
Table 5-4 単回皮下投与後のベースラインからの LDL-C の変化率（%） 72

図一覧

Figure 1-1 PopPD のデータセット 12
Figure 2-1 LDL-C 高値の外国人被験者にインクリシランを単回皮下投与したときの血漿中濃度推移（ALN-PCSSC-001） 14

Figure 2-2 LDL-C 高値の外国人被験者にインクリシランを単回皮下投与したときの LDL-C 及び PCSK9 のベースラインに対する相対比（ALN-PCSSC-001） 18
Figure 2-3 LDL-C 高値の外国人被験者にインクリシランを反復皮下投与（スタチン非併用）したときの最終投与後の平均血漿中濃度推移（ALN-PCSSC-001） 19
Figure 2-4 LDL-C 高値の外国人被験者にインクリシランを反復皮下投与したときの LDL-C 及び PCSK9 のベースラインに対する相対比（ALN-PCSSC-001） 23
Figure 2-5 LDL-C 高値の外国人被験者を対象にインクリシランをスタチン併用又は非併用下で反復投与したときの最終投与後の血漿中濃度推移（ALN-PCSSC-001） 24
Figure 2-6 日本人患者にインクリシランを皮下投与したときの平均（SD）血漿中濃度推移（ORION-15） 26
Figure 2-7 正常肝機能被験者及び肝機能障害患者にインクリシラン 300 mg を単回皮下投与したときの平均血漿中濃度推移（ORION-6） 27
Figure 2-8 正常肝機能被験者及び肝機能障害患者にインクリシラン 300 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（ORION-6） 30
Figure 2-9 正常腎機能被験者及び腎機能障害患者にインクリシラン 300 mg を単回皮下投与したときの平均血漿中濃度推移（ORION-7） 32
Figure 2-10 正常腎機能被験者及び腎機能障害患者にインクリシラン 300 mg を単回皮下投与したときの CL/F と推定 CLcr の線形回帰直線（ORION-7） 33
Figure 2-11 正常腎機能被験者及び腎機能障害患者にインクリシラン 300 mg を単回皮下投与したときの LDL-C のベースラインからの平均変化率（ORION-7） 35
Figure 2-12 外国人健康被験者にインクリシラン 900 mg を単回皮下投与したときの血漿中濃度推移（ORION-12） 36
Figure 2-13 外国人健康被験者に臨床用量の 3 倍（900 mg）のインクリシランを単回皮下投与したときの ddQTcF の時間推移（ORION-12） 37
Figure 2-14 dQTcF と血漿中インクリシラン濃度の探索的 PK/PD 解析（ORION-12） 38
Figure 3-1 ヒトにおけるインクリシラン及び代謝物 As(n-1)の平均血漿中濃度推移 41
Figure 3-2 インクリシランを反復皮下投与したときの投与量と PK パラメータの関係（ALN-PCSSC-001） 43
Figure 3-3 インクリシラン皮下投与後（Day 1）の投与量と PK パラメータの関係（ORION-15） 44
Figure 3-4 インクリシラン 300 mg を異なる投与レジメンで皮下投与した場合の LDL-C 濃度シミュレーション（ORION-1） 47

Figure 3-5 ALN-PCSSC-001 及び ORION-1 におけるインクリシラン単回皮下投与後の LDL-C 及び PCSK9 のベースラインからの平均（SEM）変化率 48
Figure 3-6 インクリシランの popPD モデル 52
Figure 3-7 日本人及び外国人 ASCVD 又は ASCVD と同等の高リスク患者におけるモデル推定した LDL-C 及び PCSK9 のベースラインからの変化率 53
Figure 3-8 日本人及び外国人 HeFH 患者におけるモデル推定した LDL-C 及び PCSK9 のベースラインからの変化率 54
Figure 3-9 日本人及び外国人 ASCVD 又は ASCVD と同等の高リスク患者のモデル推定した定常状態における LDL-C 及び PCSK9 のベースラインからの時間平均化変化率 55
Figure 3-10 日本人及び外国人 HeFH 患者のモデル推定した定常状態における LDL-C 及び PCSK9 のベースラインからの時間平均化変化率 55
Figure 3-11 インクリシラン単回皮下投与時の PK パラメータと性別の関係（ALN-PCSSC-001，ORION-6，ORION-7，及び ORION-12） 56
Figure 3-12 インクリシラン単回皮下投与時の PK パラメータと体重の関係（ALN-PCSSC-001，ORION-6，ORION-7，及び ORION-12） 57
Figure 3-13 インクリシラン単回皮下投与時の PK パラメータと人種の関係（ALN-PCSSC-001，ORION-6，ORION-7，及び ORION-12） 58
Figure 3-14 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血漿中濃度推移の比較（ORION-15，ALN-PCSSC-001） 59
Figure 3-15 インクリシラン単回皮下投与時の PK パラメータと年齢の関係（ALN-PCSSC-001，ORION-6，ORION-7，及び ORION-12） 60
Figure 3-16 インクリシラン単回皮下投与時の PK パラメータ（65 歳未満と 65 歳以上の比較）（ALN-PCSSC-001，ORION-6，ORION-7，及び ORION-12） 61

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）
ADA	anti-drug antibody	抗薬物抗体
ADME	absorption, distribution, metabolism and excretion	吸収・分布・代謝・排泄
Ae	amount excreted in urine	尿中排泄量
ANOVA	analysis of variance	分散分析
AS	antisense	アンチセンス
ASCVD	atherosclerotic cardiovascular disease	動脈硬化性心血管疾患
AUC	area under the drug plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUC0-24h	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to 24h)	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（0～24 時間）
AUC0-48h	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to 48h)	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（0～48 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
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白質
BMI	body mass index	体格指数
BSEP	bile salt export pump	-
CFB	change from baseline	ベースラインからの変化
CI	confidence interval	信頼区間
CLcr	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
CLr	renal clearance	腎クリアランス
Cmax	maximal drug plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
CP	Child-Pugh	-
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
ddQTcF	time-matched placebo- and baseline-adjusted QTcF	ベースライン補正及び時間を一致させたプラセボ補正 QTcF
dQTcF	baseline-adjusted QTcF	ベースライン補正 QTcF
EOS	end of study	試験終了
Fe	percent of unchanged drug in urine	尿中排泄率
GalNAc	N-acetylgalactosamine	N-アセチルガラクトサミン
GMR	geometric mean ratio	幾何平均比
HeFH	heterozygous familial hypercholesterolemia	家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体
HF	hepatic function	肝機能
HI	hepatic impairment	肝機能障害

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
HV	healthy volunteer	健康被験者
IC50	half maximal (50%) inhibitory concentration	50%阻害濃度
K-PD	kinetic-pharmacodynamic	-
Lambda_z	elimination rate constant	消失速度定数
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
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
LOQ	limit of quantification	定量限界
MATE	multidrug and toxin extrusion	-
Max	maximum	最大値
MD	multiple dose	反復投与
MDR	multidrug resistance	多剤耐性蛋白質
Min	minimum	最小値
mRNA	messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
NA	not applicable	-
NC	not calculated	-
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
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	pharmacodynamic(s)	薬力学
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
popPD	population pharmacodynamics	母集団薬力学
Q2W	every 2 weeks	2 週間に 1 回
Q4W	every 4 weeks	4 週間に 1 回
QD	once daily	1 日 1 回
QM	monthly	月 1 回
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数補正 QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate according to Fridericia’s formula	Fridericia 式を用いて心拍数で補正した QT 間隔
QW	weekly	週 1 回
S	sense	センス
SAD	single ascending dose	単回漸増投与
SD	standard deviation	標準偏差
SE	standard error	標準誤差
siRNA	small interfering ribonucleic acid	低分子干渉リボ核酸
T1/2	elimination half life	消失半減期
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
Vz/F	apparent distribution volume	見かけの分布容積

用語の定義一覧

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。

1 背景及び概観

1.1 概　観

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メッセンジャーリボ核酸（mRNA）を標的とした低分子干渉リボ核酸（siRNA）治療薬である。

インクリシランは，二本鎖［センス（S）鎖 21 塩基長，アンチセンス（AS）鎖 23 塩基長］の siRNA であり，S 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，AS 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，S 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タンパク質受容体（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 干渉機構を利用して *PCSK9* mRNA の分解が触媒され，PCSK9 の発現は持続的に低下する。PCSK9 は低比重リポ蛋白受容体（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。

なお，本項では，本化合物の名称としてインクリシランを用いる。ただし，ALN-PCSSC-001 の社内報告書では ALN-PCSSC（インクリシランナトリウム）及び ALN-60212（インクリシラン）が使用されており，本項の一部の図表でもこれらの名称で記述している。

1.1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概観

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験については 2.1 項に要約を，「2.6.4-4.1 項」，「2.6.4-5.1 項」，及び「2.6.4-7 項」に詳細を記載した。

ヒト血漿に対するインクリシランの *in vitro* 血漿蛋白結合について，インクリシラン濃度範囲 0.5～50 µg/mL で電気泳動移動度シフト法により評価した。また，ヒトのプール血清及び肝 S9 画分を用いてインクリシランの *in vitro* 代謝安定性を評価した。プールしたヒト肝ミクロソーム及びチトクローム P450（CYP）特異的マーカー基質反応を用いて，7 種類のヒト CYP アイソフォーム（CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，及び CYP3A4/5）に対するインクリシランの直接的及び時間依存的阻害作用の可能性を評価した。また，培養ヒト肝細胞を用いて，インクリシランが CYP1A2，CYP2B6，及び CYP3A4 を誘導する可能性を評価した。さらに，インクリシランがトランスポーターの基質となる可能性，並びにトランスポーターを阻害する可能性を評価した。

1.1.2 臨床薬理試験の概観

臨床薬理試験一覧を Table 1-1 に示す。個々の臨床薬理試験の要約は 2 項に，各試験の詳細については「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示す。

外国で実施した臨床薬理試験として，LDL-C 高値の被験者を対象にした第 I 相試験（ALN-PCSSC-001），肝機能障害患者を対象とした第 I 相試験（ORION-6），腎機能障害患者を対象とした第 I 相試験（ORION-7），健康被験者を対象とした心電図に及ぼす影響を評価した第 I 相試験（ORION-12）を評価資料とした。

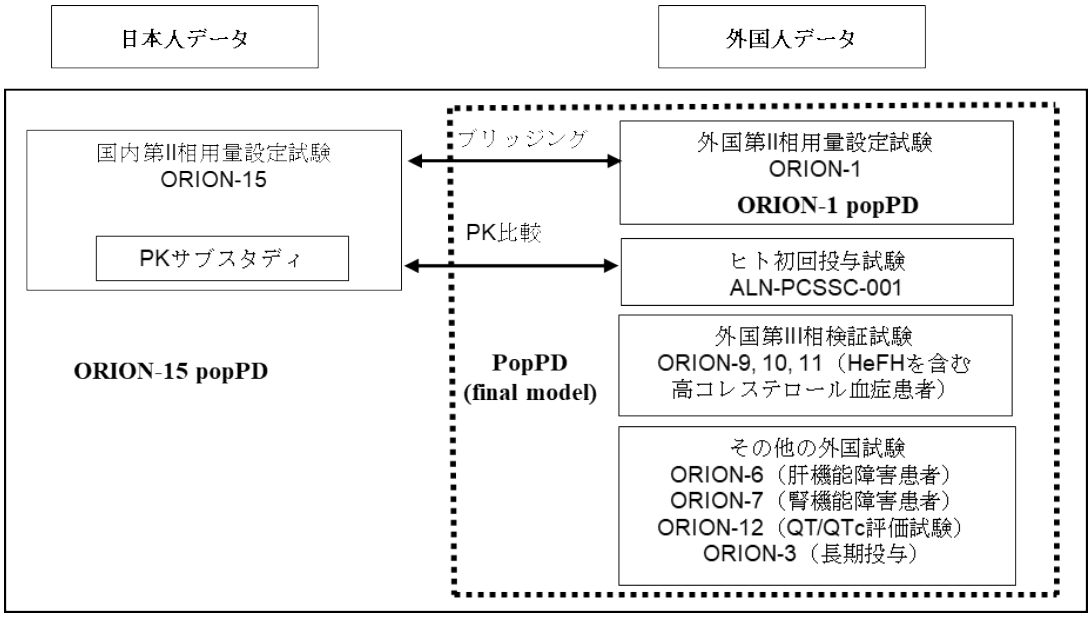
また，LDL-C 高値の日本人患者を対象とした試験（ORION-15）では，ALN-PCSSC-001 と比較するために，薬物動態（PK）のサブスタディにおいて PK を評価した。薬力学（PD）については，臨床薬理試験 4 試験，ORION-1 及び ORION-15 で検討した。臨床薬理試験では LDL-C 及び PCSK9 を PD の主要評価項目とした。また，Figure 1-1 に示す試験で母集団 PD（popPD）解析を実施した。

なお，ORION-15 は進行中（2022 年 9 月末時点）であり，Day 180 までの主要解析の結果を本承認申請に含め，審査期間中に Day 360 までの最終解析結果を提出予定である。

Table 1-1 臨床薬理試験一覧表

試験目的	試験番号	試験の種類，又は簡略化した標題	評価項目	実施場所	治験薬／投与量	対象	添付資料番号	評価／参考
単回・反復投与	ALN-PCSSC-001	単回，反復投与用量比例性	PK，PD	外国	単回皮下投与： インクリシラン 25，100，300，500，及び 800 mg 反復皮下投与： インクリシラン 300 mg，500 mg QM 2 回 125 mg QW 4 回 250 mg Q2W 2 回	LDL-C 高値の外国人被験者	5.3.3.1-1	評価
内因性要因の検討	ORION-6	健康被験者と肝機能障害患者の比較	PK，PD	外国	インクリシラン 300 mg 単回皮下投与	外国人健康被験者及び肝機能障害患者（軽度及び中等度）	5.3.3.3-1	評価
	ORION-7	健康被験者と腎機能障害患者の比較	PK，PD	外国	インクリシラン 300 mg 単回皮下投与	外国人健康被験者及び腎機能障害患者（軽度，中等度，及び重度）	5.3.3.3-2	評価
特別な試験	ORION-12	QT 間隔に対する影響	QTcF，PK，PD	外国	インクリシラン 900 mg 単回皮下投与 モキシフロキサシン 400 mg 単回経口投与 プラセボ単回投与	外国人健康被験者	5.3.4.1-1	評価

Figure 1-1 PopPD のデータセット



2 個々の試験結果の要約

2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験については，「2.6.4 薬物動態試験の概要文」及び「2.6.5 薬物動態試験の概要表」に詳細を記載した。ここでは要約を記載する。

2.1.1 血漿蛋白結合

血漿蛋白結合率は濃度依存的であり，インクリシラン濃度の低下とともに上昇した。ヒト血漿におけるインクリシランの蛋白結合率は，検討した最低濃度（0.5 µg/mL）において最高値（87.4%）を示し，最高濃度（50 µg/mL）では最低値（17.0%）であった（2.6.4-Table 4-1）。

2.1.2 代謝

インクリシランは AS 鎖が活性鎖であり，PCSK9 の相補的 mRNA に結合するように設計されている。ヒトのプール血清中でインクリシランを 24 時間インキュベーションしたときの残存 AS 鎖の割合は 80%，残存 S 鎖の割合は 87%であったことから，インクリシランはヒト血清中で安定であると考える。なお，ヒトの肝 S9 画分中でインクリシランを 24 時間インキュベーションしたときの残存 AS 鎖の割合は 41%，残存 S 鎖の割合は 71%であった（2.6.4-5.1 項）。

In vitro でのインクリシランの代謝プロファイルは，動物種（マウス，ラット，サル，及びヒト）間で類似していた。AS 鎖は，主に初期の時点で AS(n-1)3'及び AS(n-1)5'に代謝された。遅い時点では，肝 S9 画分とのインキュベーションにより AS(n-4)5'及び AS(n-5)5'が観察された。S 鎖に関

しては，3'末端に存在する GalNAc 残基が，エキソヌクレアーゼによる代謝から 3'末端を保護する立体効果を有しているため，比較的安定である。しかし，遅い時点では，糖部分が GalNAc リンカーから順次切断され，S 鎖の 3'末端での連続的なエキソヌクレアーゼ作用に基づく代謝物が観察された（4.2.2.4-1-BA14008）。

2.1.3 薬物間相互作用

In vitro での酵素阻害，酵素誘導，及びトランスポーターの阻害に関する試験結果から，ヒトにおいてインクリシランが関係する薬物間相互作用の可能性は低いと考える（2.6.4-7 項）。

2.1.3.1 CYP 阻害

プールしたヒト肝ミクロソーム及び CYP 特異的マーカー基質反応を用いた *in vitro* 試験において，インクリシランはヒト CYP アイソフォーム（CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，及び CYP3A4/5）に対して直接的な阻害作用及び時間依存的阻害作用を示さなかった［50%阻害濃度（IC50）：> 612 µmol/L，Table 2.6.5-12A-319N-1401）。インクリシラン 300 mg 投与後の Cmax［ORION-15：607 ng/mL（0.037 µmol/L）］に基づくと，IC50 よりも十分低いため，インクリシランと併用薬間で CYP を介した薬物間相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。

2.1.3.2 酵素誘導

培養ヒト肝細胞を用いた試験において，インクリシランは濃度 1175 nmol/L まで，CYP1A2，CYP2B6，及び CYP3A4 の mRNA 発現を誘導しなかった（Table 2.6.5-12B-508N-1606）。

2.1.3.3 トランスポーターの阻害

In vitro 試験においてインクリシランは，多剤耐性蛋白質（MDR）1，乳癌耐性蛋白質（BCRP），有機アニオントランスポーター（OAT）1，OAT3，有機カチオントランスポーター（OCT）1，OCT2，OCT3，有機アニオントランスポーターポリペプチド（OATP）1B1，OATP1B3，multidrug and toxin extrusion（MATE）1，MATE2-k，及び bile salt export pump（BSEP）の基質ではなく，これらに対する阻害作用も示さなかった（2.6.4-7.2 項）。

2.2 健康被験者における試験

2.2.1 LDL-C 高値の被験者を対象とした第 I 相試験（ALN-PCSSC-001）

LDL-C 高値の外国人被験者を対象に単回漸増投与（SAD）及び反復投与（MD）試験を実施した。SAD ではインクリシラン 25 mg，100 mg，300 mg，500 mg，及び 800 mg，又はプラセボをそれぞれ 4 名（インクリシラン 3 名及びプラセボ 1 名）に対し単回皮下投与し，インクリシランの PK 及び PD（LDL-C 及び PCSK9）を評価した。また，1 コホート（予備コホート）を追加し，インクリシラン 800 mg 及びプラセボをそれぞれ 3 名及び 1 名に単回皮下投与した。

MD ではインクリシラン 300 mg 又は 500 mg を月 1 回（QM）で 2 回，125 mg を週 1 回（QW）で 4 回，250 mg を 2 週間に 1 回（Q2W）で 2 回，それぞれ 8 名（インクリシラン 6 名及びプラセボ 2 名）に対し皮下投与した。プラセボ又はインクリシラン 300 mg 及び 500 mg を投与された被験者は，スタチン併用群と非併用群の 2 群に分けられた。

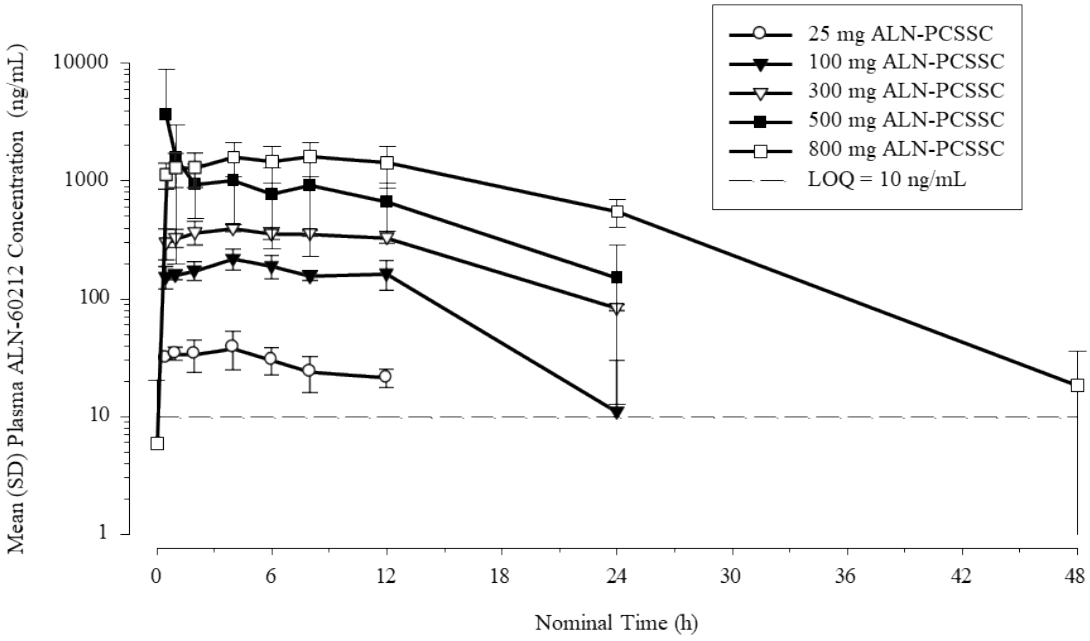
2.2.1.1 SAD

(1) PK

インクリシラン 25～800 mg を単回皮下投与したときのインクリシランの平均血漿中濃度推移を Figure 2-1 に，PK パラメータを Table 2-1 に示す。LDL-C 高値の被験者における血漿中インクリシラン濃度は，投与後約 4 時間（範囲：0.5～12 時間）に Cmax に達した。インクリシランの曝露量（Cmax 及び AUC）は 25～800 mg の用量範囲でほぼ投与量に比例して増加した。

投与後 0～24 時間のインクリシランの Fe は投与量の 9.48%～31.2%であり，CLr は 0.0606～0.134 L/h/kg であった（Table 2-2）。

Figure 2-1 LDL-C 高値の外国人被験者にインクリシランを単回皮下投与したときの血漿中濃度推移（ALN-PCSSC-001）



Source: 5.3.3.1-1-ALN-PCSSC-001-16.1.13-Figure 11.1
LOQ：定量限界，SD：標準偏差

Table 2-1 LDL-C 高値の外国人被験者にインクリシランを単回皮下投与したときの PK パラメータ（ALN-PCSSC-001）

PK パラメータ Mean (CV%)	インクリシランの投与量					
	25 mg	**100 mg**	**300 mg**	**500 mg**	**500 mg[a]**	**800 mg[b]**
N	3	3	3	3	2	6
AUC0-24h (ng･h/mL)	470 (18.8)	2804 (7.6)	6674 (7.9)	16985 (29.0)	12841, 22430	29242 (27.4)
AUClast (ng･h/mL)	342 (24.7)	2397 (14.9)	6682 (7.8)	16994 (28.9)	12867, 22430	34394 (27.8)
AUCinf (ng･h/mL)	615[c, d]	3124[c]	7576 (6.7)	16136[c]	NC	34361[e] (31.8)
Cmax (ng/mL)	39.8 (31.0)	226 (15.0)	407 (10.7)	4039 (122)	689, 1709	1798 (31.4)
Tmax[f] (h)	1.00 (0.50 - 4.00)	4.00 (0.50 - 4.00)	4.00 (2.00 - 4.00)	8.02 (0.50 - 12.00)	8.02, 12.00	4.00 (0.50 - 12.00)
T1/2 (h)	6.32[c, d]	6.64[c]	7.34 (8.4)	5.40[c]	NC	6.32[e] (18.1)
CL/F (L/h)	40.6[c, d]	32.0[c]	39.7 (6.6)	31.0[c]	NC	24.9[e] (27.7)
CL/F (L/h/kg)	0.471[c, d]	0.457[c]	0.493 (8.9)	0.421[c]	NC	0.340[e] (25.9)
Vz/F (L)	370[c, d]	307[c]	421 (11.6)	241[c]	NC	234[e] (39.1)
Vz/F (L/kg)	4.29[c, d]	4.38[c]	5.20 (4.1)	3.28[c]	NC	3.17[e] (37.3)

Source: 5.3.3.1-1-ALN-PCSSC-001-16.1.13-Table 15.2.1.1.1，Table 15.2.1.1.2，Table 15.2.1.1.6，Table 15.2.1.1.9，Table 15.2.1.1.11 より抜粋

CV：変動係数，Min：最小値，Max：最大値，NC：not calculated

a) Cmax が高値（9720 ng/mL）の外れ値を要約統計量から除外し，2 名の個別値を示した。

b) 追加した 800 mg コホートを含む

c) n = 1

d) %AUCextrap が 20%を上回った被験者 1 名を含む

e) n = 4

f) Median (Min - Max)

Table 2-2　インクリシラン単回皮下投与時の尿中排泄（ALN-PCSSC-001）

投与後 0～24 時間の尿中排泄 Mean (CV%)	インクリシランの投与量					
	25 mg	100 mg	300 mg	500 mg	500 mg[a]	800 mg[b]
N	3	3	3	3	2	6
Ae (ng)	2370351 (31.4)	13168709 (20.4)	41455395 (21.5)	155849343 (27.8)	125889854, 136149339	165088373 (18.2)
Fe (%)	9.48 (31.4)	13.2 (20.4)	13.8 (21.5)	31.2 (27.8)	25.2, 27.2	20.6 (18.2)
CLr (L/h)	5.28 (40.5)	4.71 (21.6)	6.26 (25.5)	9.77 (39.0)	5.61, 10.6	5.99 (29.2)
CLr (L/h/kg)	0.0628 (41.5)	0.0606 (16.0)	0.0767 (16.2)	0.134 (33.1)	0.0892, 0.135	0.0811 (30.4)

Source: 5.3.3.1-1-ALN-PCSSC-001-16.1.13-Table 11.8，Table 15.2.4.1.9 より抜粋

Ae：尿中排泄量

a) Cmax が外れ値を示した被験者 1 名を除外し，2 名の個別値を示した。

b) 追加した 800 mg コホートを含む

(2) PD

LDL-C

ベースラインの LDL-C の平均値（SD）は，プラセボを含むすべての投与群で 3.50（0.149）～4.76（1.210）mmol/L であった。LDL-C のベースラインからの変化率を Table 2-3 に示す。LDL-C の低下の用量効果がプラトーに達した 300 mg まで，用量依存的な LDL-C の低下が認められた。

投与群別の LDL-C のベースラインからの最も大きな低下は，500 mg 投与群の Day 98 において認められ，平均最大変化率は 55.1%であった。LDL-C のベースラインからの低下は，25 mg を除いたすべての投与群で最終測定日の Day 180 まで持続した（Figure 2-2）。

PCSK9

ベースラインの PCSK9 の平均値［標準偏差（SD）］は，プラセボを含むすべての投与群で 233.77（39.167）～342.65（67.893）μg/L であった。PCSK9 のベースラインからの変化率を Table 2-3 に示す。PCSK9 の低下の用量効果がプラトーに達した 300 mg まで，用量依存的な PCSK9 の低下が認められた。

投与群別の PCSK9 のベースラインからの最も大きな低下は，800 mg 投与群の Day 98 において認められ，平均最大変化率は 79.4%であった。PCSK9 のベースラインからの低下は，25 mg 及び 100 mg を除いたすべての投与群で最終測定日の Day 180 まで持続した（Figure 2-2）。

Table 2-3 LDL-C 高値の外国人被験者にインクリシラン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（ALN-PCSSC-001）

ベースラインからの変化率 Mean (SD)		プラセボ N = 6	インクリシランの投与量 25 mg N = 3	100 mg N = 3	300 mg N = 3	500 mg N = 3	800 mg[a] N = 6
PCSK9	Day 84						
	n	5	2	3	3	3	6
	% reduction	0.1 (14.3)	42.1, 52.4[b]	29.9 (12.9)	72.6 (12.1)	68.7 (9.8)	72.2 (8.5)
	Day 180						
	n	NA	NA	2	3	2	4
	% reduction	NA	NA	15.5, 15.8[b]	47.8 (24.8)	65.7, 75.0[b]	74.3 (13.2)
	% reduction at group nadir[c]	17.5 (19.56)[d]	51.2 (0.56)	41.7 (21.28)	74.0 (0.57)	76.8, 78.6[b]	79.4 (3.27)
	Time to group nadir, days	35	42	42	42	112	98
LDL-C	Day 84						
	n	5	2	3	3	3	5
	% reduction	7.5 (15.6)	19.8, 36.0[b]	36.6 (6.1)	48.4 (19.0)	47.6 (15.2)	41.9 (12.3)
	Day 180						
	n	NA	NA	2	3	2	4
	% reduction	NA	NA	24.8, 27.8[b]	47.8 (0.5)	22.5, 53.2[b]	35.2 (16.8)
	% reduction at group nadir[c]	−4.2, 21.4[b]	19.8, 36.0[b]	37.3, 40.2[b]	48.4 (18.99)	37.8, 72.4[b]	51.8 (8.44)
	Time to group nadir, days	98	84	140	84	98	35

Source: 5.3.3.1-1-ALN-PCSSC-001-Table 14.2-1.1.1，Table 14.2-3.1.1 より改変

NA：not applicable

a) 追加した 800 mg コホートを含む

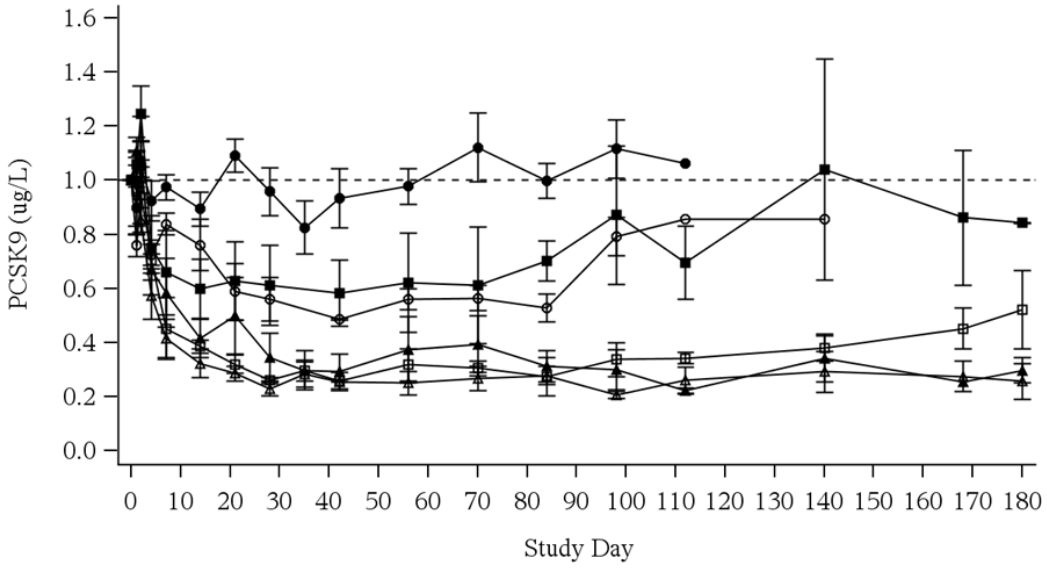
b) 個別値（n = 2）

c) 投与群別のベースラインからの最大低下率

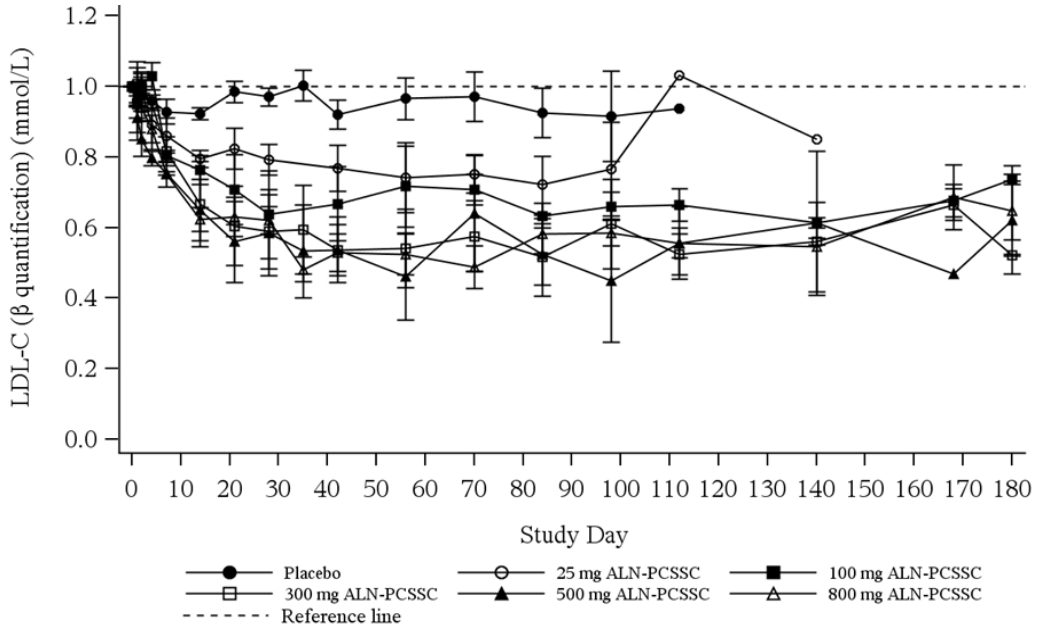
d) n = 4

Figure 2-2 LDL-C 高値の外国人被験者にインクリシランを単回皮下投与したときの LDL-C 及び PCSK9 のベースラインに対する相対比（ALN-PCSSC-001）

PCSK9



LDL-C



Source: 5.3.3.1-1-ALN-PCSSC-001-Figure 6, Figure 8

SE：標準誤差

Day 0：ベースライン

y 軸の単位は LDL-C 及び PCSK9 の単位を表し，y 軸はベースラインに対する相対比（Mean ± SE）を示す。

2.2.1.2 MD

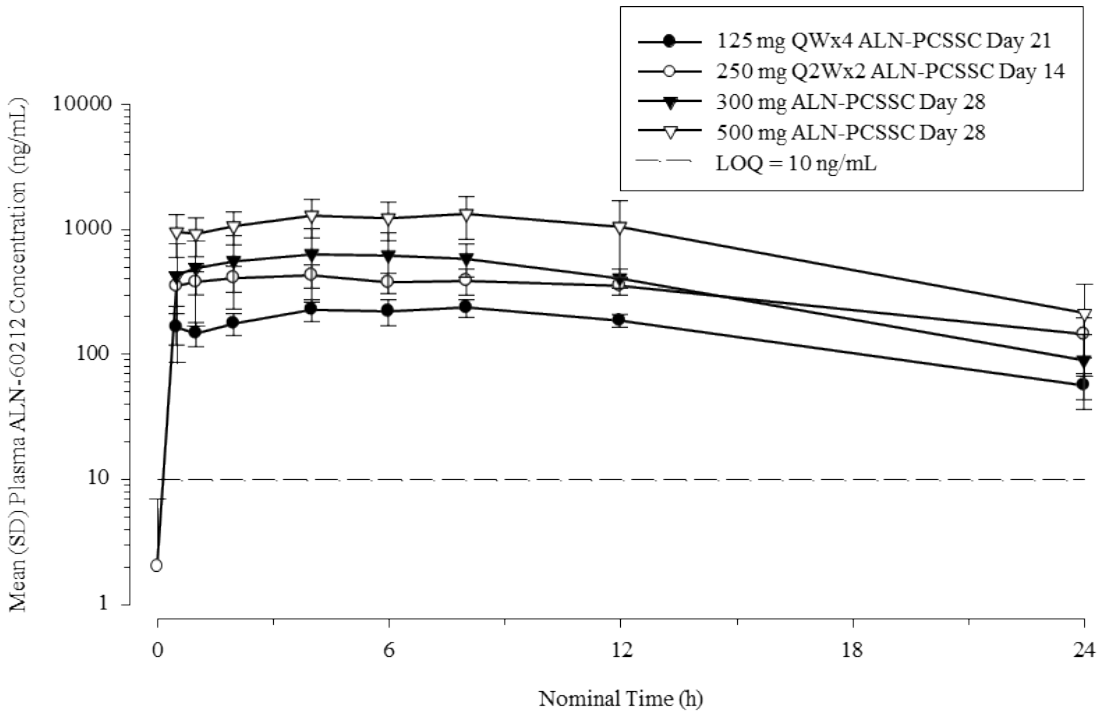
(1) PK

インクリシラン 300 mg 又は 500 mg を QM で 2 回，125 mg を QW で 4 回，250 mg を Q2W で 2 回皮下投与した。インクリシラン最終投与後の平均血漿中濃度推移を Figure 2-3 に，PK パラメータを Table 2-4 に示す。

血漿中インクリシラン濃度は投与後 3～8 時間に Cmax に達した。最終投与後の平均 CL/F は検討した用法・用量で 0.177～0.262 L/h/kg であった。インクリシラン 125～500 mg を反復投与したとき，Cmax，AUClast，及び AUCinf の投与量に対する回帰直線の傾き（推定値）は 1.09～1.27 であり，ほぼ用量比例であると考える（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。

各用法・用量でインクリシランを最終投与後 0～24 時間の平均 Fe は投与量の 14%～24%，平均 CLr は 0.0480～0.0846 L/h/kg であり，検討した用法・用量間で大きな差はみられなかった（Table 2-5）。

Figure 2-3 LDL-C 高値の外国人被験者にインクリシランを反復皮下投与（スタチン非併用）したときの最終投与後の平均血漿中濃度推移（ALN-PCSSC-001）



Source: 5.3.3.1-1-ALN-PCSSC-001-16.1.13-Figure 11.3
300 mg 及び 500 mg：QM2 回，125 mg：QW4 回，250 mg：Q2W2 回

Table 2-4 LDL-C 高値の外国人被験者にインクリシランを反復皮下投与したときの PK パラメータ（ALN-PCSSC-001）

PK パラメータ Mean (CV%)	インクリシランの用法・用量					
	125 mg QW	250 mg Q2W	300 mg QM		500 mg QM	
	statin 非併用	statin 非併用	statin 非併用	statin 併用	statin 非併用	statin 併用
First dose						
N	6	6	6	4	6	5
AUC0-24h (ng･h/mL)	3813 (16.3)	7415 (17.6)	10068 (31.7)	12286 (35.9)	23287 (53.8)	21813 (33.6)
AUCinf (ng･h/mL)	4138[b] (17.3)	9174[c, d] (26.3)	12823 (15.9)	13415[c, d] (13.0)	18227[e] (29.5)	19175, 22226[f]
AUClast (ng･h/mL)	3773 (15.6)	7795 (24.7)	10070 (31.7)	12286 (35.9)	23302 (53.8)	23083 (26.7)
Cmax (ng/mL)	292 (34.0)	485 (12.5)	809 (52.6)	928 (40.4)	1682 (48.1)	1783 (51.1)
Tmax[a] (h)	4.00 (2.00 - 12.00)	4.00 (0.50 - 8.10)	6.00 (0.50 - 12.00)	4.00 (2.00 - 8.00)	5.00 (0.50 - 8.00)	8.00 (0.50 - 8.00)
T1/2 (h)	5.36[b] (29.4)	9.06[c, d] (20.6)	3.75[c] (29.5)	11.3[c, d] (130)	6.12[e] (41.1)	4.07, 12.9[f]
CL/F (L/h)	30.9[b] (17.1)	28.8[c, d] (33.9)	23.8[c] (16.1)	22.6[c, d] (12.9)	29.0[e] (24.5)	22.5, 26.1[f]
CL/F (L/h/kg)	0.435[b] (22.3)	0.340[c, d] (15.6)	0.364[c] (23.4)	0.243[c, d] (18.2)	0.442[e] (31.6)	0.299, 0.362[f]
Vz/F (L)	244 (41.4)	389[c, d] (47.9)	130[c] (34.2)	334[c, d] (122)	260[e] (50.9)	153, 417[f]
Vz/F (L/kg)	3.47[b] (46.8)	4.54[c, d] (34.6)	1.96[c] (31.4)	3.41[c, d] (119)	3.99[e] (54.2)	2.13, 5.55[f]
Last dose	**Day 21**	**Day 14**	**Day 28**	**Day 28**	**Day 28**	**Day 28**
N	6	6	6	3	6	5
AUC0-24h (ng･h/mL)	3855 (12.5)	7450 (15.1)	9444 (27.7)	14183 (48.8)	21252 (41.9)	22395 (31.9)
AUCtau (ng･h/mL)	7034 (23.8)	17753 (24.1)	15586 (19.8)	18860 (21.0)	36679 (46.0)	37347 (18.3)
AUClast (ng･h/mL)	3859 (12.6)	7453 (15.2)	9444 (27.7)	14183 (48.8)	21259 (41.9)	22399 (31.9)
Cmax (ng/mL)	244 (15.5)	457 (15.4)	750 (46.5)	1252 (74.8)	1449 (34.0)	1736 (37.3)
Tmax[a] (h)	8.00 (4.00 - 12.00)	3.01 (0.50 - 8.00)	8.00 (2.00 - 12.00)	6.00 (4.00 - 8.00)	8.00 (4.00 - 12.00)	4.00 (0.50 - 8.00)
T1/2 (h)	7.77[c, d] (24.5)	13.2[e, g] (52.4)	3.54, 3.63[f]	2.76, 12.0[d, f]	3.49, 5.66[f]	2.87, 4.99[f]
CL/F (L/h)	18.6 [c, d] (22.1)	14.8[g] (23.3)	19.9 (19.9)	16.4[d] (21.2)	16.1 (42.2)	13.8 (21.3)
CL/F (L/h/kg)	0.255[c, d] (21.5)	0.177[g] (19.9)	0.262 (24.6)	0.216[d] (22.4)	0.249 (42.5)	0.195 (22.0)
Vz/F (L)	212[c, d] (40.3)	274[e, g] (30.1)	93.3, 116[f]	52.1, 277[d, f]	120, 121[f]	77.3, 87.0[f]

PK パラメータ Mean (CV%)	インクリシランの用法・用量					
	125 mg QW	250 mg Q2W	300 mg QM		500 mg QM	
	statin 非併用	statin 非併用	statin 非併用	statin 併用	statin 非併用	statin 併用
Vz/F (L/kg)	2.98[c, d] (27.9)	3.19[e, g] (33.2)	1.44, 1.92[f]	0.922, 2.79[d, f]	1.87, 2.10[f]	1.07, 1.54[f]

Source: 5.3.3.1-1-ALN-PCSSC-001-16.1.13-Table 15.2.1.1.3～Table 15.2.1.1.5，Table 15.2.1.1.7，Table 15.2.1.1.8，Table 15.2.1.1.10，Table 15.2.1.2.1～Table 15.2.1.2.6 より抜粋

a) Median (Min - Max)

b) n = 5

c) n = 3

d) %AUCextrap が 20%を上回った被験者 1 名を含む

e) n = 4

f) n = 2，個別値

g) %AUCextrap が 20%を上回った被験者 2 名を含む

Table 2-5　インクリシラン反復皮下投与時の Day 14，Day 21，及び Day28 における尿中排泄（ALN-PCSSC-001）

最終投与後 0～24 時間の尿中排泄 Mean (CV%)	インクリシランの用法・用量					
	125 mg QW statin 非併用	250 mg Q2W statin 非併用	300 mg QM statin 非併用	300 mg QM statin 併用	500 mg QM statin 非併用	500 mg QM statin 併用
N	6	6	6	3	6	5
Ae (ng)	17671968.0 (11.7)	41196619.5 (11.5)	57403309.4 (31.0)	50760629.8 (49.2)	104834954.4 (25.9)	120094143.1 (66.0)
Fe (%)	14.14 (11.7)	16.48 (11.5)	19.13 (31.0)	16.92 (49.2)	20.97 (25.9)	24.02 (66.0)
CLr (L/h)	4.660 (19.2)	5.698 (24.0)	6.099 (16.8)	3.637 (32.6)	5.603 (48.4)	5.221 (59.8)
CLr (L/h/kg)	0.06367 (15.6)	0.06804 (18.9)	0.08103 (28.7)	0.04802 (33.1)	0.08462 (40.4)	0.07260 (57.3)

Source: 5.3.3.1-1-ALN-PCSSC-001-16.1.13-Table 11.10

(2) PD

LDL-C

LDL-C のベースラインからの変化率を Table 2-6 に示す。

ベースラインの LDL-C の平均値（SD）は，プラセボを含むすべての投与群で 3.35（0.643）～3.93（1.864）mmol/L であった。インクリシラン投与後すべての用量で，LDL-C の低下の用量効果はプラトーに達した。LDL-C のベースラインからの低下は，すべてのインクリシラン投与群で最終投与後 180 日まで持続した（Figure 2-4）。

PCSK9

PCSK9 のベースラインからの変化率を Table 2-6 に示す。

ベースラインにおける PCSK9 の平均値（SD）は，プラセボを含むすべての投与群で 276.23（58.686）～460.69（209.435）µg/L であった。インクリシラン投与後すべての用量で，PCSK9 の低下の用量効果はプラトーに達した。PCSK9 のベースラインからの低下は，すべてのインクリシラン投与群で最終投与後 180 日まで持続した（Figure 2-4）。

Table 2-6 LDL-C 高値の外国人被験者にインクリシランを反復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（ALN-PCSSC-001）

ベースラインからの変化率 Mean (SD)		プラセボ		125 mg QW	250 mg Q2W	300 mg QM		500 mg QM	
		statin 併用	statin 非併用	statin 非併用	statin 非併用	statin 併用	statin 非併用	statin 併用	statin 非併用
PCSK9	最終投与後 84 日 [a]								
	N	3	5	6	6	3	6	5	6
	% reduction	0.5 (33.4)	−1.3 (36.7)	75.0 (7.5)	78.0 (6.8)	78.1 (3.9)	70.6 (10.9)	82.6 (9.5)	74.2 (8.3)
	最終投与後 180 日 [b]								
	N	NA	NA	6	6	1	6	4	6
	% reduction	NA	NA	63.3 (14.5)	67.4 (9.9)	69.7	62.6 (10.7)	75.9 (10.8)	72.3 (14.3)
	% reduction at group nadir[c]	NA	6.1[d]	80.3 (4.73)	79.4 (3.83)	83.6 (4.06)	73.1 (6.31)	85.2 (1.83)	79.9 (5.35)
	Time to group nadir, days	NA	91	77	35	56	56	84	84
LDL-C	最終投与後 84 日 [a]								
	N	3	5	6	6	3	6	5	6
	% reduction	−0.9 (33.3)	7.0 (11.6)	41.8 (8.8)	50.0 (10.5)	44.7 (21.2)	48.8 (9.0)	38.9 (13.6)	48.5 (14.2)
	最終投与後 180 日 [b]								
	N	NA	NA	6	6	1	6	4	6
	% reduction	NA	NA	34.5 (5.8)	42.1 (16.6)	30.0	44.3 (12.8)	44.2 (26.2)	45.3 (16.1)
	% reduction at group nadir[c]	NA	16.3[d]	44.8 (4.07)	54.8 (7.77)	46.7 (18.29)	55.7 (13.20)	48.9 (23.77)[e]	51.9 (14.97)
	Time to group nadir, days	NA	105	63	49	70	70	140	140

Source: 5.3.3.1-1-ALN-PCSSC-001-Table 14.2-1.1.2，Table 14.2-2.1.2，Table 14.2-3.1.2 より改変

a) QM コホート：Day 112，QW コホート：Day 105，Q2W コホート：Day 98

b) QM コホート：Day 208，QW コホート：Day 201，Q2W コホート：Day 194

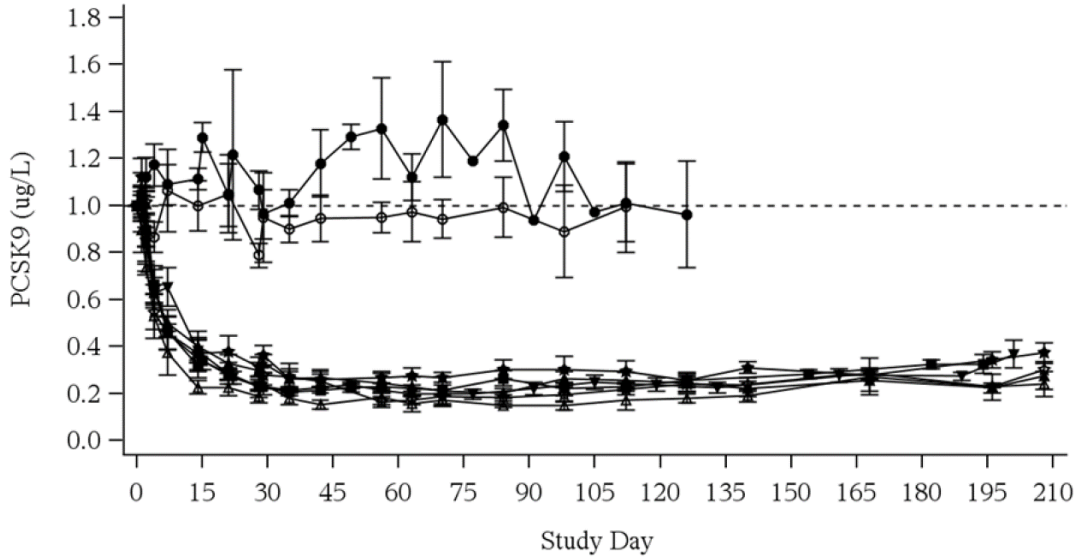
c) 投与群別のベースラインからの最大低下率

d) n = 1

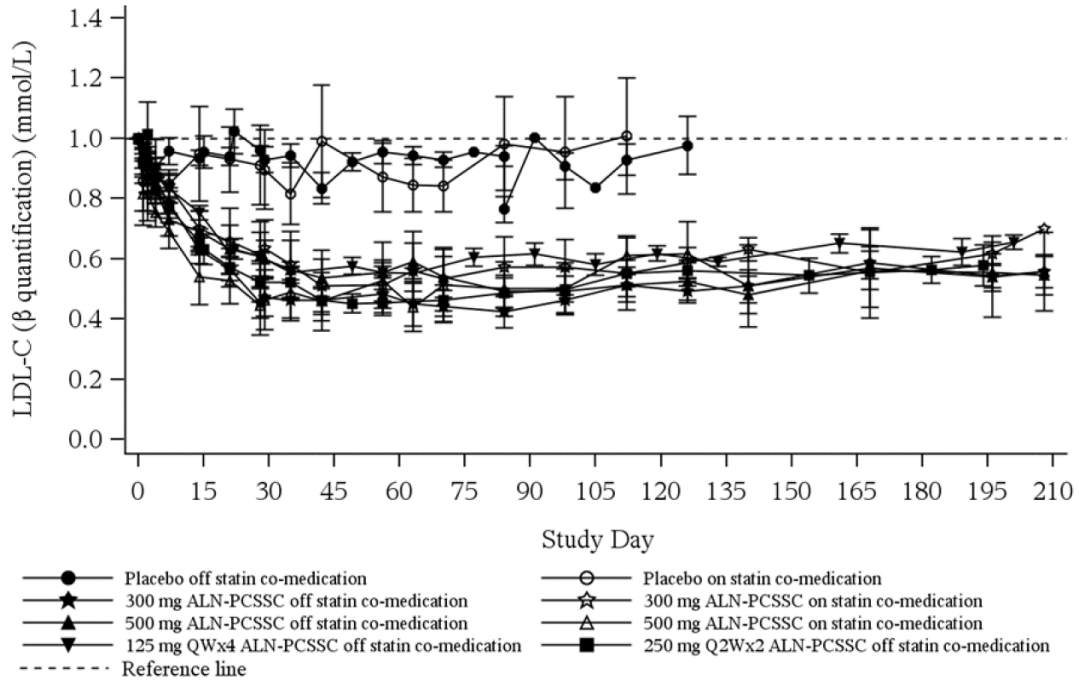
e) n = 3

Figure 2-4 LDL-C 高値の外国人被験者にインクリシランを反復皮下投与したときの LDL-C 及び PCSK9 のベースラインに対する相対比（ALN-PCSSC-001）

PCSK9



LDL-C



Source: 5.3.3.1-1-ALN-PCSSC-001-Figure 10，Figure 12

Day 0：ベースライン

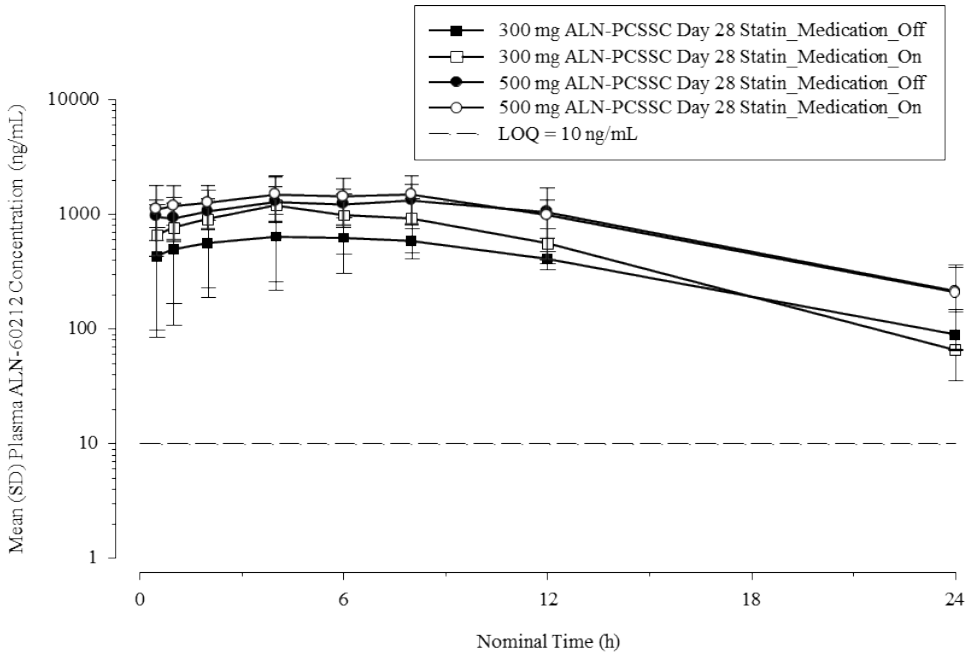
y 軸の単位は LDL-C 及び PCSK9 の単位を表し，y 軸はベースラインに対する相対比（Mean ± SE）を示す。

(3) スタチンとの併用

QM コホートのスタチン併用ではスクリーニング前 30 日間以上安定した投与量でスタチンが投与されている被験者にインクリシラン 300 mg 又は 500 mg QM 2 回を併用投与した。スタチン併用で最も多く使用されたスタチンは，アトルバスタチン［7 名（15.6%）］であり，次いでシンバスタチン［5 名（11.1%）］であった。スタチンの投与量はアトルバスタチン 10～40 mg 1 日 1 回（QD），シンバスタチン 20 mg 及び 40 mg QD，及びプラバスタチン 20 mg QD であった。

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（Table 2-4）を示したが，血漿中濃度推移は類似していた（Figure 2-5）。被験者数，PK のばらつき，試験デザイン（クロスオーバー試験ではない）を考慮すると，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は与えないものと考えられた。

Figure 2-5　LDL-C 高値の外国人被験者を対象にインクリシランをスタチン併用又は非併用下で反復投与したときの最終投与後の血漿中濃度推移（ALN-PCSSC-001）



Source: 5.3.3.1-1-ALN-PCSSC-001-16.1.13-Figure 11.3
Off：スタチン非併用，On：スタチン併用

PCSK9 がベースラインから最大変化率に達する時間は 300 mg QM 及び 500 mg QM でそれぞれ Day 56 及び Day 84 であった。LDL-C がベースラインから最大変化率に達する時間は 300 mg QM 及び 500 mg QM でそれぞれ Day 70 及び Day 140 であり，スタチン併用と非併用で同じであった。

また，300 mg QM 及び 500 mg QM のいずれにおいても LDL-C 及び PCSK9 のベースラインからの変化率は，スタチン併用と非併用で大きな違いはみられなかった（Table 2-6）。

2.3 患者における試験

2.3.1 日本人患者における検討（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 がガイドライン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
- 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体（HeFH）患者

(1) PK

PK サブスタディに参加した患者を対象に，Day 1 の投与前，投与後 0.5～96 時間，及び Day 8 に採血し，血漿中薬物濃度を測定した。インクリシラン 100 mg，200 mg，又は 300 mg を Day 1 に皮下投与したときの日本人患者における PK パラメータを Table 2-7 に，インクリシランの血漿中濃度推移を Figure 2-6 に示す。200 mg 又は 300 mg を投与したときの見かけの分布容積は 158～319L であった（5.3.5.1-4-ORION-15-Table 14.2-7.2）。

Table 2-7 日本人患者にインクリシラン 100，200，又は 300 mg を皮下投与（Day 1）したときの PK パラメータ（ORION-15）

PK パラメータ Mean ± SD (CV%)	インクリシランの投与量					
	100 mg (N = 8)		200 mg (N = 8)		300 mg (N = 8)	
	n		n		n	
AUC0-24h (ng･h/mL)	8	2870 ± 846 (29.5)	8	7710 ± 2370 (30.8)	8	9480 ± 3380 (35.6)
AUC0-48h (ng･h/mL)	8	3150 ± 755 (23.9)	8	8580 ± 2210 (25.8)	8	11200 ± 4320 (38.5)
AUCinf (ng･h/mL)[a]	-	NA	4	8260 ± 2180 (26.4)	2	11000, 13600[c]
Cmax (ng/mL)	8	211 ± 80.3 (38.1)	8	539 ± 183 (34.0)	8	607 ± 218 (35.9)
Tmax (h)[b]	8	3.83 (0.50 - 8.00)	8	3.83 (0.433 - 6.00)	8	6.04 (1.00 - 11.7)
T1/2 (h)[a]	-	NA	4	6.80 ± 2.00 (29.4)	2	6.98, 8.18[c]
CL/F (L/h)[a]	-	NA	4	24.2 ± 6.47 (26.8)	2	20.8, 25.9[c]
Vz/F (L)	-	NA	4	229 ± 67.0 (29.3)	2	246, 261[c]

Source: 5.3.5.1-4-ORION-15-Table 14.2-7.2

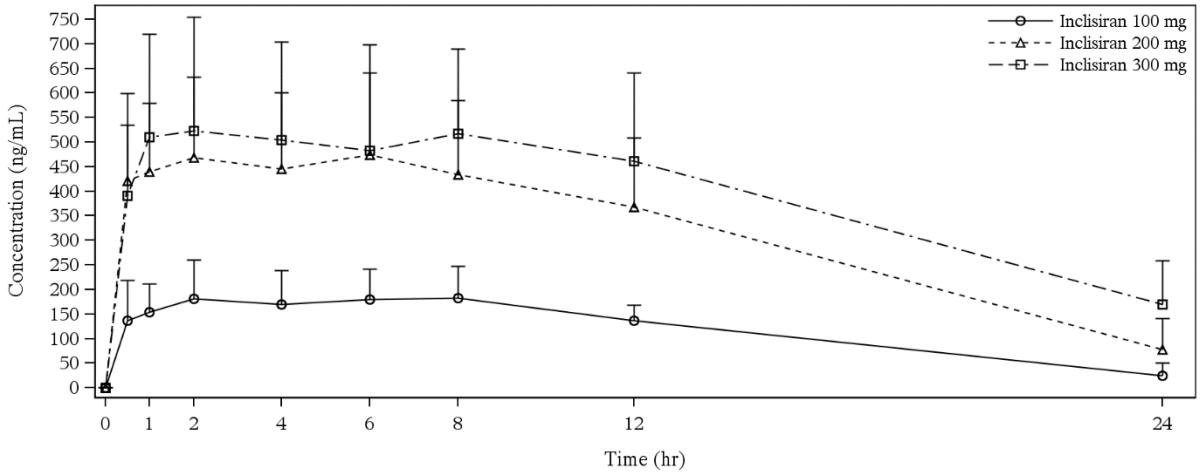
Cmax 後，3 つ以上のデータポイントが含まれない場合は，T1/2 を算出しなかった。

a) 消失相の回帰分析の R2 補正値が 0.75 を下回る場合，又は AUClast からの推定で求めた AUCinf に対する外挿部分の比率（%AUCextrap）が 20%超の被験者は要約統計量から除外した。

b) Median (Min - Max)

c) 個別値（n = 2）

Figure 2-6　日本人患者にインクリシランを皮下投与したときの平均（SD）血漿中濃度推移（ORION-15）



Source: 5.3.5.1-4-ORION-15-Figure 14.2-3.1
Mean + SD

(2) PD

ORION-15 でインクリシラン 100 mg，200 mg，又は 300 mg を Day 1，Day 90，及び Day 270 に皮下投与した結果は，2.7.6-4.1.4 項に記載した。LDL-C 及び PCSK9 について popPD 解析を行った（3.2.2.3 項）。

2.4　内因性要因の検討

2.4.1　肝機能障害（ORION-6）

外国人肝機能障害患者 16 名［Child-Pugh（CP）スコアにより，肝機能障害を軽度 10 名：分類 A（5～6 点），中等度 6 名：分類 B（7～9 点）に分類］を対象に，インクリシラン 300 mg を単回皮下投与したときの PK 及び PD について，年齢，体格指数（BMI），人種，及び性別をマッチングさせた外国人健康被験者（正常肝機能被験者）12 名と比較検討した。

(1) PK

インクリシラン 300 mg を軽度及び中等度肝機能障害患者，並びに正常肝機能被験者に単回皮下投与したときの PK パラメータを Table 2-8 に，平均血漿中濃度推移を Figure 2-7 に示す。肝機能障害患者及び正常肝機能被験者にインクリシラン 300 mg を単回皮下投与したときの PK パラメータの幾何平均比（GMR）及びその 90%信頼区間（CI）を Table 2-9 に示す。

中等度肝機能障害患者では，インクリシランの血漿中曝露量が増加した。血漿中インクリシラン濃度は，投与後 4～6 時間に最大値に達し，その後低下し，ほとんどの患者で投与後 48 時間には LOQ 未満となった。軽度及び中等度肝機能障害患者と正常肝機能被験者の Cmax の GMR（90%CI）は，それぞれ 1.07（0.78，1.45）及び 2.11（1.47，3.03）であった。また，AUCinf の

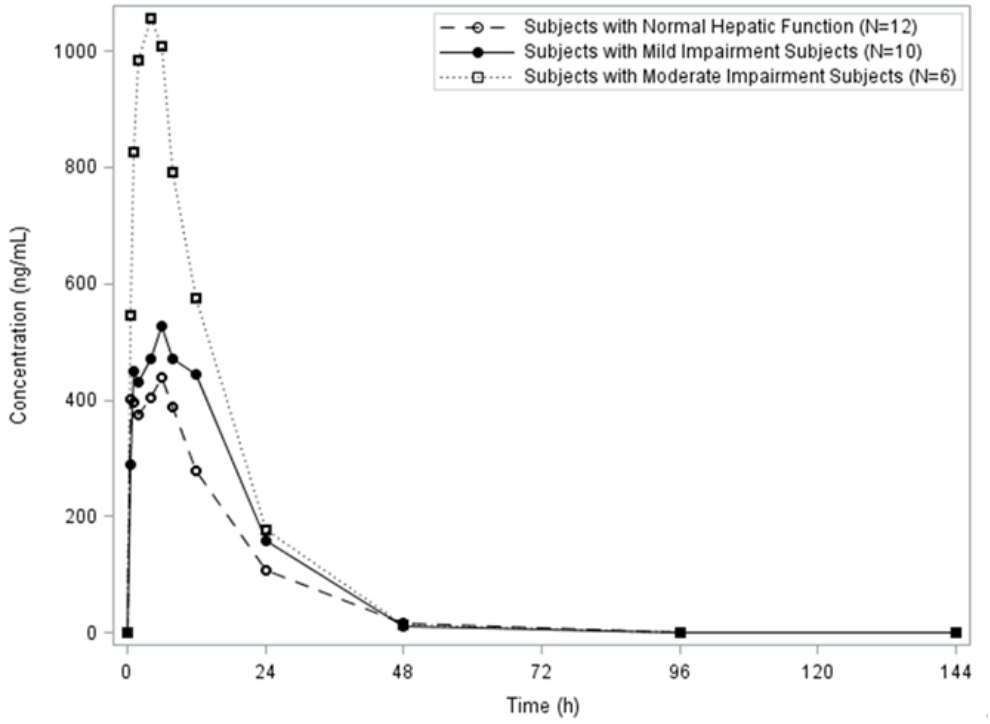
GMR（90%CI）は，軽度及び中等度肝障害患者でそれぞれ 1.33（1.05，1.68）及び 2.04（1.60，2.58）であった。

軽度及び中等度肝機能障害患者における平均T1/2はそれぞれ 8.57時間及び 7.01時間であり，正常肝機能被験者（9.38 時間）と比較して T1/2 の延長はみられなかった。肝機能障害患者において平均 CL/F 及び平均 Vz/F は，正常肝機能被験者よりも低い値を示した。

インクリシランの平均 Ae 及び平均 Fe は軽度肝機能障害患者でそれぞれ 54.4 mg 及び 19.2%，中等度肝機能障害患者でそれぞれ 85.0 mg 及び 29.9%であり，いずれも正常肝機能被験者（それぞれ 50.1 mg及び 17.6%）よりも高かった。インクリシランの平均CLrは軽度及び中等度肝機能患者（それぞれ 5.61 L/h 及び 5.31 L/h）の方が正常肝機能被験者（6.59 L/h）よりも低かった。

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。

Figure 2-7　正常肝機能被験者及び肝機能障害患者にインクリシラン 300 mg を単回皮下投与したときの平均血漿中濃度推移（ORION-6）



Source: 5.3.3.3-1-ORION-6-16.1.13-Figure 1

Table 2-8 肝機能障害患者及び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の PK パラメータ（ORION-6）

PK パラメータ	正常肝機能被験者 N	Mean	SD	軽度肝機能障害患者 N	Mean	SD	中等度肝機能障害患者 N	Mean	SD
Plasma									
Cmax (ng/mL)	12	567	306	10	574	188	6	1160	526
Tmax (h)[a]	12	4.00 (0.50 - 8.00)		10	6.00 (1.00 - 12.00)		6	5.00 (2.00 - 8.12)	
AUClast (ng･h/mL)	12	7380	1890	10	9410	3140	6	14800	2590
AUC0-24h (ng･h/mL)	12	6540	1750	10	8700	2890	6	14100	2480
AUC0-48h (ng･h/mL)	12	7840	1920	10	10500	3440	6	16100	2380
AUCinf (ng･h/mL)	10[b, c]	8020	2140	6[d, e]	10900	3720	6	16000	2340
Lambda_z (1/h)	10[b, c]	0.0890	0.0400	6[d, e]	0.0922	0.0303	6	0.120	0.0767
T1/2 (h)	10[b, c]	9.38	4.46	6[d, e]	8.57	4.12	6	7.01	2.44
CL/F (L/h)	10[b, c]	37.6	9.27	6[d, e]	29.1	11.0	6	18.1	2.44
Vz/F (L)	10[b, c]	490	215	6[d, e]	340	148	6	183	71.3
Urine									
Ae (mg)	12	50.1	14.0	10	54.4	15.5	6	85.0	20.3
Fe (%)	12	17.6	4.94	10	19.2	5.45	6	29.9	7.16
CLr (L/h)	12	6.59	1.73	10	5.61	2.11	6	5.31	1.11

Source: 5.3.3.3-1-ORION-6-16.1.13-Table 1

a) Median (Min - Max)

b) %AUCextrap が 20%を上回った 1 名の被験者を統計解析から除外した。

c) Tmax 以降の定量可能時点が 3 時点よりも少なく，Lambda_z が推定できなかったため 1 名除外した。

d) %AUCextrap が 20%を上回った 2 名の被験者を統計解析から除外した。

e) Tmax 以降の定量可能時点が 3 時点よりも少なく，Lambda_z が推定できなかったため 2 名除外した。

Table 2-9 正常肝機能被験者及び肝機能障害患者にインクリシラン 300 mg を単回皮下投与したときの PK パラメータの比とその 90%CI（ORION-6）

PK パラメータ	軽度肝機能障害／正常肝機能 GMR	90%CI	中等度肝機能障害／正常肝機能 GMR	90%CI
Cmax (ng/mL)	1.07	(0.78, 1.45)	2.11	(1.47, 3.03)
AUCinf (ng･h/mL)	1.33	(1.05, 1.68)	2.04	(1.60, 2.58)

Source: 5.3.3.3-1-ORION-6-16.1.13-Table 2

(2) PD

LDL-C

正常肝機能被験者並びに軽度及び中等度肝機能障害患者の LDL-C のベースライン値（平均値）及びベースラインからの平均変化率を Table 2-10 に示す。

LDL-C のベースラインからの低下はすべての群で Day 180 まで認められた（Figure 2-8）。LDL-C のベースラインからの平均変化率は，中等度肝機能障害患者の方が正常肝機能被験者及び軽度

肝機能障害患者よりも小さく，変動が大きかった。PCSK9 のベースライン値が低かった CP 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。

PCSK9

正常肝機能被験者並びに軽度及び中等度肝機能障害患者の PCSK9 のベースライン値（平均値）及びベースラインからの平均変化率を Table 2-10 に示す。

PCSK9 のベースラインからの低下はすべての群で Day 180 まで認められた（Figure 2-8）。PCSK9 のベースラインからの平均変化率は正常肝機能被験者と軽度肝機能障害患者で同様であったが，中等度肝機能障害患者では小さい傾向がみられた。

Table 2-10 正常肝機能被験者及び肝機能障害患者にインクリシラン 300 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（ORION-6）

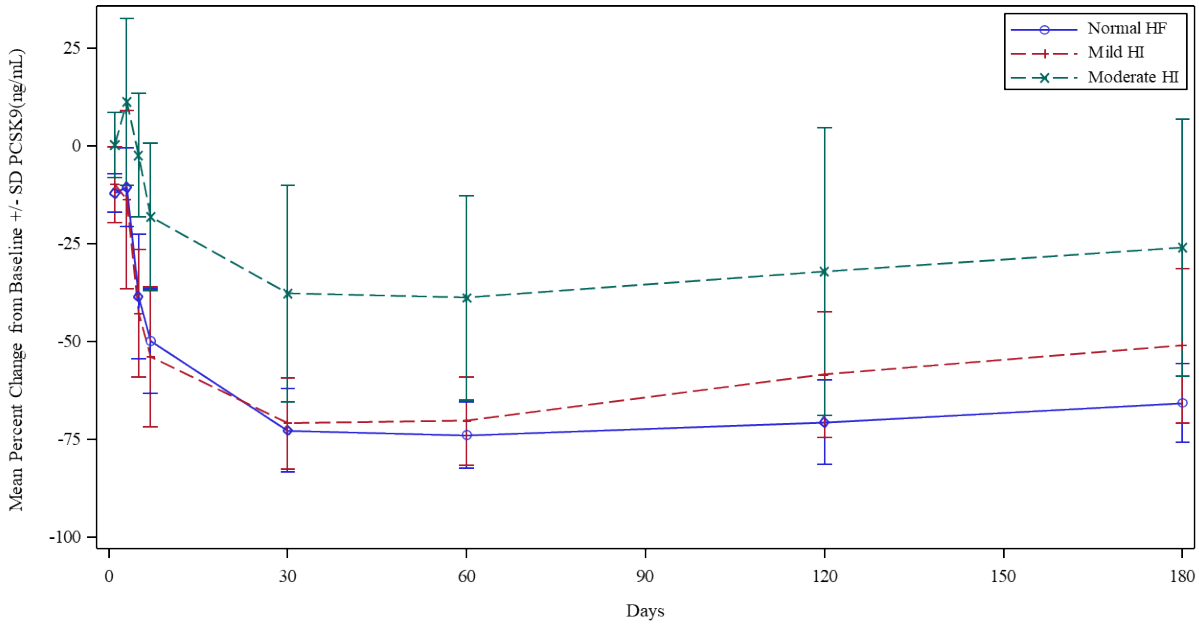
評価項目	評価時点	statistic	正常肝機能被験者（N = 12）	軽度肝機能障害患者（N = 10）	中等度肝機能障害患者（N = 6）
PCSK9 (ng/mL)	ベースライン	n	12	10	6
		Mean (SD)	310 (52.6)	328 (94.3)	197 (132)
	EOS/Day 60	n	12	10	6
		Mean (SD)	80.0 (29.4)	96.8 (42.1)	95.4 (20.6)
	EOS/Day 60 のベースラインからの変化率（%）	n	12	10	6
		Mean (SD)	−73.94	−70.33	−38.86
	Day 180	n	12	9	5
		Mean (SD)	105 (31.5)	156 (55.8)	131 (47.1)
	Day 180 のベースラインからの変化率（%）	n	12	9	5
		Mean (SD)	−65.7 (9.98)	−51.1 (19.7)	−26.1 (32.8)
LDL-C (mg/dL)	ベースライン	n	12	10	6
		Mean (SD)	133 (27.4)	97.4 (27.3)	160 (178)
	EOS/Day 60	n	12	10	5
		Mean (SD)	64.4 (23.9)	44.2 (19.0)	92.2 (82.7)
	EOS/Day 60 のベースラインからの変化率（%）	n	12	10	5
		Mean (SD)	−51.9 (13.1)	−53.2 (18.1)	−39.7 (16.5)
	Day 180	n	12	9	4
		Mean (SD)	81.2 (30.4)	59.3 (19.3)	183 (272)
	Day 180 のベースラインからの変化率（%）	n	12	9	4
		Mean (SD)	−40.1 (15.4)	−37.3 (20.1)	−23.8 (33.4)

Source: 5.3.3.3-1-ORION-6-Table 14.4.4，Table 14.4.5 より抜粋

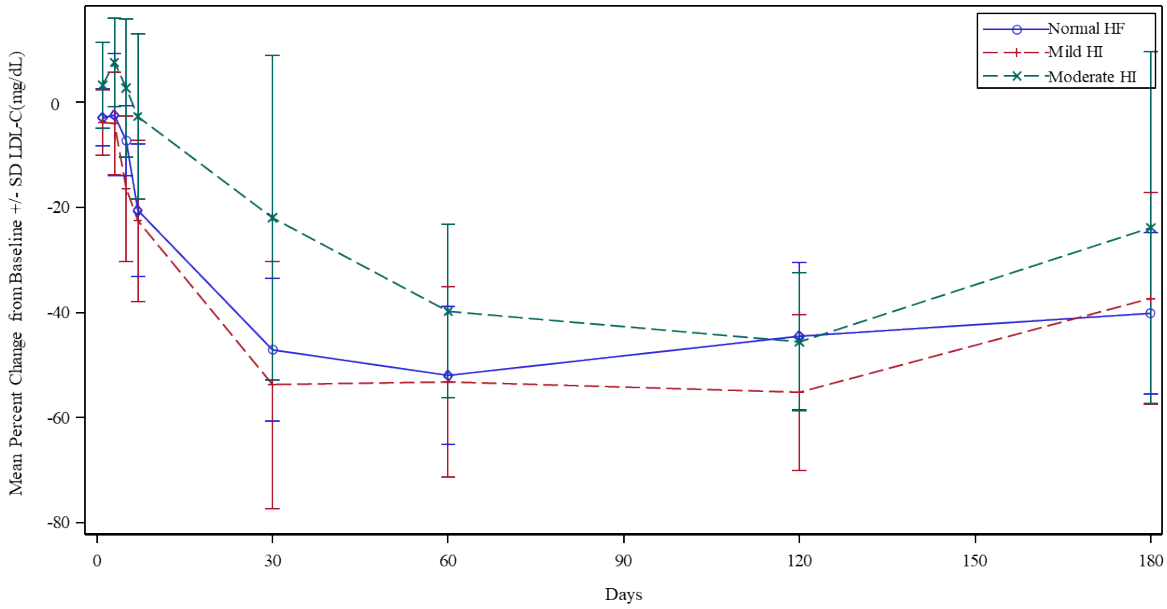
EOS：試験終了

Figure 2-8　正常肝機能被験者及び肝機能障害患者にインクリシラン 300 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（ORION-6）

PCSK9



LDL-C



Source: 5.3.3.3-1-ORION-6-Figure 14.5.4, Figure 14.5.2

HF：肝機能，HI：肝機能障害

2.4.2 腎機能障害（ORION-7）

外国人腎機能障害患者 23 名［クレアチニンクリアランス（CLcr）により，軽度 8 名：60～89 mL/min，中等度 8 名：30～59 mL/min，重度 7 名：15～29 mL/min に分類］を対象に，インクリシラン 300 mg を単回皮下投与したときの PK 及び PD について，年齢，体重，人種，及び性別をマッチングさせた外国人健康被験者（正常腎機能被験者）8 名と比較検討した。

(1) PK

インクリシラン 300 mg を軽度，中等度，及び重度腎機能障害患者，並びに正常腎機能被験者に単回皮下投与したときの PK パラメータを Table 2-11 に，平均血漿中濃度推移を Figure 2-9 に示す。また，正常腎機能被験者に対する腎機能障害患者の各 PK パラメータの GMR 及びその 90%CI を Table 2-12 に示す。

T1/2（平均値）は正常腎機能被験者で 10.1 時間，軽度，中等度，及び重度腎機能障害患者でそれぞれ 5.00，7.28，及び 6.76 時間であり，腎機能障害に伴う延長はみられなかった。

軽度腎機能障害患者における平均 Ae 及び平均 Fe は，正常腎機能被験者と同程度であったが，中等度及び重度腎機能障害患者の平均 Ae 及び平均 Fe は，いずれも正常腎機能被験者よりも低かった。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。CL/F と CLcr の相関係数は 0.702 であった（Figure 2-10）。軽度，中等度，及び重度腎機能障害患者におけるインクリシランの平均 Vz/F は，正常腎機能被験者よりも低かった。

Table 2-11 正常腎機能被験者及び腎機能障害患者にインクリシラン 300 mg を単回皮下投与したときの PK パラメータ（ORION-7）

	正常腎機能		軽度腎機能障害		中等度腎機能障害		重度腎機能障害	
PK パラメータ	**N**	**Mean (SD)**	**N**	**Mean (SD)**	**N**	**Mean (SD)**	**N**	**Mean (SD)**
Plasma								
Cmax (ng/mL)	8	421 (137)	8	987 (338)	8	897 (513)	7	1760 (1550)
Tmax (h)[a]	8	8.00 (1.00, 12.00)	8	4.00 (4.00, 8.00)	8	8.00 (0.50, 12.00)	7	4.00 (2.00, 8.08)
AUC0-24h (ng･h/mL)	8	6170 (1290)	8	10900 (2740)	8	12400 (5590)	7	17000 (9380)
AUC0-48h (ng･h/mL)	8	7300 (1420)	8	11700 (2820)	8	13800 (4970)	7	18200 (8800)
AUClast (ng･h/mL)	8	7030 (1460)	8	10900 (2740)	8	12300 (3210)	7	17700 (8850)
AUCinf (ng･h/mL)[b]	4	7890 (1780)	6	11600 (3150)	3	10800 (1030)	6	18800 (9230)
Lambda_z (1/h)[b]	4	0.0715 (0.0153)	6	0.146 (0.0379)	3	0.0973 (0.0170)	6	0.149 (0.0892)
T1/2 (h)[b]	4	10.1 (2.31)	6	5.00 (1.20)	3	7.28 (1.35)	6	6.76 (4.96)
CL/F (L/h)[b]	4	39.5 (8.52)	6	27.8 (8.11)	3	28.0 (2.71)	6	18.6 (7.03)
Vz/F (L)[b]	4	553 (29.7)	6	208 (98.1)	3	298 (84.4)	6	215 (228)
Urine								
Ae (mg)	8	40.0 (10.8)	8	41.2 (7.29)	8	20.0 (16.1)	7	9.49 (6.58)
Fe (%)	8	13.3 (3.62)	8	13.7 (2.43)	8	6.68 (5.38)	7	3.16 (2.19)
CLr (L/h)[c]	8	5.57 (1.31)	8	3.72 (1.06)	8	1.46 (0.956)	7	0.526 (0.275)

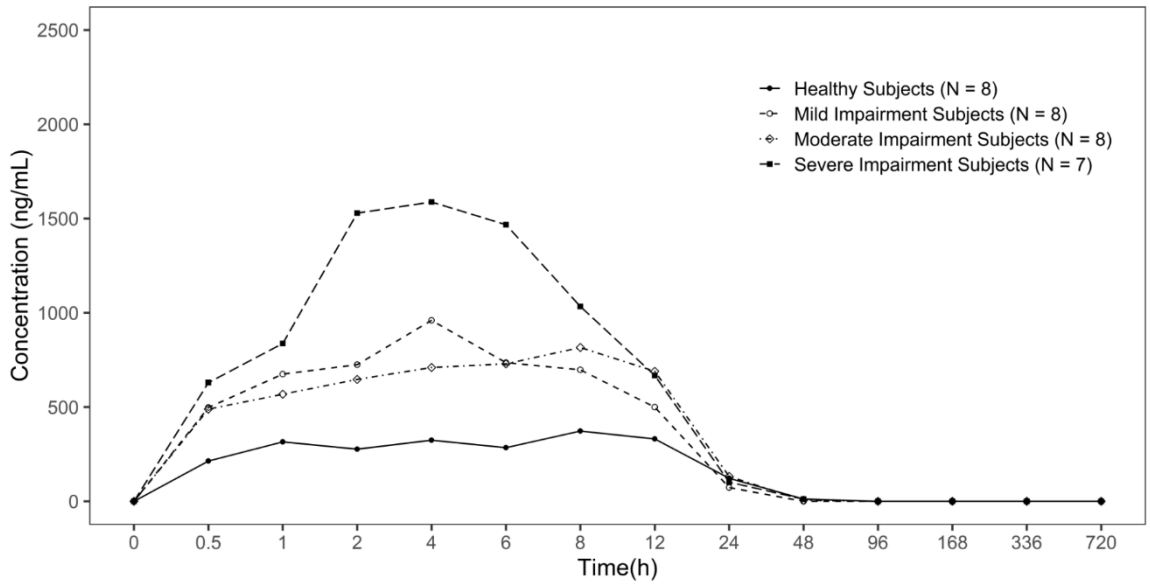
Source: 5.3.3.3-2-ORION-7-16.1.13-Table 1

a) Median (Min, Max)

b) AUCinf，Lambda_z，T1/2，Vz/F，及び CL/F については正常腎機能被験者 4 名，軽度，中等度，及び重度腎機能障害患者それぞれ 2 名，5 名，及び 1 名で算出できなかった。

c) CLr を算出したが，すべての被験者において CLr の算出基準（Fe：20%超）を満たさなかった。

Figure 2-9 正常腎機能被験者及び腎機能障害患者にインクリシラン 300 mg を単回皮下投与したときの平均血漿中濃度推移（ORION-7）



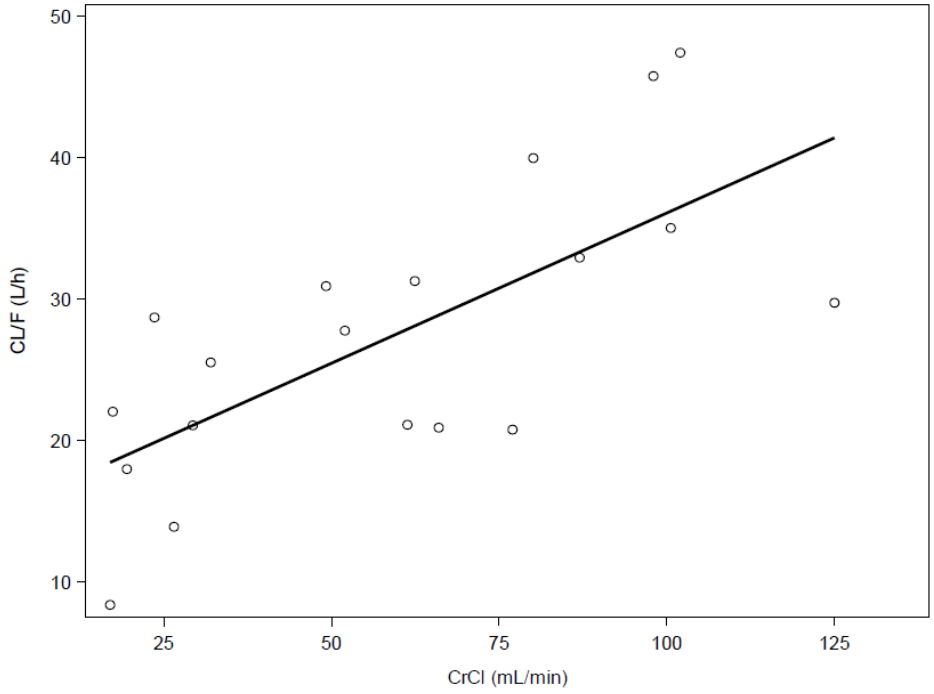
Source: 5.3.3.3-2-ORION-7-16.1.13-Figure 5

Table 2-12　正常腎機能被験者及び腎機能障害患者にインクリシラン 300 mg を単回皮下投与したときの PK パラメータの GMR 及びその 90%CI（ORION-7）

	軽度障害／正常		中等度障害／正常		重度障害／正常	
PK パラメータ	GMR	90%CI	GMR	90%CI	GMR	90%CI
Plasma						
Cmax	2.33	(1.51, 3.62)	1.97	(1.27, 3.05)	3.31	(2.10, 5.22)
AUC0-24h	1.75	(1.29, 2.37)	1.91	(1.41, 2.59)	2.50	(1.82, 3.42)
AUC0-48h	1.58	(1.22, 2.06)	1.83	(1.41, 2.37)	2.33	(1.78, 3.06)
AUClast	1.53	(1.19, 1.97)	1.73	(1.34, 2.23)	2.35	(1.81, 3.05)
AUCinf	1.44	(1.01, 2.07)	1.39	(0.906, 2.12)	2.23	(1.56, 3.20)
Urine						
Ae	1.05	(0.634, 1.73)	0.421	(0.255, 0.695)	0.181	(0.108, 0.304)
Fe	1.05	(0.634, 1.73)	0.421	(0.255, 0.695)	0.181	(0.108, 0.304)
CLr	0.661	(0.411, 1.06)	0.230	(0.143, 0.370)	0.0775	(0.0474, 0.127)

Source: 5.3.3.3-2-ORION-7-16.1.13-Table 2

Figure 2-10　正常腎機能被験者及び腎機能障害患者にインクリシラン 300 mg を単回皮下投与したときの CL/F と推定 CLcr の線形回帰直線（ORION-7）



Source: 5.3.3.3-2-ORION-7-16.1.13-Figure 6

Y = 14.8 + 0.213X，Correlation Coefficient (0.702)

CrCl：クレアチニンクリアランス

(2) PD

LDL-C

正常腎機能被験者並びに軽度，中等度，及び重度腎機能障害患者における LDL-C のベースライン値（平均値）及びベースラインからの平均変化率を Table 2-13 に示す。LDL-C のベースラインからの低下はすべての腎機能群で同程度であった。平均 LDL-C の持続的な低下は，軽度腎機能障害患者の Day 2 を除き，すべての腎機能群において Day 180 まで認められた（Figure 2-11）。

PCSK9

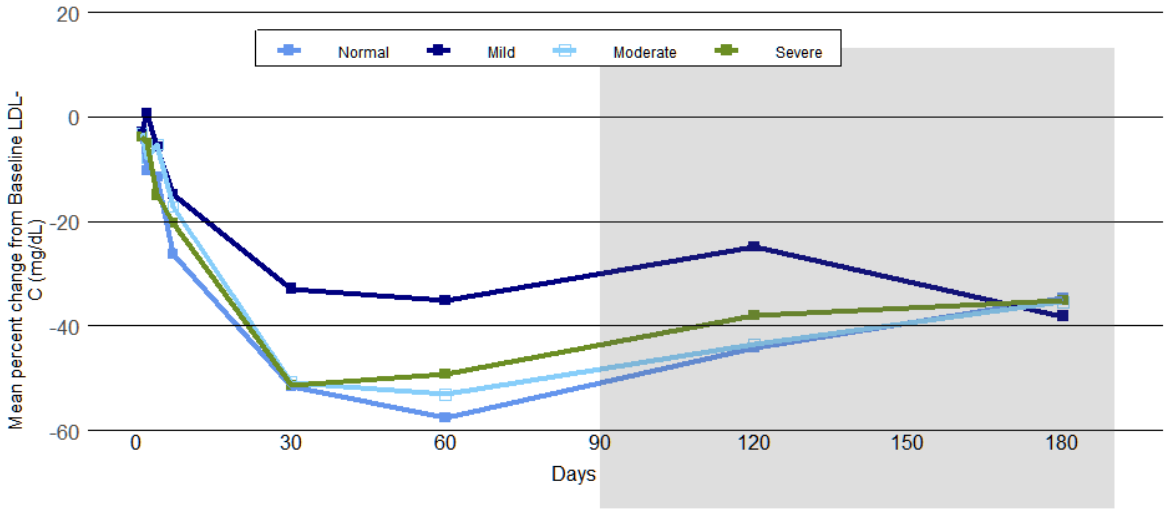
正常腎機能被験者並びに軽度，中等度，及び重度腎機能障害患者における PCSK9 のベースライン値（平均値）及びベースラインからの平均変化率を Table 2-13 に示す。PCSK9 のベースラインからの低下はすべての腎機能群で Day 60 まで認められた。

Table 2-13 正常腎機能被験者及び腎機能障害患者にインクリシラン 300 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（ORION-7）

評価項目		正常腎機能 N = 8	軽度腎機能障害 N = 8	中等度腎機能障害 N = 8	重度腎機能障害 N = 7
PCSK9（µg/L）	n	8	8	8	7
ベースライン		336.45 (92.34)	272.39 (88.09)	272.05 (62.02)	261.66 (84.83)
%CFB					
Day 7		−51.51 (10.40)	−53.79 (16.94)	−62.71 (11.79)	−51.05 (17.30)[a]
Day 30		−70.15 (9.82)	−69.71 (14.15)	−78.14 (7.32)	−70.49 (7.63)
Day 60		−68.09 (12.44)	−74.15 (12.28)	−79.75 (4.91)	−67.87 (16.40)
LDL-C（mg/dL）	n	7	8	8	7
ベースライン		135.7 (48.9)	139.0 (49.7)	112.9 (30.7)	95.4 (37.2)
%CFB					
Day 7		−26.23 (12.40)	−14.86 (11.67)	−17.25 (21.63)	−20.30 (9.24)
Day 30		−51.51 (10.52)	−32.84 (17.87)	−50.73 (21.38)	−51.31 (18.50)
Day 60		−57.56 (10.66)	−35.11 (13.47)	−53.09 (21.29)	−49.20 (26.63)
Day 120		−44.14 (12.79)	−24.86 (23.91)	−43.53 (20.01)	−38.04 (29.62)
Day 180		−34.64 (14.58)	−38.15 (6.34)[a]	−35.48 (19.23)	−35.05 (22.96)[a]

Source: 5.3.3.3-2-ORION-7-Table 14.2.1 より抜粋
Mean (SD)
CFB：ベースラインからの変化
a) n = 6

Figure 2-11　正常腎機能被験者及び腎機能障害患者にインクリシラン 300 mg を単回皮下投与したときの LDL-C のベースラインからの平均変化率（ORION-7）



Source: 5.3.3.3-2-ORION-7-Figure 6

2.5　特別な試験

2.5.1　QT/QTc 評価（ORION-12）

外国人健康被験者 48 名を対象に，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 QT 間隔に対する影響を検討した。本試験は，二重盲検のプラセボ及び陽性（モキシフロキサシン 400 mg）対照で実施した。

(1) PK

外国人健康被験者に臨床用量の 3 倍（900 mg）のインクリシランを単回皮下投与したときの PK パラメータを Table 2-14 に，平均血漿中濃度推移を Figure 2-12 に示す。

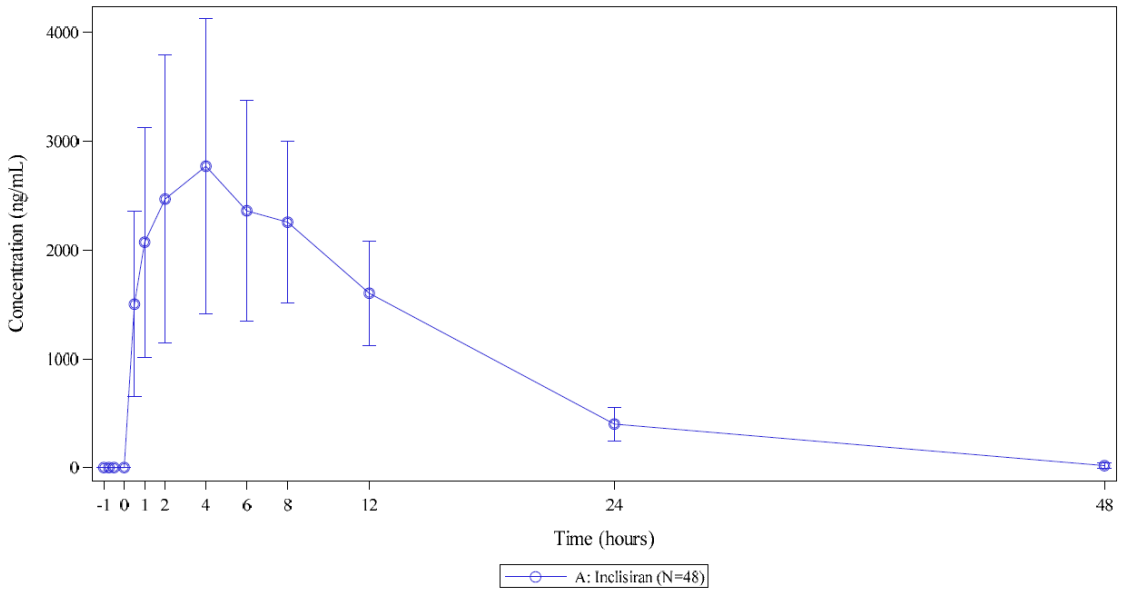
Table 2-14　外国人健康被験者にインクリシラン 900 mg を単回皮下投与したときの PK パラメータ（ORION-12）

	Cmax (ng/mL)	Tmax[a] (h)	AUCinf (ng･h/mL)	AUC0-48h (ng･h/mL)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)	T1/2 (h)
N	48	48	42	44	42	42	42
Mean (SD)	2888 (1350)	4.00 (0.51 - 12.0)	40260 (10249)	39430 (10496)	22.4 (5.29)	205 (112)	6.09 (1.98)

Source: 5.3.4.1-1-ORION-12-Table 14.2.1.2

a) Median (Min - Max)

Figure 2-12　外国人健康被験者にインクリシラン 900 mg を単回皮下投与したときの血漿中濃度推移（ORION-12）



Source: 5.3.4.1-1-ORION-12-Figure 14.2.1.1
Mean ± SD

(2) PD

心電図の結果

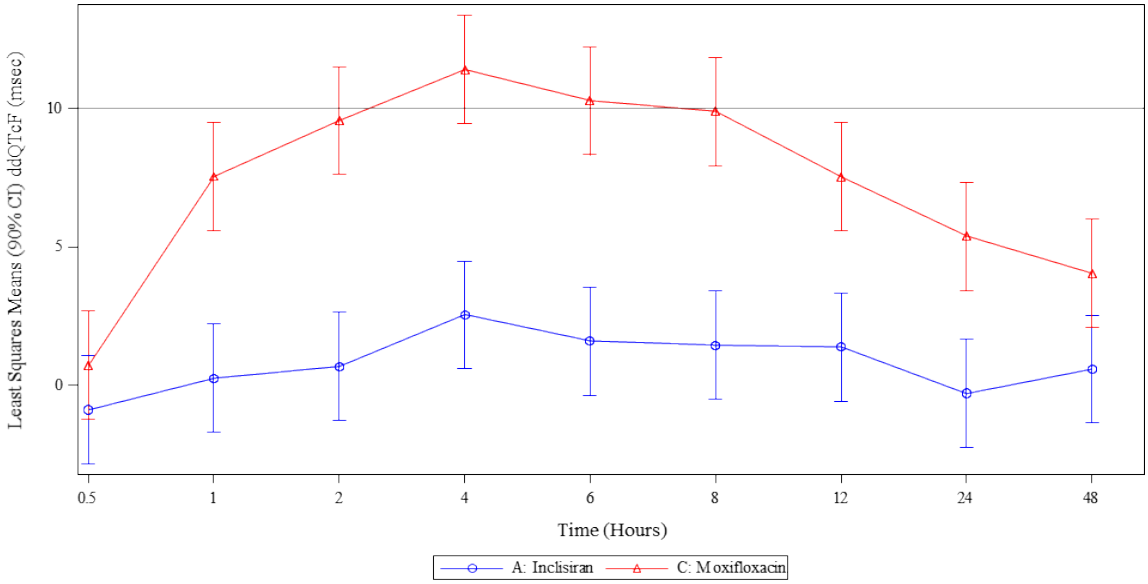
外国人健康被験者に臨床用量の 3 倍（900 mg）のインクリシランを単回皮下投与したときの QT 間隔から Fridericia 式を用いて心拍数で補正した QTcF を解析に使用した。ベースライン補正及び時間を一致させてプラセボ補正した QTcF（ddQTcF）を主要 PD 評価項目とした。ddQTcF の最小二乗平均値及びその 90%CI の時間推移を Figure 2-13 に示す。

インクリシラン群の ddQTcF の両側 90%CI の上限値は，いずれの時点においても 10 msec 未満であった。したがって，QTc 間隔の延長は認められず，心再分極への影響は認められなかった。

一方，陽性対照であるモキシフロキサシン群の ddQTcF は，投与後 2 時間及び 4 時間でそれぞれ 9.6 msec（90%CI：7.6，11.5 msec）及び 11.4 msec（90%CI：9.5，13.4 msec）であり，事前に規定した分析感度の基準（少なくとも 1 時点で ddQTcF の 90%CI の下限が 5 msec を上回る）を満たした。

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

Figure 2-13　外国人健康被験者に臨床用量の 3 倍（900 mg）のインクリシランを単回皮下投与したときの ddQTcF の時間推移（ORION-12）



Source: 5.3.4.1-1-ORION-12-Figure 14.2.2.7
注：10 msec の線は ddQTcF の閾値を示す。

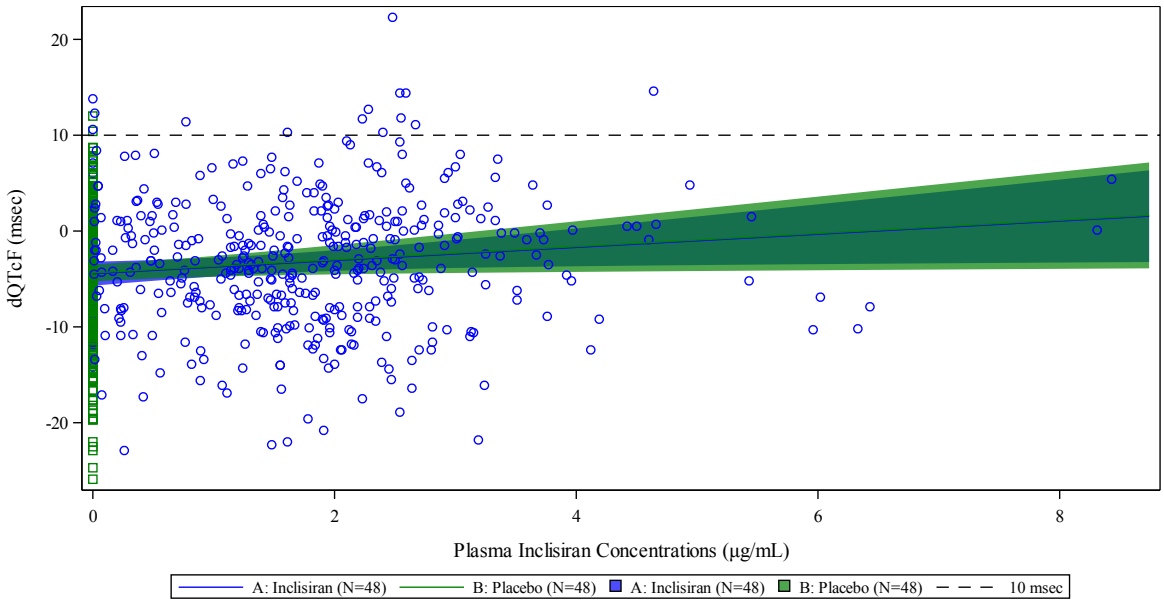
ベースライン補正 QTcF（dQTcF）と血漿中インクリシラン濃度との関連性

dQTcF と血漿中インクリシラン濃度との関連を探索的に解析した（Figure 2-14）。モデルには従属変数として dQTcF，独立変数としてベースライン QTcF，投与，評価時点，及び血漿中濃度を含めた。dQTcF と血漿中濃度との関連は統計的に有意ではなかった（p = 0.0772，線形混合モデル）。臨床用量の 3 倍（900 mg）でインクリシランを単回皮下投与したときの Cmax は 2888 ng/mL（平均値）であり，この濃度において，モデルで推定した ddQTcF は 1.9 msec（90%CI：0.64，3.17 msec）であった。ORION-12 で得られた Cmax の最大値（8430 ng/mL）における ddQTcF の推定値は 5.7 msec（90%CI：1.14，10.27 msec）であった。

なお，重度の腎機能障害患者（ORION-7，2.4.2 項）にインクリシラン 300 mg を投与したときの平均 Cmax（1760 ng/mL）における ddQTcF の推定値は 1.1 msec（90%CI：0.34，1.92 msec）であった。

以上のことから，インクリシランは QTcF に対して臨床用量を大きく上回る曝露量においても臨床的に意味のある影響を与えないと考える。

Figure 2-14　　dQTcF と血漿中インクリシラン濃度の探索的 PK/PD 解析（ORION-12）



Source: 5.3.4.1-1-ORION-12-Figure 14.2.2.12
注：モデルが収束するように，濃度は ng/mL から µg/mL に変換した。
影付きの領域は 90%CI を表す。

LDL-C

外国人健康被験者に臨床用量の 3 倍（900 mg）インクリシランを単回皮下投与したときの LDL-C のベースライン値（平均値）及びベースラインからの平均変化率を Table 2-15 に示す。インクリシラン投与後 8 日から低下し始め，ベースラインからの変化率は，インクリシラン投与後 13 日から Day 180 まで約−30%から−50%で推移した。

PCSK9

外国人健康被験者に臨床用量の 3 倍（900 mg）インクリシランを単回皮下投与したときの PCSK9 のベースライン値（平均値）及びベースラインからの平均変化率を Table 2-15 に示す。インクリシラン投与後 2 日から低下し始め，ベースラインからの変化率は，インクリシラン投与後 8 日から Day 180 まで約−70%から−80%で推移した。

Table 2-15 外国人健康被験者に臨床用量の 3 倍（900 mg）インクリシラン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（ORION-12）

評価項目	PCSK9		LDL-C	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
ベースライン値	48	245.18 (64.956) ng/mL	48	100.8 (32.07) mg/dL
%CFB				
2 days after inclisiran dose[a]	16	–27.5 (16.71)	16	8.5 (20.41)
8 days after inclisiran dose[a]	32	–68.1 (12.04)	32	–17.9 (18.82)
10 days after inclisiran dose[a]	16	–71.1 (10.90)	16	–17.4 (16.28)
13 days after inclisiran dose[a]	16	–73.4 (11.24)	16	–35.9 (14.75)
16 days after inclisiran dose[a]	16	–75.9 (10.62)	16	–34.3 (26.46)
18 days after inclisiran dose[a]	16	–77.4 (9.02)	16	–27.9 (23.42)
21 days after inclisiran dose[a]	16	–78.0 (7.61)	16	–40.5 (20.97)
29 days after inclisiran dose[b]	16	–77.5 (9.35)	16	–42.0 (17.97)
Day 90[c]	48	–79.7 (6.06)	48	–47.0 (19.42)
Day 180[c]	42	–75.7 (8.63)	42	–44.8 (14.68)

Source: 5.3.4.1-1-ORION-12-Table 14.2.2.11 より改変

a) インクリシラン投与後の日数は，PD 用サンプル採取日とインクリシランの投与日から算出した。

b) 実際の来院日が± 3 日以内であれば，Day 30（インクリシラン投与後 29 日）の値とした。

c) Day 90 及び Day 180 についてはインクリシラン投与からの日数ではなく，評価時点（それぞれ Day 90 及び Day 180）で算出した。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 PK

3.1.1 吸収

ヒトにおけるインクリシラン 300 mg 単回皮下投与時の Tmax の中央値（範囲）は 6.04（1.00～11.7）時間であった（Table 2-7）。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算出していない。ラット及びサルに静脈内投与したときの組織中半減期が長いこと，及びヒトでの 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る。したがって，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。

3.1.2 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）において最高値（87.4%）を示し，最高濃度（50 µg/mL）では最低値（17.0%）であった（2.6.4-4.1 項）。

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

3.1.3 代謝

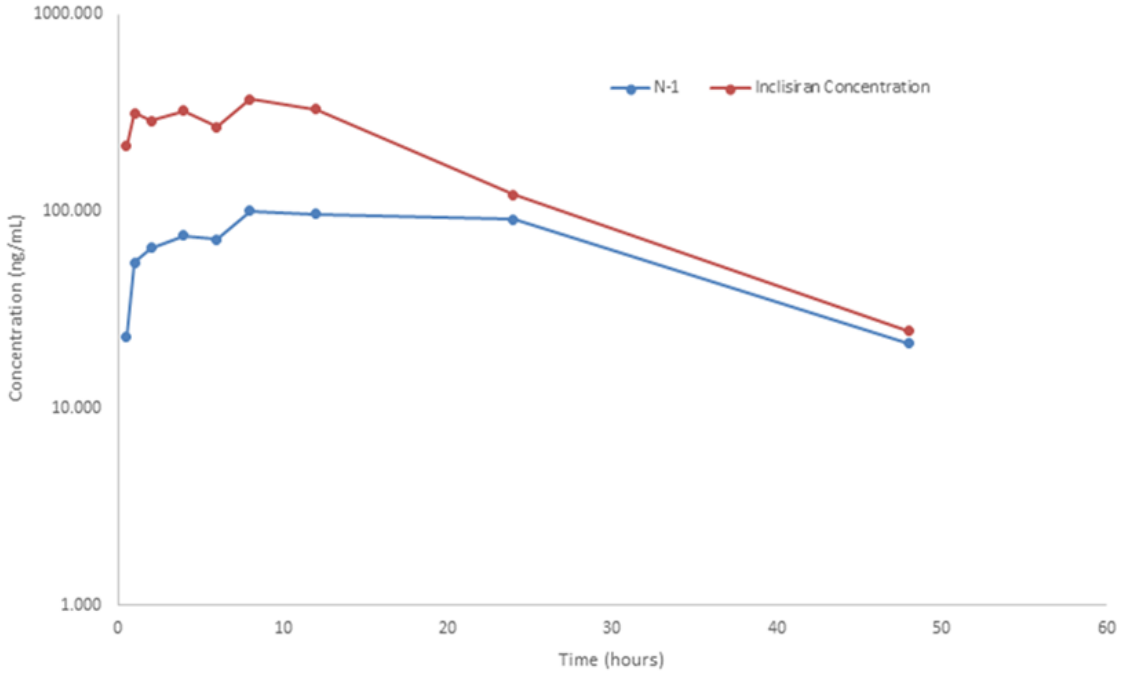
インクリシランはヌクレアーゼ（エキソヌクレアーゼ及びエンドヌクレアーゼ）による加水分解を介して代謝される。

ヒト血清中でインクリシランを 37°C，24 時間インキュベートしたときの残存 AS 鎖の割合は約 80%，残存 S 鎖の割合は約 87%であった。ヒトの肝 S9 画分中でインクリシランを 37°C，24 時間インキュベーションしたときの残存 AS 鎖の割合は約 41%，残存 S 鎖の割合は約 71%であった。血清及び肝 S9 画分中でインキュベートしたときのインクリシランの *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）。AS 鎖は，初期の時点で主に AS(n-1)3’及び AS(n-1)5’に代謝された。遅い時点では，肝 S9 画分とのインキュベーションにより AS(n-4)5’及び AS(n-5)5’が観察された。S 鎖に関しては，3’末端に存在する GalNAc 残基が，エキソヌクレアーゼによる代謝から 3’末端を保護する立体的効果を有しているため，比較的安定である。しかし，遅い時点では，糖部分が GalNAc リンカーから順次切断され，S 鎖の 3’末端での連続的なエキソヌクレアーゼ作用に基づく代謝物が観察された。

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）。インクリシラン及び代謝物の平均血漿中濃度推移を Figure 3-1 に示す。

ヒト血漿中では全長型インクリシラン親化合物が主要成分であった。AS(n-1)3'及び AS(n-1)5'［以下，AS(n-1)］も検出され，その血漿中濃度推移はインクリシランと類似していた。投与後 0.5 時間で AS(n-1)濃度はインクリシラン濃度の約 11%であり，投与後 8 時間（Tmax）及び投与後 48 時間にはそれぞれインクリシラン濃度の約 27%及び 86%に増加した。代謝物 AS(n-2)3'及び AS(n-2)5'はヒト血漿では確認されなかった。

Figure 3-1　　ヒトにおけるインクリシラン及び代謝物 As(n-1)の平均血漿中濃度推移



Source: 5.3.1.4-8-508N-1901-Figure 6

3.1.4　　排泄

ORION-6 及び ORION-7 に組み入れられた健康被験者に対し，インクリシラン 300 mg を単回皮下投与したときの投与後 0～24 時間及び 0～48 時間の Fe を Table 3-1 に示す。

ORION-6 及び ORION-7 の健康被験者におけるインクリシランの Fe% (0-24)はそれぞれ投与量の 15.4%及び 11.9%，Fe% (0-48)はそれぞれ投与量 17.6%及び 13.3%であり，同程度であった。2 試験を併合した場合，Fe% (0-24)及び Fe% (0-48)は，それぞれ投与量の 14.0%及び 15.9%であった。

Table 3-1　　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の尿中排泄（ORION-6 及び ORION-7）

試験	Statistics	Fe% (0-24)	Fe% (0-48)
ORION-6	N	12	12
	Mean (SD)	15.4 (4.85)	17.6 (4.94)
ORION-7	N	8	8
	Mean (SD)	11.9 (3.63)	13.3 (3.62)
ORION-6 + ORION-7	N	20	20
	Mean (SD)	14.0 (4.63)	15.9 (4.86)

Source: 5.3.5.3-5-Integrated PK Memorandum-Table 4，5.3.5.3-6-KJX839A1-PK report-Table 1-6

3.1.5 用量比例性

3.1.5.1 LDL-C 高値の外国人被験者の用量比例性（ALN-PCSSC-001）

LDL-C 高値の外国人被験者にインクリシランを反復皮下投与したときの PK パラメータの用量比例性をパワーモデルで解析した結果を Table 3-2 に，投与量と PK パラメータとの関係を Figure 3-2 に示す。

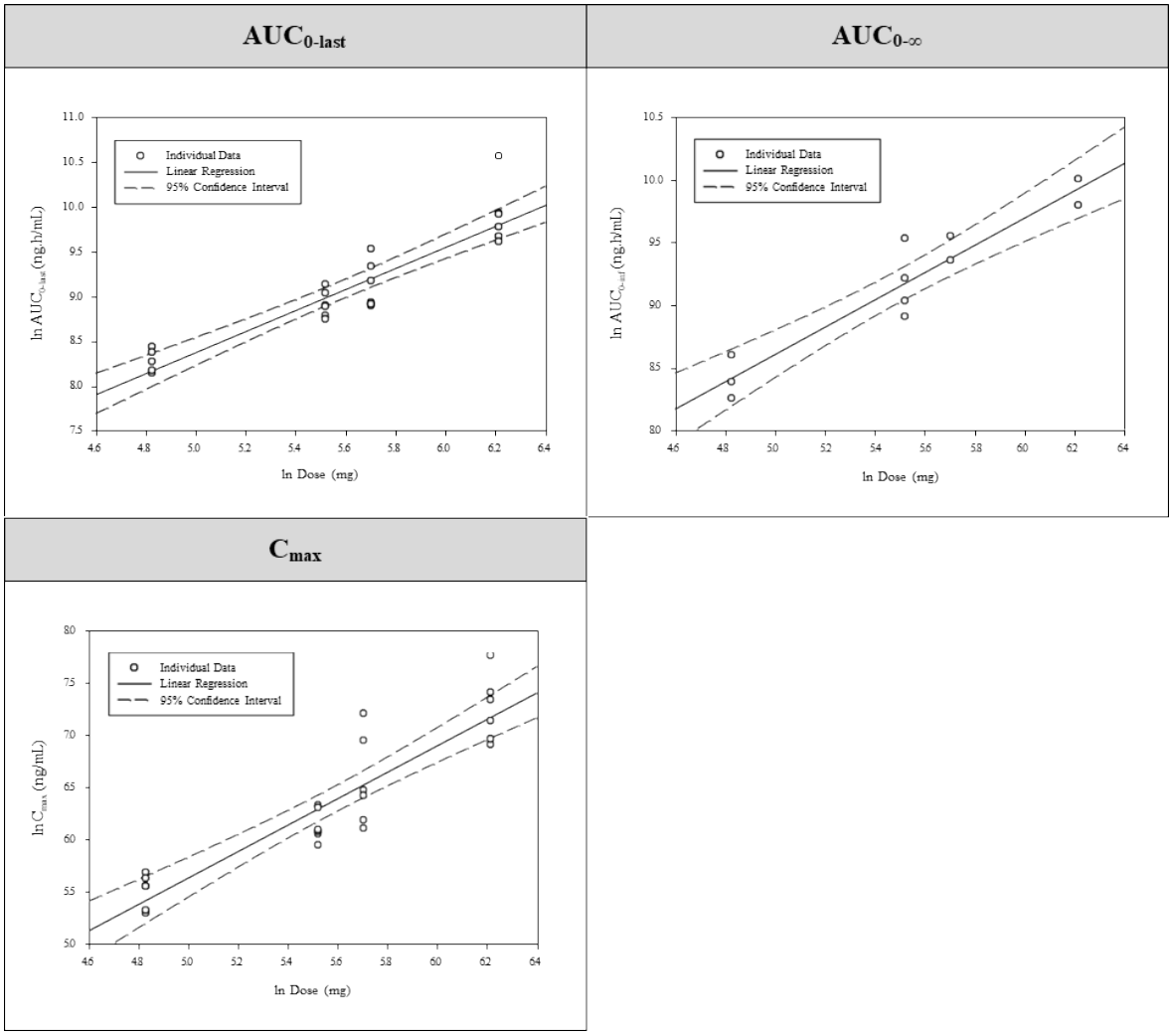
インクリシラン 125～500 mg の用量範囲で，Cmax 及び AUC（AUCinf 及び AUClast）にほぼ用量比例性が認められた。反復皮下投与の用量比例性と単回皮下投与の用量比例性は，同様の結果を示した。

Table 3-2 インクリシランを反復皮下投与したときの PK パラメータの用量比例性（ALN-PCSSC-001）

パワーモデルの指数パラメータ	Slope estimate	95%CI
AUCinf	1.09	(0.714, 1.47)
AUClast	1.18	(0.908, 1.45)
Cmax	1.27	(0.937, 1.59)

Source: 5.3.3.1-1-ALN-PCSSC-001-16.1.13-Table 11.6

Figure 3-2　インクリシランを反復皮下投与したときの投与量と PK パラメータの関係（ALN-PCSSC-001）



Source: 5.3.3.1-1-ALN-PCSSC-001-16.1.13-Figure 11.4

3.1.5.2　日本人患者の用量比例性（ORION-15）

日本人患者にインクリシランを皮下投与したときの PK パラメータの用量比例性をパワーモデルで解析した結果を Table 3-3 に，投与量と PK パラメータとの関係を Figure 3-3 に示す。

インクリシラン 100～300 mg の用量範囲で，Cmax 及び AUC0-48h にほぼ用量比例性が認められた。

Table 3-3　インクリシランを皮下投与したときの PK パラメータの用量比例性（ORION-15）

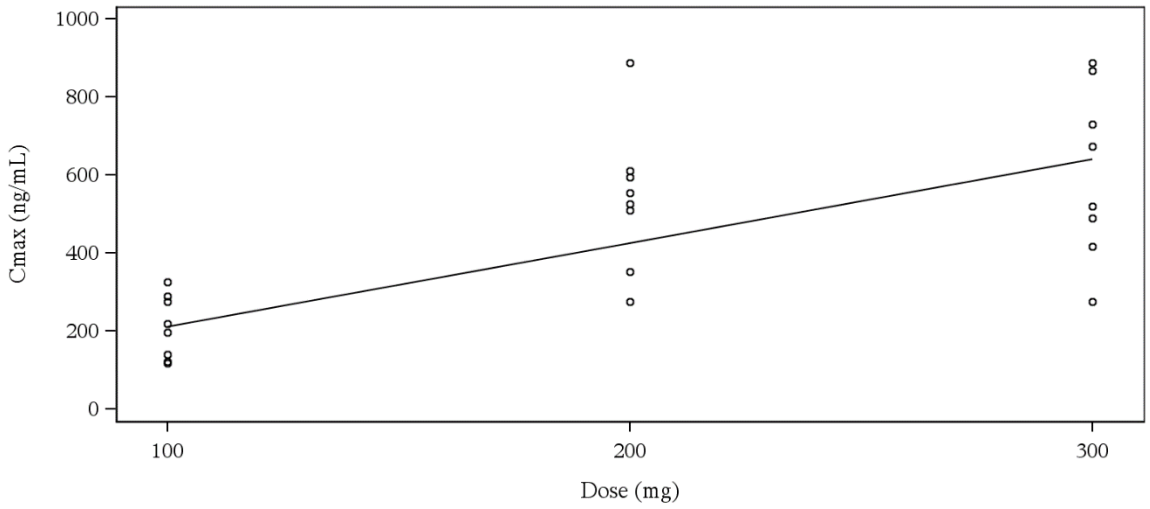
PK パラメータ	用量範囲	Slope estimate (90%CI)	Intercept estimate (90%CI)
AUC0-48h	100 – 300 mg	1.16 (0.91, 1.40)	2.76 (1.48, 4.04)
AUCinf	200 – 300 mg	1.03 (−0.09, 2.15)	3.52 (−2.57, 9.61)

PK パラメータ	用量範囲	Slope estimate (90%CI)	Intercept estimate (90%CI)
Cmax	100 – 300 mg	1.01 (0.70, 1.32)	0.70 (−0.93, 2.32)

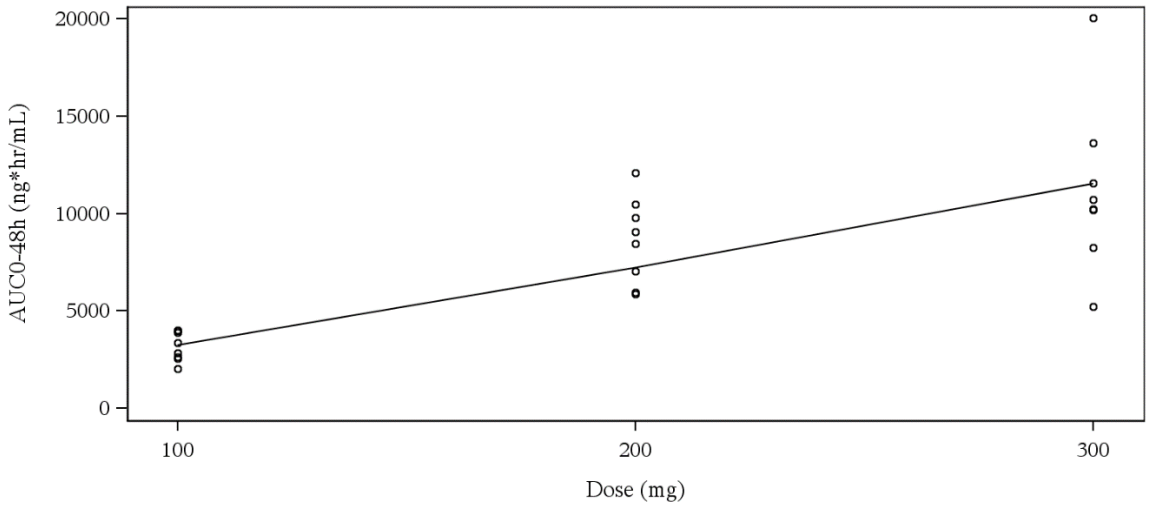
Source: 5.3.5.1-4-ORION-15-Table 14.2-7.3

Figure 3-3　インクリシラン皮下投与後（Day 1）の投与量と PK パラメータの関係（ORION-15）

Cmax



AUC0-48h



Source: 5.3.5.1-4-ORION-15-Figure 14.2-3.2

3.1.6 反復投与

LDL-C 高値の外国人被験者を対象にインクリシランを反復投与したとき（ALN-PCSSC-001，2.2.1.2 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（Table 3-4）。

Table 3-4 インクリシラン反復投与時のインクリシランの累積係数（ALN-PCSSC-001）

用法・用量	スタチン併用／非併用	累積係数，Mean (CV%)	
		AUC0-24h	Cmax
125 mg QW	非併用	1.01 (10.8)	0.887 (24.1)
250 mg Q2W	非併用	1.02 (12.3)	0.950 (16.5)
300 mg QM	非併用	0.967 (18.3)	1.00 (30.5)
300 mg QM	併用	1.12 (7.0)	1.31 (33.1)
500 mg QM	非併用	0.980 (23.4)	0.924 (25.2)
500 mg QM	併用	1.04 (17.2)	1.04 (21.7)

Source: 5.3.3.1-1-ALN-PCSSC-001-16.1.13-Table 11.7

3.2 PD

3.2.1 PD の評価

ALN-PCSSC-001 では，SAD（インクリシラン 25～800 mg 単回皮下投与）において LDL-C 及び PCSK9 ともに用量依存的に低下し，300 mg で用量反応がプラトーに達した。LDL-C 及び PCSK9 のベースラインからの低下は，それぞれ 2 用量（25 mg 及び 100 mg）及び 1 用量（25 mg）を除いたすべての投与群で最終測定日の Day 180 まで持続した（2.2.1 項）。

MD において LDL-C 及び PCSK9 は，検討したすべての用量（125 mg QW 4 回，250 mg Q2W 2 回，300 mg 及び 500 mg QM 2 回）で，最大の低下を示した。LDL-C 及び PCSK9 のベースラインからの低下は，すべての用量で最終投与後 180 日まで持続した。

ORION-6 では，軽度（分類 A：CP スコア 5～6 点）又は中等度（分類 B：CP スコア 7～9 点）の肝機能障害を有する被験者を対象に，インクリシラン 300 mg を単回皮下投与した。その結果，LDL-C 及び PCSK9 の低下は軽度肝機能障害患者と正常肝機能被験者で同程度であった。中等度肝機能障害被験者では，軽度肝機能障害患者及び正常肝機能被験者と比べて LDL-C 及び PCSK9 の低下が小さかった。PCSK9 のベースライン値が低かった CP 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。

ORION-7 では，軽度（CLcr：60～89 mL/min），中等度（30～59 mL/min），又は重度（15～29 mL/min）の腎機能障害を有する被験者を対象に，インクリシラン 300 mg を単回皮下投与した。その結果，LDL-C 及び PCSK9 の低下は腎機能障害患者と正常腎機能（90 mL/min 以上）被験者で同程度であった。

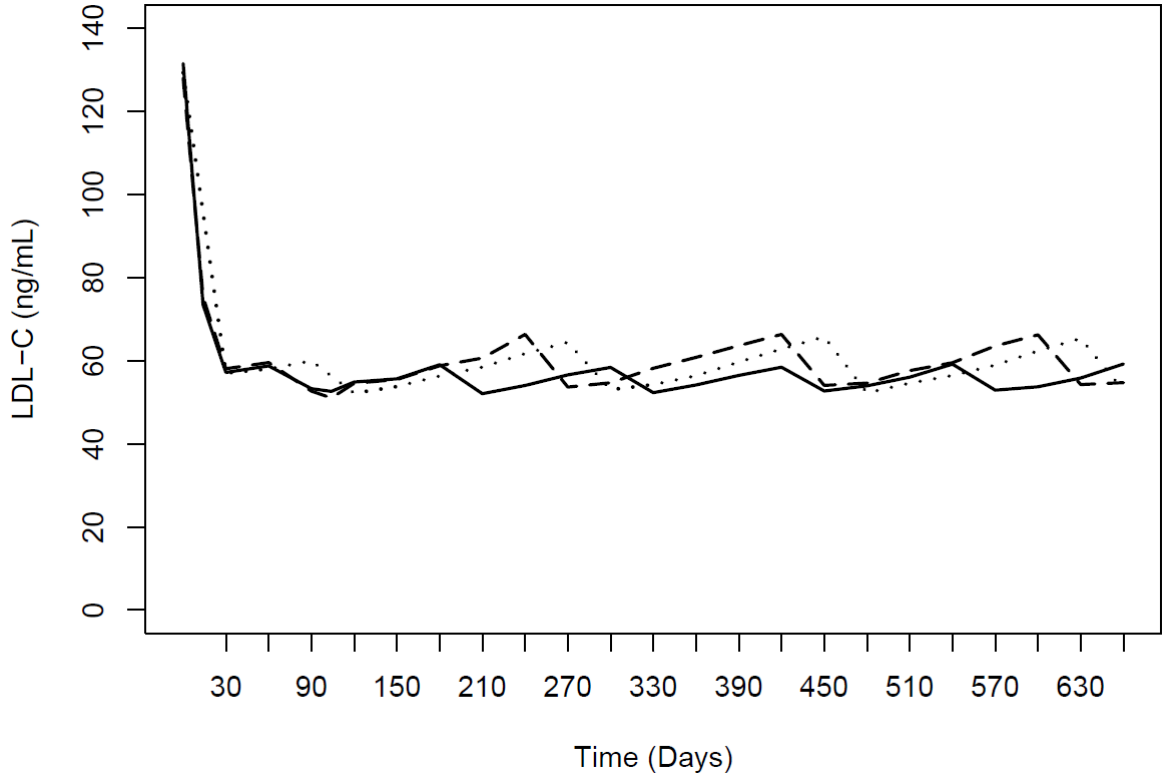
3.2.2 PopPD 解析

3.2.2.1 予備的 popPD モデル

第 I 相試験（ALN-PCSSC-001，2.2.1 項）の結果から LDL-C 及び PCSK9 に対する効果持続期間に比べて血漿中インクリシラン濃度の測定可能な期間は短く，インクリシランの PK とその薬理効果の間に大きな時間的なずれが認められることから，用量－反応モデルを用いた popPD 解析を実施した（5.3.3.5-1-Pharmacodynamic Modeling Report ORION-1 Study）。

本解析には ORION-1 から得られた 497 名（インクリシラン群 370 名及びプラセボ群 127 名）の PD データを含めた。LDL-C のみのモデル，PCSK9 のみのモデル，及び PCSK9 と LDL-C の同時モデルを検討した。構築した popPD モデルを用いてインクリシランの異なる用量及び投与レジメンでの LDL-C 及び PCSK9 に対する作用をシミュレートし，第 III 相試験の推奨用量の裏付けとした。シミュレーションの結果，200 mg よりも 300 mg で LDL-C が大きく低下することが示された。ALN-PCSSC-001 及び ORION-1 では，300 mg で最大の PD 効果が認められ，500 mg 又は 800 mg に増量しても効果は増大しなかった。投与量を 300 mg として 3 つの異なる投与レジメン（Day 1，Day 60，及びそれ以降 120 日間隔で投与，Day 1，Day 60，及びそれ以降 180 日間隔で投与， Day 1，Day 90，及びそれ以降 180 日間隔で投与）のシミュレーションを実施した（Figure 3-4）。300 mg 投与により LDL-C 及び PCSK9 の双方において長期にわたって一貫した低下をもたらすことが予測された。検討した投与レジメン間で認められた LDL-C の低下の差はわずかであり，臨床的に意味のある差にはならないと考えられた。インクリシランの臨床用量である 300 mg の初回，3 ヵ月後及びそれ以降 6 ヵ月間隔の投与は，曝露量を最小限に抑えつつ，LDL-C 及び PCSK9 を頑健かつ安定的に低下させる投与レジメンと考えられた。

Figure 3-4　インクリシラン 300 mg を異なる投与レジメンで皮下投与した場合の LDL-C 濃度シミュレーション（ORION-1）



Source: 5.3.3.5-1-Pharmacodynamic Modeling Report ORION-1 Study-Figure 5-6
実線：Day 1，Day 60，及びそれ以降 120 日間隔で投与
破線：Day 1，Day 60，及びそれ以降 180 日間隔で投与
点線：Day 1，Day 90，及びそれ以降 180 日間隔で投与

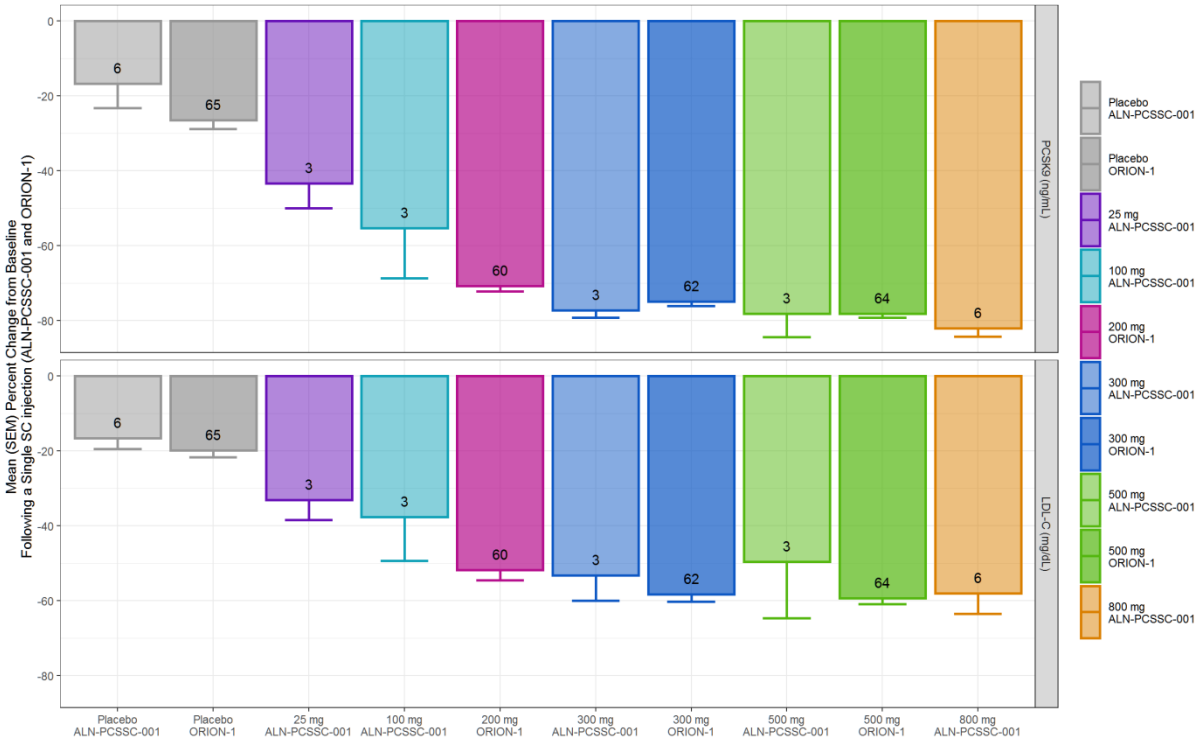
3.2.2.2　PD 及び用量反応

用量及び投与回数の選択は，臨床試験で検証された用量及び投与レジメンが限られているため，用量反応関係（ALN-PCSSC-001 及び ORION-1）と popPD モデリングに基づいて行われた。ALN-PCSSC-001 及び ORION-1 では，用量範囲及び異なる投与レジメンにおける LDL-C 及び PCSK9 に対するインクリシランの効果が評価された。単回皮下投与については ALN-PCSSC-001 において 25，100，300，500，及び 800 mg が投与され，ORION-1 では 200，300，及び 500 mg が投与された。また，反復皮下投与については ALN-PCSSC-001 において 125 mg QW 4 回，250 mg Q2W 2 回，300 mg QM 2 回，及び 500 mg QM 2 回投与され，ORION-1 では 100，200，及び 300 mg を Day 1 及び Day 90 にそれぞれ 1 回（計 2 回）投与された。

単回皮下投与後，Day 30 から Day 84 にかけて最大の効果が得られた。LDL-C 及び PCSK9 のベースラインからの変化率は 300 mg まで用量依存的であり，500 mg 及び 800 mg 単回投与では 300 mg を上回る効果は認められなかった。

ALN-PCSSC-001及びORION-1を統合したデータ（Figure 3-5）では，LDL-C及びPCSK9のベースラインからの最大低下率及び最大の低下までの時間はいずれも試験間で同様であった。用量を制限する安全性の事象は最高用量まで認められておらず，臨床用量の選択は安全性で制限されなかった。単回皮下投与後の最大のPD効果は300 mg投与時に認められ，第III相試験の用量選択の根拠となった。

Figure 3-5　ALN-PCSSC-001及びORION-1におけるインクリシラン単回皮下投与後のLDL-C及びPCSK9のベースラインからの平均（SEM）変化率



Source: 5.3.3.1-1-ALN-PCSSC-001，5.3.5.1-5-ORION-1

SEM：標準誤差

グラフ内の数値：各投与群の被験者数

最大効果は，ORION-1では，すべての用量のほとんどの被験者でDay 30からDay 60に観察された。ALN-PCSSC-001では，各投与群の被験者数が少ないため，最大効果までの日数は異なっていた。

ALN-PCSSC-001のMDでは，QW，Q2W，及びQMの投与レジメンが検討された。すべての用量と投与レジメンで，LDL-C及びPCSK9はDay 30まで低下し，その後プラトーに達した。LDL-Cのベースラインからの平均低下率が最も大きかったのは，スタチン非併用の300 mg QM群であった（Day 70，55.7%）。インクリシランの用量を500 mg QMに増量した場合でも，LDL-Cの低下は同程度であった（Day 140，51.9%）。

ORION-1 では，インクリシラン 100，200，及び 300 mg を Day 1 及び Day 90 に投与した。PCSK9 の反応は 100 mg と 200 mg で用量依存的であり，300 mg の用量ではさらなる効果は認められなかったが，LDL-C では 300 mg まで用量依存的な効果が認められた。Day 90 の 2 回目のインクリシラン投与後において LDL-C 及び PCSK9 は初回投与時と比較して大きな低下が認められた。LDL-C のベースラインからの低下率は，100，200，及び 300 mg でそれぞれ最大 44.8%，50.6%，及び 55.5%であった。

3.2.2.3 PopPD 最終モデル

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 LDL-C 及び PCSK9 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。モデルの構築には 9 つのインクリシランの臨床試験（ALN-PCSSC-001，ORION-1，ORION-3，ORION-6，ORION-7，ORION-9，ORION-10，ORION-11，及び ORION-12）における 4328 名のデータを利用し，そのうち 1967 名にはプラセボが，2361 名にはインクリシラン 25～900 mg が投与された。popPD 最終モデルは，対象集団で得られた LDL-C 及び PCSK9 に対するインクリシランの効果をよく特徴付けていた。共変量解析において，体重，年齢，性別，スタチンの併用，患者集団［動脈硬化性心血管疾患（ASCVD）患者 vs HeFH 患者 vs 腎機能又は肝機能障害患者 vs 健康被験者］，及び人種など 120 の共変量と PD の関係（5 つの PD パラメータそれぞれに対して 24 の共変量）を検討した結果，検討された共変量については臨床的に重要ではないと判断された。

LDL-C 及び PCSK9 に関する popPD 解析では，体重は ASCVD 患者及び HeFH 患者において LDL-C 低下に対する臨床的に重要な因子ではなかった。ORION-10 及び ORION-11 の ASCVD 患者において LDL-C 及び PCSK9 に対するインクリシランの効果は製剤間（プレフィルドシリンジとバイアル）で同様であった（5.3.3.5-2-Pharmacodynamic Modeling Report final model-12.3.25 項）。

以上のデータから人口統計学的特性，製剤，及びスタチンの併用に基づく用量調節は不要と考えられた。

ORION-9，ORION-10，及び ORION-11 の被験者特性を持つ仮想集団を用いて popPD 最終モデルによりインクリシラン 300 mg を Day 1，Day 90，及びそれ以降 6 ヵ月間隔で皮下投与したときの LDL-C 及び PCSK9 濃度をシミュレートした。ASCVD 患者及び HeFH 患者のベースライン値が異なるため，患者集団別に層別化し，シミュレーションを行った。その結果，治療期間中は LDL-C 及び PCSK9 が持続的に低下することが示された。定常状態への到達は早く，投与後 27 日で最大低下率を示し，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。シミュレーションで推定された ASCVD 患者及び HeFH 患者における定常状態の LDL-C の投与前値（中央値），最低値（nadir）の中央値，及び平均（annual mean）の中央値は，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 患者で同程度であり，annual mean（中央値）のベースラインからの低下はいずれも約 49 mg/dL であった（Table 3-5）。

Table 3-5 PopPD 解析により Day 1，Day 90，及びそれ以降 6 ヵ月間隔の投与をシミュレートしたときの LDL-C 及び PCSK9 の中央値［90%予測区間］

	ASCVD		HeFH	
	PCSK9 (ng/mL)	LDL-C (mg/dL)	PCSK9 (ng/mL)	LDL-C (mg/dL)
Predose levels：定常状態における predose levels	147 [60.0, 328]	58.0 [25.9, 120]	223 [94.7, 417]	93.0 [46.0, 169]
CFB – predose levels	−230 [−370, −64.0]	−41.8 [−85.8, −10.4]	−181 [−393, −50.2]	−37.5 [−94.5, −9.29]
%CFB – predose levels	−61.1 [−82.3, −18.4]	−42.4 [−69.8, −10.5]	−45.6 [−77.3, −12.7]	−27.8 [−63.0, −6.16]
Nadir：定常状態における最低値	84.9 [47.2, 177]	45.4 [18.8, 104]	122 [67.2, 255]	72.6 [32.6, 152]
CFB – nadir	−286 [−416, −168]	−54.9 [−104, −21.8]	−296 [−456, −157]	−59.0 [−121, −20.8]
%CFB – nadir	−77.7 [−85.7, −54.8]	−56.7 [−77.0, −21.6]	−70.8 [−83.8, −44.9]	−46.1 [−73.0, −15.2]
Annual mean：定常状態における平均	111 [53.1, 249]	51.7 [22.5, 110]	167 [80.7, 329]	81.9 [38.3, 160]
CFB – annual mean	−260 [−397, −131]	−49.5 [−97.2, −17.9]	−248 [−422, −111]	−49.2 [−109, −15.3]
%CFB – annual mean	−70.8 [−84.2, −39.6]	−49.7 [−73.9, −19.4]	−59.9 [−80.8, −29.9]	−38.2 [−67.3, −11.4]
Time in days to reach nadir after dosing at steady state	24.0 [21.0, 24.0]	27.0 [24.0, 33.0]	21.0 [21.0, 24.0]	27.0 [24.0, 36.0]
Time in days to return to 90% of the baseline values after the last dose	570 [240, 1230]	510 [195, 1110]	450 [210, 1020]	368 [0.00, 900]

Source: 5.3.3.5-2-Pharmacodynamic Modeling Report final model-Table 9，Table 10

インクリシランの投与忘れや投与遅延が LDL-C 及び PCSK9 に与える影響を評価するため，投与が予定（Month 21）より 1，2，3 ヵ月遅れ（Month 22，23，24），次の投与は予定通り（Month 27）実施した場合の LDL-C 及び PCSK9 の変化をシミュレーションにより予測した。最大 3 ヵ月の投与の遅延により，LDL-C 及び PCSK9 値は予定された投与レジメンと比較して，わずかに上昇する。シミュレーションの結果，投与の遅延が 3 ヵ月以内であれば，次の 6 ヵ月目に定常状態に達することが確認された（5.3.3.5-2-Pharmacodynamic Modeling Report final model - Figure 18 及び Table 11）。また，6 ヵ月に 1 回の投与を行わなかった場合の影響を評価した。6 ヵ月間隔の投与を実施しなかった場合，次に予定される投与直前（投与間隔 12 ヵ月）の LDL-C 値の中央値は，ASCVD の被験者では 70 mg/dL 以上，HeFH の被験者では 100 mg/dL 以上と予測された。Month 21 に 6 ヵ月に 1 回の投与を行わなかった後，Month 27 から 6 ヵ月間隔の投与を再開する場合と Month 27 に投与してから 3 ヵ月後（Month 30）に追加投与する場合の効果をシミュレーションにより検証した。その結果，3 ヵ月後に追加投与した場合，追加投与しなかった場合と比較し

て，LDL-C 値が低下することが確認された（5.3.3.5-2-Pharmacodynamic Modeling Report final model - Figure 19 及び Table 12）。

3.2.2.4 ORION-15 popPD 解析

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。

PopPD 解析に含めた日本人及び外国人の人口統計学的特性及びベースラインの特性を Table 3-6 に示す。日本人と外国人の間で人口統計学的特性及びベースラインの特性に大きな差はなかった。外国人 4319 名を含めた最終モデルに ORION-15 の日本人 312 名を追加して popPD 解析を行った。

Table 3-6 PopPD 解析に含めた日本人及び外国人の人口統計学的特性及びベースラインの特性

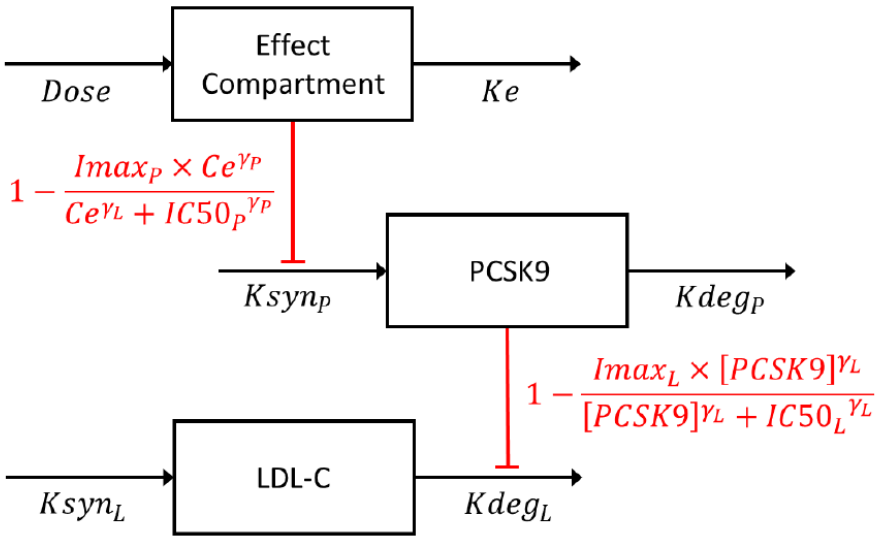
	日本人	外国人
N	312	4319
Age (years)	64 [34 - 85]	65 [18 - 90]
Weight (kg)	69.8 [36 - 112]	86 [31 - 206]
Sex		
Male	232 (74%)	2903 (67%)
Female	80 (26%)	1416 (33%)
LDL-C (mg/dL)	107 [46 - 262]	103 [32 - 556]
PCSK9 (ng/mL)	400 [86.8 - 815]	378 [90.7 - 1540]
Triglycerides (mg/dL)	117 [37 - 551]	128 [29 - 1250]
Bilirubin (mg/dL)	0.69 [0.22 - 2.07]	0.57 [0.19 - 7.77]
Diabetic	139 (45%)	1052 (24%)
On Statin	279 (89%)	3740 (87%)
Disease status		
ASCVD or risk equivalent	255 (82%)	3662 (85%)
HeFH	57 (18%)	481 (11%)
HV	0 (0%)	137 (3.2%)
Renal impaired	0 (0%)	23 (0.53%)
Hepatic impaired	0 (0%)	16 (0.37%)

Source: 5.3.3.5-3-Pharmacodynamic Modeling Report ORION-15 Study-Table 7-1
連続変数：Median [Min - Max]
カテゴリカル変数：被験者数（%）

PopPD 最終モデルと同様，薬効コンパートメント（one compartment, first order elimination）に PCSK9 コンパートメント（間接反応）及び LDL-C コンパートメント（間接反応）を組み合わせた kinetic-pharmacodynamic（K-PD）モデル（Figure 3-6）を適用した。

モデリングのために ORION-15 の冠動脈疾患又は冠動脈疾患と同等の高リスク患者は，ASCVD 又は ASCVD と同等の高リスク患者として扱った。

Figure 3-6　　インクリシランの popPD モデル



Source: 5.3.3.5-2-Pharmacodynamic Modeling Report final model-Figure 2

Ce：仮想肝臓薬効コンパートメントにおける濃度，$IC50_L$：LDL-C の分解に対する PCSK9 の 50%阻害濃度，$IC50_P$：PCSK9 生成に対する薬効コンパートメントの 50%阻害濃度，Imax：最大阻害効果，$Kdeg_L$：LDL-C の分解速度定数，$Kdeg_P$：PCSK9 の分解速度定数，Ke：薬効コンパートメントからの一次速度定数，$Ksyn_L$：LDL-C の生成速度定数，$Ksyn_P$：PCSK9 の生成速度定数，γ_L：LDL-C のヒル係数，γ_P：PCSK9 のヒル係数

モデリングの解析は薬力学的反応に対する日本人（民族）の影響の検討に焦点をあてた。PopPD モデルパラメータに共変量として日本人を組み込んで評価した。

$\theta i = \theta_{Typical} \cdot (1 + \theta_{ethnicity} \cdot [Ethnicity_i = Japanese])$

θi：i 番目の被験者の PD パラメータ値，$\theta_{Typical}$：対照となるカテゴリーの被験者の PD パラメータの母集団値，$\theta_{ethnicity}$：パラメータ θ に対する日本人（民族）効果の相乗作用

変量効果（個体間変動）のあるすべての PD パラメータについて共変量のフルモデルアプローチにより評価した。各パラメータに対する日本人の効果は 95%CI が 0 を含まない場合，統計的に有意と判断した。

日本人（民族）は Ke，$IC50_P$，及び $IC50_L$に対して有意な共変量（Table 3-7）であったが，これらのパラメータの分布はいずれも日本人と外国人でほぼ同様であった（5.3.3.5-3-Pharmacodynamic Modeling Report ORION-15 Study-Post-text Figure 11-42，Post-text Figure 11-44，Post-text Figure 11-46）。共変量として日本人を含む最終モデルは ORION-1，ORION-10，ORION-11，及び ORION-15 の ASCVD 又は ASCVD と同等の高リスク患者，並びに ORION-9 及び ORION-15 の HeFH 患者における LDL-C 及び PCSK9 の低下を適切に記述した。

Table 3-7 最終 PopPD モデルにおける日本人共変量効果の推定値及び 95%CI（ORION-15）

Parameter	Definition	Value (RSE%)	95%CI
beta_IC50$_L$_Japanese	Japanese covariate effect on PCSK9 concentration eliciting half-maximum inhibition of LDL-C degradation	−0.491 (−11.9)	(−0.605, −0.376)*
beta_IC50$_P$_Japanese	Japanese covariate effect on inclisiran concentration eliciting half-maximum inhibition of PCSK9 synthesis	−0.511 (−6.91)	(−0.58, −0.442) *
beta_Base$_P$_Japanese	Japanese covariate effect on baseline PCSK9 level	−0.0157 (−86.7)	(−0.0423, 0.011)
beta_Base$_L$_Japanese	Japanese covariate effect on baseline PCSK9 level	−0.0156 (−102)	(−0.0468, 0.0157)
beta_Ke_Japanese	Japanese covariate effect on elimination rate of inclisiran from effect compartment	0.148 (40)	(0.0319, 0.264) *

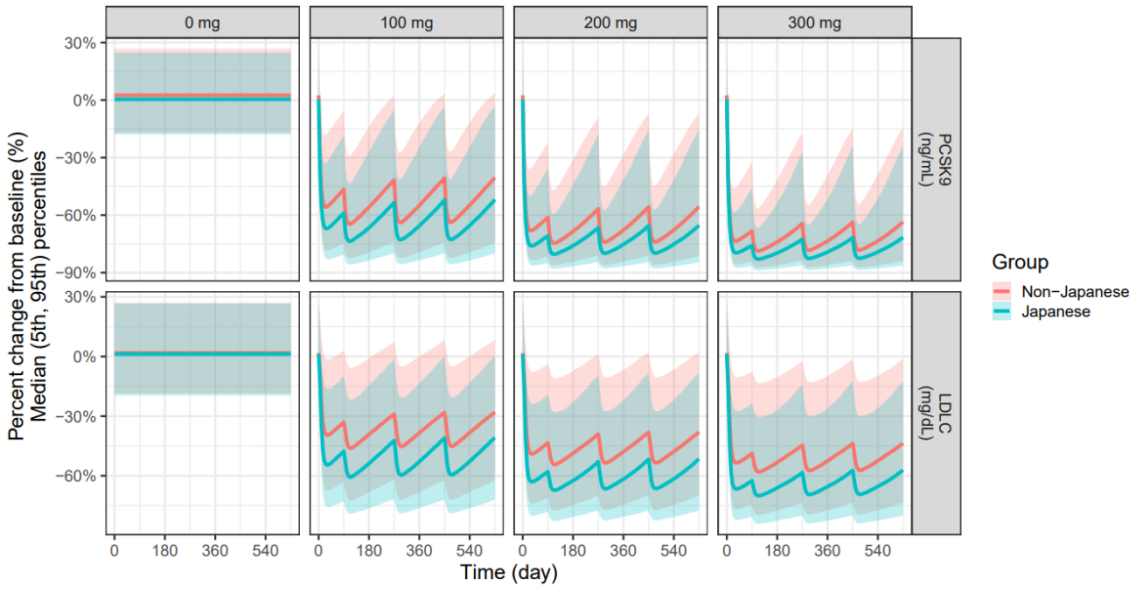
Source: 5.3.3.5-3-Pharmacodynamic Modeling Report ORION-15 Study-Table 1-1

RSE：相対標準誤差，alpha level：0.05， *：$p < 0.05$

日本人及び外国人患者における反復投与後のモデル推定した LDL-C 及び PCSK9 の低下率をそれぞれ Figure 3-7 及び Figure 3-8 に示す。

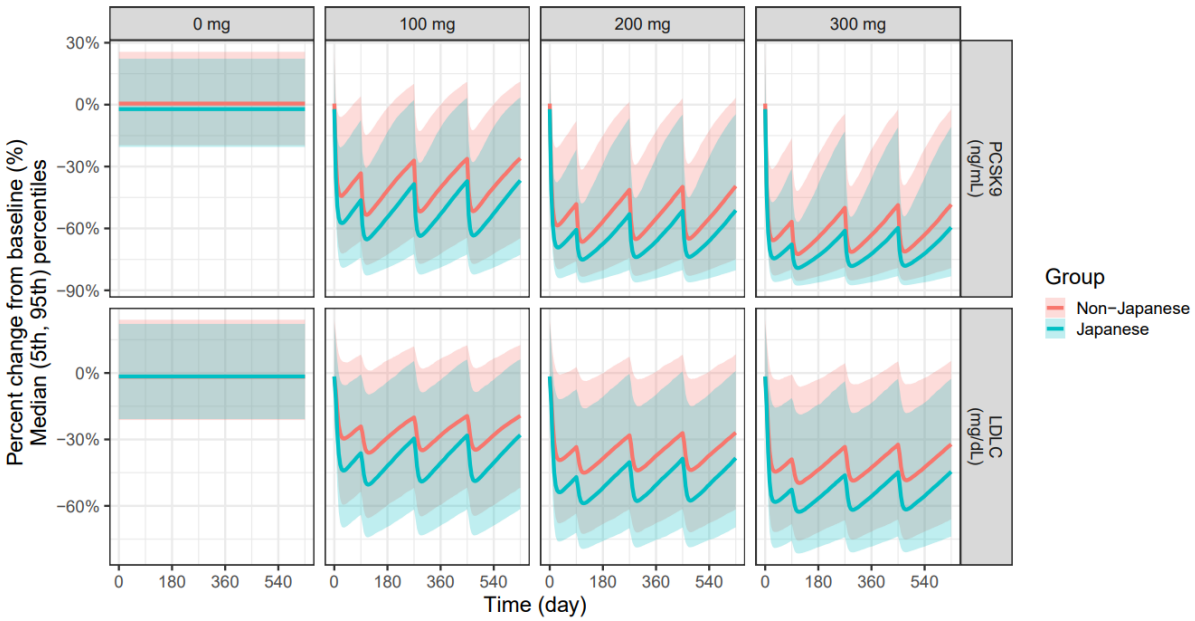
モデル推定した反復投与時の LDL-C 及び PCSK9 の低下率の推移は日本人と外国人で同様であった。日本人における LDL-C 及び PCSK9 のベースラインからの低下率（中央値）は外国人よりもわずかに大きいことが推定されたが，推定値の範囲（5 パーセンタイル及び 95 パーセンタイル）はほぼ重なった。

Figure 3-7 日本人及び外国人 ASCVD 又は ASCVD と同等の高リスク患者におけるモデル推定した LDL-C 及び PCSK9 のベースラインからの変化率



Source: 5.3.3.5-3-Pharmacodynamic Modeling Report ORION-15 Study-Figure 7-25

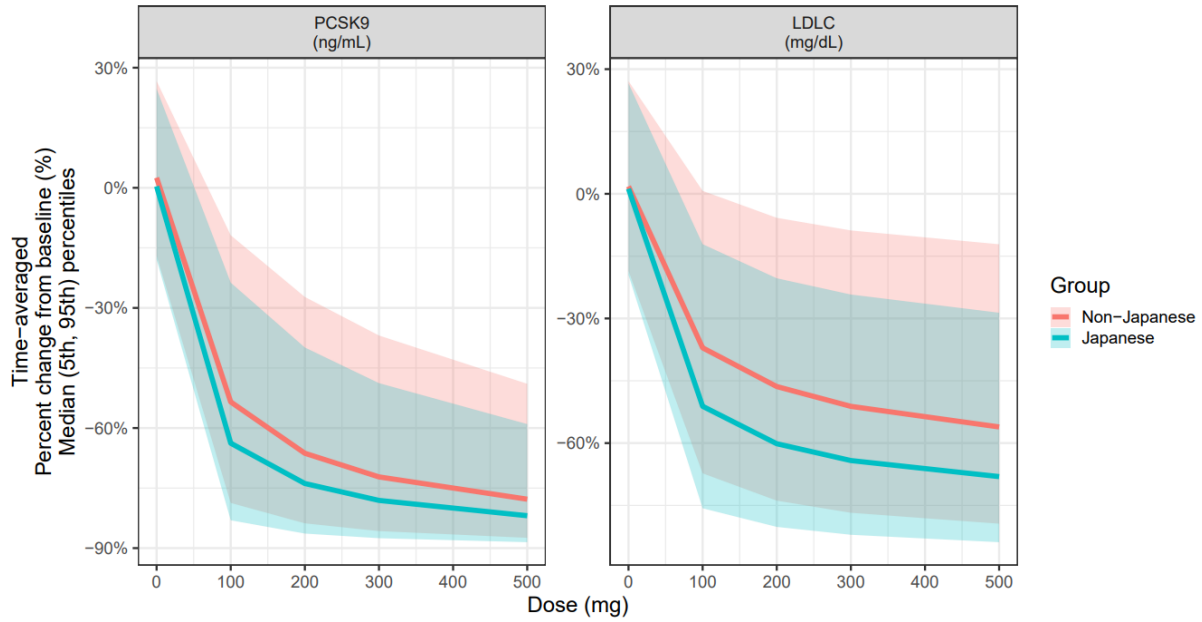
Figure 3-8　日本人及び外国人 HeFH 患者におけるモデル推定した LDL-C 及び PCSK9 のベースラインからの変化率



Source: 5.3.3.5-3-Pharmacodynamic Modeling Report ORION-15 Study-Figure 7-27

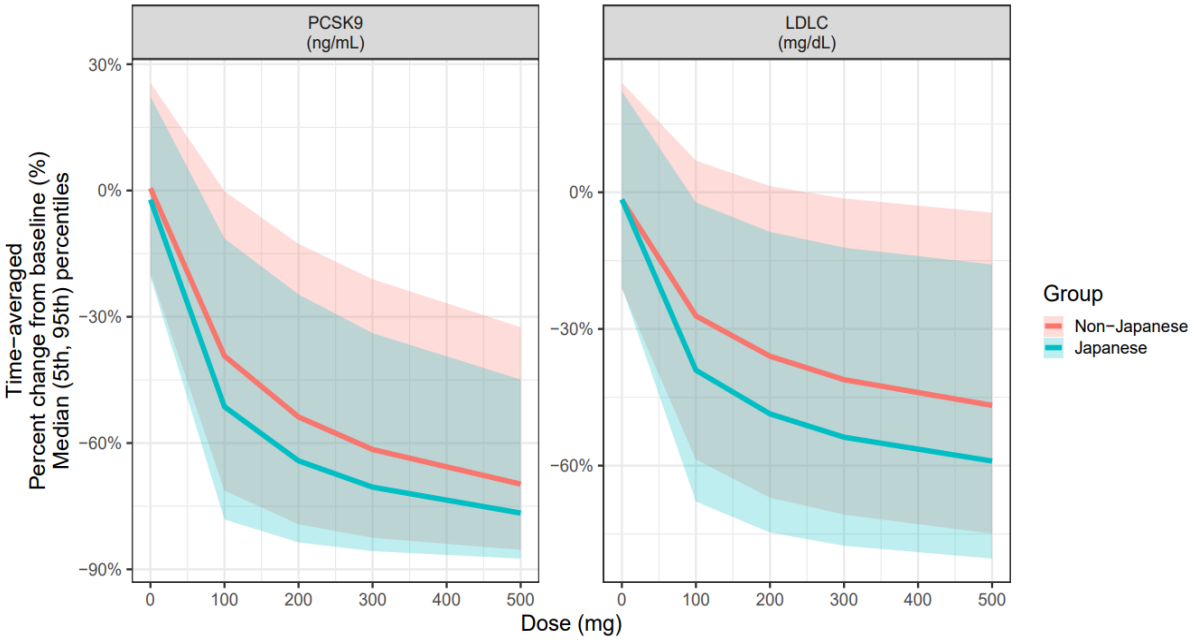
モデル推定した LDL-C 及び PCSK9 の時間平均化変化率の用量反応曲線（Figure 3-9，Figure 3-10）は，日本人と外国人で類似していた。日本人患者における LDL-C 及び PCSK9 の低下率（中央値）は，外国人患者よりもわずかに大きいこと（300 mg でそれぞれ約 5%及び約 15%低下）が推定されたが，推定値の分布は日本人と外国人でほぼ重なった。さらに日本人及び外国人におけるインクリシラン投与後の LDL-C 及び PCSK9 の用量反応曲線は 100 mg を超える用量でほぼ並行であり，200 mg を上回る 300 mg の治療上のベネフィットは民族に関わら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。

Figure 3-9 **日本人及び外国人 ASCVD 又は ASCVD と同等の高リスク患者のモデル推定した定常状態における LDL-C 及び PCSK9 のベースラインからの時間平均化変化率**



Source: 5.3.3.5-3-Pharmacodynamic Modeling Report ORION-15 Study-Figure 7-26

Figure 3-10 **日本人及び外国人 HeFH 患者のモデル推定した定常状態における LDL-C 及び PCSK9 のベースラインからの時間平均化変化率**



Source: 5.3.3.5-3-Pharmacodynamic Modeling Report ORION-15 Study-Figure 7-28

3.3 部分集団における PK・PD の比較

3.3.1 PK

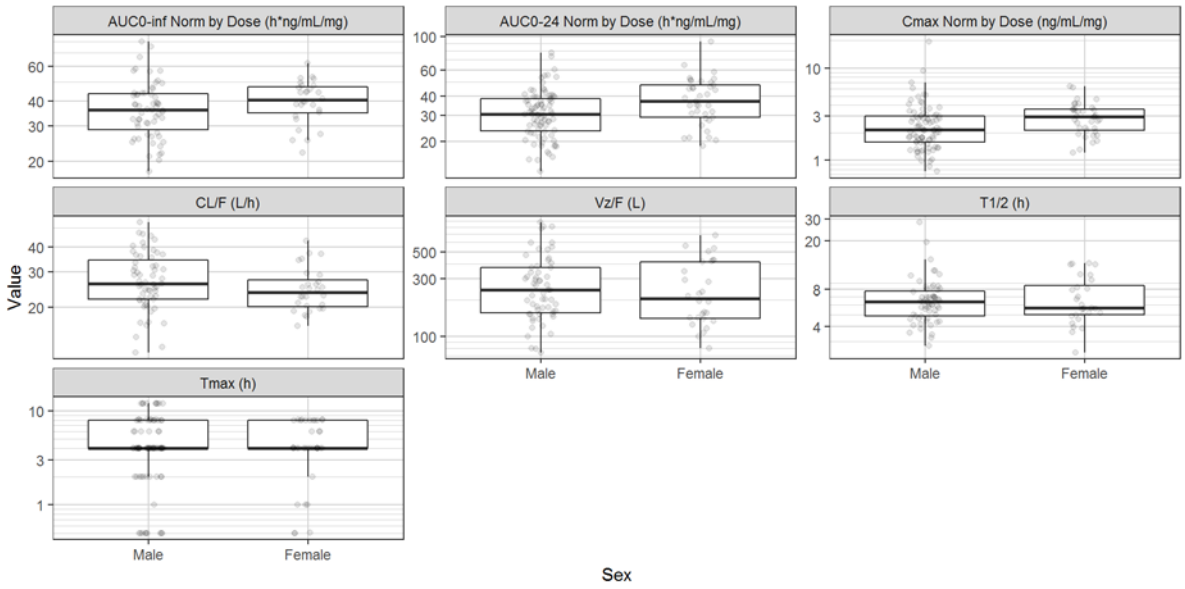
3.3.1.1 性別

第 I 相試験［ALN-PCSSC-001（N = 51，LDL-C 高値の被験者），ORION-6（N = 12），ORION-7（N = 8），及び ORION-12（N = 48）］の健康被験者 119 名におけるインクリシラン 25～900 mg 単回皮下投与時のノンコンパートメント解析により算出した PK データを使用して性別，体重，人種，及び年齢の影響を評価した。ALN-PCSSC-001 では単回投与及び反復投与時（初回投与後）のデータを，ORION-6 及び ORION-7 では健康被験者（それぞれ正常肝機能被験者及び正常腎機能被験者）の PK データを解析に含めた。体重，人種，及び年齢の影響の結果はそれぞれ 3.3.1.2 項，3.3.1.3 項，及び 3.3.1.4 項に記載した。

用量で標準化した PK パラメータ（AUCinf，AUC0-24h，Cmax，CL/F，Vz/F，T1/2，及び Tmax）と性別の関係を Figure 3-11 に示す。

被験者全体の性別の内訳は，男性 82 名（68.9%）及び女性 37 名（31.1%）であった（5.3.5.3-6-KJX839A1-PK report-Table 5-1）。各 PK パラメータの分散分析（ANOVA）による比較では，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。

Figure 3-11 インクリシラン単回皮下投与時の PK パラメータと性別の関係（ALN-PCSSC-001，ORION-6，ORION-7，及び ORION-12）



Source: 5.3.5.3-6-KJX839A1-PK report-Figure 2-2

3.3.1.2 体重

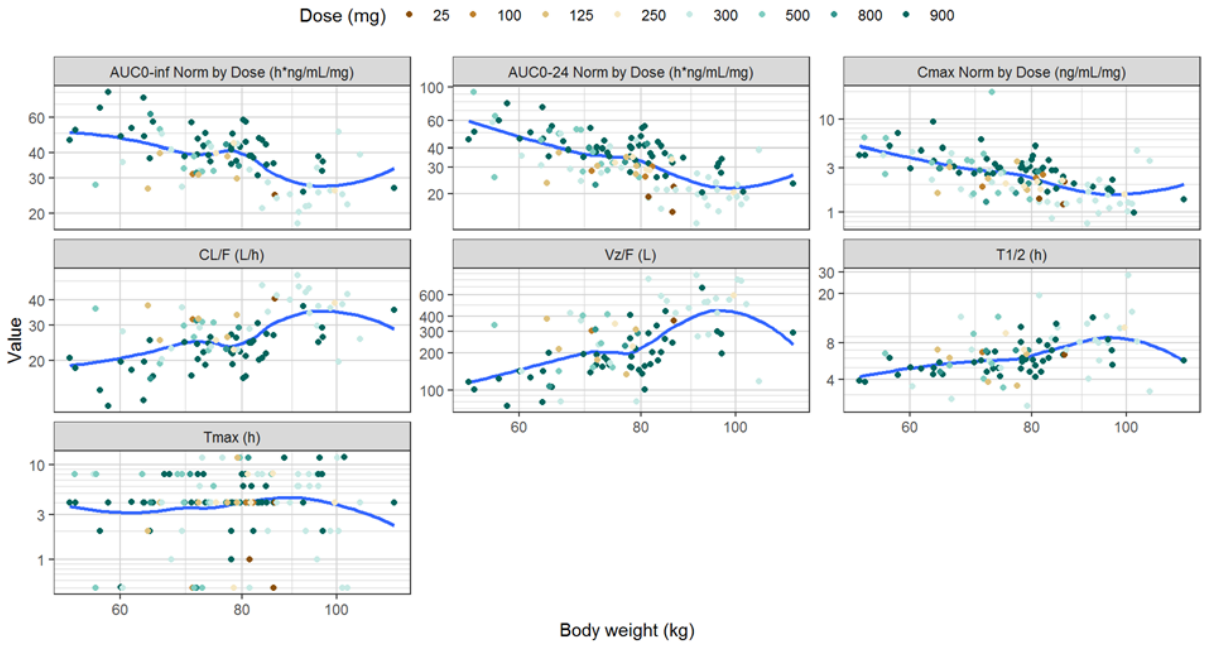
用量で標準化した PK パラメータと体重の関係を Figure 3-12 に示す。

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（5.3.5.3-6-KJX839A1-PK report-Table 3-4）。

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。

Figure 3-12 インクリシラン単回皮下投与時の PK パラメータと体重の関係（ALN-PCSSC-001，ORION-6，ORION-7，及び ORION-12）



Source: 5.3.5.3-6-KJX839A1-PK report-Figure 2-1
Note: Blue lines represent LOESS on observed data.
LOESS：locally weighted scatterplot smoothing

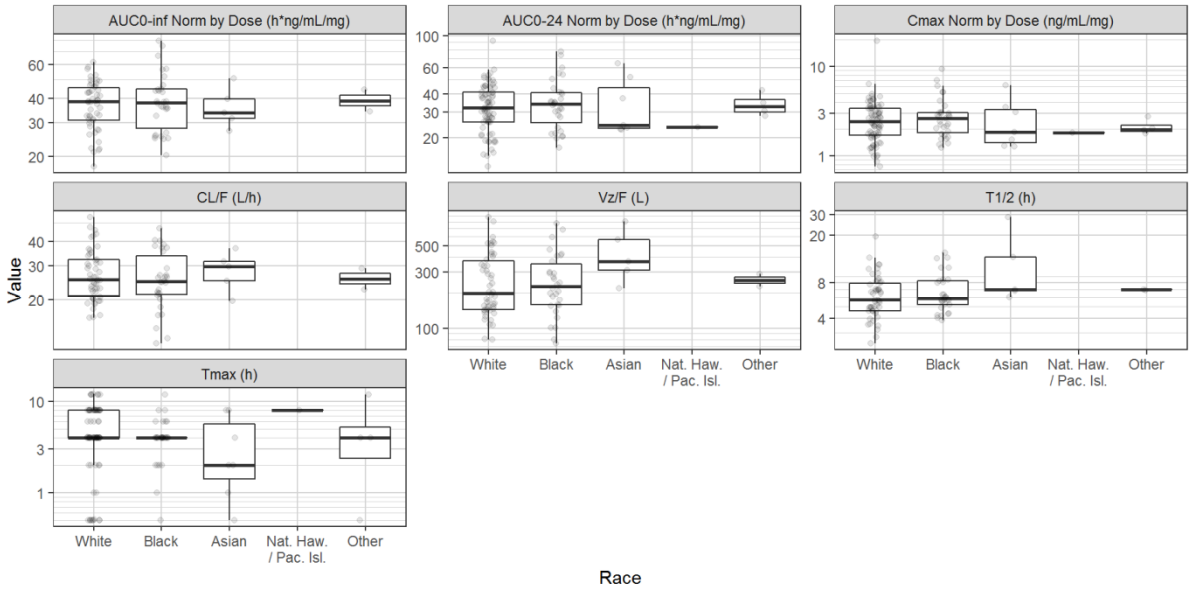
3.3.1.3 民族差

アジア人と非アジア人

用量で標準化した PK パラメータと人種（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）の関係を Figure 3-13 に示す。

ANOVA による PK の比較ではすべての PK パラメータについて人種間で統計的に有意な差（$p > 0.01$）はなかった。ボックスプロットではアジア人において Vz/F が高い傾向がみられた。ただし，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。

Figure 3-13 インクリシラン単回皮下投与時の PK パラメータと人種の関係（ALN-PCSSC-001，ORION-6，ORION-7，及び ORION-12）



Source: 5.3.5.3-6-KJX839A1-PK report-Figure 2-3

日本人と外国人

国内で実施した ORION-15（2.3.1 項）及び外国で実施した ALN-PCSSC-001（2.2.1 項）の PK データを比較した。ALN-PCSSC-001 については SAD の 100 mg 及び 300 mg 投与時の PK データ並びに MD の 125 mg 及び 300 mg 初回投与（Day 1）時の PK データを Table 3-8 に，血漿中濃度推移の図を Figure 3-14 に示す。

外国人の SAD 及び MD 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（Figure 3-14）。

Table 3-8 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						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)

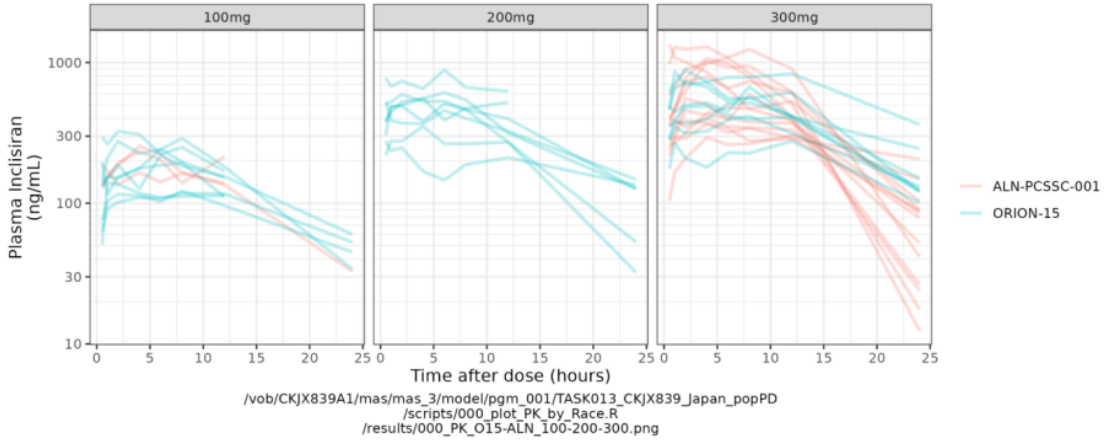
Source: 5.3.5.1-4-ORION-15-Table 14.2-7.2，5.3.3.1-1-ALN-PCSSC-001-16.1.13-Table 15.2.1.1

a) 初回投与

b) Median (Min - Max)

c) 個別値（n = 2）

Figure 3-14 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血漿中濃度推移の比較（ORION-15，ALN-PCSSC-001）



Source: 5.3.3.5-3-Pharmacodynamic Modeling Report ORION-15 Study-Figure 7-1

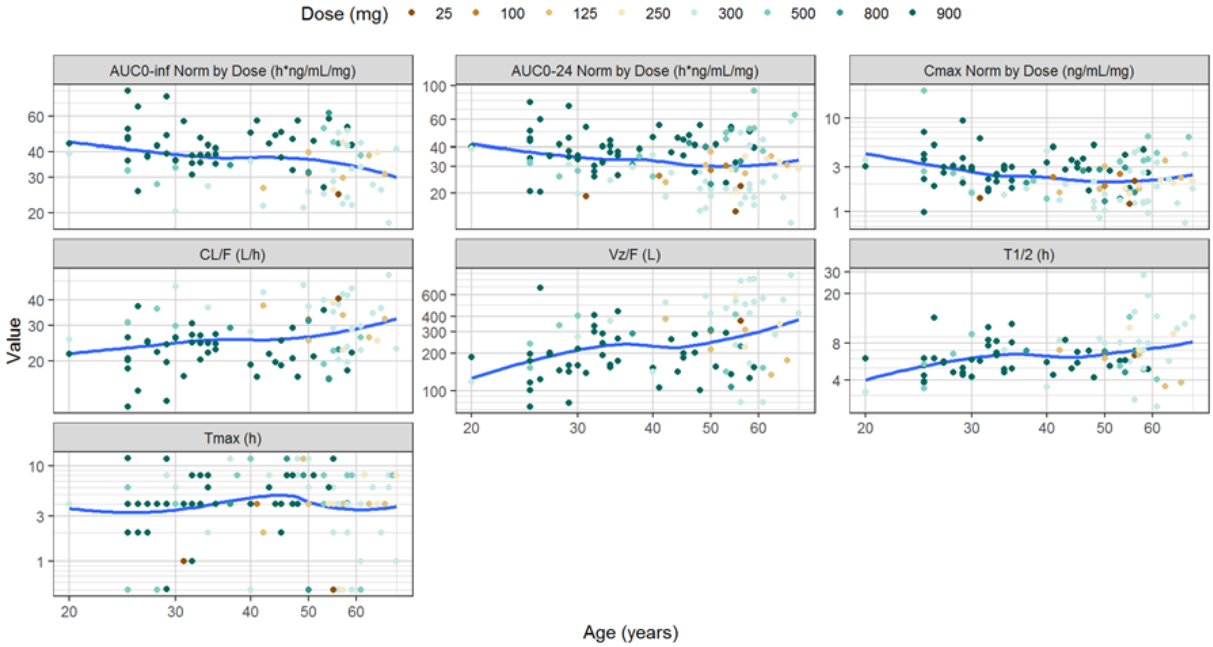
3.3.1.4 年齢

用量で標準化した PK パラメータと年齢の関係を Figure 3-15 及び Figure 3-16 に示す。

第 I 相試験の 119 名の被験者の年齢の範囲は 20～70 歳で平均値及び中央値はそれぞれ 44.9 歳及び 47.0 歳であった（5.3.5.3-6-KJX839A1-PK report-Table 3-1）。PK パラメータに対する後期高齢（75～84 歳及び 85 歳以上）の影響は評価できなかった。

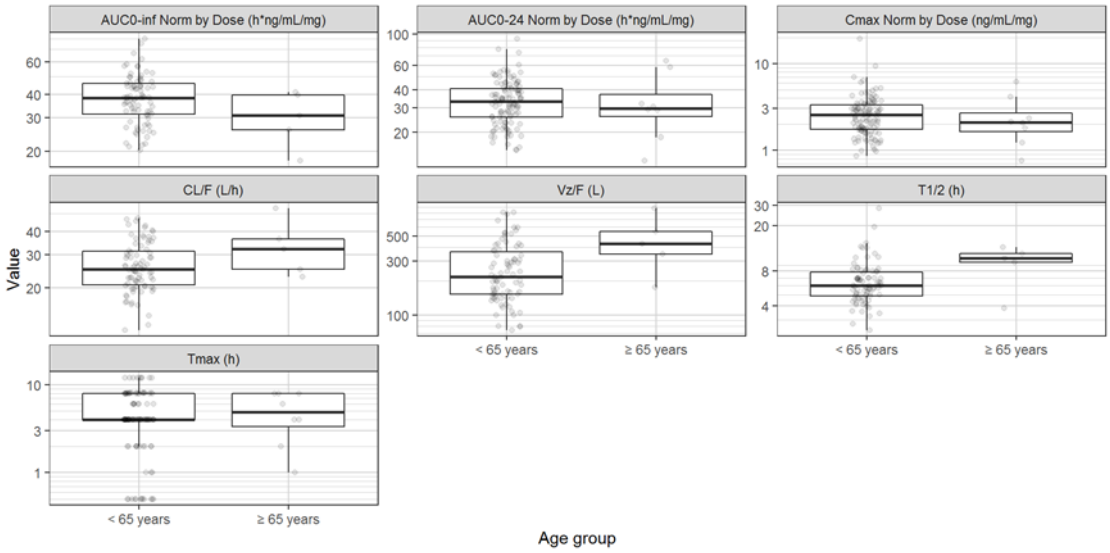
AUCinf，AUC0-24h，及び Cmax は加齢に伴いわずかに減少し，CL/F，Vz/F，及び T1/2 は加齢に伴いわずかに増加した。Tmax には年齢による何らかの傾向はみられなかった。多重線形回帰モデルにより体重，年齢，性別，及び人種を共変量として解析した結果，PK パラメータに対する年齢の影響は統計的に有意ではなかった（$p > 0.01$）。65 歳未満と 65 歳以上で比較した場合のインクリシランの PK パラメータは統計的に有意ではなかった（$p > 0.01$）。

Figure 3-15　インクリシラン単回皮下投与時の PK パラメータと年齢の関係（ALN-PCSSC-001，ORION-6，ORION-7，及び ORION-12）



Source: 5.3.5.3-6-KJX839A1-PK report-Figure 2-6
Note: Blue lines represent LOESS on observed data.

Figure 3-16　インクリシラン単回皮下投与時の PK パラメータ（65 歳未満と 65 歳以上の比較）（ALN-PCSSC-001，ORION-6，ORION-7，及び ORION-12）



Source: 5.3.5.3-6-KJX839A1-PK report-Figure 2-7

3.3.1.5　腎機能障害

外国人腎機能障害患者（CLcr により，軽度：60～89 mL/min，中等度：30～59 mL/min，重度：15～29 mL/min に分類）を対象に，インクリシランの PK に対する腎機能障害の影響について，年齢，体重，人種，及び性別をマッチングさせた外国人正常腎機能（90 mL/min 以上）被験者と比較検討した（ORION-7，2.4.2 項）。

軽度～中等度の腎機能障害患者においてインクリシランの Cmax 及び AUCinf は正常腎機能被験者のそれぞれ約 2 倍及び約 1.5 倍であった。重度腎機能障害患者では，Cmax 及び AUCinf は正常腎機能被験者のそれぞれ約 3 倍及び約 2 倍であった。インクリシランの曝露量が高かったにもかかわらず，PD に影響は認められなかった（3.3.2.2 項）。

なお，末期腎不全患者を対象とした試験及び血液透析の影響を検討した試験は実施していない。

重度腎機能障害患者のインクリシランの血漿中濃度は，投与後 72 時間以内に検出されなくなることを考慮して，インクリシランの PK に対する透析の影響を避けるために透析の少なくとも 72 時間前又は透析後にインクリシランを投与することが推奨される。

3.3.1.6　肝機能障害

外国人肝機能障害患者［CP スコアで分類 A（軽度）及び B（中等度）］を対象に，インクリシランの PK に対する肝機能障害の影響について，年齢，BMI，人種，及び性別をマッチングさせた正常肝機能被験者と比較検討した（ORION-6，2.4.1 項）。

軽度肝機能障害患者においてインクリシランの Cmax 及び AUCinf は正常肝機能被験者のそれぞれ 1.07 倍及び 1.33 倍，中等度肝機能障害患者ではそれぞれ 2.11 倍及び 2.04 倍であった。インクリシランの曝露量が高かったにもかかわらず，PD に影響は認められなかった（3.3.2.3 項）。

3.3.2 PD

ALN-PCSSC-001，ORION-1，ORION-6，ORION-7，及び ORION-12 では，LDL-C 及び PCSK9 の低下はいずれも Day 14 までに認められた（Table 5-3，Table 5-4）。また，日本人患者で認められた LDL-C 及び PCSK9 の変化率の大きさは，ORION-1 で認められた効果の範囲と重なっていた（3.2.2.4 項）。

3.3.2.1 性別，体重，人種，及び年齢

共変量解析の結果，性別，体重，人種，及び年齢と PD の間でそれぞれ臨床的な関連はなかった（3.2.2.3 項）。

3.3.2.2 腎機能障害

血漿中インクリシランの曝露量は LDL-C 及び PCSK9 の低下率と相関せず，LDL-C 及び PCSK9 の低下は腎機能障害被験者と正常腎機能被験者で同程度であった（Table 2-13）。

3.3.2.3 肝機能障害

肝機能障害患者及び正常肝機能被験者において LDL-C 及び PCSK9 のベースラインからの低下は Day 180 まで認められた。正常肝機能被験者と比べ，軽度肝機能障害患者の LDL-C 及び PCSK9 の低下効果に大きな違いはなかったが，中等度肝機能障害患者では，LDL-C 及び PCSK9 の低下が抑制された（Figure 2-8）。

3.4 医薬品の薬物間相互作用

3.4.1 スタチンとの薬物間相互作用

スタチンの代謝に関与する主要な CYP は，CYP3A4，CYP2C9，及び CYP2C8 である。スタチン（アトルバスタチン，フルバスタチン，lovastatin，プラバスタチン，ロスバスタチン，シンバスタチン，及びピタバスタチン等）は，OATP1B1，OATP1B3，OATP2B1，BCRP，MDR1，及び多剤耐性関連蛋白質 2 の基質である（Neuvonen 2010）。

In vitro 試験の結果，インクリシランは，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，及び CYP3A4/5 に対して阻害作用を示さず，CYP1A2，CYP2B6，及び CYP3A4 に対する誘導作用もない。インクリシランは，*in vitro* でヒト OAT1，OAT3，OCT1，OCT2，OCT3，OATP1B1，OATP1B3，MATE1，MATE2-K，MDR1，BCRP，及び BSEP によるプローブ基質の輸送を阻害せず，ヒト OAT1，OAT3，OCT1，OCT2，OCT3，OATP1B1，OATP1B3，MATE1，MATE2-K，MDR1，BCRP，又は BSEP による能動輸送を受けない（2.6.4-7 項）。

ALN-PCSSC-001 においてスタチン併用又は非併用下でインクリシランを反復投与したとき，スタチンの併用はインクリシランの PK 及び PD に対して臨床的に重要な影響を及ぼさなかった（2.2.1.2 項）。

ヒトにおいてインクリシランが関係する薬物間相互作用の可能性は低いと考えられる。

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

LDL-C 高値の ASCVD 患者を対象とした第 III 相試験（ORION-10）において，ITT 集団（1561 名）の 94.7%が脂質低下剤を使用しており，スタチンを使用していた被験者の割合は 89.2%であった。

アトルバスタチン 80 mg QD 及びロスバスタチン 40 mg QD の PK に対するインクリシランの影響をそれぞれ Table 3-9 及び Table 3-10 に示す。

Day 450及び Day 510のアトルバスタチン及びロスバスタチンの血漿中濃度は，いずれも非併用（プラセボ群）及び併用（インクリシラン群）間で大きな差はなく，全体としての GMR（併用／非併用）は Day 450 でそれぞれ 1.05 及び 1.19，Day 510 でそれぞれ 1.04 及び 1.02 であった。

Time window 別の血漿中アトルバスタチン濃度及びロスバスタチン濃度は，アトルバスタチンの 0 h to < 6 h を除き，非併用と併用で大きな差はみられなかった。

Table 3-9 インクリシランがアトルバスタチンの PK に及ぼす影響（ORION-10）

	Day 450		Day 510	
Time window	**非併用**	**併用**	**非併用**	**併用**
Overall[a]				
サンプル数（LLOQ のサンプル数）	163 (26)	137 (29)	157 (23)	135 (27)
アトルバスタチン濃度（ng/mL） Mean (SD) Geometric mean (geometric CV%)	 10.5 (18.1) 4.58 (307)	 12.1 (24.8) 4.81 (386)	 10.6 (19.3) 4.74 (282)	 14.3 (32.6) 4.91 (394)
GMR % (90%CI) p-value	105 (74.9, 147) 0.531		104 (74.1, 145) 0.244	
0 h to < 6 h				
サンプル数（LLOQ のサンプル数）	41 (6)	28 (2)	39 (4)	28 (4)
アトルバスタチン濃度（ng/mL） Mean (SD) Geometric mean (geometric CV%)	 21.1 (29.7) 7.63 (509)	 37.8 (43.3) 18.4 (363)	 20.4 (32.0) 7.35 (381)	 47.4 (59.2) 22.9 (384)
GMR % (90%CI) p-value	241 (114, 511) 0.0831		312 (150, 650) 0.0346	
6 h to < 12 h				
サンプル数（LLOQ のサンプル数）	30 (5)	31 (3)	35 (5)	35 (3)
アトルバスタチン濃度（ng/mL） Mean (SD) Geometric mean (geometric CV%)	 10.5 (13.4) 7.21 (176)	 7.30 (6.35) 5.54 (132)	 12.1 (15.7) 6.54 (264)	 8.66 (10.0) 5.72 (151)
GMR % (90%CI) p-value	76.9 (46.4, 127) 0.239		87.4 (51.0, 150) 0.274	
12 h to < 24 h				
サンプル数（LLOQ のサンプル数）	63 (9)	54 (16)	59 (11)	46 (15)
アトルバスタチン濃度（ng/mL） Mean (SD) Geometric mean (geometric CV%)	 6.25 (8.66) 3.50 (224)	 4.52 (10.3) 2.46 (276)	 5.99 (8.30) 4.11 (192)	 4.17 (6.94) 2.67 (278)

Time window	Day 450 非併用	Day 450 併用	Day 510 非併用	Day 510 併用
GMR % (90%CI) p-value	70.2 (43.0, 115) 0.335		64.9 (38.9, 108) 0.223	
≥ 24 h				
サンプル数（LLOQ のサンプル数）	29 (6)	24 (8)	24 (3)	26 (5)
アトルバスタチン濃度（ng/mL） Mean (SD) Geometric mean (geometric CV%)	 4.63 (6.98) 2.42 (300)	 5.26 (10.9) 2.09 (472)	 3.82 (5.11) 2.00 (245)	 4.44 (10.6) 1.65 (259)
GMR % (90%CI) p-value	86.4 (35.4, 211) 0.809		82.9 (39.8, 173) 0.790	

Source: 5.3.5.1-2-ORION-10-Table 28 を改変

LLOQ：定量下限

a) 最終投与後時間に関わらないすべてのアトルバスタチン濃度

LLOQ は 0 として扱い，GMR の算出には使用せず。

GMR：併用（インクリシラン群）／非併用（プラセボ群）

Time window：アトルバスタチンの投与時間に対する実時間の許容範囲

Table 3-10 インクリシランがロスバスタチンの PK に及ぼす影響（ORION-10）

Time window	Day 450 非併用	Day 450 併用	Day 510 非併用	Day 510 併用
Overall[a]				
サンプル数（LLOQ のサンプル数）	63 (15)	54 (17)	66 (13)	56 (17)
ロスバスタチン濃度（ng/mL） Mean (SD) Geometric mean (geometric CV%)	 11.9 (14.9) 9.75 (164)	 11.4 (17.2) 11.6 (112)	 11.9 (13.1) 9.72 (140)	 11.7 (14.6) 9.92 (226)
GMR % (90%CI) p-value	119 (81.6, 174) 0.863		102 (67.6, 154) 0.939	
0 h to < 6 h				
サンプル数（LLOQ のサンプル数）	8 (5)	9 (1)	10 (3)	11 (1)
ロスバスタチン濃度（ng/mL） Mean (SD) Geometric mean (geometric CV%)	 11.3 (16.4) 29.3 (30.7)	 23.6 (34.8) 16.0 (122)	 16.9 (19.6) 18.9 (87.0)	 19.7 (22.8) 8.45 (859)
GMR % (90%CI) p-value	54.5 (18.9, 157) 0.362		44.7 (10.5, 191) 0.759	
6 h to < 12 h				
サンプル数（LLOQ のサンプル数）	15 (1)	14 (2)	19 (4)	11 (2)
ロスバスタチン濃度（ng/mL） Mean (SD) Geometric mean (geometric CV%)	 10.3 (4.97) 10.2 (44.3)	 15.0 (11.3) 14.7 (70.3)	 8.68 (7.99) 7.78 (136)	 13.1 (12.3) 10.4 (196)
GMR % (90%CI) p-value	143 (100, 205) 0.175		134 (60.0, 301) 0.300	
12 h to < 24 h				

Time window	Day 450 非併用	Day 450 併用	Day 510 非併用	Day 510 併用
サンプル数（LLOQ のサンプル数）	30 (5)	25 (13)	29 (5)	29 (12)
ロスバスタチン濃度（ng/mL） Mean (SD) Geometric mean (geometric CV%)	 14.4 (16.8) 10.1 (213)	 5.26 (6.77) 9.68 (57.4)	 12.7 (12.3) 10.9 (121)	 8.44 (9.95) 10.8 (115)
GMR % (90%CI) p-value	95.9 (49.2, 187) < 0.01		99.1 (60.1, 163) 0.150	
≥ 24 h				
サンプル数（LLOQ のサンプル数）	10 (4)	6 (1)	8 (1)	5 (2)
ロスバスタチン濃度（ng/mL） Mean (SD) Geometric mean (geometric CV%)	 7.53 (18.3) 4.36 (258)	 10.6 (12.2) 6.21 (406)	 10.1 (16.1) 5.39 (223)	 9.59 (16.9) 8.89 (208)
GMR % (90%CI) p-value	143 (25.5, 797) 0.698		165 (30.1, 904) 0.954	

Source: 5.3.5.1-2-ORION-10-Table 29 を改変

a) 最終投与後時間に関わらないすべてのロスバスタチン濃度

LLOQ は 0 として扱い，GMR の算出には使用せず。

GMR：併用（インクリシラン群）／非併用（プラセボ群）

Time window：ロスバスタチンの投与時間に対する実時間の許容範囲

4 特別な試験

4.1 QT/QTc 間隔への影響

外国人健康被験者 48 名を対象に，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-12，2.5.1 項）。インクリシランの曝露量に人種差がないこと（3.3.1.3 項），及び医薬品規制調和国際会議 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。

インクリシランの ddQTcF 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，QTc 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，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。

なお，日本人患者を対象とした ORION-15 において心電図データに臨床的に意味のある変化は認められなかった（2.7.6-4.1.4 項）。

4.2 免疫原性

第 I 相試験では，ALN-PCSSC-001，ORION-6，及び ORION-12 において抗薬物抗体（ADA）の測定を実施した。ADA の結果を Table 4-1 に示す。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。投与前で ADA 陽性であった 2 名の被験者（軽度及び中等度肝機能障害患者それぞれ 1 名）は，それ以降の評価時点又は投与後の 2 時点以上（最初と最後の評価時点の間隔が 16 週未満）で検出されないか，若しくは最終評価時点でのみ陽性が確認された。もう 1 名の被験者（正常肝機能被験者）では投与後の 1 時点（Day 30）で陽性であったが，Day 180（再来院日）では陰性であった。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。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。

Table 4-1 ORION-6 における ADA 測定結果

投与群	ADA		被験者の AUCinf, ng･h/mL（投与群の 最小値 - 最大値）	被験者の Cmax, ng/mL（投与群の最小値 - 最大値）
	サンプル採取時点	測定結果		
軽度肝機能障害	投与前	陽性	15200 (6030 - 15200)	758 (302 - 814)
	Day 30	陽性		
中等度肝機能障害	投与前	陽性	14100 (14100 - 19100)	643 (643 - 2040)
正常肝機能	Day 30	陽性	9870 (5320 - 12400)	387 (227 - 1390)

Source: 5.3.5.3-6-KJX839A1-PK report-Table 3-1

5 付 録

Table 5-1 単回皮下投与後の血漿中インクリシラン PK パラメータ

試験	対象集団	用量	N	PK パラメータ，Mean (SD)						
				Cmax (ng/mL)	Tmax[a] (h)	AUCinf (ng·h/mL)	AUC0-48h (ng·h/mL)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)	T1/2 (h)
ALN-PCSSC-001	Elevated LDL-C	25 mg	3	39.8 (12.3)	1.00 (0.50-4.00)	615[b, c]	470 (88.1)[d]	40.6[b, c]	370[b, c]	6.32[b, c]
		100 mg	3	226 (33.9)	4.00 (0.50-4.00)	3124[c]	2804 (214)[d]	32.0[b, c]	307[b, c]	6.64[b, c]
		300 mg	3	407 (43.7)	4.00 (2.00-4.00)	7576 (510)	6674 (524)[d]	39.7 (2.62)	421 (48.8)	7.34 (0.62)
		500 mg	3	4039 (4946)	8.02 (0.50-12.00)	16136[c]	16985 (4925)[d]	31.0[c]	241[c]	5.40[c]
		800 mg	6	1798 (565)	4.00 (0.50-12.00)	34361 (10940)[f]	29242 (8022)[d]	24.9 (6.90)[f]	234 (91.5)[f]	6.32 (1.14)[f]
ORION-7	Renal – Normal	300 mg	8	421 (137)	8.00 (1.00-12.00)	7890 (1780)[f]	7300 (1420)	39.5 (8.52)[f]	553 (29.7)[f]	10.1 (2.31)[f]
	Renal – Mild	300 mg	8	987 (338)	4.00 (4.00-8.00)	11600 (3150)[g]	11700 (2820)	27.8 (8.11)[g]	208 (98.1)[g]	5.00 (1.20)[g]
	Renal – Moderate	300 mg	8	897 (513)	8.00 (0.50-12.00)	10800 (1030)[h]	13800 (4970)	28.0 (2.71)[h]	298 (84.4)[h]	7.28 (1.35)[h]
	Renal – Severe	300 mg	7	1760 (1550)	4.00 (2.00-8.08)	18800 (9230)[g]	18200 (8800)	18.6 (7.03)[g]	215 (228)[g]	6.76 (4.96)[g]
ORION-6	Hepatic – Normal	300 mg	12	567 (306)	4.00 (0.50-8.00)	8020 (2140)[i]	7840 (1920)	37.6 (9.27)[i]	490 (215)[i]	9.38 (4.46)[i]
	Hepatic – Mild	300 mg	10	574 (188)	6.00 (1.00-12.0)	10900 (3720)[g]	10500 (3440)	29.1 (11.0)[g]	340 (148)[g]	8.57 (4.12)[g]
	Hepatic – Moderate	300 mg	6	1160 (526)	5.00 (2.00-8.12)	16000 (2340)	16100 (2380)	18.1 (2.44)	183 (71.3)	7.01 (2.44)
ORION-12	Healthy	900 mg	48	2888 (1350)	4.00 (0.51-12.0)	40260 (10249)[j]	39430 (10496)[k]	22.4 (5.29)[j]	205 (112)[j]	6.09 (1.98)[j]
ORION-7+ ORION-6	Healthy	300 mg	20	509 (258)	6.00 (0.50-12.0)	7980 (1980) [l]	7620 (1710)	38.1 (8.78) [l]	508 (182) [l]	9.58 (3.89) [l]

Source: 5.3.3.1-1-ALN-PCSSC-001-16.1.13-Table 15.2.1.1.1，Table 15.2.1.1.2，Table 15.2.1.1.6，Table 15.2.1.1.9，Table 15.2.1.1.11 より抜粋，5.3.3.3-1-ORION-6-16.1.13-Table 1，5.3.3.3-2-ORION-7-16.1.13-Table 1，5.3.4.1-1-ORION-12-Table 14.2.1.2，5.3.5.3-5-Integrated PK Memorandum-Table 3

a) Median (Min - Max)，b) %AUCextrap が 20%を上回った被験者 1 名を含む，c) n = 1，d) AUC0-24h，e) 追加した 800 mg コホートを含む，f) n = 4，g) n = 6，h) n = 3，i) n = 10，j) n = 42，k) n = 44，l) n=14

Table 5-2 反復皮下投与後の血漿中インクリシラン PK パラメータ（ALN-PCSSC-001）

対象集団	用法・用量	statin	N	PK 評価	PK パラメータ, Mean (SD)						
					Cmax (ng/mL)	Tmax[a] (h)	AUCinf (ng·h/mL)	AUC0-24h (ng·h/mL)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)	T1/2 (h)
Elevated LDL-C	125 mg QW	非併用	6	first dose	292 (99.1)	4.00 (2.00 - 12.00)	4138 (717)[b]	3813 (623)	30.9 (5.30)[b]	244 (101)[b]	5.36 (1.58)[b]
	250 mg Q2W	非併用	6	first dose	485 (60.6)	4.00 (0.50 - 8.10)	9174 (2415)[c, d]	7415 (1308)	28.8 (8.67)[c, d]	389 (186)[c, d]	9.06 (1.86)[c, d]
	300 mg QM	非併用	6	first dose	809 (425)	6.00 (0.50 - 12.00)	12823 (2039)[d]	10068 (3196)	23.8 (3.84)[d]	130 (44.4)[d]	3.75 (1.11)[d]
	300 mg QM	併用	4	first dose	928 (375)	4.00 (2.00 - 8.00)	13415 (1748)[c, d]	12286 (4405)	22.6 (2.92)[c, d]	334 (408)[c, d]	11.3 (14.7)[c, d]
	500 mg QM	非併用	6	first dose	1682 (808)	5.00 (0.50 - 8.00)	18227 (5386)[e]	23287 (12538)	29.0 (7.10)[e]	260 (132)[e]	6.12 (2.51)[e]
	500 mg QM	併用	5	first dose	1783 (910)	8.00 (0.50 - 8.00)	19175, 22226[f]	21813 (7340)	22.5, 26.1[f]	153, 417[f]	4.07, 12.9[f]
	125 mg QW	非併用	6	Day 21	244 (37.9)	8.00 (4.00 - 12.00)	4489 (798)[c, d]	3855 (483)	18.6 (4.10)[c]	212 (85.4)[c, d]	7.77 (1.91)[c, d]
	250 mg Q2W	非併用	6	Day 14	457 (70.1)	3.01 (0.50 - 8.00)	9767 (2784)[e, g]	7450 (1125)	14.8 (3.45)[g]	274 (82.4)[e, g]	13.2 (6.93)[e, g]
	300 mg QM	非併用	6	Day 28	750 (349)	8.00 (2.00 - 12.00)	11428, 13883[f]	9444 (2613)	19.9 (3.95)	93.3, 116[f]	3.63, 3.54[f]
	300 mg QM	併用	3	Day 28	1252 (936)	6.00 (4.00 - 8.00)	10016, 21205[c, f]	14183 (6922)	16.4 (3.48)[c]	52.1, 277[c, f]	2.76, 12.0[c, f]
	500 mg QM	非併用	6	Day 28	1449 (492)	8.00 (4.00 - 12.00)	17754, 21914[f]	21252 (8914)	16.1 (6.80)	120, 121[f]	3.49, 5.66[f]
	500 mg QM	併用	5	Day 28	1736 (647)	4.00 (0.50 - 8.00)	24335, 28710[f]	22395 (7150)	13.8 (2.95)	77.3, 87.0[f]	2.87, 4.99[f]

Source: 5.3.3.1-1-ALN-PCSSC-001-16.1.13-Table 15.2.1.1.3～Table 15.2.1.1.5，Table 15.2.1.1.7，Table 15.2.1.1.8，Table 15.2.1.1.10，Table 15.2.1.2.1～Table 15.2.1.2.6 より抜粋

a) Median (Min - Max)，b) n = 5，c) %AUCextrap が 20%を上回った被験者 1 名を含む，d) n = 3，e) n = 4，f) 個別値（n = 2），g) %AUCextrap が 20%を上回った被験者 2 名を含む

Table 5-3 単回皮下投与後のベースラインからの PCSK9 の変化率（%）

試験	対象集団	N	用量	ベースラインからの変化率，Mean (SD)						
				Day 7	Day 14	Day 30	Day 60	Day 120	Day 150	Day 180
ALN-PCSSC-001	Elevated LDL-C	3	25 mg	−16.1 (6.9)	−24.0 (16.4)	−44.1 (14.0)[a]	−44.0 (6.7)[b]	−14.3[c, d]	−14.4[d, f]	NA
		3	100 mg	−34.1 (27.1)	−40.2 (19.2)	−38.7 (25.5)[a]	−37.7 (31.7)[b]	−30.4 (23.7)[c]	−36.7, 44.9[e, f]	−15.8, −15.5[e]
		3	300 mg	−54.8 (19.7)	−61.4 (4.0)	−74.0 (1.9)[a]	−68.1 (10.2)[b]	−65.7 (3.7)[c]	−62.1 (8.2)[f]	−47.8 (24.8)
		3	500 mg	−41.5 (21.8)	−58.4 (12.6)	−65.5 (15.5)[a]	−62.7 (21.0)[b]	−78.6, −76.8[c, e]	−74.6, −56.8[e, f]	−75.0, −65.7[e]
		6	800 mg	−58.4 (17.6)	−67.7 (13.0)	−77.0 (7.0)[a]	−74.9 (10.8)[b]	−74.0 (11.2)[c]	−70.8 (15.2)[f]	−74.3 (13.2)
ORION-1	ASCVD and elevated LDL-C	60	200 mg	NA	−59.6 (14.0)	−66.2 (12.9)	−64.8 (14.0)	−56.6 (18.0)[g]	−50.1 (21.8)	−47.9 (21.0)
		60	300 mg	NA	−64.1 (12.5)[h]	−70.9 (10.6)	−70.4 (11.4)	−64.6 (13.2)	−60.6 (14.9)	−56.0 (19.2)
		60	500 mg	NA	−68.7 (12.8)	−74.0 (9.1)[h]	−73.4 (16.1)[g]	−67.2 (15.1)[g]	−63.5 (17.4)	−59.3 (18.0)
ORION-7	Renal – Normal	8	300 mg	−51.5 (10.4)	NA	−70.15 (9.82)	−68.1 (12.4)	NA	NA	NA
	Renal – Mild	8	300 mg	−53.8 (16.9)	NA	−69.7 (14.15)	−74.15 (12.3)	NA	NA	NA
	Renal – Moderate	8	300 mg	−62.7 (11.8)	NA	−78.1 (7.32)	−79.8 (4.91)	NA	NA	NA
	Renal – Severe	7	300 mg	−51.05 (17.3)[i]	NA	−70.5 (7.63)	−67.9 (16.4)	NA	NA	NA
ORION-6	Hepatic – Normal	12	300 mg	−49.8 (13.4)	NA	−72.8 (10.7)	−73.9 (8.5)	−70.6 (10.9)	NA	−65.7 (10.0)
	Hepatic – Mild	10	300 mg	−54.0 (17.9)	NA	−71.0 (11.6)	−70.3 (11.2)	−58.5 (16.0)	NA	−51.1 (19.7)[j]
	Hepatic – Moderate	6	300 mg	−18.2 (18.9)	NA	−37.8 (27.7)	−38.9 (26.0)	−32.2 (36.8)[k]	NA	−26.1 (32.8)[k]
ORION-12	Healthy	48	900 mg	−68.1 (12.0)[l, m]	−73.4 (11.2)[n, o]	−77.5 (9.4)[n, p]	NA	NA	NA	−75.7 (8.6)[q]

Source: 5.3.3.1-1-ALN-PCSSC-001-Table 14.2-1.1.1，5.3.5.1-5-ORION-1-Table 32，5.3.3.3-1-ORION-6-Table 14.4.5，5.3.3.3-2-ORION-7-Table 14.2.1 より抜粋，5.3.4.1-1-ORION-12-Table 14.2.2.11 より改変

a) Day 28，b) Day 56，c) Day 112，d) n = 1，e) n = 2，f) Day 140，g) n = 58，h) n = 59，i) n = 6，j) n = 9，k) n = 5，l) n = 32，m) 8 days，n) n = 16，o) 13 days，p) 29 days，q) n = 42

Table 5-4 単回皮下投与後のベースラインからの LDL-C の変化率（%）

試験	対象集団	N	用量	ベースラインからの変化率，Mean (SD)						
				Day 7	Day 14	Day 30	Day 60	Day 120	Day 150	Day 180
ALN-PCSSC-001	Elevated LDL-C	3	25 mg	−14.0 (8.7)	−20.6 (4.4)	−20.8 (7.5)[a]	−25.9 (17.3)[b]	3.0[c, d]	−15.1[d, f]	NA
		3	100 mg	−19.7 (2.6)	−23.7 (7.1)	−36.3 (21.6)[a]	−28.4 (20.0)[b]	−33.6 (8.1)[c]	−40.2, −37.3[e, f]	−27.8, −24.8[e]
		3	300 mg	−18.4 (7.2)	−33.3 (20.8)	−41.1 (18.2)[a]	−45.9 (19.3)[b]	−47.6 (10.1)[c]	−43.9 (1.7)[f]	−47.8 (0.5)
		3	500 mg	−24.7 (0.8)	−35.0 (14.9)	−41.4 (21.0)[a]	−53.8 (21.3)[b]	−54.6, −34.2[c, e]	−59.1, −18.4[e, f]	−53.2, −22.5[e]
		6	800 mg	−24.9 (8.6)	−37.6 (8.4)	−37.9 (9.5)[a]	−47.6 (14.1)[b]	−44.3 (9.3)[c, l]	−45.5 (25.2)[f, m]	−35.2 (16.8)[m]
ORION-1	ASCVD and elevated LDL-C	60	200 mg	NA	−31.0 (24.7)	−44.5 (23.3)[g]	−44.3 (24.1)	−36.9 (22.3)[h]	−32.1 (31.6)	−28.1 (27.9)
		60	300 mg	NA	−40.8 (19.8)	−49.0 (19.1)	−50.9 (18.4)	−43.3 (21.8)	−41.9 (24.5)	−38.6 (23.2)
		60	500 mg	NA	−39.8 (17.4)	−50.5 (15.3)	−49.6 (17.3)[h]	−46.4 (15.9)[i]	−40.7 (18.2)	−41.5 (15.7)
ORION-7	Renal - Normal	8	300 mg	−26.2 (12.4)[j]	NA	−51.5 (10.5)[j]	−57.6 (10.7)[j]	−44.1 (12.8)[j]	NA	−34.6 (14.6)[j]
	Renal - Mild	8	300 mg	−14.9 (11.7)	NA	−32.8 (17.9)	−35.1 (13.5)	−24.9 (23.9)	NA	−38.15 (6.34)[u]
	Renal - Moderate	8	300 mg	−17.25 (21.6)	NA	−50.7 (21.4)	−53.1 (21.3)	−43.5 (20.0)	NA	−35.5 (19.2)
	Renal - Severe	7	300 mg	−20.3 (9.24)	NA	−51.3 (18.5)	−49.2 (26.6)	−38.0 (29.6)	NA	−35.05 (23.0)[u]
ORION-6	Hepatic - Normal	12	300 mg	−20.5 (12.6)	NA	−47.1 (13.6)	−51.9 (13.1)	−44.5 (14.0)	NA	−40.1 (15.4)
	Hepatic - Mild	10	300 mg	−22.5 (15.3)	NA	−53.7 (23.5)	−53.2 (18.1)	−55.2 (14.8)	NA	−37.3 (20.1)[k]
	Hepatic - Moderate	6	300 mg	−2.7 (15.7)	NA	−22.0 (30.9)	−39.7 (16.5)[l]	−45.5 (13.2)[l]	NA	−23.8 (33.4)[m]
ORION-12	Healthy	48	900 mg	−17.9 (18.8)[o, p]	−35.9 (14.8)[q, r]	−42.0 (18.0)[r, s]	NA	NA	NA	−44.8 (14.7)[t]

Source: 5.3.3.1-1-ALN-PCSSC-001-Table 14.2-1.1.1，5.3.5.1-5-ORION-1-Table 22，5.3.3.3-1-ORION-6-Table 14.4.4，5.3.3.3-2-ORION-7-Table 14.2.1 より抜粋，5.3.4.1-1-ORION-12-Table 14.2.2.11 より改変

a) Day 28，b) Day 56，c) Day 112，d) n = 1，e) n = 2，f) Day 140，g) n = 59，h) n = 58，i) n = 57，j) n = 7，k) n = 9，l) n = 5，m) n = 4，o) 8 days，p) n = 32，q) 13 days，r) n = 16，s) 29 days，t) n = 42，u) n = 6

2.7.3 臨床的有効性

目次

目次 2
表一覧 3
図一覧 5
略号一覧 6
用語の定義一覧 10
1 背景及び概観 11
1.1 有効性評価の計画 11
1.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略 13
1.1.2 外国試験で用いた用法・用量の設定根拠 18
1.2 有効性の評価方法 19
1.2.1 評価項目 19
1.2.2 解析対象 21
1.2.3 統計方法 22
1.2.4 部分集団の検討 26
2 個々の試験結果の要約 28
3 全試験を通しての結果の比較と解析 28
3.1 試験対象集団 28
3.1.1 選択・除外基準の比較 28
3.1.2 被験者の内訳 31
3.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性 34
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 47
3.2.1 LDL-C の変化率 47
3.2.2 LDL-C の絶対変化量 57
3.2.3 LDL-C の管理目標値達成率 63
3.2.4 PCSK9 の変化率 67
3.2.5 その他の脂質，リポ蛋白，アポリポ蛋白の変化率 73
3.3 部分集団における結果の比較 79
3.3.1 年齢 80
3.3.2 性別 80
3.3.3 FH 80
3.3.4 ベースラインの LDL-C 81
3.3.5 ベースラインの脂質低下剤 81
3.3.6 その他の要因 82
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 86
4.1 用法・用量の検討 86
4.1.1 用量－反応関係 86

4.1.2 特別な患者集団及び部分集団での検討 87
5 効果の持続，耐薬性 88
5.1 外国試験 88
5.2 国内第 II 相試験（ORION-15，最終解析） 88
6 付録 89

表一覧

Table 1-1 有効性評価の評価資料とした臨床試験の一覧 11
Table 1-2 本書に提示した有効性評価項目 19
Table 1-3 解析対象集団の定義 21
Table 1-4 検討した部分集団（外国第 III 相試験併合，ORION-15） 27
Table 3-1 主な選択基準 29
Table 3-2 被験者の内訳（ORION-9，ORION-10，ORION-11，ITT 集団） 32
Table 3-3 被験者の内訳（ORION-1，2 回投与，ITT 集団） 33
Table 3-4 被験者の内訳（ORION-15，RAN，主要解析） 34
Table 3-5 主な人口統計学的特性（ORION-9，ORION-10，ORION-11，ITT 集団） 35
Table 3-6 主な人口統計学的特性（ORION-1，2 回投与，ITT 集団） 37
Table 3-7 主な人口統計学的特性（ORION-15，FAS） 38
Table 3-8 疾患特性（ORION-9，ORION-10，ORION-11，ITT 集団） 40
Table 3-9 疾患特性（ORION-1，2 回投与，ITT 集団） 42
Table 3-10 疾患特性（ORION-15，FAS） 43
Table 3-11 ベースラインの脂質低下剤（ORION-9，ORION-10，ORION-11，ITT 集団） 45
Table 3-12 ベースラインの脂質低下剤（ORION-1，2 回投与，ITT 集団） 46
Table 3-13 ベースラインの脂質低下剤（ORION-15，SAF） 47
Table 3-14 Day 510 の LDL-C のベースラインからの変化率（ORION-9，ORION-10，ORION-11，ITT 集団） 48
Table 3-15 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（ORION-9，ORION-10，ORION-11，ITT 集団） 50
Table 3-16 Day 180 の LDL-C のベースラインからの変化率（ORION-1，2 回投与，mITT 集団） 53
Table 3-17 Day 180 の LDL-C のベースラインからの変化率（ORION-15，FAS，主要解析） 55
Table 3-18 Day 510 の LDL-C のベースラインからの絶対変化量（ORION-9，ORION-10，ORION-11，ITT 集団） 58

Table 3-19 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（ORION-9，ORION-10，ORION-11，ITT 集団）.....59
Table 3-20 Day 510 の LDL-C が 25，50，70，又は 100 mg/dL 未満に達していた被験者の割合（ORION-9，ORION-10，ORION-11，ITT 集団）.....60
Table 3-21 LDL-C が 25，50，70，又は 100 mg/dL 未満に達していた被験者の割合（ORION-1，2 回投与，mITT 集団）.....61
Table 3-22 Day 180 の LDL-C のベースラインからの絶対変化量（ORION-15，FAS，主要解析）.....62
Table 3-23 LDL-C が 25，50，70，又は 100 mg/dL 未満に達していた被験者の割合（ORION-15，FAS，主要解析）.....62
Table 3-24 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（ORION-9，ORION-10，ORION-11，ITT 集団）.....64
Table 3-25 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（ORION-1，2 回投与，mITT 集団）.....64
Table 3-26 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（ORION-15，FAS，主要解析）.....65
Table 3-27 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（ORION-15，FAS，主要解析）.....65
Table 3-28 Day 510 の PCSK9 のベースラインからの変化率（ORION-9，ORION-10，ORION-11，ITT 集団）.....68
Table 3-29 Day 180 の PCSK9 のベースラインからの変化率（ORION-1，2 回投与，mITT 集団）.....70
Table 3-30 Day 180 の PCSK9 のベースラインからの変化率（ORION-15，FAS，主要解析）.....72
Table 3-31 Day 510 の総コレステロール，Apo-B，non-HDL-C のベースラインからの変化率（ORION-9，ORION-10，ORION-11，ITT 集団）.....76
Table 3-32 Day 180 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（ORION-1，2 回投与，mITT 集団）.....77
Table 3-33 Day 180 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（ORION-15，FAS，主要解析）.....79
Table 6-1 選択基準の一覧（ORION-9，ORION-10，ORION-11，ORION-1，ORION-15）.....89
Table 6-2 除外基準の一覧（ORION-9，ORION-10，ORION-11，ORION-1，ORION-15）.....91
Table 6-3 スタチン強度の定義（ORION-9，ORION-10，ORION-11，ORION-1，ORION-15）.....97

図一覧

Figure 1-1 外国試験データの利用 13
Figure 1-2 試験デザイン（ORION-9，ORION-10，ORION-11） 14
Figure 1-3 試験デザイン：1 回投与（ORION-1） 15
Figure 1-4 試験デザイン：2 回投与（ORION-1） 15
Figure 1-5 試験デザイン（ORION-15） 17
Figure 3-1 LDL-C のベースラインからの変化率の推移（ORION-9，ITT 集団） 51
Figure 3-2 LDL-C のベースラインからの変化率の推移（ORION-10，ITT 集団） 52
Figure 3-3 LDL-C のベースラインからの変化率の推移（ORION-11，ITT 集団） 53
Figure 3-4 LDL-C のベースラインからの変化率の推移（ORION-1，2 回投与，mITT 集団） 54
Figure 3-5 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） 56
Figure 3-6 LDL-C のベースラインからの変化率の推移（ORION-15，FAS，最終解析） 57
Figure 3-7 PCSK9 のベースラインからの変化率の推移（ORION-9，ITT 集団） 68
Figure 3-8 PCSK9 のベースラインからの変化率の推移（ORION-10，ITT 集団） 69
Figure 3-9 PCSK9 のベースラインからの変化率の推移（ORION-11，ITT 集団） 70
Figure 3-10 PCSK9 のベースラインからの変化率の推移（ORION-1，2 回投与，mITT 集団） 71
Figure 3-11 PCSK9 のベースラインからの変化率の推移（ORION-15，FAS，主要解析） 73
Figure 3-12 Day 510 の LDL-C のベースラインからの変化率の群間比較：部分集団別（外国第 III 相試験併合，ITT 集団） 83
Figure 3-13 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群間比較：部分集団別（外国第 III 相試験併合，ITT 集団） 84
Figure 3-14 Day 180 の LDL-C のベースラインからの変化率の群間比較（ORION-15，FAS，インクリシラン 300 mg 群，主要解析） 85

略号一覧

略号	略していない表現 (英)	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
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

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
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
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IgM	immunoglobulin M	免疫グロブリン M

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
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）
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

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
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
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

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
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。

1 背景及び概観

1.1 有効性評価の計画

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いる。

日本人の高コレステロール血症（家族性を含む）患者におけるインクリシランの有効性は，国内第 II 相試験（ORION-15），外国第 III 相試験のうち ORION-9，ORION-10，ORION-11，並びに外国第 II 相試験（ORION-1）の結果に基づき評価した。5 試験は心血管イベントの発現リスクが高い，HeFH を含む高コレステロール血症患者のうち，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とした。これらの試験に加え，家族性高コレステロール血症ホモ接合体（HoFH）患者を対象とした外国第 III 相試験（ORION-5）を含めた 6 試験を，有効性の評価資料として取り扱った（Table 1-1）。国内での開発は，外国で実施された試験の成績を利用する計画とした。すなわち，外国で実施した第 II 相用量設定試験（ORION-1）をブリッジング対象試験として国内第 II 相用量設定試験（ORION-15）を実施し，ブリッジングの成立条件を満たした場合に外国試験データを外挿可能と判断する計画とした（Figure 1-1）。

本書では ORION-9，ORION-10，ORION-11，ORION-1，ORION-15 について主に提示した。ORION-5 は主な結果を 3.3.3 項に示し，詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

このほか，外国で実施した長期投与試験（ORION-3：ORION-1 の継続投与試験）及び HoFH 患者を対象とした第 II 相パイロット試験（ORION-2）を有効性の参考資料とし，結果を「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

Table 1-1 有効性評価の評価資料とした臨床試験の一覧

試験の種類 試験	相	試験デザイン	主な目的	対象 [a)]	治験薬 ／投与日 ／試験終了時来院	評価対象被験者数 [b)]	実施地域
検証							
ORION-9	III	二重盲検，プラセボ対照，ランダム化，並行群間	有効性 安全性	HeFH 患者	・プラセボ ・インクリシラン 300 mg ／Day 1, 90, 270, 450 ／Day 540	ITT 集団 482	外国
ORION-10	III			ASCVD の既往を有する患者		ITT 集団 1561	外国
ORION-11	III			ASCVD の既往又は ASCVD と同等のリスクを有する患者		ITT 集団 1617	外国

試験の種類 試験	相	試験デザイン	主な目的	対象 a)	治験薬 ／投与日 ／試験終了時来院	評価対象被験者数 b)	実施地域
ORION-5	III	二重盲検パート：二重盲検，プラセボ対照，ランダム化，並行群間 非盲検パート：非盲検，非対照	有効性 安全性	HoFH 患者	二重盲検パート： ・プラセボ ・インクリシラン 300 mg ／Day 1, 90 ／Day 180 非盲検パート： インクリシラン 300 mg ／Day 180 c), 270, 450, 630 ／Day 720	ITT 集団 二重盲検パート：56 非盲検パート：53	外国
用量設定							
ORION-1	II	二重盲検，プラセボ対照，ランダム化，並行群間	有効性 安全性 用量設定	ASCVD の既往又は ASCVD と同等のリスクを有する患者	1 回投与 ・プラセボ ・インクリシラン 200 mg 300 mg 500 mg ／Day 1 ／Day 210～360 d) 2 回投与 ・プラセボ ・インクリシラン 100 mg 200 mg 300 mg ／Day 1, 90 ／Day 210～360 d)	mITT 集団 1 回投与: 244 2 回投与: 239	外国
ORION-15	II		有効性 安全性 用量設定 PK	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	・プラセボ ・インクリシラン 100 mg 200 mg 300 mg ／Day 1, 90, 270 ／Day 360	FAS 312	国内

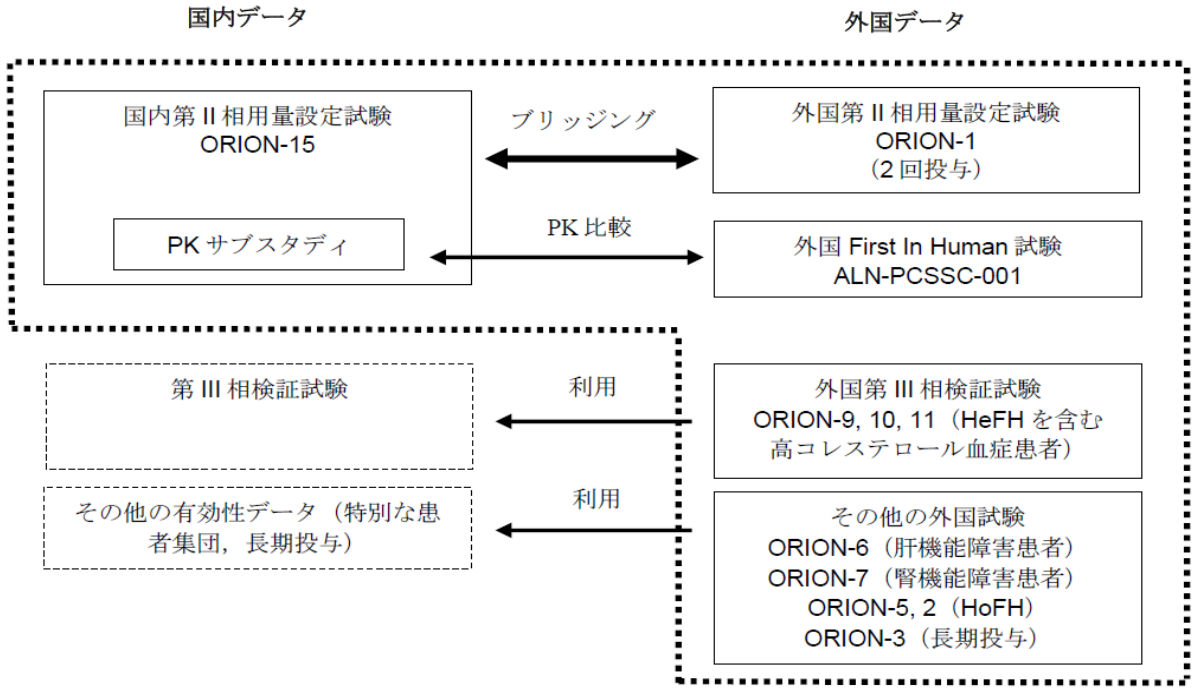
a) いずれの試験も，最大耐用量のスタチンが投与されている又はスタチン不耐の，LDL-C が高値の患者を対象とした。

b) 主な解析対象集団

c) 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。

d) Day 210 の LDL-C がベースラインの 80%超であった被験者は Day 210 で試験完了し，LDL-C がベースラインの 80%を超えなかった被験者は，超えるまで又は Day 360 まで 1 ヵ月ごとに追加追跡調査を継続した。本試験を完了した被験者は，追跡調査完了時点で ORION-3 に移行するオプションを得た。

Figure 1-1　　外国試験データの利用



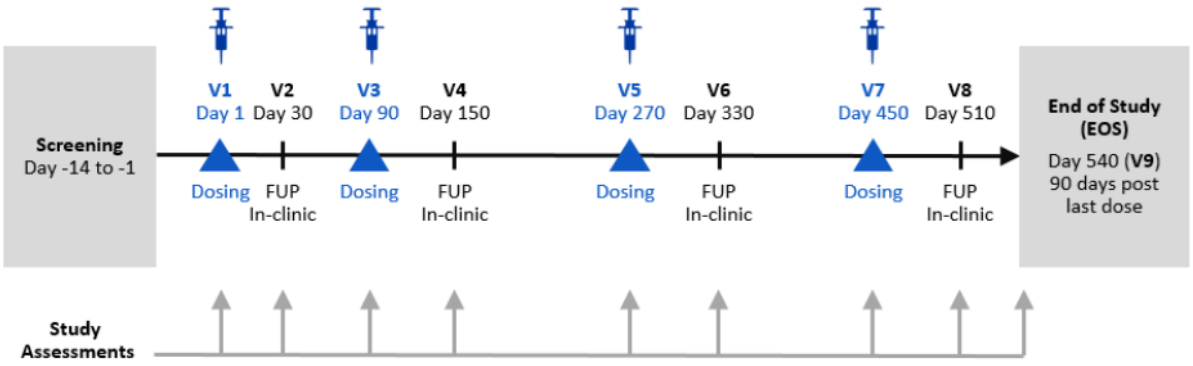
1.1.1　　有効性評価対象となった臨床試験の概略

本項では外国第 III 相試験（ORION-9，ORION-10，ORION-11），外国第 II 相試験（ORION-1），国内第 II 相試験（ORION-15）の順に試験デザインの概略を示す。

1.1.1.1　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 1-2　　試験デザイン（ORION-9，ORION-10，ORION-11）



FUP：follow-up，V：visit

対照薬の設定根拠

薬剤効果を正しく評価するために対照薬はプラセボとした。試験期間中のスタチン又はその他の脂質低下剤（抗 PCSK9 抗体を除く）の使用を許容していたため，プラセボ対照は妥当であった。

被験者数の設定根拠

試験全体の目標被験者は，有効性評価被験者数を ORION-9 は 380 名，ORION-10 及び ORION-11 は各 1425 名，脱落率 5%を考慮して登録被験者数を ORION-9 は 400 名，ORION-10 及び ORION-11 は各 1500 名と設定した。

いずれの試験も，第 II 相試験（ORION-1）の結果に基づき，LDL-C のベースラインからの絶対変化量について，インクリシラン群とプラセボ群の差を 30 mg/dL 以上，標準偏差を 20 mg/dL と想定した。主要評価項目の 1 つである Day 510 の LCL-C のベースラインからの変化率の群間差（インクリシラン群－プラセボ群）を 30%，片側有意水準 0.025 で検出する検出力は 90%超と算出された。

1.1.1.2　外国第 II 相試験（ORION-1）

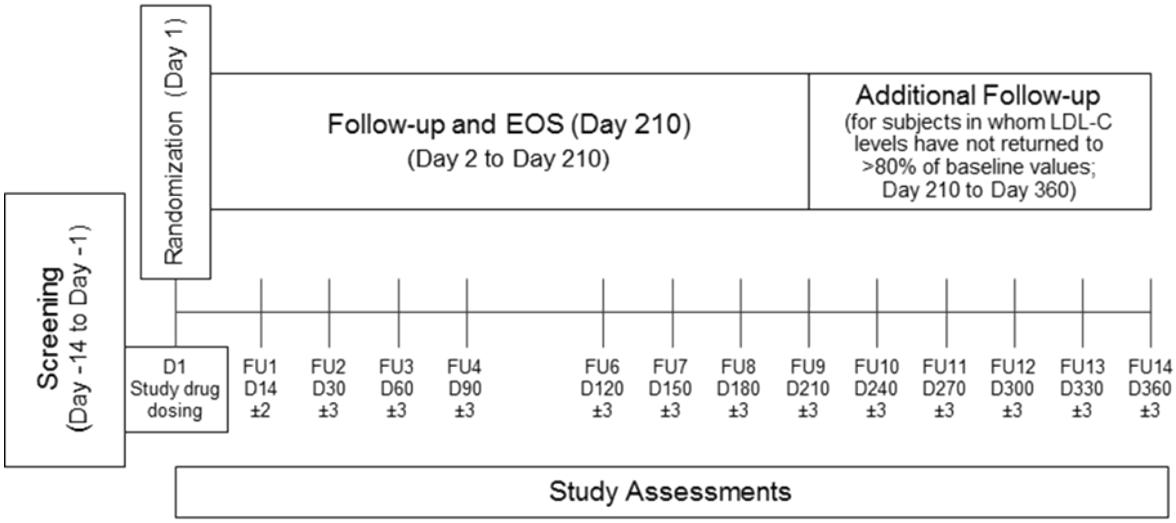
用量設定試験である ORION-1 は，ASCVD の既往又は ASCVD と同等のリスクを有し，最大耐用量のスタチンが投与されている又はスタチン不耐の，LDL-C が高値の患者を対象に，インクリシランを 1 回又は 2 回皮下投与したときの有効性，安全性，及び忍容性を評価する多施設共同，プラセボ対照，二重盲検，ランダム化試験である。

本試験は，最長 14 日間のスクリーニング期，Day 1 若しくは Day 90 までの治療期，Day 210 までの追跡調査期，Day 210 の試験終了時来院，Day 360 までの追加追跡調査期から構成された。適格な被験者を，インクリシラン又はプラセボの 200 mg 1 回投与，300 mg 1 回投与，500 mg 1 回投与，100 mg 2 回投与，200 mg 2 回投与，又は 300 mg 2 回投与のいずれかにランダム化した。インクリシランの 6 つの用量群に各 60 名，6 つのプラセボ群に各 20 名をランダム化した。ランダム化

では，国及びスタチン又はその他の脂質低下剤の使用有無を層別因子とした。1 回投与は Day 1 に，2 回投与は Day 1 及び Day 90 に治験薬を皮下投与した。基礎治療は抗 PCSK9 抗体を除く脂質低下剤とし，試験期間中は用法・用量を一定とした。

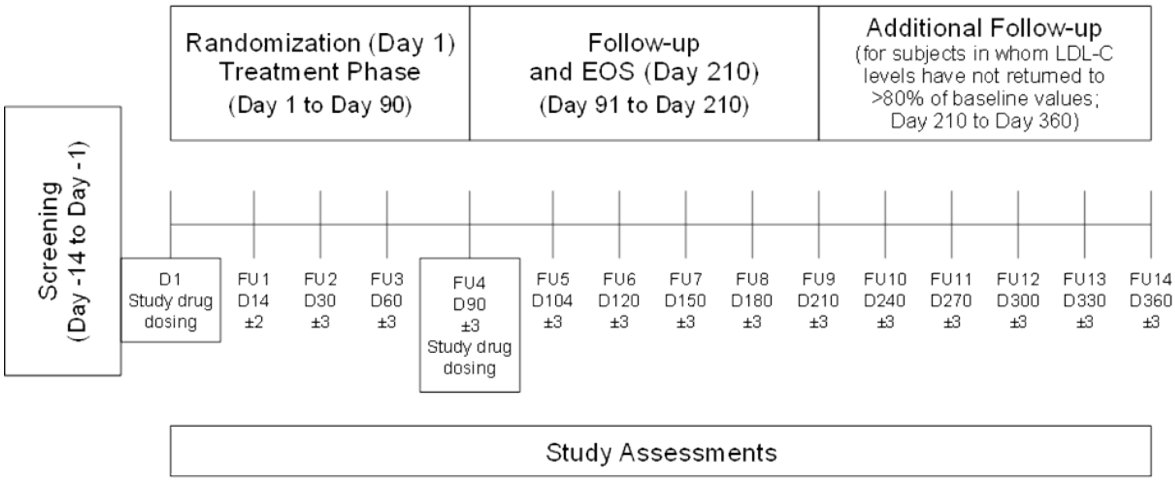
すべての被験者に対し Day 210 まで追跡調査を実施した。Day 210 の LDL-C がベースラインの 80%超であった被験者は Day 210 で試験完了とし，LDL-C がベースラインの 80%を超えなかった被験者は，超えるまで又は Day 360 まで 1 ヵ月ごとに追加追跡調査を継続した。本試験を完了した被験者は，追跡調査完了時点で ORION-3 に移行するオプションを得た。

Figure 1-3　　試験デザイン：1 回投与（ORION-1）



D：Day，EOS：end of study，FU：follow-up

Figure 1-4　　試験デザイン：2 回投与（ORION-1）



D：Day，EOS：end of study，FU：follow-up

被験者数の設定根拠

目標被験者数は，有効性評価被験者数をプラセボ群全体で 100 名，6 つのインクリシラン群でそれぞれ 50 名（試験全体 400 名），脱落率 15%を考慮して登録被験者数をプラセボ群全体で 120 名，6 つのインクリシラン群でそれぞれ 60 名（試験全体 480 名）と設定した。

外国第 I 相試験（ALN-PCSSC-001）の結果に基づき，LDL-C のベースラインからの絶対変化量について，インクリシラン群とプラセボ群の差を 30 mg/dL 以上，標準偏差を 20 mg/dL と想定した。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を Dunnett 多重 t 検定法を用いて 6 つの投与レジメンを比較した場合，少なくとも 1 つのインクリシラン群で LDL-C の 30%低下を片側有意水準 0.025 で検出する検出力は 90%超と算出された。

1.1.1.3 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

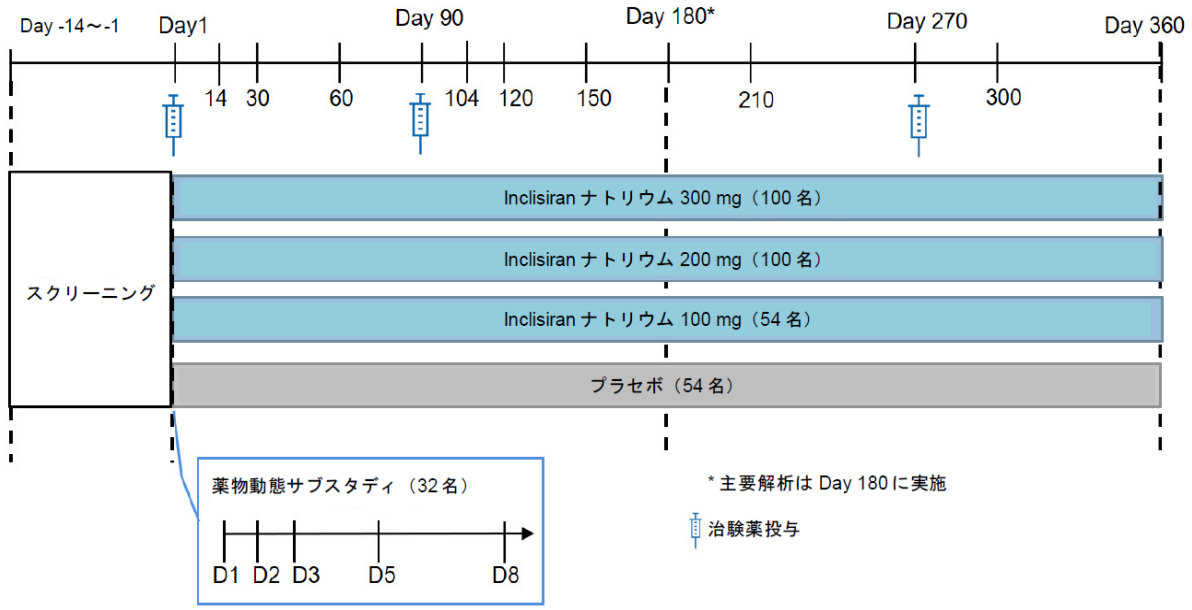
本試験は，最長 14 日間のスクリーニング期，及び Day 360 までの治療期から構成された。日本人患者での PK を評価するため，一部の被験者（目標被験者数：各群から約 8 名，合計約 32 名）を対象に Day 8 までの PK サブスタディを実施した。適格な被験者を，プラセボ群，インクリシラン 100 mg 群，インクリシラン 200 mg 群，インクリシラン 300 mg 群にランダム化した。ランダム化では，スタチン又はその他の脂質低下剤の使用有無，スクリーニング時の LDL-C 値（130 mg/dL 以上又は 130 mg/dL 未満），PK サブスタディの参加の有無を層別因子とした。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。

本試験はブリッジング試験として実施され，以下のブリッジングの成立条件を満たした場合に外国試験データを外挿可能と判断する計画とした。ブリッジング成立条件の検討結果は 2.5-4.3.3.3 項に示す。

- 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。

Figure 1-5　　試験デザイン（ORION-15）



試験デザインの設定根拠

本試験は外国用量設定試験の ORION-1 を対象試験としたブリッジング試験であり，本試験と ORION-1 の結果と比較できるようにデザインされた。ORION-1 の 2 回投与と同じ 4 つの群，すな

わちプラセボ群，インクリシラン 100 mg 群，200 mg 群，300 mg 群を設定した。用法も外国試験と同様，Day 1，Day 90，その後は 6 ヵ月ごとに皮下投与とした。

被験者数の設定根拠

試験全体の目標被験者は，プラセボ群 54名，インクリシラン 100 mg群 54名，200 mg群 100名，300 mg 群 100 名（試験全体 308 名）と設定した。

外国第 II 相試験（ORION-1）の結果に基づき，Day 180 の LDL-C のベースラインからの変化率について，インクリシランの各用量群とプラセボ群との差を 30%超，標準偏差を約 20%と想定した。

安全性データ収集を目的とし，200 mg群及び 300 mg群の被験者数は各 100名とした。プラセボ群 54名，インクリシラン 100 mg群 54名，200 mg群 100名，300 mg群 100名のとき，インクリシランの少なくとも 1 つの用量群でプラセボ群と比較して LDL-C の 30%の低下を片側有意水準 0.025 で検出する検出力は 90%超と算出された。

1.1.2 外国試験で用いた用法・用量の設定根拠

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。したがって，第 III 相試験で用いる用法・用量は，外国第 I 相試験（ALN-PCSSC-001）及び外国第 II 相試験（ORION-1）の LDL-C 及び PCSK9 の結果，並びに用量－反応関係解析を用いて検討した。

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。

1.2 有効性の評価方法

1.2.1 評価項目

本書に示した有効性評価項目一覧を Table 1-2 に示す。ORION-1 は 2 回投与の結果を本書に示した。本書に提示していない評価項目の結果は第 5 部の試験総括報告書に示した。

Table 1-2 本書に提示した有効性評価項目

	ORION-9，ORION-10，ORION-11	ORION-1	ORION-15
LDL-C			
変化率			
ベースラインからの変化率	◎(D510) ●(各評価時点)	◎(D180) ●(各評価時点)	◎(D180) ●(D180 までの各評価時点) △(D180 以降の各評価時点)
ベースラインからの期間平均変化率	◎(Day 90 後 Day 540 まで)	—	—
絶対変化量			
ベースラインからの絶対変化量	○(D510)	—	○(D180) △(D180 以降の各評価時点)
ベースラインからの期間平均絶対変化量	○(Day 90 後 Day 540 まで)	—	—
25，50，70，又は 100 mg/dL 未満に達していた被験者の割合	●(D510)	●(各評価時点)	●(D180 までの各評価時点) △D180 以降の各評価時点)
管理目標値達成率			
ベースラインからの低下率が 50%以上の被験者の割合	●(各評価時点)	●(各評価時点)	●(D180 までの各評価時点) △(D180 以降の各評価時点)
JAS ガイドライン 2017 年版の管理目標値を達成した被験者の割合	—	—	●(D180) △(D360)
JAS ガイドライン 2022 年版の管理目標値を達成した被験者の割合 [a)]	—	—	●(D180) △(D360)

	ORION-9，ORION-10，ORION-11	ORION-1	ORION-15
PCSK9			
ベースラインからの変化率	○(D510) ●(各評価時点)	●(各評価時点)	○(D180) ●(D180 までの各評価時点) △(D180 以降の各評価時点)
その他の脂質，リポ蛋白，アポリポ蛋白 b)			
ベースラインからの変化率	○ c)(D510) ●(各評価時点)	●(D180)	●(D180) △(D180 以降の各評価時点)

◎主要評価項目，○主要な副次評価項目，●その他の副次評価項目，副次評価項目，△探索的評価項目
a) JAS ガイドラインが 2022 年 7 月に改訂されたため，治験実施計画書作成後，統計解析計画書で追加
b) 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)
c) 総コレステロール，Apo-B，non-HDL-C

1.2.1.1 有効性評価項目の設定根拠

LDL-C

外国試験，国内試験のいずれも LDL-C のベースラインからの変化率を主要評価項目とし，評価時点は ORION-9，ORION-10，ORION-11 は Day 510，ORION-15，ORION-1 は Day 180 とした。高コレステロール血症（家族性を含む）の真のエンドポイント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。LDL-C 低下はサロゲートマーカーとして脂質異常症改善薬の開発を目的とした臨床試験で広く用いられており，国内の「脂質異常症改善薬の臨床評価に関するガイドライン」（薬生薬審発 0706 第 1 号，令和 3 年 7 月 6 日）で投与前後の LDL-C の低下は高コレステロール血症患者における主要有効性評価項目とすることができるとされている。

また，ORION-9，ORION-10，ORION-11 では，Day 510 の LDL-C のベースラインからの変化率に加え，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も主要評価項目として設定した。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ため（Ference et al. 2017），本剤の定常状態，すなわち Day 90 後 Day 540 までの期間での LDL-C への持続的な効果を評価するために 2 つ目の主要評価項目としてこれを設定した。

PCSK9，その他の脂質，リポ蛋白，アポリポ蛋白

インクリシランは PCSK9 を標的として血中 LDL-C を低下させることから，PCSK9 の低下を副次評価項目とした。

アテローム性動脈硬化に関連する脂質に対するインクリシランの影響を全体的に評価するために，総コレステロール，トリグリセリド，HDL-C，non-HDL-C，VLDL-C，アポリポ蛋白 A1（Apo-A1），アポリポ蛋白 B（Apo-B），リポ蛋白 a［Lp(a)］を評価した。LDL の主要なアポ蛋白である Apo-B は ASCVD 発症と強い関連を持つことが報告されており，LDL-C と併せて測定す

ることで粥状動脈硬化の優れた指標となること，LDL の Apo-B がアポ蛋白(a) と結合した Lp(a) も，顕著な高値が ASCVD 発症リスクを高めることが明らかになっている（Grundy et al. 2019）。なお，JAS ガイドライン 2017 年版では，LDL-C 高値に加え，non-HDL-C，総コレステロール，トリグリセリドの高値，HDL-C の低値も冠動脈疾患の発症を予測し得る有用な指標とされている。

1.2.1.2 有効性評価項目の測定方法及び盲検化

有効性評価のための臨床検査は，外国試験では 8 時間，国内試験では 10 時間以上絶食後に実施し，中央検査機関で解析した。外国試験では試験期間を通して有効性評価のための臨床検査の結果は，被験者，治験担当医師，治験協力者，及び治験依頼者が知り得ないように盲検化した。ORION-15 でも Day 180 の主要解析のためのデータベース固定まで同様に盲検化し，治験依頼者の特定の担当者（盲検モニターを除く）の盲検化はデータベース固定後に解除した。なお，ORION-15 では，被験者の安全性確保のため，Day 180 以降，LDL-C がベースラインと比較して 50%又は 30 mg/dL を超えて増加した場合，中央検査機関から治験担当医師にその旨が通知され，必要に応じて医師の判断で脂質低下剤を追加・増量できることとした。

1.2.2 解析対象

1.2.2.1 解析対象集団

本書に示した解析対象集団の定義を Table 1-3 に示す。

Table 1-3 解析対象集団の定義

解析対象集団	試験	定義
ランダム化集団（RAN）	ORION-15	ランダム化番号が割り当てられたすべての被験者とし，治療期に治験薬が投与されたかどうかは問わない。
ITT 集団	ORION-9，ORION-10，ORION-11，ORION-1	ランダム化されたすべての被験者。ランダム化時に割り付けられた群に従って解析した。
最大の解析対象集団（FAS）	ORION-9，ORION-10，ORION-11	ランダム化された被験者のうち，治験薬を 1 回以上投与され，治験薬投与後に 1 時点以上の脂質測定値を有するすべての被験者。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	治験薬がランダムに割り付けられたすべての被験者。ただし，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。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。
Modified ITT（mITT）集団	ORION-9，ORION-10，ORION-11	ランダム化され，治験薬を 1 回以上投与され，ベースライン及び Day 510 の LDL-C 測定値を有するすべての被験者。ランダム化時に割り付けられた群に従って解析した。
	ORION-1	ランダム化され，治験薬を 1 回以上投与され，ベースライン及び Day 180 の LDL-C 測定値を有するすべての被験者。ランダム化時に割り付けられた群に従って解析した。

1.2.2.2 有効性データの併合

ORION-9，ORION-10 及び ORION-11 は，試験デザイン，投与期間，試験の目的及びエンドポイントが同様であるため，併合解析を実施した（外国第 III 相試験併合データ）。本書では，包括的に評価するために部分集団解析は外国第 III 相試験併合データの結果を提示し，その他は試験ごとに提示した。

1.2.3 統計方法

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

有効性の主な解析対象集団は ITT 集団とした。ベースラインは治験薬投与開始前の最後の測定値とした。

主要評価項目

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。これら 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。

感度分析・補助的解析

主要評価項目に対し，頑健性を評価するため，以下の感度分析を実施した。

- Day 510 の LDL-C のベースラインからの変化率
  - 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）と同じ補完法を用いて解析した。モデルには，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 値を共変量として含めた。
  - 欠測データの発生が MAR であると仮定して多重補完法を用いない MMRM を用いて解析した。モデルには，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 値を共変量として含めた。
- 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
  - 欠測データの発生が MAR であると仮定して多重補完法を用いない MMRM を用いて解析した。モデルには，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 値を共変量として含めた。
  - Day 90 後 Day 540 までの各評価時点で算出した LDL-C のベースラインからの変化率の算術平均を用いて，時間で調整した変化率を算出した。コントロールベースの PMM を用いて補完し，2 標本 t 検定を実施した。

また，主要評価項目に対し，FAS 及び mITT 集団を用いた補助的解析を実施した。

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，総コレステロール，Apo-B，non-HDL-C 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。

主要な副次評価項目に対し，感度分析として，欠測データの発生が MAR であると仮定して多重補完法を用いない MMRM を用いて解析した。

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。
- 各評価時点の PCSK9 のベースラインからの変化率：各評価時点の記述統計量を算出した。
- Day 510 の LDL-C が 25，50，70，又は 100 mg/dL 未満に達していた被験者の割合：Day 510 で基準に該当した被験者の割合を算出した。
- 各評価時点の 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：各評価時点で基準に該当した被験者の割合を算出し，試験を要因とするロジスティック回帰モデルを用いて解析した。

1.2.3.2 外国第 II 相試験（ORION-1）

有効性の主な解析対象集団は mITT 集団とした。脂質及び PCSK9 はスクリーニング期に 1 回，Day 1 のランダム化前に 1 回測定し，この平均値をベースラインとして使用した。その他の項目のベースラインは治験薬投与開始前の最後の測定値とした。

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。反復測定線形効果モデルを用いて変化率の最小二乗平均を算出した。モデルには，群，ベースラインの LDL-C 値，

評価時点，及び群と評価時点との交互作用を含めた。2 標本 t 検定の p 値を用い，インクリシラン各群とプラセボ群とでの最小二乗平均の差を比較した。2 標本 t 検定でインクリシランの各群のプラセボ群に対する優越性を検定した。6 つの投与レジメンの多重比較を調整するため，Dunnett 多重 t 検定法を適用した。

副次評価項目

- 各評価時点の LDL-C 及び PCSK9 の変化率：各評価時点の LDL-C の平均値とその 95% CI，及び最小二乗平均とその 95% CI を群ごとに算出した。各評価時点の PCSK9 の記述統計量を算出した。Day 180 の PCSK9 のベースラインからの変化率は，反復測定線形効果モデルを用いて変化率の最小二乗平均を算出した。2 標本 t 検定の p 値を用い，インクリシラン各群とプラセボ群とでの最小二乗平均の差を比較した。
- 各評価時点の LDL-C が 25，50，70，又は 100 mg/dL 未満に達していた被験者の割合：各評価時点で基準に該当した被験者の割合を算出した。
- 各評価時点の 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：各評価時点で基準に該当した被験者の割合を算出した。
- Day 180 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：反復測定線形効果モデルを用いて変化率の最小二乗平均を算出した。2 標本 t 検定の p 値を用い，インクリシラン各群とプラセボ群とでの最小二乗平均の差を比較した。

1.2.3.3 国内第 II 相試験（ORION-15）

有効性の主な解析対象集団は FAS とした。ベースラインは治験薬投与開始前の最後の測定値とした。

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

- 各評価時点の LDL-C，PCSK9，及び Day 180 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：評価時点の評価変数の記述統計量を算出した。
- 各評価時点の LDL-C が 25，50，70，又は 100 mg/dL 未満に達していた被験者の割合：各評価時点で基準に該当した被験者の割合を算出した。
- 各評価時点の 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：各評価時点で基準に該当した被験者の割合を算出した。
- 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，Day 180 の JAS ガイドライン 2022 年版の LDL-C 管理目標値を達成した被験者の割合：Day 180 に基準に該当した被験者の割合を算出した。

1.2.4 部分集団の検討

本剤の有効性に対する影響を検討するため，外国第 III 相試験併合データ及び ORION-15 を用いた部分集団解析の結果を示す。主要評価項目に対し，外国第 III 相試験併合データは，全体集団の主要解析と同じ手法を用いて解析した。ORION-15 は，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 で解析した。ベースラインのスタチン使用，ベースラインの脂質低下剤の部分集団解析では，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は固定効果から除いた。

Table 1-4　検討した部分集団（外国第 III 相試験併合，ORION-15）

部分集団	カテゴリー			外国第 III 相試験併合	ORION-15
性別	男性	女性		○	○
年齢	65 歳未満	65 歳以上		○	○
	75 歳未満	75 歳以上		○	—
BMI	中央値以下	中央値超		○	—
	測定値の 4 分位で分けた 4 集団			○	—
	25 未満	25 以上		—	○
腎機能［eGFR (mL/min/1.73 m²)］	正常（90 以上）	軽度低下（60 以上 90 未満）	中等度低下（30 以上 60 未満）	○	—
	60 以上	60 未満		—	○
アレルギーの病歴 a)	あり	なし		○	—
人種	白人	黒人	その他	○	—
民族	ヒスパニック系又はラテン系	ヒスパニック系又はラテン系以外		○	—
地域	北米	欧州	南アフリカ	○	—
ASCVD の病歴 b)	ASCVD の病歴	ASCVD と同等のリスク		○	—
冠動脈疾患の病歴	あり	なし		—	○
HeFH	あり	なし		—	○
代謝性疾患の病歴	糖尿病	糖尿病以外のメタボリックシンドローム	なし	○	—
糖尿病の病歴	あり	なし		—	○
高血圧の病歴	あり	なし		—	○
現在の喫煙	あり	なし		—	○
ベースラインのスタチン使用	あり	なし		○	○
ベースラインのスタチンの強度	高強度スタチンの使用あり	高強度スタチンの使用なし		○	—
ベースラインの脂質低下剤	スタチン及びその他の脂質低下剤	その他の脂質低下剤のみ（スタチン非使用）	脂質低下剤なし	○	○
ベースラインの LDL-C	中央値以下	中央値超		○	○
	測定値の 4 分位で分けた 4 集団			○	—
ベースラインの PCSK9	中央値以下	中央値超		○	○
ベースラインのトリグリセリド	200 mg/dL 未満	200 mg/dL 以上		○	—
	中央値以下	中央値超		○	—

a) アレルギー性疾患（HLGT）に該当する病歴（PT）が報告された被験者を，アレルギーの病歴ありと定義した。

b) ORION-9（試験対象：HeFH）では，冠動脈性心疾患，脳血管障害，末梢動脈疾患のいずれかの病歴がある場合に ASCVD の病歴に該当と定義した。ASCVD の病歴に該当しない被験者はすべて ASCVD と同等のリスクとした。ORION-11 は，関連する病歴の区分（ASCVD の病歴又は ASCVD と同等のリスク）に従い集計した。

2 個々の試験結果の要約

有効性の評価対象とした各試験の結果の要約は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 試験対象集団

3.1.1 選択・除外基準の比較

有効性の評価対象のうち下記の 5 試験の主な選択基準を Table 3-1 に示し，すべての選択基準及び除外基準の一覧を Table 6-1 及び Table 6-2 に示す。

対象患者は，下記の患者のうち，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 が高値の患者とした。

- ORION-9：HeFH 患者
- ORION-10：ASCVD の既往を有する患者
- ORION-11：ASCVD の既往又は ASCVD と同等のリスクを有する患者
- ORION-1：ASCVD の既往又は ASCVD と同等のリスクを有する患者
- 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

有効性及び安全性評価への影響を避けるため，次の患者を除外した：NYHA 心機能分類クラス IV の心不全と左室駆出率 25%未満の患者（ORION-1 は NYHA 心機能分類クラス II，III 又は IV の心不全と左室駆出率 30%未満の患者），ランダム化前 3 ヵ月以内に主要な心血管系イベントを発症した患者（ORION-1 はランダム化前 6 ヵ月以内），ランダム化前 3 ヵ月以内にコントロール不能の不整脈を発症した患者，コントロール不良な高血圧を有する患者，出血性脳卒中の既往を有する患者（ORION-1 のみ），コントロール不良な 2 型糖尿病患者（ORION-1 のみ），活動性の肝疾患を有する患者。

Table 3-1　主な選択基準

項目	ORION-9	ORION-10	ORION-11	ORION-1	ORION-15
病態	HeFH [a)]	ASCVD [b)]の既往	ASCVD [b)]の既往 ASCVD と同等のリスク [d)]	ASCVD [c)]の既往 ASCVD と同等のリスク [e)]	冠動脈疾患の既往 JAS ガイドライン 2017 年版で「高リスク」[f)] HeFH [g)]
年齢	18 歳以上				20 歳以上
スクリーニング時の LDL-C	100 mg/dL 以上	70 mg/dL 以上	ASCVD：70 mg/dL 以上 ASCVD と同等のリスク：100 mg/dL 以上	ASCVD：70 mg/dL 以上 ASCVD と同等のリスク：100 mg/dL 以上	冠動脈疾患の既往があり，HeFH 又は急性冠症候群を有する患者。または，冠動脈疾患の既往があり，糖尿病を有し，なおかつ他の高リスク病態も有する患者：70 mg/dL 以上 冠動脈疾患の既往はあるが高リスク病態はない患者又は冠動脈疾患の既往がない HeFH 患者：100 mg/dL 以上 冠動脈疾患の既往がない場合には「高リスク」に分類される患者：120 mg/dL 以上
スクリーニング時のトリグリセリド	4.52 mmol/L（400 mg/dL）未満				
腎機能	eGFR が 30 ml/分を超える患者	腎透析又は腎移植を実施中又は予定がない患者	eGFR が 30 ml/分を超える患者		
食事療法	低脂肪食を安定して摂取している患者	—	—	—	—

項目	ORION-9	ORION-10	ORION-11	ORION-1	ORION-15
脂質低下剤を使用中の患者	用量がスクリーニングの 30 日以上前から一定であり，試験参加期間中は薬剤変更及び用量変更の予定がない（スクリーニング前 90 日以内に抗 PCSK9 抗体を投与された患者は除外） スタチンを最大耐用量（忍容できない有害事象が発現することなく，定期的に使用できる最大用量）で使用，又は，2 種類以上のスタチンのあらゆる用量に対して不耐			用量がスクリーニングの 30 日以上前から一定であり，試験参加期間中は薬剤変更及び用量変更の予定がない（スクリーニング前 90 日以内に抗 PCSK9 抗体を投与された患者は除外） スタチンは最大耐用量（治験担当医師の判断により決定）で使用，又はスタチンに対して不耐	用量がスクリーニングの 30 日以上前から一定であり，主要解析までは薬剤変更及び用量変更の予定がない（スクリーニング前 90 日以内に抗 PCSK9 抗体を投与された患者は除外） スタチンを最大耐用量（忍容できない有害事象が発現することなく，定期的に使用できる最大用量）で使用，又は，1 種類以上のスタチンのあらゆる用量に対して不耐

a) 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

b) 冠動脈性心疾患，脳血管障害，又は末梢動脈疾患

c) 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

d) 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）

e) 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）

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

3.1.2 被験者の内訳

3.1.2.1 外国第 III 相試験（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（5.3.5.1-1-ORION-9-Table 14.1.1，Table 14.1.1.2）。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（1.7%，4名），インクリシラン群ではその他（転居等）（2.1%，5 名）であった（5.3.5.1-1-ORION-9-Listing 16.2.4.1）（Table 3-2）。

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。また，ランダム化された被験者のうち，治験薬が投与されなかった被験者又は治験薬投与後に脂質が測定されなかった被験者 2 名（1 名，1 名）を除外した 480 名（239 名，241 名）が FAS に含まれた。治験薬が投与されなかった被験者又は Day 510 の LDL-C が測定されなかった被験者 22 名（11 名，11 名）を除外した 460 名（229 名，231 名）が mITT 集団に含まれた（5.3.5.1-1-ORION-9-Table 14.1.1.2）。

3.1.2.2 外国第 III 相試験（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（5.3.5.1-2-ORION-10-Table 14.1.1，Table 14.1.1.2）。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［4.4%（34 名），3.1%（24 名）］（Table 3-2）。

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。また，ランダム化された被験者のうち，治験薬が投与されなかった被験者又は治験薬投与後に脂質が測定されなかった被験者 26 名（12 名，14 名）を除外した 1535 名（768 名，767 名）が FAS に含まれた。治験薬が投与されなかった被験者又は Day 510 の LDL-C が測定されなかった被験者 204 名（114 名，90 名）を除外した 1357 名（666 名，691 名）が mITT 集団に含まれた（5.3.5.1-2-ORION-10-Table 14.1.1.2）。

3.1.2.3 外国第 III 相試験（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（5.3.5.1-3-ORION-11-Table 14.1.1，Table 14.1.1.2）。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［2.1%（17名），1.6%（13名）］及び死亡［1.9%（15名），1.7%（14名）］であった（Table 3-2）。

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。また，ランダム化された被験者のうち，治験薬が投与されなかった被験者又は治験薬投与後に脂質が測定されなかった被験者14名（7名，7名）を除外した1603名（800名，803名）がFASに含まれた。治験薬が投与されなかった被験者及びDay 510のLDL-Cが測定されなかった被験者154名（68名，86名）を除外した1463名（739名，724名）がmITT集団に含まれた（5.3.5.1-3-ORION-11-Table 14.1.1.2）。

Table 3-2　被験者の内訳（ORION-9，ORION-10，ORION-11，ITT集団）

	ORION-9		ORION-10		ORION-11	
Disposition Reason	Placebo N = 240 n (%)	Inclisiran N = 242 n (%)	Placebo N = 780 n (%)	Inclisiran N = 781 n (%)	Placebo N = 807 n (%)	Inclisiran N = 810 n (%)
Completers [a)]	231 (96.3)	235 (97.1)	694 (89.0)	721 (92.3)	770 (95.4)	772 (95.3)
Discontinued	9 (3.8)	7 (2.9)	86 (11.0)	60 (7.7)	37 (4.6)	38 (4.7)
Withdrew Consent	4 (1.7)	0 (0.0)	34 (4.4)	24 (3.1)	17 (2.1)	13 (1.6)
Physician Decision	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
Lost To Follow-Up	2 (0.8)	1 (0.4)	24 (3.1)	10 (1.3)	3 (0.4)	6 (0.7)
Death	1 (0.4)	1 (0.4)	11 (1.4)	12 (1.5)	15 (1.9)	14 (1.7)
Adverse Event	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.6)	8 (1.0)	0 (0.0)	4 (0.5)
PCSK9 Initiation [b)]	1 (0.4)	0 (0.0)	9 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	1 (0.4)	5 (2.1)	3 (0.4)	5 (0.6)	1 (0.1)	0 (0.0)

Source：5.3.5.1-1-ORION-9-Table 14.1.2.1，5.3.5.1-2-ORION-10-Table 14.1.2.1，5.3.5.1-3-ORION-11-Table 14.1.2.1
a) A completer is defined as completing the Day 540 visit.
b) PCSK9 Initiation = Initiation of protocol-prohibited approved PCSK9 inhibitor

3.1.2.4　外国第II相試験（ORION-1）

スクリーニングされた646名のうち，501名（1回投与253名，2回投与248名）がランダム化され，497名（1回投与251名，2回投与246名）に治験薬が投与された（5.3.5.1-5-ORION-1-Table 1.0，Table 1.1.1，Table 1.1.2）。このうち，2回投与では，Day 210からDay 360までに追跡評価を完了した被験者は94.0%（233名）［プラセボ群96.8%（60名），インクリシラン100 mg群91.9%（57名），インクリシラン200 mg群93.7%（59名），インクリシラン300 mg群93.4%（57名），以下同順）］であった。試験を中止した被験者の割合に群間で大きな違いはなかった［3.2%（2名），8.1%（5名），6.3%（4名），6.6%（4名））］。主な中止理由は，プラセボ群及びインクリシラン200 mg群では同意撤回，インクリシラン100 mg群では同意撤回及びその他（転居及び被験者の都合），インクリシラン300 mg群では有害事象であった［同意撤回：3.2%（2名），3.2%（2名），3.2%（2名），1.6%（1名）その他：0.0%，3.2%（2名），0.0%，0.0%，有害事象：0.0%，1.6%（1名），1.6%（1名），3.3%（2名）］（Table 3-3）。

ランダム化された被験者 248 名（62 名，62 名，63 名，61 名）全員が ITT 集団に含まれ，有効性の主な解析対象集団である mITT 集団には，治験薬が投与されなかった被験者及び Day 180 の LDL-C が測定されなかった被験者 9 名（1 名，3 名，3 名，2 名）を除外した 239 名（61 名，59 名，60 名，59 名）が含まれた（5.3.5.1-5-ORION-1-Table 1.1.2）。

Table 3-3　　被験者の内訳（ORION-1，2 回投与，ITT 集団）

Disposition Reason	Placebo N = 62 n (%)	Inclisiran 100 mg N = 62 n (%)	Inclisiran 200 mg N = 63 n (%)	Inclisiran 300 mg N = 61 n (%)	Total N = 248 n (%)
Completers	60 (96.8)	57 (91.9)	59 (93.7)	57 (93.4)	233 (94.0)
Discontinued	2 (3.2)	5 (8.1)	4 (6.3)	4 (6.6)	15 (6.0)
Withdrew consent	2 (3.2)	2 (3.2)	2 (3.2)	1 (1.6)	7 (2.8)
Physician decision	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.4)
Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.4)
Adverse event	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (3.3)	4 (1.6)
Inclusion/exclusion	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.8)

Source：5.3.5.1-5-ORION-1-Table 1.2.1.2

3.1.2.5　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（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 180-Table 14.1-1.1，Table 14.3-1.1）。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（Table 3-4）。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（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 180-Table 14.1-1.4）。

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（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 180-Table 14.1-2.2）。

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（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Table 14.1-1.2, Table 14.1-1.4）。

Table 3-4　　被験者の内訳（ORION-15，RAN，主要解析）

Disposition Reason	Placebo N = 57 n (%)	Inclisiran 100 mg N = 55 n (%)	Inclisiran 200 mg N = 101 n (%)	Inclisiran 300 mg N = 99 n (%)	Total N = 312 n (%)
Completed Day 180	56 (98.2)	55 (100)	101 (100)	96 (97.0)	308 (98.7)
Discontinued before Day 180	1 (1.8)	0	0	3 (3.0)	4 (1.3)
Subject decision	1 (1.8)	0	0	2 (2.0)	3 (1.0)
Lost to follow-up	0	0	0	1 (1.0)	1 (0.3)

Source：5.3.5.1-4-ORION-15 Day 180-Table 14.1-1.2

3.1.3　人口統計学的特性及びその他の特性

3.1.3.1　主な人口統計学的特性

3.1.3.1.1 外国第 III 相試験（ORION-9）

人口統計学的特性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（Table 3-5）。

3.1.3.1.2 外国第 III 相試験（ORION-10）

人口統計学的特性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（Table 3-5）。

3.1.3.1.3 外国第 III 相試験（ORION-11）

人口統計学的特性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（Table 3-5）。

Table 3-5 主な人口統計学的特性（ORION-9，ORION-10，ORION-11，ITT 集団）

	ORION-9			ORION-10			ORION-11		
	Placebo N = 240	Inclisiran N = 242	Total N = 482	Placebo N = 780	Inclisiran N = 781	Total N = 1561	Placebo N = 807	Inclisiran N = 810	Total N = 1617
Age (years)									
n	240	242	482	780	781	1561	807	810	1617
Mean (SD)	55.0 (11.81)	54.4 (12.48)	54.7 (12.14)	65.7 (8.89)	66.4 (8.90)	66.0 (8.90)	64.8 (8.68)	64.8 (8.29)	64.8 (8.48)
Median	56.0	56.0	56.0	66.0	67.0	67.0	65.0	66.0	65.0
Min, Max	21, 80	22, 79	21, 80	39, 89	35, 90	35, 90	34, 87	20, 88	20, 88
Age (years) category – n (%)									
18 - < 65	185 (77.1)	189 (78.1)	374 (77.6)	333 (42.7)	297 (38.0)	630 (40.4)	366 (45.4)	367 (45.3)	733 (45.3)
≥ 65	55 (22.9)	53 (21.9)	108 (22.4)	447 (57.3)	484 (62.0)	931 (59.6)	441 (54.6)	443 (54.7)	884 (54.7)
Gender – n (%)									
Male	115 (47.9)	112 (46.3)	227 (47.1)	548 (70.3)	535 (68.5)	1083 (69.4)	581 (72.0)	579 (71.5)	1160 (71.7)
Female	125 (52.1)	130 (53.7)	255 (52.9)	232 (29.7)	246 (31.5)	478 (30.6)	226 (28.0)	231 (28.5)	457 (28.3)
BMI (kg/m)									
n	240	242	482	779	781	1560	806	810	1616
Mean (SD)	28.8 (5.09)	29.0 (5.68)	28.9 (5.39)	31.8 (6.44)	31.5 (6.25)	31.7 (6.35)	30.2 (5.15)	29.7 (4.79)	30.0 (4.98)
Median	28.4	27.8	28.1	31.0	30.7	30.8	29.7	29.1	29.4
Min, Max	18, 45	17, 50	17, 50	10, 65	17, 81	10, 81	18, 62	19, 54	18, 62
Race – n (%)									
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.2)	4 (0.5)	2 (0.3)	6 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)
Asian	5 (2.1)	7 (2.9)	12 (2.5)	1 (0.1)	9 (1.2)	10 (0.6)	2 (0.2)	6 (0.7)	8 (0.5)
Black or African American	7 (2.9)	8 (3.3)	15 (3.1)	87 (11.2)	110 (14.1)	197 (12.6)	8 (1.0)	12 (1.5)	20 (1.2)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.4)	7 (0.9)	10 (0.6)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
White	227 (94.6)	226 (93.4)	453 (94.0)	685 (87.8)	653 (83.6)	1338 (85.7)	796 (98.6)	791 (97.7)	1587 (98.1)

	ORION-9			ORION-10			ORION-11		
	Placebo N = 240	Inclisiran N = 242	Total N = 482	Placebo N = 780	Inclisiran N = 781	Total N = 1561	Placebo N = 807	Inclisiran N = 810	Total N = 1617
Country – n (%)									
Canada	11 (4.6)	12 (5.0)	23 (4.8)	-	-	-	-	-	-
Czech Republic	5 (2.1)	7 (2.9)	12 (2.5)	-	-	-	11 (1.4)	10 (1.2)	21 (1.3)
Denmark	26 (10.8)	23 (9.5)	49 (10.2)	-	-	-	-	-	-
Germany	-	-	-	-	-	-	41 (5.1)	42 (5.2)	83 (5.1)
Hungary	-	-	-	-	-	-	52 (6.4)	52 (6.4)	104 (6.4)
Netherlands	19 (7.9)	19 (7.9)	38 (7.9)	-	-	-	-	-	-
Poland	-	-	-	-	-	-	357 (44.2)	360 (44.4)	717 (44.3)
South Africa	89 (37.1)	88 (36.4)	177 (36.7)	-	-	-	61 (7.6)	60 (7.4)	121 (7.5)
Spain	42 (17.5)	42 (17.4)	84 (17.4)	-	-	-	-	-	-
Sweden	16 (6.7)	18 (7.4)	34 (7.1)	-	-	-	-	-	-
Ukraine	-	-	-	-	-	-	54 (6.7)	55 (6.8)	109 (6.7)
United Kingdom	-	-	-	-	-	-	231 (28.6)	231 (28.5)	462 (28.6)
United States	32 (13.3)	33 (13.6)	65 (13.5)	780 (100.0)	781 (100.0)	1561 (100.0)	-	-	-
Baseline GFR (mL/min/1.73 m^2)									
n	240	242	482	780	781	1561	807	810	1617
Mean (SD)	83.8 (19.33)	86.3 (20.41)	85.1 (19.90)	76.1 (22.05)	75.6 (22.27)	75.8 (22.15)	79.1 (19.54)	80.0 (19.23)	79.6 (19.38)
Median	83.5	85.0	84.0	75.0	75.0	75.0	78.0	79.0	79.0
Min, Max	31, 164	35, 163	31, 164	23, 182	15, 180	15, 182	24, 209	28, 150	24, 209
Baseline GFR (mL/min/1.73 m^2) category – n (%)									
≥ 15 - < 30	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (0.9)	10 (1.3)	17 (1.1)	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.2)
≥ 30 - < 60	20 (8.3)	17 (7.0)	37 (7.7)	169 (21.7)	170 (21.8)	339 (21.7)	98 (12.1)	108 (13.3)	206 (12.7)
≥ 60 - < 90	138 (57.5)	131 (54.1)	269 (55.8)	414 (53.1)	422 (54.0)	836 (53.6)	482 (59.7)	459 (56.7)	941 (58.2)
≥ 90	82 (34.2)	94 (38.8)	176 (36.5)	190 (24.4)	179 (22.9)	369 (23.6)	225 (27.9)	242 (29.9)	467 (28.9)

Source：5.3.5.1-1-ORION-9-Table 14.1.8.1，5.3.5.1-2-ORION-10-Table 14.1.8.1，5.3.5.1-3-ORION-11-Table 14.1.8.1

3.1.3.1.4 外国第 II 相試験（ORION-1）

人口統計学的特性に群間で明らかな不均衡はみられなかった。2回投与の ITT 集団（248名）の平均年齢は 63.6 歳，62.9%が男性，94.4%が白人であった。

Table 3-6 主な人口統計学的特性（ORION-1，2 回投与，ITT 集団）

	Placebo N = 62	Inclisiran 100 mg N = 62	Inclisiran 200 mg N = 63	Inclisiran 300 mg N = 61	Total N = 248
Age (years)					
n	62	62	63	61	248
Mean (SD)	62.8 (10.3)	65.2 (9.4)	62.3 (10.8)	64.1 (9.4)	63.6 (10.0)
Median	64.0	67.0	62.0	64.0	64.5
Min, Max	41, 89	40, 81	36, 82	38, 85	36, 89
Age (years) category – n (%)					
18 - < 65	32 (51.6)	24 (38.7)	37 (58.7)	31 (50.8)	124 (50.0)
≥ 65	30 (48.4)	38 (61.3)	26 (41.3)	30 (49.2)	124 (50.0)
Gender – n (%)					
Male	33 (53.2)	39 (62.9)	39 (61.9)	45 (73.8)	156 (62.9)
Female	29 (46.8)	23 (37.1)	24 (38.1)	16 (26.2)	92 (37.1)
BMI (kg/m^2)					
n	62	62	62	61	247
Mean (SD)	29.2 (4.8)	29.3 (5.9)	30.5 (5.0)	29.2 (6.7)	29.5 (5.6)
Median	28.5	27.9	29.1	27.8	28.3
Min, Max	19, 43	17, 53	23, 45	19, 58	17, 58
Race – n (%)					
American Indian or Alaska Native	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.6)	3 (1.2)
Asian	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	3 (1.2)
Black or African American	3 (4.8)	2 (3.2)	2 (3.2)	1 (1.6)	8 (3.2)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
White	58 (93.5)	57 (91.9)	61 (96.8)	58 (95.1)	234 (94.4)
Country – n (%)					
Canada	10 (16.1)	10 (16.1)	7 (11.1)	9 (14.8)	36 (14.5)
Germany	14 (22.6)	13 (21.0)	10 (15.9)	9 (14.8)	46 (18.5)
Netherlands	20 (32.3)	20 (32.3)	23 (36.5)	21 (34.4)	84 (33.9)
United Kingdom	10 (16.1)	9 (14.5)	11 (17.5)	12 (19.7)	42 (16.9)
United States	8 (12.9)	10 (16.1)	12 (19.0)	10 (16.4)	40 (16.1)
Baseline GFR ($mL/min/1.73\ m^2$)					
n	62	61	62	61	246
Mean (SD)	82.2 (19.4)	78.1 (18.7)	79.6 (17.6)	78.4 (20.0)	79.6 (18.9)
Median	83.0	80.0	81.0	76.0	80.0
Min, Max	34, 158	33, 114	39, 116	30, 150	30, 158
Baseline GFR ($mL/min/1.73\ m^2$) category – n/N (%)					
≥ 15 - < 30	0/62 (0.0)	0/61 (0.0)	0/62 (0.0)	0/61 (0.0)	0/246 (0.0)
≥ 30 - < 60	9/62 (14.5)	12/61 (19.7)	10/62 (16.1)	7/61 (11.5)	38/246 (15.4)

	Placebo N = 62	Inclisiran 100 mg N = 62	Inclisiran 200 mg N = 63	Inclisiran 300 mg N = 61	Total N = 248
≥ 60 - < 90	34/62 (54.8)	33/61 (54.1)	35/62 (56.5)	39/61 (63.9)	141/246 (57.3)
≥ 90	19/62 (30.6)	16/61 (26.2)	17/62 (27.4)	15/61 (24.6)	67/246 (27.2)

Source：5.3.5.1-5-ORION-1-Table 2.1.1.2

3.1.3.1.5 国内第 II 相試験（ORION-15）

人口統計学的特性に群間で明らかな不均衡はみられなかった。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。

Table 3-7 主な人口統計学的特性（ORION-15，FAS）

	Placebo N = 57	Inclisiran 100 mg N = 55	Inclisiran 200 mg N = 101	Inclisiran 300 mg N = 99	Total N = 312
Age (years)					
n	57	55	101	99	312
Mean (SD)	63.8 (11.12)	62.7 (9.25)	64.7 (10.57)	63.0 (10.66)	63.6 (10.46)
Median	67.0	62.0	66.0	62.0	64.0
Min, Max	34, 85	43, 82	38, 84	37, 81	34, 85
Age (years) category – n (%)					
< 65	26 (45.6)	33 (60.0)	45 (44.6)	55 (55.6)	159 (51.0)
≥ 65	31 (54.4)	22 (40.0)	56 (55.4)	44 (44.4)	153 (49.0)
Gender – n (%)					
Male	39 (68.4)	36 (65.5)	80 (79.2)	77 (77.8)	232 (74.4)
Female	18 (31.6)	19 (34.5)	21 (20.8)	22 (22.2)	80 (25.6)
BMI (kg/m^2)					
n	57	55	101	99	312
Mean (SD)	25.5 (3.50)	26.1 (4.31)	25.7 (3.81)	26.5 (4.00)	26.0 (3.91)
Median	24.9	25.5	25.2	26.3	25.7
Min, Max	20, 37	18, 37	17, 39	20, 43	17, 43
Race – n (%)					
Asian	57 (100)	55 (100)	101 (100)	99 (100)	312 (100)
Japanese	57 (100)	55 (100)	101 (100)	99 (100)	312 (100)
Baseline eGFR ($mL/min/1.73\ m^2$)					
n	57	55	101	99	312
Mean (SD)	66.1 (15.40)	66.9 (11.68)	64.3 (15.38)	65.4 (14.46)	65.4 (14.46)
Median	65.0	66.0	61.0	66.0	64.0
Min, Max	38, 117	35, 92	35, 106	32, 100	32, 117
Baseline eGFR ($mL/min/1.73\ m^2$) category – n (%)					
< 60	21 (36.8)	12 (21.8)	41 (40.6)	33 (33.3)	107 (34.3)
≥ 60	36 (63.2)	43 (78.2)	60 (59.4)	66 (66.7)	205 (65.7)

Source：5.3.5.1-4-ORION-15 Day 180-Table 14.1-3.1.1

3.1.3.2 疾患特性

3.1.3.2.1 外国第 III 相試験（ORION-9）

遺伝子検査に同意した被験者 432 名のうち 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 LDL 受容体（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（5.3.5.1-1-ORION-9-Table 14.1.8.1）。

心血管系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 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（Table 3-8）。

3.1.3.2.2 外国第 III 相試験（ORION-10）

心血管系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（Table 3-8）。

3.1.3.2.3 外国第 III 相試験（ORION-11）

心血管系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 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（Table 3-8）。

Table 3-8 疾患特性（ORION-9，ORION-10，ORION-11，ITT 集団）

	ORION-9			ORION-10			ORION-11		
	Placebo N = 240 n/N (%)	Inclisiran N = 242 n/N (%)	Total N = 482 n/N (%)	Placebo N = 780 n/N (%)	Inclisiran N = 781 n/N (%)	Total N = 1561 n/N (%)	Placebo N = 807 n/N (%)	Inclisiran N = 810 n/N (%)	Total N = 1617 n/N (%)
Subjects Type									
ASCVD	73/240 (30.4)	59/242 (24.4)	132/482 (27.4)	780/780 (100.0)	781/781 (100.0)	1561/1561 (100.0)	702/807 (87.0)	712/ 810 (87.9)	1414/1617 (87.4)
Prior or current coronary heart disease	70/73 (95.9)	53/59 (89.8)	-	719/780 (92.2)	703/781 (90.0)	1422/1561 (91.1)	623/702 (88.7)	614/712 (86.2)	1237/1414 (87.5)
Prior or current cerebrovascular disease	11/73 (15.1)	7/59 (11.9)	-	114/780 (14.6)	146/781 (18.7)	260/1561 (16.7)	119/702 (17.0)	114/712 (16.0)	233/ 1414 (16.5)
Prior or current peripheral artery disease	1/73 (1.4)	3/59 (5.1)	-	84/780 (10.8)	90/781 (11.5)	174/1561 (11.1)	72/702 (10.3)	75/712 (10.5)	147/1414 (10.4)
ASCVD risk equivalent	167/240 (69.6)	183/242 (75.6)	350/482 (72.6)	-	-	-	105/807 (13.0)	98/810 (12.1)	203/1617 (12.6)
Risk score ≥ 20% for 10 year risk of cardiovascular event	-	-	-	-	-	-	60/105 (57.1)	54/98 (55.1)	114/203 (56.2)
Hyperlipidemia	167/167 (100.0)	183/183 (100.0)	-	-	-	-	97/105 (92.4)	94/98 (95.9)	-
Familial hypercholesterolemia	167/167 (100.0)	181/183 (98.9)	-	-	-	-	13/97 (13.4)	17/94 (18.1)	-
HeFH	156/167 (93.4)	162/181 (89.5)	-	-	-	-	4/13 (30.8)	7/17 (41.2)	-
HoFH	0/167 (0.0)	1/181 (0.6)	-	-	-	-	0/13 (0.0)	0/17 (0.0)	-
Diabetes mellitus	14/167 (8.4)	10/183 (5.5)	-	-	-	-	66/105 (62.9)	66/98 (67.3)	-
Type I	1/14 (7.1)	0/10 (0.0)	-	-	-	-	0/66 (0.0)	3/66 (4.5)	-
Type II	13/14 (92.9)	10/10 (100.0)	-	-	-	-	66/66 (100.0)	63/66 (95.5)	-
Diabetes mellitus	28/240 (11.7)	20/242 (8.3)	48/482 (10.0)	331/780 (42.4)	371/781 (47.5)	702/1561 (45.0)	272/807 (33.7)	296/810 (36.5)	568/1617 (35.1)
Hypertension	101/240 (42.1)	102/242 (42.1)	203/482 (42.1)	701/780 (89.9)	714/781 (91.4)	1415/1561 (90.6)	661/807 (81.9)	640/810 (79.0)	1301/1617 (80.5)
Hyperlipidemia	239/240 (99.6)	242/242 (100.0)	481/482 (99.8)	777/780 (99.6)	777/781 (99.5)	1554/1561 (99.6)	726/807 (90.0)	744/810 (91.9)	1470/1617 (90.9)
Familial hypercholesterolemia	237/239 (99.2)	234/242 (96.7)	471/481 (97.9)	69/777 (8.9)	68/777 (8.8)	137/1554 (8.8)	46/726 (6.3)	38/744 (5.1)	84/1470 (5.7)
HeFH	214/237 (90.3)	198/234 (84.6)	412/471 (87.5)	8/69 (11.6)	12/68 (17.6)	20/137 (14.6)	14/46 (30.4)	14/38 (36.8)	28/84 (33.3)
HoFH	0/237 (0.0)	1/234 (0.4)	1/471 (0.2)	2/69 (2.9)	1/68 (1.5)	3/137 (2.2)	0/ 46 (0.0)	0/ 38 (0.0)	0/84 (0.0)
Family history of coronary artery disease	134/240 (55.8)	134/242 (55.4)	268/482 (55.6)	475/780 (60.9)	447/781 (57.2)	922/1561 (59.1)	289/807 (35.8)	284/810 (35.1)	573/1617 (35.4)
Congestive heart failure	9/240 (3.8)	4/242 (1.7)	13/482 (2.7)	116/780 (14.9)	100/781 (12.8)	216/1561 (13.8)	102/807 (12.6)	109/810 (13.5)	211/1617 (13.0)
Smoking status									
Current (within past 30 days)	28/240 (11.7)	28/242 (11.6)	56/482 (11.6)	111/780 (14.2)	123/781 (15.7)	234/1561 (15.0)	132/807 (16.4)	160/810 (19.8)	292/1617 (18.1)
Former	74/240 (30.8)	56/242 (23.1)	130/482 (27.0)	371/780 (47.6)	346/781 (44.3)	717/1561 (45.9)	406/807 (50.3)	377/810 (46.5)	783/1617 (48.4)
Never	138/240 (57.5)	158/242 (65.3)	296/482 (61.4)	298/780 (38.2)	312/781 (39.9)	610/1561 (39.1)	269/807 (33.3)	273/810 (33.7)	542/1617 (33.5)

	ORION-9			ORION-10			ORION-11		
	Placebo N = 240 n/N (%)	Inclisiran N = 242 n/N (%)	Total N = 482 n/N (%)	Placebo N = 780 n/N (%)	Inclisiran N = 781 n/N (%)	Total N = 1561 n/N (%)	Placebo N = 807 n/N (%)	Inclisiran N = 810 n/N (%)	Total N = 1617 n/N (%)
Baseline LDL-C (mg/dL)									
n	240	242	-	780	781	-	807	810	-
Mean (SD)	154.7 (58.07)	151.4 (50.36)	-	104.8 (37.03)	104.5 (39.57)	-	103.7 (36.39)	107.2 (41.81)	-
Median	138.0	139.0	-	95.0	94.0	-	96.0	97.0	-
Min, Max	57, 460	69, 322	-	40, 329	33, 466	-	41, 335	32, 556	-
Baseline PCSK9 (µg/L)									
n	240	241	-	779	776	-	803	809	-
Mean (SD)	429.1 (135.25)	452.2 (131.20)	-	414.9 (145.68)	422.1 (176.90)	-	352.7 (97.43)	354.9 (98.92)	-
Median	413.5	448.4	-	394.9	405.2	-	340.5	345.9	-
Min, Max	137, 1156	125, 1004	-	106, 2416	154, 3814	-	127, 712	134, 737	-

Source：5.3.5.1-1-ORION-9-Table 14.1.9.1，Table 14.1.9.1.13，Table 14.2.15.1，Table 14.2.20.1，5.3.5.1-2-ORION-10-Table 14.1.9.1，Table 14.2.15.1，Table 14.2.20.1，5.3.5.1-3-ORION-11-Table 14.1.9.1，Table 14.1.9.1.13，Table 14.2.15.1，Table 14.2.20.1

3.1.3.2.4 外国第 II 相試験（ORION-1）

心血管系リスク因子に，群間で明らかな不均衡はみられなかった。ITT 集団（248 名）の 46.8%が経皮的冠動脈インターベンションの施行歴，38.3%が心筋梗塞の既往，16.9%が冠動脈バイパス術の施行歴があった。5.6%が脳卒中の既往，6.0%が一過性脳虚血発作の既往，14.9%が末梢動脈疾患を有していた。28.2%が糖尿病，72.9%が高血圧を有していた。ベースラインの LDL-C の平均値はプラセボ群で 125.0 mg/dL，インクリシラン 100 mg 群で 127.1 mg/dL，200 mg で 136.8 mg/dL，300 mg で 130.7 mg/dL であった。

Table 3-9 疾患特性（ORION-1，2 回投与，ITT 集団）

	Placebo N = 62	Inclisiran 100 mg N = 62	Inclisiran 200 mg N = 63	Inclisiran 300 mg N = 61	Total N = 248
Prior PCI – n (%)	32 (51.6)	27 (43.5)	28 (44.4)	29 (47.5)	116 (46.8)
< 1 year prior to consent	7 (11.3)	9 (14.5)	2 (3.2)	6 (9.8)	24 (9.7)
≥ 1 year prior to consent	25 (40.3)	18 (29.0)	26 (41.3)	23 (37.7)	92 (37.1)
Prior myocardial infarction – n (%)	24 (38.7)	21 (33.9)	24 (38.1)	26 (42.6)	95 (38.3)
< 1 year prior to consent	2 (3.2)	2 (3.2)	1 (1.6)	3 (4.9)	8 (3.2)
≥ 1 year prior to consent	22 (35.5)	19 (30.6)	23 (36.5)	23 (37.7)	87 (35.1)
Prior CABG – n (%)	15 (24.2)	10 (16.1)	7 (11.1)	10 (16.4)	42 (16.9)
< 1 year prior to consent	2 (3.2)	2 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.6)
≥ 1 year prior to consent	13 (21.0)	8 (12.9)	7 (11.1)	10 (16.4)	38 (15.3)
Prior stroke – n (%)	3 (4.8)	5 (8.1)	3 (4.8)	3 (4.9)	14 (5.6)
< 1 year prior to consent	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	3 (1.2)
≥ 1 year prior to consent	2 (3.2)	4 (6.5)	3 (4.8)	2 (3.3)	11 (4.4)
Ischemic stroke	3 (4.8)	4 (6.5)	3 (4.8)	2 (3.3)	12 (4.8)
Hemorrhagic stroke	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Unknown stroke	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (0.4)
Prior TIA – n (%)	5 (8.1)	4 (6.5)	2 (3.2)	4 (6.6)	15 (6.0)
< 1 year prior to consent	1 (1.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	3 (1.2)
≥ 1 year prior to consent	4 (6.5)	3 (4.8)	2 (3.2)	3 (4.9)	12 (4.8)
Peripheral artery disease – n (%)	7 (11.3)	9 (14.5)	11 (17.5)	10 (16.4)	37 (14.9)
Diabetes mellitus – n (%)	14 (22.6)	21 (33.9)	21 (33.3)	14 (23.0)	70 (28.2)
Hypertension – n/N (%)	44/61 (72.1)	46/62 (74.2)	47/63 (74.6)	43/61 (70.5)	180/247 (72.9)
Hyperlipidemia – n (%)	57 (91.9)	60 (96.8)	60 (95.2)	58 (95.1)	235 (94.8)
Family history of dyslipidemia – n/N (%)	36/52 (69.2)	23/48 (47.9)	21/48 (43.8)	30/48 (62.5)	110/196 (56.1)
Family history of coronary artery disease – n/N (%)	34/56 (60.7)	36/57 (63.2)	34/54 (63.0)	33/49 (67.3)	137/216 (63.4)
Congestive heart failure – n (%)	2 (3.2)	5 (8.1)	0 (0.0)	5 (8.2)	12 (4.8)
Smoking status – n (%)					
Current (within past 30 days)	8 (12.9)	7 (11.3)	9 (14.3)	7 (11.5)	31 (12.5)
Former	32 (51.6)	33 (53.2)	28 (44.4)	41 (67.2)	134 (54.0)
Never	21 (33.9)	21 (33.9)	24 (38.1)	10 (16.4)	76 (30.6)
Baseline LDL-C (mg/dL)					
n	62	62	63	61	-
Mean (SD)	125.0 (43.84)	127.1 (47.43)	136.8 (69.56)	130.7 (57.85)	-
Median	114.5	121.8	117.5	115.0	-
Min, Max	61.0, 278.0	61.5, 320.0	58.5, 473.5	69.0, 453.5	-

	Placebo N = 62	Inclisiran 100 mg N = 62	Inclisiran 200 mg N = 63	Inclisiran 300 mg N = 61	Total N = 248
Baseline PCSK9 (ng/mL)					
n	62	62	63	61	-
Mean (SD)	427.8 (110.44)	409.4 (132.58)	432.2 (119.76)	434.8 (130.88)	-
Median	398.7	379.3	412.0	439.9	-
Min, Max	222.5, 804.5	176.6, 847.8	262.0, 839.5	209.8, 902.4	-

Source：5.3.5.1-5-ORION-1-Table 2.2.1.2，Table 5.1.1.2，Table 5.8.1.2
PCI：percutaneous coronary intervention，CABG：coronary artery bypass graft，TIA：transient ischemic attack

3.1.3.2.5 国内第 II 相試験（ORION-15）

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 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。

Table 3-10　　疾患特性（ORION-15，FAS）

	Placebo N = 57	Inclisiran 100 mg N = 55	Inclisiran 200 mg N = 101	Inclisiran 300 mg N = 99	Total N = 312
Heterozygous familial hypercholesterolemia – n (%)	14 (24.6)	12 (21.8)	18 (17.8)	13 (13.1)	57 (18.3)
History of coronary artery disease – n (%)	39 (68.4)	37 (67.3)	75 (74.3)	68 (68.7)	219 (70.2)
Coronary artery disease – n (%)	29 (50.9)	29 (52.7)	61 (60.4)	54 (54.5)	173 (55.4)
Diabetes mellitus – n (%)	31 (54.4)	27 (49.1)	54 (53.5)	60 (60.6)	172 (55.1)
History of arterial hypertension – n (%)	40 (70.2)	42 (76.4)	72 (71.3)	68 (68.7)	222 (71.2)
Dyslipidemia/Hyperlipidemia/Hypercholesterolemia (Non-FH) – n (%)	43 (75.4)	43 (78.2)	83 (82.2)	86 (86.9)	255 (81.7)
Family history of coronary artery disease – n (%)	2 (3.5)	5 (9.1)	10 (9.9)	5 (5.1)	22 (7.1)
Smoking status – n (%)					
Current	8 (14.0)	6 (10.9)	18 (17.8)	20 (20.2)	52 (16.7)
Former	25 (43.9)	27 (49.1)	56 (55.4)	45 (45.5)	153 (49.0)
None	24 (42.1)	22 (40.0)	27 (26.7)	34 (34.3)	107 (34.3)
LDL-C (mg/dL) target by JAS 2017 [a)] – n (%)					
< 70	34 (59.6)	34 (61.8)	68 (67.3)	61 (61.6)	197 (63.1)
< 100	11 (19.3)	10 (18.2)	17 (16.8)	15 (15.2)	53 (17.0)
< 120	12 (21.1)	11 (20.0)	16 (15.8)	23 (23.2)	62 (19.9)
Baseline LDL-C (mg/dL)					
n	57	55	101	99	312
Mean (SD)	113.1 (32.23)	113.4 (33.14)	116.6 (39.35)	112.2 (35.50)	114.0 (35.72)
Median	109.0	107.0	110.0	101.0	107.0
Min - Max	61, 196	46, 206	54, 262	54, 202	46, 262
Baseline PCSK9 (ng/mL)					
n	57	55	101	99	312
Mean (SD)	422.2 (108.82)	420.9 (125.66)	414.6 (118.62)	400.9 (112.26)	412.7 (115.95)
Median	419.3	401.0	399.0	387.8	399.8

	Placebo N = 57	Inclisiran 100 mg N = 55	Inclisiran 200 mg N = 101	Inclisiran 300 mg N = 99	Total N = 312
Min - Max	190 - 664	202 - 787	192 - 772	87 - 815	87 - 815

Source：5.3.5.1-4-ORION-15 Day 180-Table 14.1-3.1.1，Table 14.1-3.1.2，Day 360-Table 14.1-3.2
a) Category details are shown as follows.
< 70: Participant with history of coronary artery disease with additional risk factors such as HeFH, Acute coronary syndrome or diabetes complicated by other risk factors.
< 100: Participant with history of coronary artery disease without additional risk factors or HeFH participant without coronary artery disease history.
< 120: Participant categorized as high risk.

3.1.3.3 脂質低下剤

3.1.3.3.1 外国第 III 相試験（ORION-9）

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（482名）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 Table 6-3 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（Table 3-11）。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%）（5.3.5.1-1-ORION-9-Table 14.1.16.3.1）。

3.1.3.3.2 外国第 III 相試験（ORION-10）

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（1561名）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 Table 6-3 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（Table 3-11）。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%）（5.3.5.1-2-ORION-10-Table 14.1.16.3.1）。

3.1.3.3.3 外国第 III 相試験（ORION-11）

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（1617名）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 Table 6-3 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（Table 3-11）。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%）（5.3.5.1-3-ORION-11-Table 14.1.16.3.1）。

Table 3-11　　ベースラインの脂質低下剤（ORION-9，ORION-10，ORION-11，ITT 集団）

	ORION-9			ORION-10			ORION-11		
Category	Placebo N = 240 n (%)	Inclisiran N = 242 n (%)	Total N = 482 n (%)	Placebo N = 780 n (%)	Inclisiran N = 781 n (%)	Total N = 1561 n (%)	Placebo N = 807 n (%)	Inclisiran N = 810 n (%)	Total N = 1617 n (%)
No lipid-modifying therapy (LMT) at day 1	14 (5.8)	13 (5.4)	27 (5.6)	50 (6.4)	33 (4.2)	83 (5.3)	26 (3.2)	26 (3.2)	52 (3.2)
Lipid-modifying therapy (LMT) at day 1	226 (94.2)	229 (94.6)	455 (94.4)	730 (93.6)	748 (95.8)	1478 (94.7)	781 (96.8)	784 (96.8)	1565 (96.8)
Statins	217 (90.4)	219 (90.5)	436 (90.5)	692 (88.7)	701 (89.8)	1393 (89.2)	766 (94.9)	766 (94.6)	1532 (94.7)
High intensity	171 (71.3)	185 (76.4)	356 (73.9)	546 (70.0)	538 (68.9)	1084 (69.4)	628 (77.8)	633 (78.1)	1261 (78.0)
Moderate intensity	40 (16.7)	30 (12.4)	70 (14.5)	140 (17.9)	152 (19.5)	292 (18.7)	128 (15.9)	123 (15.2)	251 (15.5)
Low intensity	4 (1.7)	5 (2.1)	9 (1.9)	6 (0.8)	6 (0.8)	12 (0.8)	3 (0.4)	3 (0.4)	6 (0.4)
Statins only	86 (35.8)	102 (42.1)	188 (39.0)	481 (61.7)	508 (65.0)	989 (63.4)	686 (85.0)	688 (84.9)	1374 (85.0)
Other LMT	140 (58.3)	127 (52.5)	267 (55.4)	249 (31.9)	240 (30.7)	489 (31.3)	95 (11.8)	96 (11.9)	191 (11.8)
Other LMT only	9 (3.8)	10 (4.1)	19 (3.9)	38 (4.9)	47 (6.0)	85 (5.4)	15 (1.9)	18 (2.2)	33 (2.0)
Partial or complete statin intolerance	64 (26.7)	58 (24.0)	122 (25.3)	173 (22.2)	171 (21.9)	344 (22.0)	90 (11.2)	95 (11.7)	185 (11.4)
Complete statin intolerance	22 (9.2)	22 (9.1)	44 (9.1)	85 (10.9)	74 (9.5)	159 (10.2)	37 (4.6)	41 (5.1)	78 (4.8)

Source：5.3.5.1-1-ORION-9-Table 14.1.11.1.1，Table 14.1.11.2.1，Table 14.1.16.2.1，5.3.5.1-2-ORION-10-Table 14.1.11.1.1，Table 14.1.11.2.1，Table 14.1.16.2.1，5.3.5.1-3-ORION-11-Table 14.1.11.1.1，Table 14.1.11.2.1，Table 14.1.16.2.1c

3.1.3.3.4 外国第 II 相試験（ORION-1）

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（248名）の 83.1%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 71.8%（高強度：38.3%，中強度：29.0%，低強度：3.6%，スタチン強度の定義は Table 6-3 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 35.1%であった（Table 3-12）。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 4.8%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 3.2%，インクリシラン 100 mg 群 3.2%，200 mg 群 7.9%，300 mg 群 4.9%）（5.3.5.1-5-ORION-1-Table 4.8.1.2）。

Table 3-12 ベースラインの脂質低下剤（ORION-1，2 回投与，ITT 集団）

Category	Placebo N = 62 n (%)	Inclisiran 100 mg N = 62 n (%)	Inclisiran 200 mg N = 63 n (%)	Inclisiran 300 mg N = 61 n (%)	Total N = 248 n (%)
No lipid-modifying therapy (LMT) at baseline	11 (17.7)	11 (17.7)	11 (17.5)	9 (14.8)	42 (16.9)
Lipid-modifying therapy (LMT) at baseline	51 (82.3)	51 (82.3)	52 (82.5)	52 (85.2)	206 (83.1)
Statins	48 (77.4)	44 (71.0)	41 (65.1)	45 (73.8)	178 (71.8)
High intensity	22 (35.5)	29 (46.8)	23 (36.5)	21 (34.4)	95 (38.3)
Moderate intensity	21 (33.9)	14 (22.6)	16 (25.4)	21 (34.4)	72 (29.0)
Low intensity	4 (6.5)	1 (1.6)	2 (3.2)	2 (3.3)	9 (3.6)
Statins and no other LMT	34 (54.8)	27 (43.5)	25 (39.7)	33 (54.1)	119 (48.0)
Other LMT	17 (27.4)	24 (38.7)	27 (42.9)	19 (31.1)	87 (35.1)
Ezetimibe 10 mg	16 (25.8)	18 (29.0)	20 (31.7)	15 (24.6)	69 (27.8)
Ezetimibe 20 mg	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)
Other LMT and no statin	3 (4.8)	7 (11.3)	11 (17.5)	7 (11.5)	28 (11.3)

Source：5.3.5.1-5-ORION-1-Table 4.7.1.2

3.1.3.3.5 国内第 II 相試験（ORION-15）

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 Table 6-3 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（Table 3-13）。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（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 180-Table 14.1-7.1，Day 360-Table 14.1-7.1）。

Table 3-13　　ベースラインの脂質低下剤（ORION-15，SAF）

Category	Placebo N = 57 n (%)	Inclisiran 100 mg N = 55 n (%)	Inclisiran 200 mg N = 101 n (%)	Inclisiran 300 mg N = 99 n (%)	Total N = 312
No lipid-modifying therapy (LMT)	4 (7.0)	1 (1.8)	3 (3.0)	4 (4.0)	12 (3.8)
Lipid-modifying therapy (LMT)	53 (93.0)	54 (98.2)	98 (97.0)	95 (96.0)	300 (96.2)
Statins	50 (87.7)	50 (90.9)	91 (90.1)	88 (88.9)	279 (89.4)
High intensity	9 (15.8)	10 (18.2)	14 (13.9)	11 (11.1)	44 (14.1)
Moderate intensity	32 (56.1)	29 (52.7)	67 (66.3)	62 (62.6)	190 (60.9)
Low intensity	9 (15.8)	11 (20.0)	10 (9.9)	15 (15.2)	45 (14.4)
Ezetimibe	21 (36.8)	22 (40.0)	40 (39.6)	44 (44.4)	127 (40.7)
Statins only and no other LMT	27 (47.4)	27 (49.1)	41 (40.6)	44 (44.4)	139 (44.6)
Other LMT	26 (45.6)	27 (49.1)	57 (56.4)	51 (51.5)	161 (51.6)
Other LMT only (No statin)	3 (5.3)	4 (7.3)	7 (6.9)	7 (7.1)	21 (6.7)
Statin intolerance	13 (22.8)	13 (23.6)	30 (29.7)	20 (20.2)	76 (24.4)

Source：5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Table 14.1-3.2，Table 14.1-5.1
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。被験者が実際に投与された治験薬に基づいて解析した。

3.2　全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1　LDL-C の変化率

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

3.2.1.1.1 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（Table 3-14）。

コントロールベースの PMM 及び多重補完法を用いない MMRM 用いた感度分析では，変化率の群間差はそれぞれ−47.98%（95% CI：−53.59，−42.38）及び−48.82%（95% CI：−54.32，−43.32）で，主解析の頑健性が示された（5.3.5.3-1-Table 14.2.2.1.1.1）。

FAS 及び mITT 集団を用いて補助的解析を実施した結果，ITT 集団と一貫した結果が示された（5.3.5.3-1-Table 14.2.1.2.1，Table 14.2.1.3.1）。

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（Table 3-14）。

コントロールベースのPMM及び多重補完法を用いないMMRM用いた感度分析では，変化率の群間差はそれぞれ−54.46%（95% CI：−57.77，−51.15）及び−57.24%（95% CI：−60.36，−54.13）で，主解析の頑健性が示された（5.3.5.3-1-Table 14.2.2.1.1.1）。

FAS及びmITT集団を用いて補助的解析を実施した結果，ITT集団と一貫した結果が示された（5.3.5.3-1-Table 14.2.1.2.1，Table 14.2.1.3.1）。

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（Table 3-14）。

コントロールベースのPMM及び多重補完法を用いないMMRM用いた感度分析では，変化率の群間差はそれぞれ−51.82%（95% CI：−54.94，−48.70）及び−52.68%（95% CI：−55.74，−49.62）で，主解析の頑健性が示された（5.3.5.3-1-Table 14.2.2.1.1.1）。

FAS及びmITT集団を用いて補助的解析を実施した結果，ITT集団と一貫した結果が示された（5.3.5.3-1-Table 14.2.1.2.1，Table 14.2.1.3.1）。

Table 3-14　Day 510のLDL-Cのベースラインからの変化率（ORION-9，ORION-10，ORION-11，ITT集団）

	ORION-9		ORION-10		ORION-11	
	Placebo N = 240	Inclisiran N = 242	Placebo N = 780	Inclisiran N = 781	Placebo N = 807	Inclisiran N = 810
Washout-imputed values [a]						
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)
LS Mean difference (95% CI) from placebo		−47.89 (−53.52, −42.26)		−52.24 (−55.65, −48.83)		−49.85 (−53.07, −46.64)
p-value		< 0.0001		< 0.0001		< 0.0001
Observed values [b]						
n	229	231	666	691	739	724
Mean (95% CI)	8.37 (3.96, 12.77)	−41.15 (−44.52, −37.77)	1.3 (−1.24, 3.83)	−56.34 (−58.35, −54.34)	4.16 (1.62, 6.69)	−49.35 (−51.22, −47.48)
Mean difference (95% CI) from placebo		−49.52 (−55.04, −43.99)		−57.64 (−60.86, −54.43)		−53.5 (−56.66, −50.35)
p-value		< 0.0001		< 0.0001		< 0.0001

Source：5.3.5.3-1-Table 14.2.1.1.1，Table 14.2.2.1.4.1，Table 14.2.15.1.1
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) Nominal p-value from a two sample t-test

3.2.1.1.2 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）（Table 3-15）。

多重補完法を用いない MMRM 及びコントロールベースの PMM による補完での 2 標本 t 検定を用いた感度分析では，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の群間差（インクリシラン群 – プラセボ群）はそれぞれ−44.76%（95% CI：−48.89，−40.64）及び−44.15%（95% CI：−48.34，−39.96）で，主解析の頑健性が示された（5.3.5.3-1-Table 14.2.2.2.1.1）。

FAS 及び mITT 集団を用いて補助的解析を実施した結果，ITT 集団と一貫した結果が示された（5.3.5.3-1-Table 14.2.1.2.1，Table 14.2.1.3.1）。

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）（Table 3-15）。

多重補完法を用いない MMRM 及びコントロールベースの PMM による補完での 2 標本 t 検定を用いた感度分析では，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の群間差（インクリシラン群 – プラセボ群）はそれぞれ−55.87%（95% CI：−58.21，−53.53）及び−53.75%（95% CI：−56.24，−51.27）で，主解析の頑健性が示された（5.3.5.3-1-Table 14.2.2.2.1.1）。

FAS 及び mITT 集団を用いて補助的解析を実施した結果，ITT 集団と一貫した結果が示された（5.3.5.3-1-Table 14.2.1.2.1，Table 14.2.1.3.1）。

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）（Table 3-15）。

多重補完法を用いない MMRM 及びコントロールベースの PMM による補完での 2 標本 t 検定を用いた感度分析では，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の群

間差（インクリシラン群－プラセボ群）はそれぞれ−49.92%（95% CI：−52.29，−47.55）及び−49.47%（95% CI：−51.90，−47.05）で，主解析の頑健性が示された（5.3.5.3-1-Table 14.2.2.2.1.1）。

FAS 及び mITT 集団を用いて補助的解析を実施した結果，ITT 集団と一貫した結果が示された（5.3.5.3-1-Table 14.2.1.2.1，Table 14.2.1.3.1）。

Table 3-15 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（ORION-9，ORION-10，ORION-11，ITT 集団）

	ORION-9		ORION-10		ORION-11	
	Placebo N = 240	Inclisiran N = 242	Placebo N = 780	Inclisiran N = 781	Placebo N = 807	Inclisiran N = 810
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)
LS Mean difference (95% CI) from placebo		−44.3 (−48.48, −40.12)		−53.78 (−56.23, −51.33)		−49.17 (−51.57, −46.77)
p-value		< 0.0001		< 0.0001		< 0.0001

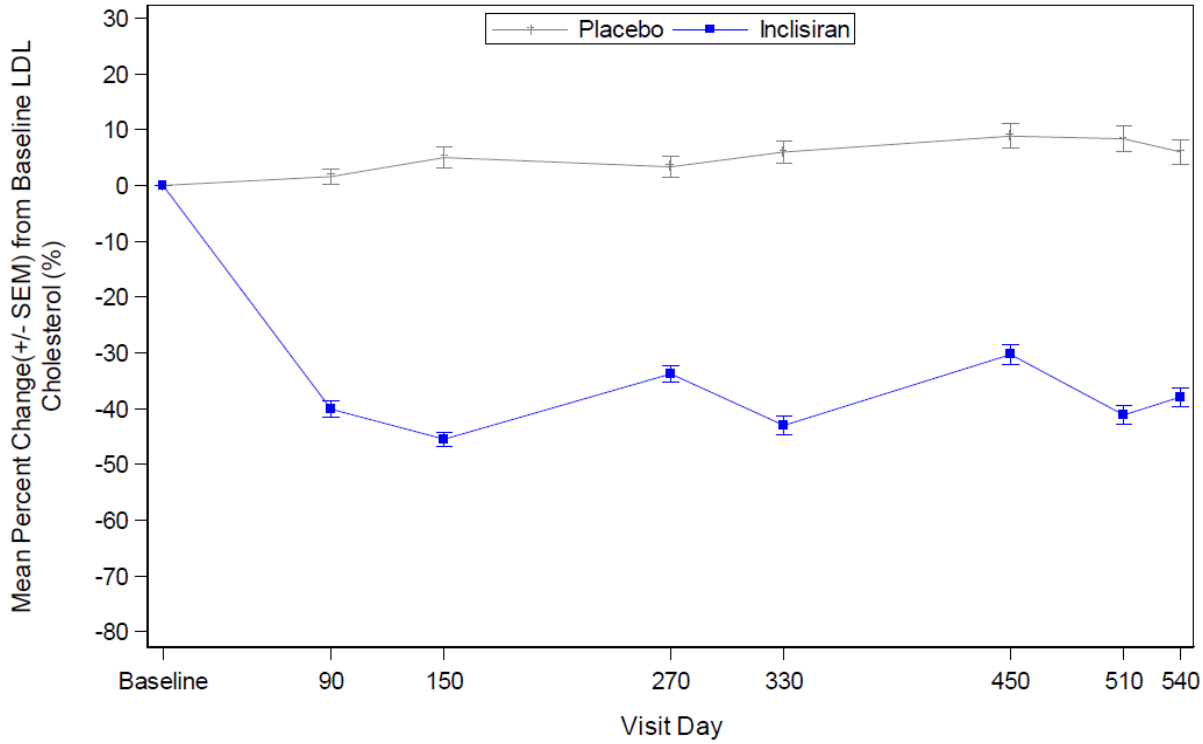
Source：5.3.5.3-1-Table 14.2.1.1.1
A control-based pattern mixture model (PMM) was used for missing data imputation with 100 total imputed datasets. A mixed-effects model for repeated measures (MMRM) on each of the 100 datasets was performed by including fixed effects for treatment, visit, interaction 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.

3.2.1.1.3 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（Figure 3-1）。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（5.3.5.3-1-Table 14.2.14.1.1）。

Figure 3-1 LDL-C のベースラインからの変化率の推移（ORION-9，ITT 集団）

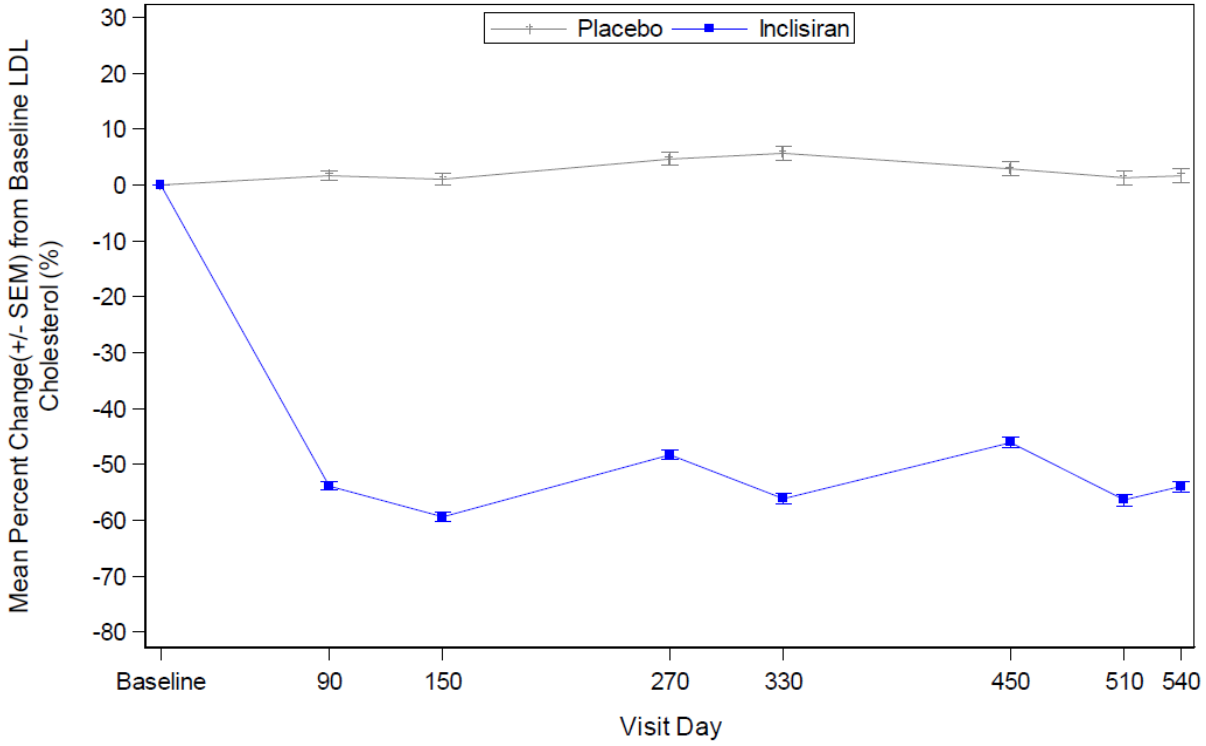


Source：5.3.5.1-1-ORION-9-Figure 14.2.1.3

ORION-10

LDL-C の低下は 18 ヵ月にわたり持続した（Figure 3-2）。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（5.3.5.3-1-Table 14.2.14.1.1）。

Figure 3-2 LDL-C のベースラインからの変化率の推移（ORION-10，ITT 集団）

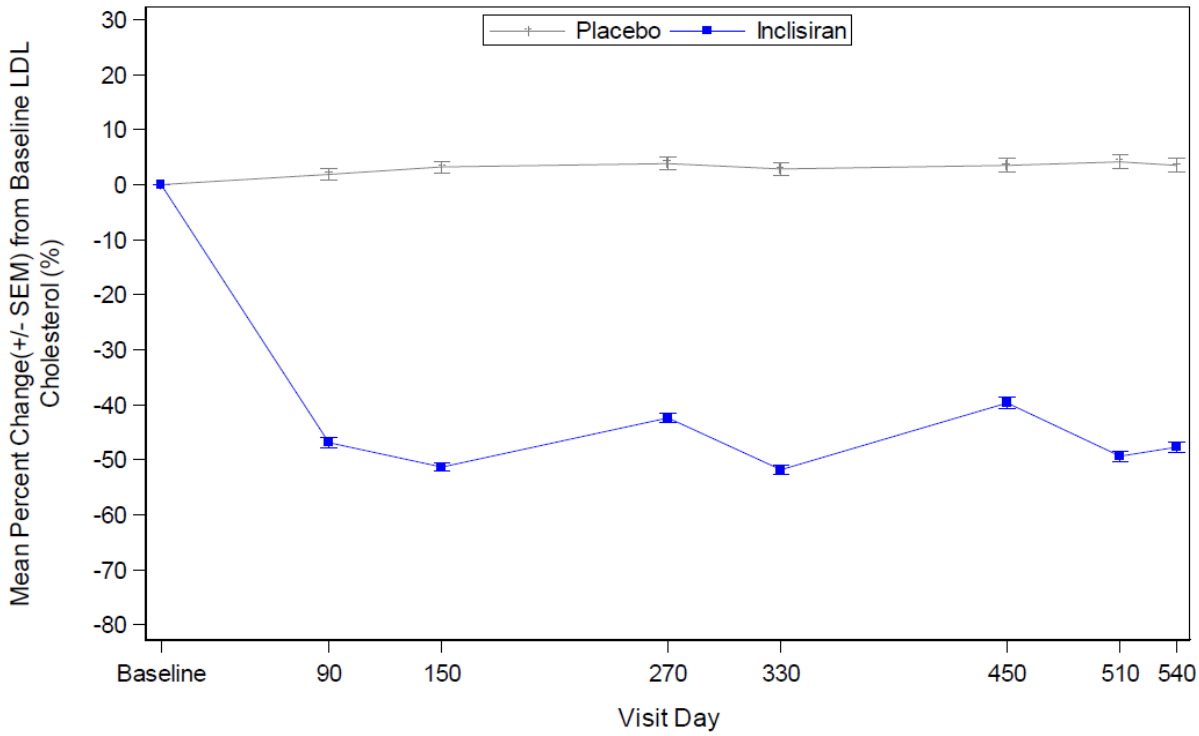


Source：5.3.5.1-2-ORION-10-Figure 14.2.1.3

ORION-11

LDL-C の低下は 18 ヵ月にわたり持続した（Figure 3-3）。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（5.3.5.3-1-Table 14.2.14.1.1）。

Figure 3-3 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

3.2.1.2 外国第 II 相試験（ORION-1）

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

2 回投与において，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 1.8%，インクリシラン 100 mg 群，200 mg 群，300 mg 群でそれぞれ−35.5%，−44.9%，−52.6%であった。変化率の群間差（インクリシラン群 − プラセボ群）はそれぞれ−37.3%（95% CI：−44.9，−29.7），−46.7%（95% CI：−54.3，−39.1），−54.5%（95% CI：−62.1，−46.8）で，インクリシランの全用量群でプラセボ群と比較して有意に LDL-C が低下した（すべて $p < 0.0001$，調整済み p 値）。インクリシランの用量増加に伴い LDL-C 低下効果が増加した（Table 3-16）。

Table 3-16 Day 180 の LDL-C のベースラインからの変化率（ORION-1，2 回投与，mITT 集団）

	Placebo N = 61	Inclisiran 100 mg N = 59	Inclisiran 200 mg N = 60	Inclisiran 300 mg N = 59
n	61	59	60	59
Mean (SD)	1.5 (17.80)	−35.6 (17.70)	−44.4 (19.11)	−52.5 (16.36)
LS mean (95% CI)	1.8 (−2.6, 6.3)	−35.5 (−40.0, −31.0)	−44.9 (−49.3, −40.4)	−52.6 (−57.1, −48.1)
LS mean difference (95% CI) from placebo	-	−37.3 (−44.9, −29.7)	−46.7 (−54.3, −39.1)	−54.5 (−62.1, −46.8)

	Placebo N = 61	Inclisiran 100 mg N = 59	Inclisiran 200 mg N = 60	Inclisiran 300 mg N = 59
Dunnett-adjusted p-value	-	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001

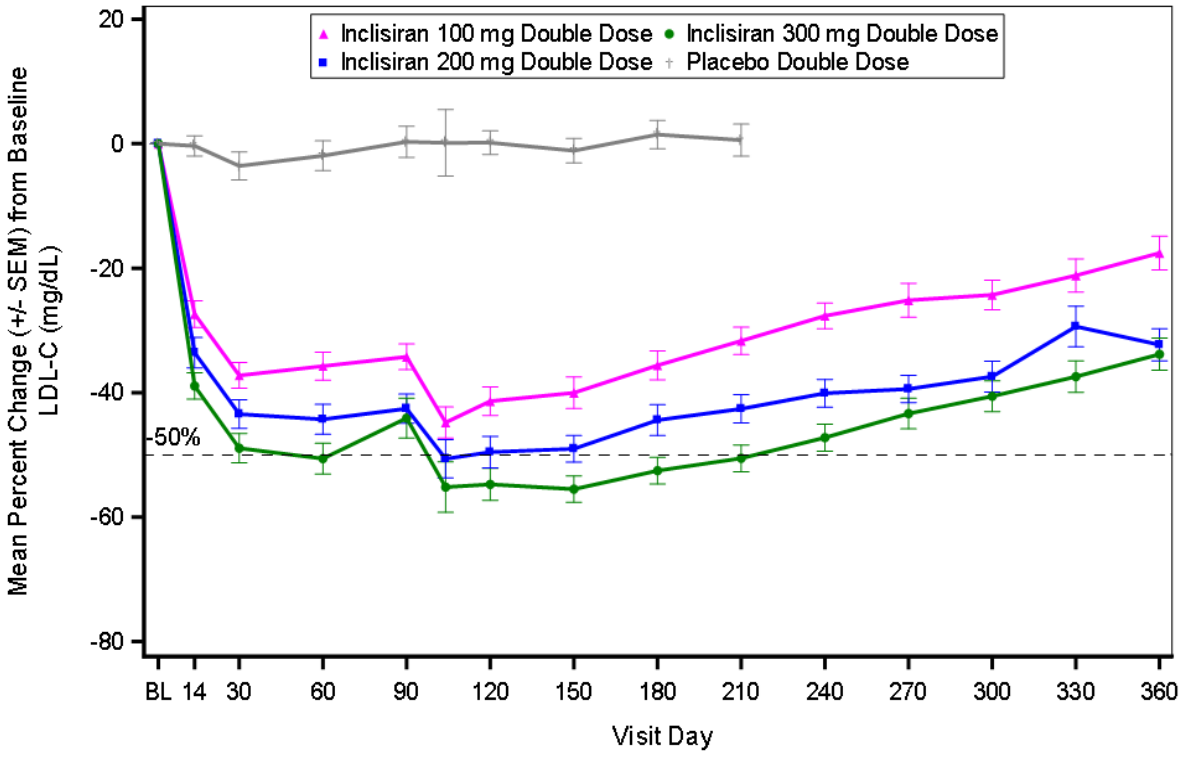
Source：5.3.5.1-5-ORION-1-Table 5.2.2.2
n: Subjects with baseline and Day 180 assessment

3.2.1.2.2 各評価時点の LDL-C のベースラインからの変化率（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（Figure 3-4）。

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（最小二乗平均）は，プラセボ群で−3.66%～1.82%，インクリシラン 100 mg 群，200 mg 群，300 mg 群でそれぞれ−40.99%～−34.09%，−50.18%～−43.03%，−54.87%～−44.19%であった（5.3.5.1-5-ORION-1-Table 5.4.2.2）。

Figure 3-4　LDL-C のベースラインからの変化率の推移（ORION-1，2 回投与，mITT 集団）



Source：5.3.5.1-5-ORION-1-Figure 5.3.2.2
BL：Baseline
Data for placebo-treated subjects are not presented beyond Day 210 since the majority of placebo-treated subjects did not have data collected beyond this timepoint.

3.2.1.3 国内第 II 相試験（ORION-15，主要解析）

3.2.1.3.1 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。

Table 3-17 Day 180 の LDL-C のベースラインからの変化率（ORION-15，FAS，主要解析）

	Placebo N = 57	Inclisiran 100 mg N = 55	Inclisiran 200 mg N = 101	Inclisiran 300 mg N = 99
n	56	55	101	96
LS mean (95% CI)	9.0 (3.5, 14.5)	−47.6 (−53.4, −41.8)	−51.9 (−56.8, −47.0)	−56.3 (−61.1, −51.4)
LS mean difference from placebo	-	−56.6	−60.9	−65.3
SE	-	3.24	2.84	2.86
95% CI	-	−64.2, −49.0	−67.6, −54.3	−72.0, −58.6
One-sided p-value [a)]	-	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
Unadjusted one-sided p-value	-	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001

Source：5.3.5.1-4-ORION-15 Day 180-Table 14.2-1.1

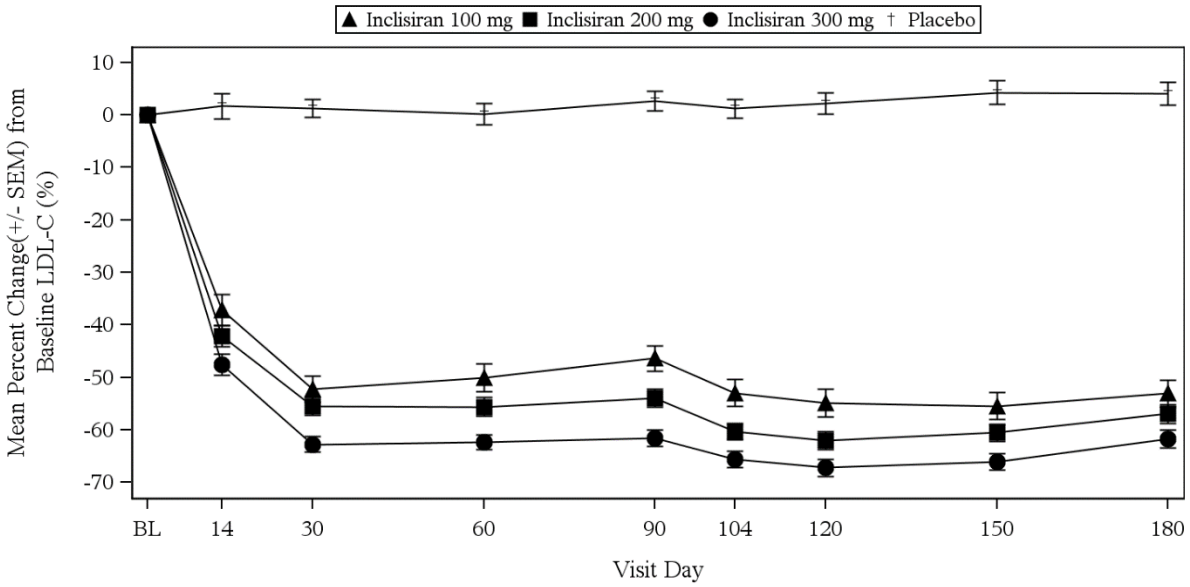
n: number of subjects with non-missing value at the corresponding time point of interest.
a) one-sided adjusted p-value for multiple comparison using Dunnett's multiple t-test.
MMRM used with treatment group, visits, interaction between visits and treatment groups and current use of statins or other lipid-modifying therapies as fixed effects and baseline LDL-C as a continuous covariate.

3.2.1.3.2 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（Figure 3-5）。

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（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 180-Table 14.2-4.1）。

Figure 3-5　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）



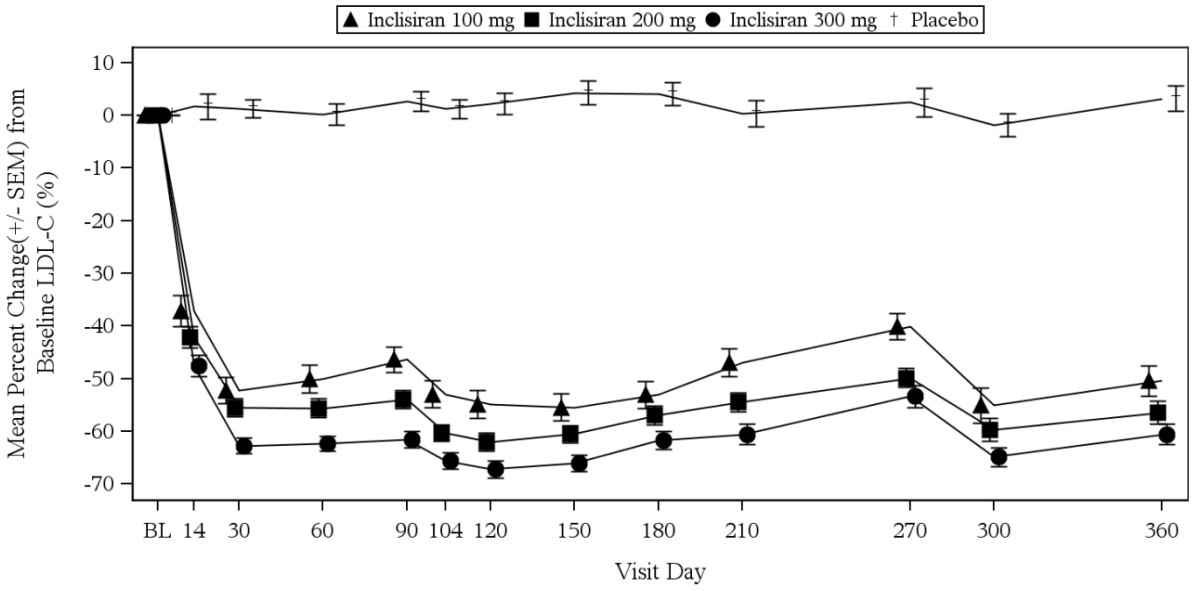
Source：5.3.5.1-4-ORION-15 Day 180-Figure 14.2-1.3
BL：Baseline

3.2.1.4　国内第 II 相試験（ORION-15，最終解析）

3.2.1.4.1 Day 180 以降の各評価時点の LDL-C のベースラインからの変化率（探索的評価項目）

インクリシランの全用量群で LDL-C は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（Figure 3-6）。

Figure 3-6 LDL-C のベースラインからの変化率の推移（ORION-15，FAS，最終解析）



Source：5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Figure 14.2-1.3
BL：Baseline

3.2.2 LDL-C の絶対変化量

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

3.2.2.1.1 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−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（$p < 0.0001$）（Table 3-18）。

多重補完法を用いない MMRM 用いた感度分析を実施した結果，同様の結果が示された（5.3.5.3-1-Table 14.2.3.1.1）。

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（$p < 0.0001$）（Table 3-18）。

多重補完法を用いない MMRM 用いた感度分析を実施した結果，同様の結果が示された（5.3.5.3-1-Table 14.2.3.1.1）。

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（$p < 0.0001$）（Table 3-18）。

多重補完法を用いない MMRM 用いた感度分析を実施した結果，同様の結果が示された（5.3.5.3-1-Table 14.2.3.1.1）。

Table 3-18 Day 510 の LDL-C のベースラインからの絶対変化量（ORION-9，ORION-10，ORION-11，ITT 集団）

	ORION-9		ORION-10		ORION-11	
	Placebo N = 240	Inclisiran N = 242	Placebo N = 780	Inclisiran N = 781	Placebo N = 807	Inclisiran N = 810
Control-based pattern-mixture model (PMM) [a]						
LS Mean (95% CI)	9.94 (4.10, 15.78)	−58.95 (−64.75, −53.15)	−2.06 (−4.36, 0.24)	−56.18 (−58.47, −53.90)	0.96 (−1.26, 3.18)	−50.91 (−53.14, −48.67)
LS Mean difference (95% CI) from placebo		−68.89 (−77.11, −60.67)		−54.12 (−57.37, −50.88)		−51.87 (−55.01, −48.72)
p-value		< 0.0001		< 0.0001		< 0.0001

Source：5.3.5.3-1-Table 14.2.3.1.1

a) 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 LDL-C 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.

3.2.2.1.2 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（$p < 0.0001$）（Table 3-19）。

多重補完法を用いない MMRM 用いた感度分析を実施した結果，同様の結果が示された（5.3.5.3-1-Table 14.2.4.1.1）。

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）（Table 3-19）。

多重補完法を用いない MMRM 用いた感度分析を実施した結果，同様の結果が示された（5.3.5.3-1-Table 14.2.4.1.1）。

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）（Table 3-19）。

多重補完法を用いない MMRM 用いた感度分析を実施した結果，同様の結果が示された（5.3.5.3-1-Table 14.2.4.1.1）。

Table 3-19　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（ORION-9，ORION-10，ORION-11，ITT 集団）

	ORION-9		ORION-10		ORION-11	
	Placebo N = 240	Inclisiran N = 242	Placebo N = 780	Inclisiran N = 781	Placebo N = 807	Inclisiran N = 810
Control-based pattern-mixture model (PMM) [a]						
LS Mean (95% CI)	6.17 (1.72, 10.62)	−56.58 (−60.98, −52.17)	−0.39 (−2.14, 1.37)	−53.66 (−55.41, −51.92)	0.31 (−1.42, 2.04)	−48.63 (−50.37, −46.89)
LS Mean difference (95% CI) from placebo		−62.74 (−69.01, −56.48)		−53.28 (−55.75, −50.80)		−48.94 (−51.39, −46.48)
p-value		< 0.0001		< 0.0001		< 0.0001

Source：5.3.5.3-1-Table 14.2.4.1.

a) 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 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.

3.2.2.1.3 LDL-C が 25，50，70，100 mg/dL 未満に達していた被験者の割合（その他の副次評価項目）

ORION-9

Day 510 に LDL-C が 70 又は 100 mg/dL 未満に達していた被験者の割合はインクリシラン群でプラセボ群よりも高かった（70 mg/dL 未満：プラセボ群 1.3%，インクリシラン群 40.9%，

100 mg/dL 未満：8.8%，65.3%）。また，さらに低い 50，25 mg/dL 未満にインクリシラン群で 19.0%，0.8%の被験者が達していた（Table 3-20）。

ORION-10

Day 510 に LDL-C が 70 又は 100 mg/dL 未満に達していた被験者の割合はインクリシラン群でプラセボ群よりも高かった（70 mg/dL 未満：プラセボ群 15.3%，インクリシラン群 74.4%，100 mg/dL 未満：49.6%，83.4%）。また，さらに低い 50，25 mg/dL 未満にインクリシラン群で 61.8%，20.5%の被験者が達していた（Table 3-20）。

ORION-11

Day 510 に LDL-C が 70 又は 100 mg/dL 未満に達していた被験者の割合はインクリシラン群でプラセボ群よりも高かった（70 mg/dL 未満：プラセボ群 12.9%，インクリシラン群 69.6%，100 mg/dL 未満：52.7%，81.6%）。また，さらに低い 50，25 mg/dL 未満にインクリシラン群で 51.9%，11.7%の被験者が達していた（Table 3-20）。

Table 3-20 Day 510 の LDL-C が 25，50，70，又は 100 mg/dL 未満に達していた被験者の割合（ORION-9，ORION-10，ORION-11，ITT 集団）

	ORION-9		ORION-10		ORION-11	
	Placebo N = 240 n (%)	Inclisiran N = 242 n (%)	Placebo N = 780 n (%)	Inclisiran N = 781 n (%)	Placebo N = 807 n (%)	Inclisiran N = 810 n (%)
Number of subjects reaching LDL-C level at Day 510						
< 25 mg/dL	0 (0.0)	2 (0.8)	4 (0.5)	160 (20.5)	1 (0.1)	95 (11.7)
< 50 mg/dL	2 (0.8)	46 (19.0)	19 (2.4)	483 (61.8)	19 (2.4)	420 (51.9)
< 70 mg/dL	3 (1.3)	99 (40.9)	119 (15.3)	581 (74.4)	104 (12.9)	564 (69.6)
< 100 mg/dL	21 (8.8)	158 (65.3)	387 (49.6)	651 (83.4)	425 (52.7)	661 (81.6)
≥ 100 mg/dL	208 (86.7)	73 (30.2)	279 (35.8)	40 (5.1)	314 (38.9)	63 (7.8)
Missing	11 (4.6)	11 (4.5)	114 (14.6)	90 (11.5)	68 (8.4)	86 (10.6)

Source：5.3.5.3-1-Table 14.2.16.1
Subjects can be counted in multiple categories.

3.2.2.2 外国第 II 相試験（ORION-1）

3.2.2.2.1 各評価時点の LDL-C が 25，50，70，又は 100 mg/dL 未満に達していた被験者の割合（副次評価項目）

Day 180 に LDL-C が 50 mg/dL 未満に達していた被験者の割合はプラセボ群 0%，インクリシラン 100 mg 群 16.9%，200 mg 群 35.0%，300 mg 群 47.5%であった（以下同順）。70 mg/dL 未満はそれぞれ 1.6%，49.2%，58.3%，66.1%，100 mg/dL 未満はそれぞれ 32.8%，69.5%，75.0%，81.4%であった。Day180 では，インクリシランの用量増加に伴い基準値に達していた被験者の割合が増加した。

Table 3-21 LDL-C が 25，50，70，又は 100 mg/dL 未満に達していた被験者の割合（ORION-1，2 回投与，mITT 集団）

	Placebo N = 61		Inclisiran 100 mg N = 59		Inclisiran 200 mg N = 60		Inclisiran 300 mg N = 59	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Number of subjects reaching LDL-C level								
< 25 mg/dL								
Day 90	60	0 (0.0)	59	0 (0.0)	60	1 (1.7)	59	0 (0.0)
Day 120	61	0 (0.0)	58	3 (5.2)	59	5 (8.5)	58	7 (12.1)
Day 180	61	0 (0.0)	59	1 (1.7)	60	2 (3.3)	59	3 (5.1)
Day 210	60	0 (0.0)	59	0 (0.0)	60	2 (3.3)	58	4 (6.9)
< 50 mg/dL								
Day 90	60	0 (0.0)	59	7 (11.9)	60	17 (28.3)	59	23 (39.0)
Day 120	61	0 (0.0)	58	13 (22.4)	59	26 (44.1)	58	34 (58.6)
Day 180	61	0 (0.0)	59	10 (16.9)	60	21 (35.0)	59	28 (47.5)
Day 210	60	0 (0.0)	59	7 (11.9)	60	18 (30.0)	58	25 (43.1)
< 70 mg/dL								
Day 90	60	3 (5.0)	59	25 (42.4)	60	32 (53.3)	59	33 (55.9)
Day 120	61	1 (1.6)	58	30 (51.7)	59	39 (66.1)	58	38 (65.5)
Day 180	61	1 (1.6)	59	29 (49.2)	60	35 (58.3)	59	39 (66.1)
Day 210	60	3 (5.0)	59	24 (40.7)	60	34 (56.7)	58	38 (65.5)
< 100 mg/dL								
Day 90	60	20 (33.3)	59	42 (71.2)	60	42 (70.0)	59	46 (78.0)
Day 120	61	22 (36.1)	58	46 (79.3)	59	44 (74.6)	58	50 (86.2)
Day 180	61	20 (32.8)	59	41 (69.5)	60	45 (75.0)	59	48 (81.4)
Day 210	60	20 (33.3)	59	40 (67.8)	60	44 (73.3)	58	48 (82.8)

Source：5.3.5.1-5-ORION-1-Table 5.6.2.2

3.2.2.3 国内第 II 相試験（ORION-15，主要解析）

3.2.2.3.1 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。

Table 3-22 Day 180 の LDL-C のベースラインからの絶対変化量（ORION-15，FAS，主要解析）

	Placebo N = 57	Inclisiran 100 mg N = 55	Inclisiran 200 mg N = 101	Inclisiran 300 mg N = 99
n	56	55	101	96
LS mean (95% CI)	13.2 (6.6, 19.8)	−49.3 (−56.2, −42.3)	−53.9 (−59.8, −48.0)	−57.7 (−63.5, −51.8)
LS mean difference from placebo	-	−62.5	−67.1	-70.9
SE	-	3.86	3.38	3.41
95% CI	-	−71.5, −53.4	−75.0, −59.1	−78.9, −62.9
One-sided p-value [a)]	-	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001

Source：5.3.5.1-4-ORION-15 Day 180-Table 14.2-1.2
n: number of subjects with non-missing value at the corresponding time point of interest.
a) 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

3.2.2.3.2 各評価時点の LDL-C が 25，50，70，又は 100 mg/dL 未満に達していた被験者の割合（その他の副次評価項目）

LDL-C が 25，50，70，又は 100 mg/dL 未満に達していた被験者の割合は，すべての評価時点でプラセボ群よりもインクリシランの全用量群で高かった。Day 180 では，100 mg/dL 未満を除くすべての基準でインクリシランの用量増加に伴い基準値に達していた被験者の割合が増加した。

Table 3-23 LDL-C が 25，50，70，又は 100 mg/dL 未満に達していた被験者の割合（ORION-15，FAS，主要解析）

	Placebo N = 57		Inclisiran 100 mg N = 55		Inclisiran 200 mg N = 101		Inclisiran 300 mg N = 99	
	n/m (%)	95% CI [a)]	n/m (%)	95% CI [a)]	n/m (%)	95% CI [a)]	n/m (%)	95% CI [a)]
< 25 mg/dL								
Day90	0/57		2/55 (3.6)	(0.4, 12.5)	12/101 (11.9)	(6.3, 19.8)	21/97 (21.6)	(13.9, 31.2)
Day120	0/55		9/55 (16.4)	(7.8, 28.8)	25/101 (24.8)	(16.7,34.3)	32/95 (33.7)	(24.3, 44.1)
Day180	0/56		7/55 (12.7)	(5.3, 24.5)	13/101 (12.9)	(7.0,21.0)	26/96 (27.1)	(18.5, 37.1)
< 50 mg/dL								
Day90	0/57		27/55 (49.1)	(35.4, 62.9)	51/101 (50.5)	(40.4, 60.6)	67/97 (69.1)	(58.9, 78.1)
Day120	0/55		32/55 (58.2)	(44.1, 71.3)	64/101 (63.4)	(53.2,72.7)	70/95 (73.7)	(63.6, 82.2)
Day180	0/56		30/55 (54.5)	(40.6, 68.0)	56/101 (55.4)	(45.2,65.3)	65/96 (67.7)	(57.4, 76.9)
< 70 mg/dL								
Day90	1/57 (1.8)	(0.0, 9.4)	35/55 (63.6)	(49.6, 76.2)	74/101 (73.3)	(63.5, 81.6)	80/97 (82.5)	(73.4, 89.4)
Day120	3/55 (5.5)	(1.1, 15.1)	39/55 (70.9)	(57.1, 82.4)	82/101 (81.2)	(72.2,88.3)	81/95 (85.3)	(76.5, 91.7)
Day180	2/56 (3.6)	(0.4, 12.3)	40/55 (72.7)	(59.0, 83.9)	78/101 (77.2)	(67.8,85.0)	80/96 (83.3)	(74.4, 90.2)
< 100 mg/dL								
Day90	24/57 (42.1)	(29.1, 55.9)	49/55 (89.1)	(77.8, 95.9)	93/101 (92.1)	(85.0, 96.5)	94/97 (96.9)	(91.2, 99.4)
Day120	24/55 (43.6)	(30.3, 57.7)	53/55 (96.4)	(87.5, 99.6)	95/101 (94.1)	(87.5,97.8)	91/95 (95.8)	(89.6, 98.8)
Day180	22/56 (39.3)	(26.5, 53.2)	54/55 (98.2)	(90.3, 100.0)	94/101 (93.1)	(86.2,97.2)	90/96 (93.8)	(86.9, 97.7)

Source：5.3.5.1-4-ORION-15 Day 180-Table 14.2-5.2
N = The total number of subjects in the treatment group.
n = Number of subjects who met the criteria.
m = The total number of subjects with a value for a specific categorical variable.
a) The 95% confidence intervals for the proportion of responder is computed using Clopper-Pearson (Exact) test.

3.2.2.4 国内第 II 相試験（ORION-15，最終解析）

3.2.2.4.1 Day 180 以降の各評価時点の LDL-C のベースラインからの絶対変化量（探索的評価項目）

インクリシランの全用量群で LDL-C は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（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Table 14.2-4.1，Figure 14.2-1.2）。

3.2.2.4.2 Day 180 以降の LDL-C が 25，50，70，又は 100 mg/dL 未満に達していた被験者の割合（探索的評価項目）

LDL-C が 25，50，70，又は 100 mg/dL 未満に達していた被験者の割合は，すべての評価時点でプラセボ群よりもインクリシランの全用量群で高かった（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Table 14.2-5.2）。

3.2.3 LDL-C の管理目標値達成率

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

3.2.3.1.1 各評価時点の 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

いずれかの評価時点で 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 3.8%，インクリシラン群 66.0%であった［オッズ比（95% CI）49.6（24.2～101.5）］。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（Table 3-24）。

ORION-10

いずれかの評価時点で 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 6.5%，インクリシラン群 91.4%であった［オッズ比（95% CI）152.3（104.0～223.1）］。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（Table 3-24）。

ORION-11

いずれかの評価時点で 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 5.9%，インクリシラン群 81.9%であった［オッズ比（95% CI）72.7（51.5～102.7）］。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（Table 3-24）。

Table 3-24 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（ORION-9，ORION-10，ORION-11，ITT 集団）

	ORION-9		ORION-10		ORION-11	
	Placebo N = 240 n/N (%)	Inclisiran N = 242 n/N (%)	Placebo N = 780 n/N (%)	Inclisiran N = 781 n/N (%)	Placebo N = 807 n/N (%)	Inclisiran N = 810 n/N (%)
Number of subjects reaching LDL-C level ≥ 50% reduction from baseline at any visit	9/239 (3.8)	159/241 (66.0)	50/767 (6.5)	701/767 (91.4)	47/800 (5.9)	658/803 (81.9)
Odds ratio (95% CI) [a]	49.6 (24.2, 101.5)		152.3 (104.0, 223.1)		72.7 (51.5, 102.7)	
Number of subjects reaching LDL-C level ≥ 50% reduction from baseline at [b]:						
Day 90	6/237 (2.5)	81/240 (33.8)	13/762 (1.7)	503/758 (66.4)	10/797 (1.3)	413/790 (52.3)
Day 150	4/238 (1.7)	116/239 (48.5)	17/745 (2.3)	584/757 (77.1)	13/785 (1.7)	491/796 (61.7)
Day 270	5/235 (2.1)	50/240 (20.8)	17/724 (2.3)	391/737 (53.1)	12/774 (1.6)	338/778 (43.4)
Day 330	4/233 (1.7)	101/237 (42.6)	14/715 (2.0)	513/731 (70.2)	18/773 (2.3)	471/773 (60.9)
Day 450	1/233 (0.4)	48/237 (20.3)	18/698 (2.6)	382/721 (53.0)	21/764 (2.7)	301/768 (39.2)
Day 510	2/229 (0.9)	92/231 (39.8)	17/666 (2.6)	503/691 (72.8)	17/739 (2.3)	418/724 (57.7)
Day 540	4/232 (1.7)	85/232 (36.6)	18/670 (2.7)	482/705 (68.4)	19/749 (2.5)	420/742 (56.6)

5.3.5.3-1-Table 14.2.17.1
a) Odds ratios and 95% CIs are from a logistic regression analysis with treatment as factors.
b) Only subjects with LDL-C values at a given visit are included at that visit.

3.2.3.2 外国第 II 相試験（ORION-1）

3.2.3.2.1 各評価時点の 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（副次評価項目）

すべての評価時点で 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インクリシランの用量増加に伴い増加した（5.3.5.1-5-ORION-1-Table 5.6.2.2）。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 23.7%，200 mg 群 45.0%，300 mg 群 54.2%であった。

Table 3-25 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（ORION-1，2 回投与，mITT 集団）

	Placebo N = 61		Inclisiran 100 mg N = 59		Inclisiran 200 mg N = 60		Inclisiran 300 mg N = 59	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Number of subjects reaching LDL-C level ≥ 50% reduction from baseline								
Day 90	60	1 (1.7)	59	11 (18.6)	60	19 (31.7)	59	26 (44.1)
Day 120	61	0 (0.0)	58	15 (25.9)	59	33 (55.9)	58	41 (70.7)
Day 180	61	0 (0.0)	59	14 (23.7)	60	27 (45.0)	59	32 (54.2)
Day 210	60	0 (0.0)	59	8 (13.6)	60	20 (33.3)	58	27 (46.6)

Source：5.3.5.1-5-ORION-1-Table 5.6.2.2

3.2.3.3 国内第 II 相試験（ORION-15，主要解析）

3.2.3.3.1 各評価時点の 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）

すべての評価時点で 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インクリシランの用量増加に伴い増加した（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 180-Table 14.2-5.1）。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%であった。

Table 3-26 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（ORION-15，FAS，主要解析）

	Placebo N = 57		Inclisiran 100 mg N = 55		Inclisiran 200 mg N = 101		Inclisiran 300 mg N = 99	
	n/m (%)	95% CI [a)]	n/m (%)	95% CI [a)]	n/m (%)	95% CI [a)]	n/m (%)	95% CI [a)]
Number of subjects reaching LDL-C level ≥ 50% reduction from baseline								
Day 90	0/57		22/55 (40.0)	(27.0, 54.1)	58/101 (57.4)	(47.2, 67.2)	76/97 (78.4)	(68.8, 86.1)
Day 120	0/55		37/55 (67.3)	(53.3, 79.3)	72/101 (71.3)	(61.4, 79.9)	82/95 (86.3)	(77.7, 92.5)
Day 180	0/56		33/55 (60.0)	(45.9, 73.0)	68/101 (67.3)	(57.3, 76.3)	73/96 (76.0)	(66.3, 84.2)

Source：5.3.5.1-4-ORION-15 Day 180-Table 14.2-5.1
N = The total number of subjects in the treatment group.
n = Number of subjects who met the criteria.
m = The total number of subjects with a value for a specific categorical variable.
a) The 95% confidence intervals for the proportion of responder is computed using Clopper-Pearson (Exact) test.

3.2.3.3.2 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。

Table 3-27 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（ORION-15，FAS，主要解析）

	Placebo N = 57		Inclisiran 100 mg N = 55		Inclisiran 200 mg N = 101		Inclisiran 300 mg N = 99	
	n/m (%)	95% CI [b)]	n/m (%)	95% CI [b)]	n/m (%)	95% CI [b)]	n/m (%)	95% CI [b)]
LDL-C (mg/dL) target by JAS 2017 [a)]								
< 70	2/33 (6.1)	(0.7, 20.2)	30/34 (88.2)	(72.5, 96.7)	59/68 (86.8)	(76.4, 93.8)	56/59 (94.9)	(85.9, 98.9)
< 100	1/11 (9.1)	(0.2, 41.3)	9/10 (90.0)	(55.5, 99.7)	15/17 (88.2)	(63.6, 98.5)	13/15 (86.7)	(59.5, 98.3)
< 120	2/12 (16.7)	(2.1, 48.4)	11/11 (100)	(71.5, 100.0)	13/16 (81.3)	(54.4, 96.0)	22/22 (100)	(84.6, 100.0)
Total	5/56 (8.9)	(3.0, 19.6)	50/55 (90.9)	(80.0, 97.0)	87/101 (86.1)	(77.8, 92.2)	91/96 (94.8)	(88.3, 98.3)

Source：5.3.5.1-4-ORION-15 Day 180-Table 14.2-6.1
N = The total number of subjects in the treatment group.
n = Number of subjects who met the criteria.
m = The total number of subjects with a value for a specific categorical variable.
a) Category details are shown as follows.
< 70: Participant with history of coronary artery disease with additional risk factors such as HeFH, Acute coronary syndrome or diabetes complicated by other risk factors.

< 100: Participant with history of coronary artery disease without additional risk factors or HeFH participant without coronary artery disease history.
< 120: Participant categorized as high risk.
b) The 95% confidence intervals for the proportion of responder is computed using Clopper-Pearson (Exact) test.

3.2.3.4 国内第 II 相試験（ORION-15，最終解析）

3.2.3.4.1 Day 180 以降の各評価時点の 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（探索的評価項目）

Day 180 以降のすべての評価時点で 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インクリシランの用量増加に伴い増加した。Day 360 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 61.8%，200 mg 群 71.0%，300 mg群76.8%であり，インクリシランの用量増加に伴い増加した（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Table 14.2-5.1）。

3.2.3.4.2 Day 360 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（探索的評価項目）

Day 360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 18.2%，インクリシラン 100 mg 群 87.3%，200 mg 群 85.0%，300 mg 群 92.6%であった（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Table 14.2-6.1）。

3.2.3.4.3 JAS ガイドライン 2022 年版の LDL-C 管理目標値を達成した被験者の割合

JASガイドライン 2022年版の LDL-C 管理目標値を Day 180に達成した被験者の割合（その他の副次評価項目）は，プラセボ群 7.1%，インクリシラン 100 mg 群 90.9%，200 mg 群 85.1%，300 mg群94.8%であった。Day 360に JASガイドライン 2022年版の LDL-C管理目標値を達成した被験者の割合（探索的評価項目）は，プラセボ群 18.2%，インクリシラン 100 mg 群 85.5%，200 mg 群 83.0%，300 mg 群 91.6%であった（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Table 14.2-6.2）。

3.2.4 PCSK9 の変化率

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

3.2.4.1.1 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（$p < 0.0001$）（Table 3-28）。

多重補完法を用いない MMRM 用いた感度分析を実施した結果，同様の結果が示された（5.3.5.3-1-Table 14.2.5.1.1）。

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（$p < 0.0001$）（Table 3-28）。

多重補完法を用いない MMRM 用いた感度分析を実施した結果，同様の結果が示された（5.3.5.3-1-Table 14.2.5.1.1）。

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（$p < 0.0001$）（Table 3-28）。

多重補完法を用いない MMRM 用いた感度分析を実施した結果，同様の結果が示された（5.3.5.3-1-Table 14.2.5.1.1）。

Table 3-28 Day 510 の PCSK9 のベースラインからの変化率（ORION-9，ORION-10，ORION-11，ITT 集団）

	ORION-9		ORION-10		ORION-11	
	Placebo N = 240	Inclisiran N = 242	Placebo N = 780	Inclisiran N = 781	Placebo N = 807	Inclisiran N = 810
Control-based pattern-mixture model (PMM) [a]						
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)
LS Mean difference (95% CI) from placebo		−78.34 (−83.65, −73.04)		−83.3 (−89.25, −77.34)		−79.27 (−81.97, −76.57)
p-value		< 0.0001		< 0.0001		< 0.0001

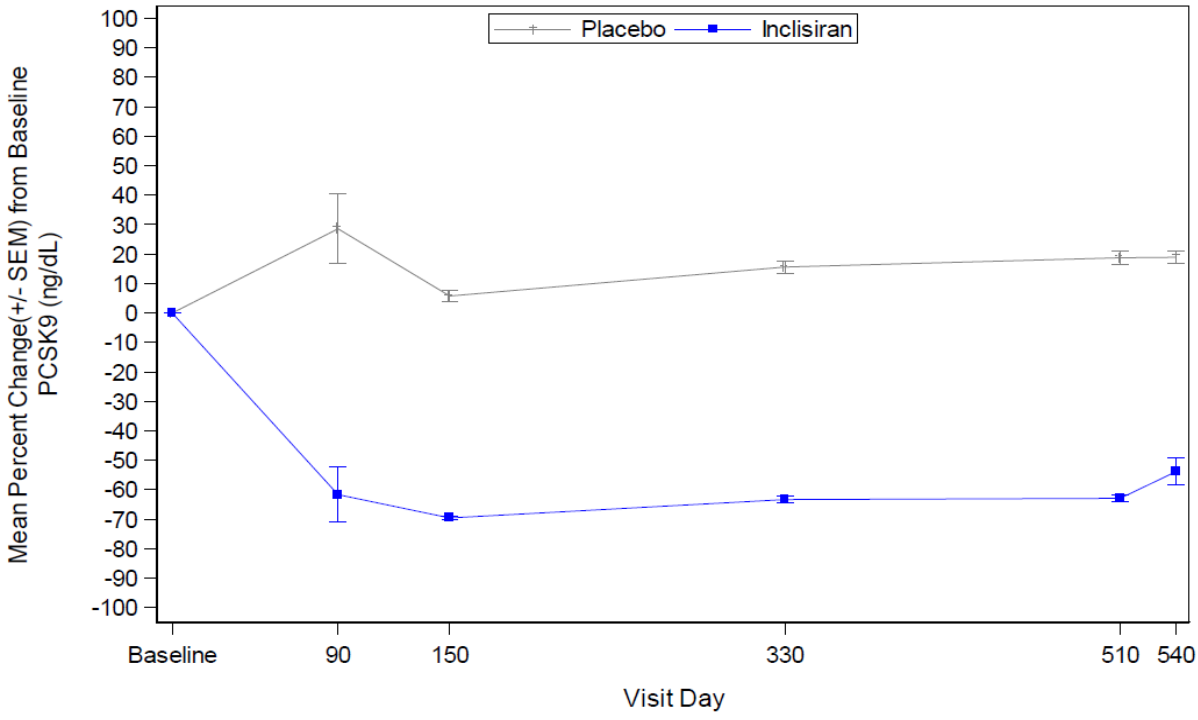
Source：5.3.5.3-1-Table 14.2.5.1.1
a) A control-based pattern mixture model (PMM) was used for missing data imputation with 100 total imputed datasets. A mixed-effects model for repeated measures (MMRM) on each of the 100 datasets was performed by including fixed effects for treatment, visit, interaction 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.

3.2.4.1.2 各評価時点の PCSK9 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

PCSK9 の低下は 18 ヵ月にわたり持続した（Figure 3-7）。インクリシラン群の Day 540 までの各評価時点の PCSK9 のベースラインからの変化率は−53.8%～−69.5%であった（5.3.5.3-1-Table 14.2.20.1.1）。

Figure 3-7 PCSK9 のベースラインからの変化率の推移（ORION-9，ITT 集団）

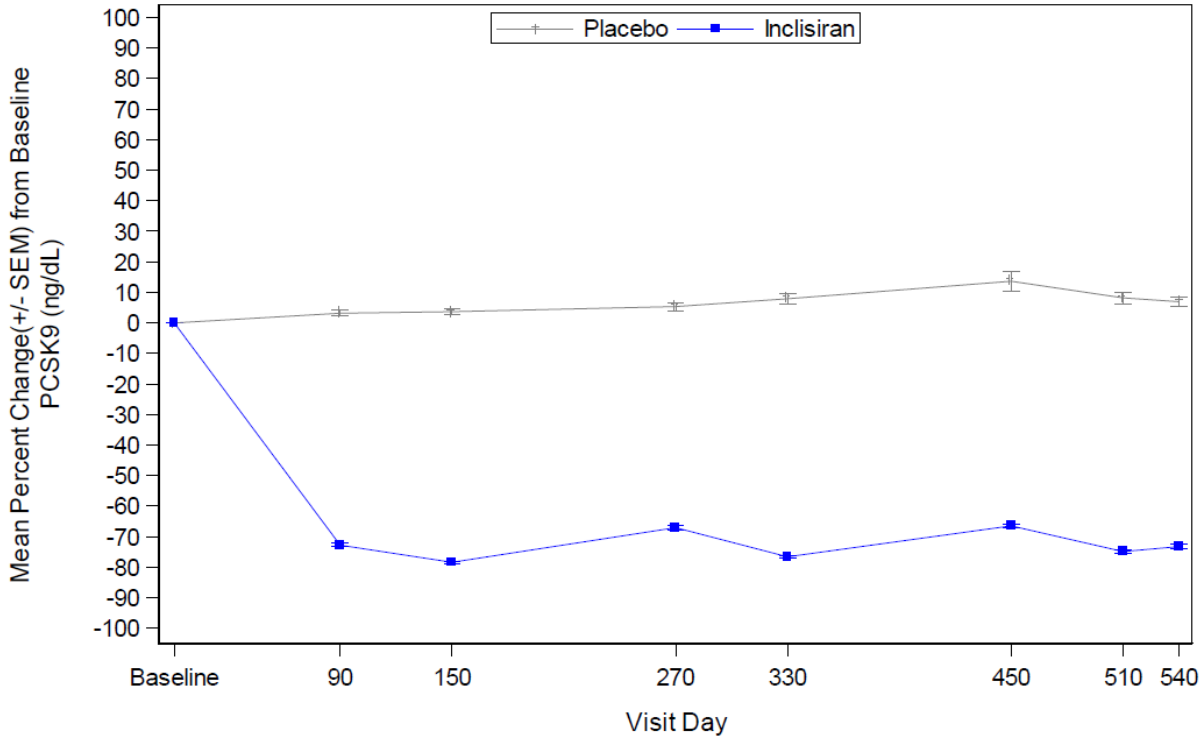


Source：5.3.5.1-1-ORION-9-Figure 14.2.4.3

ORION-10

PCSK9 の低下は 18 ヵ月にわたり持続した（Figure 3-8）。インクリシラン群の Day 540 までの各評価時点の PCSK9 のベースラインからの変化率は−66.5%～−78.4%であった（5.3.5.3-1-Table 14.2.20.1.1）。

Figure 3-8　　PCSK9 のベースラインからの変化率の推移（ORION-10，ITT 集団）

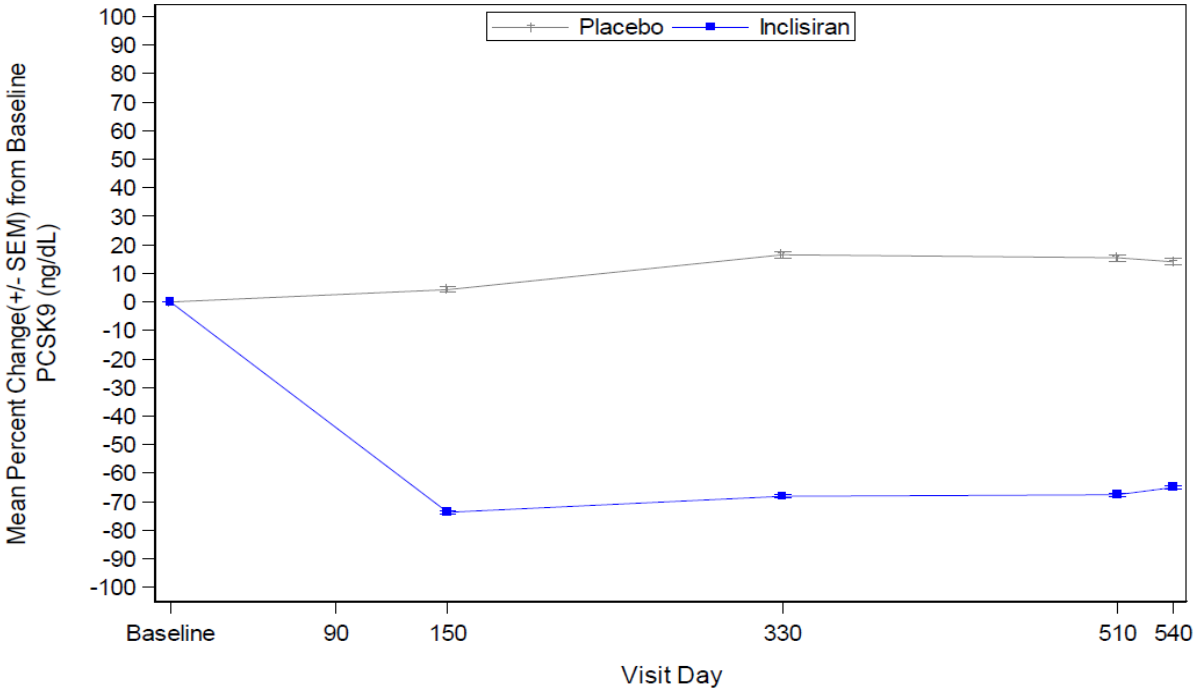


Source：5.3.5.1-2-ORION-10-Figure 14.2.4.3

ORION-11

PCSK9 の低下は 18 ヵ月にわたり持続した（Figure 3-9）。インクリシラン群の Day 540 までの各評価時点の PCSK9 のベースラインからの変化率は−65.0%～−73.7%であった（5.3.5.3-1-Table 14.2.20.1.1）。

Figure 3-9 PCSK9 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 14.2.4.3

3.2.4.2 外国第 II 相試験（ORION-1）

3.2.4.2.1 各評価時点の PCSK9 のベースラインからの変化率（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−1.2%，インクリシラン群 100 mg 群，200 mg 群，300 mg 群でそれぞれ−53.5%，−66.1%，−68.9%であった。変化率の群間差（インクリシラン群 − プラセボ群）は，それぞれ−52.4%，−64.9%，−67.8%であった。インクリシラン 100 mg 群と 200 mg 群でインクリシランの用量増加に伴い PCSK9 低下効果が増加したが，インクリシラン 300 mg 群での 200 mg からの追加の効果はわずかであった。

Table 3-29 Day 180 の PCSK9 のベースラインからの変化率（ORION-1，2 回投与，mITT 集団）

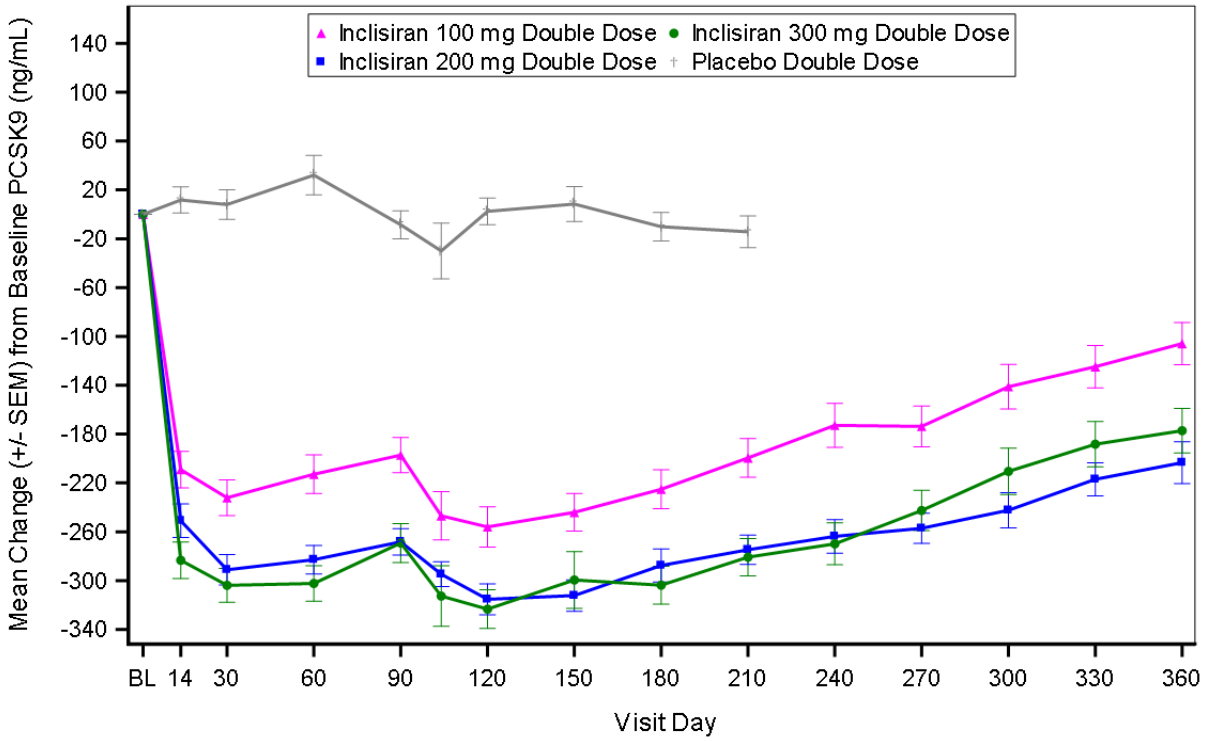
	Placebo N = 61	Inclisiran 100 mg N = 59	Inclisiran 200 mg N = 60	Inclisiran 300 mg N = 59
n	61	59	60	59
Mean (SD)	−1.2 (20.74)	−53.2 (20.88)	−66.2 (15.60)	−69.1 (12.05)
LS mean (95% CI)	−1.2 (−5.7, 3.4)	−53.5 (−58.1, −48.9)	−66.1 (−70.6, −61.5)	−68.9 (−73.5, −64.3)
LS mean difference (95% CI) from placebo		−52.4 (−58.8, −45.9)	−64.9 (−71.3, −58.5)	−67.8 (−74.2, −61.3)
T test two-sided p-value [a)]		< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001

Source：5.3.5.1-5-ORION-1-Table 5.21.2.2
n: Subjects with baseline and Day 180 assessment
a) Nominal p-value

インクリシランの全用量群で PCSK9 は Day 14 を含むすべての評価時点で低下が認められた（Figure 3-10）。

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，プラセボ群で−4.3%～8.6%，インクリシラン 100 mg 群，200 mg 群，300 mg 群でそれぞれ−60.4%～−47.4%，−73.2%～−58.4%，−74.6%～−61.3%であった（5.3.5.1-5-ORION-1-Table 5.8.1.2）。

Figure 3-10　PCSK9 のベースラインからの変化率の推移（ORION-1，2 回投与，mITT 集団）



Source：5.3.5.1-5-ORION-1-Figure 5.7.2.2
BL：Baseline
Data for placebo-treated subjects are not presented beyond Day 210 since the majority of placebo-treated subjects did not have data collected beyond this timepoint.

3.2.4.3　国内第 II 相試験（ORION-15，主要解析）

3.2.4.3.1 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（Table 3-30）。

Table 3-30 Day 180 の PCSK9 のベースラインからの変化率（ORION-15，FAS，主要解析）

	Placebo N = 57	Inclisiran 100 mg N = 55	Inclisiran 200 mg N = 101	Inclisiran 300 mg N = 99
n	56	55	101	96
LS mean (95% CI)	3.1 (−1.2, 7.4)	−63.3 (−67.7, −58.8)	−70.8 (−74.5, −67.1)	−76.2 (−79.8, −72.5)
LS mean difference from placebo	-	−66.3	−73.9	−79.2
SE	-	2.66	2.33	2.35
95% CI	-	−72.6, −60.1	−79.3, −68.4	−84.8, −73.7
One-sided p-value [a)]	-	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001

Source：5.3.5.1-4-ORION-15 Day 180-Table 14.2-2.1

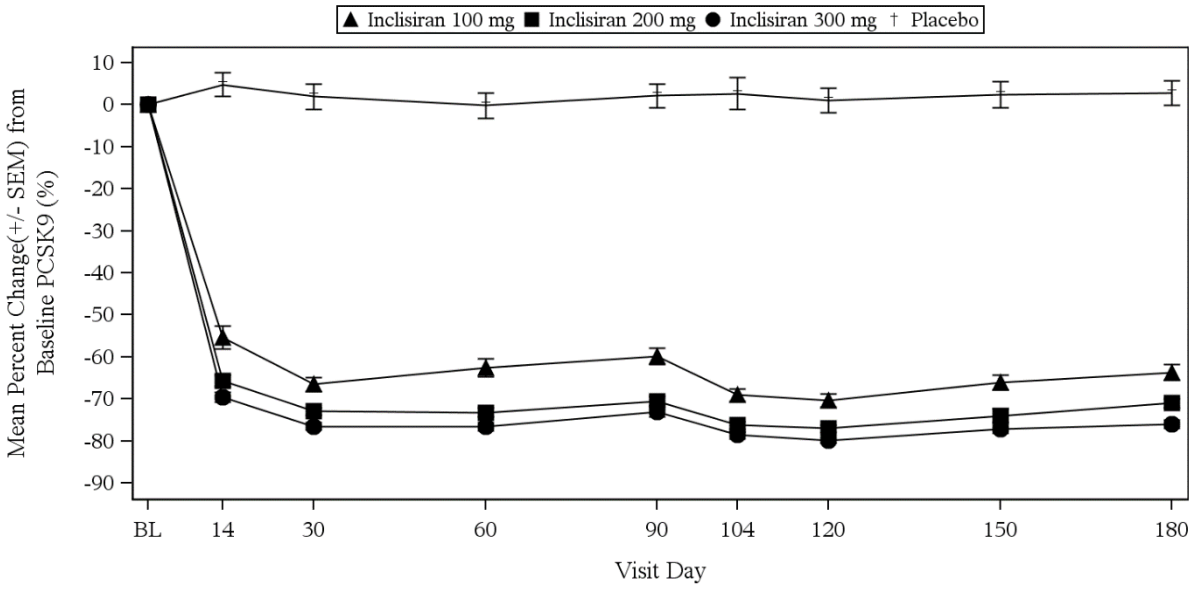
n: number of subjects with non-missing value at the corresponding time point of interest.
a) one-sided adjusted p-value for multiple comparison using Dunnett's multiple t-test.
MMRM used with treatment group, visits, interaction between visits and treatment groups and current use of statins or other lipid-modifying therapies as fixed effects and baseline PCSK9 as a continuous covariate.

3.2.4.3.2 各評価時点の PCSK9 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 PCSK9 は Day 14 を含むすべての評価時点で低下が認められた（Figure 3-11）。

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，プラセボ群で−0.16%～4.79%，インクリシラン 100 mg 群，200 mg 群，300 mg 群でそれぞれ−70.29%～−55.42%，−77.03%～−65.64%，−79.80%～−69.56%であった（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 180-Table 14.2-4.1）。

Figure 3-11　PCSK9 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 14.2-1.6
BL：Baseline

3.2.4.4　国内第 II 相試験（ORION-15，最終解析）

3.2.4.4.1 Day 180 以降の各評価時点の PCSK9 のベースラインからの変化率（探索的評価項目）

インクリシランの全用量群で PCSK9 はすべての評価時点で低下が認められた。PCSK9 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（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Table 14.2-4.1，Figure 14.2-1.6）。

3.2.5　その他の脂質，リポ蛋白，アポリポ蛋白の変化率

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

3.2.5.1.1 Day 510 の総コレステロール，Apo-B，non-HDL-C 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）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（$p < 0.0001$）（Table 3-31）。

多重補完法を用いない MMRM 用いた感度分析を実施した結果，同様の結果が示された（5.3.5.3-1-Table 14.2.6.1.1）。

（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（$p < 0.0001$）（Table 3-31）。

多重補完法を用いない MMRM 用いた感度分析を実施した結果，同様の結果が示された（5.3.5.3-1-Table 14.2.7.1.1）。

（3）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（$p < 0.0001$）（Table 3-31）。

多重補完法を用いない MMRM 用いた感度分析を実施した結果，同様の結果が示された（5.3.5.3-1-Table 14.2.8.1.1）。

ORION-10

（1）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（$p < 0.0001$）（Table 3-31）。

多重補完法を用いない MMRM 用いた感度分析を実施した結果，同様の結果が示された（5.3.5.3-1-Table 14.2.6.1.1）。

（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（$p < 0.0001$）（Table 3-31）。

多重補完法を用いない MMRM 用いた感度分析を実施した結果，同様の結果が示された（5.3.5.3-1-Table 14.2.7.1.1）。

（3）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（$p < 0.0001$）（Table 3-31）。

多重補完法を用いない MMRM 用いた感度分析を実施した結果，同様の結果が示された（5.3.5.3-1-Table 14.2.8.1.1）。

ORION-11

（1）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（$p < 0.0001$）（Table 3-31）。

多重補完法を用いない MMRM 用いた感度分析を実施した結果，同様の結果が示された（5.3.5.3-1-Table 14.2.6.1.1）。

（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（$p < 0.0001$）（Table 3-31）。

多重補完法を用いない MMRM 用いた感度分析を実施した結果，同様の結果が示された（5.3.5.3-1-Table 14.2.7.1.1）。

（3）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（$p < 0.0001$）（Table 3-31）。

多重補完法を用いない MMRM 用いた感度分析を実施した結果，同様の結果が示された（5.3.5.3-1-Table 14.2.8.1.1）。

Table 3-31 Day 510 の総コレステロール，Apo-B，non-HDL-C のベースラインからの変化率（ORION-9，ORION-10，ORION-11，ITT 集団）

	ORION-9		ORION-10		ORION-11	
	Placebo N = 240	Inclisiran N = 242	Placebo N = 780	Inclisiran N = 781	Placebo N = 807	Inclisiran N = 810
Total cholesterol (mg/dL)						
Control-based pattern-mixture model (PMM) [a]						
LS Mean (95% CI)	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 (−29.40, −26.60)
LS Mean 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
Apolipoprotein B (mg/dL)						
Control-based pattern-mixture model (PMM) [a]						
LS Mean (95% CI)	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)
LS Mean 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
Non-HDL-cholesterol (mg/dL)						
Control-based pattern-mixture model (PMM) [a]						
LS Mean (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)
LS Mean 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

Source：5.3.5.3-1-Table 14.2.6.1.1，Table 14.2.7.1.1，Table 14.2.8.1.1
a) 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.

3.2.5.1.2 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

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（5.3.5.3-1-Table 14.2.18.1.1）。

ORION-10

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（5.3.5.3-1-Table 14.2.18.1.1）。

ORION-11

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（5.3.5.3-1-Table 14.2.18.1.1）。

3.2.5.2 外国第 II 相試験（ORION-1）

3.2.5.2.1 Day 180 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（副次評価項目）

Day 180 では，総コレステロール，トリグリセリド，non-HDL-C，VLDL-C，Apo-B はプラセボ群に比べてインクリシランの全用量群で低下し，特に，総コレステロール，Apo-B，non-HDL-C はインクリシランの用量増加に伴い低下した。HDL-C 及び Apo-A1 はプラセボ群に比べてインクリシランの全用量群で増加したが，用量依存性は示されなかった。

Lp(a) はプラセボ群に比べてインクリシラン 100 mg群及び 300 mg群で低下したものの，200 mg群では増加した。これは Day 180 のベースラインからの変化率が 3366.7%であった被験者（外れ値）が 1 名含まれていたためであり，変化率の中央値は−17.3%と低下していた（5.3.5.1-5-ORION-1-Table 5.10.1.2）。

Table 3-32 Day 180 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（ORION-1，2 回投与，mITT 集団）

	Placebo N = 61	Inclisiran 100 mg N = 59	Inclisiran 200 mg N = 60	Inclisiran 300 mg N = 59
Total cholesterol				
n	61	59	60	59
LS mean (95% CI)	0.8 (−2.4, 3.9)	−22.3 (−25.5, −19.2)	−26.8 (−30.0, −23.7)	−33.2 (−36.4, −30.0)
LS mean difference (95% CI) from placebo		−23.1 (−27.6, −18.6)	−27.6 (−32.0, −23.1)	−33.9 (−38.4, −29.5)
T test two-sided p-value [a)]		< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
Triglycerides				
n	61	59	60	59
LS mean (95% CI)	6.1 (−1.6, 13.8)	−0.5 (−8.3, 7.3)	0.7 (−7.1, 8.4)	−6.5 (−14.4, 1.3)
LS mean difference (95% CI) from placebo		−6.6 (−17.6, 4.3)	−5.4 (−16.3, 5.5)	−12.6 (−23.6, −1.7)
T test two-sided p-value [a)]		0.2344	0.3298	0.0237
HDL cholesterol				
n	61	59	60	59
LS mean (95% CI)	1.2 (−2.0, 4.5)	7.3 (4.0, 10.6)	10.3 (7.0, 13.5)	8.3 (5.0, 11.6)
LS mean difference (95% CI) from placebo		6.0 (1.4, 10.7)	9.1 (4.4, 13.7)	7.1 (2.5, 11.7)
T test two-sided p-value [a)]		0.0107	0.0001	0.0028
Non-HDL cholesterol				
n	61	59	60	59
LS mean (95% CI)	1.5 (−2.4, 5.5)	−31.6 (−35.6, −27.6)	−39.2 (−43.2, −35.2)	−46.0 (−50.0, −42.0)

	Placebo N = 61	Inclisiran 100 mg N = 59	Inclisiran 200 mg N = 60	Inclisiran 300 mg N = 59
LS mean difference (95% CI) from placebo		−33.1 (−38.7, −27.5)	−40.7 (−46.3, −35.1)	−47.5 (−53.2, −41.9)
T test two-sided p-value [a)]		< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
VLDL cholesterol				
n	61	59	60	59
LS mean (95% CI)	8.7 (−1.6, 19.0)	−12.1 (−22.6, −1.7)	−1.5 (−11.8, 8.9)	−12.1 (−22.5, −1.6)
LS mean difference (95% CI) from placebo		−−20.8 (−35.5, −6.2)	−10.1 (−24.8, 4.5)	−20.8 (−35.4, −6.1)
T test two-sided p-value [a)]		0.0054	0.1731	0.0055
Apolipoprotein A1				
n	61	59	60	59
LS mean (95% CI)	1.5 (−1.0, 4.1)	5.0 (2.4, 7.6)	8.4 (5.8, 11.0)	6.0 (3.4, 8.6)
LS mean difference (95% CI) from placebo		3.5 (−0.2, 7.1)	6.9 (3.2, 10.5)	4.4 (0.8, 8.1)
T test two-sided p-value [a)]		0.0617	0.0002	0.0168
Apolipoprotein B				
n	61	59	60	59
LS mean (95% CI)	1.0 (−2.6, 4.6)	−27.8 (−31.5, −24.2)	−35.1 (−38.7, −31.5)	−40.9 (−44.6, −37.3)
LS mean difference (95% CI) from placebo		−28.8 (−33.9, −23.7)	−36.1 (−41.2, −31.0)	−41.9 (−47.0, −36.8)
T test two-sided p-value [a)]		< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
Lipoprotein-a				
n	61	59	60	59
LS mean (95% CI)	4.8 (−21.1, 30.7)	−17.6 (−44.0, 8.7)	36.8 (10.7, 62.9)	−24.5 (−50.8, 1.8)
LS mean difference (95% CI) from placebo		−22.4 (−59.4, 14.5)	32.0 (−4.8, 68.7)	−29.3 (−66.2, 7.6)
T test two-sided p-value [a)]		0.2334	0.0879	0.1195

Source：5.3.5.1-5-ORION-1-Table 5.22.2.2, Table 5.23.2.2, Table 5.24.2.2, Table 5.25.2.2, Table 5.26.2.2, Table 5.27.2.2, Table 5.28.2.2, Table 5.29.2.2
n: Subjects with baseline and Day 180 assessment
a) Nominal p-value

3.2.5.3 国内第 II 相試験（ORION-15，主要解析）

3.2.5.3.1 Day 180 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）

Day 180では，総コレステロール，トリグリセリド，non-HDL-C，VLDL-C，Apo-B，Lp(a) はインクリシランの全用量群で低下した。HDL-C 及び Apo-A1 はインクリシランの全用量群で増加した。ASCVD発症に関連する総コレステロール，Apo-B，non-HDL-Cはインクリシラン群で用量増加に伴い低下した。

Table 3-33 Day 180 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（ORION-15，FAS，主要解析）

Parameter	Placebo N = 57	Inclisiran 100 mg N = 55	Inclisiran 200 mg N = 101	Inclisiran 300 mg N = 99
Total cholesterol				
n	56	55	101	96
Mean (SD)	2.78 (10.272)	−30.22 (12.468)	−32.95 (12.540)	−35.46 (11.941)
Triglycerides				
n	56	55	101	96
Mean (SD)	−0.19 (32.161)	−2.34 (33.783)	−12.11 (39.414)	−13.67 (27.307)
HDL-cholesterol				
n	56	55	101	96
Mean (SD)	8.25 (12.940)	6.89 (17.051)	15.95 (17.025)	14.26 (20.158)
Non-HDL-cholesterol				
n	56	55	101	96
Mean (SD)	1.29 (13.455)	−44.83 (15.558)	−50.15 (16.446)	−54.04 (14.230)
VLDL-cholesterol				
n	56	55	101	96
Mean (SD)	−0.30 (31.345)	−7.30 (33.946)	−17.89 (33.050)	−21.74 (27.746)
Apo-A1				
n	56	55	101	96
Mean (SD)	6.09 (11.862)	4.99 (14.170)	10.26 (12.250)	9.09 (13.871)
Apolipoprotein B				
n	56	55	101	96
Mean (SD)	3.82 (14.649)	−38.63 (13.265)	−44.50 (14.685)	−46.81 (13.968)
Lp(a)				
n	56	55	101	96
Mean (SD)	5.45 (36.446)	−30.15 (25.578)	−25.46 (48.279)	−35.41 (25.123)

Source：5.3.5.1-4-ORION-15 Day 180-Table 14.2-4.1
At each time point, only subjects with a value at both baseline and that time point are included.

3.2.5.4 国内第 II 相試験（ORION-15，最終解析）

3.2.5.4.1 Day 180 以降の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（探索的評価項目）

各評価時点で，総コレステロール，トリグリセリド，non-HDL-C，VLDL-C，Apo-B，Lp(a) はインクリシランの全用量群で低下した。HDL-C 及び Apo-A1 はインクリシランの全用量群で増加した（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Table 14.2-4.1）。

3.3 部分集団における結果の比較

ORION-9，ORION-10，ORION-11（外国第 III 相試験併合，プラセボ群 1827 名，インクリシラン群 1833 名）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 群の結果を以下に提示した（Figure 3-12，Figure 3-13，Figure 3-14）。FH は，ORION-15，ORION-5，ORION-9 での検討結果を記載した。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。

3.3.1 年齢

外国第 III 相試験併合では，65 歳未満と 65 歳以上で Day 510 の LDL-C のベースラインからの変化率の群間差（インクリシラン群 – プラセボ群）はでそれぞれ−54.3%，−53.7%，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群間差はそれぞれ−50.7%，−52.7%であり，高齢者，非高齢者によらず，全体集団と同じくプラセボよりもインクリシランの LCL-C 低下効果は大きかった。ORION-15 では，65 歳未満と 65 歳以上で Day 180 の LDL-C のベースラインからの変化率の群間差（インクリシラン 300 mg 群 − プラセボ群，以下同様）はそれぞれ−67.8%，−63.8%であり，高齢者，非高齢者によらず，全体集団と同じくプラセボよりもインクリシランの LCL-C 低下効果は大きかった。

3.3.2 性別

外国第 III 相試験併合では，男性と女性で Day 510 の LDL-C のベースラインからの変化率の群間差はそれぞれ−53.8%，−54.8%，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群間差はそれぞれ−51.6%，−52.2%であり，男性，女性ともに，全体集団と同じくプラセボよりもインクリシランの LCL-C 低下効果は大きかった。ORION-15 では，男性と女性で Day 180 の LDL-C のベースラインからの変化率の群間差はそれぞれ−67.6%，−60.3%であり，男性，女性ともに，全体集団と同じくプラセボよりもインクリシランの LCL-C 低下効果は大きかった。

3.3.3 FH

ORION-15 では，HeFH 患者と HeFH 患者以外で Day 180 の LDL-C のベースラインからの変化率の群間差はそれぞれ−56.0%，−68.1%であり，HeFH 患者，HeFH 患者以外ともに全体集団と同じくプラセボよりもインクリシランの LCL-C 低下効果は大きかった。

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）（5.3.5.1-6-ORION-5-Table 14.2-1.1）。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（5.3.5.1-6-ORION-5-Table 14.2-1.1.7，Table 14.2-1.1.9）。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%であったのに対し，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%であり，インクリシラン群で PCSK9 が低下した（5.3.5.1-6-ORION-5-Table 14.2-10.1）。

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%であった（5.3.5.1-1-ORION-9-Table 14.2.15.4）。

外国第 III 相試験併合では，HeFH 患者の部分集団解析を実施していない。

3.3.4 ベースラインの LDL-C

外国第 III 相試験併合では，ベースラインの LDL-C（mg/dL）の 4 分位ごと（82 以下，82 超 100 以下，100 超 129 以下，129 超）で Day 510 の LDL-C のベースラインからの変化率の群間差はそれぞれ−65.2%，−56.9%，−50.7%，−43.1%，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群間差はそれぞれ−62.8%，−55.1%，−49.2%，−39.9%であり，ベースラインの LDL-C が高いほど LDL-C 低下効果が小さくなる傾向がみられたものの，いずれの部分集団でも，全体集団と同じくプラセボよりもインクリシランの LDL-C 低下効果は大きかった。ORION-15 では，ベースラインの LDL-C が 107 mg/dL 超，107 mg/dL 以下で Day 180 の LDL-C のベースラインからの変化率の群間差はそれぞれ−69.6%，−61.2%であり，いずれの部分集団でも，全体集団と同じくプラセボよりもインクリシランの LDL-C 低下効果は大きかった。

3.3.5 ベースラインの脂質低下剤

外国第 III 相試験併合では，ベースラインにスタチンを使用していた被験者，スタチンを使用していない被験者（スタチン不耐）で Day 510 の LDL-C のベースラインからの変化率の群間差はそれぞれ−54.5%，−48.8%，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群間差はそれぞれ−52.4%，−44.8%であった。スタチンを使用していない被験者のうち，スタチン以外の脂質低下剤を使用していた被験者，脂質低下剤を使用していない被験者で Day 510 の LDL-C のベースラインからの変化率の群間差はそれぞれ−53.9%，−45.6%，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群間差はそれぞれ−47.3%，−44.6%であった。したがって，ベースラインのスタチン使用の有無や使用していた脂質低下剤の種類及び脂質低下剤の使用の有無によらず全体集団と同じくプラセボよりもインクリシランの LDL-C 低下効果は大きかった。また，ベースラインに高強度スタチンを使用していた被験者，使用していなかった被験者で Day 510 の LDL-C のベースラインからの変化率の群間差はそれぞれ−54.6%，−52.7%，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群間差はそれぞれ−52.2%，−50.8%であり，高強度スタチンの使用の有無によらず全体集団と同じくプラセボよりもインクリシランの LDL-C 低下効果は大きかった。ORION-15 では，ベースラインにスタチンを使用していた被験者，使用していない被験者（スタチン不耐）で Day 180 の LDL-C のベースラインからの変化率の群間差はそれぞれ−66.2%，−60.4%であった。スタチンを使用していない被験者のうち，スタチン以外の脂質低下剤を使用していた被験者，脂質低下剤を使用していない被験者で Day 180 の LDL-C のベースラインからの変化率の群間差はそれぞれ−64.4%，−51.7%であっ

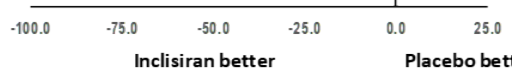
た。したがって，ベースラインのスタチン使用の有無や使用していた脂質低下剤の種類及び脂質低下剤の使用の有無によらず，全体集団と同じくプラセボよりもインクリシランの LDL-C 低下効果は大きかった。

3.3.6 その他の要因

その他の患者背景や疾患特性による部分集団解析でも全体集団と同じくプラセボよりもインクリシランの LCL-C 低下効果は大きかった（5.3.5.3-1-Figure 14.2.14.1.1，Figure 14.2.14.2.1，Figure 3-13）。

Figure 3-12 Day 510 の LDL-C のベースラインからの変化率の群間比較：部分集団別（外国第 III 相試験併合，ITT 集団）

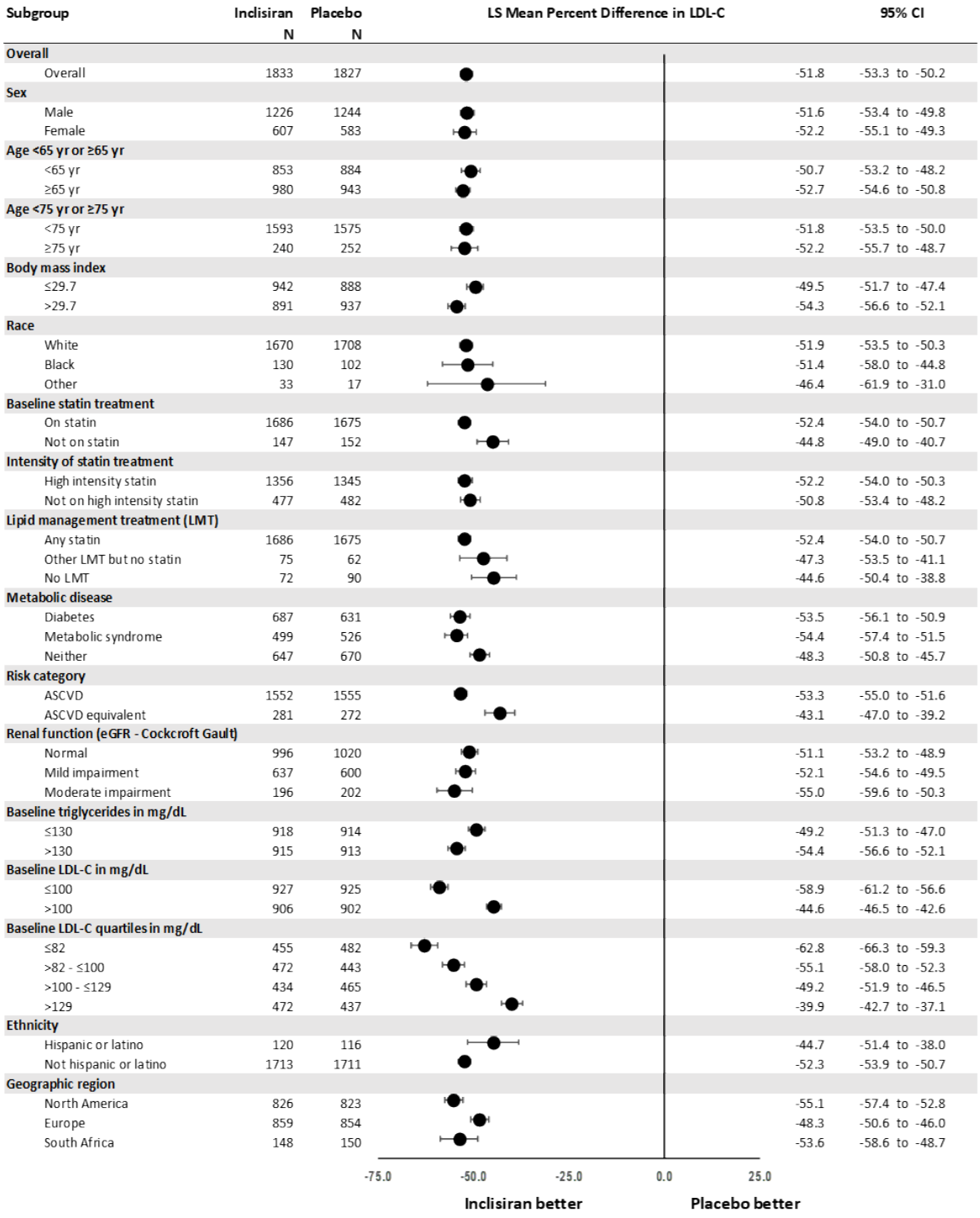
Subgroup	Inclisiran N	Placebo N	LS Mean Percent Difference in LDL-C	95% CI
Overall				
Overall	1833	1827	-54.1	-56.1 to -52.0
Sex				
Male	1226	1244	-53.8	-56.2 to -51.3
Female	607	583	-54.8	-58.5 to -51.1
Age <65 yr or ≥65 yr				
<65 yr	853	884	-54.3	-57.5 to -51.2
≥65 yr	980	943	-53.7	-56.3 to -51.1
Age <75 yr or ≥75 yr				
<75 yr	1593	1575	-54.0	-56.2 to -51.8
≥75 yr	240	252	-55.0	-59.7 to -50.3
Body mass index				
≤29.7	942	888	-51.6	-54.3 to -49.0
>29.7	891	937	-56.8	-59.8 to -53.7
Race				
White	1670	1708	-54.2	-56.3 to -52.1
Black	130	102	-53.6	-63.0 to -44.1
Other	33	17	-49.8	-75.4 to -24.3
Baseline statin treatment				
On statin	1686	1675	-54.5	-56.7 to -52.4
Not on statin	147	152	-48.8	-54.0 to -43.7
Intensity of statin treatment				
High intensity statin	1356	1345	-54.6	-57.1 to -52.1
Not on high intensity statin	477	482	-52.7	-56.1 to -49.3
Lipid management treatment (LMT)				
Any statin	1686	1675	-54.5	-56.7 to -52.4
Other LMT but no statin	75	62	-53.9	-61.5 to -46.2
No LMT	72	90	-45.6	-52.8 to -38.4
Metabolic disease				
Diabetes	687	631	-56.1	-59.7 to -52.5
Metabolic syndrome	499	526	-56.2	-60.0 to -52.4
Neither	647	670	-50.6	-53.8 to -47.3
Risk category				
ASCVD	1552	1555	-55.3	-57.5 to -53.1
ASCVD equivalent	281	272	-47.1	-52.2 to -42.0
Renal function (eGFR - Cockcroft Gault)				
Normal	996	1020	-54.1	-56.9 to -51.3
Mild impairment	637	600	-53.3	-56.6 to -49.9
Moderate impairment	196	202	-56.9	-63.2 to -50.6
Baseline triglycerides in mg/dL				
≤130	918	914	-52.2	-55.0 to -49.4
>130	915	913	-55.9	-58.8 to -53.0
Baseline LDL-C in mg/dL				
≤100	927	925	-61.1	-64.2 to -58.1
>100	906	902	-46.9	-49.5 to -44.3
Baseline LDL-C quartiles in mg/dL				
≤82	455	482	-65.2	-70.1 to -60.4
>82 - ≤100	472	443	-56.9	-60.5 to -53.3
>100 - ≤129	434	465	-50.7	-54.4 to -47.1
>129	472	437	-43.1	-46.7 to -39.6
Ethnicity				
Hispanic or latino	120	116	-43.6	-52.1 to -35.0
Not hispanic or latino	1713	1711	-54.8	-56.9 to -52.7
Geographic region				
North America	826	823	-56.4	-59.4 to -53.4
Europe	859	854	-51.1	-54.2 to -48.1
South Africa	148	150	-57.6	-64.0 to -51.3



Source：5.3.5.3-1-Figure 14.2.14.1.1

MMRM（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）を用いて LDL-C のベースラインからの変化率を解析した。欠測データは PMM を用いて補完した。

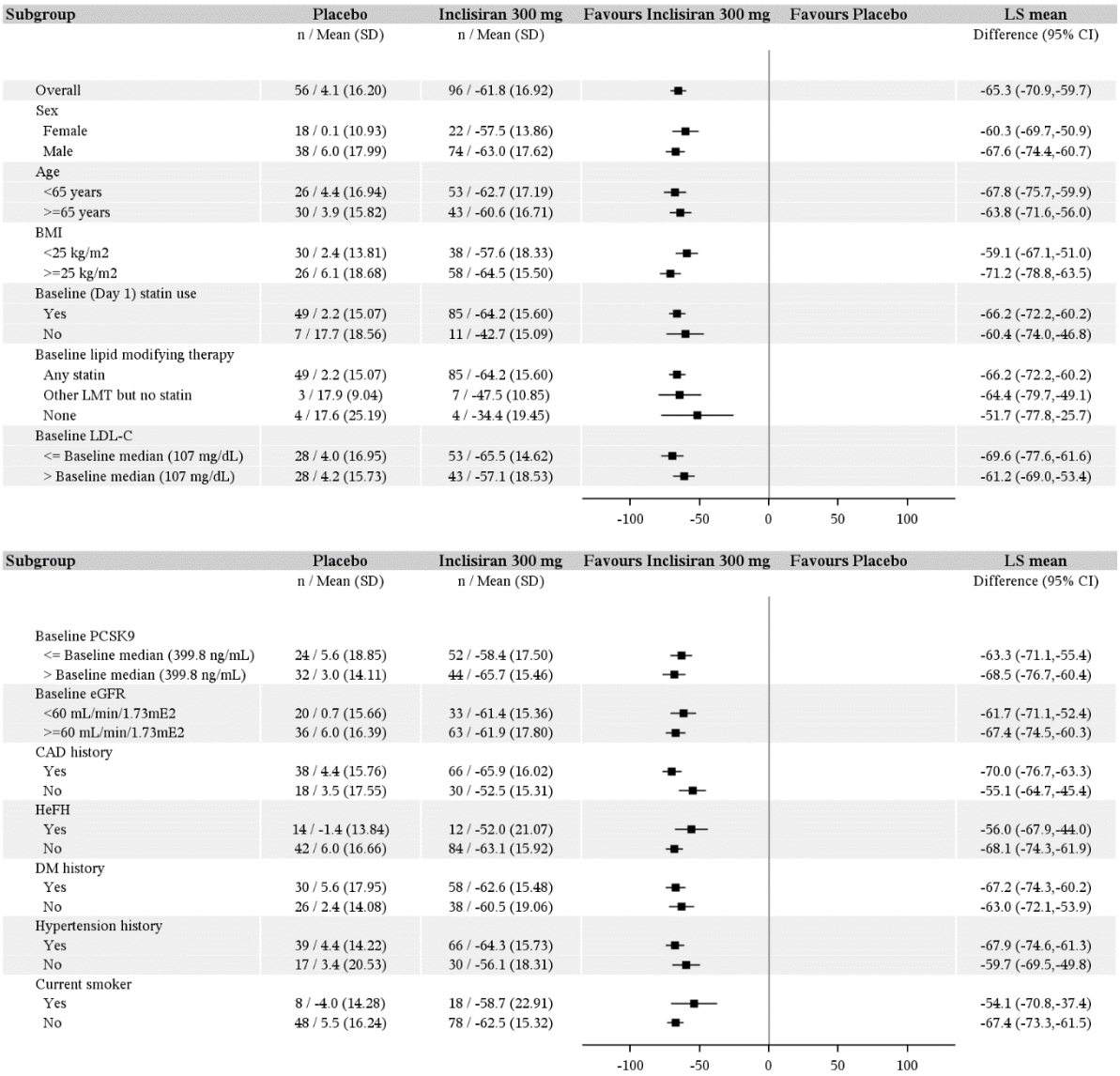
Figure 3-13 Day 90 後 Day 540 までの LDL-C のベースラインからの期間平均変化率の群間比較：部分集団別（外国第 III 相試験併合，ITT 集団）



Source：5.3.5.3-1-Figure 14.2.14.2.1

MMRM（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）を用いて LDL-C のベースラインからの変化率を解析した。欠測データは PMM を用いて補完した。

Figure 3-14 Day 180 の LDL-C のベースラインからの変化率の群間比較（ORION-15, FAS，インクリシラン 300 mg 群，主要解析）



Source：5.3.5.1-4-ORION-15 Day 180-Figure 14.2-2.1

n: number of subjects with non-missing value at the corresponding time point of interest.

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. The current use of statins or other lipid-modifying therapies is excluded from the fixed effects for subgroups of baseline (Day 1) statin use and baseline lipid modifying therapy.

CAD: coronary artery disease

DM: diabetes mellitus

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

高コレステロール血症（家族性を含む）に対する添付文書案の用法・用量（案）は下記の記載とした。

用法・用量（案）

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。

4.1 用法・用量の検討

インクリシランの PK と PD（LDL-C 及び PCSK9）の持続時間には乖離が認められているため，用法・用量は PD を基に検討した。

4.1.1 用量－反応関係

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[2.5-4.3.3.4 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（3.2.1.1 項，3.2.4.1 項）。忍容性は良好で，安全性上の懸念は認められなかった（2.5-5.8 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（2.5-3.2.2.2 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（3.2.1.3 項，3.2.4.3 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（3.2.5.3.1 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（2.5-5.8 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 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（2.5-3.2.2.2 項）。

4.1.2 特別な患者集団及び部分集団での検討

4.1.2.1 腎機能障害患者

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），又は重度（15～29 mL/min）の腎機能障害を有する患者を対象に，インクリシラン 300 mg を単回皮下投与した。その結果，LDL-C の低下は腎機能障害を有する患者と正常（90 mL/min 以上）な腎機能を有する被験者で同程度であった（2.7.2-2.4.2 項）。いずれの重症度の腎機能障害の患者でもインクリシランの忍容性は良好であった（2.7.4-5.1.4 項）。また，外国第 III 相試験併合及び ORION-15 のベースラインの eGFR 別の部分集団解析でもベースラインの eGFR 値によらず，全体集団と同じくプラセボよりもインクリシランの LCL-C 低下効果は大きかった（Figure 3-12，Figure 3-13，Figure 3-14）。以上より，軽度，中等度又は重度の腎機能障害患者に対して本剤の用量調節は必要ないと考えられた。

4.1.2.2 肝機能障害患者

ORION-6 では，軽度（Child-Pugh 分類 A：スコア 5～6）又は中等度（Child-Pugh 分類 B：スコア 7～9）の肝機能障害を有する患者を対象に，インクリシラン 300 mg を単回皮下投与した。その結果，LDL-C の低下は軽度の肝機能障害を有する患者と正常な肝機能を有する被験者で同程度であった。中等度肝機能障害の患者では，軽度肝機能障害及び正常な肝機能の被験者と比べて LDL-C の低下が小さかったが，これは PCSK9 のベースライン値が低かった Child-Pugh スコア 9 の患者によるものとみられた（2.7.2-2.4.1 項）。いずれの重症度の肝機能障害の患者でもインクリシランの忍容性は良好であった（2.7.4-5.1.5 項）。以上より，軽度又は中等度の肝機能障害患者に対して本剤の用量調節は必要ないと考えられた。

4.1.2.3 その他の集団

外国第 III 相試験併合及び ORION-15 の部分集団解析の結果，本剤の用量調節を必要とする部分集団は，高齢者を含め特定されなかった（3.3 項）。

5 効果の持続，耐薬性

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 300 mg 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）。

5.2 国内第 II 相試験（ORION-15，最終解析）

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。

6 付録

Table 6-1 選択基準の一覧（ORION-9，ORION-10，ORION-11，ORION-1，ORION-15）

ORION-9	ORION-10	ORION-11	ORION-1	ORION-15
18 歳以上の男女の患者。	ORION-9 と同じ	ORION-9 と同じ	ORION-9 と同じ	20 歳以上の男女の患者。
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，家族性高コレステロール血症（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。	ASCVD（冠動脈性心疾患，脳血管障害，又は末梢動脈疾患）の既往を有する患者。	ASCVD（冠動脈性心疾患，脳血管障害，又は末梢動脈疾患）の既往を有する患者，又は ASCVD と同等のリスクを有する患者［2 型糖尿病，家族性高コレステロール血症，又はフラミンガムリスクスコア若しくは同等のもので評価した心血管イベントの 10 年リスクが 20%以上（目標 LDL-C 値 100 mg/dL 未満）と定義］。	ASCVD の既往又は ASCVD と同等のリスク［症候性の動脈硬化性心疾患，2 型糖尿病，FH，若しくは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）］を有する患者。	冠動脈疾患の既往を有する患者，JAS ガイドライン 2017 年版で「高リスク」に分類される（糖尿病，慢性腎臓病，非心原性脳梗塞，又は末梢動脈疾患を有する，あるいは吹田スコアで高リスクに分類される）患者，又は JAS ガイドライン 2017 年版により HeFH と診断される患者。
米国 National Cholesterol Education Program 等の低脂肪食を安定して摂取している患者。	-	-	-	-
スクリーニング時の LDL-C が 2.6 mmol/L（100 mg/dL）以上の患者。	スクリーニング時の LDL-C が 1.8 mmol/L（70 mg/dL）以上の患者。	スクリーニング時の LDL-C が以下に該当する患者。 • ASCVD の既往を有する患者：1.8 mmol/L（70 mg/dL）以上 • ASCVD と同等のリスクを有する患者：2.6 mmol/L（100 mg/dL）以上	スクリーニング時の LDL-C が以下に該当する患者。 • ASCVD の既往を有する患者：1.8 mmol/L（70 mg/dL）以上 • ASCVD と同等のリスクを有する患者：2.6 mmol/L（100 mg/dL）以上	JAS ガイドライン 2017 年版に従い，スクリーニング時の LDL-C が以下に該当する患者。 • 冠動脈疾患の既往があり，HeFH 又は急性冠症候群を有する患者。または，冠動脈疾患の既往があり，糖尿病を有し，なおかつ他の高リスク病態も有する患者：70 mg/dL 以上 • 冠動脈疾患の既往はあるが高リスク病態はない患者又は冠動脈疾患の既往がない HeFH 患者：100 mg/dL 以上

ORION-9	ORION-10	ORION-11	ORION-1	ORION-15
				• 冠動脈疾患の既往がない場合には「高リスク」に分類される患者：120 mg/dL 以上
スクリーニング時の空腹時トリグリセリドが 4.52 mmol/L（400 mg/dL）未満の患者。	ORION-9 と同じ	ORION-9 と同じ	ORION-9 と同じ	ORION-9 と同じ
標準的な臨床的方法で算出された eGFR が 30 ml/分を超える患者。	腎透析又は腎移植を現在しておらず，また予定がない患者。	ORION-9 と同じ	各治験実施医療機関の標準的な臨床的方法で算出された eGFR が 30 mL/分を超える患者。	スクリーニング時に，日本人の糸球体濾過量（eGFR）推算式で算出された eGFR が 30 ml/分/1.73 m^2 を超える患者。
スタチンを使用中の患者の場合は，スタチンを最大耐用量で使用していなければならない。最大耐用量とは，忍容できない有害事象が発現することなく，スタチンを定期的に使用できる最大用量と定義する。	ORION-9 と同じ	ORION-9 と同じ	スタチンを使用中の患者の場合は，スタチンを最大耐用量（治験担当医師の判断）で使用していなければならない。	ORION-9 と同じ
スタチンを使用中でない患者の場合は，2 種類以上のスタチンのあらゆる用量に対して不耐であったことが記録されていなければならない。	ORION-9 と同じ	ORION-9 と同じ	-	スタチンを使用中でない患者の場合は，少なくとも 1 種類のスタチンに不耐であったことが記録されていなければならない。
脂質低下剤を使用中の患者の場合は，その用量がスクリーニングの 30 日以上前から一定であり，試験参加期間中は薬剤変更及び用量変更の予定がない。	ORION-9 と同じ	ORION-9 と同じ	ORION-9 と同じ	脂質低下剤を使用中の患者の場合は，その用量がスクリーニングの 30 日以上前から一定であり，Day 180 まで薬剤変更及び用量変更の予定がない。
試験に関連するあらゆる手順の開始前に同意する意思があり，同意することができ，必要なすべての試験手順を遵守する意思がある患者。	ORION-9 と同じ	ORION-9 と同じ	ORION-9 と同じ	本試験に関わるすべての評価及び検査の開始前に，文書により同意が得られた患者。

Table 6-2 除外基準の一覧（ORION-9，ORION-10，ORION-11，ORION-1，ORION-15）

ORION-9	ORION-10	ORION-11	ORION-1	ORION-15
患者が本試験に参加した場合，試験参加を妨げる可能性があるか，患者を重大な危険にさらすおそれがある（と治験担当医師が判断する）コントロール不良ないし重篤な疾患を有するか，あるいはそのような内科的ないし外科的病態を有する患者。	ORION-9 と同じ	ORION-9 と同じ	ORION-9 と同じ	ORION-9 と同じ
試験成績の解釈に支障を来すおそれがあると治験担当医師が判断する基礎疾患を有することが判明しているか，あるいはそのような外科的ないし身体的ないし内科的病態を有する患者。	ORION-9 と同じ	ORION-9 と同じ	ORION-9 と同じ	ORION-9 と同じ
NYHA 心機能分類クラス IV の心不全を有するか，直近の左室駆出率が 25%未満の患者。	ORION-9 と同じ	ORION-9 と同じ	NYHA 心機能分類クラス II，III 又は IV の心不全を有するか，直近の左室駆出率が 30%未満の患者。	ORION-9 と同じ
ランダム化前 3 ヵ月以内に，薬剤及びアブレーションによりコントロールできない不整脈を発症した患者。	ORION-9 と同じ	ORION-9 と同じ	ORION-9 と同じ	ORION-9 と同じ
-	-	-	出血性脳卒中の既往を有する患者。	-
ランダム化前 3 ヵ月以内に，主要な心血管系イベントが生じた患者。	ORION-9 と同じ	ORION-9 と同じ	ランダム化前 6 ヵ月以内に，主要な心血管系イベントが生じた患者。	ORION-9 と同じ
コントロール不良な重度の高血圧を有する患者。これは，降圧剤による治療にもかかわらず，ランダム化前の収縮期血圧が 180 mmHg を超えるか，拡張期血圧が 110 mmHg を超える場合と定義する。	ORION-9 と同じ	ORION-9 と同じ	ORION-9 と同じ	コントロール不良な高血圧を有する患者。これは，降圧剤による治療にもかかわらず，ランダム化前の収縮期血圧が 160 mmHg を超えるか，拡張期血圧が 100 mmHg を超える場合と定義する。
-	-	-	コントロール不良な 2 型糖尿病患者（ランダム化前の HbA1c が 10.0%を超える場合と定義する）。	-

ORION-9	ORION-10	ORION-11	ORION-1	ORION-15
活動性の肝疾患を有する患者。これは，肝臓の感染性，腫瘍性，又は代謝性疾患に現在罹患していることが判明している場合，あるいはスクリーニング時において，正常値上限の3倍を超えるALT又はASTの原因不明の上昇がみられるか，正常値上限の2倍を超える総ビリルビンの原因不明の上昇が認められ，1週間以上の間隔を空けて実施した再測定により異常が確認された場合，と定義する。	ORION-9と同じ	ORION-9と同じ	活動性の肝疾患を有する患者。これは，肝臓の感染性，腫瘍性，又は代謝性疾患に現在罹患していることが判明している場合，あるいはスクリーニング時において，正常値上限の2倍を超えるALT又はASTの原因不明の上昇がみられるか，正常値上限の1.5倍を超える総ビリルビンの原因不明の上昇が認められ，1週間以上の間隔を空けて実施した再測定により異常が確認された場合，と定義する。	活動性の肝疾患を有する患者。これは，肝臓の感染性，腫瘍性，又は代謝性疾患に現在罹患していることが判明している場合，あるいはスクリーニング時において，正常値上限の3倍を超えるALT又はASTの原因不明の上昇がみられるか，正常値上限の2倍を超える総ビリルビンの原因不明の上昇が認められ，1週間以上の間隔を空けて実施した再測定により異常が確認された場合，と定義する。なお，再測定はランダム化前に実施して確認すること。
余命を2年未満に縮めるおそれのある重度の非心血管系疾患を合併している患者。	ORION-9と同じ	ORION-9と同じ	-	ORION-9と同じ
ランダム化前3年以内に，手術（局所切除術及び広範囲局所切除術を除く），放射線治療又は全身療法を要する悪性腫瘍の既往がある患者。	ORION-9と同じ	ORION-9と同じ	余命が試験期間よりも短い重篤な合併症を有する患者（急性全身感染症，がん，その他の重篤な疾患等）。ただし，スクリーニング5年超前に発生し，治療済みの基底細胞癌を除く。	過去5年以内に悪性腫瘍の既往があるか，スクリーニング来院からランダム化来院までの間に悪性腫瘍と診断された患者。治療の有無，局所再発又は転移の徴候の有無は問わない。ただし，局所的な皮膚の基底細胞癌，子宮頚部上皮内癌を除く。

ORION-9	ORION-10	ORION-11	ORION-1	ORION-15
妊婦又は授乳婦の患者，又は妊娠の可能性があり，試験期間中，2 種類以上の効果が高い（失敗率が 1%未満）避妊法（例：混合型経口避妊薬，バリア避妊法，既承認の避妊用インプラント，長期注射避妊薬，子宮内避妊器具）を使用する意思のない患者。以下の場合を除く： • 閉経（最終月経から 1 年以上経過と定義）後 2 年超かつ 55 歳超の女性 • 閉経後（上記に定義）かつ 55 歳未満の女性で，ランダム化前 24 時間以内の妊娠検査が陰性の者 • 試験組入れの 3 ヵ月以上前に外科的避妊手術を受けた女性	ORION-9 と同じ	ORION-9 と同じ	妊婦又は授乳婦の患者，又は妊娠の可能性があり，試験期間中，2 種類以上の避妊法（経口避妊薬，バリア避妊法，既承認の避妊用インプラント，長期注射避妊薬，子宮内避妊器具，卵管結紮）を使用する意思のない患者。閉経（最終月経から 1 年以上経過と定義）後 2 年超の女性，若しくは，55 歳未満でランダム化前 24 時間以内の妊娠検査が陰性であるか外科的に不妊である場合は，この除外基準から除外される。	妊婦又は授乳婦（母乳での授乳）の患者。妊婦とは，受胎から妊娠期間を終了するまでの状態にある女性を指し，ヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）検査陽性で確認される。 妊娠可能な女性。妊娠可能な女性とは，生理的に妊娠可能なすべての女性である。ただし，治験薬の投与期間中に治験実施計画書に規定した効果的な避妊を行うことができる女性は組入れ可とする。 • 経口避妊薬を使用する女性は，治験薬投与の 3 ヵ月以上前から同じ避妊薬を継続して服用していること。 • 閉経後で妊娠の可能性がない女性とは，閉経を示唆する臨床上の特徴（年齢の妥当性，血管運動神経症状の既往等）を有し自然（自発的）無月経期間が 12 ヵ月間以上続いている女性，あるいは外科的な両側卵巣摘出術（子宮摘出の有無を問わない），子宮全摘出術，又は卵管結紮術を受けて 6 週間以上経過している女性，と定義する。卵巣摘出術のみの場合は，生殖能が妊娠不可能であることをホルモン検査で確認する。 • 各国の規制が上記の避妊方法から外れる場合，各国の規制を適用する。その場合，同意説明文書に適用する規制を記載する。
試験期間中に許容される避妊を行う意思がない男性。	ORION-9 と同じ	ORION-9 と同じ	ORION-9 と同じ	-

ORION-9	ORION-10	ORION-11	ORION-1	ORION-15
過去 5 年以内にアルコール，薬物，又はその両方の乱用歴があることが判明している患者。	ORION-9 と同じ	ORION-9 と同じ	ORION-9 と同じ	ORION-9 と同じ
本試験に組み入れる前に他の治験薬又は治験医療機器を使用し，その治験薬の半減期の 5 倍の期間が経過していないか，その治験薬又は治験医療機器の最終投与又は使用から 30 日間が経過していない患者。	ORION-9 と同じ	ORION-9 と同じ	ORION-9 と同じ	本試験に組み入れる前に他の治験薬の投与を受け，その治験薬の半減期の 5 倍の期間が経過していないか，その治験薬の最終投与から 30 日間が経過していない患者（例：低分子化合物の場合），若しくは治験薬の薬力学的効果がベースライン時の状態に回復していない患者（例：生物学的製剤の場合）。いずれかの基準のうち一番長い期間を適用するか，各国の規制当局に義務づけられている場合はさらに長い期間を適用する。
試験期間中に他の治験薬又は治験医療機器の使用が予定されている患者。	ORION-9 と同じ	ORION-9 と同じ	ORION-9 と同じ	ORION-9 と同じ

ORION-9	ORION-10	ORION-11	ORION-1	ORION-15
試験実施に支障を来す可能性があると治験担当医師が判断する以下のような状態に該当する患者（ただし，これらに限定しない）。 • 治験担当医師と意思疎通を図ることができないか，治験担当医師に協力できない。 • 治験実施計画書の要件，指示，試験に関連した制限，並びに試験の性質，範囲，参加に伴い起こり得る結果を理解できない（薬物乱用又はアルコール依存により協力が得られない疑いがある場合を含む）。 • 治験実施計画書の要件，指示，試験に関連した制限を遵守しない可能性がある（例：非協力的な態度，追跡調査来院のために実施医療機関を来院できない，本試験を完了できそうにない）。 • 試験参加に伴うリスクを増大させると治験担当医師が判断する内科的ないし外科的病態を有する。 • 本試験の実施に直接関与している。	ORION-9 と同じ	ORION-9 と同じ	試験実施に支障を来す可能性があると治験担当医師が判断する以下のような状態に該当する患者（ただし，これらに限定しない）。 • 治験担当医師と意思疎通を図ることができないか，治験担当医師に協力できない患者を含む，治験参加に適さない患者。 • 治験実施計画書の要件，指示，試験に関連した制限，並びに試験の性質，範囲，参加に伴い起こり得る結果を理解できない（薬物乱用又はアルコール依存により協力が得られない疑いがある場合を含む）。 • 治験実施計画書の要件，指示，試験に関連した制限を遵守しない可能性がある（例：非協力的な態度，追跡調査来院のために実施医療機関を来院できない，本試験を完了できそうにない）。 • 試験参加に伴うリスクを増大させると治験担当医師が判断する内科的ないし外科的病態を有する。 • 本試験の実施に直接関与している又はその親族。 • アルツハイマー病等の認知障害を有する。	ORION-9 と同じ
スクリーニング前 90 日以内に抗 PCSK9 抗体による治療を受けた患者。	ORION-9 と同じ	ORION-9 と同じ	ORION-9 と同じ	ORION-9 と同じ
-	-	-	-	本治験薬又はその添加剤，又は同じ分類の薬剤に対して過敏性の既往がある患者。
-	-	-	-	HoFH と診断される患者。

ORION-9	ORION-10	ORION-11	ORION-1	ORION-15
-	-	-	-	LDL アフェレシス療法を必要とする患者。

ORION-15 で PK サブスタディに参加する患者のみに適用される除外基準は第 5 部の試験総括報告書に示した。

Table 6-3 スタチン強度の定義（ORION-9，ORION-10，ORION-11，ORION-1，ORION-15）

スタチン強度 薬剤名	ORION-9，ORION-10， ORION-11，ORION-1 1 日量	ORION-15 1 日量
高強度		
アトルバスタチン	40-80 mg	40 mg
ロスバスタチン	20-40 mg	20 mg
シンバスタチン	40 mg 超	-
中強度		
アトルバスタチン	10-20 mg	10 mg 以上 40 mg 未満
ロスバスタチン	5-10 mg	5 mg 以上 20 mg 未満
シンバスタチン	20-40 mg	20 mg
プラバスタチン	40-80 mg	-
Lovastatin	40 mg	-
フルバスタチン	40 mg 1 日 2 回	-
フルバスタチン徐放性製剤	80 mg	-
ピタバスタチン	2-4 mg	1-4 mg
低強度		
アトルバスタチン	-	10 mg 未満
ロスバスタチン	-	5 mg 未満
シンバスタチン	10 mg	10 mg 以下
プラバスタチン	10-20 mg	20 mg 以下
Lovastatin	20 mg	-
フルバスタチン	20-40 mg	60 mg 以下
ピタバスタチン	1 mg	-

2.7.4 臨床的安全性

目次

目次 2
表一覧 4
図一覧 6
略号一覧 7
用語の定義一覧 11
1 医薬品への曝露 12
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 12
1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観 12
1.1.2 外国の安全性データの利用 14
1.1.3 安全性の評価方法 15
1.1.4 安全性解析における集団及びグループ分け 21
1.1.5 安全性データの提示 22
1.1.6 安全性の解析手法 23
1.2 全般的な曝露状況 24
1.2.1 被験者の内訳 24
1.2.2 総合的な曝露の程度 26
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 27
1.3.1 外国第 III 相試験併合 27
1.3.2 外国第 II 相試験（ORION-1） 30
1.3.3 国内第 II 相試験（ORION-15） 30
2 有害事象 31
2.1 有害事象の解析 31
2.1.1 比較的よくみられる有害事象 31
2.1.2 死亡に至った有害事象 42
2.1.3 重篤な有害事象 44
2.1.4 その他の重要な有害事象 48
2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 49
2.2 個別有害事象の文章による説明 80
3 臨床検査値の評価 81
3.1 血液学的検査 81
3.1.1 外国第 III 相試験併合 81
3.1.2 外国第 II 相試験（ORION-1） 81
3.1.3 国内第 II 相試験（ORION-15） 82
3.2 血液生化学的検査 83
3.2.1 外国第 III 相試験併合 83

3.2.2 外国第 II 相試験（ORION-1） 83
3.2.3 国内第 II 相試験（ORION-15） 84
3.3 サイトカイン 85
3.4 ステロイドホルモン 85
3.5 尿検査 86
4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目 86
4.1 バイタルサイン 86
4.2 心電図 86
4.2.1 QT/QTc 評価試験（ORION-12） 86
4.2.2 外国第 II 相試験（ORION-1） 86
4.2.3 国内第 II 相試験（ORION-15） 86
4.3 免疫原性 87
4.3.1 外国第 III 相試験 87
4.3.2 外国第 II 相試験（ORION-1） 87
4.3.3 国内第 II 相試験（ORION-15） 87
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 88
5.1 部分集団別の安全性 88
5.1.1 人口統計学的特性 88
5.1.2 ベースラインの疾患特性 89
5.1.3 病歴 90
5.1.4 腎機能 92
5.1.5 肝機能 93
5.2 長期投与時の安全性 93
5.3 薬物相互作用 93
5.4 妊娠及び授乳時の使用 93
5.5 過量投与 94
5.6 薬物乱用 94
5.7 離脱症状及び反跳現象 95
5.8 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 95
6 市販後データ 96
6.1 市販後の経験 96
6.1.1 推定使用患者数 96
6.1.2 外国の医薬品リスク管理計画書で定められているリスク 96
6.1.3 PSUR の要約 96
7 付録 98

表一覧

Table 1-1 安全性評価の評価資料とした臨床試験の一覧....13
Table 1-2 安全性に関するその他の情報源の要約....14
Table 1-3 注目すべき有害事象の定義（外国第 III 相試験併合，ORION-15）....17
Table 1-4 臨床検査項目....19
Table 1-5 臨床的に注目すべき異常値の基準....19
Table 1-6 バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値の基準（ORION-15）....20
Table 1-7 安全性の検討に用いた部分集団（外国第 III 相試験併合，ORION-15）....21
Table 1-8 本書に提示した安全性データの一覧....22
Table 1-9 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....23
Table 1-10 新規発症糖尿病の評価に用いた糖尿病の定義....24
Table 1-11 被験者の内訳（外国第 III 相試験併合，SAF）....24
Table 1-12 治験薬の投与回数（外国第 III 相試験併合，SAF）....26
Table 1-13 治験薬の投与回数（ORION-1，2 回投与，SAF）....26
Table 1-14 治験薬の投与回数（ORION-15，SAF）....27
Table 1-15 主な人口統計学的特性（外国第 III 相試験併合，SAF）....27
Table 1-16 ベースラインの疾患特性（外国第 III 相試験併合，SAF）....28
Table 1-17 ベースラインの脂質低下剤（外国第 III 相試験併合，SAF）....29
Table 2-1 SOC 別の有害事象の発現割合（外国第 III 相試験併合，SAF）....32
Table 2-2 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）....33
Table 2-3 SOC 別の有害事象の発現割合（ORION-1，2 回投与，SAF）....34
Table 2-4 PT 別の有害事象の発現割合（いずれかの群で 5%以上）（ORION-1，2 回投与，SAF）....35
Table 2-5 SOC 別の有害事象の発現割合（ORION-15，SAF）....36
Table 2-6 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）....37
Table 2-7 副作用の発現割合（いずれかの群で 0.5%以上）（外国第 III 相試験併合，SAF）....38
Table 2-8 副作用の発現割合（いずれかの群で 2 名以上）（ORION-1，2 回投与，SAF）....39
Table 2-9 副作用の発現割合（ORION-15，SAF）....40
Table 2-10 重症度別の有害事象の発現割合（ORION-1，2 回投与，SAF）....41
Table 2-11 重症度別の有害事象の発現割合（ORION-15，SAF）....42
Table 2-12 死亡に至った有害事象の発現割合（外国第 III 相試験併合，SAF）....42
Table 2-13 重篤な有害事象の発現割合（いずれかの群で 0.5%以上）（外国第 III 相試験併合，SAF）....44
Table 2-14 重篤な有害事象の発現割合（ORION-1，2 回投与，SAF）....45

Table 2-15 重篤な有害事象の発現割合（ORION-15，SAF） 47
Table 2-16 投与中止に至った有害事象の発現割合（いずれかの群で 2 名以上）（外国第 III 相試験併合，SAF） 48
Table 2-17 注射部位反応関連の有害事象の発現割合及び発現件数（外国第 III 相試験併合，SAF） 50
Table 2-18 注射部位反応の徴候及び症状の発現割合（外国第 III 相試験併合，SAF） 51
Table 2-19 注射部位反応関連の有害事象の発現割合（ORION-15，SAF） 52
Table 2-20 注射部位反応の徴候及び症状の発現割合（ORION-15，SAF） 52
Table 2-21 肝機能障害関連の有害事象の発現割合（外国第 III 相試験併合，SAF） 54
Table 2-22 肝機能関連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（外国第 III 相試験併合，SAF） 56
Table 2-23 肝機能障害関連の有害事象の発現割合（ORION-15，SAF） 57
Table 2-24 肝機能関連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（ORION-15，SAF） 58
Table 2-25 糖尿病の新規発症又は悪化の発現割合（外国第 III 相試験併合，SAF） 59
Table 2-26 血糖コントロールの状態の，投与前後の変化（外国第 III 相試験併合，SAF） 60
Table 2-27 糖尿病の新規発症までの期間（外国第 III 相試験併合，SAF） 61
Table 2-28 糖尿病の新規発症又は悪化の発現割合（ORION-15，SAF） 62
Table 2-29 血糖コントロールの状態の，投与前後の変化（ORION-15，SAF） 63
Table 2-30 糖尿病の新規発症までの期間（ORION-15，SAF） 64
Table 2-31 腎機能障害関連の有害事象の発現割合（外国第 III 相試験併合，SAF） 65
Table 2-32 腎機能関連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（外国第 III 相試験併合，SAF） 66
Table 2-33 過敏症反応の発現割合（外国第 III 相試験併合，SAF） 67
Table 2-34 過敏症反応の発現割合（ORION-15，SAF） 69
Table 2-35 神経学的事象及び神経認知学的障害の発現割合（外国第 III 相試験併合，SAF） 71
Table 2-36 神経学的事象及び神経認知学的障害の発現割合（ORION-15，SAF） 73
Table 2-37 眼科学的事象の発現割合（外国第 III 相試験併合，SAF） 73
Table 2-38 眼科学的事象の発現割合（ORION-15，SAF） 75
Table 2-39 主要な心血管イベントの発現割合（外国第 III 相試験併合，SAF） 76
Table 2-40 最終評価時の血圧のベースラインからの変化（外国第 III 相試験併合，SAF） 78
Table 2-41 主要な心血管イベントの発現割合（ORION-15，SAF） 79

Table 2-42 バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者の割合（ORION-15，SAF） 80
Table 3-1 血液学的検査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（外国第 III 相試験併合，SAF） 81
Table 3-2 血液学的検査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（ORION-1，SAF） 82
Table 3-3 血液学的検査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（ORION-15，SAF） 82
Table 3-4 血液生化学的検査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（外国第 III 相試験併合，SAF） 83
Table 3-5 血液生化学的検査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（ORION-1，2 回投与，SAF） 84
Table 3-6 血液生化学的検査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（ORION-15，SAF） 85
Table 4-1 評価時点ごとの抗薬物抗体陽性の被験者の割合（ORION-15，SAF） 88
Table 5-1 人口統計学的特性の部分集団別の有害事象の発現割合（外国第 III 相試験併合，ORION-15，SAF） 89
Table 5-2 ベースラインの疾患特性の部分集団別の有害事象の発現割合（外国第 III 相試験併合，ORION-15，SAF） 90
Table 5-3 病歴の部分集団別の有害事象の発現割合（外国第 III 相試験併合，ORION-15，SAF） 91
Table 5-4 腎機能の部分集団別の有害事象の発現割合（外国第 III 相試験併合，ORION-15，SAF） 92
Table 5-5 薬物乱用に関連する有害事象の発現割合（外国第 III 相試験併合，SAF） 95
Table 5-6 自動車運転及び機械操作に対する影響が考えられる PT 別の有害事象の発現割合（外国第 III 相試験併合，SAF） 96
Table 7-1 すべての重篤な有害事象の発現割合（外国第 III 相試験併合，SAF） 98
Table 7-2 すべての投与中止に至った有害事象の発現割合（外国第 III 相試験併合，SAF） 109

図一覧

Figure 1-1 本承認申請における外国試験データの利用 15

略号一覧

略号	略していない表現 (英)	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	略していない表現 (英)	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	略していない表現 (英)	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

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
PK	pharmacokinetics	薬物動態（学）
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

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
ULN	upper limit normal	基準値上限
VLDL-C	very low-density lipoprotein cholesterol	超低比重リポ蛋白コレステロール
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：300 mg）」を「インクリシラン + 用量（例：300 mg）」と示すこととした。

1 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観

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いる。

日本人の高コレステロール血症（家族性を含む）患者におけるインクリシランの安全性は，国内第 II 相試験（ORION-15），外国第 III 相試験のうち ORION-9，ORION-10，ORION-11，並びに外国第 II 相試験（ORION-1）の結果に基づき評価した。5 試験は心血管イベントの発現リスクが高い，HeFH を含む高コレステロール血症患者のうち，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とした。これらの試験に加え，家族性高コレステロール血症ホモ接合体（HoFH）患者を対象とした外国第 III 相試験（ORION-5）及びパイロット試験（ORION-2）を含めた 7 試験を，安全性の評価資料として取り扱った（Table 1-1）。

インクリシランの国内での開発は，外国で実施された試験の成績を利用する計画とした。すなわち，外国で実施した第 II 相用量設定試験（ORION-1）をブリッジング対象試験として国内第 II 相用量設定試験（ORION-15）を実施し，ブリッジングの成立条件を満たした場合に外国試験データを外挿可能と判断する計画とした。

このほか，外国で実施した長期投与試験（ORION-3：ORION-1 の継続投与試験）及び臨床薬理試験 4 試験［ALN-PCSSC-001（LDL-C 高値の被験者対象），ORION-6（肝機能障害患者対象），ORION-7（腎機能障害患者対象），ORION-12（QT/QTc 評価試験）］を安全性評価の参考とし，本書ではその試験結果も参照した。

インクリシランの安全性評価の評価資料とした臨床試験の一覧を Table 1-1 に示す。

Table 1-1 安全性評価の評価資料とした臨床試験の一覧

試験名	相	試験デザイン	主な目的	対象 a)	治験薬 b)/ 投与日/ 試験終了時来院	安全性評価対象被験者数	実施地域
ORION-9 ORION-10 ORION-11	III III III	二重盲検， プラセボ対照， ランダム化， 並行群間	有効性 安全性	HeFH 患者 c) ASCVD d)の既往を有する患者 ASCVD d)の既往又は ASCVD と同等のリスク e)を有する患者	・プラセボ ・インクリシラン 300 mg/ Day 1, 90, 270, 450 / Day 540	481 1559 1615	外国 外国 外国
ORION-5	III	二重盲検パート： 二重盲検， プラセボ対照， ランダム化， 並行群間 非盲検パート： 非盲検， 非対照	有効性 安全性	HoFH 患者	二重盲検パート： ・プラセボ ・インクリシラン 300 mg/ Day 1, 90/ Day 180 非盲検パート： インクリシラン 300 mg/ Day 180 f), 270, 450, 630/ Day 720	二重盲検パート： 56 非盲検パート： 53	外国
ORION-1	II	二重盲検， プラセボ対照， ランダム化， 並行群間	有効性 安全性 用量設定	ASCVD g)の既往又は ASCVD と同等のリスク h)を有する患者	【1 回投与】 ・プラセボ ・インクリシラン 200 mg 300 mg 500 mg / Day 1/ Day 210 ～360 i) 【2 回投与】 ・プラセボ ・インクリシラン 100 mg 200 mg 300 mg/ Day 1, 90/ Day 210 ～360 i)	1 回投与: 251 2 回投与: 246	外国
ORION-15	II		有効性 安全性 用量設定 PK	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 j)，HeFH 患者 k)	・プラセボ ・インクリシラン 100 mg 200 mg 300 mg/ Day 1, 90, 270/ Day 360	312	国内
ORION-2	II	非盲検， 非対照	有効性 安全性	HoFH 患者	インクリシラン 300 mg/ Day 1, 90, 104 l)/ Day 180, 300 m)	4	外国

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

a) いずれの試験も，最大耐用量のスタチンが投与されている又はスタチン不耐の，LDL-C が高値の患者を対象とした（ORION-2 は，最大耐用量の脂質低下剤が投与され，LDL-C が高値の患者）。

b) インクリシランは，ORION-10 では 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。

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) 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。

g) 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

h) 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）
i) Day 210 の LDL-C がベースラインの 80%超であった被験者は Day 210 で試験完了し，LDL-C がベースラインの 80%を超えなかった被験者は，超えるまで又は Day 360 まで 1 ヵ月ごとに追加追跡調査を継続した。本試験を完了した被験者は，追跡調査完了時点で ORION-3 に移行するオプションを得た。
j) 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
k) JAS ガイドライン 2017 年版に基づき HeFH と診断された患者
l) 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。
m) Day 180 に試験終了時来院を実施した。追加追跡調査（Day 210，240，270，300）は，LDL-C の実測値の低下量がベースラインから Day 90 までの絶対低下量の 20%未満になるまで実施した。

1.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験の概略

安全性の評価資料とした臨床試験の試験方法の概略は[2.7.3-1.1.1 項]又は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

外国第 III 相試験のうち ORION-9，ORION-10，ORION-11 については，本書では併合データ（外国第 III 相試験併合）を中心に評価し（1.1.4.1 項），試験ごとの結果は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

1.1.1.2 臨床薬理試験の概略

本書では患者及び健康被験者を対象とした臨床薬理試験［ALN-PCSSC-001（LDL-C 高値の被験者対象），ORION-6（肝機能障害患者対象），ORION-7（腎機能障害患者対象），ORION-12（QT/QTc 評価試験）］の安全性に関する結果を要約し，詳細な結果は「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

1.1.1.3 安全性に関するその他の情報源

安全性に関するその他の情報源の要約を Table 1-2 に示す。

Table 1-2 安全性に関するその他の情報源の要約

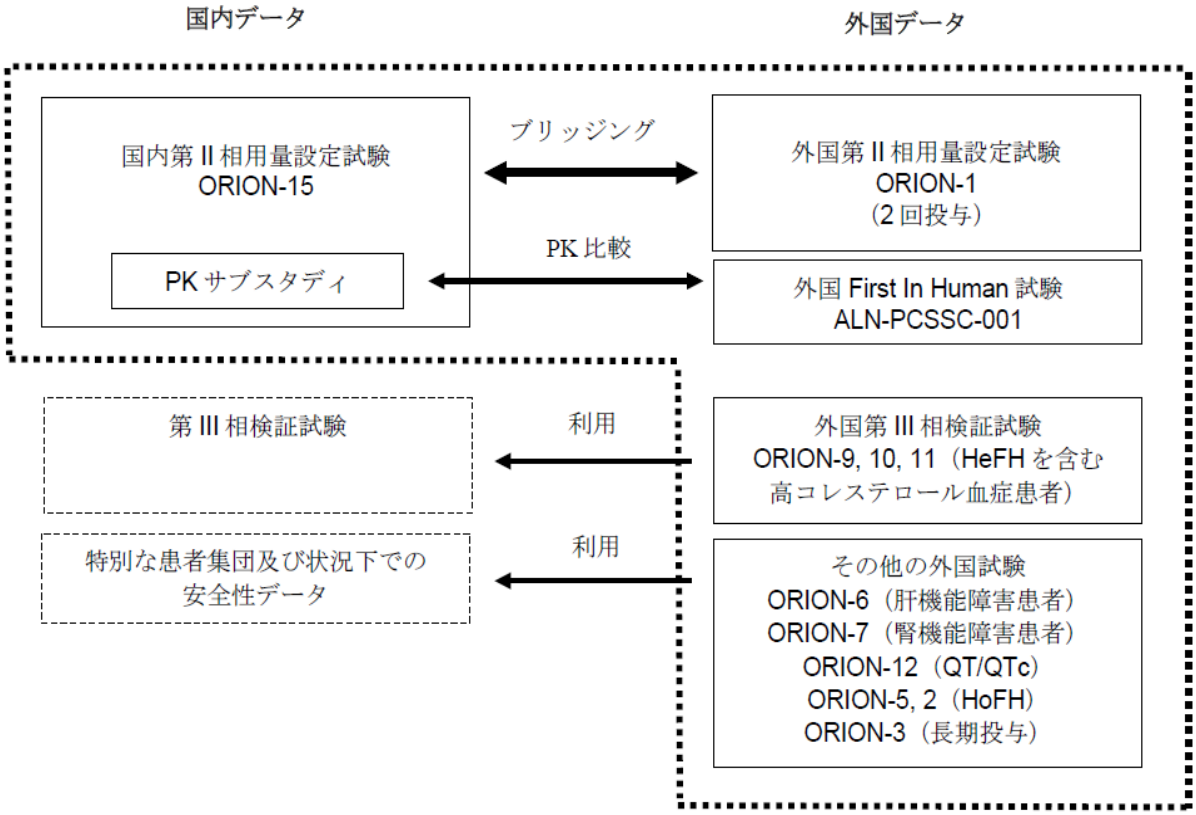
項目	報告日	評価期間	添付資料番号
PSUR	2023 年 2 月 28 日	2022 年 7 月 1 日～2022 年 12 月 31 日	5.3.6-2
EU RMP (Version 2.0)	2022 年 5 月 23 日	—	1.11.2

1.1.2 外国の安全性データの利用

インクリシランの国内での開発は，外国第 II 相用量設定試験（ORION-1）をブリッジング対象試験として国内第 II 相用量設定試験（ORION-15）を実施し，ブリッジング成立条件が満たされたと判断された場合に外国で実施された試験の成績を利用する計画とした（Figure 1-1）。

本承認申請でのブリッジング成立条件が満たされたことから[2.5-4.3.3.3 項]，外国試験データを外挿可能と判断した。

Figure 1-1　　本承認申請における外国試験データの利用



1.1.3　　安全性の評価方法

本項では，国内試験（ORION-15），並びに外国試験のうち ORION-9，ORION-10，ORION-11，及び ORION-1 での安全性の評価方法を示す。その他の臨床試験での安全性評価項目及び評価方法の詳細は，「2.7.6 個々の試験のまとめ」又は各試験総括報告書に示した。

なお，ORION-1 では安全性評価には各被験者が試験終了時来院を実施するまで（試験終了は Day 210～Day 360 までのいずれかの来院）のデータを用いた。バイタルサイン及び心電図の評価は，治験実施計画書の規定により全被験者で Day 210 までであった。

1.1.3.1　　安全性評価対象被験者

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。被験者が実際に投与された治験薬に基づいて解析した。

1.1.3.2 安全性の評価項目

（1）有害事象

有害事象の定義

有害事象は，被験者に生じたあらゆる望ましくない医療上の出来事［あらゆる好ましくない，意図しない徴候（臨床検査値異常を含む），症状，又は疾患）］と定義した。このため，有害事象は治験薬の使用と事象との時間的関係又は因果関係の有無を問わない。

有害事象の収集方法

治験担当医師は，被験者の自発報告，問診，及び各種検査（臨床検査，バイタルサイン，心電図等）により有害事象の情報を収集した。

有害事象の判定基準

1）重症度

有害事象の重症度は，以下の 3 段階で評価した。

1. 軽度：一般的には通常の活動に支障を来さない
2. 中等度：通常の活動に支障を来すほどの不快感がある
3. 高度：通常の活動を行うことができない

2）治験薬との関連

治験薬との関連は 2 段階で判定した［reasonable possibility（関連あり），no reasonable possibility（関連なし）］。「reasonable possibility」と判定された有害事象を副作用とした。

3）重篤性

以下の基準のいずれかに該当する有害事象を「重篤な有害事象」として定義した。

1. 死に至るもの
2. 生命を脅かすもの
3. 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの
4. 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
5. 先天異常又は出生時欠損を来すもの
6. 患者を危険にさらしたり，上記のような結果に至らぬために内科的又は外科的な処置が必要とされる医学的に重大なもの

使用した有害事象の辞書

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を使用した。外国第 III 相試験（ORION-9，ORION-10，ORION-11）は Version 20.1，外国第 II 相試験（ORION-1）は Version 18.1，国内第 II 相試験（ORION-15）は Version 25.1 を用いた。また，有害事象の日本語への翻訳

には，標準化に使用した辞書に対応する MedDRA 日本語版を使用した。有害事象は特に記載のない限り，基本語（PT）を記載した。

その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を，その他の重要な有害事象として定義した。

注目すべき有害事象

評価資料とした各試験の試験総括報告書では，開発の段階に応じて定義した注目すべき有害事象を評価した。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 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り，本書では，外国第 III 相試験（ORION-9，ORION-10，ORION-11）及び国内で実施した ORION-15 を対象に，注目すべき有害事象とした以下の事象を評価した。注目すべき有害事象は MedDRA 用語を用いて定義した。

Table 1-3　　注目すべき有害事象の定義（外国第 III 相試験併合，ORION-15）

注目すべき有害事象	評価の理由	MedDRA による定義
特に注目すべき有害事象		
注射部位反応関連	インクリシランは皮下投与されるため	注射部位反応（HLT）
肝機能障害関連	インクリシランの標的組織は肝臓であるため	薬剤に関連する肝障害-包括的検索（SMQ，broad 及び narrow）
糖尿病の新規発症又は悪化	既存の LDL-C 低下剤の潜在的リスクであるため	・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） ・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
その他の注目すべき有害事象		
腎機能障害関連	インクリシランの主な消失経路は腎排泄と考えられるため	急性腎不全（SMQ，broad 及び narrow）
過敏症反応	既存の LDL-C 低下剤の潜在的リスクであるため	過敏症（SMQ，broad 及び narrow）† †以下の PT を除く 注入部位皮膚炎，注入部位湿疹，注入部位過敏反応，注入部位発疹，注入部位蕁麻疹，注入部位血管炎，注射部位皮膚炎，注射部位湿疹，注射部位過敏反応，注射部位発疹，注射部位蕁麻疹，注射部位血管炎
神経学的事象及び神経認知学的障害	既存の LDL-C 低下剤の潜在的リスクであるため	**神経学的事象** ・脱髄（SMQ，broad 及び narrow） ・末梢性ニューロパチー（SMQ，broad 及び narrow） **神経認知学的障害** ・譫妄（錯乱を含む）（HLGT） ・認知および注意障害（HLGT） ・認知症および健忘（HLGT） ・思考障害および認知障害（HLGT） ・精神的機能障害（HLGT）

注目すべき有害事象	評価の理由	MedDRA による定義
眼科学的事象	既存の LDL-C 低下剤の潜在的リスクであるため	・視神経障害（SMQ，broad 及び narrow） ・網膜障害（SMQ，narrow） ・角膜障害（SMQ，narrow）
主要な心血管イベント	対象患者が心血管リスクの高い集団であるため	**心血管死** ・心臓障害（SOC）の死亡に至った重篤な有害事象 ・一般・全身障害および投与部位の状態（SOC）の死亡に至った重篤な有害事象（PT：死亡，心突然死，心臓死，仮死のいずれかと定義） **心停止からの蘇生** ・心停止（PT） **非致死性心筋梗塞** ・心筋梗塞（SMQ，broad 及び narrow）の非致死性の有害事象 **非致死性脳卒中** ・中枢神経系出血および脳血管性損傷（HLT）の非致死性の有害事象

注射部位反応については，治験薬投与後の注射部位反応に該当する事象について徴候又は症状を含めて情報を収集し，注射部位反応が回復するまであらゆる措置を講じて被験者を追跡調査した。

糖尿病の新規発症又は悪化については，治験実施計画書で以下のとおり規定した。

- 糖尿病の合併なし，かつベースラインの HbA1c が 6.5%未満の被験者が以下のいずれかの基準を満たした場合は，有害事象として報告する。
  - HbA1c が 6.5%以上
  - 空腹時血糖の連続する 2 つの測定値が 126 mg/dL 以上
  - 血糖コントロールのための新たな併用薬の開始
- 糖尿病の合併あり，又はベースラインの HbA1c が 6.5%以上の被験者が以下のいずれかの基準を満たした場合は，有害事象として報告する。
  - HbA1c がベースラインから 0.5%を超えて増加
  - 血糖コントロール改善のための，新たな併用薬の開始，又は使用中の糖尿病治療薬の増量

（2）臨床検査

本書で評価した臨床検査項目を Table 1-4 に示す。尿検査は実施医療機関，その他の項目は中央検査機関で分析した。

Table 1-4 臨床検査項目

検査の種類	項目名
血液学的検査	ヘマトクリット，ヘモグロビン，平均赤血球ヘモグロビン量，平均赤血球ヘモグロビン濃度，平均赤血球容積，血小板，赤血球，白血球，白血球分画，プロトロンビン時間，国際標準比，活性化部分トロンボプラスチン時間
血液生化学的検査	アルブミン，ALP，ALT，AST，GGT，カルシウム，マグネシウム [a]，リン，クロール，ナトリウム，カリウム，クレアチニン，CK，直接ビリルビン，間接ビリルビン [b]，TBL，BUN，尿酸，乳酸脱水素酵素 [a]，HbA1c，空腹時血糖，eGFR[c]，高感度 C-反応性蛋白（hsCRP）（空腹時），重炭酸塩 [d]，乳酸 [d]，総蛋白 [b]
サイトカイン [e]	IL-1RA，顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF），IL-6，IFN-α，IL-1β，IFN-γ，IL-12，腫瘍壊死因子 α（TNF-α），Interferon-gamma-inducible protein 10（IP-10）
ステロイドホルモン [a]	アルドステロン，コルチゾール，エストラジオール，プロゲステロン，テストステロン
尿検査 [f]	肉眼的検査（尿試験紙検査）：ビリルビン，潜血，糖，ケトン体，白血球エステラーゼ，亜硝酸塩，pH，蛋白，ウロビリノーゲン，比重 尿沈渣（顕微鏡検査は異常が認められた場合に限り実施）

a) ORION-15 のみ
b) 外国第 III 相併合及び ORION-1
c) eGFR（mL/min/1.73 m^2）は以下の推算式により算出
ORION-15：194 × クレアチニン$^{-1.094}$ × 年齢$^{-0.287}$ × 0.739（女性の場合）
ORION-15 以外：175 × クレアチニン$^{-1.154}$ × 年齢$^{-0.203}$ × 1.212（黒人の場合）× 0.742（女性の場合）
d) 外国第 III 相併合のみ
e) ALN-PCSSC-001 及び ORION-15（PK サブスタディに組み入れられた被験者）：全項目を測定した。ORION-1 及び ORION-15（上記以外の被験者）：IL-6，TNF-α，IFN-γ のみ測定した。
f) ORION-1 及び ORION-15

本書で評価した臨床的に注目すべき異常値の基準を Table 1-5 に示す。その他の異常値の基準の結果は試験総括報告書に示した。

Table 1-5 臨床的に注目すべき異常値の基準

分類	検査項目	臨床的に注目すべき異常値の基準	外国第 III 相試験	ORION-1	ORION-15
血液学的検査	ヘマトクリット	≤ 0.8 × LLN	○	○	○
	ヘモグロビン	≤ 10 g/dL	○	○	○
	白血球数	≤ 2.8 × 10^3/μL，≥ 16 × 10^3/μL	○	○	○
	血小板数	≤ 75 × 10^3/μL，≥ 700 × 10^3/μL	○	○	○
血液生化学的検査	ALT，AST	> 3 かつ ≤ 5 × ULN	○	○	○
		> 5 かつ ≤ 10 × ULN	○	○	○
		> 10 かつ ≤ 20 × ULN	○	-	-
		> 3 × ULN	○	-	○
		> 5 × ULN	-	-	○
		> 8 × ULN	-	-	○
		> 10 × ULN	-	○	○
		> 20 × ULN	○	-	○
	ALP	> 2 × ULN	○	○	○
		> 3 × ULN	-	-	○
		> 5 × ULN	-	-	○

分類	検査項目	臨床的に注目すべき異常値の基準	外国第 III 相試験	ORION-1	ORION-15
	TBL	> 2 × ULN	○	○	○
		> 3 × ULN	-	-	○
	Hy's Law	ALT 又は AST > 3 × ULN 及び TBL > 2 × ULN かつ ALP < 2 × ULN	○	○	○
	HbA1c	≥ 6.5%かつベースライン値から 0.5%以上の増加	○	○	○
	クレアチニン	ベースライン値から 50%以上の増加かつ ≤ 2 mg/dL	○	-	-
		> 2 mg/dL	○	○	○
		ベースライン値から 50%以上の増加又は > 2 mg/dL	○	-	-
	CK	> 5 かつ ≤ 10 × ULN	○	○	○
		> 10 かつ ≤ 20 × ULN	○	○	-
		> 5 × ULN	○	-	-
		> 10 × ULN	-	-	○
		> 20 × ULN	○	○	-

（3）バイタルサイン

坐位安静時の収縮期血圧，拡張期血圧，及び脈拍を評価した。

本書で示したバイタルサインの臨床的に注目すべき異常値の基準（ORION-15）を Table 1-6 に示す。外国第 III 相試験については異常値の基準を用いず，血圧のベースラインからの変化量をカテゴリーごとに集計して評価した［収縮期（mmHg）：−20 以下，−20 超−10 以下，−10 超−5 以下，−5 超 5 未満，5 以上 10 未満，10 以上 20 未満，20 以上，拡張期（mmHg）：−10 以下，−10 超−5 以下，−5 超−3 以下，−3 超 3 未満，3 以上 5 未満，5 以上 10 未満，10 以上］。ORION-1 では異常値の基準を設定しなかった。

Table 1-6　バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値の基準（ORION-15）

検査項目		異常値の基準
血圧（mmHg）	収縮期	≥ 180 かつ 30 以上の増加 a)，又は > 200
		≤ 90 かつ 30 以上の低下 a)，又は < 75
	拡張期	≥ 105 かつ 20 以上の増加 a)，又は > 115
		≤ 50 かつ 20 以上の低下 a)，又は < 40
脈拍数（拍／分）		≥ 120 かつ 25 以上の増加 a)，又は > 130 ≤ 50 かつ 30 以上の低下 a)，又は < 40

a) 「増加」及び「低下」はベースラインからの変化量を指す。

（4）心電図

いずれの試験でも臨床的に重要な所見を有害事象としてデータ収集した。ORION-1，ORION-15 ではベースラインからの変化の有無を記録し，変化ありの場合は悪化又は新たな異常所見であるか否かも記録した。

（5）免疫原性

抗薬物抗体を評価した。

1.1.4 安全性解析における集団及びグループ分け

1.1.4.1 安全性データの併合

外国第 III 相試験のうち，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（プラセボを対照とした 18 ヵ月の二重盲検並行群間比較試験）で実施された。本書では，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に，これら 3 試験のデータを併合して評価した。

1.1.4.2 部分集団別の検討

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，以下の部分集団別の安全性を，有害事象を指標に検討した。

Table 1-7 安全性の検討に用いた部分集団（外国第 III 相試験併合，ORION-15）

因子	カテゴリー	外国第 III 相試験併合	ORION-15
性別	男性／女性	○	○
年齢	65 歳未満／65 歳以上	○	○
	75 歳未満／75 歳以上	○	-
BMI	中央値以下／中央値超	○	-
	25 未満／25 以上	-	○
ベースラインのスタチン使用	あり／なし	○	○
ベースラインのスタチン強度	高強度スタチンの使用あり／高強度スタチンの使用なし	○	-
ベースラインの脂質低下剤	スタチン及びその他の脂質低下剤／その他の脂質低下剤のみ（スタチン非使用）／脂質低下剤なし	○	○
ベースラインの LDL-C	中央値以下／中央値超	○	○
ベースラインの PCSK9	中央値以下／中央値超	○	○
ベースラインのトリグリセリド	中央値以下／中央値超	○	-
腎機能［eGFR（mL/min/1.73 m^2）］	15 以上 30 未満／30 以上 60 未満／60 以上 90 未満／90 以上	○	-
	60 未満／60 以上	-	○

因子	カテゴリー	外国 第 III 相 試験併合	ORION-15
代謝性疾患の病歴	糖尿病／糖尿病以外のメタボリックシンドローム／なし	○	-
糖尿病の病歴	あり／なし	-	○
ASCVD の病歴 a)	ASCVD の病歴／ASCVD と同等のリスク	○	-
冠動脈疾患の病歴	あり／なし	-	○
HeFH	あり／なし	-	○
高血圧の病歴	あり／なし	-	○
現在の喫煙	あり／なし	-	○
アレルギーの病歴 b)	あり／なし	○	-

a) ORION-9（試験対象：HeFH）は，冠動脈性心疾患，脳血管障害，末梢動脈疾患のいずれかの病歴がある場合に ASCVD の病歴に該当と定義した。ASCVD の病歴に該当しない被験者はすべて ASCVD と同等のリスクとした。ORION-11 は，関連する病歴の区分（ASCVD の病歴又は ASCVD と同等のリスク）に従い集計した。
b) アレルギー性疾患（HLGT）に該当する病歴（PT）が報告された被験者を，アレルギーの病歴ありと定義した。

1.1.5 安全性データの提示

本書では，国内試験（ORION-15），並びに外国試験のうち ORION-9，ORION-10，ORION-11，及び ORION-1 の安全性データを提示する。本書に提示した安全性データの一覧を Table 1-8 に示す。

国内第 II 相試験（ORION-15）のブリッジング対象である ORION-1 については，ORION-15 と同じ用量及び投与間隔で治験薬を投与した 2 回投与のデータを本書に示す。1 回投与のデータは「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び試験総括報告書に示した。また，ORION-5 及び ORION-2 の安全性データは 5 項に要約し，詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び試験総括報告書に示した。

臨床薬理試験については，ALN-PCSSC-001（LDL-C 高値の被験者対象）はサイトカインの結果を 3.3 項に，ORION-6（肝機能障害患者対象），ORION-7（腎機能障害患者対象）は安全性の結果の要約を 5 項に，ORION-12（QT/QTc 評価試験）は試験結果の要約を 4.2.1 項に示した。

Table 1-8 本書に提示した安全性データの一覧

	外国第 III 相試験併合	外国第 II 相試験	国内第 II 相試験
	ORION-9，10，11	ORION-1（2 回投与）	ORION-15
曝露情報	○	○	○
人口統計学的データ	○	○	○
有害事象			
有害事象	○	○	○
副作用	○	○	○
重症度別	○	○	○
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	○	○	○
注目すべき有害事象	○	-	○

	外国第 III 相試験併合	外国第 II 相試験	国内第 II 相試験
	ORION-9，10，11	ORION-1（2 回投与）	ORION-15
臨床検査	○	○	○
バイタルサイン	○	○	○
心電図	-	○	○
免疫原性	○	○	○

1.1.6 安全性の解析手法

本項では，インクリシランの安全性評価に主に用いた外国第 III 相試験併合，ORION-15，及び ORION-1 の解析手法を示す。

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も集計した。

外国第 III 相試験併合，ORION-15 については，注目すべき有害事象も集計した。注射部位反応の詳細な評価のため，「治験薬投与後の注射部位反応に該当」と治験担当医師が症例報告書に記録した事象の徴候及び症状について，徴候又は症状別の発現被験者数及び割合を群別に算出した。外国第 III 相試験併合では注射部位反応関連の有害事象の PT 別の発現件数も算出した。また，糖尿病の新規発症又は悪化の評価のため，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，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。さらに，4 つの項目により糖尿病を定義し（Table 1-10），ベースライン後の新規発症の割合及び発症までの期間を，群別に算出した。

臨床検査，バイタルサインの連続変数は，各評価時点での実測値及びベースラインからの変化量を群別に要約した。臨床検査，バイタルサイン，心電図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（Table 1-5）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。

Table 1-9 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

血糖コントロールの状態	定義
Normal	空腹時血糖 a)が 100 mg/dL 未満 かつ HbA1c が 5.7%未満
Impaired	空腹時血糖 a)が 100 mg/dL 以上 126 mg/dL 未満 又は HbA1c が 5.7%以上 6.5%未満
Diabetes	空腹時血糖 a)が 126 mg/dL 以上 又は HbA1c が 6.5%以上

a) ベースラインについてはスクリーニング時及び Day 1 の測定値の平均値を用いて評価し，投与後は 2 回の測定で連続して該当した場合に定義に合致と規定した。スクリーニング時又は Day 1 が欠測の場合は，利用可能なデータを用いた。

Table 1-10 新規発症糖尿病の評価に用いた糖尿病の定義

	ベースライン時に糖尿病なし（すべてに合致）	ベースライン後の新規発症（以下のいずれかに該当）
有害事象	糖尿病の病歴なし	Table 1-3 で定義した有害事象が発現
HbA1c	6.5%未満	6.5%以上
空腹時血糖	126 mg/dL 未満 a)	2 回の測定で連続して 126 mg/dL 以上
併用薬	-	血糖コントロールのための併用薬の新規開始

a) スクリーニング時及び Day 1 の測定値の平均値。スクリーニング時又は Day 1 が欠測の場合は，利用可能なデータを用いた。

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 被験者の内訳

1.2.1.1 外国第 III 相試験併合

外国第 III 相試験 3 試験（ORION-9，ORION-10，ORION-11）では計 3660 名がランダム化された（プラセボ群 1827 名，インクリシラン群 1833 名，以下同順）。ランダム化された被験者のうち 5 名（2 名，3 名）は治験薬が一度も投与されず，また，プラセボ群にランダム化された被験者のうち 3 名は誤ってインクリシランが投与されたためインクリシラン群として解析され，安全性の解析対象となった被験者はプラセボ群 1822 名，インクリシラン群 1833 名であった（5.3.5.3-1-Table 14.1.1.2，5.3.5.1-1-ORION-9-Table 14.1.1.2，5.3.5.1-2-ORION-10-Table 14.1.1.2，5.3.5.1-3-ORION-11-Table 14.1.1.2）。

プラセボ群，インクリシラン群とも SAF の 90%以上（92.8%，94.4%）が試験を完了した。試験中止の理由で最も多かったものはいずれの群でも同意撤回であり（3.0%，2.0%），次に多かったものはプラセボ群では追跡不能（1.6%，0.9%），インクリシラン群では死亡（1.5%，1.5%）であった。

Table 1-11 被験者の内訳（外国第 III 相試験併合，SAF）

Category	Placebo N = 1822 n (%)	Inclisiran N = 1833 n (%)
Completers a)	1691 (92.8)	1731 (94.4)
Discontinued	131 (7.2)	102 (5.6)
Withdrew Consent	55 (3.0)	36 (2.0)
Death	27 (1.5)	27 (1.5)
Lost To Follow-Up	29 (1.6)	17 (0.9)
Adverse Event	5 (0.3)	12 (0.7)
Other	5 (0.3)	8 (0.4)
Physician Decision	0 (0.0)	2 (0.1)
PCSK9 Initiation	10 (0.5)	0 (0.0)

Source: 5.3.5.3-1-Table 14.1.2.4
a) A completer is defined as completing the Day 540 visit.

1.2.1.2 外国第 II 相試験（ORION-1）

本書では，ORION-15 と同じ用量及び投与間隔で治験薬を投与した 2 回投与のデータを示す。1 回投与の安全性データは「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び試験総括報告書に示した。1 回投与の安全性プロファイルは 2 回投与と同様であった（2.7.6-4.1.5 項）。

2 回投与には計 248 名がランダム化された（プラセボ群 62 名，インクリシラン 100 mg 群 62 名，200 mg 群 63 名，300 mg 群 61 名，以下同順）。ORION-1 の治験実施計画書で規定した試験終了時来院は Day 210 であり，以降の追加追跡調査は，LDL-C がベースラインの 80%を超えなかった被験者のみ継続した（最長 Day 360 まで）（Table 1-1）。Day 210 の評価を実施した被験者は 238 名（60 名，59 名，60 名，59 名）であり，このうち Day 360 の追加追跡調査評価を実施した被験者は 162 名（10 名，44 名，53 名，55 名）であった（5.3.5.1-5-ORION-1-Table 1.8.1.2）。プラセボ群及びインクリシランのいずれの用量群でも，ランダム化された被験者の 9 割以上が試験を完了した（60 名，57 名，59 名，57 名）。試験中止の理由で多かったものは同意撤回であり，有害事象が試験中止の理由であった被験者は少なかった（0 名，1 名，1 名，2 名）（2.7.3-3.1.2.4 項）。

ランダム化された被験者のうちインクリシラン 100 mg 群の 1 名，200 mg 群の 1 名は治験薬が一度も投与されず，安全性の解析対象となった被験者は 246 名（62 名，61 名，62 名，61 名）であった（5.3.5.1-5-ORION-1-Table 1.1.2）。

1.2.1.3 国内第 II 相試験（ORION-15）

計 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，200 mg 群 101 名，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。試験を中止した被験者の割合は全体で 2.2%（7 名）［3.5%（2 名），0%，1.0%（1 名），4.0%（4 名）］，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は 1.8%（1 名），0%，2.0%（2 名），7.1%（7 名）であり，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 1 名，300 mg 群 1 名であった（2.7.3-3.1.2.5 項）。

ランダム化された被験者全員が安全性の解析対象となった（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 180-Table 14.1-2.2）。

1.2.2 総合的な曝露の程度

1.2.2.1 外国第 III 相試験併合

プラセボ群，インクリシラン群ともに，90%以上の被験者が 4 回すべての治験薬投与を受けた。

Table 1-12 治験薬の投与回数（外国第 III 相試験併合，SAF）

	Placebo N = 1822 n/N (%)	Inclisiran N = 1833 n/N (%)
Number of study doses administered		
1	37/1822 (2.0)	41/1833 (2.2)
2	75/1822 (4.1)	64/1833 (3.5)
3	60/1822 (3.3)	62/1833 (3.4)
4	1650/1822 (90.6)	1666/1833 (90.9)
Number of Subjects Dosed at Each Dosing Visit		
Dose 1 (Day 1)	1822/1822 (100.0)	1833/1833 (100.0)
Dose 2 (Day 90)	1782/1822 (97.8)	1783/1833 (97.3)
Dose 3 (Day 270)	1703/1822 (93.5)	1721/1833 (93.9)
Dose 4 (Day 450)	1660/1822 (91.1)	1682/1833 (91.8)

Source: 5.3.5.3-1-Table 14.1.12.4

1.2.2.2 外国第 II 相試験（ORION-1）

プラセボ群，インクリシランの各用量群のいずれでも，95%以上の被験者が 2 回すべての治験薬投与を受けた。

Table 1-13 治験薬の投与回数（ORION-1，2 回投与，SAF）

	Placebo Double Dose N = 62 n/N (%)	Inclisiran 100 mg Double Dose N = 61 n/N (%)	Inclisiran 200 mg Double Dose N = 62 n/N (%)	Inclisiran 300 mg Double Dose N = 61 n/N (%)
Day 1				
Was Study Drug administered at this time point?				
Yes	62/62 (100.0)	61/61 (100.0)	62/62 (100.0)	61/61 (100.0)
No	0/62 (0.0)	0/61 (0.0)	0/62 (0.0)	0/61 (0.0)
Day 90				
Was Study Drug administered at this time point?				
Yes	60/62 (96.8)	57/60 (95.0)	61/62 (98.4)	60/61 (98.4)
No	2/62 (3.2)	3/60 (5.0)	1/62 (1.6)	1/61 (1.6)

Source: 5.3.5.1-5-ORION-1-Table 3.1.4.2

1.2.2.3 国内第 II 相試験（ORION-15）

プラセボ群，インクリシランの各用量群のいずれでも，90%以上の被験者が 3 回すべての治験薬投与を受けた。

Table 1-14 治験薬の投与回数（ORION-15，SAF）

	Placebo N = 57	Inclisiran 100 mg N = 55	Inclisiran 200 mg N = 101	Inclisiran 300 mg N = 99
Number of administrations - n (%)				
1	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (4.0)
2	1 (1.8)	0 (0.0)	2 (2.0)	3 (3.0)
3	56 (98.2)	55 (100)	99 (98.0)	92 (92.9)
Number of subjects administered at each visit - n (%)				
V1 (Baseline)	57 (100)	55 (100)	101 (100)	99 (100)
V5 (Day 90)	57 (100)	55 (100)	101 (100)	95 (96.0)
V11 (Day 270)	56 (98.2)	55 (100)	99 (98.0)	92 (92.9)
Patient-year of exposure (patient years)	55.3	54.0	98.6	93.6

Source: 5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Table 14.3-1.1
Patient-year of exposure is calculated as the sum of the durations of exposure for all subjects in each treatment group divided by 365.25.

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1 外国第 III 相試験併合

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（Table 1-15）。

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（Table 1-16）。

Table 1-15 主な人口統計学的特性（外国第 III 相試験併合，SAF）

Category	Stat	Placebo N = 1822	Inclisiran N = 1833	Total N = 3655
Age (yrs)	n	1822	1833	3655
	Mean ± SD	63.9 ± 9.88	64.1 ± 9.92	64.0 ± 9.90
	Median	65	65	65
	Min, Max	21, 89	20, 90	20, 90
Age Category				
18-< 65	n (%)	882 (48.4)	852 (46.5)	1734 (47.4)
≥ 65	n (%)	940 (51.6)	981 (53.5)	1921 (52.6)
18-< 75	n (%)	1570 (86.2)	1594 (87.0)	3164 (86.6)
≥ 75	n (%)	252 (13.8)	239 (13.0)	491 (13.4)
Gender				
Male	n (%)	1240 (68.1)	1228 (67.0)	2468 (67.5)
Female	n (%)	582 (31.9)	605 (33.0)	1187 (32.5)
BMI (kg/m)	n	1820	1833	3653
	Mean ± SD	30.7 ± 5.82	30.4 ± 5.67	30.6 ± 5.74
	Median	29.9	29.6	29.8
	Min, Max	10, 65	17, 81	10, 81

Category	Stat	Placebo N = 1822	Inclisiran N = 1833	Total N = 3655
Race				
American Indian or Alaska Native	n (%)	4 (0.2)	4 (0.2)	8 (0.2)
Asian	n (%)	8 (0.4)	22 (1.2)	30 (0.8)
Black or African American	n (%)	101 (5.5)	131 (7.1)	232 (6.3)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	n (%)	5 (0.3)	7 (0.4)	12 (0.3)
White	n (%)	1704 (93.5)	1669 (91.1)	3373 (92.3)
Missing	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Baseline GFR (mL/min/1.73 m)	n	1822	1833	3655
	Mean ± SD	78.4 ± 20.79	78.9 ± 21.00	78.7 ± 20.89
	Median	78	78	78
	Min, Max	23, 209	15, 180	15, 209
Baseline GFR Category				
≥ 15-< 30	n (%)	9 (0.5)	11 (0.6)	20 (0.5)
≥ 30-< 60	n (%)	287 (15.8)	294 (16.0)	581 (15.9)
≥ 60-< 90	n (%)	1029 (56.5)	1015 (55.4)	2044 (55.9)
≥ 90	n (%)	497 (27.3)	513 (28.0)	1010 (27.6)

Source: 5.3.5.3-1-Table 14.1.8.4

Table 1-16 ベースラインの疾患特性（外国第 III 相試験併合，SAF）

Category	Placebo N = 1822 n/ N (%)	Inclisiran N = 1833 n/ N (%)	Total N = 3655 n/ N (%)
Subjects Type			
ASCVD	1550/ 1822 (85.1)	1553/ 1833 (84.7)	3103/ 3655 (84.9)
ASCVD Risk Equivalent	272/ 1822 (14.9)	280/ 1833 (15.3)	552/ 3655 (15.1)
For ASCVD subjects Only: Classification (CHD, CVD, PAD)			
Prior or Current CHD			
Yes	1407/ 1550 (90.8)	1372/ 1553 (88.3)	2779/ 3103 (89.6)
No	143/ 1550 (9.2)	181/ 1553 (11.7)	324/ 3103 (10.4)
Prior or Current CVD			
Yes	244/ 1550 (15.7)	267/ 1553 (17.2)	511/ 3103 (16.5)
No	1305/ 1550 (84.2)	1286/ 1553 (82.8)	2591/ 3103 (83.5)
Prior or Current PAD			
Yes	156/ 1550 (10.1)	169/ 1553 (10.9)	325/ 3103 (10.5)
No	1392/ 1550 (89.8)	1383/ 1553 (89.1)	2775/ 3103 (89.4)
For all subjects			
Diabetes mellitus			
Yes	630/ 1822 (34.6)	687/ 1833 (37.5)	1317/ 3655 (36.0)
Type I	16/ 630 (2.5)	16/ 687 (2.3)	32/ 1317 (2.4)
Type II	614/ 630 (97.5)	671/ 687 (97.7)	1285/ 1317 (97.6)
No	1192/ 1822 (65.4)	1146/ 1833 (62.5)	2338/ 3655 (64.0)
Smoking Status			
Current (within past 30 days)	271/ 1822 (14.9)	311/ 1833 (17.0)	582/ 3655 (15.9)
Former	851/ 1822 (46.7)	779/ 1833 (42.5)	1630/ 3655 (44.6)
Never	700/ 1822 (38.4)	743/ 1833 (40.5)	1443/ 3655 (39.5)

Category	Placebo N = 1822 n/ N (%)	Inclisiran N = 1833 n/ N (%)	Total N = 3655 n/ N (%)
Unknown	0/ 1822 (0.0)	0/ 1833 (0.0)	0/ 3655 (0.0)
Missing	0/ 1822 (0.0)	0/ 1833 (0.0)	0/ 3655 (0.0)
Hypertension			
Yes	1459/ 1822 (80.1)	1457/ 1833 (79.5)	2916/ 3655 (79.8)
No	363/ 1822 (19.9)	376/ 1833 (20.5)	739/ 3655 (20.2)
Unknown	0/ 1822 (0.0)	0/ 1833 (0.0)	0/ 3655 (0.0)

Source: 5.3.5.3-1-Table 14.1.9.4
ASCVD：動脈硬化性心血管疾患，CHD：冠動脈性心疾患，CVD：脳血管障害，PAD：末梢動脈疾患

高コレステロール血症以外の病歴にも，群間で大きな違いはみられなかった（5.3.5.3-1-Table 14.1.10.4）。ベースライン時に使用されていた併用薬の種類にも群間で明らかな不均衡はみられず，また，組入れ対象とした被験者集団の特性から想定されるものであった（5.3.5.3-1-Table 14.1.13.4）。

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。スタチン強度は高強度が最も多かった（Table 1-17）。

SAF の 17.8%（649/3655 名）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。その理由となった徴候及び症状のうち最も多かったものは筋肉痛（78.1%，507/649 名）であり，次いでその他の徴候又は症状（29.0%，188/649 名），痙攣（19.7%，128/649 名）が多かった。また，SAF の 7.7%（280/3655 名）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（5.3.5.3-1-Table 14.1.11.1.4，Table 14.1.11.2.4）。

Table 1-17　　ベースラインの脂質低下剤（外国第 III 相試験併合，SAF）

Category	Placebo N = 1822 n (%)	Inclisiran N = 1833 n (%)	Total N = 3655 n (%)
No lipid-modifying therapy (LMT) at day 1	89 (4.9)	72 (3.9)	161 (4.4)
Lipid-modifying therapy (LMT) at day 1	1733 (95.1)	1761 (96.1)	3494 (95.6)
Statins	1671 (91.7)	1686 (92.0)	3357 (91.8)
High Intensity	1341 (73.6)	1356 (74.0)	2697 (73.8)
Moderate Intensity	308 (16.9)	305 (16.6)	613 (16.8)
Low Intensity	13 (0.7)	14 (0.8)	27 (0.7)
Statins Only	1249 (68.6)	1298 (70.8)	2547 (69.7)
Other LMT	484 (26.6)	463 (25.3)	947 (25.9)
Other LMT Only	62 (3.4)	75 (4.1)	137 (3.7)

Source: 5.3.5.3-1-Table 14.1.16.2.4

1.3.2 外国第 II 相試験（ORION-1）

人口統計学的特性に群間で明らかな不均衡はみられなかった。ランダム化された被験者の62.9%が男性，94.4%が白人であり，平均年齢は 63.6 歳であった（2.7.3-3.1.3.1.4 項）。

ベースラインの疾患特性にも群間で明らかな不均衡はみられなかった。ランダム化された被験者の 28.2%が糖尿病，72.9%が高血圧を有していた。ASCVD と定義した病歴を有した被験者の割合は，経皮的冠動脈インターベンションの施行歴が 46.8%，心筋梗塞の既往が 38.3%，冠動脈バイパス術の施行歴が 16.9%，脳卒中の既往が 5.6%，一過性脳虚血発作の既往が 6.0%，末梢動脈疾患が 14.9%であった（2.7.3-3.1.3.2.4 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。ランダム化された被験者の 83.1%が何らかの脂質低下剤を使用していた。71.8%がスタチンを使用し，35.1%がスタチン以外の脂質低下剤を使用していた。スタチン強度は高強度が最も多かった（ランダム化された被験者の 38.3%）（2.7.3-3.1.3.3.4 項）。

1.3.3 国内第 II 相試験（ORION-15）

人口統計学的特性に群間で明らかな不均衡はみられなかった。ランダム化された被験者の74.4%が男性，平均年齢は 63.6 歳であり，全員が日本人であった（2.7.3-3.1.3.1.5 項）。

ベースラインの疾患特性は群間で概ね同様であった。ランダム化された被験者の 70.2%が冠動脈疾患の病歴を有し，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%）（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も，群間で明らかな不均衡はみられなかった。SAF の 96.2%が何らかの脂質低下剤を使用していた。89.4%がスタチンを使用し，51.6%がスタチン以外の脂質低下剤を使用していた。スタチン強度は中強度が最も多かった（ランダム化された被験者の 60.9%）（2.7.3-3.1.3.3.5 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（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Table 14.1-3.2）。

2 有害事象

2.1 有害事象の解析

有害事象の定義，収集方法，使用した有害事象の辞書及び解析方法は，すべて 1.1 項に示した。

2.1.1 比較的よくみられる有害事象

2.1.1.1 有害事象

2.1.1.1.1 外国第 III 相試験併合

SOC 別

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（プラセボ群 77.3%，インクリシラン群 78.0%，以下同順）。SOC 別の有害事象の発現割合は，すべて群間で同程度であり，いずれの群でも感染症および寄生虫症の発現割合が最も高く（33.6%，35.5%），次いで筋骨格系および結合組織障害（22.7%，23.1%），代謝および栄養障害（18.8%，18.9%）が高かった。

Table 2-1 SOC 別の有害事象の発現割合（外国第 III 相試験併合，SAF）

	Placebo N = 1822		Inclisiran N = 1833	
SOC	n	(%)	n	(%)
合計	1409	(77.3)	1430	(78.0)
感染症および寄生虫症	612	(33.6)	651	(35.5)
筋骨格系および結合組織障害	414	(22.7)	424	(23.1)
代謝および栄養障害	342	(18.8)	347	(18.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	250	(13.7)	329	(17.9)
胃腸障害	308	(16.9)	325	(17.7)
神経系障害	265	(14.5)	275	(15.0)
心臓障害	300	(16.5)	261	(14.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	223	(12.2)	247	(13.5)
傷害，中毒および処置合併症	232	(12.7)	227	(12.4)
臨床検査	205	(11.3)	199	(10.9)
血管障害	209	(11.5)	187	(10.2)
腎および尿路障害	134	(7.4)	137	(7.5)
皮膚および皮下組織障害	121	(6.6)	125	(6.8)
精神障害	86	(4.7)	83	(4.5)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	85	(4.7)	82	(4.5)
眼障害	77	(4.2)	72	(3.9)
生殖系および乳房障害	55	(3.0)	62	(3.4)
血液およびリンパ系障害	62	(3.4)	58	(3.2)
耳および迷路障害	34	(1.9)	55	(3.0)
肝胆道系障害	38	(2.1)	45	(2.5)
内分泌障害	21	(1.2)	33	(1.8)
免疫系障害	18	(1.0)	18	(1.0)
先天性，家族性および遺伝性障害	8	(0.4)	6	(0.3)
製品の問題	2	(0.1)	2	(0.1)
外科および内科処置	2	(0.1)	2	(0.1)
社会環境	0	(0.0)	1	(0.1)
妊娠，産褥および周産期の状態	1	(0.1)	0	(0.0)

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

PT 別

プラセボ群，インクリシラン群とも糖尿病の発現割合が最も高く（プラセボ群 11.4%，インクリシラン群 11.6%，以下同順），次いで上咽頭炎（7.4%，7.6%），上気道感染（5.7%，5.7%），高血圧（5.7%，5.7%）が高かった。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 2-2 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)
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

2.1.1.1.2 外国第 II 相試験（ORION-1）

SOC 別

有害事象の発現割合はプラセボ群 82.3%，インクリシラン 100 mg 群 85.2%，200 mg 群 80.6%，300 mg 群 85.2%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。

いずれの群でも感染症および寄生虫症の発現割合が最も高く（プラセボ群 45.2%，インクリシラン 100 mg 群 39.3%，200 mg 群 38.7%，300 mg 群 49.2%，以下同順），次に高かったものはプラセボ群では神経系障害（30.6%，19.7%，14.5%，19.7%），インクリシラン 100 mg 群及び 300 mg 群では筋骨格系および結合組織障害（25.8%，37.7%，29.0%，36.1%），200 mg 群では胃

腸障害（22.6%，23.0%，30.6%，24.6%）であった。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事象はなかった。

Table 2-3 SOC 別の有害事象の発現割合（ORION-1，2 回投与，SAF）

	Placebo Double Dose N = 62		Inclisiran 100 mg Double Dose N = 61		Inclisiran 200 mg Double Dose N = 62		Inclisiran 300 mg Double Dose N = 61	
SOC	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	51	(82.3)	52	(85.2)	50	(80.6)	52	(85.2)
感染症および寄生虫症	28	(45.2)	24	(39.3)	24	(38.7)	30	(49.2)
筋骨格系および結合組織障害	16	(25.8)	23	(37.7)	18	(29.0)	22	(36.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	14	(22.6)	15	(24.6)	15	(24.2)	19	(31.1)
胃腸障害	14	(22.6)	14	(23.0)	19	(30.6)	15	(24.6)
神経系障害	19	(30.6)	12	(19.7)	9	(14.5)	12	(19.7)
傷害，中毒および処置合併症	11	(17.7)	11	(18.0)	9	(14.5)	10	(16.4)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	6	(9.7)	5	(8.2)	14	(22.6)	8	(13.1)
心臓障害	6	(9.7)	5	(8.2)	6	(9.7)	8	(13.1)
皮膚および皮下組織障害	8	(12.9)	7	(11.5)	7	(11.3)	7	(11.5)
代謝および栄養障害	4	(6.5)	5	(8.2)	6	(9.7)	6	(9.8)
臨床検査	16	(25.8)	9	(14.8)	9	(14.5)	5	(8.2)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	(0.0)	2	(3.3)	2	(3.2)	5	(8.2)
血管障害	6	(9.7)	5	(8.2)	7	(11.3)	4	(6.6)
眼障害	6	(9.7)	4	(6.6)	2	(3.2)	3	(4.9)
精神障害	3	(4.8)	2	(3.3)	2	(3.2)	3	(4.9)
生殖系および乳房障害	2	(3.2)	1	(1.6)	1	(1.6)	3	(4.9)
腎および尿路障害	3	(4.8)	1	(1.6)	2	(3.2)	1	(1.6)
耳および迷路障害	2	(3.2)	1	(1.6)	1	(1.6)	1	(1.6)
血液およびリンパ系障害	0	(0.0)	1	(1.6)	2	(3.2)	0	(0.0)
肝胆道系障害	0	(0.0)	1	(1.6)	2	(3.2)	0	(0.0)
内分泌障害	1	(1.6)	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)
免疫系障害	2	(3.2)	2	(3.3)	1	(1.6)	0	(0.0)

Source: 5.3.5.1-5-ORION-1-Table 6.2.4.2
事象はインクリシラン 300 mg 群の発現割合の降順で提示

PT 別

発現割合の最も高かった PT 別の有害事象は，プラセボ群，インクリシラン 100 mg 群，300 mg 群では鼻咽頭炎（プラセボ群 12.9%，インクリシラン 100 mg 群 13.1%，200 mg 群 8.1%，300 mg 群 18.0%，以下同順），200 mg 群では下痢（3.2%，4.9%，11.3%，8.2%）であった。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事象はなかった。

Table 2-4 PT 別の有害事象の発現割合（いずれかの群で 5%以上）（ORION-1，2 回投与，SAF）

	Placebo Double Dose N = 62		Inclisiran 100 mg Double Dose N = 61		Inclisiran 200 mg Double Dose N = 62		Inclisiran 300 mg Double Dose N = 61	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	51	(82.3)	52	(85.2)	50	(80.6)	52	(85.2)
鼻咽頭炎	8	(12.9)	8	(13.1)	5	(8.1)	11	(18.0)
筋骨格痛	4	(6.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(9.8)
下痢	2	(3.2)	3	(4.9)	7	(11.3)	5	(8.2)
筋肉痛	3	(4.8)	7	(11.5)	5	(8.1)	5	(8.2)
インフルエンザ	2	(3.2)	3	(4.9)	4	(6.5)	5	(8.2)
頭痛	5	(8.1)	5	(8.2)	1	(1.6)	5	(8.2)
腹痛	3	(4.8)	2	(3.3)	1	(1.6)	4	(6.6)
背部痛	2	(3.2)	6	(9.8)	1	(1.6)	4	(6.6)
咳嗽	3	(4.8)	1	(1.6)	6	(9.7)	3	(4.9)
関節痛	1	(1.6)	2	(3.3)	5	(8.1)	3	(4.9)
悪心	3	(4.8)	2	(3.3)	4	(6.5)	3	(4.9)
浮動性めまい	6	(9.7)	3	(4.9)	3	(4.8)	3	(4.9)
変形性関節症	1	(1.6)	4	(6.6)	1	(1.6)	3	(4.9)
挫傷	5	(8.1)	3	(4.9)	1	(1.6)	2	(3.3)
尿路感染	4	(6.5)	1	(1.6)	1	(1.6)	2	(3.3)
四肢痛	4	(6.5)	1	(1.6)	4	(6.5)	1	(1.6)
高血圧	3	(4.8)	4	(6.6)	2	(3.2)	1	(1.6)
胃腸炎	2	(3.2)	4	(6.6)	1	(1.6)	1	(1.6)
疲労	6	(9.7)	2	(3.3)	0	(0.0)	1	(1.6)
嘔吐	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(6.5)	0	(0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5	(8.1)	0	(0.0)	3	(4.8)	0	(0.0)
転倒	1	(1.6)	4	(6.6)	1	(1.6)	0	(0.0)

Source: 5.3.5.1-5-ORION-1-Table 6.2.4.2
事象はインクリシラン 300 mg 群の発現割合の降順で提示

2.1.1.1.3 国内第 II 相試験（ORION-15）

SOC 別

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%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 SOC は，プラセボ群及びインクリシラン 300 mg 群では一般・全身障害および投与部位の状態（プラセボ群 35.1%，インクリシラン 100 mg 群 27.3%，200 mg 群 25.7%，300 mg 群 32.3%，以下同順），インクリシラン 100 mg 群では感染症および寄生虫症（24.6%，

36.4%，23.8%，21.2%），インクリシラン 200 mg 群では代謝および栄養障害（28.1%，34.5%，27.7%，29.3%）であった。

肝胆道系障害はインクリシランの用量が高いほど発現割合が高くなる傾向であったものの（0%，1.8%，3.0%，7.1%），重症度はすべて軽度であり，重篤と判断された事象もなかった（Table 2-5，2.1.3.3 項，5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Table 14.3.1-3.1）。その他の SOC 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 2-5　　SOC 別の有害事象の発現割合（ORION-15，SAF）

SOC	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)
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (35.1)	15 (27.3)	26 (25.7)	32 (32.3)
代謝および栄養障害	16 (28.1)	19 (34.5)	28 (27.7)	29 (29.3)
感染症および寄生虫症	14 (24.6)	20 (36.4)	24 (23.8)	21 (21.2)
筋骨格系および結合組織障害	13 (22.8)	17 (30.9)	15 (14.9)	19 (19.2)
臨床検査	9 (15.8)	5 (9.1)	10 (9.9)	14 (14.1)
傷害，中毒および処置合併症	7 (12.3)	10 (18.2)	13 (12.9)	13 (13.1)
胃腸障害	10 (17.5)	6 (10.9)	23 (22.8)	11 (11.1)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.5)	6 (10.9)	14 (13.9)	10 (10.1)
肝胆道系障害	0	1 (1.8)	3 (3.0)	7 (7.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	4 (7.0)	2 (3.6)	6 (5.9)	7 (7.1)
心臓障害	4 (7.0)	1 (1.8)	2 (2.0)	4 (4.0)
腎および尿路障害	2 (3.5)	0	3 (3.0)	4 (4.0)
生殖系および乳房障害	0	2 (3.6)	0	4 (4.0)
眼障害	5 (8.8)	3 (5.5)	6 (5.9)	3 (3.0)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (3.5)	1 (1.8)	2 (2.0)	3 (3.0)
神経系障害	12 (21.1)	9 (16.4)	11 (10.9)	3 (3.0)
精神障害	3 (5.3)	1 (1.8)	0	3 (3.0)
血液およびリンパ系障害	1 (1.8)	0	1 (1.0)	2 (2.0)
耳および迷路障害	3 (5.3)	1 (1.8)	3 (3.0)	2 (2.0)
血管障害	4 (7.0)	2 (3.6)	7 (6.9)	2 (2.0)
免疫系障害	1 (1.8)	1 (1.8)	3 (3.0)	0

Source: 5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Table 14.3.1-1.2
事象はインクリシラン 300 mg 群の発現割合の降順で提示

PT 別

発現割合の最も高かった PT 別の有害事象は，プラセボ群ではコントロール不良の糖尿病（プラセボ群 17.5%，インクリシラン 100 mg 群 12.7%，200 mg 群 10.9%，300 mg 群 15.2%，以下同順）であり，インクリシラン 100 mg 群では糖尿病（8.8%，20.0%，11.9%，12.1%），200 mg 群

では発熱（12.3%，14.5%，11.9%，18.2%），糖尿病，及び注射部位反応（3.5%，5.5%，11.9%，6.1%），300 mg 群では発熱であった。四肢痛（0%，1.8%，2.0%，5.1%）の発現割合はインクリシランの用量が高いほど発現割合が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（Table 2-6，2.1.3.3 項，5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Table 14.3.1-3.1）。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 2-6　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

2.1.1.2　副作用

2.1.1.2.1 外国第 III 相試験併合

副作用の発現割合はプラセボ群（9.7%）と比較しインクリシラン群（15.6%）で高かった。インクリシラン群では，発現割合の高かった PT 別の副作用の多くが注射部位反応関連であった（注射部位反応，注射部位疼痛，注射部位紅斑）。

Table 2-7 副作用の発現割合（いずれかの群で 0.5%以上）（外国第 III 相試験併合，SAF）

	Placebo N = 1822		Inclisiran N = 1833	
PT	n	(%)	n	(%)
合計	177	(9.7)	286	(15.6)
注射部位反応	2	(0.1)	53	(2.9)
注射部位疼痛	6	(0.3)	37	(2.0)
注射部位紅斑	4	(0.2)	27	(1.5)
糖尿病	13	(0.7)	26	(1.4)
注射部位発疹	0	(0.0)	12	(0.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	13	(0.7)	11	(0.6)
筋肉痛	11	(0.6)	10	(0.5)
悪心	0	(0.0)	10	(0.5)
咳嗽	0	(0.0)	9	(0.5)
頭痛	11	(0.6)	7	(0.4)
疲労	9	(0.5)	6	(0.3)

Source: 5.3.5.3-1-Table 14.3.1.8
事象はインクリシラン群の発現割合の降順で提示

2.1.1.2.2 外国第 II 相試験（ORION-1）

副作用の発現割合はプラセボ群 30.6%，インクリシラン 100 mg 群 27.9%，200 mg 群 24.2%，300 mg 群 32.8%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，プラセボ群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加（プラセボ群 6.5%，インクリシラン 100 mg 群 0%，200 mg 群 1.6%，300 mg 群 0%，以下同順），インクリシラン 100 mg 群では筋肉痛（3.2%，6.6%，4.8%，4.9%），200 mg 群では筋肉痛及び注射部位紅斑（0%，0%，4.8%，0%），300 mg 群では筋肉痛及び注射部位疼痛（0%，1.6%，0%，4.9%）であった。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事象はなかった。

Table 2-8 副作用の発現割合（いずれかの群で 2 名以上）（ORION-1，2 回投与，SAF）

	Placebo Double Dose N = 62		Inclisiran 100 mg Double Dose N = 61		Inclisiran 200 mg Double Dose N = 62		Inclisiran 300 mg Double Dose N = 61	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	19	(30.6)	17	(27.9)	15	(24.2)	20	(32.8)
筋肉痛	2	(3.2)	4	(6.6)	3	(4.8)	3	(4.9)
注射部位疼痛	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	3	(4.9)
注射部位反応	0	(0.0)	1	(1.6)	2	(3.2)	2	(3.3)
注射部位発疹	0	(0.0)	2	(3.3)	0	(0.0)	1	(1.6)
筋痙縮	2	(3.2)	2	(3.3)	0	(0.0)	1	(1.6)
注射部位紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(4.8)	0	(0.0)
浮動性めまい	0	(0.0)	1	(1.6)	2	(3.2)	0	(0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	(6.5)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
注射部位内出血	0	(0.0)	2	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻咽頭炎	0	(0.0)	2	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
高血圧	0	(0.0)	2	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸困難	2	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Source: 5.3.5.1-5-ORION-1-Table 6.5.4.2
事象はインクリシラン 300 mg 群の発現割合の降順で提示

2.1.1.2.3 国内第 II 相試験（ORION-15）

副作用の発現割合はプラセボ群 10.5%，インクリシラン 100 mg 群 7.3%，200 mg 群 13.9%，300 mg 群 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（プラセボ群 3.5%，インクリシラン 100 mg 群 5.5%，200 mg 群 10.9%，300 mg 群 5.1%）。

Table 2-9 副作用の発現割合（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	6 (10.5)	4 (7.3)	14 (13.9)	13 (13.1)
注射部位反応	2 (3.5)	3 (5.5)	11 (10.9)	5 (5.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	3 (3.0)
C-反応性蛋白増加	0	0	0	2 (2.0)
倦怠感	1 (1.8)	0	0	1 (1.0)
肝機能異常	0	0	0	1 (1.0)
好酸球百分率増加	0	0	0	1 (1.0)
肝機能検査値上昇	1 (1.8)	0	0	1 (1.0)
糖尿病	0	0	0	1 (1.0)
コントロール不良の糖尿病	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
筋痙縮	0	0	0	1 (1.0)
下痢	0	0	1 (1.0)	0
発熱	0	1 (1.8)	0	0
過敏症	0	1 (1.8)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.0)	0
頭痛	1 (1.8)	0	1 (1.0)	0
感覚鈍麻	1 (1.8)	0	0	0
神経痛	1 (1.8)	0	0	0
嗅覚錯誤	1 (1.8)	0	0	0
失神寸前の状態	0	1 (1.8)	0	0

Source: 5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Table 14.3.1-2.1
事象はインクリシラン 300 mg 群の発現割合の降順で提示

2.1.1.3 有害事象の重症度

2.1.1.3.1 外国第 III 相試験併合

重症度別の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［軽度：プラセボ群 24.1%，インクリシラン群 27.1%（以下同順），中等度：37.9%，38.0%，高度：15.3%，13.0%］。発現割合の最も高かった SOC 別の高度の有害事象は，いずれの群でも心臓障害であった（5.3%，4.4%）。発現割合の最も高かった PT 別の高度の有害事象はプラセボ群では急性心筋梗塞（1.5%，0.8%）であり，次いで冠動脈疾患（0.9%，1.0%），不安定狭心症（0.7%，0.3%）が高く，インクリシラン群では冠動脈疾患（0.9%，1.0%），急性心筋梗塞（1.5%，0.8%），肺炎（0.4%，0.7%）の順に高かった（5.3.5.3-1-Table 14.3.1.6）。

2.1.1.3.2 外国第 II 相試験（ORION-1）

重症度が軽度の有害事象，中等度の有害事象の発現割合に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かった。高度の有害事象の発現割合がインクリシランの用量が高いほど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。インクリシランのいずれかの用量群で 2 名以上に発現した高度の有害事象は 200 mg 群の処置後合併症（2 名），300 mg 群の冠動脈疾患（2 名）であった（5.3.5.1-5-ORION-1-Table 6.4.4.2）。

Table 2-10 重症度別の有害事象の発現割合（ORION-1，2 回投与，SAF）

重症度	Placebo Double Dose N = 62 n (%)	Inclisiran 100 mg Double Dose N = 61 n (%)	Inclisiran 200 mg Double Dose N = 62 n (%)	Inclisiran 300 mg Double Dose N = 61 n (%)
軽度	18 (29.0)	20 (32.8)	20 (32.3)	20 (32.8)
中等度	26 (41.9)	26 (42.6)	23 (37.1)	23 (37.7)
高度	7 (11.3)	6 (9.8)	7 (11.3)	9 (14.8)

Source: 5.3.5.1-5-ORION-1-Table 6.4.4.2

2.1.1.3.3 国内第 II 相試験（ORION-15）

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。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）］。インクリシラン群の高度な事象はすべて，治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Table 14.3.1-3.1，Listing 16.2.7-1.2）。

インクリシラン 200 mg 群の 1 名では，最終（Day 270）の治験薬投与の約 1 ヵ月後に高度の末梢動脈閉塞により入院し，本事象は重篤と判断された。入院の 2 日後に末梢動脈閉塞の処置（股関節離断術）が実施され，同日に循環虚脱及び横紋筋融解症が発現した。循環虚脱は薬物治療により 4 日で消失，横紋筋融解症は処置なしで 11 日で消失し，末梢動脈閉塞は最終評価時に継続中であった（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Listing 16.2.7-1.2，Listing 16.2.5-1，Listing 16.2.5-5，Listing 16.2.5-6，2.7.6-5.8.2 項）。300 mg 群の 1 名の急性膵炎は初回投与 59 日後に軽度な事象として報告され，初回投与 92 日後に加療目的で入院したため重篤な事象として報告され，重症度も高度に変更された。急性膵炎は薬物治療により 12 日で消失した。治験薬投与は継続可能であった（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Listing 16.2.7-1.2，2.7.6-5.8.3 項）。300 mg 群の他の 1 名では 2 回目（Day 90）の治験薬投与の約 3 ヵ月後に不安定狭心症，最終（Day 270）投与の約 2 ヵ月後にうっ血性心不全，感染，電解質失調が発現し，いずれも重篤と判断された。不安定狭心症，感

染，電解質失調は入院加療により約 1 ヵ月で消失し，うっ血性心不全は最終評価時に軽快していた（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Listing 16.2.7-1.2，2.7.6-5.8.3 項）。

Table 2-11　　重症度別の有害事象の発現割合（ORION-15，SAF）

重症度	Placebo N = 57 n (%)	Inclisiran 100 mg N = 55 n (%)	Inclisiran 200 mg N = 101 n (%)	Inclisiran 300 mg N = 99 n (%)
軽度	39 (68.4)	39 (70.9)	71 (70.3)	64 (64.6)
中等度	5 (8.8)	10 (18.2)	12 (11.9)	14 (14.1)
高度	4 (7.0)	0	1 (1.0)	2 (2.0)

Source: 5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Table 14.3.1-3.1

2.1.2　死亡に至った有害事象

2.1.2.1　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，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）。発現割合の最も高かった SOC 別の事象は，いずれの群でも心臓障害であった（0.5%，0.7%）。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（5.3.5.1-1-ORION-9-Listing 16.2.12，5.3.5.1-2-ORION-10-Listing 16.2.12，5.3.5.1-3-ORION-11-Listing 16.2.12，2.7.6-5.1 項，5.3 項，5.5 項）。

Table 2-12　　死亡に至った有害事象の発現割合（外国第 III 相試験併合，SAF）

SOC	Placebo N = 1822		Inclisiran N = 1833	
PT	n	(%)	n	(%)
合計	27	(1.5)	27	(1.5)
心臓障害	9	(0.5)	13	(0.7)
心筋梗塞	4	(0.2)	4	(0.2)
うっ血性心不全	0	(0.0)	2	(0.1)
左室不全	0	(0.0)	2	(0.1)
急性心筋梗塞	1	(0.1)	1	(0.1)
心停止	0	(0.0)	1	(0.1)
心筋症	0	(0.0)	1	(0.1)
冠動脈不全	0	(0.0)	1	(0.1)
心筋虚血	2	(0.1)	1	(0.1)
心室性頻脈性不整脈	0	(0.0)	1	(0.1)
心不全	1	(0.1)	0	(0.0)
冠動脈疾患	1	(0.1)	0	(0.0)
高血圧性心疾患	1	(0.1)	0	(0.0)
心室細動	1	(0.1)	0	(0.0)

SOC	Placebo N = 1822		Inclisiran N = 1833	
PT	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	6	(0.3)	4	(0.2)
死亡	3	(0.2)	3	(0.2)
心突然死	1	(0.1)	1	(0.1)
心臓死	1	(0.1)	0	(0.0)
多臓器機能不全症候群	1	(0.1)	0	(0.0)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	6	(0.3)	4	(0.2)
肺の悪性新生物	0	(0.0)	2	(0.1)
胃腸リンパ腫	0	(0.0)	1	(0.1)
肝転移	1	(0.1)	1	(0.1)
食道癌	0	(0.0)	1	(0.1)
腺癌	1	(0.1)	0	(0.0)
膀胱癌	1	(0.1)	0	(0.0)
胃食道癌	1	(0.1)	0	(0.0)
肝細胞癌	1	(0.1)	0	(0.0)
肺腺癌	1	(0.1)	0	(0.0)
遠隔転移を伴う膀胱癌	1	(0.1)	0	(0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2	(0.1)	4	(0.2)
慢性閉塞性肺疾患	0	(0.0)	2	(0.1)
急性呼吸不全	0	(0.0)	1	(0.1)
肺塞栓症	0	(0.0)	1	(0.1)
誤嚥性肺炎	1	(0.1)	0	(0.0)
肺水腫	1	(0.1)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	4	(0.2)	1	(0.1)
敗血症	1	(0.1)	1	(0.1)
肺炎	2	(0.1)	0	(0.0)
脳炎	1	(0.1)	0	(0.0)
下気道感染	1	(0.1)	0	(0.0)
敗血症性ショック	1	(0.1)	0	(0.0)
神経系障害	1	(0.1)	1	(0.1)
脳出血	0	(0.0)	1	(0.1)
虚血性脳卒中	1	(0.1)	0	(0.0)
胃腸障害	2	(0.1)	0	(0.0)
腹水	1	(0.1)	0	(0.0)
腸管虚血	1	(0.1)	0	(0.0)
傷害，中毒および処置合併症	1	(0.1)	0	(0.0)
交通事故	1	(0.1)	0	(0.0)

Source: 5.3.5.3-1-Table 14.3.1.16
事象はインクリシラン群の発現割合の降順で提示

2.1.2.2 外国第 II 相試験（ORION-1）

インクリシラン 200 mg 群の 1 名（1.6%）が医療機器関連感染により死亡した。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（5.3.5.1-5-ORION-1-Table 6.13.4.2，Listing 6.2，2.7.6-5.9 項）。

2.1.2.3 国内第 II 相試験（ORION-15）

プラセボ群の 1 名が死亡し，死因は不明であった。インクリシラン群で死亡した被験者はいなかった（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Table 14.3.1-4.1，14.3.3 項）。

2.1.3 重篤な有害事象

2.1.3.1 外国第 III 相試験併合

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（プラセボ群 23.0%，インクリシラン群 20.4%，以下同順）。発現割合の最も高かった SOC 別の事象は，いずれの群でも心臓障害であった（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（Table 2-13，Table 7-1）。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事象は膵炎，便秘（各 1 名）であった。膵炎は初回治験薬投与の約 2 週間後に発現し，約 4 ヵ月で消失した。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。便秘は，慢性便秘の合併が報告されていた高齢の被験者で初回治験薬投与の約 2 週間後に発現した。治験薬投与は中止され，便秘は約 3 週間で消失した（5.3.5.3-1-Table 14.3.1.9，5.3.5.1-2-ORION-10-Listing 16.2.12.3，2.7.6-5.4 項）。

Table 2-13 重篤な有害事象の発現割合（いずれかの群で 0.5%以上）（外国第 III 相試験併合，SAF）

	Placebo N = 1822		Inclisiran N = 1833	
PT	n	(%)	n	(%)
合計	419	(23.0)	374	(20.4)
冠動脈疾患	33	(1.8)	24	(1.3)
急性心筋梗塞	31	(1.7)	21	(1.1)
狭心症	20	(1.1)	21	(1.1)
肺炎	17	(0.9)	21	(1.1)
心房細動	15	(0.8)	20	(1.1)
不安定狭心症	25	(1.4)	16	(0.9)
非心臓性胸痛	18	(1.0)	14	(0.8)
うっ血性心不全	22	(1.2)	12	(0.7)
心筋梗塞	10	(0.5)	12	(0.7)
慢性閉塞性肺疾患	12	(0.7)	11	(0.6)
末梢動脈閉塞性疾患	10	(0.5)	9	(0.5)
急性腎障害	9	(0.5)	8	(0.4)

	Placebo N = 1822		Inclisiran N = 1833	
PT	n	(%)	n	(%)
失神	9	(0.5)	5	(0.3)

Source: 5.3.5.3-1-Table 14.3.1.4
事象はインクリシラン群の発現割合の降順で提示

2.1.3.2 外国第 II 相試験（ORION-1）

重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群 11.3%，インクリシラン 100 mg 群 21.3%，200 mg 群 12.9%，300 mg 群 14.8%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。インクリシランの各用量群で 2 名以上に発現した事象は，200 mg 群の処置後合併症（2 名），300 mg 群の冠動脈疾患（2 名）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事象は 300 mg 群の急性心筋梗塞，心筋梗塞（各 1 名）であった。急性心筋梗塞は経皮的冠動脈インターベンションの施行歴のある被験者で初回治験薬投与の約 1 ヵ月後に発現し，処置により翌日消失した。被験者はその後 2 回目（Day 90）の治験薬投与を受けた。心筋梗塞は 2 回目投与の約 2 ヵ月後に発現し後遺症ありで消失した（5.3.5.1-5-ORION-1-Listing 6.3，2.7.6-5.10 項）。

Table 2-14 重篤な有害事象の発現割合（ORION-1，2 回投与，SAF）

	Placebo Double Dose N = 62		Inclisiran 100 mg Double Dose N = 61		Inclisiran 200 mg Double Dose N = 62		Inclisiran 300 mg Double Dose N = 61	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	7	(11.3)	13	(21.3)	8	(12.9)	9	(14.8)
冠動脈疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
失神	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(1.6)
急性心筋梗塞	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)
心房細動	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
心房粗動	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
心筋梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
尿路性敗血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
膀胱移行上皮癌第 0 期	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
神経膠芽細胞腫	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
腸管腺癌	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
起立性低血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
処置後合併症	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.2)	0	(0.0)
心房頻脈	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)
処置後出血	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
大動脈食道瘻	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
胃炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)

	Placebo Double Dose N = 62		Inclisiran 100 mg Double Dose N = 61		Inclisiran 200 mg Double Dose N = 62		Inclisiran 300 mg Double Dose N = 61	
PT	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ステントグラフトエンドリーク	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
医療機器関連感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
リステリア性敗血症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
靭帯捻挫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
ベンチレータ離脱不成功	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
脱水	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
結腸腺癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
膀胱癌	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
胃腸管腺腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
脊髄虚血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
急性腎不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
慢性閉塞性肺疾患	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
大動脈解離	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
間欠性跛行	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
大腸ポリープ	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
非心臓性胸痛	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
血管ステント再狭窄	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
虫垂炎	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸炎	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
埋込み部位感染	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
骨髄炎	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
顔面骨骨折	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
上腕骨骨折	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
低血糖	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
変形性関節症	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
ラクナ脳卒中	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
末梢性ニューロパチー	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
低血圧	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
完全房室ブロック	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
直腸出血	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
丹毒	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿路感染	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
企図的過量投与	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ヘモグロビン減少	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血小板数減少	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹圧性尿失禁	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Source: 5.3.5.1-5-ORION-1-Table 6.3.4.2
事象はインクリシラン 300 mg 群の発現割合の降順で提示

2.1.3.3 国内第 II 相試験（ORION-15）

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，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。インクリシランの各用量群の事象はいずれも 1 名のみでの発現であった。100 mg 群の橈骨骨折，300 mg 群のうっ血性心不全は最終評価時に軽快，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，他の事象は消失した（2.7.6-5.8 項，5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Listing 14.3.2-1.2）インクリシラン群の重篤な有害事象は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（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Listing 14.3.2-1.2）。

Table 2-15 重篤な有害事象の発現割合（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	6 (10.5)	2 (3.6)	7 (6.9)	7 (7.1)
不安定狭心症	1 (1.8)	1 (1.8)	0	1 (1.0)
うっ血性心不全	0	0	0	1 (1.0)
心室性期外収縮	0	0	0	1 (1.0)
急性膵炎	0	0	0	1 (1.0)
血管ステント狭窄	0	0	0	1 (1.0)
COVID-19 肺炎	0	0	0	1 (1.0)
感染	0	0	0	1 (1.0)
電解質失調	0	0	0	1 (1.0)
乳癌	0	0	0	1 (1.0)
前立腺癌	0	0	0	1 (1.0)
狭心症	0	0	1 (1.0)	0
網膜上膜	0	0	1 (1.0)	0
COVID-19	0	0	1 (1.0)	0
コントロール不良の糖尿病	1 (1.8)	0	1 (1.0)	0
高血糖	0	0	1 (1.0)	0
骨折痛	0	0	1 (1.0)	0
末梢動脈閉塞	0	0	1 (1.0)	0
橈骨骨折	0	1 (1.8)	0	0
硝子体出血	1 (1.8)	0	0	0
死亡	1 (1.8)	0	0	0
各種物質毒性	1 (1.8)	0	0	0
創離開	1 (1.8)	0	0	0
膀胱新生物	1 (1.8)	0	0	0
塞栓性脳梗塞	1 (1.8)	0	0	0

Source: 5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Table 14.3.1-5.1
事象はインクリシラン 300 mg 群の発現割合の降順で提示

2.1.4 その他の重要な有害事象

2.1.4.1 外国第 III 相試験併合

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，プラセボ群（1.9%）とインクリシラン群（2.5%）で同程度であった（Table 2-16，Table 7-2）。インクリシラン群で 2 名以上にみられた事象のうち，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：軽度 1 名，中等度 2 名），頭痛（2 名：いずれも中等度），筋肉痛（1 名：中等度）であり，いずれも消失した（5.3.5.1-1-ORION-9-Listing 16.2.12.4，5.3.5.1-2-ORION-10-Listing 16.2.12.4，5.3.5.1-3-ORION-11-Listing 16.2.12.4）。

Table 2-16 投与中止に至った有害事象の発現割合（いずれかの群で 2 名以上）（外国第 III 相試験併合，SAF）

	Placebo N = 1822		Inclisiran N = 1833	
PT	n	(%)	n	(%)
合計	35	(1.9)	45	(2.5)
前立腺癌	2	(0.1)	4	(0.2)
注射部位反応	0	(0.0)	3	(0.2)
関節痛	2	(0.1)	2	(0.1)
筋肉痛	2	(0.1)	2	(0.1)
頭痛	2	(0.1)	2	(0.1)
脳血管発作	0	(0.0)	2	(0.1)
浮動性めまい	2	(0.1)	1	(0.1)
疲労	2	(0.1)	0	(0.0)

Source: 5.3.5.3-1-Table 14.3.1.14
事象はインクリシラン群の発現割合の降順で提示

2.1.4.2 外国第 II 相試験（ORION-1）

有害事象により治験薬の投与を中止した被験者は，プラセボ群で 1 名（1.6%）（帯状疱疹），インクリシラン 100 mg 群で 1 名（1.6%）（インフルエンザ様疾患，鼻咽頭炎，背部痛，筋肉痛）であった。インクリシラン群の 1 名の事象のうち鼻咽頭炎（軽度）及び筋肉痛（中等度）は治験担当医師により治験薬との関連ありと判断され，いずれも消失した（5.3.5.1-5-ORION-1-Table 6.12.4.2，Listing 6.2）。

2.1.4.3 国内第 II 相試験（ORION-15）

有害事象により治験薬の投与を中止した被験者は少なく，インクリシラン 200 mg 群で 1 名（1.0%）（慢性胃炎），300 mg 群で 1 名（1.0%）（特発性蕁麻疹）であった。慢性胃炎（中等度）は最終評価時に継続中，特発性蕁麻疹（中等度）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（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Table 14.3.1-6.1，Listing 14.3.2-1.3）。

2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では，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。注目すべき有害事象及び関連する臨床検査の結果は，外国第 III 相試験併合及び国内で実施した ORION-15 を対象として評価した。注目すべき有害事象は MedDRA 用語を用いて定義した（Table 1-3）。

- 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

2.1.5.1 注射部位反応関連の有害事象

2.1.5.1.1 外国第 III 相試験併合

注射部位反応関連の有害事象［注射部位反応（HLT）］の発現割合はプラセボ群（1.8%）と比べてインクリシラン群（8.2%）で高かった。インクリシラン群の事象の重症度は多くが軽度であり，高度の事象はなく，また，重篤と判断された事象もなかった。インクリシラン群で投与中止に至った被験者は 4 名のみであり（注射部位反応 3 名，注射部位過敏反応 1 名），残る 146 名は治験薬の投与継続が可能であった（Table 2-17）。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。投与が中止された 4 名のうち 1 名の事象（注射部位反応）は発現日から薬物治療が開始され発現から 32 日で消失，3 名の事象は処置なしで消失した（発現から消失までの日数：同日，26 日，63 日）。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。最終評価時に継続中であった事象［注射部位紅斑，注射部位変色（各 2 名），注射部位反応（1 名）］はすべて軽度であり，治験薬の投与中止，処置のいずれも要さなかった（5.3.5.3-3-Appendix 1-Japan-Table POOLED 1， 5.3.5.3-1-Table 14.3.1.13.1， 5.3.5.1-1-ORION-9-Listing 16.2.12.14， Listing 16.2.9.1，5.3.5.1-2-ORION-10-Listing 16.2.12.14，5.3.5.1-3-ORION-11-Listing 16.2.12.14）。

Table 2-17 注射部位反応関連の有害事象の発現割合及び発現件数（外国第 III 相試験併合，SAF）

	Placebo N = 1822			Inclisiran N = 1833		
PT	n	(%)	件数	n	(%)	件数
合計	33	(1.8)	39	150	(8.2)	233
軽度	31	(1.7)	36	123	(6.7)	200
中等度	2	(0.1)	3	27	(1.5)	33
高度	0	(0.0)	0	0	(0.0)	0
注射部位反応	2	(0.1)	2	56	(3.1)	84
注射部位疼痛	9	(0.5)	9	41	(2.2)	47
注射部位紅斑	4	(0.2)	5	30	(1.6)	37
注射部位発疹	0	(0.0)	0	13	(0.7)	20
注射部位内出血	7	(0.4)	7	9	(0.5)	10
注射部位そう痒感	6	(0.3)	8	8	(0.4)	9
注射部位硬結	1	(0.1)	1	5	(0.3)	5
注射部位血腫	1	(0.1)	1	4	(0.2)	4
注射部位変色	0	(0.0)	0	4	(0.2)	4
注射部位知覚異常	0	(0.0)	0	4	(0.2)	4
注射部位過敏反応	0	(0.0)	0	2	(0.1)	3
注射部位熱感	0	(0.0)	0	2	(0.1)	2
注射部位出血	3	(0.2)	3	1	(0.1)	1
注射部位不快感	1	(0.1)	1	1	(0.1)	1
注射部位浮腫	1	(0.1)	1	1	(0.1)	1
注射部位蒼白	0	(0.0)	0	1	(0.1)	1
注射部位腫脹	1	(0.1)	1	0	(0.0)	0
重篤な有害事象	0	(0.0)	-	0	(0.0)	-
投与中止に至った有害事象	0	(0.0)	-	4	(0.2)	-
注射部位反応	0	(0.0)	-	3	(0.2)	-
注射部位過敏反応	0	(0.0)	-	1	(0.1)	-

Source: 5.3.5.3-1-Table 14.3.1.12.1，Table 14.3.1.12.2，5.3.5.3-3-Appendix 1-Japan-Table POOLED 1
事象はインクリシラン群の発現割合の降順で提示

治験担当医師が「治験薬投与後の注射部位反応に該当」と症例報告書に記録した事象については，その徴候及び症状のデータを収集した。インクリシラン群で最も多くみられたものは紅斑（49.3%）であり，次いでそう痒症（27.3%）であった。

Table 2-18 注射部位反応の徴候及び症状の発現割合（外国第 III 相試験併合，SAF）

	Placebo N = 1822		Inclisiran N = 1833	
Subjects With at Least One Symptom	33/1822	(1.8)	150/1833	(8.2)
Erythema	5/33	(15.2)	74/150	(49.3)
Other Signs or Symptoms	15/33	(45.5)	63/150	(42.0)
Pruritus	5/33	(15.2)	41/150	(27.3)
Rash	0/33	(0.0)	28/150	(18.7)
Pain	6/33	(18.2)	25/150	(16.7)
Tenderness	2/33	(6.1)	16/150	(10.7)
Induration	3/33	(9.1)	13/150	(8.7)
Warmth	0/33	(0.0)	13/150	(8.7)
Oedema	1/33	(3.0)	9/150	(6.0)
Pallor/Pigment change	3/33	(9.1)	8/150	(5.3)
Ulceration	0/33	(0.0)	1/150	(0.7)
Lipodystrophy	0/33	(0.0)	0/150	(0.0)
Necrosis	0/33	(0.0)	0/150	(0.0)
Phlebitis	0/33	(0.0)	0/150	(0.0)

Source: 5.3.5.3-1-Table 14.3.1.12.1
徴候及び症状別の発現割合は，以下の分子及び分母から算出した。
分子：当該徴候又は症状が 1 回以上発現した被験者数
分母：各群で，治験実施計画書でデータ収集することを規定した徴候又は症状が 1 回以上発現した被験者数

剤型別（バイアル，プレフィルドシリンジ）の注射部位反応関連の有害事象

ORION-10 では，治験薬としてバイアル製剤（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）の両方を使用し，注射部位反応関連の有害事象の発現傾向に違いがないか評価した。バイアルは初回（Day 1）及び 2 回目（Day 90），プレフィルドシリンジは 3 回目（Day 270）及び 4 回目（Day 450）の投与で使用した。

インクリシラン群での注射部位反応関連の有害事象の発現割合は，バイアルを用いた投与（初回投与～3 回目投与前に発現した事象）が 4.6%（36/778 名），プレフィルドシリンジを用いた投与（3 回目投与以降に発現した事象）が 2.6%（19/710 名）であり，大きな違いはなかった（5.3.5.3-1-Table 14.3.1.12.6）。

2.1.5.1.2 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%，インクリシラン 100 mg 群 5.5%，200 mg 群 11.9%，300 mg 群 6.1%であり，インクリシラン 200 mg 群で他の群と比べて高かったものの，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 群では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（Table 2-19）。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（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Listing 14.3.2-1.4）。

Table 2-19　注射部位反応関連の有害事象の発現割合（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	2 (3.5)	3 (5.5)	12 (11.9)	6 (6.1)
軽度	2 (3.5)	3 (5.5)	11 (10.9)	5 (5.1)
中等度	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
高度	0	0	0	0
注射部位反応	2 (3.5)	3 (5.5)	12 (11.9)	6 (6.1)

Source: 5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Table 14.3.1-7.1-1，Table 14.3.1-7.1-3

治験担当医師が「治験薬投与後の注射部位反応に該当」と症例報告書に記録した事象については，その徴候及び症状のデータを収集した。インクリシラン群全体で多くみられたものは紅斑（計 11 名：100 mg 群 1 名，200 mg 群 8 名，300 mg 群 2 名，以下同順）及び疼痛（計 8 名：1 名，4 名，3 名）であった。

Table 2-20　注射部位反応の徴候及び症状の発現割合（ORION-15，SAF）

Sign and symptom of injection site reaction	Placebo N = 57 n (%)	Inclisiran 100 mg N = 55 n (%)	Inclisiran 200 mg N = 101 n (%)	Inclisiran 300 mg N = 99 n (%)
Number of subjects with at least one event	2 (3.5)	3 (5.5)	12 (11.9)	6 (6.1)
Pain	0	1 (1.8)	4 (4.0)	3 (3.0)
Erythema	2 (3.5)	1 (1.8)	8 (7.9)	2 (2.0)
Bruising	0	1 (1.8)	3 (3.0)	1 (1.0)
Convulsions	0	0	0	1 (1.0)
Pruritus	0	1 (1.8)	3 (3.0)	1 (1.0)
Rash	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Induration	0	1 (1.8)	1 (1.0)	0
Subcutaneous Bleeding	0	0	1 (1.0)	0

Source: 5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Table 14.3.1-7.2
Numbers (n) represent counts of subjects.

2.1.5.2 肝機能障害関連の有害事象

2.1.5.2.1 外国第 III 相試験併合

有害事象

肝機能障害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群で同程度であり（プラセボ群 4.2%，インクリシラン群 3.8%，以下同順），PT 別の発現割合も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。重篤な事象の発現割合も群間で同程度であった（0.1%，0.2%）（Table 2-21）。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外科的処置により消失した（2.7.6-5.3 項，被験者番号 [redacted]）。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（5.3.5.3-3-Appendix 1-Japan-Table POOLED 1，5.3.5.1-2-ORION-10-Listing 16.2.12.5）。投与中止に至った事象の発現割合も群間で同程度であった（0.1%，0.2%）（Table 2-21）。インクリシラン群で投与中止に至った事象［肝癌（1 名，重篤），肝硬変（1 名），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（1 名）］のうち，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いた（2.7.6-5.3 項，5.3.5.1-2-ORION-10-Listing 16.2.7.2）。肝癌，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った。これら投与中止に至った 3 事象のうち，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は治験担当医師により治験薬との関連ありと判断された。当該被験者のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値はスクリーニング時 78 U/L，ベースライン時 57 U/L と基準値超であり，Day 330 に 117 U/L（基準値上限 3 倍超）となり治験薬投与を中止した。その後加療することなく，投与中止の 9 ヵ月後まで継続して高値（基準値上限 3 倍超）であった（5.3.5.1-2-ORION-10-Listing 16.2.12.5，Listing 16.2.9.1，Listing 16.2.14.4，Listing 16.2.14.5）。

Table 2-21 肝機能障害関連の有害事象の発現割合（外国第 III 相試験併合，SAF）

	Placebo N = 1822		Inclisiran N = 1833	
PT	n	(%)	n	(%)
合計	76	(4.2)	70	(3.8)
軽度	49	(2.7)	55	(3.0)
中等度	27	(1.5)	14	(0.8)
高度	0	(0.0)	1	(0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	18	(1.0)	17	(0.9)
脂肪肝	14	(0.8)	14	(0.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	7	(0.4)	9	(0.5)
肝酵素上昇	6	(0.3)	8	(0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	(0.3)	8	(0.4)
血中ビリルビン増加	4	(0.2)	6	(0.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	(0.0)	6	(0.3)
国際標準比増加	7	(0.4)	4	(0.2)
肝機能検査値上昇	4	(0.2)	3	(0.2)
肝硬変	1	(0.1)	3	(0.2)
肝嚢胞	3	(0.2)	2	(0.1)
肝機能検査異常	2	(0.1)	2	(0.1)
高ビリルビン血症	1	(0.1)	2	(0.1)
肝線維症	0	(0.0)	2	(0.1)
腹水	1	(0.1)	1	(0.1)
胆汁うっ滞	1	(0.1)	1	(0.1)
肝病変	1	(0.1)	1	(0.1)
肝腫大	1	(0.1)	1	(0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常	0	(0.0)	1	(0.1)
肝癌	0	(0.0)	1	(0.1)
肝性脳症	0	(0.0)	1	(0.1)
肝臓痛	0	(0.0)	1	(0.1)
食道静脈瘤出血	0	(0.0)	1	(0.1)
門脈圧亢進症	0	(0.0)	1	(0.1)
トランスアミナーゼ上昇	3	(0.2)	0	(0.0)
プロトロンビン時間延長	2	(0.1)	0	(0.0)
肝臓血管腫	1	(0.1)	0	(0.0)
肝炎	1	(0.1)	0	(0.0)
肝細胞癌	1	(0.1)	0	(0.0)
低アルブミン血症	1	(0.1)	0	(0.0)
トランスアミナーゼ異常	1	(0.1)	0	(0.0)
重篤な有害事象	2	(0.1)	3	(0.2)
肝癌	0	(0.0)	1	(0.1)
肝硬変	0	(0.0)	1	(0.1)

PT	Placebo N = 1822 n	(%)	Inclisiran N = 1833 n	(%)
食道静脈瘤出血	0	(0.0)	1	(0.1)
腹水	1	(0.1)	0	(0.0)
肝細胞癌	1	(0.1)	0	(0.0)
肝機能検査値上昇	1	(0.1)	0	(0.0)
投与中止に至った有害事象	2	(0.1)	3	(0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.1)
肝癌	0	(0.0)	1	(0.1)
肝硬変	0	(0.0)	1	(0.1)
肝酵素上昇	1	(0.1)	0	(0.0)
肝機能検査値上昇	1	(0.1)	0	(0.0)

Source: 5.3.5.3-3-Appendix 1-Japan-Table POOLED 1
事象はインクリシラン群の発現割合の降順で提示

臨床検査値

ALT，AST，ALP，TBL の各評価時点でのベースラインからの変化量は，群間で同程度であった（5.3.5.3-1-Figure 14.3.1.2.1）。いずれの群でも，投与後の ALT，AST，ALP，TBL の最悪値は，ほとんどの被験者でベースラインと同じレベルであった（5.3.5.3-1-Table 14.3.3.1.3）。また，いずれの群でも，ALT，AST の最終評価時の値は，ほとんどの被験者でベースラインと同じレベルであった（5.3.5.3-1-Table 14.3.3.1.3.h，Table 14.3.3.1.3.i）。

肝機能関連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も，すべてプラセボ群とインクリシラン群で同程度であった（Table 2-22）。インクリシラン群の被験者のうち，臨床的に注目すべき異常値が有害事象として報告され，かつ投与中止に至った被験者は上述のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（基準値上限 3 倍超）を認めた 1 名のみであった（5.3.5.1-1-ORION-9-Listing 16.2.14.5，Listing 16.2.14.6，Listing 16.2.12.4，5.3.5.1-2-ORION-10-Listing 16.2.14.5，Listing 16.2.14.6，Listing 16.2.12.4，5.3.5.1-3-ORION-11-Listing 16.2.14.5，Listing 16.2.14.6，Listing 16.2.12.4）。Hy’s law の基準に該当した被験者はいなかった（Table 2-22）。

Table 2-22 肝機能関連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（外国第 III 相試験併合，SAF）

Category	Placebo N = 1822 n (%)	Inclisiran N = 1833 n (%)
Alanine Aminotransferase		
> 3 × ULN	7 (0.4)	9 (0.5)
> 3 and ≤ 5 × ULN	6 (0.3)	5 (0.3)
> 5 and ≤ 10 × ULN	1 (0.1)	4 (0.2)
> 10 and ≤ 20 × ULN	0 (0.0)	0 (0.0)
> 20 × ULN	0 (0.0)	0 (0.0)
Aspartate Aminotransferase		
> 3 × ULN	10 (0.5)	8 (0.4)
> 3 and ≤ 5 × ULN	8 (0.4)	5 (0.3)
> 5 and ≤ 10 × ULN	1 (0.1)	3 (0.2)
> 10 and ≤ 20 × ULN	1 (0.1)	0 (0.0)
> 20 × ULN	0 (0.0)	0 (0.0)
Alkaline Phosphatase		
> 2 × ULN	5 (0.3)	8 (0.4)
Bilirubin		
> 2 × ULN	14 (0.8)	14 (0.8)
Hy's Law		
Subjects Who Meet Hy's Law Definition including Baseline values [a)]	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects Who Meet Hy's Law Definition excluding Baseline values [b)]	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: 5.3.5.3-1-Table 14.3.3.1.2.2.Post1，5.3.5.3-1-Table 14.3.3.2
a) Any elevated post-baseline aminotransferases defined as ALT > 3 × ULN or AST > 3 × ULN. Elevated post-baseline serum TBL > 2 × ULN and serum ALP levels < 2 × ULN. Subjects must meet all of the criteria listed above at the same time point and have normal lab parameters (ALT, AST, TBL) at baseline to be considered a Hy's Law case.
b) Any elevated post-baseline aminotransferases defined as ALT > 3 × ULN or AST > 3 × ULN. Elevated post-baseline serum TBL > 2 × ULN and serum ALP levels < 2 × ULN. Subjects must meet all of the criteria listed above at the same time point to be considered a Hy's Law case.

2.1.5.2.2 国内第 II 相試験（ORION-15）

有害事象

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%，インクリシラン 100 mg 群 1.8%，200 mg 群 5.0%，300 mg 群 10.1%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（Table 2-23，5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Listing 14.3.2-1.4）。インクリシラン群の 3 名の 3 事象［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）］は治験担当医師により治験薬との関連ありと判断された。γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が報告された被験者はベースライン時の GGT が基準値上限を超えていた。肝機能異常が報告された被験者は脂肪肝及び肥満の合併症を

有し，ベースライン時の ALT が基準値上限を超えていた。肝機能検査値上昇が報告された被験者は脂肪肝の合併症を有していた。3 名の ALT 及び AST の上昇は基準値上限 3 倍未満であった。3 名での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。3 事象のうち肝機能検査値上昇（300 mg 群）は最終評価時までに処置なしで消失した（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Listing 14.3.2-1.4，Listing 16.2.4-3，Listing 16.2.8-1.1，Listing 16.2.5-1）。

Table 2-23　　肝機能障害関連の有害事象の発現割合（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	2 (3.5)	1 (1.8)	5 (5.0)	10 (10.1)
軽度	2 (3.5)	1 (1.8)	5 (5.0)	10 (10.1)
中等度	0	0	0	0
高度	0	0	0	0
肝機能異常	0	1 (1.8)	1 (1.0)	4 (4.0)
肝機能検査値上昇	1 (1.8)	0	0	2 (2.0)
肝臓血管腫	0	0	0	1 (1.0)
脂肪肝	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
肝障害	0	0	0	1 (1.0)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	1 (1.0)
尿中ウロビリノーゲン増加	0	0	0	1 (1.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.0)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (2.0)	0
血中ビリルビン増加	1 (1.8)	0	0	0
薬物性肝障害	0	0	1 (1.0)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.0)	0

Source: 5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Table 14.3.1-7.1-1，Table 14.3.1-7.1-3
事象はインクリシラン 300 mg 群の発現割合の降順で提示

臨床検査値

いずれの群でも，ALT，AST，ALP，TBL の推移に臨床的に意味のある変動はみられなかった（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Table 14.3-2.2）。いずれの群でも，投与後の ALT，AST，ALP，TBL の最悪値は，ほとんどの被験者でベースラインと同じレベルであった（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Table 14.3-2.7-1）。

肝機能関連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は，インクリシラン 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（Table 2-24，5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Listing 16.2.8-1.1）。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 1 名（AST の異常値に該当）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（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Listing 16.2.4-3，Listing 16.2.5-5，Listing 16.2.8-1.1，Listing 14.3.2-1.4）。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（Table 2-24）。

Table 2-24　肝機能関連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（ORION-15，SAF）

	Placebo N = 57 n/m (%)	Inclisiran 100 mg N = 55 n/m (%)	Inclisiran 200 mg N = 101 n/m (%)	Inclisiran 300 mg N = 99 n/m (%)
ALT > 3 and ≤ 5 × ULN	0/57	0/55	0/101	1/99 (1.0)
ALT > 5 and ≤ 10 × ULN	0/57	0/55	0/101	0/99
ALT > 3 × ULN	0/57	0/55	0/101	1/99 (1.0)
ALT > 5 × ULN	0/57	0/55	0/101	0/99
AST > 3 and ≤ 5 × ULN	0/57	0/55	1/101 (1.0)	2/99 (2.0)
AST > 5 and ≤ 10 × ULN	0/57	0/55	0/101	0/99
AST > 3 × ULN	0/57	0/55	1/101 (1.0)	2/99 (2.0)
AST > 5 × ULN	0/57	0/55	0/101	0/99
ALP > 2 × ULN	0/57	0/55	0/101	0/99
BILI > 2 × ULN	0/57	0/55	0/101	0/99
ALT or AST > 3 × ULN and TBL > 2 × ULN and ALP < 2 × ULN (Hy's law)	0/57	0/55	0/101	0/99

Source: 5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Table 14.3-2.11-1
m = Number of subjects at risk (subjects having a baseline measurement not meeting the criterion or missing and at least one post-baseline measurement for the laboratory test(s) under consideration).
n = Number of subjects at risk who satisfy the criterion any time post-baseline.

2.1.5.3　糖尿病の新規発症又は悪化

2.1.5.3.1 外国第 III 相試験併合

有害事象

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り（プラセボ群 15.4%，インクリシラン群 15.8%，以下同順），PT 別の発現割合も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（Table 2-25）。ベースラインで糖尿病を有した（病歴あり又はベースラインの HbA1c が 6.5%以上）被験者のう

ち糖尿病の悪化が有害事象として報告された被験者の割合は群間で同程度［34.0%（226/665 名），33.2%（241/726 名）］，ベースラインで糖尿病を有さなかった被験者のうち新規発症が有害事象として報告された被験者の割合も群間で同程度であった［4.7%（54/1157 名），4.4%（49/1107 名）］（5.3.5.3-1-Table 14.3.4.1.2，Table 14.3.4.1.3）。

重篤な事象の発現割合は群間で同程度であった（0.4%，0.4%）（Table 2-25）。インクリシラン群の重篤な事象はいずれも消失又は軽快し，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（5.3.5.3-3-Appendix 1-Japan-Table POOLED 1，5.3.5.1-2-ORION-10-Listing 16.2.12.10，5.3.5.1-3-ORION-11-Listing 16.2.12.10）。インクリシラン群で投与中止に至った事象はなかった（Table 2-25）。

Table 2-25　糖尿病の新規発症又は悪化の発現割合（外国第 III 相試験併合，SAF）

	Placebo N = 1822		Inclisiran N = 1833	
PT	n	(%)	n	(%)
合計	280	(15.4)	290	(15.8)
軽度	199	(10.9)	182	(9.9)
中等度	75	(4.1)	103	(5.6)
高度	6	(0.3)	5	(0.3)
糖尿病	207	(11.4)	212	(11.6)
高血糖	14	(0.8)	25	(1.4)
2 型糖尿病	22	(1.2)	15	(0.8)
血中ブドウ糖増加	12	(0.7)	12	(0.7)
グリコヘモグロビン増加	3	(0.2)	10	(0.5)
コントロール不良の糖尿病	10	(0.5)	9	(0.5)
耐糖能障害	13	(0.7)	8	(0.4)
空腹時血中ブドウ糖不良	4	(0.2)	3	(0.2)
糖尿病性ケトアシドーシス	1	(0.1)	3	(0.2)
糖尿病性代謝代償不全	2	(0.1)	2	(0.1)
尿中ブドウ糖陽性	0	(0.0)	1	(0.1)
糖尿	1	(0.1)	1	(0.1)
ケトアシドーシス	0	(0.0)	1	(0.1)
血中ブドウ糖異常	1	(0.1)	0	(0.0)
糖尿病合併症	1	(0.1)	0	(0.0)
重篤な有害事象	7	(0.4)	7	(0.4)
高血糖	1	(0.1)	4	(0.2)
糖尿病	3	(0.2)	2	(0.1)
糖尿病性ケトアシドーシス	1	(0.1)	2	(0.1)
コントロール不良の糖尿病	2	(0.1)	0	(0.0)
2 型糖尿病	1	(0.1)	0	(0.0)
投与中止に至った有害事象	1	(0.1)	0	(0.0)
グリコヘモグロビン増加	1	(0.1)	0	(0.0)

Source: 5.3.5.3-3-Appendix 1-Japan-Table POOLED 1
事象はインクリシラン群の発現割合の降順で提示

臨床検査値

HbA1c，空腹時血糖の，各評価時点でのベースラインからの変化量は，群間で同程度であった（5.3.5.3-1-Figure 14.3.1.2.1）。いずれの群でも，投与後の HbA1c の最悪値はほとんどの被験者でベースラインと同じレベルであった（5.3.5.3-1-Table 14.3.3.1.5）。空腹時血糖の，投与後の最悪値に基づくベースラインからの変化量も，群間で同程度であった［中央値（範囲）：プラセボ群 13.0（6～27） mg/dL，インクリシラン群 15.0（7～32） mg/dL］（5.3.5.3-1-Table 14.3.4.2.2）。

HbA1c の臨床的に注目すべき異常値（≥ 6.5%かつベースライン値から 0.5%以上の増加）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 15.6%，インクリシラン群 18.7%であり，群間で同程度であった（5.3.5.3-1-Table 14.3.3.1.2.1）。

血糖コントロールの状態

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（Table 1-9）を，投与後の最悪値を用いて解析した。その結果，投与前後の変化の傾向にプラセボ群とインクリシラン群で違いはみられなかった。最終評価時の値を用いた解析でも同様の結果であった（5.3.5.3-1-Table 14.3.4.3.2）。

Table 2-26 血糖コントロールの状態の，投与前後の変化（外国第 III 相試験併合，SAF）

Category	Placebo N = 1822 n (%)	Inclisiran N = 1833 n (%)
Summary of Changes by Category:		
Normal to Normal (no change)	232 (12.7)	194 (10.6)
Normal to Impaired	242 (13.3)	280 (15.3)
Normal to Diabetes	7 (0.4)	13 (0.7)
Impaired to Normal	26 (1.4)	27 (1.5)
Impaired to Impaired (no change)	663 (36.4)	632 (34.5)
Impaired to Diabetes	146 (8.0)	168 (9.2)
Diabetes to Normal	0 (0.0)	0 (0.0)
Diabetes to Impaired	15 (0.8)	12 (0.7)
Diabetes to Diabetes (no change)	470 (25.8)	486 (26.5)
Missing	21 (1.2)	21 (1.1)
Summary of Changes Overall [a)]:		
No change	1365 (74.9)	1312 (71.6)
Worsened	395 (21.7)	461 (25.2)
Improved	41 (2.3)	39 (2.1)
Missing	21 (1.2)	21 (1.1)

Source: 5.3.5.3-1-Table 14.3.4.3.1
a) No change includes Normal to Normal, Impaired to Impaired, and Diabetes to Diabetes. Worsened includes Normal to Impaired, Normal to Diabetes, and Impaired to Diabetes. Improved includes Impaired to Normal, Diabetes to Impaired, and Diabetes to Normal

糖尿病の新規発症

ベースライン時に糖尿病なし（Table 1-10 の定義に基づく）であった被験者の割合は，プラセボ群 62.5%，インクリシラン群 59.4%（以下同順）であり，群間で同程度であった。糖尿病を新規発症した被験者の割合は 8.1%，8.0%と群間で同程度であり，発症までの期間［平均値（標準偏差）］も 42.6（24.16）週，44.9（24.73）週と群間で同様であった。

Table 2-27　糖尿病の新規発症までの期間（外国第 III 相試験併合，SAF）

	Placebo N = 1822 n (%)	Inclisiran N = 1833 n (%)
Number of Subjects without Diabetes at Baseline n (%)	1138/1822 (62.5)	1088/1833 (59.4)
Number of Subjects with New-Onset Diabetes n (%)	92/1138 (8.1)	87/1088 (8.0)
Number of Weeks to New-Onset Diabetes		
n	92	87
Mean ± SD	42.6 ± 24.16	44.9 ± 24.73
Median	39.1	46.3
Q1, Q3	22, 64	21, 65
Min, Max	1, 79	6, 80
< 4 Weeks	1/92 (1.1)	0/87 (0.0)
4 to < 8 Weeks	5/92 (5.4)	2/87 (2.3)
8 to < 12 Weeks	0/92 (0.0)	3/87 (3.4)
12 to < 16 Weeks	13/92 (14.1)	16/87 (18.4)
≥ 16 Weeks	73/92 (79.3)	66/87 (75.9)

Source: 5.3.5.3-1-Table 14.3.4.5

2.1.5.3.2 国内第 II 相試験（ORION-15）

有害事象

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%，インクリシラン 100 mg 群 36.4%，200 mg 群 27.7%，300 mg 群 29.3%（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。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（Table 2-28）。ベースラインで糖尿病を有した（病歴あり又はベースラインの HbA1c が 6.5%以上）被験者のうち糖尿病の悪化が有害事象として報告された被験者の割合［40.6%（13/32 名），48.3%（14/29 名），41.8%（23/55 名），39.7%（25/63 名）］，ベースラインで糖尿病を有さなかった被験者のうち新規発症が有害事象として報告された被験者の割合［8.0%（2/25 名），23.1%（6/26 名），10.9%（5/46 名），11.1%（4/36 名）］も，全体集団と同様の傾向であった（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Table 14.3.1-8.1）。

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）であり，治験薬投与は継続され，高血糖は約 3 ヵ月，コントロール不良の糖尿病は

約 6 ヵ月で，薬物治療により消失した。いずれの事象も，治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Table 14.3.1-7.1-2，Listing 14.3.2-1.4，Listing 16.2.5-5，2.7.6-5.8.2 項）。インクリシラン群で投与中止に至った糖尿病の新規発症又は悪化はなかった（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Listing 14.3.2-1.4）。

Table 2-28 糖尿病の新規発症又は悪化の発現割合（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	15 (26.3)	20 (36.4)	28 (27.7)	29 (29.3)
軽度	14 (24.6)	20 (36.4)	25 (24.8)	28 (28.3)
中等度	1 (1.8)	0	3 (3.0)	1 (1.0)
高度	0	0	0	0
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)
血中ブドウ糖増加	1 (1.8)	1 (1.8)	0	1 (1.0)
2 型糖尿病	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
グリコヘモグロビン増加	0	1 (1.8)	1 (1.0)	0
高血糖	0	0	3 (3.0)	0

Source: 5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Table 14.3.1-7.1-1，Table 14.3.1-7.1-3
事象はインクリシラン 300 mg 群の発現割合の降順で提示

臨床検査値

いずれの群でも，HbA1c，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（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Table 14.3-2.2，Table 14.3-2.5）。いずれの群でも，投与後の HbA1c，空腹時血糖の最悪値は多くの被験者でベースラインと同じレベルであった（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Table 14.3-2.7-3，Table 14.3-2.8）。

HbA1c の臨床的に注目すべき異常値（≥ 6.5%かつベースライン値より 0.5%以上の増加）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 0%，インクリシラン 100 mg 群 12.9%（4 名），200 mg 群 10.9%（7 名），300 mg 群 10.2%（5 名）であり，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（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Table 14.3-2.10）。インクリシラン群の 16 名（100 mg 群 4 名，200 mg 群 7 名，300 mg 群 5 名，以下同順）のうち，14 名（4 名，6 名，4 名）では糖尿病関連の有害事象として報告され，このうち 1 名の事象（高血糖，中等度）は重篤と判断された 。当該被験者の詳細は，本項に上述のとおりである。その他の事象はすべて軽度であった。14 名の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（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Listing 14.3.2-1.4）。

血糖コントロールの状態

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（Table 1-9）を，投与後の最悪値を用いて解析した。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。Worsened 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が，その割合がインクリシランの用量が高いほど明らかに高くなる傾向はなかった。Worsened に該当したインクリシラン群の 43 名（100 mg 群 11 名，200 mg 群 15 名，300 mg 群 17 名，以下同順）のうち，22 名（7 名，8 名，7 名）では糖尿病関連の有害事象として報告され，このうち 1 名の事象（高血糖）は重篤と判断された。当該被験者の詳細は，本項に上述のとおりである。その他の事象はすべて軽度であった。22 名の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（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Listing 14.3.2-1.4）。

Table 2-29 血糖コントロールの状態の，投与前後の変化（ORION-15，SAF）

Shift Category	Placebo N = 57 n (%)	Inclisiran 100 mg N = 55 n (%)	Inclisiran 200 mg N = 101 n (%)	Inclisiran 300 mg N = 99 n (%)
Summary of Changes by Category:				
Normal to Normal (no change)	0	0	4 (4.0)	0
Normal to Impaired	1 (1.8)	3 (5.5)	2 (2.0)	8 (8.1)
Normal to Diabetes	0	0	0	0
Impaired to Normal	1 (1.8)	0	0	1 (1.0)
Impaired to Impaired (no change)	23 (40.4)	17 (30.9)	40 (39.6)	30 (30.3)
Impaired to Diabetes	1 (1.8)	8 (14.5)	13 (12.9)	9 (9.1)
Diabetes to Normal	0	0	0	0
Diabetes to Impaired	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.0)	4 (4.0)
Diabetes to Diabetes (no change)	30 (52.6)	26 (47.3)	41 (40.6)	46 (46.5)
Missing	0	0	0	1 (1.0)
Summary of Changes Overall [a)]:				
No change	53 (93.0)	43 (78.2)	85 (84.2)	76 (76.8)
Worsened	2 (3.5)	11 (20.0)	15 (14.9)	17 (17.2)
Improved	2 (3.5)	1 (1.8)	1 (1.0)	5 (5.1)
Missing	0	0	0	1 (1.0)

Source: 5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Table 14.3-2.15
Baseline of fasting glucose is defined as average of Screening and Day 1 assessment. If one fasting glucose value is missing (Screening or Day 1), the baseline is based on the available data. For HbA1c, screening assessment is considered as baseline. Missing if there is no baseline or post-baseline category.
a) No change includes Normal to Normal, Impaired to Impaired, and Diabetes to Diabetes. Worsened includes Normal to Impaired, Normal to Diabetes, and Impaired to Diabetes. Improved includes Impaired to Normal, Diabetes to Impaired, and Diabetes to Normal.

糖尿病の新規発症

ベースライン時に糖尿病なし（Table 1-10 の定義に基づく）であった被験者の割合は，プラセボ群 40.4%，インクリシラン 100 mg 群 45.5%，200 mg 群 43.6%，300 mg 群 36.4%であり，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かった。新規発症に該当した被験者はイン

クリシラン群のみでみられたものの，その数はいずれの用量群でも 5 名以下であった。該当した被験者 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。該当した被験者はいずれも脂質低下剤（主にスタチン）を使用しており，また，13 名は治験薬投与開始前に HbA1c（スクリーニング時）が 6.0%～6.4%，又は空腹時血糖（Day 1）が 91～128 mg/dL と基準値上限を超えるか基準値上限付近の高値であり，投与開始後に顕著な上昇は認められなかった。また，これら 13 名でのインクリシラン投与と有害事象発現までの時間に特定の傾向は認められなかった（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Listing 16.2.7-1.3，Listing 14.3.2-1.4，Listing 16.2.8-1.1，Listing 16.2.5-1，Listing 16.2.5-5）。

Table 2-30 糖尿病の新規発症までの期間（ORION-15，SAF）

	Placebo N = 57 n (%)	Inclisiran 100 mg N = 55 n (%)	Inclisiran 200 mg N = 101 n (%)	Inclisiran 300 mg N = 99 n (%)
Number of Subjects without Diabetes at Baseline n (%)	23 (40.4)	25 (45.5)	44 (43.6)	36 (36.4)
Number of Subjects with New-Onset Diabetes n (%)	0	5 (9.1)	4 (4.0)	4 (4.0)
Number of Weeks to New-Onset Diabetes				
n	0	5	4	4
Mean (SD)		44.06 (11.676)	13.14 (0.000)	23.21 (21.214)
Q1 - Q3		38.14 - 52.14	13.14 - 13.14	7.64 - 38.79
Min - Max		26.1 - 52.1	13.1 - 13.1	2.1 - 51.4
< 4 Weeks	0	0	0	1 (1.0)
4 to < 8 Weeks	0	0	0	0
8 to < 12 Weeks	0	0	0	0
12 to < 16 Weeks	0	0	4 (4.0)	1 (1.0)
≥ 16 Weeks	0	5 (9.1)	0	2 (2.0)

Source: 5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Table 14.3-2.17
- Only subjects without diabetes at baseline with new-onset diabetes are included in the analysis. The time is calculated from the date of the first administration of study drug.
- No diabetes at baseline is defined as no medical history of diabetes in the targeted medical history CRF, HbA1c < 6.5% at baseline, and fasting glucose < 126 mg/dL at baseline (note that baseline is defined as the average of Screening and Day 1 fasting glucose values, if one fasting glucose value is missing (Screening or Day 1), the assessment is based on the available data).
- Onset is defined as the date when either of 4 component definition is met; 1. Diabetic TEAEs identified by the SMQ search (see Appendix 5 of the SAP), or 2. Post-baseline fasting glucose >= 126 mg/dL on two consecutive occasions, or 3. Initiation of anti-diabetic medication at any time post-baseline, or 4. At least one post-baseline Hba1c >= 6.5%.

2.1.5.4 腎機能障害関連の有害事象

2.1.5.4.1 外国第 III 相試験併合

有害事象

腎機能障害関連の有害事象［急性腎不全（SMQ）］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り（プラセボ群 3.3%，インクリシラン群 3.3%，以下同順），PT 別の発現割合も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。重篤な事象の発現割合も群間で同程度であった（0.5%，0.4%）（Table 2-31）。インクリシラン群の重篤な事象はすべて消失し，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（5.3.5.3-3-Appendix 1-Japan-Table POOLED 1，5.3.5.1-2-ORION-10-Listing 16.2.12.6，5.3.5.1-3-ORION-11-Listing 16.2.12.6）。インクリシラン群で投与中止に至った被験者は 1 名（腎機能障害）であり，本事象は最終評価時に継続中であった。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（Table 2-31，5.3.5.1-3-ORION-11-Listing 16.2.12.6）。

Table 2-31　　腎機能障害関連の有害事象の発現割合（外国第 III 相試験併合，SAF）

	Placebo N = 1822		Inclisiran N = 1833	
PT	n	(%)	n	(%)
合計	60	(3.3)	60	(3.3)
軽度	30	(1.6)	27	(1.5)
中等度	22	(1.2)	29	(1.6)
高度	8	(0.4)	4	(0.2)
腎機能障害	16	(0.9)	23	(1.3)
急性腎障害	17	(0.9)	19	(1.0)
糸球体濾過率減少	10	(0.5)	9	(0.5)
血中クレアチニン増加	5	(0.3)	7	(0.4)
蛋白尿	3	(0.2)	4	(0.2)
腎不全	7	(0.4)	4	(0.2)
糸球体濾過率異常	0	(0.0)	2	(0.1)
血中尿素増加	1	(0.1)	1	(0.1)
中毒性ネフロパシー	2	(0.1)	0	(0.0)
血中クレアチニン異常	1	(0.1)	0	(0.0)
尿中蛋白陽性	1	(0.1)	0	(0.0)
重篤な有害事象	10	(0.5)	8	(0.4)
急性腎障害	9	(0.5)	8	(0.4)
腎不全	1	(0.1)	0	(0.0)
投与中止に至った有害事象	0	(0.0)	1	(0.1)
腎機能障害	0	(0.0)	1	(0.1)

Source: 5.3.5.3-3-Appendix 1-Japan-Table POOLED 1
事象はインクリシラン群の発現割合の降順で提示

臨床検査値

クレアチニン，BUN，eGFR の各評価時点でのベースラインからの変化量は，群間で同程度であった（5.3.5.3-1-Figure 14.3.1.2.1）。いずれの群でも，投与後の eGFR の最悪値はほとんどの被験者でベースラインと同じレベルであった（5.3.5.3-1-Table 14.3.3.1.4）。

腎機能関連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も，すべてプラセボ群とインクリシラン群で同程度であった。

Table 2-32 腎機能関連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（外国第 III 相試験併合，SAF）

Category	Placebo N = 1822 n (%)	Inclisiran N = 1833 n (%)
Creatinine		
≥ 50% increase from baseline (not > 2 mg/dL)	51 (2.8)	52 (2.8)
> 2 mg/dL	42 (2.3)	36 (2.0)
≥ 50% increase from baseline or > 2 mg/dL	93 (5.1)	88 (4.8)

Source: 5.3.5.3-1-Table 14.3.3.1.2.2.Post1

2.1.5.4.2 国内第 II 相試験（ORION-15）

有害事象

腎機能障害関連の有害事象は，プラセボ群及びインクリシラン 100 mg 群での発現はなく，インクリシラン 200 mg 群の 1 名（1.0%）及び 300 mg 群の 2 名（2.0%）で報告された。3 名の事象（200 mg 群：尿中蛋白陽性，300 mg 群：腎疾患による浮腫，蛋白尿）はいずれも軽度かつ非重篤であり，治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Table 14.3.1-7.1-1，Listing 14.3.2-1.4）。

臨床検査値

いずれの群でも，クレアチニン，BUN，eGFR の推移に臨床的に意味のある変動はみられなかった（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Table 14.3-2.2）。いずれの群でも，投与後の eGFR の最悪値はほとんどの被験者でベースラインと同じレベルであった（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Table 14.3-2.7-2）。

クレアチニンの臨床的に注目すべき異常値（> 2 mg/dL）に，ベースライン後新たに該当した被験者はいなかった（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Table 14.3-2.10）。

2.1.5.5 過敏症反応

2.1.5.5.1 外国第 III 相試験併合

過敏症反応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り（プラセボ群 7.5%，インクリシラン群 7.4%，以下同順），PT 別の発現割合も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。重篤な事象の発現割合も群間で同程度であった（0.7%，0.5%）（Table 2-33）。インクリシラン群の 1 名では重篤な急性呼吸不全が 2 件発現し，本被験者は 2 件目の事象により死亡した。本被験者は特発性肺線維症の病歴及び喫煙歴を有し治験薬投与開始後に慢性閉塞性肺疾患と診断され，また，2 件目の急性呼吸不全発現の前日には特発性肺線維症が増悪していた（2.7.6-5.3 項）。死亡に至った急性呼吸不全以外のインクリシラン群の重篤な事象はいずれも消失又は軽快した。死亡に至った急性呼吸不全を

含め，インクリシラン群の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（5.3.5.3-3-Appendix 1-Japan-Table POOLED 1，5.3.5.1-1-ORION-9-Listing 16.2.12.7，5.3.5.1-2-ORION-10-Listing 16.2.12.7，5.3.5.1-3-ORION-11-Listing 16.2.12.7）。インクリシラン群で投与中止した被験者は 2 名［喘息，皮膚炎（各 1 名）］であり（Table 2-33），喘息は消失し，皮膚炎は軽快した。喘息は治験担当医師により治験薬との関連あり，皮膚炎は関連なしと判断された。関連ありと判断された喘息を発現した被験者はベースライン時から喘息を合併しており加療中であった。Day 96 に喘息増悪の有害事象（PT：喘息）のため治験薬投与を中止した。Day 284 に喘息とアレルギー性鼻炎に対する併用薬が追加され，喘息増悪の有害事象は Day 310 に消失した（5.3.5.1-2-ORION-10-Listing 16.2.12.7，5.3.5.1-3-ORION-11-Listing 16.2.12.7，Listing 16.2.9.1，Listing 16.2.7.2）。

Table 2-33　過敏症反応の発現割合（外国第 III 相試験併合，SAF）

	Placebo N = 1822		Inclisiran N = 1833	
PT	n	(%)	n	(%)
合計	137	(7.5)	136	(7.4)
軽度	79	(4.3)	86	(4.7)
中等度	49	(2.7)	43	(2.3)
高度	9	(0.5)	7	(0.4)
喘息	15	(0.8)	20	(1.1)
発疹	22	(1.2)	17	(0.9)
季節性アレルギー	7	(0.4)	13	(0.7)
アレルギー性鼻炎	9	(0.5)	11	(0.6)
湿疹	9	(0.5)	10	(0.5)
皮膚炎	7	(0.4)	9	(0.5)
結膜炎	9	(0.5)	8	(0.4)
そう痒症	13	(0.7)	6	(0.3)
蕁麻疹	4	(0.2)	6	(0.3)
急性呼吸不全	6	(0.3)	5	(0.3)
接触皮膚炎	4	(0.2)	3	(0.2)
全身性そう痒症	2	(0.1)	3	(0.2)
全身性皮疹	0	(0.0)	3	(0.2)
そう痒性皮疹	2	(0.1)	3	(0.2)
呼吸不全	1	(0.1)	3	(0.2)
喘鳴	5	(0.3)	3	(0.2)
アレルギー性結膜炎	2	(0.1)	2	(0.1)
口腔内潰瘍形成	2	(0.1)	2	(0.1)
アレルギー性皮膚炎	1	(0.1)	2	(0.1)
アトピー性皮膚炎	0	(0.0)	2	(0.1)
口唇腫脹	0	(0.0)	2	(0.1)
舌腫脹	0	(0.0)	2	(0.1)

	Placebo N = 1822		Inclisiran N = 1833	
PT	n	(%)	n	(%)
薬物過敏症	5	(0.3)	1	(0.1)
アレルギー性副鼻腔炎	1	(0.1)	1	(0.1)
息詰まり	1	(0.1)	1	(0.1)
剥脱性皮膚炎	1	(0.1)	1	(0.1)
紅斑	1	(0.1)	1	(0.1)
剥脱性発疹	0	(0.0)	1	(0.1)
眼瞼浮腫	1	(0.1)	1	(0.1)
顔面浮腫	0	(0.0)	1	(0.1)
潮紅	2	(0.1)	1	(0.1)
全身性浮腫	1	(0.1)	1	(0.1)
ヨウ素アレルギー	0	(0.0)	1	(0.1)
喉頭痙攣	0	(0.0)	1	(0.1)
小水疱性皮疹	1	(0.1)	1	(0.1)
限局性浮腫	0	(0.0)	1	(0.1)
複合アレルギー	0	(0.0)	1	(0.1)
陰嚢浮腫	0	(0.0)	1	(0.1)
皮膚浮腫	0	(0.0)	1	(0.1)
くしゃみ	0	(0.0)	1	(0.1)
口内炎	0	(0.0)	1	(0.1)
気管支痙攣	2	(0.1)	0	(0.0)
循環虚脱	2	(0.1)	0	(0.0)
眼部腫脹	3	(0.2)	0	(0.0)
過敏症	3	(0.2)	0	(0.0)
アレルギー性咳嗽	1	(0.1)	0	(0.0)
ワクチンアレルギー	1	(0.1)	0	(0.0)
アナフィラキシー反応	1	(0.1)	0	(0.0)
血管浮腫	1	(0.1)	0	(0.0)
水疱	1	(0.1)	0	(0.0)
毛細血管炎	1	(0.1)	0	(0.0)
結膜浮腫	1	(0.1)	0	(0.0)
好酸球増加症	1	(0.1)	0	(0.0)
眼のアレルギー	1	(0.1)	0	(0.0)
性器発疹	1	(0.1)	0	(0.0)
間質性肺疾患	1	(0.1)	0	(0.0)
神経皮膚炎	1	(0.1)	0	(0.0)
アレルギー性そう痒症	1	(0.1)	0	(0.0)
膿疱性皮疹	1	(0.1)	0	(0.0)
皮膚剥脱	1	(0.1)	0	(0.0)
血管穿刺部位発疹	1	(0.1)	0	(0.0)
女性外陰部潰瘍	1	(0.1)	0	(0.0)

	Placebo N = 1822		Inclisiran N = 1833	
PT	n	(%)	n	(%)
重篤な有害事象	12	(0.7)	9	(0.5)
急性呼吸不全	5	(0.3)	4	(0.2)
喘息	3	(0.2)	4	(0.2)
呼吸不全	0	(0.0)	1	(0.1)
陰嚢浮腫	0	(0.0)	1	(0.1)
アナフィラキシー反応	1	(0.1)	0	(0.0)
息詰まり	1	(0.1)	0	(0.0)
循環虚脱	1	(0.1)	0	(0.0)
間質性肺疾患	1	(0.1)	0	(0.0)
蕁麻疹	1	(0.1)	0	(0.0)
投与中止に至った有害事象	0	(0.0)	2	(0.1)
喘息	0	(0.0)	1	(0.1)
皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.1)

Source: 5.3.5.3-3-Appendix 1-Japan-Table POOLED 1
事象はインクリシラン群の発現割合の降順で提示

2.1.5.5.2 国内第 II 相試験（ORION-15）

過敏症反応の発現割合はプラセボ群 7.0%，インクリシラン 100 mg 群 7.3%，200 mg 群 12.9%，300 mg 群 16.2%であり，インクリシラン 200 mg 群及び 300 mg 群でプラセボ群及び 100 mg 群と比べて高かったものの，インクリシラン群の事象はほとんどが軽度であり，また，重篤と判断された事象はなかった。投与中止に至った事象は，300 mg 群の 1 名（特発性蕁麻疹）でみられた。特発性蕁麻疹は薬物治療により約 4 ヵ月で消失し，治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された（2.1.4.3 項，5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Listing 14.3.2-1.4，Listing 16.2.5-5）。インクリシラン群の 2 名の事象［100 mg 群：過敏症（1 名），300 mg 群：好酸球百分率増加（1 名）］は治験担当医師により治験薬との関連ありと判断された。2 事象はいずれも軽度かつ処置なしで消失し，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（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Listing 14.3.2-1.4，Listing 16.2.5-1）。

Table 2-34　過敏症反応の発現割合（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	4 (7.0)	4 (7.3)	13 (12.9)	16 (16.2)
接触皮膚炎	0	0	3 (3.0)	3 (3.0)
湿疹	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (2.0)	2 (2.0)
アレルギー性鼻炎	1 (1.8)	0	2 (2.0)	2 (2.0)
慢性蕁麻疹	0	0	0	2 (2.0)

PT	Placebo N = 57 n (%)	Inclisiran 100 mg N = 55 n (%)	Inclisiran 200 mg N = 101 n (%)	Inclisiran 300 mg N = 99 n (%)
アレルギー性咳嗽	0	0	0	1 (1.0)
アレルギー性結膜炎	1 (1.8)	0	0	1 (1.0)
好酸球百分率増加	0	0	0	1 (1.0)
特発性蕁麻疹	0	0	0	1 (1.0)
陰嚢腫脹	0	0	0	1 (1.0)
皮膚剥脱	0	0	0	1 (1.0)
口内炎	1 (1.8)	0	0	1 (1.0)
循環虚脱	0	0	1 (1.0)	0
結膜炎	1 (1.8)	0	0	0
皮膚炎	0	0	1 (1.0)	0
貨幣状湿疹	0	0	1 (1.0)	0
眼のアレルギー	0	1 (1.8)	0	0
手皮膚炎	0	1 (1.8)	1 (1.0)	0
過敏症	0	1 (1.8)	0	0
発疹	0	1 (1.8)	2 (2.0)	0
蕁麻疹	0	0	1 (1.0)	0

Source: 5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Table 14.3.1-7.1-1
事象はインクリシラン 300 mg 群の発現割合の降順で提示

2.1.5.6 神経学的事象及び神経認知学的障害

2.1.5.6.1 外国第 III 相試験併合

神経学的事象の発現割合，神経認知学的障害の発現割合は，いずれもプラセボ群とインクリシラン群で同程度であった［神経学的事象：プラセボ群 2.9%，インクリシラン群 2.3%（以下同順），神経認知学的障害：1.0%，0.7%］。PT 別の発現割合も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（Table 2-35）。重篤な事象の発現割合は群間で同程度であった（神経学的事象：0.4%，0%，神経認知学的障害：0.1%，0.1%）（Table 2-35）。インクリシラン群の重篤な事象はアルツハイマー型認知症（1 名）であり，治験薬投与が中止された。本事象は最終評価時に継続中であり，治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された（Table 2-35，5.3.5.3-3-Appendix 1-Japan-Table POOLED 1，5.3.5.1-3-ORION-11-Listing 16.2.12.8）。投与中止に至った事象の発現割合も群間で同程度であった（神経学的事象：0.1%，0.1%，神経認知学的障害：0.1%，0.1%）。インクリシラン群で投与中止に至った事象は，アルツハイマー型認知症（1 名，重篤），記憶障害，感覚鈍麻，神経痛（各 1 名）であった（Table 2-35）。記憶障害，感覚鈍麻，神経痛はいずれも消失した。記憶障害，感覚鈍麻は治験担当医師により治験薬との関連あり，神経痛は関連なしと判断された。関連ありと判断された記憶障害（中等度）は，初回治験薬投与後に発現し（発現日不明），治験薬投与は中止さ

れた（投与は Day 1 のみ）。その後，加療はなく Day 298 で消失した。感覚鈍麻（中等度）は初回投与後 Day 3 で発現し，治験薬投与は中止された（投与は Day 1 のみ）。その後，加療はなく発現から 4 日で消失した（5.3.5.1-2-ORION-10-Listing 16.2.12.8，Listing 16.2.9.1，Listing 16.2.8，5.3.5.1-3-ORION-11-Listing 16.2.12.8，Listing 16.2.9.1，Listing 16.2.8）。

Table 2-35 神経学的事象及び神経認知学的障害の発現割合（外国第 III 相試験併合，SAF）

	Placebo N = 1822		Inclisiran N = 1833	
PT	n	(%)	n	(%)
神経学的事象	53	(2.9)	43	(2.3)
軽度	30	(1.6)	20	(1.1)
中等度	19	(1.0)	22	(1.2)
高度	4	(0.2)	1	(0.1)
錯感覚	8	(0.4)	10	(0.5)
末梢性ニューロパチー	6	(0.3)	10	(0.5)
感覚鈍麻	11	(0.6)	9	(0.5)
筋力低下	8	(0.4)	7	(0.4)
神経痛	5	(0.3)	4	(0.2)
多発ニューロパチー	0	(0.0)	3	(0.2)
感覚消失	0	(0.0)	3	(0.2)
歩行障害	3	(0.2)	2	(0.1)
反射減弱	5	(0.3)	1	(0.1)
灼熱感	2	(0.1)	1	(0.1)
反射消失	1	(0.1)	1	(0.1)
良性単クローン性高γグロブリン血症	0	(0.0)	1	(0.1)
筋萎縮	0	(0.0)	1	(0.1)
軸索型ニューロパチー	2	(0.1)	0	(0.0)
三叉神経痛	2	(0.1)	0	(0.0)
振動覚低下	1	(0.1)	0	(0.0)
単ニューロパチー	1	(0.1)	0	(0.0)
脊髄症	1	(0.1)	0	(0.0)
末梢性感覚運動ニューロパチー	1	(0.1)	0	(0.0)
末梢神経不全麻痺	1	(0.1)	0	(0.0)
感覚障害	1	(0.1)	0	(0.0)
重篤な有害事象	7	(0.4)	0	(0.0)
歩行障害	1	(0.1)	0	(0.0)
筋力低下	1	(0.1)	0	(0.0)
脊髄症	1	(0.1)	0	(0.0)
末梢性ニューロパチー	1	(0.1)	0	(0.0)
末梢性感覚運動ニューロパチー	1	(0.1)	0	(0.0)
感覚障害	1	(0.1)	0	(0.0)

	Placebo N = 1822		Inclisiran N = 1833	
PT	n	(%)	n	(%)
三叉神経痛	1	(0.1)	0	(0.0)
投与中止に至った有害事象	1	(0.1)	2	(0.1)
感覚鈍麻	0	(0.0)	1	(0.1)
神経痛	0	(0.0)	1	(0.1)
末梢性ニューロパチー	1	(0.1)	0	(0.0)
神経認知学的障害	19	(1.0)	13	(0.7)
軽度	14	(0.8)	9	(0.5)
中等度	4	(0.2)	4	(0.2)
高度	1	(0.1)	0	(0.0)
記憶障害	5	(0.3)	3	(0.2)
認知症	4	(0.2)	2	(0.1)
錯乱状態	1	(0.1)	2	(0.1)
認知障害	0	(0.0)	2	(0.1)
健忘	3	(0.2)	1	(0.1)
注意欠陥多動性障害	1	(0.1)	1	(0.1)
失見当識	1	(0.1)	1	(0.1)
アルツハイマー型認知症	0	(0.0)	1	(0.1)
血管性認知症	2	(0.1)	0	(0.0)
注意力障害	1	(0.1)	0	(0.0)
幻覚	1	(0.1)	0	(0.0)
混合型認知症	1	(0.1)	0	(0.0)
重篤な有害事象	1	(0.1)	1	(0.1)
アルツハイマー型認知症	0	(0.0)	1	(0.1)
認知症	1	(0.1)	0	(0.0)
投与中止に至った有害事象	1	(0.1)	2	(0.1)
アルツハイマー型認知症	0	(0.0)	1	(0.1)
記憶障害	0	(0.0)	1	(0.1)
認知症	1	(0.1)	0	(0.0)

Source: 5.3.5.3-3-Appendix 1-Japan-Table POOLED 1
事象はインクリシラン群の発現割合の降順で提示

2.1.5.6.2 国内第 II 相試験（ORION-15）

神経学的事象は，プラセボ群の 5 名，インクリシラン 100 mg 群の 1 名，200 mg 群の 2 名で報告され，インクリシラン 300 mg 群での発現はなかった。神経認知学的障害はインクリシラン 200 mg 群の 1 名のみで報告された。インクリシラン群の 4 名の事象はいずれも軽度かつ非重篤であり，治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Listing 14.3.2-1.4）。

Table 2-36 神経学的事象及び神経認知学的障害の発現割合（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 (%)
神経学的事象	5 (8.8)	1 (1.8)	2 (2.0)	0
自律神経ニューロパチー	0	0	1 (1.0)	0
感覚鈍麻	4 (7.0)	0	0	0
神経痛	1 (1.8)	0	1 (1.0)	0
錯感覚	0	1 (1.8)	0	0
神経認知学的障害	0	0	1 (1.0)	0
アルツハイマー型認知症	0	0	1 (1.0)	0

Source: 5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Table 14.3.1-7.1-1

2.1.5.7 眼科学的事象

2.1.5.7.1 外国第 III 相試験併合

眼科学的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り（プラセボ群 1.2%，インクリシラン群 1.5%，以下同順），PT 別の発現割合も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。重篤な事象の発現割合は群間で同程度であった（0.1%，0.2%）（Table 2-37）。インクリシラン群の重篤な事象［虚血性視神経症，網膜動脈閉塞，網膜剥離（各 1 名）］のうち，虚血性視神経症は軽快，網膜剥離（同一被験者で 3 件）は後遺症ありで消失し，網膜動脈閉塞は最終評価時に継続中であった。インクリシラン群の重篤な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（5.3.5.3-3-Appendix 1-Japan-Table POOLED 1，5.3.5.1-1-ORION-9-Listing 16.2.12.9，5.3.5.1-2-ORION-10-Listing 16.2.12.9，5.3.5.1-3-ORION-11-Listing 16.2.12.9）。インクリシラン群で投与中止に至った事象はなかった（Table 2-37）。

Table 2-37 眼科学的事象の発現割合（外国第 III 相試験併合，SAF）

	Placebo N = 1822		Inclisiran N = 1833	
PT	n	(%)	n	(%)
合計	21	(1.2)	27	(1.5)
軽度	14	(0.8)	12	(0.7)
中等度	6	(0.3)	13	(0.7)
高度	1	(0.1)	2	(0.1)
視力障害	6	(0.3)	5	(0.3)
糖尿病網膜症	1	(0.1)	4	(0.2)
網膜静脈閉塞	0	(0.0)	3	(0.2)
網膜剥離	2	(0.1)	2	(0.1)
網膜裂孔	2	(0.1)	2	(0.1)

	Placebo N = 1822		Inclisiran N = 1833	
PT	n	(%)	n	(%)
加齢黄斑変性	0	(0.0)	1	(0.1)
片側失明	1	(0.1)	1	(0.1)
角膜病変	0	(0.0)	1	(0.1)
糖尿病性網膜浮腫	0	(0.0)	1	(0.1)
乾性加齢黄斑変性	0	(0.0)	1	(0.1)
黄斑変性	3	(0.2)	1	(0.1)
黄斑浮腫	0	(0.0)	1	(0.1)
黄斑症	0	(0.0)	1	(0.1)
虚血性視神経症	0	(0.0)	1	(0.1)
点状角膜炎	0	(0.0)	1	(0.1)
網膜動脈閉塞	0	(0.0)	1	(0.1)
視力低下	0	(0.0)	1	(0.1)
硝子体剥離	2	(0.1)	1	(0.1)
硝子体出血	0	(0.0)	1	(0.1)
硝子体浮遊物	2	(0.1)	0	(0.0)
光視症	1	(0.1)	0	(0.0)
網膜動脈塞栓症	1	(0.1)	0	(0.0)
網膜変性	1	(0.1)	0	(0.0)
硝子体癒着	1	(0.1)	0	(0.0)
重篤な有害事象	1	(0.1)	3	(0.2)
虚血性視神経症	0	(0.0)	1	(0.1)
網膜動脈閉塞	0	(0.0)	1	(0.1)
網膜剥離	0	(0.0)	1	(0.1)
視力障害	1	(0.1)	0	(0.0)
投与中止に至った有害事象	1	(0.1)	0	(0.0)
視力障害	1	(0.1)	0	(0.0)

Source: 5.3.5.3-3-Appendix 1-Japan-Table POOLED 1
事象はインクリシラン群の発現割合の降順で提示

2.1.5.7.2 国内第 II 相試験（ORION-15）

眼科学的事象は，プラセボ群の 2 名，インクリシラン 100 mg 群の 1 名，200 mg 群の 1 名で報告された。インクリシラン群の 2 名の事象のうち，200 mg 群の網膜上膜は合併症の悪化として報告され，重症度が中等度，重篤と判断された。本事象は初回治験薬投与の約 1 ヵ月後に発現し，処置により 33 日で消失した。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（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Listing 14.3.2-1.4，Listing 16.2.5-6，2.7.6-5.8.2 項）。インクリシラン群で投与中止に至った眼科学的事象はなかった（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Listing 14.3.2-1.4）。

Table 2-38 眼科学的事象の発現割合（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	2 (3.5)	1 (1.8)	1 (1.0)	0
網膜上膜	0	0	1 (1.0)	0
巨細胞性動脈炎	1 (1.8)	0	0	0
網膜剥離	0	1 (1.8)	0	0
視野欠損	1 (1.8)	0	0	0
硝子体出血	1 (1.8)	0	0	0

Source: 5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Table 14.3.1-7.1-1

2.1.5.8 主要な心血管イベント

2.1.5.8.1 外国第 III 相試験併合

有害事象

主要な心血管イベント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%，以下同順）。内訳別（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，PT 別の発現割合もすべて群間で同程度であった（Table 2-39）。インクリシラン群の事象の重症度は，心血管死及び心停止からの蘇生はすべて高度であったが，プラセボ群でもほとんどの事象が高度であった。インクリシラン群の非致死性心筋梗塞及び非致死性脳卒中の事象の重症度は，いずれも約 3 分の 1 が高度であったが，プラセボ群でも同様であった。

心血管死は定義によりすべての事象が重篤であり，インクリシラン群の発現割合はプラセボ群と同程度であった（0.8%，1.0%）。インクリシラン群での心血管死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。インクリシラン群で心血管死の事象により治験薬投与が中止された被験者はいなかった（Table 2-39，5.3.5.3-3-Appendix 1-Japan-Table POOLED 1）。

心停止からの蘇生もすべての事象が重篤であった。インクリシラン群の発現割合はプラセボ群と同程度であり（0.1%，0.2%），インクリシラン群で発現した事象はいずれも，消失または後遺症ありで消失した。インクリシラン群での心停止からの蘇生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。インクリシラン群で治験薬投与が中止された被験者は 1 名であり，本被験者は発現日当日中に回復した（Table 2-39，5.3.5.3-3-Appendix 1-Japan-Table POOLED 1，5.3.5.1-3-ORION-11-Listing 16.2.12.2）。

非致死性心筋梗塞の重篤な事象の発現割合も群間で同程度であり（3.7%，2.6%），インクリシラン群の事象はほとんどが消失，後遺症ありで消失，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。インクリシラン群で投与中止に至った事象はなかった

（Table 2-39，5.3.5.3-3-Appendix 1-Japan-Table POOLED 1，5.3.5.1-1-ORION-9-Listing 16.2.12.2，5.3.5.1-2-ORION-10-Listing 16.2.12.2，5.3.5.1-3-ORION-11-Listing 16.2.12.2）。

非致死性脳卒中の重篤な事象の発現割合も群間で同程度であり（0.9%，0.7%），インクリシラン群の事象はほとんどが消失，後遺症ありで消失，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（Table 2-39，5.3.5.3-3-Appendix 1-Japan-Table POOLED 1，5.3.5.1-1-ORION-9-Listing 16.2.12.2，5.3.5.1-2-ORION-10-Listing 16.2.12.2，5.3.5.1-3-ORION-11-Listing 16.2.12.2）。投与中止に至った事象の発現割合も群間で同程度であり（0.1%，0.2%），インクリシラン群の事象［脳血管発作（2 名），虚血性脳卒中（1 名）］のうち，脳血管発作は後遺症ありで消失又は軽快（各 1 名），虚血性脳卒中は軽快し，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（Table 2-39，5.3.5.1-2-ORION-10-Listing 16.2.12.2）。

Table 2-39　主要な心血管イベントの発現割合（外国第 III 相試験併合，SAF）

	Placebo N = 1822		Inclisiran N = 1833	
PT	n	(%)	n	(%)
合計	165	(9.1)	130	(7.1)
心血管死	15	(0.8)	18	(1.0)
軽度	0	(0.0)	0	(0.0)
中等度	2	(0.1)	0	(0.0)
高度	13	(0.7)	18	(1.0)
心筋梗塞	4	(0.2)	4	(0.2)
死亡	3	(0.2)	3	(0.2)
うっ血性心不全	0	(0.0)	2	(0.1)
左室不全	0	(0.0)	2	(0.1)
心筋虚血	2	(0.1)	1	(0.1)
急性心筋梗塞	1	(0.1)	1	(0.1)
心突然死	1	(0.1)	1	(0.1)
心停止	0	(0.0)	1	(0.1)
心筋症	0	(0.0)	1	(0.1)
脳出血	0	(0.0)	1	(0.1)
冠動脈不全	0	(0.0)	1	(0.1)
心室性頻脈性不整脈	0	(0.0)	1	(0.1)
心臓死	1	(0.1)	0	(0.0)
心不全	1	(0.1)	0	(0.0)
冠動脈疾患	1	(0.1)	0	(0.0)
高血圧性心疾患	1	(0.1)	0	(0.0)
虚血性脳卒中	1	(0.1)	0	(0.0)
心室細動	1	(0.1)	0	(0.0)
重篤な有害事象 [a)]	15	(0.8)	18	(1.0)
投与中止に至った有害事象	0	(0.0)	0	(0.0)
心停止からの蘇生	1	(0.1)	4	(0.2)
軽度	0	(0.0)	0	(0.0)
中等度	0	(0.0)	0	(0.0)

PT	Placebo N = 1822 n	(%)	Inclisiran N = 1833 n	(%)
高度	1	(0.1)	4	(0.2)
心停止	1	(0.1)	4	(0.2)
重篤な有害事象	1	(0.1)	4	(0.2)
心停止	1	(0.1)	4	(0.2)
投与中止に至った有害事象	0	(0.0)	1	(0.1)
心停止	0	(0.0)	1	(0.1)
非致死性心筋梗塞	135	(7.4)	95	(5.2)
軽度	44	(2.4)	37	(2.0)
中等度	45	(2.5)	32	(1.7)
高度	46	(2.5)	26	(1.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	61	(3.3)	43	(2.3)
急性心筋梗塞	30	(1.6)	20	(1.1)
不安定狭心症	27	(1.5)	20	(1.1)
心筋梗塞	6	(0.3)	8	(0.4)
冠動脈閉塞	5	(0.3)	3	(0.2)
急性冠動脈症候群	4	(0.2)	1	(0.1)
血管ステント閉塞	0	(0.0)	1	(0.1)
冠血管グラフト閉塞	2	(0.1)	0	(0.0)
心筋壊死マーカー上昇	1	(0.1)	0	(0.0)
周術期心筋梗塞	1	(0.1)	0	(0.0)
心筋血流スキャン異常	1	(0.1)	0	(0.0)
無症候性心筋梗塞	1	(0.1)	0	(0.0)
トロポニン増加	1	(0.1)	0	(0.0)
血管ステント血栓症	1	(0.1)	0	(0.0)
重篤な有害事象	67	(3.7)	48	(2.6)
急性心筋梗塞	30	(1.6)	20	(1.1)
不安定狭心症	25	(1.4)	16	(0.9)
心筋梗塞	6	(0.3)	8	(0.4)
冠動脈閉塞	3	(0.2)	2	(0.1)
急性冠動脈症候群	4	(0.2)	1	(0.1)
血管ステント閉塞	0	(0.0)	1	(0.1)
冠血管グラフト閉塞	1	(0.1)	0	(0.0)
周術期心筋梗塞	1	(0.1)	0	(0.0)
無症候性心筋梗塞	1	(0.1)	0	(0.0)
投与中止に至った有害事象	2	(0.1)	0	(0.0)
急性冠動脈症候群	1	(0.1)	0	(0.0)
不安定狭心症	1	(0.1)	0	(0.0)
非致死性脳卒中	17	(0.9)	15	(0.8)
軽度	1	(0.1)	1	(0.1)
中等度	4	(0.2)	8	(0.4)
高度	12	(0.7)	6	(0.3)
虚血性脳卒中	6	(0.3)	8	(0.4)
脳血管発作	3	(0.2)	4	(0.2)
脳梗塞	3	(0.2)	2	(0.1)

PT	Placebo N = 1822 n	(%)	Inclisiran N = 1833 n	(%)
頚動脈閉塞	1	(0.1)	2	(0.1)
ラクナ脳卒中	2	(0.1)	0	(0.0)
出血性卒中	1	(0.1)	0	(0.0)
脊髄硬膜下血腫	1	(0.1)	0	(0.0)
重篤な有害事象	16	(0.9)	13	(0.7)
虚血性脳卒中	6	(0.3)	8	(0.4)
脳血管発作	3	(0.2)	4	(0.2)
脳梗塞	3	(0.2)	2	(0.1)
ラクナ脳卒中	2	(0.1)	0	(0.0)
出血性卒中	1	(0.1)	0	(0.0)
脊髄硬膜下血腫	1	(0.1)	0	(0.0)
投与中止に至った有害事象	1	(0.1)	3	(0.2)
脳血管発作	0	(0.0)	2	(0.1)
虚血性脳卒中	0	(0.0)	1	(0.1)
脳梗塞	1	(0.1)	0	(0.0)

Source: 5.3.5.3-3-Appendix 1-Japan-Table POOLED 1
事象はインクリシラン群の発現割合の降順で提示
a) 定義（Table 1-3）に基づき，すべて重篤

バイタルサイン

最終評価時の収縮時血圧，拡張期血圧のベースラインからの変化が各カテゴリーに該当した被験者の割合は，いずれもプラセボ群とインクリシラン群で同程度であった。最終評価時の脈拍の変化量にも，群間で違いはなかった［中央値（範囲）：プラセボ群−1.0（−56，51） bpm，インクリシラン群 0.0（−55，58） bpm］（5.3.5.3-1-Table 14.3.5.5.2）。

Table 2-40 最終評価時の血圧のベースラインからの変化（外国第 III 相試験併合，SAF）

Parameter Category	Placebo N = 1822 n (%)	Inclisiran N = 1833 n (%)
Change from baseline in SBP (mmHg)		
≤ −20	203 (11.1)	191 (10.4)
> −20 to ≤ −10	311 (17.1)	272 (14.8)
> −10 to ≤ −5	181 (9.9)	210 (11.5)
> −5 to < 5	382 (21.0)	396 (21.6)
≥ 5 to < 10	197 (10.8)	183 (10.0)
≥ 10 to < 20	237 (13.0)	269 (14.7)
≥ 20	176 (9.7)	197 (10.7)
Missing	135 (7.4)	115 (6.3)
Change from baseline in DBP (mmHg)		
≤ −10	298 (16.4)	301 (16.4)
> −10 to ≤ −5	303 (16.6)	286 (15.6)
> −5 to ≤ −3	138 (7.6)	116 (6.3)

Parameter Category	Placebo N = 1822 n (%)	Inclisiran N = 1833 n (%)
> −3 to < 3	370 (20.3)	400 (21.8)
≥ 3 to < 5	115 (6.3)	118 (6.4)
≥ 5 to < 10	237 (13.0)	218 (11.9)
≥ 10	226 (12.4)	279 (15.2)
Missing	135 (7.4)	115 (6.3)

Source: 5.3.5.3-1-Table 14.3.5.6

2.1.5.8.2 国内第 II 相試験（ORION-15）

有害事象

主要な心血管イベントの発現割合はプラセボ群 12.3%，インクリシラン 100 mg 群 3.6%，200 mg 群 4.0%，300 mg 群 7.1%であり，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。内訳別では，心停止からの蘇生はいずれの群でもみられず，心血管死はインクリシラン群ではみられなかった。非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中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非致死性心筋梗塞又は非致死性脳卒中の事象は，ほとんどが軽度であった（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Listing 14.3.2-1.4）。インクリシラン群の 2 名の不安定狭心症は重篤と判断された［100 mg の 1 名（軽度），300 mg 群の 1 名（高度）（2.1.1.3.3 項）］。100 mg 群の 1 名の不安定狭心症は 2 回目（Day 90）の治験薬投与当日に発現した。当該被験者は 2 回目の治験薬投与前から胸痛を訴えており，2 回目の治験薬投与の 5 日後に入院し本事象は重篤と判断された。本事象は処置により入院翌日に消失し，治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された。300 mg 群の 1 名は 2 回目（Day 90）の治験薬投与の約 3 ヵ月半後に不安定狭心症が発現し，入院加療後，発現から 26 日後に消失し，治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Listing 14.3.2-1.4，Listing 16.2.5-1，2.7.6-5.8.1 項，2.7.6-5.8.3 項）。インクリシラン群で，投与中止に至った非致死性心筋梗塞又は非致死性脳卒中の事象はなかった（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Listing 14.3.2-1.4）。

Table 2-41　主要な心血管イベントの発現割合（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	7 (12.3)	2 (3.6)	4 (4.0)	7 (7.1)
心血管死	1 (1.8)	0	0	0
死亡	1 (1.8)	0	0	0

PT	Placebo N = 57 n (%)	Inclisiran 100 mg N = 55 n (%)	Inclisiran 200 mg N = 101 n (%)	Inclisiran 300 mg N = 99 n (%)
非致死性心筋梗塞	5 (8.8)	2 (3.6)	3 (3.0)	7 (7.1)
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)
不安定狭心症	1 (1.8)	1 (1.8)	0	1 (1.0)
心電図異常 Q 波	0	0	0	1 (1.0)
非致死性脳卒中	1 (1.8)	0	1 (1.0)	0
脳梗塞	0	0	1 (1.0)	0
塞栓性脳梗塞	1 (1.8)	0	0	0

Source: 5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Table 14.3.1-7.1-1
事象はインクリシラン 300 mg 群の発現割合の降順で提示

バイタルサイン

バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者は，インクシラン群のみでみられたものの，いずれの項目も各群で 2 名以下と少なかった。200 mg 群の 1 名で血圧に関連した有害事象（高血圧，軽度）が報告された。本事象は非重篤と判断され，最終評価時に処置なしで軽快していた。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（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Listing 16.2.7-1.2）。

Table 2-42 バイタルサインの臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者の割合（ORION-15，SAF）

	Placebo N = 57 n/m (%)	Inclisiran 100 mg N = 55 n/m (%)	Inclisiran 200 mg N = 101 n/m (%)	Inclisiran 300 mg N = 99 n/m (%)
Pulse (beats/min)				
Either (≥ 120 & increase ≥ 25) or > 130	0/ 57	0/ 55	0/101	0/ 99
Either (≤ 50 & decrease ≥ 30) or < 40	0/ 57	0/ 55	1/101 (1.0)	0/ 99
Sitting Systolic B.P.(mmHg)				
Either (≥ 180 & increase ≥ 30) or > 200	0/ 57	0/ 55	0/101	0/ 99
Either (≤ 90 & decrease ≥ 30) or < 75	0/ 57	0/ 55	0/101	1/ 99 (1.0)
Sitting Diastolic B.P.(mmHg)				
Either (≥ 105 & increase ≥ 20) or > 115	0/ 57	0/ 55	1/101 (1.0)	2/ 99 (2.0)
Either (≤ 50 & decrease ≥ 20) or < 40	0/ 57	2/ 55 (3.6)	1/101 (1.0)	1/ 99 (1.0)

Source: 5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Table 14.3-3.2
m is the total number of subjects with baseline and post baseline values, which is used to calculate the percentage.
Increase or decrease refers to post baseline value as compared to baseline value.
B.P.: Blood pressure

2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡に至った有害事象，重篤な有害事象，その他の重要な有害事象の叙述は，すべて各試験総括報告書に示した。ORION-9，ORION-10，ORION-11，ORION-15，ORION-1，ORION-5，及び

ORION-2 のインクリシラン群で発現した 1）すべての死亡に至った有害事象，2）日本人に発現した重篤な有害事象，3）外国人に発現した重篤な副作用の叙述を「2.7.6 個々の試験のまとめ」に示した。

3 臨床検査値の評価

3.1 血液学的検査

3.1.1 外国第 III 相試験併合

血液学的検査で，群間で大きな違いは認められなかった（5.3.5.3-1-Figure 14.3.2.2.1，Table 14.3.5.1.1，Table 14.3.5.1.3，Table 14.3.5.2.1，Table 14.3.5.2.2）。

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，いずれの項目もプラセボ群とインクリシラン群で同程度であった。

Table 3-1 血液学的検査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（外国第 III 相試験併合，SAF）

Category	Placebo N = 1822 n (%)	Inclisiran N = 1833 n (%)
Hematocrit		
≤ 0.8 × LLN	21 (1.2)	16 (0.9)
Hemoglobin		
≤ 10 g/dL	24 (1.3)	23 (1.3)
Leukocytes		
≤ 2.8 × 10^9/L	2 (0.1)	5 (0.3)
≥ 16 × 10^9/L	4 (0.2)	7 (0.4)
Platelets		
≤ 75 × 10^9/L	2 (0.1)	1 (0.1)
≥ 700 × 10^9/L	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: 5.3.5.3-1-Table 14.3.5.1.2.1，Table 14.3.5.1.2.2

3.1.2 外国第 II 相試験（ORION-1）

プラセボ群，インクリシランの各用量群とも，血液学的検査で臨床的に意味のある変動はみられなかった（5.3.5.1-5-ORION-1-Table 7.4.4.2，Table 7.6.4.2，Table 7.7.4.2，Table 7.9.4.2）。

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はいずれの群でも少なかった。

Table 3-2 血液学的検査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（ORION-1，SAF）

Category	Placebo Double Dose N = 62 n (%)	Inclisiran 100 mg Double Dose N = 61 n (%)	Inclisiran 200 mg Double Dose N = 62 n (%)	Inclisiran 300 mg Double Dose N = 61 n (%)
Hematocrit				
≤ 0.8 × LLN	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)
Hemoglobin				
≤ 10 g/dL	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	1 (1.6)
Leukocytes				
≤ 2.8 ×10^3/μL	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)
≥ 16 ×10^3/μL	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Platelets				
≤ 75 ×10^3/μL	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
≥ 700 ×10^3/μL	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: 5.3.5.1-5-ORION-1-Table 7.5.4.2

3.1.3 国内第 II 相試験（ORION-15）

プラセボ群，インクリシランの各用量群とも，血液学的検査で臨床的に意味のある変動はみられなかった（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Table 14.3-2.1，Table 14.3-2.6）。

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。

Table 3-3 血液学的検査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（ORION-15，SAF）

	Placebo N = 57 n/m (%)	Inclisiran 100 mg N = 55 n/m (%)	Inclisiran 200 mg N = 101 n/m (%)	Inclisiran 300 mg N = 99 n/m (%)
Hematocrit ≤ 0.8 × LLN	0/57	0/55	2/101 (2.0)	1/99 (1.0)
Hemoglobin ≤ 10 g/dL	2/57 (3.5)	0/55	3/101 (3.0)	1/98 (1.0)
WBC (total) ≤ 2.8 × 1000 /μL	5/57 (8.8)	1/54 (1.9)	5/97 (5.2)	4/99 (4.0)
WBC (total) ≥ 16 × 1000 /μL	0/57	0/55	0/101	0/99
Platelet count ≤ 75 × 1000 /μL	0/56	0/55	2/101 (2.0)	1/99 (1.0)
Platelet count ≥ 700 × 1000 /μL	0/57	0/55	0/101	0/99

Source: 5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Table 14.3-2.9
m = Number of subjects at risk (subjects having a baseline measurement not meeting the criterion or missing and at least one post-baseline measurement for the laboratory test(s) under consideration).
n = Number of subjects at risk who satisfy the criterion any time post-baseline.

3.2 血液生化学的検査

血液生化学的検査のうち，外国第 III 相試験併合及び ORION-15 の，注目すべき有害事象に関連した血液生化学的検査の結果は 2.1.5 項に示した。本項では，その他の血液生化学的検査の結果を示す。

3.2.1 外国第 III 相試験併合

血液生化学的検査で，群間で大きな違いは認められなかった（5.3.5.3-1-Figure 14.3.1.2.1，Table 14.3.3.1.1，Table 14.3.3.1.3）。

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，プラセボ群とインクリシラン群で同程度であった。臨床的に注目すべき異常値に該当したインクリシラン群の被験者で報告された CK 上昇に関連する有害事象のうち，重篤かつ治験薬と関連ありと判断された事象はなかった（5.3.5.3-1-Listing 16.2.14.6，5.3.5.1-1-ORION-9-14.3.3 項，5.3.5.1-2-ORION-10-14.3.3 項，5.3.5.1-3-ORION-11-14.3.3 項）。

Table 3-4 血液生化学的検査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（外国第 III 相試験併合，SAF）

Category	Placebo N = 1822 n (%)	Inclisiran N = 1833 n (%)
Creatine Kinase		
> 5 × ULN	22 (1.2)	24 (1.3)
> 5 and ≤ 10 × ULN	16 (0.9)	20 (1.1)
> 10 and ≤ 20 × ULN	2 (0.1)	4 (0.2)
> 20 × ULN	4 (0.2)	0 (0.0)

Source: 5.3.5.3-1-Table 14.3.3.1.2.2.Post1

3.2.2 外国第 II 相試験（ORION-1）

プラセボ群，インクリシランの各用量群とも，血液生化学的検査で臨床的に意味のある変動はみられなかった（5.3.5.1-5-ORION-1-Table 7.1.4.2，Table 7.3.4.2）。

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に，群間で大きな違いはなかった。また，Hy’s law の基準に該当した被験者はいなかった（5.3.5.1-5-ORION-1-Listing 7.1.1～Listing 7.1.4）。

Table 3-5 血液生化学的検査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（ORION-1，2 回投与，SAF）

Category	Placebo Double Dose N = 62 n (%)	Inclisiran 100 mg Double Dose N = 61 n (%)	Inclisira 200 mg Double Dose N = 62 n (%)	Inclisiran 300 mg Double Dose N = 61 n (%)
Creatinine				
> 2 mg/dL	0 (0.0)	2 (3.3)	1 (1.6)	0 (0.0)
Alanine Aminotransferase				
> 3 and ≤ 5 × ULN	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.3)
> 5 and ≤ 10 × ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
> 10 × ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Alkaline Phosphatase				
> 2 × ULN	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Aspartate Aminotransferase				
> 3 and ≤ 5 × ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
> 5 and ≤ 10 × ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
> 10 × ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Bilirubin				
> 2 × ULN	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
HbA1c				
≥ 6.5% + ≥ 0.5% change	3 (4.8)	5 (8.2)	7 (11.3)	8 (13.1)
Creatine Kinase				
> 5 and ≤ 10 × ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)
> 10 and ≤ 20 × ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
> 20 × ULN	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Source: 5.3.5.1-5-ORION-1-Table 7.2.4.2，Table 7.5.4.2

3.2.3 国内第 II 相試験（ORION-15）

プラセボ群，インクリシランの各用量群とも，血液生化学的検査で臨床的に意味のある変動はみられなかった（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Table 14.3-2.2，Table 14.3-2.7-1）。

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。

Table 3-6 血液生化学的検査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（ORION-15，SAF）

	Placebo N = 57 n/m (%)	Inclisiran 100 mg N = 55 n/m (%)	Inclisiran 200 mg N = 101 n/m (%)	Inclisiran 300 mg N = 99 n/m (%)
Creatine Kinase > 5 and ≤ 10 × ULN	2/57 (3.5)	1/55 (1.8)	2/101 (2.0)	0/99
Creatine Kinase > 10 × ULN	2/57 (3.5)	0/55	1/101 (1.0)	2/99 (2.0)

Source: 5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Table 14.3-2.10
m = Number of subjects at risk (subjects having a baseline measurement not meeting the criterion or missing and at least one post-baseline measurement for the laboratory test(s) under consideration).
n = Number of subjects at risk who satisfy the criterion any time post-baseline.

3.3 サイトカイン

本項では，ALN-PCSSC-001，ORION-1，及び ORION-15 で評価したサイトカイン（IL-1RA，G-CSF，IL-6，IFN-α，IL-1β，IFN-γ，IL-12，TNF-α，IP-10）の結果を示す。

ALN-PCSSC-001

ALN-PCSSC-001 では，IL-1RA，G-CSF，IL-6，IFN-α，IL-1β，IFN-γ，IL-12，TNF-α，IP-10 を評価した。その結果，単回用量漸増及び反復投与のいずれの用量でも，臨床的に意味のある変動はみられなかった（5.3.3.2-1-ALN-PCSSC-001-12.4.2.1 項，Table 14.3.4.1-5.1.1，Table 14.3.4.1-5.1.2）。

ORION-1

ORION-1 では IL-6，TNF-α，及び IFN-γ を評価した。その結果，プラセボ群，インクリシラン群のいずれでも臨床的に意味のある変動はみられなかった（5.3.5.1-5-ORION-1-Table 7.41.4.2，5.3.5.3-3-Appendix 1-Japan-Table ORION-1）。

ORION-15

ORION-15 では IL-6，TNF-α，及び IFN-γ，IL-1RA，G-CSF，IFN-α，IL-1β，IL-12，IP-10 を評価した。その結果，プラセボ群，インクリシランの各用量群のいずれでも臨床的に意味のある変動はみられなかった（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-12.5.2.1 項）。

3.4 ステロイドホルモン

ステロイドホルモンは ORION-15 のみで評価した。プラセボ群，インクリシランの各用量群のいずれでも，臨床的に意味のある変動はみられなかった（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-12.5.2.1 項）。

3.5 尿検査

ORION-1，ORION-15 のいずれでも，臨床的に重要な所見はなかった（5.3.5.1-5-ORION-1-Table 7.10.4.2，12.5.3 項，5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-12.5.3 項）。

4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

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（2.1.5.8.1 項）。

ORION-1 でも臨床的に重要な所見はなかった（5.3.5.1-5-ORION-1-12.6.1 項）。

ORION-15 でも，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（2.1.5.8.2 項）。

4.2 心電図

臨床的に重要な所見を有害事象としてデータ収集した。本項では，QT/QTc 評価試験（ORION-12）の試験結果の要約，並びに ORION-1 及び ORION-15 での心電図の結果を示す。

4.2.1 QT/QTc 評価試験（ORION-12）

ORION-12 では，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ときの QT 間隔への影響を評価した。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（2.7.2-2.5.1 項，2.7.6-3.1.1 項）。

4.2.2 外国第 II 相試験（ORION-1）

Day 210 に心電図が評価された被験者のうち，悪化又は新たな異常所見と判断された被験者は，プラセボ群 0 名，インクリシラン 100 mg 群 2 名，200 mg 群 3 名，300 mg 群 2 名であった。インクリシラン群の 7 名の悪化又は新たな異常所見はいずれも，重症度が軽度又は中等度，かつ非重篤の有害事象として報告された［100 mg 群：心室性期外収縮，左脚ブロック（各 1 名），200 mg 群：不整脈，心電図異常 T 波，心室性期外収縮（各 1 名），300 mg 群：心室性期外収縮，三束ブロック（各 1 名）］。このうち，三束ブロックは治験担当医師により治験薬との関連ありと判断され，最終評価時に継続中であった（5.3.5.1-5-ORION-1-Table 9.1.4.2，Listing 9.1.0，Listing 6.2）。

4.2.3 国内第 II 相試験（ORION-15）

心電図が評価された被験者のうち，悪化又は新たな異常所見と判断された被験者は，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 名であった（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Table 14.3-4.1，Listing 16.2.9-2.1）。インクリシラン群の 4 名の悪化又は新た

な異常所見は有害事象として報告された［100 mg 群：心拍数減少（1 名），300 mg 群：心電図異常 Q 波（1 名），心室性期外収縮（2 名）］。300 mg 群の 1 名は 1 件目の心室性期外収縮が軽度から中等度となり入院し，本事象は重篤と判断された。本事象は処置により 3 日で消失した（2.7.6-5.8.3 項）。本被験者の 2 件目の心室性期外収縮を含む他の事象はいずれも軽度かつ非重篤であった。4 名の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（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Listing 16.2.9-2.1，Listing 16.2.7-1.2）。

4.3 免疫原性

4.3.1 外国第 III 相試験

ORION-9，ORION-10，ORION-11 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%）。陽性となった被験者で全身性のアレルギー反応，及びアレルギー反応を示唆する徴候又は症状はみられず，抗体産生に伴う有害事象又は重篤な有害事象の発現を示唆する所見はなかった（5.3.5.3-2-Integrated Summary of Immunogenicity-4.3.11 項，Table 8）。

4.3.2 外国第 II 相試験（ORION-1）

ORION-1 では 1 名が Day 90 に抗薬物抗体陽性となったが，当該被験者は治験薬投与開始前にも陽性であった（5.3.5.3-2-Integrated Summary of Immunogenicity-4.5.2 項，5.3.5.1-5-ORION 1-16.1.13-Table 5）。

4.3.3 国内第 II 相試験（ORION-15）

ORION-15 で抗薬物抗体陽性となった被験者は少なく，すべての評価時点で，いずれの群でも 2 名以下であった。インクリシラン群では 200 mg 群の 3 名，300 mg 群の 2 名が 1 評価時点以上で陽性となった（Table 4-1，5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Listing 16.2.9-3.1）。

200 mg 群の 3 名中 2 名は Day 1（治験薬投与開始前）に陽性であり，その後の評価時点では陰性であった。残る 1 名は Day 180 及び Day 270 に陽性であった。本被験者で報告された有害事象は薬物性肝障害［発現日（以下同様）：Day 15］，靭帯捻挫（Day 170），及び下痢（Day 343）であり，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。300 mg 群の 2 名は Day 1 を含むすべての評価時点で陽性であった。これら 2 名の被験者で報告された有害事象は，1 名では頚部痛（Day 95），発熱（Day 230），挫傷（Day 254），及び鉄欠乏性貧血（Day 267），他の 1 名では副鼻腔炎（Day 101），前立腺癌（Day 231），肝臓血管腫（Day 270），COVID-19（Day 292），及び湿疹（Day 340）であり，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（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Listing 16.2.9-3.1，Listing 16.2.7-1.2）。

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 名で，LDL-C 低下効果の減弱はみられなかった（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Listing 16.2.8-1.1）。

Table 4-1 評価時点ごとの抗薬物抗体陽性の被験者の割合（ORION-15，SAF）

Visit	ADA finding	Placebo N = 57 n/m (%)	Inclisiran 100 mg N = 55 n/m (%)	Inclisiran 200 mg N = 101 n/m (%)	Inclisiran 300 mg N = 99 n/m (%)
V1 (Day 1)	Positive	0/57	0/55	2/101 (2.0)	2/99 (2.0)
V3 (Day 30)	Positive	0/57	0/55	0/101	2/98 (2.0)
V5 (Day 90)	Positive	0/57	0/55	0/101	2/97 (2.1)
V9 (Day 180)	Positive	1/56 (1.8)	0/55	1/101 (1.0)	2/95 (2.1)
V11 (Day 270)	Positive	0/56	0/55	1/101 (1.0)	2/94 (2.1)
EOS	Positive	0/55	0/55	0/99	2/92 (2.2)

Source: 5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Table 14.3-5.1
n = number of subjects with confirmatory assay result positive at the visit.
m = number of subjects with the assessment at the respective visit.

5 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 部分集団別の安全性

外国第 III 相試験併合及び国内で実施した ORION-15 を対象に，部分集団別の安全性を有害事象を指標に評価した。また，HoFH 患者を対象とした ORION-5 及び ORION-2，腎機能障害患者を対象とした ORION-7，肝機能障害患者を対象とした ORION-6 の安全性の結果も要約した。

各部分集団及び特別な患者集団での有害事象の発現傾向に群間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。

5.1.1 人口統計学的特性

外国第 III 相試験併合

インクリシラン群での有害事象の発現割合は，性別（男性，女性），年齢（65 歳未満，65 歳以上，75 歳未満，75 歳以上），BMI（中央値以下，中央値超）別の各部分集団間で同程度であった。また，いずれの部分集団でもインクリシラン群の発現割合はプラセボ群と同程度であり，全体集団と同様の結果であった（Table 5-1）。

ORION-15

性別（男性，女性），年齢（65 歳未満，65 歳以上），BMI（25 kg/m^2 未満，25 kg/m^2 以上），現在の喫煙（あり，なし）別の各部分集団で，インクリシランの各用量群の有害事象の発現割合はプラセボ群と大きな違いはなかった。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もなく，全体集団と同様の結果であった（Table 5-1）。

Table 5-1 人口統計学的特性の部分集団別の有害事象の発現割合（外国第 III 相試験併合，ORION-15，SAF）

	外国第 III 相試験併合		ORION-15			
	Placebo n/N (%)	Inclisiran n/N (%)	Placebo n/N (%)	Inclisiran 100 mg n/N (%)	Inclisiran 200 mg n/N (%)	Inclisiran 300 mg n/N (%)
合計	1409/1822 (77.3)	1430/1833 (78.0)	48/57 (84.2)	49/55 (89.1)	84/101 (83.2)	80/99 (80.8)
性別						
男性	952/1240 (76.8)	949/1228 (77.3)	32/39 (82.1)	30/36 (83.3)	66/80 (82.5)	62/77 (80.5)
女性	457/582 (78.5)	481/605 (79.5)	16/18 (88.9)	19/19 (100)	18/21 (85.7)	18/22 (81.8)
年齢						
65 歳未満	656/882 (74.4)	651/852 (76.4)	22/26 (84.6)	31/33 (93.9)	37/45 (82.2)	48/55 (87.3)
65 歳以上	753/940 (80.1)	779/981 (79.4)	26/31 (83.9)	18/22 (81.8)	47/56 (83.9)	32/44 (72.7)
75 歳未満	1193/1570 (76.0)	1235/1594 (77.5)	-	-	-	-
75 歳以上	216/252 (85.7)	195/239 (81.6)	-	-	-	-
BMI						
中央値 a)以下	660/885 (74.6)	723/941 (76.8)	-	-	-	-
中央値 a)超	747/935 (79.9)	707/892 (79.3)	-	-	-	-
25 kg/m^2 未満	-	-	23/30 (76.7)	22/25 (88.0)	42/49 (85.7)	29/38 (76.3)
25 kg/m^2 以上	-	-	25/27 (92.6)	27/30 (90.0)	42/52 (80.8)	51/61 (83.6)
現在の喫煙						
あり	-	-	8/8 (100)	5/6 (83.3)	16/18 (88.9)	16/20 (80.0)
なし	-	-	40/49 (81.6)	44/49 (89.8)	68/83 (81.9)	64/79 (81.0)

Source: 5.3.5.3-1-Table 14.3.1.2，Table 14.3.1.2.1～Table 14.3.1.2.4，5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Table 14.3.1-1.3，Table 14.3.1-1.5-1～Table 14.3.1-1.5-3，Table 14.3.1-1.5-13
a) 29.74 kg/m^2

5.1.2 ベースラインの疾患特性

外国第 III 相試験併合

インクリシラン群での有害事象の発現割合は，ベースラインのスタチン使用（あり，なし），スタチン強度（高強度スタチンの使用あり，高強度スタチンの使用なし），脂質低下剤の種類（スタチン含む，スタチン以外のみ，使用なし），LDL-C（中央値以下，中央値超），PCSK9（中央値以下，中央値超），トリグリセリド（中央値以下，中央値超）別の各部分集団間で同程度であった。また，いずれの部分集団でもインクリシラン群の発現割合はプラセボ群と同程度であり，全体集団と同様の結果であった（Table 5-2）。

ORION-15

ベースラインのスタチン使用（あり，なし），脂質低下剤の種類（スタチン含む，スタチン以外のみ，使用なし），LDL-C（中央値以下，中央値超），PCSK9（中央値以下，中央値超）別の各部分集団で，インクリシランの各用量群の有害事象の発現割合はプラセボ群と大きな違いはなかった。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もなく，全体集団と同様の結果であった（Table 5-2）。

Table 5-2 ベースラインの疾患特性の部分集団別の有害事象の発現割合（外国第 III 相試験併合，ORION-15，SAF）

	外国第 III 相試験併合		ORION-15			
	Placebo n/N (%)	Inclisiran n/N (%)	Placebo n/N (%)	Inclisiran 100 mg n/N (%)	Inclisiran 200 mg n/N (%)	Inclisiran 300 mg n/N (%)
合計	1409/1822 (77.3)	1430/1833 (78.0)	48/57 (84.2)	49/55 (89.1)	84/101 (83.2)	80/99 (80.8)
ベースラインのスタチン使用						
あり	1286/1671 (77.0)	1309/1686 (77.6)	42/50 (84.0)	44/50 (88.0)	76/91 (83.5)	70/88 (79.5)
なし	123/151 (81.5)	121/147 (82.3)	6/7 (85.7)	5/5 (100)	8/10 (80.0)	10/11 (90.9)
ベースラインのスタチン強度						
高強度スタチンの使用あり	1020/1341 (76.1)	1058/1356 (78.0)	-	-	-	-
高強度スタチンの使用なし	389/481 (80.9)	372/477 (78.0)	-	-	-	-
ベースラインの脂質低下剤						
スタチン含む	1286/1671 (77.0)	1309/1686 (77.6)	42/50 (84.0)	44/50 (88.0)	76/91 (83.5)	70/88 (79.5)
スタチン以外のみ	49 (79.0)	65/75 (86.7)	3/3 (100)	4/4 (100)	6/7 (85.7)	6/7 (85.7)
使用なし	74/89 (83.1)	56/72 (77.8)	3/4 (75.0)	1/1 (100)	2/3 (66.7)	4/4 (100)
ベースラインの LDL-C						
中央値 [a]以下	722/922 (78.3)	733/926 (79.2)	24/28 (85.7)	23/28 (82.1)	40/47 (85.1)	42/54 (77.8)
中央値 [a]超	687/900 (76.3)	697/907 (76.8)	24/29 (82.8)	26/27 (96.3)	44/54 (81.5)	38/45 (84.4)
ベースラインの PCSK9						
中央値 [b]以下	711/935 (76.0)	698/890 (78.4)	23/25 (92.0)	24/26 (92.3)	41/51 (80.4)	45/54 (83.3)
中央値 [b]超	696/884 (78.7)	730/939 (77.7)	25/32 (78.1)	25/29 (86.2)	43/50 (86.0)	35/45 (77.8)
ベースラインのトリグリセリド						
中央値 [c]以下	695/910 (76.4)	714/920 (77.6)	-	-	-	-
中央値 [c]超	714/912 (78.3)	716/913 (78.4)	-	-	-	-

Source: 5.3.5.3-1-Table 14.3.1.2，Table 14.3.1.2.7～Table 14.3.1.2.9，Table 14.3.1.2.11，Table 14.3.1.2.17，Table 14.3.1.2.23，5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Table 14.3.1-1.3，Table 14.3.1-1.5-4～Table 14.3.1-1.5-7
a) 外国第 III 相試験は 100 mg/dL，ORION-15 は 107 mg/dL
b) 外国第 III 相試験は 378.1 mg/L，ORION-15 は 399.8 ng/mL
c) 130 mg/dL

5.1.3 病歴

外国第 III 相試験併合

インクリシラン群での有害事象の発現割合は，ベースラインの代謝性疾患の病歴（糖尿病，糖尿病以外のメタボリックシンドローム，なし），ASCVD の病歴（あり，なし），アレルギーの病歴（あり，なし）別の各部分集団間で同程度であった。また，いずれの部分集団でもインクリシラン群の発現割合はプラセボ群と同程度であり，全体集団と同様の結果であった（Table 5-3）。

ORION-15

糖尿病の病歴（あり，なし），冠動脈疾患の病歴（あり，なし），HeFH（あり，なし），高血圧の病歴（あり，なし）別の各部分集団で，インクリシランの各用量群の有害事象の発現割合

はプラセボ群と大きな違いはなかった。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もなく，全体集団と同様の結果であった（Table 5-3）。

Table 5-3 病歴の部分集団別の有害事象の発現割合（外国第 III 相試験併合，ORION-15，SAF）

	外国第 III 相試験併合		ORION-15			
	Placebo n/N (%)	Inclisiran n/N (%)	Placebo n/N (%)	Inclisiran 100 mg n/N (%)	Inclisiran 200 mg n/N (%)	Inclisiran 300 mg n/N (%)
合計	1409/1822 (77.3)	1430/1833 (78.0)	48/57 (84.2)	49/55 (89.1)	84/101 (83.2)	80/99 (80.8)
代謝性疾患の病歴						
糖尿病	518/630 (82.2)	554/687 (80.6)	-	-	-	-
糖尿病以外のメタボリックシンドローム	404/525 (77.0)	374/498 (75.1)	-	-	-	-
なし	487/667 (73.0)	502/648 (77.5)	-	-	-	-
糖尿病の病歴						
あり	-	-	29/31 (93.5)	26/27 (96.3)	48/54 (88.9)	48/60 (80.0)
なし	-	-	19/26 (73.1)	23/28 (82.1)	36/47 (76.6)	32/39 (82.1)
ASCVD の病歴						
あり	1203/1550 (77.6)	1198/1553 (77.1)	-	-	-	-
なし	206/272 (75.7)	232/280 (82.9)	-	-	-	-
冠動脈疾患の病歴						
あり	-	-	32/39 (82.1)	31/37 (83.8)	62/75 (82.7)	55/68 (80.9)
なし	-	-	16/18 (88.9)	18/18 (100)	22/26 (84.6)	25/31 (80.6)
HeFH						
あり	-	-	13/14 (92.9)	11/12 (91.7)	15/18 (83.3)	9/13 (69.2)
なし	-	-	35/43 (81.4)	38/43 (88.4)	69/83 (83.1)	71/86 (82.6)
高血圧の病歴						
あり	-	-	33/40 (82.5)	37/42 (88.1)	61/72 (84.7)	55/68 (80.9)
なし	-	-	15/17 (88.2)	12/13 (92.3)	23/29 (79.3)	25/31 (80.6)
アレルギーの病歴						
あり	290/344 (84.3)	283/324 (87.3)	-	-	-	-
なし	1119/1478 (75.7)	1147/1509 (76.0)	-	-	-	-

Source: 5.3.5.3-1-Table 14.3.1.2，Table 14.3.1.2.12，Table 14.3.1.2.13，Table 14.3.1.2.16，5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Table 14.3.1-1.3，Table 14.3.1-1.5-9～Table 14.3.1-1.5-12

ORION-5 及び ORION-2

ORION-5 及び ORION-2 はそれぞれ，HoFH 患者を対象に外国で実施した第 III 相試験及びパイロット試験である（Table 1-1）。

ORION-5 の二重盲検パートではインクリシラン 300 mg 又はプラセボが 2 回（Day 1 及び 90）投与された。非盲検パートでは，二重盲検パートでインクリシラン群に割り付けられた被験者（インクリシラン-インクリシラン群）にはインクリシランが 3 回（Day 270，450，630），二重盲検パートでプラセボ群に割り付けられた被験者（プラセボ-インクリシラン群）にはインクリシランが 4 回（Day 180，270，450，630）投与された。二重盲検パート及び非盲検パートのイン

クリシランの安全性プロファイルは他の外国第 III 相試験（ORION-9，ORION-10，ORION-11）と同様であり，安全性上の懸念は特段認められなかった（2.7.6-4.1.6 項）。

ORION-2 では 4 名の被験者にインクリシラン 300 mg が 2 回（3 名）又は 1 回（1 名）投与された。インクリシランの忍容性は良好であり，臨床的に重要な安全性所見はみられなかった（2.7.6-4.2.1 項）。

5.1.4 腎機能

ORION-7

ORION-7 では，腎機能障害患者を対象にインクリシラン 300 mg を単回投与した。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（2.7.6-2.2.2 項）。

外国第 III 相試験併合

インクリシラン群での有害事象の発現割合は，eGFR 別のいずれの部分集団でもプラセボ群と同程度であり，全体集団と同様の結果であった（Table 5-4）。

ORION-15

eGFR 別のいずれの部分集団でもインクリシランの各用量群の有害事象の発現割合はプラセボ群と大きな違いはなかった。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もなく，全体集団と同様の結果であった（Table 5-4）。

Table 5-4 腎機能の部分集団別の有害事象の発現割合（外国第 III 相試験併合，ORION-15，SAF）

	外国第 III 相試験併合		ORION-15			
	Placebo n/N (%)	Inclisiran n/N (%)	Placebo n/N (%)	Inclisiran 100 mg n/N (%)	Inclisiran 200 mg n/N (%)	Inclisiran 300 mg n/N (%)
合計	1409/1822 (77.3)	1430/1833 (78.0)	48/57 (84.2)	49/55 (89.1)	84/101 (83.2)	80/99 (80.8)
腎機能（eGFR [a)]）						
15 以上 30 未満	3/3 (100.0)	4/4 (100.0)	-	-	-	-
30 以上 60 未満	162/202 (80.2)	153/195 (78.5)	-	-	-	-
60 以上 90 未満	471/597 (78.9)	508/639 (79.5)	-	-	-	-
90 以上	771/1018 (75.7)	765/995 (76.9)	-	-	-	-
60 未満	-	-	17/21 (81.0)	11/12 (91.7)	34/41 (82.9)	24/33 (72.7)
60 以上	-	-	31/36 (86.1)	38/43 (88.4)	50/60 (83.3)	56/66 (84.8)

Source: 5.3.5.3-1-Table 14.3.1.2，Table 14.3.1.2.15，5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Table 14.3.1-1.3，Table 14.3.1-1.5-8
a) 単位は mL/min/1.73 m^2

5.1.5 肝機能

ORION-6 では，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にインクリシラン 300 mg を単回投与した。軽度又は中等度の肝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肝機能被験者と変わらなかった（2.7.6-2.2.1 項）。

5.2 長期投与時の安全性

本書の 2～4 項で示したとおり，外国第 III 相試験で 6 ヵ月ごとにインクリシランを投与し 18 ヵ月間の安全性を評価した結果，明らかな安全性上の懸念はなかった。なお，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（2.7.6-4.1.7 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（2～4 項，5.1 項）。

5.3 薬物相互作用

インクリシランはチトクローム P450 酵素又は一般的な薬物トランスポーターの基質，阻害剤，又は誘導剤ではないことから，他の薬剤との臨床的に重要な相互作用の可能性は低い。スタチンとの薬物間相互作用を評価した臨床薬理試験（ALN-PCSSC-001）及び第 III 相試験（ORION-10）では，臨床的に意味のある相互作用はみられなかった（2.7.2-3.4.1 項，3.4.2 項）。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

（1）妊婦

ラットを用いた非臨床試験ではインクリシランが胎児血漿中に検出され，その濃度は概して用量の増加に伴って増加したが母体濃度より著しく低く（65～154 分の 1），また，インクリシランはいずれの用量でも胎児の肝臓では検出されていない。ウサギでは，インクリシランの濃度は，胎児の血漿及び肝臓において定量下限未満であった（2.4-5.5.2 項）。現在までに臨床試験でのインクリシランへの曝露後の妊娠が 4 名で報告された。4 名中 3 名は治験薬の投与が中止され，1 名では自然流産（治験薬との関連なし），2 名では人工中絶が報告された。残る 1 名は試験最終来院で妊娠が確認され，その後健常児を出産した。なお，現在 post-authorization safety study（PASS）としてインクリシランへの曝露後の妊娠転帰を調査する非介入試験を実施中である。2021 年 1 月 1 日～2022 年 12 月 31 日を調査期間とした第 2 回の中間報告では，インクリシラン曝露後の妊娠又は妊娠中の曝露が 2 名で報告された。このうち 1 名は臨床試験の最終来院で妊娠が確認されその後健常児を正期産した 1 名であり，他の 1 名はデータカットオフ時点で妊娠継続中

であった（5.3.6-2-PSUR-8 項，Appendix 5.1-Table 15-1）。妊婦に対するインクリシラン継続投与の経験はなく，新生児の発達に対するリスクは不明である。

以上より，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いことから，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が推奨される。

（2）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（2.4-5.5.3 項）。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。高コレステロール血症患者に対するインクリシランの安全性の評価資料及び参考資料とした 8 試験はいずれも授乳中の女性を対象外としていたことから，授乳中の女性の組入れはなく，インクリシランの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，授乳の継続又は中止を検討することが推奨される。

5.5 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。外国第 III 相試験及び ORION-1 ではインクリシランの過量投与はみられなかった（5.3.5.1-1-ORION-9-Listing 16.2.12.12， 5.3.5.1-2-ORION-10-Listing 16.2.12.12， 5.3.5.1-3-ORION-11-Listing 16.2.12.12，5.3.5.1-5-ORION-1-Listing 6.10）。ORION-15 でもインクリシランの過量投与はみられなかった（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Listing 16.2.5-1）。

最新の PSUR の調査期間中に安全性データベースに報告された事象の中に，過量投与に関する事象はなかった（5.3.6-2-PSUR-5.2.3 項）。

5.6 薬物乱用

これまでに実施されたインクリシランの非臨床試験（2.4-3.4 項）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，乱用の可能性はないことが示されている。外国第 III 相試験併合での薬物乱用に関連する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（Table 5-5）。また，ORION-15 で薬物乱用に関連する有害事象が報告された被験者はプラセボ群 1 名（浮動性めまい），インクリシラン 100 mg 群 1 名（浮動性めまい），200 mg 群 1 名（異常感）であった（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Table 14.3.1-1.3）。インクリシラン群で認められた浮動性めまい及び異常感はいずれも軽度であった。浮動性めまいは薬物治療に

より 2 日で消失，異常感は処置なしで 3 日で消失し，治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Listing 16.2.7-1.2）。

最新の PSUR の調査期間中に安全性データベースに報告された事象の中に，薬物乱用に関する事象はなかった（5.3.6-2-PSUR-5.2.3 項）。

Table 5-5 薬物乱用に関連する有害事象の発現割合（外国第 III 相試験併合，SAF）

PT	Placebo N = 1822 n (%)	Inclisiran N = 1833 n (%)
合計	60 (3.3)	63 (3.4)
浮動性めまい	55 (3.0)	59 (3.2)
錯乱状態	1 (0.1)	2 (0.1)
傾眠	0 (0.0)	2 (0.1)
失見当識	1 (0.1)	1 (0.1)
異常感	1 (0.1)	1 (0.1)
ニコチン依存	0 (0.0)	1 (0.1)
怒り	1 (0.1)	0 (0.0)
無感情	1 (0.1)	0 (0.0)
幻覚	1 (0.1)	0 (0.0)
気分動揺	1 (0.1)	0 (0.0)

Source: 5.3.5.3-3-Appendix 1-Japan-Table POOLED 2
事象はインクリシラン群の発現割合の降順で提示
薬物乱用に関連する有害事象は以下の MedDRA 用語により定義した。
多幸症に関する事象：多幸気分，異常感，酩酊感，ゆったり感，浮動性めまい，思考異常，幻覚，不相応な情動（すべて PT）
注意力，認知，又は気分の障害に関する事象：傾眠（PT），気分障害 NEC（HLGT）
解離性又は精神病性の事象：精神病性障害（PT），攻撃性（PT），錯乱および失見当識（HLT）
その他の事象：薬物耐性（PT），薬剤離脱症候群（PT），物質関連障害および嗜癖性障害（HLT）

5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象の検討はしていない。

5.8 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 PT 別の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群で同程度であった。

また，ORION-15 では，プラセボ群で回転性めまい，浮動性めまい（各 1 名），インクリシラン 100 mg 群で浮動性めまい（1 名），200 mg 群で回転性めまい，体位性めまい（各 1 名），意識消失（2 名），300 mg 群で回転性めまい（1 名）が認められた（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Table 14.3.1-1.3）。インクリシラン群の事象はいずれも軽度であった。インクリシラン群の事象はすべて処置なし又は薬物治療により消失し，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（5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360-Listing 16.2.7-1.2）。

Table 5-6 自動車運転及び機械操作に対する影響が考えられる PT 別の有害事象の発現割合（外国第 III 相試験併合，SAF）

	Placebo N = 1822		Inclisiran N = 1833	
PT	n	(%)	n	(%)
浮動性めまい	55	(3.0)	59	(3.2)
回転性めまい	14	(0.8)	21	(1.1)
頭位性回転性めまい	5	(0.3)	6	(0.3)
意識消失	2	(0.1)	3	(0.2)
処置によるめまい	1	(0.1)	2	(0.1)
体位性めまい	0	(0.0)	1	(0.1)

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

6 市販後データ

6.1 市販後の経験

本剤は，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。

以下に最新の PSUR（2022 年 1 月 1 日～2022 年 12 月 31 日）の情報を示す。

6.1.1 推定使用患者数

プレフィルドシリンジ（PFS）は単回使用用に設計されていることから，各 PFS は 1 名の患者に対する 1 回の注射を表すと仮定した。インクリシランの使用量を[redacted]と仮定し，総販売数から推定すると，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。

6.1.2 外国の医薬品リスク管理計画書で定められているリスク

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。

6.1.3 PSUR の要約

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。

7 付録

Table 7-1 すべての重篤な有害事象の発現割合（外国第 III 相試験併合，SAF）

SOC	System Organ Class	Placebo N = 1822		Inclisiran N = 1833	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
合計	Subjects with at least one TESAE	419	(23.0)	374	(20.4)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	5	(0.3)	7	(0.4)
貧血	Anaemia	2	(0.1)	4	(0.2)
出血性貧血	Haemorrhagic anaemia	0	(0.0)	2	(0.1)
鉄欠乏性貧血	Iron deficiency anaemia	1	(0.1)	0	(0.0)
白血球増加症	Leukocytosis	1	(0.1)	0	(0.0)
白血球減少症	Leukopenia	0	(0.0)	1	(0.1)
縦隔リンパ節腫脹	Lymphadenopathy mediastinal	1	(0.1)	0	(0.0)
血小板減少症	Thrombocytopenia	0	(0.0)	1	(0.1)
心臓障害	Cardiac disorders	172	(9.4)	146	(8.0)
急性冠動脈症候群	Acute coronary syndrome	4	(0.2)	1	(0.1)
急性心筋梗塞	Acute myocardial infarction	31	(1.7)	21	(1.1)
狭心症	Angina pectoris	20	(1.1)	21	(1.1)
不安定狭心症	Angina unstable	25	(1.4)	16	(0.9)
大動脈弁狭窄	Aortic valve stenosis	0	(0.0)	3	(0.2)
不整脈	Arrhythmia	1	(0.1)	0	(0.0)
冠動脈硬化症	Arteriosclerosis coronary artery	2	(0.1)	0	(0.0)
心房細動	Atrial fibrillation	15	(0.8)	20	(1.1)
心房粗動	Atrial flutter	1	(0.1)	1	(0.1)
房室ブロック	Atrioventricular block	0	(0.0)	2	(0.1)
完全房室ブロック	Atrioventricular block complete	0	(0.0)	2	(0.1)
第二度房室ブロック	Atrioventricular block second degree	3	(0.2)	0	(0.0)
徐脈	Bradycardia	2	(0.1)	2	(0.1)
心停止	Cardiac arrest	1	(0.1)	5	(0.3)
心不全	Cardiac failure	7	(0.4)	4	(0.2)
急性心不全	Cardiac failure acute	1	(0.1)	2	(0.1)
慢性心不全	Cardiac failure chronic	2	(0.1)	1	(0.1)
うっ血性心不全	Cardiac failure congestive	22	(1.2)	12	(0.7)
心肺停止	Cardio-respiratory arrest	0	(0.0)	1	(0.1)
心筋症	Cardiomyopathy	0	(0.0)	3	(0.2)
冠動脈疾患	Coronary artery disease	33	(1.8)	24	(1.3)
冠動脈不全	Coronary artery insufficiency	0	(0.0)	1	(0.1)
冠動脈閉塞	Coronary artery occlusion	3	(0.2)	2	(0.1)
冠動脈狭窄	Coronary artery stenosis	1	(0.1)	1	(0.1)
高血圧性心疾患	Hypertensive heart disease	1	(0.1)	0	(0.0)
虚血性心筋症	Ischaemic cardiomyopathy	0	(0.0)	1	(0.1)
左室機能不全	Left ventricular dysfunction	1	(0.1)	0	(0.0)
左室不全	Left ventricular failure	1	(0.1)	4	(0.2)
僧帽弁閉鎖不全症	Mitral valve incompetence	3	(0.2)	2	(0.1)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 1822		Inclisiran N = 1833	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
心筋梗塞	Myocardial infarction	10	(0.5)	12	(0.7)
心筋虚血	Myocardial ischaemia	8	(0.4)	5	(0.3)
結節性不整脈	Nodal arrhythmia	1	(0.1)	0	(0.0)
動悸	Palpitations	1	(0.1)	1	(0.1)
発作性不整脈	Paroxysmal arrhythmia	1	(0.1)	0	(0.0)
心嚢液貯留	Pericardial effusion	2	(0.1)	0	(0.0)
心膜炎	Pericarditis	2	(0.1)	0	(0.0)
無症候性心筋梗塞	Silent myocardial infarction	1	(0.1)	0	(0.0)
洞結節機能不全	Sinus node dysfunction	2	(0.1)	0	(0.0)
上室性頻脈	Supraventricular tachycardia	3	(0.2)	1	(0.1)
頻脈	Tachycardia	1	(0.1)	0	(0.0)
心室性期外収縮	Ventricular extrasystoles	0	(0.0)	1	(0.1)
心室細動	Ventricular fibrillation	2	(0.1)	1	(0.1)
心室性頻脈性不整脈	Ventricular tachyarrhythmia	0	(0.0)	1	(0.1)
心室性頻脈	Ventricular tachycardia	5	(0.3)	3	(0.2)
先天性，家族性および遺伝性障害	Congenital, familial and genetic disorders	1	(0.1)	0	(0.0)
心房中隔欠損症	Atrial septal defect	1	(0.1)	0	(0.0)
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	1	(0.1)	0	(0.0)
回転性めまい	Vertigo	1	(0.1)	0	(0.0)
内分泌障害	Endocrine disorders	0	(0.0)	2	(0.1)
異所性甲状腺機能亢進症	Ectopic hyperthyroidism	0	(0.0)	1	(0.1)
下垂体機能低下症	Hypopituitarism	0	(0.0)	1	(0.1)
眼障害	Eye disorders	2	(0.1)	4	(0.2)
白内障	Cataract	0	(0.0)	1	(0.1)
眼静脈血栓症	Ophthalmic vein thrombosis	1	(0.1)	0	(0.0)
虚血性視神経症	Optic ischaemic neuropathy	0	(0.0)	1	(0.1)
網膜動脈閉塞	Retinal artery occlusion	0	(0.0)	1	(0.1)
網膜剥離	Retinal detachment	0	(0.0)	1	(0.1)
視力障害	Visual impairment	1	(0.1)	0	(0.0)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	33	(1.8)	26	(1.4)
腹痛	Abdominal pain	1	(0.1)	1	(0.1)
上腹部痛	Abdominal pain upper	0	(0.0)	2	(0.1)
痔瘻	Anal fistula	1	(0.1)	0	(0.0)
腹水	Ascites	1	(0.1)	0	(0.0)
慢性胃炎	Chronic gastritis	0	(0.0)	1	(0.1)
虚血性大腸炎	Colitis ischaemic	3	(0.2)	1	(0.1)
便秘	Constipation	0	(0.0)	2	(0.1)
横隔膜ヘルニア	Diaphragmatic hernia	0	(0.0)	1	(0.1)
下痢	Diarrhoea	3	(0.2)	0	(0.0)
憩室	Diverticulum	1	(0.1)	0	(0.0)
腸憩室	Diverticulum intestinal	1	(0.1)	0	(0.0)
出血性腸憩室	Diverticulum intestinal haemorrhagic	2	(0.1)	0	(0.0)
十二指腸ポリープ	Duodenal polyp	0	(0.0)	1	(0.1)
小腸炎	Enteritis	1	(0.1)	0	(0.0)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 1822		Inclisiran N = 1833	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
びらん性食道炎	Erosive oesophagitis	1	(0.1)	0	(0.0)
胃炎	Gastritis	0	(0.0)	1	(0.1)
びらん性胃炎	Gastritis erosive	2	(0.1)	1	(0.1)
胃腸出血	Gastrointestinal haemorrhage	2	(0.1)	1	(0.1)
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	1	(0.1)	1	(0.1)
痔核	Haemorrhoids	0	(0.0)	1	(0.1)
麻痺性イレウス	Ileus paralytic	0	(0.0)	1	(0.1)
嵌頓臍ヘルニア	Incarcerated umbilical hernia	1	(0.1)	0	(0.0)
鼠径ヘルニア	Inguinal hernia	2	(0.1)	2	(0.1)
腸梗塞	Intestinal infarction	1	(0.1)	0	(0.0)
腸管虚血	Intestinal ischaemia	1	(0.1)	0	(0.0)
腸閉塞	Intestinal obstruction	1	(0.1)	0	(0.0)
大腸穿孔	Large intestine perforation	1	(0.1)	0	(0.0)
大腸ポリープ	Large intestine polyp	2	(0.1)	1	(0.1)
食道痙攣	Oesophageal spasm	0	(0.0)	1	(0.1)
食道静脈瘤出血	Oesophageal varices haemorrhage	0	(0.0)	1	(0.1)
膵腫瘤	Pancreatic mass	1	(0.1)	0	(0.0)
膵炎	Pancreatitis	0	(0.0)	2	(0.1)
急性膵炎	Pancreatitis acute	2	(0.1)	0	(0.0)
慢性膵炎	Pancreatitis chronic	1	(0.1)	0	(0.0)
壊死性膵炎	Pancreatitis necrotising	0	(0.0)	1	(0.1)
消化性潰瘍	Peptic ulcer	1	(0.1)	0	(0.0)
直腸出血	Rectal haemorrhage	2	(0.1)	1	(0.1)
直腸脱	Rectal prolapse	0	(0.0)	1	(0.1)
後腹膜出血	Retroperitoneal haemorrhage	1	(0.1)	0	(0.0)
小腸閉塞	Small intestinal obstruction	0	(0.0)	4	(0.2)
上部消化管出血	Upper gastrointestinal haemorrhage	1	(0.1)	1	(0.1)
腸の軸捻転	Volvulus	0	(0.0)	1	(0.1)
嘔吐	Vomiting	1	(0.1)	0	(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	37	(2.0)	24	(1.3)
無力症	Asthenia	3	(0.2)	0	(0.0)
心臓死	Cardiac death	1	(0.1)	0	(0.0)
胸痛	Chest pain	3	(0.2)	3	(0.2)
死亡	Death	3	(0.2)	3	(0.2)
運動耐性低下	Exercise tolerance decreased	1	(0.1)	0	(0.0)
歩行障害	Gait disturbance	1	(0.1)	0	(0.0)
ヘルニア	Hernia	1	(0.1)	0	(0.0)
低体温	Hypothermia	1	(0.1)	0	(0.0)
治癒不良	Impaired healing	1	(0.1)	0	(0.0)
多臓器機能不全症候群	Multiple organ dysfunction syndrome	1	(0.1)	0	(0.0)
非心臓性胸痛	Non-cardiac chest pain	18	(1.0)	14	(0.8)
発熱	Pyrexia	0	(0.0)	1	(0.1)
異物感	Sensation of foreign body	0	(0.0)	1	(0.1)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 1822		Inclisiran N = 1833	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
心突然死	Sudden cardiac death	1	(0.1)	1	(0.1)
潰瘍性出血	Ulcer haemorrhage	1	(0.1)	0	(0.0)
血管ステント閉塞	Vascular stent occlusion	0	(0.0)	1	(0.1)
血管ステント再狭窄	Vascular stent restenosis	2	(0.1)	0	(0.0)
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	10	(0.5)	9	(0.5)
胆管結石	Bile duct stone	1	(0.1)	1	(0.1)
胆道仙痛	Biliary colic	1	(0.1)	0	(0.0)
胆管拡張	Biliary dilatation	0	(0.0)	1	(0.1)
胆嚢炎	Cholecystitis	3	(0.2)	0	(0.0)
急性胆嚢炎	Cholecystitis acute	3	(0.2)	4	(0.2)
胆石症	Cholelithiasis	4	(0.2)	3	(0.2)
肝硬変	Hepatic cirrhosis	0	(0.0)	1	(0.1)
免疫系障害	Immune system disorders	1	(0.1)	1	(0.1)
アナフィラキシー反応	Anaphylactic reaction	1	(0.1)	0	(0.0)
サルコイドーシス	Sarcoidosis	0	(0.0)	1	(0.1)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	66	(3.6)	71	(3.9)
四肢膿瘍	Abscess limb	0	(0.0)	1	(0.1)
肛門膿瘍	Anal abscess	0	(0.0)	1	(0.1)
虫垂炎	Appendicitis	3	(0.2)	4	(0.2)
穿孔性虫垂炎	Appendicitis perforated	0	(0.0)	1	(0.1)
感染性関節炎	Arthritis infective	0	(0.0)	1	(0.1)
細菌性腎盂腎炎	Bacterial pyelonephritis	1	(0.1)	0	(0.0)
胆道性敗血症	Biliary sepsis	1	(0.1)	1	(0.1)
気管支炎	Bronchitis	4	(0.2)	2	(0.1)
海綿静脈洞血栓症	Cavernous sinus thrombosis	1	(0.1)	0	(0.0)
蜂巣炎	Cellulitis	3	(0.2)	7	(0.4)
胸壁膿瘍	Chest wall abscess	1	(0.1)	0	(0.0)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	Clostridium difficile colitis	1	(0.1)	1	(0.1)
膀胱炎	Cystitis	0	(0.0)	1	(0.1)
医療機器関連感染	Device related infection	0	(0.0)	1	(0.1)
医療機器関連敗血症	Device related sepsis	1	(0.1)	0	(0.0)
糖尿病性足感染	Diabetic foot infection	0	(0.0)	1	(0.1)
憩室炎	Diverticulitis	3	(0.2)	2	(0.1)
脳炎	Encephalitis	1	(0.1)	0	(0.0)
丹毒	Erysipelas	0	(0.0)	1	(0.1)
大腸菌性菌血症	Escherichia bacteraemia	1	(0.1)	1	(0.1)
胆嚢膿瘍	Gallbladder abscess	0	(0.0)	1	(0.1)
胆嚢蓄膿	Gallbladder empyema	1	(0.1)	0	(0.0)
壊疽	Gangrene	1	(0.1)	1	(0.1)
胃腸炎	Gastroenteritis	0	(0.0)	2	(0.1)
ノロウイルス性胃腸炎	Gastroenteritis norovirus	1	(0.1)	0	(0.0)
感染性大腸炎	Infectious colitis	1	(0.1)	0	(0.0)
感染性胸水	Infectious pleural effusion	1	(0.1)	1	(0.1)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 1822		Inclisiran N = 1833	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease	2	(0.1)	1	(0.1)
感染性腱鞘炎	Infective tenosynovitis	0	(0.0)	1	(0.1)
インフルエンザ	Influenza	2	(0.1)	3	(0.2)
椎間板炎	Intervertebral discitis	1	(0.1)	0	(0.0)
限局性感染	Localised infection	0	(0.0)	2	(0.1)
下気道感染	Lower respiratory tract infection	3	(0.2)	3	(0.2)
神経ボレリア症	Neuroborreliosis	1	(0.1)	0	(0.0)
骨髄炎	Osteomyelitis	2	(0.1)	1	(0.1)
急性骨髄炎	Osteomyelitis acute	0	(0.0)	1	(0.1)
病原体耐性	Pathogen resistance	1	(0.1)	0	(0.0)
眼窩周囲蜂巣炎	Periorbital cellulitis	0	(0.0)	1	(0.1)
腹膜炎	Peritonitis	0	(0.0)	1	(0.1)
肺炎	Pneumonia	17	(0.9)	21	(1.1)
細菌性肺炎	Pneumonia bacterial	0	(0.0)	1	(0.1)
肺炎球菌性肺炎	Pneumonia pneumococcal	0	(0.0)	1	(0.1)
ウイルス性肺炎	Pneumonia viral	0	(0.0)	1	(0.1)
処置後感染	Post procedural infection	1	(0.1)	1	(0.1)
術後創感染	Postoperative wound infection	3	(0.2)	0	(0.0)
腎盂炎	Pyelitis	1	(0.1)	0	(0.0)
腎盂腎炎	Pyelonephritis	2	(0.1)	0	(0.0)
敗血症	Sepsis	4	(0.2)	7	(0.4)
敗血症症候群	Sepsis syndrome	1	(0.1)	0	(0.0)
敗血症性ショック	Septic shock	2	(0.1)	1	(0.1)
唾液腺炎	Sialoadenitis	0	(0.0)	1	(0.1)
ブドウ球菌性膿瘍	Staphylococcal abscess	0	(0.0)	1	(0.1)
ブドウ球菌性敗血症	Staphylococcal sepsis	0	(0.0)	1	(0.1)
ダニ媒介熱	Tick-borne fever	1	(0.1)	0	(0.0)
尿路感染	Urinary tract infection	4	(0.2)	3	(0.2)
ウイルス性上気道感染	Viral upper respiratory tract infection	1	(0.1)	0	(0.0)
創傷感染	Wound infection	0	(0.0)	1	(0.1)
膿創	Wound sepsis	1	(0.1)	0	(0.0)
傷害，中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	35	(1.9)	24	(1.3)
偶発的過量投与	Accidental overdose	1	(0.1)	0	(0.0)
寛骨臼骨折	Acetabulum fracture	0	(0.0)	1	(0.1)
足関節部骨折	Ankle fracture	1	(0.1)	0	(0.0)
動脈バイパス閉塞	Arterial bypass occlusion	1	(0.1)	0	(0.0)
心臓挫傷	Cardiac contusion	1	(0.1)	0	(0.0)
心臓弁置換合併症	Cardiac valve replacement complication	1	(0.1)	0	(0.0)
化学熱傷	Chemical burn	0	(0.0)	1	(0.1)
挫傷	Contusion	0	(0.0)	1	(0.1)
冠血管グラフト閉塞	Coronary vascular graft occlusion	1	(0.1)	0	(0.0)
頭蓋脳損傷	Craniocerebral injury	2	(0.1)	0	(0.0)
顔面骨骨折	Facial bones fracture	1	(0.1)	0	(0.0)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 1822		Inclisiran N = 1833	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
転倒	Fall	1	(0.1)	2	(0.1)
大腿骨頚部骨折	Femoral neck fracture	3	(0.2)	2	(0.1)
足骨折	Foot fracture	0	(0.0)	1	(0.1)
銃創	Gun shot wound	1	(0.1)	0	(0.0)
頭部損傷	Head injury	1	(0.1)	1	(0.1)
股関節部骨折	Hip fracture	1	(0.1)	0	(0.0)
上腕骨骨折	Humerus fracture	1	(0.1)	0	(0.0)
切開部位痛	Incision site pain	0	(0.0)	1	(0.1)
閉塞性瘢痕ヘルニア	Incisional hernia, obstructive	0	(0.0)	1	(0.1)
関節脱臼	Joint dislocation	0	(0.0)	1	(0.1)
関節損傷	Joint injury	0	(0.0)	1	(0.1)
四肢損傷	Limb injury	2	(0.1)	0	(0.0)
腰椎骨折	Lumbar vertebral fracture	0	(0.0)	1	(0.1)
多発性外傷	Multiple injuries	0	(0.0)	1	(0.1)
職業性製品曝露	Occupational exposure to product	0	(0.0)	1	(0.1)
末梢動脈再閉塞	Peripheral arterial reocclusion	1	(0.1)	0	(0.0)
周術期心筋梗塞	Periprocedural myocardial infarction	1	(0.1)	0	(0.0)
処置後合併症	Post procedural complication	1	(0.1)	0	(0.0)
処置後血尿	Post procedural haematuria	2	(0.1)	0	(0.0)
処置後出血	Post procedural haemorrhage	0	(0.0)	1	(0.1)
処置による低血圧	Procedural hypotension	0	(0.0)	1	(0.1)
処置による疼痛	Procedural pain	2	(0.1)	0	(0.0)
橈骨骨折	Radius fracture	0	(0.0)	1	(0.1)
肋骨骨折	Rib fracture	2	(0.1)	1	(0.1)
交通事故	Road traffic accident	2	(0.1)	1	(0.1)
軟部組織損傷	Soft tissue injury	1	(0.1)	1	(0.1)
脊椎圧迫骨折	Spinal compression fracture	1	(0.1)	1	(0.1)
脊椎骨折	Spinal fracture	0	(0.0)	1	(0.1)
くも膜下出血	Subarachnoid haemorrhage	1	(0.1)	0	(0.0)
硬膜下血腫	Subdural haematoma	4	(0.2)	1	(0.1)
硬膜下出血	Subdural haemorrhage	1	(0.1)	0	(0.0)
胸椎骨折	Thoracic vertebral fracture	1	(0.1)	0	(0.0)
脛骨骨折	Tibia fracture	1	(0.1)	0	(0.0)
外傷性骨折	Traumatic fracture	0	(0.0)	1	(0.1)
血管偽動脈瘤	Vascular pseudoaneurysm	0	(0.0)	1	(0.1)
創傷	Wound	1	(0.1)	0	(0.0)
手首関節骨折	Wrist fracture	1	(0.1)	0	(0.0)
臨床検査	Investigations	2	(0.1)	0	(0.0)
血圧上昇	Blood pressure increased	1	(0.1)	0	(0.0)
肝機能検査値上昇	Liver function test increased	1	(0.1)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	13	(0.7)	15	(0.8)
脱水	Dehydration	2	(0.1)	1	(0.1)
糖尿病	Diabetes mellitus	3	(0.2)	2	(0.1)
コントロール不良の糖尿病	Diabetes mellitus inadequate control	2	(0.1)	0	(0.0)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 1822		Inclisiran N = 1833	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
糖尿病性ケトアシドーシス	Diabetic ketoacidosis	1	(0.1)	2	(0.1)
水分過負荷	Fluid overload	0	(0.0)	1	(0.1)
痛風	Gout	2	(0.1)	0	(0.0)
高カルシウム血症	Hypercalcaemia	0	(0.0)	1	(0.1)
高血糖	Hyperglycaemia	1	(0.1)	4	(0.2)
高カリウム血症	Hyperkalaemia	1	(0.1)	0	(0.0)
低血糖	Hypoglycaemia	0	(0.0)	3	(0.2)
低カリウム血症	Hypokalaemia	1	(0.1)	1	(0.1)
低ナトリウム血症	Hyponatraemia	1	(0.1)	0	(0.0)
血液量減少症	Hypovolaemia	1	(0.1)	2	(0.1)
2 型糖尿病	Type 2 diabetes mellitus	1	(0.1)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	31	(1.7)	25	(1.4)
関節痛	Arthralgia	1	(0.1)	4	(0.2)
関節炎	Arthritis	2	(0.1)	0	(0.0)
関節障害	Arthropathy	1	(0.1)	0	(0.0)
背部痛	Back pain	4	(0.2)	2	(0.1)
頚部脊柱管狭窄症	Cervical spinal stenosis	3	(0.2)	0	(0.0)
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	Chondrocalcinosis pyrophosphate	0	(0.0)	1	(0.1)
肋軟骨炎	Costochondritis	0	(0.0)	1	(0.1)
椎間関節症候群	Facet joint syndrome	0	(0.0)	1	(0.1)
骨折の変形治癒	Fracture malunion	1	(0.1)	0	(0.0)
封入体筋炎	Inclusion body myositis	0	(0.0)	1	(0.1)
椎間板変性症	Intervertebral disc degeneration	2	(0.1)	0	(0.0)
椎間板突出	Intervertebral disc protrusion	2	(0.1)	0	(0.0)
椎間板腔狭窄	Intervertebral disc space narrowing	0	(0.0)	1	(0.1)
腰部脊柱管狭窄症	Lumbar spinal stenosis	6	(0.3)	1	(0.1)
筋力低下	Muscular weakness	1	(0.1)	0	(0.0)
筋骨格痛	Musculoskeletal pain	1	(0.1)	1	(0.1)
筋肉痛	Myalgia	2	(0.1)	0	(0.0)
変形性関節症	Osteoarthritis	5	(0.3)	5	(0.3)
四肢痛	Pain in extremity	0	(0.0)	1	(0.1)
関節周囲炎	Periarthritis	0	(0.0)	1	(0.1)
乾癬性関節症	Psoriatic arthropathy	0	(0.0)	1	(0.1)
横紋筋融解症	Rhabdomyolysis	1	(0.1)	0	(0.0)
肩回旋筋腱板症候群	Rotator cuff syndrome	0	(0.0)	2	(0.1)
軟部組織壊死	Soft tissue necrosis	0	(0.0)	1	(0.1)
脊柱管狭窄症	Spinal column stenosis	1	(0.1)	1	(0.1)
変形性脊椎症	Spinal osteoarthritis	3	(0.2)	0	(0.0)
脊椎すべり症	Spondylolisthesis	1	(0.1)	0	(0.0)
全身性エリテマトーデス	Systemic lupus erythematosus	1	(0.1)	0	(0.0)
未分化結合組織病	Undifferentiated connective tissue disease	0	(0.0)	1	(0.1)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	49	(2.7)	44	(2.4)
急性骨髄性白血病	Acute myeloid leukaemia	0	(0.0)	2	(0.1)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 1822		Inclisiran N = 1833	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
腺癌	Adenocarcinoma	1	(0.1)	0	(0.0)
胃腺癌	Adenocarcinoma gastric	1	(0.1)	1	(0.1)
結腸腺癌	Adenocarcinoma of colon	1	(0.1)	0	(0.0)
膀胱癌	Bladder cancer	1	(0.1)	2	(0.1)
膀胱新生物	Bladder neoplasm	1	(0.1)	0	(0.0)
膀胱移行上皮癌	Bladder transitional cell carcinoma	3	(0.2)	0	(0.0)
再発膀胱移行上皮癌	Bladder transitional cell carcinoma recurrent	1	(0.1)	0	(0.0)
ボーエン病	Bowen's disease	0	(0.0)	3	(0.2)
乳癌	Breast cancer	0	(0.0)	1	(0.1)
乳癌第 1 期	Breast cancer stage I	1	(0.1)	0	(0.0)
胃のカルチノイド腫瘍	Carcinoid tumour of the stomach	2	(0.1)	1	(0.1)
腎明細胞癌	Clear cell renal cell carcinoma	2	(0.1)	0	(0.0)
結腸癌	Colon cancer	1	(0.1)	0	(0.0)
遠隔転移を伴う結腸癌	Colon cancer metastatic	1	(0.1)	0	(0.0)
子宮内膜腺癌	Endometrial adenocarcinoma	0	(0.0)	1	(0.1)
子宮内膜癌	Endometrial cancer	2	(0.1)	0	(0.0)
消化器癌	Gastrointestinal carcinoma	1	(0.1)	0	(0.0)
胃腸リンパ腫	Gastrointestinal lymphoma	0	(0.0)	1	(0.1)
胃食道癌	Gastrooesophageal cancer	1	(0.1)	0	(0.0)
肝癌	Hepatic cancer	0	(0.0)	1	(0.1)
肝細胞癌	Hepatocellular carcinoma	1	(0.1)	0	(0.0)
腸管腺癌	Intestinal adenocarcinoma	0	(0.0)	1	(0.1)
浸潤性乳管癌	Invasive ductal breast carcinoma	2	(0.1)	0	(0.0)
喉頭癌第 4 期	Laryngeal cancer stage IV	1	(0.1)	0	(0.0)
悪性黒子	Lentigo maligna	1	(0.1)	0	(0.0)
形成性胃組織炎	Linitis plastica	1	(0.1)	0	(0.0)
再発脂肪肉腫	Liposarcoma recurrent	1	(0.1)	0	(0.0)
肺腺癌	Lung adenocarcinoma	3	(0.2)	0	(0.0)
再発肺癌，細胞タイプ不明	Lung carcinoma cell type unspecified recurrent	0	(0.0)	1	(0.1)
肺新生物	Lung neoplasm	1	(0.1)	0	(0.0)
肺の悪性新生物	Lung neoplasm malignant	0	(0.0)	2	(0.1)
悪性黒色腫	Malignant melanoma	1	(0.1)	0	(0.0)
表皮内悪性黒色腫	Malignant melanoma in situ	1	(0.1)	0	(0.0)
髄膜腫	Meningioma	1	(0.1)	0	(0.0)
中枢神経系転移	Metastases to central nervous system	0	(0.0)	1	(0.1)
肝転移	Metastases to liver	2	(0.1)	1	(0.1)
遠隔転移を伴う膀胱癌	Metastatic carcinoma of the bladder	1	(0.1)	0	(0.0)
骨髄異形成症候群	Myelodysplastic syndrome	1	(0.1)	0	(0.0)
非ホジキンリンパ腫	Non-Hodgkin's lymphoma	0	(0.0)	1	(0.1)
非小細胞肺癌	Non-small cell lung cancer	1	(0.1)	1	(0.1)
食道癌	Oesophageal carcinoma	0	(0.0)	1	(0.1)
口腔新生物	Oral neoplasm	0	(0.0)	1	(0.1)
遠隔転移を伴う膵癌	Pancreatic carcinoma metastatic	1	(0.1)	0	(0.0)
悪性末梢神経鞘腫	Peripheral nerve sheath tumour malignant	1	(0.1)	0	(0.0)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 1822		Inclisiran N = 1833	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
前立腺癌	Prostate cancer	8	(0.4)	6	(0.3)
遠隔転移を伴う前立腺癌	Prostate cancer metastatic	1	(0.1)	0	(0.0)
再発前立腺癌	Prostate cancer recurrent	1	(0.1)	1	(0.1)
直腸腺癌	Rectal adenocarcinoma	0	(0.0)	1	(0.1)
腎癌	Renal cancer	0	(0.0)	1	(0.1)
遠隔転移を伴う腎癌	Renal cancer metastatic	0	(0.0)	1	(0.1)
腎細胞癌	Renal cell carcinoma	1	(0.1)	1	(0.1)
唾液腺癌	Salivary gland cancer	0	(0.0)	1	(0.1)
扁平上皮癌	Squamous cell carcinoma	2	(0.1)	3	(0.2)
肺扁平上皮癌	Squamous cell carcinoma of lung	1	(0.1)	2	(0.1)
皮膚有棘細胞癌	Squamous cell carcinoma of skin	2	(0.1)	6	(0.3)
子宮頚部扁平上皮癌	Squamous cell carcinoma of the cervix	0	(0.0)	1	(0.1)
気管新生物	Tracheal neoplasm	1	(0.1)	0	(0.0)
神経系障害	Nervous system disorders	53	(2.9)	41	(2.2)
脳損傷	Brain injury	1	(0.1)	1	(0.1)
頚動脈疾患	Carotid artery disease	1	(0.1)	1	(0.1)
頚動脈狭窄	Carotid artery stenosis	2	(0.1)	4	(0.2)
脳出血	Cerebral haemorrhage	0	(0.0)	1	(0.1)
脳梗塞	Cerebral infarction	3	(0.2)	2	(0.1)
脳血管発作	Cerebrovascular accident	3	(0.2)	4	(0.2)
脳血管障害	Cerebrovascular disorder	0	(0.0)	1	(0.1)
頚髄神経根障害	Cervical radiculopathy	2	(0.1)	0	(0.0)
認知症	Dementia	1	(0.1)	0	(0.0)
アルツハイマー型認知症	Dementia Alzheimer's type	0	(0.0)	1	(0.1)
浮動性めまい	Dizziness	0	(0.0)	3	(0.2)
顔面麻痺	Facial paralysis	0	(0.0)	1	(0.1)
全身性強直性間代性発作	Generalised tonic-clonic seizure	1	(0.1)	0	(0.0)
出血性卒中	Haemorrhagic stroke	1	(0.1)	0	(0.0)
頭痛	Headache	1	(0.1)	1	(0.1)
不全片麻痺	Hemiparesis	1	(0.1)	0	(0.0)
頭蓋内静脈洞血栓症	Intracranial venous sinus thrombosis	0	(0.0)	1	(0.1)
虚血性脳卒中	Ischaemic stroke	7	(0.4)	8	(0.4)
ラクナ脳卒中	Lacunar stroke	2	(0.1)	0	(0.0)
意識消失	Loss of consciousness	0	(0.0)	1	(0.1)
代謝性脳症	Metabolic encephalopathy	1	(0.1)	0	(0.0)
片頭痛	Migraine	0	(0.0)	1	(0.1)
脊髄症	Myelopathy	1	(0.1)	0	(0.0)
神経圧迫	Nerve compression	1	(0.1)	0	(0.0)
末梢性ニューロパチー	Neuropathy peripheral	1	(0.1)	0	(0.0)
正常圧水頭症	Normal pressure hydrocephalus	2	(0.1)	0	(0.0)
末梢性感覚運動ニューロパチー	Peripheral sensorimotor neuropathy	1	(0.1)	0	(0.0)
失神寸前の状態	Presyncope	1	(0.1)	2	(0.1)
神経根障害	Radiculopathy	1	(0.1)	0	(0.0)
坐骨神経痛	Sciatica	1	(0.1)	1	(0.1)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 1822		Inclisiran N = 1833	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
痙攣発作	Seizure	3	(0.2)	0	(0.0)
感覚障害	Sensory disturbance	1	(0.1)	0	(0.0)
脊髄硬膜下血腫	Spinal subdural haematoma	1	(0.1)	0	(0.0)
片頭痛発作重積	Status migrainosus	0	(0.0)	1	(0.1)
失神	Syncope	9	(0.5)	5	(0.3)
一過性脳虚血発作	Transient ischaemic attack	7	(0.4)	8	(0.4)
三叉神経痛	Trigeminal neuralgia	1	(0.1)	0	(0.0)
製品の問題	Product issues	1	(0.1)	2	(0.1)
医療機器のゆるみ	Device loosening	0	(0.0)	2	(0.1)
医療機器機能不良	Device malfunction	1	(0.1)	0	(0.0)
精神障害	Psychiatric disorders	5	(0.3)	7	(0.4)
不安	Anxiety	0	(0.0)	1	(0.1)
うつ病	Depression	1	(0.1)	3	(0.2)
大うつ病	Major depression	1	(0.1)	1	(0.1)
精神状態変化	Mental status changes	2	(0.1)	1	(0.1)
自殺企図	Suicide attempt	1	(0.1)	1	(0.1)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	17	(0.9)	17	(0.9)
急性腎障害	Acute kidney injury	9	(0.5)	8	(0.4)
尿路結石	Calculus urinary	1	(0.1)	0	(0.0)
慢性腎臓病	Chronic kidney disease	2	(0.1)	3	(0.2)
末期腎疾患	End stage renal disease	0	(0.0)	2	(0.1)
膜性糸球体腎炎	Glomerulonephritis membranous	0	(0.0)	1	(0.1)
血尿	Haematuria	1	(0.1)	0	(0.0)
水腎症	Hydronephrosis	1	(0.1)	0	(0.0)
腎結石症	Nephrolithiasis	1	(0.1)	1	(0.1)
ネフローゼ症候群	Nephrotic syndrome	0	(0.0)	1	(0.1)
腎動脈狭窄症	Renal artery stenosis	1	(0.1)	0	(0.0)
腎仙痛	Renal colic	0	(0.0)	1	(0.1)
腎嚢胞	Renal cyst	0	(0.0)	1	(0.1)
腎不全	Renal failure	1	(0.1)	0	(0.0)
腎出血	Renal haemorrhage	0	(0.0)	1	(0.1)
尿管閉塞	Ureteric obstruction	1	(0.1)	0	(0.0)
尿管結石症	Ureterolithiasis	1	(0.1)	0	(0.0)
尿道狭窄	Urethral stenosis	0	(0.0)	1	(0.1)
尿閉	Urinary retention	0	(0.0)	1	(0.1)
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	5	(0.3)	3	(0.2)
良性前立腺肥大症	Benign prostatic hyperplasia	3	(0.2)	1	(0.1)
骨盤脱	Pelvic prolapse	1	(0.1)	0	(0.0)
前立腺腫大	Prostatomegaly	1	(0.1)	0	(0.0)
陰嚢浮腫	Scrotal oedema	0	(0.0)	1	(0.1)
腟脱	Vaginal prolapse	0	(0.0)	1	(0.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	31	(1.7)	29	(1.6)
急性呼吸不全	Acute respiratory failure	5	(0.3)	4	(0.2)
誤嚥	Aspiration	0	(0.0)	1	(0.1)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 1822		Inclisiran N = 1833	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
喘息	Asthma	3	(0.2)	4	(0.2)
気管支拡張症	Bronchiectasis	0	(0.0)	1	(0.1)
息詰まり	Choking	1	(0.1)	0	(0.0)
慢性閉塞性肺疾患	Chronic obstructive pulmonary disease	12	(0.7)	11	(0.6)
呼吸困難	Dyspnoea	5	(0.3)	5	(0.3)
労作性呼吸困難	Dyspnoea exertional	1	(0.1)	1	(0.1)
肺気腫	Emphysema	1	(0.1)	0	(0.0)
喀血	Haemoptysis	0	(0.0)	1	(0.1)
低酸素症	Hypoxia	0	(0.0)	1	(0.1)
特発性肺線維症	Idiopathic pulmonary fibrosis	0	(0.0)	2	(0.1)
間質性肺疾患	Interstitial lung disease	1	(0.1)	0	(0.0)
鼻茸	Nasal polyps	0	(0.0)	1	(0.1)
胸水	Pleural effusion	0	(0.0)	1	(0.1)
誤嚥性肺炎	Pneumonia aspiration	2	(0.1)	1	(0.1)
肺塞栓症	Pulmonary embolism	3	(0.2)	2	(0.1)
肺線維症	Pulmonary fibrosis	1	(0.1)	0	(0.0)
肺梗塞	Pulmonary infarction	1	(0.1)	0	(0.0)
肺水腫	Pulmonary oedema	1	(0.1)	2	(0.1)
呼吸不全	Respiratory failure	0	(0.0)	1	(0.1)
睡眠時無呼吸症候群	Sleep apnoea syndrome	0	(0.0)	1	(0.1)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	3	(0.2)	1	(0.1)
糖尿病性足病変	Diabetic foot	1	(0.1)	0	(0.0)
糖尿病性潰瘍	Diabetic ulcer	1	(0.1)	0	(0.0)
壊疽性膿皮症	Pyoderma gangrenosum	0	(0.0)	1	(0.1)
蕁麻疹	Urticaria	1	(0.1)	0	(0.0)
外科および内科処置	Surgical and medical procedures	1	(0.1)	1	(0.1)
下肢切断	Leg amputation	0	(0.0)	1	(0.1)
腎摘除	Nephrectomy	1	(0.1)	0	(0.0)
血管障害	Vascular disorders	32	(1.8)	32	(1.7)
進行性高血圧	Accelerated hypertension	0	(0.0)	1	(0.1)
大動脈瘤	Aortic aneurysm	2	(0.1)	0	(0.0)
大動脈解離	Aortic dissection	0	(0.0)	1	(0.1)
大動脈狭窄	Aortic stenosis	2	(0.1)	2	(0.1)
動脈硬化症	Arteriosclerosis	0	(0.0)	1	(0.1)
コントロール不良の血圧	Blood pressure inadequately controlled	0	(0.0)	1	(0.1)
循環虚脱	Circulatory collapse	1	(0.1)	0	(0.0)
深部静脈血栓症	Deep vein thrombosis	1	(0.1)	1	(0.1)
静脈塞栓症	Embolism venous	1	(0.1)	0	(0.0)
四肢壊死	Extremity necrosis	0	(0.0)	1	(0.1)
多発血管炎を伴う肉芽腫症	Granulomatosis with polyangiitis	0	(0.0)	1	(0.1)
血腫	Haematoma	1	(0.1)	0	(0.0)
高血圧	Hypertension	3	(0.2)	3	(0.2)
高血圧クリーゼ	Hypertensive crisis	0	(0.0)	2	(0.1)
低血圧	Hypotension	3	(0.2)	1	(0.1)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 1822		Inclisiran N = 1833	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
腸骨動脈塞栓症	Iliac artery embolism	1	(0.1)	0	(0.0)
起立性低血圧	Orthostatic hypotension	1	(0.1)	2	(0.1)
末梢動脈閉塞性疾患	Peripheral arterial occlusive disease	10	(0.5)	9	(0.5)
末梢動脈瘤	Peripheral artery aneurysm	0	(0.0)	1	(0.1)
末梢動脈閉塞	Peripheral artery occlusion	2	(0.1)	0	(0.0)
末梢動脈狭窄	Peripheral artery stenosis	1	(0.1)	0	(0.0)
末梢性虚血	Peripheral ischaemia	2	(0.1)	2	(0.1)
末梢血管障害	Peripheral vascular disorder	4	(0.2)	2	(0.1)
出血性ショック	Shock haemorrhagic	0	(0.0)	1	(0.1)
鎖骨下動脈狭窄	Subclavian artery stenosis	0	(0.0)	1	(0.1)
血栓性閉塞性血管炎	Thromboangiitis obliterans	0	(0.0)	1	(0.1)
血管炎	Vasculitis	0	(0.0)	1	(0.1)

Source: 5.3.5.3-1-Table 14.3.1.4
SOC 及び PT はアルファベット順に提示

Table 7-2 すべての投与中止に至った有害事象の発現割合（外国第 III 相試験併合，SAF）

SOC	System Organ Class	Placebo N = 1822		Inclisiran N = 1833	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
合計	Subjects With at Least One TEAE Leading to Withdrawal	35	(1.9)	45	(2.5)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	1	(0.1)	0	(0.0)
縦隔リンパ節腫脹	Lymphadenopathy mediastinal	1	(0.1)	0	(0.0)
心臓障害	Cardiac disorders	3	(0.2)	3	(0.2)
急性冠動脈症候群	Acute coronary syndrome	1	(0.1)	0	(0.0)
狭心症	Angina pectoris	0	(0.0)	1	(0.1)
不安定狭心症	Angina unstable	1	(0.1)	0	(0.0)
心停止	Cardiac arrest	0	(0.0)	1	(0.1)
うっ血性心不全	Cardiac failure congestive	1	(0.1)	0	(0.0)
頻脈	Tachycardia	0	(0.0)	1	(0.1)
眼障害	Eye disorders	2	(0.1)	0	(0.0)
眼静脈血栓症	Ophthalmic vein thrombosis	1	(0.1)	0	(0.0)
視力障害	Visual impairment	1	(0.1)	0	(0.0)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	3	(0.2)	4	(0.2)
虚血性大腸炎	Colitis ischaemic	1	(0.1)	0	(0.0)
便秘	Constipation	0	(0.0)	1	(0.1)
下痢	Diarrhoea	1	(0.1)	0	(0.0)
消化不良	Dyspepsia	0	(0.0)	1	(0.1)
悪心	Nausea	0	(0.0)	1	(0.1)
壊死性膵炎	Pancreatitis necrotising	0	(0.0)	1	(0.1)
消化性潰瘍	Peptic ulcer	1	(0.1)	0	(0.0)
嘔吐	Vomiting	0	(0.0)	1	(0.1)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 1822		Inclisiran N = 1833	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	3	(0.2)	4	(0.2)
無力症	Asthenia	1	(0.1)	0	(0.0)
運動耐性低下	Exercise tolerance decreased	1	(0.1)	0	(0.0)
疲労	Fatigue	2	(0.1)	0	(0.0)
注射部位過敏反応	Injection site hypersensitivity	0	(0.0)	1	(0.1)
注射部位反応	Injection site reaction	0	(0.0)	3	(0.2)
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	0	(0.0)	1	(0.1)
肝硬変	Hepatic cirrhosis	0	(0.0)	1	(0.1)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	3	(0.2)	2	(0.1)
海綿静脈洞血栓症	Cavernous sinus thrombosis	1	(0.1)	0	(0.0)
胃腸炎	Gastroenteritis	0	(0.0)	1	(0.1)
ノロウイルス性胃腸炎	Gastroenteritis norovirus	1	(0.1)	0	(0.0)
肺炎	Pneumonia	1	(0.1)	1	(0.1)
皮膚感染	Skin infection	1	(0.1)	0	(0.0)
傷害，中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	2	(0.1)	1	(0.1)
肋骨骨折	Rib fracture	1	(0.1)	1	(0.1)
くも膜下出血	Subarachnoid haemorrhage	1	(0.1)	0	(0.0)
臨床検査	Investigations	5	(0.3)	2	(0.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	0	(0.0)	1	(0.1)
血圧上昇	Blood pressure increased	0	(0.0)	1	(0.1)
胸部コンピュータ断層撮影異常	Computerised tomogram thorax abnormal	1	(0.1)	0	(0.0)
グリコヘモグロビン増加	Glycosylated haemoglobin increased	1	(0.1)	0	(0.0)
肝酵素上昇	Hepatic enzyme increased	1	(0.1)	0	(0.0)
肝機能検査値上昇	Liver function test increased	1	(0.1)	0	(0.0)
体重減少	Weight decreased	1	(0.1)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	0	(0.0)	1	(0.1)
血液量減少症	Hypovolaemia	0	(0.0)	1	(0.1)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	4	(0.2)	7	(0.4)
関節痛	Arthralgia	2	(0.1)	2	(0.1)
封入体筋炎	Inclusion body myositis	0	(0.0)	1	(0.1)
筋痙縮	Muscle spasms	0	(0.0)	1	(0.1)
筋肉痛	Myalgia	2	(0.1)	2	(0.1)
四肢痛	Pain in extremity	0	(0.0)	1	(0.1)
未分化結合組織病	Undifferentiated connective tissue disease	0	(0.0)	1	(0.1)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	10	(0.5)	13	(0.7)
胃腺癌	Adenocarcinoma gastric	0	(0.0)	1	(0.1)
膀胱移行上皮癌	Bladder transitional cell carcinoma	1	(0.1)	0	(0.0)
腎明細胞癌	Clear cell renal cell carcinoma	1	(0.1)	0	(0.0)
結腸癌	Colon cancer	1	(0.1)	0	(0.0)
遠隔転移を伴う結腸癌	Colon cancer metastatic	1	(0.1)	0	(0.0)
胃食道癌	Gastrooesophageal cancer	1	(0.1)	0	(0.0)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 1822		Inclisiran N = 1833	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
肝癌	Hepatic cancer	0	(0.0)	1	(0.1)
腸管腺癌	Intestinal adenocarcinoma	0	(0.0)	1	(0.1)
肺の悪性新生物	Lung neoplasm malignant	0	(0.0)	1	(0.1)
中枢神経系転移	Metastases to central nervous system	0	(0.0)	1	(0.1)
肝転移	Metastases to liver	1	(0.1)	1	(0.1)
骨髄異形成症候群	Myelodysplastic syndrome	1	(0.1)	0	(0.0)
非小細胞肺癌	Non-small cell lung cancer	1	(0.1)	0	(0.0)
食道癌	Oesophageal carcinoma	0	(0.0)	1	(0.1)
遠隔転移を伴う膵癌	Pancreatic carcinoma metastatic	1	(0.1)	0	(0.0)
前立腺癌	Prostate cancer	2	(0.1)	4	(0.2)
直腸腺癌	Rectal adenocarcinoma	0	(0.0)	1	(0.1)
腎癌	Renal cancer	0	(0.0)	1	(0.1)
遠隔転移を伴う腎癌	Renal cancer metastatic	0	(0.0)	1	(0.1)
子宮頚部扁平上皮癌	Squamous cell carcinoma of the cervix	0	(0.0)	1	(0.1)
神経系障害	Nervous system disorders	7	(0.4)	8	(0.4)
脳梗塞	Cerebral infarction	1	(0.1)	0	(0.0)
脳血管発作	Cerebrovascular accident	0	(0.0)	2	(0.1)
認知症	Dementia	1	(0.1)	0	(0.0)
アルツハイマー型認知症	Dementia Alzheimer's type	0	(0.0)	1	(0.1)
浮動性めまい	Dizziness	2	(0.1)	1	(0.1)
頭痛	Headache	2	(0.1)	2	(0.1)
感覚鈍麻	Hypoaesthesia	0	(0.0)	1	(0.1)
虚血性脳卒中	Ischaemic stroke	0	(0.0)	1	(0.1)
記憶障害	Memory impairment	0	(0.0)	1	(0.1)
神経痛	Neuralgia	0	(0.0)	1	(0.1)
末梢性ニューロパチー	Neuropathy peripheral	1	(0.1)	0	(0.0)
振戦	Tremor	1	(0.1)	0	(0.0)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	1	(0.1)	2	(0.1)
慢性腎臓病	Chronic kidney disease	1	(0.1)	0	(0.0)
腎嚢胞	Renal cyst	0	(0.0)	1	(0.1)
腎機能障害	Renal impairment	0	(0.0)	1	(0.1)
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	0	(0.0)	1	(0.1)
勃起不全	Erectile dysfunction	0	(0.0)	1	(0.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2	(0.1)	2	(0.1)
喘息	Asthma	0	(0.0)	1	(0.1)
咳嗽	Cough	0	(0.0)	1	(0.1)
肺気腫	Emphysema	1	(0.1)	0	(0.0)
肺塞栓症	Pulmonary embolism	1	(0.1)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	0	(0.0)	1	(0.1)
皮膚炎	Dermatitis	0	(0.0)	1	(0.1)

Source: 5.3.5.3-1-Table 14.3.1.14
SOC 及び PT はアルファベット順に提示

2.7.5 参考文献

目次

目次 2
1 2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献 3
2 2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献 3
3 2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献 3
4 2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献 3

1 2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

該当なし

2 2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献

[Neuvonen PJ (2010)] Drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors (statins): the importance of CYP enzymes, transporters and pharmacogenetics. Curr Opin Investig Drugs; 11(3):323-32.

3 2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献

[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.

[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.

4 2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献

該当なし