2.7.6 個々の試験のまとめ

目次

目次 2
略号一覧 3
用語の定義一覧 7
1 生物薬剤学試験 8
2 臨床薬物動態（PK）試験 9
2.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験 9
2.1.1 ALN-PCSSC-001（評価資料） 9
2.2 内因性要因を検討した PK 試験 65
2.2.1 ORION-6（評価資料） 65
2.2.2 ORION-7（評価資料） 86
3 臨床薬力学（PD）試験 105
3.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験 105
3.1.1 ORION-12（評価資料） 105
4 有効性及び安全性試験 128
4.1 申請する適応症に関する比較対照試験 128
4.1.1 ORION-9（評価資料） 128
4.1.2 ORION-10（評価資料） 149
4.1.3 ORION-11（評価資料） 183
4.1.4 ORION-15（評価資料） 221
4.1.5 ORION-1（評価資料） 266
4.1.6 ORION-5（評価資料） 301
4.1.7 ORION-3（参考資料） 317
4.2 非対照試験 331
4.2.1 ORION-2（安全性：評価資料，有効性：参考資料） 331
5 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述 338

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
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G

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

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

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

用語の定義一覧

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

1 生物薬剤学試験

該当なし

2 臨床薬物動態（PK）試験

2.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験

2.1.1 ALN-PCSSC-001（評価資料）

添付資料番号：5.3.3.1-1-ALN-PCSSC-001

試験の標題

A Phase 1, Randomized, Single-Blind, Placebo-Controlled, Single Ascending Dose and Multiple Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Subcutaneously Administered ALN-PCSSC in Subjects with Elevated Low-Density Lipoprotein Cholesterol

治験実施医療機関

2 施設（英国）

試験期間

2014 年 12 月 9 日：最初の被験者の登録日

2015 年 11 月 20 日：最後の被験者の完了日

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

インクリシランを LDL-C 高値の被験者に単回皮下投与又は反復皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

副次目的

- インクリシランの PK を評価する。
- 血清中 LDL-C に対するインクリシランの薬力学（PD）を評価する。
- 血漿中プロ蛋白質転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型（PCSK9）値に対するインクリシランの PD を評価する。

探索的目的

- 脂質及びリポ蛋白のベースラインからの変化を評価する。
- スタチン併用又は非併用の被験者にインクリシランを投与したときの PD を評価する。

試験方法

本試験は，ランダム化，単盲検，プラセボ対照，単回漸増投与（SAD），及び反復投与（MD）試験であり，LDL-C 高値の被験者を対象にスタチン併用又は非併用でインクリシランを皮下投与した。本試験はインクリシランを単回及び反復皮下投与時の安全性，忍容性，PK，及び PD を評価するために計画した。計画したコホート［MD は月 1 回（QM）投与のコホートのみ］に加え，SAD 及び MD それぞれ 2 コホートまで予備として追加可能とした。実際には 4 つの予備コホート中 3 コホート［SAD：インクリシラン 800 mg 又はプラセボの 1 コホート，MD：週 1 回（QW）投与及び 2 週間に 1 回（Q2W）投与の 2 コホート（代替の投与レジメンを検討するため）］で被験者を組み入れた（Table 2-1）。

Table 2-1　ALN-PCSSC-001 で実施した計画コホート及び予備コホート

予定被験者数（インクリシラン：プラセボ）		コホート	計画又は予備
SAD 各コホートあたり N = 4（3：1）		インクリシラン 25 mg 又はプラセボ	計画
		インクリシラン 100 mg 又はプラセボ	計画
		インクリシラン 300 mg 又はプラセボ	計画
		インクリシラン 500 mg 又はプラセボ	計画
		インクリシラン 800 mg 又はプラセボ	計画
		インクリシラン 800 mg 又はプラセボ	予備
MD 各コホートあたり N = 8（4 名のブロックで 3：1）	スタチン非併用	インクリシラン 300 mg 又はプラセボを QM で 2 回投与	計画
		インクリシラン 500 mg 又はプラセボを QM で 2 回投与	計画
		インクリシラン 125 mg 又はプラセボを QW で 4 回投与	予備
		インクリシラン 250 mg 又はプラセボを Q2W で 2 回投与	予備
	スタチン併用	インクリシラン 300 mg 又はプラセボを QM で 2 回投与	計画
		インクリシラン 500 mg 又はプラセボを QM で 2 回投与	計画

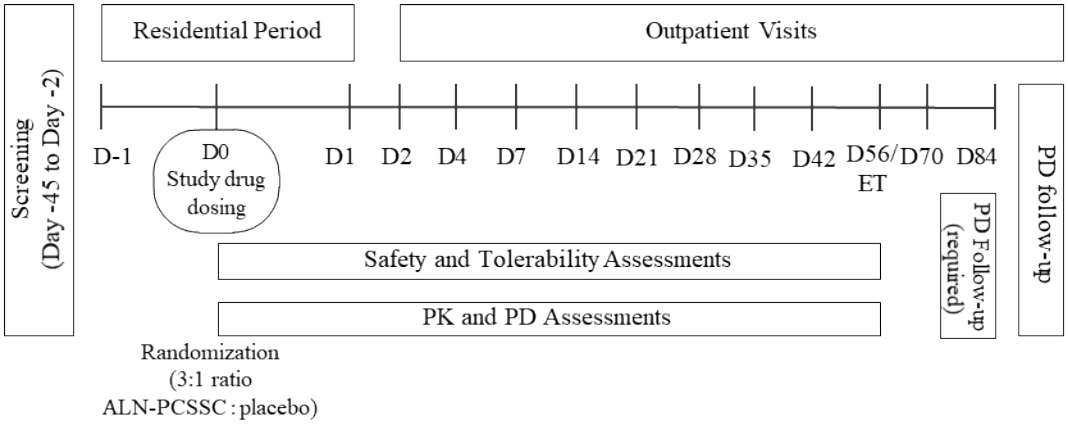
Source: Table 4

SAD では LDL-C が 2.6 mmol/L（100 mg/dL）以上でスタチン非併用の被験者を 6 コホートで組み入れた。各コホートでは 4 名の被験者に対しインクリシラン及びプラセボを 3：1 の割合でランダムに割り付けた。

SAD の試験デザインを Figure 2-1 に示す。被験者は投与 45 日前（Day −45）～2 日前（Day −2）にスクリーニング検査を受けた。適格な被験者が，引き続き適格性の確認のために Day −1 に治験実施医療機関に入院し，治験薬投与前の検査を受けた。入院期間中の Day 0 に被験者をインクリシラン又はプラセボにランダムに割り付け，いずれかを単回皮下投与した。被験者は治験薬投与後 24 時間の評価が終了した後，Day 1 に治験実施医療機関を退院した。

被験者は，安全性，忍容性，及び PK の評価のために評価スケジュールに従って Day 56 まで，PD の追跡調査のために Day 84 まで予定された日に来院した。PD の追跡調査は LDL-C の値がベースラインの 80%以上に戻るまで，又は Day 180 のいずれか早い方まで継続した。

Figure 2-1　　SAD の試験デザイン（ALN-PCSSC-001）



Source: Figure 1
ET：早期終了

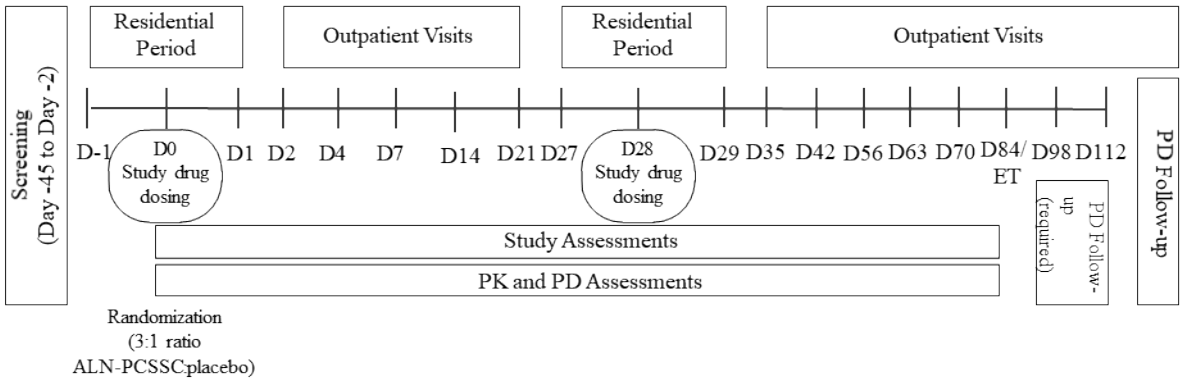
MD では，LDL-C が 2.6 mmol/L（100 mg/dL）以上でスタチン非併用又は併用の被験者を 6 コホート（スタチン非併用 4 コホート及びスタチン併用 2 コホート）で組み入れた。各コホートでは 8 名の被験者に対しインクリシラン及びプラセボを 3：1 の割合でランダムに割り付けた。

QM コホートではスタチン併用又は非併用の被験者に対しインクリシラン又はプラセボを QM で 2 回投与した。QW コホート及び Q2W コホートではスタチン非併用の被験者に対しインクリシラン又はプラセボを QW で 4 回，又は Q2W で 2 回投与した。

QM コホートの試験デザインを Figure 2-2 に示す。被験者は初回投与前の Day −45 から Day −2 にスクリーニング検査を受けた。適格な被験者が，引き続き適格性の確認のために Day −1 に治験実施医療機関に入院し，治験薬投与前の検査を受けた。入院期間中の Day 0 に各被験者をインクリシラン又はプラセボにランダムに割り付け，いずれかを皮下投与した。被験者は投与後 24 時間の評価が終了した後，Day 1 に治験実施医療機関を退院した。QM コホートの被験者は Day 27 に再度入院し，Day 28 に治験薬を投与された後，Day 29（最終投与後 24 時間）の評価終了後，治験実施医療機関を退院した。QW コホートの被験者は，Day 7 及び Day 14 に外来で治験薬の投与を受けた。Day 20 に再度入院し，Day 21 に治験薬を投与された後，Day 22（最終投与後 24 時間）の評価終了後，治験実施医療機関を退院した。Q2W コホートの被験者は，Day 13 に再度入院し，Day 14 に治験薬を投与された後，Day 15（最終投与後 24 時間）の評価終了後，治験実施医療機関を退院した。

被験者は，安全性，忍容性，及び PK の評価のために QM コホートでは Day 84（QW コホート及び Q2W コホートではそれぞれ Day 77 及び Day 70）まで，また，PD の追跡調査のために Day 112（QW コホート及び Q2W コホートではそれぞれ Day 105 及び Day 98）まで評価スケジュールに従って来院した。PD の追跡調査は LDL-C の値がベースラインの 80%以上に戻るまで，又は最終投与後 180 日までのいずれか早い方まで継続した。

Figure 2-2　QM コホート（1 ヵ月間隔で 2 回投与）の試験デザイン（ALN-PCSSC-001）



Source: Figure 2

目標被験者数

予備コホートを含め，最大 76 名（SAD：最大 28 名，MD：最大 48 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

- 年齢：18～60 歳（MD では 75 歳まで）
- 男性又は女性（閉経後女性又は外科的不妊手術により妊娠の可能性がない女性）
- 体格指数（BMI）：18～30 kg/m^2
- スクリーニング時の血清 LDL-C：2.6 mmol/L（100 mg/dL）以上
- スクリーニング時の空腹時 TG：4.52 mmol/L（400 mg/dL）未満
- 適切な全血球計算（CBC）（基準範囲外の場合，CBC の外れ値に臨床的な意味はなく，治験担当医師の判断により許可されれば組入れ可能）
- スクリーニング前 90 日間以上の非喫煙者及び非ニコチン使用者
- 初回投与前 90 日以内に他の治験薬［PCSK9 阻害剤（エボロクマブ，アリロクマブ等）を含む］を投与されていない者又は他の治験の追跡期間中ではない者

SAD 及びスタチン非併用の MD 用の追加の選択基準

- 病歴，身体検査，臨床検査，及び 12 誘導心電図の結果より健康と判断された者

スタチン併用の MD 用の追加の選択基準

- スタチンの用量がスクリーニングの 30 日以上前から一定であり，試験参加期間中は用量変更の予定がない者

治験薬

インクリシラン皮下注用注射液［インクリシラン 200 mg/mL］
プラセボ：0.9%注射用生理食塩水

用量及び投与方法

インクリシラン又はプラセボを Table 2-1 に示した用法・用量で皮下投与した。

投与（観察）期間

SAD の投与（観察）期間は Table 2-2 に示した。MD の各コホートの投与（観察）期間は Table 2-3～Table 2-5 に示した。想定された試験期間は最大で SAD では 226 日間，MD では 254 日間であった。

Table 2-2 SAD の評価スケジュール（ALN-PCSSC-001）

評価項目	スクリーニング	入院期間			外来										
		入院 [a]	投与前／投与	退院 [b]	投与後の追跡調査									PD の追跡調査 [c]	
Day	**−45〜−2**	**−1**	**0**	**1**	**2**	**4**	**7±1**	**14±2**	**21±2**	**28±2**	**35±2**	**42±2**	**56±3 (ET)[d]**	**70±4 84±4**	**98±4, 112±4, Q4W±1W**
同意取得	X														
人口統計学的特性	X														
病歴	X	X[e]	X[e]												
選択基準／除外基準	X	X	X[f]												
身体検査（体重を除く）[g]	X	X		X				X		X			X		
体重及び BMI	X	X													
身長	X														
バイタルサイン [h]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X		
12 誘導心電図	X	X		X						X			X		
尿中薬物検査／アルコール検査 [i]	X	X													
β-hCG 妊娠検査	X	X													
FSH 検査（閉経後女性のみ）	X														
血清学的検査 [j]	X														
血液生化学的検査（空腹時），血液学的検査，尿検査 [k]	X	X	X[l]	X		X	X	X	X	X	X[r]	X	X	X[m]	X[m]
凝固系検査	X	X		X											
サイトカインパネル [n]			X	X											
hsCRP			X[o]	X			X								
ランダム化			X[f]												
治験薬投与 [p]			X												

評価項目	スクリーニング	入院期間			外来										
		入院[a]	投与前／投与	退院[b]	投与後の追跡調査									PD の追跡調査[c]	
Day	**−45〜−2**	**−1**	**0**	**1**	**2**	**4**	**7±1**	**14±2**	**21±2**	**28±2**	**35±2**	**42±2**	**56±3 (ET)[d]**	**70±4 84±4**	**98±4, 112±4, Q4W±1W**
PK 解析用血液及び尿サンプル[q]			X	X	X	X	X	X	X	X		X	X		
PD［PCSK9 及び LDL-C（BQ 法）］[r]	X		X[f]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
探索的バイオマーカー解析用血液サンプル			X[f]	X			X	X	X			X	X		
リポ蛋白プロファイル（LDL-p）			X[f]					X					X		
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
SAE			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Source: Table 7 より改変

BQ：beta quantification，β-hCG：β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン，FSH：卵胞刺激ホルモン，HBc：B 型肝炎コア抗体，HBsAg：B 型肝炎表面抗原，HIV：ヒト免疫不全ウイルス，hsCRP：高感度 C-反応性蛋白，IgG：免疫グロブリン G，IgM：免疫グロブリン M，Q4W：4 週間に 1 回，SAE：重篤な有害事象

a) 予備被験者として治験実施医療機関に入院したが，治験薬は投与されず，その被験者への投与が他の日で決まった場合には Day −1 の評価を繰り返し実施した。

b) 被験者は評価完了後に退院した。

c) Day 84 ± 4 において LDL-C（Day 84 の直近の 3 回の測定値の平均）が，ベースライン（治験薬投与前のすべての投与前値の平均）の 80%以上まで戻らなかった場合，LDL-C がベースラインの 80%以上に戻るまで被験者は Day 98 ± 4，Day 112 ± 4，及びそれ以降は 4（± 1）週間に 1 回 PCSK9 及び LDL-C 測定用サンプル採取のために来院した。Day 84 時点で LDL-C がベースラインの 80%以上であっても低下していた場合，PD の追跡調査が必要となる可能性があった。PD の追跡調査は必要に応じて Day 180 まで継続した。

d) 被験者が試験を中止した場合，Day 56 の評価を実施した。

e) Visit 間の病歴を記録した。投与後の追跡調査における病歴の変化は有害事象，又は適宜，併用療法として記録した。

f) 治験薬投与前のみ

g) 身体検査（全検査）をスクリーニング，Day −1，及び Day 56 に実施した。特定の身体検査（胸部／呼吸器，心臓／循環器，皮膚，及び腹部）を Day 1，Day 14，及び Day 28 に実施した。

h) バイタルサイン（口腔体温，血圧，脈拍数，及び呼吸数）は 10 分間安静後，仰臥位で測定した。Day 0 ではバイタルサインを投与前 30 分以内，投与後 30 ± 5 分，及び 4 時間（± 15 分）に測定した。血圧が上昇した場合は，15 分以上経過した後に再測定し，低い方の値を採用した。

i) 呼気中アルコール検査を実施した。被験者は治験担当医師の判断により来院後 24 時間以内に薬物検査及びアルコール検査を受けた。

j) スクリーニング期間中，被験者は HIV-I 及び HIV-II 抗体，HBsAg，HBc（IgG が陽性の場合，IgG + IgM），並びに抗 C 型肝炎ウイルス抗体検査を受けた。被験者が陽性であった場合，追加の検査，カウンセリング，又は治療を紹介され，本試験に不適格と判断された。

k) 血液生化学的検査には治験実施医療機関で測定した総コレステロール，HDL-C，及び LDL-C が含まれた。被験者はサンプル採取前 12 ± 1 時間絶食した。サンプルは各検査日のほぼ同じ時刻に採取した。

l) 投与前：血液生化学的検査用サンプルを採取した。血液学的検査及び尿検査用のサンプルは採取しなかった。

m) LDL-C を治験実施医療機関で測定するための血液生化学的検査用サンプル

n) サイトカイン分析用サンプルは投与前 10 分以内，投与後 2，6，及び 24 時間（± 15 分）に採取した。サイトカインは中央一括測定した。

o) hsCRP 分析用サンプルは投与前 10 分以内，投与後 2，6，及び 24 時間（± 15 分）に採取した。

p) 腹部（必要に応じて大腿部又は上腕部）にインクリシラン又はプラセボを皮下投与した。

q) 血漿サンプルを投与前，投与後 30 分，1，2，4，6，8，12，24，48，及び 96 時間，並びに Day 7，Day 14，Day 21，Day 28，Day 42，及び Day 56 に採取した。尿サンプルを投与後 0〜6 時間，6〜12 時間，及び 12〜24 時間に採取した。

r) PD 解析用の血液サンプルは PCSK9，LDL-C，HDL-C，及び総コレステロールの分析のために採取した。被験者はサンプル採取前 12 ± 1 時間絶食した。サンプルは各検査日のほぼ同じ時刻に採取し，中央一括測定した。

Table 2-3 MD の評価スケジュールーQM コホート（ALN-PCSSC-001）

評価項目	スクリーニング	入院期間			外来					入院期間			外来			
		入院[a]	投与前／投与	退院[b]	投与後の追跡調査					入院[a]	投与前／投与	退院[b]	投与後の追跡調査		PD の追跡調査[c]	
Day	**−45〜−2**	**−1**	**0**	**1**	**2**	**4**	**7±1**	**14±2**	**21±2**	**27**	**28[d]**	**29**	**35±2 42±2 56±3 63±3[e] 70±3**	**84±3 (ET)[f]**	**98±4 112±4**	**126±4 140±4 Q4W±1W**
同意取得	X															
人口統計学的特性	X															
病歴	X	X[g]	X[g]													
選択基準／除外基準	X	X	X[h]													
身体検査（体重を除く）[i]	X	X		X				X		X		X	X	X		
体重及び BMI	X	X														
身長	X															
バイタルサイン[j]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
12 誘導心電図	X	X		X						X		X		X		
尿中薬物検査／アルコール検査[k]	X	X								X						
β-hCG 妊娠検査	X	X								X						
FSH スクリーニング（閉経後女性のみ）	X															
血清学的検査[l]	X															
血液生化学的検査（空腹時），血液学的検査，及び尿検査[m]	X[n]	X	X[o]	X		X	X	X	X	X	X[o]		X	X	X[p]	X[p]
凝固系検査	X	X		X						X						
サイトカインパネル[q]			X	X												

評価項目	スクリーニング	入院期間			外来					入院期間			外来			
		入院[a]	投与前／投与	退院[b]	投与後の追跡調査					入院[a]	投与前／投与	退院[b]	投与後の追跡調査		PD の追跡調査[c]	
Day	**−45〜−2**	**−1**	**0**	**1**	**2**	**4**	**7±1**	**14±2**	**21±2**	**27**	**28[d]**	**29**	**35±2 42±2 56±3 63±3[e] 70±3**	**84±3 (ET)[f]**	**98±4 112±4**	**126±4 140±4 Q4W±1W**
hsCRP[r]			X	X			X				X	X	X[s]			
ランダム化			X[h]													
治験薬投与[t]			X								X					
PK 解析用血液及び尿サンプル[u]			X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X		
PD［PCSK9 及び LDL-C（BQ 法）］[v]	X		X[h]	X	X	X	X	X	X		X[h]	X	X	X	X	X
探索的バイオマーカー解析用血液サンプル			X[h]	X				X	X		X[h]		X[w]	X		
LDL-p			X[h]					X			X[h]		X[x]	X		
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
SAE			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Source: Table 8 より改変

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ

a) 予備被験者として治験実施医療機関に入院したが，治験薬は投与されず，その被験者への投与が他の日で決まった場合には Day −1 の評価を繰り返し実施した。

b) 所定の検査を完了後退院

c) Day 112 において LDL-C（Day 112 の直近の 3 回の測定値の平均）が，ベースライン（Day 0 の治験薬投与前のすべての投与前値の平均）の 80%以上まで戻らなかった場合，LDL-C がベースラインの 80%以上に戻るまで被験者は Day 126 ± 4，Day 140 ± 4，それ以降は 4（± 1）週間に 1 回 PCSK9 及び LDL-C 測定用サンプル採取のために来院した。Day 112 時点で LDL-C がベースラインの 80%以上であっても低下していた場合，PD の追跡調査が必要となる可能性があった。PD の追跡調査は必要に応じて最終投与後 180 日まで継続した。

d) 被験者が有害事象以外の理由で予定した投与日（2 回目の投与）に来院できなかった場合，メディカルモニターは連絡を受け，治験依頼者と相談の上，予定された投与日の 2 日以内に治験薬を投与できるかどうか決定した。

e) Day 63 では，空腹時 PCSK9，LDL-C，HDL-C，及び総コレステロール測定（PD 解析）用の血液サンプルを採取した。被験者はサンプル採取前 12 ± 1 時間絶食した。サンプルは各採取日のほぼ同じ時刻に採取し，中央一括測定した。LDL-C の血液生化学的検査用サンプルは治験実施医療機関での測定のために採取した。Day 63 ではバイタルサインは測定しなかった。

f) 被験者が治験を中止した場合，Day 84 の評価を実施した。

g) Visit 間の病歴を記録した。投与後の追跡調査期間の病歴の変化は有害事象，又は適宜，併用療法として記録した。

h) 選択基準／除外基準，ランダム化，PD 及び探索的バイオマーカーの解析，並びに LDL-C 測定用の血液サンプル（空腹時）：投与前のみ

i) 身体検査（全検査）をスクリーニング，Day −1，及び Day 84 に実施した。特定の身体検査（胸部／呼吸器，心臓／循環器，皮膚，及び腹部）を Day 1，Day 14，Day 27，Day 29，及び Day 56 に実施した。

j) バイタルサイン（口腔体温，血圧，脈拍数，及び呼吸数）は，被験者が 10 分間安静にした後，仰臥位で測定した。Day 0 のみ，バイタルサインを投与前 30 分以内，投与後 30 ± 5 分，及び 4 時間（± 15 分）に測定した。Day 28 のバイタルサインは投与前に測定した。血圧が上昇した場合は，少なくとも 15 分経過後に測定し，2 つの測定値のうち低い方の値を使用した。

k) 呼気中アルコール検査を実施した。被験者は治験担当医師の判断により来院後 24 時間以内に薬物検査及びアルコール検査を受けた。

l) 被験者は HIV-I 及び HIV-II 抗体，HBsAg，HBc（IgG が陽性の場合，IgG + IgM），並びに抗 C 型肝炎ウイルス抗体検査を受けた。

m) 血液生化学的検査には治験実施医療機関で測定した総コレステロール，HDL-C，及び LDL-C が含まれた。被験者はサンプル採取前 12 ± 1 時間絶食した。サンプルは各検査日のほぼ同じ時刻に採取した。

n) スタチン併用コホートでは，ALT 又は総ビリルビンがスクリーニング時に上昇していた場合，スクリーニング期間中に再測定し，被験者の継続のためには再測定値が基準範囲内で，さらに組入れを許可するためには Day −1 の測定値が基準範囲内でなければならなかった。

o) 投与前：血液生化学的検査用サンプルを採取した。血液学的検査及び尿検査用サンプルは採取しなかった。

p) LDL-C を治験実施医療機関で測定するための血液生化学的検査用サンプル

q) サイトカイン分析用サンプルは投与前 10 分以内，投与後 2，6，及び 24 時間（± 15 分）に採取した。サイトカインは中央一括測定した。

r) hsCRP 分析用サンプルは投与前 10 分以内，投与後 2，6，及び 24 時間（± 15 分）に採取した。

s) Day 35 のみ

t) 腹部（必要に応じて大腿部又は上腕部）にインクリシラン又はプラセボを皮下投与した。

u) 血漿サンプルは Day 0 及び Day 28 の投与前 1 時間以内，投与後 30 分，1，2，4，6，8，12，及び 24 時間，さらに初回投与後 48 時間及び 96 時間，Day 7，Day 14，及び Day 21 に採取し，Day 28 の投与後では Day 35，Day 42，Day 56，及び Day 84 に採取した。尿サンプルは Day 0 及び Day 28 の投与後 0〜6，6〜12，及び 12〜24 時間に採取した。

v) PD 解析用の血液サンプルは PCSK9，LDL-C，HDL-C，及び総コレステロールの分析のために採取した。被験者はサンプル採取前 12 ± 1 時間絶食した。サンプルは各検査日のほぼ同じ時刻に採取し，中央一括測定した。

w) 探索的バイオマーカー解析用の血液サンプル：Day 56 のみ
x) Day 42 のみ

Table 2-4 MD の評価スケジュールーQW コホート（ALN-PCSSC-001）

評価項目	スクリーニング	入院期間			外来				入院期間			外来			
		入院[a]	投与前／投与	退院[b]	投与後の追跡調査		投与		入院[a]	投与前／投与	退院[b]	投与後の追跡調査		PD の追跡調査[c]	
Day	**−45〜−2**	**−1**	**0**	**1**	**2**	**4**	**7[d]**	**14[d]**	**20**	**21[d]**	**22**	**28±2 35±2 49±2 56±3[e] 63±3**	**77±3 (ET)[f]**	**91±4 105±4**	**119±4 133±4 Q4W±1W**
同意取得	X														
人口統計学的特性	X														
病歴	X	X[g]	X[g]												
選択基準／除外基準	X	X	X[h]												
身体検査（体重を除く）[i]	X	X		X				X	X		X	X[j]	X		
体重及び BMI	X	X													
身長	X														
バイタルサイン[k]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
12 誘導心電図	X	X		X					X		X		X		
尿中薬物検査／アルコール検査[l]	X	X							X						
β-hCG 妊娠検査	X	X							X						
FSH スクリーニング（閉経後女性のみ）	X														
血清学的検査[m]	X														
血液生化学的検査（空腹時），血液学的検査，及び尿検査[n]	X[o]	X	X[p]	X		X	X[h]	X[h]	X	X[p]		X	X	X[q]	X[q]
凝固系検査	X	X		X					X						
サイトカインパネル[r]			X	X											

評価項目	スクリーニング	入院期間			外来				入院期間			外来			
		入院[a]	投与前／投与	退院[b]	投与後の追跡調査		投与		入院[a]	投与前／投与	退院[b]	投与後の追跡調査		PD の追跡調査[c]	
Day	**−45〜−2**	**−1**	**0**	**1**	**2**	**4**	**7[d]**	**14[d]**	**20**	**21[d]**	**22**	**28±2 35±2 49±2 56±3[e] 63±3**	**77±3 (ET)[f]**	**91±4 105±4**	**119±4 133±4 Q4W±1W**
hsCRP[s]			X	X			X[h]			X	X	X[t]			
ランダム化			X[h]												
治験薬投与[u]			X				X	X		X					
PK 解析用血液及び尿サンプル[v]			X	X	X	X	X	X		X	X	X	X		
PD［PCSK9 及び LDL-C（BQ 法）］[w]	X		X[h]	X	X	X	X[h]	X[h]		X[h]	X	X	X	X	X
探索的バイオマーカー解析用血液サンプル			X[h]	X				X[h]		X[h]		X[j]	X		
リポ蛋白プロファイル（LDL-p）			X[h]					X[h]		X[h]		X[x]	X		
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
SAE			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Source: Table 9 より改変

a) 予備被験者として治験実施医療機関に入院したが，治験薬は投与されず，その被験者への投与が他の日で決まった場合には Day −1 の評価を繰り返し実施した。

b) 所定の検査を完了後退院

c) Day 105 における LDL-C（Day 105 の直近の 3 回の測定値の平均）が，ベースライン（Day 0 の治験薬投与前のすべての投与前値の平均）の 80%以上まで戻らなかった場合，LDL-C がベースラインの 80%以上に戻るまで被験者は Day 119，Day 133，それ以降は 4（± 1）週間に 1 回 PCSK9 及び LDL-C 測定用サンプル採取のために来院した。Day 105 の時点で LDL-C がベースラインの 80%以上であっても低下していた場合，PD の追跡調査が必要となる可能性があった。PD の追跡調査は必要に応じて最終投与後 180 日まで継続した。

d) 必要に応じて± 1 日許容された。ただし，正確な治験薬投与を維持するために可能な限り近い時点で投与することとした。

e) Day 56 では， PCSK9，LDL-C，HDL-C，及び総コレステロール測定（PD 解析）用の血液サンプルを絶食下で採取した。被験者はサンプル採取前 12 ± 1 時間絶食した。サンプルは各採取日のほぼ同じ時刻に採取し，中央一括測定した。LDL-C の血液生化学的検査用サンプルは治験実施医療機関での測定のために採取した。Day 56 ではバイタルサインは測定しなかった。

f) 被験者が治験を中止した場合，Day 77 の評価を実施した。

g) Visit 間の病歴のみ。投与後の追跡調査期間の病歴の変化は有害事象として，又は適宜，併用療法として記録した。

h) 投与前のみ

i) 身体検査（全検査）をスクリーニング，Day −1，及び Day 77 に実施した。特定の身体検査を Day 1，Day 14，Day 20，Day 22，及び Day 49 に実施した。

j) Day 49 のみ

k) バイタルサイン（口腔体温，血圧，脈拍数，及び呼吸数）は，被験者が 10 分間安静にした後，仰臥位で測定した。Day 0 ではバイタルサインを投与前 30 分以内，投与後 30 ± 5 分，及び 4 時間（± 15 分）に測定した。その後の投与日ではバイタルサインを投与前に測定した。血圧が上昇した場合は，少なくとも 15 分経過後に再測定し，低い方の値を採用した。

l) 呼気中アルコール検査を実施した。被験者は治験担当医師の判断により来院後 24 時間以内に薬物検査及びアルコール検査を受けた。

m) 被験者は HIV-I 及び HIV-II 抗体，HBsAg，HBc（IgG が陽性の場合，IgG + IgM），並びに抗 C 型肝炎ウイルス抗体検査を受けた。

n) 血液生化学的検査には治験実施医療機関で測定した総コレステロール，HDL-C，及び LDL-C が含まれた。被験者はサンプル採取前 12 ± 1 時間絶食した。サンプルは各検査日のほぼ同じ時刻に採取した。

o) スタチン併用コホートでは，ALT 又は総ビリルビンがスクリーニング時に上昇していた場合，スクリーニング期間中に再測定し，被験者の継続のためには再測定値が基準範囲内で，さらに組入れを許可するためには Day −1 の測定値が基準範囲内でなければならなかった。

p) 投与前：血液生化学的検査用サンプルを採取した。血液学的検査及び尿検査用サンプルは採取しなかった。

q) LDL-C を治験実施医療機関で測定するための血液生化学的検査用サンプル

r) サイトカイン分析用サンプルは投与前 10 分以内，投与後 2，6，及び 24 時間（± 15 分）に採取した。サイトカインは中央一括測定した。

s) hsCRP 分析用サンプルは投与前 10 分以内，投与後 2，6，及び 24 時間（± 15 分）に採取した。

t) Day 28 のみ

u) 腹部（必要に応じて大腿部又は上腕部）にインクリシラン又はプラセボを皮下投与した。

v) 血漿サンプルは Day 0 及び Day 21 の投与前，投与後 30 分，1，2，4，6，8，12，24，48（初回投与時のみ），及び 96 時間（初回投与時のみ），Day 7 及び Day 14 の投与前，Day 28，Day 35，Day 49，Day 63，及び Day 77 に採取した。尿サンプルは Day 0 及び Day 21 の投与後 0〜6，6〜12，及び 12〜24 時間に採取した。

w) PD 解析用の血液サンプルは PCSK9，LDL-C，HDL-C，及び総コレステロールの分析のために採取した。被験者はサンプル採取前 12 ± 1 時間絶食した。サンプルは各検査日のほぼ同じ時刻に採取し，中央一括測定した。

x) Day 35 のみ

Table 2-5 MD の評価スケジュール—Q2W コホート（ALN-PCSSC-001）

評価項目	スクリーニング	入院期間			外来			入院期間			外来			
		入院[a]	投与前／投与	退院[b]	投与後の追跡調査			入院[a]	投与前／投与	退院[b]	投与後の追跡調査		PD の追跡調査[c]	
Day	**−45〜−2**	**−1**	**0**	**1**	**2**	**4**	**7±1**	**13**	**14[d]**	**15**	**21±2 28±2 35±2 42±2 49±3[e] 56±3**	**70±3 (ET)[f]**	**84±4 98±4**	**112±4 126±4 Q4W±1W**
同意取得	X													
人口統計学的特性	X													
病歴	X	X[g]	X[g]											
選択基準／除外基準	X	X	X[h]											
身体検査（体重を除く）[i]	X	X		X				X		X	X	X		
体重及び BMI	X	X												
身長	X													
バイタルサイン[k]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
12 誘導心電図	X	X		X				X		X		X		
尿中薬物検査／アルコール検査[l]	X	X						X						
β-hCG 妊娠検査	X	X						X						
FSH スクリーニング（閉経後女性のみ）	X													
血清学的検査[m]	X													
血液生化学的検査（空腹時），血液学的検査，及び尿検査[n]	X[o]	X	X[p]	X		X	X	X	X[p]		X	X	X[q]	X[q]
凝固系検査	X	X		X				X						

評価項目	スクリーニング	入院期間			外来			入院期間			外来			
		入院[a]	投与前／投与	退院[b]	投与後の追跡調査			入院[a]	投与前／投与	退院[b]	投与後の追跡調査		PD の追跡調査[c]	
Day	**−45〜−2**	**−1**	**0**	**1**	**2**	**4**	**7±1**	**13**	**14[d]**	**15**	**21±2 28±2 35±2 42±2 49±3[e] 56±3**	**70±3 (ET)[f]**	**84±4 98±4**	**112±4 126±4 Q4W±1W**
サイトカインパネル[r]			X	X										
hsCRP[s]			X	X			X		X	X	X[t]			
ランダム化			X[h]											
治験薬投与[u]			X						X					
PK 解析用血液及び尿サンプル[v]			X	X	X	X	X		X	X	X	X		
PD［PCSK9 及び LDL-C（BQ 法）］[w]	X		X[h]	X	X	X	X		X[h]	X	X	X	X	X
探索的バイオマーカー解析用血液サンプル			X[h]	X					X[h]		X[x]	X		
リポ蛋白プロファイル（LDL-p）			X[h]						X[h]		X[j]	X		
併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
SAE			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Source: Table 10 より改変

a) 予備被験者として治験実施医療機関に入院したが，治験薬は投与されず，その被験者への投与が他の日で決まった場合には Day −1 の評価を繰り返し実施した。

b) 所定の検査を完了後退院

c) Day 98 の LDL-C（Day 98 の直近の 3 回の測定値の平均）が，ベースライン（Day 0 の治験薬投与前のすべての投与前値の平均）の 80%以上まで戻らなかった場合，ベースラインの 80%以上に戻るまで被験者は Day 112，Day 126，それ以降は 4（± 1）週間に 1 回 PCSK9 及び LDL-C 測定用サンプル採取のために来院した。Day 98 時点

で LDL-C がベースラインの 80%以上であっても低下していた場合，PD の追跡調査が必要となる可能性があった。PD の追跡調査は必要に応じて最終投与後 180 日まで継続した。

d) 必要に応じて± 1 日許容された。ただし，正確な治験薬投与を維持するために可能な限り近い時点で投与することとした。

e) Day 49 では，空腹時 PCSK9，LDL-C，HDL-C，及び総コレステロール測定（PD 解析）用の血液サンプルを採取した。被験者はサンプル採取前 12 ± 1 時間絶食した。サンプルは各採取日のほぼ同じ時刻に採取し，中央一括測定した。LDL-C の血液生化学的検査用サンプルは治験実施医療機関での測定のために採取した。

f) 被験者が治験を中止した場合，Day 70 の評価を実施した。

g) Visit 間の病歴のみ。投与後の追跡調査期間の病歴の変化は有害事象として，又は適宜，併用療法として記録した。

h) 投与前のみ

i) 身体検査（全検査）をスクリーニング，Day −1，及び Day 70 に実施した。特定の身体検査（胸部／呼吸器，心臓／循環器，皮膚，及び腹部）を Day 1，Day 13，Day 15，及び Day 42 に実施した。

j) LDL-p は Day 28 のみ

k) バイタルサイン（口腔内体温，血圧，脈拍数，及び呼吸数）は，被験者が 10 分間安静にした後，仰臥位で測定した。Day 0 のみ，バイタルサインを投与前 30 分以内，投与後 30 ± 5 分，及び 4 時間（± 15 分）に測定した。Day 14 のバイタルサインは投与前に測定した。血圧が上昇した場合は，少なくとも 15 分経過後に再測定し，低い方の値を使用した。

l) 呼気中アルコール検査を実施した。被験者は治験担当医師の判断により来院後 24 時間以内に薬物検査及びアルコール検査を受けた。

m) スクリーニング期間中，被験者は HIV-I 及び HIV-II 抗体，HBsAg，HBc（IgG が陽性の場合，IgG + IgM），並びに抗 C 型肝炎ウイルス抗体検査を受けた。

n) 血液生化学的検査には治験実施医療機関で測定した総コレステロール，HDL-C，及び LDL-C が含まれた。被験者はサンプル採取前 12 ± 1 時間絶食した。サンプルは各検査日のほぼ同じ時刻に採取した。

o) スタチン併用コホートでは，ALT 又は総ビリルビンがスクリーニング時に上昇していた場合，スクリーニング期間中に再測定し，被験者の継続のためには測定値が基準範囲内ではなければならなかった。Day −1 で基準範囲内であれば組入れが可能であった。

p) 投与前：血液生化学的検査用サンプルを採取した。血液学的検査及び尿検査用サンプルは採取しなかった。

q) LDL-C を治験実施医療機関で測定するための血液生化学的検査用サンプル

r) サイトカイン分析用サンプルは投与前 10 分以内，投与後 2，6，及び 24 時間（± 15 分）に採取した。サイトカインは中央一括測定した。

s) hsCRP 分析用サンプルは投与前 10 分以内，投与後 2，6，及び 24 時間（± 15 分）に採取した。

t) Day 21 のみ

u) 腹部（必要に応じて大腿部又は上腕部）にインクリシラン又はプラセボを皮下投与

v) 血漿サンプルは Day 0 及び Day 14 の投与前，投与後 30 分，1，2，4，6，8，12，24，48（初回投与時のみ），及び 96 時間（初回投与時のみ），Day 7，Day 21，Day 28，Day 35，Day 42，Day 56，及び Day 70 に採取した。尿サンプルは Day 0 及び Day 14 の投与後 0〜6，6〜12，及び 12〜24 時間に採取した。

w) PD 解析用の血液サンプルは PCSK9，LDL-C，HDL-C，及び総コレステロールの分析のために採取した。被験者はサンプル採取前 12 ± 1 時間絶食した。サンプルは各検査日のほぼ同じ時刻に採取した。サンプルは中央一括測定した。

x) 探索的バイオマーカー解析用の血液サンプル：Day 28 及び Day 42 のみ

評価項目

有効性

該当なし

安全性

有害事象，バイタルサイン（口腔体温，血圧，脈拍数，及び呼吸数），身体検査，12 誘導心電図，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，凝固系検査，及び尿検査），サイトカインパネル

PK

インクリシラン皮下投与後の血漿中濃度及び尿中濃度を測定し，Cmax，Tmax，AUC0-24h，AUC0-168h，AUClast，AUCinf，%AUCextrap，Clast，Tlast，CL/F，Vss/F，Vz/F，T1/2，Lambda_z，累積係数，Ae，Fe，及び CLr をノンコンパートメント法で解析した。

PD

- PCSK9 濃度［酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）］及び LDL-C［beta quantification（BQ）法］濃度
- 探索的バイオマーカー（脂質パラメータ）：
  総コレステロール，HDL-C，non-HDL-C，VLDL-C，Apo-B，Apo-A1，TG，及びリポ蛋白（ただし，これらに限定されない）
- リポ蛋白プロファイル（LDL-p）
- 肝細胞由来蛋白又は抗体誘導に対する PCSK9 の作用

統計手法

(1) 解析対象集団

- 安全性解析対象集団：少なくとも 1 回治験薬が投与されたすべての被験者。被験者が実際に投与された治験薬に基づいて解析した。本解析集団を安全性，投与，人口統計学的特性，ベースラインの特性，及び被験者の内訳の要約に使用した。
- PK 解析対象集団：少なくとも 1 回治験薬が投与され，PK 解析用の血液サンプルが投与後少なくとも 1 時点で得られ，評価可能な PK データが得られたすべての被験者。
- PD 解析対象集団：少なくとも 1 回治験薬が投与され，投与後の計画された時点において 1 つ以上の PD（血漿中 PCSK9 又は血清中 LDL-C）の結果が得られたすべての被験者。本解析対象集団をすべての PD 解析に使用した。

(2) 有効性

該当なし

(3) 安全性

有害事象に関する表は投与群別及び全体で作成し，発現被験者数及び発現割合（%）を含めた。安全性解析対象集団の被験者数から割合を算出した。

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 17.1 を使用した。有害事象の日本語訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/J）を用いた。有害事象の Grade は有害事象共通用語基準（CTCAE）version 4.0 に従って判定した。

投与後 4 時間以内に発現した注射部位の兆候又は症状（紅斑，腫脹など）は有害事象として扱った。投与後 4 時間以降に発現した注射部位の兆候又は症状は，注射部位反応（ISR）の CTCAE の基準に従って評価した。CTCAE 基準に合致しなかった場合は，個々の兆候又は症状を適切な器官別大分類（SOC）の有害事象として記録した。

試験治療開始後に発現した有害事象（TEAE）は SAD，MD，投与群，最も高い重症度（CTCAE の Grade），及び治験薬との関連別に要約した。TEAE の頻度（発現件数，発現被験者数，及び発現割合）を投与群，SOC，及び基本語（PT）別に要約した。MD における頻度の要約は発現日別に提示した。

有害事象の治験薬との関連は「関連を否定できない（definitely related 又は possibly related）」又は「関連を否定できる（unlikely related 又は not related）」で評価した。

臨床検査値については，絶対値を SAD，MD，及び投与群別に要約した。ベースラインからの変化（シフト）を算出した。シフトテーブルは CTCAE version 4.0 に従って Grade のベースラインからの最大のシフトを要約した。バイタルサイン及び 12 誘導心電図については，ベースラインからの変化を算出し，SAD，MD，及び投与群別に要約した。身体検査では異常所見を一覧で表示した。

(4) PK 解析

血漿中濃度及び尿中濃度，並びに PK パラメータを投与量及び投与日別に記述統計により要約した。

インクリシランの PK パラメータと投与量との関係は，パワーモデルを使用し，対数変換した PK パラメータと対数変換した投与量の統計的な線形性の検討により評価した。PK パラメータと対数変換した投与量の統計的な線形性は二次効果（Ln Dose^2）を含めることによって検証した。二次項が統計的に有意でない場合（$p > 0.05$），統計的な線形性を結論付けた。統計的に有意な線形性が結論付けられた場合，対数変換した PK パラメータの回帰直線の傾き（β）の 95%信頼区間（CI）を算出した。用量比例性は，統計的な線形性が確認され，回帰直線の傾きの 95%CI が 1 を含む場合に立証された。

(5) PD 解析

データの表は，プラセボ及びインクリシランの投与量別にスタチン併用又は非併用の被験者に分けて作成した。PD の測定値は記述統計により各評価時点で要約した。また，PD 評価項目は SAD，MD，及び用法・用量別に要約した。

- LDL-C 及び PCSK9 のベースラインからの相対的変化（ベースラインを 1 とした時の相対比）は，各評価時点の実測値をベースライン値で除して算出した。LDL-C 及び PCSK9 のベースラインからの変化率も算出した。ベースラインは投与前（スクリーニングと治験薬投与の間の規定来院及び規定外来院）のすべての測定値の平均と定義した。
- LDL-C 及び PCSK9 のベースライン及びプラセボに対する相対比は，各評価時点におけるプラセボの相対的変化（平均値）で標準化したベースラインからの相対的変化と定義した。プラセボ群の各評価時点におけるベースラインからの相対的変化（平均値）で各被験者のベースラインからの相対的変化を除して算出した。
- LDL-C 及び PCSK9 の実測値，ベースライン及びプラセボに対する相対比，及びベースラインからの変化率を要約した。各評価時点における平均［± 標準誤差（SE）］相対的変化及び変化率をプロットした。
- PD パラメータ（LDL-C 及び PCSK9）の投与群間（実薬 vs プラセボ）の差を反復測定共分散分析により SAD 及び MD のそれぞれで探索的に解析した。
- 臨床的に意味のある LDL-C の目標値（100 mg/dL 及び 70 mg/dL）の達成に対するインクリシランの効果を MD の被験者で解析した。各コホートにおける LDL-C の目標値以下の被験者の割合を投与後の計画された各評価時点（Day）で要約し，プールしたプラセボ及び投与量別にプールした実薬群で表に示した。
- インクリシランの投与により LDL-C 目標値を維持した時間に有意な変化が生じるかどうかを検討するために投与後の目標値以下での最長継続日数を被験者別にカウントした。この解析に含めるデータは比較対象となるすべての被験者のデータが揃う最終日までとした。
- インクリシランの投与による総コレステロール，HDL-C，non-HDL-C（総コレステロール – HDL-C），TG，VLDL-C，Apo-A1 及び Apo-B，リポ蛋白 a［Lp(a)］，並びに LDL-p を含む脂質パラメータについては，ベースイランからの相対的変化及び変化率を求め，SAD，MD，及び投与群別に要約した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 2-6 及び Table 2-7 に示す。

SAD では 24 名の被験者がランダム化され，治験薬を 1 回投与された。6 名にプラセボが投与された。インクリシラン 25 mg，100 mg，300 mg，及び 500 mg が投与された被験者はいずれも 3 名であり，800 mg が投与された被験者は 6 名であった。すべての被験者が試験を完了し，試験を中止した被験者はみられなかった。

Table 2-6　　被験者の内訳－SAD（ALN-PCSSC-001）

	インクリシランの投与量						
	プラセボ N = 6 n (%)	25 mg N = 3 n (%)	100 mg N = 3 n (%)	300 mg N = 3 n (%)	500 mg N = 3 n (%)	800 mg N = 6 n (%)	全体 N = 24 n (%)
投与された被験者数	6 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	6 (100%)	24 (100%)
完了被験者数	6 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	6 (100%)	24 (100%)
中止被験者数	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Source: Table 14.1-1.1 より抜粋

MD でランダム化され，治験薬が少なくとも 1 回投与された被験者は 45 名であった。被験者 1 名がランダム化されたが，治験薬は投与されなかった。MD 全体で 4 名にスタチン併用でプラセボが投与され，8 名にスタチン非併用でプラセボが投与された。QM コホートではスタチン併用及び非併用でインクリシラン 300 mg が投与された被験者は，それぞれ 4 名及び 6 名であった。スタチン併用及び非併用でインクリシラン 500 mg が投与された被験者はそれぞれ 5 名及び 6 名であった。QW コホート及び Q2W コホート（いずれもスタチン非併用）ではそれぞれインクリシラン 125 mg 及び 250 mg がそれぞれ 6 名に投与された。

スタチン併用でプラセボを投与された被験者 1 名，スタチン非併用でプラセボを投与された被験者 1 名，及びスタチン併用でインクリシラン 300 mg を投与された被験者 1 名が試験を中止した（Table 2-7）。

Table 2-7 被験者の内訳－MD（ALN-PCSSC-001）

	プラセボ		インクリシラン						
	statin 併用 N = 4	**statin 非併用 N = 8**	**300 mg QM statin 併用 N = 4**	**300 mg QM statin 非併用 N = 6**	**500 mg QM statin 併用 N = 5**	**500 mg QM statin 非併用 N = 6**	**125 mg QW statin 非併用 N = 6**	**250 mg Q2W statin 非併用 N = 6**	**全体 N = 45**
	n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
投与された被験者数	4 (100%)	8 (100%)	4 (100%)	6 (100%)	5 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	45 (100%)
完了被験者数	3 (75.0%)	7 (87.5%)	3 (75.0%)	6 (100%)	5 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	42 (93.3%)
中止被験者数	1 (25.0%)	1 (12.5%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (6.7%)
追跡不能	-	-	1 (25.0%)	-	-	-	-	-	1 (2.2%)
被験者の都合	-	1 (12.5%)	-	-	-	-	-	-	1 (2.2%)
その他の理由	1 (25.0%)	-	-	-	-	-	-	-	1 (2.2%)

Source: Table 14.1-1.2 より抜粋

解析したデータセット

SAD においてランダム化され，治験薬を投与されたすべての被験者を PD 及び安全性解析対象集団とした。

MD ではランダム化され，治験薬を投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団とした。スタチン併用でプラセボを投与された被験者 1 名及びスタチン併用でインクリシラン 300 mg を投与された被験者 1 名は，2 回目の治験薬投与が実施されなかったため，PD 解析対象集団から除外された。なお，被験者 1 名は，ランダム化されたが，治験薬は投与されなかったため，いずれの解析集団にも含まれなかった。

人口統計学的特性及びベースラインの特性

本試験に組み入れられたすべての被験者においてスクリーニング時の血清 LDL-C は，2.6 mmol/L（100 mg/dL）以上であった。数名の被験者において血清 LDL-C が投与前に 2.6 mmol/L 未満に低下したが，これらの低下は試験結果の解釈に影響を与える低下とは判断されなかった。

SAD

SAD の人口統計学的特性及びベースラインの特性を Table 2-8 に示す。SAD 全体で男性（79.2%），非ヒスパニック系又は非ラテン系（95.8%），白人（66.7%）被験者が多かった。すべての被験者の平均年齢は 47 歳，平均 BMI は 25.6 kg/m^2 であった。

ベースラインにおける平均 LDL-C 及び平均 TG はそれぞれ 3.8 mmol/L 及び 1.4 mmol/L であった。ベースラインの PCSK9 は 25 mg 群を除いて投与群間で概ね類似していた。平均 PCSK9 は 25 mg で 342.65 µg/L，他の投与群で 233.77～279.62 µg/L であった。

MD

MD の人口統計学的特性及びベースラインの特性を Table 2-9 に示す。MD 全体で男性（64.4%），白人（80.0%）被験者が多かった。ヒスパニック系又はラテン系の被験者は組み入れられなかった。すべての被験者の平均年齢は 52 歳，平均 BMI は 25.9 kg/m^2 であった。

ベースラインにおける平均 LDL-C 及び平均 TG はそれぞれ 3.5 mmol/L 及び 1.4 mmol/L であった。ベースラインの平均 PCSK9 には，投与群間でばらつきがみられ，スタチン非併用の被験者（276.23～380.03 µg/L）よりもスタチン併用被験者（433.44～474.73 µg/L）の方が高かった。

Table 2-8 SAD の人口統計学的特性及びベースラインの特性（ALN-PCSSC-001，安全性解析対象集団）

人口統計学的特性及びベースラインの特性		Statistic	プラセボ N = 6	インクリシラン 25 mg N = 3	100 mg N = 3	300 mg N = 3	500 mg N = 3	800 mg N = 6	全体 N = 24
年齢（歳）		n	6	3	3	3	3	6	24
		Mean	48	47	48	48	39	49	47
		SD	14.2	14.2	6.2	12.7	14.0	6.7	10.7
		Median	52	55	50	53	40	50	51
		Min, Max	20, 59	31, 56	41, 53	34, 58	25, 53	37, 56	20, 59
性別	男性	n (%)	2 (33.3%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	5 (83.3%)	19 (79.2%)
	女性	n (%)	4 (66.7%)	-	-	-	-	1 (16.7%)	5 (20.8%)
体重（kg）		n	6	3	3	3	3	6	24
		Mean	70.6	84.5	77.3	81.2	71.6	74.0	75.5
		SD	12.04	2.11	6.66	11.04	7.93	6.01	9.16
		Median	71.3	85.1	79.0	85.8	73.6	73.7	77.2
		Min, Max	53.1, 86.8	82.2, 86.3	70.0, 83.0	68.6, 89.2	62.9, 78.4	65.0, 81.2	53.1, 89.2
身長（cm）		n	6	3	3	3	3	6	24
		Mean	168	175	174	173	175	169	172
		SD	10.6	2.3	5.1	9.6	3.1	5.5	7.2
		Median	166	176	173	177	176	169	172
		Min, Max	155, 184	172, 176	170, 180	162, 180	172, 178	161, 178	155, 184
BMI（kg/m^2）		n	6	3	3	3	3	3	6
		Mean	24.9	27.7	25.5	27.0	23.4	25.9	25.6
		SD	3.17	0.21	2.10	1.29	3.01	1.60	2.39
		Median	25.5	27.8	25.6	26.5	24.9	25.3	25.6
		Min, Max	20.5, 29.7	27.5, 27.9	23.4, 27.6	26.1, 28.5	19.9, 25.3	24.0, 28.4	19.9, 29.7

人口統計学的特性及び ベースラインの特性		Statistic	プラセボ N = 6	インクリシラン 25 mg N = 3	 100 mg N = 3	 300 mg N = 3	 500 mg N = 3	 800 mg N = 6	全体 N = 24
LDL-C（BQ 法）		n	6	3	3	3	3	6	24
（mmol/L）		Mean	3.4	4.6	3.9	4.2	3.1	4.1	3.8
		SD	0.50	1.31	0.92	0.95	0.44	0.74	0.85
		Median	3.4	4.7	4.1	3.7	3.3	4.1	3.7
		Min, Max	2.8, 4.0	3.2, 5.8	2.9, 4.7	3.6, 5.3	2.6, 3.4	3.2, 5.3	2.6, 5.8
TG		n	6	3	3	3	3	6	24
（mmol/L）		Mean	0.8	1.3	2.0	1.5	1.8	1.3	1.4
		SD	0.14	0.67	1.16	0.55	0.95	0.24	0.65
		Median	0.8	1.0	1.4	1.2	1.5	1.2	1.2
		Min, Max	0.7, 1.0	0.9, 2.1	1.2, 3.3	1.1, 2.1	1.1, 2.9	1.2, 1.8	0.7, 3.3
PCSK9		n	6	3	3	3	3	6	24
（μg/L）		Mean	278.95	342.65	233.77	253.82	263.23	279.62	276.32
		SD	99.534	67.893	39.167	22.359	24.980	66.900	68.277
		Median	260.18	339.27	224.28	246.46	273.54	301.92	275.40
		Min, Max	163.5, 456.0	276.5, 412.2	200.2, 276.8	236.1, 278.9	234.7, 281.4	161.8, 339.0	161.8, 456.0
人種	白人	n (%)	4 (66.7%)	2 (66.7%)	3 (100%)	1 (33.3%)	3 (100%)	3 (50.0%)	16 (66.7%)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	n (%)	2 (33.3%)	1 (33.3%)	-	1 (33.3%)	-	-	4 (16.7%)
	アジア人	n (%)	-	-	-	1 (33.3%)	-	1 (16.7%)	2 (8.3%)
	その他	n (%)	-	-	-	-	-	2 (33.3%)	2 (8.3%)
民族	ヒスパニック系又はラテン系	n (%)	-	1 (33.3%)	-	-	-	-	1 (4.2%)
	非ヒスパニック系又は非ラテン系	n (%)	6 (100%)	2 (66.7%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	6 (100%)	23 (95.8%)

Source: Table 14.1-2.1，Table 14.1.3.1 より抜粋

Max：最大値，Min：最小値，SD：標準偏差

Table 2-9 MD の人口統計学的特性及びベースラインの特性（ALN-PCSSC-001，安全性解析対象集団）

人口統計学的特性及びベースラインの特性		Statistic	プラセボ		インクリシラン						全体 N = 45
			statin 併用 N = 4	statin 非併用 N = 8	300 mg QM statin 併用 N = 4	300 mg QM statin 非併用 N = 6	500 mg QM statin 併用 N = 5	500 mg QM statin 非併用 N = 6	125 mg QW statin 非併用 N = 6	250 mg Q2W statin 非併用 N = 6	
年齢（歳）		n	4	8	4	6	5	6	6	6	45
		Mean	58	51	52	47	56	42	55	61	52
		SD	3.0	14.2	21.6	8.7	11.5	16.1	9.4	6.3	12.7
		Median	58	49	60	47	59	42	54	60	56
		Min, Max	54, 61	25, 71	20, 68	37, 58	38, 69	25, 59	42, 67	54, 70	20, 71
性別	男性	n (%)	2 (50.0%)	6 (75.0%)	2 (50.0%)	6 (100%)	2 (40.0%)	3 (50.0%)	4 (66.7%)	4 (66.7%)	29 (64.4%)
	女性	n (%)	2 (50.0%)	2 (25.0%)	2 (50.0%)	-	3 (60.0%)	3 (50.0%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)	16 (35.6%)
体重（kg）		n	4	8	4	6	5	6	6	6	45
		Mean	74.3	77.6	85.0	77.8	71.9	64.9	73.1	83.2	75.8
		SD	5.07	10.31	22.04	15.19	11.03	7.86	7.07	8.12	12.03
		Median	75.0	76.9	89.2	75.5	72.0	66.7	74.9	82.1	74.9
		Min, Max	67.9, 79.4	64.8, 98.9	56.5, 105.0	60.2, 99.3	56.5, 87.0	54.2, 74.9	63.9, 79.7	74.4, 98.1	54.2, 105.0
身長（cm）		n	4	8	4	6	5	6	6	6	45
		Mean	168	171	176	175	167	168	167	176	171
		SD	10.5	9.3	12.5	7.4	11.7	5.3	6.9	10.1	9.2
		Median	171	171	178	176	168	169	167	176	172
		Min, Max	154, 177	158, 184	159, 187	165, 185	153, 180	161, 174	158, 176	162, 187	153, 187
BMI（kg/m^2）		n	4	8	4	6	5	6	6	6	45
		Mean	26.5	26.7	27.1	25.2	25.7	23.0	26.2	27.0	25.9
		SD	2.72	2.64	3.59	2.95	1.97	2.34	2.72	1.93	2.72
		Median	26.9	26.9	28.1	24.6	26.6	23.8	26.4	27.9	26.3
		Min, Max	23.2, 28.8	21.0, 29.2	22.3, 30.0	22.1, 29.0	23.2, 27.8	19.3, 25.2	23.1, 29.8	23.5, 28.3	19.3, 30.0

人口統計学的特性及びベースラインの特性	Statistic	プラセボ		インクリシラン						全体 N = 45
		statin 併用 N = 4	statin 非併用 N = 8	300 mg QM statin 併用 N = 4	300 mg QM statin 非併用 N = 6	500 mg QM statin 併用 N = 5	500 mg QM statin 非併用 N = 6	125 mg QW statin 非併用 N = 6	250 mg Q2W statin 非併用 N = 6	
LDL-C（BQ 法）	n	4	8	4	6	5	6	6	6	45
（mmol/L）	Mean	3.7	3.4	3.7	3.7	2.7	3.2	3.6	3.8	3.5
	SD	2.32	0.54	0.79	0.52	0.51	1.29	0.48	0.37	0.92
	Median	3.1	3.3	3.7	3.7	2.7	2.8	3.6	3.7	3.4
	Min, Max	1.7, 7.0	2.7, 4.4	2.8, 4.5	3.1, 4.6	2.2, 3.4	2.4, 5.8	3.0, 4.2	3.3, 4.3	1.7, 7.0
TG（mmol/L）	n	4	8	4	6	5	6	6	6	45
	Mean	1.7	1.4	1.5	1.5	1.1	1.0	1.0	1.8	1.4
	SD	0.53	0.43	0.98	1.02	0.50	0.23	0.29	0.78	0.66
	Median	1.6	1.4	1.3	1.3	0.9	0.9	0.9	1.4	1.2
	Min, Max	1.3, 2.5	0.8, 2.1	0.7, 2.8	0.7, 3.5	0.7, 1.9	0.7, 1.3	0.7, 1.5	1.1, 3.2	0.7, 3.5
PCSK9（µg/L）	n	4	8	4	6	5	6	6	6	45
	Mean	447.33	276.23	474.73	311.47	433.44	288.07	380.03	288.73	348.34
	SD	53.166	58.686	173.295	59.850	107.278	69.066	50.633	53.534	103.991
	Median	449.15	278.54	437.86	315.59	365.63	288.17	382.61	282.53	341.36
	Min, Max	395.7, 495.3	194.4, 362.5	321.6, 701.6	243.4, 396.5	353.2, 594.0	205.4, 396.6	311.1, 441.8	234.7, 381.8	194.4, 701.6
スタチン併用	n (%)	4 (100%)	-	4 (100%)	-	5 (100%)	-	-	-	13 (28.9%)
アトルバスタチン	n (%)	-	-	4 (100%)	-	3 (60.0%)	-	-	-	7 (15.6%)
シンバスタチン	n (%)	3 (75.0%)	-	-	-	2 (40.0%)	-	-	-	5 (11.1%)
プラバスタチン	n (%)	1 (25.0%)	-	-	-	-	-	-	-	1 (2.2%)

人口統計学的特性及びベースラインの特性	Statistic	プラセボ		インクリシラン						全体 N = 45
		statin 併用 N = 4	statin 非併用 N = 8	300 mg QM statin 併用 N = 4	300 mg QM statin 非併用 N = 6	500 mg QM statin 併用 N = 5	500 mg QM statin 非併用 N = 6	125 mg QW statin 非併用 N = 6	250 mg Q2W statin 非併用 N = 6	
人種										
白人	n (%)	4 (100%)	7 (87.5%)	3 (75.0%)	6 (100%)	3 (60.0%)	5 (83.3%)	5 (83.3%)	3 (50.0%)	36 (80.0%)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	n (%)	-	-	-	-	1 (20.0%)	-	-	1 (16.7%)	2 (4.4%)
アジア人	n (%)	-	-	1 (25.0%)	-	1 (20.0%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	-	4 (8.9%)
その他	n (%)	-	1 (12.5%)	-	-	-	-	-	2 (33.3%)	3 (6.7%)
民族										
ヒスパニック系又はラテン系	n (%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
非ヒスパニック系又は非ラテン系	n (%)	4 (100%)	8 (100%)	4 (100%)	6 (100%)	5 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	45 (100%)

Source: Table 14.1-2.2, Table 14.1.3.2, Table 14.3.4.4-1.2

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

SAD 及び MD における TEAE 及び副作用（治験薬との関連を否定できない TEAE）の発現被験者数及び発現割合を ALN-PCSSC-001（付録）に示す。

SAD ではインクリシラン群全体で 18 名中 9 名（50.0%）に，プラセボ群では 6 名中 2 名（33.3%）に 1 件以上の TEAE が発現した。TEAE の重症度はすべて Grade 1 又は Grade 2 であった。インクリシラン群全体で最も多く発現した TEAE は，咳嗽，筋骨格痛，及び鼻咽頭炎であり，いずれも 18 名中 2 名（11.1%）に発現した。

インクリシラン群全体で 18 名中 2 名（11.1%）に 1 件以上の副作用が発現した。2 名ともに 800 mg 群の被験者であり，1 名に注射部位発疹及び注射部位変色が発現し，もう 1 名に疲労が発現した。これらの副作用の重症度は Grade 1 であった。プラセボ群では副作用は発現しなかった。

MD ではインクリシラン群全体で 33 名中 24 名（72.7%）に，プラセボ群では 12 名中 9 名（75.0%）に 1 件以上の TEAE が発現した。TEAE の重症度は 1 名に発現した 1 件の TEAE を除き，Grade 1 又は Grade 2 であった。インクリシラン群全体で最も多く発現した TEAE は頭痛（33 名中 6 名，18.2%）であり，次いで背部痛，鼻咽頭炎（いずれも 33 名中 5 名，15.2%），下痢，悪心（いずれも 33 名中 4 名，12.1%）であった。スタチン併用の 500 mg 群の 1 名において Grade 3 の TEAE（γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加）が発現した。ALT，アルカリホスファターゼ，及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの上昇を伴い，治験担当医師により併用したスタチンに起因するものと判断された。

インクリシラン群全体で 33 名中 9 名（27.3%）に副作用が発現した。副作用の重症度はすべて Grade 1 であった。最も多く発現した副作用は注射部位発疹（33 名中 3 名，9.1%）であり，次いで注射部位変色（33 名中 2 名，6.1%）であった。プラセボ群では副作用は発現しなかった。

試験期間中，SAE，死亡，又は投与中止に至った TEAE は発現しなかった。また，治験実施計画書で規定された CTCAE の基準に該当する ISR も認められなかった。

臨床検査値，バイタルサイン，12 誘導心電図，及び身体検査のいずれについてもインクリシランの投与に関連した臨床的に意味のある変化は認められなかった。

LDL-C 高値の被験者におけるインクリシランの忍容性は良好であった。

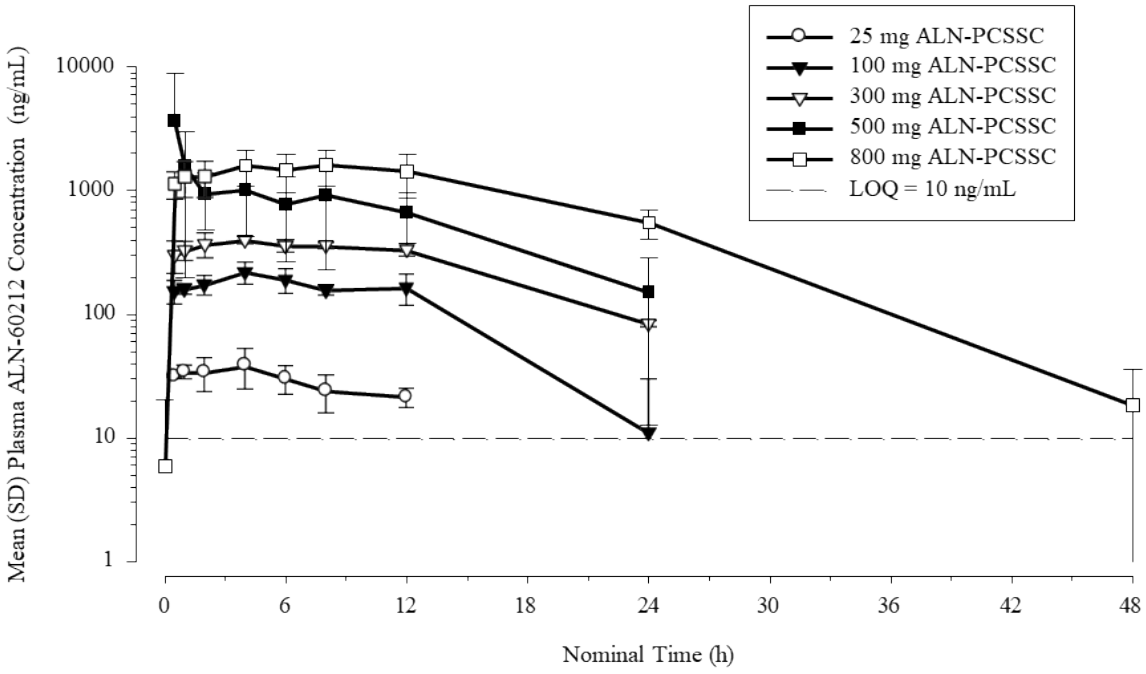
PK の結果

インクリシラン 25～500 mg 単回皮下投与時のインクリシランの平均血漿中濃度推移及び PK パラメータをそれぞれ Figure 2-3 及び Table 2-10 に示す。

LDL-C 高値の被験者におけるインクリシランの血漿中濃度は，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。平均 CL/F は検討した用量で 0.340～0.493 L/h/kg であり，ほぼ同程度の値であった。

投与後 0～24 時間のインクリシランの平均 Fe は投与量の 9.48%～31.2%であり，平均 CLr は 0.0606～0.134 L/h/kg であった（Table 2-11）。

Figure 2-3　インクリシラン単回皮下投与後の血漿中インクリシラン濃度推移（ALN-PCSSC-001，PK 解析対象集団）



Source: 16.1.13.7 項-Figure 11.1
LOQ：定量限界

Table 2-10 インクリシラン単回皮下投与時（スタチン非併用）の PK パラメータ（ALN-PCSSC-001，PK 解析対象集団）

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/kg)	4.29[c, d]	4.38[c]	5.20 (4.1)	3.28[c]	NC	3.17[e] (37.3)

Source: 16.1.13.7 項-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，Max：最大値，Min：最小値，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%を上回った被験者を含む
e) n = 4
f) Median (Min-Max)

Table 2-11 インクリシラン単回皮下投与時（スタチン非併用）の尿中排泄（ALN-PCSSC-001，PK 解析対象集団）

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: 16.1.13.7 項-Table 11.8，Table 15.2.4.1.9 より抜粋

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

インクリシランを反復皮下投与したときの最終投与後の血漿中インクリシラン濃度推移を Figure 2-4（スタチン非併用）及び Figure 2-5（スタチン併用及び非併用）に示す。また，インクリシランの PK パラメータを Table 2-12 に示す。

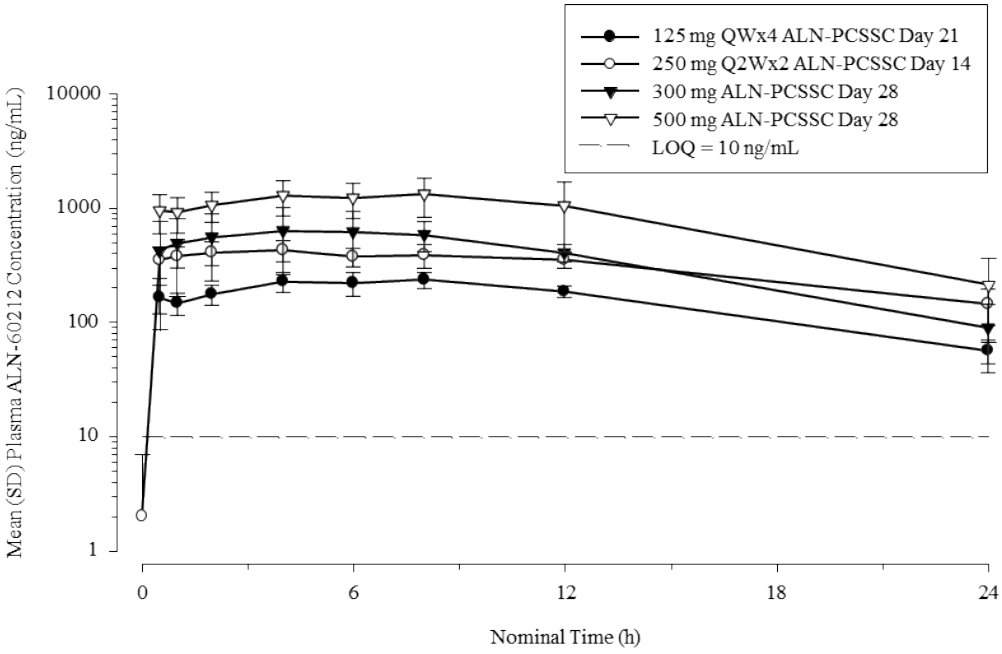
インクリシランの血漿中濃度は投与後 3～8 時間に Cmax に達した。スタチン併用時のインクリシランの曝露量は非併用時と比較してやや高い傾向がみられたものの，臨床的に意味のある差ではなかった。最終投与後の平均 CL/F は検討した用法・用量で 0.177～0.262 L/h/kg であり，ほぼ同程度の値であった。

スタチン非併用時のインクリシラン最終投与後の 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，反復投与時においても単回投与時と同様，ほぼ用量比例であると考えられた（16.1.13.7 項-Table 15.2.3.2.1）。

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 2-13）。

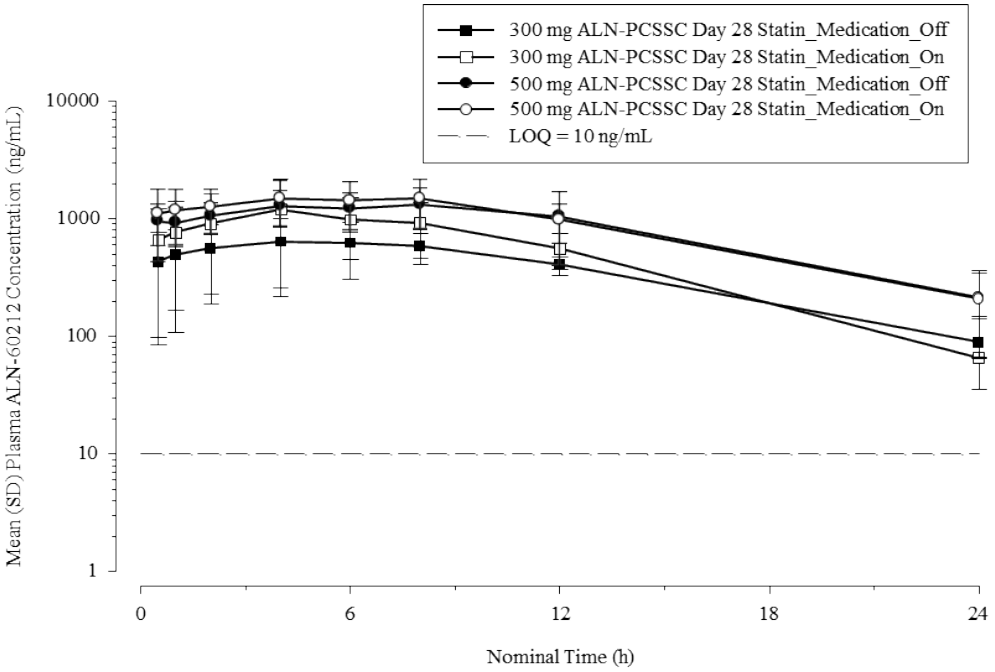
インクリシランの最終投与後 0～24 時間の平均 Fe は投与量の 14%～24%，平均 CLr は 0.0480～0.0846 L/h/kg であり，検討した用法・用量間で大きな差はみられなかった（Table 2-14）。

Figure 2-4　インクリシラン反復皮下投与時（最終投与後）の血漿中インクリシラン濃度推移（ALN-PCSSC-001，PK 解析対象集団）



Source: 16.1.13.7 項-Figure 11.3

Figure 2-5　スタチン併用及び非併用時のインクリシラン反復皮下投与時（最終投与後）の血漿中インクリシラン濃度推移（ALN-PCSSC-001，PK 解析対象集団）



Source: 16.1.13.7 項-Figure 11.3

Off：スタチン非併用，On：スタチン併用

Table 2-12 インクリシラン反復投与時の PK パラメータ（ALN-PCSSC-001，PK 解析対象集団）

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[c] (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/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/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/kg)	0.255[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/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: 16.1.13.7 項-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 2-13 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，PK 解析対象集団）

用法・用量	Statin	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: 16.1.13.7 項-Table 11.7

Table 2-14 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，PK 解析対象集団）

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 (%)	14.1 (11.7)	16.5 (11.5)	19.1 (31.0)	16.9 (49.2)	21.0 (25.9)	24.0 (66.0)
CLr (L/h)	4.66 (19.2)	5.70 (24.0)	6.10 (16.8)	3.64 (32.6)	5.60 (48.4)	5.22 (59.8)
CLr (L/h/kg)	0.0637 (15.6)	0.0680 (18.9)	0.0810 (28.7)	0.0480 (33.1)	0.0846 (40.4)	0.0726 (57.3)

Source: 16.1.13.7 項-Table 11.10

PD の結果

(1) SAD

1. 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。SAD における LDL-C のベースラインからの低下率を Table 2-15 に示す。用量反応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。

被験者別の LDL-C のベースラインからの最も大きな低下は，800 mg 群で認められ，平均最大低下率は 59.2%であった。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 群の Day 98 において認められ，平均最大低下率は 55.1%であった。

LDL-C の相対的変化では，ベースラインからの低下は 25 mg を除いてすべての投与群で最終測定日の Day 180 まで持続した（Figure 2-6）。

Table 2-15 SAD における LDL-C（BQ 法）のベースラインからの低下率（ALN-PCSSC-001，PD 解析対象集団）

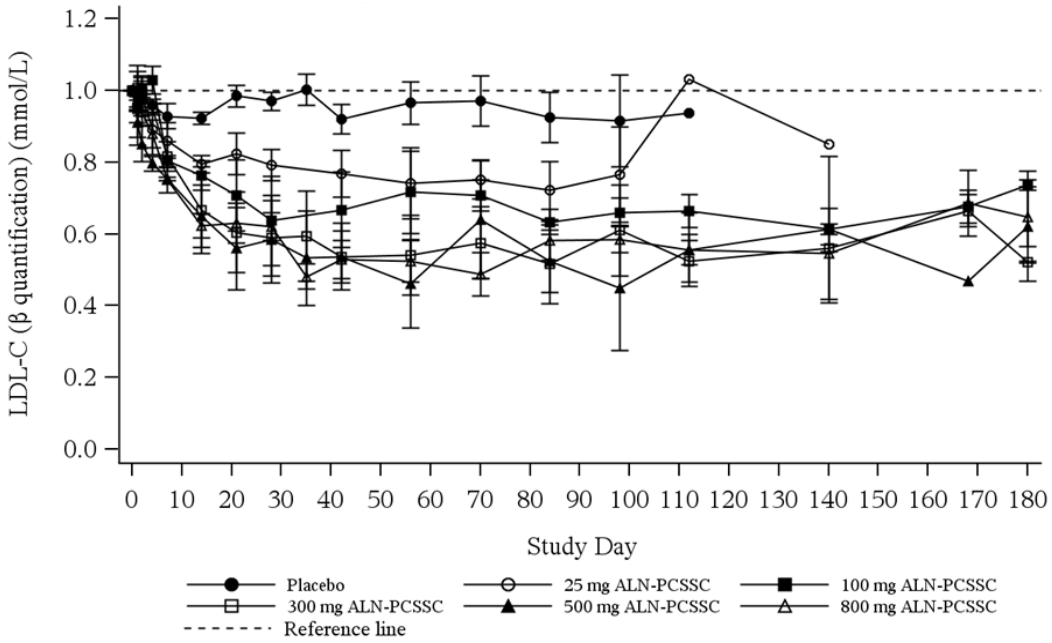
LDL-C のベースラインからの変化率 Mean (SD)		プラセボ N = 6	インクリシラン 25 mg N = 3	100 mg N = 3	300 mg N = 3	500 mg N = 3	800 mg [a] N = 6
Day 84	n	5	2	3	3	3	5
	% reduction	7.5 (15.6)	19.8, 36.0[b]	36.6 (6.1)	48.4 (19.0)	47.6 (15.2)	41.9 (12.3)
Day 180	n	NA	NA	2	3	2	4
	% reduction	NA	NA	24.8, 27.8[b]	47.8 (0.5)	22.5, 53.2[b]	35.2 (16.8)
% reduction at individual nadir[c]		18.7 (5.61)	34.5 (8.62)	42.9 (15.35)	55.0 (10.03)	55.1 (19.93)	59.2 (12.25)
% reduction at group nadir[d]		−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: Table 14.2-1.1.1，Table 14.2-2.1.1，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) 被験者別のベースラインからの最大低下率（各被験者の最大低下率から平均値及び SD を算出）
d) 投与群別のベースラインからの最大低下率

Figure 2-6 SAD における LDL-C（BQ 法）のベースラインに対する相対比（ALN-PCSSC-001，PD 解析対象集団）



Source: Figure 6
Day 0：ベースライン値
y 軸の単位は LDL-C 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. PCSK9

ベースラインの PCSK9 の平均値（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。SAD における PCSK9 のベースラインからの低下率を Table 2-16 に示す。用量反応がプラトーに達した 300 mg まで用量依存的な PCSK9 の低下がみられた。

被験者別の PCSK9 のベースラインからの最も大きな低下は，800 mg 群で認められ，平均最大低下率は 82.3%であった。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 群の Day 98 において認められ，平均最大低下率は 79.4%であった。

PCSK9 の相対的変化では，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 Day 180 まで持続した（Figure 2-7）。

Table 2-16 SAD における PCSK9（ELISA）のベースラインからの低下率（ALN-PCSSC-001，PD 解析対象集団）

PCSK9 の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 25 mg N = 3	100 mg N = 3	300 mg N = 3	500 mg N = 3	800 mg[a] N = 6
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 individual nadir[c]		29.4 (9.53)	54.3 (4.75)	48.9 (27.37)	77.9 (3.49)	75.7 (11.75)	82.3 (4.85)
% reduction at group nadir[d]		17.5 (19.56)[e]	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

Source: Table 14.2-1.1.1，Table 14.2-2.1.1，Table 14.2-3.1.1 より改変

a) 追加した 800 mg コホートを含む

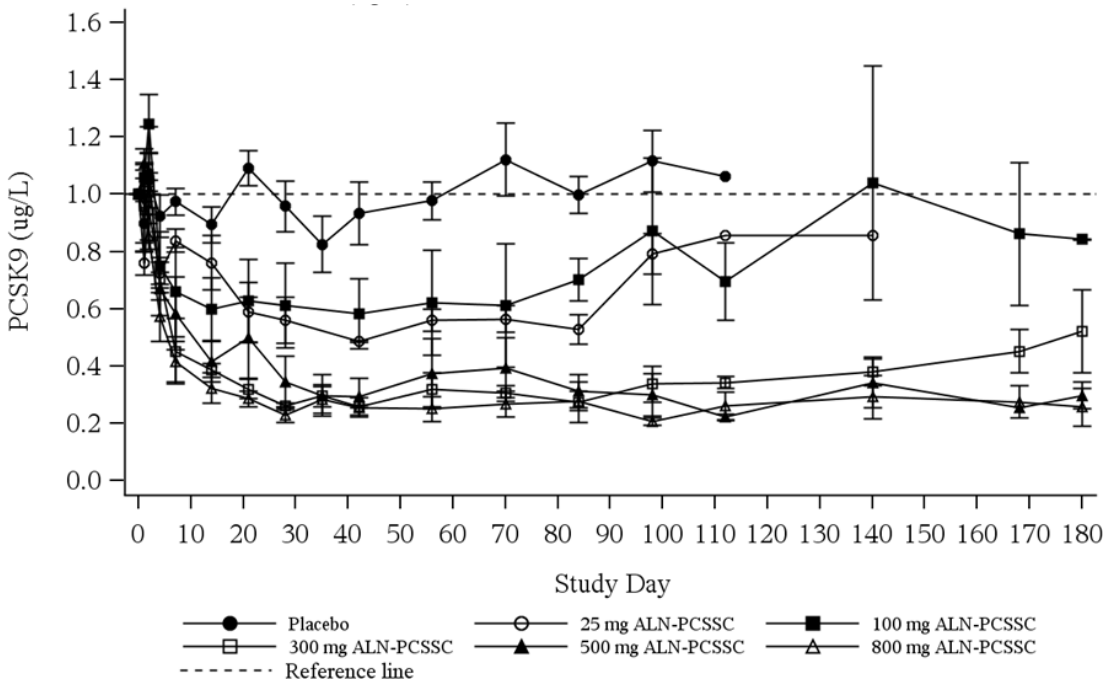
b) 個別値（n = 2）

c) 被験者別のベースラインからの最大低下率（各被験者の最大低下率から平均値及び SD を算出）

d) 投与群別のベースラインからの最大低下率

e) n = 4

Figure 2-7 SAD における PCSK9（ELISA）のベースラインに対する相対比（ALN-PCSSC-001，PD 解析対象集団）



Source: Figure 8

Day 0：ベースライン値

y 軸の単位は 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. 抗薬物抗体（ADA）及び探索的バイオマーカー（脂質及びリポ蛋白プロファイル）

ADA は測定された最終時点（Day 56）で検出されなかった。

総コレステロール，non-HDL-C，及び Apo-B において用量反応がプラトーに達した 300 mg まで用量に依存した低下が認められた。Lp(a)の低下は 100 mgから認められた。HDL-C及び Apo-A1 については 300 mg で最大の上昇が認められたが，用量依存的な上昇傾向はみられなかった。

(2) MD

1. 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 3.35（0.643）～3.93（1.864）mmol/L であった。MD における LDL-C のベースラインからの低下率を Table 2-17 に示す。インクリシランのすべての用法・用量で効果は同程度であった。

被験者別の LDL-C のベースラインからの最も大きな低下は，300 mg スタチン非併用群で認められ，平均最大低下率は 64.4%であった。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，300 mg スタチン非併用群の Day 70 において認められ，平均最大低下率は 55.7%であった。投与量別で最大低下率に達する時間は 300 mg 及び 500 mg のいずれにおいてもスタチン併用と非併用で同じであった（スタチン併用の有無にかかわらず 300 mg 及び 500 mg でそれぞれ Day 70 及び Day 140）。LDL-C の相対的変化では，ベースラインからの低下は，インクリシランのすべての投与群で試験期間中持続した（Figure 2-8）。

LDL-C が 100 mg/dL 以下に達した被験者は，インクリシラン群で 32 名中 31 名，プラセボ群で 11 名中 4 名であった。また，LDL-C が 70 mg/dL 以下に達した被験者は，インクリシラン群で 32 名中 24 名，プラセボ群で 11 名中 1 名であった。

Table 2-17 MD における LDL-C（BQ 法）のベースラインからの低下率（ALN-PCSSC-001，PD 解析対象集団）

	プラセボ		インクリシラン					
LDL-C の変化率 Mean (SD)	**statin 併用 N = 3**	**statin 非併用 N = 8**	**300 mg QM statin 併用 N = 3**	**300 mg QM statin 非併用 N = 6**	**500 mg QM statin 併用 N = 5**	**500 mg QM statin 非併用 N = 6**	**125 mg QW statin 非併用 N = 6**	**250 mg Q2W statin 非併用 N = 6**
最終投与後 84 日 [a]								
n	3	5	3	6	5	6	6	6
% reduction	−0.9 (33.3)	7.0 (11.6)	44.7 (21.2)	48.8 (9.0)	38.9 (13.6)	48.5 (14.2)	41.8 (8.8)	50.0 (10.5)
最終投与後 180 日 [b]								
n	NA	NA	1	6	4	6	6	6
% reduction	NA	NA	30.0	44.3 (12.8)	44.2 (26.2)	45.3 (16.1)	34.5 (5.8)	42.1 (16.6)
% reduction at individual nadir[c]	27.7 (13.19)	19.2 (9.68)	53.8 (19.78)	64.4 (13.22)	59.9 (18.14)	56.2 (14.59)	52.1 (4.75)	60.4 (11.02)
% reduction at group nadir[d]	NA	16.3[e]	46.7 (18.29)	55.7 (13.20)	48.9 (23.77)[f]	51.9 (14.97)	44.8 (4.07)	54.8 (7.77)
Time to group nadir, days	NA	105	70	70	140	140	63	49

Source: Table 14.2-1.1.2，Table 14.2-2.1.2，Table 14.2-3.1.2 より改変

NA: not applicable

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

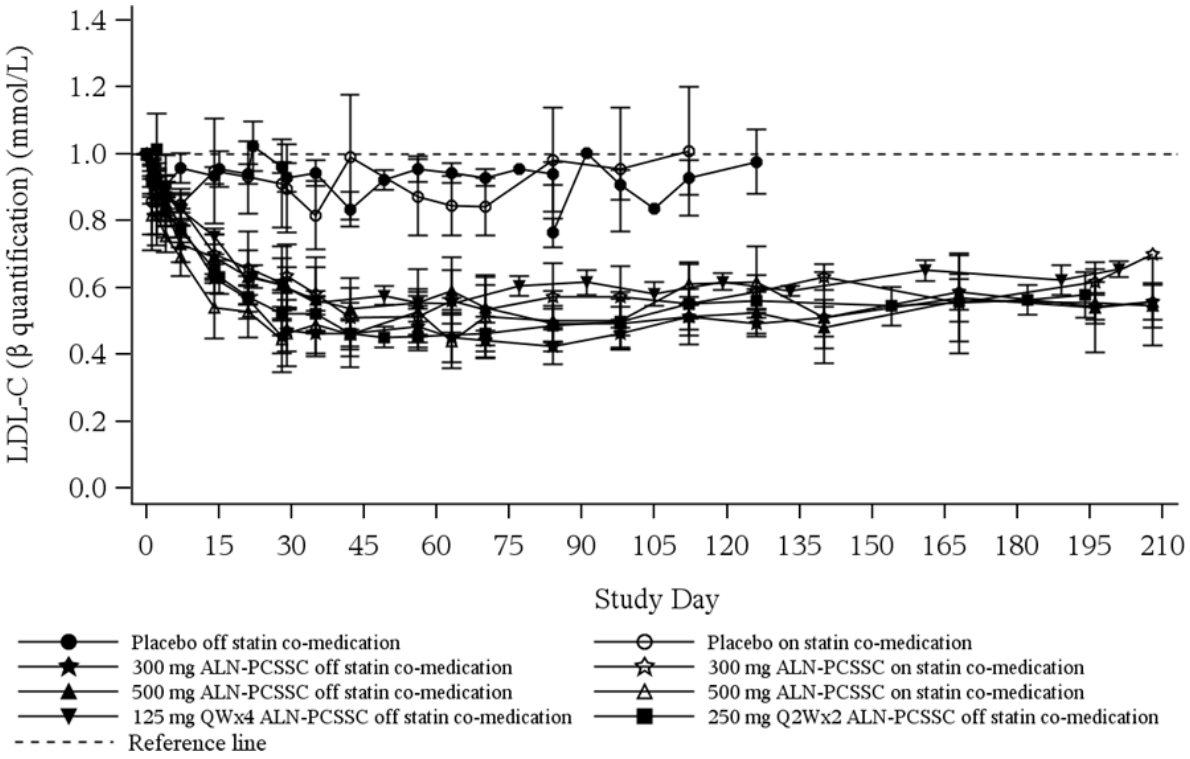
c) 被験者別のベースラインからの最大低下率（各被験者の最大低下率から平均値及び SD を算出）

d) 投与群別のベースラインからの最大低下率

e) n = 1

f) n = 3

Figure 2-8　MD における LDL-C（BQ 法）のベースラインに対する相対比（ALN-PCSSC-001，PD 解析対象集団）



Source: Figure 10
Day 0：ベースライン値
y 軸の単位は LDL-C 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.　PCSK9

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。

MD における PCSK9 のベースラインからの低下率を Table 2-18 に示す。インクリシランのすべての用法・用量で効果は同程度であった。

被験者別の PCSK9 のベースラインからの最も大きな低下は，500 mg スタチン併用群で認められ，平均最大低下率は 88.5%であった。投与群別の PCSK9 のベースラインからの最も大きな低下は，500 mg スタチン併用群の Day 84 において認められ，平均最大低下率は 85.2%であった。投与量別で最大低下率に達する時間は 300 mg 及び 500 mg のいずれにおいてもスタチン併用と非併用で同じであった（スタチン併用の有無に関わらず 300 mg 及び 500 mg でそれぞれ Day 56 及び Day 84）。

PCSK9 の相対的変化では，ベースラインからの低下は，インクリシランのすべての投与群で試験期間中持続した（Figure 2-9）。

Table 2-18 MD における PCSK9（ELISA）のベースラインからの変化率（ALN-PCSSC-001，PD 解析対象集団）

PCSK9 の変化率 Mean (SD)	プラセボ		インクリシラン					
	statin 併用 N = 3	**statin 非併用 N = 8**	**300 mg QM statin 併用 N = 3**	**300 mg QM statin 非併用 N = 6**	**500 mg QM statin 併用 N = 5**	**500 mg QM statin 非併用 N = 6**	**125 mg QW statin 非併用 N = 6**	**250 mg Q2W statin 非併用 N = 6**
最終投与後 84 日 [a]								
n	3	5	3	6	5	6	6	6
% reduction	0.5 (33.4)	−1.3 (36.7)	78.1 (3.9)	70.6 (10.9)	82.6 (9.5)	74.2 (8.3)	75.0 (7.5)	78.0 (6.8)
最終投与後 180 日 [b]								
n	NA	NA	1	6	4	6	6	6
% reduction	NA	NA	69.7	62.6 (10.7)	75.9 (10.8)	72.3 (14.3)	63.3 (14.5)	67.4 (9.9)
% reduction at individual nadir[c]	42.4 (3.76)	25.3 (20.51)	86.1 (2.06)	80.4 (4.92)	88.5 (3.67)	81.5 (5.73)	83.8 (2.13)	82.7 (2.81)
% reduction at group nadir[d]	NA	6.1[e]	83.6 (4.06)	73.1 (6.31)	85.2 (1.83)	79.9 (5.35)	80.3 (4.73)	79.4 (3.83)
Time to group nadir, days	NA	91	56	56	84	84	77	35

Source: 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

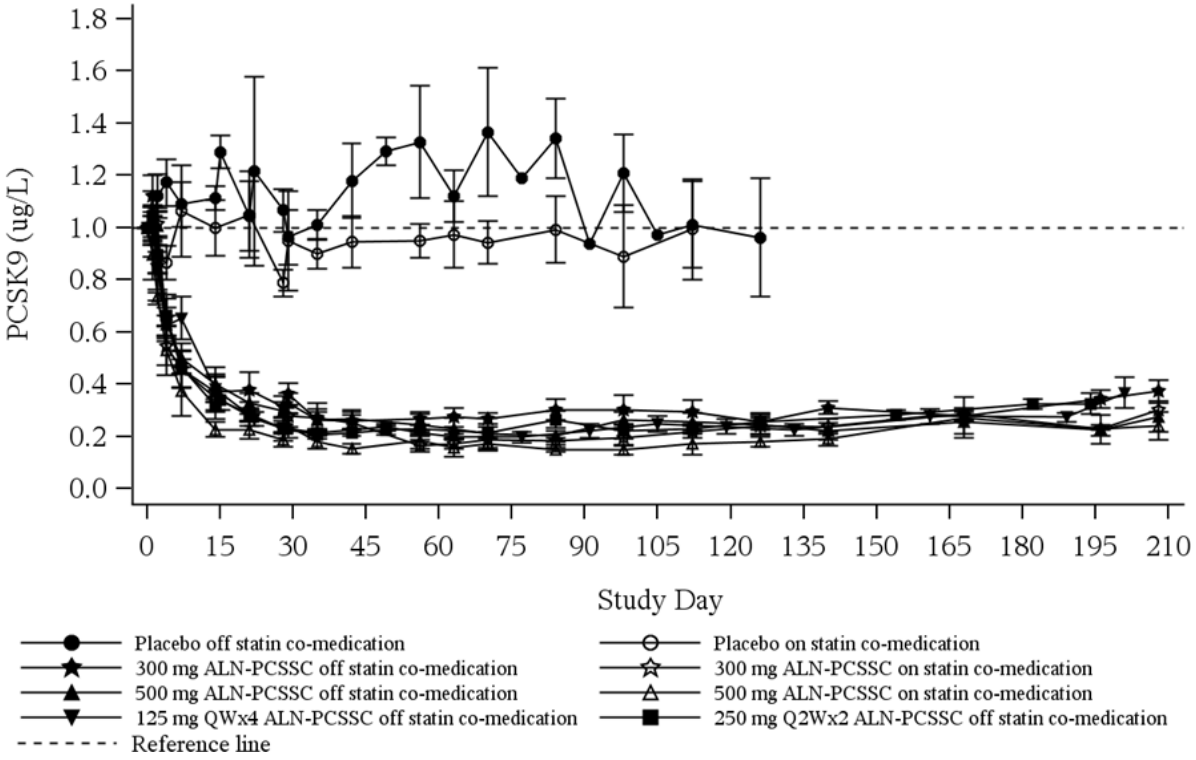
b) QM コホート：Day 208，QW コホート：Day 201，Q2W コホート：Day 194

c) 被験者別のベースラインからの最大低下率（各被験者の最大低下率から平均値及び SD を算出）

d) 投与群別のベースラインからの最大低下率

e) n = 1

Figure 2-9 MD における PCSK9（ELISA）のベースラインに対する相対比（ALN-PCSSC-001，PD 解析対象集団）



Source: Figure 12

Day 0：ベースライン値

y 軸の単位は 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. ADA 及び探索的バイオマーカー（脂質及びリポ蛋白プロファイル）

ADA は測定された最終時点（最終投与後 56 日）で検出されなかった。

総コレステロール，non-HDL-C，Apo-B，及び Lp(a)ではプラセボと比較してインクリシラン投与群でベースラインからの大きな低下が認められた。スタチン併用にかかわらず，探索的バイオマーカーは 300 mg 及び 500 mg のいずれの投与群でもベースラインから低下した。

ALN-PCSSC-001（付録）

Table 2-19 TEAE の発現被験者数及び発現割合－SAD（ALN-PCSSC-001，安全性解析対象集団）

SOC／PT	プラセボ N = 6	インクリシラン					全体 N = 24
		25 mg N = 3	100 mg N = 3	300 mg N = 3	500 mg N = 3	800 mg N = 6	
合計	2 (33.3%) [2]	2 (66.7%) [3]	1 (33.3%) [1]	1 (33.3%) [1]	1 (33.3%) [1]	4 (66.7%) [12]	11 (45.8%) [20]
感染症および寄生虫症	1 (16.7%) [1]	1 (33.3%) [1]	-	1 (33.3%) [1]	-	2 (33.3%) [2]	5 (20.8%) [5]
鼻咽頭炎	-	1 (33.3%) [1]	-	1 (33.3%) [1]	-	-	2 (8.3%) [2]
結膜炎	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [1]	1 (4.2%) [1]
胃腸炎	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [1]	1 (4.2%) [1]
尿路感染	1 (16.7%) [1]	-	-	-	-	-	1 (4.2%) [1]
一般・全身障害および投与部位の状態	-	-	-	-	-	3 (50.0%) [4]	3 (12.5%) [4]
疲労	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [1]	1 (4.2%) [1]
注射部位変色	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [1]	1 (4.2%) [1]
注射部位疼痛	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [1]	1 (4.2%) [1]
注射部位発疹	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [1]	1 (4.2%) [1]
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (16.7%) [1]	-	1 (33.3%) [1]	-	1 (33.3%) [1]	-	3 (12.5%) [3]
咳嗽	-	-	1 (33.3%) [1]	-	1 (33.3%) [1]	-	2 (8.3%) [2]
口腔咽頭痛	1 (16.7%) [1]	-	-	-	-	-	1 (4.2%) [1]
筋骨格系および結合組織障害	-	1 (33.3%) [2]	-	-	-	1 (16.7%) [1]	2 (8.3%) [3]
筋骨格痛	-	1 (33.3%) [1]	-	-	-	1 (16.7%) [1]	2 (8.3%) [2]
関節痛	-	1 (33.3%) [1]	-	-	-	-	1 (4.2%) [1]
眼障害	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [1]	1 (4.2%) [1]
アレルギー性結膜炎	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [1]	1 (4.2%) [1]
胃腸障害	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [1]	1 (4.2%) [1]
悪心	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [1]	1 (4.2%) [1]

SOC／PT	プラセボ N = 6	インクリシラン 25 mg N = 3	インクリシラン 100 mg N = 3	インクリシラン 300 mg N = 3	インクリシラン 500 mg N = 3	インクリシラン 800 mg N = 6	全体 N = 24
神経系障害	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [1]	1 (4.2%) [1]
頭痛	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [1]	1 (4.2%) [1]
皮膚および皮下組織障害	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [1]	1 (4.2%) [1]
脂漏性皮膚炎	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [1]	1 (4.2%) [1]
血管障害	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [1]	1 (4.2%) [1]
潮紅	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [1]	1 (4.2%) [1]

Source: Table 14.3.1-2.1

N：被験者数，( )：発現割合，[ ]：発現件数

有害事象の標準化には MedDRA version 17.1 を使用した。

Table 2-20 副作用の発現被験者数及び発現割合－SAD（ALN-PCSSC-001，安全性解析対象集団）

SOC／PT	プラセボ N = 6	インクリシラン 25 mg N =3	100 mg N = 3	300 mg N = 3	500 mg N = 3	800 mg N = 6	全体 N = 24
合計	-	-	-	-	-	2 (33.3%) [3]	2 (8.3) [3]
一般・全身障害および投与部位の状態	-	-	-	-	-	2 (33.3%) [3]	2 (8.3) [3]
疲労	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [1]	1 (4.2%) [1]
注射部位変色	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [1]	1 (4.2%) [1]
注射部位発疹	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [1]	1 (4.2%) [1]

Source: Table 14.3.1-4.1

N：被験者数，( )：発現割合，[ ]：発現件数

有害事象の標準化には MedDRA version 17.1 を使用した。

Table 2-21 TEAE の発現被験者数及び発現割合－MD（ALN-PCSSC-001，安全性解析対象集団）

SOC／PT	プラセボ		インクリシラン						全体 N = 45
	statin 併用 N = 4	statin 非併用 N = 8	300 mg QM statin 併用 N = 4	300 mg QM statin 非併用 N = 6	500 mg QM statin 併用 N = 5	500 mg QM statin 非併用 N = 6	125 mg QW statin 非併用 N = 6	250 mg Q2W statin 非併用 N = 6	
合計	4 (100%) [8]	5 (62.5%) [18]	3 (75.0%) [3]	2 (33.3%) [3]	5 (100%) [18]	4 (66.7%) [25]	5 (83.3%) [14]	5 (83.3%) [23]	33 (73.3%) [112]
胃腸障害	1 (25.0%) [1]	4 (50.0%) [4]	1 (25.0%) [1]	1 (16.7%) [1]	2 (40.0%) [2]	3 (50.0%) [4]	4 (66.7%) [5]	1 (16.7%) [1]	17 (37.8%) [19]
下痢	1 (25.0%) [1]	2 (25.0%) [2]	1 (25.0%) [1]	-	1 (20.0%) [1]	-	2 (33.3%) [2]	-	7 (15.6%) [7]
悪心	-	-	-	-	-	2 (33.3%) [2]	2 (33.3%) [2]	-	4 (8.9%) [4]
便秘	-	1 (12.5%) [1]	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [1]	2 (4.4%) [2]
歯痛	-	-	-	-	1 (20.0%) [1]	1 (16.7%) [1]	-	-	2 (4.4%) [2]
嘔吐	-	-	-	1 (16.7%) [1]	-	-	1 (16.7%) [1]	-	2 (4.4%) [2]
消化不良	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [1]	-	-	1 (2.2%) [1]
口腔内潰瘍形成	-	1 (12.5%) [1]	-	-	-	-	-	-	1 (2.2%) [1]
筋骨格系および結合組織障害	1 (25.0%) [1]	2 (25.0%) [2]	-	-	2 (40.0%) [2]	4 (66.7%) [6]	2 (33.3%) [2]	3 (50.0%) [3]	14 (31.1%) [16]
背部痛	1 (25.0%) [1]	1 (12.5%) [1]	-	-	1 (20.0%) [1]	3 (50.0%) [3]	1 (16.7%) [1]	-	7 (15.6%) [7]
関節痛	-	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [1]	1 (16.7%) [1]	2 (4.4%) [2]
頚部痛	-	1 (12.5%) [1]	-	-	-	1 (16.7%) [1]	-	-	2 (4.4%) [2]
滑液包炎	-	-	-	-	1 (20.0%) [1]	-	-	-	1 (2.2%) [1]
顔面非対称	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [1]	-	-	1 (2.2%) [1]
筋痙縮	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [1]	-	-	1 (2.2%) [1]
筋骨格痛	-	-	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [1]	1 (2.2%) [1]
四肢痛	-	-	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [1]	1 (2.2%) [1]

SOC／PT	プラセボ		インクリシラン						全体 N = 45
	statin 併用 N = 4	statin 非併用 N = 8	300 mg QM statin 併用 N = 4	300 mg QM statin 非併用 N = 6	500 mg QM statin 併用 N = 5	500 mg QM statin 非併用 N = 6	125 mg QW statin 非併用 N = 6	250 mg Q2W statin 非併用 N = 6	
一般・全身障害および投与部位の状態	-	3 (37.5%) [5]	-	1 (16.7%) [1]	2 (40.0%) [3]	2 (33.3%) [3]	1 (16.7%) [1]	4 (66.7%) [6]	13 (28.9%) [19]
注射部位発疹	-	-	-	-	1 (20.0%) [1]	-	-	2 (33.3%) [2]	3 (6.7%) [3]
カテーテル留置部位関連反応	-	1 (12.5%) [1]	-	-	-	1 (16.7%) [1]	-	-	2 (4.4%) [2]
疲労	-	1 (12.5%) [1]	-	-	1 (20.0%) [1]	-	-	-	2 (4.4%) [2]
インフルエンザ様疾患	-	1 (12.5%) [1]	-	-	-	1 (16.7%) [1]	-	-	2 (4.4%) [2]
注射部位変色	-	-	-	-	1 (20.0%) [1]	-	-	1 (16.7%) [1]	2 (4.4%) [2]
注射部位蒼白	-	-	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [2]	1 (2.2%) [2]
胸部不快感	-	1 (12.5%) [1]	-	-	-	-	-	-	1 (2.2%) [1]
注射部位内出血	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [1]	-	-	1 (2.2%) [1]
注射部位紅斑	-	-	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [1]	1 (2.2%) [1]
疼痛	-	1 (12.5%) [1]	-	-	-	-	-	-	1 (2.2%) [1]
血流感覚	-	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [1]	-	1 (2.2%) [1]
血管穿刺部位内出血	-	-	-	1 (16.7%) [1]	-	-	-	-	1 (2.2%) [1]
感染症および寄生虫症	1 (25.0%) [2]	2 (25.0%) [2]	-	-	2 (40.0%) [2]	-	1 (16.7%) [1]	4 (66.7%) [7]	10 (22.2%) [14]
鼻咽頭炎	-	1 (12.5%) [1]	-	-	1 (20.0%) [1]	-	1 (16.7%) [1]	3 (50.0%) [4]	6 (13.3%) [7]
上気道感染	-	1 (12.5%) [1]	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [1]	2 (4.4%) [2]
蜂巣炎	1 (25.0%) [1]	-	-	-	-	-	-	-	1 (2.2%) [1]
胃腸炎	-	-	-	-	1 (20.0%) [1]	-	-	-	1 (2.2%) [1]
歯膿痛	-	-	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [1]	1 (2.2%) [1]

SOC／PT	プラセボ		インクリシラン						全体 N = 45
	statin 併用 N = 4	statin 非併用 N = 8	300 mg QM statin 併用 N = 4	300 mg QM statin 非併用 N = 6	500 mg QM statin 併用 N = 5	500 mg QM statin 非併用 N = 6	125 mg QW statin 非併用 N = 6	250 mg Q2W statin 非併用 N = 6	
ウイルス感染	1 (25.0%) [1]	-	-	-	-	-	-	-	1 (2.2%) [1]
ウイルス性上気道感染	-	-	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [1]	1 (2.2%) [1]
神経系障害	1 (25.0%) [1]	1 (12.5%) [1]	1 (25.0%) [1]	1 (16.7%) [1]	-	3 (50.0%) [4]	1 (16.7%) [2]	2 (33.3%) [3]	10 (22.2%) [13]
頭痛	1 (25.0%) [1]	1 (12.5%) [1]	1 (25.0%) [1]	1 (16.7%) [1]	-	2 (33.3%) [3]	1 (16.7%) [1]	1 (16.7%) [2]	8 (17.8%) [10]
顔面部神経痛	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [1]	-	-	1 (2.2%) [1]
片頭痛	-	-	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [1]	1 (2.2%) [1]
傾眠	-	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [1]	-	1 (2.2%) [1]
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (25.0%) [1]	-	1 (25.0%) [1]	-	1 (20.0%) [3]	-	1 (16.7%) [1]	2 (33.3%) [2]	6 (13.3%) [8]
口腔咽頭痛	-	-	-	-	1 (20.0%) [1]	-	1 (16.7%) [1]	1 (16.7%) [1]	3 (6.7%) [3]
鼻漏	-	-	1 (25.0%) [1]	-	1 (20.0%) [1]	-	-	-	2 (4.4%) [2]
咳嗽	-	-	-	-	1 (20.0%) [1]	-	-	-	1 (2.2%) [1]
鼻閉	-	-	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [1]	1 (2.2%) [1]
アレルギー性鼻炎	1 (25.0%) [1]	-	-	-	-	-	-	-	1 (2.2%) [1]
免疫系障害	1 (25.0%) [1]	1 (12.5%) [2]	-	-	-	1 (16.7%) [1]	-	-	3 (6.7%) [4]
季節性アレルギー	1 (25.0%) [1]	1 (12.5%) [2]	-	-	-	-	-	-	2 (4.4%) [3]
アトピー	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [1]	-	-	1 (2.2%) [1]
傷害，中毒および処置合併症	-	1 (12.5%) [1]	-	-	-	1 (16.7%) [1]	-	-	2 (4.4%) [2]
足骨折	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [1]	-	-	1 (2.2%) [1]
筋損傷	-	1 (12.5%) [1]	-	-	-	-	-	-	1 (2.2%) [1]

SOC／PT	プラセボ		インクリシラン						全体 N = 45
	statin 併用 N = 4	statin 非併用 N = 8	300 mg QM statin 併用 N = 4	300 mg QM statin 非併用 N = 6	500 mg QM statin 併用 N = 5	500 mg QM statin 非併用 N = 6	125 mg QW statin 非併用 N = 6	250 mg Q2W statin 非併用 N = 6	
臨床検査	-	-	-	-	1 (20.0%) [6]	-	-	1 (16.7%) [1]	2 (4.4%) [7]
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	-	-	-	1 (20.0%) [3]	-	-	-	1 (2.2%) [3]
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	-	-	-	-	1 (20.0%) [1]	-	-	-	1 (2.2%) [1]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	-	-	-	1 (20.0%) [1]	-	-	-	1 (2.2%) [1]
血中アルカリホスファターゼ増加	-	-	-	-	1 (20.0%) [1]	-	-	-	1 (2.2%) [1]
尿中血陽性	-	-	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [1]	1 (2.2%) [1]
皮膚および皮下組織障害	-	1 (12.5%) [1]	-	-	-	1 (16.7%) [5]	-	-	2 (4.4%) [6]
そう痒性皮疹	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [3]	-	-	1 (2.2%) [3]
発疹	-	1 (12.5%) [1]	-	-	-	1 (16.7%) [1]	-	-	2 (4.4%) [2]
皮膚乾燥	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [1]	-	-	1 (2.2%) [1]
血液およびリンパ系障害	1 (25.0%) [1]	-	-	-	-	-	-	-	1 (2.2%) [1]
鉄欠乏性貧血	1 (25.0%) [1]	-	-	-	-	-	-	-	1 (2.2%) [1]
精神障害	-	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [1]	-	1 (2.2%) [1]
不安	-	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [1]	-	1 (2.2%) [1]
腎および尿路障害	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [1]	-	-	1 (2.2%) [1]
排尿困難	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [1]	-	-	1 (2.2%) [1]

SOC／PT	プラセボ		インクリシラン						全体 N = 45
	statin 併用 N = 4	statin 非併用 N = 8	300 mg QM statin 併用 N = 4	300 mg QM statin 非併用 N = 6	500 mg QM statin 併用 N = 5	500 mg QM statin 非併用 N = 6	125 mg QW statin 非併用 N = 6	250 mg Q2W statin 非併用 N = 6	
外科および内科処置	-	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [1]	-	1 (2.2%) [1]
抜歯	-	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [1]	-	1 (2.2%) [1]

Source: Table 14.3.1-2.2

N：被験者数，( )：発現割合，[ ]：発現件数

有害事象の標準化には MedDRA version 17.1 を使用した。

Table 2-22 副作用の発現被験者数及び発現割合－MD（ALN-PCSSC-001，安全性解析対象集団）

SOC／PT	プラセボ		インクリシラン						全体 N = 45
	statin 併用 N = 4	statin 非併用 N = 8	300 mg QM statin 併用 N = 4	300 mg QM statin 非併用 N = 6	500 mg QM statin 併用 N = 5	500 mg QM statin 非併用 N = 6	125 mg QW statin 非併用 N = 6	250 mg Q2W statin 非併用 N = 6	
合計	-	-	-	-	1 (20.0%) [2]	2 (33.3%) [2]	2 (33.3%) [3]	4 (66.7%) [7]	9 (20.0%) [14]
一般・全身障害および投与部位の状態	-	-	-	-	1 (20.0%) [2]	1 (16.7%) [1]	-	4 (66.7%) [6]	6 (13.3%) [9]
注射部位発疹	-	-	-	-	1 (20.0%) [1]	-	-	2 (33.3%) [2]	3 (6.7%) [3]
注射部位変色	-	-	-	-	1 (20.0%) [1]	-	-	1 (16.7%) [1]	2 (4.4%) [2]
注射部位蒼白	-	-	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [2]	1 (2.2%) [2]
注射部位内出血	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [1]	-	-	1 (2.2%) [1]
注射部位紅斑	-	-	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [1]	1 (2.2%) [1]
胃腸障害	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [1]	1 (16.7%) [1]	-	2 (4.4%) [2]
下痢	-	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [1]	-	1 (2.2%) [1]
消化不良	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [1]	-	-	1 (2.2%) [1]
神経系障害	-	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [2]	-	1 (2.2%) [2]
頭痛	-	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [1]	-	1 (2.2%) [1]
傾眠	-	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [1]	-	1 (2.2%) [1]
感染症および寄生虫症	-	-	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [1]	1 (2.2%) [1]
ウイルス性上気道感染	-	-	-	-	-	-	-	1 (16.7%) [1]	1 (2.2%) [1]

Source: Table 14.3.1-4.2

N：被験者数，( )：発現割合，[ ]：発現件数

有害事象の標準化には MedDRA version 17.1 を使用した。

2.2 内因性要因を検討した PK 試験

2.2.1 ORION-6（評価資料）

添付資料番号：5.3.3.3-1-ORION-6

試験の標題

A Single-Dose, Open-Label, Parallel-Group Study to Assess the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Inclisiran in Subjects with Hepatic Impairment Compared to Subjects with Normal Hepatic Function

治験実施医療機関

1 施設（米国）

試験期間

2018 年 11 月 14 日：最初の被験者の登録日

2019 年 5 月 24 日：最後の被験者の試験終了（EOS）日（Day 60）

2019 年 9 月 23 日：最後の被験者の追跡調査の最終日（Day 180）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- 肝機能障害患者に対する推奨用法・用量を決定するためにインクリシランの薬物動態（PK）及び薬力学（PD）に対する軽度及び中等度肝機能障害の影響を評価する。

副次目的

- 肝機能障害患者に対する推奨用法・用量を決定するためにインクリシランの安全性及び忍容性を評価する。

試験方法

本試験は，軽度及び中等度の肝機能障害患者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，PD，及び安全性を正常肝機能被験者と比較するための第 I 相，非盲検試験であった。試験デザインを Figure 2-1 に示す。

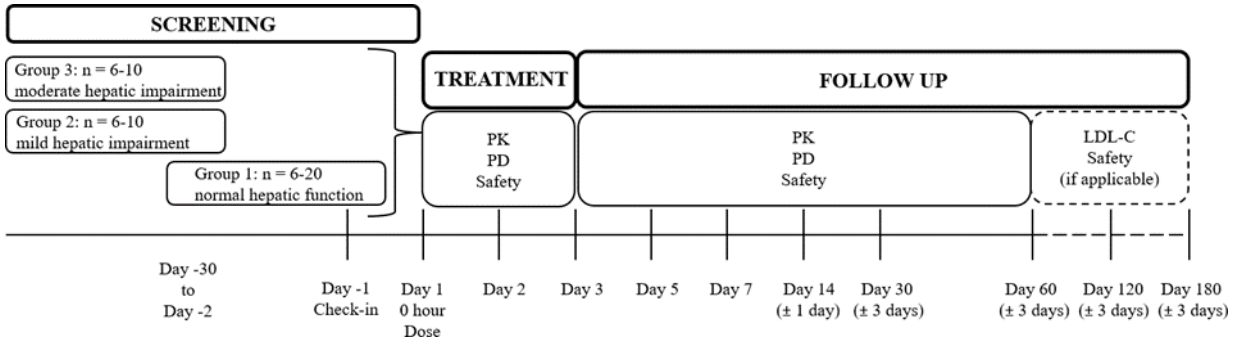
単施設で最大 40 名（肝機能障害患者 1 群当たり最大 10 名，正常肝機能被験者最大 20 名）を組み入れる計画とした。

肝機能障害患者と人口統計学的特性をマッチングさせるために正常肝機能被験者への投与は肝機能障害患者の後に実施した。年齢（許容範囲：± 10 歳），体格指数［BMI（許容範囲：±

20%）］，性別，及び人種（可能であれば）をマッチングさせた。正常肝機能被験者は，肝機能障害患者と 1：1 で組み入れ，同じ重症度カテゴリーの肝機能障害患者 2 名以上とマッチングさせないようにした。

スクリーニング検査は治験薬投与前 30 日以内に実施した。適格な被験者が治験薬投与前日の Day −1 に治験実施医療機関に入院し，投与後 48 時間まで滞在した。安全性の評価は Day 60（± 3 日）まで実施した。Day 60 の LDL-C のベースラインからの絶対変化量がベースラインの 50%以内に戻らなかった被験者は，ベースラインの 50%以内に戻るまで，又は Day 180（± 3 日）のいずれか早い時点まで LDL-C の追跡調査を継続した。追跡調査の各来院（Day 120 及び Day 180）では評価スケジュールに示した検査を実施した（Table 2-1）。

Figure 2-1　　試験デザイン（ORION-6）



Source: Figure 1

目標被験者数

肝機能障害患者 1 群当たり 6 名及び正常肝機能被験者 6～12 名（計 18～24 名）の評価可能な被験者を得るために最大 40 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

- 年齢 18～79 歳
- 男性又は女性（妊娠中又は授乳中ではない女性で，避妊のために二重バリア法を使用している女性，若しくは閉経後女性又は外科的不妊手術を受けた女性）
- スクリーニング時の体重が 50 kg 以上，BMI が 40 kg/m^2 以下の者
- 正常肝機能被験者用の組入れ基準
  - スクリーニング時の病歴の調査，身体検査，12 誘導心電図，バイタルサイン，及び臨床検査の結果から健康状態が良好と判断された者

- 軽度及び中等度肝機能障害患者用の組入れ基準
  - 臨床的に肝硬変（3 ヵ月超安定）と診断され，肝硬変の特徴を有する肝不全の基礎疾患の病歴があり，スクリーニング前 30 日以内に急性疾患がなく，スクリーニングから Day −1 までの間に病態に著しい変化がない者
  - Child-Pugh（CP）スコアで軽度［分類 A（5〜6 点）］又は中等度［分類 B（7〜9 点）］の肝機能障害の基準に該当する者
  - バイタルサインが年齢相応の基準範囲（3 分間坐位の収縮期血圧：100〜160 mmHg，拡張期血圧：60〜90 mmHg，脈拍数：50〜100 bpm）の者
- LDL-C 低下剤（スタチン系薬剤，エゼチミブ，ロミタピド，ミポメルセン，ナイアシン，及びコレセベラム），胆汁酸再吸収阻害剤，又は抗プロ蛋白質転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型（PCSK9）モノクローナル抗体を試験期間中に追加で使用する予定がない者（Day 60 以降に抗 PCSK9 モノクローナル抗体による治療を開始した場合，被験者は追跡調査から除外することとした）

治験薬

インクリシラン皮下注用注射液［インクリシラン 300 mg / 1.5 mL バイアル（200 mg/mL）］

用量及び投与方法

インクリシラン 300 mg を単回皮下投与した。

投与（観察）期間

- スクリーニング期：最長 30 日間
- 投与期：2 日間（治験薬投与：Day 1）
- 追跡調査期：60 日間（Day 60 まで）
- LDL-C の追加の追跡調査期：LDL-C のベースラインからの絶対変化量がベースラインの 50% 以内に戻るまで，又は Day 180 のいずれか早い時点までの期間

Table 2-1 評価スケジュール（ORION-6）

Day	スクリーニング		投与期			追跡調査 [q]						
	−30〜−2	−1 入院	1[a]	2[a]	3[a] 退院	5[a]	7[a]	14[a] (± 1 日)	30[a] (± 3 日)	60 (EOS)[a] (± 3 日)	120[a] (± 3 日)	180[a] (± 3 日) 最終来院
同意取得	X											
人口統計学的特性	X											
入院		X	X	X	X							
選択基準／除外基準	X	X										
CP スコア	X	X										
病歴	X											
血清学的検査 [b]	X											
身体検査及び体重	X	X[r]			X	X	X	X	X	X	X	X
バイタルサイン [c]	X	X	X[d]	X[d]	X[d]	X	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図	X		X[e]							X		
血液学的検査 [f, g]	X	X			X	X			X	X		X
凝固系検査 [g, h]	X	X			X	X			X	X		X
血液生化学的検査 [g, i]	X	X			X	X			X	X		X
尿検査 [j]	X	X		X	X	X			X	X		X
妊娠検査 [k]	X	X							X	X		X
尿中薬物検査	X	X										
アルコール検査	X	X										
FSH 検査 [l]	X											
GFR の評価 （Cockcroft-Gault 式）[m]	X											
治験薬投与			X									

Day	スクリーニング		投与期			追跡調査 q						
	−30〜−2	−1 入院	1[a]	2[a]	3[a] 退院	5[a]	7[a]	14[a] (± 1 日)	30[a] (± 3 日)	60 (EOS)[a] (± 3 日)	120[a] (± 3 日)	180[a] (± 3 日) 最終来院
PK 血液サンプル n			X	X	X	X	X	X	X			
PD 血液サンプル o			X		X	X	X		X	X	X	X
PK 尿サンプル p			X	X	X							
抗薬物抗体血液サンプル			X[r]						X			X
前治療薬及び併用薬	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
有害事象／SAE[s]			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Source: Table 5

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，BQ：beta quantification，FSH：卵胞刺激ホルモン，GFR：糸球体濾過量，HBc：B 型肝炎コア抗体，HBsAg：B 型肝炎表面抗原，HIV：ヒト免疫不全ウイルス，IgG：免疫グロブリン G，IgM：免疫グロブリン M，INR：国際標準比，PTT：プロトロンビン時間，SAE：重篤な有害事象

a) 評価時点の許容域：± 15 分（Day 1），± 30 分（Day 2 及び Day 3），± 1 時間（Day 5 及び Day 7），± 1 日（Day 14），± 3 日（Day 30，Day 60，Day 120，及び Day 180）

b) スクリーニング期間中，HIV-I 及び HIV-II 抗体，HBsAg，HBc（IgG 陽性の場合は IgG + IgM），並びに抗 C 型肝炎ウイルス抗体検査を実施した。検査結果は，試験のデータベースに入力しなかった。被験者が陽性であった場合，追加の検査，カウンセリング，又は治療を紹介された。HIV-I 及び HIV-II 抗体が陽性であった被験者は試験に不適格となった。HBsAg，HBc（IgG 陽性の場合は IgG + IgM），又は抗 C 抗体が陽性であった正常肝機能被験者は試験に不適格となった。

c) バイタルサイン：血圧及び脈拍数

d) 投与期のバイタルサインは，投与前，投与後 1，4，8，12，24，及び 48 時間に測定した。

e) Day 1 の 12 誘導心電図は投与前に測定した。

f) 血液学的検査：ヘモグロビン，ヘマトクリット，赤血球，網状赤血球，血小板数，平均赤血球ヘモグロビン量，平均赤血球容積，平均赤血球ヘモグロビン濃度，及び白血球数（自動分画）

g) 臨床検査用血液検体は Day 1 の投与前に採取した。すべての臨床検査は Day 1 の投与後 4 時間を除き，8 時間以上絶食して検査した。

h) 凝固系検査：PTT，INR，及び活性化部分トロンボプラスチン時間（血液サンプルを投与前に採取した）

i) 血液生化学的検査：AST，ALT，アルカリホスファターゼ，γ-グルタミルトランスフェラーゼ，尿酸，総ビリルビン，直接及び間接ビリルビン，ナトリウム，クレアチンホスホキナーゼ，アルブミン，総蛋白，血液尿素窒素，クレアチニン，カリウム，クロール，空腹時血糖，無機リン，推算 GFR，ヘモグロビン A1c，高感度 C-反応性蛋白及び乳酸（投与後のみ），カルシウム，重炭酸イオン，LDL-C（スクリーニングのみ），並びにトリプターゼ（必要に応じて）

j) 尿検査試験紙による検査：亜硝酸塩，蛋白，グルコース，ケトン体，ウロビリノーゲン，ビリルビン，赤血球，白血球，pH，尿沈渣（異常があった場合のみ顕微鏡検査）。尿検査用サンプルは投与前に採取した。

k) 適宜，尿中妊娠反応検査。検査結果は Day 1 の投与前までに得られた。

l) 閉経を確認するために FSH 検査を実施した（閉経後女性のみ）。

m) Cockcroft-Gault 式［男性：1.23 ×（140 − 年齢）×（体重 kg）/血清クレアチニン（μmol/L），女性：1.04 ×（140 − 年齢）×（体重 kg）/血清クレアチニン（μmol/L）］による GFR の算出

n) 投与前，投与後 0.5，1，2，4，6，8，12，24，48，96，及び 144 時間，並びに Day 14（± 1 日）及び Day 30（± 3 日）

o) 総コレステロール，TG，HDL-C，LDL-C 計算値（TG 高値又は LDL-C 低値の場合，BQ 法を使用した），及び PCSK9 測定用血液サンプルを投与前，投与後 4 及び 48 時間，Day 5，Day 7，Day 30（± 3 日），及び Day 60（± 3 日）に採取した。血液サンプルは必要に応じて Day 120（± 3 日）及び Day 180（± 3 日）にも採取した。

p) PK 測定用尿サンプルを投与後 0〜6，6〜12，12〜24，及び 24〜48 時間に採取した。

q) LDL-C のベースラインからの絶対変化量がベースラインの 50%以内に戻るまで，又は Day 180 のいずれか早い時点まで追跡調査を継続した。

r) 治験薬投与前

s) Day 1 の治験薬投与前から治験参加終了まで

評価項目

有効性

該当なし

安全性

有害事象，SAE，バイタルサイン，12 誘導心電図，身体検査，臨床検査（血液学的検査，凝固系検査，血液生化学的検査，及び尿検査），抗薬物抗体（ADA）

PK

インクリシラン 300 mg 単回皮下投与後の血漿中濃度及び尿中濃度を測定し，Cmax，Tmax，AUC0-24h，AUC0-48h，AUClast，AUCinf，Lambda_z，T1/2，CL/F，Vz/F，Ae，Fe，及び CLr をノンコンパートメント法で解析した。%AUCextrap 及び Tlast は一覧のみに示した。

主要 PK パラメータは AUCinf，AUClast，及び Cmax であった。

PD

- ベースライン，投与後 4，48，96（Day 5），及び 144 時間（Day 7），並びに Day 30 及び Day 60，必要に応じて Day 120 及び Day 180 における総コレステロール，TG，HDL-C，LDL-C（計算値，ただし，TG 高値又は LDL-C 低値の場合は BQ 法による測定値），及び PCSK9
- 総コレステロール，TG，HDL-C，LDL-C，及び PCSK9 のベースラインからの絶対変化量，変化量，及び変化率

統計手法

(1) 解析対象集団

- 安全性解析対象集団：治験薬が投与されたすべての被験者
- PK 解析対象集団：治験薬が投与され，1 つ以上の評価可能な PK パラメータが得られ，治験実施計計画書からの逸脱，又は PK の解析及び解釈に影響を与えるような事象により解析から除外されなかったすべての被験者
- PD 解析対象集団：治験薬が投与され，投与後の計画された時点において 1 つ以上の評価可能な PD の結果が得られたすべての被験者。本解析対象集団を PD 解析に使用した。

(2) 有効性

該当なし

(3) 安全性

有害事象に関する表は，肝機能群別及び全体で作成し，発現被験者数及び発現割合（%）を含めた。安全性解析対象集団の被験者数から発現割合を算出した。

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 21.1 を使用した。また，有害事象の日本語訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，基本語（PT）を記載した。治験薬投与後に発現した有害事象又は悪化した有害事象を試験治療開始後に発現した有害事象（TEAE）と定義し，TEAE の発現被験者数及び発現割合を肝機能群別，器官別大分類（SOC）別，PT 別，重症度別，及び治験薬との関連別に要約した。有害事象の重症度は，軽度，中等度，及び高度で評価し，有害事象の治験薬との関連は，「関連あり」又は「関連なし」で評価した。

臨床検査については各評価時点の実測値，ベースラインからの変化量及び変化率，potentially clinically significant（PCS）の発現割合，並びに基準範囲に基づいたベースラインからの変化（シフト）を肝機能群別に要約した。基準範囲から逸脱した臨床検査値及び PCS に該当した臨床検査値を一覧にした。

バイタルサインについては各評価時点の実測値，ベースラインからの変化量及び変化率を肝機能群別に要約した。12 誘導心電図については各被験者の心電図データ及び心電図所見を一覧にした。

(4) PK 解析

血漿中濃度及び尿中濃度，並びに PK パラメータを記述統計により要約した。インクリシランの平均及び個別の血漿中濃度推移を肝機能群別にグラフ表示した。インクリシランの Cmax，AUClast，AUCinf，CL/F，及び Vz/F と肝機能（CP スコア，ベースラインのビリルビン，PTT，INR，アルブミン，AST，ALT）との関係を線形回帰線と共に散布図を使用して示した。これらの PK パラメータ（Cmax，AUClast，AUCinf，CL/F，及び Vz/F）の肝機能障害患者と正常肝機能被験者の比較をボックスプロットで示した。

各肝機能障害患者と正常肝機能被験者の主要 PK パラメータ（Cmax，AUClast，及び AUCinf）について肝機能障害を固定効果とした分散分析により解析した。Cmax，AUClast，及び AUCinf を対数変換し，一般化線形モデルにより各肝機能障害患者と正常肝機能被験者で比較し，幾何平均比の点推定値及びその 90%信頼区間（CI）を算出した。

(5) PD 解析

Day 1 から Day 60，Day 60 から Day 180，Day 1 から Day 180 の総コレステロール，TG，HDL-C，LDL-C，及び PCSK9 に対するインクリシランの効果（ベースラインからの変化率）を評価した。すべての PD データについて実測値，ベースラインからの変化量，及びベースラインからの変化率を記述統計により要約した。要約統計量は各評価時点で肝機能群別に提示した。LDL-C 及び PCSK9 についてはベースラインからの変化率の平均値及び標準偏差（SD）を図に示した。

試験成績

被験者の内訳

軽度肝機能障害患者 10 名，中等度肝機能障害患者 6 名，並びに年齢，BMI，性別，及び人種（可能であれば）を肝機能障害患者とマッチングさせた正常肝機能の健康被験者 12 名の計 28 名が組み入れられた。

解析したデータセット

組み入れられたすべての被験者 28 名が，安全性，PK，及び PD の解析対象であった。

人口統計学的特性及びベースラインの特性

人口統計学的特性及びベースラインの特性を Table 2-2 に示す。

全体で男性被験者が 57.1%，平均年齢は 54.0 歳（範囲：29～74 歳）であった。82.1%の被験者が白人であった。ベースラインの BMI（平均値）は，全体で 30.17 kg/m^2（範囲：20.0～39.5 kg/m^2）であった。

Table 2-2　人口統計学的特性及びベースラインの特性（ORION-6）

人口統計学的特性及びベースラインの特性	statistic	正常肝機能 N = 12	軽度肝機能障害 N = 10	中等度肝機能障害 N = 6	全体 N = 28
年齢（歳）	n	12	10	6	28
（同意取得時）	Mean	53.8	56.0	51.2	54.0
	SD	13.80	11.64	14.18	12.78
	Median	56.5	60.0	54.0	57.5
	Q1, Q3	46, 65	45, 62	35, 62	44, 63
	Min, Max	29, 70	39, 74	35, 67	29, 74
性別					
男性	n (%)	6 (50.0)	5 (50.0)	5 (83.3)	16 (57.1)
女性	n (%)	6 (50.0)	5 (50.0)	1 (16.7)	12 (42.9)
身長（cm）	n	12	10	6	28
	Mean	172.79	164.67	171.92	169.70
	SD	9.683	7.289	5.108	8.686
	Median	171.25	166.85	172.35	169.10
	Q1, Q3	167.0, 177.9	157.2, 170.5	168.5, 175.2	165.4, 175.2
	Min, Max	157.3, 190.8	155.4, 176.2	164.8, 178.3	155.4, 190.8
体重（kg）	n	12	10	6	28
	Mean	86.93	85.87	87.32	86.63
	SD	13.247	9.092	18.318	12.710
	Median	91.30	87.85	91.20	90.55
	Q1, Q3	76.2, 95.7	77.1, 93.8	81.5, 99.0	78.7, 94.8
	Min, Max	62.9, 102.7	72.1, 95.5	54.3, 106.7	54.3, 106.7

人口統計学的特性及びベースラインの特性	statistic	正常肝機能 N = 12	軽度肝機能障害 N = 10	中等度肝機能障害 N = 6	全体 N = 28
BMI（kg/m²）	n	12	10	6	28
	Mean	29.08	31.94	29.40	30.17
	SD	3.758	5.074	5.600	4.686
	Median	28.20	32.30	29.15	29.90
	IQ1, IQ3	26.6, 31.5	29.2, 36.3	28.7, 32.3	27.3, 32.6
	Min, Max	23.5, 37.3	23.2, 39.5	20.0, 37.1	20.0, 39.5
人種					
黒人又はアフリカ系アメリカ人	n (%)	4 (33.3)	0	0	4 (14.3)
アジア人	n (%)	0	0	0	0
白人	n (%)	8 (66.7)	9 (90.0)	6 (100)	23 (82.1)
アメリカ先住民／アラスカ先住民	n (%)	0	0	0	0
ハワイ先住民／他の太平洋諸島人	n (%)	0	1 (10.0)	0	1 (3.6)
民族					
ヒスパニック系又はラテン系	n (%)	4 (33.3)	6 (60.0)	5 (83.3)	15 (53.6)
非ヒスパニック系又は非ラテン系	n (%)	8 (66.7)	4 (40.0)	1 (16.7)	13 (46.4)

Source: Table 14.1.2.1 より抜粋

Max：最大値，Min：最小値，Q1：第 1 四分位数，Q3：第 3 四分位数

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

TEAE は全体で 28 名中 13 名（46.4%）の被験者に 44 件発現し，正常肝機能被験者で 12 名中 2 名（16.7%），軽度肝機能障害患者で 10 名中 8 名（80.0%），及び中等度肝機能障害患者で 6 名中 3 名（50.0%）であった。最も多く発現した TEAE は咳嗽［軽度肝機能障害患者 10 名中 2 名（20.0%），中等度肝機能障害患者 6 名中 1 名（16.7%）］であり，次いで糖尿病，排尿困難，注射部位疼痛，全身性そう痒症，及び嘔吐であった［ORION-6（付録）］。

全体で 44 件中 37 件の TEAE は軽度であった。中等度及び高度の TEAE は，それぞれ 3 件（アルコール離脱症候群，手首関節骨折，及び嘔吐）及び 4 件（胃腸炎，脱水，肝性脳症，及び痙攣発作）発現した。

注射部位関連の TEAE は軽度肝機能障害患者の 2 名に 3 件発現し，その内訳は注射部位疼痛（2 名 2 件）及び注射部位内出血（1 名 1 件）であった（Table 14.3.1.8）。

副作用（治験薬と関連のある TEAE）は全体で 28 名中 8 名（28.6%）の被験者に 10 件発現し，軽度及び中等度肝機能障害患者のそれぞれ 10 名中 7 名（70.0%）及び 6 名中 1 名（16.7%）に発現

した。正常肝機能被験者では副作用は発現しなかった。最も多く発現した副作用は注射部位疼痛［軽度肝機能障害患者 10 名中 2 名（20.0%）］及び全身性そう痒症［軽度肝機能障害患者 10 名中 1 名（10.0%），中等度肝機能障害患者 6 名中 1 名（16.7%）］であった。発現した副作用はすべて軽度であった。

重篤な TEAE として 28 名中 3 名（軽度 2 名，中等度 1 名）に痙攣発作，肝性脳症，及び脱水が発現したが，いずれも治験薬との関連はなかった。

本試験において死亡及び試験中止に至った TEAE は認められなかった。

数名の被験者において臨床的に注目すべき臨床検査値異常が認められたが，TEAE に該当する異常は認められなかった。

12 誘導心電図及びバイタルサインに臨床的に意味のある所見はみられなかった。バイタルサイン，12 誘導心電図，身体検査，及び臨床検査値の結果から TEAE と判断された事象はなかった。

正常肝機能被験者，軽度及び中等度肝機能障害患者に対してインクリシラン 300 mg を単回皮下投与したときの安全性に問題はなく，忍容性は良好であった。

ADA の結果

28 名の被験者から得られた 82 サンプルを使用して ADA を分析した。Day 1 の投与前に 2 名の被験者で陽性が確認され，抗体価はいずれも 200 であった。これらの被験者のうち 1 名で Day 30 に採取された投与後のサンプルで再び陽性が確認され，抗体価は 400 であった。もう 1 名の被験者では投与後のサンプルは陰性であった。また，Day 1 の投与前に陰性であった 1 名で Day 30 に採取された投与後のサンプルが陽性であった（抗体価は 400）。ADA の分析法バリデーションにおいてインクリシラン未添加の正常ヒト血清では 10%が陽性であり，本試験で確認された陽性率［4.9%（82 サンプル中 4 サンプル）］は ADA 定量の選択性より低いと考えられた。

PK の結果

血漿中インクリシラン濃度推移を Figure 2-2 に，PK パラメータ及びその統計的比較をそれぞれ Table 2-3 及び Table 2-4 に示す。

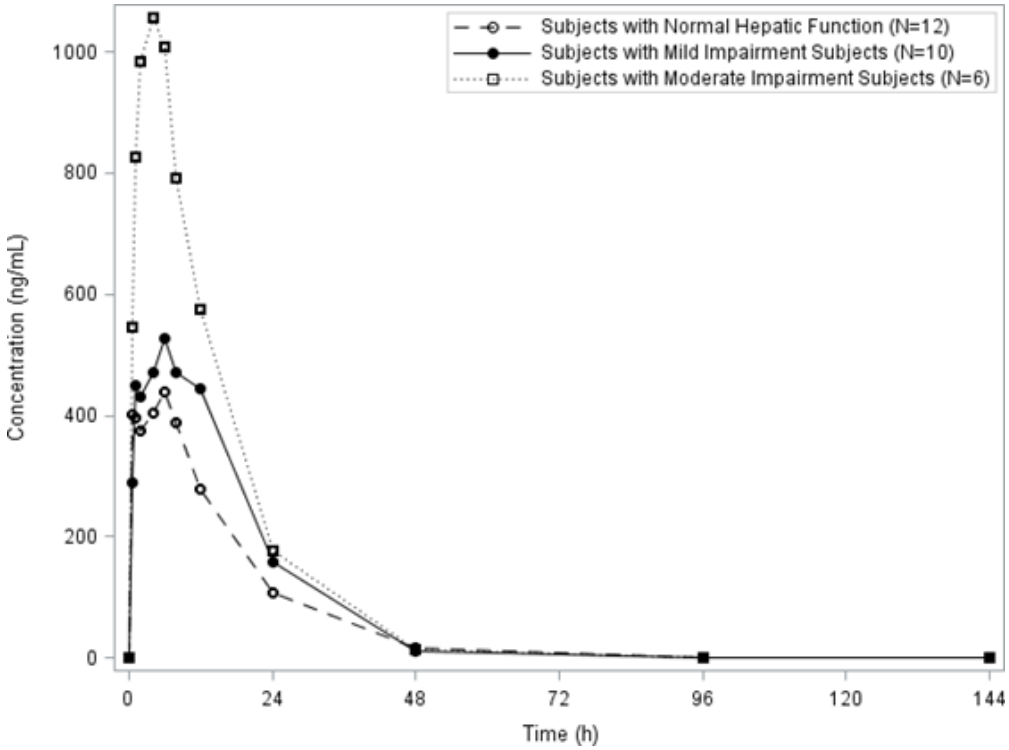
正常肝機能被験者に対する軽度肝機能障害患者の Cmax，AUClast，及び AUCinf の幾何平均比は，それぞれ 1.07，1.24，及び 1.33，中等度肝機能障害患者ではそれぞれ 2.11，2.03，及び 2.04 であった。

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。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。

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 については，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）が，正常肝機能被験者（6.59 L/h）よりも低かった。

AUClast 又は AUCinf と CP スコア，及び AUClast 又は AUCinf とビリルビンのベースライン値の間で正の相関（線形相関係数：0.7 以上）が認められた。一方，AUCinf とアルブミンとの間には負の相関（線形相関係数：−0.7 以下）が認められた。

Figure 2-2　正常肝機能被験者及び肝機能障害患者におけるインクリシラン 300 mg 単回皮下投与時の平均血漿中濃度推移（ORION-6，PK 解析対象集団）



Source: 16.1.13.1 項-Figure 1

Table 2-3 正常肝機能被験者及び肝機能障害患者におけるインクリシラン 300 mg 単回皮下投与時の PK パラメータ（ORION-6，PK 解析対象集団）

	正常肝機能被験者			軽度肝機能障害患者			中等度肝機能障害患者		
Parameters	**N**	**Mean**	**SD**	**N**	**Mean**	**SD**	**N**	**Mean**	**SD**
Plasma									
Cmax (ng/mL)	12	567	306	10	574	188	6	1160	526
Tmax[a] (h)	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: 16.1.13.1 項-Table 1

a) Median (Min, Max)

b) %AUCextrap が 20%を上回ったため統計解析から 1 名除外した。

c) Tmax 後の測定可能な時点が 3 時点よりも少なく，Lambda_z が推定できなかったため，統計解析から 1 名除外した。

d) %AUCextrap が 20%を上回ったため統計解析から 2 名除外した。

e) Tmax 後の測定可能な時点が 3 時点よりも少なく，Lambda_z が推定できなかったため，統計解析から 2 名除外した。

Table 2-4 正常肝機能被験者と肝機能障害患者のインクリシランの PK パラメータの統計的比較（ORION-6，PK 解析対象集団）

	軽度肝機能障害／正常肝機能		中等度肝機能障害／正常肝機能	
Parameters	**GMR**	**90%CI**	**GMR**	**90%CI**
Cmax	1.07	(0.78, 1.45)	2.11	(1.47, 3.03)
AUClast	1.24	(1.01, 1.53)	2.03	(1.60, 2.58)
AUCinf	1.33	(1.05, 1.68)	2.04	(1.60, 2.58)

Source: 16.1.13.1 項-Table 2

GMR：幾何平均比

PD の結果

LDL-C 及び PCSK9 のベースラインからの変化率を Table 2-5，Figure 2-3，及び Figure 2-4 に示す。

LDL-C のベースライン値（平均値）は，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でそれぞれ 132.9，97.4，及び 160 mg/dL であった。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。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における LDL-C のベースラインからの変化率は，Day 60 でそれぞれ−51.9%，−53.2%，及び−39.7%であり，Day 180 ではそれぞれ−40.1%，−37.3%，及び−23.8%であった。LDL-C のベースラインからの平均変化率は，中等度肝機能障害患者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，被験者間の変動が大きかった。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 のベースライン値（平均値）は，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でそれぞれ 309.7，327.9，及び 197.1 ng/mL であった。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。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における PCSK9 のベースラインからの変化率は，Day 60 でそれぞれ−73.9%，−70.3%，及び−38.9%であり，Day 180 ではそれぞれ−65.7%，−51.1%，及び−26.1%であった。

総コレステロール，TG，及び HDL-C を含むすべての PD パラメータに対するインクリシランの効果は正常肝機能被験者と軽度肝機能障害患者で同程度であった。

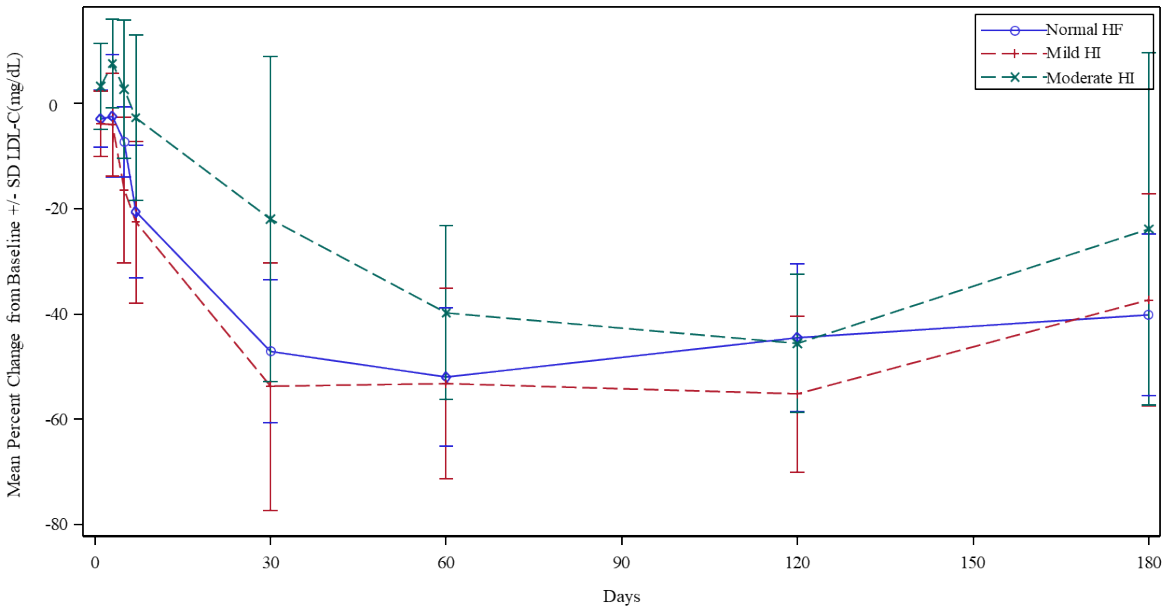
Table 2-5　LDL-C 及び PCSK9 の Day 60，Day 120，及び Day 180 におけるベースラインからの変化（ORION-6，PD 解析対象集団）

	評価時点	statistic	正常肝機能 N = 12	軽度肝機能障害 N = 10	中等度肝機能障害 N = 6
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 120	n	12	10	5
		Mean (SD)	75.1 (29.2)	44.2 (23.3)	83.4 (84.1)
	Day 120 のベースラインからの変化率（%）	n	12	10	5
		Mean (SD)	−44.5 (14.0)	−55.2 (14.8)	−45.5 (13.2)
	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)

	評価時点	statistic	正常肝機能 N = 12	軽度肝機能障害 N = 10	中等度肝機能障害 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)	−73.9 (8.47)	−70.3 (11.2)	−38.9 (26.0)
	Day 120	n	12	10	5
		Mean (SD)	89.6 (34.8)	133 (52.8)	110 (23.4)
	Day 120 のベースラインからの変化率（%）	n	12	10	5
		Mean (SD)	−70.6 (10.9)	−58.5 (16.0)	−32.2 (36.8)
	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)

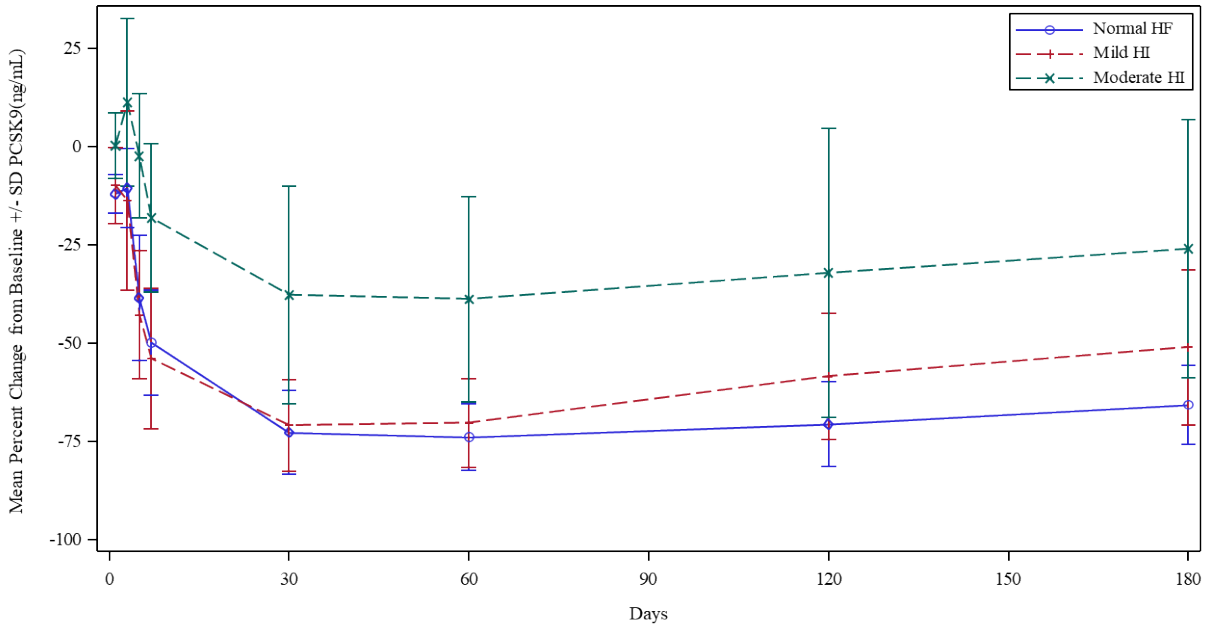
Source: Table 14.4.4，Table 14.4.5 より抜粋

Figure 2-3　LDL-C のベースラインからの変化率の経時的推移（ORION-6，PD 解析対象集団）



Source: Figure 14.5.2
HF：肝機能，HI：肝機能障害

Figure 2-4 PCSK9 のベースラインからの変化率の経時的推移（ORION-6，PD 解析対象集団）



Source: Figure 14.5.4

HF：肝機能，HI：肝機能障害

ORION-6（付録）

Table 2-6 TEAE の発現被験者数及び発現割合（ORION-6，安全性解析対象集団）

SOC／PT	肝機能						全体 N = 28		
	正常肝機能 N = 12		軽度肝機能障害 N = 10		中等度肝機能障害 N = 6				
	n (%)	件数	n (%)	件数	n (%)	件数	n	(%)	件数
合計	2 (16.7)	2	8 (80.0)	34	3 (50.0)	8	13	(46.4)	44
胃腸障害	0	0	5 (50.0)	9	0	0	5	(17.9)	9
嘔吐	0	0	2 (20.0)	2	0	0	2	(7.1)	2
腹痛	0	0	1 (10.0)	1	0	0	1	(3.6)	1
便秘	0	0	1 (10.0)	1	0	0	1	(3.6)	1
下痢	0	0	1 (10.0)	1	0	0	1	(3.6)	1
変色便	0	0	1 (10.0)	1	0	0	1	(3.6)	1
鼓腸	0	0	1 (10.0)	1	0	0	1	(3.6)	1
排便回数増加	0	0	1 (10.0)	1	0	0	1	(3.6)	1
悪心	0	0	1 (10.0)	1	0	0	1	(3.6)	1
筋骨格系および結合組織障害	0	0	4 (40.0)	4	1 (16.7)	1	5	(17.9)	5
関節痛	0	0	1 (10.0)	1	0	0	1	(3.6)	1
背部痛	0	0	1 (10.0)	1	0	0	1	(3.6)	1
筋痙縮	0	0	1 (10.0)	1	0	0	1	(3.6)	1
筋骨格痛	0	0	1 (10.0)	1	0	0	1	(3.6)	1
頚部痛	0	0	0	0	1 (16.7)	1	1	(3.6)	1
代謝および栄養障害	0	0	4 (40.0)	4	0	0	4	(14.3)	4
糖尿病	0	0	2 (20.0)	2	0	0	2	(7.1)	2
脱水	0	0	1 (10.0)	1	0	0	1	(3.6)	1
コントロール不良の糖尿病	0	0	1 (10.0)	1	0	0	1	(3.6)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	3 (30.0)	4	0	0	3	(10.7)	4

SOC／PT	肝機能						全体 N = 28		
	正常肝機能 N = 12		軽度肝機能障害 N = 10		中等度肝機能障害 N = 6				
	n (%)	件数	n (%)	件数	n (%)	件数	n	(%)	件数
注射部位疼痛	0	0	2 (20.0)	2	0	0	2	(7.1)	2
顔面浮腫	0	0	1 (10.0)	1	0	0	1	(3.6)	1
注射部位内出血	0	0	1 (10.0)	1	0	0	1	(3.6)	1
感染症および寄生虫症	0	0	2 (20.0)	2	1 (16.7)	1	3	(10.7)	3
胃腸炎	0	0	1 (10.0)	1	0	0	1	(3.6)	1
尿路感染	0	0	0	0	1 (16.7)	1	1	(3.6)	1
ウイルス感染	0	0	1 (10.0)	1	0	0	1	(3.6)	1
神経系障害	0	0	2 (20.0)	3	1 (16.7)	1	3	(10.7)	4
頭痛	0	0	1 (10.0)	1	0	0	1	(3.6)	1
肝性脳症	0	0	1 (10.0)	1	0	0	1	(3.6)	1
痙攣発作	0	0	0	0	1 (16.7)	1	1	(3.6)	1
傾眠	0	0	1 (10.0)	1	0	0	1	(3.6)	1
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	2 (20.0)	3	1 (16.7)	2	3	(10.7)	5
咳嗽	0	0	2 (20.0)	3	1 (16.7)	1	3	(10.7)	4
呼吸困難	0	0	0	0	1 (16.7)	1	1	(3.6)	1
皮膚および皮膚組織障害	0	0	1 (10.0)	1	2 (33.3)	2	3	(10.7)	3
全身性そう痒症	0	0	1 (10.0)	1	1 (16.7)	1	2	(7.1)	2
紫斑	0	0	0	0	1 (16.7)	1	1	(3.6)	1
傷害，中毒および処置合併症	1 (8.3)	1	0	0	1 (16.7)	1	2	(7.1)	2
皮膚擦過傷	1 (8.3)	1	0	0	0	0	1	(3.6)	1
手首関節骨折	0	0	0	0	1 (16.7)	1	1	(3.6)	1
腎および尿路障害	1 (8.3)	1	1 (10.0)	1	0	0	2	(7.1)	2
排尿困難	1 (8.3)	1	1 (10.0)	1	0	0	2	(7.1)	2

SOC／PT	肝機能						全体 N = 28		
	正常肝機能 N = 12		軽度肝機能障害 N = 10		中等度肝機能障害 N = 6				
	n (%)	件数	n (%)	件数	n (%)	件数	n	(%)	件数
免疫系障害	0	0	1 (10.0)	1	0	0	1	(3.6)	1
過敏症	0	0	1 (10.0)	1	0	0	1	(3.6)	1
精神障害	0	0	1 (10.0)	1	0	0	1	(3.6)	1
アルコール離脱症候群	0	0	1 (10.0)	1	0	0	1	(3.6)	1
生殖系および乳房傷害	0	0	1 (10.0)	1	0	0	1	(3.6)	1
乳房浮腫	0	0	1 (10.0)	1	0	0	1	(3.6)	1

Source: Table 14.3.1.2

有害事象の標準化には MedDRA version 21.1 を使用した。

Table 2-7 副作用の発現被験者数及び発現割合（ORION-6，安全性解析対象集団）

SOC／PT	肝機能						全体 N = 28	
	正常肝機能 N = 12		軽度肝機能障害 N = 10		中等度肝機能障害 N = 6			
	n (%)	件数	n (%)	件数	n (%)	件数	n (%)	件数
合計	0	0	7 (70.0)	9	1 (16.7)	1	8 (28.6)	10
胃腸障害	0	0	3 (30.0)	4	0	0	3 (10.7)	4
下痢	0	0	1 (10.0)	1	0	0	1 (3.6)	1
変色便	0	0	1 (10.0)	1	0	0	1 (3.6)	1
鼓腸	0	0	1 (10.0)	1	0	0	1 (3.6)	1
嘔吐	0	0	1 (10.0)	1	0	0	1 (3.6)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	2 (20.0)	2	0	0	2 (7.1)	2
注射部位疼痛	0	0	2 (20.0)	2	0	0	2 (7.1)	2
神経系障害	0	0	2 (20.0)	2	0	0	2 (7.1)	2
頭痛	0	0	1 (10.0)	1	0	0	1 (3.6)	1
傾眠	0	0	1 (10.0)	1	0	0	1 (3.6)	1
皮膚および皮膚組織障害	0	0	1 (10.0)	1	1 (16.7)	1	2 (7.1)	2
全身性そう痒症	0	0	1 (10.0)	1	1 (16.7)	1	2 (7.1)	2

Source: Table 14.3.1.3

有害事象の標準化には MedDRA version 21.1 を使用した。

2.2.2 ORION-7（評価資料）

添付資料番号：5.3.3.3-2-ORION-7

試験の標題

A Single-dose, Open-label, Parallel-group Study to Assess the Pharmacokinetics of Inclisiran in Subjects with Renal Impairment Compared to Subjects with Normal Renal Function (ORION-7)

治験実施医療機関

2 施設（ニュージーランド）

試験期間

2017 年 6 月 1 日：最初の被験者の登録日

2017 年 11 月 24 日：最後の被験者の試験終了（EOS）日（Day 60）

2018 年 4 月 4 日：最後の被験者の追跡調査の最終日

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

- インクリシランの薬物動態（PK）に対する腎機能障害（軽度，中等度，及び重度）の影響を評価する。
- 腎機能障害患者に対する推奨用法・用量を決定するために安全性及び忍容性を評価する。

副次目的

- 脂質，リポ蛋白［総コレステロール， TG，HDL-C，LDL-C 計算値，及び beta quantification（BQ）法による LDL-C］，及びプロ蛋白質転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型（PCSK9）のベースラインからの変化率（%）を検討することによりインクリシランの作用を評価する。

試験方法

本試験は，インクリシラン 300 mg を単回皮下投与したときの安全性，忍容性，PK，及び薬力学（PD）を評価するための第 I 相，単回投与，非盲検試験であった。試験デザインを Figure 2-1 に示す。

軽度［推定クレアチニンクリアランス（CLcr）：60～89 mL/min］，中等度（CLcr：30～59 mL/min），及び重度（CLcr：15～29 mL/min）の腎機能障害患者に治験薬を投与した後，正常

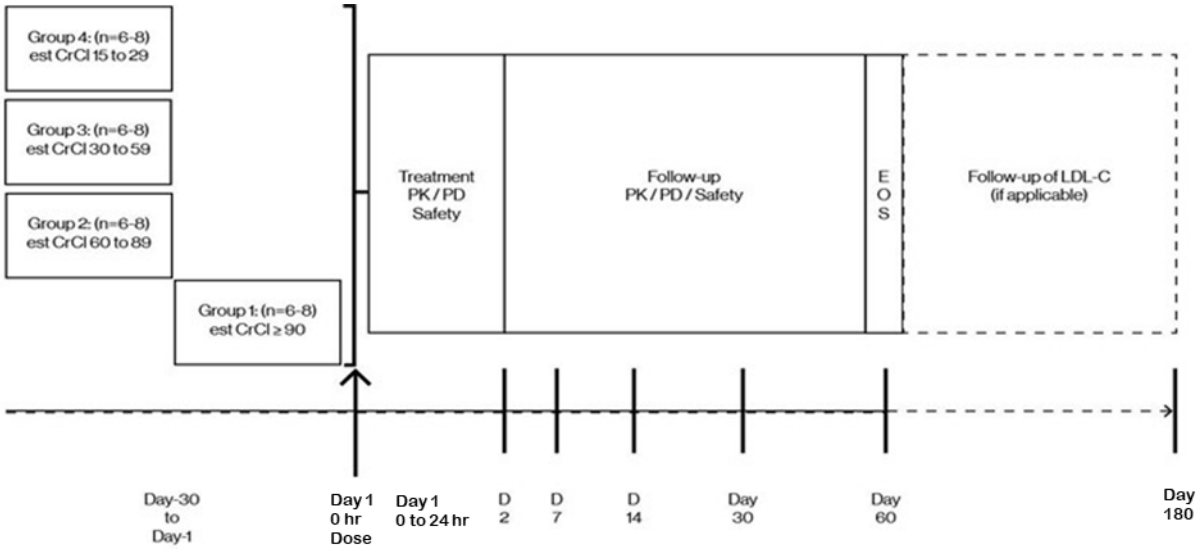
腎機能被験者（CLcr：90 mL/min 以上）へ投与した。人口統計学的特性（年齢，体重，人種，性別）が腎機能障害患者と正常腎機能被験者で同様となるように組み入れた。

本試験の評価スケジュールを Table 2-1 及び Table 2-2 に示す。

本試験では，スクリーニング検査を治験薬投与前 30 日以内に実施した。適格と判断された被験者が，治験薬投与前日（Day −1）から少なくとも投与後 24 時間まで治験実施医療機関に入院した。各被験者にインクリシラン 300 mg を単回皮下投与し，インクリシランの PK を評価するために投与後 0～48 時間に血漿及び尿サンプルを採取した。

最後の安全性評価は Day 60 に実施した。Day 60 に LDL-C のベースラインからの絶対変化量がベースラインの 50%以内に戻らなかった被験者は追加の LDL-C の追跡調査に移行し，LDL-C のベースラインからの絶対変化量がベースラインの 50%以内に戻るまで，又は Day 180 のいずれか早い時点まで LDL-C の追跡調査を継続した。

Figure 2-1　　試験デザイン（ORION-7）



Source: Figure 1 より改変

D：Day，est CrCl：推定クレアチニンクリアランス

目標被験者数

計画：24～32 名（1 群当たり 6～8 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

- 年齢：18～80 歳
- 男性又は女性（閉経後女性，2 種類以上の信頼性のある避妊法の使用が可能な女性，又は子宮摘出若しくは両側卵巣摘出手術を受けた女性）
- 体格指数（BMI）：約 18～40 kg/m^2
- 体重：50 kg 超
- 正常腎機能を有する者，並びに軽度，中等度，及び重度腎機能障害を有する者
- 腎機能に関連する除外基準（急性腎疾患，腎移植の既往，透析，アミロイド腎症）に抵触しない者
- LDL-C の除外基準［60 mg/dL（1.55 mmol/L）未満］に抵触しない者

治験薬

インクリシラン皮下注用注射液［インクリシラン 100 mg バイアル（200 mg/mL）］

用量及び投与方法

インクリシラン 300 mg を単回皮下投与した。

投与（観察）期間

スクリーニング期：最長 30 日間

投与期：1 日間

追跡調査期：60 日間［Day 60（EOS）まで］

LDL-C の追加の追跡調査期：LDL-C のベースラインからの絶対変化量がベースラインの 50%以内に戻るまで，又は Day 180 のいずれか早い時点までの期間

Table 2-1 評価スケジュール（スクリーニング～Day 1）（ORION-7）

	スクリーニング	投与日								
Day	**−30～−1**	**1[a]**								
時間		**0h**	**0.5h**	**1h**	**2h**	**4h**	**6h**	**8h**	**12h**	**24h**
同意取得	X									
組入れ	X									
病歴及び前治療	X									
診察及び体重測定	X	X[b]								
選択基準／除外基準	X									
血圧及び脈拍数	X	X[b]		X		X		X	X	X
12 誘導心電図	X	X[b]								
血液学的検査[d]	X[c]	X[b,c]				X				
凝固系検査[e]	X[c]	X[b,c]				X				
血液生化学的検査[f]	X[c]	X[b,c]				X				
尿検査[g]	X	X[b]								X
妊娠検査（該当する場合）	X	X[b]								
治験薬投与		X								
PK 用採血		X[b]	X	X	X	X	X	X	X	X
PD 用採血[h]		X[b]				X				
PK 用蓄尿		0 - 6						6 - 12		12 - 24
併用薬／併用療法[i]	X	X								
有害事象／SAE[i]	X	X								

Source: Table 2 より改変

ALP：アルカリホスファターゼ，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，APTT：活性化部分トロンボプラスチン時間，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，GGT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ，HbA1c：ヘモグロビン A1c，hsCRP：高感度 C-反応性蛋白，INR：国際標準比，MCH：平均赤血球ヘモグロビン，MCHC：平均赤血球ヘモグロビン濃度，MCV：平均赤血球容積，PTT：プロトロンビン時間，SAE：重篤な有害事象

a) 各評価時点の許容範囲：± 15 分（0h を除く）

b) 治験薬投与前

c) 投与後 4 時間の採血を除き，臨床検査前 8 時間絶食

d) 血液学的検査：ヘモグロビン，ヘマトクリット，赤血球，網状赤血球，血小板数，MCH，MCV，MCHC，白血球数，白血球分画，及び HbA1c

e) 凝固系検査：PTT，INR，及び APTT

f) 血液生化学的検査：AST，ALT，ALP，GGT，尿酸，総ビリルビン，ナトリウム，クレアチンホスホキナーゼ，アルブミン，総蛋白，血液尿素窒素，クレアチニン，カリウム，クロール，空腹時血糖，無機リン，hsCRP，及び乳酸（投与後のみ），カルシウム，重炭酸イオン，及び LDL-C（スクリーニングのみ）

g) 尿試験紙検査：亜硝酸塩，蛋白，尿糖，ケトン体，ウロビリノーゲン，ビリルビン，赤血球，白血球，pH，及び尿沈渣（顕微鏡検査：尿試験紙検査で異常がみられた場合のみ）

h) PD：総コレステロール，TG，HDL-C，LDL-C 計算値，LDL-C（BQ 法），及び PCSK9

i) 同意取得から治験参加の最終時点まで

Table 2-2 評価スケジュール（Day 2～Day 120/180）（ORION-7）

	追跡調査				EOS	追加の追跡調査 [h]
Day	**2[a]**	**4[a] 及び 7[a]**	**14[a]**	**30[a]**	**60[a]**	**120 及び 180[a]**
時間	**48h**					
診察及び体重測定	X	X	X	X	X	X
血圧及び脈拍数	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図					X	
血液学的検査 [b]	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]
凝固系検査 [d]	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]
血液生化学的検査 [e]	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]	X[c]
尿検査 [f]	X	X	X	X	X	X
妊娠検査（該当する場合）				X	X	X
PK 用採血	X	X	X	X		
PD 用採血 [g]	X	X		X	X	X
PK 用蓄尿	24 - 48					
併用薬／併用療法 [i]	X	X	X	X	X	X
有害事象／SAE[i]	X	X	X	X	X	X

Source: Table 2 より改変

a) 各評価時点の許容範囲：± 30 分（Day 2），± 1 時間（Day 4 及び Day 7），± 1 日（Day 14），± 2 日（Day 30），± 3 日（Day 60，Day 120，及び Day 180）

b) 血液学的検査：ヘモグロビン，ヘマトクリット，赤血球，網状赤血球，血小板数，MCH，MCV，MCHC，白血球数，白血球分画，及び HbA1c

c) 臨床検査前 8 時間絶食

d) 凝固系検査：PTT，INR，及び APTT

e) 血液生化学的検査：AST，ALT，ALP，GGT，尿酸，総ビリルビン，ナトリウム，クレアチンホスホキナーゼ，アルブミン，総蛋白，血液尿素窒素，クレアチニン，カリウム，クロール，空腹時血糖，無機リン，hsCRP，乳酸，カルシウム，重炭酸イオン

f) 尿試験紙検査：亜硝酸塩，蛋白，尿糖，ケトン体，ウロビリノーゲン，ビリルビン，赤血球，白血球，pH，及び尿沈渣（顕微鏡検査：尿試験紙検査で異常がみられた場合のみ）

g) PD：総コレステロール，TG，HDL-C，LDL-C 計算値，LDL-C（BQ 法），及び PCSK9。ただし，PCSK9 用サンプルは追跡調査では採取しなかった。

h) Day 60 に LDL-C のベースラインからの絶対変化量がベースラインの 50%以内に戻らなかった被験者は追加の LDL-C の追跡調査に移行し，LDL-C のベースラインからの絶対変化量がベースラインの 50%以内に戻るまで，又は Day 180 のいずれか早い時点まで LDL-C の追跡調査を継続した。Day 180 の来院日では LDL-C，有害事象，SAE，併用薬，及び安全性の臨床検査値を評価した。

i) 同意取得から治験参加の最終時点まで

評価項目

有効性

該当なし

安全性

有害事象，バイタルサイン（血圧及び脈拍数），身体検査，12 誘導心電図，臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査，凝固系検査，尿検査，及び妊娠検査）

PK

インクリシラン 300 mg 単回皮下投与後の血漿中濃度及び尿中濃度を測定し，Cmax，Tmax，AUC0-24h，AUC0-48h，AUClast，AUCinf，Lambda_z，T1/2，CL/F，Vz/F，Ae，Fe，及び CLr をノンコンパートメント法で解析した。

本試験の主要評価項目は，Cmax，Tmax，AUC0-24h，AUC0-48h，AUCinf，T1/2，CL/F，Vz/F，Ae，Fe，及び CLr であった。

PD

投与後 4 時間及び 48 時間，Day 4，Day 7，Day 30，Day 60，Day 120（該当する場合），及び Day 180（該当する場合）の脂質及びリポ蛋白［総コレステロール，TG，HDL-C，及び LDL-C（計算値及び BQ 法による測定値）］のベースラインからの変化率（%）を評価した。PCSK9 は投与後 4 時間及び 48 時間，Day 4，Day 7，Day 30，及び Day 60 に評価した。

統計手法

(1) 解析対象集団

- Enrolled population：同意説明文書に署名し，治験薬投与の有無に関わらず，スクリーニング検査を終了し，治験に組み入れられたすべての被験者
- 安全性解析対象集団：治験薬を投与されたすべての被験者。被験者が実際に投与された治験薬に基づいて解析した。本解析対象集団を安全性，投与，人口統計学的特性，及び被験者の内訳の要約に使用した。
- PK 解析対象集団：治験薬を投与され，1 つ以上の評価可能な PK パラメータが得られ，治験実施計画書からの逸脱，又は PK の解析及び解釈に影響を与えるような事象により解析から除外されていない集団
- PD 解析対象集団：治験薬を投与され，投与後の計画された時点において 1 つ以上の PD の結果が得られたすべての被験者。本解析対象集団をすべての PD 解析に使用した。

(2) 有効性

該当なし

(3) 安全性

安全性データの腎機能群間での統計的比較は実施しなかった。有害事象に関する表は，腎機能群別及び全体で作成し，発現被験者数及び発現割合（%）を含めた。安全性解析対象集団の被験者数から発現割合を算出した。

有害事象の標準化に際しICH国際医薬用語集（MedDRA）version 20.0を使用した。また，有害事象の日本語訳には，標準化に使用したMedDRAの日本語版（MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，基本語（PT）を記載した。治験薬投与後に発現した有害事象又は悪化した有害事象を試験治療開始後に発現した有害事象（TEAE）と定義し，TEAEの発現被験者数及び発現割合を腎機能群別，器官別大分類（SOC）別，PT別，重症度別，及び治験薬との関連別に要約した。有害事象の重症度は，軽度，中等度，及び高度で評価し，有害事象の治験薬との関連は「関連あり」又は「関連なし」で評価した。

臨床検査については各評価時点の実測値，ベースラインからの変化量及び変化率，potentially clinically significant（PCS）の発現割合，及び基準範囲に基づいたベースラインからの変化（シフト）を腎機能群別に要約した。基準範囲から逸脱した臨床検査値及びPCSに該当した臨床検査値を一覧にした。

12誘導心電図については各評価時点の実測値，ベースラインからの変化量及び変化率を腎機能群別に要約した。心電図データ及び心電図所見を一覧にした。

バイタルサインについては各評価時点の実測値，ベースラインからの変化量及び変化率を腎機能群別に要約した。

身体検査の日付及びスクリーニングからの変化を一覧にした。治験薬投与後に発現した身体検査の異常は有害事象として記録した。

(4) PK解析

インクリシランの血漿中濃度及び尿中濃度，並びにPKパラメータを記述統計により要約した。正常腎機能群と腎機能障害群のPKパラメータを分散分析で解析した。インクリシランのCmax，AUClast，AUCinf，AUC0-24h，AUC0-48h，及びCLrを対数変換し，腎機能群を固定効果とした一般化線形モデルにより正常腎機能被験者と各腎機能障害患者で比較した。Cmax，AUClast，AUCinf，AUC0-24h，AUC0-48h，Ae，Fe，及びCLrを対数変換し，正常腎機能群と腎機能障害群の差の点推定値及びその90%信頼区間（CI）を算出し，逆対数変換により各パラメータの幾何平均比（GMR）の点推定値及びその90%CIを求めた。推定腎機能（CLcr）と関連するPKパラメータを連続変数として扱い，適切な回帰分析により腎機能とPKパラメータの関係を探索的に検討した。

(5) PD解析

PDサンプルの採取時点及び結果を一覧で表示した。PD評価項目の実測値，ベースラインからの変化量及び変化率（%）を腎機能群別及び評価時点別に記述統計により要約した。

試験成績

被験者の内訳

31 名の被験者が組み入れられ，治験薬を投与された。すべての被験者（31 名）に対し Day 60（EOS）の評価を実施し，LDL-C の追加追跡調査（Day 120 又は Day 180）を実施した。組み入れられた被験者数は，正常腎機能被験者が 8 名，軽度，中等度，及び重度腎機能障害患者がそれぞれ 8 名，8 名，及び 7 名であった。治験を中止した被験者はいなかった。

解析したデータセット

組み入れられた被験者 31 名すべてが，安全性，PK，及び PD の解析対象であった。

人口統計学的データ及びベースラインの特性

ORION-7 における人口統計学的特性及びベースラインの特性を Table 2-3 に示す。

全体で男性被験者が 71%，平均年齢は 56.3 歳（範囲：24～78 歳）であった。71%の被験者が白人であった。ベースラインにおける BMI（平均値）は，全体で 28.22 kg/m^2（範囲：21.0～38.6 kg/m^2）であった。正常腎機能被験者及び腎機能障害患者において CLcr を除き，人口統計学的特性及びベースラインの特性に大きな違いはなかった。ベースラインの CLcr の中央値は，正常腎機能被験者で 103.40 mL/min，軽度，中等度，及び重度腎機能障害患者でそれぞれ 68.51，33.03，及び 19.50 mL/min であった。

Table 2-3　人口統計学的特性及びベースラインの特性（ORION-7，安全性解析対象集団）

人口統計学的特性及びベースラインの特性	Statistic	腎機能				
		正常 N = 8	軽度障害 N = 8	中等度障害 N = 8	重度障害 N = 7	全体 N = 31
年齢（歳）	n	8	8	8	7	31
	Mean (SD)	52.1 (5.4)	58.5 (16.2)	63.5 (9.0)	50.1 (23.9)	56.3 (15.2)
	Median	49	62	65	47	59
	Q1, Q3	48, 57	42, 72	62, 69	26, 75	47, 70
	Min, Max	48, 61	40, 78	44, 73	24, 77	24, 78
性別						
男性	n (%)	5 (62.5)	5 (62.5)	6 (75.0)	6 (85.7)	22 (71.0)
女性	n (%)	3 (37.5)	3 (37.5)	2 (25.0)	1 (14.3)	9 (29.0)
身長（cm）	n	8	8	8	7	31
	Mean (SD)	171.63 (5.04)	173.88 (5.49)	170.00 (8.98)	168.00 (7.23)	170.97 (6.85)
	Median	171.0	174.5	169.5	167.0	171.0
	Q1, Q3	168.0, 174.5	169.5, 178.5	161.0, 178.0	162.0, 177.0	166.0, 177.0
	Min, Max	165.0, 181.0	166.0, 180.0	160.0, 183.0	159.0, 177.0	159.0, 183.0

人口統計学的特性及びベースラインの特性	Statistic	腎機能				
		正常 N = 8	軽度障害 N = 8	中等度障害 N = 8	重度障害 N = 7	全体 N = 31
体重（kg）	n	8	8	8	7	31
	Mean (SD)	88.34 (8.55)	73.75 (11.45)	87.34 (16.12)	80.46 (17.66)	82.54 (14.40)
	Median	89.3	70.5	95.2	82.0	83.9
	Q1, Q3	83.5, 95.8	65.3, 81.4	72.7, 100.2	62.0, 99.5	65.9, 96.0
	Min, Max	72.8, 96.9	62.0, 93.8	62.2, 100.4	55.0, 102.5	55.0, 102.5
BMI（kg/m^2）	n	8	8	8	7	31
	Mean (SD)	30.04 (3.31)	24.31 (2.87)	30.05 (4.07)	28.51 (6.36)	28.22 (4.72)
	Median	29.0	23.6	31.0	27.1	27.4
	Q1, Q3	27.7, 33.0	22.3, 25.4	26.4, 33.0	24.5, 35.7	24.1, 31.7
	Min, Max	25.8, 35.1	21.7, 30.3	24.0, 35.4	21.0, 38.6	21.0, 38.6
CLcr（mL/min）	n	8	8	8	7	31
	Mean (SD)	112.463 (16.755)	71.004 (9.475)	38.949 (9.597)	21.219 (5.347)	62.189 (36.661)
	Median	103.40	68.51	33.03	19.50	61.33
	Q1, Q3	99.30, 129.50	62.79, 78.55	31.57, 49.70	17.00, 26.52	31.00, 98.00
	Min, Max	98.00, 137.30	61.33, 87.00	31.00, 52.00	15.17, 29.33	15.17, 137.30
人種						
アジア人	n (%)	1 (12.5)	0 (0.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	3 (9.7)
ハワイ先住民又は他の太平洋諸島人	n (%)	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (28.6)	5 (16.1)
白人	n (%)	6 (75.0)	7 (87.5)	4 (50.0)	5 (71.4)	22 (71.0)
その他	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	1 (3.2)
民族						
非ヒスパニック系又は非ラテン系	n (%)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	7 (100.0)	31 (100.0)

Source: Table 14.1.2 より改変

Max：最大値，Min：最小値，Q1：第 1 四分位数，Q3：第 3 四分位数，SD：標準偏差

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

31 名中 23 名（74.2%）の被験者において 1 件以上の TEAE が発現し，正常腎機能被験者で 8 名中 3 名（37.5%），軽度，中等度，及び重度腎機能障害患者でそれぞれ 8 名中 6 名（75.0%），8 名中 8 名（100%），及び 7 名中 6 名（85.7%）であった（ORION-7 付録）。

31 名中 15 名（48.4%）の被験者において 1 件以上の副作用（治験担当医師により治験薬との関連ありと判断された TEAE）が発現し，正常腎機能被験者で 8 名中 1 名（12.5%），軽度，中等

度，及び重度腎機能障害患者でそれぞれ 8 名中 6 名（75.0%），8 名中 6 名（75.0%），及び 7 名中 2 名（28.6%）であった。

いずれかの群で 2 名以上の被験者に発現した TEAE は以下のとおりであり，頭痛，注射部位疼痛，及び悪心についてはいずれも治験薬との関連ありと判断された。

- 頭痛 6 名（19.4%）：正常腎機能被験者で 1 名（12.5%），軽度及び中等度腎機能障害患者でそれぞれ 3 名（37.5%）及び 2 名（25.0%）
- 注射部位疼痛 4 名（12.9%）：軽度及び中等度腎機能障害患者でそれぞれ 3 名（37.5%）及び 1 名（12.5%）
- 悪心 4 名（12.9%）：軽度，中等度，及び重度腎機能障害患者でそれぞれ 2 名（25.0%），1 名（12.5%），及び 1 名（14.3%）
- 四肢痛 2 名（6.5%）：軽度腎機能障害患者で 2 名（25.0%）
- 交通事故 2 名（6.5%）：中等度腎機能障害患者で 2 名（25.0%）

重篤な TEAE（TESAE）は，31 名中 8 名（25.8%）の被験者［中等度及び重度腎機能障害患者でそれぞれ 3 名（37.5%）及び 5 名（71.4%）］に発現したが，いずれも治験薬との関連はなかった。正常腎機能被験者及び軽度腎機能障害患者では TESAE は認められなかった。

高度の TEAE は，中等度及び重度腎機能障害患者でそれぞれ 8 名中 3 名（37.5%）及び 7 名中 2 名（28.6%）に発現した。正常腎機能被験者及び軽度腎機能障害患者では高度の TEAE は認められなかった。

本試験において死亡及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

治験薬と関連のある持続的又は臨床的に重要な臨床検査値異常及び傾向は，いずれの腎機能群でも認められなかった。また，持続的又は臨床的に重要なバイタルサイン，12 誘導心電図，又は身体所見の異常も認められなかった。

正常腎機能被験者，並びに軽度，中等度，及び重度の腎機能障害患者に対してインクリシラン 300 mg を単回皮下投与したときの安全性に問題はなく，忍容性は良好であった。

PK の結果

血漿中インクリシラン濃度推移を Figure 2-2 に，PK パラメータ及びその統計的比較をそれぞれ Table 2-4 及び Table 2-5 に示す。

インクリシランの最高曝露量（Cmax）及び全身曝露量（AUC0-24h，AUC0-48h，AUClast，及び AUCinf）は腎機能障害患者の方が正常腎機能被験者よりも高かった。Cmax の GMR（腎機能障害／正常腎機能）は，軽度，中等度，及び重度腎機能障害患者でそれぞれ 2.33，1.97，及び 3.31 であり，AUC の GMR はそれぞれ 1.44～1.75，1.39～1.91，及び 2.23～2.50 であった。

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 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，Fe，及び CLr 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 は，腎機能障害の重症度に対応して減少した。CL/F と CLcr（r = 0.702）及び CLr と CLcr（r = 0.872）の間でほぼ線形な相関が認められた。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 2-4　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，PK 解析対象集団）

PK パラメータ	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	
	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: 16.1.13 項-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，並びに軽度，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。

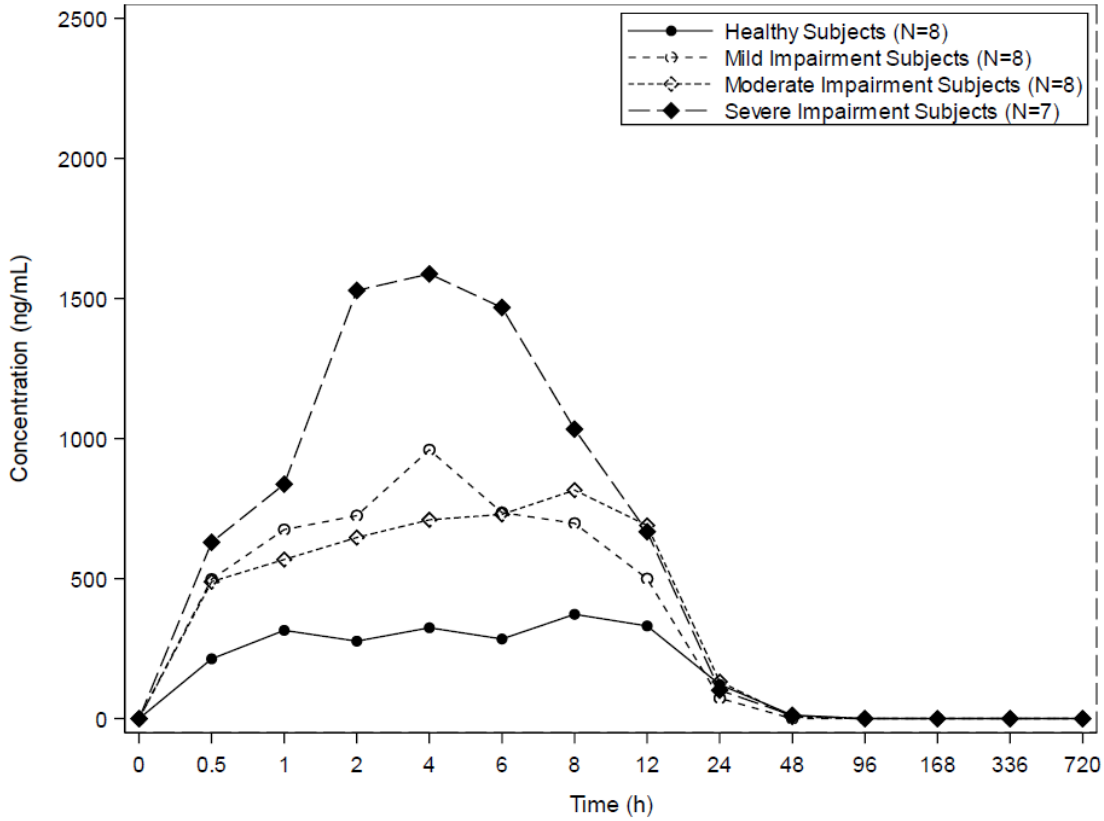
c) CLr を算出したが，すべての被験者において CLr の算出基準（Fe：20%超）を満たさなかった。

Table 2-5 正常腎機能被験者及び腎機能障害患者におけるインクリシラン 300 mg 単回皮下投与時の PK パラメータの統計的比較（ORION-7，PK 解析対象集団）

PK パラメータ	軽度障害／正常		中等度障害／正常		重度障害／正常	
	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: 16.1.13 項-Table 2

Figure 2-2 正常腎機能被験者及び腎機能障害患者におけるインクリシラン 300 mg 単回皮下投与後の血漿中インクリシラン濃度推移（ORION-7，PK 解析対象集団）



Source: 16.1.13 項-Figure 5

PD の結果

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 及び LDL-C（BQ 法）のベースライン値（平均値）及びインクリシラン投与後のベースラインからの平均変化率を Table 2-6 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において測定された最終時点（Day 60）まで認められ，各腎機能群で同程度であった。

LDL-C（BQ 法）のベースラインからの低下もすべての腎機能群で同程度であった。LDL-C のベースライン値（平均値）は，正常腎機能被験者，軽度，中等度，及び重度腎機能障害患者においてそれぞれ，135.7，139.0，112.9，及び 95.4 mg/dL 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（ベースラインから 0.71%の上昇）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 2-3）。

LDL-C 計算値の結果も BQ 法の結果と同様であり，ベースラインからの低下はすべての腎機能群において Day 180 まで認められた（Table 14.2.1）。

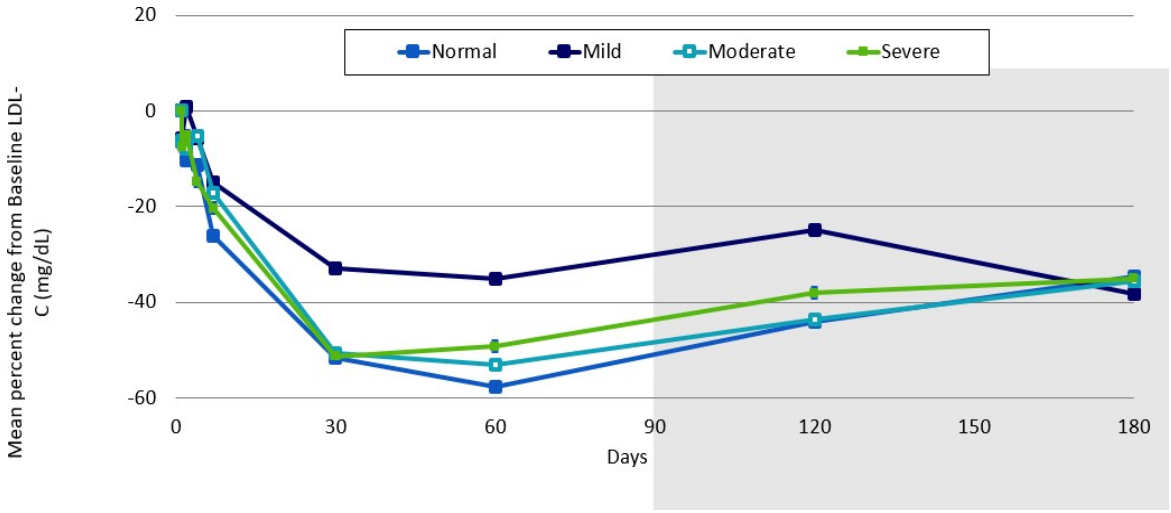
総コレステロール，TG，及び HDL-C の低下もすべての腎機能群において概ね同程度であった。インクリシランの高い曝露量と PD との間に関連はみられなかった。

Table 2-6　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 PCSK9 及び LDL-C のベースラインからの変化率（ORION-7，PD 解析対象集団）

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

Source: Table 14.2.1 より抜粋
CFB：ベースラインからの変化

Figure 2-3 **正常腎機能被験者及び腎機能障害患者における LDL-C 値（BQ 法）のベースラインからの平均変化率（ORION-7，PD 解析対象集団）**



Source: Figure 6

ORION-7（付録）

Table 2-7 TEAE の発現被験者数及び発現割合（ORION-7，安全性解析対象集団）

SOC／PT	被験者数（%） 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	全体 N = 31
合計	3 (37.5%)	6 (75.0%)	8 (100.0%)	6 (85.7%)	23 (74.2%)
心臓障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (3.2%)
狭心症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (3.2%)
耳および迷路障害	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.2%)
聴力低下	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.2%)
眼障害	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (14.3%)	3 (9.7%)
緑内障	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (3.2%)
視力障害	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	2 (6.5%)
胃腸障害	0 (0.0%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)	3 (42.9%)	7 (22.6%)
腹痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (14.3%)	2 (6.5%)
便秘	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (3.2%)
下痢	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (3.2%)
消化不良	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (3.2%)
鼠径ヘルニア	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (3.2%)
悪心	0 (0.0%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	1 (14.3%)	4 (12.9%)
嘔吐	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	2 (6.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (25.0%)	3 (37.5%)	5 (62.5%)	1 (14.3%)	11 (35.5%)
カテーテル留置部位内出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (3.2%)
カテーテル留置部位腫脹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (3.2%)
疲労	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	2 (6.5%)
インフルエンザ様疾患	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (3.2%)
注射部位内出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (14.3%)	2 (6.5%)

SOC／PT	被験者数（%） 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	全体 N = 31
注射部位紅斑	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	2 (6.5%)
注射部位疼痛	0 (0.0%)	3 (37.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	4 (12.9%)
注射部位反応	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	2 (6.5%)
血管穿刺部位内出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (3.2%)
免疫系障害	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (6.5%)
季節性アレルギー	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (6.5%)
感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (14.3%)	2 (6.5%)
上気道感染	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (14.3%)	2 (6.5%)
傷害，中毒および処置合併症	1 (12.5%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)	1 (14.3%)	6 (19.4%)
挫傷	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (6.5%)
裂傷	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (3.2%)
交通事故	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	2 (6.5%)
皮膚擦過傷	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	2 (6.5%)
臨床検査	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (3.2%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (3.2%)
代謝および栄養障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	2 (28.6%)	3 (9.7%)
痛風	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (3.2%)
高インスリン血症性低血糖症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (3.2%)
高カリウム血症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (3.2%)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	3 (9.7%)
関節痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (3.2%)
背部痛	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.2%)
四肢痛	0 (0.0%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (6.5%)

SOC／PT	被験者数（%）									
	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		全体 N = 31	
神経系障害	1	(12.5%)	3	(37.5%)	3	(37.5%)	0	(0.0%)	7	(22.6%)
頭痛	1	(12.5%)	3	(37.5%)	2	(25.0%)	0	(0.0%)	6	(19.4%)
意識消失	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(12.5%)	0	(0.0%)	1	(3.2%)
片頭痛	0	(0.0%)	1	(12.5%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(3.2%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	(0.0%)	1	(12.5%)	0	(0.0%)	1	(14.3%)	2	(6.5%)
慢性閉塞性肺疾患	0	(0.0%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(14.3%)	1	(3.2%)
咳嗽	0	(0.0%)	1	(12.5%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(3.2%)
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0%)	2	(25.0%)	1	(12.5%)	0	(0.0%)	3	(9.7%)
湿疹	0	(0.0%)	1	(12.5%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(3.2%)
間擦疹	0	(0.0%)	1	(12.5%)	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(3.2%)
そう痒症	0	(0.0%)	0	(0.0%)	1	(12.5%)	0	(0.0%)	1	(3.2%)

Source: Table 14.3.1.1

TEAE：治験薬投与後に発現した有害事象又は悪化した有害事象

有害事象の標準化には MedDRA version 20.0 を使用した。

同一被験者に同一の有害事象が複数回発現した場合は，各 SOC 及び PT で 1 名として集計した。

Table 2-8 副作用の発現被験者数及び発現割合（ORION-7，安全性解析対象集団）

SOC／PT	被験者数（%） 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	全体 N = 31
合計	1 (12.5%)	6 (75.0%)	6 (75.0%)	2 (28.6%)	15 (48.4%)
胃腸障害	0 (0.0%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	1 (14.3%)	4 (12.9%)
悪心	0 (0.0%)	2 (25.0%)	1 (12.5%)	1 (14.3%)	4 (12.9%)
嘔吐	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	2 (6.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (12.5%)	3 (37.5%)	4 (50.0%)	1 (14.3%)	9 (29.0%)
疲労	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (3.2%)
注射部位内出血	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (14.3%)	2 (6.5%)
注射部位紅斑	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	2 (6.5%)
注射部位疼痛	0 (0.0%)	3 (37.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	4 (12.9%)
注射部位反応	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	2 (6.5%)
神経系障害	1 (12.5%)	3 (37.5%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	6 (19.4%)
頭痛	1 (12.5%)	3 (37.5%)	2 (25.0%)	0 (0.0%)	6 (19.4%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.2%)
咳嗽	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.2%)

Source: Table 14.3.1.3

有害事象の標準化には MedDRA version 20.0 を使用した。

同一被験者に同一の有害事象が複数回発現した場合は，各 SOC 及び PT で 1 名として集計した。

治験薬との関連が不明の TEAE については「関連あり」として扱った。

3 臨床薬力学（PD）試験

3.1 健康被験者における PD 試験及び PK / PD 試験

3.1.1 ORION-12（評価資料）

添付資料番号：5.3.4.1-1-ORION-12

試験の標題

A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo- and Positive-Controlled, Crossover Study to Assess the Electrocardiographic Effects of Inclisiran in Healthy Volunteers

治験実施医療機関

1 施設（米国）

試験期間

2018 年 9 月 24 日：最初の被験者の登録日（ランダム化）
2019 年 4 月 16 日：最後の被験者の完了日（最終連絡）

開発の相

第 I 相

目的

主要目的

Fridericia 式を用いて心拍数（HR）で補正した QT 間隔（QTcF）を解析することにより心臓の再分極に対する臨床用量を超える用量のインクリシランの作用を評価する。

副次目的

- QTcF 以外の心電図パラメータ［HR，PR 間隔，RR 間隔，QRS 間隔，ST セグメントの形態，T 波及び U 波の形態，並びに Bazett 式を用いて HR で補正した QT 間隔（QTcF が適切に補正されなかった場合）］に対するインクリシランの作用を評価する。
- 探索的な薬物動態（PK）－薬力学（PD）モデリングを用いて血漿中インクリシラン濃度の QTcF に対する作用を評価する。
- 陽性対照としてモキシフロキサシン（経口投与）を用いて，本試験の分析感度を評価する。
- インクリシラン 900 mg 単回皮下投与時の PK プロファイルを評価する。
- 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 に対するインクリシランの作用を評価する。
- インクリシラン 900 mg 単回皮下投与後の健康被験者における安全性及び忍容性を評価する。

試験方法

本試験は，健康被験者を対象とした臨床用量の 3 倍（900 mg）のインクリシランによる第 I 相，ランダム化，二重盲検，ダブルダミー，プラセボ対照，及び陽性対照 3 期クロスオーバー試験であった。

被験者は Day −28 から Day −2 の間にスクリーニング検査を受けた。適格と判断された被験者が Day −1 に治験実施医療機関に来院し，入院時の検査を受けた。試験期は Day 1～Day 19 であり，第 1 期（Day 1～Day 8），第 2 期（Day 9～Day 16），及び第 3 期（Day 17～Day 19）で構成された。

投与日（Day 1，Day 9，及び Day 17）の朝（10 時間以上絶食後），被験者に対し，割り付けられた投与順序に従って治験薬を投与した（Table 3-1）。各投与日の間には 7 日間以上の休薬期間を設けた。被験者は投与後 4 時間まで絶食した。水分摂取は治験薬投与前 1 時間から投与後 1 時間まで禁止されたが，その他の時間では自由に摂取できた。被験者は Day −1 からすべての試験手順が終了する Day 19 まで治験実施医療機関に入院した。Day 19 に退院した後，Day 30 の試験終了（EOS）時に来院した。

最後の安全性評価は Day 90 に実施した。Day 90 に LDL-C のベースラインからの絶対変化量がベースラインの 50%以内に戻らなかった被験者は追加の LDL-C の追跡調査に移行し，LDL-C のベースラインからの絶対変化量がベースラインの 50%以内に戻るまで，又は Day 180 のいずれか早い時点まで LDL-C の追跡調査を継続した。

Day 1，Day 9，及び Day 17 の治験薬投与日では連続心電図モニタリングをすべての被験者において投与の少なくとも 60 分前から投与後 48 時間まで実施した。投与前 60 分，45 分，及び 30 分，並びに投与後 0.5，1，2，4，6，8，12，24，及び 48 時間に PK 用血液サンプルを採取し，心電図の抽出時点は PK の採血時点と一致させた。PD の副次評価項目として LDL-C 及び PCSK9 測定用の血液サンプルを採取した。

目標被験者数

計画：48 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

- 年齢：18～60 歳
- 男性又は女性（閉経後女性，1 種類以上の効果的な避妊法の使用が可能な女性又は外科的不妊手術を受けた女性）
- 体格指数（BMI）：18～33 kg/m^2
- 体重：45 kg 以上
- スクリーニング時の病歴の確認，身体検査，臨床検査の結果，及び 12 誘導心電図の結果より良好な健康状態と判断された者

- スクリーニング前少なくとも 90 日間喫煙又はニコチンを使用しなかった者
- HR，収縮期若しくは拡張期血圧，QTcF，又は LDL-C［60 mg/dL（1.55 mmol/L）未満］の除外基準に抵触しなかった者

治験薬

- インクリシラン皮下注用注射液［インクリシラン 300 mg / 1.5 mL バイアル（200 mg/mL）］
- インクリシランのプラセボ溶液（0.9%生理食塩水）
- オーバーカプセル化したモキシフロキサシン 400 mg 錠
- オーバーカプセル化したモキシフロキサシンのプラセボ

用量及び投与方法

- Treatment A（インクリシラン 900 mg）：
  インクリシラン溶液 1.5 mL（300 mg）を 3 回皮下投与＋モキシフロキサシンのプラセボを 1 カプセル単回経口投与
- Treatment B（プラセボ）：
  インクリシランのプラセボ溶液 1.5 mL を 3 回皮下投与＋モキシフロキサシンのプラセボを 1 カプセル単回経口投与
- Treatment C［モキシフロキサシン 400 mg（陽性対照）］：
  インクリシランのプラセボ溶液 1.5 mL を 3 回皮下投与＋オーバーカプセル化したモキシフロキサシン 400 mg 錠を 1 カプセル単回経口投与

本試験の投与順序を Table 3-1 に示す。被験者は 6 通りの投与順序のうちの 1 つにランダムに割り付けられた。

Table 3-1　治験薬の投与順序（ORION-12）

投与順序	第 1 期	第 2 期	第 3 期
1	A	B	C
2	B	C	A
3	C	A	B
4	A	C	B
5	B	A	C
6	C	B	A

Treatment A：インクリシラン 900 mg（臨床用量の 3 倍）＋モキシフロキサシンのプラセボ
Treatment B：インクリシランのプラセボ＋モキシフロキサシンのプラセボ
Treatment C：インクリシランのプラセボ＋オーバーカプセル化したモキシフロキサシン 400 mg 錠

投与（観察）期間

- スクリーニング期：Day −28～Day −2
- 入院：Day −1
- 試験期：19 日間（Day 1～Day 19），各投与日の間には 7 日間以上の休薬期間を設けた。
  第 1 期：Day 1～Day 8，投与日：Day 1
  第 2 期：Day 9～Day 16，投与日：Day 9
  第 3 期：Day 17～Day 19，投与日：Day 17
- EOS 又は早期終了（EW）：Day 30
- 試験終了後観察期：Day 30 から LDL-C のベースラインからの絶対変化量がベースラインの 50%以内に戻るまで，又は Day 180 のいずれか早い時点までの期間

Table 3-2 評価スケジュール（ORION-12）

	スクリーニング	入院	試験期																		EOS / EW	試験終了後観察期 [i]
Day	**−28〜−2**	**−1**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**	**14**	**15**	**16**	**17**	**18**	**19**	**30 (± 3)**	**90 (± 3) 180 (± 3)**
同意取得	X																						
選択基準／除外基準	X	X	X																				
人口統計学的特性，病歴	X																						
前治療薬	X	X																					
アルコール／薬物／コチニン検査	X	X																					
身体検査	X	X																			X	X	
バイタルサイン [a]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12 誘導心電図 [b]	X	X	X	X	X						X	X	X						X	X	X	X	X
血液学的検査，血液生化学的検査，凝固系検査 [c]	X	X	X								X								X		X	X	X
hsCRP[c]			X								X								X		X	X	X
尿検査 [d]	X	X	X								X								X		X		X
妊娠検査 [d]	X	X									X								X		X	X	X
LDL-C，PCSK9[e]	X		X								X								X		X	X	X
ADA[f]			X																			X	X
ランダム化			X																				
PK サンプル [g]			X	X	X						X	X	X						X	X	X		
治験薬投与			X								X								X				
血清学的検査 [h]	X																						

	スクリーニング	入院	試験期																		EOS / EW	試験終了後観察期 [i]
Day	**−28〜−2**	**−1**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**	**13**	**14**	**15**	**16**	**17**	**18**	**19**	**30 (± 3)**	**90 (± 3) 180 (± 3)**
有害事象／SAE			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
併用薬／併用療法			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Source: Table 4 より改変

ADA：抗薬物抗体，HIV：ヒト免疫不全ウイルス，hsCRP：高感度 C-反応性蛋白，SAE：重篤な有害事象

a) 血圧，脈拍数，体温，及び呼吸数を入院中毎日，並びに Day 1，Day 9，及び Day 17 の治験薬投与前及び投与後 4 時間，EOS 来院（Day 30），及び試験終了後観察期（Day 90 及び Day 180）に測定した。

b) Day 1，Day 9，及び Day 17 の連続心電図モニタリングにおいて 12 誘導心電図を投与前 60 分，45 分，及び 30 分，並びに投与後 0.5，1，2，4，6，8，12，24，及び 48 時間に約 1 分間隔で 3 波形抽出した。

c) スクリーニング時では血液学的検査，血液生化学的検査（空腹時血糖，肝機能，及び腎機能を含む），及び凝固系検査を実施した。試験期及び EOS 来院（Day 30）では血液学的検査，血液生化学的検査（空腹時血糖，肝機能，及び腎機能を含む），及び hsCRP の検査を実施した。凝固系検査用サンプルはスクリーニング時に加え，Day −1，Day 30，Day 90，及び Day 180 においても採取した。

d) 試験期では，治験薬投与前に血清妊娠検査（女性被験者全例）及び尿検査を実施した。年齢 55 歳未満の閉経後女性に対しては組入れから 24 時間以内及び各治験薬投与前に血清妊娠検査を実施した。すべての女性被験者は，LDL-C のベースラインからの絶対変化量がベースラインの 50%以内に戻るまで，又は Day 180 のいずれか早い時点まで追加の追跡調査の各来院時に血清妊娠検査を受けた。検査は治験実施医療機関で実施した。

e) 試験期の LDL-C 及び PCSK9 検査は，治験薬投与前に実施した。検査は中央一括測定した。

f) Day 1（治験薬投与前），Day 30，及び Day 180 に ADA 用サンプルを採取した。

g) Day 1，Day 9，及び Day 17 の投与前 60 分，45 分，及び 30 分，並びに投与後 0.5，1，2，4，6，8，12，24，及び 48 時間に採取した。心電図の抽出時点を PK サンプルの採取時点と一致させた。各採取時点では PK サンプル採取のために± 2 分の許容範囲を設けた。

h) HIV-I 及び HIV-II 抗体，B 型肝炎表面抗原，B 型肝炎コア抗体，C 型肝炎ウイルス抗体を検査した。これらの検査で陽性であった場合は，追加の検査，カウンセリング，又は処置の対象となり，治験には不適格となった。

i) 試験終了後観察期（Day 90 及び Day 180 の来院を含む）：Day 30 の EOS 来院から， LDL-C のベースラインからの絶対変化量がベースラインの 50%以内に戻るまで，又は Day 180 のいずれか早い時点まで

評価項目

有効性

該当なし

安全性

有害事象，バイタルサイン（血圧，脈拍数，体温，及び呼吸数），身体検査，12 誘導心電図，臨床検査［血液学的検査，血液生化学的検査，凝固系検査，尿検査，妊娠検査，及び抗薬物抗体（ADA）検査］

PK

インクリシラン 900 mg 単回皮下投与後の血漿中濃度を測定し，Cmax，Tmax，AUC0-24h，AUC0-48h，AUClast，AUCinf，%AUCextrap（AUCinf に対する外挿部分の割合），Lambda_z，T1/2，CL/F，及び Vz/F をノンコンパートメント法で解析した。

PD

すべての被験者において連続心電図モニタリングを治験薬投与の少なくとも 60 分前から投与後 48 時間まで実施した。以下の PD 評価項目を 3 波形抽出の 12 誘導心電図データの平均値を用いて算出した。

- dQTcF：ベースライン補正 QTcF 間隔
- ddQTcF：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 間隔
  ［ddQTcF = dQTcF（インクリシラン又はモキシフロキサシン）− dQTcF（プラセボ）］

主要 PD 評価項目は ddQTcF とした。

HR，PR 間隔，RR 間隔，及び QRS 間隔についてそれぞれ同様のパラメータ（ベースライン補正した HR，PR 間隔，RR 間隔，及び QRS 間隔，並びにベースライン補正及び時間を一致させたプラセボ補正した HR，PR 間隔，RR 間隔，及び QRS 間隔）を副次評価項目として算出した。

追加の PD 評価項目は以下のとおりであった。

- QTcF のカテゴリカル解析（450 msec 超，480 msec 超，及び 500 msec 超）
- dQTcF のカテゴリカル解析（30 msec 超及び 60 msec 超）
- HR，PR 間隔，及び QRS 間隔の外れ値（カテゴリカル解析）
- ST セグメント，T 波，及び U 波のベースラインからの形態学的変化（又はシフト）

LDL-C 及び PCSK9 については追加の PD 評価項目としてベースラインからの絶対変化量及び変化率を算出した。

また，探索的な PD 評価項目として血漿中インクリシラン濃度と ddQTcF との関連を検討した。

統計手法

(1) 解析対象集団

- 安全性解析対象集団：少なくとも 1 つの治験薬を投与されたすべての被験者。本解析対象集団を人口統計学的特性及び安全性の要約に使用した。
- PK 解析対象集団：少なくともインクリシランが投与され，PK パラメータを解析するために十分な数の PK サンプルが得られたすべての被験者。本解析対象集団をすべての PK の要約に使用した。
- 心電図解析対象集団：少なくとも 1 つの治験薬が投与され，投与前及び投与後 1 時点以上で心電図データが得られたすべての被験者。本解析対象集団をすべての心電図データの要約及び解析に使用した。
- PK / PD 解析対象集団：心電図解析対象集団の被験者のうち，時間を一致させた時点でインクリシランの血漿中濃度が得られたすべての被験者。本解析対象集団を PD の探索的解析に使用した。

(2) 有効性

該当なし

(3) 安全性

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 21.1 を使用した。また，有害事象の日本語訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/J）を用いた。有害事象は特に記載のない限り，基本語（PT）を記載した。試験期において治験薬の初回投与以降に発現した有害事象又はベースラインから悪化した有害事象を試験治療開始後に発現した有害事象（TEAE）と定義した。

2 回目の治験薬投与前までに発現した有害事象は，第 1 期で投与された治験薬に割り当てられ，3 回目の投与前までに発現した有害事象は，第 2 期で投与された治験薬に割り当てられた。最終（3回目）投与後に発現した有害事象は，第3期で投与された治験薬に割り当てられた。Day 30の来院の後に発現した有害事象はいずれの治験薬にも割り当てられなかった。インクリシラン，プラセボ，及びモキシフロキサシン投与時の TEAE の発現被験者数及び発現割合を，器官別大分類（SOC）別，PT 別，重症度別，及び治験薬との関連別に要約した。有害事象の重症度は，軽度，中等度，及び高度で評価し，有害事象の治験薬との関連は「関連あり」又は「関連なし」で評価した。

安全性の評価は，TEAE の要約，臨床検査値（ベースラインからの変化量を含む），バイタルサインの結果（ベースラインからの変化量及び変化率を含む），及び安全性の 12 誘導心電図の結果（ベースラインからの変化量を含む）に基づいて行った。

すべての有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，12 誘導心電図，及び身体所見を一覧で表示した。

(4) PK 解析

血漿中インクリシラン濃度を記述統計により要約した。各被験者の血漿中濃度をデータ一覧で表示した。各被験者の血漿中インクリシラン濃度及び平均血漿中インクリシラン濃度推移図を示した。

PK 解析対象集団においてインクリシランの PK パラメータを記述統計により要約した。算出したすべての PK パラメータをデータ一覧で表示した。

(5) PD 解析

各評価時点で 3 波形抽出した 12 誘導心電図データの平均値を一覧で表示した。解析から除外した被験者のデータを一覧で示したが，要約統計量の算出には含めなかった。カテゴリー変数については頻度及び割合を示し，連続変数については記述統計により要約した。

本試験における主要 PD 評価項目は，インクリシランの潜在的な HR 補正 QT 間隔（QTc）延長作用を評価するために dQTcF のインクリシランとプラセボとの差（ddQTcF）とした。主要 PD 評価項目の評価には混合効果モデルを使用し，投与順序，投与群（インクリシラン，プラセボ，又はモキシフロキサシン），投与期，投与後の心電図測定時点，及び治験薬と投与後の心電図測定時点との交互作用を固定効果，投与順序内の被験者をランダム効果とした。ベースラインの QTcF を共変量としてモデルに含めた。ddQTcF の平均値及び片側 95%信頼区間（CI）の上限（両側 90%CI の上限に相当）を推定した。投与後の各時点で ddQTcF の片側 95%CI の上限が 10 msec を超えなければ，臨床的に意味のある QTc 間隔の延長はないと判断された。

同様の解析を副次評価項目（HR，PR 間隔，及び QRS 間隔）についても実施した。ただし，両側 90%CI ではなく両側 95%CI を表示した。

ベースラインで補正した心電図パラメータの平均値，及び両側 90%CI（QTcF）又は両側 95%CI（HR，RR 間隔，PR 間隔，及び QRS 間隔）をグラフ表示した。

分析感度，投与後の QTcF 及び dQTcF の要約，他の心電図パラメータ（PR 間隔，QRS 間隔，及び HR）の外れ値の要約，心電図の形態学的分析，並びに HR 補正の適切性についても検討した。

LDL-C 及び PCSK9 については投与群別及び評価時点別にベースラインからの絶対変化量及び変化率を記述的に要約した。

試験成績

被験者の内訳

被験者の内訳を Table 3-3 に示す。全体で 48 名の健康被験者が試験に組み入れられ，48 名に対し Day 30 の評価を実施し，44 名が試験を完了した。4 名が試験中止となり，中止理由はいずれも追跡不能であった。

Table 3-3　　被験者の内訳（ORION-12）

	投与順序						
	1：ABC N = 8	**2：BCA N = 8**	**3：CAB N = 8**	**4：ACB N = 8**	**5：BAC N = 8**	**6：CBA N = 8**	**全体 N = 48**
解析対象集団，n							
安全性	8	8	8	8	8	8	48
PK	8	8	8	8	8	8	48
心電図	8	8	8	8	8	8	48
PK / PD	8	8	8	8	8	8	48
被験者数，n (%)							
組入れ	8	8	8	8	8	8	48
Day 30 完了	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	48 (100%)
試験完了	7 (87.5%)	8 (100%)	7 (87.5%)	8 (100%)	7 (87.5%)	7 (87.5%)	44 (91.7%)
試験中止	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	4 (8.3%)
試験中止理由，n (%)							
追跡不能	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	4 (8.3%)

Source: Table 14.1.1

Treatment A：インクリシラン 900 mg（臨床用量の 3 倍）＋モキシフロキサシンのプラセボ

Treatment B：インクリシランのプラセボ＋モキシフロキサシンのプラセボ

Treatment C：インクリシランのプラセボ＋オーバーカプセル化したモキシフロキサシン 400 mg 錠

解析したデータセット

組み入れられたすべての被験者 48 名に対し 3 期クロスオーバーでインクリシラン，プラセボ，及びモキシフロキサシンを投与した。48 名すべてが安全性，PK，心電図（PD），及び PK / PD 解析対象集団に含まれた。

人口統計学的特性及びベースラインの特性

ORION-12 における人口統計学的特性及びベースラインの特性を Table 3-4 に示す。

試験全体で平均年齢は 36.0 歳（範囲：20～59 歳），平均体重は 77.45 kg（範囲：53.3～114.5 kg），平均 BMI は 25.98 kg/m^2（範囲：19.0～32.3 kg/m^2）であった。

男性（33 名，68.8%）が女性（15 名，31.3%）よりも多く組み入れられた。被験者の人種及び民族については，それぞれ白人（25 名，52.1%）及び非ヒスパニック系又は非ラテン系（45 名，93.8%）が多かった。

Table 3-4 人口統計学的特性及びベースラインの特性（ORION-12，安全性解析対象集団）

	投与順序						
	1：ABC N = 8	**2：BCA N = 8**	**3：CAB N = 8**	**4：ACB N = 8**	**5：BAC N = 8**	**6：CBA N = 8**	**全体 N = 48**
年齢（歳）							
n	8	8	8	8	8	8	48
Mean (SD)	31.4 (9.27)	41.3 (12.48)	37.9 (11.91)	35.1 (11.58)	37.6 (5.97)	32.6 (7.54)	36.0 (10.12)
Median	29.5	43.0	35.0	30.0	34.5	31.0	33.0
Min, Max	20, 51	25, 59	25, 55	25, 58	32, 47	25, 44	20, 59
体重（kg）							
n	8	8	8	8	8	8	48
Mean (SD)	78.35 (10.559)	75.73 (14.051)	75.98 (19.919)	78.68 (14.073)	80.03 (3.248)	75.98 (13.142)	77.45 (12.832)
Median	79.45	73.20	69.70	80.15	80.70	78.45	78.20
Min, Max	63.4, 96.8	53.3, 96.6	57.2, 114.5	60.1, 101.8	73.9, 83.9	54.0, 95.8	53.3, 114.5
身長（cm）							
n	8	8	8	8	8	8	48
Mean (SD)	170.00 (9.476)	170.28 (7.186)	172.13 (10.606)	175.63 (8.919)	174.50 (8.940)	171.00 (13.880)	172.25 (9.739)
Median	171.00	168.00	172.00	178.75	174.50	173.50	172.50
Min, Max	154.0, 183.0	163.0, 182.0	159.5, 192.0	160.0, 185.5	162.0, 187.0	149.5, 191.0	149.5, 192.0
BMI（kg/m^2）							
n	8	8	8	8	8	8	48
Mean (SD)	27.06 (4.110)	25.95 (4.256)	25.30 (4.154)	25.34 (3.601)	26.38 (2.907)	25.83 (3.388)	25.98 (3.614)
Median	27.00	26.55	24.05	24.60	26.90	25.35	25.50
Min, Max	20.7, 31.4	19.0, 32.3	19.8, 30.9	20.5, 30.6	21.4, 29.9	20.4, 30.8	19.0, 32.3
性別							
女性	2 (25.0%)	3 (37.5%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)	3 (37.5%)	3 (37.5%)	15 (31.3%)
男性	6 (75.0%)	5 (62.5%)	6 (75.0%)	6 (75.0%)	5 (62.5%)	5 (62.5%)	33 (68.8%)

	投与順序						
	1：ABC N = 8	**2：BCA N = 8**	**3：CAB N = 8**	**4：ACB N = 8**	**5：BAC N = 8**	**6：CBA N = 8**	**全体 N = 48**
人種							
黒人又はアフリカ系アメリカ人	6 (75.0%)	1 (12.5%)	4 (50.0%)	4 (50.0%)	2 (25.0%)	6 (75.0%)	23 (47.9%)
白人	2 (25.0%)	7 (87.5%)	4 (50.0%)	4 (50.0%)	6 (75.0%)	2 (25.0%)	25 (52.1%)
民族							
ヒスパニック系又はラテン系	0 (0.0%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0.0%)	3 (6.3%)
非ヒスパニック系又は非ラテン系	8 (100.0%)	7 (87.5%)	8 (100.0%)	7 (87.5%)	7 (87.5%)	8 (100.0%)	45 (93.8%)

Source: Table 14.1.2

Max：最大値，Min：最小値，SD：標準偏差

Treatment A：インクリシラン 900 mg（臨床用量の 3 倍）＋モキシフロキサシンのプラセボ

Treatment B：インクリシランのプラセボ＋モキシフロキサシンのプラセボ

Treatment C：インクリシランのプラセボ＋オーバーカプセル化したモキシフロキサシン 400 mg 錠

有効性の結果

該当なし

安全性の結果

48 名中 15 名（31.3%）の被験者において 1 件以上の TEAE が発現し，モキシフロキサシン［7 名（14.6%）］が，インクリシラン［5 名（10.4%）］及びプラセボ［3 名（6.3%）］よりも多かった（ORION-12 付録）。

全体で 2 名以上の被験者で発現した TEAE は，下痢，悪心，熱感，医療機器使用部位反応，及び頭痛であった。これらの TEAE はいずれも 2 名（4.2%）の被験者に発現した。注射部位疼痛を含む他の TEAE はすべて 1 名（2.1%）に発現した。モキシフロキサシン 1 名において中等度の TEAE（蕁麻疹）が発現したが，他の TEAE の重症度はすべて軽度であった。

副作用は 48 名中 5 名（10.4%）の被験者に 10 件認められた。副作用の発現はモキシフロキサシン［48 名中 4 名（8.3%），9 件］が，インクリシラン［48 中 1 名（2.1%），1 件］及びプラセボ（0%）よりも多かった。全体で 2 名以上の被験者に発現した副作用は，悪心［インクリシラン 1 名及びモキシフロキサシン 1 名（いずれも 2.1%）］及び熱感［モキシフロキサシン 2 名（4.2%）］であった。

本試験において死亡，高度の TEAE，試験治療開始後に発現した重篤な有害事象，及び投与中止に至った TEAE は認められなかった。

インクリシラン投与時の臨床検査の結果，バイタルサイン，及び安全性の 12 誘導心電図の評価において臨床的に意味のある変化は認められなかった。ADA の測定で陽性が確認されたサンプルはなかった。また，インクリシラン投与時の ST セグメント及び T 波の形態学的な評価においても臨床的に意味のある影響はなかった。

健康被験者に対し臨床用量の 3 倍（900 mg）のインクリシランを皮下投与したときの安全性に問題はなく，忍容性は良好であった。

PK / PD の結果

PK の結果

インクリシランの PK パラメータを Table 3-5，血漿中インクリシラン濃度推移を Figure 3-1 に示す。

臨床用量の 3 倍（900 mg）のインクリシランを皮下投与したときの Cmax（幾何平均値）は 2643 ng/mL［幾何変動係数（CV）：43.6%］であり，Tmax の中央値は 4.003 時間であった。AUC0-24h，AUC0-48h，AUClast，及び AUCinf（幾何平均値）は，それぞれ 34890，38190，37030，及び 39110 ng･h/mL であった。T1/2（幾何平均値）は 5.834 時間であり，CL/F 及び Vz/F（幾何平均値）はそれぞれ 21.78 L/h 及び 183.3 L であった。

Table 3-5 インクリシランの PK パラメータ（ORION-12，PK 解析対象集団）

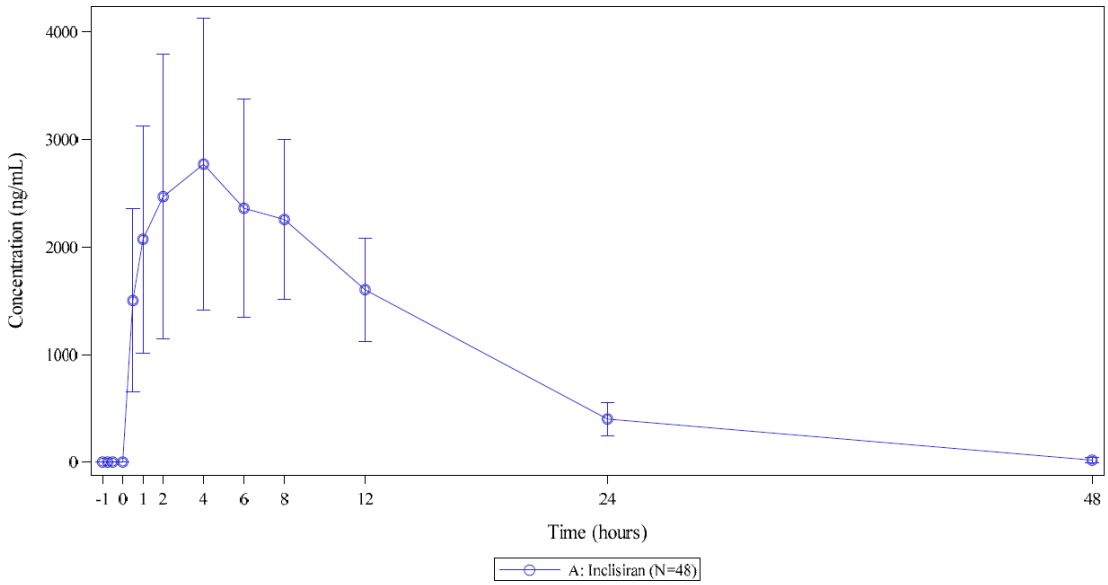
	インクリシラン (N = 48)		
PK パラメータ	**n**	**Geometric Mean**	**Geometric CV%**
AUC0-24h (ng･h/mL)	48	34890	29.1
AUC0-48h (ng･h/mL)	44	38190	25.8
AUClast (ng･h/mL)	48	37030	24.3
AUCinf (ng･h/mL)	42	39110	24.4
Cmax (ng/mL)	48	2643	43.6
Tmax (h)	48	4.003[a]	0.507 - 12.0[b]
T1/2 (h)	42	5.834	28.8
Vz/F (L)	42	183.3	47.7
CL/F (L/h)	42	21.78	24.4
		Mean	**SD**
AUC0-48h (ng･h/mL)	44	39430	10496
AUCinf (ng･h/mL)	42	40260	10249
Cmax (ng/mL)	48	2888	1349.7
T1/2 (h)	42	6.087	1.9822
Vz/F (L)	42	204.5	111.61
CL/F (L/h)	42	22.39	5.2946

Source: Table 14.2.1.2

a) Median

b) Min - Max

Figure 3-1 インクリシラン 900 mg 単回皮下投与後の血漿中インクリシラン濃度推移（ORION-12，PK 解析対象集団）



Source: Figure 14.2.1.1

Mean ± SD

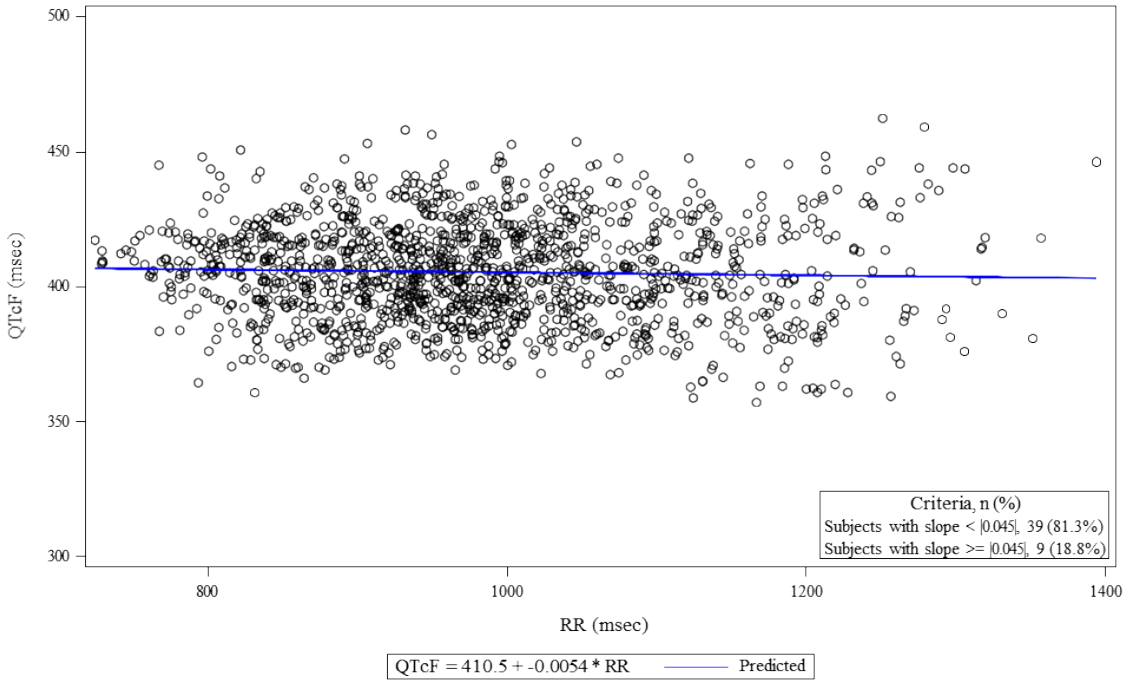
PD の結果

心電図の結果

1. HR 補正の適切性の解析

本試験では測定された QT 間隔に対する HR の影響を Fridericia の式により補正した。RR 間隔に対する QTcF の線形関係を評価し，補正の適切性を確認した。QTcF-RR 関係の傾きが心電図解析対象集団の 50%以上の被験者で 0.045（絶対値）未満であったため，補正は適切であった（Figure 3-2）。

Figure 3-2　QTcF vs RR 間隔に関する散布図及び線形回帰（ORION-12，心電図解析対象集団）



Source: Figure 14.2.2.16

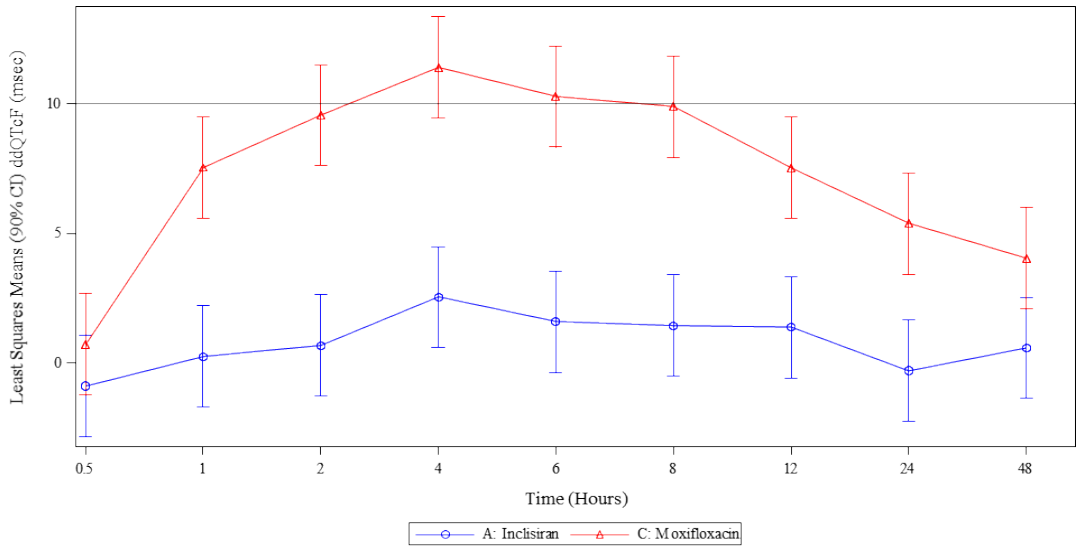
2. QTcF の中心傾向

インクリシラン及びモキシフロキサシンの ddQTcF の混合効果モデル推定値を Figure 3-3 及び Table 3-6 に示す。最大の ddQTcF の推定値は，投与後 4 時間の Cmax 付近で認められ，インクリシラン及びモキシフロキサシンでそれぞれ 2.5 msec（90%CI：0.6，4.5 msec）及び 11.4 msec（90%CI：9.5，13.4 msec）であった。

これらの結果から，モキシフロキサシンでは QTcF に対して予測された大きな影響がみられたのに対し，インクリシランには QTcF に対する臨床的に意味のある影響はないことが示された。

分析感度については，モキシフロキサシン投与後 2 時間又は 4 時間のいずれかで確立することを事前に規定した（少なくとも 1 時点で ddQTcF の 90%CI の下限が 5 msec を上回る）。投与後 2 時間及び 4 時間のモキシフロキサシンの ddQTcF は，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，分析感度の基準を満たした（Table 3-6）。

Figure 3-3　　混合効果モデルで推定した ddQTcF の推移（ORION-12，心電図解析対象集団）



Source: Figure 14.2.2.7
Note：10 msec の線は，ddQTcF の閾値を示す。

Table 3-6　　混合効果モデルで推定した ddQTcF（ORION-12，心電図解析対象集団）

	ddQTcF (msec)			
	インクリシラン		モキシフロキサシン	
Hour	**Least square mean**	**90%CI**	**Least square mean**	**90%CI**
0.5	−0.9	−2.8, 1.1	0.7	−1.2, 2.7
1	0.3	−1.7, 2.2	7.5	5.6, 9.5
2	0.7	−1.3, 2.6	9.6	7.6, 11.5[a]
4	2.5	0.6, 4.5	11.4	9.5, 13.4[a]
6	1.6	−0.4, 3.6	10.3	8.3, 12.2
8	1.4	−0.5, 3.4	9.9	7.9, 11.8
12	1.4	−0.6, 3.3	7.5	5.6, 9.5
24	−0.3	−2.2, 1.7	5.4	3.4, 7.3
48	0.6	−1.4, 2.5	4.0	2.1, 6.0

Source: Table 14.2.2.5 より抜粋
a) ddQTcF の 90%CI の下限が投与後 2 時間又は 4 時間のいずれかの時点で 5 msec を超えた場合，分析感度は確立したと判断された。

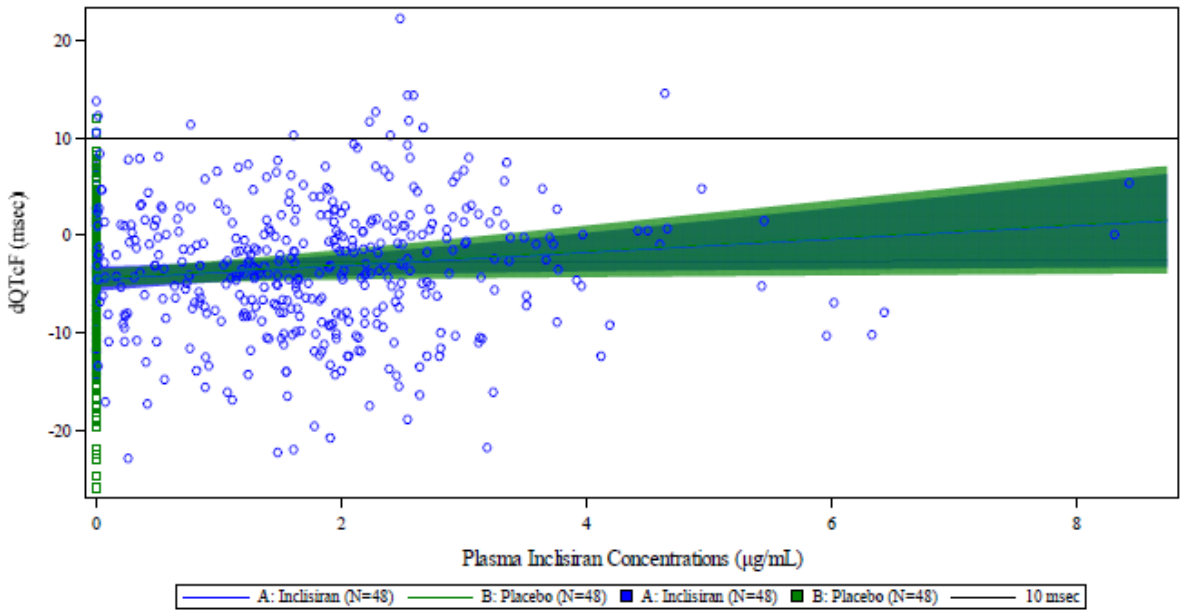
3. dQTcF と血漿中インクリシラン濃度との関連性

中心傾向の分析をサポートするために 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。モデルには従属変数として dQTcF，並びに独立変数としてベースラインの 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，線形混合効果モデル）。本試験におけるインクリシランの平均 Cmax は 2888 ng/mL であり，モデルで推定した ddQTcF は 1.9 msec（90%CI：0.64，3.17 msec）であった。本試験で得られた Cmax の最大値（8430 ng/mL）での ddQTcF は 5.7 msec（90%CI：1.14，10.27 msec）であった。

また，ORION-7（腎機能障害患者試験）において重度の腎機能障害患者にインクリシラン 300 mg を投与したときの平均 Cmax（1760 ng/mL）でのモデル推定した ddQTcF は 1.1 msec（90%CI：0.34，1.92 msec）であった。

以上のことから，QTcF に対して，インクリシランは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 3-4　dQTcF と時間を一致させた血漿中インクリシラン濃度の探索的 PK / PD 解析（ORION-12，PK / PD 解析対象集団）



Source: Figure 14.2.2.12

Note：濃度はモデル解析のために ng/mL から µg/mL に変換した。

緑及び青色で網掛けした部分は，それぞれプラセボ及びインクリシランの 90%CI を示す。

4. カテゴリカル解析

測定時点全体で QTcF の最大値が 450 msec を超えた被験者の割合は，インクリシラン，プラセボ，及びモキシフロキサシンでそれぞれ 6.3%，4.2%，及び 12.5%であった。QTcF が 480 msec を超えた被験者は認められなかった。測定時点全体で dQTcF の最大値が 30 msec を超えた被験者はインクリシラン及びモキシフロキサシンでそれぞれ 4.2%及び 16.7%であった。本試験においてdQTcF が 60 msec を超えた被験者は認められなかった。これらの外れ値の経時的経過は，モキシフロキサシンの作用と一致していたが，インクリシラン（臨床用量の 3 倍）又はプラセボとは一致しなかった。

以上，HR，RR 間隔，PR 間隔，及び QRS 間隔のベースライン補正の評価，ベースライン及びプラセボ補正の評価，外れ値のカテゴリカルな分析結果から，インクリシランはこれらの心電図パラメータに対して臨床的に意味のある影響を与えないと考える。また，STセグメント及び T波の形態に関連する判定結果からも，インクリシランは心電図パラメータとその判定結果に対して臨床的に意味のある影響を与えないと考える。

PCSK9 及び LDL-C の結果

PCSK9 及び LDL-C のベースライン値及びインクリシラン投与後のベースラインからの変化率を Table 3-7 に示す。

PCSK9 は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。インクリシラン投与後 29 日（Day 30）における PCSK9 のベースラインからの変化率は−77.5%であった。

LDL-C は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。インクリシラン投与後 29 日（Day 30）における LDL-C のベースラインからの変化率は−42.0%であった。

Table 3-7 PCSK9 及び LDL-C のベースライン値及びインクリシラン投与後のベースラインからの変化率（ORION-12，安全性解析対象集団）

	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	16	–27.5 (16.71)	16	8.5 (20.41)
8 days after inclisiran dose	32	–68.1 (12.04)	32	–17.9 (18.82)
10 days after inclisiran dose	16	–71.1 (10.90)	16	–17.4 (16.28)
13 days after inclisiran dose	16	–73.4 (11.24)	16	–35.9 (14.75)
16 days after inclisiran dose	16	–75.9 (10.62)	16	–34.3 (26.46)
18 days after inclisiran dose	16	–77.4 (9.02)	16	–27.9 (23.42)
21 days after inclisiran dose	16	–78.0 (7.61)	16	–40.5 (20.97)
29 days after inclisiran dose	16	–77.5 (9.35)	16	–42.0 (17.97)
Day 90	48	–79.7 (6.06)	48	–47.0 (19.42)

	PCSK9		LDL-C	
	n	Mean (SD)	n	Mean (SD)
Day 180	42	–75.7 (8.63)	42	–44.8 (14.68)

Source: Table 14.2.2.11 より抜粋

CFB：ベースラインからの変化

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。Day 30（インクリシラン投与後 29 日）については実際の来院が± 3 日以内であれば，Day 30 の値とした。Day 90 及び Day 180 の値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。

ORION-12（付録）

Table 3-8 TEAE の発現被験者数及び発現割合（ORION-12，安全性解析対象集団）

SOC／PT	Treatment A： インクリシラン N = 48	Treatment B： プラセボ N = 48	Treatment C： モキシフロキサシン N = 48	全体 N = 48
合計	5 (10.4%)	3 (6.3%)	7 (14.6%)	15 (31.3%)
胃腸障害	1 (2.1%)	1 (2.1%)	3 (6.3%)	5 (10.4%)
腹部膨満	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
アフタ性潰瘍	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
下痢	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.2%)	2 (4.2%)
口内乾燥	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
悪心	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	2 (4.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (4.2%)	1 (2.1%)	3 (6.3%)	6 (12.5%)
熱感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.2%)	2 (4.2%)
注射部位疼痛	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
医療機器使用部位反応	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)	2 (4.2%)
血管穿刺部位疼痛	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
感染症および寄生虫症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
上咽頭炎	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
傷害，中毒および処置合併症	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
皮膚裂傷	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
臨床検査	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
肝酵素上昇	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.1%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)	3 (6.3%)
背部痛	0 (0.0%)	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
四肢不快感	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
四肢痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)

SOC／PT	Treatment A： インクリシラン N = 48	Treatment B： プラセボ N = 48	Treatment C： モキシフロキサシン N = 48	全体 N = 48
神経系障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (6.3%)	3 (6.3%)
浮動性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)
頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.2%)	2 (4.2%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
上気道の炎症	1 (2.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)
皮膚および皮膚組織障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)
そう痒症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)
蕁麻疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)

Source: Table 14.3.1.2

Day 30 以降に発現した TEAE はいずれかの治験薬に割り当てることはなく，全体の要約のみに含めた。

各治験薬及び全体で安全性解析対象集団の被験者数に対する発現割合（%）を示した。

複数の有害事象が発現した被験者については，各 SOC 及び PT で 1 名として集計した。

有害事象の標準化には MedDRA version 21.1 を使用した。

Table 3-9　副作用の発現被験者数及び発現割合（ORION-12，安全性解析対象集団）

SOC／PT	Treatment A： インクリシラン N = 48	Treatment B： プラセボ N = 48	Treatment C： モキシフロキサシン N = 48	全体 N = 48
合計	1 (2.1%)	0 (0.0%)	4 (8.3%)	5 (10.4%)
胃腸障害	1 (2.1%)	0 (0.0%)	2 (4.2%)	3 (6.3%)
下痢	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)
悪心	1 (2.1%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	2 (4.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.2%)	2 (4.2%)
熱感	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.2%)	2 (4.2%)
神経系障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (4.2%)	2 (4.2%)
浮動性めまい	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)
頭痛	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)
皮膚および皮膚組織障害	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)
そう痒症	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)
蕁麻疹	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (2.1%)

Source: Table 14.3.1.3 より抜粋

Day 30 以降に発現した副作用はいずれかの治験薬に割り当てることはなく，全体の要約のみに含めた。

各治験薬及び全体で安全性解析対象集団の被験者数に対する発現割合（%）を示した。

副作用は治験薬と「関連あり」と判定された TEAE とした。

複数の有害事象が発現した被験者については，各 SOC 及び PT で 1 名として集計した。

有害事象の標準化には MedDRA version 21.1 を使用した。

4 有効性及び安全性試験

4.1 申請する適応症に関する比較対照試験

4.1.1 ORION-9（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.1-1-ORION-9

試験の標題

A placebo-controlled, double-blind, randomized trial to evaluate the effect of 300 mg of inclisiran sodium given as subcutaneous injections in subjects with heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH) and elevated low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C)

治験実施医療機関

計 47 医療機関（カナダ，チェコ共和国，デンマーク，オランダ，南アフリカ共和国，スペイン，スウェーデン，米国）

試験期間

2017 年 12 月 12 日（最初の被験者のランダム化日）～2019 年 8 月 27 日（最後の被験者の最後の来院日）

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

- 以下に対するインクリシランの効果を評価する：
  - Day 510 の LDL-C
  - 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

副次目的

- 以下に対するインクリシランの効果を評価する：
  - Day 510 のプロ蛋白質転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型（PCSK9），総コレステロール，アポリポ蛋白 B（Apo-B），及び non-HDL-C
  - LDL-C 及び PCSK9 の Day 540 までの経時的変化
  - LDL-C の最大低下量
  - 個々の被験者の LDL-C 及び PCSK9 の経時的変化
  - その他の脂質，リポ蛋白，及びアポリポ蛋白
  - 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

  - 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
  - 事前に規定した動脈硬化性心血管疾患（ASCVD）リスクレベル別の LDL-C 管理目標値を達成した被験者の割合
- インクリシランの安全性及び忍容性を評価する

探索目的

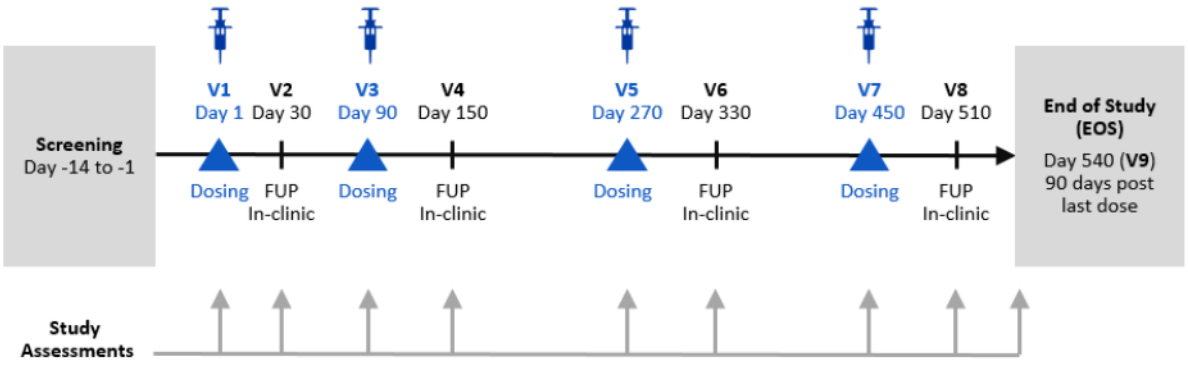
- 以下に対するインクリシランの効果についてデータ収集又は評価する：
  - 心血管死，心停止からの蘇生，非致死性心筋梗塞，非致死性脳卒中（虚血性，出血性）等の心血管イベント
  - いずれかの評価時点で LDL-C がベースラインから低下した被験者（レスポンダー）の割合
  - 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体（HeFH）の遺伝子変異の組合せ別の LDL-C 低下反応

試験方法

本試験は，最大耐用量のスタチンが投与されている又はスタチン不耐の，LDL-C が高値の HeFH 患者を対象とした多施設共同，第 III 相，プラセボ対照，二重盲検，ランダム化試験である。試験デザインを Figure 4-1 に示す。

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，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，スタチンは最大耐用量を投与することとした。

Figure 4-1　　試験デザイン（ORION-9）



FUP：follow-up，V：visit

目標被験者数

目標登録被験者数：400 名

目標有効性評価被験者数：380 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

試験対象集団は，最大耐用量のスタチンが投与されている又はスタチン不耐の，LDL-C が高値の HeFH 患者とした。本試験の主な選択基準及び除外基準を以下に示す。

選択基準

- 18 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。
- 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空腹時トリグリセリドが 4.52 mmol/L（400 mg/dL）未満の患者。
- 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。
- 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。
- 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。

除外基準

- 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。

用量及び投与方法

インクリシラン皮下注用注射液又はプラセボ皮下注用注射液を充填したバイアルを用い，1 回あたり 1.5 ml（インクリシラン群はインクリシランナトリウム 300 mg，インクリシラン 284 mg に相当）を皮下投与した。

投与日は試験方法及び投与（観察）期間の項に示した。

投与（観察）期間

スクリーニング期：最長 14 日間

治療期：510 日間

- 皮下投与：Day 1，90，270，450
- その他の来院：Day 30，150，330，510

試験終了時来院：Day 540

評価項目

有効性

本書で示した有効性評価項目のみを以下に示す。なお，その他の有効性評価項目は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

（1）主要評価項目（co-primary endpoint）

- Day 510 の LDL-C のベースラインからの変化率
- Day 90 後 Day 540 までの LDL-C のベースラインからの期間平均変化率

（2）主要な副次評価項目

- Day 510 の LDL-C のベースラインからの絶対変化量
- 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
- Day 510 の PCSK9，総コレステロール，Apo-B，及び non-HDL-C のベースラインからの変化率

安全性

本書で示した安全性評価項目を以下に示す。なお，免疫原性（抗薬物抗体）は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

- 有害事象
- 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査）
- バイタルサイン

PK/PD

該当なし

統計手法

（1）解析対象集団

- ITT 集団：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）：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。
- Modified ITT（mITT）集団：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。

- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。被験者が実際に投与された治験薬に基づいて解析した。試験期間中にインクリシランを投与された被験者は，実際の投与量にかかわらずインクリシラン群として解析した。

（2）有効性

2 つの主要評価項目（co-primary endpoint）でともにインクリシランとプラセボの間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。主要評価変数に関する仮説検定では，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）に制御した。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

多重補完法（合計 100 の補完データセット）ウォッシュアウトモデルを用いた回帰アプローチの後に LDL-C の欠測データを補完した。主要解析は ITT 集団を対象とし，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 Day 510 の LDL-C のベースラインからの変化率を解析した。モデルには群を固定効果，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

コントロールベースのパターン混合モデル（PMM）を用いて，試験を中止した被験者のデータが，Missing Not At Random（MNAR）である可能性を探索した。主要解析は ITT 集団を対象とし，反復測定混合モデル（MMRM）により多重補完した各データセット（合計 100）における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。モデルには，群，評価時点，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た。

（3）安全性

有害事象の標準化に際し MedDRA version 20.1 を使用した。有害事象は，治験薬の初回投与以降に発現した事象，又は治験薬投与開始前から存在していたものの投与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発現割合を算出した。注射部位反応関連の有害事象は，HLT「注射部位反応」と定義した。

試験成績

本試験では，1 実施医療機関が治験実施計画書及び GCP の逸脱のために中止した（施設番号 90001-086）。当該施設では 1 名がプラセボ群にランダム化され，同意撤回のため試験中止となった（Listing 16.2.1，Listing 16.2.4.1）。当該被験者に選択基準（スタチン不耐に関する記録の不遵守）の逸脱が報告された（Listing 16.2.6）。当該被験者は ITT 集団及び SAF に含まれるが，Day 510 の LDL-C が測定されなかったため mITT 集団には含まれない（Listing 16.2.3）。

被験者の内訳

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）に治験薬が投与された（Table 14.1.1，Table 14.1.1.2）。Day 510 の評価を実施した被験者の割合はプラセボ群 97.5%（234/240 名），インクリシラン群 98.3%（238/242 名）であり，群間で同程度であった。Day 540 の最終評価を実施し，試験を完了した被験者の割合はプラセボ群 96.3%（231/240 名），インクリシラン群 97.1%（235/242 名）であり，群間で同程度であった（Table 14.1.7.1）。

解析したデータセット

ランダム化された被験者 482 名（プラセボ群 240 名，インクリシラン群 242 名，以下同順）全員が ITT 集団に含まれた。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インクリシラン群の 1 名を除外した 481 名（240 名， 241 名）が SAF に含まれた。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（Table 14.1.1.2）。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

人口統計学的特性，背景因子，及び心血管系リスク因子は群間で同様であった。ITT 集団 482 名（プラセボ群 240 名，インクリシラン群 242 名）で，被験者の 47.1%（227 名）が男性，平均年齢は 54.7 歳，94.0%（453 名）が白人であった。腎機能障害を有する被験者は 63.5%（306 名）であった（Table 14.1.8.1）。被験者の 42.1%（203 名）が高血圧，10.0%（48 名）が糖尿病の病歴を有していた。被験者の 27.4%（132 名）が ASCVD の病歴を有しており，72.6%（350 名）が ASCVD と同等のリスクを有していた（Table 14.1.9.1）。

遺伝子検査に同意した被験者の 73.4%（317/432 名）が FH に関連する遺伝子変異を 1 つ有しており，そのうち 80.8%（256/317 名）が LDL 受容体（LDLR）の単一遺伝子変異であった。8.6%（37/432 名）が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（Table 14.1.8.1）。

ベースラインの脂質低下剤の使用割合及び種類に群間で不均衡はみられなかった。ITT 集団の 94.4%（455/482 名）が脂質低下剤を使用しており，90.5%（436 名）がスタチン，55.4%（267 名）がその他の脂質低下剤をベースライン時に使用していた。ベースライン時に高強度スタチンを使用していた被験者は 73.9%（356 名），中強度スタチンを使用していた被験者は 14.5%（70 名），低強度スタチンを使用していた被験者は 1.9%（9 名）であった（Table 14.1.16.2.1）。

有効性の結果

（1）主要評価項目

2 つの主要評価項目（co-primary endpoint）でともにインクリシランとプラセボの間に有意差が認められ，試験の主要目的が達成された。

Day 510 の LDL-C のベースラインからの変化率

実測値での 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 8.37%，インクリシラン群で−41.15%であり，インクリシラン群のプラセボ群との差は−49.52%であった（$p < 0.0001$）（Table 15）。主解析では事前に規定したウォッシュアウトモデルを用いて欠測データを考慮した。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%であり，インクリシラン群のプラセボ群との差は−47.89%であった（$p < 0.0001$）（Table 14.2.1.1）。

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

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%であり，インクリシラン群のプラセボ群との差は−44.30%であった（$p < 0.0001$）（Table 14.2.1.1）。

Table 4-1 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（ORION-9，ITT 集団）

	Placebo N = 240	Inclisiran N = 242	p-value
LS Mean (95% CI)	6.22 (3.26, 9.17)	−38.08 (−41.03, −35.14)	
LS Mean Difference (95% CI) from Placebo		−44.30 (−48.48, −40.12)	<.0001

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 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.

Source：Table 14.2.1.1

（2）主な副次評価項目

1）Day 510 の LDL-C のベースラインからの絶対変化量

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 であり，インクリシラン群のプラセボ群との差は−68.89 mg/dL であった（$p < 0.0001$）（Table 14.2.3.1）。

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

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−56.58 mg/dL であり，インクリシラン群のプラセボ群との差は−62.74 mg/dL であった（$p < 0.0001$）（Table 14.2.4.1）。

3）Day 510 の PCSK9，総コレステロール，Apo-B，及び non-HDL-C のベースラインからの変化率

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%であり，インクリシラン群のプラセボ群との差は−78.34%であった（$p < 0.0001$）（Table 14.2.5.1）。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%であり，インクリシラン群のプラセボ群との差は−31.77%であった（$p < 0.0001$）（Table 14.2.6.1）。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%であり，インクリシラン群のプラセボ群との差は−36.06%であった（$p < 0.0001$）（Table 14.2.7.1）。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%であり，インクリシラン群のプラセボ群との差は−42.36%であった（$p < 0.0001$）（Table 14.2.8.1）。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

SAF（プラセボ群 240 名，インクリシラン群 241 名）で，治験薬を 4 回すべて投与された被験者の割合は，プラセボ群 96.7%（232 名），インクリシラン群 95.4%（230 名）であった（Table 14.1.12）。被験者の試験参加期間は群間で同程度であった［平均値（SD）：プラセボ群 534.6（54.18）日，インクリシラン群 539.7（32.38）日］（Table 14.1.2.4）。

（2）有害事象

- 有害事象の発現割合は，プラセボ群 71.7%（172/240 名），インクリシラン群 76.8%（185/241 名）であった。比較的よくみられた PT 別の有害事象（いずれかの群で発現割合が 5%以上）は，上咽頭炎［プラセボ群 8.3%（20 名），インクリシラン群 11.6%（28 名），以下同順］，注射部位反応［0%，9.1%（22 名）］，背部痛［4.2%（10 名），7.1%（17 名）］，上気道感染［6.7%（16 名），6.6%（16 名）］，インフルエンザ［8.8%（21 名），5.4%（13 名）］であった（Table 4-2，Table 14.3.1.3.2）。
- 副作用の発現割合は，プラセボ群 4.2%（10/240 名），インクリシラン群 24.1%（58/241 名）であった。インクリシラン群で最も発現割合が高かった PT 別の副作用は注射部位反応［プラセボ群 0%，インクリシラン群 9.1%（22 名），以下同順］であり，次いで注射部位紅斑［0%，3.7%（9 名）］であった（Table 4-3，Table 14.3.1.8.1）。
- 死亡に至った有害事象の発現割合はプラセボ群 0.4%（1/240 名），インクリシラン群 0.4%（1/241 名）であり，PT はプラセボ群が交通事故，インクリシラン群が心停止であった。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（Table 14.3.1.15，Listing 16.2.13）。
- 重篤な有害事象の発現割合は，プラセボ群 13.8%（33/240 名），インクリシラン群 7.5%（18/241 名）であった。いずれの群でも最も発現割合の高かった SOC 別の事象は心臓障害［4.2%（10 名），3.7%（9 名）］，次いで感染症および寄生虫症［3.3%（8 名），1.2%（3 名）］であり，いずれかの群で 2 名以上に発現した PT 別の事象は急性心筋梗塞（1 名，2 名），大動脈弁狭窄（0 名，2 名），不安定狭心症（4 名，1 名），心筋虚血（3 名，1 名），背部痛（2 名，0 名）であった（Table 14.3.1.4）。
- 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 0%（0/240 名），インクリシラン群 1.2%（3/241 名）であった。インクリシラン群の事象（PT）は前立腺癌，注射部位反応（各 1 名），肋骨骨折及び咳嗽（1 名）であった（Table 14.3.1.14，Listing 16.2.12.4）。
- 注射部位反応関連の有害事象の発現割合は，プラセボ群 1.7%（4/240 名），インクリシラン群 17.0%（41/241 名）であった。インクリシラン群での発現割合はプラセボ群と比べて高かったものの，すべての事象の重症度が軽度又は中等度であり，また，1 名の注射部位変色を除くすべての事象が後遺症なしで消失した。重篤と判断された注射部位反応関連の有害事象はなく，治験薬投与の中止に至った被験者は 1 名であった（Table 14.3.1.12.1，Table 14.3.1.6.1，Table 14.3.1.4，Table 14.3.1.14，Listing 16.2.12.14）。

（3）臨床検査，バイタルサイン

注射部位反応関連以外の臨床的に注目すべき有害事象に関連した臨床検査項目（肝機能，腎機能，新規発症糖尿病，ミオパチー，炎症マーカー，血液学的・血液凝固検査）及びバイタルサイ

ン（心血管事象）のベースライン後の変化又は異常値に該当した被験者の割合に，群間で違いはみられなかった（12.4 項，12.5 項）。

PK/PD の結果

該当なし

4.1.1.1 ORION-9（付録）

Table 4-2 すべての有害事象の発現被験者数・発現割合（ORION-9，SAF）

SOC	System Organ Class	Placebo N = 240		Inclisiran N = 241	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
合計	Subject with at least one TEAE	172	(71.7)	185	(76.8)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	4	(1.7)	5	(2.1)
貧血	Anaemia	2	(0.8)	3	(1.2)
鉄欠乏性貧血	Iron deficiency anaemia	1	(0.4)	1	(0.4)
リンパ節症	Lymphadenopathy	0	(0.0)	1	(0.4)
血小板減少症	Thrombocytopenia	1	(0.4)	0	(0.0)
心臓障害	Cardiac disorders	20	(8.3)	14	(5.8)
急性心筋梗塞	Acute myocardial infarction	1	(0.4)	2	(0.8)
狭心症	Angina pectoris	4	(1.7)	2	(0.8)
不安定狭心症	Angina unstable	5	(2.1)	2	(0.8)
大動脈弁狭窄	Aortic valve stenosis	0	(0.0)	2	(0.8)
冠動脈硬化症	Arteriosclerosis coronary artery	1	(0.4)	0	(0.0)
心房細動	Atrial fibrillation	2	(0.8)	2	(0.8)
心停止	Cardiac arrest	0	(0.0)	1	(0.4)
心不全	Cardiac failure	2	(0.8)	1	(0.4)
急性心不全	Cardiac failure acute	0	(0.0)	1	(0.4)
うっ血性心不全	Cardiac failure congestive	0	(0.0)	1	(0.4)
冠動脈疾患	Coronary artery disease	0	(0.0)	1	(0.4)
拡張機能障害	Diastolic dysfunction	1	(0.4)	0	(0.0)
心筋梗塞	Myocardial infarction	0	(0.0)	1	(0.4)
心筋虚血	Myocardial ischaemia	3	(1.3)	2	(0.8)
動悸	Palpitations	3	(1.3)	1	(0.4)
洞性頻脈	Sinus tachycardia	1	(0.4)	0	(0.0)
上室性頻脈	Supraventricular tachycardia	1	(0.4)	1	(0.4)
頻脈	Tachycardia	1	(0.4)	0	(0.0)
先天性，家族性および遺伝性障害	Congenital, familial and genetic disorders	1	(0.4)	0	(0.0)
陰嚢水瘤	Hydrocele	1	(0.4)	0	(0.0)
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	4	(1.7)	8	(3.3)
耳痛	Ear pain	1	(0.4)	1	(0.4)
聴力低下	Hypoacusis	0	(0.0)	1	(0.4)
中耳滲出液	Middle ear effusion	0	(0.0)	1	(0.4)
耳鳴	Tinnitus	1	(0.4)	1	(0.4)
回転性めまい	Vertigo	1	(0.4)	3	(1.2)
頭位性回転性めまい	Vertigo positional	2	(0.8)	2	(0.8)
内分泌障害	Endocrine disorders	4	(1.7)	3	(1.2)
甲状腺機能亢進症	Hyperthyroidism	1	(0.4)	2	(0.8)
甲状腺機能低下症	Hypothyroidism	3	(1.3)	1	(0.4)
眼障害	Eye disorders	8	(3.3)	9	(3.7)
白内障	Cataract	2	(0.8)	2	(0.8)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 240		Inclisiran N = 241	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
嚢下白内障	Cataract subcapsular	0	(0.0)	1	(0.4)
結膜出血	Conjunctival haemorrhage	0	(0.0)	2	(0.8)
アレルギー性結膜炎	Conjunctivitis allergic	0	(0.0)	1	(0.4)
眼乾燥	Dry eye	2	(0.8)	0	(0.0)
眼のアレルギー	Eye allergy	1	(0.4)	0	(0.0)
眼瞼浮腫	Eyelid oedema	1	(0.4)	0	(0.0)
眼瞼下垂	Eyelid ptosis	0	(0.0)	1	(0.4)
虚血性視神経症	Optic ischaemic neuropathy	0	(0.0)	1	(0.4)
光視症	Photopsia	1	(0.4)	0	(0.0)
網膜剥離	Retinal detachment	1	(0.4)	0	(0.0)
網膜裂孔	Retinal tear	0	(0.0)	1	(0.4)
霧視	Vision blurred	1	(0.4)	0	(0.0)
硝子体剥離	Vitreous detachment	0	(0.0)	1	(0.4)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	31	(12.9)	42	(17.4)
腹部不快感	Abdominal discomfort	0	(0.0)	1	(0.4)
腹部膨満	Abdominal distension	3	(1.3)	1	(0.4)
腹痛	Abdominal pain	4	(1.7)	4	(1.7)
上腹部痛	Abdominal pain upper	0	(0.0)	2	(0.8)
裂肛	Anal fissure	1	(0.4)	0	(0.0)
肛門そう痒症	Anal pruritus	1	(0.4)	0	(0.0)
慢性胃炎	Chronic gastritis	0	(0.0)	1	(0.4)
大腸炎	Colitis	0	(0.0)	1	(0.4)
便秘	Constipation	2	(0.8)	1	(0.4)
横隔膜ヘルニア	Diaphragmatic hernia	1	(0.4)	0	(0.0)
下痢	Diarrhoea	5	(2.1)	9	(3.7)
腸憩室	Diverticulum intestinal	0	(0.0)	1	(0.4)
口内乾燥	Dry mouth	0	(0.0)	1	(0.4)
消化不良	Dyspepsia	3	(1.3)	2	(0.8)
小腸炎	Enteritis	0	(0.0)	1	(0.4)
鼓腸	Flatulence	1	(0.4)	4	(1.7)
食中毒	Food poisoning	1	(0.4)	1	(0.4)
胃ポリープ	Gastric polyps	1	(0.4)	0	(0.0)
胃潰瘍	Gastric ulcer	0	(0.0)	2	(0.8)
胃炎	Gastritis	2	(0.8)	1	(0.4)
びらん性胃炎	Gastritis erosive	1	(0.4)	0	(0.0)
消化器痛	Gastrointestinal pain	0	(0.0)	1	(0.4)
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	3	(1.3)	6	(2.5)
歯肉退縮	Gingival recession	0	(0.0)	1	(0.4)
痔核	Haemorrhoids	3	(1.3)	2	(0.8)
裂孔ヘルニア	Hiatus hernia	1	(0.4)	1	(0.4)
鼠径ヘルニア	Inguinal hernia	0	(0.0)	1	(0.4)
過敏性腸症候群	Irritable bowel syndrome	1	(0.4)	1	(0.4)
大腸ポリープ	Large intestine polyp	0	(0.0)	1	(0.4)
悪心	Nausea	2	(0.8)	3	(1.2)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 240		Inclisiran N = 241	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
嚥下痛	Odynophagia	1	(0.4)	0	(0.0)
食道痙攣	Oesophageal spasm	0	(0.0)	1	(0.4)
食道炎	Oesophagitis	0	(0.0)	1	(0.4)
急性膵炎	Pancreatitis acute	1	(0.4)	0	(0.0)
直腸炎	Proctitis	0	(0.0)	1	(0.4)
直腸出血	Rectal haemorrhage	0	(0.0)	1	(0.4)
歯の発育障害	Tooth development disorder	1	(0.4)	0	(0.0)
歯痛	Toothache	3	(1.3)	2	(0.8)
臍ヘルニア	Umbilical hernia	0	(0.0)	1	(0.4)
嘔吐	Vomiting	3	(1.3)	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	26	(10.8)	58	(24.1)
無力症	Asthenia	1	(0.4)	0	(0.0)
胸痛	Chest pain	2	(0.8)	3	(1.2)
悪寒	Chills	0	(0.0)	1	(0.4)
疲労	Fatigue	4	(1.7)	2	(0.8)
ヘルニア	Hernia	1	(0.4)	0	(0.0)
インフルエンザ様疾患	Influenza like illness	5	(2.1)	4	(1.7)
注射部位内出血	Injection site bruising	1	(0.4)	0	(0.0)
注射部位変色	Injection site discolouration	0	(0.0)	2	(0.8)
注射部位紅斑	Injection site erythema	0	(0.0)	10	(4.1)
注射部位血腫	Injection site haematoma	0	(0.0)	1	(0.4)
注射部位過敏反応	Injection site hypersensitivity	0	(0.0)	1	(0.4)
注射部位硬結	Injection site induration	1	(0.4)	1	(0.4)
注射部位浮腫	Injection site oedema	0	(0.0)	1	(0.4)
注射部位疼痛	Injection site pain	1	(0.4)	6	(2.5)
注射部位そう痒感	Injection site pruritus	1	(0.4)	6	(2.5)
注射部位発疹	Injection site rash	0	(0.0)	3	(1.2)
注射部位反応	Injection site reaction	0	(0.0)	22	(9.1)
注射部位熱感	Injection site warmth	0	(0.0)	1	(0.4)
倦怠感	Malaise	0	(0.0)	2	(0.8)
非心臓性胸痛	Non-cardiac chest pain	3	(1.3)	4	(1.7)
末梢性浮腫	Oedema peripheral	2	(0.8)	1	(0.4)
疼痛	Pain	1	(0.4)	2	(0.8)
末梢腫脹	Peripheral swelling	4	(1.7)	2	(0.8)
発熱	Pyrexia	1	(0.4)	2	(0.8)
異物感	Sensation of foreign body	1	(0.4)	0	(0.0)
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	3	(1.3)	2	(0.8)
胆道仙痛	Biliary colic	2	(0.8)	0	(0.0)
急性胆嚢炎	Cholecystitis acute	1	(0.4)	0	(0.0)
胆石症	Cholelithiasis	3	(1.3)	0	(0.0)
胆嚢ポリープ	Gallbladder polyp	0	(0.0)	1	(0.4)
脂肪肝	Hepatic steatosis	0	(0.0)	1	(0.4)
免疫系障害	Immune system disorders	2	(0.8)	3	(1.2)
季節性アレルギー	Seasonal allergy	2	(0.8)	3	(1.2)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 240		Inclisiran N = 241	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	99	(41.3)	100	(41.5)
ダニ皮膚炎	Acarodermatitis	1	(0.4)	0	(0.0)
急性副鼻腔炎	Acute sinusitis	2	(0.8)	0	(0.0)
肛門膿瘍	Anal abscess	0	(0.0)	1	(0.4)
無症候性細菌尿	Asymptomatic bacteriuria	1	(0.4)	0	(0.0)
乳房膿瘍	Breast abscess	1	(0.4)	0	(0.0)
気管支炎	Bronchitis	4	(1.7)	9	(3.7)
蜂巣炎	Cellulitis	0	(0.0)	1	(0.4)
結膜炎	Conjunctivitis	0	(0.0)	4	(1.7)
細菌性結膜炎	Conjunctivitis bacterial	0	(0.0)	1	(0.4)
膀胱炎	Cystitis	3	(1.3)	2	(0.8)
涙嚢炎	Dacryocystitis	0	(0.0)	1	(0.4)
憩室炎	Diverticulitis	1	(0.4)	0	(0.0)
耳感染	Ear infection	2	(0.8)	0	(0.0)
丹毒	Erysipelas	1	(0.4)	0	(0.0)
紅色陰癬	Erythrasma	0	(0.0)	1	(0.4)
眼感染	Eye infection	1	(0.4)	0	(0.0)
ウイルス性眼感染	Eye infection viral	0	(0.0)	1	(0.4)
毛包炎	Folliculitis	1	(0.4)	1	(0.4)
真菌感染	Fungal infection	0	(0.0)	1	(0.4)
壊疽	Gangrene	0	(0.0)	1	(0.4)
胃腸炎	Gastroenteritis	6	(2.5)	11	(4.6)
ウイルス性胃腸炎	Gastroenteritis viral	1	(0.4)	2	(0.8)
歯肉膿瘍	Gingival abscess	1	(0.4)	0	(0.0)
歯肉炎	Gingivitis	0	(0.0)	2	(0.8)
ヘルペスウイルス感染	Herpes virus infection	2	(0.8)	0	(0.0)
帯状疱疹	Herpes zoster	4	(1.7)	2	(0.8)
感染	Infection	1	(0.4)	0	(0.0)
感染性腱鞘炎	Infective tenosynovitis	0	(0.0)	1	(0.4)
インフルエンザ	Influenza	21	(8.8)	13	(5.4)
喉頭炎	Laryngitis	1	(0.4)	1	(0.4)
限局性感染	Localised infection	0	(0.0)	1	(0.4)
下気道感染	Lower respiratory tract infection	0	(0.0)	1	(0.4)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	20	(8.3)	28	(11.6)
爪真菌症	Onychomycosis	1	(0.4)	1	(0.4)
口腔ウイルス感染	Oral viral infection	1	(0.4)	0	(0.0)
外耳炎	Otitis externa	0	(0.0)	1	(0.4)
中耳炎	Otitis media	1	(0.4)	2	(0.8)
慢性中耳炎	Otitis media chronic	0	(0.0)	1	(0.4)
咽頭炎	Pharyngitis	8	(3.3)	1	(0.4)
細菌性咽頭炎	Pharyngitis bacterial	0	(0.0)	1	(0.4)
咽頭扁桃炎	Pharyngotonsillitis	1	(0.4)	0	(0.0)
肺炎	Pneumonia	3	(1.3)	2	(0.8)
処置後感染	Post procedural infection	2	(0.8)	0	(0.0)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 240		Inclisiran N = 241	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
腎盂炎	Pyelitis	1	(0.4)	0	(0.0)
腎盂腎炎	Pyelonephritis	1	(0.4)	0	(0.0)
気道感染	Respiratory tract infection	0	(0.0)	2	(0.8)
ウイルス性気道感染	Respiratory tract infection viral	1	(0.4)	0	(0.0)
鼻炎	Rhinitis	1	(0.4)	1	(0.4)
住血吸虫症	Schistosomiasis	1	(0.4)	0	(0.0)
唾液腺炎	Sialoadenitis	0	(0.0)	1	(0.4)
副鼻腔気管支炎	Sinobronchitis	2	(0.8)	1	(0.4)
副鼻腔炎	Sinusitis	7	(2.9)	4	(1.7)
ダニ媒介熱	Tick-borne fever	1	(0.4)	0	(0.0)
癜風	Tinea versicolour	0	(0.0)	1	(0.4)
扁桃炎	Tonsillitis	1	(0.4)	0	(0.0)
歯膿瘍	Tooth abscess	2	(0.8)	3	(1.2)
歯感染	Tooth infection	3	(1.3)	1	(0.4)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	16	(6.7)	16	(6.6)
尿路感染	Urinary tract infection	7	(2.9)	9	(3.7)
腟感染	Vaginal infection	2	(0.8)	2	(0.8)
ウイルス感染	Viral infection	1	(0.4)	3	(1.2)
ウイルス性迷路炎	Viral labyrinthitis	0	(0.0)	1	(0.4)
ウイルス性咽頭炎	Viral pharyngitis	0	(0.0)	1	(0.4)
ウイルス性上気道感染	Viral upper respiratory tract infection	1	(0.4)	1	(0.4)
外陰部腟カンジダ症	Vulvovaginal candidiasis	1	(0.4)	0	(0.0)
膿創	Wound sepsis	1	(0.4)	0	(0.0)
傷害，中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	26	(10.8)	22	(9.1)
節足動物咬傷	Arthropod bite	0	(0.0)	1	(0.4)
背部損傷	Back injury	0	(0.0)	1	(0.4)
第 2 度熱傷	Burns second degree	0	(0.0)	1	(0.4)
脳振盪	Concussion	1	(0.4)	1	(0.4)
挫傷	Contusion	1	(0.4)	1	(0.4)
上顆炎	Epicondylitis	1	(0.4)	1	(0.4)
転倒	Fall	1	(0.4)	0	(0.0)
足骨折	Foot fracture	3	(1.3)	1	(0.4)
手骨折	Hand fracture	1	(0.4)	0	(0.0)
関節損傷	Joint injury	1	(0.4)	0	(0.0)
裂傷	Laceration	4	(1.7)	1	(0.4)
靭帯損傷	Ligament injury	0	(0.0)	1	(0.4)
靭帯捻挫	Ligament sprain	1	(0.4)	3	(1.2)
四肢損傷	Limb injury	3	(1.3)	1	(0.4)
半月板損傷	Meniscus injury	1	(0.4)	0	(0.0)
肉離れ	Muscle strain	1	(0.4)	3	(1.2)
処置後血尿	Post procedural haematuria	1	(0.4)	0	(0.0)
外傷後頚部症候群	Post-traumatic neck syndrome	0	(0.0)	1	(0.4)
処置による疼痛	Procedural pain	1	(0.4)	0	(0.0)
橈骨骨折	Radius fracture	1	(0.4)	0	(0.0)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 240		Inclisiran N = 241	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
肋骨骨折	Rib fracture	2	(0.8)	1	(0.4)
交通事故	Road traffic accident	3	(1.3)	1	(0.4)
漿液腫	Seroma	1	(0.4)	0	(0.0)
軟部組織損傷	Soft tissue injury	3	(1.3)	2	(0.8)
脊椎圧迫骨折	Spinal compression fracture	0	(0.0)	1	(0.4)
胸骨骨折	Sternal fracture	1	(0.4)	0	(0.0)
熱傷	Thermal burn	0	(0.0)	1	(0.4)
外傷性血腫	Traumatic haematoma	1	(0.4)	0	(0.0)
尺骨骨折	Ulna fracture	1	(0.4)	0	(0.0)
上肢骨折	Upper limb fracture	0	(0.0)	1	(0.4)
臨床検査	Investigations	10	(4.2)	12	(5.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	0	(0.0)	1	(0.4)
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	(0.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	4	(1.7)	4	(1.7)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	1	(0.4)	0	(0.0)
血中ブドウ糖増加	Blood glucose increased	1	(0.4)	1	(0.4)
血圧上昇	Blood pressure increased	0	(0.0)	2	(0.8)
頚動脈雑音	Carotid bruit	1	(0.4)	0	(0.0)
駆出率減少	Ejection fraction decreased	1	(0.4)	1	(0.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	Gamma-glutamyltransferase increased	1	(0.4)	2	(0.8)
肝酵素上昇	Hepatic enzyme increased	1	(0.4)	1	(0.4)
肝機能検査値上昇	Liver function test increased	0	(0.0)	1	(0.4)
ノロウイルス検査陽性	Norovirus test positive	1	(0.4)	0	(0.0)
体重減少	Weight decreased	0	(0.0)	1	(0.4)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	16	(6.7)	21	(8.7)
食欲減退	Decreased appetite	1	(0.4)	0	(0.0)
糖尿病	Diabetes mellitus	5	(2.1)	4	(1.7)
コントロール不良の糖尿病	Diabetes mellitus inadequate control	1	(0.4)	1	(0.4)
耐糖能障害	Glucose tolerance impaired	2	(0.8)	3	(1.2)
痛風	Gout	0	(0.0)	1	(0.4)
高血糖	Hyperglycaemia	0	(0.0)	4	(1.7)
高カリウム血症	Hyperkalaemia	0	(0.0)	1	(0.4)
高尿酸血症	Hyperuricaemia	2	(0.8)	0	(0.0)
低血糖	Hypoglycaemia	1	(0.4)	0	(0.0)
低カリウム血症	Hypokalaemia	0	(0.0)	1	(0.4)
空腹時血中ブドウ糖不良	Impaired fasting glucose	1	(0.4)	2	(0.8)
鉄欠乏	Iron deficiency	0	(0.0)	1	(0.4)
2 型糖尿病	Type 2 diabetes mellitus	3	(1.3)	3	(1.2)
ビタミン D 欠乏	Vitamin D deficiency	0	(0.0)	2	(0.8)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	51	(21.3)	50	(20.7)
強直性脊椎炎	Ankylosing spondylitis	1	(0.4)	0	(0.0)
関節痛	Arthralgia	7	(2.9)	9	(3.7)
関節炎	Arthritis	1	(0.4)	1	(0.4)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 240		Inclisiran N = 241	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
背部痛	Back pain	10	(4.2)	17	(7.1)
骨痛	Bone pain	1	(0.4)	0	(0.0)
滑液包炎	Bursitis	1	(0.4)	1	(0.4)
軟骨炎	Chondritis	0	(0.0)	1	(0.4)
軟骨疾患	Chondropathy	0	(0.0)	1	(0.4)
椎間板突出	Intervertebral disc protrusion	3	(1.3)	1	(0.4)
関節腫脹	Joint swelling	1	(0.4)	0	(0.0)
靱帯痛	Ligament pain	1	(0.4)	0	(0.0)
腰部脊柱管狭窄症	Lumbar spinal stenosis	1	(0.4)	0	(0.0)
筋拘縮	Muscle contracture	1	(0.4)	0	(0.0)
筋肉疲労	Muscle fatigue	1	(0.4)	0	(0.0)
筋痙縮	Muscle spasms	5	(2.1)	7	(2.9)
筋骨格系胸痛	Musculoskeletal chest pain	1	(0.4)	0	(0.0)
筋骨格痛	Musculoskeletal pain	4	(1.7)	2	(0.8)
筋骨格硬直	Musculoskeletal stiffness	2	(0.8)	0	(0.0)
筋肉痛	Myalgia	8	(3.3)	5	(2.1)
頚部痛	Neck pain	3	(1.3)	1	(0.4)
変形性関節症	Osteoarthritis	5	(2.1)	4	(1.7)
骨粗鬆症	Osteoporosis	1	(0.4)	1	(0.4)
四肢痛	Pain in extremity	2	(0.8)	7	(2.9)
関節周囲炎	Periarthritis	1	(0.4)	0	(0.0)
足底筋膜炎	Plantar fasciitis	1	(0.4)	0	(0.0)
関節リウマチ	Rheumatoid arthritis	1	(0.4)	0	(0.0)
仙腸骨炎	Sacroiliitis	1	(0.4)	0	(0.0)
変形性脊椎症	Spinal osteoarthritis	3	(1.3)	1	(0.4)
脊椎痛	Spinal pain	1	(0.4)	0	(0.0)
滑液嚢腫	Synovial cyst	0	(0.0)	2	(0.8)
腱炎	Tendonitis	4	(1.7)	6	(2.5)
弾発指	Trigger finger	1	(0.4)	2	(0.8)
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)	9	(3.8)	7	(2.9)
基底細胞癌	Basal cell carcinoma	3	(1.3)	3	(1.2)
大腸腺腫	Colon adenoma	0	(0.0)	1	(0.4)
乳腺線維腺腫	Fibroadenoma of breast	0	(0.0)	1	(0.4)
浸潤性乳管癌	Invasive ductal breast carcinoma	1	(0.4)	0	(0.0)
表皮内悪性黒色腫	Malignant melanoma in situ	1	(0.4)	0	(0.0)
メラノサイト性母斑	Melanocytic naevus	1	(0.4)	0	(0.0)
前立腺癌	Prostate cancer	0	(0.0)	1	(0.4)
脂漏性角化症	Seborrhoeic keratosis	1	(0.4)	0	(0.0)
皮膚有棘細胞癌	Squamous cell carcinoma of skin	1	(0.4)	1	(0.4)
子宮平滑筋腫	Uterine leiomyoma	1	(0.4)	0	(0.0)
神経系障害	Nervous system disorders	25	(10.4)	23	(9.5)
頚動脈硬化症	Carotid arteriosclerosis	1	(0.4)	0	(0.0)
頚動脈狭窄	Carotid artery stenosis	1	(0.4)	0	(0.0)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 240		Inclisiran N = 241	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
大脳萎縮	Cerebral atrophy	1	(0.4)	0	(0.0)
認知症	Dementia	0	(0.0)	1	(0.4)
浮動性めまい	Dizziness	7	(2.9)	4	(1.7)
味覚異常	Dysgeusia	0	(0.0)	1	(0.4)
頭部不快感	Head discomfort	0	(0.0)	1	(0.4)
頭痛	Headache	6	(2.5)	6	(2.5)
感覚鈍麻	Hypoaesthesia	1	(0.4)	0	(0.0)
記憶障害	Memory impairment	1	(0.4)	0	(0.0)
片頭痛	Migraine	1	(0.4)	4	(1.7)
神経圧迫	Nerve compression	0	(0.0)	1	(0.4)
神経痛	Neuralgia	2	(0.8)	0	(0.0)
錯感覚	Paraesthesia	1	(0.4)	1	(0.4)
不全対麻痺	Paraparesis	0	(0.0)	1	(0.4)
失神寸前の状態	Presyncope	1	(0.4)	0	(0.0)
神経根障害	Radiculopathy	1	(0.4)	1	(0.4)
坐骨神経痛	Sciatica	1	(0.4)	2	(0.8)
感覚障害	Sensory disturbance	1	(0.4)	0	(0.0)
失神	Syncope	2	(0.8)	1	(0.4)
三叉神経痛	Trigeminal neuralgia	1	(0.4)	0	(0.0)
妊娠，産褥および周産期の状態	Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	1	(0.4)	0	(0.0)
切迫流産	Abortion threatened	1	(0.4)	0	(0.0)
製品の問題	Product issues	0	(0.0)	1	(0.4)
医療機器のゆるみ	Device loosening	0	(0.0)	1	(0.4)
精神障害	Psychiatric disorders	10	(4.2)	8	(3.3)
抑うつ気分を伴う適応障害	Adjustment disorder with depressed mood	0	(0.0)	1	(0.4)
不安	Anxiety	4	(1.7)	3	(1.2)
うつ病	Depression	4	(1.7)	1	(0.4)
不眠症	Insomnia	0	(0.0)	5	(2.1)
大うつ病	Major depression	1	(0.4)	0	(0.0)
身体症状症	Somatic symptom disorder	1	(0.4)	0	(0.0)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	9	(3.8)	5	(2.1)
急性腎障害	Acute kidney injury	1	(0.4)	0	(0.0)
尿路結石	Calculus urinary	1	(0.4)	0	(0.0)
排尿困難	Dysuria	1	(0.4)	1	(0.4)
血尿	Haematuria	2	(0.8)	1	(0.4)
水腎症	Hydronephrosis	1	(0.4)	0	(0.0)
緊張性膀胱	Hypertonic bladder	1	(0.4)	0	(0.0)
腎結石症	Nephrolithiasis	3	(1.3)	1	(0.4)
中毒性ネフロパシー	Nephropathy toxic	1	(0.4)	0	(0.0)
腎盂腎杯拡張症	Pyelocaliectasis	0	(0.0)	1	(0.4)
腎機能障害	Renal impairment	0	(0.0)	1	(0.4)
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	2	(0.8)	5	(2.1)
子宮付属器痛	Adnexa uteri pain	0	(0.0)	1	(0.4)
亀頭包皮炎	Balanoposthitis	0	(0.0)	1	(0.4)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 240		Inclisiran N = 241	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
良性前立腺肥大症	Benign prostatic hyperplasia	1	(0.4)	0	(0.0)
乳房腫瘤	Breast mass	1	(0.4)	0	(0.0)
勃起不全	Erectile dysfunction	0	(0.0)	1	(0.4)
月経過多	Menorrhagia	0	(0.0)	1	(0.4)
精嚢嚢胞	Seminal vesicular cyst	0	(0.0)	1	(0.4)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	20	(8.3)	23	(9.5)
喘息	Asthma	2	(0.8)	1	(0.4)
気管支痙攣	Bronchospasm	2	(0.8)	0	(0.0)
慢性閉塞性肺疾患	Chronic obstructive pulmonary disease	2	(0.8)	1	(0.4)
咳嗽	Cough	2	(0.8)	11	(4.6)
発声障害	Dysphonia	1	(0.4)	0	(0.0)
呼吸困難	Dyspnoea	6	(2.5)	1	(0.4)
労作性呼吸困難	Dyspnoea exertional	0	(0.0)	1	(0.4)
肺気腫	Emphysema	1	(0.4)	0	(0.0)
鼻出血	Epistaxis	0	(0.0)	1	(0.4)
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	1	(0.4)	2	(0.8)
アレルギー性鼻炎	Rhinitis allergic	2	(0.8)	2	(0.8)
鼻漏	Rhinorrhoea	1	(0.4)	0	(0.0)
副鼻腔うっ血	Sinus congestion	2	(0.8)	0	(0.0)
睡眠時無呼吸症候群	Sleep apnoea syndrome	0	(0.0)	1	(0.4)
いびき	Snoring	1	(0.4)	1	(0.4)
上気道の炎症	Upper respiratory tract inflammation	0	(0.0)	2	(0.8)
喘鳴	Wheezing	1	(0.4)	1	(0.4)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	17	(7.1)	15	(6.2)
ざ瘡	Acne	2	(0.8)	0	(0.0)
脱毛症	Alopecia	1	(0.4)	0	(0.0)
毛細血管炎	Capillaritis	1	(0.4)	0	(0.0)
皮膚炎	Dermatitis	1	(0.4)	1	(0.4)
アトピー性皮膚炎	Dermatitis atopic	0	(0.0)	1	(0.4)
湿疹	Eczema	2	(0.8)	3	(1.2)
多汗症	Hyperhidrosis	2	(0.8)	0	(0.0)
過角化	Hyperkeratosis	0	(0.0)	1	(0.4)
扁平苔癬	Lichen planus	1	(0.4)	0	(0.0)
そう痒症	Pruritus	2	(0.8)	1	(0.4)
全身性そう痒症	Pruritus generalised	0	(0.0)	1	(0.4)
乾癬	Psoriasis	1	(0.4)	1	(0.4)
発疹	Rash	3	(1.3)	3	(1.2)
全身性皮疹	Rash generalised	0	(0.0)	1	(0.4)
酒さ	Rosacea	0	(0.0)	1	(0.4)
日光皮膚炎	Solar dermatitis	1	(0.4)	0	(0.0)
蕁麻疹	Urticaria	1	(0.4)	3	(1.2)
血管障害	Vascular disorders	15	(6.3)	11	(4.6)
大動脈狭窄	Aortic stenosis	1	(0.4)	0	(0.0)
動脈硬化症	Arteriosclerosis	1	(0.4)	0	(0.0)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 240		Inclisiran N = 241	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
高血圧	Hypertension	8	(3.3)	9	(3.7)
低血圧	Hypotension	4	(1.7)	1	(0.4)
起立性低血圧	Orthostatic hypotension	0	(0.0)	1	(0.4)
末梢静脈疾患	Peripheral venous disease	0	(0.0)	1	(0.4)
表在性静脈炎	Phlebitis superficial	1	(0.4)	0	(0.0)

Source: Table 14.3.1.2
SOC 及び PT はアルファベット順に提示

Table 4-3 すべての副作用の発現被験者数・発現割合（ORION-9，SAF）

SOC	System Organ Class	Placebo N = 240		Inclisiran N = 241	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
合計	Subject with at least one TEAE	10	(4.2)	58	(24.1)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	1	(0.4)	0	(0.0)
鉄欠乏性貧血	Iron deficiency anaemia	1	(0.4)	0	(0.0)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	0	(0.0)	3	(1.2)
下痢	Diarrhoea	0	(0.0)	1	(0.4)
消化器痛	Gastrointestinal pain	0	(0.0)	1	(0.4)
悪心	Nausea	0	(0.0)	1	(0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	4	(1.7)	44	(18.3)
無力症	Asthenia	1	(0.4)	0	(0.0)
疲労	Fatigue	1	(0.4)	0	(0.0)
インフルエンザ様疾患	Influenza like illness	0	(0.0)	1	(0.4)
注射部位変色	Injection site discolouration	0	(0.0)	2	(0.8)
注射部位紅斑	Injection site erythema	0	(0.0)	9	(3.7)
注射部位過敏反応	Injection site hypersensitivity	0	(0.0)	1	(0.4)
注射部位硬結	Injection site induration	1	(0.4)	1	(0.4)
注射部位浮腫	Injection site oedema	0	(0.0)	1	(0.4)
注射部位疼痛	Injection site pain	0	(0.0)	6	(2.5)
注射部位そう痒感	Injection site pruritus	1	(0.4)	6	(2.5)
注射部位発疹	Injection site rash	0	(0.0)	3	(1.2)
注射部位反応	Injection site reaction	0	(0.0)	22	(9.1)
注射部位熱感	Injection site warmth	0	(0.0)	1	(0.4)
倦怠感	Malaise	0	(0.0)	1	(0.4)
疼痛	Pain	0	(0.0)	1	(0.4)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	1	(0.4)	3	(1.2)
気管支炎	Bronchitis	0	(0.0)	1	(0.4)
真菌感染	Fungal infection	0	(0.0)	1	(0.4)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	1	(0.4)	0	(0.0)
副鼻腔炎	Sinusitis	0	(0.0)	1	(0.4)
臨床検査	Investigations	0	(0.0)	3	(1.2)
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	(0.4)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 240		Inclisiran N = 241	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	0	(0.0)	2	(0.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	Gamma-glutamyltransferase increased	0	(0.0)	1	(0.4)
肝酵素上昇	Hepatic enzyme increased	0	(0.0)	1	(0.4)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	0	(0.0)	1	(0.4)
コントロール不良の糖尿病	Diabetes mellitus inadequate control	0	(0.0)	1	(0.4)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	3	(1.3)	1	(0.4)
関節痛	Arthralgia	1	(0.4)	0	(0.0)
骨痛	Bone pain	1	(0.4)	0	(0.0)
筋肉疲労	Muscle fatigue	1	(0.4)	0	(0.0)
筋肉痛	Myalgia	1	(0.4)	1	(0.4)
神経系障害	Nervous system disorders	0	(0.0)	5	(2.1)
浮動性めまい	Dizziness	0	(0.0)	2	(0.8)
味覚異常	Dysgeusia	0	(0.0)	1	(0.4)
頭痛	Headache	0	(0.0)	2	(0.8)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	1	(0.4)	1	(0.4)
排尿困難	Dysuria	0	(0.0)	1	(0.4)
血尿	Haematuria	1	(0.4)	0	(0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	(0.0)	1	(0.4)
咳嗽	Cough	0	(0.0)	1	(0.4)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	1	(0.4)	0	(0.0)
脱毛症	Alopecia	1	(0.4)	0	(0.0)

Source: Table 14.3.1.8.1

SOC 及び PT はアルファベット順に提示

4.1.2 ORION-10（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.1-2-ORION-10

試験の標題

A placebo-controlled, double-blind, randomized trial to evaluate the effect of 300 mg of inclisiran sodium given as subcutaneous injections in subjects with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) elevated low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C)

治験実施医療機関

計 146 医療機関（米国）

試験期間

2017 年 12 月 21 日（最初の被験者のランダム化日）～2019 年 9 月 10 日（最後の被験者の最後の来院日）

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

ORION-9 と同じ

副次目的

ORION-9 と同じ

探索目的

- 以下に対するインクリシランの効果についてデータ収集又は評価する：
  - 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（虚血性，出血性）等の心血管イベント

PK の目的

- スタチンの定常状態でのスタチンの PK に対するインクリシランの影響を，スパースサンプリングによる母集団 PK 解析手法を用いて評価する。

試験方法

本試験は，動脈硬化性心血管疾患（ASCVD）の既往を有し，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とした多施設共同，第 III 相，プラセボ対照，二重盲検，ランダム化試験である。試験デザインは ORION-9 と同様であった。

本試験では，スタチンの PK に対するインクリシランの影響を評価するため Day 1，450，510 に PK 用検体を採取した。

目標被験者数

目標登録被験者数：1500 名

目標有効性評価被験者数：1425 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

試験対象集団は，最大耐用量のスタチンが投与されている又はスタチン不耐の，LDL-C が高値の ASCVD 患者とした。本試験の主な選択基準及び除外基準を以下に示す。

選択基準

- 18 歳以上の男女の患者。
- 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。
- 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空腹時トリグリセリドが 4.52 mmol/L（400 mg/dL）未満の患者。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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。

除外基準

ORION-9 と同じ

用量及び投与方法

インクリシラン皮下注用注射液又はプラセボ皮下注用注射液を充填したバイアル（Day 1，90 の投与時に使用）又はプレフィルドシリンジ（Day 270，450 の投与時に使用）を用い，1 回あたり 1.5 ml（インクリシラン群はインクリシランナトリウム 300 mg，インクリシラン 284 mg に相当）を皮下投与した。

投与日は試験方法及び投与（観察）期間の項に示した。

投与（観察）期間

ORION-9 と同じ

評価項目

有効性

本書で示した有効性評価項目は ORION-9 と同じとした。なお，その他の有効性評価項目は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

安全性

本書で示した安全性評価項目は ORION-9 と同じとした。なお，免疫原性（抗薬物抗体）は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

PK

Day 1（ベースライン），Day 450，及び Day 510 の定常状態のスタチン（アトルバスタチン及びロスバスタチン）濃度

統計手法

（1）解析対象集団

- ITT 集団，最大の解析対象集団（FAS），Modified ITT（mITT）集団，安全性解析対象集団（SAF）の定義は ORION-9 と同じであった。
- PK 解析対象集団：PK サブスタディに組み入れられた被験者のうち，アトルバスタチン又はロスバスタチン濃度測定用の血液検体を採取したすべての被験者をそれぞれアトルバスタチン又はロスバスタチンの PK 解析対象集団とした。

（2）有効性

ORION-9 と同じ

（3）安全性

ORION-9 と同じ

（4）PK

群，評価時点，及び採血時間枠別のアトルバスタチン及びロスバスタチンの血漿中濃度を，記述統計量を用いて要約した。また群及び評価時点別のアトルバスタチン及びロスバスタチンの血漿中濃度の一覧表を作成した。

公表されている母集団 PK モデルを用いてアトルバスタチン及びロスバスタチンの血漿中濃度の中央値及び 90% CI をシミュレーションし，実測値と比較した。

試験成績

本試験では，1 実施医療機関が治験実施計画書及び GCP の逸脱のために中止した（施設番号 10001-086）。当該施設では 11 名がランダム化され（プラセボ群 7 名，インクリシラン群 4 名），すべての被験者が同意撤回のため試験中止となった（Listing 16.2.1，Listing 16.2.4.1）。11 名のうち 5 名で選択基準の逸脱が報告された［プラセボ群 3 名（併用する脂質低下剤の不遵守 1 名，スタチン不耐に関する記録の不遵守 2 名），インクリシラン群 2 名（スタチン不耐に関する記録の不遵守）］（Listing 16.2.6）。11 名は ITT 集団及び SAF に含まれるが，いずれの被験者も，Day 510 の LDL-C が測定されなかったため mITT 集団には含まれない（Listing 16.2.3）。

被験者の内訳

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（プラセボ群 778 名，インクリシラン群 781 名）に治験薬が投与された（Table 14.1.1，Table 14.1.1.2）。Day 510 の評価を実施した被験者の割合はプラセボ群 91.7%（715/780 名），インクリシラン群 93.3%（729/781 名）であり，群間で同程度であった。Day 540 の最終評価を実施し，試験を完了した被験者の割合はプラセボ群 89.0%（694/780 名），インクリシラン群 92.3%（721/781 名）であり，群間で同程度であった（Table 14.1.7.1）。

解析したデータセット

ランダム化された被験者 1561 名（プラセボ群 780 名，インクリシラン群 781 名，以下同順）全員が ITT 集団に含まれた。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インクリシラン群の 2 名を除外し，誤ってインクリシランが投与されたプラセボ群の 2 名をインクリシラン群とみなし，1559 名（778 名，781 名）が SAF に含まれた。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（Table 14.1.1.2）。

Table 4-1　　解析対象集団（ORION-10，ランダム化された全被験者）

Analysis Population	Placebo N = 780 n (%)	Inclisiran N = 781 n (%)	Total N = 1561 n (%)
Randomized	780	781	1561
ITT			
Yes	780 (100.0)	781 (100.0)	1561 (100.0)
No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
FAS			
Yes	768 (98.5)	767 (98.2)	1535 (98.3)
No	12 (1.5)	14 (1.8)	26 (1.7)

Analysis Population	Placebo N = 780 n (%)	Inclisiran N = 781 n (%)	Total N = 1561 n (%)
No Post Treatment Lipids	12 (1.5)	12 (1.5)	24 (1.5)
Not Dosed	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.1)
mITT			
Yes	666 (85.4)	691 (88.5)	1357 (86.9)
No	114 (14.6)	90 (11.5)	204 (13.1)
No Day 510 LDL	114 (14.6)	88 (11.3)	202 (12.9)
Not Dosed	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.1)
Safety as Randomized			
Yes	780 (100.0)	779 (99.7)	1559 (99.9)
No	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.1)
Not Dosed	0 (0.0)	2 (0.3)	2 (0.1)
Safety as Analyzed*	778	781	1559

* Two other subjects ([redacted], [redacted]) randomized to Placebo, received an Inclisiran dose and are part of the Inclisiran Safety Population.
Source: Table 14.1.1.2

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

人口統計学的特性，背景因子，及び心血管リスクは群間で同様であった。ITT 集団 1561 名（プラセボ群 780 名，インクリシラン群 781 名）で，被験者の 69.4%（1083 名）が男性，平均年齢は 66 歳であった。被験者の 85.7%（1338 名）が白人，12.6%（197 名）が黒人又はアフリカ系アメリカ人であった。腎機能障害を有する被験者は 76.4%（1192 名）であった（Table 14.1.8.1）。被験者の 90.6%（1415 名）が高血圧，45.0%（702 名）が糖尿病の病歴を有していた。すべての被験者が ASCVD の病歴を有しており，そのうち 91.1%（1422 名）が冠動脈性心疾患，16.7%（260 名）が脳血管障害，及び 11.1%（174 名）が末梢動脈疾患であった（Table 14.1.9.1）。

ベースラインの脂質低下剤の使用割合及び種類に群間で不均衡はみられなかった。ITT 集団の 94.7%（1478 名）が脂質低下剤を使用しており，89.2%（1393 名）がスタチン，31.3%（489 名）がその他の脂質低下剤をベースライン時に使用していた。ベースライン時に高強度スタチンを使用していた被験者は 69.4%（1084 名），中強度スタチンを使用していた被験者は 18.7%（292 名），低強度スタチンを使用していた被験者は 0.8%（12 名）であった（Table 14.1.16.2.1）。

有効性の結果

（1）主要評価項目

2 つの主要評価項目（co-primary endpoint）でともにインクリシランとプラセボの間に有意差が認められ，試験の主要目的が達成された。

Day 510 の LDL-C のベースラインからの変化率

実測値での 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 1.30%，インクリシラン群で−56.34%であり，インクリシラン群のプラセボ群との差は−57.64%であった（p < 0.0001）（Table 14）。主解析では事前に規定したウォッシュアウトモデルを用いて欠測データを考慮した。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%であり，インクリシラン群のプラセボ群との差は−52.24%であった（p < 0.0001）（Table 14.2.1.1）。

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

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%であり，インクリシラン群のプラセボ群との差は−53.78%であった（p < 0.0001）（Table 14.2.1.1）。

Table 4-2 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（ORION-10，ITT 集団）

	Placebo N = 780	Inclisiran N = 781	p-value
LS Mean (95% CI)	2.51 (0.77, 4.25)	−51.27 (−53.00, −49.54)	
LS Mean Difference (95% CI) from Placebo		−53.78 (−56.23, −51.33)	<.0001

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 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.

Source：Table 14.2.1.1

（2）主な副次評価項目

1）Day 510 の LDL-C のベースラインからの絶対変化量

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−56.18 mg/dL であり，インクリシラン群のプラセボ群との差は−54.12 mg/dL であった（p < 0.0001）（Table 14.2.3.1）。

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

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−53.66 mg/dL であり，インクリシラン群のプラセボ群との差は−53.28 mg/dL であった（p < 0.0001）（Table 14.2.4.1）。

3）Day 510 の PCSK9，総コレステロール，アポリポ蛋白 B（Apo-B），及び non-HDL-C のベースラインからの変化率

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%であり，インクリシラン群のプラセボ群との差は−83.30%であった（$p < 0.0001$）（Table 14.2.5.1）。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%であり，インクリシラン群のプラセボ群との差は−33.13%であった（$p < 0.0001$）（Table 14.2.6.1）。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%であり，インクリシラン群のプラセボ群との差は−43.09%であった（$p < 0.0001$）（Table 14.2.7.1）。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%であり，インクリシラン群のプラセボ群との差は−47.36%であった（$p < 0.0001$）（Table 14.2.8.1）。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

SAF（プラセボ群 778 名，インクリシラン群 781 名）で，治験薬を 4 回すべて投与された被験者の割合は，プラセボ群 86.9%（676 名），インクリシラン群 89.1%（696 名）であった（Table 14.1.12）。被験者の試験参加期間は群間で同程度であった［平均値（SD）：プラセボ群 513.3（89.85）日，インクリシラン群 517.9（82.32）日］（Table 14.1.2.4）。

（2）有害事象

- 有害事象の発現割合は，プラセボ群 74.8%（582/778 名），インクリシラン群 73.5%（574/781 名）であった。比較的よくみられた PT 別の有害事象（いずれかの群で発現割合が 5%以上）は，糖尿病［プラセボ群 13.9%（108 名），インクリシラン群 15.4%（120 名），以下同順］，高血圧［5.4%（42 名），5.4%（42 名）］，背部痛［5.0%（39 名），5.0%（39 名）］，気管支炎［3.9%（30 名），5.9%（46 名）］，呼吸困難［4.2%（33 名），5.0%（39 名）］であった（Table 4-3，Table 14.3.1.2，Table 14.3.1.3.2）。
- 副作用の発現割合は，プラセボ群 10.9%（85/778 名），インクリシラン群 13.4%（105/781 名）であった。インクリシラン群で最も発現割合が高かった PT 別の副作用は，注射部位疼痛［0.4%（3 名），2.9%（23 名）］であり，次いで糖尿病［1.2%（9 名），2.3%（18 名）］，注射部位反応［0.3%（2 名），1.7%（13 名）］の順に高かった（Table 4-4，Table 14.3.1.8.1）。
- 死亡に至った有害事象の発現割合はプラセボ群 1.4%（11/778 名），インクリシラン群 1.5%（12/781 名）であった。いずれの群でも最も発現割合の高かった SOC 別の事象は心臓障害［0.5%（4 名），0.6%（5 名）］であった。いずれかの群で 2 名以上にみられた PT 別の事象

は，心筋梗塞（2 名，3 名）及び死亡（1 名，2 名）であった。死亡に至った有害事象はいずれも治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された（Table 14.3.1.15，Listing 16.2.12）。

- 重篤な有害事象の発現割合は，プラセボ群 26.3%（205/778 名），インクリシラン群 22.4%（175/781 名）であった。いずれの群でも最も発現割合の高かった SOC 別の事象は心臓障害［11.3%（88 名），7.8%（61 名）］，次いで感染症および寄生虫症［4.4%（34 名），5.0%（39 名）］であり，いずれかの群で 1%以上に発現した PT 別の事象は冠動脈疾患（2.8%，1.9%），うっ血性心不全（2.6%，0.9%），急性心筋梗塞（1.5%，1.8%），肺炎（1.2%，1.4%），非心臓性胸痛（1.2%，1.3%），心房細動（1.0%，1.3%），慢性閉塞性肺疾患（1.0%，1.0%），不安定狭心症（1.3%，0.5%），及び急性腎障害（1.0%，0.4%）であった（Table 14.3.1.4）。
- 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 2.2%（17/778 名），インクリシラン群 2.4%（19/781 名）であった。いずれかの群で 2 名以上に発現した PT 別の事象は，前立腺癌（0 名，2 名），脳血管発作（0 名，2 名），浮動性めまい（2 名，1 名），及び頭痛（2 名，1 名）であった（Table 14.3.1.14）。
- 注射部位反応関連の有害事象の発現割合は，プラセボ群 1.9%（15/778 名），インクリシラン群 6.0%（47/781 名）であった。インクリシラン群での発現割合はプラセボ群と比べて高かったものの，すべての事象の重症度は軽度又は中等度であり，ほとんどの事象が後遺症なしで消失した。重篤と判断された注射部位反応関連の有害事象はなく，治験薬投与の中止に至った被験者は 1 名であった（Table 14.3.1.4，Table 14.3.1.6.1，Table 14.3.1.12.1，Table 14.3.1.14，Listing 16.2.12.14）。

（3）臨床検査，バイタルサイン

注射部位反応関連以外の臨床的に注目すべき有害事象に関連した臨床検査項目（肝機能，腎機能，新規発症糖尿病，ミオパチー，炎症マーカー，血液学的・血液凝固検査）及びバイタルサイン（心血管事象）のベースライン後の変化又は異常値に該当した被験者の割合に，群間で違いはみられなかった（12.4 項，12.5 項）。

PK の結果

スタチン（アトルバスタチン及びロスバスタチン）とインクリシランとの間に臨床的に重要な薬物相互作用は認められなかった。

4.1.2.1 ORION-10（付録）

Table 4-3 すべての有害事象の発現被験者数・発現割合（ORION-10，SAF）

SOC	System Organ Class	Placebo N = 778		Inclisiran N = 781	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
合計	Subject with at least one TEAE	582	(74.8)	574	(73.5)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	29	(3.7)	30	(3.8)
貧血	Anaemia	16	(2.1)	15	(1.9)
出血性貧血	Haemorrhagic anaemia	0	(0.0)	4	(0.5)
肺門リンパ節腫脹	Hilar lymphadenopathy	1	(0.1)	0	(0.0)
低色素性貧血	Hypochromic anaemia	1	(0.1)	0	(0.0)
内出血発生の増加傾向	Increased tendency to bruise	2	(0.3)	0	(0.0)
鉄欠乏性貧血	Iron deficiency anaemia	3	(0.4)	2	(0.3)
白血球増加症	Leukocytosis	6	(0.8)	2	(0.3)
白血球減少症	Leukopenia	0	(0.0)	2	(0.3)
リンパ節症	Lymphadenopathy	1	(0.1)	1	(0.1)
縦隔リンパ節腫脹	Lymphadenopathy mediastinal	0	(0.0)	1	(0.1)
大赤血球症	Macrocytosis	0	(0.0)	1	(0.1)
小球性貧血	Microcytic anaemia	2	(0.3)	0	(0.0)
正球性貧血	Normocytic anaemia	0	(0.0)	1	(0.1)
脾腫	Splenomegaly	0	(0.0)	1	(0.1)
血小板減少症	Thrombocytopenia	2	(0.3)	3	(0.4)
心臓障害	Cardiac disorders	135	(17.4)	109	(14.0)
急性冠動脈症候群	Acute coronary syndrome	2	(0.3)	0	(0.0)
急性心筋梗塞	Acute myocardial infarction	12	(1.5)	14	(1.8)
狭心症	Angina pectoris	17	(2.2)	26	(3.3)
不安定狭心症	Angina unstable	11	(1.4)	5	(0.6)
狭心症相当症状	Anginal equivalent	0	(0.0)	1	(0.1)
大動脈弁狭窄	Aortic valve stenosis	0	(0.0)	1	(0.1)
不整脈	Arrhythmia	1	(0.1)	0	(0.0)
冠動脈硬化症	Arteriosclerosis coronary artery	1	(0.1)	1	(0.1)
心房細動	Atrial fibrillation	22	(2.8)	18	(2.3)
心房粗動	Atrial flutter	2	(0.3)	3	(0.4)
心房頻脈	Atrial tachycardia	0	(0.0)	2	(0.3)
房室ブロック	Atrioventricular block	1	(0.1)	4	(0.5)
完全房室ブロック	Atrioventricular block complete	0	(0.0)	1	(0.1)
第一度房室ブロック	Atrioventricular block first degree	0	(0.0)	2	(0.3)
第二度房室ブロック	Atrioventricular block second degree	2	(0.3)	0	(0.0)
二束ブロック	Bifascicular block	0	(0.0)	1	(0.1)
徐脈性不整脈	Bradyarrhythmia	0	(0.0)	1	(0.1)
徐脈	Bradycardia	6	(0.8)	6	(0.8)
左脚ブロック	Bundle branch block left	2	(0.3)	0	(0.0)
右脚ブロック	Bundle branch block right	1	(0.1)	1	(0.1)
心停止	Cardiac arrest	1	(0.1)	1	(0.1)
心不全	Cardiac failure	1	(0.1)	1	(0.1)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 778		Inclisiran N = 781	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
急性心不全	Cardiac failure acute	2	(0.3)	1	(0.1)
慢性心不全	Cardiac failure chronic	0	(0.0)	1	(0.1)
うっ血性心不全	Cardiac failure congestive	27	(3.5)	15	(1.9)
心室血栓症	Cardiac ventricular thrombosis	1	(0.1)	0	(0.0)
心肺停止	Cardio-respiratory arrest	0	(0.0)	1	(0.1)
心拡大	Cardiomegaly	1	(0.1)	1	(0.1)
心筋症	Cardiomyopathy	0	(0.0)	2	(0.3)
変時性応答不全	Chronotropic incompetence	1	(0.1)	0	(0.0)
うっ血性心筋症	Congestive cardiomyopathy	0	(0.0)	1	(0.1)
冠動脈疾患	Coronary artery disease	28	(3.6)	23	(2.9)
冠動脈閉塞	Coronary artery occlusion	4	(0.5)	2	(0.3)
心室内伝導障害	Defect conduction intraventricular	1	(0.1)	0	(0.0)
拡張機能障害	Diastolic dysfunction	1	(0.1)	0	(0.0)
心臓弁閉鎖不全	Heart valve incompetence	2	(0.3)	1	(0.1)
虚血性心筋症	Ischaemic cardiomyopathy	1	(0.1)	1	(0.1)
左房拡大	Left atrial enlargement	0	(0.0)	1	(0.1)
左室機能不全	Left ventricular dysfunction	2	(0.3)	0	(0.0)
左室不全	Left ventricular failure	1	(0.1)	3	(0.4)
左室肥大	Left ventricular hypertrophy	1	(0.1)	2	(0.3)
微小血管性冠動脈疾患	Microvascular coronary artery disease	1	(0.1)	0	(0.0)
僧帽弁石灰化	Mitral valve calcification	1	(0.1)	0	(0.0)
僧帽弁閉鎖不全症	Mitral valve incompetence	4	(0.5)	1	(0.1)
心筋梗塞	Myocardial infarction	6	(0.8)	6	(0.8)
心筋虚血	Myocardial ischaemia	1	(0.1)	0	(0.0)
結節性不整脈	Nodal arrhythmia	1	(0.1)	0	(0.0)
動悸	Palpitations	8	(1.0)	3	(0.4)
心嚢液貯留	Pericardial effusion	1	(0.1)	0	(0.0)
心膜炎	Pericarditis	2	(0.3)	0	(0.0)
洞性徐脈	Sinus bradycardia	2	(0.3)	4	(0.5)
洞結節機能不全	Sinus node dysfunction	3	(0.4)	0	(0.0)
洞性頻脈	Sinus tachycardia	2	(0.3)	0	(0.0)
上室性期外収縮	Supraventricular extrasystoles	3	(0.4)	0	(0.0)
上室性頻脈	Supraventricular tachycardia	2	(0.3)	1	(0.1)
頻脈性不整脈	Tachyarrhythmia	0	(0.0)	2	(0.3)
頻脈	Tachycardia	3	(0.4)	2	(0.3)
発作性頻脈	Tachycardia paroxysmal	1	(0.1)	0	(0.0)
三尖弁閉鎖不全症	Tricuspid valve incompetence	2	(0.3)	2	(0.3)
心室性期外収縮	Ventricular extrasystoles	1	(0.1)	3	(0.4)
心室細動	Ventricular fibrillation	3	(0.4)	0	(0.0)
心室性頻脈性不整脈	Ventricular tachyarrhythmia	0	(0.0)	1	(0.1)
心室性頻脈	Ventricular tachycardia	8	(1.0)	4	(0.5)
先天性，家族性および遺伝性障害	Congenital, familial and genetic disorders	3	(0.4)	1	(0.1)
大腸腺腫性ポリポーシス	Adenomatous polyposis coli	1	(0.1)	1	(0.1)
心房中隔欠損症	Atrial septal defect	1	(0.1)	0	(0.0)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 778		Inclisiran N = 781	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
包茎	Phimosis	1	(0.1)	0	(0.0)
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	14	(1.8)	18	(2.3)
耳垢栓塞	Cerumen impaction	3	(0.4)	1	(0.1)
難聴	Deafness	0	(0.0)	2	(0.3)
耳出血	Ear haemorrhage	0	(0.0)	1	(0.1)
耳痛	Ear pain	0	(0.0)	1	(0.1)
耳管機能障害	Eustachian tube dysfunction	0	(0.0)	1	(0.1)
聴力低下	Hypoacusis	1	(0.1)	1	(0.1)
中耳滲出液	Middle ear effusion	1	(0.1)	0	(0.0)
耳鳴	Tinnitus	2	(0.3)	2	(0.3)
回転性めまい	Vertigo	5	(0.6)	6	(0.8)
頭位性回転性めまい	Vertigo positional	2	(0.3)	3	(0.4)
前庭障害	Vestibular disorder	1	(0.1)	0	(0.0)
内分泌障害	Endocrine disorders	9	(1.2)	13	(1.7)
副腎腫瘤	Adrenal mass	0	(0.0)	1	(0.1)
異所性甲状腺機能亢進症	Ectopic hyperthyroidism	0	(0.0)	1	(0.1)
甲状腺腫	Goitre	0	(0.0)	1	(0.1)
続発性副甲状腺機能亢進症	Hyperparathyroidism secondary	1	(0.1)	0	(0.0)
甲状腺機能亢進症	Hyperthyroidism	1	(0.1)	1	(0.1)
性腺機能低下	Hypogonadism	0	(0.0)	1	(0.1)
男性性腺機能低下	Hypogonadism male	0	(0.0)	1	(0.1)
甲状腺機能低下症	Hypothyroidism	6	(0.8)	9	(1.2)
甲状腺腫瘤	Thyroid mass	1	(0.1)	1	(0.1)
眼障害	Eye disorders	28	(3.6)	29	(3.7)
片側失明	Blindness unilateral	1	(0.1)	1	(0.1)
白内障	Cataract	7	(0.9)	8	(1.0)
核性白内障	Cataract nuclear	1	(0.1)	0	(0.0)
霰粒腫	Chalazion	1	(0.1)	1	(0.1)
結膜出血	Conjunctival haemorrhage	1	(0.1)	0	(0.0)
アレルギー性結膜炎	Conjunctivitis allergic	1	(0.1)	1	(0.1)
角膜病変	Corneal lesion	0	(0.0)	1	(0.1)
糖尿病性網膜浮腫	Diabetic retinal oedema	0	(0.0)	1	(0.1)
糖尿病網膜症	Diabetic retinopathy	0	(0.0)	3	(0.4)
複視	Diplopia	1	(0.1)	0	(0.0)
眼乾燥	Dry eye	2	(0.3)	1	(0.1)
眼出血	Eye haemorrhage	0	(0.0)	1	(0.1)
眼瞼浮腫	Eyelid oedema	0	(0.0)	1	(0.1)
眼瞼下垂	Eyelid ptosis	2	(0.3)	0	(0.0)
緑内障	Glaucoma	1	(0.1)	2	(0.3)
流涙増加	Lacrimation increased	0	(0.0)	1	(0.1)
黄斑変性	Macular degeneration	1	(0.1)	1	(0.1)
黄斑浮腫	Macular oedema	0	(0.0)	1	(0.1)
近視	Myopia	1	(0.1)	0	(0.0)
眼部不快感	Ocular discomfort	0	(0.0)	1	(0.1)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 778		Inclisiran N = 781	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
眼充血	Ocular hyperaemia	0	(0.0)	1	(0.1)
眼静脈血栓症	Ophthalmic vein thrombosis	1	(0.1)	0	(0.0)
後嚢部混濁	Posterior capsule opacification	1	(0.1)	0	(0.0)
網膜動脈塞栓症	Retinal artery embolism	1	(0.1)	0	(0.0)
網膜動脈閉塞	Retinal artery occlusion	0	(0.0)	1	(0.1)
網膜変性	Retinal degeneration	1	(0.1)	0	(0.0)
網膜剥離	Retinal detachment	0	(0.0)	1	(0.1)
網膜裂孔	Retinal tear	2	(0.3)	1	(0.1)
網膜静脈閉塞	Retinal vein occlusion	0	(0.0)	1	(0.1)
強膜炎	Scleritis	1	(0.1)	0	(0.0)
霧視	Vision blurred	2	(0.3)	2	(0.3)
視力障害	Visual impairment	2	(0.3)	0	(0.0)
硝子体変性	Vitreous degeneration	1	(0.1)	0	(0.0)
硝子体剥離	Vitreous detachment	2	(0.3)	0	(0.0)
硝子体出血	Vitreous haemorrhage	0	(0.0)	1	(0.1)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	140	(18.0)	124	(15.9)
腹部不快感	Abdominal discomfort	2	(0.3)	3	(0.4)
腹部膨満	Abdominal distension	2	(0.3)	2	(0.3)
嵌頓腹部ヘルニア	Abdominal incarcerated hernia	0	(0.0)	1	(0.1)
腹痛	Abdominal pain	13	(1.7)	15	(1.9)
上腹部痛	Abdominal pain upper	4	(0.5)	6	(0.8)
後天性食道ウエッブ	Acquired oesophageal web	1	(0.1)	0	(0.0)
痔瘻	Anal fistula	1	(0.1)	1	(0.1)
肛門失禁	Anal incontinence	1	(0.1)	0	(0.0)
肛門狭窄	Anal stenosis	0	(0.0)	1	(0.1)
腹水	Ascites	0	(0.0)	1	(0.1)
バレット食道	Barrett's oesophagus	0	(0.0)	2	(0.3)
口唇炎	Cheilitis	0	(0.0)	1	(0.1)
大腸炎	Colitis	2	(0.3)	0	(0.0)
虚血性大腸炎	Colitis ischaemic	2	(0.3)	1	(0.1)
顕微鏡的大腸炎	Colitis microscopic	0	(0.0)	1	(0.1)
潰瘍性大腸炎	Colitis ulcerative	0	(0.0)	1	(0.1)
便秘	Constipation	16	(2.1)	15	(1.9)
クローン病	Crohn's disease	0	(0.0)	1	(0.1)
齲歯	Dental caries	4	(0.5)	2	(0.3)
下痢	Diarrhoea	25	(3.2)	29	(3.7)
憩室	Diverticulum	5	(0.6)	5	(0.6)
腸憩室	Diverticulum intestinal	3	(0.4)	1	(0.1)
出血性腸憩室	Diverticulum intestinal haemorrhagic	1	(0.1)	0	(0.0)
口内乾燥	Dry mouth	3	(0.4)	4	(0.5)
十二指腸ポリープ	Duodenal polyp	0	(0.0)	1	(0.1)
排便困難	Dyschezia	0	(0.0)	1	(0.1)
消化不良	Dyspepsia	2	(0.3)	5	(0.6)
嚥下障害	Dysphagia	6	(0.8)	1	(0.1)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 778		Inclisiran N = 781	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
小腸炎	Enteritis	1	(0.1)	0	(0.0)
おくび	Eructation	1	(0.1)	0	(0.0)
変色便	Faeces discoloured	0	(0.0)	1	(0.1)
鼓腸	Flatulence	1	(0.1)	0	(0.0)
食中毒	Food poisoning	0	(0.0)	1	(0.1)
排便回数増加	Frequent bowel movements	1	(0.1)	0	(0.0)
胃ポリープ	Gastric polyps	1	(0.1)	1	(0.1)
胃潰瘍	Gastric ulcer	1	(0.1)	4	(0.5)
胃炎	Gastritis	5	(0.6)	3	(0.4)
びらん性胃炎	Gastritis erosive	1	(0.1)	1	(0.1)
胃腸障害	Gastrointestinal disorder	2	(0.3)	0	(0.0)
胃腸出血	Gastrointestinal haemorrhage	2	(0.3)	0	(0.0)
消化管メラノーシス	Gastrointestinal melanosis	1	(0.1)	0	(0.0)
胃腸血管奇形	Gastrointestinal vascular malformation	1	(0.1)	0	(0.0)
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	20	(2.6)	10	(1.3)
歯肉障害	Gingival disorder	1	(0.1)	0	(0.0)
吐血	Haematemesis	0	(0.0)	1	(0.1)
痔核	Haemorrhoids	4	(0.5)	6	(0.8)
裂孔ヘルニア	Hiatus hernia	7	(0.9)	6	(0.8)
胃排出不全	Impaired gastric emptying	1	(0.1)	0	(0.0)
鼠径ヘルニア	Inguinal hernia	2	(0.3)	2	(0.3)
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)
過敏性腸症候群	Irritable bowel syndrome	2	(0.3)	2	(0.3)
大腸穿孔	Large intestine perforation	1	(0.1)	0	(0.0)
大腸ポリープ	Large intestine polyp	8	(1.0)	3	(0.4)
メレナ	Melaena	1	(0.1)	1	(0.1)
口腔内潰瘍形成	Mouth ulceration	1	(0.1)	2	(0.3)
悪心	Nausea	18	(2.3)	19	(2.4)
食道アカラシア	Oesophageal achalasia	1	(0.1)	0	(0.0)
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)
食道炎	Oesophagitis	2	(0.3)	0	(0.0)
膵萎縮	Pancreatic atrophy	1	(0.1)	0	(0.0)
膵腫瘤	Pancreatic mass	1	(0.1)	0	(0.0)
膵炎	Pancreatitis	0	(0.0)	1	(0.1)
消化性潰瘍	Peptic ulcer	1	(0.1)	1	(0.1)
直腸出血	Rectal haemorrhage	2	(0.3)	1	(0.1)
逆流性胃炎	Reflux gastritis	1	(0.1)	0	(0.0)
後腹膜出血	Retroperitoneal haemorrhage	1	(0.1)	0	(0.0)
唾液腺腫大	Salivary gland enlargement	1	(0.1)	0	(0.0)
小腸閉塞	Small intestinal obstruction	1	(0.1)	4	(0.5)
口内炎	Stomatitis	0	(0.0)	1	(0.1)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 778		Inclisiran N = 781	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
歯痛	Toothache	5	(0.6)	1	(0.1)
毛舌症	Trichoglossia	1	(0.1)	0	(0.0)
臍ヘルニア	Umbilical hernia	3	(0.4)	1	(0.1)
上部消化管出血	Upper gastrointestinal haemorrhage	1	(0.1)	1	(0.1)
嘔吐	Vomiting	11	(1.4)	12	(1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	120	(15.4)	135	(17.3)
無力症	Asthenia	6	(0.8)	3	(0.4)
腋窩痛	Axillary pain	0	(0.0)	1	(0.1)
胸部不快感	Chest discomfort	3	(0.4)	1	(0.1)
胸痛	Chest pain	5	(0.6)	8	(1.0)
嚢胞	Cyst	2	(0.3)	5	(0.6)
死亡	Death	1	(0.1)	2	(0.3)
疲労	Fatigue	26	(3.3)	20	(2.6)
熱感	Feeling hot	0	(0.0)	1	(0.1)
びくびく感	Feeling jittery	0	(0.0)	1	(0.1)
歩行障害	Gait disturbance	3	(0.4)	2	(0.3)
全身性浮腫	Generalised oedema	1	(0.1)	1	(0.1)
ヘルニア痛	Hernia pain	0	(0.0)	1	(0.1)
低体温	Hypothermia	1	(0.1)	0	(0.0)
埋込み部位疼痛	Implant site pain	1	(0.1)	0	(0.0)
インフルエンザ様疾患	Influenza like illness	5	(0.6)	1	(0.1)
注入部位そう痒感	Infusion site pruritus	1	(0.1)	0	(0.0)
注射部位内出血	Injection site bruising	2	(0.3)	3	(0.4)
注射部位紅斑	Injection site erythema	3	(0.4)	5	(0.6)
注射部位血腫	Injection site haematoma	1	(0.1)	1	(0.1)
注射部位出血	Injection site haemorrhage	2	(0.3)	1	(0.1)
注射部位硬結	Injection site induration	0	(0.0)	1	(0.1)
注射部位疼痛	Injection site pain	4	(0.5)	23	(2.9)
注射部位蒼白	Injection site pallor	0	(0.0)	1	(0.1)
注射部位そう痒感	Injection site pruritus	2	(0.3)	0	(0.0)
注射部位発疹	Injection site rash	0	(0.0)	4	(0.5)
注射部位反応	Injection site reaction	2	(0.3)	13	(1.7)
限局性浮腫	Localised oedema	0	(0.0)	1	(0.1)
倦怠感	Malaise	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)
壊死	Necrosis	1	(0.1)	0	(0.0)
非心臓性胸痛	Non-cardiac chest pain	34	(4.4)	26	(3.3)
浮腫	Oedema	3	(0.4)	3	(0.4)
末梢性浮腫	Oedema peripheral	22	(2.8)	27	(3.5)
疼痛	Pain	1	(0.1)	3	(0.4)
末梢腫脹	Peripheral swelling	5	(0.6)	5	(0.6)
発熱	Pyrexia	4	(0.5)	3	(0.4)
異物感	Sensation of foreign body	0	(0.0)	2	(0.3)
ステントグラフトエンドリーク	Stent-graft endoleak	1	(0.1)	0	(0.0)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 778		Inclisiran N = 781	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
腫脹	Swelling	1	(0.1)	0	(0.0)
口渇	Thirst	1	(0.1)	0	(0.0)
潰瘍	Ulcer	1	(0.1)	0	(0.0)
潰瘍性出血	Ulcer haemorrhage	1	(0.1)	0	(0.0)
ワクチン接種部位疼痛	Vaccination site pain	1	(0.1)	0	(0.0)
血管ステント再狭窄	Vascular stent restenosis	2	(0.3)	0	(0.0)
血管ステント狭窄	Vascular stent stenosis	1	(0.1)	0	(0.0)
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	14	(1.8)	12	(1.5)
胆管結石	Bile duct stone	1	(0.1)	1	(0.1)
胆嚢炎	Cholecystitis	2	(0.3)	1	(0.1)
急性胆嚢炎	Cholecystitis acute	2	(0.3)	1	(0.1)
慢性胆嚢炎	Cholecystitis chronic	1	(0.1)	0	(0.0)
胆石症	Cholelithiasis	4	(0.5)	6	(0.8)
肝硬変	Hepatic cirrhosis	1	(0.1)	3	(0.4)
肝嚢胞	Hepatic cyst	1	(0.1)	0	(0.0)
脂肪肝	Hepatic steatosis	5	(0.6)	2	(0.3)
門脈圧亢進症	Portal hypertension	0	(0.0)	1	(0.1)
免疫系障害	Immune system disorders	12	(1.5)	7	(0.9)
アナフィラキシー反応	Anaphylactic reaction	1	(0.1)	0	(0.0)
薬物過敏症	Drug hypersensitivity	4	(0.5)	0	(0.0)
過敏症	Hypersensitivity	3	(0.4)	0	(0.0)
ヨウ素アレルギー	Iodine allergy	0	(0.0)	1	(0.1)
季節性アレルギー	Seasonal allergy	3	(0.4)	6	(0.8)
選択的 IgG サブクラス欠損症	Selective IgG subclass deficiency	1	(0.1)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	224	(28.8)	225	(28.8)
四肢膿瘍	Abscess limb	1	(0.1)	1	(0.1)
ダニ皮膚炎	Acarodermatitis	1	(0.1)	0	(0.0)
急性副鼻腔炎	Acute sinusitis	7	(0.9)	6	(0.8)
肛門膿瘍	Anal abscess	0	(0.0)	1	(0.1)
虫垂炎	Appendicitis	1	(0.1)	2	(0.3)
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)
異型肺炎	Atypical pneumonia	1	(0.1)	0	(0.0)
細菌性腎盂腎炎	Bacterial pyelonephritis	1	(0.1)	0	(0.0)
乳房蜂巣炎	Breast cellulitis	1	(0.1)	0	(0.0)
気管支炎	Bronchitis	30	(3.9)	46	(5.9)
カンジダ感染	Candida infection	2	(0.3)	1	(0.1)
海綿静脈洞血栓症	Cavernous sinus thrombosis	1	(0.1)	0	(0.0)
蜂巣炎	Cellulitis	7	(0.9)	9	(1.2)
慢性副鼻腔炎	Chronic sinusitis	2	(0.3)	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)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	Clostridium difficile infection	0	(0.0)	1	(0.1)
コクシジオイデス症	Coccidioidomycosis	1	(0.1)	0	(0.0)
結膜炎	Conjunctivitis	2	(0.3)	2	(0.3)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 778		Inclisiran N = 781	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
ウイルス性結膜炎	Conjunctivitis viral	1	(0.1)	0	(0.0)
膀胱炎	Cystitis	1	(0.1)	3	(0.4)
医療機器関連感染	Device related infection	0	(0.0)	1	(0.1)
糖尿病性足感染	Diabetic foot infection	0	(0.0)	1	(0.1)
憩室炎	Diverticulitis	3	(0.4)	6	(0.8)
耳感染	Ear infection	5	(0.6)	2	(0.3)
精巣上体炎	Epididymitis	0	(0.0)	1	(0.1)
大腸菌性菌血症	Escherichia bacteraemia	1	(0.1)	1	(0.1)
眼感染	Eye infection	1	(0.1)	0	(0.0)
細菌性眼感染	Eye infection bacterial	1	(0.1)	0	(0.0)
毛包炎	Folliculitis	2	(0.3)	1	(0.1)
真菌感染	Fungal infection	4	(0.5)	3	(0.4)
皮膚真菌感染	Fungal skin infection	0	(0.0)	1	(0.1)
せつ	Furuncle	1	(0.1)	0	(0.0)
壊疽	Gangrene	1	(0.1)	0	(0.0)
胃腸炎	Gastroenteritis	6	(0.8)	8	(1.0)
ノロウイルス性胃腸炎	Gastroenteritis norovirus	1	(0.1)	0	(0.0)
ウイルス性胃腸炎	Gastroenteritis viral	5	(0.6)	5	(0.6)
消化管内細菌過剰増殖	Gastrointestinal bacterial overgrowth	1	(0.1)	0	(0.0)
ウイルス性消化管感染	Gastrointestinal viral infection	0	(0.0)	1	(0.1)
歯肉炎	Gingivitis	1	(0.1)	0	(0.0)
鼠径部膿瘍	Groin abscess	0	(0.0)	1	(0.1)
ヘリコバクター感染	Helicobacter infection	1	(0.1)	1	(0.1)
C 型肝炎	Hepatitis C	0	(0.0)	1	(0.1)
単純ヘルペス	Herpes simplex	0	(0.0)	1	(0.1)
帯状疱疹	Herpes zoster	7	(0.9)	4	(0.5)
麦粒腫	Hordeolum	1	(0.1)	3	(0.4)
感染性皮膚嚢腫	Infected dermal cyst	0	(0.0)	1	(0.1)
感染	Infection	0	(0.0)	1	(0.1)
感染性大腸炎	Infectious colitis	1	(0.1)	0	(0.0)
インフルエンザ	Influenza	13	(1.7)	9	(1.2)
腎感染	Kidney infection	0	(0.0)	1	(0.1)
迷路炎	Labyrinthitis	1	(0.1)	0	(0.0)
喉頭炎	Laryngitis	3	(0.4)	1	(0.1)
限局性感染	Localised infection	1	(0.1)	4	(0.5)
下気道感染	Lower respiratory tract infection	2	(0.3)	1	(0.1)
乳腺炎	Mastitis	1	(0.1)	0	(0.0)
爪感染	Nail infection	2	(0.3)	0	(0.0)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	24	(3.1)	21	(2.7)
食道カンジダ症	Oesophageal candidiasis	1	(0.1)	0	(0.0)
食道感染	Oesophageal infection	1	(0.1)	0	(0.0)
爪真菌症	Onychomycosis	2	(0.3)	4	(0.5)
口腔カンジダ症	Oral candidiasis	1	(0.1)	0	(0.0)
骨髄炎	Osteomyelitis	2	(0.3)	1	(0.1)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 778		Inclisiran N = 781	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
急性骨髄炎	Osteomyelitis acute	0	(0.0)	1	(0.1)
外耳炎	Otitis externa	1	(0.1)	2	(0.3)
カンジダ性外耳炎	Otitis externa candida	1	(0.1)	0	(0.0)
中耳炎	Otitis media	1	(0.1)	3	(0.4)
急性中耳炎	Otitis media acute	2	(0.3)	1	(0.1)
歯周炎	Periodontitis	0	(0.0)	2	(0.3)
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)
咽頭炎	Pharyngitis	2	(0.3)	3	(0.4)
レンサ球菌性咽頭炎	Pharyngitis streptococcal	1	(0.1)	1	(0.1)
肺炎	Pneumonia	22	(2.8)	26	(3.3)
細菌性肺炎	Pneumonia bacterial	0	(0.0)	2	(0.3)
レンサ球菌性肺炎	Pneumonia streptococcal	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	0	(0.0)	1	(0.1)
術後膿瘍	Postoperative abscess	1	(0.1)	0	(0.0)
術後創感染	Postoperative wound infection	2	(0.3)	0	(0.0)
腎盂腎炎	Pyelonephritis	1	(0.1)	1	(0.1)
膿疱性皮疹	Rash pustular	1	(0.1)	0	(0.0)
気道感染	Respiratory tract infection	2	(0.3)	0	(0.0)
鼻炎	Rhinitis	0	(0.0)	1	(0.1)
敗血症	Sepsis	4	(0.5)	6	(0.8)
敗血症症候群	Sepsis syndrome	1	(0.1)	0	(0.0)
敗血症性ショック	Septic shock	1	(0.1)	1	(0.1)
唾液腺炎	Sialoadenitis	0	(0.0)	1	(0.1)
副鼻腔炎	Sinusitis	36	(4.6)	27	(3.5)
細菌性副鼻腔炎	Sinusitis bacterial	0	(0.0)	1	(0.1)
皮膚カンジダ	Skin candida	0	(0.0)	1	(0.1)
皮膚感染	Skin infection	2	(0.3)	1	(0.1)
ブドウ球菌性膿瘍	Staphylococcal abscess	0	(0.0)	1	(0.1)
皮下組織膿瘍	Subcutaneous abscess	0	(0.0)	1	(0.1)
股部白癬	Tinea cruris	1	(0.1)	0	(0.0)
白癬感染	Tinea infection	0	(0.0)	1	(0.1)
足部白癬	Tinea pedis	1	(0.1)	1	(0.1)
歯膿瘍	Tooth abscess	4	(0.5)	7	(0.9)
歯感染	Tooth infection	3	(0.4)	2	(0.3)
気管炎	Tracheitis	1	(0.1)	0	(0.0)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	38	(4.9)	37	(4.7)
細菌性上気道感染	Upper respiratory tract infection bacterial	0	(0.0)	1	(0.1)
尿路感染	Urinary tract infection	34	(4.4)	33	(4.2)
腟感染	Vaginal infection	1	(0.1)	1	(0.1)
ウイルス感染	Viral infection	1	(0.1)	3	(0.4)
ウイルス性咽頭炎	Viral pharyngitis	1	(0.1)	0	(0.0)
外陰腟真菌感染	Vulvovaginal mycotic infection	0	(0.0)	1	(0.1)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 778		Inclisiran N = 781	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
創傷感染	Wound infection	1	(0.1)	2	(0.3)
ブドウ球菌性創感染	Wound infection staphylococcal	0	(0.0)	1	(0.1)
傷害，中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	106	(13.6)	111	(14.2)
偶発的過量投与	Accidental overdose	1	(0.1)	0	(0.0)
アルコール中毒	Alcohol poisoning	1	(0.1)	1	(0.1)
動物咬傷	Animal bite	1	(0.1)	1	(0.1)
節足動物咬傷	Arthropod bite	1	(0.1)	5	(0.6)
節足動物刺傷	Arthropod sting	1	(0.1)	2	(0.3)
剥離骨折	Avulsion fracture	0	(0.0)	1	(0.1)
背部損傷	Back injury	1	(0.1)	0	(0.0)
脳挫傷	Brain contusion	0	(0.0)	1	(0.1)
滑液包損傷	Bursa injury	1	(0.1)	1	(0.1)
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)
軟骨損傷	Cartilage injury	2	(0.3)	0	(0.0)
頚椎骨折	Cervical vertebral fracture	0	(0.0)	1	(0.1)
化学熱傷	Chemical burn	0	(0.0)	1	(0.1)
鎖骨骨折	Clavicle fracture	0	(0.0)	2	(0.3)
挫傷	Contusion	20	(2.6)	10	(1.3)
頭蓋脳損傷	Craniocerebral injury	3	(0.4)	2	(0.3)
椎骨脱臼	Dislocation of vertebra	1	(0.1)	0	(0.0)
耳部損傷	Ear injury	1	(0.1)	0	(0.0)
上顆炎	Epicondylitis	2	(0.3)	1	(0.1)
眼挫傷	Eye contusion	1	(0.1)	0	(0.0)
眼外傷	Eye injury	0	(0.0)	1	(0.1)
眼瞼損傷	Eyelid injury	1	(0.1)	0	(0.0)
顔面損傷	Face injury	1	(0.1)	0	(0.0)
顔面骨骨折	Facial bones fracture	1	(0.1)	0	(0.0)
転倒	Fall	26	(3.3)	24	(3.1)
大腿骨頚部骨折	Femoral neck fracture	2	(0.3)	0	(0.0)
大腿骨骨折	Femur fracture	0	(0.0)	1	(0.1)
腓骨骨折	Fibula fracture	1	(0.1)	1	(0.1)
平背症候群	Flatback syndrome	0	(0.0)	1	(0.1)
足骨折	Foot fracture	5	(0.6)	8	(1.0)
消化管内異物	Foreign body in gastrointestinal tract	0	(0.0)	1	(0.1)
骨折	Fracture	1	(0.1)	1	(0.1)
銃創	Gun shot wound	1	(0.1)	0	(0.0)
手骨折	Hand fracture	1	(0.1)	1	(0.1)
頭部損傷	Head injury	0	(0.0)	1	(0.1)
熱疲労	Heat exhaustion	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	2	(0.3)	1	(0.1)
切開部位痛	Incision site pain	0	(0.0)	1	(0.1)
瘢痕ヘルニア	Incisional hernia	0	(0.0)	2	(0.3)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 778		Inclisiran N = 781	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
閉塞性瘢痕ヘルニア	Incisional hernia, obstructive	0	(0.0)	1	(0.1)
損傷	Injury	0	(0.0)	1	(0.1)
関節脱臼	Joint dislocation	0	(0.0)	2	(0.3)
関節損傷	Joint injury	3	(0.4)	1	(0.1)
裂傷	Laceration	11	(1.4)	13	(1.7)
靱帯損傷	Ligament injury	1	(0.1)	0	(0.0)
靱帯断裂	Ligament rupture	1	(0.1)	0	(0.0)
靱帯捻挫	Ligament sprain	4	(0.5)	8	(1.0)
四肢損傷	Limb injury	4	(0.5)	3	(0.4)
口唇損傷	Lip injury	1	(0.1)	0	(0.0)
下肢骨折	Lower limb fracture	0	(0.0)	1	(0.1)
腰椎骨折	Lumbar vertebral fracture	0	(0.0)	1	(0.1)
半月板損傷	Meniscus injury	8	(1.0)	2	(0.3)
多発性外傷	Multiple injuries	0	(0.0)	1	(0.1)
筋断裂	Muscle rupture	0	(0.0)	1	(0.1)
肉離れ	Muscle strain	8	(1.0)	8	(1.0)
筋骨格系損傷	Musculoskeletal injury	0	(0.0)	1	(0.1)
職業性製品曝露	Occupational exposure to product	0	(0.0)	1	(0.1)
気脳体	Pneumocephalus	1	(0.1)	0	(0.0)
椎弓切除後症候群	Post laminectomy syndrome	1	(0.1)	0	(0.0)
処置後血尿	Post procedural haematuria	1	(0.1)	0	(0.0)
処置後出血	Post procedural haemorrhage	2	(0.3)	1	(0.1)
処置後炎症	Post procedural inflammation	1	(0.1)	0	(0.0)
処置後腫脹	Post procedural swelling	1	(0.1)	0	(0.0)
外傷後疼痛	Post-traumatic pain	1	(0.1)	0	(0.0)
処置によるめまい	Procedural dizziness	1	(0.1)	0	(0.0)
処置による頭痛	Procedural headache	0	(0.0)	1	(0.1)
処置による悪心	Procedural nausea	0	(0.0)	1	(0.1)
処置による疼痛	Procedural pain	2	(0.3)	6	(0.8)
処置による嘔吐	Procedural vomiting	0	(0.0)	1	(0.1)
放射線性直腸炎	Radiation proctitis	1	(0.1)	0	(0.0)
橈骨骨折	Radius fracture	2	(0.3)	1	(0.1)
肋骨骨折	Rib fracture	2	(0.3)	5	(0.6)
交通事故	Road traffic accident	3	(0.4)	2	(0.3)
皮膚擦過傷	Skin abrasion	1	(0.1)	7	(0.9)
皮膚損傷	Skin injury	1	(0.1)	0	(0.0)
脊椎圧迫骨折	Spinal compression fracture	1	(0.1)	1	(0.1)
くも膜下出血	Subarachnoid haemorrhage	1	(0.1)	0	(0.0)
硬膜下血腫	Subdural haematoma	1	(0.1)	1	(0.1)
硬膜下出血	Subdural haemorrhage	1	(0.1)	0	(0.0)
腱断裂	Tendon rupture	0	(0.0)	1	(0.1)
熱傷	Thermal burn	1	(0.1)	3	(0.4)
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)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 778		Inclisiran N = 781	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
歯牙破折	Tooth fracture	0	(0.0)	4	(0.5)
外傷性血腫	Traumatic haematoma	0	(0.0)	1	(0.1)
尺骨骨折	Ulna fracture	1	(0.1)	0	(0.0)
血管偽動脈瘤	Vascular pseudoaneurysm	0	(0.0)	1	(0.1)
創傷	Wound	2	(0.3)	2	(0.3)
手首関節骨折	Wrist fracture	2	(0.3)	1	(0.1)
臨床検査	Investigations	86	(11.1)	82	(10.5)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	Activated partial thromboplastin time prolonged	1	(0.1)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	2	(0.3)	4	(0.5)
抗凝固薬濃度治療量以上	Anticoagulation drug level above therapeutic	0	(0.0)	1	(0.1)
抗凝固薬濃度治療量以下	Anticoagulation drug level below therapeutic	1	(0.1)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	3	(0.4)	5	(0.6)
血中アルブミン減少	Blood albumin decreased	0	(0.0)	1	(0.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	Blood alkaline phosphatase increased	0	(0.0)	2	(0.3)
血中ビリルビン増加	Blood bilirubin increased	3	(0.4)	2	(0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	27	(3.5)	17	(2.2)
血中クレアチニン異常	Blood creatinine abnormal	1	(0.1)	0	(0.0)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	3	(0.4)	5	(0.6)
血中ブドウ糖減少	Blood glucose decreased	1	(0.1)	0	(0.0)
血中ブドウ糖増加	Blood glucose increased	6	(0.8)	4	(0.5)
血中乳酸増加	Blood lactic acid increased	2	(0.3)	5	(0.6)
血中エストロゲン増加	Blood oestrogen increased	1	(0.1)	0	(0.0)
血中カリウム増加	Blood potassium increased	1	(0.1)	0	(0.0)
血圧低下	Blood pressure decreased	0	(0.0)	1	(0.1)
血圧上昇	Blood pressure increased	5	(0.6)	5	(0.6)
血中テストステロン減少	Blood testosterone decreased	0	(0.0)	1	(0.1)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	Blood thyroid stimulating hormone increased	1	(0.1)	0	(0.0)
血中尿素増加	Blood urea increased	0	(0.0)	1	(0.1)
尿中血陽性	Blood urine present	0	(0.0)	1	(0.1)
ボルデテラ検査陽性	Bordetella test positive	0	(0.0)	1	(0.1)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	Brain natriuretic peptide increased	0	(0.0)	1	(0.1)
心雑音	Cardiac murmur	1	(0.1)	1	(0.1)
心臓負荷試験異常	Cardiac stress test abnormal	0	(0.0)	1	(0.1)
心血管機能検査異常	Cardiovascular function test abnormal	0	(0.0)	2	(0.3)
頚動脈雑音	Carotid bruit	0	(0.0)	1	(0.1)
凝固検査異常	Coagulation test abnormal	0	(0.0)	1	(0.1)
凝固時間延長	Coagulation time prolonged	0	(0.0)	1	(0.1)
コンピュータ断層撮影異常	Computerised tomogram abnormal	0	(0.0)	1	(0.1)
駆出率減少	Ejection fraction decreased	1	(0.1)	0	(0.0)
心電図 T 波逆転	Electrocardiogram T wave inversion	0	(0.0)	1	(0.1)
心電図異常	Electrocardiogram abnormal	4	(0.5)	0	(0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常	Gamma-glutamyltransferase abnormal	0	(0.0)	1	(0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	Gamma-glutamyltransferase increased	4	(0.5)	3	(0.4)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 778		Inclisiran N = 781	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
糸球体濾過率減少	Glomerular filtration rate decreased	5	(0.6)	7	(0.9)
尿中ブドウ糖陽性	Glucose urine present	0	(0.0)	1	(0.1)
グリコヘモグロビン増加	Glycosylated haemoglobin increased	1	(0.1)	6	(0.8)
ヘモグロビン減少	Haemoglobin decreased	1	(0.1)	1	(0.1)
心拍数不整	Heart rate irregular	1	(0.1)	0	(0.0)
肝酵素上昇	Hepatic enzyme increased	4	(0.5)	4	(0.5)
国際標準比減少	International normalised ratio decreased	1	(0.1)	0	(0.0)
国際標準比増加	International normalised ratio increased	5	(0.6)	2	(0.3)
眼圧上昇	Intraocular pressure increased	0	(0.0)	1	(0.1)
肝機能検査値上昇	Liver function test increased	2	(0.3)	2	(0.3)
平均赤血球容積増加	Mean cell volume increased	0	(0.0)	1	(0.1)
心筋壊死マーカー上昇	Myocardial necrosis marker increased	1	(0.1)	0	(0.0)
神経学的検査異常	Neurological examination abnormal	0	(0.0)	1	(0.1)
便潜血陽性	Occult blood positive	1	(0.1)	0	(0.0)
前立腺特異性抗原増加	Prostatic specific antigen increased	3	(0.4)	3	(0.4)
プロトロンビン時間延長	Prothrombin time prolonged	2	(0.3)	0	(0.0)
QRS 軸異常	QRS axis abnormal	1	(0.1)	0	(0.0)
赤血球数増加	Red blood cell count increased	1	(0.1)	0	(0.0)
反射試験異常	Reflex test abnormal	0	(0.0)	1	(0.1)
ロンベルグ試験陽性	Romberg test positive	0	(0.0)	1	(0.1)
心筋血流スキャン異常	Scan myocardial perfusion abnormal	1	(0.1)	0	(0.0)
つぎ足歩行検査異常	Tandem gait test abnormal	0	(0.0)	1	(0.1)
トランスアミナーゼ上昇	Transaminases increased	1	(0.1)	0	(0.0)
トロポニン増加	Troponin increased	1	(0.1)	0	(0.0)
尿中アルブミン／クレアチニン比異常	Urine albumin/creatinine ratio abnormal	0	(0.0)	1	(0.1)
尿検査異常	Urine analysis abnormal	3	(0.4)	1	(0.1)
体重減少	Weight decreased	2	(0.3)	0	(0.0)
体重増加	Weight increased	1	(0.1)	3	(0.4)
白血球数減少	White blood cell count decreased	0	(0.0)	1	(0.1)
白血球数増加	White blood cell count increased	1	(0.1)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	167	(21.5)	166	(21.3)
悪液質	Cachexia	1	(0.1)	0	(0.0)
食欲減退	Decreased appetite	2	(0.3)	2	(0.3)
脱水	Dehydration	10	(1.3)	6	(0.8)
糖尿病	Diabetes mellitus	108	(13.9)	120	(15.4)
コントロール不良の糖尿病	Diabetes mellitus inadequate control	8	(1.0)	5	(0.6)
糖尿病合併症	Diabetic complication	1	(0.1)	0	(0.0)
糖尿病性ケトアシドーシス	Diabetic ketoacidosis	1	(0.1)	2	(0.3)
水分過負荷	Fluid overload	0	(0.0)	2	(0.3)
体液貯留	Fluid retention	1	(0.1)	1	(0.1)
耐糖能障害	Glucose tolerance impaired	1	(0.1)	2	(0.3)
痛風	Gout	8	(1.0)	4	(0.5)
高カルシウム血症	Hypercalcaemia	1	(0.1)	1	(0.1)
高血糖	Hyperglycaemia	10	(1.3)	9	(1.2)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 778		Inclisiran N = 781	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
高カリウム血症	Hyperkalaemia	6	(0.8)	9	(1.2)
高リン酸塩血症	Hyperphosphataemia	0	(0.0)	1	(0.1)
高尿酸血症	Hyperuricaemia	1	(0.1)	1	(0.1)
低アルブミン血症	Hypoalbuminaemia	1	(0.1)	0	(0.0)
低カルシウム血症	Hypocalcaemia	1	(0.1)	2	(0.3)
低クロール血症	Hypochloraemia	1	(0.1)	0	(0.0)
低血糖	Hypoglycaemia	4	(0.5)	6	(0.8)
低カリウム血症	Hypokalaemia	12	(1.5)	7	(0.9)
低マグネシウム血症	Hypomagnesaemia	4	(0.5)	3	(0.4)
低ナトリウム血症	Hyponatraemia	1	(0.1)	2	(0.3)
低リン酸血症	Hypophosphataemia	1	(0.1)	0	(0.0)
血液量減少症	Hypovolaemia	1	(0.1)	2	(0.3)
鉄欠乏	Iron deficiency	1	(0.1)	0	(0.0)
乳酸アシドーシス	Lactic acidosis	1	(0.1)	1	(0.1)
栄養障害	Malnutrition	1	(0.1)	1	(0.1)
代謝性アシドーシス	Metabolic acidosis	3	(0.4)	0	(0.0)
2 型糖尿病	Type 2 diabetes mellitus	6	(0.8)	6	(0.8)
ビタミン B 群欠乏	Vitamin B complex deficiency	2	(0.3)	1	(0.1)
ビタミン B12 欠乏	Vitamin B12 deficiency	1	(0.1)	3	(0.4)
ビタミン D 欠乏	Vitamin D deficiency	4	(0.5)	4	(0.5)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	175	(22.5)	169	(21.6)
関節痛	Arthralgia	33	(4.2)	35	(4.5)
関節炎	Arthritis	4	(0.5)	6	(0.8)
関節障害	Arthropathy	0	(0.0)	3	(0.4)
背部痛	Back pain	39	(5.0)	39	(5.0)
滑液包炎	Bursitis	5	(0.6)	5	(0.6)
頚部脊柱管狭窄症	Cervical spinal stenosis	5	(0.6)	0	(0.0)
腱付着部症	Enthesopathy	0	(0.0)	1	(0.1)
外骨腫	Exostosis	0	(0.0)	2	(0.3)
線維筋痛	Fibromyalgia	1	(0.1)	1	(0.1)
側腹部痛	Flank pain	3	(0.4)	7	(0.9)
足変形	Foot deformity	0	(0.0)	2	(0.3)
骨折の変形治癒	Fracture malunion	1	(0.1)	0	(0.0)
骨折痛	Fracture pain	1	(0.1)	0	(0.0)
鼠径部痛	Groin pain	1	(0.1)	2	(0.3)
椎間板変性症	Intervertebral disc degeneration	8	(1.0)	5	(0.6)
椎間板障害	Intervertebral disc disorder	2	(0.3)	0	(0.0)
椎間板突出	Intervertebral disc protrusion	1	(0.1)	2	(0.3)
関節過伸展	Joint hyperextension	1	(0.1)	0	(0.0)
関節不安定	Joint instability	1	(0.1)	0	(0.0)
関節硬直	Joint stiffness	1	(0.1)	1	(0.1)
関節腫脹	Joint swelling	2	(0.3)	2	(0.3)
四肢不快感	Limb discomfort	2	(0.3)	0	(0.0)
腰部脊柱管狭窄症	Lumbar spinal stenosis	4	(0.5)	2	(0.3)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 778		Inclisiran N = 781	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
筋萎縮	Muscle atrophy	0	(0.0)	1	(0.1)
筋拘縮	Muscle contracture	1	(0.1)	0	(0.0)
筋痙縮	Muscle spasms	11	(1.4)	10	(1.3)
筋緊張	Muscle tightness	0	(0.0)	1	(0.1)
筋攣縮	Muscle twitching	0	(0.0)	1	(0.1)
筋力低下	Muscular weakness	4	(0.5)	6	(0.8)
筋骨格系胸痛	Musculoskeletal chest pain	5	(0.6)	4	(0.5)
筋骨格不快感	Musculoskeletal discomfort	1	(0.1)	0	(0.0)
筋骨格痛	Musculoskeletal pain	15	(1.9)	12	(1.5)
筋骨格硬直	Musculoskeletal stiffness	1	(0.1)	2	(0.3)
筋肉痛	Myalgia	8	(1.0)	11	(1.4)
筋膜攣縮	Myofascial spasm	0	(0.0)	1	(0.1)
頚部痛	Neck pain	7	(0.9)	9	(1.2)
変形性関節症	Osteoarthritis	17	(2.2)	13	(1.7)
骨減少症	Osteopenia	1	(0.1)	2	(0.3)
骨粗鬆症	Osteoporosis	0	(0.0)	3	(0.4)
骨硬化症	Osteosclerosis	1	(0.1)	0	(0.0)
四肢痛	Pain in extremity	21	(2.7)	28	(3.6)
顎痛	Pain in jaw	0	(0.0)	1	(0.1)
膝蓋大腿関節痛症候群	Patellofemoral pain syndrome	0	(0.0)	1	(0.1)
足底筋膜炎	Plantar fasciitis	2	(0.3)	1	(0.1)
多発性筋炎	Polymyositis	1	(0.1)	0	(0.0)
乾癬性関節症	Psoriatic arthropathy	0	(0.0)	2	(0.3)
横紋筋融解症	Rhabdomyolysis	1	(0.1)	0	(0.0)
関節リウマチ	Rheumatoid arthritis	2	(0.3)	1	(0.1)
肩回旋筋腱板症候群	Rotator cuff syndrome	7	(0.9)	9	(1.2)
仙腸骨炎	Sacroiliitis	0	(0.0)	1	(0.1)
側弯症	Scoliosis	0	(0.0)	1	(0.1)
脊柱管狭窄症	Spinal column stenosis	4	(0.5)	1	(0.1)
変形性脊椎症	Spinal osteoarthritis	5	(0.6)	4	(0.5)
脊椎痛	Spinal pain	2	(0.3)	1	(0.1)
脊椎炎	Spondylitis	1	(0.1)	0	(0.0)
滑液嚢腫	Synovial cyst	1	(0.1)	1	(0.1)
腱障害	Tendon disorder	0	(0.0)	1	(0.1)
腱炎	Tendonitis	7	(0.9)	3	(0.4)
斜頚	Torticollis	1	(0.1)	1	(0.1)
弾発指	Trigger finger	0	(0.0)	5	(0.6)
椎間孔狭窄	Vertebral foraminal stenosis	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)	45	(5.8)	41	(5.2)
アクロコルドン	Acrochordon	0	(0.0)	2	(0.3)
急性骨髄性白血病	Acute myeloid leukaemia	0	(0.0)	1	(0.1)
腺癌	Adenocarcinoma	1	(0.1)	0	(0.0)
結腸腺癌	Adenocarcinoma of colon	1	(0.1)	0	(0.0)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 778		Inclisiran N = 781	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
良性腺腫	Adenoma benign	0	(0.0)	1	(0.1)
副腎腺腫	Adrenal adenoma	1	(0.1)	0	(0.0)
基底細胞癌	Basal cell carcinoma	10	(1.3)	7	(0.9)
基底扁平上皮癌	Basosquamous carcinoma	1	(0.1)	0	(0.0)
乳房の良性新生物	Benign breast neoplasm	1	(0.1)	1	(0.1)
胃の良性新生物	Benign gastric neoplasm	1	(0.1)	0	(0.0)
良性新生物	Benign neoplasm	1	(0.1)	0	(0.0)
甲状腺の良性新生物	Benign neoplasm of thyroid gland	0	(0.0)	1	(0.1)
膀胱癌	Bladder cancer	0	(0.0)	1	(0.1)
膀胱移行上皮癌	Bladder transitional cell carcinoma	1	(0.1)	0	(0.0)
ボーエン病	Bowen's disease	0	(0.0)	3	(0.4)
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	(0.3)	0	(0.0)
腎明細胞癌	Clear cell renal cell carcinoma	1	(0.1)	0	(0.0)
大腸腺腫	Colon adenoma	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)
異形成母斑	Dysplastic naevus	0	(0.0)	1	(0.1)
子宮内膜癌	Endometrial cancer	2	(0.3)	0	(0.0)
線維腫	Fibroma	0	(0.0)	1	(0.1)
胃腸リンパ腫	Gastrointestinal lymphoma	0	(0.0)	1	(0.1)
胃腸管腺腫	Gastrointestinal tract adenoma	1	(0.1)	0	(0.0)
胃食道癌	Gastrooesophageal cancer	1	(0.1)	0	(0.0)
肝癌	Hepatic cancer	0	(0.0)	1	(0.1)
浸潤性乳管癌	Invasive ductal breast carcinoma	1	(0.1)	0	(0.0)
脂肪腫	Lipoma	3	(0.4)	0	(0.0)
再発脂肪肉腫	Liposarcoma recurrent	1	(0.1)	0	(0.0)
肺腺癌	Lung adenocarcinoma	3	(0.4)	0	(0.0)
悪性黒色腫	Malignant melanoma	1	(0.1)	0	(0.0)
メラノサイト性母斑	Melanocytic naevus	0	(0.0)	2	(0.3)
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	(0.3)	0	(0.0)
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)	1	(0.1)
口腔線維腫	Oral fibroma	0	(0.0)	1	(0.1)
遠隔転移を伴う膵癌	Pancreatic carcinoma metastatic	1	(0.1)	0	(0.0)
リンパ腫性乳頭状嚢胞腺腫	Papillary cystadenoma lymphomatosum	1	(0.1)	0	(0.0)
褐色細胞腫	Phaeochromocytoma	1	(0.1)	0	(0.0)
胸膜新生物	Pleural neoplasm	0	(0.0)	1	(0.1)
前立腺癌	Prostate cancer	2	(0.3)	4	(0.5)
再発前立腺癌	Prostate cancer recurrent	1	(0.1)	1	(0.1)
腎癌	Renal cancer	0	(0.0)	1	(0.1)
腎細胞癌	Renal cell carcinoma	0	(0.0)	1	(0.1)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 778		Inclisiran N = 781	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
脂漏性角化症	Seborrhoeic keratosis	2	(0.3)	0	(0.0)
皮膚乳頭腫	Skin papilloma	1	(0.1)	3	(0.4)
扁平上皮癌	Squamous cell carcinoma	2	(0.3)	3	(0.4)
肺扁平上皮癌	Squamous cell carcinoma of lung	1	(0.1)	2	(0.3)
皮膚有棘細胞癌	Squamous cell carcinoma of skin	1	(0.1)	5	(0.6)
神経系障害	Nervous system disorders	127	(16.3)	124	(15.9)
健忘	Amnesia	3	(0.4)	0	(0.0)
軸索型ニューロパチー	Axonal neuropathy	1	(0.1)	0	(0.0)
平衡障害	Balance disorder	1	(0.1)	3	(0.4)
灼熱感	Burning sensation	1	(0.1)	0	(0.0)
頚動脈疾患	Carotid artery disease	1	(0.1)	2	(0.3)
頚動脈閉塞	Carotid artery occlusion	1	(0.1)	0	(0.0)
頚動脈狭窄	Carotid artery stenosis	5	(0.6)	5	(0.6)
手根管症候群	Carpal tunnel syndrome	3	(0.4)	7	(0.9)
大脳動脈狭窄	Cerebral artery stenosis	1	(0.1)	0	(0.0)
大脳萎縮	Cerebral atrophy	2	(0.3)	0	(0.0)
脳出血	Cerebral haemorrhage	0	(0.0)	1	(0.1)
脳梗塞	Cerebral infarction	1	(0.1)	1	(0.1)
虚血性脳小血管疾患	Cerebral small vessel ischaemic disease	2	(0.3)	0	(0.0)
脳血管発作	Cerebrovascular accident	3	(0.4)	4	(0.5)
脳血管障害	Cerebrovascular disorder	0	(0.0)	1	(0.1)
頚髄神経根障害	Cervical radiculopathy	3	(0.4)	1	(0.1)
認知障害	Cognitive disorder	0	(0.0)	1	(0.1)
肘部管症候群	Cubital tunnel syndrome	0	(0.0)	2	(0.3)
認知症	Dementia	2	(0.3)	0	(0.0)
糖尿病性ニューロパチー	Diabetic neuropathy	1	(0.1)	1	(0.1)
注意力障害	Disturbance in attention	1	(0.1)	0	(0.0)
浮動性めまい	Dizziness	32	(4.1)	34	(4.4)
構語障害	Dysarthria	0	(0.0)	1	(0.1)
脳症	Encephalopathy	1	(0.1)	0	(0.0)
本態性振戦	Essential tremor	1	(0.1)	0	(0.0)
顔面麻痺	Facial paralysis	1	(0.1)	2	(0.3)
頭部不快感	Head discomfort	1	(0.1)	0	(0.0)
頭痛	Headache	26	(3.3)	22	(2.8)
不全片麻痺	Hemiparesis	1	(0.1)	0	(0.0)
肝性脳症	Hepatic encephalopathy	0	(0.0)	1	(0.1)
過眠症	Hypersomnia	0	(0.0)	1	(0.1)
感覚鈍麻	Hypoaesthesia	3	(0.4)	5	(0.6)
運動低下	Hypokinesia	0	(0.0)	1	(0.1)
反射減弱	Hyporeflexia	1	(0.1)	0	(0.0)
虚血性脳卒中	Ischaemic stroke	4	(0.5)	7	(0.9)
嗜眠	Lethargy	2	(0.3)	1	(0.1)
腰髄神経根障害	Lumbar radiculopathy	1	(0.1)	2	(0.3)
腰仙部神経根障害	Lumbosacral radiculopathy	1	(0.1)	0	(0.0)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 778		Inclisiran N = 781	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
記憶障害	Memory impairment	3	(0.4)	1	(0.1)
代謝性脳症	Metabolic encephalopathy	1	(0.1)	0	(0.0)
片頭痛	Migraine	1	(0.1)	3	(0.4)
混合型認知症	Mixed dementia	1	(0.1)	0	(0.0)
脊髄症	Myelopathy	1	(0.1)	0	(0.0)
神経圧迫	Nerve compression	3	(0.4)	2	(0.3)
神経痛	Neuralgia	1	(0.1)	0	(0.0)
末梢性ニューロパチー	Neuropathy peripheral	3	(0.4)	8	(1.0)
正常圧水頭症	Normal pressure hydrocephalus	2	(0.3)	0	(0.0)
錯感覚	Paraesthesia	3	(0.4)	6	(0.8)
パーキンソン病	Parkinson's disease	1	(0.1)	2	(0.3)
パーキンソニズム	Parkinsonism	1	(0.1)	0	(0.0)
周期性四肢運動障害	Periodic limb movement disorder	0	(0.0)	1	(0.1)
失神寸前の状態	Presyncope	2	(0.3)	4	(0.5)
橈骨神経麻痺	Radial nerve palsy	1	(0.1)	0	(0.0)
神経根障害	Radiculopathy	1	(0.1)	0	(0.0)
下肢静止不能症候群	Restless legs syndrome	3	(0.4)	1	(0.1)
坐骨神経痛	Sciatica	9	(1.2)	3	(0.4)
痙攣発作	Seizure	1	(0.1)	1	(0.1)
感覚消失	Sensory loss	0	(0.0)	1	(0.1)
副鼻腔炎に伴う頭痛	Sinus headache	0	(0.0)	1	(0.1)
脊髄障害	Spinal cord disorder	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	11	(1.4)	9	(1.2)
一過性脳虚血発作	Transient ischaemic attack	6	(0.8)	7	(0.9)
振戦	Tremor	1	(0.1)	2	(0.3)
三叉神経痛	Trigeminal neuralgia	1	(0.1)	0	(0.0)
声帯麻痺	Vocal cord paralysis	1	(0.1)	0	(0.0)
製品の問題	Product issues	2	(0.3)	0	(0.0)
医療機器損傷	Device damage	1	(0.1)	0	(0.0)
医療機器機能不良	Device malfunction	1	(0.1)	0	(0.0)
精神障害	Psychiatric disorders	46	(5.9)	35	(4.5)
適応障害	Adjustment disorder	1	(0.1)	1	(0.1)
激越	Agitation	0	(0.0)	1	(0.1)
怒り	Anger	1	(0.1)	0	(0.0)
不安	Anxiety	8	(1.0)	8	(1.0)
注意欠陥多動性障害	Attention deficit/hyperactivity disorder	1	(0.1)	1	(0.1)
双極性障害	Bipolar disorder	1	(0.1)	0	(0.0)
歯ぎしり	Bruxism	2	(0.3)	0	(0.0)
錯乱状態	Confusional state	1	(0.1)	2	(0.3)
うつ病	Depression	16	(2.1)	10	(1.3)
失見当識	Disorientation	1	(0.1)	1	(0.1)
幻覚	Hallucination	1	(0.1)	0	(0.0)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 778		Inclisiran N = 781	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
不眠症	Insomnia	13	(1.7)	7	(0.9)
大うつ病	Major depression	1	(0.1)	2	(0.3)
精神状態変化	Mental status changes	3	(0.4)	1	(0.1)
気分動揺	Mood swings	1	(0.1)	0	(0.0)
ニコチン依存	Nicotine dependence	0	(0.0)	1	(0.1)
悪夢	Nightmare	1	(0.1)	0	(0.0)
心的外傷後ストレス障害	Post-traumatic stress disorder	0	(0.0)	1	(0.1)
レム睡眠行動障害	Rapid eye movement sleep behaviour disorder	1	(0.1)	0	(0.0)
自殺行為	Suicidal behaviour	1	(0.1)	0	(0.0)
自殺企図	Suicide attempt	0	(0.0)	1	(0.1)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	76	(9.8)	64	(8.2)
急性腎障害	Acute kidney injury	13	(1.7)	11	(1.4)
膀胱出口部閉塞	Bladder outlet obstruction	1	(0.1)	0	(0.0)
膀胱結石	Calculus bladder	0	(0.0)	1	(0.1)
着色尿	Chromaturia	1	(0.1)	0	(0.0)
慢性腎臓病	Chronic kidney disease	11	(1.4)	13	(1.7)
糖尿病性腎症	Diabetic nephropathy	3	(0.4)	0	(0.0)
排尿困難	Dysuria	3	(0.4)	4	(0.5)
末期腎疾患	End stage renal disease	0	(0.0)	1	(0.1)
糖尿	Glycosuria	0	(0.0)	1	(0.1)
血尿	Haematuria	7	(0.9)	3	(0.4)
水腎症	Hydronephrosis	1	(0.1)	1	(0.1)
緊張性膀胱	Hypertonic bladder	1	(0.1)	3	(0.4)
高尿酸尿症	Hyperuricosuria	1	(0.1)	0	(0.0)
ミクロアルブミン尿	Microalbuminuria	0	(0.0)	1	(0.1)
尿意切迫	Micturition urgency	0	(0.0)	2	(0.3)
混合性尿失禁	Mixed incontinence	0	(0.0)	1	(0.1)
腎結石症	Nephrolithiasis	11	(1.4)	9	(1.2)
夜間頻尿	Nocturia	0	(0.0)	3	(0.4)
頻尿	Pollakiuria	1	(0.1)	1	(0.1)
多尿	Polyuria	1	(0.1)	0	(0.0)
蛋白尿	Proteinuria	2	(0.3)	2	(0.3)
腎動脈狭窄症	Renal artery stenosis	1	(0.1)	0	(0.0)
腎嚢胞	Renal cyst	5	(0.6)	5	(0.6)
腎不全	Renal failure	6	(0.8)	3	(0.4)
腎出血	Renal haemorrhage	0	(0.0)	1	(0.1)
腎機能障害	Renal impairment	8	(1.0)	9	(1.2)
腎損傷	Renal injury	0	(0.0)	1	(0.1)
腎腫瘤	Renal mass	0	(0.0)	2	(0.3)
尿管閉塞	Ureteric obstruction	1	(0.1)	0	(0.0)
尿管結石症	Ureterolithiasis	2	(0.3)	0	(0.0)
尿道狭窄	Urethral stenosis	0	(0.0)	1	(0.1)
尿失禁	Urinary incontinence	1	(0.1)	2	(0.3)
尿閉	Urinary retention	6	(0.8)	6	(0.8)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 778		Inclisiran N = 781	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
尿異常	Urine abnormality	1	(0.1)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	17	(2.2)	17	(2.2)
良性前立腺肥大症	Benign prostatic hyperplasia	7	(0.9)	7	(0.9)
乳房石灰化	Breast calcifications	0	(0.0)	1	(0.1)
乳房血腫	Breast haematoma	1	(0.1)	0	(0.0)
前立腺結石	Calculus prostatic	1	(0.1)	0	(0.0)
子宮頚部上皮異形成	Cervical dysplasia	1	(0.1)	0	(0.0)
膀胱瘤	Cystocele	0	(0.0)	1	(0.1)
勃起不全	Erectile dysfunction	1	(0.1)	1	(0.1)
乳頭痛	Nipple pain	1	(0.1)	0	(0.0)
前立腺炎	Prostatitis	1	(0.1)	3	(0.4)
前立腺腫大	Prostatomegaly	0	(0.0)	1	(0.1)
陰嚢浮腫	Scrotal oedema	0	(0.0)	1	(0.1)
精巣腫脹	Testicular swelling	1	(0.1)	0	(0.0)
腟びらん	Vaginal erosion	1	(0.1)	0	(0.0)
腟出血	Vaginal haemorrhage	1	(0.1)	1	(0.1)
精索静脈瘤	Varicocele	0	(0.0)	1	(0.1)
女性外陰部潰瘍	Vulval ulceration	1	(0.1)	0	(0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	112	(14.4)	108	(13.8)
急性呼吸不全	Acute respiratory failure	6	(0.8)	5	(0.6)
アレルギー性咳嗽	Allergic cough	1	(0.1)	0	(0.0)
アレルギー性副鼻腔炎	Allergic sinusitis	0	(0.0)	1	(0.1)
誤嚥	Aspiration	0	(0.0)	1	(0.1)
喘息	Asthma	8	(1.0)	8	(1.0)
無気肺	Atelectasis	2	(0.3)	2	(0.3)
気管支拡張症	Bronchiectasis	0	(0.0)	1	(0.1)
慢性気管支炎	Bronchitis chronic	1	(0.1)	0	(0.0)
慢性閉塞性肺疾患	Chronic obstructive pulmonary disease	19	(2.4)	17	(2.2)
慢性呼吸不全	Chronic respiratory failure	0	(0.0)	1	(0.1)
咳嗽	Cough	25	(3.2)	18	(2.3)
発声障害	Dysphonia	0	(0.0)	2	(0.3)
呼吸困難	Dyspnoea	33	(4.2)	39	(5.0)
労作性呼吸困難	Dyspnoea exertional	9	(1.2)	5	(0.6)
肺気腫	Emphysema	0	(0.0)	1	(0.1)
鼻出血	Epistaxis	5	(0.6)	4	(0.5)
喀血	Haemoptysis	0	(0.0)	1	(0.1)
しゃっくり	Hiccups	0	(0.0)	1	(0.1)
低酸素症	Hypoxia	2	(0.3)	3	(0.4)
特発性肺線維症	Idiopathic pulmonary fibrosis	0	(0.0)	2	(0.3)
間質性肺疾患	Interstitial lung disease	1	(0.1)	0	(0.0)
喉頭痙攣	Laryngospasm	0	(0.0)	1	(0.1)
肺浸潤	Lung infiltration	2	(0.3)	0	(0.0)
鼻閉	Nasal congestion	4	(0.5)	6	(0.8)
鼻茸	Nasal polyps	0	(0.0)	1	(0.1)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 778		Inclisiran N = 781	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
鼻中隔彎曲	Nasal septum deviation	1	(0.1)	0	(0.0)
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	2	(0.3)	1	(0.1)
胸水	Pleural effusion	4	(0.5)	5	(0.6)
胸膜炎	Pleurisy	1	(0.1)	1	(0.1)
誤嚥性肺炎	Pneumonia aspiration	2	(0.3)	2	(0.3)
気胸	Pneumothorax	0	(0.0)	2	(0.3)
湿性咳嗽	Productive cough	0	(0.0)	2	(0.3)
肺うっ血	Pulmonary congestion	3	(0.4)	1	(0.1)
肺塞栓症	Pulmonary embolism	3	(0.4)	0	(0.0)
肺高血圧症	Pulmonary hypertension	1	(0.1)	1	(0.1)
肺梗塞	Pulmonary infarction	1	(0.1)	0	(0.0)
肺腫瘤	Pulmonary mass	4	(0.5)	3	(0.4)
肺水腫	Pulmonary oedema	2	(0.3)	3	(0.4)
逆流性喉頭炎	Reflux laryngitis	2	(0.3)	0	(0.0)
呼吸不全	Respiratory failure	1	(0.1)	3	(0.4)
アレルギー性鼻炎	Rhinitis allergic	4	(0.5)	6	(0.8)
鼻漏	Rhinorrhoea	1	(0.1)	1	(0.1)
副鼻腔うっ血	Sinus congestion	1	(0.1)	4	(0.5)
副鼻腔痛	Sinus pain	0	(0.0)	1	(0.1)
睡眠時無呼吸症候群	Sleep apnoea syndrome	5	(0.6)	3	(0.4)
いびき	Snoring	1	(0.1)	1	(0.1)
上気道うっ血	Upper respiratory tract congestion	1	(0.1)	2	(0.3)
上気道咳症候群	Upper-airway cough syndrome	2	(0.3)	1	(0.1)
喘鳴	Wheezing	3	(0.4)	1	(0.1)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	58	(7.5)	51	(6.5)
光線角化症	Actinic keratosis	2	(0.3)	2	(0.3)
脱毛症	Alopecia	1	(0.1)	2	(0.3)
血管浮腫	Angioedema	1	(0.1)	0	(0.0)
水疱	Blister	1	(0.1)	0	(0.0)
冷汗	Cold sweat	0	(0.0)	1	(0.1)
褥瘡性潰瘍	Decubitus ulcer	1	(0.1)	0	(0.0)
皮膚嚢腫	Dermal cyst	1	(0.1)	4	(0.5)
皮膚炎	Dermatitis	4	(0.5)	5	(0.6)
接触皮膚炎	Dermatitis contact	4	(0.5)	3	(0.4)
剥脱性皮膚炎	Dermatitis exfoliative	1	(0.1)	0	(0.0)
糖尿病性足病変	Diabetic foot	3	(0.4)	1	(0.1)
糖尿病性潰瘍	Diabetic ulcer	1	(0.1)	0	(0.0)
皮膚乾燥	Dry skin	2	(0.3)	2	(0.3)
斑状出血	Ecchymosis	2	(0.3)	2	(0.3)
湿疹	Eczema	5	(0.6)	3	(0.4)
皮脂欠乏性湿疹	Eczema asteatotic	0	(0.0)	1	(0.1)
剥脱性発疹	Exfoliative rash	0	(0.0)	1	(0.1)
毛髪成長異常	Hair growth abnormal	1	(0.1)	0	(0.0)
汗腺炎	Hidradenitis	1	(0.1)	0	(0.0)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 778		Inclisiran N = 781	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
多汗症	Hyperhidrosis	2	(0.3)	3	(0.4)
肥厚性瘢痕	Hypertrophic scar	0	(0.0)	1	(0.1)
嵌入爪	Ingrowing nail	0	(0.0)	1	(0.1)
扁平苔癬	Lichen planus	0	(0.0)	1	(0.1)
睫毛眉毛脱落症	Madarosis	0	(0.0)	1	(0.1)
汗疹	Miliaria	1	(0.1)	0	(0.0)
爪破損	Onychoclasis	1	(0.1)	0	(0.0)
前癌性皮膚病変	Precancerous skin lesion	0	(0.0)	1	(0.1)
そう痒症	Pruritus	6	(0.8)	0	(0.0)
アレルギー性そう痒症	Pruritus allergic	1	(0.1)	0	(0.0)
全身性そう痒症	Pruritus generalised	2	(0.3)	2	(0.3)
老人性紫斑	Purpura senile	0	(0.0)	1	(0.1)
発疹	Rash	12	(1.5)	6	(0.8)
全身性皮疹	Rash generalised	0	(0.0)	2	(0.3)
そう痒性皮疹	Rash pruritic	0	(0.0)	1	(0.1)
小水疱性皮疹	Rash vesicular	1	(0.1)	1	(0.1)
酒さ	Rosacea	0	(0.0)	1	(0.1)
皮膚剥脱	Skin exfoliation	1	(0.1)	0	(0.0)
皮膚色素減少	Skin hypopigmentation	0	(0.0)	1	(0.1)
皮膚病変	Skin lesion	1	(0.1)	3	(0.4)
皮膚潰瘍	Skin ulcer	6	(0.8)	4	(0.5)
うっ滞性皮膚炎	Stasis dermatitis	0	(0.0)	2	(0.3)
裂毛	Trichorrhexis	1	(0.1)	0	(0.0)
蕁麻疹	Urticaria	1	(0.1)	3	(0.4)
黄色板腫	Xanthelasma	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)
眼内レンズ挿入	Intraocular lens implant	0	(0.0)	1	(0.1)
腎摘除	Nephrectomy	1	(0.1)	0	(0.0)
血管障害	Vascular disorders	86	(11.1)	76	(9.7)
進行性高血圧	Accelerated hypertension	0	(0.0)	1	(0.1)
大動脈瘤	Aortic aneurysm	3	(0.4)	2	(0.3)
大動脈拡張	Aortic dilatation	1	(0.1)	0	(0.0)
大動脈狭窄	Aortic stenosis	3	(0.4)	3	(0.4)
大動脈血栓症	Aortic thrombosis	1	(0.1)	0	(0.0)
動脈硬化症	Arteriosclerosis	0	(0.0)	1	(0.1)
深部静脈血栓症	Deep vein thrombosis	2	(0.3)	0	(0.0)
静脈塞栓症	Embolism venous	1	(0.1)	0	(0.0)
潮紅	Flushing	2	(0.3)	1	(0.1)
血腫	Haematoma	5	(0.6)	2	(0.3)
ほてり	Hot flush	3	(0.4)	0	(0.0)
高血圧	Hypertension	42	(5.4)	42	(5.4)
高血圧クリーゼ	Hypertensive crisis	0	(0.0)	3	(0.4)
低血圧	Hypotension	17	(2.2)	9	(1.2)
間欠性跛行	Intermittent claudication	6	(0.8)	2	(0.3)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 778		Inclisiran N = 781	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
頚静脈血栓症	Jugular vein thrombosis	0	(0.0)	1	(0.1)
不安定高血圧	Labile hypertension	1	(0.1)	1	(0.1)
リンパ浮腫	Lymphoedema	1	(0.1)	0	(0.0)
微小血管症	Microangiopathy	0	(0.0)	1	(0.1)
起立性低血圧	Orthostatic hypotension	1	(0.1)	3	(0.4)
末梢動脈閉塞性疾患	Peripheral arterial occlusive disease	5	(0.6)	6	(0.8)
末梢動脈瘤	Peripheral artery aneurysm	0	(0.0)	1	(0.1)
末梢動脈閉塞	Peripheral artery occlusion	2	(0.3)	0	(0.0)
末梢動脈狭窄	Peripheral artery stenosis	2	(0.3)	0	(0.0)
末梢冷感	Peripheral coldness	0	(0.0)	1	(0.1)
末梢性虚血	Peripheral ischaemia	0	(0.0)	2	(0.3)
末梢血管障害	Peripheral vascular disorder	4	(0.5)	3	(0.4)
末梢静脈疾患	Peripheral venous disease	3	(0.4)	1	(0.1)
レイノー現象	Raynaud's phenomenon	0	(0.0)	1	(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	1	(0.1)	1	(0.1)
表在性血栓性静脈炎	Thrombophlebitis superficial	1	(0.1)	0	(0.0)
血栓症	Thrombosis	1	(0.1)	0	(0.0)
静脈瘤	Varicose vein	1	(0.1)	1	(0.1)
血管炎	Vasculitis	1	(0.1)	0	(0.0)
血管拡張	Vasodilatation	0	(0.0)	1	(0.1)

Source: Table 14.3.1.2
SOC 及び PT はアルファベット順に提示

Table 4-4 すべての副作用の発現被験者数・発現割合（ORION-10，SAF）

SOC	System Organ Class	Placebo N = 778		Inclisiran N = 781	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
合計	Subject with at least one TEAE	85	(10.9)	105	(13.4)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	3	(0.4)	0	(0.0)
貧血	Anaemia	2	(0.3)	0	(0.0)
小球性貧血	Microcytic anaemia	1	(0.1)	0	(0.0)
眼障害	Eye disorders	1	(0.1)	1	(0.1)
緑内障	Glaucoma	0	(0.0)	1	(0.1)
霧視	Vision blurred	1	(0.1)	0	(0.0)
視力障害	Visual impairment	1	(0.1)	0	(0.0)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	8	(1.0)	10	(1.3)
腹部不快感	Abdominal discomfort	1	(0.1)	0	(0.0)
腹部膨満	Abdominal distension	1	(0.1)	0	(0.0)
腹痛	Abdominal pain	1	(0.1)	0	(0.0)
便秘	Constipation	2	(0.3)	1	(0.1)
下痢	Diarrhoea	2	(0.3)	3	(0.4)
口内乾燥	Dry mouth	1	(0.1)	2	(0.3)
排便困難	Dyschezia	0	(0.0)	1	(0.1)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 778		Inclisiran N = 781	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
排便回数増加	Frequent bowel movements	1	(0.1)	0	(0.0)
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	1	(0.1)	0	(0.0)
悪心	Nausea	0	(0.0)	4	(0.5)
膵炎	Pancreatitis	0	(0.0)	1	(0.1)
嘔吐	Vomiting	0	(0.0)	2	(0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	22	(2.8)	49	(6.3)
無力症	Asthenia	2	(0.3)	1	(0.1)
胸痛	Chest pain	0	(0.0)	1	(0.1)
疲労	Fatigue	3	(0.4)	1	(0.1)
インフルエンザ様疾患	Influenza like illness	1	(0.1)	0	(0.0)
注射部位内出血	Injection site bruising	2	(0.3)	1	(0.1)
注射部位紅斑	Injection site erythema	3	(0.4)	5	(0.6)
注射部位血腫	Injection site haematoma	0	(0.0)	1	(0.1)
注射部位出血	Injection site haemorrhage	2	(0.3)	0	(0.0)
注射部位硬結	Injection site induration	0	(0.0)	1	(0.1)
注射部位疼痛	Injection site pain	3	(0.4)	23	(2.9)
注射部位蒼白	Injection site pallor	0	(0.0)	1	(0.1)
注射部位そう痒感	Injection site pruritus	2	(0.3)	0	(0.0)
注射部位発疹	Injection site rash	0	(0.0)	4	(0.5)
注射部位反応	Injection site reaction	2	(0.3)	13	(1.7)
非心臓性胸痛	Non-cardiac chest pain	1	(0.1)	0	(0.0)
末梢性浮腫	Oedema peripheral	2	(0.3)	0	(0.0)
疼痛	Pain	1	(0.1)	0	(0.0)
発熱	Pyrexia	0	(0.0)	1	(0.1)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	1	(0.1)	9	(1.2)
気管支炎	Bronchitis	0	(0.0)	2	(0.3)
胃腸炎	Gastroenteritis	0	(0.0)	2	(0.3)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	0	(0.0)	1	(0.1)
肺炎	Pneumonia	0	(0.0)	1	(0.1)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	1	(0.1)	2	(0.3)
ウイルス感染	Viral infection	0	(0.0)	1	(0.1)
臨床検査	Investigations	22	(2.8)	15	(1.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	1	(0.1)	3	(0.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	2	(0.3)	4	(0.5)
血中ビリルビン増加	Blood bilirubin increased	2	(0.3)	2	(0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	7	(0.9)	5	(0.6)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	1	(0.1)	0	(0.0)
血中ブドウ糖増加	Blood glucose increased	3	(0.4)	1	(0.1)
血中乳酸増加	Blood lactic acid increased	2	(0.3)	3	(0.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	Gamma-glutamyltransferase increased	2	(0.3)	1	(0.1)
糸球体濾過率減少	Glomerular filtration rate decreased	1	(0.1)	0	(0.0)
肝酵素上昇	Hepatic enzyme increased	3	(0.4)	0	(0.0)
肝機能検査値上昇	Liver function test increased	1	(0.1)	0	(0.0)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 778		Inclisiran N = 781	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
プロトロンビン時間延長	Prothrombin time prolonged	2	(0.3)	0	(0.0)
体重増加	Weight increased	0	(0.0)	2	(0.3)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	10	(1.3)	19	(2.4)
糖尿病	Diabetes mellitus	9	(1.2)	18	(2.3)
高血糖	Hyperglycaemia	1	(0.1)	1	(0.1)
2 型糖尿病	Type 2 diabetes mellitus	0	(0.0)	1	(0.1)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	12	(1.5)	11	(1.4)
関節痛	Arthralgia	4	(0.5)	1	(0.1)
関節炎	Arthritis	0	(0.0)	1	(0.1)
背部痛	Back pain	0	(0.0)	1	(0.1)
関節硬直	Joint stiffness	0	(0.0)	1	(0.1)
筋痙縮	Muscle spasms	1	(0.1)	2	(0.3)
筋力低下	Muscular weakness	2	(0.3)	1	(0.1)
筋骨格痛	Musculoskeletal pain	1	(0.1)	0	(0.0)
筋骨格硬直	Musculoskeletal stiffness	0	(0.0)	1	(0.1)
筋肉痛	Myalgia	5	(0.6)	3	(0.4)
頚部痛	Neck pain	1	(0.1)	0	(0.0)
四肢痛	Pain in extremity	2	(0.3)	1	(0.1)
関節リウマチ	Rheumatoid arthritis	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)	0	(0.0)	1	(0.1)
異形成母斑	Dysplastic naevus	0	(0.0)	1	(0.1)
神経系障害	Nervous system disorders	14	(1.8)	7	(0.9)
注意力障害	Disturbance in attention	1	(0.1)	0	(0.0)
浮動性めまい	Dizziness	4	(0.5)	3	(0.4)
本態性振戦	Essential tremor	1	(0.1)	0	(0.0)
頭痛	Headache	8	(1.0)	3	(0.4)
感覚鈍麻	Hypoaesthesia	0	(0.0)	1	(0.1)
嗜眠	Lethargy	0	(0.0)	1	(0.1)
記憶障害	Memory impairment	1	(0.1)	0	(0.0)
片頭痛	Migraine	0	(0.0)	1	(0.1)
末梢性ニューロパチー	Neuropathy peripheral	1	(0.1)	0	(0.0)
錯感覚	Paraesthesia	1	(0.1)	1	(0.1)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	8	(1.0)	1	(0.1)
慢性腎臓病	Chronic kidney disease	2	(0.3)	0	(0.0)
糖尿病性腎症	Diabetic nephropathy	1	(0.1)	0	(0.0)
腎不全	Renal failure	2	(0.3)	0	(0.0)
腎機能障害	Renal impairment	2	(0.3)	1	(0.1)
尿異常	Urine abnormality	1	(0.1)	0	(0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0	(0.0)	5	(0.6)
咳嗽	Cough	0	(0.0)	3	(0.4)
呼吸困難	Dyspnoea	0	(0.0)	1	(0.1)
上気道咳症候群	Upper-airway cough syndrome	0	(0.0)	1	(0.1)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 778		Inclisiran N = 781	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	5	(0.6)	3	(0.4)
皮膚炎	Dermatitis	1	(0.1)	1	(0.1)
湿疹	Eczema	1	(0.1)	1	(0.1)
爪破損	Onychoclasis	1	(0.1)	0	(0.0)
そう痒症	Pruritus	1	(0.1)	0	(0.0)
発疹	Rash	1	(0.1)	1	(0.1)
裂毛	Trichorrhexis	1	(0.1)	0	(0.0)
血管障害	Vascular disorders	3	(0.4)	2	(0.3)
潮紅	Flushing	1	(0.1)	1	(0.1)
高血圧	Hypertension	1	(0.1)	0	(0.0)
低血圧	Hypotension	1	(0.1)	0	(0.0)
不安定高血圧	Labile hypertension	1	(0.1)	1	(0.1)

Source: Table 14.3.1.8.1
SOC 及び PT はアルファベット順に提示

4.1.3 ORION-11（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.1-3-ORION-11

試験の標題

A placebo-controlled, double-blind, randomized trial to evaluate the effect of 300 mg of inclisiran sodium given as subcutaneous injections in subjects with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) or ASCVD-risk equivalents and elevated low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C)

治験実施医療機関

計 72 医療機関（チェコ共和国，ドイツ，ハンガリー，オランダ，ポーランド，南アフリカ共和国，ウクライナ，英国）

試験期間

2017 年 11 月 1 日（最初の被験者のランダム化日）～2019 年 7 月 31 日（最後の被験者の最後の来院日）

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

ORION-9 と同じ

副次目的

ORION-9 と同じ

探索目的

- 以下に対するインクリシランの効果についてデータ収集又は評価する：
  - 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（虚血性，出血性）等の心血管イベント

試験方法

本試験は，動脈硬化性心血管疾患（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とした多施設共同，第 III 相，プラセボ対照，二重盲検，ランダム化試験である。試験デザインは ORION-9 と同様であった。

目標被験者数

目標登録被験者数：1500 名

目標有効性評価被験者数：1425 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

試験対象集団は，最大耐用量のスタチン投与されている又はスタチン不耐の，LDL-C が高値の ASCVD 患者及び ASCVD と同等のリスクを有する患者とした。本試験の主な選択基準及び除外基準を以下に示す。

選択基準

- 18 歳以上の男女の患者。
- 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］。
- 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の場合，1.8 mmol/L（70 mg/dL）以上
  - ASCVD と同等のリスクを有する患者の場合，2.6 mmol/L（100 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。
- 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。
- 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。
- 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。

除外基準

ORION-9 と同じ

用量及び投与方法

ORION-9 と同じ

投与（観察）期間

ORION-9 と同じ

評価項目

有効性

本書で示した有効性評価項目は ORION-9 と同じとした。なお，その他の有効性評価項目は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

安全性

本書で示した安全性評価項目は ORION-9 と同じとした。なお，免疫原性（抗薬物抗体）は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

PK/PD

該当なし

統計手法

（1）解析対象集団

ITT 集団，最大の解析対象集団（FAS），Modified ITT（mITT）集団，安全性解析対象集団（SAF）の定義は ORION-9 と同じとした。

（2）有効性

2 つの主要評価項目（co-primary endpoint）でともにインクリシランとプラセボの間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。主要評価変数に関する仮説検定では，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）に制御した。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

多重補完法（合計 100 の補完データセット）ウォッシュアウトモデルを用いた回帰アプローチの後に LDL-C の欠測データを補完した。主要解析は ITT 集団を対象とし，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 Day 510 の LDL-C のベースラインからの変化率を解析した。モデルには群及びベースライン時のスタチン又はその他の脂質低下剤の使用の有無を固定効果，ベースラインの LDL-C 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

コントロールベースのパターン混合モデル（PMM）を用いて，試験を中止した被験者のデータが，Missing Not At Random（MNAR）である可能性を探索した。主要解析は ITT 集団を対象とし，反復測定混合モデル（MMRM）により多重補完した各データセット（合計 100）におけるす

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。モデルには，群，評価時点，ベースラインの LDL-C 値，群と評価時点の交互作用，スタチン又はその他の脂質低下剤の使用の有無を固定効果として含めた。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比較した。

＜開鍵後の解析計画の変更及び事後解析＞

データベースが固定され試験の盲検が解除された後に，FDA の指示により，以下のとおり事後解析を実施した。

- 固定効果の変更：固定効果としたベースライン時のスタチン又はその他の脂質低下剤の使用の有無は，ほとんどの被験者（94.7%）で使用ありであった。当初の計画では固定効果を均等に重み付けする解析方法であったため，ベースライン時にスタチン又はその他の脂質低下剤を使用していなかった少数の被験者が投与群の最小二乗平均推定値を歪めていると考えられた。そのため，ベースライン時のスタチン又はその他の脂質低下剤の使用の有無を固定効果として含むすべての統計モデルでその固定効果を除き再解析した。
- 多重補完法ウォッシュアウトモデルの修正：4 回すべての治験薬投与を受け，Day 510 の値を欠測し，Day 540 に評価可能なデータが得られたインクリシラン群の被験者は，欠測データを Missing At Random（MAR）と仮定し Day 510 の欠測データを補完するよう多重補完法ウォッシュアウトモデルを修正した。修正したウォッシュアウトモデルは欠測した評価時点の最良の推定値を提供するため最も適切に欠測データを補完する方法であると考えた。有効性の 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）の多重補完法ウォッシュアウトモデルを用いたすべての統計モデルで修正したモデルを用いて再解析した。
- シンバスタチン 40 mg のスタチン強度の分類の変更：米国心臓病学会／アメリカ心臓協会（ACC/AHA）のスタチン強度の定義と一致させるため，シンバスタチン 40 mg の分類を高強度から中強度に変更した。

（3）安全性

ORION-9 と同じ

試験成績

被験者の内訳

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（プラセボ群 805 名，インクリシラン群 810 名）に治験薬が投与された（Table 14.1.1，Table 14.1.1.2）。Day 510 の評価を実施した被験者はプラセボ群 96.5%（779/807 名），インクリシラン群 96.5%（782/810 名）であり，群間で同程度であった。Day 540 の最終評価を実施し，試験を完了した被験者の割合は

プラセボ群 95.4%（770/807 名），インクリシラン群 95.3%（772/810 名）であり，群間で同程度であった（Table 14.1.7.1）。

解析したデータセット

ランダム化された被験者 1617 名（プラセボ群 807 名，インクリシラン群 810 名，以下同順）全員が ITT 集団に含まれた。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プラセボ群の 2 名を除外し，誤ってインクリシランが投与されたプラセボ群の 1 名をインクリシラン群とみなし，1615 名（804 名，811 名）が SAF に含まれた。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又は 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（Table 14.1.1.2）。

Table 4-1 解析対象集団（ORION-11，ランダム化された全被験者）

Analysis Population	Placebo N = 807 n (%)	Inclisiran N = 810 n (%)	Total N = 1617 n (%)
Randomized	807	810	1617
ITT			
Yes	807 (100.0)	810 (100.0)	1617 (100.0)
No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
FAS			
Yes	800 (99.1)	803 (99.1)	1603 (99.1)
No	7 (0.9)	7 (0.9)	14 (0.9)
No Post Treatment Lipids	5 (0.6)	7 (0.9)	12 (0.7)
Not Dosed	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
mITT			
Yes	739 (91.6)	724 (89.4)	1463 (90.5)
No	68 (8.4)	86 (10.6)	154 (9.5)
No Day 510 LDL	66 (8.2)	86 (10.6)	152 (9.4)
Not Dosed	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
Safety as Randomized			
Yes	805 (99.8)	810 (100.0)	1615 (99.9)
No	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
Not Dosed	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
Safety as Analyzed*	804	811	1615

* Placebo subject [redacted] received an Inclisiran dose and is analyzed in the Inclisiran safety population.
Source: Table 14.1.1.2

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

人口統計学的特性，背景因子，及び心血管リスクは群間で同様であった。ITT 集団 1617 名（プラセボ群 807 名，インクリシラン群 810 名）で，被験者の 71.7%（1160 名）が男性，平均年齢は

64.8 歳，98.1%（1587 名）が白人であった。腎機能障害を有する患者は 71.1%（1150 名）であった（Table 14.1.8.1）。被験者の 80.5%（1301 名）が高血圧，35.1%（568 名）が糖尿病の病歴を有していた。被験者の 87.4%（1414 名）が ASCVD の病歴を有しており，そのうち 87.5%（1237 名）が冠動脈性心疾患，16.5%（233 名）が脳血管障害，及び 10.4%（147 名）が末梢動脈疾患であった（Table 14.1.9.1）。被験者の 12.6%（203 名）が ASCVD と同等のリスクを有しており，そのうち 56.2%（114 名）が心血管イベントの 10 年リスクが 20%以上のリスクスコアであり，5.4%（11 名）が家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体（HeFH），65.0%（132 名）が糖尿病の病歴を有していた（Table 14.1.9.1.13）。

ベースラインの脂質低下剤の使用割合及び種類に群間で不均衡はみられなかった。ITT 集団の 96.8%（1565 名）が脂質低下剤を使用しており，94.7%（1532 名）がスタチン，11.8%（191 名）がその他の脂質低下剤をベースライン時に使用していた。ベースライン時に高強度スタチンを使用していた被験者は 78.0%（1261 名），中強度スタチンを使用していた被験者は 15.5%（251 名），低強度スタチンを使用していた被験者は 0.4%（6 名）であった（Table 14.1.16.2.1.c：シンバスタチン 40 mg を高強度から中強度に変更した事後解析）。

有効性の結果

（1）主要評価項目

2 つの主要評価項目（co-primary endpoint）でともにインクリシランとプラセボの間に有意差が認められ，試験の主要目的が達成された。

Day 510 の LDL-C のベースラインからの変化率

実測値での 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 4.2%，インクリシラン群で−49.3%であり，インクリシラン群のプラセボ群との差は−53.5%であった（$p < 0.0001$）（Table 14）。主解析では事前に規定したウォッシュアウトモデルを用いて欠測データを考慮した。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 8.30%，インクリシラン群で−39.48%であり，インクリシラン群のプラセボ群との差は−47.79%であった（$p < 0.0001$）（Table 14.2.1.1）。

事後解析として実施した，ベースライン時のスタチン又はその他の脂質低下剤の使用の有無を固定効果から除いた 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−43.75%であり，インクリシラン群のプラセボ群との差は−47.79%であった（$p < 0.0001$）（Table 14.2.1.1.a）。また，ベースライン時のスタチン又はその他の脂質低下剤の使用の有無を固定効果から除き，修正したウォッシュアウトモデルを用いて欠測データを補完した 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%であり，インクリシラン群のプラセボ群との差は−49.85%であった（$p < 0.0001$）（Table 14.2.1.1.b）。

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

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 8.77%，インクリシラン群で−40.40%であり，インクリシラン群のプラセボ群との差は−49.16%であった（p < 0.0001）（Table 14.2.1.1）。

Table 4-2 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（ORION-11，ITT 集団）

	Placebo N = 807	Inclisiran N = 810	p-value
LS Mean (95% CI)	8.77 (5.44, 12.10)	−40.40 (−43.72, −37.07)	
LS Mean Difference (95% CI) from Placebo		−49.16 (−51.55, −46.77)	<.0001

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, current use of statins or other lipid-modifying therapies (yes/no) 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.

Source：Table 14.2.1.1

事後解析で実施した，ベースライン時のスタチン又はその他の脂質低下剤の使用の有無を固定効果から除いた 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%であり，インクリシラン群のプラセボ群との差は−49.17%であった（p < 0.0001）（Table 14.2.1.1.a）。

Table 4-3 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-11，Without Statin/LMT, ITT 集団）

	Placebo N = 807	Inclisiran N = 810	p-value
LS Mean (95% CI)	3.35 (1.65,5.05)	−45.82 (−47.52, −44.13)	
LS Mean Difference (95% CI) from Placebo		−49.17 (−51.57, −46.77)	<.0001

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 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.

Source：Table 14.2.1.1.a

（2）主な副次評価項目

1）Day 510 の LDL-C のベースラインからの絶対変化量

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 5.50 mg/dL，インクリシラン群で−46.35 mg/dL であり，インクリシラン群のプラセボ群との差は −51.86 mg/dL であった（p < 0.0001）（Table 14.2.3.1）。

事後解析で実施した，ベースライン時のスタチン又はその他の脂質低下剤の使用の有無を固定効果から除いた 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−50.91 mg/dL，インクリシラン群のプラセボ群との差は−51.87 mg/dL であった（$p < 0.0001$）（Table 14.2.3.1.a）。

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

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 5.50 mg/dL，インクリシラン群で−43.44 mg/dL であり，インクリシラン群のプラセボ群との差は−48.93 mg/dL であった（$p < 0.0001$）（Table 14.2.4.1）。

事後解析で実施した，ベースライン時のスタチン又はその他の脂質低下剤の使用の有無を固定効果から除いた 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−48.63 mg/dL であり，インクリシラン群のプラセボ群との差は−48.94 mg/dL であった（$p < 0.0001$）（Table 14.2.4.1.a）。

3）Day 510 のプロ蛋白質転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型（PCSK9），総コレステロール，アポリポ蛋白 B（Apo-B），及び non-HDL-C のベースラインからの変化率

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 13.78%，インクリシラン群で−65.47%であり，インクリシラン群のプラセボ群との差は−79.25%であった（$p < 0.0001$）（Table 14.2.5.1）。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 5.41%，インクリシラン群で−24.37%であり，インクリシラン群のプラセボ群との差は−29.79%であった（$p < 0.0001$）（Table 14.2.6.1）。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 5.43%，インクリシラン群で−33.52%であり，インクリシラン群のプラセボ群との差は−38.95%であった（$p < 0.0001$）（Table 14.2.7.1）。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 7.32%，インクリシラン群で−36.00%であり，インクリシラン群のプラセボ群との差は−43.31%であった（$p < 0.0001$）（Table 14.2.8.1）。

事後解析で実施した，ベースライン時のスタチン又はその他の脂質低下剤の使用の有無を固定効果から除いた 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%であり，インクリシラン群のプラセボ群との差は−79.27%であった（$p < 0.0001$）（Table 14.2.5.1.a）。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%であり，インクリシラン群のプラセボ群との差は−29.79%であった（$p < 0.0001$）（Table 14.2.6.1.a）。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%であり，インクリシラン群のプラセボ群との差は−38.94%であった

（$p < 0.0001$）（Table 14.2.7.1.a）。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%であり，インクリシラン群のプラセボ群との差は−43.32%であった（$p < 0.0001$）（Table 14.2.8.1.a）。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

SAF（プラセボ群 804 名，インクリシラン群 811 名）で，治験薬を 4 回すべて投与された被験者の割合はプラセボ群 92.3%（742 名），インクリシラン群 91.2%（740 名）であった（Table 14.1.12）。被験者の試験参加期間は群間で同程度であった［平均値（SD）：プラセボ群 528.6（55.71）日，インクリシラン群 528.8（55.49）日］（Table 14.1.2.4）。

（2）有害事象

- 有害事象の発現割合は，プラセボ群 81.5%（655/804 名），インクリシラン群 82.7%（671/811 名）であった。比較的よくみられた PT 別の有害事象（いずれかの群で発現割合が 5%以上）は，糖尿病［プラセボ群 11.7%（94 名），インクリシラン群 10.9%（88 名），以下同順］，上咽頭炎［11.2%（90 名），11.2%（91 名）］，高血圧［6.7%（54 名），6.5%（53 名）］，上気道感染［6.1%（49 名），6.4%（52 名）］，関節痛［4.0%（32 名），5.8%（47 名）］，変形性関節症［5.0%（40 名），3.9%（32 名）］であった（Table 4-4，Table 14.3.1.2，Table 14.3.1.3.2）。
- 副作用の発現割合は，プラセボ群 10.2%（82/804 名），インクリシラン群 15.2%（123/811 名）であった。インクリシラン群で最も発現割合が高かった PT 別の副作用は，注射部位反応［0%，2.2%（18 名）］であり，次いで注射部位紅斑［0.1%（1 名），1.6%（13 名）］，糖尿病［0.5%（4 名），1.0%（8 名）］，及び注射部位疼痛［0.4%（3 名），1.0%（8 名）］の順に高かった（Table 4-5，Table 14.3.1.8.1）。
- 死亡に至った有害事象の発現割合はプラセボ群 1.9%（15/804 名），インクリシラン群 1.7%（14/811 名）であった。いずれの群でも最も発現割合の高かった SOC 別の事象は心臓障害［0.6%（5 名），0.9%（7 名）］であった。いずれかの群で 2 名以上にみられた PT 別の事象は，心筋梗塞（2 名，1 名），心筋虚血（2 名，1 名），死亡（2 名，1 名），うっ血性心不全（0 名，2 名），肺の悪性新生物（0 名，2 名）であった。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（Table 14.3.1.15，Listing 16.2.12）。
- 重篤な有害事象の発現割合は，プラセボ群 22.5%（181/804 名），インクリシラン群 22.3%（181/811 名）であった。いずれの群でも最も発現割合の高かった SOC 別の事象は心臓障害［9.2%（74 名），9.4%（76 名）］，次いで感染症および寄生虫症［3.0%（24 名），3.6%（29 名）］であった。比較的よくみられた PT 別の重篤な有害事象（いずれかの群で発現割

合が 1%以上）は，狭心症［1.6%（13 名），1.7%（14 名）］，不安定狭心症［1.4%（11 名），1.4%（11 名）］，心房細動［0.7%（6 名），1.2%（10 名）］，肺炎［0.9%（7 名），1.1%（9 名）］，冠動脈疾患［1.4%（11 名），1.0%（8 名）］，末梢動脈閉塞性疾患［1.0%（8 名），0.9%（7 名）］，急性心筋梗塞［2.2%（18 名），0.6%（5 名）］，非心臓性胸痛［1.0%（8 名），0.5%（4 名）］であった（Table 14.3.1.4）。

- 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 2.2%（18/804 名），インクリシラン群 2.8%（23/811 名）であった。いずれかの群で 2 名以上にみられた PT 別の事象は，筋肉痛（1 名，2 名），疲労（2 名，0 名），前立腺癌（2 名，1 名）であった。（Table 14.3.1.14）。
- 注射部位反応関連の有害事象の発現割合は，プラセボ群 1.7%（14/804 名），インクリシラン群 7.6%（62/811 名）であった。インクリシラン群での発現割合はプラセボ群と比べて高かったものの，重症度はすべての事象で軽度又は中等度であり，ほとんどの事象が後遺症なしで消失した。重篤と判断された注射部位反応関連の有害事象はなかった。インクリシラン群の 2 名で注射部位関連の有害事象により治験薬投与を中止した（Table 14.3.1.12.1，Table 14.3.1.12.2，Table 14.3.1.4，Table 14.3.1.6.1，Table 14.3.1.14，Listing 16.2.12.14）。

（3）臨床検査，バイタルサイン

注射部位反応関連以外の臨床的に注目すべき有害事象に関連した臨床検査項目（肝機能，腎機能，新規発症糖尿病，ミオパチー，炎症マーカー，血液学的・血液凝固検査）及びバイタルサイン（心血管事象）のベースライン後の変化又は異常値に該当した被験者の割合に，群間で違いはみられなかった（12.4 項，12.5 項）。

PK/PD の結果

該当なし

4.1.3.1 ORION-11（付録）

Table 4-4 すべての有害事象の発現被験者数・発現割合（ORION-11，SAF）

SOC	System Organ Class	Placebo N = 804		Inclisiran N = 811	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
合計	Subject with at least one TEAE	655	(81.5)	671	(82.7)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	29	(3.6)	23	(2.8)
貧血	Anaemia	15	(1.9)	20	(2.5)
葉酸欠乏性貧血	Anaemia folate deficiency	1	(0.1)	0	(0.0)
好酸球増加症	Eosinophilia	1	(0.1)	0	(0.0)
出血性貧血	Haemorrhagic anaemia	1	(0.1)	0	(0.0)
鉄欠乏性貧血	Iron deficiency anaemia	4	(0.5)	2	(0.2)
白血球減少症	Leukopenia	0	(0.0)	2	(0.2)
リンパ節炎	Lymphadenitis	1	(0.1)	0	(0.0)
リンパ節症	Lymphadenopathy	1	(0.1)	0	(0.0)
縦隔リンパ節腫脹	Lymphadenopathy mediastinal	1	(0.1)	0	(0.0)
小球性貧血	Microcytic anaemia	1	(0.1)	0	(0.0)
正球性貧血	Normocytic anaemia	1	(0.1)	0	(0.0)
脾臓うっ血	Spleen congestion	0	(0.0)	1	(0.1)
血小板減少症	Thrombocytopenia	3	(0.4)	0	(0.0)
心臓障害	Cardiac disorders	145	(18.0)	138	(17.0)
急性冠動脈症候群	Acute coronary syndrome	2	(0.2)	1	(0.1)
急性心筋梗塞	Acute myocardial infarction	18	(2.2)	5	(0.6)
狭心症	Angina pectoris	36	(4.5)	30	(3.7)
不安定狭心症	Angina unstable	11	(1.4)	13	(1.6)
大動脈弁閉鎖不全症	Aortic valve incompetence	2	(0.2)	1	(0.1)
大動脈弁狭窄	Aortic valve stenosis	1	(0.1)	2	(0.2)
不整脈	Arrhythmia	2	(0.2)	2	(0.2)
上室性不整脈	Arrhythmia supraventricular	1	(0.1)	0	(0.0)
冠動脈硬化症	Arteriosclerosis coronary artery	1	(0.1)	1	(0.1)
心房細動	Atrial fibrillation	18	(2.2)	18	(2.2)
心房粗動	Atrial flutter	2	(0.2)	3	(0.4)
房室ブロック	Atrioventricular block	0	(0.0)	2	(0.2)
完全房室ブロック	Atrioventricular block complete	0	(0.0)	1	(0.1)
第一度房室ブロック	Atrioventricular block first degree	3	(0.4)	2	(0.2)
第二度房室ブロック	Atrioventricular block second degree	2	(0.2)	1	(0.1)
徐脈	Bradycardia	5	(0.6)	8	(1.0)
左脚ブロック	Bundle branch block left	4	(0.5)	2	(0.2)
心停止	Cardiac arrest	0	(0.0)	3	(0.4)
心不全	Cardiac failure	12	(1.5)	5	(0.6)
慢性心不全	Cardiac failure chronic	2	(0.2)	3	(0.4)
うっ血性心不全	Cardiac failure congestive	9	(1.1)	9	(1.1)
心拡大	Cardiomegaly	1	(0.1)	0	(0.0)
心筋症	Cardiomyopathy	0	(0.0)	1	(0.1)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 804		Inclisiran N = 811	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
心血管不全	Cardiovascular insufficiency	1	(0.1)	1	(0.1)
伝導障害	Conduction disorder	0	(0.0)	1	(0.1)
冠動脈疾患	Coronary artery disease	16	(2.0)	15	(1.8)
冠動脈解離	Coronary artery dissection	1	(0.1)	0	(0.0)
冠動脈不全	Coronary artery insufficiency	0	(0.0)	1	(0.1)
冠動脈閉塞	Coronary artery occlusion	1	(0.1)	1	(0.1)
冠動脈狭窄	Coronary artery stenosis	2	(0.2)	2	(0.2)
期外収縮	Extrasystoles	0	(0.0)	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	1	(0.1)	1	(0.1)
左房拡大	Left atrial enlargement	2	(0.2)	0	(0.0)
左室機能不全	Left ventricular dysfunction	8	(1.0)	4	(0.5)
左室不全	Left ventricular failure	1	(0.1)	1	(0.1)
左室肥大	Left ventricular hypertrophy	2	(0.2)	0	(0.0)
僧帽弁閉鎖不全症	Mitral valve incompetence	9	(1.1)	6	(0.7)
心筋梗塞	Myocardial infarction	4	(0.5)	5	(0.6)
心筋虚血	Myocardial ischaemia	8	(1.0)	8	(1.0)
動悸	Palpitations	6	(0.7)	10	(1.2)
発作性不整脈	Paroxysmal arrhythmia	1	(0.1)	0	(0.0)
心嚢液貯留	Pericardial effusion	1	(0.1)	0	(0.0)
プリンツメタル狭心症	Prinzmetal angina	1	(0.1)	0	(0.0)
右房拡大	Right atrial enlargement	1	(0.1)	0	(0.0)
右室機能不全	Right ventricular dysfunction	1	(0.1)	0	(0.0)
右室不全	Right ventricular failure	0	(0.0)	1	(0.1)
無症候性心筋梗塞	Silent myocardial infarction	1	(0.1)	0	(0.0)
洞性不整脈	Sinus arrhythmia	0	(0.0)	1	(0.1)
洞性徐脈	Sinus bradycardia	0	(0.0)	1	(0.1)
洞結節機能不全	Sinus node dysfunction	0	(0.0)	1	(0.1)
洞性頻脈	Sinus tachycardia	0	(0.0)	2	(0.2)
上室性期外収縮	Supraventricular extrasystoles	2	(0.2)	2	(0.2)
上室性頻脈	Supraventricular tachycardia	1	(0.1)	2	(0.2)
頻脈	Tachycardia	3	(0.4)	4	(0.5)
発作性頻脈	Tachycardia paroxysmal	1	(0.1)	0	(0.0)
三尖弁閉鎖不全症	Tricuspid valve incompetence	5	(0.6)	4	(0.5)
心室性不整脈	Ventricular arrhythmia	1	(0.1)	3	(0.4)
心室細動	Ventricular fibrillation	0	(0.0)	1	(0.1)
心室肥大	Ventricular hypertrophy	0	(0.0)	2	(0.2)
心室早期興奮	Ventricular pre-excitation	0	(0.0)	1	(0.1)
心室性頻脈	Ventricular tachycardia	3	(0.4)	1	(0.1)
先天性，家族性および遺伝性障害	Congenital, familial and genetic disorders	4	(0.5)	5	(0.6)
陰嚢水瘤	Hydrocele	2	(0.2)	1	(0.1)
肥大型心筋症	Hypertrophic cardiomyopathy	1	(0.1)	1	(0.1)
毛包性角化症	Keratosis follicular	1	(0.1)	0	(0.0)
包茎	Phimosis	0	(0.0)	2	(0.2)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 804		Inclisiran N = 811	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
椎骨動脈形成不全	Vertebral artery hypoplasia	0	(0.0)	1	(0.1)
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	16	(2.0)	29	(3.6)
耳垢栓塞	Cerumen impaction	0	(0.0)	1	(0.1)
難聴	Deafness	0	(0.0)	2	(0.2)
片耳難聴	Deafness unilateral	0	(0.0)	3	(0.4)
耳痛	Ear pain	1	(0.1)	0	(0.0)
耳そう痒症	Ear pruritus	1	(0.1)	1	(0.1)
耳管閉塞	Eustachian tube obstruction	0	(0.0)	1	(0.1)
耳垢分泌過多	Excessive cerumen production	3	(0.4)	1	(0.1)
聴力低下	Hypoacusis	2	(0.2)	0	(0.0)
メニエール病	Meniere's disease	0	(0.0)	1	(0.1)
中耳滲出液	Middle ear effusion	0	(0.0)	1	(0.1)
中耳の炎症	Middle ear inflammation	1	(0.1)	0	(0.0)
耳鳴	Tinnitus	2	(0.2)	6	(0.7)
回転性めまい	Vertigo	8	(1.0)	12	(1.5)
頭位性回転性めまい	Vertigo positional	1	(0.1)	1	(0.1)
内分泌障害	Endocrine disorders	8	(1.0)	17	(2.1)
副腎障害	Adrenal disorder	1	(0.1)	0	(0.0)
副腎肥大	Adrenomegaly	1	(0.1)	0	(0.0)
自己免疫性甲状腺炎	Autoimmune thyroiditis	0	(0.0)	2	(0.2)
甲状腺腫	Goitre	1	(0.1)	3	(0.4)
甲状腺機能亢進症	Hyperthyroidism	0	(0.0)	2	(0.2)
下垂体機能低下症	Hypopituitarism	0	(0.0)	1	(0.1)
甲状腺機能低下症	Hypothyroidism	4	(0.5)	5	(0.6)
甲状腺障害	Thyroid disorder	1	(0.1)	0	(0.0)
甲状腺腫瘤	Thyroid mass	1	(0.1)	4	(0.5)
甲状腺炎	Thyroiditis	0	(0.0)	1	(0.1)
眼障害	Eye disorders	41	(5.1)	34	(4.2)
加齢黄斑変性	Age-related macular degeneration	0	(0.0)	1	(0.1)
眼瞼炎	Blepharitis	0	(0.0)	2	(0.2)
眼瞼痙攣	Blepharospasm	1	(0.1)	0	(0.0)
白内障	Cataract	11	(1.4)	12	(1.5)
霰粒腫	Chalazion	0	(0.0)	1	(0.1)
結膜出血	Conjunctival haemorrhage	1	(0.1)	1	(0.1)
結膜浮腫	Conjunctival oedema	1	(0.1)	0	(0.0)
アレルギー性結膜炎	Conjunctivitis allergic	1	(0.1)	0	(0.0)
糖尿病網膜症	Diabetic retinopathy	1	(0.1)	1	(0.1)
複視	Diplopia	2	(0.2)	2	(0.2)
乾性加齢黄斑変性	Dry age-related macular degeneration	0	(0.0)	1	(0.1)
眼乾燥	Dry eye	4	(0.5)	2	(0.2)
上強膜炎	Episcleritis	1	(0.1)	1	(0.1)
眼出血	Eye haemorrhage	1	(0.1)	1	(0.1)
眼刺激	Eye irritation	0	(0.0)	1	(0.1)
眼痛	Eye pain	1	(0.1)	1	(0.1)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 804		Inclisiran N = 811	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
眼部腫脹	Eye swelling	3	(0.4)	0	(0.0)
眼瞼下垂	Eyelid ptosis	1	(0.1)	0	(0.0)
緑内障	Glaucoma	3	(0.4)	1	(0.1)
虹彩毛様体炎	Iridocyclitis	1	(0.1)	0	(0.0)
流涙増加	Lacrimation increased	1	(0.1)	2	(0.2)
水晶体脱臼	Lens dislocation	1	(0.1)	0	(0.0)
黄斑変性	Macular degeneration	2	(0.2)	0	(0.0)
黄斑症	Maculopathy	0	(0.0)	1	(0.1)
老視	Presbyopia	1	(0.1)	0	(0.0)
点状角膜炎	Punctate keratitis	0	(0.0)	1	(0.1)
網膜剥離	Retinal detachment	1	(0.1)	1	(0.1)
網膜静脈閉塞	Retinal vein occlusion	0	(0.0)	2	(0.2)
霧視	Vision blurred	2	(0.2)	2	(0.2)
視力低下	Visual acuity reduced	0	(0.0)	1	(0.1)
視力障害	Visual impairment	4	(0.5)	5	(0.6)
硝子体癒着	Vitreous adhesions	1	(0.1)	0	(0.0)
硝子体浮遊物	Vitreous floaters	2	(0.2)	0	(0.0)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	137	(17.0)	159	(19.6)
腹部不快感	Abdominal discomfort	1	(0.1)	3	(0.4)
腹部膨満	Abdominal distension	2	(0.2)	5	(0.6)
腹痛	Abdominal pain	14	(1.7)	16	(2.0)
下腹部痛	Abdominal pain lower	2	(0.2)	2	(0.2)
上腹部痛	Abdominal pain upper	12	(1.5)	9	(1.1)
肛門失禁	Anal incontinence	1	(0.1)	0	(0.0)
肛門そう痒症	Anal pruritus	0	(0.0)	1	(0.1)
アフタ性潰瘍	Aphthous ulcer	0	(0.0)	1	(0.1)
腹水	Ascites	1	(0.1)	0	(0.0)
バレット食道	Barrett's oesophagus	2	(0.2)	1	(0.1)
便通不規則	Bowel movement irregularity	1	(0.1)	1	(0.1)
慢性胃炎	Chronic gastritis	0	(0.0)	3	(0.4)
大腸炎	Colitis	3	(0.4)	0	(0.0)
虚血性大腸炎	Colitis ischaemic	1	(0.1)	0	(0.0)
潰瘍性大腸炎	Colitis ulcerative	1	(0.1)	1	(0.1)
結腸異形成	Colon dysplasia	1	(0.1)	0	(0.0)
便秘	Constipation	11	(1.4)	9	(1.1)
排便障害	Defaecation disorder	0	(0.0)	1	(0.1)
齲歯	Dental caries	1	(0.1)	1	(0.1)
横隔膜ヘルニア	Diaphragmatic hernia	0	(0.0)	1	(0.1)
下痢	Diarrhoea	33	(4.1)	33	(4.1)
憩室	Diverticulum	3	(0.4)	4	(0.5)
腸憩室	Diverticulum intestinal	6	(0.7)	4	(0.5)
出血性腸憩室	Diverticulum intestinal haemorrhagic	1	(0.1)	0	(0.0)
口内乾燥	Dry mouth	4	(0.5)	3	(0.4)
十二指腸炎	Duodenitis	1	(0.1)	0	(0.0)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 804		Inclisiran N = 811	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
消化不良	Dyspepsia	13	(1.6)	15	(1.8)
嚥下障害	Dysphagia	1	(0.1)	1	(0.1)
びらん性食道炎	Erosive oesophagitis	1	(0.1)	1	(0.1)
おくび	Eructation	0	(0.0)	1	(0.1)
鼓腸	Flatulence	3	(0.4)	4	(0.5)
食中毒	Food poisoning	2	(0.2)	3	(0.4)
排便回数増加	Frequent bowel movements	0	(0.0)	1	(0.1)
胃線維症	Gastric fibrosis	1	(0.1)	0	(0.0)
胃ポリープ	Gastric polyps	2	(0.2)	0	(0.0)
胃炎	Gastritis	9	(1.1)	10	(1.2)
びらん性胃炎	Gastritis erosive	3	(0.4)	2	(0.2)
胃十二指腸炎	Gastroduodenitis	2	(0.2)	3	(0.4)
胃腸出血	Gastrointestinal haemorrhage	0	(0.0)	1	(0.1)
消化器痛	Gastrointestinal pain	0	(0.0)	1	(0.1)
胃腸音異常	Gastrointestinal sounds abnormal	1	(0.1)	0	(0.0)
胃腸血管奇形	Gastrointestinal vascular malformation	1	(0.1)	0	(0.0)
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	8	(1.0)	10	(1.2)
舌炎	Glossitis	0	(0.0)	2	(0.2)
吐血	Haematemesis	1	(0.1)	0	(0.0)
血便排泄	Haematochezia	1	(0.1)	2	(0.2)
痔核	Haemorrhoids	2	(0.2)	5	(0.6)
裂孔ヘルニア	Hiatus hernia	2	(0.2)	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	3	(0.4)	3	(0.4)
腸出血	Intestinal haemorrhage	0	(0.0)	1	(0.1)
腸潰瘍	Intestinal ulcer	0	(0.0)	1	(0.1)
過敏性腸症候群	Irritable bowel syndrome	3	(0.4)	6	(0.7)
大腸ポリープ	Large intestine polyp	5	(0.6)	15	(1.8)
口唇腫脹	Lip swelling	0	(0.0)	2	(0.2)
腰ヘルニア	Lumbar hernia	0	(0.0)	1	(0.1)
口腔内潰瘍形成	Mouth ulceration	1	(0.1)	0	(0.0)
悪心	Nausea	6	(0.7)	13	(1.6)
非感染性歯肉炎	Noninfective gingivitis	1	(0.1)	0	(0.0)
非感染性唾液腺炎	Noninfective sialoadenitis	0	(0.0)	1	(0.1)
食道痙攣	Oesophageal spasm	0	(0.0)	1	(0.1)
食道狭窄	Oesophageal stenosis	0	(0.0)	1	(0.1)
食道炎	Oesophagitis	1	(0.1)	0	(0.0)
口腔粘膜水疱形成	Oral mucosal blistering	0	(0.0)	1	(0.1)
膵嚢胞	Pancreatic cyst	1	(0.1)	0	(0.0)
膵脂肪変性	Pancreatic steatosis	1	(0.1)	0	(0.0)
膵炎	Pancreatitis	0	(0.0)	1	(0.1)
急性膵炎	Pancreatitis acute	2	(0.2)	0	(0.0)
慢性膵炎	Pancreatitis chronic	2	(0.2)	0	(0.0)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 804		Inclisiran N = 811	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
壊死性膵炎	Pancreatitis necrotising	0	(0.0)	1	(0.1)
消化性潰瘍	Peptic ulcer	3	(0.4)	1	(0.1)
直腸出血	Rectal haemorrhage	3	(0.4)	1	(0.1)
直腸ポリープ	Rectal polyp	0	(0.0)	1	(0.1)
直腸脱	Rectal prolapse	0	(0.0)	1	(0.1)
逆流性胃炎	Reflux gastritis	0	(0.0)	1	(0.1)
唾液管閉塞	Salivary duct obstruction	1	(0.1)	0	(0.0)
胃腫瘤	Stomach mass	0	(0.0)	1	(0.1)
舌腫脹	Swollen tongue	0	(0.0)	2	(0.2)
歯痛	Toothache	5	(0.6)	6	(0.7)
臍ヘルニア	Umbilical hernia	2	(0.2)	0	(0.0)
腸の軸捻転	Volvulus	0	(0.0)	1	(0.1)
嘔吐	Vomiting	6	(0.7)	7	(0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	104	(12.9)	136	(16.8)
無力症	Asthenia	5	(0.6)	9	(1.1)
心臓死	Cardiac death	1	(0.1)	0	(0.0)
胸部不快感	Chest discomfort	0	(0.0)	1	(0.1)
胸痛	Chest pain	5	(0.6)	7	(0.9)
悪寒	Chills	1	(0.1)	0	(0.0)
嚢胞	Cyst	1	(0.1)	0	(0.0)
死亡	Death	2	(0.2)	1	(0.1)
運動耐性低下	Exercise tolerance decreased	5	(0.6)	4	(0.5)
顔面浮腫	Face oedema	0	(0.0)	1	(0.1)
顔面痛	Facial pain	1	(0.1)	0	(0.0)
疲労	Fatigue	15	(1.9)	17	(2.1)
異常感	Feeling abnormal	1	(0.1)	1	(0.1)
冷感	Feeling cold	0	(0.0)	1	(0.1)
熱感	Feeling hot	1	(0.1)	0	(0.0)
ヘルニア	Hernia	0	(0.0)	1	(0.1)
治癒不良	Impaired healing	2	(0.2)	0	(0.0)
炎症	Inflammation	1	(0.1)	0	(0.0)
インフルエンザ様疾患	Influenza like illness	8	(1.0)	7	(0.9)
注射部位内出血	Injection site bruising	4	(0.5)	6	(0.7)
注射部位変色	Injection site discolouration	0	(0.0)	2	(0.2)
注射部位不快感	Injection site discomfort	1	(0.1)	1	(0.1)
注射部位紅斑	Injection site erythema	1	(0.1)	15	(1.8)
注射部位血腫	Injection site haematoma	0	(0.0)	2	(0.2)
注射部位出血	Injection site haemorrhage	1	(0.1)	0	(0.0)
注射部位過敏反応	Injection site hypersensitivity	0	(0.0)	1	(0.1)
注射部位硬結	Injection site induration	0	(0.0)	3	(0.4)
注射部位浮腫	Injection site oedema	1	(0.1)	0	(0.0)
注射部位疼痛	Injection site pain	4	(0.5)	12	(1.5)
注射部位知覚異常	Injection site paraesthesia	0	(0.0)	4	(0.5)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 804		Inclisiran N = 811	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
注射部位そう痒感	Injection site pruritus	3	(0.4)	2	(0.2)
注射部位発疹	Injection site rash	0	(0.0)	6	(0.7)
注射部位反応	Injection site reaction	0	(0.0)	21	(2.6)
注射部位腫脹	Injection site swelling	1	(0.1)	0	(0.0)
注射部位熱感	Injection site warmth	0	(0.0)	1	(0.1)
倦怠感	Malaise	5	(0.6)	4	(0.5)
小結節	Nodule	1	(0.1)	0	(0.0)
非心臓性胸痛	Non-cardiac chest pain	21	(2.6)	14	(1.7)
末梢性浮腫	Oedema peripheral	10	(1.2)	10	(1.2)
疼痛	Pain	5	(0.6)	4	(0.5)
末梢腫脹	Peripheral swelling	9	(1.1)	9	(1.1)
発熱	Pyrexia	2	(0.2)	2	(0.2)
異物感	Sensation of foreign body	0	(0.0)	1	(0.1)
心突然死	Sudden cardiac death	1	(0.1)	1	(0.1)
予想外の治療反応	Therapeutic response unexpected	1	(0.1)	0	(0.0)
ワクチン接種部位内出血	Vaccination site bruising	0	(0.0)	2	(0.2)
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	(0.2)	0	(0.0)
血管ステント血栓症	Vascular stent thrombosis	1	(0.1)	0	(0.0)
血管穿刺部位内出血	Vessel puncture site bruise	0	(0.0)	2	(0.2)
血管穿刺部位発疹	Vessel puncture site rash	1	(0.1)	0	(0.0)
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	21	(2.6)	31	(3.8)
胆道仙痛	Biliary colic	1	(0.1)	0	(0.0)
胆管拡張	Biliary dilatation	0	(0.0)	1	(0.1)
胆道障害	Biliary tract disorder	1	(0.1)	1	(0.1)
胆嚢炎	Cholecystitis	2	(0.2)	1	(0.1)
急性胆嚢炎	Cholecystitis acute	1	(0.1)	3	(0.4)
慢性胆嚢炎	Cholecystitis chronic	1	(0.1)	0	(0.0)
胆石症	Cholelithiasis	6	(0.7)	8	(1.0)
胆汁うっ滞	Cholestasis	1	(0.1)	1	(0.1)
肝嚢胞	Hepatic cyst	2	(0.2)	2	(0.2)
肝線維症	Hepatic fibrosis	0	(0.0)	2	(0.2)
肝病変	Hepatic lesion	1	(0.1)	1	(0.1)
肝臓痛	Hepatic pain	0	(0.0)	1	(0.1)
脂肪肝	Hepatic steatosis	9	(1.1)	11	(1.4)
肝炎	Hepatitis	1	(0.1)	0	(0.0)
肝腫大	Hepatomegaly	1	(0.1)	1	(0.1)
高ビリルビン血症	Hyperbilirubinaemia	1	(0.1)	2	(0.2)
免疫系障害	Immune system disorders	4	(0.5)	8	(1.0)
ワクチンアレルギー	Allergy to vaccine	1	(0.1)	0	(0.0)
薬物過敏症	Drug hypersensitivity	1	(0.1)	1	(0.1)
食物アレルギー	Food allergy	0	(0.0)	1	(0.1)
複合アレルギー	Multiple allergies	0	(0.0)	1	(0.1)
サルコイドーシス	Sarcoidosis	0	(0.0)	1	(0.1)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 804		Inclisiran N = 811	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
季節性アレルギー	Seasonal allergy	2	(0.2)	4	(0.5)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	289	(35.9)	326	(40.2)
四肢膿瘍	Abscess limb	2	(0.2)	1	(0.1)
眼瞼膿瘍	Abscess of eyelid	0	(0.0)	1	(0.1)
急性副鼻腔炎	Acute sinusitis	2	(0.2)	2	(0.2)
虫垂炎	Appendicitis	2	(0.2)	2	(0.2)
細菌性疾患キャリアー	Bacterial disease carrier	0	(0.0)	1	(0.1)
細菌尿	Bacteriuria	1	(0.1)	1	(0.1)
カンジダ性亀頭炎	Balanitis candida	1	(0.1)	0	(0.0)
胆道性敗血症	Biliary sepsis	1	(0.1)	1	(0.1)
感染性水疱	Blister infected	1	(0.1)	0	(0.0)
ボレリア感染	Borrelia infection	1	(0.1)	0	(0.0)
気管支炎	Bronchitis	16	(2.0)	23	(2.8)
カンジダ感染	Candida infection	0	(0.0)	1	(0.1)
蜂巣炎	Cellulitis	7	(0.9)	11	(1.4)
胸壁膿瘍	Chest wall abscess	1	(0.1)	0	(0.0)
慢性副鼻腔炎	Chronic sinusitis	1	(0.1)	0	(0.0)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	Clostridium difficile infection	0	(0.0)	1	(0.1)
結膜炎	Conjunctivitis	7	(0.9)	2	(0.2)
ウイルス性結膜炎	Conjunctivitis viral	1	(0.1)	0	(0.0)
膀胱炎	Cystitis	3	(0.4)	2	(0.2)
医療機器関連敗血症	Device related sepsis	1	(0.1)	0	(0.0)
憩室炎	Diverticulitis	3	(0.4)	2	(0.2)
耳感染	Ear infection	2	(0.2)	2	(0.2)
脳炎	Encephalitis	1	(0.1)	0	(0.0)
精巣上体炎	Epididymitis	1	(0.1)	1	(0.1)
丹毒	Erysipelas	0	(0.0)	2	(0.2)
大腸菌性尿路感染	Escherichia urinary tract infection	0	(0.0)	1	(0.1)
眼感染	Eye infection	1	(0.1)	0	(0.0)
眼瞼毛包炎	Eyelid folliculitis	1	(0.1)	0	(0.0)
毛包炎	Folliculitis	1	(0.1)	3	(0.4)
真菌感染	Fungal infection	0	(0.0)	3	(0.4)
皮膚真菌感染	Fungal skin infection	1	(0.1)	0	(0.0)
せつ	Furuncle	2	(0.2)	0	(0.0)
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	0	(0.0)	1	(0.1)
細菌性胃炎	Gastritis bacterial	1	(0.1)	0	(0.0)
胃腸炎	Gastroenteritis	7	(0.9)	11	(1.4)
ノロウイルス性胃腸炎	Gastroenteritis norovirus	1	(0.1)	0	(0.0)
ウイルス性胃腸炎	Gastroenteritis viral	2	(0.2)	0	(0.0)
性器カンジダ症	Genital candidiasis	1	(0.1)	0	(0.0)
歯肉炎	Gingivitis	3	(0.4)	2	(0.2)
鼠径部膿瘍	Groin abscess	1	(0.1)	0	(0.0)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 804		Inclisiran N = 811	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
ヘリコバクター感染	Helicobacter infection	1	(0.1)	4	(0.5)
C 型肝炎	Hepatitis C	1	(0.1)	0	(0.0)
帯状疱疹	Herpes zoster	6	(0.7)	3	(0.4)
咬傷感染	Infected bite	1	(0.1)	3	(0.4)
感染性嚢腫	Infected cyst	1	(0.1)	1	(0.1)
感染性胸水	Infectious pleural effusion	1	(0.1)	1	(0.1)
感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease	3	(0.4)	2	(0.2)
インフルエンザ	Influenza	20	(2.5)	19	(2.3)
椎間板炎	Intervertebral discitis	1	(0.1)	0	(0.0)
腎感染	Kidney infection	1	(0.1)	0	(0.0)
迷路炎	Labyrinthitis	1	(0.1)	2	(0.2)
喉頭炎	Laryngitis	2	(0.2)	3	(0.4)
ウイルス性喉頭炎	Laryngitis viral	1	(0.1)	0	(0.0)
限局性感染	Localised infection	2	(0.2)	1	(0.1)
下気道感染	Lower respiratory tract infection	25	(3.1)	32	(3.9)
ウイルス性下気道感染	Lower respiratory tract infection viral	1	(0.1)	1	(0.1)
肺感染	Lung infection	0	(0.0)	1	(0.1)
ライム病	Lyme disease	0	(0.0)	2	(0.2)
乳様突起炎	Mastoiditis	1	(0.1)	0	(0.0)
爪カンジダ症	Nail candida	0	(0.0)	1	(0.1)
爪感染	Nail infection	0	(0.0)	1	(0.1)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	90	(11.2)	91	(11.2)
神経ボレリア症	Neuroborreliosis	1	(0.1)	0	(0.0)
食道カンジダ症	Oesophageal candidiasis	1	(0.1)	0	(0.0)
爪真菌症	Onychomycosis	2	(0.2)	1	(0.1)
口腔カンジダ症	Oral candidiasis	2	(0.2)	0	(0.0)
口腔真菌感染	Oral fungal infection	1	(0.1)	0	(0.0)
口腔ヘルペス	Oral herpes	3	(0.4)	0	(0.0)
精巣炎	Orchitis	1	(0.1)	0	(0.0)
外耳炎	Otitis externa	1	(0.1)	0	(0.0)
中耳炎	Otitis media	0	(0.0)	1	(0.1)
爪囲炎	Paronychia	1	(0.1)	1	(0.1)
病原体耐性	Pathogen resistance	1	(0.1)	0	(0.0)
咽頭炎	Pharyngitis	1	(0.1)	5	(0.6)
肺炎	Pneumonia	11	(1.4)	18	(2.2)
肺炎球菌性肺炎	Pneumonia pneumococcal	0	(0.0)	1	(0.1)
処置後感染	Post procedural infection	1	(0.1)	2	(0.2)
処置後敗血症	Post procedural sepsis	1	(0.1)	0	(0.0)
術後創感染	Postoperative wound infection	2	(0.2)	1	(0.1)
歯髄炎	Pulpitis dental	2	(0.2)	3	(0.4)
腎盂腎炎	Pyelonephritis	1	(0.1)	0	(0.0)
慢性腎盂腎炎	Pyelonephritis chronic	0	(0.0)	1	(0.1)
膿皮症	Pyoderma	0	(0.0)	1	(0.1)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 804		Inclisiran N = 811	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
気道感染	Respiratory tract infection	16	(2.0)	18	(2.2)
ウイルス性気道感染	Respiratory tract infection viral	5	(0.6)	5	(0.6)
鼻炎	Rhinitis	2	(0.2)	11	(1.4)
ロタウイルス感染	Rotavirus infection	2	(0.2)	1	(0.1)
陰嚢膿瘍	Scrotal abscess	0	(0.0)	1	(0.1)
敗血症	Sepsis	0	(0.0)	1	(0.1)
敗血症性ショック	Septic shock	1	(0.1)	0	(0.0)
唾液腺炎	Sialoadenitis	1	(0.1)	1	(0.1)
副鼻腔炎	Sinusitis	8	(1.0)	5	(0.6)
皮膚感染	Skin infection	2	(0.2)	1	(0.1)
軟部組織感染	Soft tissue infection	0	(0.0)	1	(0.1)
ブドウ球菌感染	Staphylococcal infection	0	(0.0)	1	(0.1)
ブドウ球菌性敗血症	Staphylococcal sepsis	0	(0.0)	1	(0.1)
皮下組織膿瘍	Subcutaneous abscess	2	(0.2)	2	(0.2)
癜風	Tinea versicolour	0	(0.0)	1	(0.1)
真菌性舌感染	Tongue fungal infection	1	(0.1)	0	(0.0)
扁桃炎	Tonsillitis	2	(0.2)	1	(0.1)
歯膿瘍	Tooth abscess	4	(0.5)	1	(0.1)
歯感染	Tooth infection	2	(0.2)	0	(0.0)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	49	(6.1)	52	(6.4)
尿路感染	Urinary tract infection	25	(3.1)	39	(4.8)
腟感染	Vaginal infection	0	(0.0)	2	(0.2)
水痘	Varicella	0	(0.0)	1	(0.1)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	Varicella zoster virus infection	1	(0.1)	0	(0.0)
前庭神経炎	Vestibular neuronitis	0	(0.0)	1	(0.1)
ウイルス感染	Viral infection	5	(0.6)	3	(0.4)
ウイルス性迷路炎	Viral labyrinthitis	2	(0.2)	0	(0.0)
ウイルス性咽頭炎	Viral pharyngitis	0	(0.0)	3	(0.4)
ウイルス性上気道感染	Viral upper respiratory tract infection	1	(0.1)	5	(0.6)
外陰部腟カンジダ症	Vulvovaginal candidiasis	0	(0.0)	2	(0.2)
創傷感染	Wound infection	0	(0.0)	1	(0.1)
傷害，中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	100	(12.4)	94	(11.6)
寛骨臼骨折	Acetabulum fracture	0	(0.0)	1	(0.1)
アルコール中毒	Alcohol poisoning	1	(0.1)	0	(0.0)
術後貧血	Anaemia postoperative	1	(0.1)	0	(0.0)
動物咬傷	Animal bite	2	(0.2)	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)
節足動物咬傷	Arthropod bite	5	(0.6)	2	(0.2)
節足動物刺傷	Arthropod sting	0	(0.0)	1	(0.1)
頚動脈再狭窄	Carotid artery restenosis	1	(0.1)	0	(0.0)
軟骨損傷	Cartilage injury	0	(0.0)	1	(0.1)
白内障手術合併症	Cataract operation complication	0	(0.0)	2	(0.2)
皮膚化学熱傷	Chemical burn of skin	0	(0.0)	1	(0.1)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 804		Inclisiran N = 811	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
胸部損傷	Chest injury	2	(0.2)	0	(0.0)
挫傷	Contusion	13	(1.6)	8	(1.0)
冠血管グラフト閉塞	Coronary vascular graft occlusion	2	(0.2)	0	(0.0)
頭蓋脳損傷	Craniocerebral injury	1	(0.1)	0	(0.0)
感電	Electric shock	1	(0.1)	0	(0.0)
上顆炎	Epicondylitis	2	(0.2)	1	(0.1)
眼挫傷	Eye contusion	1	(0.1)	1	(0.1)
顔面損傷	Face injury	1	(0.1)	0	(0.0)
顔面骨骨折	Facial bones fracture	0	(0.0)	2	(0.2)
転倒	Fall	21	(2.6)	17	(2.1)
大腿骨頚部骨折	Femoral neck fracture	1	(0.1)	2	(0.2)
腓骨骨折	Fibula fracture	0	(0.0)	1	(0.1)
足骨折	Foot fracture	2	(0.2)	2	(0.2)
前腕骨折	Forearm fracture	1	(0.1)	0	(0.0)
尾骨骨折	Fractured coccyx	0	(0.0)	1	(0.1)
坐骨骨折	Fractured ischium	0	(0.0)	1	(0.1)
手骨折	Hand fracture	0	(0.0)	2	(0.2)
頭部損傷	Head injury	2	(0.2)	1	(0.1)
熱射病	Heat stroke	1	(0.1)	1	(0.1)
上腕骨骨折	Humerus fracture	2	(0.2)	0	(0.0)
切開部位痛	Incision site pain	0	(0.0)	1	(0.1)
瘢痕ヘルニア	Incisional hernia	1	(0.1)	1	(0.1)
企図的過量投与	Intentional overdose	1	(0.1)	0	(0.0)
関節脱臼	Joint dislocation	2	(0.2)	0	(0.0)
関節損傷	Joint injury	3	(0.4)	8	(1.0)
裂傷	Laceration	6	(0.7)	1	(0.1)
靭帯断裂	Ligament rupture	0	(0.0)	2	(0.2)
靭帯捻挫	Ligament sprain	2	(0.2)	6	(0.7)
四肢圧挫損傷	Limb crushing injury	0	(0.0)	1	(0.1)
四肢損傷	Limb injury	10	(1.2)	10	(1.2)
下肢骨折	Lower limb fracture	1	(0.1)	1	(0.1)
腰椎骨折	Lumbar vertebral fracture	0	(0.0)	1	(0.1)
正中神経損傷	Median nerve injury	0	(0.0)	3	(0.4)
半月板損傷	Meniscus injury	0	(0.0)	2	(0.2)
筋損傷	Muscle injury	0	(0.0)	1	(0.1)
筋断裂	Muscle rupture	0	(0.0)	2	(0.2)
肉離れ	Muscle strain	2	(0.2)	0	(0.0)
筋骨格内異物	Musculoskeletal foreign body	1	(0.1)	0	(0.0)
爪損傷	Nail injury	1	(0.1)	1	(0.1)
骨盤骨折	Pelvic fracture	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)
腓骨神経損傷	Peroneal nerve injury	1	(0.1)	0	(0.0)
処置後合併症	Post procedural complication	1	(0.1)	0	(0.0)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 804		Inclisiran N = 811	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
処置後炎症	Post procedural inflammation	1	(0.1)	0	(0.0)
外傷後頚部症候群	Post-traumatic neck syndrome	1	(0.1)	1	(0.1)
術後癒着	Postoperative adhesion	1	(0.1)	0	(0.0)
処置によるめまい	Procedural dizziness	0	(0.0)	2	(0.2)
処置による出血	Procedural haemorrhage	1	(0.1)	0	(0.0)
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	4	(0.5)	3	(0.4)
橈骨骨折	Radius fracture	1	(0.1)	2	(0.2)
反復性挫傷	Repetitive strain injury	1	(0.1)	0	(0.0)
肋骨骨折	Rib fracture	3	(0.4)	0	(0.0)
交通事故	Road traffic accident	2	(0.2)	1	(0.1)
瘢痕	Scar	1	(0.1)	0	(0.0)
皮膚擦過傷	Skin abrasion	2	(0.2)	1	(0.1)
皮膚損傷	Skin injury	0	(0.0)	1	(0.1)
軟部組織損傷	Soft tissue injury	3	(0.4)	3	(0.4)
脊柱損傷	Spinal column injury	1	(0.1)	0	(0.0)
脊椎圧迫骨折	Spinal compression fracture	0	(0.0)	1	(0.1)
脊椎骨折	Spinal fracture	0	(0.0)	2	(0.2)
胸骨骨折	Sternal fracture	1	(0.1)	0	(0.0)
皮下血腫	Subcutaneous haematoma	0	(0.0)	3	(0.4)
硬膜下血腫	Subdural haematoma	3	(0.4)	0	(0.0)
サンバーン	Sunburn	1	(0.1)	0	(0.0)
腱損傷	Tendon injury	1	(0.1)	0	(0.0)
腱断裂	Tendon rupture	2	(0.2)	0	(0.0)
胸椎骨折	Thoracic vertebral fracture	0	(0.0)	1	(0.1)
歯牙破折	Tooth fracture	0	(0.0)	2	(0.2)
外傷性骨折	Traumatic fracture	0	(0.0)	1	(0.1)
尺骨神経損傷	Ulnar nerve injury	1	(0.1)	1	(0.1)
血管確保部位偽動脈瘤	Vascular access site pseudoaneurysm	0	(0.0)	1	(0.1)
移植血管合併症	Vascular graft complication	1	(0.1)	0	(0.0)
血管偽動脈瘤	Vascular pseudoaneurysm	1	(0.1)	0	(0.0)
創傷	Wound	2	(0.2)	1	(0.1)
創部分泌	Wound secretion	1	(0.1)	1	(0.1)
手首関節骨折	Wrist fracture	2	(0.2)	0	(0.0)
臨床検査	Investigations	109	(13.6)	105	(12.9)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	Activated partial thromboplastin time prolonged	0	(0.0)	2	(0.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	5	(0.6)	4	(0.5)
抗リン脂質抗体	Antiphospholipid antibodies	1	(0.1)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	2	(0.2)	2	(0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	Blood alkaline phosphatase increased	0	(0.0)	4	(0.5)
血中ビリルビン増加	Blood bilirubin increased	1	(0.1)	4	(0.5)
血中クレアチン増加	Blood creatine increased	1	(0.1)	1	(0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	30	(3.7)	22	(2.7)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 804		Inclisiran N = 811	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	1	(0.1)	2	(0.2)
血中葉酸減少	Blood folate decreased	2	(0.2)	3	(0.4)
血中ブドウ糖異常	Blood glucose abnormal	1	(0.1)	0	(0.0)
血中ブドウ糖減少	Blood glucose decreased	1	(0.1)	0	(0.0)
血中ブドウ糖増加	Blood glucose increased	5	(0.6)	7	(0.9)
血中鉄減少	Blood iron decreased	1	(0.1)	0	(0.0)
血中乳酸増加	Blood lactic acid increased	0	(0.0)	1	(0.1)
血中カリウム減少	Blood potassium decreased	1	(0.1)	0	(0.0)
血中カリウム増加	Blood potassium increased	0	(0.0)	1	(0.1)
血圧低下	Blood pressure decreased	1	(0.1)	3	(0.4)
血圧上昇	Blood pressure increased	9	(1.1)	15	(1.8)
収縮期血圧上昇	Blood pressure systolic increased	0	(0.0)	1	(0.1)
血中テストステロン減少	Blood testosterone decreased	1	(0.1)	0	(0.0)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	Blood thyroid stimulating hormone increased	1	(0.1)	0	(0.0)
血中尿素増加	Blood urea increased	1	(0.1)	0	(0.0)
血中尿酸増加	Blood uric acid increased	1	(0.1)	0	(0.0)
尿中血陽性	Blood urine present	1	(0.1)	2	(0.2)
体温上昇	Body temperature increased	0	(0.0)	1	(0.1)
糖鎖抗原 19-9 増加	Carbohydrate antigen 19-9 increased	0	(0.0)	1	(0.1)
心雑音	Cardiac murmur	0	(0.0)	3	(0.4)
コンピュータ断層撮影異常	Computerised tomogram abnormal	1	(0.1)	0	(0.0)
胸部コンピュータ断層撮影異常	Computerised tomogram thorax abnormal	1	(0.1)	0	(0.0)
駆出率減少	Ejection fraction decreased	0	(0.0)	1	(0.1)
運動試験異常	Exercise test abnormal	0	(0.0)	1	(0.1)
フィブリン D ダイマー増加	Fibrin D dimer increased	1	(0.1)	1	(0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	Gamma-glutamyltransferase increased	13	(1.6)	12	(1.5)
糸球体濾過率異常	Glomerular filtration rate abnormal	0	(0.0)	2	(0.2)
糸球体濾過率減少	Glomerular filtration rate decreased	5	(0.6)	2	(0.2)
グリコヘモグロビン増加	Glycosylated haemoglobin increased	2	(0.2)	4	(0.5)
握力低下	Grip strength decreased	0	(0.0)	1	(0.1)
ヘモグロビン減少	Haemoglobin decreased	3	(0.4)	3	(0.4)
ヘモグロビン増加	Haemoglobin increased	1	(0.1)	0	(0.0)
心拍数減少	Heart rate decreased	0	(0.0)	1	(0.1)
肝酵素上昇	Hepatic enzyme increased	1	(0.1)	3	(0.4)
国際標準比増加	International normalised ratio increased	2	(0.2)	2	(0.2)
肝機能検査異常	Liver function test abnormal	2	(0.2)	2	(0.2)
肝機能検査値上昇	Liver function test increased	2	(0.2)	0	(0.0)
平均赤血球容積増加	Mean cell volume increased	1	(0.1)	0	(0.0)
便潜血	Occult blood	1	(0.1)	2	(0.2)
足脈拍減少	Pedal pulse decreased	0	(0.0)	1	(0.1)
前立腺特異性抗原増加	Prostatic specific antigen increased	3	(0.4)	1	(0.1)
尿中蛋白陽性	Protein urine present	1	(0.1)	0	(0.0)
網状赤血球数増加	Reticulocyte count increased	1	(0.1)	0	(0.0)
ロンベルグ試験陽性	Romberg test positive	0	(0.0)	1	(0.1)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 804		Inclisiran N = 811	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
血清フェリチン減少	Serum ferritin decreased	1	(0.1)	1	(0.1)
温度覚検査異常	Temperature perception test abnormal	0	(0.0)	1	(0.1)
甲状腺機能検査異常	Thyroid function test abnormal	0	(0.0)	2	(0.2)
トランスアミナーゼ異常	Transaminases abnormal	1	(0.1)	0	(0.0)
トランスアミナーゼ上昇	Transaminases increased	2	(0.2)	0	(0.0)
腎超音波検査異常	Ultrasound kidney abnormal	0	(0.0)	1	(0.1)
尿中アルブミン／クレアチニン比増加	Urine albumin/creatinine ratio increased	0	(0.0)	1	(0.1)
尿検査異常	Urine analysis abnormal	0	(0.0)	2	(0.2)
尿量増加	Urine output increased	0	(0.0)	1	(0.1)
ビタミン D 減少	Vitamin D decreased	0	(0.0)	1	(0.1)
体重減少	Weight decreased	8	(1.0)	4	(0.5)
体重増加	Weight increased	1	(0.1)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	159	(19.8)	160	(19.7)
中心性肥満	Central obesity	0	(0.0)	1	(0.1)
食欲減退	Decreased appetite	3	(0.4)	6	(0.7)
脱水	Dehydration	1	(0.1)	2	(0.2)
糖尿病	Diabetes mellitus	94	(11.7)	88	(10.9)
コントロール不良の糖尿病	Diabetes mellitus inadequate control	1	(0.1)	3	(0.4)
糖尿病性ケトアシドーシス	Diabetic ketoacidosis	0	(0.0)	1	(0.1)
糖尿病性代謝代償不全	Diabetic metabolic decompensation	2	(0.2)	2	(0.2)
体液貯留	Fluid retention	2	(0.2)	0	(0.0)
葉酸欠乏	Folate deficiency	3	(0.4)	2	(0.2)
耐糖能障害	Glucose tolerance impaired	10	(1.2)	3	(0.4)
痛風	Gout	18	(2.2)	12	(1.5)
高カルシウム血症	Hypercalcaemia	0	(0.0)	1	(0.1)
高血糖	Hyperglycaemia	4	(0.5)	12	(1.5)
高ホモシステイン血症	Hyperhomocysteinaemia	0	(0.0)	1	(0.1)
高カリウム血症	Hyperkalaemia	2	(0.2)	0	(0.0)
高トリグリセリド血症	Hypertriglyceridaemia	1	(0.1)	0	(0.0)
高尿酸血症	Hyperuricaemia	8	(1.0)	6	(0.7)
低血糖	Hypoglycaemia	1	(0.1)	5	(0.6)
無自覚性低血糖	Hypoglycaemia unawareness	0	(0.0)	1	(0.1)
低カリウム血症	Hypokalaemia	2	(0.2)	7	(0.9)
低マグネシウム血症	Hypomagnesaemia	0	(0.0)	2	(0.2)
低ナトリウム血症	Hyponatraemia	0	(0.0)	1	(0.1)
低リン酸血症	Hypophosphataemia	0	(0.0)	1	(0.1)
血液量減少症	Hypovolaemia	0	(0.0)	1	(0.1)
空腹時血中ブドウ糖不良	Impaired fasting glucose	3	(0.4)	1	(0.1)
鉄欠乏	Iron deficiency	2	(0.2)	3	(0.4)
ケトアシドーシス	Ketoacidosis	0	(0.0)	1	(0.1)
食後低血糖	Postprandial hypoglycaemia	1	(0.1)	0	(0.0)
テタニー	Tetany	0	(0.0)	1	(0.1)
2 型糖尿病	Type 2 diabetes mellitus	13	(1.6)	6	(0.7)
ビタミン B12 欠乏	Vitamin B12 deficiency	1	(0.1)	4	(0.5)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 804		Inclisiran N = 811	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
ビタミン D 欠乏	Vitamin D deficiency	6	(0.7)	8	(1.0)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	188	(23.4)	205	(25.3)
関節痛	Arthralgia	32	(4.0)	47	(5.8)
関節炎	Arthritis	3	(0.4)	6	(0.7)
関節障害	Arthropathy	1	(0.1)	1	(0.1)
腋窩腫瘤	Axillary mass	0	(0.0)	1	(0.1)
背部痛	Back pain	28	(3.5)	27	(3.3)
滑液貯留	Bursal fluid accumulation	0	(0.0)	1	(0.1)
滑液包炎	Bursitis	0	(0.0)	2	(0.2)
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)	2	(0.2)
腱付着部症	Enthesopathy	1	(0.1)	0	(0.0)
外骨腫	Exostosis	2	(0.2)	3	(0.4)
椎間関節症候群	Facet joint syndrome	0	(0.0)	1	(0.1)
側腹部痛	Flank pain	1	(0.1)	3	(0.4)
足変形	Foot deformity	2	(0.2)	2	(0.2)
骨折痛	Fracture pain	2	(0.2)	0	(0.0)
痛風性関節炎	Gouty arthritis	0	(0.0)	1	(0.1)
鼠径部痛	Groin pain	1	(0.1)	1	(0.1)
封入体筋炎	Inclusion body myositis	0	(0.0)	1	(0.1)
椎間板変性症	Intervertebral disc degeneration	2	(0.2)	1	(0.1)
椎間板障害	Intervertebral disc disorder	4	(0.5)	4	(0.5)
椎間板突出	Intervertebral disc protrusion	5	(0.6)	2	(0.2)
椎間板腔狭窄	Intervertebral disc space narrowing	0	(0.0)	1	(0.1)
顎骨嚢胞	Jaw cyst	0	(0.0)	1	(0.1)
関節硬直	Joint stiffness	1	(0.1)	1	(0.1)
関節腫脹	Joint swelling	2	(0.2)	5	(0.6)
膝関節変形	Knee deformity	0	(0.0)	1	(0.1)
脊柱後弯症	Kyphosis	0	(0.0)	1	(0.1)
四肢不快感	Limb discomfort	0	(0.0)	1	(0.1)
腰部脊柱管狭窄症	Lumbar spinal stenosis	2	(0.2)	0	(0.0)
中足骨痛	Metatarsalgia	1	(0.1)	0	(0.0)
筋痙縮	Muscle spasms	9	(1.1)	11	(1.4)
筋力低下	Muscular weakness	4	(0.5)	1	(0.1)
筋骨格系胸痛	Musculoskeletal chest pain	5	(0.6)	5	(0.6)
筋骨格不快感	Musculoskeletal discomfort	1	(0.1)	0	(0.0)
筋骨格痛	Musculoskeletal pain	20	(2.5)	23	(2.8)
筋骨格硬直	Musculoskeletal stiffness	0	(0.0)	1	(0.1)
筋肉痛	Myalgia	23	(2.9)	21	(2.6)
ミオパチー	Myopathy	0	(0.0)	2	(0.2)
頚部痛	Neck pain	5	(0.6)	8	(1.0)
変形性関節症	Osteoarthritis	40	(5.0)	32	(3.9)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 804		Inclisiran N = 811	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
骨端症	Osteochondrosis	0	(0.0)	1	(0.1)
骨減少症	Osteopenia	2	(0.2)	1	(0.1)
骨粗鬆症	Osteoporosis	3	(0.4)	5	(0.6)
四肢痛	Pain in extremity	24	(3.0)	25	(3.1)
顎痛	Pain in jaw	0	(0.0)	2	(0.2)
関節周囲炎	Periarthritis	0	(0.0)	3	(0.4)
骨膜炎	Periostitis	0	(0.0)	2	(0.2)
足底筋膜炎	Plantar fasciitis	3	(0.4)	3	(0.4)
多発性関節炎	Polyarthritis	0	(0.0)	1	(0.1)
リウマチ性多発筋痛	Polymyalgia rheumatica	2	(0.2)	0	(0.0)
乾癬性関節症	Psoriatic arthropathy	0	(0.0)	1	(0.1)
関節リウマチ	Rheumatoid arthritis	2	(0.2)	1	(0.1)
肩回旋筋腱板症候群	Rotator cuff syndrome	3	(0.4)	8	(1.0)
側弯症	Scoliosis	0	(0.0)	4	(0.5)
軟部組織壊死	Soft tissue necrosis	0	(0.0)	1	(0.1)
脊柱変形	Spinal deformity	2	(0.2)	0	(0.0)
変形性脊椎症	Spinal osteoarthritis	7	(0.9)	16	(2.0)
脊椎痛	Spinal pain	6	(0.7)	4	(0.5)
脊椎すべり症	Spondylolisthesis	3	(0.4)	0	(0.0)
滑液嚢腫	Synovial cyst	2	(0.2)	2	(0.2)
滑膜炎	Synovitis	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)
腱障害	Tendon disorder	1	(0.1)	0	(0.0)
腱炎	Tendonitis	3	(0.4)	1	(0.1)
斜頸	Torticollis	1	(0.1)	0	(0.0)
弾発指	Trigger finger	2	(0.2)	2	(0.2)
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)	31	(3.9)	34	(4.2)
急性骨髄性白血病	Acute myeloid leukaemia	0	(0.0)	1	(0.1)
胃腺癌	Adenocarcinoma gastric	1	(0.1)	1	(0.1)
副腎腺腫	Adrenal adenoma	0	(0.0)	1	(0.1)
基底細胞癌	Basal cell carcinoma	2	(0.2)	3	(0.4)
前立腺の良性新生物	Benign neoplasm of prostate	1	(0.1)	0	(0.0)
唾液腺の良性新生物	Benign salivary gland neoplasm	0	(0.0)	1	(0.1)
膀胱癌	Bladder cancer	1	(0.1)	1	(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	2	(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)
胃のカルチノイド腫瘍	Carcinoid tumour of the stomach	0	(0.0)	1	(0.1)
腎明細胞癌	Clear cell renal cell carcinoma	1	(0.1)	0	(0.0)
大腸腺腫	Colon adenoma	1	(0.1)	1	(0.1)
結腸癌	Colon cancer	1	(0.1)	0	(0.0)
子宮内膜腺癌	Endometrial adenocarcinoma	0	(0.0)	1	(0.1)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 804		Inclisiran N = 811	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
胃腺腫	Gastric adenoma	1	(0.1)	0	(0.0)
消化器癌	Gastrointestinal carcinoma	1	(0.1)	0	(0.0)
肝臓血管腫	Haemangioma of liver	1	(0.1)	0	(0.0)
肝細胞癌	Hepatocellular carcinoma	1	(0.1)	0	(0.0)
良性単クローン性高γグロブリン血症	Hypergammaglobulinaemia benign monoclonal	0	(0.0)	1	(0.1)
腸管腺癌	Intestinal adenocarcinoma	0	(0.0)	1	(0.1)
腎血管筋脂肪腫	Kidney angiomyolipoma	0	(0.0)	1	(0.1)
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)
脂肪腫	Lipoma	2	(0.2)	3	(0.4)
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	(0.2)
メラノサイト性母斑	Melanocytic naevus	2	(0.2)	0	(0.0)
肝転移	Metastases to liver	0	(0.0)	1	(0.1)
遠隔転移を伴う膀胱癌	Metastatic carcinoma of the bladder	1	(0.1)	0	(0.0)
神経腫	Neuroma	0	(0.0)	1	(0.1)
非ホジキンリンパ腫	Non-Hodgkin's lymphoma	0	(0.0)	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)
パラプロテイン血症	Paraproteinaemia	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)
下垂体の良性腫瘍	Pituitary tumour benign	1	(0.1)	0	(0.0)
前立腺癌	Prostate cancer	6	(0.7)	1	(0.1)
遠隔転移を伴う前立腺癌	Prostate cancer metastatic	1	(0.1)	0	(0.0)
前立腺腺腫	Prostatic adenoma	2	(0.2)	0	(0.0)
直腸腺癌	Rectal adenocarcinoma	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)	0	(0.0)
唾液腺癌	Salivary gland cancer	0	(0.0)	1	(0.1)
脂漏性角化症	Seborrhoeic keratosis	1	(0.1)	4	(0.5)
皮膚乳頭腫	Skin papilloma	0	(0.0)	2	(0.2)
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)
子宮平滑筋腫	Uterine leiomyoma	0	(0.0)	2	(0.2)
神経系障害	Nervous system disorders	113	(14.1)	128	(15.8)
健忘	Amnesia	0	(0.0)	1	(0.1)
無嗅覚	Anosmia	1	(0.1)	1	(0.1)
失語症	Aphasia	1	(0.1)	0	(0.0)
反射消失	Areflexia	1	(0.1)	1	(0.1)
軸索型ニューロパチー	Axonal neuropathy	1	(0.1)	0	(0.0)
平衡障害	Balance disorder	4	(0.5)	2	(0.2)
脳損傷	Brain injury	1	(0.1)	2	(0.2)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 804		Inclisiran N = 811	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
灼熱感	Burning sensation	1	(0.1)	1	(0.1)
頚動脈硬化症	Carotid arteriosclerosis	1	(0.1)	3	(0.4)
頚動脈閉塞	Carotid artery occlusion	0	(0.0)	2	(0.2)
頚動脈狭窄	Carotid artery stenosis	1	(0.1)	4	(0.5)
手根管症候群	Carpal tunnel syndrome	8	(1.0)	4	(0.5)
馬尾症候群	Cauda equina syndrome	1	(0.1)	0	(0.0)
脳動脈硬化症	Cerebral arteriosclerosis	1	(0.1)	0	(0.0)
大脳萎縮	Cerebral atrophy	0	(0.0)	2	(0.2)
脳梗塞	Cerebral infarction	2	(0.2)	1	(0.1)
脳血管障害	Cerebrovascular disorder	1	(0.1)	1	(0.1)
頚腕症候群	Cervicobrachial syndrome	1	(0.1)	1	(0.1)
群発頭痛	Cluster headache	0	(0.0)	1	(0.1)
認知障害	Cognitive disorder	0	(0.0)	1	(0.1)
振動覚低下	Decreased vibratory sense	1	(0.1)	0	(0.0)
認知症	Dementia	2	(0.2)	1	(0.1)
アルツハイマー型認知症	Dementia Alzheimer's type	0	(0.0)	1	(0.1)
糖尿病性ニューロパチー	Diabetic neuropathy	1	(0.1)	0	(0.0)
浮動性めまい	Dizziness	16	(2.0)	21	(2.6)
体位性めまい	Dizziness postural	0	(0.0)	1	(0.1)
味覚異常	Dysgeusia	1	(0.1)	0	(0.0)
てんかん	Epilepsy	1	(0.1)	0	(0.0)
顔面部神経痛	Facial neuralgia	1	(0.1)	0	(0.0)
顔面麻痺	Facial paralysis	0	(0.0)	2	(0.2)
顔面不全麻痺	Facial paresis	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	24	(3.0)	31	(3.8)
反射亢進	Hyperreflexia	0	(0.0)	2	(0.2)
感覚鈍麻	Hypoaesthesia	7	(0.9)	4	(0.5)
反射減弱	Hyporeflexia	4	(0.5)	1	(0.1)
肋間神経痛	Intercostal neuralgia	2	(0.2)	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	3	(0.4)	1	(0.1)
ラクナ脳卒中	Lacunar stroke	2	(0.2)	0	(0.0)
嗜眠	Lethargy	0	(0.0)	2	(0.2)
意識消失	Loss of consciousness	2	(0.2)	3	(0.4)
腰仙部神経根障害	Lumbosacral radiculopathy	1	(0.1)	0	(0.0)
記憶障害	Memory impairment	1	(0.1)	2	(0.2)
感覚異常性大腿神経痛	Meralgia paraesthetica	0	(0.0)	1	(0.1)
片頭痛	Migraine	1	(0.1)	1	(0.1)
前兆を伴う片頭痛	Migraine with aura	0	(0.0)	1	(0.1)
単ニューロパチー	Mononeuropathy	1	(0.1)	0	(0.0)
不全単麻痺	Monoparesis	1	(0.1)	0	(0.0)
不随意性筋収縮	Muscle contractions involuntary	2	(0.2)	1	(0.1)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 804		Inclisiran N = 811	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
神経圧迫	Nerve compression	2	(0.2)	1	(0.1)
神経痛	Neuralgia	2	(0.2)	4	(0.5)
末梢性ニューロパチー	Neuropathy peripheral	3	(0.4)	2	(0.2)
後頭神経痛	Occipital neuralgia	0	(0.0)	1	(0.1)
起立不耐性	Orthostatic intolerance	0	(0.0)	1	(0.1)
錯感覚	Paraesthesia	4	(0.5)	3	(0.4)
末梢神経不全麻痺	Peripheral nerve paresis	1	(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)
多発ニューロパチー	Polyneuropathy	0	(0.0)	3	(0.4)
失神寸前の状態	Presyncope	2	(0.2)	3	(0.4)
神経根痛	Radicular pain	0	(0.0)	1	(0.1)
根症候群	Radicular syndrome	2	(0.2)	0	(0.0)
下肢静止不能症候群	Restless legs syndrome	1	(0.1)	3	(0.4)
坐骨神経痛	Sciatica	8	(1.0)	14	(1.7)
痙攣発作	Seizure	2	(0.2)	0	(0.0)
感覚消失	Sensory loss	0	(0.0)	2	(0.2)
傾眠	Somnolence	0	(0.0)	2	(0.2)
会話障害	Speech disorder	0	(0.0)	1	(0.1)
失神	Syncope	8	(1.0)	9	(1.1)
一過性脳虚血発作	Transient ischaemic attack	2	(0.2)	3	(0.4)
振戦	Tremor	2	(0.2)	3	(0.4)
血管性認知症	Vascular dementia	2	(0.2)	0	(0.0)
製品の問題	Product issues	0	(0.0)	1	(0.1)
医療機器のゆるみ	Device loosening	0	(0.0)	1	(0.1)
精神障害	Psychiatric disorders	30	(3.7)	40	(4.9)
急性ストレス反応	Acute stress disorder	1	(0.1)	0	(0.0)
適応障害	Adjustment disorder	0	(0.0)	1	(0.1)
激越	Agitation	0	(0.0)	1	(0.1)
不安	Anxiety	2	(0.2)	5	(0.6)
不安障害	Anxiety disorder	0	(0.0)	1	(0.1)
無感情	Apathy	1	(0.1)	0	(0.0)
心血管身体症状症	Cardiovascular somatic symptom disorder	0	(0.0)	1	(0.1)
抑うつ気分	Depressed mood	3	(0.4)	4	(0.5)
うつ病	Depression	9	(1.1)	14	(1.7)
不眠症	Insomnia	6	(0.7)	8	(1.0)
リビドー減退	Libido decreased	2	(0.2)	1	(0.1)
神経症	Neurosis	1	(0.1)	1	(0.1)
悪夢	Nightmare	1	(0.1)	1	(0.1)
強迫観念	Obsessive thoughts	0	(0.0)	1	(0.1)
パニック発作	Panic attack	1	(0.1)	0	(0.0)
パニック障害	Panic disorder	1	(0.1)	0	(0.0)
持続性抑うつ障害	Persistent depressive disorder	0	(0.0)	2	(0.2)
心的外傷後ストレス障害	Post-traumatic stress disorder	1	(0.1)	0	(0.0)
睡眠障害	Sleep disorder	3	(0.4)	2	(0.2)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 804		Inclisiran N = 811	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
夢遊症	Somnambulism	1	(0.1)	0	(0.0)
ストレス	Stress	0	(0.0)	1	(0.1)
自殺企図	Suicide attempt	1	(0.1)	0	(0.0)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	49	(6.1)	68	(8.4)
急性腎障害	Acute kidney injury	3	(0.4)	8	(1.0)
膀胱憩室	Bladder diverticulum	1	(0.1)	1	(0.1)
膀胱壁肥厚	Bladder hypertrophy	1	(0.1)	0	(0.0)
膀胱刺激症状	Bladder irritation	0	(0.0)	1	(0.1)
尿路結石	Calculus urinary	2	(0.2)	1	(0.1)
慢性腎臓病	Chronic kidney disease	8	(1.0)	5	(0.6)
結晶尿	Crystalluria	1	(0.1)	0	(0.0)
非感染性膀胱炎	Cystitis noninfective	2	(0.2)	0	(0.0)
排尿困難	Dysuria	2	(0.2)	0	(0.0)
末期腎疾患	End stage renal disease	0	(0.0)	1	(0.1)
膜性糸球体腎炎	Glomerulonephritis membranous	1	(0.1)	1	(0.1)
糖尿	Glycosuria	1	(0.1)	0	(0.0)
血尿	Haematuria	7	(0.9)	5	(0.6)
水腎症	Hydronephrosis	0	(0.0)	1	(0.1)
緊張性膀胱	Hypertonic bladder	2	(0.2)	0	(0.0)
白血球尿	Leukocyturia	0	(0.0)	2	(0.2)
ミクロアルブミン尿	Microalbuminuria	0	(0.0)	1	(0.1)
尿意切迫	Micturition urgency	1	(0.1)	2	(0.2)
腎結石症	Nephrolithiasis	1	(0.1)	7	(0.9)
腎症	Nephropathy	1	(0.1)	1	(0.1)
中毒性ネフロパシー	Nephropathy toxic	1	(0.1)	0	(0.0)
ネフローゼ症候群	Nephrotic syndrome	0	(0.0)	1	(0.1)
夜間頻尿	Nocturia	0	(0.0)	1	(0.1)
頻尿	Pollakiuria	2	(0.2)	6	(0.7)
蛋白尿	Proteinuria	1	(0.1)	2	(0.2)
腎動脈狭窄症	Renal artery stenosis	0	(0.0)	1	(0.1)
腎仙痛	Renal colic	1	(0.1)	2	(0.2)
腎嚢胞	Renal cyst	4	(0.5)	11	(1.4)
腎障害	Renal disorder	1	(0.1)	0	(0.0)
腎不全	Renal failure	1	(0.1)	1	(0.1)
腎機能障害	Renal impairment	8	(1.0)	13	(1.6)
腎梗塞	Renal infarct	1	(0.1)	0	(0.0)
腎損傷	Renal injury	0	(0.0)	1	(0.1)
腎臓痛	Renal pain	0	(0.0)	1	(0.1)
尿道狭窄	Urethral stenosis	0	(0.0)	1	(0.1)
切迫性尿失禁	Urge incontinence	0	(0.0)	1	(0.1)
尿失禁	Urinary incontinence	1	(0.1)	2	(0.2)
尿閉	Urinary retention	1	(0.1)	1	(0.1)
尿路障害	Urinary tract disorder	1	(0.1)	0	(0.0)
尿路閉塞	Urinary tract obstruction	0	(0.0)	1	(0.1)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 804		Inclisiran N = 811	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	36	(4.5)	40	(4.9)
バルトリン嚢腫	Bartholin's cyst	0	(0.0)	1	(0.1)
良性前立腺肥大症	Benign prostatic hyperplasia	15	(1.9)	11	(1.4)
乳房石灰化	Breast calcifications	0	(0.0)	1	(0.1)
乳房腫大	Breast enlargement	0	(0.0)	1	(0.1)
乳房炎症	Breast inflammation	0	(0.0)	1	(0.1)
乳房痛	Breast pain	0	(0.0)	1	(0.1)
性交出血	Coital bleeding	1	(0.1)	0	(0.0)
射精遅延	Ejaculation delayed	0	(0.0)	1	(0.1)
子宮内膜増殖症	Endometrial hyperplasia	0	(0.0)	1	(0.1)
勃起不全	Erectile dysfunction	6	(0.7)	4	(0.5)
性器出血	Genital haemorrhage	0	(0.0)	1	(0.1)
性器脱	Genital prolapse	1	(0.1)	0	(0.0)
性器発疹	Genital rash	1	(0.1)	0	(0.0)
生殖器の炎症	Genital tract inflammation	0	(0.0)	1	(0.1)
女性化乳房	Gynaecomastia	1	(0.1)	0	(0.0)
乳頭痛	Nipple pain	0	(0.0)	1	(0.1)
卵巣嚢胞	Ovarian cyst	1	(0.1)	0	(0.0)
骨盤痛	Pelvic pain	0	(0.0)	1	(0.1)
骨盤脱	Pelvic prolapse	1	(0.1)	0	(0.0)
陰茎痛	Penile pain	0	(0.0)	1	(0.1)
閉経後出血	Postmenopausal haemorrhage	0	(0.0)	1	(0.1)
前立腺炎	Prostatitis	4	(0.5)	1	(0.1)
前立腺腫大	Prostatomegaly	3	(0.4)	5	(0.6)
陰部そう痒症	Pruritus genital	0	(0.0)	1	(0.1)
陥没乳頭	Retracted nipple	1	(0.1)	0	(0.0)
精液変色	Semen discolouration	0	(0.0)	1	(0.1)
精巣腫瘤	Testicular mass	0	(0.0)	1	(0.1)
精巣痛	Testicular pain	1	(0.1)	2	(0.2)
子宮ポリープ	Uterine polyp	1	(0.1)	1	(0.1)
子宮脱	Uterine prolapse	0	(0.0)	1	(0.1)
腟分泌物	Vaginal discharge	1	(0.1)	0	(0.0)
腟脱	Vaginal prolapse	0	(0.0)	1	(0.1)
精索静脈瘤	Varicocele	0	(0.0)	1	(0.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	91	(11.3)	116	(14.3)
アレルギー性副鼻腔炎	Allergic sinusitis	1	(0.1)	0	(0.0)
喘息	Asthma	5	(0.6)	11	(1.4)
気管支拡張症	Bronchiectasis	0	(0.0)	2	(0.2)
カタル	Catarrh	0	(0.0)	2	(0.2)
息詰まり	Choking	1	(0.1)	1	(0.1)
慢性閉塞性肺疾患	Chronic obstructive pulmonary disease	13	(1.6)	16	(2.0)
咳嗽	Cough	27	(3.4)	32	(3.9)
咽喉乾燥	Dry throat	0	(0.0)	1	(0.1)
発声障害	Dysphonia	1	(0.1)	0	(0.0)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 804		Inclisiran N = 811	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
呼吸困難	Dyspnoea	8	(1.0)	19	(2.3)
労作性呼吸困難	Dyspnoea exertional	5	(0.6)	3	(0.4)
肺気腫	Emphysema	1	(0.1)	0	(0.0)
鼻出血	Epistaxis	3	(0.4)	2	(0.2)
肺障害	Lung disorder	1	(0.1)	1	(0.1)
鼻癒着	Nasal adhesions	0	(0.0)	1	(0.1)
鼻閉	Nasal congestion	1	(0.1)	1	(0.1)
鼻乾燥	Nasal dryness	1	(0.1)	0	(0.0)
鼻茸	Nasal polyps	0	(0.0)	1	(0.1)
鼻中隔弯曲	Nasal septum deviation	0	(0.0)	1	(0.1)
鼻甲介異常	Nasal turbinate abnormality	0	(0.0)	1	(0.1)
鼻甲介肥大	Nasal turbinate hypertrophy	0	(0.0)	1	(0.1)
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	10	(1.2)	8	(1.0)
副鼻腔粘膜肥厚	Paranasal sinus mucosal hypertrophy	0	(0.0)	1	(0.1)
胸水	Pleural effusion	1	(0.1)	4	(0.5)
胸膜炎	Pleurisy	0	(0.0)	1	(0.1)
湿性咳嗽	Productive cough	13	(1.6)	7	(0.9)
肺動脈性肺高血圧症	Pulmonary arterial hypertension	0	(0.0)	1	(0.1)
肺塞栓症	Pulmonary embolism	0	(0.0)	2	(0.2)
肺線維症	Pulmonary fibrosis	1	(0.1)	2	(0.2)
肺高血圧症	Pulmonary hypertension	1	(0.1)	2	(0.2)
肺腫瘤	Pulmonary mass	2	(0.2)	2	(0.2)
肺水腫	Pulmonary oedema	1	(0.1)	0	(0.0)
ラ音	Rales	0	(0.0)	1	(0.1)
逆流性喉頭炎	Reflux laryngitis	1	(0.1)	0	(0.0)
アレルギー性鼻炎	Rhinitis allergic	3	(0.4)	3	(0.4)
鼻漏	Rhinorrhoea	7	(0.9)	4	(0.5)
副鼻腔うっ血	Sinus congestion	2	(0.2)	2	(0.2)
睡眠時無呼吸症候群	Sleep apnoea syndrome	4	(0.5)	4	(0.5)
くしゃみ	Sneezing	0	(0.0)	1	(0.1)
喀痰増加	Sputum increased	1	(0.1)	1	(0.1)
咽喉刺激感	Throat irritation	0	(0.0)	1	(0.1)
気管狭窄	Tracheal stenosis	0	(0.0)	1	(0.1)
上気道の炎症	Upper respiratory tract inflammation	0	(0.0)	1	(0.1)
上気道咳症候群	Upper-airway cough syndrome	2	(0.2)	0	(0.0)
喘鳴	Wheezing	1	(0.1)	1	(0.1)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	46	(5.7)	59	(7.3)
光線角化症	Actinic keratosis	0	(0.0)	1	(0.1)
脱毛症	Alopecia	1	(0.1)	2	(0.2)
冷汗	Cold sweat	1	(0.1)	0	(0.0)
褥瘡性潰瘍	Decubitus ulcer	1	(0.1)	0	(0.0)
皮膚嚢腫	Dermal cyst	2	(0.2)	1	(0.1)
皮膚炎	Dermatitis	2	(0.2)	3	(0.4)
アレルギー性皮膚炎	Dermatitis allergic	1	(0.1)	2	(0.2)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 804		Inclisiran N = 811	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
アトピー性皮膚炎	Dermatitis atopic	0	(0.0)	1	(0.1)
剥脱性皮膚炎	Dermatitis exfoliative	0	(0.0)	1	(0.1)
糖尿病性足病変	Diabetic foot	0	(0.0)	2	(0.2)
皮膚乾燥	Dry skin	5	(0.6)	3	(0.4)
斑状出血	Ecchymosis	1	(0.1)	0	(0.0)
湿疹	Eczema	2	(0.2)	4	(0.5)
紅斑	Erythema	1	(0.1)	1	(0.1)
男性型多毛症	Hirsutism	0	(0.0)	1	(0.1)
多汗症	Hyperhidrosis	1	(0.1)	2	(0.2)
過角化	Hyperkeratosis	1	(0.1)	0	(0.0)
虚血性皮膚潰瘍	Ischaemic skin ulcer	1	(0.1)	0	(0.0)
汗疹	Miliaria	0	(0.0)	1	(0.1)
爪変色	Nail discolouration	1	(0.1)	0	(0.0)
爪肥厚	Nail hypertrophy	1	(0.1)	0	(0.0)
神経皮膚炎	Neurodermatitis	1	(0.1)	0	(0.0)
爪甲剥離症	Onycholysis	1	(0.1)	0	(0.0)
皮膚疼痛	Pain of skin	0	(0.0)	1	(0.1)
そう痒症	Pruritus	5	(0.6)	5	(0.6)
乾癬	Psoriasis	2	(0.2)	4	(0.5)
膿疱性乾癬	Pustular psoriasis	0	(0.0)	1	(0.1)
壊疽性膿皮症	Pyoderma gangrenosum	0	(0.0)	1	(0.1)
発疹	Rash	7	(0.9)	8	(1.0)
そう痒性皮疹	Rash pruritic	2	(0.2)	2	(0.2)
酒さ	Rosacea	0	(0.0)	2	(0.2)
脂漏	Seborrhoea	0	(0.0)	1	(0.1)
脂漏性皮膚炎	Seborrhoeic dermatitis	2	(0.2)	1	(0.1)
皮膚変色	Skin discolouration	0	(0.0)	1	(0.1)
皮膚線維症	Skin fibrosis	1	(0.1)	0	(0.0)
皮膚病変	Skin lesion	3	(0.4)	5	(0.6)
皮膚腫瘤	Skin mass	0	(0.0)	1	(0.1)
皮膚浮腫	Skin oedema	0	(0.0)	1	(0.1)
皮膚潰瘍	Skin ulcer	2	(0.2)	2	(0.2)
うっ滞性皮膚炎	Stasis dermatitis	1	(0.1)	0	(0.0)
毛細血管拡張症	Telangiectasia	0	(0.0)	1	(0.1)
蕁麻疹	Urticaria	2	(0.2)	0	(0.0)
黄色板腫	Xanthelasma	0	(0.0)	1	(0.1)
社会環境	Social circumstances	0	(0.0)	1	(0.1)
就労能力障害者	Impaired work ability	0	(0.0)	1	(0.1)
外科および内科処置	Surgical and medical procedures	1	(0.1)	1	(0.1)
眼内レンズ挿入	Intraocular lens implant	1	(0.1)	0	(0.0)
下肢切断	Leg amputation	0	(0.0)	1	(0.1)
血管障害	Vascular disorders	108	(13.4)	100	(12.3)
大動脈瘤	Aortic aneurysm	6	(0.7)	1	(0.1)
大動脈硬化症	Aortic arteriosclerosis	3	(0.4)	1	(0.1)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 804		Inclisiran N = 811	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
大動脈拡張	Aortic dilatation	1	(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	0	(0.0)	3	(0.4)
動脈硬化症	Arteriosclerosis	2	(0.2)	2	(0.2)
血圧変動	Blood pressure fluctuation	4	(0.5)	1	(0.1)
コントロール不良の血圧	Blood pressure inadequately controlled	5	(0.6)	4	(0.5)
循環虚脱	Circulatory collapse	2	(0.2)	0	(0.0)
深部静脈血栓症	Deep vein thrombosis	1	(0.1)	1	(0.1)
本態性高血圧症	Essential hypertension	1	(0.1)	3	(0.4)
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	2	(0.2)	1	(0.1)
高血圧	Hypertension	54	(6.7)	53	(6.5)
高血圧性血管障害	Hypertensive angiopathy	0	(0.0)	1	(0.1)
高血圧クリーゼ	Hypertensive crisis	2	(0.2)	1	(0.1)
低血圧	Hypotension	4	(0.5)	7	(0.9)
腸骨動脈塞栓症	Iliac artery embolism	1	(0.1)	0	(0.0)
間欠性跛行	Intermittent claudication	4	(0.5)	0	(0.0)
リンパ浮腫	Lymphoedema	0	(0.0)	1	(0.1)
起立性高血圧	Orthostatic hypertension	1	(0.1)	0	(0.0)
起立性低血圧	Orthostatic hypotension	2	(0.2)	2	(0.2)
末梢動脈閉塞性疾患	Peripheral arterial occlusive disease	20	(2.5)	12	(1.5)
末梢動脈閉塞	Peripheral artery occlusion	1	(0.1)	0	(0.0)
末梢動脈狭窄	Peripheral artery stenosis	1	(0.1)	1	(0.1)
末梢冷感	Peripheral coldness	1	(0.1)	0	(0.0)
末梢性虚血	Peripheral ischaemia	2	(0.2)	1	(0.1)
末梢血管障害	Peripheral vascular disorder	1	(0.1)	2	(0.2)
末梢静脈疾患	Peripheral venous disease	1	(0.1)	0	(0.0)
静脈炎	Phlebitis	1	(0.1)	1	(0.1)
表在性静脈炎	Phlebitis superficial	2	(0.2)	1	(0.1)
レイノー現象	Raynaud's phenomenon	1	(0.1)	2	(0.2)
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)
血栓性静脈炎	Thrombophlebitis	1	(0.1)	1	(0.1)
表在性血栓性静脈炎	Thrombophlebitis superficial	0	(0.0)	1	(0.1)
血栓症	Thrombosis	1	(0.1)	0	(0.0)
静脈瘤	Varicose vein	1	(0.1)	1	(0.1)
血管炎	Vasculitis	0	(0.0)	1	(0.1)
血管拡張	Vasodilatation	1	(0.1)	0	(0.0)

Source: Table 14.3.1.2
SOC 及び PT はアルファベット順に提示

Table 4-5 すべての副作用の発現被験者数・発現割合（ORION-11，SAF）

SOC	System Organ Class	Placebo N = 804		Inclisiran N = 811	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
合計	Subject with at least one TEAE	82	(10.2)	123	(15.2)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	1	(0.1)	0	(0.0)
貧血	Anaemia	1	(0.1)	0	(0.0)
心臓障害	Cardiac disorders	3	(0.4)	4	(0.5)
狭心症	Angina pectoris	2	(0.2)	0	(0.0)
冠動脈硬化症	Arteriosclerosis coronary artery	0	(0.0)	1	(0.1)
心房細動	Atrial fibrillation	1	(0.1)	0	(0.0)
心房粗動	Atrial flutter	0	(0.0)	1	(0.1)
房室ブロック	Atrioventricular block	0	(0.0)	1	(0.1)
動悸	Palpitations	0	(0.0)	1	(0.1)
上室性期外収縮	Supraventricular extrasystoles	1	(0.1)	0	(0.0)
頻脈	Tachycardia	0	(0.0)	1	(0.1)
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	1	(0.1)	1	(0.1)
回転性めまい	Vertigo	1	(0.1)	1	(0.1)
内分泌障害	Endocrine disorders	0	(0.0)	1	(0.1)
甲状腺機能低下症	Hypothyroidism	0	(0.0)	1	(0.1)
甲状腺腫瘤	Thyroid mass	0	(0.0)	1	(0.1)
眼障害	Eye disorders	2	(0.2)	3	(0.4)
アレルギー性結膜炎	Conjunctivitis allergic	1	(0.1)	0	(0.0)
上強膜炎	Episcleritis	0	(0.0)	1	(0.1)
霧視	Vision blurred	1	(0.1)	1	(0.1)
視力障害	Visual impairment	0	(0.0)	1	(0.1)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	9	(1.1)	21	(2.6)
腹部不快感	Abdominal discomfort	0	(0.0)	2	(0.2)
腹部膨満	Abdominal distension	1	(0.1)	1	(0.1)
腹痛	Abdominal pain	2	(0.2)	1	(0.1)
上腹部痛	Abdominal pain upper	0	(0.0)	4	(0.5)
肛門そう痒症	Anal pruritus	0	(0.0)	1	(0.1)
結腸異形成	Colon dysplasia	1	(0.1)	0	(0.0)
便秘	Constipation	2	(0.2)	0	(0.0)
下痢	Diarrhoea	2	(0.2)	3	(0.4)
口内乾燥	Dry mouth	1	(0.1)	0	(0.0)
消化不良	Dyspepsia	1	(0.1)	3	(0.4)
鼓腸	Flatulence	0	(0.0)	1	(0.1)
胃十二指腸炎	Gastroduodenitis	0	(0.0)	1	(0.1)
悪心	Nausea	0	(0.0)	5	(0.6)
舌腫脹	Swollen tongue	0	(0.0)	1	(0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	24	(3.0)	54	(6.7)
無力症	Asthenia	2	(0.2)	1	(0.1)
悪寒	Chills	1	(0.1)	0	(0.0)
運動耐性低下	Exercise tolerance decreased	1	(0.1)	0	(0.0)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 804		Inclisiran N = 811	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
顔面痛	Facial pain	1	(0.1)	0	(0.0)
疲労	Fatigue	5	(0.6)	5	(0.6)
異常感	Feeling abnormal	1	(0.1)	0	(0.0)
冷感	Feeling cold	0	(0.0)	1	(0.1)
注射部位内出血	Injection site bruising	3	(0.4)	1	(0.1)
注射部位変色	Injection site discolouration	0	(0.0)	1	(0.1)
注射部位不快感	Injection site discomfort	1	(0.1)	0	(0.0)
注射部位紅斑	Injection site erythema	1	(0.1)	13	(1.6)
注射部位出血	Injection site haemorrhage	1	(0.1)	0	(0.0)
注射部位過敏反応	Injection site hypersensitivity	0	(0.0)	1	(0.1)
注射部位硬結	Injection site induration	0	(0.0)	2	(0.2)
注射部位浮腫	Injection site oedema	1	(0.1)	0	(0.0)
注射部位疼痛	Injection site pain	3	(0.4)	8	(1.0)
注射部位知覚異常	Injection site paraesthesia	0	(0.0)	3	(0.4)
注射部位そう痒感	Injection site pruritus	3	(0.4)	2	(0.2)
注射部位発疹	Injection site rash	0	(0.0)	5	(0.6)
注射部位反応	Injection site reaction	0	(0.0)	18	(2.2)
注射部位腫脹	Injection site swelling	1	(0.1)	0	(0.0)
注射部位熱感	Injection site warmth	0	(0.0)	1	(0.1)
倦怠感	Malaise	1	(0.1)	2	(0.2)
非心臓性胸痛	Non-cardiac chest pain	1	(0.1)	1	(0.1)
疼痛	Pain	1	(0.1)	1	(0.1)
末梢腫脹	Peripheral swelling	1	(0.1)	2	(0.2)
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	2	(0.2)	1	(0.1)
胆嚢炎	Cholecystitis	1	(0.1)	0	(0.0)
高ビリルビン血症	Hyperbilirubinaemia	1	(0.1)	1	(0.1)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	5	(0.6)	9	(1.1)
膀胱炎	Cystitis	0	(0.0)	1	(0.1)
胆嚢蓄膿	Gallbladder empyema	1	(0.1)	0	(0.0)
迷路炎	Labyrinthitis	0	(0.0)	1	(0.1)
下気道感染	Lower respiratory tract infection	0	(0.0)	1	(0.1)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	0	(0.0)	1	(0.1)
肺炎	Pneumonia	1	(0.1)	1	(0.1)
気道感染	Respiratory tract infection	1	(0.1)	3	(0.4)
鼻炎	Rhinitis	0	(0.0)	1	(0.1)
副鼻腔炎	Sinusitis	1	(0.1)	0	(0.0)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	1	(0.1)	0	(0.0)
傷害，中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	1	(0.1)	1	(0.1)
腓骨神経損傷	Peroneal nerve injury	1	(0.1)	0	(0.0)
処置によるめまい	Procedural dizziness	0	(0.0)	1	(0.1)
臨床検査	Investigations	14	(1.7)	14	(1.7)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	Activated partial thromboplastin time prolonged	0	(0.0)	1	(0.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	1	(0.1)	0	(0.0)
血中ビリルビン増加	Blood bilirubin increased	1	(0.1)	1	(0.1)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 804		Inclisiran N = 811	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	6	(0.7)	4	(0.5)
血圧上昇	Blood pressure increased	0	(0.0)	2	(0.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	Gamma-glutamyltransferase increased	3	(0.4)	2	(0.2)
糸球体濾過率減少	Glomerular filtration rate decreased	1	(0.1)	0	(0.0)
肝酵素上昇	Hepatic enzyme increased	0	(0.0)	1	(0.1)
国際標準比増加	International normalised ratio increased	0	(0.0)	1	(0.1)
肝機能検査異常	Liver function test abnormal	0	(0.0)	1	(0.1)
前立腺特異性抗原増加	Prostatic specific antigen increased	0	(0.0)	1	(0.1)
体重減少	Weight decreased	2	(0.2)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	6	(0.7)	10	(1.2)
食欲減退	Decreased appetite	1	(0.1)	0	(0.0)
糖尿病	Diabetes mellitus	4	(0.5)	8	(1.0)
高尿酸血症	Hyperuricaemia	0	(0.0)	1	(0.1)
空腹時血中ブドウ糖不良	Impaired fasting glucose	1	(0.1)	1	(0.1)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	10	(1.2)	15	(1.8)
関節痛	Arthralgia	3	(0.4)	4	(0.5)
背部痛	Back pain	1	(0.1)	1	(0.1)
筋痙縮	Muscle spasms	0	(0.0)	3	(0.4)
筋骨格痛	Musculoskeletal pain	2	(0.2)	0	(0.0)
筋肉痛	Myalgia	5	(0.6)	6	(0.7)
ミオパチー	Myopathy	0	(0.0)	1	(0.1)
頚部痛	Neck pain	1	(0.1)	1	(0.1)
四肢痛	Pain in extremity	2	(0.2)	3	(0.4)
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)	2	(0.2)	0	(0.0)
腎明細胞癌	Clear cell renal cell carcinoma	1	(0.1)	0	(0.0)
大腸腺腫	Colon adenoma	1	(0.1)	0	(0.0)
結腸癌	Colon cancer	1	(0.1)	0	(0.0)
神経系障害	Nervous system disorders	10	(1.2)	8	(1.0)
軸索型ニューロパチー	Axonal neuropathy	1	(0.1)	0	(0.0)
灼熱感	Burning sensation	0	(0.0)	1	(0.1)
頚動脈硬化症	Carotid arteriosclerosis	1	(0.1)	0	(0.0)
認知症	Dementia	1	(0.1)	0	(0.0)
浮動性めまい	Dizziness	0	(0.0)	1	(0.1)
頭痛	Headache	3	(0.4)	2	(0.2)
記憶障害	Memory impairment	0	(0.0)	1	(0.1)
片頭痛	Migraine	1	(0.1)	0	(0.0)
前兆を伴う片頭痛	Migraine with aura	0	(0.0)	1	(0.1)
神経痛	Neuralgia	1	(0.1)	0	(0.0)
末梢性ニューロパチー	Neuropathy peripheral	1	(0.1)	1	(0.1)
多発ニューロパチー	Polyneuropathy	0	(0.0)	1	(0.1)
下肢静止不能症候群	Restless legs syndrome	1	(0.1)	0	(0.0)
精神障害	Psychiatric disorders	2	(0.2)	3	(0.4)
無感情	Apathy	1	(0.1)	0	(0.0)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 804		Inclisiran N = 811	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
不眠症	Insomnia	0	(0.0)	1	(0.1)
リビドー減退	Libido decreased	1	(0.1)	0	(0.0)
悪夢	Nightmare	0	(0.0)	1	(0.1)
強迫観念	Obsessive thoughts	0	(0.0)	1	(0.1)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	0	(0.0)	2	(0.2)
慢性腎臓病	Chronic kidney disease	0	(0.0)	1	(0.1)
腎臓痛	Renal pain	0	(0.0)	1	(0.1)
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	2	(0.2)	1	(0.1)
良性前立腺肥大症	Benign prostatic hyperplasia	1	(0.1)	0	(0.0)
乳房腫大	Breast enlargement	0	(0.0)	1	(0.1)
女性化乳房	Gynaecomastia	1	(0.1)	0	(0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2	(0.2)	9	(1.1)
喘息	Asthma	0	(0.0)	1	(0.1)
咳嗽	Cough	0	(0.0)	5	(0.6)
呼吸困難	Dyspnoea	0	(0.0)	1	(0.1)
鼻出血	Epistaxis	0	(0.0)	1	(0.1)
鼻閉	Nasal congestion	0	(0.0)	1	(0.1)
アレルギー性鼻炎	Rhinitis allergic	1	(0.1)	0	(0.0)
くしゃみ	Sneezing	0	(0.0)	1	(0.1)
喀痰増加	Sputum increased	1	(0.1)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	6	(0.7)	6	(0.7)
脱毛症	Alopecia	1	(0.1)	0	(0.0)
皮膚乾燥	Dry skin	0	(0.0)	1	(0.1)
湿疹	Eczema	1	(0.1)	0	(0.0)
紅斑	Erythema	1	(0.1)	0	(0.0)
多汗症	Hyperhidrosis	1	(0.1)	0	(0.0)
そう痒症	Pruritus	0	(0.0)	1	(0.1)
発疹	Rash	1	(0.1)	1	(0.1)
そう痒性皮疹	Rash pruritic	1	(0.1)	1	(0.1)
酒さ	Rosacea	0	(0.0)	1	(0.1)
皮膚変色	Skin discolouration	0	(0.0)	1	(0.1)
血管障害	Vascular disorders	1	(0.1)	2	(0.2)
血圧変動	Blood pressure fluctuation	1	(0.1)	0	(0.0)
高血圧	Hypertension	0	(0.0)	1	(0.1)
低血圧	Hypotension	0	(0.0)	1	(0.1)

Source: Table 14.3.1.8.1

SOC 及び PT はアルファベット順に提示

4.1.4 ORION-15（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.1-4-ORION-15 Day 180，5.3.5.1-4-ORION-15 Day 360

試験の標題

A placebo-controlled, double-blind, randomized trial to evaluate the effect of different doses of inclisiran given as subcutaneous injections in Japanese participants with high cardiovascular risk and elevated low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) (ORION-15)

治験実施医療機関

計 42 医療機関（日本）

試験期間

2021 年 1 月 29 日（最初の被験者の最初の来院日）～2022 年 10 月 19 日（最後の被験者の最後の来院日）

開発の相

第 II 相

目的

主要目的

- Day 180 の LDL-C を指標として，異なる用量（100 mg，200 mg，300 mg）のインクリシランのプラセボに対する優越性を検証する。

副次目的

- 以下に対する Day 180 までのインクリシランの効果を評価する。
  - 各評価時点のプロ蛋白質転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型（PCSK9）
  - 各評価時点の LDL-C
  - 各評価時点の他の脂質，リポ蛋白，アポリポ蛋白：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)］
  - Day 180 時点の日本動脈硬化学会（JAS）の動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版（以下，JAS ガイドライン 2017 年版）の LDL-C 管理目標値を達成した被験者の割合
  - Day 180 時点の JAS の動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 年版（以下，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）
  - 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

  - 各評価時点の LDL-C が 25 mg/dL 未満，50 mg/dL 未満，70 mg/dL 未満，100 mg/dL 未満に達していた被験者の割合
- インクリシランの安全性・忍容性プロファイルを評価する

探索目的

- インクリシランの PK を評価する
- 以下に対する Day 180 以降のインクリシランの効果を評価する。
  - 各評価時点の PCSK9
  - 各評価時点の LDL-C
  - 各評価時点の他の脂質，リポ蛋白，アポリポ蛋白：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)
  - Day 270 時点及び Day 360 時点の 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 270 時点及び Day 360 時点の 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
  - 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
  - 各評価時点の LDL-C が 25 mg/dL 未満，50 mg/dL 未満，70 mg/dL 未満，100 mg/dL 未満に達していた被験者の割合

試験方法

本試験は，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を対象とするプラセボ対照，二重盲検，ランダム化試験である。試験デザインを Figure 4-1 に示す。

本試験は，最長 14 日間のスクリーニング期，並びに Day 1，90，及び 270 に治験薬を投与する Day 360 までの治療期から構成された。

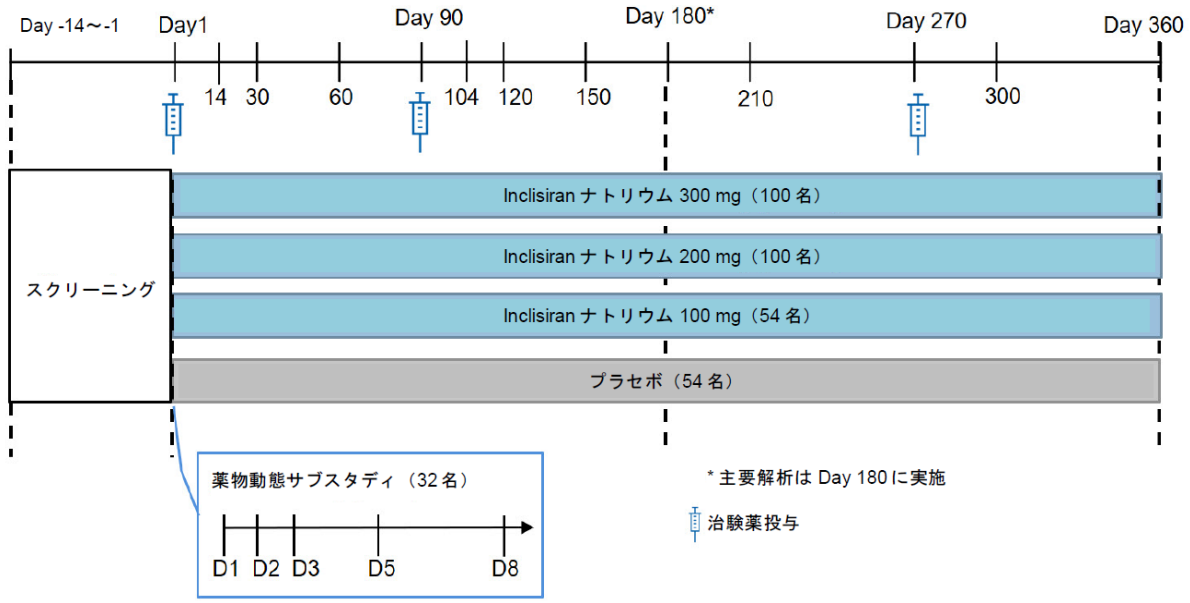
スクリーニングで適格であった被験者（約 308 名）を，インクリシラン 300 mg 群（100 名），インクリシラン 200 mg 群（100 名），インクリシラン 100 mg 群（54 名），プラセボ群（54 名）にランダム化することとした。基礎治療は抗 PCSK9 抗体を除く脂質低下剤とし，主要評価項目の評価時点である Day 180 まで用法・用量を一定とすることとした。

各群から約 8 名，合計約 32 名の任意参加に同意した被験者を PK サブスタディに登録することとした。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，これらの被験者を対象に安全性評価を実施した。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 サブスタディに参加しない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 まで二重盲検投与期を継続するが，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。

なお，本試験では COVID-19 感染拡大の影響による治験実施計画書の改訂は発生しなかった。

Figure 4-1　　試験デザイン（ORION-15 試験）



目標被験者数

308 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

治験対象集団は，冠動脈疾患の既往を有する，JAS ガイドライン 2017 年版で「高リスク」に分類される，又は HeFH を有する，LDL-C 高値の日本人患者である。本試験の主な選択基準及び除外基準を以下に示す。

選択基準

- 20 歳以上の男女の患者。
- 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（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，又は JAS ガイドライン 2017 年版に基づき HeFH と診断された患者。
- 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（非心原性脳梗塞，末梢動脈疾患，慢性腎臓病，メタボリックシンドローム，主要危険因子の重複，喫煙）も有する患者の場合：LDL-C ≥ 70 mg/dL
- 冠動脈疾患の既往はあるが上記の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 患者の場合：LDL-C ≥ 100 mg/dL
- 「高リスク」に分類される患者の場合：LDL-C ≥ 120 mg/dL

- 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。
- 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。
- 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，Day 180 まで薬剤変更及び用量変更の予定がない。

除外基準

- 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。
- LDL アフェレシス療法を必要とする患者。

用量及び投与方法

インクリシラン皮下注用注射液又はプラセボ皮下注用注射液を充填したバイアルを用い，割付けに従って 1 回あたり下表の投与量を皮下投与した。インクリシランナトリウム 100 mg，200 mg，及び 300 mg はそれぞれインクリシラン 94.5 mg，189 mg，及び 284 mg に相当した。

Table 4-1　　用法及び用量

治験薬及び用量	ランダム化する被験者数	1 回投与量（mL）
100 mg のプラセボ	12	0.5
インクリシランナトリウム 100 mg	54	0.5
200 mg のプラセボ	21	1.0
インクリシランナトリウム 200 mg	100	1.0
300 mg のプラセボ	21	1.5
インクリシランナトリウム 300 mg	100	1.5

投与日は試験方法及び投与（観察）期間の項に示した。

投与（観察）期間

スクリーニング期：最長 14 日間

治療期：360 日間

- 皮下投与：Day 1，90，270
- その他の来院 - 全被験者：Day 14，30，60，104，120，150，180，210，300
- その他の来院 - PK サブスタディ参加者のみ：Day 2，3，5，8

試験終了時来院：Day 360

評価項目

有効性

本書で示した有効性評価項目のみを以下に示す。なお，その他の有効性評価項目は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

（1）主要評価項目

- Day 180 の LDL-C のベースラインからの変化率

（2）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
- Day 180 の LDL-C のベースラインからの絶対変化量

（3）その他の副次評価項目

- Day 14，30，60，90，104，120，150 の LDL-C のベースラインからの変化率
- Day 14，30，60，90，104，120，150 の PCSK9 のベースラインからの変化率
- Day 14，30，60，90，104，120，150，180 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
- Day 180 時点の JAS ガイドライン 2017 年版により心血管リスクレベル別に規定された LDL-C 管理目標値を達成した被験者の割合
- Day 180 時点の JAS ガイドライン 2022 年版により心血管リスクレベル別に規定された LDL-C 管理目標値を達成した被験者の割合
- Day 180 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

（4）探索的評価項目

- Day 210，270，300，360 の LDL-C のベースラインからの変化率
- Day 360 の LDL-C のベースラインからの絶対変化量
- Day 210，270，300，360 の PCSK9 のベースラインからの変化率

- Day 210，270，300，360 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
- Day 360 時点の JAS ガイドライン 2017 年版及び 2022 年版により心血管リスクレベル別に規定された LDL-C 管理目標値を達成した被験者の割合
- Day 360 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

安全性

本書で示した安全性評価項目を以下に示す。

- 有害事象
- 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査）
- 心電図
- バイタルサイン
- 免疫原性

PK

PK パラメータ：Cmax，Tmax，T1/2，AUC0-24h，AUC0-48h，AUCinf，Vz/F，CL/F

統計手法

（1）解析対象集団

- 最大の解析対象集団（FAS）：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。
- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。被験者は実際に投与された治験薬に基づいて解析した。
- PK 解析対象集団：PK サブスタディに組み入れられた被験者のうち，インクリシランの濃度が測定可能であったすべての被験者。

（2）有効性

有効性の主要解析の解析対象集団は FAS とした。

本試験の主要目的は，冠動脈疾患の既往がある日本人患者，JAS ガイドライン 2017 年版により「高リスク」に分類される日本人患者，又は HeFH を有する日本人患者を対象として，ベースラインから Day 180 までの LDL-C の変化率を減少させるインクリシランの効果をプラセボと比較して評価することである。以下の統計的仮説を検定した。

H0：$\mu i-\mu 0 = 0$（i = 1，2，3） vs. Ha：$\mu i-\mu 0 < 0$（i = 1，2，3 の少なくともいずれか）

μ0 はプラセボ群のベースラインから Day 180 までの LDL-C の平均変化率を表し，μ1，μ2，μ3 はそれぞれインクリシラン 100 mg 群，200 mg 群，300 mg 群のベースラインから Day 180 までの LDL-C の平均変化率を表す。

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 値を共変量とする反復測定混合モデル（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。全体の第 I 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。インクリシラン群とプラセボ群との差に関する点推定値及び 95%CI も提示した。また，多重性の調整前及び調整後の p 値も示した。

主要目的は，帰無仮説が棄却された場合に達成されたものとみなすこととした。

（3）安全性

有害事象の標準化に際し MedDRA version 25.1 を使用した。有害事象は，治験薬の初回投与以降に発現した事象，又は治験薬投与開始前から存在していたものの投与開始後に重症度が悪化した事象を発現した発現被験者数及び発現割合を算出した。なお，重篤な有害事象の開始日は有害事象としての診断日が記録されており，重篤の基準に合致と判断された日とは限らない。

注射部位反応関連の有害事象，肝機能障害関連の有害事象，糖尿病の新規発症又は悪化を特に注目すべき有害事象とし，以下の定義を用いて発現被験者数及び発現割合を算出した。その他の注目すべき有害事象の定義は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

- 注射部位反応関連の有害事象：注射部位反応（HLT）
- 肝機能障害関連の有害事象：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：高血糖／糖尿病の発症（SMQ，narrow），糖尿病合併症（HLGT），真性糖尿病（亜型を含む）（HLT），及び炭水化物耐性検査（糖尿病を含む）（HLT）［（血中ブドウ糖減少（PT）を除く］

（4）PK

血漿中インクリシラン濃度の PK パラメータについて記述統計量を用いて群別に要約した。記述統計量は，被験者数（N），算術平均値，幾何平均値，標準偏差，中央値，CV%，幾何平均値の CV%，最小値，最大値とした。

試験成績

被験者の内訳

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（Day 180-Table 14.1-1.1，Day 360-Table 14.3-1.1）。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。中止理由は，プラセボ群では被験者の判断（1 名）及び死亡（1 名），インクリシラン 200 mg 群では試験実施計画書からの逸脱（1 名），インクリシラン 300 mg 群では被験者の判断（2 名），追跡不能（1 名）及び治験担当医師の判断（1 名）であった（Day 360-Table 14.1-1.2）。また，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（Day 360-Table 14.1-1.4）。

解析したデータセット

ランダム化された被験者 312 名（57 名，55 名，101 名，99 名）全員が FAS 及び SAF に含まれ，32 名（各群 8 名）が PK 解析対象集団に含まれた（Day 180-Table 14.1-2.2）。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

人口統計学的特性，背景因子及び心血管系リスク因子は群間で概ね同様であった。FAS（312 名）の平均年齢は 63.6 歳，74.4%（232 名）が男性，全員が日本人であった。70.2%（219 名）が冠動脈疾患の病歴，55.1%（172 名）が糖尿病の病歴を有していた。HeFH 患者の割合は全体で 18.3%（57 名）であり，プラセボ群（24.6%，14/57 名）の方がインクリシラン 300 mg 群（13.1%，13/99 名）よりも高かった。ベースラインの LDL-C の平均値は 114.0 mg/dL であった（Day 180-Table 14.1-3.1.1，Day 180-Table 14.1-3.1.2，Day 360-Table 14.1-3.2）。

ベースラインの脂質低下剤の使用割合及び種類に群間で不均衡はみられなかった。SAF（312 名）の 96.2%（300 名）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%（279 名）（高強度：14.1%，44 名，中強度：60.9%，190 名，低強度：14.4%，45 名），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%（161 名）であった（Day 360-Table 14.1-3.2，Day 360-Table 14.1-5.1）。

有効性の結果

（1）主要評価項目

Day 180 の LDL-C のベースラインからの変化率

主要評価項目で異なる用量（100 mg，200 mg，300 mg）のインクリシランのプラセボに対する優越性が示され，試験の主要目的が達成された。

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（Day 180-Table 14.2-1.1）。

（2）主要な副次評価項目

1）Day 180 の PCSK9 のベースラインからの変化率

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（Day 180-Table 14.2-2.1）。

2）Day 180 の LDL-C のベースラインからの絶対変化量

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（Day 180-Table 14.2-1.2）。

（3）その他の副次評価項目

本項では，Day 180 以降の探索的評価項目の結果も，同じ評価項目である Day 180 までのその他の副次評価項目の結果とともに示した。

1）Day 360 までの各評価時点の LDL-C のベースラインからの変化率

インクリシランの全用量群で LDL-C は Day 14 を含むすべての評価時点で低下が認められた。LDL-C のベースラインからの低下はすべての評価時点でインクリシラン 300 mg 群で最大であった（Day 360-Table 14.2-4.1，Day 360-Figure 14.2-1.3）。

2）Day 360 までの各評価時点の LDL-C のベースラインからの絶対変化量

インクリシランの全用量群で LDL-C は Day 14 を含むすべての評価時点で低下が認められた。LDL-C のベースラインからの低下はすべての評価時点でインクリシラン 300 mg 群で最大であった（Day 360-Table 14.2-4.1，Day 360-Figure 14.2-1.2）。

3）Day 360 までの各評価時点の PCSK9 のベースラインからの変化率

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。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（Day 360-Table 14.2-4.1，Day 360-Figure 14.2-1.6）。

4）Day 360 までの各評価時点の他の脂質，リポ蛋白，アポリポ蛋白のベースラインからの変化率

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（Day 360-Table 14.2-4.1）。

5）Day 180 時点及び Day 360 時点の JAS ガイドライン 2017 年版により心血管リスクレベル別に規定された 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 2017 年版の LDL-C 管理目標値を Day 180 に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%であり，Day 360 に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（Day 360-Table 14.2-6.1）。

6）Day 180 時点及び Day 360 時点の JAS ガイドライン 2022 年版により心血管リスクレベル別に規定された 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%であり，Day 360 に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 85.5%，200 mg 群 83.0%，300 mg 群 91.6%であった（Day 360-Table 14.2-6.2）。

7）Day 180 時点及び Day 360 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

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%であり，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（Day 360-Table 14.2-5.1）。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

SAF で治験薬を 3 回すべて投与された被験者の割合は，プラセボ群 98.2%（56/57 名），インクリシラン 100 mg 群 100%（55/55 名），200 mg 群 98.0%（99/101 名），300 mg 群 92.9%（92/99 名）であった（Day 360-Table 14.3-1.1）。

（2）有害事象

- 有害事象の発現割合は，プラセボ群 84.2%（48/57 名），インクリシラン 100 mg 群 89.1%（49/55 名），200 mg 群 83.2%（84/101 名），300 mg 群 80.8%（80/99 名）（以下同順）であった。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（17.5%，12.7%，10.9%，15.2%）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（Table 4-2，Day 360-Table 14.3.1-1.4）。
- 副作用の発現割合はプラセボ群 10.5%（6/57 名），インクリシラン 100 mg 群 7.3%（4/55 名），200 mg 群 13.9%（14/101 名），300 mg 群 13.1%（13/99 名）（以下同順）であった。発現割合の最も高かった PT 別の副作用は，いずれの群でも注射部位反応であった（3.5%，5.5%，10.9%，5.1%）（Table 4-3，Day 360-Table 14.3.1-2.1）。

- プラセボ群の 1 名が死亡した（死因不明）。インクリシラン群では死亡した被験者はいなかった（Day 360-Table 14.3.1-4.1）。
- 重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群 10.5%（6/57 名），インクリシラン 100 mg 群 3.6%（2/55 名），200 mg 群 6.9%（7/101 名），300 mg 群 7.1%（7/99 名）であった。インクリシランの各用量群の事象はいずれも 1 名での発現であり［100 mg 群：不安定狭心症，橈骨骨折（各 1 名），200 mg 群：狭心症，網膜上膜，COVID-19，コントロール不良の糖尿病，高血糖，骨折痛，末梢動脈閉塞（各 1 名），300 mg 群：心室性期外収縮，急性膵炎，血管ステント狭窄，COVID-19 肺炎，乳癌，前立腺癌（各 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）］，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（Day 360-Table 14.3.1-5.1，Listing 14.3.2-1.2）。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は，インクリシラン 200 mg 群の 1 名（1.0%）（慢性胃炎），300 mg 群の 1 名（1.0%）（特発性蕁麻疹）でみられたが，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（Day 360-Table 14.3.1-6.1，Listing 14.3.2-1.3）。
- 特に注目すべき有害事象の発現割合は，注射部位反応関連の有害事象がプラセボ群 3.5%（2/57 名），インクリシラン 100 mg 群 5.5%（3/55 名），200 mg 群 11.9%（12/101 名），300 mg 群 6.1%（6/99 名）（以下同順），肝機能障害関連の有害事象が 3.5%（2 名），1.8%（1 名），5.0%（5 名），10.1%（10 名），糖尿病の新規発症又は悪化が 26.3%（15 名），36.4%（20 名），27.7%（28 名），29.3%（29 名）であった（Day 360-Table 14.3.1-7.1-1）。
  - 注射部位反応関連の有害事象の発現割合はインクリシラン 200 mg 群で他の群と比べて高かった。注射部位反応関連の有害事象はほとんどが軽度であり，重篤な事象はなかった。インクリシラン群の事象は 2 名の事象（200 mg 群及び 300 mg 群，各 1 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。インクリシラン群の事象はすべて最終評価時までに消失した（Day 360-12.3.1.1 項）。
  - 肝機能障害関連の有害事象は他の群と比べてインクリシラン 300 mg 群で発現割合が高かったものの，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，また，重篤な事象はなかった。インクリシラン群では 3 名の事象［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）］が治験担当医師により治験薬との関連ありと判断されたが，3 名中 2 名は脂肪肝を合併しており，また，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（Day 360-12.3.1.2 項）。
  - 糖尿病の新規発症又は悪化の発現割合がインクリシランの用量が高くなるにつれ高くなる傾向はなく，ベースラインでの糖尿病の有無別（「病歴あり又はベースラインの HbA1c が 6.5%以上」を糖尿病ありと定義）でも，用量増加に伴い発現割合が高くなる傾向はなかった。糖尿病の新規発症又は悪化はほとんどが軽度であった。インクリシラン群では 2 名の事象［200 mg 群：高血糖，コントロール不良の糖尿病（各 1 名）］が重篤

と判断された。2 名の事象はいずれも最終評価時までに消失し，また，治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された。空腹時血糖及び HbA1c により定義した血糖コントロールの状態は，いずれの群でもほとんどの被験者が投与前後で変化なしであった（プラセボ群 93.0%，インクリシラン 100 mg 群 78.2%，200 mg 群 84.2%，300 mg 群 76.8%）。ベースライン時に糖尿病なし（糖尿病の病歴なし，HbA1c 6.5%未満，空腹時血糖 126 mg/dL 未満，の 3 つの条件すべてに該当）の被験者での新規発症はインクリシラン群のみでみられたものの（100 mg 群中 5 名，200 mg 群 4 名，300 mg 群 4 名），13 名全員が脂質低下剤（主にスタチン）を使用しており，治験薬投与開始前から HbA1c 又は空腹時血糖が基準値上限を超えるか基準値上限付近の高値であり（HbA1c：6.0%～6.4%，空腹時血糖：91～128 mg/dL），投与開始後の顕著な上昇は認められなかった。13 名でのインクリシラン投与と糖尿病発症までの時間に特定の傾向は認められなかった（Day 360-12.3.1.3 項）。

- その他の注目すべき有害事象のうち，過敏症反応の発現割合はプラセボ群（7.0%）及びインクリシラン 100 mg 群（7.3%）と比べて 200 mg 群（12.9%）及び 300 mg 群（16.2%）で高い傾向がみられたものの，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。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（Day 360-12.3.2.2 項）。

（3）臨床検査，バイタルサイン

肝機能関連，糖尿病関連を含む臨床検査，バイタルサイン，及び心電図で臨床的に意味のある変化は認められなかった（Day 360-12.5.1 項，12.5.2 項，12.3.1.3 項，12.6.1 項，12.6.2 項）。

（4）免疫原性

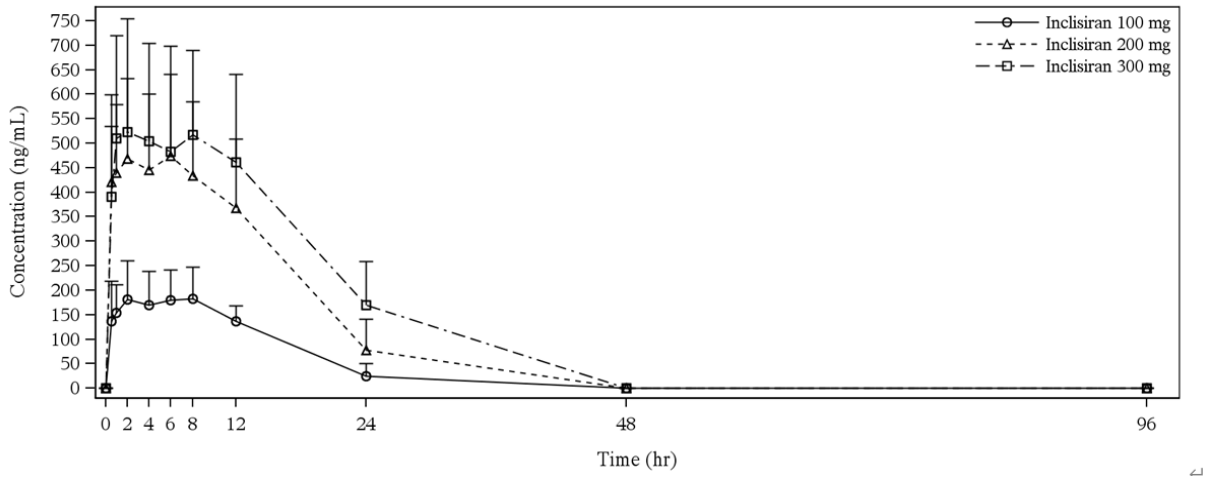
ベースラインを含む 1 評価時点以上で抗薬物抗体陽性となったインクリシラン群の被験者は 5 名であった（200 mg 群 3 名，300 mg 群 2 名）。抗薬物抗体陽性に起因すると考えられる有害事象はいずれの被験者でも認められなかった（Day 360-12.7 項）。

PK の結果

インクリシラン 100～300 mg 皮下投与時のインクリシランは速やかに吸収され，投与後 48 時間の間にほぼ定量限界以下となった（Figure 4-2）。200 mg 及び 300 mg を投与したときのインクリシランの半減期は，約 4～9 時間であった（Day 360-Table 14.2-7.2）。なお，100 mg の半減期については，Tmax 以降に定量限界を上回る濃度データが 3 点以上存在しなかったため算出しな

かった。インクリシランの曝露量（Cmax 及び AUC0-48h）は 100～300 mg の用量範囲でほぼ投与量に比例して増加した（Day 360-Table 14.2-7.3）。

Figure 4-2　　インクリシラン皮下投与後の平均血漿中インクリシラン濃度推移（ORION-15，PK 解析対象集団）



Source: Day 360-Figure 14.2-3.1
Mean + SD

4.1.4.1 ORION-15（付録）

Table 4-2 すべての有害事象の発現被験者数・発現割合（ORION-15，SAF）

Day 360-Table 14.3.1-1.3_jptrans

Table 14.3.1-1.3 (Page 1 of 26)
Treatment-emergent adverse events, by system organ class and preferred term
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Placebo N=57 n (%)	Inclisiran 100 mg N=55 n (%)	Inclisiran 200 mg N=101 n (%)	Inclisiran 300 mg N=99 n (%)
Number of patients with at least one event	48 (84.2)	49 (89.1)	84 (83.2)	80 (80.8)
Blood and lymphatic system disorders / 血液およびリンパ系障害	1 (1.8)	0	1 (1.0)	2 (2.0)
Anaemia / 貧血	1 (1.8)	0	0	1 (1.0)
Iron deficiency anaemia / 鉄欠乏性貧血	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Cardiac disorders / 心臓障害	4 (7.0)	1 (1.8)	2 (2.0)	4 (4.0)
Ventricular extrasystoles / 心室性期外収縮	0	0	0	2 (2.0)
Angina unstable / 不安定狭心症	1 (1.8)	1 (1.8)	0	1 (1.0)
Arrhythmia / 不整脈	0	0	0	1 (1.0)
Atrial fibrillation / 心房細動	1 (1.8)	0	0	1 (1.0)
Cardiac failure congestive / うっ血性心不全	0	0	0	1 (1.0)
Angina pectoris / 狭心症	1 (1.8)	0	2 (2.0)	0
Supraventricular extrasystoles / 上室性期外収縮	1 (1.8)	0	0	0

Numbers (n) represent counts of subjects.
MedDRA version 25.1.

Table 14.3.1-1.3 (Page 2 of 26)
Treatment-emergent adverse events, by system organ class and preferred term
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Placebo N=57 n (%)	Inclisiran 100 mg N=55 n (%)	Inclisiran 200 mg N=101 n (%)	Inclisiran 300 mg N=99 n (%)
Ear and labyrinth disorders / 耳および迷路障害	3 (5.3)	1 (1.8)	3 (3.0)	2 (2.0)
Deafness neurosensory / 感音性難聴	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Vertigo / 回転性めまい	1 (1.8)	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Cerumen impaction / 耳垢栓塞	0	0	1 (1.0)	0
Sudden hearing loss / 突発性難聴	1 (1.8)	0	0	0
Tinnitus / 耳鳴	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0
Eye disorders / 眼障害	5 (8.8)	3 (5.5)	6 (5.9)	3 (3.0)
Blepharitis / 眼瞼炎	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Cataract / 白内障	1 (1.8)	0	2 (2.0)	1 (1.0)
Conjunctivitis allergic / アレルギー性結膜炎	1 (1.8)	0	0	1 (1.0)
Conjunctival deposit / 結膜沈着物	0	0	1 (1.0)	0
Conjunctival haemorrhage / 結膜出血	0	0	1 (1.0)	0

Numbers (n) represent counts of subjects.
MedDRA version 25.1.

Table 14.3.1-1.3 (Page 3 of 26)
Treatment-emergent adverse events, by system organ class and preferred term
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Placebo N=57 n (%)	Inclisiran 100 mg N=55 n (%)	Inclisiran 200 mg N=101 n (%)	Inclisiran 300 mg N=99 n (%)
Epiretinal membrane / 網膜上膜	0	0	1 (1.0)	0
Eye allergy / 眼のアレルギー	0	1 (1.8)	0	0
Eye haemorrhage / 眼出血	1 (1.8)	0	0	0
Eyelid ptosis / 眼瞼下垂	0	0	2 (2.0)	0
Eyelids pruritus / 眼瞼そう痒症	0	1 (1.8)	0	0
Glaucoma / 緑内障	0	0	1 (1.0)	0
Iritis / 虹彩炎	0	0	1 (1.0)	0
Retinal detachment / 網膜剥離	0	1 (1.8)	0	0
Visual field defect / 視野欠損	1 (1.8)	0	0	0
Vitreous haemorrhage / 硝子体出血	1 (1.8)	0	0	0
Gastrointestinal disorders / 胃腸障害	10 (17.5)	6 (10.9)	23 (22.8)	11 (11.1)
Constipation / 便秘	1 (1.8)	0	3 (3.0)	2 (2.0)

Numbers (n) represent counts of subjects.
MedDRA version 25.1.

Table 14.3.1-1.3 (Page 4 of 26)
Treatment-emergent adverse events, by system organ class and preferred term
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Placebo N=57 n (%)	Inclisiran 100 mg N=55 n (%)	Inclisiran 200 mg N=101 n (%)	Inclisiran 300 mg N=99 n (%)
Large intestine polyp / 大腸ポリープ	0	0	2 (2.0)	2 (2.0)
Colitis / 大腸炎	0	0	0	1 (1.0)
Dental caries / 齲歯	2 (3.5)	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Diarrhoea / 下痢	1 (1.8)	4 (7.3)	5 (5.0)	1 (1.0)
Dyspepsia / 消化不良	1 (1.8)	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Gastrooesophageal reflux disease / 胃食道逆流性疾患	1 (1.8)	0	0	1 (1.0)
Nausea / 悪心	1 (1.8)	0	2 (2.0)	1 (1.0)
Pancreatitis acute / 急性膵炎	0	0	0	1 (1.0)
Periodontal disease / 歯周病	0	0	0	1 (1.0)
Stomatitis / 口内炎	1 (1.8)	0	0	1 (1.0)
Vomiting / 嘔吐	1 (1.8)	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Abdominal pain / 腹痛	0	0	2 (2.0)	0

Numbers (n) represent counts of subjects.
MedDRA version 25.1.

Table 14.3.1-1.3 (Page 5 of 26)
Treatment-emergent adverse events, by system organ class and preferred term
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Placebo N=57 n (%)	Inclisiran 100 mg N=55 n (%)	Inclisiran 200 mg N=101 n (%)	Inclisiran 300 mg N=99 n (%)
Abdominal pain lower / 下腹部痛	0	0	1 (1.0)	0
Abdominal pain upper / 上腹部痛	0	1 (1.8)	1 (1.0)	0
Chronic gastritis / 慢性胃炎	0	0	1 (1.0)	0
Enterocolitis / 腸炎	1 (1.8)	0	0	0
Food poisoning / 食中毒	0	0	1 (1.0)	0
Haemorrhoids / 痔核	0	0	1 (1.0)	0
Lumbar hernia / 腰ヘルニア	0	1 (1.8)	0	0
Melaena / メレナ	0	0	1 (1.0)	0
Proctitis / 直腸炎	0	0	1 (1.0)	0
Tooth loss / 歯の脱落	1 (1.8)	0	0	0
Toothache / 歯痛	0	0	1 (1.0)	0
General disorders and administration site conditions /	20 (35.1)	15 (27.3)	26 (25.7)	32 (32.3)

Numbers (n) represent counts of subjects.
MedDRA version 25.1.

Table 14.3.1-1.3 (Page 6 of 26)
Treatment-emergent adverse events, by system organ class and preferred term
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Placebo N=57 n (%)	Inclisiran 100 mg N=55 n (%)	Inclisiran 200 mg N=101 n (%)	Inclisiran 300 mg N=99 n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態				
Pyrexia / 発熱	7 (12.3)	8 (14.5)	12 (11.9)	18 (18.2)
Malaise / 倦怠感	6 (10.5)	1 (1.8)	2 (2.0)	7 (7.1)
Injection site reaction / 注射部位反応	2 (3.5)	3 (5.5)	12 (11.9)	6 (6.1)
Vaccination site pain / ワクチン接種部位疼痛	8 (14.0)	1 (1.8)	5 (5.0)	5 (5.1)
Chest pain / 胸痛	1 (1.8)	1 (1.8)	0	2 (2.0)
Fatigue / 疲労	1 (1.8)	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Oedema due to renal disease / 腎疾患による浮腫	0	0	0	1 (1.0)
Peripheral swelling / 末梢腫脹	0	1 (1.8)	0	1 (1.0)
Vascular stent stenosis / 血管ステント狭窄	0	0	0	1 (1.0)
Chest discomfort / 胸部不快感	2 (3.5)	1 (1.8)	0	0
Death / 死亡	1 (1.8)	0	0	0

Numbers (n) represent counts of subjects.
MedDRA version 25.1.

Table 14.3.1-1.3 (Page 7 of 26)
Treatment-emergent adverse events, by system organ class and preferred term
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Placebo N=57 n (%)	Inclisiran 100 mg N=55 n (%)	Inclisiran 200 mg N=101 n (%)	Inclisiran 300 mg N=99 n (%)
Feeling abnormal / 異常感	0	0	1 (1.0)	0
Puncture site pain / 穿刺部位疼痛	0	1 (1.8)	0	0
Vaccination site joint warmth / ワクチン接種部位関節熱感	1 (1.8)	0	0	0
Vaccination site pruritus / ワクチン接種部位そう痒感	1 (1.8)	0	0	0
Vaccination site swelling / ワクチン接種部位腫脹	2 (3.5)	0	0	0
Hepatobiliary disorders / 肝胆道系障害	0	1 (1.8)	3 (3.0)	7 (7.1)
Hepatic function abnormal / 肝機能異常	0	1 (1.8)	1 (1.0)	4 (4.0)
Cholelithiasis / 胆石症	0	0	0	1 (1.0)
Hepatic steatosis / 脂肪肝	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Liver disorder / 肝障害	0	0	0	1 (1.0)
Drug-induced liver injury / 薬物性肝障害	0	0	1 (1.0)	0
Immune system disorders / 免疫系障害	1 (1.8)	1 (1.8)	3 (3.0)	0

Numbers (n) represent counts of subjects.
MedDRA version 25.1.

KJX839A11201 FINAL ANALYSIS

Table 14.3.1-1.3 (Page 8 of 26)
Treatment-emergent adverse events, by system organ class and preferred term
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Placebo N=57 n (%)	Inclisiran 100 mg N=55 n (%)	Inclisiran 200 mg N=101 n (%)	Inclisiran 300 mg N=99 n (%)
Allergy to arthropod sting / 節足動物刺傷アレルギー	0	0	1 (1.0)	0
Hypersensitivity / 過敏症	0	1 (1.8)	0	0
Immunisation reaction / 免疫反応	1 (1.8)	0	3 (3.0)	0
Infections and infestations / 感染症および寄生虫症	14 (24.6)	20 (36.4)	24 (23.8)	21 (21.2)
Nasopharyngitis / 上咽頭炎	3 (5.3)	4 (7.3)	6 (5.9)	7 (7.1)
COVID-19 / ＣＯＶＩＤ－１９	2 (3.5)	8 (14.5)	6 (5.9)	6 (6.1)
Cystitis / 膀胱炎	1 (1.8)	2 (3.6)	1 (1.0)	2 (2.0)
Urinary tract infection / 尿路感染	0	1 (1.8)	1 (1.0)	2 (2.0)
COVID-19 pneumonia / ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	0	0	0	1 (1.0)
Gastroenteritis bacterial / 細菌性胃腸炎	0	0	0	1 (1.0)
Gingivitis / 歯肉炎	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Infection / 感染	0	0	0	1 (1.0)

Numbers (n) represent counts of subjects.
MedDRA version 25.1.

Table 14.3.1-1.3 (Page 9 of 26)
Treatment-emergent adverse events, by system organ class and preferred term
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Placebo N=57 n (%)	Inclisiran 100 mg N=55 n (%)	Inclisiran 200 mg N=101 n (%)	Inclisiran 300 mg N=99 n (%)
Periodontitis / 歯周炎	1 (1.8)	1 (1.8)	0	1 (1.0)
Pharyngitis / 咽頭炎	0	0	2 (2.0)	1 (1.0)
Rhinitis / 鼻炎	0	1 (1.8)	0	1 (1.0)
Sinusitis / 副鼻腔炎	0	0	0	1 (1.0)
Tinea infection / 白癬感染	0	1 (1.8)	1 (1.0)	1 (1.0)
Upper respiratory tract infection / 上気道感染	0	1 (1.8)	1 (1.0)	1 (1.0)
Acarodermatitis / ダニ皮膚炎	0	0	1 (1.0)	0
Bronchitis / 気管支炎	1 (1.8)	0	0	0
Conjunctivitis / 結膜炎	1 (1.8)	0	0	0
Conjunctivitis bacterial / 細菌性結膜炎	0	1 (1.8)	0	0
Cystitis bacterial / 細菌性膀胱炎	0	0	1 (1.0)	0
Enteritis infectious / 感染性腸炎	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0

Numbers (n) represent counts of subjects.
MedDRA version 25.1.

Table 14.3.1-1.3 (Page 10 of 26)
Treatment-emergent adverse events, by system organ class and preferred term
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Placebo N=57 n (%)	Inclisiran 100 mg N=55 n (%)	Inclisiran 200 mg N=101 n (%)	Inclisiran 300 mg N=99 n (%)
Erysipelas / 丹毒	0	0	1 (1.0)	0
Gastroenteritis / 胃腸炎	2 (3.5)	0	1 (1.0)	0
Helicobacter gastritis / ヘリコバクター性胃炎	1 (1.8)	0	0	0
Herpes simplex / 単純ヘルペス	0	0	1 (1.0)	0
Herpes zoster / 帯状疱疹	3 (5.3)	1 (1.8)	3 (3.0)	0
Hordeolum / 麦粒腫	0	1 (1.8)	1 (1.0)	0
Molluscum contagiosum / 伝染性軟属腫	0	0	1 (1.0)	0
Oral herpes / 口腔ヘルペス	0	2 (3.6)	0	0
Otitis externa / 外耳炎	0	0	1 (1.0)	0
Otitis media / 中耳炎	0	1 (1.8)	0	0
Pneumonia / 肺炎	0	0	1 (1.0)	0
Postoperative wound infection / 術後創感染	0	0	1 (1.0)	0

Numbers (n) represent counts of subjects.
MedDRA version 25.1.

KJX839A11201 FINAL ANALYSIS

Table 14.3.1-1.3 (Page 11 of 26)
Treatment-emergent adverse events, by system organ class and preferred term
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Placebo N=57 n (%)	Inclisiran 100 mg N=55 n (%)	Inclisiran 200 mg N=101 n (%)	Inclisiran 300 mg N=99 n (%)
Injury, poisoning and procedural complications / 傷害、中毒および処置合併症	7 (12.3)	10 (18.2)	13 (12.9)	13 (13.1)
Contusion / 挫傷	3 (5.3)	4 (7.3)	3 (3.0)	3 (3.0)
Ligament sprain / 靭帯捻挫	0	0	1 (1.0)	2 (2.0)
Wound complication / 創合併症	0	0	0	2 (2.0)
Arthropod sting / 節足動物刺傷	1 (1.8)	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Bone contusion / 骨挫傷	0	0	0	1 (1.0)
Foot fracture / 足骨折	0	0	0	1 (1.0)
Muscle rupture / 筋断裂	0	0	0	1 (1.0)
Post-traumatic neck syndrome / 外傷後頚部症候群	0	1 (1.8)	0	1 (1.0)
Skin abrasion / 皮膚擦過傷	0	0	2 (2.0)	1 (1.0)
Animal bite / 動物咬傷	0	0	1 (1.0)	0

Numbers (n) represent counts of subjects.
MedDRA version 25.1.

Table 14.3.1-1.3 (Page 12 of 26)
Treatment-emergent adverse events, by system organ class and preferred term
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Placebo N=57 n (%)	Inclisiran 100 mg N=55 n (%)	Inclisiran 200 mg N=101 n (%)	Inclisiran 300 mg N=99 n (%)
Chillblains / 凍瘡	0	0	1 (1.0)	0
Eyelid abrasion / 眼瞼擦過傷	1 (1.8)	0	0	0
Face injury / 顔面損傷	0	0	1 (1.0)	0
Fall / 転倒	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.0)	0
Fractured sacrum / 仙骨骨折	0	0	1 (1.0)	0
Frostbite / 凍傷	0	1 (1.8)	0	0
Hand fracture / 手骨折	0	0	1 (1.0)	0
Meniscus injury / 半月板損傷	0	1 (1.8)	0	0
Procedural pain / 処置による疼痛	0	0	1 (1.0)	0
Radius fracture / 橈骨骨折	0	1 (1.8)	0	0
Rib fracture / 肋骨骨折	1 (1.8)	0	0	0
Skin laceration / 皮膚裂傷	0	1 (1.8)	1 (1.0)	0

Numbers (n) represent counts of subjects.
MedDRA version 25.1.

Table 14.3.1-1.3 (Page 13 of 26)
Treatment-emergent adverse events, by system organ class and preferred term
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Placebo N=57 n (%)	Inclisiran 100 mg N=55 n (%)	Inclisiran 200 mg N=101 n (%)	Inclisiran 300 mg N=99 n (%)
Tendon rupture / 腱断裂	0	1 (1.8)	0	0
Thermal burn / 熱傷	0	1 (1.8)	0	0
Tooth fracture / 歯牙破折	0	0	1 (1.0)	0
Toxicity to various agents / 各種物質毒性	1 (1.8)	0	0	0
Wound / 創傷	1 (1.8)	2 (3.6)	0	0
Wound dehiscence / 創離開	1 (1.8)	0	0	0
Investigations / 臨床検査	9 (15.8)	5 (9.1)	10 (9.9)	14 (14.1)
Blood creatine phosphokinase increased / 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-reactive protein increased / Ｃ－反応性蛋白増加	0	1 (1.8)	1 (1.0)	5 (5.1)
Liver function test increased / 肝機能検査値上昇	1 (1.8)	0	0	2 (2.0)
Blood glucose increased / 血中ブドウ糖増加	1 (1.8)	1 (1.8)	0	1 (1.0)

Numbers (n) represent counts of subjects.
MedDRA version 25.1.

Table 14.3.1-1.3 (Page 14 of 26)
Treatment-emergent adverse events, by system organ class and preferred term
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Placebo N=57 n (%)	Inclisiran 100 mg N=55 n (%)	Inclisiran 200 mg N=101 n (%)	Inclisiran 300 mg N=99 n (%)
Blood lactate dehydrogenase increased / 血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	1 (1.0)
Cortisol decreased / コルチゾール減少	0	0	0	1 (1.0)
Electrocardiogram Q wave abnormal / 心電図異常Q波	0	0	0	1 (1.0)
Eosinophil percentage increased / 好酸球百分率増加	0	0	0	1 (1.0)
Platelet count decreased / 血小板数減少	0	0	0	1 (1.0)
Transaminases increased / トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	1 (1.0)
Urobilinogen urine increased / 尿中ウロビリノーゲン増加	0	0	0	1 (1.0)
White blood cell count decreased / 白血球数減少	2 (3.5)	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Alanine aminotransferase increased / アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.0)	0
Aspartate aminotransferase increased / 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

Numbers (n) represent counts of subjects.
MedDRA version 25.1.

Table 14.3.1-1.3 (Page 15 of 26)
Treatment-emergent adverse events, by system organ class and preferred term
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Placebo N=57 n (%)	Inclisiran 100 mg N=55 n (%)	Inclisiran 200 mg N=101 n (%)	Inclisiran 300 mg N=99 n (%)
Blood bilirubin increased / 血中ビリルビン増加	1 (1.8)	0	0	0
Blood pressure increased / 血圧上昇	0	0	1 (1.0)	0
Gamma-glutamyltransferase increased / γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.0)	0
Glycosylated haemoglobin increased / グリコヘモグロビン増加	0	1 (1.8)	1 (1.0)	0
Heart rate decreased / 心拍数減少	0	1 (1.8)	0	0
Interleukin level increased / インターロイキン濃度増加	0	0	1 (1.0)	0
Protein urine present / 尿中蛋白陽性	0	0	1 (1.0)	0
Metabolism and nutrition disorders / 代謝および栄養障害	16 (28.1)	19 (34.5)	28 (27.7)	29 (29.3)
Diabetes mellitus inadequate control / コントロール不良の糖尿病	10 (17.5)	7 (12.7)	11 (10.9)	15 (15.2)
Diabetes mellitus / 糖尿病	5 (8.8)	11 (20.0)	12 (11.9)	12 (12.1)
Dehydration / 脱水	0	1 (1.8)	0	1 (1.0)

Numbers (n) represent counts of subjects.
MedDRA version 25.1.

Table 14.3.1-1.3 (Page 16 of 26)
Treatment-emergent adverse events, by system organ class and preferred term
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Placebo N=57 n (%)	Inclisiran 100 mg N=55 n (%)	Inclisiran 200 mg N=101 n (%)	Inclisiran 300 mg N=99 n (%)
Electrolyte imbalance / 電解質失調	0	0	0	1 (1.0)
Hypoglycaemia / 低血糖	0	0	0	1 (1.0)
Type 2 diabetes mellitus / ２型糖尿病	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Decreased appetite / 食欲減退	0	0	1 (1.0)	0
Hyperglycaemia / 高血糖	0	0	3 (3.0)	0
Hyperkalaemia / 高カリウム血症	1 (1.8)	0	0	0
Hyperuricaemia / 高尿酸血症	0	1 (1.8)	1 (1.0)	0
Hypocalcaemia / 低カルシウム血症	1 (1.8)	0	0	0
Hypophosphataemia / 低リン血症	1 (1.8)	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders / 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)
Back pain / 背部痛	5 (8.8)	6 (10.9)	3 (3.0)	8 (8.1)

Numbers (n) represent counts of subjects.
MedDRA version 25.1.

Table 14.3.1-1.3 (Page 17 of 26)
Treatment-emergent adverse events, by system organ class and preferred term
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Placebo N=57 n (%)	Inclisiran 100 mg N=55 n (%)	Inclisiran 200 mg N=101 n (%)	Inclisiran 300 mg N=99 n (%)
Pain in extremity / 四肢痛	0	1 (1.8)	2 (2.0)	5 (5.1)
Arthralgia / 関節痛	4 (7.0)	1 (1.8)	2 (2.0)	2 (2.0)
Myalgia / 筋肉痛	0	2 (3.6)	2 (2.0)	2 (2.0)
Limb discomfort / 四肢不快感	0	0	0	1 (1.0)
Lumbar spinal stenosis / 腰部脊柱管狭窄症	0	1 (1.8)	1 (1.0)	1 (1.0)
Muscle spasms / 筋痙縮	0	1 (1.8)	0	1 (1.0)
Neck pain / 頚部痛	1 (1.8)	0	2 (2.0)	1 (1.0)
Tenosynovitis / 腱鞘炎	0	1 (1.8)	0	1 (1.0)
Trigger finger / 弾発指	0	0	0	1 (1.0)
Arthritis / 関節炎	1 (1.8)	0	0	0
Fasciitis / 筋膜炎	0	1 (1.8)	0	0
Fracture pain / 骨折痛	0	0	1 (1.0)	0

Numbers (n) represent counts of subjects.
MedDRA version 25.1.

Table 14.3.1-1.3 (Page 18 of 26)
Treatment-emergent adverse events, by system organ class and preferred term
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Placebo N=57 n (%)	Inclisiran 100 mg N=55 n (%)	Inclisiran 200 mg N=101 n (%)	Inclisiran 300 mg N=99 n (%)
Intervertebral disc protrusion / 椎間板突出	0	1 (1.8)	0	0
Musculoskeletal pain / 筋骨格痛	2 (3.5)	0	0	0
Musculoskeletal stiffness / 筋骨格硬直	0	0	1 (1.0)	0
Osteoarthritis / 変形性関節症	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0
Periarthritis / 関節周囲炎	0	2 (3.6)	0	0
Rhabdomyolysis / 横紋筋融解症	0	0	1 (1.0)	0
Spinal osteoarthritis / 変形性脊椎症	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0
Spinal stenosis / 脊柱管狭窄症	1 (1.8)	0	0	0
Synovial cyst / 滑液嚢腫	0	0	1 (1.0)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) / 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープ’含む）	2 (3.5)	1 (1.8)	2 (2.0)	3 (3.0)

Numbers (n) represent counts of subjects.
MedDRA version 25.1.

Table 14.3.1-1.3 (Page 19 of 26)
Treatment-emergent adverse events, by system organ class and preferred term
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Placebo N=57 n (%)	Inclisiran 100 mg N=55 n (%)	Inclisiran 200 mg N=101 n (%)	Inclisiran 300 mg N=99 n (%)
Anogenital warts / 肛門性器疣贅	0	0	0	1 (1.0)
Breast cancer / 乳癌	0	0	0	1 (1.0)
Haemangioma of liver / 肝臓血管腫	0	0	0	1 (1.0)
Prostate cancer / 前立腺癌	0	0	0	1 (1.0)
Bladder neoplasm / 膀胱新生物	1 (1.8)	0	0	0
Haemangioma / 血管腫	1 (1.8)	0	0	0
Seborrhoeic keratosis / 脂漏性角化症	0	0	1 (1.0)	0
Skin papilloma / 皮膚乳頭腫	0	1 (1.8)	1 (1.0)	0
Nervous system disorders / 神経系障害	12 (21.1)	9 (16.4)	11 (10.9)	3 (3.0)
Headache / 頭痛	5 (8.8)	3 (5.5)	3 (3.0)	3 (3.0)
Autonomic neuropathy / 自律神経ニューロパチー	0	0	1 (1.0)	0
Carotid artery stenosis / 頚動脈狭窄	0	1 (1.8)	0	0

Numbers (n) represent counts of subjects.
MedDRA version 25.1.

Table 14.3.1-1.3 (Page 20 of 26)
Treatment-emergent adverse events, by system organ class and preferred term
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Placebo N=57 n (%)	Inclisiran 100 mg N=55 n (%)	Inclisiran 200 mg N=101 n (%)	Inclisiran 300 mg N=99 n (%)
Cerebral infarction / 脳梗塞	0	0	1 (1.0)	0
Cervicobrachial syndrome / 頚腕症候群	1 (1.8)	0	0	0
Dementia Alzheimer's type / アルツハイマー型認知症	0	0	1 (1.0)	0
Dizziness / 浮動性めまい	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0
Dizziness postural / 体位性めまい	0	0	1 (1.0)	0
Embolic cerebral infarction / 塞栓性脳梗塞	1 (1.8)	0	0	0
Hypoaesthesia / 感覚鈍麻	4 (7.0)	0	0	0
Loss of consciousness / 意識消失	0	0	2 (2.0)	0
Migraine / 片頭痛	0	0	1 (1.0)	0
Neuralgia / 神経痛	1 (1.8)	0	1 (1.0)	0
Paraesthesia / 錯感覚	0	1 (1.8)	0	0
Parosmia / 嗅覚錯誤	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0

Numbers (n) represent counts of subjects.
MedDRA version 25.1.

Table 14.3.1-1.3 (Page 21 of 26)
Treatment-emergent adverse events, by system organ class and preferred term
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Placebo N=57 n (%)	Inclisiran 100 mg N=55 n (%)	Inclisiran 200 mg N=101 n (%)	Inclisiran 300 mg N=99 n (%)
Presyncope / 失神寸前の状態	0	1 (1.8)	1 (1.0)	0
Sacral radiculopathy / 仙部神経根症	0	1 (1.8)	0	0
Sciatica / 坐骨神経痛	0	1 (1.8)	0	0
Spondylitic myelopathy / 脊椎炎性脊髄症	0	1 (1.8)	0	0
Taste disorder / 味覚障害	0	1 (1.8)	0	0
Psychiatric disorders / 精神障害	3 (5.3)	1 (1.8)	0	3 (3.0)
Insomnia / 不眠症	2 (3.5)	1 (1.8)	0	2 (2.0)
Anxiety disorder / 不安障害	0	0	0	1 (1.0)
Depression / うつ病	1 (1.8)	0	0	0
Renal and urinary disorders / 腎および尿路障害	2 (3.5)	0	3 (3.0)	4 (4.0)
Hypertonic bladder / 緊張性膀胱	0	0	0	1 (1.0)
Proteinuria / 蛋白尿	0	0	0	1 (1.0)

Numbers (n) represent counts of subjects.
MedDRA version 25.1.

Table 14.3.1-1.3 (Page 22 of 26)
Treatment-emergent adverse events, by system organ class and preferred term
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Placebo N=57 n (%)	Inclisiran 100 mg N=55 n (%)	Inclisiran 200 mg N=101 n (%)	Inclisiran 300 mg N=99 n (%)
Ureterolithiasis / 尿管結石症	1 (1.8)	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Urinary retention / 尿閉	0	0	0	1 (1.0)
Bilirubinuria / ビリルビン尿	0	0	1 (1.0)	0
Calculus urinary / 尿路結石	0	0	1 (1.0)	0
Renal cyst / 腎嚢胞	1 (1.8)	0	0	0
Reproductive system and breast disorders / 生殖系および乳房障害	0	2 (3.6)	0	4 (4.0)
Prostatitis / 前立腺炎	0	0	0	2 (2.0)
Benign prostatic hyperplasia / 良性前立腺肥大症	0	1 (1.8)	0	1 (1.0)
Erectile dysfunction / 勃起不全	0	0	0	1 (1.0)
Scrotal swelling / 陰嚢腫脹	0	0	0	1 (1.0)
Vaginal haemorrhage / 膣出血	0	1 (1.8)	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders /	4 (7.0)	2 (3.6)	6 (5.9)	7 (7.1)

Numbers (n) represent counts of subjects.
MedDRA version 25.1.

Table 14.3.1-1.3 (Page 23 of 26)
Treatment-emergent adverse events, by system organ class and preferred term
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Placebo N=57 n (%)	Inclisiran 100 mg N=55 n (%)	Inclisiran 200 mg N=101 n (%)	Inclisiran 300 mg N=99 n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
Rhinitis allergic / アレルギー性鼻炎	1 (1.8)	0	2 (2.0)	2 (2.0)
Allergic cough / アレルギー性咳嗽	0	0	0	1 (1.0)
Cough / 咳嗽	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Epistaxis / 鼻出血	0	0	0	1 (1.0)
Laryngeal pain / 喉頭痛	0	0	0	1 (1.0)
Oropharyngeal pain / 口腔咽頭痛	1 (1.8)	2 (3.6)	0	1 (1.0)
Upper respiratory tract inflammation / 上気道の炎症	1 (1.8)	0	0	1 (1.0)
Chronic obstructive pulmonary disease / 慢性閉塞性肺疾患	0	0	1 (1.0)	0
Productive cough / 湿性咳嗽	1 (1.8)	0	0	0
Rhinorrhoea / 鼻漏	0	0	1 (1.0)	0
Upper-airway cough syndrome / 上気道咳症候群	0	0	1 (1.0)	0

Numbers (n) represent counts of subjects.
MedDRA version 25.1.

KJX839A11201 FINAL ANALYSIS

Table 14.3.1-1.3 (Page 24 of 26)
Treatment-emergent adverse events, by system organ class and preferred term
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Placebo N=57 n (%)	Inclisiran 100 mg N=55 n (%)	Inclisiran 200 mg N=101 n (%)	Inclisiran 300 mg N=99 n (%)
Skin and subcutaneous tissue disorders / 皮膚および皮下組織障害	2 (3.5)	6 (10.9)	14 (13.9)	10 (10.1)
Dermatitis contact / 接触皮膚炎	0	0	3 (3.0)	3 (3.0)
Eczema / 湿疹	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (2.0)	2 (2.0)
Urticaria chronic / 慢性蕁麻疹	0	0	0	2 (2.0)
Dermal cyst / 皮膚嚢腫	0	0	0	1 (1.0)
Haemorrhage subcutaneous / 皮下出血	1 (1.8)	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Idiopathic urticaria / 特発性蕁麻疹	0	0	0	1 (1.0)
Skin exfoliation / 皮膚剥脱	0	0	0	1 (1.0)
Asteatosis / 皮脂欠乏症	0	0	1 (1.0)	0
Dermatitis / 皮膚炎	0	0	1 (1.0)	0
Dry skin / 皮膚乾燥	0	2 (3.6)	0	0
Dyshidrotic eczema / 異汗性湿疹	1 (1.8)	0	1 (1.0)	0

Numbers (n) represent counts of subjects.
MedDRA version 25.1.

Table 14.3.1-1.3 (Page 25 of 26)
Treatment-emergent adverse events, by system organ class and preferred term
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Placebo N=57 n (%)	Inclisiran 100 mg N=55 n (%)	Inclisiran 200 mg N=101 n (%)	Inclisiran 300 mg N=99 n (%)
Eczema asteatotic / 皮脂欠乏性湿疹	0	0	3 (3.0)	0
Eczema nummular / 貨幣状湿疹	0	0	1 (1.0)	0
Hand dermatitis / 手皮膚炎	0	1 (1.8)	1 (1.0)	0
Hyperkeratosis / 過角化	0	1 (1.8)	0	0
Ingrowing nail / 陥入爪	0	1 (1.8)	0	0
Nail disorder / 爪の障害	0	0	1 (1.0)	0
Rash / 発疹	0	1 (1.8)	2 (2.0)	0
Urticaria / 蕁麻疹	0	0	1 (1.0)	0
Vascular disorders / 血管障害	4 (7.0)	2 (3.6)	7 (6.9)	2 (2.0)
Hypertension / 高血圧	2 (3.5)	2 (3.6)	4 (4.0)	1 (1.0)
Hypotension / 低血圧	0	0	0	1 (1.0)
Circulatory collapse / 循環虚脱	0	0	1 (1.0)	0

Numbers (n) represent counts of subjects.
MedDRA version 25.1.

KJX839A11201 FINAL ANALYSIS

Table 14.3.1-1.3 (Page 26 of 26)
Treatment-emergent adverse events, by system organ class and preferred term
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Placebo N=57 n (%)	Inclisiran 100 mg N=55 n (%)	Inclisiran 200 mg N=101 n (%)	Inclisiran 300 mg N=99 n (%)
Deep vein thrombosis / 深部静脈血栓症	0	0	1 (1.0)	0
Giant cell arteritis / 巨細胞性動脈炎	1 (1.8)	0	0	0
Internal haemorrhage / 内出血	1 (1.8)	0	0	0
Peripheral artery occlusion / 末梢動脈閉塞	0	0	1 (1.0)	0
Thrombophlebitis / 血栓性静脈炎	0	0	1 (1.0)	0
Varicose vein / 静脈瘤	0	0	1 (1.0)	0
Vasculitis / 血管炎	0	0	1 (1.0)	0

Numbers (n) represent counts of subjects.
MedDRA version 25.1.

Table 4-3　　すべての副作用の発現被験者数・発現割合（ORION-15，SAF）

Day 360-Table 14.3.1-2.1_jptrans

Table 14.3.1-2.1 (Page 1 of 3)
Treatment-emergent adverse events related to study drug, by system organ class and preferred term
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Placebo N=57 n (%)	Inclisiran 100 mg N=55 n (%)	Inclisiran 200 mg N=101 n (%)	Inclisiran 300 mg N=99 n (%)
Number of patients with at least one event	6 (10.5)	4 (7.3)	14 (13.9)	13 (13.1)
Gastrointestinal disorders / 胃腸障害	0	0	1 (1.0)	0
Diarrhoea / 下痢	0	0	1 (1.0)	0
General disorders and administration site conditions / 一般・全身障害および投与部位の状態	3 (5.3)	3 (5.5)	11 (10.9)	6 (6.1)
Injection site reaction / 注射部位反応	2 (3.5)	3 (5.5)	11 (10.9)	5 (5.1)
Malaise / 倦怠感	1 (1.8)	0	0	1 (1.0)
Pyrexia / 発熱	0	1 (1.8)	0	0
Hepatobiliary disorders / 肝胆道系障害	0	0	0	1 (1.0)
Hepatic function abnormal / 肝機能異常	0	0	0	1 (1.0)
Immune system disorders / 免疫系障害	0	1 (1.8)	0	0

Numbers (n) represent counts of subjects.
MedDRA version 25.1.

KJX839A11201 FINAL ANALYSIS

Table 14.3.1-2.1 (Page 2 of 3)
Treatment-emergent adverse events related to study drug, by system organ class and preferred term
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Placebo N=57 n (%)	Inclisiran 100 mg N=55 n (%)	Inclisiran 200 mg N=101 n (%)	Inclisiran 300 mg N=99 n (%)
Hypersensitivity / 過敏症	0	1 (1.8)	0	0
Investigations / 臨床検査	1 (1.8)	0	1 (1.0)	5 (5.1)
Blood creatine phosphokinase increased / 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	3 (3.0)
C-reactive protein increased / Ｃ－反応性蛋白増加	0	0	0	2 (2.0)
Eosinophil percentage increased / 好酸球百分率増加	0	0	0	1 (1.0)
Liver function test increased / 肝機能検査値上昇	1 (1.8)	0	0	1 (1.0)
Gamma-glutamyltransferase increased / γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (1.0)	0
Metabolism and nutrition disorders / 代謝および栄養障害	0	0	1 (1.0)	2 (2.0)
Diabetes mellitus / 糖尿病	0	0	0	1 (1.0)

Numbers (n) represent counts of subjects.
MedDRA version 25.1.

Table 14.3.1-2.1 (Page 3 of 3)
Treatment-emergent adverse events related to study drug, by system organ class and preferred term
Safety Set

Primary system organ class Preferred term	Placebo N=57 n (%)	Inclisiran 100 mg N=55 n (%)	Inclisiran 200 mg N=101 n (%)	Inclisiran 300 mg N=99 n (%)
Diabetes mellitus inadequate control / コントロール不良の糖尿病	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders / 筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (1.0)
Muscle spasms / 筋痙縮	0	0	0	1 (1.0)
Nervous system disorders / 神経系障害	3 (5.3)	1 (1.8)	1 (1.0)	0
Headache / 頭痛	1 (1.8)	0	1 (1.0)	0
Hypoaesthesia / 感覚鈍麻	1 (1.8)	0	0	0
Neuralgia / 神経痛	1 (1.8)	0	0	0
Parosmia / 嗅覚錯誤	1 (1.8)	0	0	0
Presyncope / 失神寸前の状態	0	1 (1.8)	0	0

Numbers (n) represent counts of subjects.
MedDRA version 25.1.

4.1.5 ORION-1（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.1-5-ORION-1

試験の標題

A placebo-controlled, double-blind, randomized trial to compare the effect of different doses of inclisiran (ALN-PCSSC) given as single or multiple subcutaneous injections in subjects with high cardiovascular risk and elevated LDL-C

治験実施医療機関

計 54 医療機関（カナダ，ドイツ，オランダ，イギリス，米国）

試験期間

2016 年 1 月 21 日（最初の被験者のランダム化日）～2017 年 6 月 7 日（最後の被験者の最後の来院日）

開発の相

第 II 相

目的

主要目的

- Day 180 の LDL-C に対するインクリシランの効果を評価する

副次目的

- 以下に対するインクリシランの効果を評価する：
  - Day 90 の LDL-C
  - その他の評価時点での LDL-C
  - プロ蛋白質転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型（PCSK9）の経時的変化
  - その他の脂質，リポ蛋白，及びアポリポ蛋白の経時的変化
  - LDL-C 管理目標値（心血管疾患の既往あり：70 mg/dL 未満，既往なし 100 mg/dL 未満）を達成した被験者の割合
  - 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
  - 異なる用量での脂質低下作用の持続時間
- インクリシランの安全性及び忍容性を評価する

探索目的

- 以下に対するインクリシランの効果のデータを収集し，評価する：
  - 心血管死，非致死性心筋梗塞，主要な冠疾患イベント（冠動脈性心疾患による死亡，心停止からの蘇生），脳卒中（虚血性又は出血性）等の心血管イベント

- 治験薬に対する抗薬物抗体

試験方法

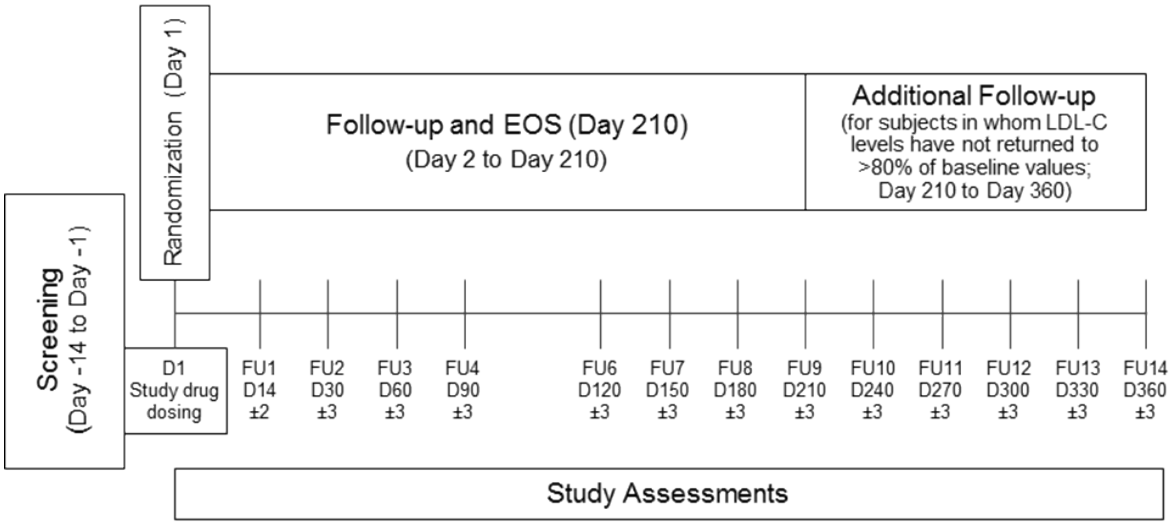
本試験は，動脈硬化性心血管疾患（ASCVD）の既往又は ASCVD と同等のリスク［症候性の動脈硬化性心疾患，2 型糖尿病，家族性高コレステロール血症，若しくはフラミンガムリスクスコア又は同等のもので評価した心血管イベントの 10 年リスクが 20%以上（LDL-C 目標値が 100 mg/dL 未満）］を有し，最大耐用量のスタチンが投与されている又はスタチン不耐の，LDL-C が高値の患者を対象に，インクリシランの有効性，安全性，及び忍容性を評価する多施設共同，プラセボ対照，二重盲検，ランダム化試験である。

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。目標被験者数は 480 名であり，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。ランダム化は，国及びランダム化時のスタチン又はその他の脂質低下剤の併用有無により層別化した。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。

なお，本試験を完了した被験者［完了時期（Day 210 から Day 360 の間）を問わない］は，長期試験（ORION-3）への移行を可能とした。

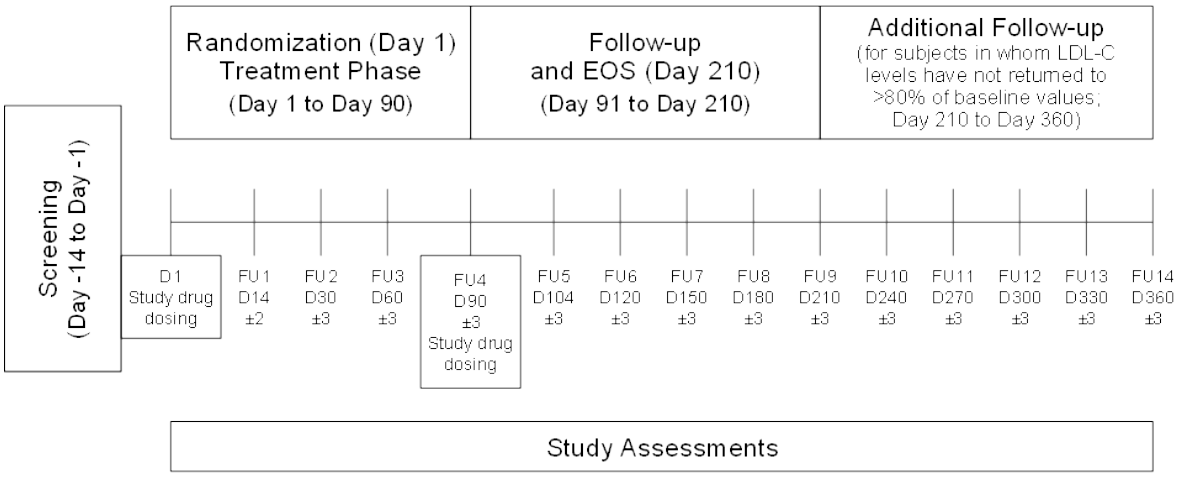
1 回投与及び 2 回投与の試験デザインをそれぞれ Figure 4-1 及び Figure 4-2 に示す。

Figure 4-1　　試験デザイン：1 回投与（ORION-1）



D：Day，EOS：end of study，FU：follow-up

Figure 4-2　　試験デザイン：2 回投与（ORION-1）



D：Day，EOS：end of study，FU：follow-up

目標被験者数

480 名［インクリシラン：360 名（各群 60 名），プラセボ群：120 名（各群 20 名）］

対象疾患及び主要な組入れ基準

試験対象集団は，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 が高値の患者であった。本試験の主な選択基準及び除外基準を以下に示す。

選択基準

- 18 歳以上の男女の患者。
- 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，家族性高コレステロール血症，若しくはフラミンガムリスクスコア又は同等のもので評価した心血管イベントの 10 年リスクが 20%以上（LDL-C 目標値が 100 mg/dL 未満）］を有する患者。
- スクリーニング時の LDL-C が，ASCVD の既往を有する患者の場合は 1.8 mmol/L（70 mg/dL）以上，ASCVD と同等のリスクを有する患者の場合は 2.6 mmol/L（100 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。
- 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。
- 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。

除外基準

- 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。

用量及び投与方法

インクリシラン皮下注用注射液［インクリシランナトリウム 200 mg（インクリシラン 189 mg に相当）/mL］又はプラセボ皮下注用注射液を充填したバイアルを用い，割付けに従って 1 回あたり下表の投与量を皮下投与した。

Table 4-1　　用法及び用量

治験薬及び用量	目標被験者数	用量 (mL)
1 回投与（Day 1 投与）		
200 mg のプラセボ	20	1.0
インクリシランナトリウム 200 mg	60	1.0
300 mg のプラセボ	20	1.5
インクリシランナトリウム 300 mg	60	1.5
500 mg のプラセボ	20	2.5 [a]
インクリシランナトリウム 500 mg	60	2.5 [a]
2 回投与（Day 1 及び Day 90 投与）		
100 mg のプラセボ	20	0.5
インクリシランナトリウム 100 mg	60	0.5
200 mg のプラセボ	20	1.0
インクリシランナトリウム 200 mg	60	1.0
300 mg のプラセボ	20	1.5
インクリシランナトリウム 300 mg	60	1.5

a) 1 箇所の最大投与量は 1.5 mL とし，1 回あたり 500 mg 投与の場合は 300 mg（1.5 mL）及び 200 mg（1.0 mL）をそれぞれ別の箇所に投与した。

投与日は試験方法及び投与（観察）期間の項に示した。

投与（観察）期間

- 1 回投与

スクリーニング期：最長 14 日間

治療期：1 日間

- 皮下投与：Day 1

追跡調査期：Day 2～210

- 来院：Day 14，30，60，90，120，150，180

試験終了時来院：Day 210

- 2回投与

スクリーニング期：最長 14 日間

治療期：90 日間

- 皮下投与：Day 1，90
- その他の来院：Day 14, 30，60

追跡調査期：Day 91～210

- 来院：Day 104，120，150，180

試験終了時来院：Day 210

Day 210 までに LDL-C がベースラインの 80%を超えない被験者は，これを超えるまで又は Day 360 まで追跡調査を継続した。「LDL-C がベースラインの 80%超」は，当該評価時点で測定した LDL-C が以下のいずれかに該当と定義した。

1. 以下の計算式により算出された閾値を超える
   閾値 =（ベースラインの LDL-C − Day 90 の LDL-C）× 0.8 + Day 90 の LDL-C
2. ベースラインの LDL-C 以上

評価項目

有効性

本書で示した有効性評価項目のみを以下に示す。なお，その他の有効性評価項目は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

主要評価項目

- Day 180 の LDL-C のベースラインからの変化率

安全性

本書で示した安全性評価項目を以下に示す。なお，その他の安全性評価項目及び免疫原性（抗薬物抗体）は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

- 有害事象
- 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査）

PK/PD

該当なし

統計手法

（1）解析対象集団

- ITT 集団：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。
- Modified ITT（mITT）集団：ランダム化され，治験薬を 1 回以上投与され，ベースラインと 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。
- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。被験者が実際に投与された治験薬に基づいて解析した。

（2）有効性

主要評価項目は mITT 集団を解析対象集団とした。

Day 180 の LDL-C のベースラインからの変化率の平均値（SD）を示した。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。

（3）安全性

有害事象の標準化に際し MedDRA version 18.1 を使用した。治療期及び Day 360 までの追跡調査期の有害事象について，発現被験者数及び発現割合を算出した。注射部位反応関連の有害事象は，「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有害事象と定義した。

試験成績

被験者の内訳

計 501 名（1 回投与 253 名，2 回投与 248 名）がランダム化され，このうち 497 名に治験薬が投与された。Day 210 の評価を実施した被験者は 483 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 302 名であった。Day 360 までに試験を完了した被験者は計 469 名であった（Table 1.0，Table 1.0.1，Table 1.1.1，Table 1.1.2，Table 1.8.1.0）。

- 1 回投与

1 回投与には計 253 名がランダム化された（プラセボ群 65 名，インクリシラン 200 mg 群 60 名，300 mg 群 62 名，500 mg 群 66 名，以下同順）。Day 210 の評価を実施した被験者は 245 名（63 名，60 名，61 名，61 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 140 名（13 名，33 名，45 名，49 名）であった。Day 360 までに試験を完了した被験者は 236 名（60 名，59 名，59 名，58 名）であった（Table 1.1.1，Table 1.8.1.1，Table 1.10.1.1）。

- 2 回投与

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）。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。Day 360 までに試験を完了した被験者は 233 名（60 名，57 名，59 名，57 名）であった（Table 1.1.2，Table 1.8.1.2，Table 1.10.1.2）。

解析したデータセット

ランダム化された被験者 501 名が 1 回投与又は 2 回投与の ITT 集団に含まれた。mITT 集団には，ITT 集団のうち 1 回投与及び 2 回投与の各 9 名が除外された。また，ITT 集団のうち治験薬が投与された被験者 497 名が SAF に含まれた（Table 1.0.1，Table 1.1.1，Table 1.1.2）。

- 1 回投与

ランダム化された被験者 253 名が ITT 集団に含まれた（プラセボ群 65 名，インクリシラン 200 mg 群 60 名，300 mg 群 62 名，500 mg 群 66 名，以下同順）。mITT 集団には，ITT 集団のうち 9 名が除外された（1 名，0 名，2 名，6 名）。また，ITT 集団のうち治験薬が投与された被験者 251 名（65 名，60 名，61 名，65 名）が SAF に含まれた（Table 1.1.1）。

- 2 回投与

ランダム化された被験者 248 名が ITT 集団に含まれた（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）。mITT 集団には，ITT 集団のうち 9 名が除外された（1 名，3 名，3 名，2 名）。また，ITT 集団のうち治験薬が投与された被験者 246 名が SAF に含まれた（62 名，61 名，62 名，61 名）（Table 1.1.2）。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

- 1 回投与

ITT 集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に，群間で不均衡はみられなかった。また，ベースラインの脂質低下剤の使用割合及び種類にも，群間で不均衡はみられなかった。

全体の 67.2%が男性であり，平均年齢は 63.0 歳，65 歳以上の被験者の割合は 49.0%であった。ほとんどの被験者が白人（92.0%）であり，ヒスパニック系又はラテン系以外（94.1%）であった。被験者の 12.0%が中等度の腎機能障害，0.4%（1 名）が重度の腎機能障害を有していた。被験者の 93.3%が脂質異常症，64.7%が高血圧，20.3%が糖尿病を有していた。被験者の 48.6%は経皮的冠動脈インターベンション，35.6%は心筋梗塞，20.2%は冠動脈バイパス術の既往があった。被験者の 73.9%がベースライン時にスタチンを投与されていた（高強度：41.1%，中強度：29.2%，低強度：3.6%）（Table 2.1.1.1，Table 2.2.1.1，Table 4.7.1.1）。

- 2 回投与

ITT 集団の人口統計学的特性及びベースラインの疾患特性に，群間で不均衡はみられなかった。また，ベースラインの脂質低下剤の使用割合及び種類にも，群間で不均衡はみられなかった。

全体の 62.9%が男性であり，平均年齢は 63.6 歳，65 歳以上の被験者の割合は 50.0%であった。ほとんどの被験者が白人（94.4%）であり，ヒスパニック系又はラテン系以外（94.4%）であった。被験者の 15.4%が中等度の腎機能障害を有し，重度の腎機能障害の被験者はみられなかった。被験者の 94.8%が脂質異常症，72.9%が高血圧，28.2%が糖尿病を有していた。被験者の 46.8%は経皮的冠動脈インターベンション，38.3%は心筋梗塞，16.9%は冠動脈バイパス術の既往があった。被験者の 71.8%がベースライン時にスタチンを投与されていた（高強度：38.3%，中強度：29.0%，低強度：3.6%）（Table 2.1.1.2，Table 2.2.1.2，Table 4.7.1.2）。

有効性の結果

主要評価項目：Day 180 の LDL-C のベースラインからの変化率

- 1 回投与

mITT 集団での 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 2.1%，インクリシラン群 200 mg，300 mg，及び 500 mg の 1 回投与でそれぞれ−27.9%，−38.4%，及び−41.9%であった（すべて $p < 0.0001$）。インクリシラン群各用量での Day 180 の LDL-C のベースラインからの平均低下量（低下率）は，500 mg の 1 回投与で最も大きかった［55.8 mg/dL（41.5%）］。LDL-C の低下は 200 mg と 300 mg の 1 回投与間で用量依存性を示し，500 mg の 1 回投与での低下効果の増加はわずかであった（Table 5.1.2.1，Table 5.2.2.1）。

- 2 回投与

mITT 集団での 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%，インクリシラン群 100 mg，200 mg，及び 300 mg の 2 回投与でそれぞれ−35.5%，

−44.9%，及び−52.6%であった（すべて $p < 0.0001$）。インクリシラン群 2 回投与では，1 回投与と比べて Day 90 以降の平均低下量の最大値が大きかった。インクリシラン群各用量での Day 180 の LDL-C のベースラインからの平均低下量（低下率）は，100 mg，200 mg 及び 300 mg の 2 回投与間で用量依存性が認められ，300 mg の 2 回投与で最も大きかった［64.2 mg/dL（52.5%）］（Table 5.1.2.2，Table 5.2.2.2）。

安全性の結果

（1）試験参加期間

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。

追跡調査期間は，1 回投与及び 2 回投与のいずれでも，インクリシラン群のすべての用量でプラセボ群よりも長かった（Table 1.2.4.1，Table 1.2.4.2）。これは主に，治験実施計画書の規定で Day 210 の LDL-C がベースライン値の 80%以下であった被験者は追跡調査を継続したためであった。LDL-C がベースライン値の 80%超に戻った被験者の割合は，インクリシラン群と比べてプラセボ群の方が多かった（Table 5.5.1.1，Table 5.5.1.2）。

（2）有害事象

1）有害事象

- 1 回投与での有害事象の発現割合は，プラセボ群 78.5%（51/65 名），インクリシラン 200 mg 群 81.7%（49/60 名），300 mg 群 83.6%（51/61 名），500 mg 群 86.2%（56/65 名）であった。発現割合の最も高かった PT 別の有害事象は，プラセボ群では頭痛（プラセボ群 9.2%，インクリシラン 200 mg 群 3.3%，300 mg 群 3.3%，500 mg 群 3.1%，以下同順），インクリシランの各用量群ではいずれも鼻咽頭炎（6.2%，13.3%，14.8%，13.8%）であった（Table 4-2，Table 6.2.4.1）。副作用の発現割合は，プラセボ群 18.5%（12/65 名），インクリシラン 200 mg 群 16.7%（10/60 名），300 mg 群 29.5%（18/61 名），500 mg 群 16.9%（11/65 名）であった。プラセボ群で 2 名以上に発現した副作用は，腹部膨満（プラセボ群 2 名，インクリシラン 200 mg 群 0 名，300 mg 群 0 名，500 mg 群 0 名，以下同順），疲労（2 名，1 名，3 名，0 名），筋肉痛（2 名，0 名，3 名，1 名），及び頭痛（2 名，0 名，1 名，0 名）であった。インクリシランのいずれかの用量群で 2 名以上に発現した副作用は，疲労（2 名，1 名，3 名，0 名），筋肉痛（2 名，0 名，3 名，1 名），注射部位反応（0 名，2 名，1 名，2 名），注射部位疼痛（0 名，1 名，1 名，2 名）であった（Table 4-3，Table 6.5.4.1）。
- 2 回投与での有害事象の発現割合は，プラセボ群 82.3%（51/62 名），インクリシラン 100 mg 群 85.2%（52/61 名），200 mg 群 80.6%（50/62 名），300 mg 群 85.2%（52/61 名）であった。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（Table 4-4，Table 6.2.4.2）。副作用の発現割合は，プラセボ群 30.6%（19/62 名），インクリシラン 100 mg 群 27.9%（17/61 名），200 mg 群 24.2%（15/62 名），300 mg 群 32.8%（20/61 名）であった。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%），インクリシランの各用量群ではいずれも筋肉痛（3.2%，6.6%，4.8%，4.9%）であった（Table 4-5，Table 6.5.4.2）。

2）死亡

本試験では 2 名が死亡した。このうち 1 名は，インクリシラン 500 mg の 1 回投与であり，心筋梗塞により死亡した。他 1 名は，インクリシラン 200 mg の 2 回投与であり，大動脈疾患の手術後の併発症である敗血症及び肺炎（PT：医療機器関連感染）により死亡した。いずれの被験者でも，治験担当医師は，死亡は既存の合併症によるものであり，治験薬との関連はないと判断した（Table 6.13.4.1，Table 6.13.4.2，Listing 6.2，Listing 6.11）。

3）重篤な有害事象

- 1 回投与での重篤な有害事象の発現割合は，プラセボ群 4.6%（3/65 名），インクリシラン 200 mg 群 18.3%（11/60 名），300 mg 群 18.0%（11/61 名），500 mg 群 12.3%（8/65 名）であった。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 群の前立腺癌（2 名），500 mg 群の心筋梗塞（2 名）であった（Table 6.3.4.1）。重篤な副作用の発現割合は，プラセボ群 1.5%（1/65 名），インクリシラン 200 mg 群 0%（0/60 名），300 mg 群 3.3%（2/61 名），500 mg 群 0%（0/65 名）であった（Table 6.7.4.1）。
- 2 回投与での重篤な有害事象の発現割合は，プラセボ群 11.3%（7/62 名），インクリシラン 100 mg 群 21.3%（13/61 名），200 mg 群 12.9%（8/62 名），300 mg 群 14.8%（9/61 名）であった。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（Table 6.3.4.2）。重篤な副作用の発現割合は，プラセボ群 1.6%（1/62 名），インクリシラン 100 mg 群 0%（0/61 名），200 mg 群 0%（0/62 名），300 mg 群 3.3%（2/61 名）であった（Table 6.7.4.2）。

4）治験薬の投与中止に至った有害事象

- 1 回投与では，有害事象により治験薬投与を中止した被験者はいなかった（Table 6.12.4.1）。
- 2 回投与では，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（帯状疱疹），インクリシラン 100 mg 群で 1 名（インフルエンザ様疾患，鼻咽頭炎，背部痛，筋肉痛）であった（Table 6.12.4.2，Listing 6.4）。

5）注射部位反応関連の有害事象

注射部位反応関連の有害事象は，1 回目及び 2 回目の投与後にみられたが，いずれの投与後でも用量との相関はみられなかった。

- 1 回投与での注射部位反応の有害事象の発現割合は，プラセボ群 1.5%（1/65 名），インクリシラン 200 mg 群 8.3%（5/60 名），300 mg 群 8.2%（5/61 名），500 mg 群 7.7%（5/65 名）であった（Table 6.8.4.1）。
- 2 回投与での注射部位反応の有害事象の発現割合は，プラセボ群 1.6%（1/62 名），インクリシラン 100 mg 群 13.1%（8/61 名），200 mg 群 9.7%（6/62 名），300 mg 群 14.8%（9/61 名）であった（Table 6.8.4.2）。

（3）臨床検査

いずれの臨床検査項目でも治験薬と関連のある持続的かつ臨床的に重要な検査値異常は報告されなかった。

PK/PD の結果

該当なし

4.1.5.1 ORION-1（付録）

Table 4-2 すべての有害事象の発現被験者数・発現割合（ORION-1，1 回投与，SAF）

SOC	System Organ Class	Placebo Single Dose N = 65		Inclisiran 200 mg Single Dose N = 60		Inclisiran 300 mg Single Dose N = 61		Inclisiran 500 mg Single Dose N = 65	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	Subject with at least one TEAE	51	(78.5)	49	(81.7)	51	(83.6)	56	(86.2)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	2	(3.1)	1	(1.7)	2	(3.3)	2	(3.1)
貧血	Anaemia	2	(3.1)	1	(1.7)	1	(1.6)	2	(3.1)
鉄欠乏性貧血	Iron deficiency anaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
心臓障害	Cardiac disorders	4	(6.2)	7	(11.7)	7	(11.5)	9	(13.8)
狭心症	Angina pectoris	1	(1.5)	3	(5.0)	5	(8.2)	2	(3.1)
不安定狭心症	Angina unstable	1	(1.5)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
大動脈弁閉鎖不全症	Aortic valve incompetence	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
不整脈	Arrhythmia	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
心房細動	Atrial fibrillation	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
心房粗動	Atrial flutter	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
第一度房室ブロック	Atrioventricular block first degree	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
右脚ブロック	Bundle branch block right	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
心停止	Cardiac arrest	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
期外収縮	Extrasystoles	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
左室不全	Left ventricular failure	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
僧帽弁閉鎖不全症	Mitral valve incompetence	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
心筋梗塞	Myocardial infarction	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	2	(3.1)
動悸	Palpitations	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.1)
心膜炎	Pericarditis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
心室性期外収縮	Ventricular extrasystoles	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	4	(6.2)	2	(3.3)	2	(3.3)	1	(1.5)
耳不快感	Ear discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
耳垢分泌過多	Excessive cerumen production	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳鳴	Tinnitus	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
回転性めまい	Vertigo	2	(3.1)	2	(3.3)	2	(3.3)	0	(0.0)
内分泌障害	Endocrine disorders	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(4.6)
甲状腺機能亢進症	Hyperthyroidism	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
甲状腺機能低下症	Hypothyroidism	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.1)
眼障害	Eye disorders	2	(3.1)	0	(0.0)	5	(8.2)	1	(1.5)
白内障	Cataract	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼乾燥	Dry eye	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
緑内障	Glaucoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
虹彩炎	Iritis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
流涙増加	Lacrimation increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
黄斑変性	Macular degeneration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
斜視	Strabismus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)

SOC	System Organ Class	Placebo Single Dose N = 65		Inclisiran 200 mg Single Dose N = 60		Inclisiran 300 mg Single Dose N = 61		Inclisiran 500 mg Single Dose N = 65	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
一過性視力低下	Visual acuity reduced transiently	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
視力障害	Visual impairment	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	11	(16.9)	13	(21.7)	14	(23.0)	16	(24.6)
腹部癒着	Abdominal adhesions	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹部不快感	Abdominal discomfort	1	(1.5)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹部膨満	Abdominal distension	3	(4.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹痛	Abdominal pain	2	(3.1)	3	(5.0)	2	(3.3)	0	(0.0)
下腹部痛	Abdominal pain lower	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.3)	0	(0.0)
上腹部痛	Abdominal pain upper	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
アフタ性潰瘍	Aphthous ulcer	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
バレット食道	Barrett's oesophagus	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
慢性胃炎	Chronic gastritis	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
便秘	Constipation	1	(1.5)	4	(6.7)	3	(4.9)	1	(1.5)
クローン病	Crohn's disease	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
齲歯	Dental caries	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
下痢	Diarrhoea	1	(1.5)	1	(1.7)	4	(6.6)	4	(6.2)
憩室	Diverticulum	1	(1.5)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
口内乾燥	Dry mouth	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
消化不良	Dyspepsia	1	(1.5)	1	(1.7)	3	(4.9)	3	(4.6)
心窩部不快感	Epigastric discomfort	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃炎	Gastritis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.3)	0	(0.0)
胃腸出血	Gastrointestinal haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
胃腸潰瘍	Gastrointestinal ulcer	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(1.5)
歯肉退縮	Gingival recession	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
痔出血	Haemorrhoidal haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
痔核	Haemorrhoids	0	(0.0)	1	(1.7)	3	(4.9)	0	(0.0)
裂孔ヘルニア	Hiatus hernia	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
口の感覚鈍麻	Hypoaesthesia oral	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
鼠径ヘルニア	Inguinal hernia	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)	1	(1.5)
大腸ポリープ	Large intestine polyp	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(1.5)
悪心	Nausea	2	(3.1)	1	(1.7)	1	(1.6)	4	(6.2)
潰瘍性直腸炎	Proctitis ulcerative	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
直腸ポリープ	Rectal polyp	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
スピゲリウスヘルニア	Spigelian hernia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
歯の障害	Tooth disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
歯痛	Toothache	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.1)
腸の軸捻転	Volvulus	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
嘔吐	Vomiting	0	(0.0)	1	(1.7)	2	(3.3)	2	(3.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	12	(18.5)	15	(25.0)	16	(26.2)	13	(20.0)
医薬品副作用	Adverse drug reaction	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
無力症	Asthenia	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)

SOC	System Organ Class	Placebo Single Dose N = 65		Inclisiran 200 mg Single Dose N = 60		Inclisiran 300 mg Single Dose N = 61		Inclisiran 500 mg Single Dose N = 65	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胸部不快感	Chest discomfort	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
悪寒	Chills	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
医療機器位置異常	Device dislocation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
薬剤離脱症候群	Drug withdrawal syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
疲労	Fatigue	5	(7.7)	2	(3.3)	4	(6.6)	2	(3.1)
熱感	Feeling hot	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
空腹	Hunger	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
インフルエンザ様疾患	Influenza like illness	3	(4.6)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
注射部位不快感	Injection site discomfort	1	(1.5)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
注射部位紅斑	Injection site erythema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(1.5)
注射部位血腫	Injection site haematoma	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)	0	(0.0)
注射部位疼痛	Injection site pain	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)	2	(3.1)
注射部位反応	Injection site reaction	0	(0.0)	2	(3.3)	1	(1.6)	2	(3.1)
注射部位小水疱	Injection site vesicles	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
非心臓性胸痛	Non-cardiac chest pain	1	(1.5)	2	(3.3)	2	(3.3)	3	(4.6)
浮腫	Oedema	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
末梢性浮腫	Oedema peripheral	2	(3.1)	2	(3.3)	1	(1.6)	1	(1.5)
疼痛	Pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.1)
末梢腫脹	Peripheral swelling	1	(1.5)	1	(1.7)	1	(1.6)	0	(0.0)
発熱	Pyrexia	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.3)	3	(4.6)
分泌物分泌	Secretion discharge	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
異物感	Sensation of foreign body	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
恥骨上痛	Suprapubic pain	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
血管穿刺部位内出血	Vessel puncture site bruise	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)	1	(1.5)
胆石症	Cholelithiasis	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝出血	Hepatic haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
肝病変	Hepatic lesion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
高ビリルビン血症	Hyperbilirubinaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
免疫系障害	Immune system disorders	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
季節性アレルギー	Seasonal allergy	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	18	(27.7)	21	(35.0)	29	(47.5)	30	(46.2)
気管支炎	Bronchitis	1	(1.5)	1	(1.7)	2	(3.3)	3	(4.6)
蜂巣炎	Cellulitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
クラミジア感染	Chlamydial infection	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
膀胱炎	Cystitis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.3)	0	(0.0)
耳感染	Ear infection	1	(1.5)	1	(1.7)	1	(1.6)	1	(1.5)
腸球菌感染	Enterococcal infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
丹毒	Erysipelas	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
眼感染	Eye infection	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
真菌感染	Fungal infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
せつ	Furuncle	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)

SOC	System Organ Class	Placebo Single Dose N = 65		Inclisiran 200 mg Single Dose N = 60		Inclisiran 300 mg Single Dose N = 61		Inclisiran 500 mg Single Dose N = 65	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
胃腸炎	Gastroenteritis	0	(0.0)	3	(5.0)	2	(3.3)	1	(1.5)
ウイルス性胃腸炎	Gastroenteritis viral	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.3)	0	(0.0)
ヘリコバクター性胃炎	Helicobacter gastritis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
ヘリコバクター感染	Helicobacter infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
咬傷感染	Infected bite	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
インフルエンザ	Influenza	3	(4.6)	3	(5.0)	4	(6.6)	5	(7.7)
迷路炎	Labyrinthitis	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
喉頭炎	Laryngitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
限局性感染	Localised infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
下気道感染	Lower respiratory tract infection	0	(0.0)	1	(1.7)	3	(4.9)	2	(3.1)
鼻膿瘍	Nasal abscess	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	4	(6.2)	8	(13.3)	9	(14.8)	9	(13.8)
爪真菌症	Onychomycosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
口腔ヘルペス	Oral herpes	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
外耳炎	Otitis externa	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	1	(1.5)
咽頭炎	Pharyngitis	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
レンサ球菌性咽頭炎	Pharyngitis streptococcal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
肺炎	Pneumonia	0	(0.0)	1	(1.7)	2	(3.3)	1	(1.5)
マイコプラズマ性肺炎	Pneumonia mycoplasmal	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
気道感染	Respiratory tract infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(4.6)
鼻炎	Rhinitis	2	(3.1)	1	(1.7)	1	(1.6)	0	(0.0)
副鼻腔炎	Sinusitis	1	(1.5)	1	(1.7)	2	(3.3)	2	(3.1)
扁桃炎	Tonsillitis	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯膿瘍	Tooth abscess	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯感染	Tooth infection	0	(0.0)	2	(3.3)	0	(0.0)	1	(1.5)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	2	(3.1)	2	(3.3)	4	(6.6)	5	(7.7)
尿路感染	Urinary tract infection	1	(1.5)	1	(1.7)	5	(8.2)	0	(0.0)
腟感染	Vaginal infection	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
前庭神経炎	Vestibular neuronitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
外陰部腟カンジダ症	Vulvovaginal candidiasis	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
外陰腟真菌感染	Vulvovaginal mycotic infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
創部膿瘍	Wound abscess	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
傷害，中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	12	(18.5)	4	(6.7)	5	(8.2)	11	(16.9)
偶発的プラセボ使用	Accidental use of placebo	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
動物咬傷	Animal bite	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
節足動物咬傷	Arthropod bite	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
脳振盪	Concussion	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
挫傷	Contusion	1	(1.5)	1	(1.7)	2	(3.3)	2	(3.1)
角膜擦過傷	Corneal abrasion	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
転倒	Fall	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(1.5)
手骨折	Hand fracture	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
股関節部骨折	Hip fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)

SOC	System Organ Class	Placebo Single Dose N = 65		Inclisiran 200 mg Single Dose N = 60		Inclisiran 300 mg Single Dose N = 61		Inclisiran 500 mg Single Dose N = 65	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
注射に伴う反応	Injection related reaction	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
関節脱臼	Joint dislocation	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
関節損傷	Joint injury	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
裂傷	Laceration	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
靭帯捻挫	Ligament sprain	3	(4.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
四肢圧挫損傷	Limb crushing injury	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
投薬過誤	Medication error	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
半月板損傷	Meniscus injury	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
多発性外傷	Multiple injuries	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
眼窩周囲血腫	Periorbital haematoma	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
外傷性気胸	Pneumothorax traumatic	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
処置後出血	Post procedural haemorrhage	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
処置による疼痛	Procedural pain	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚擦過傷	Skin abrasion	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
胸椎骨折	Thoracic vertebral fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
歯牙破折	Tooth fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
外傷性血腫	Traumatic haematoma	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
外傷性血胸	Traumatic haemothorax	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
上肢骨折	Upper limb fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
創傷	Wound	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
臨床検査	Investigations	6	(9.2)	7	(11.7)	11	(18.0)	2	(3.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
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)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	Blood alkaline phosphatase increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
血中ビリルビン増加	Blood bilirubin increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
血中カルシウム増加	Blood calcium increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	3	(4.6)	1	(1.7)	1	(1.6)	0	(0.0)
血中クレアチニン増加	Blood creatinine increased	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中カリウム減少	Blood potassium decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
尿中血陽性	Blood urine present	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
体温上昇	Body temperature increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
心雑音	Cardiac murmur	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	Gamma-glutamyltransferase increased	0	(0.0)	2	(3.3)	1	(1.6)	0	(0.0)
糸球体濾過率減少	Glomerular filtration rate decreased	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
グリコヘモグロビン増加	Glycosylated haemoglobin increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
心拍数不整	Heart rate irregular	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
国際標準比増加	International normalised ratio increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)

SOC	System Organ Class	Placebo Single Dose N = 65		Inclisiran 200 mg Single Dose N = 60		Inclisiran 300 mg Single Dose N = 61		Inclisiran 500 mg Single Dose N = 65	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
平均赤血球ヘモグロビン濃度減少	Mean cell haemoglobin concentration decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
前立腺特異性抗原増加	Prostatic specific antigen increased	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
トランスアミナーゼ上昇	Transaminases increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
体重減少	Weight decreased	1	(1.5)	2	(3.3)	1	(1.6)	0	(0.0)
体重増加	Weight increased	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
白血球数減少	White blood cell count decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	1	(1.5)	2	(3.3)	3	(4.9)	11	(16.9)
食欲減退	Decreased appetite	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	2	(3.1)
脱水	Dehydration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
糖尿病	Diabetes mellitus	0	(0.0)	2	(3.3)	0	(0.0)	3	(4.6)
コントロール不良の糖尿病	Diabetes mellitus inadequate control	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
耐糖能障害	Glucose tolerance impaired	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
痛風	Gout	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
鉄欠乏	Iron deficiency	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
2 型糖尿病	Type 2 diabetes mellitus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	2	(3.1)
ビタミン D 欠乏	Vitamin D deficiency	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	17	(26.2)	19	(31.7)	22	(36.1)	18	(27.7)
関節痛	Arthralgia	2	(3.1)	4	(6.7)	4	(6.6)	4	(6.2)
関節炎	Arthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
背部痛	Back pain	5	(7.7)	4	(6.7)	4	(6.6)	4	(6.2)
滑液包炎	Bursitis	1	(1.5)	2	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
デュプイトラン拘縮	Dupuytren's contracture	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
足変形	Foot deformity	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
関節腫脹	Joint swelling	0	(0.0)	1	(1.7)	2	(3.3)	1	(1.5)
筋肉疲労	Muscle fatigue	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋壊死	Muscle necrosis	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋痙縮	Muscle spasms	1	(1.5)	1	(1.7)	3	(4.9)	0	(0.0)
筋骨格系胸痛	Musculoskeletal chest pain	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(1.5)
筋骨格不快感	Musculoskeletal discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
筋骨格痛	Musculoskeletal pain	1	(1.5)	2	(3.3)	0	(0.0)	1	(1.5)
筋骨格硬直	Musculoskeletal stiffness	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋肉痛	Myalgia	3	(4.6)	2	(3.3)	6	(9.8)	3	(4.6)
頚部痛	Neck pain	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)	1	(1.5)
骨炎	Osteitis	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	1	(1.5)
変形性関節症	Osteoarthritis	2	(3.1)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
骨減少症	Osteopenia	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
四肢痛	Pain in extremity	2	(3.1)	2	(3.3)	1	(1.6)	2	(3.1)
顎痛	Pain in jaw	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
足底筋膜炎	Plantar fasciitis	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)	0	(0.0)
関節リウマチ	Rheumatoid arthritis	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肩回旋筋腱板症候群	Rotator cuff syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)

SOC	System Organ Class	Placebo Single Dose N = 65		Inclisiran 200 mg Single Dose N = 60		Inclisiran 300 mg Single Dose N = 61		Inclisiran 500 mg Single Dose N = 65	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
滑液嚢腫	Synovial cyst	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(1.5)
顎関節症候群	Temporomandibular joint syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
腱炎	Tendonitis	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	1	(1.5)
弾発指	Trigger finger	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
翼状肩甲骨	Winged scapula	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	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）	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	(0.0)	7	(11.7)	4	(6.6)	2	(3.1)
基底細胞癌	Basal cell carcinoma	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.3)	0	(0.0)
肝細胞癌	Hepatocellular carcinoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
メラノサイト性母斑	Melanocytic naevus	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
非小細胞肺癌第 1 期	Non-small cell lung cancer stage I	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
食道腺癌	Oesophageal adenocarcinoma	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
下垂体の良性腫瘍	Pituitary tumour benign	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
前立腺癌	Prostate cancer	0	(0.0)	2	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚乳頭腫	Skin papilloma	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺扁平上皮癌	Squamous cell carcinoma of lung	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
皮膚有棘細胞癌	Squamous cell carcinoma of skin	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
舌の悪性新生物，病期不明	Tongue neoplasm malignant stage unspecified	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経系障害	Nervous system disorders	13	(20.0)	8	(13.3)	11	(18.0)	7	(10.8)
意識変容状態	Altered state of consciousness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
健忘	Amnesia	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
手根管症候群	Carpal tunnel syndrome	0	(0.0)	2	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
認知障害	Cognitive disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
浮動性めまい	Dizziness	3	(4.6)	1	(1.7)	2	(3.3)	2	(3.1)
顔面部神経痛	Facial neuralgia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
頭痛	Headache	6	(9.2)	2	(3.3)	2	(3.3)	2	(3.1)
感覚鈍麻	Hypoaesthesia	2	(3.1)	1	(1.7)	1	(1.6)	0	(0.0)
虚血性脳卒中	Ischaemic stroke	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
記憶障害	Memory impairment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
片頭痛	Migraine	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
錯感覚	Paraesthesia	1	(1.5)	2	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
周期性四肢運動障害	Periodic limb movement disorder	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
坐骨神経痛	Sciatica	0	(0.0)	1	(1.7)	2	(3.3)	0	(0.0)
感覚障害	Sensory disturbance	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
失神	Syncope	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)	0	(0.0)
緊張性頭痛	Tension headache	1	(1.5)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
一過性脳虚血発作	Transient ischaemic attack	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
第 7 脳神経麻痺	VIIth nerve paralysis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
精神障害	Psychiatric disorders	6	(9.2)	4	(6.7)	2	(3.3)	5	(7.7)
異常な夢	Abnormal dreams	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
攻撃性	Aggression	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)

SOC	System Organ Class	Placebo Single Dose N = 65		Inclisiran 200 mg Single Dose N = 60		Inclisiran 300 mg Single Dose N = 61		Inclisiran 500 mg Single Dose N = 65	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
アルコール乱用	Alcohol abuse	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
歯ぎしり	Bruxism	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
燃え尽き症候群	Burnout syndrome	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
抑うつ気分	Depressed mood	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(1.5)
うつ病	Depression	2	(3.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
不眠症	Insomnia	3	(4.6)	2	(3.3)	0	(0.0)	3	(4.6)
中期不眠症	Middle insomnia	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
パニック発作	Panic attack	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	0	(0.0)	2	(3.3)	4	(6.6)	2	(3.1)
尿路結石	Calculus urinary	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
排尿困難	Dysuria	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
血尿	Haematuria	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
水腎症	Hydronephrosis	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
腎結石症	Nephrolithiasis	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
頻尿	Pollakiuria	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
腎嚢胞	Renal cyst	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.3)	0	(0.0)
腎不全	Renal failure	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
腹圧性尿失禁	Stress urinary incontinence	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
尿道狭窄	Urethral stenosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
尿流量減少	Urine flow decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	2	(3.1)	3	(5.0)	3	(4.9)	1	(1.5)
良性前立腺肥大症	Benign prostatic hyperplasia	0	(0.0)	2	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
月経困難症	Dysmenorrhoea	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
勃起不全	Erectile dysfunction	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
卵巣嚢胞	Ovarian cyst	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
前立腺炎	Prostatitis	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)	0	(0.0)
陰部そう痒症	Pruritus genital	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
外陰腟不快感	Vulvovaginal discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	9	(13.8)	7	(11.7)	12	(19.7)	12	(18.5)
慢性閉塞性肺疾患	Chronic obstructive pulmonary disease	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.1)
咳嗽	Cough	2	(3.1)	4	(6.7)	7	(11.5)	3	(4.6)
咽喉乾燥	Dry throat	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
発声障害	Dysphonia	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸困難	Dyspnoea	1	(1.5)	0	(0.0)	2	(3.3)	2	(3.1)
労作性呼吸困難	Dyspnoea exertional	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.3)	1	(1.5)
鼻出血	Epistaxis	4	(6.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
鼻閉塞	Nasal obstruction	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻茸	Nasal polyps	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
閉塞性気道障害	Obstructive airways disorder	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(1.5)
湿性咳嗽	Productive cough	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.3)	0	(0.0)

SOC	System Organ Class	Placebo Single Dose N = 65		Inclisiran 200 mg Single Dose N = 60		Inclisiran 300 mg Single Dose N = 61		Inclisiran 500 mg Single Dose N = 65	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
肺腫瘤	Pulmonary mass	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
副鼻腔うっ血	Sinus congestion	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
睡眠時無呼吸症候群	Sleep apnoea syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
くしゃみ	Sneezing	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
いびき	Snoring	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	7	(10.8)	4	(6.7)	9	(14.8)	12	(18.5)
日光角化症	Actinic keratosis	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	1	(1.5)
脱毛症	Alopecia	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.1)
水疱	Blister	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
褥瘡性潰瘍	Decubitus ulcer	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
皮膚炎	Dermatitis	1	(1.5)	0	(0.0)	2	(3.3)	0	(0.0)
アレルギー性皮膚炎	Dermatitis allergic	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
接触性皮膚炎	Dermatitis contact	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
斑状出血	Ecchymosis	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
湿疹	Eczema	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(1.5)
多汗症	Hyperhidrosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
丘疹	Papule	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
そう痒症	Pruritus	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(1.5)
発疹	Rash	1	(1.5)	1	(1.7)	2	(3.3)	2	(3.1)
斑状丘疹状皮疹	Rash maculo-papular	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
そう痒性皮疹	Rash pruritic	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
酒さ	Rosacea	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚病変	Skin lesion	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.1)
顔面腫脹	Swelling face	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
裂毛	Trichorrhexis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
蕁麻疹	Urticaria	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
外科および内科処置	Surgical and medical procedures	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
副鼻腔手術	Sinus operation	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
血管障害	Vascular disorders	2	(3.1)	4	(6.7)	6	(9.8)	4	(6.2)
大動脈瘤	Aortic aneurysm	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
血腫	Haematoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
ほてり	Hot flush	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
高血圧	Hypertension	0	(0.0)	2	(3.3)	3	(4.9)	1	(1.5)
高血圧クリーゼ	Hypertensive crisis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
低血圧	Hypotension	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	1	(1.5)
間欠性跛行	Intermittent claudication	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
末梢動脈狭窄	Peripheral artery stenosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
末梢冷感	Peripheral coldness	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
静脈炎	Phlebitis	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

Source: Table 6.2.4.1
SOC 及び PT はアルファベット順に提示

Table 4-3 すべての副作用の発現被験者数・発現割合（ORION-1，1 回投与，SAF）

SOC	System Organ Class	Placebo Single Dose N = 65		Inclisiran 200 mg Single Dose N = 60		Inclisiran 300 mg Single Dose N = 61		Inclisiran 500 mg Single Dose N = 65	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	Subject with at least one TEAE	12	(18.5)	10	(16.7)	18	(29.5)	11	(16.9)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
貧血	Anaemia	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
心臓障害	Cardiac disorders	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
心房細動	Atrial fibrillation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
内分泌障害	Endocrine disorders	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
甲状腺機能低下症	Hypothyroidism	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	5	(7.7)	2	(3.3)	2	(3.3)	1	(1.5)
腹部不快感	Abdominal discomfort	1	(1.5)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹部膨満	Abdominal distension	2	(3.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹痛	Abdominal pain	1	(1.5)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
便秘	Constipation	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
下痢	Diarrhoea	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(1.5)
口内乾燥	Dry mouth	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心窩部不快感	Epigastric discomfort	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
悪心	Nausea	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
潰瘍性直腸炎	Proctitis ulcerative	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	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	4	(6.2)	6	(10.0)	8	(13.1)	6	(9.2)
疲労	Fatigue	2	(3.1)	1	(1.7)	3	(4.9)	0	(0.0)
注射部位不快感	Injection site discomfort	1	(1.5)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
注射部位紅斑	Injection site erythema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(1.5)
注射部位血腫	Injection site haematoma	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
注射部位疼痛	Injection site pain	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)	2	(3.1)
注射部位反応	Injection site reaction	0	(0.0)	2	(3.3)	1	(1.6)	2	(3.1)
注射部位小水疱	Injection site vesicles	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
末梢性浮腫	Oedema peripheral	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
末梢腫脹	Peripheral swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
発熱	Pyrexia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(1.5)
分泌物分泌	Secretion discharge	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	0	(0.0)	1	(1.7)	3	(4.9)	1	(1.5)
蜂巣炎	Cellulitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
丹毒	Erysipelas	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
インフルエンザ	Influenza	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
鼻炎	Rhinitis	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
尿路感染	Urinary tract infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
臨床検査	Investigations	1	(1.5)	0	(0.0)	6	(9.8)	1	(1.5)
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)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
血中ビリルビン増加	Blood bilirubin increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)

SOC	System Organ Class	Placebo Single Dose N = 65		Inclisiran 200 mg Single Dose N = 60		Inclisiran 300 mg Single Dose N = 61		Inclisiran 500 mg Single Dose N = 65	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
体温上昇	Body temperature increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
心拍数不整	Heart rate irregular	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
平均赤血球ヘモグロビン濃度減少	Mean cell haemoglobin concentration decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
トランスアミナーゼ上昇	Transaminases increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
体重減少	Weight decreased	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(1.6)	1	(1.5)
食欲減退	Decreased appetite	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(1.5)
痛風	Gout	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	4	(6.2)	2	(3.3)	5	(8.2)	2	(3.1)
関節痛	Arthralgia	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
関節腫脹	Joint swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
筋壊死	Muscle necrosis	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋骨格不快感	Musculoskeletal discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
筋肉痛	Myalgia	2	(3.1)	0	(0.0)	3	(4.9)	1	(1.5)
四肢痛	Pain in extremity	1	(1.5)	1	(1.7)	1	(1.6)	0	(0.0)
神経系障害	Nervous system disorders	2	(3.1)	0	(0.0)	3	(4.9)	1	(1.5)
浮動性めまい	Dizziness	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
頭痛	Headache	2	(3.1)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
記憶障害	Memory impairment	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
第 7 脳神経麻痺	VIIth nerve paralysis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
精神障害	Psychiatric disorders	2	(3.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
うつ病	Depression	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
不眠症	Insomnia	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1	(1.5)	0	(0.0)	2	(3.3)	1	(1.5)
慢性閉塞性肺疾患	Chronic obstructive pulmonary disease	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
咳嗽	Cough	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
咽喉乾燥	Dry throat	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸困難	Dyspnoea	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
労作性呼吸困難	Dyspnoea exertional	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
鼻出血	Epistaxis	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	2	(3.1)	0	(0.0)	1	(1.6)	3	(4.6)
脱毛症	Alopecia	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
アレルギー性皮膚炎	Dermatitis allergic	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
湿疹	Eczema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
そう痒症	Pruritus	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
発疹	Rash	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)
裂毛	Trichorrhexis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)

Source: Table 6.5.4.1
SOC 及び PT はアルファベット順に提示

Table 4-4 すべての有害事象の発現被験者数・発現割合（ORION-1，2 回投与，SAF）

SOC PT	System Organ Class	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	(%)
合計	Subject with at least one TEAE	51	(82.3)	52	(85.2)	50	(80.6)	52	(85.2)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	0	(0.0)	1	(1.6)	2	(3.2)	0	(0.0)
貧血	Anaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
小球性貧血	Microcytic anaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
血小板増加症	Thrombocytosis	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
心臓障害	Cardiac disorders	6	(9.7)	5	(8.2)	6	(9.7)	8	(13.1)
急性心筋梗塞	Acute myocardial infarction	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)
狭心症	Angina pectoris	2	(3.2)	0	(0.0)	2	(3.2)	0	(0.0)
大動脈弁狭窄	Aortic valve stenosis	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
不整脈	Arrhythmia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
心房細動	Atrial fibrillation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(1.6)
心房粗動	Atrial flutter	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
心房頻脈	Atrial tachycardia	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)
完全房室ブロック	Atrioventricular block complete	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
第一度房室ブロック	Atrioventricular block first degree	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
左脚ブロック	Bundle branch block left	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
心不全	Cardiac failure	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
冠動脈疾患	Coronary artery disease	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
冠動脈狭窄	Coronary artery stenosis	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.2)	0	(0.0)
僧帽弁閉鎖不全症	Mitral valve incompetence	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
僧帽弁逸脱	Mitral valve prolapse	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心筋梗塞	Myocardial infarction	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
動悸	Palpitations	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)
三束ブロック	Trifascicular block	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
心室性期外収縮	Ventricular extrasystoles	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(1.6)	1	(1.6)
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	2	(3.2)	1	(1.6)	1	(1.6)	1	(1.6)
耳不快感	Ear discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
耳管機能障害	Eustachian tube dysfunction	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
耳鳴	Tinnitus	2	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
回転性めまい	Vertigo	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
内分泌障害	Endocrine disorders	1	(1.6)	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)
自己免疫性甲状腺炎	Autoimmune thyroiditis	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
甲状腺機能低下症	Hypothyroidism	1	(1.6)	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)
眼障害	Eye disorders	6	(9.7)	4	(6.6)	2	(3.2)	3	(4.9)
白内障	Cataract	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
霰粒腫	Chalazion	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
糖尿病網膜症	Diabetic retinopathy	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
複視	Diplopia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
眼乾燥	Dry eye	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

SOC		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	System Organ Class	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
眼刺激	Eye irritation	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼球浮腫	Eye oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
緑内障	Glaucoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
ホームズ・アディー瞳孔	Holmes-Adie pupil	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
流涙増加	Lacrimation increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
網膜出血	Retinal haemorrhage	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
網膜静脈閉塞	Retinal vein occlusion	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
霧視	Vision blurred	2	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	14	(22.6)	14	(23.0)	19	(30.6)	15	(24.6)
腹部不快感	Abdominal discomfort	0	(0.0)	1	(1.6)	2	(3.2)	0	(0.0)
腹部膨満	Abdominal distension	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹痛	Abdominal pain	3	(4.8)	2	(3.3)	1	(1.6)	4	(6.6)
下腹部痛	Abdominal pain lower	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
上腹部痛	Abdominal pain upper	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(1.6)	2	(3.3)
腹部圧痛	Abdominal tenderness	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
大動脈食道瘻	Aorto-oesophageal fistula	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
便秘	Constipation	2	(3.2)	0	(0.0)	2	(3.2)	1	(1.6)
下痢	Diarrhoea	2	(3.2)	3	(4.9)	7	(11.3)	5	(8.2)
口内乾燥	Dry mouth	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
消化不良	Dyspepsia	0	(0.0)	2	(3.3)	1	(1.6)	2	(3.3)
好酸球性食道炎	Eosinophilic oesophagitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
放屁	Flatulence	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
排便回数増加	Frequent bowel movements	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃炎	Gastritis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(1.6)
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
舌炎	Glossitis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
吐血	Haematemesis	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血便排泄	Haematochezia	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血性腹水	Haemorrhagic ascites	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
痔出血	Haemorrhoidal haemorrhage	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
痔核	Haemorrhoids	2	(3.2)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)
口の感覚鈍麻	Hypoaesthesia oral	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼠径ヘルニア	Inguinal hernia	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
過敏性腸症候群	Irritable bowel syndrome	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
大腸ポリープ	Large intestine polyp	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)
悪心	Nausea	3	(4.8)	2	(3.3)	4	(6.5)	3	(4.9)
咳嗽後嘔吐	Post-tussive vomiting	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
直腸出血	Rectal haemorrhage	2	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯痛	Toothache	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
嘔吐	Vomiting	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(6.5)	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	14	(22.6)	15	(24.6)	15	(24.2)	19	(31.1)
適用部位紅斑	Application site erythema	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)

SOC PT	System Organ Class	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	(%)
無力症	Asthenia	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胸部不快感	Chest discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
胸痛	Chest pain	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)	2	(3.3)
悪寒	Chills	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
疲労	Fatigue	6	(9.7)	2	(3.3)	0	(0.0)	1	(1.6)
重力性浮腫	Gravitational oedema	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
炎症	Inflammation	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
インフルエンザ様疾患	Influenza like illness	0	(0.0)	2	(3.3)	1	(1.6)	3	(4.9)
注射部位内出血	Injection site bruising	1	(1.6)	3	(4.9)	1	(1.6)	0	(0.0)
注射部位変色	Injection site discolouration	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
注射部位紅斑	Injection site erythema	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(4.8)	0	(0.0)
注射部位硬結	Injection site induration	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
注射部位斑	Injection site macule	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
注射部位疼痛	Injection site pain	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	3	(4.9)
注射部位知覚異常	Injection site paraesthesia	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)
注射部位そう痒感	Injection site pruritus	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
注射部位発疹	Injection site rash	0	(0.0)	2	(3.3)	0	(0.0)	1	(1.6)
注射部位反応	Injection site reaction	0	(0.0)	1	(1.6)	2	(3.2)	2	(3.3)
注射部位熱感	Injection site warmth	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
倦怠感	Malaise	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)
非心臓性胸痛	Non-cardiac chest pain	2	(3.2)	1	(1.6)	1	(1.6)	2	(3.3)
末梢性浮腫	Oedema peripheral	1	(1.6)	0	(0.0)	3	(4.8)	0	(0.0)
疼痛	Pain	1	(1.6)	0	(0.0)	2	(3.2)	0	(0.0)
末梢腫脹	Peripheral swelling	3	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
発熱	Pyrexia	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
ステントグラフトエンドリーク	Stent-graft endoleak	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
腫脹	Swelling	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
血管ステント再狭窄	Vascular stent restenosis	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
血管穿刺部位内出血	Vessel puncture site bruise	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
血管穿刺部位血腫	Vessel puncture site haematoma	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血管穿刺部位疼痛	Vessel puncture site pain	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	0	(0.0)	1	(1.6)	2	(3.2)	0	(0.0)
胆道仙痛	Biliary colic	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
胆汁うっ滞	Cholestasis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
高ビリルビン血症	Hyperbilirubinaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
免疫系障害	Immune system disorders	2	(3.2)	2	(3.3)	1	(1.6)	0	(0.0)
節足動物刺傷アレルギー	Allergy to arthropod sting	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
薬物過敏症	Drug hypersensitivity	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
過敏症	Hypersensitivity	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
季節性アレルギー	Seasonal allergy	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	28	(45.2)	24	(39.3)	24	(38.7)	30	(49.2)
虫垂炎	Appendicitis	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)

SOC PT	System Organ Class	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	(%)
体部白癬	Body tinea	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
気管支炎	Bronchitis	1	(1.6)	3	(4.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
カンジダ感染	Candida infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
蜂巣炎	Cellulitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(1.6)
結膜炎	Conjunctivitis	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
膀胱炎	Cystitis	1	(1.6)	0	(0.0)	2	(3.2)	3	(4.9)
歯瘻	Dental fistula	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
医療機器関連感染	Device related infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
憩室炎	Diverticulitis	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
耳感染	Ear infection	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
丹毒	Erysipelas	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼感染	Eye infection	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
毛包炎	Folliculitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
真菌感染	Fungal infection	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃腸炎	Gastroenteritis	2	(3.2)	4	(6.6)	1	(1.6)	1	(1.6)
ノロウイルス性胃腸炎	Gastroenteritis norovirus	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
ウイルス性胃腸炎	Gastroenteritis viral	3	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
消化管感染	Gastrointestinal infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
ウイルス性消化管感染	Gastrointestinal viral infection	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
陰部ヘルペス	Genital herpes	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
ヘリコバクター感染	Helicobacter infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
帯状疱疹	Herpes zoster	2	(3.2)	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)
麦粒腫	Hordeolum	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
埋込み部位感染	Implant site infection	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
インフルエンザ	Influenza	2	(3.2)	3	(4.9)	4	(6.5)	5	(8.2)
リステリア性敗血症	Listeria sepsis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
下気道感染	Lower respiratory tract infection	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	8	(12.9)	8	(13.1)	5	(8.1)	11	(18.0)
爪真菌症	Onychomycosis	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)
口腔カンジダ症	Oral candidiasis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
口腔ヘルペス	Oral herpes	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
骨髄炎	Osteomyelitis	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
外耳炎	Otitis externa	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
中耳炎	Otitis media	3	(4.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
耐性病原体	Pathogen resistance	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
咽頭炎	Pharyngitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	2	(3.3)
肺炎	Pneumonia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
細菌性肺炎	Pneumonia bacterial	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
腎盂腎炎	Pyelonephritis	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
気道感染	Respiratory tract infection	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)
鼻炎	Rhinitis	0	(0.0)	1	(1.6)	2	(3.2)	0	(0.0)
副鼻腔炎	Sinusitis	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)	2	(3.3)
皮膚感染	Skin infection	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)

SOC		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	System Organ Class	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
扁桃炎	Tonsillitis	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯膿瘍	Tooth abscess	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)
歯感染	Tooth infection	2	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	2	(3.2)	2	(3.3)	1	(1.6)	3	(4.9)
尿路感染	Urinary tract infection	4	(6.5)	1	(1.6)	1	(1.6)	2	(3.3)
尿路性敗血症	Urosepsis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
膣感染	Vaginal infection	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
ウイルス性下痢	Viral diarrhoea	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
ウイルス感染	Viral infection	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
ウイルス性上気道感染	Viral upper respiratory tract infection	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
外陰部膣カンジダ症	Vulvovaginal candidiasis	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
創傷感染	Wound infection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
傷害，中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	11	(17.7)	11	(18.0)	9	(14.5)	10	(16.4)
動物咬傷	Animal bite	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
節足動物咬傷	Arthropod bite	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
節足動物刺傷	Arthropod sting	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
挫傷	Contusion	5	(8.1)	3	(4.9)	1	(1.6)	2	(3.3)
上顆炎	Epicondylitis	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼外傷	Eye injury	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
顔面骨骨折	Facial bones fracture	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
転倒	Fall	1	(1.6)	4	(6.6)	1	(1.6)	0	(0.0)
足骨折	Foot fracture	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
手骨折	Hand fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
上腕骨骨折	Humerus fracture	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
企図的過量投与	Intentional overdose	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
裂傷	Laceration	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
靭帯捻挫	Ligament sprain	0	(0.0)	1	(1.6)	2	(3.2)	1	(1.6)
半月板損傷	Meniscus injury	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
急性高山病	Mountain sickness acute	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
肉離れ	Muscle strain	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
膝蓋骨骨折	Patella fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
処置後合併症	Post procedural complication	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.2)	0	(0.0)
処置後出血	Post procedural haemorrhage	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
外傷後疼痛	Post-traumatic pain	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚擦過傷	Skin abrasion	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
腱断裂	Tendon rupture	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
歯牙破折	Tooth fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	2	(3.3)
外傷性血腫	Traumatic haematoma	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
ワクチン接種合併症	Vaccination complication	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
血管偽動脈瘤	Vascular pseudoaneurysm	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ベンチレータ離脱不成功	Weaning failure	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)

SOC		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	System Organ Class	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
創傷	Wound	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)
手首関節骨折	Wrist fracture	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
臨床検査	Investigations	16	(25.8)	9	(14.8)	9	(14.5)	5	(8.2)
抗好中球細胞質抗体増加	Antineutrophil cytoplasmic antibody increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
抱合ビリルビン増加	Bilirubin conjugated increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	Blood alkaline phosphatase increased	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中ビリルビン増加	Blood bilirubin increased	1	(1.6)	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	5	(8.1)	0	(0.0)	3	(4.8)	0	(0.0)
血中ブドウ糖変動	Blood glucose fluctuation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
血中ブドウ糖増加	Blood glucose increased	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)	2	(3.3)
血中カリウム増加	Blood potassium increased	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血圧低下	Blood pressure decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
血中テストステロン減少	Blood testosterone decreased	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
C-反応性蛋白増加	C-reactive protein increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
心電図異常 T 波	Electrocardiogram T wave abnormal	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
好酸球数増加	Eosinophil count increased	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	Gamma-glutamyltransferase increased	2	(3.2)	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)
尿中ブドウ糖陽性	Glucose urine present	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
ヘマトクリット減少	Haematocrit decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
ヘモグロビン減少	Haemoglobin decreased	1	(1.6)	1	(1.6)	1	(1.6)	1	(1.6)
肝酵素上昇	Hepatic enzyme increased	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
国際標準比減少	International normalised ratio decreased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
国際標準比増加	International normalised ratio increased	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)
眼圧上昇	Intraocular pressure increased	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝機能検査異常	Liver function test abnormal	2	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血小板数減少	Platelet count decreased	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
トランスアミナーゼ上昇	Transaminases increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
体重減少	Weight decreased	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
体重増加	Weight increased	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	4	(6.5)	5	(8.2)	6	(9.7)	6	(9.8)
食欲減退	Decreased appetite	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)
脱水	Dehydration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
糖尿病	Diabetes mellitus	2	(3.2)	0	(0.0)	2	(3.2)	3	(4.9)
コントロール不良の糖尿病	Diabetes mellitus inadequate control	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
痛風	Gout	0	(0.0)	2	(3.3)	1	(1.6)	0	(0.0)
高血糖	Hyperglycaemia	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
低血糖	Hypoglycaemia	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)

SOC PT	System Organ Class	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	(%)
低カリウム血症	Hypokalaemia	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
食欲亢進	Increased appetite	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.2)	0	(0.0)
2 型糖尿病	Type 2 diabetes mellitus	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)
ビタミン D 欠乏	Vitamin D deficiency	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	16	(25.8)	23	(37.7)	18	(29.0)	22	(36.1)
関節痛	Arthralgia	1	(1.6)	2	(3.3)	5	(8.1)	3	(4.9)
関節炎	Arthritis	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)
背部痛	Back pain	2	(3.2)	6	(9.8)	1	(1.6)	4	(6.6)
滑液包炎	Bursitis	1	(1.6)	1	(1.6)	1	(1.6)	1	(1.6)
線維筋痛	Fibromyalgia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
痛風性関節炎	Gouty arthritis	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
椎間板突出	Intervertebral disc protrusion	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
関節腫脹	Joint swelling	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)	2	(3.3)
関節内遊離体	Loose body in joint	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
腰部脊柱管狭窄症	Lumbar spinal stenosis	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
半月板変性	Meniscal degeneration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
筋肉内出血	Muscle haemorrhage	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋痙縮	Muscle spasms	3	(4.8)	3	(4.9)	1	(1.6)	2	(3.3)
筋骨格系胸痛	Musculoskeletal chest pain	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)
筋骨格不快感	Musculoskeletal discomfort	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋骨格痛	Musculoskeletal pain	4	(6.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(9.8)
筋肉痛	Myalgia	3	(4.8)	7	(11.5)	5	(8.1)	5	(8.2)
頚部痛	Neck pain	0	(0.0)	1	(1.6)	2	(3.2)	1	(1.6)
骨炎	Osteitis	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
変形性関節症	Osteoarthritis	1	(1.6)	4	(6.6)	1	(1.6)	3	(4.9)
骨端症	Osteochondrosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
骨減少症	Osteopenia	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
四肢痛	Pain in extremity	4	(6.5)	1	(1.6)	4	(6.5)	1	(1.6)
関節リウマチ	Rheumatoid arthritis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
変形性脊椎症	Spinal osteoarthritis	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)
滑液嚢腫	Synovial cyst	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
腱不快感	Tendon discomfort	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
腱炎	Tendonitis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(1.6)
狭窄性腱鞘炎	Tenosynovitis stenosans	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	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）	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	(0.0)	2	(3.3)	2	(3.2)	5	(8.2)
結腸腺癌	Adenocarcinoma of colon	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
基底細胞癌	Basal cell carcinoma	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
膀胱癌	Bladder cancer	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
膀胱移行上皮癌第 0 期	Bladder transitional cell carcinoma stage 0	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
胃腸管腺腫	Gastrointestinal tract adenoma	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)

SOC		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	System Organ Class	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経膠芽細胞腫	Glioblastoma	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
血管腫	Haemangioma	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
腸管腺癌	Intestinal adenocarcinoma	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
皮膚乳頭腫	Skin papilloma	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)
神経系障害	Nervous system disorders	19	(30.6)	12	(19.7)	9	(14.5)	12	(19.7)
頚動脈硬化症	Carotid arteriosclerosis	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
間代	Clonus	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
肘部管症候群	Cubital tunnel syndrome	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
浮動性めまい	Dizziness	6	(9.7)	3	(4.9)	3	(4.8)	3	(4.9)
味覚異常	Dysgeusia	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
頭痛	Headache	5	(8.1)	5	(8.2)	1	(1.6)	5	(8.2)
不全片麻痺	Hemiparesis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
知覚過敏	Hyperaesthesia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
感覚鈍麻	Hypoaesthesia	0	(0.0)	2	(3.3)	0	(0.0)	2	(3.3)
ラクナ脳卒中	Lacunar stroke	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
片頭痛	Migraine	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)
前兆を伴う片頭痛	Migraine with aura	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経圧迫	Nerve compression	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
末梢性ニューロパチー	Neuropathy peripheral	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
錯感覚	Paraesthesia	3	(4.8)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
多発ニューロパチー	Polyneuropathy	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
睡眠の質低下	Poor quality sleep	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
失神寸前の状態	Presyncope	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
根症候群	Radicular syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
下肢静止不能症候群	Restless legs syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
坐骨神経痛	Sciatica	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
傾眠	Somnolence	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
脊髄虚血	Spinal cord ischaemia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
失神	Syncope	1	(1.6)	1	(1.6)	1	(1.6)	1	(1.6)
緊張性頭痛	Tension headache	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
振戦	Tremor	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.3)
精神障害	Psychiatric disorders	3	(4.8)	2	(3.3)	2	(3.2)	3	(4.9)
アルコール離脱症候群	Alcohol withdrawal syndrome	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
不安	Anxiety	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
燃え尽き症候群	Burnout syndrome	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
譫妄	Delirium	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
抑うつ気分	Depressed mood	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
うつ病	Depression	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)
不眠症	Insomnia	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
気分変化	Mood altered	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
パニック発作	Panic attack	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
睡眠障害	Sleep disorder	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

SOC PT	System Organ Class	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	(%)
ストレス	Stress	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	3	(4.8)	1	(1.6)	2	(3.2)	1	(1.6)
急性腎不全	Acute kidney injury	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
尿路結石	Calculus urinary	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
排尿困難	Dysuria	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
水腎症	Hydronephrosis	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腎結石症	Nephrolithiasis	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
頻尿	Pollakiuria	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
腹圧性尿失禁	Stress urinary incontinence	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	2	(3.2)	1	(1.6)	1	(1.6)	3	(4.9)
子宮頚部上皮異形成	Cervical dysplasia	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
勃起不全	Erectile dysfunction	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
乳頭痛	Nipple pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
骨盤痛	Pelvic pain	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
前立腺炎	Prostatitis	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
直腸瘤	Rectocele	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	6	(9.7)	5	(8.2)	14	(22.6)	8	(13.1)
急性呼吸不全	Acute respiratory failure	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
喘息	Asthma	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
無気肺	Atelectasis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
慢性閉塞性肺疾患	Chronic obstructive pulmonary disease	1	(1.6)	1	(1.6)	2	(3.2)	0	(0.0)
咳嗽	Cough	3	(4.8)	1	(1.6)	6	(9.7)	3	(4.9)
発声障害	Dysphonia	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	2	(3.3)
呼吸困難	Dyspnoea	2	(3.2)	0	(0.0)	1	(1.6)	2	(3.3)
肺気腫	Emphysema	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
鼻出血	Epistaxis	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	1	(1.6)	1	(1.6)	2	(3.2)	0	(0.0)
口腔咽頭痙攣	Oropharyngeal spasm	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
胸水	Pleural effusion	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.2)	0	(0.0)
気胸	Pneumothorax	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
肺高血圧症	Pulmonary hypertension	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
気道うっ血	Respiratory tract congestion	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
アレルギー性鼻炎	Rhinitis allergic	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
睡眠時無呼吸症候群	Sleep apnoea syndrome	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)
上気道咳症候群	Upper-airway cough syndrome	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	8	(12.9)	7	(11.5)	7	(11.3)	7	(11.5)
日光角化症	Actinic keratosis	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
脱毛症	Alopecia	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
冷汗	Cold sweat	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
アレルギー性皮膚炎	Dermatitis allergic	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)

SOC		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	System Organ Class	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
皮膚乾燥	Dry skin	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
湿疹	Eczema	1	(1.6)	2	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
紅斑	Erythema	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
多汗症	Hyperhidrosis	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(4.9)
間擦疹	Intertrigo	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
斑	Macule	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
寝汗	Night sweats	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
ばら色粃糠疹	Pityriasis rosea	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
そう痒症	Pruritus	0	(0.0)	1	(1.6)	3	(4.8)	1	(1.6)
全身性そう痒症	Pruritus generalised	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
発疹	Rash	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)
丘疹性皮疹	Rash papular	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
そう痒性皮疹	Rash pruritic	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
酒さ	Rosacea	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚変色	Skin discolouration	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
皮膚色素過剰	Skin hyperpigmentation	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
蕁麻疹	Urticaria	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
血管障害	Vascular disorders	6	(9.7)	5	(8.2)	7	(11.3)	4	(6.6)
大動脈解離	Aortic dissection	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
大動脈狭窄	Aortic stenosis	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
深部静脈血栓症	Deep vein thrombosis	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ほてり	Hot flush	1	(1.6)	0	(0.0)	2	(3.2)	0	(0.0)
高血圧	Hypertension	3	(4.8)	4	(6.6)	2	(3.2)	1	(1.6)
高血圧クリーゼ	Hypertensive crisis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
低血圧	Hypotension	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
間欠性跛行	Intermittent claudication	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
起立性低血圧	Orthostatic hypotension	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
末梢動脈狭窄	Peripheral artery stenosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
末梢冷感	Peripheral coldness	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.3)

Source: Table 6.2.4.2
SOC 及び PT はアルファベット順に提示

Table 4-5 すべての副作用の発現被験者数・発現割合（ORION-1，2 回投与，SAF）

SOC	System Organ Class	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	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
合計	Subject with at least one TEAE	19	(30.6)	17	(27.9)	15	(24.2)	20	(32.8)
心臓障害	Cardiac disorders	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(4.9)
急性心筋梗塞	Acute myocardial infarction	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
心不全	Cardiac failure	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
心筋梗塞	Myocardial infarction	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
三束ブロック	Trifascicular block	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
内分泌障害	Endocrine disorders	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
自己免疫性甲状腺炎	Autoimmune thyroiditis	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼障害	Eye disorders	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
流涙増加	Lacrimation increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	1	(1.6)	2	(3.3)	0	(0.0)	2	(3.3)
腹痛	Abdominal pain	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
下痢	Diarrhoea	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)
口内乾燥	Dry mouth	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
消化不良	Dyspepsia	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
悪心	Nausea	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	2	(3.2)	7	(11.5)	6	(9.7)	11	(18.0)
疲労	Fatigue	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
注射部位内出血	Injection site bruising	0	(0.0)	2	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
注射部位変色	Injection site discolouration	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
注射部位紅斑	Injection site erythema	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(4.8)	0	(0.0)
注射部位硬結	Injection site induration	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
注射部位斑	Injection site macule	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
注射部位疼痛	Injection site pain	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	3	(4.9)
注射部位知覚異常	Injection site paraesthesia	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)
注射部位そう痒感	Injection site pruritus	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
注射部位発疹	Injection site rash	0	(0.0)	2	(3.3)	0	(0.0)	1	(1.6)
注射部位反応	Injection site reaction	0	(0.0)	1	(1.6)	2	(3.2)	2	(3.3)
注射部位熱感	Injection site warmth	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
倦怠感	Malaise	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
末梢性浮腫	Oedema peripheral	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
末梢腫脹	Peripheral swelling	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	1	(1.6)	3	(4.9)	0	(0.0)	0	(0.0)
気管支炎	Bronchitis	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	0	(0.0)	2	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
中耳炎	Otitis media	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
傷害，中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
転倒	Fall	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)

SOC	System Organ Class	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	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
臨床検査	Investigations	6	(9.7)	1	(1.6)	3	(4.8)	1	(1.6)
抱合ビリルビン増加	Bilirubin conjugated increased	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
血中ビリルビン増加	Blood bilirubin increased	1	(1.6)	1	(1.6)	1	(1.6)	0	(0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	4	(6.5)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
血中ブドウ糖変動	Blood glucose fluctuation	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	Gamma-glutamyltransferase increased	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
トランスアミナーゼ上昇	Transaminases increased	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	1	(1.6)	1	(1.6)	1	(1.6)	2	(3.3)
食欲減退	Decreased appetite	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)
糖尿病	Diabetes mellitus	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
低カリウム血症	Hypokalaemia	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
食欲亢進	Increased appetite	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	4	(6.5)	6	(9.8)	3	(4.8)	4	(6.6)
筋痙縮	Muscle spasms	2	(3.2)	2	(3.3)	0	(0.0)	1	(1.6)
筋骨格痛	Musculoskeletal pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
筋肉痛	Myalgia	2	(3.2)	4	(6.6)	3	(4.8)	3	(4.9)
四肢痛	Pain in extremity	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
神経系障害	Nervous system disorders	3	(4.8)	3	(4.9)	3	(4.8)	2	(3.3)
浮動性めまい	Dizziness	0	(0.0)	1	(1.6)	2	(3.2)	0	(0.0)
味覚異常	Dysgeusia	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
頭痛	Headache	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)
前兆を伴う片頭痛	Migraine with aura	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
睡眠の質低下	Poor quality sleep	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
失神	Syncope	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
緊張性頭痛	Tension headache	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
振戦	Tremor	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
精神障害	Psychiatric disorders	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
うつ病	Depression	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
不眠症	Insomnia	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
尿路結石	Calculus urinary	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
排尿困難	Dysuria	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
乳頭痛	Nipple pain	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3	(4.8)	1	(1.6)	0	(0.0)	1	(1.6)
咳嗽	Cough	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸困難	Dyspnoea	2	(3.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻出血	Epistaxis	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺高血圧症	Pulmonary hypertension	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)

SOC	System Organ Class	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	Preferred Term	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
アレルギー性鼻炎	Rhinitis allergic	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)
上気道咳症候群	Upper-airway cough syndrome	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	1	(1.6)	1	(1.6)	2	(3.2)	2	(3.3)
冷汗	Cold sweat	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)
寝汗	Night sweats	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
そう痒症	Pruritus	0	(0.0)	1	(1.6)	1	(1.6)	1	(1.6)
そう痒性皮疹	Rash pruritic	1	(1.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血管障害	Vascular disorders	0	(0.0)	2	(3.3)	2	(3.2)	1	(1.6)
ほてり	Hot flush	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
高血圧	Hypertension	0	(0.0)	2	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
末梢動脈狭窄	Peripheral artery stenosis	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)	0	(0.0)
末梢冷感	Peripheral coldness	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.6)

Source: Table 6.5.4.2
SOC 及び PT はアルファベット順に提示

4.1.6 ORION-5（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.1-6-ORION-5

試験の標題

A two-part (double-blind placebo-controlled/open-label) multicenter study to evaluate safety, tolerability, and efficacy of inclisiran in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) (ORION-5)

治験実施医療機関

計 13 医療機関（ロシア，トルコ，ウクライナ，香港，イスラエル，セルビア，南アフリカ共和国，台湾）

試験期間

2019 年 2 月 6 日（最初の被験者の最初の来院日）～2021 年 9 月 9 日（最後の被験者の最後の来院日）

開発の相

第 III 相

目的

主要目的

- 以下に対するインクリシランの効果を評価する：
  - Day 150 の LDL-C

副次目的

- 以下に対するインクリシランの効果を評価する：
  - LDL-C の経時的変化
  - プロ蛋白質転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型（PCSK9）の経時的変化
  - その他の脂質，リポ蛋白，及びアポリポ蛋白
  - 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
  - LDL-C のベースラインからの低下率が 30%以上の被験者の割合
- インクリシランの安全性及び忍容性を評価する

探索目的

- 以下に対するインクリシランの効果についてデータ収集又は評価する：
  - Day 90 後 Day 720 までの LDL-C のベースラインからの期間平均変化率
  - 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（虚血性，出血性）等の心血管イベント

- 二重盲検パートから非盲検パートで，プラセボ投与からインクリシラン投与に切り替えた被験者の LDL-C 及び PCSK9 の変化量
- 家族性高コレステロール血症ホモ接合体（HoFH）の遺伝子変異の組み合わせ別の LDL-C 低下反応
- アフェレシス療法の実施頻度

試験方法

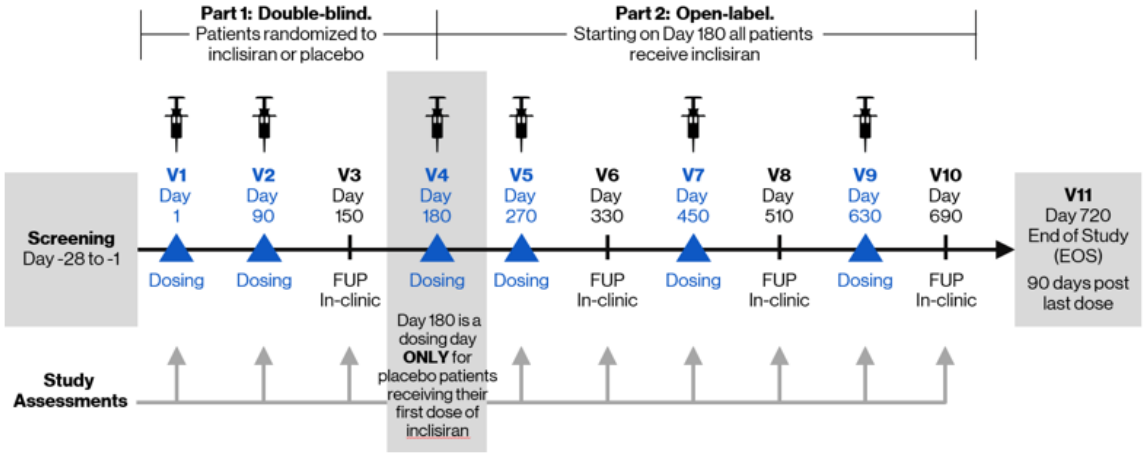
本試験は，最大耐用量のスタチンが投与されている又はスタチン不耐の，LDL-C が高値の HoFH 患者を対象とした，2 パート（二重盲検，非盲検）で構成される多施設共同，第 III 相，プラセボ対照，二重盲検（二重盲検パートのみ），ランダム化試験である。試験デザインを Figure 4-1 に示す。

本試験は以下の 2 パートから構成された。

- 二重盲検パート（6 ヵ月）：Day 1 に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 2：1 でランダム化し，インクリシランナトリウム 300 mg 又はプラセボを Day 1 及び 90 に皮下投与した。
- 非盲検パート（18 ヵ月）：二重盲検パートでプラセボ群に割り付けられた被験者はプラセボの投与からインクリシランの投与に移行した（プラセボ-インクリシラン群）。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はインクリシランの投与を継続した（インクリシラン-インクリシラン群）。被験者にインクリシランナトリウム 300 mg を Day 180（プラセボ-インクリシラン群のみ），270，450，及び 630 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，スタチンは最大耐用量を投与することとした。また，ベースライン時に LDL 又は血漿アフェレシス療法を受けていた被験者は試験期間中も頻度・タイミングを変えなければ継続可とした。評価来院日にアフェレシス療法を実施する場合，LDL-C 及びその他の脂質の評価，及び臨床検査のための血液検体の採取をアフェレシス療法実施前に行い，アフェレシス療法完了後に治験薬投与することとした。治験薬投与後 72 時間以内のアフェレシスは禁止とし，アフェレシス後は次の来院まで 2 週間以上間隔をあけることとした。

Figure 4-1　　試験デザイン（ORION-5）



FUP：follow-up，V：visit

目標被験者数

目標ランダム化被験者数：45 名（インクリシラン群で 30 名）

対象疾患及び主要な組入れ基準

試験対象集団は，HoFH と遺伝子診断又は臨床診断された 18 歳以上の男女の患者とした。本試験の主な選択基準及び除外基準を以下に示す。

選択基準

- HoFH と遺伝子診断又は臨床診断［未治療時の LDL-C が 500 mg/dL（13 mmol/L）を超え，かつ，10 歳未満時の黄色腫の発症又は両親ともに家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体であることに基づく］された 18 歳以上の男女の患者。
- 低脂肪食を安定して摂取している患者。
- 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。
- 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。
- 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。
- 空腹時 LDL-C が 130 mg/dL（3.4 mmol/L）以上の患者。
- トリグリセリドが 400 mg/dL（4.5 mmol/L）未満の患者。
- 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。

- LDL 又は血漿アフェレシス療法を受けたことが記録されている患者の場合は，必要に応じて試験参加中もアフェレシス療法を継続することができる。

除外基準

- スクリーニング前 5 ヵ月以内に Mipomersen 又はロミタピドによる治療を受けた患者。
- 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。

用量及び投与方法

インクリシラン皮下注用注射液又はプラセボ皮下注用注射液を，1 回あたり 1.5 ml（インクリシラン投与はインクリシランナトリウム 300 mg，インクリシラン 284 mg に相当）皮下投与した。

投与日は試験方法及び投与（観察）期間の項に示した。

投与（観察）期間

スクリーニング期：最長 28 日間

治療期：690 日間

- 二重盲検パート
  治験薬投与（インクリシラン又はプラセボ）：Day 1，90
  その他の来院：Day 150
- 非盲検パート
  治験薬投与（インクリシラン）：Day 180（プラセボ-インクリシラン群のみ），270，450，630
  その他の来院：Day 180（インクリシラン-インクリシラン群のみ），330，510，690

試験終了時来院：Day 720（最終投与後 90 日）

評価項目

有効性

本書で示した有効性評価項目のみを以下に示す。なお，その他の有効性評価項目は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

（1）主要評価項目

- Day 150 の LDL-C のベースラインからの変化率

（2）主な副次評価項目

- Day 150 の LDL-C のベースラインからの絶対変化量
- Day 150 の LDL-C のベースラインからの低下率が 30%以上の被験者の割合
- Day 150 の Apo-B，non-HDL-C，及び総コレステロールのベースラインからの変化率

（3）その他の副次評価項目

- 評価時点別の LDL-C のベースラインからの変化率
- 評価時点別の PCSK9 のベースラインからの変化率

安全性

本書で示した安全性評価項目のみを以下に示す。なお，その他の安全性評価項目及び免疫原性（抗薬物抗体）は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

- 有害事象
- 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査）

PK/PD

該当なし

統計手法

（1）解析対象集団

- ITT 集団：ランダム化されたすべての被験者。ランダム化時の割付けに従って解析した。
- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。被験者が実際に投与された治験薬に基づいて解析した。試験期間中にインクリシランを投与された被験者は，実際の投与量にかかわらずインクリシラン群として解析した。

（2）有効性

本試験は主要評価項目及び主な副次評価項目の効果を示すための検出力を有しており，その他の副次評価項目及び探索的評価項目は補助的な評価項目とした。そのため主要評価項目及び主な副次評価項目に関する帰無仮説が棄却された場合にのみ，その他の副次評価項目及び探索的評価項目に関する統計学的検定を実施することとした。その他の副次評価項目及び探索的評価項目の多重性の調整は計画しなかった。各評価項目は，$\alpha = 0.05$（両側）を用いて検定した。有効性の主要解析は ITT 集団を対象として実施した。

主要評価項目

Day 150 の LDL-C のベースラインからの変化率に関する帰無仮説及び対立仮説は以下のとおりとした。

- 帰無仮説 H01：インクリシラン群とプラセボ群の Day 150 の LDL-C のベースラインからの変化率の最小二乗平均の差（インクリシラン群－プラセボ群）が 0
- 対立仮説 HA1：インクリシラン群とプラセボ群の Day 150 の LDL-C のベースラインからの変化率の最小二乗平均の差（インクリシラン群－プラセボ群）が 0 より小さい

多重補完法（合計 100 の補完データセット）ウォッシュアウトモデルを用いた回帰アプローチの後に LDL-C の欠測データを補完した。主要解析は ITT 集団を対象とし，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 Day 150 の LDL-C のベースラインからの変化率を解析し，Rubin の方法を用いて統合した。モデルには二重盲検パートの投与群を固定効果に，ベースラインの LDL-C 値を共変量として含めた。

主な副次評価項目

Day 150 の LDL-C のベースラインからの絶対変化量，Day 150 の Apo-B，non-HDL-C，及び総コレステロールのベースラインからの変化率は，主要評価項目と同じ解析を実施した。

Day 150 の LDL-C のベースラインからの低下率が 30%以上の被験者の割合は，投与群を効果としたロジスティック回帰モデルを用いてオッズ比及びその 95%信頼区間を算出した。

その他の副次評価項目

その他の副次評価項目は，投与群別に記述的又はグラフを用い要約した。必要に応じて反復測定混合効果モデル（MMRM）又はロジスティック回帰モデルを用いて最小二乗平均の差又はオッズ比及びその 95%信頼区間を算出した。

（3）安全性

安全性の主な解析対象集団は SAF とした。

有害事象の標準化に際し MedDRA version 21.1 を使用した。有害事象は，治験薬の初回投与以降に発現した事象，又は治験薬投与開始前から存在していたものの投与開始後に重症度が悪化した事象の発現被験者数及び発現割合をパート別及び投与群別に算出した。注射部位反応関連の有害事象は，HLT「注射部位反応」と定義した。

試験成績

被験者の内訳

- 二重盲検パート

56 名（プラセボ群 19 名，インクリシラン群 37 名）がランダム化され治験薬を投与された。Day 180 の評価を実施し二重盲検パートを完了した被験者の割合はプラセボ群 100%（19/19 名），インクリシラン群 91.9%（34/37 名）であった（Table 14.1-2.1）。

- 非盲検パート

二重盲検パートを完了した 53 名（プラセボ-インクリシラン群 19 名，インクリシラン-インクリシラン群 34 名）全員が非盲検パートに組み入れられた。Day 720 の評価を実施し非盲検パート

を完了した被験者の割合はプラセボ-インクリシラン群 94.7%（18/19 名），インクリシラン-インクリシラン群 85.3%（29/34 名）であった（Table 14.1-2.2）。

解析したデータセット

- 二重盲検パート
  ランダム化された被験者 56 名（プラセボ群 19 名，インクリシラン群 37 名）全員が ITT 集団及び SAF に含まれた（Table 14.1-1.2.1）。
- 非盲検パート
  非盲検パートに組み入れられた被験者 53 名（プラセボ-インクリシラン群 19 名，インクリシラン-インクリシラン群 34 名）全員が ITT 集団及び SAF に含まれた（Table 14.1-1.2.2）。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

二重盲検パートの ITT 集団 56 名（プラセボ群 19 名，インクリシラン群 37 名）のうち，60.7%（34 名）が女性であり，年齢の中央値（範囲）は 41.0（22～70）歳，85.7%（48 名）が白人であった。ベースライン時の GFR の中央値は 95.5 mL/分/1.73 m^2，BMI の平均値は 26.2 kg/m^2 であった（Table 14.1-8.1）。被験者の 37.5%（21 名）が高血圧，5.4%（3 名）が糖尿病の病歴を有していた（Table 14.1-9.1）。

被験者の 67.9%（38 名）が動脈硬化性心血管疾患（ASCVD）の病歴を有しており，38 名全員が冠動脈性心疾患の病歴を有していた。また，被験者の 32.1%（18 名）が ASCVD と同等のリスクを有していた（Table 14.1-9.1）。遺伝子変異の組み合わせは，プラセボ群 19 名のうち 8 名が真の HoFH（うち 3 名が肝細胞表面に LDL 受容体を発現しない null/null 型の HoFH），4 名が LDL 受容体の変異を含む複合ヘテロ接合体，7 名がその他であり，インクリシラン群 37 名のうち 11 名が真の HoFH（うち 10 名が肝細胞表面に LDL 受容体を発現しない null/null 型の HoFH），11 名が LDL 受容体の変異を含む複合ヘテロ接合体，15 名がその他であった（Table 14.2-1.1.8，Table 14.2-1.1.9）。

すべての被験者がベースライン時に脂質低下療法を受けており，すべての被験者がスタチン，66.1%（37 名）がその他の脂質低下剤を使用していた。ベースライン時に高強度スタチンを使用していた被験者は 100.0%（56 名），低強度スタチンを使用していた被験者は 1.8%（1 名）であった。被験者の 35.7%（20 名）がベースライン時にアフェレシス療法を受けていた（Table 14.1-8.1，Table 14.2-1.1.7，Table 14.3-4.2）。

有効性の結果

（1）主要評価項目

Day 150 の LDL-C のベースラインからの変化率

主解析では，事前に規定したウォッシュアウトモデルを用いて欠測データを考慮した。主解析である補完値を用いた Day 150 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 2.39%，インクリシラン群で 0.70%であり，インクリシラン群のプラセボ群との差は−1.68%であった（p = 0.9047）（Table 14.2-1.1）。群間に有意差は認められず，主要評価項目は達成されなかった。

Table 4-1 Day 150 の LDL-C のベースラインからの変化率（ORION-5，ITT 集団）

	Placebo N = 19	Inclisiran N = 37	p-value
Percentage Change in LDL-C from Baseline to Day 150*			
LS Mean (95% CI)	2.39 (−19.98,24.75)	0.70 (−14.03,15.44)	
LS Mean Difference (95% CI) from Placebo		−1.68 (−29.19,25.83)	0.9047

*A multiple imputation washout model was used for missing data imputation with 100 total imputed datasets. Analysis of covariance (ANCOVA) on each of the 100 datasets was performed by including the fixed effect for Part 1 treatment and baseline LDL-C as a covariate, assuming unequal variances between treatment groups. Treatment effects from the 100 analyses were combined using Rubin's Method and Reflexive LDL-C is used for analysis.

Source：Table 14.2-1.1

（2）主な副次評価項目

1）Day 150 の LDL-C のベースラインからの絶対変化量

Day 150 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−8.82 mg/dL，インクリシラン群−2.35 mg/dL であり，インクリシラン群のプラセボ群との差は 6.47 mg/dL であった（Table 14.2-3.1）。

2）Day 150 の LDL-C のベースラインからの低下率が 30%以上の被験者の割合

Day 150 に LDL-C がベースラインから 30%以上低下した被験者の割合は，プラセボ群 16.7%，インクリシラン群 17.6%であった（Table 14.2-7.1）。

3）Day 150 の Apo-B，non-HDL-C，及び総コレステロールのベースラインからの変化率

Day 150 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 3.55%，インクリシラン群で−0.75%であり，インクリシラン群のプラセボ群との差は−4.31%であった（Table 14.2-4.1）。Day 150 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 2.46%，インクリシラン群で 0.37%であり，インクリシラン群のプラセボ群との差は−2.10%であった（Table 14.2-5.1）。Day 150 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 1.51%，インクリシラン群で 0.71%であり，インクリシラン群のプラセボ群との差は−0.79%であった（Table 14.2-6.1）。

（3）その他の副次評価項目

1）評価時点別の LDL-C のベースラインからの変化率

- 二重盲検パート（Day 90，150，180）

各評価時点の LDL-C のベースラインからの変化率は，両群とも約±10%であった（Figure 14.2-1.3.1）。

- 非盲検パート（Day 270，330，450，510，630，690，720）

各評価時点の LDL-C のベースラインからの変化率は，二重盲検パートと同様に両群とも約±10%であった（Figure 14.2-1.3.2）。

2）評価時点別の PCSK9 のベースラインからの変化率

- 二重盲検パート（Day 90，150，180）

各評価時点の PCSK9 のベースラインからの変化率は，インクリシラン群では一貫して約−55%であり，いずれの時点でもプラセボ群より大きく減少していた（Figure 14.2-4.3.1）。

- 非盲検パート（Day 270，330，450，510，630，690，720）

各評価時点の PCSK9 のベースラインからの変化率は，インクリシラン-インクリシラン群では二重盲検パートのインクリシラン群と同様に約−55%で，プラセボ-インクリシラン群も約−55%であり，群間で同程度であった（Figure 14.2-4.3.2）。

安全性の結果

有害事象及び重篤な有害事象の発現割合，及び臨床検査値の評価から，インクリシランの安全性プロファイルは良好であった。また，既知の安全性プロファイルと同様であり，新たな安全性シグナルは認められなかった。

（1）治験薬の曝露状況

- 二重盲検パート

インクリシラン群の 2 名を除くすべての被験者で，治験薬が 2 回すべて投与された［プラセボ群 19 名（100%），インクリシラン群 35 名（94.6%），以下同順］（Table 14.3-1.1）。

被験者の試験参加期間は群間で同程度であった［平均値（SD）：187.8（7.36）日，183.1（22.42）日］（Table 14.1-2.1）。

- 非盲検パート

プラセボ-インクリシラン群で治験薬を 4 回すべて投与された被験者は 17 名（89.5%），インクリシラン-インクリシラン群で治験薬を 3 回すべて投与された被験者は 28 名（82.4%）であった（Table 14.3-1.2）。

被験者の試験参加期間は群間で同程度であった［平均値（SD）：560.6（20.15）日，515.9（117.86）日］（Table 14.1-2.2）。

（2）有害事象

- 二重盲検パート
  - 有害事象はプラセボ群の 19 名中 6 名（31.6%），インクリシラン群の 37 名中 13 名（35.1%）に認められた。いずれかの群で 2 名以上に認められた PT 別の有害事象は，ウイルス性気道感染（プラセボ群 2 名，インクリシラン群 2 名，以下同順），下痢及び発熱（各 0 名，2 名）であった（Table 4-2，Table 14.3.1-2.1，Table 14.3.1-3.1）。
  - 副作用はインクリシラン群の 2 名（5.4%）に認められた。PT 別の副作用は，下痢が 1 名，下痢及び発熱が 1 名（同一被験者に発現）で，重症度はいずれも軽度であった。プラセボ群では副作用はみられなかった（Table 14.3.1-10.1，Listing 16.2.7-1）。
  - 死亡に至った有害事象は認められなかった（Listing 14.3.2-1）。
  - 重篤な有害事象は，プラセボ群の 1 名（5.3%），インクリシラン群の 2 名（5.4%）に認められた。PT 別の重篤な有害事象は，プラセボ群では家庭内ストレスが 1 名，インクリシラン群では，非心臓性胸痛が 1 名，心内膜炎及び結腸腺癌が 1 名（同一被験者に発現）であった（Table 14.3.1-4.1，Listing 14.3.2-2）。
  - 治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（Table 14.3.1-14.1）。
  - 注射部位反応関連の有害事象は認められなかった（Table 14.3.1-12.1，Table 14.3.1-12.4.1，Listing 16.2.7-7.1）。
- 非盲検パート
  - 有害事象はプラセボ-インクリシラン群の 19 名中 11 名（57.9%），インクリシラン-インクリシラン群の 34 名中 19 名（55.9%）に認められた。いずれかの群で 2 名以上に認められた PT 別の有害事象は，コロナウイルス感染（プラセボ-インクリシラン群 1 名，インクリシラン-インクリシラン群 3 名，以下同順），国際標準比増加（1 名，2 名），狭心症，大動脈硬化症，大動脈弁狭窄，糖尿病，肺炎，及び鼻漏（各 0 名，2 名）であった（Table 4-3，Table 14.3.1-2.2，Table 14.3.1-3.2）。
  - 副作用はインクリシラン-インクリシラン群の 1 名（2.9%）に認められ，PT 別の副作用は注射部位紅斑で，重症度は軽度であった（Table 14.3.1-10.2）。

- 死亡に至った有害事象は，インクリシラン-インクリシラン群の 3 名に認められた。PT 別の死亡に至った有害事象は，多臓器機能不全症候群，心突然死，及びウイルス性肺炎が各 1 名であった。いずれの事象も治験薬と関連なしと判断された（Listing 14.3.2-1）。
- 重篤な有害事象は，プラセボ-インクリシラン群の 3 名（15.8%），インクリシラン-インクリシラン群の 8 名（23.5%）に認められた。いずれかの群で 2 名以上に認められた PT 別の重篤な有害事象は，大動脈弁狭窄（0 名，2 名）のみであった（Table 14.3.1-4.2）。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（Table 14.3.1-14.2）。
- 注射部位反応関連の有害事象は，インクリシラン-インクリシラン群の 1 名（2.9%）に認められ，PT 別の注射部位反応関連の有害事象は注射部位紅斑であった。本事象は，合計 5 回の治験薬投与のうち，4 回目の Day 450 の投与後に認められ，治験薬と関連ありと判断された。重症度は軽度で，後遺症なしで消失した（Table 14.3.1-12.2，Table 14.3.1-12.4.2，Listing 16.2.7-7.1）。

（3）臨床検査

- 二重盲検パート
  - 糖尿病，ミオパチー，及び腎機能のバイオマーカーに臨床的に注目すべき変化は認められなかった。
  - プラセボ群の 1 名（5.3%）が，肝機能関連の臨床的に注目すべき異常値に該当し，ALT 及び AST の増加がいずれも ULN の 3 倍超かつ 5 倍以下であった。この値はその後の来院の臨床検査で回復した。Hy's law の定義に該当する被験者は認められなかった。
- 非盲検パート
  - 各群 1 名（プラセボ-インクリシラン群 5.3%，インクリシラン-インクリシラン群 2.9%，以下同順）が，肝機能関連の臨床的に注目すべき異常値に該当した。プラセボ-インクリシラン群の 1 名は，ALT 及び AST の増加がいずれも ULN の 3 倍超かつ 5 倍以下であった。インクリシラン-インクリシラン群の 1 名は，ALT の増加が ULN の 3 倍超かつ 5 倍以下であった。これらの値はその後の来院の臨床検査で回復した。Hy's law の定義に該当する被験者は認められなかった。
  - インクリシラン-インクリシラン群の 2 名（5.9%）が，クレアチニンの臨床的に注目すべき異常値に該当した（ベースラインから 50%以上の増加）。
  - CK の臨床的に注目すべき異常値に該当した被験者は認められなかった。
  - HbA1c の臨床的に注目すべき異常値（6.5%以上かつベースラインからの変化量が 0.5%以上）に該当した被験者は各群 2 名（10.5%，5.9%）であった。

PK/PD の結果

該当なし

4.1.6.1 ORION-5（付録）

Table 4-2 すべての有害事象の発現被験者数・発現割合（ORION-5，二重盲検パート，SAF）

SOC	System Organ Class	Placebo N = 19		Inclisiran N = 37	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
合計	Subject with at least one TEAE	6	(31.6)	13	(35.1)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	1	(5.3)	1	(2.7)
貧血	Anaemia	1	(5.3)	1	(2.7)
心臓障害	Cardiac disorders	0		1	(2.7)
狭心症	Angina pectoris	0		1	(2.7)
眼障害	Eye disorders	0		1	(2.7)
強膜出血	Scleral haemorrhage	0		1	(2.7)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	0		3	(8.1)
腹痛	Abdominal pain	0		1	(2.7)
下痢	Diarrhoea	0		2	(5.4)
口腔内潰瘍形成	Mouth ulceration	0		1	(2.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	1	(5.3)	3	(8.1)
無力症	Asthenia	1	(5.3)	0	
非心臓性胸痛	Non-cardiac chest pain	0		1	(2.7)
発熱	Pyrexia	0		2	(5.4)
免疫系障害	Immune system disorders	0		1	(2.7)
節足動物咬傷アレルギー	Allergy to arthropod bite	0		1	(2.7)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	4	(21.1)	6	(16.2)
心内膜炎	Endocarditis	0		1	(2.7)
上咽頭炎	Nasopharyngitis	0		1	(2.7)
咽頭炎	Pharyngitis	1	(5.3)	0	
ウイルス性気道感染	Respiratory tract infection viral	2	(10.5)	2	(5.4)
扁桃炎	Tonsillitis	1	(5.3)	1	(2.7)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	0		1	(2.7)
ウイルス性上気道感染	Viral upper respiratory tract infection	0		1	(2.7)
臨床検査	Investigations	1	(5.3)	0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	1	(5.3)	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	1	(5.3)	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）	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0		1	(2.7)
結腸腺癌	Adenocarcinoma of colon	0		1	(2.7)
神経系障害	Nervous system disorders	1	(5.3)	0	
浮動性めまい	Dizziness	1	(5.3)	0	
妊娠，産褥および周産期の状態	Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	0		1	(2.7)
自然流産	Abortion spontaneous	0		1	(2.7)

SOC	System Organ Class	Placebo N = 19		Inclisiran N = 37	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
精神障害	Psychiatric disorders	1	(5.3)	0	
うつ病	Depression	1	(5.3)	0	
呼吸器，胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1	(5.3)	0	
アレルギー性鼻炎	Rhinitis allergic	1	(5.3)	0	
社会環境	Social circumstances	1	(5.3)	0	
家庭内ストレス	Family stress	1	(5.3)	0	

Source: Table 14.3.1-2.1
SOC 及び PT はアルファベット順に提示

Table 4-3 すべての有害事象の発現被験者数・発現割合（ORION-5，非盲検パート，SAF）

SOC	System Organ Class	Placebo-Inclisiran N = 19		Inclisiran-Inclisiran N = 34	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
合計	Subject with at least one TEAE	11	(57.9)	19	(55.9)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	1	(5.3)	0	
貧血	Anaemia	1	(5.3)	0	
心臓障害	Cardiac disorders	0		4	(11.8)
狭心症	Angina pectoris	0		2	(5.9)
不安定狭心症	Angina unstable	0		1	(2.9)
大動脈弁閉鎖不全症	Aortic valve incompetence	0		1	(2.9)
大動脈弁狭窄	Aortic valve stenosis	0		2	(5.9)
冠動脈硬化症	Arteriosclerosis coronary artery	0		1	(2.9)
心障害	Cardiac disorder	0		1	(2.9)
心不全	Cardiac failure	0		1	(2.9)
冠動脈疾患	Coronary artery disease	0		1	(2.9)
内分泌障害	Endocrine disorders	1	(5.3)	0	
甲状腺腫	Goitre	1	(5.3)	0	
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	2	(10.5)	3	(8.8)
腹部不快感	Abdominal discomfort	0		1	(2.9)
慢性胃炎	Chronic gastritis	1	(5.3)	0	
胃炎	Gastritis	1	(5.3)	1	(2.9)
胃食道括約筋機能不全	Gastrooesophageal sphincter insufficiency	0		1	(2.9)
裂孔ヘルニア	Hiatus hernia	1	(5.3)	0	
食道炎	Oesophagitis	0		1	(2.9)
歯痛	Toothache	0		1	(2.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	1	(5.3)	4	(11.8)
胸部不快感	Chest discomfort	0		1	(2.9)
炎症	Inflammation	1	(5.3)	0	
注射部位紅斑	Injection site erythema	0		1	(2.9)
多臓器機能不全症候群	Multiple organ dysfunction syndrome	0		1	(2.9)
心突然死	Sudden cardiac death	0		1	(2.9)

SOC	System Organ Class	Placebo-Inclisiran N = 19		Inclisiran-Inclisiran N = 34	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	1	(5.3)	1	(2.9)
胆道ジスキネジア	Biliary dyskinesia	0		1	(2.9)
胆嚢炎	Cholecystitis	1	(5.3)	0	
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	6	(31.6)	10	(29.4)
細菌性外陰腟炎	Bacterial vulvovaginitis	1	(5.3)	0	
コロナウイルス感染	Corona virus infection	1	(5.3)	3	(8.8)
心内膜炎	Endocarditis	0		1	(2.9)
泌尿生殖器クラミジア感染	Genitourinary chlamydia infection	1	(5.3)	0	
上咽頭炎	Nasopharyngitis	1	(5.3)	1	(2.9)
骨盤内炎症性疾患	Pelvic inflammatory disease	1	(5.3)	0	
肺炎	Pneumonia	0		2	(5.9)
細菌性肺炎	Pneumonia bacterial	0		1	(2.9)
ウイルス性肺炎	Pneumonia viral	1	(5.3)	1	(2.9)
ウイルス性気道感染	Respiratory tract infection viral	1	(5.3)	1	(2.9)
鼻炎	Rhinitis	0		1	(2.9)
副鼻腔炎	Sinusitis	1	(5.3)	0	
気管炎	Tracheitis	1	(5.3)	0	
上気道感染	Upper respiratory tract infection	0		1	(2.9)
ウレアプラズマ感染	Ureaplasma infection	1	(5.3)	0	
尿路感染	Urinary tract infection	0		1	(2.9)
傷害，中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	1	(5.3)	1	(2.9)
挫傷	Contusion	1	(5.3)	0	
過量投与	Overdose	0		1	(2.9)
臨床検査	Investigations	4	(21.1)	4	(11.8)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	Activated partial thromboplastin time prolonged	1	(5.3)	1	(2.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	Alanine aminotransferase abnormal	1	(5.3)	0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	Alanine aminotransferase increased	1	(5.3)	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Aspartate aminotransferase increased	1	(5.3)	0	
血中 25-ヒドロキシコレカルシフェロール減少	Blood 25-hydroxycholecalciferol decreased	0		1	(2.9)
血圧上昇	Blood pressure increased	1	(5.3)	0	
グリコヘモグロビン増加	Glycosylated haemoglobin increased	1	(5.3)	1	(2.9)
国際標準比増加	International normalised ratio increased	1	(5.3)	2	(5.9)
肝機能検査異常	Liver function test abnormal	0		1	(2.9)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	0		3	(8.8)
糖尿病	Diabetes mellitus	0		2	(5.9)
コントロール不良の糖尿病	Diabetes mellitus inadequate control	0		1	(2.9)
高コレステロール血症	Hypercholesterolaemia	0		1	(2.9)

SOC	System Organ Class	Placebo-Inclisiran N = 19		Inclisiran-Inclisiran N = 34	
PT	Preferred Term	n	(%)	n	(%)
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)	0		2	(5.9)
平滑筋腫	Leiomyoma	0		1	(2.9)
直腸癌	Rectal cancer	0		1	(2.9)
神経系障害	Nervous system disorders	1	(5.3)	4	(11.8)
無嗅覚	Anosmia	0		1	(2.9)
頚動脈硬化症	Carotid arteriosclerosis	0		1	(2.9)
頭痛	Headache	1	(5.3)	1	(2.9)
神経痛	Neuralgia	0		1	(2.9)
末梢性ニューロパチー	Neuropathy peripheral	0		1	(2.9)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	0		3	(8.8)
急性腎障害	Acute kidney injury	0		1	(2.9)
尿路出血	Haemorrhage urinary tract	0		1	(2.9)
腎機能障害	Renal impairment	0		1	(2.9)
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	2	(10.5)	1	(2.9)
月経障害	Menstrual disorder	1	(5.3)	0	
卵巣嚢胞	Ovarian cyst	1	(5.3)	0	
卵巣嚢胞破裂	Ovarian cyst ruptured	0		1	(2.9)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0		6	(17.6)
慢性呼吸不全	Chronic respiratory failure	0		1	(2.9)
咳嗽	Cough	0		1	(2.9)
呼吸困難	Dyspnoea	0		1	(2.9)
口腔咽頭痛	Oropharyngeal pain	0		1	(2.9)
肺線維症	Pulmonary fibrosis	0		1	(2.9)
肺水腫	Pulmonary oedema	0		1	(2.9)
呼吸障害	Respiratory disorder	0		1	(2.9)
アレルギー性鼻炎	Rhinitis allergic	0		1	(2.9)
鼻漏	Rhinorrhoea	0		2	(5.9)
社会環境	Social circumstances	0		1	(2.9)
人工心臓弁使用者	Cardiac valve prosthesis user	0		1	(2.9)
血管障害	Vascular disorders	1	(5.3)	3	(8.8)
大動脈硬化症	Aortic arteriosclerosis	0		2	(5.9)
高血圧	Hypertension	1	(5.3)	1	(2.9)

Source: Table 14.3.1-2.2

SOC 及び PT はアルファベット順に提示

4.1.7 ORION-3（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.1-7-ORION-3

試験の標題

An open-label, active comparator extension trial to assess the effect of long-term dosing of inclisiran and evolocumab given as subcutaneous injections in subjects with high cardiovascular risk and elevated LDL-C (ORION-3)

治験実施医療機関

計 51 医療機関（カナダ，ドイツ，オランダ，イギリス，米国）

試験期間

2017 年 3 月 24 日（最初の被験者の最初の来院日）～2021 年 12 月 17 日（最後の被験者の最後の来院日）

開発の相

第 II 相

目的

主要目的

- グループ 1（インクリシランのみ投与した群）を対象として，Day 210 の LDL-C に対するインクリシランの治療効果を ORION-1 ベースラインと比較して評価する。

副次目的

- グループ 1 を対象として，以下に対するインクリシランの効果を評価する：
  - LDL-C の経時的変化
  - プロ蛋白質転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型（PCSK9）の経時的変化
  - その他の脂質，リポ蛋白，及びアポリポ蛋白の経時的変化
  - LDL-C 管理目標値（動脈硬化性心血管疾患の既往あり：70 mg/dL 未満，既往なし：100 mg/dL 未満）を達成した被験者の割合
  - LDL-C の ORION-1 ベースラインからの低下率が 50%以上の被験者の割合
  - 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
- グループ 1 を対象として，インクリシランの長期の安全性及び忍容性を評価する。

探索目的

- 以下に対するインクリシランの効果についてデータ収集し，評価する：
  - 心血管イベント
  - 治験薬に対する抗薬物抗体

- グループ 2 を対象として，Day 510 に LDL-C 管理目標値を達成した被験者の割合に対するエボロクマブからインクリシランへの切替えの影響を評価する。
- 以下の患者報告アウトカムを収集し，評価する：
  - 薬物治療満足度質問票（Treatment Satisfaction Questionnaire for Medications，TSQM）
  - エボロクマブ自己投与のアドヒアランス（グループ 2 のみ）
- グループ 2 を対象として，Day 360 から Day 720 または試験終了時来院（end of study，EOS）までの以下の指標に対する治験薬切替えの影響を評価する：
  - LDL-C の経時的変化
  - PCSK9 の経時的変化
  - その他の脂質，リポ蛋白，及びアポリポ蛋白の経時的変化
  - LDL-C の ORION-3 ベースラインからの低下率が 50%以上の被験者の割合
  - 安全性（最終のエボロクマブと初回のインクリシランの同時投与後 30 日間の安全性を含む）

試験方法

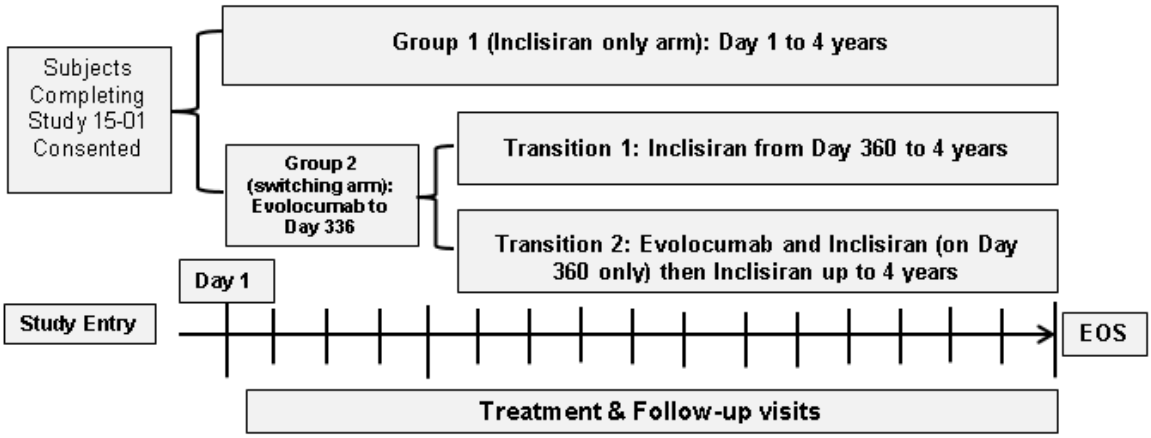
本試験は，ORION-1 を完了した患者を対象とし，インクリシランのみ投与した群及びエボロクマブからインクリシランに切り替えた群の 2 群で実施した多施設共同，第 II 相，非盲検，4 年間の長期継続投与試験であった。試験デザインを Figure 4-1 に示す。

ORION-1 でインクリシランを投与された被験者をグループ 1 とし，試験期間を通してインクリシランを投与した。ORION-1 でプラセボを投与された被験者をグループ 2 とし，最初の 1 年間はエボロクマブを投与し，2 年目以降はインクリシランを投与した。エボロクマブからインクリシランへの切替えは，以下の 2 つの方法のいずれかで実施した。

- Transition 1（段階的投与）：Day 336 にエボロクマブを最終投与（自己投与）し，Day 360 にインクリシランの初回投与を受けた。
- Transition 2（同時投与）：Day 336 にエボロクマブを自己投与し，Day 360 に治験担当医師によるエボロクマブの最終投与及びインクリシランの初回投与を受けた。

基礎治療は抗 PCSK9 抗体を除く脂質低下剤とし，スタチンは最大耐用量を投与することとした。

Figure 4-1　　試験デザイン（ORION-3）



EOS：end of study，Study 15-01：ORION-1

目標被験者数

ORION-1 を完了した 490 名を最大予定被験者数とした。

対象疾患及び主要な組入れ基準

本試験の主な選択基準及び除外基準を以下に示す。

選択基準

- ORION-1 を完了し，インクリシラン及びエボロクマブの投与が禁忌に該当しない患者。
- 自己注射が可能な患者。

除外基準

- 試験登録前 90 日以内に抗 PCSK9 抗体による治療を受けた患者。

用法及び投与方法

インクリシランは 1 回あたり 1.5 ml（インクリシランナトリウム 300 mg，インクリシラン 284 mg に相当）を皮下投与した。

対照薬であるエボロクマブは単回使用プレフィルドペンを用い，1 回あたり 1 mL（エボロクマブ 140 mg）を皮下投与した。エボロクマブの投与は Day 1 は治験担当医師による投与，以降は Day 336 まで自宅での自己注射とした。

投与日は試験方法及び投与（観察）期間の項に示した。

投与（観察）期間

観察期：治験薬の初回投与（Day 1）前まで

治療期：Day 1 から Day 360 まで

- グループ 1
  治験薬投与（インクリシラン）：Day 1，180，360
  その他の来院：Day 30，90，210，270
- グループ 2
  治験薬投与：Day1 及びその後 Day 336 まで 14 日ごと（エボロクマブ），Day 360
  （Transition 1：インクリシラン，Transition 2：エボロクマブ及びインクリシラン）
  その他の来院：Day 30，90，180，210，270

追跡治療期：Day 360 後から Day 1350 まで

- グループ 1
  治験薬投与（インクリシラン）：Day 540，720，810，990，1170，1350
  その他の来院：Day 390，450，570，630，870，1080，1260
- グループ 2
  治験薬投与（インクリシラン）：Day 450，630，810，990，1170，1350
  その他の来院：Day 390，510，540，720，900，1080，1260

EOS：Day 1440（最終投与後 90 日）

評価項目

有効性

本書で示した有効性評価項目のみを以下に示す。なお，その他の有効性評価項目は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

（1）主要評価項目

- グループ 1：Day 210 の LDL-C の ORION-1 ベースラインからの変化率

（2）副次評価項目

- グループ 1：LDL-C の ORION-1 ベースラインからの変化率
- グループ 1：PCSK9 の ORION-1 ベースラインからの変化率

（3）探索的評価項目

- グループ 2：Day 360 から Day 720 または EOS までの，LDL-C の ORION-3 ベースラインからの変化率
- グループ 2：Day 360 から Day 720 または EOS までの，PCSK9 の ORION-3 ベースラインからの変化率

安全性

本書で示した安全性評価項目を以下に示す。グループ 1 は Day 1 から EOS まで，グループ 2 はインクリシラン切替え後の Day 360 から EOS までの安全性を示した。

なお，その他の安全性評価項目及び免疫原性（抗薬物抗体）は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

- 有害事象
- 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査）

PK/PD

該当なし

統計手法

（1）解析対象集団

- ITT 集団：本試験に組み入れたすべての被験者。割り付けられた群に従って解析した。
- Modified ITT（mITT）集団：治験薬を 1 回以上投与され，ORION-3 ベースラインと Day 210 の LDL-C 測定値を有するすべての被験者。割り付けられた群に従って解析した。主要及び副次的評価項目の主要解析対象集団とした。
- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。実際に受けた治療に従って解析した。安全性評価項目の主要解析対象集団とした。

（2）有効性

グループ 1：Day 210 の LDL-C の ORION-1 ベースラインからの変化率

LDL-C の変化率の要約統計量及び平均値の 95%信頼区間（95% CI）を示した。1 標本 t 検定を用いて Day 210 の LDL-C の ORION-1 ベースラインからの変化率が 0 か 0 以外かを検定し，p 値（両側検定）を示した。

（3）安全性

有害事象の標準化に際し MedDRA version 24.1 を使用した。有害事象は，本試験での治験薬の初回投与以降に発現した事象，又は本試験での治験薬投与開始前から存在していたものの投与開始後に重症度が悪化した事象について発現した被験者数及び発現割合を算出した。注射部位反応関連の有害事象は，「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有害事象又は HLT「注射部位反応」と定義した。

試験成績

被験者の内訳

本試験に登録された 382 名（グループ 1：290 名，グループ 2：92 名，以下同順）のうち，313 名（81.9%）［233 名（80.3%），80 名（87.0%）］が試験を完了し，69 名（18.1%）［57 名（19.7%），12 名（13.0%）］が試験を中止した。主な中止理由はいずれのグループも同意撤回であった［25 名（8.6%），5 名（5.4%）］（Table 14.1-1.2）。

解析したデータセット

本試験に登録された 382 名（グループ 1：290 名，グループ 2：92 名，以下同順）全員を ITT 集団に含めた。このうち治験薬を 1 回以上投与された 374 名（284 名，90 名）を SAF に含めた。本書で示した安全性の評価では，グループ 1 の 284 名，及びグループ 2 の 90 名のうち Day 360 にインクリシランに切り替えた 87 名を SAF とした。グループ 2 の SAF の 87 名のうち，Transition 1 は 60 名，Transition 2 は 27 名であった。治験薬を 1 回以上投与され，ORION-3 ベースライン及び Day 210 の LDL-C 値が測定された 365 名（277 名，88 名）を mITT 集団に含めた（Table 14.1-2.1，Table 14.3.1-2.2.3）。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

ITT 集団の本試験の ORION-3 ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性にグループ間で不均衡はみられなかった。ITT 集団 382 名のうち，63.6%（243 名）が男性で，平均年齢は 63.0 歳，93.7%（356 名）が白人であった。BMI 及び GFR の平均値（標準偏差）は，それぞれ 29.2（±5.41） kg/m^2 及び 79.8（±18.86） mL/分/1.73 m^2 であった（Table 14.1-3.1）。

SAF の ORION-1 ベースラインに収集した疾患特性は以下のとおりであった。

- グループ 1

SAF のグループ 1 の 284 名のうち，94.0%（267 名）は脂質異常症，66.1%（187 名）は高血圧，24.4%（69 名）は糖尿病，12.1%（34 名）は末梢動脈疾患を有していた。42.6%（121 名）は経皮的冠動脈インターベンション，36.3%（103 名）は心筋梗塞，16.2%（46 名）は冠動脈バイパスの既往があった（Table 14.1-6.1）。

- グループ 2

SAF のグループ 2 の 90 名のうち，92.2%（83 名）は高脂血症，67.8%（61 名）は高血圧，20.2%（18 名）は糖尿病，10.0%（9 名）は末梢動脈疾患を有していた。45.6%（41 名）は経皮的冠動脈インターベンション，38.9%（35 名）は心筋梗塞，21.1%（19 名）は冠動脈バイパスの既往があった（Table 14.1-6.1）。

有効性の結果

（1）主要評価項目

グループ 1：Day 210 の LDL-C の ORION-1 ベースラインからの変化率

mITT 集団のグループ 1 の Day 210 の LDL-C の ORION-1 ベースラインからの変化率は−47.48%（95% CI：−50.69，−44.27）であり，Day 210 の LDL-C は ORION-1 ベースラインから有意に低下した（$p < 0.0001$）（Table 14.2-1.1）。

（2）副次評価項目

グループ 1：LDL-C の ORION-1 ベースラインからの変化率

mITT 集団のグループ 1 の LDL-C の ORION-1 ベースラインからの変化率は，本試験の Day 30 から Day 1440 までの各評価時点で−34.30%～−53.81%の範囲であり，試験期間を通して LDL-C の持続的な低下が認められた（Table 14.2-1.1）。

グループ 1：PCSK9 の ORION-1 ベースラインからの変化率

mITT 集団のグループ 1 の PCSK9 の ORION-1 ベースラインからの変化率は，本試験の Day 30 から Day 1440 までの各評価時点で−61.71%～−77.81%の範囲であり，試験期間を通して PCSK9 の持続的な低下が認められた（Table 14.2-2.2.1）。

（3）探索的評価項目

グループ 2：Day 360 から Day 720 または EOS までの，LDL-C の ORION-3 ベースラインからの変化率

グループ 2 でのインクリシランの効果はグループ 1 と同様に認められた。ITT 集団のグループ 2 の LDL-C の ORION-3 ベースラインからの変化率は，エボロクマブの最終投与後 0～24 日にインクリシラン投与を開始したかどうかにかかわらず，インクリシランへの切替え時［Day 390～450（インクリシランの初回投与後 30～90 日）］に約−50%を維持した。切替え方法別の LDL-C の ORION-3 ベースラインからの変化率は，Transition 1 及び Transition 2 で Day 360（インクリシランの初回投与日）に−50.61%及び−41.48%，Day 390（インクリシランの初回投与後 30 日）に−56.24%及び−63.76%，Day 450（インクリシランの初回投与後 90 日）に−43.18%及び−43.74%であった（Table 14.2-3.2.1）。

グループ 2：Day 360 から Day 720 または EOS までの，PCSK9 の ORION-3 ベースラインからの変化率

ITT 集団のグループ 2 では，Day 360 及び 450 での 2 回のインクリシラン投与後，Day 510 の PCSK9 の ORION-3 ベースラインからの変化率は−70.78%であり，グループ 1 と同程度であった（Table 14.2-3.3.1）。

安全性の結果

（1）治験薬の曝露状況

- グループ 1

SAF（284 名）の本試験でのインクリシランの曝露期間の中央値（最小値，最大値）は 1443.0（71.0，1610.0）日，総曝露期間は 1045.5 人・年であった。ORION-1 の期間を含むインクリシランの曝露期間の中央値（最小値，最大値）は 1654.0（281.0，1820.0）日で，総曝露期間は 1209.6 人・年であった（Table 14.3-1.1.1）。

- グループ 2（インクリシラン切替え後，Day 360 から EOS）

SAF（87 名）のインクリシランの曝露期間の中央値（最小値，最大値）は 1086.0（216.0，1204.0）日，総曝露期間は 250.2 人・年であった（Table 14.3-1.1.2）。

（2）有害事象

- グループ 1
  - 有害事象の発現割合は 96.8%（275/284 名）であった。比較的よくみられた PT 別の有害事象（発現割合が 10%以上）は，上咽頭炎［19.4%（55 名）］，高血圧［14.8%（42 名），関節痛［14.1%（40 名）］，尿路感染［13.0%（37 名）］，インフルエンザ［12.7%（36 名）］，及び糖尿病［11.3%（32 名）］であった（Table 4-1，Table 14.3.1-2.2.1）。
  - 副作用の発現割合は 27.8%（79/284 名）であった。最も発現割合が高かった PT 別の副作用は，注射部位反応［5.6%（16 名）］であり，次いで注射部位紅斑及び注射部位疼痛［各 4.2%（12 名）］であった（Table 4-2，Table 14.3.1-2.4.1）。
  - 死亡に至った有害事象は 7 名（2.5%）に認められ，PT 別の内訳は，COVID-19，呼吸困難，呼吸不全，虚血性脳卒中，狭心症，冠動脈閉塞，及び大動脈瘤破裂が各 1 名（0.4%）であった。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（Table 14.3.1-4.1.1，Listing 14.3.2-1.1）。
  - 重篤な有害事象の発現割合は 36.6%（104/284 名）であった。最も発現割合が高かった PT 別の重篤な有害事象は狭心症［2.5%（7 名）］であり，次いで COVID-19 及び変形性関節症［各 2.1%（6 名）］であった（Table 14.3.1-3.1.1）。

- 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 6.7%（19/284 名）であった。2 名以上に認められた PT 別の治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった（Table 14.3.1-3.4.1）。
- 注射部位反応関連の有害事象の発現割合は 13.7%（39/284 名）であった。最も発現割合が高かった PT 別の注射部位反応関連の有害事象は，注射部位反応［5.6%（16 名）］，次いで注射部位紅斑及び注射部位疼痛［各 4.2%（12 名）］，注射部位発疹［2.8%（8 名）］であった。いずれの事象も軽度又は中等度であり，ほとんどが後遺症なく消失した（Table 14.3.1-5.1.1，Table 14.3.1-5.2.1，Listing 16.2.7-1.1）。

- グループ 2（インクリシラン切替え後，Day 360 から EOS）
  エボロクマブからインクリシランに切り替えた 87 名でのインクリシランの安全性プロファイルはグループ 1 と同様であり，また，切替え方法による大きな違いもなかった。
  - 有害事象の発現割合は 92.0%（80/87 名）であった。比較的よくみられた PT 別の有害事象（発現割合が 10%以上）は，高血圧［19.5%（17 名）］，上咽頭炎及び背部痛［各 14.9%（13 名）］，疲労，関節痛，及びインフルエンザ［各 11.5%（10 名）］，下痢［10.3%（9 名）］であった（Table 4-3，Table 14.3.1-2.2.3）。
  - 副作用の発現割合は 25.3%（22/87 名）であった。最も発現割合が高かった PT 別の副作用は，注射部位疼痛及び注射部位反応［各 4.6%（4 名）］，肝酵素上昇［3.4%（3 名）］であった（Table 4-4，Table 14.3.1-2.4.3）。
  - 死亡に至った有害事象は 1 名（COVID-19）に認められ，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 14.3.1-4.1.3，Listing 14.3.2-1.2）。
  - 重篤な有害事象の発現割合は 34.5%（30/87 名）であった。2 名以上に認められた PT 別の重篤な有害事象は，冠動脈疾患［3.4%（3 名）］，急性心筋梗塞，一過性脳虚血発作，及び高血圧切迫症［各 2.3%（2 名）］であった（Table 14.3.1-3.1.3）。
  - 治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 5.7%（5/87 名）であった。2 名以上に認められた PT 別の治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった（Table 14.3.1-3.4.3）。
  - 注射部位反応関連の有害事象の発現割合は 13.8%（12/87 名）であった。最も発現割合が高かった PT 別の注射部位反応関連の有害事象は，注射部位反応及び注射部位疼痛が［各 4.6%（4 名）］，次いで注射部位内出血及び注射部位紅斑が［各 3.4%（3 名）］であった。いずれの事象も軽度又は中等度であり，ほとんどが後遺症なく消失した（Table 14.3.1-5.1.3，Table 14.3.1-5.2.3，Listing 16.2.7-1.2）。

（3）臨床検査

いずれのグループでも Hy’s Law の定義に該当する臨床検査値が認められた被験者はいなかった（Table 14.3-9.1.1，Table 14.3-9.1.3）。

PK/PD の結果

該当なし

4.1.7.1 ORION-3（付録）

Table 4-1 有害事象の発現被験者数・発現割合（発現割合が 5%以上）（ORION-3, グループ 1，SAF）

PT	Inclisiran N = 284 n (%)
合計	275 (96.8)
上咽頭炎	55 (19.4)
高血圧	42 (14.8)
関節痛	40 (14.1)
尿路感染	37 (13.0)
インフルエンザ	36 (12.7)
糖尿病	32 (11.3)
背部痛	28 (9.9)
呼吸困難	25 (8.8)
四肢痛	25 (8.8)
浮動性めまい	24 (8.5)
転倒	24 (8.5)
筋肉痛	24 (8.5)
上気道感染	24 (8.5)
疲労	23 (8.1)
咳嗽	22 (7.7)
狭心症	21 (7.4)
頭痛	21 (7.4)
変形性関節症	20 (7.0)
下痢	18 (6.3)
悪心	18 (6.3)
注射部位反応	16 (5.6)
非心臓性胸痛	16 (5.6)
気管支炎	15 (5.3)
白内障	15 (5.3)
便秘	15 (5.3)
挫傷	15 (5.3)
インフルエンザ様疾患	15 (5.3)
筋痙縮	15 (5.3)

Source: Table 14.3.1-2.2.1

Table 4-2 副作用の発現被験者数・発現割合（2 名以上に発現）（ORION-3，グループ 1，SAF）

PT	Inclisiran N = 284 n (%)
合計	79 (27.8)
注射部位反応	16 (5.6)
注射部位紅斑	12 (4.2)
注射部位疼痛	12 (4.2)
注射部位発疹	8 (2.8)
筋肉痛	7 (2.5)
注射部位内出血	4 (1.4)
肝酵素上昇	4 (1.4)
筋痙縮	4 (1.4)
疲労	3 (1.1)
注射部位変色	3 (1.1)
四肢痛	3 (1.1)
悪心	2 (0.7)
無力症	2 (0.7)
インフルエンザ様疾患	2 (0.7)
注射部位出血	2 (0.7)
肝線維症	2 (0.7)
血中ビリルビン増加	2 (0.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.7)
糖尿病	2 (0.7)
コントロール不良の糖尿病	2 (0.7)
浮動性めまい	2 (0.7)
不眠症	2 (0.7)
そう痒症	2 (0.7)
発疹	2 (0.7)

Source: Table 14.3.1-2.4.1

Table 4-3 有害事象の発現被験者数・発現割合（5 名以上に発現）（ORION-3，グループ 2，インクリシランへの切替え後，SAF）

PT	Evolocumab - Inclisiran Switching N = 87 n (%)
合計	80 (92.0)
高血圧	17 (19.5)
上咽頭炎	13 (14.9)
背部痛	13 (14.9)
疲労	10 (11.5)
関節痛	10 (11.5)
インフルエンザ	10 (11.5)
下痢	9 (10.3)
頭痛	7 (8.0)
尿路感染	7 (8.0)
膀胱炎	6 (6.9)
悪心	6 (6.9)
狭心症	6 (6.9)
末梢性浮腫	6 (6.9)
変形性関節症	6 (6.9)
糖尿病	6 (6.9)
コントロール不良の糖尿病	6 (6.9)
四肢痛	6 (6.9)
胃食道逆流性疾患	5 (5.7)
咳嗽	5 (5.7)
上気道感染	5 (5.7)
浮動性めまい	5 (5.7)
呼吸困難	5 (5.7)
労作性呼吸困難	5 (5.7)
耳感染	5 (5.7)
痛風	5 (5.7)
非心臓性胸痛	5 (5.7)
便秘	5 (5.7)

Source: Table 14.3.1-2.2.3

Table 4-4 副作用の発現被験者数・発現割合（2 名以上に発現）（ORION-3，グループ 2，インクリシランへの切替え後，SAF）

PT	Evolocumab - Inclisiran Switching N = 87 n (%)
合計	22 (25.3)
注射部位疼痛	4 (4.6)
注射部位反応	4 (4.6)
肝酵素上昇	3 (3.4)
注射部位紅斑	2 (2.3)
筋肉痛	2 (2.3)

Source: Table 14.3.1-2.4.3

4.2 非対照試験

4.2.1 ORION-2（安全性：評価資料，有効性：参考資料）

添付資料番号：5.3.5.2-1-ORION-2

試験の標題

An open-label, single-arm, multicenter pilot study to evaluate safety, tolerability, and efficacy of ALN-PCS_{SC} in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia

治験実施医療機関

計 3 医療機関（米国，オランダ，南アフリカ共和国）

試験期間

2017 年 5 月 25 日（最初の被験者の初回投与日）～2018 年 10 月 8 日（最後の被験者の最後の来院日）

開発の相

第 II 相

目的

主要目的

- 家族性高コレステロール血症ホモ接合体（HoFH）患者を対象に，Day 90 及び Day 180 の LDL-C の Day 1 からの変化率に対するインクリシラン皮下投与の効果を検討する

副次目的

- 以下を評価する：
  - Day 180 又は最終評価時点までの各評価時点の LDL-C の Day 1 からの絶対変化量及び変化率
  - Day 180 又は最終評価時点までの各評価時点のプロ蛋白質転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型（PCSK9）の絶対変化量及び変化率
  - Day 180 又は最終評価時点までの各評価時点の総コレステロール，トリグリセリド，HDL-C，non-HDL-C，VLDL-C，アポリポ蛋白 A1（Apo-A1），アポリポ蛋白 B（Apo-B），及びリポ蛋白 a［Lp(a)］の Day 1 からの絶対変化量及び変化率
  - HoFH 患者に対するインクリシランの安全性及び忍容性

探索目的

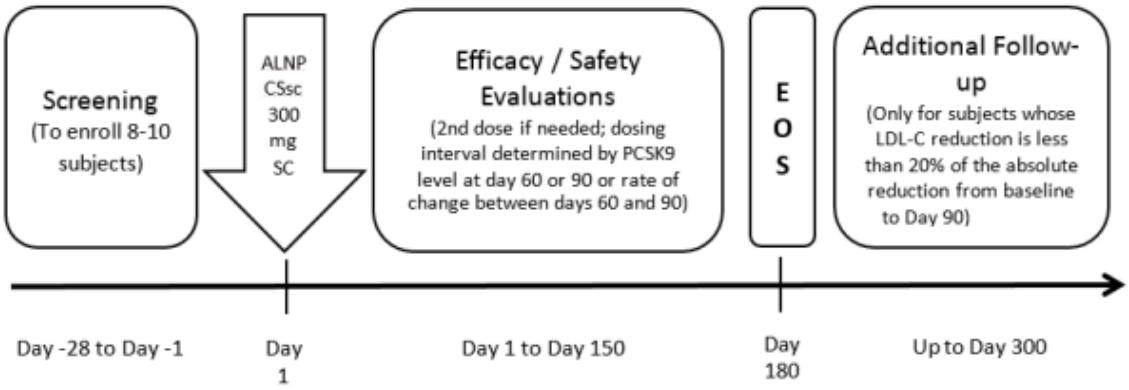
- インクリシランに対する抗薬物抗体の産生を評価する
- HoFH の遺伝子変異別に LDL-C の反応を評価する

試験方法

本試験は，HoFH 患者でのインクリシランナトリウム 300 mg 投与の有効性と効果持続期間を検討する多施設共同，第 II 相，非盲検，単群試験である。試験デザインを Figure 4-1 に示す。

Day 1 に，スクリーニングで適格であった被験者を登録し，治験薬の初回の皮下投与を行った。被験者は Day 14 及び Day 30，その後は月 1 回来院した。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。

Figure 4-1　　試験デザイン（ORION-2）



ALNPCS$_{SC}$：Inclisiran，EOS：end of study，SC：subcutaneous

目標被験者数

8～10 名

対象疾患及び主要な組入れ基準

治験対象集団は，最大耐用量の脂質低下剤を投与されている 12 歳以上（ただし，オランダでは倫理委員会の要求により 18 歳以上）の HoFH 患者とした。本試験の主な選択基準及び除外基準を以下に示す。

選択基準

- HoFH と遺伝子診断又は臨床診断［未治療時の LDL-C が 500 mg/dL（13 mmol/L）を超え，かつ，10 歳未満時の黄色腫の発症又は両親ともに家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体であることに基づく］された 12 歳以上の男女の患者。
- 低脂肪食を安定して摂取している患者。
- 既存の脂質低下剤（スタチン，コレステロール吸収阻害薬，胆汁酸吸着薬，又はこれらの併用等）を 4 週間以上安定して投与されており，試験期間中に薬剤又は用量の変更予定がない患者。

- 空腹時 LDL-C が 130 mg/dL（3.4 mmol/L）を超え，空腹時トリグリセリドが 400 mg/dL（4.5 mmol/L）未満の患者。
- スクリーニング時の体重が 40 kg 以上の患者。

除外基準

- アフェレシス実施中は安定した LDL-C の維持が困難なことから，スクリーニング来院前 8 週間以内に LDL 又は血漿アフェレシス療法を受け，試験参加中は実施予定がない患者。
- スクリーニング前 5 ヵ月以内に Mipomersen 又はロミタピドによる治療を受けた患者。
- スクリーニング前 8 週以内に抗 PCSK9 抗体による治療を受けた患者。

用量及び投与方法

インクリシラン皮下注用注射液を充填したバイアルを用い，1 回あたりインクリシランナトリウム 300 mg（インクリシラン 284 mg に相当）を皮下投与した。

投与日は試験方法及び投与（観察）期間の項に示した。

投与（観察）期間

スクリーニング期：最長 28 日間

治療期：180 日間

- 皮下投与：Day 1
  - 必要に応じた追加投与：Day 90 又は Day 104（PCSK9 のベースラインからの変化率に基づき，2 回目投与の要否を判断）
- その他の来院：Day 14，30，60，120，150

試験終了時来院：Day 180

追加追跡調査（必要な場合）：Day 210，240，270，300

追加追跡調査は，Day 90 の LDL-C のベースラインからの低下量が絶対値の 20%未満である被験者のみ実施することとした。

評価項目

有効性

本書で示した有効性評価項目のみを以下に示す。なお，その他の有効性評価項目は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

主要評価項目

- Day 90 及び Day 180 の LDL-C の Day 1 からの変化率

安全性

本書で示した安全性評価項目を以下に示す。なお，その他の安全性評価項目及び免疫原性（抗薬物抗体）は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

- 有害事象
- 臨床検査（血液学的検査，血液生化学的検査）

PK/PD

該当なし

統計手法

（1）解析対象集団

- Modified ITT（mITT）集団：治験薬を 1 回以上投与され，ベースラインと 1 回以上のベースライン後の評価時点の主要評価変数の測定値を有するすべての被験者。
- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者。

（2）有効性

有効性の主な解析対象集団は mITT 集団とした。

主要評価項目である Day 90 及び Day 180 の LDL-C の Day 1 からの変化率の要約統計量及び 95%CI を示した。

（3）安全性

安全性の主な解析対象集団は SAF とした。

有害事象の標準化に際し MedDRA version 19.1 を使用した。治療期及び追加追跡調査期の有害事象について，発現被験者数及び発現割合を算出した。

試験成績

被験者の内訳

スクリーニングされた 9 名のうち，4 名がスクリーニング脱落となり，5 名が本試験に組み入れられた。5 名中 1 名が治験薬投与前に同意を撤回し，残る 4 名がインクリシランを投与された（Table 14.1.1）。治験薬を投与された 4 名のうち，3 名は 2 回の治験薬投与を受け，残る 1 名（被験者 ID：[redacted]）は治験実施計画書規定の 2 回目投与が必要な被験者に該当せず，1 回のみの治験薬投与であった（Listing 16.2.5）。インクリシランを投与した 4 名はいずれも試験を完了し，試験期間は 2 名が 300 日，1 名が 242 日，1 名が 181 日であった（Listing 16.2.1）。

解析したデータセット

治験薬を 1 回以上投与された 4 名はいずれもベースラインと 1 回以上のベースライン後の評価時点の主要評価変数の測定値を有し，mITT 集団及び SAF に含まれた。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性

治験薬が投与された 4 名は，2 名が男性，他 2 名が女性であり，年齢の範囲は 23～50 歳であった。このうち 1 名は妊娠可能な女性であった。すべての被験者は白人で，ヒスパニック系又はラテン系以外であり，遺伝子検査で LDL 受容体遺伝子の二重変異が認められ，HoFH と確認されていた。また，すべての被験者は米国 National Cholesterol Education Program の「Adult Treatment Panel III」に従った食事を摂取し，ベースライン時に脂質低下剤を投与されていた（Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.3.3，Listing 16.2.4，Listing 16.2.5.1）。

有効性の結果

全被験者 4 名のうち 3 名で，インクリシラン 300 mg 皮下投与により LDL-C が低下した（Table 4-1）。LDL-C のベースラインからの平均変化率は，Day 90 及び Day 180 でそれぞれ−12.3%及び−21.0%であった。

Table 4-1　Day 90 及び Day 180 の LDL-C のベースラインからの変化率（ORION-2, mITT 集団）

Percentage Change in LDL-C	Subject				Total (N = 4)
Visit Day	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Mean (SD)
Day 90	14.26%	−11.70%	−33.06%	−18.52%	−12.3% (19.79)
Day 180	3.33%	−32.72%	−36.97%	−17.46%	−21.0% (18.23)

Source: Listing 16.2.6，Table 14.2.2

安全性の結果

（1）有害事象

インクリシランの忍容性は良好で，臨床的に重要な安全性所見はみられなかった。

- 有害事象の発現割合は 75.0%（3/4 名）であった（Table 4-2，Table 14.3.1）。すべての有害事象が治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された（Listing 16.2.7）。
- 死亡に至った有害事象はみられなかった。
- 重篤な有害事象の発現割合は 25.0%（1/4 名）であった（Table 14.3.2）。認められた重篤な有害事象は，不安定狭心症が 1 名（被験者 ID：[redacted]）であり，脂質異常症を有し，冠状動脈バイパス及び経皮的冠動脈インターベンションの既往歴がある 5[redacted]歳の白人男性でみられた。不安定狭心症は消失し，治験薬と関連なしと判断された（14.5.2 項）。

- 治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。
- 注射部位反応関連の有害事象はみられなかった。

（2）臨床検査

血液生化学的検査値の臨床的に意味のある上昇が少数みられた。そのうち，スクリーニング時に ULN を超える総ビリルビン高値がみられた 1 名で，Day 120 に ULN の 2 倍を超える総ビリルビン高値が 1 回みられた。ULN の 3 倍を超える ALT 又は AST 高値，あるいは ULN の 5 倍を超える CK 高値は認められなかった（Listing 16.2.8，Listing 16.2.8.1）。

PK/PD の結果

該当なし

4.2.1.1 ORION-2（付録）

Table 4-2 すべての有害事象の発現被験者数・発現割合（ORION-2，SAF）

SOC PT	Inclisiran 300 mg N = 4 n (%)
合計	3 (75.0)
心臓障害	1 (25.0)
不安定狭心症	1 (25.0)
胃腸障害	1 (25.0)
上腹部痛	1 (25.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (25.0)
インフルエンザ様疾患	1 (25.0)
非心臓性胸痛	1 (25.0)
感染症および寄生虫症	1 (25.0)
膀胱炎	1 (25.0)
鼻咽頭炎	1 (25.0)
傷害，中毒および処置合併症	1 (25.0)
四肢損傷	1 (25.0)
交通事故	1 (25.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (25.0)
筋骨格痛	1 (25.0)
四肢痛	1 (25.0)
神経系障害	1 (25.0)
錯感覚	1 (25.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (25.0)
呼吸困難	1 (25.0)
口腔咽頭痛	1 (25.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (25.0)
ざ瘡	1 (25.0)

Source: Table 14.3.1

5 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

本項では，インクリシランの安全性の評価資料とした臨床試験（ORION-9，ORION-10，ORION-11，ORION-15，ORION-1，ORION-5，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試験ごとに示す。

5.1 ORION-9 試験（死亡に至った有害事象）

被験者 [redacted] – 死亡に至った有害事象（心停止）

群：インクリシラン 300 mg 群

性別：男性	年齢：63 歳	人種：白人	体重：136 kg
Day 1：2018 年 2 月 7 日	試験完了：いいえ	完了しなかった理由：死亡	
試験終了日：2018 年 7 月 29 日	試験参加期間：173 日間		
関連する病歴：総コレステロール値（成人）＞290 mg/dL（7.5 mmol/L）又は LDL コレステロール＞190 mg/dL（4.9 mmol/L），うっ血性心不全，家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体，高脂血症，高血圧，腱黄色腫，前喫煙者，2 型糖尿病（経口剤／非 Insulin 注射剤，Insulin）			
その他の病歴：糖尿病性ニューロパチー，視力障害，末梢腫脹			
ベースライン時の薬剤：acetylsalicylic acid，amlodipine，atorvastatin calcium，carvedilol，enalapril maleate，hydrochlorothiazide，insulin human；insulin human injection，isophane，metformin			
Day 1 後に追加した薬剤：Day 173：amiodarone，atropine，epinephrine			
インクリシラン投与			

治験薬投与来院	投与日（Day）	投与日時	注射部位／用量
V1 Day 1	1	07FEB2018: 9:21	右腹部／1.5 mL
V3 Day 90	92	09MAY2018: 10:34	左腹部／1.5 mL

治験薬投与後に発現した重篤な有害事象

Preferred Term	Serious	Onset Date/ Day	Outcome	Severity	Relationship	End Date/ Action Taken with Respect to Study Drug
Cardiac arrest/心停止	Yes	29JUL2018/ Day 173	Fatal	Severe	No Reasonable Possibility	29JUL2018/ dose not changed

本被験者（63 歳男性）はインクリシラン 300 mg 群に割り付けられた。

2018 年 7 月 29 日［盲検下での治験薬の 2 回目投与から 81 日後（Day 173）］，息切れ及び胸部不快感が認められ，重篤な有害事象である心停止が発現した。救急車が要請された。被験者の意識は清明であり，8 時 03 分のバイタルサインは末梢酸素飽和度（SpO_2）62%，呼吸数 24 breaths/min，心拍数 149 beats/min 及び血圧 160/101 mmHg であった。心電図で心室性頻脈が認められた。8 時 40 分に SpO_2 は 40%になり，被験者は無反応及び心静止となった。被験者は人工呼吸を受けた。蘇生法の実施中，atropine，epinephrine 及び amiodarone が投与された。9 時 17 分に自己心拍再開が認められたが，被験者は病院に搬送される途中の救急車内で死亡した。剖検は実施されなかった。

死亡に至った有害事象は心停止であり，死亡日は 2018 年 7 月 29 日であった。本事象は治験担当医師により重症度は高度，治験薬と関連なしと判断された。

企業コメント：

本被験者（63 歳男性）はインクリシラン 300 mg 群に割り付けられた。インクリシランの 2 回目投与から 81 日後に息切れ及び胸部不快感が認められ，心停止が発現した。蘇生法が実施されたが，被験者は死亡した。家族性高コレステロール血症，高血圧，糖尿病及びうっ血性心不全を有する患者は，心血管死のリスクが高い。

5.2 ORION-9 試験（重篤な副作用）

該当なし

5.3 ORION-10 試験（死亡に至った有害事象）

被験者 [redacted] – 死亡に至った有害事象（敗血症）

群：インクリシラン 300 mg 群

性別：男性	年齢：80 歳	人種：白人	体重：66 kg
Day 1：2018 年 2 月 22 日	試験完了：いいえ	完了しなかった理由：死亡	
試験終了日：2019 年 1 月 4 日	試験参加期間：317 日間		

関連する病歴：うっ血性心不全，冠動脈アテローム硬化症（血管造影又は CT 画像で 70%超の狭窄），高脂血症，高血圧，冠動脈バイパスの既往（同意取得の 1 年以上前），心筋梗塞の既往（同意取得前 1 年未満），経皮的冠動脈インターベンションの既往（同意取得前 1 年未満），冠動脈性心疾患，前喫煙者

その他の病歴：ビタミン D 欠乏，貧血，慢性骨髄炎，疼痛，腎症，人工内耳植込み，難聴，低カリウム血症，下肢静止不能症候群

ベースライン時の薬剤：acetylsalicylic acid，carvedilol，colecalciferol，diclofenac sodium，ferrous sulfate，folic acid，furosemide，hydrocodone，pantoprazole，paracetamol，potassium，pravastatin sodium，ropinirole，vitamin b complex

Day 1 後に追加した薬剤：なし

インクリシラン投与

治験薬投与来院	投与日（Day）	投与日時	注射部位／用量
V1 Day 1	1	22FEB2018: 9:50	右腹部／1.5 mL
V3 Day 90	92	24MAY2018: 8:55	左腹部／1.5 mL
V5 Day 270	投与なし：来院せず（治験実施計画書からの逸脱として記録） - 被験者は規定来院日に入院していた。被験者は電話で，回復後には帰宅したいと述べた。		

治験薬投与後に発現した重篤な有害事象

Preferred Term	Serious	Onset Date/ Day	Outcome	Severity	Relationship	End Date/ Action Taken with Respect to Study Drug
Joint dislocation/関節脱臼	Yes	29SEP2018: 16:34/ Day 220	Not Recovered/ not Resolved	Severe	No Reasonable Possibility	N/A/ not applicable
Arthritis infective/感染性関節炎	Yes	31OCT2018: 10:41/ Day 252	Not Recovered/ not Resolved	Severe	No Reasonable Possibility	N/A/ not applicable
Osteomyelitis/骨髄炎	Yes	31OCT2018: 10:41/ Day 252	Not Recovered/ not Resolved	Severe	No Reasonable Possibility	N/A/ not applicable
Sepsis/敗血症	Yes	17DEC2018: 9:16/ Day 299	Fatal	Severe	No Reasonable Possibility	04JAN2019: 6:22/ not applicable

本被験者（80 歳男性）はインクリシラン 300 mg 群に割り付けられた。

2018 年 9 月 29 日［盲検下での治験薬の 2 回目投与から 128 日後（Day 220）］，重篤な有害事象である左膝脱臼［基本語（PT）：関節脱臼］が発現し，被験者は入院した。左膝の X 線検査で，脛骨の後方脱臼が認められた。人工関節再置換術が計画された。

2018 年 10 月 1 日，人工関節を除去できなかった。

2018 年 10 月 4 日，膝にイモビライザーが装着され，抗生物質が投与された。被験者は退院した。

本報告時点で関節脱臼は継続していた。本事象は治験担当医師により重症度は高度，治験薬と関連なしと判断された。

2018 年 10 月 31 日［盲検下での治験薬の 2 回目投与から 160 日後（Day 252）］，重篤な有害事象である左膝の感染（PT：感染性関節炎）及び右膝の骨髄炎の進行（PT：骨髄炎）が発現し，被験者は入院した。

2018 年 11 月 1 日，貧血（非重篤な有害事象）と診断された。

2018 年 11 月 22 日，被験者は退院した。

本報告時点で感染性関節炎及び骨髄炎は継続していた。いずれの事象も治験担当医師により重症度は高度，治験薬と関連なしと判断された。

2018 年 12 月 17 日［盲検下での治験薬の 2 回目投与から 207 日後（Day 299）］，発熱，頻脈及び低血糖が発現し，被験者は救急外来を受診した。被験者は入院し，敗血症（重篤な有害事象）と診断された。体温は 103.7°F，血糖値は 38（単位及び基準範囲の報告なし）であった。Dextrose 50%が投与され，血糖値は 78 に上昇した。被験者の精神状態変化のため，事象の経過を入手することはできなかった。発熱，肺炎，尿路感染，敗血症，菌血症及び断端感染の診断が追加された。

2019 年 1 月 4 日，感染（未治癒の創傷に関連）による敗血症のため，被験者は死亡した。入院中に追加された診断は，左足の膝上部の後天的欠損，右足の膝上部の後天的欠損，慢性貧血，自己冠動脈のアテローム硬化性心疾患（狭心症を伴わない），心不全，骨髄炎，末梢血管疾患，敗血症及び入院時に認められた不特定部位のその他の損傷であった。これらの疾患は，被験者の入院時診断及び最終診断で認められた。

死亡に至った有害事象は敗血症であり，死亡日は 2019 年 1 月 4 日であった。本事象は治験担当医師により重症度は高度，治験薬と関連なしと判断された。

企業コメント：

本被験者（80 歳男性）は，インクリシランの 2 回目の投与から 4 ヵ月後に左膝脱臼を発現し，次いで左膝の感染性関節炎及び試験のベースラインで認められた右膝の骨髄炎の進行を発現した。死亡に至った敗血症は，感染性関節炎及び骨髄炎に起因したと考えられる。また，感染性疾患の進行は，高年齢，合併症及び医療機器（人工関節）の使用に起因した可能性が考えられる。

被験者 [redacted] – 死亡に至った有害事象（心筋梗塞）

群：インクリシラン 300 mg 群

性別：女性	年齢：73 歳	人種：黒人又はアフリカ系アメリカ人	体重：84 kg
Day 1：2018 年 1 月 23 日	試験完了：いいえ	完了しなかった理由：死亡	
試験終了日：2018 年 9 月 16 日	試験参加期間：237 日間		
関連する病歴：脂質異常症の家族歴，高脂血症，高血圧，冠動脈性心疾患，末梢動脈疾患，腸骨・大腿部又は膝窩の経皮的又は外科的血行再建術の既往，現喫煙者（過去 30 日以内に喫煙），2 型糖尿病（Insulin）			
その他の病歴：外科的脊椎固定，椎間板手術，脊椎手術，白内障手術，胆嚢切除，嚢胞切除，嚢胞切除，末梢脈拍数減少，糖尿病網膜症，浮腫，胃食道逆流性疾患，胆石症，滑液嚢腫，滑液嚢腫，消化不良，子宮摘出，頭痛，関節痛，変形性脊椎症，ミクロアルブミン尿，頚部痛，肥満，嵌入爪，爪甲鉤弯症，変形性関節症，薬物過敏症，眼内レンズ挿入，蛋白尿，腎動脈狭窄症，肩回旋筋腱板修復，硝子体切除，季節性アレルギー，呼吸困難，血管手術，末梢動脈バイパス，末梢動脈閉塞，末梢動脈閉塞，頚動脈狭窄，椎間板変性症，肩回旋筋腱板症候群，椎間板突出，子宮平滑筋腫			
ベースライン時の薬剤：amlodipine，atorvastatin calcium，cilostazol，clopidogrel，hydrocodone，insulin aspart，insulin aspart，insulin glargine，loratadine，losartan potassium，metoprolol，paracetamol，ranitidine，spironolactone			
Day 1 後に追加した薬剤：Day 78：lidocaine，Day 233：azithromycin，calcium chloride；potassium chloride；sodium lactate，clindamycin，cocaine，dexamethasone，ephedrine，fentanyl，glycopyrronium，hydralazine，hydrocodone；paracetamol，lidocaine，midazolam，morphine，ondansetron，paracetamol，promethazine，propofol，ranitidine，rocuronium，sugammadex，Day 234：azithromycin			
インクリシラン投与			

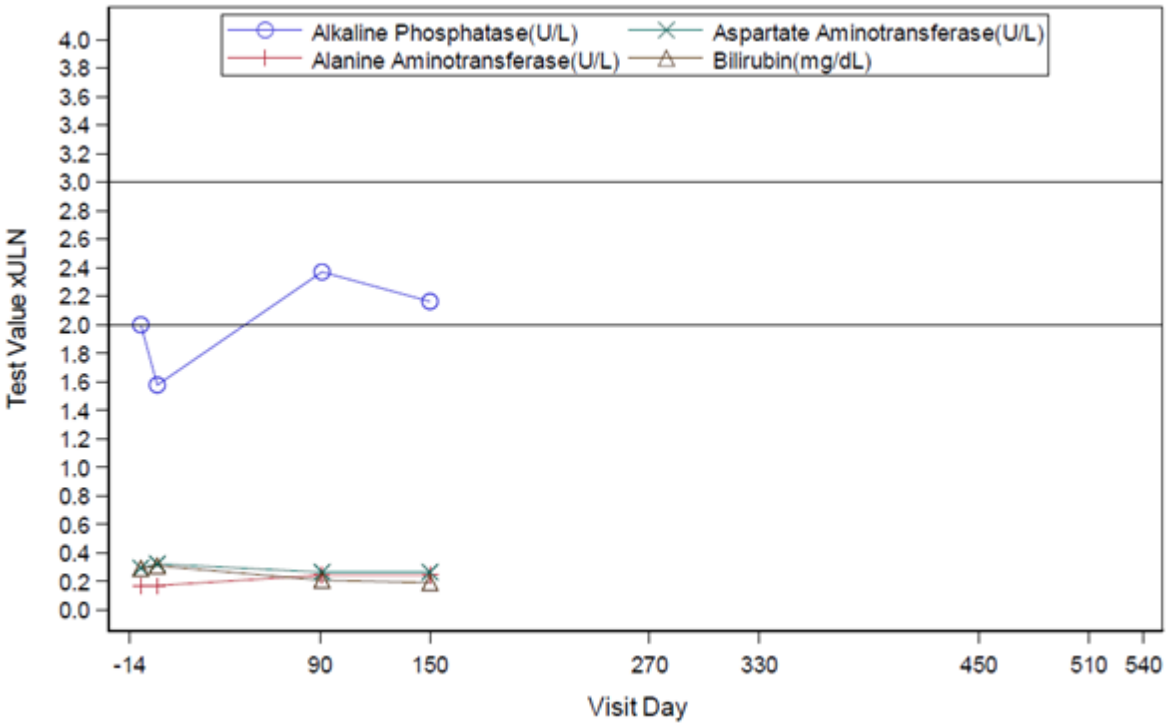
治験薬投与来院	投与日（Day）	投与日時	注射部位／用量
V1 Day 1	1	23JAN2018: 8:36	右腹部／1.5 mL
V3 Day 90	91	23APR2018: 9:15	左腹部／1.5 mL

治験薬投与後に発現した重篤な有害事象

Preferred Term	Serious	Onset Date/ Day	Outcome	Severity	Relationship	End Date/ Action Taken with Respect to Study Drug
Myocardial infarction/ 心筋梗塞	Yes	16SEP2018/ Day 237	Fatal	Severe	No Reasonable Possibility	16SEP2018/ not applicable

臨床的に重要な臨床検査値				
Visit	Sample Date: time	Result	Ref. Range/Flag	Clinically Significant Criteria
Alkaline Phosphatase (U/L)				
Screening	15JAN2018: 14:15	232	37 - 116/HIGH	
V1 Day 1	23JAN2018: 8:21	183	37 - 116/HIGH	
V3 Day 90	23APR2018: 9:05	275	37 - 116/HIGH	> 2 × ULN
V4 Day 150	21JUN2018: 9:07	251	37 - 116/HIGH	> 2 × ULN

アルカリホスファターゼ（U/L）



本被験者（73 歳女性）はインクリシラン 300 mg 群に割り付けられた。

アルカリホスファターゼ（ALP）は，スクリーニング（232 U/L），Visit 1 / Day 1（183 U/L），Visit 3 / Day 90（275 U/L）及び Visit 4 / Day 150（251 U/L）で基準範囲（37～116 U/L）を超えていた。ALP は治験薬投与前のスクリーニング及び Visit 1 / Day 1 で高値であったため，Visit 3 / Day 90 及び Visit 4 / Day 150 で認められた基準値上限（ULN）の 2 倍超の ALP（臨床的に

重要）は，治験薬と関連なしと判断された。ALP の上昇に関連する有害事象は報告されなかった。ベースライン及び試験期間中に，被験者には多数の併用薬が投与されていた。

2018 年 9 月 16 日［盲検下での治験薬の 2 回目投与から 146 日後（Day 237）］，重篤な有害事象である心筋梗塞が発現し，その後，被験者は死亡した。被験者の娘からの報告によると，被験者は息子に，疲労感があり横になると言った。数時間後，息子が様子を見に行き被験者に触れたところ，冷たくなっていることに気付いた。剖検は実施されなかった。死亡診断書では心筋梗塞（高血圧，糖尿病及び高脂血症に起因）が主要死因と報告された。

死亡に至った有害事象は心筋梗塞であり，死亡日は 2018 年 9 月 16 日であった。本事象は治験担当医師により重症度は高度，治験薬と関連なしと判断された。

企業コメント：

本被験者（73 歳女性）はインクリシランを 2 回（Day 1 及び Day 90）投与された。インクリシラン最終投与の約 5 ヵ月後，被験者は心筋梗塞のため死亡した。死亡に至った本事象は，被験者が合併する基礎疾患（高血圧，糖尿病，高脂血症及び冠動脈性心疾患）に起因した。

被験者 [redacted] – 死亡に至った有害事象（死亡）

群：インクリシラン 300 mg 群

性別：男性	年齢：53 歳	人種：白人	体重：88 kg
Day 1：2018 年 2 月 23 日	試験完了：いいえ	完了しなかった理由：死亡	
試験終了日：2019 年 8 月 4 日	試験参加期間：528 日間		
関連する病歴：高脂血症，高血圧，経皮的冠動脈インターベンションの既往（同意取得の 1 年以上前），冠動脈性心疾患，前喫煙者			
その他の病歴：腹痛，胃食道逆流性疾患，乾癬，腱炎，肩回旋筋腱板症候群，季節性アレルギー，痙攣発作，脳血管発作，静脈瘤，ビタミン B 群欠乏，心房細動，食道静脈瘤，肝硬変，うっ滞性皮膚炎			
ベースライン時の薬剤：clopidogrel bisulfate，iron，lisinopril，phenobarbital，phenytoin，rosuvastatin calcium，vitamins nos			

Day 1 後に追加した薬剤：Day 17：famotidine，iohexol，morphine，morphine，ondansetron，sodium，sodium chloride，sodium chloride，Day 18：folic acid，influenza vaccine，lidocaine，metoprolol tartrate，octreotide，octreotide，pantoprazole sodium sesquihydrate，phenobarbital，red blood cells，simvastatin，sodium chloride，sodium chloride，Day 19：calcium chloride；potassium chloride；sodium lactate，ephedrine，levofloxacin，lidocaine，midazolam，phenol，phenylephrine，propofol，thiamine，Day 20：lansoprazole，propranolol，rosuvastatin calcium，Day 32：furosemide，spironolactone，Day 35：calcium chloride；potassium chloride；sodium lactate，lidocaine，propofol，Day 47：spironolactone，Day 63：mupirocin，ulobetasol propionate，Day 67：lidocaine，Day 75：lactulose，Day 256：ketorolac，loteprednol etabonate，polymyxin b sulfate，Day 257：lidocaine，Day 258：erythromycin，Day 277：ketorolac，loteprednol etabonate，polymyxin b sulfate，Day 278：lidocaine，Day 285：amoxicillin；clavulanate potassium，epinephrine；lidocaine hydrochloride，fluticasone，hydrocodone bitartrate；paracetamol，Day 315：amoxicillin trihydrate；clavulanate potassium，azelastine hydrochloride，Day 326：amoxicillin，Day 327：epinephrine；lidocaine hydrochloride，Day 333：amoxicillin，epinephrine；lidocaine hydrochloride，paracetamol，Day 396：zaleplon，Day 473：lidocaine，Day 474：red blood cells，concentrated，sodium chloride，sodium chloride，zolpidem tartrate，Day 475：calcium chloride；potassium chloride；sodium lactate，calcium chloride；potassium chloride；sodium lactate，oxygen，pantoprazole，propofol，Day 511：acetylsalicylic acid，atorvastatin calcium，budesonide，calcium chloride；potassium chloride；sodium lactate，furosemide，ipratropium bromide；salbutamol sulfate，potassium chloride，potassium chloride，sodium chloride，Day 512：lidocaine，morphine，paracetamol，sodium chloride，Day 513：enoxaparin sodium，pamidronate disodium，Day 514：furosemide，vancomycin，Day 516：technetium tc 99m，Day 517：iohexol，Day 518：rifaximin，Day 519：lidocaine

インクリシラン投与

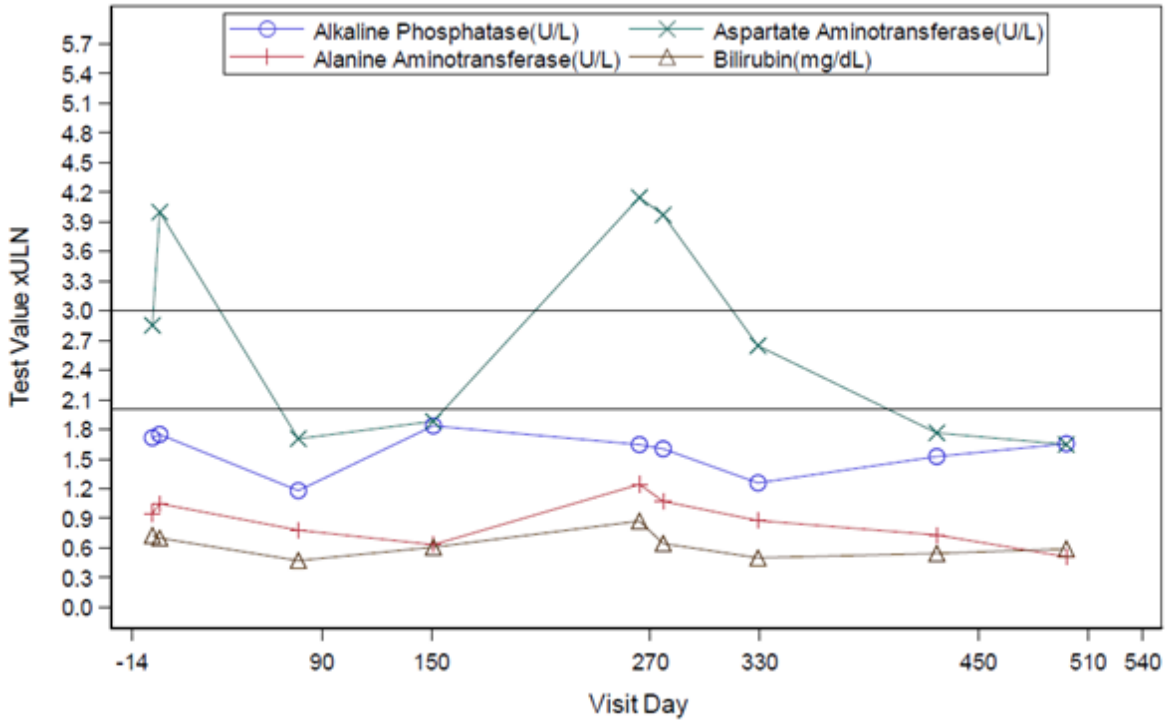
治験薬投与来院	投与日（Day）	投与日時	注射部位／用量
V1 Day 1	1	23FEB2018: 9:03	右腹部／1.5 mL
V3 Day 90	投与なし：被験者の安全性の問題／有害事象（治験実施計画書からの逸脱には該当せず）		
V5 Day 270	投与なし：被験者の安全性の問題／有害事象（治験実施計画書からの逸脱には該当せず）		
V7 Day 450	投与なし：被験者の安全性の問題／有害事象（治験実施計画書からの逸脱には該当せず）		

治験薬投与後に発現した重篤な有害事象

Preferred Term	Serious	Onset Date/ Day	Outcome	Severity	Relationship	End Date/ Action Taken with Respect to Study Drug
Oesophageal varices haemorrhage/食道静脈瘤出血	Yes	11MAR2018/ Day 17	Recovered/ resolved	Severe	No Reasonable Possibility	14MAR2018/ not applicable
Squamous cell carcinoma/扁平上皮癌	Yes	11APR2019/ Day 413	Recovered/ resolved	Severe	No Reasonable Possibility	11APR2019/ dose not changed
Anaemia/貧血	Yes	11JUN2019/ Day 474	Recovered/ resolved	Severe	No Reasonable Possibility	12JUN2019/ not applicable
Hypercalcaemia/高カルシウム血症	Yes	18JUL2019/ Day 511	Recovered/ resolved	Severe	No Reasonable Possibility	04AUG2019/ not applicable
Death/死亡	Yes	04AUG2019/ Day 528	Fatal	Severe	No Reasonable Possibility	04AUG2019/ dose not changed

臨床的に重要な臨床検査値				
Visit	Sample Date: time	Result	Ref. Range/Flag	Clinically Significant Criteria
Aspartate Aminotransferase (U/L)				
Screening	20FEB2018: 10:06	97	9 - 34/HIGH	
V1 Day 1	23FEB2018: 8:35	136	9 - 34/HIGH	
V3 Day 90	10MAY2018: 9:57	58	9 - 34/HIGH	
V4 Day 150	23JUL2018: 10:25	64	9 - 34/HIGH	
V5 Day 270	13NOV2018: 10:19	141	9 - 34/HIGH	> 3 and ≤5 × ULN
Unscheduled Visit	26NOV2018: 10:26	135	9 - 34/HIGH	> 3 and ≤5 × ULN
V6 Day 330	17JAN2019: 10:27	90	9 - 34/HIGH	
V7 Day 450	25APR2019: 10:42	60	9 - 34/HIGH	
V8 Day 510	05JUL2019: 10:25	56	9 - 34/HIGH	

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（U/L）



本被験者（53 歳男性）はインクリシラン 300 mg 群に割り付けられた。

2018 年 3 月 3 日，非重篤な有害事象である吐血が発現し，同日中に消失した。

2018 年 3 月 11 日［盲検下での治験薬の初回投与から 16 日後（Day 17）］，被験者は約 2 週間前に発現した腹痛のため病院を受診した。腹痛は進行性であり，腹痛の疼痛スコアは 10 点中 10 点のまま継続していた。悪心及び吐血が併発した。腹部コンピュータ断層撮影（CT）で，肺底の小舌に 2.3 × 3.5（単位の報告なし）の結節状陰影が認められた。腹部大動脈瘤及び腹水は認められなかった。動脈の検査で，腹部大動脈及び左腎動脈の起始部にそれぞれ軽度及び中等度から高度のアテローム硬化性疾患が認められた。肝臓には結節状の輪郭（nodular contour）がわずかに認められ，肝硬変の形態が疑われた（PT：肝硬変）。石灰化胆石が認められた。臨床検査結果は，ヘモグロビン（Hb）7.1 g/dL，ヘマトクリット（Ht）20.4%，赤血球数 1.95 m/cmm，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）118，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）98，ALP 218，乳酸脱水素酵素（LDH）325，直接ビリルビン 0.4，血清鉄 35，ビタミン B12 > 2000，単球数 14.1，網状赤血球数 4.8，プロトロンビン時間 18.3，国際標準化比 1.51 及び活性化部分トロンボプラスチン時間 38.6（単位及び基準範囲の報告なし）であった。最終的に，被験者は食道静脈瘤出血（重篤な有害事象）と診断された。また，非重篤な有害事象である背部痛，肝硬変，貧血及び胆石症が発現した。

2018 年 3 月 12 日，超音波ガイド下穿刺が実施され，成功した。臨床検査結果は，赤血球 1.92，単球数 13.8，LDH 290 及び総蛋白 6.2（単位及び基準範囲の報告なし）であった。

2018 年 3 月 13 日，結紮処置を伴う上部内視鏡検査が実施された。遠位食道にグレード 3 の食道静脈瘤が認められ，合計 6 箇所が結紮された。非重篤な有害事象である門脈圧亢進症が発現した。臨床検査結果は，赤血球 2.64，Hb 8.8，Ht 25.6，ALT 76，AST 94 及び ALP 181（単位及び基準範囲の報告なし）であった。

2018 年 3 月 14 日，非重篤な有害事象である胃食道逆流性疾患が発現した。臨床検査結果は，赤血球 2.26，Hb 7.6 及び Ht 21.9 であった。

肝硬変のため治験薬投与が中止された（日付不明）。

2018 年 3 月 14 日，食道静脈瘤出血は消失した。同日，被験者は退院した。本事象は治験担当医師により重症度は高度，治験薬と関連なしと判断された。

2019 年 4 月 11 日［盲検下での治験薬の初回投与から 412 日後（Day 413）］，被験者は皮膚病変のため皮膚科医を受診した。皮膚病変は除去され，生検が実施された。生検の結果，扁平上皮癌（重篤な有害事象）が認められた。また，非重篤な有害事象である光線角化症が発現した。

2019 年 4 月 11 日，扁平上皮癌は消失した。本事象は治験担当医師により重症度は高度，治験薬と関連なしと判断された。

定期的な臨床検査が実施され，Hb 6.9（単位及び基準範囲の報告なし）であった（日付不明）。

2019 年 6 月 11 日［盲検下での治験薬の初回投与から 473 日後（Day 474）］，重篤な有害事象である貧血が発現し，被験者は病院を受診した。本事象は事前に実施された定期的な臨床検査から報告された。また，非重篤な有害事象である不眠症が発現した。診察時，Hb は 6.7 g/dL（基準範囲：14.0～18.0 g/dL）であった。被験者は輸血を受けるために入院し，赤血球製剤 2 単位が投与された。投与後の Hb は 8.2 g/dL（基準範囲：14.0～18.0 g/dL）であった。

2019 年 6 月 12 日，非重篤な有害事象である胃潰瘍が発現した。Hb は 7.8 g/dL（基準範囲：14.0～18.0 g/dL）であった。

2019 年 6 月 12 日，貧血は消失した。同日，被験者は退院した。本事象は治験担当医師により重症度は高度，治験薬と関連なしと判断された。

2019 年 7 月 18 日［盲検下での治験薬の初回投与から 510 日後（Day 511）］，被験者は精神状態変化及び発育不全のため救急室（ER）を受診した。カルシウム濃度は 13.8 mg/dL（基準範囲の報告なし）であり，高カルシウム血症（重篤な有害事象）と診断された。被験者は入院した。また，非重篤な有害事象である呼吸困難，血中乳酸増加，低カリウム血症及び痙攣発作が発現した。

入院中に詳細不明の静脈内輸液及び pamidronate が投与された（日付不明）。入院中，非重篤な有害事象である肺炎，肝性脳症及び肺腫瘤が発現した。

2019 年 7 月 27 日，被験者はホスピスケアを伴い退院した。

2019 年 8 月 4 日，被験者は自宅で死亡した。被験者は肝硬変を有していた。また，ホスピスケアを受けていた。

死亡時，高カルシウム血症は継続していた。本事象は治験担当医師により重症度は高度，治験薬と関連なしと判断された。

AST は，スクリーニング時（97 U/L），Visit 1 / Day 1（136 U/L），Visit 3 / Day 90（58 U/L），Visit 4 / Day 150（64 U/L），Visit 5 / Day 270（141 U/L），規定外来院［2018 年 11 月 26 日（Day 277）］（135 U/L），Visit 6 / Day 330（90 U/L），Visit 7 / Day 450（60 U/L）及び Visit 8 / Day 510（56 U/L）で，基準範囲（9～34 U/L）を超えていた。AST は治験薬投与前のスクリーニング及び Visit 1 / Day 1 で高値であったため，Visit 5 / Day 270 及び規定外来院［2018 年 11 月 26 日（Day 277）］で認められた ULN の 3 倍超及び 5 倍以下の AST（臨床的に重要）は，治験薬と関連なしと判断され，肝硬変と関連する可能性が考えられた。

2018 年 11 月 13 日［Visit 5（Day 264）］，非重篤な有害事象である肝機能検査値上昇が報告された。被験者の死亡時，本事象は継続していた。ベースライン及び試験期間中に，被験者には多数の併用薬が投与されていた。本事象は治験担当医師により重症度は中等度，治験薬と関連なしと判断された。

企業コメント：

本被験者（53 歳男性）は，ベースラインで肝硬変及び食道静脈瘤を有していた。インクリシランを 1 回投与され，その後，食道静脈瘤からの出血により明らかになった肝硬変の進行のため入

院した。被験者は肝疾患の進行のため試験を中止したが，非代償性肝硬変で死亡するまで，追跡調査を継続していた。肝硬変の合併症を発現した患者の生存期間の中央値は 6 ヵ月以下である。

被験者 [redacted] – 死亡に至った有害事象（心筋梗塞）

群：インクリシラン 300 mg 群

性別：男性	年齢：62 歳	人種：白人	体重：117 kg
Day 1：2018 年 2 月 27 日	試験完了：いいえ	完了しなかった理由：死亡	
試験終了日：2018 年 5 月 26 日	試験参加期間：89 日間		
関連する病歴：冠動脈アテローム硬化症（血管造影又は CT 画像で 70%超の狭窄），冠動脈疾患の家族歴，脂質異常症の家族歴，高脂血症，高血圧，経皮的冠動脈インターベンションの既往（同意取得の 1 年以上前），冠動脈性心疾患，前喫煙者			
その他の病歴：胃食道逆流性疾患			
ベースライン時の薬剤：acetylsalicylic acid，benazepril，ezetimibe，metoprolol，nifedipine，pantoprazole sodium sesquihydrate，rosuvastatin calcium			
Day 1 後に追加した薬剤：なし			
インクリシラン投与			

治験薬投与来院	投与日（Day）	投与日時	注射部位／用量
V1 Day 1	1	27FEB2018: 8:10	左腹部／1.5 mL

治験薬投与後に発現した重篤な有害事象

Preferred Term	Serious	Onset Date/ Day	Outcome	Severity	Relationship	End Date/ Action Taken with Respect to Study Drug
Myocardial infarction/ 心筋梗塞	Yes	26MAY2018/ Day 89	Fatal	Severe	No Reasonable Possibility	26MAY2018/ not applicable

本被験者（62 歳男性）はインクリシラン 300 mg 群に割り付けられた。

2018 年 5 月 26 日［盲検下での治験薬の初回投与から 88 日後（Day 89）］，重篤な有害事象である心筋梗塞が発現し，被験者は死亡した。被験者は入院せず，自宅で死亡した。報告書はなく，検査は行われなかった。死亡診断書では，心筋梗塞が主要死因と報告された。

本事象は治験担当医師により重症度は高度，治験薬と関連なしと判断された。

企業コメント：

本被験者（62 歳男性）はインクリシランを 1 回投与され，投与から 3 ヵ月後に死亡に至った心筋梗塞のため死亡した。合併する基礎疾患（高血圧，高脂血症及び冠動脈性心疾患）のため，被験者は主要な心血管事象の高リスクを有していた。

被験者 [redacted] – 死亡に至った有害事象（胃腸リンパ腫）

群：インクリシラン 300 mg 群

性別：男性	年齢：64 歳	人種：白人	体重：150 kg
Day 1：2018 年 2 月 26 日	試験完了：いいえ	完了しなかった理由：死亡	
試験終了日：2019 年 3 月 9 日	試験参加期間：377 日間		
関連する病歴：冠動脈疾患の家族歴，脂質異常症の家族歴，高脂血症，高血圧，スタチン不耐，冠動脈バイパスの既往（同意取得の 1 年以上前），心筋梗塞の既往（同意取得の 1 年以上前），経皮的冠動脈インターベンションの既往（同意取得の 1 年以上前），冠動脈性心疾患，前喫煙者，2 型糖尿病（Insulin）			
その他の病歴：腹痛，足指切断，狭心症，関節炎，背部痛，心筋症，静脈炎，労作性呼吸困難，疲労，痔核手術，不眠症，末梢性浮腫，頚部手術，肥満，膝手術，末梢性ニューロパチー，多発ニューロパチー，肩回旋筋腱板修復，睡眠時無呼吸症候群，腸管手術，薬物過敏症，心雑音，痔核			
ベースライン時の薬剤：acetylsalicylic acid，furosemide，gabapentin，insulin glargine，insulin lispro，losartan potassium，pioglitazone hydrochloride，trazodone			
Day 1 後に追加した薬剤：Day 292: metoprolol tartrate			
インクリシラン投与			

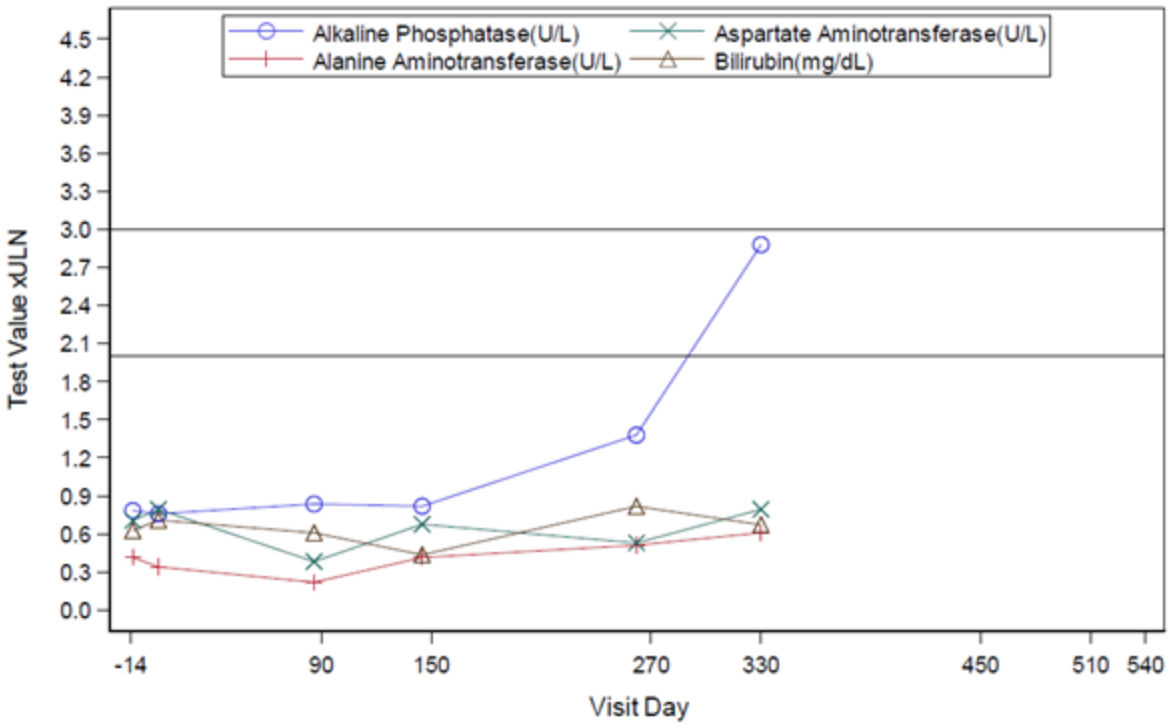
治験薬投与来院	投与日（Day）	投与日時	注射部位／用量
V1 Day 1	1	26FEB2018: 11:22	左腹部／1.5 mL
V3 Day 90	86	22MAY2018: 15:56	右腹部／1.5 mL
V5 Day 270	262	14NOV2018: 9:47	左腹部／1.5 mL

治験薬投与後に発現した重篤な有害事象

Preferred Term	Serious	Onset Date/ Day	Outcome	Severity	Relationship	End Date/ Action Taken with Respect to Study Drug
Gastrointestinal lymphoma/胃腸リンパ腫	Yes	20MAR2018: 8:30/ Day 23	Fatal	Severe	No Reasonable Possibility	09MAR2019/ dose not changed

臨床的に重要な臨床検査値				
Visit	Sample Date: time	Result	Ref. Range/Flag	Clinically Significant Criteria
Alkaline Phosphatase (U/L)				
Screening	13FEB2018: 10:26	91	37 - 116	
V1 Day 1	26FEB2018: 11:00	88	37 - 116	
V3 Day 90	22MAY2018: 15:36	97	37 - 116	
V4 Day 150	20JUL2018: 11:57	95	37 - 116	
V5 Day 270	14NOV2018: 9:27	160	37 - 116/HIGH	
V6 Day 330	21JAN2019: 13:11	334	37 - 116/HIGH	> 2 × ULN

アルカリホスファターゼ（U/L）



本被験者（64 歳男性）はインクリシラン 300 mg 群に割り付けられた。

2018 年 3 月 16 日，被験者は持続する胃痛のため，消化器専門医の診察を受けた。食道胃十二指腸内視鏡検査で胃潰瘍及び異常が認められた。生検で B 細胞性リンパ腫が確認された。

2018 年 3 月 20 日［盲検下での治験薬の初回投与から 22 日後（Day 23）］，陽電子放射断層撮影（PET）／CT スキャンで，重篤な有害事象である胃リンパ腫（PT：胃腸リンパ腫）が確認された。被験者は化学療法を開始するように助言された。

ALP は Visit 5 / Day 270 及び Visit 6 / Day 330 で基準範囲（37～116 U/L）を超え，それぞれ 160 U/L 及び 334 U/L（臨床的に重要な上昇）であった。ALP の上昇に関連する有害事象は報告されなかった。ALP の上昇は，悪性新生物の進行に関連すると考えられる。

死亡に至った有害事象は胃腸リンパ腫であり，死亡日は 2019 年 3 月 9 日であった。本事象は治験担当医師により重症度は高度，治験薬と関連なしと判断された。

企業コメント：

本被験者（64 歳男性）は，インクリシラン初回投与の 23 日後に胃腸リンパ腫と診断された。本事象のため，被験者は約 1 年後に死亡した。試験の開始から本事象の診断までが短期間であることを考慮すると，被験者はベースライン時点で悪性新生物を有していたと考えられる。

被験者 [redacted] – 死亡に至った有害事象（急性心筋梗塞）

群：インクリシラン 300 mg 群

性別：男性	年齢：53 歳	人種：白人	体重：90 kg
Day 1：2018 年 2 月 27 日	試験完了：いいえ	完了しなかった理由：死亡	
試験終了日：2019 年 3 月 3 日	試験参加期間：370 日間		
関連する病歴：うっ血性心不全，脂質異常症の家族歴，高脂血症，高血圧，冠動脈バイパスの既往（同意取得の 1 年以上前），心筋梗塞の既往（同意取得の 1 年以上前），経皮的冠動脈インターベンションの既往（同意取得の 1 年以上前），冠動脈性心疾患，前喫煙者			
その他の病歴：背部痛，慢性閉塞性肺疾患，うつ病，胃食道逆流性疾患，ホジキン病，甲状腺機能低下症，心的外傷後ストレス障害			
ベースライン時の薬剤：acetylsalicylic acid，atorvastatin calcium，bupropion hydrochloride，carvedilol，clopidogrel bisulfate，fluoxetine hydrochloride，glyceryl trinitrate，isosorbide，levothyroxine sodium，lisinopril, lorazepam, pantoprazole，ranolazine，spironolactone			
Day 1 後に追加した薬剤：なし			
インクリシラン投与			
治験薬投与来院	投与日（Day）	投与日時	注射部位／用量
V1 Day 1	1	27FEB2018: 10:20	左腹部／1.5 mL
V3 Day 90	87	24MAY2018: 9:25	右腹部／1.5 mL

V5 Day 270	274	27NOV2018: 11:45	左腹部／1.5 mL

治験薬投与後に発現した重篤な有害事象

Preferred Term	Serious	Onset Date/ Day	Outcome	Severity	Relationship	End Date/ Action Taken with Respect to Study Drug
Acute myocardial infarction/急性心筋梗塞	Yes	03MAR2019/ Day 370	Fatal	Severe	No Reasonable Possibility	03MAR2019/ dose not changed

本被験者（53 歳男性）はインクリシラン 300 mg 群に割り付けられた。

2019 年 3 月 3 日［盲検下での治験薬の 3 回目投与から 96 日後（Day 370）］，被験者は息切れ及び胸痛を訴え，病院へ搬送され，急性心筋梗塞（重篤な有害事象）と診断された。治療薬（詳細不明）が投与され，被験者は集中治療室に移された。

死亡に至った有害事象は急性心筋梗塞であり，死亡日は 2019 年 3 月 3 日であった。本事象は治験担当医師により重症度は高度，治験薬と関連なしと判断された。

企業コメント：

本被験者（53 歳男性）は心筋梗塞のため死亡した。被験者はインクリシランを 3 回投与されていた。被験者は心血管事象の既往［経皮的冠動脈インターベンション（PCI）及び冠動脈バイパスを要する心筋梗塞］並びに多数のリスク因子（高血圧，家族性高脂血症，進行性の冠動脈性心疾患及びうっ血性心不全）を有しており，他の心血管事象を発現するリスクが非常に高かった。

被験者 [redacted] – 死亡に至った有害事象（慢性閉塞性肺疾患）

群：インクリシラン 300 mg 群

性別：女性	年齢：70 歳	人種：白人	体重：81 kg
Day 1：2018 年 1 月 15 日	試験完了：いいえ	完了しなかった理由：死亡	
試験終了日：2018 年 3 月 1 日	試験参加期間：46 日間		
関連する病歴：うっ血性心不全，高脂血症，冠動脈バイパスの既往（同意取得の 1 年以上前），脳血管疾患，冠動脈性心疾患，末梢動脈疾患，頸動脈の経皮的又は外科的血行再建術の既往，腸骨・大腿部又は膝窩の経皮的又は外科的血行再建術の既往，現喫煙者（過去 30 日以内に喫煙），2 型糖尿病（Insulin）			
その他の病歴：胃食道逆流性疾患，便秘，慢性閉塞性肺疾患，うつ病，甲状腺機能低下症，咳嗽，浮動性めまい，筋力低下，鼻出血，心房細動			
ベースライン時の薬剤：amiodarone，apixaban，ascorbic acid；ferrous gluconate，budesonide；formoterol fumarate，calcium carbonate；vitamin d nos，docusate sodium，furosemide, insulin aspart，insulin degludec，levothyroxine，magnesium oxide，metolazone，pantoprazole，paroxetine，potassium chloride，rosuvastatin calcium，salbutamol			

Day 1 後に追加した薬剤：Day 21：arformoterol，budesonide，insulin aspart，insulin detemir, ipratropium;salbutamol，levofloxacin，magnesium，methylprednisolone，Day 22：pneumococcal vaccine，Day 23：guaifenesin，lorazepam，Day 24：nicotine，Day 25：levofloxacin，Day 26：aztreonam，vancomycin，Day 28：acetylcysteine，vancomycin，Day 29：spironolactone，Day 30：fluconazole，nystatin，Day 31：prednisone, Day 33：amiodarone，pantoprazole，Day 34：norepinephrine，Day 35：albumin human，Day 39：meropenem, Day 42：metoprolol tartrate，Day 43：hydrocodone，Day 46：dopamine，levetiracetam，vasopressin						
インクリシラン投与						
治験薬投与来院	投与日（Day）	投与日時	注射部位／用量			
V1 Day 1	1	15JAN2018: 11:45	右腹部／1.5 mL			
治験薬投与後に発現した重篤な有害事象						
Preferred Term	Serious	Onset Date/ Day	Outcome	Severity	Relationship	End Date/ Action Taken with Respect to Study Drug
Chronic obstructive pulmonary disease/慢性閉塞性肺疾患	Yes	03FEB2018: 2:10/ Day 20	Fatal	Severe	No Reasonable Possibility	01MAR2018: 10:50/ dose not changed

本被験者（70 歳女性）はインクリシラン 300 mg 群に割り付けられた。

2018 年 2 月 3 日［盲検下での治験薬の初回投与から 19 日後（Day 20）］，重篤な有害事象である慢性閉塞性肺疾患の重篤な増悪（PT：慢性閉塞性肺疾患）が発現し，被験者は入院した。咳発作及び足の脱力が発現し，被験者は床に転倒して頭部を打ったが，意識の消失は認められなかった。被験者は非常に軽度の頭痛及び左後側頭部の痛みを訴えた。被験者によると，2017 年 10 月から主に労作時に息切れがあり，安静時には時々持続性咳嗽（さまざまな色の喀痰の排出を伴うことがある）を生じ，運動耐容能が徐々に低下していた。救急外来に到着時の酸素飽和度は室内気で 87%であったが，鼻カニューレによる酸素投与で 96%に改善し，息切れも改善した。被験者の報告によると，慢性的な起坐呼吸及び発作性夜間呼吸困難が時々発現していた。これらの慢性疾患に関して，被験者はかかりつけ医の診察を受けており，翌週には呼吸器科医の診察を予約していた。被験者は在宅酸素療法が必要な状態になっていると感じていた。血圧は低く，収縮期血圧及び拡張期血圧の範囲はそれぞれ 81～103 mmHg 及び 45～52 mmHg であった。輸液約 500 mL のボーラス投与後，収縮期血圧は 90 mmHg 台に上昇した。心拍数は 90 台，呼吸数（非努力性）は 20 breaths/min，酸素飽和度は 2 リットル鼻カニューレ下で 96%であった。脳の CT スキャンで軽度の皮質委縮が認められ，急性の頭蓋内異常は認められなかった。胸部 X 線で胸骨切開の既往が認められた。臨床検査結果は，血液尿素窒素（BUN）42 mg/dL（基準範囲：7～18 mg/dL），クレアチニン 1.44 mg/dL（基準範囲：0.51～0.95 mg/dL），カリウム 3.9 mmol/L（基準範囲：3.5～5.1 mmol/L），塩素 93 mEq/L（基準範囲：98～107 mEq/L），グルコース 129 mg/dL（基準範囲：70～100 mg/dL），カルシウム 8.4 mg/dL（基準範囲：8.5～10.1 mg/dL），アルブミン 3.0 g/dL（基準範囲：3.4～5.0 g/dL），推算糸球体濾過量 36 mL/min/1.73 m^2 及び

44 mL/min/1.73 m^2（基準範囲：> 60 mL/min/1.73 m^2），アルブミン／グロブリン比 0.86（基準範囲：1.0～2.5），BUN／クレアチニン比 29（基準範囲：6～22），白血球数 14 × 10^3 /μL（基準範囲：3.7～10.7 × 10^3 /μL），赤血球数 3.25 × 10^3 /μL（基準範囲：3.4～5.3 × 10^3 /μL），Hb 9.2 g/dL（基準範囲：11.4～15.8 g/dL），Ht 27.6%（基準範囲：34%～47%），赤血球分布幅 17.5%（基準範囲：11.5%～16%），リンパ球 6.2%（基準範囲：20%～40%），平均血小板容積 7.3 fL（基準範囲：7.5～11.2 fL），絶対リンパ球数 0.9 × 10^3 /μL（基準範囲：1.2～3.4 × 10^3 /μL），絶対好中球数 12.1 × 10^3 /μL（基準範囲：1.4～7.2 × 10^3 /μL），脳性ナトリウム利尿ペプチド 3528 pcg/mL（基準範囲：0～125 pcg/mL），動脈血液ガス pH 7.27（基準範囲：7.35～7.45），重炭酸塩 27.9 mEq/L（基準範囲：22～26 mEq/L），塩基過剰 4.5（基準範囲：0～2）及びトロポニン I < 0.016 ng/mL（基準範囲の報告なし）であった。

2018 年 2 月 4 日，被験者は慢性閉塞性肺疾患の増悪のため入院を継続していた。酸素療法，ネブライザー，budesonide のネブライザー投与，levofloxacin 及び静脈内ステロイド投与が行われていた。最終の診断内容は，低酸素症を伴う急性呼吸不全，脱水（おそらく過剰利尿に起因），急性慢性腎損傷（おそらく脱水に続発），低ナトリウム血症（0.9%生理食塩水の静脈注射による体液補充で治療），慢性収縮期心不全，糖尿病，タバコ使用障害，発作性心房細動，高脂血症，胃食道逆流性疾患及び正球性正色素性貧血（安定した状態と考えられる）であった。深部静脈血栓症の予防のため，apixaban が継続して投与されていた。その他の併用薬は aluminum / magnesium hydroxide / simethicone，ondansetron，methylprednisolone，nitroglycerin，nicotine，ipratropium / albuterol，insulin aspart，insulin detemir，budesonide，arformoterol，sodium chloride，glucagon，dextrose，levofloxacin，apixaban，magnesium oxide，paroxetine，potassium chloride，levothyroxine，amiodarone，docusate sodium，atorvastatin 及び pantoprazole であった。

2018 年 2 月 5 日，23 価肺炎球菌ワクチンが投与された。

2018 年 2 月 6 日，guaifenesin 及び lorazepam の投与が開始された。Levofloxacin の投与が中止された。

2018 年 2 月 7 日，furosemide の投与が開始された。

2018 年 2 月 8 日，levofloxacin の投与が再開された。

2018 年 2 月 9 日，2 種類の詳細不明の抗生物質が投与された。Vancomycin 及び aztreonam の投与が開始された。Apixaban 及び furosemide の投与が中止された。

2018 年 2 月 10 日，phytonadione が投与された。

2018 年 2 月 11 日，diatrizoate が投与された。Ascorbic acid 及び acetylcysteine の投与が開始された。Nicotine の投与が中止された。

2018 年 2 月 12 日，spironolactone 及び furosemide の投与が開始された。Aluminum / magnesium hydroxide / simethicone 及び acetylcysteine が最終投与された。

2018 年 2 月 13 日，fluconazole 及び nystatin の投与が開始された。Methylprednisolone，levofloxacin，guaifenesin 及び aztreonam の投与が中止された。

2018 年 2 月 14 日，prednisone 及び ferric gluconate complex の投与が開始された。Fluconazole の投与が中止された。

2018 年 2 月 15 日，骨スキャンが実施された。骨スキャンの実施中に呼吸停止したため，挿管が実施された。被験者の状態は悪化し続けた。Levofloxacin，fentanyl，chlorhexidine，midazolam 及び methylprednisolone が投与され，人工呼吸器下での口腔ケアが実施された。Prednisone 及び ferric gluconate complex の投与が中止された。

2018 年 2 月 16 日，diltiazem 及び meropenem が投与された。Arformoterol，ipratropium / albuterol 及び nystatin が最終投与された。

2018 年 2 月 17 日，norepinephrine の投与が開始された。Potassium chloride 及び furosemide が最終投与された。

2018 年 2 月 18 日，calcium gluconate 及び human albumin が投与された。Propofol の投与が開始された。Magnesium oxide，vancomycin，spironolactone 及び midazolam の投与が中止された。

2018 年 2 月 19 日，lorazepam の投与が中止された。

2018 年 2 月 20 日，ipratropium / albuterol の投与が再開された。

2018 年 2 月 21 日，sodium polystyrene sulfonate が投与された。

2018 年 2 月 22 日，heparin，magnesium sulfate，calcium gluconate，sodium phosphate，potassium chloride の投与及び重炭酸透析が開始された。

2018 年 2 月 23 日，被験者は敗血症状態になった。腎不全及び危篤状態のため，ベッドサイドでの継続的な透析が必要となった。Calcium chloride が投与され，vancomycin の投与が再開された。

2018 年 2 月 24 日，human albumin が投与された。Docusate sodium の投与が中止された。

2018 年 2 月 25 日，human albumin 及び metoprolol が投与された。Heparin の投与が中止された。

2018 年 2 月 26 日，esomeprazole 及び hydrocodone / acetaminophen の投与が開始された。Pantoprazole が最終投与された。

2018 年 2 月 27 日，insulin detemir の投与が中止された。

2018 年 2 月 28 日，予後不良であることから，被験者の家族はコードステータスを「蘇生処置拒否」にすることを決定した。Micafungin が投与された。Atorvastatin，vancomycin，ascorbic acid 及び esomeprazole が最終投与された。Dextrose の投与が開始された。

2018 年 3 月 1 日，動脈血液ガス pH 7.27 単位（基準範囲：7.35～7.45 単位）であった。Levetiracetam，sodium bicarbonate，lanolin，vasopressin，dopamine 及び human albumin が投与された。薬剤が増量されたが，被験者は病院で死亡した。主要死因は敗血症であった。

死亡に至った有害事象は慢性閉塞性肺疾患であり，死亡日は 2018 年 3 月 1 日であった。本事象は治験担当医師により重症度は高度，治験薬と関連なしと判断された。

企業コメント：

本被験者（70 歳女性）は現喫煙者であり，ベースラインで慢性閉塞性肺疾患を有していた。慢性閉塞性肺疾患の増悪のため，インクリシランの初回投与から 20 日後に入院した。慢性閉塞性

肺疾患の増悪の原因が呼吸器感染であるかは不明である。最終的に，被験者は敗血症状態になり，死亡した。慢性閉塞性肺疾患の増悪は，死亡率の上昇に関連する。

被験者 [redacted] – 死亡に至った有害事象（急性呼吸不全）

群：インクリシラン 300 mg 群

性別：男性	年齢：68 歳	人種：白人	体重：88 kg
Day 1：2018 年 3 月 1 日	試験完了：いいえ	完了しなかった理由：死亡	
試験終了日：2019 年 2 月 9 日	試験参加期間：346 日間		
関連する病歴：うっ血性心不全，冠動脈アテローム硬化症（血管造影又は CT 画像で 70%超の狭窄），冠動脈疾患の家族歴，高脂血症，高血圧，心筋梗塞の既往（同意取得の 1 年以上前），冠動脈性心疾患，前喫煙者			
その他の病歴：うつ病，線維筋痛，甲状腺機能低下症，特発性肺線維症，鉄欠乏性貧血，消化性潰瘍，酒さ，季節性アレルギー，狭心症			
ベースライン時の薬剤：acetylsalicylic acid，atorvastatin calcium，azelastine，carbamazepine，diltiazem hydrochloride，doxycycline hyclate，fenofibrate，furosemide，furosemide，gabapentin glyceryl trinitrate，levothyroxine，losartan，metoprolol tartrate，montelukast，omeprazole，oxycodone hydrochloride；oxycodone terephthalate；paracetamol，pirfenidone，potassium chloride，ranitidine，sertraline，trazodone			
Day 1 後に追加した薬剤：Day 93：oxygen，Day 316：azithromycin，budesonide，ceftriaxone，doxycycline，guaifenesin，ipratropium bromide，levofloxacin，prednisone，salbutamol sulfate，Day 317：acetylsalicylic acid，apixaban，Day 318：salbutamol，Day 326：diltiazem，Day 332：heparin，heparin，morphine，Day 333：ezetimibe，hydralazine，lorazepam，methylprednisolone，midazolam，midazolam，propofol，protamine，Day 334：chlorhexidine，pantoprazole，Day 336：metoprolol tartrate，Day 337：arformoterol，ipratropium；salbutamol，Day 338：methylprednisolone，Day 339：sotalol，Day 341：acetylcysteine，guaifenesin，Day 342：sotalol，sotalol，Day 343：diltiazem，glyceryl trinitrate，propofol			
インクリシラン投与			

治験薬投与来院	投与日（Day）	投与日時	注射部位／用量
V1 Day 1	1	01MAR2018: 8:58	右腹部／1.5 mL
V3 Day 90	78	17MAY2018: 9:15	左腹部／1.5 mL
V5 Day 270	257	12NOV2018: 9:45	右腹部／1.5 mL

治験薬投与後に発現した重篤な有害事象

Preferred Term	Serious	Onset Date/ Day	Outcome	Severity	Relationship	End Date/ Action Taken with Respect to Study Drug
Chronic obstructive pulmonary disease/慢性閉塞性肺疾患	Yes	07JAN2019: 8:00/ Day 313	Recovered/ resolved	Moderate	No Reasonable Possibility	12JAN2019: 14:50/ dose not changed

Acute respiratory failure/急性呼吸不全	Yes	10JAN2019: 22:36/ Day 316	Recovered/ resolved	Moderate	No Reasonable Possibility	12JAN2019: 14:50/ dose not changed
Atrial fibrillation/心房細動	Yes	10JAN2019: 22:36/ Day 316	Recovering/ resolving	Moderate	No Reasonable Possibility	N/A/ dose not changed
Pneumonia bacterial/細菌性肺炎	Yes	10JAN2019: 22:36/ Day 316	Recovered/ resolved	Moderate	No Reasonable Possibility	26JAN2019: 16:10/ dose not changed
Acute myocardial infarction/急性心筋梗塞	Yes	26JAN2019: 13:00/ Day 332	Not Recovered/ not Resolved	Severe	No Reasonable Possibility	N/A/ dose not changed
Left ventricular failure/左室不全	Yes	26JAN2019: 16:12/ Day 332	Not Recovered/ not Resolved	Severe	No Reasonable Possibility	N/A/ not applicable
Idiopathic pulmonary fibrosis/特発性肺線維症	Yes	26JAN2019: 16:12/ Day 332	Not Recovered/ not Resolved	Severe	No Reasonable Possibility	N/A/ not applicable
Pulmonary oedema/肺水腫	Yes	26JAN2019: 16:12/ Day 332	Not Recovered/ not Resolved	Severe	No Reasonable Possibility	N/A/ not applicable
Sepsis/敗血症	Yes	26JAN2019: 16:12/ Day 332	Not Recovered/ not Resolved	Severe	No Reasonable Possibility	N/A/ not applicable
Acute respiratory failure/急性呼吸不全	Yes	27JAN2019: 12:00/ Day 333	Fatal	Severe	No Reasonable Possibility	09FEB2019: 21:15/ dose not changed
Haemoptysis/喀血	Yes	27JAN2019: 12:00/ Day 333	Recovered/ resolved	Severe	No Reasonable Possibility	30JAN2019: 12:00/ dose not changed

本被験者（68 歳男性）はインクリシラン 300 mg 群に割り付けられた。

2019 年 1 月 7 日［盲検下での治験薬の 3 回目投与から 56 日後（Day 313）］，慢性閉塞性肺疾患の急性増悪が発現した。最終的に，本事象は慢性閉塞性肺疾患（重篤な有害事象）と診断された。

2019 年 1 月 10 日［盲検下での治験薬の 3 回目投与から 59 日後（Day 316）］，被験者は息切れ及び高度の呼吸困難（2019 年 1 月 7 日以降，徐々に悪化していた）のため ER を受診し，入院した。胸部 X 線で実質性陰影の悪化が認められ，浸潤影が重なる間質性病変の発生が示唆された。心電図で心房細動（重篤な有害事象）が認められた。急性呼吸不全，心房細動及び細菌性肺炎（いずれも重篤な有害事象）と診断された。被験者は通常の呼吸療法の手順に従った治療を受けた。ネブライザーで気管支拡張薬（albuterol），ipratropium，prednisone 及び levofloxacin が投与された。

2019 年 1 月 11 日，diltiazem 及び apixaban が投与された。

2019 年 1 月 12 日，慢性閉塞性肺疾患及び急性呼吸不全は消失した。同日，被験者は退院した。

2019 年 1 月 26 日，細菌性肺炎は消失した。心房細動は本報告時点で継続していた。4 事象はいずれも治験担当医師により重症度は中等度，治験薬と関連なしと判断された。

2019 年 1 月 26 日［盲検下での治験薬の 3 回目投与から 75 日後（Day 332）］，被験者は灼熱感及び左腕への放散痛を伴う左胸痛並びに頻脈のため ER を受診した。これらの事象の発現は，受診の 3 時間前であった。2 日間持続した脱力が発現し，被験者は心臓が激しく鼓動していたと報告した。被験者は入院した。心電図で下壁誘導（III 及び aVF 誘導）に Q 波を伴う洞調律が認められ，左心房異常の疑い及び陳旧性下壁心筋梗塞が認められた。急性 ST 上昇の所見は認められず，T 波の変化は非特異的であった。トロポニンは 0.064 ng/mL から，約 3 時間後に 0.251 ng/mL へ上昇した（基準範囲：0～0.050 ng/mL）。心臓専門医は，被験者が非 ST 部分上昇型心筋梗塞，心房細動，高脂血症及び特発性肺線維症の増悪を有していると考えた。被験者は急性心筋梗塞，左室不全，特発性肺線維症，肺水腫及び敗血症（いずれも重篤な有害事象）と診断された。

2019 年 1 月 27 日［盲検下での治験薬の 3 回目投与から 76 日後（Day 333）］，重篤な有害事象である喀血が発現した。被験者は呼吸器救急診療科を受診した。バイタルサインは，脈拍数 104，呼吸数 16，酸素飽和度 96%，血圧 153 / 83，体温 97.9 であり（単位及び基準範囲の報告なし），二相性陽圧呼吸（BIPAP）の設定を吸気圧（IPAP）／呼気圧（EPAP）16 / 8（酸素濃度 70%）とした。心血管検査の結果，心拍数及び調律は正常であり，心雑音は認められず，S1 及び S2 は正常であった。肺検査では，聴診で喘鳴又は低音性連続性ラ音は認められず，両側性ラ音も認められなかった。胸部 X 線では，慢性安定期の肺線維症，縦隔構造の閉塞，肺容量低下及び肺全体にわたる粗い間質陰影（限局性浸潤影を伴わない）が認められ，明らかな胸水は認められなかった。胸部 CT では特発性肺線維症が認められ，急性肺塞栓症の所見は認められなかった。慢性呼吸不全を有することを考慮し，被験者は急性低酸素血症性呼吸不全（重篤な有害事象）と診断された。BIPAP が装着された。被験者の状態は悪化を続け，挿管が必要となった。

2019 年 1 月 28 日，断層心エコー図から左室拡張機能障害，左室駆出率 58%及び軽度の左室肥大が認められた。

2019 年 1 月 30 日，喀血は消失した。

2019 年 2 月 1 週目，抜管され，BIPAP が再装着された。

2019 年 2 月 6 日，被験者は回復せず，再挿管が必要となった。

2019 年 2 月 7 日，心カテーテルで高度の多枝冠動脈疾患が認められた。右冠動脈の近位部及び中間部はほぼ完全に閉塞し，側副血流が認められた。左心系は高度に石灰化していた。左主幹部及び左前下行枝（LAD）近位部では，いずれも 50%～60%の狭窄が認められた。LAD 中間部では 60%，非狭窄部を挟んで 80%～90%の狭窄が認められた。回旋枝では 100%の狭窄が認められた。所見によると，動脈弁プルバックでの左室拡張末期圧は 5（勾配なし）であり，重大な僧帽弁逆流は認められず，下壁の基底部から中間部に動脈瘤が認められた。心臓のその他の部分は高心拍出量性状態であり，全体的に左室の機能は保たれていた。被験者は集中治療室で人工呼吸器を装着しており，心臓ポンプの使用が検討されたが見送られた。心カテーテルの開始時に認められた低血圧は，輸液投与により消失した。

2019 年 2 月 9 日，被験者は予断を許さない状況であると考えられた。診療記録には明確に記載されていないが，おそらく別の心筋梗塞が発現し，心停止に至ったと考えられた。21 時 15 分，被験者は死亡した。

喀血は 2019 年 1 月 30 日に消失した。本事象は治験担当医師により重症度は高度，治験薬と関連なしと判断された。

死亡に至った有害事象は急性呼吸不全であり，死亡日は 2019 年 2 月 9 日であった。被験者の死亡時，急性心筋梗塞，左室不全，特発性肺線維症，肺水腫及び敗血症は継続していた。6 事象はいずれも治験担当医師により重症度は高度，治験薬と関連なしと判断された。

企業コメント：

本被験者（68 歳男性）にはインクリシランが 3 回投与され，特発性肺線維症の増悪，急性呼吸不全，心筋梗塞，心不全及び敗血症が発現した。被験者の状態は 10 日以内に悪化し，被験者は急性呼吸不全のため死亡した。慢性閉塞性肺疾患／特発性肺線維症の増悪は，死亡率の上昇に関連する。

被験者 [redacted] – 死亡に至った有害事象（左室不全，心室性頻脈性不整脈）

群：インクリシラン 300 mg 群

性別：女性	年齢：59 歳	人種：白人	体重：93 kg
Day 1：2018 年 2 月 13 日	試験完了：いいえ	完了しなかった理由：死亡	
試験終了日：2019 年 1 月 21 日	試験参加期間：343 日間		
関連する病歴：冠動脈アテローム硬化症（血管造影又は CT 画像で 70%超の狭窄），冠動脈疾患の家族歴，脂質異常症の家族歴，高脂血症，高血圧，スタチン不耐，経皮的冠動脈インターベンションの既往（同意取得の 1 年以上前），冠動脈性心疾患，現喫煙者（過去 30 日以内に喫煙）			
その他の病歴：狭心症，足根管症候群，うつ病，浮腫，胃食道逆流性疾患，疼痛，低カルシウム血症，低カリウム血症，筋痙縮			
ベースライン時の薬剤：citalopram，cyanocobalamin，furosemide，gabapentin，glyceryl trinitrate，isosorbide mononitrate，magnesium oxide，omeprazole，potassium chloride，simvastatin，spironolactone，thioctic acid，tizanidine，venlafaxine，vitamin d nos			
Day 1 後に追加した薬剤：なし			
インクリシラン投与			

治験薬投与来院	投与日（Day）	投与日時	注射部位／用量
V1 Day 1	1	13FEB2018: 12:15	右腹部／1.5 mL
V3 Day 90	91	14MAY2018: 10:24	右腹部／1.5 mL

V5 Day 270	266	05NOV2018: 11:42	左腹部／1.5 mL

治験薬投与後に発現した重篤な有害事象

Preferred Term	Serious	Onset Date/ Day	Outcome	Severity	Relationship	End Date/ Action Taken with Respect to Study Drug
Left ventricular failure/ 左室不全	Yes	21JAN2019: 11:22/ Day 343	Fatal	Severe	No Reasonable Possibility	21JAN2019: 11:22/ not applicable
Ventricular tachyarrhythmia/心室性頻脈性不整脈	Yes	21JAN2019: 11:22/ Day 343	Fatal	Severe	No Reasonable Possibility	21JAN2019: 11:22/ not applicable

本被験者（59 歳）はインクリシラン 300 mg 群に割り付けられた。

2019 年 1 月 21 日［盲検下での治験薬の 3 回目投与から 77 日後（Day 343）］，被験者は入院し，重篤な有害事象である左室不全及び心室性頻脈性不整脈が発現した。被験者は持続性心室性頻脈に至った。被験者は死亡した。

死亡に至った有害事象は左室不全及び心室性頻脈性不整脈であり，死亡日は 2019 年 1 月 21 日であった。いずれの事象も治験担当医師により重症度は高度，治験薬と関連なしと判断された。

企業コメント：

本被験者（59 歳）は左室不全及び心室性頻脈性不整脈のため死亡した。被験者はインクリシランを 3 回投与された。ベースラインで，本被験者から心不全の既往は報告されていなかった。しかし，心不全を有さない場合も，左室収縮機能の低下は生じ得る。本被験者では冠動脈性心疾患のため，無症状の左室収縮機能不全が生じた可能性が考えられる。無症状の左室収縮機能不全は心不全の進行及び死亡のリスク因子である。

被験者 [redacted] – 死亡に至った有害事象（脳出血）

群：インクリシラン 300 mg 群

性別：男性	年齢：70 歳	人種：白人	体重：145 kg
Day 1：2018 年 3 月 6 日	試験完了：いいえ	完了しなかった理由：死亡	
試験終了日：2019 年 8 月 27 日	試験参加期間：540 日間		
関連する病歴：高脂血症，高血圧，冠動脈バイパスの既往（同意取得の 1 年以上前），虚血性脳卒中（同意取得の 1 年以上前），心筋梗塞の既往（同意取得の 1 年以上前），脳血管疾患，冠動脈性心疾患，前喫煙者，2 型糖尿病（食事／運動管理）			
その他の病歴：不安，うつ病，糖尿病性ニューロパチー，前立腺腫大，甲状腺機能低下症，過敏性腸症候群，背部痛，片頭痛，尿失禁			

ベースライン時の薬剤：acetylsalicylic acid，alprazolam，amlodipine，bupropion，enalapril，finasteride，fish oil，hydrochlorothiazide，levothyroxine，omeprazole，potassium，pregabalin，rosuvastatin calcium，sertraline，tamsulosin，vitamin d nos，vitamins nos
Day 1 後に追加した薬剤：Day 72：ciprofloxacin，Day 81：cefadroxil，Day 148：ceftriaxone，gabapentin，vancomycin，Day 153：cefalexin，loperamide，vancomycin，Day 156：heparin
インクリシラン投与

治験薬投与来院	投与日（Day）	投与日時	注射部位／用量
V1 Day 1	1	06MAR2018: 10:36	左腹部／1.5 mL
V3 Day 90	92	05JUN2018: 10:15	左腹部／1.5 mL
V5 Day 270	270	30NOV2018: 10:32	右腹部／1.5 mL
V7 Day 450	421	30APR2019: 10:59	左腹部／1.5 mL

治験薬投与後に発現した重篤な有害事象

Preferred Term	Serious	Onset Date/ Day	Outcome	Severity	Relationship	End Date/ Action Taken with Respect to Study Drug
Diabetic foot infection/ 糖尿病性足感染	Yes	27JUL2018/ Day 144	Recovered/ resolved	Severe	No Reasonable Possibility	10JAN2019/ not applicable
Fall/転倒	Yes	07AUG2018/ Day 155	Recovered/ resolved	Severe	No Reasonable Possibility	09AUG2018/ not applicable
Cardiac arrest/心停止	Yes	22JUL2019/ Day 504	Recovered/ resolved With Sequelae	Severe	No Reasonable Possibility	22JUL2019/ dose not changed
Cerebral haemorrhage/ 脳出血	Yes	22JUL2019/ Day 504	Fatal	Severe	No Reasonable Possibility	27AUG2019/ not applicable

本被験者（70 歳男性）はインクリシラン 300 mg 群に割り付けられた。

2018 年 7 月 27 日［盲検下での治験薬の 2 回目投与から 52 日後（Day 144）］，重篤な有害事象である右母指の糖尿病性足感染（PT：糖尿病性足感染）が発現し，被験者は入院した。被験者は足指を骨折したと考えていた。右足の X 線検査では急性の骨異常の所見は認められなかった。

2018 年 7 月 31 日，足部の磁気共鳴画像診断（MRI）で浮腫，蜂巣炎及び母指末節骨の初期の骨髄炎に対する反応性骨炎が認められた。

2018 年 8 月 2 日，被験者は退院した。

2019 年 1 月 10 日，糖尿病性足感染は消失した。本事象は治験担当医師により重症度は高度，治験薬と関連なしと判断された。

2018 年 8 月 7 日［盲検下での治験薬の 2 回目投与から 63 日後（Day 155）］，重篤な有害事象である転倒が発現した。被験者は自宅のバスルームで転倒し，入院した。被験者は息切れ及び背部痛を訴えた。背部から転倒したため，呼吸器科医を受診した。腰椎の CT スキャンから，左肺の間質性変化が認められた。腰椎の急性骨折又は外傷後脊椎すべり症は認められなかった。静脈造影剤を使用しない脳 CT スキャンでは，急性の頭蓋内所見又は過去の検査結果（2017 年 8 月 4 日）からの重要な変化は認められなかった。胸部 X 線検査でも変化は認められなかった。被験者は在宅介護を受けていなかったため，観察入院を継続した。Heparin が投与された。

2018 年 8 月 9 日，転倒は消失した。同日，被験者は退院した。本事象は治験担当医師により重症度は高度，治験薬と関連なしと判断された。

2019 年 7 月 22 日［盲検下での治験薬の 4 回目投与から 83 日後（Day 504）］，重篤な有害事象である急性心停止（PT：心停止）が発現し，被験者は入院した。急性心停止の治療のため抗凝固薬が投与された。同日，抗凝固薬に対する副反応が認められ，重篤な有害事象である脳からの出血（PT：脳出血）が発現した。昏睡は認められなかったが，被験者は会話及びコミュニケーションができず，動くこともできなかった。集中治療室での入院を継続した。

2019 年 7 月 22 日，心停止は後遺症を伴い消失した。本事象は治験担当医師により重症度は高度，治験薬と関連なしと判断された。

2019 年 8 月 27 日，被験者は脳出血の合併症のため死亡した。

死亡に至った有害事象は脳出血であり，死亡日は 2019 年 8 月 27 日であった。本事象は治験担当医師により重症度は高度，治験薬と関連なしと判断された。

企業コメント：

本被験者（70 歳男性）は，心停止の治療のため抗凝固薬を投与され，脳出血のため死亡した。被験者は試験期間中，4 回すべてのインクリシラン投与を受けた。被験者は心筋梗塞の既往，進行性の冠動脈性心疾患並びに多数のリスク因子（高血圧，糖尿病及び高脂血症）を有し，心血管事象を発現するリスクが高かった。

被験者 [redacted] – 死亡に至った有害事象（心筋梗塞）

群：インクリシラン 300 mg 群

性別：男性	年齢：79 歳	人種：白人	体重：88 kg
Day 1：2018 年 3 月 1 日	試験完了：いいえ	完了しなかった理由：死亡	
試験終了日：2018 年 7 月 14 日	試験参加期間：136 日間		
関連する病歴：冠動脈疾患の家族歴，高脂血症，高血圧，スタチン不耐，冠動脈バイパスの既往（同意取得の 1 年以上前），心筋梗塞の既往（同意取得の 1 年以上前），冠動脈性心疾患，非喫煙者，2 型糖尿病（食事／運動管理）			
その他の病歴：下垂体機能低下症，貧血，心臓ペースメーカー挿入，慢性腎臓病，胃炎，下垂体の良性腫瘍，前立腺癌，横紋筋融解症，痛風			
ベースライン時の薬剤：acetylsalicylic acid，clopidogrel bisulfate，fenofibrate，folic acid，hydrocortisone，levothyroxine，metoprolol，omeprazole，valsartan			
Day 1 後に追加した薬剤：なし			
インクリシラン投与			

治験薬投与来院	投与日（Day）	投与日時	注射部位／用量
V1 Day 1	1	01MAR2018: 9:58	右腹部／1.5 mL
V3 Day 90	91	30MAY2018: 10:00	左腹部／1.5 mL

治験薬投与後に発現した重篤な有害事象

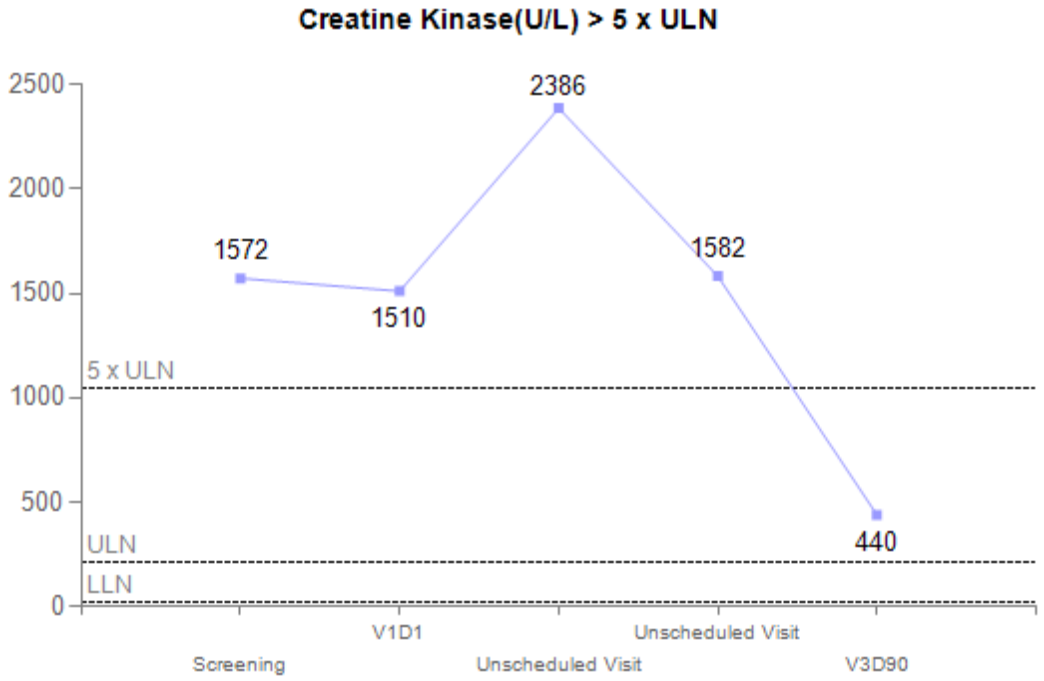
Preferred Term	Serious	Onset Date/ Day	Outcome	Severity	Relationship	End Date/ Action Taken with Respect to Study Drug
Myocardial infarction/ 心筋梗塞	Yes	14JUL2018: 6:30/ Day 136	Fatal	Severe	No Reasonable Possibility	14JUL2018: 6:30/ not applicable

臨床的に重要な臨床検査値

Visit	Sample Date: time	Result	Ref. Range/Flag	Clinically Significant Criteria
Creatine Kinase (U/L)				
Screening	20FEB2018:10:55	1572	25 - 210/HIGH	
V1 Day 1	01MAR2018: 9:35	1510	25 - 210/HIGH	
Unscheduled Visit	06MAR2018: 9:15	2386	25 - 210/HIGH	> 10 and ≤20 × ULN

Unscheduled Visit	29MAR2018: 9:20	1582	25 - 210/HIGH	
V3 Day 90	30MAY2018: 9:40	440	25 - 210/HIGH	

クレアチンキナーゼ（U/L）



本被験者（79 歳男性）はインクリシラン 300 mg 群に割り付けられた。

クレアチンキナーゼは，スクリーニング時（1572 U/L），Visit 1 / Day 1（1510 U/L），規定外来院［2018 年 3 月 6 日（Day 6）］（2386 U/L），規定外来院［2018 年 3 月 29 日（Day 29）］（1582 U/L）及び Visit 3 / Day 90（440 U/L）で基準範囲（25～210 U/L）を超えていた。クレアチンキナーゼは治験薬投与前のスクリーニング及び Visit 1 / Day 1 で高値であったため，規定外来院で認められた ULN の 10 倍超及び 20 倍以下のクレアチンキナーゼ（臨床的に重要）は，治験薬と関連なしと判断された。クレアチンキナーゼの上昇に関連する有害事象は報告されなかった。ベースライン時，被験者は多数の併用薬を投与されていた。

2018 年 7 月 14 日［盲検下での治験薬の 2 回目投与から 45 日後（Day 136）］，重篤な有害事象である心筋梗塞が発現し，被験者は入院した。被験者の息子によると，同日，被験者は病院で死亡した。主要死因は心筋梗塞と報告された。

死亡に至った有害事象は心筋梗塞であり，死亡日は 2018 年 7 月 14 日であった。本事象は治験担当医師により重症度は高度，治験薬と関連なしと判断された。

企業コメント：

本被験者（79 歳男性）は，インクリシランの 2 回目投与から 45 日後に心筋梗塞のため死亡した。被験者は心筋梗塞の既往，進行性の冠動脈性心疾患並びに多数のリスク因子（高血圧，糖尿病，高脂血症，慢性腎臓病及び貧血）を有し，心血管事象を再発するリスクが高かった。

被験者 [redacted] – 死亡に至った有害事象（死亡）

群：インクリシラン 300 mg 群

性別：男性	年齢：80 歳	人種：黒人又はアフリカ系アメリカ人	体重：93 kg
Day 1：2018 年 1 月 17 日	試験完了：いいえ	完了しなかった理由：死亡	
試験終了日：2018 年 3 月 20 日	試験参加期間：63 日間		
関連する病歴：頚動脈狭窄（血管造影又は超音波検査で 70%超の狭窄），冠動脈疾患の家族歴，脂質異常症の家族歴，高脂血症，高血圧，冠動脈バイパスの既往（同意取得の 1 年以上前），虚血性脳卒中の既往（同意取得の 1 年以上前），心筋梗塞の既往（同意取得の 1 年以上前），脳血管疾患，冠動脈性心疾患，頚動脈の経皮的又は外科的血行再建術の既往，前喫煙者，2 型糖尿病（Insulin）			
その他の病歴：心血管機能検査異常，心電図異常，心臓負荷試験異常，胸痛，貧血，血管形成，大動脈弁閉鎖不全症，失語症，滑液包炎，頚動脈閉塞，慢性腎臓病，脳振盪，食道胃十二指腸内視鏡検査，勃起不全，頭痛，左脚ブロック，心カテーテル検査，股関節部骨折，背部痛，肥満，冠血管グラフト閉塞，前立腺炎，肺塞栓症，肩回旋筋腱板症候群，呼吸困難，睡眠時無呼吸症候群，骨嚢腫，失神，一過性脳虚血発作，斜頚，胃食道逆流性疾患，大動脈雑音，関節炎，頚動脈雑音，徐脈，脳梗塞，椎間板突出，デブリードマン，重力性浮腫，糖尿病性ニューロパチー，高カリウム血症，咳嗽，脊椎椎弓切除，不全片麻痺，肥満，薬物過敏症，蛋白尿，右脚ブロック，痙攣発作			
ベースライン時の薬剤：acetylsalicylic acid，amlodipine，atorvastatin calcium，insulin aspart，lisinopril			
Day 1 後に追加した薬剤：Day 3：allium sativum，malus spp. vinegar extract			
インクリシラン投与			

治験薬投与来院	投与日（Day）	投与日時	注射部位／用量
V1 Day 1	1	17JAN2018: 11:48	右腹部／1.5 mL

治験薬投与後に発現した重篤な有害事象

Preferred Term	Serious	Onset Date/ Day	Outcome	Severity	Relationship	End Date/ Action Taken with Respect to Study Drug
Death/死亡	Yes	20MAR2018/ Day 63	Fatal	Severe	No Reasonable Possibility	20MAR2018: 12:00/ not applicable

本被験者（80 歳男性）はインクリシラン 300 mg 群に割り付けられた。

2018 年 3 月 20 日［盲検下での治験薬の初回投与から 62 日後（Day 63）］，重篤な有害事象である原因不明の死亡（PT：死亡）が認められた。被験者の妻によると，被験者は胸やけの症状を訴えた後にバスルームへ行き，戻らなかった。

本事象は，治験担当医師により重症度は高度，治験薬と関連なしと判断された。本事象は消化障害及び急性の心虚血イベントに関連すると考えられた。

企業コメント：

本被験者（80 歳男性）は，インクリシランの初回投与から 63 日後に死亡した。死亡の原因は不明であった。被験者は心筋梗塞，虚血性脳卒中，肺塞栓症の既往並びに多数のリスク因子（高血圧，糖尿病，高脂血症，慢性腎臓病及び貧血）を有し，心血管事象のリスクが高かった。

5.4 ORION-10 試験（重篤な副作用）

被験者 [redacted] – 重篤な副作用（膵炎）

群：インクリシラン 300 mg 群

性別：男性	年齢：84 歳	人種：白人	体重：95 kg
Day 1：2018 年 3 月 7 日	試験完了：はい	完了しなかった理由：該当せず	
試験終了日：2019 年 8 月 15 日	試験参加期間：527 日間		
関連する病歴：冠動脈アテローム硬化症（血管造影又は CT 画像で 70%超の狭窄），高脂血症，高血圧，冠動脈バイパスの既往（同意取得の 1 年以上前），経皮的冠動脈インターベンションの既往（同意取得前 1 年未満），冠動脈性心疾患，前喫煙者			
その他の病歴：緑内障，消化不良			
ベースライン時の薬剤：acetylsalicylic acid，atorvastatin calcium，clopidogrel bisulfate，fish oil，glyceryl trinitrate，latanoprost，losartan potassium，ranitidine hydrochloride			
Day 1 後に追加した薬剤：Day 42：losartan potassium，Day 56：losartan potassium，Day 241：losartan potassium			
インクリシラン投与			
治験薬投与来院	投与日（Day）	投与日時	注射部位／用量
V1 Day 1	1	07MAR2018: 8:43	左腹部／1.5 mL
V3 Day 90	投与なし：被験者の安全性の問題／有害事象（治験実施計画書からの逸脱には該当せず）		
V5 Day 270	260	21NOV2018: 8:20	右腹部／1.5 mL
V7 Day 450	462	11JUN2019: 7:57	左腹部／1.5 mL

治験薬投与後に発現した重篤な有害事象						
Preferred Term	Serious	Onset Date/ Day	Outcome	Severity	Relationship	End Date/ Action taken with Respect to Study Drug
Pancreatitis/膵炎	Yes	21MAR2018/ Day 15	Recovered/ resolved	Moderate	Reasonable Possibility	01AUG2018: 7:30/ dose not changed
Squamous cell carcinoma/扁平上皮癌	Yes	02OCT2018/ Day 210	Recovered/ resolved	Moderate	No Reasonable Possibility	07NOV2018/ dose not changed

本被験者（84 歳男性）はインクリシラン 300 mg 群に割り付けられた。

2018 年 3 月 21 日［盲検下での治験薬の初回投与から 14 日後（Day 15）］，自宅で嘔吐及び腹痛が発現した。最終的に被験者は重篤な有害事象である膵炎と診断された。

2018 年 3 月 23 日，被験者は ER を受診し，入院した。腹部超音波検査で重要な所見は認められなかった。胆嚢は正常で，胆石症は認められなかった。総胆管は 4 mm であり，胆管拡張は認められなかった。肝臓は正常で，腫瘤は認められなかった。脾臓の大きさは正常であった。膵臓は，超音波検査で確認できる範囲について正常であった。経口及び静脈造影剤を使用した腹部／骨盤 CT スキャンの結果，被験者は急性間質性膵炎と診断された。CT スキャンでは膵体部及び膵尾部の周囲の軟組織に中等度の索状高エコーが認められ，急性間質性膵炎の所見と一致した。肺底にわずかな円盤状無気肺又は瘢痕が認められた。肝臓，胆嚢，胆管，副腎及び腎臓の CT スキャンの結果は陰性であった。脾肉芽腫が認められた。壊死を示す所見はなく，液貯留は認められなかった。腸に特筆すべき所見はなく，遊離貯留液は認められなかった。リパーゼは 345 U/L（基準範囲：0～52 U/L）に上昇した。被験者は経口での飲食を控えた。

2018 年 3 月 24 日，腹痛は消失した。リパーゼは 94 U/L（基準範囲：0～52 U/L）であった。

2018 年 3 月 25 日，被験者は退院した。

2018 年 4 月 16 日，軽度の心窩部圧痛，腹部膨満感及び腹部不快感の症状は継続していた。リパーゼは 65 U/L（基準範囲：0～52 U/L）であった。

2018 年 8 月 1 日，被験者によると，膵炎の症状（疼痛，腹部膨満感又は悪心）のさらなる発現はなかった。

2018 年 8 月 1 日，膵炎は消失した。本事象は治験担当医師により重症度は中等度，治験薬と関連ありと判断された。

2018 年 10 月 2 日［盲検下での治験薬の初回投与から 209 日後（Day 210）］，左鼻の病変の生検が実施され，重篤な有害事象である扁平上皮癌が認められた。

2018 年 11 月 5 日，モース手術が実施された。

2018 年 11 月 7 日，扁平上皮癌は消失した。本事象は，治験担当医師により重症度は中等度，治験薬と関連なしと判断された。

被験者 [redacted] – 重篤な副作用（便秘）

群：インクリシラン 300 mg 群

性別：男性	年齢：76 歳	人種：白人	体重：79 kg
Day 1：2018 年 1 月 11 日	試験完了：はい	完了しなかった理由：該当せず	
試験終了日：2019 年 6 月 21 日	試験参加期間：527 日間		
関連する病歴：冠動脈疾患の家族歴，高脂血症，高血圧，スタチン不耐，経皮的冠動脈インターベンションの既往（同意取得の 1 年以上前），冠動脈性心疾患，前喫煙者			
その他の病歴：便秘，慢性腎臓病，大腸ポリープ，憩室，頻尿，胃食道逆流性疾患，血尿，痔核手術，痔核，不眠症，過敏性腸症候群，認知障害，夜間頻尿，経皮的冠動脈インターベンション，狭心症，結腸内視鏡検査，前立腺腫大，睡眠時無呼吸症候群，甲状腺障害			
ベースライン時の薬剤：ascorbic acid，betacarotene，colecalciferol，cyanocobalamin，doxazosin，echinacea spp.，fish oil，glyceryl trinitrate，hydrochlorothiazide，levothyroxine，losartan，metoprolol tartrate，pitavastatin calcium，probiotics nos，ubidecarenone，vitamin b complex			
Day 1 後に追加した薬剤：Day 35：acetylsalicylic acid，calcium carbonate，ceftriaxone，magnesium，metronidazole，piperacillin sodium；tazobactam sodium，sodium chloride，Day 36：potassium chloride，Day 37：colestyramine，polycarbophil calcium，sodium bicarbonate，Day 38：amoxicillin，clavulanate potassium，Day 239：chloroxylenol，epinephrine，fluorouracil，lidocaine，Day 327：doxycycline，guaifenesin，prednisone，Day 439：clonidine，omeprazole，Day 462：epinephrine，lidocaine，Day 520：chloroxylenol，epinephrine，lidocaine			
インクリシラン投与			

治験薬投与来院	投与日（Day）	投与日時	注射部位／用量
V1 Day 1	1	11JAN2018: 9:55	右腹部／1.5 mL
V3 Day 90	投与なし：被験者は治験薬の投与を拒否した（治験実施計画書からの逸脱には該当せず）		
V5 Day 270	投与なし：被験者の安全性の問題／有害事象（治験実施計画書からの逸脱には該当せず）		
V7 Day 450	投与なし：被験者の安全性の問題／有害事象（治験実施計画書からの逸脱には該当せず）		

治験薬投与後に発現した重篤な有害事象

Preferred Term	Serious	Onset Date/ Day	Outcome	Severity	Relationship	End Date/ Action taken with Respect to Study Drug
Constipation/便秘	Yes	26JAN2018/ Day 16	Recovered/ resolved	Moderate	Reasonable Possibility	19FEB2018/ drug withdrawn
Bowen’s disease/ボーエン病	Yes	10MAY2018/ Day 120	Recovered/ resolved	Mild	No Reasonable Possibility	20SEP2018/ not applicable

本被験者（76 歳男性）はインクリシラン 300 mg 群に割り付けられた。

2018 年 1 月 26 日［盲検下での治験薬の初回投与から 15 日後（Day 16）］，重篤な有害事象である便秘が発現し，被験者は治験薬の投与を中止した。被験者は 2 本の浣腸（Fleet）及び一般用医薬品の洗浄薬で症状を緩和させることに決めたが，その処置の結果，約 5 日間持続する高度の水性下痢が発現し，腹部痙攣及び排便時の疼痛が併発した。最終的に脱水が発現した。

2018 年 2 月 13 日，被験者は歯科処置（合併症の発症ではない）を受けた。Ampicillin の投与が開始された。

2018 年 2 月 14 日，被験者は血液量減少症及び再発下痢のため救急外来を受診した。被験者の報告によると，被験者は脱水及び発汗を感じ，「気絶しそうである」と感じた。低血圧が認められた。ベッドサイドで付き添った被験者の妻によると，失神寸前の症状になった後の最初の血圧は 72 / 49 mmHg であった。救急外来で急性膵炎が疑われ，被験者は入院した。胃腸の診察時，触診で腹部の緊張及び膨隆は認められず，軽度の心窩部圧痛が認められた。反跳痛又は筋性防御は認められなかった。血圧は 111 / 31 mmHg（平均値 57 mmHg）であった。造影剤を使用した腹部及び骨盤 CT スキャンでは，急性膵炎，急性の腹腔内異常又は閉塞の所見は認められなかった。憩室症が認められたが，憩室炎の所見は認められなかった。S 状結腸に結腸憩室の散在が認められた。小腸及び結腸に認められた非特異的な液体の充満から，腸炎が存在する可能性が考えられた。膀胱に認められた全周性の肥厚は，不完全な腹部膨隆に起因すると考えられた。肝内腫瘤病変，腸閉塞，肝内胆管拡張又は肝外胆管拡張は認められなかった。臨床検査結果は，クレアチニン 1.5 mg/dL（基準範囲：0.7～1.3 mg/dL），ナトリウム 135 mmol/L（基準範囲：137～145 mmol/L），マグネシウム 1.5 mg/dL（基準範囲：1.6～2.3 mg/dL），リパーゼ 4906 U/L（基準範囲：23～300 U/L），白血球数 19.0 × 10^3 /μL（基準範囲：4.0～11.0 × 10^3 /μL），好中球 83%（基準範囲：45%～75%），リンパ球 5%（基準範囲：20%～40%）及び好酸球 6%（基準範囲：0%～5%）であった。

2018 年 2 月 15 日，臨床検査結果は，アミラーゼ 47 U/L（基準範囲：30～110 U/L），リパーゼ 18 U/L（基準範囲：23～300 U/L）及びクレアチニン 1.1 mg/dL（基準範囲：0.7～1.3 mg/dL）であった。

抗生物質が投与され，電解質補充療法が実施された（日付不明）。被験者の状態は大幅に改善し，低残渣食を摂食できるようになった。

2018 年 2 月 19 日，被験者は退院した。

2018 年 2 月 19 日，便秘は消失した。本事象は治験担当医師により重症度は中等度，治験薬と関連ありと判断された。

2018 年 5 月 10 日［盲検下での治験薬の初回投与から 119 日後（Day 120）］，生検が実施され，重篤な有害事象である前額部皮膚右中央の表皮内扁平上皮癌並びに前額部下方中央及び左側方の表皮内扁平上皮癌（皮疹の拡大を伴う）（PT：ボーエン病）が認められた。同日，非重篤な有害事象である基底細胞癌が発現した。

前額部の 3 箇所の表皮内扁平上皮癌に対して fluorouracil が 1 週間局所投与された（2018 年日付不明）。

2018 年 9 月 6 日，被験者は鼻背部の初期の浸潤性基底細胞癌に対して，モース顕微鏡手術を受けるように紹介された。その他の外科的療法及び非外科的療法も検討されたが，腫瘍の特徴からモース顕微鏡手術が最良の治療であると考えられた。腫瘍の除去は成功した。組織病理検査から，真皮及び深部皮下組織の基底細胞癌に結節性凝集体が認められた。また，被験者は前額部の 3 箇所に表皮内扁平上皮癌を有していた。検査から，前額部中央に若干の拡大を示す光線角化症の残遺が認められた。被験者は病変部の治療（詳細の報告なし）を 1 日 2 回，2 週間行うように指示され，治療の詳細な説明が記載された光線角化症に関する冊子を提供された。

2018 年 9 月 20 日，ボーエン病は消失した。本事象は治験担当医師により重症度は軽度，治験薬と関連なしと判断された。

企業コメント：

本被験者（76 歳男性）は，インクリシランの初回投与を受けた。Day 16 に便秘が発現した。被験者は症状を緩和させるために一般用医薬品の洗浄薬を使用し，その後，下痢，血液量減少症及び低血圧のため入院した。本事象のため，被験者は治験薬の投与を中止した。便秘は高齢の患者によくみられる。高齢者への浣腸（リン酸ナトリウム）の投与は，低血圧，血液量減少症及び電解質失調といった合併症の発現に関連する。

5.5 ORION-11 試験（死亡に至った有害事象）

被験者 [redacted] – 死亡に至った有害事象（うっ血性心不全）

群：インクリシラン 300 mg 群

性別：男性	年齢：70 歳	人種：黒人又はアフリカ系アメリカ人	体重：66 kg
Day 1：2018 年 1 月 25 日	試験完了：いいえ	完了しなかった理由：死亡	
試験終了日：2018 年 8 月 26 日	試験参加期間：214 日間		
関連する病歴：高脂血症，高血圧，末梢動脈疾患，安静時足関節／上腕血圧指数 0.85 以下の既往，現喫煙者（過去 30 日以内に喫煙），2 型糖尿病（経口剤／非 Insulin 注射剤）			
その他の病歴：角膜リポイド環，慢性閉塞性肺疾患，手根管症候群，慢性腎臓病，胃食道逆流性疾患，筋痙縮，変形性関節症			
ベースライン時の薬剤：acetylsalicylic acid，enalapril maleate，furosemide，glimepiride，lansoprazole，metformin，paracetamol，simvastatin			
Day 1 後に追加した薬剤：Day 214：amiodarone，atenolol，carvedilol，epinephrine bitartrate，furosemide			
インクリシラン投与			

治験薬投与来院	投与日（Day）	投与日時	注射部位／用量
V1 Day 1	1	25JAN2018: 10:50	右腹部／1.5 mL
V3 Day 90	98	02MAY2018: 10:35	左腹部／1.5 mL

治験薬投与後に発現した重篤な有害事象

Preferred Term	Serious	Onset Date/ Day	Outcome	Severity	Relationship	End Date/ Action taken with Respect to Study Drug
Cardiac failure congestive/うっ血性心不全	Yes	26AUG2018: 10:00/ Day 214	Fatal	Severe	No Reasonable Possibility	26AUG2018: 21:45/ not applicable

本被験者（70 歳男性）はインクリシラン 300 mg 群に割り付けられた。

2018 年 8 月 26 日［盲検下での治験薬の 2 回目投与から 116 日後（Day 214）］の朝，うっ血性心不全が発現し，被験者は入院した。自宅で中等度の呼吸困難が発現していた。呼吸困難，末端浮腫及び聴診から，被験者は重篤な有害事象であるうっ血性心不全と診断された。利尿薬（furosemide），carvedilol 及び atenolol が投与された。臨床検査結果は，pH 7.06（基準範囲：7.36～7.40），二酸化炭素濃度 13.6 kPa（基準範囲：5.1～5.6 kPa），酸素濃度 1.3（基準範囲：10.5～13）及び酸素飽和度 5%（基準範囲：94%～100%）であった。同日夜，被験者は無反応と

なり，リズム解析で心室細動が認められた。二次救命処置の方法に従い，心肺蘇生法での救命治療が開始された。Adrenaline 及び amiodarone がそれぞれ 2 回及び 1 回静脈投与された。除細動は成功せず，被験者の死亡が宣告された。剖検は実施されなかった。

2018 年 8 月 26 日，被験者の死亡のため事象は消失した。本事象は治験担当医師により重症度は高度，治験薬と関連なしと判断された。

企業コメント：

心室性不整脈（心室細動を含む）は，虚血性（冠動脈症候群）及び非虚血性（進行性の弁疾患及びコントロール不良の高血圧）の心不全の患者によくみられる。本被験者は心不全の既往を有さず，急性心代償不全を発現した可能性が高いと考えられる。精密診断の結果がなく，心代償不全が新規発現した主な原因を評価することは不可能である。高血圧，喫煙及び糖尿病は，うっ血性心不全の発現要因となる可能性がある。

被験者 [redacted] – 死亡に至った有害事象（心突然死）

群：インクリシラン 300 mg 群

性別：男性	年齢：57 歳	人種：黒人又はアフリカ系アメリカ人	体重：80 kg
Day 1：2018 年 1 月 25 日	試験完了：いいえ	完了しなかった理由：死亡	
試験終了日：2018 年 3 月 27 日	試験参加期間：62 日間		
関連する病歴：うっ血性心不全，高脂血症，高血圧，経皮的冠動脈インターベンションの既往（同意取得の 1 年以上前），冠動脈性心疾患，前喫煙者			
その他の病歴：中心性肥満，胃食道逆流性疾患			
ベースライン時の薬剤：acetylsalicylic acid，atorvastatin calcium，carvedilol，clopidogrel，enalapril，furosemide			
Day 1 後に追加した薬剤：なし			
インクリシラン投与			

治験薬投与来院	投与日（Day）	投与日時	注射部位／用量
V1 Day 1	1	25JAN2018: 11:25	右腹部／1.5 mL

治験薬投与後に発現した重篤な有害事象

Preferred Term	Serious	Onset Date/ Day	Outcome	Severity	Relationship	End Date/ Action taken with Respect to Study Drug
Sudden cardiac death/ 心突然死	Yes	27MAR2018: 0:01/ Day 62	Fatal	Severe	No Reasonable Possibility	27MAR2018: 0:01/ dose not changed

本被験者（57 歳男性）はインクリシラン 300 mg 群に割り付けられた。

2018 年 3 月 27 日［盲検下での治験薬の初回投与から 61 日後（Day 62）］，被験者は就寝中，おそらく心停止のため死亡した。本事象は重篤な有害事象である心突然死として報告された。剖検は実施されなかった。

本事象は治験担当医師により重症度は高度，治験薬と関連なしと判断された。

企業コメント：

本被験者は冠動脈疾患及びうっ血性心不全を有していた。インクリシラン初回投与の約 2 ヵ月後，就寝中におそらく心停止のため死亡した。心突然死と冠動脈疾患との関連性は確立されている。臨床及び剖検調査並びに死亡診断書のデータから，病院外で心突然死が発現した患者の 62%～85%が冠動脈疾患の既往を有することが明らかとなっている [Sudden coronary death: the Framingham Study. Kannel WB, Thomas HE Jr Ann N Y Acad Sci. 1982; 382: 3; Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA Circulation. 2001; 104(18): 2158.]。

被験者 [redacted] – 死亡に至った有害事象（心筋虚血）

群：インクリシラン 300 mg 群

性別：男性	年齢：68 歳	人種：白人	体重：83 kg
Day 1：2017 年 11 月 14 日	試験完了：いいえ	完了しなかった理由：死亡	
試験終了日：2017 年 12 月 26 日	試験参加期間：43 日間		
関連する病歴：高血圧，心筋梗塞の既往（同意取得の 1 年以上前），冠動脈性心疾患，非喫煙者，2 型糖尿病（Insulin）			
その他の病歴：慢性腎臓病			
ベースライン時の薬剤：acetylsalicylic acid，insulin aspart，insulin aspart，insulin aspart，insulin glargine，insulin glargine，ramipril，simvastatin			
Day 1 後に追加した薬剤：なし			
インクリシラン投与			
治験薬投与来院	投与日（Day）	投与日時	注射部位／用量
V1 Day 1	1	14NOV2017: 10:26	左腹部／1.5 mL

治験薬投与後に発現した重篤な有害事象						
Preferred Term	Serious	Onset Date/ Day	Outcome	Severity	Relationship	End Date/ Action taken with Respect to Study Drug
Myocardial ischaemia/ 心筋虚血	Yes	26DEC2017/ Day 43	Fatal	Severe	No Reasonable Possibility	26DEC2017/ dose not changed

本被験者（68 歳男性）はインクリシラン 300 mg 群に割り付けられた。

2017 年 12 月 26 日［盲検下での治験薬の初回投与から 42 日後（Day 43）］，重篤な有害事象である心筋虚血が発現し，被験者は入院した。同日，被験者は死亡した。剖検が実施され，虚血性心疾患，冠動脈血栓及び冠動脈アテロームが死因として特定された。本事象は治験担当医師により重症度は高度，治験薬と関連なしと判断された。

企業コメント：

心筋虚血に関連する高齢被験者の死亡が報告された。本被験者は心筋梗塞の既往，進行性の冠動脈疾患，高血圧，糖尿病及び慢性腎臓病を有していた。心血管アウトカムは合併する基礎疾患に起因したと考えられる。

被験者 [redacted] – 死亡に至った有害事象（慢性閉塞性肺疾患）

群：インクリシラン 300 mg 群

性別：男性	年齢：72 歳	人種：白人	体重：90 kg
Day 1：2018 年 1 月 25 日	試験完了：いいえ	完了しなかった理由：死亡	
試験終了日：2019 年 4 月 20 日	試験参加期間：451 日間		
関連する病歴：冠動脈疾患の家族歴，高脂血症，高血圧，心筋梗塞の既往（同意取得前 1 年未満），経皮的冠動脈インターベンションの既往（同意取得の 1 年以上前），冠動脈性心疾患，現喫煙者（過去 30 日以内に喫煙）			
その他の病歴：狭心症，慢性閉塞性肺疾患，胃腸出血，緑内障，筋痙縮			
ベースライン時の薬剤：acetylsalicylic acid，atorvastatin calcium，bisoprolol，carmellose，clopidogrel，fluticasone，fluticasone propionate；salmeterol xinafoate，glyceryl trinitrate，ipratropium bromide，lansoprazole，paracetamol，quinine sulfate，ramipril，salbutamol			
Day 1 後に追加した薬剤：Day 14：ramipril，Day 99：tramadol hydrochloride，Day 155：loperamide hydrochloride，Day 247：emulsifying wax；paraffin soft，Day 272：clarithromycin，Day 323：fluticasone furoate；vilanterol trifenatate，theophylline，tigecycline，umeclidinium bromide，Day 328：doxycycline			

インクリシラン投与						
治験薬投与来院	投与日（Day）	投与日時	注射部位／用量			
V1 Day 1	1	25JAN2018: 10:59	右腹部／1.5 mL			
V3 Day 90	92	26APR2018: 10:07	左腹部／1.5 mL			
V5 Day 270	274	25OCT2018: 9:31	右腹部／1.5 mL			
V7 Day 450	448	17APR2019: 9:32	左腹部／1.5 mL			
治験薬投与後に発現した重篤な有害事象						
Preferred Term	Serious	Onset Date/ Day	Outcome	Severity	Relationship	End Date/ Action taken with Respect to Study Drug
Infective exacerbation of chronic obstructive airways disease/感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪	Yes	13DEC2018/ Day 323	Recovered/ resolved	Severe	No Reasonable Possibility	31DEC2018/ dose not changed
Chronic obstructive pulmonary disease/慢性閉塞性肺疾患	Yes	20APR2019/ Day 451	Fatal	Severe	No Reasonable Possibility	20APR2019: 21:50/ not applicable

本被験者（72 歳男性）はインクリシラン 300 mg 群に割り付けられた。

2018 年 12 月 13 日［盲検下での治験薬の 3 回目投与から 49 日後（Day 323）］，息切れ及び喘鳴が発現し，被験者は救急車で病院へ搬送された。搬送先の病院で，重篤な有害事象である感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪と診断された。

2018 年 12 月 17 日，tigecycline の投与を中止した。

2018 年 12 月 18 日，doxycycline の投与を開始した。

入院中にネブライザーが使用され，ステロイド及び抗生物質が投与された（日付不明）。Tiotropium 及び fluticasone / salmeterol の投与が中止された。Fluticasone / vilanterol，umeclidinium 及び theophylline の投与が開始された。

2018 年 12 月 19 日，被験者は退院し，自宅で抗生物質での治療を完了することになった。

2018 年 12 月 23 日，doxycycline の投与を中止した。

2018 年 12 月 31 日，感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪は消失した。本事象は治験担当医師により重症度は高度，治験薬と関連なしと判断された。

2019 年 4 月 20 日［盲検下での治験薬の 4 回目投与から 3 日後（Day 451）］，胸痛のため被験者は入院した。重篤な有害事象である慢性閉塞性肺疾患の増悪（PT：慢性閉塞性肺疾患）と診断され，その後被験者は死亡した。詳細は報告されなかった。

死亡に至った有害事象は慢性閉塞性肺疾患であり，死亡日は 2019 年 4 月 20 日であった。本事象は治験担当医師により重症度は高度，治験薬と関連なしと判断された。

企業コメント：

本被験者は試験開始時に慢性閉塞性肺疾患を有しており，死亡する数ヵ月前に慢性閉塞性気道疾患の増悪のため入院した。死亡に至った慢性閉塞性肺疾患の増悪の原因が呼吸器感染であるかは不明である。慢性閉塞性肺疾患は一般的な呼吸器疾患であり，慢性閉塞性肺疾患の増悪は死亡率の上昇に関連する。慢性閉塞性肺疾患の増悪のため入院した患者のうち，14%が入院から 3 ヵ月以内に死亡すると推定されている [Clinical audit indicators of outcome following admission to hospital with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Roberts CM, Lowe D, Bucknall CE, Ryland I, Kelly Y, Pearson MG Thorax. 2002; 57(2): 137.]。

被験者 [redacted] – 死亡に至った有害事象（左室不全）

群：インクリシラン 300 mg 群

性別：男性	年齢：65 歳	人種：白人	体重：137 kg
Day 1：2018 年 1 月 26 日	試験完了：いいえ	完了しなかった理由：死亡	
試験終了日：2018 年 7 月 24 日	試験参加期間：180 日間		
関連する病歴：冠動脈疾患の家族歴，高脂血症，スタチン不耐，心筋梗塞の既往（同意取得の 1 年以上前），末梢動脈疾患に伴う下肢の非外傷性切断の既往，冠動脈性心疾患，末梢動脈疾患，前喫煙者，2 型糖尿病（Insulin）			
その他の病歴：狭心症，関節炎，喘息，神経障害性関節症，うつ病，糖尿病性ニューロパチー，湿疹，甲状腺機能低下症，血中テストステロン減少，ミクロアルブミン尿			
ベースライン時の薬剤：acetylsalicylic acid，beclometasone dipropionate，bumetanide，candesartan，cetirizine，clobetasol propionate，dapagliflozin，dihydrocodeine bitartrate；paracetamol，emulsifying wax；paraffin，liquid；petrolatum，fenofibrate，fluoxetine，furosemide，gabapentin，glyceryl trinitrate，insulin aspart，insulin detemir，isopropyl myristate；paraffin，liquid，ivabradine，levothyroxine sodium，omeprazole，salbutamol，simvastatin，testosterone undecanoate			
Day 1 後に追加した薬剤：Day 79：spironolactone，Day 123：bendroflumethiazide，Day 144：flucloxacillin			
インクリシラン投与			
治験薬投与来院	投与日（Day）	投与日時	注射部位／用量
V1 Day 1	1	26JAN2018: 10:40	左腹部／1.5 mL
V3 Day 90	90	25APR2018: 9:33	右腹部／1.5 mL

治験薬投与後に発現した重篤な有害事象						
Preferred Term	Serious	Onset Date/ Day	Outcome	Severity	Relationship	End Date/ Action taken with Respect to Study Drug
Left ventricular failure/ 左室不全	Yes	24JUL2018/ Day 180	Fatal	Severe	No Reasonable Possibility	24JUL2018/ not applicable

本被験者（65 歳男性）はインクリシラン 300 mg 群に割り付けられた。

2018 年 7 月 24 日［盲検下での治験薬の 2 回目投与から 90 日後（Day 180）］，重篤な有害事象である心不全（PT：左室不全）が発現し，その後被験者は死亡した。主要死因は虚血性心疾患，二次死因は糖尿病であった。本事象は治験担当医師により重症度は高度，治験薬と関連なしと判断された。

企業コメント：

本被験者は心筋梗塞の既往，進行性の冠動脈疾患及び糖尿病を有していた。左室機能不全／心不全が発現し，本事象のために被験者は死亡した。心不全の進行及び死亡は，被験者が合併する基礎疾患に起因した。

被験者 [redacted] – 死亡に至った有害事象（肺塞栓症）

群：インクリシラン 300 mg 群

性別：男性	年齢：78 歳	人種：白人	体重：94 kg
Day 1：2017 年 11 月 24 日	試験完了：いいえ	完了しなかった理由：死亡	
試験終了日：2018 年 10 月 27 日	試験参加期間：338 日間		
関連する病歴：冠動脈アテローム硬化症（血管造影又は CT 画像で 70%超の狭窄），冠動脈疾患の家族歴，脂質異常症の家族歴，高脂血症，高血圧，冠動脈バイパスの既往（同意取得の 1 年以上前），冠動脈性心疾患，非喫煙者，2 型糖尿病（食事／運動管理）			
その他の病歴：薬物過敏症，薬物過敏症，薬物過敏症，不整脈，季節性アレルギー，振戦，発疹，心室性期外収縮			
ベースライン時の薬剤：acetylsalicylic acid，amiodarone，amlodipine，amoxicillin；clavulanic acid，atorvastatin calcium，betamethasone，bisoprolol，bisoprolol，bisoprolol，bisoprolol，bisoprolol，chlorphenamine maleate，omeprazole			
Day 1 後に追加した薬剤：Day 27：paracetamol，Day 70：cefuroxime，codeine，enoxaparin，metronidazole，morphine sulfate pentahydrate，paracetamol，Day 87：amoxicillin；clavulanic acid，Day 91：amoxicillin，Day 327：levothyroxine，Day 330：morphine sulfate pentahydrate，tramadol			

インクリシラン投与			
治験薬投与来院	投与日（Day）	投与日時	注射部位／用量
V1 Day 1	1	24NOV2017: 10:05	右腹部／1.5 mL
V3 Day 90	103	06MAR2018: 12:02	左腹部／1.5 mL
V5 Day 270	272	22AUG2018: 8:52	右腹部／1.5 mL

治験薬投与後に発現した重篤な有害事象

Preferred Term	Serious	Onset Date/ Day	Outcome	Severity	Relationship	End Date/ Action taken with Respect to Study Drug
Biliary sepsis/胆道性敗血症	Yes	N/A	Recovered/ resolved	Moderate	No Reasonable Possibility	22FEB2018/ dose not changed
Cholecystitis acute/急性胆嚢炎	Yes	01JAN2018/ Day 39	Recovered/ resolved	Moderate	No Reasonable Possibility	11FEB2018/ dose not changed
Acute kidney injury/急性腎障害	Yes	01FEB2018/ Day 70	Recovered/ resolved	Moderate	No Reasonable Possibility	27FEB2018/ not applicable
Cholelithiasis/胆石症	Yes	19OCT2018/ Day 330	Recovered/ resolved With Sequelae	Moderate	No Reasonable Possibility	24OCT2018/ dose not changed
Pulmonary embolism/肺塞栓症	Yes	27OCT2018/ Day 338	Fatal	Severe	No Reasonable Possibility	27OCT2018/ not applicable

本被験者（78 歳男性）はインクリシラン 300 mg 群に割り付けられた。

2018 年 1 月 1 日［盲検下での治験薬の初回投与から 38 日後（Day 39）］，重篤な有害事象である急性胆嚢炎が発現した。詳細は報告されなかった。

2018 年 2 月 1 日［盲検下での治験薬の初回投与から 69 日後（Day 70）］，被験者は中心性腹痛，悪心（嘔吐を伴わない），体重減少及び上腹部の圧痛のため入院した。腎機能検査（詳細不明）で，重篤な有害事象であるステージ 2 の急性腎不全（PT：急性腎障害）が認められた。腹部 CT スキャンで異常は認められなかった。胆嚢に認められた変化は胆嚢炎に起因することが疑われたが，隣接する脂肪織には明らかな炎症性の索状高エコーは認められなかった。肝内胆管拡張又は肝外胆管拡張は認められなかった。前処置なしの大腸検査では，壁肥厚の可能性を示唆する短い断片が複数認められた。胆嚢の超音波内視鏡検査で胆嚢結石が認められた。腹部超音波検査で，胆嚢に胆泥と微量の結石との混合物が認められた。胆嚢はわずかに肥厚し，軽度の胆嚢炎の存在が示唆された。総胆管及び肝内胆管の拡張は認められなかった。肝臓の大きさは正常であったが，粗雑かつ高輝度のエコー像が認められ，中等度の脂肪浸潤への移行が示された。肝局在性病変，脾腫及び腹水は認められなかった。門脈の内径は正常であり，開存しており，求肝性血流

は正常であった。膵臓は，周囲の組織及び腸ガスのため部分的に不明瞭であったが，肉眼的な病理所見は認められなかった。総胆管，腎臓，脾臓及び大動脈は正常であった。入院中，被験者は胆嚢炎のため虚脱し，徐脈と診断された。C-反応性蛋白及びビリルビンは上昇し（検査結果の報告なし），肝機能検査（検査結果の報告なし）で胆嚢炎が認められた。白血球数は正常であった（検査結果の報告なし）。Cefuroxime，metronidazole 及び enoxaparin が投与され，その後 cefuroxime 及び metronidazole の投与は中止された。Paracetamol，codeine，co-amoxiclav 及び morphine が追加で投与された。

2018 年 2 月 11 日，急性胆嚢炎は消失した。同日，被験者は退院した。クレアチニンは 70（単位及び基準範囲の報告なし）であった。本事象は治験担当医師により重症度は中等度，治験薬と関連なしと判断された。

2018 年 2 月 27 日，急性腎障害は消失した。本事象は治験担当医師により重症度は中等度，治験薬と関連なしと判断された。

2018 年 3 月 6 日，腹部超音波検査が実施され，変化は認められなかった。被験者は盲検下での治験薬の 2 回目の投与を受けた。

2018 年 10 月 19 日［盲検下での治験薬の 3 回目投与から 58 日後（Day 330）］，胆石症（重篤な有害事象）の治療のために keyhole 法での胆嚢切除を受ける目的で，被験者は入院した。腹腔鏡下胆嚢切除術が開始されたが，胆嚢に感染が認められたため，開腹胆嚢切除術に変更された。胆嚢の感染のため，被験者の入院は延長された。結石を伴う慢性胆嚢炎の診断が確定された。術後期間中，被験者は順調に回復していた。

2018 年 10 月 24 日，胆石症は消失した。本事象は治験担当医師により重症度は中等度，治験薬と関連なしと判断された。

2018 年 10 月 26 日，腹部 CT スキャンで胆嚢床に 8 × 3.5 × 4.5 cm の液貯留が認められた。貯留液は，過去のドレーン留置部位から流れ出したと考えられた。

2018 年 10 月 27 日［盲検下での治験薬の 3 回目投与から 66 日後（Day 338）］，胆嚢切除の術後回復のための入院中に重篤な有害事象である肺塞栓症（PT：肺塞栓症）が発現し，被験者は死亡した。剖検の結果，死因は肺塞栓症と確認された。肺塞栓症は必要な外科手術後に発現し，外科手術はこのような塞栓症のリスクを必然的に高めるものであった。本事象は治験担当医師により重症度は高度，治験薬と関連なしと判断された。

企業コメント：肺塞栓症は術後合併症であり，主要死因であった。

被験者 [redacted] – 死亡に至った有害事象（肝転移，食道癌）

群：インクリシラン 300 mg 群

性別：男性	年齢：72 歳	人種：白人	体重：85 kg
Day 1：2018 年 1 月 24 日	試験完了：いいえ	完了しなかった理由：死亡	
試験終了日：2019 年 3 月 27 日	試験参加期間：428 日間		
関連する病歴：高脂血症，高血圧，心筋梗塞の既往（同意取得の 1 年以上前），冠動脈性心疾患，前喫煙者			
その他の病歴：勃起不全，爪真菌症，食道炎			
ベースライン時の薬剤：acetylsalicylic acid，alprostadil，amorolfine，atorvastatin calcium，bisoprolol，carbohydrates nos；fats nos；minerals nos；protein；vitamins nos，glyceryl trinitrate，lisinopril，lisinopril，omeprazole，ranitidine			
Day 1 後に追加した薬剤：なし			
インクリシラン投与			

治験薬投与来院	投与日（Day）	投与日時	注射部位／用量
V1 Day 1	1	24JAN2018: 9:50	左腹部／1.5 mL
V3 Day 90	投与なし：被験者の安全性の問題／有害事象（治験実施計画書からの逸脱には該当せず）		
V5 Day 270	投与なし：被験者の安全性の問題／有害事象（治験実施計画書からの逸脱には該当せず）		

治験薬投与後に発現した重篤な有害事象

Preferred Term	Serious	Onset Date/ Day	Outcome	Severity	Relationship	End Date/ Action taken with Respect to Study Drug
Metastases to liver/肝転移	Yes	18APR2018: 8:30/ Day 85	Fatal	Severe	No Reasonable Possibility	27MAR2019/ drug withdrawn
Oesophageal carcinoma/食道癌	Yes	18APR2018: 8:30/ Day 85	Fatal	Severe	No Reasonable Possibility	27MAR2019/ drug withdrawn

本被験者（72 歳男性）はインクリシラン 300 mg 群に割り付けられた。

2018 年 3 月 20 日，嚥下障害（食物の詰まり）の症状が発現した。Omeprazole で症状は緩和されなかった。体重減少は認められず，食欲は正常であった。被験者は内視鏡検査のために緊急搬送された。

2018 年 4 月 18 日［盲検下での治験薬の初回投与から 84 日後（Day 85）］，被験者は重篤な有害事象である肝転移を伴う下部食道腺癌及び広範囲のリンパ節症（T3，N2，M1）（PT：食道癌及び肝転移）と診断された。液体栄養剤の摂取が開始された。被験者は一般外科で診察され，緩

和化学療法を受けるために癌専門医へ紹介された。余命は 6～9 ヵ月であった。被験者は 2 週間の休暇旅行のため，治療を遅らせた。

被験者は治験薬の投与を中止した（日付不明）。

2018 年 5 月 29 日，被験者は化学療法の初回投与を受けた。次回の投与は 2018 年 6 月 19 日に予定された。被験者の報告によると，左腕上部に疼痛が発現し，数日間持続した。その後の化学療法時，被験者は悪心を感じ，疲労した。被験者によると，他の日よりも体調の良い日が数日あった。

2018 年 10 月 4 日，食道ステント挿入が実施された。半固形食の摂取が可能となった。

2018 年 10 月 13 日，便秘のエピソードが発現し，病院の緊急治療センターでの検査が必要となった。被験者は浣腸を受けた。

化学療法が完了した（日付不明）。被験者は CT スキャンの結果及び癌治療チームによる検査結果を待っていた。

2019 年 3 月 10 日，感染の疑いのため被験者は入院した。胸部感染に対して，抗生物質（詳細不明）が最初に投与された。被験者は 2 週間病院に入院した。

2019 年 3 月 24 日，被験者は退院した。

2019 年 3 月 27 日，被験者は死亡した。剖検は実施されなかった。主要死因は食道癌であることが示唆された。報告によると，被験者は緩和ケアを受けながら死期を迎えた。

食道癌及び肝転移は死亡に至った有害事象であった。いずれの事象も治験担当医師により重症度は高度，治験薬と関連なしと判断された。

企業コメント：

本被験者（72 歳男性）はインクリシランを 1 回投与された後，臨床症状の発現並びにその後の食道癌及び肝転移の診断のため治験薬の投与を中止した。被験者はこれらの疾患のため約 1 年後に死亡した。試験開始から数ヵ月（約 3.5 ヵ月）後に食道癌及び肝転移と診断されていることから，これらの疾患はベースライン時点で進行していたと考えられる。癌が拡大し，臨床症状を発現するには数年を要する。

被験者[redacted] – 死亡に至った有害事象（肺の悪性新生物）

群：インクリシラン 300 mg 群

性別：男性	年齢：49 歳	人種：白人	体重：102 kg
Day 1：2018 年 1 月 19 日	試験完了：いいえ	完了しなかった理由：死亡	
試験終了日：2019 年 4 月 11 日	試験参加期間：448 日間		
関連する病歴：高脂血症，高血圧，非喫煙者，2 型糖尿病（経口剤／非 Insulin 注射剤）			
その他の病歴：喘息，白内障，尺骨骨折，高尿酸血症，腎結石症，肥満，過体重，乾癬			
ベースライン時の薬剤：allopurinol，atorvastatin calcium，metformin hydrochloride，telmisartan			
Day 1 後に追加した薬剤：なし			
インクリシラン投与			

治験薬投与来院	投与日（Day）	投与日時	注射部位／用量
V1 Day 1	1	19JAN2018: 8:30	右腹部／1.5 mL
V3 Day 90	92	20APR2018: 7:57	左腹部／1.5 mL
V5 Day 270	投与なし：被験者の安全性の問題／有害事象（治験実施計画書からの逸脱には該当せず）		

治験薬投与後に発現した重篤な有害事象

Preferred Term	Serious	Onset Date/ Day	Outcome	Severity	Relationship	End Date/ Action taken with Respect to Study Drug
Pulmonary embolism/ 肺塞栓症	Yes	01OCT2018/ Day 256	Not Recovered/ not Resolved	Severe	No Reasonable Possibility	N/ A/ not applicable
Lung neoplasm malignant/肺の悪性新生物	Yes	12OCT2018/ Day 267	Fatal	Severe	No Reasonable Possibility	11APR2019: 18:01/ dose not changed

本被験者（49 歳男性）はインクリシラン 300 mg 群に割り付けられた。

2018 年 10 月 1 日［盲検下での治験薬の 2 回目投与から 164 日後（Day 256）］，後に肺塞栓症（重篤な有害事象）と診断される症状が発現した。

2018 年 10 月 12 日［盲検下での治験薬の 2 回目投与から 175 日後（Day 267）］，胸水が認められたため被験者は入院した。後に重篤な有害事象である肺の悪性新生物と診断された。気管支鏡検査が予定された。

被験者は退院した（日付不明）。

2018 年 10 月 17 日，被験者は急性呼吸困難（胸痛を伴わない）のため入院した。胸腔穿刺が実施され，血性胸水 800 mL が排出された。

2018 年 10 月 22 日，再度胸腔穿刺が実施され，血性胸水 500 mL が排出された。血管の CT スキャンで，肺動脈塞栓症が認められた。

入院中の胸部 CT スキャンで，造影効果の乏しい 26 × 28 × 30 mm の楕円形の腫瘤が右肺底に認められた（日付不明）。被験者は肺疾患の専門病院の入院診療科で診察を受け，その病院で外科治療を受けることになった。

2018 年 10 月 24 日，被験者は退院し，肺疾患の専門病院へ転院した。入院中，合計 8 L の血性胸水が排出された。

2019 年 10 月 26 日，肺疾患の専門病院に入院中，右胸のビデオ胸腔鏡検査及びタルク胸膜癒着術が実施された。胸膜及び胸水の検体が採取され，病理検査が実施された（検査結果の報告なし）。大量の排液が毎日持続して認められたため，ドレーンがバルブに交換された。

被験者は肺炎を疑われたが，右肺癌と診断された（日付不明）。胸膜ドレナージが実施された。癌専門医の診察が 2018 年 12 月 19 日に予定された。

癌専門医の診察で，排液量が低下するまで癌の治療を延期することが決定した（日付不明）。被験者は病院の外科外来に通うことを指示され，退院した。外来期間の排液量は，1 日あたり 500 mL であった。

2018 年 11 月 31 日，被験者は合併症の治療を継続するため，再入院した（治療の詳細及び退院日の報告なし）。

2019 年 2 月 1 日，経過観察のための胸部 CT スキャンで，右肺の肺下葉及び肺中葉の肺門周囲浸潤が詳細に確認され，多数のリンパ節の肥大（22 × 29 mm）が認められた。右胸腔から排液があり，両胸腔に少量の胸水が認められた。右胸腔に気胸の痕跡が認められた。

2019 年 2 月 11 日，被験者は腹水及び左下肢の急性虚血のため入院した。胸水の過剰な貯留を緩和するため，右胸腔のドレナージが予定された。Enoxaparin，ketoprofen 及び omeprazole の投与が開始された。

入院中に腹腔穿刺が実施され，腹水 3000 mL が排出された（日付不明）。アルテプラーゼ投与のためのカテーテルが留置された（48 時間）。さらなる治療のため，被験者は肺疾患の専門病院の外科診療科へ転院した。

2019 年 2 月 15 日，外科病棟に入院中，右胸の胸腔鏡検査及びタルク胸膜癒着術が実施された（結果の報告なし）。

2019 年 2 月 19 日，被験者は胸部ドレナージに Heimlich バルブを装着し，安定した状態で退院した。最終診断は，右肺腺癌の経過中に右胸腔に貯留した胸水のドレナージであった。

死亡に至った有害事象は肺の悪性新生物であり，死亡日は 2019 年 4 月 11 日であった。本事象は治験担当医師により重症度は高度，治験薬と関連なしと判断された。

被験者の死亡時，肺塞栓症は継続していた。本事象は治験担当医師により重症度は高度，治験薬と関連なしと判断された。

企業コメント：

本被験者（49 歳男性）はインクリシラン 300 mg 群に割り付けられ，インクリシランを 2 回投与された。肺塞栓症が発現し，その後，被験者は肺悪性疾患と診断され死亡した。胸部 CT スキャンで右肺に大きな腫瘤（26 × 28 × 30 mm）が認められたのは，試験開始から約 11 ヵ月後であった。肺悪性疾患はベースライン時点で存在していた可能性が高いと考えられる。

被験者 [redacted] – 死亡に至った有害事象（心筋梗塞）

群：インクリシラン 300 mg 群

性別：男性	年齢：61 歳	人種：白人	体重：116 kg
Day 1：2018 年 1 月 3 日	試験完了：いいえ	完了しなかった理由：死亡	
試験終了日：2018 年 12 月 28 日	試験参加期間：360 日間		
関連する病歴：高脂血症，高血圧，経皮的冠動脈インターベンションの既往（同意取得前 1 年未満），冠動脈性心疾患，現喫煙者（過去 30 日以内に喫煙）			
その他の病歴：心房細動，肥満			
ベースライン時の薬剤：acetylsalicylic acid，clopidogrel，indapamide，lercanidipine hydrochloride，metoprolol succinate，pantoprazole，potassium chloride，ramipril，rivaroxaban，rosuvastatin calcium			
Day 1 後に追加した薬剤：なし			
インクリシラン投与			

治験薬投与来院	投与日（Day）	投与日時	注射部位／用量
V1 Day 1	1	03JAN2018: 8:50	左腹部／1.5 mL
V3 Day 90	91	03APR2018: 8:50	左腹部／1.5 mL
V5 Day 270	267	26SEP2018: 8:50	右腹部／1.5 mL

治験薬投与後に発現した重篤な有害事象

Preferred Term	Serious	Onset Date/ Day	Outcome	Severity	Relationship	End Date/ Action taken with Respect to Study Drug
Myocardial infarction/ 心筋梗塞	Yes	28DEC2018/ Day 360	Fatal	Severe	No Reasonable Possibility	28DEC2018/ not applicable

本被験者（61 歳男性）はインクリシラン 300 mg 群に割り付けられた。

2018 年 12 月 28 日［盲検下での治験薬の 3 回目投与から 93 日後（Day 360）］，自宅で意識消失が発現した。病院への搬送中，重篤な有害事象である心筋梗塞が発現した。蘇生処置が 2 時間行われたが，被験者は病院で死亡した。剖検は実施されなかった。

死亡に至った有害事象は心筋梗塞であり，死亡日は 2018 年 12 月 28 日であった。本事象は治験担当医師により重症度は高度，治験薬と関連なしと判断された。

企業コメント：

本被験者（61 歳）はインクリシランを 3 回投与された。心筋梗塞が発現し，被験者は死亡した。被験者は病歴として喫煙歴，高血圧，高脂血症及び冠動脈性心疾患を有し，本事象を発現するリスクが高かった。

被験者 [redacted] – 死亡に至った有害事象（死亡）

群：インクリシラン 300 mg 群

性別：男性	年齢：67 歳	人種：白人	体重：106 kg
Day 1：2018 年 1 月 9 日	試験完了：いいえ	完了しなかった理由：死亡	
試験終了日：2019 年 6 月 28 日	試験参加期間：536 日間		
関連する病歴：冠動脈アテローム硬化症（血管造影又は CT 画像で 70%超の狭窄），高脂血症，高血圧，心筋梗塞の既往（同意取得の 1 年以上前），経皮的冠動脈インターベンションの既往（同意取得の 1 年以上前），冠動脈性心疾患，現喫煙者（過去 30 日以内に喫煙）			
その他の病歴：末梢性虚血，齲歯，抜歯，腸憩室，大腸ポリープ切除，高ホモシステイン血症，薬物不耐性，大腸ポリープ，睡眠障害，上室性不整脈，甲状腺腫，心室性不整脈			
ベースライン時の薬剤：acetylsalicylic acid，betaxolol，calcium pantothenate，clopidogrel，docosahexaenoic acid，eicosapentaenoic acid，esomeprazole，folic acid，mebeverine，nicotinamide，opipramol，propafenone，pyridoxine hydrochloride，riboflavin，simvastatin，thiamine hydrochloride			
Day 1 後に追加した薬剤：Day 65：acetylsalicylic acid，Day 158：acetylsalicylic acid，Day 368：acetylsalicylic acid			
インクリシラン投与			
治験薬投与来院	投与日（Day）	投与日時	注射部位／用量
V1 Day 1	1	09JAN2018: 8:40	左腹部／1.5 mL
V3 Day 90	93	11APR2018: 8:50	右腹部／1.5 mL
V5 Day 270	268	03OCT2018: 8:22	左腹部／1.5 mL
V7 Day 450	450	03APR2019: 8:33	右腹部／1.5 mL

治験薬投与後に発現した重篤な有害事象						
Preferred Term	Serious	Onset Date/ Day	Outcome	Severity	Relationship	End Date/ Action taken with Respect to Study Drug
Large intestine polyp/ 大腸ポリープ	Yes	13JUN2018: 13:00/ Day 156	Recovered/ resolved	Mild	No Reasonable Possibility	13JUN2018: 15:00/ dose not changed
Death/死亡	Yes	28JUN2019: 10:25/ Day 536	Fatal	Severe	No Reasonable Possibility	28JUN2019: 10:25/ not applicable

本被験者（67 歳男性）はインクリシラン 300 mg 群に割り付けられた。

2018 年 6 月 12 日，被験者は入院した。

2018 年 6 月 13 日［盲検下での治験薬の 2 回目投与から 63 日後（Day 156）］，内視鏡検査で S 状結腸に重篤な有害事象である直径 12 mm の 2 つのポリープ（PT：大腸ポリープ）が認められた。内視鏡的ポリープ切除術が実施された。次回のポリープ切除術は，2019 年 1 月に予定された。

2018 年 6 月 14 日，被験者は退院した。

2018 年 6 月 13 日，大腸ポリープは消失した。本事象は治験担当医師により重症度は軽度，治験薬と関連なしと判断された。

2019 年 6 月 28 日［盲検下での治験薬の 4 回目投与から 86 日後（Day 536）］，被験者は腰椎の疼痛を訴え，その後バスルームで虚脱が発現した。数分後に被験者の妻が気付いたとき，被験者はチアノーゼ及び息切れを発現し，刺激に対して無反応であった。被験者の妻は心肺蘇生法を開始しなかった。約 20～30 分後に救急隊が到着した。被験者の姿勢は半坐位で，口内にはわずかに血液が認められた。側頭部には転倒に起因すると考えられるわずかな擦過傷が認められた。下着は尿にまみれていた。骨盤及びふくらはぎには死後硬直が認められた。生命反応及び大動脈の拍動は認められなかった。心電図で心停止が認められた。死亡確認が実施され，瞳孔散大及び対光反射消失が認められた。心肺蘇生法は実施されなかった。別の部屋へ移動させるために救急隊が被験者を水平の姿勢にしたところ，口及び鼻孔から大量の血液が流出した。被験者は半臥位の姿勢でバスルームに置かれた。被験者の死因は不明であった。

死亡日は 2019 年 6 月 28 日であり，本事象は治験担当医師により重症度は高度，治験薬と関連なしと判断された。

企業コメント：

本被験者（67 歳）はインクリシランの最終投与から約 3 ヵ月後に死亡した。死亡の原因は不明であった。心筋梗塞の既往及び進行性の冠動脈性心疾患を有する被験者は，死亡に至る心イベントを発現する可能性が非常に高い。

被験者 [redacted] – 死亡に至った有害事象（肺の悪性新生物）

群：インクリシラン 300 mg 群

性別：男性	年齢：70 歳	人種：白人	体重：82 kg
Day 1：2018 年 1 月 2 日	試験完了：いいえ	完了しなかった理由：死亡	
試験終了日：2019 年 5 月 29 日	試験参加期間：513 日間		
関連する病歴：高脂血症，高血圧，心筋梗塞の既往（同意取得の 1 年以上前），経皮的冠動脈インターベンションの既往（同意取得の 1 年以上前），冠動脈性心疾患，前喫煙者，2 型糖尿病（経口剤／非 Insulin 注射剤）			
その他の病歴：良性前立腺肥大症，甲状腺機能低下症，静脈瘤			
ベースライン時の薬剤：acetylsalicylic acid，atorvastatin calcium，bisoprolol，doxazosin，indapamide，levothyroxine，metformin，perindopril			
Day 1 後に追加した薬剤：なし			
インクリシラン投与			

治験薬投与来院	投与日（Day）	投与日時	注射部位／用量
V1 Day 1	1	02JAN2018: 9:08	右腹部／1.5 mL
V3 Day 90	95	06APR2018: 9:28	左腹部／1.5 mL
V5 Day 270	投与なし：被験者の安全性の問題／有害事象（治験実施計画書からの逸脱には該当せず）		
V7 Day 450	投与なし：被験者の安全性の問題／有害事象（治験実施計画書からの逸脱には該当せず）		

治験薬投与後に発現した重篤な有害事象

Preferred Term	Serious	Onset Date/ Day	Outcome	Severity	Relationship	End Date/ Action taken with Respect to Study Drug
Lung neoplasm malignant/肺の悪性新生物	Yes	06MAY2019/ Day 490	Fatal	Severe	No Reasonable Possibility	29MAY2019: 22:35/ drug withdrawn

本被験者（70 歳男性）はインクリシラン 300 mg 群に割り付けられた。

2018 年 9 月 1 日［盲検下での治験薬の 2 回目投与から 148 日後（Day 243）］，非重篤な有害事象である消化不良が発現した。被験者は治験薬の投与を中止した。

2019 年 5 月 29 日，消化不良は消失した。本事象は治験担当医師により重症度は中等度，治験薬と関連ありと判断された。

2019 年 5 月 6 日［盲検下での治験薬の 2 回目投与から 395 日後（Day 290）］，被験者は胸痛のため入院した。その後，被験者は重篤な有害事象である肺癌（PT：肺の悪性新生物）と診断された。γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）は 460 U/L（基準範囲：8～61 U/L）であった。

入院中の CT スキャンで肺腫瘍のリンパ節転移，肝転移及び膵転移が認められた（日付不明）。気管支鏡検査及び生検が実施され，微小細胞癌が認められた。被験者の状態は急速に悪化し，多臓器不全に至った。

2019 年 5 月 16 日，臨床検査結果は ALT 240 U/L（基準範囲：5～41 U/L）及び C 反応性蛋白 20 mg/L（基準範囲：0～5 mg/L）であった。

死亡に至った有害事象は肺癌であり，死亡日は 2019 年 5 月 29 日であった。剖検は実施されなかった。本事象（肺癌）は治験担当医師により重症度は高度，治験薬と関連なしと判断された。

企業コメント：

本被験者（70 歳）では，インクリシランの 2 回目投与から約 5 ヵ月後に消化不良が発現した。本事象のため被験者は治験薬の投与を中止したが，試験を継続した。インクリシランの最終投与から 1 年超が経過した後，被験者は転移性肺癌と診断された。診断から約 3 週間後，本事象のため被験者は死亡した。被験者の死亡時，消化不良は継続していた。消化不良はよくみられる疾患である。本被験者の消化不良には，後に診断される肺新生物の局所的影響，領域進展又は遠隔転移が関連した可能性が考えられる。消化不良の患者の約 25%は器質的な基礎疾患を有し，消化不良の症状を訴える患者の約 75%は基礎疾患を伴わない機能性消化不良と診断される。インクリシランが新生物の発現に関与する可能性は低いと考えられる。本被験者は前喫煙者であり，喫煙は肺癌の発現の主要なリスク因子である。禁煙した場合も，肺癌のリスクは加齢に伴い非喫煙者よりも高く上昇し続ける。多くの肺癌患者と同様，肺癌の診断時点で被験者の病状は進行している。

被験者[redacted] – 死亡に至った有害事象（うっ血性心不全）

群：インクリシラン 300 mg 群

性別：男性	年齢：70 歳	人種：白人	体重：95 kg
Day 1：2018 年 1 月 2 日	試験完了：いいえ	完了しなかった理由：死亡	
試験終了日：2018 年 10 月 20 日	試験参加期間：292 日間		
関連する病歴：うっ血性心不全，高脂血症，高血圧，心筋梗塞の既往（同意取得の 1 年以上前），冠動脈性心疾患，非喫煙者，2 型糖尿病（経口剤／非 Insulin 注射剤）			
その他の病歴：慢性閉塞性肺疾患，肥満，動脈硬化性網膜症			
ベースライン時の薬剤：acetylsalicylic acid；magnesium hydroxide，atorvastatin calcium，bisoprolol，glimepiride，metformin hydrochloride			

Day 1 後に追加した薬剤：Day 86：acetylsalicylic acid；caffeine；phenacetin，Day 206：rivaroxaban，Day 207：esomeprazole magnesium，ketorolac tromethamine，Day 211：lornoxicam，Day 232：acetylsalicylic acid；magnesium hydroxide，Day 239：collagen-hydroxyapatit-complex						
インクリシラン投与						
治験薬投与来院	投与日（Day）	投与日時	注射部位／用量			
V1 Day 1	1	02JAN2018: 10:18	左腹部／1.5 mL			
V3 Day 90	93	04APR2018: 9:06	右腹部／1.5 mL			
治験薬投与後に発現した重篤な有害事象						
Preferred Term	Serious	Onset Date/ Day	Outcome	Severity	Relationship	End Date/ Action taken with Respect to Study Drug
Acetabulum fracture/寛骨臼骨折	Yes	27JUL2018: 10:00/ Day 207	Not Recovered/ not Resolved	Severe	No Reasonable Possibility	N/ A/ dose not changed
Cardiac failure congestive/うっ血性心不全	Yes	20OCT2018: 20:35/ Day 292	Fatal	Severe	No Reasonable Possibility	20OCT2018: 20:35/ not applicable

本被験者（70 歳男性）はインクリシラン 300 mg 群に割り付けられた。

2018 年 7 月 27 日［盲検下での治験薬の 2 回目投与から 114 日後（Day 207）］，被験者は約 180 cm の高さから右側に転倒し，鋭い疼痛を感じた。重篤な有害事象である寛骨臼骨折が発現した。被験者は自分で起き上がることができなかった。被験者は病院へ搬送され，外傷専門医の診察を受け，入院した。

2018 年 7 月 30 日，骨盤骨の CT スキャンで右寛骨臼壁にグレード 3 の辺縁骨折の徴候（片側性変形性股関節症を伴わない）が認められた。

2018 年 7 月 31 日，被験者は退院した。

入院中，ketorolac，esomeprazole 及び lornoxicam が投与された。退院後，acetylsalicylic acid / magnesium hydroxide 及び ossein hydroxyapatite compound が投与された。本報告時点で寛骨臼骨折は継続していた。本事象は治験担当医師により重症度は高度，治験薬と関連なしと判断された。

2018 年 8 月 30 日，治験責任医師が被験者の自宅を訪問した。診察時，被験者の姿勢は固定されていた。被験者はベッドに横たわっており，左足を床に下ろせば座ることができた。被験者は歩くことができず，差し込み便器又は成人用おむつを使用していた。被験者の皮膚は清潔で，皮膚の色は正常であった。リンパ節は正常であった。舌根は白色の舌苔に覆われていた。肺の診察で荒い呼吸が認められた。心臓の診察で軽度の不整脈が認められた。被験者が左足を頻繁に下ろ

すため，左足（特に左足下部 3 分の 1）に腫脹が認められた。右足は温かく，足指を動かすことができた。脈拍は保たれており，対称であった。

2018 年 10 月 20 日［盲検下での治験薬の 2 回目投与から 199 日後（Day 292）］，死亡に至った重篤な有害事象であるうっ血性心不全が発現した。被験者は 19 時 30 分に就寝し，その後 20 時 35 分に被験者の妻が被験者の死亡に気付いた。救急車が要請され，被験者の死亡が宣告された。死因はうっ血性心不全の進行であった。剖検は実施されなかった。本事象は治験担当医師により重症度は高度，治験薬と関連なしと判断された。

企業コメント：

本被験者（70 歳）は病歴として高血圧，糖尿病，心筋梗塞の既往，冠動脈疾患及びうっ血性心不全を有していた。インクリシランの 2 回目の投与から約 2.5 ヵ月後，うっ血性心不全のため被験者は死亡した。剖検での死因の特定は実施されなかった。死亡に至った心イベントは，多数のリスク因子に起因した可能性が考えられる。

被験者 [redacted] – 死亡に至った有害事象（冠動脈不全）

群：インクリシラン 300 mg 群

性別：女性	年齢：64 歳	人種：白人	体重：114 kg
Day 1：2018 年 1 月 24 日	試験完了：いいえ	完了しなかった理由：死亡	
試験終了日：2018 年 5 月 3 日	試験参加期間：100 日間		
関連する病歴：うっ血性心不全，高脂血症，高血圧，心筋梗塞の既往（同意取得の 1 年以上前），冠動脈性心疾患，非喫煙者			
その他の病歴：心房細動，痛風，閉経，肥満，網膜症，斜視，関節炎			
ベースライン時の薬剤：acetylsalicylic acid，amlodipine besilate，atorvastatin calcium，bisoprolol, eplerenone, losartan potassium，torasemide			
Day 1 後に追加した薬剤：Day 90：metformin hydrochloride			
インクリシラン投与			
治験薬投与来院	投与日（Day）	投与日時	注射部位／用量
V1 Day 1	1	24JAN2018: 10:43	右腹部／1.5 mL
V3 Day 90	100	03MAY2018: 8:24	左腹部／1.5 mL

治験薬投与後に発現した重篤な有害事象						
Preferred Term	Serious	Onset Date/ Day	Outcome	Severity	Relationship	End Date/ Action taken with Respect to Study Drug
Coronary artery insufficiency/冠動脈不全	Yes	03MAY2018/ Day 100	Fatal	Severe	No Reasonable Possibility	03MAY2018/ not applicable

本被験者（64 歳女性）はインクリシラン 300 mg 群に割り付けられた。

2018 年 5 月 3 日［盲検下での治験薬の 2 回目投与と同日（Day 100）］，死亡に至った重篤な有害事象である冠動脈不全が発現した。被験者の娘の報告によると，被験者は急性冠疾患のため死亡した。剖検は実施されなかった。本事象は治験担当医師により冠動脈疾患，心房細動及び高血圧と関連ありと判断された。

本事象は治験担当医師により重症度は高度，治験薬と関連なしと判断された。

企業コメント：

本被験者（64 歳）は病歴として高血圧，心筋梗塞の既往，冠動脈性心疾患，うっ血性心不全及び心房細動を有していた。被験者は死亡し，死因は冠動脈疾患と報告された。剖検は実施されなかった。死亡に至った本事象はインクリシランの 2 回目の投与日に発現した。死亡に至った心イベントの発現は，被験者が合併する基礎疾患に起因した可能性が考えられる。注目すべきこととして，本被験者は心房細動を有したが，血栓塞栓イベントの予防のための抗凝固薬の投与を継続した記録は認められなかった。

被験者 [redacted] – 死亡に至った有害事象（心筋症）

群：インクリシラン 300 mg 群

性別：男性	年齢：63 歳	人種：白人	体重：185 kg
Day 1：2018 年 1 月 23 日	試験完了：いいえ	完了しなかった理由：死亡	
試験終了日：2018 年 3 月 30 日	試験参加期間：67 日間		
関連する病歴：うっ血性心不全，高脂血症，高血圧，虚血性脳卒中の既往（同意取得の 1 年以上前），脳血管疾患，前喫煙者			
その他の病歴：心房細動，肥満，動脈硬化症，高血圧性網膜症，老視，虚血性脳卒中			
ベースライン時の薬剤：atorvastatin calcium，lisinopril，nebivolol hydrochloride，spironolactone，torasemide，warfarin			
Day 1 後に追加した薬剤：Day 10：warfarin			

インクリシラン投与						
治験薬投与来院	投与日（Day）	投与日時	注射部位／用量			
V1 Day 1	1	23JAN2018: 14:00	左腹部／1.5 mL			
治験薬投与後に発現した重篤な有害事象						
Preferred Term	Serious	Onset Date/ Day	Outcome	Severity	Relationship	End Date/ Action taken with Respect to Study Drug
Cardiomyopathy/心筋症	Yes	30MAR2018: 8:50/ Day 67	Fatal	Severe	No Reasonable Possibility	30MAR2018: 8:58/ not applicable

本被験者（63 歳男性）はインクリシラン 300 mg 群に割り付けられた。

2018 年 3 月 30 日［盲検下での治験薬の初回投与から 66 日後（Day 67）］，被験者は転倒した。窒息及び口腔内泡沫が発現し，8 時 50 分に被験者は青く変色した。救急車が要請され，心肺蘇生法が開始された。8 時 58 分，被験者は重篤な有害事象である詳細不明の心筋症（PT：心筋症）のため死亡した。剖検が実施されたかは不明であった。本事象は治験担当医師により，被験者の病歴（心房細動，2 回の虚血性脳卒中及び肥満）と関連ありと判断された。

死亡に至った有害事象は心筋症であり，死亡日は 2018 年 3 月 30 日であった。本事象は治験担当医師により重症度は高度，治験薬と関連なしと判断された。

企業コメント：

本被験者（63 歳）は病歴として高血圧，心血管疾患，脳血管疾患，うっ血性心不全及び心房細動を有し，死因は心筋症と報告された。死亡に至った本事象は，インクリシランの初回投与から約 2 ヵ月後に発現した。死亡に至った心イベントの発現は，被験者が合併する基礎疾患に起因した可能性が考えられる。

5.6 ORION-11 試験（重篤な副作用）

該当なし

5.7 ORION-15 試験（死亡に至った有害事象）

該当なし

5.8 ORION-15（重篤な有害事象）

5.8.1 インクリシラン 100 mg 群

被験者 [redacted] – 重篤な有害事象（橈骨骨折）

群：インクリシラン 100 mg 群

被験者背景：64 歳，女性，日本人

Smoking history			
Type of substance	Use occurred?	Usage status	Amount (pack year)
Tobacco	Y	Current	8.80000

Protocol Solicited Events			
Reported Term	Preferred Term	Start date	Ongoing
Heterozygous Familial Hypercholesterolemia	Type IIa Hyperlipidaemia/2a 型高脂血症	16Feb2010	Y

Medical History			
Reported Term	Preferred Term	Start date	Ongoing
Pollnosis	Seasonal Allergy/季節性アレルギー	09Jan2021	Y

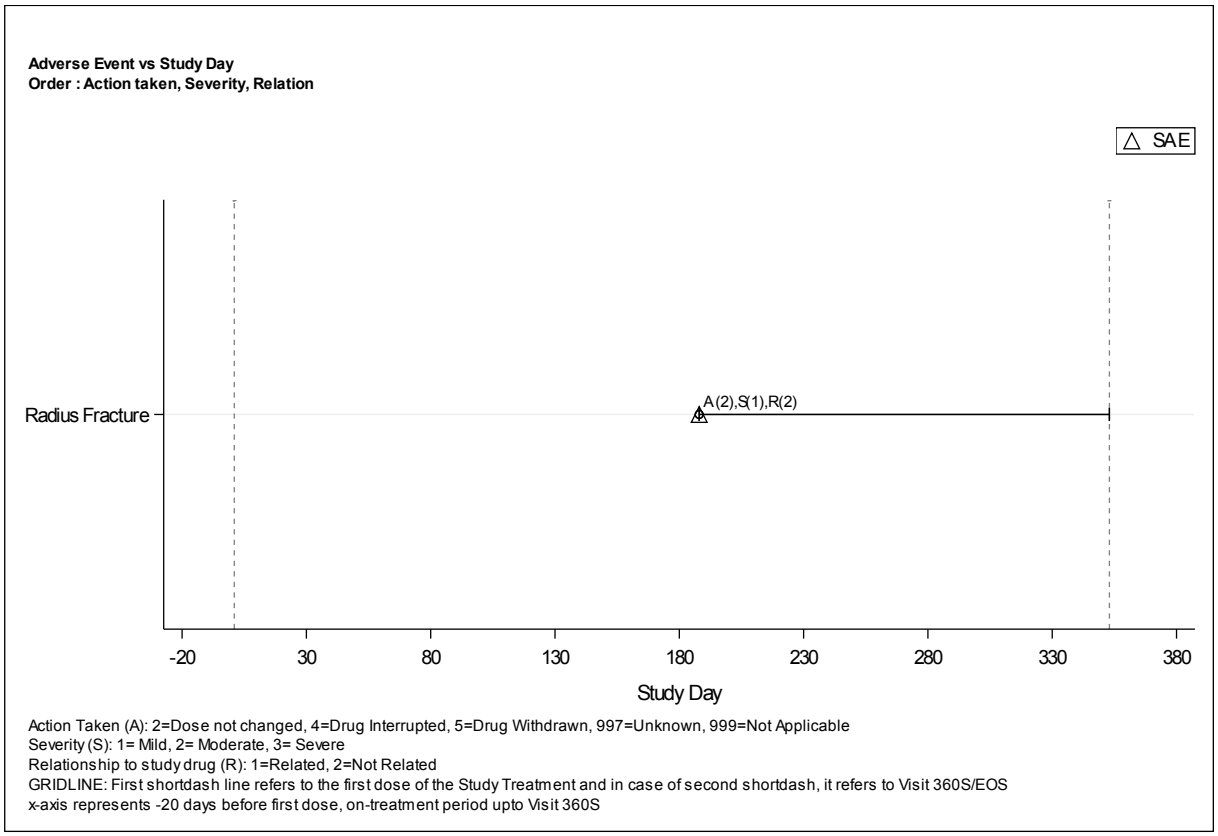
Labs				
Visit	Visit Date	Study day	LDL Cholesterol (mg/dL) (normal range)	Local/Central
Screening	12Jun2021	−14	183 (50 - 130)	Central
Baseline	26Jun2021	1	152 (50 - 130)	Central
V1 (Day 1)	26Jun2021	1	152 (50 - 130)	Central
V2 (Day 14)	03Jul2021	8	139 (50 - 130)	Central
V3 (Day 30)	31Jul2021	36	68 (50 - 130)	Central
V4 (Day 60)	21Aug2021	57	75 (50 - 130)	Central
V5 (Day 90)	21Sep2021	88	78 (50 - 130)	Central
V6 (Day 104)	04Oct2021	101	82 (50 - 130)	Central
V7 (Day 120)	21Oct2021	118	73 (50 - 130)	Central
V8 (Day 150)	20Nov2021	148	71 (50 - 130)	Central
V9 (Day 180)	20Dec2021	178	87 (50 - 130)	Central
V10 (Day 210)	17Jan2022	206	96 (50 - 130)	Central
V11 (Day 270)	28Mar2022	276	115 (50 - 130)	Central
V12 (Day 300)	25Apr2022	304	72 (50 - 130)	Central
EOS	13Jun2022	353	79 (50 - 130)	Central

Study Drug Administration					
Visit Name	Date of dose	Day of dose	Anatomical location	Laterality	Dose modification type
V1 (Baseline)	26Jun2021	1	Arm	Right	N
V5 (Day 90)	21Sep2021	88	Thigh	Right	N
V11 (Day 270)	28Mar2022	276	Abdominal Region	Right	N

Disposition			
Category for disposition event*	Completion Status	Start Day	Date of Event
Day 180	Completed	178	20Dec2021
Day 180s	Completed	178	20Dec2021
Day 360	Completed	276	28Mar2022

Day 360s	Completed	353	13Jun2022

*: Day 180 及び Day 360 は Treatment disposition，Day 180s 及び Day 360s は Study disposition を示す。



Adverse Event						
Preferred Term	Start Study Day	End Study Day	Action taken(A), Severity(S), Relationship(R)	Event Ongoing?	SAE	AED
Radius fracture/橈骨骨折	188	N/A	A(2),S(1),R(2)	Y	Y	

Action taken (A): 2=Dose not changed, 4=Drug interrupted, 5=Drug Withdrawn, 997=Unknown, 999=Not Applocable
Severity (S): 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe
Relationship to study drug (R): 1=Related, 2=Not Related

Concomitant medication				
CM Start date (Study day)	CM End date (Study day)	Standardized Medication Name	Indication	Ongoing
04Oct2021 (101)	04Oct2021 (101)	Pneumococcal Vaccine	General Health	N
09Jan2021 (−168)	13Jun2022 (353)	Olopatadine Hydrochloride	Pollnosis	N
18Nov2017 (−1316)	N/A	Ezetimibe	Heterozygous Familial Hypercholesterolemia	Y

19Jan2022 (208)	19Jan2022 (208)	Calcium Gluconate Monohydrate;glucose;magnesium Chloride Hexahydrate;potassium Chloride;sodium Acetate;sodium Chloride;sodium Citrate Dihydrate	General Health	N
19Jan2022 (208)	21Jan2022 (210)	Cefazolin Sodium	General Health	N
19Jan2022 (208)	19Jan2022 (208)	Diclofenac Sodium	Radial Head Fracture(Rt.)	N
19Jan2022 (208)	19Jan2022 (208)	Paracetamol	Radial Head Fracture(Rt.)	N
19Jun2021 (−7)	19Jun2021 (−7)	Tozinameran	General Health	N
20Jan2022 (209)	20Jan2022 (209)	Carbohydrates Nos;potassium Chloride;sodium Chloride;sodium Lactate	General Health	N
20Jan2022 (209)	28Jan2022 (217)	Celecoxib	Radial Head Fracture(Rt.)	N
20Jan2022 (209)	N/A	Mecobalamin	Radial Head Fracture(Rt.)	Y
20Jan2022 (209)	08Feb2022 (228)	Rebamipide	General Health	N
30Dec2021 (188)	06Jan2022 (195)	Loxoprofen Sodium Dihydrate	Radial Head Fracture(Rt.)	N
30Dec2021 (188)	06Jan2022 (195)	Rebamipide	General Health	N

Procedures

Start date (Study day)	End date (Study day)	Reported Name of Procedure	Standardized Procedure Name	Indication	Ongoing
19Jan2022 (208)	19Jan2022 (208)	Osteosynthesis	Internal Fixation Of Fracture	Radial Head Fracture(Rt.)	N
19Jan2022 (208)	24May2022 (333)	Rehabilitation	Rehabilitation Therapy	General Health	N

企業コメント：

2021 年 9 月 21 日（Day 88），治験薬の 2 回目投与を受けた。2021 年 12 月 30 日（Day 188），被験者は橈骨骨折（軽度）と診断された。治験薬の処方内容に変更はなかった。2022 年 1 月 18 日，被験者は手術のため入院した。2022 年 1 月 19 日（Day 208），被験者は肘手術及び骨接合を受けた。Loxoprofen，diclofenac，acetaminophen，celecoxib，及び mecobalamin が投与された。2022 年 1 月 22 日，被験者は退院した。2022 年 3 月 28 日（Day 276），治験薬の最終投与を受けた。2022 年 6 月 13 日（Day 353），被験者は本試験を完了した。本試験完了時，橈骨骨折の転帰は軽快であった。

本事象は治験担当医師により重症度は軽度，治験薬と関連なしと判断された。

被験者[redacted] – 重篤な有害事象（不安定狭心症）

群：インクリシラン 100 mg 群

被験者背景：56 歳，男性，日本人

Smoking history			
Type of substance	Use occurred?	Usage status	Amount (pack year)
Tobacco	Y	Former	108.00000

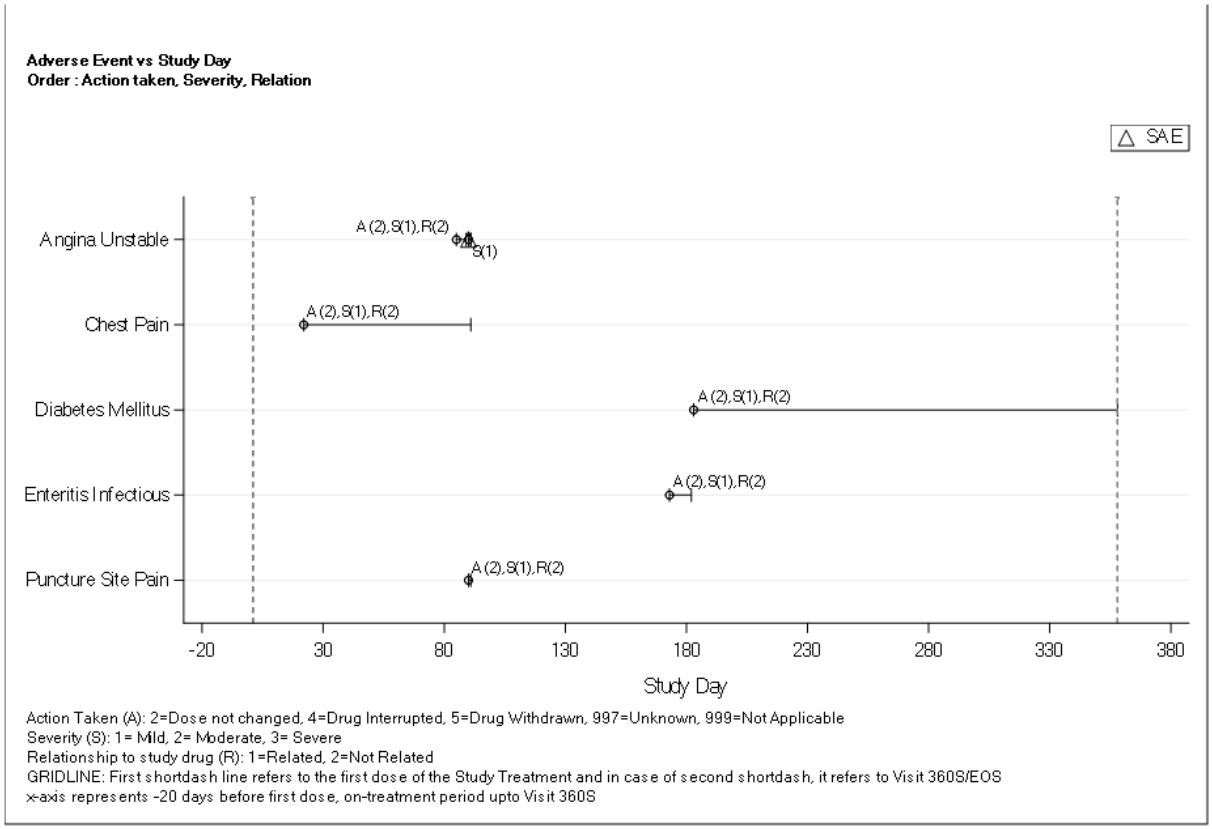
Protocol Solicited Events			
Reported Term	Preferred Term	Start date	Ongoing
Coronary Artery Disease	Coronary Artery Disease/冠動脈疾患	15Feb2021	Y
Dyslipidemia/Hyperlipidemia/Hypercholesterolemia(Non-Familial Hypercholesterolemia)	Dyslipidaemia/脂質異常症	15Feb2021	Y

Labs				
Visit	Visit Date	Study day	LDL Cholesterol (mg/dL) (normal range)	Local/Central
Screening	30Jun2021	−14	100 (50 - 130)	Central
Baseline	14Jul2021	1	105 (50 - 130)	Central
V1 (Day 1)	14Jul2021	1	105 (50 - 130)	Central
V2 (Day 14)	28Jul2021	15	46 (50 - 130)	Central
V3 (Day 30)	11Aug2021	29	34 (50 - 130)	Central
V4 (Day 60)	08Sep2021	57	42 (50 - 130)	Central
V5 (Day 90)	06Oct2021	85	47 (50 - 130)	Central
V6 (Day 104)	20Oct2021	99	40 (50 - 130)	Central
V7 (Day 120)	10Nov2021	120	42 (50 - 130)	Central
V8 (Day 150)	08Dec2021	148	41 (50 - 130)	Central
V9 (Day 180)	12Jan2022	183	36 (50 - 130)	Central
V10 (Day 210)	02Feb2022	204	51 (50 - 130)	Central
V11 (Day 270)	06Apr2022	267	42 (50 - 130)	Central
V12 (Day 300)	11May2022	302	47 (50 - 130)	Central
EOS	06Jul2022	358	44 (50 - 130)	Central

Study Drug Administration					
Visit Name	Date of dose	Day of dose	Anatomical location	Laterality	Dose modification type
V1 (Baseline)	14Jul2021	1	Abdominal Region	Right	N
V5 (Day 90)	06Oct2021	85	Abdominal Region	Left	N
V11 (Day 270)	06Apr2022	267	Abdominal Region	Right	N

Disposition			
Category for disposition event*	Completion Status	Start Day	Date of Event
Day 180	Completed	183	12Jan2022
Day 180s	Completed	183	12Jan2022
Day 360	Completed	267	06Apr2022
Day 360s	Completed	358	06Jul2022

*: Day 180 及び Day 360 は Treatment disposition，Day 180s 及び Day 360s は Study disposition を示す。



Adverse Event						
Preferred Term	Start Study Day	End Study Day	Action taken(A), Severity(S), Relationship(R)	Event Ongoing?	SAE	AED
Chest pain/胸痛	22	91	A(2),S(1),R(2)			
Angina unstable/ 不安定狭心症	85	89	A(2),S(1),R(2)			
Angina unstable/ 不安定狭心症	90	91	A(2),S(1),R(2)		Y	
Puncture site pain/ 穿刺部位疼痛	90	91	A(2),S(1),R(2)			
Enteritis infectious/ 感染性腸炎	173	182	A(2),S(1),R(2)			
Diabetes mellitus/糖尿病	183	N/A	A(2),S(1),R(2)	Y		

Action taken (A): 2=Dose not changed, 4=Drug interrupted, 5=Drug Withdrawn, 997=Unknown, 999=Not Applocable

Severity (S): 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe

Relationship to study drug (R): 1=Related, 2=Not Related

Concomitant medication				
CM Start date (Study day)	CM End date (Study day)	Standardized Medication Name	Indication	Ongoing
05Jan2022 (176)	11Jan2022 (182)	Bacillus Mesentericus;clostridium Butyricum;enterococcus Faecalis	Enteritis Infectious	N
05Jan2022 (176)	11Jan2022 (182)	Fosfomycin Calcium	Enteritis Infectious	N
11Oct2021 (90)	11Oct2021 (90)	Dexchlorpheniramine Maleate	General Health	N
11Oct2021 (90)	11Oct2021 (90)	Diazepam	Other-Mental Stability During Coronary Angiography And Percutaneous Coronary Intervention.	N
11Oct2021 (90)	11Oct2021 (90)	Heparin Sodium	General Health	N
11Oct2021 (90)	11Oct2021 (90)	Iohexol	Other-Coronary Angiography, Percutaneous Coronary Intervention	N
11Oct2021 (90)	11Oct2021 (90)	Isosorbide Dinitrate	Other-Coronary Angiography	N
11Oct2021 (90)	11Oct2021 (90)	Lidocaine	Other-Pain Relief At The Catheter Insertion Site During Coronary Angiography And Percutaneous Coronary Intervention.	N
11Oct2021 (90)	11Oct2021 (90)	Paracetamol	Puncture Site Pain	N
11Oct2021 (90)	12Oct2021 (91)	Sodium Chloride	Other-Extracellular Fluid Supply	N
12May2021 (−63)	N/A	Atorvastatin Calcium Trihydrate	Dyslipidemia/Hyperlipidemia/Hypercholesterolemia (Non-Familial Hypercholesterolemia)	Y
12May2021 (−63)	N/A	Ezetimibe	Dyslipidemia/Hyperlipidemia/Hypercholesterolemia (Non-Familial Hypercholesterolemia)	Y
16Feb2021 (−148)	09Nov2021 (119)	Acetylsalicylic Acid	Coronary Artery Disease	N
16Feb2021 (−148)	N/A	Prasugrel Hydrochloride	Coronary Artery Disease	Y
16Feb2021 (−148)	11May2021 (−64)	Rosuvastatin Calcium	Dyslipidemia/Hyperlipidemia/Hypercholesterolemia (Non-Familial Hypercholesterolemia)	N
16Feb2021 (−148)	N/A	Vonoprazan Fumarate	General Health	Y
26Aug2021 (44)	26Aug2021 (44)	Glyceryl Trinitrate	Other-Coronary Ct Angiography	N
26Aug2021 (44)	26Aug2021 (44)	Iopamidol	Other-Coronary Ct Angiography	N
26Aug2021 (44)	26Aug2021 (44)	Landiolol Hydrochloride	Other-Coronary Ct Angiography	N

Procedures					
Start date (Study day)	End date (Study day)	Reported Name of Procedure	Standardized Procedure Name	Indication	Ongoing
11Oct2021 (90)	11Oct2021 (90)	Percutaneous Coronary Intervention	Percutaneous Coronary Intervention	Unstable Angina	N
15Feb2021 (−149)	15Feb2021 (−149)	Percutaneous Coronary Intervention	Percutaneous Coronary Intervention	Coronary Artery Disease	N
18Mar2021 (−118)	18Mar2021 (−118)	Percutaneous Coronary Intervention	Percutaneous Coronary Intervention	Coronary Artery Disease	N

企業コメント：

2021 年 7 月 14 日（Day 1），治験薬の初回投与を受けた。2021 年 8 月 4 日（Day 22），胸痛（軽度）が発現した。2021 年 8 月 26 日，CT 血管造影が実施された。2021 年 9 月 8 日，CT 血管造影から，顕著かつ高度な狭窄は認められなかった。2021 年 10 月 6 日，労作時の呼吸困難が継続していた。2021 年 10 月 6 日（Day 85），不安定狭心症（軽度）が発現した。2021 年 10 月 11 日，冠動脈血管造影で，左回旋枝 15 番及び 13 番に顕著な狭窄が認められ，左回旋枝に狭窄が認められた。同日，被験者は不安定狭心症（軽度）のため入院した。被験者は PCI を受けた。治験薬の処方内容に変更はなかった。Iopamidol，landilol，nitroglycerine，isosorbide dinitrite，sodium chloride，lidocaine，diazepam，d-chloropheniramine maleate，omnipaque 及び heparin が投与された。2021 年 10 月 12 日（Day 91），不安定狭心症は消失し，被験者は退院した。2021 年 10 月 6 日（Day 85），治験薬の 2 回目投与を受けた。2022 年 4 月 6 日（Day 267），治験薬の最終投与を受けた。2022 年 7 月 6 日（Day 358），被験者は本試験を完了した。

本事象は治験担当医師により重症度は軽度，治験薬と関連なしと判断された。

5.8.2 インクリシラン 200 mg 群

被験者 [redacted] – 重篤な有害事象（骨折痛）

群：インクリシラン 200 mg 群

被験者背景：61 歳，男性，日本人

Smoking history			
Type of substance	Use occurred?	Usage status	Amount (pack year)
Tobacco	Y	Former	18.00000

Protocol Solicited Events			
Reported Term	Preferred Term	Start date	Ongoing
Dyslipidemia/Hyperlipidemia/Hypercholesterolemia (Non-Familial Hypercholesterolemia)	Dyslipidaemia/脂質異常症	2010	Y
Arterial Hypertension	Hypertension/高血圧	2010	Y
Coronary Artery Disease	Coronary Artery Disease/冠動脈疾患	18Apr2010	Y

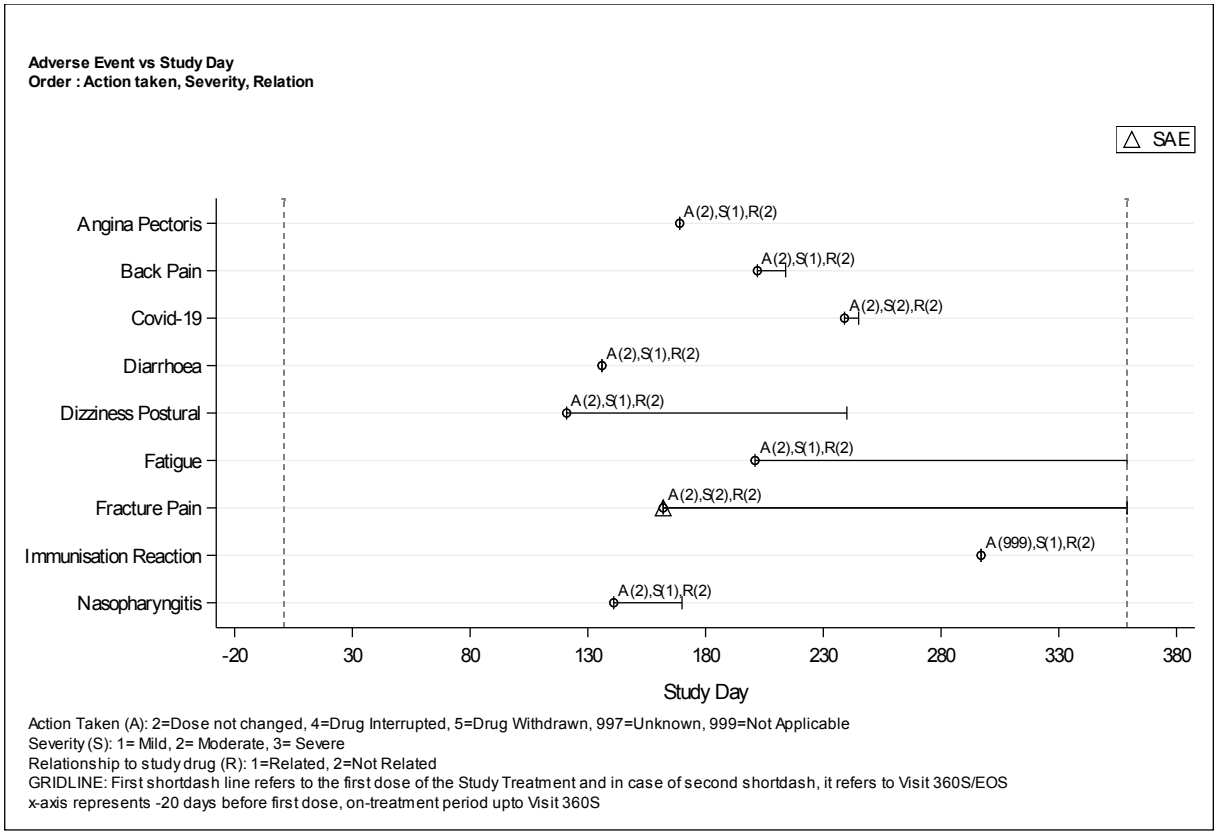
Medical History			
Reported Term	Preferred Term	Start date	Ongoing
Fracture(Left Wrist)	Wrist Fracture/手首関節骨折	N/A	Y
Fracture Pain	Fracture Pain/骨折痛	N/A	Y
Viral Hepatitis B	Hepatitis B/B 型肝炎	19Nov2008	N
Reflux Oesophagitis	Gastrooesophageal Reflux Disease/胃食道逆流性疾患	2010	Y
Fatty Liver	Hepatic Steatosis/脂肪肝	21Jun2011	Y
Bronchial Asthma	Asthma/喘息	Jun2013	Y
Constipation	Constipation/便秘	Jun2018	Y

Labs				
Visit	Visit Date	Study day	LDL Cholesterol (mg/dL) (normal range)	Local/Central
Screening	03Aug2021	−13	76 (50 - 130)	Central
Baseline	16Aug2021	1	83 (50 - 130)	Central
V1 (Day 1)	16Aug2021	1	83 (50 - 130)	Central
V2 (Day 14)	30Aug2021	15	41 (50 - 130)	Central
V3 (Day 30)	10Sep2021	26	21 (50 - 130)	Central
V4 (Day 60)	08Oct2021	54	25 (50 - 130)	Central
V5 (Day 90)	12Nov2021	89	31 (50 - 130)	Central
V6 (Day 104)	02Dec2021	109	22 (50 - 130)	Central
V7 (Day 120)	14Dec2021	121	31 (50 - 130)	Central
V8 (Day 150)	13Jan2022	151	31 (50 - 130)	Central
V9 (Day 180)	10Feb2022	179	26 (50 - 130)	Central
V10 (Day 210)	11Mar2022	208	15 (50 - 130)	Central
V11 (Day 270)	12May2022	270	36 (50 - 130)	Central
V12 (Day 300)	17Jun2022	306	18 (50 - 130)	Central
EOS	09Aug2022	359	17 (50 - 130)	Central

Study Drug Administration					
Visit Name	Date of dose	Day of dose	Anatomical location	Laterality	Dose modification type
V1 (Baseline)	16Aug2021	1	Abdominal Region	Right	N
V5 (Day 90)	12Nov2021	89	Abdominal Region	Left	N
V11 (Day 270)	12May2022	270	Abdominal Region	Right	N

Disposition			
Category for disposition event*	Completion Status	Start Day	Date of Event
Day 180	Completed	179	10Feb2022
Day 180s	Completed	179	10Feb2022
Day 360	Completed	270	12May2022
Day 360s	Completed	359	09Aug2022

*: Day 180 及び Day 360 は Treatment disposition，Day 180s 及び Day 360s は Study disposition を示す。



Adverse Event						
Preferred Term	Start Study Day	End Study Day	Action taken(A), Severity(S), Relationship(R)	Event Ongoing?	SAE	AED
Dizziness postural/体位性めまい	121	240	A(2),S(1),R(2)			
Diarrhoea/下痢	136	136	A(2),S(1),R(2)			
Nasopharyngitis/上咽頭炎	141	170	A(2),S(1),R(2)			
Fracture pain/骨折痛	162	N/A	A(2),S(2),R(2)	Y	Y	
Angina pectoris/狭心症	169	169	A(2),S(1),R(2)			
Fatigue/疲労	201	N/A	A(2),S(1),R(2)	Y		
Back pain/背部痛	202	214	A(2),S(1),R(2)			
COVID-19/COVID-19	239	245	A(2),S(2),R(2)			
Immunisation reaction/免疫反応	297	297	A(999),S(1),R(2)			

Action taken (A): 2=Dose not changed, 4=Drug interrupted, 5=Drug Withdrawn, 997=Unknown, 999=Not Applocable
Severity (S): 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe
Relationship to study drug (R): 1=Related, 2=Not Related

Concomitant medication				
CM Start date (Study day)	CM End date (Study day)	Standardized Medication Name	Indication	Ongoing
2010	N/A	Losartan Potassium	Arterial Hypertension	Y
2010	N/A	Rabeprazole Sodium	Reflux Oesophagitis	Y
2018	N/A	Magnesium Oxide	Constipation	Y
02May2020 (−471)	N/A	Fluticasone Propionate;formoterol Fumarate	Bronchial Asthma	Y
02May2020 (−471)	N/A	Montelukast Sodium	Bronchial Asthma	Y
04Jan2022 (142)	20Jan2022 (158)	Dextromethorphan Hydrobromide Monohydrate	Common Cold	N
04Jan2022 (142)	20Jan2022 (158)	Herbal Diaphoretics And Other Herbal Cough And Cold Remedies	Common Cold	N
04Jan2022 (142)	20Jan2022 (158)	L-Carbocisteine	Common Cold	N
04Jan2022 (142)	10Jan2022 (148)	Levocetirizine Dihydrochloride	Common Cold	N
04Jan2022 (142)	19Jan2022 (157)	Tulobuterol	Common Cold	N
04Mar2022 (201)	N/A	Arginine Hydrochloride;ascorbic Acid;caffeine;eleutherococcus Senticosus;herbal Nos;nicotinamide;oxoamidine;pyridoxine Hydrochloride;riboflavin;vitamin B1 Nos;vitamin E Nos	Fatigue	Y
06Jun2022 (295)	30Jun2022 (319)	Loxoprofen Sodium	Exacerbation Of Fracture Pain	N
07Jun2022 (296)	07Jun2022 (296)	Tozinameran	General Health	N
10Feb2022 (179)	N/A	Diltiazem Hydrochloride	Multiple	Y
11Apr2022 (239)	12Apr2022 (240)	Paracetamol	Covid-19	N
11Mar2022 (208)	17Mar2022 (214)	Ketoprofen	Low Back Pain	N
13Jan2022 (151)	20Jan2022 (158)	Clarithromycin	Common Cold	N
14Dec2021 (121)	14Dec2021 (121)	Influenza Vaccine	General Health	N
15Dec2021 (122)	09Feb2022 (178)	Bisoprolol Fumarate	Dizziness On Standing Up	N
19May2022 (277)	19May2022 (277)	Calcium Chloride Dihydrate;potassium Chloride;sodium Chloride;sodium Lactate	Other-Infusion	N
19May2022 (277)	24May2022 (282)	Clarithromycin	General Health	N
19May2022 (277)	19May2022 (277)	Epinephrine;lidocaine Hydrochloride	Other-Local Anesthesia	N
19May2022 (277)	19May2022 (277)	Flomoxef Sodium	General Health	N
19May2022 (277)	22May2022 (280)	Flurbiprofen Axetil	Other-Postoperative Analgesia	N
19May2022 (277)	24May2022 (282)	Paracetamol	Other-Postoperative Anti-Inflammatory Analgesia	N
19May2022 (277)	19May2022 (277)	Ropivacaine Hydrochloride	Other-Local Anesthesia	N
19May2022 (277)	19May2022 (277)	Sodium Chloride	Other-Infusion	N
19Oct2020 (−301)	N/A	Atorvastatin Calcium Trihydrate	Dyslipidemia/Hyperlipidemia/Hypercholesterolemia(Non-Familial Hypercholesterolemia)	Y
20May2022 (278)	20May2022 (278)	Gentamicin Sulfate	General Health	N

20May2022 (278)	28May2022 (286)	Neomycin Sulfate	General Health	N
24Apr2021 (−114)	14Dec2021 (121)	Bisoprolol Fumarate	Coronary Artery Disease	N
25May2022 (283)	08Jun2022 (297)	Loxoprofen Sodium	Exacerbation Of Fracture Pain	N
27Aug2011 (−3642)	N/A	Ezetimibe	Dyslipidemia/Hyperlipidemia/Hypercholesterolemia(Non-Familial Hypercholesterolemia)	Y
28Oct2019 (−658)	N/A	Clopidogrel Bisulfate	Coronary Artery Disease	Y
29Dec2021 (136)	29Dec2021 (136)	Bromhexine Hydrochloride;caffeine;carbinoxamine Maleate;dihydrocodeine Phosphate;methylephedrine Hydrochloride-Dl;paracetamol;riboflavin;sulbutiamine	Diarrhoea	N
31Jan2022 (169)	31Jan2022 (169)	Glyceryl Trinitrate	Anginal Attack	N

Procedures

Start date (Study day)	End date (Study day)	Reported Name of Procedure	Standardized Procedure Name	Indication	Ongoing
19May2022 (277)	19May2022 (277)	Bone Graft	Bone Graft	Exacerbation Of Fracture Pain	N
19May2022 (277)	30May2022 (288)	Cast	Cast Application	Exacerbation Of Fracture Pain	N
19May2022 (277)	19May2022 (277)	Joint Arthroplasty	Joint Arthroplasty	Exacerbation Of Fracture Pain	N
30May2022 (288)	13Jun2022 (302)	Cast Application	Cast Application	Exacerbation Of Fracture Pain	N
30May2022 (288)	30Jun2022 (319)	Electromagnetic Therapy	Magnetic Therapy	Exacerbation Of Fracture Pain	N
30May2022 (288)	N/A	Massage	Massage	Exacerbation Of Fracture Pain	Y

企業コメント：

被験者は高校生のときに左手を骨折したことがあり，数年間にわたって疼痛があった。2021年11月12日（Day 89），治験薬の2回目投与を受けた。2022年1月24日（Day 162），被験者は骨折痛（骨折痛の増悪；中等度）のため整形外科医を受診した。治験薬の処方内容に変更はなかった。2022年5月19日，被験者は入院し，骨折痛の増悪に対して関節形成及び骨移植を受けた。同日，被験者は骨折痛の増悪に対してギプスを装着した。2022年5月25日，被験者は退院した。2022年5月30日，被験者はギプスを外したが，同日，骨折痛の増悪のため再度ギプスを装着し，マッサージ及び電磁療法を受けた。2022年6月13日，被験者はギプスを外した。2022年5月12日（Day 270），治験薬の最終投与を受けた。2022年8月9日（Day 359），被験者は本試験を完了した。本試験完了時，骨折痛は消失していなかった。

本事象は治験担当医師により重症度は中等度，治験薬と関連なしと判断された。

被験者[redacted] – 重篤な有害事象（コントロール不良の糖尿病）

群：インクリシラン 200 mg 群

被験者背景：58 歳，男性，日本人

Smoking history			
Type of substance	Use occurred?	Usage status	Amount (pack year)
Tobacco	Y	Current	38.00000

Protocol Solicited Events			
Reported Term	Preferred Term	Start date	Ongoing
Coronary Artery Disease	Coronary Artery Disease/冠動脈疾患	2006	Y
Diabetes Mellitus	Diabetes Mellitus/糖尿病	2010	Y
Dyslipidemia/Hyperlipidemia/Hypercholesterolemia(Non-Familial Hypercholesterolemia)	Dyslipidaemia/脂質異常症	2012	Y

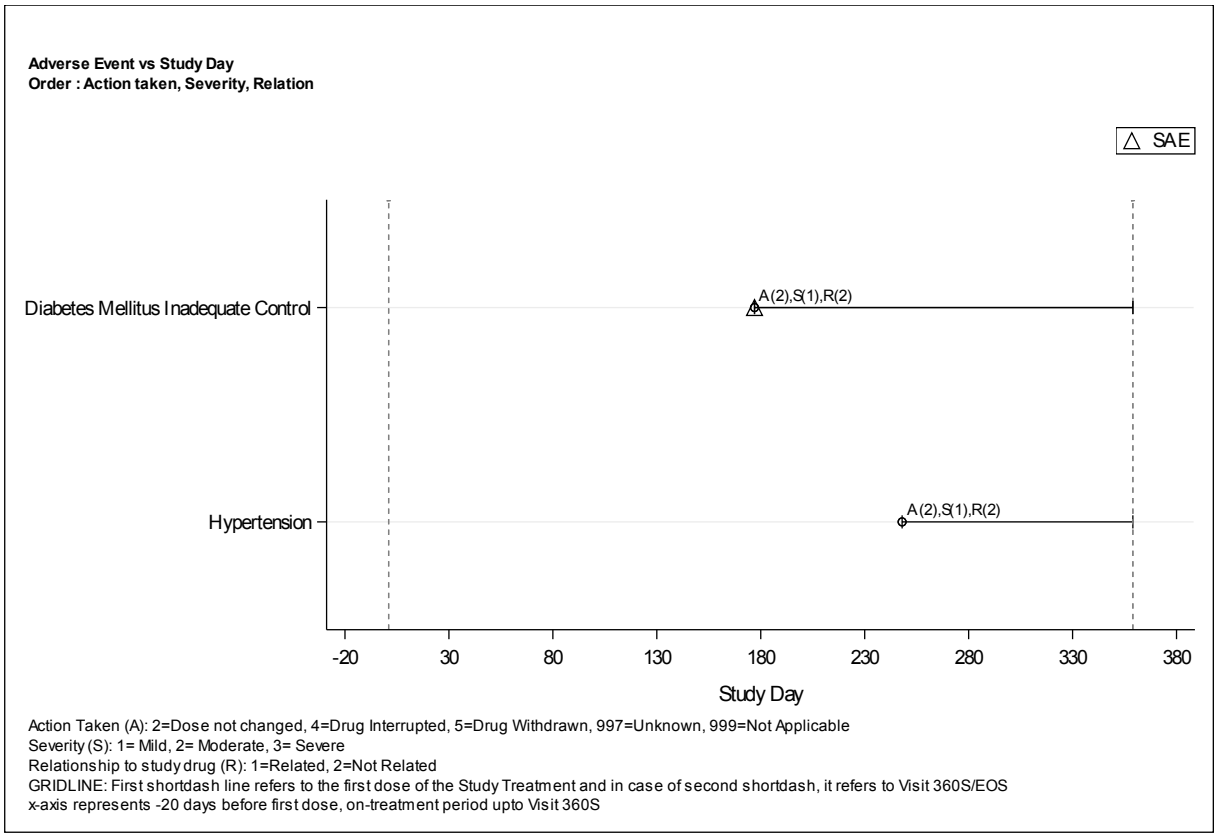
Medical History			
Reported Term	Preferred Term	Start date	Ongoing
Atrial Fibrillation	Atrial Fibrillation/心房細動	2005	Y
Bipolar Disorder	Bipolar Disorder/双極性障害	2010	Y
Hepatic Steatosis	Hepatic Steatosis/脂肪肝	2011	Y
Pollinosis	Seasonal Allergy/季節性アレルギー	2011	Y
Obesity	Obesity/肥満	2013	Y
Insomnia	Insomnia/不眠症	2015	Y
Shoulder Pain	Arthralgia/関節痛	2018	Y

Labs				
Visit	Visit Date	Study day	LDL Cholesterol (mg/dL) (normal range)	Local/Central
Screening	07Oct2021	−13	98 (50 - 130)	Central
Baseline	20Oct2021	1	98 (50 - 130)	Central
V1 (Day 1)	20Oct2021	1	98 (50 - 130)	Central
V2 (Day 14)	27Oct2021	8	73 (50 - 130)	Central
V3 (Day 30)	24Nov2021	36	42 (50 - 130)	Central
V4 (Day 60)	23Dec2021	65	49 (50 - 130)	Central
V5 (Day 90)	13Jan2022	86	42 (50 - 130)	Central
V6 (Day 104)	27Jan2022	100	42 (50 - 130)	Central
V7 (Day 120)	17Feb2022	121	38 (50 - 130)	Central
V8 (Day 150)	17Mar2022	149	33 (50 - 130)	Central
V9 (Day 180)	14Apr2022	177	49 (50 - 130)	Central
V10 (Day 210)	12May2022	205	40 (50 - 130)	Central
V11 (Day 270)	14Jul2022	268	56 (50 - 130)	Central
V12 (Day 300)	18Aug2022	303	40 (50 - 130)	Central
EOS	13Oct2022	359	50 (50 - 130)	Central

Study Drug Administration					
Visit Name	Date of dose	Day of dose	Anatomical location	Laterality	Dose modification type
V1 (Baseline)	20Oct2021	1	Abdominal Region	Right	N
V5 (Day 90)	13Jan2022	86	Abdominal Region	Left	N

V11 (Day 270)	14Jul2022	268	Abdominal Region	Right	N
Disposition					
Category for disposition event*		Completion Status	Start Day		Date of Event
Day 180		Completed	177		14Apr2022
Day 180s		Completed	177		14Apr2022
Day 360		Completed	268		14Jul2022
Day 360s		Completed	359		13Oct2022

*: Day 180 及び Day 360 は Treatment disposition，Day 180s 及び Day 360s は Study disposition を示す。



Adverse Event						
Preferred Term	Start Study Day	End Study Day	Action taken(A), Severity(S), Relationship(R)	Event Ongoing?	SAE	AED
Diabetes mellitus inadequate control/コントロール不良の糖尿病	177	359	A(2),S(1),R(2)		Y	
Hypertension/高血圧	248	359	A(2),S(1),R(2)			

Action taken (A): 2=Dose not changed, 4=Drug interrupted, 5=Drug Withdrawn, 997=Unknown, 999=Not Applocable
Severity (S): 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe
Relationship to study drug (R): 1=Related, 2=Not Related

Concomitant medication				
CM Start date (Study day)	CM End date (Study day)	Standardized Medication Name	Indication	Ongoing
2005	2006	Acetylsalicylic Acid	General Health	N
2006	23Jun2022 (247)	Acetylsalicylic Acid	Coronary Artery Disease	N
2015	N/A	Brotizolam	Insomnia	Y
2015	N/A	Disopyramide Phosphate	Atrial Fibrillation	Y
2015	N/A	Nicorandil	Coronary Artery Disease	Y
2015	23Jun2022 (247)	Verapamil Hydrochloride	Atrial Fibrillation	N
2016	16Jun2022 (240)	Glimepiride	Diabetes Mellitus	N
2016	N/A	Lamotrigine	Bipolar Disorder	Y
2016	16Jun2022 (240)	Metformin Hydrochloride	Diabetes Mellitus	N
2017	16Jun2022 (240)	Teneligliptin Hydrobromide Hydrate	Diabetes Mellitus	N
2020	N/A	Lorazepam	Bipolar Disorder	Y
2020	N/A	Loxoprofen Sodium Dihydrate	Shoulder Pain	Y
2020	N/A	Risperidone	Bipolar Disorder	Y
09Jul2016 (−1929)	28Jul2021 (−84)	Rosuvastatin Calcium	Dyslipidemia/Hyperlipidemia/Hypercholesterolemia(Non-Familial Hypercholesterolemia)	N
17Jun2022 (241)	N/A	Insulin Aspart	Multiple	Y
17Jun2022 (241)	N/A	Insulin Glargine	Multiple	Y
24Jun2022 (248)	N/A	Edoxaban Tosilate Monohydrate	Atrial Fibrillation	Y
24Jun2022 (248)	N/A	Olmesartan Medoxomil	Hypertension	Y
26Feb2022 (130)	20May2022 (213)	Fexofenadine Hydrochloride	Pollinosis	N
29Jul2021 (−83)	N/A	Pitavastatin Calcium	Dyslipidemia/Hyperlipidemia/Hypercholesterolemia(Non-Familial Hypercholesterolemia)	Y

企業コメント：

被験者は 2010 年から合併症である糖尿病を有していた。2022 年 1 月 13 日（Day 86），治験薬の 2 回目投与を受けた。2022 年 4 月 14 日（Day 177），被験者は血糖コントロールの悪化（コントロール不良の糖尿病，軽度）と診断された。2022 年 6 月 17 日（Day 241），被験者は血糖コントロールの悪化に対する治療のため入院した。治験薬の処方内容に変更はなかった。Glimepiride, metformin，teneligliptin，insulin glargine 及び insulin aspart が投与された。2022 年 6 月 28 日（Day 252），臨床経過良好のため被験者は退院した。2022 年 10 月 13 日（Day 359），コントロール不良の糖尿病は消失した。

中央検査機関で測定した被験者の臨床検査値を以下に示す：

- ヘモグロビン A1c（HbA1c）（基準範囲：4.0%～6.0%）：7.7%［スクリーニング時（Day −13）］，7.8%（Day 86），9.1%（Day 177）及び 5.7%（Day 359）
- グルコース（基準範囲：60～115 mg/dL）：151 mg/dL（Day −13），149 mg/dL（Day 1），164 mg/dL（Day 8），193 mg/dL（Day 36），179 mg/dL（Day 65），181 mg/dL（Day 86），

198 mg/dL（Day 100），204 mg/dL（Day 121），212 mg/dL（Day 149），213 mg/dL（Day 177），223 mg/dL（Day 205），138 mg/dL（Day 268），106 mg/dL（Day 303）及び101 mg/dL（Day 359）

2022 年 7 月 14 日（Day 268），治験薬の最終投与を受けた。2022 年 10 月 13 日（Day 359），被験者は本試験を完了した。

本事象は治験担当医師により重症度は軽度，治験薬と関連なしと判断された。

被験者 [redacted] – 重篤な有害事象（網膜上膜）

群：インクリシラン 200 mg 群

被験者背景：81 歳，男性，日本人

Smoking history			
Type of substance	Use occurred?	Usage status	Amount (pack year)
Tobacco	Y	Former	25.00000

Protocol Solicited Events			
Reported Term	Preferred Term	Start date	Ongoing
Dyslipidemia/Hyperlipidemia/Hypercholesterolemia(Non-Familial Hypercholesterolemia)	Dyslipidaemia/脂質異常症	02May1998	Y
Arterial Hypertension	Hypertension/高血圧	23Aug1998	Y
Coronary Artery Disease	Coronary Artery Disease/冠動脈疾患	13Jul2007	Y
Diabetes Mellitus	Diabetes Mellitus/糖尿病	13Feb2010	Y

Medical History			
Reported Term	Preferred Term	Start date	Ongoing
Right Inguinal Hernia	Inguinal Hernia/鼠径ヘルニア	02May1998	N
Hyperuricemia	Hyperuricaemia/高尿酸血症	02May1998	Y
Pollinosis	Seasonal Allergy/季節性アレルギー	2000	Y
Epimacular Membrane	Epiretinal Membrane/網膜上膜	21Oct2000	Y
Cataract	Cataract/白内障	07Feb2004	Y
Fatty Liver	Hepatic Steatosis/脂肪肝	24Nov2004	Y
Knee Pain	Arthralgia/関節痛	24Jan2009	Y
Sleep Apnoeas	Sleep Apnoea Syndrome/睡眠時無呼吸症候群	25Jun2011	Y
Chronic Kidney Disease	Chronic Kidney Disease/慢性腎臓病	2013	Y
Left Inguinal Hernia	Inguinal Hernia/鼠径ヘルニア	03Jun2019	N
Lumbar Spondylosis	Spinal Osteoarthritis/変形性脊椎症	03Jun2019	Y
Aortic Valve Stenosis (And Insufficiency)	Aortic Valve Disease Mixed/混合性大動脈弁疾患	21May2020	Y

Labs				
Visit	Visit Date	Study day	LDL Cholesterol (mg/dL) (normal range)	Local/Central
Screening	02Sep2021	−14	138 (50 - 130)	Central
Baseline	16Sep2021	1	121 (50 - 130)	Central
V1 (Day 1)	16Sep2021	1	121 (50 - 130)	Central

V2 (Day 14)	29Sep2021	14	62 (50 - 130)	Central
V3 (Day 30)	14Oct2021	29	57 (50 - 130)	Central
V4 (Day 60)	11Nov2021	57	50 (50 - 130)	Central
V5 (Day 90)	09Dec2021	85	58 (50 - 130)	Central
V6 (Day 104)	23Dec2021	99	49 (50 - 130)	Central
V7 (Day 120)	20Jan2022	127	54 (50 - 130)	Central
V8 (Day 150)	09Feb2022	147	59 (50 - 130)	Central
V9 (Day 180)	10Mar2022	176	69 (50 - 130)	Central
V10 (Day 210)	07Apr2022	204	71 (50 - 130)	Central
V11 (Day 270)	09Jun2022	267	82 (50 - 130)	Central
V12 (Day 300)	07Jul2022	295	71 (50 - 130)	Central
EOS	08Sep2022	358	66 (50 - 130)	Central

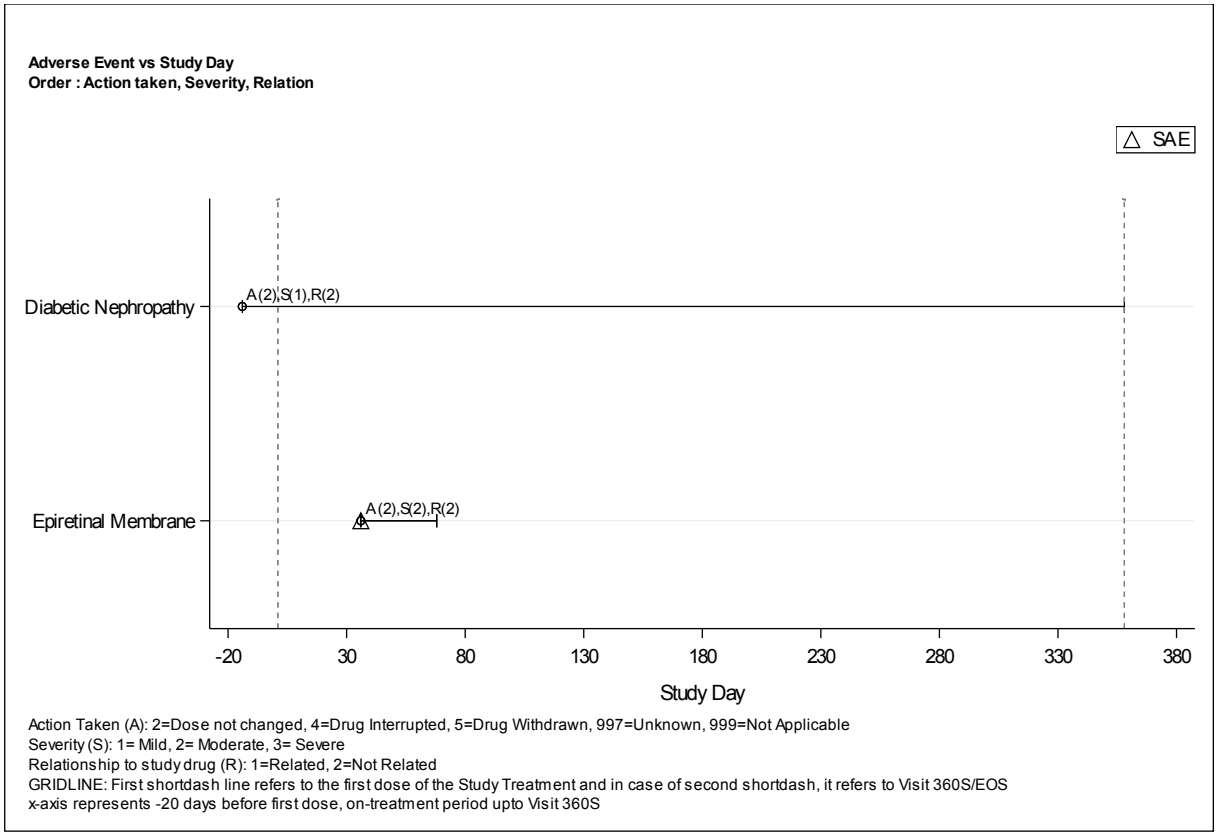
Study Drug Administration

Visit Name	Date of dose	Day of dose	Anatomical location	Laterality	Dose modification type
V1 (Baseline)	16Sep2021	1	Abdominal Region	Right	N
V5 (Day 90)	09Dec2021	85	Abdominal Region	Left	N
V11 (Day 270)	09Jun2022	267	Abdominal Region	Right	N

Disposition

Category for disposition event*	Completion Status	Start Day	Date of Event
Day 180	Completed	176	10Mar2022
Day 180s	Completed	176	10Mar2022
Day 360	Completed	267	09Jun2022
Day 360s	Completed	358	08Sep2022

*: Day 180 及び Day 360 は Treatment disposition，Day 180s 及び Day 360s は Study disposition を示す。



Adverse Event						
Preferred Term	Start Study Day	End Study Day	Action taken(A), Severity(S), Relationship(R)	Event Ongoing?	SAE	AED
Diabetic nephropathy/糖尿病性腎症	−14	N/A	A(2),S(1),R(2)	Y		
Epiretinal membrane/網膜上膜	36	68	A(2),S(2),R(2)		Y	

Action taken (A): 2=Dose not changed, 4=Drug interrupted, 5=Drug Withdrawn, 997=Unknown, 999=Not Applocable
Severity (S): 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe
Relationship to study drug (R): 1=Related, 2=Not Related

Concomitant medication				
CM Start date (Study day)	CM End date (Study day)	Standardized Medication Name	Indication	Ongoing
01Mar2016 (−2025)	N/A	Metformin Hydrochloride	Diabetes Mellitus	Y
03Dec2013 (−2844)	N/A	Amlodipine Besilate	Arterial Hypertension	Y
03Dec2013 (−2844)	N/A	Irbesartan	Arterial Hypertension	Y
06Feb2022 (144)	06Feb2022 (144)	Covid-19 Vaccine	General Health	N
08Jul2021 (−70)	N/A	Pravastatin Sodium	Dyslipidemia/Hyperlipidemia/Hypercholesterolemia(Non-Familial Hypercholesterolemia)	Y
10Feb2022 (148)	N/A	Bisoprolol Fumarate	Arterial Hypertension	Y

10Sep2019 (−737)	N/A	Mecobalamin	Lumbar Spondylosis	Y
12Sep2009 (−4387)	N/A	Ursodeoxycholic Acid	Fatty Liver	Y
13May2015 (−2318)	N/A	Trichlormethiazide	Arterial Hypertension	Y
13May2020 (−491)	N/A	Omega-3-Acid Ethyl Ester	Dyslipidemia/Hyperlipidemia/Hypercholesterolemia(Non-Familial Hypercholesterolemia)	Y
14Sep2003 (−6577)	N/A	Allopurinol	Hyperuricemia	Y
17Jun2019 (−822)	N/A	Limaprost Alfadex	Lumbar Spondylosis	Y
18Nov2014 (−2494)	N/A	Loxoprofen Sodium Dihydrate	Multiple	Y
18Nov2021 (64)	31Dec2021 (107)	Levofloxacin	General Health	N
18Nov2021 (64)	31Dec2021 (107)	Phenylephrine Hydrochloride;tropicamide	General Health	N
20Jul2007 (−5172)	N/A	Acetylsalicylic Acid	Coronary Artery Disease	Y
20Jul2007 (−5172)	N/A	Ticlopidine Hydrochloride	Coronary Artery Disease	Y
24Jul2022 (312)	24Jul2022 (312)	Covid-19 Vaccine	General Health	N
27Nov2021 (73)	27Nov2021 (73)	Influenza Vaccine	General Health	N

Procedures

Start date (Study day)	End date (Study day)	Reported Name of Procedure	Standardized Procedure Name	Indication	Ongoing
09Jun2020 (−464)	09Jun2020 (−464)	Repair Of Left Inguinal Hernia	Inguinal Hernia Repair	Left Inguinal Hernia	N
13Sep2018 (−1099)	13Sep2018 (−1099)	Left Cataract Operation	Cataract Operation	Cataract	N
13Sep2018 (−1099)	13Sep2018 (−1099)	Left Vitrectomy	Vitrectomy	Epimacular Membrane	N
15May1998 (−8525)	15May1998 (−8525)	Repair Of Right Inguinal Hernia	Inguinal Hernia Repair	Right Inguinal Hernia	N
17Nov2021 (63)	17Nov2021 (63)	Rigft Cataract Operation	Cataract Operation	Cataract	N
17Nov2021 (63)	17Nov2021 (63)	Rigft Pars Plana Vitrectomy	Vitrectomy	Worsening Of Right Epimacular Membrane	N
18Jul2007 (−5174)	18Jul2007 (−5174)	Percutaneous Coronary Intervention	Percutaneous Coronary Intervention	Coronary Artery Disease	N
28Aug2007 (−5133)	28Aug2007 (−5133)	Percutaneous Coronary Intervention	Percutaneous Coronary Intervention	Coronary Artery Disease	N

企業コメント：

2021 年 9 月 16 日（Day 1），治験薬の初回投与を受けた。2021 年 10 月 21 日（Day 36），右黄斑上膜の悪化（網膜上膜，中等度）が発現した。被験者には視力不良の症状があった。2021 年 11 月 16 日，被験者は入院した。2021 年 11 月 17 日，被験者は右眼の経毛様体扁平部硝子体切除（手術）を受けた。同日，被験者は白内障の合併症のため，右眼の白内障手術を受けた。治験薬の処方内容に変更はなかった。2021 年 11 月 22 日（Day 68），網膜上膜は消失し，被験者は退院

した。2022 年 6 月 9 日（Day 267），治験薬の最終投与を受けた。2022 年 9 月 8 日（Day 358），被験者は本試験を完了した。

本事象は治験担当医師により重症度は中等度，治験薬と関連なしと判断された。

被験者 [redacted] – 重篤な有害事象（末梢動脈閉塞）

群：インクリシラン 200 mg 群

被験者背景：62 歳，男性，日本人

Smoking history			
Type of substance	Use occurred?	Usage status	Amount (pack year)
Tobacco	Y	Current	13.00000

Protocol Solicited Events			
Reported Term	Preferred Term	Start date	Ongoing
Coronary Artery Disease	Coronary Artery Disease/冠動脈疾患	29Oct2009	N
Dyslipidemia/Hyperlipidemia/Hypercholesterolemia(Non-Familial Hypercholesterolemia)	Dyslipidaemia/脂質異常症	29Oct2009	Y
Arterial Hypertension	Hypertension/高血圧	29Oct2009	Y
Diabetes Mellitus	Diabetes Mellitus/糖尿病	02Dec2009	Y

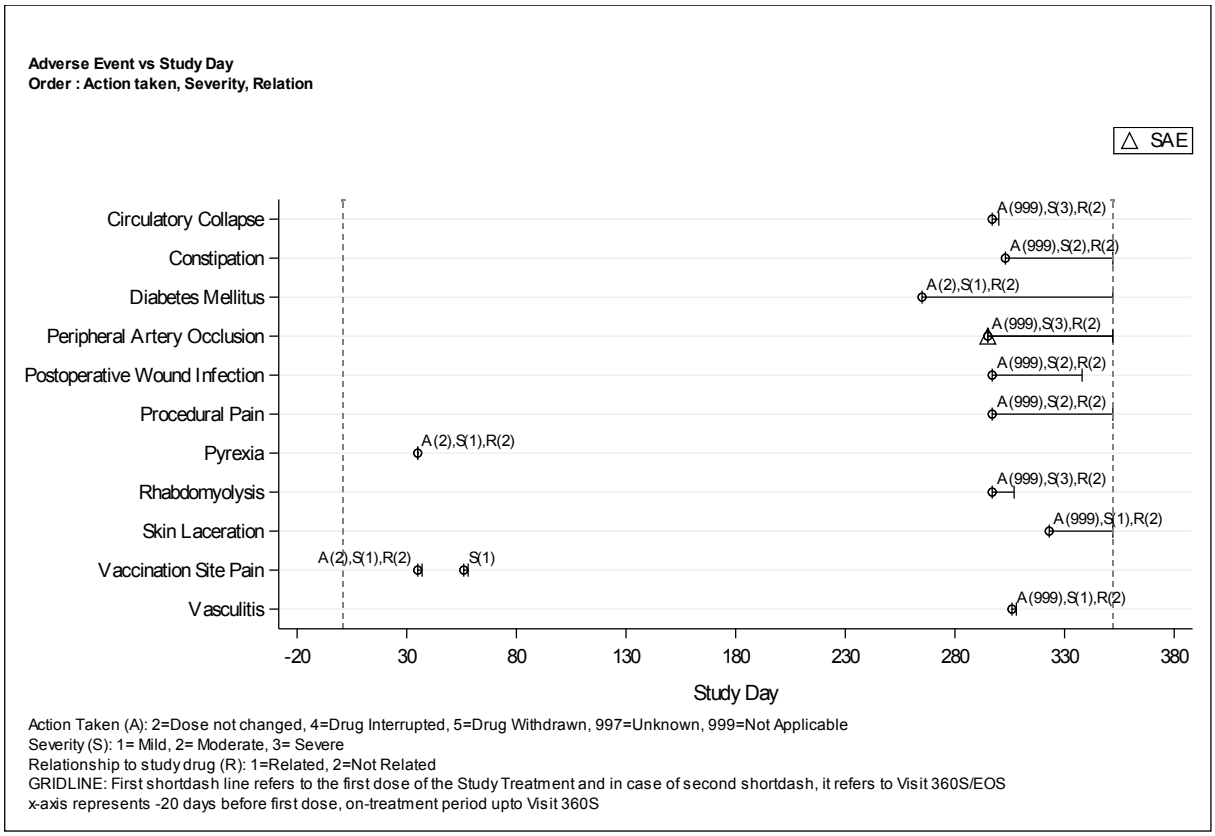
Medical History			
Reported Term	Preferred Term	Start date	Ongoing
Hyperuricemia	Hyperuricaemia/高尿酸血症	29Oct2009	Y

Labs				
Visit	Visit Date	Study day	LDL Cholesterol (mg/dL) (normal range)	Local/Central
Screening	19May2021	−7	108 (50 - 130)	Central
Baseline	26May2021	1	94 (50 - 130)	Central
V1 (Day 1)	26May2021	1	94 (50 - 130)	Central
V2 (Day 14)	03Jun2021	9	74 (50 - 130)	Central
V3 (Day 30)	23Jun2021	29	42 (50 - 130)	Central
V4 (Day 60)	26Jul2021	62	85 (50 - 130)	Central
V5 (Day 90)	18Aug2021	85	39 (50 - 130)	Central
V6 (Day 104)	06Sep2021	104	40 (50 - 130)	Central
V7 (Day 120)	15Sep2021	113	45 (50 - 130)	Central
V8 (Day 150)	20Oct2021	148	42 (50 - 130)	Central
V9 (Day 180)	15Nov2021	174	41 (50 - 130)	Central
V10 (Day 210)	20Dec2021	209	38 (50 - 130)	Central
V11 (Day 270)	14Feb2022	265	41 (50 - 130)	Central
V12 (Day 300)	14Mar2022	293	42 (50 - 130)	Central
EOS	12May2022	352	44 (50 - 130)	Central

Study Drug Administration					
Visit Name	Date of dose	Day of dose	Anatomical location	Laterality	Dose modification type
V1 (Baseline)	26May2021	1	Arm	Right	N
V5 (Day 90)	18Aug2021	85	Arm	Left	N

V11 (Day 270)	14Feb2022	265	Arm	Right	N
Disposition					
Category for disposition event*		Completion Status	Start Day		Date of Event
Day 180		Completed	174		15Nov2021
Day 180s		Completed	174		15Nov2021
Day 360		Completed	265		14Feb2022
Day 360s		Completed	352		12May2022

*: Day 180 及び Day 360 は Treatment disposition，Day 180s 及び Day 360s は Study disposition を示す。



Adverse Event						
Preferred Term	Start Study Day	End Study Day	Action taken(A), Severity(S), Relationship(R)	Event Ongoing?	SAE	AED
Pyrexia/発熱	35	35	A(2),S(1),R(2)			
Vaccination site pain/ワクチン接種部位疼痛	35	37	A(2),S(1),R(2)			
Vaccination site pain/ワクチン接種部位疼痛	56	58	A(2),S(1) ,R(2)			
Diabetes mellitus/糖尿病	265	N/A	A(2),S(1),R(2)	Y		
Peripheral artery occlusion/末梢動脈閉塞	295	N/A	A(999),S(3),R(2)	Y	Y	
Circulatory collapse/循環虚脱	297	300	A(999),S(3),R(2)			
Postoperative wound infection/術後創感染	297	338	A(999),S(2),R(2)			
Procedural pain/処置による疼痛	297	N/A	A(999),S(2),R(2)	Y		
Rhabdomyolysis/横紋筋融解症	297	307	A(999),S(3),R(2)			
Constipation/便秘	303	N/A	A(999),S(2),R(2)	Y		
Vasculitis/血管炎	306	308	A(999),S(1),R(2)			
Skin laceration/皮膚裂傷	323	352	A(999),S(1),R(2)			

Action taken (A): 2=Dose not changed, 4=Drug interrupted, 5=Drug Withdrawn, 997=Unknown, 999=Not Applocable

Severity (S): 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe

Relationship to study drug (R): 1=Related, 2=Not Related

Concomitant medication				
CM Start date (Study day)	CM End date (Study day)	Standardized Medication Name	Indication	Ongoing
01Apr2022 (311)	01Apr2022 (311)	Iopamidol	Other-Contrast Agent At The Time Of Examination	N
01Apr2022 (311)	01Apr2022 (311)	Isosorbide Mononitrate	General Health	N
01Apr2022 (311)	01Apr2022 (311)	Metoprolol Tartrate	Coronary Artery Disease	N
01Feb2017 (−1575)	15Mar2022 (294)	Metformin Hydrochloride	Diabetes Mellitus	N
01May2022 (341)	N/A	Magnesium Oxide	Constipation	Y
07Apr2022 (317)	23Apr2022 (333)	Pregabalin	Postooperative Pain	N
08Jan2010 (−4156)	15Mar2022 (294)	Voglibose	Diabetes Mellitus	N
11May2022 (351)	N/A	Insulin Glulisine	Multiple	Y
12Apr2022 (322)	13Apr2022 (323)	Duloxetine Hydrochloride	Postooperative Pain	N
12Apr2022 (322)	12Apr2022 (322)	Glucose;sodium Chloride;sodium Lactate	General Health	N
12Apr2022 (322)	12Apr2022 (322)	Heparin Sodium	Other-For Catheterization	N
12Apr2022 (322)	12Apr2022 (322)	Iopamidol	Other-Contrast Agent At The Time Of Examination	N
12Apr2022 (322)	12Apr2022 (322)	Isosorbide Mononitrate	Other-For Catheterization	N
12Apr2022 (322)	12Apr2022 (322)	Lidocaine	Other-For Catheterization	N

12Aug2016 (−1748)	N/A	Rabeprazole Sodium	General Health	Y
13Apr2022 (323)	13Apr2022 (323)	Petrolatum	Skin Tear	N
14Apr2022 (324)	14Apr2022 (324)	Adenosine Triphosphate Disodium Trihydrate	Other-For Inspection	N
14Apr2022 (324)	30Apr2022 (340)	Magnesium Oxide	Constipation	N
14Mar2022 (293)	15Mar2022 (294)	Semaglutide	Multiple	N
17Feb2021 (−98)	25Jul2021 (61)	Metformin Hydrochloride;vildagliptin	Diabetes Mellitus	N
17Jun2010 (−3996)	N/A	Eicosapentaenoic Acid Ethyl Ester	Dyslipidemia/Hyperlipidemia/Hypercholesterolemia(Non-Familial Hypercholesterolemia)	Y
17Mar2022 (296)	17Mar2022 (296)	Fentanyl Citrate	Acutel Leg Artery Occlusion	N
17Mar2022 (296)	17Mar2022 (296)	Glucose;sodium Chloride	General Health	N
17Mar2022 (296)	18Mar2022 (297)	Insulin Glargine	Multiple	N
17Mar2022 (296)	17Mar2022 (296)	Insulin Human	Multiple	N
17Mar2022 (296)	17Mar2022 (296)	Iopamidol	Other-Contrast Agent At The Time Of Examination	N
18Apr2022 (328)	18Apr2022 (328)	Apixaban	General Health	N
18Apr2022 (328)	19Apr2022 (329)	Calcium Chloride Dihydrate;potassium Chloride;sodium Chloride;sodium Lactate	General Health	N
18Apr2022 (328)	18Apr2022 (328)	Clopidogrel Bisulfate	General Health	N
18Apr2022 (328)	18Apr2022 (328)	Heparin Sodium	General Health	N
18Apr2022 (328)	18Apr2022 (328)	Iopamidol	Other-Contrast Agent At The Time Of Examination	N
18Mar2022 (297)	29Mar2022 (308)	Alprostadil	Acutel Leg Artery Occlusion	N
18Mar2022 (297)	18Mar2022 (297)	Calcium Chloride Dihydrate;magnesium Chloride Hexahydrate;potassium Chloride;sodium Bicarbonate;sodium Chloride;sodium Citrate Dihydrate	Other-Treatment During Surgery	N
18Mar2022 (297)	18Mar2022 (297)	Calcium Gluconate	Other-Treatment During Surgery	N
18Mar2022 (297)	18Mar2022 (297)	Calcium Gluconate Monohydrate;glucose;magnesium Chloride Hexahydrate;potassium Chloride;sodium Acetate;sodium Chloride;sodium Citrate Dihydrate	Other-Treatment During Surgery	N
18Mar2022 (297)	18Mar2022 (297)	Carbohydrates Nos;potassium Chloride;sodium Chloride;sodium Lactate	Other-Treatment During Surgery	N
18Mar2022 (297)	18Mar2022 (297)	Cefazolin Sodium	Other-Treatment During Surgery	N
18Mar2022 (297)	18Mar2022 (297)	Dexmedetomidine Hydrochloride	Other-Treatment During Surgery	N
18Mar2022 (297)	18Mar2022 (297)	Dopamine Hydrochloride	Acute Circulatory Failure	N
18Mar2022 (297)	21Mar2022 (300)	Droperidol	Postooperative Pain	N
18Mar2022 (297)	18Mar2022 (297)	Fentanyl Citrate	Other-Treatment During Surgery	N

18Mar2022 (297)	20Mar2022 (299)	Glucose;sodium Chloride;sodium Lactate	General Health	N
18Mar2022 (297)	18Mar2022 (297)	Lansoprazole	General Health	N
18Mar2022 (297)	18Mar2022 (297)	Midazolam	Other-Treatment During Surgery	N
18Mar2022 (297)	18Mar2022 (297)	Nicorandil	Other-Treatment During Surgery	N
18Mar2022 (297)	18Mar2022 (297)	Norepinephrine	Other-Treatment During Surgery	N
18Mar2022 (297)	18Mar2022 (297)	Paracetamol	Other-Treatment During Surgery	N
18Mar2022 (297)	18Mar2022 (297)	Procaine Hydrochloride	Other-Treatment During Surgery	N
18Mar2022 (297)	18Mar2022 (297)	Remifentanil Hydrochloride	Other-Treatment During Surgery	N
18Mar2022 (297)	18Mar2022 (297)	Rocuronium Bromide	Other-Treatment During Surgery	N
18Mar2022 (297)	18Mar2022 (297)	Sodium Chloride	Other-Treatment During Surgery	N
18Mar2022 (297)	18Mar2022 (297)	Sugammadex Sodium	Other-Treatment During Surgery	N
19Apr2022 (329)	N/A	Clopidogrel Bisulfate	General Health	Y
19Apr2022 (329)	19Apr2022 (329)	Heparin Sodium	General Health	N
19Mar2022 (298)	19Mar2022 (298)	Ampicillin Sodium;sulbactam Sodium	Postoperative Wound Infection	N
19Mar2022 (298)	19Mar2022 (298)	Cefazolin Sodium	Postoperative Wound Infection	N
19Mar2022 (298)	N/A	Cilostazol	Multiple	Y
19Mar2022 (298)	22Mar2022 (301)	Dexmedetomidine Hydrochloride	Other-Sedation	N
19Mar2022 (298)	20Mar2022 (299)	Dopamine Hydrochloride	Acute Circulatory Failure	N
19Mar2022 (298)	21Mar2022 (300)	Fentanyl Citrate	Postooperative Pain	N
19Mar2022 (298)	28Mar2022 (307)	Glucose;potassium Chloride;sodium Chloride;sodium Lactate	General Health	N
19Mar2022 (298)	20Mar2022 (299)	Lansoprazole	General Health	N
19Mar2022 (298)	19Mar2022 (298)	Nicorandil	General Health	N
19Mar2022 (298)	N/A	Paracetamol	Postooperative Pain	Y
19Mar2022 (298)	30Mar2022 (309)	Pregabalin	Postooperative Pain	N
19Mar2022 (298)	N/A	Suvorexant	General Health	Y
19Mar2022 (298)	22Mar2022 (301)	Vancomycin Hydrochloride	Postoperative Wound Infection	N
20Apr2022 (330)	20Apr2022 (330)	Heparin Sodium	General Health	N
20Apr2022 (330)	20Apr2022 (330)	Insulin Glargine	Multiple	N
20Jul2021 (56)	20Jul2021 (56)	Covid-19 Vaccine Mrna	General Health	N
20Jul2021 (56)	20Jul2021 (56)	Paracetamol	Injection Site Pain With Covid-19 Vaccine	N
20Jun2018 (−1071)	N/A	Ezetimibe	Dyslipidemia/Hyperlipidemia/Hypercholesterolemia(Non-Familial Hypercholesterolemia)	Y
20Mar2022 (299)	05Apr2022 (315)	Ampicillin Sodium;sulbactam Sodium	Postoperative Wound Infection	N
21Apr2022 (331)	21Apr2022 (331)	Heparin Sodium	General Health	N
21Apr2022 (331)	21Apr2022 (331)	Insulin Glargine	Multiple	N
21Feb2017 (−1555)	N/A	Empagliflozin	Diabetes Mellitus	Y
21Mar2022 (300)	21Mar2022 (300)	Furosemide	Acute Circulatory Failure	N
21Mar2022 (300)	21Mar2022 (300)	Glucose;sodium Chloride;sodium Lactate	General Health	N
22Apr2022 (332)	22Apr2022 (332)	Heparin Sodium	General Health	N

22Apr2022 (332)	12May2022 (352)	Insulin Glargine	Multiple	N
22Apr2022 (332)	22Apr2022 (332)	Vildagliptin	Multiple	N
22Mar2022 (301)	22Mar2022 (301)	Fentanyl Citrate	Postooperative Pain	N
23Apr2022 (333)	N/A	Vildagliptin	Multiple	Y
23Mar2022 (302)	23Mar2022 (302)	Fentanyl Citrate	Postooperative Pain	N
23Mar2022 (302)	23Mar2022 (302)	Heparin Sodium	General Health	N
23Mar2022 (302)	23Mar2022 (302)	Insulin Glargine	Multiple	N
23Mar2022 (302)	05Apr2022 (315)	Vancomycin Hydrochloride	Postoperative Wound Infection	N
24Apr2022 (334)	N/A	Pregabalin	Postooperative Pain	Y
24Mar2022 (303)	26Mar2022 (305)	Bisacodyl	Constipation	N
24Mar2022 (303)	25Mar2022 (304)	Fentanyl Citrate	Postooperative Pain	N
24Mar2022 (303)	24Mar2022 (303)	Heparin Sodium	General Health	N
24Mar2022 (303)	24Mar2022 (303)	Insulin Glargine	Multiple	N
24Mar2022 (303)	26Mar2022 (305)	Sennoside A+b	Constipation	N
25Apr2022 (335)	27Apr2022 (337)	Glucose;potassium Chloride;sodium Chloride;sodium Lactate	General Health	N
25Mar2022 (304)	25Mar2022 (304)	Heparin Sodium	General Health	N
25Mar2022 (304)	28Mar2022 (307)	Insulin Glargine	Multiple	N
25Mar2022 (304)	25Mar2022 (304)	Naloxone Hydrochloride	General Health	N
26Jul2021 (62)	15Mar2022 (294)	Metformin Hydrochloride	Diabetes Mellitus	N
26Jul2021 (62)	14Mar2022 (293)	Vildagliptin	Diabetes Mellitus	N
26Mar2022 (305)	26Mar2022 (305)	Heparin Sodium	General Health	N
26Mar2022 (305)	N/A	Tramadol Hydrochloride	Postooperative Pain	Y
27Mar2022 (306)	27Mar2022 (306)	Heparin Sodium	General Health	N
28Apr2022 (338)	N/A	Voglibose	Multiple	Y
28Mar2022 (307)	28Mar2022 (307)	Heparin Sodium	General Health	N
29Jun2021 (35)	29Jun2021 (35)	Covid-19 Vaccine Mrna	General Health	N
29Jun2021 (35)	29Jun2021 (35)	Paracetamol	Multiple	N
29Mar2022 (308)	17Apr2022 (327)	Apixaban	General Health	N
29Mar2022 (308)	29Mar2022 (308)	Heparin Sodium	General Health	N
29Mar2022 (308)	19Apr2022 (329)	Insulin Glargine	Multiple	N
29Oct2009 (−4227)	N/A	Atorvastatin Calcium Trihydrate	Dyslipidemia/Hyperlipidemia/Hypercholesterolemia(Non-Familial Hypercholesterolemia)	Y
30Nov2011 (−3465)	15Mar2022 (294)	Glimepiride	Diabetes Mellitus	N
30Oct2009 (−4226)	18Mar2022 (297)	Acetylsalicylic Acid	Coronary Artery Disease	N
30Oct2009 (−4226)	N/A	Allopurinol	Hyperuricemia	Y
30Oct2009 (−4226)	N/A	Carvedilol	Multiple	Y
30Oct2009 (−4226)	N/A	Enalapril Maleate	Multiple	Y
31Mar2022 (310)	06Apr2022 (316)	Pregabalin	Postooperative Pain	N

Procedures

Start date (Study day)	End date (Study day)	Reported Name of Procedure	Standardized Procedure Name	Indication	Ongoing
18Apr2022 (328)	18Apr2022 (328)	Endovascular Therapy	Vascular Operation	Acutel Leg Artery Occlusion	N

18Mar2022 (297)	21Mar2022 (300)	Blood Transfusion (Irradiated Red Blood Cells,leukocytes Reduced)	Red Blood Cell Transfusion	Acute Circulatory Failure	N
18Mar2022 (297)	18Mar2022 (297)	Left Hip Disarticulation	Hip Disarticulation	Acutel Leg Artery Occlusion	N
18Mar2022 (297)	27Mar2022 (306)	Oxygen Therapy	Oxygen Therapy	Acutel Leg Artery Occlusion	N
22Mar2022 (301)	28Apr2022 (338)	Cooling	Cooling Therapy	Postoperative Wound Infection	N
22Mar2022 (301)	N/A	Rehabilitation Therapy	Rehabilitation Therapy	Acutel Leg Artery Occlusion	Y
27Mar2022 (306)	28Mar2022 (307)	Cooling	Cooling Therapy	Vasculitis	N

企業コメント：

2022 年 2 月 14 日（Day 265），治験薬の最終投与を受けた。2022 年 3 月 16 日（Day 295），四肢痛が発現し，急性下肢動脈閉塞（末梢動脈閉塞，高度）と診断され，入院した。

CT スキャンで急性左外腸骨動脈閉塞が認められた（日付不明）。左下肢の虚血は高度であり，2022 年 3 月 18 日，左股関節離断術（急性下肢動脈閉塞）が実施され，酸素療法を開始した。2022 年 3 月 22 日，リハビリテーション療法が施行された。2022 年 3 月 27 日，酸素療法を完了した。2022 年 4 月 12 日，右下肢にカテーテル法が実施され，膝窩動脈閉塞が認められた。2022 年 4 月 18 日，血管内療法が実施された。2022 年 4 月 22 日，超音波検査で下肢動脈の開通が認められた。Fentanyl citrate，alprostadil 及び cilostazol が投与された。右下肢の虚血も高度であったが，CT 検査でわずかに血流が認められたため，保存的治療が予定された。2022 年 5 月 13 日，被験者は退院し，リハビリテーション病院に転院した。2022 年 5 月 12 日（Day 352），被験者は本試験を完了した。本試験完了時，末梢動脈閉塞は消失していなかった。

本事象は治験担当医師により重症度は高度，治験薬と関連なしと判断された。

被験者 [redacted] – 重篤な有害事象（狭心症）

群：インクリシラン 200 mg 群

被験者背景：61 歳，男性，日本人

Smoking history			
Type of substance	Use occurred?	Usage status	Amount (pack year)
Tobacco	Y	Former	26.00000

Protocol Solicited Events			
Reported Term	Preferred Term	Start date	Ongoing
Coronary Artery Disease	Coronary Artery Disease/冠動脈疾患	2005	Y
Dyslipidemia/Hyperlipidemia/Hypercholesterolemia(Non-Familial Hypercholesterolemia)	Dyslipidaemia/脂質異常症	2010	Y

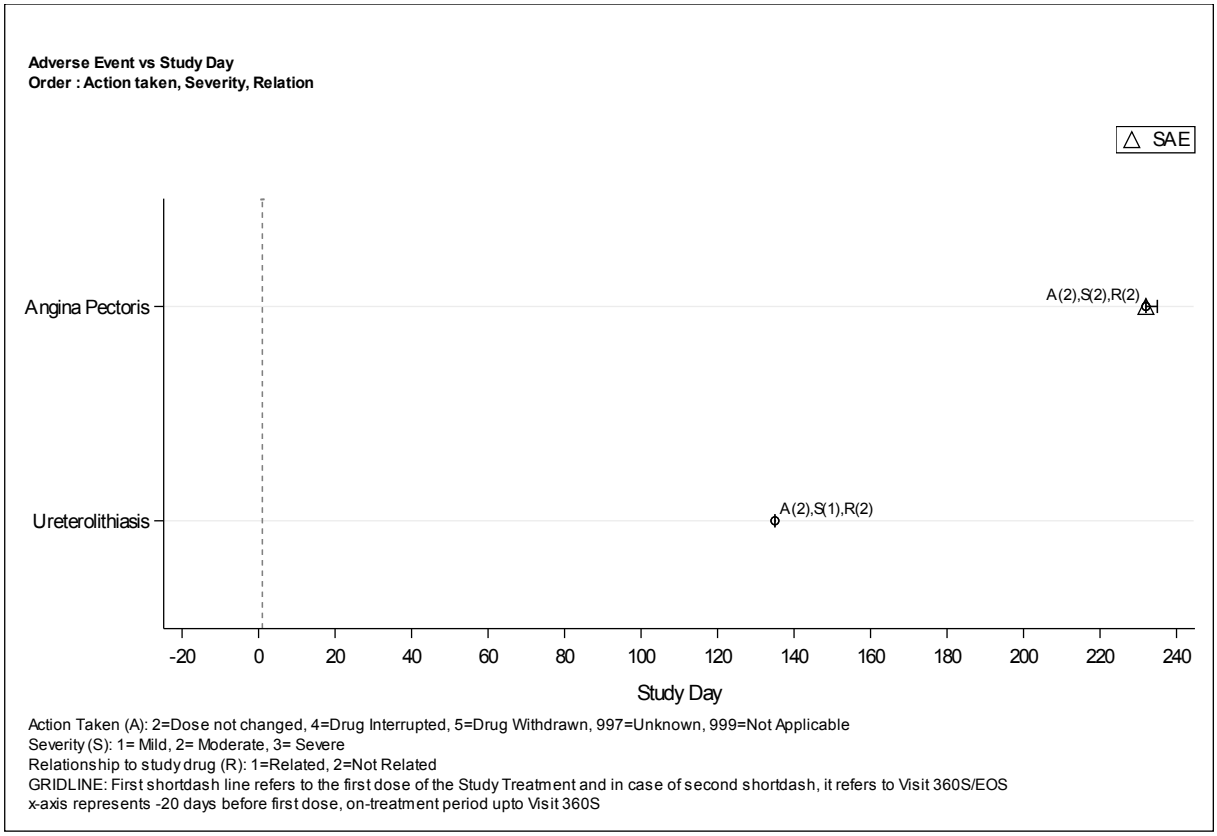
Medical History			
Reported Term	Preferred Term	Start date	Ongoing
Brachial Plexus Injury	Brachial Plexus Injury/腕神経叢損傷	03Apr2013	Y
Cervical Spondylosis	Spinal Osteoarthritis/変形性脊椎症	07Jul2021	Y

Labs				
Visit	Visit Date	Study day	LDL Cholesterol (mg/dL) (normal range)	Local/Central
Screening	04Aug2021	−14	139 (50 - 130)	Central
Baseline	18Aug2021	1	148 (50 - 130)	Central
V1 (Day 1)	18Aug2021	1	148 (50 - 130)	Central
V2 (Day 14)	01Sep2021	15	96 (50 - 130)	Central
V3 (Day 30)	15Sep2021	29	78 (50 - 130)	Central
V4 (Day 60)	13Oct2021	57	75 (50 - 130)	Central
V5 (Day 90)	10Nov2021	85	67 (50 - 130)	Central
V6 (Day 104)	24Nov2021	99	65 (50 - 130)	Central
V7 (Day 120)	08Dec2021	113	57 (50 - 130)	Central
V8 (Day 150)	12Jan2022	148	58 (50 - 130)	Central
V9 (Day 180)	09Feb2022	176	56 (50 - 130)	Central
V10 (Day 210)	16Mar2022	211	75 (50 - 130)	Central
V11 (Day 270)	11May2022	267	84 (50 - 130)	Central
V12 (Day 300)	08Jun2022	295	61 (50 - 130)	Central
EOS	10Aug2022	358	71 (50 - 130)	Central

Study Drug Administration					
Visit Name	Date of dose	Day of dose	Anatomical location	Laterality	Dose modification type
V1 (Baseline)	18Aug2021	1	Arm	Right	N
V5 (Day 90)	10Nov2021	85	Arm	Left	N
V11 (Day 270)	11May2022	267	Arm	Right	N

Disposition			
Category for disposition event*	Completion Status	Start Day	Date of Event
Day 180	Completed	176	09Feb2022
Day 180s	Completed	176	09Feb2022
Day 360	Completed	267	11May2022
Day 360s	Completed	358	10Aug2022

*: Day 180 及び Day 360 は Treatment disposition，Day 180s 及び Day 360s は Study disposition を示す。



Adverse Event						
Preferred Term	Start Study Day	End Study Day	Action taken(A), Severity(S), Relationship(R)	Event Ongoing?	SAE	AED
Ureterolithiasis/尿管結石症	135	135	A(2),S(1),R(2)			
Angina pectoris/狭心症	232	235	A(2),S(2),R(2)		Y	

Action taken (A): 2=Dose not changed, 4=Drug interrupted, 5=Drug Withdrawn, 997=Unknown, 999=Not Applocable
Severity (S): 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe
Relationship to study drug (R): 1=Related, 2=Not Related

Concomitant medication				
CM Start date (Study day)	CM End date (Study day)	Standardized Medication Name	Indication	Ongoing
2005	N/A	Eicosapentaenoic Acid Ethyl Ester	Coronary Artery Disease	Y
2010	N/A	Diltiazem Hydrochloride	Coronary Artery Disease	Y
2013	N/A	Tocopheryl Nicotinate	Brachial Plexus Injury	Y
07Jan2020 (−589)	11May2022 (267)	Famotidine	General Health	N
07Mar2020 (−529)	N/A	Esflurbiprofen	Brachial Plexus Injury	Y
07Nov2018 (−1015)	11May2022 (267)	Loxoprofen Sodium Dihydrate	Brachial Plexus Injury	N
08Apr2022 (234)	08Apr2022 (234)	Diazepam	Other-For Percutaneous Coronary Intervention	N

08Apr2022 (234)	08Apr2022 (234)	Nicorandil	Other-For Percutaneous Coronary Intervention	N
08Apr2022 (234)	08Apr2022 (234)	Sodium Chloride	Other-For Percutaneous Coronary Intervention	N
09Apr2022 (235)	N/A	Prasugrel Hydrochloride	Multiple	Y
12May2022 (268)	N/A	Paracetamol	Brachial Plexus Injury	Y
12May2022 (268)	N/A	Vonoprazan Fumarate	General Health	Y
20Jun2021 (−59)	N/A	Acetylsalicylic Acid	Coronary Artery Disease	Y
21Jun2021 (−58)	N/A	Carvedilol	Coronary Artery Disease	Y
21Jun2021 (−58)	N/A	Ezetimibe	Dyslipidemia/Hyperlipidemia/Hypercholesterolemia(Non-Familial Hypercholesterolemia)	Y

Procedures					
Start date (Study day)	End date (Study day)	Reported Name of Procedure	Standardized Procedure Name	Indication	Ongoing
2005	2005	Percutaneous Coronary Intervention	Percutaneous Coronary Intervention	Coronary Artery Disease	N
08Apr2022 (234)	08Apr2022 (234)	Percutaneous Coronary Intervention	Percutaneous Coronary Intervention	Effort Angina Pectoris	N

企業コメント：

2021 年 11 月 10 日（Day 85），治験薬の 2 回目投与を受けた。2022 年 4 月 6 日（Day 232），被験者は狭心症（中等度）と診断された。2022 年 4 月 8 日，被験者は入院し，前下行肢 6 番への PCI を受けた。報告によると，被験者は 2022 年 3 月頃から仕事中に重い物を動かすときに胸痛を覚えるようになった。治験薬の処方内容に変更はなかった。Prasugrel が投与された。2022 年 4 月 9 日（Day 235），狭心症は消失し，被験者は退院した。2022 年 5 月 11 日（Day 267），治験薬の最終投与を受けた。2022 年 8 月 10 日（Day 358），被験者は本試験を完了した。

本事象は治験担当医師により重症度は中等度，治験薬と関連なしと判断された。

被験者 [redacted] – 重篤な有害事象（高血糖）

群：インクリシラン 200 mg 群

被験者背景：77 歳，男性，日本人

Smoking history			
Type of substance	Use occurred?	Usage status	Amount (pack year)
Tobacco	N	N/A	N/A

Protocol Solicited Events			
Reported Term	Preferred Term	Start date	Ongoing
Dyslipidemia/Hyperlipidemia/Hypercholesterolemia(Non-Familial Hypercholesterolemia)	Dyslipidaemia/脂質異常症	13Nov2013	Y
Coronary Artery Disease	Coronary Artery Disease/冠動脈疾患	11Nov2019	Y

Diabetes Mellitus	Diabetes Mellitus/糖尿病	05Nov2020	Y
Medical History			
Reported Term	Preferred Term	Start date	Ongoing
Large Intestine Carcinoma	Colon Cancer/結腸癌	2003	N
Cataracts	Cataract/白内障	2018	N
Dementia Alzheimer's Type	Dementia Alzheimer's Type/アルツハイマー型認知症	2019	Y
Cardiac Failure Chronic	Cardiac Failure Chronic/慢性心不全	11Nov2019	Y
Atrial Fibrillation	Atrial Fibrillation/心房細動	19Nov2019	Y
Blepharitis	Blepharitis/眼瞼炎	20Nov2019	Y
Hyperuricosuria	Hyperuricosuria/高尿酸尿症	21Feb2020	Y

Labs

Visit	Visit Date	Study day	LDL Cholesterol (mg/dL) (normal range)	Local/Central
Screening	22Apr2021	−14	107 (50 - 130)	Central
Baseline	06May2021	1	125 (50 - 130)	Central
V1 (Day 1)	06May2021	1	125 (50 - 130)	Central
V2 (Day 14)	20May2021	15	51 (50 - 130)	Central
V3 (Day 30)	03Jun2021	29	26 (50 - 130)	Central
V4 (Day 60)	08Jul2021	64	35 (50 - 130)	Central
V5 (Day 90)	29Jul2021	85	28 (50 - 130)	Central
V6 (Day 104)	12Aug2021	99	16 (50 - 130)	Central
V7 (Day 120)	02Sep2021	120	20 (50 - 130)	Central
V8 (Day 150)	30Sep2021	148	22 (50 - 130)	Central
V9 (Day 180)	28Oct2021	176	26 (50 - 130)	Central
V10 (Day 210)	02Dec2021	211	32 (50 - 130)	Central
V11 (Day 270)	27Jan2022	267	36 (50 - 130)	Central
V12 (Day 300)	24Feb2022	295	31 (50 - 130)	Central
EOS	28Apr2022	358	23 (50 - 130)	Central

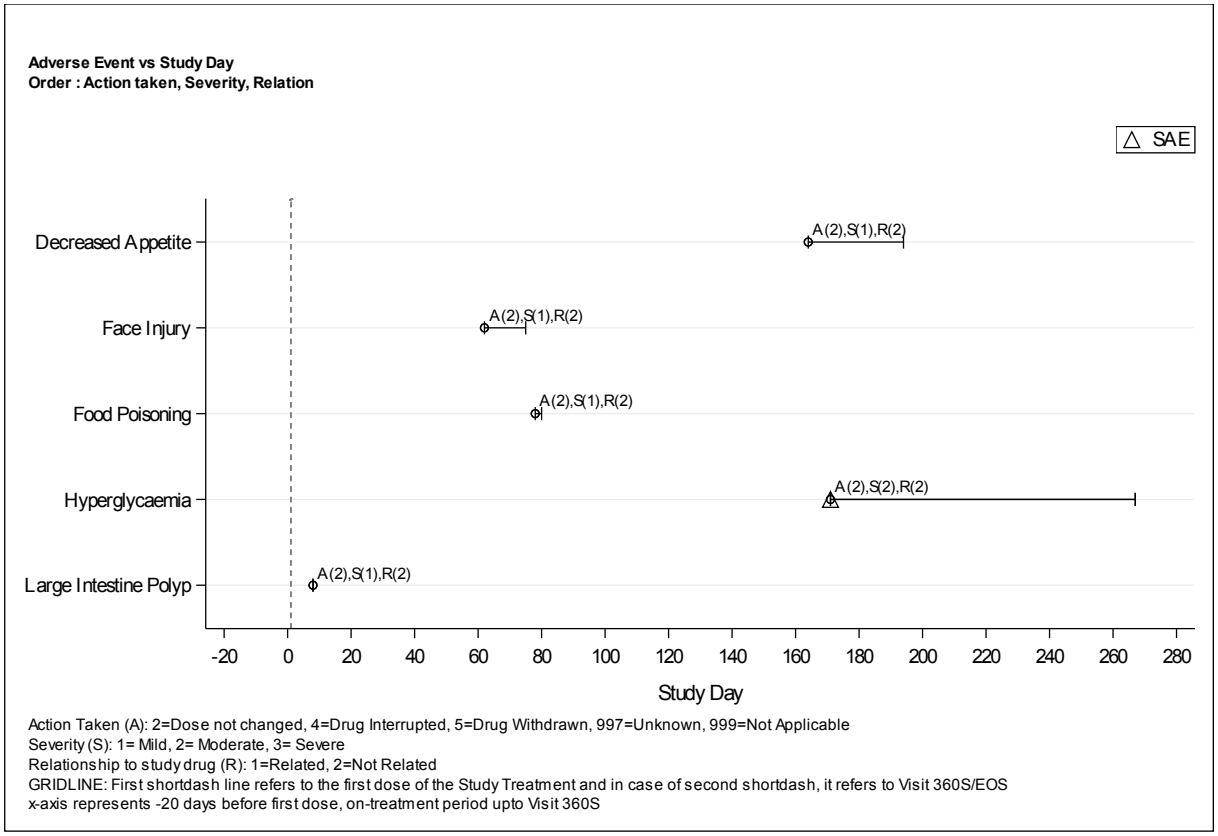
Study Drug Administration

Visit Name	Date of dose	Day of dose	Anatomical location	Laterality	Dose modification type
V1 (Baseline)	06May2021	1	Arm	Left	N
V5 (Day 90)	29Jul2021	85	Abdominal Region	Right	N
V11 (Day 270)	27Jan2022	267	Arm	Left	N

Disposition

Category for disposition event*	Completion Status	Start Day	Date of Event
Day 180	Completed	176	28Oct2021
Day 180s	Completed	176	28Oct2021
Day 360	Completed	267	27Jan2022
Day 360s	Completed	358	28Apr2022

*: Day 180 及び Day 360 は Treatment disposition，Day 180s 及び Day 360s は Study disposition を示す。



Adverse Event						
Preferred Term	Start Study Day	End Study Day	Action taken(A), Severity(S), Relationship(R)	Event Ongoing?	SAE	AED
Large intestine polyp/大腸ポリープ	8	8	A(2),S(1),R(2)			
Face injury/顔面損傷	62	75	A(2),S(1),R(2)			
Food poisoning/食中毒	78	80	A(2),S(1),R(2)			
Decreased appetite/食欲減退	164	194	A(2),S(1),R(2)			
Hyperglycaemia/高血糖	171	267	A(2),S(2),R(2)		Y	

Action taken (A): 2=Dose not changed, 4=Drug interrupted, 5=Drug Withdrawn, 997=Unknown, 999=Not Applocable
Severity (S): 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe
Relationship to study drug (R): 1=Related, 2=Not Related

Concomitant medication				
CM Start date (Study day)	CM End date (Study day)	Standardized Medication Name	Indication	Ongoing
01Dec2021 (210)	04Jan2022 (244)	Memantine Hydrochloride	Dementia Alzheimer's Type	N
01Jul2021 (57)	01Jul2021 (57)	Tozinameran	General Health	N
01Nov2021 (180)	03Nov2021 (182)	Insulin Glargine	Hyperglycemia	N
02Nov2021 (181)	09Nov2021 (188)	Insulin Lispro	Hyperglycemia	N
04Nov2021 (183)	05Nov2021 (184)	Insulin Glargine	Hyperglycemia	N

05Jan2022 (245)	N/A	Memantine Hydrochloride	Dementia Alzheimer's Type	Y
05Nov2021 (184)	09Nov2021 (188)	Insulin Lispro	Hyperglycemia	N
06Jul2021 (62)	19Jul2021 (75)	Gentamicin Sulfate	Face Trauma	N
06Nov2021 (185)	07Nov2021 (186)	Insulin Glargine	Hyperglycemia	N
08Dec2021 (217)	08Dec2021 (217)	Influenza Vaccine	General Health	N
08Nov2021 (187)	10Nov2021 (189)	Insulin Degludec	Hyperglycemia	N
10Jun2021 (36)	10Jun2021 (36)	Tozinameran	General Health	N
11Nov2021 (190)	26Jan2022 (266)	Insulin Degludec	Hyperglycemia	N
12May2021 (7)	12May2021 (7)	Magnesium Citrate	Other-Colonofiberscopy	N
12May2021 (7)	12May2021 (7)	Sodium Picosulfate Monohydrate	Other-Colonofiberscopy	N
12Nov2019 (−541)	N/A	Esomeprazole Magnesium	General Health	Y
12Nov2020 (−175)	25Oct2021 (173)	Sitagliptin Phosphate Monohydrate	Diabetes Mellitus	N
13May2021 (8)	13May2021 (8)	Potassium Chloride;sodium Bicarbonate;sodium Chloride;sodium Sulfate Anhydrous	Other-Colonofiberscopy	N
15Jul2021 (71)	27Oct2021 (175)	Rivastigmine	Dementia Alzheimer's Type	N
17Jun2021 (43)	14Jul2021 (70)	Rivastigmine	Dementia Alzheimer's Type	N
19Feb2020 (−442)	N/A	Tolvaptan	Cardiac Failure Chronic	Y
19Nov2019 (−534)	N/A	Edoxaban Tosilate Monohydrate	Atrial Fibrillation	Y
20May2021 (15)	16Jun2021 (42)	Rivastigmine	Dementia Alzheimer's Type	N
21Feb2020 (−440)	N/A	Febuxostat	Hyperuricosuria	Y
21Nov2019 (−532)	24Oct2021 (172)	Carvedilol	Cardiac Failure Chronic	N
21Nov2019 (−532)	N/A	Levofloxacin	Blepharitis	Y
23Nov2019 (−530)	N/A	Clopidogrel Bisulfate	Coronary Artery Disease	Y
23Nov2019 (−530)	24Oct2021 (172)	Enalapril Maleate	Cardiac Failure Chronic	N
23Oct2021 (171)	24Oct2021 (172)	Insulin Glargine	Hyperglycemia	N
23Oct2021 (171)	09Nov2021 (188)	Insulin Lispro	Hyperglycemia	N
24Feb2022 (295)	N/A	White Soft Paraffin	General Health	Y
24Oct2021 (172)	09Nov2021 (188)	Insulin Lispro	Hyperglycemia	N
25Nov2019 (−528)	N/A	Azosemide	Cardiac Failure Chronic	Y
25Nov2019 (−528)	29Sep2021 (147)	Spironolactone	Cardiac Failure Chronic	N
25Oct2021 (173)	25Oct2021 (173)	Insulin Glargine	Hyperglycemia	N
26Feb2022 (297)	26Feb2022 (297)	Elasomeran	General Health	N
26Oct2021 (174)	N/A	Carvedilol	Cardiac Failure Chronic	Y
26Oct2021 (174)	N/A	Enalapril Maleate	Cardiac Failure Chronic	Y
26Oct2021 (174)	26Oct2021 (174)	Insulin Glargine	Hyperglycemia	N
26Oct2021 (174)	09Nov2021 (188)	Insulin Lispro	Hyperglycemia	N
27Jan2022 (267)	N/A	Insulin Degludec	Diabetes Mellitus	Y
27Oct2021 (175)	28Oct2021 (176)	Insulin Glargine	Hyperglycemia	N
27Oct2021 (175)	09Nov2021 (188)	Insulin Lispro	Hyperglycemia	N
28Oct2021 (176)	09Nov2021 (188)	Insulin Lispro	Hyperglycemia	N
29Oct2021 (177)	30Oct2021 (178)	Insulin Glargine	Hyperglycemia	N
29Oct2021 (177)	09Nov2021 (188)	Insulin Lispro	Hyperglycemia	N

30Nov2019 (−523)	N/A	Atorvastatin Calcium Trihydrate		Dyslipidemia/Hyperlipidemia/Hypercholesterolemia(Non-Familial Hypercholesterolemia)	Y
30Oct2021 (178)	09Nov2021 (188)	Insulin Lispro		Hyperglycemia	N
30Sep2021 (148)	N/A	Eplerenone		Cardiac Failure Chronic	Y
31Oct2021 (179)	31Oct2021 (179)	Insulin Glargine		Hyperglycemia	N
Procedures					
Start date (Study day)	End date (Study day)	Reported Name of Procedure	Standardized Procedure Name	Indication	Ongoing
09Dec2020 (−148)	09Dec2020 (−148)	Percutaneous Coronary Intervention	Percutaneous Coronary Intervention	Coronary Artery Disease	N
11Nov2019 (−542)	11Nov2019 (−542)	Percutaneous Coronary Intervention	Percutaneous Coronary Intervention	Coronary Artery Disease	N
13May2021 (8)	13May2021 (8)	Large Intestinal Polypectomy	Large Intestinal Polypectomy	Large Intestine Polyp	N
21Jan2021 (−105)	21Jan2021 (−105)	Percutaneous Coronary Intervention	Percutaneous Coronary Intervention	Coronary Artery Disease	N
28Nov2019 (−525)	28Nov2019 (−525)	Percutaneous Coronary Intervention	Percutaneous Coronary Intervention	Coronary Artery Disease	N
29Jan2020 (−463)	29Jan2020 (−463)	Percutaneous Coronary Intervention	Percutaneous Coronary Intervention	Coronary Artery Disease	N

企業コメント：

2021 年 7 月 29 日（Day 85），治験薬の 2 回目投与を受けた。2021 年 10 月 16 日，食欲喪失が発現した。2021 年 10 月 23 日（Day 171），被験者は心拍数 35 beats/min であったため，救命処置が要請された。同日，グルコース 710 mg/dL（基準範囲：73～109 mg/dL），血糖自己測定（夕食前）596 mg/dL，血圧は不明，尿中グルコース 4+及び HbA1c 11.7%（基準範囲：4.9%～6.0%）であった。診察時，徐脈は消失傾向にあった。同日，高血糖（中等度）が発現した。治験薬の処方内容に変更はなかった。報告によると，被験者は食欲喪失の発現以降，甘い食べ物の摂食量が増加した。同日，被験者は顕著な高血糖のため入院した。Insulin glargine，insulin lispro 及び insulin degludec が投与された。血中グルコース濃度は徐々に低下した。2021 年 11 月 15 日，血中グルコース濃度は安定し，被験者は退院した。

中央検査機関で測定した被験者の臨床検査値を以下に示す：

- HbA1c（基準範囲：4.0%～6.0%）：6.2%［スクリーニング時（Day −14）］，6.7%（Day 85），12.5%（Day 176）及び 6.5%（Day 358）
- グルコース（基準範囲：60～115 mg/dL）：126 mg/dL（Day −14），115 mg/dL（Day 1），120 mg/dL（Day 15），125 mg/dL（Day 29），144 mg/dL（Day 64），124 mg/dL（Day 85），127 mg/dL（Day 99），147 mg/dL（Day 120），214 mg/dL（Day 148），176 mg/dL

（Day 176），115 mg/dL（Day 211），110 mg/dL（Day 267），137 mg/dL（Day 295）及び 114 mg/dL（Day 358）

2022 年 1 月 27 日（Day 267），治験薬の最終投与を受けた。同日，高血糖は消失した。2022 年 4 月 28 日（Day 358），被験者は本試験を完了した。

本事象は治験担当医師により重症度は中等度，治験薬と関連なしと判断された。

被験者 [redacted] – 重篤な有害事象（COVID-19）

群：インクリシラン 200 mg 群

被験者背景：67 歳，男性，日本人

Smoking history			
Type of substance	Use occurred?	Usage status	Amount (pack year)
Tobacco	Y	Former	30.00000

Protocol Solicited Events			
Reported Term	Preferred Term	Start date	Ongoing
Dyslipidemia/Hyperlipidemia/Hypercholesterolemia(Non-Familial Hypercholesterolemia)	Dyslipidaemia/脂質異常症	1998	N
Coronary Artery Disease	Coronary Artery Disease/冠動脈疾患	Sep1999	Y
Arterial Hypertension	Hypertension/高血圧	Oct1999	Y
Heterozygous Familial Hypercholesterolemia	Type IIa Hyperlipidaemia/2a 型高脂血症	07Mar2001	Y

Medical History			
Reported Term	Preferred Term	Start date	Ongoing
Heart Failure	Cardiac Failure/心不全	06Jun2007	Y
Aspirin Asthma	Nsaid Exacerbated Respiratory Disease/NSAID 増悪呼吸器疾患	Nov2015	Y

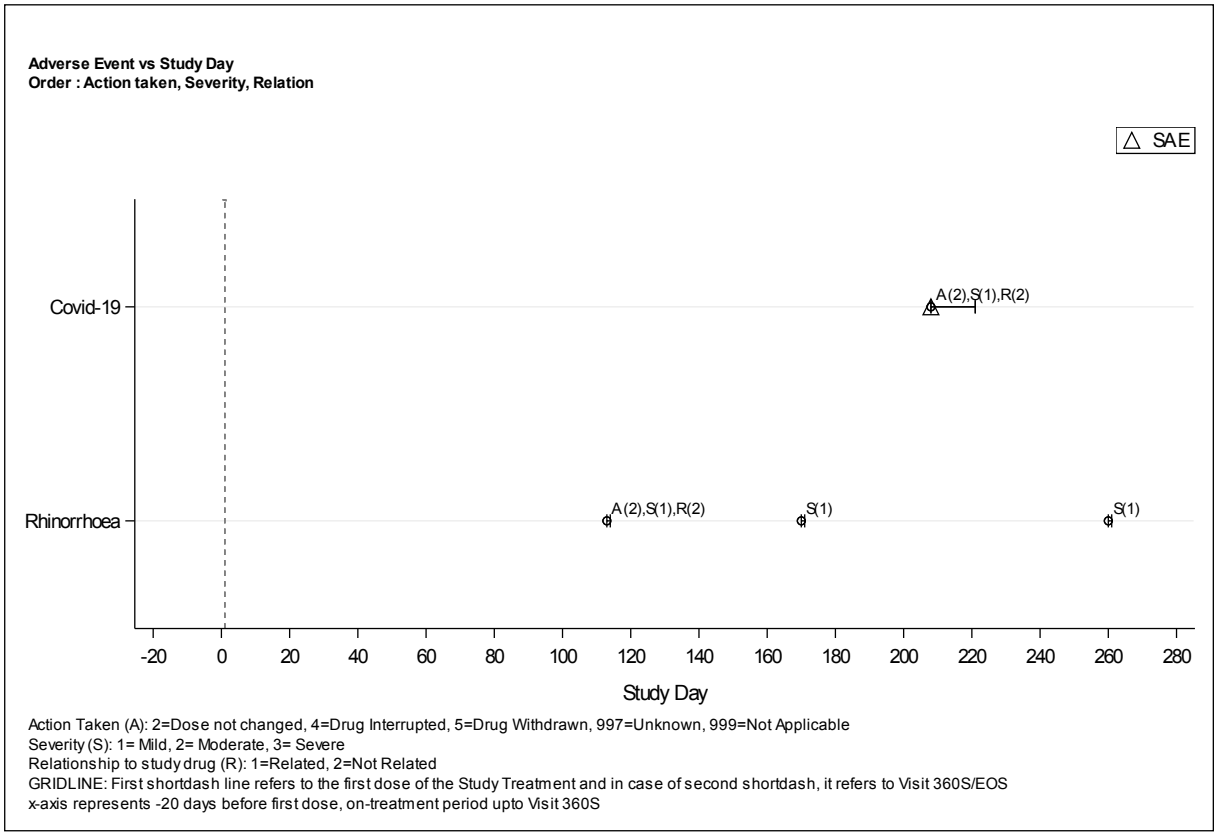
Labs				
Visit	Visit Date	Study day	LDL Cholesterol (mg/dL) (normal range)	Local/Central
Screening	21Jun2021	−14	145 (50 - 130)	Central
Baseline	05Jul2021	1	147 (50 - 130)	Central
V1 (Day 1)	05Jul2021	1	147 (50 - 130)	Central
V2 (Day 14)	19Jul2021	15	110 (50 - 130)	Central
V3 (Day 30)	02Aug2021	29	92 (50 - 130)	Central
V4 (Day 60)	30Aug2021	57	97 (50 - 130)	Central
V5 (Day 90)	27Sep2021	85	103 (50 - 130)	Central
V6 (Day 104)	11Oct2021	99	88 (50 - 130)	Central
V7 (Day 120)	01Nov2021	120	77 (50 - 130)	Central
V8 (Day 150)	29Nov2021	148	73 (50 - 130)	Central
V9 (Day 180)	27Dec2021	176	88 (50 - 130)	Central
V10 (Day 210)	14Feb2022	225	86 (50 - 130)	Central
V11 (Day 270)	28Mar2022	267	101 (50 - 130)	Central
V12 (Day 300)	02May2022	302	80 (50 - 130)	Central

EOS	04Jul2022	365	89 (50 - 130)	Central

Study Drug Administration					
Visit Name	Date of dose	Day of dose	Anatomical location	Laterality	Dose modification type
V1 (Baseline)	05Jul2021	1	Arm	Left	N
V5 (Day 90)	27Sep2021	85	Arm	Right	N
V11 (Day 270)	28Mar2022	267	Arm	Left	N

Disposition			
Category for disposition event*	Completion Status	Start Day	Date of Event
Day 180	Completed	176	27Dec2021
Day 180s	Completed	176	27Dec2021
Day 360	Completed	267	28Mar2022
Day 360s	Completed	365	04Jul2022

*: Day 180 及び Day 360 は Treatment disposition，Day 180s 及び Day 360s は Study disposition を示す。



Adverse Event						
Preferred Term	Start Study Day	End Study Day	Action taken(A), Severity(S), Relationship(R)	Event Ongoing?	SAE	AED
Rhinorrhoea/鼻漏	113	114	A(2),S(1),R(2)			
Rhinorrhoea/鼻漏	170	171	A(2),S(1),R(2)			
COVID-19/COVID-19	208	221	A(2),S(1),R(2)		Y	
Rhinorrhoea/鼻漏	260	261	A(2),S(1),R(2)			

Action taken (A): 2=Dose not changed, 4=Drug interrupted, 5=Drug Withdrawn, 997=Unknown, 999=Not Applocable
Severity (S): 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe
Relationship to study drug (R): 1=Related, 2=Not Related

Concomitant medication				
CM Start date (Study day)	CM End date (Study day)	Standardized Medication Name	Indication	Ongoing
Nov2015	N/A	Beclometasone Dipropionate	Aspirin Asthma	Y
Nov2015	N/A	Clopidogrel	Coronary Artery Disease	Y
Nov2015	N/A	Eldecalcitol	General Health	Y
Nov2015	N/A	Famotidine	General Health	Y
Nov2015	N/A	Montelukast Sodium	Aspirin Asthma	Y
Nov2015	N/A	Prednisolone	Aspirin Asthma	Y
Oct1999	N/A	Glyceryl Trinitrate	Coronary Artery Disease	Y
Oct1999	N/A	Losartan Potassium	Arterial Hypertension	Y
03Feb2010 (−4170)	N/A	Carvedilol	Heart Failure	Y
07Aug2017 (−1428)	N/A	Atorvastatin Calcium	Heterozygous Familial Hypercholesterolemia	Y
21Dec2021 (170)	22Dec2021 (171)	Herbal Diaphoretics And Other Herbal Cough And Cold Remedies	Nasal Discharge	N
21Mar2022 (260)	22Mar2022 (261)	Herbal Preparation	Nasal Discharge	N
23Jul2008 (−4730)	N/A	Ezetimibe	Heterozygous Familial Hypercholesterolemia	Y
25Oct2021 (113)	26Oct2021 (114)	Herbal Diaphoretics And Other Herbal Cough And Cold Remedies	Nasal Discharge	N
29Jan2022 (209)	29Jan2022 (209)	Sotrovimab	Covid-19 Infection	N

Procedures					
Start date (Study day)	End date (Study day)	Reported Name of Procedure	Standardized Procedure Name	Indication	Ongoing
08Mar2001 (−7424)	08Mar2001 (−7424)	Percutaneous Coronary Intervention	Percutaneous Coronary Intervention	Coronary Artery Disease	N
19Jan2010 (−4185)	19Jan2010 (−4185)	Percutaneous Coronary Intervention	Percutaneous Coronary Intervention	Coronary Artery Disease	N
22Sep1999 (−7957)	22Sep1999 (−7957)	Percutaneous Coronary Intervention	Percutaneous Coronary Intervention	Coronary Artery Disease	N

29Sep2009 (−4297)	29Sep2009 (−4297)	Percutaneous Coronary Intervention	Percutaneous Coronary Intervention	Coronary Artery Disease	N

企業コメント：

2021 年 9 月 27 日（Day 85），治験薬の 2 回目投与を受けた。2022 年 1 月 28 日（Day 208），発熱，咳嗽及び咽頭痛の症状が発現した。ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）検査の結果が陽性であったことから，COVID-19（軽度）と診断され，入院した。治験薬の処方内容に変更はなかった。Sotrovimab が投与された。2022 年 2 月 2 日（Day 213），被験者は退院した。2022 年 2 月 10 日（Day 221），COVID-19 は消失した。2022 年 3 月 28 日（Day 267），治験薬の最終投与を受けた。2022 年 7 月 4 日（Day 365），被験者は本試験を完了した。

本事象は治験担当医師により重症度は軽度，治験薬と関連なしと判断された。

5.8.3 インクリシラン 300 mg 群

被験者 [redacted] – 重篤な有害事象（急性膵炎）

群：インクリシラン 300 mg 群

被験者背景：57 歳，女性，日本人

Smoking history			
Type of substance	Use occurred?	Usage status	Amount (pack year)
Tobacco	Y	Current	20.00000

Protocol Solicited Events			
Reported Term	Preferred Term	Start date	Ongoing
Arterial Hypertension	Hypertension/高血圧	2018	Y
Dyslipidemia/Hyperlipidemia/Hypercholesterolemia (Non-Familial Hypercholesterolemia)	Dyslipidaemia/脂質異常症	15Feb2018	Y
Diabetes Mellitus	Diabetes Mellitus/糖尿病	19Apr2018	Y

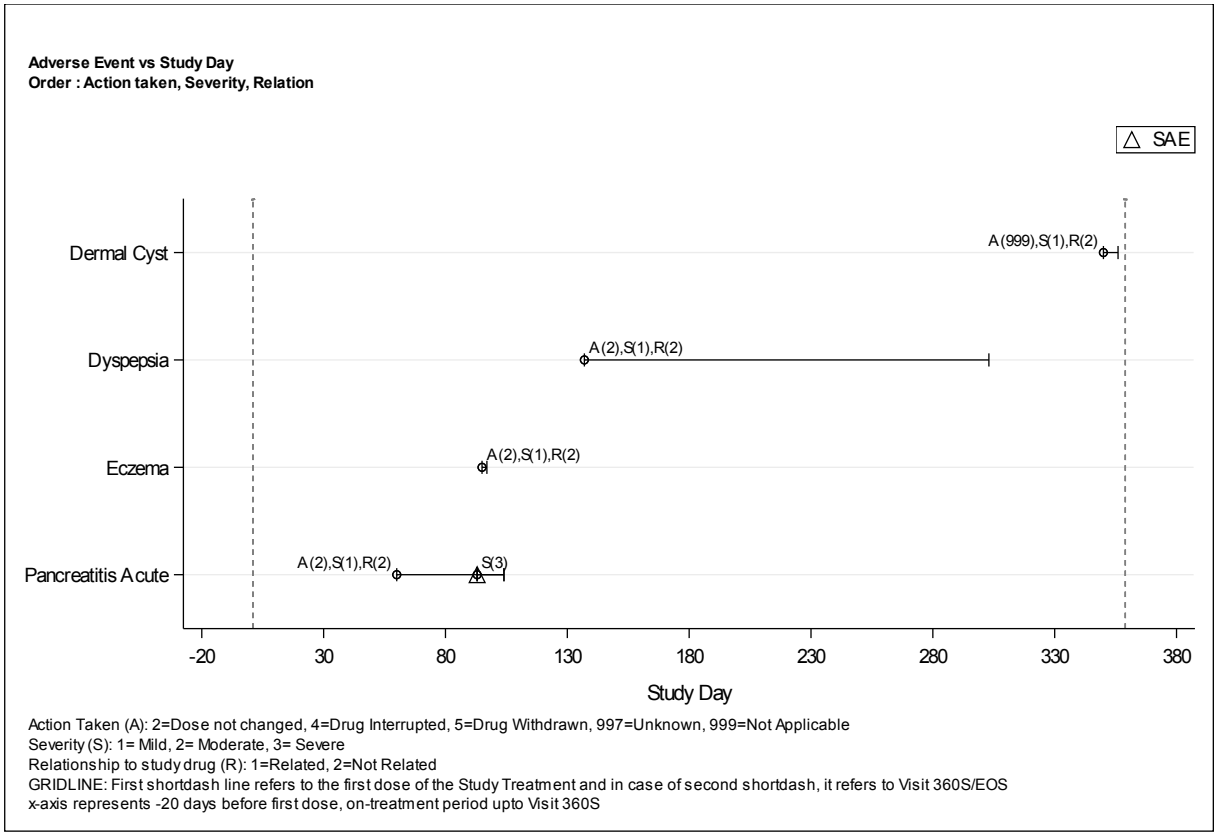
Medical History			
Reported Term	Preferred Term	Start date	Ongoing
Meniscus Rupture	Meniscus Injury/半月板損傷	2007	N
Chronic Eczema	Eczema/湿疹	2011	Y
Chronic Kidney Disease	Chronic Kidney Disease/慢性腎臓病	Dec2011	Y
Gonarthrosis	Osteoarthritis/変形性関節症	2017	Y
Reflux Oesophagitis	Gastrooesophageal Reflux Disease/胃食道逆流性疾患	2018	Y
Insomria	Insomnia/不眠症	May2018	Y
Constipation	Constipation/便秘	Jan2020	Y

Labs				
Visit	Visit Date	Study day	LDL Cholesterol (mg/dL) (normal range)	Local/Central
Screening	06May2021	−13	173 (50 - 130)	Central
Baseline	19May2021	1	178 (50 - 130)	Central
V1 (Day 1)	19May2021	1	178 (50 - 130)	Central
V2 (Day 14)	27May2021	9	169 (50 - 130)	Central
V3 (Day 30)	18Jun2021	31	113 (50 - 130)	Central
V4 (Day 60)	15Jul2021	58	102 (50 - 130)	Central
V5 (Day 90)	16Sep2021	121	122 (50 - 130)	Central
V8 (Day 150)	20Oct2021	155	79 (50 - 130)	Central
V9 (Day 180)	11Nov2021	177	96 (50 - 130)	Central
V10 (Day 210)	10Dec2021	206	87 (50 - 130)	Central
V11 (Day 270)	10Feb2022	268	136 (50 - 130)	Central
V12 (Day 300)	10Mar2022	296	124 (50 - 130)	Central
EOS	12May2022	359	118 (50 - 130)	Central

Study Drug Administration					
Visit Name	Date of dose	Day of dose	Anatomical location	Laterality	Dose modification type
V1 (Baseline)	19May2021	1	Thigh	Right	N
V5 (Day 90)	16Sep2021	121	Thigh	Left	N
V11 (Day 270)	10Feb2022	268	Abdominal Region	Right	N

Disposition			
Category for disposition event*	Completion Status	Start Day	Date of Event
Day 180	Completed	177	11Nov2021
Day 180s	Completed	177	11Nov2021
Day 360	Completed	268	10Feb2022
Day 360s	Completed	359	12May2022

*: Day 180 及び Day 360 は Treatment disposition，Day 180s 及び Day 360s は Study disposition を示す。



Adverse Event						
Preferred Term	Start Study Day	End Study Day	Action taken(A), Severity(S), Relationship(R)	Event Ongoing?	SAE	AED
Pancreatitis acute/急性膵炎	60	93	A(2),S(1),R(2)			
Pancreatitis acute/急性膵炎	93	104	A(2),S(3),R(2)		Y	
Eczema/湿疹	95	97	A(2),S(1),R(2)			
Dyspepsia/消化不良	137	303	A(2),S(1),R(2)			
Dermal cyst/皮膚嚢腫	350	356	A(999),S(1),R(2)			

Action taken (A): 2=Dose not changed, 4=Drug interrupted, 5=Drug Withdrawn, 997=Unknown, 999=Not Applocable
Severity (S): 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe
Relationship to study drug (R): 1=Related, 2=Not Related

Concomitant medication				
CM Start date (Study day)	CM End date (Study day)	Standardized Medication Name	Indication	Ongoing
2020	N/A	Herbal Preparation	General Health	Y
2020	01Oct2021 (136)	Linaclotide	Constipation	N
2020	N/A	Sesamin	General Health	Y
May2011	N/A	Bepotastine Besilate	Chronic Eczema	Y
02Jun2021 (15)	04Jun2021 (17)	Zinc Oxide	Chronic Eczema	N

02Oct2021 (137)	13Dec2021 (209)	Bifidobacterium Longum;enterococcus Faecalis;lactobacillus Acidophilus	Fanctional Dyspepsia	N
02Oct2021 (137)	02Oct2021 (137)	Lidocaine Hydrochloride	Other-Endo Scopy	N
02Oct2021 (137)	17Mar2022 (303)	Magnesium Oxide	Fanctional Dyspepsia	N
02Oct2021 (137)	17Mar2022 (303)	Mosapride Citrate	Fanctional Dyspepsia	N
04Jun2020 (−349)	20Oct2021 (155)	Eszopiclone	Insomria	N
04Jun2020 (−349)	08Sep2021 (113)	Nifedipine	Arterial Hypertension	N
09May2022 (356)	12May2022 (359)	Clindamycin	General Health	N
09May2022 (356)	09May2022 (356)	Lidocaine Hydrochloride	Skin Atheroma	N
09May2022 (356)	09May2022 (356)	Loxoprofen Sodium Dihydrate	Skin Atheroma	N
10Feb2022 (268)	N/A	Dapagliflozin Propanediol Monohydrate	Chronic Kidney Disease	Y
10May2021 (−9)	10May2021 (−9)	Tozinameran	General Health	N
11Jun2021 (24)	15Sep2021 (120)	Panax Ginseng Root;zanthoxylum Piperitum Pericarp;zingiber Officinale Processed Rhizome	Constipation	N
13Jun2019 (−706)	N/A	Vonoprazan Fumarate	Reflux Oesophagitis	Y
16Sep2021 (121)	01Oct2021 (136)	Macrogol 4000	Constipation	N
17Aug2021 (91)	17Aug2021 (91)	Ibuprofen	Acute Pancreatitis	N
19Aug2021 (93)	19Aug2021 (93)	Calcium Chloride Dihydrate;potassium Chloride;sodium Chloride;sodium Lactate	General Health	N
19Aug2021 (93)	21Aug2021 (95)	Carbohydrates Nos;potassium Chloride;sodium Chloride;sodium Lactate	General Health	N
19Aug2021 (93)	19Aug2021 (93)	Iopamidol	Other-Ct Examination	N
19Aug2021 (93)	19Aug2021 (93)	Ulinastatin	Acute Pancreatitis	N
20Aug2021 (94)	24Aug2021 (98)	Calcium Chloride Dihydrate;potassium Chloride;sodium Chloride;sodium Lactate	General Health	N
20Aug2021 (94)	20Aug2021 (94)	Ceftriaxone Sodium Sesquaterhydrate	Acute Pancreatitis	N
20Aug2021 (94)	21Aug2021 (95)	Ulinastatin	Acute Pancreatitis	N
21Aug2021 (95)	23Aug2021 (97)	Mucopolysaccharide Polysulfuric Acid Ester	Eczema Exacerbated	N
21Jan2021 (−118)	N/A	Trichlormethiazide	Arterial Hypertension	Y
21Oct2021 (156)	N/A	Zolpidem Tartrate	Insomria	Y
22Aug2021 (96)	23Aug2021 (97)	Carbohydrates Nos;potassium Chloride;sodium Chloride;sodium Lactate	General Health	N
22Aug2021 (96)	26Aug2021 (100)	Famotidine	General Health	N
22Aug2021 (96)	26Aug2021 (100)	Ulinastatin	Acute Pancreatitis	N
22Mar2022 (308)	22Mar2022 (308)	Covid-19 Vaccine Mrna	General Health	N
24Aug2021 (98)	26Aug2021 (100)	Carbohydrates Nos;potassium Chloride;sodium Chloride;sodium Lactate	General Health	N

25Aug2021 (99)	25Aug2021 (99)	Calcium Chloride Dihydrate;potassium Chloride;sodium Chloride;sodium Lactate	General Health	N
26Aug2021 (100)	26Aug2021 (100)	Sennoside A+b	Constipation	N
26Dec2019 (−510)	N/A	Azilsartan	Arterial Hypertension	Y

Procedures					
Start date (Study day)	End date (Study day)	Reported Name of Procedure	Standardized Procedure Name	Indication	Ongoing
09May2022 (356)	09May2022 (356)	Skin Atheroma Excisions	Skin Cyst Excision	Skin Atheroma	N

企業コメント：

2021 年 5 月 19 日（Day 1），治験薬の初回投与を受けた。2021 年 7 月 17 日（Day 60），被験者は急性膵炎（軽度）と診断された。2021 年 8 月 17 日，発熱及び背部痛が発現した。2021 年 8 月 18 日，発熱は消退したが，背部痛は持続していた。2021 年 8 月 19 日（Day 93），CT スキャンで，膵尾部周辺の脂肪組織濃度の局所的な上昇が認められた。同日，被験者は高度の急性膵炎と診断され，入院した。治験薬の処方内容に変更はなかった。Ibuprofen，ulinastatin 及び ceftriaxone が投与された。2021 年 8 月 30 日（Day 104），急性膵炎は消失し，被験者は退院した。2021 年 9 月 16 日（Day 121），治験薬の 2 回目投与を受けた。2022 年 2 月 10 日（Day 268），治験薬の最終投与を受けた。2022 年 5 月 12 日（Day 359），被験者は本試験を完了した。

本事象は治験担当医師により重症度は高度，治験薬と関連なしと判断された。

被験者 [redacted] – 重篤な有害事象（血管ステント狭窄）

群：インクリシラン 300 mg 群

被験者背景：73 歳，男性，日本人

Smoking history			
Type of substance	Use occurred?	Usage status	Amount (pack year)
Tobacco	N	N/A	N/A

Protocol Solicited Events			
Reported Term	Preferred Term	Start date	Ongoing
Coronary Artery Disease	Coronary Artery Disease/冠動脈疾患	21Nov2020	N
Dyslipidemia/Hyperlipidemia/Hypercholesterolemia(Non-Familial Hypercholesterolemia)	Dyslipidaemia/脂質異常症	25Nov2020	Y

Medical History			
Reported Term	Preferred Term	Start date	Ongoing
Chronic Kidney Disease	Chronic Kidney Disease/慢性腎臓病	25Nov2020	Y

Labs				
Visit	Visit Date	Study day	LDL Cholesterol (mg/dL) (normal range)	Local/Central
Screening	26Apr2021	−14	75 (50 - 130)	Central

Baseline	10May2021	1	66 (50 - 130)	Central
V1 (Day 1)	10May2021	1	66 (50 - 130)	Central
V2 (Day 14)	24May2021	15	42 (50 - 130)	Central
V3 (Day 30)	07Jun2021	29	30 (50 - 130)	Central
V4 (Day 60)	12Jul2021	64	38 (50 - 130)	Central
V5 (Day 90)	02Aug2021	85	26 (50 - 130)	Central
V6 (Day 104)	23Aug2021	106	25 (50 - 130)	Central
V7 (Day 120)	06Sep2021	120	22 (50 - 130)	Central
V8 (Day 150)	04Oct2021	148	15 (50 - 130)	Central
V9 (Day 180)	01Nov2021	176	22 (50 - 130)	Central
V10 (Day 210)	06Dec2021	211	24 (50 - 130)	Central
V11 (Day 270)	31Jan2022	267	32 (50 - 130)	Central
V12 (Day 300)	28Feb2022	295	13 (50 - 130)	Central
EOS	27Apr2022	353	25 (50 - 130)	Central

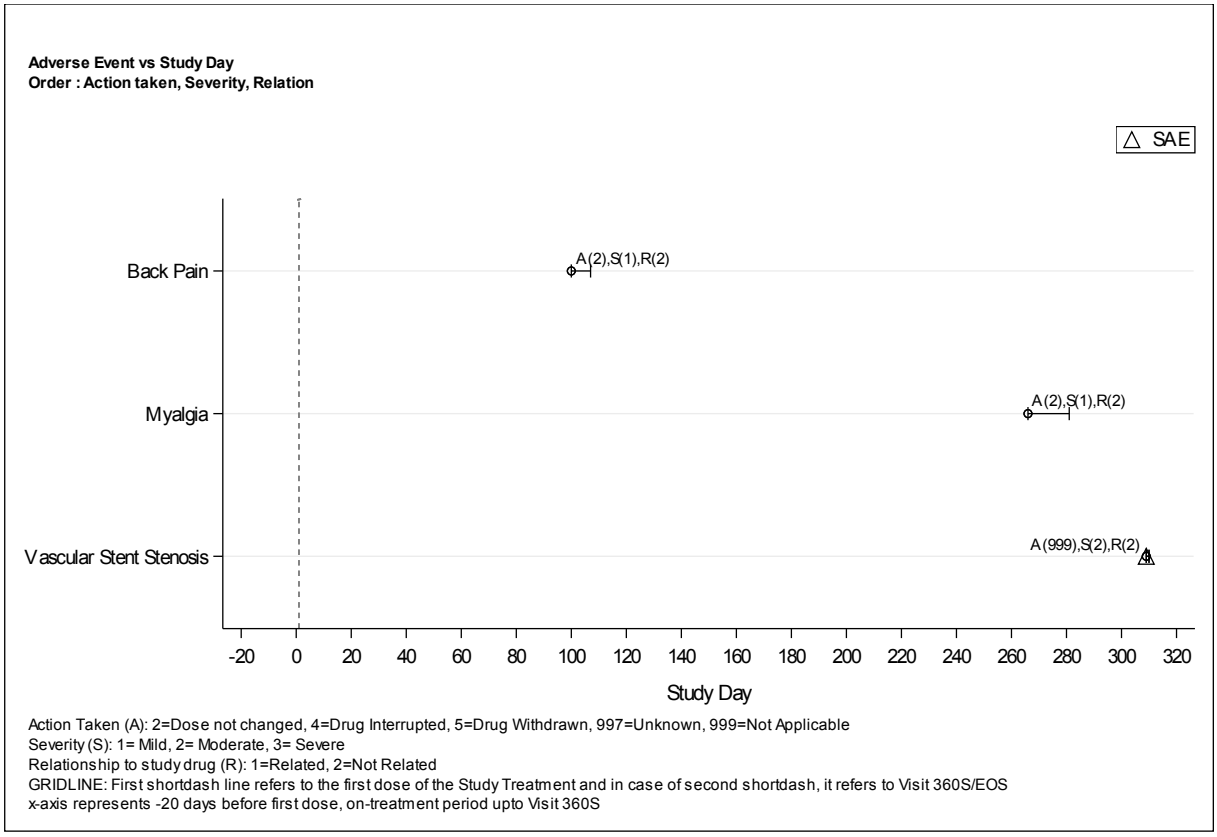
Study Drug Administration

Visit Name	Date of dose	Day of dose	Anatomical location	Laterality	Dose modification type
V1(Baseline)	10May2021	1	Arm	Left	N
V5 (Day 90)	02Aug2021	85	Arm	Right	N
V11 (Day 270)	31Jan2022	267	Arm	Left	N

Disposition

Category for disposition event*	Completion Status	Start Day	Date of Event
Day 180	Completed	176	01Nov2021
Day 180s	Completed	176	01Nov2021
Day 360	Completed	267	31Jan2022
Day 360s	Completed	353	27Apr2022

*: Day 180 及び Day 360 は Treatment disposition，Day 180s 及び Day 360s は Study disposition を示す。



Adverse Event						
Preferred Term	Start Study Day	End Study Day	Action taken(A), Severity(S), Relationship(R)	Event Ongoing?	SAE	AED
Back pain/背部痛	100	107	A(2),S(1),R(2)			
Myalgia/筋肉痛	266	281	A(2),S(1),R(2)			
Vascular stent stenosis/血管ステント狭窄	309	310	A(999),S(2),R(2)		Y	

Action taken (A): 2=Dose not changed, 4=Drug interrupted, 5=Drug Withdrawn, 997=Unknown, 999=Not Applocable
Severity (S): 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe
Relationship to study drug (R): 1=Related, 2=Not Related

Concomitant medication				
CM Start date (Study day)	CM End date (Study day)	Standardized Medication Name	Indication	Ongoing
08Jul2021 (60)	08Jul2021 (60)	Tozinameran	General Health	N
14Mar2022 (309)	14Mar2022 (309)	Heparin Sodium	General Health	N
14Mar2022 (309)	14Mar2022 (309)	Iopamidol	Other-Angiogram	N
14Mar2022 (309)	14Mar2022 (309)	Isosorbide Dinitrate	In-Stent Coronary Artery Restenosis	N
14Mar2022 (309)	14Mar2022 (309)	Lidocaine	In-Stent Coronary Artery Restenosis	N

15Mar2022 (310)	N/A	Atorvastatin Calcium Trihydrate	Dyslipidemia/Hyperlipidemia/Hypercholesterolemia(Non-Familial Hypercholesterolemia)	Y
17Aug2021 (100)	24Aug2021 (107)	Celecoxib	Low Back Pain	N
17Aug2021 (100)	24Aug2021 (107)	Loxoprofen Sodium Dihydrate	Low Back Pain	N
17Aug2021 (100)	24Aug2021 (107)	Rebamipide	General Health	N
25Feb2022 (292)	25Feb2022 (292)	Tozinameran	General Health	N
25Nov2020 (−166)	N/A	Acetylsalicylic Acid	General Health	Y
25Nov2020 (−166)	30Jan2022 (266)	Atorvastatin Calcium Trihydrate	Dyslipidemia/Hyperlipidemia/Hypercholesterolemia(Non-Familial Hypercholesterolemia)	N
25Nov2020 (−166)	N/A	Clopidogrel Bisulfate	General Health	Y
25Nov2020 (−166)	N/A	Esomeprazole Magnesium	General Health	Y
29Jul2021 (81)	29Jul2021 (81)	Tozinameran	General Health	N
31Jan2022 (267)	14Mar2022 (309)	Atorvastatin Calcium Trihydrate	Dyslipidemia/Hyperlipidemia/Hypercholesterolemia(Non-Familial Hypercholesterolemia)	N

Procedures

Start date (Study day)	End date (Study day)	Reported Name of Procedure	Standardized Procedure Name	Indication	Ongoing
07Dec2020 (−154)	07Dec2020 (−154)	Percutaneous Coronary Intervention	Percutaneous Coronary Intervention	Coronary Artery Disease	N
14Mar2022 (309)	14Mar2022 (309)	Percutaneous Coronary Intervention	Percutaneous Coronary Intervention	In-Stent Coronary Artery Restenosis	N

企業コメント：

2022 年 1 月 31 日（Day 267），治験薬の最終投与を受けた。2022 年 3 月 13 日，被験者は入院した。2022 年 3 月 14 日（Day 309），被験者は血管ステント狭窄（中等度）と診断された。同日，経皮的冠インターベンションを受けた。冠動脈血管造影で，左前下行枝 6 番及び 7 番にいずれも 90%の狭窄が認められた。Lidocaine，isosorbide dinitrate 及び heparin が投与された。2022 年 3 月 15 日（Day 310），血管ステント狭窄は消失し，被験者は退院した。2022 年 4 月 27 日（Day 353），被験者は本試験を完了した。

本事象は治験担当医師により重症度は中等度，治験薬と関連なしと判断された。

被験者[redacted] – 重篤な有害事象（COVID-19 肺炎）

群：インクリシラン 300 mg 群

被験者背景：73 歳，女性，日本人

Smoking history			
Type of substance	Use occurred?	Usage status	Amount (pack year)
Tobacco	N	N/A	N/A

Protocol Solicited Events			
Reported Term	Preferred Term	Start date	Ongoing
Dyslipidemia/Hyperlipidemia/Hypercholesterolemia(Non-Familial Hypercholesterolemia)	Dyslipidaemia/脂質異常症	10Sep2002	Y
Diabetes Mellitus	Diabetes Mellitus/糖尿病	25Nov2005	Y
Arterial Hypertension	Hypertension/高血圧	Jun2013	Y

Medical History			
Reported Term	Preferred Term	Start date	Ongoing
Overactive Bladder	Hypertonic Bladder/緊張性膀胱	10Sep2002	Y
Lumbar Spinal Stenosis	Lumbar Spinal Stenosis/腰部脊柱管狭窄症	01Jun2016	Y
Cataract	Cataract/白内障	Nov2019	Y

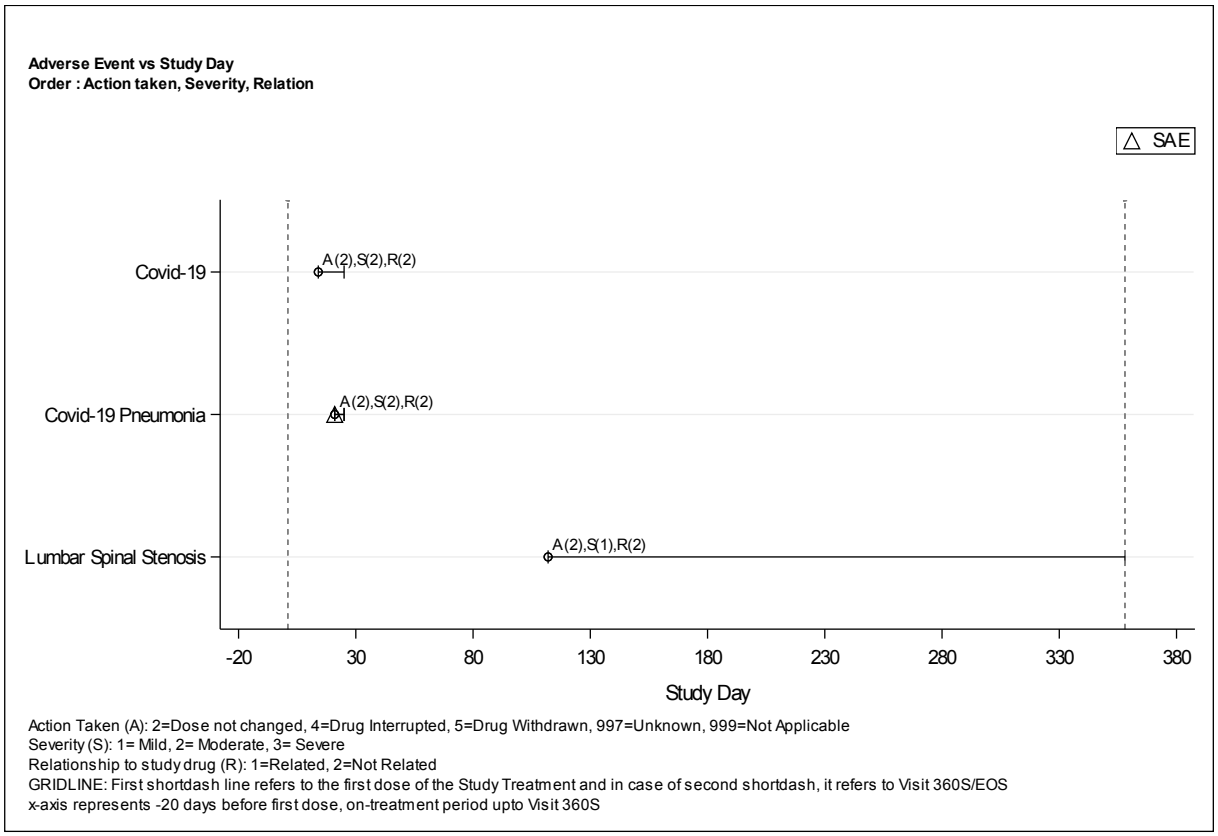
Labs				
Visit	Visit Date	Study day	LDL Cholesterol (mg/dL) (normal range)	Local/Central
Screening	07Aug2021	−14	176 (50 - 130)	Central
Baseline	21Aug2021	1	202 (50 - 130)	Central
V1 (Day 1)	21Aug2021	1	202 (50 - 130)	Central
V3 (Day 30)	25Sep2021	36	86 (50 - 130)	Central
V4 (Day 60)	16Oct2021	57	101 (50 - 130)	Central
V5 (Day 90)	13Nov2021	85	96 (50 - 130)	Central
V6 (Day 104)	27Nov2021	99	103 (50 - 130)	Central
V7 (Day 120)	17Dec2021	119	97 (50 - 130)	Central
V8 (Day 150)	15Jan2022	148	110 (50 - 130)	Central
V9 (Day 180)	12Feb2022	176	92 (50 - 130)	Central
V10 (Day 210)	15Mar2022	207	102 (50 - 130)	Central
V11 (Day 270)	14May2022	267	99 (50 - 130)	Central
V12 (Day 300)	14Jun2022	298	87 (50 - 130)	Central
EOS	13Aug2022	358	91 (50 - 130)	Central

Study Drug Administration					
Visit Name	Date of dose	Day of dose	Anatomical location	Laterality	Dose modification type
V1 (Baseline)	21Aug2021	1	Abdominal Region	Right	N
V5 (Day 90)	13Nov2021	85	Abdominal Region	Left	N
V11 (Day 270)	14May2022	267	Abdominal Region	Right	N

Disposition			
Category for disposition event*	Completion Status	Start Day	Date of Event
Day 180	Completed	176	12Feb2022
Day 180s	Completed	176	12Feb2022
Day 360	Completed	267	14May2022

Day 360s	Completed	358	13Aug2022

*: Day 180 及び Day 360 は Treatment disposition，Day 180s 及び Day 360s は Study disposition を示す。



Adverse Event						
Preferred Term	Start Study Day	End Study Day	Action taken(A), Severity(S), Relationship(R)	Event Ongoing?	SAE	AED
COVID-19/COVID-19	14	25	A(2),S(2),R(2)			
COVID-19 pneumonia/COVID-19 肺炎	21	25	A(2),S(2),R(2)		Y	
Lumbar spinal stenosis/腰部脊柱管狭窄症	112	N/A	A(2),S(1),R(2)	Y		

Action taken (A): 2=Dose not changed, 4=Drug interrupted, 5=Drug Withdrawn, 997=Unknown, 999=Not Applocable

Severity (S): 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe

Relationship to study drug (R): 1=Related, 2=Not Related

Concomitant medication				
CM Start date (Study day)	CM End date (Study day)	Standardized Medication Name	Indication	Ongoing
03Sep2021 (14)	04Sep2021 (15)	Loxoprofen Sodium Dihydrate	Confirmed Covid-19	N
04Sep2021 (15)	10Sep2021 (21)	Dextromethorphan Hydrobromide	Confirmed Covid-19	N

04Sep2021 (15)	10Sep2021 (21)	Paracetamol	Confirmed Covid-19	N
09Jun2021 (−73)	29Jun2021 (−53)	Pravastatin Sodium	Dyslipidemia/Hyperlipidemia/Hypercholesterolemia(Non-Familial Hypercholesterolemia)	N
10Sep2021 (21)	10Sep2021 (21)	Casirivimab;imdevimab	Covid-19 Pneumonia	N
30Jun2021 (−52)	N/A	Pravastatin Sodium	Dyslipidemia/Hyperlipidemia/Hypercholesterolemia(Non-Familial Hypercholesterolemia)	Y

Procedures

Start date (Study day)	End date (Study day)	Reported Name of Procedure	Standardized Procedure Name	Indication	Ongoing
May2009	N/A	Exercise Therapy	Kinesitherapy	Multiple	Y
26Oct2006 (−5413)	N/A	Diet Therapy	Medical Diet	Multiple	Y

企業コメント：

2021 年 8 月 21 日（Day 1），治験薬の初回投与を受けた。2021 年 9 月 3 日（Day 14），被験者は発熱（体温 37.7°C）及び咳嗽があることを報告した。2021 年 9 月 4 日，被験者は PCR 検査を受けた。2021 年 9 月 6 日，PCR 検査の結果，COVID-19 陽性であった。確定診断された COVID-19 は，2021 年 9 月 3 日に発現した有害事象として報告された。2021 年 9 月 10 日（Day 21），SpO_2 88%及び体温 37.1～38.1°C であり，被験者は入院した。血液検体の採取，X 線検査及び胸部から腎臓の CT スキャンが実施された。同日，被験者は COVID-19 肺炎（中等度）と診断された。臨床検査結果は，ALT 65 IU/L（基準範囲：0～35 IU/L），AST 68 IU/L（基準範囲：13～33 IU/L），フィブリノゲン 676.6 mg/dL（基準範囲：200～400 mg/dL），LDH 426 IU/L（基準範囲：119～299 IU/L），C 反応性蛋白 16.3 mg/dL（基準範囲：0～0.4 mg/dL），D-ダイマー 2.0 μg/mL（基準範囲：0～1 μg/mL），GGT 112 IU/L（基準範囲：0～55 IU/L），プロトロンビン時間 9.4 秒（基準範囲：8～12 秒），白血球数 7.3×10^3 /μL（基準範囲：3.2～8.5×10^3 /μL），好塩基球 0.3%（基準範囲：0%～5%)，好酸球 0.1%（基準範囲：0%～10%），リンパ球 10.8%（基準範囲：24%～45%），単球 2.3%（基準範囲：1%～9%）及び好中球 86.5%（基準範囲：45%～74%）であった。CT スキャンで両肺の肺炎及びすりガラス陰影が認められ，X 線検査で肺炎が認められた。入院中の SpO_2 は 92%～95%であり，体温は正常であった。治験薬の処方内容に変更はなかった。Loxoprofen，acetaminophen，dextromethorphan 及び ronapreve（静脈内投与）が投与された。2021 年 9 月 14 日（Day 25），COVID-19 肺炎は消失し，被験者は退院した。2022 年 5 月 14 日（Day 267），治験薬の最終投与を受けた。2022 年 8 月 13 日（Day 358），被験者は本試験を完了した。

本事象は治験担当医師により重症度は中等度，治験薬と関連なしと判断された。

被験者[redacted] – 重篤な有害事象（不安定狭心症，うっ血性心不全，感染，電解質失調）

群：インクリシラン 300 mg 群

被験者背景：80 歳，男性，日本人

Smoking history			
Type of substance	Use occurred?	Usage status	Amount (pack year)
Tobacco	Y	Former	99.00000

Protocol Solicited Events			
Reported Term	Preferred Term	Start date	Ongoing
Coronary Artery Disease	Coronary Artery Disease/冠動脈疾患	1992	Y
Arterial Hypertension	Hypertension/高血圧	1992	Y
Diabetes Mellitus	Diabetes Mellitus/糖尿病	1998	Y
Dyslipidemia/Hyperlipidemia/Hypercholesterolemia(Non-Familial Hypercholesterolemia)	Dyslipidaemia/脂質異常症	1998	Y

Medical History			
Reported Term	Preferred Term	Start date	Ongoing
Constipation	Constipation/便秘	1992	Y
Diabetic Retinopathy	Diabetic Retinopathy/糖尿病網膜症	2004	Y
Muscle Cramp (Lower Limbs)	Muscle Spasms/筋痙縮	2016	Y
Obstructive Arteriosclerosis Of Lower Extremities	Peripheral Arterial Occlusive Disease/末梢動脈閉塞性疾患	2016	Y
Diabetic Nephropathy	Diabetic Nephropathy/糖尿病性腎症	2017	Y
Glaucoma	Glaucoma/緑内障	Feb2017	Y
Chronic Gastritis	Chronic Gastritis/慢性胃炎	19Jul2017	Y
Cystitis Chronic	Cystitis/膀胱炎	Sep2018	Y
Complete Right Bundle Branch Block	Bundle Branch Block Right/右脚ブロック	09Jul2019	Y
Eczema Asteatotic	Eczema Asteatotic/皮脂欠乏性湿疹	19Jan2020	Y
Ventricular Extrasystoles	Ventricular Extrasystoles/心室性期外収縮	14Jul2020	Y

Labs				
Visit	Visit Date	Study day	LDL Cholesterol (mg/dL) (normal range)	Local/Central
Screening	06May2021	−11	87 (50 - 130)	Central
Baseline	17May2021	1	98 (50 - 130)	Central
V1 (Day 1)	17May2021	1	98 (50 - 130)	Central
V2 (Day 14)	31May2021	15	40 (50 - 130)	Central
V3 (Day 30)	08Jun2021	23	33 (50 - 130)	Central
V4 (Day 60)	13Jul2021	58	25 (50 - 130)	Central
V5 (Day 90)	17Aug2021	93	23 (50 - 130)	Central
V6 (Day 104)	01Sep2021	108	29 (50 - 130)	Central
V7 (Day 120)	14Sep2021	121	31 (50 - 130)	Central
V8 (Day 150)	12Oct2021	149	18 (50 - 130)	Central
V9 (Day 180)	16Nov2021	184	24 (50 - 130)	Central
V10 (Day 210)	14Dec2021	212	22 (50 - 130)	Central

V11 (Day 270)	15Feb2022	275	26 (50 - 130)	Central
V12 (Day 300)	15Mar2022	303	23 (50 - 130)	Central
EOS	17May2022	366	97 (50 - 130)	Central

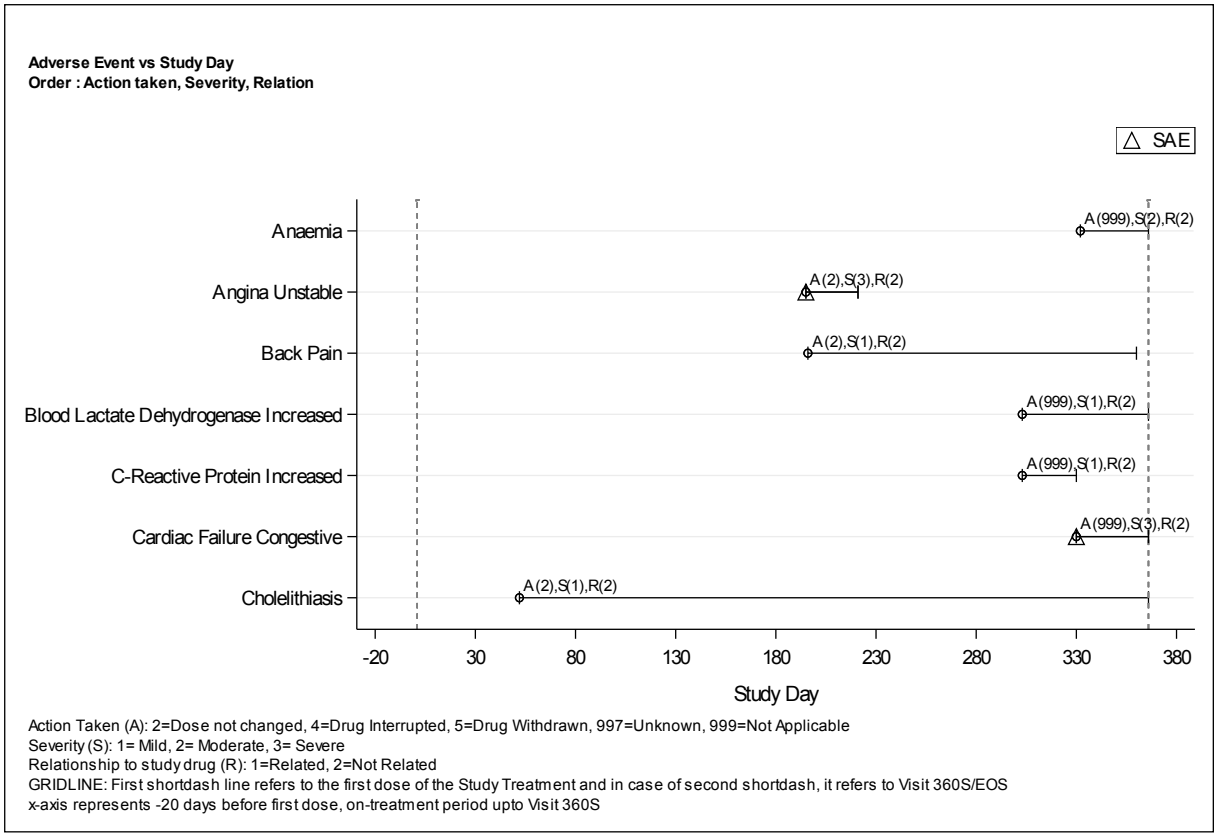
Study Drug Administration

Visit Name	Date of dose	Day of dose	Anatomical location	Laterality	Dose modification type
V1(Baseline)	17May2021	1	Abdominal Region	Left	N
V5 (Day 90)	17Aug2021	93	Abdominal Region	Right	N
V11 (Day 270)	15Feb2022	275	Abdominal Region	Left	N

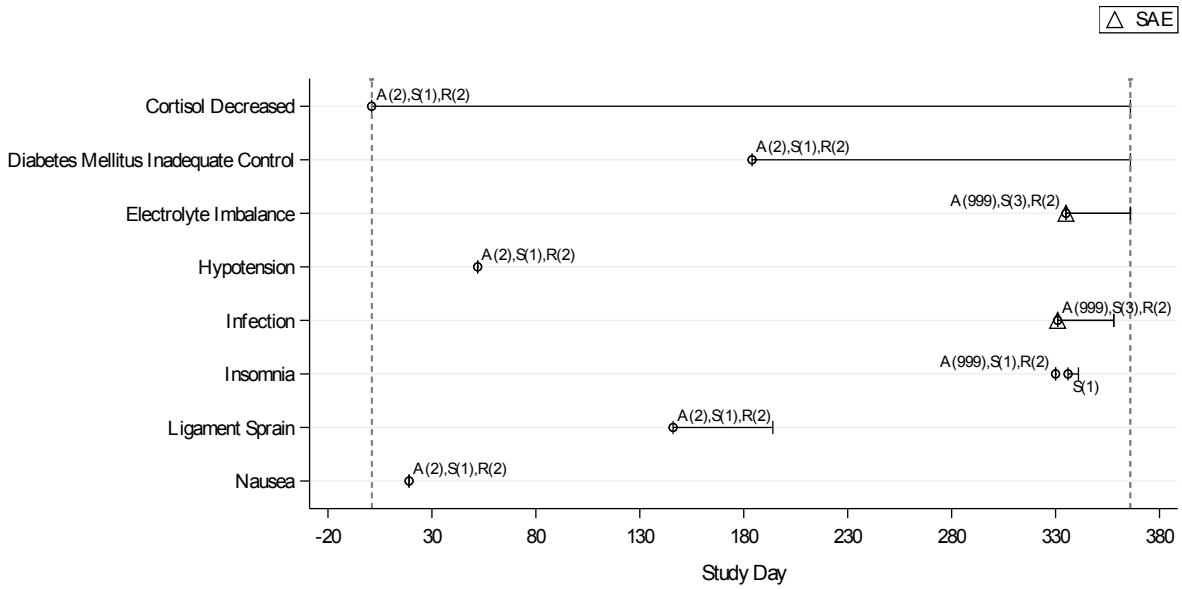
Disposition

Category for disposition event*	Completion Status	Start Day	Date of Event
Day 180	Completed	184	16Nov2021
Day 180s	Completed	184	16Nov2021
Day 360	Completed	275	15Feb2022
Day 360s	Completed	366	17May2022

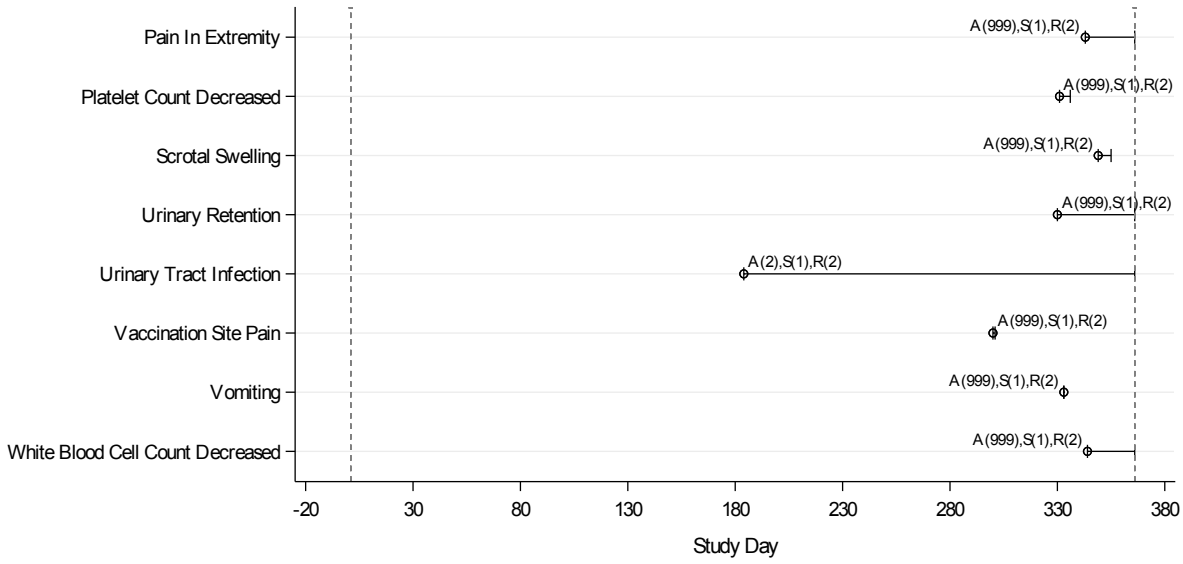
*: Day 180 及び Day 360 は Treatment disposition，Day 180s 及び Day 360s は Study disposition を示す。



Adverse Event vs Study Day
Order : Action taken, Severity, Relation



Action Taken (A): 2=Dose not changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 997=Unknown, 999=Not Applicable
Severity (S): 1= Mild, 2= Moderate, 3= Severe
Relationship to study drug (R): 1=Related, 2=Not Related
GRIDLINE: First shortdash line refers to the first dose of the Study Treatment and in case of second shortdash, it refers to Visit 360S/EOS
x-axis represents -20 days before first dose, on-treatment period upto Visit 360S



Action Taken (A): 2=Dose not changed, 4=Drug Interrupted, 5=Drug Withdrawn, 997=Unknown, 999=Not Applicable
Severity (S): 1= Mild, 2= Moderate, 3= Severe
Relationship to study drug (R): 1=Related, 2=Not Related
GRIDLINE: First shortdash line refers to the first dose of the Study Treatment and in case of second shortdash, it refers to Visit 360S/EOS
x-axis represents -20 days before first dose, on-treatment period upto Visit 360S

Adverse Event						
Preferred Term	Start Study Day	End Study Day	Action taken(A), Severity(S), Relationship(R)	Event Ongoing?	SAE	AED
Cortisol decreased/コルチゾール減少	1	N/A	A(2),S(1),R(2)	Y		
Nausea/悪心	19	19	A(2),S(1),R(2)			
Cholelithiasis/胆石症	52	N/A	A(2),S(1),R(2)	Y		
Hypotension/低血圧	52	52	A(2),S(1),R(2)			
Ligament sprain/靭帯捻挫	146	194	A(2),S(1),R(2)			
Diabetes mellitus inadequate control/コントロール不良の糖尿病	184	N/A	A(2),S(1),R(2)	Y		
Urinary tract infection/尿路感染	184	366	A(2),S(1),R(2)			
Angina unstable/不安定狭心症	195	221	A(2),S(3),R(2)		Y	
Back pain/背部痛	196	360	A(2),S(1),R(2)			
Vaccination site pain/ワクチン接種部位疼痛	300	301	A(999),S(1),R(2)			

Adverse Event						
Preferred Term	Start Study Day	End Study Day	Action taken(A), Severity(S), Relationship(R)	Event Ongoing?	SAE	AED
Blood lactate dehydrogenase increased/血中乳酸脱水素酵素増加	303	N/A	A(999),S(1),R(2)	Y		
C-reactive protein increased/C-反応性蛋白増加	303	330	A(999),S(1),R(2)			
Cardiac failure congestive/うっ血性心不全	330	N/A	A(999),S(3),R(2)	Y	Y	
Insomnia/不眠症	330	330	A(999),S(1),R(2)			
Urinary retention/尿閉	330	N/A	A(999),S(1),R(2)	Y		
Infection/感染	331	358	A(999),S(3),R(2)		Y	
Platelet count decreased/血小板数減少	331	336	A(999),S(1),R(2)			
Anaemia/貧血	332	366	A(999),S(2),R(2)			
Vomiting/嘔吐	333	333	A(999),S(1),R(2)			
Electrolyte imbalance/電解質失調	335	366	A(999),S(3),R(2)		Y	
Insomnia/不眠症	336	341	A(999),S(1),R(2)			
Pain in extremity/四肢痛	343	366	A(999),S(1),R(2)			
White blood cell count decreased/白血球数減少	344	N/A	A(999),S(1),R(2)	Y		
Scrotal swelling/陰嚢腫脹	349	355	A(999),S(1),R(2)			

Action taken (A): 2=Dose not changed, 4=Drug interrupted, 5=Drug Withdrawn, 997=Unknown, 999=Not Applocable
Severity (S): 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe
Relationship to study drug (R): 1=Related, 2=Not Related

Concomitant medication				
CM Start date (Study day)	CM End date (Study day)	Standardized Medication Name	Indication	Ongoing
1992	12Apr2022 (331)	Magnesium Oxide	Constipation	N
2016	N/A	Ketoprofen	Multiple	Y
01Sep2021 (108)	N/A	Phenylephrine Hydrochloride;tropicamide	Other-For Glaucoma And Diabetic Retinopathy Testing	Y
02Apr2020 (−410)	N/A	Rebamipide	General Health	Y
02Dec2021 (200)	11Apr2022 (330)	Glucose	Multiple	N
02Dec2021 (200)	02Dec2021 (200)	Sodium Chloride	General Health	N
03Dec2021 (201)	03Dec2021 (201)	Cefazolin Sodium	General Health	N
03Dec2021 (201)	03Dec2021 (201)	Heparin Sodium	General Health	N
03Dec2021 (201)	03Dec2021 (201)	Iopamidol	Other-For Cardiac Catheterization	N
03Dec2021 (201)	03Dec2021 (201)	Isosorbide Dinitrate	General Health	N

03Dec2021 (201)	03Dec2021 (201)	Lidocaine	Other-For Cardiac Catheterization	N
03Dec2021 (201)	03Dec2021 (201)	Sodium Chloride	General Health	N
04Dec2021 (202)	15Mar2022 (303)	Clopidogrel Bisulfate	General Health	N
04Dec2021 (202)	04Dec2021 (202)	Sodium Chloride	General Health	N
04Jul2017 (−1413)	12Apr2022 (331)	Esomeprazole Magnesium	Multiple	N
04Jul2017 (−1413)	12Apr2022 (331)	Nicorandil	Coronary Artery Disease	N
04May2022 (353)	04May2022 (353)	Sodium Picosulfate Monohydrate	Constipation	N
06Apr2021 (−41)	15Nov2021 (183)	Insulin Degludec	Diabetes Mellitus	N
06Apr2021 (−41)	15Nov2021 (183)	Insulin Lispro Biosimilar 1	Diabetes Mellitus	N
06Jul2021 (51)	06Jul2021 (51)	Tozinameran	General Health	N
07Jul2021 (52)	07Jul2021 (52)	Calcium Chloride Dihydrate;potassium Chloride;sodium Acetate Trihydrate;sodium Chloride	Multiple	N
07Mar2018 (−1167)	12Apr2022 (331)	Carvedilol	Arterial Hypertension	N
10May2022 (359)	N/A	Insulin Lispro	Multiple	Y
10Oct2018 (−950)	N/A	Hyaluronate Sodium	General Health	Y
11Apr2022 (330)	11Apr2022 (330)	Calcium Chloride Dihydrate;potassium Chloride;sodium Acetate Trihydrate;sodium Chloride	General Health	N
11Apr2022 (330)	11Apr2022 (330)	Diclofenac Sodium	General Health	N
11Apr2022 (330)	11Apr2022 (330)	Furosemide	Cardiac Failure Congestive	N
11Apr2022 (330)	11Apr2022 (330)	Glyceryl Trinitrate	Cardiac Failure Congestive	N
11Apr2022 (330)	20Apr2022 (339)	Insulin Human	Worsening Of The Glycemic Control	N
11Apr2022 (330)	11Apr2022 (330)	Lidocaine	Other-For Insertion Of An Indwelling	N
11Apr2022 (330)	11Apr2022 (330)	Suvorexant	Sleeplessness	N
11May2022 (360)	N/A	Insulin Degludec	Multiple	Y
12Apr2022 (331)	12Apr2022 (331)	Dopamine Hydrochloride	Cardiac Failure Congestive	N
12Apr2022 (331)	12Apr2022 (331)	Epinephrine	Cardiac Failure Congestive	N
12Apr2022 (331)	14Apr2022 (333)	Furosemide	Cardiac Failure Congestive	N
12Apr2022 (331)	12Apr2022 (331)	Glucose	Multiple	N
12Apr2022 (331)	21Apr2022 (340)	Heparin Sodium	General Health	N
12Apr2022 (331)	12Apr2022 (331)	Norepinephrine	Cardiac Failure Congestive	N
12Apr2022 (331)	17Apr2022 (336)	Paracetamol	Infections - Pathogen Unspecified	N
12Apr2022 (331)	17Apr2022 (336)	Propofol	Other-Sedation	N
12Apr2022 (331)	12Apr2022 (331)	Sodium Chloride	General Health	N
12Mar2022 (300)	12Mar2022 (300)	Covid-19 Vaccine	General Health	N
13Apr2022 (332)	21Apr2022 (340)	Ampicillin Sodium;sulbactam Sodium	Infections - Pathogen Unspecified	N
13Apr2022 (332)	13Apr2022 (332)	Calcium Chloride Dihydrate;potassium Chloride;sodium Acetate Trihydrate;sodium Chloride	General Health	N
13Apr2022 (332)	13Apr2022 (332)	Dopamine Hydrochloride	Cardiac Failure Congestive	N

13Apr2022 (332)	17Apr2022 (336)	Fentanyl Citrate	Other-Analgesia	N
13Apr2022 (332)	13Apr2022 (332)	Norepinephrine	Cardiac Failure Congestive	N
13Jul2017 (−1404)	12Apr2022 (331)	Acetylsalicylic Acid	General Health	N
14Apr2022 (333)	17Apr2022 (336)	Acetylsalicylic Acid	General Health	N
14Apr2022 (333)	17Apr2022 (336)	Azosemide	Cardiac Failure Congestive	N
14Apr2022 (333)	16Apr2022 (335)	Calcium Chloride Dihydrate;potassium Chloride;sodium Acetate Trihydrate;sodium Chloride	General Health	N
14Apr2022 (333)	14Apr2022 (333)	Dopamine Hydrochloride	Cardiac Failure Congestive	N
14Apr2022 (333)	17Apr2022 (336)	Lansoprazole	Chronic Gastritis	N
14Apr2022 (333)	14Apr2022 (333)	Lidocaine	Other-For Nasogastric Tube Insertion	N
14Dec2021 (212)	11Apr2022 (330)	Sennoside A+b Calcium	Constipation	N
15Apr2022 (334)	15Apr2022 (334)	Dopamine Hydrochloride	Cardiac Failure Congestive	N
15Apr2022 (334)	21Apr2022 (340)	White Soft Paraffin	General Health	N
15Jun2021 (30)	15Jun2021 (30)	Tozinameran	General Health	N
16Nov2021 (184)	11Apr2022 (330)	Insulin Degludec	Multiple	N
16Nov2021 (184)	11Apr2022 (330)	Insulin Lispro	Multiple	N
17Apr2022 (336)	18Apr2022 (337)	Carbohydrates Nos;potassium Chloride;sodium Chloride;sodium Lactate	General Health	N
17Apr2022 (336)	17Apr2022 (336)	Glyceryl Trinitrate	Cardiac Failure Congestive	N
17Apr2022 (336)	21Apr2022 (340)	Insulin Human	Worsening Of The Glycemic Control	N
17Apr2022 (336)	21Apr2022 (340)	Suvorexant	Sleeplessness	N
18Apr2022 (337)	N/A	Acetylsalicylic Acid	General Health	Y
18Apr2022 (337)	19Apr2022 (338)	Amino Acids Nos;electrolytes Nos;glucose;thiamine Hydrochloride	General Health	N
18Apr2022 (337)	N/A	Azosemide	Cardiac Failure Congestive	Y
18Apr2022 (337)	19Apr2022 (338)	Empagliflozin	Multiple	N
18Apr2022 (337)	18Apr2022 (337)	Eplerenone	Arterial Hypertension	N
18Apr2022 (337)	18Apr2022 (337)	Glyceryl Trinitrate	Cardiac Failure Congestive	N
18Apr2022 (337)	21Apr2022 (340)	Insulin Human	Multiple	N
18Apr2022 (337)	18Apr2022 (337)	Lansoprazole	Chronic Gastritis	N
18Apr2022 (337)	N/A	Olmesartan Medoxomil	Arterial Hypertension	Y
19Apr2022 (338)	N/A	Eplerenone	Arterial Hypertension	Y
19Apr2022 (338)	N/A	Esomeprazole Magnesium	Chronic Gastritis	Y
19Apr2022 (338)	19Apr2022 (338)	Glucose	General Health	N
19Apr2022 (338)	19Apr2022 (338)	Glyceryl Trinitrate	Cardiac Failure Congestive	N
20Apr2022 (339)	21Apr2022 (340)	Glucose	General Health	N
20Apr2022 (339)	21Apr2022 (340)	Insulin Human	Multiple	N
21Dec2021 (219)	21Dec2021 (219)	Sodium Chloride	General Health	N
22Apr2022 (341)	28Apr2022 (347)	Insulin Degludec	Multiple	N
22Apr2022 (341)	27Apr2022 (346)	Insulin Lispro	Multiple	N
22Dec2021 (220)	22Dec2021 (220)	Cefazolin Sodium	General Health	N

22Dec2021 (220)	22Dec2021 (220)	Heparin Sodium	General Health	N
22Dec2021 (220)	22Dec2021 (220)	Iopamidol	Other-For Percutaneous Coronary Intervention	N
22Dec2021 (220)	22Dec2021 (220)	Isosorbide Dinitrate	General Health	N
22Dec2021 (220)	22Dec2021 (220)	Lidocaine	Other-For Percutaneous Coronary Intervention	N
22Dec2021 (220)	22Dec2021 (220)	Sodium Chloride	General Health	N
22Oct2020 (−207)	N/A	Betamethasone Valerate	Eczema Asteatotic	Y
22Oct2020 (−207)	N/A	Heparinoid	Eczema Asteatotic	Y
23Dec2021 (221)	23Dec2021 (221)	Sodium Chloride	General Health	N
24Oct2017 (−1301)	12Apr2022 (331)	Rosuvastatin Calcium	Dyslipidemia/Hyperlipidemia/Hypercholesterolemia(Non-Familial Hypercholesterolemia)	N
25Apr2022 (344)	N/A	Bethanechol Chloride	Urinary Retention	Y
25Apr2022 (344)	N/A	Urapidil	Urinary Retention	Y
26Apr2022 (345)	16May2022 (365)	Ketoprofen	Pain(Forearm)	N
26Apr2022 (345)	17May2022 (366)	Potassium Aspartate	Electrolyte Abnormal	N
26Jun2018 (−1056)	12Apr2022 (331)	Benidipine Hydrochloride	Arterial Hypertension	N
27Jun2018 (−1055)	12Apr2022 (331)	Eplerenone	Arterial Hypertension	N
27Nov2021 (195)	27Nov2021 (195)	Calcium Chloride Dihydrate;potassium Chloride;sodium Acetate Trihydrate;sodium Chloride	General Health	N
27Nov2021 (195)	11Apr2022 (330)	Glyceryl Trinitrate	Multiple	N
27Sep2018 (−963)	12Apr2022 (331)	Glycyrrhiza Spp. Root;paeonia Lactiflora Root	Muscle Cramp (Lower Limbs)	N
28Apr2022 (347)	29Apr2022 (348)	Insulin Lispro	Multiple	N
29Apr2022 (348)	29Apr2022 (348)	Insulin Degludec	Multiple	N
29Apr2022 (348)	09May2022 (358)	Insulin Lispro	Multiple	N
29Aug2018 (−992)	12Apr2022 (331)	Lubiprostone	Constipation	N
29Aug2018 (−992)	12Apr2022 (331)	Olmesartan Medoxomil	Arterial Hypertension	N
30Apr2022 (349)	09May2022 (358)	Insulin Degludec	Multiple	N
30May2019 (−718)	N/A	Tafluprost	Glaucoma	Y

Procedures

Start date (Study day)	End date (Study day)	Reported Name of Procedure	Standardized Procedure Name	Indication	Ongoing
02Sep1998 (−8293)	02Sep1998 (−8293)	Percutaneous Coronary Intervention	Percutaneous Coronary Intervention	Coronary Artery Disease	N
09Mar2012 (−3356)	09Mar2012 (−3356)	Percutaneous Coronary Intervention	Percutaneous Coronary Intervention	Coronary Artery Disease	N
09Oct1998 (−8256)	09Oct1998 (−8256)	Percutaneous Coronary Intervention	Percutaneous Coronary Intervention	Coronary Artery Disease	N
10May1999 (−8043)	10May1999 (−8043)	Percutaneous Coronary Intervention	Percutaneous Coronary Intervention	Coronary Artery Disease	N
11Apr2022 (330)	12Apr2022 (331)	Bipap	Positive Airway Pressure Therapy	Cardiac Failure Congestive	N

11Apr2022 (330)	26Apr2022 (345)	Bladder Catheter	Bladder Catheterisation	Urinary Retention	N
11Apr2022 (330)	26Apr2022 (345)	Oxygen Therapy	Oxygen Therapy	Cardiac Failure Congestive	N
12Apr2022 (331)	17Apr2022 (336)	Endotracheal Intubation	Endotracheal Intubation	Cardiac Failure Congestive	N
12Apr2022 (331)	12Apr2022 (331)	Heart Massage	Cardiac Massage	Cardiac Failure Congestive	N
12Apr2022 (331)	17Apr2022 (336)	Ventilator	Mechanical Ventilation	Cardiac Failure Congestive	N
13Jul2016 (−1769)	13Jul2016 (−1769)	Percutaneous Coronary Intervention	Percutaneous Coronary Intervention	Coronary Artery Disease	N
14Apr2022 (333)	17Apr2022 (336)	Nasogastric Tube Insertion	Gastrointestinal Tube Insertion	General Health	N
17Apr2022 (336)	18Apr2022 (337)	Bipap	Positive Airway Pressure Therapy	Cardiac Failure Congestive	N
18Apr2022 (337)	26Apr2022 (345)	Cpap	Positive Airway Pressure Therapy	Cardiac Failure Congestive	N
22Dec2021 (220)	22Dec2021 (220)	Percutaneous Coronary Intervention	Percutaneous Coronary Intervention	Multiple	N
23Jan2008 (−4863)	23Jan2008 (−4863)	Percutaneous Coronary Intervention	Percutaneous Coronary Intervention	Coronary Artery Disease	N
25Sep1998 (−8270)	25Sep1998 (−8270)	Percutaneous Coronary Intervention	Percutaneous Coronary Intervention	Coronary Artery Disease	N
26Apr2022 (345)	27Apr2022 (346)	Intermittent Urethral Catherization	Bladder Catheterisation	Urinary Retention	N
29Aug2018 (−992)	N/A	Dietary Therapies	Medical Diet	Diabetes Mellitus	Y
29Aug2018 (−992)	N/A	Exercise Therapies	Kinesitherapy	Diabetes Mellitus	Y

企業コメント：

2021 年 8 月 17 日（Day 93），治験薬の 2 回目投与を受けた。被験者は 2021 年 11 月 27 日（Day 195），不安定狭心症の悪化（不安定狭心症，高度）と診断され入院した。心電図で洞調律，完全右脚ブロック及び陳旧性心筋梗塞が認められた。脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）64.6（基準範囲：0.0～18.4，単位の報告なし）及び D-ダイマー1.0 μg/mL（基準範囲：0.0～1.0 μg/mL）であった。治験薬の処方内容に変更はなかった。2021 年 11 月 29 日，D-ダイマー1.0 μg/mL であった。2021 年 12 月 1 日，単一光子放出型コンピュータ断層撮影（TL 及び BMIPP を併用）で，左冠動脈虚血及び右冠動脈慢性完全閉塞が認められた。2021 年 12 月 3 日，心血管造影で，左冠動脈虚血及び右冠動脈慢性完全閉塞が認められた。同日，被験者は心カテーテル検査を受けた。2021 年 12 月 4 日，被験者は一時的に退院した。2021 年 12 月 21 日，被験者は経皮的冠インターベンションの実施のため入院した。心電図で洞調律，完全右脚ブロック及び陳旧性心筋梗塞が認められた。2021 年 12 月 22 日，被験者は経皮的冠インターベンションを受けた。

2021 年 12 月 23 日，心電図で洞調律，完全右脚ブロック及び陳旧性心筋梗塞が認められた。被験者は運動療法及び食事療法を受けた（日付不明）。Nitroglycerin が投与された。2021 年 12 月 23 日（Day 221），不安定狭心症は消失し，被験者は退院した。2022 年 2 月 15 日（Day 275），治験薬の最終投与を受けた。2022 年 4 月 11 日（Day 330），被験者はうっ血性心不全（高度）と診断され，入院した。同日，CT スキャンで心拡大，両側胸水，肺水腫及び動脈硬化性変化が認められ，心電図で洞調律，完全右脚ブロック及び心筋梗塞が報告された。トロポニン I 467.8 pg/mL（基準範囲：0～26.2 pg/mL）であった。同日，尿閉に対して膀胱カテーテルが留置された。カリウム 4.7 mEq/L（基準範囲：3.5～4.9 mEq/L）及びナトリウム 138 mEq/L（基準範囲：135～149 mEq/L）であった。被験者はうっ血性心不全に対して BIPAP を開始し，断食及び酸素療法を開始した。1000 mL/日の水分制限を伴う経口投与を継続した。2022 年 4 月 12 日（Day 331），被験者は発熱があり，感染（高度，病原体未確定）と診断された。C 反応性蛋白 6.30 mg/dL（基準範囲：0.00～0.40 mg/dL），白血球 16.1 × 10^3/μL（基準範囲：4.5～9.0 × 10^3/μL），BNP 487.0 pg/mL（基準範囲：0.0～18.4 pg/mL），及びトロポニン I 2029.0 pg/mL であった。同日，被験者は心肺停止し，気管内挿管及び心臓マッサージを受けた。うっ血性心不全の悪化のため，人工呼吸器が設置された。X 線検査を実施した（結果不明）。被験者は酸素療法を受け，BIPAP を中止した。うっ血性心不全に対して furosemide，adrenaline，dopamine hydrochloride 及び noradrenaline，感染に対して acetaminophen，sulbactam 及び ampicillin がそれぞれ投与された。

2022 年 4 月 16 日（Day 335），電解質失調（高度）が発現した。カリウム 3.7 mEq/L 及びナトリウム 154 mEq/L であった。2022 年 4 月 17 日（Day 336），カリウム 3.2 mEq/L 及びナトリウム 155 mEq/L であった。気管内チューブを抜管し，BIPAP に切り替えた。同日，被験者は気管内挿管及び経鼻胃管挿入の治療を完了した。2022 年 4 月 18 日（Day 337），BIPAP から持続的気道陽圧（CPAP）に変更した。2022 年 4 月 22 日，心電図で洞調律，完全右脚ブロック及び陳旧性心筋梗塞が認められた。2022 年 4 月 26 日（Day 345），心エコーで，左室駆出率 49.8%，軽度の肥大，左心房径拡大及びバルサルバ洞拡大が認められた。被験者は膀胱カテーテルを終了した。Potassium L-aspartate が投与された。2022 年 4 月 30 日，体温は正常（37.0°C）に戻った。2022 年 5 月 2 日，X 線検査でうっ血性心不全の改善が認められた。カリウム 3.7 mEq/L 及びナトリウム 137 mEq/L であった。2022 年 5 月 9 日（Day 358），C 反応性蛋白 0.1 mg/dL，BNP 61.5 pg/mL，カリウム 4.1 mEq/L 及びナトリウム 138 mEq/L であった。同日，感染は消失した。2022 年 5 月 10 日，被験者は退院した。2022 年 5 月 17 日，BNP 37.8 pg/mL，カリウム 4.3 mEq/L 及びナトリウム 137 mEq/L であった。心電図で洞調律，完全右脚ブロック及び陳旧性心筋梗塞が認められた。同日，電解質失調は消失した。本試験完了時，うっ血性心不全の転帰は軽快であった。

不安定狭心症，うっ血性心不全，感染及び電解質失調は治験担当医師により重症度は高度，治験薬と関連なしと判断された。

被験者[redacted] – 重篤な有害事象（前立腺癌）

群：インクリシラン 300 mg 群

被験者背景：65 歳，男性，日本人

Smoking history			
Type of substance	Use occurred?	Usage status	Amount (pack year)
Tobacco	Y	Current	45.00000

Protocol Solicited Events			
Reported Term	Preferred Term	Start date	Ongoing
Coronary Artery Disease	Coronary Artery Disease/冠動脈疾患	24Nov2005	Y
Dyslipidemia/Hyperlipidemia/Hypercholesterolemia(Non-Familial Hypercholesterolemia)	Dyslipidaemia/脂質異常症	24Nov2005	Y
Arterial Hypertension	Hypertension/高血圧	24Nov2005	Y

Medical History			
Reported Term	Preferred Term	Start date	Ongoing
Chronic Heart Failure	Cardiac Failure Chronic/慢性心不全	24Nov2005	Y
Tinea Pedis	Tinea Pedis/足部白癬	01Apr2021	Y

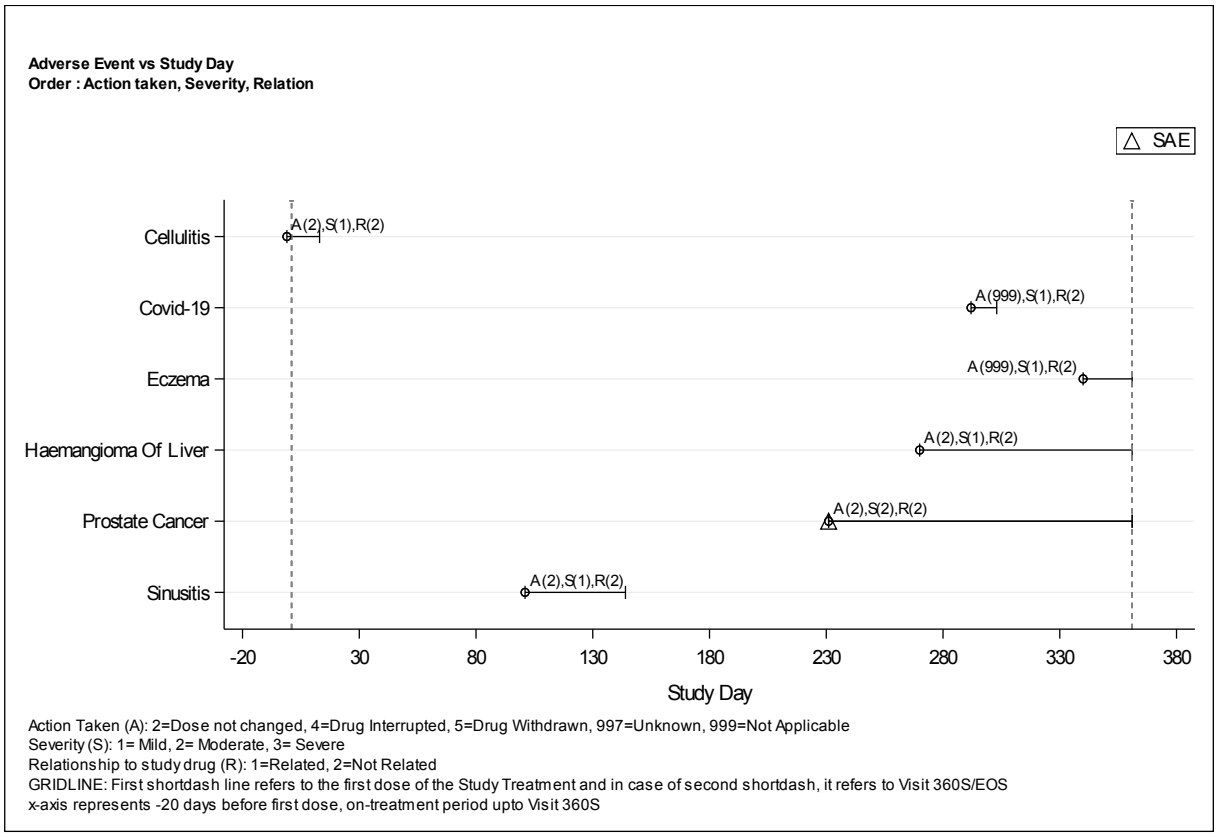
Labs				
Visit	Visit Date	Study day	LDL Cholesterol (mg/dL) (normal range)	Local/Central
Screening	28Sep2021	−7	98 (50 - 130)	Central
Baseline	05Oct2021	1	83 (50 - 130)	Central
V1 (Day 1)	05Oct2021	1	83 (50 - 130)	Central
V2 (Day 14)	15Oct2021	11	53 (50 - 130)	Central
V3 (Day 30)	02Nov2021	29	29 (50 - 130)	Central
V4 (Day 60)	26Nov2021	53	25 (50 - 130)	Central
V5 (Day 90)	07Jan2022	95	23 (50 - 130)	Central
V6 (Day 104)	18Jan2022	106	20 (50 - 130)	Central
V7 (Day 120)	01Feb2022	120	16 (50 - 130)	Central
V8 (Day 150)	25Feb2022	144	22 (50 - 130)	Central
V9 (Day 180)	08Apr2022	186	33 (50 - 130)	Central
V10 (Day 210)	26Apr2022	204	26 (50 - 130)	Central
V11 (Day 270)	05Jul2022	274	29 (50 - 130)	Central
V12 (Day 300)	05Aug2022	305	24 (50 - 130)	Central
EOS	30Sep2022	361	35 (50 - 130)	Central

Study Drug Administration					
Visit Name	Date of dose	Day of dose	Anatomical location	Laterality	Dose modification type
V1(Baseline)	05Oct2021	1	Abdominal Region	Left	N
V5 (Day 90)	07Jan2022	95	Abdominal Region	Right	N
V11 (Day 270)	05Jul2022	274	Arm	Right	N

Disposition			
Category for disposition event*	Completion Status	Start Day	Date of Event
Day 180	Completed	186	08Apr2022
Day 180s	Completed	186	08Apr2022
Day 360	Completed	274	05Jul2022

Day 360s	Completed	361	30Sep2022

*: Day 180 及び Day 360 は Treatment disposition，Day 180s 及び Day 360s は Study disposition を示す。



Adverse Event						
Preferred Term	Start Study Day	End Study Day	Action taken(A), Severity(S), Relationship(R)	Event Ongoing?	SAE	AED
Cellulitis/蜂巣炎	−1	13	A(2),S(1),R(2)			
Sinusitis/副鼻腔炎	101	144	A(2),S(1),R(2)			
Prostate cancer/前立腺癌	231	N/A	A(2),S(2),R(2)	Y	Y	
Haemangioma of liver/肝臓血管腫	270	N/A	A(2),S(1),R(2)	Y		
COVID-19/COVID-19	292	303	A(999),S(1),R(2)			
Eczema/湿疹	340	N/A	A(999),S(1),R(2)	Y		

Action taken (A): 2=Dose not changed, 4=Drug interrupted, 5=Drug Withdrawn, 997=Unknown, 999=Not Applocable
Severity (S): 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe
Relationship to study drug (R): 1=Related, 2=Not Related

Concomitant medication				
CM Start date (Study day)	CM End date (Study day)	Standardized Medication Name	Indication	Ongoing
02Sep2022 (333)	N/A	Goserelin Acetate	Prostate Cancer	Y

04Oct2021 (−1)	17Oct2021 (13)	Cefaclor	Phlegmone	N
05Aug2022 (305)	05Aug2022 (305)	Goserelin Acetate	Prostate Cancer	N
05Feb2022 (124)	14Feb2022 (133)	Ambroxol Hydrochloride	Sinusitis	N
05Feb2022 (124)	14Feb2022 (133)	Bromisoval;dihydrocodeine Phosphate;diphenhydramine Salicylate;diprophylline;methylephedrine Hydrochloride-Dl;paracetamol	Sinusitis	N
05Feb2022 (124)	14Feb2022 (133)	Montelukast Sodium	Sinusitis	N
06Apr2018 (−1278)	N/A	Furosemide	Chronic Heart Failure	Y
06Dec2005 (−5782)	N/A	Carvedilol	Chronic Heart Failure	Y
08Jul2021 (−89)	18Nov2021 (45)	Bepotastine Besilate	Tinea Pedis	N
09Feb2022 (128)	09Feb2022 (128)	Tozinameran	General Health	N
13Jan2022 (101)	22Jan2022 (110)	Ambroxol Hydrochloride	Sinusitis	N
13Jan2022 (101)	15Jan2022 (103)	Azithromycin	Sinusitis	N
13Jan2022 (101)	22Jan2022 (110)	Bromisoval;dihydrocodeine Phosphate;diphenhydramine Salicylate;diprophylline;methylephedrine Hydrochloride-Dl;paracetamol	Sinusitis	N
13Jan2022 (101)	22Jan2022 (110)	Montelukast Sodium	Sinusitis	N
15Jul2022 (284)	N/A	Bicalutamide	Prostate Cancer	Y
15May2022 (223)	15May2022 (223)	Sennoside A+b Calcium	Other-Pretreatment	N
16May2022 (224)	16May2022 (224)	Cefotiam Hydrochloride	General Health	N
17May2022 (225)	19May2022 (227)	Levofloxacin	General Health	N
20Aug2022 (320)	N/A	Acetylsalicylic Acid	Coronary Artery Disease	Y
20Aug2022 (320)	N/A	Lansoprazole	General Health	Y
20Jan2017 (−1719)	19Aug2022 (319)	Acetylsalicylic Acid;lansoprazole	Coronary Artery Disease	N
25Jul2022 (294)	31Jul2022 (300)	Chlorphenamine Maleate;dihydrocodeine Phosphate;methylephedrine Hydrochloride-Dl	Covid19	N
25Jul2022 (294)	29Jul2022 (298)	Molnupiravir	Covid19	N
25Jun2021 (−102)	29Sep2021 (−6)	Luliconazole	Tinea Pedis	N
28Nov2005 (−5790)	N/A	Enalapril Maleate	Arterial Hypertension	Y
28Nov2005 (−5790)	N/A	Spironolactone	Chronic Heart Failure	Y
29May2020 (−494)	N/A	Atorvastatin	Dyslipidemia/Hyperlipidemia/Hypercholesterolemia(Non-Familial Hypercholesterolemia)	Y
29May2020 (−494)	N/A	Ezetimibe	Dyslipidemia/Hyperlipidemia/Hypercholesterolemia(Non-Familial Hypercholesterolemia)	Y
30Sep2021 (−5)	18Nov2021 (45)	Betamethasone Valerate;gentamicin Sulfate	Tinea Pedis	N
30Sep2021 (−5)	N/A	Ketoconazole	Tinea Pedis	Y

Procedures

Start date (Study day)	End date (Study day)	Reported Name of Procedure	Standardized Procedure Name	Indication	Ongoing
16May2022 (224)	16May2022 (224)	Prostate Biopsy	Biopsy Prostate	Other-Diagnosis	N

20Dec2005 (−5768)	20Dec2005 (−5768)	Percutaneous Coronary Intervention	Percutaneous Coronary Intervention	Coronary Artery Disease	N
24Nov2005 (−5794)	24Nov2005 (−5794)	Percutaneous Coronary Intervention	Percutaneous Coronary Intervention	Coronary Artery Disease	N

企業コメント：

2021 年 11 月 7 日，前立腺特異抗原（PSA）4.6 ng/mL（基準範囲：0～4 ng/mL）であった。2021 年 12 月 17 日，MRI で異常（炎症後変化又は前立腺癌の可能性）が認められた。2022 年 2 月 25 日，MRI を実施した（結果不明）。2022 年 4 月 8 日，PSA 6.3 ng/mL であった。2022 年 5 月 16 日，前立腺生検で前立腺の腺癌が認められた。2022 年 5 月 23 日（Day 231），病理学的診断で前立腺癌（中等度）が認められた。2022 年 6 月 2 日，骨シンチグラフィは正常であった。治験薬の処方内容に変更はなかった。2022 年 7 月 5 日，被験者は前立腺癌に対する放射線療法を受けた。Bicalutamide 及び goserelin が投与された。2022 年 1 月 7 日（Day 95），治験薬の 2 回目投与を受けた。2022 年 7 月 5 日（Day 274），治験薬の最終投与を受けた。2022 年 9 月 30 日（Day 361），被験者は本試験を完了した。本試験完了時，前立腺癌の転帰は未回復であった。

本事象は治験担当医師により重症度は中等度，治験薬と関連なしと判断された。

被験者 [redacted] – 重篤な有害事象（乳癌）

群：インクリシラン 300 mg 群

被験者背景：74 歳，女性，日本人

Smoking history			
Type of substance	Use occurred?	Usage status	Amount (pack year)
Tobacco	Y	Current	19.00000

Protocol Solicited Events			
Reported Term	Preferred Term	Start date	Ongoing
Dyslipidemia/Hyperlipidemia/Hypercholesterolemia(Non-Familial Hypercholesterolemia)	Dyslipidaemia/脂質異常症	Jun2001	Y
Diabetes Mellitus	Diabetes Mellitus/糖尿病	29Sep2005	Y
Arterial Hypertension	Hypertension/高血圧	28Jan2021	Y

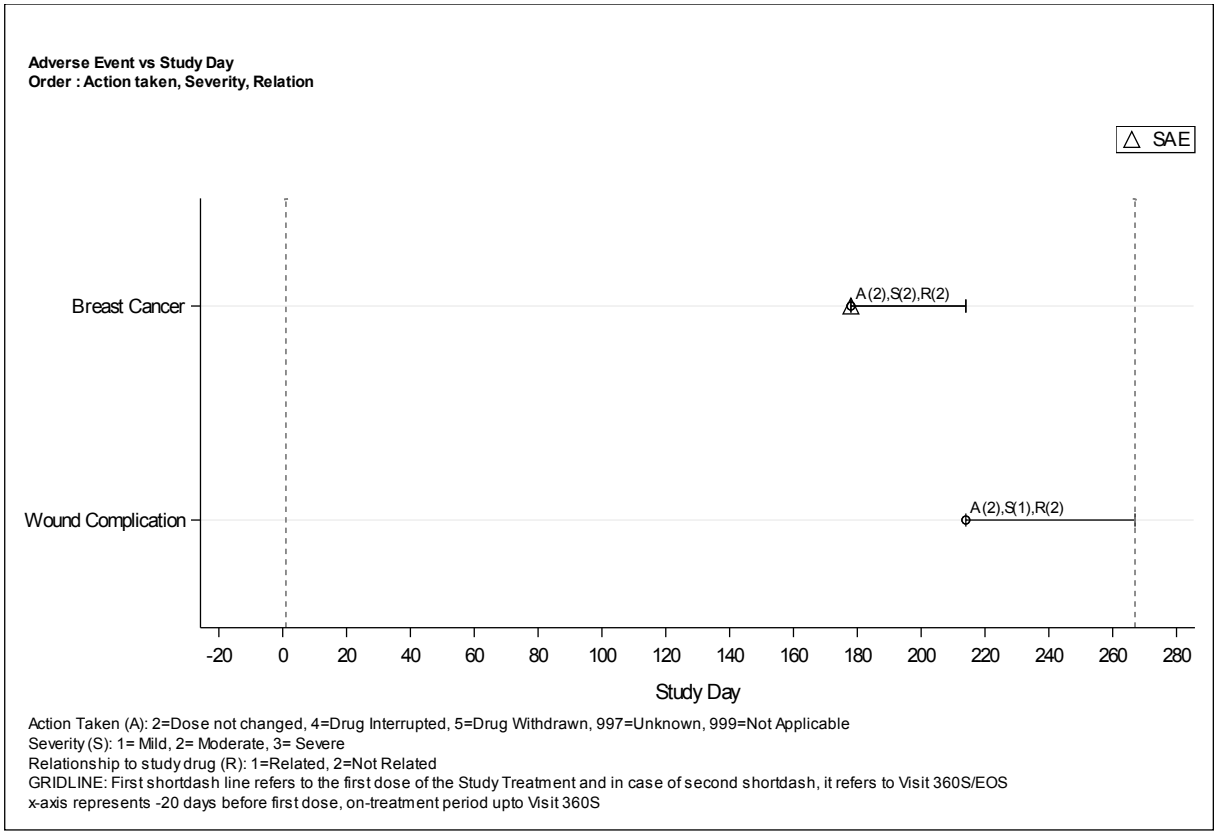
Medical History			
Reported Term	Preferred Term	Start date	Ongoing
Constipation	Constipation/便秘	1970	Y
Hepatic Steatosis	Hepatic Steatosis/脂肪肝	Jun2002	Y
Overactive Bladder	Hypertonic Bladder/緊張性膀胱	Jan2003	Y
Gallblader Polyp	Gallbladder Polyp/胆嚢ポリープ	16Mar2004	Y
Gonarthrosis(Right)	Osteoarthritis/変形性関節症	Sep2017	Y

Labs				
Visit	Visit Date	Study day	LDL Cholesterol (mg/dL) (normal range)	Local/Central
Screening	05Mar2021	−14	160 (50 - 130)	Central
Baseline	19Mar2021	1	137 (50 - 130)	Central
V1 (Day 1)	19Mar2021	1	137 (50 - 130)	Central
V2 (Day 14)	03Apr2021	16	51 (50 - 130)	Central
V3 (Day 30)	16Apr2021	29	35 (50 - 130)	Central
V4 (Day 60)	14May2021	57	46 (50 - 130)	Central
V5 (Day 90)	11Jun2021	85	41 (50 - 130)	Central
V6 (Day 104)	25Jun2021	99	33 (50 - 130)	Central
V7 (Day 120)	20Jul2021	124	41 (50 - 130)	Central
V8 (Day 150)	13Aug2021	148	53 (50 - 130)	Central
V9 (Day 180)	10Sep2021	176	55 (50 - 130)	Central
V10 (Day 210)	08Oct2021	204	51 (50 - 130)	Central
V11 (Day 270)	10Dec2021	267	67 (50 - 130)	Central

Study Drug Administration					
Visit Name	Date of dose	Day of dose	Anatomical location	Laterality	Dose modification type
V1 (Baseline)	19Mar2021	1	Abdominal Region	Left	N
V5 (Day 90)	11Jun2021	85	Abdominal Region	Right	N

Disposition			
Category for disposition event*	Completion Status	Start Day	Date of Event
Day 180	Completed	176	10Sep2021
Day 180s	Completed	176	10Sep2021
Day 360	Physician Decision	267	10Dec2021
Day 360s	Physician Decision	267	10Dec2021

*: Day 180 及び Day 360 は Treatment disposition，Day 180s 及び Day 360s は Study disposition を示す。



Adverse Event						
Preferred Term	Start Study Day	End Study Day	Action taken(A), Severity(S), Relationship(R)	Event Ongoing?	SAE	AED
Breast cancer/乳癌	178	214	A(2),S(2),R(2)		Y	
Wound complication/創合併症	214	N/A	A(2),S(1),R(2)	Y		

Action taken (A): 2=Dose not changed, 4=Drug interrupted, 5=Drug Withdrawn, 997=Unknown, 999=Not Applocable
Severity (S): 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe
Relationship to study drug (R): 1=Related, 2=Not Related

Concomitant medication				
CM Start date (Study day)	CM End date (Study day)	Standardized Medication Name	Indication	Ongoing
2011	N/A	Bisacodyl	Constipation	Y
04Oct2021 (200)	04Oct2021 (200)	Gadobutrol	Other-Abdominal Contrast-Enhanced Mri	N
04Oct2021 (200)	04Oct2021 (200)	Sodium Chloride	General Health	N
13Nov2021 (240)	N/A	Letrozole	General Health	Y
14Jan2021 (−64)	27Jan2021 (−51)	Pravastatin Sodium	Dyslipidemia/Hyperlipidemia/Hypercholesterolemia(Non-Familial Hypercholesterolemia)	N
15Jul2021 (119)	15Jul2021 (119)	Tozinameran	General Health	N

17Oct2021 (213)	17Oct2021 (213)	Sennoside A + b Calcium	General Health	N
17Oct2021 (213)	17Oct2021 (213)	Zolpidem Tartrate	General Health	N
18Oct2021 (214)	18Oct2021 (214)	Calcium Gluconate Monohydrate;glucose;magnesium Chloride Hexahydrate;potassium Chloride;sodium Acetate;sodium Chloride;sodium Citrate Dihydrate	General Health	N
18Oct2021 (214)	18Oct2021 (214)	Cefotiam Hydrochloride	General Health	N
18Oct2021 (214)	18Oct2021 (214)	Fentanyl Citrate	Other-Breast Cancer Surgery	N
18Oct2021 (214)	18Oct2021 (214)	Glucose;potassium Chloride;sodium Chloride;sodium Lactate	General Health	N
18Oct2021 (214)	18Oct2021 (214)	Remifentanil Hydrochloride	Other-Breast Cancer Surgery	N
18Oct2021 (214)	18Oct2021 (214)	Rocuronium Bromide	Other-Breast Cancer Surgery	N
19Oct2021 (215)	21Oct2021 (217)	Cefotiam Hydrochloride	General Health	N
19Oct2021 (215)	21Oct2021 (217)	Paracetamol	Wound Pain	N
19Oct2021 (215)	21Oct2021 (217)	Rebamipide	General Health	N
19Oct2021 (215)	19Oct2021 (215)	Zolpidem Tartrate	General Health	N
21Oct2021 (217)	25Oct2021 (221)	Eszopiclone	General Health	N
21Sep2021 (187)	21Sep2021 (187)	Lidocaine Hydrochloride Monohydrate	Other-Core Needle Biopsy	N
21Sep2021 (187)	21Sep2021 (187)	Povidone-Iodine	Other-Core Needle Biopsy	N
22Oct2021 (218)	25Oct2021 (221)	Cefditoren Pivoxil	General Health	N
22Oct2021 (218)	22Oct2021 (218)	Sennoside A+b Calcium	General Health	N
24Jun2021 (98)	24Jun2021 (98)	Tozinameran	General Health	N
24Oct2021 (220)	24Oct2021 (220)	Loxoprofen Sodium Dihydrate	Wound Pain	N
24Sep2021 (190)	24Sep2021 (190)	Iohexol	Other-Contrast-Enhanced Ct Of Chest And Abdomen	N
24Sep2021 (190)	24Sep2021 (190)	Sodium Chloride	General Health	N
25Oct2021 (221)	N/A	Paracetamol	Wound Pain	Y
25Oct2021 (221)	N/A	Rebamipide	General Health	Y
26Oct2021 (222)	26Oct2021 (222)	Eszopiclone	General Health	N
28Jan2021 (−50)	N/A	Pravastatin Sodium	Dyslipidemia/Hyperlipidemia/Hypercholesterolemia(Non-Familial Hypercholesterolemia)	Y

Procedures

Start date (Study day)	End date (Study day)	Reported Name of Procedure	Standardized Procedure Name	Indication	Ongoing
17Oct2005 (−5632)	N/A	Diet Therapy	Medical Diet	Multiple	Y
17Oct2005 (−5632)	N/A	Exercise Therapy	Kinesitherapy	Multiple	Y
18Oct2021 (214)	18Oct2021 (214)	Axillary Lymph Node Dissection	Axillary Lymphadenectomy	Breast Cancer (Left)	N
18Oct2021 (214)	18Oct2021 (214)	Mastectomy (Left)	Mastectomy	Breast Cancer (Left)	N
24Nov2021 (251)	N/A	Radiotherapy	Radiotherapy	General Health	Y

企業コメント：

2021 年 6 月 11 日（Day 85），治験薬の 2 回目の投与を受けた。2021 年 9 月 12 日（Day 178）～2021 年 9 月 14 日，左胸（左下側）に疼痛があり，被験者は同領域の腫瘤に気付いた。2021 年 9 月 17 日，被験者は精密検査の受診を推奨された。2021 年 9 月 21 日，コア針生検で乳癌（ステージ IIb，T2N1），浸潤性乳管癌及びスキルス型と診断され，マンモグラフィーで左乳房の dc 領域に 3.7 cm の不整形腫瘤が認められた。乳癌は中等度と判断された。治験薬の処方は変更されなかった。2021 年 9 月 24 日，胸部及び腹部造影 CT で乳癌（ステージ IIb，T2N1），左乳癌及び左腋窩リンパ節転移と診断された。2021 年 10 月 4 日，腹部造影 MRI は正常であり，明らかな転移性病変は認められなかった。2021 年 10 月 17 日，被験者は予定していた手術のため入院した。2021 年 10 月 18 日（Day 214），被験者は左乳房切除及び腋窩リンパ節郭清を受けた。Cefotiam, remifentanil，fentanyl citrate 及び rocuronium が投与された。同日，乳癌は消失し，再発予防のため放射線治療及びホルモン療法を行うこととした。2021 年 10 月 27 日，被験者は退院した。2021 年 12 月 10 日（Day 267），治験薬の評価への影響を考慮した医師の判断により，被験者は本試験を中止した。

本事象は治験担当医師により重症度は中等度，治験薬と関連なしと判断された。

被験者 [redacted] – 重篤な有害事象（心室性期外収縮）

群：インクリシラン 300 mg 群

被験者背景：60 歳，男性，日本人

Smoking history			
Type of substance	Use occurred?	Usage status	Amount (pack year)
Tobacco	N	N/A	N/A

Protocol Solicited Events			
Reported Term	Preferred Term	Start date	Ongoing
Dyslipidemia/Hyperlipidemia/Hypercholesterolemia(Non-Familial Hypercholesterolemia)	Dyslipidaemia/脂質異常症	2014	Y
Arterial Hypertension	Hypertension/高血圧	2014	Y
Coronary Artery Disease	Coronary Artery Disease/冠動脈疾患	20Nov2017	Y
Diabetes Mellitus	Diabetes Mellitus/糖尿病	28May2018	Y

Medical History			
Reported Term	Preferred Term	Start date	Ongoing
Hyperuricaemia	Hyperuricaemia/高尿酸血症	2014	Y
Sleep Apnea Syndrome	Sleep Apnoea Syndrome/睡眠時無呼吸症候群	09Oct2015	Y
Liverdysfunction	Hepatic Function Abnormal/肝機能異常	27Dec2017	Y

Labs				
Visit	Visit Date	Study day	LDL Cholesterol (mg/dL) (normal range)	Local/Central
Screening	12May2021	−14	93 (50 - 130)	Central
Baseline	26May2021	1	87 (50 - 130)	Central

V1 (Day 1)	26May2021	1	87 (50 - 130)	Central
V2 (Day 14)	08Jun2021	14	32 (50 - 130)	Central
V3 (Day 30)	24Jun2021	30	19 (50 - 130)	Central
V4 (Day 60)	19Jul2021	55	24 (50 - 130)	Central
V5 (Day 90)	23Aug2021	90	28 (50 - 130)	Central
V6 (Day 104)	06Sep2021	104	21 (50 - 130)	Central
V7 (Day 120)	21Sep2021	119	14 (50 - 130)	Central
V8 (Day 150)	20Oct2021	148	18 (50 - 130)	Central
V9 (Day 180)	24Nov2021	183	24 (50 - 130)	Central
V10 (Day 210)	22Dec2021	211	35 (50 - 130)	Central
V11 (Day 270)	22Feb2022	273	38 (50 - 130)	Central
V12 (Day 300)	22Mar2022	301	27 (50 - 130)	Central
EOS	25May2022	365	26 (50 - 130)	Central

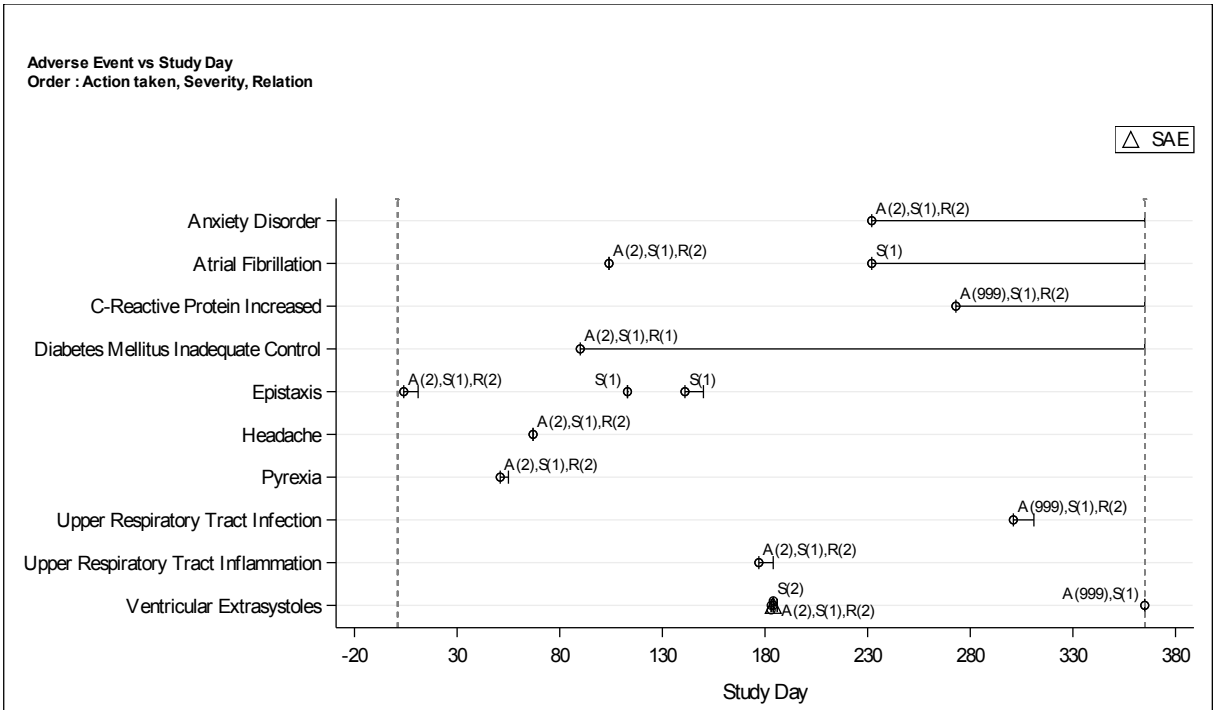
Study Drug Administration

Visit Name	Date of dose	Day of dose	Anatomical location	Laterality	Dose modification type
V1(Baseline)	26May2021	1	Abdominal Region	Left	N
V5 (Day 90)	23Aug2021	90	Abdominal Region	Right	N
V11 (Day 270)	22Feb2022	273	Abdominal Region	Left	N

Disposition

Category for disposition event*	Completion Status	Start Day	Date of Event
Day 180	Completed	183	24Nov2021
Day 180s	Completed	183	24Nov2021
Day 360	Completed	273	22Feb2022
Day 360s	Completed	365	25May2022

*: Day 180 及び Day 360 は Treatment disposition，Day 180s 及び Day 360s は Study disposition を示す。



Adverse Event						
Preferred Term	Start Study Day	End Study Day	Action taken(A), Severity(S), Relationship(R)	Event Ongoing?	SAE	AED
Epistaxis/鼻出血	4	11	A(2),S(1),R(2)			
Pyrexia/発熱	51	55	A(2),S(1),R(2)			
Headache/頭痛	67	67	A(2),S(1),R(2)			
Diabetes mellitus inadequate control/コントロール不良の糖尿病	90	N/A	A(2),S(1),R(1)	Y		
Atrial fibrillation/心房細動	104	104	A(2),S(1),R(2)			
Epistaxis/鼻出血	113	113	A(2),S(1),R(2)			
Epistaxis/鼻出血	141	150	A(2),S(1),R(2)			
Upper respiratory tract inflammation/上気道の炎症	177	184	A(2),S(1),R(2)			
Ventricular extrasystoles/心室性期外収縮	183	183	A(2),S(1),R(2)			
Ventricular extrasystoles/心室性期外収縮	184	186	A(2),S(2),R(2)		Y	
Anxiety disorder/不安障害	232	N/A	A(2),S(1),R(2)	Y		

Atrial fibrillation/心房細動	232	N/A	A(2),S(1),R(2)	Y		
C-reactive protein increased/C-反応性蛋白増加	273	N/A	A(999),S(1),R(2)	Y		
Upper respiratory tract infection/上気道感染	301	311	A(999),S(1),R(2)			
Ventricular extrasystoles/心室性期外収縮	365	N/A	A(999),S(1),R(2)	Y		

Action taken (A): 2=Dose not changed, 4=Drug interrupted, 5=Drug Withdrawn, 997=Unknown, 999=Not Applocable
Severity (S): 1=Mild, 2=Moderate, 3=Severe
Relationship to study drug (R): 1=Related, 2=Not Related

Concomitant medication				
CM Start date (Study day)	CM End date (Study day)	Standardized Medication Name	Indication	Ongoing
06Sep2021 (104)	06Sep2021 (104)	Edoxaban Tosilate Monohydrate	Paroxysmal Atrial Fibrillation	N
07Sep2021 (105)	N/A	Edoxaban Tosilate Monohydrate	General Health	Y
09Jul2021 (45)	09Jul2021 (45)	Tozinameran	General Health	N
09Mar2022 (288)	09Mar2022 (288)	Elasomeran	General Health	N
12Jan2022 (232)	N/A	Etizolam	Anxiety Neurosis	Y
20Nov2021 (179)	25Nov2021 (184)	Ambroxol Hydrochloride	Acute Upper Respiratory Inflammation	N
20Nov2021 (179)	25Nov2021 (184)	Cloperastine Hydrochloride	Acute Upper Respiratory Inflammation	N
20Nov2021 (179)	25Nov2021 (184)	Dexchlorpheniramine Maleate	Acute Upper Respiratory Inflammation	N
20Nov2021 (179)	25Nov2021 (184)	Levofloxacin	Acute Upper Respiratory Inflammation	N
20Nov2021 (179)	25Nov2021 (184)	Paracetamol	Acute Upper Respiratory Inflammation	N
20Nov2021 (179)	25Nov2021 (184)	Tipepidine Hibenzate	Acute Upper Respiratory Inflammation	N
20Nov2021 (179)	25Nov2021 (184)	Tranexamic Acid	Acute Upper Respiratory Inflammation	N
23Aug2021 (90)	N/A	Rabeprazole Sodium	General Health	Y
25Nov2021 (184)	26Nov2021 (185)	Acetylsalicylic Acid	Ventricular Extrasystoles	N
25Nov2021 (184)	26Nov2021 (185)	Isosorbide Dinitrate	Ventricular Extrasystoles	N
26Mar2022 (305)	31Mar2022 (310)	Ambroxol Hydrochloride	Acute Upper Respiratory Tract Infection	N
26Mar2022 (305)	31Mar2022 (310)	Dexchlorpheniramine Maleate	Acute Upper Respiratory Tract Infection	N
26Mar2022 (305)	31Mar2022 (310)	Paracetamol	Acute Upper Respiratory Tract Infection	N
26Mar2022 (305)	31Mar2022 (310)	Tipepidine Hibenzate	Acute Upper Respiratory Tract Infection	N
27Dec2017 (−1246)	20Oct2021 (148)	Acetylsalicylic Acid	General Health	N

27Dec2017 (−1246)	N/A	Bezafibrate	Dyslipidemia/Hyperlipidemia/Hypercholesterolemia(Non-Familial Hypercholesterolemia)	Y
27Dec2017 (−1246)	26Nov2021 (185)	Carvedilol	Arterial Hypertension	N
27Dec2017 (−1246)	N/A	Glyceryl Trinitrate	Coronary Artery Disease	Y
27Dec2017 (−1246)	N/A	Nicorandil	Coronary Artery Disease	Y
27Dec2017 (−1246)	N/A	Olmesartan Medoxomil	Arterial Hypertension	Y
27Dec2017 (−1246)	N/A	Ursodeoxycholic Acid	Liverdysfunction	Y
27Mar2020 (−425)	N/A	Alogliptin Benzoate	Diabetes Mellitus	Y
27Mar2020 (−425)	N/A	Empagliflozin	Diabetes Mellitus	Y
27Mar2020 (−425)	N/A	Rosuvastatin Calcium	Dyslipidemia/Hyperlipidemia/Hypercholesterolemia(Non-Familial Hypercholesterolemia)	Y
27Nov2021 (186)	N/A	Bisoprolol Fumarate	Coronary Artery Disease	Y
29Sep2016 (−1700)	N/A	Benzbromarone	Hyperuricaemia	Y
29Sep2016 (−1700)	23Aug2021 (90)	Lansoprazole	General Health	N
30Aug2019 (−635)	N/A	Pilsicainide Hydrochloride	Coronary Artery Disease	Y
30Jul2021 (66)	30Jul2021 (66)	Tozinameran	General Health	N
30May2020 (−361)	N/A	Ezetimibe	Dyslipidemia/Hyperlipidemia/Hypercholesterolemia(Non-Familial Hypercholesterolemia)	Y
31Jul2021 (67)	31Jul2021 (67)	Loxoprofen Sodium Dihydrate	Headache	N

Procedures

Start date (Study day)	End date (Study day)	Reported Name of Procedure	Standardized Procedure Name	Indication	Ongoing
05Dec2017 (−1268)	05Dec2017 (−1268)	Percutaneous Coronary Intervention	Percutaneous Coronary Intervention	Coronary Artery Disease	N
17Oct2015 (−2048)	N/A	Continuous Positive Airway Pressure	Positive Airway Pressure Therapy	Sleep Apnea Syndrome	Y
20Nov2017 (−1283)	20Nov2017 (−1283)	Percutaneous Coronary Intervention	Percutaneous Coronary Intervention	Coronary Artery Disease	N

企業コメント：

2021 年 8 月 23 日（Day 90），治験薬の 2 回目投与を受けた。2021 年 11 月 24 日（Day 183），息切れが発現した。心電図で心室性期外収縮頻発が認められ，ホルター心電図で複数の VPSS を伴う ST 下降が認められた（日付不明）。同日，被験者は心室性期外収縮（軽度）と診断された。2021 年 11 月 25 日（Day 184），被験者は心室性期外収縮（中等度）のため入院した。不安定狭心症及び急性冠症候群が疑われ，心房細動のためアブレーションが推奨された。治験薬の処方内容に変更はなかった。Isosorbide dinitrate 及び bisoprolol が投与された。2021 年 11 月 26 日，冠血管造影で SCG8 周辺に 90%の狭窄を認めたが，その他のステント内再狭窄は認められなかった。SCG8 周辺の灌流面積が狭く，血管の直径が小さかったため，PCI の適応とならず，検査のみで治療を完了した。2021 年 11 月 27 日（Day 186），心室性期外収縮は消失し，被験者は退院した。

2022 年 2 月 22 日（Day 273），治験薬の最終投与を受けた。2022 年 5 月 25 日（Day 365），被験者は本試験を完了した。

本事象は治験担当医師により重症度は中等度，治験薬と関連なしと判断された。

5.9 ORION-1 試験（死亡に至った有害事象）

被験者 [redacted] – 死亡に至った有害事象（心筋梗塞）

群：インクリシラン 500 mg 1 回投与群

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：67 歳	体重（kg）：77 kg	人種：白人
治験薬：インクリシラン 500 mg 1 回投与		ランダム化日：2016 年 5 月 9 日		
試験完了：いいえ		完了しなかった理由：死亡		
試験参加期間：105 日間		試験終了日：2016 年 8 月 21 日		
関連する病歴：高脂血症，心筋梗塞の既往（同意取得の 1 年以上前），経皮的冠動脈インターベンションの既往（同意取得の 1 年以上前），冠動脈疾患の家族歴，脂質異常症の家族歴，前喫煙者				
その他の病歴：痔核				
ベースライン時の薬剤：Acetylsalicylic acid，atenolol，ramipril，simvastatin				
ランダム化後に追加した薬剤：Acetylsalicylic acid，amiodarone，atenolol，atropine，epinephrine，norepinephrine bitartrate，pantoprazole，ramipril，simvastatin				

治験薬投与：	治験薬投与	投与日	注射部位/用量（1）	注射部位/用量（2）
	1 回目（Day 1）	09 May 2016	右腹部／1.5 mL	左腹部／1.0 mL
	2 回目（Day 90）	該当せず（1 回投与群）		

治験薬投与後に発現した重篤な有害事象：

Preferred Term	Serious?	Onset Date/ Time since Treatment Start	Outcome	Intensity	Relationship	End Date/ Action taken with Respect to Study Drug
Myocardial infarction/ 心筋梗塞	Yes	21 Aug 2016/ 105 days	Fatal	Severe	No reasonable possibility	21 Aug 2016/ Not applicable

本被験者（67 歳男性）はインクリシラン 500 mg 1 回投与群に割り付けられた。

盲検下での治験薬の初回投与から 105 日後（2016 年 8 月 21 日），高度の心筋梗塞及び心停止が発現した。本事象が発現したとき，被験者は飲食店にいた。病院への搬送中，救急隊が蘇生法を開始した。約 1 時間後，病院で被験者の死亡が確認された。剖検は実施されなかった。

本被験者の関連する病歴には，心筋梗塞の既往（2001 年 11 月），ステント装着を伴う血管形成（2006 年 6 月），高脂血症，冠動脈疾患の家族歴及び喫煙歴があった。

死亡に至った重篤な有害事象である心筋梗塞は，治験担当医師により重症度は高度，治験薬と関連なしと判断された。

被験者 [redacted] – 死亡に至った有害事象（医療機器関連感染）

群：インクリシラン 200 mg 2 回投与群

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：68 歳	体重（kg）：79 kg	人種：白人

治験薬：インクリシラン 200 mg 2 回投与	ランダム化日：2016 年 5 月 17 日
試験完了：いいえ	完了しなかった理由：死亡
試験参加期間：199 日間	試験終了日：2016 年 12 月 1 日
関連する病歴：高脂血症，高血圧，末梢動脈疾患，虚血性脳卒中の既往（同意取得の 1 年以上前），現喫煙者	
その他の病歴：心房細動，大動脈瘤，大動脈弁置換，慢性胃炎，慢性閉塞性肺疾患，十二指腸炎，肥満，慢性腎機能不全（CIOMS により報告）	
ベースライン時の薬剤：Acetylsalicylic acid，amlodipine，apixaban，ciprofloxacin，hydrochlorothiazide，metoprolol，simvastatin	
ランダム化後に追加した薬剤：Acetylsalicylic acid，Addel (supplement)，albumin human，amlodipine，ampicillin，apixaban，Cerherit，ciprofloxacin，citalopram，digitoxin，dihydralazine sodium，enoxaparin sodium，epoetin alfa，esomeprazole magnesium，furosemide，gentamicin，haloperidol，hydrochlorothiazide，meropenem，metoprolol，minoxidil，Movicol，multivitamin infusion，pantoprazole，phytomenadione，ramipril，rifampicin，simvastatin，spironolactone	

治験薬投与：	治験薬投与	投与日	注射部位/用量（1）	注射部位/用量（2）
	1 回目（Day 1）	17 May 2016	右腹部／1.0 mL	該当せず
	2 回目（Day 90）	17 Aug 2016	左腹部／1.0 mL	該当せず

治験薬投与後に発現した重篤な有害事象：

Preferred Term	Serious?	Onset Date/ Time since Treatment Start	Outcome	Intensity	Relationship	End Date/ Action taken with Respect to Study Drug
Device related infection/医療機器関連感染	Yes	11 Nov 2016/ 179 days	Fatal	Severe	No reasonable possibility	01 Dec 2016/ Not applicable
Stent-graft endoleak/ステントグラフトエンドリーク	Yes	29 Aug 2016/ 105 days	Recovered/resolved	Severe	No reasonable possibility	30 Aug 2016/ Not applicable

Listeria sepsis/リステリア性敗血症	Yes	31 Aug 2016/ 107 days	Recovered/resolved	Moderate	No reasonable possibility	26 Sep 2016/ Not applicable
Post procedural complications/処置後合併症	Yes	07 Sep 2016/ 114 days	Not recovered/ not resolved	Severe	No reasonable possibility	Not applicable/ Not applicable
Weaning failure/ベンチレータ離脱不成功	Yes	02 Sep 2016/ 109 days	Not recovered/ not resolved	Severe	No reasonable possibility	Not applicable/ Not applicable
Spinal cord ischemia/脊髄虚血	Yes	01 Nov 2016/ 169 days	Not recovered/ not resolved	Severe	No reasonable possibility	Not applicable/ Not applicable
Aorto-oesophageal fistula/大動脈食道瘻	Yes	16 Nov 2016/ 184 days	Recovered/resolved	Moderate	No reasonable possibility	16 Nov 2016/ Not applicable
Aortic dissection/大動脈解離	Yes	17 Nov 2016/ 185 days	Recovered/resolved	Moderate	No reasonable possibility	17 Nov 2016/ Not applicable

本被験者（68 歳男性）はインクリシラン 200 mg 2 回投与群に割り付けられた。

盲検下での治験薬の 2 回目投与から約 12 日後の Day 105（2016 年 8 月 29 日）に，3 日間持続する胸部及び腹部痛のため入院した。被験者の病歴には上行大動脈（5.4 cm）及び大動脈幹（6 cm）の動脈瘤，腹腔動脈（Truncus coeliacus）及び下腸間膜動脈エンドリークがあり，2015 年 5 月に二元配置分岐型開窓型大動脈ステントの留置を受けていた。入院時，腹部 CT を実施したところ，上腸間膜動脈エンドリーク IB 型が依然として存在していたことが明らかになった。さらに，白血球数及び C-反応性蛋白値が増加し［21.9（基準範囲：4.3～10.0）及び 289（基準範囲：5 未満），単位の報告なし］，急性腎不全が発現した。2016 年 8 月 30 日，ステント留置を伴う左鎖骨下動脈に対する胸部血管内大動脈／動脈瘤修復（TEVAR）が施行された。さらに左鎖骨下動脈へのステント留置と頸動脈鎖骨下バイパスを計画した。しかし，翌日（2016 年 8 月 31 日），リステリア性敗血症が発現し，抗生物質（piperacillin / tazobactam，vancomycin，その後 ampicillin）の静脈内投与が開始された。被験者は 2016 年 9 月 1 日から 9 月 5 日まで透析を受けた。譫妄及び prolonged weaning が発現し，2016 年 9 月 2 日（Day 109）に気管切開により換気が行われた。Gentamycin の静脈内投与を開始した。5 日後（2016 年 9 月 7 日），被験者は外科的気管切開術を受けた。この時点で，高度の非代償性心不全に至る処置後合併症も発現していた。2016 年 9 月 10 日，ciprofloxacin の静脈内投与が開始された。2016 年 9 月 16 日にエンドリークから回復し，ciprofloxacin は中止された。

Prolonged weaning 及びリステリア性敗血症による呼吸不全，院内肺炎のため，被験者はさらなる治療のため他院に転院した。入院時，気管カニューレを用いて換気され，意識は清明であったが，意思疎通には限界があった。脳ナトリウム利尿ペプチド前駆体濃度は「大幅に上昇」していると報告されており，X 線検査で心臓肥大を伴う重大な浮腫が臨床的に認められた。中等度の高ナトリウム血症及び尿素濃度上昇を伴う腎機能不全（クレアチニン 3.8 mg/dL 以下）も認められ

た。被験者は，抗高血圧療法を必要とするコントロール不良高血圧を繰り返し示し，また譫妄を呈し，そのために抗精神病薬が定期的に投与された。被験者の病状は積極的に管理された。2016 年 9 月 26 日，リステリア性敗血症から回復したと判断され，ampicillin，gentamycin の投与は中止された。翌日（2016 年 9 月 27 日），低ナトリウム血症は回復したと判断された。急性呼吸不全，非代償性心不全，腎不全，高ナトリウム血症，高血圧クリーゼ，リステリア性敗血症は TEVAR 処置後の合併症と考えられた。

次の 1 ヵ月間，人工器官感染の結果，炎症マーカーの上昇を伴う発熱が繰り返し認められたため，抗生物質療法を受けた。ベンチレータ離脱クリニックにて，2016 年 10 月 31 日，モビライゼーション時に背部に急性疼痛が発現した。翌日（2016 年 11 月 1 日，Day 169），両足及び右腕遠位部に対麻痺が発現し，精査のため集中治療室に入院した。CT 血管造影後に，虚血性脊髄が診断され，腰椎ドレーンが留置されたが，神経症状は改善しなかった。

人工器官感染の疑いのため，2016 年 11 月 11 日に CT 及び PET スキャンが実施された。結果は，胸部動脈瘤嚢における強い壁側グルコースアナログ蓄積，圧迫無気肺を伴う進行性左側胸水，右腹側の最小残存気胸，及び肝周囲の被嚢液貯留を示した。2016 年 11 月 16 日に胸部大動脈食道瘻と診断され，食道全摘除，大網切除及び右下葉切除が施行された。切除した組織の顕微鏡検査は，異形成又は悪性の証拠を示さなかった。

2016 年 11 月 17 日（Day 185），CT スキャンで左胃動脈の出血が認められ，ヘモグロビン値の低下を伴う出血性ショックが発現した。上行大動脈瘤の解離が推定され，左胃動脈の修復とともに 2 つの動脈瘤［上行大動脈（5.4 cm）及び大動脈弓（6.0 cm）］の切除が行われた。

この緊急外科手術からの回復過程でベンチレータ離脱が遅延し，被験者は呼びかけにほとんど反応しなかった。妻との合意に基づき，その後の外科的処置，透析，及び蘇生処置は差し控えられた。2016 年 11 月 30 日，脳卒中によると思われる神経学的悪化が認められた（診断検査及び治療の強化は拒否された）。翌日（2016 年 12 月 1 日）に死亡した。死亡は動脈瘤補綴物の感染の結果と考えられた。死亡時のその他の診断は，院内肺炎，脳卒中の疑い，対麻痺，出血性ショック及び譫妄であった。

大動脈瘤及び大動脈修復手術に加えて，本被験者の関連する病歴には，微小残存病変内の右脳卒中の既往，心房細動，慢性閉塞性肺疾患，肥満，慢性腎機能不全，高血圧，高コレステロール血症及び喫煙歴があった。

死亡に至った重篤な有害事象である医療機器関連感染は，治験担当医師により重症度は高度，治験薬と関連なしと判断された。この被験者で報告されたその他の重篤な有害事象［ステントグラフトエンドリーク（高度），処置後合併症（高度），リステリア性敗血症（中等度），ベンチレータ離脱不成功（高度），脊髄虚血（高度），大動脈食道瘻（中等度）及び大動脈解離（中等度）］も治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。

5.10 ORION-1 試験（重篤な副作用）

被験者 [redacted] – 重篤な副作用（急性心筋梗塞）

群：インクリシラン 300 mg 2 回投与群

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：68 歳	体重（kg）：71 kg	人種：白人
治験薬：インクリシラン 300 mg 2 回投与		ランダム化日：2016 年 4 月 14 日		
試験完了：はい		完了しなかった理由：該当せず		
試験参加期間：211 日間		試験終了日：2016 年 11 月 10 日		
関連する病歴：高脂血症，経皮的冠動脈インターベンション（同意取得の 1 年以上前），脂質異常症の家族歴，前喫煙者				
その他の病歴：滑液包炎，前立腺閉塞，肝炎ウイルスキャリアー，狭心症（後者は CIOMS に記載）				
ベースライン時の薬剤：atorvastatin，carbasalate，tamsulosin				
ランダム化後に追加した薬剤：atorvastatin，bisoprolol，carbasalate，ezetimibe，omeprazole，perindopril，rosuvastatin，tamsulosin，ticagrelor				

治験薬投与：	治験薬投与	投与日	注射部位/用量（1）	注射部位/用量（2）
	1 回目（Day 1）	14 Apr 2016	右腹部／1.5 mL	該当せず
	2 回目（Day 90）	12 Jul 2016	左腹部／1.5 mL	該当せず

治験薬投与後に発現した重篤な有害事象：

Preferred Term	Serious?	Onset Date/ Time since Treatment Start	Outcome	Intensity	Relationship	End Date/ Action taken with Respect to Study Drug
Acute myocardial infarction/急性心筋梗塞	Yes	14 May 2016/ 31 days	Recovered/resolved	Mild	Reasonable possibility	15 May 2016/ Dose not changed

本被験者（68 歳男性）はインクリシラン 300 mg 2 回投与群に割り付けられた。

胸痛を訴え，盲検下の治験薬の初回投与から 31 日後の 2016 年 5 月 14 日に救急車で病院に搬送された。翌日，後下行枝の PCI を行った。同日以降の臨床検査値：トロポニン値 263 ng/L，クレアチンキナーゼ 185 U/L，クレアチンキナーゼ MB（CK-MB）19 U/L（基準範囲の記載なし）。心電図に変化は認められなかった。被験者は急性非 ST 上昇型心筋梗塞と診断された。翌日，回復したと判断され，退院した。Atorvastatin は中止され，ticagrelor，bisoprolol，perindopril，ezetimide，及び rosuvastatin による治療が開始された。

被験者は試験を継続し，2016 年 7 月 12 日に盲検下の治験薬（インクリシラン 300 mg）の 2 回目投与を受けた。予定通り本試験を完了し，最終来院日は 2016 年 11 月 10 日（Day 211）であった。

関連する病歴には，高脂血症，喫煙歴，2012 年の PCI 歴及び狭心症があった。

重篤な有害事象である非 STEMI の急性心筋梗塞は，治験担当医師により，重症度は軽度，治験薬と関連ありと判断された。

被験者 [redacted] – 重篤な副作用（心筋梗塞）

群：インクリシラン 300 mg 2 回投与群

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：63 歳	体重（kg）：52 kg	人種：白人
治験薬：インクリシラン 300 mg 2 回投与		ランダム化日：2016 年 5 月 23 日		
試験完了：はい		完了しなかった理由：該当せず		
試験参加期間：211 日間		試験終了日：2016 年 12 月 19 日		
関連する病歴：高脂血症，脂質異常症の家族歴，冠動脈疾患の家族歴				
その他の病歴：不安，胸痛（2016 年 5 月 6 日から），消化不良，胃炎，甲状腺機能低下症，複合アレルギー，季節性アレルギー				
ベースライン時の薬剤：Beclomethasone dipropionate，ezetimibe，Gavison，levothyroxine，loratadine，mirtazapine				
ランダム化後に追加した薬剤：Acetylsalicylic acid，beclomethasone dipropionate，cefalexin，clopidogrel，ezetimibe，fondaparinux，Gavison，hyoscine butylbromide，ibuprofen，levothyroxine，loratadine，mirtazapine，omeprazole，paracetamol				
治験薬投与：	治験薬投与	投与日	注射部位/用量（1）	注射部位/用量（2）
	1 回目（Day 1）	23 May 2016	左腹部／1.5 mL	該当せず
	2 回目（Day 90）	22 Aug 2016	右腹部／1.5 mL	該当せず
治験薬投与後に発現した重篤な有害事象：				

Preferred Term	Serious?	Onset Date/ Time since Treatment Start	Outcome	Intensity	Relationship	End Date/ Action taken with Respect to Study Drug
Myocardial infarction/ 心筋梗塞	Yes	17 Oct 2016/ 148 days	Recovered/resolvedwith sequelae	Moderate	Reasonable possibility	25 Oct 2016/ Not applicable
Orthostatic hypotension/起立性低血圧	Yes	20 Oct 2016/ 151 days	Unknown	Severe	No reasonable possibility	Unknown/ Not applicable

Syncope/失神	Yes	20 Oct 2016/ 151 days	Unknown	Severe	No reasonable possibility	Unknown/ Not applicable

本被験者（63 歳女性）はインクリシラン 300 mg 2 回投与群に割り付けられた。

盲検下の治験薬の 2 回目投与から約 2 ヵ月後の 2016 年 10 月 17 日（Day 148），急性胸痛及び胸部圧迫感が発現した。被験者の報告によると，胸痛はランダム化前の 2016 年 5 月上旬から発現していた。また，報告によると，被験者には前月から不調感があり，活力喪失，消化障害及び上背部痛が併発していた。2016 年 10 月 18 日，被験者は ER へ搬送された。搬送時，トロポニンが上昇し（最大 103 ng/L；基準範囲の報告なし），非 ST 部分上昇型心筋梗塞に対する治療が実施された。同日，ER で急性胸痛の治療薬として acetylsalicylic acid，fondaparinux 及び clopidogrel が投与された。

2016 年 10 月 20 日（Day 151），起立性低血圧，浮動性めまいの増悪を伴う失神（2 回）及び意識消失が発現した。無脈性電気活動心停止が発現し，心肺蘇生法が実施された。冠動脈造影及び左心室造影が実施された。左心室機能は正常であり，局所的壁運動異常及び顕著な引き抜き圧較差は認められなかった。心電図に変化は認められなかった。MRI の結果は正常であり，炎症は認められなかった。

臨床検査結果が基本的に正常であったため，急性冠動脈症候群に対する治療は中止された。2016 年 10 月 21 日及び 2016 年 10 月 24 日のトロポニンは，それぞれ 42 ng/mL 及び 17 ng/mL であった。2016 年 10 月 25 日，被験者は退院した。被験者の報告によると，退院時に心筋梗塞は後遺症を伴い消失し，失神及び起立性低血圧のエピソードは消失した。

被験者は心臓リハビリテーションに参加した。転倒に対して，48 時間ホルター心電図及び傾斜試験でさらに評価することが予定された。2016 年 12 月 16 日～17 日のホルター心電図で，洞調律，非常にまれな心室性期外収縮及び心房性期外収縮が認められた。診察にあたった心臓専門医は，被験者を原因不明の心筋梗塞（2 型）及び起立性低血圧に至る血管迷走神経エピソードと診断した。

被験者は予定通り本試験を完了し，最終来院日は 2016 年 12 月 19 日（Day 211）であった。

関連する病歴には，高脂血症，脂質異常症の家族歴及び冠動脈疾患があった。

重篤な有害事象である心筋梗塞は，治験担当医師により重症度は中等度，治験薬と関連ありと判断された。重篤な有害事象である起立性低血圧及び失神は，治験担当医師により重症度は高度，治験薬と関連なしと判断された。被験者によると，虚脱のエピソードは起立性低血圧に至った血管迷走神経エピソード又は不整脈のいずれかに関連すると考えられた。

被験者 [redacted] – 重篤な副作用（トランスアミナーゼ上昇）

群：インクリシラン 300 mg 1 回投与群

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：54 歳	体重（kg）：88 kg	人種：白人
治験薬：インクリシラン 300 mg 1 回投与		ランダム化日：2016 年 4 月 5 日		
試験完了：はい		完了しなかった理由：該当せず		
試験参加期間：213 日間		試験終了日：2016 年 11 月 3 日		
関連する病歴：高脂血症，高血圧，冠動脈バイパス移植の既往（同意取得の 1 年以上前），経皮的冠動脈インターベンションの既往（同意取得前 1 年未満），脂質異常症の家族歴				
その他の病歴：錯感覚				
ベースライン時の薬剤：Acetylsalicylic acid，atorvastatin，clopidogrel，metoprolol，pantoprazole，ramipril				
ランダム化後に追加した薬剤：Acetylsalicylic acid，atorvastatin，clopidogrel，metoprolol，pantoprazole，ramipril，ranolazine				

治験薬投与：	治験薬投与	投与日	注射部位/用量（1）	注射部位/用量（2）
	1 回目（Day 1）	05 Apr 2016	右腹部／1.5 mL	該当せず
	2 回目（Day 90）	該当せず（1 回投与群）		

治験薬投与後に発現した重篤な有害事象：

Preferred Term	Serious?	Onset Date/ Time since Treatment Start	Outcome	Intensity	Relationship	End Date/ Action taken with Respect to Study Drug
Transaminases increased/トランスアミナーゼ上昇	Yes	03 May 2016/ 29 days	Recovered/resolved	Severe	Reasonable possibility	04 Aug 2016/ Not applicable

本被験者（54 歳男性）はインクリシラン 300 mg 1 回投与群に割り付けられた。

盲検下の治験薬の初回投与から 15 日後の 2016 年 4 月 19 日，被験者は規定来院のためクリニックを訪れ，筋肉痛を訴えた。ALT 及び AST は ULN の約 1.5 倍に上昇していた。2016 年 1 月 1 日以降，併用薬として atorvastatin 40 mg が 1 日 1 回投与されていたが，2016 年 4 月 19 日に atorvastatin の投与量は 10 mg を 1 日 1 回に減量された。クレアチンキナーゼの上昇は認められなかった。

盲検下の治験薬の初回投与から 29 日後の 2016 年 5 月 3 日，ALT 及び AST の上昇が再び発現し，それぞれ ULN の 5.3 倍及び 3.6 倍であった（下表参照）。GGT の上昇は認められず（49 U/L；基準範囲 65 U/L 未満），総ビリルビンは正常値に近かった（1.12 mg/dL；基準範囲：

0.10～1.10 mg/dL）。1 週間後（2016 年 5 月 12 日），トランスアミナーゼはさらに上昇し，ULN の 8～10 倍となった。GGT も基準範囲を超えて上昇した（86 U/L）。トランスアミナーゼ上昇に関連する症状又は徴候は報告されなかった。Atorvastatin の投与が中止された。

その後，トランスアミナーゼは低下した。2016 年 7 月 7 日に正常値となり，残りの試験期間も正常値のまま推移した。2016 年 8 月 4 日（治験担当医師が事象の消失日として報告），AST 及び ALT はそれぞれ 22 U/L 及び 30 U/L であった。

Study visit (date)	ALT (U/L) (reference: 6 - 41)	AST (U/L) (reference: 9 - 34)
Baseline (05 Apr 2016)	35	31
Day 14 (19 Apr 2016)	65	42
Day 30 (03 May 2016)	218**	123*
Unscheduled (12 May 2016)	524***	251*
Unscheduled (30 May 2016)	72	40
Day 60 (10 Jun 2016)	72	44
Day 90 (07 Jul 2016)	39	26
Day 120 (04 Aug 2016)	30	22
Day 150 (01 Sep 2016)	24	24
Day 180 (29 Sep 2016)	22	24
Day 210 (03 Nov 2016)	27	22

* elevated > 3 × ULN
** elevated to > 5 × ULN
*** elevated to > 10 × ULN

被験者は予定通り本試験を完了し，最終来院日は 2016 年 11 月 3 日（Day 213）であった。

関連する病歴には，高脂血症及び併用薬（atorvastatin）の投与（2016 年 1 月 1 日以降）があった。

重篤な有害事象であるトランスアミナーゼ上昇は，治験担当医師により重症度は高度，治験薬と関連ありと判断された。

被験者 [redacted] – 重篤な副作用（便秘，潰瘍性直腸炎，尿路感染）

群：インクリシラン 300 mg 1 回投与群

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：75 歳	体重（kg）：86 kg	人種：白人
治験薬：インクリシラン 300 mg 1 回投与		ランダム化日：2016 年 5 月 9 日		
試験完了：はい		完了しなかった理由：該当せず		
試験参加期間：212 日間		試験終了日：2016 年 12 月 6 日		

関連する病歴：冠動脈バイパス移植の既往（同意取得の 1 年以上前），経皮的冠動脈インターベンションの既往（同意取得の 1 年以上前）				
その他の病歴：良性発作性頭位性回転性めまい，心臓ペースメーカー挿入，人工内耳植込み，低ナトリウム血症，洞結節機能不全，突発性難聴，S 状結腸憩室症，上行結腸のポリープ切除，胆嚢切除及び虫垂切除の既往（最後の 3 つの病歴は CIOMS により報告）				
ベースライン時の薬剤：acetylsalicylic acid，betahistine mesilate，magnesium supplement，metoprolol，monoxidine，pravastatin，ramipril，ranitidine，ranolazine，torasemide				
ランダム化後に追加した薬剤：acetylsalicylic acid，betahistine mesilate，magnesium supplement，metoprolol，monoxidine，pravastatin，ramipril，ranitidine，ranolazine，torasemide				
治験薬投与：	治験薬投与	投与日	注射部位/用量（1）	注射部位/用量（2）
	1 回目（Day 1）	09 May 2016	右腹部／1.5 mL	該当せず
	2 回目（Day 90）	該当せず（1 回投与群）		

治験薬投与後に発現した重篤な有害事象：

Preferred Term	Serious?	Onset Date/ Time since Treatment Start	Outcome	Intensity	Relationship	End Date/ Action taken with Respect to Study Drug
Constipation/便秘	Yes	29 Jun 2016/ 52 days	Recovered/resolved	Moderate	Reasonable possibility	01 Jul 2016/ Not applicable
Proctitis ulcerative/潰瘍性直腸炎	Yes	29 Jun 2016/ 52 days	Not recovered/ not resolved	Severe	Reasonable possibility	Not applicable/ Not applicable
Urinary tract infection/尿路感染	Yes	14 Jul 2016/ 67 days	Recovered/resolved	Moderate	Reasonable possibility	16 Jul 2016/ Not applicable

本被験者（75 歳男性）はインクリシラン 300 mg 1 回投与群に割り付けられた。

盲検下の治験薬の初回投与から 52 日後の 2016 年 6 月 29 日，腹痛を伴う便秘及び高度の肛門部疼痛のため，被験者は入院した。触診で腹部の緊張はなく，疼痛があった。直腸検査で突出（肛門脱の徴候を示さない）及び括約筋の強い緊張が認められた。粘膜は正常であった。指サックに便の付着が認められた。血液の付着はなかった。腹部の立位 X 線で腹部大動脈の著しい硬化が認められた。腹部臓器の超音波検査で宿便が認められた。2016 年 7 月 1 日，大腸内視鏡検査が実施され，潰瘍性直腸炎，S 状結腸憩室症及び上行結腸の小ポリープと診断された。本報告時点で組織学的検査の結果は報告されていない。座薬（mesalazin）が投与され，被験者は退院した。退院時，便秘は消失していたが，潰瘍性直腸炎は継続していた。

2016 年 7 月 14 日（盲検下の治験薬の初回投与から 67 日後），極度の消耗，虚弱，発熱，悪寒，失神寸前の状態（転倒を伴わない），排尿減少及び排尿困難のため被験者は入院した。診断検査（尿培養，抗生物質感受性検査及び尿沈渣検査）で *Escherichia coli* による尿路感染が認められた。臨床検査でも炎症パラメータの上昇が認められた。抗生物質（ciprofloxacin 及び ceftriaxone）が

投与され，被験者は急速に回復した。2016 年 7 月 16 日，尿路感染は消失したと判断され，被験者は退院した。

被験者は予定通り本試験を完了し，最終来院日は 2016 年 12 月 6 日（Day 212）であった。

関連する病歴には，憩室炎及び高齢があった。

重篤な有害事象である便秘及び潰瘍性直腸炎は，治験担当医師により重症度は中等度（便秘）及び高度（潰瘍性直腸炎），いずれも治験薬と関連ありと判断された。重篤な有害事象である尿路感染は，治験担当医師により重症度は中等度，治験薬と関連ありと判断された。治験担当医師によると，これらの事象を治験薬と関連ありと判断した理由は，被験者に便秘又は尿路感染の既往がなく，事象に関連する生活習慣又は標準治療薬の変更もないためであった。

5.11 ORION-5 試験（死亡に至った有害事象）

被験者[redacted] – 死亡に至った有害事象（ウイルス性肺炎）

群：二重盲検パート：インクリシラン群，非盲検パート：インクリシラン群

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：2[redacted]歳	体重（kg）：8[redacted]kg	人種：白人
治験薬：二重盲検パート：インクリシラン，非盲検パート：インクリシラン	ランダム化日：20[redacted]年 6 月 14 日			
試験完了：いいえ	完了しなかった理由：死亡			
試験参加期間：781 日間	試験終了日：＊翌々年 8 月 2 日			
関連する病歴：総コレステロール値（成人）＞290 mg/dL（7.5 mmol/L）又は LDL コレステロール＞190 mg/dL（4.9 mmol/L），頚動脈狭窄（血管造影又は超音波検査で 70%超の狭窄），冠動脈アテローム硬化症（血管造影又は CT 画像で 70%超の狭窄），小児期（16 歳未満）の総コレステロール値＞260 mg/dL（6.7 mmol/L）又は LDL コレステロール＞155 mg/dL（4.0 mmol/L）の診断，家族性高コレステロール血症，未治療の LDL コレステロール値［＞500 mg/dL（13 mmol/L）］の既往，高脂血症，高血圧，冠動脈バイパスの既往，脳血管疾患，冠動脈性心疾患，腱黄色腫，経皮的又は外科的頸動脈血行再建術の既往，第 1 度又は第 2 度成人近親者の総コレステロール値＞290 mg/dL（7.5 mmol/L），10 歳未満の黄色腫の既往				
その他の病歴：大動脈弁狭窄				
ベースライン時の薬剤：acetylsalicylic acid，ezetimibe，metoprolol，rosuvastatin				
Day 1 後に追加/変更した薬剤：日付不明（ベースラインより前に投与開始）～Day 532: metoprolol，日付不明（ベースラインより前に投与開始）～Day 781: acetylsalicylic acid，ezetimibe，rosuvastatin，Day 151～Day 157: amoxicillin;clavulanic acid，Day 533～Day 781: metoprolol，Day 547～Day 547: methylprednisolone，propofol，Day 547～Day 549: furosemide，Day 547～Day 552: cefoperazone，sulbactam，Day 553～Day 781: rivaroxaban，Day 760～Day 766: amoxicillin，clavulanic acid，Day 771～Day 781: acetylcysteine，apixaban，ascorbic acid，methylprednisolone，triazavirin				

＊新薬承認情報提供時に置き換え

治験薬投与				
治験薬投与来院	投与日	治験薬	投与日時	注射部位／用量
V1 Day 1	1	インクリシラン	14JUN20[redacted]: 12:15	右腹部／1.5 mL
V2 Day 90	103	インクリシラン	24SEP20[redacted]: 11:05	左腹部／1.5 mL
V5 Day 270	287	インクリシラン	26MAR20[redacted]: 11:02	右腹部／1.5 mL
V7 Day 450	435	インクリシラン	21AUG20[redacted]: 12:50	左腹部／1.5 mL
V9 Day 630	677	インクリシラン	20APR20[redacted]: 12:05	右腹部／1.5 mL

治験薬投与後に発現した重篤な有害事象						
Preferred Term	Serious	Onset Date/Day	Outcome	Severity	Relationship	End Date/ Action taken with Respect to Study Drug
Dyspnoea/ 呼吸困難	Yes	12OCT20[redacted] /Day 487	Not Recovered/ not Resolved	Moderate	No Reasonable Possibility	Not applicable/ dose not changed
Aortic valve stenosis/ 大動脈弁狭窄	Yes	10DEC20[redacted]:17 :00/ Day 546	Recovered/re solved	Severe	No Reasonable Possibility	11DEC＊同年/ dose not changed
Pulmonary oedema/ 肺水腫	Yes	11DEC20[redacted] /Day 547	Recovered/re solved	Severe	No Reasonable Possibility	14DEC＊同年/ dose not changed
Cardiac failure/ 心不全	Yes	17MAY20[redacted]/ Day 704	Recovered/re solved	Moderate	No Reasonable Possibility	26MAY＊同年/ dose not changed
Acute kidney injury/ 急性腎障害	Yes	18MAY20[redacted]/ Day 705	Recovered/re solved	Moderate	No Reasonable Possibility	26MAY＊同年/ dose not changed
Pneumonia viral/ ウイルス性肺炎	Yes	22JUL20[redacted]/ Day 770	Fatal	Severe	No Reasonable Possibility	02AUG＊同年: 7:10/ dose not changed

20[redacted]年 10 月 12 日（Day 487），重篤な有害事象である呼吸困難が発現した。外来診療での冠動脈の CT スキャンでは，バイパスの狭窄は認められなかった（日付不明）。X 線検査及び心エコーでは，肺高血圧症の特徴が認められた。＊同年 11 月 3 日，被験者は重篤な有害事象である呼吸困難のため入院した。

20[redacted]年 11 月 27 日（Day 533），被験者に大動脈硬化症（中等度），心障害（中等度），肺線維症（中等度）及び大動脈弁狭窄（高度）が認められた。

20[redacted]年 12 月 10 日（Day 546），被験者は重篤な有害事象である変性大動脈弁狭窄のため入院した。20[redacted]年 12 月 11 日（Day 547），経カテーテル大動脈弁留置術（TAVI）が実施された。TAVI に伴い，重篤な有害事象である肺水腫が発現した。同日，大動脈弁狭窄は消失した。

＊新薬承認情報提供時に置き換え

Sulzoncef，furosemide，propofol 及び methylprednisolone が投与された。＊同年 12 月 14 日，肺水腫は消失した。＊同年 12 月 17 日，被験者は退院した。

20[redacted]年 5 月 17 日（Day 704），重篤な有害事象である慢性心不全（心代償不全）が発現した。20[redacted]年 5 月 18 日（Day 705），重篤な有害事象である急性腎障害が発現した。＊同年 5 月 19 日，被験者は入院した。臨床検査結果は，脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）786.5 pg/mL（基準範囲：0.0～87.0 pg/mL），N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド（NT-proBNP）6144.0 pg/mL（基準範囲：0.0～87.0 pg/mL），白血球数 12.9 × 10^9/L（基準範囲：4.8～10.8 × 10^9 /L），トロポニン T 47.53 pg/mL 及び 45.57 pg/mL（基準範囲：0.1～14.0 pg/mL），クレアチニン 409.8 mmol/L（基準範囲：50.0～98 mmol/L）及び C 反応性蛋白 24 mg/L（基準範囲：0～5 mg/L）であった。利尿薬が静脈内投与された。＊同年 5 月 20 日，クレアチニン 268 mmol/L，C 反応性蛋白 16.5 mg/L 及び乳酸 775 mmol/L（基準範囲：50～350 mmol/L）であった。クレアチニンは ＊同年 5 月 21 日に 153.1 mmol/L，＊同年 5 月 24 日に 91 mmol/L であった。＊同年 5 月 26 日，慢性心不全（心代償不全）及び急性腎障害は消失し，被験者は退院した。

＊同年 7 月 21 日，被験者には体温上昇（発熱），悪寒，鼻閉，咳嗽，疲労及び息切れがあった。20[redacted]年 7 月 22 日（Day 770），COVID-19 の PCR 検査の結果は陽性であり，被験者は重篤な有害事象であるウイルス性肺炎（COVID-19 肺炎）と診断された。＊同年 7 月 27 日，体温は 38°C 超であり，胸部 CT スキャンではウイルス性肺炎の症状（両肺に 50%の病変）が認められ，被験者は集中治療室（ICU）に入院した。人工呼吸器による非侵襲的換気が実施された。＊同年 7 月 28 日，COVID-19 の検査が再度実施され，結果は陽性であった。報告によると，被験者は呼吸不全，多臓器機能不全及び急性呼吸窮迫症候群を併発した。Linezolid，imipenem + cylastatin 及び remdesivir が投与された。

＊同年 8 月 2 日，被験者はウイルス性肺炎（COVID-19 肺炎）のため死亡した。報告によると，剖検は実施されなかった。治験薬の最終投与日は 20[redacted]年 4 月 20 日（Day 677）であった。

死亡時，呼吸困難，大動脈硬化症，心障害及び肺線維症は消失していなかった。

治験担当医師により，呼吸困難，心不全及び急性腎障害の重症度は中等度，大動脈弁狭窄，肺水腫及びウイルス性肺炎（COVID-19 肺炎）の重症度は高度と判断された。いずれの事象も治験薬と関連なしと判断された。

被験者[redacted] – 死亡に至った有害事象（多臓器機能不全症候群）

群：二重盲検パート：インクリシラン群，非盲検パート：インクリシラン群

被験者番号：[redacted]	性別：女性	年齢：5[redacted]歳	体重（kg）：7[redacted]kg	人種：白人
治験薬：二重盲検パート：インクリシラン，非盲検パート：インクリシラン	ランダム化日：20[redacted]年 8 月 7 日			
試験完了：いいえ	完了しなかった理由：死亡			
試験参加期間：577 日間	試験終了日：＊翌々年 3 月 5 日			
関連する病歴：総コレステロール値（成人）＞290 mg/dL（7.5 mmol/L）又は LDL コレステロール＞190 mg/dL（4.9 mmol/L），冠動脈アテローム硬化症（血管造影又は CT 画像で 70%超の狭窄），家族性高コレステロール血症，冠動脈疾患の家族歴，心筋梗塞の家族歴，若年性心血管疾患の家族歴，父親の冠動脈疾患の家族歴，父親の若年性心血管疾患の家族歴，未治療の LDL コレステロール値［＞500 mg/dL（13 mmol/L）］の既往，高脂血症，第 1 度近親者の心筋梗塞（60 歳以下で発現），第 2 度近親者の心筋梗塞（50 歳以下で発現），母親の冠動脈疾患の家族歴，冠動脈バイパスの既往，心筋梗塞の既往，経皮的冠動脈インターベンションの既往，冠動脈性心疾患，末梢動脈疾患，腱黄色腫，腸骨・大腿部又は膝窩動脈の経皮的又は外科的血行再建術の既往（大腿部），10 歳未満の黄色腫の既往				
その他の病歴：なし				
ベースライン時の薬剤：atorvastatin calcium，ezetimibe，fenofibrate，furosemide，metoprolol succinate，pantoprazole，perindopril arginine，ranolazine，spironolactone，teicoplanin，trimetazidine hydrochloride，warfarin sodium				
Day 1 後に追加/変更した薬剤：日付不明（ベースラインより前に投与開始）～Day 159: perindopril arginine，日付不明（ベースラインより前に投与開始）～Day 160: warfarin sodium，日付不明（ベースラインより前に投与開始）～Day 210: teicoplanin，日付不明（ベースラインより前に投与開始）～Day 577: atorvastatin calcium，ezetimibe，fenofibrate，furosemide，metoprolol succinate，pantoprazole，ranolazine，spironolactone，trimetazidine hydrochloride，Day 157～Day 577: pitavastatin calcium，Day 160～Day 577: acetylsalicylic acid，perindopril arginine，Day 310～Day 336: piperacillin;tazobactam，teicoplanin，Day 384～Day 391: ciprofloxacin，Day 384～Day 397: etodolac，pantoprazole sodium sesquihydrate，Day 384～Day 412: methenamine anhydromethylenecitrate，Day 420～Day 430: ertapenem sodium				
治験薬投与				

治験薬投与来院	投与日	治験薬	投与日時	注射部位／用量
V1 Day 1	1	インクリシラン	07AUG20[redacted]:15:25	右腹部／1.5 mL
V2 Day 90	91	インクリシラン	05NOV20[redacted]:11:20	左腹部／1.5 mL
V5 Day 270	345	インクリシラン	16JUL20[redacted]: 9:00	右腹部／1.5 mL
V7 Day 450	468	インクリシラン	16NOV20[redacted]:10:30	左腹部／1.5 mL

＊新薬承認情報提供時に置き換え

治験薬投与後に発現した重篤な有害事象						
Preferred Term	Serious	Onset Date/Day	Outcome	Severity	Relationship	End Date/ Action taken with Respect to Study Drug
Adenocarcinoma of colon/結腸腺癌	Yes	09JAN20[redacted]/ Day 156	Not Recovered/ not Resolved	Moderate	No Reasonable Possibility	Not applicable/ dose not changed
Endocarditis/ 心内膜炎	Yes	09JAN20[redacted]/ Day 156	Recovered/resolved	Moderate	No Reasonable Possibility	03MAR＊同年/ dose not changed
Endocarditis/ 心内膜炎	Yes	11JUN20[redacted]/ Day 310	Recovered/resolved	Moderate	No Reasonable Possibility	07JUL＊同年/ dose not changed
Rectal cancer/直腸癌	Yes	17AUG20[redacted]/ Day 377	Recovered/resolved	Moderate	No Reasonable Possibility	24AUG＊同年/ dose not changed
Urinary tract infection/ 尿路感染	Yes	29SEP20[redacted]/ Day 420	Recovered/resolved	Moderate	No Reasonable Possibility	09OCT＊同年/ dose not changed
Multiple organ dysfunction syndrome/ 多臓器機能不全症候群	Yes	26FEB20[redacted]/ Day 570	Fatal	Severe	No Reasonable Possibility	05MAR＊同年: 6:50/ dose not changed
Pneumonia bacterial/ 細菌性肺炎	Yes	26FEB20[redacted]/ Day 570	Not Recovered/ not Resolved	Severe	No Reasonable Possibility	Not applicable/ dose not changed
Chronic respiratory failure/慢性呼吸不全	Yes	26FEB20[redacted]/ Day 570	Not Recovered/ not Resolved	Severe	No Reasonable Possibility	Not applicable/ dose not changed

＊Day 107 [redacted]，被験者は直腸の内視鏡下生検を受け，表在性腺癌の断片が認められた。腫瘍は生検へと送られ，粘膜内の多くの箇所に浸潤が認められた。

20[redacted]年 1 月 9 日（Day 156），被験者は腹痛を伴い入院し，結腸内視鏡検査及び結腸癌の生検を受けた。結腸内視鏡下生検で，重篤な有害事象である結腸腺癌の診断が確定した。20[redacted]年 1 月 10 日，腫瘍の切除が計画された。同日，重篤な有害事象である感染性心内膜炎が結腸内視鏡検査に伴い発現した。Teicoplanin が投与された。＊同年 2 月 20 日，piperacillin/tazobactam の投与が開始された。＊同年 3 月 3 日，心内膜炎は消失し，被験者は退院した。

20[redacted]年 6 月 11 日（Day 310），被験者は重篤な有害事象である感染性心内膜炎のため入院した。感染のため，ペースメーカーが除去された。報告によると，翌週にカテーテル検査が計画された。Teicoplanin 及び piperacillin が投与された。＊同年 7 月 7 日，心内膜炎は消失し，被験者は退院した。

20[redacted]年 8 月 17 日（Day 377），被験者は重篤な有害事象である直腸癌の手術のため入院した。＊同年 8 月 24 日，直腸癌は消失し，被験者は退院した。

20[redacted] 年 9 月 29 日（Day 420），被験者は重篤な有害事象である尿路感染のため入院した。Ertapenem が投与された。＊同年 10 月 9 日，尿路感染は消失し，被験者は退院した。

20[redacted]年 2 月 26 日（Day 570），被験者は重篤な有害事象である細菌性肺炎，慢性呼吸不全及び多臓器機能不全症候群のため ICU に入院した。その後，敗血症のため低血圧が発現し，ショック及び心臓発作の発現に至った。Amiodarone，fexofenadine 及び metamizole が投与された。＊同年 3 月 5 日，心停止が発現した。心肺蘇生法が開始されたが，被験者は心肺蘇生法に反応することなく，多臓器機能不全症候群のため死亡した。剖検は実施されなかった。治験薬の最終投与日は 20[redacted]年 11 月 16 日（Day 468）であった。死亡時，結腸腺癌，細菌性肺炎及び慢性呼吸不全は消失していなかった。

治験担当医師により，結腸腺癌，心内膜炎（2 件），直腸癌及び尿路感染の重症度は中等度，細菌性肺炎，慢性呼吸不全及び多臓器機能不全症候群の重症度は高度と判断された。いずれの事象も治験薬と関連なしと判断された。

被験者[redacted] – 死亡に至った有害事象（心突然死）

群：二重盲検パート：インクリシラン群，非盲検パート：インクリシラン群

被験者番号：[redacted]	性別：男性	年齢：6[redacted]歳	体重（kg）：8[redacted]kg	人種：アジア人
治験薬：二重盲検パート：インクリシラン，非盲検パート：インクリシラン	ランダム化日：20[redacted]年 6 月 6 日			
試験完了：いいえ	完了しなかった理由：死亡			
試験参加期間：432 日間	試験終了日：＊翌年 8 月 10 日			
関連する病歴：冠動脈アテローム硬化症（血管造影又は CT 画像で 70%超の狭窄），家族性高コレステロール血症，冠動脈疾患の家族歴，高脂血症，母親の冠動脈疾患の家族歴，心筋梗塞の既往，経皮的冠動脈インターベンションの既往，冠動脈性心疾患，喫煙者				
その他の病歴：狭心症，不整脈				
ベースライン時の薬剤：acetylsalicylic acid，glyceryl trinitrate，nicorandil，propranolol，rosuvastatin				
ランダム化後に追加した薬剤：Day −3964～Day 432: acetylsalicylic acid，Day −3318～Day 432: rosuvastatin, Day −2702～Day 266: nicorandil，Day −2702～Day 432: propranolol，Day −48～Day 432: glyceryl trinitrate，Day 330～Day 336: dextromethorphan hydrobromide; lysozyme hydrochloride; potassium cresolsulfonate，fexofenadine				
治験薬投与				
治験薬投与来院	投与日	治験薬	投与日時	注射部位／用量
V1 Day 1	1	インクリシラン	06JUN20[redacted]: 9:36	左腹部／1.5 mL

＊新薬承認情報提供時に置き換え

V2 Day 90	93	インクリシラン	06SEP20[redacted]: 9:30	右腹部／1.5 mL
V5 Day 270	267	インクリシラン	27FEB20[redacted]: 9:24	左腹部／1.5 mL

治験薬投与後に発現した重篤な有害事象

Preferred Term	Serious	Onset Date/Day	Outcome	Severity	Relationship	End Date/ Action taken with Respect to Study Drug
Sudden cardiac death/ 心突然死	Yes	10AUG20[redacted]: 15:06/ Day 432	Fatal	Severe	No Reasonable Possibility	10AUG＊同年: 15:36/ dose not changed

20[redacted] 年 8 月 10 日（Day 432），病院外で心停止が発現した。被験者は ER に運ばれ，心肺蘇生法が実施された。同日，被験者は死亡した。死因は心原性突然死（心突然死）と報告された。治験薬の最終投与日は 20[redacted] 年 2 月 27 日（Day 267）であった。

本事象は治験担当医師により重症度は高度，治験薬と関連なし，冠動脈疾患と関連ありと判断された。

5.12 ORION-5 試験（重篤な副作用）

該当なし

5.13 ORION-2 試験（死亡に至った有害事象）

該当なし

5.14 ORION-2 試験（重篤な副作用）

該当なし

＊新薬承認情報提供時に置き換え