2024 年度 薬物治療塾 D コース後期 第 2･3 回目勉強会要旨
開催日時:2025 年 7 月 27 日(日) 13:10～16:20 (Web 会議システムを用いて実施)
主な検討資料:医薬品インタビューフォーム(2023 年 11 月改訂(第 2 版)) 、審査報告書(別紙 審査報告(1)令和 5 年 6 月 23 日、審査報告(2)令和 5 年 8 月 7 日)、申請資料概要
論文名:Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol
N Engl J Med 2020;382:1507-19.
検討理由: siRNA 製剤、薬剤の特性について学びたい。

PK 特徴づけシート

薬物名(一般名):インクリシランナトリウム
製品名(医薬品名): レクビオ®皮下注 300mg シリンジ
参照資料: ①IF 2023 年 11 月改訂(第 2 版) ②審査報告書(別紙 審査報告(1)令和 5 年 6 月 23 日、審査報告(2)令和 5 年 8 月 7 日) ③申請資料概要

【PK パラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m^2 を標準的値として、/kg、/m^2 のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

パラメータ	値	情報源
F	―	静脈投与のデータなし
Ae(%)	―	静脈投与のデータなし
CLtot(mL/min)	―	静脈投与のデータなし
Vd(L)	―	静脈投与のデータなし
fuP	0.126 低濃度側(0.5 μg/mL)	①P.59 (in vitro)血漿蛋白結合率は濃度依存的であり、インクリシラン濃度の低下とともに上昇した。ヒト血漿におけるインクリシランの蛋白結合率は、検討した最低濃度(0.5μg/mL)において最高値(87.4%)を示し、最高濃度(50μg/mL)では最低値(17.0%)であった。 ①p.50 臨床 Cmax は 0.2～0.6 μg/mL ⇒ 0.5 μg/mL データがほぼそのまま該当
B/P	―	該当データなし

※Ae(%)は静注投与により得られた数値を原則とする。

【特徴付け】

パラメータ*	計算値＊＊	基準	分類
Ae	静注データがないため、特徴付けできない		不明
Vd	静注データがないため、特徴付けできない		不明
EH or EeR	静注データがないため、特徴付けできない		不明
ER'	② p.24 表 17 本剤を単回皮下投与したときのインクリシランの尿中排泄に関するパラメータ 投与量 300mg での CLr を利用 CLr=6.26L/h=104.3mL/min ER=(104.3/0.5)/1200=0.174	<0.3	消失能依存型
fuP	0.126	＜0.2	蛋白結合依存型

＊:B/P、もしくは B/P＝0.5 で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載
＊＊:各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う。
注 1)fuB の変化率と fuP の変化率は同一となるため、以下、薬物の全血液中非結合形分率 fuB の特徴づけは fuP の値に基づいて行う。
注 2)分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

【各パラメータの決定因子】

パラメータ	総濃度 決定因子	パラメータ	非結合形濃度 決定因子
Vd	推定不能	Vdf	推定不能
CLtot	推定不能	CLtotf	推定不能
CLsc	推定不能	CLscf	推定不能
AUCsc	推定不能	AUCscf	推定不能
CBssave(sc)	推定不能	CBssavef(sc)	推定不能
t1/2	推定不能		

【蓄積率】

② p.21

表 16　本薬を単回皮下投与したときのインクリシランの PK パラメータ

投与量 (mg)	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a] (h)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}48h}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	V_z/F (L)
25	3	39.8±12.3	1.00	470±88.1	470±88.1	6.32[b]	40.6[b]	370[b]
100	3	226±34.0	4.00	2800±214	3190±175	6.64[b]	32.0[b]	307[b]
300	3	407±43.7	4.00	6670±524	7680±548	7.34±0.62	39.7±2.62	421±48.8
500	3	4040±4950	8.02	17000±4920	18800±4030	5.40[b]	31.0[b]	241[b]
800	6	1800±565	4.00	29200±8020	36100±8800	6.32±1.14[c]	24.9±6.90[c]	234±91.5[c]

a：中央値、b：1 例、c：4 例

投与量 300 mg

τ ＝n･t1/2 より　n＝588.6

蓄積係数＝$1/\{1-(1/2)^n\}$= 1

･上記の結果と、実データとの比較について検討を行う

表 18　本薬を反復皮下投与したときのインクリシランの PK パラメータ

投与方法	スタチン併用の有無	測定時点 (日目)	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[a] (h)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (ng·h/mL)	$AUC_{0\text{-}48h}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
125 mg QW	なし	1	6	292±99.1	4.00	3810±623	4240±659	5.36±1.58[b]
		21	6	244±37.9	8.00	3860±483	—	7.77±1.91[c]
250 mg Q2W	なし	1	6	485±60.6	4.00	7420±1310	8790±1630	9.06±1.86[c]
		14	6	457±70.1	3.01	7450±1120	—	13.2±6.93[d]
300 mg QM	なし	1	6	809±425	6.00	10100±3200	10900±2780	3.75±1.11[c]
		28	6	750±349	8.00	9440±2610	—	3.54, 3.63[e]
300 mg QM	あり	1	4	928±375	4.00	12300±4400	13100±3640	11.3±14.7[c]
		28	3	1250±936	6.00	14200±6920	—	2.76, 12.0[e]
500 mg QM	なし	1	6	1680±808	5.00	23300±12500	24800±12300	6.12±2.51[d]
		28	6	1450±492	8.00	21300±8910	—	3.49, 5.66[e]
500 mg QM	あり	1	5	1780±910	8.00	21800±7340	24200±6380	4.07, 12.9[e]
		28	5	1740±647	4.00	22400±7150	—	2.87, 4.99[e]

—：算出せず、a：中央値、b：5 例、c：3 例、d：4 例、e：2 例

Cmax28/Cmax1=750/809=0.93

AUC28/AUC1=9440/10100=0.935

実測値は計算値とおおむね一致し、6 か月投与間隔において明確な蓄積は認められないことが確認された。

【定常状態到達時間】
定常状態到達時間=(4～5)×t1/2=　29.36～36.7 hr

・上記結果と、実データとの比較について検討を行う

インクリシランの PK における定常状態(steady state)」の記載について
①②③とも、定常状態についての記載が明確にはなく、①p.51 に、累積係数(accumulation ratio)についての記載のみ。
「反復投与による明らかな累積は認められなかった。」と記載あり。

【病態の変化に伴う薬物動態の変化】
○各パラメータの決定因子が全て評価不能

＜肝機能低下患者での薬物動態＞
③ 個々の試験のまとめ　2.2.1 ORION-6(評価資料) P.77

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

② p.28
表 37　肝機能正常被験者に対する肝機能障害被験者のインクリシランの曝露量比

	例数	C_{max}	$AUC_{0\text{-}48h}$
軽度肝機能障害／肝機能正常	10/12	1.07［0.78, 1.45］	1.30［1.07, 1.59］
中等度肝機能障害／肝機能正常	6/12	2.11［1.47, 3.03］	2.09［1.66, 2.62］

＜実データから推測される肝機能変化に応じた AUCf の変化率＞

項目	**肝機能に応じた変化率**			**推測される変化**
	軽度/正常	**中等度/正常**	**重度/正常**	**↓、↑、⇔**
AUC0-48h	1.30	2.09	-	↑

※本剤は蛋白結合依存型であることから、AUCfの変化率は上記の数字よりも大きくなる可能性がある。

＜添付文書での肝機能変化時の用量調節について＞
16.6.2 肝機能障害患者
健康成人、軽度肝機能障害患者(Child-Pugh 分類 A)、中等度肝機能障害患者(Child-Pugh 分類 B)に本剤 300mg 単回皮下投与したとき、健康成人に比べ、Cmax がそれぞれ約 1.1 倍、約 2.1 倍、及び AUC0-48h が約 1.3 倍、約 2.1 倍に増加した。本剤投与後 60 日目の健康成人、軽度肝機能障害患者、及び中等度肝機能障害患者における血清中 LDL コレステロールのベースラインからの変化率は、それぞれ-51.9%、-53.2%及び-39.7%であり、血漿中 PCSK9 のベースラインからの変化率は、それぞれ-73.9%、-70.3%及び-38.9%であった(外国人データ)。

用量調節については記載なし。

＜考察＞
薬物濃度(AUC)の上昇が効果に結びついていない。(添付文書「16.6.1 肝機能障害患者における薬物動態」)
- 中等度肝機能障害患者(Child-Pugh 分類 B)において、インクリシラン 300 mg を単回皮下投与した際の $AUC_{0-48}h$ は、健康成人に比べ約 2.1 倍に増加。
- LDL-C 低下率は、健康成人で−51.9%、軽度肝機能障害で−53.2%、中等度肝機能障害で−39.7%と、肝機能障害の重症度が進行するにつれ効果が減弱する傾向が認められた。
- 血漿中 PCSK9 のベースラインからの変化率も、健康成人で−73.9%、中等度肝機能障害で−38.9%、同様に減弱。
- 安全性については、中等度肝機能障害において AUC が増加していたものの、有害事象の明らかな増加は報告されておらず、安全性上の大きな懸念は現時点では示されていない(② p.66)

Cmax や AUC といった血中濃度パラメータだけで薬効を評価することは適切とは言えず、LDL-C や PCSK9 といった PD 指標の変化、あるいは臨床上の反応を直接評価する必要がある。

・ORION-6 試験では、中等度肝機能障害患者（6 例）でも 5 例で臨床的に意義のある LDL-C 低下が確認され、効果発現時期の遅延も認められなかったとし、機構は、中等度までの肝機能障害では LDL-C 低下効果が期待でき、重度肝障害でも注意深く経過を見れば特段の投与制限は不要と判断している。（② 6.R.2 肝機能の低下が PD に及ぼす影響について）

＜腎機能低下患者における薬物動態＞

③個々の試験のまとめ 2.2.2 ORION-7（評価資料） p.97

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

② p.27

表 32 腎機能正常被験者に対する腎機能障害被験者のインクリシランの曝露量比

	例数	C_{max}	$AUC_{0\text{-}48h}$
軽度腎機能障害／腎機能正常	8/8	2.33［1.51, 3.62］	1.58［1.22, 2.06］
中等度腎機能障害／腎機能正常	8/8	1.97［1.27, 3.05］	1.83［1.41, 2.37］
重度腎機能障害／腎機能正常	7/8	3.31［2.10, 5.22］	2.33［1.78, 3.06］

幾何平均比［90%CI］

＜実データから推測される腎機能変化に応じた AUCf の変化率＞

項目	腎機能変化に応じた変化率			推測される変化
	軽度/正常	中等度/正常	重度/正常	（↓、↑、⇔）
AUC0-48h	1.58	1.83	2.33	↑

※本剤は蛋白結合依存型であることから、AUCfの変化率は上記の数字よりも大きくなる可能性がある。

＜添付文書での腎機能変化時の用量調節についての記載＞

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能正常、軽度（CLcr 60～89）、中等度（30～59）、重度（15～29）の腎機能障害患者に本剤を 300mg 単回投与したとき、健康成人に比べ、Cmax がそれぞれ約 2.3 倍、約 2.0 倍、約 3.3 倍、及び AUC0-48h が約 1.6 倍、約 1.8 倍、約 2.3 倍に増加した。

＜考察＞

腎機能障害の重症度が増すにつれてインクリシランの AUC0-48h は増加しているが、LDL-C および PCSK9 の低下効果（PD）は腎機能にかかわらず一貫して認められており、効果は変わらないため用量調整は不要と考える。（③ 2.2.2 ORION-7（評価資料） P.98 Table 2-6）

【薬力学に関する検討】

母集団 PD 解析

③ 9. 臨床概要 P.51

3.2 PD

3.2.2.4 ORION-15 popPD 解析

外国で実施された 9 つの臨床試験（ALN-PCSSC-001、ORION-1、3、6、7、9、10、11、12）のデータ（外国人 n=4319）に、日本人を対象とした ORION-15 試験（n=312）のデータを追加して構築した popPD 最終モデルにおいて、日本人と外国人の間で人口統計学的特性およびベースラインの LDL-C・PCSK9 値に大きな差は認められなかった。これにより、300mg 投与時の LDL-C および PCSK9 低下に関する薬力学的反応は、日本人でも外国人と同様に再現性が高いことが示された。この結果は、外国試験データの日本人への外挿の妥当性（審査報告書 4.3.3.4）の一助となる薬力学的根拠の 1 つである。

- 「日本人と外国人の間で、人口統計学的特性およびベースラインの LDL-C・PCSK9 値に大きな差は認められなかった。これにより、300mg 投与時の LDL-C および PCSK9 低下に関する薬力学的反応は、日本人においても外国人と同様に再現性が高いことが示された」とされているが、説明がわかりにくい。「前提条件が同じであれば反応も同じである」という趣旨に見える。
- ブリッジング成立要件の一つとして「PK プロファイルが ORION-15 試験と ALN-PCSSC-001 試験で類似していること」とされているが、PK と PD が必ずしも直接的にリンクしていない点を考慮すると、補足的な説明が必要ではないか。

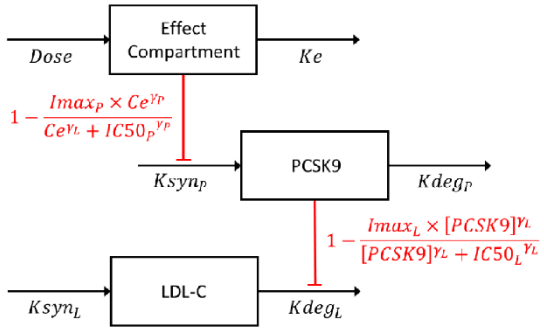


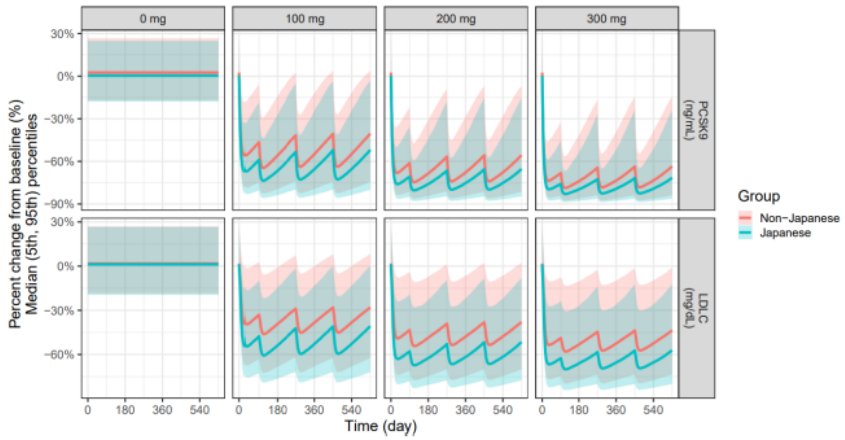
Table 3-7　最終 PopPD モデルにおける日本人共変量効果の推定値及び 95%CI（ORION-15）

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

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

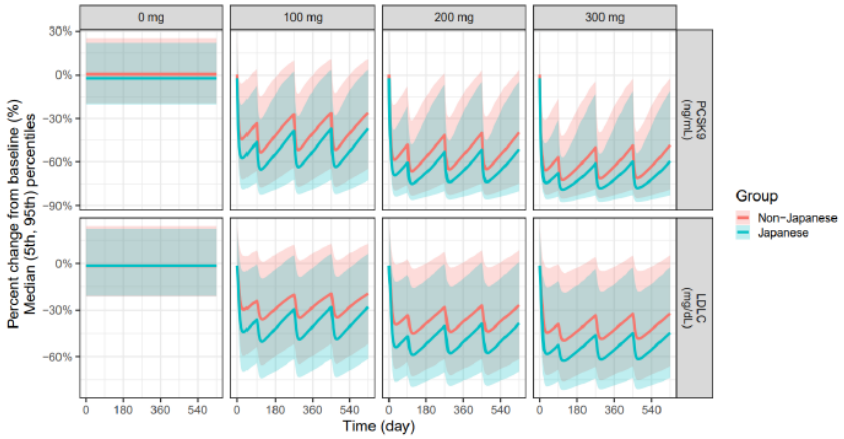
RSE：相対標準誤差，alpha level：0.05，　*：$p < 0.05$

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



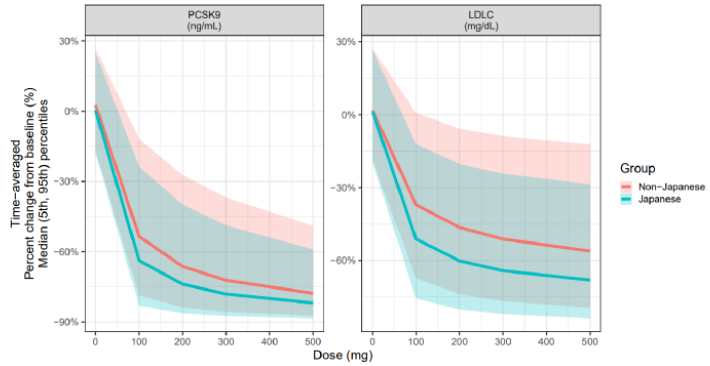
Source: 5.3.3.5-3-Pharmacodynamic Modeling Report ORION-15 Study-Figure 7-25

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



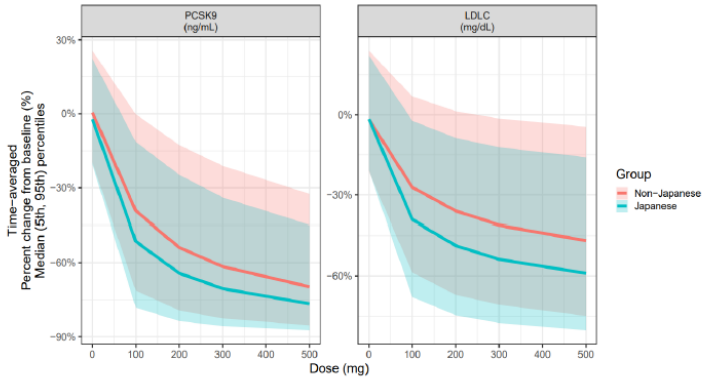
Source: 5.3.3.5-3-Pharmacodynamic Modeling Report ORION-15 Study-Figure 7-27

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



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

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



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

上記のグラフについて、本文中では以下のように記載されている。
「モデル推定した LDL-C および PCSK9 の時間平均化変化率の用量反応曲線(Figure 3-9, Figure 3-10)は、日本人と外国人で類似していた。日本人患者における LDL-C および PCSK9 の低下率(中央値)は、外国人患者よりもわずかに大きいこと(300mg でそれぞれ約 5%および約 15%低下)が推定されたが、推定値の分布は日本人と外国人でほぼ重なった。さらに、日本人および外国人におけるインクリシラン投与後の LDL-C および PCSK9 の用量反応曲線は 100mg を超える用量でほぼ並行であり、200mg を上回る 300mg の治療上のベネフィットは民族に関わらず同じであることが示唆された。有効性の観点から日本人患者においても 300mg が至適用量と考えられる。」

- 日本人では LDL-C が全体的に低値で推移している印象があり、200mg 投与であっても海外における 300mg 投与と遜色ない低下が認められている可能性がある。

まとめ:

1. **PK/PD の非リンク性**: 血中濃度(AUC)の上昇がそのまま薬効(LDL-C 低下)の増強につながらないため、血中濃度のみならず LDL-C や PCSK9 といった PD 指標による評価が不可欠である。
2. **器官障害時の挙動**: 腎機能障害では PD への影響がほぼないのに対し、中等度肝機能障害では血中濃度が上昇する一方で PD 反応(低下幅)がやや低下する傾向がある。
3. **民族的類似性**: 日本人と外国人での PD 反応や用量反応性は基本的に類似しており、300mg が標準用量として妥当とされている。しかしながら、日本人では 200 ㎎投与であっても 300 ㎎投与と遜色ない効果が得られる可能性がある。

文献評価シート

薬物名(一般名): インクリシランナトリウム
製品名(医薬品名):レクビオ®皮下注 300mg シリンジ
論文名:Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol

(臨床試験の結果に影響を与えるかの有無に基づき総合評価を判定してください。)
N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である

項目	総合評価	記載場所・評価理由など
Introduction		
1. 研究目的の記載があるか。	■Y ■N □NA	P1508 左 Methods 先行試験の結果から、「インクリシランは LDL コレステロール値を持続的に低下させる可能性があり、6 か月に 1 回の投与スケジュールが可能になることが示唆される。」とのみ述べており、明確に目的を述べていない。 本試験の具体的な研究目的の明確な記載)は含まれていない。
Introduction の限界点 ・ 90 日間隔の2回投与で、さらに 90 日後(初回投与から 180 日後)に LDL が低下していたと言うことで、さらに 1 年後も低下の可能性があるとするのみであり、6 ヶ月に1回の投与スケジュールを検討することの科学的根拠が明確に示されていない。 ・ 研究目的の明示がない。 ・ 臨床アウトカムとの関連性や重要性への導入が弱い。 ・ 対象集団や治療ニーズの背景が簡略。 ・ 引用構造が PCSK9 抗体試験への期待感を読者に与える可能性がある。 ・ 360 日間の LDL を下げた・・・・長期間使用時の有効性、安全性は見えない ・ 従来のスタチンとの比較、費用対効果は?		

Method		
2. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。	■Y □N □NA	P1508 左 Methods

ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間第 3 相試験 割り付け比は1：1		クロスオーバーデザインや実薬対照群（PCSK9 抗体等）との直接比較がなく、位置付けの直接比較はできない
3. 参加者の適格基準について、組み入れ基準（inclusion criteria）や除外基準（exclusion criteria）の記載があるか。 対象 ORION-10 試験：米国（対象：動脈硬化性心血管疾患の成人患者を対象） ORION-11 試験：欧州と南アフリカ（対象：動脈硬化性心血管疾患または動脈硬化性心血管疾患リスク相当（型糖尿病、家族性高コレステロール血症、またはフラミンガム心血管疾患リスクスコアによる 10 年心血管イベントリスク 20%以上、もしくは同等）の成人患者） inclusion criteria 共通：スクリーニング前の 30 日間以上、脂質低下療法を一定用量で継続している患者。 ORION-11 試験のみ：動脈硬化性心血管疾患リスク相当の患者の LDL コレステロール値＝100mg/デシリットル（2.6mmol/リットル）以上。 exclusion criteria スクリーニング前の 90 日以内に、PCSK9 を標的としたモノクローナル抗体による治療を受けた患者。	■Y □N □NA	P1508 右の Patients 詳細は Supplementary Appendix , Protocol に記載
4. 再現可能となるような詳細な各群の介入（治療やプロトコール）についての記載があるか。 本文に記載のある項目 ● 用法・用量：インクリシラン 284 mg、1.5 ml 皮下注射、Day 1, 90, 270, 450 の 4 回投与。 ● 剤型：皮下注射製剤（1.5 ml）。 ● プラセボ薬：マッチングプラセボが用いられ、外観・投与法が同一。 ● 期間：18 か月間で 540 日までフォローされ、効果を見るうえで適切。 ● データ収集：指定された来院日に検査が行われ、日程は均一。 本文に記載のない・不足する項目（protocol にある） ● コンプライアンス確認方法の詳細（例：投与記録以外の血中濃度測定などの確認法）。 ● 併用薬の具体的記載（スタチン最大耐用量との併用の安定投与は記載ありだが、他の併用薬や制限についての詳細は不足）。 ● 食事、生活状況との関係の記載なし。 ● 測定法の詳細（採血部位、使用器具、測定者の均一化手順など）は Supplementary Appendix 依存。 ● wash-out 期間の記載（そもそも必要性の議論が本文にはない）。	■Y ■N □NA	P1508 右の Trial Procedures 生活習慣（食事・運動等）管理の標準化が記載されておらず、併用薬や測定法の手順も本文中では不足している
5. 事前に特定され明確に定義された主要（副次的）評価項目（primary endpoint、secondary endpoints）について記載があるか 共通主要評価項目 ● プラセボ補正後のベースラインから 510 日目までの LDL コレステロール値のパーセンテージ変化 ● 90 日目以降から 540 日目までのベースラインからの LDL コレステロール値の時間調整後のパーセンテージ変化（期間内のピークとトラフの測定値を考慮） 共通主な副次的エンドポイント ベースラインから 510 日目までの LDL コレステロール値の時間調整された絶対変化。 90 日目以降から 540 日目までの LDL コレステロール値のベースラインからの絶対変化 PCSK9、総コレステロール、アポリプロテイン B、非高密度リポタンパク質（HDL）コレステロール値のベースラインから 510 日目までの変化率。 副次的評価項目 Appendix 探索的エンドポイント 規制活動のための医学辞書(MedDRA) が定義した心血管系の非判定用語バスケット（心臓死に分類される用語を含む）	■Y □N □NA	P1509 EndPoints 共主要評価項目（Day 510 の LDL-C%変化率、Day 90～540 の時間調整後の%変化率）および主要副次評価項目が明確に定義されている ただし、 心血管イベント（CV 死、心筋梗塞、脳卒中等）は主要評価項目ではなく探索的エンドポイントにとどまり、臨床アウトカムの直接評価はできない

心停止、非致死性心筋梗塞、または脳卒中の兆候または症状		
6. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。	□Y ■N □NA	本文中に客観的スコアリング等の明記はなく、登録時点の既往歴（ASCVD の既往等）や血清脂質値に基づいている 重症度評価が既往症情報に依存し、疾患活動性の詳細な層別化や末梢動脈疾患（PAD）評価での画像診断標準化がなされていない？
7. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。	□Y □N ■NA	
8. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。	■Y □N □NA	p1509 左下のパラグラフ Statistical Analysis 第 II 相試験結果に基づき算出 脱落率約 5%を見込み、評価可能被験者数約 1,425 名で、片側有意水準 0.025 において 30%の LDL-C 低下を 90%以上の検出力で検出できるよう設計されている
9. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。	■Y ■N □NA	p1509 左下のパラグラフ Statistical Analysis 第 II 相試験データに基づく統計的仮定（変化量の差 30 mg/dL 以上）は記載されているが、その差が臨床的にどのような意味を持つかの説明がない
10. 中間解析が行われた場合、中止基準についての記載があるか。	□Y ■N ■NA	Protocol p.8 に「中間解析は実施しない」と明記 中止基準が具体的数値基準として記載されておらず IDMC の裁量に依存していることや、早期有効性確認による早期中止基準がない。
11. ブラインドについての記載があるか（患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者）。ブラインドの方法を含む。	■Y ■N □NA	P1508 Methods Protocol 「double-blind」の記載のみだが、Protocol では黄色カバーによるバイアル盲検化や自動 IRT 割り付けが明記されている 薬剤師による調剤手順が施設固有マニュアルに任されている点や、注射部位反応の頻度差により盲検解除リスクがわずかに存在する。
12. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。	■Y □N □NA	P1509 左 Statistical Analysis 主要評価項目に共分散分析（ANCOVA）モデル、第二主要評価項目に反復測定混合モデル（MMRM）、欠損補完に多重代入法を使用
13. 資金提供者と他の支援者（薬剤の供給者など）の記載があるか。資金提供者の役割の記載を含む。	■Y □N □NA	P1508 Methods 左の下のパラグラフ後半 プロトコール作成や試験の監視にスポンサー企業が直接関与し

		ている点に留意。
Method の限界点 ・クロスオーバーデザインや実薬対照群（PCSK9 抗体等）との直接比較がなく、位置付けの直接比較はできない。 ・protocolの記載不足：習慣（食事・運動等）管理の標準化が記載されておらず、併用薬や測定法の手順も本文中では不足している。 ・心血管イベント（CV 死、心筋梗塞、脳卒中等）は主要評価項目ではなく探索的エンドポイントにとどまり、臨床アウトカムの直接評価はできない。 ・重症度評価が既往症情報に依存し、疾患活動性の詳細な層別化や末梢動脈疾患（PAD）評価での画像診断標準化についての情報が不足している。 ・事前に設定した差の臨床的意味の説明がない。 ・薬剤師による調剤手順が施設固有マニュアルに任されている点や、注射部位反応の頻度差により盲検解除リスクがわずかに存在する。 ・プロトコール作成や試験の監視にスポンサー企業が直接関与している。		

Results		
14. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。	■Y □N □NA	P1519 Characteristics of the Patients に文章で記載。 フロー図は Appendix p21 Figure S2. Patient Disposition (Consort Diagram)
15. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者（脱落者）や追跡不能者が理由とともに記載されているか。 その人数は結果に影響をあたえるものではないか。	■Y ■N □NA	P1509 Results の 8-10 行目に両試験における継続率を記載している。 さらに、それぞれの試験の詳細について、脱落原因を本文中に記載している。 Appendix p21 Figure S2. Patient Disposition (Consort Diagram) 脱落率は ORION-10：11-13% ORION-11：5% Nの評価理由： 脱落者の詳細理由の把握には Appendix（Figure S2）の参照が必要
16. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。 ORION-10 2017-12-21 （割付の日） ～2019-9-17 ORION-11 2017-11-1 （割付の日） ～2019-8-27	□Y ■N □NA	Appendix p13 日付の特定には外部のデータベース（ ClinicalTrials.gov 等 ）や Appendix の確認が必要となる
17. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。	□Y □N ■NA	
18. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。 本文 p.1510, Table 1 ● 内容：年齢、性別、BMI、ベースライン LDL-C、既往疾患（冠動脈疾患、糖尿病、高血圧など）が詳細に記載。 ● ORION-10 および ORION-11 について、各々の治療群およびプラセボ群で別々に記載され、比較可能。 ● 標準偏差（±SD）や四分位範囲などにより、ばらつきも把握可能。 各群の均質性について： ● 年齢中央値は、ORION-10 で 66 歳（両群）、ORION-11 で 65 歳（両	■Y □N □NA	P1510 Table1 統計的検定は実施されていないが、臨床的に意味のある大きな差異はなく、バランスは良好と判断した。 白人患者の比率が高く、アジア人等の登録・人種差に関するデータが限られている

群)。 ● 性別:男性が約 69～71%。 ● LDL-C:両試験ともベースラインで 105～110 mg/dL 前後。		
19. 有効性・安全性の各解析における解析集団(分母となる数)の記載があるか。	■Y □N □NA	結果の各 Table のタイトルに記載 Intention-to-Treat Appendix に記載 P21 のフロー図 P26～ 結果の表 有効性:ITT 安全性:少なくとも 1 回以上投与された患者(Safety population)
20. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果―リスク比(ハザード比)が信頼区間とともに記載されているか。平均値(中央値)を記載する際、標準偏差(レンジ、四分位値)も記載しているか。	■Y □N □NA	p.1511～1515 Figure1～4 安全性に関してもリスク比および 95%信頼区間が提示されている
21. 解析で得られるP値が記載されているか。	■Y □N □NA	P1511-1512 Figure1 および Figure2 表の欄外に記載あり
22. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。 定義と確認方法は p1509 の Stastical Analysis に記載される。 ・有害事象と臨床検査値は試験終了時(540 日目)までの間の来院時に記録。 ・有害事象は標準的な MedDRA の命名法を用いて、臓器分類、軽度、中等度、重度に分類。 ・薬物抗体は、高感度のスクリーニング法を用いて血漿中で測定され、必要に応じて、偽陰性のリスクを最小化するために開発・検証された、最新の規制ガイダンスに準拠した確認試験法を用いた。	■Y □N □NA	P1512 右 Safty 本文 P1516 Table2

Result の限界点

・試験が実施された事実を示す試験期間等の記載が全くないため、プロトコル通りに遂行されたのかが読み取れない。

・Figure1、Figure2 において、ORION-10 と ORION-11 の縦軸のレンジが異なり、効果について錯覚をもたらしている。

・ORION-10 と ORION-11 に組み入れられた患者属性に違い(遺伝子的な要素を含む人種差、併存症等)に注意する必要がある。

・サブグループ解析(設問 20-21)における交互作用検定(P for interaction)の欠如

→ サブグループごとに効果推定値と 95%CI は示されているが、交互作用検定(P for interaction)は行われておらず、サブグループ間で効果に差があるかは統計的に評価されていない。

→ 結果は探索的(hypothesis-generating)であり、過剰解釈は避けるべき。

(NEJM や CONSORT 基準では交互作用の有無は重要)

・主要評価項目が予後アウトカムではなく surrogate endpoint(LDL-C 変化)に限定されている(設問 20-22)

→ LDL-C の変化量は有意差ありと報告されているが、予後(心血管イベント抑制など)への影響は評価されていない。

→ Exploratory としてイベント率(死亡、心筋梗塞、脳卒中)は記載あるが、統計学的な検出力も不十分であり結論付けはできない。

・P 値は報告されているが、全て<0.001 で簡略記載、具体的な数値や解釈不足(設問 21)

→ 主要・副次評価項目は全て「P<0.001」と記載。差が極めて有意なことは示されているが、臨床的意義や効果量に対するバランスの記載は不十分。

・有害事象の発生率は記載されているが、長期的な安全性評価は不十分(設問 22)

→ 有害事象(AE / SAE / 注射部位反応)は詳細に記載されているが、観察期間は 18 か月と限られ、長期使用での安全性は不明。

→ Exploratory では心血管イベントに差が見られたが、未調整・非確定イベントであり、今後の検証が必要。

・重篤な有害事象(serious adverse events, SAE)に関する定義や具体的記載が本文では限定的で、SAE の発生率や症例の詳細は Supplement に依存している。

・副次評価項目： PCSK9、ApoB、non-HDL のバイオマーカーであり、患者の QOL や症状変化、長期予後には言及なし。
・基本データからフローチャートがなかった。

Discussion		
23. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか	■Y ■N □NA	P1514 Discussion 結果において統計的な差を示し、ディスカッションにおいて臨床的な意義について述べていることは、妥当と考える。 Nの評価理由: ① 統計的有意差の記載: p.1511～1512 ② 臨床的重要性の間接的な記載(PCSK9 抗体との比較や将来性の示唆): p.1514～1515、p.1517 ③ 事前設定した差の照合が本文に記載なし(Protocol の 8 ページにのみ存在) ④ 臨床的重要性の慎重な議論不足: p.1511～1517 全般 ⑤ 統計的有意差と臨床的重要性の明確な区別がない: p.1514～1517 全般 ・ LDL-C 低下について統計的有意差(P<0.001)は明確に記載。 ・ 臨床的重要性(clinical significance)については、PCSK9 抗体等との比較により将来的意義に間接的に言及しているのみ。 ・ 得られた差が事前に設定された有意義な差(Protocol p.8: LDL-C 30%低下 or 30mg/dL)と照合されている記載は本文にない。 ・ 臨床的意義について否定的・慎重な議論はなく、統計学的有意差のみが強調されている。 ・ 統計的有意差と臨床的重要性を明確に区別した議論はないと判断。
24. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。	□Y ■N □NA	・Discussion の冒頭では試験結果からのみの考察となっているが、続く文章では、さらなる期待(さらなる長期的な効果、設定した以外の病態に対する有効性への期待など)が述べられ、試験の目的から逸れてしまっている。 ・対象集団は ASCVD 患者および高リスク群と明記されているが、スタチン最大耐用量下でも LDL-C が高いという重要な適用条件は本文に記載がなく、Protocol のみに記載されている。また、外的妥当性に関する議論は、治療順守への期待など推測的内容にとどまり、試験結果に基づく明確

		な記載はない。
25. 試験の限界について記載があるか。	■Y ■N □NA	記載はあるが不十分ではないか。 観察された非判定心血管イベントの総数が少なすぎたことで、インクリシランが心血管アウトカムに及ぼす潜在的なベネフィットについて有意義な結論を導き出すことは困難と述べている。(継続中の心血管アウトカム試験あり)
26. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。	■Y □N □NA	P1518 左 の Discussion の最終パラグラフ 最後のパラグラフで結論を述べる前に、外的妥当性について、十分に述べることなく、背景に記載されていない内容やに対する別の視点での考察や、希望的観測を多く述べている。

Discussion の限界点

・薬剤の有用性を希望的観測で述べていることで、この試験で得られる結果以上の有効性があるように記載しているが、内的妥当性や外的妥当性などについて、対象患者に関する考察が十分に述べられていないことで、信頼性が低下する。実臨床で患者に適応する際には、気を付ける必要がある。
・LDL-C が約 50%低下したことは記載されているが、心血管イベント(心筋梗塞、脳卒中、死亡など)にどう影響するかは言及していない。
・欧米＋南アフリカの試験だったので黄色人種はどうか言及はない。
・注射部位反応が多かった、そもそも副反応の程度の定義が見当たらない
・半年に 1 回の注射へアドヒランスのことに記載がない

Y:はい、N:いいえ、NA: Not Applicable 該当しない

審査報告書評価シート

薬物名(一般名):インクリシランナトリウム注射剤
製品名(医薬品名):レクビオ皮下注 300mg シリンジ
参考資料:
審査報告書 令和 5 年 8 月 8 日(別紙 審査報告(1)令和 5 年 6 月 23 日、審査報告(2)令和 5 年 8 月 7 日)、添付文書: 2024 年 5 月改訂(第 2 版)、医薬品リスク管理計画書: 令和 5 年 12 月 22 日

＜承認審査の評価＞
①審査の概要
有効性および安全性について、申請者は以下に示す、2 つの第Ⅱ相試験、4 つの第Ⅲ相試験の成績を提出し説明。
(p34「表 41 有効性および安全性に関する主な評価資料」にも PK 含めた試験内容の概要がわかるように記載あり)
7.2.1 国内第Ⅱ相試験(ORION-15 試験、ブリッジング試験、CTD5.3.5.1-4、実施期間 2021 年 1 月～2022 年 10 月)
HeFH および心血管イベントリスクの高い日本人 HC 患者を対象に、本薬の有効性、PK 及び安全性を検討する目的
7.2.2 海外第Ⅱ相試験(ORION-1 試験、ブリッジング対象試験、CTD5.3.5.1-5、実施期間 2016 年 1 月～2017 年 6 月)
ASCVD の既往又は ASCVD と同等のリスクを有する外国人 HC 患者を対象
7.3.1 海外第Ⅲ相試験(ORION-9 試験、CTD5.3.5.1-1、実施期間 2017 年 12 月～2019 年 8 月)
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外国人 HeFH 患者を対象
7.3.2 海外第Ⅲ相試験(ORION-10 試験、CTD5.3.5.1-2、実施期間 2017 年 12 月～2019 年 9 月)
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で、ASCVD の既往を有する外国人 HC 患者を対象
7.3.3 海外第Ⅲ相試験(ORION-11 試験、CTD5.3.5.1-3、実施期間 2017 年 11 月～2019 年 7 月)
最大耐用量のスタチンが投与されている若しくはスタチン不耐で、ASCVD の既往又は ASCVD と同等のリスク 32)を有する外国人 HC 患者を対象
7.3.4 海外第Ⅲ相試験(ORION-5 試験、CTD5.3.5.1-6、実施期間 2019 年 2 月～2021 年 9 月)
外国人 HoFH 患者を対象

1. **有効性 pp.54-63**

申請者

ORION-15 試験に基づくブリッジング成立および海外データの日本人への外挿可能性に関して

機構

「7.R.2」での検討のとおり、海外第Ⅲ相試験（ORION-9, -10, -11）の成績を日本人に外挿し、本薬の有効性および安全性を評価できると判断した。

添付文書における記載（該当箇所があれば抽出）

なし

意見

1 申請者と機構の評価プロセスの適切性

- 申請者は「7.R.2」で海外第Ⅲ相試験（ORION-9／-10／-11）の成績をブリッジング根拠として、国内第Ⅱ相試験（ORION-15）を介して日本人への外挿が妥当と説明している。
- 機構も「7.R.2」での検討結果を受け入れ、「日本人 HC／HeFH 患者に同様の有効性・安全性が期待できる」と判断しており、両者の評価プロセスには整合的である。

2 添付文書への反映状況

- 添付文書には主要臨床試験（ORION-9, -10, -11, -15, -3）の結果の要約が「17. 臨床成績」に記載されているものの、「海外試験を日本人へ外挿可能と判断した」旨の説明は含まれていない。
- 審査報告書で詳細に検討された「パッケージの適切性」は、医療従事者向け資料としても重要であるため、添付文書では「主要文献一覧」に列挙されるにとどまり、意図が伝わりにくい。

3 RMP への反映状況

- RMP では「長期投与時の有効性」や「HoFH 患者の安全性監視」は項目化されているが、HC／HeFH 患者群に関する「有効性のモニタリング計画」は記載されていない。
- 「日本人への外挿可否」という観点は RMP にも反映されておらず、添付文書・RMP 間で一部ギャップがある。

7.R.3.1 HC 及び HeFH 患者における有効性について

申請者

主要評価項目（510 日目低下率・期間平均低下率）での有意な LDL-C 低下と効果の持続性

機構

- 海外第Ⅲ相試験（ORION-9、10、11）の結果は、日本人にも外挿可能と判断。
- これらの試験から、臨床的意義のある LDL-C 低下効果が日本人 HC および HeFH 患者においても期待できるとした。
- 長期投与試験（ORION-3）でも LDL-C は安定して低下しており、長期投与時の有効性も認められる。
- LDL-C 以外の脂質パラメータにおいても、安全性上の懸念は認められなかった。

添付文書における記載（該当箇所があれば抽出）

【効能・効果】原発性高コレステロール血症（家族性を含む）または混合型脂質異常症における LDL-コレステロールの低下
【用法・用量】初回、3 か月後に皮下投与し、以降は 6 か月間隔で皮下投与
【臨床成績】ORION-9、10、11、15 試験による LDL-C のベースラインからの低下率」など、主要な臨床試験の要約が記載あり。

意見

1 評価の妥当性：海外第Ⅲ相試験と国内第Ⅱ相試験（ORION-15）を踏まえた有効性評価について、申請者と機構の見解は概ね一致しており、評価プロセスは妥当と考える。
2 添付文書への反映：適応対象および主要臨床試験の結果は記載されている。一方、海外データを日本人へ外挿可能と判断した根拠は明示されておらず、審査上の判断過程は把握しにくい。
3 留意点：日本人データは ORION-15 試験に限られるため、国内での有効性・安全性情報を継続的に確認する必要がある。また、LDL-C 以外の脂質パラメータの変化については、臨床転帰との関連が明確でない。
4 今後の情報収集：心血管イベントに関するアウトカム試験（ORION-4、VICTORION 等）の結果は現時点で確定しておらず、今後の情報収集が必要である。
5 総合判断：有効性については適切に審査され、主要な情報は医療現場に提供されていると考える。ただし、日本人での使用経験および心血管アウトカムは引き続き確認すべきである。

7.R.3.2 HoFH 患者における有効性について pp.60-63 pp.69-70

機構が申請者に対して、次の内容について説明を求めている。

「HoFH 患者を対象とした ORION-5 試験において、主要評価項目とされた投与 150 日目の LDL-C のベースラインからの変化率について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示されなかった理由を説明した上で、HoFH 患者に対する本剤の有効性について説明するよう求めた。」

申請者

ORION-5 試験の解析、LDL アフェレシスおよび LDLR 遺伝子型(null/null)交絡因子の検討

機構

HoFH 患者を対象とした ORION-5 試験では、主要評価項目とされた投与 150 日目の LDL-C のベースラインからの変化率について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示されなかった。しかしながら、下記の点を踏まえると、LDL アフェレシスの実施時期及び LDLR の遺伝子型が null/null 型の患者が ORION-5 試験に含まれていたことが、試験結果に影響を及ぼしたとする申請者の説明について、一定の理解は可能である。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

5.3 家族性高コレステロール血症のうちホモ接合体については、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性について十分に理解した上で、本剤による治療の適否を慎重に判断すること。[17.1.5 参照]

17.1.5 海外第Ⅲ相試験(ORION-5 試験)

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

「表 LDL コレステロールの変化率」「表 LDL コレステロールの変化率(部分集団解析)」

意見

1 評価の妥当性:申請者と機構は、ORION-5 試験で主要評価項目の優越性が示されなかった点を踏まえつつ、LDL アフェレシスの実施時期や LDLR 遺伝子型の偏りが結果に影響した可能性について概ね共通の見解を示している。機構は申請者の説明に一定の理解を示しながらも、実臨床では遺伝子型の判定が容易でないことから、より慎重な投与判断を求めている。

2 添付文書への反映:「心血管リスク高+スタチン不耐/効果不十分」の要件も明記されており、実臨床での適正使用につながる構成となっている。

3 留意点・今後の情報収集:非 null/null 型の部分集団解析では有効性が示唆されたものの、統計的に確定的な結論には至っていない。実臨床での遺伝子型検査の実施には制約があるため、LDL-C の反応を確認し、効果が得られない患者への漫然投与を避ける必要がある。**4 総合判断**:申請者と機構の見解に大きな矛盾はなく、科学的に妥当な検討が行われている。一方、HoFH 患者での有効性には不確実性が残るため、慎重な適応判断、投与後の脂質値評価、効果不十分例での中止判断を徹底する必要がある。

専門協議及びその後の機構における審査の概略

1.1 有効性について P.76

専門協議及びその後の機構における審査

- HC および HeFH 患者に対する LDL-C 低下効果について、ORION-9、-10、-11 試験および長期試験 ORION-3 の結果を踏まえ、臨床的意義のある効果が期待でき、長期投与でも有効性が期待できるとの機構の評価に対し、専門委員はこれを支持した。
- HoFH 患者に対しては、治療選択肢の少なさを考慮し、効果が認められない場合には投与を中止する旨の注意喚起を前提として、本剤を治療選択肢の一つとする意義があるとの機構の判断が支持された。
- 一方で、ORION-5 試験における部分集団解析(LDLR の遺伝子型が非 null/null 型の患者)に基づく有効性の評価には限界があるとの専門委員の指摘もあった。
- 機構は、同種同効薬(抗 PCSK9 抗体)の臨床経験等も踏まえ、非 null/null 型 HoFH 患者に対する有効性は期待できるとの結論を示し、支持を得ている。

意見

- HC および HeFH 患者への有効性評価に関しては、十分な試験成績に基づいており、長期有効性も支持されている点から、専門委員の評価も妥当と考えられる。
- HoFH 患者については、部分集団解析に基づく評価の限界が明記されており、慎重な姿勢が取られている。また、添付文書では効果が得られない場合の中止判断が明記されており、臨床現場への適切な情報提供がなされている。

- 一方で、RMP では HoFH 患者の「有効性」に関するリスク・情報収集項目の記載がないことから、審査報告との整合性にやや欠ける点がある。この点については、今後の RMP 改訂時に留意すべきである。

2. 安全性

7.R.4.1 注射部位反応について pp.63-64

申請者
- 注射部位反応の発現率は本薬群で高い（併合解析：プラセボ群 1.8%、本薬群 8.2%）が、いずれも非重篤であった。
- 投与中止に至った症例はごくわずか（4 例）で、すべて回復。
- 国内第Ⅱ相（ORION-15 試験）では、用量依存性は示されず、重症度も軽度～中等度。
- 部位別（腹部、上腕、大腿）で有害事象の傾向に明らかな差はなかった。
- 海外市販後に報告された重篤例（3 例 9 件）についても因果関係は明確でなく、特段の懸念はないと判断

機構
通常の注意喚起の範囲内で対処可能と判断

添付文書における記載（該当箇所があれば抽出）
11.2 その他の副作用：（5%以上）注射部位の疼痛、紅斑、腫脹など
14.2 薬剤投与時の注意
14.2.1 皮下にのみ投与すること。
14.2.2 注射部位は腹部、上腕部又は大腿部とする。サンバーン、皮疹、炎症、皮膚感染症等、活動性の皮膚疾患や損傷がある部位には注射しないこと。

意見
1 評価の妥当性：申請者は、注射部位反応の全体および投与部位別の発現状況を示した上で、事象はいずれも非重篤であり、特段の懸念はないと評価している。機構も、有害事象の発現に注意する必要はあるものの、通常の注意喚起の範囲内で対処可能と判断しており、評価は妥当と考える。
2 添付文書への反映：添付文書には、注射部位として腹部・上腕部・大腿部が示され、皮疹、炎症、皮膚感染症などの異常がある部位には投与しない旨が記載されているため、必要な注意喚起はなされている。
3 実務上の留意点：注射部位反応の多くが非重篤かつ軽度から中等度であることを患者へ説明し、必要に応じて投与部位を変更するなどの指導を行うことが望ましい。症状が生じた場合の対応は、患者の状態に応じて医療従事者が判断する。

7.R.4.2 過敏症について pp.64-65

申請者
- 海外第Ⅲ相試験（ORION-9／-10／-11）の併合解析において、過敏症反応はプラセボ群 7.5%（137/1822 例）、本薬群 7.4%（136/1833 例）であり、群間差はほとんど認められなかった。
- 重篤事象はプラセボ群 0.7%（12/1822 例）、本薬群 0.5%（9/1833 例）で、投与中止に至った事象は本薬群で 2 例（0.1%）のみ。
- 本薬群で死亡に至った有害事象 1 例（急性呼吸不全）や、投与中止例（喘息、皮膚炎各 1 例）も因果関係なしと判断された。
- 以上から、本剤投与時の過敏症リスクはプラセボと同等であり、特段の懸念はない。

機構
提示された臨床試験における過敏症反応に関連する有害事象の発現状況等から、過敏症反応に関する特段の懸念は示されていないと判断する。

添付文書における記載（該当箇所があれば抽出）
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

意見
1 評価の妥当性：申請者と機構は、海外第Ⅲ相試験の併合解析で過敏症反応の発現率がプラセボ群と同程度であり、重篤例や投与中止例も少ないことから、特段の懸念は示されていないと判断している。両者の見解は一致しており、評価プロセスは妥当と考える。

2 添付文書への反映：本剤の成分に対する過敏症の既往歴がある患者を禁忌としており、基本的な安全対策は反映されている。臨床試験での発現頻度や重篤度は記載されていないが、現時点の成績から追加の詳細記載を必須とする状況ではないと考える。

3 実務上の留意点:過敏症は個体差が大きく予測困難なため、既往歴を十分に確認し、投与後は発疹や呼吸困難などの徴候に注意する。症状が認められた場合は投与を中止し、患者の状態に応じて適切に対応する。

7.R.4.3 肝機能障害について

7.R.4.4 肝機能障害患者への本剤の投与について pp.65-67

申請者

肝機能関連有害事象の発現率および Hy's law 該当例なしの確認

機構

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

16.6.2 肝機能障害患者

健康成人、軽度肝機能障害患者(Child-Pugh 分類 A)、中等度肝機能障害患者(Child-Pugh 分類 B)に本剤 300mg 単回皮下投与したとき、健康成人に比べ、Cmax がそれぞれ約 1.1 倍、約 2.1 倍、及び AUC0-48h が約 1.3 倍、約 2.1 倍に増加した。本剤投与後 60 日目の健康成人、軽度肝機能障害患者、及び中等度肝機能障害患者における血清中 LDL コレステロールのベースラインからの変化率は、それぞれ-51.9%、-53.2%及び-39.7%であり、血漿中 PCSK9 のベースラインからの変化率は、それぞれ-73.9%、-70.3%及び -38.9%であった 5)(外国人データ)。

副作用の項目:11.2 その他の副作用

肝胆道系障害:5%未満 → 肝機能障害

意見

申請者は「特段の懸念なし」、機構は「肝機能への影響が臨床上大きな問題となる可能性は示唆されない」と判断し、「9.特定の背景」の項には注意事項は記載されず、「16.6.2 肝機能障害患者」のみに臨床試験の結果が記載される。

1 評価の妥当性:申請者と機構は、Hy's law に該当する重篤な肝障害がなく、認められた肝機能障害も軽度・非重篤であったことから、肝機能への影響は特段の懸念にならないと判断している。評価は概ね妥当と考える。

2 添付文書への反映:「11.2 その他の副作用」に肝機能障害(5%未満)、「16.6.2 肝機能障害患者」に中等度肝機能障害患者での Cmax および AUC の増加が記載されており、審査上の主要な情報は反映されている。

3 RMP・今後の情報収集:RMP で肝機能障害が重要な特定されたリスクまたは潜在的リスクに設定されていないことは、臨床試験で軽症にとどまったことから現時点では妥当と考える。ただし、ORION-15 試験の 300mg 群でやや高頻度の発現がみられた点には留意し、市販後調査や安全性定期報告で実臨床下の情報収集を継続し、必要に応じて RMP や添付文書の見直しを検討すべきである。

4 総合的な留意点:中等度肝機能障害患者では曝露量の増加が認められるため、安全性評価との関係が理解しやすいよう、本剤が肝細胞に取り込まれて作用する機序や、血中濃度の上昇が直ちに毒性増加を意味しないと考えられる根拠を補足情報で示すことが望ましい。

7.R.4.5 腎機能障害患者における本剤の投与について pp.67-68

申請者

ORION-7 試験における腎障害度別の曝露量上昇および用量調節不要の判断

機構

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

16.6.1 腎機能障害患者

健康成人(クレアチニンクリアランス(CLcr)90mL/min 以上)、軽度腎機能障害患者(CLcr 60～89mL/min)、中等度腎機能障害患者(CLcr 30～59mL/min)、重度腎機能障害患者(CLcr 15～29mL/min)に本剤 300mg を単回皮下投与したとき、健康成人に比べ、Cmax がそれぞれ約 2.3 倍、約 2.0 倍、約 3.3 倍、及び AUC0-48h が約 1.6 倍、約 1.8 倍、約 2.3 倍に増加した。本剤投与後 60 日目の健康成人、軽度腎機能障害患者、中等度腎機能障害患者及び重度腎機能障害患者における血清中 LDL コレステロールのベースラインからの変化率は、それぞれ-57.6%、-35.1%、-53.1%及び-49.2%であり、血漿中 PCSK9 のベースラインからの変化率は、それぞれ -68.1%、-74.2%、-79.8%及び-67.9%であった 4)(外国人データ)。

意見
双方とも、特段の注意喚起を行わずとも投与可能としていることから、「9.特定の背景」の項には注意事項は記載されず、「16.6.1 腎機能障害患者」のみに臨床試験の結果が記載される。

1 評価の妥当性:申請者と機構は、ORION-7 試験、海外第Ⅲ相試験および ORION-15 試験の結果を総合し、腎機能障害患者でも用量調節を行わず投与可能と判断している。腎機能障害の程度に応じて曝露量は増加したものの、LDL-C 低下効果は維持され、明確な安全性上の懸念も示されていないことから、評価プロセスは妥当と考える。
2 添付文書への反映:「16.6.1 腎機能障害患者」には、腎機能障害度別の Cmax・AUC の増加と LDL-C・PCSK9 の変化が記載されており、審査上の主要な情報は反映されている。一方、数値上の曝露量増加と用量調節不要との関係は読み取りにくい。
3 機序と安全性の解釈:本剤は ASGPR を介して肝細胞へ選択的に取り込まれて作用するため、血中 Cmax や AUC の上昇が直ちに毒性増加を意味するとは限らない。重度腎機能障害群で有害事象の割合が高めであった点は、基礎疾患や併存症の影響も考慮して解釈する必要がある。
4 RMP・今後の情報収集:RMP で腎機能障害が重要なリスクまたは不足情報に設定されていないことは、現時点の臨床試験成績からは妥当と考える。ただし、重度腎機能障害患者のデータは限られるため、市販後も有効性・安全性を継続的に確認し、必要に応じて RMP や添付文書の見直しを検討すべきである。

7.R.4.6 長期投与時の安全性について pp.68-69

申請者

ORION-3 試験(最長 4 年)等における長期投与時の安全性・特有リスクの有無

機構

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)
7. 用法及び用量に関連する注意
7.2 初回投与後の血中脂質値を測定し、患者の状態等も考慮して継続の可否を検討すること。投与を継続する場合は血中脂質値を定期的に検査し、本剤に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。

意見
1 評価の妥当性:申請者と機構は、ORION-3 試験等の最長 4 年間のデータにおいて、長期投与に特有の有害事象や発現頻度の増加は認められなかったとしており、現時点の安全性評価は妥当と考える。
2 添付文書・RMP への反映:添付文書では、血中脂質値を定期的に確認し、反応が認められない場合には投与を中止する旨が記載されており、漫然投与を避けるための注意喚起は適切である。また、RMP では「長期投与時の安全性」が重要な不足情報として設定され、製造販売後の情報収集が計画されている。
3 今後の情報収集:現時点で明確な安全性上の問題は認められていないが、オープンラベル延長試験および製造販売後調査を通じて安全性情報を継続的に確認する必要がある。

3.その他 p54

申請者
年 2 回の投与によりアドヒアランス改善が期待され、治療の選択肢として有用と主張。

機構
投与間隔が長いため副作用モニタリングが困難となる可能性があると指摘。医療現場での体制整備が必要。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)
用法・用量:初回、3 か月後、以降は 6 か月毎に皮下注

意見
・年 2 回投与の利便性と同時に、安全管理上の注意点も医療現場で意識する必要がある。
・単独使用であればアドヒアランスの大幅な改善が期待できるが、原則としてスタチンとの併用が前提である限り、アドヒアランスの改善につながるとは言い切れないのではないか。

4.審査医薬品はどのような臨床的位置づけになっているか pp.54-55

申請者 スタチン不耐・効果不十分患者に対する新たな治療選択肢としての意義
機構 肯定的に評価
添付文書における記載(該当箇所があれば抽出) 4.効能又は効果 家族性高コレステロール血症、高コレステロール血症ただし、以下のいずれも満たす場合に限る。 ・　心血管イベントの発現リスクが高い ・　HMG-CoA 還元酵素阻害剤で効果不十分、又は HMG-CoA 還元酵素阻害剤による治療が適さない 5.効能又は効果に関連する注意 5.1 適用の前に十分な診察及び検査を実施し、家族性高コレステロール血症又は高コレステロール血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。 5.2 家族性高コレステロール血症以外の患者では、最新のガイドライン等を参考に、動脈硬化性心血管疾患、末梢動脈疾患、糖尿病、慢性腎臓病等の罹患又は既往歴等から、心血管イベントの発現リスクが高いことを確認し、本剤投与の要否を判断すること。 5.3 家族性高コレステロール血症のうちホモ接合体については、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性について十分に理解した上で、本剤による治療の適否を慎重に判断すること。
意見 **1 評価の妥当性**:申請者と機構は、現行ガイドラインの治療体系と未達症例の臨床ニーズを踏まえ、スタチンで効果不十分又は治療が適さない心血管イベント高リスク患者に対する追加治療選択肢として、本剤を適切に評価している。

7.R.6 用法・用量について

7.R.6.1 用法・用量の妥当性 pp.71-72

申請者 300mg 初回・3 ヶ月後・以降 6 ヶ月間隔の妥当性およびノンレスポンダーの判断時期
機構
添付文書における記載(該当箇所があれば抽出) 用法・用量に関連する注意 投与中は血中脂質値を定期的に検査し、LDL-C 低下が認められない場合には投与を中止すること
意見 ● 用法・用量(300mg を初回、3 カ月後、以降 6 カ月毎)の選定は、臨床試験と PD モデルに基づき合理的であり、機構も妥当と評価している。 ● 一方で、LDL-C 低下が認められない患者への投与継続の判断については、申請者が 2 回目投与前での判断を重視するのに対し、機構は 2 回目以降の反応も踏まえて慎重に検討すべきとの立場であり、見解に若干の違いがある。 ● 添付文書では、「LDL-C 低下が認められない場合の投与中止」が記載されており、機構の指摘は反映されている。 ● 投与初期に LDL-C 低下が見られない場合でも、後に効果が発現する症例が一定数存在するため、初回の非反応のみで即時中止とせず、一定の経過観察が重要と考えられる。

②医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項における評価

1.　重要な特定されたリスク

項目(該当なし)

評価（企業と PMDA でのやりから適切に評価されているか、不足の項目などを検討）
審査報告書中でも、インクリシランにおいて重大な有害事象が一貫して問題視されていない点から、現時点で「特定されたリスク」として明確に扱う必要はないとの評価は妥当と判断した。

2. **重要な潜在的リスク**

項目（該当なし）

評価（企業と PMDA でのやりから適切に評価されているか、不足の項目などを検討）
これまでの臨床試験で新たなリスクの兆候が特段認められていないこと、また PMDA とのやり取りにおいても申請者の提案が支持されていることから、現時点で潜在的リスクとして特定しない判断は妥当と判断した。

3. **重要な不足情報**

項目（長期使用時の安全性）
国内第 II 相試験における本剤投与後 1 年までの安全性評価において，本剤の安全性及び忍容性は良好であることが示されているが，実臨床において本剤は 1 年以上長期使用されることが想定される。臨床試験の結果からは，日本人に特有のリスクは認められていないが，1 年を超える長期投与時の日本人での安全性に関する情報は得られていないため，重要な不足情報とした。

評価（企業と PMDA でのやりから適切に評価されているか、不足の項目などを検討）
妥当と考える

項目（家族性高コレステロール血症ホモ接合体（HoFH）患者への投与）
外国人を対象とした試験は実施されているが、日本人の HoFH 患者を対象とした本剤の臨床試験は実施していないため，日本人の HoFH 患者における情報は得られていない。
実臨床では HoFH 患者に本剤が投与される可能性があるが，HoFH は 30 万に 1 人程度の頻度で認められる希少疾患であり，本剤の臨床試験では HoFH 患者に対して本剤を投与した際の情報は限られていることから，重要な不足情報とした。

評価（企業と PMDA でのやりから適切に評価されているか、不足の項目などを検討）
「7.R.7、製造販売後の検討事項において」で、機構から指摘された事項であり、情報収集すべき不足情報として挙げていることは妥当。
また、審査報告書（2）の表 71 特定使用成績調査計画の骨子（案）において、HoFH の患者を一定数含めた調査計画が示され、RMP にも記載されている。

コスト面の評価（既存薬との治療費の比較）

レクビオ
3 割負担の場合、1 回の注射で約 133,000 円、年間で約 266,000 円
<u>レクビオ</u>
1 筒：443,548 円
年間：約 887,096 円/年（年 2 回投与）
3 割負担：約 266,129 円/年
<u>エボロクマブ</u>
140mg ペン：24,302 円（月 2 回）、420mg：47,188 円（月 1 回）
年間：
24,302 円×2 回×12 ヶ月=583,248 円/年(140mg ペンの場合)
47,188 円×1回×12 ヶ月=566,256 円/年(420mg の場合)
3 割負担：
約 174,974 円/年(140mg ペンの場合)
約 169,877 円/年(420mg の場合)

（参考）
費用シュミレーターあり（条件により高額医療の対象となるため）
<u>https://www.okusuri.novartis.co.jp/leqvio/cost/simulator</u>
薬剤費自体は高額であるが、投与頻度が年 2 回と少なく、通院・処方管理コストの低減が期待される。
スタチンや他の PCSK9 阻害薬でアドヒアランスに問題がある患者では、アドヒアランスの改善効果があれば、医療経済的メリットあるかもしれない。

（参考）費用対効果分析の文献
【インクリシランナトリウム(レクビオ皮下注)】に関する公的分析の結果
[第 1.0 版提出日 2025 年 2 月 7 日]
https://c2h.niph.go.jp/results/C2H2305/C2H2305_Report.pdf

③ コスト面の評価（既存薬との治療費の比較）
本剤（レクビオ®：インクリシラン）は、半年に 1 回投与という長い投与間隔を有し、アドヒアランス向上の観点からも利点がある。一方で、薬剤費は高額であり、1 回あたり 443,548 円、1 年目は 2 回＋1 回（初回＋3 か月後＋9 か月後）で計 3 回投与、2 年目以降は年 2 回投与となる（年間 887,096 円）。このため、薬剤費のみで比較した場合、既存治療と比較して費用負担は大きい。
以下に、スタチン最大量＋エゼチミブの併用後に使用されるレパーサ®（エボロクマブ：2 週間に 1 回投与）、および最大量のスタチン＋エゼチミブとの年間薬剤費を一覧で比較する。

薬剤構成	投与スケジュール	単価（円）	年間投与回数	年間薬剤費（円）
レクビオ（1 年目）	初回＋3 か月後＋9 か月後	443,548	3	1,330,644
レクビオ（2 年目以降）	6 か月ごと	443,548	2	887,096
レパーサ（エボロクマブ）	2 週間ごと	24,302	26	631,852
ゼチーア（エゼチミブ）	連日	64.4	365	23,506
リピトール 40mg 相当（10mg×4）	連日	24.5×4=98	365	35,770
クレストール 20mg 相当（5mg×4）	連日	30.6×4=122.4	365	44,676

また、日本動脈硬化学会の「PCSK9 阻害薬適正使用指針 2024」においては、PCSK9 阻害薬は「スタチン最大量＋エゼチミブを使用しても LDL-C 目標が達成されない患者」に対して使用することが推奨されており、本剤（レクビオ®）もその位置づけである。
この点からも、PCSK9 阻害薬は必ずしも第一選択薬ではなく、スタチン＋エゼチミブの効果が不十分な患者に限定される。そのため、薬剤費の比較は「レクビオ vs レパーサ」が主軸となる。
レクビオはレパーサと比較し、2 年目以降は年間薬剤費が若干高めであるが、医療機関での半年 1 回投与のためアドヒアランスが改善される可能性があり、また実臨床では「中断・自己注射の不適切使用」のリスク軽減も見込まれる点で利点がある。
一方で、スタチンとエゼチミブは年間薬剤費が極めて安価であるため、まずはこれらの最大量を使用する治療が優先されるべきであり、PCSK9 阻害薬の使用は経済的負担の観点からも適応に基づいた慎重な判断が求められる。