

保医発 1 1 2 1 第 3 号
令和 5 年 1 1 月 2 1 日

地方厚生（支）局医療課長	}	殿
都道府県民生主管部（局）		
国民健康保険主管課（部）長		
都道府県後期高齢者医療主管部（局） 後期高齢者医療主管課（部）長		

厚生労働省保険局医療課長
（ 公 印 省 略 ）

インクリシランナトリウム製剤に係る最適使用推進ガイドラインの策定
に伴う留意事項について

インクリシランナトリウム製剤（販売名：レクビオ皮下注 300mg シリンジ）については、「インクリシランナトリウム製剤の最適使用推進ガイドラインについて」（別添：令和 5 年 11 月 21 日付け薬生薬審発 1121 第 3 号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知）のとおり、最適使用推進ガイドラインが策定されたところですが、これに伴う当該製剤の保険適用上の留意事項を下記のとおりとするので、貴管下の保険医療機関、審査支払機関等に対して周知徹底をお願いします。

記

- （1） レクビオ皮下注 300mg シリンジについては、最適使用推進ガイドラインに従い、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積するまでの間、本製剤の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用するよう十分留意すること。

(2) 本製剤の効能又は効果は、

「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-C o A還元酵素阻害剤で効果不十分、又はHMG-C o A還元酵素阻害剤による治療が適さない」

であることから、心血管イベントの発現リスクが高く、HMG-C o A還元酵素阻害剤の最大耐用量を服用しているが、十分な治療効果が得られていない患者、又はHMG-C o A還元酵素阻害剤による治療が適切ではない患者(副作用の既往等によりHMG-C o A還元酵素阻害剤の使用が困難な患者又はHMG-C o A還元酵素阻害剤の使用が禁忌とされる患者)に限り使用すること。

また、本製剤の重要な基本的注意において、「本剤投与にあたっては、あらかじめ高コレステロール血症治療の基本である食事療法を行い、更に運動療法、禁煙、他の虚血性心疾患のリスクファクター(糖尿病、高血圧症等)の軽減等も十分考慮すること。」とされているので、患者に対して必要な治療及び指導を十分に行った上で、本製剤の使用を考慮すること。

(3) 本製剤の投与開始に当たっては、次の事項を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。本製剤の継続投与に当たっては、投与開始時の情報を診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

- ① 次に掲げる施設のうち、該当するもの(「施設要件ア」又は「施設要件イ」と記載)
 - ア 医師免許取得後、満6年以上の臨床研修歴を有し、このうち3年以上は循環器診療に関する臨床研修歴を有する医師が所属する施設
 - イ 医師免許取得後、満6年以上の臨床研修歴を有し、このうち3年以上は動脈硬化学に関する臨床研修歴を有する医師が所属する施設
- ② 本製剤の使用が必要と判断するに当たって参照したLDL-Cコレステロールの検査値及び当該検査の実施年月日
- ③ 食事療法を行っている旨及び患者の状況に応じて、運動、喫煙等に関する指導又は糖尿病、高血圧症等の虚血性心疾患の危険因子に対する治療若しくは指導を行っている旨
- ④ HMG-C o A還元酵素阻害剤で効果不十分な患者に投与する場合には、投与中のHMG-C o A還元酵素阻害剤の成分名及び1日投与量。なお、1日投与量が最大用量でない場合は、最大耐用量である旨もあわせて記載すること。
- ⑤ 本製剤をHMG-C o A還元酵素阻害剤による治療が適さない患者(副作用の既往等によりHMG-C o A還元酵素阻害剤の使用が困難な患者又はHMG-C o A還元酵素阻害剤の使用が禁忌とされる患者)に投与する場合には、使用可能なHMG-C o A還元酵素阻害剤がないと判断した理由
- ⑥ 家族性高コレステロール血症以外の患者では、以下の心血管イベントのリスク因子のいずれに該当するか(「リスク因子ア」から「リスク因子カ」までのうち該当するものを記載)。

- ア 冠動脈疾患（安定狭心症に対する冠動脈形成術を含む）の既往歴
- イ アテローム血栓性脳梗塞（明らかなアテロームを伴うその他の脳梗塞も含む）の既往歴
- ウ 糖尿病
- エ 慢性腎臓病
- オ 末梢動脈疾患
- カ 久山町研究スコアにて高リスク分類

⑦ 家族性高コレステロール血症以外の患者で、⑥の「リスク因子ウ」から「リスク因子カ」までのいずれかに該当し、HMG-C o A還元酵素阻害剤で効果不十分な患者に投与する場合、投与中のHMG-C o A還元酵素阻害剤の投与期間

- (4) 本製剤の用法及び用量に関連する注意において、「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。」とされていることから、本製剤の2回目の投与時は、診療診療報酬明細書の摘要欄に次に掲げるすべての項目を記載すること。

ア 直近のLDL-Cコレステロール及び検査年月日

イ LDL-Cコレステロール及び患者の状態等を踏まえ、投与継続が可能と判断した理由

- (5) 本製剤の用法及び用量に関連する注意において、「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。」とされていることから、本製剤の投与継続に当たっては留意すること。

医薬薬審発 1121 第 3 号
令和 5 年 11 月 21 日

各 $\left(\begin{array}{c} \text{都 道 府 県} \\ \text{保健所設置市} \\ \text{特 別 区} \end{array} \right)$ 衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長
(公 印 省 略)

インクリシランナトリウム製剤の最適使用推進ガイドラインについて

経済財政運営と改革の基本方針 2016（平成 28 年 6 月 2 日閣議決定）において、革新的医薬品の使用の最適化推進を図ることが盛り込まれたことを受けて、革新的医薬品を真に必要な患者に提供するために最適使用推進ガイドラインを作成することとしています。

今般、インクリシランナトリウム製剤（販売名：レクビオ皮下注 300 mg シリンジ）を使用する際の留意事項を別添のとおり最適使用推進ガイドラインとして取りまとめましたので、その使用に当たっては、本ガイドラインについて留意されるよう、貴管内の医療機関及び薬局に対する周知をお願いします。

なお、本通知の写しについて、別記の関係団体宛てに事務連絡するので、念のため申し添えます。

別記

公益社団法人日本医師会

日本医学会

一般社団法人日本臨床内科医会

一般社団法人日本循環器学会

一般社団法人日本動脈硬化学会

一般社団法人日本アフェレシス学会

一般社団法人日本脳卒中学会

公益社団法人日本薬剤師会

一般社団法人日本病院薬剤師会

ノバルティスファーマ株式会社

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

各地方厚生局

別添

最適使用推進ガイドライン
インクリシランナトリウム
(販売名：レクビオ皮下注 300 mg シリンジ)

令和 5 年 11 月
厚生労働省

目次

1. はじめに	P 2
2. 本剤の特徴、作用機序	P 3
3. 臨床成績	P 4
4. 施設について	P 16
5. 投与対象となる患者	P 18
6. 投与に際して留意すべき事項	P 20

1. はじめに

医薬品の有効性・安全性の確保のためには、添付文書等に基づいた適正な使用が求められる。さらに、近年の科学技術の進歩により、抗体医薬品等の革新的な新規作用機序を有する医薬品が承認される中で、これらの医薬品を真に必要とする患者に適切に提供することが喫緊の課題となっており、経済財政運営と改革の基本方針 2016（平成 28 年 6 月 2 日閣議決定）においても、革新的医薬品等の使用の最適化推進を図ることとされている。

新規作用機序を有する医薬品は、薬理作用や安全性プロファイルが既存の医薬品と明らかに異なることがある。このため、有効性及び安全性に関する情報が十分蓄積されるまでの間、当該医薬品の恩恵を強く受けることが期待される患者に対して使用するとともに、副作用が発現した際に必要な対応をとることが可能な一定の要件を満たす医療機関で使用する事が重要である。

したがって、本ガイドラインでは、開発段階やこれまでに得られている医学薬学的・科学的見地に基づき、以下の医薬品の最適な使用を推進する観点から必要な要件、考え方及び留意事項を示す。

なお、本ガイドラインは、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、一般社団法人日本臨床内科医会、一般社団法人日本循環器学会、一般社団法人日本動脈硬化学会、一般社団法人日本アフェレシス学会及び一般社団法人日本脳卒中学会の協力のもと作成した。

対象となる医薬品：レクビオ皮下注 300 mg シリンジ

（一般名：インクリシランナトリウム）

対象となる効能又は効果：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

対象となる用法及び用量：通常、成人にはインクリシランナトリウムとして 1 回 300 mg を初回、3 カ月後に皮下投与し、以降 6 カ月に 1 回の間隔で皮下投与する。

製造販売業者：ノバルティスファーマ株式会社

2. 本剤の特徴、作用機序

動脈硬化性疾患（特に、心筋梗塞を中心とした心疾患、脳梗塞・脳卒中を中心とした脳血管疾患）は、本邦での主な死亡の要因である¹⁾。動脈硬化の発症・進展は多様な危険因子の重なりによって引き起こされることが知られており、その主要な危険因子として高コレステロール血症がある。また、多くの研究結果から、低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）値を低下させると心血管イベントリスクが低下することが明らかになっており、高コレステロール血症において、コレステロールの中でも、LDL-C 値を管理することが最も重要であるとされ、動脈硬化性疾患の予防を目的とした管理基準として採用されている²⁾。

動脈硬化性疾患や冠動脈疾患に係る疾患ガイドラインにおいて、複数の動脈硬化危険因子に基づいて層別した動脈硬化性疾患による死亡の絶対リスクに応じて LDL-C 値の管理目標値が設定されている。既存の運動療法、食事療法及び薬物治療を最大限受けているにも関わらず LDL-C 値の管理目標値を達成していない患者がおり、動脈硬化性疾患の発症予防の観点では重要な課題である。

このような医療状況に鑑み、既存の治療で効果不十分な家族性高コレステロール血症（FH）又は高コレステロール血症患者を対象に、レクビオ皮下注 300 mg シリンジ（一般名：インクリシランナトリウム、以下「本剤」という。）の開発が行われた。本剤は、HMG-CoA 還元酵素阻害剤（スタチン）に対する忍容性が低い等の理由からスタチンによる治療が適さない患者に投与する場合を除き、スタチンと併用する薬剤として開発が行われた。

本剤は、プロ蛋白質転換酵素サブチリシン／ケキシシ 9 型（PCSK9）蛋白質をコードする mRNA を標的とした低分子干渉リボ核酸（siRNA）治療薬であり、RNA 干渉作用により PCSK9 mRNA の分解を促進する新規作用機序の薬剤である。本剤の修飾部分である GalNAc は肝細胞表面に高発現するアシアロ糖蛋白受容体（ASGPR）に結合するため、本剤はエンドサイトーシスにより肝臓に取り込まれるよう設計されている。この機構によって本剤が肝細胞内に取り込まれたのち、RNA 干渉作用により PCSK9 mRNA の分解が触媒され、PCSK9 蛋白質の発現は低下する。PCSK9 は LDL 受容体（LDLR）と結合しリソソームによる LDLR の分解を促進する役割を有することから、本剤の PCSK9 発現低下作用により肝細胞表面上の LDLR 量は増加し、LDLR による LDL-C の取り込みが促進され、循環血中の LDL-C 低下作用をもたらすことが期待される。

3. 臨床成績

製造販売承認時に評価を行った主な臨床試験の成績を示す。

(1) 高コレステロール血症患者（FH ヘテロ接合体（HeFH）患者を含む）を対象とした国内第Ⅱ相試験（ORION-15 試験）

【試験の概要】

LDL-C 高値の心血管イベントの発現リスクが高い非家族性高コレステロール血症（non-FH）患者及び HeFH 患者を対象に、本剤の LDL-C 低下作用を検討するための無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 42 施設で実施された。

52 週間の投与期間に、プラセボ、本剤 100 mg、200 mg 又は 300 mg を、3 カ月おきに 2 回皮下投与した後、その 6 カ月後に 1 回皮下投与した。

対象となる患者は、スクリーニング時に以下の基準を満たすこととされた。

<主な選択基準>

- 20 歳以上
- ①冠動脈疾患の既往を有する、②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」²⁾（JAS ガイドライン 2017 年版）の「高リスク」に分類される、又は③HeFH を有する
- LDL-C が以下に該当する
 - 冠動脈疾患の既往を有し、HeFH 若しくは急性冠症候群を有する場合、又は冠動脈疾患の既往及び糖尿病を有し、かつ他のリスク因子（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）を有する場合：70 mg/dL 以上
 - 冠動脈疾患の既往を有するが上記のリスク因子を有さない、又は冠動脈疾患の既往を有さない HeFH の場合：100 mg/dL 以上
 - JAS ガイドライン 2017 年版の「高リスク」に分類される場合：120 mg/dL 以上
- 空腹時トリグリセリドが 400 mg/dL 未満
- 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 m² 超
- スタチン投与中の場合は、スタチンを最大耐用量^{（注1）}で投与しており、スタチン投与中でない場合は、少なくとも 1 種類のスタチンに対して不耐である
- 脂質低下剤投与中の場合は、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、投与 180 日目まで薬剤の種類及び用量に変更予定がない

（注1） 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。

【結果】

（有効性）

主要評価項目である、投与 180 日目の LDL-C のベースラインからの変化率は表 1 のとおりであり、本剤 300 mg はプラセボと比較して有意に LDL-C 値を低下させることが示された。

表 1 投与 180 日目の LDL-C のベースラインからの変化率 (FAS)

	プラセボ群 (57 例)	本剤 100 mg 群 (55 例)	本剤 200 mg 群 (101 例)	本剤 300 mg 群 (99 例)
ベースライン値 (mg/dL) 平均値±標準偏差	113.1±32.23	113.4±33.14	116.6±39.35	112.2±35.50
180 日目の測定値 (mg/dL) 平均値±標準偏差	117.4±39.73 ^b	54.1±29.08	51.9±31.81	44.6±28.29 ^c
180 日目の変化率 (%) ^a 最小二乗平均値 [95%CI]	9.0 [3.5, 14.5] ^b	-47.6 [-53.4, -41.8]	-51.9 [-56.8, -47.0]	-56.3 [-61.1, -51.4] ^c
プラセボ群との変化率の差 ^a 最小二乗平均値 [95%CI] p 値	—	-56.6 [-64.2, -49.0] p<0.0001	-60.9 [-67.6, -54.3] p<0.0001	-65.3 [-72.0, -58.6] p<0.0001

—：該当なし

a：投与群、評価時点、評価時点と投与群の交互作用、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の有無を固定効果、ベースラインの LDL-C を共変量とする MMRM（共分散構造は AR(1)、本剤の各用量群とプラセボ群の比較については Dunnett 法により検定の多重性を調整）

b：56 例、c：96 例

(安全性)

有害事象の発現割合は、プラセボ群 84.2% (48/57 例)、本剤 100 mg 群 89.1% (49/55 例)、200 mg 群 83.2% (84/101 例)、300 mg 群 80.8% (80/99 例) であった。いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は表 2 のとおりであった。

表 2 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

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

発現割合%（発現例数）

副作用の発現割合は、プラセボ群 10.5%（6/57 例）、本剤 100 mg 群 7.3%（4/55 例）、200 mg 群 13.9%（14/101 例）、300 mg 群 13.1%（13/99 例）であった。いずれかの群で 3%以上に認められた副作用は、注射部位反応（プラセボ群 3.5%（2/57 例）、本剤 100 mg 群 5.5%（3/55 例）、200 mg 群 10.9%（11/101 例）、300 mg 群 5.1%（5/99 例））及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（プラセボ群 0%（0/57 例）、本剤 100 mg 群 0%（0/55 例）、200 mg 群 0%（0/101 例）、300 mg 群 3.0%（3/99 例））であった。

（2）HeFH 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（ORION-9 試験）

【試験の概要】

LDL-C 高値の HeFH 患者を対象に、本剤の LDL-C 低下作用を検証するための無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 47 施設で実施された。

540 日間の試験期間に、プラセボ又は本剤 300 mg を、3 カ月おきに 2 回皮下投与した後、6 カ月おきに 2 回皮下投与した。

対象となる患者は、スクリーニング時に以下の基準を満たすこととされた。

<主な選択基準>

- 18 歳以上
- HeFH と遺伝子診断、又は未治療時の LDL-C が 190 mg/dL を超え、かつ FH の家族歴、FH が示唆される高コレステロール血症若しくは早発性冠動脈疾患の家族歴を有する

- 低脂肪食を安定して摂取している
- LDL-C が 100 mg/dL 以上
- 空腹時トリグリセリドが 400 mg/dL 未満
- eGFR が 30 mL/分超
- スタチン投与中の場合は、スタチンを最大耐用量^(注1)で投与しており、スタチン投与中でない場合は、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る
- 脂質低下剤投与中の場合は、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、試験期間中は薬剤の種類及び用量に変更予定がない

【結果】

(有効性)

主要評価項目である、投与 510 日目の LDL-C のベースラインからの変化率及び投与 90 日後から 540 日目までの LDL-C のベースラインからの期間平均変化率は、表 3 のとおりであった。本剤 300 mg はプラセボと比較して有意に LDL-C 値を低下させることが示された。

表 3 LDL-C のベースラインからの変化率 (ITT)

	プラセボ群	本剤群
ベースライン値 (mg/dL)		
例数	240	242
平均値±標準偏差	154.7±58.07	151.4±50.36
510 日目の測定値 (mg/dL)		
例数	229	231
平均値±標準偏差	162.4±69.21	91.5±56.07
510 日目の変化率 (%) ^a		
例数	240	242
最小二乗平均値 [95%CI]	8.22 [4.27, 12.16]	-39.67 [-43.72, -35.62]
プラセボ群との変化率の差 最小二乗平均値 [95%CI] p 値 ^c	—	-47.89 [-53.52, -42.26] p<0.0001
90 日後から 540 日目までの期間平均変化率 (%) ^b		
例数	240	242
最小二乗平均値 [95%CI]	6.22 [3.26, 9.17]	-38.08 [-41.03, -35.14]
プラセボ群との変化率の差 最小二乗平均値 [95%CI] p 値 ^c	—	-44.30 [-48.48, -40.12] p<0.0001

—：該当なし

a：LDL-C の欠測値は、以下の①～③に基づいた多重代入法 (multiple imputation washout model) により補完した。

- ① プラセボ群でのすべての欠測値に対して MAR を仮定して補完
- ② 本剤群で 4 回すべての治験薬投与を受け、投与 540 日目のデータが得られている患者の投与 510 日目の欠測には MAR を仮定して補完
- ③ 本剤群での残りの投与 510 日目の欠測には MNAR を仮定して、背景の類似したプラセボ群のデータに基づき補完

補完した 100 個のデータセットに対して、投与群を固定効果、ベースラインの LDL-C を共変量とした ANCOVA を適用し、得られた結果を Rubin の方法により併合した。

b：LDL-C の欠測値は、以下①及び②に基づいた多重代入法 (control-based pattern mixture model) により補完した。

- ① 試験完了例のすべての欠測値に対して MAR を仮定して補完
- ② 試験中止例のすべての欠測値に対して MNAR を仮定して、背景の類似したプラセボ群のデータに基づき補完

補完した 100 個のデータセットに対して、投与群、評価時点、投与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 を共変量とした MMRM (共分散構造は無構造) を適用し、得られた結果を Rubin の方法により併合した。

c：固定順序法により検定の多重性を調整 (投与 510 日目の LDL-C のベースラインからの変化率、投与 90 日後から 540 日目までの LDL-C のベースラインからの期間平均変化率の順)、有意水準 5% (両側)

(安全性)

有害事象の発現割合は、プラセボ群 71.7% (172/240 例)、本剤群 76.8% (185/241 例) であった。いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は表 4 のとおりであった。

表 4 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

MedDRA PT	プラセボ群 (240 例)	本剤群 (241 例)
上咽頭炎	8.3 (20)	11.6 (28)
注射部位反応	0 (0)	9.1 (22)
背部痛	4.2 (10)	7.1 (17)
上気道感染	6.7 (16)	6.6 (16)
インフルエンザ	8.8 (21)	5.4 (13)

発現割合%（発現例数）

副作用の発現割合は、プラセボ群 4.2%（10/240 例）、本剤群 24.1%（58/241 例）であった。いずれかの群で 3%以上に認められた副作用は、注射部位反応（プラセボ群 0%（0/240 例）、本剤群 9.1%（22/241 例））、注射部位紅斑（プラセボ群 0%（0/240 例）、本剤群 3.7%（9/241 例））であった。

(3) 高コレステロール血症（HeFH を含む）患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（ORION-10 試験）

【試験の概要】

ASCVD の既往を有する LDL-C 高値の患者を対象に、本剤の LDL-C 低下作用を検証するための無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 146 施設で実施された。

540 日間の試験期間に、プラセボ又は本剤 300 mg を、3 カ月おきに 2 回皮下投与した後、6 カ月おきに 2 回皮下投与した。

対象となる患者は、スクリーニング時に以下の基準を満たすこととされた。

<主な選択基準>

- 18 歳以上
- 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
- LDL-C が 70 mg/dL 以上
- 空腹時トリグリセリドが 400 mg/dL 未満
- 腎透析又は腎移植を実施しておらず、今後も実施予定がない
- スタチン投与中の場合は、スタチンを最大耐用量^(注1)で投与しており、スタチン投与中でない場合は、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る
- 脂質低下剤投与中の場合は、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、試験期間中は薬剤の種類及び用量に変更予定がない

【結果】

(有効性)

主要評価項目である、投与 510 日目の LDL-C のベースラインからの変化率及び投与 90 日後から 540 日目までの LDL-C のベースラインからの期間平均変化率は、表 5 のと

おりであった。本剤 300 mg はプラセボと比較して有意に LDL-C 値を低下させることが示された。

表 5 LDL-C のベースラインからの変化率 (ITT)

	プラセボ群	本剤群
ベースライン値 (mg/dL)		
例数	780	781
平均値±標準偏差	104.8±37.03	104.5±39.57
510 日目の測定値 (mg/dL)		
例数	666	691
平均値±標準偏差	102.3±43.00	45.7±32.90
510 日目の変化率 (%) ^a		
例数	780	781
最小二乗平均値 [95%CI]	0.96 [−1.48, 3.40]	−51.28 [−53.76, −48.81]
プラセボ群との変化率の差		
最小二乗平均値 [95%CI]	—	−52.24 [−55.65, −48.83]
p 値 ^c		p<0.0001
90 日後から 540 日目までの期間平均変化率 (%) ^b		
例数	780	781
最小二乗平均値 [95%CI]	2.51 [0.77, 4.25]	−51.27 [−53.00, −49.54]
プラセボ群との変化率の差		
最小二乗平均値 [95%CI]	—	−53.78 [−56.23, −51.33]
p 値 ^c		p<0.0001

—：該当なし

a：LDL-C の欠測値は、multiple imputation washout model (表 3 脚注参照) に基づく多重代入法により補完した。補完した 100 個のデータセットに対して、投与群を固定効果、ベースラインの LDL-C を共変量とした ANCOVA を適用し、得られた結果を Rubin の方法により併合した。

b：LDL-C の欠測値は、control-based pattern mixture model (表 3 脚注参照) に基づく多重代入法により補完した。補完した 100 個のデータセットに対して、投与群、評価時点、投与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 を共変量とした MMRM (共分散構造は無構造) を適用し、得られた結果を Rubin の方法により併合した。

c：固定順序法により検定の多重性を調整 (投与 510 日目の LDL-C のベースラインからの変化率、投与 90 日後から 540 日目までの LDL-C のベースラインからの期間平均変化率の順)、有意水準 5% (両側)

(安全性)

有害事象の発現割合は、プラセボ群 74.8% (582/778 例)、本剤群 73.5% (574/781 例) であった。いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は表 6 のとおりであった。

表 6 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

MedDRA PT	プラセボ群 (778 例)	本剤群 (781 例)
糖尿病	13.9 (108)	15.4 (120)
高血圧	5.4 (42)	5.4 (42)
背部痛	5.0 (39)	5.0 (39)
気管支炎	3.9 (30)	5.9 (46)
呼吸困難	4.2 (33)	5.0 (39)

発現割合% (発現例数)

副作用の発現割合は、プラセボ群 10.9% (85/778 例)、本剤群 13.4% (105/781 例) であった。いずれかの群で 2%以上に認められた副作用は、注射部位疼痛(プラセボ群 0.4% (3/778 例)、本剤群 2.9% (23/781 例))、糖尿病(プラセボ群 1.2% (9/778 例)、本剤群 2.3% (18/781 例)) であった。

(4) 高コレステロール血症 (HeFH を含む) 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (ORION-11 試験)

【試験の概要】

ASCVD の既往又は ASCVD と同等のリスク^(注2)を有する LDL-C 高値の患者を対象に、本剤の LDL-C 低下作用を検証するための無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 72 施設で実施された。

(注2) 2 型糖尿病、FH 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 100 mg/dL 未満) と定義した。

540 日間の試験期間に、プラセボ又は本剤 300 mg を、3 カ月おきに 2 回皮下投与した後、6 カ月おきに 2 回皮下投与した。

対象となる患者は、スクリーニング時に以下の基準を満たすこととされた。

<主な選択基準>

- 18 歳以上
- ASCVD (冠動脈性心疾患、脳血管障害又は末梢動脈疾患) の既往、又は ASCVD と同等のリスク^(注2)を有する
- LDL-C が、ASCVD の既往を有する場合は 70 mg/dL 以上、ASCVD と同等のリスク^(注2)を有する場合は 100 mg/dL 以上
- 空腹時トリグリセリドが 400 mg/dL 未満
- eGFR が 30 mL/分超
- スタチン投与中の場合は、スタチンを最大耐用量^(注1)で投与しており、スタチン投与中でない場合は、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る
- 脂質低下剤投与中の場合は、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、試験期間中は薬剤の種類及び用量に変更予定がない

【結果】

(有効性)

主要評価項目である、投与 510 日目の LDL-C のベースラインからの変化率及び投与 90 日後から 540 日目までの LDL-C のベースラインからの期間平均変化率は、表 7 のとおりであった。本剤 300 mg はプラセボと比較して有意に LDL-C 値を低下させることが示された。

表 7 LDL-C のベースラインからの変化率 (ITT)

	プラセボ群	本剤群
ベースライン値 (mg/dL)		
例数	807	810
平均値±標準偏差	103.7±36.39	107.2±41.81
510 日目の測定値 (mg/dL)		
例数	739	724
平均値±標準偏差	105.3±43.77	53.5±35.10
510 日目の変化率 (%) ^a		
例数	807	810
最小二乗平均値 [95%CI]	4.04 [1.76, 6.31]	-45.82 [-48.16, -43.48]
プラセボ群との変化率の差 最小二乗平均値 [95%CI] p 値 ^c	—	-49.85 [-53.07, -46.64] p<0.0001
90 日後から 540 日目までの期間平均変化率 (%) ^b		
例数	807	810
最小二乗平均値 [95%CI]	3.35 [1.65, 5.05]	-45.82 [-47.52, -44.13]
プラセボ群との変化率の差 最小二乗平均値 [95%CI] p 値 ^c	—	-49.17 [-51.57, -46.77] p<0.0001

— : 該当なし

a : LDL-C の欠測値は、multiple imputation washout model (表 3 脚注参照) に基づく多重代入法により補完した。補完した 100 個のデータセットに対して、投与群を固定効果、ベースラインの LDL-C を共変量とした ANCOVA を適用し、得られた結果を Rubin の方法により併合した。

b : LDL-C の欠測値は、control-based pattern mixture model (表 3 脚注参照) に基づく多重代入法により補完した。補完した 100 個のデータセットに対して、投与群、評価時点、投与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 を共変量とした MMRM (共分散構造は無構造) を適用し、得られた結果を Rubin の方法により併合した。

c : 固定順序法により検定の多重性を調整 (投与 510 日目の LDL-C のベースラインからの変化率、投与 90 日後から 540 日目までの LDL-C のベースラインからの期間平均変化率の順)、有意水準 5% (両側)

(安全性)

有害事象の発現割合は、プラセボ群 81.5% (655/804 例)、本剤群 82.7% (671/811 例) であった。いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は表 8 のとおりであった。

表 8 いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

MedDRA PT	プラセボ群 (804 例)	本剤群 (811 例)
糖尿病	11.7 (94)	10.9 (88)
上咽頭炎	11.2 (90)	11.2 (91)
高血圧	6.7 (54)	6.5 (53)
上気道感染	6.1 (49)	6.4 (52)
関節痛	4.0 (32)	5.8 (47)
変形性関節症	5.0 (40)	3.9 (32)

発現割合% (発現例数)

副作用の発現割合は、プラセボ群 10.2% (82/804 例)、本剤群 15.2% (123/811 例) であった。いずれかの群で 2%以上に認められた副作用は、注射部位反応（プラセボ群 0% (0/804 例)、本剤群 2.2% (18/811 例)）であった。

(5) 家族性高コレステロール血症ホモ接合体 (HoFH) 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (ORION-5 試験)

【試験の概要】

HoFH 患者を対象に、本剤の LDL-C 低下作用を検証するための無作為化並行群間比較試験が海外 13 施設で実施された。

180 日間の二重盲検期間に、プラセボ又は本剤 300 mg を、投与 1 及び 90 日目に皮下投与した。その後、540 日間の非盲検期間に、本剤 300 mg を、プラセボ群（プラセボ/本剤群）では投与 180、270、450 及び 630 日目に、本剤群（本剤/本剤群）では投与 270、450 及び 630 日目に投与した。

対象となる患者は、スクリーニング時に以下の基準を満たすこととされた。

<主な選択基準>

- 18 歳以上
- HoFH と遺伝子診断、若しくは未治療時の LDL-C が 500 mg/dL を超え、かつ 10 歳未満時の黄色腫の発症又は両親が HeFH である
- 低脂肪食を安定して摂取している
- 空腹時 LDL-C が 130 mg/dL 以上
- トリグリセリドが 400 mg/dL 未満
- 腎透析又は腎移植を実施しておらず、今後も実施予定がない
- スタチン投与中の場合は、スタチンを最大耐用量^(注1)で投与しており、スタチン投与中でない場合は、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る
- 脂質低下剤投与中の場合は、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、試験期間中は薬剤の種類及び用量に変更予定がない

【結果】

(有効性)

主要評価項目である、投与 150 日目の LDL-C のベースラインからの変化率は、表 9 のとおりであった。本剤 300 mg はプラセボと比較して有意に LDL-C 値を低下させることが示されなかった。

表 9 投与 150 日目の LDL-C のベースラインからの変化率 (ITT)

	プラセボ群 (19 例)	本剤群 (37 例)
ベースライン値 (mg/dL) 平均値±標準偏差	356.7±122.37	294.0±136.29
150 日目の測定値 (mg/dL) 平均値±標準偏差	351.7±186.32 ^b	282.7±149.48 ^c
150 日目の変化率 (%) ^a 最小二乗平均値 [95%CI]	2.39 [−19.98, 24.75]	0.70 [−14.03, 15.44]
プラセボ群との変化率の差 ^a 最小二乗平均値 [95%CI] p 値	—	−1.68 [−29.19, 25.83] p=0.9047

—: 該当なし

a: LDL-C の欠測値は、以下の①～③に基づく多重代入法 (multiple imputation washout model) により補完した。

- ① プラセボ群での二重盲検期間のすべての欠測値に対して MAR を仮定して補完
- ② 本剤群で二重盲検期間の 2 回すべての治験薬投与を受け、投与 180 日目のデータが得られている患者の投与 150 日目の欠測には MAR を仮定して補完
- ③ 本剤群での残りの投与 150 日目の欠測には MNAR を仮定して、背景の類似したプラセボ群のデータに基づき補完

補完した 100 個のデータセットに対して、二重盲検期間の投与群を固定効果、ベースラインの LDL-C を共変量として、投与群間の不等分散を仮定した ANCOVA を適用し、得られた結果を Rubin の方法により併合した。

b: 18 例、c: 34 例

なお、LDL アフェレシス実施有無別^(注3) 及び LDLR の遺伝子型別^(注4) の部分集団における投与 150 日目の LDL-C のベースラインからの変化率 (事後解析) は表 10 のとおりであった。

(注3) ORION-5 試験では、すべての患者で主要評価項目の評価時点である投与 150 日目の評価が完了するまで、LDL-C の測定時期はアフェレシス実施後と規定されていた。LDL アフェレシス実施後 2 週間以内は、LDL-C 測定値が LDL アフェレシスによる影響を受けるとされており (動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症診療ガイド 2023 年版)、アフェレシス実施有の部分集団では、本剤群の 76.9% (10/13 例) 及びプラセボ群の 57.1% (4/7 例) で、アフェレシス実施後 2 週間以内に LDL コレステロールのベースライン値が測定されていた。

(注4) LDLR の遺伝子型が null/null 型の患者では、肝細胞表面に LDLR が発現していない。

表10 LDLアフェレシス実施有無別及びLDLR遺伝子型別の
投与150日目のLDL-Cのベースラインからの変化率（部分集団解析）

	プラセボ群 ^{a,c}	本剤群 ^{a,c}	群間差 ^b
LDL アフェレシス			
実施	1.65 [－45.23, 48.53] (7)	19.95 [－7.90, 47.80] (13)	18.30 [－35.36, 71.97]
非実施	6.51 [－22.51, 35.53] (12)	－11.56 [－27.18, 4.05] (24)	－18.07 [－51.70, 15.56]
LDLR 遺伝子型			
null/null 型	7.97 [－31.64, 47.58] (3)	8.41 [－12.05, 28.87] (10)	0.44 [－45.61, 46.49]
非 null/null 型	2.49 [－23.81, 28.79] (16)	－2.83 [－21.57, 15.90] (27)	－5.32 [－38.44, 27.79]

a：最小二乗平均値 [95%CI]（例数）、b：最小二乗平均値 [95%CI]

c：欠測値は、multiple imputation washout model（表9脚注参照）に基づく多重代入法により補完した。補完後のデータセットに対して、二重盲検期間の投与群を固定効果、ベースラインのLDLコレステロールを共変量として、投与群間の不等分散を仮定した共分散分析を適用し、Rubinの方法により併合した。

（安全性）

二重盲検期間における有害事象の発現割合は、プラセボ群 31.6%（6/19 例）、本剤群 35.1%（13/37 例）であった。いずれかの群で2例以上に認められた有害事象は、ウイルス性気道感染（プラセボ群 10.5%（2/19 例）、本剤群 5.4%（2/37 例）、以下同順）、下痢（0%（0/19 例）、5.4%（2/37 例））、発熱（0%（0/19 例）、5.4%（2/37 例））であった。

二重盲検期間における副作用の発現割合は、プラセボ群 0%（0/19 例）、本剤群 5.4%（2/37 例：下痢・発熱、下痢各1例）であった。

非盲検期間における有害事象の発現割合は、プラセボ/本剤群で 57.9%（11/19 例）、本剤/本剤群で 55.9%（19/34 例）であった。いずれかの群で2例以上に認められた有害事象は、コロナウイルス感染（プラセボ/本剤群 5.3%（1/19 例）、本剤/本剤群 8.8%（3/34 例）、以下同順）、国際標準比増加（5.3%（1/19 例）、5.9%（2/34 例））、狭心症（0%（0/19 例）、5.9%（2/34 例））、大動脈硬化症（0%（0/19 例）、5.9%（2/34 例））、大動脈弁狭窄（0%（0/19 例）、5.9%（2/34 例））、糖尿病（0%（0/19 例）、5.9%（2/34 例））、肺炎（0%（0/19 例）、5.9%（2/34 例））、鼻漏（0%（0/19 例）、5.9%（2/34 例））であった。

非盲検期間における副作用の発現割合は、プラセボ群 0%（0/19 例）、本剤群 2.9%（1/34 例：注射部位紅斑）であった。

4. 施設について

本剤が適応となる患者の選択及び本剤の投与を開始する判断は、適切に行われることが求められる。また、本剤が適応となる患者の多くは、長期的な使用が必要となる可能性が高いため、本剤使用の継続にあたっては、医療機関へのアクセスの利便性は確保される必要がある。

1) 投与の開始にあたって

① 施設について

- 本剤の使用にあたっての十分な知識を有し、動脈硬化性疾患の包括的リスク評価を行うとともに、リスク因子としての脂質異常症、糖尿病、高血圧症、慢性腎臓病などの病態を十分に理解し、動脈硬化性疾患の発症予防・治療のための診療を担当している、一定の能力^(注5)を有する医師が所属する施設であること。

(注5) 医師免許取得後、満6年以上の臨床研修歴を有すること。また、6年のうち3年以上は循環器診療又は動脈硬化学に関する臨床研修歴を有すること。

- 動脈硬化性疾患の包括的リスク評価の一つの基準として JAS の「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 年版」³⁾ (JAS ガイドライン 2022 年版) の内容を熟知し、動脈硬化性疾患のハイリスクを抽出し、適切な治療を行うことができる医師が所属する施設であること。
- FH への適応については、当該疾患の患者の診療経験を十分に有する医師が所属する施設であること。
- 医薬品リスク管理計画 (RMP) の中で、本剤の製造販売後の安全性を評価するための製造販売後調査等が課せられていることから、当該調査を適切に実施できる施設であること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

- 製薬企業等からの有効性・安全性等の薬学的情報の管理を行うこと及び自施設で有害事象が発生した場合に適切な対応と報告業務等を速やかに行うこと等の医薬品情報管理、活用の体制が整っていること。

2) 投与の継続にあたって

「1) 投与の開始にあたって」に記載された要件を満たす施設であること、又は 1) の要件を満たす施設と連携をとることができ、以下の要件を満たす施設であること。

① 施設について

- 高コレステロール血症患者の診療経験が十分にある医師が所属すること。
- 本剤の効果判定を定期的に行った上で、投与継続の是非についての判断を適切に行うことができる医師が所属する施設であること。

② 院内の医薬品情報管理の体制について

- 製薬企業等からの有効性・安全性等の薬学的情報の管理を行うこと及び自施設で有害事象が発生した場合に適切な対応と報告業務等を速やかに行うこと等の医薬品情報管理、活用の体制が整っていること。

5. 投与対象となる患者

【患者選択について】

本剤は、心血管イベントの発現リスクが高く、(1) スタチンの最大耐用量^(注6)を一定期間服用している又は(2) スタチンによる治療が適切ではない、最新の疾患ガイドライン(参考: JAS ガイドライン)を踏まえた脂質管理目標値に到達していない高コレステロール血症患者に対して使用することが重要である。

本剤の最適な投与対象は、主として脂質管理目標値に達していない FH 患者、動脈硬化性疾患の既往のある患者が想定される。上記に該当しない心血管イベントの発現リスクが高いと考えられる non-FH 患者に対する使用にあたっては、スタチンのアドヒアランスや動脈硬化性疾患に関する他のリスクファクターの管理の状況を慎重に評価すること。

(注6) 最大耐用量とは、増量による副作用発現のリスクや患者背景(年齢、腎機能障害等)などを考慮し、医師がその患者にとってこれ以上増量することが不適切であると判断した用量を指す。

本剤の投与の要否の判断にあたっては、以下の要件を確認する必要がある。

- 1) **【non-FH 患者】** 心血管イベントの発現リスクが高いこと。リスク評価にあたっては、以下のリスク因子を1つ以上有することを目安とする。
 - ① 冠動脈疾患(安定狭心症に対する冠動脈形成術を含む)の既往歴
 - ② アテローム血栓性脳梗塞(明らかなアテロームを伴うその他の脳梗塞も含む)の既往歴
 - ③ 糖尿病
 - ④ 慢性腎臓病
 - ⑤ 末梢動脈疾患
 - ⑥ 久山町研究スコアにて(※)にて高リスク分類(50～59歳: 19以上、60～69歳: 13以上、70～79歳: 8以上)
※10年間の動脈硬化性心疾患の発症リスクを予測するスコア。久山町研究のスコアは、JAS ガイドライン 2022 年版の図 3-2 に基づいて計算すること。
- 2) **【non-FH 患者、FH 患者】** 最大耐用量^(注6)のスタチンを一定期間(FH 患者、上記の①又は②に該当する患者の使用については、担当医師が臨床上十分な観察期間と判断する期間。それ以外の患者の使用については、原則として3カ月以上)投与しても、脂質管理目標値に到達していないこと。また、本剤投与前には、スタチンに加えて、エゼチミブを併用することも考慮すること。
- 3) **【non-FH 患者、FH 患者】** スタチンによる治療が適さない患者については、以下のいずれかに該当すること。なお、特定のスタチンの使用のみが困難な場合又は特定のスタチンの禁忌にのみ該当する場合には、他のスタチンの投与可能性も十分に検討すること。

- ① 副作用の既往等によりスタチンの使用が困難であること。
 - ② スタチンの使用が禁忌とされていること。
- 4) **【non-FH 患者、FH 患者】** 高コレステロール血症治療の基本である食事療法、運動療法、禁煙及び他の動脈硬化性疾患のリスクファクター（糖尿病、高血圧症）の軽減を含めた内科的治療が十分に行われていること。
- ※なお、最大耐用量のスタチンを服用しているにもかかわらず脂質管理が不良な高コレステロール血症患者では、FH を疑うことが重要である²⁾。FH 患者の診療経験を十分に有する医師と相談することも検討すること。

6. 投与に際して留意すべき事項

① 患者選択について

- 本剤の作用機序から、臨床的に HoFH と診断された患者であっても LDLR の発現が認められる患者では、本剤の有効性が期待できると考えられるが、一部の HoFH 患者（例えば機能完全欠損型 LDLR）では、本剤の有効性は期待できない。
- HoFH 患者への投与に際しては、「3. 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。
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に対しては本剤の投与が禁忌であるため、投与しないこと。
- 動脈硬化性疾患発症のハイリスク患者の同定の詳細と対策は、関連学会の最新版のガイドラインを参照すること。

② 投与方法について

- スタチンの投与が適さない場合を除き、スタチンを併用すること。
- 初回投与後の血中脂質値や患者の状態等を考慮の上、本剤の投与継続の可否を検討すること。
- JAS ガイドライン 2022 年版等を踏まえた適切な間隔で血中脂質値を定期的に検査すること。なお、JAS ガイドライン 2022 年版では、投与開始後、半年間は 2～3 回程度、以降 3～6 カ月に 1 回程度、定期的に検査を行うことが望ましいとされている。本剤の LDL-C の低下作用が認められない患者では、漫然と投与せずに本剤の投与を中止すること。
- 添付文書に加え、製造販売業者が提供する資料等に基づき本剤の特性及び適正使用のために必要な情報を十分に理解してから使用すること。
- 本剤の RMP を熟読し、安全性検討事項を確認すること。
- 本剤の投与により LDL-C が大幅に低下する可能性がある。LDL-C の極端な低値が長期間持続することが、重篤な心機能低下を有する患者に対する使用等、臨床的にどのような影響を与えるかは明確ではないため、注意して観察すること。

参考文献)

- 1) 厚生労働省：令和 3 年（2021）人口動態統計
- 2) 日本動脈硬化学会：動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版
- 3) 日本動脈硬化学会：動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 年版