

レクビオ皮下注 300mg シリンジに関する費用対効果評価

[第 1.0 版]

ノバルティス ファーマ株式会社

【2024 年 8 月 9 日】

報告の概要

背景

日本動脈硬化学会による「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 年版」では、低比重リポ蛋白コレステロール(LDL-C) 140 mg/dL 以上を高コレステロール血症と規定している。高コレステロール血症のうち、LDL-C の代謝に関わる遺伝子に変異がある疾患が家族性高コレステロール血症(FH)である。また、厚生労働省の「脂質異常症改善薬の臨床評価に関するガイドライン 2020」では、「脂質異常症を治療する主たる目的は脳心血管イベントの抑制であり、それらが原因となる死亡を防ぐことである」とされている。LDL-C 高値と心血管イベント発症には関連が認められており、動脈硬化性心血管疾患(ASCVD) 予防のため LDL-C を管理することが重要とされている。

LDL-C 低下と冠動脈疾患リスクの相関関係から LDL-C コントロールは「the lower, the better」が基本的な考えであり、厳格な LDL-C コントロールに向けて積極的な脂質低下療法が推奨されている。「動脈硬化性疾患予防ガイドライン(2022 年版)」および日本循環器学会の「慢性冠動脈疾患診断ガイドライン(2018 年改訂版)」において、高リスクの二次予防患者の LDL-C 管理目標値が 70mg/dL 未満に設定されている。一方、高リスクの二次予防患者の LDL-C 管理目標値である 70mg/dL 未満の達成率は 25.4%であったことが報告されている。

管理目標値未達の主たる要因として、既存治療のアドヒアランス不良が挙げられている。ASCVD の高リスク患者の 3 分の 1 が治療開始後 1 年以内に脂質低下剤(HMG-CoA 還元酵素阻害薬又はエゼチミブ)を中断し、その 8 割以上で治療が再開されなかったことが報告されている。海外のレセプトデータベースを用いた調査研究では、HMG-CoA 還元酵素阻害薬を服用した患者の約 40%が 60 日以内に服用を中止し、PCSK9 阻害薬を服用した患者の約 3 分の 1 が PCSK9 阻害薬を 60 日以内に中止したとの報告がある。また、薬物療法の遵守が不完全な場合、LDL-C の変動が大きくなり、平均 LDL-C 曝露量が増加するため、治療の効果が減少し、作用持続時間の差による年間平均 LDL-C が、長期にわたる患者の心血管(Cardiovascular: CV)リスク低減に累積的に大きな影響となるとした報告がある。

「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 年版」では、「薬剤の処方にあたっては、服薬回数をできるだけ少なくし、食前後などの服薬タイミングもできるだけ煩雑とならないように配慮する。」とされており、良好なアドヒアランスが見込める新たな治療法が望まれている。

分析の設定

本分析の目的は、日本の公的医療の立場から、適切な高コレステロール血症患者におけるレクビオ皮下注 300mg シリンジの費用対効果を評価することである。

分析対象集団は、国立保健医療科学院との合意の下、費用対効果評価専門組織において分析枠組みとして以下の(a)(b)(c)及び(d)が規定された。

- (a) 非家族性高コレステロール血症(非 FH)：動脈硬化性疾患の既往がある者のうち、(自己)注射による継続的な治療実施が困難である者
- (b) 非家族性高コレステロール血症(非 FH)：動脈硬化性疾患の既往がある者のうち、(a)に該当しない者
- (c) 家族性高コレステロール血症(FH)：動脈硬化性疾患の既往がある者
- (d) 家族性高コレステロール血症(FH)：動脈硬化性疾患の既往がない者

比較対照技術は、分析枠組みにおいて以下のように規定された。評価対象技術はインクリシン+標準治療(SoC)である。

- 分析対象集団(a)：標準治療(SoC)
- 分析対象集団(b)(c)(d)：エボロクマブ+標準治療(SoC)

分析前協議で国立保健医療科学院と合意された分析枠組みに従い、システマティックレビューを踏まえて比較対照技術(標準治療およびエボロクマブ)に対する追加的有用性を検証した。間接比較等の分析結果を踏まえ、標準治療およびエボロクマブのいずれに対しても追加的有用性があると判断された。

分析対象集団(b)(c)(d)の患者背景として、追加的有用性の検討において特定された臨床試験データを用い、分析対象集団(a)については臨床試験データと共に実臨床を考慮した。本邦の費用対効果評価においては、分析対象集団における比較対照技術の一つを選定する必要がある。分析対象集団(a)は、「(自己)注射による継続的な治療実施が困難である」ことから、実臨床を考慮して分析対象集団(b)とは異なる集団として定義する必要がある。分析対象集団(a)の特性に関する調査を行い、主に「認知機能低下」「遠距離」「運動機能、あるいは身体的理由」により(自己)注射が困難である集団であるという結果が得られた。これらの特性を有する集団は、日常診療において服薬アドヒアランス不良であることが多くの先行研究で報告されており、「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 年版」においても服薬アドヒアランスへ影響を及ぼす因子が複数挙げられており、心血管イベントの発症や予後との関連が指摘されていることから、臨床試験データと共に実臨床における患者背景を考慮した。加えて、通常の臨床試験での評価が困難な服薬アドヒアランスに代表される健康関連行動が臨床アウトカムのみならず医療費を含む社会経済に大きな影響を及ぼすという報告もあり、費用効果分析の中で検討することは重要と考えた。

方法

LDL-C の変化に基づいて、各分析対象集団の CV イベントのベースラインリスクからの低下を予測し、それに伴う CV 死亡と直接医療費、健康関連 QOL の改善の程度をマルコフモデル（分析サイクル: 1 年）を用いて推計した。本分析モデルは英国 NICE におけるインクリシランの費用対効果評価のために提出された分析モデルに基づく。分析期間は生涯とし、分析の立場は公的医療の立場とした。割引率は費用及び効果ともに年率 2%とした。

結果

分析対象集団(a)の基本分析におけるインクリシラン+SoC の SoC に対する増分費用効果比(ICER)の属する確率が最も高いと考えられる区間は、200 万円/QALY 以上 500 万円/QALY 未満であった。また、分析対象集団(b)(c)(d)の基本分析におけるインクリシラン+SoC のエボロクマブ+SoC に対する ICER の所属する確率が最も高いと考えられる区間は、いずれも 1,000 万円/QALY 以上であった。

結論

本費用効果分析の結果、分析対象集団(a)においては、インクリシラン+SoC は現行薬価において良好な費用対効果を示すことが示唆された。分析対象(b)(c)(d)においては、対エボロクマブで 1000 万円/QALY 以上となった。薬価算定の際に siRNA 等の新規作用機序、加えて投与頻度が少なく患者・医療従事者の利便性が高いことが有用性加算の要件として評価され、エボロクマブ対比で 1 日薬価換算として 40%が加算されている背景が思料されるが、投与頻度の減少による実臨床での患者・医療従事者の利便性向上による価値の可能性が示唆された。

レクビオ®皮下注 300mg シリンジは、6 ヶ月に 1 回の投与頻度で医療従事者により投与される製剤であるため、患者への投与頻度の負担軽減や医療従事者による服薬アドヒアランスへの介入が期待できる。6 ヶ月にわたる持続的な LDL-C 低下効果をもたらすため、薬物療法の遵守が不完全な場合でも LDL-C の変動が少なく、累積的に長期にわたる患者の CV リスク低減に寄与できる可能性がある。服薬アドヒアランスの改善によって、生命予後や患者 QoL の向上による社会的な疾病負荷の軽減や医療費を含む保険財政の持続的な管理に資する可能性も示唆される。人口の高齢化が進展している日本の日常診療において、アドヒアランスに対する懸念があり、かつ、自己注射が困難な高コレステロール血症患者に対し、本剤は累積的に長期にわたる CV リスク低減に寄与できる可能性があり、費用対効果の面からも合理的な新たな治療選択肢の一つであると考えられる。

※参照文献番号については本文中に記載。

【目次】

報告の概要.....	2
背景	2
分析の設定	3
方法	4
結果	4
結論	4
略語一覧	8
0. 要旨	11
1. 対象となる医薬品の性質	16
1.1 名称	16
1.2 保険償還価格	16
1.3 治療効果のメカニズム	16
1.4 対象疾患	17
1.5 使用方法等	19
1.6 対象疾患の治療における当該医薬品の位置づけ	20
1.7 主な有害事象.....	21
1.8 諸外国の医療技術評価機関における評価結果	22
1. 評価の有無の一覧	24
2. 評価結果の詳細.....	24
2. 費用効果分析における分析条件の設定.....	32
2.1 分析対象集団	32
設定理由	32
2.2 比較対照技術	32
分析対象集団(a): 標準治療 (SoC) ※	33
分析対象集団(b)(c)(d): エボロクマブ+標準治療 (SoC) ※	33
2.3 分析の立場と費用の範囲	33
2.4 効果指標.....	33
2.5 分析期間	34
2.6 割引率.....	34
2.7 分析条件の設定の要約	34
3. 追加的有用性	36
3.1 システムティックレビューのリサーチクエスチョン	36
(A) LDL-C 変化量.....	36

(B) 治療中断、治療アドヒアランス	37
3.2 システマティックレビューの結果	38
3.2.1 組み入れ基準及び除外基準.....	38
3.2.2 収集方法	41
3.2.3 使用した検索式	41
3.2.4 システマティックレビューの実施	42
3.2.5 システマティックレビューの結果	46
3.3 製造販売業者が実施した検証試験の一覧と概要.....	72
3.4 システマティックレビューのリサーチクエスション(異なる比較対照あるいは単群試験) .	78
3.5 システマティックレビューの結果 (異なる比較対照あるいは単群試験).....	78
3.6 既存データの再解析	78
3.7 メタアナリシスの詳細.....	79
3.7.1 方法	79
3.7.2 結果	79
3.7.3 考察	80
3.8 間接比較やネットワークメタアナリシスの結果	81
3.8.1 解析方針	81
3.8.2 統計解析	85
3.8.3 結果.....	86
3.8.4 考察.....	91
3.9 追加的有用性の有無に関する評価	92
対象集団 (a)	92
対象集団 (b)	93
対象集団 (c) および (d)	94
4. 分析方法の詳細	95
4.1 分析方法.....	95
4.1.1 想定する当該疾患の治療プロセス.....	95
4.1.2 費用対効果の算出方法	96
4.1.3 モデルで使用した仮定	100
4.1.4 モデルで使用した健康状態の定義.....	101
4.2 分析で使用するパラメータ.....	102
(a) 動脈硬化性疾患の既往のある患者のうち、(自己)注射による継続的な治療実施が困難である非家族性高コレステロール血症患者:Non-FH (vs. SoC)	102
(b) 動脈硬化性疾患の既往がある患者のうち、(a)に該当しない非家族性高コレステロール血症患者:Non-FH (vs. Evo)	108

(c) 動脈硬化性疾患の既往がある家族性高コレステロール血症患者 : FH-Secondary prevention	115
(d) 動脈硬化性疾患の既往がない家族性高コレステロール血症患者 : FH-Primary prevention	121
4.2.1 有効性・安全性等のパラメータの詳細	127
4.2.2 QOL 値の詳細	138
4.2.3 費用のパラメータの詳細	140
5. 分析結果	146
5.1 基本分析(費用対効果評価専門組織で決定された分析枠組みによる分析)の結果 ..	146
5.1.1 基本分析の増分費用、増分効果、増分費用効果比	146
5.1.2 感度分析	150
5.1.3 分析の妥当性の検討	194
5.1.4 分析結果の解釈	196
5.1.5 価格調整率の重み [該当する場合のみ]	200
5.1.6 価格の引き上げ [該当する場合のみ]	202
5.2 公的介護費や生産性損失を含めた分析 [該当する場合のみ]	202
5.3 その他の分析 [該当する場合のみ]	203
6. 再分析用のデータ	204
7. 実施体制	205
8. 参考文献	206
9. Appendix	218
9.1 システマティックレビューにおける検索式	218
9.2 量的統合に組み入れた臨床研究	225

略語一覧

略語	正式名(英語)
ACE	Angiotensin converting enzyme
ACS	Acute coronary syndrome
ADR	Adverse drug reaction
AE	Adverse event
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome
ARB	Angiotensin receptor blocker
ASCVD	Atherosclerotic cardiovascular disease
ASMR	Amélioration du service médical rendu
BL	Baseline
BMI	Body mass index
BP	Blood pressure
CABG	Coronary artery bypass grafting
CAD	Coronary artery disease
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CETP	Cholesteryl ester transfer protein
CHD	Coronary heart disease
CI	Confidence interval
CKD	Chronic kidney disease
CONSORT	Consolidated standards of reporting trials
CPRD	Clinical Practice Research Datalink
CrI	Credible interval
CTT	Cholesterol Treatment Trialists
CV	Cardiovascular
CVD	Cardiovascular disease
DBP	Diastolic blood pressure
DIC	Deviance information criterion
DM	Diabetes mellitus
eGFR	estimated glomerular filtration rate
EMBASE	Excerpta Medica Database
EQ-5D	EuroQoL 5-dimension
EQ-5D-3L	EuroQoL 5-dimension 3-level
EQ-5D-5L	EuroQoL 5-dimension 5-level
FAS	Full analysis set
FCT	Fibrous cap thickness
FH	Familial hypercholesterolemia
GBD	Global Burden of Disease

略語	正式名(英語)
HAS	Haute Autorité de Santé
HDL-C	High-density lipoprotein-cholesterol
HeFH	Heterozygous FH
HES	Hospital Episode Statistics
HIV	Human immunodeficiency virus
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme-A
HoFH	Homozygous FH
HR	Hazard ratio
HSE	Health Survey for England
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
ICER	Institute for Clinical and Economic Review
IHD	Ischemic heart disease
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IS	Ischemic stroke
ITT	Intention-to-treat
JAS	Japan Atherosclerosis Society
LDL	Low-density lipoprotein
LDL-C	Low-density lipoprotein-cholesterol
LDLR	Low-density lipoprotein receptor
LVEF	Left ventricle ejection fraction
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MI	Myocardial infarction
mITT	modified intention-to-treat
MPR	Medication possession ratio
mRNA	messenger ribonucleic acid
NF	Non-fatal
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network meta-analysis
NSTEMI	Non-ST-elevation myocardial infarction
NYHA	New York Heart Association
OCT	Optical coherence tomography
ONS	Office for National Statistics
PAD	Peripheral artery disease
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PCI	Percutaneous coronary intervention
PCSK9	Proprotein convertase subtilisin kexin 9
PD	Pharmacodynamics

略語	正式名 (英語)
PDC	Proportion of days covered
PK	Pharmacokinetics
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses Statement
PVD	Polyvascular disease
Q2W	Quaque 2 weeks
Q4W	Quaque 4 weeks
QALY	Quality-adjusted life year
QD	Quaque die
QM	Quaque month
RCT	Randomized controlled trial
REACH	Reduction of Atherothrombosis for Continued Health
Revasc	Revascularisation
RQ	Research question
RR	Rate ratio
SBP	Systolic blood pressure
SC	Subcutaneous
SD	Standard deviation
SE	Standard error
siRNA	small interfering ribonucleic acid
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMR	Service médical rendu
SoC	Standard of care
SR	Systematic review
T1DM	Type 1 diabetes mellitus
T2DM	Type 2 diabetes mellitus
TA	Technical appraisal
TC	Total cholesterol
TEAE	Treatment emergent adverse event
TG	Triglyceride
TIA	Transient ischemic attack
UA	Unstable angina

0. 要旨

評価対象技術名 [1.1 節]	レクビオ®皮下注 300mg シリンジ
諸外国の医療技術評価機関 における評価結果 [1.8 節]	● イギリス(NICE): Reimbursed in October 2021 for primary hypercholesterolemia (non-FH w/ASCVD or HeFH) or mixed dyslipidaemia in secondary prevention and LDL-C > 2.6 mmol/L (100 mg/dL) in patients who have been treated with LLT ● イギリス(SMC): For specialist use only in patients at high cardiovascular risk as follows: - patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia (HeFH) and LDL-C ≥5.0mmol/L, for primary prevention of cardiovascular events or, - patients with HeFH and LDL-C≥3.5mmol/L, for secondary prevention of cardiovascular events or, - patients with high risk due to previous cardiovascular events and LDL-C≥4.0mmol/L or, - patients with recurrent/polyvascular disease and LDL-C≥3.5mmol/L. ● ドイツ(IQWiG): Reimbursed with added benefit not proven (July 2021); AMNOG reassessment after VICTORION-DIFFERENT readout (German trial with HRQoL data for added benefit assessment) ● フランス(HAS): No web page dedicated to inclisiran ● カナダ(CADTH): The CADTH Canadian Drug Expert Committee (CDEC) recommends that inclisiran be reimbursed as an adjunct to lifestyle changes, including diet, to further reduce low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) level in adults with Heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH) who are on maximally tolerated dose of a statin, with or without other LDL-C -lowering therapies. [Draft recommendation posted for stakeholder feedback (18-Jul-24)] ● オーストラリア(PBAC): Inclisiran is listed as 'recommended' and not a conditional recommendation.
分析対象集団 [2.1 節]	最大耐用量の HMG-CoA 還元酵素阻害剤(かつ必要に応じて小腸コレステロールトランスポーター阻害剤(エゼチミブ)を併用)で効果不十分な患者のうち、以下の患者(a)(b)(c)(d)をそれぞれ分析対象集団とした。

	[非家族性高コレステロール血症(非 FH)] (a) 動脈硬化性疾患の既往がある者のうち、(自己)注射による継続的な治療実施が困難である者※ (b) 動脈硬化性疾患の既往がある者のうち、(a)に該当しない者 [家族性高コレステロール血症(FH)] (c) 動脈硬化性疾患の既往がある者 (d) 動脈硬化性疾患の既往がない者 ※ 継続的なエボロクマブの(自己)注射による治療が、一定の合理的かつ不可避な理由により実施困難であるものに限る。												
比較対照技術名 [2.2 節]	- 分析対象集団(a): SoC※ - 分析対象集団(b)(c)(d): エボロクマブ+SoC ※ 最大耐用量の HMG-CoA 還元酵素阻害剤(スタチン)に加えて、臨床的に必要と判断された場合は、小腸コレステロールトランスポーター阻害剤(エゼチミブ)を併用するもの。												
分析の立場と費用の範囲 [2.3 節]	基本分析の立場と費用の範囲は、以下のとおりとした。 ● 分析の立場: 公的医療の立場 ● 費用の範囲: 公的医療費のみ												
効果指標 [2.4 節]	質調整生存年(Quality-adjusted life year: QALY)												
分析期間 [2.5 節]	生涯												
割引率 [2.6 節]	費用及び効果ともに年率 2%												
システマティックレビューのリサーチクエスチョン [3.1/3.3 節]	追加的有用性評価のアウトカムとして、(a)LDL-C 変化量、(b)治療中断、治療アドヒアランスの 2 つを設定し、アウトカムごとに RQ を設定した。 (a)LDL-C 変化量 <table border="1"> <thead> <tr> <th>項目</th><th>内容</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>対象集団</td><td>最大耐用量の HMG-CoA 還元酵素阻害剤で効果不十分な non-FH 又は FH 患者</td></tr> <tr> <td>介入</td><td>以下の介入による単剤治療もしくは併用療法</td></tr> <tr> <td>比較対照</td><td> ・ インクリシラン ・ エボロクマブ ・ プラセボ、SoC* </td></tr> <tr> <td>アウトカム</td><td>LDL-C の変化量</td></tr> <tr> <td>研究デザイン</td><td>RCT</td></tr> </tbody> </table> * 最大耐用量の HMG-CoA 還元酵素阻害剤(スタチン)に加えて、臨床的に必要と判断さ	項目	内容	対象集団	最大耐用量の HMG-CoA 還元酵素阻害剤で効果不十分な non-FH 又は FH 患者	介入	以下の介入による単剤治療もしくは併用療法	比較対照	・ インクリシラン ・ エボロクマブ ・ プラセボ、SoC*	アウトカム	LDL-C の変化量	研究デザイン	RCT
項目	内容												
対象集団	最大耐用量の HMG-CoA 還元酵素阻害剤で効果不十分な non-FH 又は FH 患者												
介入	以下の介入による単剤治療もしくは併用療法												
比較対照	・ インクリシラン ・ エボロクマブ ・ プラセボ、SoC*												
アウトカム	LDL-C の変化量												
研究デザイン	RCT												

	れた場合はエゼチミブを併用するもの (b) 治療中断、治療アドヒアランス <table border="1"> <tr> <th>項目</th><th>内容</th></tr> <tr> <td>対象集団</td><td>最大耐用量の HMG-CoA 還元酵素阻害剤で効果不十分な non-FH 又は FH 患者</td></tr> <tr> <td>介入</td><td>以下の介入による単剤治療もしくは併用療法*</td></tr> <tr> <td>比較対照</td><td>・ インクリシラン ・ エボロクマブ</td></tr> <tr> <td>アウトカム</td><td>・ 治療中断割合 ・ 治療アドヒアランス</td></tr> <tr> <td>研究デザイン</td><td>観察研究</td></tr> </table> * 単群の評価、上記以外の薬剤、脂質改善療法、プラセボ群との比較研究も含む	項目	内容	対象集団	最大耐用量の HMG-CoA 還元酵素阻害剤で効果不十分な non-FH 又は FH 患者	介入	以下の介入による単剤治療もしくは併用療法*	比較対照	・ インクリシラン ・ エボロクマブ	アウトカム	・ 治療中断割合 ・ 治療アドヒアランス	研究デザイン	観察研究
項目	内容												
対象集団	最大耐用量の HMG-CoA 還元酵素阻害剤で効果不十分な non-FH 又は FH 患者												
介入	以下の介入による単剤治療もしくは併用療法*												
比較対照	・ インクリシラン ・ エボロクマブ												
アウトカム	・ 治療中断割合 ・ 治療アドヒアランス												
研究デザイン	観察研究												
システマティックレビュー結果の概要 [3.2/3.4 節]	LDL-C 変化量については、文献検索の結果、MEDLINE 130 件、EMBASE 125 件、CENTRAL 162 件、医中誌 Web 10 件、Gray literature search 3 件の文献が収集され、Burnett2022 の NMA で採用された文献より 7 件が収集された。重複する文献を除いた結果、タイトル/アブストラクトレビュー対象文献は 286 件であった。タイトル/アブストラクトレビューの結果、適格性の評価対象文献 (2nd スクリーニング対象文献) は 70 件であった。このうち 24 件の SR 文献で収集されている文献を確認したが、本レビューの PICOS と合致する文献は追加的に収集されなかった。質的統合には RCT が 17 試験 (文献数 21 件)、RCT の Pooled 解析の文献 11 件が組み入れられた。量的統合ではメタアナリシス及び NMA を実施することを考慮し、Pooled 解析ではない RCT17 試験を組み入れ、全文文献からのデータ抽出を行った。 治療中断、治療アドヒアランスについては、文献検索の結果、MEDLINE 118 件、EMBASE 209 件、医中誌 Web 8 件、Gray literature search 3 件の文献が収集された。重複する文献を除いた結果、タイトル/アブストラクトレビュー対象文献は 287 件であった。タイトル/アブストラクトレビューの結果、適格性の評価対象文献 (2nd スクリーニング対象文献) は 76 件であった。このうち、質的統合には 27 件 (インクリシラン及びエボロクマブに関する文献 3 件 (1 研究)、インクリシランに関する文献 2 件、エボロクマブに関する文献 22 件) が組み入れられた。このうち単群の研究はインクリシランとエボロクマブの比較妥当性が低いと考え、インクリシラン及びエボロクマブのいずれも評価している 1 研究を量的統合に組み入れ、全文文献からのデータ抽出を行った。												
間接比較の結果 [3.7 節]	(a) LDL-C 変化量 (1) 方法 ベイズ理論に基づく NMA												

	・ 使用するデータ: 変化量の群間差、SE ・ モデル: 線形回帰モデル ・ シミュレーション回数: 100,000 回 (burn-in: 50,000 回) ・ 解析ソフトウェア: WinBUGS version 1.4 (2) 結果 分析対象集団 (b) インクリシラン+SoC とエボロクマブ+SoC の LDL-C 変化率の群間差 [95%CrI] ・ 固定効果モデル: -6.49% [-12.71, -0.26] ・ 変量効果モデル: 0.53% [-9.94, 11.16] 分析対象集団 (c) (d) インクリシラン+SoC とエボロクマブ+SoC の LDL-C 変化率の群間差 [95%CrI] ・ 固定効果モデル: 8.02% [0.88, 15.14] ・ 変量効果モデル: 7.53% [-3.09, 17.65] (b) 治療中断、治療アドヒアランス (1) 方法 SR により収集された観察研究でインクリシラン+SoC とエボロクマブ+SoC の間接比較を実施するにはアンカーとなる共通治療がなかったため、傾向スコアマッチングにより直接比較を実施した 1 研究の結果をもとに追加的有用性を評価した。 (2) 結果 12 ヶ月の平均 PDC (SD) ・ インクリシラン+SoC: 0.90 (0.20) ・ エボロクマブ+SoC: 0.70 (0.33) 群間差の検定: $p < 0.0001$
追加的有用性の有無 [3.8 節]	分析対象集団 (a) ☒ 追加的有用性が示されている ☐ 追加的有用性が示されていない ☐ 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」 ☐ その他() 分析対象集団 (b) ☒ 追加的有用性が示されている ☐ 追加的有用性が示されていない

	☐ 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」 ☐ その他() 分析対象集団(c)及び(d) ■ 追加的有用性が示されている ☐ 追加的有用性が示されていない ☐ 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」 ☐ その他()
費用対効果の分析方法の概要 [4.1.2 項、4.2 節等]	LDL-C の変化に基づいて、CV イベントのベースラインリスクからの低下を予測し、それに伴う CV 死亡と直接医療費、健康関連 QOL の改善の程度を推計する構造のマルコフモデル(分析サイクル:1 年)を用いて推計分析した。本分析モデルは UK NICE におけるインクリシランの費用対効果評価のために提出された分析モデルに基づく。
結果の概要 [5.1 節]	基本分析結果は以下の通りであった。 分析対象集団(a) インクリシランの SoC に対する増分効果は 0.533QALY、増分費用は 2,545,398 円であり、ICER は 4,771,841 円/QALY であった。 分析対象集団(b) インクリシランのエボロクマブに対する増分効果は 0.191QALY、増分費用は 2,112,690 円であり、ICER は 11,046,913 円/QALY であった。 分析対象集団(c) インクリシランのエボロクマブに対する増分効果は 0.203QALY、増分費用は 2,172,084 円であり、ICER は 10,692,889 円/QALY であった。 分析対象集団(d) インクリシランのエボロクマブに対する増分効果は 0.079QALY、増分費用は 2,646,901 円であり、ICER は 33,654,361 円/QALY であった。
ICER の所属する確率が最も高いと考える区間	分析対象集団 (a): 200 万円/QALY 以上 500 万円/QALY 未満 分析対象集団 (b): 1,000 万円/QALY 以上 分析対象集団 (c): 1,000 万円/QALY 以上 分析対象集団 (d): 1,000 万円/QALY 以上

1. 対象となる医薬品の性質

1.1 名称

販売名	レクビオ®皮下注 300mg シリンジ
一般名	和名：インクリシランナトリウム 洋名：Inclisiran Sodium

1.2 保険償還価格

薬価	443,548 円(300mg1.5mL1 筒)
算定方式	類似薬効比較方式 I
算定上の比較薬	販売名：レパーサ®皮下注 140mg ペン 一般名：エボロクマブ(遺伝子組換え)
加算率	有用性加算(I)40% 〔イ. 新規作用機序(異なる作用点): ①-a=2p〕 〔ハ. 治療方法の改善(利便性): ③-c=1p〕

1.3 治療効果のメカニズム

レクビオ®皮下注 300mg シリンジ(以下、本剤)は、プロ蛋白質転換酵素サブチリシン/ケキシ
ン 9 型(PCSK9)蛋白質をコードするメッセンジャーリボ核酸(mRNA)を標的とした低分子干渉リ
ボ核酸(siRNA)製剤である。

本剤は持続型低比重リポ蛋白(LDL)コレステロール低下 siRNA 製剤であり、肝細胞内に取り
込まれた後、細胞質内に放出され、PCSK9 mRNA の分解を促進することにより PCSK9 の発現
を低下させる。このような作用機序から、本剤の投与により、LDL 受容体(LDLR)の発現を増加さ
せ、LDL の取り込みが促進することで、血中 LDL コレステロール(LDL-C)が低下することが期待
される。また、本剤は初回、3ヵ月後、以降6ヵ月に1回の間隔で医療従事者により投与される薬
剤であるため、患者への投与頻度の負担軽減や患者の服薬遵守率に依存しない医療従事者に
よる確実性の高い投与が期待できる。

1.4 対象疾患

本剤の効能・効果は下記のとおりである。

効能又は効果	家族性高コレステロール血症(FH)、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(CV)イベントの発現リスクが高い ・3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme-A(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
--------	--

日本では、動脈硬化性疾患(以下、ASCVD)、特に心筋梗塞・狭心症などの冠動脈疾患を含む心疾患や、脳梗塞などの脳血管疾患による死亡が総死亡の約 23%を占め、悪性新生物による死亡と匹敵する主要な死因となっている[1]。

LDL-C は、収縮期血圧高値、食事リスクに次ぐ、改善可能な ASCVD のリスク因子である[2,3]。

日本動脈硬化学会の「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)[1]および日本循環器学会の「慢性冠動脈疾患診断ガイドライン(2018 年改訂版)」において、高リスクの二次予防患者の LDL-C 管理目標値が 70mg/dL 未満に設定されている。LDL-C 低下と冠動脈疾患リスクの相関関係から LDL-C コントロールは「the lower, the better」が基本的な考えであり、厳格な LDL-C コントロールに向けて積極的な脂質低下療法が推奨されている[4, 5]。

なお本剤は最適使用推進ガイドライン(令和 5 年 11 月)において、下記のとおり投与対象となる患者が明記されている[6]。

【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)HMG-CoA 還元酵素阻害薬の最大耐用量^(注)を一定期間服用している又は(2)HMG-CoA 還元酵素阻害薬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、HMG-CoA 還元酵素阻害薬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)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。

1	【non-FH 患者】	CV 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 CAD (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 (DM) ④ 慢性腎臓病 (CKD) ⑤ 末梢動脈疾患 (PAD) 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 ASCVD 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)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 ヶ月以上) 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。

(注) 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。

[対象患者数の考え方]

日本動脈硬化学会により作成された動脈硬化性疾患予防ガイドラインでは、LDL-C140mg/dL 以上を高 LDL コレステロール血症 (以下、高コレステロール血症) の診断基準と規定している[1, 7]。

厚生労働省の「患者調査」より、2020 年における脂質異常症の患者数は 401 万人であった。なお国立社会保障・人口問題研究所の 2020 年の成人人口が 10,779 万人であり、2020 年の脂質異常症患者数が 401 万人であったことから、脂質異常症の有病率は約 3.7%であることが推定される。また、最適使用推進ガイドラインにも記載のある通り、本剤の主な対象患者は最大耐用量のスタチンを一定期間投与しても、脂質管理目標値に到達していない患者である。二次予防高リスク群における脂質管理目標値に到達していない患者は、約 75%存在すると考えられる[8]。

高コレステロール血症のうち、LDL 受容体(LDLR)や PCSK9 等、LDL-C の代謝に関わる遺伝子に変異がある疾患が家族性高コレステロール血症(FH)である。FH はヘテロ接合体(HeFH)とホモ接合体(HoFH)に大別される。国内では HeFH は 300 人に 1 人程度、HoFH は 36～100 万人に 1 人程度の頻度で認められる遺伝性疾患である[1, 7]。

なお、各分析対象集団での集団内訳については、「5.1.5 価格調整率の重み」にて後述する。

1.5 使用方法等

投与経路・投与方法	皮下注射
投与量	1 回 300mg
投与頻度	通常、成人にはレクビオ®を初回、3 ヶ月後に皮下投与し、以降 6 ヶ月に 1 回の間隔で皮下投与する。
用法及び用量に関連する注意	HMG-CoA 還元酵素阻害剤による治療が適さない場合を除き、HMG-CoA 還元酵素阻害剤と併用すること。 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。

なお本剤の最適使用推進ガイドライン内の「6.投与に際して留意すべき事項 ②投与方法について」にて下記が明記されている。

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ヵ月に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。
--	---

1.6 対象疾患の治療における当該医薬品の位置づけ

図表 1-1. 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, p68-71, 135

LDL-C 管理目標値	日本動脈硬化学会ガイドライン 2022		欧州心臓病学会 / 欧州動脈硬化学会ガイドライン 2019	
	一次予防	二次予防	一次予防	二次予防
<160mg/dL	低リスク	・予測される10年間のASCVD発症リスク <2%		
<140mg/dL	中リスク	・予測される10年間のASCVD発症リスク 2～10%		
<120mg/dL	高リスク	・予測される10年間のASCVD発症リスク 10%以上 ・DM（耐糖能異常は含まない）/CKD/PAD		
<116mg/dL			低リスク	・10年間の致死性CVDリスクスコア <1%
<100mg/dL	一次予防	・DM+PAD/細小血管症（網膜症、腎症、神経障害）/喫煙/FH	中リスク	・10年間の致死性CVDリスクスコア ≥1%、<5% ・DM既往歴10年未満の若年（35歳未満のT1DM又は50歳未満のT2DM）で、その他に危険因子をもたない
	二次予防	・CAD又はアテローム血栓性脳梗塞		
<70mg/dL	高リスク者の二次予防	・CAD又はアテローム血栓性脳梗塞+ACS/FH/DM ・CAD+アテローム血栓性脳梗塞	高リスク	・10年間の致死性CVDリスクスコア ≥5%、<10% ・DMで、臓器障害合併なし、罹患歴10年以上又は追加の危険因子をもつ ・危険因子の著しい増加（TC>310mg/dL、LDL-C>190mg/dL、又はBP≥180/110mmHg） ・中等度CKD（eGFR 30-59mL/min/1.73m ² ） ・FHで、その他に主要な危険因子をもたない
<55mg/dL	記載なし	記載なし	超高リスク	・10年間の致死性CVDリスクスコア ≥10% ・FHで、その他主要な危険因子をもつ ・重度CKD（eGFR <30mL/min/1.73m ² ） ・DMで、臓器障害合併あり、又は3つ以上の主要な危険因子をもつ、又は罹患歴20年超のT1DM
<40mg/dL			超高リスク	・臨床診断/画像診断により確定したASCVD〔ACS（MI又は不安定狭心症）、安定狭心症、冠血行再建術（PCI、CABG、その他の動脈血行再建術）、脳卒中及びTIA、PADの既往〕 ・FHで、ASCVD
			超高リスク	・ASCVDで、最大耐用量スタチン治療を受けているにもかかわらず、2年以内に2回目の血管イベント（最初のイベントと同じタイプである必要はない）を経験

LDL-C: 低比重リポ蛋白コレステロール、ASCVD: 動脈硬化性心血管疾患、DM: 糖尿病、CKD: 慢性腎臓病、PAD: 末梢動脈疾患、CAD: 冠動脈疾患、ACS: 急性冠症候群、FH: 家族性高コレステロール血症、CVD: 心血管疾患、T1DM: 1型糖尿病、T2DM: 2型糖尿病、TC: 総コレステロール、BP: 血圧、MI: 心筋梗塞、PCI: 経皮的冠動脈形成術、CABG: 冠動脈バイパス術、TIA: 一過性脳虚血発作

欧州心臓病学会/欧州動脈硬化学会 脂質異常症管理ガイドライン 2019, p125 より作成

LDL-Cの上昇は動脈硬化性心血管疾患(ASCVD: 虚血性心疾患、脳梗塞等)と密接に関連している。ASCVDは世界的に死因の第1位であり[9]、国内でも、2021年の心疾患及び脳血管疾患による死亡は22.2%と悪性腫瘍による死亡と同程度の割合を占めており、死亡者数は年間30万人を超えている[10]。LDL-C値を適切にコントロールすることの重要性は国内外を問わず広く認識されており、JASガイドラインはASCVDの予防のためにまず優先すべきはLDL-Cの管理目標値の達成としている[1, 7]。しかしながら、LDL-C低下を目的とした薬物療法として、第一選択薬であるHMG-CoA還元酵素阻害薬をはじめ、複数の脂質低下療法が利用可能であるにもかかわらず、LDL-Cを管理目標値まで低下させることが困難な患者は多い。ASCVD発症リ

スクが高いほど、より厳格な管理目標値が設定されているが、厳格な管理目標値ほど目標達成率は低い傾向であり、目標値 70mg/dL 未満の群での目標達成率は約 25%である[11]。

管理目標値を達成できない理由の 1 つとして、既存治療の服薬遵守率の低さが挙げられる。外国のレセプトデータベースを用いた調査研究では、中止理由は特定されていないものの、約 3 分の 1 の患者が抗 PCSK9 抗体を 60 日以内に中止したとの報告がある[12]。

既存の抗 PCSK9 抗体は 2 週間又は 4 週間ごとに注射する薬剤であり、自社が実施した医師調査の結果、PCSK9 阻害薬を処方しない理由として最も大きかったのが「患者通院頻度の増加」であった[13]。また、米国の 40 歳以上の高コレステロール血症患者及び FH 患者計 400 名を対象とした注射剤の選好調査では、2 週間又は 4 週間ごとの投与よりも 6 ヶ月間隔投与が患者にとって好ましいことが示された[14]。これらの報告も踏まえると、生涯におけるイベント発症リスク低減は服薬アドヒアランスに強く依存し、脂質低下剤等のすべての長期薬物療法では、服薬アドヒアランス不良が重大な懸念となり、高いアドヒアランスの治療法が求められている[15]。

なお JAS ガイドラインでは、服薬回数が増加すると服薬アドヒアランスが低下することが知られているため、服薬回数をできるだけ少なくすることとしている。服薬回数が少なく、長期的かつ確実な LDL-C 低下効果をもたらす新たな薬剤が望まれている。

これらの背景からも、本剤の承認審査の過程において、既承認の PCSK9 阻害薬とはモダリティや投与間隔が異なる新たな治療選択肢として、本剤を医療現場に提供する意義はあるものと判断されている[16]。

1.7 主な有害事象

国内試験 (ORION-15) において、有害事象の発現割合は、プラセボ群 84.2% (48/57 例)、インクリシラン 300mg 群 80.8% (80/99 例) であった。発現割合の最も高かった有害事象は、プラセボ群ではコントロール不良の糖尿病 (プラセボ群 17.5%、インクリシラン 300mg 群 15.2%、以下同順)、インクリシラン 300mg 群では発熱 (12.3%、18.2%) であった。

副作用の発現割合は、プラセボ群 10.5% (6/57 例)、インクリシラン 300mg 群 13.1% (13/99 例) であった。発現割合の最も高かったものは、いずれの群でも注射部位反応であった (3.5%、5.1%) が、多くが軽度かつ一過性であり管理可能であった。

1.8 諸外国の医療技術評価機関における評価結果

【主要国における評価の一覧表】

国名	機関名	評価結果	リスト価格 (現地通貨建)
イギリス	NICE	Reimbursed in October 2021 for primary hypercholesterolemia (non-FH w/ASCVD or HeFH) or mixed dyslipidaemia in secondary prevention and LDL-C > 2.6 mmol/L (100 mg/dL) in patients who have been treated with LLT	£1987.00
	SMC	For specialist use only in patients at high cardiovascular risk as follows: ● patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia (HeFH) and LDL-C $\geq$ 5.0 mmol/L, for primary prevention of cardiovascular events or, ● patients with HeFH and LDL-C $\geq$ 3.5 mmol/L, for secondary prevention of cardiovascular events or, ● patients with high risk due to previous cardiovascular events and LDL-C $\geq$ 4.0 mmol/L or, ● patients with recurrent/polyvascular disease and LDL-C $\geq$ 3.5 mmol/L.	
フランス	HAS	No web page dedicated to inclisiran	-
ドイツ	IQWiG	Reimbursed with added benefit not proven (July 2021); AMNOG reassessment after VICTORION-DIFFERENT readout (German trial	€2896,38

国名	機関名	評価結果	リスト価格 (現地通貨建)
		with HRQoL data for added benefit assessment)	
カナダ	CADTH	The CADTH Canadian Drug Expert Committee (CDEC) recommends that inclisiran be reimbursed as an adjunct to lifestyle changes, including diet, to further reduce low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) level in adults with Heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH) who are on maximally tolerated dose of a statin, with or without other LDL-C - lowering therapies. [Draft recommendation posted for stakeholder feedback (18-Jul-24)]	
オーストラリア	PBAC	Inclisiran is listed as 'recommended' and not a conditional recommendation.	\$AUD 1,849.47
米国	ICER	● Annual or Estimated Price: \$5,644 ● Annual Price to Achieve cost-effectiveness threshold range: \$3,600 to \$6,000 ● No discount required at placeholder price ● Estimated Net Price within or below range?: YES	-

【各国における費用対効果評価の詳細】

1. 評価の有無の一覧

国名	機関名	評価結果の有無
イギリス	NICE	あり
	SMC	あり
フランス	HAS	評価中
ドイツ	IQWiG	あり
カナダ	CADTH	評価中
オーストラリア	PBAC	あり
米国	ICER	あり

2. 評価結果の詳細

国名	イギリス
機関名	NICE
評価結果の URL 等	https://www.nice.org.uk/guidance/ta733/chapter/1-Recommendations
評価対象技術	Inclisiran
評価結果	Recommended with conditions
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	Inclisiran is recommended as an option for treating primary hypercholesterolaemia (heterozygous familial and non-familial) or mixed dyslipidaemia as an adjunct to diet in adults. It is recommended only if: ■there is a history of any of the following cardiovascular events: • acute coronary syndrome (such as myocardial infarction or unstable angina needing hospitalisation) • coronary or other arterial revascularisation procedures • coronary heart disease • ischaemic stroke • peripheral arterial disease ■low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) concentrations are persistently 2.6 mmol/l or more, despite maximum tolerated lipid-lowering therapy, that is: • maximum tolerated statins with or without other lipid-lowering therapies • other lipid-lowering therapies when statins are not tolerated

	or are contraindicated ■the company provides inclisiran according to the commercial arrangement.
評価対象疾患	• Secondary prevention: people who have had a previous cardiovascular event, including acute coronary syndrome (such as myocardial infarction or unstable angina requiring hospitalisation), coronary or other arterial revascularisation procedures, coronary heart disease, ischaemic stroke or peripheral arterial disease. • Primary prevention with elevated risk: people who have not had a cardiovascular event and have type 2 diabetes or heterozygous familial hypercholesterolaemia, or who have a 10-year cardiovascular disease risk of 20% or more based on Framingham risk score or equivalent. Primary prevention with heterozygous familial hypercholesterolaemia.
使用方法	Inclisiran 284mg administered as a single subcutaneous injection: initially, again at 3 months, followed by every 6 months.
比較対照	ezetimibe, alirocumab, evolocumab
主要な増分費用効果比の値	•Secondary prevention in people who are eligible for alirocumab and evolocumab: The cost-effectiveness results for the secondary prevention population assessed by calculating net monetary benefit. The incremental net monetary benefit of inclisiran was compared with alirocumab or evolocumab, at threshold values of £30,000 saved per QALY lost using the committee preferred assumptions. Inclisiran was associated with an ICER of below £20,000 per QALY gained compared with either ezetimibe or maximum tolerated statins in the populations eligible for treatment with alirocumab and evolocumab. • Secondary prevention in people who are NOT eligible for alirocumab and evolocumab: ICERs for inclisiran compared with ezetimibe or maximum tolerated statins for the secondary prevention population who are

	not eligible for alirocumab or evolocumab, were likely to be around or below £20,000 per QALY gained. •Primary prevention with elevated risk: ICERs for inclisiran in the primary prevention with elevated risk population and an LDL-C of at least 2.6 mmol/l, were likely to be above £20,000 per QALY gained. • Primary prevention with heterozygous familial hypercholesterolaemia population. In people who are not eligible for alirocumab or evolocumab the ICERs were significantly above £20,000 per QALY gained when compared with maximum tolerated statins. In people who are eligible for alirocumab or evolocumab, the ICER was below £20,000 per QALY gained when compared with maximum tolerated statins.
--	---

国名	イギリス
機関名	SMC
評価結果の URL 等	https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/inclisiran-legvio-full-smc2358/
評価対象技術	Inclisiran
評価結果	Recommended with conditions
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	For specialist use only in patients at high cardiovascular risk as follows: • patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia (HeFH) and LDL-C ≥ 5.0mmol/L, for primary prevention of cardiovascular events • patients with HeFH and LDL-C ≥ 3.5mmol/L, for secondary prevention of cardiovascular events • patients with high risk due to previous cardiovascular events and LDL-C ≥ 4.0mmol/L • patients with recurrent/polyvascular disease and LDL-C ≥ 3.5mmol/L
評価対象疾患	Adults with ASCVD (including HeFH) and LDL-C ≥ 2.6 mmol/L despite maximally tolerated statins Adults who require primary prevention due to elevated risk (PPER) with LDL-C ≥ 4.0 mmol/L despite maximally tolerated statins
使用方法	Inclisiran 284mg administered as a single subcutaneous injection: initially, again at 3 months, followed by every 6 months.
比較対照	SoC, alirocumab, evolocumab
主要な増分費用効果比の値	Base-case results ASCVD: SoC: £51,408/QALY Alirocumab+SoC: Dominated Evolocumab+SoC: Dominated Base-case results PPER: SoC: £49,137/QALY Alirocumab+SoC: Dominated Evolocumab+SoC: Dominated

国名	ドイツ
機関名	IQWiG
評価結果の URL 等	https://www.iqwig.de/en/projects/a21-13.html
評価対象技術	Inclisiran
評価結果	Reimbursed with added benefit not proven (July 2021)
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	AMNOG reassessment H2 2025 after VICTORION-DIFFERENT readout (German trial with HRQoL data for added benefit assessment)
評価対象疾患	1. Adults with primary hypercholesterolaemia (heterozygous familial or non-familial) or mixed dyslipidaemia in whom dietary and pharmacological options for lipid lowering have not been exhausted 2. Adults with primary hypercholesterolaemia (heterozygous familial or non-familial) or mixed dyslipidaemia in whom all dietary and pharmacological options for lipid lowering (except evolocumab) have been exhausted
使用方法	Inclisiran 284mg administered as a single subcutaneous injection: initially, again at 3 months, followed by every 6 months.
比較対照	1. Adults with primary hypercholesterolemia (heterozygous familial or non-familial) or mixed dyslipidaemia in whom dietary and pharmacological options for lipid lowering have not been exhausted - Maximum tolerated drug dose upon the physician's discretion, taking into account statins, cholesterol absorption inhibitors, and anion exchange resins 2. Adults with primary hypercholesterolaemia (heterozygous familial or non-familial) or mixed dyslipidaemia in whom all dietary and pharmaceutical options for lipid lowering (except evolocumab) have been exhausted - Evolocumab or LDL apheresis (as an option of last resort in therapy-resistant cases), if necessary with concomitant drug lipid-lowering medication
主要な増分費用効果比の値	Not applicable

国名	カナダ
機関名	CADTH
評価結果の URL 等	https://www.cadth.ca/inclisiran-0
評価対象技術	Inclisiran
評価結果	評価中 [Draft recommendation posted for stakeholder feedback (18-Jul-24)]
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	評価中
評価対象疾患	評価中
使用方法	評価中
比較対照	評価中
主要な増分費用効果比の値	評価中

国名	オーストラリア
機関名	PBAC
評価結果の URL 等	https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-03/inclisiran-leqvio-PSD-March-2023
評価対象技術	Inclisiran
評価結果	The PBAC recommended inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolaemia (HeFH) and non-familial hypercholesterolaemia (non-FH) with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD).
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	Listed as recommended
評価対象疾患	Hypercholesterolaemia
使用方法	Injection 284 mg in 1.5 mL single use pre-filled syringe
比較対照	1. Ezetimibe 10 mg tablet administered once daily. 2. Evolocumab 140 mg subcutaneous injection administered fortnightly or 420 mg subcutaneous injection administered monthly. 3. Alirocumab 75 or 150 mg subcutaneous injection administered fortnightly (titratable dose) or 300 mg subcutaneous injection administered monthly
主要な増分費用効果比の値	Based on the overall population, treatment with inclisiran was associated with an incremental cost per QALY gained of \$35,000 to < \$45,000 compared to ezetimibe and PCSK9 inhibitor therapies for the treatment of hypercholesterolaemia.

国名	米国
機関名	ICER
評価結果の URL 等	https://icer.org/wp-content/uploads/2022/04/High-Cholesterol_Final-Report_12-Month-Update_041222.pdf
評価対象技術	Inclisiran
評価結果	No discount required at placeholder price
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	-
評価対象疾患	Heterozygous Familial Hypercholesterolemia and for Secondary Prevention of ASCVD
使用方法 (※)	300 mg on days 1 and 90, then every 6 months
比較対照	Statin + ezetimibe
主要な増分費用効果比の値	Results for the Base Case Compared with Ezetimibe + Maximally Tolerated Statin: \$157,000 per QALY gained Heterozygous Familial Hypercholesterolemia with Established ASCVD: \$84,000 per QALY gained Statin-Intolerant Individuals with Established ASCVD: \$103,000 per QALY gained Individuals with Established ASCVD and Recent ACS: \$147,000 per QALY gained

2. 費用効果分析における分析条件の設定

2.1 分析対象集団

最大耐用量の HMG-CoA 還元酵素阻害剤(かつ必要に応じて小腸コレステロールトランスポーター阻害剤(エゼチミブ)を併用)で効果不十分な患者のうち、以下の患者(a)(b)(c)(d)をそれぞれ分析対象集団とした。

[非家族性高コレステロール血症(非 FH)]

- (a) 動脈硬化性疾患の既往がある者のうち、(自己)注射による継続的な治療実施が困難である者※
- (b) 動脈硬化性疾患の既往がある者のうち、(a)に該当しない者

[家族性高コレステロール血症(FH)]

- (c) 動脈硬化性疾患の既往がある者
- (d) 動脈硬化性疾患の既往がない者

※ 継続的なエボロクマブの(自己)注射による治療が、一定の合理的かつ不可避な理由により実施困難であるものに限る。

設定理由

- 本剤の適応となる患者集団のうち、ホモ接合体の FH 患者、動脈硬化性疾患の既往がない非 FH 患者、および HMG-CoA 還元酵素阻害剤が不耐である患者の割合は限定的と考えられるため分析対象集団から除外する。
- 日本におけるレジストリ研究 [17] によると、動脈硬化性疾患の既往歴のある患者において、HMG-CoA 還元酵素阻害剤とエゼチミブの治療割合は追跡期間 2 年で計約 20%、PCSK9 inhibitors の使用割合は追跡期間 2 年で約 0.4%であった。このため、臨床実態を考慮すると、非 FH 患者については、継続的なエボロクマブの使用が困難である患者が一定程度存在することが想定される。それにより比較対照技術が異なるため、分析対象集団を分けて設定する。
- FH 患者については、動脈硬化性疾患の既往により、動脈硬化性疾患のイベント発生リスクが異なるため、集団を区分して設定することが適切であるとする。

2.2 比較対照技術

分析対象集団(a)(b)(c)及び(d)について、以下のそれぞれを比較対照技術とし、評価対象技術はインクリシラン＋標準治療(SoC)※とした。

※ 最大耐用量の HMG-CoA 還元酵素阻害剤(スタチン)に加えて、臨床的に必要と判断された場合は、小腸コレステロールトランスポーター阻害剤(エゼチミブ)を併用するもの。

分析対象集団(a)：標準治療（SoC）※

選定理由：

分析対象集団(b)(c)(d)については下記の理由からエボロクマブを比較対照技術に含めることが適切であるが、エボロクマブの使用が困難である分析対象集団(a)については、最大耐用量の HMG-CoA 還元酵素阻害剤(必要に応じて小腸コレステロールトランスポーター阻害剤(エゼチミブ)を併用する)を投与されて治療効果が不十分である場合でも、現状では治療選択肢がないため、比較対照技術を標準治療(SoC)とすることが適当である。

分析対象集団(b)(c)(d)：エボロクマブ+標準治療（SoC）※

選定理由：

「PCSK9 阻害薬の継続使用に関する指針 2018」[18]によると、PCSK9 阻害薬は、動脈硬化性疾患の二次予防や FH 患者に対する治療として、最大耐用量の HMG-CoA 還元酵素阻害剤(必要に応じて小腸コレステロールトランスポーター阻害剤(エゼチミブ)を併用する。)の治療効果が不十分である場合に、それらに上乗せして使用することとされている。

インクリシランは PCSK9 阻害薬であるエボロクマブと同じ適応を有し、各分析対象集団に対してエボロクマブと同様の治療上の位置づけである。最大耐用量の HMG-CoA 還元酵素阻害剤や小腸コレステロールトランスポーター阻害剤を投与されてもコレステロール管理が十分でない患者に対する治療選択肢の中で、エボロクマブはその他の治療方法と比べて最も有効性が高い。

以上から、比較対照技術は「エボロクマブ+標準治療(SoC)」とすることが適当である。

2.3 分析の立場と費用の範囲

基本分析の立場と費用の範囲は、以下のとおりとした。

- 分析の立場：公的医療の立場
- 費用の範囲：公的医療費のみ

2.4 効果指標

効果指標は、分析ガイドライン 8.1 節[19]に従い、質調整生存年(QALY)とした。

2.5 分析期間

分析期間は、分析ガイドライン 7.1 節[19]に従い、生涯とした。

2.6 割引率

割引率は、分析ガイドライン 12.2 節[19]に従い、費用及び効果ともに年率 2%とした。

2.7 分析条件の設定の要約

設定項目	要約
分析対象集団	最大耐用量の HMG-CoA 還元酵素阻害剤(かつ必要に応じて小腸コレステロールトランスポーター阻害剤(エゼチミブ)を併用)で効果不十分な患者のうち、以下の患者(a)(b)(c)(d) [非家族性高コレステロール血症(非 FH)] (a) 動脈硬化性疾患の既往がある者のうち、(自己)注射による継続的な治療実施が困難である者※ (b) 動脈硬化性疾患の既往がある者のうち、(a)に該当しない者 [家族性高コレステロール血症(FH)] (c) 動脈硬化性疾患の既往がある者 (d) 動脈硬化性疾患の既往がない者 ※継続的なエボロクマブの(自己)注射による治療が、一定の合理的かつ不可避な理由により実施困難であるものに限る。
比較対照技術	分析対象集団(a)(b)(c)及び(d)について、以下のそれぞれを比較対照技術とし、評価対象技術はインクリシラン＋標準治療(SoC)※とする。 (a): 標準治療(SoC)※ (b)(c)(d): エボロクマブ＋標準治療(SoC)※ ※ 最大耐用量の HMG-CoA 還元酵素阻害剤(スタチン)に加えて、臨床的に必要と判断された場合は、小腸コレステロールトランスポーター阻害剤(エゼチミブ)を併用するもの。
比較対照技術を選定した理由	<u>分析対象集団(a):</u> 分析対象集団(b)(c)(d)については下記の理由からエボロクマブを比較対照技術に含めることが適切であるが、エボロクマブの使用が困難である分析対象集団(a)については、最大耐用量の HMG-CoA

	還元酵素阻害剤(必要に応じて小腸コレステロールトランスポーター阻害剤(エゼチミブ)を併用する)を投与されて治療効果が不十分である場合でも、現状では治療選択肢がないため、比較対照技術を標準治療(SoC)とすることが適当である。 <u>分析対象集団(b)(c)(d):</u> 「PCSK9 阻害薬の継続使用に関する指針 2018」によると、PCSK9 阻害薬は、動脈硬化性疾患の二次予防や FH 患者に対する治療として、最大耐用量の HMG-CoA 還元酵素阻害剤(必要に応じて小腸コレステロールトランスポーター阻害剤(エゼチミブ)を併用する。)の治療効果が不十分である場合に、それらに上乗せして使用することとされている。 インクリシランは PCSK9 阻害薬であるエボロクマブと同じ適応を有し、各分析対象集団に対してエボロクマブと同様の治療上の位置づけである。最大耐用量の HMG-CoA 還元酵素阻害剤や小腸コレステロールトランスポーター阻害剤を投与されてもコレステロール管理が十分でない患者に対する治療選択肢の中で、エボロクマブはその他の治療方法と比べて最も有効性が高い。 以上から、比較対照技術は「エボロクマブ+標準治療(SoC)」とすることが適当である。
分析の立場と費用の範囲	● 公的医療の立場 ● 公的医療費のみ
効果指標	QALY
分析期間	生涯
割引率	費用・効果ともに年率 2%

3. 追加的有用性

インクリシランの追加的有用性は、分析対象とする集団である(a)(b)(c)(d)の患者それぞれを対象に検討した。

3.1 システマティックレビューのリサーチクエスション

追加的有用性検討のためのシステマティックレビュー(SR)のリサーチクエスション(RQ)を設定するにあたり、臨床的に重要なアウトカムについて検討した。分析の枠組みにおける比較対照技術のエボロクマブでは心血管(CV)イベント及び CV 死亡リスクの抑制効果が示されており[20, 21]、CV イベント及び CV 死亡は臨床的に重要なアウトカムである。しかしながら、分析対象技術であるインクリシランについて CV リスクを評価した無作為化比較試験(RCT)は現在実施中で結果が得られていないため、CV リスクとの関連が確認されている LDL-C 変化量をアウトカムとするのが適切と考えた[22]。また、LDL-C が減少するという治療効果を得るためには治療の遵守、継続も重要である。薬物療法の遵守が不完全な場合、LDL-C の変動が大きくなり、平均 LDL-C 曝露量が増加するため、治療の効果が減少し、作用持続時間の差による年間平均 LDL-C が、長期にわたる患者の CV リスク低減に累積的に大きな影響となるとした報告もある。[23]

そこで追加的有用性評価のアウトカムとして、(a)LDL-C 変化量、(b)治療中断、治療アドヒアランスの 2 つを設定し、アウトカムごとに RQ を設定した。図表 3-1、図表 3-2 にそれぞれの RQ を示す。

(A) LDL-C 変化量

追加的有用性は分析対象集団(a)(b)(c)(d)それぞれにおいて検討するが、SR の対象集団は分析対象集団(a)～(d)を包含する集団とした。介入及び比較対照技術は分析対象技術であるインクリシラン、対象集団(a)における比較対照技術の SoC、対象集団(b)(c)(d)における比較対照技術のエボロクマブとした。研究デザインは RCT を対象とした。

分析ガイドライン 5.2.5 項[19]では信頼できる既存の SR が存在する場合、RQ に合致するか、最新の文献まで含まれているか等を検討した上で、そのまま使用するあるいは追加的な SR を実施して研究を追加することが許容されているため、既存の SR について調査し、活用可能な報告がないかを検討した。

対象薬にインクリシラン、エボロクマブを含み、LDL-C 変化量をアウトカムとした SR のうち、ネットワークメタアナリシス(NMA)による量的統合を行っている報告として Burnett2022[24]、Huang2022[25]、Toth2022[26]の 3 報を特定した。特定した 3 報のうち、Huang2022 は Phase 3 の RCT のみを対象としており、本レビューの RQ を網羅していなかった。Burnett2022 および Toth2022 はともに本レビューの RQ を網羅していたが、Toth2022 ではスタチン不耐を対象とした試験も組み入れているのに対して、Burnettらはスタチン不耐のみを対象とした研究を除いて評価していた。本分析の枠組みでは、HMG-CoA 還元酵素阻害剤が不耐である患者は分析対象集団から除外することになっているため、分析対象集団の患者像に最も近い Burnett2022 を活用する方針とした。

ただし Burnett2022 の検索実施時期は 2021 年 2 月であるため、Burnett2022 をそのまま活用するのではなく追加的な SR を実施した。Burnett2022 の検索実施時期である 2021 年以降 2024 年 3 月 8 日ま

での期間の文献検索に加え、Burnett2022 の対象データベースに含まれていない医中誌 Web の所蔵開始から 2024 年 3 月 8 日までの期間の文献検索を実施した。Burnett2022 の NMA で採用された文献のうち本レビューの RQ に合致する文献に関しては改めて原著を確認の上、データ抽出を実施した。

図表 3-1. LDL-C 変化量についての SR の RQ

項目	内容
対象集団	最大耐用量の HMG-CoA 還元酵素阻害剤で効果不十分な非 FH 又は FH 患者
介入	以下の介入による単剤治療もしくは併用療法
比較対照	
	● インクリシラン ● エボロクマブ ● プラセボ、SoC*
アウトカム	LDL-C の変化量
研究デザイン	RCT

* 最大耐用量の HMG-CoA 還元酵素阻害剤(スタチン)に加えて、臨床的に必要と判断された場合はエゼチミブを併用するもの

(B) 治療中断、治療アドヒアランス

対象集団は「(A) LDL-C 変化量」と同様に、分析対象集団(a)～(d)を包含する集団とした。RQ の介入及び比較対照は、「(A) LDL-C 変化量」に加えた追加的有用性を検討するためインクリシラン及びエボロクマブとした。本アウトカムは治療中断、治療アドヒアランスに関する RQ であり実臨床を反映していることが望ましいため、研究デザインは観察研究を対象とした。文献検索期間は各データベースの所蔵開始から 2024 年 3 月 8 日とした。

図表 3-2 治療中断、治療アドヒアランスについての SR の RQ

項目	内容
対象集団	最大耐用量の HMG-CoA 還元酵素阻害剤で効果不十分な非 FH 又は FH 患者
介入	以下の介入による単剤治療もしくは併用療法*
比較対照	
	● インクリシラン ● エボロクマブ
アウトカム	● 治療中断割合 ● 治療アドヒアランス
研究デザイン	観察研究

* 単群の評価、上記以外の薬剤、脂質低下療法、プラセボ群との比較研究も含む

3.2 システマティックレビューの結果

3.2.1 組み入れ基準及び除外基準

3.1 節で定めた RQ に基づき作成した SR の組み入れ基準及び除外基準をアウトカムごとに図表 3-3(a)(b) に示す。

(A) LDL-C 変化量

対象集団は RQ でも示したように、分析対象集団(a)～(d)を包含する集団として最大耐用量の HMG-CoA 還元酵素阻害薬で効果不十分な非 FH 又は FH 患者とした。最大耐用量で効果不十分であることを前提としているため、HMG-CoA 還元酵素阻害薬治療歴のない集団のみを対象とした試験は除外とした。また 2 章でも記載したように、ホモ接合体の FH (HoFH) 患者及びスタチン不耐の患者は分析対象集団から除外されているため、これらの集団のみを対象とした試験も除外した。介入及び比較対照は図表 3-1 の RQ に示した通り、介入及び比較対照はインクリシラン、エボロクマブ及び SoC、研究デザインは RCT を対象とした。インクリシランの主要エビデンスは SoC との直接比較 RCT であり、インクリシランとエボロクマブを直接比較した RCT はないことが想定された。従って、SoC を介した間接比較を実施する可能性を考慮し、エボロクマブと SoC を比較した RCT も収集対象とした。ただし、インクリシランの国内申請資料で有効性評価の対象としている 5 試験において、主要評価項目の評価時点は最も短いもので 180 日(約 26 週)、エボロクマブの Phase 3 RCT における主要評価項目の評価時点は最も短いもので 12 週であることから、12 週未満の研究は除外する方針とした。また論文タイプは原著論文を基本とするが、RCT の SR についても収集し、SR で収集されている文献において本レビューの RQ に合致する RCT がないか確認した。

(B) 治療中断、治療アドヒアランス

対象集団は「(A) LDL-C 変化量」と同様に最大耐用量の HMG-CoA 還元酵素阻害薬で効果不十分な非 FH 又は FH 患者とした。図表 3-2 の RQ に示したように、治療中断、治療アドヒアランスの介入及び比較対照はインクリシラン、エボロクマブとした。研究デザインは実臨床を反映していると考えられる観察研究のみを対象とした。インクリシランとエボロクマブを直接比較した研究はないことも想定されたため、インクリシラン、エボロクマブが評価されている研究であれば単群研究、比較研究(プラセボ、SoC 以外の薬剤も可)いずれも対象とした。同様の理由より、論文タイプも原著論文に限らず学会抄録も対象とした。ただしインクリシランの用法は初回、3 ヶ月後に投与した後、6 ヶ月間隔で投与するため、少なくとも 2 回投与される 3 ヶ月(12 週)未満のフォローアップの研究は除外した。そのほかの除外基準について、「(A) LDL-C 変化量」と同様とした。

図表 3-3. SR の組み入れ基準及び除外基準

(A) LDL-C 変化量

項目	組み入れ基準	除外基準
Patients	最大耐用量の HMG-CoA 還元酵素阻害薬で効果不十分な非 FH 又は FH 患者	以下の患者のみを対象とした研究 ● ホモ接合体 FH ● スタチン不耐又は禁忌 ● 動脈硬化性疾患の既往がない非 FH ● 低用量スタチンの治療 ● HMG-CoA 還元酵素阻害薬治療歴なし ● 既存治療で LDL-C 目標値達成 ● 臓器移植 ● HIV/AIDS 等の感染症 ● NYHA グレード III～IV の心不全 ● 腎機能障害ステージ 4/5 ● 18 歳未満
Intervention	以下の介入による単剤治療もしくは併用療法 ^{*1}	日本において承認されていない用量のインクリシランまたはエボロクマブに関する研究
Comparator	● インクリシラン ● エボロクマブ ● プラセボ、SoC^{*2}	
Outcome	LDL-C の変化量 ^{*3}	左記以外のアウトカムのみを報告している研究
Study type	RCT	● 12 週未満のフォローアップ ● 10 人未満の治療群 ● In vitro、動物研究 ● 症例報告(ケーススタディ)
論文タイプ	● 原著論文 ● RCT を対象とした SR ● 企業の社内データ^{*4}	● SR 以外のレビュー ● エキスパートオピニオン ● レター、コメント ● 総説 ● プレスリリース
言語	英語及び日本語	-

*1 インクリシラン、エボロクマブのバックグラウンドとして SoC を併用している研究も収集対象とする。上記の薬剤内の比較研究はすべて収集対象とするが、上記以外の薬剤との比較研究(例、エボロクマブとアリロクマブの比較)は収集対象としない。

*2 HMG-CoA 還元酵素阻害薬又は/及びエゼチミブ

*3 絶対値の変化量のみでなく、変化率の報告、又はベースライン値と各評価時点値の報告も収集対象とする

*4 Gray literature search の対象であり、データベース検索では対象としない

AIDS, 後天性免疫不全症候群; HIV, ヒト免疫不全ウイルス; NYHA, New York Heart Association.

(B) 治療中断、治療アドヒアランス

項目	組み入れ基準	除外基準
Patients	最大耐用量の HMG-CoA 還元酵素阻害薬で効果不十分な非 FH 又は FH 患者	以下の患者のみを対象とした研究 ● ホモ接合体 FH ● スタチン不耐又は禁忌 ● 動脈硬化性疾患の既往がない非 FH ● 低用量スタチンの治療 ● スタチン治療歴なし ● 既存治療で LDL-C 目標値達成 ● 臓器移植 ● HIV/AIDS などの感染症 ● NYHA グレード III～IV の心不全 ● 腎機能障害ステージ 4/5 ● 18 歳未満
Intervention	以下の介入による単剤治療もしくは併用療法 ^{*1}	日本において承認されていない用量のインクリシランまたはエボロクマブに関する研究
Comparator	● インクリシラン ● エボロクマブ	
Outcome	● 治療中断割合 ● 治療アドヒアランス^{*2}	左記以外のアウトカムのみを報告している研究
Study type	観察研究 ^{*3}	● 12 週未満のフォローアップ ● 10 人未満の治療群 ● In vitro、動物研究 ● 症例報告(ケーススタディ)
論文タイプ	● 原著論文 ● 学会抄録	● SR 以外のレビュー ● エキスパートオピニオン ● レター、コメント ● 総説 ● プレスリリース
言語	英語及び日本語	-

*1 単群の評価、介入/比較対照技術以外の薬剤、脂質改善療法、プラセボ又は SoC との比較研究も含む

*2 アドヒアランスの評価尺度は問わない。データ抽出時に評価尺度及び定義について整理する(例、アドヒアランス不良の定義: Proportion of days covered (PDC) が 80% 以下)

*3 実臨床における治療アドヒアランス、治療中断割合のエビデンスを収集することが目的であるため、介入試験(RCT に限らず、無作為化していない比較試験、単群試験も含むあらゆる介入試験)は対象としていない

3.2.2 収集方法

(1) データベースを用いた文献検索

以下の医学文献データベースを用いて文献検索を実施した。

- MEDical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)[®]
- Excerpta Medica dataBASE (EMBASE)[®]
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- 医中誌 Web

(A) LDL-C 変化量

Burnett2022 では MEDLINE、EMBASE、CENTRAL、Web of Science のデータベースを対象に 2021 年 2 月に文献検索を実施している。Burnett2022 の追加的 SR として、医中誌 Web を除くデータベースについては Burnett2022 の検索実施時点である 2021 年以降、Burnett2022 で対象データベースに含まれていない医中誌 Web については所蔵開始から 2024 年 3 月 8 日までの全期間を対象に検索を実施した。

(B) 治療中断、治療アドヒアランス

観察研究を対象とするため CENTRAL での検索は実施せず、CENTRAL 以外のデータベースについて所蔵開始から 2024 年 3 月 8 日までの全期間を対象に検索を実施した。

(2) Gray literature search

論文化されていない試験情報の収集のため、インクリシランの国内申請資料及び自社の社内資料について確認した。

3.2.3 使用した検索式

疾患、治療、研究デザイン、アウトカムに関するキーワードを用いて検索式を構築した。検索式の構築にあたっては Burnett2022 のキーワードを参考とし、本レビューの RQ に合わせて適宜編集した。キーワードは各データベースで共通とすることを基本とし、各データベースの仕様に応じた MeSH タグを用いて検索式を構築した。

それぞれのデータベースで使用した検索式を「Appendix 9.1 システマティックレビューにおける検索式」に示す。

3.2.4 システマティックレビューの実施

システマティックレビューは(1)スクリーニング、(2)原著を用いたデータ抽出、及び(3)バイアスリスクの評価、の順で行った。

(1)スクリーニング

1) タイトル/アブストラクトレビュー

データベース検索によりヒットした文献について、2名の独立したレビューアーがタイトル/アブストラクトレビューを実施し、あらかじめ定めた評価基準に則って採否を評価した。両者の採否結果に乖離があった場合は、協議により最終判定を行った。

評価基準を以下に示す。以下の6つの不採用の基準のうち1つでも合致した場合、その文献を不採用とした。

- ① 言語不適(言語)
- ② 対象集団不適(Patients)
- ③ 治療不適(Intervention, Comparator)
- ④ 研究デザイン不適(Study type)
- ⑤ 論文タイプ不適(論文タイプ)
- ⑥ アウトカム不適(Outcome)

2) 2nd スクリーニング

1)タイトル/アブストラクトレビューで採用となった文献、及び Burnet2022 の NMA で採用されている論文について、原著を取り寄せ 1)と同様の評価を行った。

(2) 原著を用いたデータ抽出

「(1)スクリーニング」によって採用された文献に関して、原著を用いてあらかじめ定めた項目についてデータ抽出を行った。データ抽出は2名体制で実施し、1名が抽出したデータをもう1名が確認するとともに、両者の意見に乖離があった場合は、協議により最終的な抽出データを確定した。データ抽出項目は、試験デザイン、患者背景、及びアウトカムに関する情報とした。データ抽出項目の詳細を図表 3-4 に示す。

図表 3-4. データ抽出項目

試験デザイン	試験名、試験デザイン、試験実施国、試験実施期間、観察期間、対象疾患、主な患者選択基準・除外基準、患者数、分析対象治療、比較対照治療
患者背景	治療群ごとの患者数、年齢、男女比(男性%)、HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用割合、高強度 HMG-CoA 還元酵素阻害薬併用割合、エゼチミブ併用割合、ASCVD 既往割合 ^{*1} 、ベースライン LDL-C 値
アウトカム ^{*2}	● LDL-C 変化量(N、評価期間、ベースライン値、評価時点の値、変化量^{*3}) ● 治療中断割合(定義、評価期間、N、イベント数、イベント割合(%)) ● 治療アドヒアランス ➢ アドヒアランス良好(不良)の割合:評価尺度、定義、評価期間、N、イベント数、イベント割合(%)) ➢ 連続量の尺度:評価尺度、定義、N、値(単位)

*1 ASCVD 既往有無別のサブグループ解析結果についても抽出した

*2 抽出するアウトカムについては点推定値だけでなく標準偏差(SD)、標準誤差(SE)、95%信頼区間(CI)なども収集する。また、各治療群におけるアウトカムだけでなく、治療群間の比較結果(平均値の群間差等)についても推定値及びばらつきの情報を収集した

*3 変化量の絶対値だけでなくパーセント変化量についても収集対象とした

(3) バイアスリスクの評価

「(2)原著を用いたデータ抽出」で抽出対象となった RCT について、推定結果へのバイアス混入のリスクの有無やその程度を事前に評価するため National Institute for Health and Care Excellence(NICE)の User guide for company evidence submission template に記載されている checklist [27]を用いてバイアスリスクの評価を行った。また、RCT 以外で追加的有用性の評価に用いた観察研究については Downs and Black checklist[28]に則ってバイアスリスクの評価を行った。バイアスリスクの評価項目を以下の図表 3-5 に示す。

図表 3-5. バイアスリスクの評価項目

(A) RCT (NICE checklist[27]を和訳)

質問
無作為化の手法が適切であるか
無作為割り付けの隠匿が十分であるか
予後因子の観点から、研究開始時点で治療群は同一であるか
医療者、参加者、及びアウトカム評価者は、治療の割り付けについて盲検化されているか
治療中断について、治療群間での予期しない不均衡はあるか
著者が、論文で報告されたアウトカム以外のアウトカムを測定したと考えられる根拠はあるか
ITT 解析が実施されているか、もし実施されているなら、ITT 解析が適切に実施され、欠測データの処理が適切な手法でなされているか

Note: 質問に対する回答は、はい/いいえ/不明/非該当

ITT, Intention-to-treat.

(B)観察研究 (Downs and Black checklist[28]を和訳)

質問
研究の仮説/目的は明確に記載されているか
背景又は方法のセクションで、測定される主要アウトカムが明確に記載されているか
研究の患者背景は明確に記載されているか
研究対象の治療内容は明確に記載されているか
主要な交絡因子の各治療群における分布が比較できるように明確に記載されているか
研究の主要な結果が明確に記載されているか
主要アウトカムに対するデータの偶然変動(random variability)の推定値が示されているか
治療の結果として生じる重要な AE が全て報告されているか
治療を中断した患者の患者背景が記載されているか
主要アウトカムについて実際の p 値($P < 0.05$ ではなく0.035等)が報告されているか(0.001未満の場合を除く)
研究への参加を依頼された被験者は募集された集団全体を代表しているか
研究への参加準備ができていた被験者は募集された集団全体を代表しているか
患者が治療を受けたスタッフ、場所及び施設は大部分の患者が受ける治療を代表しているか
研究参加者に対して治療の盲検化の試みがなされているか
主要なアウトカムの測定者に対して治療の盲検化の試みがなされているか
研究結果が「データの浚渫(data dredging)」に基づいている場合、それが明確になっているか
介入試験又は観察研究において、患者のフォローアップ期間の差異を調整するための分析が行われているか、また症例対照研究において、介入からアウトカムまでの期間は症例群と対照群で同一であるか
主要なアウトカムを評価するための統計学的検定は適切か
治療の遵守は信頼できるか
主要なアウトカムの測定は正確か(妥当かつ信頼できるか)
異なった治療群(介入試験又は観察研究の場合)、又は症例群と対照群(症例対照研究の場合)の患者は、同一集団から募集されているか
異なった治療群(介入試験又は観察研究の場合)、又は症例群と対照群(症例対照研究の場合)の患者は、同一期間において募集されているか
研究参加者は各治療群に無作為に割り付けられているか
患者の募集が完了し取消不可となるまで、患者及び医療スタッフに対する治療の無作為割り付けの盲検化がなされているか
主要な結果を導く分析において、交絡因子の十分な調整はなされているか
追跡不能患者が考慮されているか
偶然による差が5%未満の場合、臨床的に重要な効果を検出するための十分な検出力があったか

Note: 質問に対する回答は、はい/いいえ/不明/非該当/判定不能

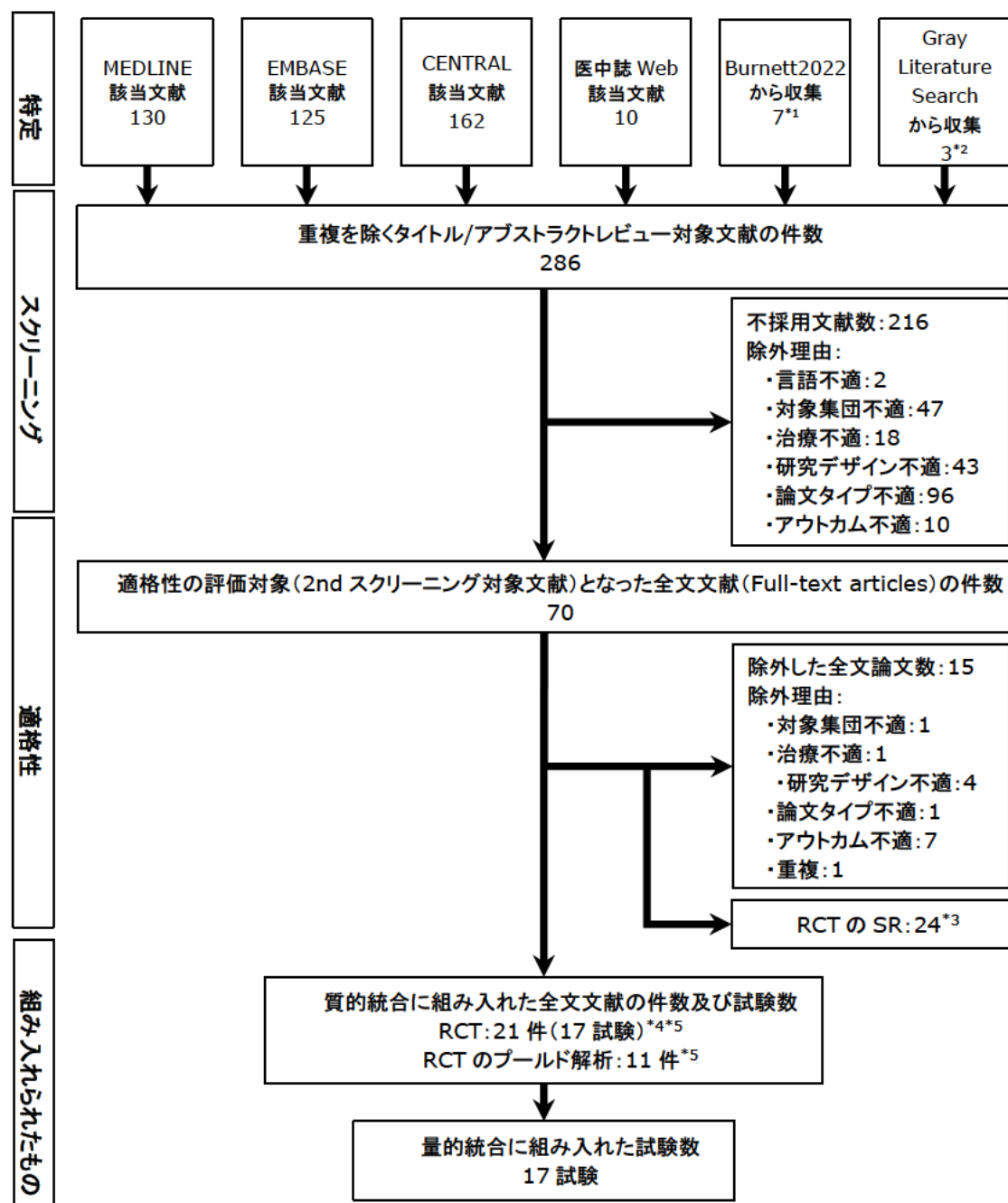
3.2.5 システマティックレビューの結果

(1) システマティックレビューのフローチャート

Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 声明の推奨[29]に準じて、システマティックレビューのフローチャートを図表 3-6(a) (b)に示す。

図表 3-6. システマティックレビューのフローチャート

(A) LDL-C 変化量



*1 Burnett2022[24]の NMA で採用されたインクリシランとエボロクマブの RCT 文献[20, 30-35]

*2 Gray literature search により収集した自社のインクリシラン CTD[14]及び社内資料[36]、YUKAWA-2

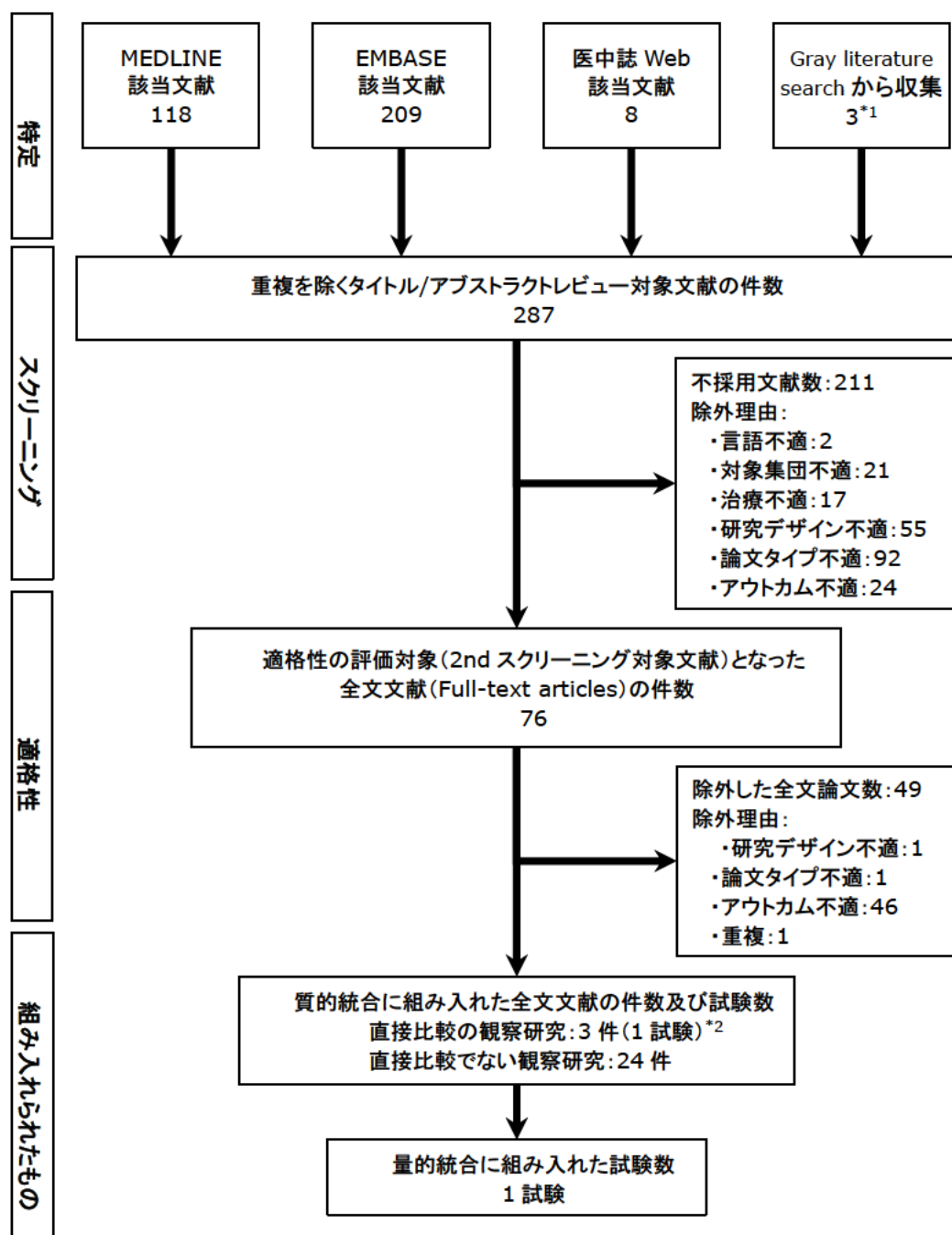
試験の原著論文[37]

*3 RCT の SR について採用されている文献を確認したが、追加で収集対象となる文献はなかった

*4 同じ試験について複数の報告があるため文献数と試験数は一致しない

*5 インクリシラン CTD について RCT と RCT の Pooled 解析両方の報告があったためそれぞれ 1 件と数え、合計の文献数が 32 件となっている

(B) 治療中断、治療アドヒアランス



*1 ハンドサーチとしてポスター発表 3 報[38-40]を収集した。

*2 同じ試験について複数の報告があるため文献数と試験数は一致しない

LDL-C 変化量については、文献検索の結果、MEDLINE 130 件、EMBASE 125 件、CENTRAL 162 件、医中誌 Web 10 件、Gray literature search 3 件の文献が収集され、Burnett2022 の NMA で採用された文献より 7 件が収集された。重複する文献を除いた結果、タイトル/アブストラクトレビュー対象文献は 286 件であった。タイトル/アブストラクトレビューの結果、適格性の評価対象文献(2nd スクリーニング対象文献)は 70 件であった。このうち 24 件の SR 文献で収集されている文献を確認したが、本レビューの PICOS と合致する文献は追加的に収集されなかった。質的統合には RCT が 17 試験(文献数 21 件)、RCT の Pooled 解析の文献 11 件が組み入れられた。量的統合ではメタアナリシス及び NMA を実施することを考慮し、Pooled 解析ではない RCT17 試験を組み入れ、全文文献からのデータ抽出を行った(量的統合の詳細は 3.7 節及び 3.8 節に記載)。

治療中断、治療アドヒアランスについては、文献検索の結果、MEDLINE 118 件、EMBASE 209 件、医中誌 Web 8 件、Gray literature search 3 件の文献が収集された。重複する文献を除いた結果、タイトル/アブストラクトレビュー対象文献は 287 件であった。タイトル/アブストラクトレビューの結果、適格性の評価対象文献(2nd スクリーニング対象文献)は 76 件であった。このうち、質的統合には 27 件(インクリシラン及びエボロクマブに関する文献 3 件(1 研究)、インクリシランに関する文献 2 件、エボロクマブに関する文献 22 件)が組み入れられた。このうち単群の研究はインクリシランとエボロクマブの比較妥当性が低いと考え、インクリシラン及びエボロクマブのいずれも評価している 1 研究を量的統合に組み入れ、全文文献からのデータ抽出を行った(追加的有用性の評価の詳細は 3.9 節に記載)。

(2) バイアスリスクの評価結果

LDL-C 変化量の量的統合の対象となった RCT17 試験及び治療中断、治療アドヒアランスの量的統合の対象となった観察研究 1 研究についてのバイアスリスクの評価結果を図表 3-7 に示す。著しくバイアスリスクが高いと判断された研究はなかった。

図表 3-7. バイアスリスクの評価結果

(A) LDL-C 変化量 (RCT)

(1) インクリシラン

質問	ORION-15	ORION-18	ORION-14	ORION-9	ORION-10	ORION-11	ORION-1
無作為化の手法が適切であるか	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい
無作為割り付けの隠匿が十分であるか	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい
予後因子の観点から、研究開始時点で治療群は同一であるか	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい
医療者、参加者、及びアウトカム評価者は、治療の割り付けについて盲検化されているか	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい
治療中断について、治療群間での予期しない不均衡はあるか	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ
著者が、論文で報告されたアウトカム以外のアウトカムを測定したと考えられる根拠はあるか	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ
ITT 解析が実施されているか、もし実施されているなら、ITT 解析が適切に実施され、欠測データの処理が適切な手法でなされているか	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい

Note: 質問に対する回答は、はい/いいえ/不明/非該当

(2)エボロクマブ

質問	Koren 2024	HUA TUO	Likoza r2022	HUYGE NS	FOURI ER	YUKA WA-2	RUTHE RFORD -2	YUKA WA	LAPLA CE-2	LAPLA CE- TIMI 57
無作為化の手法が適切であるか	はい	はい	はい	はい	はい	不明	はい	不明	不明	はい
無作為割り付けの隠ぺいが十分であるか	はい	はい	はい	はい	はい	不明	はい	不明	不明	はい
予後因子の観点から、研究開始時点で治療群は同一であるか	はい	はい	不明 ^{*1}	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい
医療者、参加者、及びアウトカム評価者は、治療の割り付けについて盲検化されているか	いいえ ^{*2}	はい	いいえ ^{*3}	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい
治療中断について、治療群間での予期しない不均衡はあるか	いいえ	いいえ	不明	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ
著者が、論文で報告されたアウトカム以外のアウトカムを測定したと考えられる根拠はあるか	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ
ITT 解析が実施されているか、もし実施されているなら、ITT 解析が適切に実施され、欠測データの処理が適切な手法でなされているか	はい	はい	不明	はい	はい	はい	はい	はい	はい	はい

Note: 質問に対する回答は、はい/いいえ/不明/非該当

*1 有意差はついていないが、年齢等一部の変数で borderline difference があると記載しているため、「不明」と評価した

*2 エボロクマブ群はオープンラベルの試験のため、「いいえ」と評価した

*3 単盲検試験のため、「いいえ」と評価した

(B) 治療中断、治療アドヒアランス（観察研究）

質問	Niu2024
研究の仮説/目的は明確に記載されているか	はい
背景又は方法のセクションで、測定される主要アウトカムが明確に記載されているか	はい
研究の患者背景は明確に記載されているか	はい
研究対象の治療内容は明確に記載されているか	はい
主要な交絡因子の各治療群における分布が比較できるように明確に記載されているか	はい
研究の主要な結果が明確に記載されているか	はい
主要アウトカムに対するデータの偶然変動(random variability)の推定値が示されているか	はい
治療の結果として生じる重要な AE が全て報告されているか	いいえ
治療を中断した患者の患者背景が記載されているか	いいえ
主要アウトカムについて実際の p 値($P < 0.05$ ではなく 0.035 など)が報告されているか(0.001 未満の場合を除く)	はい
研究への参加を依頼された被験者は募集された集団全体を代表しているか	はい
研究への参加準備ができていた被験者は募集された集団全体を代表しているか	はい
患者が治療を受けたスタッフ、場所及び施設は大部分の患者が受ける治療を代表しているか	はい
研究参加者に対して治療の盲検化の試みがなされているか	いいえ
主要なアウトカムの測定者に対して治療の盲検化の試みがなされているか	いいえ
研究結果が「データの浚渫(data dredging)」に基づいている場合、それが明確になっているか	非該当
介入試験又は観察研究において、患者のフォローアップ期間の差異を調整するための分析が行われているか、また症例対照研究において、介入からアウトカムまでの期間は症例群と対照群で同一であるか	はい ^{*1}
主要なアウトカムを評価するための統計的検定は適切か	はい
治療の遵守は信頼できるか	はい
主要なアウトカムの測定は正確か(妥当かつ信頼できるか)	はい
異なった治療群(介入試験又は観察研究の場合)、又は症例群と対照群(症例対照研究の場合)の患者は、同一集団から募集されているか	はい
異なった治療群(介入試験又は観察研究の場合)、又は症例群と対照群(症例対照研究の場合)の患者は、同一期間において募集されているか	はい
研究参加者は各治療群に無作為に割り付けられているか	非該当
患者の募集が完了し取消不可となるまで、患者及び医療スタッフに対する治療の無作為割り付けの盲検化がなされているか	非該当
主要な結果を導く分析において、交絡因子の十分な調整はなされているか	はい
追跡不能患者が考慮されているか	非該当 ^{*2}
偶然による差が 5%未満の場合、臨床的に重要な効果を検出するための十分な検出力があったか	いいえ

Note: 質問に対する回答は、はい/いいえ/不明/非該当/判定不能

*1 6 ヶ月追跡可能な患者のみを対象としているため、「はい」と評価した

*2 6 ヶ月追跡可能な患者のみを対象としているため、「非該当」と評価した

(3) 質的統合の組み入れ対象となった臨床研究等の一覧

LDL-C 変化量の質的統合に組み入れられた RCT17 試験(文献数 21 件)、RCT の Pooled 解析の 11 件の一覧を図表 3-8 に示す。また、治療中断、治療アドヒアランスの質的統合に組み入れられた文献 27 件の一覧を図表 3-9 に示す。

図表 3-8. 質的統合の組み入れ対象となった臨床研究等の一覧[LDL-C 変化量]

(1) RCT

著者発表年 ^{*1}	臨床試験名	研究デザイン	対象集団	介入又は比較対照	サンプルサイズ	主要アウトカム ^{*2}	Ref
インクリシラン							
Yamashita2024	ORION-15 (NCT04666298)	RCT	CAD 既往あり、ハイリスク、又は HeFH 患者	①インクリシラン 100mg ②インクリシラン 200mg ③インクリシラン 300mg ④プラセボ	①n=55 ②n=101 ③n=99 ④n=57	● LDL-C 変化率	[14, 41]
Huo2023	ORION-18 (NCT04765657)	RCT	ASCVD 又は ASCVD と同等のリスクありの患者	①インクリシラン 300mg ②プラセボ	①n=170 ②n=174	● LDL-C 変化率	[42]
Luo2023	ORION-14 (NCT04774003)	RCT	高コレステロール血症患者	①インクリシラン 100mg ②インクリシラン 300mg ③プラセボ	①n=15 ②n=15 ③n=10	● PK ● PCSK9 及び LDL-C 値	[43]
Raal2020	ORION-9 (NCT03397121)	RCT	HeFH 患者	①インクリシラン 300mg ②プラセボ	①n=242 ②n=240	● LDL-C 変化率 ● LDL-C 期間平均変化率	[14, 30, 36]
Ray2020	ORION-10 (NCT03399370)	RCT	ASCVD 既往ありの患者	①インクリシラン 300mg ②プラセボ	①n=781 ②n=780	● LDL-C 変化率 ● LDL-C 期間平均変化率	[14, 31, 36]
Ray2020	ORION-11 (NCT03400800)	RCT	ASCVD 既往あり又は ASCVD と同等のリスクありの患者	①インクリシラン 300mg ②プラセボ	①n=810 ②n=807	● LDL-C 変化率 ● LDL-C 期間平均変化率	[14, 31, 36]
Ray2017	ORION-1 (NCT02597127)	RCT	ASCVD 既往あり又は ASCVD と同等のリスクありの患者	①インクリシラン 200mg 単回投与 ②インクリシラン 300mg 単回投与 ③インクリシラン 500mg 単回投与 ④プラセボ単回投与 ⑤インクリシラン 100mg 二回投与 ⑥インクリシラン 200mg 二回投与 ⑦インクリシラン 300mg 二回投与 ⑧プラセボ二回投与	①n=60 ②n=61 ③n=65 ④n=65 ⑤n=61 ⑥n=62 ⑦n=61 ⑧n=62	● LDL-C 変化率	[14, 32]
エボロクマブ							
Koren2024	- (NCT04992065)	RCT	ASCVD 又は ASCVD ハイリスクの患者	①NNC0385-0434 15mgQD ②NNC0385-0434 40mgQD ③NNC0385-0434 100mgQD ④エボロクマブ 140mgQ2W ⑤プラセボ	①n=53 ②n=53 ③n=53 ④n=54 ⑤n=54	● LDL-C 変化率	[44]

著者発表年*1	臨床試験名	研究デザイン	対象集団	介入又は比較対照	サンプルサイズ	主要アウトカム*2	Ref
Tan2023	HUA TUO (NCT03433755)	RCT	原発性高コレステロール血症 及び混合型脂質異常症患者	①エボロクマブ 140mgQ2W ②エボロクマブ 420mgQM ③プラセボ Q2W ④プラセボ QM	①n=79 ②n=80 ③n=41 ④n=41	● LDL-C 変化率	[45]
Likozar2022	- (NCT04613167)	RCT	MI 後の CAD 患者	①アリロクマブ 150mgQ2W ②エボロクマブ 140mgQ2W ③標準的脂質低下療法	①n=35 ②n=34 ③n=31	● 脂質パラメータの変化 ● 動脈壁特性の変化	[46]
Nicholls2022	HUYGENS (NCT03570697)	RCT	NSTEMI 患者	①エボロクマブ 420mgQM ②プラセボ QM	①n=80 ②n=81	● 動脈セグメント全体における最小 FCT の変化	[47]
Sabatine2017	FOURIER (NCT01764633)	RCT	ASCVD 患者	①エボロクマブ 140mgQ2W/420mgQM ②プラセボ	①n=13,784 ②n=13,780	● 主要 CV イベント(CV 死亡、MI、脳 卒中、不安定狭心症による入院、冠 動脈血行再建術の複合エンドポイン ト)	[20, 48- 50]
Kiyosue2016	YUKAWA-2 (NCT01953328)	RCT	CV イベントリスクの高い患者	<アトルバスタチン 20mgQD 群> ①プラセボ Q2W ②プラセボ QM ③エボロクマブ 140mgQ2W ④エボロクマブ 420mgQM <アトルバスタチン 5mgQD 群> ⑤プラセボ Q2W ⑥プラセボ QM ⑦エボロクマブ 140mgQ2W ⑧エボロクマブ 420mgQM	①n=52 ②n=51 ③n=51 ④n=51 ⑤n=49 ⑥n=50 ⑦n=50 ⑧n=50	● LDL-C 変化率	[37]
Raal2015	RUTHERFORD-2 (NCT01763918)	RCT	HeFH 患者	①エボロクマブ 140mgQ2W ②プラセボ Q2W ③エボロクマブ 420mgQM ④プラセボ QM	①n=110 ②n=54 ③n=110 ④n=55	● LDL-C 変化率	[33]
Hirayama2014	YUKAWA (NCT01652703)	RCT	CV イベントリスクの高い患者	①エボロクマブ 70mgQ2W ②エボロクマブ 140mgQ2W ③プラセボ Q2W ④エボロクマブ 280mgQM ⑤エボロクマブ 420mgQM ⑥プラセボ QM	①n=49 ②n=52 ③n=52 ④n=51 ⑤n=53 ⑥n=50	● LDL-C 変化率	[51]
Robinson2014	LAPLACE-2 (NCT01763866)	RCT	原発性高コレステロール血症 又は混合型脂質異常症患者	<アトルバスタチン 10mgQD 群> ①プラセボ SCQ2W+プラセボ QD ②プラセボ SCQM+プラセボ QD ③プラセボ SCQ2W+エゼチミブ 10mgQD ④プラセボ SCQM+エゼチミブ 10mgQD ⑤エボロクマブ SC140mgQ2W+プラセボ QD ⑥エボロクマブ SC420mgQM+プラセボ QD	①n=56 ②n=55 ③n=56 ④n=55 ⑤n=110 ⑥n=110 ⑦n=55 ⑧n=55	● LDL-C 変化率	[34]

著者発表年*1	臨床試験名	研究デザイン	対象集団	介入又は比較対照	サンプルサイズ	主要アウトカム*2	Ref
				<アトルバスタチン 80mg 群> ⑦プラセボ SCQ2W+プラセボ QD ⑧プラセボ SCQM+プラセボ QD ⑨プラセボ SCQ2W+エゼチミブ 10mgQD ⑩プラセボ SCQM+エゼチミブ 10mgQD ⑪エボロクマブ SC140mgQ2W+プラセボ QD ⑫エボロクマブ SC420mgQM+プラセボ QD <ロスバスタチン 5mgQD 群> ⑬プラセボ SCQ2W ⑭プラセボ SCQM ⑮エボロクマブ 140mgSCQ2W ⑯エボロクマブ 420mgSCQM <ロスバスタチン 40mgQD 群> ⑰プラセボ SCQ2W ⑱プラセボ SCQM ⑲エボロクマブ 140mgSCQ2W ⑳エボロクマブ 420mgSCQM <シンバスタチン 40mgQD 群> ㉑プラセボ SCQ2W ㉒プラセボ SCQM ㉓エボロクマブ 140mgSCQ2W ㉔エボロクマブ 420mgSCQM	⑨n=56 ⑩n=54 ⑪n=109 ⑫n=110 ⑬n=58 ⑭n=57 ⑮n=113 ⑯n=115 ⑰n=56 ⑱n=55 ⑲n=111 ⑳n=112 ㉑n=56 ㉒n=55 ㉓n=112 ㉔n=115		
Giugliano2012	LAPLACE-TIMI 57 (NCT01380730)	RCT	高コレステロール血症患者	①プラセボ Q2W ②エボロクマブ 70mgQ2W ③エボロクマブ 105mgQ2W ④エボロクマブ 140mgQ2W ⑤プラセボ Q4W ⑥エボロクマブ 280mgQ4W ⑦エボロクマブ 350mgQ4W ⑧エボロクマブ 420mgQ4W	①n=78 ②n=79 ③n=79 ④n=78 ⑤n=79 ⑥n=79 ⑦n=79 ⑧n=80	● LDL-C 変化率	[35]

*1 主要な論文の情報を記載した

*2 当該文献で報告されている主要なアウトカムを記載

CAD, 冠動脈疾患; FCT, 線維性被膜厚; HeFH, ヘテロ接合体の FH; MI, 心筋梗塞; NSTEMI, 非 ST 上昇型 MI; PK, 薬物動態; SC, 皮下注.

(2) RCT の Pooled 解析

インクリシラン							
著者発表年	臨床試験名	研究デザイン	対象集団	介入又は比較対照	サンプルサイズ	主要アウトカム ^{*1}	Ref
Landmesser2023	ORION-10 ORION-11	Pooled 解析 (サブグループ)	ASCVD 既往患者のうち、亜急性 MI, 陳旧性 MI, MI 既往なしのサブグループ	<亜急性 MI(3 ヶ月超 1 年未満)> ①インクリシラン 300mg ②プラセボ <陳旧性 MI(1 年以上)> ③インクリシラン 300mg ④プラセボ <MI 既往なし> ⑤インクリシラン 300mg ⑥プラセボ	①n=52 ②n=70 ③n=757 ④n=764 ⑤n=498 ⑥n=495	● LDL-C 変化率	[52]
Koenig2023	ORION-9 ORION-10 ORION-11	Pooled 解析 (サブグループ)	HeFH, ASCVD, ASCVD と同等のリスクのある患者のうち、脳血管疾患患者のサブグループ	<脳血管疾患あり> ①インクリシラン 300mg ②プラセボ	①n=110 ②n=92	● LDL-C 変化率	[53]
Ray2023	ORION-9 ORION-10 ORION-11	Pooled 解析	HeFH, ASCVD, ASCVD と同等のリスクのある患者	①インクリシラン 300mg ②プラセボ	①n=1,833 ②n=1,827	● AE として報告されている CV イベント	[54]
Koenig2022	ORION-9 ORION-10 ORION-11	Pooled 解析 (サブグループ)	HeFH, ASCVD, ASCVD と同等のリスクのある患者のうち、PVD あり/なしのサブグループ	<PVD あり> ①インクリシラン 300mg ②プラセボ <PVD なし> ③インクリシラン 300mg ④プラセボ	①n=228 ②n=242 ③n=1,506 ④n=1,478	● LDL-C 変化率	[55]
Raal2022	ORION-9 ORION-10 ORION-11	Pooled 解析 (サブグループ)	HeFH, ASCVD, ASCVD と同等のリスクのある患者のうち、南アフリカ人のサブグループ	<南アフリカ人> ①インクリシラン 300mg ②プラセボ	①n=148 ②n=150	● LDL-C 変化率 ● LDL-C 絶対変化量 ● 血漿 PCSK9 とその他の脂質プロファイルの変化量	[52]
Wright2021	ORION-9 ORION-10 ORION-11	Pooled 解析	HeFH, ASCVD, ASCVD と同等のリスクのある患者	①インクリシラン 300mg ②プラセボ	①n=1,833 ②n=1,827	● LDL-C 変化率 ● LDL-C 絶対変化量 ● 血漿 PCSK9 とその他の脂質プロファイルの変化量 ● 安全性	[53]
インクリシラン CTD	ORION-9 ORION-10 ORION-11	Pooled 解析 (サブグループ)	HeFH, ASCVD, ASCVD と同等のリスクのある患者のうち、ASCVD 既往, HeFH, ベースライン HMG-CoA 還元酵素阻害薬治療内容等のサブグループ	<全体> ①インクリシラン 300mg ②プラセボ	①n=1,833 ②n=1,827	● LDL-C 変化率	[14]

エボロクマブ							
著者発表年	臨床試験名	研究デザイン	対象集団	介入又は比較対照	サンプルサイズ	主要アウトカム ^{*1}	Ref
Schludi2022	LAPLACE-TIMI 57 YUKAWA RUTHERFORD GAUSS MENDEL	Pooled 解析	高コレステロール血症患者	①エボロクマブ 140mgQ2W ②エボロクマブ 420mgQM ③プラセボ Q2W ④プラセボ QM	①n=80 ②n=109 ③n=76 ④n=107	● LDL-C 変化率	[58]
Lorenzatti2021	BANTING BERSON	Pooled 解析 (サブグループ)	2型糖尿病と高コレステロール血症又は混合型脂質異常症の患者のうち、高 TG かつ HDL-C 正常、高 TG かつ低 HDL-C、TG 正常かつ HDL-C 正常のサブグループ	<高 TG かつ HDL-C 正常群> ①エボロクマブ 140mgQ2W/420mgQM ②プラセボ <高 TG かつ低 HDL-C 群> ③エボロクマブ 140mgQ2W/420mgQM ④プラセボ <TG 正常かつ HDL-C 正常群> ⑤エボロクマブ 140mgQ2W/420mgQM ⑥プラセボ	①n=132 ②n=64 ③n=264 ④n=125 ⑤n=341 ⑥n=178	● LDL-C 変化率 ● その他の脂質の変化率 ● 脂質コントロール目標達成患者割合	[59]
Hirayama2019	OSLER-1 OSLER-2	Pooled 解析 (サブグループ)	高コレステロール血症患者の日本人サブグループ	①エボロクマブ 140mg/420mg+SoC ②SoC	①n=370 ②n=186	● 安全性 ● LDL-C、HDL-C 等の変化	[60]
Hirayama2017	OSLER-1 OSLER-2	Pooled 解析 (サブグループ)	高コレステロール血症患者の日本人サブグループ	①エボロクマブ 140mg/420mg+SoC ②SoC	①n=370 ②n=186	● 安全性 ● LDL-C 変化率	[61]

*1 当該文献で報告されている主要なアウトカムを記載

AE, 有害事象; HDL-C, 高比重リポ蛋白コレステロール; PVD, 全身性動脈硬化性疾患, TG, 中性脂肪.

図表 3-9. 質的統合の組み入れ対象となった臨床研究等の一覧[治療中断、治療アドヒアランス]

著者発表年	臨床試験名	研究デザイン	対象集団	介入又は比較対照	サンプルサイズ	主要アウトカム*	Ref
インクリシラン及びエボロクマブ							
Niu2024	-	レセプトデータ解析	インクリシラン、アリロクマブ、エボロクマブのレセプトがある 18 歳以上の患者	①インクリシラン ②アリロクマブ ③エボロクマブ	①n=852 ②n=8,878 ③n=27,171	● PDC ● Persistence	[39, 40, 62]
インクリシラン							
Ballantyne2024	-	後ろ向き観察研究	インクリシラン治療を開始した患者	インクリシラン	n=225	● LDL-C 目標値の達成患者割合	[38]
Iqbal2024	-	後ろ向きコホート研究	インクリシラン治療を開始した 18 歳以上の患者	インクリシラン	< 一次予防群 > n=57 < 二次予防群 > n=89	● LDL-C 目標値の達成患者割合	[63]
エボロクマブ							
Ebenbichler2024	HEYMANS	欧州 12 カ国共同施設観察研究	エボロクマブ治療を受けている 18 歳以上のオーストリア人患者	エボロクマブ	n=363	● エボロクマブ治療患者の特性	[64]
Lehrke2024	HEYMANS	欧州 12 カ国共同施設観察研究	エボロクマブ治療を受けている 18 歳以上のドイツ人患者	エボロクマブ	n=380	● LDL-C レスポンスの変化 ● LDL-C 目標値の達成患者割合 ● Persistence	[65]
Roncancio2024	ZERBINI	国際共同多施設後ろ向き/前向き観察研究	エボロクマブ治療を受けているコロンビア人	エボロクマブ	n=115	● エボロクマブ治療患者の特性	[66]
Sudano2024	HEYMANS	欧州 12 カ国共同施設観察研究	エボロクマブ治療を受けている 18 歳以上のスイス人患者	エボロクマブ	n=75	● エボロクマブ治療患者の特性	[67]
Svensson2024	-	レジストリデータ解析	エボロクマブを処方された患者	エボロクマブ	n=2,341	● Persistence ● PDC	[68]
Faraidy2023	ZERBINI	観察研究	エボロクマブ治療を受けている 18 歳以上の患者	エボロクマブ	n=225	● エボロクマブ治療患者の特性 ● LDL-C 低下効果 ● 安全性	[69]
Bertran2023	-	後ろ向き観察研究	エボロクマブを 3 回以上投与された患者	エボロクマブ	n=139	● アドヒアランス ● LDL-C 値減少	[70]
Blanco2023	HEYMANS	欧州 12 カ国共同施設観察研究	エボロクマブ治療を受けている 18 歳以上のスペイン人患者	エボロクマブ	n=201	● エボロクマブ治療患者の特性	[71]
Gupta2023	ZERBINI	後ろ向き/前向き観察研究	エボロクマブ治療を開始した 18 歳以上の患者	エボロクマブ	n=578	● エボロクマブ治療患者の特性	[72]
Mongiello2023	-	地域の処方データを用いた観察研究	Local Health Agency Foggia でカバーされている地域住民でアリロクマブ又はエボロクマブ治療を受けている患者	①アリロクマブ ②エボロクマブ	①n=104 ②n=198	● MPR	[73]
Ray2023	HEYMANS	レジストリデータ解析	エボロクマブを 1 回以上投与された 18 歳以上の患者	エボロクマブ	n=1,951	● Persistence ● 治療中断	[74]

著者発表年	臨床試験名	研究デザイン	対象集団	介入又は比較対照	サンプルサイズ	主要アウトカム*	Ref
Chng2022	-	単施設後ろ向き研究	アリロクマブ又はエボロクマブ治療をうけている 21 歳以上の患者	①エボロクマブ ②アリロクマブ	①n=51 ②n=29	● ADR 発生割合	[75]
Gupta2022	ZERBINI	後ろ向き/前向き コホート研究	18 歳以上のエボロクマブ治療を開始した患者	エボロクマブ	n=131	● エボロクマブ治療患者の特性	[76]
Iqbal2022	-	単施設後ろ向き研究	当施設で PCSK9 治療を開始した 18~85 歳の患者	エボロクマブ	< 一次予防群 > n=81 < 二次予防群 > n=102	● LDL-C 目標値達成の患者割合	[77]
Nanchen2022	ECARA	多施設前向き研究	エボロクマブ治療中又は治療予定の 18 歳以上の患者	エボロクマブ	n=100	● 脂質パラメータの変化	[78]
Nanchen2021	-	多施設前向き研究	ASCVD 又は CV ハイリスクで HMG-CoA 還元酵素阻害薬最大耐用量治療にもかかわらず LDL-C 高値の患者	エボロクマブ	n=100	● エボロクマブ治療患者の特性 ● アドヒアランス	[79]
Barrios2020	RETOSS-CARDIO	多施設 後ろ向き観察研究	エボロクマブ処方のある 18 歳以上の患者	エボロクマブ	n=186	● エボロクマブ治療患者の特性	[80]
Piccinni2020	-	レセプトデータ解析	Tuscany 地域住民でアリロクマブ又はエボロクマブ治療を受けた患者	①エボロクマブ ②アリロクマブ	①n=176 ②n=93	● エボロクマブ治療患者の特性 ● 治療開始から 6 ヶ月間の治療パターン	[81]
Barrios2019	RETOSS-CARDIO	後ろ向き観察研究	エボロクマブを投与されている 18 歳以上の高脂血症患者	エボロクマブ	n=186	● エボロクマブ治療患者の特性	[82]
Villacañias2019	-	後ろ向き観察研究	エボロクマブを投与されている患者	エボロクマブ	n=29	● LDL-C 変化率 ● 安全性	[83]
Díez2018	-	後ろ向き観察研究	エボロクマブ治療を受けた高コレステロール血症又は混合脂質異常症患者	エボロクマブ	n=30	● LDL-C 変化率 ● 安全性	[84]
Ray2018	-	観察研究	エボロクマブの投与を開始した患者	エボロクマブ	n=476	● エボロクマブ治療患者の特性	[85]

*当該文献で報告されている主要なアウトカムを記載

ADR, 医薬品有害反応; MPR, medication possession ratio.

(4) 量的統合の組み入れ対象となった臨床研究等の詳細

LDL-C 変化量の量的統合に組み入れられた RCT17 試験、治療中断、治療アドヒアランスの量的統合に組み入れられた観察研究 1 件についての詳細を図表 3-10 及び図表 3-11 に示す。

さらに、Consolidated Standards Of Reporting Trials (CONSORT) 声明の推奨するフローチャート[86]に則り、各試験の対象患者の組み入れから解析までの人数をそれぞれフローチャートに示した。各試験に関する主な情報として、対象患者のベースライン時の背景情報、LDL-C 変化量についても、それぞれ表に示した(Appendix 9.2 に記載)。

図表 3-10. 量的統合の組み入れ対象となった臨床研究等の詳細[LDL-C 変化量]

(1) インクリシラン

	ORION-15[14, 41]	ORION-18 [42]
試験を実施した場所	日本	中国、韓国、シンガポール、台湾
参加者の募集期間	試験実施期間:2021.1-2022.10	試験実施期間:2021.3.1-2022.7.8
対象集団	・20 歳以上 ・CAD 既往歴あり又は JAS2017 ガイドラインによるハイリスク(糖尿病、CKD、非心原性脳梗塞、PAD 又はその他のリスク因子の組み合わせで吹田スコアによりハイリスクと分類される)、又は HeFH ・HMG-CoA 還元酵素阻害薬治療中の場合は最大耐用量であること ・HMG-CoA 還元酵素阻害薬治療中でない場合は少なくとも 1 種類の HMG-CoA 還元酵素阻害薬に対して不耐であること、等	・18 歳以上 ・ASCVD (ACS, 安定した CHD、血管再建術後、虚血性心筋症、虚血性脳卒中、TIA、末梢動脈硬化)ありかつ LDL-C$\geq$1.8mmol/L、又は ASCVD ハイリスク(LDL-C$\geq$4.9mmol/L、糖尿病、Chinese ASCVD Risk Assessment Flow Chart で評価した 10 年 ASCVD ハイリスク、地域のガイドラインで標的 LDL-C<100mg/dL)かつ LDL-C$\geq$2.6mmol/L ・HMG-CoA 還元酵素阻害薬治療中の場合は最大耐用量であること ・HMG-CoA 還元酵素阻害薬治療中でない場合は少なくとも 2 種類の HMG-CoA 還元酵素阻害薬のすべての用量に対して不耐であること、等
主な除外基準	・HoFH ・スクリーニング前 90 日以内に PCSK9 に対するモノクローナル抗体による治療あり ・無作為化前 3 ヶ月以内に主要な有害 CV イベントあり、等	・HoFH ・無作為化前 3 ヶ月以内に主要な有害 CV イベントあり ・余命 2 年未満となる危険性のある重篤な非 CV 疾患の合併、活動性肝疾患、等
介入方法又は比較対照の詳細	①インクリシラン 100mg, ②インクリシラン 200mg, ③インクリシラン 300mg, ④プラセボ	①インクリシラン 300mg, ②プラセボ
試験デザイン	Phase 2 RCT	Phase 3 RCT
盲検化法	二重盲検法	二重盲検法
主要評価項目	ベースラインから 180 日目の LDL-C 変化率	ベースラインから 330 日目の LDL-C 変化率
主な副次評価項目	・ベースラインから 180 日目の PCSK9 変化率 ・ベースラインから 180 日目の LDL-C 絶対変化量	・90 日目から 360 日目の期間平均 LDL-C 変化率 ・90 日目から 360 日目の期間平均 LDL-C 絶対変化量、等
統計解析手法	反復測定混合モデル	反復測定混合モデル
サンプルサイズ	①n=55, ②n=101, ③n=99, ④n=57	①n=170, ②n=174
フォローアップ期間	12 ヶ月	12 ヶ月
対象者の主な背景要因	年齢平均値: ①62.7 歳, ②64.7 歳, ③63.0 歳, ④63.8 歳 性別(男性%): ①65.5%, ②79.2%, ③77.8%, ④68.4%	年齢平均値: ①58.8 歳, ②60.1 歳 性別(男性%): ①76.5%, ②73.0%
主要評価項目の結果	LDL-C 変化率(%): ①-47.6, ②-51.9, ③-56.3, ④9.0	LDL-C 変化率(%): ①-55.8, ②1.4
主な副次評価項目の結果	・PCSK9 変化率(%): ①-63.3, ②-70.8, ③-76.2, ④3.1 ・LDL-C 絶対変化量(mg/dL): ①-49.3, ②-53.9, ③-57.7, ④13.2	・期間平均 LDL-C 変化率(%): ①-53.2, ②3.1 ・期間平均 LDL-C 絶対変化量(mg/dL): ①-56.1, ②2.9
試験の限界	・日本人を対象とした長期(>1 年)の有効性及び安全性データがない ・CV アウトカム減少に対する効果は示せていない	・ASCVD ハイリスクの患者数が少ない ・観察期間が短い、等

ACS, 急性冠症候群; CKD, 慢性腎疾患; CHD, 冠動脈性心疾患; PAD, 末梢動脈疾患; TIA, 一過性脳虚血発作。

	ORION-14[43]	ORION-9[14, 30, 36]
試験を実施した場所	中国	US、カナダ、南アフリカ、オランダ、スペイン、デンマーク、スウェーデン、チェコ
参加者の募集期間	-	試験実施期間: 2017.12-2019.9
対象集団	・18 歳以上 ・スクリーニング時 LDL-C$\geq$100mg/dL ・スクリーニング時の空腹時中性脂肪$<$400mg/dL ・HMG-CoA 還元酵素阻害薬治療中の場合は最大耐用量であること ・HMG-CoA 還元酵素阻害薬治療中でない場合は少なくとも 2 種類の HMG-CoA 還元酵素阻害薬のすべての用量に対して不耐であること、等	・18 歳以上 ・HeFH の診断歴、かつ/又は無治療で LDL-C$>$190mg/dL かつ、FH の家族歴、高コレステロール、FH を示唆する早期心疾患のいずれかがある ・HMG-CoA 還元酵素阻害薬治療中の場合は最大耐用量であること ・HMG-CoA 還元酵素阻害薬治療中でない場合は少なくとも 2 種類の HMG-CoA 還元酵素阻害薬のすべての用量に対して不耐であること、等
主な除外基準	・HoFH ・NYHA III 又は IV の心不全、コントロール不良の 2 型糖尿病、コントロール不良の重度の高血圧、活動性腎疾患、HIV 感染、等	・NYHA IV の心不全又は LVEF$<$25% ・スクリーニング前 90 日以内に PCSK9 に対するモノクローナル抗体による治療あり、等
介入方法又は比較対照の詳細	①インクリシラン 100mg, ②インクリシラン 300mg, ③プラセボ	①インクリシラン 300mg, ②プラセボ
試験デザイン	RCT	Phase 3 RCT
盲検化法	二重盲検法	二重盲検法
主要評価項目	・PK ・90 日目までの PCSK9 及び LDL-C レベル	・ベースラインから 510 日目の LDL-C 変化率 ・90 日目から 540 日目の期間平均 LDL-C 変化率
主な副次評価項目	PD、インクリシランの免疫原性、安全性、忍容性	ベースラインから 510 日目の LDL-C 絶対変化量、等
統計解析手法	反復測定混合モデル	共分散分析モデル、反復測定混合効果モデル
サンプルサイズ	①n=15, ②n=15, ③n=10	①n=242, ②n=240
フォローアップ期間	90 日	540 日(治療期間 450 日+追跡期間 90 日)
対象者の主な背景要因	年齢平均値: ①62.6 歳, ②59.5 歳, ③57.3 歳 性別(男性%): ①26.7%, ②20.0%, ③40.0%	年齢中央値: ①56 歳, ②56 歳 性別(男性%): ①46.3%, ②47.9%
主要評価項目の結果	・PK: 平均半減期(時間) ①6.6, ②6.5 ・ベースラインからの PCSK9 変化率(%): (90 日目)①-56.4, ②-74.9, ③3.6 ・ベースラインからの LDL-C 変化率(%): (90 日目)①-49.6, ②-58.3, ③-19.3	・LDL-C 変化率(%): ①-39.7, ②8.2 ・期間平均変化率(%): ①-38.1, ②6.2
主な副次評価項目の結果	AE 発生割合(%): インクリシラン群(①及び②)66.7, ③60.0	LDL-C 絶対変化量(mg/dL): ①-59.0, ②9.9
試験の限界	・サンプルサイズが小さい ・観察期間が短い	記載なし

LVEF, 左室駆出率; PD, 薬力学.

	ORION-10 [14, 31, 36]	ORION-11[14, 31, 36]
試験を実施した場所	US	チェコ、ドイツ、ハンガリー、ポーランド、南アフリカ、ウクライナ、UK
参加者の募集期間	最初のスクリーニング:2017.12.15	最初のスクリーニング:2017.10.27
対象集団	・18 歳以上 ・ASCVD(CHD, CVD 又は PAD)既往歴あり ・スクリーニング時 LDL-C$\geq$70mg/dL ・スクリーニング時の空腹時中性脂肪<400mg/dL ・eGFR>30mL/min/1.73m² ・HMG-CoA 還元酵素阻害薬治療中の場合は最大耐用量であること ・HMG-CoA 還元酵素阻害薬治療中でない場合は少なくとも 2 種類の HMG-CoA 還元酵素阻害薬のすべての用量に対して不耐であること ・脂質低下療法(HMG-CoA 還元酵素阻害薬やエゼチミブ)はスクリーニング前 30 日以上用量が一定であり、研究期間中に用量変更の予定がないこと、等	・18 歳以上 ・ASCVD(CHD, CVD 又は PAD)既往歴あり、又は ASCVD と同等のリスクあり(2 型糖尿病、FH、Framingham Risk Score で評価した 10 年 CV リスクの標的 LDL-C<100mg/dL ・スクリーニング時に ASCVD 患者は LDL-C$\geq$70mg/dL、ASCVD と同等のリスクありの患者は LDL-C$\geq$100mg/dL ・スクリーニング時の空腹時中性脂肪<400mg/dL ・eGFR>30mL/min/1.73m² ・HMG-CoA 還元酵素阻害薬治療中の場合は最大耐用量であること ・HMG-CoA 還元酵素阻害薬治療中でない場合は少なくとも 2 種類の HMG-CoA 還元酵素阻害薬のすべての用量に対して不耐であること ・脂質低下療法(HMG-CoA 還元酵素阻害薬やエゼチミブ)はスクリーニング前 30 日以上用量が一定であり、研究期間中に用量変更の予定がないこと、等
主な除外基準	・NYHA IV 又は LVEF<25% ・スクリーニングから 90 日以内に PCSK9 に対するモノクローナル抗体による治療あり、等	・NYHA IV 又は LVEF<25% ・スクリーニング前 90 日以内に PCSK9 に対するモノクローナル抗体による治療あり、等
介入方法又は比較対照の詳細	①インクリシラン 300mg, ②プラセボ	①インクリシラン 300mg, ②プラセボ
試験デザイン	Phase 3 RCT	Phase 3 RCT
盲検化法	二重盲検法	二重盲検法
主要評価項目	・ベースラインから 510 日目の LDL-C 変化率 ・90 日目から 540 日目の期間平均 LDL-C 変化率	・ベースラインから 510 日目の LDL-C 変化率 ・90 日目から 540 日目の期間平均 LDL-C 変化率
主な副次評価項目	ベースラインから 510 日目の LDL-C 絶対変化量、等	ベースラインから 510 日目の LDL-C 絶対変化量、等
統計解析手法	共分散分析モデル、反復測定混合モデル	共分散分析モデル、反復測定混合モデル
サンプルサイズ	①n=781, ②n=780	①n=810, ②n=807
フォローアップ期間	540 日(治療期間 450 日+追跡期間 90 日)	540 日(治療期間 450 日+追跡期間 90 日)
対象者の主な背景要因	年齢平均値: ①66.4 歳, ②65.7 歳 性別(男性%): ①68.5%, ②70.3%	年齢平均値: ①64.8 歳, ②64.8 歳 性別(男性%): ①71.5%, ②72.0%
主要評価項目の結果	・LDL-C 変化率(%): ①-51.3, ②1.0 ・期間平均 LDL-C 変化率(%): ①-51.3, ②2.5	・LDL-C 変化率(%): ①-45.8, ②4.0 ・期間平均 LDL-C 変化率(%): ①-45.8, ②3.4
主な副次評価項目の結果	LDL-C 絶対変化量(mg/dL): ①-56.2, ②-2.1	LDL-C 絶対変化量(mg/dL): ①-50.9, ②1.0
試験の限界	記載なし	記載なし

CVD, 心血管疾患; eGFR, 推算糸球体濾過量.

	ORION-1[14, 32]
試験を実施した場所	US、カナダ、オランダ、UK、ドイツ
参加者の募集期間	-
対象集団	・18 歳以上 ・ASCVD 既往歴あり、又は ASCVD と同等のリスクあり(2 型糖尿病、FH、Framingham Risk Score で評価した 10 年 CV リスクあり) ・スクリーニング時に ASCVD 患者は LDL-C$\geq$70mg/dL、ASCVD と同等のリスクありの患者は LDL-C$\geq$100mg/dL ・スクリーニング時の空腹時中性脂肪<400mg/dL ・eGFR>30mL/min/1.73m² ・HMG-CoA 還元酵素阻害薬治療中の場合は最大耐用量であること ・脂質低下療法(HMG-CoA 還元酵素阻害薬やエゼチミブ)はスクリーニング前 30 日以上用量が一定であり、研究期間中に用量変更の予定がないこと、等
主な除外基準	・NYHA II, III, IV 又は LVEF<30% ・出血性脳卒中の既往歴 ・無作為化前 6 ヶ月以内に主要有害心イベントを起こしている ・無作為化前に降圧剤でコントロール不良の高血圧(SBP>180mmHg 又は DBP>110mmHg)がある ・無作為化前にコントロール不良の 2 型糖尿病(HbA1c>10.0%)がある ・スクリーニング前 90 日以内に PCSK9 に対するモノクローナル抗体による治療あり、等
介入方法又は比較対照の詳細	①インクリシラン一回投与 200mg, ②インクリシラン一回投与 300mg, ③インクリシラン一回投与 500mg, ④プラセボ一回投与 ⑤インクリシラン二回投与 100mg, ⑥インクリシラン二回投与 200mg, ⑦インクリシラン二回投与 300mg, ⑧プラセボ二回投与
試験デザイン	Phase 2 RCT
盲検化法	二重盲検法
主要評価項目	ベースラインから 180 日目の LDL-C 変化率
主な副次評価項目	ベースラインから 180 日目の PCSK9 変化率、脂質測定値の変化率、等
統計解析手法	反復測定線形効果モデル
サンプルサイズ	①n=60, ②n=61, ③n=65, ④n=65, ⑤n=61, ⑥n=62, ⑦n=61, ⑧n=62
フォローアップ期間	210 日
対象者の主な背景要因	年齢平均値: ①63.9 歳, ②63.9 歳, ③62.1 歳, ④62.0 歳, ⑤65.2 歳, ⑥62.3 歳, ⑦64.1 歳, ⑧62.8 歳 性別(男性%): ①65%, ②67%, ③71%, ④65%, ⑤62%, ⑥63%, ⑦74%, ⑧53%
主要評価項目の結果	LDL-C 変化率(%): ①-27.9, ②-38.4, ③-41.9, ④2.1, ⑤-35.5, ⑥-44.9, ⑦-52.6, ⑧1.8
主な副次評価項目の結果	PCSK9 変化率(%): ①-47.9, ②-56.0, ③-59.3, ④2.2, ⑤-53.2, ⑥-66.2, ⑦-69.1, ⑧-1.2
試験の限界	試験の規模が小さく観察期間が短いため、頻度の低い重篤な副作用やより長期の観察期間後に現れる可能性のある副作用を除外することができない

DBP, 拡張期血圧; SBP, 収縮期血圧.

(2) エボロクマブ

	Koren2024[44]	HUA TAO[45]
試験を実施した場所	ベルギー、ドイツ、ギリシャ、日本、オランダ、ポーランド、US	中国
参加者の募集期間	試験実施期間:2021.8-2022.6	試験実施期間:2019.5.9-2020.5.9
対象集団	・40 歳以上の ASCVD の確定診断あり、又は 50 歳以上で ASCVD ハイリスク ・スクリーニング時 LDL-C$\geq$1.8mmol/L(70mg/dL) ・スクリーニング時の空腹時中性脂肪$\leq$4.5mmol/L ・HMG-CoA 還元酵素阻害薬治療中の場合は最大耐用量であること ・HMG-CoA 還元酵素阻害薬投与がない場合は少なくとも 2 種類の HMG-CoA 還元酵素阻害薬に対して不耐であること ・脂質低下療法はスクリーニング 30 日前から無作為化まで用量が一定であること、等	・18 歳以上 ・HMG-CoA 還元酵素阻害薬治療(エゼチミブ併用又は非併用)はスクリーニング前 4 週以上用量が一定であること ・スクリーニング時の空腹時 LDL-C$\geq$80mg/dL ・以下のいずれか 1 つの CV リスクがあること(CAD 又は虚血性脳卒中既往あり、PAD の診断、eGFR$\geq$30 かつ$<$60mL/min/1.73m²、2 型糖尿病の診断、以下のリスク因子 3 つ以上あり(45 歳以上男性又は 55 歳以上女性、高血圧、喫煙、早発性 CVD 家族歴(一親等、男性 55 歳未満、女性 65 歳未満)、HDL-C$<$40mg/dL、BMI$\geq$28kg/m²) ・CV リスクはないがスクリーニング時の空腹時 LDL-C$\geq$130mg/dL ・スクリーニング時の空腹時中性脂肪$<$400mg/dL、等
主な除外基準	・スクリーニング 90 日以内に PCSK9 阻害剤(アリロクマブ/エボロクマブ)による治療歴あり ・スクリーニング 12 ヶ月以内に PCSK9 siRNA 製剤(インクリシラン)による治療歴あり ・スクリーニング 180 日以内に、MI、脳卒中、不安定狭心症又は TIA による入院あり ・腎不全(eGFR$<$30mL/min/1.73m²)、等	・無作為化前 3 ヶ月以内に MI、不安定狭心症、PCI、CABG、又は脳卒中あり ・NYHA III、IV の心不全又は LVEF$<$30% ・無作為化前にコントロール不良の高血圧(SBP$>$180mmHg 又は DBP$>$110mmHg)がある ・エボロクマブ又はその他の PCSK9 阻害剤治療歴あり、等
介入方法又は比較対照の詳細	①NNC0385-0434 15mgQD, ②NNC0385-0434 40mgQD, ③NNC0385-0434 100mgQD, ④エボロクマブ 140mgQ2W, ⑤プラセボ QD	①エボロクマブ 140mgQ2W, ②エボロクマブ 420mgQM, ③プラセボ Q2W, ④プラセボ QM
試験デザイン	Phase 2 RCT	Phase 3 RCT
盲検化法	二重盲検法	二重盲検法
主要評価項目	ベースラインから 12 週目の LDL-C 変化率	・ベースラインからの LDL-C 変化率(10 週目と 12 週目の平均) ・ベースラインから 12 週目の LDL-C 変化率
主な副次評価項目	ベースラインから 12 週目の総コレステロール変化率、HDL-C の変化率等	ベースラインから 10 週目と 12 週目の平均 LDL-C 絶対変化量、等
統計解析手法	共分散分析モデル	反復測定線形混合効果モデル
サンプルサイズ	①n=53, ②n=53, ③n=53, ④n=54, ⑤n=54	①n=79, ②n=80, ③n=41, ④n=41
フォローアップ期間	治療期間 12 週+観察期間(最終投与後 7 週+4 日)	12 週
対象者の主な背景要因	年齢平均値: ①64.1 歳, ②64.6 歳, ③65.2 歳, ④64.5 歳, ⑤63.1 歳 性別(男性%): ①68%, ②68%, ③74%, ④69%, ⑤69%	年齢平均値: ①61.2 歳, ②60.9 歳, ③57.8 歳, ④59.4 歳 性別(男性%): ①64.6%, ②63.8%, ③73.2%, ④75.6%
主要評価項目の結果	LDL-C 変化率(%): ①-26.3, ②-39.3, ③-56.2, ④-59.6, ⑤5.6	・LDL-C 変化率(%)(10 週目と 12 週目の平均): ①-68.9, ②-70.1, ③1.9, ④-0.4 ・LDL-C 変化率(%)(12 週目): ①-68.4, ②-63.1, ③2.5, ④2.7
主な副次評価項目の結果	総コレステロール変化率(%): ①-13.2, ②-24.6, ③-33.0, ④-38.1, ⑤2.7	LDL-C 絶対変化量(mg/dL)(10 週目と 12 週目の平均): ①-77.1, ②-83.0, ③-0.6, ④-5.8
試験の限界	・評価期間が短い	・患者数が少なく、評価期間が短い

BMI, ボディマス指数; CABG, 冠動脈バイパス術; PCI, 経皮的冠動脈インターベンション; siRNA, 短鎖干渉 RNA。

	Likozar2022[46]	HUYGENS[47]
試験を実施した場所	スロベニア	オーストラリア、チェコ、ドイツ、ハンガリー、イタリア、オランダ、US
参加者の募集期間	参加者の募集期間:2020.11-2021.5	試験実施期間:2018.11-2019.12
対象集団	・18～65 歳 ・55 歳以前に発症した MI 後、6 ヶ月以上臨床的に安定した CAD ・Lp(a)が 1000mg/L、又は LDL-C>2.6mmol/L かつ Lp(a)>600mg/L ・β 遮断薬及び抗血小板薬の処方歴あり、ACE 阻害剤/ARB 及び HMG-CoA 還元酵素阻害薬の最大耐用量の治療を受けており、これらの治療が研究開始前 8 週変更されていない	・18 歳以上 ・病変に介入治療を受けた NSTEMI で、血管造影で少なくとも 1 つの非基幹心外膜冠動脈狭窄$\geq 20\%$ が認められ、標的血管が$\leq 50\%$の視覚的閉塞を有する ・最大耐用量 HMG-CoA 還元酵素阻害薬治療を受けており、NSTEMI 発症時の LDL-C 値が HMG-CoA 還元酵素阻害薬服用なしの場合は 130mg/dL 以上、低・中強度 HMG-CoA 還元酵素阻害薬服用の場合は 80mg/dL 以上、高強度 HMG-CoA 還元酵素阻害薬服用の場合は 60mg/dL 以上である ・FCT$\leq 120\mu\text{m}$ の OCT 画像、長さ 40mm 以上のセグメントで脂質の円弧角度が90° を超える画像があること、等
主な除外基準	・肝臓トランスアミナーゼが正常値の 3 倍以上 ・重度の腎機能障害及び血清クレアチニン$>200\mu\text{mol/L}$ ・過去 6 週に急性疾患歴あり、等	・腎機能障害 (eGFR$<30\text{mL/min/1.73m}^2$) ・HMG-CoA 還元酵素阻害薬不耐性 ・PCSK9 阻害剤の使用歴あり
介入方法又は比較対照の詳細	①アリロクマブ 150mgQ2W, ②エボロクマブ 140mgQ2W, ③コントロール(標準的な脂質低下療法)	①エボロクマブ 420mgQM, ②プラセボ QM
試験デザイン	RCT	RCT
盲検化法	単盲検 (investigator)	二重盲検法
主要評価項目	・脂質パラメータの変化 ・動脈壁特性の変化	動脈セグメント全体における最小 FCT の変化
主な副次評価項目	記載なし	最小 FCT の変化率、最小 FCT の平均値の変化、等
統計解析手法	分散分析モデル、t 検定、ピアソンとスピアマンの相関解析、等	共分散分析モデル
サンプルサイズ	①n=35, ②n=34, ③n=31	①n=80, ②n=81
フォローアップ期間	6 ヶ月	52 週
対象者の主な背景要因	年齢平均値: ①52.8 歳, ②49.9 歳, ③47.5 歳	年齢平均値: ①60.9 歳, ②60.2 歳 性別(男性%): ①75.0%, ②67.9%
主要評価項目の結果	LDL-C(mmol/L):(ベースライン)①2.2, ②2.4, ③2.4, (6 ヶ月)①0.8, ②0.9, ③2.4 総コレステロール(mmol/L):(ベースライン)①4.1, ②4.4, ③4.3, (6 ヶ月)①2.7, ②2.8, ③4.4	最小 FCT の変化(μm): ①42.7, ②21.5
主な副次評価項目の結果	N/A	最小 FCT の変化率(%): ①81.8, ②44.3 最小 FCT の平均値の変化(μm): ①62.3, ②29.8
試験の限界	・研究デザインが単盲検である ・サンプルサイズが比較的小さい	・ACS の患者を対象にしており、より安定した症状の患者については未知である ・OCT は対象アウトカムであるマクロファージの蓄積を測定する能力に限界がある、等

ACE, アンジオテンシン変換酵素; ACS, 急性冠症候群; ARB, アンジオテンシン II 受容体拮抗剤; FCT, 線維性被膜の厚さ; OCT, 眼底三次元画像解析。

	FOURIER[20]	YUKAWA-2[37]
試験を実施した場所	49 カ国	日本
参加者の募集期間	無作為化実施期間:2013.2-2015.6	試験実施期間:2013.10.7-2014.6.25
対象集団	・40~85 歳 ・ASCVD(MI, 非出血性脳卒中、症候性 PAD)の既往あり ・少なくとも 1 つの主要リスク因子がある、又は少なくとも 2 つの軽度のリスク因子がある ・2 週以上の脂質低下療法の後のスクリーニング時の空腹時 LDL-C$\geq$70mg/dL、又は non-HDL-C$\geq$100mg/dL ・無作為化前の空腹時中性脂肪$\leq$400mg/dL、等	・20~80 歳 ・CV ハイリスク(CAD 又は非心原性脳梗塞の既往歴あり;無作為化前 3 カ月の閉塞性動脈硬化/PAD、HeFH、CKD、2 型糖尿病の診断;3 つ以上のリスク因子あり) ・4 週間以上の安定用量での HMG-CoA 還元酵素阻害薬(エゼチミブ併用又は非併用)使用あり ・空腹時 LDL-C$\geq$100mg/dL、空腹時中性脂肪$\leq$400mg/dL、等
主な除外基準	・無作為化前 4 週以内の MI 又は脳卒中 ・NYHA III 又は IV の心不全、LVEF<30% ・出血性脳卒中の既往 ・コントロール不良の高血圧(SBP>180mmHg 又は DBP>110mmHg) ・無作為化前 12 カ月以内の CETP 阻害剤治療、ミボメルセン又はロミタピドの治療。フェノフィブラート療法はスクリーニング前の少なくとも 6 週間用量が安定していること。他のフィブラート療法(及びその誘導体)の治療は禁止。 ・エボロクマブ以外の PCSK9 阻害剤の治療歴、又は脂質スクリーニング前 12 週のエボロクマブ治療、等	・NYHA III 又は IV の心不全、LVEF<30% ・無作為化前 6 カ月以内にコントロール不良な重篤な不整脈、MI、不安定狭心症、PCI、CABG、脳卒中あり ・無作為化後 6 カ月以内に心臓手術又は血行再建術の予定あり ・1 型糖尿病又は無作為化後 3 カ月以内に新たに診断された 2 型糖尿病 ・コントロール不良の高血圧(SBP>160mmHg 又は DBP>100mmHg)あり ・過去にエボロクマブ又は PCSK9 阻害剤の治療薬歴あり
介入方法又は比較対照の詳細	①エボロクマブ 140mgQ2W 又は 420mgQM, ②プラセボ	<アトルバスタチン 20mgQD 群>①プラセボ Q2W, ②プラセボ QM, ③エボロクマブ 140mgQ2W, ④エボロクマブ 420mgQM, <アトルバスタチン 5mgQD 群>⑤プラセボ Q2W, ⑥プラセボ QM, ⑦エボロクマブ 140mgQ2W, ⑧エボロクマブ 420mgQM
試験デザイン	RCT	RCT
盲検化法	二重盲検法	二重盲検法
主要評価項目	主要 CV イベント(CV 死亡、MI、脳卒中、不安定狭心症、冠動脈血行再建術の複合エンドポイント)発生率	ベースラインからの LDL-C 変化率(12 週目、10 週目と 12 週目の平均)
主な副次評価項目	CV 死亡、MI、脳卒中の複合エンドポイント発生率	ベースラインから 12 週目の LDL-C 絶対変化量、等
統計解析手法	Cox 比例ハザードモデル、反復測定線形混合効果モデル、等	反復測定線形効果モデル、Cochrane-Mantel Haenszel 検定
サンプルサイズ	①n=13,784, ②n=13,780	①n=52, ②n=51, ③n=51, ④n=51, ⑤n=49, ⑥n=50, ⑦n=50, ⑧n=50
フォローアップ期間	追跡期間中央値 26 カ月	12 週
対象者の主な背景要因	年齢平均値: ①62.5 歳, ②62.5 歳 性別(男性%): ①75.4%, ②75.5%	年齢平均値: プラセボ+アトルバスタチン群 61 歳, エボロクマブ+アトルバスタチン群 62 歳 性別(男性%): プラセボ+アトルバスタチン群 61%, エボロクマブ+アトルバスタチン群 60%
主要評価項目の結果	主要 CV イベント発生患者割合(%): ①9.8, ②11.3	LDL-C 変化率(%)の群間差(対プラセボ、12 週目): ③-75.9, ④-66.9, ⑦-74.9, ⑧-69.9
主な副次評価項目の結果	複合エンドポイント発生患者割合(%): ①5.9, ②7.4	LDL-C 絶対変化量(mg/dL)の中央値(12 週目): ③24.5, ④26.0, ⑦26.0, ⑧36.0
試験の限界	・観察期間が短い	・安全性、忍容性及び LDL-C 低下の持続期間のための評価期間が 12 週である ・本研究で組み込まれた日本における標準的な HMG-CoA 還元酵素阻害薬使用が他の地域と比較して保守的である

CETP, コレステルエステル転送蛋白; non-HDL-C, 非高比重リポ蛋白コレステロール。

	RUTHERFORD-2[33]	YUKAWA[51]
試験を実施した場所	オーストラリア、アジア、ヨーロッパ、ニュージーランド、北アメリカ、南アフリカ	日本
参加者の募集期間	試験実施期間:2013.2-2013.12	-
対象集団	・18~80 歳 ・HeFH の診断歴あり、かつスクリーニング前 4 週間の HMG-CoA 還元酵素阻害薬治療(その他の脂質低下療法に用いる薬剤(エゼチミブ、レジン、スタノール、ナイアシン等(フィブラート系薬剤は除く)併用又は非併用)の用量が安定している ・空腹時 LDL-C$\geq$100 mg/dL(2.6mmol/L) ・空腹時中性脂肪$\leq$400 mg/dL(4.5mmol/L)、等	・20~80 歳 ・CV ハイリスク(CAD 又は脳梗塞の既往歴あり;無作為化前 3 ヶ月の HeFH、閉塞性動脈硬化/PAD、2 型糖尿病の診断;無作為化前 3 ヶ月の空腹時血糖$\geq$6.1mmol/L;年齢、喫煙歴、CAD 家族歴、及び高血圧又は HDL-C 低下の過去の診断に関する 3 つ以上のリスク因子あり) ・4 週間以上の安定用量での HMG-CoA 還元酵素阻害薬(エゼチミブ併用又は非併用)使用あり ・空腹時 LDL-C$\geq$3.0mmol/L(115mg/dL) ・空腹時中性脂肪$\leq$4.5mmol/L(400mg/dL)
主な除外基準	・HoFH の診断歴あり ・無作為化前 4 ヶ月以内にリポタンパク質アフェレーシスを受けた患者、等	・NYHA III 又は IV の心不全 ・コントロール不良の 2 型糖尿病、高血圧あり ・LVEF$<$30%、MI、不安定狭心症、PCI、CABG、脳卒中 ・無作為化後 6 ヶ月以内に心臓手術又は血行再建術の予定あり ・コントロール不良な不整脈あり
介入方法又は比較対照の詳細	①エボロクマブ 140mgQ2W, ②エボロクマブ 420mgQM, ③プラセボ Q2W, ④プラセボ QM	①エボロクマブ 70mgQ2W, ②エボロクマブ 140mgQ2W, ③プラセボ Q2W ④エボロクマブ 280mgQM, ⑤エボロクマブ 420mgQM, ⑥プラセボ QM
試験デザイン	RCT	Phase 2 RCT
盲検化法	二重盲検法	二重盲検法
主要評価項目	・ベースラインから 12 週目の LDL-C 変化率 ・ベースラインからの LDL-C 変化率(10 週目と 12 週目の平均)	ベースラインから 12 週目の LDL-C 変化率
主な副次評価項目	・ベースラインからの 12 週目の LDL-C 絶対変化量、等	ベースラインから 12 週目の LDL-C 絶対変化量、等
統計解析手法	反復測定線形モデル	共分散分析モデル、ロジスティック回帰
サンプルサイズ	①n=110, ②n=110, ③n=54, ④n=55	①n=49, ②n=52, ③n=52, ④n=51, ⑤n=53, ⑥n=50
フォローアップ期間	12 週	12 週
対象者の主な背景要因	年齢平均値: ①52.6 歳, ②51.9 歳, ③51.1, ④46.8 性別(男性%): ①60%, ②58%, ③54%, ④56%	年齢平均値: ①64.1 歳, ②60.8 歳, ③60.2 歳, ④61.6 歳, ⑤61.3 歳, ⑥60.9 歳 性別(男性%): ①51.0%, ②61.5%, ③69.2%, ④54.9%, ⑤67.9%, ⑥72.0%
主要評価項目の結果	・LDL-C 変化率(%) (12 週目): ①-61.3, ②-55.7, ③-2.0, ④5.5 ・LDL-C 変化率(%) (10 週目と 12 週目の平均): ①-61.2, ②-63.3, ③-1.1, ④2.3	LDL-C 変化率(%)の群間差(対プラセボ): ①-52.9, ②-68.6, ④-58.2, ⑤-63.9
主な副次評価項目の結果	・LDL-C 絶対変化量(mmol/L): ①-2.6, ②-2.3, ③-0.2, ④0.1	LDL-C 絶対変化量(mmol/L)の群間差(対プラセボ): ①-2.0, ②-2.5, ④-2.1, ⑤-2.3
試験の限界	・観察期間が短く、LDL-C 低下効果の長期持続性や安全性の評価に十分でない、等	記載なし

	LAPLACE-2[34]
試験を実施した場所	17 カ国
参加者の募集期間	試験実施期間:2013.1-2013.12
対象集団	・18～80 歳 ・HMG-CoA 還元酵素阻害薬服用なしの場合は空腹時 LDL-C$\geq$150mg/dL, 非強化 HMG-CoA 還元酵素阻害薬服用ありの場合は空腹時 LDL-C$\geq$100mg/dL, 強化 HMG-CoA 還元酵素阻害薬服用ありの場合は空腹時 LDL-C$\geq$80mg/dL ・空腹時中性脂肪$\leq$400mg/dL
主な除外基準	・HMG-CoA 還元酵素阻害薬不耐症 ・NYHA III 又は IV の心不全 ・コントロール不良の不整脈、高血圧あり ・1 型糖尿病、コントロール不良の 2 型糖尿病 ・コントロール不良の甲状腺機能低下症又は甲状腺機能亢進症
介入方法又は比較対照の詳細	<ATO 10mgQD 群>①PBO SCQ2W+PBO QD, ②PBO SCQM+PBO QD, ③PBO SCQ2W+EZE 10mgQD, ④PBO SCQM+EZE 10mgQD, ⑤EVO SC140mgQ2W+PBO QD, ⑥EVO SC420mgQM+PBO QD <ATO 80mgQD 群>⑦PBO SCQ2W+ PBO QD, ⑧PBO SCQM+ PBO QD, ⑨PBO SCQ2W+EZE 10mgQD, ⑩PBO SCQM+ EZE 10mgQD, ⑪EVO SC140mgQ2W+ PBO QD, ⑫EVO SC420mgQM+ PBO QD <ROS 5mgQD 群>⑬PBO SCQ2W, ⑭PBO SCQM, ⑮EVO SC140mgQ2W, ⑯EVO SC420mgQM <ROS 40mgQD 群>⑰PBO SCQ2W, ⑱PBO SCQM, ⑲EVO SC140mgQ2W, ⑳EVO SC420mgQM <SIM 40mgQD 群>㉑PBO SCQ2W, ㉒PBO SCQM, ㉓EVO SC140mgQ2W, ㉔EVO SC420mgQM
試験デザイン	Phase 3 RCT
盲検化法	二重盲検法
主要評価項目	・ベースラインからの LDL-C 変化率(10 週目と 12 週目の平均、12 週目)
主な副次評価項目	・ベースラインからの LDL-C 絶対変化量(10 週目と 12 週目の平均、12 週目)、等
統計解析手法	反復測定線形効果モデル、等
サンプルサイズ	EVO 群:n=1,117, EZE 群: n=221, PBO 群: n=558
フォローアップ期間	12 週
対象者の主な背景要因	年齢平均値: EVO 群 59.6 歳, EZE 群 60.8 歳, PBO 群 59.9 歳 性別(男性%): EVO 群 56.0%, EZE 群 50.7%, PBO 群 52.2%
主要評価項目の結果	LDL-C 変化率(%) (10 週目と 12 週目の平均): ①8.5, ②0.4, ③-23.9, ④-19.0, ⑤-61.4, ⑥-62.5, ⑦13.1, ⑧9.8, ⑨-16.9, ⑩-21.3, ⑪-61.8, ⑫-65.1, ⑬7.6, ⑭2.8, ⑮-59.3, ⑯-63.8, ⑰6.6, ⑱0, ⑲-59.1, ⑳-62.9, ㉑3.3, ㉒6.0, ㉓-66.2, ㉔-62.4
主な副次評価項目の結果	LDL-C 絶対変化量(mg/dL) (10 週目と 12 週目の平均): ①6.8, ②-0.4, ③-32.4, ④-25.1, ⑤-76.8, ⑥-80.1, ⑦11.0, ⑧5.5, ⑨-13.0, ⑩-21.3, ⑪-58.8, ⑫-60.1, ⑬6.5, ⑭0.1, ⑯-68.9, ⑰-77.8, ⑱3.4, ⑲-4.8, ⑳-52.3, ㉑-55.3, ㉒-5.7, ㉓1.7, ㉔-83.8, ㉕-78.4
試験の限界	・安全性などの評価については観察期間が 12 週と短く、いくつかの群のサンプルサイズが小さい、等

ATO, アトルバスタチン; EVO, エボロクマブ; EZE, エゼチミブ; PBO, プラセボ; ROS, ロスバスタチン; SIM, シンバスタチン。

	LAPLACE-TIMI 57[35]
試験を実施した場所	US、カナダ、デンマーク、ハンガリー、チェコ
参加者の募集期間	試験実施期間:2011.7-2011.12
対象集団	・18~80 歳 ・高コレステロール血症の既往あり ・4 週間以上の安定用量での HMG-CoA 還元酵素阻害薬使用あり ・空腹時 LDL-C$\geq$2.2mmol/L(85mg/dL) ・空腹時中性脂肪$\leq$400mg/dL
主な除外基準	・無作為化前 3 ヶ月以内の MI、不安定狭心症、PCI、CABG 又は脳卒中 ・1 型糖尿病又はコントロール不良の 2 型糖尿病 ・コントロール不良の高血圧あり ・NYHA III 又は IV の心不全、又は既知の LVEF<30% ・コントロール不良の不整脈あり
介入方法又は比較対照の詳細	①プラセボ Q2W, ②エボロクマブ 70mgQ2W, ③エボロクマブ 105mgQ2W, ④エボロクマブ 140mgQ2W, ⑤プラセボ Q4W, ⑥エボロクマブ 280mgQ4W, ⑦エボロクマブ 350mgQ4W, ⑧エボロクマブ 420mgQ4W
試験デザイン	Phase 2 RCT
盲検化法	二重盲検法
主要評価項目	ベースラインから 12 週目の LDL-C 変化率
主な副次評価項目	ベースラインから 12 週目の LDL-C 絶対変化量、等
統計解析手法	共分散分析モデル
サンプルサイズ	①n=78, ②n=79, ③n=79, ④n=78, ⑤n=79, ⑥n=79, ⑦n=79, ⑧n=80
フォローアップ期間	12 週
対象者の主な背景要因	年齢中央値: ①61.0 歳, ②62.0 歳, ③59.0 歳, ④63.5 歳, ⑤63.0 歳, ⑥61.0 歳, ⑦64.0 歳, ⑧63.0 歳 性別(男性%): ①46%, ②44%, ③68%, ④42%, ⑤47%, ⑥49%, ⑦52%, ⑧45%
主要評価項目の結果	LDL-C 変化率(%)の群間差(対プラセボ): ②-41.8, ③-60.2, ④-66.1, ⑥-41.8, ⑦-50.0, ⑧-50.3
主な副次評価項目の結果	LDL-C 絶対変化量(mmol/L)の群間差(対プラセボ): ②-1.30, ③-1.96, ④-2.04, ⑥-1.31, ⑦-1.58, ⑧-1.58
試験の限界	記載なし

図表 3-11.量的統合の組み入れ対象となった臨床研究等の詳細[治療中断、治療アドヒアランス]

	Niu2024[39, 40, 62]
試験を実施した場所	US
参加者の募集期間	実施期間:2021.1.1-2023.10.31
対象集団	・2022.1.1-2022.10.31 の間にインクリシラン、アリオクマブ又はエボロクマブのレセプトがある 18 歳以上の患者 ・起点日前 12 ヶ月の登録データあり ・起点日以降 12 ヶ月の登録データあり
主な除外基準	記載なし
介入方法又は比較対照の詳細	①インクリシラン, ②アリオクマブ, ③エボロクマブ
試験デザイン	US Komodo Health database を使用したレセプトデータ解析による後ろ向き観察研究
盲検化法	非該当
主要評価項目	投与開始から 12 ヶ月時点の治療アドヒアランス、治療継続率
主な副次評価項目	記載なし
統計解析手法	傾向スコアマッチング
サンプルサイズ	①n=852, ②n=8,878, ③n=27,171
フォローアップ期間	12 ヶ月
対象者の主な背景要因	年齢平均値: ①69.7 歳, ②66.2 歳, ③64.5 歳 性別(男性%): ①45.8%, ②44.9%, ③48.6%
主要評価項目の結果	12 ヶ月時点の PDC(傾向スコアマッチング後):①0.90, ②0.71, ③0.70 12 ヶ月時点の治療継続率(%): ①80.2, ②56.6, ③56.3
主な副次評価項目の結果	N/A
試験の限界	・レセプトデータは研究を目的として収集されていないため、臨床的な変数の詳細が限られており、欠損データや入力誤りの疑いがある ・投与開始時点から 12 ヶ月以前の臨床特性や薬物治療内容については把握できてない、等

3.3 製造販売業者が実施した検証試験の一覧と概要

インクリシランの日本における薬事承認申請にあたっては、外国第Ⅱ相試験(ORION-1)をブリッジング対象試験として、日本人高コレステロール血症患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(ORION-15)を実施し、ORION-15の結果ブリッジング成立条件が満たされたことから、検証試験である3つの外国第Ⅲ相試験(ORION-9, ORION-10, ORION-11)を外挿することとした。また、海外の薬事承認申請にあたっては、検証試験としてORION-9、ORION-10、ORION-11の3試験が実施された。検証試験等の一覧と概要を図表 3-12 及び図表 3-13 に示す。

図表 3-12. 検証試験等の一覧(図表 3-8(1)RCT より再掲)

著者発表年*1	臨床試験名	研究 デザイン	対象集団	介入又は比較対照	サンプルサイズ	主要アウトカム*2	Ref
インクリシラン							
Yamashita2024	ORION-15 (NCT04666298)	RCT	CAD 既往あり、ハイリスク、又は HeFH 患者	①インクリシラン 100mg ②インクリシラン 200mg ③インクリシラン 300mg ④プラセボ	①n=55 ②n=101 ③n=99 ④n=57	● LDL-C 変化率	[14, 41]
Huo2023	ORION-18 (NCT04765657)	RCT	ASCVD 又は ASCVD と同等のリスクありの患者	①インクリシラン 300mg ②プラセボ	①n=170 ②n=174	● LDL-C 変化率	[42]
Luo2023	ORION-14 (NCT04774003)	RCT	高コレステロール血症患者	①インクリシラン 100mg ②インクリシラン 300mg ③プラセボ	①n=15 ②n=15 ③n=10	● PK ● PCSK9 及び LDL-C 値	[43]
Raal2020	ORION-9 (NCT03397121)	RCT	HeFH 患者	①インクリシラン 300mg ②プラセボ	①n=242 ②n=240	● LDL-C 変化率 ● LDL-C 期間平均変化率	[14, 30, 36]
Ray2020	ORION-10 (NCT03399370)	RCT	ASCVD 既往ありの患者	①インクリシラン 300mg ②プラセボ	①n=781 ②n=780	● LDL-C 変化率 ● LDL-C 期間平均変化率	[14, 31, 36]
Ray2020	ORION-11 (NCT03400800)	RCT	ASCVD 既往あり又は ASCVD と同等のリスクありの患者	①インクリシラン 300mg ②プラセボ	①n=810 ②n=807	● LDL-C 変化率 ● LDL-C 期間平均変化率	[14, 31, 36]
Ray2017	ORION-1 (NCT02597127)	RCT	ASCVD 既往あり又は ASCVD と同等のリスクありの患者	①インクリシラン 200mg 単回投与 ②インクリシラン 300mg 単回投与 ③インクリシラン 500mg 単回投与 ④プラセボ単回投与 ⑤インクリシラン 100mg 二回投与 ⑥インクリシラン 200mg 二回投与 ⑦インクリシラン 300mg 二回投与 ⑧プラセボ二回投与	①n=60 ②n=61 ③n=65 ④n=65 ⑤n=61 ⑥n=62 ⑦n=61 ⑧n=62	● LDL-C 変化率	[14, 32]

*1 主要な論文の情報を記載した

*2 当該文献で報告されている主要なアウトカムを記載

図表 3-13. 検証的試験の詳細(図表 3-10(1) インクリシランより再掲)

	ORION-15[14, 41]	ORION-18[42]
試験を実施した場所	日本	中国、韓国、シンガポール、台湾
参加者の募集期間	試験実施期間:2021.1-2022.10	試験実施期間:2021.3.1-2022.7.8
対象集団	・20 歳以上 ・CAD 既往歴あり又は JAS2017 ガイドラインによるハイリスク(糖尿病、CKD、非心原性脳梗塞、PAD 又はその他のリスク因子の組み合わせで吹田スコアによりハイリスクと分類される)、又は HeFH ・HMG-CoA 還元酵素阻害薬治療中の場合は最大耐用量であること ・HMG-CoA 還元酵素阻害薬治療中でない場合は少なくとも 1 種類の HMG-CoA 還元酵素阻害薬に対して不耐であること、等	・18 歳以上 ・ASCVD (ACS, 安定した CHD、血管再建術後、虚血性心筋症、虚血性脳卒中、TIA、末梢動脈硬化)ありかつ LDL-C$\geq$1.8mmol/L、又は ASCVD ハイリスク(LDL-C$\geq$4.9mmol/L、糖尿病、Chinese ASCVD Risk Assessment Flow Chart で評価した 10 年 ASCVD ハイリスク、地域のガイドラインで標的 LDL-C<100mg/dL)かつ LDL-C$\geq$2.6mmol/L ・HMG-CoA 還元酵素阻害薬治療中の場合は最大耐用量であること ・HMG-CoA 還元酵素阻害薬治療中でない場合は少なくとも 2 種類の HMG-CoA 還元酵素阻害薬のすべての用量に対して不耐であること、等
主な除外基準	・HoFH ・スクリーニング前 90 日以内に PCSK9 に対するモノクローナル抗体による治療あり ・無作為化前 3 ヶ月以内に主要な有害 CV イベントあり、等	・HoFH ・無作為化前 3 ヶ月以内に主要な有害 CV イベントあり ・余命 2 年未満となる危険性のある重篤な非 CV 疾患の合併、活動性肝疾患、等
介入方法又は比較対照の詳細	①インクリシラン 100mg, ②インクリシラン 200mg, ③インクリシラン 300mg, ④プラセボ	①インクリシラン 300mg, ②プラセボ
試験デザイン	Phase 2 RCT	Phase 3 RCT
盲検化法	二重盲検法	二重盲検法
主要評価項目	ベースラインから 180 日目の LDL-C 変化率	ベースラインから 330 日目の LDL-C 変化率
主な副次評価項目	・ベースラインから 180 日目の PCSK9 変化率 ・ベースラインから 180 日目の LDL-C 絶対変化量	・90 日目から 360 日目の期間平均 LDL-C 変化率 ・90 日目から 360 日目の期間平均 LDL-C 絶対変化量、等
統計解析手法	反復測定混合モデル	反復測定混合モデル
サンプルサイズ	①n=55, ②n=101, ③n=99, ④n=57	①n=170, ②n=174
フォローアップ期間	12 ヶ月	12 ヶ月
対象者の主な背景要因	年齢平均値: ①62.7 歳, ②64.7 歳, ③63.0 歳, ④63.8 歳 性別(男性%): ①65.5%, ②79.2%, ③77.8%, ④68.4%	年齢平均値: ①58.8 歳, ②60.1 歳 性別(男性%): ①76.5%, ②73.0%
主要評価項目の結果	LDL-C 変化率(%): ①-47.6, ②-51.9, ③-56.3, ④9.0	LDL-C 変化率(%): ①-55.8, ②1.4
主な副次評価項目の結果	・PCSK9 変化率(%): ①-63.3, ②-70.8, ③-76.2, ④3.1 ・LDL-C 絶対変化量(mg/dL): ①-49.3, ②-53.9, ③-57.7, ④13.2	・期間平均 LDL-C 変化率(%): ①-53.2, ②3.1 ・期間平均 LDL-C 絶対変化量(mg/dL): ①-56.1, ②2.9
試験の限界	・日本人を対象とした長期(>1 年)の有効性及び安全性データがない ・CV アウトカム減少に対する効果は示せていない	・ASCVD ハイリスクの患者数が少ない ・観察期間が短い、等

	ORION-14[43]	ORION-9[14, 30, 36]
試験を実施した場所	中国	US、カナダ、南アフリカ、オランダ、スペイン、デンマーク、スウェーデン、チェコ
参加者の募集期間	-	試験実施期間:2017.12-2019.9
対象集団	・18 歳以上 ・スクリーニング時 LDL-C$\geq$100mg/dL ・スクリーニング時の空腹時中性脂肪<400mg/dL ・HMG-CoA 還元酵素阻害薬治療中の場合は最大耐用量であること ・HMG-CoA 還元酵素阻害薬治療中でない場合は少なくとも 2 種類の HMG-CoA 還元酵素阻害薬のすべての用量に対して不耐であること、等	・18 歳以上 ・HeFH の診断歴、かつ/又は無治療で LDL-C>190mg/dL かつ、FH の家族歴、高コレステロール、FH を示唆する早期心疾患のいずれかがある ・HMG-CoA 還元酵素阻害薬治療中の場合は最大耐用量であること ・HMG-CoA 還元酵素阻害薬治療中でない場合は少なくとも 2 種類の HMG-CoA 還元酵素阻害薬のすべての用量に対して不耐であること、等
主な除外基準	・HoFH ・NYHA III 又は IV の心不全、コントロール不良の 2 型糖尿病、コントロール不良の重度の高血圧、活動性腎疾患、HIV 感染、等	・NYHA IV の心不全又は LVEF<25% ・スクリーニング前 90 日以内に PCSK9 に対するモノクローナル抗体による治療あり、等
介入方法又は比較対照の詳細	①インクリシラン 100mg, ②インクリシラン 300mg, ③プラセボ	①インクリシラン 300mg, ②プラセボ
試験デザイン	RCT	Phase 3 RCT
盲検化法	二重盲検法	二重盲検法
主要評価項目	・PK ・90 日目までの PCSK9 及び LDL-C レベル	・ベースラインから 510 日目の LDL-C 変化率 ・90 日目から 540 日目の期間平均 LDL-C 変化率
主な副次評価項目	PD、インクリシランの免疫原性、安全性、忍容性	ベースラインから 510 日目の LDL-C 絶対変化量、等
統計解析手法	反復測定混合モデル	共分散分析モデル、反復測定混合効果モデル
サンプルサイズ	①n=15, ②n=15, ③n=10	①n=242, ②n=240
フォローアップ期間	90 日	540 日(治療期間 450 日+追跡期間 90 日)
対象者の主な背景要因	年齢平均値: ①62.6 歳, ②59.5 歳, ③57.3 歳 性別(男性%): ①26.7%, ②20.0%, ③40.0%	年齢中央値: ①56 歳, ②56 歳 性別(男性%): ①46.3%, ②47.9%
主要評価項目の結果	・PK: 平均半減期(時間) ①6.6, ②6.5 ・ベースラインからの PCSK9 変化率(%): (90 日目)①-56.4, ②-74.9, ③3.6 ・ベースラインからの LDL-C 変化率(%): (90 日目)①-49.6, ②-58.3, ③-19.3	・LDL-C 変化率(%): ①-39.7, ②8.2 ・期間平均変化率(%): ①-38.1, ②6.2
主な副次評価項目の結果	AE 発生割合(%): インクリシラン群(①及び②)66.7, ③60.0	LDL-C 絶対変化量(mg/dL): ①-59.0, ②9.9
試験の限界	・サンプルサイズが小さい ・観察期間が短い	記載なし

	ORION-10[14, 31, 36]	ORION-11[14, 31, 36]
試験を実施した場所	US	チェコ、ドイツ、ハンガリー、ポーランド、南アフリカ、ウクライナ、UK
参加者の募集期間	最初のスクリーニング:2017.12.15	最初のスクリーニング:2017.10.27
対象集団	・18 歳以上 ・ASCVD(CHD, CVD 又は PAD)既往歴あり ・スクリーニング時 LDL-C$\geq$70mg/dL ・スクリーニング時の空腹時中性脂肪<400mg/dL ・eGFR>30mL/min/1.73m² ・HMG-CoA 還元酵素阻害薬治療中の場合は最大耐用量であること ・HMG-CoA 還元酵素阻害薬治療中でない場合は少なくとも 2 種類の HMG-CoA 還元酵素阻害薬のすべての用量に対して不耐であること ・脂質低下療法(HMG-CoA 還元酵素阻害薬やエゼチミブ)はスクリーニング前 30 日以上用量が一定であり、研究期間中に用量変更の予定がないこと、等	・18 歳以上 ・ASCVD(CHD, CVD 又は PAD)既往歴あり、又は ASCVD と同等のリスクあり(2 型糖尿病、FH、Framingham Risk Score で評価した 10 年 CV リスクの標的 LDL-C<100mg/dL ・スクリーニング時に ASCVD 患者は LDL-C$\geq$70mg/dL、ASCVD と同等のリスクありの患者は LDL-C$\geq$100mg/dL ・スクリーニング時の空腹時中性脂肪<400mg/dL ・eGFR>30mL/min/1.73m² ・HMG-CoA 還元酵素阻害薬治療中の場合は最大耐用量であること ・HMG-CoA 還元酵素阻害薬治療中でない場合は少なくとも 2 種類の HMG-CoA 還元酵素阻害薬のすべての用量に対して不耐であること ・脂質低下療法(HMG-CoA 還元酵素阻害薬やエゼチミブ)はスクリーニング前 30 日以上用量が一定であり、研究期間中に用量変更の予定がないこと、等
主な除外基準	・NYHA IV 又は LVEF<25% ・スクリーニングから 90 日以内に PCSK9 に対するモノクローナル抗体による治療あり、等	・NYHA IV 又は LVEF<25% ・スクリーニング前 90 日以内に PCSK9 に対するモノクローナル抗体による治療あり、等
介入方法又は比較対照の詳細	①インクリシラン 300mg, ②プラセボ	①インクリシラン 300mg, ②プラセボ
試験デザイン	Phase 3 RCT	Phase 3 RCT
盲検化法	二重盲検法	二重盲検法
主要評価項目	・ベースラインから 510 日目の LDL-C 変化率 ・90 日目から 540 日目の期間平均 LDL-C 変化率	・ベースラインから 510 日目の LDL-C 変化率 ・90 日目から 540 日目の期間平均 LDL-C 変化率
主な副次評価項目	ベースラインから 510 日目の LDL-C 絶対変化量、等	ベースラインから 510 日目の LDL-C 絶対変化量、等
統計解析手法	共分散分析モデル、反復測定混合モデル	共分散分析モデル、反復測定混合モデル
サンプルサイズ	①n=781, ②n=780	①n=810, ②n=807
フォローアップ期間	540 日(治療期間 450 日+追跡期間 90 日)	540 日(治療期間 450 日+追跡期間 90 日)
対象者の主な背景要因	年齢平均値: ①66.4 歳, ②65.7 歳 性別(男性%): ①68.5%, ②70.3%	年齢平均値: ①64.8 歳, ②64.8 歳 性別(男性%): ①71.5%, ②72.0%
主要評価項目の結果	・LDL-C 変化率(%): ①-51.3, ②1.0 ・期間平均 LDL-C 変化率(%): ①-51.3, ②2.5	・LDL-C 変化率(%): ①-45.8, ②4.0 ・期間平均 LDL-C 変化率(%): ①-45.8, ②3.4
主な副次評価項目の結果	LDL-C 絶対変化量(mg/dL): ①-56.2, ②-2.1	LDL-C 絶対変化量(mg/dL): ①-50.9, ②1.0
試験の限界	記載なし	記載なし

	ORION-1[14, 32]
試験を実施した場所	US、カナダ、オランダ、UK、ドイツ
参加者の募集期間	-
対象集団	・18 歳以上 ・ASCVD 既往歴あり、又は ASCVD と同等のリスクあり(2 型糖尿病、FH、Framingham Risk Score で評価した 10 年 CV リスクあり) ・スクリーニング時に ASCVD 患者は LDL-C$\geq$70mg/dL、ASCVD と同等のリスクありの患者は LDL-C$\geq$100mg/dL ・スクリーニング時の空腹時中性脂肪<400mg/dL ・eGFR>30mL/min/1.73m² ・HMG-CoA 還元酵素阻害薬治療中の場合は最大耐用量であること ・脂質低下療法(HMG-CoA 還元酵素阻害薬やエゼチミブ)はスクリーニング前 30 日以上用量が一定であり、研究期間中に用量変更の予定がないこと、等
主な除外基準	・NYHA II, III, IV 又は LVEF<30% ・出血性脳卒中の既往歴 ・無作為化前 6 ヶ月以内に主要有害心イベントを起こしている ・無作為化前に降圧剤でコントロール不良の高血圧(SBP>180mmHg 又は DBP>110mmHg)がある ・無作為化前にコントロール不良の 2 型糖尿病(HbA1c>10.0%)がある ・スクリーニング前 90 日以内に PCSK9 に対するモノクローナル抗体による治療あり、等
介入方法又は比較対照の詳細	①インクリシラン一回投与 200mg, ②インクリシラン一回投与 300mg, ③インクリシラン一回投与 500mg, ④プラセボ一回投与 ⑤インクリシラン二回投与 100mg, ⑥インクリシラン二回投与 200mg, ⑦インクリシラン二回投与 300mg, ⑧プラセボ二回投与
試験デザイン	Phase 2 RCT
盲検化法	二重盲検法
主要評価項目	ベースラインから 180 日目の LDL-C 変化率
主な副次評価項目	ベースラインから 180 日目の PCSK9 変化率、脂質測定値の変化率、等
統計解析手法	反復測定線形効果モデル
サンプルサイズ	①n=60, ②n=61, ③n=65, ④n=65, ⑤n=61, ⑥n=62, ⑦n=61, ⑧n=62
フォローアップ期間	210 日
対象者の主な背景要因	年齢平均値: ①63.9 歳, ②63.9 歳, ③62.1 歳, ④62.0 歳, ⑤65.2 歳, ⑥62.3 歳, ⑦64.1 歳, ⑧62.8 歳 性別(男性%): ①65%, ②67%, ③71%, ④65%, ⑤62%, ⑥63%, ⑦74%, ⑧53%
主要評価項目の結果	LDL-C 変化率(%): ①-27.9, ②-38.4, ③-41.9, ④2.1, ⑤-35.5, ⑥-44.9, ⑦-52.6, ⑧1.8
主な副次評価項目の結果	PCSK9 変化率(%): ①-47.9, ②-56.0, ③-59.3, ④2.2, ⑤-53.2, ⑥-66.2, ⑦-69.1, ⑧-1.2
試験の限界	試験の規模が小さく観察期間が短いため、頻度の低い重篤な副作用やより長期の観察期間後に現れる可能性のある副作用を除外することができない

3.4 システマティックレビューのリサーチクエスチョン(異なる比較対照あるいは単群試験)

該当なし

3.5 システマティックレビューの結果 (異なる比較対照あるいは単群試験)

該当なし

3.6 既存データの再解析

該当なし

3.7 メタアナリシスの詳細

3.7.1 方法

LDL-C 変化量について、3.2 節の SR により、分析対象集団(a)の比較対照技術である SoC とインクリシランを直接比較した RCT が複数収集されたため、直接比較のメタアナリシスの実施を検討した。

質的統合に組み入れられた RCT16 試験のうち、インクリシラン+SoC と SoC を直接比較した RCT は 7 試験 (ORION-1,9,10,11,14,15,18[30-32, 41-43]) であった。7 試験のうち 1 試験 (ORION-9[1]) は FH (HeFH) を対象とした試験であり、残り 6 試験は ASCVD 既往ありまたは同等のリスクありの患者を対象とした試験であった。

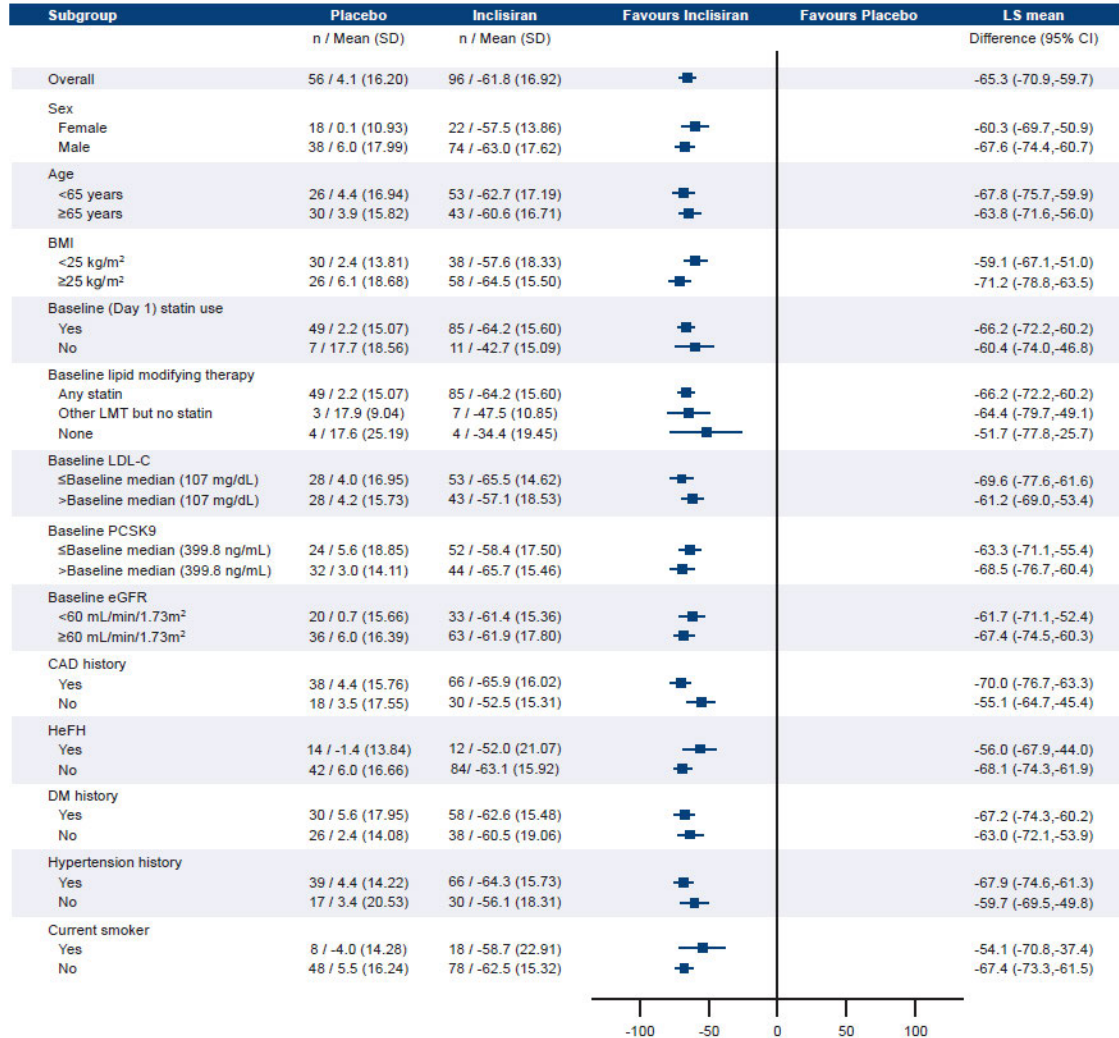
分析対象集団 (a) は non-FH である者のうち、動脈硬化性疾患の既往があり、(自己)注射による継続的な治療実施が困難である者という集団であるが、収集された 6 試験はいずれも対象患者に一部 FH 患者を含むため、non-FH のサブグループ解析結果が追加的有用性の評価により適切なエビデンスであると考えた。6 試験のうち non-FH のサブグループ解析結果を報告していたのは ORION-15[41]のみであった。ORION-15 の対象集団は日本人であることも考慮すると対象集団として最も適切なエビデンスであると考え、ORION-15 の non-FH のサブグループ解析結果により追加的有用性を評価した。

3.7.2 結果

ORION-15 のインクリシラン 300mg 群、プラセボ群においてサブグループ解析の対象となった non-FH 患者はそれぞれ 84 例、42 例であり、ベースラインから 180 日の LDL-C の変化率の平均 (SD) はそれぞれ -63.1% (15.92)、6.0% (16.66) であった。LDL-C 変化率の群間差 [95%CI] は -68.1% [-74.3, -61.9] であり、インクリシランはプラセボよりも統計的に有意に LDL-C を減少させることが示された [41] (図表 3-14)。

図表 3-14. HeFH サブグループにおけるベースラインから 180 日の LDL-C 変化率
(Yamashita2024[41]の Supplementary Fig2 (c)を引用)

Inclisiran sodium 300 mg



3.7.3 考察

分析対象集団(a)における SoC との比較について、直接比較のメタアナリシスを検討したが、対象集団として適切な non-FH のエビデンスは ORION-15 のサブグループ解析結果のみであったため、統計学的な統合は行わず、ORION-15 の結果より追加的有用性を評価した。Non-FH というサブグループではサンプルサイズが小さくなるため検出力の低下が懸念されたが、インクリランは SoC より統計学的に有意に LDL-C を減少させる結果であった。ただし対象集団は non-FH であるものの、動脈硬化性疾患の既往のない患者も含まれている点、(自己)注射による継続的な治療実施が困難である者は識別できない点は限界点である。

3.8 間接比較やネットワークメタアナリシスの結果

3.8.1 解析方針

(A) LDL-C 変化量

3.2 節の SR により収集されたインクリシランと SoC を比較した RCT7 試験 (ORION-1,9,10,11,14,15,18[30-32, 41-43])、エボロクマブと SoC を比較した RCT10 試験 (FOURIER[20], LAPLACE-2[34], LAPLACE-TIMI 57[35], HUA TUO[45], NCT04613167[46], HUYGENS[47], YUKAWA[51], NCT04992065[44], YUKAWA-2[37], RUTHERFORD-2[33])を用いて SoC をアンカーとした NMA の実施を検討した。収集された RCT について、対象集団、治療群、対象アウトカムの観点で比較のネットワークを構成可能か、試験間の異質性が懸念されるか、以下のように検討を行った。

(i) 対象集団

分析対象集団(b)は non-FH 患者を対象とし、動脈硬化性疾患の既往のある者のうち、(自己)注射による継続的な治療実施が困難である者を除いた集団であるが、収集した RCT より(自己)注射による継続的な治療実施が困難であるかどうかの識別は難しいため non-FH であることを重視してエビデンスを整理した。SR で収集された 17 試験のうち、2 試験 (ORION-9[30]、RUTHERFORD-2[33])は HeFH 患者を対象とした試験であり、残りの 15 試験は ASCVD 既往ありまたは同等のリスクの高コレステロール血症患者を対象としていた。ただし ASCVD 既往と同等のリスク患者として、患者組み入れ基準で HeFH 患者を許容している試験もあり、対象集団には HeFH も含まれている可能性がある。ORION 試験 (ORION-10,11,15,18[31, 41, 42])では FH も対象に含まれていることが患者背景情報より確認された。よって 15 試験の中でも non-FH のサブグループ解析結果が、より分析対象集団として適切であると考えた。インクリシランを評価した 7 試験のうち non-FH のサブグループ解析結果があるのは 3.7.1 節でも記載したように ORION-15 のみであった。一方エボロクマブを対象とした試験で non-FH を対象としたサブグループ解析結果は報告されていなかったため、分析にはインクリシランのエビデンスとして ORION-15 の non-HeFH サブグループ解析結果、エボロクマブのエビデンスとしては non-FH に限定しないすべての試験を組み入れ対象とした。

分析対象集団(c)、(d)は FH 患者を対象とし、動脈硬化性疾患の既往により集団を分けられているが、HeFH を対象とした 2 試験 (ORION-9[30]、RUTHERFORD-2[33])は既往あり、なしの混合集団であり、両試験において既往の有無によるサブグループ解析結果も報告されていない。ORION-15 において、ASCVD 既往あり、なしで LDL-C 変化に大きな差は認められなかったことも考慮し、枠組み(c)(d)を合わせた集団として評価することとした。また ORION-15[41]では HeFH のサブグループ解析結果が報告されているため、枠組み(c)(d)の分析対象として組み入れた。

(ii) 治療の用量、用法

インクリシランについては日本の承認用量である 300mg を対象とした。

エボロクマブについては先行研究である Burnett2022[24]と同様に日本の承認用量のうち 140mg 2 週に 1 回投与(Q2W)を対象とした。FOURIER 試験[7]では 140mg Q2W 及び 420mg 月 1 回投与(QM)の 2 レジメンを混合した群であったが、420mg QM の患者割合は 10.1%と低いこと、ランダム化の担保という観点から 2 レジメン混合の群(ITT 対象集団)を分析に組み入れた。HUYGENS[47]では 420mg QM の治療群のみを分析対象としているため、分析から除外した。

(iii) アウトカム

アウトカムは LDL-C のベースラインからの変化率とした。各群のベースラインからの変化率の報告がなく、変化量の群間差のみの報告である研究もあったため、NMA では変化量の群間差をアウトカムのインプットデータとして用いる方針とした。

アウトカムの評価期間について、インクリシランを評価した ORION 試験では最大 540 日の追跡期間であるものの、エボロクマブの 9 試験のうち 6 試験の追跡期間が 12 週、その他は 6 ヶ月、52 週、26 ヶ月(追跡期間中央値)であった。インクリシランの用法は初回投与から 3 ヶ月後の 2 回投与を基本とし、以降 6 ヶ月に 1 回投与となること、ORION 試験では約 150 日で LDL-C 変化がプラトーに達していることから、両治療の効果を見るのに十分な期間は 24 週前後と考えた。エボロクマブの最短の追跡期間が 12 週であるため、NMA では 24 週±12 週(12 週(84 日)以上、36 週(9 ヶ月、270 日)以下)の評価時点のデータを対象とした。

(iv) その他

その他の観点として、各試験のエゼチミブ治療の併用割合について確認した。収集された 17 試験のエゼチミブ併用割合は 0-100%(治療群での割合)と多岐にわたるが、エゼチミブの併用有無のサブグループ解析結果(LAPLACE-TIMI 57[35]、RUTHERFORD-2[33])において、LDL-C 変化率の群間差はエゼチミブ併用あり、なしとも同じ傾向(LAPLACE-TIMI 57 において Ezetimibe(concomitant): -68.8%、Ezetimibe(not concomitant): -66.4%[35]、RUTHERFORD-2 では本文中にエゼチミブの併用との関連がなかったと記載[33])であったことから、バックグラウンド治療としてのエゼチミブの併用は効果修飾因子でないと考え、すべての試験が NMA の組み入れ対象であると考えた。

また試験によって高強度 HMG-CoA 還元酵素阻害薬の併用割合は異なる(0%-82.7%)が、HMG-CoA 還元酵素阻害薬強度によるサブグループ解析結果(ORION-10,11,18[31, 42]、LAPLACE-TIMI 57[35])において、LDL-C 変化率のインクリシラン群とプラセボ群との群間差はいずれの HMG-CoA 還元酵素阻害薬強度においても同じ傾向であったことから、HMG-CoA 還元酵素阻害薬強度及び HMG-CoA 還元酵素阻害薬の種類(アトルバスタチン、ロスバスタチン

等)は効果修飾因子ではないと考え、すべての試験が NMA の組み入れ対象であると考えた。

以上の検討の結果、分析対象集団(b)、及び(c)(d)の NMA に組み入れることになった直接比較試験の一覧及びネットワーク図を図表 3-15 及び図表 3-16 に示す。

図表 3-15. 直接比較試験の一覧

1) 分析対象集団(b)

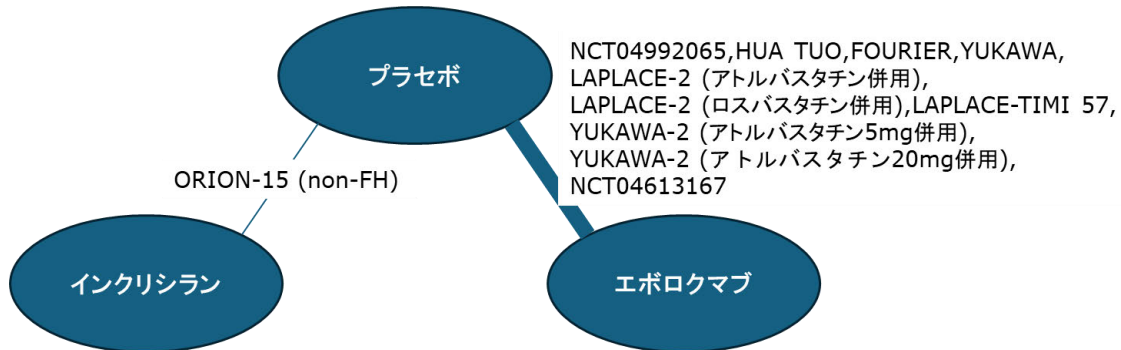
試験名	インクリシラン	エボロクマブ	SoC
ORION-15	○		○
NCT04992065		○	○
HUA TUO		○	○
FOURIER		○	○
YUKAWA		○	○
LAPLACE-2		○	○
LAPLACE-TIMI 57		○	○
YUKAWA-2		○	○
NCT04613167		○	○

2) 分析対象集団(c)(d)

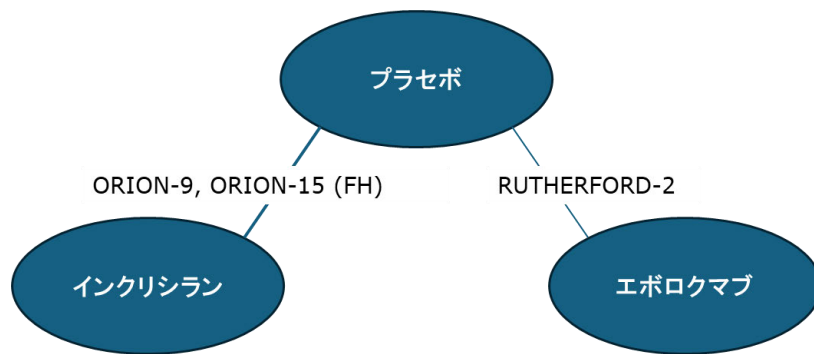
試験名	インクリシラン	エボロクマブ	SoC
ORION-9	○		○
ORION-15	○		○
RUTHERFORD-2		○	○

図表 3-16. ネットワーク図

1) 分析対象集団(b)



2) 分析対象集団(c)(d)



(B) 治療中断、治療アドヒアランス

3.2 節の SR によりインクリシランのみを評価した観察研究が 2 件、エボロクマブのみを評価した研究が 22 件、インクリシランとエボロクマブを比較した観察研究が 3 件(1 研究)収集された。これらの研究をもとに間接比較についても検討したが、インクリシランのみを評価した観察研究 2 件、エボロクマブのみを評価した研究 22 件ではアンカーとなる共通治療はなく、単群の観察研究による間接比較を実施するより、傾向スコアマッチングにより直接比較している観察研究のほうがエビデンスレベルが高いと考えた。従って間接比較は実施せず、インクリシランとエボロクマブを直接比較した観察研究 1 研究[39, 40, 62]の結果をもとに追加的有用性を評価する方針とした。

3.8.2 統計解析

LDL-C 変化量の NMA はベイズ理論に基づきマルコフモンテカルロシミュレーションにより実施した。プラセボを reference 治療とし、ベースラインからの変化量は正規分布に従うと仮定した線形回帰モデルにより推計した。収束は Brooks-Gelman-Rubin (BGR) 診断および history プロット等から視覚的に判断した。試験間の異質性は固定効果モデル及び変量効果モデルにより検討した。一貫性については、本分析ではプラセボをアンカーとしてインクリシランとエボロクマブを間接比較する閉じたループ(closed loop)のないネットワークであるため、一貫性の検証は実施していない。解析には WinBUGS version 1.4 を使用した。解析の設定を図表 3-17 に示す。

図表 3-17. NMA の解析設定

項目	設定
データ型	連続量(試験レベル)
使用するデータ	変化量の群間差、SE
アウトプット	変化量の群間差、95%信用区間(CrI)
分布	正規分布
事前分布	治療効果: 無情報事前分布 $N(0, 100^2)$ 試験間の異質性: 一様分布 $U(0,5)$
サンプリング	Gibbs サンプリング
シミュレーション回数	100,000 回 (burn-in: 50,000 回、chain: 3)
解析ソフトウェア	WinBUGS version1.4

3.8.3 結果

(A) LDL-C 変化量

(i) 分析対象集団(b)

分析対象集団(b)におけるインクリシラン+SoC 及びエボロクマブ+SoC のプラセボ+SoC との LDL-C 変化率の群間差を図表 3-18 に示す。インクリシラン+SoC 及びエボロクマブ+SoC とともに固定効果モデル、変量効果モデルのいずれにおいても統計学的に有意にプラセボ+SoC より LDL-C を減少させることが示された。

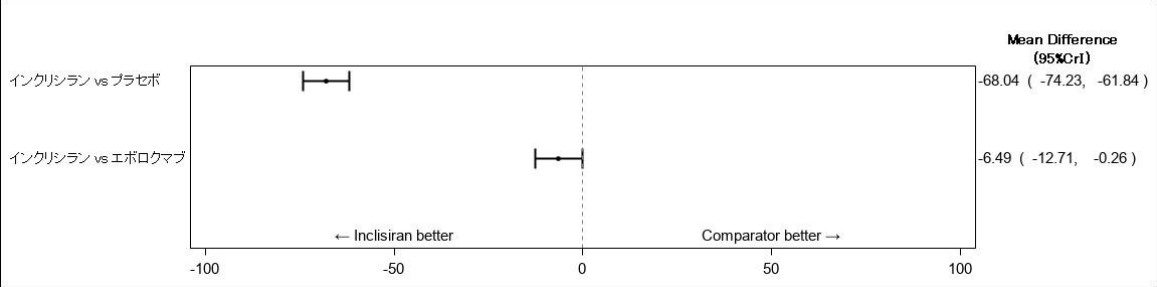
図表 3-18. 分析対象集団(b):LDL-C 変化率のプラセボとの群間差

	プラセボ+SoC との変化量の群間差、平均値[95%CrI]	
	固定効果モデル	変量効果モデル
インクリシラン+SoC	-68.04 [-74.23, -61.84]	-67.94 [-77.94, -57.91]
エボロクマブ+SoC	-61.55 [-62.10, -61.00]	-68.47 [-71.81, -65.23]
DIC	117.241	60.087

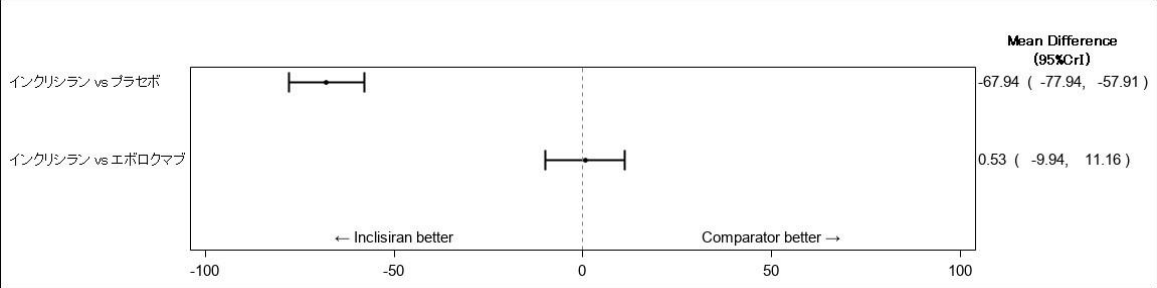
インクリシラン+SoC とエボロクマブ+SoC の LDL-C 変化率の群間差を図表 3-19 に示す。固定効果モデル及び変量効果モデルにおける群間差[95%CrI]はそれぞれ-6.49% [-12.71, -0.26]、0.53% [-9.94, 11.16]であった。固定効果モデルではインクリシラン+SoC はエボロクマブ+SoC よりも統計的に有意に LDL-C を減少させる結果であったが、変量効果モデルでは群間差はほぼ 0 であった。

図表 3-19. 分析対象集団(b): インクリシランと各薬剤の LDL-C 変化率の群間差

固定効果モデル



変量効果モデル



(ii) 分析対象集団(c)(d)

分析対象集団(c)(d)におけるインクリシラン及びエボロクマブのプラセボとの LDL-C 変化率の群間差を図表 3-20.に示す。インクリシラン及びエボロクマブともに固定効果モデル、変量効果モデルのいずれにおいても統計学的に有意にプラセボより LDL-C を減少させることが示された。

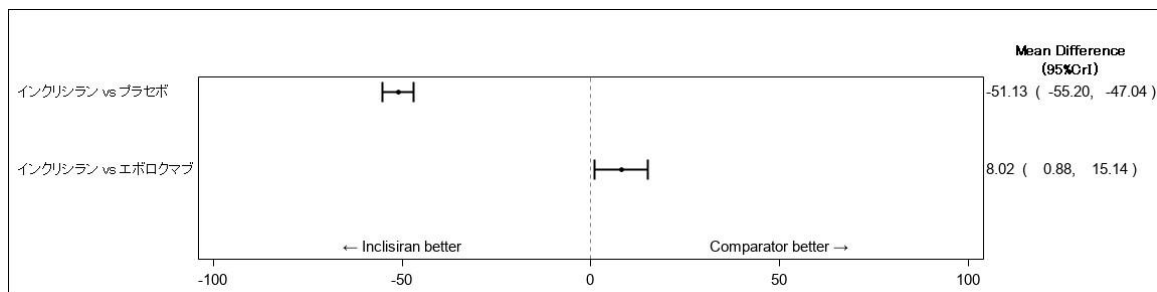
図表 3-20. 分析対象集団(c)(d):LDL-C 変化率のプラセボとの群間差

	プラセボとの変化量の群間差、平均値[95%CrI]	
	固定効果モデル	変量効果モデル
インクリシラン+SoC	-51.13 [-55.20, -47.04]	-51.57 [-58.08, -45.51]
エボロクマブ+SoC	-59.14 [-64.97, -53.32]	-59.10 [-67.26, -50.87]
DIC	17.618	17.822

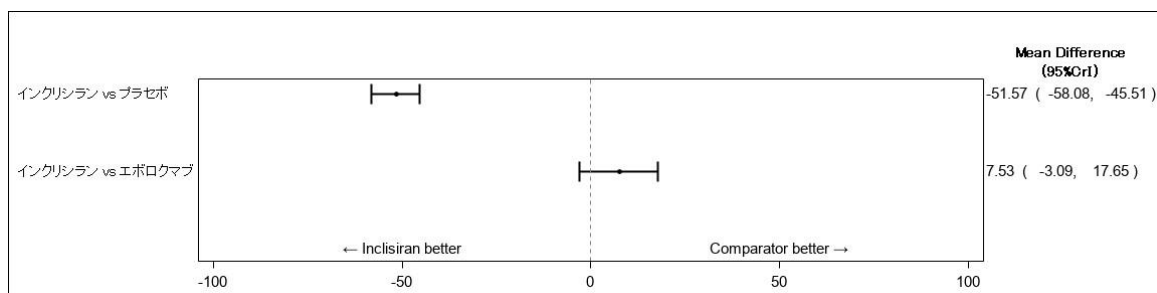
インクリシランとエボロクマブの LDL-C 変化率の群間差を図表 3-21 に示す。固定効果モデル及び変量効果モデルにおける群間差[95%CrI]はそれぞれ 8.02% [0.88, 15.14]、7.53% [-3.09, 17.65]であった。いずれも点推定値はエボロクマブのほうがインクリシランよりも LDL-C を減少させる傾向であり、固定効果モデルでは統計的有意差が見られたが、変量効果モデルでは統計的有意差は見られなかった。

図表 3-21. 分析対象集団(c)(d):インクリシランと各薬剤の LDL-C 変化率の群間差

固定効果モデル



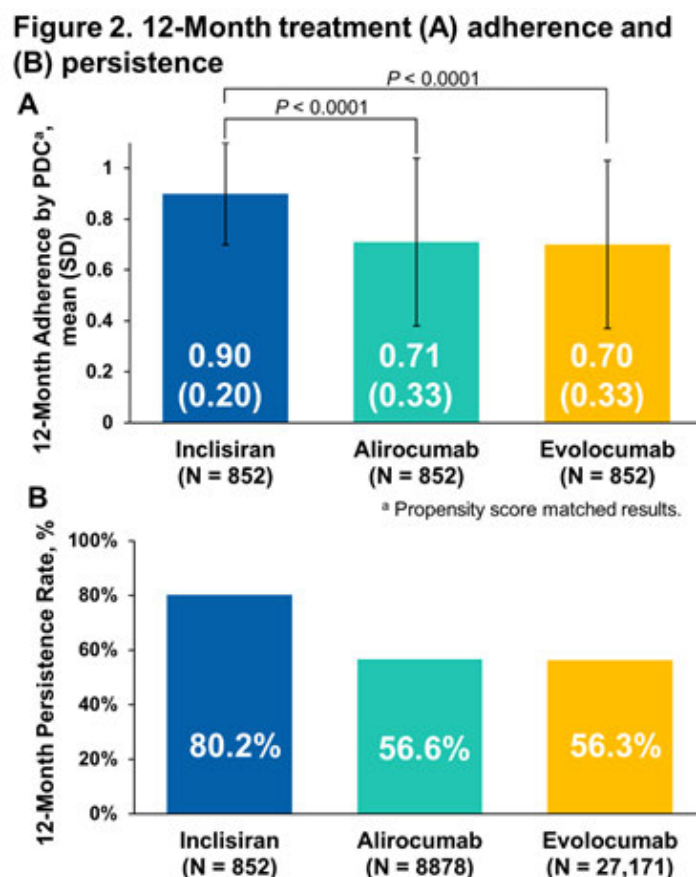
変量効果モデル



(B) 治療中断、治療アドヒアランス

Niu らの研究[39, 40, 62]は米国の US Komodo Health database を用いて、2022 年以降にインクリシラン、アリロクマブまたはエボロクマブを新規に処方された患者を対象に 12 ヶ月のアドヒアランス及び治療継続率を報告した観察研究である。アドヒアランスは 12 ヶ月の観察期間中、処方された薬剤によりカバーされた日数の割合 (PDC) により定義し、ベースラインの患者背景を傾向スコアマッチングにより調整して比較している。傾向スコアマッチングをした比較の結果、12 ヶ月の平均 PDC (SD) はインクリシランで 0.90 (0.20)、エボロクマブで 0.70 (0.33) であり、インクリシランはエボロクマブよりも統計的に有意に PDC が高いことが示された ($p < 0.0001$)。また傾向スコアマッチングをした比較ではないものの 12 ヶ月時点の治療継続率は、インクリシランで 80.2%、エボロクマブで 56.3% であり、インクリシランで治療継続率が高い傾向が見られた (図表 3-22)。

図表 3-22. 12 ヶ月の治療アドヒアランス及び治療継続率 (Niu2024[34] より抜粋引用)



3.8.4 考察

(A) LDL-C 変化量

分析対象集団(b)ではインクリシランとエボロクマブについて SoC をアンカーとした NMA を実施した結果、固定効果モデルではインクリシランがエボロクマブよりも統計的に有意に LDL-C を減少させる結果となり、変量効果モデルでは有意差は見られなかった。試験間の異質性を考慮した変量効果モデルの結果より、インクリシランとエボロクマブの治療効果は同等と考えられる。いずれの対象試験においても ASCVD 既往のない患者も含まれている点、ORION-15 では non-FH に限定できているものの、エボロクマブの試験では non-FH に限定できていないことが限界点である。

分析対象集団(c)(d)ではインクリシランとエボロクマブについて SoC をアンカーとした NMA を実施した結果、固定効果モデルではエボロクマブがインクリシランよりも統計学的に有意に LDL-C を減少させる結果となり、変量効果モデルでは有意差は見られなかった。試験間の異質性を考慮した変量効果モデルの結果より、インクリシランとエボロクマブの治療効果は同等と考えられる。ASCVD 既往有無の混合集団である点、対象試験数が少ない点が限界点である。

(B) 治療アドヒアランス

インクリシランはエボロクマブよりも統計的に有意に高い治療アドヒアランス(PDC)が示された。評価対象となったのは観察研究 1 研究であるが、大規模なデータベース研究であり、傾向スコアマッチングにより患者背景情報を調整した分析であることから比較の妥当性は高いと考えられる。Non-FH/FH、ASCVD 既往有無の混合集団であることが限界点であるが、分析対象集団(b)(c)(d)に共通してインクリシランの治療アドヒアランスが高いと考えた。

3.9 追加的有用性の有無に関する評価

対象集団 (a)

対象集団	最大耐用量の HMG-CoA 還元酵素阻害剤(かつ必要に応じて小腸コレステロールトランスポーター阻害剤(エゼチミブ)の併用)で効果不十分な患者のうち、以下を対象とする。 [非家族性高コレステロール血症](non-FH) (a)動脈硬化性疾患の既往がある者のうち、(自己)注射による継続的な治療実施が困難である者* *継続的なエボロクマブの(自己)注射による治療が、一定の合理的かつ不可避な理由により実施困難であるものに限定する。
介入	インクリシラン+SoC
比較対照	SoC
アウトカム	LDL-C 変化率
追加的有用性の有無	☒ 追加的有用性が示されている ☐ 追加的有用性が示されていない ☐ 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」 ☐ その他()
判断の根拠となったデータ	☐ RCT のメタアナリシス ☒ 単一の RCT ☐ 前向きと比較観察研究 ☐ RCT の間接比較 ☐ 単群試験の比較 ☐ その他()
追加的有用性の有無を判断した理由	3.7 節に記載したように、対象集団に最も近い集団として、日本人を対象とした ORION-15 の non-FH のサブグループ解析結果が追加的有用性の主要なエビデンスであると考えた。ORION-15 の non-FH サブグループでは、ベースラインから 180 日の LDL-C 変化率がインクリシラン 300g 群で-63.1%(15.92)、プラセボ群で 6.0% (16.66)であった。LDL-C 変化率の群間差(95%CI)は-68.1% (-74.3, -61.9)であり、インクリシランはプラセボよりも統計的に有意に LDL-C を減少させることが示された。 以上より追加的有用性ありと判断した。

対象集団 (b)

対象集団	最大耐用量の HMG-CoA 還元酵素阻害剤(かつ必要に応じて小腸コレステロールトランスポーター阻害剤(エゼチミブ)の併用)で効果不十分な患者のうち、以下を対象とする。 [非家族性高コレステロール血症](non-FH) (b)動脈硬化性疾患の既往がある者のうち、(a)に該当しない者
介入	インクリシラン+SoC
比較対照	エボロクマブ+SoC
アウトカム	LDL-C 変化率、治療中断、治療アドヒアランス
追加的有用性の有無	☒ 追加的有用性が示されている ☐ 追加的有用性が示されていない ☐ 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」 ☐ その他()
判断の根拠となったデータ	☐ RCT のメタアナリシス ☐ 単一の RCT ☒ 前向きと比較観察研究 ☒ RCT の間接比較 ☐ 単群試験の比較 ☐ その他()
追加的有用性の有無を判断した理由	LDL-C 変化率について、RCT の NMA の結果、インクリシランとエボロクマブの群間差は固定効果モデルで-6.49% [-12.71, -0.26]、変量効果モデルで 0.53% [-9.94, 11.16]であった。固定効果モデルではインクリシランはエボロクマブよりも統計的に有意に LDL-C を減少させる結果であったが、変量効果モデルでは群間差はほぼ 0 であった。 治療アドヒアランスについて、比較観察研究においてインクリシランはエボロクマブよりも統計的に有意に PDC が高い結果が示された。観察研究ではあるものの、大規模データベースを用いて傾向スコアマッチングにより交絡調整を行った研究であり、比較妥当性は高いと考える。 これらの結果を総合的に考慮し、追加的有用性ありと判断した。

対象集団 (c) および (d)

対象集団	最大耐用量の HMG-CoA 還元酵素阻害剤(かつ必要に応じて小腸コレステロールトランスポーター阻害剤(エゼチミブ)の併用)で効果不十分な患者のうち、以下を対象とする。 [家族性高コレステロール血症](FH) (c)動脈硬化性疾患の既往がある者 (d)動脈硬化性疾患の既往がない者
介入	インクリシラン+SoC
比較対照	エボロクマブ+SoC
アウトカム	LDL-C 変化率、治療中断、治療アドヒアランス
追加的有用性の有無	☒ 追加的有用性が示されている ☐ 追加的有用性が示されていない ☐ 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」 ☐ その他()
判断の根拠となったデータ	☐ RCT のメタアナリシス ☐ 単一の RCT ☒ 前向きと比較観察研究 ☒ RCT の間接比較 ☐ 単群試験の比較 ☐ その他()
追加的有用性の有無を判断した理由	LDL-C 変化率について、RCT の NMA の結果、インクリシランとエボロクマブの群間差は固定効果モデルで 8.02% [0.88, 15.14]、変量効果モデルで 7.53 [-3.09, 17.65]であった。いずれも点推定値はエボロクマブのほうがインクリシランよりも LDL-C を減少させる傾向であり、固定効果モデルでは統計的有意差が見られたが、変量効果モデルでは統計的有意差は見られなかった。 治療アドヒアランスについて、比較観察研究においてインクリシランはエボロクマブよりも統計的に有意に PDC が高い結果が示された。観察研究ではあるものの、大規模データベースを用いて傾向スコアマッチングにより交絡調整を行った研究であり、比較妥当性は高いと考える。 これらの結果を総合的に考慮し、追加的有用性ありと判断した。

4. 分析方法の詳細

4.1 分析方法

4.1.1 想定する当該疾患の治療プロセス

脂質異常症を治療する主たる目的は心血管イベントおよび脳血管イベントの抑制であり、それらが原因となる死亡を防ぐことである[87]。LDL-C 高値と心血管イベント発症には関連が認められていることから[1]、動脈硬化性心血管疾患(ASCVD)予防のために LDL-C を管理することが重要である。また、動脈硬化性疾患予防ガイドライン[1]では、動脈硬化性疾患の発症確率、または死亡確率という絶対リスクに基づいた脂質管理区分が示されており、区分別に定めた管理目標値を目指した LDL コレステロール管理が推奨されている[1]。リスク区分別の脂質管理目標値を図表 4-1.に示す。

図表 4-1. リスク区分別の脂質管理目標値(JAS ガイドライン 2022[1]p.112)

表 3-2 リスク区分別脂質管理目標値					
治療方針の原則	管理区分	脂質管理目標値 (mg/dL)			
		LDL-C	Non-HDL-C	TG	HDL-C
一次予防 まず生活習慣の改善を行った後薬物療法の適用を考慮する	低リスク	<160	<190	<150 (空腹時) *** <175 (随時)	≥40
	中リスク	<140	<170		
	高リスク	<120 <100*	<150 <130*		
二次予防 生活習慣の是正とともに薬物治療を考慮する	冠動脈疾患または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を含む)の既往	<100 <70**	<130 <100**		

● *糖尿病において、PAD、細小血管症(網膜症、腎症、神経障害)合併時、または喫煙ありの場合に考慮する。(第3章5.2参照)
 ● **「急性冠症候群」、「家族性高コレステロール血症」、「糖尿病」、「冠動脈疾患と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を含む)」の4病態のいずれかを合併する場合に考慮する。
 ● 一次予防における管理目標達成の手段は非薬物療法が基本であるが、いずれの管理区分においても LDL-C が 180 mg/dL 以上の場合は薬物治療を考慮する。家族性高コレステロール血症の可能性も念頭に置いておく。(第4章参照)
 ● まず LDL-C の管理目標値を達成し、次に non-HDL-C の達成を目指す。LDL-C の管理目標を達成しても non-HDL-C が高い場合は高 TG 血症を伴うことが多く、その管理が重要となる。低 HDL-C については基本的には生活習慣の改善で対処すべきである。
 ● これらの値はあくまでも到達努力目標であり、一次予防(低・中リスク)においては LDL-C 低下率20~30%も目標値としてなり得る。
 ● ***10時間以上の絶食を「空腹時」とする。ただし水やお茶などカロリーのない水分の摂取は可とする。それ以外の条件を「随時」とする。
 ● ****頭蓋内外動脈の50%以上の狭窄、または弓部大動脈粥腫(最大肥厚 4 mm 以上)
 ● 高齢者については第7章を参照。

最適使用推進ガイドライン及び保険適用上の留意事項通知[6]により、分析対象技術（インクリシラン）は主として LDL-C 管理目標値に達していない家族性高コレステロール血症患者、又は ASCVD の既往のある非家族性高コレステロール患者が最適な投与対象として想定されている。本分析に照らし合わせると、

- 前者（LDL-C 管理目標値に達していない家族性高コレステロール血症患者）は本分析対象集団(c)および(d)、
- 後者（LDL-C 管理目標値に達していない ASCVD の既往のある非家族性高コレステロール患者）は本分析対象集団(a)および(b)、

にそれぞれ相当する。

これらの集団は図表 4-1.の「冠動脈疾患またはアテローム血栓性脳梗塞の既往」の管理区分に該当し、その中には、より厳密な LDL-C 管理として 70mg/dL を目標とする集団が含まれる。なお、二次予防においてより厳格な管理が必要な患者とは、「急性冠症候群」「家族性高コレステロール血症」「糖尿病」「冠動脈疾患と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を含む）」の 4 病態のいずれかを合併する患者と定められている。

家族性高コレステロール血症はきわめて動脈硬化性心血管疾患の発症リスクが高く、一次予防における発症リスクは少なくとも通常の二次予防に相当する可能性が考えられる[1]。

4.1.2 費用対効果の算出方法

分析対象とする集団のうち、

- (a) 動脈硬化性疾患の既往のある患者のうち、（自己）注射による継続的な治療実施が困難である非家族性高コレステロール血症患者

については、標準治療（SOC）を比較対照とした費用効果分析を行い、

- (b) 動脈硬化性疾患の既往がある患者のうち、(a)に該当しない非家族性高コレステロール血症患者

- (c) 動脈硬化性疾患の既往がある家族性高コレステロール血症患者

- (d) 動脈硬化性疾患の既往がない家族性高コレステロール血症患者

については、エボロクマブ+SOC を比較対照とした費用効果分析を実施した。

(1) モデル構造の概要

本分析モデルはインクリシランに関する一連の ORION 試験で観察された LDL-C の変化に基づいて、分析対象集団の心血管イベントのベースラインリスクの低下を予測し、それに伴う心血管関連死の減少と直接医療費の減少、健康関連 QOL の改善の程度を推計する構造である。モデル構造はマルコフモデルである。マルコフモデルは本費用効果分析の主要な決定因子である急性期および急性期後の複数の Non Fatal – Cardiovascular (NF-CV) イベント、CV death に関連する費用や各状態の QOL 値を捉えることができる。

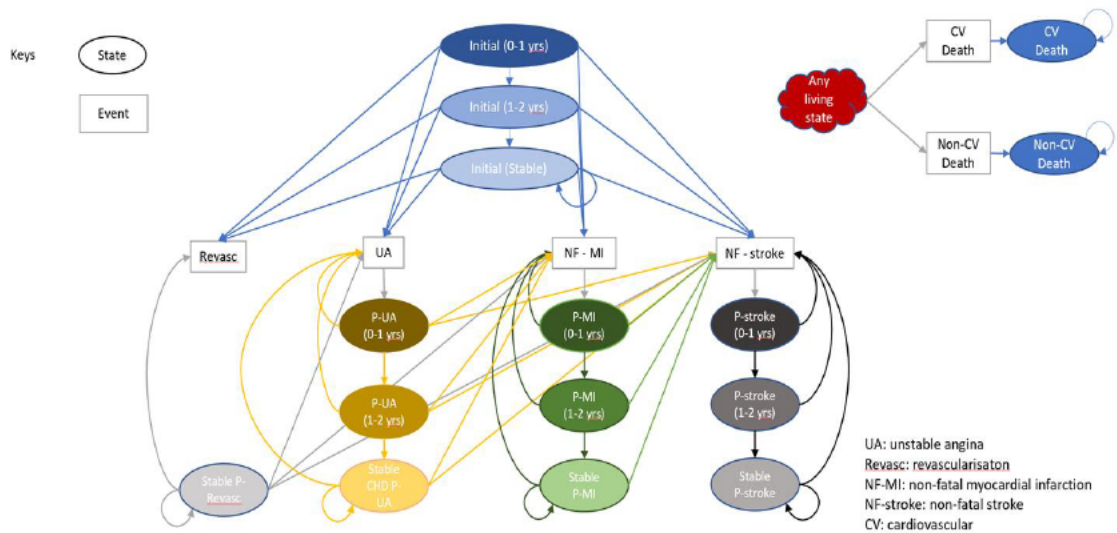
(2) モデル構造の詳細

本分析では、英国 NICE におけるインクリシランの費用対効果評価[88]のために構築した企業提出モデルをベースに、日本の分析枠組みに則る形で本分析用に新たに構築したモデルを用いた。NICE に提出された企業モデルは TA393[89]の企業報告書に示されたモデル構造をベースに構築されたモデルである。

モデル構造およびモデルで考慮されるイベントの定義をそれぞれ図表 4-2、図表 4-3 に示す。モデルは以下の 15 の状態から構成され、分析サイクルは 1 年、分析期間は生涯とし、半サイクル補正を行った。長期間の分析であることから割引率を設定し、費用、効果ともに年率 2%とした。

- Initial states (0-1 年, 1-2 年, stable(2 年目以降))
- Event and post event states
 - Revascularisation
 - Unstable angina (UA) (0-1 年, 1-2 年, stable(2 年目以降))
 - NF-MI (0-1 年, 1-2 年, stable(2 年目以降))
 - NF-stroke (0-1 年, 1-2 年, stable(2 年目以降))
- CV death
- Non-CV death

図表.4-2.マルコフモデル図



CV (Cardiovascular : 心血管系)、Revasc (Revascularisation : 血管再建術)、UA (Unstable angina:不安定狭心症)、NF-MI(Non-fatal myocardial infarction:非致死性心筋梗塞)

図表.4-3. 各イベントの定義

イベント	定義
Revascularisation	待機的血行再建術(elective revascularisation)
UA	入院を伴う不安定狭心症
NF-MI	入院を伴う非致死性の心筋梗塞
NF-stroke	入院を伴う非致死性の脳卒中
CV death	心血管イベントによる死亡
Non-CV death	心血管イベント以外による死亡

分析対象集団(a)および(b)は「Initial (0-1 yrs)」の状態からモデルエントリーし、分析対象集団(c)および(d)は「Initial (stable)」の状態からモデルエントリーする。

マルコフモデルでは「i. Initial (イベントなし)」、および 4 つのイベント(Acute): 「ii. Revascularisation」、「iii. UA」、「iv. NF-MI」、「v. NF-stroke」が考慮される。イベント iii. ~v.はさらにイベント後の状態(Post-event)が考慮され、イベント後の経過年に応じて Post-event (0-1year, 1-2year, stable)の 3 状態に分割され、各状態でイベント発生率が異なる。これは、CV イベント後の最初の 1 年間は、それ以降に比べてイベントリスクが高い[88]ことを分析に反映させるためである。イベント発生率は各ステート間で全て異なる値が設定される。

イベント後の状態に移行した後も、その後のイベントリスク(致命的または非致命的)が考慮される。しかし、QoL 値の観点から、患者はより状態の悪いと考えられるイベント(UA→MI→stroke と仮定)が発生した場合のみ、健康状態を移動する。これは stroke 後に MI を発症した患者の QOL 値が改善するような非論理的な結果を避けるためである。状態を移動しない場合、すなわち現在の状態より状態が軽いイベント(Revasc, UA, MI)が発生し、かつその急性期の QOL 値が現状態の QOL 値よりも低い場合は、減少 QOL 値としてその差分は別途カウントされる。また、現在の状態より状態が軽いイベントが発生した場合の急性期イベント費用もカウントされる。

(3) ベースライン CV リスク

分析対象集団のベースライン CV リスク(%/年)は、英国 NICE に提出した分析モデルで使用した Clinical Practice Research Datalink (CPRD)データを用いて推計したベースライン CV リスク(%/年)を元に、Global Burden of Disease (GBD) study から算出した日本人補正係数を乗じて推計した。詳細は 4.2.1 項(2)に述べた。

(4) 分析対象集団のベースライン CV リスク

(3)で推計した、日本人補正したベースライン CV リスクは ASCVD または FH の既往のある患者の CV イベントリスクであるが、高コレステロール血症の重症度、すなわち LDL-C の集団間(ベースライン CV リスク推計集団と分析対象集団間)の違いは考慮されていない。費用効果分析は各薬剤の LDL-C 変化率(% decrease in LDL-C)(各薬剤と SOC(プラセボ)の LDL-C 変化率の群間差)によって有用性を差別化した構造であるため、各分析対象集団の SoC におけるイベントリスク、すなわち分析対象集団のベースライン CV リスクを推計する必要がある。ベースライン CV リスクは上記集団間の LDL-C の違いを反映する形で調整した。詳細は 4.2.1 項(2)に述べた。

(5) 治療効果(% reduction in LDL-C)

治療効果は 3.8 節で追加的有用性として評価した、各薬剤の投与による LDL-C 変化率(% decrease in LDL-C)を用いた。本アウトカムは各薬剤と SoC の LDL-C 変化率の群間差であるため、SoC の LDL-C 変化率はゼロである。

分析対象集団(b)～(d)については、3.8 節の追加的有用性の評価において、インクリシランのエボロクマブに対する LDL-C 変化率の有意差は認められなかった。したがって、分析ガイドライン 2024 年度版 9.4 節[19]に従い、インクリシランの LDL-C 変化率に対する効果はエボロクマブと同等であるとし、両群ともエボロクマブの値を設定した。詳細は 4.2.1 項(3)に述べた。

4.1.3 モデルで使用した仮定

モデルで使用した仮定について以下にまとめた。

- 全ての治療において、治療による LDL-C の減少は速やかに起こるものと仮定した。
- 治療中断により LDL-C は次のサイクルでベースラインの値に戻るものとした。
- 本分析で設定した各分析対象集団(a)～(d)の患者背景(年齢、女性%、糖尿病%、ベースライン LDL-C)は日本人 ASCVD 患者および FH 患者を代表する値であると仮定した。
- 分析対象集団(a)～(b)は日本人が対象となっている唯一のインクリシランの臨床試験である ORION-15 の対象患者から設定されており、インクリシランが投与される日本人集団としての代表性がある程度担保されているものとする。
- 分析対象集団(c)～(d)は、ORION-9 および ORION-15 の FH 集団を元に加重平均した値を用いた。
- CTT-メタアナリシスから得られた各 CV イベントの LDL-C の単位変化(1mmol/L)あたりの RR を生涯にわたって適用した。
- CPRD データの分析で得られたベースライン CV イベントリスク(%/年)は英国の集団を対象に得られたものである。そのため、各 CV イベントリスク自体は Global Burden of Disease Study に基づく日本人集団に対するリスク補正や年齢補正を行い、可能な限り日本の臨床実態を反映させた。詳細は 4.2.1(2)に述べた。

4.1.4 モデルで使した健康状態の定義

分析モデルでは、15 状態を考慮した。各状態の定義を図表 4-4 に示す。

図表 4-4. 分析モデルで使した健康状態の定義

健康状態	定義
Initial (0-1 年)	● Non-FH (ASCVD): 対象集団(a),(b)のモデルエントリーステート。イベント費用は考慮されず、イベントなし(0-1 年)の QOL 値が考慮される。 ● FH: 考慮なし
Initial (1-2 年)	● Non-FH (ASCVD): Initial (0-1 年)状態でイベント未発生時に移行するステート。イベント費用は考慮されず、イベントなし(1-2 年)の QOL 値が考慮される。 ● FH: 考慮なし
Initial (stable)	● Non-FH (ASCVD): Initial (1-2 年)状態または Initial (stable)状態でイベント未発生時に移行するステート。イベント費用は考慮されず、CV イベントなし(stable)の QOL 値が考慮される。 ● FH: 対象集団(c),(d)のモデルエントリーステート。イベント費用は考慮されず、対象集団(c)はイベントなし(FH secondary prevention)の QOL 値、対象集団(d)はイベントなし(FH primary prevention)の QOL 値が考慮される。
Revascularisation	● Revascularisation (Revasc) イベント発生時、または Revasc 状態でイベント未発生時に移行するステート ● Revasc の費用・QOL 値が考慮される
UA (0-1 年)	● UA イベント発生時に移行するステート ● UA の急性期および慢性期費用(Year1)、UA(0-1 年)のイベント QOL 値が考慮される
UA (1-2 年)	● UA (0-1 年)状態にてイベント未発生時に移行するステート ● UA の慢性期費用(Year2)、UA(1-2 年)のイベント QOL 値が考慮される
UA (stable)	● UA (1-2 年)または UA (stable)状態にてイベント未発生時に移行するステート ● UA の慢性期費用(stable)、UA (stable)のイベント QOL 値が考慮される
NF-MI (0-1 年)	● NF-MI イベント発生時に移行するステート ● NF-MI の急性期および慢性期費用(Year1)、NF-MI (0-1 年)のイベント QOL 値が考慮される
NF-MI (1-2 年)	● NF-MI (0-1 年)状態にてイベント未発生時に移行するステート ● NF-MI の慢性期費用(Year2)、NF-MI (1-2 年)のイベント QOL 値が考慮される
NF-MI (stable)	● NF-MI (1-2 年)または NF-MI (stable)状態にてイベント未発生時に移行するステート ● NF-MI の慢性期費用(stable)、NF-MI (stable)のイベント QOL 値が考慮される
NF-stroke (0-1 年)	● NF-stroke イベント発生時に移行するステート ● NF-stroke の急性期および慢性期費用(Year1)、NF-stroke (0-1 年)のイベント QOL 値が考慮される
NF-stroke (1-2 年)	● NF-stroke (0-1 年)状態にてイベント未発生時に移行するステート ● NF-stroke の慢性期費用(Year2)、NF-stroke (1-2 年)のイベント QOL 値が考慮される
NF-stroke (stable)	● NF-stroke (1-2 年)または NF-stroke (stable)状態にてイベント未発生時に移行するステート ● NF-stroke の慢性期費用(stable)、NF-stroke (stable)のイベント QOL 値が考慮される
Death	● CV death または Non-CV death イベント発生時に移行するステート。死亡扱いとなり、以降のイベント発生とそれに伴う費用・QOL 値は考慮されない。 ● CV death イベント発生時は CV Death 費用が考慮される。Non-CV death の場合、費用は考慮されない

(a) 動脈硬化性疾患の既往のある患者のうち、(自己)注射による継続的な治療実施が困難である非家族性高コレステロール血症患者: Non-FH (vs. SoC)

図表 4-5. 費用効果分析で使⽤したパラメーター一覧

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

日本人 CV リスクの補正係数*1				
				[90]をもとに設定(4.2.1 節参照)
LDL-C 単位変化(1mmol/L 減少)あたりの RR				
Revasc	0.75	0.72 - 0.78	Normal(0.75, 0.02)	[91]をもとに設定(4.2.1 節参照)
UA	0.73	0.70 - 0.76	Normal(0.73, 0.02)	
MI	0.73	0.70 - 0.76	Normal(0.73, 0.02)	
Stroke	0.79	0.74 - 0.85	Normal(0.79, 0.03)	
CV death	0.84	0.80 - 0.88	Normal(0.84, 0.02)	
年齢に応じたイベントリスクの調整率(1 年あたり)*1				
CV event(CV death 以外)	1.03	1.03 - 1.04	Normal(1.03, 0.003)	[92]をもとに設定(4.2.1 節参照)
CV death	1.05	1.04 - 1.06	Normal(1.05, 0.005)	
中断率(/年)				
インクリシラン	19.8%	16.8% - 22.8%	Beta(136.7, 553.8)	[39]をもとに設定(4.2.1 節参照)
SoC	0%	-	-	
薬剤費用(円)				
インクリシラン薬価(円)	443,548	-	-	薬価をもとに設定(4.2.3 節参照)
SoC(/年)*1	8,033	6,828 - 9,238	Gamma(170.7, 47)	HMG-CoA 還元酵素阻害薬・エゼチミブの薬価、 処方割合をもとに設定(4.2.3 節参照)
その他の管理費用(円)*1				
分析対象: インクリシラン(円/注射)(1 年 目)	250	213 - 288	Gamma(170.7, 1.5)	診療点数をもとに設定(4.2.3 節参照)
分析対象: インクリシラン(円/注射)(2 年 目以降)	250	213 - 288	Gamma(170.7, 1.5)	
比較対照: SoC(円/回)	0	-	-	
CV イベント治療費用(円)*1				
Revasc (円/イベント)	1,761,871	1,497,590 - 2,026,152	Gamma(170.7, 10319.5)	[93]をもとに設定(4.2.3 項参照)
UA (Acute) (円/イベント)	1,705,078	1,449,316 - 1,960,840	Gamma(170.7, 9986.9)	[94]をもとに設定(4.2.3 項参照)
UA (Year1) (円/年)	495,600	421,260 - 569,940	Gamma(170.7, 2902.8)	
UA (Year2) (円/年)	495,600	421,260 - 569,940	Gamma(170.7, 2902.8)	

UA (Stable) (円/年)	495,600	421,260 - 569,940	Gamma(170.7, 2902.8)	[95]をもとに設定(4.2.3 項参照)
MI (Acute) (円/イベント)	2,156,290	1,940,641 - 2,383,138	Gamma(364.9, 5909.6)	
MI (Year1) (円/年)	900,432	863,400 - 937,464	Gamma(2271.1, 396.5)	
MI (Year2) (円/年)	900,432	863,400 - 937,464	Gamma(2271.1, 396.5)	
MI (Stable) (円/年)	900,432	863,400 - 937,464	Gamma(2271.1, 396.5)	
Stroke (Acute) (円/イベント)	1,365,273	1,160,482 - 1,570,064	Gamma(170.7, 7996.6)	[95, 96]をもとに設定(4.2.3 項参照)
Stroke (Year1) (円/年)	2,987,847	2,539,670 - 3,436,024	Gamma(170.7, 17500.3)	[96, 97]をもとに設定(4.2.3 項参照)
Stroke (Year2) (円/年)	2,987,847	2,539,670 - 3,436,024	Gamma(170.7, 17500.3)	
Stroke (Stable) (円/年)	2,987,847	2,539,670 - 3,436,024	Gamma(170.7, 17500.3)	
CV death (円/イベント)	1,438,653	1,222,855 - 1,654,451	Gamma(170.7, 8426.4)	[98]をもとに設定(4.2.3 項参照)
一般集団 QOL 値				
年齢別一般集団 QOL 値	国民標準値を設定	-	-	[99](4.2.2 項参照)
ベースライン QOL 値(Baseline utility multiplier)				
Initial 0-1 year	0.765	0.728 - 0.802	Normal(0.765, 0.02)	[89, 100] (4.2.2 項参照)
Initial 1-2 year	0.924	0.889 - 0.959	Normal(0.924, 0.02)	
Initial stable	0.924	0.889 - 0.959	Normal(0.924, 0.02)	
状態(イベント後)QOL 値(Health state utility multiplier)				
Post revasc.	1.000	-	-	[89, 100] (4.2.2 項参照)
UA 0-1 year	0.765	0.728 - 0.802	Normal(0.765, 0.02)	
UA 1-2 year	0.960	0.931 - 0.989	Normal(0.96, 0.02)	
UA stable	0.960	0.931 - 0.989	Normal(0.96, 0.02)	
MI 0-1 year	0.765	0.728 - 0.802	Normal(0.765, 0.02)	
MI 1-2 year	0.906	0.867 - 0.945	Normal(0.906, 0.02)	
MI stable	0.906	0.867 - 0.945	Normal(0.906, 0.02)	
Stroke 0-1 year	0.775	0.701 - 0.849	Normal(0.775, 0.04)	
Stroke 1-2 year	0.822	0.787 - 0.857	Normal(0.822, 0.02)	
Stroke stable	0.822	0.787 - 0.857	Normal(0.822, 0.02)	

*1 95%CI がいないため、±15%の値を記載(ベースラインリスクは 95%CI の有無にかかわらず一律±15%の値を記載)

(b) 動脈硬化性疾患の既往がある患者のうち、(a)に該当しない非家族性高コレステロール血症患者：Non-FH (vs. Evo)

基本分析および感度分析で使用したパラメータ及びその設定値を図表 4-6 に示す。

図表 4-6. 費用効果分析で使用したパラメーター一覧

変数名	値	95%CI	分布	設定根拠
患者背景				
分析開始年齢	63.0	60.9 - 65.1	Normal(63, 1.08)	[41]
女性,%	22.2	14.0 - 30.4	Beta(21.8, 76.2)	
糖尿病,%	60.6	51.0 - 70.2	Beta(59.4, 38.6)	
ベースライン LDL-C (mg/dL)	112.2	105.2 - 119.2	Normal(112.2, 3.6)	
LDL-C 変化量(LDL-C reduction%)				
インクリシラン	68.47%	65.23% - 71.81%	Normal(68.5, 0.01)	NMA の結果を使用(3.8.3 項参照)
エボロクマブ	68.47%	65.23% - 71.81%	Normal(68.5, 0.01)	
ベースラインリスク(糖尿病あり)* ¹				
				[88]をもとに設定(4.2.1 項参照)

[illegible]

変数名	値	95%CI	分布	設定根拠
ベースラインリスク(糖尿病なし)*1				
				[88]をもとに設定(4.2.1項参照)

[illegible]

変数名	値	95%CI	分布	設定根拠
日本人 CV リスクの補正係数				
				[90]をもとに設定(4.2.1 節参照)
LDL-C 単位変化(1mmol/L 減少)あたりの RR				
Revasc	0.75	0.72 - 0.78	Normal(0.75, 0.02)	[91]をもとに設定(4.2.1 節参照)
UA	0.73	0.70 - 0.76	Normal(0.73, 0.02)	
MI	0.73	0.70 - 0.76	Normal(0.73, 0.02)	
Stroke	0.79	0.74 - 0.85	Normal(0.79, 0.03)	
CV death	0.84	0.80 - 0.88	Normal(0.84, 0.02)	
年齢に応じたイベントリスクの調整率(1 年あたり)* ¹				
CV event(CV death 以外)	1.03	1.03 - 1.04	Normal(1.03, 0.003)	[92]をもとに設定(4.2.1 節参照)
CV death	1.05	1.04 - 1.06	Normal(1.05, 0.005)	
中断率(/年)				
インクリシラン	19.8%	16.8% - 22.8%	Beta(136.7, 553.8)	[39]をもとに設定(4.2.1 節参照)
エボロクマブ	43.7%	37.1% - 50.3%	Beta(95.7, 123.3)	
薬剤費用(円)				
インクリシラン薬価(円)	443,548	-	-	薬価をもとに設定(4.2.3 項参照)
エボロクマブ薬価(円)	24,302	-	-	
SoC(/年)* ¹	8,033	6,828 - 9,238	Gamma(170.7, 47)	HMG-CoA 還元酵素阻害薬・エゼチミブの薬価、処方割合をもとに設定(4.2.3 項参照)
その他の管理費用(円)* ¹				
分析対象:インクリシラン(円/注射)(1 年目)	250	213 - 288	Gamma(170.7, 1.5)	診療点数をもとに設定(4.2.3 項参照)
分析対象:インクリシラン(円/注射)(2 年目以降)	250	213 - 288	Gamma(170.7, 1.5)	

変数名	値	95%CI	分布	設定根拠
比較対照:エボロクマブ(円/注射)(1年目)	3,669	3,119 - 4,220	Gamma(170.7, 21.5)	
比較対照:エボロクマブ(円/注射)(2年目以降)	3,000	2,550 - 3,450	Gamma(170.7, 17.6)	
CV イベント治療費用(円)*1				
Revasc (円/イベント)	1,761,871	1,497,590 - 2,026,152	Gamma(170.7, 10319.5)	[93]をもとに設定(4.2.3 項参照)
UA (Acute) (円/イベント)	1,705,078	1,449,316 - 1,960,840	Gamma(170.7, 9986.9)	[94]をもとに設定(4.2.3 項参照)
UA (Year1) (円/年)	495,600	421,260 - 569,940	Gamma(170.7, 2902.8)	
UA (Year2) (円/年)	495,600	421,260 - 569,940	Gamma(170.7, 2902.8)	
UA (Stable) (円/年)	495,600	421,260 - 569,940	Gamma(170.7, 2902.8)	
MI (Acute) (円/イベント)	2,156,290	1,940,641 - 2,383,138	Gamma(364.9, 5909.6)	[95]をもとに設定(4.2.3 項参照)
MI (Year1) (円/年)	900,432	863,400 - 937,464	Gamma(2271.1, 396.5)	
MI (Year2) (円/年)	900,432	863,400 - 937,464	Gamma(2271.1, 396.5)	
MI (Stable) (円/年)	900,432	863,400 - 937,464	Gamma(2271.1, 396.5)	
Stroke (Acute) (円/イベント)	1,365,273	1,160,482 - 1,570,064	Gamma(170.7, 7996.6)	[95, 96]をもとに設定(4.2.3 項参照)
Stroke (Year1) (円/年)	2,987,847	2,539,670 - 3,436,024	Gamma(170.7, 17500.3)	[96, 97]をもとに設定(4.2.3 項参照)
Stroke (Year2) (円/年)	2,987,847	2,539,670 - 3,436,024	Gamma(170.7, 17500.3)	
Stroke (Stable) (円/年)	2,987,847	2,539,670 - 3,436,024	Gamma(170.7, 17500.3)	
CV death (円/イベント)	1,438,653	1,222,855 - 1,654,451	Gamma(170.7, 8426.4)	[98]をもとに設定(4.2.3 項参照)
一般集団 QOL 値				
年齢別一般集団 QOL 値	国民標準値を設定	-	-	[99](4.2.2 項参照)
ベースライン QOL 値(Baseline utility multiplier)				
Initial 0-1 year	0.765	0.728 - 0.802	Normal(0.765, 0.02)	[89, 100] (4.2.2 項参照)
Initial 1-2 year	0.924	0.889 - 0.959	Normal(0.924, 0.02)	
Initial stable	0.924	0.889 - 0.959	Normal(0.924, 0.02)	
状態(イベント後)QOL 値(Health state utility multiplier)				
Post revasc.	1.000	-	-	[89, 100] (4.2.2 項参照)
UA 0-1 year	0.765	0.728 - 0.802	Normal(0.765, 0.02)	
UA 1-2 year	0.960	0.931 - 0.989	Normal(0.96, 0.02)	
UA stable	0.960	0.931 - 0.989	Normal(0.96, 0.02)	
MI 0-1 year	0.765	0.728 - 0.802	Normal(0.765, 0.02)	
MI 1-2 year	0.906	0.867 - 0.945	Normal(0.906, 0.02)	
MI stable	0.906	0.867 - 0.945	Normal(0.906, 0.02)	

変数名	値	95%CI	分布	設定根拠
Stroke 0-1 year	0.775	0.701 - 0.849	Normal(0.775, 0.04)	
Stroke 1-2 year	0.822	0.787 - 0.857	Normal(0.822, 0.02)	
Stroke stable	0.822	0.787 - 0.857	Normal(0.822, 0.02)	

*1 95%CI がいないため、±15%の値を記載(ベースラインリスクは 95%CI の有無にかかわらず一律±15%の値を記載)

(c) 動脈硬化性疾患の既往がある家族性高コレステロール血症患者：FH-Secondary prevention

基本分析および感度分析で使用したパラメータ及びその設定値を図表 4-7 に示す。

図表 4-7. 費用効果分析で使ったパラメーター一覧

[illegible]

変数名	値	95%CI	分布	設定根拠
ベースラインリスク(糖尿病なし)*1				

変数名	値	95%CI	分布	設定根拠	
日本人 CV リスクの補正係数 ^{*1}					
					[90] をもとに 設 定 (4.2.1 項参照)
LDL-C 単位変化(1mmol/L 減少)あたりの RR					
Revasc	0.75	0.72 - 0.78	Normal(0.75, 0.02)	[91]をもとに設定(4.2.1 項参照)	
UA	0.73	0.70 - 0.76	Normal(0.73, 0.02)		
MI	0.73	0.70 - 0.76	Normal(0.73, 0.02)		
Stroke	0.79	0.74 - 0.85	Normal(0.79, 0.03)		
CV death	0.84	0.80 - 0.88	Normal(0.84, 0.02)		
年齢に応じたイベントリスクの調整率(1 年あたり) ^{*1}					
CV event(CV death 以外)	1.03	1.03 - 1.04	Normal(1.03, 0.003)	[92]をもとに設定(4.2.1 項参照)	
CV death	1.05	1.04 - 1.06	Normal(1.05, 0.005)		

変数名	値	95%CI	分布	設定根拠
中断率(/年)				
インクリシラン	19.8%	16.8% - 22.8%	Beta(136.7, 553.8)	[39]をもとに設定(4.2.1項参照)
エボロクマブ	43.7%	37.1% - 50.3%	Beta(95.7, 123.3)	
薬剤費用(円)				
インクリシラン薬価(円)	443,548	-	-	薬価をもとに設定(4.2.3項参照)
エボロクマブ薬価(円)	24,302	-	-	
SoC(/年)* ¹	8,033	6,828 - 9,238	Gamma(170.7, 47)	HMG-CoA 還元酵素阻害薬・エゼチミブの薬価、処方割合をもとに設定(4.2.3項参照)
その他の管理費用(円)* ¹				
分析対象:インクリシラン(円/注射)(1年目)	250	213 - 288	Gamma(170.7, 1.5)	診療点数をもとに設定(4.2.3項参照)
分析対象:インクリシラン(円/注射)(2年目以降)	250	213 - 288	Gamma(170.7, 1.5)	
比較対照:エボロクマブ(円/注射)(1年目)	3,669	3,119 - 4,220	Gamma(170.7, 21.5)	
比較対照:エボロクマブ(円/注射)(2年目以降)	3,000	2,550 - 3,450	Gamma(170.7, 17.6)	
CV イベント治療費用(円)* ¹				
Revasc (円/イベント)	1,761,871	1,497,590 - 2,026,152	Gamma(170.7, 10319.5)	[93]をもとに設定(4.2.3項参照)
UA (Acute) (円/イベント)	1,705,078	1,449,316 - 1,960,840	Gamma(170.7, 9986.9)	[94]をもとに設定(4.2.3項参照)
UA (Year1) (円/年)	495,600	421,260 - 569,940	Gamma(170.7, 2902.8)	
UA (Year2) (円/年)	495,600	421,260 - 569,940	Gamma(170.7, 2902.8)	
UA (Stable) (円/年)	495,600	421,260 - 569,940	Gamma(170.7, 2902.8)	
MI (Acute) (円/イベント)	2,156,290	1,940,641 - 2,383,138	Gamma(364.9, 5909.6)	[95]をもとに設定(4.2.3項参照)
MI (Year1) (円/年)	900,432	863,400 - 937,464	Gamma(2271.1, 396.5)	
MI (Year2) (円/年)	900,432	863,400 - 937,464	Gamma(2271.1, 396.5)	
MI (Stable) (円/年)	900,432	863,400 - 937,464	Gamma(2271.1, 396.5)	
Stroke (Acute) (円/イベント)	1,365,273	1,160,482 - 1,570,064	Gamma(170.7, 7996.6)	[95, 96]をもとに設定(4.2.3項参照)
Stroke (Year1) (円/年)	2,987,847	2,539,670 - 3,436,024	Gamma(170.7, 17500.3)	[96, 97]をもとに設定(4.2.3項参照)
Stroke (Year2) (円/年)	2,987,847	2,539,670 - 3,436,024	Gamma(170.7, 17500.3)	
Stroke (Stable) (円/年)	2,987,847	2,539,670 - 3,436,024	Gamma(170.7, 17500.3)	
CV death (円/イベント)	1,438,653	1,222,855 - 1,654,451	Gamma(170.7, 8426.4)	[98]をもとに設定(4.2.3項参照)

変数名	値	95%CI	分布	設定根拠
一般集団 QOL 値				
年齢別一般集団 QOL 値	国民標準値を設定	-	-	[99] (4.2.2 項参照)
ベースライン QOL 値 (Baseline utility multiplier)				
FH secondary prevention	0.924	0.889 - 0.959	Normal(0.924, 0.02)	[89, 100] (4.2.2 項参照)
状態(イベント後)QOL 値 (Health state utility multiplier)				
Post revasc.	1.000	-	-	[89, 100] (4.2.2 項参照)
UA 0-1 year	0.765	0.728 - 0.802	Normal(0.765, 0.02)	
UA 1-2 year	0.960	0.931 - 0.989	Normal(0.96, 0.02)	
UA stable	0.960	0.931 - 0.989	Normal(0.96, 0.02)	
MI 0-1 year	0.765	0.728 - 0.802	Normal(0.765, 0.02)	
MI 1-2 year	0.906	0.867 - 0.945	Normal(0.906, 0.02)	
MI stable	0.906	0.867 - 0.945	Normal(0.906, 0.02)	
Stroke 0-1 year	0.775	0.701 - 0.849	Normal(0.775, 0.04)	
Stroke 1-2 year	0.822	0.787 - 0.857	Normal(0.822, 0.02)	
Stroke stable	0.822	0.787 - 0.857	Normal(0.822, 0.02)	

*1 95%CI がいないため、±15%の値を記載(ベースラインリスクは 95%CI の有無にかかわらず一律±15%の値を記載)

(d) 動脈硬化性疾患の既往がない家族性高コレステロール血症患者：FH-Primary prevention

基本分析および感度分析で使用したパラメータ及びその設定値を図表 4-8 に示す。

図表 4-8. 費用効果分析で使用したパラメーター一覧[分析対象集団(d)]

変数名	値	95%CI	分布	設定根拠
患者背景				
分析開始年齢	56.9	48.4 - 65.4	Normal(56.9, 4.35)	[30, 41]
女性, %	44.6	37.9 - 51.3	Beta(94.1, 116.9)	
糖尿病, %	23.5	20.0 - 27.0	Beta(130.4, 424.4)	
ベースライン LDL-C (mg/dL)	140.0	119.0 - 161.0	Normal(140, 10.7)	
LDL-C 変化量 (LDL-C reduction%)				
インクリシラン	59.10%	45.51% - 58.08%	Normal(59.1, 0.02)	NMA の結果を使用 (3.8.3 項参照)
エボロクマブ	59.10%	45.51% - 58.08%	Normal(59.1, 0.02)	
ベースラインリスク (糖尿病あり) * ¹				
				[88] をもとに設定 (4.2.1 項参照)

変数名	値	95%CI	分布	設定根拠	
日本人 CV リスクの補正係数 ^{*1}					
					[90]をもとに設定（4.2.1 項参照）
LDL-C 単位変化(1mmol/L 減少)あたりの RR					
Revasc	0.75	0.72 - 0.78	Normal(0.75, 0.02)	[91]をもとに設定（4.2.1 項参照）	
UA	0.73	0.70 - 0.76	Normal(0.73, 0.02)		
MI	0.73	0.70 - 0.76	Normal(0.73, 0.02)		
Stroke	0.79	0.74 - 0.85	Normal(0.79, 0.03)		
CV death	0.84	0.80 - 0.88	Normal(0.84, 0.02)		
年齢に応じたイベントリスクの調整率(1 年あたり) ^{*1}					

変数名	値	95%CI	分布	設定根拠
CV event(CV death 以外)	1.03	1.03 - 1.04	Normal(1.03, 0.003)	[92]をもとに設定(4.2.1項参照)
CV death	1.05	1.04 - 1.06	Normal(1.05, 0.005)	
中断率(/年)				
インクリシラン	19.8%	16.8% - 22.8%	Beta(136.7, 553.8)	[39]をもとに設定(4.2.1項参照)
エボロクマブ	43.7%	37.1% - 50.3%	Beta(95.7, 123.3)	
薬剤費用(円)				
インクリシラン薬価(円)	443,548	-	-	薬価をもとに設定(4.2.3項参照)
エボロクマブ薬価(円)	24,302	-	-	
SoC(/年)*1	8,033	6,828 - 9,238	Gamma(170.7, 47)	HMG-CoA 還元酵素阻害薬・エゼチミブの薬価、処方割合をもとに設定(4.2.3項参照)
その他の管理費用(円)*1				
分析対象:インクリシラン(円/注射)(1年目)	250	213 - 288	Gamma(170.7, 1.5)	診療点数をもとに設定(4.2.3項参照)
分析対象:インクリシラン(円/注射)(2年目以降)	250	213 - 288	Gamma(170.7, 1.5)	
比較対照:エボロクマブ(円/注射)(1年目)	3,669	3,119 - 4,220	Gamma(170.7, 21.5)	
比較対照:エボロクマブ(円/注射)(2年目以降)	3,000	2,550 - 3,450	Gamma(170.7, 17.6)	
CV イベント治療費用(円)*1				
Revasc (円/イベント)	1,761,871	1,497,590 - 2,026,152	Gamma(170.7, 10319.5)	[93]をもとに設定(4.2.3項参照)
UA (Acute) (円/イベント)	1,705,078	1,449,316 - 1,960,840	Gamma(170.7, 9986.9)	[94]をもとに設定(4.2.3項参照)
UA (Year1) (円/年)	495,600	421,260 - 569,940	Gamma(170.7, 2902.8)	
UA (Year2) (円/年)	495,600	421,260 - 569,940	Gamma(170.7, 2902.8)	
UA (Stable) (円/年)	495,600	421,260 - 569,940	Gamma(170.7, 2902.8)	
MI (Acute) (円/イベント)	2,156,290	1,940,641 - 2,383,138	Gamma(364.9, 5909.6)	[95]をもとに設定(4.2.3項参照)
MI (Year1) (円/年)	900,432	863,400 - 937,464	Gamma(2271.1, 396.5)	
MI (Year2) (円/年)	900,432	863,400 - 937,464	Gamma(2271.1, 396.5)	
MI (Stable) (円/年)	900,432	863,400 - 937,464	Gamma(2271.1, 396.5)	
Stroke (Acute) (円/イベント)	1,365,273	1,160,482 - 1,570,064	Gamma(170.7, 7996.6)	[95, 96]をもとに設定(4.2.3項参照)
Stroke (Year1) (円/年)	2,987,847	2,539,670 - 3,436,024	Gamma(170.7, 17500.3)	[96, 97]をもとに設定(4.2.3項参照)
Stroke (Year2) (円/年)	2,987,847	2,539,670 - 3,436,024	Gamma(170.7, 17500.3)	
Stroke (Stable) (円/年)	2,987,847	2,539,670 - 3,436,024	Gamma(170.7, 17500.3)	

変数名	値	95%CI	分布	設定根拠
CV death (円/イベント)	1,438,653	1,222,855 - 1,654,451	Gamma(170.7, 8426.4)	[98]をもとに設定(4.2.3項参照)
一般集団 QOL 値				
年齢別一般集団 QOL 値	国民標準値を設定	-	-	[99](4.2.2 節参照)
ベースライン QOL 値(Baseline utility multiplier)				
FH primary prevention	1.000	-	-	[89, 100] (4.2.2 節参照)
状態(イベント後)QOL 値(Health state utility multiplier)				
Post revasc.	1.000	-	-	[89, 100] (4.2.2 節参照)
UA 0-1 year	0.765	0.728 - 0.802	Normal(0.765, 0.02)	
UA 1-2 year	0.960	0.931 - 0.989	Normal(0.96, 0.02)	
UA stable	0.960	0.931 - 0.989	Normal(0.96, 0.02)	
MI 0-1 year	0.765	0.728 - 0.802	Normal(0.765, 0.02)	
MI 1-2 year	0.906	0.867 - 0.945	Normal(0.906, 0.02)	
MI stable	0.906	0.867 - 0.945	Normal(0.906, 0.02)	
Stroke 0-1 year	0.775	0.701 - 0.849	Normal(0.775, 0.04)	
Stroke 1-2 year	0.822	0.787 - 0.857	Normal(0.822, 0.02)	
Stroke stable	0.822	0.787 - 0.857	Normal(0.822, 0.02)	

*1 95%CI がないため、±15%の値を記載(ベースラインリスクは 95%CI の有無にかかわらず一律±15%の値を記載)

4.2.1 有効性・安全性等のパラメータの詳細

(1) 分析対象集団の患者背景

各分析対象集団(b)～(d)の患者背景データ(年齢、女性%、糖尿病%、ベースライン LDL-C)は、3.章の追加的有用性の評価に用いた臨床試験のインクリシラン 300mg 投与群における各平均値を設定した。具体的には対象集団(b)は ORION-15、対象集団(c)(d)は ORION-9 と ORION-15 の対象集団における各データの加重平均値を設定した。なお、ORION-15 は FH、non-FH 集団別の患者背景データが得られなかったため、ORION-15 の 300mg 投与群全体の値を用いた。

分析対象集団(a)は、(自己)注射による継続的な治療実施が困難な者であり、臨床試験において本剤の対象となった集団とは異なる集団であることから、別途設定が必要であると考えた。

自社にて、自己注射困難な非 FH 患者像についての調査を、直近 12 ヶ月で急性冠症候群の患者の治療に関わった経験を有する、虚血性心疾患・脂質異常症・動脈硬化のいずれかを専門とする医師を対象に実施したところ、「非 FH 患者における自己注射困難な理由」についての質問に対し、下表の結果が得られた。

図表.4-9 非 FH 患者における自己注射困難な理由

自己注射困難な理由	割合
患者さん自身が、自宅で自己注射を打つことについて抵抗や不安を感じているため	38.8%
患者さんの認知機能低下により、服薬管理が難しいため	21.6%
患者さん自身が、自己注射用の薬剤を自宅の冷蔵庫等で保管することについて抵抗や不安を感じているため	10.4%
患者さんの居住地から、自己注射用の薬剤を受け取る医療機関(病院・クリニック・調剤薬局等)までの遠距離を理由に、医療機関へ受け取りに行くことが難しいため	10.2%
患者さんの運動機能、あるいは、身体的理由により、自己注射用の薬剤を医療機関へ受け取りに行くことが難しいため	7.5%
患者さんに対して自己注射を行うための指導や説明を行うことが、医療機関側のリソース(人のリソース、時間のリソース、場所のリソース)等の観点から難しいため	11.5%

自己注射困難な理由として、「認知機能低下」「遠距離」「運動機能、あるいは身体的理由」が一定の割合を占めた。また、「抵抗や不安を感じている」者のうち、その背景に「認知機能低下」「遠距離」「運動機能、あるいは身体的理由」がある者が一定数存在することが考えられた。そのため、分析対象集団(a)の特徴として、「認知機能低下」「遠距離」「運動機能、あるいは身体的理由」のいずれかに該当する者(その結果、抵抗や不安を感じているものを含む)を想定することは、合理的な理由があると判断した。

図表.4-10 分析対象集団の患者背景
 各集団の患者背景データを図表.4-10.に示す。

図表.4-10 分析対象集団の患者背景

分析対象集団	年齢	女性割合	糖尿病割合	LDL-C (mg/dL)	出典
(a) 動脈硬化性疾患の既往のある患者のうち、(自己)注射による継続的な治療実施が困難である非家族性高コレステロール血症患者	63.0	22.2%	60.6%	128.6	[41]
(b) 動脈硬化性疾患の既往がある患者のうち、(a)に該当しない非家族性高コレステロール血症患者	63.0	22.2%	60.6%	112.2	[41]
(c) 動脈硬化性疾患の既往がある家族性高コレステロール血症患者	56.9	44.6%	23.5%	140.0	[30, 41]
(d) 動脈硬化性疾患の既往がない家族性高コレステロール血症患者	56.9	44.6%	23.5%	140.0	[30, 41]

(2) ベースライン CV リスク

これまで、米国で開発された Framingham Heart Study (米国) [117-123] や日本の地域住民に対する長期間のコホート研究に基づく吹田スコア (日本) [124]、JALS スコア [125]、久山町スコア (日本) [126, 127] など、健康な成人や ASCVD のリスク集団に対する前向き研究に基づいて国内外でさまざまな ASCVD リスク評価法が開発され、広く活用されてきた。

しかしながら、上記を始めとする前向き疫学研究に基づくリスク評価法や観察研究は、本分析の対象集団や本分析で想定する健康状態とは必ずしも合致しないこと、そして対象とする心血管疾患 (CVD) が本分析で検討するアウトカムとは異なる、または対象とする CVD が本分析で検討するベースラインリスクを体系的に評価する上では不十分である、といった限界点が存在する。

Morgan et al. (2023) [128]では、英国における一般診療の医療管理データベースである Clinical Practice Research Datalink (CPRD) および CPRD と患者ベースで紐づく Hospital Episode Statistics (HES) admitted patient care (APC) の入院レコード、Office for National Statistics (ONS) の死亡レコードを用いて、英国の一般診療の環境における 12 カ月間の非致死性 ASCVD の発症および心血管死亡リスクを推定した。また、英国国立医療技術評価機構 (NICE) におけるインクリシランの医療技術評価においても、同様の解析手法による ASCVD 集団のベースラインリスクの推定が採用されている [88]。

このような背景に基づき、本分析では、分析対象集団のベースライン CV リスク(%/年)は、Clinical Practice Research Datalink (CPRD)データを用いて推計したベースライン CV リスク(%/年)と GBD study [90]から得られるデータから算出した日本人補正係数を乗じて推計した。

1) CPRD analysis

CPRD は英国のプライマリケア診療所から得られた匿名化された縦断的研究データベースである。CPRD は CPRD GOLD 及び CPRD Aurum という 2 つのデータセットから構成される。本分析では、研究規模を最大にするため CPRD Aurum を使用した。本データはイングランドの NHS 病院内で発生した全ての入院・外来患者のデータを提供する Hospital Episode Statistics (HES) データセットや、イングランドとウェールズにおける全死亡登録データを含む Office for National Statistics (ONS) データセットなどとリンケージされている。

ASCVD 患者および FH 患者を対象とした後ろ向き観察研究により、12 カ月以内の各 CV リスク(血行再建術、UA、非致死性 MI、非致死性脳卒中、心血管死)を Kaplan-Meier 法を用いて推計した。

費用効果分析では分析モデルの各状態における CV リスクデータが必要であるため、解析対

象集団はモデルの各状態に合致するサブグループに分類し、かつ主要なリスク因子となる合併症の1つである糖尿病有無別に CV リスクを推計した [129]。

CPRD analysis の解析対象集団の背景情報を図表 4-11.に示した。ASCVD 集団は分析対象集団(a)および(b)に相当し、HeFH は分析対象集団(c)および(d) に相当する。例数が少なかったため、対象集団(c)および(d)は1集団として集計した。

図表 4-11. 患者背景(CPRD analysis)

集団	年齢	女性割合	糖尿病割合	LDL-C (mg/dL)	LDL-C (mmol/L)
ASCVD	68.77	45%	16%	134.18	3.47
HeFH	52.62	64%	2%	183.68	4.75

CPRD analysis で推計した CV イベントリスク(%/年)を図表 4-12.に示した。

図表 4-12. CV イベントリスク(%/年) (CPRD analysis)

(1) 糖尿病あり

集団	CV death	Stroke	MI	UA	Revasc
██████████	██████	██████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████

(2) 糖尿病なし

集団	CV death	Stroke	MI	UA	Revasc
██████████	██████	██████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████
██████████	██████	██████	██████	██████	██████
██████	██████	██████	██████	██████	██████

- FH primary prevention: CVD 既往のない FH 集団
- FH secondary prevention: CVD 既往のある FH 集団
- Revasc: Revascularisation 既往のある集団
- ACS 0-1: 過去 365 日以内に ACS イベント既往のある集団
- ACS 1-2: 過去 365 日以内に ACS イベント既往がなく、366-730 日の間に ACS イベント既往のある患者
- CAD (ACS stable): 過去 730 日以内に ACS イベント既往がなく、730 日以前に ACS イベント既往のある患者
- Stroke: Stroke 既往のある集団

2) 日本人用補正係数

GBD study [90] における UK 及び Japan の循環器イベントリスクデータを踏まえ、CPRD データをもとに算出された CV イベントリスクの補正を行った。日本人 CV リスクの補正係数は 4.2 節を参照。

3) 分析対象集団のベースライン CV リスク

2) で推計した、日本人補正したベースライン CV リスクは ASCVD または FH の既往のある患者の CV イベントリスクであるが、高コレステロール血症の重症度、すなわち LDL-C の集団間(ベースライン CV リスク推計集団と分析対象集団間)の違いは考慮されていない。費用効果分析は各薬剤の LDL-C 変化率(% decrease in LDL-C) (各薬剤と SoC(プラセボ)の LDL-C 変化率の群間差)によって有用性を差別化した構造であるため、各分析対象集団の SoC におけるイベントリスクすなわち分析対象集団のベースライン CV リスクを推計する必要がある。そのために、分析対象集団のベースライン CV リスクは上記集団間の LDL-C の違いを反映する形で調整した。

LDL-C の低下が CV リスクに及ぼす影響を評価したメタアナリシス[130]では、両変数間の対数線形関係(log-linear relationship)が報告されている。

$$E_i = E_{0i} \cdot \alpha_i \cdot L_0^{-L_1}$$

- L_0 : ベースライン CV リスク解析集団の平均 LDL-C (mmol/L)
- L_1 : 分析対象集団の LDL-C (mmol/L)
- E_{0i} : ベースライン CV リスク(%/年)
- E_i : 調整後の分析対象集団のベースライン CV リスク(%/年)
- α_i : LDL-C の単位変化(1mmol/L)あたりの率比(rate ratio, RR)

本式は、LDL-C が CPRD 解析対象集団のそれよりも高い又は低い集団に対してベースライン CV イベントリスクを調整するために適用される。3.1 節でも述べたように、現時点でインクリシランのイベントリスクをアウトカムとしたエビデンスがないため、本分析モデルでは中間アウトカムとして LDL-C 変化率を用いて CV イベントを推計した。

LDL-C と CV イベントリスクとの関係は、治療期間 2 年以上の患者を対象とした対象者 1,000 人以上の 28 個の大規模ランダム化比較試験(RCT) (n=186,854)に基づくコレステロール治療試験(CTT)メタ解析[91]を用いた。CTT collaboration [130-133]によって示されたように、LDL-C と CV イベントとの間には線形／対数線形関係がある(linear/log-linear relationship)と仮定し、LDL-C の単位変化(1.0mmol/L)あたりの各 CV イベントの RR が推定された。

モデルに適用した各 CV イベントの LDL-C 単位変化(1mmol/L)あたりの RR を図表 4-13 に示す。最新の CTT メタ解析では全脳卒中への影響を考慮しているが[130]、このモデルでは虚血性脳梗塞(IS)のみを考慮しているため、IS の RR は以前の CTT 解析を使用した。この値は TA393 でも用いられている[89]。

CV リスク(%/年)は糖尿病の有無ごとに推計したリスクを分析対象集団の糖尿病の合併割合で加重平均した値を用いた。

図表 4-13.各 CV イベントの LDL-C 単位変化(1mmol/L 減少)あたりの rate ratio (RR)

CV イベント	Risk Ratio	95% CI
Revascularisation	0.75	0.72, 0.78
NF-MI	0.73	0.70, 0.76
Vascular death	0.84	0.80, 0.88
Ischaemic stroke	0.79	0.74, 0.85

TA393 に従って、非致死性 CV イベントについては毎年 3%、CV death については 5% のリスク増加が考慮された[92]。Wilson らは Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry の登録患者 49,689 からランダムに選択された 33,419 例のデータを用いて CV(再)イベントリスクの推計モデルを構築した。年齢は推計モデルの説明変数の一つであり、年齢上昇(/歳)による CV death の HR が 1.05(1.04-1.06, 95%CI)、CV イベントの HR が 1.03(1.03-1.04)であると推計されている。

費用効果分析では分析モデルの各状態における CV リスクデータが必要であるため、ベースライン CV リスクの解析対象集団はモデルの各状態に合致するサブグループに分類し、かつ糖尿病有無別に CV リスクを推計した。

分析モデルにおける各状態からの推移確率、すなわち各状態からの CV イベントリスクの計算には、各状態に合致した CPRD analysis におけるサブグループの日本人補正したベースライン CV リスク(%/年)を割り当てて推計した。各ベースライン CV リスクとモデルの各状態へのマッピングを図表 4-14.に示す。

図表 4-14. モデルへのベースライン CV リスクデータのマッピング

Health State	分析対象集団		
	Non-FH	FH	
	分析対象集団 (a)(b) ASCVD	分析対象集団(c) Secondary prevention HeFH	分析対象集団(d) Primary Prevention HeFH
Initial 0-1	ACS 0-1	N/A	N/A
Initial 1-2	ACS 1-2	N/A	N/A
Initial stable	CAD (ACS stable)	FH primary prevention	FH secondary prevention
Post revasc.	Revasc	Revasc	Revasc
UA 0-1	ACS 0-1	ACS 0-1	ACS 0-1
UA 1-2	ACS 1-2	ACS 1-2	ACS 1-2
UA stable	CAD (ACS stable)	CAD (ACS stable)	CAD (ACS stable)
MI 0-1	ACS 0-1	ACS 0-1	ACS 0-1
MI 1-2	ACS 1-2	ACS 1-2	ACS 1-2
MI stable	CAD (ACS stable)	CAD (ACS stable)	CAD (ACS stable)
Stroke 0-1	Stroke	Stroke	Stroke
Stroke 1-2	Stroke	Stroke	Stroke
Stroke stable	Stroke	Stroke	Stroke

(3) 治療効果(% reduction in LDL-C)

治療効果は 3.8 節で追加的有用性として評価した、LDL-C 変化率(% decrease in LDL-C)を用いた。本アウトカムは各薬剤と SoC の LDL-C 変化率の群間差であるため、SoC の LDL-C 変化率はゼロである。

分析対象集団(b)～(d)については、3.8 の追加的有用性の評価において、インクリシランのエボロクマブに対する LDL-C 変化率における追加的有用性は認められなかった。したがって、分析ガイドライン 9.4 節[19]に従い、インクリシランの LDL-C 変化率に対する効果はエボロクマブと同等であるとし、両群ともエボロクマブの点推定値を設定した。

各群の LDL-C 変化率から、各分析対象集団の治療後の LDL-C を推計し、その値を分析対象群および比較対照群の「L₁:分析対象集団の LDL-C(mmol/L)」として 4.2.1 項(2)の方法に従って各 CV イベントリスクを推計し、生涯における CV イベント抑制効果を比較した。

分析対象集団(a)～(d)の分析対象および比較対照の LDL-C 変化率およびそれによって推計される治療後の LDL-C を図表 4-15 に示す。

図表 4-15. LDL-C 変化率と治療後の LDL-C(mmol/L)

1) 分析対象集団(a)

集団	ベースライン LDL-C (mmol/L)	LDL-C 変化率	治療後の LDL-C (mmol/L)
分析対象:インクリシラン+SoC	3.33	68.10%	1.06
比較対照:SoC	3.33	0%	3.33

2) 分析対象集団(b)

集団	ベースライン LDL-C (mmol/L)	LDL-C 変化率	治療後の LDL-C (mmol/L)
分析対象:インクリシラン+SoC*	2.90	68.47%	0.91
比較対照:エボロクマブ+SoC	2.90	68.47%	0.91

3) 分析対象集団(c)

集団	ベースライン LDL-C (mmol/L)	LDL-C 変化率	治療後の LDL-C (mmol/L)
分析対象:インクリシラン+SoC*	3.62	59.10%	1.48
比較対照:エボロクマブ+SoC	3.62	59.10%	1.48

4) 分析対象集団(d)

集団	ベースライン LDL-C (mmol/L)	LDL-C 変化率	治療後の LDL-C (mmol/L)
分析対象:インクリシラン+SoC*	3.62	59.10%	1.48
比較対照:エボロクマブ+SoC	3.62	59.10%	1.48

*分析ガイドライン 9.4 節[19]より、インクリシランの LDL-C 変化率はエボロクマブの値と同値と設定した。

(4) 中断率

本分析では中断率を考慮した。

中断率は 3.8 節の追加的有用性の評価で採用した Niu2024 [39]から、インクリシランの中断率として 19.8%/年、エボロクマブの中断率として 43.7%/年を用いた。分析では本中断率(/年)が分析期間中、継続すると仮定し、中断後は次サイクルから速やかに SoC と同じ効果(LDL-C 変化率を 0%と設定)となるものと仮定した。分析期間中の SoC の中断率は両群間で相殺されるものとし 0%とした。中断率を図表 4-16 にまとめた。

図表 4-16.中断率

治療群	中断率(%/年)
SoC	0
インクリシラン	19.8
エボロクマブ	43.7

(5) 安全性

本分析では副作用は考慮しなかった。

主な理由は、一連の ORION 試験において、インクリシランおよびプラセボの両群間における治験薬投与下の有害事象(TEAE)の発現は同程度であった点、注射部位における TEAE はインクリシラン投与後により多く発生したものの、注射部位の TEAE は全て局所的かつ一過性であり、後遺症なく消失しており、QOL および費用への影響は極わずかであると考えられた点である。

4.2.2 QOL 値の詳細

本分析モデルは TA733 の QOL 値の設定ロジックを踏襲した。具体的には、まず、(1)各状態(イベント後)の QOL 値(Health state utility multiplier)に(2)年齢別の日本国民標準値を乗じることにより、日本人補正した年齢別各状態(イベント後)QOL を推計し、次に(3)分析対象集団の罹患に紐づくベースラインの QOL 値(Baseline utility multiplier)を乗ずることにより、各サイクルの各状態に相当する QOL 値を算出した。

各 CV イベント後の QOL 値(Health state utility multipliers)は Health Survey for England(HSE) data から推計された。HSE は UK イングランドの個人世帯を対象に実施された調査であり、2003 年～2006 年の調査には CVD の罹患歴に関する設問が含まれており、ランダムに抽出された 26,679 人に対して EQ-5D を用いた調査が行われた。

本調査で得られた QOL 値は各 CV イベント罹患後 1 年以内、もしくは 1 年以上経過後の状態を区別して評価されている。これらをそれぞれ 0-1 年、1-2 年および 2 年目以降のイベント後 QOL 値として用いた。調査で得られた各 QOL 値はその対象集団の平均年齢に相当する CVD 罹患歴のない集団の QOL 値で調整された。例えば、angina 罹患後 1 年以内の QOL 値は 0.615(平均年 68.8 歳)であったが、同年齢の CV 罹患歴のない集団の QOL 値は 0.804 であったことから、Angina の Health state utility multiplier は $0.615/0.804=0.765$ と計算された[89]。

年齢別の日本国民標準値は、年齢別の日本人国民標準値[99]を男女別に算出し、各分析対象集団の男女比%で加重平均した。各分析対象集団のベースの状態 QOL 値(Baseline utility multiplier)は NICE TA393 および TA733(TA393 を踏襲)から引用した。

Health state utility multiplier の詳細および設定値、QOL 値の国民標準値、および Baseline utility multiplier をそれぞれ図表 4-17～図表 4-20 に示した。

図表 4-17. 状態(イベント後)QOL 値(Health state utility multiplier)の詳細

変数名	測定国	測定した集団の詳細	使用した尺度	測定者数	Ref
Revascularisation	-	-	-	-	[85]
UA	英国	英国の一般集団	EQ-5D-3L	N=26,679	[85, 96]
NF-MI					
NF-stroke					

図表 4-18. 状態(イベント後)QOL 値(Health state utility multiplier)

状態(イベント後)QOL 値	Mean (SE)		
	0-1 年	1-2 年	2 年目以降
Revascularisation	N/A	N/A	1.000(N/A)
UA	0.765(0.019)	0.960(0.015)	0.960(0.015)
NF-MI	0.765(0.019)	0.906(0.020)	0.906(0.020)
NF-stroke	0.775(0.038)	0.822(0.018)	0.822(0.018)

図表 4-19. QOL 値の国民標準値の詳細

変数名	測定国	測定した集団の詳細	使用した尺度	測定者数	Ref
年齢別一般集団 QOL 値	日本	日本人一般集団	EQ-5D-5L	n=10,183	[99]

図表 4-20. ベースライン QOL 値(Baseline utility multiplier)

ベースライン QOL 値	Mean (SE)
ACS 0-1	0.765(0.019)
ACS1-2	0.924(0.018)
ACS stable	0.924(0.018)
FH primary prevention	1.000(N/A)
FH secondary prevention	0.924(0.018)

4.2.3 費用のパラメータの詳細

(1) インクリシランの薬剤費

インクリシランの薬剤費はレクビオ®皮下注 300mg の薬価 443,548 円を用いた。レクビオ®皮下注 300mg の用法用量(成人)は 1 回 300mg を初回、3 ヶ月後に皮下投与し、以降 6 カ月に1回の間隔で皮下投与する。五捨五超入の方法で計算した 1 年目の薬剤費は 1,330,650 円、2 年目以降の薬剤費は 887,100 円であった。分析に用いたレクビオ®皮下注 300mg の薬剤費を図表 4-21 に示す。

図表 4-21. インクリシランの薬剤費

項目	値	備考
インクリシラン薬価(円)	443,548	レクビオ皮下注 300mg の薬価(令和 6 年 6 月 14 日適用薬価)
インクリシランの年間薬剤費(円)_1 年目	1,330,650	1 回 300mg を初回、3 ヶ月後に皮下投与し、以降 6 カ月に1回の間隔で皮下投与 ※五捨五超入の方法で計算
インクリシランの年間薬剤費(円)_2 年目以降	887,100	

(2) エボロクマブの薬剤費

エボロクマブの薬剤費はレパーサ®皮下注 140mg ペンの薬価 24,302 円を用いた。レパーサ®皮下注 140mg ペンの用法用量(成人)は 140mg を 2 週間に 1 回又は 420mg を 4 週間に 1 回皮下投与する。前者を基本の用法用量とみなし、五捨五超入の方法で計算した年間の薬剤費は 631,800 円であった。分析に用いたレパーサ®皮下注 140mg ペンの薬剤費を図表 4-22 に示す。

図表 4-22. エボロクマブの薬剤費

項目	値	備考
エボロクマブ薬価(円)	24,302	レパーサ皮下注 140mg ペンの薬価(令和 6 年 6 月 14 日適用薬価)
エボロクマブの年間薬剤費(円)	631,800	140mg を 2 週間に 1 回の間隔で皮下投与 ※五捨五超入の方法で計算

(3) 標準治療の薬剤費

標準治療の薬剤費は HMG-CoA 還元酵素阻害薬およびエゼチミブの費用を設定した。HMG-CoA 還元酵素阻害薬の費用は HMG-CoA 還元酵素阻害薬 6 種(アトルバスタチン、シンバスタチン、ロスバスタチン、プラバスタチン、ピタバスタチン、フルバスタチン)の規格別の薬価(先発品、後発品いずれも含む)と、メディカル・データ・ビジョン株式会社が管理するレセプトデータベース(MDV データ)の解析から集計した規格別の割合を用いて推計した(図表 4-23)。エゼチミブの薬剤費は 10mg 規格の薬価(先発品、後発品いずれも含む)を算出し、レセプトデータ解析より集計したエゼチミブ併用割合を掛けることで費用を算出した。五捨五超入の方法で計算した年間の標準治療薬剤費は 8,033 円であった。分析に用いた標準治療の薬剤費を図表 4-24 に示す。

図表 4-23. HMG-CoA 還元酵素阻害薬・エゼチミブの規格別の薬価および規格別の割合

薬剤	規格	薬価(円/年)	処方割合	
			エゼチミブ併用なし	エゼチミブ併用あり
アトルバスタチン	5mg	3,653	3.682%	0.146%
	10mg	7,305	16.082%	1.413%
	20mg	10,958	2.547%	0.684%
シンバスタチン	5mg	7,305	0.240%	0.018%
	10mg	14,610	0.030%	0.005%
	20mg	29,220	0.005%	0%
ロスバスタチン	2.5mg	3,653	22.698%	1.249%
	5mg	7,305	20.670%	3.396%
	10mg	7,305	3.698%	1.361%
	20mg	14,610	0.220%	0.197%
プラバスタチン	5mg	3,653	0.814%	0.034%
	10mg	7,305	2.328%	0.153%
	20mg	10,958	0.105%	0.025%
ピタバスタチン	1mg	3,653	4.235%	0.286%
	2mg	7,305	9.504%	1.050%
	4mg	14,610	2.051%	0.638%
フルバスタチン	10mg	7,305	0.011%	0.005%
	20mg	10,958	0.199%	0.018%
	30mg	14,610	0.188%	0.007%
	40mg	18,263	0.005%	0%
	50mg	25,568	0%	0%
	60mg	29,220	0.005%	0.002%

※エゼチミブの薬価を 14,610 円/年として計算

図表 4-24. 標準治療の推計結果

項目	値	備考
年間 HMG-CoA 還元酵素阻害薬薬剤費(円/人)	6,472	HMG-CoA 還元酵素阻害薬 6 種(アトルバスタチン、シンバスタチン、ロスバスタチン、プラバスタチン、ピタバスタチン、フルバスタチン)の薬価およびレセプトデータ解析による規格別処方割合から推計
年間エゼチミブ薬剤費(円/人)	1,561	エゼチミブの薬価およびレセプトデータ解析によるエゼチミブ処方割合から推計
年間標準治療薬剤費(円/年)	8,033	年間 HMG-CoA 還元酵素阻害薬薬剤費+年間エゼチミブ薬剤費

(3) その他の管理費用

SoC の治療に紐づく管理料(再診料、外来管理加算、処方箋料等)はいずれの群にも生じる費用であり相殺されると考え、インクリシランおよびエボロクマブの注射に伴う費用のみを分析で考慮した。

インクリシランの皮下投与は外来通院時に実施されるものと仮定し、「G000 皮内、皮下及び筋肉内注射」(25 点 1 回あたり)のみを分析で考慮した。

エボロクマブの皮下投与は在宅自己注射にて実施されるものと仮定し、「C101 在宅自己注射指導管理料 2 イ 月 27 回以下の場合」(650 点 月 1 回)、および導入初期 3 ヶ月間のみ「導入初期加算」(580 点 月 1 回)を分析で考慮した。モデルにおいて、エボロクマブについては、年間に発生する管理料を注射回数(26 回)で除して 1 注射あたりの管理費用として扱った。

分析に用いたその他の管理費用を図表 4-25 に示す。

図表 4-25. その他の管理費用

項目	値	備考
分析対象: インクリシラン(円/注射)	250	・ 1 注射あたり、注射手技料(25 点)を算定 ・ 注射回数は 1 年目 3 回/年、2 年目以降 2 回/年
比較対照: エボロクマブ(円/注射)	1 年目:3,669 2 年目以降:3,000	・ 在宅投与(自己注射)を基本とし、在宅自己注射指導管理料(650 点)を月 1 回、加えて投与開始 3 ヶ月は導入初期加算(580 点)を月 3 回算定 ・ 注射回数は 26 回/年
比較対照: SoC(円/回)	0	・ 分析対象における SoC と共通であり、管理料は相殺される扱いとした

(4) CV イベント治療費用

各 CV イベント費用は文献値を用い、モデルの構造に合わせて、急性期(Acute)、慢性期(Year1, Year2, Stable)を区別して設定した。

1) Revascularisation

Revascularisation 費用は Shoji らの報告[93]を用いた。本研究は 36,153 例の PCI 実施患者を対象とした大規模レジストリデータ解析である。そのうちの ACS 患者を対象としたアプローチ別(経大腿アクセス(TFA)、経嚙骨アクセス(TRA))費用の加重平均値 1,761,871 円/イベントを用いた。

2) UA

UA 費用は Kodera らの報告[94]を用いた。本研究は IHD 患者に対する PCI の費用効果分析である。UA により近い集団として AP(angina pectoris)集団の費用を採用し、Acute を PCI cost である 1,705,078 円、Year1、Year2, Stable を Stable angina cost(Medical therapy)である 495,600 円/年とした。

3) NF-MI

NF-MI の費用は Kamae らの非弁膜症性心房細動患者を対象としたアピキサバンの費用効果分析で用いた MI 費用を用いた[95]。本費用は MI 患者を対象としたレセプトデータ解析から得られた費用であり、MI acute care、MI chronic care の費用をそれぞれ 2,156,290 円/イベント、75,036 円/月と報告している。モデルでは Acute を 2,156,290 円、Year1、Year2, Stable を 900,432 円/年とした。

4) Stroke

Stroke の急性期費用はいくつかの日本人対象の費用効果分析[94, 134, 135]でも引用されている Kamae らの報告を用いた[95]。Kamae らは病態・重症度別の stroke 費用を報告しているため、このうち本分析イベントに合致する Ischemic stroke の重症度別費用について、脳卒中データバンク 2023[96]で報告されている重症度割合で加重平均した 1,365,273 円/イベントをモデルに用いた。

Stroke の慢性期費用は Kamae ら[95]の引用元である Hattori らの重症度別費用[97]を急性期費用と同様の重症度割合で加重平均した 2,987,847 円/年をモデルに用いた。

5) CV death

CV death の費用は Tsutsui らの心不全患者を対象としたエンパグリフロジンの費用効果分析で用いた費用を用いた[98]。本費用(1,438,653 円/イベント)は心不全患者を対象としたレセプトデータ解析により得られた費用である。

CV イベント費用を図表 4-26 に示した。

図表 4-26. イベント治療費用

項目	急性期/慢性期	値	Ref
Revascularization	Acute	1,761,871 円/イベント	[93]
UA	Acute	1,705,078 円/イベント	[94]
	Year1	495,600 円/年	
	Year2	495,600 円/年	
	Stable	495,600 円/年	
NF-MI	Acute	2,156,290 円/イベント	[95]
	Year1	900,432 円/年	
	Year2	900,432 円/年	
	Stable	900,432 円/年	
Stroke	Acute	1,365,273 円/イベント	[95, 96]
	Year1	2,987,847 円/年	[96, 97]
	Year2	2,987,847 円/年	
	Stable	2,987,847 円/年	
CV death	Acute	1,438,653 円/イベント	[98]

5. 分析結果

5.1 基本分析(費用対効果評価専門組織で決定された分析枠組みによる分析)の結果

・実施した分析

☒	費用効果分析（増分費用効果比を算出する）
☐	費用最小化分析（効果は同等として費用を比較する）
☐	その他()

5.1.1 基本分析の増分費用、増分効果、増分費用効果比

分析結果の要約

分析対象集団（a）

基本分析におけるインクリシランの SoC に対する増分効果は 0.533QALY、増分費用は 2,545,398 円であり、ICER は 4,771,841 円/QALY であった。基本分析結果の要約を図表 5-1 に示す。

図表 5-1. 基本分析結果の要約 [分析対象集団(a)]

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
分析対象	9.233	0.533	12,032,593	2,545,398	4,771,841
比較対照	8.699		9,487,195		

また、基本分析における、各項目の費用の内訳を図表 5-2 に示す。

図表 5-2. 費用の内訳 [分析対象集団(a)]

項目	分析対象(円)	比較対照(円)
薬剤費用(SoC 以外)	3,618,969	0
薬剤費用(SoC)	93,793	89,134
管理費用*1	2,040	0
CV イベント治療費用	8,317,792	9,398,061
合計	12,032,593	9,487,195

*1 インクリシランの注射に伴う費用(詳細は「4.2.3 項(4) その他の管理費用」参照)

分析対象集団 (b)

基本分析におけるインクリシランのエボロクマブに対する増分効果は 0.191QALY、増分費用は 2,112,690 円であり、ICER は 11,046,913 円/QALY であった。基本分析結果の要約を図表 5-3 に示す。

図表 5-3. 基本分析結果の要約 [分析対象集団(b)]

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
析対象	9.460	0.191	11,770,916	2,112,690	11,046,913
比較対照	9.269		9,658,226		

また、基本分析における、各項目の費用の内訳を図表 5-4 に示す。

図表 5-4. 費用の内訳 [分析対象集団(b)]

項目	分析対象(円)	比較対照(円)
薬剤費用 (SoC 以外)	3,626,917	1,036,402
薬剤費用 (SoC)	95,970	94,248
管理費用 ^{*1}	2,044	141,236
CV イベント治療費用	8,045,985	8,386,339
合計	11,770,916	9,658,226

*1 インクリシランおよびエボロクマブの注射に伴う費用 (詳細は「4.2.3 項(4) その他の管理費用」参照)

分析対象集団 (c)

基本分析におけるインクリシランのエボロクマブに対する増分効果は 0.203QALY、増分費用は 2,172,084 円であり、ICER は 10,692,889 円/QALY であった。基本分析結果の要約を図表 5-5 に示す。

図表 5-5. 基本分析結果の要約 [分析対象集団(c)]

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
分析対象	12.222	0.203	13,614,027	2,172,084	10,692,889
比較対照	12.019		11,441,943		

また、基本分析における、各項目の費用の内訳を図表 5-6 に示す。

図表 5-6. 費用の内訳 [分析対象集団(c)]

項目	分析対象(円)	比較対照(円)
薬剤費用 (SoC 以外)	3,820,634	1,062,909
薬剤費用 (SoC)	121,974	120,250
管理費用 ^{*1}	2,153	144,614
CV イベント治療費用	9,669,265	10,114,171
合計	13,614,027	11,441,943

*1 インクリシランおよびエボロクマブの注射に伴う費用(詳細は「4.2.3 項(4) その他の管理費用」参照)

分析対象集団 (d)

基本分析におけるインクリシランのエボロクマブに対する増分効果は 0.079QALY、増分費用は 2,646,901 円であり、ICER は 33,654,361 円/QALY であった。基本分析結果の要約を図表 5-7 に示す。

図表 5-7. 基本分析結果の要約 [分析対象集団(d)]

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
分析対象	18.144	0.079	6,773,839	2,646,901	33,654,361
比較対照	18.066		4,126,938		

また、基本分析における、各項目の費用の内訳を図表 5-8 に示す。

図表 5-8. 費用の内訳 [分析対象集団(d)]

項目	分析対象(円)	比較対照(円)
薬剤費用 (SoC 以外)	3,998,197	1,082,318
薬剤費用 (SoC)	163,861	163,198
管理費用 ^{*1}	2,254	147,062
CV イベント治療費用	2,609,527	2,734,359
合計	6,773,839	4,126,938

*1 インクリシランおよびエボロクマブの注射に伴う費用 (詳細は「4.2.3 項(4) その他の管理費用」参照)

5.1.2 感度分析

主要なパラメータに関する一次元感度分析、確率的感度分析を実施した。

(1) 一次元感度分析

1) 設定範囲

基本分析設定値(基準値)の 95% CI における下限値及び上限値を用いて一次元感度分析の範囲として設定した。95% CI が報告されていないまたは推定できない変数、ベースラインリスクについては基準値 $\pm$ 15%を範囲として設定した。割引率(費用及び効果)については 0%~4%を範囲として設定した。

2) 結果

分析対象集団 (a)

設定した範囲において一次元感度分析をした結果、ICER への影響が最も大きかったパラメータは「ベースライン LDL-C(mg/dL)_対象集団(a)」であった。次いで「割引率(/年)_QALYs」、及び「LDL-C 単位変化(1mmol/L)あたりの RR_CVdeath」の順で影響が大きかった。パラメータの範囲と分析結果の一覧を図表 5-9 に、ICER への影響が大きかった上位 15 変数に対する ICER のトルネード図を図表 5-10 に示す。

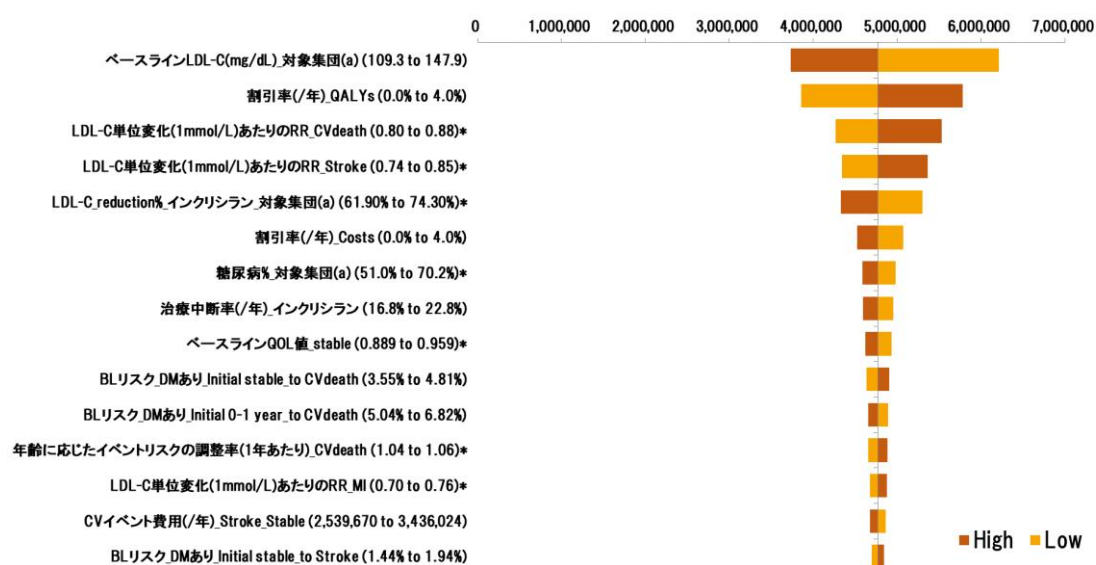
図表 5-9 パラメータの範囲と分析結果[分析対象集団(a)]

パラメータ	パラメータの範囲		設定の根拠	ICER の範囲*	
	下限	上限		下限	上限
割引率(/年)_Costs	0.0%	4.0%	-	5,075,101	4,527,896
割引率(/年)_QALYs	0.0%	4.0%	-	3,859,271	5,784,078
分析開始年齢_対象集団(a)	60.9	65.1	95% CI	4,808,245	4,677,254
女性%_対象集団(a)	14.0%	30.4%	95% CI	4,795,091	4,748,527
糖尿病%_対象集団(a)	51.0%	70.2%	95% CI	4,983,141	4,586,447
ベースライン LDL-C(mg/dL)_対象集団(a)	109.3	147.9	±15%	6,211,167	3,732,678
LDL-C_reduction%_インクリシラン_対象集団(a)	61.90%	74.30%	95% CI	5,301,862	4,332,777
LDL-C 単位変化(1mmol/L)あたりの RR_Revasc	0.72	0.78	95% CI	4,755,075	4,789,741
LDL-C 単位変化(1mmol/L)あたりの RR_UA	0.70	0.76	95% CI	4,727,696	4,818,909
LDL-C 単位変化(1mmol/L)あたりの RR_MI	0.70	0.76	95% CI	4,674,933	4,875,767
LDL-C 単位変化(1mmol/L)あたりの RR_Stroke	0.74	0.85	95% CI	4,343,389	5,366,120
LDL-C 単位変化(1mmol/L)あたりの RR_CVdeath	0.80	0.88	95% CI	4,264,356	5,530,348
年齢に応じたイベントリスクの調整率(1 年あたり)_Event	1.03	1.04	95% CI	4,771,841	4,915,799
年齢に応じたイベントリスクの調整率(1 年あたり)_CVdeath	1.04	1.06	95% CI	4,659,052	4,888,317
治療中断率(/年)_インクリシラン	16.8%	22.8%	±15%	4,956,748	4,597,425
一般集団の QOL 値(男性)_16-19 歳	0.972	0.984	95% CI	4,771,841	4,771,841
一般集団の QOL 値(男性)_20-29 歳	0.944	0.958	95% CI	4,771,841	4,771,841
一般集団の QOL 値(男性)_30-39 歳	0.946	0.960	95% CI	4,771,841	4,771,841
一般集団の QOL 値(男性)_40-49 歳	0.940	0.954	95% CI	4,771,841	4,771,841
一般集団の QOL 値(男性)_50-59 歳	0.922	0.940	95% CI	4,772,124	4,771,558
一般集団の QOL 値(男性)_60-69 歳	0.921	0.939	95% CI	4,785,689	4,758,072

パラメータ	パラメータの範囲		設定の根拠	ICER の範囲*	
	下限	上限		下限	上限
一般集団の QOL 値(男性)_70-79 歳	0.878	0.900	95% CI	4,793,238	4,750,633
一般集団の QOL 値(男性)_80 歳以上	0.807	0.835	95% CI	4,782,118	4,761,607
一般集団の QOL 値(女性)_16-19 歳	0.960	0.974	95% CI	4,771,841	4,771,841
一般集団の QOL 値(女性)_20-29 歳	0.946	0.960	95% CI	4,771,841	4,771,841
一般集団の QOL 値(女性)_30-39 歳	0.936	0.952	95% CI	4,771,841	4,771,841
一般集団の QOL 値(女性)_40-49 歳	0.938	0.952	95% CI	4,771,841	4,771,841
一般集団の QOL 値(女性)_50-59 歳	0.917	0.933	95% CI	4,771,915	4,771,766
一般集団の QOL 値(女性)_60-69 歳	0.919	0.935	95% CI	4,775,235	4,768,451
一般集団の QOL 値(女性)_70-79 歳	0.864	0.888	95% CI	4,778,097	4,765,600
一般集団の QOL 値(女性)_80 歳以上	0.758	0.790	95% CI	4,775,080	4,768,605
ベースライン QOL 値_Initial 0-1 year	0.728	0.802	95% CI	4,771,841	4,771,841
ベースライン QOL 値_Initial 1-2 year	0.889	0.959	95% CI	4,798,155	4,745,813
ベースライン QOL 値_stable	0.889	0.959	95% CI	4,933,138	4,620,757
状態 QOL 値_UA 0-1 year	0.728	0.802	95% CI	4,764,295	4,779,410
状態 QOL 値_UA 1-2 year	0.931	0.989	95% CI	4,768,067	4,775,621
状態 QOL 値_UA stable	0.931	0.989	95% CI	4,750,120	4,793,761
状態 QOL 値_MI 0-1 year	0.728	0.802	95% CI	4,762,073	4,781,648
状態 QOL 値_MI 1-2 year	0.867	0.945	95% CI	4,763,857	4,779,851
状態 QOL 値_MI stable	0.867	0.945	95% CI	4,720,154	4,824,672
状態 QOL 値_Stroke 0-1 year	0.701	0.849	95% CI	4,752,833	4,791,001
状態 QOL 値_Stroke 1-2 year	0.787	0.857	95% CI	4,764,410	4,779,295
状態 QOL 値_Stroke stable	0.787	0.857	95% CI	4,744,126	4,799,881

[illegible]

図表 5-10 ICER(円/QALY)のトルネード図(上位 15 変数)[分析対象集団(a)]



* 95%CI を設定したパラメータ

分析対象集団 (b)

設定した範囲において一次元感度分析をした結果、ICER への影響が最も大きかったパラメータは「割引率(/年)_QALYs」であった。次いで「LDL-C 単位変化(1mmol/L)あたりのRR_CVdeath」、及び「LDL-C_reduction%_インクリシラン_対象集団(b)」の順で影響が大きかった。パラメータの範囲と分析結果の一覧を図表 5-11 に、ICER への影響が大きかった上位 15 変数に対する ICER のトルネード図を図表 5-12 に示す。

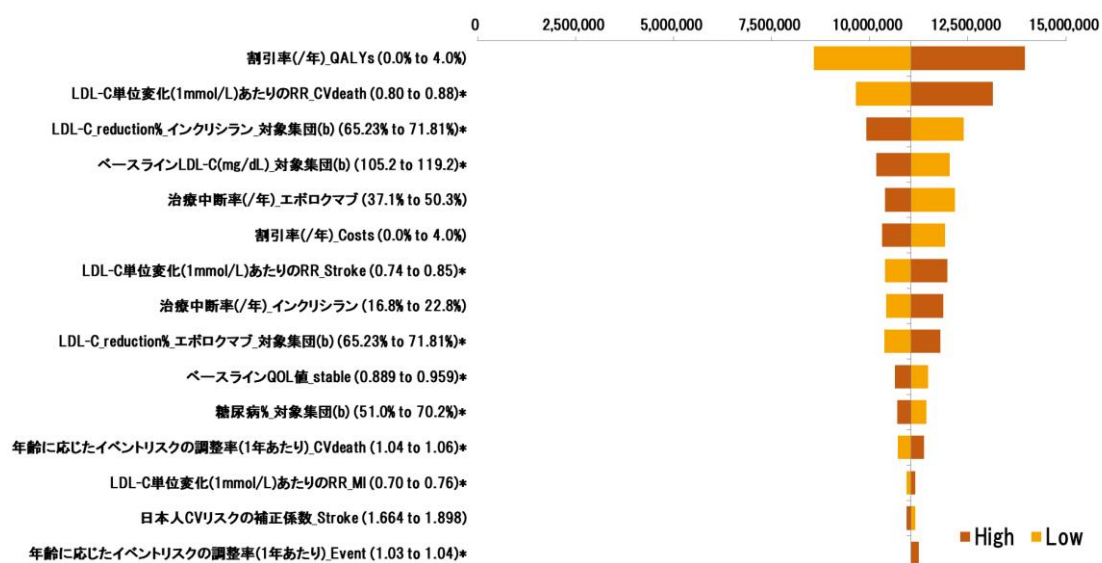
図表 5-11 パラメータの範囲と分析結果[分析対象集団(b)]

パラメータ	パラメータの範囲		設定の根拠	ICER の範囲*1	
	下限	上限		下限	上限
割引率(/年)_Costs	0.0%	4.0%	-	11,922,557	10,319,279
割引率(/年)_QALYs	0.0%	4.0%	-	8,571,826	13,955,795
分析開始年齢_対象集団(b)	60.9	65.1	95% CI	10,916,604	10,993,049
女性%_対象集団(b)	14.0%	30.4%	95% CI	11,120,576	10,972,975
糖尿病%_対象集団(b)	51.0%	70.2%	95% CI	11,438,954	10,701,393
ベースライン LDL-C(mg/dL)_対象集団(b)	105.2	119.2	95% CI	12,046,950	10,170,399
LDL-C_reduction%_インクリシラン_対象集団(b)	65.23%	71.81%	95% CI	12,395,071	9,920,735
LDL-C_reduction%_エボロクマブ_対象集団(b)	65.23%	71.81%	95% CI	10,373,712	11,806,703
LDL-C 単位変化(1mmol/L)あたりの RR_Revasc	0.72	0.78	95% CI	11,040,231	11,054,123
LDL-C 単位変化(1mmol/L)あたりの RR_UA	0.70	0.76	95% CI	10,998,723	11,099,342
LDL-C 単位変化(1mmol/L)あたりの RR_MI	0.70	0.76	95% CI	10,934,641	11,169,039
LDL-C 単位変化(1mmol/L)あたりの RR_Stroke	0.74	0.85	95% CI	10,397,510	11,975,220
LDL-C 単位変化(1mmol/L)あたりの RR_CVdeath	0.80	0.88	95% CI	9,653,898	13,145,405
年齢に応じたイベントリスクの調整率(1 年あたり)_Event	1.03	1.04	95% CI	11,046,913	11,253,084
年齢に応じたイベントリスクの調整率(1 年あたり)_CVdeath	1.04	1.06	95% CI	10,717,527	11,384,107
治療中断率(/年)_インクリシラン	16.8%	22.8%	±15%	10,418,999	11,875,799
治療中断率(/年)_エボロクマブ	37.1%	50.3%	±15%	12,172,441	10,386,994
一般集団の QOL 値(男性)_16-19 歳	0.972	0.984	95% CI	11,046,913	11,046,913
一般集団の QOL 値(男性)_20-29 歳	0.944	0.958	95% CI	11,046,913	11,046,913
一般集団の QOL 値(男性)_30-39 歳	0.946	0.960	95% CI	11,046,913	11,046,913
一般集団の QOL 値(男性)_40-49 歳	0.940	0.954	95% CI	11,046,913	11,046,913
一般集団の QOL 値(男性)_50-59 歳	0.922	0.940	95% CI	11,046,972	11,046,854

パラメータ	パラメータの範囲		設定の根拠	ICER の範囲*1	
	下限	上限		下限	上限
一般集団の QOL 値(男性)_60-69 歳	0.921	0.939	95% CI	11,068,705	11,025,207
一般集団の QOL 値(男性)_70-79 歳	0.878	0.900	95% CI	11,103,741	10,990,664
一般集団の QOL 値(男性)_80 歳以上	0.807	0.835	95% CI	11,080,477	11,013,552
一般集団の QOL 値(女性)_16-19 歳	0.960	0.974	95% CI	11,046,913	11,046,913
一般集団の QOL 値(女性)_20-29 歳	0.946	0.960	95% CI	11,046,913	11,046,913
一般集団の QOL 値(女性)_30-39 歳	0.936	0.952	95% CI	11,046,913	11,046,913
一般集団の QOL 値(女性)_40-49 歳	0.938	0.952	95% CI	11,046,913	11,046,913
一般集団の QOL 値(女性)_50-59 歳	0.917	0.933	95% CI	11,046,929	11,046,898
一般集団の QOL 値(女性)_60-69 歳	0.919	0.935	95% CI	11,052,258	11,041,573
一般集団の QOL 値(女性)_70-79 歳	0.864	0.888	95% CI	11,063,521	11,030,355
一般集団の QOL 値(女性)_80 歳以上	0.758	0.790	95% CI	11,057,486	11,036,360
ベースライン QOL 値_Initial 0-1 year	0.728	0.802	95% CI	11,046,913	11,046,913
ベースライン QOL 値_Initial 1-2 year	0.889	0.959	95% CI	11,046,913	11,046,913
ベースライン QOL 値_stable	0.889	0.959	95% CI	11,485,440	10,640,642
状態 QOL 値_UA 0-1 year	0.728	0.802	95% CI	11,033,653	11,060,206
状態 QOL 値_UA 1-2 year	0.931	0.989	95% CI	11,041,026	11,052,807
状態 QOL 値_UA stable	0.931	0.989	95% CI	11,022,994	11,070,937
状態 QOL 値_MI 0-1 year	0.728	0.802	95% CI	11,028,011	11,065,880
状態 QOL 値_MI 1-2 year	0.867	0.945	95% CI	11,032,635	11,061,228
状態 QOL 値_MI stable	0.867	0.945	95% CI	10,973,684	11,121,127
状態 QOL 値_Stroke 0-1 year	0.701	0.849	95% CI	10,992,862	11,101,499
状態 QOL 値_Stroke 1-2 year	0.787	0.857	95% CI	11,026,357	11,067,546
状態 QOL 値_Stroke stable	0.787	0.857	95% CI	10,985,642	11,108,872

[illegible]

図表 5-12. ICER(円/QALY)のトルネード図(上位 15 変数)[分析対象集団(b)]



* 95%CI を設定したパラメータ

分析対象集団 (c)

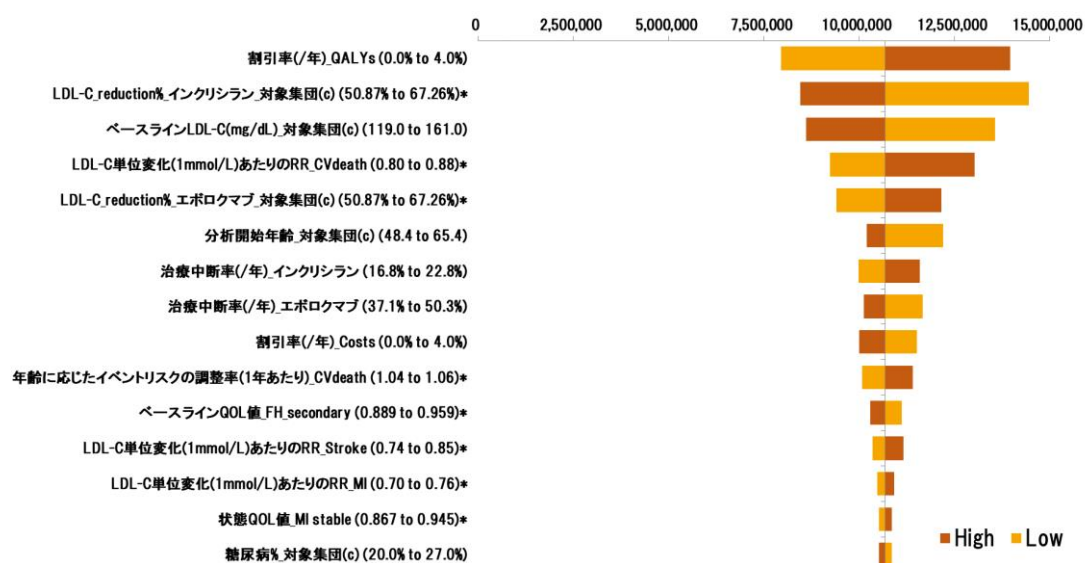
設定した範囲において一次元感度分析をした結果、ICER への影響が最も大きかったパラメータは「割引率(/年)_QALYs」であった。次いで「LDL-C_reduction%_インクリシラン_対象集団(c)」及び「ベースライン LDL-C(mg/dL)_対象集団(c)」の順で影響が大きかった。パラメータの範囲と分析結果の一覧を図表 5-13 に、ICER への影響が大きかった上位 15 変数に対する ICER のトルネード図を図表 5-14 に示す。

図表 5-13. パラメータの範囲と分析結果[分析対象集団(c)]

パラメータ	パラメータの範囲		設定の根拠	ICER の範囲*1	
	下限	上限		下限	上限
割引率(/年)_Costs	0.0%	4.0%	-	11,514,164	10,006,896
割引率(/年)_QALYs	0.0%	4.0%	-	7,957,361	13,974,091
分析開始年齢_対象集団(c)	48.4	65.4	±15%	12,209,625	10,208,954
女性%_対象集団(c)	37.9%	51.3%	±15%	10,740,371	10,645,183
糖尿病%_対象集団(c)	20.0%	27.0%	±15%	10,865,293	10,529,297
ベースライン LDL-C(mg/dL)_対象集団(c)	119.0	161.0	±15%	13,575,145	8,616,669
LDL-C_reduction%_インクリシラン_対象集団(c)	50.87%	67.26%	95% CI	14,462,825	8,454,890
LDL-C_reduction%_エボロクマブ_対象集団(c)	50.87%	67.26%	95% CI	9,412,730	12,165,439
LDL-C 単位変化(1mmol/L)あたりの RR_Revasc	0.72	0.78	95% CI	10,686,387	10,699,716
LDL-C 単位変化(1mmol/L)あたりの RR_UA	0.70	0.76	95% CI	10,588,973	10,809,359
LDL-C 単位変化(1mmol/L)あたりの RR_MI	0.70	0.76	95% CI	10,484,199	10,927,650
LDL-C 単位変化(1mmol/L)あたりの RR_Stroke	0.74	0.85	95% CI	10,358,500	11,162,164
LDL-C 単位変化(1mmol/L)あたりの RR_CVdeath	0.80	0.88	95% CI	9,239,223	13,033,349
年齢に応じたイベントリスクの調整率(1 年あたり)_Event	1.03	1.04	95% CI	10,692,889	10,922,007
年齢に応じたイベントリスクの調整率(1 年あたり)_CVdeath	1.04	1.06	95% CI	10,073,348	11,414,024
治療中断率(/年)_インクリシラン	16.8%	22.8%	±15%	9,994,277	11,595,100
治療中断率(/年)_エボロクマブ	37.1%	50.3%	±15%	11,680,379	10,132,704
一般集団の QOL 値(男性)_16-19 歳	0.972	0.984	95% CI	10,692,889	10,692,889
一般集団の QOL 値(男性)_20-29 歳	0.944	0.958	95% CI	10,692,889	10,692,889
一般集団の QOL 値(男性)_30-39 歳	0.946	0.960	95% CI	10,692,889	10,692,889
一般集団の QOL 値(男性)_40-49 歳	0.940	0.954	95% CI	10,692,889	10,692,889
一般集団の QOL 値(男性)_50-59 歳	0.922	0.940	95% CI	10,698,281	10,687,503

パラメータ	パラメータの範囲		設定の根拠	ICER の範囲*1	
	下限	上限		下限	上限
一般集団の QOL 値(男性)_60-69 歳	0.921	0.939	95% CI	10,719,399	10,666,510
一般集団の QOL 値(男性)_70-79 歳	0.878	0.900	95% CI	10,717,406	10,668,484
一般集団の QOL 値(男性)_80 歳以上	0.807	0.835	95% CI	10,705,423	10,680,384
一般集団の QOL 値(女性)_16-19 歳	0.960	0.974	95% CI	10,692,889	10,692,889
一般集団の QOL 値(女性)_20-29 歳	0.946	0.960	95% CI	10,692,889	10,692,889
一般集団の QOL 値(女性)_30-39 歳	0.936	0.952	95% CI	10,692,889	10,692,889
一般集団の QOL 値(女性)_40-49 歳	0.938	0.952	95% CI	10,692,889	10,692,889
一般集団の QOL 値(女性)_50-59 歳	0.917	0.933	95% CI	10,696,874	10,688,907
一般集団の QOL 値(女性)_60-69 歳	0.919	0.935	95% CI	10,711,248	10,674,593
一般集団の QOL 値(女性)_70-79 歳	0.864	0.888	95% CI	10,713,170	10,672,685
一般集団の QOL 値(女性)_80 歳以上	0.758	0.790	95% CI	10,704,051	10,681,751
ベースライン QOL 値_FH_secondary	0.889	0.959	95% CI	11,117,362	10,299,637
状態 QOL 値_UA 0-1 year	0.728	0.802	95% CI	10,673,701	10,712,147
状態 QOL 値_UA 1-2 year	0.931	0.989	95% CI	10,683,513	10,702,281
状態 QOL 値_UA stable	0.931	0.989	95% CI	10,627,172	10,759,424
状態 QOL 値_MI 0-1 year	0.728	0.802	95% CI	10,669,624	10,716,255
状態 QOL 値_MI 1-2 year	0.867	0.945	95% CI	10,672,653	10,713,202
状態 QOL 値_MI stable	0.867	0.945	95% CI	10,526,495	10,864,628
状態 QOL 値_Stroke 0-1 year	0.701	0.849	95% CI	10,653,999	10,732,064
状態 QOL 値_Stroke 1-2 year	0.787	0.857	95% CI	10,677,104	10,708,721
状態 QOL 値_Stroke stable	0.787	0.857	95% CI	10,623,426	10,763,266
管理費用(円/回)_インクリシラン(1 年目)	¥213	¥288	±15%	10,692,398	10,693,380
管理費用(円/回)_インクリシラン(2 年目以降)	¥213	¥288	±15%	10,691,790	10,693,989

図表 5-14. ICER(円/QALY)のトルネード図(上位 15 変数)[分析対象集団(c)]



* 95%CI を設定したパラメータ

分析対象集団 (d)

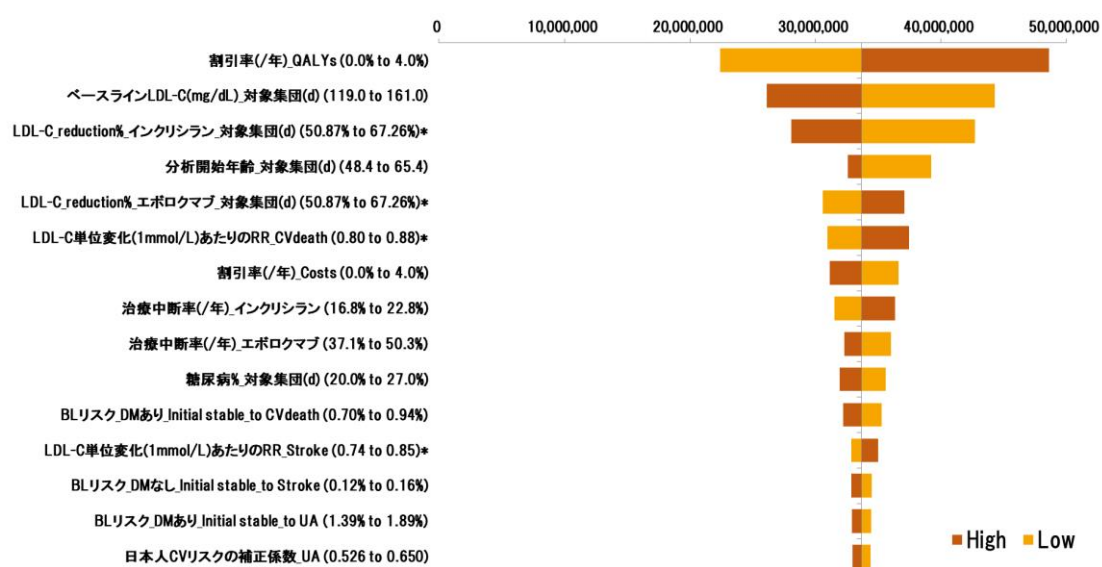
設定した範囲において一次元感度分析をした結果、ICER への影響が最も大きかったパラメータは「割引率(/年)_QALYs」であった。次いで「ベースライン LDL-C(mg/dL)_対象集団(d)」、及び「LDL-C_reduction%_インクリシラン_対象集団(d)」の順で影響が大きかった。パラメータの範囲と分析結果の一覧を図表 5-15 に、ICER への影響が大きかった上位 15 変数に対する ICER のトルネード図を図表 5-16 に示す。

図表 5-15 パラメータの範囲と分析結果[分析対象集団(d)]

パラメータ	パラメータの範囲		設定の根拠	ICER の範囲*1	
	下限	上限		下限	上限
割引率(/年)_Costs	0.0%	4.0%	-	36,613,445	31,138,997
割引率(/年)_QALYs	0.0%	4.0%	-	22,396,770	48,602,284
分析開始年齢_対象集団(d)	48.4	65.4	±15%	39,241,623	32,602,614
女性%_対象集団(d)	37.9%	51.3%	±15%	33,980,134	33,326,813
糖尿病%_対象集団(d)	20.0%	27.0%	±15%	35,603,234	31,954,198
ベースライン LDL-C(mg/dL)_対象集団(d)	119.0	161.0	±15%	44,302,063	26,120,957
LDL-C_reduction%_インクリシラン_対象集団(d)	50.87%	67.26%	95% CI	42,723,608	28,061,225
LDL-C_reduction%_エボロクマブ_対象集団(d)	50.87%	67.26%	95% CI	30,567,516	37,083,608
LDL-C 単位変化(1mmol/L)あたりの RR_Revasc	0.72	0.78	95% CI	33,549,549	33,789,014
LDL-C 単位変化(1mmol/L)あたりの RR_UA	0.70	0.76	95% CI	33,395,666	33,997,940
LDL-C 単位変化(1mmol/L)あたりの RR_MI	0.70	0.76	95% CI	33,517,793	33,829,926
LDL-C 単位変化(1mmol/L)あたりの RR_Stroke	0.74	0.85	95% CI	32,872,333	34,990,857
LDL-C 単位変化(1mmol/L)あたりの RR_CVdeath	0.80	0.88	95% CI	30,980,546	37,460,347
年齢に応じたイベントリスクの調整率(1 年あたり)_Event	1.03	1.04	95% CI	33,654,361	32,449,118
年齢に応じたイベントリスクの調整率(1 年あたり)_CVdeath	1.04	1.06	95% CI	34,183,926	33,158,961
治療中断率(/年)_インクリシラン	16.8%	22.8%	±15%	31,503,118	36,329,179
治療中断率(/年)_エボロクマブ	37.1%	50.3%	±15%	36,037,702	32,327,465
一般集団の QOL 値(男性)_16-19 歳	0.972	0.984	95% CI	33,654,361	33,654,361
一般集団の QOL 値(男性)_20-29 歳	0.944	0.958	95% CI	33,654,361	33,654,361
一般集団の QOL 値(男性)_30-39 歳	0.946	0.960	95% CI	33,654,361	33,654,361
一般集団の QOL 値(男性)_40-49 歳	0.940	0.954	95% CI	33,654,361	33,654,361
一般集団の QOL 値(男性)_50-59 歳	0.922	0.940	95% CI	33,661,575	33,647,149

パラメータ	パラメータの範囲		設定の根拠	ICER の範囲*1	
	下限	上限		下限	上限
一般集団の QOL 値(男性)_60-69 歳	0.921	0.939	95% CI	33,706,154	33,602,726
一般集団の QOL 値(男性)_70-79 歳	0.878	0.900	95% CI	33,741,435	33,567,734
一般集団の QOL 値(男性)_80 歳以上	0.807	0.835	95% CI	33,757,374	33,551,974
一般集団の QOL 値(女性)_16-19 歳	0.960	0.974	95% CI	33,654,361	33,654,361
一般集団の QOL 値(女性)_20-29 歳	0.946	0.960	95% CI	33,654,361	33,654,361
一般集団の QOL 値(女性)_30-39 歳	0.936	0.952	95% CI	33,654,361	33,654,361
一般集団の QOL 値(女性)_40-49 歳	0.938	0.952	95% CI	33,654,361	33,654,361
一般集団の QOL 値(女性)_50-59 歳	0.917	0.933	95% CI	33,659,693	33,649,030
一般集団の QOL 値(女性)_60-69 歳	0.919	0.935	95% CI	33,690,239	33,618,559
一般集団の QOL 値(女性)_70-79 歳	0.864	0.888	95% CI	33,726,386	33,582,643
一般集団の QOL 値(女性)_80 歳以上	0.758	0.790	95% CI	33,746,074	33,563,144
状態 QOL 値_UA 0-1 year	0.728	0.802	95% CI	33,603,430	33,705,446
状態 QOL 値_UA 1-2 year	0.931	0.989	95% CI	33,625,078	33,683,694
状態 QOL 値_UA stable	0.931	0.989	95% CI	33,465,983	33,844,871
状態 QOL 値_MI 0-1 year	0.728	0.802	95% CI	33,618,998	33,689,798
状態 QOL 値_MI 1-2 year	0.867	0.945	95% CI	33,625,638	33,683,132
状態 QOL 値_MI stable	0.867	0.945	95% CI	33,453,189	33,857,967
状態 QOL 値_Stroke 0-1 year	0.701	0.849	95% CI	33,529,652	33,780,001
状態 QOL 値_Stroke 1-2 year	0.787	0.857	95% CI	33,605,102	33,703,764
状態 QOL 値_Stroke stable	0.787	0.857	95% CI	33,453,504	33,857,644
管理費用(円/回)_インクリシラン(1 年目)	¥213	¥288	±15%	33,653,087	33,655,634
管理費用(円/回)_インクリシラン(2 年目以降)	¥213	¥288	±15%	33,651,336	33,657,385
管理費用(円/回)_エボロクマブ(1 年目)	¥3,119	¥4,220	±15%	33,794,925	33,513,797

図表 5-16. ICER(円/QALY)のトルネード図(上位 15 変数)[分析対象集団(d)]



* 95%CI を設定したパラメータ

(2) 確率的感度分析

1) 設定範囲

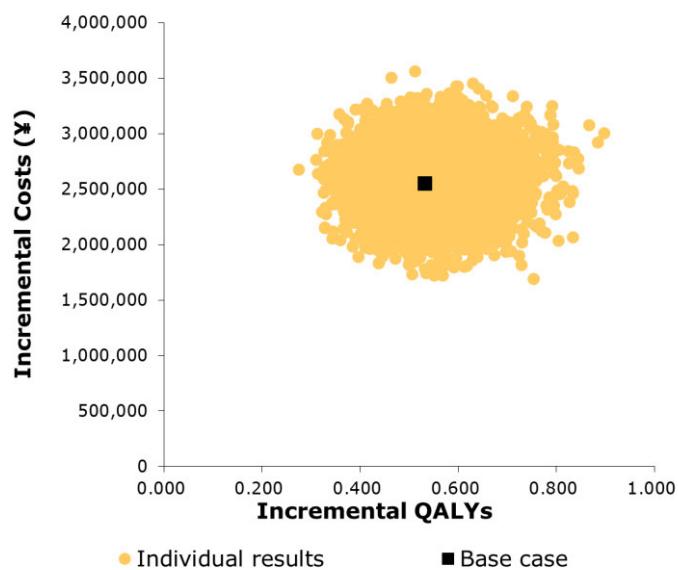
「患者背景(女性%、糖尿病%)」、「中断率」、「一般集団の QOL 値」、及び「ベースラインリスク」についてはベータ分布、費用についてはガンマ分布、「患者背景(分析開始年齢)」、「ベースライン LDL-C(mg/dL)」、「LDL-C_reduction%」、「LDL-C 単位変化(1mmol/L)あたりの RR」、「年齢に応じたイベントリスクの調整率(1 年あたり)」、「Utility multiplier(ベースライン QOL 値、CV イベントごとの状態 QOL 値)、及び「日本人 CV リスクの補正係数」については正規分布をそれぞれ仮定した。これらのパラメータの分布の範囲については、いずれも基準値の標準誤差(SE)をもとに設定したが、SE が報告されていない、または推定できないパラメータの分布の範囲については、設定値の±15%で仮定した上限値と下限値より SE を求め、設定した($SE = (\text{上限値} - \text{下限値}) / 3.92$)。

2) 結果

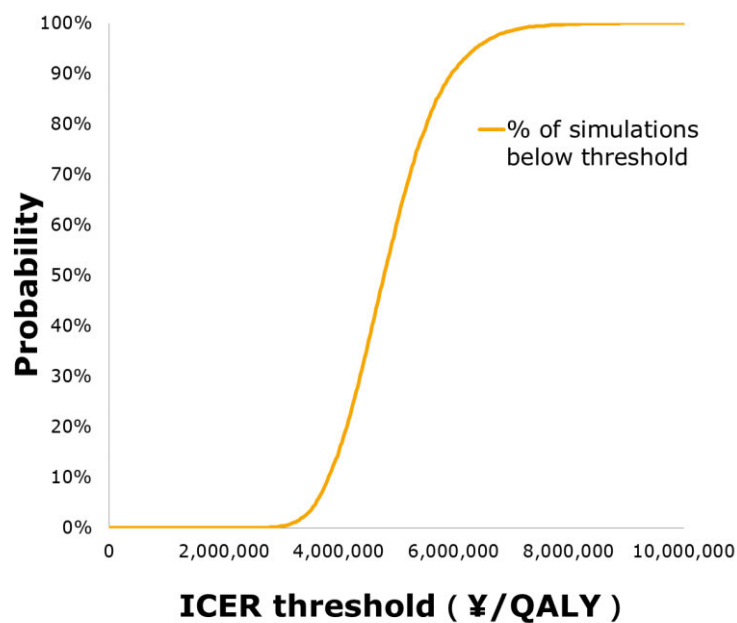
A. 分析対象集団 (a)

10,000 回のシミュレーションによる増分費用と増分効果の散布図を図表 5-17 に、費用対効果受容曲線を図表 5-18 に示す。インクリシランの SoC に対する ICER の閾値を 500 万円/QALY、750 万円/QALY、及び 1000 万円/QALY とした場合のインクリシランの費用対効果が良好となる確率はそれぞれ、60.0%、99.4%、及び 100%であった。

図表 5-17. 増分費用と増分効果の散布図[分析対象集団(a)]



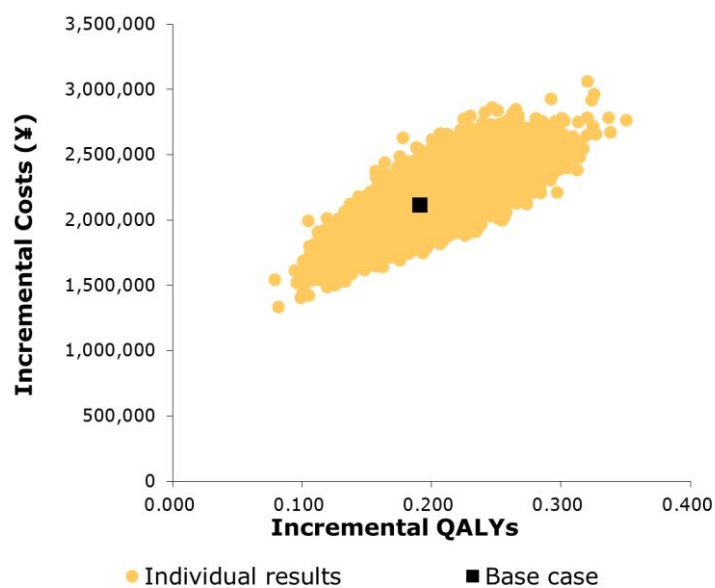
図表 5-18. 費用対効果受容曲線[分析対象集団(a)]



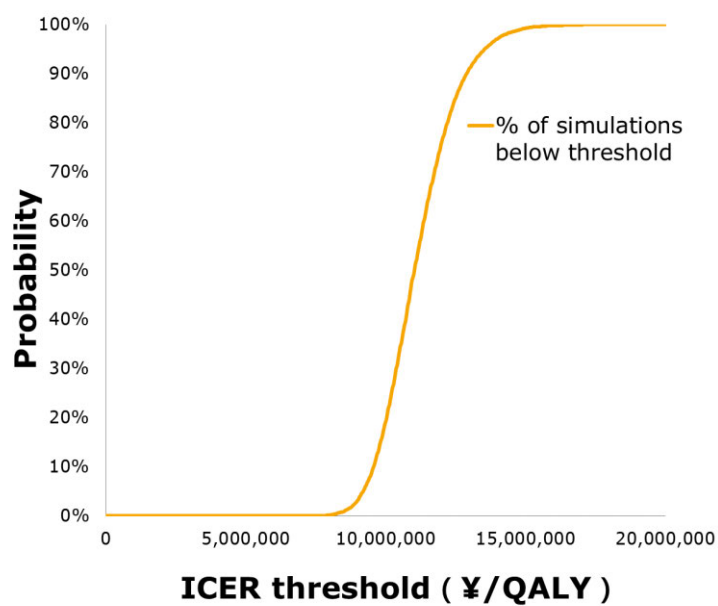
B. 分析対象集団 (b)

10,000 回のシミュレーションによる増分費用と増分効果の散布図を図表 5-19 に、費用対効果受容曲線を図表 5-20 に示す。インクリシランのエボロクマブに対する ICER の閾値を 500 万円/QALY、750 万円/QALY、及び 1000 万円/QALY とした場合のインクリシランの費用対効果が良好となる確率はそれぞれ、0%、0%、及び 19.3%であった。

図表 5-19. 増分費用と増分効果の散布図(分析対象集団 b)



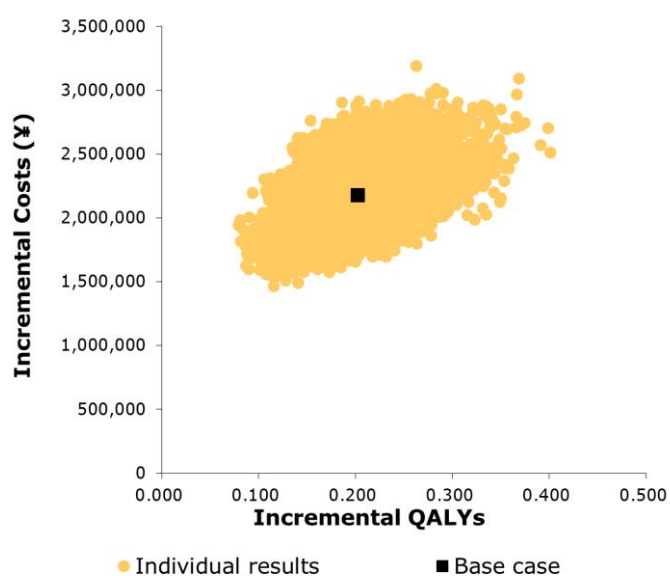
図表 5-20. 費用対効果受容曲線(分析対象集団 b)



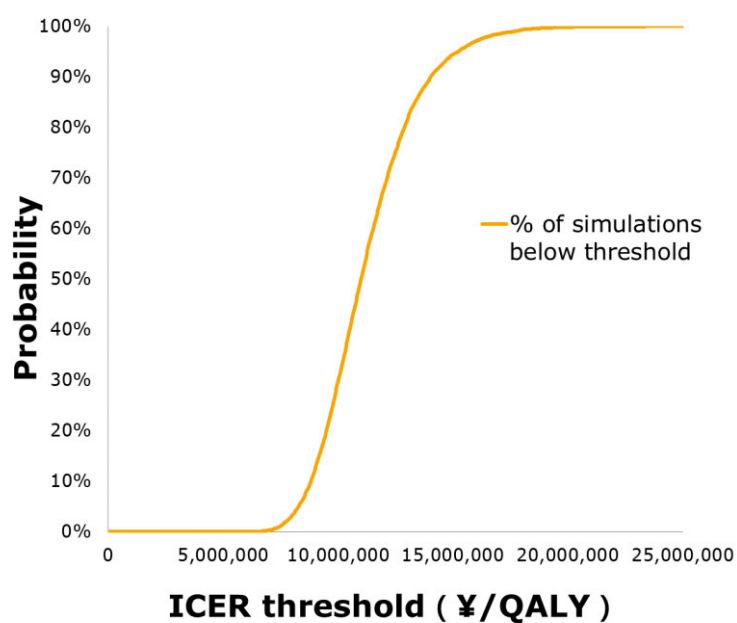
C. 分析対象集団 (c)

10,000 回のシミュレーションによる増分費用と増分効果の散布図を図表 5-21 に、費用対効果受容曲線を図表 5-22 に示す。インクリシランのエボロクマブに対する ICER の閾値を 500 万円/QALY、750 万円/QALY、及び 1000 万円/QALY とした場合のインクリシランの費用対効果が良好となる確率はそれぞれ、0%、1.2%、及び 29.7%であった。

図表 5-21. 増分費用と増分効果の散布図(分析対象集団 c)



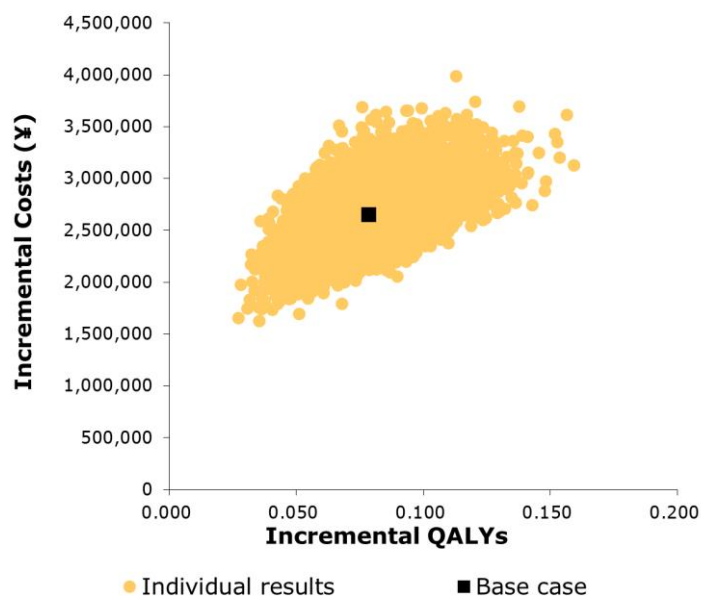
図表 5-22. 費用対効果受容曲線(分析対象集団 c)



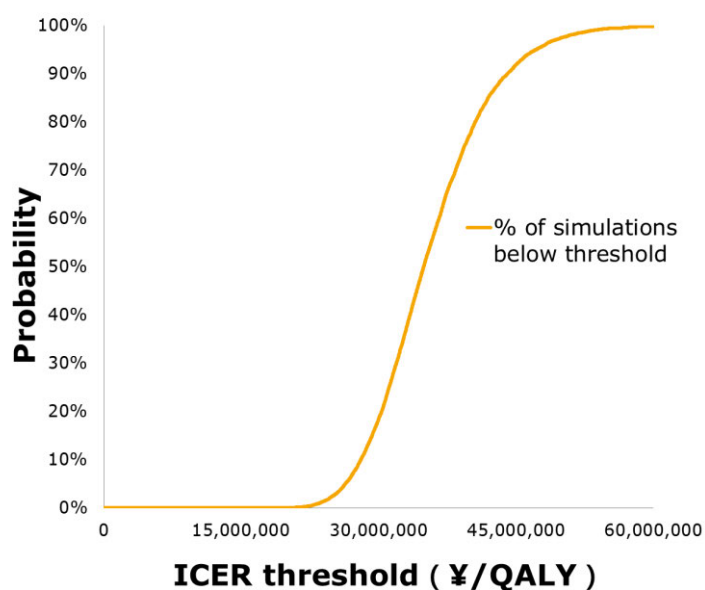
D. 分析対象集団 (d)

10,000 回のシミュレーションによる増分費用と増分効果の散布図を図表 5-23 に、費用対効果受容曲線を図表 5-24 に示す。インクリシランのエボロクマブに対する ICER の閾値を 500 万円/QALY、750 万円/QALY、及び 1000 万円/QALY とした場合のインクリシランの費用対効果が良好となる確率はいずれも 0%であった。

図表 5-23. 増分費用と増分効果の散布図(分析対象集団 d)



図表 5-24. 費用対効果受容曲線(分析対象集団 d)



5.1.3 分析の妥当性の検討

本分析では、各分析対象集団(a)～(d)の SoC におけるイベントリスク、すなわち分析対象集団のベースライン CV リスクから、各分析対象集団における分析対象技術および比較対照技術の投薬による LDL-C 変化率(% reduction in LDL-C)に伴う CV リスクの低下を予測し、それに伴う心血管死の減少と直接医療費の減少、健康関連 QOL の改善の程度を推計するモデルにより、分析対象技術の比較対照技術に対する費用対効果を評価した。

分析対象集団のベースライン CV リスクを推計するための、ベースライン CV リスク(%/年)は英国の縦断的研究データベースである CPRD データを用いて推計されたものである。本データは NICE に提出したインクリシランの企業分析(TA733)でも使用し、数値の妥当性について一定の評価が得られたデータであるといえる。しかしながら、本データはあくまで英国人を対象としたものであり、日本人の CV リスクデータとして利用することには限界があると考えた。日本で利用可能な大規模レセプトデータベースを用いたベースライン CV リスク(%/年)の推計可能性も検討したが、登録患者の年齢分布の偏りや追跡可能性の限界等から、信頼性が担保されたエビデンスの創出はデータベース間のリンケージが難しい日本においては困難であると判断し、GBD study における循環器イベントリスクの英日間の差異を日本人 CV リスクのための補正係数(multiplier)とし、日本人を対象としたベースライン CV リスク(%/年)を推計した。

各分析対象集団の患者背景(年齢、女性%、糖尿病%、ベースライン LDL-C)は、追加的有用性の評価に用いた臨床試験のインクリシラン 300mg 投与群の平均値をベースに検討した。追加的有用性は日本で実施された ORION-15 もしくは ORION-15 を含んだ 2 試験で評価しているため、日本の患者像を概ね反映できていると考える。

分析対象集団のベースライン LDL-C を考慮した分析対象集団のベースライン CV リスクおよび投薬による LDL-C 変化率に伴う CV リスクの変化の推計は、CTT collaboration で評価されたメタアナリシスの結果に基づくものであり、エビデンスレベルは高いと考える。

QOL 値は TA733 で用いた企業提出分析モデルの設定ロジックを踏襲したが、年齢別の日本国民標準値を用いることにより、可能な限り日本人の QOL 値に補正した。

費用については日本人エビデンスを基本とし、標準治療(SoC)についてはリアルワールドデータ(MDV データ)を解析し、かつリアルワールドデータで得られたエゼチミブの併用割合を加味して標準治療費用を設定した。各 CV イベント治療費用は文献レビューを実施し、分析モデルとの整合性やデータの信頼性等を総合的に評価し採用した。

本分析では、分析対象技術および比較対照技術(エボロクマブ)の中断率を考慮した。これは追加的有用性の評価においてインクリシランの PDC(アドヒアランスの指標として使用)がエボロクマブに比べて有意に高いことが示されたことに基づく。PDC と治療中断には関連性があり、PDC が低ければ治療中断にもつながりうる[136-139]。実際、インクリシランおよびエボロクマブの PDC および Persistence を評価した Niu らの研究において、インクリシランの PDC および

Persistence がエボロクマブに比べて高いことが示されている[39]。脂質異常症治療における服薬継続の重要性はガイドライン[1]にも記載されており、分析で考慮すべきと考えた。US ICER の「2020-2023 Value Assessment Framework」においても、「Potential Other Benefits or Disadvantages and Contextual Considerations」の中で実臨床でのアドヒアランスが「Specific Categories」の一つとして費用対効果評価の際に重視されている[138]。なお、分析においては、中断後の治療効果は速やかに SoC に戻る(すなわち、LDL-C 変化率は 0%)と仮定した。

以上のことから、本分析で設定した分析対象集団および各パラメータは、分析枠組みで定義された分析対象集団の実臨床像を可能な限り反映していると考ええる。その一方で、CV イベントリスクの変化は、エビデンスレベルの高いデータソースに基づく推計ではあるものの、投薬による LDL-C 変化率から間接的に CV イベントリスクの低下を推計しており、直接的な CV イベントリスクの低下に基づく分析ではない点は限界である。しかしながら、本分析で実施した一次元感度分析において、ベースライン CV リスクおよび日本人 CV リスクの補正係数が分析結果に与える影響は小さいことが確認された。

5.1.4 分析結果の解釈

分析対象集団 (a)

分析対象集団	[非家族性高コレステロール血症(非 FH)] (a) 動脈硬化性疾患の既往がある者のうち、(自己)注射による継続的な治療実施が困難である者
比較対照技術	標準治療 (SoC)
ICER の基準値	■ 通常の品目 □ 配慮が必要な品目
ICER の所属する確率が最も高いと考える区間	☐ ドミナント ☐ 効果が同等、かつ費用が削減 ☐ 効果が同等、かつ費用が同等 ☐ 200 万円/QALY 未満 ☒ 200 万円/QALY 以上 500 万円/QALY 未満 (200 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満) ☐ 500 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満 (750 万円/QALY 以上 1,125 万円/QALY 未満) ☐ 750 万円/QALY 以上 1,000 万円/QALY 未満 (1,125 万円/QALY 以上 1,500 万円/QALY 未満) ☐ 1,000 万円/QALY 以上 (1,500 万円/QALY 以上) ☐ 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が増加 ☐ その他()
そのように判断した理由	基本分析の結果、分析対象技術(インクリシラン)の比較対照技術 (SoC) に対する ICER は約 477 万円であったことから、上記のように判断した。

分析対象集団 (b)

分析対象集団	[非家族性高コレステロール血症(非 FH)] (b) 動脈硬化性疾患の既往がある者のうち、(a)に該当しない者
比較対照技術	エボロクマブ
ICER の基準値	■ 通常の品目 □ 配慮が必要な品目
ICER の所属する確率が最も高いと考える区間	☐ ドミナント ☐ 効果が同等、かつ費用が削減 ☐ 効果が同等、かつ費用が同等 ☐ 200 万円/QALY 未満 ☐ 200 万円/QALY 以上 500 万円/QALY 未満 (200 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満) ☐ 500 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満 (750 万円/QALY 以上 1,125 万円/QALY 未満) ☐ 750 万円/QALY 以上 1,000 万円/QALY 未満 (1,125 万円/QALY 以上 1,500 万円/QALY 未満) ☒ 1,000 万円/QALY 以上 (1,500 万円/QALY 以上) ☐ 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が増加 ☐ その他()
そのように判断した理由	基本分析の結果、分析対象技術(インクリシラン)の比較対照技術(エボロクマブ)に対する ICER は約 1,105 万円であったことから、上記のように判断した。

分析対象集団 (c)

分析対象集団	[家族性高コレステロール血症(FH)] (c)動脈硬化性疾患の既往がある者
比較対照技術	エボロクマブ
ICER の基準値	■ 通常の品目 □ 配慮が必要な品目
ICER の所属する確率が最も高いと考える区間	☐ ドミナント ☐ 効果が同等、かつ費用が削減 ☐ 効果が同等、かつ費用が同等 ☐ 200 万円/QALY 未満 ☐ 200 万円/QALY 以上 500 万円/QALY 未満 (200 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満) ☐ 500 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満 (750 万円/QALY 以上 1,125 万円/QALY 未満) ☐ 750 万円/QALY 以上 1,000 万円/QALY 未満 (1,125 万円/QALY 以上 1,500 万円/QALY 未満) ☒ 1,000 万円/QALY 以上 (1,500 万円/QALY 以上) ☐ 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が増加 ☐ その他()
そのように判断した理由	基本分析の結果、分析対象技術(インクリシラン)の比較対照技術(エボロクマブ)に対する ICER は約 1,069 万円であったことから、上記のように判断した。

分析対象集団 (d)

分析対象集団	[家族性高コレステロール血症(FH)] (d)動脈硬化性疾患の既往がない者
比較対照技術	エボロクマブ
ICER の基準値	■ 通常の品目 □ 配慮が必要な品目
ICER の所属する確率が最も高いと考える区間	☐ ドミナント ☐ 効果が同等、かつ費用が削減 ☐ 効果が同等、かつ費用が同等 ☐ 200 万円/QALY 未満 ☐ 200 万円/QALY 以上 500 万円/QALY 未満 (200 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満) ☐ 500 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満 (750 万円/QALY 以上 1,125 万円/QALY 未満) ☐ 750 万円/QALY 以上 1,000 万円/QALY 未満 (1,125 万円/QALY 以上 1,500 万円/QALY 未満) ☒ 1,000 万円/QALY 以上 (1,500 万円/QALY 以上) ☐ 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が増加 ☐ その他()
そのように判断した理由	基本分析の結果、分析対象技術(インクリシラン)の比較対照技術(エボロクマブ)に対する ICER は約 3,365 万円であったことから、上記のように判断した。

5.1.5 価格調整率の重み [該当する場合のみ]

各分析対象集団の患者割合の算出方法については、以下の方法が考えられる。

1. 本剤が発売される前の、ある一時点における処方箋データベース等を用いる。
2. 本剤が発売された後の、ある一時点における処方箋データベース等を用いる。
3. 専門医等を対象とした定量調査等を行い、すでに本剤を投与している、あるいは将来的に本剤を投与しうる患者について、その前治療の割合を用いる。

今回、各分析対象集団 (a)～(d) の患者割合を算出するにあたり、「直近 12 ヶ月で急性冠症候群の治療に関わった経験を有する、虚血性心疾患・脂質異常症・動脈硬化のいずれかを専門とする医師を対象とした定量調査等を行った。当該調査において、医師の診察している非 FH/FH 患者の人数および、(自己)注射困難な患者割合および、その理由に関するデータを収集した。当該調査の対象地域は全国であり、2024 年 5 月 31 日～2024 年 6 月 26 日の間にアンケートが配信、回収された。

アンケート調査で得られた患者数をもとに、各分析対象集団 (a)～(d) の患者割合を算出したところ、図表 5-25 に示す結果が得られた。

図表 5-25. 医師の処方意向調査における各分析対象集団の患者割合

分析対象集団	患者人数[人/月]	患者割合
非 FH-自己注射困難な者	15.9	24.2%
非 FH-自己注射困難ではない	39.6	60.2%
FH-動脈硬化性疾患の既往がある者	4.5	6.8%
FH-動脈硬化性疾患の既往がない者	5.8	8.8%
計	65.8	100%

「非 FH 患者における自己注射困難な理由」についての質問に対し、図表 5-26 に示す結果が得られた。

図表 5-26. Non-FH 患者における自己注射困難な理由

自己注射困難な理由	患者割合
患者さんの居住地から、自己注射用の薬剤を受け取る医療機関(病院・クリニック・調剤薬局等)までの遠距離を理由に、医療機関へ受け取りに行くことが難しいため	10.2%
患者さんの認知機能低下により、服薬管理が難しいため	21.6%
患者さんの運動機能、あるいは、身体的理由により、自己注射用の薬剤を医療機関へ受け取りに行くことが難しいため	7.5%
患者さん自身が、自宅で自己注射を打つことについて抵抗や不安を感じているため	38.8%
患者さん自身が、自己注射用の薬剤を自宅の冷蔵庫等で保管することについて抵抗や不安を感じているため	10.4%
患者さんに対して自己注射を行うための指導や説明を行うことが、医療機関側のリソース(人のリソース、時間のリソース、場所のリソース)等の観点から難しいため	11.5%

本集団の定義における「継続的なエボロクマブの(自己)注射による治療が、一定の合理的かつ不可避な理由により実施困難であるものに限定する。」という条件を踏まえ、以下の理由を一定の合理的かつ不可避な理由として考えた。

- 患者さんの居住地から、自己注射用の薬剤を受け取る医療機関(病院・クリニック・調剤薬局等)までの遠距離を理由に、医療機関へ受け取りに行くことが難しいため
- 患者さんの認知機能低下により、服薬管理が難しいため
- 患者さんの運動機能、あるいは、身体的理由により、自己注射用の薬剤を医療機関へ受け取りに行くことが難しいため
- 患者さん自身が、自宅で自己注射を打つことについて抵抗や不安を感じているため
- 患者さん自身が、自己注射用の薬剤を自宅の冷蔵庫等で保管することについて抵抗や不安を感じているため

以上より、非 FH-自己注射困難な者(24.2%)のうち、「一定の合理的かつ不可避な理由により実施困難であるもの」に該当する割合は、医療機関側のリソースが理由の 11.5%を除いて $24.2\% \times (100\% - 11.5\%) = 21.4\%$ と推定した(図表 5-27)。

図表 5-27. 推定された各分析対象集団の患者割合

分析対象集団	患者割合
(a) 非 FH: 動脈硬化性疾患の既往がある者のうち、(自己)注射による継続的な治療実施が困難である者※継続的なエボロクマブの(自己)注射による治療が、一定の合理的かつ不可避な理由により実施困難であるものに限る。	21.4%
(b) 非 FH: 動脈硬化性疾患の既往がある者のうち、(a)に該当しない者	63.0%
(c) FH: 動脈硬化性疾患の既往がある者	6.8%
(d) FH: 動脈硬化性疾患の既往がない者	8.8%

5.1.6 価格の引き上げ【該当する場合のみ】

該当なし。

5.2 公的介護費や生産性損失を含めた分析【該当する場合のみ】

該当なし。

5.3 その他の分析【該当する場合のみ】

一般的に、勤労世代に対して心血管疾患は経済や労働生産性に大きな影響を与えることが知られている。心血管リスクが高い人は、心血管イベントがない人に比べ、仕事の損失時間が多く、間接費が高くなるとされており、オーストラリアでは 10 年間にわたる冠状動脈性心臓病の予防に関する研究により、国内総生産(GDP)が約 150 億ドル節約されることが明らかになっている[140]。欧州 27 ヶ国を対象とした研究では、心血管疾患は社会経済的な負担が大きく、その中でも生産性損失のコストは約 480 億ユーロ(17%)に上ると推定されている。[141]。

日本においても、インクリシランが臨床導入された場合、臨床ならびに社会経済的観点からどの程度の有益性が見込まれるかを推定した研究が報告されている[142]。日本は急速に高齢化が進展しており、高齢者の健康維持と労働生産性の向上が社会的課題となっている。当該研究では、高齢者集団とその有償及び無償の労働活動を実施する能力に焦点を当てて分析された。当該研究の方法として高齢者集団(65 歳以上)を中心に、有償労働(給与を伴う仕事)および無償労働(ボランティア活動や家事など)に従事する能力が評価されている。インクリシランの使用による健康改善効果と、それに伴う労働生産性の変化を評価項目としている。当該研究の結論として、日本においてインクリシランが使用された場合、インクリシランによる生産性向上の影響は各年齢層・性別において得られることが推定された。なお、有償労働と無償労働の双方を考慮した場合、社会全体としては、65 歳以上に対しても生産性向上の影響が想定される結果であった。本結果は、主要な労働人口世代以上の高齢者(65 歳以上)においても、社会経済的視点で労働生産性の改善がもたらされる可能性が示唆されているという点が特徴である。これは、インクリシランがその潜在的な健康価値及び社会的価値の観点から、特に人口の高齢化及び関連する課題が顕在化していく現在の日本社会において重要であることを示唆すると考える。

6. 再分析用のデータ

使用したソフトウェア	バージョン	ファイル名	提出メディア
Microsoft® Excel® for Microsoft 365 MSO	Version 2405 Build 16.0.17628.20006 64-bit	Inclisiran_CEM_JP_HTA_v1.0.0	電子メールにより提出

7. 实施体制

████████████████████

- | Category | Item | Value |
|----------|---------|-------|
| A | Item A1 | 10 |
| | Item A2 | 20 |
| B | Item B1 | 30 |
| | Item B2 | 40 |

- [illegible]

- | Country | 2014 | 2015 |
|----------------|------|------|
| United States | 100% | 100% |
| Canada | 95% | 95% |
| United Kingdom | 90% | 90% |
| France | 85% | 85% |
| Germany | 80% | 80% |
| Italy | 75% | 75% |
| Spain | 70% | 70% |
| Japan | 65% | 65% |
| China | 60% | 60% |
| India | 55% | 55% |
| Brazil | 50% | 50% |
| South Africa | 45% | 45% |
| Australia | 40% | 40% |
| South Korea | 35% | 35% |
| Sweden | 30% | 30% |
| Netherlands | 25% | 25% |
| Switzerland | 20% | 20% |
| Belgium | 15% | 15% |
| Austria | 10% | 10% |
| Portugal | 5% | 5% |
| Greece | 0% | 0% |

8. 参考文献

1. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 年版作成委員. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 年版. 2022. Available from: https://www.j-athero.org/jp/jas_gl2022/. [Accessed July 10, 2024]
2. Ference BA, Graham I, Tokgozoglu L, Catapano AL. Impact of Lipids on Cardiovascular Health: JACC Health Promotion Series. J Am Coll Cardiol. 2018;72(10):1141-56.
3. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. J Am Coll Cardiol. 2020;76(25):2982-3021.
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41(1):111-88.
5. Cybulska B, Kłosiewicz-Latoszek L, Penson PE, Nabavi SM, Lavie CJ, Banach M. How much should LDL cholesterol be lowered in secondary prevention? Clinical efficacy and safety in the era of PCSK9 inhibitors. Prog Cardiovasc Dis. 2021;67:65-74.
6. 厚生労働省. 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). Available from: <https://www.pmda.go.jp/files/000265451.pdf>. [Accessed July 10, 2024]
7. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版作成委員. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版. 2017. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/naika/107/1/107_73/_pdf. [Accessed July 10, 2024]
8. 厚生労働省. 令和2年(2020)患者調査の概況 Available from: <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/20/index.html> [Accessed August 8, 2024]
9. WHO. The top 10 causes of death. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> [Accessed August 8, 2024]
10. 厚生労働省. 令和4年(2022)人口動態統計(確定数)の概況 第6表 性別にみた死因順位(第 10 位まで)別死亡数・死亡率(人口 10 万対)・構成割合 Available from: <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei22/index.html> [Accessed August 8, 2024]
11. Mitani H, Suzuki K, Ako J, et al. Achievement Rates for Low-Density Lipoprotein Cholesterol Goals in Patients at High Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in a Real-World Setting in Japan. J Atheroscler Thromb. 2023;30(11):1622-34.
12. Fairman KA, Davis LE, Sclar DA. Real-world use of PCSK-9 inhibitors by early adopters: cardiovascular risk factors, statin co-treatment, and short-term adherence in routine clinical practice. Ther Clin Risk Manag. 2017;13:957-65.
13. ノバルティス ファーマ株式会社. Inclisiran quantitative survey(2020 年 9 月実施 サンプル数

220).

14. ノバルティス ファーマ株式会社. インクリシラン CTD. 2023.
15. Krychtiuk KA, Ahrens I, Drexel H, et al. Acute LDL-C reduction post ACS: strike early and strike strong: from evidence to clinical practice. A clinical consensus statement of the Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), in collaboration with the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2022;11(12):939-49.
16. ノバルティス ファーマ株式会社. インクリシラン審査報告書.
17. Nakamura M, Ako J, Arai H, Hirayama A, Nohara A, Murakami Y, et al. Lipid Management and 2-Year Clinical Outcomes in Japanese Patients with Acute Coronary Syndrome: EXPLORE-J. *J Atheroscler Thromb*. 2021;28(12):1307-22.
18. 日本動脈硬化学会 PCSK9 阻害薬適正使用声明文作成 WG. ヒト抗 PCSK9 モノクローナル抗体薬の適正使用について. 2018. Available from: https://www.j-athero.org/jp/wp-content/uploads/outline/pdf/seimei_20180302.pdf. [Accessed May 1, 2024]
19. 国立保健医療科学院保健医療経済評価研究センター. 中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン 2024 年度版. 2024. Available from: https://c2h.niph.go.jp/tools/guideline/guideline_ja_2024.pdf. [Accessed May 1, 2024]
20. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-22.
21. Hao Y, Yang YL, Wang YC, Li J. Effect of the Early Application of Evolocumab on Blood Lipid Profile and Cardiovascular Prognosis in Patients with Extremely High-Risk Acute Coronary Syndrome. *Int Heart J*. 2022;63(4):669-77.
22. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459-72.
23. Brandts J, Ray KK. Low Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Strategies and Population Health: Time to Move to a Cumulative Exposure Model. *Circulation*. 2020;141(11):873-6.
24. Burnett H, Fahrbach K, Cichewicz A, et al. Comparative efficacy of non-statin lipid-lowering therapies in patients with hypercholesterolemia at increased cardiovascular risk: a network meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2022;38(5):777-84.
25. Huang YT, Ho LT, Hsu HY, Tu YK, Chien KL. Efficacy and Safety of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitors as Adjuvant Treatments for Patients with Hypercholesterolemia Treated with Statin: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2022;13:832614.

26. Toth PP, Bray S, Villa G, et al. Network Meta-Analysis of Randomized Trials Evaluating the Comparative Efficacy of Lipid-Lowering Therapies Added to Maximally Tolerated Statins for the Reduction of Low-Density Lipoprotein Cholesterol. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(18):e025551.
27. National Institute for Health and Care Excellence. Single technology appraisal and highly specialised technologies evaluation: User guide for company evidence submission template 2015 [updated 10 February 2022]. Available from: <https://www.nice.org.uk/process/pmg24/chapter/clinical-effectiveness#quality-assessment-of-the-relevant-clinical-effectiveness-evidence>. [Accessed May 1, 2024]
28. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health.* 1998;52(6):377-84.
29. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Bmj.* 2009;339:b2535.
30. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1520-30.
31. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1507-19.
32. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, et al. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2017;376(15):1430-40.
33. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9965):331-40.
34. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, et al. Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *Jama.* 2014;311(18):1870-82.
35. Giugliano RP, Desai NR, Kohli P, et al. Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolaemia (LAPLACE-TIMI 57): a randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study. *Lancet.* 2012;380(9858):2007-17.
36. ノバルティス ファーマ株式会社. 社内資料.
37. Kiyosue A, Honarpour N, Kurtz C, Xue A, Wasserman SM, Hirayama A. A Phase 3 Study of Evolocumab (AMG 145) in Statin-Treated Japanese Patients at High Cardiovascular Risk. *Am J Cardiol.* 2016;117(1):40-7.
38. Ballantyne CM, Varisco T, Graham T, et al. Reductions in LDL-C within the first year of treatment with inclisiran: Results from a multicenter real-world cohort. Poster

presentation at : American College of Cardiology, Atlanta, Georgia. 2024.

39. Niu X, Popadic L, Ma X, et al. Treatment Patterns Among Early Inclisiran vs Anti-PCSK9 mAbs Users: A Retrospective Analysis of US Claims Databases. Poster presentation at: National Lipid Association Scientific Sessions 2024; May 30- June 2, 2024; Las Vegas, US.
40. Niu X, Popadic L, Ma X, et al. Six-Month Adherence Among Early Inclisiran Initiators vs. Anti-PCSK9 mAbs Users: A Retrospective Analysis of US Claims Databases. Poster presentation at: American Heart Association Scientific Session 2023; Nov 10-13, 2023; Philadelphia, US.
41. Yamashita S, Kiyosue A, Maheux P, et al. Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Inclisiran in Japanese Patients: Results from ORION-15. *J Atheroscler Thromb*. 2024. Online ahead of print.
42. Huo Y, Lesogor A, Lee CW, et al. Efficacy and Safety of Inclisiran in Asian Patients: Results From ORION-18. *JACC Asia*. 2023;4(2):123-34.
43. Luo Z, Huang Z, Sun F, et al. The clinical effects of inclisiran, a first-in-class LDL-C lowering siRNA therapy, on the LDL-C levels in Chinese patients with hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2023;17(3):392-400.
44. Koren MJ, Descamps O, Hata Y, et al. PCSK9 inhibition with orally administered NNC0385-0434 in hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled and active-controlled phase 2 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024;12(3):174-83.
45. Tan H, Li W, Huang Z, et al. Efficacy and Safety of Evolocumab in Chinese Patients with Primary Hypercholesterolemia and Mixed Dyslipidemia: 12-Week Primary Results of the HUA TUO Randomized Clinical Trial. *Cardiol Ther*. 2023;12(2):341-59.
46. Rehberger Likozar A, Šebešćten M. Smoking and diabetes attenuate beneficial effects of PCSK9 inhibitors on arterial wall properties in patients with very high lipoprotein (a) levels. *Atheroscler Plus*. 2022;50:1-9.
47. Nicholls SJ, Kataoka Y, Nissen SE, et al. Effect of Evolocumab on Coronary Plaque Phenotype and Burden in Statin-Treated Patients Following Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022;15(7):1308-21.
48. Deedwania P, Murphy SA, Scheen A, et al. Efficacy and Safety of PCSK9 Inhibition With Evolocumab in Reducing Cardiovascular Events in Patients With Metabolic Syndrome Receiving Statin Therapy: Secondary Analysis From the FOURIER Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2021;6(2):139-47.
49. Furtado RHM, Fagundes AA, Jr., Oyama K, et al. Effect of Evolocumab in Patients With Prior Percutaneous Coronary Intervention. *Circ Cardiovasc Interv*. 2022;15(3):e011382.
50. Keech AC, Oyama K, Sever PS, et al. Efficacy and Safety of Long-Term Evolocumab Use

Among Asian Subjects - A Subgroup Analysis of the Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk (FOURIER) Trial. *Circ J*. 2021;85(11):2063-70.

51. Hirayama A, Honarpour N, Yoshida M, et al. Effects of evolocumab (AMG 145), a monoclonal antibody to PCSK9, in hypercholesterolemic, statin-treated Japanese patients at high cardiovascular risk--primary results from the phase 2 YUKAWA study. *Circ J*. 2014;78(5):1073-82.
52. Landmesser U, Koenig W, Leiter LA, et al. Inclisiran in patients with prior myocardial infarction: A post hoc pooled analysis of the ORION-10 and ORION-11 Phase 3 randomised trials. *Atherosclerosis*. 2023;386:117354.
53. Koenig W, Ray KK, Landmesser U, et al. Efficacy and safety of inclisiran in patients with cerebrovascular disease: ORION-9, ORION-10, and ORION-11. *Am J Prev Cardiol*. 2023;14:100503.
54. Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, et al. Inclisiran and cardiovascular events: a patient-level analysis of phase III trials. *Eur Heart J*. 2023;44(2):129-38.
55. Koenig W, Conde LG, Landmesser U, et al. Efficacy and Safety of Inclisiran in Patients with Polyvascular Disease: Pooled, Post Hoc Analysis of the ORION-9, ORION-10, and ORION-11 Phase 3 Randomized Controlled Trials. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2024;38(3):493-503. Epub 2022 Dec 23.
56. Raal F, Abelson M, Blignaut S, et al. Safety and efficacy of inclisiran in South African patients at high cardiovascular risk: A subanalysis of the ORION phase III clinical trials. *S Afr Med J*. 2022;112(6):426-32.
57. Wright RS, Ray KK, Raal FJ, et al. Pooled Patient-Level Analysis of Inclisiran Trials in Patients With Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(9):1182-93.
58. Schludi B, Giugliano RP, Sabatine MS, et al. Time-averaged low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab: Pooled analysis of phase 2 trials. *J Clin Lipidol*. 2022;16(4):538-43.
59. Lorenzatti AJ, Monsalvo ML, López JAG, Wang H, Rosenson RS. Effects of evolocumab in individuals with type 2 diabetes with and without atherogenic dyslipidemia: An analysis from BANTING and BERNON. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):94.
60. Hirayama A, Yamashita S, Ruzza A, et al. Long-Term Treatment With Evolocumab Among Japanese Patients - Final Report of the OSLER Open-Label Extension Studies. *Circ J*. 2019;83(5):971-7.
61. Hirayama A, Yamashita S, Inomata H, et al. One-Year Efficacy and Safety of Evolocumab in Japanese Patients - A Pooled Analysis From the Open-Label Extension OSLER Studies. *Circ J*. 2017;81(7):1029-35.

62. Niu C, Parlapalli A, Neenan J, et al. Abstract 12945: Six-Month Adherence Among Early Inclisiran Initiators vs. Anti-PCSK9 mAbs Users: A Retrospective Analysis of US Claims Databases. *Circulation*. 2023;148(Supple_1):A12945.
63. Iqbal S, Sabbour HM, Ashraf T, Santos RD, Buckley A. First Report of Inclisiran Utilization for Hypercholesterolemia Treatment in Real-world Clinical Settings in a Middle East Population. *Clin Ther*. 2024;46(3):186-93.
64. Ebenbichler C, Drexel H, Hanusch U, et al. Evolocumab effectiveness in the real-world setting: Austrian data from the pan-European observational HEYMANS study. *Wien Klin Wochenschr*. 2024;136(3-4):77-86.
65. Lehrke M, Vogt A, Schettler V, et al. Evolocumab-Based LDL-C Management in High and Very High Cardiovascular Risk Patients in German Clinical Practice: The HEYMANS Study. *Adv Ther*. 2024;41(3):1184-200.
66. Roncancio HM, Lugo-Peña JR, García Á A, et al. Multizonal observational study conducted by clinical practitioners on Repatha® use in patients with hyperlipidemia (ZERBINI): Colombian results. *Clin Investig Arterioscler*. 2024;36(1):22-32.
67. Sudano I, Krähenbühl S, Mach F, et al. Evolocumab use in clinical practice in Switzerland: final data of the observational HEYMANS cohort study. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2024;18:17539447231213288.
68. Svensson MK, James S, Ravn-Fischer A, et al. A retrospective nationwide analysis of evolocumab use in Sweden and its effect on low-density lipoprotein cholesterol levels. *Ups J Med Sci*. 2024;129.
69. Al Faraidy K, Akbar M, Shehri M, et al. Multizonal observational study conducted by clinical practitioners on evolocumab use in subjects with hyperlipidemia in Saudi Arabia and Kuwait: Results from the ZERBINI study. *PLoS One*. 2023;18(1):e0278821.
70. Bertran de lis Bartolome B, González Sevilla M, Ferrari Piquero J. 4CPS-022 Adherence to evolocumab and its impact on LDL cholesterol reduction. *European Journal of Hospital Pharmacy*. 2023;30(Suppl 1):A31-2.
71. Blanco Echevarría A, García Díaz JD, Caixas A, et al. Long-term treatment persistence and maintained reduction of LDL-cholesterol levels with evolocumab over 30 months: Results from the Spanish cohort of the European prospective HEYMANS study. *Clin Investig Arterioscler*. 2023;35(6):263-71.
72. Gupta M, Wani RJ, Al Faraidy K, et al. Real-World Insights into Evolocumab Use in Patients with Hyperlipidemia Across Five Countries: Analysis from the ZERBINI Study. *Cardiol Ther*. 2023;12(4):703-22.
73. Mongiello P, Petti R, Ciaccia A, Grazia Morgese M, Lombardi R. Analysis of Adherence to anti-PCSK9 Antibody Therapy among Patients from Italy. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2023;23(2):111-21.

74. Ray KK, Bruckert E, Peronne-Filardi P, et al. Long-term persistence with evolocumab treatment and sustained reductions in LDL-cholesterol levels over 30 months: Final results from the European observational HEYMANS study. *Atherosclerosis*. 2023;366:14-21.
75. Chng BLK, Heng WMP, Soon YM, et al. Safety, adherence and efficacy of PCSK9 inhibitors: a retrospective real-world study. *Proceedings of Singapore Healthcare*. 2022;31:20101058221144115.
76. Gupta M, Mancini GBJ, Wani RJ, et al. Real-World Insights Into Evolocumab Use in Patients With Hyperlipidemia: Canadian Analysis From the ZERBINI Study. *CJC Open*. 2022;4(6):558-67.
77. Iqbal S, Sabbour HM, Siddiqui MS, Tikriti AA, Santos RD, Buckley A. The First Report of a Real-world Experience With a PCSK9 Inhibitor in a Large Familial Hyperlipidemia and Very-high-risk Middle Eastern Population. *Clin Ther*. 2022;44(10):1297-309.
78. Nanchen D, Carballo D, Bilz S, et al. Effectiveness, Adherence, and Safety of Evolocumab in a Swiss Multicenter Prospective Observational Study. *Adv Ther*. 2022;39(1):504-17.
79. Nanchen D, Carballo D, Reichert N, Sudano I. Effectiveness, adherence and safety of evolocumab in a Swiss multicenter prospective observational study. *European Heart Journal*. 2021;42(Supplement_1).
80. Barrios V, Escobar C, Arrarte V, et al. First national registry on the effectiveness and safety of evolocumab in clinical practice in patients attended in cardiology in Spain. The RETOSS-CARDIO study. *Clin Investig Arterioscler*. 2020;32(6):231-41.
81. Piccinni C, Antonazzo IC, Maggioni AP, et al. PCSK9 Inhibitors' New Users: Analysis of Prescription Patterns and Patients' Characteristics from an Italian Real-world Study. *Clin Drug Investig*. 2020;40(2):173-81.
82. Barrios V, Antorrena Miranda MI, Bonanad Lozano C, et al. P1681 Clinical profile of patients initiating evolocumab in Spanish Cardiology Units: A RETrospective, Observational Study of Real-World Clinical Practice (RETOSS-Cardio). *European Heart Journal*. 2019;40(Supplement_1).
83. Villacañas Palomares M, Colón Lopez de Dicastillo A, Gutiérrez Pérez I, et al. 5PSQ-029 Effectiveness and safety of evolocumab in real clinical practice. *European Journal of Hospital Pharmacy*. 2019;26(Suppl 1):A214-A5.
84. Díez BC, Muñoz C, Claramunt R, Guijarro S, Barbero MJ, Horno F. 5PSQ-026 Efficacy and safety of evolocumab in hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia. *Eur J Hosp Pharm* 2018;25(Suppl 1):A176.
85. Ray K, Bruckert E, Annemans L, Van Hout B, Schoonen M, Bridges I. P1699 Characteristics of patients prescribed Evolocumab in Europe. Does clinical use

- match clinical guidelines? *European Heart Journal*. 2018;39(suppl_1).
86. Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. 2010. Available from: <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/consort/>. [Accessed May 13, 2024]
 87. 山下静也, 秋下雅弘, 浅田祐士郎, et al. 脂質異常症改善薬の臨床評価に関するガイドライン 2020. 2020. Available from: <https://www.pmda.go.jp/files/000249725.pdf>. [Accessed July 10, 2024]
 88. National Institute for Health and Care Excellence. Technology appraisal guidance733(TA733): Inclisiran for treating primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta733>. [Accessed July 10, 2024]
 89. National Institute for Health and Care Excellence. Technology appraisal guidance393(TA393): Alirocumab for treating primary hypercholesterolaemia and mixed dyslipidaemia. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta393>. [Accessed July 10, 2024]
 90. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204-22.
 91. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet*. 2019;393(10170):407-15.
 92. Wilson PW, D'Agostino R, Bhatt DL, et al. An international model to predict recurrent cardiovascular disease. *Am J Med*. 2012;125(7):695-703.e1.
 93. Shoji S, Kohsaka S, Kumamaru H, et al. Cost reduction associated with transradial access in percutaneous coronary intervention: A report from a Japanese nationwide registry. *Lancet Reg Health West Pac*. 2022;28:100555.
 94. Kodera S, Morita H, Kiyosue A, Ando J, Komuro I. Cost-Effectiveness of Percutaneous Coronary Intervention Compared With Medical Therapy for Ischemic Heart Disease in Japan. *Circ J*. 2019;83(7):1498-505.
 95. Kamae I, Hashimoto Y, Koretsune Y, et al. Cost-effectiveness Analysis of Apixaban against Warfarin for Stroke Prevention in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation in Japan. *Clin Ther*. 2015;37(12):2837-51.
 96. 日本脳卒中データバンク運営委員会. 脳卒中レジストリを用いた我が国の脳卒中診療実態の把握 報告書 2023 年(日本脳卒中データバンク). Available from: <https://strokedatabank.ncvc.go.jp/2023/11/29/post-1431/>. [Accessed July 10, 2024]
 97. Hattori N, Hirayama T, Katayama Y. Medical care for chronic-phase stroke in Japan.

- Neurol Med Chir (Tokyo). 2012;52(4):175-80.
98. Tsutsui H, Sakamaki H, Momomura SI, et al. Empagliflozin cost-effectiveness analysis in Japanese heart failure with mildly reduced and preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2024;11(1):261-70.
99. Shirowa T, Noto S, Fukuda T. Japanese Population Norms of EQ-5D-5L and Health Utilities Index Mark 3: Disutility Catalog by Disease and Symptom in Community Settings. *Value Health*. 2021;24(8):1193-202.
100. Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health*. 2010;13(5):509-18.
101. 勝木達夫:患者アドヒアランスをいかに高め, 維持するか. *心臓* 44(3):286-290, 2012.
102. 山本知世:在宅高齢脳卒中患者の服薬アドヒアランスと高齢者総合的機能評価との関連 *日本看護研究学会雑誌* 41(4): 741-751, 2018.
103. 佐藤礼奈: ラクナ梗塞患者における在宅医療での服薬アドヒアランスの改善 *京都薬科大学紀要* 2: 78-81, 2021
104. Colantonio LD, Huang L, Monda KL, Bittner V, Serban MC, Taylor B, et al. Adherence to High-Intensity Statins Following a Myocardial Infarction Hospitalization Among Medicare Beneficiaries. *JAMA Cardiol*. 2017;2(8):890-5.
105. Faridi KF, Peterson ED, McCoy LA, Thomas L, Enriquez J, Wang TY. Timing of First Postdischarge Follow-up and Medication Adherence After Acute Myocardial Infarction. *JAMA Cardiol*. 2016;1(2):147-55.
106. Garvie PA, Lensing S, Rai SN. Efficacy of a pill-swallowing training intervention to improve antiretroviral medication adherence in pediatric patients with HIV/AIDS. *Pediatrics*. 2007;119(4):e893-9.
107. Gellad WF, Grenard JL, Marcum ZA. A systematic review of barriers to medication adherence in the elderly: looking beyond cost and regimen complexity. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2011;9(1):11-23.
108. Gillani SW, Syed Sulaiman SA, Abdul MIM, Saad SY. Physical Disability and Diabetes Mellitus; Qualitative Exploration of Patients' Perception and Behavior. *Curr Diabetes Rev*. 2018;14(5):472-80.
109. Lauffenburger JC, Isaac T, Bhattacharya R, Sequist TD, Gopalakrishnan C, Choudhry NK. Prevalence and Impact of Having Multiple Barriers to Medication Adherence in Nonadherent Patients With Poorly Controlled Cardiometabolic Disease. *Am J Cardiol*. 2020;125(3):376-82.
110. Nagamine Y, Shobugawa Y, Sasaki Y, Takagi D, Fujiwara T, Khin YP, et al. Associations between socioeconomic status and adherence to hypertension treatment among older adults in urban and rural areas in Myanmar: a cross-sectional study using baseline data from the JAGES in Myanmar prospective cohort study. *BMJ Open*. 2023;13(1):e065370.

111. Simon ST, Kini V, Levy AE, Ho PM. Medication adherence in cardiovascular medicine. *Bmj*. 2021;374:n1493.
112. Wallert J, Lissåker C, Madison G, Held C, Olsson E. Young adulthood cognitive ability predicts statin adherence in middle-aged men after first myocardial infarction: A Swedish National Registry study. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24(6):639-46.
113. El-Saifi N, Moyle W, Jones C, Tuffaha H. Medication Adherence in Older Patients With Dementia: A Systematic Literature Review. *J Pharm Pract*. 2018;31(3):322-34.
114. Wei MY, Ito MK, Cohen JD, Brinton EA, Jacobson TA. Predictors of statin adherence, switching, and discontinuation in the USAGE survey: understanding the use of statins in America and gaps in patient education. *J Clin Lipidol*. 2013;7(5):472-83.
115. Khunti K, Danese MD, Kutikova L, et al. Association of a Combined Measure of Adherence and Treatment Intensity With Cardiovascular Outcomes in Patients With Atherosclerosis or Other Cardiovascular Risk Factors Treated With Statins and/or Ezetimibe. *JAMA Netw Open*. 2018;1(8):e185554.
116. Takura T, Hirano Goto K, Honda A. Development of a predictive model for integrated medical and long-term care resource consumption based on health behaviour: application of healthcare big data of patients with circulatory diseases. *BMC Med*. 2021;19(1):15.
117. Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J*. 1991;121(1 Pt 2):293-8.
118. D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ, Kannel WB. Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication. The Framingham Study. *Stroke*. 1994;25(1):40-3.
119. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837-47.
120. D'Agostino RB, Russell MW, Huse DM, Ellison RC, Silbershatz H, Wilson PW, et al. Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham study. *Am Heart J*. 2000;139(2 Pt 1):272-81.
121. D'Agostino RB, Sr., Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-53.
122. Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., Larson MG, Massaro JM, Vasan RS. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: the framingham heart study. *Circulation*. 2009;119(24):3078-84.
123. Systematic Evidence Review From the Risk Assessment Work Group. Assessing Cardiovascular Risk: U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute; 2013.
<https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/assessing-cardiovascular-risk>.

124. Nishimura K, Okamura T, Watanabe M, Nakai M, Takegami M, Higashiyama A, et al. Predicting coronary heart disease using risk factor categories for a Japanese urban population, and comparison with the framingham risk score: the suita study. *J Atheroscler Thromb*. 2014;21(8):784-98.
125. Tanabe N, Iso H, Okada K, Nakamura Y, Harada A, Ohashi Y, et al. Serum total and non-high-density lipoprotein cholesterol and the risk prediction of cardiovascular events - the JALS-ECC. *Circ J*. 2010;74(7):1346-56.
126. Arima H, Yonemoto K, Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Tanizaki Y, et al. Development and validation of a cardiovascular risk prediction model for Japanese: the Hisayama study. *Hypertension Research*. 2009;32(12):1119-22.
127. Honda T, Chen S, Hata J, Yoshida D, Hirakawa Y, Furuta Y, et al. Development and Validation of a Risk Prediction Model for Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Japanese Adults: The Hisayama Study. *J Atheroscler Thromb*. 2022;29(3):345-61.
128. Morgan CL, Durand A, McCormack T, Hughes E, Berni T, R, Lahoz R. Risk of major adverse cardiovascular events associated with elevated low-density lipoprotein cholesterol in a population with atherosclerotic cardiovascular disease with and without type 2 diabetes: a UK database analysis using the Clinical Practice Research Datalink. *BMJ Open*. 2023;13(11):e064541.
129. ノバルティス ファーマ株式会社. 社内資料(UK NICE ID1647 Appendix L).
130. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-81.
131. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267-78.
132. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385(9976):1397-405.
133. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380(9841):581-90.
134. Hori M, Tanahashi N, Akiyama S, Kiyabu G, Dorey J, Goto R. Cost-effectiveness of rivaroxaban versus warfarin for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation in the Japanese healthcare setting. *J Med Econ*. 2020;23(3):252-61.
135. Igarashi A, Maruyama-Sakurai K, Kubota A, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Initiating Type 2 Diabetes Therapy with a Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Versus Conventional Therapy in Japan. *Diabetes Ther*. 2022;13(7):1367-81.

136. Blauvelt A, Shi N, Somani N, et al. Comparison of two-year treatment adherence, persistence, discontinuation, reinitiation, and switching between psoriasis patients treated with ixekizumab or secukinumab in real-world settings. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(3):581-9.
137. Busse WW, Abbott CB, Germain G, et al. Adherence and Persistence to Single-Inhaler Versus Multiple-Inhaler Triple Therapy for Asthma Management. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(11):2904-13.e6.
138. Institute for Clinical and Economic Review. 2020-2023 Value Assessment Framework. January 31, 2020 (Updated October 23, 2020) Available from: https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_2020_2023_VAF_102220.pdf [Accessed August 8, 2024]
139. Greene M, Yan T, Chang E, Hartry A, Touya M, Broder MS. Medication adherence and discontinuation of long-acting injectable versus oral antipsychotics in patients with schizophrenia or bipolar disorder. *J Med Econ*. 2018;21(2):127-34.
140. Savira F, Wang BH, Kompa AR, Ademi Z, Owen AJ, Liew D, et al. The impact of coronary heart disease prevention on work productivity: a 10-year analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(4):418-25.
141. Luengo-Fernandez R, Walli-Attaei M, Gray A, Torbica A, Maggioni AP, Huculeci R, et al. Economic burden of cardiovascular diseases in the European Union: a population-based cost study. *Eur Heart J*. 2023;44(45):4752-67.
142. Malina Muller, Maike Schmitt, et al. The societal impact of inclisiran in Japan: Discussing the broader value of secondary prevention of cardiovascular mortality. The 56th Annual Scientific Meeting of the Japan Atherosclerosis Society. P2-1; 2024

9. Appendix

9.1 システマティックレビューにおける検索式

(a) LDL-C 変化量

A. MEDLINE

検索実施日: 2024 年 3 月 8 日

項目	#	検索ワード	件数	
P	1	"Hypercholesterolemia"[Mesh]	27,484	
	2	(hypercholesterolemi*[Title/Abstract] OR hypercholesterinemi*[Title/Abstract] OR cholesteremi*[Title/Abstract] OR cholesterinemi*[Title/Abstract] OR hyperlipidemi*[Title/Abstract] OR hyperlipoproteinemia*[Title/Abstract] OR lipemia*[Title/Abstract] OR lipidemi*[Title/Abstract] OR hyperlipemi*[Title/Abstract] OR "hefh"[Title/Abstract] OR "Heterozygous Familial Hypercholesterolemia"[Title/Abstract] OR "fh"[Title/Abstract] OR "familial hypercholesterolemia"[Title/Abstract] OR hypertriglyceridemia*[Title/Abstract] OR "mckusick 14575"[Title/Abstract] OR triglyceridemia*[Title/Abstract])	91,174	
	3	("cholesterol"*[Title/Abstract] OR "lipid"*[Title/Abstract] OR "LDL"[Title/Abstract]) AND ("elevat"*[Title/Abstract] OR "ascend"*[Title/Abstract] OR "increas"*[Title/Abstract] OR "high"[Title/Abstract] OR "rais"*[Title/Abstract] OR "low"[Title/Abstract] or "lowe"*[Title/Abstract])	542,886	
	4	#1 or #2 or #3	600,818	
I/C	5	"ALN-PCS"[Supplementary Concept]	136	
	6	Inclisiran*[Title/Abstract] or ALN 60212[Title/Abstract] or ALN60212[Title/Abstract] or ALN-60212[Title/Abstract] or ALN PCS[Title/Abstract] or ALNPCS[Title/Abstract] or ALN-PCS[Title/Abstract] or ALNPCSsc[Title/Abstract] or ALN-PCSsc[Title/Abstract] or "ALN be,PCSsc"[Title/Abstract] or "UNII-UOW2C71PG5"[Title/Abstract] or "1639324-58-5"[Title/Abstract]	332	
	7	"evolocumab" [Supplementary Concept]	584	
	8	Evolocumab*[Title/Abstract] or Repatha*[Title/Abstract] or AMG 145[Title/Abstract] or AMG145[Title/Abstract] or AMG-145[Title/Abstract] or D10557[Title/Abstract] or HSDB 8307[Title/Abstract] or LKC0U3A8NJ[Title/Abstract] or "1256937-27-5"[Title/Abstract]	985	
	all	#5 or #6 or #7 or #8	1,394	
S	RCT	10	"Randomized Controlled Trial" [Publication Type]	610,876
		11	"Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]	171,198
		12	"Randomized Controlled Trial"*[Title/Abstract]	211,286
		13	((("randomly"[Title/Abstract]) OR ("randomized"[Title/Abstract])) OR ("randomised"[Title/Abstract])) OR ("random allocation"[Title/Abstract])	1,157,011
		14	"Phase II"[Title/Abstract] OR "Phase III"[Title/Abstract] OR "Phase IV"[Title/Abstract] OR "Phase 2"[Title/Abstract] OR "Phase 3"[Title/Abstract] OR "Phase 4"[Title/Abstract]	145,182
		15	"placebo"[Title/Abstract]	253,327
		16	#10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15	1515160
		17	#4 and #9 and #16	415
ALL				
症例報告、コメント、エディトリアル、レター除外	18	#17 AND (casereports[Filter] OR comment[Filter] OR editorial[Filter] OR letter[Filter])	10	
	19	#17 not #18	405	
2021 年以降	20	#19 AND (2021/1/1:3000/12/12[pdat])	130	

B. EMBASE

検索実施日:2024 年 3 月 8 日

項目	#	検索ワード	件数
P	1	'hyperlipidemia'/exp	205,614
	2	hypercholesterol?emi*:ti,ab,tt,de OR hypercholesterin?emi*:ti,ab,tt,de OR cholester?emi*:ti,ab,tt,de OR cholesterin?emi*:ti,ab,tt,de OR hyperlipid?emi*:ti,ab,tt,de OR hyperlipoprotein?emia*:ti,ab,tt,de OR lip?emia*:ti,ab,tt,de OR lipid?emi*:ti,ab,tt,de OR hyperlip?emi*:ti,ab,tt,de OR hefh:ti,ab,tt,de OR 'heterozygous familial hypercholesterolemia':ti,ab,tt,de OR fh:ti,ab,tt,de OR 'familial hypercholesterolemia':ti,ab,tt,de OR hypertriglycerid?emia*:ti,ab,tt,de OR 'mckusick 14575':ti,ab,tt,de OR triglycerid?emia*:ti,ab,tt,de OR ((triglyceride NEAR/1 storage NEAR/1 disease*):ti,ab,tt,de)	46,344
	3	((cholesterol* OR lipid* OR ldl) NEAR/3 (elevat* OR ascend* OR increas* OR high OR rais* OR low*)):ti,ab,tt,de	350,508
	4	#1 OR #2 OR #3	510,413
I/C	5	'inclisiran'/exp	860
	6	inclisiran* OR 'aln 60212' OR 'aln60212' OR 'aln-60212' OR 'aln pcs' OR 'alnpcs' OR 'aln-pcs' OR 'alnpcssc' OR 'aln- pcssc' OR 'aln be,pcssc' OR 'unii-uow2c71pg5' OR '1639324-58-5'	964
	7	'evolocumab'/exp	3,378
	8	evolocumab* OR repatha* OR 'amg 145' OR 'amg145' OR 'amg-145' OR 'd10557' OR 'hsdb 8307' OR 'lkc0u3a8nj' OR '1256937-27-5'	3,569
	9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	4,172
S	10	'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial':ti,ab	841,781
	11	'randomized':ti,ab OR 'randomised':ti,ab OR 'randomly':ti,ab OR 'random allocation':ti,ab	1,623,844
	12	'phase ii':ti,ab OR 'phase iii':ti,ab OR 'phase iv':ti,ab OR 'phase 2':ti,ab OR 'phase 3':ti,ab OR 'phase 4':ti,ab	284,594
	13	'placebo':ti,ab	373,876
	14	#10 OR #11 OR #12 OR #13	2,037,255
ALL	15	#4 AND #9 AND #14	850
Embase, Article 限定	16	#15 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim) AND [embase]/lim	337
2021 年以降	17	#16 AND [2021-2024]/py	125

C. CENTRAL

検索実施日:2024 年 3 月 8 日

項目	#	検索ワード	件数
P	1	MeSH descriptor: [Hyperlipidemias] explode all trees	7,976
	2	(hypercholesterol?emi* or hypercholesterin?emi* or cholester?emi* or cholesterin?emi* or hyperlipid?emi* or hyperlipoprotein?emia* or lip?emia* or lipid?emi* or hyperlip?emi* or hefh or "Heterozygous Familial Hypercholesterolemia" or fh or "familial hypercholesterolemia" or hypertriglycerid?emia* or "mckusick 14575" or triglycerid?emia* or (triglyceride NEAR/1 storage Near/1 disease*)):ti,ab,kw	18,805
	3	((cholesterol* or lipid* or LDL) near/3 (elevat* or ascend* or increas* or high or rais* or low*)):ti,ab,kw	29,290
	4	#1 or #2 or #3	40,055
I/C	5	(Inclisiran* or ALN 60212 or ALN60212 or ALN-60212 or ALN PCS or ALNPCS or ALN-PCS or ALNPCSsc or ALN-PCSsc or "ALN be,PCSsc" or "UNII-UOW2C71PG5" or "1639324-58-5"):ti,ab,kw	105
	6	(Evolocumab* or Repatha* or AMG 145 or AMG145 or AMG-145 or D10557 or HSDB 8307 or LKC0U3A8NJ or "1256937-27-5"):ti,ab,kw	533
	7	#5 or #6	633
ALL	8	#4 and #7	517
2021 年以降	9	#8 with Publication Year from 2021 to present, in Trials	162

D. 医中誌 web

検索実施日:2024 年 3 月 8 日

項目	#	検索ワード	件数
P	1	"高コレステロール血症"/TH	7,010
	2	"高コレステロール血症"/TA or "高脂血症"/TA or "脂質異常症"/TA or "コレステロール異常"/TA or ("高リポタンパク質血症 II 型"/TH or "家族性高コレステロール血症"/AL) or "FH"/TA or "HeFH"/TA	38,876
	3	("コレステロール"/TA or "脂質"/TA or "LDL"/TA) and ("上昇"/TA or "高値"/TA or "高い"/AL or "低い"/TA or "増加"/TA or "増える"/TA)	24,630
	4	#1 or #2 or #3	61,151
I/C	5	"Inclisiran"/TH	25
	6	"インクリシラン"/TA or "inclisiran"/TA or "aln 60212"/TA or "aln60212"/TA or "aln-60212"/TA or "aln pcs"/TA or "alnpcs"/TA or "aln-pcs"/TA or "alnpcssc"/TA or "aln-pcscsc"/TA or "aln be,pcscsc"/TA or "unii-uow2c71pg5"/TA or "1639324-58-5"/TA	8
	7	Evolocumab/TH	354
	8	エボロクマブ/TA or Evolocumab/TA or "レパース"/TA or "Repatha"/TA or "amg 145"/TA or "amg145"/TA or "amg-145"/TA or "d10557"/TA or "hsdb 8307"/TA or "lkc0u3a8nj"/TA or "1256937-27-5"/TA	110
	9	#5 or #6 or #7 or #8	385
ALL	10	#4 and #9	283
原著論文に限定、症例報告・事例除く	11	(#10) and ((PT=症例報告・事例除く) AND (PT=原著論文))	10

(b) 治療中断、治療アドヒアランス

A. MEDLINE

検索実施日: 2024 年 3 月 8 日

項目	#	検索ワード	件数
P	1	"Hypercholesterolemia"[Mesh]	27,484
	2	(hypercholesterolemi*[Title/Abstract] OR hypercholesterinemi*[Title/Abstract] OR cholesteremi*[Title/Abstract] OR cholesterinemi*[Title/Abstract] OR hyperlipidemi*[Title/Abstract] OR hyperlipoproteinemia*[Title/Abstract] OR lipemia*[Title/Abstract] OR lipidemi*[Title/Abstract] OR hyperlipemi*[Title/Abstract] OR "hefh"[Title/Abstract] OR "Heterozygous Familial Hypercholesterolemia"[Title/Abstract] OR "fh"[Title/Abstract] OR "familial hypercholesterolemia"[Title/Abstract] OR hypertriglyceridemia*[Title/Abstract] OR "mckusick 14575"[Title/Abstract] OR triglyceridemia*[Title/Abstract])	91,174
	3	("cholesterol"[Title/Abstract] OR "lipid"[Title/Abstract] OR "LDL"[Title/Abstract]) AND ("elevat*[Title/Abstract] OR "ascend*[Title/Abstract] OR "increas*[Title/Abstract] OR "high"[Title/Abstract] OR "rais*[Title/Abstract] OR "low"[Title/Abstract] OR "lowe*[Title/Abstract])	542,886
	4	#1 or #2 or #3	600,818
I/C	5	"ALN-PCS"[Supplementary Concept]	136
	6	Inclisiran*[Title/Abstract] or ALN 60212[Title/Abstract] or ALN60212[Title/Abstract] or ALN-60212[Title/Abstract] or ALN PCS[Title/Abstract] or ALNPCS[Title/Abstract] or ALN-PCS[Title/Abstract] or ALNPCSsc[Title/Abstract] or ALN-PCSSc[Title/Abstract] or "ALN be,PCSSc"[Title/Abstract] or "UNII-UOW2C71PG5"[Title/Abstract] or "1639324-58-5"[Title/Abstract]	332
	7	"evolocumab" [Supplementary Concept]	584
	8	Evolocumab*[Title/Abstract] or Repatha*[Title/Abstract] or AMG 145[Title/Abstract] or AMG145[Title/Abstract] or AMG-145[Title/Abstract] or D10557[Title/Abstract] or HSDB 8307[Title/Abstract] or LKC0U3A8NJ[Title/Abstract] or "1256937-27-5"[Title/Abstract]	985
	9	#5 or #6 or #7 or #8	1,394
O	10	discontin*[Title/Abstract]	157,837
	11	"Treatment Adherence and Compliance"[Mesh]	278,581
	12	(medication*[Title/Abstract] OR drug*[Title/Abstract] OR therap*[Title/Abstract] OR treatment*[Title/Abstract]) and ('non adheren*[Title/Abstract] OR nonadheren*[Title/Abstract] OR 'non complian*[Title/Abstract] OR noncomplian*[Title/Abstract] OR adheren*[Title/Abstract])	120,380
	13	'morisky medication adherence scale'[Title/Abstract] OR 'mmas 8'[Title/Abstract]	931
	14	"pill count"[Title/Abstract] OR (("dose"[Title/Abstract] OR "medicine"[Title/Abstract]) AND ("miss*[Title/Abstract] OR "error"[Title/Abstract]))	33,306
	15	persisten*[Title/Abstract] and (medication*[Title/Abstract] OR drug*[Title/Abstract] OR therap*[Title/Abstract] OR medicine[Title/Abstract] OR treatment*[Title/Abstract])	168,461
	16	"refill*[Title/Abstract] AND (prescription*[Title/Abstract])	1,864
	17	"proportion of days covered"[Title/Abstract] OR "pdc"[Title/Abstract]	8,679

		18	"medication possession ratio*" [Title/Abstract] OR 'mpr' [Title/Abstract]	4,948
	all	19	#10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18	711,676
ALL		20	#4 and #9 and #19	146
RCT 除外		21	#20 AND (randomizedcontrolledtrial[Filter])	19
		22	#20 not #21	127
症例報告、コメント、エディトリアル、レター除外		23	#22 AND (casereports[Filter] OR comment[Filter] OR editorial[Filter] OR letter[Filter])	9
		24	#22 not #23	118

B. EMBASE

検索実施日:2024 年 3 月 8 日

項目	#	検索ワード	件数
P	1	'hyperlipidemia'/exp	205,614
	2	hypercholesterol?emi*:ti,ab,tt,de OR hypercholesterin?emi*:ti,ab,tt,de OR cholester?emi*:ti,ab,tt,de OR cholesterin?emi*:ti,ab,tt,de OR hyperlipid?emi*:ti,ab,tt,de OR hyperlipoprotein?emia*:ti,ab,tt,de OR lip?emia*:ti,ab,tt,de OR lipid?emi*:ti,ab,tt,de OR hyperlip?emi*:ti,ab,tt,de OR hefh:ti,ab,tt,de OR 'heterozygous familial hypercholesterolemia':ti,ab,tt,de OR fh:ti,ab,tt,de OR 'familial hypercholesterolemia':ti,ab,tt,de OR hypertriglycerid?emia*:ti,ab,tt,de OR 'mckusick 14575':ti,ab,tt,de OR triglycerid?emia*:ti,ab,tt,de OR ((triglyceride NEAR/1 storage NEAR/1 disease*):ti,ab,tt,de)	46,344
	3	((cholesterol* OR lipid* OR ldl) NEAR/3 (elevat* OR ascend* OR increas* OR high OR rais* OR low*)):ti,ab,tt,de	350,508
	4	#1 OR #2 OR #3	510,413
I/C	5	'inclisiran'/exp	860
	6	inclisiran* OR 'aln 60212' OR 'aln60212' OR 'aln-60212' OR 'aln pcs' OR 'alnpcs' OR 'aln-pcs' OR 'alnpcssc' OR 'aln- pcssc' OR 'aln be,pcssc' OR 'unii-uow2c71pg5' OR '1639324-58-5'	964
	7	'evolocumab'/exp	3,378
	8	evolocumab* OR repatha* OR 'amg 145' OR 'amg145' OR 'amg-145' OR 'd10557' OR 'hsdb 8307' OR 'lk0u3a8nj' OR '1256937-27-5'	3,569
	9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	4,172
O	10	discontinu*:ti,ab	269,733
	11	'medication compliance'/exp	48,878
	12	((medication* OR drug* OR therap* OR treatment*) NEAR/3 ('non adheren*' OR nonadheren* OR 'non complian*' OR noncomplian* OR adheren*)):ab,ti	86,566
	13	'medication persistence'/exp	17
	14	'morisky medication adherence scale'/syn OR 'mmas 8':ab,ti	3,259
	15	'pill count'/exp OR 'pill count':ab,ti OR (((dos* OR medicine) NEAR/2 (miss* OR error)):ab,ti)	6,562
	16	'medication adherence monitoring system'/exp	403
	17	(persisten* NEAR/3 (medication* OR drug* OR therap* OR medicine OR treatment*)):ab,ti	21,833
	18	(refill NEAR/3 prescription):ab,ti	853
	19	((proportion* NEAR/3 day* NEAR/3 cover*):ab,ti) OR 'pdc':ab,ti	12,585
	20	((medication* NEAR/3 possession* NEAR/3 ratio*):ab,ti) OR 'mpr':ab,ti	9,051
	21	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20	412,765
ALL	22	#1 AND #9 AND #21	209

C. 医中誌 web

検索実施日:2024 年 3 月 8 日

項目		#	検索ワード	件数
P	高コレステロール血症	1	"高コレステロール血症"/TH	7,010
		2	"高コレステロール血症"/TA or "高脂血症"/TA or "脂質異常症"/TA or "コレステロール異常"/TA or ("高リポタンパク質血症 II 型"/TH or "家族性高コレステロール血症"/AL) or "FH"/TA or "HeFH"/TA	38,876
		3	("コレステロール"/TA or "脂質"/TA or "LDL"/TA) and ("上昇"/TA or "高値"/TA or "高い"/AL or "低い"/TA or "増加"/TA or "増える"/TA)	24,630
		4	#1 or #2 or #3	61,151
I/C	インクリシラン	5	"Inclisiran"/TH	25
		6	"インクリシラン"/TA or "inclisiran"/TA or "aln 60212"/TA or "aln60212"/TA or "aln-60212"/TA or "aln pcs"/TA or "alnpcs"/TA or "aln-pcs"/TA or "alnpcssc"/TA or "aln-pcssc"/TA or "aln be,pcssc"/TA or "unii-uow2c71pg5"/TA or "1639324-58-5"/TA	8
	エボロクマブ	7	Evolocumab/TH	354
		8	エボロクマブ/TA or Evolocumab/TA or "レパース"/TA or "Repatha"/TA or "amg 145"/TA or "amg145"/TA or "amg-145"/TA or "d10557"/TA or "hsdb 8307"/TA or "lkc0u3a8nj"/TA or "1256937-27-5"/TA	110
	all	9	#5 or #6 or #7 or #8	385
O	中断	10	中断/TA or 中止/TA	59,820
	アドヒアランス	11	"治療アドヒアランスとコンプライアンス"/TH	53,623
		12	アドヒアランス/TA or コンプライアンス/TA or 遵守/TA	17,947
		13	"morisky medication adherence scale"/TA or "mmas 8"/TA	16
		14	"服薬日数"/TA or "ピルカウント"/TA or "残薬"/TA or "pill count"/TA	666
		15	"リフィル"/TA or "refill"/TA	282
		16	"proportion of days covered"/TA or "pdc"/TA	1,939
		17	"medication possession ratio"/TA or "mpr"/TA	22,784
		18	治療継続/TA or 服薬継続/TA or 服用継続/TA or 薬剤継続/TA	4,420
	all	19	#10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18	149,151
ALL		20	#4 and #9 and #19	14
症例報告、事例除く		21	(#20) and (PT=症例報告・事例除く)	8

9.2 量的統合に組み入れた臨床研究

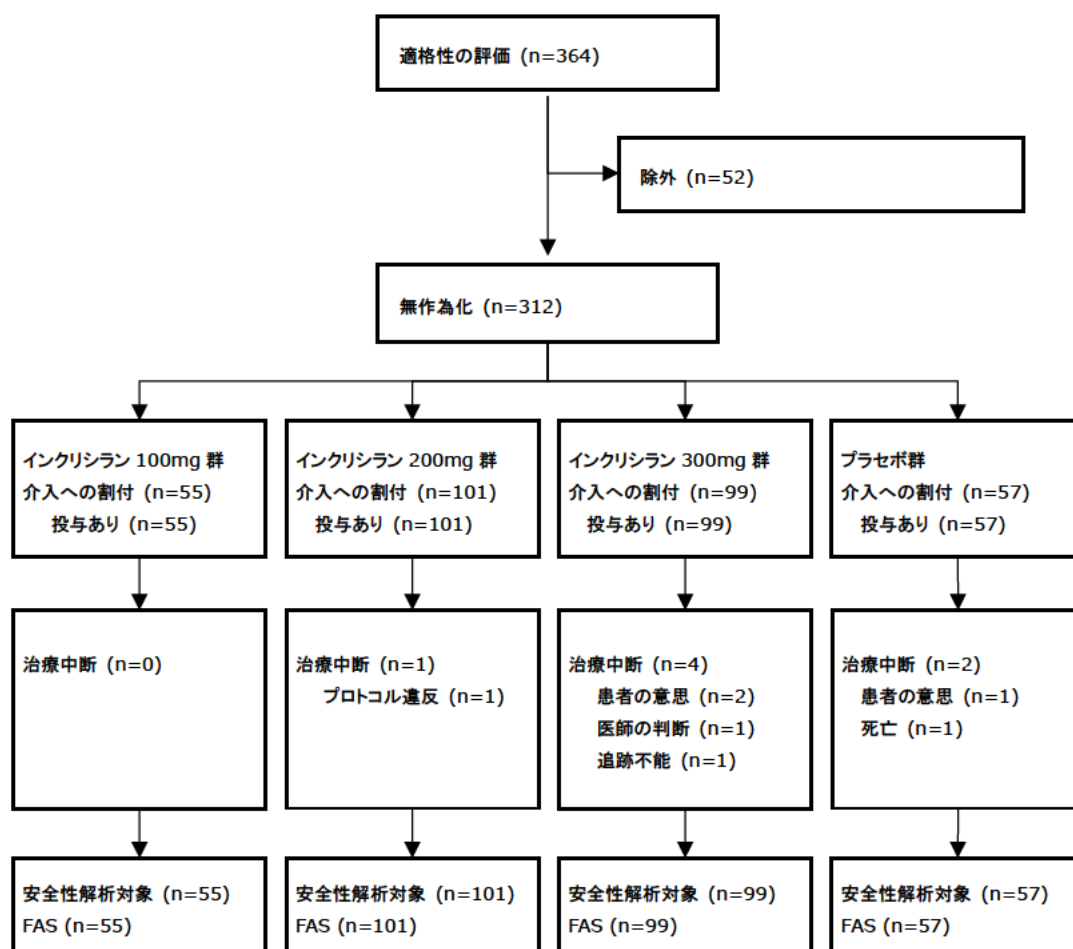
(1) LDL-C 変化量

量的統合に組み入れた RCT17 試験について、CONSORT 声明の推奨するフローチャート [82] に則り、各研究の対象患者の組み入れから解析までの人数をフローチャートに示す。さらに、対象集団の背景情報等、臨床研究に関する主な情報を以降にて示す。表記及び値の桁数は各文献に則り、記載がないものに関しては、「-」と記した。数値は特記がない限り平均値で示した。ただし、対象患者数及び発現患者数より算出した割合の値については小数第一位までの表記とした。

1) インクリシラン

1. ORION-15 (NCT04666298) [14, 41]

①CONSORT フローチャート



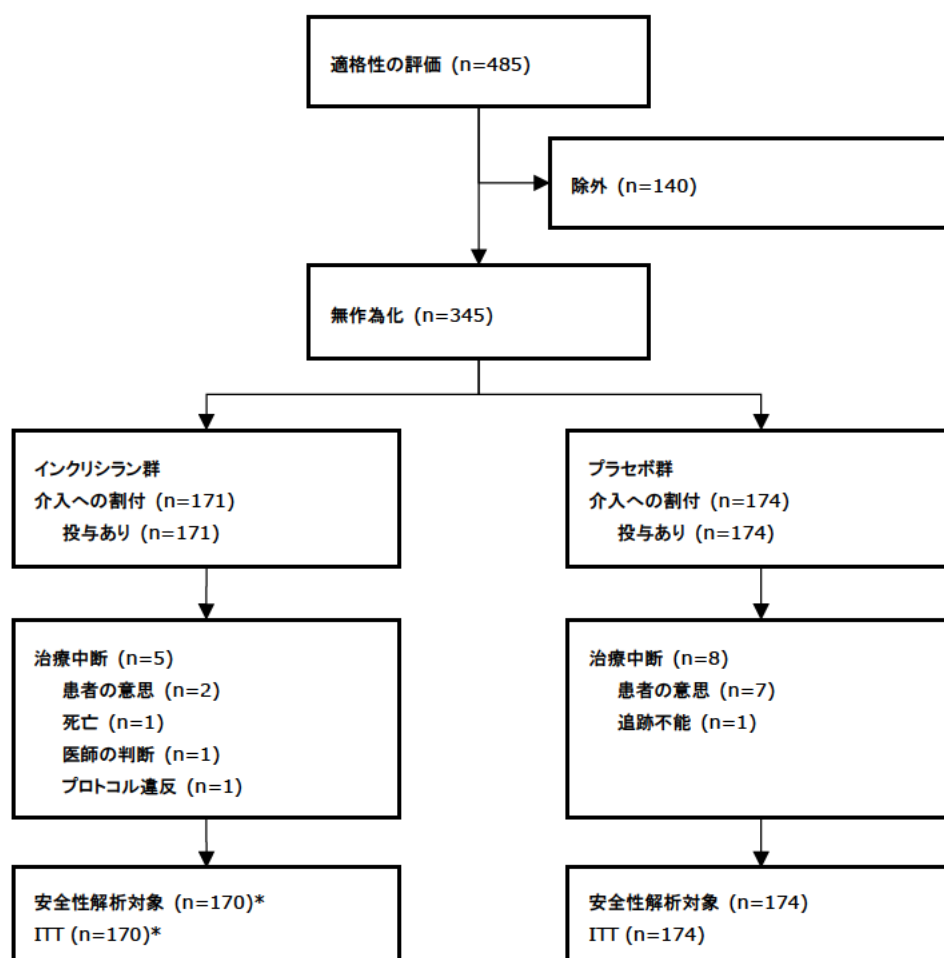
FAS, full analysis set.

②主要情報

		治療群			
		インクリシラン 100mg	インクリシラン 200mg	インクリシラン 300mg	プラセボ
N		55	101	99	57
年齢平均値(歳)		62.7	64.7	63.0	63.8
性別(男性%)		65.5	79.2	77.8	68.4
スタチン併用割合(%)		90.9	90.1	88.9	87.7
高強度スタチン併用割合(%)		18.2	13.9	11.1	15.8
エゼチミブ併用割合(%)		40.0	39.6	44.4	36.8
CAD 既往割合(%)		67.3	74.3	68.7	68.4
ベースライン LDL-C 平均値(mg/dL)		113.4	116.6	112.2	113.1
アウトカム					
LDL-C 変化量					
ベースラインからの絶対変化量 (mg/dL)	180 日目	-49.3 (n=55)	-53.9 (n=101)	-57.7 (n=99)	13.2 (n=57)
ベースラインからの変化率(%)	180 日目	-47.6 (n=55)	-51.9 (n=101)	-56.3 (n=99)	9.0 (n=57)
LDL-C 変化量の群間差(対プラセボ)					
ベースラインからの絶対変化量 (mg/dL)	180 日目	-62.5 (n=55)	-67.1 (n=101)	-70.9 (n=99)	- (n=57)
ベースラインからの変化率(%)	180 日目	-56.6 (n=55)	-60.9 (n=101)	-65.3 (n=99)	- (n=57)

2. ORION-18 (NCT04765657) [42]

①CONSORT フローチャート



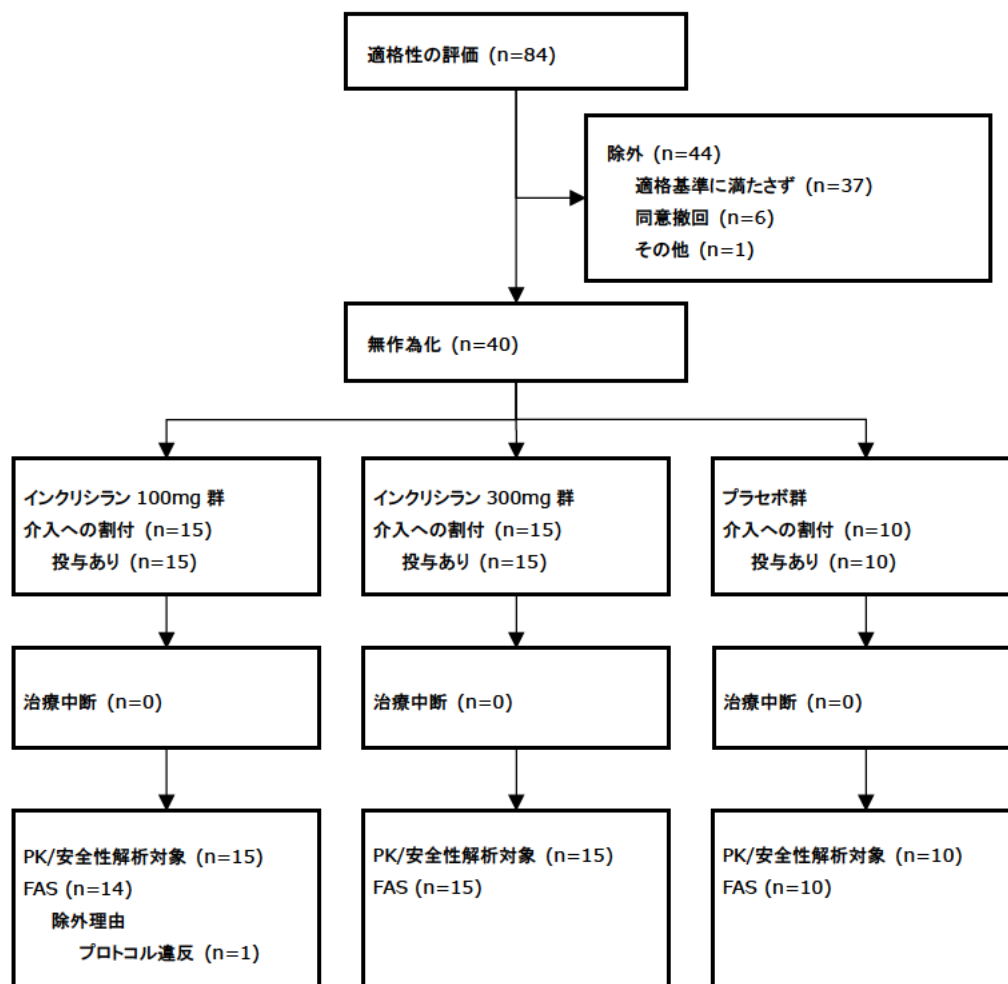
* インクリシラン群に誤って割付された患者 1 人は解析から除外された

②主要情報

		治療群	
		インクリシラン 300mg	プラセボ
N		170	174
年齢平均値(歳)		58.8	60.1
性別(男性%)		76.5	73.0
スタチン併用割合(%)		98.8	96.6
高強度スタチン併用割合(%)		69.4	69.0
エゼチミブ併用割合(%)		-	-
ASCVD 既往割合(%)		95.9	93.1
ベースライン LDL-C 平均値(mg/dL)		108.8	109.1
アウトカム			
LDL-C 変化量			
ベースラインからの絶対変化量(mg/dL)	330 日目	-58.8 (n=145)	1.7 (n=134)
ベースラインからの変化率(%)	330 日目	-55.8 (n=145)	1.4 (n=134)
LDL-C 変化量の群間差(対プラセボ)			
ベースラインからの絶対変化量(mg/dL)	330 日目	-60.5 (n=145)	- (n=134)
ベースラインからの変化率(%)	330 日目	-57.2 (n=145)	- (n=134)

3. ORION-14 (NCT04774003) [43]

①CONSORT フローチャート



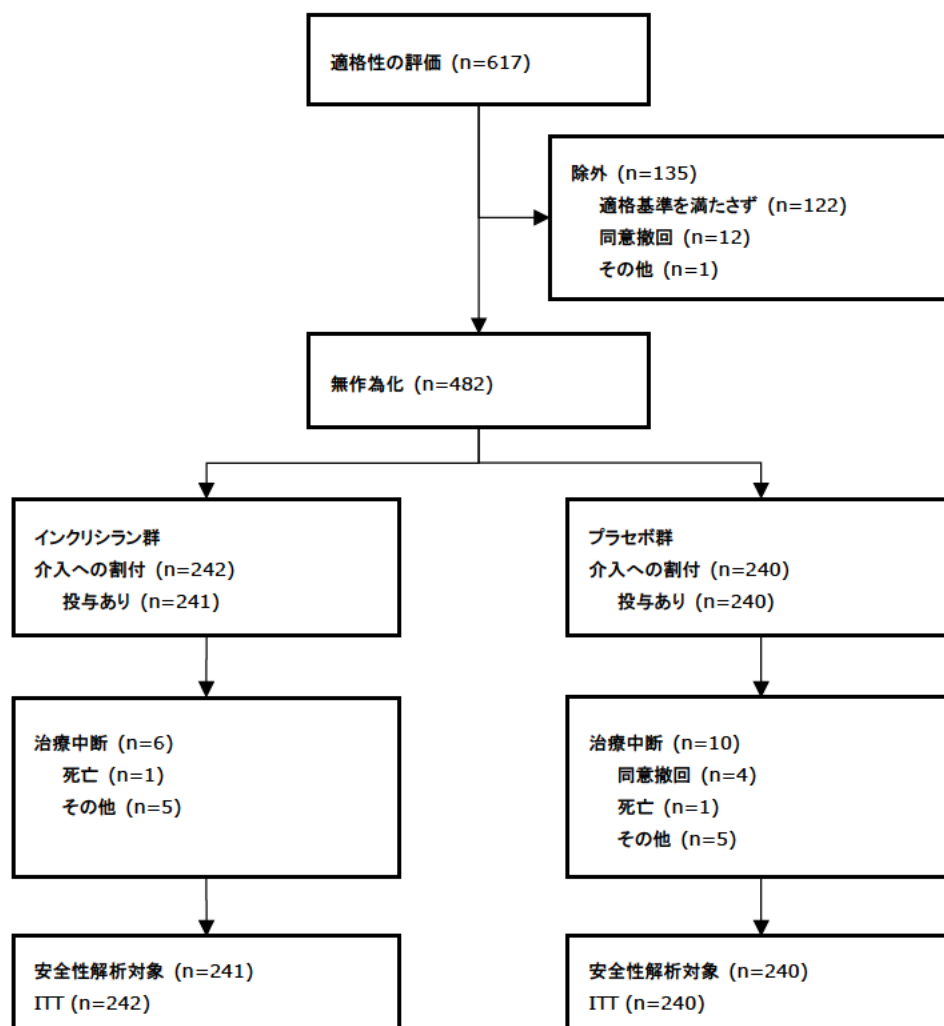
②主要情報

		治療群		
		インクリシラン 100mg	インクリシラン 300mg	プラセボ
N*1		15	15	10
年齢平均値(歳)		62.6	59.5	57.3
性別(男性%)		26.7	20.0	40.0
スタチン併用割合(%)		100.0	100.0	100.0
高強度スタチン併用割合(%)		33.3	20.0	30.0
エゼチミブ併用割合(%)		-	-	-
ASCVD 既往割合(%)		26.7	20.0	30.0
ベースライン LDL-C 平均値(mg/dL)		130	123	133
アウトカム				
LDL-C 変化量				
ベースラインからの絶対変化量(mg/dL)	-	-	-	-
ベースラインからの変化率(%)	90 日目	-49.6 (n=14)	-58.3 (n=15)	-19.3 (n=10)
LDL-C 変化量の群間差(対プラセボ)				
ベースラインからの絶対変化量(mg/dL)	-	-	-	-
ベースラインからの変化率(%)	90 日目	-30.2 (n=14)	-38.6 (n=15)	- (n=10)

*1 安全性解析対象

4. ORION-9 (NCT03397121) [14, 30, 36, 11, 26, 32]

①CONSORT フローチャート



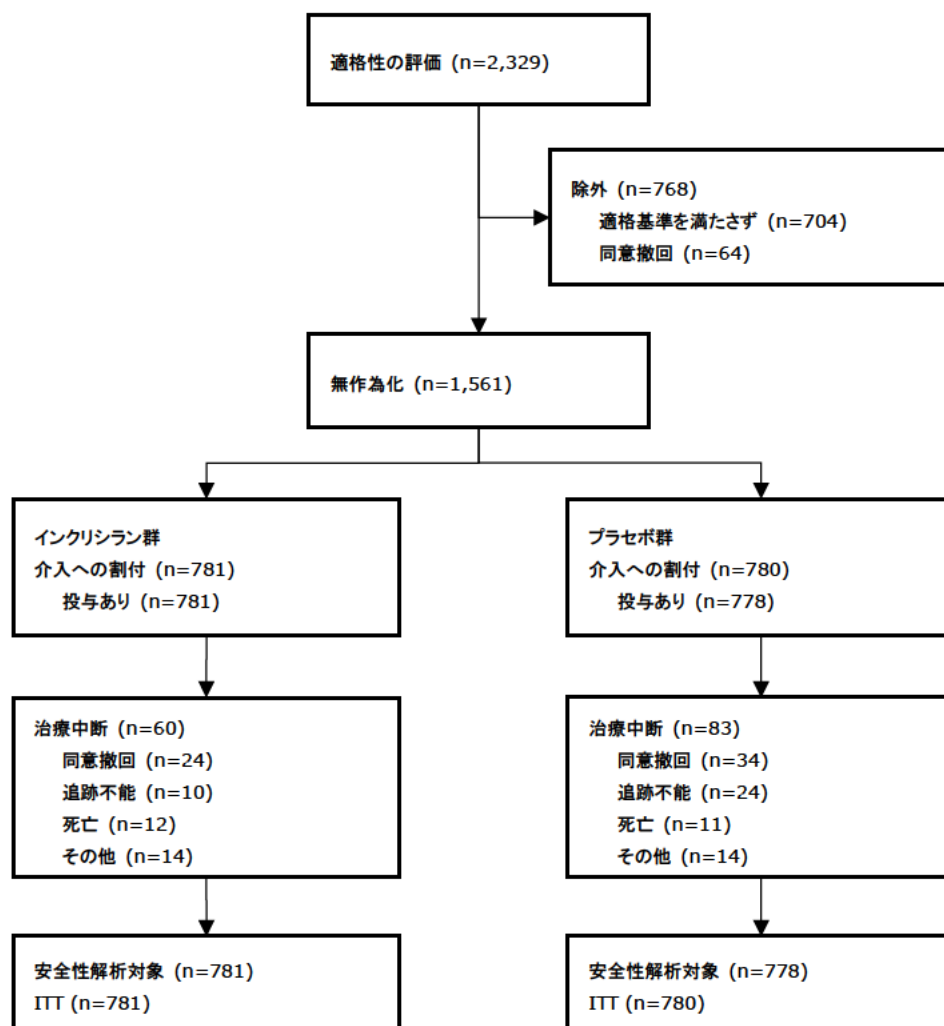
②主要情報

		治療群	
		インクリシラン 300mg	プラセボ
N		242	240
年齢中央値(歳)		56	56
性別(男性%)		46.3	47.9
スタチン併用割合(%)		90.5	90.4
高強度スタチン併用割合(%)		76.4	71.2
エゼチミブ併用割合(%)		55.8	50.0
ASCVD 既往割合(%)		24.4	30.4
ベースライン LDL-C 平均値(mg/dL)		151.4	154.7
アウトカム			
LDL-C 変化量			
ベースラインからの絶対変化量(mg/dL)	510 日目	-59.0 (n=242)	9.9 (n=240)
ベースラインからの変化率(%)*	510 日目	-39.7 (n=242)	8.2 (n=240)
LDL-C 変化量の群間差(対プラセボ)			
ベースラインからの絶対変化量(mg/dL)	510 日目	-68.9 (n=242)	- (n=240)
ベースラインからの変化率(%)*	510 日目	-47.9 (n=242)	- (n=240)

* 補完値を用いたもの

5. ORION-10 (NCT03399370) [14, 31, 36]

①CONSORT フローチャート

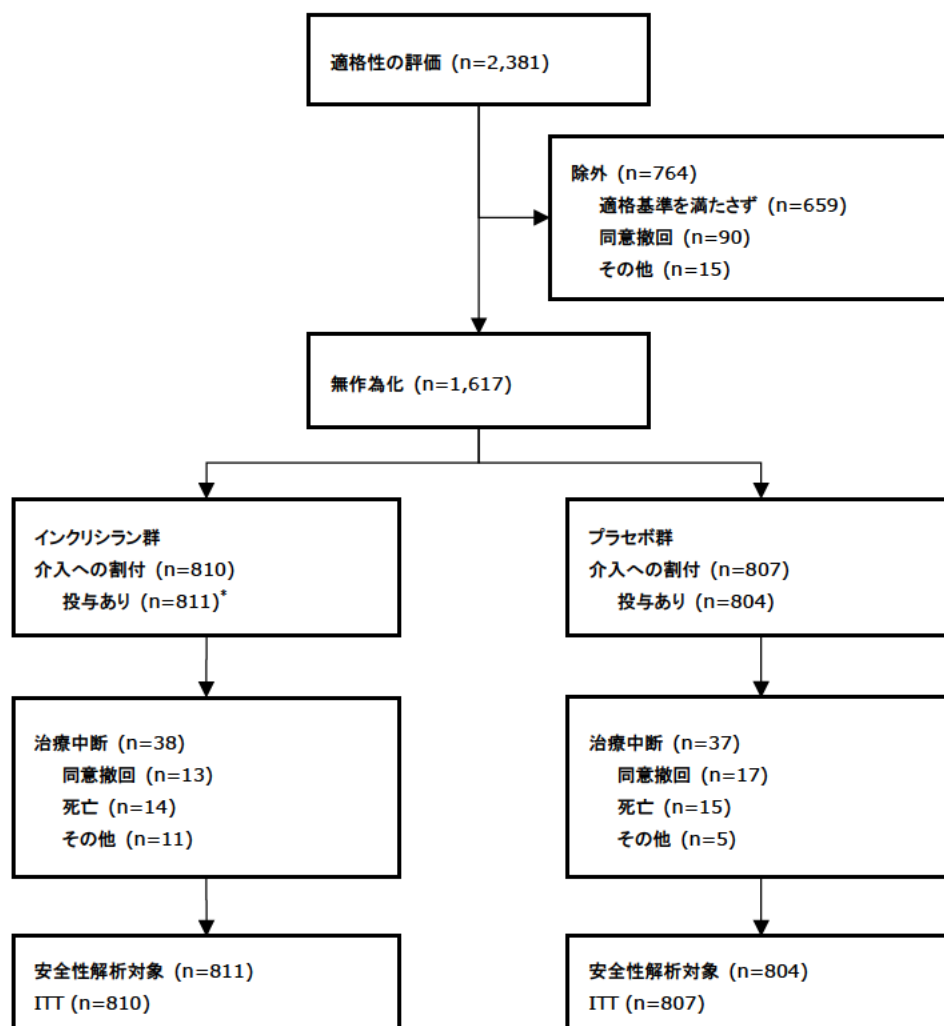


②主要情報

		治療群	
		インクリシラン 300mg	プラセボ
N		781	780
年齢平均値(歳)		66.4	65.7
性別(男性%)		68.5	70.3
スタチン併用割合(%)		89.8	88.7
高強度スタチン併用割合(%)		67.2	68.8
エゼチミブ併用割合(%)		10.2	9.5
ASCVD 既往割合(%)		100.0	100.0
ベースライン LDL-C 平均値(mg/dL)		104.5	104.8
アウトカム			
LDL-C 変化量			
ベースラインからの絶対変化量(mg/dL)	510 日目	-56.2 (n=781)	-2.1 (n=780)
ベースラインからの変化率(%)	510 日目	-51.3 (n=781)	1.0 (n=780)
LDL-C 変化量の群間差(対プラセボ)			
ベースラインからの絶対変化量(mg/dL)	510 日目	-54.1 (n=781)	- (n=780)
ベースラインからの変化率(%)	510 日目	-52.3 (n=781)	- (n=780)

6. ORION-11 (NCT03400800) [14, 31, 36]

①CONSORT フローチャート



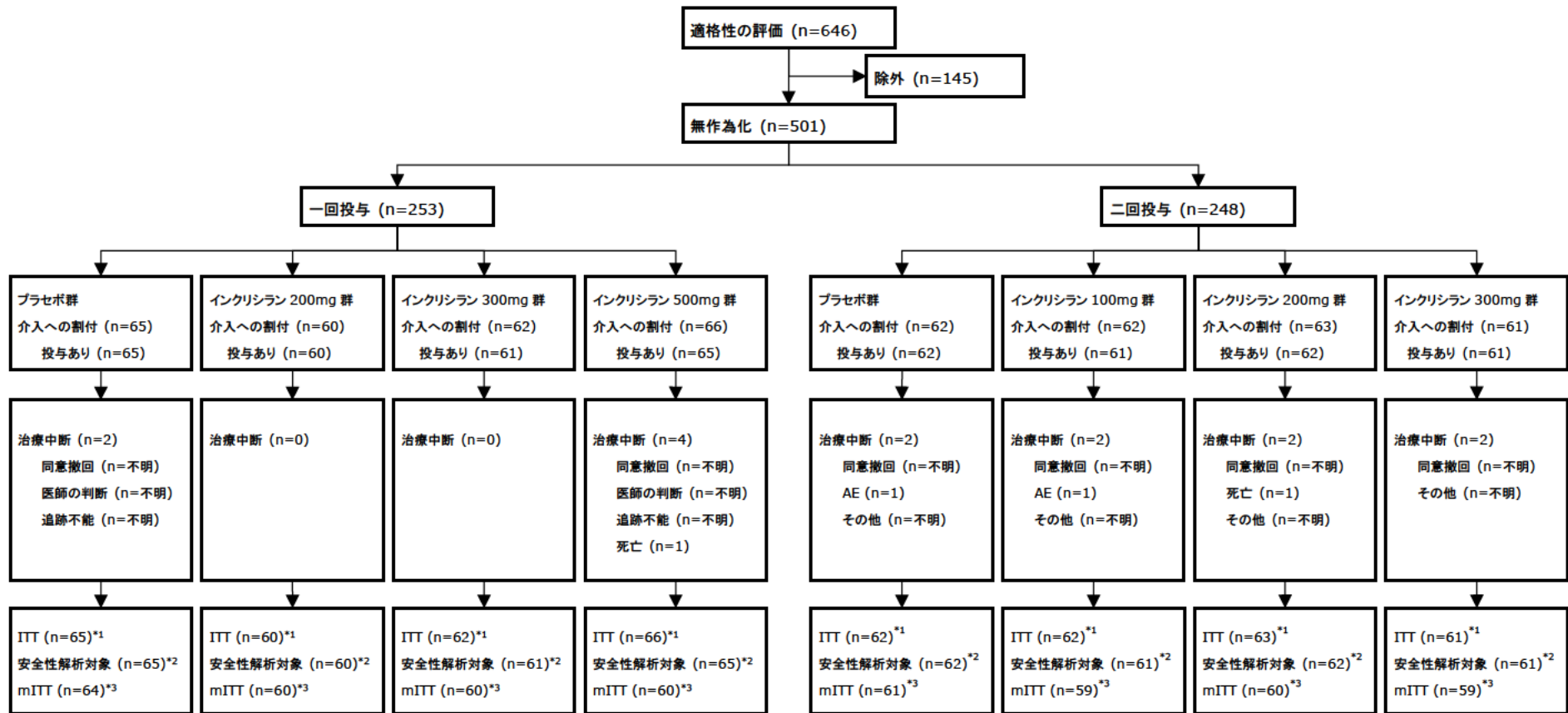
* 誤ってインクリシランが投与されたプラセボ群の 1 名はインクリシラン群とみなされた

②主要情報

		治療群	
		インクリシラン 300mg	プラセボ
N		810	807
年齢平均値(歳)		64.8	64.8
性別(男性%)		71.5	72.0
スタチン併用割合(%)		94.6	94.9
高強度スタチン併用割合(%)		79.0	78.2
エゼチミブ併用割合(%)		6.3	7.7
ASCVD 既往割合(%)		87.9	87.0
ベースライン LDL-C 平均値(mg/dL)		107.2	103.7
アウトカム			
LDL-C 変化量			
ベースラインからの絶対変化量(mg/dL)	510 日目	-50.9 (n=810)	1.0 (n=807)
ベースラインからの変化率(%)	510 日目	-45.8 (n=810)	4.0 (n=807)
LDL-C 変化量の群間差(対プラセボ)			
ベースラインからの絶対変化量(mg/dL)	510 日目	-51.9 (n=810)	- (n=807)
ベースラインからの変化率(%)	510 日目	-49.9 (n=810)	- (n=807)

7. ORION-1 (NCT02597127) [14, 32]

①CONSORT フローチャート



*1 ITT: 無作為化された患者

*2 安全性解析対象: 無作為化された患者のうち、治験薬を少なくとも 1 回投与された患者

*3 mITT: 無作為化された患者のうち、ベースラインと 180 日目両方の LDL-C が測定された患者

mITT, modified ITT.

②主要情報

		治療群							
		一回投与				二回投与			
		プラセボ	インクリシラン 200mg	インクリシラン 300mg	インクリシラン 500mg	プラセボ	インクリシラン 100mg	インクリシラン 200mg	インクリシラン 300mg
N*1		65	60	61	65	62	61	62	61
年齢平均値(歳)		62.0	63.9	63.9	62.1	62.8	65.2	62.3	64.1
性別(男性%)		65	65	67	71	53	62	63	74
スタチン併用割合(%) ^{*2}		70	83	75	65	77	71	67	73
高強度スタチン併用割合(%) ^{*2}		41	52	38	33	36	47	38	34
エゼチミブ併用割合(%) ^{*2}		33	38	28	35	28	31	33	25
ASCVD 既往割合(%) ^{*3}		69	72	77	55	74	69	65	70
ベースライン LDL-C 平均値(mg/dL)		128.5	122.8	117.8	136.9	125.2	128.5	138.8	131.3
アウトカム									
LDL-C 変化量									
ベースラインからの絶対変化量(mg/dL) ^{*2}	180 日目	-	-	-	-	-0.7 (n=61)	-	-	-64.2 (n=59)
ベースラインからの変化率(%) ^{*2}	180 日目	2.1 (n=64)	-27.9 (n=60)	-38.4 (n=60)	-41.9 (n=60)	1.8 (n=61)	-35.5 (n=59)	-44.9 (n=60)	-52.6 (n=59)
LDL-C 変化量の群間差(対プラセボ)									
ベースラインからの絶対変化量(mg/dL)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ベースラインからの変化率(%) ^{*2}	180 日目	-	-	-	-	- (n=61)	-37.3 (n=59)	-46.7 (n=60)	-54.5 (n=59)

*1 安全性解析対象

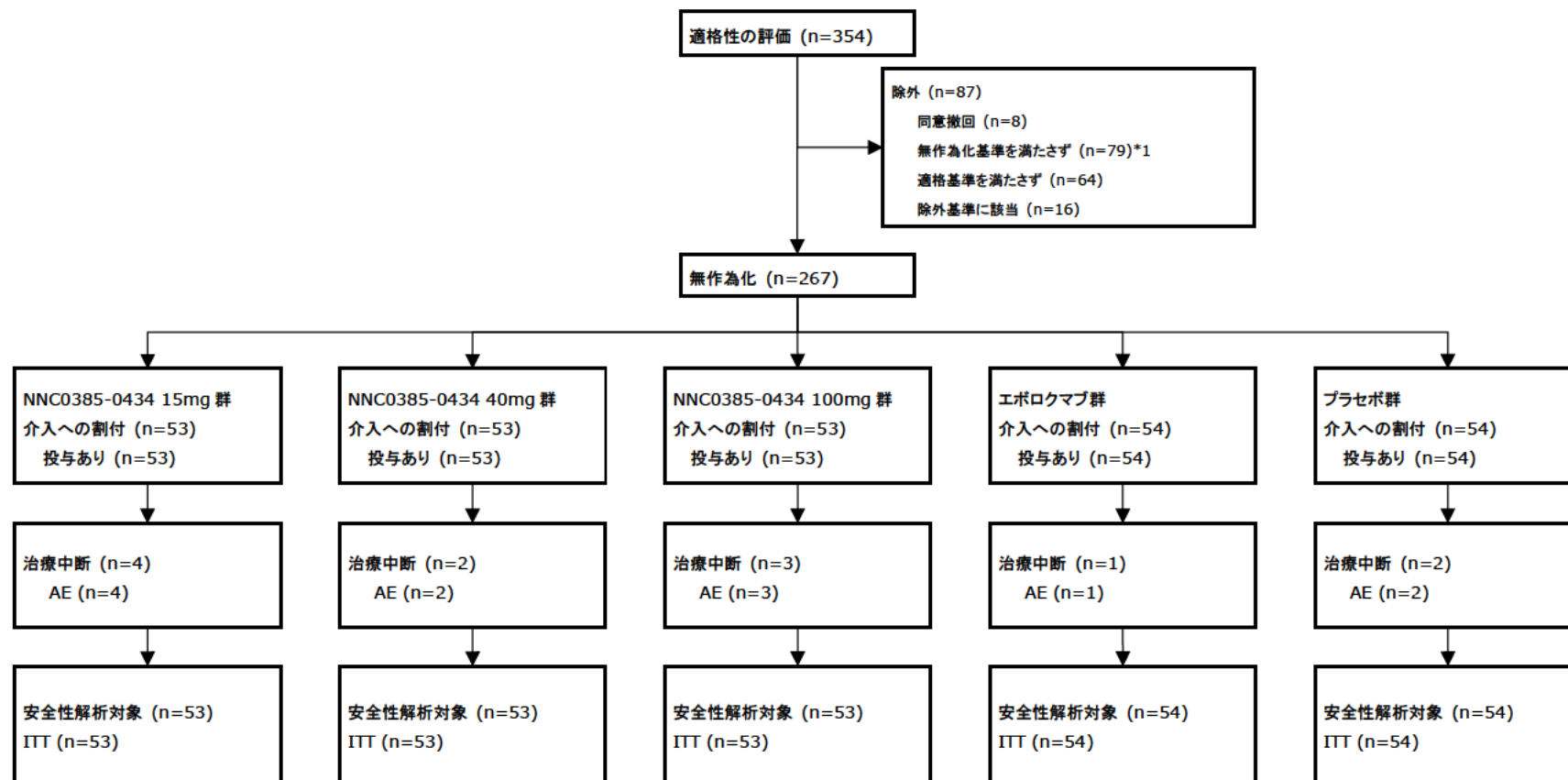
*2 mITT 対象

*3 ITT 対象

2) エボロクマブ

1. Koren2024 (NCT04992065) [44]

①CONSORT フローチャート



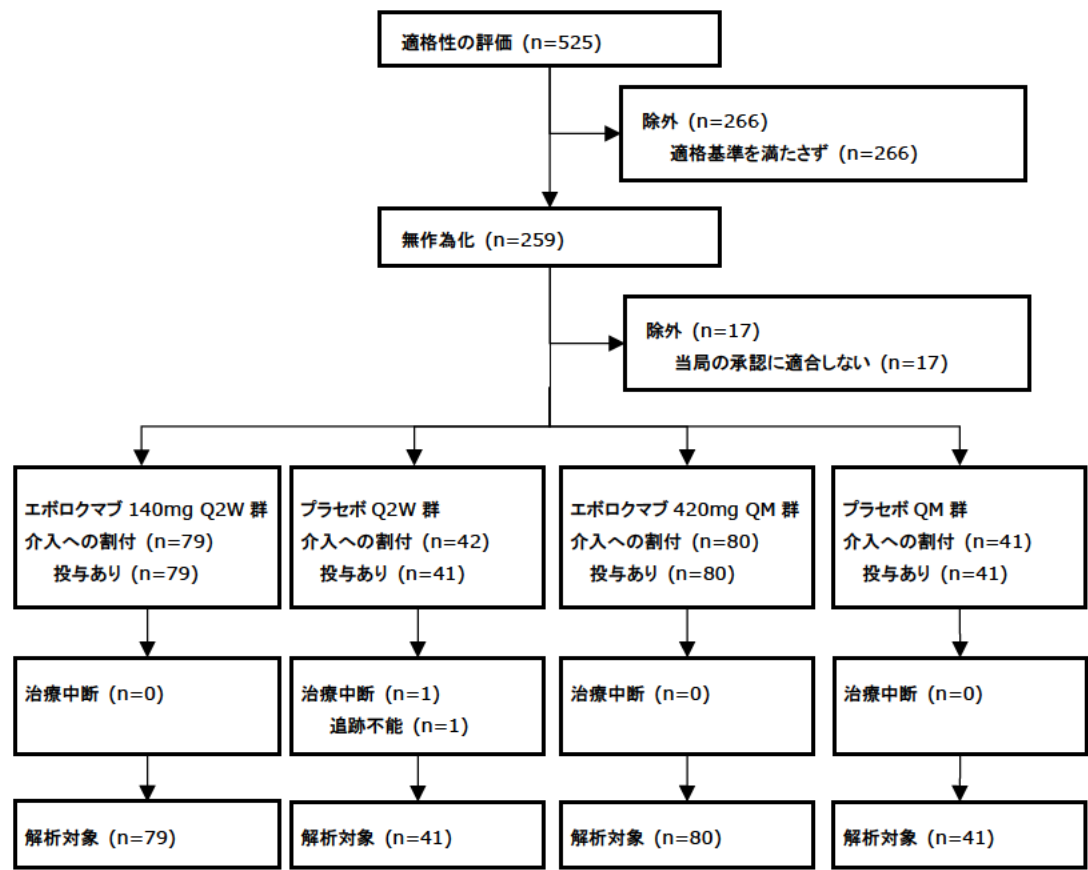
*1 適格基準を満たさず、除外基準に該当した患者が 1 人

②主要情報

		治療群				
		NNC0385-0434 15mg	NNC0385-0434 40mg	NNC0385-0434 100mg	エボロクマブ	プラセボ
N		53	53	53	54	54
年齢平均値(歳)		64.1	64.6	65.2	64.5	63.1
性別(男性%)		68	68	74	69	69
スタチン併用割合(%)		85	81	85	80	93
高強度スタチン併用割合(%)		64	72	66	57	69
エゼチミブ併用割合(%)		24.5	26.4	37.7	38.9	29.6
ASCVD 既往割合(%)		83	83	85	76	78
ベースライン LDL-C 平均値(mmol/L)		2.7	2.8	2.6	2.7	2.5
アウトカム						
LDL-C 変化量						
ベースラインからの絶対変化量 (mmol/L)	12 週目	-0.8 (n=53)	-1.2 (n=53)	-1.4 (n=53)	-1.6 (n=54)	0.0 (n=54)
ベースラインからの変化率(%)	12 週目	-26.3 (n=53)	-39.3 (n=53)	-56.2 (n=53)	-59.6 (n=54)	5.6 (n=54)
LDL-C 変化量の群間差(対プラセボ)						
ベースラインからの絶対変化量 (mmol/L)	-	-	-	-	-	-
ベースラインからの変化率(%)	12 週目	-32.0 (n=53)	-44.9 (n=53)	-61.8 (n=53)	N/A (n=54)	- (n=54)

2. HUA TUO (NCT03433755) [45]

①CONSORT フローチャート



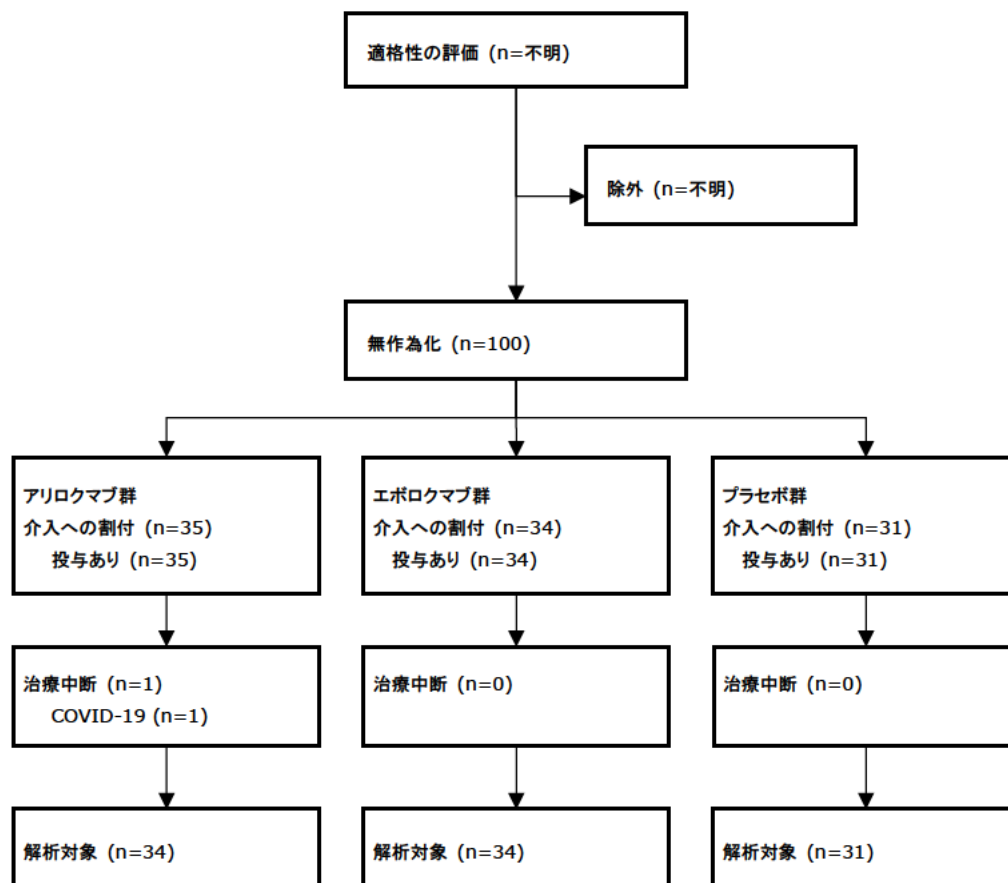
②主要情報

		治療群			
		エボロクマブ 140mg Q2W	プラセボ Q2W	エボロクマブ 420mg QM	プラセボ QM
N		79	41	80	41
年齢平均値(歳)		61.2	57.8	60.9	59.4
性別(男性%)		64.6	73.2	63.8	75.6
スタチン併用割合(%)		100.0	100.0	100.0	100.0
高強度スタチン併用割合(%) ^{*1}		27.8	36.6	21.3	29.3
エゼチミブ併用割合(%)		21.5	26.8	13.8	14.6
CAD 既往割合(%)		87.3	87.8	85.0	82.9
CVD 既往割合(%)		8.9	14.6	21.3	17.1
PAD 既往割合(%)		10.1	7.3	10.0	14.6
ベースライン LDL-C 平均値(mg/dL)		113.7	120.9	115.5	117.1
アウトカム					
LDL-C 変化量					
ベースラインからの絶対変化量(mg/dL)	12 週目	-76.7 (n=79)	-0.8 (n=41)	-75.1 (n=80)	-2.1 (n=41)
ベースラインからの変化率(%)	12 週目	-68.4 (n=79)	2.5 (n=41)	-63.1 (n=80)	2.7 (n=41)
LDL-C 変化量の群間差(対プラセボ)					
ベースラインからの絶対変化量(mg/dL)	12 週目	-75.9 (n=79)	- (n=41)	-73.0 (n=80)	- (n=41)
ベースラインからの変化率(%)	12 週目	-70.9 (n=79)	- (n=41)	-65.8 (n=80)	- (n=41)

*1 強化スタチン療法

3. Likozar2022 (NCT04613167) [46]

①CONSORT フローチャート

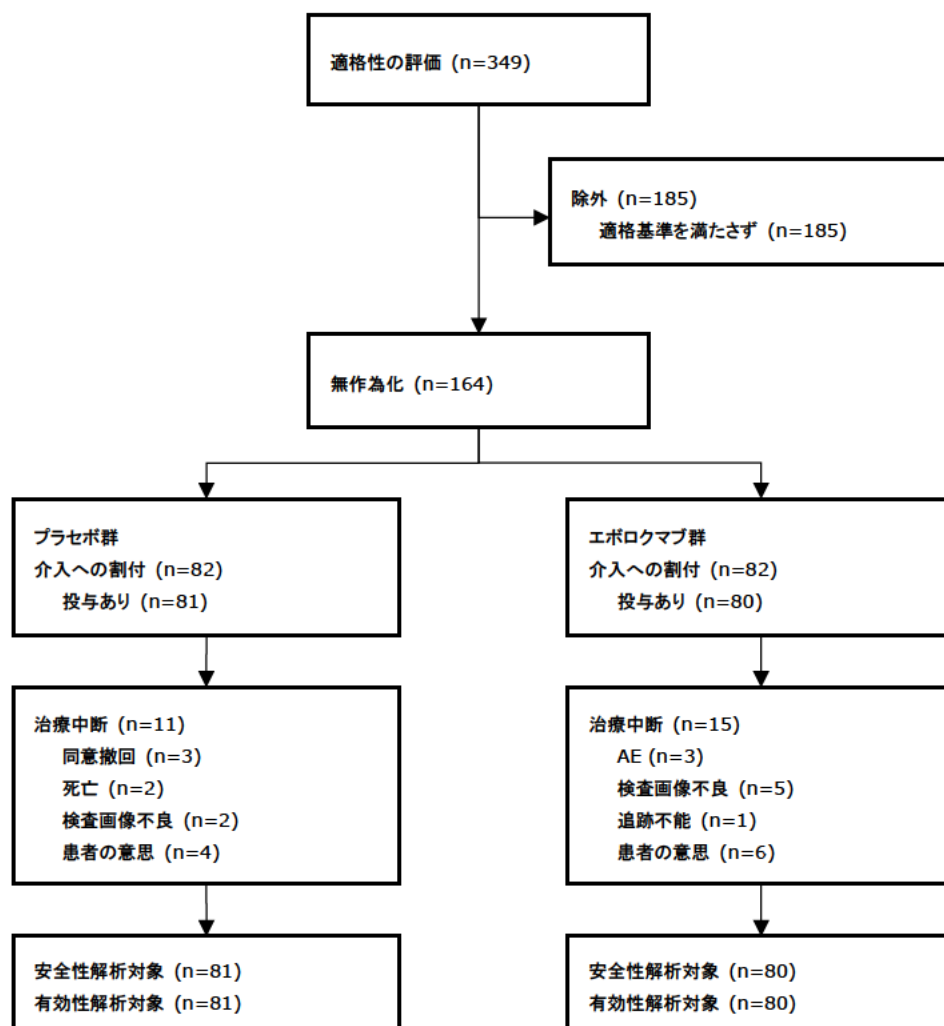


②主要情報

		治療群		
		アリロクマブ	エボロクマブ	プラセボ
N		35	34	31
年齢平均値(歳)		52.8	49.9	47.5
性別(男性%)		-	-	-
スタチン併用割合(%)		100.0	100.0	100.0
高強度スタチン併用割合(%)		-	-	-
エゼチミブ併用割合(%)		-	-	-
ASCVD 既往割合(%)		100.0	100.0	100.0
ベースライン LDL-C 平均値(mmol/L)		2.3	2.4	2.4
アウトカム				
LDL-C 平均値(mmol/L)				
ベースライン	ベースライン	2.2 (n=34)	2.4 (n=34)	2.4 (n=31)
6 ヶ月時点	6 ヶ月	0.8 (n=34)	0.9 (n=34)	2.4 (n=31)
LDL-C 変化量				
ベースラインからの絶対変化量(mg/dL)	-	-	-	-
ベースラインからの変化率(%)	6 ヶ月	-64 (n=34)	-63 (n=34)	4 (n=31)
LDL-C 変化量の群間差(対プラセボ)				
ベースラインからの絶対変化量(mg/dL)	-	-	-	-
ベースラインからの変化率(%)	-	-	-	-

4. HUYGENS (NCT03570697) [47]

①CONSORT フローチャート

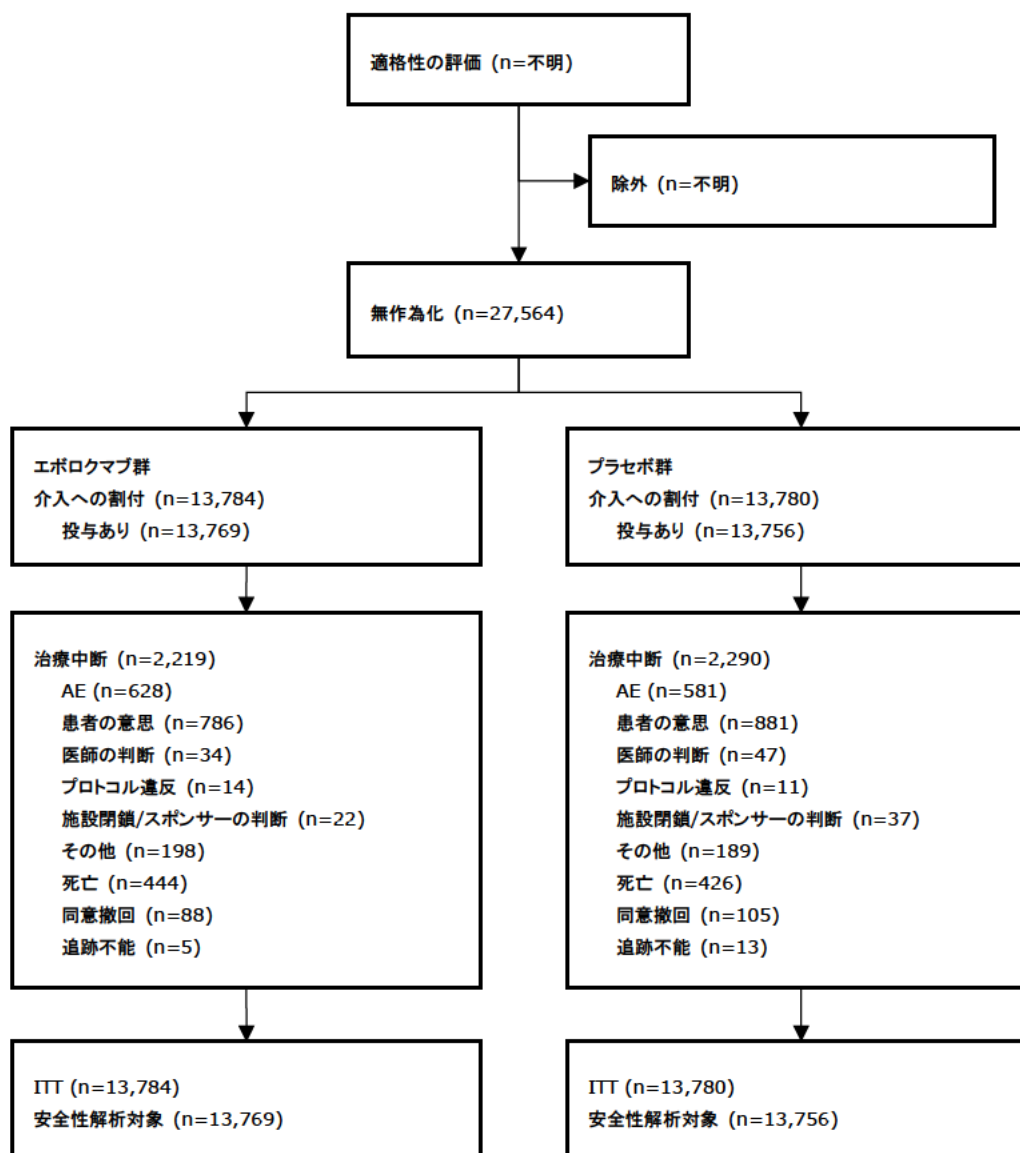


②主要情報

		治療群	
		エボロクマブ	プラセボ
N		80	81
年齢平均値(歳)		60.9	60.2
性別(男性%)		75.0	67.9
スタチン併用割合(%)		93.8	96.3
高強度スタチン併用割合(%)		78.8	82.7
エゼチミブ併用割合(%)		1.3	2.5
ASCVD 既往割合(%)		100.0	100.0
ベースライン LDL-C 平均値(mg/dL)		140.4	142.1
アウトカム			
LDL-C 変化量			
ベースラインからの絶対変化量(mg/dL)	50 週目	-114.2 (n=80)	-55.3 (n=81)
ベースラインからの変化率(%)	-	-	-
LDL-C 変化量の群間差(対プラセボ)			
ベースラインからの絶対変化量(mg/dL)	-	-	-
ベースラインからの変化率(%)	-	-	-

5. FOURIER (NCT01764633) [20, 48-52]

①CONSORT フローチャート

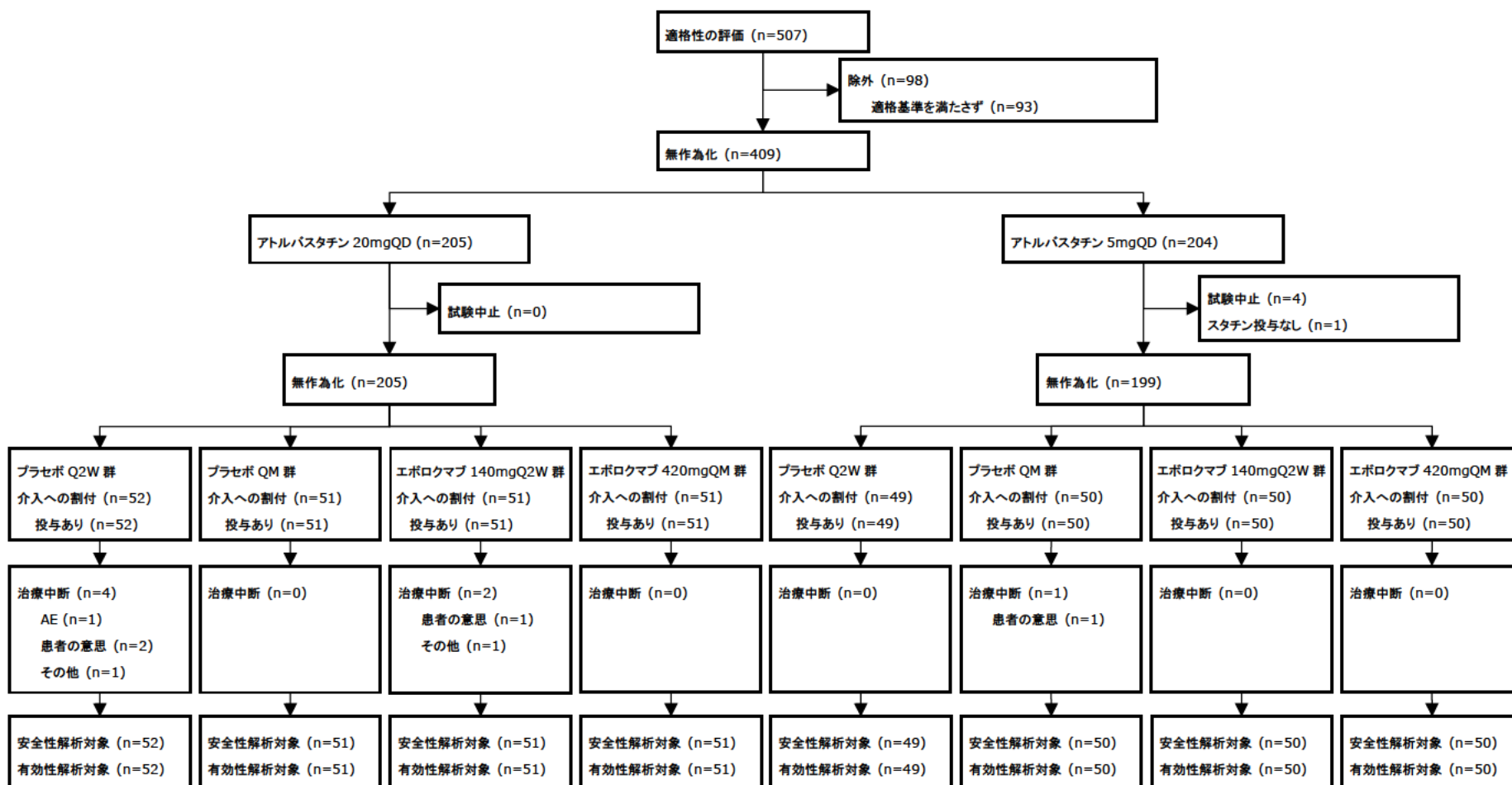


②主要情報

		治療群	
		エボロクマブ	プラセボ
N		13,784	13,780
年齢平均値(歳)		62.5	62.5
性別(男性%)		75.4	75.5
スタチン併用割合(%)		-	-
高強度スタチン併用割合(%)		69.5	69.1
エゼチミブ併用割合(%)		5.3	5.2
ASCVD 既往割合(%)		100.0	100.0
ベースライン LDL-C 中央値(mg/dL)		92	92
アウトカム			
LDL-C 変化量			
ベースラインからの絶対変化量(mg/dL)	-	-	-
ベースラインからの変化率(%)	-	-	-
LDL-C 変化量の群間差(対プラセボ)			
ベースラインからの絶対変化量(mg/dL)	48 週目	-56 (n=13,784)	- (n=13,780)
ベースラインからの変化率(%)	48 週目	-59 (n=13,784)	- (n=13,780)

6. YUKAWA-2 (NCT01953328) [37]

①CONSORT フローチャート

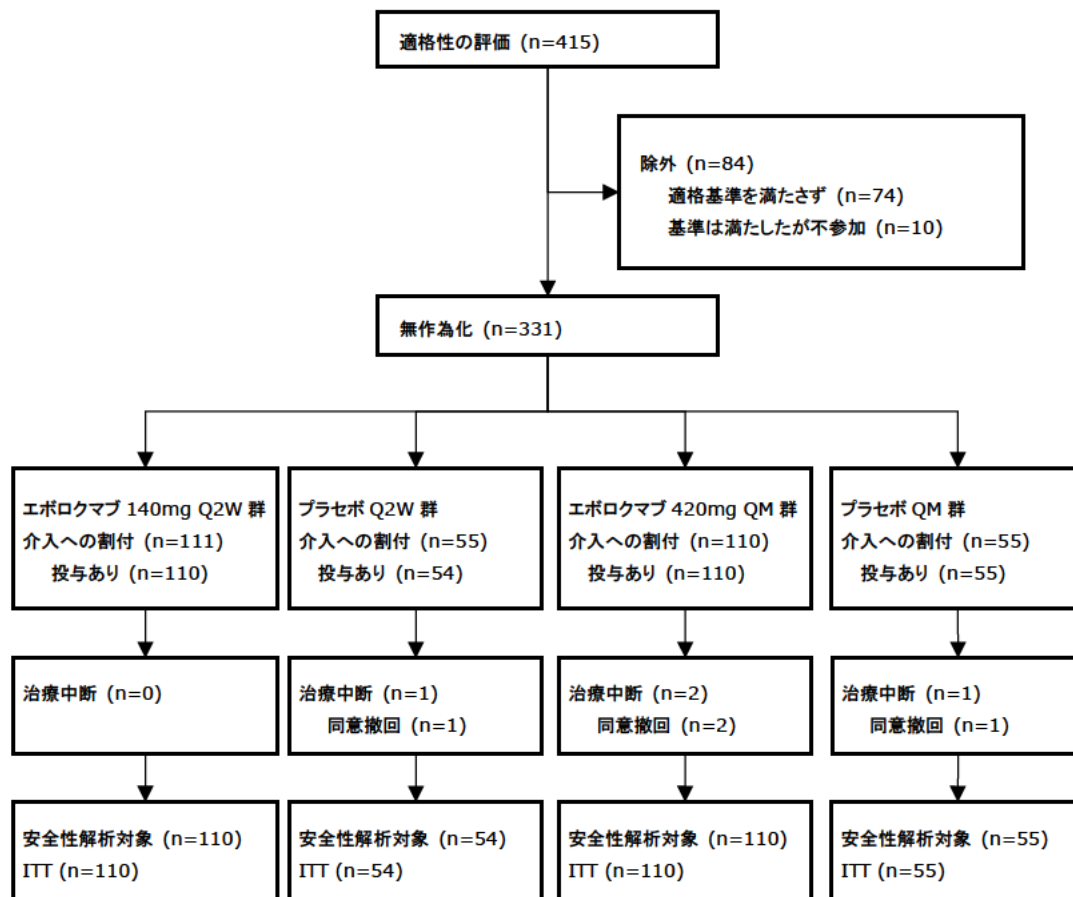


②主要情報

		治療群							
		アトルバスタチン 5mg				アトルバスタチン 20mg			
		プラセボ Q2W	プラセボ QM	エボロクマブ 140mgQ2W	エボロクマブ 420mgQM	プラセボ Q2W	プラセボ QM	エボロクマブ 140mgQ2W	エボロクマブ 420mgQM
N		49	50	50	50	52	51	51	51
年齢(歳)		-	-	-	-	-	-	-	-
性別(男性%)		-	-	-	-	-	-	-	-
スタチン併用割合(%)		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
高強度スタチン併用割合(%)		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
エゼチミブ併用割合(%)		-	-	-	-	-	-	-	-
ASCVD 既往割合(%)		-	-	-	-	-	-	-	-
ベースライン LDL-C 平均値(mg/dL)		-	-	-	-	-	-	-	-
アウトカム									
LDL-C 変化量									
ベースラインからの絶対変化量 (mg/dL)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ベースラインからの変化率(%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
LDL-C 変化量の群間差(対プラセボ)									
ベースラインからの絶対変化量 (mg/dL)	12 週目	-	-	-	-	-	-	-	-
ベースラインからの変化率(%)	12 週目	-	-	-74.9 (n=50)	-69.9 (n=50)	-	-	-75.9 (n=51)	-66.9 (n=51)

7. RUTHERFORD-2 (NCT01763918) [33]

①CONSORT フローチャート

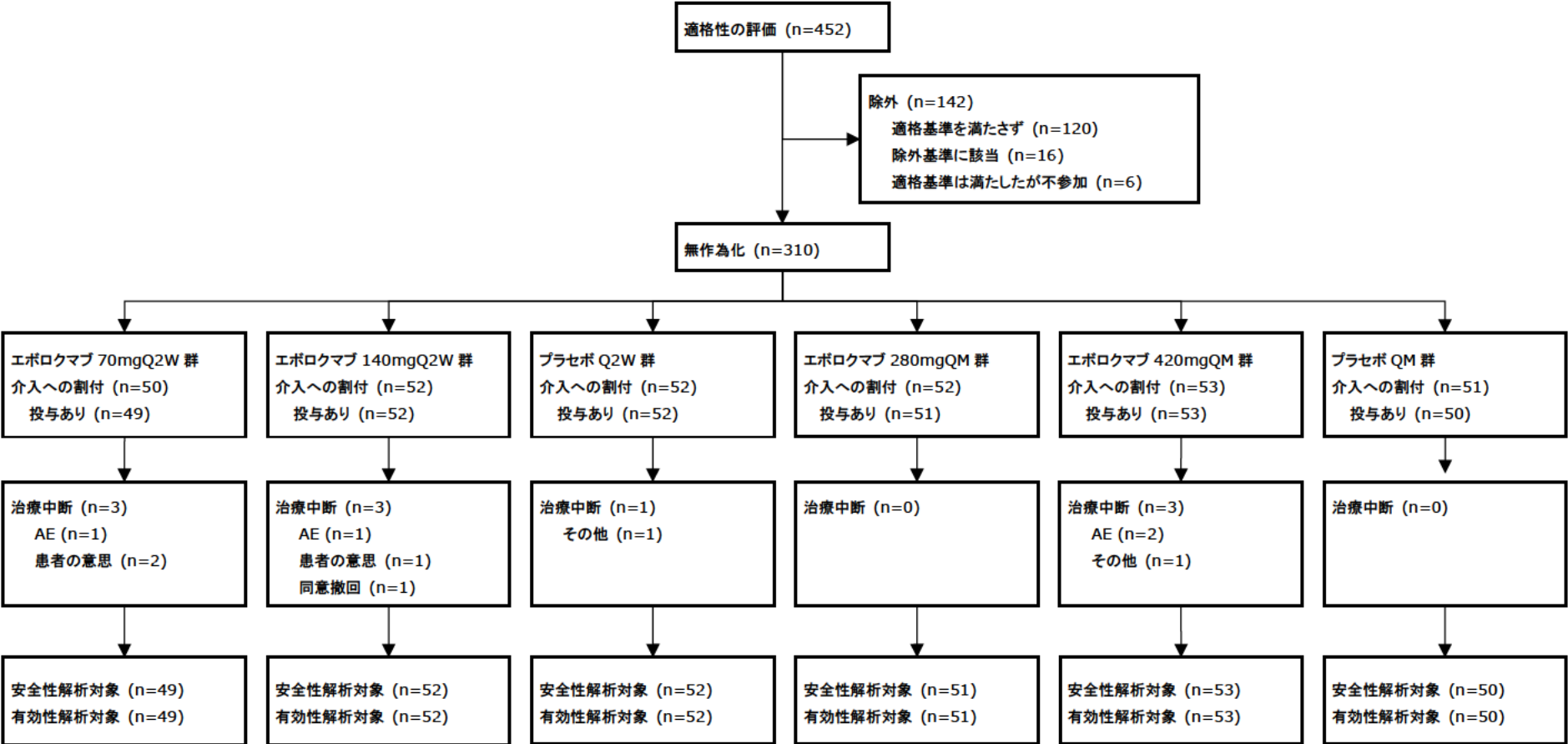


②主要情報

		治療群			
		エボロクマブ 140mg Q2W	プラセボ Q2W	エボロクマブ 420mg QM	プラセボ QM
N		110	54	110	55
年齢平均値(歳)		52.6	51.1	51.9	46.8
性別(男性%)		60	54	58	56
スタチン併用割合(%)		100.0	100.0	100.0	100.0
高強度スタチン併用割合(%)		87			
エゼチミブ併用割合(%)		62			
CAD 既往割合(%)		35	30	35	18
ベースライン LDL-C 平均値(mmol/L)		4.2	3.9	4.0	3.9
アウトカム					
LDL-C 変化量					
ベースラインからの絶対変化量 (mmol/L)	12 週目	-2.6 (n=110)	-0.2 (n=54)	-2.3 (n=110)	0.1 (n=55)
ベースラインからの変化率(%)	12 週目	-61.3 (n=110)	-2.0 (n=54)	-55.7 (n=110)	5.5 (n=55)
LDL-C 変化量の群間差(対プラセボ)					
ベースラインからの絶対変化量 (mmol/L)	12 週目	-2.4 (n=110)	- (n=54)	-2.4 (n=110)	- (n=55)
ベースラインからの変化率(%)	12 週目	-59.2 (n=110)	- (n=54)	-61.3 (n=110)	- (n=55)

8. YUKAWA (NCT01652703) [51]

①CONSORT フローチャート

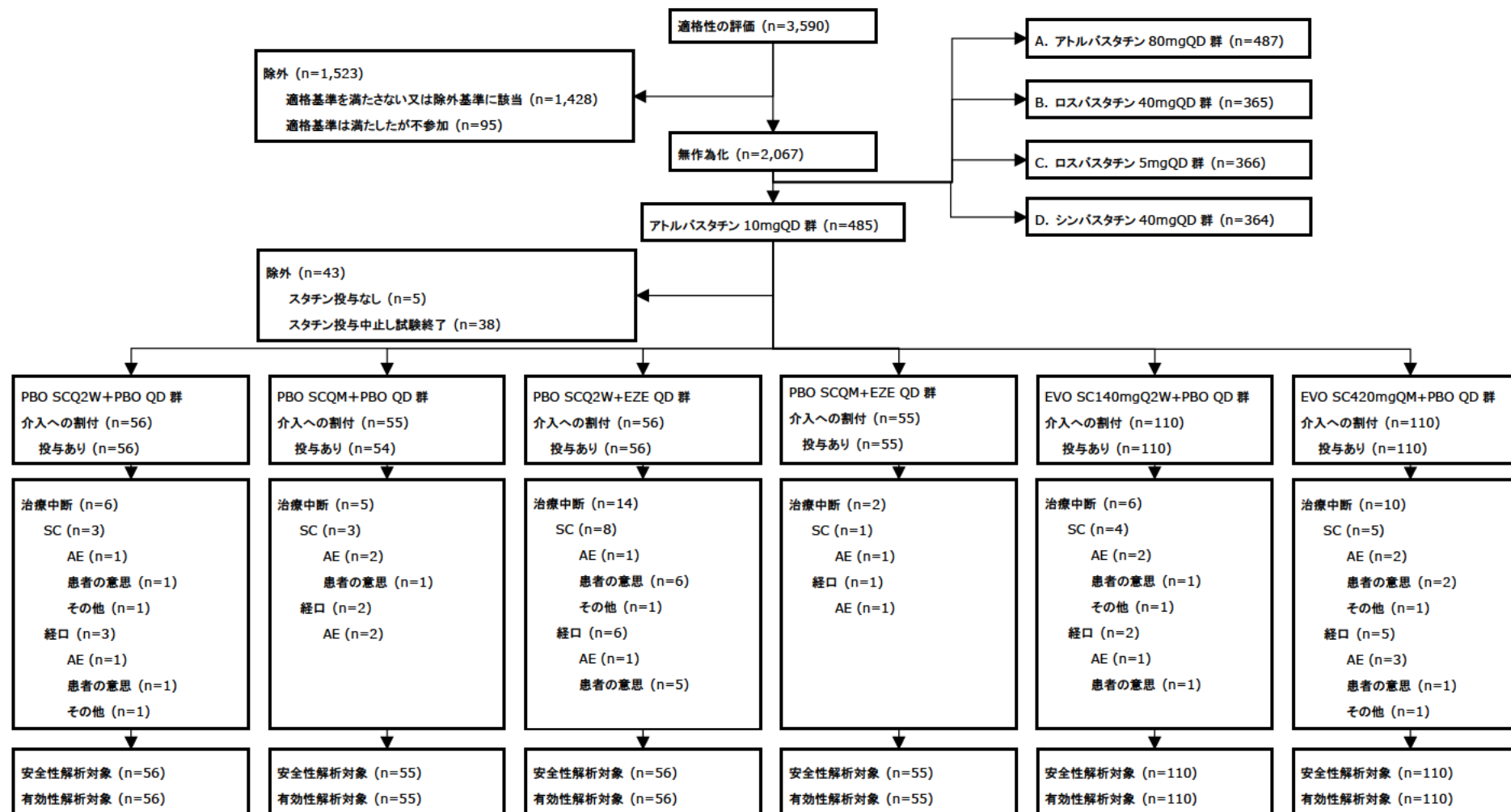


②主要情報

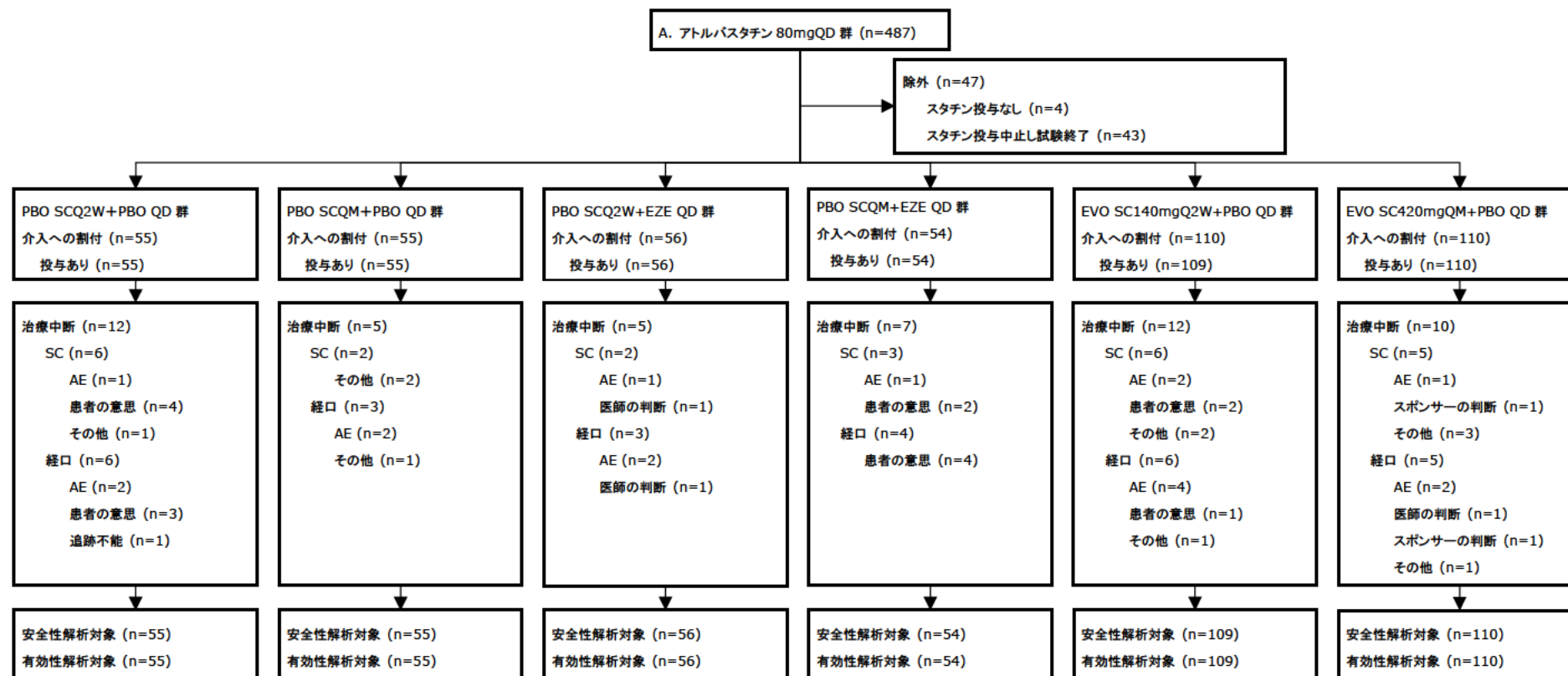
		治療群					
		エボロクマブ 70mgQ2W	エボロクマブ 140mgQ2W	プラセボ Q2W	エボロクマブ 280mgQM	エボロクマブ 420mgQM	プラセボ QM
N		49	52	52	51	53	50
年齢平均値(歳)		64.1	60.8	60.2	61.6	61.3	60.9
性別(男性%)		51.0	61.5	69.2	54.9	67.9	72.0
スタチン併用割合(%)		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
高強度スタチン併用割合(%)		12.2	3.8	3.8	5.9	5.7	6.0
エゼチミブ併用割合(%)		-	-	-	-	-	-
CAD 既往割合(%)		24.5	25.0	28.8	17.6	24.5	30.0
PAD 又は CVD 既往割合(%)		16.3	7.7	13.5	13.7	17.0	14.0
ベースライン LDL-C 平均値(mmol/L)		3.7	3.6	3.7	3.6	3.6	3.7
アウトカム							
LDL-C 変化量							
ベースラインからの絶対変化量(mmol/L)	-	-	-	-	-	-	-
ベースラインからの変化率(%)	12 週目	-55.6 (n=49)	-71.3 (n=52)	-2.7 (n=52)	-58.1 (n=51)	-63.9 (n=53)	0.1 (n=50)
LDL-C 変化量の群間差(対プラセボ)							
ベースラインからの絶対変化量(mmol/L)	12 週目	-2.0 (n=49)	-2.5 (n=52)	- (n=52)	-2.1 (n=51)	-2.3 (n=53)	- (n=50)
ベースラインからの変化率(%)	12 週目	-52.9 (n=49)	-68.6 (n=52)	- (n=52)	-58.2 (n=51)	-63.9 (n=53)	- (n=50)

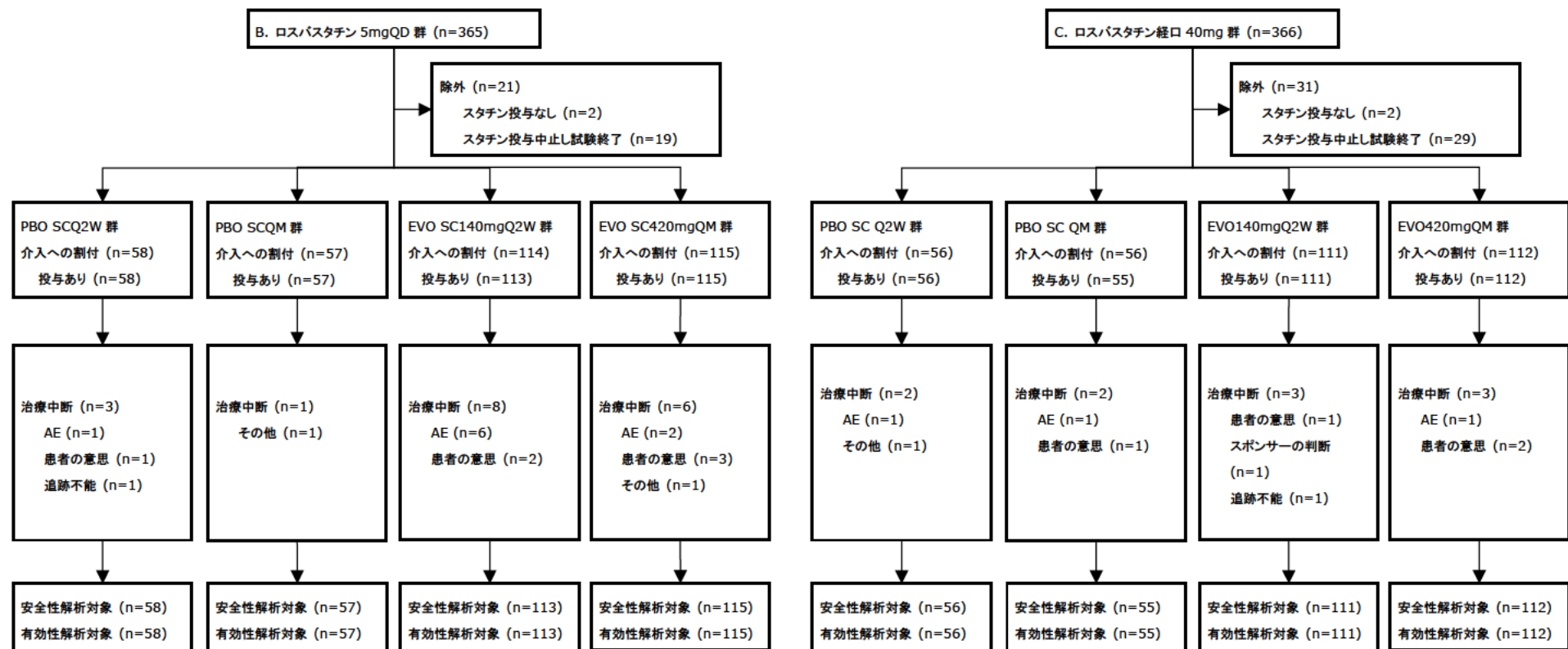
9. LAPLACE-2 (NCT01763866) [34]

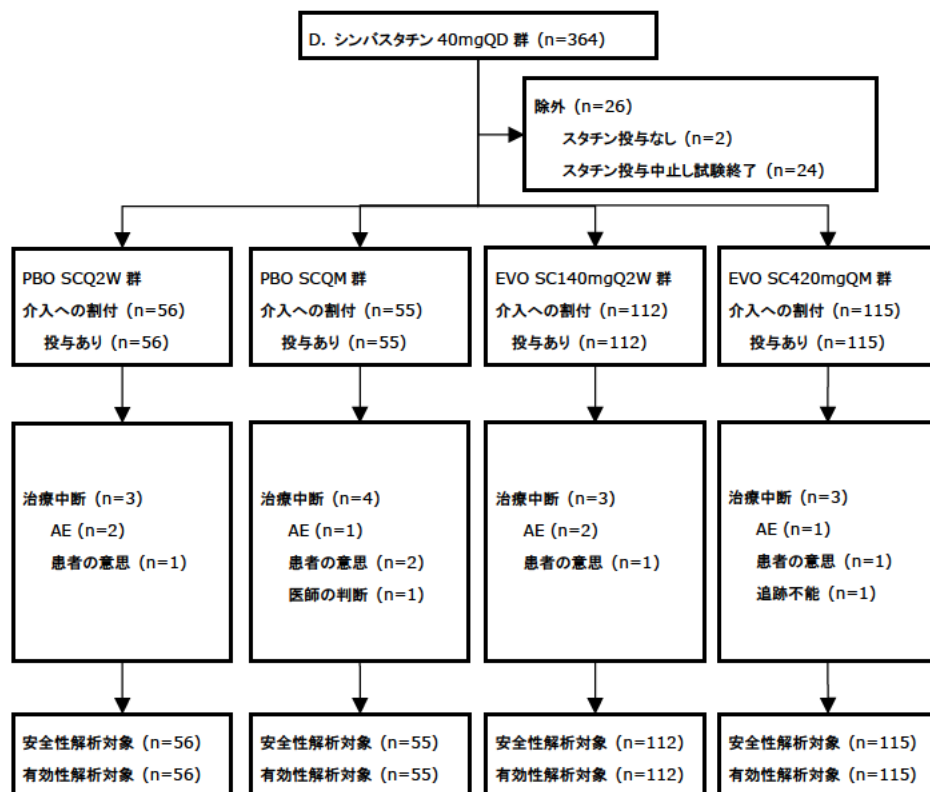
①CONSORT フローチャート



EVO, エボロクマブ; EZE, エゼチミブ; PBO, プラセボ。







②主要情報

		治療群					
		アトルバスタチン 10mg					
		PBO SCQ2W +PBO QD	PBO SCQM +PBO QD	PBO SCQ2W +EZE QD	PBO SCQM +EZE QD	EVO SC140mgQ2W +PBO QD	EVO SC420mgQM +PBO QD
N		56	55	56	55	110	110
年齢平均値(歳)		58.3	62.2	61.0	60.6	58.3	59.6
性別(男性%)		57.1	49.1	48.2	49.1	49.1	60.0
スタチン併用割合(%)		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
高強度スタチン併用割合(%)		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
エゼチミブ併用割合(%)		0.0	0.0	100.0	100.0	0.0	0.0
CAD 既往割合(%)		19.6	36.4	12.5	21.8	16.4	20.0
PAD 又は CVD 既往割合(%)		5.4	16.4	8.9	5.5	14.5	10.9
ベースライン LDL-C 平均値(mg/dL)		123.0	123.7	126.8	119.3	124.2	126.1
アウトカム							
LDL-C 変化量							
ベースラインからの絶対変化量(mg/dL)	10 週目と 12 週目の平均	6.8 (n=56)	-0.4 (n=55)	-32.4 (n=56)	-25.1 (n=55)	-76.8 (n=110)	-80.1 (n=110)
ベースラインからの変化率(%)	10 週目と 12 週目の平均	8.5 (n=56)	0.4 (n=55)	-23.9 (n=56)	-19.0 (n=55)	-61.4 (n=110)	-62.5 (n=110)
LDL-C 変化量の群間差(対プラセボ)							
ベースラインからの絶対変化量(mg/dL)	10 週目と 12 週目の平均	-	-	-	-	-83.6 (n=110)	-79.7 (n=110)
ベースラインからの変化率(%)	10 週目と 12 週目の平均	-	-	-	-	-70.0 (n=110)	-62.8 (n=110)

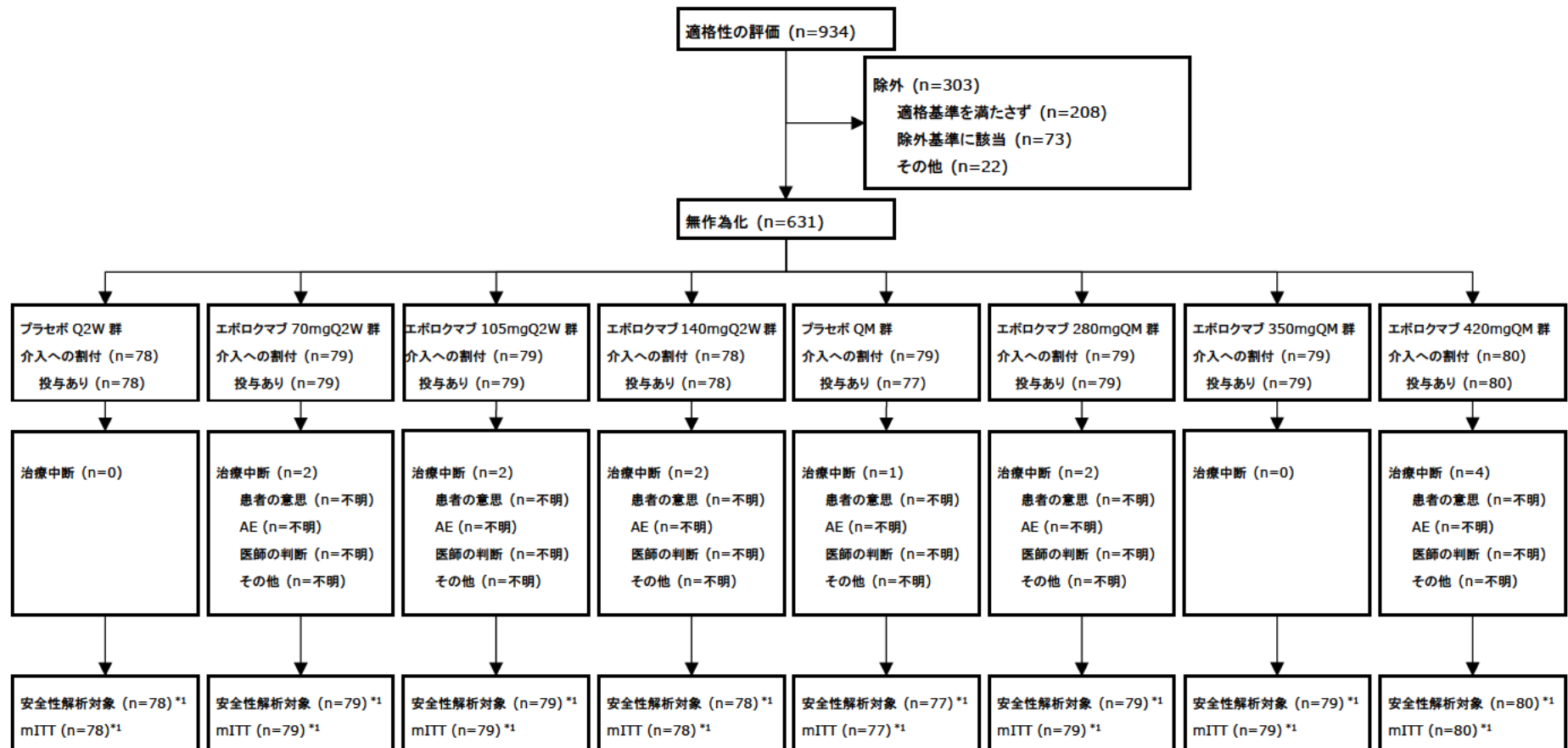
		治療群					
		アトルバスタチン 80mg					
		PBO SCQ2W +PBO QD	PBO SCQM +PBO QD	PBO SCQ2W +EZE QD	PBO SCQM +EZE QD	EVO SC140mgQ2W +PBO QD	EVO SC420mgQM +PBO QD
N		55	55	56	54	109	110
年齢平均値(歳)		57.1	58.8	60.5	61.1	59.7	60.1
性別(男性%)		60.0	56.4	57.1	48.1	60.6	56.4
スタチン併用割合(%)		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
高強度スタチン併用割合(%)		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
エゼチミブ併用割合(%)		0.0	0.0	100.0	100.0	0.0	0.0
CAD 既往割合(%)		20.0	25.5	21.4	13.0	28.4	32.7
PAD 又は CVD 既往割合(%)		7.3	7.3	16.1	3.7	9.2	13.6
ベースライン LDL-C 平均値(mg/dL)		100.3	94.7	98.7	92.3	94.2	93.8
アウトカム							
LDL-C 変化量							
ベースラインからの絶対変化量(mg/dL)	10 週目と 12 週目の平均	11.0 (n=55)	5.5 (n=55)	-13.0 (n=56)	-21.3 (n=54)	-58.8 (n=109)	-60.1 (n=110)
ベースラインからの変化率(%)	10 週目と 12 週目の平均	13.1 (n=55)	9.8 (n=55)	-16.9 (n=56)	-21.3 (n=54)	-61.8 (n=109)	-65.1 (n=110)
LDL-C 変化量の群間差(対プラセボ)							
ベースラインからの絶対変化量(mg/dL)	10 週目と 12 週目の平均	-	-	-	-	-69.9 (n=109)	-65.6 (n=110)
ベースラインからの変化率(%)	10 週目と 12 週目の平均	-	-	-	-	-74.9 (n=109)	-74.8 (n=110)

		治療群							
		ロスバスタチン 5mg				ロスバスタチン 40mg			
		PBO SC Q2W	PBO SC QM	EVO SC 140mgQ2W	EVO SC 420mgQM	PBO SC Q2W	PBO SC QM	EVO SC 140mgQ2W	EVO SC 420mgQM
N		58	57	113	115	56	55	111	112
年齢平均値(歳)		61.2	59.6	58.9	59.3	60.2	58.1	59.5	59.6
性別(男性%)		39.7	52.6	54.9	55.7	62.5	52.7	61.3	53.6
スタチン併用割合(%)		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
高強度スタチン併用割合(%)		0.0	0.0	0.0	0.0	100.0	100.0	100.0	100.0
エゼチミブ併用割合(%)		0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
CAD 既往割合(%)		25.9	15.8	15.9	22.6	16.1	14.5	24.3	24.1
PAD 又は CVD 既往割合(%)		12.1	21.3	8.0	7.0	7.1	14.5	11.7	11.6
ベースライン LDL-C 平均値(mg/dL)		115.6	119.9	118.7	122.9	77.4	102.9	88.5	88.5
アウトカム									
LDL-C 変化量									
ベースラインからの絶対変化量(mg/dL)	10 週目と 12 週目の平均	6.5 (n=58)	0.1 (n=57)	-68.9 (n=113)	-77.8 (n=115)	3.4 (n=56)	-4.8 (n=55)	-52.3 (n=111)	-55.3 (n=112)
ベースラインからの変化率(%)	10 週目と 12 週目の平均	7.6 (n=58)	2.8 (n=57)	-59.3 (n=113)	-63.8 (n=115)	6.6 (n=56)	0 (n=55)	-59.1 (n=111)	-62.9 (n=112)
LDL-C 変化量の群間差(対プラセボ)									
ベースラインからの絶対変化量(mg/dL)	10 週目と 12 週目の平均	-	-	-75.4 (n=113)	-77.9 (n=115)	-	-	-55.8 (n=111)	-50.6 (n=112)
ベースラインからの変化率(%)	10 週目と 12 週目の平均	-	-	-66.9 (n=113)	-66.6 (n=115)	-	-	-65.7 (n=111)	-62.9 (n=112)

		治療群			
		シンバスタチン 40mg			
		PBO SC Q2W	PBO SC QM	EVO SC140mgQ2W	EVO SC420mgQM
N		56	55	112	115
年齢平均値(歳)		61.9	61.5	59.7	61.5
性別(男性%)		42.9	49.1	59.8	48.7
スタチン併用割合(%)		100.0	100.0	100.0	100.0
高強度スタチン併用割合(%)		0.0	0.0	0.0	0.0
エゼチミブ併用割合(%)		0.0	0.0	0.0	0.0
CAD 既往割合(%)		28.6	18.2	31.3	22.6
PAD 又は CVD 既往割合(%)		7.1	9.1	13.4	11.3
ベースライン LDL-C 平均値(mg/dL)		110.3	108.6	114.9	123.7
アウトカム					
LDL-C 変化量					
ベースラインからの絶対変化量(mg/dL)	10 週目と 12 週目の平均	-5.7 (n=56)	1.7 (n=55)	-83.8 (n=112)	-78.4 (n=115)
ベースラインからの変化率(%)	10 週目と 12 週目の平均	3.3 (n=56)	6.0 (n=55)	-66.2 (n=112)	-62.4 (n=115)
LDL-C 変化量の群間差(対プラセボ)					
ベースラインからの絶対変化量(mg/dL)	10 週目と 12 週目の平均	-	-	-78.1 (n=112)	-80.1 (n=115)
ベースラインからの変化率(%)	10 週目と 12 週目の平均	-	-	-69.4 (n=112)	-68.5 (n=115)

10. LAPLACE-TIMI 57 (NCT01380730) [35]

①CONSORT フローチャート



*1 mITT: 治療薬を少なくとも 1 回投与された患者

②主要情報

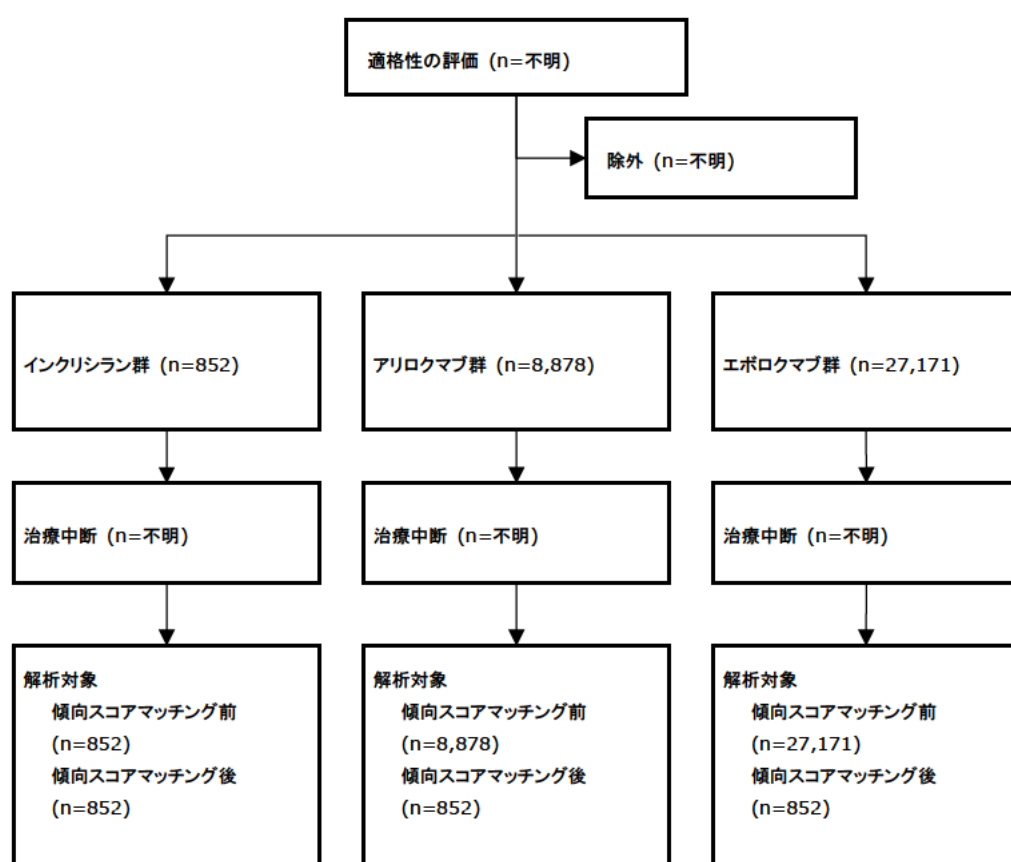
		治療群							
		プラセボ Q2W	エボロクマブ 70mgQ2W	エボロクマブ 105mgQ2W	エボロクマブ 140mgQ2W	プラセボ Q4W	エボロクマブ 280mgQ4W	エボロクマブ 350mgQ4W	エボロクマブ 420mgQ4W
N		78	79	79	78	79	79	79	80
年齢中央値(歳)		61.0	62.0	59.0	63.5	63.0	61.0	64.0	63.0
性別(男性%)		46	44	68	42	47	49	52	45
スタチン併用割合(%)		100	99	99	100	97	100	100	100
高強度スタチン併用割合(%)		24	31	31	32	25	30	28	36
エゼチミブ併用割合(%)		9	9	9	9	10	9	9	9
CAD 既往割合(%)		28	25	34	40	25	23	27	35
MI 既往割合(%)		14	9	23	24	11	8	15	20
CABG 既往割合(%)		10	8	13	9	6	6	10	10
PCI 既往割合(%)		15	14	24	24	11	13	9	16
CVD 又は PAD 既往割合(%)		10	6	13	12	8	14	10	11
ベースライン LDL-C 平均値(mmol/L)		3.2	3.1	3.3	3.1	3.2	3.2	3.2	3.1
アウトカム									
LDL-C 変化量									
ベースラインからの絶対変化量(mmol/L)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
ベースラインからの変化率(%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
LDL-C 変化量の群間差(対プラセボ)									
ベースラインからの絶対変化量(mmol/L)	12 週目	-	-1.30 (n=79)	-1.96 (n=79)	-2.04 (n=78)	-	-1.31 (n=79)	-1.58 (n=79)	-1.58 (n=80)
ベースラインからの変化率(%)	12 週目	-	-41.8 (n=79)	-60.2 (n=79)	-66.1 (n=78)	-	-41.8 (n=79)	-50.0 (n=79)	-50.3 (n=80)

(2) 治療中断、治療アドヒアランス

量的統合に組み入れた観察研究 1 件について、対象患者の組み入れから解析までの人数をフローチャートに示す。さらに、対象集団の背景情報等、臨床研究に関する主な情報を以降にて示す。表記及び値の桁数は各文献に則り、記載がないものに関しては、「-」と記した。数値は特記がない限り平均値で示した。ただし、対象患者数及び発現患者数より算出した割合の値については小数第一位までの表記とした。

1. Niu2024 [39, 40, 62]

①フローチャート



②主要情報

		治療群		
		インクリシラン	アリロクマブ	エボロクマブ
N		852	8,878	27,171
年齢平均値(歳)		69.7	66.2	64.5
性別(男性%)		45.8	44.9	48.6
スタチン併用割合(%)		52.9	59.6	63.1
高強度スタチン併用割合(%)		-	-	-
エゼチミブ併用割合(%)		-	-	-
ASCVD 既往割合(%)		81.1	62.4	66.6
ベースライン LDL-C 平均値(mg/dL)		-	-	-
アウトカム				
PDC(傾向スコアマッチング後)	12 ヶ月	0.90 (n=852)	0.71 (n=852)	0.70 (n=852)
治療継続率(%)	12 ヶ月	80.2 (n=852)	56.6 (n=8,878)	56.3 (n=27,171)