

**【インクリシランナトリウム(レクビオ皮下注)】に関する公的分
析の結果**

[第 1.0 版 提出日 2025 年 2 月 7 日]

【目次】

[略語表].....	4
0. 分析枠組み.....	6
1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果.....	9
1.1 評価結果の概要.....	9
1.2 製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関における評価報告のレビュー.....	24
1.3 公的分析における参考事項.....	24
2. 追加的有用性の評価.....	26
2.1 公的分析におけるシステムティックレビュー.....	26
2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスション.....	26
2.1.2 実施の流れ.....	26
2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準.....	27
2.1.4 使用したデータベース.....	27
2.1.5 使用した検索式.....	27
2.1.6 検索結果.....	35
2.1.7 臨床試験の概要.....	35
2.2 製造販売業者によるシステムティックレビューと公的分析におけるレビュー結果の概要.....	71
2.2.1 製造販売業者によるシステムティックレビューについて.....	71
2.2.2 公的分析におけるレビュー結果の概要.....	71
【製造販売業者の提出資料(システムティックレビュー)に対するレビュー結果】.....	72
2.3 製造販売業者による追加的有用性評価と公的分析におけるレビュー結果の概要.....	73
2.3.1 製造販売業者による追加的有用性評価と公的分析におけるレビュー結果の概要.....	73
2.3.2 公的分析におけるレビュー結果の概要.....	75
2.4 追加的有用性に関する評価.....	80
【製造販売業者の提出資料(追加的有用性)に対するレビュー結果】.....	84
3. 費用対効果の評価.....	85
3.1 製造販売業者による費用対効果評価と公的分析におけるレビュー結果の概要.....	85
3.1.1 SoC(分析対象集団(a))およびエボロクマブ(分析対象集団(b)~(d))と比較した費用効果分析の概要.....	85
3.1.2 分析対象集団(a)~(d)におけるエボロクマブまたは SoC と比較した費用効果分析に対する見解.....	89
3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無.....	92
3.3 実施が必要な再分析の概要.....	93

3.3.1 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(主要な[結果への影響が大きい]もの)	93
3.3.2 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(3.3.1 以外のもの)	93
3.4 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析の内容	94
3.4.1 LDL-Cに関する有効性のエビデンス(分析対象集団(a))	94
【具体的な再分析の内容】	95
3.4.2 CV イベント発生後の長期費用(分析対象集団(a))	96
【具体的な再分析の内容】	96
3.4.3 分析対象集団(b)(c)(d)に対する基本分析(費用最小化分析)について	98
【具体的な再分析の内容】	99
4. 分析結果	100
4.1 再分析における基本分析の結果	100
4.1.1 再分析における基本分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比	100
4.1.2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移	102
4.1.3 再分析には反映していないが、定性的に増分費用効果比に影響を与えうる要因	103
4.2 再分析における感度分析の結果	104
4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果	106
4.4 分析結果の解釈	107
4.5 価格調整率の重み	111
5. 参考文献	112
6. 参考資料	117
6.1 NDB 解析	117
6.1.1 NDB データを用いたパネル分析のプロトコル	117

【略語表】

略語	正式表記
ACS	Acute coronary syndrome
ASCVD	Atherosclerotic cardiovascular disease
ASMR	Amelioration du Service Médical Rendu
CAD	Coronary artery disease
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CDA-AMC	Canada's Drug Agency-L'Agence des médicaments du Canada
CI	Confidence interval
CrI	Credible interval
CV	Cardiovascular
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
FH	Familial hypercholesterolemia
HeFH	Heterozygous familial hypercholesterolemia
HAS	Haute Autorité de Santé
HDL	High density lipoprotein-cholesterol
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme-A reductase
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
ITC	Indirect treatment comparison
米国 ICER	Institute for Clinical and Economic Review
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LDL-C	Low density lipoprotein-cholesterol
MI	Myocardial infarction
NDB	National Database
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network meta-analysis
NF	Non-fatal
NYHA	New York Heart Association
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PCSK9	Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9
QALY	Quality-Adjusted Life Year

QOL	Quality of life
RCT	Randomized Controlled Trial
SD	Standard deviation
SE	Standard error
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMR	Service Médical Rendu
SoC	Standard of care
SR	Systematic review
UA	Unstable angina

0. 分析枠組み

対象品目名は「レクビオ®皮下注 300mg シリンジ」(インクリシラン)で、製造販売業者はノバルティスファーマ株式会社である。インクリシランは、家族性高コレステロール血症、高コレステロール血症(①心血管イベントの発現リスクが高い、②HMG-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、の条件を満たす場合)を効能又は効果とした治療薬である。2023年11月15日の中央社会保険医療協議会総会において、費用対効果評価の対象品目に指定された。市場規模予測(ピーク時)は195億円で、費用対効果評価の区分はH1(市場規模が100億円以上)に該当する。分析枠組みは、2024年2月22日の費用対効果評価専門組織を経て、表0-1の通り設定された。

表 0-1 評価対象技術に関する分析枠組みの概要

<p>分析対象集団</p>	<p>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。</p> <p>[非家族性高コレステロール血症]</p> <p>(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*</p> <p>(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</p> <p>[家族性高コレステロール血症]</p> <p>(c) 動脈硬化性疾患の既往がある者</p> <p>(d) 動脈硬化性疾患の既往がない者</p> <p>*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(例:身体的理由により頻回の通院が困難など)により実施困難であるものに限定する。</p>
<p>分析対象集団を設定した理由(適宜記載)</p>	<p>・ 本剤の適応となる患者集団のうち、ホモ接合体の家族性高コレステロール血症(FH)患者、動脈硬化性疾患の既往がない非家族性高コレステロール血症(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。</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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考える。
比較対照技術名	<ul style="list-style-type: none"> ・ 分析対象集団(a) 標準治療(SoC**) (評価対象技術：インクリシラン+SoC**) ・ 分析対象集団(b)(c)(d) エボロクマブ+標準治療(SoC**) (評価対象技術：インクリシラン+SoC**) <p>**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。</p>
比較対照技術を選定した理由	<p>分析対象集団(a) 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にさらなる上乗せとしての強化治療等は実施されないため、比較対照技術を標準治療(SoC)と設定する。</p> <p>分析対象集団(b)(c)(d) 「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されるとされている。</p> <p>インクリシランは PCSK9 阻害薬であるエボロクマブと同適応を有し、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であ</p>

	<p>る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。</p> <p>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。</p>
「公的医療の立場」以外の分析の有無	有(その詳細:) <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/>
効果指標として QALY 以外を使用する場合、その指標と理由	(該当せず)
その他	(該当せず)

1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果

1.1 評価結果の概要

製造販売業者は、イギリス、ドイツ、オーストラリア、米国の医療技術評価機関におけるインクリシランの評価結果を報告した。公的分析では、これらの医療技術評価機関のほかに、製造販売業者の報告書提出以後に公表されたフランス、カナダの評価結果の調査を行い、製造販売業者の報告内容と比較した。諸外国の評価の概要と費用対効果評価の結果の有無を、表 1-1-1、1-1-2 に要約した。

次に、公的分析は、諸外国の医療技術評価機関における当該医療技術の費用対効果評価の詳細を表 1-1-3-1～1-1-3-7 に要約し、製造販売業者の報告内容と比較した。

表 1-1-1 主要国における評価の一覧表

国名	機関名	評価結果	
		製造販売業者	公的分析
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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 条件つき推奨(具体的に: 以下を満たす場合 - 急性冠症候群(心筋梗塞や入院が必要な不安定狭心症など)、冠動脈またはその他の動脈の血行再建術、冠動脈疾患、虚血性脳卒中、または末梢動脈疾患の既往歴のある非 FH またはヘテロ接合体家族性コレステロール血症 (HeFH)の二次予防 - 最大耐用量の脂質低下薬による治療にもかかわらず、LDL-C が 2.6mmol/L 以上で持続している場合) ・ 評価ステータス: 最終ガイダンス
	SMC	<p>For specialist use only in patients at high cardiovascular risk as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia (HeFH) and LDL-C \geq5.0mmol/L, for primary prevention of cardiovascular events or, ● patients with HeFH and LDL-C\geq3.5mmol/L, for secondary prevention of cardiovascular events or, 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 条件つき推奨(具体的に: 以下の患者に対して推奨 - LDL-C 値が 5.0mmol/L 以上の HeFH における心血管イベントの一次予防 - LDL-C 値が 3.5mmol/L 以上の HeFH における心血管イベントの二次予防 - LDL-C 値が 4.0mmol/L 以上の高リスクの患者における心血管イベントの二次予防 - 心血管イベントの発症を繰り返し、LDL-C 値が 3.5mmol/L 以上の患者)

		<ul style="list-style-type: none"> ● patients with high risk due to previous cardiovascular events and LDL-C\geq4.0mmol/L or, ● patients with recurrent/polyvascular disease and LDL-C\geq3.5mmol/L. 	
フランス	HAS	No web page dedicated to inclisiran	<ul style="list-style-type: none"> ・ SMR: Important (HeFH の一次予防) Insufficient (HeFH の一次予防以外) ・ ASMR: V ・ 効率性評価: 未実施
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)	<ul style="list-style-type: none"> ・ Added benefit not proven (以下の患者に対して - 食事療法および薬物療法の選択肢を有する、原発性高コレステロール血症(HeFH または非 FH)または混合型脂質異常症の成人) - 他の食事療法および薬物療法(エボロクマブを除く)の選択肢を有さない、原発性高コレステロール血症(HeFH または非 FH)または混合型脂質異常症の成人)
カナダ	CDA-AMC	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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 条件つき推奨(具体的に:他の脂質降下薬による治療の有無にかかわらず、最大耐用量のスタチンを投与されている HeFH 患者に対して、生活指導や食事療法を補助し、LDL-C を下げる目的)

		(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.	・ 左記に同じ
米国	ICER	<ul style="list-style-type: none"> ● 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 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 主な ICER の値など - ベースケースの結果: 157,000ドル/QALY - ASCVD 既往のある HeFH: 84,000ドル/QALY - スタチン不耐の ASCVD 既往患者: 103,000ドル/QALY - ASCVD の既往があり、最近 ACS を発症した患者: 147,000ドル/QALY

表 1-1-2 各国における費用対効果評価実施の有無

国名	機関名	評価結果の有無	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	あり	左記に同じ
	SMC	あり	左記に同じ
フランス	HAS	評価中	なし
カナダ	CDA-AMC	評価中	あり
オーストラリア	PBAC	あり	左記に同じ
米国	ICER	あり	左記に同じ

表 1-1-3 各国における費用対効果評価結果の詳細

表 1-1-3-1 イギリス(NICE)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	イギリス	
機関名	NICE	
評価結果の URL など	https://www.nice.org.uk/guidance/ta733	
評価対象技術	Inclisiran	インクリシラン
評価結果	Recommended with conditions	条件つき推奨

<p>条件付き推奨の 場合は、その条件の 詳細</p>	<p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■there is a history of any of the following cardiovascular events: <ul style="list-style-type: none"> ・ 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: <ul style="list-style-type: none"> ・ maximum tolerated statins with or without other lipid-lowering therapies 	<p>成人の原発性高コレステロール血症(HeFH と非 FH)または混合型脂質異常症のうち、以下の心血管イベントの既往歴がある場合:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 急性冠症候群(心筋梗塞や入院が必要な不安定狭心症など) • 冠動脈または他の動脈の血行再建術 • 冠動脈性心疾患 • 虚血性脳卒中 • 末梢動脈疾患 <p>以下に示す最大耐用の脂質低下薬による治療にもかかわらず、LDL-C 値が 2.6mmol/L 以上で持続している:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 他の脂質低下療法を併用の有無を問わず最大耐容量のスタチン • スタチンが忍容できないか禁忌である場合に他の脂質低下療法
-------------------------------------	--	---

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 revascularization 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. 	<ul style="list-style-type: none"> • 急性冠症候群(心筋梗塞や入院を要する不安定狭心症など)、冠動脈またはその他の動脈血行再建術、冠動脈性心疾患、虚血性脳卒中、末梢動脈疾患などの心血管イベントの既往歴のある患者の二次予防 • 心血管イベントの経験がない、2型糖尿病、HeFHの患者、またはフラミンガムリスクスコアまたは同等の尺度に基づいて10年間の心血管疾患リスクが20%以上である患者の一次予防 • HeFHの一次予防
使用方法(※)	Inclisiran 284mg administered as a single subcutaneous	インクリシラン 284 mg を初回、3 か月、およびその後は6 か月ごとに皮下注射により投与する。

	injection: initially, again at 3 months, followed by every 6 months.	
比較対照	ezetimibe, alirocumab, evolocumab	最大耐用量のスタチン、エゼチミブ、アリロクマブ、エボロクマブ
主要な増分費用効果比の値	<p>・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.</p> <p>・ 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</p>	<ul style="list-style-type: none"> • アリロクマブおよびエボロクマブが適応となる二次予防の患者集団におけるインクリシランの費用対効果: 1 QALY lost あたり 30,000 ポンドで換算した場合、アリロクマブまたはエボロクマブと比較した、インクリシランの net monetary benefit は正の値であった。 • アリロクマブまたはエボロクマブの適応とならない二次予防集団におけるインクリシランの費用対効果: エゼチミブまたは最大耐容量スタチンと比較したインクリシランの ICER は、20,000 ポンド/QALY 前後あるいはそれ以下となる可能性が高い。 • ハイリスクの一次予防集団におけるインクリシランの費用対効果: エゼチミブまたは最大耐容量スタチンと比較したインクリシランの ICER は 20,000 ポンド/QALY を超える可能性が高い。 • アリロクマブまたはエボロクマブの適応とならない HeFH の一次予防におけるインクリシランの費用対効

	<p>prevention population who are not eligible for alirocumab or evolocumab, were likely to be around or below £20,000 per QALY gained.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>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.</p> <p>In people who are eligible for alirocumab or evolocumab, the ICER was below £20,000 per QALY gained when compared with maximum tolerated statins.</p>	<p>果：最大耐用量スタチンと比較した場合、ICER は 20,000 ポンド/QALY を上回った。</p>
--	--	---

表 1-1-3-2 イギリス(SMC)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	イギリス	
機関名	SMC	
評価結果の URL など	https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/inclisiran-leqvio-full-smc2358/	
評価対象技術	Inclisiran	インクリシラン
評価結果	Recommended with conditions	条件つき推奨
条件付き推奨の 場合は、その条件の 詳細	<p>For specialist use only in patients at high cardiovascular risk as follows:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 	<ul style="list-style-type: none"> • LDL-C 値が 5.0mmol/L 以上の HeFH における心血管イベントの一次予防 • LDL-C 値が 3.5mmol/L 以上の HeFH における心血管イベントの二次予防 • 心血管イベントの既往があり LDL-C 値が 4.0mmol/L 以上の高リスク患者 • 再発性/多血管疾患のある患者で LDL-C 値が 3.5mmol/L 以上の患者

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	<ul style="list-style-type: none"> ASCVD の既往(HeFH を含む)を有し、最大耐用スタチン投与にもかかわらず LDL-C が 2.6mmol/L 以上 スタチンが最大耐用量であるにもかかわらず LDL-C が 4.0mmol/L 以上の一次予防
使用方法(※)	Inclisiran 284mg administered as a single subcutaneous injection: initially, again at 3 months, followed by every 6 months.	インクリシラン 284 mg を初回、3 か月、およびその後は 6 か月ごとに皮下注射により投与する。
比較対照	SoC, alirocumab, evolocumab	標準治療、エボロクマブ、アリロクマブ
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	<ul style="list-style-type: none"> ASCVD 既往の二次予防 <ul style="list-style-type: none"> -標準治療との比較: 51,408 ポンド/QALY -エボロクマブ+標準治療との比較: Dominated -アリロクマブ+標準治療との比較: Dominated ASCVD 高リスクの一次予防 <ul style="list-style-type: none"> -標準治療との比較: 49,137 ポンド/QALY -エボロクマブ+標準治療との比較: Dominated -アリロクマブ+標準治療との比較: Dominated

表 1-1-3-5 カナダ(CDA-AMC)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	カナダ	
機関名	CDA-AMC	
評価結果の URL など	https://www.cadth.ca/inclisiran-0	
評価対象技術	Inclisiran	インクリシラン
評価結果	評価中 [Draft recommendation posted for stakeholder feedback (18-Jul-24)]	条件つき推奨
条件付き推奨の 場合は、その条件の 詳細	評価中	他の脂質降下薬による治療の有無にかかわらず最大耐用量のスタチンを投与されている HeFH 患者
評価対象疾患	評価中	HeFH の、あるいは ASCVD の既往がある非 FH の成人患者で、最大耐用量のスタチンによる治療にもかかわらずさらなる LDL-C 値の低下が必要な患者
使用方法(※)	評価中	インクリシラン 284 mg を初回、3 か月、およびその後は 6 か月ごとに皮下注射により投与する。
比較対照	評価中	ASCVD の既往のある非 FH の集団： <ul style="list-style-type: none"> • 標準治療 HeFH の集団： <ul style="list-style-type: none"> • アリロクマブ • エボロクマブ(140 mg/mL)

		<ul style="list-style-type: none"> エボロクマブ(120 mg/mL)
<p>主要な増分費用効果比の値</p>	<p>評価中</p>	<p>ASCVD の既往のある非 FH の集団: ICER = 77,705ドル/QALY(増分費用= 59,990ドル、増分 QALYs = 0.77) HeFH の集団: アリロクマブあるいはエボロクマブの公表のリスト価格を用いた費用最小化分析の結果より、患者が2年以上インクシランで治療される場合、アリロクマブまたはエボロクマブと比較して価格引き下げは必要ない。</p>

表 1-1-3-6 オーストラリア(PBAC)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	オーストラリア	
機関名	PBAC	
評価結果の URL など	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	インクリシラン
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).	推奨(HeFH および ASCVD を伴う非 FH)

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	左記に同じ
使用方法(※)	Injection 284 mg in 1.5 mL single use pre-filled syringe	インクリシラン 284 mg を初回、3 か月、およびその後は 6 か月ごとに皮下注射により投与する。
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	エゼミチブ、エボロクマブ、アリロクマブ
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.	全体の対象集団に対して、インクリシランはエゼチミブおよび PCSK9 阻害剤治療と比較して、ICER は 35,000～45,000ドル/QALY であった。 再提出された費用最小化分析の結果、インクリシランの価格を下げることにより、PCSK9 阻害剤治療と比較して費用削減となることが示された。

表 1-1-3-7 米国(ICER)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	米国	

機関名	ICER	
評価結果の URL など	https://icer.org/wp-content/uploads/2022/04/High-Cholesterol_Final-Report_12-Month-Update_041222.pdf	
評価対象技術	Inclisiran	インクリシラン
評価結果	No discount required at placeholder price	想定される価格では、ICER の年間予算影響額の閾値を超えることはない。
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	<ul style="list-style-type: none"> ・ASCVD の既往に関わらず HeFH 患者 ・ASCVD 既往のある高リスクの患者 ・スタチン不耐の患者
使用方法(※)	300 mg on days 1 and 90, then every 6 months	インクリシラン 284 mg を初回、3 か月、およびその後は 6 か月ごとに皮下注射により投与する。
比較対照	Statin + ezetimibe	スタチン+エゼチミブ
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	<ul style="list-style-type: none"> • 全体集団の結果: 157,000ドル/QALY • ASCVD 既往のある HeFH: 84,000ドル/QALY • スタチン不耐の ASCVD 既往患者: 103,000 ドル/QALY • ASCVD の既往があり、最近 ACS を発症した患者: 147,000ドル/QALY

1.2 製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関における評価報告のレビュー

製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関の評価報告について、公的分析におけるレビューの結果、製造販売業者の報告内容といくつかの相違が認められたが、主に評価結果の公表時期によるものである。

1.3 公的分析における参考事項

諸外国の医療技術評価機関における指摘事項等を検討し、公的分析の参考となりうるものを以下に整理した。

<NICE>

- インクリシランに関して、PCSK9 阻害剤などを含めた NMA に基づく追加的有用性評価、および NICE TA393(アリロクマブ)で使用されたモデルに基づいたマルコフモデルを用いた費用効果分析が行われた。
- NMA の結果、インクリシランがエゼチミブおよびプラセボと比較して LDL-C 値の低下と関連していることを示していた。一方、アリロクマブまたはエボロクマブはインクリシランに比べ、点推定値ベースでは LDL-C 値の減少が大きかったが、統計学的に有意ではなかった。
- 製造販売業者の施行した NMA の手法は適切であるものの、異質性の高い試験が含まれており、心血管リスクの定義に一貫性のない試験も含まれていること、使用された 24 週というタイムポイントにおける LDL-C 値の減少が生涯にわたって維持されるかどうかは不明であることなどから NMA の結果には不確実性を伴うとされた。
- 心血管イベントリスクに対するインクリシランの効果については、長期的なエビデンスが不足しているため不確実であることに触れ、心血管アウトカムのデータを収集する臨床試験は現在進行中であるとした。

<SMC>

- インクリシランに関して、PCSK9 阻害剤などを含めた NMA に基づく追加的有用性評価、および NICE TA393 で使用されたモデルの構造に基づいたマルコフモデルを用いて費用効果分析が行われた。
- 製造販売業者の提出した NMA には、患者集団、背景治療、LDL-C 変化率の評価時点など、試験間の異質性がある点で限界がある。
- モデルで使用された NMA には不確実性があるものの、インクリシラン、アリロクマブ、エボロクマブの間で治療効果に有意差はないことが示された。

<HAS>

- NMA の結果、最大耐用量のスタチンを投与された ASCVD 患者において、ベースラインから 24 週時点の LDL-C 変化率は、エゼチミブ、ベムペド酸、ベムペド酸+エゼチミブおよびプラセボと比較して、インクリシランでより大きかった。その一方で、インクリシランと PCSK9 阻害薬(アリロクマブおよびエボロクマブ)とを比較した場合、LDL-C 値の変化率に有意な差はなかった。
- ただし、提出された NMA は共通の比較対照が少ないことや試験間の異質性があることなどから、結果の不確実性が大きいと結論づけた。

<CDA-AMC>

- インクリシランが CV 罹患率および死亡率、あるいは全死因死亡率を減少させることを示すエビデンスが不十分である(ORION-9、ORION-10、ORION-11 試験はこれらのアウトカムを評価するようにデザインされていない)。
- インクリシランは標準治療と比較して LDL-C を有意に低下させるが、間接比較の結果、既存の PCSK9 阻害剤と比較して有意性は認めなかった。企業が提出したこれらの治療の ITC には、試験間の異質性、長期的な経過をたどる評価対象疾患の性質から鑑みてフォローアップ期間(24 週間)が不十分であることなどの不確実性があり、限界がある。
- HeFH に対し、初期費用は高いものの長期的な費用は低く抑えられるため、インクリシランの使用期間が長くなるほど、アリロクマブやエボロクマブと比較してコスト削減の可能性が高まるとした。

<PBAC>

- 製造販売業者から提出された NMA によると、ASCVD の既往あり、またはそれと同等のリスクを有する患者集団において、インクリシランはエゼチミブと比較して LDL-C 値を統計学的に有意に低下させた。しかしながら、インクリシランとエボロクマブの比較では、各集団で一貫してエボロクマブが優れた結果を示しており、HeFH 患者においてはその差は統計学的に有意であった。
- しかしながら、NMA で包含された試験間の交換可能性、欠測補完方法の不一致、試験期間の違いなど、試験間には異質性があり、結果に不確実性があるとした。

2. 追加的有用性の評価

2.1 公的分析におけるシステマティックレビュー

公的分析は、インクリシランの追加的有用性を検討するために、表 2-1-1-1 に示すリサーチクエスチョンに基づくシステマティックレビューを実施した。

2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスチョン

公的分析が設定した、インクリシランについての SR のリサーチクエスチョンを表 2-1-1-1 に示す。

表 2-1-1-1 公的分析によるシステマティックレビューのリサーチクエスチョン

項目	内容
患者	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	以下のいずれかを含む単剤治療もしくは併用療法 インクリシラン
比較対照	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
文献検索期間	問わない

2.1.2 実施の流れ

文献検索では、医学情報サービス・文献検索の専門家が、疾患名、薬剤名、研究デザイン等の条件を組み合わせて検索式を構築した。検索の段階では分析対象集団を分けず、介入と比較対照を使用している試験について検索し、該当する臨床試験を特定した。その後、本文中の対象集団を確認し、それぞれの分析対象集団に臨床試験を振り分けた。論文のアブストラクトに基づくスクリーニング、および追加的有用性評価に用いる論文を特定する作業は、5名の独立したレビューアーが盲検下にて実施した。論文の採否は事前に設定した組み入れ基準、除外基準に従い判定した。レビューアー間の不一致等は、レビューアー間の協議により解消した。最終的に特定された試験の概要を要約および整理し、最後に特定された文献に対し批判的吟味を行った。

2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準

SR の主な組み入れ基準と除外基準を表 2-1-3-1 に示す。

表 2-1-3-1 適格基準

	組み入れ基準	除外基準
患者	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 FH 患者	左記以外
介入	以下の介入による単剤治療もしくは併	左記以外
比較対照	用療法 • 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 変化量	左記以外
研究デザイン	RCT	左記以外
文献の種類	原著論文	• 症例報告 • 総説 • レター • 会議録 • エキスパートオピニオン • 解説
言語	英語、日本語	左記以外

2.1.4 使用したデータベース

SR には、PubMed、Embase、Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL)、医中誌 Web を用いた。

2.1.5 使用した検索式

SR の検索式を表 2-1-5-1~表 2-1-5-4 に示す。

表 2-1-5-1 PubMed に対して用いた検索式

検索日 2024 年 9 月 9 日

通番	検索式	結果数
#1	"Hyperlipoproteinemia Type II"[Mesh] OR "Hyperlipoproteinemia Type II*"[tiab] OR "Essential	10,637

	Hypercholesterolemia"[tiab] OR "Essential Hypercholesterolemias"[tiab:~0] OR "Familial Hypercholesterolemia"[tiab] OR "Familial Hypercholesterolemias"[tiab] OR "Autosomal Dominant Hypercholesterolemia"[tiab] OR "Autosomal Dominant Hypercholesterolemias"[tiab]	
#2	"Type II Hyperlipoproteinemia*" [tiab] OR "LDL Receptor Disorder*" [tiab] OR "Hyperlipoproteinemia Type 2*" [tiab] OR "type ii hyperlipoproteinemia*" [Title/Abstract] OR "Idl receptor disorder*" [Title/Abstract] OR "hyperlipoproteinemia type 2*" [Title/Abstract] OR "Hyper Low Density Lipoproteinemia*" [tiab]	184
#3	"Nonfamilial Hypercholesterolemia" [tiab] OR "Non familial Hypercholesterolemia" [tiab] OR ((Hypercholesterolemia[mh] OR "Hyperlipoproteinemia Type II"[mh]) AND NFH[tiab])	77
#4	"Hypercholesterolemia" [Mesh] OR Hypercholesterolemia* [tiab] OR Hypercholesteremia* [tiab] OR ((High[tiab] OR Elevated[tiab] OR "ascend*" [Title/Abstract] OR "increas*" [Title/Abstract] OR low[tiab] OR reduc* [tiab]) AND ("low-density lipoprotein" [tiab] OR "cholesterol*" [tiab] OR "lipid*" [Title/Abstract]))	593,874
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	595,536
#6	"ALN-PCS" [Supplementary Concept] OR "ALN-PCS*" [tiab] OR inclisiran[tiab] OR "leqvio*" [tiab] OR "KJX 839" [tiab] OR "KJX-839" [tiab] OR KJX839[tiab]	420
#7	"evolocumab" [Supplementary Concept] OR evolocumab[tiab] OR "repatha" [tiab] OR "AMG-145" [tiab] OR "AMG 145" [tiab] OR AMG145[tiab]	1,200
#8	#5 AND #6	325
#9	#5 AND #7	968
#10	#8 OR #9	1,209

#11	(randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR clinical trials as topic [mesh:noexp] OR randomly [tiab] OR trial [ti]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh])	1,511,478
#12	#10 AND #11	399
#13	(Case Reports[Publication Type] OR Review[Publication Type] OR comment[Publication Type] OR Letter[Publication Type] OR Editorial[Publication Type])	7,676,474
#14	#12 NOT #13	267
#15	English[Language] OR Japanese[Language]	33,290,341
#16	#14 AND #15	256

表 2-1-5-2 Embase に対して用いた検索式

検索日 2024 年 9 月 9 日

通番	検索式	結果数
#1	'familial hypercholesterolemia'/exp OR 'lipoid gout':ti,tt,ab,kw OR 'mckusick 14389':ti,tt,ab,kw OR 'mckusick 14430':ti,tt,ab,kw OR 'mckusick 14440':ti,tt,ab,kw OR 'hyperlipoproteinemia type ii*':ti,tt,ab,kw OR (((essential OR familial OR 'autosomal dominant') NEAR/2 hypercholesterolemia*):ti,tt,ab,kw)	17,114
#2	'type ii hyperlipoproteinemia*':ti,tt,ab,kw OR 'ldl receptor disorder*':ti,tt,ab,kw OR 'hyperlipoproteinemia type 2*':ti,tt,ab,kw OR 'hyper low density lipoproteinemia*':ti,tt,ab,kw	256
#3	((nonfamilial NEAR/2 hypercholesterolemia):ti,ab,kw) OR ((non NEAR/1 familial NEAR/1 hypercholesterolemia):ti,ab,kw)	101
#4	('familial hypercholesterolemia'/de OR 'hypercholesterolemia'/de) AND nfh:ti,tt,ab,kw	11
#5	'hypercholesterolemia'/exp	91,128
#6	hypercholesterolemia*:ti,tt,ab,kw OR hypercholesteremia*:ti,tt,ab,kw OR (((high OR elevated OR 'ascend*' OR 'increas*' OR low OR reduc*) NEAR/2	232,796

	('low-density lipoprotein' OR 'cholesterol*' OR 'lipid*')):ti,tt,ab,kw)	
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	276,579
#8	'inclisiran'/exp OR 'aln 60212':ti,tt,ab,kw OR 'aln pcssc':ti,tt,ab,kw OR 'aln60212':ti,tt,ab,kw OR 'kjsx 839':ti,tt,ab,kw OR 'kjsx839':ti,tt,ab,kw OR 'leqvio':ti,tt,ab,kw OR 'inclisiran':ti,tt,ab,kw OR 'aln pcs':ti,tt,ab,kw	1,104
#9	#7 AND #8	739
#10	'evolocumab'/exp OR 'amg 145':ti,tt,ab,kw OR 'amg145':ti,tt,ab,kw OR 'repatha':ti,tt,ab,kw OR 'sal 003':ti,tt,ab,kw OR 'sal003':ti,tt,ab,kw OR 'evolocumab':ti,tt,ab,kw	3,836
#11	#7 AND #10	2,491
#12	#9 OR #11	2,897
#13	'randomized controlled trial'/exp	841,914
#14	'controlled clinical trial'/de	443,722
#15	random*:ti,ab,tt	2,105,669
#16	'randomization'/de	99,630
#17	'intermethod comparison'/de	309,835
#18	placebo:ti,ab,tt	382,289
#19	compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt	655,181
#20	(evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)	2,977,797
#21	(open NEXT/1 label):ti,ab,tt	117,677
#22	((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt	287,597
#23	'double blind procedure'/de	222,900
#24	(parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt	34,087
#25	crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt	130,121
#26	((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR	485,141

	interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt	
#27	assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt	520,204
#28	(controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt	489,980
#29	volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt	293,257
#30	'human experiment'/de	670,765
#31	trial:ti,tt	439,794
#32	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	6,752,065
#33	((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt)	3,434
#34	'cross-sectional study' NOT ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt)	428,547
#35	'case control*':ti,ab,tt AND random*:ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt)	22,666
#36	'systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)	295,178
#37	nonrandom*:ti,ab,tt NOT random*:ti,ab,tt	19,690
#38	'random field*':ti,ab,tt	3,064
#39	('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt	1,678
#40	review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt	1,212,458
#41	'we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)	54,189
#42	'update review':ab	147
#43	(databases NEAR/5 searched):ab	75,387
#44	(rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murine:ti,tt OR sheep:ti,tt	1,269,027

	OR lambs:ti,tt OR pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR monkeys:ti,tt OR trout:ti,tt OR marmoset*:ti,tt) AND 'animal experiment'/de	
#45	'animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)	2,669,953
#46	#33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45	4,630,295
#47	#32 NOT #46	5,945,199
#48	#47 AND #12	696
#49	#48 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim)	377
#50	#48 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim) AND ([english]/lim OR [japanese]/lim)	365

表 2-1-5-3 CENTRAL に対して用いた検索式

検索日 2024 年 9 月 9 日

通番	検索式	結果数
#1	MeSH descriptor: [Hyperlipoproteinemia Type II] explode all trees	669
#2	("Hyperlipoproteinemia Type II" OR (Essential NEAR/2 Hypercholesterolemia*) OR (Familial NEAR/2 Hypercholesterolemia*) OR ("Autosomal Dominant" NEAR/2 Hypercholesterolemia*)):ti,ab,kw	1,265
#3	((Type NEXT II NEAR/3 Hyperlipoproteinemia*) OR (LDL NEXT Receptor NEXT Disorder*) OR (Hyperlipoproteinemia* NEAR/3 Type NEXT 2) OR ("Hyper Low Density" NEAR/2 Lipoprotein*)):ti,ab,kw	718
#4	("Nonfamilial Hypercholesterolemia" OR "Non familial Hypercholesterolemia"):ti,ab,kw	36
#5	MeSH descriptor: [Hypercholesterolemia] this term only	4,285
#6	(Hypercholesterolemia* OR Hypercholesteremia* OR (High OR Elevated OR ascend* OR increas* OR low OR reduc*)):ti,ab	1,083,760

#7	#5 OR #6	1,084,222
#8	("low-density lipoprotein" OR cholesterol* OR lipid*):ti,ab	71,057
#9	#7 AND #8	56,315
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #9	56,562
#11	("ALN-PCS" OR ALNPCS OR "aln pcssc" OR "aln pcs" OR "alnpcs" OR inclisiran OR leqvio* OR "KJX 839" OR "KJX-839" OR KJX839):ti,ab,kw	133
#12	(evolocumab OR "repatha" OR "AMG-145" OR "AMG 145" OR AMG145):ti,ab,kw	560
#13	#10 AND #11	106
#14	#10 AND #12	424
#15	#13 OR #14	525
#16	journal:pt	1,646,224
#17	#15 AND #16	365
#18	"Conference proceeding":pt	247,486
#19	#17 NOT #18	235
#20	(jpn:la OR eng:la)	2,091,917
#21	#19 AND #20 in Trials	232

表 2-1-5-4 医中誌 Web に対して用いた検索式

検索日 2024 年 9 月 9 日

通番	検索式	結果数
#1	"高コレステロール血症"/TH	7,068
#2	Cholesteremia/TA or Cholesterinemia/TA or "Elevated Cholesterol"/TA or "High Cholesterol Level"/TA or "Hyper Beta Lipoproteinemia"/TA or "Hyper β Lipoproteinemia"/TA or Hypercholesteremia/TA or Hypercholesterolemia/TA or コレステリン血/TA or コレステロール過剰血/TA or 高コレステリン血/TA or 高コレステロール血/TA or 高ベータリポ蛋白血症/TA or "高 β -リポタンパク血"/TA or "高 β -リポ蛋白血"/TA or "高 β リポタンパク血症"/TA or "高 β リポ蛋白血症"/TA	6,993
#3	#1 or #2	10,939

#4	"Inclisiran"/TH	27
#5	"Inclisiran"/TA or "ALN-PCS"/TA or "KJX 839"/TA or "KJX-839"/TA or "KJX839"/TA or Leqvio/TA or インクリシラン/TA or レクビオ/TA	11
#6	#4 or #5	30
#7	"Evolocumab"/TH	361
#8	Evolocumab/TA or "AMG 145"/TA or "AMG-145"/TA or "AMG145"/TA or Repatha/TA or エボロクマブ/TA or レパーサ/TA	118
#9	#7 or #8	372
#10	#3 and #6	11
#11	#3 and #9	169
#12	#10 or #11	180
#13	(#12) and (PT=会議録除く)	125
#14	(PT=解説,総説,症例報告,事例,図説,Q&A,講義,座談会,レター,症例検討会,コメント,一般)	4,646,566
#15	#13 not #14	9

2.1.6 検索結果

SR の結果、図 2-1-6-1 に示す通り 17 の臨床試験より 16 の文献が特定された。

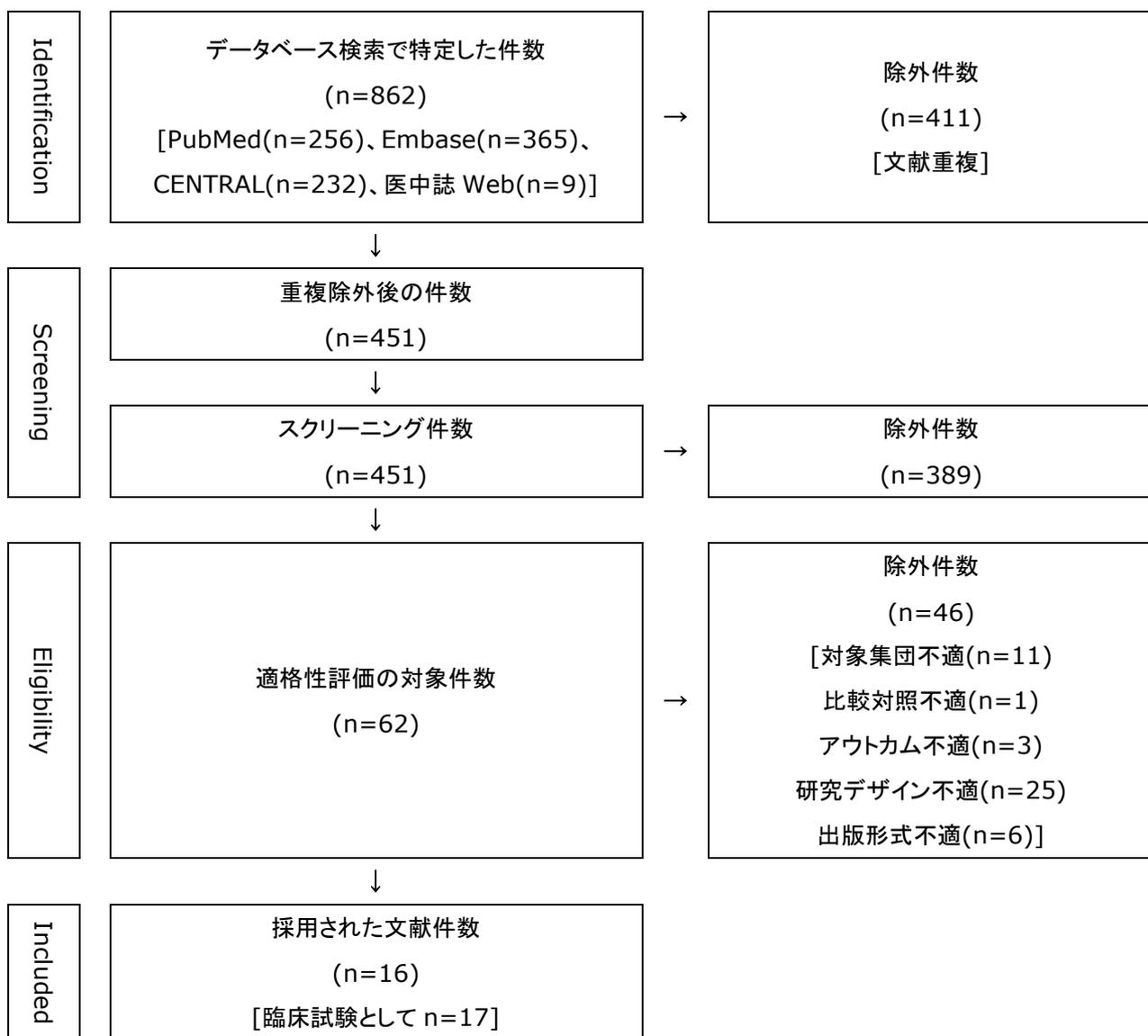


図 2-1-6-1 フローチャート

2.1.7 臨床試験の概要

システマティックレビューで特定された評価対象技術に関する 7 試験と、比較対照技術に関する 10 試験の概要を表 2-1-7-1～表 2-1-7-17 に要約する。

表 2-1-7-1 評価対象技術に関する臨床試験の概要(ORION-1)[1]

試験名	ORION-1
書誌情報	Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M, Hall T, Troquay RP, Turner T, Visseren FL, Wijngaard P, Wright RS, Kastelein JJ. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. N Engl J Med (IF: 91.25; Q1). 2017 Apr 13;376(15):1430-1440.
臨床試験登録情報	NCT02597127
試験を実施した場所	アメリカ、イギリス、オランダ、カナダ、ドイツ
試験の登録期間	2016.01～2017.06.07
対象集団	ASCVD 既往あり、または ASCVD と同等リスクのある高 LDL-C 患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> • 18 歳以上の男女。 • ASCVD の既往歴または ASCVD リスク相当(2 型糖尿病、FH を含む)がある • ASCVD 既往歴がある場合、血清 LDL コレステロールが 70mg/dL 以上である、または ASCVD リスク相当である場合、血清 LDL コレステロールが 100mg/dL 以上である • スクリーニング時の空腹時トリグリセリド<400mg/dL である • 推定糸球体濾過率(eGFR)が 30 mL/min/1.73m²以上である • スタチン投与中の被験者は、最大耐容量を投与されている • 脂質低下療法(スタチンおよび/またはエゼチミブなど)を受けている被験者は、スクリーニングの 30 日以上前から安定した用量を服用している • スクリーニング前 30 日間以上安定した用量で投与され、試験参加中に投薬または用量の変更が予定されていない • 試験参加期間中、投薬または用量の変更が予定されていない • インフォームド・コンセントを行う意思と能力を有し、必要なすべての事項を遵守する意思がある

<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 臨床試験への参加に支障をきたし、参加者が臨床試験に参加した場合に重大な危険にさらされる可能性のある、コントロールされていない疾患、重篤な疾患、または医学的もしくは外科的な状態 • 治験責任医師の判断により、臨床試験結果の解釈を妨げる可能性のある既知の基礎疾患、または外科的、身体的、医学的状态 • NYHA 分類クラス II、III、IVの心不全、もしくは左室駆出率が 30%未満 • 無作為化前 3 か月以内に薬物療法またはアブレーションでコントロールできなかった心不整脈 • 出血性脳卒中の既往歴 • コントロール不良の高血圧 • コントロール不良の 2 型糖尿病:無作為化前の糖化ヘモグロビン A1c(HbA1c)>10.0% • 活動性肝疾患 • 重篤な併存疾患: 試験期間中の予後が 2 年未満と見込まれる場合(急性感染症、進行がん、その他の重篤な疾患) • 過去 5 年以内に外科手術、放射線療法、全身療法を要したがんの既往歴(ただし、治療済みの基底細胞がんを除く) • 妊娠中または授乳中の女性、または妊娠の可能性があり、避妊法(経口避妊薬、バリアー避妊薬)を使用する意思のない女性 • 試験期間中、許容される避妊法を使用したくない男性 • 過去 5 年間にアルコールおよび/または薬物乱用の既往歴がある • 30 日以内に他の治験薬または治験機器による治療歴がある • 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歴がある
<p>介入方法の詳細</p>	<p>インクリシラン 1 回投与 200mg インクリシラン 1 回投与 300mg インクリシラン 1 回投与 500mg インクリシラン 2 回投与 100mg (1 日目と 90 日目)</p>

	インクリシラン 2 回投与 200mg (1 日目と 90 日目) インクリシラン 2 回投与 300mg (1 日目と 90 日目)
比較対照の詳細	プラセボ 1 回投与 プラセボ 2 回投与 (1 日目と 90 日目)
試験デザイン	多施設共同、第 II 相、ランダム化比較試験
盲検化法	二重盲検法
主要評価項目	ベースラインから 180 日目における LDL-C 値 の変化率
主な副次的評価項目	ベースラインから 180 日目における PCSK9 値の変化率 ベースラインから 180 日目における 脂質測定値変化率
有効性	インクリシラン 1 回投与 200mg: -27.9% インクリシラン 1 回投与 300mg: -38.4% インクリシラン 1 回投与 500mg: -41.9% プラセボ 1 回投与: 2.1% インクリシラン 2 回投与 100mg: -35.5% インクリシラン 2 回投与 200mg: -44.9% インクリシラン 2 回投与 300mg: -52.6% プラセボ 2 回投与: 1.8%
安全性	重篤な有害事象は、インクリシランを投与された患者の 11%、プラセボを投与された患者の 8%に発現した。 注射部位反応はインクリシランの注射を受けた患者の 5%に発現した。
日本人集団における有効性	該当なし
日本人集団における安全性	該当なし

表 2-1-7-2 評価対象技術に関する臨床試験の概要(ORION-9)[2]

試験名	ORION-9
書誌情報	Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, Wijngaard PLJ, Curcio D, Jaros MJ, Leiter LA, Kastelein JJP; ORION-9 Investigators. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2020 Apr 16;382(16):1520-1530.
臨床試験登録情報	NCT03397121

試験を実施した場所	アメリカ、オランダ、カナダ、スウェーデン、スペイン、チェコ、デンマーク、南アフリカ
試験の登録期間	2017.11.28～2019.09.17
対象集団	HeFH 患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> • 18 歳以上の男女。 • 遺伝子検査に基づく HeFH の既往、および/または無治療状態で LDL-C>190mg/dL かつ、FH の家族歴、高コレステロール、または FH を示唆する早期心疾患いずれかがあることを示す記録があり、FH であることが示唆される • スクリーニング時の空腹時トリグリセリド<400mg/dL である • eGFR が 30 mL/min/1.73m²以上である • スタチンを投与されている参加者は、最大耐容量を投与されている • スタチンを投与されていない参加者は、少なくとも 2 種類のスタチンの全用量に対する不耐容の証拠が文書化されていなければならない • 脂質低下療法(スタチンおよび/またはエゼチミブなど)を受けている参加者は、スクリーニングの 30 日以上前から安定した用量を服用しており、試験参加中に投薬または用量の変更が予定されていない
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> • 臨床試験への参加に支障をきたし、被験者に危険を及ぼす可能性のある、管理されていない重篤な疾患 • NYHA 分類クラス II、III、IV の心不全、もしくは左室駆出率が 30%未満 • 無作為化前 3 か月以内に薬物療法またはアブレーションでコントロールできなかった心不整脈 • 無作為化前 3 か月以内に心血管系の重大な有害事象 • コントロール不良の高血圧 • コントロール不良の 2 型糖尿病:無作為化前の糖化ヘモグロビン A1c(HbA1c)>10.0% • 無作為化前の 3 年間に手術(局所切除および広範囲局所切除を除く)、放射線療法、および/または全身療法を必要とした悪性腫瘍の既往歴

	<ul style="list-style-type: none"> 活動性肝疾患 妊娠中または授乳中の女性、または妊娠の可能性があり、避妊法(経口避妊薬、バリアー避妊薬)を使用する意思のない女性 試験期間中、許容される避妊法を使用したくない男性 スクリーニング来院から 30 日以内または半減期 5 日のいずれか長い期間内に他の治験薬または治験機器による治療を受けている PCSK9 に対するモノクローナル抗体による治療(スクリーニングから 90 日以内)
介入方法の詳細	インクリシラン 300mg
比較対照の詳細	プラセボ
試験デザイン	多施設共同、第 III 相、ランダム化比較試験
盲検化法	二重盲検法
主要評価項目	ベースラインから 510 日目での LDL-C 値の変化率 90 日目から 540 日目における平均の LDL-C 値の変化率
主な副次的評価項目	ベースラインから 510 日目での LDL-C 値の変化の絶対量
有効性	<p>ベースラインから 510 日目での LDL-C 値の変化率</p> <ul style="list-style-type: none"> インクリシラン 300mg: -39.7% プラセボ: 8.2% <p>90 日目から 540 日目での平均の LDL-C 値の変化率</p> <ul style="list-style-type: none"> インクリシラン 300mg: -38.1% プラセボ: 6.2%
安全性	<p>重篤な有害事象は、インクリシランを投与された患者の 7.5%、およびプラセボを投与された患者の 13.8%に発現した。</p> <p>注射部位反応はインクリシランの注射を受けた患者の 9.1%に発現した。</p>
日本人集団における有効性	該当なし
日本人集団における安全性	該当なし

表 2-1-7-3 評価対象技術に関する臨床試験の概要(ORION-10)[3]

試験名	ORION-10
書誌情報	Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, Bisch JA, Richardson T, Jaros M, Wijngaard PLJ,

	Kastelein JJP; ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. N Engl J Med. 2020 Apr 16;382(16):1507-1519.
臨床試験登録情報	NCT03399370
試験を実施した場所	アメリカ
試験の登録期間	2017.12.15~2019.09.17
対象集団	ASCVD 既往あり、または ASCVD と同等リスクのある高コレステロール患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> • 18 歳以上の男女 • ASCVD の既往歴または ASCVD リスク相当(2 型糖尿病、FH を含む) • 血清 LDL コレステロールが 70mg/dL 以上 • スクリーニング時の空腹時トリグリセリド<400mg/dL • eGFR が 30 mL/min/1.73m²以上 • スタチン投与中の被験者は、最大耐容量を投与されている • スタチンを投与されていない参加者は、少なくとも 2 種類のスタチンの全用量に対する不耐容の証拠が文書で証明されていなければならない • 脂質低下療法(スタチンおよび/またはエゼチミブなど)を受けている被験者は、スクリーニングの 30 日以上前から安定した用量を服用しており、試験参加中に投薬または用量の変更が予定されていない
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> • 臨床試験への参加に支障をきたし、被験者に危険を及ぼす可能性のある、管理されていない重篤な疾患 • NYHA 分類クラス IV の心不全、もしくは左室駆出率が 25% 未満 • 無作為化前 3 か月以内に薬物療法またはアブレーションでコントロールできなかった心不整脈 • コントロール不良の高血圧 • 活動性肝疾患 • 妊娠中または授乳中の女性、または妊娠の可能性があり、避妊法(経口避妊薬、バリアー避妊薬)を使用する意思のない女性

	<ul style="list-style-type: none"> 試験期間中、許容される避妊法を使用したくない男性 スクリーニング受診後 30 日以内または半減期 5 日のいずれか長い期間内に他の治験薬または治験機器による治療を受けている PCSK9 に対するモノクローナル抗体による治療(スクリーニングから 90 日以内)
介入方法の詳細	インクリシラン 300mg
比較対照の詳細	プラセボ
試験デザイン	多施設共同、第Ⅲ相、ランダム化比較試験
盲検化法	二重盲検法
主要評価項目	ベースラインから 510 日目での LDL-C 変化率 90 日目から 540 日目における平均の LDL-C 値 変化率
主な副次的評価項目	ベースラインから 510 日目での LDL-C 値の変化の絶対量
有効性	ベースラインから 510 日目 LDL-C 変化率 <ul style="list-style-type: none"> インクリシラン 300mg: -51.3% プラセボ: 1.0% 90 日目から 540 日目における平均の LDL-C 値の変化率 <ul style="list-style-type: none"> インクリシラン 300mg: -51.3% プラセボ: 2.5%
安全性	重篤な有害事象は、インクリシランを投与された患者の 22.4%、およびプラセボを投与された患者の 26.3%に発現した。 注射部位反応はインクリシランの注射を受けた患者の 2.6%、およびプラセボを投与された患者の 0.9%に発現した。
日本人集団における有効性	該当なし
日本人集団における安全性	該当なし

表 2-1-7-4 評価対象技術に関する臨床試験の概要(ORION-11)[3]

試験名	ORION-11
書誌情報	Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, Bisch JA, Richardson T, Jaros M, Wijngaard PLJ, Kastelein JJP; ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. N Engl J Med. 2020 Apr 16;382(16):1507-1519.

臨床試験登録情報	NCT3400800
試験を実施した場所	イギリス、ウクライナ、チェコ、ドイツ、ハンガリー、ポーランド、南アフリカ
試験の登録期間	2017.11.01～2019.08.27
対象集団	ASCVD 既往あり、または ASCVD と同等リスクのある高コレステロール患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> • 18 歳以上の男女 • ASCVD の既往歴または ASCVD リスク相当(2 型糖尿病、FH を含む) • ASCVD 既往歴がある場合、血清 LDL コレステロールが 70mg/dL 以上である、または ASCVD リスク相当である場合、血清 LDL コレステロールが 100mg/dL 以上である • スクリーニング時の空腹時トリグリセリド < 400mg/dL • eGFR が 30 mL/min/1.73m²以上 • スタチン投与中の被験者は、最大耐容量を投与されている • スタチンを投与されていない参加者は、少なくとも 2 種類のスタチンの全用量に対する不耐容の証拠が文書で証明されていない • 脂質低下療法(スタチンおよび/またはエゼチミブなど)を受けている被験者は、スクリーニングの 30 日以上前から安定した用量を服用しており、試験参加中に投薬または用量の変更が予定されていない • 被験者は試験関連手順の開始前にインフォームド・コンセントを行う意思と能力があり、必要な試験手順をすべて遵守する意思がある
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> • 臨床試験への参加に支障をきたし、被験者に危険を及ぼす可能性のある、管理されていない重篤な疾患 • NYHA 分類クラス IV の心不全、もしくは左室駆出率が 25% 未満 • 無作為化前 3 か月以内に薬物療法またはアブレーションでコントロールできなかった心不整脈 • コントロール不良の高血圧 • 活動性肝疾患 • 妊娠中または授乳中の女性、または妊娠の可能性があり、

	<p>避妊法(経口避妊薬、バリアー避妊薬)を使用する意思のない女性</p> <ul style="list-style-type: none"> 試験期間中、許容される避妊法を使用したくない男性 スクリーニング受診後 30 日以内または半減期 5 日のいずれか長い期間内に他の治療薬または治療機器による治療を受けている PCSK9 に対するモノクローナル抗体による治療(スクリーニングから 90 日以内)
介入方法の詳細	インクリシラン 300mg
比較対照の詳細	プラセボ
試験デザイン	多施設共同、第 III 相、ランダム化比較試験
盲検化法	二重盲検法
主要評価項目	ベースラインから 510 日目での LDL-C 変化率 90 日目から 540 日目における平均の LDL-C 値 変化率
主な副次的評価項目	ベースラインから 510 日目での LDL-C 値の変化の絶対量
有効性	<p>ベースラインから 510 日目での LDL-C 値の変化率</p> <ul style="list-style-type: none"> インクリシラン 300mg: -45.8% プラセボ: 4.0% <p>90 日目から 540 日目における平均の LDL-C 値の変化率</p> <ul style="list-style-type: none"> インクリシラン 300mg: -45.8% プラセボ: 3.4%
安全性	<p>重篤な有害事象は、インクリシランを投与された患者の 22.3%、およびプラセボを投与された患者の 22.5%に発現した。</p> <p>注射部位反応はインクリシランの注射を受けた患者の 4.7%、およびプラセボを投与された患者の 0.5%に発現した。</p>
日本人集団における有効性	該当なし
日本人集団における安全性	該当なし

表 2-1-7-5 評価対象技術に関する臨床試験の概要(ORION-14)[4]

試験名	ORION-14
書誌情報	Luo Z, Huang Z, Sun F, Guo F, Wang Y, Kao S, Yang G, Huang J, Li J, Zhao S, He Y. 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 May;17(3):392-400.
臨床試験登録情報	NCT 04774003
試験を実施した場所	中国
試験の登録期間	2021.02.26~2021.10.18
対象集団	最大耐用量のスタチンを服用している高コレステロール患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> • 書面によるインフォームドコンセントが取得されていること。 • 18 歳以上の男女 • 空腹時血清 LDL-C が 100 mg/dL(2.6 mmol/L) 以上であること • 空腹時トリグリセリドが 400 mg/dL(4.52 mmol/L) 未満であること • 最大耐容量のスタチンを服用していること • 脂質低下療法(スタチンやエゼチミブなど)は、スクリーニング前 30 日以上安定していること(用量が一定であり、薬剤の変更がないこと)、および研究参加期間中に薬剤や用量の変更が予定されていないこと • スタチンを服用していない被験者の場合、少なくとも 2 種類以上の異なるスタチンすべての用量に対する不耐性について、の文書による証拠がある
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> • ホモ接合体型家族性高コレステロール血症、NYHA 分類のクラス III および IV の心不全、または最後に判明した左室駆出率が 25%未満 • 2 型糖尿病、重度の高血圧、活動性肝疾患、HIV 感染、またはコントロール不能または深刻な疾患 • 薬物乱用または不健康なアルコール使用、臓器系の悪性腫瘍の既往、または試験薬/試験薬クラスに対するアレルギー歴がある被験者 • ランダム化の 3 か月前以内に重大な心血管イベントを経験した被験者 • eGFR が 30 mL/min/1.73m²以下の被験者 • 他の治験薬を使用している、または治験製品や治験機器の使用が予定されている被験者

	<ul style="list-style-type: none"> 妊娠可能な女性で、試験薬投与中に避妊方法(完全禁欲、避妊手術、バリア法、ホルモン避妊法、子宮内避妊器具)を使用していない者 PCSK9 に対するモノクローナル抗体による治療(スクリーニングから 90 日以内)
介入方法の詳細	<p>インクリシラン 100mg</p> <p>インクリシラン 300mg</p>
比較対照の詳細	プラセボ
試験デザイン	多施設共同、第 I 相、ランダム化比較試験
盲検化法	二重盲検法
主要評価項目	0~48 時間以内の薬物動態パラメータ
主な副次的評価項目	ベースラインから 90 日目での LDL-C 値の変化率
有効性	<p>ベースラインから 90 日目での LDL-C 値の変化率</p> <ul style="list-style-type: none"> インクリシラン 100mg: -49.6% インクリシラン 300mg: -58.3% プラセボ: -19.3%
安全性	<p>すべての有害事象は軽度または中等度であり、治療中止や重篤な有害事象の報告はなかった。</p> <p>注射部位反応はインクリシランの注射を受けた患者の 1 例、およびプラセボを投与された患者の 1 例に発現した。</p>
日本人集団における有効性	該当なし
日本人集団における安全性	該当なし

表 2-1-7-6 評価対象技術に関する臨床試験の概要(ORION-15)[5]

試験名	ORION-15
書誌情報	Yamashita S, Kiyosue A, Maheux P, Mena-Madrado J, Lesogor A, Shao Q, Tamaki Y, Nakamura H, Akahori M, Kajinami K. Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Inclisiran in Japanese Patients: Results from ORION-15. J Atheroscler Thromb. 2024 Jun 1;31(6):876-903.
臨床試験登録情報	NCT04666298
試験を実施した場所	日本
試験の登録期間	2021.01.29~2022.10.19

対象集団	CAD の既往がある、CAD ハイリスクに分類される、または HeFH を有する患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> • CAD の既往のある参加者、「日本動脈硬化学会 (JAS)2017 年ガイドライン」に準じて高リスクに分類された者、または HeFH 患者 • 20 歳以上の男女 • JAS2017 ガイドラインに従い、LDL-C 管理目標値を満たしていない • スタチン投与中の参加者は、最大耐容量を投与されている • スタチンを投与されていない参加者は、少なくとも 1 つのスタチンに対する不耐容のエビデンスが文書化されている • 脂質低下療法はスクリーニング前 30 日間以上安定しており、180 日目まで薬剤/用量の変更が予定されていない
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> • ホモ接合性家族性高コレステロール血症と診断された者。 • PCSK9 に対するモノクローナル抗体による治療(スクリーニングから 90 日以内) • NYHA 分類のクラス IV の心不全、または最後に確認された左室駆出率が 25%未満 • 無作為化前 3 か月以内に薬物療法またはアブレーションでコントロールできない不整脈がある • コントロールされていない高血圧:降圧治療にもかかわらず無作為化前の収縮期血圧が 160mmHg 以上または拡張期血圧が 100mmHg 以上 • 活動性肝疾患(現在、肝臓に感染性、腫瘍性、代謝性の病変が認められるか、またはスクリーニング時にアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、正常上限値 (ULN) の 3 倍を超える原因不明の上昇、または総ビリルビンが ULN の 2 倍を超えるものと定義) • 生命予後を 2 年未満に短縮させる危険性のある重度の心血管系以外の疾患を合併している
介入方法の詳細	<p>インクリシラン 100mg</p> <p>インクリシラン 200mg</p> <p>インクリシラン 300mg</p>

比較対照の詳細	プラセボ
試験デザイン	多施設共同、第 II 相、ランダム化比較試験
盲検化法	二重盲検法
主要評価項目	ベースラインから 510 日目での LDL-C 変化率 90 日目から 540 日目における平均の LDL-C 値 変化率
主な副次的評価項目	ベースラインから 510 日目での LDL-C 値の変化の絶対量
有効性	ベースラインから 180 日目での LDL-C 値の変化率 <ul style="list-style-type: none"> • インクリシラン 100mg: -47.6% • インクリシラン 200mg: -51.9% • インクリシラン 300mg: -56.3% • プラセボ: 9.0%
安全性	重篤な有害事象は、インクリシラン 300mg を投与された患者の 2.0%、およびプラセボを投与された患者の 7.0%に発現した。注射部位反応はインクリシラン 300mg の注射を受けた患者の 6.1%、およびプラセボを投与された患者の 3.5%に発現した。
日本人集団における有効性	上記
日本人集団における安全性	上記

表 2-1-7-7 評価対象技術に関する臨床試験の概要(ORION-18)[6]

試験名	ORION-18
書誌情報	Huo Y, Lesogor A, Lee CW, Chiang CE, Mena-Madrado J, Poh KK, Jeong MH, Maheux P, Zhang M, Wei S, Han Y, Li Y. Efficacy and Safety of Inclisiran in Asian Patients: Results From ORION-18. JACC Asia. 2023 Nov 14;4(2):123-134.
臨床試験登録情報	NCT04765657
試験を実施した場所	中国、韓国、シンガポール、台湾
試験の登録期間	2021.03.01 - 2022.06.09
対象集団	ASCVD 既往あり、またはそれに相当するのリスクのある高コレステロール患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> • 18 歳以上の男女 • ASCVD の既往歴またはそれに相当するのリスク(2 型糖尿病、FH を含む) • ASCVD 既往歴がある場合、血清 LDL コレステロールが

	<p>70mg/dL 以上、または、ASCVD 既往に相当するリスクを有する患者の場合は、血清 LDL コレステロールが 100mg/dL 以上</p> <ul style="list-style-type: none"> • スクリーニング時の空腹時トリグリセリド<400mg/dL • スタチン投与中の被験者は、最大耐容量を投与されている • スタチンを投与されていない参加者は、少なくとも 2 種類のスタチンの全用量に対する不耐容の証拠が文書で証明されていなければならない • 脂質低下療法(スタチンおよび/またはエゼチミブなど)を受けている被験者は、スクリーニングの 30 日以上前から安定した用量を服用しており、試験参加中に投薬または用量の変更が予定されていない • 被験者は試験関連手順の開始前にインフォームド・コンセントを行う意思と能力があり、必要な試験手順をすべて遵守する意思がある
<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 臨床試験への参加に支障をきたし、被験者に危険を及ぼす可能性のある、管理されていない重篤な疾患 • NYHA 分類のクラス IV の心不全、もしくは左室駆出率が 25%未満 • 無作為化前 3 か月以内に薬物療法またはアブレーションでコントロールできなかった心不整脈 • 無作為化前 3 か月以内の主要な心血管イベント • コントロール不良の高血圧 • eGFR が 30 mL/min/1.73m²以下 • 活動性肝疾患 • 無作為化前 3 年以内に外科手術(局所的または広範囲の切除を除く)、放射線療法、または全身療法を必要とした悪性腫瘍の既往 • 妊娠中または授乳中の女性、または妊娠の可能性があり、避妊法(経口避妊薬、バリアー避妊薬)を使用する意思のない女性 • 試験期間中、許容される避妊法を使用したくない男性 • スクリーニング受診後 30 日以内または半減期 5 日のいずれか長い期間内に他の治験薬または治験機器による治療

	<p>を受けた者</p> <ul style="list-style-type: none"> PCSK9 に対するモノクローナル抗体による治療(スクリーニングから 90 日以内)
介入方法の詳細	インクリシラン 300mg
比較対照の詳細	プラセボ
試験デザイン	多施設共同、第 III 相、ランダム化比較試験
盲検化法	二重盲検法
主要評価項目	ベースラインから 330 日目での LDL-C 値の変化率
主な副次的評価項目	LDL-C 値の時間調整変化率
有効性	<p>ベースラインから 330 日目での LDL-C 値の変化率</p> <ul style="list-style-type: none"> インクリシラン 300mg: -55.8% プラセボ: 1.4%
安全性	<p>重篤な有害事象は、インクリシランを投与された患者の 4.7%、およびプラセボを投与された患者の 2.3%に発現した。</p> <p>注射部位反応はインクリシランの注射を受けた患者の 2.9%、およびプラセボを投与された患者の 0.6%に発現した。</p>
日本人集団における有効性	該当なし
日本人集団における安全性	該当なし

表 2-1-7-8 評価対象技術に関する臨床試験の概要(FOURIER)[7]

試験名	FOURIER
書誌情報	Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017 May 4;376(18):1713-1722.
臨床試験登録情報	NCT01764633
試験を実施した場所	49 カ国
試験の登録期間	2013.02.08 – 2016.11.11
対象集団	ASCVD 既往あり、または ASCVD 既往と同等のリスクのある高コレステロール患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> 年齢が 40 歳以上 85 歳以下

	<ul style="list-style-type: none"> 臨床的に明らかな心血管疾患の既往があり、再発リスクが高い 空腹時 LDL-C が 70 mg/dL 以上または non-HDL-C が 100 mg/dL 以上 空腹時トリグリセリドが 400 mg/dL 以下
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> NYHA 分類クラス III または IV、または直近の左室駆出率が 30%未満 コントロールされていない高血圧 コントロールされていない、または再発性の心室頻拍 未治療の甲状腺機能亢進症または不十分な治療を受けた甲状腺機能低下症 ホモ接合型家族性高コレステロール血症 無作為化前の 12 か月以内に LDL アフェレーシスまたは血漿交換療法を受けている場合
介入方法の詳細	エボロクマブ 140mg を 2 週ごと、または 420mg を 1 月ごと
比較対照の詳細	プラセボ
試験デザイン	多施設共同、第 III 相、ランダム化比較試験
盲検化法	二重盲検法
主要評価項目	主要心血管イベント(心血管死亡、心筋梗塞、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)発生率
主な副次的評価項目	心血管死亡、心筋梗塞、脳卒中の複合エンドポイント発生率
有効性	<p>主要心血管イベント</p> <ul style="list-style-type: none"> エボロクマブ: 9.8% プラセボ: 11.3%
安全性	<p>重篤な有害事象は、エボロクマブを投与された患者の 24.8%、およびプラセボを投与された患者の 24.7%に発現し有意な差はなかった。</p> <p>注射部位反応はインクリシランの注射を受けた患者の 2.1%、およびプラセボを投与された患者の 1.6%に発現した。</p>
日本人集団における有効性	該当なし
日本人集団における安全性	該当なし

表 2-1-7-9 評価対象技術に関する臨床試験の概要(HUA TUO)[8]

試験名	HUA TUO
書誌情報	Tan H, Li W, Huang Z, Han Y, Huang X, Li D, Xing X, Monsalvo ML, Wu Y, Mao J, Xin L, Chen J; HUA TUO study investigators. 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. <i>Cardiol Ther.</i> 2023 Jun;12(2):341-359.
臨床試験登録情報	NCT03433755
試験を実施した場所	中国
試験の登録期間	2019.05.09 – 2020.04.24
対象集団	ASCVD 既往あり、または ASCVD 既往と同等リスクのある高コレステロール患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> • 同意書署名時に 18 歳以上 • 承認されたスタチンを単独またはエゼチミブと併用で、LDL-C 値のスクリーニング前の少なくとも 4 週間、最適で安定した日次投与量を継続して使用しており担当医の判断で用量の増量が不要と判断された • 中央検査室で測定した空腹時 LDL-C 値がスクリーニング時に 80 mg/dL 以上 • 以下のいずれかの高リスクまたは非常に高リスクの心血管疾患リスク基準を満たす： <ul style="list-style-type: none"> ➢ 冠動脈疾患の既往 ➢ 虚血性脳卒中の既往 ➢ 末梢動脈疾患の診断 ➢ 中央検査室で測定した eGFR がスクリーニング時に 30～60 mL/min/1.73m² ➢ 2 型糖尿病の診断 ➢ 以下のリスク因子のうち 3 つ以上が存在する：男性で 45 歳以上、女性で 55 歳以上、高血圧、喫煙、早発性心血管疾患の家族歴(1 親等の男性で 55 歳未満または女性で 65 歳未満)、HDL コレステロールが 40 mg/dL 未満、肥満(BMI 28 kg/m²以上)

	<ul style="list-style-type: none"> • 高い、または非常に高い心血管疾患リスク基準を満たさないが、空腹時 LDL-C がスクリーニング時に 130 mg/dL 以上 • 中央検査室で測定した空腹時トリグリセリドがスクリーニング時に 400 mg/dL(4.5 mmol/L)以下 • スクリーニング時のプラセボ注射を問題なく受け入れられる
<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 無作為化前 3 か月以内に心筋梗塞、不安定狭心症、経皮的冠動脈インターベンション、冠動脈バイパス術、または脳卒中を経験 • スクリーニング後 20 週間以内に冠動脈または他の血行再建術を計画中 • NYHA 分類クラス III または IV の心不全、または直近の左室駆出率が 30%未満 • 無作為化前 3 か月以内にコントロールされていない重症不整脈((再発性かつ症候性の心室頻拍、心房細動を伴う迅速な心室応答、または薬物でコントロールされていない上室頻拍)) • 1 型糖尿病、新発症(スクリーニング時に初めて診断を受けた)の 2 型糖尿病またはコントロール不良の 2 型糖尿病 • コントロールされていない高血圧(収縮期血圧 > 180 mmHg または拡張期血圧 > 110 mmHg) • 無作為化前 12 か月以内にコレステリルエステル転送タンパク質阻害剤を使用 • LDL-C スクリーニング前 6 週間以内に以下を摂取: 紅麹、ナイアシン 200 mg/日超、オメガ 3 脂肪酸 1000 mg/日超、スタノール、脂質低下薬やサプリメント(スタチンとエゼチミブ以外) • LDL-C スクリーニング前 3 か月以内に以下の治療を受けた場合: 全身性シクロスポリン、全身性ステロイド、またはビタミン A/レチノール誘導体(皮膚科治療のため) • スクリーニング時に未治療またはコントロールされていない甲状腺機能低下症/亢進症(TSH が正常下限の 1.0 倍未満または正常上限の 1.5 倍超) • 重度の腎機能障害

	<ul style="list-style-type: none"> 活動性肝疾患または肝機能障害(ASTまたはALTが正常上限の3倍超) クレアチンキナーゼが正常上限の5倍超 無作為化前5年以内の悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌、子宮頸部上皮内癌、乳管内癌、ステージ1前立腺癌は除く) PCSK9阻害療法を過去に受けた経験 投与中に使用される成分や賦形剤への感受性が判明している 試験スケジュールに従うことが難しいと判断された場合 他の治験薬/機器を受けている、または無作為化前30日以内に他の治験を終了した場合 妊娠中、授乳中、または試験期間中や試験終了後15週間以内に妊娠/授乳を予定している場合 出産可能な女性で、有効な避妊方法を使用する意思がない場合
介入方法の詳細	<p>エボロクマブ 140mg 2週ごと</p> <p>エボロクマブ 420mg 1月ごと</p>
比較対照の詳細	<p>プラセボ 2週ごと</p> <p>プラセボ 1月ごと</p>
試験デザイン	多施設共同、第III相、ランダム化比較試験
盲検化法	二重盲検法
主要評価項目	<p>ベースラインからのLDL-C変化率(10週目と12週目の平均)</p> <p>ベースラインから12週目でのLDL-C変化率</p>
主な副次的評価項目	ベースラインから10週目と12週目の平均のLDL-C値絶対変化量
有効性	<p>ベースラインからのLDL-C値の変化率(10週目と12週目の平均)</p> <ul style="list-style-type: none"> エボロクマブ 140mg 2週ごと: -68.9% エボロクマブ 420mg 1月ごと: -70.1% プラセボ 2週ごと: 1.9% プラセボ 1月ごと: -0.4% <p>ベースラインから12週目でのLDL-C変化率</p> <ul style="list-style-type: none"> エボロクマブ 140mg 2週ごと: -68.4% エボロクマブ 420mg 1月ごと: -63.1%

	<ul style="list-style-type: none"> • プラセボ 2 週ごと:2.5% • プラセボ 1 月ごと:2.7%
安全性	重篤な有害事象は、エボロクマブを投与された患者の 4.4%、およびプラセボを投与された患者の 7.3%であった。
日本人集団における有効性	該当なし
日本人集団における安全性	該当なし

表 2-1-7-10 評価対象技術に関する臨床試験の概要(HUYGENS)[9]

試験名	HUYGENS
書誌情報	Nicholls SJ, Kataoka Y, Nissen SE, Prati F, Windecker S, Puri R, Hucko T, Aradi D, Herrman JR, Hermanides RS, Wang B, Wang H, Butters J, Di Giovanni G, Jones S, Pompili G, Psaltis PJ. Effect of Evolocumab on Coronary Plaque Phenotype and Burden in Statin-Treated Patients Following Myocardial Infarction. JACC Cardiovasc Imaging. 2022 Jul;15(7):1308-1321.
臨床試験登録情報	NCT03570697
試験を実施した場所	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、アメリカ
試験の登録期間	2018.11.19 - 2020.12.18
対象集団	心筋梗塞の既往がある高コレステロール患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> • 試験特有の活動や手続き開始前にインフォームドコンセントを提供したこと • スクリーニング時に年齢が 18 歳以上 • 非 ST 上昇型急性冠症候群による入院中に冠動脈造影の臨床的適応があり、責任病変の治療が実施されること • スクリーニング時のスタチン使用状況に基づき、実施施設検査室での LDL-C 値が以下に該当： <ul style="list-style-type: none"> －スタチン未使用:130 mg/dL 以上 －低～中強度スタチン使用:80 mg/dL 以上 －高強度スタチン使用:60 mg/dL 以上 • 地域ガイドラインに基づく標準治療として最大許容量のスタチン療法を無作為化前に実施中であること

	<ul style="list-style-type: none"> スクリーニング時のプラセボ注射を問題なく受け入れられること 該当する冠動脈造影で以下の基準をすべて満たすこと： <ul style="list-style-type: none"> 冠動脈疾患の血管造影所見があり、血管内腔径が 20% 以上減少していること(血管造影による視覚的推定) 左主冠動脈の内腔径減少が 50% 以下であること(視覚的推定)
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ST 上昇型心筋梗塞または左脚ブロック 動脈硬化性ではないと考えられる急性冠症候群 臨床的に重要な心疾患があり、冠動脈バイパス手術、PCI、弁修復/置換が試験中に必要とされる可能性があるとして研究者が判断する場合 スクリーニング前 6 週間以内に心臓手術を受けた場合 スクリーニング時にトリグリセリドが 400 mg/dL 以上 中等度から重度の腎機能障害 過去 5 年以内に悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌、子宮頸部上皮内癌、乳管内癌は除く)を有している場合 スタチン不耐性であると判断された場合 PCSK9 阻害療法を過去に受けた場合 スクリーニング前 12 か月以内に CETP 阻害剤を使用、または LDL アフェレーシスを受けた場合 他の治験に参加中、または終了後 30 日未満の場合 ベースライン OCT が技術基準を満たさない場合 妊娠中、授乳中、または試験期間中および投薬終了後 15 週間以内に妊娠または授乳を予定している場合 妊娠可能な女性で、投薬期間中および投薬終了後 15 週間にわたり避妊方法を使用する意思がない場合 投与中の製品または成分への過敏性が判明している場合
介入方法の詳細	エボロクマブ 420mg 1 月ごと
比較対照の詳細	プラセボ
試験デザイン	多施設共同、第 III 相、ランダム化比較試験
盲検化法	二重盲検法
主要評価項目	動脈セグメント全体における最小線維性被膜の厚さの変化
主な副次的評価項目	最小線維性被膜の厚さの変化率

有効性	動脈セグメント全体における最小線維性被膜の厚さの変化 エボロクマブ 420mg: 42.7 µm プラセボ: 21.5 µm
安全性	死亡率(0% vs 1.2%)および心筋梗塞発生率(0% vs 3.7%) において、エボロクマブ治療群とプラセボ治療群の間に有意な差 はなかった。注射部位反応(0% vs 1.2%)や筋肉痛(6.3% vs 7.4%)の発生率において有意な増加はなかった。
日本人集団における有効性	該当なし
日本人集団における安全性	該当なし

表 2-1-7-11 評価対象技術に関する臨床試験の概要(Koren2024)[10]

試験名	Koren2024
書誌情報	Koren MJ, Descamps O, Hata Y, Hengeveld EM, Hovingh GK, Ikonomidis I, Radu Juul Jensen MD, Langbakke IH, Martens FMAC, Søndergaard AL, Witkowski A, Koenig W. 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 Mar;12(3):174-183.
臨床試験登録情報	NCT04992065
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、アメリカ
試験の登録期間	2021.08.03 – 2022.04.26
対象集団	ASCVD 既往あり、または ASCVD と同等リスクのある高コレステロール患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> • 妊娠の可能性がない男性または女性 • ASCVD の確立された診断または ASCVD 高リスク • 同意書署名時に 40 歳以上で、ASCVD の既往歴がある • 同意書署名時に 50 歳以上で、ASCVD リスクがある • スクリーニング時に中央検査室で測定した血清 LDL-C 値が 1.8 mmol/L(70 mg/dL)以上 <p>日本人参加者の場合：</p>

	<ul style="list-style-type: none"> 40歳以上で冠動脈疾患の既往歴がある場合、血清 LDL-C 値が 2.6 mmol/L(100 mg/dL)以上 上記以外の日本人参加者では、血清 LDL-C 値が 3.1 mmol/L(120 mg/dL)以上 スタチンの最大許容量を使用していること スタチンを使用していない場合は、少なくとも2種類の異なるスタチンの全用量に対する不耐性が文書で証明されていること
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> PCSK9 阻害療法(アリロクマブまたはエボロクマブ)をスクリーニング前 90 日以内に使用、または PCSK9 siRNA 療法(インクリシラン)をスクリーニング前 12 か月以内に使用している場合 スクリーニング時に中央検査室で測定された空腹時トリグリセリド値が 4.52 mmol/L(400 mg/dL)を超える場合 スクリーニング日の 180 日前以内に心筋梗塞、脳卒中、不安定狭心症のための入院、または一過性脳虚血発作があった場合 スクリーニング時に中央検査室で測定された eGFR が 30 mL/min/1.73 m²未満の腎機能障害がある場合
介入方法の詳細	<p>NNC0385-0434 15mg 毎日</p> <p>NNC0385-0434 40mg 毎日</p> <p>NNC0385-0434 100mg 毎日</p> <p>エボロクマブ 140mg 2週ごと</p>
比較対照の詳細	プラセボ 毎日
試験デザイン	多施設共同、第 III 相、ランダム化比較試験
盲検化法	二重盲検法
主要評価項目	ベースラインから 12 週目での LDL-C 値の変化率
主な副次的評価項目	ベースラインから 12 週目での総コレステロール、HDL、VLDL、トリグリセリド、ApoA、ApoB、および ApoCIII の変化率 19 週 4 日までの有害事象発生数
有効性	<p>ベースラインから 12 週目での LDL-C 値の変化率</p> <ul style="list-style-type: none"> NNC0385-0434 15mg:-26.3% NNC0385-0434 40mg:-39.3% NNC0385-0434 100mg:-56.2%

	<ul style="list-style-type: none"> エボロクマブ 140mg:-59.6% プラセボ:5.6%
安全性	重篤な有害事象は、エボロクマブを投与された患者の6%、およびプラセボを投与された患者の9%に発現した。
日本人集団における有効性	あり
日本人集団における安全性	あり

表 2-1-7-12 評価対象技術に関する臨床試験の概要(LAPLACE-2)[11]

試験名	LAPLACE-2
書誌情報	Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, Somaratne R, Legg JC, Nelson P, Scott R, Wasserman SM, Weiss R; LAPLACE-2 Investigators. 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 May 14;311(18):1870-82.
臨床試験登録情報	NCT01763866
試験を実施した場所	17 カ国
試験の登録期間	2013-01-15 - 2013-11-12
対象集団	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
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> 18歳以上 80歳以下の男女 スタチンを服用していない場合:空腹時 LDL-C が 150 mg/dL(4.0 mmol/L)以上 非集中的なスタチン治療を受けている場合:スクリーニング時の空腹時 LDL-C が 100 mg/dL(2.6 mmol/L)以上 集中的なスタチン治療を受けている場合:スクリーニング時の空腹時 LDL-C が 80 mg/dL(2.1 mmol/L)以上 空腹時トリグリセリドが 400 mg/dL(4.5 mmol/L)以下
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> スタチン不耐性 NYHA 分類クラス III または IV の心不全 コントロールされていない高血圧 コントロールされていない心不整脈 1型糖尿病、またはコントロール不良の2型糖尿病

	<ul style="list-style-type: none"> コントロールされていない甲状腺機能低下症または甲状腺機能亢進症
<p>介入方法の詳細</p>	<p><アトルバスタチン 10mg 群></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. プラセボ 皮下注射 2 週ごと+プラセボ 内服毎日 2. プラセボ 皮下注射 1 月ごと+プラセボ 内服毎日 3. プラセボ 皮下注射 2 週ごと+エゼチミブ 10mg 内服毎日 4. プラセボ 皮下注射 1 月ごと+エゼチミブ 10mg 内服毎日 5. エボロクマブ 140mg 皮下注射 2 週ごと+プラセボ 内服毎日 6. エボロクマブ 420mg 皮下注射 1 月ごと+プラセボ 内服毎日 <p><アトルバスタチン 80mg 群></p> <ol style="list-style-type: none"> 7. プラセボ 皮下注射 2 週ごと+ プラセボ 内服毎日 8. プラセボ 皮下注射 1 月ごと+ プラセボ 内服毎日 9. プラセボ 皮下注射 2 週ごと+エゼチミブ 10mg 内服毎日 10. プラセボ 皮下注射 1 月ごと+ エゼチミブ 10mg 内服毎日 11. エボロクマブ 140mg 皮下注射 2 週ごと+ プラセボ 内服毎日 12. エボロクマブ 420mg 皮下注射 1 月ごと+ プラセボ 内服毎日 <p><ロスバスタチン 5mg 群></p> <ol style="list-style-type: none"> 13. プラセボ 皮下注射 2 週ごと 14. プラセボ 皮下注射 1 月ごと 15. エボロクマブ 140mg 皮下注射 2 週ごと 16. エボロクマブ 420mg 皮下注射 1 月ごと <p><ロスバスタチン 40mg 群></p> <ol style="list-style-type: none"> 17. プラセボ 皮下注射 2 週ごと 18. プラセボ 皮下注射 1 月ごと 19. エボロクマブ 140mg 皮下注射 2 週ごと 20. エボロクマブ 420mg 皮下注射 1 月ごと <p><シンバスタチン 40mg 群></p> <ol style="list-style-type: none"> 21. プラセボ 皮下注射 2 週ごと 22. プラセボ 皮下注射 1 月ごと

	23. エボロクマブ 140mg 皮下注射 2 週ごと 24. エボロクマブ 420mg 皮下注射 1 月ごと
比較対照の詳細	プラセボ
試験デザイン	多施設共同、第 III 相、ランダム化比較試験
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)
主な副次的評価項目	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)
有効性	LDL-C 変化率(%)(10 週目と 12 週目の平均): 1. 8.5% 2. 0.4% 3. -23.9% 4. -19.0% 5. -61.4% 6. -62.5% 7. 13.1% 8. 9.8% 9. -16.9% 10. -21.3% 11. -61.8% 12. -65.1% 13. 7.6% 14. 2.8% 15. -59.3% 16. -63.8% 17. 6.6% 18. 0% 19. -59.1% 20. -62.9% 21. 3.3% 22. 6.0% 23. -66.2% 24. -62.4%

安全性	重篤な有害事象は、エボロクマブを投与された患者の 2.1%、アトルバスタチン+エゼチミブを投与された患者で 0.9%、プラセボを投与された患者の 2.3%に発現した。 注射部位反応はエボロクマブの注射を受けた患者の 1.3%、アトルバスタチン+エゼチミブの患者で 0.9%、プラセボを投与された患者の 1.4%に発現した。
日本人集団における有効性	該当なし
日本人集団における安全性	該当なし

表 2-1-7-13 評価対象技術に関する臨床試験の概要(LAPLACE-TIMI57)[12]

試験名	LAPLACE-TIMI57
書誌情報	Giugliano RP, Desai NR, Kohli P, Rogers WJ, Somaratne R, Huang F, Liu T, Mohanavelu S, Hoffman EB, McDonald ST, Abrahamsen TE, Wasserman SM, Scott R, Sabatine MS; LAPLACE-TIMI 57 Investigators. 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 Dec 8;380(9858):2007-17.
臨床試験登録情報	NCT01380730
試験を実施した場所	アメリカ、カナダ、デンマーク、ハンガリー、チェコ
試験の登録期間	2011.07.01 – 2012.04.05
対象集団	高コレステロール血症患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> • 年齢が 18 歳以上 80 歳以下の男女 • 承認されたスタチンを使用している(エゼチミブの併用可) • 少なくとも 4 週間、安定した用量を維持していること • 空腹時 LDL-C が 85 mg/dL 以上 • 空腹時トリグリセリドが 400 mg/dL 以下
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> • 無作為化前 3 か月以内に心筋梗塞、不安定狭心症、経皮的冠動脈インターベンション、冠動脈バイパス術、または脳卒中を経験した場合

	<ul style="list-style-type: none"> 1 型糖尿病、または新規診断された/コントロール不良の 2 型糖尿病 コントロールされていない高血圧 NYHA 分類クラス III または IV の心不全、または左室駆出率が 30%未満であることが判明している場合 コントロールされていない心不整脈
介入方法の詳細	<ol style="list-style-type: none"> 1. エボロクマブ 70mg 皮下注射 2 週ごと 2. エボロクマブ 105mg 皮下注射 2 週ごと 3. エボロクマブ 140mg 皮下注射 2 週ごと 4. エボロクマブ 280mg 皮下注射 4 週ごと 5. エボロクマブ 350mg 皮下注射 4 週ごと 6. エボロクマブ 420mg 皮下注射 4 週ごと
比較対照	プラセボ
試験デザイン	多施設共同、第 II 相、ランダム化比較試験
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
主な副次的評価項目	ベースラインから 12 週目の LDL-C 絶対変化量
有効性	<p>ベースラインから 12 週目 LDL-C 変化率の群間差(対プラセボ)</p> <ul style="list-style-type: none"> エボロクマブ 70mg 皮下注射 2 週ごと:-41.8% エボロクマブ 105mg 皮下注射 2 週ごと:-60.2% エボロクマブ 140mg 皮下注射 2 週ごと:-66.1% エボロクマブ 280mg 皮下注射 4 週ごと:-41.8% エボロクマブ 350mg 皮下注射 4 週ごと:-50.0% エボロクマブ 420mg 皮下注射 4 週ごと:-50.3%
安全性	<p>重篤な有害事象は、エボロクマブ、プラセボを投与された患者のそれぞれ 1~5%、5%に発現した。</p> <p>注射部位反応はそれぞれ 1~4%、1~3%に発現した。</p>
日本人集団における有効性	該当なし
日本人集団における安全性	該当なし

表 2-1-7-14 評価対象技術に関する臨床試験の概要(Likozar2022)[13]

試験名	Likozar2022
書誌情報	Rehberger Likozar A, Šebeštjen M. Smoking and diabetes attenuate beneficial effects of PSCK9

	inhibitors on arterial wall properties in patients with very high lipoprotein (a) levels. Atheroscler Plus. 2022 Aug 2;50:1-9.
臨床試験登録情報	NCT04613167
試験を実施した場所	スロベニア
試験の登録期間	2020.11.10 – 2021.06.30
対象集団	心筋梗塞後の心血管性疾患の患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> 急性冠症候群の発症から少なくとも6か月経過していること 初回の急性冠症候群発症時の年齢が55歳以下 Lp(a)濃度が1000 mg/L以上、またはLp(a)濃度が600 mg/L以上かつLDL-Cが2.6 mmol/L以上 現行のガイドラインに基づき、心血管イベントリスク因子が最適に治療されていること
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 年齢が18歳未満または65歳を超える場合 登録前6か月以内に心筋梗塞の既往がある場合 二次性脂質異常症 重度の腎疾患(eGFR<30 mL/min/1.73m²) 中等度から重度の肝疾患(トランスアミナーゼが基準値の3倍を超える、ビリルビンが基準値の2倍を超える、またはクレアチンキナーゼが基準値の3倍を超える場合) 試験開始前6週間以内の急性疾患 薬剤成分に対するアレルギー反応の既往がある場合 妊娠中または授乳中 予後が12か月未満と見込まれる場合 追跡調査に参加する意思がない、または継続的な追跡調査が不可能な場合
介入方法の詳細	アリロクマブ 150mg2週ごと6か月 エボロクマブ 140mg2週ごと6か月
比較対照の詳細	標準的な脂質低下療法
試験デザイン	単施設、ランダム化比較試験
盲検化法	単盲検
主要評価項目	脂質パラメータの変化 動脈壁特性の変化
主な副次的評価項目	記載なし

有効性	<p>ベースラインの LDL-C</p> <ul style="list-style-type: none"> アリロクマブ: 2.2 mmol/L エボロクマブ: 2.4 mmol/L 標準的な脂質低下療法: 2.4 mmol/L <p>6 か月後の LDL-C</p> <ul style="list-style-type: none"> アリロクマブ: 0.8 mmol/L エボロクマブ: 0.9 mmol/L 標準的な脂質低下療法: 2.4 mmol/L
安全性	記載なし
日本人集団における有効性	該当なし
日本人集団における安全性	該当なし

表 2-1-7-15 評価対象技術に関する臨床試験の概要(RUTHERFORD-2)[14]

試験名	RUTHERFORD-2
書誌情報	<p>Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, Langslet G, Scott R, Olsson AG, Sullivan D, Hovingh GK, Cariou B, Gouni-Berthold I, Somaratne R, Bridges I, Scott R, Wasserman SM, Gaudet D; RUTHERFORD-2 Investigators. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2015 Jan 24;385(9965):331-40.</p>
臨床試験登録情報	NCT01763918
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
試験の登録期間	2013.02.07 - 2013.11.27
対象集団	HeFH 患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> 年齢が 18 歳以上 80 歳以下の男女 HeFH の診断がある 承認されたスタチンおよび脂質調節薬を安定して使用している

	<ul style="list-style-type: none"> スクリーニング時の空腹時 LDL-C が 100 mg/dL(2.6 mmol/L)以上 スクリーニング時の空腹時トリグリセリドが 400 mg/dL(4.5 mmol/L)以下
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ホモ接合体型家族性高コレステロール血症 LDL アフェレーシスまたは血漿アフェレーシスを受けている場合 NYHA 分類クラス III または IV の心不全 コントロールされていない心不整脈 コントロールされていない高血圧 1 型糖尿病、またはコントロール不良の 2 型糖尿病 コントロールされていない甲状腺機能低下症または甲状腺機能亢進症
介入方法の詳細	エボロクマブ 140mg2 週ごと エボロクマブ 420mg1 月ごと
比較対照の詳細	プラセボ 2 週ごと プラセボ 1 月ごと
試験デザイン	多施設共同、第 III 相、ランダム化比較試験
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 ベースラインからの LDL-C 変化率(10 週目と 12 週目の平均)
主な副次的評価項目	ベースラインからの 12 週目の LDL-C 絶対変化量、
有効性	ベースラインから 12 週目の LDL-C 変化率 <ul style="list-style-type: none"> エボロクマブ 140mg: -61.3% エボロクマブ 420mg: -55.7% プラセボ 2 週ごと: -2.0% プラセボ 2 週ごと: 5.5% ベースラインからの LDL-C 変化率(10 週目と 12 週目の平均) <ul style="list-style-type: none"> エボロクマブ 140mg: -61.2% エボロクマブ 420mg: -63.3% プラセボ 2 週ごと: -1.1% プラセボ 2 週ごと: 2.3%

安全性	重篤な有害事象は、エボロクマブ 140mg2 週ごと、エボロクマブ 140mg1 月ごと、プラセボ 2 週ごと、プラセボ 1 月ごとを投与された患者のそれぞれ、3%、4%、4%、5%に発現した。 注射部位反応はそれぞれ、5%、7%、4%、4%に発現した。
日本人集団における有効性	該当なし
日本人集団における安全性	該当なし

表 2-1-7-16 評価対象技術に関する臨床試験の概要(YUKAWA)[15]

試験名	YUKAWA
書誌情報	Hirayama A, Honarpour N, Yoshida M, Yamashita S, Huang F, Wasserman SM, Teramoto T. 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. <i>Circ J.</i> 2014;78(5):1073-82.
臨床試験登録情報	NCT01652703
試験を実施した場所	日本
試験の登録期間	2012.07.10 - 2013.05.14
対象集団	心血管イベントリスクの高い患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> • 日本人成人(20~80 歳) • スタチンを使用している(エゼチミブ併用可) • 少なくとも 4 週間、安定した用量を維持していること • 空腹時 LDL-C が 115 mg/dL(3.0 mmol/L)以上 • 空腹時トリグリセリドが 400 mg/dL(4.5 mmol/L)以下
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> • NYHA 分類クラス III または IV の心不全 • コントロール不良の高血圧 • 新規診断された、またはコントロール不良の 2 型糖尿病 • 左室駆出率が 30%未満であることが判明している場合 • 心筋梗塞、不安定狭心症、経皮的冠動脈インターベンション、冠動脈バイパス術、脳卒中の既往 • 無作為化後 6 か月以内に予定されている心臓手術または血行再建術 • コントロールされていない心不整脈

介入方法の詳細	エボロクマブ 70mg2 週ごと エボロクマブ 140mg2 週ごと エボロクマブ 280mg1 月ごと エボロクマブ 420mg1 月ごと
比較対照の詳細	プラセボ 2 週ごと プラセボ 1 月ごと
試験デザイン	多施設共同、第 II 相、ランダム化比較試験
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
主な副次的評価項目	ベースラインから 12 週目の LDL-C 絶対変化量
有効性	ベースラインから 12 週目の LDL-C 変化率の群間差(対プラセボ) <ul style="list-style-type: none"> • エボロクマブ 70mg: -52.9% • エボロクマブ 140mg: -68.6% • エボロクマブ 280mg: -58.2% • エボロクマブ 420mg: -63.9%
安全性	重篤な有害事象は、エボロクマブ、プラセボを投与された患者のそれぞれ 1.9~3.8%、0%に発現した。 注射部位反応はそれぞれ 0~3.8%、0%に発現した。
日本人集団における有効性	上記
日本人集団における安全性	上記

表 2-1-7-17 評価対象技術に関する臨床試験の概要(YUKAWA-2)[16]

試験名	YUKAWA-2
書誌情報	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 Jan 1;117(1):40-7.
臨床試験登録情報	NCT01953328
試験を実施した場所	日本
試験の登録期間	2013.10 - 2014.06
対象集団	心血管イベントリスクの高い患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> • 日本人成人(男性または女性)、年齢 20~85 歳

	<ul style="list-style-type: none"> スタチンを安定した用量で4週間以上服用していること 空腹時 LDL-C が 100 mg/dL 以上 空腹時トリグリセリドが 400 mg/dL 以下 心血管イベントの高リスク群に属すること
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> NYHA 分類クラス III または IV の心不全 コントロールされていない心不整脈 コントロールされていない高血圧 1 型糖尿病、またはコントロール不良の 2 型糖尿病 コントロールされていない甲状腺機能低下症または甲状腺機能亢進症
介入方法の詳細	<p><アトルバスタチン 20mg 群> プラセボ 皮下注射 2 週ごと プラセボ 皮下注射 1 月ごと エボロクマブ 140mg 皮下注射 2 週ごと エボロクマブ 420mg 皮下注射 1 月ごと</p> <p><アトルバスタチン 5mg 群> プラセボ 皮下注射 2 週ごと プラセボ 皮下注射 1 月ごと エボロクマブ 140mg 皮下注射 2 週ごと エボロクマブ 420mg 皮下注射 1 月ごと</p>
比較対照の詳細	プラセボ
試験デザイン	多施設共同、第 III 相、ランダム化比較試験
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(12 週目、10 週目と 12 週目の平均)
主な副次的評価項目	ベースラインから 12 週目の LDL-C 絶対変化量
有効性	<p><アトルバスタチン 20mg 群></p> <ul style="list-style-type: none"> エボロクマブ 140mg 皮下注射 2 週ごと:-75.9% エボロクマブ 420mg 皮下注射 1 月ごと:-66.9% <p><アトルバスタチン 5mg 群></p> <ul style="list-style-type: none"> エボロクマブ 140mg 皮下注射 2 週ごと:-74.9% エボロクマブ 420mg 皮下注射 1 月ごと:-69.9%
安全性	重篤な有害事象は、エボロクマブを投与された患者の 0.5%、プラセボを投与された患者の 2.5%に発現した。

	注射部位反応はエボロクマブの注射を受けた患者の 2.5%、プラセボを投与された患者の 2.5%に発現した。
日本人集団における有効性	上記
日本人集団における安全性	上記

2.2 製造販売業者によるシステマティックレビューと公的分析におけるレビュー結果の概要

2.2.1 製造販売業者によるシステマティックレビューについて

製造販売業者はインクリシランの追加的有用性を検討するため、対象集団を最大耐用量の HMG-CoA 還元酵素阻害薬で効果不十分な非 FH または FH 患者、対象とする介入をインクリシラン、エボロクマブ、プラセボもしくは SoC、アウトカムを LDL-C 変化量および治療中断・治療アドヒアランスの 2 つとして SR を実施した。

製造販売業者は LDL-C 変化量について、既報の NMA(Burnett2022)[17]に追加する形で検索を行った。Burnett2022 では MEDLINE、Embase、CENTRAL、Web of Science を対象に 2021 年 2 月に文献検索を実施した。Burnett2022 に対する追加的な SR として、医中誌 Web を除くデータベースについて、Burnett2022 の検索実施時点である 2021 年以降、および、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。SR の結果、21 件の文献から 17 試験の臨床研究が同定されたが、インクリシランとエボロクマブの有効性・安全性を直接比較した RCT は存在しなかった。SR によりインクリシランと SoC を比較した 7 試験(ORION-1[1]、9[2]、10[3]、11[3]、14[4]、15[5]、18[6])、エボロクマブと SoC を比較した 10 試験(FOURIER[7]、HUA TUO[8]、HUYGENS[9]、Koren2024[10]、LAPLACE-2[11]、LAPLACE-TIMI57[12]、Likozar2022[13]、RUTHERFORD-2[14]、YUKAWA[15]、YUKAWA-2[16])が特定された。これらの試験のうち、FH(HeFH)のみを対象としたものはインクリシランと SoC を比較した 1 試験(ORION-9[2])と、エボロクマブと SoC を比較した 1 試験(RUTHERFORD-2[14])であった。インクリシランの非 FH と FH(HeFH)のサブグループ解析をそれぞれ報告した試験は 1 件(ORION-15[5])であった。

製造販売業者は治療中断・治療アドヒアランスについて、MEDLINE、Embase、医中誌 Web を用いた文献検索および Grey literature の検索を行い、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 件の観察研究を同定した[18]。

2.2.2 公的分析におけるレビュー結果の概要

公的分析は、対象集団を最大耐用量の HMG-CoA 還元酵素阻害薬で効果不十分な非 FH または FH 患者、比較対照技術をエボロクマブ、プラセボもしくは SoC、アウトカムを LDL-C とした SR を実施した。その結果、16 件の文献から 17 試験の臨床研究が同定された。

製造販売業者と公的分析が特定した文献数には乖離があるが、それは製造販売業者の特定した文献の中には、同じ試験に関する追加報告が含まれていることなどによるためであり、公的分析が特定した 17 試験は全て製造販売業者の SR でも特定されていた。

【製造販売業者の提出資料(システマティックレビュー)に対するレビュー結果】

システマティックレビューの結果は、製造販売業者の提出したものと

- 完全に一致している。
- おおむね一致し、追加的有用性の評価に重要な論文はすべて含まれている。
- 結果に解離があり、追加的有用性評価に重要な文献が欠けている。
- その他()

2.3 製造販売業者による追加的有用性評価と公的分析におけるレビュー結果の概要

2.3.1 製造販売業者による追加的有用性評価と公的分析におけるレビュー結果の概要

製造販売業者は、分析対象集団における評価対象技術の比較対照技術に対する追加的有用性を評価するために、アウトカムを LDL-C 変化量および治療中断・治療アドヒアランスの 2 つと設定し、以下のように評価した。

• 分析対象集団(a)

製造販売業者は、SR の結果収集されたインクリシランとプラセボを比較した 7 試験のうち 6 試験(ORION-1[1]、10[3]、11[3]、14[4]、15[5]、18[6])はいずれも対象患者に一部 FH 患者を含み、FH と非 FH を区別できないため臨床的観点から劣後しており、唯一非 FH のサブグループ解析結果を報告している ORION-15 試験のサブグループ結果を用いることが、当該試験の対象集団が日本人であることも考慮すると追加的有用性の評価により適切であると考えた。ORION-15 における非 FH 患者のサブグループの結果、インクリシラン群とプラセボ群における 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ことから、製造販売業者はインクリシランが SoC に対して追加的有用性を有すると判断した。

• 分析対象集団(b)

製造販売業者は、実施した SR の結果、インクリシランとエボロクマブを直接比較した試験はなかったため、間接比較を行った。分析対象集団(a)と同様、インクリシランに関しては ORION-15 の非 FH のサブグループ解析結果のみを利用した。一方、エボロクマブを対象とした試験で非 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、特定された文献のうち、FH に限定した RUTHERFORD-2 試験を除外し、FH に限定しない 9 試験(FOURIER[7]、HUA TUO[8]、HUYGENS[9]、Koren2024[10]、LAPLACE-2[11]、LAPLACE-TIMI57[12]、Likozar2022[13]、YUKAWA[15]、YUKAWA-2[16])を組み入れ対象とした。そのうち、HUYGENS[9]はエボロクマブの投与量が異なるため、分析から除外した。固定効果モデル及び変量効果モデルの NMA の結果、LDL-C 変化量の群間差[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有意な群間差は認められなかった。

治療中断・治療アドヒアランスについて、SRの結果、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(インクリシラン: 852 人、エボロクマブ: 27,171 人)を対象に 12 か月のアドヒアランス及び治療継続率を報告した後ろ向き観察研究の学会報告[18]が特定された。アドヒアランスは 12 か月の観察期間中、処方された薬剤によりカバーされた日数の割合(PDC: proportion of days covered)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薬剤間で比較を行った。治療中断は、エボロクマブでは投与間隔が 60 日、インクリシランでは 90 日を超える場合と定義した。同学会報告によると、12 か月時点での平均 PDC(標準偏差)は、それぞれインクリシランで 0.90(0.20)、エボロクマブで 0.70(0.30)であり、インクリシランで統計的に有意に高かった。また、12 か月時点での治療継続率は、インクリシランで 80.2%、エボロクマブで 56.3%であった。製造販売業者は、以上の結果を総合的に考慮すると、インクリシランのエボロクマブに対する追加的有用性が示されていると主張した。

• 分析対象集団(c)および(d)

分析対象集団(b)と同様に SRの結果、LDL-C の変化量についてインクリシランとエボロクマブを直接比較した試験はなかったため、間接比較を行った。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が分けられているが、HeFH のみを対象とした 2 試験(ORION-9[2]、RUTHERFORD-2[14])では、ASCVD 既往の有無によるサブグループ解析結果の利用可能性が限られていることから、対象集団(c)(d)を合わせて評価した。また ORION-15[5]は HeFH のサブグループ解析結果が報告されているため、NMA に包含された。上記 3 つの試験を包含した NMA の結果、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インクリシランに比べエボロクマブの方が 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。

治療中断・治療アドヒアランスについては、分析対象集団(b)と同様に、米国の US Komodo Health database を用いてインクリシランやエボロクマブの 12 か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の学会報告[18]における結果より、製造販売業者はインクリシランの治療アドヒアランスがより高いと考えた。なお、製造販売業者は、当該研究では FH と非 FH が混在している点を限界点として挙げている。

製造販売業者は、以上の結果を総合的に考慮すると、分析対象集団(c)(d)について、インクリシランはエボロクマブに対して追加的有用性が示されていると主張した。

2.3.2 公的分析におけるレビュー結果の概要

公的分析は、評価対象技術の特性を評価する上で、臨床的な有効性・安全性・健康関連 QOL を考慮し、製造販売業者が設定した 2 つのアウトカムのうち、LDL-C 変化量を適切なアウトカムとして設定した。製造販売業者が追加的有用性評価の指標として用いた治療中断・治療アドヒアランスは、実際に行われた医療の過程を示すプロセス指標の側面が強く、真のアウトカム指標を測定しているとは言いがたい部分があるため、公的分析においては追加的有用性評価のアウトカムとして設定しなかった。製造販売業者は上記の観察研究の学会報告[18]に基づいて、各集団においてインクリシランがエボロクマブよりも治療アドヒアランス高いと判断したが、公的分析では、以下の理由より、仮に治療中断・治療アドヒアランスをアウトカムに含めた場合でも、当該文献の情報に基づいてインクリシランのエボロクマブに対する追加的有用性を評価することは困難であると考えられる。

- 観察期間が 12 か月と短く、特に投与間隔の長いインクリシランの長期の治療中断や治療アドヒアランスを評価するために十分ではない
- 後ろ向き観察研究であり、交絡因子等によるバイアスの存在が懸念される一方で、背景因子の調整方法などの詳細な記載がなく、その妥当性について評価を行うことが困難である。その他の分析方法についても利用可能な情報が限られることから詳細な評価が困難である。
- アメリカのデータベースを利用した研究であり、当該研究の結果が日本の臨床実態を反映しているかは不明である。
- レセプト上で一定の処方間隔がある場合に治療中止を仮定しているが、レセプト上のこのような定義で一律に中止を仮定することには課題がある。
- インクリシランやエボロクマブについて、レセプトやレジストリ、あるいは臨床試験の単群のデータを用いて治療アドヒアランスの検討が行われており、エボロクマブの高い治療継続率を報告した報告も数多くある[19-21]。日本の報告としては、Hirayama らが、日本人を対象としたエボロクマブの臨床試験である YUKAWA-1 と YUKAWA-2 の参加者を対象とした、オープンラベルの延長試験の結果がある[22]。同文献によると、2-5 年間のエボロクマブ投与期間において、86%がエボロクマブの治療を継続したとされている。したがって、製造販売業者の引用した観察研究のみから、インクリシランの治療アドヒアランスがエボロクマブよりも明確に高いと判断することは困難である。

• 分析対象集団(a)

製造販売業者は、SR により収集されたインクリシランと SoC を比較した 7 試験のうち、唯一非 FH のサブグループ解析結果を報告している ORION-15 試験のサブグループ結果のみを用

いることが、当該試験の対象集団が日本人であることも考慮すると追加的有用性の評価により適切であると考えた。

ただし、ORION-15 は第 II 相試験であり、そのサブグループ結果のみ(インクリシラン: n = 84、プラセボ:n= 42)に基づき、例えば ORION-10 試験(インクリシラン: n = 691、プラセボ: n= 666)や 11 試験(インクリシラン: n = 724、プラセボ:n= 739)などの第 III 相試験を除外して追加的有用性の評価を行うことは、評価結果に不確実性をもたらすと考えられる。

また、インクリシランの各試験における FH 患者の割合などを表 2-3-2-1 に示した。ORION-15 以外の臨床試験の患者集団における FH の割合が約 1~10%程度であることを考慮すると、FH 患者をわずかにでも含むことを理由に、他の海外試験をすべて除外するのは課題が残る。なお、審査報告書によれば、インクリシランの有効性には民族差は確認されていないとされている。公的分析がこの点について製造販売業者に対して照会を行ったところ、有効性について明確な民族差が存在することを示唆する回答は得られなかった。

表 2-3-2-1 各試験における FH 患者の割合

試験名	対象者	試験フェーズ	介入群	対照群	介入群 参加人数	対照群 参加人数	介入群 FH患者割合	対照群 FH患者割合
ORION_1	非FH	第II相	インクリシラン	プラセボ	59	61	5.0%	5.0%
ORION_10	非FH	第III相	インクリシラン	プラセボ	691	666	1.0%	1.5%
ORION_11	非FH	第III相	インクリシラン	プラセボ	724	739	1.7%	1.7%
ORION_14	非FH	第I相	インクリシラン	プラセボ	15	10	不明	不明
ORION_15_all	非FH	第II相	インクリシラン	プラセボ	96	56	13.1%	24.6%
ORION_15_nonFH	非FH	第II相	インクリシラン	プラセボ	84	42	0.0%	0.0%
ORION_18	非FH	第III相	インクリシラン	プラセボ	145	134	10.0%	10.9%
Koren2024	非FH	第II相	エボクマブ	プラセボ	54	54	4.0%	11.0%
HUA TUO	非FH	第III相	エボクマブ	プラセボ	79	41	不明	不明
Likozar2022	非FH	不明	エボクマブ	プラセボ	31	34	不明	不明
HUYGENS	非FH	第III相	エボクマブ	プラセボ	80	81	不明	不明
FOURIER	非FH	第III相	エボクマブ	プラセボ	13784	13780	不明	不明
YUKAWA_2	非FH	第III相	エボクマブ	プラセボ	51	51	5.0%	6.0%
YUKAWA	非FH	第II相	エボクマブ	プラセボ	52	52	不明	不明
LAPLACE_2_atr_10mg	非FH	第III相	エボクマブ	プラセボ	110	56	不明	不明
LAPLACE_2_atr_80mg	非FH	第III相	エボクマブ	プラセボ	109	55	不明	不明
LAPLACE_2_sim_40mg	非FH	第III相	エボクマブ	プラセボ	112	56	不明	不明
LAPLACE_2_ros_5mg	非FH	第III相	エボクマブ	プラセボ	113	58	不明	不明
LAPLACE_2_ros_40mg	非FH	第III相	エボクマブ	プラセボ	111	56	不明	不明
LAPLACE_TIMI 57	非FH	第II相	エボクマブ	プラセボ	78	78	不明	不明
ORION_9	FH	第III相	インクリシラン	プラセボ	232	232	100%	100%
ORION_15_FH	FH	第II相	インクリシラン	プラセボ	12	14	100%	100%
RUTHERFORD_2	FH	第III相	エボクマブ	プラセボ	110	54	100%	100%

そのため、公的分析では ORION-15 以外の海外試験も含めた試験によるメタ解析に基づいて追加的有用性を評価した。SR で同定された試験のうち、ORION-14[4]は第 I 相試験でサンプルサイズも小さいため除外し、最終的に 5 試験(ORION-1[1]、10[3]、11[3]、15[5]、18[6])のメタ解析を実施した。その結果、インクリシラン群とプラセボ群の LDL-C 変化率における固定効果モデルおよび変量効果モデルの群間差[95%CrI]は、それぞれ-53.11%[-54.62, -51.59]、-56.01%[-64.61, -47.41]であった。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ため(図 2-3-2-1)、公的分析は分析対象集団(a)についてインクリシランの追加的有用性が示されていると判断した。

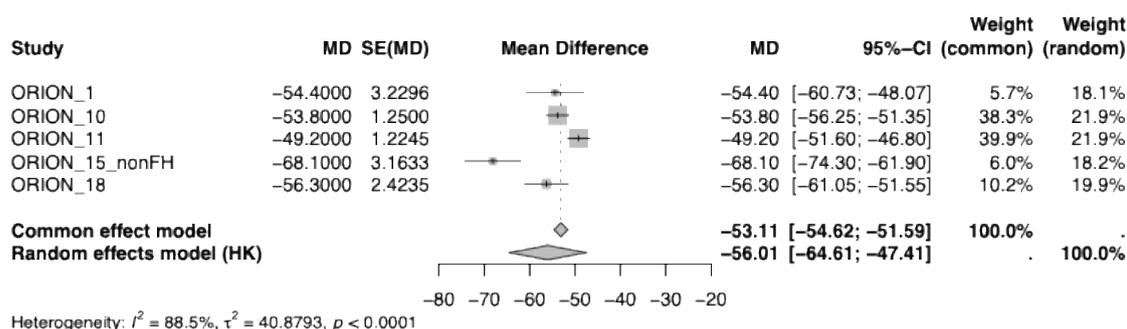


図 2-3-2-1: LDL-C 変化率についてのインクリシランとプラセボの比較結果(分析対象集団 (a)(b))

• 分析対象集団(b)

分析対象集団(a)と同様に、製造販売業者はインクリシランのエビデンスとして ORION-15 試験の非 FH のサブグループ結果のみを使用した。このことには、前述の課題がある上に、製造販売業者はエボロクマブについては非 FH に限定していない、あるいは非 FH の扱い方が不明(臨床試験の組み入れ基準には含まれる)である 8 試験(FOURIER[7]、HUA TUO[8]、Koren2024[10]、LAPLACE-2[11]、LAPLACE-TIMI57[12]、Likozar2022[13]、YUKAWA[15]、YUKAWA-2[16])を含めているため、群間での対象文献の組み入れ基準が異なっている点でも課題がある。

したがって、公的分析ではインクリシランの追加的有用性評価にあたり、インクリシランについては ORION-15 試験のサブグループ結果以外に 4 試験(ORION-1[1]、10[3]、11[3]、18[6])を含めた。また、エボロクマブについては製造販売業者と同様の 7 試験(FOURIER[7]、HUA TUO[8]、Koren2024[10]、LAPLACE-2[11]、LAPLACE-TIMI57[12]、YUKAWA[15]、YUKAWA-2[16])を含め、Likozar2022[13]は解析に必要なデータが一部報告されておらず、著者に問い合わせを行ったが返答が得られなかったため、量的統合から除外した。また、HUYGENS[9]はエボロクマブの投与量が異なるため、製造販売業者と同様に量的統合から除外した。

公的分析では、上記の試験を用いた NMA による間接比較の実施を検討したが、心血管イベントリスクの定義、アウトカム測定時点、心血管イベントの既往を有する患者の割合、ベースラインの治療、研究実施時期が一定でないなど、インクリシランとエボロクマブの試験間の異質性が非常に大きく、結果に高い不確実性を伴うことが予想されることから、NMA は実施せず、インクリシランおよびエボロクマブに関する試験について、それぞれプラセボとの比較によるメタ解析を実施した。メタ解析の結果、インクリシランとプラセボの比較では、LDL-C 変化率における固定効果モデルおよび変量効果モデルの群間差[95%CrI]は、それぞれ-53.11%[-54.62, -51.59]、および-56.01%[-64.61, -47.41]であった(図 2-3-2-1)。エボロクマブとプラセボの比較では、固定効果モデルおよび変量効果モデルにおける群間差[95%CrI]は、それぞれ-62.05%[-

62.91, -61.18]、-68.53%[-71.71, -65.34]であった(図 2-3-2-2)。インクリシランよりもエボロクマブの方がプラセボと比較した LDL-C 変化量が大きい結果が得られたものの、前述の通り、インクリシランとエボロクマブの試験間の異質性が非常に大きいことから、2 剤の有効性の優劣について明確に解釈することは困難であると考えられる。

これらの結果を単純に比較することは難しいものの、公的分析は、少なくともインクリシランがエボロクマブよりも LDL-C を有意に減少させることを示す結果であるとは考えられないことから、インクリシランのエボロクマブに対する追加的有用性は示されていないと判断した。

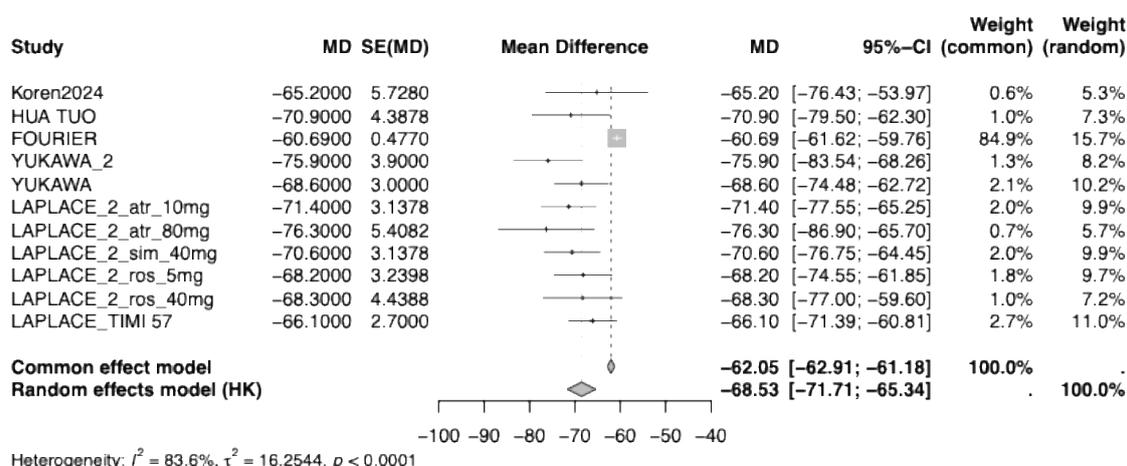


図 2-3-2-2: LDL-C 変化率についてのエボロクマブとプラセボの比較結果(分析対象集団 (b))

• 分析対象集団(c)(d)

製造販売業者は、HeFH を対象とした 2 試験(インクリシラン:ORION-9[2]、エボロクマブ: RUTHERFORD-2[14])および ORION-15[5]の HeFH サブグループの解析結果を用いて NMA を実施した。この際、すべての研究において、HeFH 集団において ASCVD 既往の有無によるサブグループ解析結果が報告されていないため、分析対象集団(c)(d)を統合して評価せざるを得なかった。公的分析は、現状で利用可能なエビデンスを考慮すると、製造販売業者の手法は受け入れ可能であると考えた。ただし、分析対象集団(b)と同様に、これらの試験間の異質性が大きく、間接比較の結果の不確実性が大きいことが予想されるため、NMA は実施せずインクリシランに関する試験について、それぞれプラセボとの比較によるメタ解析を実施した。その結果、固定効果モデル及び変量効果モデルにおけるインクリシランのプラセボと比較した LDL-C 変化量の群間差[95%CrI]はそれぞれ-45.59%[-49.55, -41.62]、-48.76%[-120.95, 23.44]であった(図 2-3-2-3)。エボロクマブ群の試験は RUTHERFORD-2 試験のみであり、エボロクマブのプラセボと比較した LDL-C 変化量の群間差[95%CI]は-59.2%[-65.1, -53.4]であった。いずれも点推定値はインクリシランに比べ、エボロクマブの方が LDL-C を減少させる傾向で

あった。この結果より、LDL-C の減少効果においてエボロクマブでインクリシランよりも LDL-C を減少させる結果が得られたが、前述した試験間の異質性から、2 剤の優劣について明確に判断することは困難であると考えられる。しかしながら公的分析は、少なくとも上記はインクリシランがエボロクマブよりも LDL-C を有意に減少させることを示す結果であるとは考えられないことから、インクリシランのエボロクマブに対する追加的有用性は示されていないと判断した。

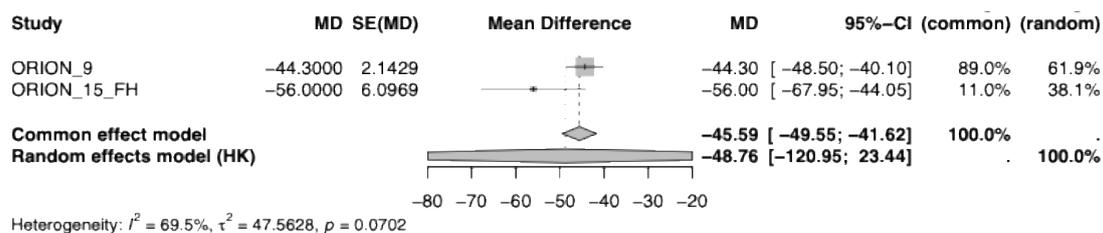


図 2-3-2-3: LDL-C 変化率についてのインクリシランとプラセボの比較結果(分析対象集団 (c)(d))

2.4 追加的有用性に関する評価

公的分析は、製造販売業者の報告書及び公的分析の SR に基づいて、分析対象集団 (a)(b)(c)(d)におけるインクリシランの追加的有用性を評価した。結果を表 2-4-1～2-4-4 に要約する。

表 2-4-1 分析対象集団(a)におけるインクリシランの追加的有用性に関する評価

対象集団	動脈硬化性疾患の既往がある非 FH 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者
介入	インクリシラン+標準治療(SoC)
比較対照	プラセボ+標準治療(SoC)
アウトカム	LDL-C 変化量
追加的有用性	<input checked="" type="checkbox"/> 追加的有用性が示されている <input type="checkbox"/> 追加的有用性が示されていない <input type="checkbox"/> 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」 <input type="checkbox"/> その他()
判断の根拠となったデータ	<input checked="" type="checkbox"/> RCT のメタアナリシス <input type="checkbox"/> 単一の RCT <input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input type="checkbox"/> RCT の間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input type="checkbox"/> その他()
追加的有用性を判断した理由	<p>公的分析ではインクリシランとプラセボを比較した 5 つの RCT(ORION-1、10、11、15、18)のメタ解析を行った結果、インクリシラン群とプラセボ群の LDL-C 変化率における群間差[95%CrI]は、固定効果モデルで-53.11%[-54.62, -51.59]、変量効果モデルで-56.01%[-64.61, -47.41]であった。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ため、インクリシランの SoC に対する追加的有用性が示されていると判断した。</p>

表 2-4-2 分析対象集団(b)におけるインクリシランの追加的有用性に関する評価

対象集団	動脈硬化性疾患の既往がある非 FH 患者のうち、集団(a)に該当しない者
介入	インクリシラン+標準治療(SoC)
比較対照	エボロクマブ+標準治療(SoC)
アウトカム	LDL-C 変化量
追加的有用性	<input type="checkbox"/> 追加的有用性が示されている <input checked="" type="checkbox"/> 追加的有用性が示されていない <input type="checkbox"/> 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」 <input type="checkbox"/> その他()
判断の根拠となったデータ	<input checked="" type="checkbox"/> RCT のメタアナリシス <input type="checkbox"/> 単一の RCT <input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input type="checkbox"/> RCT の間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input type="checkbox"/> その他()
追加的有用性を判断した理由	<p>公的分析では、特定されたインクリシランとエボロクマブの試験間に高い異質性があり、結果の不確実性が高いことが懸念されることから NMA を行わず、インクリシランとエボロクマブについて、それぞれプラセボとの比較試験のメタ解析を行った。分析対象集団(a)と同様、インクリシランに関しては 5 つの RCT(ORION-1、10、11、15、18)のメタ解析を行った。エボロクマブに関しては、7 つの RCT(FOURIER、HUA TUO、Koren2024、LAPLACE-2、LAPLACE-TIMI57、YUKAWA、YUKAWA-2)のメタ解析を行った。メタ解析の結果、インクリシランとプラセボの比較では、LDL-C 変化率における固定効果モデルおよび変量効果モデルの群間差[95%CrI]は、それぞれ-53.11%[-54.62, -51.59]、および-56.01%[-64.61, -47.41]であった。エボロクマブとプラセボの比較では、固定効果モデルおよび変量効果モデルの群間差[95%CrI]は、それぞれ-62.05%[-62.91, -61.18]、-68.53%[-71.71, -65.34]であった。結果の不確実性を考慮すると 2 剤の有効性について明確に解釈することは困難であるが、少なくともインクリシランがエボロクマブよりも LDL-C を有意に減少させることを示す結果であるとは考えられないことから、インクリシランのエボロクマブに対する追加的有用性は示されていないと判断した。</p>

表 2-4-3 分析対象集団(c)におけるインクリシランの追加的有用性に関する評価

対象集団	FH で動脈硬化性疾患の既往がある者
介入	インクリシラン+標準治療(SoC)
比較対照	エボロクマブ+標準治療(SoC)
アウトカム	LDL-C の変化量
追加的有用性	<input type="checkbox"/> 追加的有用性が示されている <input checked="" type="checkbox"/> 追加的有用性が示されていない <input type="checkbox"/> 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」 <input type="checkbox"/> その他()
判断の根拠となったデータ	<input checked="" type="checkbox"/> RCT のメタアナリシス <input type="checkbox"/> 単一の RCT <input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input type="checkbox"/> RCT の間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input type="checkbox"/> その他()
追加的有用性を判断した理由	<p>製造販売業者は、特定されたすべての試験において、HeFH 集団での ASCVD 既往の有無によるサブグループ解析結果が報告されていないため、分析対象集団(c)(d)をあわせて評価した。公的分析は、製造販売業者の使用した、HeFH を対象とした 2 試験(インクリシラン:ORION-9、エボロクマブ: RUTHERFORD-2)および ORION-15 の HeFH サブグループ解析結果を用いて追加的有用性評価を行った。これらの試験間の異質性が大きく、間接比較の結果の不確実性が大きいことが予想されるため、インクリシランに関する試験についてプラセボとの比較によるメタ解析を実施した。その結果、固定効果モデル及び変量効果モデルにおける、インクリシランのプラセボと比較した LDL-C 変化量の群間差[95%CrI]はそれぞれ-45.59%[-49.55,-41.62]、-48.76%[-120.95,23.44]であった。エボロクマブ群の試験は RUTHERFORD-2 試験のみであり、固定効果モデル及び変量効果モデルにおけるエボロクマブのプラセボと比較した LDL-C 変化量の群間差は、-59.2%[-65.1,-53.4]であった。いずれも点推定値はインクリシランに比べエボロクマブの方が LDL-C を減少させる傾向であった。試験間の異質性から、2 剤の優劣について明確に判断することは困難である一方で、少なくともインクリシランがエボロクマブよりも LDL-C を有意に減少させることを示す結果であるとは考えられないことから、インクリシランのエボロクマブに対する追加的有用性は示されていないと判断した。</p>

表 2-4-4 分析対象集団(d)におけるインクリシランの追加的有用性に関する評価

対象集団	動脈硬化性疾患の既往がある FH 患者
介入	インクリシラン+標準治療(SoC)
比較対照	エボロクマブ+標準治療(SoC)
アウトカム	LDL-C 変化量
追加的有用性	<input type="checkbox"/> 追加的有用性が示されている <input checked="" type="checkbox"/> 追加的有用性が示されていない <input type="checkbox"/> 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」 <input type="checkbox"/> その他()
判断の根拠となったデータ	<input checked="" type="checkbox"/> RCT のメタアナリシス <input type="checkbox"/> 単一の RCT <input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input type="checkbox"/> RCT の間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input type="checkbox"/> その他()
追加的有用性を判断した理由	<p>前述の通り、分析対象集団(c) と(d)を区別した利用可能なエビデンスが限られることから、公的分析では製造販売業者の主張を受け入れ、分析対象集団(c)(d)を合わせて評価した。公的分析がインクリシランの追加的有用性が示されていないと判断した理由については、上記の分析対象集団(c)と同様である。</p>

【製造販売業者の提出資料(追加的有用性)に対するレビュー結果】

分析対象集団(a)

得られたデータに基づくと、評価対象技術は比較対照技術に対し

- 追加的有用性が示されているため、費用効果分析が妥当である。
- 追加的有用性が示されていないため、費用最小化分析が妥当である。
- 効果が劣ると考えられたため、費用対効果の分析は実施しない。
- その他()

分析対象集団(b)

得られたデータに基づくと、評価対象技術は比較対照技術に対し

- 追加的有用性が示されているため、費用効果分析が妥当である。
- 追加的有用性が示されていないため、費用最小化分析が妥当である。
- 効果が劣ると考えられたため、費用対効果の分析は実施しない。
- その他()

分析対象集団(c)

得られたデータに基づくと、評価対象技術は比較対照技術に対し

- 追加的有用性が示されているため、費用効果分析が妥当である。
- 追加的有用性が示されていないため、費用最小化分析が妥当である。
- 効果が劣ると考えられたため、費用対効果の分析は実施しない。
- その他()

分析対象集団(d)

得られたデータに基づくと、評価対象技術は比較対照技術に対し

- 追加的有用性が示されているため、費用効果分析が妥当である。
- 追加的有用性が示されていないため、費用最小化分析が妥当である。
- 効果が劣ると考えられたため、費用対効果の分析は実施しない。
- その他()

3. 費用対効果の評価

3.1 製造販売業者による費用対効果評価と公的分析におけるレビュー結果の概要

3.1.1 SoC(分析対象集団(a))およびエポロクマブ(分析対象集団(b)~(d))と比較した費用効果分析の概要

製造販売業者が実施した分析対象集団(a)~(d)における費用効果分析は、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マルコフモデルを用いて行われた(図 3-1-1-1)。

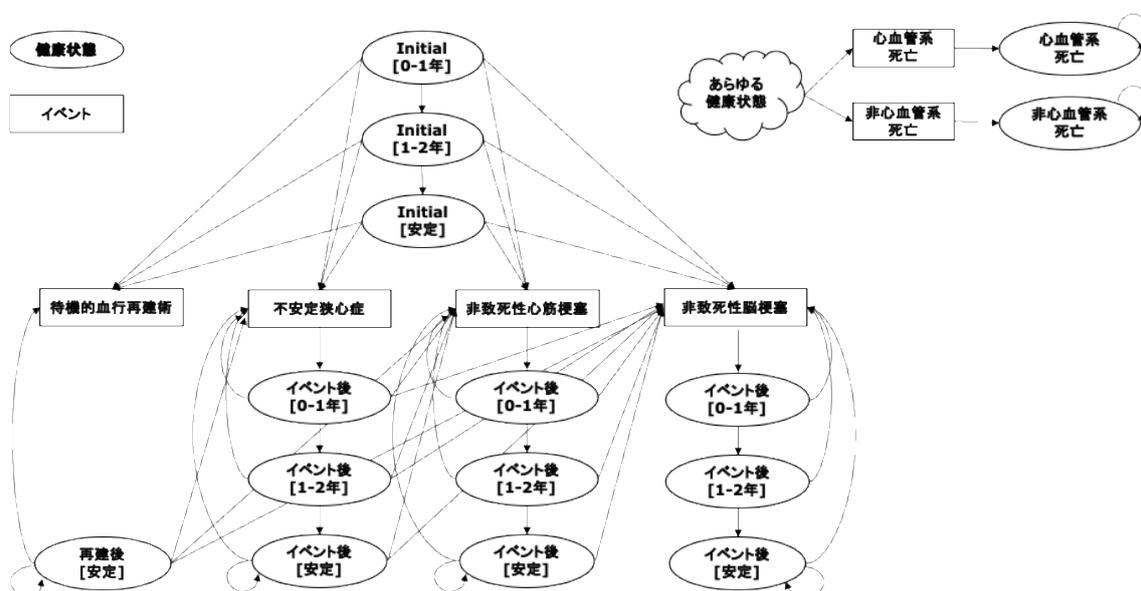


図 3-1-1-1 モデル構造(製造販売業者報告書[23]の図を改変)

- 英国 NICE におけるインクリシランの費用対効果評価 TA733[24]のために構築した製造販売業者の提出モデルをベースに、日本の分析枠組みにのっとる形で本分析用に新たに構築したモデルが用いられた。モデルは図 3-1-1-1 に示す通り、初期状態(Initial)、CV イベント(脳卒中、心筋梗塞、および不安定狭心症)の有無やその時間経過別に 15 の健康状態から構成され、分析サイクルは 1 年、分析期間は生涯とし、半サイクル補正を適用した。分析対象集団(a)および(b)は「Initial (0-1 年)」の状態からモデルにエントリーし、分析対象集団(c)および(d)は「Initial (安定)」の状態からモデルにエントリーする。
- ベースライン CV イベントリスク(%/年)は英国集団を対象としたデータ(Clinical Practice Research Datalink (CPRD))を参照しているため、Global Burden of Disease Study に基づき、各 CV イベントリスクに対して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。治療効果は追加的有用性として評価した、各薬剤投与による LDL-C の変化率の結果を用いた。分析対象集団(b)~(d)では、インクリシランとエボロクマブの間で有意差は認められなかったため、両群とも同じ LDL-C 変化率が設定された。LDL-C の単位変化(1mmol/L)あたりの、各 CV イベント発生率の相対リスク(RR)を生涯にわたって適用した。

- 各 CV イベント後の QOL 値は、英国 Health Survey for England (HSE) データを基に推計された。各健康状態の QOL 値に年齢別日本国民標準値を乗じることで、各健康状態の QOL 値を補正した。薬剤費、管理費用に関しては標準的な診療プロセスに基づき積み上げで算定され、CV イベント時の治療費用は文献から引用された。上述の内容を含めて、製造販売業者の費用効果分析の手法を、表 3-1-1-1 に示す。

表 3-1-1-1 分析対象集団(a)~(d)における製造販売業者の費用対効果評価の手法

項目	内容	製造販売業者の報告書における該当箇所(ページ)
分析対象とする集団	[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 (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	34
シミュレーション開始時点での患者の年齢、性別割合、糖尿病割合、LDL-C	年齢中央値、女性割合、糖尿病割合、LDL-C はそれぞれ下記の通り (a) 63.0 歳、22.2%、60.6%、128.6mg/dL (b) 63.0 歳、22.2%、60.6%、112.2mg/dL (c) 56.9 歳、44.6%、23.5%、140.0mg/dL (d) 56.9 歳、44.6%、23.5%、140.0mg/dL	129
比較対照技術	(a) 標準治療(SoC) (b)(c)(d) エボロクマブ+標準治療(SoC)	34
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	35

効果指標	QALY	35
分析期間	生涯	35
割引率	費用、効果ともに年率 2%	35
使用ソフトウェア	Microsoft® Excel® for Microsoft 365 MSO	204
シミュレーションの種類	マルコフモデルによるコホートシミュレーション	97
モデルで検討した健康状態	初期状態(Initial)、CV イベント(脳卒中、心筋梗塞、および不安定狭心症について時間経過に沿って健康状態を設定)、および死亡について、合計 15 の健康状態	97-99
ベースライン CV イベントリスク	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された。	130-135
介入効果	追加的有用性として評価した、各薬剤投与による LDL-C 変化率を治療効果として用いた。分析対象集団(b)~(d)は両群ともエボロクマブの LDL-C 変化率が設定された。	136
中断率	文献値を根拠に、インクリシラン、エボロクマブの中断率はそれぞれ 19.8%/年、43.7%/年と設定された。	137
QOL 値	各 CV イベント後の QOL 値は、英国 Health Survey for England (HSE) データを基に推計された。また、年齢別日本国民標準値については、先行文献を基に年齢別日本国民標準値を男女別に算出し、各分析対象集団の男女比で加重平均して用いられた。	138-139
費用	<ul style="list-style-type: none"> 薬剤費、管理費用に関して、標準的な診療プロセスに基づき積み上げで算定された。 治療費用、管理費用共に年単位で推計された CV イベント時の治療費用は文献から引用された 	140-145

製造販売業者による対象集団(a)~(d)における基本分析の結果は、以下の表 3-1-1-2~表 3-1-1-5 の通りである。

表 3-1-1-2 製造販売業者による費用効果分析の基本分析の結果(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)
インクリシラン	9.233	0.533	12,032,593	2,545,398	4,771,841
SoC	8.699		9,487,195		

表 3-1-1-3 製造販売業者による費用効果分析の基本分析の結果(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)
インクリシラン	9.460	0.191	11,770,916	2,112,690	11,046,913
エボロクマブ	9.269		9,658,226		

表 3-1-1-4 製造販売業者による費用効果分析の基本分析の結果(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)
インクリシラン	12.222	0.203	13,614,027	2,172,084	10,692,889
エボロクマブ	12.019		11,441,943		

表 3-1-1-5 製造販売業者による費用効果分析の基本分析の結果(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)
インクリシラン	18.144	0.079	6,773,839	2,646,901	33,654,361
エボロクマブ	18.066		4,126,938		

3.1.2 分析対象集団(a)~(d)におけるエボロクマブまたは SoC と比較した費用効果分析に対する見解

LDL コレステロールに関するインクリシランの有効性の評価に用いるエビデンス(分析対象集団(a)(b))

分析対象集団(a)に対するインクリシランの治療効果(LDL-C 変化率)については、製造販売業者の追加的有用性評価と同様に、ORION-15 試験の non-FH のサブグループデータのみが用いられた。しかし、2.3.2 で述べたように、ORION-15 は第 II 相試験であり、そのサブグループ結果のみ(インクリシラン: n = 84、プラセボ:n= 42)に基づき、例えば ORION-10 試験(インクリシラン: n = 691、プラセボ:n= 666)や 11 試験(インクリシラン: n = 724、プラセボ:n= 739)などの第 III 相試験を除外して追加的有用性の評価を行うことは、評価結果に不確実性をもたらすと考えられる。他の ORION 試験の患者集団における FH の割合は約 1~10%程度であることを考慮すると、FH 患者を少しでも含むことを理由に、他の海外試験をすべて除外するのは課題があることや、そもそも審査報告書によれば、インクリシランの有効性には民族差は確認されていないとされることから、公的分析は、治療効果の設定に ORION-15 のサブグループ解析結果のみを用いることは妥当ではないと考えた。

脳卒中後の長期費用(分析対象集団(a)~(d))

製造販売業者のモデルでは、CV イベントとして脳卒中が発生した場合、そのイベントの関連医療費として、表 3-1-2-1 に示す費用が急性期、1 年目(の急性期より後に、急性期費用に加えて発生)、2 年目、およびそれ以降で発生するように設定されている。急性期より後の費用については、脳卒中で 2,987,847 円/年、心筋梗塞で 900,432 円/年、不安定狭心症で 495,600 円/年が発生すると設定された。

表 3-1-2-1 CV イベント治療費用

項目	急性期/慢性期	値		Ref
不安定狭心症	急性期	1,705,078	円/イベント	[25]
	慢性期 1 年目	495,600	円/年	
	慢性期 2 年目	495,600	円/年	
	慢性期 3 年目以降	495,600	円/年	
心筋梗塞	急性期	2,156,290	円/イベント	[26]
	慢性期 1 年目	900,432	円/年	
	慢性期 2 年目	900,432	円/年	

	慢性期 3年目以降	900,432	円/年	
脳卒中	急性期	1,365,273	円/イベント	[26,27]
	慢性期 1年目	2,987,847	円/年	[27,28]
	慢性期 2年目	2,987,847	円/年	
	慢性期 3年目以降	2,987,847	円/年	

そのうち、脳卒中の費用設定の根拠となった Hattori らの報告は、2006 年から 2010 年の間に 1 施設に入院した、35 歳から 85 歳の脳卒中患者を対象とした前向きコホート研究で、同研究では発症後 1 年間における患者が診療を受けた全機関の入院および外来レセプトから直接医療費を計算したとされている[28]。

この設定については具体的な記載がないために詳細な評価は困難であるが、文献中には当該費用は急性脳卒中の発症後 1 年間の費用を集計したものとの記述があるため、急性期の医療費も含まれている可能性があり、製造販売業者が急性期より後の費用として設定した 2,987,847 円/年には、急性期の入院医療費が含まれるかもしれない。また、同論文の直接医療費には介護施設の費用(costs for long-term care institutions)が含まれるとされている。同文献の対象患者は、12 か月時点での転帰として一定数が介護施設に入所あるいは介護サービスを利用していることが報告されているが、介護保険下の介護費用が同文献で直接医療費とされているものに含まれるか、および含まれる場合はどの程度を占めるかについては、詳細な評価が困難である。さらに、同研究の対象患者が分析枠組み上の分析対象集団である、CV イベントの既往を脳卒中発症前から有していた患者に該当するかどうかは明らかでない上に、得られた医療費が(ASCVD 既往を有する患者が再発前から受けていた治療に関する医療費でなく)CV イベントの再発による関連医療費であるかの評価も困難である。

なお、脳卒中後の長期の費用設定については、リベルサス錠(C2H2007)で 239,703 円/年、マンジャロ皮下注(C2H2212)で 172,065 円/年であり、患者集団が同一ではないものの、これまでの評価品目におけるイベント発生後の長期費用と比較して非常に大きな値である。

製造販売業者は公的分析の照会に対して、脳卒中後の慢性期の費用には、リハビリテーションや検査等に係る費用が含まれると述べた。しかしながら、脳卒中後の長期で算定できるリハビリテーション回数は原則として 13 単位/月までと限られる上に[29]、要介護の患者の場合、外来でのリハビリテーションを医療保険で行うことは原則できない[30]。

以上を鑑みると、脳卒中後の長期費用に関する製造販売業者の設定は適切でないと考えられる。

心筋梗塞後の長期費用

前述の通り、心筋梗塞後の急性期よりも後の費用は1年目、2年目、安定期とも全て900,432円/年と設定されていた。これらの費用は、脳卒中と同様、これまでの評価品目におけるイベント発生後の長期費用よりも大きな値となっている(リベルサス錠(C2H2007)で207,212円/年、マンジャロ皮下注(C2H2212)で205,515円/年)。費用設定の根拠となったと思われるTanihataらの報告は、日本全国の34の医療機関において、2000年に治療を受けた低リスク安定冠動脈疾患の患者382名(薬物治療群:190名、PCI治療群:192名)を対象とした研究で、治療開始から1年目および2年目の直接医療費を記述している[31]。しかしながら、費用計算に用いた具体的なデータソースや詳細な抽出手法の言及がなく、その妥当性に関する評価が困難である。さらに、当該集団が分析枠組み上の分析対象集団である、CVイベントの既往を有する患者に該当するかどうかは明らかでない上に、得られた医療費が(ASCVD既往を有する患者が再発前から受けていた治療に関する医療費でなく)CVイベントの再発による関連医療費であるかの評価も困難である。

製造販売業者は公的分析の照会に対し、この約90万円/年の費用は主に心臓リハビリテーションやフォローアップ検査によって発生していると推察されるという旨の回答をした。しかしながら、急性期や回復期以降で算定可能なリハビリテーションの回数は脳血管疾患等リハビリテーション料と同様に限られる上に、心臓リハビリテーションの実施率は低いことが報告されており[32,33]、リハビリテーションと検査の費用が、この設定値ほど高くなることは考えにくい。

以上を鑑みると、心筋梗塞後の長期費用に関する製造販売業者の設定は適切でないと考えられる。

費用最小化分析の実施

2.3.2に記載の通り公的分析は、分析対象集団(b)~(d)についてインクリシランのエボロクマブに対する追加的有用性が示されていないと判断した。したがって、これらの集団については、費用効果分析でなく費用最小化分析を行うことが適切である。

3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無

特になし → 本節で終了

あり → 以下に続く

その他()

3.3 実施が必要な再分析の概要

3.3.1 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(主要な[結果への影響が大きい]もの)

- a) インクリシランの LDL-C に関する有効性(分析対象集団(a))
- b) CV イベント発生後の長期費用(分析対象集団(a))
- c) 費用最小化分析の実施(分析対象集団(b)(c)(d))

3.3.2 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(3.3.1 以外のもの)

該当なし

3.4 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析の内容

3.4.1 LDL-Cに関する有効性のエビデンス(分析対象集団(a))

表 3-4-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
3.7.1 方法~3.7.2 結果	79 ページ	10 行目
4.1.2 費用対効果の算出方法	99 ページ	23 行目

【報告書等の記述】

3.7.1 方法

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)。

4.1.2 費用対効果の算出方法

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。

【具体的な再分析の内容】

2.3.2 で述べた通り、インクリシランの LDL-C 変化量に関する有効性のパラメータを、ORION-15[5]のサブグループ結果のみをもとに設定することには課題があることから、公的分析はその他 4 試験(ORION-1[1]、10[3]、11[3]、18[6])も含めたインクリシランとプラセボとの比較によるメタ解析を行った。メタ解析の結果、インクリシラン群とプラセボ群の、ベースラインからの LDL-C の変化率の変量効果モデルにおける群間差[95%CrI]は-56.01%[-64.61,-47.41]であった。公的分析はこの結果をインクリシランの有効性のパラメータとして使用し、分析対象集団(a)の費用効果分析を行った。

3.4.2 CV イベント発生後の長期費用(分析対象集団(a))

表 3-4-2 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.3 費用のパラメータの詳細	144 ページ	14 行目

【報告書等の記述】

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。

【具体的な再分析の内容】

製造販売業者の分析において、脳卒中と心筋梗塞ともに、イベント発生後の長期費用はそれぞれ 2,987,847 円/年、心筋梗塞で 900,432 円/年と、これまでの品目よりも大きな値が設定されている。3.1.2 に記載したように、それぞれの設定根拠となる研究には、課題が存在する。心筋梗塞では費用計算に用いた具体的なデータソースや詳細な抽出手法の言及がなく、その妥当性に関する評価が困難である。脳卒中に関しても、出典となっている Hattori らの研究においては、製造販売業者が長期費用として設定した費用に急性期費用や介護施設の費用が含まれること等の課題がある可能性があるが、文献中の情報からは妥当性について詳細な評価を行うことが困難である。

そこで、公的分析では NDB を用いた当該費用の推計を試みた。NDB を用いたパネル回帰分析の方法等は「6.参考資料」に記載した。

その結果を図 3-4-2-1 に示す。公的分析では、3.1.2 に記載した課題から、NDB を用いたパネル回帰分析の結果を用いることがより適切であると考え、この結果を用いて再分析を行った。その際、データソースの統一の観点から、急性期医療費、および不安定狭心症の長期医療費についても、同分析で得られた費用を用いた。

		製造販売業者の設定	パネル回帰結果(再分析で使用したパラメータ)
脳卒中	急性期(円)	1,365,273	2,436,945*
	それ以降(円/年)	2,987,847**	264,637
心筋梗塞	急性期(円)	2,156,290	1,896,254*
	それ以降(円/年)	900,432**	215,498
不安定狭心症	急性期(円)	1,705,078	1,067,310*
	それ以降(円/年)	495,600**	171,251

図 3-4-2-1 CV イベント後の費用に関する製造販売業者の設定および公的分析のパネル回帰分析の結果(公的分析の再分析で使用したパラメータ)

* 急性期を含む 1 年間の費用

** 発症後 1 年目にも、急性期医療費に加えて発生すると仮定

3.4.3 分析対象集団(b)(c)(d)に対する基本分析(費用最小化分析)について

表 3-4-2 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
3.9 追加的有用性の有無に関する評価	93~94 ページ	1 行目

【報告書等の記述】

分析対象集団(b)

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。

分析対象集団(c)および(d)

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。

【具体的な再分析の内容】

公的分析では 2.4 に記載した通り、分析対象集団(b)(c)(d)についてインクリシランのエボロクマブと比較した追加的有用性は示されていないと判断した。したがって、公的分析ではこれらの集団について、それぞれ以下の通り同様の方法で費用最小化分析を行った。

費用最小化分析においては、インクリシラン群とエボロクマブ群で、当該治療関連費用以外の医療資源消費量が同程度と考え、2 年間の評価対象技術および比較対照技術の治療に関わる費用の比較を行った。費用の比較においては、関連費用として、製造販売業者の方法に準じて表 3-4-2-1 に記載した項目を含めた。

インクリシランは薬剤費として、「レクビオ®皮下注 300mg」を初回、3 か月後に投与し、それ以降は 6 か月ごとに投与することとした。さらに注射手技量として、「G000 皮内、皮下及び筋肉内注射」を投与毎に計上した。エボロクマブは薬剤費として、「レパーサ®皮下注 140mg ペン」を 2 週間に 1 回ごと投与することとし、1 年間で 26 回投与することとした。さらに外来管理料として、「C101 在宅自己注射指導管理料 2 イ」を月 1 回、導入初期加算を月 1 回、初期 3 か月分計上した。

表 3-4-2-1 費用最小化分析で含めた費用

項目	単価(円)	備考
薬価: インクリシラン(レクビオ®皮下注 300mg)	443,548	初回投与し、3 か月後、およびそれ以降は 6 か月ごとに投与
薬価: エボロクマブ(レパーサ®皮下注 140mg ペン)	24,302	2 週間に 1 回ごと投与
G000 皮内、皮下及び筋肉内注射(インクリシラン投与時)	250	投与ごとに算定
C101 在宅自己注射指導管理料 2 イ(エボロクマブ投与時)	6,500	月 1 回算定
導入初期加算(エボロクマブ投与時)	5,800	月 1 回、初回 3 か月分を算定

4. 分析結果

4.1 再分析における基本分析の結果

・ 分析対象集団(a)に対して実施した分析

- 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)
- 比較対照技術に対し効果が劣ることから費用効果分析は実施しない
- その他()

・ 分析対象集団(b)に対して実施した分析

- 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)
- 比較対照技術に対し効果が劣ることから費用効果分析は実施しない
- その他()

・ 分析対象集団(c)に対して実施した分析

- 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)
- 比較対照技術に対し効果が劣ることから費用効果分析は実施しない
- その他()

・ 分析対象集団(d)に対して実施した分析

- 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)
- 比較対照技術に対し効果が劣ることから費用効果分析は実施しない
- その他()

4.1.1 再分析における基本分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比

分析対象集団(a): 動脈硬化性疾患の既往がある非 FH 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者

表 4-1-1-1 製造販売業者による基本分析の結果: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)
--	--------------	----------------	-------	---------	------------------

インクリシラン	9.233	0.533	12,032,593	2,545,398	4,771,841
プラセボ	8.699		9,487,195		

表 4-1-1-2 再分析における基本分析の結果: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)
インクリシラン	9.152	0.453	6,762,385	3,265,420	7,212,577
プラセボ	8.699		3,496,965		

分析対象集団(b): 動脈硬化性疾患の既往がある非 FH 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者

表 4-1-1-3 製造販売業者による基本分析の結果: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)
インクリシラン	9.460	0.191	11,770,916	2,112,690	11,046,913
エボロクマブ	9.269		9,658,226		

表 4-1-1-4 再分析における基本分析の結果:分析対象集団(b)

	費用(円)	増分費用(円)
インクリシラン	2,218,990	781,886
エボロクマブ	1,437,104	

分析対象集団(c): FH で動脈硬化性疾患の既往がある者

表 4-1-1-5 製造販売業者による基本分析の結果: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)
インクリシラン	12.222	0.203	13,614,027	2,172,084	10,692,889
エボロクマブ	12.019		11,441,943		

表 4-1-1-6 再分析における基本分析の結果:分析対象集団(c)

	費用(円)	増分費用(円)
インクリシラン	2,218,990	781,886
エボロクマブ	1,437,104	

表 4-1-1-7 製造販売業者による基本分析の結果: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)
インクリシラン	18.144	0.079	6,773,839	2,646,901	33,654,361
エボロクマブ	18.066		4,126,938		

表 4-1-1-8 再分析における基本分析の結果:分析対象集団(d)

	費用(円)	増分費用(円)
インクリシラン	2,218,990	781,886
エボロクマブ	1,437,104	

4.1.2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移

表 4-1-2-1 分析対象集団(a)の再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移

再分析の内容		増分効果 (QALY)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
	製造販売業者の基本分析の結果	0.533	2,545,398	4,771,841
a	インクリシランの LDL-C に関する有効性	0.453	2,678,924	5,917,140
a+b	CV イベント発生後の長期費用 (再分析における基本分析の結果)	0.453	3,265,420	7,212,577

4.1.3 再分析には反映していないが、定性的に増分費用効果比に影響を与えうる要因

該当なし

4.2 再分析における感度分析の結果

分析対象集団(a)について、再分析のモデルを用いて一元感度分析を実施した。製造販売業者の感度分析において影響の大きかった上位 10 項目のパラメータに関する結果を表 4-2-1 に示す。

表 4-2 一元論的感度分析の結果

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
ベースライン LDL-C(mg/dL)_対象 集団(a)	109.3	147.9	正規分布から推定した 95%CI (製造販売業者設定)	5,910,732	8,996,558
割引率(/年)_QALYs	0.0%	4.0%	中央社会保険医療協議会にお ける費用対効果評価の 分析ガイドライン第 4 版(製造販 売業者設定)	5,836,110	8,738,576
LDL-C 単位変化(1mmol/L)あたり の RR_CVdeath	0.80	0.88	正規分布から推定した 95%CI (製造販売業者設定)	6,226,264	8,672,952
LDL-C_reduction%_インクリシラン _対象集団(a)	47.4%	64.6%	メタ解析の再分析による 95%CI	6,351,126	8,393,035
割引率(/年)_Costs	0.0%	4.0%	中央社会保険医療協議会にお ける費用対効果評価の	6,767,604	7,744,949

			分析ガイドライン第4版(製造販売業者設定)		
LDL-C 単位変化(1mmol/L)あたりの RR_Stroke	0.74	0.85	正規分布から推定した 95%CI (製造販売業者設定)	6,949,265	7,570,304
糖尿病%_対象集団(a)	51.0%	70.2%	Beta 分布から推定した 95%CI (製造販売業者設定)	6,961,357	7,495,177
BL リスク_DM あり_Initial stable_to CVdeath	3.55%	4.81%	Beta 分布から推定した 95%CI (製造販売業者設定)	6,969,266	7,462,996
ベースライン QOL 値_stable	0.889	0.959	正規分布から推定した 95%CI (製造販売業者設定)	6,984,901	7,455,595
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	正規分布から推定した 95%CI (製造販売業者設定)	6,987,637	7,442,209

4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果

該当なし

4.5 価格調整率の重み

製造販売業者は、医師へのアンケート結果を基に分析対象集団(a)の割合を21.4%と推計した(表4-5-1)。この21.4%の中には、「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」あるいは「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」患者が含まれる。これらの患者については、分析枠組み上の「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」集団には該当しないため、公的分析では製造販売業者の設定からこれらの患者集団を除外し、分析対象集団(a)の割合を9.5%と推定した。除外した患者は非FHであるため、分析対象集団(b)の割合に含めた。

表 4-5-1 製造販売業者および公的分析の患者割合の設定値

	製造販売業者の 設定値	公的分析の 設定値
分析対象集団(a)	21.4%	9.5%
分析対象集団(b)	63.0%	74.9%
分析対象集団(c)	6.8%	6.8%
分析対象集団(d)	8.8%	8.8%

5. 参考文献

1. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M, et al. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2017 Apr 13;376(15):1430–40.
2. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, Turner T, Koenig W, Wright RS, et al. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020 Apr 16;382(16):1520–30.
3. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2020 Apr 16;382(16):1507–19.
4. Luo Z, Huang Z, Sun F, Guo F, Wang Y, Kao S, 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 May;17(3):392–400.
5. Yamashita S, Kiyosue A, Maheux P, Mena-Madrazo J, Lesogor A, Shao Q, et al. Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Inclisiran in Japanese Patients: Results from ORION-15. *J Atheroscler Thromb*. 2024 Jun 1;31(6):876–903.
6. Huo Y, Lesogor A, Lee CW, Chiang CE, Mena-Madrazo J, Poh KK, et al. Efficacy and Safety of Inclisiran in Asian Patients. *JACC Asia*. 2024 Feb;4(2):123–34.
7. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017 May 4;376(18):1713–22.
8. Tan H, Li W, Huang Z, Han Y, Huang X, Li D, et al. Efficacy and Safety of Evolocumab in Chinese Patients with Primary Hypercholesterolemia and Mixed Dyslipidemia: 12-Week Primary Results of the HUA TUO 华佗 Randomized Clinical Trial. *Cardiol Ther*. 2023 Jun;12(2):341–59.
9. Nicholls SJ, Kataoka Y, Nissen SE, Prati F, Windecker S, Puri R, et al. Effect of Evolocumab on Coronary Plaque Phenotype and Burden in Statin-Treated

- Patients Following Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022 Jul;15(7):1308–21.
10. Koren MJ, Descamps O, Hata Y, Hengeveld EM, Hovingh GK, Ikonomidis I, 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 Mar;12(3):174–83.
 11. Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D, 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 May 14;311(18):1870.
 12. Giugliano RP, Desai NR, Kohli P, Rogers WJ, Somaratne R, Huang F, 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. *The Lancet*. 2012 Dec;380(9858):2007–17.
 13. Rehberger Likozar A, Šebeštjen 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 Dec;50:1–9.
 14. Raal FJ, Stein EA, Dufour R, Turner T, Civeira F, Burgess L, et al. PCSK9 inhibition with evolocumab (AMG 145) in heterozygous familial hypercholesterolaemia (RUTHERFORD-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2015 Jan;385(9965):331–40.
 15. Hirayama A, Honarpour N, Yoshida M, Yamashita S, Huang F, Wasserman SM, 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.

16. 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 Jan;117(1):40–7.
17. Burnett H, Fahrback K, Cichewicz A, Jindal R, Tarpey J, Durand 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 May 4;38(5):777–84.
18. 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, Nevada.
19. Alonso R, Arroyo-Olivares R, Muñiz-Grijalvo O, Díaz-Díaz JL, Muñoz-Torrero JS, Romero MJ, et al. Persistence with long-term PCSK9 inhibitor treatment and its effectiveness in familial hypercholesterolaemia: data from the SAFEHEART study. *Eur J Prev Cardiol*. 2023 Mar;30(4):320–8.
20. Ray KK, Bruckert E, Peronne-Filardi P, Ebenbichler C, Vogt A, Bridges I, 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 Feb;366:14–21.
21. Gargiulo P, Basile C, Cesaro A, Marzano F, Buonocore D, Asile G, et al. Efficacy, safety, adherence and persistence of PCSK9 inhibitors in clinical practice: A single country, multicenter, observational study (AT-TARGET-IT). *Atherosclerosis*. 2023 Feb;366:32–9.
22. Hirayama A, Yamashita S, Ruzza A, Inomata H, Cyrille M, Lu C, et al. Long-Term Treatment With Evolocumab Among Japanese Patients - Final Report of the OSLER Open-Label Extension Studies. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 2019 Apr;83(5):971–7.
23. ノバルティス ファーマ株式会社. 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]. 2024.

24. Overview | Inclisiran for treating primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2021 [cited 2024 Dec 27]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta733>
25. 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 Off J Jpn Circ Soc.* 2019 Jun;83(7):1498–505.
26. Kamae I, Hashimoto Y, Koretsune Y, Tanahashi N, Murata T, Phatak H, et al. Cost-effectiveness Analysis of Apixaban against Warfarin for Stroke Prevention in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation in Japan. *Clin Ther.* 2015 Dec;37(12):2837–51.
27. 日本脳卒中データバンク報告書 2023 年 | 日本脳卒中データバンク [Internet]. [cited 2024 Dec 27]. Available from: <https://strokedatabank.ncvc.go.jp/2023/11/29/post-1431/>
28. Hattori N, Hirayama T, Katayama Y. Medical care for chronic-phase stroke in Japan. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2012;52(4):175–80.
29. 要介護被保険者等である患者に対する入院外の維持期・生活期の 疾患別リハビリテーションに係る経過措置の終了に当たっての必要な対応について [Internet]. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/content/12400000/000486952.pdf>
30. 診療報酬の算定方法の一部を改正する告示 [Internet]. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/001251499.pdf>
31. Tanihata S, Nishigaki K, Kawasaki M, Takemura G, Minatoguchi S, Fujiwara H. Outcomes of Patients With Stable Low-Risk Coronary Artery Disease Receiving Medical- and PCI-Preceding Therapies in Japan J-SAP Study 1-1: J-SAP Study 1-1. *Circ J.* 2006;70(4):365–9.
32. Kanaoka K, Iwanaga Y, Fukuma N, Nakai M, Sumita Y, Nishioka Y, et al. Trends and Factors Associated With Cardiac Rehabilitation Participation - Data From Japanese Nationwide Databases. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 2022 Nov;86(12):1998–2007.

33. 2021 年改訂版 心血管疾患におけるリハビリテーションに関する ガイドライン [Internet]. Available from: https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2021/03/JCS2021_Makita.pdf
34. Fukuda H, Ikeda S, Shiroya T, Fukuda T. The Effects of Diagnostic Definitions in Claims Data on Healthcare Cost Estimates: Evidence from a Large-Scale Panel Data Analysis of Diabetes Care in Japan. *PharmacoEconomics*. 2016 Oct;34(10):1005–14.

6. 参考資料

6.1 NDB 解析

6.1.1 NDB データを用いたパネル分析のプロトコル

目的:

本分析は 3.4.2 に記載した通り、NDB を用いて、公的分析の再分析における分析対象集団(a) の CV イベント後の関連医療費の推計を行うことを目的とする。

分析方法:

分析期間

2018 年 4 月 1 日から 2024 年 8 月 31 日まで

対象患者

分析期間に高コレステロール血症(ICD-10: E780)の診断(疑い病名は除く)を持ち、その診断の同月に脂質降下薬(スタチンまたはエゼチミブ)の処方がある患者のうち、以下の選択基準や除外基準を満たすものを対象とした。2018 年 4 月 1 日以降(分析期間)における脂質降下薬の初回処方日を Index date とした。

選択基準

- 1) Index date 時点で 18 歳以上の者
- 2) Index date よりも 1 年以上前の時点で CV イベント*の既往のある者
この際、CV イベントの既往を判定するための look back period は、上述の分析期間だけでなく、保有するデータの最も古い時点とした。

*本分析では CV イベントを、不安定狭心症(ICD-10: I20.0)、心筋梗塞(ICD-10: I21 および I22)、または脳梗塞(ICD-10; I63)が、DPC レセプトにおける「最も資源を投入した傷病名」である入院の発生と定義した。

除外基準

- 1) 分析期間中にがん(ICD-10: C 00.X - D 09.X)の診断(疑い病名を除く)の記録を有する者
- 2) 透析を実施している者
- 3) 分析期間中においてインクリシランまたは PCSK9 阻害薬の処方がある者
- 4) 分析期間中に最初に発生した CV イベントから追跡可能な期間が 3 年未満の患者(CV イベ

ントが分析期間中に発生していない患者の場合は、Index date から追跡期間が 3 年未満の者)

CV イベント費用の集計方法

CV イベントの費用として、index date の次月以降の CV イベント発生日から 3 年間で発生した医療費を年ごとに集計した。CV イベントの発生がない患者については、index date から 3 年間で発生した医療費を年ごとに集計した。集計したデータセットより、費用の総額が最も高い患者、最も低い患者それぞれ上下 0.5%を除外した。

統計解析

分析期間中に CV イベントが起こった場合、そのイベントを起点として費用集計を行うが、それぞれの患者の 1 年目、2 年目以降の費用を集計しただけでは、当該費用に従来から受けていた高コレステロール血症の治療や、以前に発生した CV イベントの既往に起因する費用などの非関連費が含まれることになる。本分析では、リベルサスの費用対効果評価(C2H2007)における公的分析の医療費の推計で用いられた、Fukuda ら(2016)[34]で用いられているパネルデータの回帰分析の手法を参考に費用の推計を実施した。この分析では、対象患者である CV イベントの既往のある患者について、再度 CV イベントが発生することによる年ごとの増分費用を算出することを目的とした、パネル回帰分析を行った。モデルには変数として CV イベント発生の有無のほか、年齢および性別を含めた。

分析結果

抽出した NDB データを集計した結果、CV イベントの発生の有無別の、医療費などの要約統計量は表 6-1-1-1 の通りであった。また、パネル回帰分析の結果を表 6-1-1-2 に示す。

表 6-1-1-1 CV イベントの有無別の医療費の集計結果

	年数(年目)	n	平均値(円)	SD(円)
イベント発生なし	1	107,464	810,087	1,212,309
	2	106,875	681,303	1,063,456
	3	106,680	708,725	1,155,187
脳梗塞	1	3,413	3,503,071	2,807,352
	2	3,380	1,158,912	1,600,409
	3	3,377	1,226,099	1,716,414
心筋梗塞	1	1,178	3,008,163	1,966,875
	2	1,172	1,014,996	1,237,678
	3	1,172	978,984	1,394,487
不安定狭心症	1	2,242	2,118,466	2,062,349
	2	2,238	947,088	1,567,495
	3	2,236	978,637	1,691,606

表 6-1-1-2 パネル回帰分析の結果 (費用の単位:円/年)

変数名	係数	95%CI(下限)	95%CI(上限)
性別	55,671	46,383	64,958
年齢(歳)	13,626	13,254	13,998
脳梗塞(1年目)	2,436,945	2,401,077	2,472,814
脳梗塞(2年目以降)	264,637	236,364	292,910
心筋梗塞(1年目)	1,896,254	1,835,938	1,956,570
心筋梗塞(2年目以降)	215,498	168,203	262,794
狭心症(1年目)	1,067,310	1,023,730	1,110,891
狭心症(2年目以降)	171,251	137,077	205,425
切片	-277,347	-303,286	-251,408