

MEDIA RELEASE • COMMUNIQUE AUX MEDIAS • MEDIENMITTEILUNG

2021年9月30日

報道関係各位

ノバルティス ファーマ株式会社

この資料は、ノバルティス（スイス・バーゼル）が2021年8月30日（現地時間）に発表したプレスリリースを日本語に翻訳・要約したもので、報道関係者の皆様に対する参考資料として提供するものです。本剤は日本国内では未承認です。資料の内容および解釈については英語が優先されます。英語版は <https://www.novartis.com> をご参照ください。

ノバルティスの inclisiran、動脈硬化性心血管疾患患者の2つのサブグループを対象とした解析で、LDL コレステロールの効果的かつ持続的な低下を確認

- 動脈硬化性心血管疾患（ASCVD）を有する患者に inclisiran（開発コード：KJX839）を年2回投与した第III相試験である ORION-9、10、11 試験の併合データを用い、脳血管疾患（Cerebrovascular disease、CeVD）または全身性動脈硬化性疾患（polyvascular disease、PVD）と診断された患者のサブグループ解析を事後的行った。その結果、低比重リポタンパクコレステロール（LDL-C）を一貫して低下させることを確認した
- 全体的に inclisiran の忍容性は良好で、安全性プロファイルはプラセボと同様で、併合データ全体の結果と一貫していた^{1,3}
- ASCVD のリスク因子の一つである LDL-C は、最もよく知られかつ治療可能なリスク因子であるが、スタチンの普及にもかかわらず、患者の80%はガイドラインが推奨する LDL-C 目標値を未達成である^{4,5}

2021年8月30日、スイス・バーゼル発—ノバルティスは本日、第III相 ORION-9 試験、-10 試験、-11 試験の事後プール解析2件の結果を発表しました。ASCVD を有し、CeVD または PVD を持つ2つのサブグループに、年2回*の inclisiran を投与したところ、有効かつ持続的な LDL-C の低下が見られました^{1,2}。この結果は、欧州心臓病学会（European Society of Cardiology、ESC）が主催する2021年 ESC 学会で発表されました。

1 件目の解析では、inclisiran で治療を受けた CeVD 患者で、プラセボ群と比較してベースラインから510日目の LDL-C 値が平均で55.2%低下しました（ $P < 0.0001$ ）¹。2 件目の解析では、inclisiran で治療を受けた PVD 患者で、プラセボ群と比較してベースラインから510日の LDL-C 値が平均で48.9%低下しました（ $P < 0.0001$ ）²。PVD でない患者の結果も同様であり、inclisiran 群では、プラセボ群と比較してベースラインから510日の LDL-C 値が平均51.5%低下しました（ $P < 0.0001$ ）²。

ノバルティスの循環器・腎・代謝領域開発部門統括責任者であるデビッド・スーゲル（David Soergel, M.D.）は、次のように述べています。「LDL-C が持続的に上昇

した状態は ASCVD のリスクを高め、心臓発作や脳卒中などの心血管イベントを引き起こしうることが分かっています。これらの解析により分かったことは、年 2 回の inclisiran の投与で、より広範な第 III 相 ORION の ASCVD 集団と同様に、CeVD または PVD を持つ小規模な ASCVD の 2 つのサブグループにおいても、効果的かつ持続的に LDL-C を低下させたということです。inclisiran は効率的かつ持続的な LDL-C 低下をもたらす最初で唯一の低分子二本鎖 RNA (siRNA) であり、ASCVD の重要な心血管リスク因子の管理の一助となります。これは、心血管疾患による早期死亡を減らし、阻止することにより、人々の寿命曲線を改善するという私たちの夢に近づくための重要な一歩となります。」

いずれの解析においても inclisiran の忍容性は良好で、治験薬投与期間中に発現した有害事象 (TEAE) としては注射部位の事象がやや多く見られましたが、主に軽度で一過性のものであり、これは ORION-9、10、11 試験の併合データの結果と一貫していました¹⁻³。治験薬投与期間中に発現した重篤な有害事象 (TESAE) は、PVD 患者でより多く報告されましたが、これは被験者のより進行した疾患に起因する可能性が高いと思われま²。

inclisiran は、欧州で初めて承認された唯一の siRNA LDL-C 低下療法です^{6,7}。現在、米国食品医薬品局 (FDA) およびその他の保健当局による審査を受けています。

*初回、3 ヶ月投与後、その後は 6 ヶ月毎の投与になります。

脳血管疾患 (CeVD) または全身性動脈硬化性疾患 (PVD) と診断された患者を対象とした第 III 相 ORION-9、10、11 試験のサブグループ解析について

併合解析に使用した ORION-9、10、11 試験は、多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照の 18 ヶ月間 (540 日) の試験であり、家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体 (ORION-9 試験)、ASCVD (ORION-10 試験)、ASCVD または ASCVD と同等のリスク (ORION-11 試験) を有し、スタチン療法中で LDL-C 値の更なる低下を要する患者 3,655 例を対象に inclisiran を評価したものです¹⁻³。これらの試験の主要評価項目は、510 日目における LDL-C のベースラインからの変化率と、90 日目から 540 日目までの LDL-C のベースラインからの時間で調整した変化率でした¹⁻³。3 試験すべてで主要評価項目が達成されました³。安全性を 540 日間評価しました¹⁻³。

診断が確定された CeVD の事後解析には、診断が確定された CeVD 患者 202 名 (inclisiran 投与群 110 名、プラセボ群 92 名) が含まれました¹。診断が確定された CeVD 患者は、虚血性脳卒中の既往歴、および/または (血管造影または超音波検査による) 70% を超える頸動脈狭窄の既往歴、および/または経皮的ないし外科的な頸動脈血行再建術の既往歴を有していました。

PVD の事後解析には、PVD 患者 470 名 (inclisiran 投与群 228 名、プラセボ群 242 名) が含まれました²。PVD 患者は、冠動脈、脳血管、末梢血管の主要動脈血管領域のうち、2 領域以上で ASCVD を有していました。

ORION 第 III 相 LDL-C 低下試験について

ORION-9 試験は、医療従事者が inclisiran ナトリウム 300mg (inclisiran 284mg に相当) を皮下投与したときの有効性、安全性および忍容性を評価する、ピボタル第 III 相、プラセボ対照、二重盲検、無作為化試験でした。家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体の臨床的または遺伝的エビデンスがあり、最大耐用量の LDL-C 低下療法 (スタチンまたはエゼチミブなど) にもかかわらず LDL-C 値が高い 482 例に、初回投与から 3 ヶ月後、その後は 6 ヶ月ごとに inclisiran を投与しました⁸。ORION-9 試験の主要評価項目については、inclisiran は 510 日目にプラセボで調整した LDL-C の平均変化率を 48%低下させ ($P < 0.0001$)、90 日目から 540 日目までの期間で調整した LDL-C の変化率を 44%低下させました ($P < 0.0001$)。この国際試験は 8 カ国 46 施設で実施されました^{8,9}。

ORION-10 試験は、医療従事者が inclisiran ナトリウム 300mg (inclisiran 284mg に相当) を皮下投与したときの有効性、安全性および忍容性を評価する、ピボタル第 III 相、プラセボ対照、二重盲検、無作為化試験でした。ASCVD を有し、最大耐用量の LDL-C 低下療法 (スタチンおよび/またはエゼチミブなど) にもかかわらず LDL-C 値が高い患者 1,561 例に、初回投与から 3 ヶ月後、その後は 6 ヶ月ごとに inclisiran を投与しました¹⁰。ORION-10 試験の主要評価項目については、inclisiran は 510 日目にプラセボで調整した LDL-C の平均変化率を 52%低下させ ($P < 0.0001$)、90 日目から 540 日目までの期間で調整した変化率を 54%低下させました ($P < 0.0001$)。本試験は米国の 145 施設で実施されました^{9,10}。

ORION-11 試験は、医療従事者が inclisiran ナトリウム 300mg (inclisiran 284mg に相当) を皮下投与したときの有効性、安全性および忍容性を評価する、ピボタル第 III 相、プラセボ対照、二重盲検、無作為化試験でした。ASCVD または ASCVD と同等のリスクを持ち、最大耐用量のスタチン療法 (エゼチミブの併用は問わず) にもかかわらず LDL-C 値が高い患者 1,617 例に、初回投与から 3 ヶ月後、その後は 6 ヶ月ごとに inclisiran を投与しました¹⁰。ORION-11 試験の主要評価項目については、inclisiran は 510 日目にプラセボで調整した変化率を 50%低下させ ($P < 0.0001$)、90 日目から 540 日目までの期間で調整した変化率を 49%低下させました ($P < 0.0001$)。この国際試験は 7 カ国 70 施設で実施されました^{9,10}。

第 III 相 ORION-9、10、11 試験は、より大きな VictORION ダイナミック・エビデンス・ジェネレーション・アライアンスの一環として行われました。VictORION は、inclisiran が毎日 ASCVD と向き合う患者の現状を打破し、どのように大きな変革をもたらさるかを評価することを目的として設計されています。

動脈硬化性心血管疾患 (ASCVD) について

ASCVD は、時間の経過と共に動脈内壁に主に LDL-C が蓄積する疾患です。動脈硬化性プラークの破裂は予測できず、心臓発作や脳卒中などの動脈硬化性心血管イベントを引き起こす可能性があります^{11,12}。ASCVD は、全心血管疾患死亡の 85%以上を占めます¹³。ASCVD は欧州における主要な死因であり、米国における ASCVD の負担は他の慢性疾患に比べて大きなものとなっています^{14,15}。ASCVD と同等のリスクとは、ASCVD イベントと同様のリスクをもたらす状態 (糖尿病、家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体など) を指します^{10,16}。

inclisiran (開発コード : KJX839) について

inclisiran は、RNA 干渉 (RNAi) の作用機序を介して LDL-C 値を低下させ、致命的な心血管疾患である ASCVD 患者の転帰改善に役立つ可能性がある最初で唯一の siRNA 治療薬です^{8,10,17}。inclisiran は、年 2 回の投与で*、効果的かつ持続的な LDL-C 低下により、スタチンを補完します^{8,10}。inclisiran は、肝臓での標的タンパク質の産生を阻害し、LDL-C の肝臓への取り込みを増加させ、血流から除去するという、他の治療法とは異なる作用があります¹⁷。inclisiran は初回投与後、3 ヶ月目に投与し、その後は 6 ヶ月ごとに投与します^{8,10}。3 件の臨床試験では、inclisiran を 6 ヶ月ごとに投与することにより LDL-C は低い値に維持されました^{8,10}。inclisiran は皮下注射として病院で投与され、患者の受診サイクルにスムーズに組み入れられると予想されます^{8,10}。

第 III 相試験において、inclisiran の忍容性は良好でした。最も多く報告された有害事象 (inclisiran 投与患者の 3% 以上で、プラセボ群よりも高頻度に発現) は、注射部位反応、関節痛、尿路感染、下痢、気管支炎、四肢痛および呼吸困難でした。注射部位反応が最も多く発現しました。これらは概して軽度であり、重度または持続性の事象はありませんでした。

ノバルティスは、RNAi 治療薬のリーダーであるアルナイラム・ファーマシューティカルズ社とのライセンス・提携契約の下で、inclisiran の開発、製造、商品化の世界的な権利を取得しています。

循環器・腎・代謝領域におけるノバルティスについて

患者さんの寿命を延伸させるためには、公衆衛生上の大きな課題が依然として残されており、それらに対処する必要があります。ノバルティスは、循環器・腎臓・代謝領域の疾患において確固たる地位を築いており、今も拡大しています。ノバルティスは、「エンレスト®錠」(サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物)に加え、循環器・腎・代謝疾患に対応するファースト・イン・クラスの可能性を持つ充実したパイプラインを有しています。

免責事項

本リリースには、現時点における将来の予想と期待が含まれています。したがって、その内容に関して、また、将来の結果については、不確実な要素や予見できないリスクなどにより、現在の予想と異なる場合があることをご了解ください。なお、詳細につきましては、ノバルティスが米国証券取引委員会に届けております Form20-F をご参照ください。

ノバルティスについて

ノバルティスは、より充実したすこやかな毎日のために、これからの医薬品と医療の未来を描いています。私たちは、医薬品のグローバルリーディングカンパニーとして、革新的な科学とデジタルテクノロジーを駆使し、医療ニーズの高い領域で変革をもたらす治療法の開発を行っており、新薬開発のために、常に世界トップクラスの研究開発費を投資しています。ノバルティスの製品は、世界中の 8 億人以上の患者さんに届けられています。また、私たちは、ノバルティスの最新の治療法に多くの方がアクセスできるように革新的な方法を追求しています。約 11 万人の社員が世界中のノバルティスで働いており、その国籍は 140 カ国以上に及びます。詳細はホームページをご覧ください。 <https://www.novartis.com>

以上

参考文献

1. Koenig W, Ray KK, Kallend DG, et al. Efficacy and safety of inclisiran in patients with established cerebrovascular disease: pooled, post hoc analysis of the ORION-9, ORION-10 and ORION-11, phase 3 randomised clinical trials. Data presented at the ESC Congress – The Digital Experience; August 27-30, 2021.
2. Koenig W, Ray KK, Kallend DG, et al. Efficacy and safety of inclisiran in patients with polyvascular disease: pooled, post hoc analysis of the ORION-9, ORION-10 and ORION-11, phase 3 randomised controlled trials. Data presented at the ESC Congress – The Digital Experience; August 27-30, 2021.
3. Wright RS, Ray KK, Raal FJ, et al. Pooled patient-level analysis of inclisiran trials in patients with familial hypercholesterolemia or atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(9):1182-1193.
4. Ference B, Graham I, Tokgozoglul L, Catapano AL. Impact of lipids on cardiovascular health: JACC health promotion series. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(10):1141-1156.
5. Wong ND, Young D, Zhao Y, et al. Prevalence of the American College of Cardiology/American Heart Association statin eligibility groups, statin use, and low-density lipoprotein cholesterol control in US adults using the National Health and Nutrition Examination Survey 2011-2012. *J Clin Lipidol*. 2016;10(5):1109-1118.
6. Novartis media release. Novartis receives EU approval for Leqvio[®]* (inclisiran), a first-in-class siRNA to lower cholesterol with two doses a year^{**}. Available at <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-receives-eu-approval-leqvio-inclisiran-first-class-sirna-lower-cholesterol-two-doses-year> [Last accessed August 2021].
7. Novartis Pharmaceuticals UK Ltd. Leqvio (inclisiran): Summary of Product Characteristics [online] January 29, 2021. Available at https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/leqvio-epar-product-information_en.pdf [Last accessed August 2021].
8. Raal F, Kallend D, Ray K, et al. Inclisiran for Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1520-1530.
9. Clinicaltrials.gov. ORION -9, -10, -11. Available at <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03397121>, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03399370>, <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03400800> [Last accessed August 2021].
10. Ray K, Wright R, Kallend D, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1507-1519.
11. Mayo Clinic. *Arteriosclerosis / atherosclerosis*. Available at <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/arteriosclerosis-atherosclerosis/symptoms-causes/> [Last accessed August 2021].
12. Goldstein J, Brown M. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell*. 2015;161(1):161-172.
13. World Health Organization. *Cardiovascular diseases (CVDs)*. Available at [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) [Last accessed August 2021].
14. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke Statistics–2012 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(1):e2-e220.
15. Kim H, Kim S, Han S, et al. Prevalence and incidence of atherosclerotic cardiovascular disease and its risk factors in Korea: a nationwide population-based study. *BMC Public Health*. 2019;19(1):1112.
16. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-3421.
17. Stoekenbroek RM, Kallend D, Wijngaard PL, et al. Inclisiran for the treatment of cardiovascular disease: the ORION clinical development program. *Future Cardiol*. 2018;14(6):433-442.