

MEDIA RELEASE

2022年11月22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2022年11月7日（現地時間）に発表したものを日本語に翻訳（要約）したもので、参考資料として提供するものです。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> をご参照下さい。

ノバルティスの inclisiran（Leqvio®）の新たな長期データにより、4年間にわたる持続的な有効性及び安全性を示す

- 非盲検試験である ORION-3 の結果から、スタチン療法を補完する inclisiran を年2回*投与したところ、4年間にわたり低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）を確実に持続的に低下させることが示された^{1,2}
- 試験期間中のいずれかの時点で LDL-C 値が 70 mg/dL 未満に達した患者は約 80%であった²
- これまでに実施された inclisiran の臨床試験のうち、ORION-3 の安全性フォローアップは最長であり、過去に実施した 18 カ月間の複数の第 III 相試験の結果¹⁻⁴と安全性-ベネフィットプロファイルが一致することが示された
- LDL-C は、動脈硬化性心血管疾患（ASCVD）の最も容易に介入可能なりスク因子の1つであるが⁵⁻⁸、スタチンが広く使用されているにもかかわらず、患者の5人に4人はガイドラインが推奨する LDL-C 目標値に達していない^{9,10}

2022年11月7日、スイス・バーゼル発 — 本日、ノバルティスは第 II 相非盲検継続投与試験である ORION-3 の結果を発表しました。同試験では、ASCVD 又は ASCVD と同等のリスクのいずれかを有し、かつ、最大耐用量のスタチン療法を受けたにもかかわらず LDL-C 高値の患者に inclisiran を投与した結果、4年間にわたり LDL-C を効果的に低下させることが示されました^{1,2}。Inclisiran は、LDL-C を低下させる最初で唯一の低分子干渉 RNA（siRNA）治療薬であり、年2回*投与されます。ORION-3 の結果は 2022 年米国心臓協会学術集会（AHA22）で発表されました^{1,2}。

「4年間の治療を受けた後の患者さんの結果から、inclisiran の忍容性は良好であり、同薬が患者さんの LDL-C 低下を達成するのを助けると同時に、その低下を維持することが示されています」と、インペリアル・カレッジ・ロンドンの公衆衛生・プライマリーケア科の公衆衛生学の教授であり、インペリアルカレッジ NHS トラスト（Imperial College Healthcare NHS Trust ※病院や地域の医療サービスの運営母体の1つ）の名誉顧問心臓専門医でもあるコーシキ・レイ（Kausik Ray, M.D）は述べています。「依然として多くの患者さんが LDL-C 目標値を達成するのに苦労しています。年2回の維持投与スケジュールにより LDL-C の持続的な低下をもたらす治療法は、ASCVD 治療における転機となるかもしれません。」

第 II 相試験である ORION-1 の非盲検継続投与試験である ORION-3 において、

LDL-C 値の低下は 4 年間の試験期間にわたり持続しました。すなわち、inclisiran による治療を受けた患者では、4 年間にわたる年 2 回の投与により、Day 210 の LDL-C のベースライン (ORION-1 の Day 1) からの変化率は平均 47.5% (95%信頼区間 [CI] : -50.69、-44.27) の低下、LDL-C の 4 年間の期間平均変化率は 44.2% の低下を達成しました¹²。

ロサンゼルスを拠点とする心臓専門医であり米国国立心臓研究所の所長でもあるノーマン・レポール (Norman Lepor, M.D.) は、「ASCVD 患者は米国の大規模な高リスク集団ですが、その大半は LDL-C 目標値を達成していません。年 2 回の治療による持続的なベネフィットは、これらの患者さんのニーズを満たす上で大きな進歩です。」と述べています。

ORION-3 では、これまでの inclisiran 試験の中で最長の安全性追跡調査データが得られています。4 年間の治療後の inclisiran の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは過去に実施した 18 カ月間の複数の第 III 相 LDL-C 低下試験^{1,4}と一致していました。最も多く認められた治験薬と関連のある有害事象は一般・全身障害および投与部位反応であり、その大部分は軽度から中等度で、これは過去の複数の試験の結果^{1,4}と一致していました。AHA で発表された ORION-3 のデータに加え、「Inclisiran and cardiovascular events: a patient-level analysis of Phase III trials」と題した複数の第 III 相 ORION 試験の探索的な安全性併合解析結果が 11 月 4 日に European Heart Journal に発表され、inclisiran の安全性に関するエビデンスに加わりました¹¹。

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、「ORION-3 試験の結果は、inclisiran は患者さんの LDL-C を低下させるのに一貫して役立ち、安全性プロファイルも忍容性も優れていることを示しています。年 2 回の維持投与をすればよいことから、inclisiran は、他のコレステロール低下薬の服用にもかかわらず推奨されている LDL-C 目標値に達していない ASCVD 患者さんの重要な選択肢となるでしょう。」と述べています。

最新のエビデンスは、LDL-C 高値が ASCVD の最も容易に修飾可能なリスク因子であることを示唆しています⁵⁻⁸。

*初回投与後、3 カ月後に 1 回投与します。

Inclisiran (Leqvio) について

Inclisiran は、LDL-C を低下させることを目的として、食事療法及び最大耐用量のスタチン療法を補完する、原発性脂質異常症 (家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体を含む) の治療薬として承認されています。ただし、適応症は国によって異なる場合があります。Inclisiran は、初回投与、初回投与 3 カ月後、それ以降は 6 カ月ごとに医療提供者によって投与される皮下注射です。この方法は、投与頻度が高い自己投与薬を続けることが困難な患者の助けとなると考えられます^{3,4}。Inclisiran は、米国及び EU を含む世界 60 カ国以上で承認されています。

ノバルティスは、RNAi 治療薬のリーディングカンパニーである Alnylam Pharmaceuticals 社とのライセンス・提携契約の下で、inclisiran の開発、製造及び商品化の世界的な権利を取得しています。

ORION-3 試験について

ORION-3 (NCT03060577) 試験は、ASCVD または ASCVD と同等のリスクを有し、最大耐用量の脂質低下療法にもかかわらず LDL-C 値が高い患者 233 例 (約 1,210 患者/年) を対象に、inclisiran の長期安全性及び有効性を評価した非盲検、非ランダム化、第 II 相である ORION-1 試験の継続投与です^{1,2,12}。本試験の主要評価項目は、ORION-3 の Day 210 までのベースライン (ORION-1 の Day 1) からの LDL-C の変化率でした。LDL-C 値は Day 1,440 (4 年後) まで評価されました。この試験では、患者はインクリシランナトリウム 300 mg の年 2 回投与を受けました^{1,2}。

VictORION について

ノバルティスは、患者さんがより長く健康に生きられるように ASCVD が存在しない世界を思い描いています。ORION-3 は、inclisiran の革新的かつ頑健な臨床プログラムである VictORION の一部であり、VictORION は 27 本の試験から構成され、世界 50 カ国以上で 47,000 例が登録されています。本プログラムは、多様な患者集団における inclisiran による LDL-C 低下のエビデンスを拡大するようデザインされており、実装研究、リアルワールドエビデンス、心血管アウトカムに対するベネフィットを確立する試験が含まれています。ORION-4、V (VictORION) -2-PREVENT、V-INITIATE、V-INCEPTION、V-REAL、V-DIFFERENCE、V-PLAQUE など、大規模試験による広範囲のデータを得るために、さらに多くの試験が計画されています。VictORION プログラムは、心血管疾患による早期死亡を防ぎ、心血管疾患の罹患率及び死亡率の減少を導く当社のコミットメントを強化するものです。

動脈硬化性心血管疾患 (ASCVD : Atherosclerotic cardiovascular disease) について

動脈硬化性心血管疾患 (ASCVD) は、時間の経過に伴い脂質 (主に動脈内壁の低比重リポ蛋白コレステロール [LDL-C]) が蓄積することに関連します。動脈硬化性プラークの予期せぬ破裂は、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⁵。心臓発作や脳卒中などの ASCVD に起因するイベントは、全心血管疾患死の 85%以上を占めています¹³。ASCVD は欧州連合 (EU) における主要な死因であり、米国では ASCVD による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疾患 (例：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^{3,16}。

心血管領域におけるノバルティスについて

心血管 (CV) 疾患は、世界的な健康危機です^{13,17}。

また、CV 疾患は全世界で死因の第 1 位です^{13,17}。CV 疾患による死亡者数は、すべてのがんによる死亡者を合わせた数よりも多く、世界で 3 人に 1 人が CV 疾患により死亡しています^{13,17}。すべての心血管イベントのうち、80%は予防可能です¹⁸。患者さんやその家族の暮らしをより良いものに、私たちの社会もより良いものにすべきです。

ノバルティスは、これまで受け継がれてきた歴史、世界的な生産拠点、そして最先端の科学を統合することで、この状況を変えられる独自の立場にあります。ノバルティスでは、生涯を通して CV 疾患を管理する方法についての考え方に変革をもたらそうとしています。早期介入の導入、CV 疾患の予防から管理まで対処する先駆的な治療薬の開発、革新的な医療アクセスモデルの作成などに取り組んでいます。ノ

バルティスは、社会との協働の方法を変えていくことで、健康アウトカムを改善し、CV死の危機を脱するための世界的な取り組みを主導します。

ノバルティスは、CV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ことを目指しています。

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承ください。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人々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カ国以上におよびます。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. Ray K, Troquoy R, Visseren F, et al. Efficacy and Safety Of Twice Yearly Subcutaneous Inclisiran In Patients With High Cardiovascular Risk And Elevated Low-density Lipoprotein Cholesterol Up To 4 Years: The ORION-3 Trial. American Heart Association (AHA) Scientific Sessions 2022. November 5-7, 2022. Chicago, IL.
2. Ray K, Roell P, Visseren F, et al. Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL-C (ORION 3): Results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial. Data presented at the American Heart Association (AHA) Scientific Sessions 2022 on November 7.
3. 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.
4. Raal F, Kallend D, Ray K, et al. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1520–1530.
5. Goldstein JL, Brown MS. A Century of Cholesterol and Coronaries: from Plaques to Genes to Statins. *Cell*. 2015;161(1):161–172.
6. Skålen K, Gustafsson M, Rydberg E, et al. Subendothelial Retention of Atherogenic Lipoproteins in Early Atherosclerosis. *Nature*. 2002;417(6890):750–754.
7. Tabas I, Williams K, Borén J. Subendothelial Lipoprotein Retention as the Initiating Process in Atherosclerosis: Update and Therapeutic Implications. *Circulation*. 2007;116(16):1832–1844.
8. Ference B, Graham I, Tokgozoglul, Catapano A. Impact of lipids on Cardiovascular Health: JACC health promotion series. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(10):1141–1156.
9. Bruckert E, Parhofer K, Gonzalez-Juanatey J, et al. Proportion of High-Risk/Very High-Risk Patients in Europe with Low-Density Lipoprotein Cholesterol at Target According to European Guidelines: A Systematic Review. *Adv Ther*. 2020;37(5):1724–1736.
10. Wong N, 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.
11. Ray K, Raal F, Kallend D, et al. Inclisiran and Cardiovascular Events: A Prespecified Exploratory Analysis of Pooled Individual Participant Data from Three Phase III Randomised Trials. *Eur Heart J*. 2022; ehac594.

12. ORION-1 (NCT02597127). Trial to Evaluate the Effect of ALN-PCSSC Treatment on Low Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02597127>.
13. World Health Organization (WHO). Cardiovascular diseases (CVDs). Published June 2021. Accessed October 2022. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
14. European Society of Cardiology (ESC). Fighting Cardiovascular Disease – a Blueprint for EU Action. Published June 2020. Accessed October 2022. Available at https://www.escardio.org/static-file/Escardio/Advocacy/Documents/2020%20ESC-EHN-blueprint_digital%20edition.pdf.
15. Arnett D, Blumenthal R, Albert M, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140(11):e596-e646.
16. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the 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). *JAMA*. 2001; ;285(19):2486-97.
17. World Health Organization (WHO). Fact sheet. Non-communicable diseases. Published June 2018. Accessed October 2022. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>.
18. World Health Organization (WHO). Cardiovascular diseases: Avoiding heart attacks and strokes. Published September 2015. Accessed October 2022. Available at: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/cardiovascular-diseases-avoiding-heart-attacks-and-strokes>.