

PCSK9 阻害薬適正使用に関する指針 2024 改訂版

日本動脈硬化学会 PCSK9 阻害薬適正使用声明文作成 WG
(委員長) 野原淳、(委員) 小倉正恒 片岡有 小関正博 斯波真理子、
多田隼人 辻田賢一 薬師寺祐介 (50 音順)
理事長 島野 仁

はじめに

LDL コレステロール(LDL-C)低下療法は、動脈硬化性疾患の予防および治療の中核を成す治療のひとつである。PCSK9 は LDL 受容体の分解を促進するタンパク質である。スタチンは LDL-C 低下療法の中心であるが、PCSK9 血中濃度を増加させるため効果が頭打ちになるとされる。PCSK9 阻害薬は肝細胞の LDL 受容体を増加させることで、スタチンとの併用においても血中 LDL-C を強力に低下させ心血管疾患発症を抑制する。

PCSK9 阻害薬は、主に家族性高コレステロール血症(FH)、冠動脈疾患およびアテローム血栓性脳梗塞二次予防などの、心血管イベントの発現リスクの高い高コレステロール血症において、スタチン (HMG-CoA 還元酵素阻害剤) を含む、他剤では十分に LDL-C が低下できない場合 (スタチン不耐も含む) に非常に有効な治療薬である。

PCSK9 阻害薬として、本邦ではヒト抗 PCSK9 モノクローナル抗体薬であるエボロクマブ(レパーサ®)が使用されているが、新たに低分子干渉リボ核酸(siRNA)治療薬であるインクリシラン(レクビオ®)が保険収載された。低分子干渉リボ核酸治療薬は、既存薬とは全く異なる作用機序であり、非常に長い作用時間を特徴とする。

PCSK9 阻害薬は高額な薬剤であるため、本剤を真に必要とする患者に対し、適切に治療機会を提供しなければならない。本指針は、医学的および医療経済的観点から、関連する最新のガイドラインに基づき、本薬剤の恩恵を強く受けることが期待される患者像および治療選択を明確にし、適切かつ安全に使用するため、日本動脈硬化学会としての見解を表明するものである。

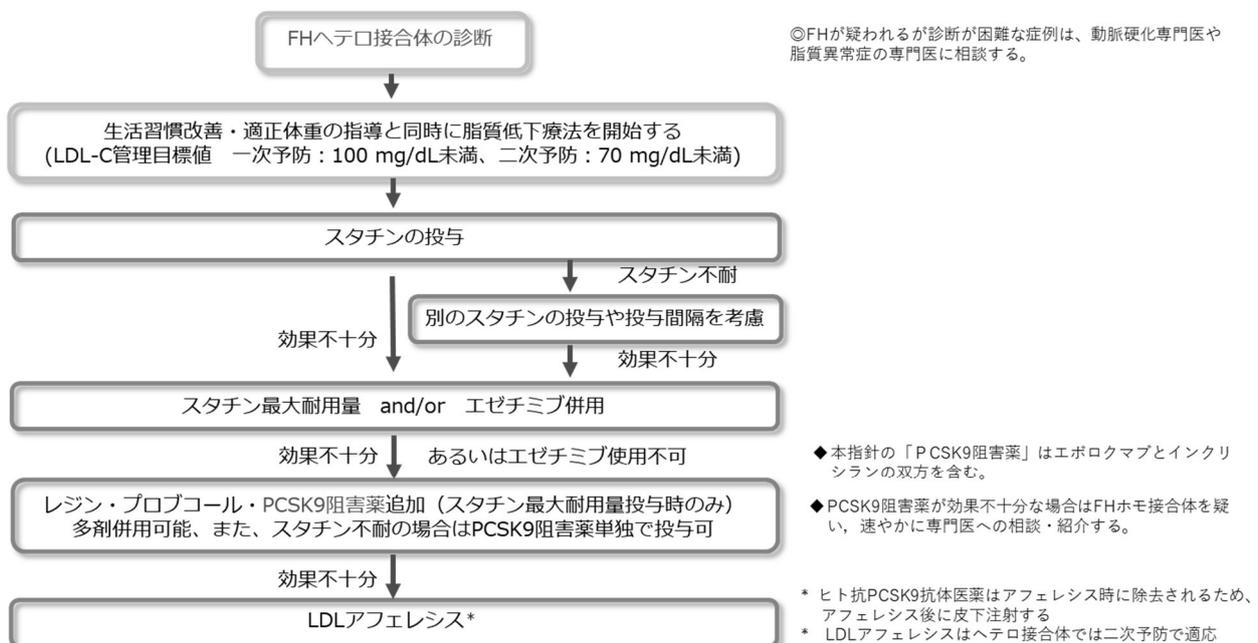
なお、本指針における「PCSK9 阻害薬」は、ヒト抗モノクローナル抗体薬エボロクマブおよび低分子干渉リボ核酸治療薬インクリシランの双方を含んでいる。

1. PCSK9 阻害薬の開始および継続使用に関する指針

- 1) **[開始]** PCSK9 阻害薬は、家族性高コレステロール血症(FH)、および FH 以外の冠動脈疾患またはアテローム血栓性脳梗塞二次予防などの、心血管イベント高リスク病態において、スタチン最大耐用量、エゼチミブ併用等の推奨治療で、LDL-C 管理目標値を達成できない場合に、適切に投与開始する。
- 2) **[継続使用]** FH 患者では、開始が必要であった PCSK9 阻害薬は原則として継続する。
- 3) **[継続使用]** FH 以外の心血管イベント高リスク病態では、リスク評価を経時的に行い、PCSK9 阻害薬の中止により、スタチン最大耐用量、エゼチミブ等の推奨される内服薬では管理目標値以下に LDL-C がコントロールされないと判断される場合、本剤の継続使用が推奨される。
- 4) **[スタチン不耐]** FH および FH 以外いずれにおいても、スタチン不耐のためにエゼチミブ等の投与可能な薬剤では LDL-C 管理目標値が達成されない場合、PCSK9 阻害薬の適正な使用対象と判断される

- 1) PCSK9 阻害薬は、家族性高コレステロール血症(FH)、および FH 以外の冠動脈疾患またはアテローム血栓性脳梗塞二次予防などの、心血管イベント高リスク病態において、スタチン最大耐用量、エゼチミブ併用等の推奨治療で、LDL-C 管理目標値を達成できない場合に、適切に投与開始

PCSK9 阻害薬の適応患者と適正使用開始のためのフローチャート示す。



日本動脈硬化学会編：動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版.2022；p.162.より一部改変

図 1. 家族性高コレステロール血症 (FH) ヘテロ接合体の薬物治療フローチャート

FH では、冠動脈疾患二次予防では LDL-C 70 mg/dL 未満、一次予防でも積極的に 100 mg/dL 未満達成を目指す。スタチン最大耐用量、エゼチミブ併用等で LDL-C 管理目標値未達成であれば、PCSK9 阻害薬の併用開始を積極的に考慮する。一般的に LDL-C 低下効果判定は処方変更後 1~2 ヶ月で行う。治療方針に助言が必要な場合は、専門医に相談することが望ましい。

予想されるほど PCSK9 阻害薬の LDL-C 低下効果が得られない場合は、FH ホモ接合体の可能性を疑う。LDL 受容体活性完全欠損型の FH ホモ接合体では PCSK9 阻害薬で LDL-C 低下効果が得られないことが多く、この場合は投与を中止する。効果判定については、十分な効果が得られるまで数回の投与を要する場合があることから、初回投与から 2~3 ヶ月程度を目途に判定を行い、漫然とした投与継続は避ける。FH ホモ接合体でも LDL 受容体残存活性があり、LDL-C 低下効果が得られる場合は継続する。なお、FH ホモ接合体が疑われる場合は専門医に相談すること。

なお、FH が疑われる場合(ヘテロ接合体・ホモ接合体を問わず)は、遺伝学的検査が保険収載されており、特にホモ接合体が疑われる場合には積極的に実施を検討する。FH ホモ接合体は指定難病であり、遺伝学的検査が認定の根拠となる場合がある。

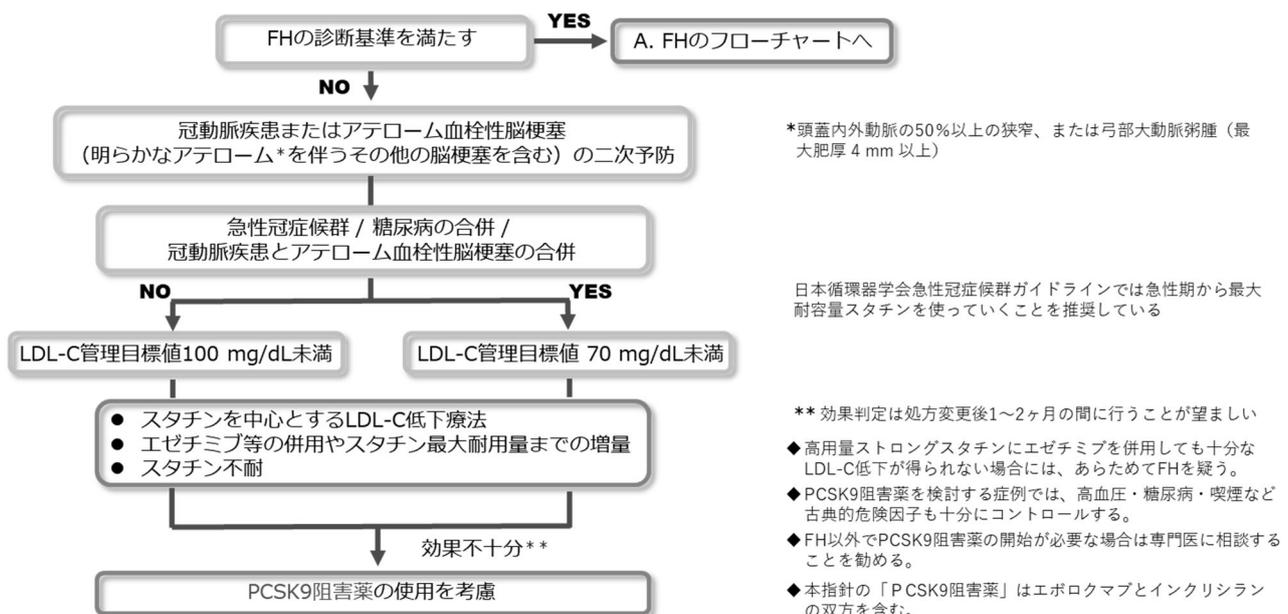


図 2. FH 以外の冠動脈疾患およびアテローム血栓性脳梗塞二次予防薬物治療フローチャート

FH 以外の冠動脈疾患およびアテローム血栓性脳梗塞二次予防では、スタチン最大耐用量、エゼチミブ併用等の推奨治療で LDL-C が管理目標値に達しない場合、PCSK9 阻害薬の投与を考慮すると同時に、あらためて FH を疑う必要がある。FH を疑うが診断が困難な場合は、専門医に相談されたい。

PCSK9 阻害薬を検討する症例では、高血圧・糖尿病・喫煙など古典的危険因子も十分にコントロールする必要がある。

2) 家族性高コレステロール血症 (FH) 患者では本剤を原則として継続

FH では遺伝的原因により、高 LDL-C 血症が生涯にわたって持続する。したがって、ガイドラインに則ってスタチン最大耐用量、エゼチミブ併用等の上で PCSK9 阻害薬が適切に開始されている場合には、PCSK9 阻害薬の中止により LDL-C が管理目標値以上に上昇すると判断されるため、継続が必要である。

3) FH 以外の冠動脈疾患およびアテローム血栓性脳梗塞二次予防患者では、経時的にリスクの評価を行った上で継続

FH 以外の冠動脈疾患およびアテローム血栓性脳梗塞二次予防においては、心血管イベントの発現リスクを経時的に評価し、PCSK9 阻害薬の中止により、LDL-C 管理目標値が達成されないと判断される場合は、本薬剤の継続が必要である。

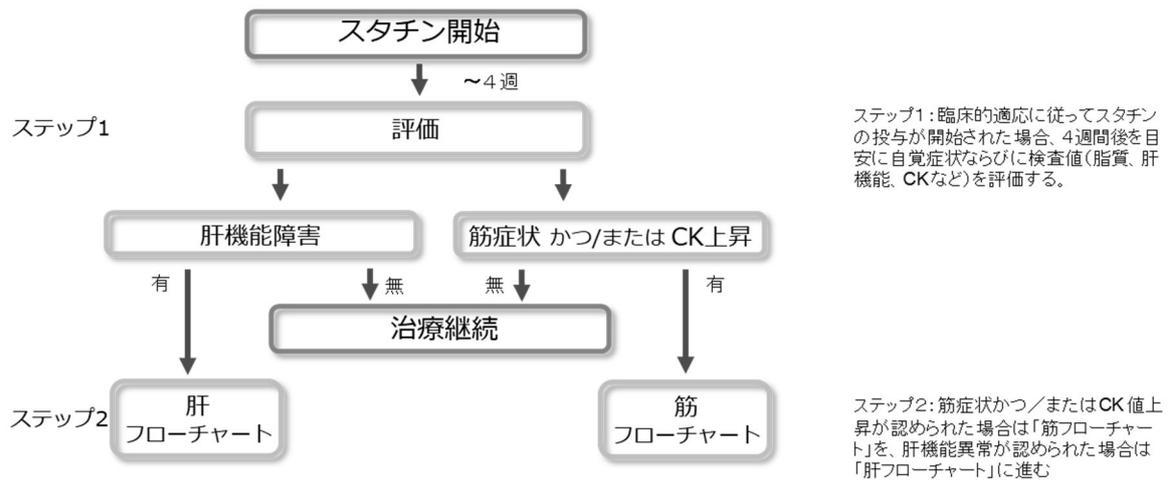
たとえば急性冠症候群 (ACS) では再発リスクが高いため、LDL-C 管理目標値は低く設定されている。したがって、PCSK9 阻害薬が開始されている場合には、漫然とした投与継続を避けるため、ACS 発症の 1 年後を目安として、心血管イベントの発現リスクの再評価と LDL-C 管理目標値の再確認が必要である。PCSK9 阻害薬中止により LDL-C が管理目標値以下に達しないと判断される場合には投与継続する。ただし、上記の再評価に際して、冠動脈イベント再発・再狭窄を繰り返している場合など、PCSK9 阻害薬の継続が望ましい病態に留意すること。

PCSK9 阻害薬がガイドライン等に準拠せず投与開始されている場合には、ガイドラインに準拠して再評価し、投与中止も検討する。

4) スタチン不耐⁵⁾

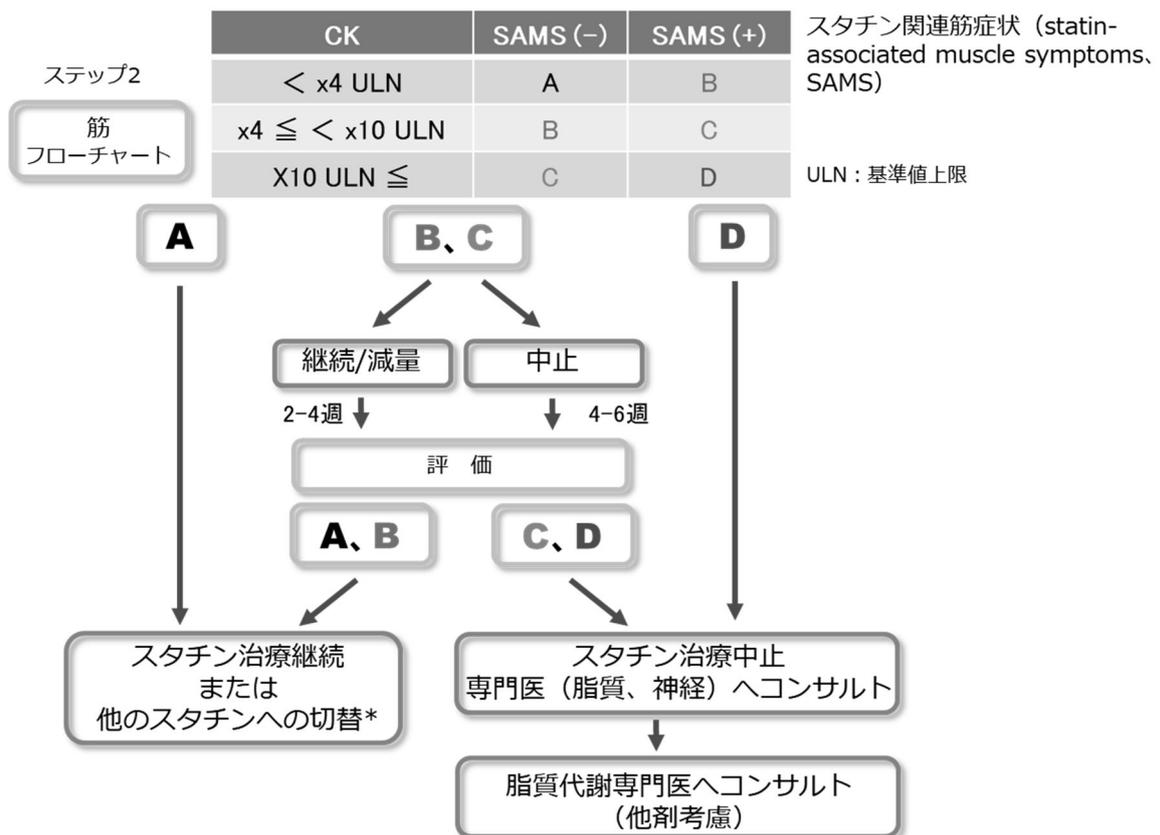
「スタチン不耐に関する診療指針 2018」ではスタチン服用に伴って認められる有害事象により、服用者の日常生活に許容困難な障害が生じ、その結果服薬中断や減量に至るものをスタチン不耐と定義している。なお、どのスタチンのいかなる投与量でも継続困難な「完全不耐」と、特定のスタチンのある用量でのみ継続困難な「部分不耐」がある。スタチン不耐のため予防されない心血管疾患発症者が少なからずいると考えられている。一方で、筋症状の 1/3 は再現性に乏しいこと、一部は逆偽薬効果(nocebo effect)が関与するとされている。推奨アプローチにおける「他剤考慮」には、PCSK9 阻害薬が含まれる。

FH および FH 以外いずれにおいても、スタチン不耐のために、投与可能な量のスタチンやエゼチミブ等の投与可能な他の薬剤では LDL-C 管理目標値が達成されない場合、PCSK9 阻害薬の適正な使用対象と判断される。



日本動脈硬化学会(編): スタチン不耐に関する診療指針2018より

図 3-1. 初回スタチン投与時の有害事象(筋障害、肝機能障害)に対する推奨アプローチ



* についての注釈

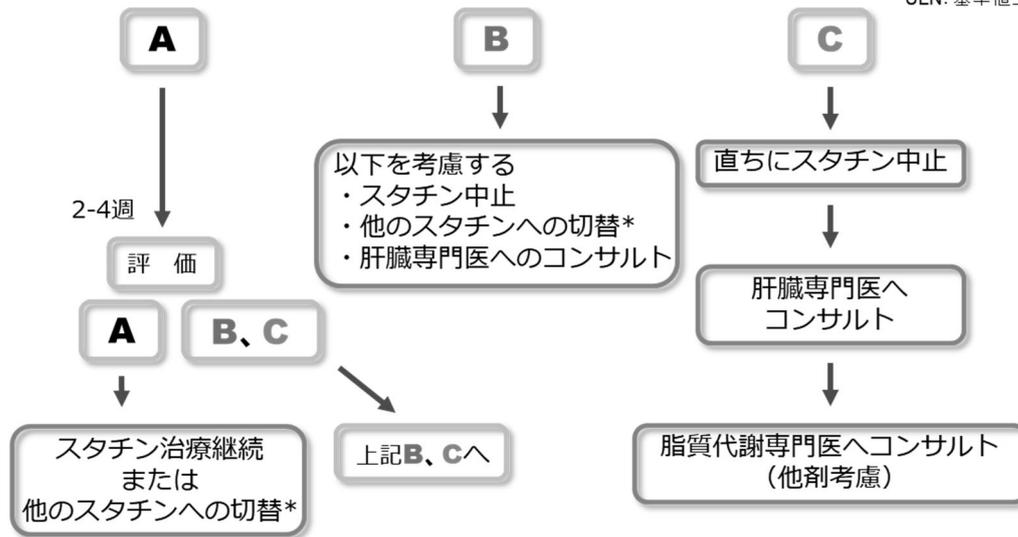
- ・ 2 剤目のスタチン選択に際しては、薬物代謝系の異なるスタチンを、低用量から投与することが望ましい
- ・ 高リスク症例では 3 剤目のスタチンへの切替も検討する
- ・ 隔日投与により、検査値上昇が抑制されたとの報告がある

日本動脈硬化学会(編): スタチン不耐に関する診療指針2018より

図 3-2. スタチン投与時の有害事象(筋障害)に対する推奨アプローチ

ステップ2	ULN < ALT ≤ 3 x ULN	ALT > 3 x ULN
肝 フローチャート	ULN < T.Bil ≤ 2 x ULN A	B
	T.Bil > 2 x ULN B	C

ULN: 基準値上限



* についての注釈はC-2に同じ

- ・肝機能障害については、ALT 値とT-bil 値に従って、表に記載したA、B、C群に分類する
- ・それぞれのフローに従って対応する
- ・急性ウイルス感染症や胆道系疾患など肝機能障害をきたしうる急性疾患の合併や、肝機能障害を来しうる併用薬についての確認を並行して行う

日本動脈硬化学会（編）：スタチン不耐に関する診療指針2018より

図 3-3. スタチン投与時の有害事象（肝機能障害）に対する推奨アプローチ

2. PCSK9 阻害薬：ヒト抗モノクローナル抗体薬と低分子干渉リボ核酸(siRNA)治療薬の知っておくべき特徴

本邦では現在、ヒト抗 PCSK9 モノクローナル抗体薬はエボロクマブ、PCSK9 への低分子干渉リボ核酸(siRNA)治療薬はインクリシランが承認されている。

1) 作用機序

ヒト抗 PCSK9 モノクローナル抗体薬エボロクマブは、皮下注射後は血中 PCSK9 に結合することで PCSK9 の機能を阻害する。

これに対し低分子干渉リボ核酸治療薬であるインクリシランは、投与後に肝細胞特異的受容体から肝細胞に取り込まれ、いったんエンドソームに蓄積され緩徐に細胞内へ放出、細胞内で PCSK9 の合成を抑制し続けることで、血中 PCSK9 を長期間低下させると考えられている。薬剤は血中からは投与後は速やかに消失する。

2) 投与間隔

ヒト抗 PCSK9 抗体薬エボロクマブは、2 週間おきの皮下投与が基本であり、自己注射も可能である。

インクリシランは、初回、3 ヶ月後に皮下投与し、以降 6 ヶ月に 1 回の間隔の、医療機関における皮下投与となる。

いずれの薬剤でも、投与後に LDL-C 値の変動があることに留意が必要である。PCSK9

阻害薬投与継続中の治療効果評価については、エボロクマブなら投与の2週間後、インクリシランなら3ヵ月後、6ヵ月後の、次回投与前のLDL-C値で判定を行うべきである。

3) LDL-C 低下効果および心血管疾患抑制

有用性および安全性について直接比較した大規模臨床試験はないため、2剤を単純に比較することはできない。

エボロクマブは代表的なFOURIER試験においてLDL-Cを59%低下させ、心血管イベントを15%低下した¹⁾。参考としてインクリシランは、第3相試験ORION-9,10,11のプール分析において、LDL-Cを50.6%低下させ、探索的エンドポイントとして複合主要心血管イベントを26%低下した²⁾と報告しているが、特に心血管疾患抑制についてはこれを主要エンドポイントとした今後の報告が待たれる。

4) 安全性

いずれの薬剤でも、報告されている薬剤に関連する有害事象は低頻度で、中止後に改善しているとされる。インクリシランでは軽度の皮膚局所反応が報告されている。ただし実臨床では、臨床試験では投与対象外とされた患者(例えば中等度以上の肝障害)に投与される可能性があることに留意する必要がある。

いずれも新しい薬剤であり、当該薬剤を使用する医療機関においては、常に最新の副作用情報に注意を払うこととされている。PCSK9阻害薬を使用する場合は、製造販売後調査等を適切に実施できる施設であること、専門性を有する医師と連携し副作用の診断や対応に関し適切な処置ができる体制が整っていること等が求められている。

5) 患者負担

インクリシランでは前述のように投与回数が少なくなるが、投与した月の医療費が高額になり、多くの患者は高額医療費制度の対象となると考えられる。しかし年齢や年収等に応じて、自己負担限度額は変わる制度であることに留意が必要である。

6) 妊婦、授乳婦、小児への投与

いずれの薬剤も、妊婦では治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与、また授乳婦では治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討することとされている。また、小児等を対象とした臨床試験は実施していないとされているのも同様である。

7) 上記より考えられる使い分けについて

投与対象患者は原則として同じである。現時点で使い分けを勧める明確な根拠はない。投与間隔の違いが、コンプライアンスに影響する可能性はあるかもしれない。また、いずれかの薬剤にアレルギーがある場合は、他方を考慮することになる。

LDL受容体活性完全欠損型のFHホモ接合体では、どちらの薬剤も効果が期待できないのは同様である。

表 1. PCSK9 阻害薬におけるヒト抗モノクローナル抗体薬と低分子干渉リボ核酸治療薬の
知っておくべき特徴

	インクリシラン	エボロクマブ
作用分類	低分子干渉リボ核酸(siRNA)治療薬	ヒト抗モノクローナル抗体薬
対象患者	家族性高コレステロール血症、高コレステロール血症(ただし、以下のいずれも満たす場合に限る。) ・心血管イベントの発現リスクが高い ・HMG-CoA還元酵素阻害剤で効果不十分、又はHMG-CoA還元酵素阻害剤による治療が適さない	
作用機序	RNA干渉作用によりPCSK9 mRNAの分解を促進する	PCSK9と特異的に直接結合し肝細胞表面上の LDL-R への結合を阻害する
FHヘテロ接合体 および 高コレステロール 血症での標準的 投与方法	レクビオ皮下注300 mgシリンジ:通常、成人にはインクリシランナトリウムとして1回300 mgを初回、3カ月後に皮下投与し、以降6カ月に1回の間隔で皮下投与する。 医療機関において投与。	レパース皮下注140 mgペン:通常、成人にはエボロクマブ(遺伝子組換え)として140 mgを2週間に1回又は420 mg(140mgx3)を4週間に1回皮下投与する。 在宅自己注射可能。
薬価	レクビオ皮下注300mgシリンジ:443,548円/本	レパース皮下注140mgペン:24,302円/キット
FHホモ接合体	FHホモ接合体への特別な用量設定はない。 LDL受容体活性完全欠損例では効果が期待できない。	FHホモ接合体:通常、成人にはエボロクマブとして420 mg(140mgx3)を4週間に1回皮下投与する。効果不十分な場合には、420 mg(140mgx3)を2週間に1回皮下投与できる。 LDL受容体活性完全欠損例では効果が期待できない。

3. 今後の課題

1) 2剤の使い分けについて

現状では、2剤の使い分けの根拠となる明確なエビデンスは示されておらず、今後の研究結果が待たれる。

2) PCSK9 阻害薬の投与間隔について

医学的かつ医療経済的な観点からは、血中 LDL-C 値の推移と患者および保険者が支払う医療費における対費用効果も重要である。したがって、本クラス薬剤の投与間隔の調整も個別に検討する余地があると考えられる。

3) PCSK9 阻害薬の効果が乏しい病態について

本薬剤はスタチンなどの治療に上乗せで LDL-C を 5~6 割程度低下させるが、無効あるいは期待されたほど低下しない場合、FH ホモ接合体など重症例の可能性や、スタチン内服のアドヒアランスの低下を強く示唆する。このような例では、スタチン等の内服状況を確認したうえで、専門医に相談するべきである。無効例では FH ホモ接合体の可能性を考え、遺伝子解析などによって正しく診断を行うことが求められる。なお、FH ホモ接合体では、MTP 阻害薬(指定難病認定後)や LDL アフェレシス、抗 ANGPTL3 モノクローナル抗体であるエビナクマブ(指定難病認定後)など、LDL 受容体機能に依存しない治療を検討する。

おわりに

インクリシランの登場により、PCSK9 阻害薬の選択肢が広がることになる。医学的・医療経済的観点から、現時点での PCSK9 阻害薬の恩恵を強く受ける患者像、またこれらの患者に対する PCSK9 阻害薬を含む LDL-C 低下治療について提示した。

新規機序薬剤の導入及び使用継続にあたっては最新の情報に留意し、必要に応じて経験ある専門医に相談すべきであることを改めて申し添える。日本動脈硬化学会では、FHの診療全般について相談可能な専門医およびその所属施設として、「家族性高コレステロール血症(FH)紹介可能施設」を公表しており、必要時は学会ホームページを参照されたい。

(2024年8月9日)

本指針における「ガイドライン」は、日本動脈硬化学会「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022年版」³⁾、「脂質異常症診療ガイド 2023年版」⁴⁾、「成人家族性高コレステロール血症診療ガイドライン 2022」⁵⁾、「小児家族性高コレステロール血症診療ガイドライン 2022」⁶⁾、「スタチン不耐に関する診療指針 2018」⁷⁾、日本循環器学会「2023年改訂版 冠動脈疾患の一次予防に関する診療ガイドライン」⁸⁾、「2022年 JCS ガイドラインフォーカスアップデート版 安定冠動脈疾患の診断と治療」⁹⁾、「急性冠症候群ガイドライン(2018年改訂版)」¹⁰⁾、日本脳卒中学会「脳卒中治療ガイドライン 2021〔改訂 2023〕」¹¹⁾を指す。症例の詳細に応じた対応は、これらのガイドラインも参照すること。

参考文献

- 1) Sabatine MS, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017 May 4;376(18):1713-1722
- 2) Ray KK, et al. Inclisiran and cardiovascular events: a patient-level analysis of phase III trials. *Eur Heart J*. 2023 Jan 7;44(2):129-138.
- 3) 日本動脈硬化学会(編): 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022年版. 日本動脈硬化学会, 2022
- 4) 日本動脈硬化学会(編): 動脈硬化性疾患予防のための脂質異常症診療ガイド 2023年版. 日本動脈硬化学会, 2023
- 5) 日本動脈硬化学会(編): 成人家族性高コレステロール血症診療ガイドライン 2022、日本動脈硬化学会, 2022
- 6) 小児家族性高コレステロール血症診療ガイドライン 2022 日本動脈硬化学会, 2022
- 7) 日本動脈硬化学会(編): スタチン不耐に関する診療指針 2018、日本動脈硬化学会, 2018
- 8) 班長: 藤吉 朗: 2023年改訂版 冠動脈疾患の一次予防に関する診療ガイドライン、日本循環器学会, 2023
- 9) 班長: 中埜 信太郎: 2022年 JCS ガイドラインフォーカスアップデート版 安定冠動脈疾患の診断と治療、日本循環器学会、2022
- 10) 班長: 木村 一雄: 急性冠症候群ガイドライン(2018年改訂版)、日本循環器学会、2019
- 11) 日本脳卒中学会(編): 脳卒中治療ガイドライン 2021〔改訂 2023〕、日本脳卒中学会、2023