

ヒト抗 PCSK9 モノクローナル抗体薬の適正使用について

一般社団法人 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)大村寛敏、岡崎啓明、小倉正恒、北川一夫、小関正博、佐藤加代子、塚本和久 (50 音順)

理事長 山下 静也

はじめに

プロ蛋白質転換酵素サブチリシン／ケキシシ 9 型 (PCSK9) は、肝臓 LDL 受容体の分解を促進するタンパク質である。遺伝子組換えヒト IgG2 モノクローナル抗体であるエボロクマブ (レパーサ®)、および同 IgG1 モノクローナル抗体アリロクマブ (プラルエント®) は、PCSK9 を阻害することにより、肝細胞表面上の LDL 受容体数を増やし、血中 LDL コレステロール (LDL-C) 値を低下させる新規薬剤である。スタチンとの併用による本薬剤の LDL-C 低下効果は非常に強力であるため、既存薬で LDL-C 管理が不十分な患者にとって PCSK9 阻害薬の使用は有力な選択肢であるが、薬価は高額である。したがって、医学的および医療経済的観点から、真に必要な患者を明らかにすることは喫緊の課題である。そこで、本薬剤の恩恵を強く受けることが期待される患者像を明確にするため、「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版」¹⁾ に準じて、日本動脈硬化学会としての見解を表明したい。

PCSK9 阻害薬の適応患者と適正使用のためのフローチャート

高 LDL-C 血症は動脈硬化性疾患の主要な危険因子であり、「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版」では、冠動脈疾患の発症予防のための LDL-C 値の管理目標値を、冠動脈疾患発症の絶対リスクに応じて設定している。本邦における本薬剤の保険適応には非 FH の一次予防患者なども含まれるが、本薬剤は、とりわけ冠動脈疾患発症リスクが高い、家族性高コレステロール血症 (FH) 患者と、冠動脈疾患二次予防の高リスク病態を合併する患者を中心に使用されるべきであると考えている。

実地医療において、対象となる患者像と、これらの患者における本薬剤の望ましい使用方法を明確にするため、PCSK9 阻害薬の適正使用のための薬物治療フローチャートを作成した。

PCSK9阻害薬の適正使用のための薬物治療フローチャート

A. 家族性高コレステロール血症(FH)ヘテロ接合体

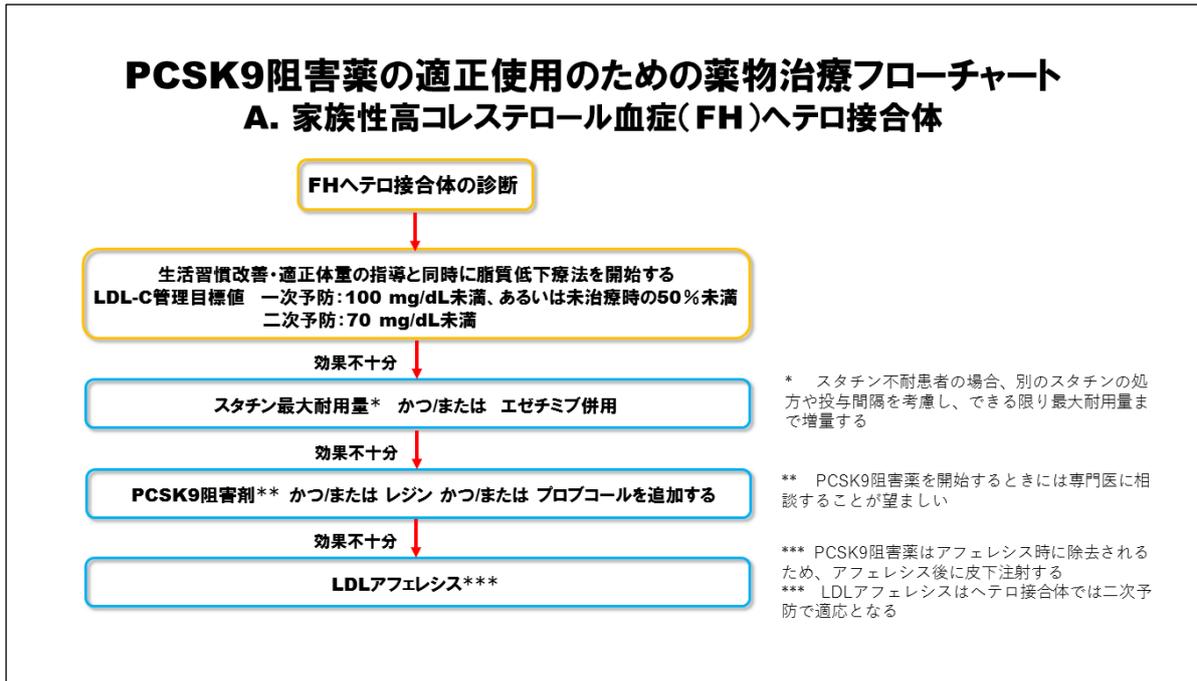


図 A. 家族性高コレステロール血症 (FH) ヘテロ接合体の薬物治療フローチャート
 (動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版 図 5-1 より一部改変)

FH における冠動脈疾患二次予防では、より積極的に LDL-C 70 mg/dL 未滿達成を目指すべきであり、スタチン最大耐用量にエゼチミブ併用で管理不十分であれば、PCSK9 阻害薬の併用を積極的に考慮する。LDL-C 低下効果判定は処方変更後 1~2 ヶ月で行い、PCSK9 阻害薬を開始するときには専門医に相談することが望ましい。

B. 冠動脈疾患二次予防(非FH)

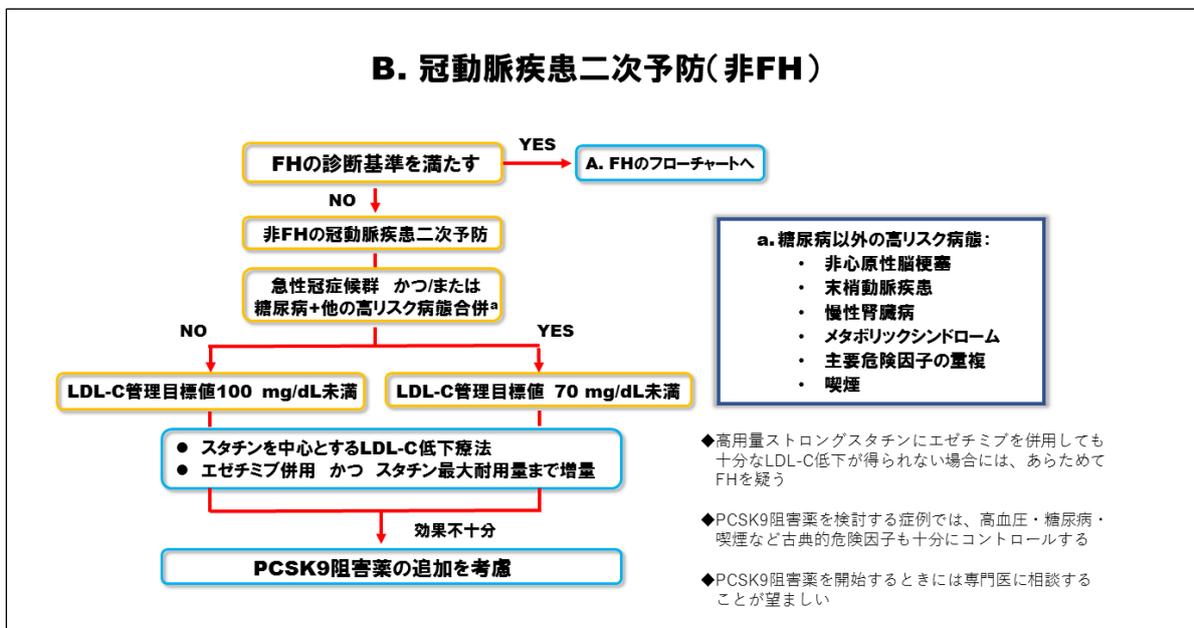


図 B. 冠動脈疾患二次予防(非 FH)の薬物治療フローチャート

非 FH 冠動脈疾患二次予防の「急性冠症候群かつ/または糖尿病+他の高リスク病態合併」においては、LDL-C 70 mg/dL 未満達成を考慮する。(動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版)エゼチミブ併用かつスタチン最大耐用量で、LDL-C が管理目標値に達しない場合は 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。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し、PCSK9 阻害薬を開始するときには専門医に相談することが望ましい。

今後の課題

1) 冠動脈疾患以外の高リスクな動脈硬化性疾患における使用

動脈硬化性心血管疾患患者を対象とした海外の大規模臨床試験において、スタチンに上乗せした PCSK9 阻害薬の併用投与は、冠動脈疾患患者だけでなく、非心原性脳梗塞や末梢動脈疾患を合併した患者においても、心血管イベント抑制効果をもたらすことが報告された^{2,3)}。「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版」では、冠動脈疾患二次予防における PCSK9 阻害薬を含む強力な LDL-C 低下療法を推奨しているが、症候性脳血管障害(アテローム血栓性脳梗塞)や末梢動脈疾患など、冠動脈疾患以外の高リスクな動脈硬化性疾患にも推奨すべきか否かは今後の課題である。

2) スタチン不耐への使用

本薬剤は高リスクなスタチン不耐患者にも保険適応の拡大が検討されるべきであり、スタチン不耐の患者に安全に使用できるかについて検証する臨床研究が進行中である。スタチン不耐の適切な診断基準の早急な策定が期待される。

3) PCSK9 阻害薬使用を考慮すべき基準値

「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版」における LDL-C の管理目標値の達成が必須と考えているわけではない(一次予防の FH ヘテロ接合体では、患者個人のリスクに応じて治療前値の 50%未満を管理目標としても良い)。欧州のガイダンスでは PCSK9 阻害薬使用を考慮すべき基準値が提唱されているが⁴⁾、本邦の「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版」においては開始基準値を定めていない。本邦における PCSK9 阻害薬使用を考慮すべき基準値の策定は今後の課題である。

4) 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。

5) 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 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であること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。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。無効例では本薬剤を継続するのではなく、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べきである。FH ホモ接合体と診断された場合は、MTP 阻害薬(指定難病認定後)や LDL アフェレンスなど LDL 受容体機能に依存しない治療を検討する。

6) 現時点でエビデンスの乏しい病態と懸念される長期的リスク

PCSK9 阻害薬は新規薬剤であり、現時点でエビデンスの乏しい病態(心不全、腎不全など)における有効性や、懸念される長期的リスク(糖尿病や認知症、脳出血など)については、エビデンスの蓄積が待たれる。したがって、本薬剤を使用する医師および施設は最新の情報収集に努めるべきである。

おわりに

PCSK9 阻害薬は、エゼチミブ併用かつスタチン最大耐用量で LDL-C が管理目標値に達しない冠疾患二次予防症例において使用すべきであり、FH ヘテロ接合体が多く含まれる。医学的・医療経済的観点から、現時点において PCSK9 阻害薬の恩恵を強く受ける患者像を解説し、これらの患者に対する PCSK9 阻害薬を含む LDL-C 低下治療のフローチャートを作成した。PCSK9 阻害薬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ろう。

- 1) 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版 日本動脈硬化学会
- 2) Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 376: 1713-22, 2017
- 3) Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation* 2017;137:00-00. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032235
- 4) Landmesser U, Chapman MJ, Stock JK, et al. 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* doi: 10.1093/eurheartj/ehx549. 2017

2018 年 3 月 2 日