

## ヒト抗PCSK9モノクローナル抗体薬の適正使用について

高コレステロール血症の治療薬として2016年よりプロタンブリン/ケキシソニク型(PCSK9)の阻害薬が使用可能となった。強力なLDLコレステロール低下作用があり、既存薬で管理不十分な患者にとっては有力な選択肢となるが、新規の薬剤で薬価が高額である。そこで、どのような患者が治療対象となるかを明確にするため、日本動脈硬化学会によりPCSK9阻害薬適正使用声明文の発表とともに見解が示されたので紹介する(編集部)。



### PCSK9阻害薬の治療対象は家族性高コレステロール血症と冠動脈疾患二次予防が中心

上田之彦氏

PCSK9阻害薬は、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とされた。

まず、日本動脈硬化学会 広報・啓発委員の上田之彦氏(枚方公済病院)により、FHについて説明がなされた。

FHは高LDLコレステロール(LDL-C)血症、早発性冠動脈疾患、腱黄色腫を特徴とする常染色体優性遺伝性疾患である。ヘテロ接合体は200～500人に1人、ホモ接合体は100万人に1人の頻度とされている。

FHの主な原因はLDL受容体の遺伝子異常である。LDL-Cは肝臓表面に発現しているLDL

受容体により肝臓内に取り込まれて代謝されるが、FHではLDL受容体の機能低下あるいは機能損失によりLDL-Cの血中濃度が高くなり、動脈硬化病変が発生する。

薬物療法で第一選択となるHMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)は、肝臓内のコレステロール生合成経路において律速酵素であるHMG-CoA還元酵素を阻害してコレステロールの生成を抑制する。肝臓内のコレステロールが低下するため、血中からコレステロールを取り込もうとして肝臓表面のLDL受容体が増加することにより、血中のLDL-Cが減少する。しかし、LDL-C低下作用が不十分な場合はPCSK9阻害薬の併用を考慮するとした。



### ヒト抗PCSK9モノクローナル抗体薬の適正使用について

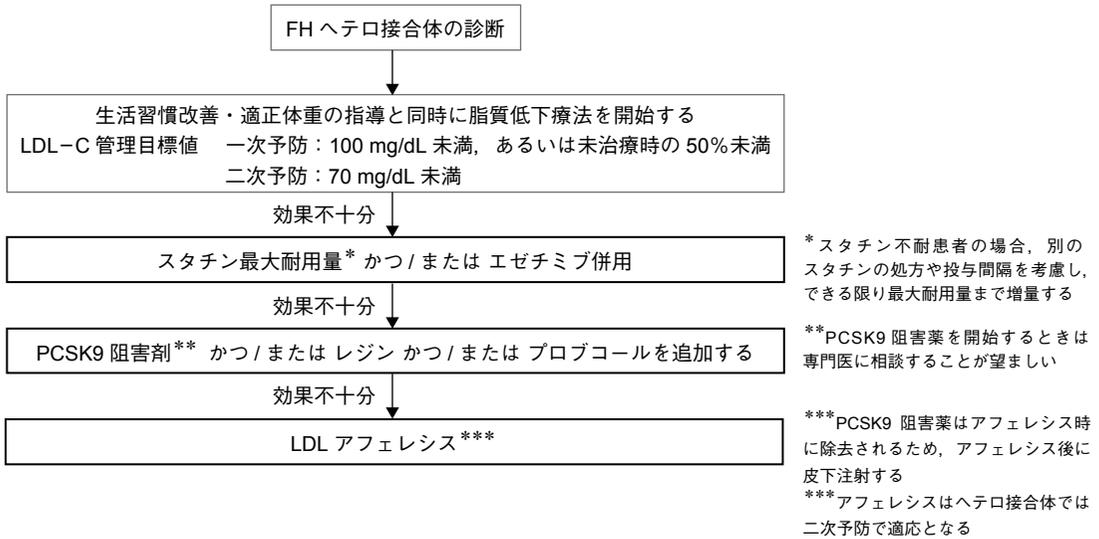
野原 淳氏

次に日本動脈硬化学会 PCSK9阻害薬適正使用声明文作成ワーキンググループ委員長の野原淳氏(金沢大学)が、PCSK9阻害薬の適正使用に

ついて解説した。

PCSK9阻害薬は、肝臓のLDL受容体の分解を促進するタンパク質であるPCSK9を阻害す

A. 家族性高コレステロール血症 (FH) ヘテロ接合体



(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)

B. 冠動脈疾患二次予防 (非 FH)

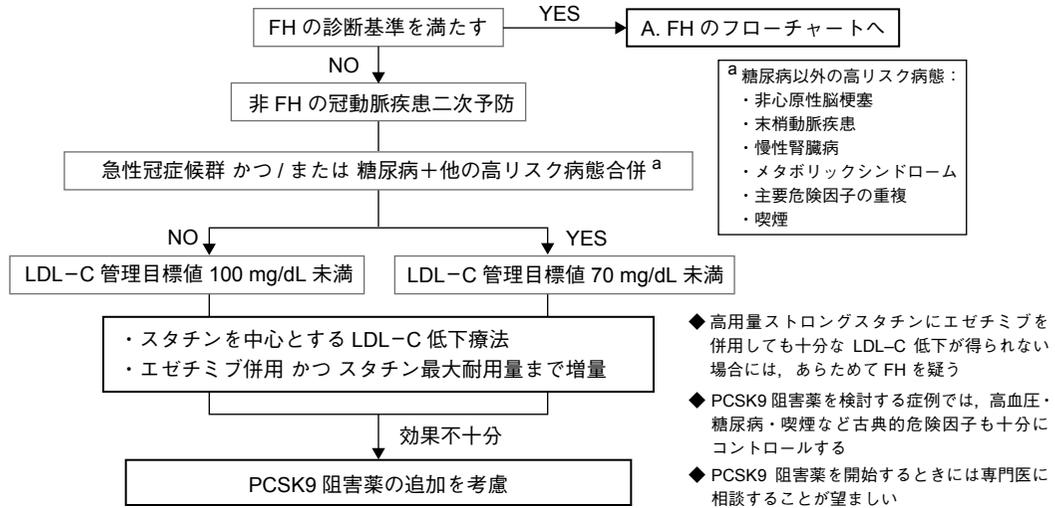


図 1 PCSK9 阻害薬の適正使用のための薬物治療フローチャート (日本動脈硬化学会提供)

(日本動脈硬化学会「ヒト抗PCSK9モノクローナル抗体薬の適正使用について」の声明文 [http://www.j-athero.org/topics/seimei\\_20180302.html](http://www.j-athero.org/topics/seimei_20180302.html))

ることで肝細胞表面上 LDL 受容体数を増やし，血中 LDL-C 値を低下させる新規薬剤である。

PCSK9 阻害薬の治療対象は FH (ヘテロ接合体) と，FH 以外の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とするべきとの考えで，「動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版」を踏まえ，既存薬の治療で LDL-C 値の管理が不十分な場合の薬物治療フローチャートが

示された。

FH(ヘテロ接合体)については(図 1A), LDL-C値の管理目標値を一次予防で100 mg/dLあるいは未治療時の50%未満, 二次予防では70 mg/dLとして治療を行っても効果が不十分な場合は, スタチン最大耐用量にエゼチミブを併用して管理する。それでも不十分であれば, PCSK9阻害薬の併用を積極的に考慮する。LDL-C値の低下効果の判定は, 処方変更後1~2ヵ月で行い, 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とした。

FH以外の冠動脈疾患の二次予防については(図 1B), まずFHではないことを確認し, 「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 値70 mg/dL未満達成を考慮する。エゼチミブ併用 かつ スタチン最大耐用量に増量してもLDL-C値が管理目標に達しない場合は, 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

要があるとした。そうすることで, FHの早期発見・早期治療につながることを強調した。また, 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ことについても注意を喚起し, PCSK9阻害薬を開始する場合は専門医に相談することが望ましいとした。

野原氏は今後の課題として, PCSK9阻害薬の開始基準値の策定, 医療費における対費用効果を考慮した投与間隔の調整をあげた。また, PCSK9阻害薬の, 冠動脈疾患以外の高リスクな動脈硬化性疾患やスタチン不耐患者への使用についても検討が必要と述べた。

最後に, PCSK9阻害薬は新規薬剤であり, 心不全, 腎不全などの病態における有効性や, 懸念される長期的リスクについてエビデンスの蓄積のために, 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と締めくくった。