

# やくほう紙

第71号 <6月発行>  
2016年(平成28年)

監修 特定非営利活動法人医薬品適正使用推進機構 理事長 鍋島 俊隆

執筆 名古屋大学医学部附属病院 薬剤部 廣瀬 聖実

## レパーサ®皮下注 —高コレステロール血症治療薬—

### はじめに

現在本邦において虚血性心疾患、また脳梗塞・脳出血を中心とする脳血管障害の患者数は、厚生労働省の患者調査からそれぞれ約80万人、120万人にのぼるとされています<sup>1)2)</sup>。また、死因統計では合わせて30%近くに及んでおり、がん疾患と並んで大きな位置を占めています。これらはともに粥状動脈硬化によって引き起こされる動脈硬化性疾患の代表となる病態であり、脂質異常症は高血圧症や糖尿病と並んで最も重要な危険因子の一つであることが明らかにされています。動脈硬化性疾患の予防のためには患者個々に管理目標を設定し、このようなさまざまな危険因子を包括的に管理することが重要とされています<sup>3)</sup>。

近年、脂質異常症における薬物療法において、強力なLDL<sup>注1</sup>コレステロール(LDL-C)低下効果を持つHMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)が登場したことにより脂質異常症の管理目標達成率が向上してきました。しかしながら2型糖尿病や慢性腎臓病(CKD)<sup>注2</sup>、さらに非心原性脳梗塞などを合併する場合や動脈硬化性疾患の既往を有するような、動脈硬化性疾患発症の高リスク群とされる方では、生活習慣の改善、スタチンを使用した薬物療法を行っていてもなお管理目標が達成されない場合がみられます。そのため、これらの患者に対するさらなる治療法が望まれてきました。

### 脂質異常症

#### ①病態生理

脂質異常症は、高LDL-C血症、高トリグリセライド(TG)血症、低HDL<sup>注1</sup>コレステロール(HDL-C)血症のいずれかがみられ

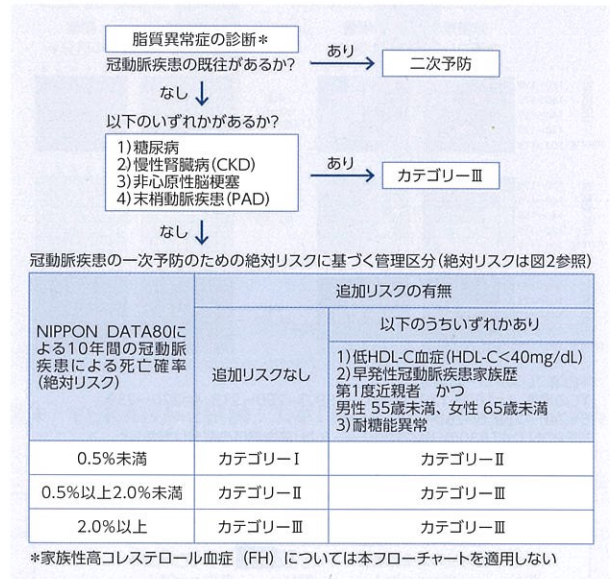


図1 LDL-C管理目標設定のためのフローチャート

文献<sup>3)</sup>より引用

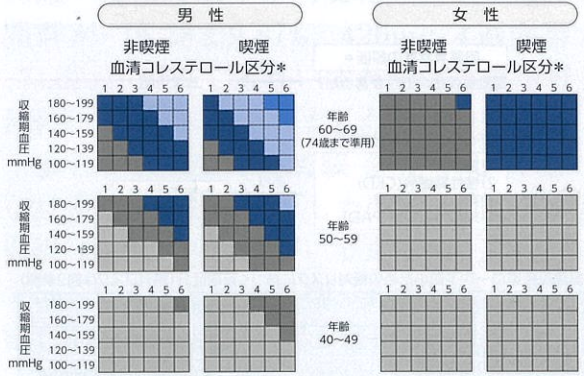
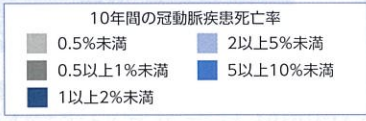
るものとして定義されています。血中LDL-Cの上昇や血中HDL-Cの低下と動脈硬化性疾患との関連がこれまでのさまざまな疫学調査によって証明されています<sup>4)5)</sup>。またTGにおいても冠動脈疾患リスクとの関連が報告されています<sup>6)</sup>。

脂質異常症は、自覚症状が乏しく、病態の本質が動脈硬化性疾患の発症のリスクが高い状態にあるということから、診断・治療の目的は将来の動脈硬化性疾患の発症を予防することであるといえます。日本動脈硬化学会が発行する「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版」では、10年間の冠動脈疾患による死亡確率を考慮した「絶対リスク」に基づくカテゴリ分類を盛り込んだ、「LDL-C管理目標設定のためのフローチャート」(図1)と「一次予防のための冠動脈疾患絶対リスク評価チャート」(図2)を用いて管理目標値(表1)を設定し、治療を行うことが推奨されています<sup>3)</sup>。

現在行われている脂質異常症の治療法として、一次予防の患者に対しては、まず原則として生活習慣の改善が挙げられます。生活習慣、ことに喫煙に関してはすべての動脈硬化



絶対リスクは危険因子の変化や加齢で変化するため少なくとも年に1回は絶対リスクの再評価を行うこと。



\*血清コレステロール区分：  
TCの場合、1=160~179、2=180~199、3=200~219、4=220~239、5=240~259、6=260~279(mg/dl)  
NIPPON DATA80のリスク評価チャートより高血糖者の部分は割愛した。  
また糖尿病やCKD患者などの高リスク状態ではこのチャートを用いることはできない。

ステップ1 上図で性別、現在喫煙の有無、収縮期血圧(mmHg)、TC(mg/dL)で該当する部分をチェックする。  
絶対リスク 2%以上 → カテゴリーⅢ  
絶対リスク 2%未満 → ステップ2へ

ステップ2 低HDLコレステロール血症(<40mg/dl)、冠動脈疾患の家族歴、耐糖能異常のいずれかがあるか？  
絶対リスク 0.5%以上2%未満 + あり → カテゴリーⅢ  
絶対リスク 0.5%以上2%未満 + なし → カテゴリーⅡ  
絶対リスク 0.5%未満 + あり → カテゴリーⅡ  
絶対リスク 0.5%未満 + なし → カテゴリーⅠ

補足事項  
1) TC160未満は、160~179の区分を用いる。  
2) TC280以上は260~279の区分を使う。  
3) 収縮期血圧100未満は100~119、200以上は180~199を用いる。  
4) 75歳以上は本ガイドラインを適用できない。  
5) 血圧の管理は高血圧学会のガイドライン、糖尿病の管理は糖尿病学会のガイドラインにしたがって行う。  
6) 喫煙者は絶対リスクのレベルに関わらず禁煙させることが望ましい。

図2 一次予防のための冠動脈疾患絶対リスク評価チャート  
文献(3)より引用

表1 リスク区分別脂質管理目標値

治療方針の原則	管理区分	脂質管理目標値(mg/dL)			
		LDL-C	HDL-C	TG	non HDL-C
一次予防	カテゴリーⅠ	<160	≥40	<150	<190
	カテゴリーⅡ	<140			<170
	カテゴリーⅢ	<120			<150
二次予防	冠動脈疾患の既往	<100			<130

- ・家族性高コレステロール血症については文献3 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版9章を参照のこと。
- ・高齢者(75歳以上)については文献3 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版15章を参照のこと。
- ・若年者などで絶対リスクが低い場合は相対リスクチャート(文献3 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版参考資料1:P133)を活用し生活習慣の改善の動機づけを行うと同時に絶対リスクの推移を注意深く観察する。
- ・これらの値はあくまでも到達努力目標値である。
- ・LDL-Cは20~30%の低下を目標とすることも考慮する。
- ・non HDL-Cの管理目標は、高TG血症の場合にLDL-Cの管理目標を達成したのちの二次目標である。TGが400mg/dL以上および食後採血の場合は、non HDL-Cを用いる。
- ・いずれのカテゴリーにおいても管理目標達成の基本はあくまでも生活習慣の改善である。
- ・カテゴリーⅠにおける薬物療法の適用を考慮するLDL-Cの基準は180mg/dL以上とする。

文献(3)より引用、改変

表2 脂質異常症治療薬の薬効による分類

分類	LDL-C	TG	HDL-C	non HDL-C	主な一般名
スタチン	↓↓↓	↓	↑	↓↓↓	プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン
除イオン交換樹脂	↓↓	—	↑	↓↓	コレステミド、コレチラム
小腸コレステロールトランスポーター阻害薬	↓↓	↓	↑	↓↓	エゼチミブ
フィブラート系薬剤	↓	↓↓↓	↑↑	↓	ベザフィブラート <sup>*</sup> 、フェノフィブラート <sup>*</sup> 、クリノフィブラート、クロフィブラート
ニコチン酸誘導体	↓	↓↓	↑	↓	ニセリトロール、ニコモール、ニコチン酸トコフェロール <sup>*</sup>
プロブコール	↓	—	↓↓	↓	プロブコール <sup>*</sup>
EPA	—	↓	—	—	イコサセント酸エチル <sup>*</sup>

↓↓↓: ≤-25%    ↓↓: -20~-25%    ↓: -10~-20%    \*ジェネリックあり  
↑↑: 10~20%    ↑: 20~30%    —: -10~10%

文献(3)より引用、改変

性疾患に対する独立した危険因子となっており、禁煙がきわめて重要となっています。一方、薬物療法の位置づけとしては、正しくリスク評価を行った後、厳格な脂質管理が必要とされる絶対リスクが高い患者に限って行うことが推奨されています<sup>3)</sup>。特に動脈硬化性疾患の既往がある患者の二次予防としての療法においては、発症早期からの厳格な脂質管理が重要とされています。使用される各薬剤は、LDL-C低下薬、TG低下薬、HDL-C上昇薬に分類されます。スタチンは上述のようにLDL-C低下に高い効果があり、一方TG低下に最も効果的な薬剤としてフィブラート系薬剤があります。各薬剤の薬効による分類を表2に示します。

②家族性高コレステロール血症

家族性高コレステロール血症 (Familial Hypercholesterolemia: FH) は、LDL受容体またはその関連遺伝子の突然変異が原因で生じる常染色体優性遺伝性疾患であり、肝臓においてLDL受容体を介してLDL-Cが細胞内へ十分取り込まれなくなり、高LDL-C血症が生じます。またそれに伴う早発性冠動脈疾患、腱や皮膚の黄色腫<sup>注3</sup>、角膜輪<sup>注4</sup>などを特徴とします<sup>7)8)</sup>。冠動脈疾患の発症リスクが極めて高い病態とされ、若年死を予防するために早期診断と厳格で適切な脂質管理を必要とします。ヘテロ接合体は約500人に1人の割合で存在することがわかっています。一方ホモ接合体は100万人に1人の割合といわれています。治療法として、ヘテロ接合体ではスタチンを中心とした薬物療法が第一選択となります。しかしながらホモ接合体では



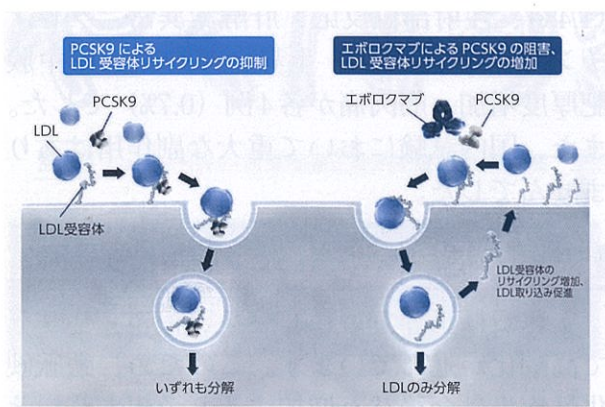


図3 エボロクマブ (レパーサ®) の作用機序

文献14)より引用  
 監修: 国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター  
 副院長/老年学・社会科学部研究センター長  
 荒井秀典先生

既存の薬物療法に対する反応性が悪く、生活習慣の改善、薬物療法に加えて、1~2週間に1回のLDLアフェレーシス治療<sup>注5</sup>が必要になります。

## レパーサ®皮下注

### 製剤の特徴

レパーサ®皮下注(一般名:エボロクマブ(遺伝子組み換え))は、アステラス・アムジェン・バイオフーマ株式会社から2016年4月に製造販売が開始されたPCSK9(Proprotein Convertase Subtilisin-like Kexin type 9:プロ蛋白転換酵素サブチリシン/ケキシン9型)に対するヒト型モノクローナル抗体製剤であり、本邦で使用されている既存の脂質異常症治療薬とは作用機序が全く異なる新しい治療薬です。

PCSK9は、2003年に遺伝子が同定された後にLDL受容体のリサイクリング及び調節に重要な役割を担っていることが示されました<sup>9)10)</sup>。主に肝臓で合成され、血中においてLDL受容体と結合することで、LDL受容体は肝細胞内に取り込まれて分解されます。本製剤はこのPCSK9に結合することにより、PCSK9とLDL受容体の結合を阻害し、LDL受容体の分解を防ぎ、リサイクリングを増加させます。それにより血中LDL-Cの肝細胞内への取り込みが促進され、LDL-C濃度を低下させる効果を示します(図3)<sup>11)~14)</sup>。その強力なLDL-C低下効果から、「家族性高コレステロール血症、高コレステロール血

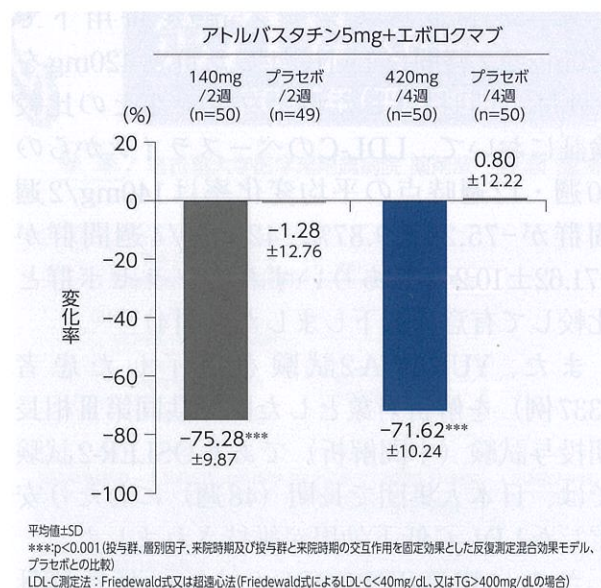


図4 YUKAWA-2試験:エボロクマブ (レパーサ®) によるLDL-Cのベースラインからの変化率

文献14)より引用、改変

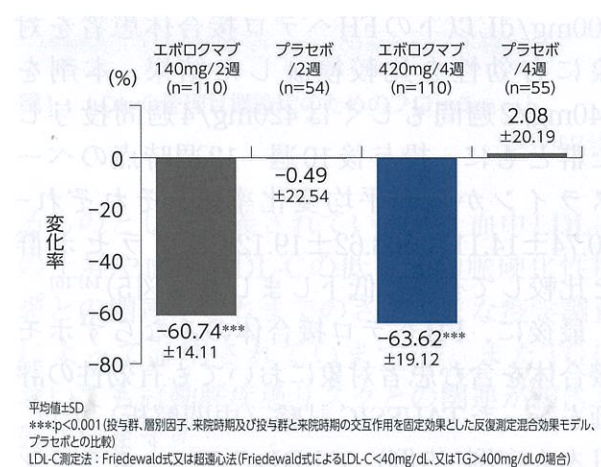


図5 RUTHERFORD-2試験:エボロクマブ (レパーサ®) によるLDL-Cのベースラインからの変化率

文献14)より引用、改変

症<sup>注6</sup>ただし、心血管イベントの発現リスクが高く、「スタチンで効果不十分な場合に限る」の適応が承認されました。さらに、使用上の注意としてスタチンと併用することと規定されています。

## 臨床成績

### ①LDL-C低下の有効性

YUKAWA-2試験は、心血管イベントの発現リスクが高く、スタチンによる治療下でも空腹時のLDL-Cが100mg/dL以上かつ空腹時TGが400mg/dL以下の日本人高コレステロール血症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験



です。アトルバスタチン5mgを併用下で140mgを2週間に1回投与した群と420mgを4週間に1回投与した群とプラセボとの比較検証において、LDL-Cのベースラインからの10週・12週時点の平均変化率は140mg/2週間群が $-75.28 \pm 9.87\%$ 、420mg/4週間群が $-71.62 \pm 10.24\%$ でありいずれもプラセボ群と比較して有意に低下しました(図4)<sup>14) 15)</sup>。

また、YUKAWA-2試験を完了した患者(337例)を解析対象とした国際共同第Ⅲ相長期投与試験(中間解析)であるOSLER-2試験では、日本人集団で長期(48週)にわたり安定したLDL-C低下効果が維持されました。

さらにRUTHERFORD-2試験(海外第Ⅲ相臨床試験)では、安定した用量でスタチンおよびその他の脂質低下療法下でも空腹時LDL-Cが100mg/dL以上かつ空腹時TGが400mg/dL以下のFHヘテロ接合体患者を対象に有効性を比較検証した結果、本剤を140mg/2週間もしくは420mg/4週間投与した群ともに、投与後10週・12週時点のベースラインからの平均変化率は、それぞれ $-60.74 \pm 14.11\%$ 、 $-63.62 \pm 19.12\%$ とプラセボ群と比較して有意に低下しました(図5)<sup>14) 16)</sup>。

最後に、FHヘテロ接合体のみならずホモ接合体を含む患者対象においても有効性の評価を行ったTAUSSIG試験(中間解析)では、日本人症例(5例)でLDL-Cのベースラインからの変化率は平均 $-46.5 \pm 31.3\%$ でした。また、試験組み入れ時にアフレーションを行っていた日本人5例中2例はアフレーションが中止されました。

## ②安全性

承認時までの高コレステロール血症、FHヘテロ接合体患者、及びホモ接合体患者を対象とした国内、及び国際共同試験に参加した日本人患者565例中56例(9.9%)に副作用が認められました。主な副作用は、糖尿病8例

(1.4%)、注射部位反応、肝酵素異常、クレアチンキナーゼ(CK)上昇、頸動脈内膜中膜肥厚度増加、筋肉痛が各4例(0.7%)でした。また、国内試験において重大な副作用はありませんでした。

## おわりに

本邦では世界でも類を見ない程のスピードで高齢化が進んでいます。このため、動脈硬化性疾患は今後益々増加すると予想され、その発症の重大な危険因子である脂質異常症の管理の重要性はさらに高まっていくと考えられます。さらに高齢化によって、より動脈硬化性疾患の高リスク状態にある脂質異常症患者が増加することも予測され、これまでのスタチンに加えて本剤の登場は厳格な脂質管理のための新たな切り札として期待されます。

注1: 水溶性のアポ蛋白質や遊離コレステロールなど、脂溶性のコレステロールエステルやトリグリセライドなどによる複合体(Lipoprotein)。脂質成分の組成により比重が異なり、比重の小さいものからカイロミクロン(Chylomicron)、VLDL(Very Low Density Lipoprotein)、LDL(Low Density Lipoprotein)、HDL(High Density Lipoprotein)に分類される。LDLは各臓器へコレステロールを運搬する。一方HDLは各臓器や血中のコレステロールを肝臓へ運搬する役割をもつ。

注2: 慢性腎臓病(Chronic Kidney Disease)。日本腎臓学会刊行のCKD診療ガイド2012より「腎臓の障害(蛋白尿など)、もしくはGFR(糸球体濾過量)60 mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満の腎機能低下が3カ月以上持続するもの」と定義される。

注3: 皮膚に漏れ出た脂質をマクロファージが貪食することで出来る黄色い腫瘍。形態により結節型、発疹型、扁平型そして手掌線条型に分類される。FH患者の腿にできる黄色腫では、アキレス腱の肥厚が特徴。

注4: 眼球の角膜(黒目)の外輪部分に白色の色素沈着を認め、輪のようにみえる症状。

注5: 体外循環を用いてLDL-Cを取り除くことができる治療法。人工透析に似た器械装置を用いて血液から直接LDL-Cを除去することができる。

注6: (添付文書記載より)冠動脈疾患、非心原性脳梗塞、末梢動脈疾患、糖尿病、CKD等の罹患または既往歴等から、心血管イベントの発現リスクが高いことを確認し、可否を判断すること。

[詳細は添付文書参照]

【参考文献】(1)厚生労働省：平成20年患者調査の概況(2)厚生労働省：平成23年患者調査の概況(3)動脈硬化性疾患予防ガイドライン2012年版(4)Okamura T, Kokubo Y et al.: Atherosclerosis 203(2009)587-92。(5)Okamura T, Tanaka H et al.: Atherosclerosis 190(2007)216-23。(6)Iso H, Naito Y et al.: Am J Epidemiol 153(2001)490-9。(7)Gidding SS, Champagne MA et al.: Circulation. 132(22)(2015)2167-92。(8)Mabuchi H, Koizumi J et al.: Circulation 79(1989)225-232。(9)Horton JD, Cohen JC et al.: Trends Biochem Sci. 32(2)(2007)71-7。(10)Brown MS, Goldstein JL: Science 311(2006)1721-3。(11)レパサー<sup>®</sup>皮下注 医薬品インタビューフォーム：アステラス・アムジェン・バイオフーマ株式会社(12)Chan JCY, Piper DE et al.: Proc Natl Acad Sci USA 106(2009)9820-5。(13)Dias CS, Shaywitz AJ et al.: J Am Coll Cardiol. 60(19)(2012)1888-98。(14)レパサー<sup>®</sup>皮下注 総合製品情報概要：アステラス・アムジェン・バイオフーマ株式会社(15)Kiyosue A, Honarpour N et al.: Am J Cardiol 117(2016)40-7。(16)Raal FJ, Stein EA et al.: Lancet 385(2015)331-40。