

Long-acting PCSK9産生阻害薬レクビオを どのようにIC/導入するか

INDEX

Session 1

P.2

高コレステロール血症治療の現状/課題

Session 2

P.3

治療強化時のIC(インフォームド・コンセント)SDM
(shared decision making)の工夫について

Session 3

P.5

レクビオを踏まえたASCVD(動脈硬化性心血管
疾患)二次予防における脂質治療の展望



済生会熊本病院
副院長 兼 循環器内科上席部長

坂本 知浩 先生

福岡山王病院
病院長 兼 循環器センター長

横井 宏佳 先生

高コレステロール血症治療の現状/課題

済生会熊本病院 副院長 兼 循環器内科上席部長

坂本 知浩先生

- ▶ スタチンの開発により、脂質低下療法は20世紀末までに大きな発展を遂げた
- ▶ 21世紀になり「the lower, the better」が示されたが、スタチンだけでは二次予防の基準であるLDL-C値<70mg/dL^{注1)}まで下げるのは難しいケースがある
- ▶ PCSK9やNPC1L1を標的とした“スタチン+α”の脂質低下戦略が重要

スタチンを中心とした脂質低下療法は、Brown、Goldstein 両先生のLDL受容体～LDL-C代謝経路の発見¹⁾、および遠藤章先生によるコンパクチンの発見・結晶の単離²⁻⁴⁾から大きな発展を遂げました。20世紀末までには、スタチン投与による様々な背景の患者さんの予後が種々の臨床試験⁵⁻⁹⁾で明らかにされてきました(参考情報)。両先生は『Heart attacks: gone with the century? (心臓発作: 20世紀と共に去りぬ?)』というeditorialも書いていたのですが¹⁰⁾、実際に動脈硬化性心血管疾患(ASCVD)などが無くなることはありませんでした。

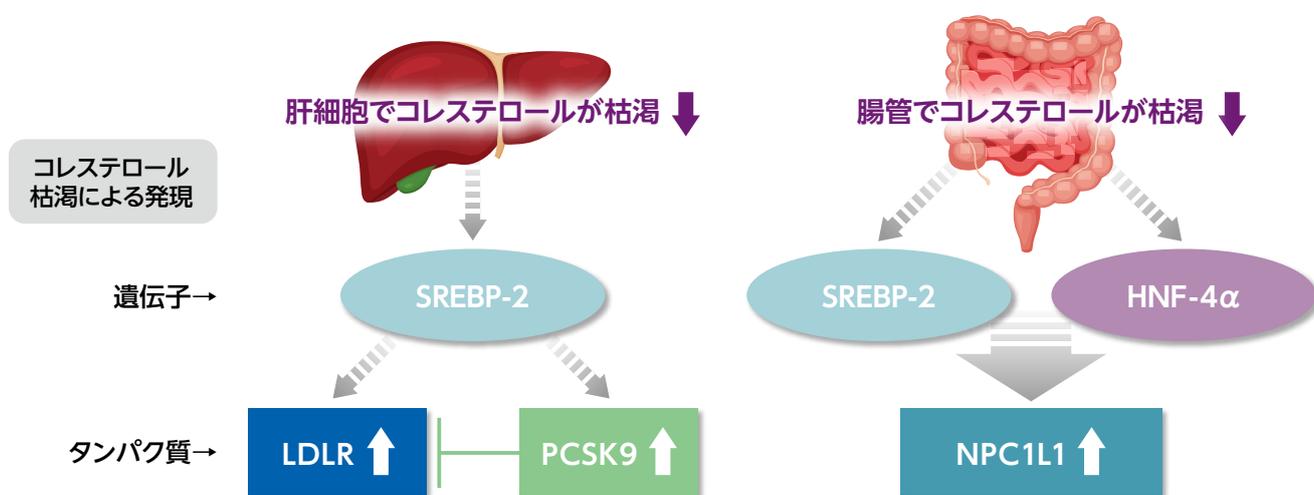
21世紀に入り、PROVE-ITによって、スタチンの標準治療と強化治療が比較され、「the lower, the better」が初めて示されました¹¹⁾。この結果を受け、わが国の「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版」¹²⁾の二次予防ではLDL-C値を<70mg/dLに設定することとなりました^{注1)}。

REAL-CADでは、日本人でも最高強度のスタチンを使ってコントロールすることの重要性が示されました¹³⁾。ただ、REAL-CADにおける最高強度のスタチン群であっても、到達LDL-C平均値は76.6mg/dLであり、現在のガイドライン¹²⁾において、ASCVDの二次予防で管理目標としたいLDL-C値<70mg/dL^{注1)}には及びませんでした。つまり、スタチン以外の治療を考えなければいけないという課題を突きつけられました。

スタチンのみでLDL-C値<70mg/dLを実現できない理由として、PCSK9とNPC1L1の関与が指摘されています(図1)^{14,15)}。これらは21世紀になって解明された新たなコレステロール代謝の機序であり、私たちはスタチンだけではなく、PCSK9やNPC1L1を標的とした+αの脂質低下戦略、私の造語ではありますが“dual lipid-lowering strategy; DLS”を行うことが課題解決に必要だと考えています。

注1) 急性冠症候群(ACS)、家族性高コレステロール血症(FH)、糖尿病(DM)、冠動脈疾患(CAD)とアテローム血栓性脳梗塞(明らかなアテロームを伴うその他の脳梗塞)を合併する場合には、よりリスクが高いと考え、LDL-C 70mg/dL未満、non-HDL-C 100mg/dL未満を目標としたより厳格な脂質管理を考慮する

図1 PCSK9とNPC1L1によるコレステロール値維持のためのホメオスタシス機構



NPC1L1やPCSK9を標的にした+αの脂質低下戦略が必要
dual lipid-lowering strategy (DLS)

LDLR: LDL受容体

Urban D, et al. J Am Coll Cardiol. 2013; 62(16): 1401-1408
Tremblay AJ, et al. J Lipid Res. 2011; 52(3): 558-565 より坂本先生作成・ご提供。一部改変

横井 ▶ 坂本先生のご講演から、脂質低下療法の歴史と進化を感じることができました。

ASCVD二次予防の脂質管理において、1990年代はスタチンすら十分に投与されていませんでした。経皮的冠動脈インターベンション(PCI)を行っても、非責任血管に新規病変が頻発し、以後、PCI後の脂質管理として、スタチンをきちんと投与するようになったことを思い出しました。

坂本 ▶ 日本と海外では、保険適用となったスタチンの用量に大きな差があります。また、海外のガイドラインでは、LDL-C値を日本より低い基準〔超高リスク、二次予防で<55または<40mg/dL〕にしていますね¹⁶⁾。

横井 ▶ 治療選択肢が増え、二次予防における脂質管理は間違いなく進歩しています。しかし、私は全ての患者さんに対して脂質低下療法を完璧にできていないのではないかと懸念しています。日本では専門医とかかりつけの先生方が連携してフォローしますが、一部の非循環器専門医の先生方に“LDL-C下げ過ぎ懸念”が残っています。また、私たちもPCI後の生涯にわたるリスク管理について説明が足りないこともあります。マスメディアのネガティブキャンペーンも影響しているでしょう。

坂本 ▶ ネガティブキャンペーンは、ソーシャルネットワーキングサービス(SNS)でもあります。主に「LDL-Cを下げ過ぎると危険」という論調です。

横井 ▶ 結果として、Fire & Forget*は道半ばだと思います。

坂本 ▶ 循環器内科専門外来の初診時は、かかりつけの先生方では確認が難しい検査についても実施します。LDL-Cは冠動脈のリスクに直結する因子で、血液検査のみでわかりますから、ルーティンで行います。食事の影響を受けない直接測定法でのLDL-Cや非高比重リポ蛋白(Non-HDL)-C、リポ蛋白(a) [Lp(a)]、トリグリセリドも良い指標となるでしょう。

横井 ▶ 先生のお話に付け加えて、私は動脈硬化の重症度を患者さんの全身血管で評価したうえでリスクを検討すべきだと考え、実践しています。簡便に行える検査であれば頸動脈エコーや足関節上腕血圧比(ABI)がありますし、患者さんの同意があれば冠動脈コンピュータ断層撮影(CT)も検討します。これらのモダリティを活用してCADに至るリスクを層別化・個別化して実臨床に活かすべきです。

今回はASCVDの二次予防がテーマですが、一次予防であっても冠動脈の状態を確認し、動脈硬化の重症度に基づいてLDL-C値の目標を決めるなど、個々人のリスクを見定めたいほうが良いと私は考えます。

坂本 ▶ 一次予防では、ハイリスクである家族性コレステロール血症(FH)を見逃さないように、家族歴の聴取(早発CADの有無)やアキレス腱の触診もポイントに付け加えておきたいですね。

*Fire & Forget: 米国のガイドライン¹⁷⁾では、ASCVDの二次予防に対し、LDL-C値が下がるほどリスクが軽減されるとされ、最初から高強度スタチン療法によりLDL-C値を治療前の50%以下とすることが推奨されている。LDL-Cの治療目標値は示されておらず、この治療の考え方を2013年の発表時の表現を用いて「Fire & Forget」と呼んでいる。

Session 2

治療強化時のIC(インフォームド・コンセント) SDM(shared decision making)の工夫について

福岡山王病院 病院長 兼 循環器センター長

横井 宏佳 先生

- ▶ 患者さんへの説明には、動脈硬化のリスク把握・評価に加え、各種血管イメージングが有用
- ▶ IC時には、LDL-Cなどの数値に加え、血管内視鏡の画像を見せて説明することにより、説得力が格段に増す

私からは、PCSK9阻害薬を導入する際のICについてお話しします。

FH症例にはPCSK9阻害薬を無条件で導入しますが、FH以外の症例における治療強化では、ICが重要です。①動脈硬化のリスク把握・評価、②患者さんへの説明、以上がポイントだと考えています。

結論を先に述べると、私は血管イメージングでリスクを把握したうえで①、その画像を患者さんに見せながら脂質管理のためのPCSK9阻害薬導入の説明をします②。「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版」¹²⁾ではLDL-C値が主な指標になっており、私たちもこれまでその指針に沿っていました。ただ、ASCVDの二次予防において、LDL-C値だけ

で患者さんを説得するのは難しいです。

わが国では冠動脈イメージングが保険適用されており、冠動脈CTから血管内超音波、光干渉断層法(OCT)、近赤外線分光法(NIRS-IVUS)、血管内視鏡などで高リスクのプラークを容易に検出できます。これらの画像を患者さんにお見せして「もう一步、強い脂質管理治療に踏み出すタイミングだと考えています」と伝えることで、患者さんも納得されることが多いです。

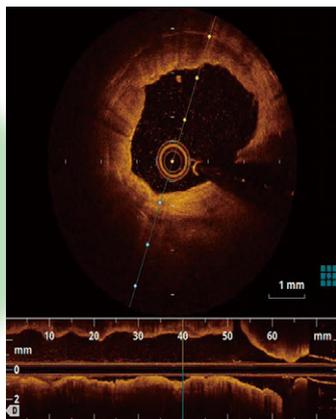
私が診ている症例で、40代からASCVDの再発を繰り返している60代の男性がいます。脂質低下療法はロスバスタチン5mg/日(これ以上の増量では筋肉痛を自覚)+エゼチミブ10mg/日でLDL-C値は75mg/dL、糖尿病のコントロールも不良だった折に、不安定狭心症で入院されました。責任病変は10年前に挿入した右冠動脈薬剤溶出性ステント(DES)内に生じた新規不安定プラーク破裂による99%狭窄病変でした。薬剤コーティングバルーン(DCB)で拡張し病変部は

25%へ開大に成功し、OCTでも良好な拡張を認めましたが、血管内視鏡では破裂した黄色プラーク像を認めました。そこで、PCI後の標的病変(右冠動脈)の血管内視鏡画像(図2)を患者さんに見せ、「内視鏡で見たら、黄色くて危ないと判断しました」と伝えたくて今後の脂質管理治療について説明したところ、もう一段強い脂質低下療法であるPCSK9阻害薬の導入に納得いただけました。カテーテル室ですと、より説得力が増す印象です。

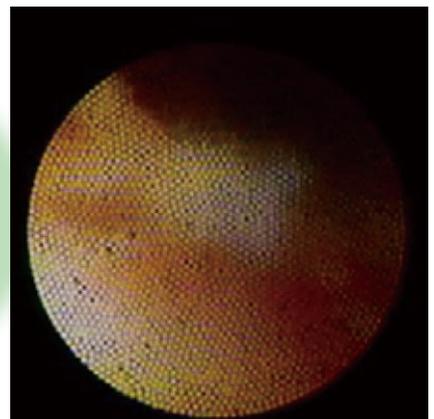
また、スタチン不耐でLDL-C値は ≥ 100 mg/dL、頸動脈狭窄と糖尿病があり、3枝病変が認められた60代女性の例も挙げます。糖尿病内科の先生が更なる脂質管理を目的として、PCSK9阻害薬の導入を勧めても拒否していたのですが、私が血管内視鏡の画像を見せて説明したところ、導入に納得してくださいました。私見ですが、適切な脂質管理のためのPCSK9阻害薬の導入では血管内の評価を行っているInterventional Cardiologistが大きな役割を果たすのではないかと思います。

図2 PCI後の標的病変(右冠動脈)血管内視鏡画像(60代男性、不安定狭心症にて入院)

OCT



Angioscopy



横井先生ご提供

Discussion

ICは、医師のしっかりとした説明と看護師の協力がポイントに

(敬称略)

坂本▶横井先生の話聞いていて、ICを行うシチュエーションが重要だと思いました。カテーテル治療直後はLDL-Cを下げる動機づけのタイミングとして適切ですし、入院中や退院前なども良いタイミングといえます。また、カテーテル治療に携わった医師が説明するとインパクトがありそうです。患者さんとの信頼関係も大きな要因になるでしょう。

また、医療費の問題をコストパフォーマンスで考えることも大切なことです。ステントを複数回留置する治療と内科的な脂質低下療法のどちらが医療費を抑えられるか、といった視点を忘れないようにしたいですね。

横井▶薬価が高いからといって、PCSK9阻害薬などの治療強化の選択肢を省いて示すのは問題があります。ICやshared decision making (SDM) では全ての治療選択肢を患者さん

に示したうえで選んでいただくのが原則です。また、PCSK9阻害薬のような強力な脂質低下療法のICでは、まず医師が血管イメージングの画像などを基にして脂質低下療法の重要性を説明することが大事です。

坂本▶私は、ICやSDMをするときに看護師と一緒にすることを強調したいですね。診察室で医師がしっかり説明したつもりでも、患者さん-医師の信頼関係ができていないときは、患者さんが説明に納得していないことがあります。また、単に患者さんが説明内容を忘れることも多いものです。看護師は、患者さんが本音を話せる相手です。患者さんとの信頼関係を構築するうえでも重要な存在ですから、フランクな雰囲気の中で病態や薬剤の補足説明などをしてもらおうと大変有効です。

レクビオを踏まえたASCVD(動脈硬化性心血管疾患) 二次予防における脂質治療の展望

済生会熊本病院 副院長 兼 循環器内科上席部長

坂本 知浩先生

- ▶ ASCVDのひとつであるACSは再発が多い。また、非責任病変からのイベント発生も多い
- ▶ ASCVDの二次予防は、発症早期から維持期までずっと続けていく必要がある
- ▶ ASCVD二次予防における脂質管理では、強くLDL-Cを下げ、長期間脂質コントロールできる薬剤が求められている

ASCVDのひとつであるACSはいったん起こすと再発が多い病態です。J-MINUET試験¹⁸⁾において、急性心筋梗塞後3年での複合イベント発現率^{注2)}は26.7~40.2%でした。PCI後、非責任病変からの主要心血管イベントが11.6%との報告もあります¹⁹⁾。また、NIPPON DATA 80からは、冠動脈への治療だけではなく肥満・高血糖・LDL-Cを含む総コレステロール・高血圧といったリスク因子管理の重要性が示されています²⁰⁾。

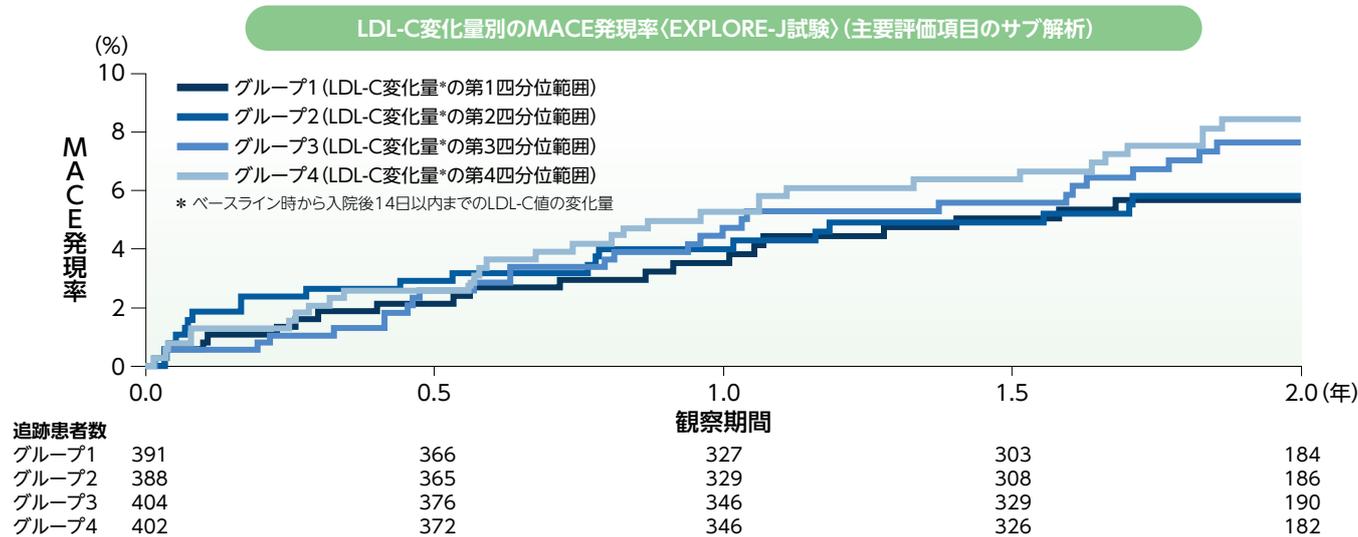
ASCVD後の二次予防は“全てのタイミング”で行うことが必要で、発症早期はもちろん、二次予防の継続も大切です。

より早く、より強く介入することの重要性は、ACS症例を対象にしたEXPLORE-J試験が参考になります。ベースライン時から入院後14日以内のLDL-C平均変化量を四分位範囲で4群に分けたところ、主要心血管イベント(MACE)発現率は図3の通りでした²¹⁾。

治療中はLDL-Cを低く、長くコントロールすることも念頭に置きます。スタチンだけではLDL-C<70mg/dLを達成できない、忍容性に問題があってスタチンでの治療を続けられない場合は、LDL-Cを強力に下げ、かつ長期間脂質コントロールできる治療が必要です。

注2) 死亡/非致死的心筋梗塞/非致死の脳卒中/心不全/不安定狭心症による血行再建術

図3 LDL-Cの変化量別 主要心血管イベント(MACE)発現率(国内データ; EXPLORE-J試験)



ACS患者における初回MACE発現率(N=1,944)

	730日までのMACE, n(%)	イベント総数
MACE総合	120(6.2)	133

ベースライン時から入院後14日以内までのLDL-C値の変化量

	全患者 n=1,585			
	グループ1 n=391	グループ2 n=388	グループ3 n=404	グループ4 n=402
Mean, (SD) mg/dL	-64.2 (21.5)	-31.7 (6.5)	-10.5 (5.3)	10.1 (16.1)

対象 2015年4月から2016年8月にかけて国内59施設で登録された入院を要するACS患者1,944例

方法 対象のうち、入院後14日以内のLDL-C測定値を入手でき、かつその値がベースライン時から変化した1,585例を2年間追跡調査した。MACE発現率についてベースライン時から入院後14日以内までのLDL-C値の変化量(四分位数)によるサブグループ解析を行った。

Discussion

Long-acting PCSK9産生阻害薬 レクビオへの期待

(敬称略)

横井 ▶ 2023年11月から、新薬としてPCSK9産生阻害薬であるレクビオが使えるようになりました。PCSK9を標的とした選択肢が増えたことは喜ばしいことです。レクビオは、初回投与後、2回目投与は3ヵ月後、それ以降は6ヵ月ごとの投与になります(図4)。

坂本 ▶ 福岡山王病院や当院のような病院では、3~6ヵ月ごとの長期処方が多くなります。2回目の投与から6ヵ月ごとの投与となるレクビオは、長期処方を行っている患者さんとの親和性が高そうです。

横井 ▶ 実は本日(対談日:2023年12月13日)、ICを行い、当院で初めてレクビオ処方の同意を得ました。この患者さんは以前からスタチンとエゼチミブを服用されていましたが、LMTに無症候性の病変が新たに見つかりました。冠動脈バイパス術(CABG)やPCIをICで提示したのですが拒否され、内科治療を希望され、患者さんが6ヵ月ごとの投与を希望されたため、レクビオを選択しました。

実際にICをして感じたことは、本来ならばCABGやPCIの適応があるが諸事情で行えないケースで、スタチンだけで

脂質を管理するのは不十分なケースにおいて、レクビオを+αで治療することを次の一手として検討しても良さそうです。

坂本 ▶ レクビオは医療機関で投与しますから、患者さんが病院に来ることさえ忘れなければ確実に投与できます。

横井 ▶ レクビオ国内第Ⅱ相試験(ORION-15)²²⁾の300mg群において、Day180時点のLDL-C管理目標値を達成した割合はレクビオ300mg群で94.8%でした(図5)。坂本先生は、レクビオの効果についてどのようにお考えですか。

坂本 ▶ ORION-15の主要評価項目(検証的な解析項目)において、Day180のLDL-Cのベースラインからの変化率の群間差(レクビオ300mg群-プラセボ群)は-65.3%[95%CI: -72.0, -58.6]であり、レクビオのプラセボに対する優越性が検証されていますから(p<0.0001、Dunnettの検定。図5)²²⁾、プラセボと比較して優れたLDL-C低下効果があります。なお、安全性情報として、レクビオ300mg群では注射部位反応、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、C-反応性蛋白増加が報告されています(図5)²²⁾。

図4 ▶ レクビオの用法及び用量

通常、成人にはイングリシランナトリウムとして1回300mgを初回、3ヵ月後に皮下投与し、以降6ヵ月に1回の間隔で皮下投与する。

初回、3ヵ月後、その後6ヵ月ごとに投与



レクビオ®皮下注300mgシリンジ 電子添文 2023年11月改訂(第2版)

参考文献

- 1) Brown MS, Goldstein JL. Sci Am 1984; 251 (5): 58-66
- 2) Endo A, et al. J Antibiot (Tokyo) 1976; 29(12): 1346-1348
- 3) Endo A, et al. FEBS Lett 1976; 72(2): 323-326
- 4) 遠藤章. 化学と生物 2010; 48(4): 276-280
- 5) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Lancet 1994; 344 (8934): 1383-1389
- 6) Shepherd J, et al. N Engl J Med 1995; 333 (20): 1301-1307
- 7) Sacks FM, et al. N Engl J Med. 1996; 335 (14): 1001-1009
- 8) Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. N Engl J Med 1998; 339 (19): 1349-1357
- 9) Downs JR, et al. JAMA 1998; 279 (20): 1615-1622
- 10) Brown MS, Goldstein JL. Science 1996; 272 (5262): 629
- 11) Cannon CP, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. N Engl J Med 2004; 350 (15): 1495-1504
- 12) 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, p68-71, 135

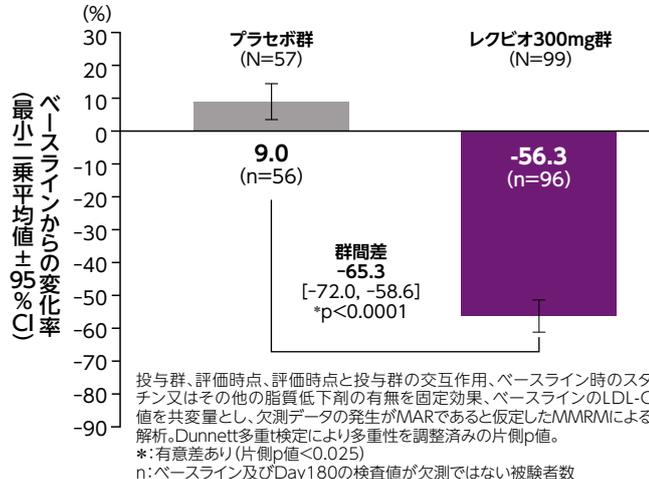
図5 レクビオ国内第Ⅱ相試験 (ORION-15) : 心血管リスクが高いLDL-C高値の日本人患者にレクビオを投与したときの有効性及び安全性を評価する試験

社内資料：国内第Ⅱ相試験 (ORION-15) (CTD2.7.6-4.1.4) [20230053] [承認時評価資料]

一部承認外の用量が含まれる試験デザインですが、承認時の評価資料であり、日本人での臨床試験データとして重要であるためご紹介いたします。結果については、承認の範囲内の投与群である300mg群のみに限定し、一部改変して掲載しました。

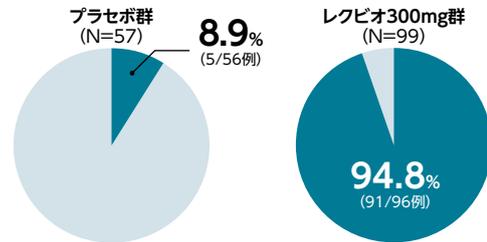
■ 主要評価項目 (検証的な解析結果)

Day180のLDL-Cのベースラインからの変化率 (FAS)



■ その他の副次評価項目

Day180時点のJASガイドライン2017年版により心血管リスクレベル別に規定されたLDL-C管理目標値を達成した被験者の割合 (FAS)



事後解析：Day180時点のJASガイドライン2022年版により心血管リスクレベル別に規定されたLDL-C管理目標値を達成した被験者の割合 (FAS)

Day180時点のJASガイドライン2022年版により心血管リスクレベル別に規定されたLDL-C管理目標値を達成した被験者の割合は、プラセボ群で7.1% (4/56例)、レクビオ300mg群で94.8% (91/96例) でした。

JASガイドライン2022年版で脂質管理目標値が改訂されたことを受け、心血管リスクレベル別に規定されたLDL-C管理目標値を達成した被験者の割合の事後解析を行い、評価資料の一部として提出した。

安全性 (SAF)

副作用の報告は以下のとおりでした。

ORION-15における副作用は、プラセボ群 (N=57) 及びレクビオ300mg群 (N=99) において、それぞれ6例 (10.5%) 及び13例 (13.1%) に認められました。いずれかの群で2例以上に発現した副作用 (基本語別) は、注射部位反応が2例 (3.5%) 及び5例 (5.1%)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が0例 (0.0%) 及び3例 (3.0%)、C-反応性蛋白増加が0例 (0.0%) 及び2例 (2.0%) でした。本試験において、重篤な副作用、投与中止に至った副作用、死亡に至った副作用は両群において認められませんでした。

目的	心血管リスクが高いLDL-C高値の日本人患者を対象に、レクビオを皮下投与したときの有効性、安全性、忍容性、及びPKを評価する。
試験デザイン	多施設共同、第Ⅱ相、プラセボ対照、二重盲検、ランダム化試験
対象	冠動脈疾患の既往を有する患者、冠動脈疾患の既往がない場合には日本動脈硬化学会、動脈硬化性疾患予防ガイドライン (JASガイドライン) 2017年版により「高リスク」に分類される患者、又は家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体 (HeFH) 患者のうち、LDL-CがJASガイドライン2017年版の目標値よりも高値の日本人患者
症例数	ランダム化例数、最大の解析対象集団 (FAS) *1、安全性解析対象集団 (SAF) *2：いずれも312例 (プラセボ群：57例、レクビオ100mg群：55例、レクビオ200mg群：101例、レクビオ300mg群：99例) *1 ランダム化されたすべての被験者。 *2 治療薬を1回以上投与されたすべての被験者。
投与方法	被験者を、プラセボ群、レクビオ100mg群、200mg群、300mg群にランダム化し、プラセボ又はレクビオ100mg、200mg、300mgをDay1、90及び270に皮下投与した。基礎治療は抗PCSK9抗体を除く脂質低下剤とし、スタチンは最大耐用量を投与することとした。主要評価項目の評価時点であるDay180まで基礎治療の用法及び用量を一定とすることとした。スクリーニング期：最長14日間、治療期：360日間、試験終了時来院：Day360
主要評価項目	Day180のLDL-Cのベースラインからの変化率 (検証的な解析項目)
副次評価項目	【主な副次評価項目】 ● Day180のPCSK9のベースラインからの変化率 等 【その他の副次評価項目】 ● Day14、30、60、90、104、120、150のLDL-Cのベースラインからの変化率 ● Day180時点のJASガイドライン2017年版により心血管リスクレベル別に規定されたLDL-C管理目標値を達成した被験者の割合 ● 事後解析：Day180時点のJASガイドライン2022年版により心血管リスクレベル別に規定されたLDL-C管理目標値を達成した被験者の割合 (JASガイドライン2022年版で脂質管理目標値が改訂されたことを受け、心血管リスクレベル別に規定されたLDL-C管理目標値を達成した被験者の割合の事後解析を行い、評価資料の一部として提出した) ● レクビオの安全性及び忍容性 等
探索的評価項目	Day210、270、300、360のLDL-Cのベースラインからの変化率 等
解析計画	主要評価項目 有効性の主要解析の解析対象集団はFASとし、以下の統計的仮説を検定した。 H0: $\mu_i - \mu_0 = 0$ (i = 1, 2, 3) vs. Ha: $\mu_i - \mu_0 < 0$ (i = 1, 2, 3の少なくともいずれか) μ_0 : プラセボ群のベースラインからDay180までのLDL-Cの平均変化率 μ_1, μ_2, μ_3 : それぞれレクビオ100mg群、200mg群、300mg群のベースラインからDay180までのLDL-Cの平均変化率 投与群、評価時点、評価時点と投与群の交互作用、ベースライン時のスタチン又はその他の脂質低下剤の有無を固定効果、ベースラインのLDL-C値を共変量とした反復測定混合効果モデル (MMRM) を主要解析モデルとして使用した。仮説検定の有意水準は、片側0.025とした。全体の第Ⅱ相の過誤率をコントロールするため、上記の統計的モデルに対してDunnett型検定 (ワンステップ) を使用して調整後p値を示した。レクビオ群とプラセボ群との差に関する点推定値及び95%CIも提示した。また、多重性の調整前及び調整後のp値も示した。欠測データの発生がMARであると仮定し、MMRMで解析した。主要目的 [Day180のLDL-C値を指標として、異なる用量 (100mg、200mg、300mg) のレクビオのプラセボに対する優越性を検証すること] は、帰無仮説が棄却された場合に達成されたものとみなすこととした。

6. 用法及び用量

通常、成人にはインクリシランナトリウムとして1回300mgを初回、3ヵ月後に皮下投与し、以降6ヵ月に1回の間隔で皮下投与する。

併用されているスタチンは、国内承認範囲外の用法及び用量が含まれます。併用薬についての用法及び用量等詳細は、各製品の電子添文をご確認ください。

13) Taguchi I, et al. Circulation 2018; 137 (19): 1997-2009
14) Urban D, et al. J Am Coll Cardiol 2013; 62 (16): 1401-1408
15) Tremblay AJ, et al. J Lipid Res 201; 52 (3): 558-565
16) 欧州心臓病学会/欧州動脈硬化学会 脂質異常症管理ガイドライン2019 Mach F, et al.; ESC Scientific Document Group. Eur Heart J 2020; 41 (1): 111-188
17) 米国心臓病学会/米国心臓協会の 脂質異常症管理ガイドライン2018 2018 Guideline on the Management of Blood Cholesterol. Updated June 2019. chrome-extension://efaidnbmnfnlpcjpcgclefndmkaj/https://www.acc.org/~media/Non-Clinical/Files-PDFs/Excel-MS-Word-etc/Guidelines/2018/Guidelines-Made-Simple-Tool-2018-Cholesterol.pdf

18) Ishihara M, et al. Circ J 2017; 81 (7): 958-965
19) Stone GW, et al. PROSPECT Investigators. N Engl J Med 2011; 364 (3): 226-235
20) Nakamura Y, et al. NIPPON DATA 80 Research Group. Circ J 2006; 70 (8): 960-964
21) Nakamura M, et al. J Atheroscler Thromb 2021; 28 (12): 1307-1322
22) 社内資料：国内第Ⅱ相試験 (ORION-15) (CTD2.7.6-4.1.4) [20230053] [承認時評価資料]

Drug Information

持続型 LDL コレステロール低下 siRNA 製剤
インクリシランナトリウム注射剤

レクビオ®皮下注 300mg シリンジ

LEQVIO® for s.c. injection syringe 300mg

最適使用推進ガイドライン対象品目

日本標準商品分類番号	872189
貯法	室温保存
有効期間	36ヵ月
承認番号	30500AMX00279000
承認年月	2023年9月
薬価収載	2023年11月
販売開始	2023年11月
国際誕生	2020年12月

処方箋医薬品
(注意—医師等の処方箋により使用すること)

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	レクビオ皮下注 300mg シリンジ
有効成分	(1 シリンジ 1.5mL 中) インクリシランナトリウム 300mg (インクリシランとして 284mg)
添加剤	pH 調節剤

3.2 製剤の性状

販売名	レクビオ皮下注 300mg シリンジ
性状	無色～微黄色の澄明な液
pH	6.0～8.5
浸透圧	260～360mOsm/kg

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

(効能共通)

- 適用の前に十分な診察及び検査を実施し、家族性高コレステロール血症又は高コレステロール血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。
- 家族性高コレステロール血症以外の患者では、最新のガイドライン等を参考に、動脈硬化性心血管疾患、末梢動脈疾患、糖尿病、慢性腎臓病等の罹患又は既往歴等から、心血管イベントの発現リスクが高いことを確認し、本剤投与の要否を判断すること。[17.1.1、17.1.3、17.1.4 参照]
- 家族性高コレステロール血症のうちホモ接合体については、「[17. 臨床成績]」の項の内容を熟知し、本剤の有効性について十分に理解した上で、本剤による治療の適否を慎重に判断すること。[17.1.5 参照]

(HMG-CoA 還元酵素阻害剤による治療が適さない場合)

- 本剤は以下に示す患者に使用すること。
 - 副作用の既往等により HMG-CoA 還元酵素阻害剤の使用が困難な患者
 - HMG-CoA 還元酵素阻害剤の使用が禁忌とされる患者

6. 用法及び用量

通常、成人にはインクリシランナトリウムとして 1 回 300mg を初回、3 ヶ月後に皮下投与し、以降 6 ヶ月に 1 回の間隔で皮下投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- HMG-CoA 還元酵素阻害剤による治療が適さない場合を除き、HMG-CoA 還元酵素阻害剤と併用すること。[8.2 参照]
- 初回投与後の血中脂質値を測定し、患者の状態等も考慮して継続の可否を検討すること。投与を継続する場合は血中脂質値を定期的に検査し、本剤に対する反応が認められない場合には投与を中止すること。

8. 重要な基本的注意

- 本剤投与にあたっては、あらかじめ高コレステロール血症治療の基本である食事療法を行い、更に運動療法、禁煙、他の虚血性心疾患のリスクファクター（糖尿病、高血圧症等）の軽減等も十分考慮すること。

- HMG-CoA 還元酵素阻害剤及び他の脂質異常症治療薬と併用する場合は、併用する薬剤の電子添文の 2. 禁忌、8. 重要な基本的注意、9. 特定の背景を有する患者に関する注意及び 11.1 重大な副作用の記載を必ず確認すること。[7.1 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

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。ラットでは本剤の皮下投与により乳汁中への移行が確認されている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位反応（注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位発疹等）	—
肝胆道系障害	—	肝機能障害

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

- 14.1.1 異物がないか目視により確認し、異常が認められる場合は使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

- 14.2.1 皮下にのみ投与すること。
- 14.2.2 注射部位は腹部、上腕部又は大腿部とする。サンバーン、皮疹、炎症、皮膚感染症等、活動性の皮膚疾患や損傷がある部位には注射しないこと。
- 14.2.3 本剤は 1 回投与分を充填したプレフィルドシリンジである。1 シリンジは 1 回のみ使用とすること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外第Ⅲ相試験において、1830 例に抗薬物抗体の検査を実施した。陽性が確認された患者は、投与前では 1.8% (33/1830 例)、18 ヶ月間の本剤投与期間中では 4.9% (90/1830 例) であった。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

1 シリンジ

2023年11月改訂（第2版） ●詳細につきましては製品の電子添文をご覧ください。
2023年9月作成（第1版） ●電子添文の改訂にご留意下さい。

製造販売(輸入) (文献請求先及び問い合わせ先)
ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1 〒105-6333

ノバルティス ダイレクト 販売情報提供活動に関するご意見
TEL: 0120-003-293 TEL: 0120-907-026
受付時間: 月～金 9:00～17:30 (祝日及び当社休日を除く)

LEQ00001DK0001
2024年5月作成