

# ASCVD二次予防における 脂質異常症治療の現状と課題

## レクビオがどのように臨床応用されるか

### INDEX

#### Session 1

P.1

ASCVD (動脈硬化性心血管疾患) 二次予防における  
薬物治療の現状と課題  
—LDL-C管理目標達成の重要性と、そのために必要な解決策—

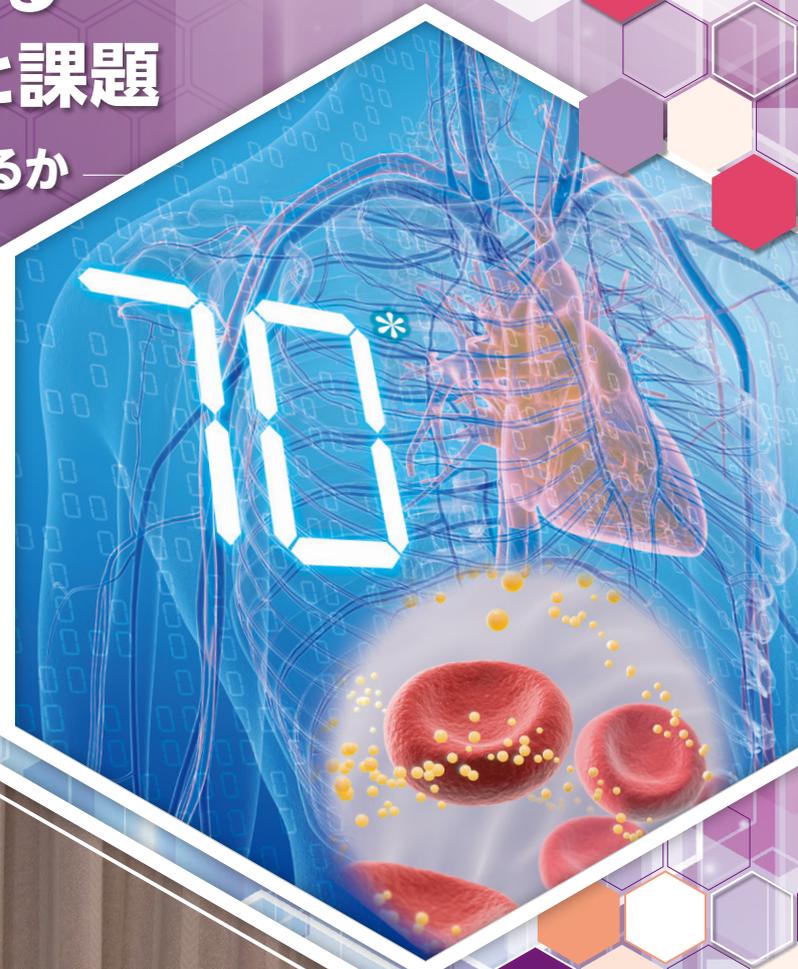
#### Session 2

P.5

レクビオを踏まえたASCVD二次予防における  
脂質治療の展望

\* ASCVD二次予防の脂質管理目標値:LDL-C<70mg/dL (「急性冠症候群」、  
「家族性高コレステロール血症」、「糖尿病」、「冠動脈疾患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含む)」の4病態のいずれか  
を合併する場合に考慮する。)

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, p71



東海大学医学部内科学系循環器内科  
領域主任教授 診療科長

**伊莉 裕二** 先生

帝京大学医学部内科学講座・循環器内科  
主任教授

**上妻 謙** 先生

#### 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

専用アプリ「添文ナビ」で  
GS1バーコードを読み取ることで、  
最新の電子添文等を閲覧できます。

## ASCVD (動脈硬化性心血管疾患) 二次予防における薬物治療の現状と課題

—LDL-C管理目標達成の重要性と、そのために必要な解決策—

帝京大学医学部内科学講座・循環器内科 主任教授

上妻 謙先生

- ▶ ASCVD二次予防の管理目標は、LDL-C値<70mg/dL<sup>\*1)</sup>だが、欧州ではLDL-C値<40または<55mg/dL<sup>2)</sup>を掲げている
- ▶ ASCVD二次予防では、急性冠症候群(ACS)後の早期からLDL-Cを低下させることにより、プラークを退縮させruptureを減らす
- ▶ LDL-Cを下げられない要因は、医師側、医療制度、患者側、さらにマスメディアの問題など、複合的
- ▶ プラークは蓄積されるもの。LDL-Cを一時点のみの数値で判断しない

私は、ASCVDの二次予防の現状と、なぜ脂質低下療法が十分に行われぬか、その理由について述べたいと思います。

### ASCVD二次予防の管理目標はLDL-C値<70mg/dL<sup>\*1)</sup>

LDL-Cの上昇が将来の冠動脈疾患の発症や死亡を予測することは、吹田コホート研究などから明らかです<sup>1,3)</sup>。「動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版」に記載された一次予防の管理目標値はよく考えられていると思います(表1)<sup>1)</sup>。

一方、冠動脈疾患(CAD)またはアテローム血栓性脳梗塞の二次予防でLDL-C値<100mg/dL<sup>1)</sup>が許容されている点は、欧州の基準(<40または<55mg/dL<sup>2)</sup>)と乖離があります(表1)。二次予防

では一次予防よりLDL-Cと心血管イベントの関係性が強まるため<sup>4)</sup>、考え方を変える必要があると私は考えます。

プラークの進展/退縮の分岐点は、各臨床試験終了時のLDL-C値で70~80mg/dLの範囲とされています<sup>5)</sup>。日本循環器学会の「急性冠症候群ガイドライン(2018年改訂版)」では二次予防のLDL-C管理目標値を70mg/dL未満としています(表2)<sup>6)</sup>、これは当然のことでしょう。

表1 国内外ガイドラインの脂質異常症の管理目標値

□ 一次予防 □ 二次予防

LDL-C管理目標値	日本動脈硬化学会ガイドライン 2022		欧州心臓病学会 / 欧州動脈硬化学会ガイドライン 2019	
<160mg/dL	一次予防	低リスク 予測される10年間のASCVD発症リスク <2%	低リスク	● 10年間の致死性CVDリスクスコア <1%
<140mg/dL		中リスク 予測される10年間のASCVD発症リスク 2~10%		
<120mg/dL		高リスク 予測される10年間のASCVDリスク 10%以上 DM(耐糖能異常は含まない)/CKD/PAD		
<116mg/dL	一次予防	DM+PAD/細小血管症(網膜症、腎症、神経障害)/喫煙/FH	中リスク	● 10年間の致死性CVDリスクスコア ≥1%, <5% ● DM既往歴10年未満の若年(35歳未満のT1DMまたは50歳未満のT2DM)で、その他に危険因子をもたない
<100mg/dL	二次予防	CADまたはアテローム血栓性脳梗塞		
<70mg/dL	高リスク者の二次予防	CADまたはアテローム血栓性脳梗塞+ACS/FH/DM/CAD+アテローム血栓性脳梗塞	高リスク	● 10年間の致死性CVDリスクスコア ≥5%, <10% ● DMで、臓器障害合併なし、罹患歴10年以上または追加の危険因子をもつ ● 危険因子の著しい増加(TC>310mg/dL、LDL-C>190mg/dL、またはBP≥180/110mmHg) ● 中等度CKD(eGFR 30-59mL/min/1.73m <sup>2</sup> ) ● FHで、その他に主要な危険因子をもたない
<55mg/dL	記載なし	記載なし	超高リスク	● 10年間の致死性CVDリスクスコア ≥10% ● FHで、その他主要な危険因子をもつ ● 重度CKD(eGFR<30mL/min/1.73m <sup>2</sup> ) ● DMで、臓器障害合併あり、または3つ以上の主要な危険因子をもつ、または罹患歴20年超のT1DM
			超高リスク	● 臨床診断/画像診断により確定したASCVD(ACS(MIまたは不安定狭心症)、安定狭心症、冠血行再建術(PCI、CABG、その他の動脈血行再建術)、脳卒中およびTIA、PADの既往) ● FHで、ASCVD
<40mg/dL			超高リスク	● ASCVDで、最大耐用スタチン治療を受けているにもかかわらず、2年以内に2回目の血管イベント(最初のイベントと同じタイプである必要はない)を経験

LDL-C: 低比重リポタンパク質コレステロール, ASCVD: 動脈硬化性疾患, FH: 家族性高コレステロール血症, CKD: 慢性腎臓病, PAD: 末梢動脈疾患, CAD: 冠動脈疾患, CVD: 心血管疾患, DM: 糖尿病, ACS: 急性冠症候群, T1DM: 1型糖尿病, T2DM: 2型糖尿病, TC: 総コレステロール, MI: 心筋梗塞, PCI: 経皮的冠動脈形成術, CABG: 冠動脈バイパス術, TIA: 一過性脳虚血発作

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. 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より作成

\*「急性冠症候群」、「家族性高コレステロール血症」、「糖尿病」、「冠動脈疾患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含む)」の4病態のいずれかを合併する場合に考慮する。

**表2** 急性冠動脈疾患ガイドライン(2018年改訂版) :  
二次予防における脂質代謝異常改善薬投与の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
ストロング・スタチンを忍容可能な最大用量で投与する	<b>I</b>	<b>A</b>
FHの患者で、最大用量のスタチンを用いてもLDL-C値が70mg/dLに到達しない場合に、PCSK-9阻害薬投与を考慮する	<b>IIa</b>	<b>B</b>
最大用量のスタチンを用いてもLDL-C値が70mg/dLに到達しない高リスク患者に対して、エゼチミブ投与を考慮する	<b>IIa</b>	<b>B</b>
最大用量のスタチンを用いてもLDL-C値が70mg/dLに到達しない高リスク患者に対して、PCSK-9阻害薬投与を考慮してもよい	<b>IIb</b>	<b>B</b>
低HDL-C血症を伴う高TG血症患者に対して、フィブラート製剤の投与を考慮してもよい	<b>IIb</b>	<b>C</b>
スタチンに高純度EPA製剤の併用を考慮してもよい	<b>IIb</b>	<b>B</b>

日本循環器学会. 急性冠症候群ガイドライン(2018年改訂版). p11  
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2018/11/JCS2018\_kimura.pdf  
2024年4月閲覧

**推奨クラス分類**

<b>クラス I</b>	手技・治療が有効・有用であるというエビデンスがある。または見解が広く一致している
<b>クラス II</b>	手技・治療が有効・有用であるというエビデンスまたは見解が一致していない
<b>クラス IIa</b>	エビデンス・見解から、有効・有用である可能性が高い
<b>クラス IIb</b>	エビデンス・見解から、有効性・有用性がそれほど確立されていない
<b>クラス III</b>	手技・治療が有効・有用でなく、ときに有害であるとのエビデンスがある。または見解が広く一致している
<b>クラス III No benefit</b>	手技・治療が有効・有用でないとのエビデンスがある。または見解が広く一致している
<b>クラス III Harm</b>	手技・治療が、有害であるとのエビデンスがある。または見解が広く一致している

注)クラスIIIは、表内の文章(～は推奨されない、～はすべきでない)そのものが推奨される記載となっている。

日本循環器学会. 急性冠症候群ガイドライン(2018年改訂版). p10  
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2018/11/JCS2018\_kimura.pdf  
2024年4月閲覧

**エビデンスレベル**

<b>レベルA</b>	複数の無作為臨床試験またはメタ解析で実証されたもの
<b>レベルB</b>	単一の無作為臨床試験または大規模な無作為でない臨床試験で実証されたもの
<b>レベルC</b>	専門家および/または小規模臨床試験(後ろ向き試験および登録を含む)で意見が一致したもの

日本循環器学会. 急性冠症候群ガイドライン(2018年改訂版). p11  
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2018/11/JCS2018\_kimura.pdf  
2024年4月閲覧

**急性冠症候群(ACS)はもちろん安定冠動脈疾患(慢性冠症候群; CCS)でもLDL-C値<70mg/dLが管理目標<sup>7)</sup>**

「安定冠動脈疾患の血行再建ガイドライン<sup>7)</sup>」の作成時、ACSとCCSとでLDL-Cの管理目標値を変えるべきか議論になりました。最終的に「急性冠動脈のエビデンスを考慮し、変えるべきではない」との結論になり、「安定冠動脈疾患の血行再建ガイドライン<sup>7)</sup>」の記載内容も「急性冠症候群ガイドライン(2018年改訂版)」「表2」を踏襲した経緯があります。

また、J-MINUET<sup>8)</sup>では、ST上昇型心筋梗塞(STEMI)発症後3年間で5人に1人が脳心血管疾患を、25人に1人が脳卒中を発症しており、8人に1人は死亡していました。「日本人の動脈硬化性疾患発症率は欧米人に比べて低いから、LDL-Cの管理は厳格でなくても

よい」とする先生がいますが、必ずしもそうではありません。

当然、CCS経過中にplaque ruptureしてACSを発症することもあります。プラークは一度出現すると複数できるようになりますから、二次予防ではACS後の早期からLDL-Cを低下させることにより、プラークを退縮させ、plaque ruptureを減らすことが重要です。

また、ステント留置後はneoatherosclerosisが問題になります。LDL-Cは、CRPとともにneoatherosclerosisのリスク因子と同等した報告がありますから<sup>9)</sup>、ステントで治療した患者さんは厳格な脂質管理を行わなければいけません。

**LDL-Cを下げられない理由**

REAL-CAD<sup>10)</sup>の結果を受け、虚血性心疾患を担う循環器医の意識が変わりつつあり、一部の病院で高強度のスタチンを用いる頻度は上がりました<sup>11)</sup>。しかし、管理目標値がLDL-C値<70mg/dLの患者集団であっても、その達成率が24~32%程度という報告があります<sup>12)</sup>。

なぜLDL-Cを下げられないのか、その問題点を表3に示しました<sup>13)</sup>。医師側の問題もありますが、何よりもLDL-C低下療法を非難するマスメディアの記事は影響力が強く、スタチン不耐ではなくても「スタチンのせいで痛みがある」と思い込み、スタチンを避ける患者

さんもいます。

加えて、見逃してはならないのが遺伝子的にLDL-Cが下げられない症例です。スタチンだけでは下げられませんから、追加の加療が必要です。

これらのケースに対する治療選択肢として、PCSK9産生阻害薬のレクビオが登場しました。投与間隔が2回目は初回投与3ヵ月後、3回目以降は6ヵ月ごとであり、患者さんが受診すれば医療施設で確実に投与できる点が特徴です。

**表3** ACS後の治療においてエビデンスベースの治療/ガイドライン推奨療法が実施されていない理由

ACS後のLDL-C目標の達成を妨げうる障害があり、医師・医療制度・患者レベルで存在する。 欧州予防心臓病学会および欧州心臓病学会心臓血管薬物療法ワーキンググループとの共同による、急性心血管治療学会の臨床的コンセンサス・ステートメント		
医師	医療制度	患者
退院時のLLT処方ที่ไม่十分である	薬剤の処方に対する行政上の障壁	治療に対するアドヒアランス不良
ガイドライン推奨事項の遵守が不十分	新規の革新的なLLTの費用	二次予防の目標に関する知識不足
体系的なクリニカルパスの欠如	償還に対する障壁	入院中の教育機会の欠如
治療的イネーシャ	心臓リハビリテーションプログラムの利用が限られている	スタチン不耐に対する認識の広まり
医療機関のケアレベルの違いによって生じる知識の格差	医療関係者間の協力が不十分	インターネット上の信頼できる教育ソースの欠如および誤った情報

ACS:急性冠症候群、LDL-C:低比重リポ蛋白コレステロール、LLT:脂質低下療法

Krychtiuk KA, et al. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 2022; 11 (12): 939-949  
COI: 著者にノバルティスより講演料、コンサルタント料を受けた者が含まれる。

私は、ハイリスクかつ管理不十分になりがちな患者像として、冠動脈疾患を発症した家族性コレステロール血症、LDL-Cがコントロールされていても冠動脈イベントを繰り返す症例、poly vascular disease、スタチン不耐を思い浮かべます。いずれもプラークの堆積<sup>14)</sup>が多いことが危惧されます。

診療で気を付けるべき点として、一時点のLDL-Cだけで判断しないことを強調したいと思います。例えば、LDL-Cが若年期からずっと高ければハイリスクですし、閉経後のLDL-C上昇でそれほど高齢で

なければハイリスクではない、と考えます。また、その他の考慮すべき危険因子から総合的に勘案します。

現状、CADのハイリスク症例への脂質管理は不十分だと私は考えます。ACSやCCSではプラーク退縮が期待できるLDL-C値<70mg/dLが目標、かつ「the lower, the better」ですから、高強度スタチンやエゼチミブを用いても目標に達しないケースでは、PCSK9阻害薬が治療選択肢に挙げられます。

### Discussion

## 脂質低下療法のガラパゴス化が危惧される

(敬称略)

**伊弉**▶日本では欧米と比較すると、承認用量が低用量のため、高強度スタチンの投与に限界があります。PCI後の高強度スタチン投与率は、米国では80% (2018年)<sup>15)</sup>、日本では0.1% (2017年) です<sup>16)</sup>。

**上妻**▶スタチンの用量を増やすと1回に服用する錠数が多くなり、患者さんが嫌がることもあります。かかりつけ医もACS後のスタチン増量に踏み切れないことがあると思いますが、脂質管理について医療現場の意識が変わらないといけない時代になっています。

**伊弉**▶医療現場の意識という視点から、少し一次予防の話を見せてください。2013年、米国心臓病学会/米国心臓協会のガイドライン<sup>17)</sup>に「LDL-C値が高くなくても、中年以降の糖尿病症例にスタチンを使用\*」との文言が入りました。いわゆる「Fire & Forget」です。糖尿病はMIなどのリスクが高い病態ですが、スタチンの脂質管理(39mg/dL低下)で全死亡リスクを9%下げたとの報告があります(参考情報<sup>18)</sup>)。「Fire & Forget」は理に合っていますが、この考え方を否定する医師はまだ多い印象です。二次予防で厳格な脂質管理が行き渡らないのは、一次予防における脂質管理ですらスタチンが投与されないことが一因だと私は思います。

**上妻**▶糖尿病を診る医師は、心血管イベント発生後の患者さんを診る機会が少ないからかもしれません。イベント発生後は循環器専門医が診ることになるからです。

**伊弉**▶循環器科では、ACS後から最高強度のスタチンを投与するようになっています。「急性冠症候群ガイドライン(2018年改訂版)」で、「ストロング・スタチンを、忍容可能な最大用量で投与する」と記されたのが影響しています(表2)<sup>6)</sup>。

**上妻**▶ただ、病院間の格差が大きいです。意識の高い病院は処方が変わったと思いますが、医療レベルの均一化まではできていない印象です。当院では、ACSに対して入院時から高強度のスタチンとエゼチミブで治療

します。退院後にLDL-Cが下がってなければまずエゼチミブを併用し、それでも管理が困難ならPCSK9阻害薬を提案します。

ただ、患者さんが注射での投与と医療費を嫌がることはあります。あと、LDL-C低下は患者さんが自覚できないので、治療のモチベーションに苦労します。

**伊弉**▶私の場合、MIの既往があれば全員に、またLDL-C値が70mg/dL前後で停滞している患者さんにPCSK9阻害薬を勧めています。ただ、上妻先生も指摘されたように、注射や医療費の問題で処方できないこともあります。他方、MIで苦しんだり、冠動脈インターベンション(PCI)後に再発を繰り返したりした患者さんは、PCSK9阻害薬を前向きに受け入れる傾向にあります。

**上妻**▶説明を尽くしても、多くの患者さんにLDL-C低下の意義をご理解いただけない点は課題だと思います。

REAL-CAD<sup>10)</sup>では、脂質低下療法が弱ければ新規イベントが次々起こり得ることが日本人で示されています。日本人であっても、LDL-C値<70mg/dLを目指す治療は重要です。

**伊弉**▶加えて、プラークの蓄積量は「LDL-C値×曝露期間」で決まりますから、管理目標値を持続的にコントロールすることも重要ですね(図1)。

なお、日本では近年、CADの死亡率がやや低下傾向にあります<sup>19)</sup>。PCIによる治療・救命が一因かもしれませんが、脂質低下療法をきちんと行えば、そもそもPCIをせずに済む症例も多いように思います。PCIの件数が多いのは本当に良いことなのか、私にはわかりません。ともあれ、これが日本の現状です。

働き方改革が始まれば、医療アクセスビリティは低下します。PCIが行えずにACSでの死亡数が増えた場合、まず予防策を世界標準に引き上げなければならないでしょう。そのような中、日本の脂質低下療法がガラパゴス状態にならないか心配しています。

\*本邦での使用については、各薬剤の電子添文「4. 効能又は効果」をご参照ください。

## レクビオを踏まえたASCVD 二次予防における脂質治療の展望

東海大学医学部内科学系循環器内科 領域主任教授 診療科長

伊莉 裕二先生

- ▶ 総プラーク量は「LDL-C値×曝露年数」で決まる
- ▶ LDL-C値<80mg/dLだと死亡率が高いとする観察研究J-LITの結果には、結核やがん症例が含まれている可能性がある
- ▶ 低分子干渉 (si) RNA医薬品のレクビオは、PCSK9の合成を抑制してLDL-Cを低下させる

### 壊死核にあるコレステロールの結晶はLDL-C蓄積の結果

動脈硬化では、壊死核を含むプラークがruptureしてCADなどを引き起こします。壊死核にはコレステロールの結晶があるのですが、仮にLDL-Cのサイズをサッカーボールだとすると、結晶は東京ドーム

20個分の巨大サイズです。それだけ、LDL-Cが蓄積されているのです。総プラーク量は「LDL-C値×曝露期間」で決まります(図1)<sup>14)</sup>。

#### 図1 LDLコレステロールとプラーク量

LDL-Cの曝露量と期間の両方が動脈硬化性心血管疾患 (ASCVD) リスクに影響を与える。

**LDL-C値と曝露期間は、総プラーク量に影響する**



**プラーク量を軽減することは、年齢を問わず、生涯リスクに良好な結果をもたらす**

\*累積LDL-C曝露閾値: 心筋梗塞リスクが測定可能になるLDL-C値。この閾値を超えると、血漿LDL-C値が一定の場合、累積LDL-C曝露量と総プラーク負荷量が直線的に増加する一方、心筋梗塞リスクは対数直線的に増加する。

LDL-C: 低密度リポタンパク質コレステロール

Ference BA, et al. J Am Coll Cardiol 2018; 72(10): 1141-1156

### 観察研究J-LITで示唆された「LDL-C値<80mg/dLで死亡率上昇」の理由

コレステロールの70~80%は体内で合成され<sup>20)</sup>、細胞膜の構成などに用いられます。体内でコレステロールを代謝分解することはできません。

Brown & Goldsteinは、LDL-Cの生理的的正常値を25~60mg/dLと予測しています<sup>21)</sup>。LDL-C値<80mg/dLだと死亡率が高いとする観察研究J-LIT<sup>22)</sup>がありますが、これには理由があります。実は、結核菌はコレステロールを分解できます<sup>23)</sup>。また、悪性腫瘍はコレステロールを大量に取り込みます<sup>24)</sup>。つまり、LDL-C値<80mg/dL

の集団には、結核やがんで死亡リスクが高い症例も含まれています。

J-LIT<sup>22)</sup>の「LDL-C値<80mg/dLで死亡率上昇」だけをメディアが抜き出していることが、最新エビデンスに基づいた脂質低下療法が進まない一因だと思いますが、一部のデータで解釈するのは科学的に問題があります。管理目標がLDL-C値<70mg/dLの患者集団で、24~32%程度の達成率<sup>12)</sup>は先進国の中では類をみない割合で、個人的には恥ずかしく感じています。

### PCSK9産生阻害薬・レクビオの作用機序

ここからは、レクビオの話題に移ります。レクビオ (有効成分: イングリシラン) は、23塩基対のRNA2本鎖にN-アセチルガラクトサミン (GalNAc) を結合させた低分子干渉RNA製剤です。

DNAは転写されてメッセンジャー (m) RNAになり、さらにmRNAが翻訳されタンパク質が産生されます。このセントラルドグマの中で、mRNAをコントロールするのがマイクロ (mi) RNAです。miRNAは最終的にRNA-タンパク質複合体であるRISCを形成し、標的となるmRNAの発現を抑制します。結果として、タンパク質の産生量が減少します<sup>25,26)</sup>。これは、正常細胞で行われているメカニズムです。

イングリシランはsiRNA医薬品です。siRNAはmiRNA同様にRISCを形成し、標的のmRNA発現を抑制します<sup>25,26)</sup>。つまり、正常細胞で行われているメカニズムを利用した核酸医薬です。イングリシランの標的はPCSK9 mRNAで、PCSK9の合成を抑制します<sup>27)</sup>。イングリシランにはGalNAcがあり、肝細胞に取り込まれるよう設計されています。

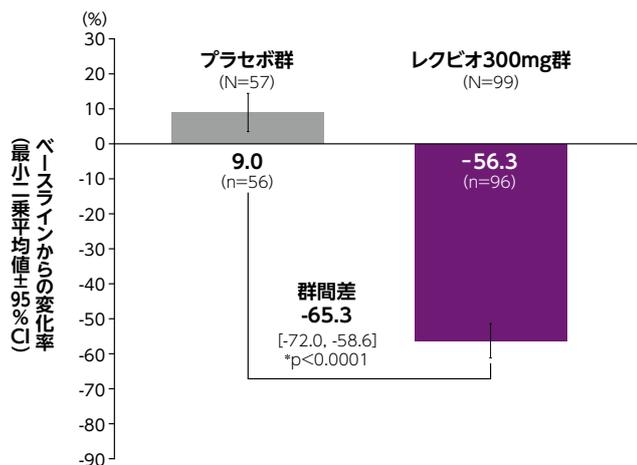
なお、イングリシランは遺伝子治療ではありません。遺伝子治療では細胞核の遺伝子を書き換えるのですが、イングリシランにはそのような作用はありません。

レクビオの日本人第II相試験であるORION-15はレクビオ群とプラセボを比較した、多施設共同二重盲検ランダム化試験です。主要評価項目(検証的な解析結果)は、Day180のLDL-Cのベースラインからの変化率でした。群間差(レクビオ300mg群-プラセボ群)は-65.3% [95%CI: -72.0, -58.6] で、レクビオのプラセボに対する優越性が検証されました(p<0.0001, Dunnettの検定、**図2**)。

また、その他の副次評価項目として、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を検討しています。LDL-C値<70mg/dLの達成率は94.9%でした(**図3**)。なお、レクビオ300mg群で2例以上に発現した副作用は注射部位反応、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、C-反応性蛋白増加でした(p.7参照)。

**図2** レクビオ国内第II相試験(ORION-15): Day180時点におけるLDL-Cのベースラインからの変化率(FAS) 主要評価項目(検証的な解析結果)

イングリシラン100mg群、200mg群は、承認外の用法及び用量のため削除し、300mg群の結果のみを掲載しています。



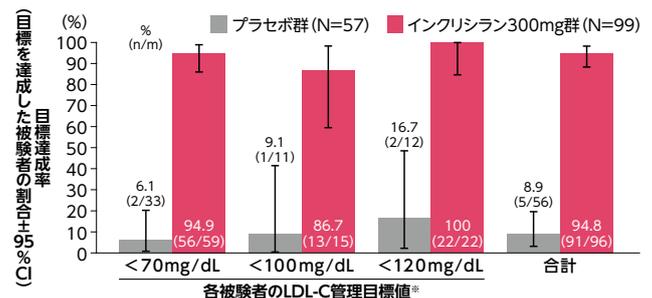
投与群、評価時点、評価時点と投与群の交互作用、ベースライン時のスタチンまたはその他の脂質低下剤の有無を固定効果、ベースラインのLDL-C値を共変量とし、欠測データの発生がMARであると仮定したMMRMによる解析。Dunnett多重検定により多重性を調整済みの片側p値。  
\*:有意差あり(片側p値<0.025)

n: ベースラインおよびDay180の検査値が欠測ではない被験者数

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]

**図3** レクビオ国内第II相試験(ORION-15): 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) その他の副次評価項目

イングリシラン100mg群、200mg群は、承認外の用法及び用量のため削除し、300mg群の結果のみを掲載しています。



n/m: 規定されたLDL-C管理目標値を達成した被験者数 各LDL-C管理目標値に該当し、Day180の検査値が欠測ではない被験者数。

\*JASガイドライン2017年版でのLDL-C管理目標値:

LDL-C<70mg/dL: 冠動脈疾患の既往があり、HeFHまたは急性冠症候群を有する患者。または、冠動脈疾患の既往があり、糖尿病を有し、なおかつ他の高リスク病態(非心原性脳梗塞、末梢動脈疾患、慢性腎臓病、メタボリックシンドローム、主要危険因子の重複、喫煙)も有する患者の場合

LDL-C<100mg/dL: 冠動脈疾患の既往はあるが上記の高リスク病態はない患者または冠動脈疾患の既往がないHeFH患者の場合

LDL-C<120mg/dL: [高リスク]に分類される患者の場合

FAS (full analysis set: 最大の解析対象集団): ランダム化されたすべての被験者、

HeFH: 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体。JAS: 日本動脈硬化学会、

LDL-C: 低比重リポ蛋白コレステロール

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]

## Discussion

### ASCVD二次予防のLDL-C値<70mg/dLの達成率を上げるために

(敬称略)

**上妻** ▶ スタチンとエゼチミブでLDL-C値を下げられない患者さんは、LDL-C値<70mg/dLを達成するためにも、レクビオが投与の対象になると考えます。

**伊弉** ▶ 同じく、ASCVDの二次予防でLDL-C値が下がらない患者さんには、レクビオを用いることを検討します。ORION-15の結果(**図2,3**)<sup>28,29)</sup>から、LDL-Cを下げる効果は明らかです。また、私はsiRNA医薬品を初めて使いますが、安全性はp.7のように示されました。

**上妻** ▶ 日本人で症例数を集め、できれば数千人規模の安全性データを確認したいところです。

**伊弉** ▶ レクビオの投与は、主に看護師による注射になります。

**上妻** ▶ レクビオの注射は、ワクチンを定期的に接種するようなイメージに近いと思います。「2回目は初回投与3ヵ月後、3回目以降は半年に1度、定期的に打つ注射」という感覚であれば、患者さんの受け入れも良いのではないのでしょうか。

**伊弉** ▶ 投与と間隔により「使いたい」と考える患者さんが増えてほしいと思っています。

**上妻** ▶ レクビオ処方後、2回目は初回投与3ヵ月後、3回目以降は半年に1度きちんと通院していただき、アドヒアランスを維持できるかがポイントになります。当院は二人主治医制で、かかりつけ医が生活習慣病の治療薬を処方しますから、地域での情報共有と連携も重要になるでしょう。

かかりつけ医は各地域のレセプト審査との兼ね合いから、高い薬価の薬剤を処方しにくいのが実情です。つまり、かかりつけ医がLDL-Cを下げたいと思っても、PCSK9阻害薬を扱うクリニックは少ない状況下にあります。結果として、LDL-Cが高いままの患者さんが多いのだと思います。レクビオの投与を医療機関で行うことになれば、LDL-C値<70mg/dLの達成率

上昇など、大きな変化が起きる可能性があります。

加えて、逆紹介を嫌がる患者さんがいます。そのとき「半年に1回の受診予約は残します。安心してかかりつけの先生を受診してください」と伝えることも多いのですが、レクビオを用いていけば定期的な通院理由にもなり、納得いただきやすくなります。そもそも、MIなどACS後のフォローは1→3→6ヵ月と間隔を広げていくことが多いです。

**伊弉** ▶ 同感です。私たちは本来、外来を多く抱えてはいけない病院に勤めています。レクビオ投与3回目以降の半年に1回は、ちょうどよい間隔ですね。あと、ASCVDの二次予防であっても、LDL-Cの管理は高血圧などに比べて優先順位が下がりがちです。ASCVDの一番の原因ですから、循環器科の中でもLDL-C低下の重要性を強く意識することが大切です。

**上妻** ▶ 一方、循環器科と他科の連携は滞っている印象です。LDL-Cに対する問題意識は、私たち循環器科医・インターベンション医と他科の先生では全く違います。

**伊弉** ▶ これまで粘り強く啓発してきましたが、とても苦労をしています。

**上妻** ▶ 一般内科の先生方は、脂質低下の意義を納得されていない印象です。

**伊弉** ▶ 日本におけるASCVD二次予防の管理基準であるLDL-C値<70mg/dL<sup>\*1,6)</sup>は、世界標準からは少し緩いと思うレベルです。まずは達成率を上げなければなりません。

**上妻** ▶ 大いに賛同します。わが国の経済状況から考えると医療費が大きな障壁になると思いますが、ASCVD二次予防ではLDL-C値<70mg/dL<sup>\*</sup>の達成を共通認識にしなければいけないと思います。

\*「急性冠症候群」、「家族性高コレステロール血症」、「糖尿病」、「冠動脈疾患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含む)」の4病態のいずれかを合併する場合に考慮する。

## 6. 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。

# 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および安全性を評価する試験 試験概要、安全性<sup>28,29)</sup>

<b>目的</b>	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、およびPKを評価する。
<b>試験デザイン</b>	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
<b>対象</b>	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、また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
<b>症例数</b>	ランダム化例数、最大の解析対象集団 (FAS) <sup>*1</sup> 、安全性解析対象集団 (SAF) <sup>*2</sup> :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 試験薬を1回以上投与されたすべての被験者。
<b>投与方法</b>	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、プラセボまたはレクビオ100mg、200mg、300mgをDay1、90および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およ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
<b>主要評価項目</b>	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)
<b>副次評価項目</b>	<b>【主な副次評価項目】</b> ● Day180のPCSK9のベースラインからの変化率 等 <b>【その他の副次評価項目】</b> ● 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) ● レクビオの安全性および忍容性 等
<b>探索的評価項目</b>	Day210、270、300、360のLDL-Cのベースラインからの変化率 等
<b>解析計画</b>	<b>主要評価項目</b> 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。 $H_0: \mu_i - \mu_0 = 0 (i=1, 2, 3)$ vs. $H_a: \mu_i - \mu_0 < 0 (i=1, 2, 3)$ の少なくともいずれか) $\mu_0$ : 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 $\mu_1, \mu_2, \mu_3$ : 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また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1種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Dunnnett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および95%CIも提示した。また、多重性の調整前および調整後の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。
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。	

### 安全性 (SAF)

ORION-15における副作用は、プラセボ群 (N=57) およびレクビオ300mg群 (N=99) において、それぞれ6例 (10.5%) および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%) および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%) および3例 (3.0%)、C-反応性蛋白増加が0例 (0.0%) および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。

### 参考文献

- 1) 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, p19, 68-71, 135
- 2) 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, p125
- 3) Sugiyama D, et al. J Atheroscler Thromb 2020; 27(1): 60-70
- 4) Olsson AG. Clin Ther 2006; 28(11): 1747-1763
- 5) Tsujita K, et al.; PRECISE-IVUS Investigators. J Am Coll Cardiol 2015; 66(5): 495-507
- 6) 日本循環器学会. 急性冠症候群ガイドライン (2018年改訂版). p91  
[https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2018/11/JCS2018\\_kimura.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2018/11/JCS2018_kimura.pdf)  
2024年4月閲覧
- 7) 日本循環器学会/日本心臓血管外科学会. 安定冠動脈疾患の血行再建ガイドライン (2018年改訂版). p21, 89  
[https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2018/09/JCS2018\\_nakamura\\_yaku.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2018/09/JCS2018_nakamura_yaku.pdf)  
2024年4月閲覧
- 8) Ishihara M, et al. Circ J 2017; 81(7): 958-965
- 9) Kuroda M, et al. EuroIntervention 2016; 12(11): e1366-e1374
- 10) Taguchi I, et al. Circulation 2018; 137(19): 1997-2009
- 11) Watanabe H, et al. Circ J 2023; 87(5): 657-668
- 12) Mitani H, et al. J Atheroscler Thromb 2023; 30(11): 1622-1634  
COI: 著者にノバルティスの社員、ノバルティスより謝礼を受けた者が含まれる。
- 13) Krychtiuk KA, et al. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care 2022; 11(12): 939-949  
COI: 著者にノバルティスより講演料、コンサルタント料を受けた者が含まれる。
- 14) Ference BA, et al. J Am Coll Cardiol 2018; 72(10): 1141-1156
- 15) Bin Abdulhak AA, et al. J Am Heart Assoc 2018; 7(5): e007370
- 16) Sawano M, et al. PLoS One 2017; 12(8): e0182687
- 17) Stone NJ, et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014; 63(25 Pt B): 2889-2934
- 18) Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators; Kearney PM, et al. Lancet 2008; 371(9607): 117-125
- 19) 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. p10  
[https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2023/03/JCS2023\\_fujiyoshi.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2023/03/JCS2023_fujiyoshi.pdf)  
2024年4月閲覧
- 20) 厚生労働省. e-ヘルスネット コレステロール  
<https://www.e-healthnet.mhlw.go.jp/information/dictionary/food/ye-012.html>  
(2024年4月閲覧)
- 21) MS Brown and JL Goldstein. Science 1986; 232(4746): 34-47
- 22) Matsuzaki, M, et al. Circ J 2002; 66(12): 1087-1095
- 23) Wipperman MF, et al. J Bacteriol 2013; 195(19): 4331-4341
- 24) Ho YK, et al. Blood 1978; 52(6): 1099-1114
- 25) Lam JK, et al. Mol Ther Nucleic Acids 2015; 4(9): e252
- 26) Ditzel HJ, Tuttolomondo M, and Kauppinen S, eds. Design and Delivery of siRNA Therapeutics. Humana New York, NY, 2021, 469 p.
- 27) Migliorati JM, et al. Trends Pharmacol Sci 2022; 43(5): 455-456
- 28) 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]
- 29) Yamashita S, et al. J Atheroscler Thromb 2024 Jan 14. doi: 10.5551/jat.64454. Online ahead of print.

# 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)

LEQ00002DK0001  
2024年4月作成