

くすり一口メモ

新規高コレステロール血症治療薬について

高コレステロール血症の治療に、新たな作用機序を持つ薬剤が登場しました。平成28年4月に発売されたレパーサ皮下注〔成分名；エボロクマブ（遺伝子組換え）〕と、平成28年9月に発売されたプラレント皮下注〔成分名；アリロクマブ（遺伝子組換え）〕です。これら2剤はヒト抗PCSK9（プロタンブリン/ケキシン9型）モノクローナル抗体製剤と呼ばれ、高コレステロール血症治療薬としては初めての抗体製剤です。PCSK9は蛋白分解酵素の一つで、細胞膜上にあるLDL（低比重リポ蛋白）受容体と結合し、血中LDLコレステロールとともに肝臓に取り込まれた後、LDL受容体とともに分解されます。新しい抗体製剤はPCSK9と結合することによってPCSK9とLDL受容体の結合が阻害され、肝臓に取り込まれた後もLDLコレステロールのみが分解され、LDL受容体は分解を受けずに再利用されることとなります。その結果、LDL受容体数が増加し、肝細胞への血中LDLコレステロールの取り込みが促進され、血中LDLコレステロールを低下させることができます。

PCSK9抗体製剤の登場で、既存薬では十分に血中LDLコレステロールが下がらない家族性高コレステロール血症患者などでその効果が期待されています。今回はこの2種類の薬剤について比較してみました。

表

	レパーサ皮下注	プラレント皮下注
製造発売元	アステラス・アムジェン・バイオファーマ株式会社	サノフィ株式会社
薬価基準収載年月日	2016年4月20日	2016年8月31日
剤形	シリンジ，ペン	
規格	140mg	75mg，150mg
成分名	エボロクマブ(遺伝子組換え)	アリロクマブ(遺伝子組換え)
添加物	L-プロリン，氷酢酸，ポリソルベート80，水酸化ナトリウム，注射用水	L-ヒスチジン，L-ヒスチジン塩酸塩水和物，精製白糖，ポリソルベート20
pH	4.7～5.3	5.7～6.3
浸透圧比(日局生理食塩液に対する比)	1.0～1.2	75mgシリンジ：約1.3 150mgシリンジ：約1.4
効能または効果	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，心血管イベントの発現リスクが高く，HMG-CoA還元酵素阻害剤で効果不十分な場合に 限る。	
用法および用量	家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体および高コレステロール血症：通常，成人にはエボロクマブ(遺伝子組換え)として140mgを2週間に1回または420mgを4週間に1回皮下投与する。家族性高コレステロール血症ホモ接合体：通常，成人にはエボロクマブ(遺伝子組換え)として420mgを4週間に1回皮下投与する。効果不十分な場合には420mgを2週間に1回皮下投与できる。なお，LDLアフェレーシスの補助として本剤を使用する場合は，開始用量として420mgを2週間に1回皮下投与することができる。	通常，成人にはアリロクマブ(遺伝子組換え)として75mgを2週間に1回皮下投与する。効果不十分な場合には1回150mgに増量できる。

用法および用量に関連する使用上の注意	HMG-CoA還元酵素阻害剤と併用すること [日本人における本剤単独投与での有効性および安全性は確立していない]。	
		アフエレーシスと併用する場合には、アフエレーシス施行後に本剤を投与すること。
バイオアベラビリティ	約72%	53～86%
代謝	異化作用によりアミノ酸へ分解されると考えられる	
排泄	エボロクマブは、モノクローナル抗体であり、その分子量から腎排泄はないと推定される。	抗体医薬は一般に他のタンパクと同様に分解されると考えられているため、未変化体の尿中排泄を評価する実験を行っていない。
禁忌	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	
慎重投与	重度の肝機能障害患者	
副作用発現率とその内容	9.9% (56/565例) <承認時まで> 主な副作用：糖尿病 (1.4%)、注射部位反応 (0.7%)、肝酵素異常 (0.7%)、頸動脈内膜中膜肥厚度増加 (0.7%)、筋肉痛 (0.7%)	17.1% (33/193例) <承認時まで> 重大な副作用：重篤なアレルギー反応 (海外臨床試験で認められている副作用のため頻度不明) 主な副作用：注射部位反応 (11.4%)
薬価	140mgシリンジ，ペン：1筒/22,948円	75mgシリンジ，ペン：1筒/22,948円 150mgシリンジ，ペン：1筒/44,481円

両剤の違いとして、①投与間隔がレパーサ皮下注は2週間に1回または4週間に1回（家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体および高コレステロール血症）であるのに対し、プラルエント皮下注は2週間に1回のみであること、②家族性高コレステロール血症ホモ接合体について、レパーサ皮下注は用法用量が設定されているのに対し、プラルエント皮下注は、現時点で有効性および安全性が確立していないことがあげられます。

また、両剤とも使用にあたってはHMG-CoA還元酵素阻害剤（スタチン）との併用が必要となっています。これは治験がスタチンとの併用で行われており、日本人における単独投与での有効性・安全性が確立していないためです。実際、スタチンはコレステロール生合成の抑制やLDL受容体の合成を促進し、血中LDLコレステロールを低下させる作用を持つ一方、PCSK9の合成も促進してしまうという側面も持っています。スタチンとPCSK9阻害薬を併用することで、薬理作用上も相加的な血中LDLコレステロール低下効果が期待されます。

しかしながら、この2剤は他の抗体製剤の例にもれず薬剤費が高額であり、高コレステロール血症治療の特性上、長期での使用となると患者の金銭的負担増大が懸念されます。また、投与間隔がレパーサ皮下注は2週間に1回または4週間に1回で、プラルエント皮下注は2週間に1回であり、受診頻度の増加が負担となる患者が出てくることも考えられます。これらのことを十分に考慮し適正に使用することが重要となる薬剤です。

参考資料：インタビューフォーム

Nat Rev Endocrinol. 2015; 11: 8-9

(鹿児島市医師会病院薬剤部 平松さやか)