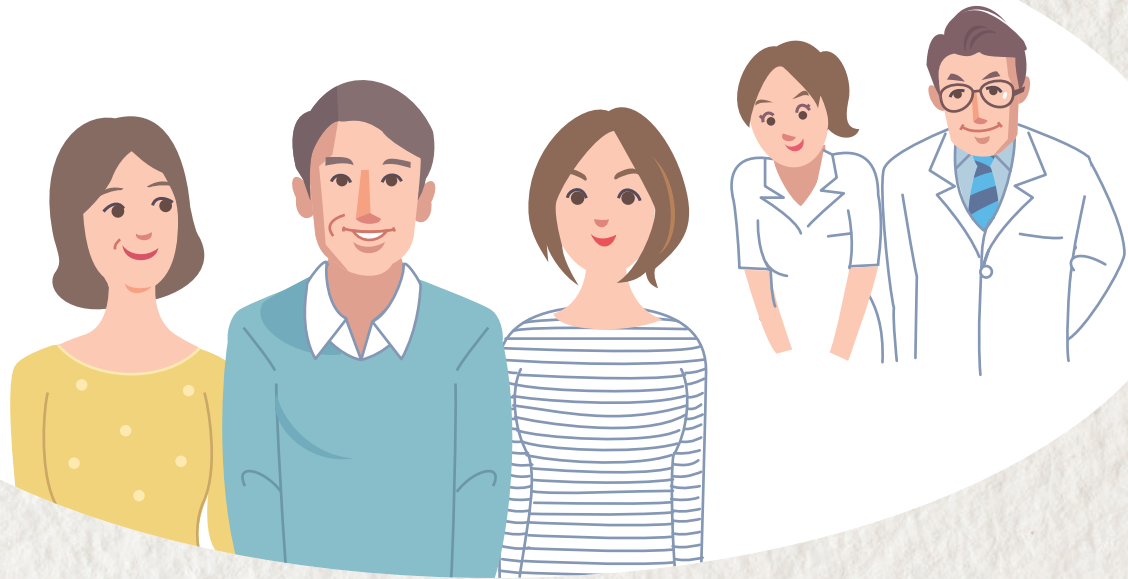


レパーサ[®]による治療を受けられる方へ



監修

横手 幸太郎 先生

千葉大学長 (ご所属・役職名等は2024年11月時点のものです)

はじめに

この手帳は、レパーサによる治療を受けられる患者さんに知っておいていただきたい、病気や薬の情報をまとめたものです。

高コレステロール血症患者さんはなぜ血液中のLDLコレステロールを減らす必要があるのか、また、これから治療を始めるレパーサという薬の特徴について説明がありますので、治療を始める前にお読みください。

そして、これから始める治療を理解し、LDLコレステロールを管理していくために、この手帳をお役立てください。

不明な点などがありましたら、医師にご相談ください。



CONTENTS

Part ① 高コレステロール血症とは…………… 4

Part ② 厳格な治療が必要な高コレステロール血症…………… 8

Part ③ 家族性高コレステロール血症…………… 11

Part ④ レパーサについて…………… 14

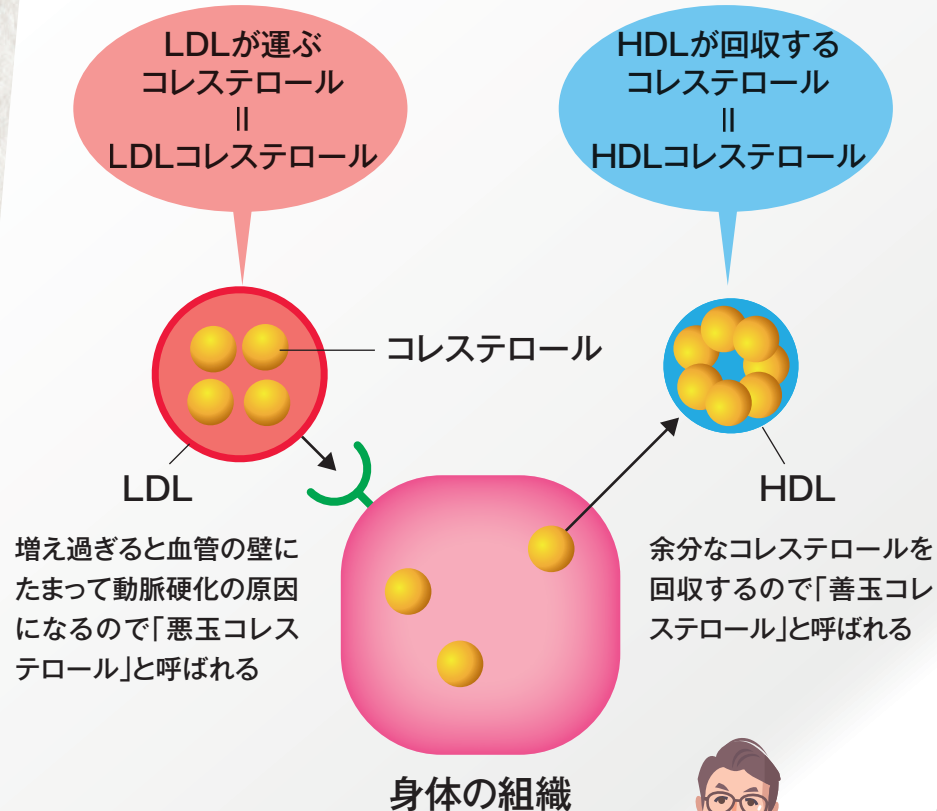


高コレステロール血症とは

「悪玉コレステロール」と「善玉コレステロール」

コレステロールは、身体を作る細胞の膜や、身体のはたらきを調整するホルモン、消化吸収を助ける胆汁酸たんじゅうさんなどの材料になります。

LDLという器に包まれて身体に運ばれる「LDLコレステロール」や、HDLという器に回収されて肝臓に戻る「HDLコレステロール」が知られています。LDLコレステロールは増え過ぎると血管の壁にたまって動脈硬化の原因になるので「悪玉コレステロール」、HDLコレステロールは身体で使いきれずに回収されたもので「善玉コレステロール」と呼ばれます。



コレステロールの調節の バランスがくずれると、 高コレステロール血症が起こります

コレステロールは、肝臓で作られたり、食事から吸収されて、血液の中に一定の量が保たれるように調節されています。しかし、何らかの理由でそのバランスがくずれて血液の中にコレステロールが増え過ぎると、高コレステロール血症になります。食べ過ぎ、運動不足などの生活習慣の乱れのほか、他の病気や薬剤、遺伝も、その原因になります。

生活習慣の乱れ

食べ過ぎ、運動不足、
肥満、喫煙など

薬剤

ステロイドホルモン剤、
利尿剤など



遺伝

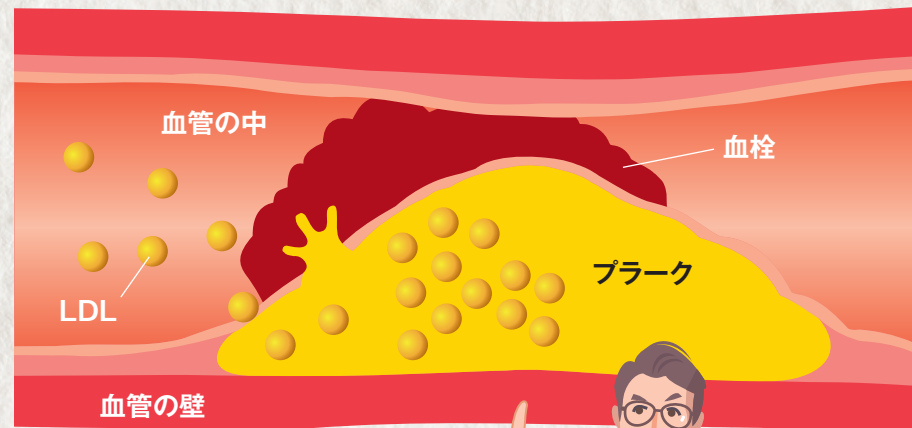
LDL調節に関わる
遺伝子の変異
(p. 11参照)

他の病気

甲状腺の病気や、
腎臓病、糖尿病など

LDLコレステロールが増え過ぎると、 動脈硬化が進みます

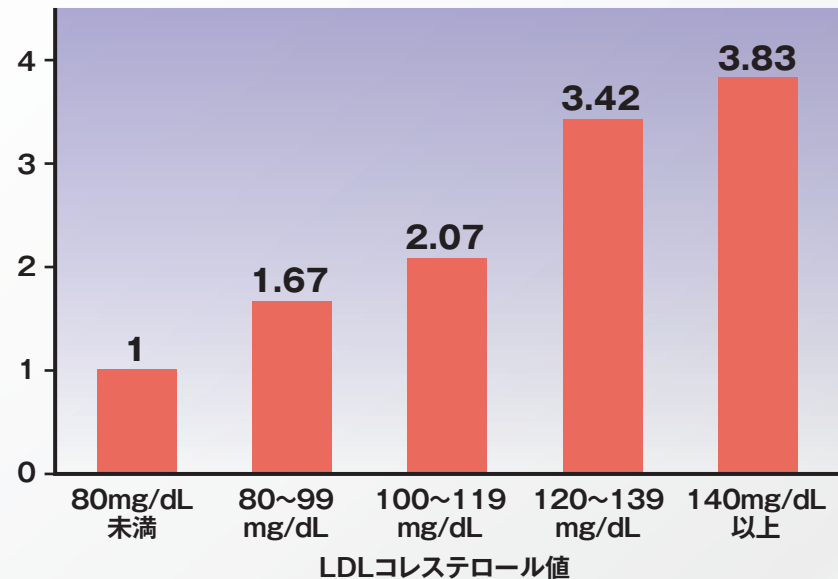
LDLコレステロールが増え過ぎると、血管の壁にたまって、こぶ(プラーク)ができることがあります。自覚症状がないため気付きにくいのですが、この状態を放っておくと、やがて血管が狭く、硬くなる“動脈硬化”が進んでいきます。プラークが破れて血のかたまり(血栓)ができると、心筋梗塞や脳梗塞といった重大な病気を引き起こすことがあります。



LDLコレステロール値は、 心筋梗塞や狭心症などの 発症率と関連します

LDLコレステロール値が高くなると、心筋梗塞や狭心症などを起こしやすくなり、死亡率も高くなることから、世界各国の研究で報告されています。日本人の場合も、LDLコレステロール値が高くなるとともに、心筋梗塞や狭心症などを起こすケースが増えることが明らかになっています。

LDLコレステロール値別にみた
心筋梗塞の発症リスク*



対象・方法：心筋梗塞、狭心症や脳卒中の発症のない40~69歳の8,131人を登録し、その後21.9年間(中央値)に起こった心筋梗塞とLDLコレステロール値との関係を調べた

※80mg/dL未満の発症率を1として、発症リスクが何倍になるかを示した

Imano H. et al. Prev Med 2011; 52: 381-386.

厳格な治療が必要な高コレステロール血症

危険因子のある人では、 心血管病が起こりやすくなります

高コレステロール血症などの脂質異常症や、その他にも右の項目に当てはまる人は動脈硬化を起こしやすく、心筋梗塞や脳梗塞など心血管病を起こすリスクが高いといわれています。

それぞれの病気の治療をしっかり継続するとともに、LDLコレステロール値のチェックを続けましょう。



考慮すべき危険因子

- 脂質異常症* (脂質異常、脂質異常症の検査)
- 喫煙
- 高血圧
- 耐糖能異常
- 慢性腎臓病
- 加齢・性差 (男性)
- 冠動脈疾患の家族歴
- 飲酒
- 冠動脈疾患の既往
- 脳血管疾患の既往
[TIA (一過性脳虚血発作) 含む]
- 高リスク血管病
[末梢動脈疾患 (PAD)、腹部大動脈瘤 (AAA)、腎動脈狭窄 (RAS)]
- 潜在性動脈硬化
(subclinical atherosclerosis)
- 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD)、
非アルコール性脂肪肝炎 (NASH)
- その他の考慮すべき危険因子・マーカー
Lp(a)、MDA-LDL、レムナントリポ蛋白、食後高脂血症、
small dense LDL、アポ蛋白B (アポB)、脂質やアポ蛋白の比、
炎症マーカー (CRP、PTX-3、IL-6)、ホモシステイン、血液凝固・
線溶因子

日本動脈硬化学会 (編): 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版。
日本動脈硬化学会, 2022より作表

* 血液中のLDLコレステロールや中性脂肪の異常高値とHDLコレステロールの異常低値などを総称して脂質異常症と呼ぶ

一度心筋梗塞や狭心症を起こした人は、 再び心血管病を起こしやすいので 注意が必要です

一度心筋梗塞や狭心症を起こしたことがある人は、心筋梗塞や脳梗塞など心血管病を再び起こすリスクが高まります。また、右の項目が当てはまる場合は、そのリスクがさらに高まります。

心血管病を繰り返すことによる生活や仕事への悪影響、医療費の負担などを避けるためにも、再発を防ぐことはとても重要です。

心筋梗塞や狭心症を起こしたことがある患者さんの 心血管病の発症リスク

急性冠症候群発症後1年以内 ^{※1}	3.8倍
Daida H. et al. Circ J 2013; 77: 934-943.	
2回以上の冠動脈イベント既往 ^{※2}	1.8倍
糖尿病合併 ^{※3}	2.1倍
Nakatani D. et al. Circ J 2013; 77: 439-446.	
慢性腎臓病(CKD)合併 ^{※3}	1.5倍
Marui A. et al. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2013; 17: 638-643.	
脳卒中合併 ^{※3}	1.3倍
心・脳以外の血管疾患合併 ^{※3}	1.6倍
Morikami Y. et al. Atherosclerosis 2013; 228: 426-431.	

※1:心臓発作の後2年目の発症率と退院時~1年後の発症率の比

※2:冠動脈イベント既往が1回の場合の発症率と2回以上の場合の発症率の比

※3:それぞれ、合併なしの場合の発症率と合併ありの場合の発症率の比

心血管病を起こすおそれが高い人ほど、 LDLコレステロール値を 下げることが大切です

高コレステロール血症の治療の基本は、禁煙、肥満対策、食事療法、運動療法といった生活習慣の改善ですが、心血管病を起こすリスクに応じて薬物療法が必要になります。

治療によって下げるLDLコレステロールの目標値は、一人ひとり異なります。心筋梗塞や狭心症(冠動脈疾患)を起こしたことがある人や、糖尿病や慢性腎臓病などを合併して心血管病を起こすリスクが高い人は、より低い値までしっかり下げることが大切です。

リスク区別脂質管理目標値

治療方針の原則	管理区分	脂質管理目標値(mg/dL)			
		LDL-C	Non-HDL-C	トリグリセライド	HDL-C
一次予防 まず生活習慣の改善を行った後薬物療法の適用を考慮する	低リスク	<160	<190	<150(空腹時)*** <175(随時)	≥40
	中リスク	<140	<170		
	高リスク	<120 <100*	<150 <130*		
二次予防 生活習慣の是正とともに薬物治療を考慮する	冠動脈疾患または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)の既往	<100 <70**	<130 <100**		

- *糖尿病において、PAD、細小血管症(網膜症、腎症、神経障害)合併時、または喫煙ありの場合に考慮する。(第3章5.2参照)
- **「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。
- 一次予防における管理目標達成の手段は非薬物療法が基本であるが、いずれの管理区分においてもLDL-Cが180mg/dL以上の場合は薬物治療を考慮する。家族性高コレステロール血症の可能性も念頭に置いておく。(第4章参照)
- まずLDL-Cの管理目標値を達成し、次にnon-HDL-Cの達成を目指す。LDL-Cの管理目標を達成してもnon-HDL-Cが高い場合は高TG血症を伴うことが多く、その管理が重要となる。低HDL-Cについては基本的には生活習慣の改善で対処すべきである。
- これらの値はあくまでも到達努力目標であり、一次予防(低・中リスク)においてはLDL-C低下率20~30%も目標値としてなり得る。
- ***10時間以上の絶食を「空腹時」とする。ただし水やお茶などカロリーのない水分の摂取は可とする。それ以外の条件を「随時」とする。
- ****頭蓋内外動脈の50%以上の狭窄、または弓部大動脈粥腫(最大肥厚4mm以上)
- 高齢者については第7章を参照。

日本動脈硬化学会(編):動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版. 日本動脈硬化学会, 2022

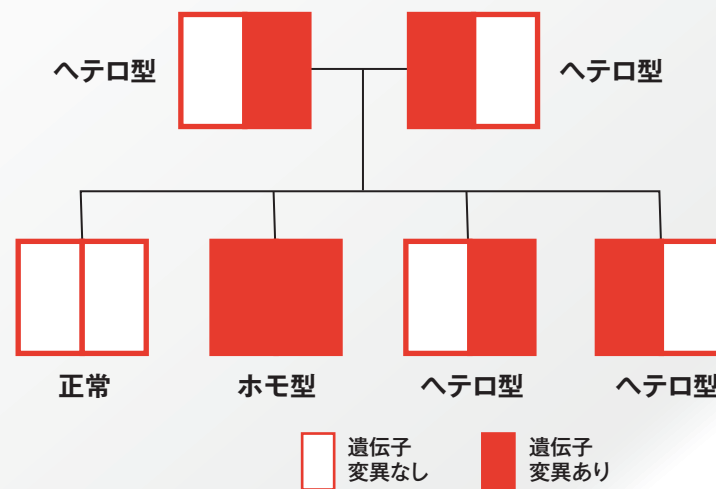
家族性高コレステロール血症は、 遺伝的原因でLDLコレステロール値が 高くなる病気です

高コレステロール血症は、生活習慣に関係なく、
遺伝的原因で起こることがあります。

遺伝子は2つで一对になっています。家族性高コレ
ステロール血症には、2つの遺伝子に変異がある
“ホモ接合体(ホモ型)”と、片方の遺伝子だけに変異
のある“ヘテロ接合体(ヘテロ型)”があります。ホモ
接合体は重症で、幼少期からLDLコレステロール値
が非常に高くなります。

家族性高コレステロール血症と診断された方は、
血のつながりのあるご家族も診察を受けることが
勧められます。

家族性高コレステロール血症の遺伝の例
(両親がヘテロ型の場合)



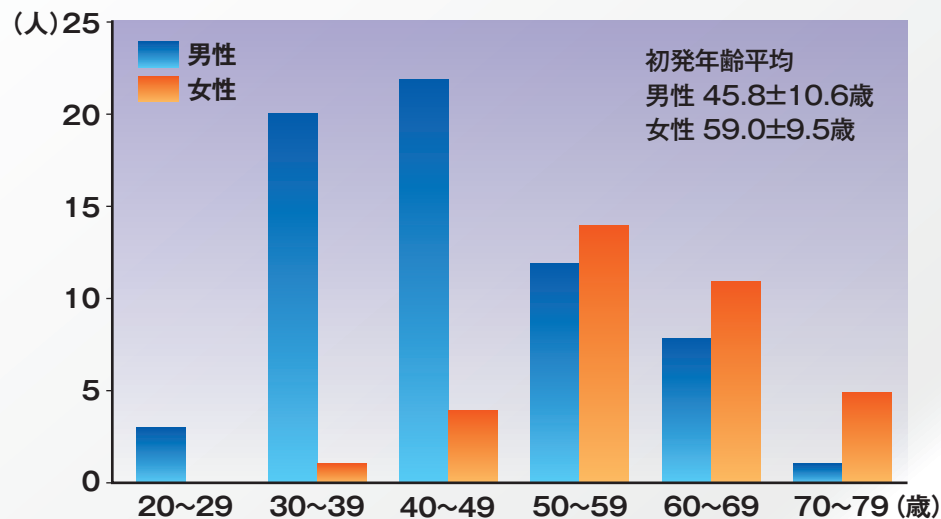
※日本人では一般人約500人に1人がヘテロ型と想定されています¹⁾

1)馬淵宏. 日本臨牀 2013; 71(Suppl. 3):170-187.

家族性高コレステロール血症は、 早期発見と早期治療が大切です

家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体は、LDLコレステロール値が高い以外に特別な症状がないことが多いので、気付かないうちに動脈硬化が進み、若いうちに心筋梗塞や狭心症といった心血管病を起こすおそれがあります。したがって、早期に発見、治療して、心血管病を起こさないように予防することが大切です。

家族性高コレステロール血症患者さんの
心血管病の発症年齢



対象：家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体患者329例のうち、心筋梗塞や狭心症を罹患している101例

方法：1969年~2007年6月における、心筋梗塞や狭心症の初発年齢を検討した

Harada-Shiba M. et al. J Atheroscler Thromb 2010; 17: 667-674.

家族性高コレステロール血症は、 LDLコレステロール値を 低く抑えることが必須です

家族性高コレステロール血症は、特に心筋梗塞や狭心症を起こすリスクが高いため、LDLコレステロールの管理目標値は、一次予防では100mg/dL未満、二次予防では70mg/dL未満と低く設定されています。

一次予防：心筋梗塞や狭心症などの病気を起こさないための治療
二次予防：心筋梗塞や狭心症などの病気を再発させないための治療

家族性高コレステロール血症の管理目標値
(15歳以上に適応)

一次予防： LDLコレステロール値
100mg/dL未満

二次予防： LDLコレステロール値
70mg/dL未満

日本動脈硬化学会(編)：動脈硬化性疾患予防ガイドライン2022年版。
日本動脈硬化学会，2022



レパーサは、“PCSK9阻害薬”という 高コレステロール血症治療薬です

肝細胞の表面には、LDLと結合して肝臓の血液
中に取り込む受け皿(LDL受容体)がたくさんあり、
血液中の余分なLDLを取り込んでいます。

最近、こうしたLDL受容体のはたらきを調節する
PCSK9という物質がみつかりました。

レパーサは“PCSK9阻害薬”という種類の注射薬
で、2016年に使用が認められました。

PCSK9のはたらき



肝細胞の表面にあるLDL受容体じゅ よう たいに結合

PCSK9が結合したLDL受容体は、
肝臓に取り込まれて分解される

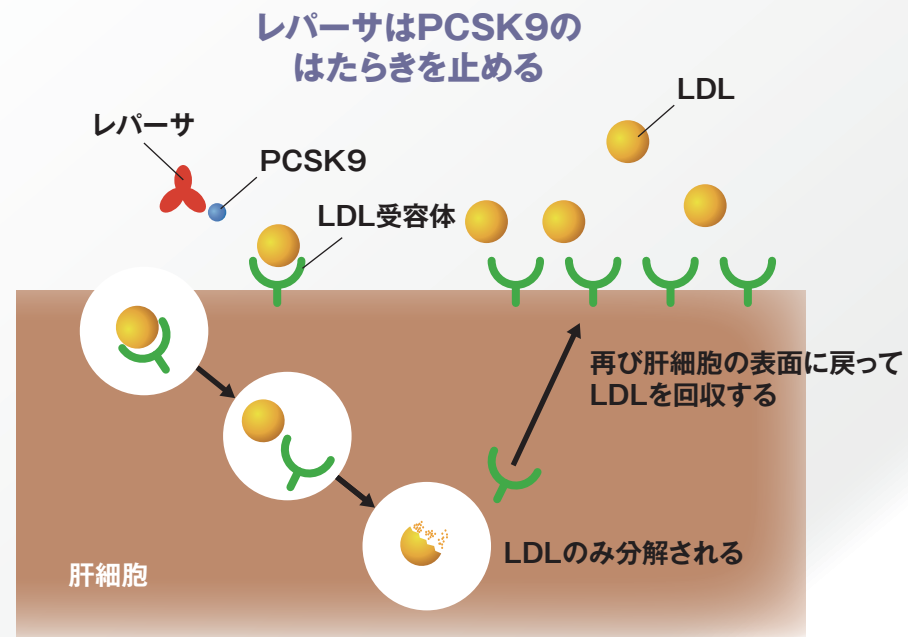
LDL受容体が減り、
肝臓へのLDLの取り込みが減る

血中のLDLコレステロールが増える

レパーサは、肝臓へのLDLの取り込みを増やし、 血液中のコレステロールを減らします

レパーサは心血管病を起こすリスクが高く*、
エッチエムジー コエイ かんげん こうそそがいやく
HMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン)による治療で効果が不十分、又はHMG-CoA還元酵素阻害薬による治療が適さない患者さんに使われる薬剤です。レパーサはPCSK9に結合することにより、肝細胞内でPCSK9がLDL受容体の分解を促進するはたらきを止めます。その結果、肝細胞の表面にLDL受容体に戻るため、LDLの取り込みが進み、血液中のLDLコレステロールを減らします。

* 家族性高コレステロール血症であるか、他の病気などから心血管病を起こすリスクが高い、高コレステロール血症の患者さん



レパーサは、皮下注射剤です

レパーサは、皮膚の直下にある脂肪層に注射して投与します。

ペン型注射器



※ 注射器内にはあらかじめ薬液が充填されています。

注射する部位は、腹部、大腿部(太もも)、上腕部(医療従事者が投与の場合)のいずれかです。
同じ部位に連続で注射することは避け、前回とは別の部位に注射します。

レパーサの投与スケジュール例

レパーサは、2週間に1回、または4週間に1回の間隔で投与する注射薬です。
処方された用法・用量に従って、投与してください。

適応症	用法及び用量	0	1	2	3	4	5	6	7	8 (週)
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	レパーサ140mgを2週間に1回投与									
	レパーサ420mgを4週間に1回投与									
家族性 高コレステロール血症 ホモ接合体	レパーサ420mgを4週間に1回投与									
	レパーサ420mgを2週間に1回投与*									

* 420mg/4週で効果不十分、またはLDLアフェレーシスの補助として使用する場合に選択できます

一定の条件を満たす患者さんは レパーサの自己注射が可能です

レパーサの投与方法には、医療施設での医師や看護師などによる注射と、自己注射があります。自己注射ではペン型注射器を使用します。ご自宅でも患者さんご自身による投与が可能です。自己注射をご希望の方は、主治医にご相談ください。



この薬を使ったあと 気をつけていただくこと (副作用)

主な副作用として、右に示した副作用が報告されています。

気になる症状がある場合は、医師または薬剤師に相談してください。



2019年6月までに実施された試験での主な副作用 (評価対象例数:625例)

- ・ 糖尿病 9例(1.4%)
- ・ 注射部位反応 9例(1.4%)
- ・ 肝機能異常 6例(1.0%)
- ・ 筋肉痛 5例(0.8%)
- ・ CK上昇*¹ 4例(0.6%)
- ・ 頸動脈内膜中膜肥厚度増加*² 4例(0.6%)
- ・ 筋痙縮 4例(0.6%)

***1 CK上昇**

血液検査値の異常です。筋肉に存在してはたらく酵素のクレアチンキナーゼ(CK)が血液中で異常に増加した状態です。

***2 頸動脈内膜中膜肥厚度増加**

頸動脈の血管壁の内側を構成する内膜と中膜の厚さ(肥厚度)が、以前の検査時に比べて厚くなり、血液が流れにくくなっている状態です。超音波検査などにより調べます。

アマジェン株式会社 アステラス製薬株式会社

(2024年11月作成)RM-Σ

RPA95014Z02
EVO240008RM2