

<原著>

レセプトデータを活用したPCSK9阻害薬の処方実態に関する調査

得津慶¹⁾, 伊藤かおる^{1,2)}, 川添茂樹^{1,3)}, 藤本賢治¹⁾, 松田晋哉¹⁾¹⁾ 産業医科大学²⁾ ルネジェンス合同会社³⁾ 株式会社ケアネット

Survey of PCSK9 inhibitor prescribing status using the claim data

TOKUTSU Kei¹⁾, ITO Kaoru^{1,2)}, KAWAZOE Shigeki^{1,3)}, FUJIMOTO Kenji¹⁾, MATSUDA Shinya¹⁾¹⁾ University of Occupational and Environmental Health²⁾ Renagence LLC.³⁾ CareNet, Inc

抄録

目的：使用許可が得られた3自治体の国民健康保険および後期高齢者医療制度のレセプトデータを用いて、高コレステロール治療薬のPCSK9阻害薬が処方された患者の背景や特徴を把握することを目的に記述的な調査を行った。ガイドライン上でPCSK9阻害薬開始前のフェーズであるスタチン最大耐用量とエゼチミブが、併用処方された患者も参考として抽出した。

方法：2015年4月から2021年3月までのレセプトデータから、2016年4月から2017年3月までの期間にPCSK9阻害薬が未処方、2017年4月から2020年3月までの期間にPCSK9阻害薬が最初に処方された患者群を「PCSK9群」とした。エゼチミブと最大耐用量スタチンが併用処方された患者についても同様の手続きで抽出し、「エゼチミブ最大耐用量スタチン併用群」とした。PCSK9阻害薬もしくはエゼチミブと最大耐用量スタチンが最初に処方された日を起算日とし、起算日より前12ヶ月間（pre-index期間）、起算日より後12ヶ月間（post-index期間）に観察された生活習慣病治療薬、心血管イベントや冠動脈カテーテルインターベンション（PCI）手術などについて調査し、両群で比較した。Pre-index期間の3ヶ月以上処方中断についても調査した。

結果：対象者は、PCSK9群184人（平均年齢74歳、男性57.1%）、エゼチミブ最大耐用量スタチン併用群1,307人（平均年齢71歳、男性60.5%）だった。起算日前後（pre-/post-index期間）の診療・治療状況の変化を両群で比較すると、pre-index期間では有意な差はなかったが、post-index期間では、PCSK9群の方が虚血性心疾患の割合が高かった（85.3% vs. 76.1%, $p=0.005$ ）。PCIは、起算日前後の両期間で、PCSK9群の方がエゼチミブ最大耐用量スタチン併用群より手術を受けた患者割合が有意に高かった（pre-index期間：40.8% vs. 24.0%, $p<0.001$, post-index期間：13.6% vs. 8.1%, $p=0.014$ ）。処方中断は、PCSK9群では44.6%の患者で認められたが、エゼチミブ最大耐用量スタチン併用群ではなかった。

結論：レセプトデータの分析結果から、PCSK9阻害薬はエゼチミブ最大耐用量スタチン併用群と比較して、リスクの高い患者に使用されていることが示された。また、PCSK9阻害薬を中断した割合が約45%と高かった。因果関係までは言及できないが、PCSK9阻害薬による治療が患者側の経済的負担になっていることや、医療者側が高価な薬剤を予防目的に使用することを躊躇した可能性が示唆される。近い将来、高薬価な高コレステロール治療薬の上市が予想される。今後、費用対効果に優れ

連絡先：伊藤かおる

〒807-8555 福岡県北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1

1-1, Isegaoka, Yahatanishi-ku, Kitakyushu-shi, Fukuoka, 807-8555, Japan.

Tel: 093-691-7244

Fax: 093-603-4307

E-mail: kaoruito1@icloud.com2

[令和5年11月14日受理]

る患者像を特定する研究や、より適正な薬価の検討が期待される。

キーワード：高コレステロール血症、PCSK9阻害薬、エゼチミブ、レセプトデータ

Abstract

Objectives: We conducted a descriptive survey using claim data from the National Health Insurance and the Late-Stage Senior Citizen's Health Care System of three municipalities where permission for use was obtained to understand the background and characteristics of patients prescribed PCSK9 inhibitors for hypercholesterolemia. Patients prescribed statin maximum tolerated dose and ezetimibe combination, the phase before PCSK9 inhibitor initiation on the guidelines were also extracted as reference.

Methods: Based on the claim data from April 2015 to March 2021, we defined the "PCSK9 group" as patients who were not prescribed a PCSK9 inhibitor from April 2016 to March 2017 and were first prescribed a PCSK9 inhibitor between April 2017 and March 2020. Ezetimibe with maximum-tolerated dose statin was also selected by the same procedure and defined as the "ezetimibe maximum-tolerated statin group". We also compared the two groups in terms of lifestyle-related medications, cardiovascular events, and coronary catheter intervention (PCI) procedures observed in the 12 months before (pre-index) and 12 months after (post-index) the start date.

Results: There were 184 subjects in the PCSK9 group (mean age 74 years, 57.1% male) and 1,307 subjects in the ezetimibe maximum-tolerated statin group (mean age 71 years, 60.5% male). A comparison of the changes in medical care and treatment status before and after the index date (pre-/post-index period) showed no significant difference in the pre-index period but a higher rate of ischemic heart disease in the PCSK9 group in the post-index period (85.3% vs 76.1%, $p=0.005$). For PCI, the PCSK9 group had a significantly higher proportion of patients who underwent surgery than the ezetimibe maximum-tolerated statin group in both the pre-/post-index periods (pre-index period: 40.8% vs 24.0%, $p<0.001$; post-index period: 13.6% vs 8.1%, $p=0.014$), (post-index period: 13.6% vs 8.1%, $p=0.014$). Prescription discontinuation was observed in 44.6% of patients in the PCSK9 group but not in the ezetimibe maximum-tolerated statin group.

Conclusion: Analysis of the claim data showed that PCSK9 inhibitors were used in higher-risk patients than ezetimibe with maximum-tolerated dose statin. The rate of discontinuation of PCSK9 inhibitors was high (approximately 45%). Although a causal relationship cannot be established, it is suggested that patients may have been burdened financially by PCSK9 inhibitor therapy and providers to hesitate in using the expensive drugs for prophylactic purposes. High-cost medications for treating high cholesterol are expected to be launched shortly. Further studies to identify cost-effective patients and more appropriate drug prices are expected.

keywords: hypercholesterolemia, PCSK9 inhibitors, ezetimibe, claim data

(accepted for publication, November 14, 2023)

I. 緒言

急性心筋梗塞、狭心症などの冠動脈疾患は、日本人の主要な死亡原因の一つである[1]。急性心筋梗塞は、年間約74,431人(2021年度)に発症し[2]、心筋梗塞患者の約27~40%で、治療後3年間以内に心血管イベントを再発している[3]。LDLコレステロール(LDL-C)の上昇により、冠動脈疾患発症に対するハザード比も上昇することが確認されており[4-8]、心筋梗塞発症リスクはLDL-Cと正の相関があることが示されている[9]。2000年に実施された研究では、日本人成人の約30%に総コレステロールの上昇が認められた[10]。現時点における日本人の冠動脈疾患の有病率は欧米人よりも低い、日

本人のライフスタイルの変化や高コレステロール血症や糖尿病のような危険因子の上昇によっては、心血管系疾患の発現率を高めると予測される。

高コレステロール血症の治療薬(脂質異常症治療薬)には、HMG-CoA還元酵素阻害剤(スタチン)、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)、陰イオン交換樹脂(レジン)、ニコチン酸誘導体、プロブコール、フィブラート、多価不飽和脂肪酸、プロ蛋白転換酵素サブチリシン/ケキシシ9型(PCSK9)阻害薬(アリロクマブ、エボロクマブ)、ミクロソームトリグリセライド転送蛋白(MTP)阻害薬がある。欧米のガイドライン[11,12]では、心血管リスクを低下させるための第一選択薬をスタチンとし、スタチン不忍受または最大耐用

量のスタチンを使用してもLDL-Cが目標域に入らない患者に対して第二選択薬をエゼチミブとしている。PCSK9阻害薬は、エゼチミブを追加しても、LDL-Cを下げる必要がある場合のステップアップアプローチとして推奨されている。PCSK9阻害薬は、コレステロールを減らす強力な作用が報告されているが、高額な薬でもある。日本動脈硬化学会は、「LDL-C管理が不十分な患者にとってPCSK9阻害薬は有力な選択肢ではあるが、薬価が高価であることから、とりわけ冠動脈疾患発症リスクが高い、家族性LDL-C血症患者と冠動脈疾患二次予防の高リスク病態を合併する患者を中心に使用されるべき」としている[13]。

FOURIER試験[14]では、PCSK9阻害薬のエボロクマブによる心血管イベントの有意な減少が示され、心血管疾患患者における有効性が示された。一方で、その高額な薬価により、日本を含めいくつかの国で費用効果分析による評価が行われた[15-20]。これらの研究のほとんどは、PCSK9阻害薬の使用は費用対効果が見合わないと結論づけている。米国では、2017年にPCSK9阻害薬の過去の費用効果分析の結果をもとに、臨床的価値と患者アクセスの意味合いに関する議論が提起された。その結果、2018年10月、エボロクマブは当初の薬価から60%引き下げられて年間定価5,850ドルで発売された[21]。

Kodera et al[22]は、日本人の三枝冠動脈疾患の治療におけるPCSK9阻害薬（エボロクマブ）とスタチン併用療法の費用対効果を標準治療（スタチン単剤療法）と比較して検討した。費用対効果評価の物差しには、質調整生存年（Quality-Adjusted Life Year；QALY）を用いて、1QALY獲得するのにかかる増分費用効果比（Incremental Cost-Effectiveness Ratio；ICER）を計算して評価する。Kodera et al[22]の評価では、標準治療に対するPCSK9阻害薬とスタチン併用療法のICERは、閾値の500万円/QALYを上回る1,350万円であり、費用対効果が低いとしている。一方で、Kodera et al[22]は、分析モデル構築に採用した疫学研究が古く、現在の治療法と異なることを研究課題としていた。費用対効果研究では、モデルに基づく

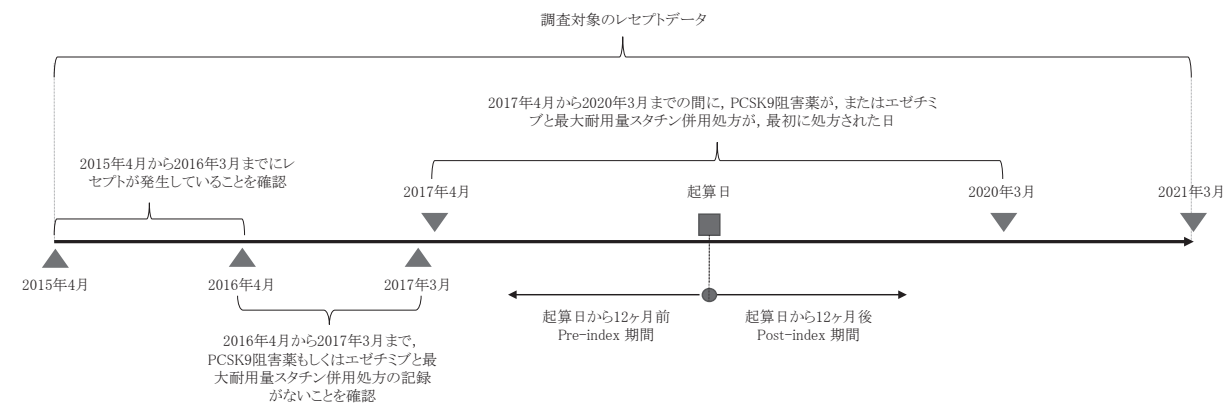
分析を行う。臨床試験の結果から、より長い期間の評価またはエンドポイントの変化予測を行うため、治療経過を組み込んだモデル構築が一般的に行われる。日本人のPCSK9阻害薬の使用実態調査として、アリロクマブやエボロクマブの市販後調査[23,24]が報告されている。それらは、アリロクマブやエボロクマブを投与された患者の有害事象発現に関する要因を評価することを目的としており、どういった患者に対してどういったタイミングでPCSK9阻害薬の使用判断がなされたか、といった治療過程については調査されていない。現在のところ、日本人におけるPCSK9阻害薬使用患者の実態調査は報告されていない。治療経過を調査した研究は、日本の医療現場におけるPCSK9阻害薬の使用状況、治療効果、費用対効果を解明する一助となり得る。

日本は皆保険制度であり、ほぼ全ての住民は医療保険に加入している。レセプトデータとは診療報酬明細の通称で、医療機関を受診した患者の傷病名や医療行為の詳細、それに伴って保険者に請求した情報が記載されている。保険者が保有するレセプトデータを調査することで、その地域住民の治療状況を把握することができる[25]。産業医科大学では、複数の自治体の保険者と緊密に連携をとることで、国民健康保険と後期高齢者医療制度のレセプトデータを用いた研究を行っている。このたび、我々は、3自治体からレセプトデータの使用許諾を得ることができた。そこで、本研究では、使用許諾が得られたレセプトデータから、PCSK9阻害薬が処方された患者を抽出し、その患者の背景や特徴を把握することを目的に記述的な調査を行った。PCSK9阻害薬の使用患者をより鮮明に理解するために、ガイドライン上のPCSK9阻害薬開始前のフェーズであるエゼチミブとスタチン最大耐用量との併用患者も参考として抽出した。

II. 材料と方法

1. 研究デザイン

本研究は、PCSK9阻害薬が処方された患者を対象に



PCSK9: プロ蛋白転換酵素サブチリシン/ケキシン9型

図1 研究のデザインイメージ

行った、後ろ向きコホート研究である。本研究の目的は、PCSK9阻害薬が処方された患者の特徴を把握することであるが、PCSK9阻害薬が処方されている患者像をより鮮明に理解するために、ガイドライン上でPCSK9阻害薬開始前のフェーズであるエゼチミブとスタチン最大耐用量とを併用処方している患者についても同様に集計し参考にした。本研究のデザインイメージを図1に示す。なお、本研究計画は、研究実施に際し「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、産業医科大学医学部の倫理委員の承認を受けて実施した。

2. 分析対象データの抽出と指標の定義

本研究は、研究としての使用許諾が得られた東日本および西日本の3自治体(3,559,678人分)における国民健康保険および後期高齢者医療制度のレセプトデータ(2015年4月～2021年3月までの受診時の医科レセプトデータ)を対象とした。PCSK9阻害薬の「エボロクマブ(遺伝子組み換え)製剤(レバサー[®])の最適使用推進ガイドライン(最適使用ガイドライン)[26]では、エボロクマブの投与対象患者は、「心血管イベントの発現リスクが高く、スタチンの最大耐用量を一定期間服用しているにも関わらず、日本動脈硬化学会ガイドライン2012の脂質管理目標値に到達していない高コレステロール血症患者」である。最適使用ガイドライン[26]では、スタチンの最大耐用量は、「増量による副作用発現のリスクや患者背景(年齢、腎機能障害等)などを考慮し、医師がその患者にとってこれ以上増量することが不適切であると判断した用量」としている。現在、日本では6種類のスタチンが承認されている。それらは、相対的にLDL-C低下作用がマイルドな「スタンダードスタチン」と、より強力な「ストロングスタチン」に分けられる。「スタンダードスタチン」には、プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、「ストロングスタチン」には、アトルバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチンがある。そこで、それぞれの添付文書[27-29]を参考に、本研究における最大耐用量スタチンは、1日量としてアトルバスタチン20mg以上、ロスバスタチン10mg以上、ピタバスタチン4mg以上と定義された。

PCSK9阻害薬のエボロクマブは2016年7月に、アリロクマブは2016年9月に日本国内で上市されている。本研究では、初めてPCSK9阻害薬もしくはエゼチミブと最大耐用量スタチン(1日量としてアトルバスタチン20mg以上、ロスバスタチン10mg以上、ピタバスタチン4mg以上)との組み合わせを処方された患者を確実に抽出する必要がある。そこで、最初に、2015年4月から2016年3月までにレセプトが発生していることが確認できた患者を対象に、2016年4月から2017年3月までの期間にエボロクマブ、アリロクマブの処方記録がない患者、もしくはエゼチミブと最大耐用量スタチンとの併用処方記録がない患者を抽出した。その後、2017年4月から2020年3月までの間に、エボロクマブまたはアリロク

マブが処方されている患者群を抽出し、「PCSK9群」と定義した。同様に、エゼチミブと最大耐用量スタチンが併用処方されている患者群についても抽出し、「エゼチミブ最大耐用量スタチン併用群」と定義した。「日本動脈硬化学会ガイドライン[13]」や「最適使用推進ガイドライン[26]」では、PCSK9阻害薬は、最大耐用量スタチンに加えてエゼチミブを併用してもLDL-Cを下げる必要があるケースのステップアップアプローチとして推奨されている。そこで、PCSK9群で併用されているスタチンの種類や用量は考慮しなかった。

起算日の特定は、「PCSK9群」では、エボロクマブまたはアリロクマブが初めて処方された日とした。「エゼチミブ最大耐用量スタチン併用群」は、エゼチミブと最大耐用量スタチンとが初めて処方された日とした。よって、起算日より前の期間には、最大耐用量スタチン単剤、低用量スタチン単剤やエゼチミブ単剤処方が含まれる。

対象患者は、起算日から1年以上レセプトがある患者とした。対象患者には、起算日から1年以内に死亡した患者も含まれた。死亡については、レセプトおよび被保険者情報に基づいて判断した。なお、指定難病の家族性高コレステロール血症ホモ接合体は、確立した治療方法がないことから本研究の対象患者から除外した。また、2015年4月からのレセプトが確認できない患者も対象患者から除外した。

PCSK9阻害薬が処方された患者の特徴を把握するために、起算日の前後12ヶ月間の観察期間を設定した。起算日より前12ヶ月間をpre-index期間、起算日より後ろ12ヶ月間をpost-index期間と定義した。起算日前後12ヶ月間(pre-index/post-index期間)に、観察された生活習慣病治療薬、虚血性心疾患の診療状況、冠動脈カテーテルインターベンション術(PCI)、および冠動脈バイパス術(CABG)を抽出した。高コレステロール血症に対する薬物治療は、心血管リスクを低下させるために第一選択薬をスタチンとし、スタチン不耐容または最大耐用量のスタチンを使用しても、LDL-Cが目標域に入らない患者に対する第二選択薬をエゼチミブとしている[30]。そこで、本研究では、脂質異常症治療薬のフィブラート系治療薬などの治療薬については評価せずに、スタチン、エゼチミブ、およびPCSK9阻害薬の情報を抽出した。スタチンとエゼチミブの合剤(エゼチミブとアトルバスタチン、エゼチミブとロスバスタチン)の情報についても抽出した。エゼチミブとピタバスタチンの合剤が2022年11月に発売されているが、分析対象データが2021年3月までであったため両剤に関する情報は含まれなかった。

3. 調査項目

調査項目は、患者の基本的な情報(起算日時点の年齢、性別)、生活習慣病(脂質異常症、糖尿病、高血圧症)の治療薬、心血管イベント(虚血性心疾患、心筋梗塞、脳梗塞、脳出血)、PCI、およびCABGとした。参考として、

起算日から3ヶ月間前後, 3~12ヶ月前後のPCI/CABG手術の有無についても調査した。

個別医薬品コード (YJコード) は, 薬価基準収載医薬品コードをもとに設定された12桁の英数字からなる個別の医薬品コードである。薬価基準収載医薬品コードは, 告示される一般名に対して1つのコードしか付与されないのに対して, YJコードは統一名収載品目の個々の商品にも別々のコードが付与される。YJコードの左から7桁は, 薬効分類番号 (4桁), 投与経路および成分 (3桁) を示している。本研究の対象となったスタチン, エゼチミブ, PCSK9阻害薬には複数の規格があるため, YJコードを用いて薬剤の特定を行った。薬剤特定に使用したYJコードを表A-1と表A-2に示す。

生活習慣病などの疾患名は, 傷病名コードをICD-10コードに変換して特定を行った。なお, 家族性高コレステロール血症ホモ接合体患者を確実に除外するために, ICD-10コードE780に加えて「ホモ」が含まれている患者を目視で確認した。使用したICD-10コードを表A-3に示す。

脂質異常症を含む生活習慣病は, 治療の継続が必要になる。一方で, 患者の自覚症状が乏しく, 患者が治療を中断する可能性がある。そこで, post-index 期間にPCSK9阻害薬もしくはエゼチミブが, 推定処方日数の最終日から3ヶ月以上処方記録がない場合を「中断」と定義して調査した。

4. 統計解析

PCSK9群とエゼチミブ最大耐用量スタチン併用群との患者背景について, 年齢は平均値と標準偏差, それ以外の項目は各群全体の患者数に占める割合 (%) を算出した。Pre-index 期間とpost-index 期間におけるPCSK9群とエゼチミブ最大耐用量スタチン併用群との両群比較には, χ^2 乗検定を用いた。なお, 本研究のデータ処理には, 統計解析パッケージStata (version15) を用いて行った。全ての統計解析において, 有意水準は0.05とした。

III. 結果

1. 患者背景

解析対象集団から, YJコードを用いてエゼチミブ, スタチン, およびPCSK9阻害薬が特定できたのは, PCSK9群184人, エゼチミブ最大耐用量スタチン併用群1,307人だった。解析対象集団の患者背景を表1に示した。平均年齢は, PCSK9群74歳, エゼチミブ最大耐用量スタチン併用群71歳だった。男性の割合は, それぞれ57.1%, 60.5%だった。生活習慣病の現病歴は, 脂質異常症が, PCSK9群95.7%, エゼチミブ最大耐用量スタチン併用群98.2%と両群ともに最も高かった。Post-index 期間に死亡した患者は, PCSK9群0.5%, エゼチミブ最大耐用量スタチン併用群1.1%だった。

2. 生活習慣病治療薬の処方割合

起算日前後 (pre-index 期間, post-index 期間) における, スタチンと生活習慣病治療薬が処方されている患者数について表2に示した。Pre-index 期間では, PCSK9群146人 (79.3%), エゼチミブ最大耐用量スタチン併用群1,261人 (96.5%) にストロングスタチンが処方されていた ($p < 0.001$)。次いで, 抗血小板薬 (79.3% vs. 72.1%), カルシウム拮抗薬 (70.7% vs. 64.5%) の処方割合が高かった。Post-index 期間では, PCSK9群150人 (81.5%), エゼチミブ最大耐用量スタチン併用群1,110人 (84.2%) にストロングスタチンが処方されていた ($p = 0.360$)。エゼチミブ最大耐用量スタチン併用群は, ストロングスタチンの処方されている患者がPre-index 期間と比較して12.3%減少していた。PCSK9群では, 抗血小板薬 (83.2%), カルシウム拮抗薬 (73.4%) の処方割合が高く, エゼチミブの処方割合は, 48.4%であった。それ以外の薬は, 起算日前後 (pre-index 期間, post-index 期間) で処方割合に大きな変化はみられなかった。エゼチミブ最大耐用量スタチン併用群では, エゼチミブ (98.3%), 抗血小板薬 (73.2%), カルシウム拮抗薬 (60.0%) の処方割合が高かった。

表1 患者背景

| | PCSK9群 (N=184) | | エゼチミブ最大耐用量スタチン併用群 (N=1,307) | | p値 (χ^2 検定) |
|-------------------------------------|-------------------|---------------|--------------------------------|---------------|----------------------|
| 平均年齢, 歳 (SD) | 74.0 | (68.0 - 80.0) | 71.0 | (66.0 - 79.0) | 0.022 |
| 性別, 男性, n (%) | 105 | (57.1) | 1,098 | (60.5) | 0.370 |
| Pre-index 期間の生活習慣病の診療および治療状況, n (%) | | | | | |
| 脂質異常症 | 176 | (95.7) | 1,284 | (98.2) | 0.021 |
| 高血圧 | 161 | (87.5) | 1,115 | (85.3) | 0.430 |
| 糖尿病 | 111 | (60.3) | 811 | (62.1) | 0.650 |
| 家族性高コレステロール血症 | 23 | (12.5) | 146 | (11.2) | 0.590 |
| Post-index 期間の死亡, n (%) | | | | | |
| | 1 | (0.5) | 14 | (1.1) | 0.500 |

PCSK9: プロ蛋白転換酵素サブチリシン/ケキシシ9型

レセプトデータを活用したPCSK9阻害薬の処方実態に関する調査

表2 Pre-index 期間とPost-index 期間におけるHMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）と生活習慣病治療薬の処方状況

| | Pre-index 期間 | | | | p 値 | Post-index 期間 | | | | |
|---------------|--------------|--------|-----------------------|--------|---------|---------------|--------|-----------------------|--------|---------|
| | PCSK9 群 | | エゼチミブ最大耐用量 スタチン併用群 | | | PCSK9 群 | | エゼチミブ最大耐用量 スタチン併用群 | | |
| | (N=184) | | (N=1,307) | | | (N=184) | | (N=1,307) | | |
| | n | (%) | n | (%) | | n | (%) | n | (%) | |
| ストロングスタチン | 146 | (79.3) | 1,261 | (96.5) | < 0.001 | 150 | (81.5) | 1,100 | (84.2) | 0.360 |
| マイルドスタチン | 17 | (9.2) | 38 | (2.9) | < 0.001 | 17 | (9.2) | 38 | (2.9) | < 0.001 |
| エゼチミブ | 72 | (39.1) | 839 | (64.2) | < 0.001 | 89 | (48.4) | 1,285 | (98.3) | < 0.001 |
| 抗血小板薬 | 146 | (79.3) | 943 | (72.1) | 0.039 | 153 | (83.2) | 957 | (73.2) | 0.004 |
| カルシウム拮抗薬* | 130 | (70.7) | 843 | (64.5) | 0.100 | 135 | (73.4) | 784 | (60.0) | < 0.001 |
| ACE 阻害薬 | 106 | (57.6) | 742 | (56.8) | 0.830 | 104 | (56.5) | 740 | (56.6) | 0.980 |
| β 遮断薬** | 93 | (50.5) | 663 | (50.7) | 0.960 | 99 | (53.8) | 690 | (52.8) | 0.800 |
| 経口糖尿病治療薬 | 62 | (33.7) | 464 | (35.5) | 0.630 | 71 | (38.6) | 498 | (38.1) | 0.900 |
| 利尿薬 | 37 | (20.1) | 297 | (22.7) | 0.430 | 36 | (19.6) | 297 | (22.7) | 0.340 |
| 抗凝固薬 | 54 | (29.3) | 261 | (20.0) | 0.004 | 52 | (28.3) | 279 | (21.3) | 0.035 |
| ARB | 28 | (15.2) | 179 | (13.7) | 0.580 | 34 | (18.5) | 188 | (14.4) | 0.140 |
| インスリン注射薬 | 26 | (14.1) | 169 | (12.9) | 0.650 | 25 | (13.6) | 178 | (13.6) | 0.990 |
| α 遮断薬 | 33 | (17.9) | 169 | (12.9) | 0.063 | 31 | (16.8) | 194 | (14.8) | 0.480 |

*: ARB・カルシウム拮抗薬配合剤を含む, **: α β 遮断薬を含む

PCSK9: プロ蛋白転換酵素サブチリシン/ケキシシ9型, ACE阻害薬: アンジオテンシン変換酵素阻害薬, ARB: アンジオテンシン II 受容体拮抗薬

表3 Pre-index 期間とPost-index 期間とで虚血性心疾患の診療および治療状況

| | Pre-index 期間 | | | | p 値 | Post-index 期間 | | | | |
|---------|--------------|--------|-----------------------|--------|---------|---------------|--------|-----------------------|--------|---------|
| | PCSK9 群 | | エゼチミブ最大耐用量 スタチン併用群 | | | PCSK9 群 | | エゼチミブ最大耐用量 スタチン併用群 | | |
| | (N=184) | | (N=1,307) | | | (N=184) | | (N=1,307) | | |
| | n | (%) | n | (%) | | n | (%) | n | (%) | |
| 虚血性心疾患 | 147 | (79.9) | 961 | (73.5) | 0.064 | 157 | (85.3) | 995 | (76.1) | 0.005 |
| 心房細動 | 22 | (12.0) | 124 | (9.5) | 0.290 | 25 | (13.6) | 163 | (12.5) | 0.670 |
| 慢性動脈性虚血 | 70 | (38.0) | 429 | (32.8) | 0.160 | 82 | (44.6) | 518 | (39.6) | 0.200 |
| 心筋梗塞 | 36 | (19.6) | 279 | (21.3) | 0.580 | 30 | (16.3) | 263 | (20.1) | 0.220 |
| 脳梗塞 | 54 | (29.3) | 172 | (13.2) | < 0.001 | 52 | (28.3) | 172 | (13.2) | < 0.001 |
| 脳出血 | 1 | (0.5) | 7 | (0.5) | 0.990 | 1 | (0.5) | 12 | (0.9) | 0.610 |

PCSK9: プロ蛋白転換酵素サブチリシン/ケキシシ9型

表4 Pre-index 期間とPost-index 期間で、経皮的冠動脈カテーテルインターベンション（PCI）の手術を受けた患者数

| | PCSK9 群 (N=184) | | エゼチミブ最大耐用量スタチン併用群 (N=1,307) | | p 値 | |
|------|-----------------------------|-----|--------------------------------|-----|--------|---------|
| | n | (%) | n | (%) | | |
| 起算日前 | Pre-index 期間 (12 ヶ月以内) に手術 | 75 | (40.8) | 314 | (24.0) | < 0.001 |
| | 3 ヶ月以内に手術 | 52 | (28.3) | 162 | (12.4) | < 0.001 |
| | 3 ヶ月～12 ヶ月以内に手術 | 33 | (17.9) | 175 | (13.4) | 0.096 |
| | 3 ヶ月～12 ヶ月以内に再手術 | 10 | (5.4) | 23 | (1.8) | 0.002 |
| 起算日後 | Post-index 期間 (12 ヶ月以内) に手術 | 25 | (13.6) | 106 | (8.1) | 0.014 |
| | 3 ヶ月以内に手術 | 15 | (8.2) | 54 | (4.1) | 0.015 |
| | 3 ヶ月～12 ヶ月以内に手術 | 12 | (6.5) | 61 | (4.7) | 0.280 |
| | 3 ヶ月～12 ヶ月以内に再手術 | 2 | (1.1) | 9 | (0.7) | 0.550 |

PCSK9: プロ蛋白転換酵素サブチリシン/ケキシシ9型

3. 虚血性心疾患の診療・治療状況

起算日前後 (pre-index 期間, post-index 期間) で、虚血性心疾患の診療・治療状況の集計結果を表3に示した。PCSK9 群, エゼチミブ最大耐用量スタチン併用群ともに、起算日前後 (pre-index 期間, post-index 期間) で虚血性心疾患の診療および治療状況の割合に大きな変化はみられなかった。PCSK9 群とエゼチミブ最大耐用量スタチン併用群とで比較すると、pre-index 期間における虚血性心疾患はPCSK9 群 147 人 (79.9%), エゼチミブ最大耐用量スタチン併用群 961 人 (73.5%) で、有意な差はなかった ($p=0.064$)。Post-index 期間では、PCSK9

群 157 人 (85.5%), エゼチミブ最大耐用量スタチン併用群 995 人 (76.1%) でPCSK9 群の方が虚血性心疾患の患者割合が有意に高くなっていた ($p=0.005$)。

4. PCIとCABGの手術患者数

PCIを受けた患者数を表4に示した。Pre-index 期間にPCIを受けた患者は、PCSK9 群 75 人 (40.8%), エゼチミブ最大耐用量スタチン併用群 314 人 (24.0%) で、PCSK9 群の方が有意に多かった ($p<0.001$)。起算日前3 ヶ月～12 ヶ月以内に再手術を受けた患者においても、エゼチミブ最大耐用量スタチン併用群よりもPCSK9

表5 冠動脈バイパス手術 (CABG) を受けた患者数

| | PCSK9 阻害薬群 (N=184) | | エゼチミブ最大耐用量スタチン併用群 (N=1,307) | | p 値 | |
|------------------|-----------------------|-----|--------------------------------|-----|-------|-------|
| | n | (%) | n | (%) | | |
| Pre-index 期間 | 起算日前 12 ヶ月以内に手術 | 4 | (2.2) | 7 | (0.5) | 0.015 |
| | 起算日前 3 ヶ月以内に手術 | 0 | (0.0) | 2 | (0.2) | 0.600 |
| | 起算日前 3 ヶ月～12 ヶ月以内に手術 | 4 | (2.2) | 5 | (0.4) | 0.003 |
| | 起算日前 3 ヶ月～12 ヶ月以内に再手術 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | - |
| Post-index 期間 | 起算日後 12 ヶ月以内に手術 | 2 | (1.1) | 8 | (0.6) | 0.460 |
| | 起算日後 3 ヶ月以内に手術 | 1 | (0.5) | 4 | (0.3) | 0.600 |
| | 起算日後 3 ヶ月～12 ヶ月以内に手術 | 1 | (0.5) | 4 | (0.3) | 0.600 |
| | 起算日後 3 ヶ月～12 ヶ月以内に再手術 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | - |

PCSK9: プロ蛋白転換酵素サブチリシン/ケキシニン9型

表6 Post-index 期間にエゼチミブまたはPCSK9阻害薬の処方記録が3ヶ月以上なかった患者数

| | PCSK9 群 (N=184) | | エゼチミブ最大耐用量スタチン併用群 (N=1,307) | | p 値 |
|----------------|--------------------|--------|--------------------------------|-------|---------|
| 処方記録の中断 n, (%) | 82 | (44.6) | 0 | (0.0) | < 0.001 |

PCSK9: プロ蛋白転換酵素サブチリシン/ケキシニン9型

群の方が有意に多かった (5.4% vs. 1.8%, p=0.002). Post-index 期間では, PCSK9 群とエゼチミブ最大耐用量スタチン併用群それぞれ25人 (13.6%) と106人 (8.1%) で, PCSK9 群の方が有意に多かったが (p< 0.001), 起算日後3～12ヶ月以内に再手術を受けた患者は, 両群で有意な差はなかった (1.1% vs. 0.7%, p=0.550).

CABGを受けた患者数を表5に示した. Pre-index 期間にCABGを受けた患者は, PCSK9 群4人 (2.2%), エゼチミブ最大耐用量スタチン併用群7人 (0.5%) で, PCSK9 群の方が有意に多かった (p=0.015). Post-index 期間では, PCSK9 群とエゼチミブ最大耐用量スタチン併用群それぞれ2人 (1.1%) と8人 (0.6%) だった. 両群とも, 起算日後に再手術をした患者はいなかった.

5. Post-index 期間のPCSK9 阻害薬またはエゼチミブの中断

エゼチミブ最大耐用量スタチン併用群では, post-index 期間に3ヶ月以上エゼチミブの処方が中断された患者はいなかった. PCSK9 群では, 82人 (44.6%) の患者でPCSK9 阻害薬の中断が認められ, PCSK9 群の方が有意に多いことが確認された (p< 0.001). 集計の結果を表6に示す.

IV. 考察

本研究は, PCSK9 阻害薬の使用している患者の実態を把握することを目的に, 国民健康保険および後期高齢者医療制度のレセプトデータを活用し, 起算日前後 (pre-index 期間, post-index 期間) におけるPCSK9 阻害薬使用患者 (PCSK9 群) の実態調査を行った. PCSK9 阻害薬の使用患者をより鮮明に理解するために, ガイドライン上のPCSK9 阻害薬開始前のフェーズであるエゼチミブと最大耐用量スタチン併用患者 (エゼチミブ最大

耐用量スタチン併用群) も参考として抽出し比較した. その結果, PCSK9 群は, エゼチミブ最大耐用量スタチン併用群に比べて, 虚血性心疾患の有病率およびPCI割合が高かった. このことから, PCSK9 阻害薬は, 急性心筋梗塞の再発のリスクの高いハイリスク患者に使用される傾向があることが示唆された.

冠動脈疾患の一次予防・二次予防において, LCL-Cのコントロールは臨床で極めて重要な位置付けにある. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン[13]では, 急性冠症候群, 家族性高コレステロール血症, 糖尿病や冠動脈疾患とアテローム血栓性脳梗塞を合併しているハイリスク患者の二次予防におけるLCL-C管理目標値は, 70 mg/dL以下とすることが推奨されている. 本研究の結果では, PCSK9 群の約80%の患者で虚血性心疾患を有病しており, 脳梗塞もエゼチミブ最大耐用量スタチン併用群に比べて有意に高かった (29.3% vs. 13.2%, p<0.001). また, 約40%の患者が起算日前にPCIを受けており, PCSK9 阻害薬は, ハイリスク患者に使用されていることが示された. スタチンにPCSK9 阻害薬の追加投与は, FOURIER 試験[14]により, LDL-Cをおよそ60%低下させることが示されており, 冠動脈疾患患者だけでなく, 非心原性脳梗塞や末梢動脈疾患を合併した患者においても, 心血管イベント発生を抑制することが報告されている[14,31]. これらの臨床的根拠から, 臨床現場では, PCSK9 阻害薬の強力なLDL-C低下効果を期待して, ハイリスク患者に使用されていると考えられた.

PCSK9 阻害薬は, LDL-Cを著しく低下させることが可能となり, ハイリスク患者でのイベント抑制効果がある[14]ことが示された. 一方で, 2～4週間ごとの皮下投与が必要であり, 薬価も高額で患者負担が大きい. 本研究では, PCSK9 阻害薬処方後のpost-index 期間に, PCSK9 阻害薬を中断した患者が44.6%いることが確認された. 循環器疾患では, アドヒアランスの差が3年以

上後の累積死亡率に統計的有意な差があることが示されており[32], 治療の継続はLDL-Cをコントロールする上で重要な要因である。PCSK9阻害薬を中止した理由のひとつとして、薬価が高いということが考えられる。欧米の冠動脈疾患患者で家族性高コレステロール血症患者を対象に、PCSK9阻害薬とスタチンとの併用療法について、the Cardiovascular Disease Policy Modelを用いて行った費用効果分析[16]では、PCSK9阻害薬の薬価を71%下げないと費用に見合った効果が得られないと報告した。費用効果分析は、効果指標としてQALYを用いる。日本人の家族性高コレステロール血症患者を対象に、PCSK9阻害薬とスタチンとの併用療法に関する費用効果分析を行なった研究でも、1QALYを獲得するために1,350万円の費用がかかり、費用対効果が低かった[22]。米国では、費用効果分析の結果を受けて薬価の再検討が行われたが、日本では行われていない。

心理的な理由のため、高額な薬剤は予防を目的とした使用がされにくい可能性がある。医療者は、予防目的で高額な薬剤を選択するよりも、長期的にLDL-Cを管理するためのスタチンの利用を優先する傾向があり、高額な治療薬の選択には躊躇する可能性がある。予防を目的として高額な薬剤の使用を躊躇することは、心理的には理解できる。一方で、心筋梗塞の再発を発症した際の、経済的・社会的損失は大きい。医療者は、発症した急性期疾患治療だけでなく、基礎疾患の疾病管理に目を向けて最新のエビデンスを日常診療に活かしていかなければならない。治療中断が患者からの申し出である場合には、医療者は患者の中断の理由が経済的負担によるものか、あるいは内的要因（たとえば体調の良さ）によるものかを的確に判断する必要がある。高コレステロール血症の診療は定期的かつ長期的に持続し、併存疾患も多く複数の薬剤の服薬が必要になることが多い。明確な根拠に基づいた適正な薬価の再検討が、より現実的な方策であるかもしれない。

V. 本研究の限界と課題

本研究において、次のような限界点が挙げられる。本研究では電子化されたレセプトデータを対象に独自のデータベースを構築した。レセプトデータは、データコードが全国的に標準化されている。ただし、健康保険組合の種類により、構成年齢が大きく異なる。例えば、健康保険組合は、被保険者が定年に達する年齢付近から加入者数が減少し、75歳以上になると後期高齢者制度に移行するため、75歳以上のデータは含まれない。本研究では、国民健康保険および後期高齢者医療制度の被保険者を対象としたレセプトデータを使用したため、高齢者の割合が高い。また、国民健康保険は、社会保険健康組合や後期高齢者医療制度に加入していない住民を対象にした医療保険制度である。対象者は、自営業等に就事している人、退職して健康保険組合を辞めた人などであり、

年齢構成が、社会保険健康保険組合とは異なる。また、高コレステロール血症患者（ヘテロ）は、未治療であれば男性で30～50歳、女性であれば50～70歳の間に心血管イベントを発症することが多い[33]。そのため、本研究で得られた心血管イベントの発症率は、健康保険組合などの年齢構成が異なるレセプトデータを使用して同様の分析を行った場合と比較して、過小評価されている可能性がある。

次に、本研究の結果は、6年間のみのデータを解析した限定的な結果である。また、介入前後の対象者の単純比較にとどめ、心血管既往歴の有無などの共変量を調整した比較を実施していない。したがって、本研究で認められた群間差は、治療効果を評価するものではない。また、エゼチミブ最大耐用量スタチン併用群にはpre-index期間にエゼチミブの既存使用者（prevalent user）が混在する。そのため、エゼチミブによるイベントを誘導する期間は、PCSK9群とは異なる。本研究では、PCSK9阻害薬が処方された患者像を把握することを目的にしていたため、prevalent user biasについては考慮しなかった。

第三に、本研究では、LDL-C値を直接把握することができなかった。そのため、両群を比較する際に重症度が異なる可能性がある。また、スタチンの使用状況だけでなく合併症などを含めた広範な記述を行うことに主眼を置いたため、スタチンについては使用の有無を示すにとどめた。しかし、スタチンの治療が必要にも関わらず、スタチン服用困難（不耐）例は、一定程度存在する。レセプトからスタチン服用に伴う有害事象を把握することが困難であったことから、本研究では「スタチン不耐」は考慮しなかった。今後は、PCSK9阻害薬の使用実態を評価する上で、PCSK9阻害薬が処方されるに至る過程におけるスタチンの使用状況についても把握する研究が期待される。

VI. まとめ

国民健康保険および後期高齢者医療制度の被保険者を対象としたレセプトデータの分析結果から、PCSK9阻害薬はエゼチミブ最大耐用量スタチン併用群と比較して、リスクの高い患者に使用されていることが示された。また、PCSK9阻害薬を中断した割合が約45%と高かった。因果関係までは言及できないが、PCSK9阻害薬による治療が患者側の経済的負担になっていることや、医療者側が高価な薬剤を予防的に使用することを躊躇した可能性が示唆される。近い将来、高薬価な高コレステロール治療薬の上市が予想される。今後、費用対効果に優れた患者像を特定する研究や、より適正な薬価の検討が期待される。

謝辞

本研究を実施するにあたり、産業医科大学医学部第2

内科学の宮本太郎先生には臨床的な観点から多大なるご助言を賜りましたこと, 厚く御礼申し上げます。

利益相反

開示すべき利益相反はない。

補足 (Appendix) URL

[表A-1](#), [表A-2](#), [表A-3](#);
<https://www.niph.go.jp/journal/data/72-5/202372050010ap01.pdf>

参考文献

- [1] 厚生労働省. 令和3年(2021)人口動態統計(確定数). Ministry of Labour and Welfare. [Reiwa 3 nen (2021) jinko dotai tokei (kakuteisu).] <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei21/index.html> (in Japanese) (accessed 2023-9-24)
- [2] 一般社団法人日本循環器学会循環器疾患診療実態調査. 循環器疾患診療実態調査 (JROAD) 報告書 (2021年実施・公表) 報告書 Web版. Junkanki Shikkan Shinryo Jittai Chosa, The Japanese Circulation Society. [JROAD (The Japanese Registry Of All cardiac and vascular Diseases), 2021 nen jisshi / kohyo hokokusho Webban.] https://www.j-circ.or.jp/jittai_chosa/media/jittai_chosa2020web_1.pdf (in Japanese)(accessed 2023-9-24)
- [3] Ishihara M, Nakao K, Ozaki Y, Kimura K, Ako J, Noguchi T, et al. Long-term outcomes of non-ST-elevation myocardial infarction without creatine kinase elevation: The J-MINUET study. *Circ J*. 2017;81(7):958–965. doi: 10.1253/circj.CJ-17-0033
- [4] Imamura T, Doi Y, Arima H, Yonemoto K, Hata J, Kubo M, et al. LDL cholesterol and the development of stroke subtypes and coronary heart disease in a general Japanese population: the Hisayama study. *Stroke*. 2009;40(2):382–388. doi: 10.1161/STROKEA-HA.108.529537
- [5] Noda H, Iso H, Irie F, Sairenchi T, Ohtaka E, Doi M, et al. Low-density lipoprotein cholesterol concentrations and death due to intraparenchymal hemorrhage: the Ibaraki Prefectural Health Study. *Circulation*. 2009;119(16):2136–2145. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.795666
- [6] Noda H, Iso H, Irie F, Sairenchi T, Ohtaka E, Ohta H. Gender difference of association between LDL cholesterol concentrations and mortality from coronary heart disease amongst Japanese: The Ibaraki Prefectural Health Study. *J Intern Med*. 2010;267(6):576–587. doi: 10.1111/j.1365-2796.2009.02183.x
- [7] Imano H, Noda H, Kitamura A, Sato S, Kiyama M, Sankai T, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and risk of coronary heart disease among Japanese men and women: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Prev Med (Baltim)*. 2011;52(5):381–386. doi: 10.1016/j.ypmed.2011.02.019
- [8] Yokokawa H, Yasumura S, Tanno K, Ohsawa M, Onoda T, Itai K, et al. Serum low-density lipoprotein to high-density lipoprotein ratio as a predictor of future acute myocardial infarction among men in a 2.7-year cohort study of a Japanese Northern rural population. *J Atheroscler Thromb*. 2011;18(2):89–98. doi: 10.5551/jat.5215
- [9] Okamura T, Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Miyamoto Y, Yoshimasa Y, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol and the incidence of cardiovascular disease in an urban Japanese cohort study: The Suita study. *Atherosclerosis*. 2009;203(2):587–592. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.07.020
- [10] Kita T. Coronary heart disease risk in Japan - An East/West divide? *Eur Hear Journal, Suppl*. 2004;6(A):8–11.
- [11] Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: Executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):3168–3209. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.002
- [12] Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455
- [13] 一般社団法人日本動脈硬化学会. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022年版. Japan Atherosclerosis Society. [Domyaku kokasei shikkan yobo guideline 2022 nenban.] https://www.j-athero.org/jp/wp-content/uploads/publications/pdf/GL2022_s/jas_gl2022_3_230210.pdf (in Japanese)(accessed 2023-10-10)
- [14] Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713–1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664.
- [15] Gandra SR, Villa G, Fonarow GC, Lothgren M, Lindgren P, Somaratne R, et al. Cost-effectiveness of

- LDL-C lowering with evolocumab in patients with high cardiovascular risk in the United States. *Clin Cardiol.* 2016;39(6):313–320. doi: 10.1002/clc.22535.
- [16] Kazi DS, Moran AE, Coxson PG, Penko J, Ollendorf DA, Pearson SD, et al. Cost-effectiveness of PCSK9 inhibitor therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia or atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA.* 2016;316(7):743–753. doi: 10.1001/jama.2016.11004.
- [17] Arrieta A, Page TF, Veledar E, Nasir K. Economic evaluation of PCSK9 inhibitors in reducing cardiovascular risk from health system and private payer perspectives. *PLoS One.* 2017;12(1):1–14. doi: 10.1371/journal.pone.0169761.
- [18] Fonarow GC, Keech AC, Pedersen TR, Giugliano RP, Sever PS, Lindgren P, et al. Cost-effectiveness of evolocumab therapy for reducing cardiovascular events in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol.* 2017;2(10):1069–1078. doi: 10.1001/jamacardio.2017.2762.
- [19] Korman M, Wisløff T. Modelling the cost-effectiveness of PCSK9 inhibitors vs. ezetimibe through LDL-C reductions in a Norwegian setting. *Eur Hear J Cardiovasc Pharmacother.* 2018;4(1):15–22. doi: 10.1093/ehjcvp/pvx010.
- [20] Villa G, Lothgren M, Kutikova L, Lindgren P, Gandra SR, Fonarow GC, et al. Cost-effectiveness of evolocumab in patients with high cardiovascular risk in Spain. *Clin Ther.* 2017;39(4):771–786.e3. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.02.011.
- [21] Fonarow GC, Van Hout B, Villa G, Arellano J, Lindgren P. Updated cost-effectiveness analysis of evolocumab in patients with very high-risk atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol.* 2019;4(7):691–695. doi: 10.1001/jamacardio.2019.1647.
- [22] Kodera S, Morita H, Kiyosue A, Ando J, Takura T, Komuro I. Cost-effectiveness of PCSK9 inhibitor plus statin in patients with triple-vessel coronary artery disease in Japan. *Circ J.* 2018;82(10):2602–2608. doi: 10.1253/circj.CJ-17-1455.
- [23] Kiyosue A, Yasuda S, Tomura A, Usami M, Arai H. Safety and effectiveness of alirocumab, a proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitor, in patients with familial or non-familial hypercholesterolemia - a post-marketing survey (J-POSSIBLE). *Circ J.* 2023;87(6):834–846. doi: 10.1253/circj.CJ-22-0445.
- [24] アステラス・アムジェン・バイオフーマ株式会社, アステラス製薬株式会社. ヒト抗PCSK9モノクローナル抗体製剤レパサー®皮下注140mgシリンジ・ペン「市販直後調査」結果のお知らせ. Astellas Amgen Biopharma, Inc., Amgen Inc. [Hito koPCSK9 monoclonal kotai seizai Repatha® hikachu 140 mg syringe/pen “shihan chokugo chosa” kekka no oshirase.] https://amn.astellas.jp/content/jp/amn/jp/ja/common/pdfviewer.html/content/dam/jp/amn/jp/ja/di/doc/Pdfs/DocNo201702171_y.pdf (in Japanese)(accessed 2023-10-10)
- [25] 厚生労働省保険局. 医療保険者によるデータヘルス/予防・健康づくり. Health Insurance Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare. [Iryo hokenja niyuru data health: yobo/kenko zukuri.] https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryoyou/hokenjigyoyou/index.html (in Japanese)(accessed 2023-10-10)
- [26] 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 最適使用推進ガイドライン エボロクマブ(遺伝子組み換え)(販売名:レパサー皮下注140mgペン, レパサー皮下注420mgオートミニドザー). Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. [Saiteki shiyu suishin guideline evolocumab (idenshi kumikae) (hanbaimei: Repartha hikachu 140 mg pen, Repartha hikachu 420 mg auto mini-dosers).] <https://www.pmda.go.jp/files/000265453.pdf> (in Japanese)(accessed 2023-10-10)
- [27] ヴィアトリス製薬株式会社. HMG-CoA還元酵素阻害剤 日本薬局方アトルバスタチンカルシウム錠 アトルバスタチン錠5mg・10mg, リピトール錠5mg・10mg. Viatris Inc. [HMG-CoA kangen koso sogaizai Nihon yakkyokuho Atorvastatin calcium tables Atorvastatin tables 5 mg/ 10 mg, Lipitor 5mg/ 10mg.] <https://www.viatris-e-channel.com/news/pdf/UAR38N001A.pdf> (in Japanese)(accessed 2023-10-10)
- [28] アストラゼネカ株式会社. 医薬品インタビューフォーム HMG-CoA還元酵素阻害剤 日本薬局方ロスバスタチンカルシウム錠 ロスバスタチンカルシウム口腔内崩壊錠 クレストール錠2.5mg, クレストール錠5mg, クレストールOD錠2.5mg, クレストールOD錠5mg. AstraZeneca Inc. [Iyakuhin interview form HMG-CoA kangen koso sogaizai Nihon yakkyokuho rosubastatin calcium tablets rosvastatin calcium kokunai hokaijo crestor jo 2.5 mg, crestor jo 5 mg, crestor OD jo 2.5 mg, crestor OD jo 5 mg.] https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/2189017F1022_1_30/?view=frame&style=X-ML&lang=ja (in Japanese)(accessed 2023-10-10)
- [29] 興和株式会社. HMG-CoA還元酵素阻害剤 日本薬局方ピタバスタチンカルシウム錠 リバロ錠1mg, リバロ錠2mg, リバロ錠4mg. Kowa Company, Ltd. [HMG-CoA kangen koso sogaizai Nippon yakkyokuho pitabastatin calcium tablets / Livaro tablets 1 mg / Livaro tablets 2 mg / Livaro tablets

- 4 mg.] https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/270072_2189016F1028_1_38#HDR_ContraIndications (in Japanese)(accessed 2023-10-10)
- [30] 公益社団法人日本医師会. 超高齢社会におけるかかりつけ医のための適正処方の手引き 4.脂質異常症. Japan Medical Association. [Chokoreika shakai ni okeru kakaritsukei no tameno tekisei shoho no tebiki.] https://www.med.or.jp/dl-med/chiiki/tebiki/R0201_shohou_tebiki4.pdf (in Japanese)(2023-10-10)
- [31] Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, Kanevsky E, et al. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the FOURIER Trial (further cardiovascular outcomes research with PCSK9 inhibition in subjects with elevated risk). *Circulation*. 2018;137(4):338–350. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032235.
- [32] Takura T, Hirano Goto K, Honda A. Development of a predictive model for integrated medical and long-term care resource consumption based on health behaviour: application of healthcare big data of patients with circulatory diseases. *BMC Med*. 2021;19(1):1–16. doi: 10.1186/s12916-020-01874-6.
- [33] 斯波真理子, 荒井秀典, 大村寛敏, 岡崎啓明, 杉山大典, 多田隼人, et al. 日本動脈硬化学会 FH 診療ガイドライン作成委員会. 成人家族性高コレステロール血症診療ガイドライン 2022. Shiba M, Arai H, Omura H, Okazaki H, Sugiyama D, Tada H, et al. FH Shinryo Guideline Sakusei Inkai, Japan Atherosclerosis Society. [Seijin kazokusei ko cholesterol kessho shinryo guideline 2022.] https://www.j-athero.org/jp/wp-content/uploads/publications/pdf/JAS_FH_GL2022.pdf (in Japanese)(accessed 2023-10-10)