目次

1. 緒言 2
1.1 薬剤クラス 3
1.2 作用機序 4
1.3 予定する適応症 4
参考文献 5

1. 緒言

ロミタピドメシル酸塩（以下「本剤」）は、低密度リポ蛋白コレステロース（LDL-C）の著しい上昇を特徴とする希少な常染色体優性遺伝疾患であるホモ接合体家族性高コレステロール血症（HoFH）に対し、他の脂質低下療法と併用する薬剤として開発された。この疾患は、LDL 受容体（LDL-R）遺伝子変異もしくは LDL-R の細胞内取り込み・再利用経路に関与する他の遺伝子変異のホモ接合体又は複合ヘテロ接合体により LDL-R 機能が損なわれることにより発症する。アポリポたん白 B（アポ B）、プロ蛋白転換酵素サブチリシン／ケキシン 9 型（PCSK9）、常染色体劣性高コレステロール血症（ARH）LDL-R アダプタータンパク質(Hegele, 2001 *Am J Hum Genet;* Marais, 2004 *Clin Biochem Rev*)など他の遺伝子の変異が LDL-R の機能又は発現に影響するか LDL-R に対する LDL の結合性に悪影響を及ぼす場合に生じる。より頻度が高く重症度の低いヘテロ接合体家族性高コレステロール血症（HeFH）の推定有病率が 500 分の 1 であることから(Goldstein, 2001 The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease)、これまでの報告に基づき LDL-R の両方の対立遺伝子に異常が生じる（ホモ接合体）確率は 100 万分の 1 と推定されている(Raal, 2012 *Atherosclerosis*)。しかしこの推定は、心筋梗塞後の生存者からなる小規模コホートの血縁者における常染色体優性高コレステロール血症の頻度に基づいて HeFH の有病率を推定した 1973 年の研究に基づいている(Goldstein, 1973 *J Clin Invest*)。その後の報告からは、HeFH の有病率、ひいては HoFH の有病率はこれまで考えられているよりも高い可能性が示唆されている。選別していない一般集団における最近のデータによれば、HeFH の有病率は 200 分の 1 程度と推定される(Cuchel, 2014 *Eur Heart J;* Nordestgaard, 2013 *Eur Heart J;* Sjouke, 2014 *Eur Heart J*)。これらのデータを外挿すると HoFH の有病率は 100 万分の 6 程度と推定される。ただし、有病率に関するデータは蓄積しつづけており、一般患者集団ではこうした推定値も過小評価又は過大評価されている可能性がある。また、創始者効果によって特定集団内での HoFH の有病率が上昇し、特定の地域では HoFH の有病率が人口統計学的特性に大きく左右される可能性もある。上述したような遺伝子異常によって血中 LDL-C 値が極度に上昇する結果、極早期の心血管疾患（CVD）や早期の心臓関連死につながる。

HoFH 患者における CVD の発症及び重症化には LDL-C 高値が中心的役割を果たすことの証拠として、LDL-R 欠損型 HoFH 患者（LDL-C 値が 400～600 mg/dL）よりも LDL-C 値が高い LDL-R 陰性 HoFH 患者（750 mg/dL を上回ることも多い）では重度 CVD の発症年齢が、かなり若いことが報告されている(Goldstein, 2001 The Metabolic & Molecular Bases of Inherited

Disease)。このように脂質濃度が非常に高い場合、肘、膝、臀部などの皮下に黄色腫が生じる。腱や眼の角膜周囲にコレステロールの沈着が起き、最も重要なこととしては、アテローム動脈硬化性心血管疾患の早期発症につながる。治療しなければ HoFH 患者の大半が 20 歳前にアテローム動脈硬化性心血管疾患を発症し、一般に 30 歳よりも長生きすることはない。

HoFH の治療法としては食事制限の他に、コレステロール合成阻害薬（スタチン）やコレステロール／胆汁酸吸収阻害薬など承認済み脂質低下薬が併用される。残念ながら、HoFH 患者はこうした既存の薬物治療にあまり応答しないことが多い。スタチンは高コレステロール血症の標準治療であるが、コレステロール合成を阻害し、肝臓での LDL-R の発現を高めて血中 LDL-C を低下させることから、LDL-R が全くないか欠損している患者に対してはほとんど効果がない。

現在使用可能な治療薬では HoFH 患者の LDL-C を十分に低下させることができないため、機械的ろ過により血液から脂質を除去する LDL－アフェレーシスの実施が必要となることが多い。この方法は有効だが LDL-C は再蓄積するため、1～2 週間間隔で頻繁に実施する必要がある。アフェレーシスによってアテローム動脈硬化症の発症を遅らせることはできるが、労力を要するうえ実施可能な場所も限定されリスクも伴い、実施が困難な場合がある。また、HoFH 患者への肝移植では LDL-C は大幅に低下するが、大きなリスクを伴う。

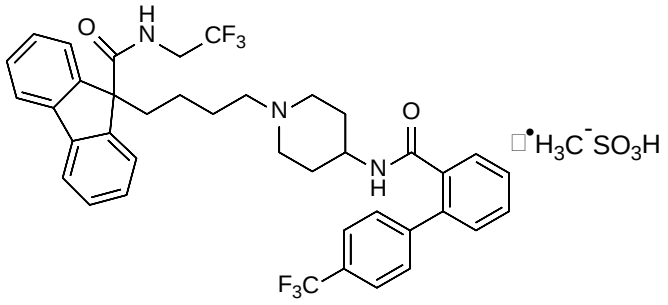
現在行われている薬物療法及びそれ以外の療法の欠点を考えると、未だ満たされないニーズに対応するために革新的かつ補完的な脂質低下機序を有する HoFH の新たな治療法が必要である。本剤は HoFH 治療に大きな進歩をもたらすものと考えられる。

1.1 薬剤クラス

本剤はミクロソームトリグリセリド転送タンパク質（MTP）を強力かつ選択的に阻害する脂質代謝改善薬である。

ロミタピドメシル酸塩の化学構造を図 1 に示す。

図 1：ロミタピドメシル酸塩の化学構造



1.2 作用機序

MTP は小胞体内腔に存在する細胞内脂質転送たん白質であり、個々の脂質分子の膜への結合及び膜間転送に関与する。MTP は肝臓及び腸内におけるリポたん白質の会合に主要な役割を担っている。本剤は MTP を阻害することによってリポたん白質の放出を抑え、コレステロールやトリグリセリドなどの血中脂質濃度を下げる。本剤は他の脂質低下薬（スタチン系薬剤、胆汁酸捕捉剤、コレステロール吸着阻害剤など）とは異なる作用機序を有する。この特徴的な作用機序は他の脂質低下薬の作用機序に対して相互補完的である。

1.3 予定する適応症

本剤は、ホモ接合体家族性高コレステロール血症患者に対して、LDL アフェレーシス実施の有無にかかわらず食事療法及びその他の脂質低下薬との併用で長期間使用することを想定している。

推奨用量は 5 mg～40 mg、1 日 1 回経口投与する。推奨開始用量は 5 mg で、1 日 1 回、2 週間経口投与する。その後、少なくとも 4 週間間隔で 10 mg、20 mg、40 mg と増量することができ、最大用量は 1 日 1 回、40 mg とする。この増量方法は、患者ごとに至適用量を確認し、有効性を最大限に発揮しつつ胃腸系の副作用を抑えるために設定している。

参考文献

1. Cuchel, M., et al. (2014). "Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society." Eur Heart J 35(32): 2146-2157.

2. Goldstein, J. L., et al. (2001). Familial Hypercholesterolemia. New York, McGraw-Hill.

3. Goldstein, J. L., et al. (1973). "Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia." J Clin Invest 52(7): 1544-1568.

4. Hegele, R. A. (2001). "Monogenic dyslipidemias: window on determinants of plasma lipoprotein metabolism." Am J Hum Genet 69(6): 1161-1177.

5. Marais, A. D. (2004). "Familial hypercholesterolaemia." Clin Biochem Rev 25(1): 49-68.

6. Nordestgaard, B. G., et al. (2013). "Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease - Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society." Eur Heart J.

7. Raal, F. J. and R. D. Santos (2012). "Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment." Atherosclerosis 223(2): 262-268.

8. Sjouke, B., et al. (2014). "Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome." Eur Heart J.