略号一覧

略称・略号	省略していない表現又は定義	日本語
HoFH	Homozygous familial hypercholesterolemia	ホモ接合体家族性高コレステロール血症
LA	Lipoprotein apheresis	リポたん白質アフェレシス
LDL-C	Low density lipoprotein cholesterol	低比重リポたん白質コレステロール
LDLR	Low density lipoprotein receptor	低比重リポたん白質受容体
LLT	lipid lowering therapy	脂質低下療法
MTP	Microsomal triglyceride transfer protein	ミクロソームトリグリセリド転送たん白

1. 緒言

ロミタピドメシル酸塩は、非常に稀な生命を脅かす遺伝性代謝疾患であるホモ接合体家族性高コレステロール血症（HoFH）患者に対する他の脂質低下療法（LLT）と併用する薬剤として開発された。HoFH は、低比重リポたん白質受容体（LDLR）の 2 つの対立遺伝子の変異によって引き起こされ、その結果、血液中に低比重リポたん白質コレステロール（LDL-C）が蓄積する。HoFH の世界的な有病率は、2023 年版の European Atherosclerosis Society の臨床ガイダンス（Cuchel, 2023 *Eur Heart J*）で 25 万人あたり 1 人から 36 万人あたり 1 人と推定されており、新規症例は世界で 23,000 例と推定されている（Tromp, 2022, *Lancet*）。従来 HoFH の有病率は一般人口の 100 万人に 1 人とされていたが、近年の分子遺伝学的研究により、家族性高コレステロール血症は従来の予想よりも高い頻度であることが明らかとなり、現在では日本を含む多くの国で、HoFH の有病率は 17 万人～30 万人に 1 人と推定されている（Nohara, 2021, J *Atheroscler Thromb*）。本剤は 2012 年に米国（Juxtapid®）で、2013 年に欧州（Lojuxta®）で、HoFH 成人患者を対象にリポたん白質アフェレシス（LA）の有無にかかわらず、低脂肪食及び他の LLT の補助療法として初めて承認された。日本では 2016 年に承認されている。日本では 2013 年 9 月に希少疾病用医薬品指定を受けた。

一般的に HoFH 患者では、未治療の場合、総コレステロール値が 500 mg/dL（12.9 mmol/L）を超えている。脂質濃度が非常に高い場合、アキレス腱の肥厚や肘や瞼にコレステロールが沈着した隆起（黄色腫）が出現するという特徴がある。また，LDL-C の蓄積により動脈硬化が進行し早発性冠動脈疾患（心筋梗塞、狭心症）のリスクが高くなり、生命予後が著しく低下する。未治療の場合、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、一般的に 30 歳を超えて長生きすることが困難となる。

LDLR をコードする遺伝子には約 900 の変異が知られており、HoFH の遺伝子診断は臨床レベルでは困難である。そのため、HoFH は血漿中 LDL-C 値、高コレステロール血症の家族歴、早期のアテローム動脈硬化性心血管疾患の有無に基づいて臨床的に診断される。本邦では、HoFH 小児患者に対して、小児家族性高コレステロール血症診療ガイドラインフォーカスアップデート 2025（日本小児科学会 日本動脈硬化学会、2025）の診断フローチャート（M2.5 1.3.2 項 Figure 1）に従い、診断されている。

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の LDLR 依存性の LLT が併用される。しかしながら、HoFH 患者では、これら既存の薬物治療に反応が見られないことが多い。スタチンは高コレステロール血症の標準治療である。しかし、スタチンはコレステロール合成を阻害し、肝臓での LDLR の発現を上昇させ、血中 LDL-C を低下させる作用機序であることから、LDLR が完全に欠損している又は LDLR 活性がわずかに残っている患者に対する効果があまり見られない。現在使用可能な薬物療法で治療を行っても、LDL-C 値の十分なコントロールが得られない場合には、速やかな LA が推奨されている（日本小児科学会 日本動脈硬化学会、2025）。アフェレシスは LDL-C 低下に有効であるものの、LDL-C は再蓄積するため、1～2 週間間隔で実施する必要がある。LA 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ものの、LA の実施には、費用、アクセスの多様性、患者の生活の質に影響する処置の頻度及び処置時間に課題がある。また、肝移植は LDL-C を大幅に低下させるものの、手術に伴う侵襲性や長期的な免疫抑制剤の服用など大きなリスクを伴う。

現在の薬物療法及び非薬物療法の効果には限界があることから、新たな作用機序を持ち、既存治療と相補的に作用する LLT が求められている。特に、現時点では、HoFH 小児患者に対しては、日本で承認された LDLR に依存しない薬物療法は限られており、学会や患者会からの本剤の小児の適応

追加への強い要望がある。本剤の HoFH 小児患者での適応を追加取得するため、HoFH 成人患者での承認取得後に、一定の LLT を受けている HoFH 小児患者での本剤の安全性及び有効性の評価を目的とし、APH-19 試験を 2020 年 12 月に開始した。

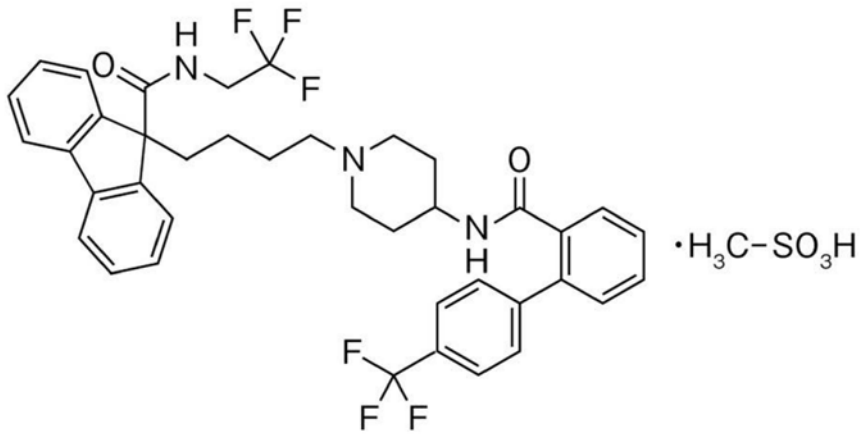
1.1 本薬の分類

本薬はミクロソームトリグリセリド転送たん白（MTP）を強力かつ選択的に阻害する脂質代謝改善薬である。

化　学　名（日本名）：	*N*-(2,2,2-トリフルオロエチル)-9-[4-({4-[4'-(トリフルオロメチル)ビフェニル-2-イル]カルボキサミド}ピペリジン-1-イル)ブチル]-9*H*-フルオレン-9-カルボキサミド　一メタンスルホン酸塩
化　学　名（英　名）：	*N*-(2,2,2-Trifluoroethyl)-9-[4-({4-[4'-(trifluoromethyl)biphenyl-2-yl]carboxamido}piperidin-1-yl)butyl]-9*H*-fluorene-9-carboxamide monomethanesulfonate

ロミタピドメシル酸塩の化学構造を Figure 1 に示す。

Figure 1: ロミタピドメシル酸塩の化学構造



ロミタピドメシル酸塩は、以前は BMS-201038 及び AEGR-733 として知られていた。本申請全体を通して、試験のタイトルの場合を除き、BMS-201038 及び AEGR-733 の代わりに「ロミタピド」の語を使用し、原文のままとする。

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。本薬は 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。本薬は他の LLT（スタチン系薬剤、胆汁酸捕捉剤、コレステロール

吸収阻害剤など）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 LLT の作用機序に対して相互補完的である。

1.3 予定する用法用量

本剤は、HoFH 患者に対して、LA 実施の有無にかかわらず食事療法及びその他の LLT との併用で長期間使用することを想定している。

日本人 HoFH 小児患者に対する推奨用法・用量を、以下のように提案する。

【ジャクスタピッドカプセル小児用2 mg】

通常、2歳以上18歳未満の患者には、1日1回夕食後2時間以上あけて、ロミタピドとして下表のとおり年齢に応じた用量を経口投与する。忍容性に問題がなく、効果不十分な場合には、下表のとおり4週間（2歳以上11歳未満の初回増量は8週間）以上の間隔をあけて段階的に増量することができる。

年齢	用量（mg）					
	投与開始					最大用量
	1～4週	5～8週	9～12週	13～16週	17週以降	
2歳以上11歳未満	2	2	5	10	20	20
11歳以上16歳未満	2	5	10	20	40	40
16歳以上18歳未満	5	10	20	40	40	40

【ジャクスタピッドカプセル5 mg、同カプセル10 mg、同カプセル20 mg】

〈18歳以上の患者〉

通常、18歳以上の患者には、1日1回夕食後2時間以上あけて、ロミタピドとして5 mgの経口投与から開始する。忍容性に問題がなく、効果不十分な場合には2週間以上の間隔をあけて10 mgに増量する。さらに増量が必要な場合には、4週間以上の間隔で忍容性を確認しながら段階的に20 mg、40 mgに増量することができる。

〈2歳以上18歳未満の患者〉

通常、2歳以上18歳未満の患者には、1日1回夕食後2時間以上あけて、ロミタピドとして下表のとおり年齢に応じた用量を経口投与する。忍容性に問題がなく、効果不十分な場合には、下表のとおり4週間（2歳以上11歳未満の初回増量は8週間）以上の間隔をあけて段階的に増量することができる。

年齢	用量（mg）					
	投与開始					最大用量
	1～4週	5～8週	9～12週	13～16週	17週以降	
2歳以上11歳未満	2	2	5	10	20	20
11歳以上16歳未満	2	5	10	20	40	40
16歳以上18歳未満	5	10	20	40	40	40

この漸増方法は、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とトランスアミナーゼ上昇を抑えるために設定している。

参考文献

1. Cuchel, M., et al. (2023). "Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolemia: new treatments and clinical guidance". European Heart Journal. **44**(25): 2277–2291.

2. Nohara A, et al. (2021). Homozygous Familial Hypercholesterolemia. J Atheroscler Thromb, **28**:665-678.

3. Tromp. T.R., et al. (2022). "Worldwide experience of homozygous familial hypercholesterolemia: retrospective cohort study." Lancet. **399**(10326): 719-28.

4. 日本小児科学会 日本動脈硬化学会（編）：小児家族性高コレステロール血症診療ガイドライン フォーカスアップデート 2025. https://www.j-athero.org/jp/wp-content/uploads/publications/pdf/FH_G_P2025.pdf Accessed August 2025