

日本アフェシス学会関西地方会

◆ランチョンセミナー

家族性高コレステロール血症ホモ接合体の 病態と新薬ジャクスタピッド®

演者：斯波 真理子（国立循環器病研究センター研究所 病態代謝部）

座長：野原 淳（金沢大学医学保健研究域医学系医学教育研究センター）

於：大阪研修センター江坂

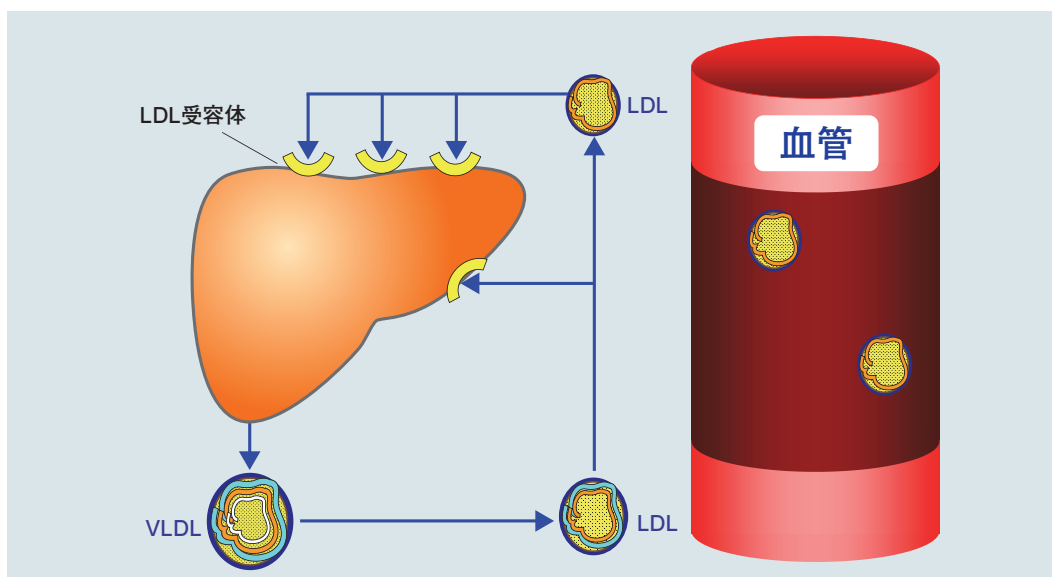
2017年2月4日

HoFH の臨床所見、病態と治療戦略の基本

家族性高コレステロール血症（FH）とは、LDL 受容体遺伝子の変異に起因する遺伝性疾患である。FH ホモ接合体（HoFH）患者の最大の臨床的特徴は極めて高い血中コレステロール値であり、総コレステロール値で 500 ～ 1,000mg/dL 程度の数値を示すほか、特徴的な身体所見として、皮膚および腱に著明な黄色腫を認める。黄色腫は、主に膝、肘、アキレス腱の裏、手首、指の股など、機械的刺激が加わる部位に生じやすい。HoFH の発症頻度は、かつては 100 万人に 1 人程度といわれていたが、最近のデータではこれより高く、17 万人に 1 人程度とみられている。

FH は、脂質代謝の先天性異常により、血液中に多量の LDL コレステロールが貯留する病態である。肝臓で合成された VLDL が血液中に放出され、VLDL 中のトリグリセリドが血液中でリポ蛋白質リパーゼにより加水分解されて、LDL となる。健常人では、LDL は LDL 受容体を介して肝細胞に取り込まれるが（図 1）、FH ヘテロ接合体では、LDL 受容体の活性が半減しているため LDL が十分に取り込まれず、さらにホモ接合

図 1 主な LDL 代謝



体では LDL 受容体の活性がほとんどないか全く失われているため、多量の LDL が行き場を失って血液中に貯留したままとなる。

さらに、この LDL が血管壁に付着すると、動脈硬化を来とし、動脈硬化が心臓の血管に生じれば心筋梗塞など、脳の血管に生じれば脳卒中などの致死的な病態につながる。

FH 患者においては、第一選択薬としてスタチンが使用される。スタチンは肝臓においてコレステロール合成を抑制し、最終産物であるコレステロールが減少する。そこで、転写因子である SREBP2 が活性化され、LDL 受容体が活性化される。LDL が LDL 受容体により肝臓中に取り込まれ、血液中の LDL コレステロールが減少する。LDL 受容体活性が残っている FH ヘテロ接合体ではスタチン投与に一定の効果が期待できるが、これに対して HoFH 患者の肝臓では、どのような状況でも LDL 受容体がほとんどないか活性が全く失われているため、コレステロール合成をスタチンで抑制しても、血中 LDL の取り込みは行われず、LDL コレステロールは低下しない。従って、HoFH 患者に対するスタチン投与は、血中 LDL コレステロールの低下をあまり期待できない。

スタチン無効の HoFH 患者に対して残された最後の治療手段が、患者の血液を体外に導き、血液中の LDL をカラムに吸着させ除去してから、再び患者の血管に戻す「LDL アフェレシス」である。以下、本講では HoFH の臨床において LDL アフェレシスをどの時点で導入するか、また、新薬ジャクスタピッドと LDL アフェレシスをいかに効果的に併用するかが主要な論点となる。

HoFH の臨床

HoFH の自験例 15 例（表 1）から 2、3 例を選んで紹介する。患者 4 は姉が HoFH であったため誕生後早々に検査を行い、4 ヶ月の時に HoFH と診断された（図 2）。患者が自ら医師の指示に従いベッド上で安静を保てる年齢になるまでは、アフェレシス

表 1 FH ホモ接合体の臨床経過まとめ

患者（性）	治療年齢	心血管疾患の経過
1 (F)	5 ~ 24	動脈硬化性病変なし
2 (F)	4 ~ 31	出産、出産後頸動脈硬化
3 (F)	9 ~ 36	一枝病変、出産
4 (M)	6 ~ 30	大動脈弁狭窄、弁上狭窄、二枝病変、AVR、CABG
5 (F)	6 ~ 36	三枝病変、10 歳時と 15 歳時に CABG、24 歳時に PCI
6 (M)	12 ~ 38	大動脈狭窄、閉鎖不全、32 歳時に大動脈弁置換術
7 (F)	22 ~ 44	三枝病変、18 歳時に CABG、出産
8 (M)	27 ~ 29	29 歳時、心筋梗塞にて死亡
9 (F)	25 ~ 31	29 歳時、大動脈弁狭窄、31 歳時、心筋梗塞にて死亡
10 (M)	20 ~ 44	40 歳時、三枝病変、CABG
11 (F)	22 ~ 27	三枝病変、CABG、出産 2 回
12 (F)	45 ~ 46	50%程度の冠動脈狭窄多発
13 (M)	34 ~ 37	50%程度の冠動脈狭窄多発
14 (M)	30 ~ 59	35 歳時に PCI を 6 回
15 (F)	36 ~ 45	多発性筋炎治療のステロイド治療中に消化管穿孔、腹膜炎にて死亡

図2 FH ホモ接合体患者への LDL アフェレシスのコレステロール低下効果

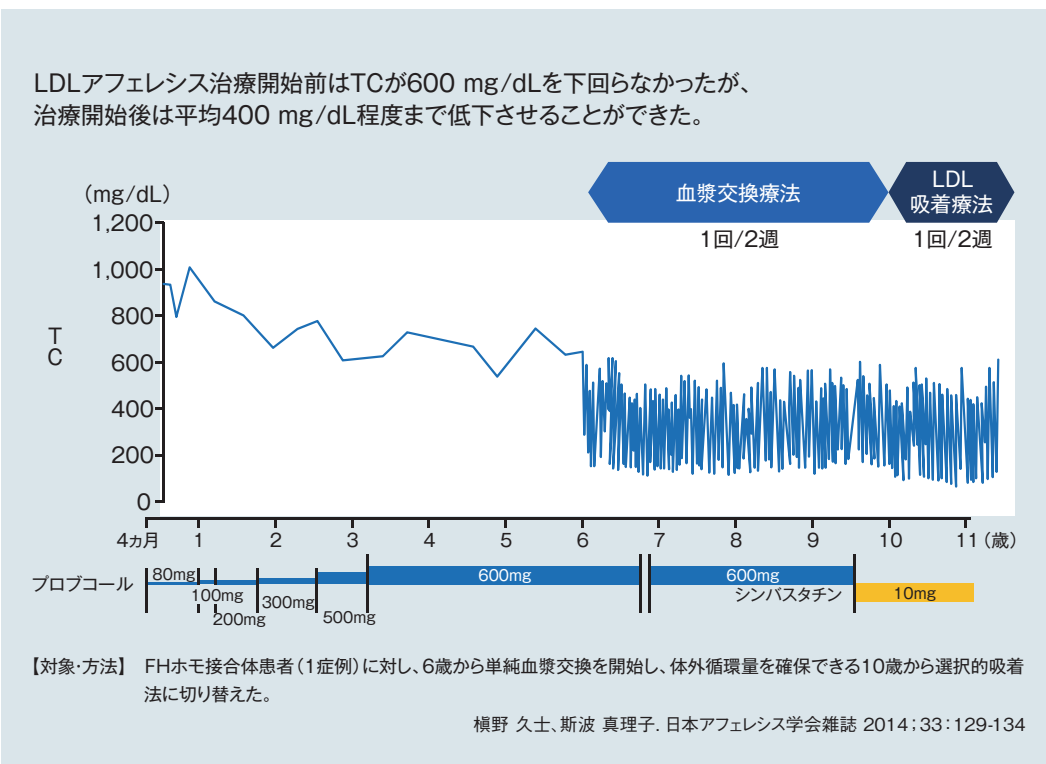
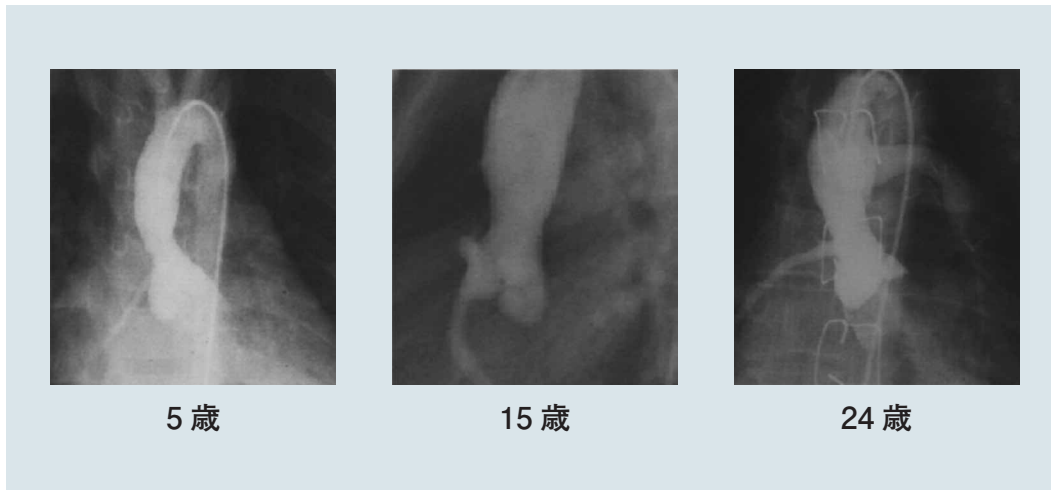


図3 患者5の大動脈造影



の実施は難しいため、その間は脂質異常症治療薬の投与を続けたが、総コレステロール値が600mg/dLを下回することはほとんどなかった。満6歳から血漿交換療法を開始、満10歳からLDL吸着療法（アフェレシス）に切り替え、総コレステロールの平均値を400mg/dL程度に低下させることができたのみであった。

患者5における動脈硬化性病変の経過を示す。満2歳半頃から狭心症がみられた本例では、5歳時に血管造影画像上で大動脈弁の変形と、左冠動脈の根幹部に完全閉塞を認め、10歳時に冠動脈バイパス術を行った。しかし、バイパスグラフトは1ヵ月後に閉塞し、15歳時に再度バイパス手術を実施した。その後、バイパスグラフトが狭窄を来し、24歳時、バイパス内にステントグラフトを挿入・留置した（図3）。さらに41歳時、ステントの入ったバイパスが狭窄し、生涯3度目のバイパス手術を行った。

この時、大動脈弁の狭窄症も進行していたため、人工弁置換術を同時に施行した。手術部位周辺の血管壁は著しく硬化し、いわゆる“porcelain aorta（陶器の動脈）”の相を呈しており、手術は難航したが、成功した。この患者は現在、元気に過ごしている。なお、本症例では5歳時の血管造影で腎動脈にも狭窄がみられたが、11歳時の検査では大きく改善されているのが認められた。患者は6歳時に血漿交換療法を開始し継続していることから、HoFH患者では血中LDLを除去するだけで、動脈硬化病変が著しく改善する可能性があることをこの症例は示していると考えられ、興味深い事例である。

手足に著しい黄色腫が現れた他の症例では、血漿交換療法を行った結果、黄色腫が劇的に改善された。LDLコレステロールを除去するだけで動脈硬化病変が著しく改善されたのは、患者5の腎動脈狭窄の場合と同様であり、このことは同時に、全身の血管のうち最も機械的刺激が加わりやすく、最も動脈硬化病変が生じやすいと考えられる心臓や大血管に対してもLDL除去療法が有効であることを示唆するものと考えている。

HoFH 15例の臨床経過（表1）を通覧すると、LDLアフェレシスを早期に開始した患者には、大動脈や冠動脈などに狭窄を認めても重篤な心血管イベントを経験する人は少ないが、逆に遅く治療を開始した人には、冠動脈の三枝病変を認める例、冠動脈バイパス術を施行された例、PCIを施行された例、さらには心筋梗塞から死亡に至った例もあり、全体として治療の開始が遅れるほど事態がより深刻化する傾向が認められる。従って、HoFHの臨床においては、できる限り早く診断し、5～6歳頃までにLDLアフェレシス治療を開始することが望ましい。

かつて、LDLアフェレシスの実施を阻むネックの一つとして、医療費の問題があった。実際、LDLアフェレシスにかかる高額な費用負担にこれ以上耐えられないからという理由で、治療の中止を申し出てきた患者の例もあった。この問題は、2009年10月にHoFHが指定難病医療費助成制度の疾患に認定され、医療費が公費負担の対象となったことにより解消された。

日本における HoFH 患者の現状

LDLアフェレシスに関する医療費の問題は解決されたが、まだ大きな問題が残っている。LDLアフェレシスによりLDLコレステロール値が下がっているにもかかわらず、動脈硬化病変が進行してしまうHoFH患者が少なくない。また、LDLアフェレシスにより一度下がったLDL-C値は、すぐに上昇して元に戻るため、HoFH患者は1週間に1回の施行では、LDL-Cを十分にコントロールできない。

国内HoFH患者130例の臨床個人調査票を元に作成したデータによると、HoFH患者の63%に皮膚黄色腫が、74%に腱黄色腫がみられる。また、患者の33.6%が大動脈弁疾患を、65.2%が冠動脈疾患を、56.5%が頸動脈硬化を有し、さらに、36.5%は心カテーテル手術、23.0%は冠動脈バイパス手術の既往がある。

LDLアフェレシスを補助する薬剤として、PCSK9阻害薬エボロクマブが2016年4月に国内で発売された。LDL受容体の分解を抑え、LDLコレステロールの肝細胞内への取り込みを促進する作用を持つとされるエボロクマブは、FHヘテロ接合体には優れた効果が認められているが、ホモ接合体に対する効果は限定的であると考えられる。Steinらは、HoFHにPCSK9阻害薬が奏効する例が一部にある一方、LDL受容体の活性が全く失われているタイプ（receptor negative type）のHoFHに対する効果は認められないと報告している。われわれの施設の自験例でも、LDLアフェレシスを補助す

る効果を期待して PCSK9 阻害薬を投与したところ、LDL-C の値に変化を認めず、効果がないと判断せざるを得なかった。

日本における HoFH に対するジャクスタピッド® 治験の結果

ジャクスタピッドは、スタチンとも PCSK9 阻害薬とも異なる機序で血中コレステロール値を低下させる薬剤として、1990 年代に開発され、副作用の問題から一旦、製品化が中止された。その後、HoFH に対する LDL-C 低下作用が注目され、再び臨床現場に登場した。ジャクスタピッドは、小腸および肝臓に存在する酵素 MTP の作用を阻害し、小腸におけるカイロミクロン合成と、肝臓における VLDL コレステロール合成を抑制することにより、結果的に血中 LDL コレステロール値を低下させる。また、ジャクスタピッドは、その作用機序が LDL 受容体を介しないため、HoFH での効果が期待された。

ジャクスタピッドに関する国内治験が、18 歳以上の HoFH 日本人患者 9 名の参加を得て行われた。その結果、図 4 のように、試験 26 週目に -44% (平均値) の LDL コレステロール低減効果が認められ、同じく 26 週目に、総コレステロールで -32%、トリグリセリドで -42%、Non-HDL コレステロールで -40%、アポリポ蛋白で -45%、VLDL コレステロールで -42% の、いずれも有意な減少を認めた。また、LDL アフェレシスを併用した 6 例のうち 3 例で、アフェレシス施行間隔の延長が認められた (1 例は 2 回/週 → 1 回/週に、1 例は 1 回/週 → 1 回/3-4 週に、1 例は 1 回/週 → 1 回/4 週に、それぞれ延長を認めた)。これらのデータは、HoFH 患者の QOL 向上を強く期待させる。

副作用としては、平均 10% 程度の肝臓脂肪の蓄積がみられたほかは、重篤な副作用を認めなかった。本薬剤の開発により、HoFH においてより良好な LDL-C のコントロールが可能になり、HoFH の予後改善が期待できる。

図 4 ジャクスタピッドによる LDL-C 値の変化





高脂血症治療剤

ジャクスタピッド®カプセル 5 mg ジャクスタピッド®カプセル 10 mg ジャクスタピッド®カプセル 20 mg Juxtapid.

日本標準商品分類番号 87218

薬価基準収載

ロミタピドメシル酸塩カプセル

劇薬、処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

【警告】

本剤投与により、肝機能障害が発現するため、**肝機能検査を必ず投与前に行い、投与中においても投与開始から1年間は、増量前もしくは月1回のいずれか早い時期に肝機能検査（少なくともAST(GOT)とALT(GPT))を実施すること。2年目以降は少なくとも3ヵ月に1回かつ増量前には必ず検査を実施すること。肝機能検査値の異常が認められた場合にはその程度及び臨床症状に応じて、減量又は投与中止等適切な処置をとること。【用法・用量に関連する使用上の注意】「重要な基本的注意」の項参照**

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
- (2)中等度又は重度の肝機能障害のある患者及び血清中トランスアミナーゼ高値が持続している患者〔「薬物動態」の項参照〕
- (3)中程度又は強いCYP3A阻害作用を有する薬剤を投与中の患者〔「相互作用」の項参照〕
- (4)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

効能・効果

ホモ接合体家族性高コレステロール血症

（効能・効果に関連する使用上の注意）

他の経口脂質低下薬で効果不十分又は忍容性が不良な場合に本剤投与の要否を検討すること。

用法・用量

通常、成人には、1日1回夕食後2時間以上あけて、ロミタピドとして5mg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10mg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20mg、40mgに増量することができる。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

(1)本剤を投与中に血清トランスアミナーゼ高値を認めた場合の用量調節及び肝機能検査の実施時期は以下を参考に行うこと。

AST(GOT) 又は ALT(GPT) 値	投与方法と肝機能検査の実施時期
基準値上限の3倍以上かつ5倍未満	(1)1週間以内に再検査を実施する。 (2)高値が確認された場合は減量を行い、他の肝機能検査（アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、プロトロンビン時間国際標準比〔PT-INR〕等の測定）を行う。 (3)毎週肝機能検査を実施し、肝機能異常（ビリルビン上昇又はPT-INR延長）を認めた場合、血清トランスアミナーゼ値が基準値上限の5倍を超えた場合、又は4週間程度経過しても基準値上限の3倍を下回らない場合には休業する。 (4)血清トランスアミナーゼ値が基準値上限の3倍未満まで回復した後、本剤の投与を再開する場合、減量を検討するとともに肝機能検査をより頻回に実施すること。
基準値上限の5倍以上	(1)投与を中止し、他の肝機能検査（アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、PT-INR等の測定）を行う。 (2)血清トランスアミナーゼ値が基準値上限の3倍を下回った場合は、投与の再開を考慮する。再開する場合は、投与中止時の用量よりも低い用量で投与を開始するとともに肝機能検査をより頻回に実施すること。

(2)血清トランスアミナーゼ値の上昇が肝機能障害の臨床症状（悪心、嘔吐、腹痛、発熱、黄疸、嗜眠、インフルエンザ様症状等）を伴う場合、もしくは基準値上限の2倍以上のビリルビン高値又は活動性肝疾患を伴う場合には、本剤の投与を中止すること。

(3)胃腸障害の発現を抑えるために服用時期（夕食後2時間以上の間隔をあけて服用）を遵守するよう指導すること。〔臨床試験において食直後に服用したときに胃腸障害の発現割合が高くなる傾向が認められている。〕

(4)軽度の肝機能障害のある患者では、1日20mgを超えて投与しないこと。〔肝機能障害を増悪させるおそれがある。また、肝機能障害患者では本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。〔「慎重投与」、「薬物動態」の項参照〕〕

(5)腎機能障害患者では増量間隔の延長や最大用量の減量を考慮し、末期腎不全患者では1日20mgを超えて投与しないこと。〔腎機能障害患者では本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。〔「慎重投与」、「薬物動態」の項参照〕〕

使用上の注意

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1)軽度の肝機能障害のある患者〔「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照〕
- (2)腎機能障害のある患者〔「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照〕
- (3)吸収不良をきたしやすい慢性の腸又は脾疾患を有する患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- (4)出血傾向及びその素因のある患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕
- (5)高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤の投与に際しては、妊娠する可能性のある女性に対して以下について説明及び指導し、本剤投与開始前及び投与期間中は定期的に妊娠検査を行い、妊娠していないことを確認すること。〔「禁忌」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
 - ・妊娠中に本剤を服用した場合に胎児に影響を及ぼすおそれがあること。
 - ・避妊薬単独での避妊を避けること。なお、本剤を服用中に嘔吐や下痢が発現した場合に経口避妊薬からのホルモン吸収が不完全になるおそれがあること。
 - ・妊娠した場合もしくは疑いがある場合には直ちに医師に連絡すること。
- (2)肝機能検査を必ず投与前に行い、投与中においても投与開始から1年間は、増量前もしくは月1回のいずれか早い時期に肝機能検査（少なくともAST(GOT)とALT(GPT))を実施すること。2年目以降は少なくとも3ヵ月に1回かつ増量前には必ず検査を実施すること。投与中に肝機能検査値の異常が認められた場合にはその程度及び臨床症状に応じて、減量又は投与中止等適切な処置をとること。〔「警告」、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕
- (3)本剤投与により肝脂肪の増加が認められ、脂肪性肝炎や肝臓の線維化に至るおそれがあることから、投与中は定期的に超音波検査や血液検査等を行うこと。
- (4)飲酒によって肝脂肪が増加し、肝機能障害を誘発又は悪化させるおそれがあるため、飲酒を控えるよう指導すること。
- (5)肝機能障害を生じるおそれのある他の薬剤と本剤を併用する場合には慎重に行い、肝機能検査をより頻回に実施することが望ましい。
- (6)本剤投与による胃腸障害を低減するため、本剤服用中は低脂肪食（脂肪由来のカロリーが摂取カロリーの20%未満）を摂取するよう指導すること。
- (7)本剤投与によって小腸における脂溶性栄養素の吸収が低下するおそれがあるため、本剤服用中は、食事に加えてビタミンE、リノール酸、 α リノレン酸（ALA）、エイコサペンタエン酸（EPA）及びドコサヘキサエン酸（DHA）を毎日摂取するよう指導すること。
- (8)本剤投与によりビタミンKの吸収が低下し、出血が発現するおそれがあるため、本剤投与時には、定期的にPT-INRを測定し、出血の発現に注意すること。

3. 相互作用

本剤は、主に肝代謝酵素 CYP3Aで代謝される。本剤はCYP3A、CYP2C9、P-糖タンパク質（*in vitro*）阻害作用を有する。

【併用禁忌（併用しないこと）】

薬剤名等 強いCYP3A阻害剤【クラリスロマイシン（クラリス）、インジナビル（クリキシパン）、イトラコナゾール（イトリゾール）、ネルフィナビル（ピラセプト）、サキナビル（インビラーゼ）、テラプレビル（テラビック）、ポリコナゾール（ブイフェンド）、リトナビル含有製剤（ノビア、カレトラ、ヴィキラックス）、コピシスタット含有製剤（スタリバルド）】／中程度のCYP3A阻害剤【アプレピタント（イメンド）、アタザナビル（レリアタツ）、シプロフロキサシン（シプロキサ）、クリゾチニブ（ザーコリ）、ジルチアゼム（ヘルベッサ）、エリスロマイシン（エリスロシ）、フルコナゾール（ジフルカン）、ホスアンプレナビル（レクシヴァ）、イマチニブ（グリベック）、ペラパミル（ワソラン）、イストラデフィリン（ノウリアスト）、ミコナゾール（ゲル剤・注射剤）（フロリドゲル経口用、フロリドF注）、トフィソラム（グランダキシン）】

【併用注意（併用に注意すること）】

薬剤名等 弱いCYP3A阻害剤（アトルバスタチン、シメチジン、シロスタゾール、経口避妊薬等）／CYP3A誘導剤（リファンピシン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、モダフィニル等）／CYP3Aの基質となる薬剤（シンバスタチン、トリアゾラム、ロスバスタチン等）／ワルファリン／P-糖タンパク質の基質となる薬剤（コルヒチン、ジゴキシン、フェキソフェナジン等）／陰イオン交換樹脂（コレステラミン等）／グレープフルーツジュース／抗凝固剤（ヘパリン、エドキサパン、ワルファリン等）、血栓溶解剤（ウロキナーゼ、アルテプラザ等）、血小板凝集抑制作用を有する薬剤（アスピリン、クロピドグレル等）

4. 副作用

国内第Ⅲ相試験において、安全性解析対象9例中9例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢8例（89%）及び肝機能検査異常3例（33%）であった。海外第Ⅲ相試験において、安全性解析対象29例中25例（86%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢23例（79%）、悪心18例（62%）、嘔吐9例（31%）、腹部不快感8例（28%）、消化不良7例（24%）及び腹痛7例（24%）であった。（承認時）

(1)重大な副作用

1) 肝炎（頻度不明）^{注1)}、肝機能障害（32%）^{注2)}
肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)の著しい上昇があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査等の観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な措置を行うこと。

2) 胃腸障害（90%）^{注2)}
重度の下痢等、胃腸障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注1) 海外の自発報告のみで認められている副作用については、頻度不明とした。

注2) 国内第Ⅲ相試験及び海外第Ⅲ相試験より算出した。

●その他の使用上の注意を含む詳細については最新の添付文書をご参照ください。
●資料は当社医薬情報担当者またはカスタマーサポートセンターまでお問い合わせください。

2017年5月作成

製造販売元

Aegerion®
Pharmaceuticals

AEGERION PHARMACEUTICALS株式会社
東京都港区赤坂1-12-32 アーク森ビル12階

カスタマーサポートセンター：

TEL 0120-951-322 03-4588-1317

受付時間 9:00~17:00（土、日、祝日を除く）