

令和7年1月31日発行



JCVA会誌

Vol.12 No.1 2025

心血管薬物療法

Cardiovascular Pharmacotherapy

第12巻 1号

編集委員長: 認定NPO法人日本心血管協会理事・
静岡県立大学薬学部分子病態学分野 教授 森本 達也

■ Review

トピック(1)「医学薬学の接点: 基礎研究成果を臨床現場へ」

血管新生の制御による血管病に対する治療

心筋細胞エピジェネティクスを標的とした心不全治療

水素医療の可能性

トピック(2)「心血管薬物療法の最新エビデンス」

新たなLDL低下療法について

慢性心不全における心・腎連関と

SGLT2阻害薬・ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬

うっ血と利尿剤

肥満症の病態生理と心血管疾患予防・薬物療法

トピック(3)「代替医療としての漢方・健康食品の役割」

メンタルヘルス不調者における抑肝散の重要性

～包括的な心血管リスク管理のために～

■ JCVA研究会

第9回COPD・CKD・糖尿病と心血管疾患研究会

第12回脂質・糖代謝異常と心血管疾患

～最新知見とホットトピックス～



認定NPO法人 日本心血管協会

Japan Cardiovascular Association (JCVA)

JCVA 会誌「心血管薬物療法」第12巻編集委員長
認定NPO 法人日本心血管協会理事
静岡県立大学薬学部分子病態学分野 教授

森本 達也

目次

■ 巻頭言

編集委員長のことば	4
-----------------	---

森本 達也

静岡県立大学薬学部分子病態学分野 教授

■ Review

トピック (1) 「医学薬学の接点：基礎研究成果を臨床現場へ」

i) 血管新生の制御による血管病に対する治療	5
------------------------------	---

高倉 伸幸

大阪大学 微生物病研究所情報伝達分野

ii) 心筋細胞エピジェネティクスを標的とした心不全治療	11
------------------------------------	----

砂川 陽一

静岡県立大学 薬学部分子病態学

iii) 水素医療の可能性	18
---------------------	----

佐野 元昭、澁谷 正樹

山口大学大学院医学系研究科 器官病態内科学（循環器・腎臓・膠原病）

トピック (2) 「心血管薬物療法の最新エビデンス」

i) 新たな LDL 低下療法について	22
----------------------------------	----

小林 淳二

三咲内科クリニック

千葉大学大学院医学研究院内分泌代謝・血液・老年内科学

金沢大学医薬保健研究域保健学

新たな LDL 低下療法について

小林 淳二

三咲内科クリニック、
千葉大学大学院医学研究院内分泌代謝・血液・老年内科学、
金沢大学医薬保健研究域・保健学系・病態検査学講座

要旨

1973年に発見されたスタチンによる LDL コレステロール (LDL-C) 低下療法が世界的に普及し、1990年代にはその効果と安全性が大規模臨床試験で裏付けられた。近年は、ストロングスタチンやエゼチミブとの併用療法が広がり、LDL-C 低下療法が進歩を遂げた。

一方で、高リスク患者のための我が国での動脈硬化性疾患予防ガイドラインを参照すると依然として LDL-C 達成目標値に届かない患者も多く、さらなる治療法の必要性が示されている。PCSK9 阻害薬は肝細胞内の LDL 受容体のリソソーム分解を抑制し、LDL-C を大幅に低下させる。その一つエボルクマブはスタチンで LDL-C が低下していても更なる LDL-C 低下を可能性にし、心血管疾患のリスクを低減した。更に新たな PCSK9 低下療法としてインクリシランは mRNA 干渉を用いることで、PCSK9 合成を抑え、半年に1回の投与で LDL-C の低下を維持することが可能である。更に新たな PCSK9 低下療法として遺伝子編集技術を用いた VERVE-101 や経口薬である MK-0616 などの治療薬が開発中である。ベンペド酸は、筋肉関連の副作用が少なく、スタチン不耐患者に適している。さらに、ロミタピドやエビナクマブはそれぞれ MTP や ANGPTL3 を標的とし、ホモ型家族性高コレステロール血症の治療での期待が高まっている。

キーワード 家族性高コレステロール血症 (FH)、ヘテロ FH、ホモ FH、PCSK9 阻害薬、インクリシラン、ロミタピド、エビナクマブ、MK-616、VERVE-101、ベンペド酸

はじめに

1973年に遠藤章博士による世界で最初のスタチンであるコンパクチンの発見以来 Low-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) 低下療法が飛躍的進歩した。1990年代になると世界的規模でスタチンに関する大規模 Evidence-Based Medicine (EBM) が発表され、その動脈硬化性心血管疾患への予防効果と安全性が確立した。現在、経口薬だけでもストロングスタチンとエゼチミブ併用、更にはコレステリミド併用により LDL-C の著明な低下が可能となっている。一方で我が国において動脈硬化性疾患予防ガイドライン (GL) が発表され¹⁾、その中のリスク区分管理目標値 (表 1) を参照すると家族性高コレステロール血症 (FH) や冠動脈疾患二次予防の患者において依然 GL における LDL-C の達成目標に達しない患者が現実には少なからずいる。2010 年代

になると Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) 阻害薬が開発され、従来法で LDL-C 低下目標達成できない患者、スタチン不耐の患者にも投与可能となり LDL-C 低下療法は更なる進歩を遂げている。更にロミタピド、エビナクマブなどホモ FH 患者に特化した薬剤も発売開始となっている。図 1 に我が国における LDL-C 低下薬の発売開始時期を示す。本項では市販後の薬剤として PCSK9 阻害薬、インクリシラン、ロミタピド、エビナクマブを、開発中の薬剤として経口 PCSK9 阻害薬 MK-616、PCSK9 に対する Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR) 塩基編集医薬品 VERVE-101、まもなく市販化が予想されうるベンペド酸を主として取り上げてそれぞれの主な臨床試験結果を概説する。

表1 リスク区分別脂質管理目標値

目的と対象者	管理目標	LDL-C (mg/dL)			
		LDL-C	LDL-C	LDL-C	LDL-C
一次予防 心血管疾患の発症を 防ぐため脂質管理の適 用を考慮する	低リスク	LDL-C < 100	LDL-C < 100	LDL-C < 100	LDL-C < 100
	中リスク	LDL-C < 100	LDL-C < 100	LDL-C < 100	LDL-C < 100
	高リスク	LDL-C < 70	LDL-C < 70	LDL-C < 70	LDL-C < 70
二次予防 心血管疾患の再発を 防ぐため脂質管理の適 用を考慮する	低リスク	LDL-C < 70	LDL-C < 70	LDL-C < 70	LDL-C < 70
	中リスク	LDL-C < 70	LDL-C < 70	LDL-C < 70	LDL-C < 70
	高リスク	LDL-C < 50	LDL-C < 50	LDL-C < 50	LDL-C < 50

LDL-C 低下薬の発売開始時期は、1985年2月プロブコール、1989年10月プラバスタチン、2002年9月コレステミド、2007年6月エゼチミブ、2016年12月ロミタビド、2016年4月エボルクマブ、2023年11月インクリシラン、2024年4月エビナクマブである。ホモFHのみ適用は、2016年12月ロミタビド、2024年4月エビナクマブである。

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

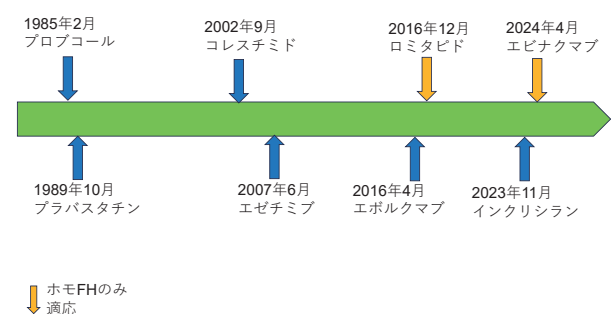


図1 我が国における主な LDL-C 低下薬の発売開始時期

PCSK9 阻害剤

PCSK9 阻害剤は、肝細胞内の LDL 受容体 (LDL-R) のリソソーム分解を媒介する PCSK9 の機能を不活性化するモノクローナル抗体である。PCSK9 の機能が亢進すると LDL-R 機能が阻害され血中 LDL-C が増加する²⁾。

一方、スタチンやフィブラートなど日常診療で頻繁に処方される脂質低下薬は PCSK9 の血中濃度を増加させてしまう^{3,4)}。したがって PCSK9 を阻害する治療は画期的であるといえる。

米国では、エボルクマブとアリロクマブ (いずれ

も 2015 年に Food and Drug Administration (FDA) により承認) の 2 つの PCSK9 阻害剤が発売されている。これらは完全にヒト化されたモノクローナル抗体で、2 週間または 4 週間ごとに皮下投与し LDL-C を約 50 ~ 60% 低下させる^{4,5)}。我が国では、現在エボルクマブのみ使用可能である (2016 年 1 月 22 日 (商品名レパーサ皮下注) の製造販売が承認、同 4 月 21 日に発売)。

FOURIER 試験は、2017 年に発表された多施設二重盲検ランダム化比較試験 (RCT) で、中等度または高強度のスタチン服用にもかかわらず、心血管疾患を有し LDL-C が 70 mg/dL を超える患者に対するエボルクマブの効果をプラセボと比較したものである⁵⁾。この試験には 27,564 人の患者が参加し、13,784 人がエボルクマブ群に、13,780 人がプラセボ群に割り当てられた。主要評価項目は、心血管疾患による死亡、心筋梗塞、脳卒中、不安定狭心症による入院、または冠動脈血行再建術であった。対照群と比較して実薬群で有意に減少した (9.8% 対 11.3%、Hazard Ratio (HR) 0.85、95% Confidence Interval (CI)、0.79 ~ 0.92、 $p < 0.001$)。この減少は主に心筋梗塞、脳卒中、冠動脈血行再建術の減少に

よるものであった。エボロクマブを投与された患者の平均 LDL-C は 30mg/dL まで低下していた。軽度の注射部位反応はエボロクマブでより一般的であった (2.1% 対 1.6%, $p < 0.001$)。その他、アレルギー反応、筋肉関連イベント、横紋筋融解症、白内障、新規糖尿病、または神経認知イベントに有意差はなかった。この研究の限界は、脂質低下剤の以前の試験と比較して追跡期間が短い (26 か月) ことであった。この試験とは直接関係ないがエボロクマブは血中 Lp (a) を低下させることが明らかとなってお

り⁹⁾ スタチン、エゼチミブ、コレスチミドなどにはなかったメリットと考えられる。従来、LDL アフェレーシスには血中 Lp (a) を低下させる作用があることが知られている。本薬は副作用も非常に少なくスタチン不耐患者にも使用できる非常に優れた高コレステロール血症治療薬であるが、高価であり処方すべき患者を慎重に考慮すべきである。日本動脈硬化学会より発表されている本薬の PCSK9 阻害薬の開始および継続使用に関する指針を示す (表 2、3) ので参照されたい。

表 2 PCSK9 阻害薬の開始および継続使用に関する指針

- 1) [開始] PCSK9 阻害薬は、家族性高コレステロール血症(FH)、およびFH以外の冠動脈疾患またはアテローム血栓性脳梗塞二次予防などの、心血管イベント高リスク病態において、スタチン最大耐用量、エゼチミブ併用等の推奨治療で、LDL-C管理目標値を達成できない場合に、適切に投与開始する。
- 2) [継続使用] FH患者では、開始が必要であったPCSK9阻害薬は原則として継続する。
- 3) [継続使用] FH 以外の心血管イベント高リスク病態では、リスク評価を経時的に行い、PCSK9阻害薬の中止により、スタチン最大耐用量、エゼチミブ等の推奨される内服薬では管理目標値以下にLDL-Cがコントロールされないと判断される場合、本剤の継続使用が推奨される。
- 4) [スタチン不耐] FHおよびFH以外いずれにおいても、スタチン不耐のためにエゼチミブ等の投与可能な薬剤ではLDL-C管理目標値が達成されない場合、PCSK9阻害薬の適正な使用対象と判断される

日本動脈硬化学会 ホームページ：PCSK9阻害薬適正使用に関する指針2024改訂版

表 3 PCSK9 阻害薬におけるヒト抗モノクローナル抗体薬と低分子干渉リボ核酸治療薬の 知っておくべき特徴

作用分類	低分子干渉リボ核酸(siRNA)治療薬	ヒト抗モノクローナル抗体薬
対象患者	家族性高コレステロール血症、高コレステロール血症 (ただし、以下のいずれも満たす場合に限る) ・心血管イベントの発現リスクが高い ・HMG CoA還元酵素阻害剤で効果不十分、又はHMG CoA還元酵素阻害剤による治療が適さない	
作用機序	RNA干渉作用によりPCSK9 mRNAの分解を促進する	PCSK9と特異的に直接結合し肝細胞表面上の LDL R への結合を阻害する
FHヘテロ接合体 および 高コレステロール 血症での標準的 投与方法	レクビオ皮下注 300 mg シリンジ 通常、成人にはインクリランナトリウムとして1回 300 mgを初回、3ヵ月後に皮下投与し、以降6ヵ月に1回の間隔で皮下投与する 医療機関において投与	レハーサ皮下注 140 mg ヘン 通常、成人にはエボロクマブ (遺伝子組換え) として 140 mgを 2週間 に 1回 又は 420 mg(140mgx3)を 4週間に 1回皮下投与する 在宅自己注射可能
薬価	レクビオ皮下注 300mg シリンジ 443,548円/本	レハーサ皮下注 140mg ヘン 24,302円/キット
FHホモ接合体	FHホモ接合体への特別な用量設定はない LDL受容体活性完全欠損例では効果が期待できない	FHホモ接合体 通常、成人にはエボロクマブとして 420 mg(140mgx3)を 4週間に 1回皮下投与する 効果不十分な場合には、420 mg(140mgx3)を 2週間に 1回皮下投与できる LDL受容体活性完全欠損例では効果が期待できない

日本動脈硬化学会 ホームページ：PCSK9阻害薬適正使用に関する指針2024改訂版

インクリシラン

インクリシランは、PCSK9 合成に参与するメッセンジャー RNA を分解し、PCSK9 タンパク質への翻訳を妨げる二本鎖の低分子干渉 RNA (siRNA) である。PCSK9 阻害剤と比較し本薬は PCSK9 レベルのより長期的な低下を誘導し、最初の投与後 6 か月に 1 回の投与のみを必要とする。PCSK9 阻害剤(在宅自己注射可能)と同様皮下投与薬であるが現在のところ医療従事者によってのみ投与できる。米国では 2021 年に FDA の承認を取得した。我が国では本薬(商品名: レクビオ皮下注 300mg シリンジ)は、2023 年 9 月 25 日に製造販売が承認され、11 月 22 日に発売開始となった。

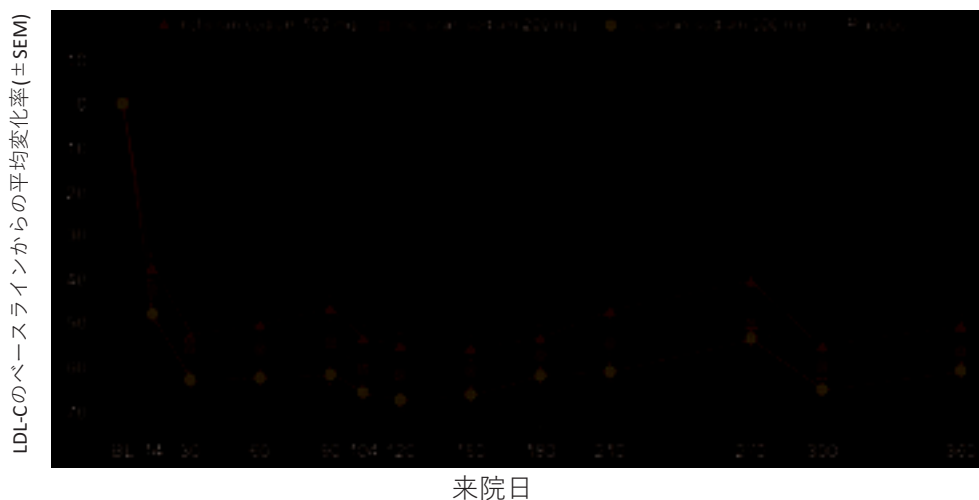
ORION-1 試験は、PCSK9 および LDL コレステロールレベルの用量依存的な低下を実証した第 II 相ランダム化比較試験(RCT)であり、インクリシラン 300 mg を 2 回投与した後に LDL-C の最大低下(52.6%)が観察された⁷⁾。ORION-9 はヘテロ接合性家族性高コレステロール血症(HeFH)患者を対象とした第 III 相 RCT⁸⁾で、インクリシラン群で LDL-C が 39.7% 減少した。有害事象は実薬群とプラセボ群で同様だった。ORION-10 (米国、患者 1561 人)と ORION-11 (欧州および南アフリカ、患者 1617 人)は、540 日間にわたって 284 mg のインクリシランをプラセボと比較した第 III 相二重盲検 RCT であり⁹⁾、510 日目に、ORION-10 試験と ORION-11 試験

では、LDL-C がそれぞれ 52.3% と 49.9% 減少した。ORION-4 試験は、インクリシランの安全性と臨床的利点を評価する進行中の RCT である。英国と米国の 180 の異なる臨床施設で 15,000 人の患者が登録された。対象基準には、心血管疾患を患う 40 歳以上の男性と 55 歳以上の女性が含まれており、ランダム化当日、3 か月後、その後 6 か月ごとに 1:1 の割合で 300 mg の実薬またはプラセボが皮下投与された。試験計画平均期間は 5 年である。主要評価項目は、冠動脈性心疾患による死亡、心筋梗塞、虚血性脳卒中、または緊急の冠動脈血行再建術である。この試験は 2018 年 10 月 30 日に開始され、主要評価項目のデータ最終収集は 2026 年に実施される予定である。

ORION-15 試験は我が国で行われた国内第 II 相試験である(図 2)。

同薬の複数の用量における有効性および安全性を評価するために行われた¹⁰⁾。

国内 42 施設から登録された患者(312 例)を、インクリシラン 100mg 投与群(55 例)、200mg 投与群(101 例)、300mg 投与群(99 例)、プラセボ投与群(57 例)にランダムに割り付けた。インクリシランはランダム割り付け時と 3 カ月後の計 2 回投与された。患者背景は平均年齢 63.6 歳、男性比率 74.4%、BMI 26.0、併存症は虚血性心疾患 70.2%、高血圧 70.5%、糖尿病 55.1%などで、18.3%が FH だった。96.2%が脂質低下療法を受けており、10.6%がス



Yamashita et al. J Atheroscler Thromb, 2024; 31: 876-903

図2 様々な用量のインクリシラン皮下注後の血清 LDL-C のベースラインからの変化率の推移

タチン不耐、40.4%がエゼチミブを服用していた。LDL-C は 114.0mg/dL だった。主要評価項目である 180 日後の LDL-C の変化率は、100mg 群 -56.6%、200mg 群 -60.9%、300mg 群 -65.3%（プラセボ群で補正後）であり、いずれの用量群もプラセボ群に比べ有意な低下を認めた（ $P < 0.0001$ ）。主要な副次評価項目の一つである 180 日後の LDL-C の変化量も、100mg 群 -62.5mg/dL、200mg 群 -67.1mg/dL、300mg 群 -70.9mg/dL（プラセボ群で補正後）であり、プラセボ群に比べ有意な低下を認めた（ $P < 0.0001$ ）。

PCSK9 阻害薬に対する本薬のアドバンテージはその投与間隔の長さである。ORION-4 試験など、心血管イベントに対する長期投与の効果と安全性の結果報告が待たれる。

インクリシランと前述した抗体薬であるエボルクマブ、どちらを選択するかはそれぞれの特徴を考慮していただきたいと考える。日本動脈硬化学会より「PCSK9 阻害薬適正使用に関する指針 2024 改訂版」が発刊されているので引用し表 3 に示す。

VERVE-101

PCSK9 阻害剤もインクリシランも一定間隔をおいた薬剤投与を継続する必要がある。これに対して新規の CRISPR 塩基編集医薬品である VERVE-101 の最初の試験で、DNA 塩基対を 1 つ変更することにより肝臓の PCSK9 を不活性化することが示された¹¹⁾。さらに、最初に評価した HeFH 患者において、LDL-C の持続的かつ用量依存的な減少が安全性とともに観察された。第 I b 相 heart-1 試験(NCT05398029) は、CRISPR 塩基編集薬 VERVE-101 を HeFH で心血管イベントリスクの高い患者（ $n=10$ ）を対象に検討した¹²⁾。患者は、0.1mg/kg（ $n=3$ ）、0.3mg/kg（ $n=3$ ）、0.45mg/kg（ $n=3$ ）、0.6mg/kg（ $n=1$ ）の 4 つの単回注入用量群に割り付けられた。主要エンドポイントは本剤の安全性と忍容性であった。高用量群では、血中 PCSK9 蛋白濃度が 47%、59%、84% 減少した。また、高用量群の 3 人の患者で、血中 LDL-C が 39%、48%、55% 低下した。最高用量群の患者での 55% 低下は 180 日目まで維持されていた。安全性に関しては、注入部位反応が 4 例認められ、高用量群では一過性で可逆的な ALT 値の上昇がみられた。1

件の重篤な心血管系イベント（心筋梗塞）がみられたが、これは治療に関連していた可能性が否定できない。数十年にわたって LDL-C を大きく低下させる必要性のある患者において、遺伝子編集薬の単回投与が選択肢となる可能性を示唆された。

MK-0616

MK-0616 は、高コレステロール血症の治療薬として開発中の、PCSK9 の経口マクロ環状ペプチド阻害剤である。経口薬である点が前述のエボルクマブやインクリシランと異なる。本薬に関する第 IIb 相ランダム化二重盲検プラセボ対照多施設試験は、高コレステロール血症患者での有効性と安全性を評価することを目的とした¹³⁾。対象者は、本薬（6、12、18、または 30 mg を 1 日 1 回）または対応するプラセボにランダムに割り当てられた（1:1:1:1 の比率）。

主要評価項目には、8 週目の LDL-C のベースラインからの変化率、有害事象（AE）が発生した対象者の割合、および AE による中止が含まれ、対象者は 8 週間の治療期間後、さらに 8 週間 AE について追跡された。ランダム化された 381 人の対象者のうち、49% が女性で、年齢の中央値は 62 歳だった。治療を受けた 380 人の参加者のうち、MK-0616 のすべての用量で、ベースラインから 8 週目までの LDL-C の平均変化率に有意差（ $P < 0.001$ ）が示され、プラセボと比較すると、-41.2%（6 mg）、-55.7%（12 mg）、-59.1%（18 mg）、-60.9%（30 mg）であった。MK-0616 群の AE 発生率はプラセボ群（44.0%）と同程度（39.5% ～ 43.4%）だった。結論として、MK-0616 は、8 週目にプラセボ調整後の LDL-C をベースラインから最大 60.9% 減少させ、統計的に有意な用量依存的な減少を示し、8 週間の治療とさらに 8 週間の追跡調査の間、忍容性が良好だった。

ベンペド酸

ベンペド酸は、LDL コレステロール合成経路の主要酵素である ATP クエン酸リアーゼの阻害剤に変換されるプロドラッグであり、HMG-CoA 還元酵素（スタチンの標的）の上流にある。ベンペド酸の変

換に必要な酵素は肝臓にのみ存在し骨格筋には存在しないため、スタチンと比較して筋肉関連の症状が少ない可能性がある。2020年にFDAの承認を取得した。1日1回の経口錠剤として投与され、LDL-C値を約20%低下させることができる¹⁴⁾。CLEAR OUTCOMES試験は、スタチンを服用できない、または服用を希望しない13,970人の患者を対象とした多施設二重盲検RCTであり、ベンペド酸またはプラセボのいずれかをランダムに投与した¹⁴⁾。患者は心血管疾患を発症するリスクが高いか、すでに心血管疾患を患っていた。主要評価項目は、心血管疾患による死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、または冠動脈血行再建術の複合だった。主要評価項目は、ベンペド酸群の患者の11.7%に発生し、プラセボ群では13.3%だった。

(ハザード比0.87、95%信頼区間0.79～0.96、 $p=0.004$)。ベンペド酸投与群では、肝酵素上昇(4.5% vs 3.0%)、腎イベント(11.5% vs 8.6%)、高尿酸血症(10.9% vs 5.6%)、痛風(3.1% vs 2.1%)、および胆石症(2.2% vs 1.2%)の発生率が上昇した。これらの事象にもかかわらず、副作用による薬剤中止率は両群で同程度だった(実薬群で10.8%、プラセボ群で10.4%)。特に、筋肉痛は実薬群の5.6%に報告されたのに対し、プラセボ投与群では6.8%に報告されており、筋肉の副作用によりスタチン不耐性の患者にはベンペド酸の使用が推奨される。ベンペド酸は、スタチン療法の既知のリスクであるHbA1c値や糖尿病の発生率も上昇させなかった。

国内では高コレステロール血症治療薬ベムペド酸国内第III相試験で主要評価項目を達成し2024年11月26日、製造販売承認申請が行われた。

エビナクマブ

エビナクマブは、脂質代謝を媒介する肝タンパク質であるアンジオポエチン様タンパク質3(ANGPTL3)を阻害するモノクローナル抗体である。ANGPTL3は、リポタンパク質リパーゼや血管内皮リパーゼを阻害することで、脂質代謝の調節において重要な役割を担っている。

ANGPTL3機能喪失患者は、LDL-Cと心血管イベントが大幅に減少していると報告された¹⁵⁾。エビ

ナクマブは、2021年にホモ接合性家族性高コレステロール血症(HoFH)の治療薬としてFDAの承認を取得した。我が国では2024年1月18日、ヒト化抗ANGPTL3モノクローナル抗体エビナクマブ(遺伝子組換え)(商品名エヴキーズ点滴静注液345mg)の製造販売が承認され2024年4月17に薬価収載された。これは月に1回点滴で投与される。ELIPSE HoFH試験は、LDL低下療法の最大用量をすでに受けているホモFH患者65名を対象とした二重盲検プラセボ対照試験であり、4週間に1回、体重1kgあたり15mgのエビナクマブの点滴静注を受ける群とプラセボを受ける群に無作為に割り付けられた¹⁶⁾。24週目にLDL-Cが47.1%減少し、両群で同様の副作用が認められた。別の試験では、エビナクマブは標準治療に抵抗性の高LDL-Cを有するHoFH患者で同様のLDL-C減少を示した¹⁷⁾。現在までに、エビナクマブが臨床転帰に有益であることを実証した大規模RCTはない。

ロミタピド

ロミタピドは、2012年にHoFHの治療薬としてFDAの承認を得た薬剤である。

我が国では2017年9月28日に製造販売が承認され、11月18日に薬価収載された。

この薬剤は、肝細胞と腸管上皮細胞の小胞体中存在するタンパク質であるミクロソームトリグリセリド輸送タンパク質(MTP)を阻害する。MTPはカイロミクロンとVLDLの形成を媒介する蛋白である。この薬剤はVLDL形成を阻害することで、LDL-C値を大幅に低下させる。HoFHにおけるロミタピドを評価するいくつかの小規模試験では、ベアスラインから約50%のLDL-C減少、LDLアフェレーシス頻度の低下が示された。副作用の中で最も顕著なものには、胃腸症状、肝機能検査値の上昇、肝臓脂肪蓄積などがある^{18,19)}。上述のエビナクマブ同様、現在まで、この薬剤の使用による転帰の改善を示す大規模なRCTはない。本薬は従来の薬剤で達成できる以上のLDL-C低下を必要とするHoFHにのみ適用される。Noharaらは²⁰⁾ロミタピドの56週間の第III相用量漸増および安全性試験を報告している。試験を完了した日本人HoFH患者8人のう

ち5人は、試験薬が承認または市販されるまで、あるいは治療が中止されるまで、最大耐用量を継続した。脂質パラメータは初日および試験終了まで12週間隔で測定された。ロミタピド連日投与によりLDL-C値のベースラインからの平均約50%の低下が60週間以上維持された。LDL-C値の減少は患者によって異なり、HoFH遺伝子型との関連はなかった。4例が25%以上、1例が50%以上低下し、2例が100mg/dL未満まで低下した。LDL-C以外の指標ではTC(-26.5%)、TG(-54.8%)、non-HDL-C(-37.4%)を有意に減少させた。5名の患者全員は、延長試験期間中、安全性と忍容性に問題がなく、ロミタピドの個々の最大耐用量を継続し、死亡例は報告されなかった。

おわりに

新たなLDL-C低下療法について過去10年以内に我が国で使用可能となった薬剤、近い将来発売開始になる可能性のある薬剤などについてそれらの主な臨床試験成績を中心に概説した。

スタチン（あるいはエゼチミブ併用）に上乗せしてもなお動脈硬化性心血管疾患予防効果が証明された薬剤もある。今日でもLDLアフェレーシスはHoFHの治療として基本的な役割を果たすが、一方HeFHでのLDLアフェレーシスは極めて稀となった。これはストロングスタチン・エゼチミブ併用療法、PCSK9阻害薬などの導入に起因することが大きい。一方で経口薬と比較し後者は一般に高価格であり前述したようにその適応をしっかりと熟慮した上で使用・継続すべきと考える。

COI

本総説に関する著者のCOIありません。

参考文献

- 1) 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
- 2) Noguchi T, Katsuda S, Kawashiri MA, et al. The E32K variant of PCSK9 exacerbates the phenotype of familial hypercholesterolaemia by increasing PCSK9 function and concentration in the

circulation. *Atherosclerosis* 210:166-172, 2010

- 3) Nozue T, Hattori H, Ogawa K, et al. Effects of Statin Therapy on Plasma Proprotein Convertase Subtilisin/kexin Type 9 and Sortilin Levels in Statin-Naive Patients with Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thromb* 23: 848-856, 2016
- 4) Noguchi T, Kobayashi J, Yagi K, et al. Comparison of effects of bezafibrate and fenofibrate on circulating proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and adipocytokine levels in dyslipidemic subjects with impaired glucose tolerance or type 2 diabetes mellitus: results from a crossover study. *Atherosclerosis* 217:165-70, 2011
- 5) Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 376:1713–1722, 2017
- 6) Lorenzatti AJ, Monsalvo ML, López JAG, et al. Effects of evolocumab in individuals with type 2 diabetes with and without atherogenic dyslipidemia: An analysis from BANTING and BERNON. *Cardiovasc Diabetol* 20: 94, 2021
- 7) Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 376:1430–1440, 2017
- 8) Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al; ORION-9 Investigators. Inclisiran for the Treatment of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 382:1520-1530, 2020
- 9) Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 382:1507–1519, 2020
- 10) Yamashita S, Kiyosue A, Maheux P, et al. Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Inclisiran in Japanese Patients: Results from ORION-15. *J Atheroscler Thromb* 31: 876-903, 2024
- 11) Lee RG, Mazzola AM, Braun MC, et al. Efficacy and safety of an investigational single-course CRISPR base editing therapy targeting PCSK9 in nonhuman primate and mouse models. *Circulation* 147:242–253, 2023
- 12) Horie T, Ono K. VERVE-101: a promising CRISPR-based gene editing therapy that reduces LDL-C and PCSK9 levels in HeFH patients. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 10: 89-90, 2024
- 13) Ballantyne CM, Banka P, Mendez G, et al. Phase

- 2b Randomized Trial of the Oral PCSK9 Inhibitor MK-0616. *J Am Coll Cardiol* 81:1553-1564, 2023
- 14) Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med* 388:1353-1364, 2023
 - 15) Dewey FE, Gusarova V, Dunbar RL, et al. Genetic and Pharmacologic Inactivation of ANGPTL3 and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 377: 211-221,2017
 - 16) Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, et al. Evinacumab for homozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 383:711-720,2020
 17. Rosenson RS, Burgess LJ, Ebenbichler CF, et al. Evinacumab in patients with refractory hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 383: 2307-2319, 2020
 - 18) Cuchel M, Meagher EA, du Toit TH, Blom DJ, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 381(9860):40-46,2013
 - 19) Cuchel M, Bloedon LT, Szapary PO, et al. Inhibition of microsomal triglyceride transfer protein in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 356:148-156, 2007
 - 20) Nohara A, Otsubo Y, Yanagi K, et al. Safety and Efficacy of Lomitapide in Japanese Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia (HoFH): Results from the AEGR-733-301 Long-Term Extension Study. *J Atheroscler Thromb* 26: 368-377, 2019