

脂質異常症治療薬のトピックス①

パルモディアで腎機能障害患者への禁忌を削除

2022年10月12日、パルモディア（一般名ベマフィブラート）の添付文書が改訂され、これまで禁忌だった「高度腎機能障害患者（血清クレアチニン値が2.5mg/dL以上またはクレアチニンクリアランスが40mL/分未満の腎機能障害のある患者）」に対する投与が削除となり、慎重投与として「推算糸球体濾過量（eGFR）が30mL/分/1.73m²未満の腎機能障害のある患者」となった。慎重投与に該当する患者の最大用量は1日0.2mgまでとされた。同薬は肝代謝の薬剤であるため、かねて関連学会からは添付文書改訂の要望が上がっていた。実際、製造販売後臨床試験でも、高度腎機能障害患者の曝露量は、これまで慎重投与とされていた軽度から中等度の腎機能障害患者と比較して高くないことなどが確認された。

高TG血症の患者においてスタチンとフィブラート系薬を併用されるケースが多いが、ベザフィブラート（商品名ベザトール、ベザリブ他）やフェノフィブラート（リビディル、トライコア他）は、腎機能低下例においてスタチンとの併用により横紋筋融解症の副作用が現れることもあり、添付文書上も併用注意となっている。

パルモディアについても添付文書上の記載は同じだが、スタチンと併用した臨床試験で両剤共に血中濃度の上昇は見られず、相互作用はないとされている。また、臨床試験と製造販売後臨床試験において横紋筋融解症も報告されていない。りんくう総合医療センターの山下静也氏は「ベマフィブラートは従来のフィブラート系薬よりも使いやすく、現在、高TG血症の治療の第一選択薬に用いることが多い」と話す。

タチンとフィブラート系薬を併用するケースも多いが、その場合は、TG値の低下効果も有するスタチンをまず投与し、TG値が目標まで下がらなければフィブラート系薬を投与する。

スタチン服用中、血糖に注意

では、今回のGL改訂で厳格な脂質管理が求められるようになった糖尿病を合併する脂質異常症の薬物治療は、どのような考え方にに基づき行われているのだろうか。

山下氏は、「基本的には血糖のコントロールが優先される」と話す。糖尿病患者ではインスリンの不足により脂質代謝経路が障害され、高TG血症や低HDL-C血症につながると考えられている。そのためまずは、糖尿病治療薬を2～3か月投与し、その間に脂質に関する検査値が改善しなければ、脂質異常症治療薬の投与を開始する。ただし、脂質異常症のリスク区分で二次予防



「LDL-Cが下がるまで当院を受診した患者で、甲状腺機能が低下していた例を経験した」とりんくう総合医療センターの山下静也氏は話す。

の対象患者については、血糖と脂質両方の薬物治療を同時に始める。

糖尿病患者における高LDL-C血症治療の注意点として、山下氏は、スタチンの長期服用が血糖値の上昇につながり、糖尿病を悪化させる恐れがあることを挙げる。血糖は通常、インスリン情報伝達系により細胞内のグルコース輸送体（GLUT4）が細胞膜に移動することで取り込まれるが、スタチンがインスリン情報伝達系に関わる低分子量G蛋白質の活性化を抑制してしまうことでGLUT4の細胞膜への移行も抑制されるなどで、血糖値の上昇につながると考えられているのだ。

ここでいう長期服用は、「5年以上というイメージ」（山下氏）。とはいえ、冠動脈疾患の発症こそが患者の死亡に直結するため、「悪影響だけを考慮してスタチンを投与しないのではなく、脂質はしっかりとコントロールすべきだ」と山下氏は続ける。血糖値などを定期的に検査し、悪化の有無を確認しながら投与することが重要になる。

なお、スタチンの中でもプラバスタチンナトリウム（メバロチン他）については血糖値を上昇させるとの報告はなく、糖尿病患者でも使いやすい。山下氏は「ストロングタイプのスタチンと比べるとLDL-Cの低下効果はやや弱い。例えばLDL-C値が130mg/dL以上の患者について、プラバスタチンで100mg/dL以下まで下げることは難しいが、糖尿病でかつ、元々のLDL-C値がそこまで高くない患者では、同薬が第一選択になる」と話す。

一方、糖尿病患者における高TG血

脂質異常症治療薬のトピックス②

スタチン不耐者を対象とした薬剤が開発中

脂質異常症治療薬は日本では現在5種類ほどが開発中であり、薬物治療は今後数年でさらに進歩しそうだ。そのうちの1つが、ATPクエン酸リアーゼ（ACLY）阻害薬のペムベド酸。スタチン不耐の患者をターゲットにした薬剤で、筋肉で活性化することがなく、筋肉痛などの副作用が現れないと考えられている。米国では2020年に承認され、日本では大塚製薬（東京都千代田区）により第Ⅱ相試験が進行中だ（2022年10月現在）。山下氏によると、副作用によるスタチンの減量や休業のため、脂質がきちんとコントロール

されていないような患者に対して、効果的な治療が行われることが期待されるという。

また、抗体医薬としてRNA干渉（RNAi）の作用機序を介してPSCK9の翻訳を阻害するインクリシランナトリウムは、ノバルティスファーマ（東京都港区）により第Ⅱ相試験が進行中（2022年7月時点）。1回打てば半年間は効果が持続することが報告されている。山下氏は「今ある注射薬の薬価を考慮すると、高価になると予想されるが、治療の回数が減る点で患者の利便性につながると思う」と話している。

症の薬物治療については近年、ベマフィブラートの糖代謝改善効果が期待されている。同薬の臨床試験においては副作用として糖尿病（悪化を含む）が1.4%確認されている。ところが、糖尿病合併の脂質異常症患者にベマフィブラートを投与した研究で、インスリン抵抗性の指標であるHOMA-IRが有意に低下したとの報告もある。インスリン抵抗性を改善する可能性のある線維芽細胞増殖因子21（FGF-21）の分泌をベマフィブラートが促進する機序が考えられている。

LDL-C上昇で甲状腺を疑う

脂質異常症の薬物治療について山下氏は、「定期的に服薬しているにもかかわらずLDL-C値が上昇あるいは変化しないというケースの中には、背後に甲状腺の機能低下がある場合も考えられるので留意したい」と話す。実際、甲状腺機能低下例では、LDL-Cが500～600mg/dLになることもあり、クレアチンキナーゼ（CK）も上昇する傾向があるという。「スタチン使用中にCKの

上昇が見られると横紋筋融解症だと思いがちだが、甲状腺機能も疑ってみてほしい」と山下氏。反対に、LDL-Cが急激に低下している場合には、悪性腫瘍なども考えられるため、注意が必要である。

なお、スタチンの副作用に関して、山下氏は「あまり強調し過ぎなくてもよいと感じる」と話す。「スタチンは筋肉痛などの副作用がづらい」との先入観を持った患者は一定数いるが、全世界のスタチン使用者を対象にしたメタ解析のデータでは、スタチンの副作用に耐えられないと考えられた人はほとんどいないとの報告もある。「もちろん副作用の説明をしなくてよいわけではないが、狭心症などより危険性の高い症状が出ていないか、確認してほしい」と山下氏は話している。

表3 脂質異常症治療薬の薬効による分類

分類	LDL-C	TG	HDL-C	Non-HDL-C	主な薬剤
スタチン (LDL-C低下作用により層別化して表記)	↓↓	↓	—～↑	↓↓	プラバスタチンナトリウム(商品名メバロチン他)、シンバスタチン(リボバス他)、フルバスタチンナトリウム(ローコール他)
	↓↓↓				↓↓↓
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(ゼチーア他)
陰イオン交換樹脂	↓↓	↑	↑	↓↓	コレステリド(コレバイン)、コレステラミン(クエストラ)
プロブコール	↓	—	↓↓	↓	プロブコール(ロレルコ、シンレスター他)
PCSK9 阻害薬	↓↓↓↓	↓～↓↓	—～↑	↓↓↓↓	エボロクマブ(遺伝子組換え)(レパーサ)
MTP 阻害薬*	↓↓↓	↓↓↓	↓	↓↓↓	ロミタビドメシル酸塩(ジャクスタビッド)
フィブラート系薬	↑～↓	↓↓↓	↑↑	↓	ベザフィブラート(ベザトールSR、ベザリブ他)、フェノフィブラート(リビディル、トライコア他)、クロフィブラート(クロフィブラート)
選択的PPARα モジュレーター	↑～↓	↓↓↓	↑↑	↓	ベマフィブラート(パルモディア)
ニコチン酸誘導体	↓	↓↓	↑	↓	ニコモール(コレキサミン)、トコフェロールニコチン酸エステル(ユベラン他)
n-3系多価不飽和脂肪酸	—	↓	—	—	イコサペント酸エチル(エパデール他)、オメガ-3脂肪酸エチル(ロトリガ他)

* ホモ接合体性家族性高コレステロール血症患者が適応
 ↓↓↓↓: -50%以上 ↓↓↓: -50～-30% ↓↓: -20～-30% ↓: -10～-20%
 ↑: 10～20% ↑↑: 20～30% —: -10～10%

本ページはDI Onlineに掲載した記事を一部抜粋したものです。全文はDI Onlineでお読みください。
 動脈硬化性疾患予防ガイドライン関連の記事をお読みいただけます(会員登録【無料】が必要です)。