

DI 委員会トピックス

高コレステロール血症治療薬 ネクセトール[®]錠 180mg

ネクセトール[®]錠（一般名：ベムペド酸、以下、本剤）は、肝臓中のクエン酸を分解する酵素であるアデノシン三リン酸クエン酸リアーゼ（ACL）に作用することでコレステロール合成を阻害する新しい作用機序の薬剤である。

本剤は、極長鎖アシルコエンザイム A 合成酵素 1（ACSVL1）によって活性化体 ETC-1002-CoA に変換され、ACL を競合的に阻害する。代謝酵素である ACSVL1 は肝臓で高発現しているため、ベムペド酸は主に肝臓においてアセチル CoA の新規合成を抑制し、コレステロール生合成経路を阻害する。また肝臓におけるコレステロールの減少は代償的な LDL 受容体の発現上昇を誘導する。LDL 受容体を介した肝臓への LDL コレステロール（以下、LDL-C）の取り込みが上昇することで、LDL-C のクリアランスが亢進し、血漿中の LDL-C 低下作用を示す（図）。一方、ACSVL1 は、骨格筋を含むその他の臓器にはほとんど発現していないため、正常な筋細胞機能の維持に必要なコレステロール合成等を抑制せず、関連する毒性も促進しないことが大きな特徴となっている。但し、本剤は HMG-CoA 還元酵素阻害剤の血中濃度を上昇させることから、横紋筋融解症等の副作用があらわれるおそれがあるため、本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害剤を併用する場合は注意が必要である。

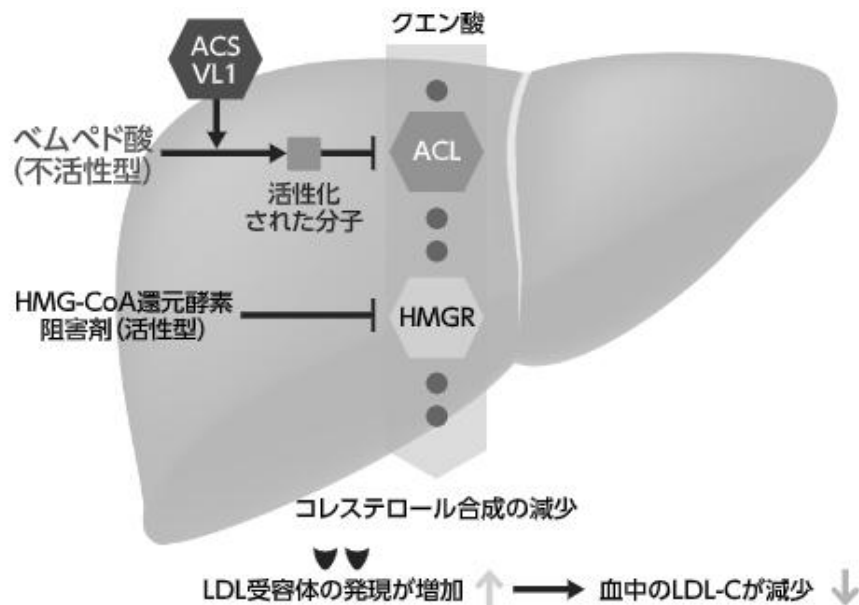


図 ネクセトール[®]錠の作用機序

動脈硬化性疾患予防ガイドラインにおける薬物療法では、HMG-CoA 還元酵素阻害剤が高コレステロール血症治療の第一選択薬に位置付けられている。HMG-CoA 還元酵素阻害剤の通常用量で十分な効果が得られない場合、最大耐用量までの HMG-CoA 還元酵素阻害剤の増量及びエゼチミブの併用を行い、それでも効果が不十分な場合には、PCSK9 阻害薬、MTP 阻害薬、陰イオン交換樹脂（レジン）、プロブコールを併用することとなっている。本剤は、国内第Ⅲ相検証試験及び長期投与試験において、HMG-CoA 還元酵素阻害剤効果不十分又は HMG-CoA 還元酵素阻害剤不耐（HMG-CoA 還元酵素阻害剤治療が適さない）の患者において有効性及び安全性が示されており、新たな治療選択肢として期待されている。

薬剤名	ネクセトール [®] 錠 180mg
一般名	ベムペド酸錠
組成	1錠中ベムペド酸 180mg 含有
構造式	<chem>CC(C)C(=O)OCCCC(O)CCCC(C)(C)C(=O)O</chem>
分子式・分子量	分子式：C ₁₉ H ₃₆ O ₅ 分子量：344.49
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ・高コレステロール血症 ・家族性高コレステロール血症
効能又は効果に関連する注意	<ol style="list-style-type: none"> 1 適用の前に十分な診察及び検査を実施し、高コレステロール血症又は家族性高コレステロール血症であることを確認した上で本剤の適用を考慮すること。 2 HMG-CoA 還元酵素阻害剤で効果不十分、又は以下に示す HMG-CoA 還元酵素阻害剤による治療が適さない患者に使用すること。 <ul style="list-style-type: none"> ・副作用の既往等により HMG-CoA 還元酵素阻害剤の使用が困難な患者 ・HMG-CoA 還元酵素阻害剤の使用が禁忌とされる患者 3 家族性高コレステロール血症のうちホモ接合体については使用経験がないので、治療上やむを得ないと判断される場合のみ、LDL アフェレーシス等の非薬物療法の補助として本剤の適用を考慮すること。
用法・用量	通常、成人にはベムペド酸として 180mg を 1 日 1 回経口投与する。
用法及び用量に関連する注意	HMG-CoA 還元酵素阻害剤による治療が適さない場合を除き、HMG-CoA 還元酵素阻害剤と併用すること。
副作用	<ol style="list-style-type: none"> 1 重大な副作用 設定されていない 2 その他の副作用 高尿酸血症、痛風、肝機能異常、肝機能検査値上昇、AST 上昇、ALT 上昇、四肢痛、貧血、ヘモグロビン減少、血中クレアチニン増加、血中尿素増加、糸球体濾過率減少
食事・併用薬の影響	<ol style="list-style-type: none"> 1 食事の影響 外国人健康成人 17 例に本剤 180mg を単回経口投与したとき、空腹投与時に対する食後投与時のベムペド酸の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比はそれぞれ 0.88 及び 0.98 であった。 2 併用薬の影響 <ol style="list-style-type: none"> I プロベネシド 外国人健康成人 20 例において、プロベネシド (UGT 阻害剤) 500mg 1 日 2 回投与と併用して本剤 180mg を単回経口投与したとき、ベムペド酸単独投与時と比較して、ベムペド酸の C_{max} 及び AUC はそれぞれ 1.23 倍及び 1.74 倍であった。 II HMG-CoA 還元酵素阻害剤 以下の①～④の 4 試験において、本剤と HMG-CoA 還元酵素阻害剤の薬物相互作用が検討された。 <ol style="list-style-type: none"> ①健康成人 11～12 例にベムペド酸 240mg とシンバスタチン 20mg、プラバスタチン 40mg 又はロスバスタチン 10mg を併用投与した。 ②健康成人 12 例に本剤 180mg とアトルバスタチン 80mg、シンバスタチン 40mg、プラバスタチン 80mg 又はロスバスタチン 40mg を併用投与した。 ③高コレステロール血症患者 40 例にベムペド酸 120mg 又は 240mg とアトルバスタチン 10mg を併用投与した。 ④高コレステロール血症患者 41 例に本剤 180mg とアトルバスタチン 80mg を併用投与した。

	<p>上記の試験の結果、HMG-CoA還元酵素阻害剤単独投与時と比較して、アトルバスタチンのC_{max}及びAUCはそれぞれ0.99～1.69倍及び1.29～1.77倍、ロスバスタチンのC_{max}及びAUCはそれぞれ1.68～2.08倍及び1.45～1.69倍、シンバスタチン酸（活性代謝物）のC_{max}及びAUCはそれぞれ1.43～1.52倍及び1.91～1.96倍、プラバスタチンのC_{max}及びAUCはそれぞれ1.36～2.04倍及び1.46～1.99倍であった（外国人による成績）。</p> <p>III エゼチミブ 外国人健康成人40例において、本剤180mg 1日1回投与と併用してエゼチミブ10mgを単回経口投与したとき、エゼチミブ単独投与時と比較して、エゼチミブのC_{max}及びAUCはそれぞれ1.16倍及び1.11倍、エゼチミブのグルクロン酸抱合体のC_{max}及びAUCはそれぞれ1.80倍及び1.67倍であった。エゼチミブ10mg 1日1回投与と併用して本剤180mgを単回経口投与したとき、ベムペド酸単独投与時と比較して、ベムペド酸のC_{max}及びAUCはそれぞれ1.08倍及び1.05倍であった。</p> <p>IV メトホルミン 外国人2型糖尿病被験者19例に本剤180mg及びメトホルミン500mgを併用投与したとき、メトホルミン単独投与時と比較して、メトホルミンのC_{max}及びAUCはそれぞれ1.04倍及び0.97倍であった。</p> <p>V 経口避妊薬 外国人健康成人16例に本剤180mg及び経口避妊薬（ノルエチンドロン1mg及びエチニルエストラジオール0.035mg）を併用投与したとき、経口避妊薬単独投与時と比較して、ノルエチンドロンのC_{max}及びAUCはそれぞれ1.22倍及び1.03倍、エチニルエストラジオールのC_{max}及びAUCはそれぞれ1.09倍及び0.96倍であった。</p>
臨床成績	<p>国内第Ⅲ相検証試験</p> <p>HMG-CoA還元酵素阻害剤及び/又はHMG-CoA還元酵素阻害剤以外の高コレステロール血症治療薬を投与中^{注1)}のコントロールが不十分又は不耐の高LDLコレステロール血症患者^{注2)}96例（家族性高コレステロール血症患者を含む）を対象に、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。本剤180mgを1日1回12週間投与した結果、主要評価項目で投与12週時におけるLDL-コレステロールのベースラインからの変化率は表1のとおりであった。また、LDL-コレステロールの平均変化率の推移は図1のとおりであった。</p> <p>注1) 同一の用法・用量で4週間以上の高コレステロール血症治療薬（フィブラート系薬剤及び選択的PPARαモジュレーターは6週間以上）による治療を受けている患者</p> <p>注2) 以下のいずれかに該当する患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 冠動脈疾患の既往を有する又は家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体を有し、LDL-コレステロール値が100mg/dL以上の患者 ・ 以下に該当する動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版で「高リスク」に分類され、LDL-コレステロール値が120mg/dL以上の患者 <ul style="list-style-type: none"> ・ 非心原性脳梗塞の既往又は末梢動脈疾患を有する ・ 慢性腎臓病 ・ 2型糖尿病 ・ 吹田スコア56点以上 ・ 動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017年版で「中リスク」に分類され、LDL-コレステロール値が140mg/dL以上の患者

表 1 LDL-コレステロールの変化率 (FAS)

	プラセボ群	本剤群
ベースライン値(mg/dL) ^a	137.67 ± 21.661 (48例)	134.50 ± 25.134 (48例)
12週時(mg/dL) ^a	130.91 ± 21.528 (45例)	99.89 ± 21.579 (46例)
変化率(%) ^{b, d}	-3.46 ± 1.901	-25.25 ± 1.864
群間差(%) ^{c, d}	-	-21.78 [-26.71, -16.85]
p値 ^d	-	<0.001

a: 平均値 ± 標準偏差

b: 最小二乗平均値 ± 標準誤差

c: 最小二乗平均値 [両側95%信頼区間]

d: 投与群、HMG-CoA還元酵素阻害剤への反応別 (HMG-CoA還元酵素阻害剤で効果不十分/HMG-CoA還元酵素阻害剤に不耐)、評価時期、投与群と評価時期の交互作用を固定効果、ベースライン値、ベースライン値と評価時期の交互作用を共変量として含め、誤差共分散構造はunstructuredとしたMMRM解析、有意水準5%(両側)。

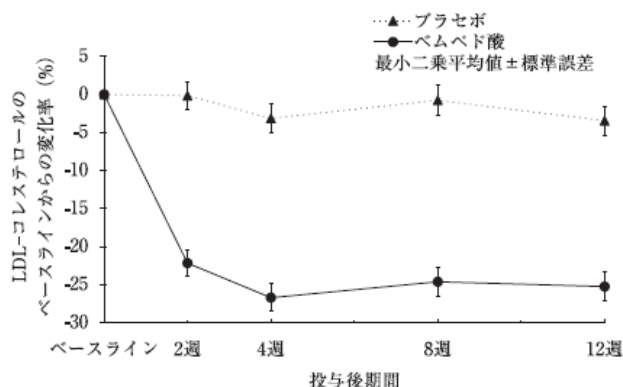


図 1 LDL-コレステロールの平均変化率の推移 (FAS, MMRM 解析)

長期投与試験

HMG-CoA還元酵素阻害剤及び/又は HMG-CoA還元酵素阻害剤以外の高コレステロール血症治療薬を投与中^{注3)}のコントロールが不十分又は不耐の高 LDL コレステロール血症患者^{注4)} 130 例 (国内第Ⅲ相試験からの継続例 29 例及び新たに組み入れられた 101 例、家族性高コレステロール血症患者を含む) を対象に、非盲検非対照長期試験を実施した。本剤 180mg を 1 日 1 回 52 週間投与した結果、最終評価時における LDL-コレステロールのベースラインからの変化率は表 2 のとおりであった。また、LDL-コレステロールの平均変化率の推移は図 2 のとおりであった。

注 3) 同一の用法・用量で 4 週間以上の高コレステロール血症治療薬 (フィブラート系薬剤及び選択的 PPARα モジュレーターは 6 週間以上、PCSK9 阻害剤は 3 箇月以上) による治療を受けている患者

注 4) 以下のいずれかに該当する患者

- ・冠動脈疾患の既往を有する又は家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体を有し、LDL-コレステロール値が 100mg/dL 以上の患者
- ・以下に該当する動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版で「高リスク」に分類され、LDL-コレステロール値が 120mg/dL 以上の患者
 - ・非心原性脳梗塞の既往又は末梢動脈疾患を有する
 - ・慢性腎臓病
 - ・2 型糖尿病
 - ・吹田スコア 56 点以上
- ・動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2017 年版で「中リスク」に分類され、LDL-コレステロール値が 140mg/dL 以上の患者

表 2 LDL-コレステロールの変化率（有効性解析対象集団）

	継続例 29例	新規例 101例
ベースライン値 ^a (mg/dL)	119.1 ± 24.51	136.9 ± 25.12
最終評価時 ^{a, b} (mg/dL)	104.9 ± 20.72	99.5 ± 23.85
変化率 ^c (%)	-9.52 ± 3.614	-26.32 ± 1.691

a: 平均値 ± 標準偏差
 b: 52週投与完了例及び中止例の最終評価
 c: 平均値 ± 標準誤差

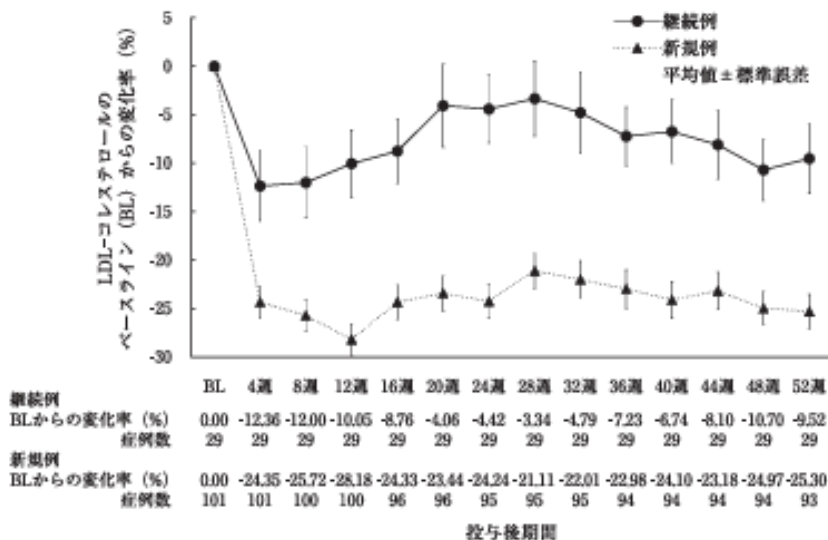


図 2 LDL-コレステロールの平均変化率の推移（有効性解析対象集団）

薬価

371.50 円／錠

参考資料

- ・ネクセトール[®]錠添付文書
- ・ネクセトール[®]錠インタビューフォーム
- ・ネクセトール[®]錠適正使用ガイド
- ・動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 年版