

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2014. 3 No.281

## ◆前駆蛋白転換酵素 subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) 合成と 血清 LDL コレステロール濃度における RNA 干渉薬の効果◆

【背景】 前駆蛋白転換酵素サブチリシン/ケキシン 9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 : PCSK9)は LDL 受容体と結合し、それらを分解へと導く。遺伝学的研究では、PCSK9 の機能喪失型遺伝子変異によって血漿 LDL コレステロールが低下し、冠動脈心疾患のリスクが低減することが確認されている。我々は、コレステロール値の上昇がみられるが脂質降下療法を受けていない健常被験者において、PCSK9 の合成を阻害する低分子 RNA 干渉薬である ALN-PCS の安全性と有効性を評価した。

【方法】 我々は、血清 LDL コレステロール値 3.00mmol/L 以上の健常成人被験者を対象に、無作為化単盲検プラセボ対照第 I 相用量漸増試験を実施した。被験者は、ALN-PCS を静脈内単回投与(用量 0.015~0.400mg/kg)する群またはプラセボ投与群へと 3 : 1 の割合でコンピューターアルゴリズムを用いて無作為に割り付けられた。主要評価項目は ALN-PCS の安全性および忍容性とした。副次評価項目は、ALN-PCS の薬物動態の特性および PCSK9 や LDL コレステロールに及ぼす薬力学的作用とした。試験参加者には治療割り付けをマスクされていた。解析はプロトコールに基づき、ANCOVA を用いて薬力学的評価項目のデータを分析した。この試験は ClinicalTrials.gov、ナンバー NCT01437059 に登録されている。

【結果】 32 名が登録され、ALN-PCS 単回投与群へ 24 名(0.015mg/kg 群[n=3]、0.045mg/kg 群[n=3]、0.090mg/kg 群[n=3]、0.150mg/kg 群[n=3]、0.250mg/kg 群[n=6]、0.400mg/kg 群[n=6])、プラセボ群へ 8 名が無作為に割り付けられた。治療関連有害事象の発症率は、ALN-PCS 群とプラセボ群で同等であった(19 名[79%] vs 7 名[88%])。ALN-PCS は血漿中に迅速に分布し、用量範囲試験を通してほぼ用量に比例してピーク濃度および血中濃度曲線下面積(AUC : 0~最終計量)が上昇した。ALN-PCS の 0.400mg/kg 群では、治療により循環血中の PCSK9 血漿蛋白が平均 70%( $p < 0.0001$ )減少し、プラセボ群と比較してベースラインより LDL コレステロールが平均 40%低下( $p < 0.0001$ )した。

【考察】 これらの結果から、RNA 干渉(RNA interference : RNAi)による PCSK9 合成の阻害は、コレステロール値の上昇がみられる健常者において LDL コレステロール値を低下させる安全な作用メカニズムである可能性が示唆される。またスタチン治療中の患者を含む高コレステロール血症患者において、ALN-PCS についてさらに評価することを支持するものである。この試験は、ヒトにおいて臨床的に有効なエンドポイント(すなわち LDL コレステロール値)に影響を及ぼすために使われる RNAi 薬を初めて示したものである。

## ◆PCI 施行時のアウトカムにおける cangrelor の効果 :

### 患者レベルのデータ統合分析◆

【背景】 Cangrelor は強力で速効性の静脈注射用の可逆性血小板阻害剤であり、3つの大規模二重盲検無作為化試験で経皮的冠状動脈インターベンション(percutaneous coronary intervention : PCI)について試験が実施されている。我々は、PCIにおいてクロピドグレル(clopidogrel)やプラセボを対照として cangrelor の有効性を評価した3試験のデータの統合分析を行った。

【方法】 この事前に指定した3つの試験(CHAMPION-PCI、CHAMPION-PLATFORM、およびCHAMPION-PHOENIX)からの患者レベルデータの統合分析では、PCI施行中とPCI後の血栓性合併症予防における cangrelor と対照群(クロピドグレルもしくはプラセボ)とを比較した。この試験の参加者は、ST上昇を伴う心筋梗塞(11.6%)、ST上昇を伴わない急性冠症候群(57.4%)、および安定した冠動脈疾患(31.0%)によりPCIを受ける患者であった。有効性は患者24910名の修整ITT集団で評価され、48時間時点での死亡、心筋梗塞、虚血による血管再開通術、あるいはステント血栓症を複合させたものを事前指定の主要効能評価項目とした。主要な安全性アウトカムは、48時間の時点における非冠動脈バイパス移植片によるGUSTO(Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries)基準の重度もしくは致死的な出血とした。

【結果】 Cangrelor は主要アウトカムの確率を19%(cangrelor 3.8% vs 対照群 4.7% ; オッズ比 [OR] 0.81、95%CI 0.71-0.91、p=0.0007)、およびステント血栓症の確率を41%(0.5% vs 0.8%、OR 0.59、95%CI 0.43-0.80、p=0.0008)減少させた。Cangrelor は二次的な3つの複合アウトカム(48時間時点での全ての原因による死亡、心筋梗塞、あるいは虚血による血管再開通術)の確率を19%(3.6% vs 4.4%、OR 0.81、95%CI 0.71-0.92、p=0.0014)減少させた。有効性アウトカムは試験を通して、また主な患者の小集団を通して一貫性があった。これらの有益性は30日の時点でも継続していた。主要な安全性アウトカム(両群とも0.2%)、GUSTO基準の中等度出血(0.6% vs 0.4%)、あるいは輸血(0.7% vs 0.6%)において差はなかったが、cangrelor はGUSTO基準の軽度出血を増加させた(16.8% vs 13.0%、p<0.0001)。

【考察】 対照群(クロピドグレルもしくはプラセボ)と比較して、cangrelor は出血の増加を犠牲にして、PCI施行時の血栓性合併症を減少させた。

(382; 1981-92 : Philippe Gabriel Steg et al : DECEMBER 14,2013)

※クロピドグレルは「プラビックス」の商品名でサノフィから発売されている。

## ◆◆初めての連邦政府資金による

### 米国禁煙メディアキャンペーンの成果◆◆

【背景】 毎年の喫煙による死者は世界全体で500万人以上であり、その中には喫煙習慣の長期的な低下が減速している米国における44万人も含まれる。米国疾病対策予防センター(CDC)は、2012年3月からの3ヵ月間、Tips From Former Smokers(Tips)と呼ばれる国家的な禁煙キャンペーンを

展開し、その中では喫煙関連疾患で実際に苦しんでいる人々が描かれ、痛烈に感情を喚起するテレビ広告が特集された。我々は、Tips キャンペーンの成果を評価することを目的とした。

【方法】 我々は、全国を代表する成人の喫煙者と非喫煙者のコホートにおいてベースライン調査と追跡調査を実施した。Tips キャンペーンの全国的な成果は、キャンペーン前後のコホートにおける変化率を米国国勢調査データに問い合わせることで推定した。

【結果】 3051 人の喫煙者と 2220 人の非喫煙者がベースライン調査と追跡調査を完了した。2395 人(78%)の喫煙者と 1632 人(74%)の非喫煙者が、3 ヶ月のキャンペーン期間中に少なくとも 1 回は Tips のテレビ広告を観たと記憶していた。喫煙者のうち禁煙を試みた割合は、ベースライン時の 31.1%(95%CI 30.3–31.9)から追跡調査時には 34.8%(34.0–35.7)へと上昇し、相対的には 12%の増加となった。禁煙を試みて追跡調査時点で禁煙継続できていた喫煙者は 13.4%(95%CI 9.7–17.2)であった。全国的には約 164 万人の喫煙者が新たに禁煙を試みて、22 万人(95%CI 159000–282000)が追跡調査時点で禁煙を継続できていたと推定された。非喫煙者からの禁煙勧告はベースライン時の 2.6%から追跡調査時の 5.1%へと増加、また友人や家族と喫煙の危険性について話し合った人々の割合は 31.9%(95%CI 31.3–32.5)から 35.2%(34.6–35.9)へと増加しており、結果的に約 470 万人の非喫煙者があらたに禁煙サービスを勧めて、600 万人以上が喫煙の危険性について話し合ったと推定された。

【考察】 集中的に公開された Tips メディアキャンペーンは、人口レベルの禁煙への試みを増加させることに効果的であった。禁煙開始もしくは禁煙を継続しようとする喫煙者の増加は、米国民人口に対して 33 万～約 50 万の質調整生存年(quality-adjusted life-year : QALY)をもたらすことができた。同様のキャンペーンを世界的に拡大推進させていけば、WHO のタバコ規制に関する枠組条約に関する進捗を早めることができ、世界的な喫煙率を減少させることができる。

(382; 2003-11 : Tim McAfee et al : DECEMBER 14,2013)

## ◆骨塩密度におけるビタミンDサプリメントの有効性：

### 系統的レビューとメタ解析◆

【背景】 カルシウムを併用しないビタミンDの補充に関する最近のメタ解析の知見では、おそらく十分な効能がないか用量が不適切なため、あるいは治療介入がビタミンD欠乏群を対象にしていなかったためか、骨折予防の効果を示していない。これらのデータにもかかわらず、高齢成人(50歳以上)の約半数はこれらのサプリメントの使用を続けている。骨塩密度は、かなり小さなコホートにおいて生物学的に有意な効果を検出するために利用できる。我々は、ビタミンD補充が骨塩密度に影響を与えるかどうかについて調査を行った。

【方法】 我々は、骨塩密度に対するビタミンD(D3またはD2を対象、ビタミンD代謝物は除外)の有効性を評価した試験について、運用開始時から2012年7月8日までのWeb of Science、Embase、およびthe Cochrane Databaseを検索した。ビタミンD含有量のみが異なっていたり、他の代謝性骨疾患のない成人(平均年齢20歳より上)を含む治療介入を比較した無作為化試験すべてを対象とした。我々は、加重平均の差異と95%信頼区間が報告されたランダム効果メタ解析のデータをプールした。個々の研究の結果における異質性を評価するため、Cochran's Q statisticとI<sup>2</sup> statisticを用いた。主要評価項目は、ベースライン時からの骨塩密度の変化率とした。

【結果】 検索方策で確認した 3930 の引用文のうち、23 の研究(平均期間 23.5 か月、参加者 4082 名、92%が女性、平均年齢 59 歳)が試験対象選定基準に合致した。19 の研究は主に白人層であった。ベースラインでの平均血清 25-ヒドロキシビタミン D 濃度は、8 つの研究(n=1791)で 50nmol/L 未満であった。10 の研究(n=2294)では、参加者に投与されたビタミン D 用量が 800IU/日未満だった。骨塩密度はそれぞれの研究において 1~5 の部位(腰椎・大腿骨頸部・股関節・転子部・全身または前腕)で測定されていたので、統計的有意性の 70 の試験はそれらの研究を横断して行われた。有意な効果の知見は 6 つ、有意な有害性の知見は 2 つで、残りに有意差はなかった。1 つの研究のみ、1 つ以上の部位で有効性が示された。我々のメタ解析の結果は、試験間の不均一性があるものの( $P=67\%$ 、 $p<0.00027$ )大腿骨頸部でわずかな有効性を示していた(加重平均差異 0.8%、95%CI 0.2-1.4)。他の部位では、股関節も含めてどの部位でも有効性は報告されなかった。我々は、大腿骨頸部と股関節で肯定的な結果のバイアスを記録していた。

【考察】 ビタミン D 欠乏の明確な危険因子のない地域社会の成人において、骨粗鬆症予防のためにビタミン D を広く継続的に服用するのは不適切と思われる。

(383; 146-55 : Ian R.Reid et al : JANUARY 11,2014)

<p>医薬ニュース No. 281 2014.3          ※先生方のご意見・ご要望をお待ちしています。          連絡先： 平野屋薬局 Tel (0898) 32-0255          &lt;URL&gt; <a href="http://www.hirano-pharmacy.co.jp">http://www.hirano-pharmacy.co.jp</a></p>	<p>平野情報委員会          情報委員： 香西真由美 松田泰幸          村上光代 梅村由貴 別宮豪          編集責任者：佐伯久登 発行責任者：平野啓三</p>
--	--