

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2015. 4 No.294

◆新たな自然冠動脈病変による虚血性心疾患のための

生体吸収性エベロリムス溶出スキャフォールド vs

金属製エベロリムス溶出ステント (ABSORB II) ◆

【背景】 冠動脈疾患治療のためのエベロリムス溶出生体吸収性スキャフォールド(an everolimus-eluting bioresorbable scaffold)の急速な普及にもかかわらず、エベロリムス溶出金属製ステント(an everolimus-eluting metallic stent)と比較出来るデータはない。無作為化比較試験において、我々はエベロリムス溶出生体吸収性スキャフォールドとエベロリムス溶出金属製ステントを比較することを目的とした。ここに我々は、追跡調査1年後の臨床および手術の二次アウトカムを報告する。

【方法】 単盲検多施設無作為化試験において、我々は心筋虚血と異なる心外膜血管の1つまたは2つで自然冠動脈病変が新たに確認された18~85歳の患者を適格として登録した。我々は、エベロリムス溶出生体吸収性スキャフォールド(Absorb, Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA)またはエベロリムス溶出金属製ステント(Xience, Abbott Vascular, Santa Clara, CA, USA)で治療を受ける群のいずれかへと患者を2:1の割合で無作為に割り当てた。無作為化は、糖尿病の状態および事前に計画した標的的病変の数により層別化された。この研究の2つの主要エンドポイントは、血管運動(3年時における硝酸塩投与前後の平均内腔径の変化)および術後と3年時の最小内腔径(硝酸塩投与後)の差異とした。二次エンドポイントは、定量的血管造影と血管内エコーで評価した手術成績、死亡・心筋梗塞・冠血行再建術に基づく複合臨床エンドポイント、デバイスおよび手術の成功、そして6ヵ月と12ヵ月時点のシアトル狭心症質問票(the Seattle Angina Questionnaire : SAQ)および運動負荷試験で評価した狭心症の状態とした。また事後解析で有害事象報告に基づく狭心症の累積発生率を評価した。この研究はClinicalTrials.gov、ナンバーNCT01425281に登録されている。

【結果】 2011年11月28日から2013年6月4日の間に、我々は501名の患者を登録し、彼らを無作為に生体吸収性スキャフォールド群(335名の患者、364病変)または金属製ステント群(166名の患者、182病変)のいずれかへと割り当てた。留置中または後拡張時(postdilatation)の拡張圧と最高圧時のバルーン径は、金属製ステント群の方がいずれも大きかった。一方で、留置後の急性リコイル(acute recoil)は同等であった(両群とも0.19mm、 $p=0.85$)。定量的冠動脈造影(1.15mm vs 1.46mm、 $p<0.0001$)および定量的血管内エコー(2.85 mm² vs 3.60mm²、 $p<0.0001$)で評価した急性内腔径の増大は生体吸収性スキャフォールド群の方が低値で、結果として内腔径または術後領域が小さかった。しかしながら、1年時点の有害事象報告から得られた手術後初の新規または狭心症悪化の累積発生率はスキャフォールド群の方が低率(生体吸収性スキャフォールド群 72例[22%] vs 金属製ステント群

50例[30%]、 $p=0.04$)だったが、最大運動負荷時の能力およびSAQによる狭心症評価の結果は同等であった。1年時の複合デバイス関連エンドポイントは、生体吸収性スキャフォールド群と金属製ステント群で同等であった(16例[5%] vs 5例[3%]、 $p=0.35$)。生体吸収性スキャフォールド群患者3例で、スキャフォールド血栓症が確認または疑われた(1例は急性、1例は亜急性とそれぞれ確認、1例はおそらく遅発性)のに対して、金属製ステント群では症例がみられなかった。主な心臓有害事象は生体吸収性スキャフォールド群が17例(5%)に対して金属製ステント群が5例(3%)であり、最も多かった有害事象は心筋梗塞(それぞれ15例[4%] vs 2例[1%])と標的病変の血行再建術が臨床的に必要(それぞれ4例[1%] vs 3例[2%])であった。

【考察】 エベロリムス溶出生体吸収性スキャフォールドは、エベロリムス溶出金属製ステントと類似した1年間の複合二次臨床アウトカムを示していた。

(385; 43-54 : Patrick W.Serruys et al : JANUARY 3,2015)

◆ヘテロ接合型家族性高コレステロール血症における

エボロクマブ(AMG145)によるPCSK9阻害(RUTHERFORD-2)◆

【背景】 ヘテロ接合型家族性高コレステロール血症は、LDLコレステロールの細胞への取り込みの低下、血漿LDLコレステロール濃度の上昇、および早発性心血管疾患により特徴づけられる。強化スタチン治療、エゼチミブ(ezetimibe)の使用の有無にかかわらず、多くの患者はLDLコレステロールの推奨される目標レベルにまで到達できていない。我々は、この疾患の患者のLDLコレステロールにおけるエボロクマブ(evolocumab : AMG 145)を用いたPCSK9阻害の有効性を調査した。

【方法】 この多施設無作為化二重盲検プラセボ比較試験は、2013年2月7日から12月19日の間に、オーストラリア・アジア・ヨーロッパ・ニュージーランド・北アメリカおよび南アフリカの39施設(それらのほとんどは脂質クリニックを専門としており、主に学術機関に付属している)で行われた。ヘテロ接合型家族性高コレステロール血症の臨床基準に適合し、一定の脂質降下治療を少なくとも4週間受けて空腹時LDLコレステロール濃度が $2.6\text{mmol/L}(100.5\text{mg/dl})$ 以上である試験適合患者(年齢18~80歳)331名を、エボロクマブを2週間毎に 140mg ・1ヵ月毎に 420mg 、またはプラセボを2週間毎・1ヵ月毎にそれぞれ12週間皮下投与する群のいずれかへと、2:2:1:1の割合で無作為に割り付けた。無作為化は研究賛助者によりコンピューター処理されて、コンピューター化音声応答システムにより実行され、スクリーニング時のLDLコレステロール濃度($4.1\text{mmol/L}[158.5\text{mg/dl}]$ より上/下)およびベースライン時のエゼチミブ使用(あり/なし)により階層化した。患者・試験スタッフ・治験担当医師およびスポンサーであるアムジェン(Amgen)の研究スタッフには、投与頻度が同一群内の治療の割り付けはマスクされていた。主要評価項目は、12週目のLDLコレステロール値および10週と12週を平均したLDLコレステロール値のベースラインからのパーセント変化とし、包括解析により分析した。この試験はClinicalTrials.gov、ナンバーNCT01763918に登録されている。

【結果】 スクリーニングした患者415名のうち331名が適合し、4つの治療群へと無作為に割り付けられた；エボロクマブ2週間毎 140mg 群($n=111$)、エボロクマブ1ヵ月毎 420mg 群($n=110$)、プラセボ2週間毎群($n=55$)、プラセボ1ヵ月毎群($n=55$)。患者329名は、薬剤を少なくとも1回は投与された。プラセボ群と比較して、エボロクマブはどちらの投与スケジュール群でも12週目の平均LDLコレステロール濃度(2週間毎群： 59.2% 低下[95%CI 53.4–65.1]、1ヵ月毎群： 61.3% 低下[53.6–69.0]、両群とも $p<0.0001$)および10週と12週の平均濃度(60.2% 低下[95%CI 54.5–65.8]、

65.6%低下[59.8–71.3]；両群とも $p<0.0001$)を有意に低下させた。エボロクマブは十分な忍容性があり、有害事象発生率はプラセボと同等だった。プラセボ群よりもエボロクマブ治療群でより多く発生した最も一般的な有害事象は鼻咽頭炎(19名[9%] vs プラセボ群 5名[5%])と筋肉関連の有害事象(10名[5%] vs 1名[1%])だった。

【考察】 ヘテロ接合型家族性高コレステロール血症の患者では、エボロクマブは2週間毎 140mg または1ヵ月毎 420mg どちらの投与でも十分な忍容性があり、LDL コレステロール濃度はプラセボと比較して両群とも同等で急速な 60%の低下を達成した。

(385 ; 331-40 : Frederick J.Raal et al : JANUARY 24,2015)

※エゼチミブは「ゼチーア」の商品名でMSD・バイエルから発売されている。

*コレステロール換算： $○○\text{mmol/L} \times 38.67 = \Delta\Delta\text{mg/dl}$

◆◆HMG-CoA 還元酵素阻害薬、2型糖尿病、体重：

遺伝子解析と無作為化試験からのエビデンス◆◆

【背景】 スタチン類は2型糖尿病の新規発症リスクを増加させる。このリスク増加が、スタチンの標的である 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA 還元酵素(3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase : HMGCR)の阻害による結果かどうか評価することを我々は目的とした。

【方法】 我々は、スタチンによる HMGCR 阻害の代替として、*HMGCR* 遺伝子の一塩基多型(single nucleotide polymorphisms : SNP)である rs17238484(主要解析の対象)と rs12916(副次的解析の対象)を用いた。これらの変異と、血漿中の脂質量、血糖値、またインスリン濃度や体重、胴囲、および2型糖尿病の有病率と発症率との関連を調査した。それぞれの LDL 降下対立遺伝子コピーあたりの試験特異的な影響の推算値について、メタ解析によりプールされた。これらの結果を、スタチン薬の無作為化試験からの2型糖尿病新規発症および体重変化データのメタ解析と比較した。それぞれの無作為化試験におけるスタチンの影響については、メタ解析を用いて評価した。

【結果】 43 の遺伝子研究から 223463 例のデータが得られた。rs17238484-G 対立遺伝子が追加される毎に、平均 0.06mmol/L [2.3mg/dl] (95%CI 0.05–0.07)の LDL コレステロール値の低下、体重増加(0.30kg、0.18–0.43)、胴囲の増加(0.32cm、0.16–0.47)、血漿中インスリン濃度の増加(1.62%、0.53–2.72)、および血糖値の増加(0.23%、0.02–0.44)と関連がみられた。rs12916 SNP においても、LDL コレステロール、体重、腰囲に同様の結果がみられた。rs17238484-G 対立遺伝子は2型糖尿病のリスク増加と関連していると思われる(対立遺伝子毎のオッズ比[OR]1.02、95%CI 1.00–1.05)、rs12916-T 対立遺伝子においても同様であった(1.06、1.03–1.09)。無作為化試験の対象者 129070 例では、スタチン投与により追跡調査1年の時点で LDL コレステロールが 0.92mmol/L [35.6mg/dl] (95%CI 0.18–1.67)低下し、平均追跡調査 4.2 年(幅 1.9–6.7)の時点で体重が 0.24kg 増加し(全試験における 95%CI 0.10–0.38；プラセボまたは標準治療との比較試験では 0.33kg、95%CI 0.24–0.42 および高用量スタチンと中等量スタチンを比較した試験では -0.15kg 、95%CI -0.39 to 0.08)、そして2型糖尿病の新規発症オッズが増大した(全試験における OR 1.12、95%CI 1.06–1.18；プラセボまたは標準治療との比較試験では 1.11、95%CI 1.03–1.20 および高用量群と中等量群を比較した試験では 1.12、95%CI 1.04–1.22)。

【考察】 スタチンによる2型糖尿病リスクの増加は、少なくとも部分的には HMGCR の阻害により説明できる。

(385 ; 351-61 : Daniel I.Swerdlow et al : JANUARY 24,2015)

◆転落による負傷を減らすための住宅改修：

the Home Injury Prevention Intervention (HIPI) study◆

【背景】 負傷による負担の多くが一般住民の家庭における転落に起因するにもかかわらず、効果的で安全な介入策はほとんど確認されていない。我々は、屋外や屋内階段の手すり、風呂場の手すり、屋外照明、屋外階段の縁取り、およびデッキやポーチのような屋外エリアの滑り止め表面加工を含む住宅改修の安全性ベネフィットを調査した。

【方法】 我々は、ニュージーランドのタラナキ地方の世帯で単盲検集団無作為化比較試験を実施した。1980年以前に建てられた持ち家住宅で暮らしていて、各世帯の少なくとも1人が州からの手当や補助金を受け取っている世帯が参加者として適格とされた。直ちに住宅改修を受ける群(治療群)または改修まで3年間待機する群(コントロール群)のいずれかへと、電子コイン投げにより無作為に振り分けた。住宅改修が実施されたため、治療群世帯の家族に対して無作為振り分けをマスクすることは出来なかった。主要アウトカムは年間1名あたりの医療処置が必要となる家庭における転落の率とし、保険金請求の管理資料から算出された。無作為化振り分けを知らされていない担当者が負傷に関する文書記述を分析し、すべての転落における負傷および住宅改修試験により最も影響を受けたと思われる負傷をコード化した。家計水準による集団ごとの割合を調べるために、一般化推定方程式 (generalized estimating equations) を用いて負の二項分布一般化線形モデル (negative binomial generalised linear model) により人・年あたりの自宅での転落によるすべての負傷を分析した。分析は包括解析で行った。この試験は the Australian New Zealand Clinical Trials Registry、ナンバー ACTRN12609000779279 に登録されている。

【結果】 842世帯が集められ、436世帯(住民数 n=950)が治療群へ、406世帯(住民数 n=898)がコントロール群へと無作為に振り分けられた。中央値 1148日 (IQR 1085-1263) の観察期間後、1人1年間あたりの転落による負傷の粗率 (crude rate) は治療群で 0.061、コントロール群は 0.072 だった (相対的比率 [relative rate] 0.86、95%CI 0.66-1.12)。1人1年間あたりの介入策に特異的な負傷の粗率は治療群で 0.018、コントロール群で 0.028 だった (0.66、0.43-1.00)。年齢、以前の転落歴、性別、および種族的出身について調整後、コントロール群へと振り分けられた住民と比較して治療群へと振り分けられた住民では、介入することにより年間あたり家庭での転落による負傷の割合を 26% 低減させたと推定された (相対的比率 0.74、95%CI 0.58-0.94)。住宅改修の介入策に特異的な負傷は、1年間に 39% 削減された。

【考察】 我々の知見は、低コストの住宅改修や修理が一般人口集団における負傷を減らすための手段となり得ることを示唆している。包括試験により個別の改修ごとの有効性を特定するために、さらなる調査が必要である。

(385 ; 231-38 : Michael D.Keall et al : JANUARY 17,2015)

<p>医薬ニュース No. 294 2015.4 ※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 <URL> http://www.hirano-pharmacy.co.jp</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>
--	--