

Vascular Street

緊急
報告

福岡大学医学部心臓・血管内科学 朔 教授 「PATROL スタディ」を日本循環器学会総会 Late-Breaking Clinical Trials I — (1) で発表



座長は札幌医大 島本和明教授
名古屋大 上田裕一教授

はじめに

先日(2010年3月5日)、国立京都国際会館で開催された第74回日本循環器学会で、福岡大学医学部心臓・血管内科学の朔啓二郎教授が、九州51施設で行われた、強力なコレステロール低下薬の3つの薬剤を比較する臨床研究「パトロール研究」の結果を発表した。血液中のコレステロールは心臓の血管の動脈硬化を促進し、心筋梗塞や狭心症を発症させるので、悪玉コレステロール(LDL-C)が高値の人は低下する必要がある。コレステロール低下薬で、世界中で爆発的に売れているスタチンの中でも、特に強力なストロングスタチン3種(ピタバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン)を同時に比較した研究で、副作用と有効性を中心に詳細に検討した。ここで重要なことは九州の51施設の医師が参加した研究であることと、世界で初めて3種類の薬剤を同時に前向きに比較したトライアルだったことが高く評価された。本研究グループは、4年前、福岡大学医学研究科に新設された臨床研究を推進する横断的大学院、「臨床研究科学」を中心に組織された。3種のストロングスタチンの副作用、LDL-C低下効果、LDLの質的变化等、様々な観点から3薬剤間に大きな差がなかったことを世界で初めて証明した。日本循環器学会の目玉で、優れた、わずかな臨床研究のみが選抜され発表を許される「レートブレイキングクリニカルトライアル」での発表だったので、多くのメディアやドクターが注目した。

— 解説 —

朔 多くの先生方のご協力(表1)のおかげです。まず、先生方と研究に参加していただいた372名の患者さんに感謝いたします。プロトコル作りに関しては大変なディスカッションがくりひろげられましたが、実際の研究はスムーズに展開して行ったのではと感じています。臨床研究ではプロトコル(図1)がすべてですが、福岡大学病院臨床研究支援センター長の野田慶太先生の詳細なプロトコル作り、データ解析は心臓・血管内科学の瀬川波子(Bo Zhang)先生の完璧な解析技術によって、素晴らしい結果になったと思います。

ストロングスタチン3薬剤のインタビューフォームに記載された副作用の発現率は承認時8.7%から35.6%、使用成績調査では、0.6~11%、アトルバに関する使用成績調査はインタビューフォームの中にはありません。これらは、すべて単剤での報告で、かなりのヴァリエーションがあります。つまり0.6%から36%の幅で漠然としているわけです。また、3剤同時に安全性・有効性を直接比較した試験は現在までにありません。私たちはここを標的にしました。すなわち、臨床医にとって一番知りたいことは、ストロングスタチンの中でまず何をを使うのが好ましいか、それに答えるトライアルを安全性と有効性から組んでみました。実際に多くの先生方はなんとなくスタチンを処方して下さる。コレステロール低下治療において、日常診療で迷っていたり、ちょっとした疑問は、このPATROLの結果から答がでるはずだと計画したわけです。

スクリーニングされた患者さんが372例ですが、適格性を判断して、各100例、3群で300人です。登録センターと同意取得の時期により、アトルバに101例、ロスバに100例、ピタバに101例に割り付けられました。症例固定したのが今年の10月ですが、コーディネーターによる詳細調査が終わり、実際に症例データの打ち込み、データクリーニングが終了したのが今年になってから、その後サンプルの質的分析をしていました。症例はマスクされたまま、日循の数日前にキーオープンしたばかりで、大変でした。瀬川先生と臨床研究支援センターの野田先生は、数週間寝てないのではないのでしょうか。私たちがこのようなメッセージ性のある仕事ができるようになったのは、医学研究科(大

PATROL 実施期間	
平成19年2月1日～平成21年4月31日(登録締切平成20年10月1日)、参加予定人数各群100名、計300名	
九州の医療施設を中心とした51施設に参加いただきました。	
福岡大学病院 循環器内科 (福岡市)	権藤内科 (福岡市)
渡部内科循環器クリニック (大分県)	福岡大学筑紫病院 (福岡市)
上野医院 (北九州市)	大庭医院 (北九州市)
牟田病院 (福岡市)	松本病院 (北九州市)
えとう循環器科・内科 (宮崎県)	長尾病院 (福岡市)
田辺医院 (朝倉市)	宮内内科循環器科 (福岡市)
大賀内科循環器科医院 (福岡市)	唐津赤十字病院 (佐賀県)
心葉消化器外科 (大分県)	さかうえ内科循環器科 (福岡市)
広島鉄道病院 (広島県)	霜出義輝内科クリニック (鹿児島県)
宮脇クリニック (福岡市)	平塚医院 (福岡市)
ふるたクリニック (鹿児島県)	長沢医院 (福岡市)
矢野循環器科内科クリニック (福岡市)	清原医院 (熊本県)
長丘五丁目クリニック (福岡市)	村上華林堂病院 (福岡市)
奥内科循環器科 (長崎県)	那珂川病院 (福岡市)
今村内科循環器科 (福岡市)	柿添病院 (長崎県)
山崎内科クリニック (福岡市)	福地内科循環器科 (北九州市)
木谷内科循環器科クリニック (長崎県)	藤沢内科クリニック (福岡市)
江頭内科循環器科 (佐賀県)	権頭クリニック (北九州市)
田中病院 (福岡市)	野崎病院 (宮崎県)
益本医院 (北九州市)	済生会福岡総合病院 (福岡市)
みやた内科医院 (宮崎県)	合屋医院 (北九州市)
関クリニック (福岡市)	山本医院 (宮崎県)
つのだ内科循環器科クリニック (北九州市)	ふじの内科循環器科クリニック (福岡市)
天保山内科 (鹿児島県)	みやけクリニック (北九州市)
古原医院 (福岡県)	深水医院 (熊本県)
まつもと内科クリニック (北九州市)	

表1

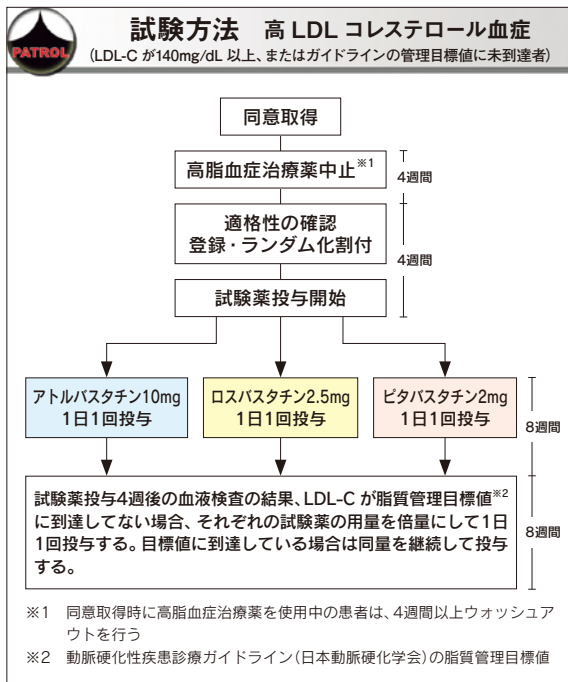


図1

学院)の中に横断的大学院「臨床研究科学」を創っていただいたことです。何症例リクルートすると有意差が出るか、そうでないのなら探索的研究として取り扱う、データ管理やマネジメント、データクリーニング、生物統計など、多くの場面で大学院をフルに利用させていただきました。利益相反委員会も病院の中でスタートした頃で、時期的に大変良かったと考えます。目標は質の高い臨床研究を行うことですが、フルアナリシセット(FAS)も各群93-96例、パープロトコールセット(PPS)が各群75-77例できっちりとれた研究と思います。

日本人のスタチンの血中濃度が上昇することは以前より言われてきました。だからこそ、日本人でのデータが必要だったのです。重要なことは少量で効果があるか否かです。大量投与したり、血中濃度が高くなりすぎると必ず副作用が出てきますから、強力なスタチンが安全ですね。アトルバとロスバは比較試験があります。アトルバとピタバも最近比較試験ができています。しかし、ピタバとロスバはまだ報告がありません。従って私たちの最初の仮説は、新しいピタバはロスバに劣っていない、つまりピタバ(2mg)のロスバ(2.5mg)に対する非劣性を証明することにありました(図2)。実際に非劣性は証明されたのですが、PATROLのデータから

も、ロスバ(2.5mg)とアトルバ(10mg)、ピタバ(2mg)とアトルバ(10mg)には非劣性が証明されましたので、私達の仮説も正しく証明されたと考えます。

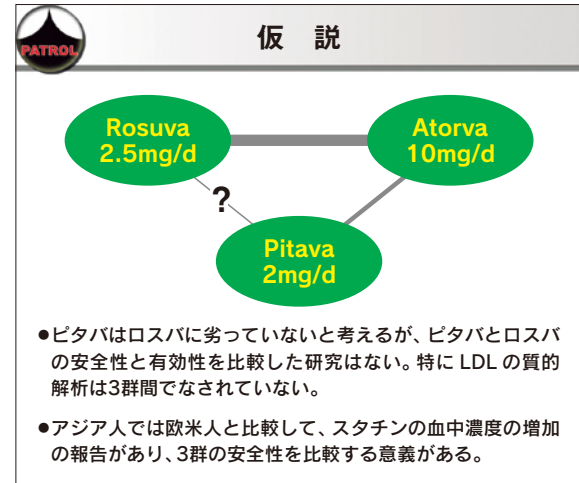


図2

当然副作用と効果をみるのだから長期に行う必要も指摘されていますが、多くの副作用は使用後4ヶ月で65%から75%発現します。ごく少量投与しても効果も副作用も出ませんので、副作用は当然有効性との絡みで考える必要がありますね。データの発表は、安全性の主要評価項目、安全性の副次的評価項目、有効性の主要評価項目、有効性の副次的評価項目の順で発表しました。詳しいデータや表は論文発表と重なると問題がありますので省略しますが、主要評価項目である薬剤関連の副作用に関しては3群間で有意差はありませんでした。

副次的評価項目の安全性評価項目の臨床検査値異常変動で、ALT (GPT) がアトルバで有意に上昇しましたが、重篤度分類基準グレード分類ではこの上昇は有意差がありませんし、試験薬との因果関係(主治医判定)でも有意差ありませんので、問題ないと判断しました。PATROL 試験では、LDL-C 低下率が各群で42-44%で3群間で差がありませんので、十分に下げた状態での副作用解析だと考えますし、2002年の動脈硬化性疾患診療ガイドラインでの脂質管理目標値の達成率がアトルバ、ロスバ、ピタバでそれぞれ94%、89%、94%とすばらしく良かったこともデータの正確性を表しています。一番時間がかかった LDL の質的分析ですが、LDL の粒子の数、陰性荷電 LDL

(超悪玉 LDL)、小粒子 (small dense) 陰性荷電 LDL (超超悪玉 LDL) は、3群間で有意差がなかったことも世界で初めてのデータです (表2)。

臨床検査値の変動ですが、正常範囲の有意な動きも重要と考えました。なぜなら、7割の先生方は正常範囲での動きを有意なものとして捉えてないのですが、逆に3割の先生方は正常範囲での動きでも問題視されています。このことは薬を選択する上でキーポイントになりますね。

PATROL 結論	
●	16週間の投与期間において、3群間で副作用の発現率に有意差は認めなかった。
●	ただし、臨床検査値異常変動は GPT (ALT) においてアトルバ群が有意に高く、HbA _{1c} はアトルバ、ロスバ群で高くなり、尿酸値はアトルバ、ロスバ群で低下、HDL-C はロスバ群で増加した。
●	3群とも投与開始1ヶ月目より LDL-C の有意な低下を示し、3群間で有効性に有意差はなかった。
●	LDL の量的・質的分析、その他副次的評価項目の有効性も3群間で差はなかった。

表2

PATROL まとめ	
●	日本で使用可能なストロングスタチン3種類について無作為割付並行群間比較試験にて16週間での安全性および有効性に差はなかった
●	3種類のスタチンの個々の承認時および使用成績調査の安全性には大きな差が見られたが、今回の直接比較研究では、安全性に優劣はないと考える

表3

最終的な結論ですが、3種の薬剤は医師の判断によって自由に選択できるとしました。正常範囲内でもアトルバは HbA_{1c}、GOT や CK が高くなる、しかし尿酸値は下がります。これはロスバでも下がります。CRP が下がるのはアトルバとピタバです。中性脂肪は各群で有意に低下します。HDL-C も各群増加しますが、有意差がついたのはロスバです。従って、患者さんのリスクに応じて、適切なスタチンが使われたら良いということですね (表3、図3)。ここが大きなメッセージです。

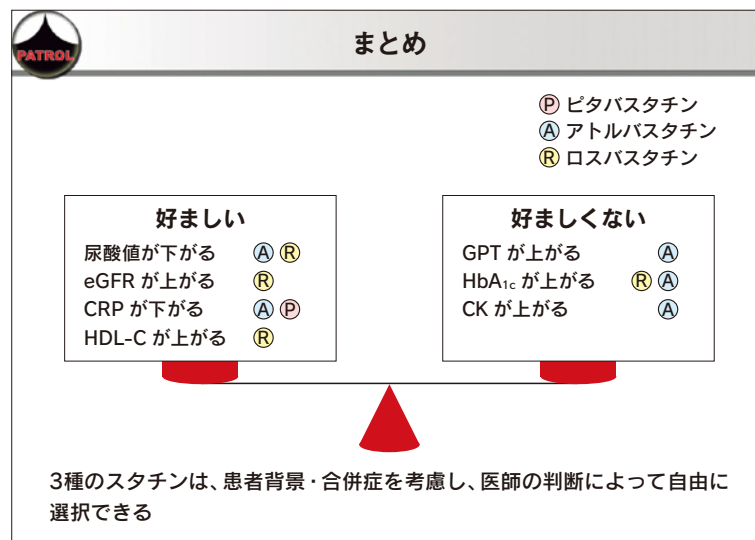


図3

さいごに

私たちは多くの臨床研究を行ってきました。それぞれにニックネームがついてまして、LOBOCOP、FP-COS、SPECIAL、FADE、ROSARY、VN-SEESAW など、一つ一つを論文に報告してきましたが、基礎研究とは違った面白さがあります。PATROL は51施設の先生方とコラボレーションした臨床医からのメッセージです。今後もこのようなエビデンスを発信したいと思います。