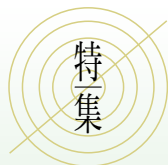


# Vascular Street

2017年3月19日



## 第81回 日本循環器学会学術集会（日循）金沢

「日本人患者においてコレステリルエステル転送蛋白（CETP）阻害薬  
Evacetrapib がリポ蛋白プロフィールに及ぼす影響

：ACCELERATE 試験より」

### 日循 Late Breaking Clinical Trial

## Impact of the Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETP) Inhibitor Evacetrapib on Lipoproteins in Japanese Patients from the ACCELERATE Trial

K. Saku<sup>1</sup>; H. Ogawa<sup>2</sup>; J. Riesmeyer<sup>3</sup>; S. Nicholls<sup>4</sup>;  
M. Lincoff<sup>5</sup>; M. Murakami<sup>3</sup>; T. Jimura<sup>6</sup>; Y. Takita<sup>6</sup>;  
S. Nissen<sup>5</sup>

**朔教授が日循で発表**

<sup>1</sup>Department of Cardiology, Fukuoka University Hospital; <sup>2</sup>National Cerebral and Cardiovascular Center; <sup>3</sup>Eli Lilly & Company, USA; <sup>4</sup>South Australian Health and Medical Research Institute and University of Adelaide, Adelaide, Australia; <sup>5</sup>Cleveland Clinic Coordinating Center for Clinical Research and Department of Cardiovascular Medicine; <sup>6</sup>Eli Lilly Japan K.K.




【発表者】 福岡大学医学部 総合医学研究センター 教授 朔 啓二郎 先生

## CETP 阻害薬の開発：光と影

HDL コレステロール (HDL-C) は動脈硬化性疾患の予防に重要なマーカーであり、その上昇は心血管イベントリスク低下に寄与する。HDL-C 上昇作用を有するコレステリルエステル転送蛋白 (CETP) 阻害薬の開発に期待が持たれたが、同薬は有効性や安全性の問題から相次いで臨床研究が中止された。10年前にファイザー社が開発した HDL-C 増加薬 (CETP 阻害薬) トルセトラピブの大規模臨床研究 (治験) が、CETP 活性阻害とは関連のない off-target 作用、つまりアルドステロンアゴニスト作用により血圧を上げ、死亡数を増大させたことにより、中止になった。ILLUMINATE、ILLUSTRATE、RADIENCE1、RADIENCE2の結果を [図1](#) (ランダム化比較試験のみ) にまとめた。ILLUMINATE Trial では、治療後の HDL-C が高値群ほど、心臓死・非致死的心筋梗塞を抑制した post-hoc 解析もでたが残念である。この薬剤開発の中止の報告は、HDL 研究者にかなりの衝撃をあたえ、それ以降、CETP 阻害薬の研究開発はかなりハードルが高く停滞した。ダルセトラピブは、日本タバコ (JT) が Roche 社にライセンスアウトした JT-705 であるが、ウサギの動脈硬化を退縮させた最初の CETP 阻害薬である。私達もウサギ生体でアポ A-I のカイネティックスタディを行ったが、CETP 阻害により HDL-C を増加するのみならずアポ A-I の合成率も増加させ、pre-β HDL の産生も増加した。臨床試験は dal-Outcome Trial 等が進行していた。ダルセトラ

ピブは CETP を弱く阻害し CETP 構造変化をおこし HDL リモデリングプロセスから pre-β HDL 産生を惹起する点でトルセトラピブとは異なるが、十分な HDL-C 増加をもたらせなかったとして開発が中止になった。また、エバセトラピブも HDL-C を大幅に増加させるリイ社 CETP 阻害薬であるが、大規模なアウトカム試験、日本を含む国際共同第 III 相臨床試験 ACCELERATE 試験が進行していたが、主要評価項目の複合心血管イベントについてプラセボと発症リスクに差がなく、有益性が認められる見込みが低いと判断され中止になった。つまり、HDL-C の著明な上昇効果 (54-129%) と中等度の LDL コレステロール (LDL-C) 低下効果 (14-36%) が示されたが、良い結果が出そうにないことで中止になった。つまり CETP 阻害薬は3タテをくらったわけである ([図1](#))。

MSD 社の CETP 阻害薬アナセトラピブの安全性と有効性をみた臨床研究が、2010年11月のアメリカ心臓病学会 (AHA) の LBCT で発表された。対象は心臓病もしくはそれに相当する患者1623名を2群にわけて行ったランダム化プラセボコントロール試験である。LDL-C の値は50 ~ 100mg/dL、HDL-C は60mg/dL 未満の症例をエントリーし、一次エンドポイントは24週目の LDL-C の低下率と76週にわたる安全性である。全例スタチンは服薬していた。LDL-C はアナセトラピブ群が81から45mg/dL に低下 (プラセボ群に比較して39.8%の低下)、HDL-C はアナセトラピブ群が41から101mg/dL に増加した (プラセボ群に比較して138.1%の増加)。76週にわたり、血圧や電解質の変化、検査値異常は両群間で認めなかった。経過中のイベント発症であるが、2群間で有意差はなかった。PCI や CABG の血行再建は8例対28例と有意にアナセトラピブ群で低かった。当然、本研究は数が少なく、アジア人であろうか、LDL-C の低下が著しいケースの長期の安全性等の問題も残存する。アナセトラピブを用いた3万人を対象にした大規模スタディ REVEAL スタディが走っているが、それを継続する合理性がでてきたが、その結果はまだ非公開である。

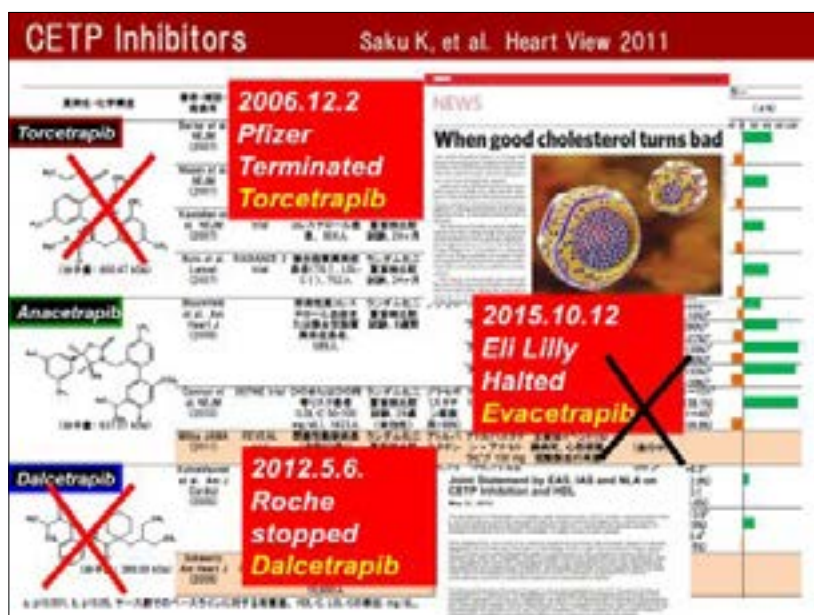


図 1

## 今回、私達は開発中止となった

### ACCELERATE 試験のサブ解析をした

ACCELERATE 試験は、国際共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験である。対象は動脈硬化性疾患ハイリスク (ACS、糖尿病合併冠疾患、脳血管疾患、末梢動脈疾患) 患者12,092例。エバセトラピブ130mg/日投与またはプラセボ投与に無作為割り付けした。試験は主要複合評価項目 (心血管死、心筋梗塞、脳卒中、冠動脈血行再建術、または不安定狭心症による入院) が1,670例発生するまで継続するようにデザインされていたが (表1)、有用性が認められる可能性が低く途中で中止された。今回のサブ解析では、対象を日本人407例と日本人以外の集団11,685例に分け、試験の経過、患者背景、脂質プロフィールへの影響、安全性等を検討した。つまり、日本人独特の HDL-C 増加や LDL-C 低下に関する薬剤反応性の違いが見いだせるかを検討した。

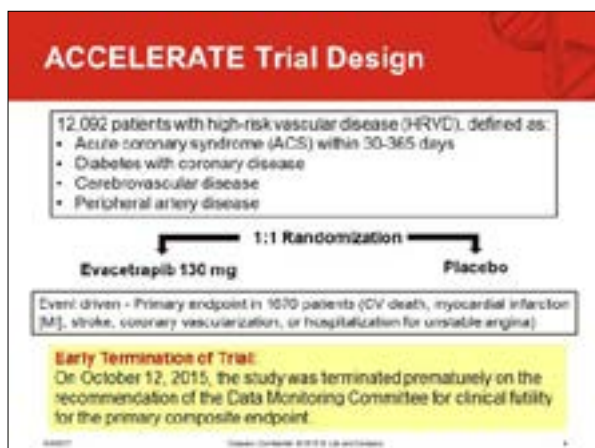


表 1

## 日本人と日本人以外の集団の患者背景や

### エバセトラピブ効果の違い

プロトコール完遂率は日本人99.8%、日本人以外の集団98.0%でもともに高率であった。患者背景は日本人では体重、BMI が低かった。ベースラインの脂質プロフィールについては、日本人の方が LDL-C と HDL-C、アポ A- I が高く、TG が低かった。HDL-C に関しては、日本人は CETP 遺伝子異常 (ヘテロ接合体) の保有率が約10%と高いことが影響した可能性が考えられる。日本人のスタチン使用状況は、日本人以外の集団に対し低強度スタチン治療が多く用いられており、用量は概ね少なかった。疾患保有状況は、日本人が ACS、アテローム動脈硬化性脳血管疾患、末梢動脈疾

患、冠動脈バイパス術施行の割合が低く、糖尿病、PCI 施行の割合が高かった。ベースラインに対するエバセトラピブ投与24週後の LDL-C 低下率は、日本人以外の集団26.9%に対し日本人では27.1%と大きかったが、日本人ではベースラインの LDL-C 値が高く、プラセボ群とエバセトラピブ群の低下率の群間差は、むしろ日本人以外の集団の方が大きかった (図2)。ベースラインに対するエバセトラピブ投与24週後の HDL-C 上昇率は、日本人でより大きく、プラセボ群とエバセトラピブ群の差もより顕著であった (図3)。ベースラインの HDL-C 値によって、HDL-C の増加幅を検討したが、同様に日本人の方が増加が著しかった (図4)。また、日本人は日本人以外の集団に対して TG の低下率が大きかったが、プラセボ群とエバセトラピブ群で低下率に有意差は認められなかった。エバセトラピブ投与後のアポ A- I、A- II、C- II、C- III、E の変化は日本人で上昇効果がより大きく、アポ B の変化は日本人と日本人以外の集団で同様であった。Lp(a) は日本人の方が、ベースライン値がより低く、エバセトラピブ投与24週後の低下率がより大きかった。日本人における安全性については、プラセボ群に対しエバセトラピブ群で収縮期血圧が有意に上昇した (それぞれ、-1.8mmHg vs. +1.8mmHg, p=0.02, t 検定)。

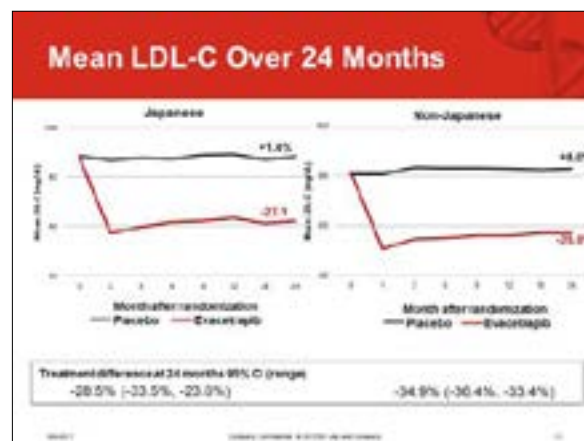


図 2

## まとめ

脂質プロフィールは日本人と日本人以外の集団で概ね類似していた。日本人の方がベースラインの HDL-C 値が高く、エバセトラピブ投与による HDL-C の上昇がより顕著であった。

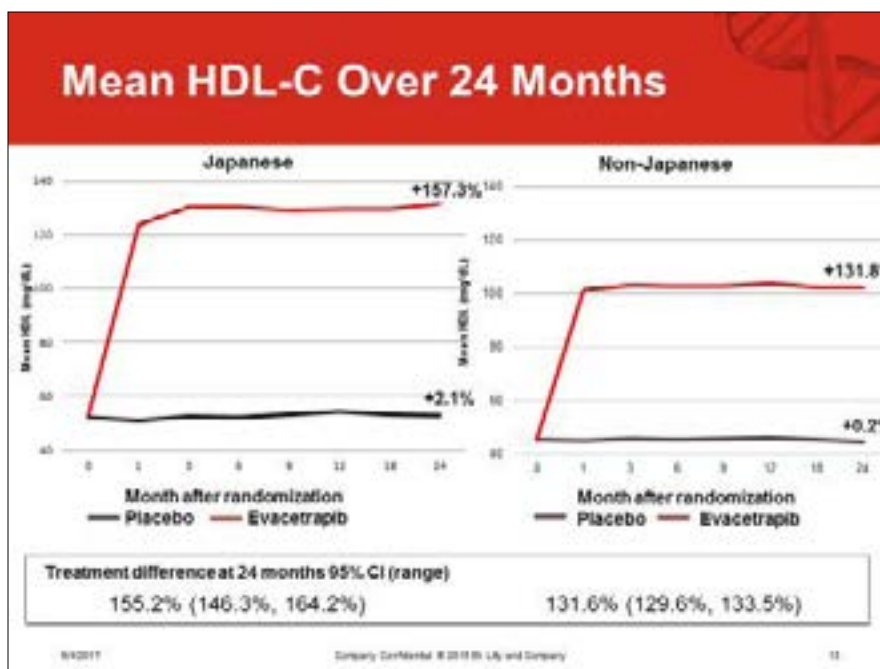


図 3

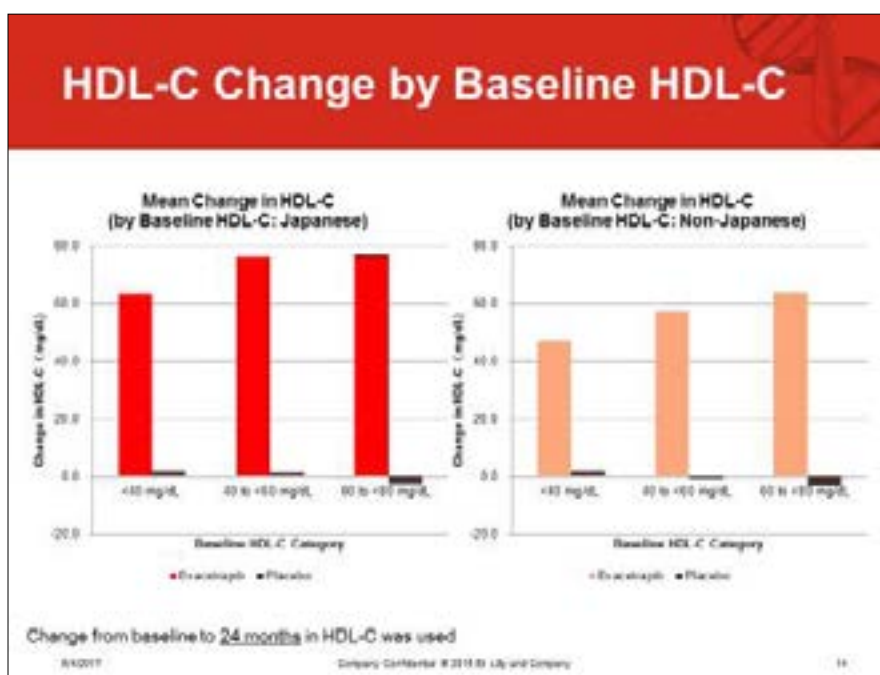


図 4

### Prof. Saku's Commentary

CETP 阻害薬が 3 タテをくらった。HDL-C を効果的に 2 ~ 3 倍増加させて、ついでに LDL-C を 30 ~ 40% 低下させてもいい結果 (アウトカムデータ) は出なかった。それでは、ACCELERATE 試験において、日本人と日本人以外でのアウトカムはどうだったのかとの質問があったが、その答えは残念ながら公表できない。薬剤で HDL-C を増加させても効果がないのだろう。HDL 研究者としては、量ではなく、HDL の機能を上げる創薬に取り組むのがいい。HDL のペプチドなどがそれにあたるが、まだまだ創薬開発に期待が持て、生き残れるはずである。