

ARB (アンジオテンシン受容体拮抗薬) を用いた大規模臨床試験—VALIANTとCHARM試験の伝えること—

浜松医科大学臨床薬理学

渡邊 裕司

VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial)¹⁾

2003年11月に米国心臓病学会がOrlandoで開催され、例年のように会議中にいくつかの大規模臨床試験の結果が公表された。その中で、今回とくに注目された試験としてVALIANTが挙げられる。VALIANTは急性心筋梗塞患者を対象に、バルサルタン、カプトプリル、両剤併用の3群で1次エンドポイントを全死亡とし、予後を比較した大規模臨床試験である。急性心筋梗塞後0.5から10日以内に、標準治療を受けている臨床的な心不全または心エコーや左室造影上の左室駆出率が35%以下を示す例を対象として、バルサルタン群(4,909例、初回入院時に初期導入量20 mg/日から160 mg/日まで増量し、最終的に可能であれば320 mg/日に増量)、カプトプリル群(4,909例、初回入院時に初期導入量6.25 mg/日から75 mg/日まで増量し、その後可能であれば150 mg/日に増量)、バルサルタンとカプトプリル併用群(4,885例、初回入院時に初期導入量バルサルタン20 mg/日+カプトプリル6.25 mg/日から、バルサルタン80 mg/日+カプトプリル75 mg/日まで増量し、その後可能であればバルサルタン160 mg/日+カプトプリル150 mg/日に増量)の3群で、中央値24.7カ月の追跡期間ののちに解析されている。その結果、バルサルタン群で979例、カプトプリル群で958例、バルサルタンとカプトプリル併用群で941例と、同様の死亡率が観察された。死亡率に関して、バルサルタン群はカプトプリル群に比較して劣らず($p=0.004$)、致死性、非致死性心血管事故に関しても同様であった($p<0.001$)。併用群では薬剤に関連する副作用が最も多く観察された。

VALIANTに先立ち、急性心筋梗塞に対するARBの有用性を検討した大規模臨床試験としてOPTIMAAL試験²⁾があるが、OPTIMAALではACE阻害薬カプトプリルに対してARBロサルタンの非劣性を示すことはできなかった。その点でVALIANTは、すでに評価が確立しているACE阻害薬と同様に、ARBであるバルサルタンが

急性心筋梗塞後のハイリスク患者において心事故抑制作用を有することを示した初めての試験であった。一方、両者の併用は死亡率を改善せずに、むしろ副作用発生率を増加させることも明らかとなった。

CHARM (Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) 試験³⁻⁶⁾

CHARM試験は、VALIANTに先んじて2003年夏のヨーロッパ心臓病学会で発表された大規模臨床試験であり、NYHAクラスII~IVの心不全患者を対象に、さまざまな観点からARBであるカンデサルタンの有用性を検討することを目的としている。ACE阻害薬に対する忍容性のない左室駆出率(LVEF)が40%以下の2,028例を対象としたARB単独投与試験(CHARM-Alternative)³⁾と、ACE阻害薬が投与されているLVEFが40%以下の2,548例を対象としたARB併用試験(CHARM-Added)⁴⁾、ACE阻害薬投与の有無にかかわらず左室収縮機能保持群(LVEF>40%)の3,023例を対象としたCHARM-Preserved⁵⁾の3試験によりCHARM試験は構成される。また、それらを統合したCHARM-Overall⁶⁾では全死亡を1次エンドポイントとして統計解析がなされている。

CHARM-Alternative試験³⁾では、カンデサルタンにより1次エンドポイントである心血管死または心不全による入院の相対リスクは23%減少し、NNT (Numbers Needed to Treat)は14例であった。カンデサルタンに対する忍容性は良好であり、ACE阻害薬による血管浮腫を呈した39例中、カンデサルタンでの再発は1例のみであり、ACE阻害薬による血管浮腫の既往はカンデサルタンの禁忌にはならないと考えられた。

CHARM-Added試験⁴⁾では、エントリー前に最低30日間はACE阻害薬治療を受けている例を対象とし、その55%に β 遮断薬、17%にスピロノラクトンが投与されていた。中央値41カ月の追跡期間で、カンデサルタンにより1次エンドポイントである心血管死または心不全による入院の相対リスクは15%低下している($p<0.011$)。しかし、副作用としてカンデサルタン群では、プラセボに比し有意にクレアチニン値の上昇と高カリウム血症の出現が観察された。また、 β 遮断薬の投与の有無や、ACE阻害薬の投与量が十分量か否かによる層別解析のいずれにおいても、カンデサルタンの有効性が認められた。

心不全があり、かつ左室収縮機能が保たれている(LVEF>40%)3,023例を対象としたCHARM-Preserved試験⁵⁾では、中央値36.6カ月の追跡にてカンデサルタンは有意ではなかったが、イベントを減少させる傾

向が認められた。また本試験にて、カンデサルタン群ではプラセボ群に比し糖尿病の発症の低下が観察された (4% vs 7%, $p=0.005$)。

3 試験を統合した CHARM-Overall⁶⁾では、中央値 37.7 カ月の追跡にてカンデサルタンにより 9%の全死亡の減少傾向が認められた (23% vs 25%, ハザード比 0.91, 95% 信頼区間 0.83~1.00, $p=0.055$)。全体として、カンデサルタンは心血管死を 12%, 心不全による入院を 21%, 心血管死または心不全による入院を 16%減少させた。

このように CHARM 試験では、ACE 阻害薬非忍容の収縮機能低下例に対し、ARB であるカンデサルタンは ACE 阻害薬に代わりうる薬物であること、また至適用量の ACE 阻害薬を服用している例においても、カンデサルタン追加による有用性が認められたことから、ACE 阻害薬の増量とは異なった作用機序によりカンデサルタンの有効性が発揮されることが明らかとなった。さらに、EF 40%を超える「軽度の収縮障害」と「拡張障害」が混在するような心不全に対しての ARB の有用性が確認された意義も大きい。

2 つの臨床試験が伝えること

VALIANT は、それ以前にロサルタンを用いて行われた OPTIMAAL 試験²⁾では得られなかった急性心筋梗塞後の ARB の有用性を、バルサルタンによる非劣性試験で明らかにした。一方、CHARM 試験では、バルサルタンを用いた Val-HeFT⁷⁾では否定的な結果が得られていた ACE 阻害薬と β 遮断薬との 3 剤併用療法に対しても、カンデサルタンが有用であることを示している。ARB におけるこれらの結果の差が、各薬物の相違に起因するものであるのか、あるいは試験のプロトコルやデザインの相違によって生じているのか、現時点では明らかではない。OPTIMAAL ではカプトプリルの投与量 (150 mg/日) に比較して、ロサルタンの投与量 (50 mg/日) が降圧効果に関して劣るという用量の不均衡があり、また Val-HeFT では ACE 阻害薬と β 遮断薬との 3 剤併用療法の有効性が後ろ向きにサブ解析されたものであるのに対して、CHARM 試験では前向きに検討されている点などが、これらの相違を生じた可能性として指摘されている。

1 つの大規模臨床試験を遂行するためには、多くの労力と莫大な経費が必要とされ、その結果は製薬企業の命運をも左右する。科学的、倫理的に質の高い臨床試験を実施するのはもちろんであるが、薬物の優れた特性を見逃さない

ために周到な臨床試験を計画することが、いかに重要であるのかを再認識させられた両試験である。

また、両試験では共通して、ARB は ACE 阻害薬に比較して忍容性が良好であることが確認された。今後、両試験の成績は欧米でのガイドライン作成に反映されるものと思われるが、我々も、これらの成績が用量、重症度、原因疾患を含め、日本人にどこまで適用されるかという点について検討を急がねばならない。

文 献

- 1) Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al ; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003 ; **349** : 1893-906.
- 2) Dickstein K, Kjekshus J ; OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction : the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet* 2002 ; **360** : 752-60.
- 3) Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K ; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors : the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003 ; **362** : 772-6.
- 4) McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA ; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors : the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003 ; **362** : 767-71.
- 5) Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J ; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction : the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003 ; **362** : 777-81.
- 6) Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Yusuf S, Pocock S ; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure : the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003 ; **362** : 759-66.
- 7) Cohn JN, Tognoni G ; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001 ; **345** : 1667-75.