

Long-Term Evolocumab in Patients With Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease

動脈硬化性心血管疾患を有する患者におけるエボロクマブの長期成績

— PCSK9 阻害薬は長期的に安全かつ効果的か？ —

O'Donoghue ML, Giugliano RP, Wiviott SD, Atar D, Keech A, Kuder JF, Im K, Murphy SA, Flores-Arredondo JH,

López JAG, Elliott-Davey M, Wang B, Monsalvo ML, Abbasi S, Sabatine MS.

Circulation. 2022;146:1109-19.

背景 FOURIER 試験は 2 年程度のフォロー期間において、エボロクマブ（PCSK9 阻害薬）が安全に LDL コレステロール低下させ、心血管病リスクを低減させることを示した。しかし長期的なデータは不足している。

方法 オリジナルの FOURIER 試験は、動脈硬化性心血管疾患を有し、かつスタチン内服下でも LDL コレステロール 70 mg/dl 以上の患者 27,564 人を登録した大規模ランダム化比較試験である。患者はエボロクマブ群もしくはプラセボ群に割り当てられ、中央値 2.2 年間フォローを受けた。米国および欧州においてオリジナルの FOURIER 試験を完了した患者は、FOURIER-OLE（Open-Label Extension）と呼ばれる延長研究に参加して、エボロクマブ投与を受けることが可能であった。今回の FOURIER-OLE の主要評価項目は安全性（有害事象）であり、脂質プロファイルや主要心血管イベント（MACE）も前向きに評価検討された。

結果 合計 6635 人の患者が FOURIER-OLE に登録され、FOURIER 試験終了後に中央値 5.0 年のフォローを受けた。FOURIER-OLE 期間では全患者がエボロクマブ投与を受け、12 週時点での LDL コレステロールは中央値 30 mg/dl、63.2%の患者は LDL コレステロール 40 mg/dl 未満であった。FOURIER 試験におけるエボロクマブ投与による有害事象の発生はプラセボ群を超えず、FOURIER-OLE 期間においても増加しなかった。FOURIER-OLE のフォロー期間中、オリジナルの FOURIER 試験においてエボロクマブ群に割付された患者の MACE 発生率は、もともとプラセボ群に割り付けられた患者と比較して 15～20%程度低かった。

結論 エボロクマブによる長期的な LDL コレステロール低下は、8 年以上にわたる長期間において持続的な安全性および MACE 低減と関連していた。早期（オリジナルの FOURIER 試験）から PCSK9 阻害薬治療を受けていた患者では、より MACE 発生率が低かった。

コメント オリジナルの FOURIER 試験では PCSK9 阻害薬であるエボロクマブの有効性および安全性が示されたもの、3 年フォロー時点での MACE 発生率がプラセボとの比較でマイナス 2%程度と、絶対リスク差が比較的小さかったことから臨床的有用性は不透明であった [N Engl J Med. 2017;376:1713-22]。一方で、オリジナルの FOURIER 試験における MACE 発生を示す Kaplan・マイヤー曲線は、エボロクマブ群とプラセボ群で経時的にその差が開いていたことから、長期的にはより大きなメリットがあるかもしれないと期待された。今回の FOURIER-OLE はランダム化比較ではなく、オープンラベルの観察研究である。FOURIER-OLE 期間には登録された全患者がエボロクマブ投与を受けるので、実質的には「早期からエボロクマブで治療を受け続けた患者」と「遅れてエボロクマブ投与を受け始めた患者」の比較となる。FOURIER 試験は心血管研究で世界をリードする TIMI study group によって行われたものであり、FOURIER-OLE のような付随する研究が織り込まれていることが興味深い。FOURIER-OLE の主要評価項目はあくまで安全性であるが、MACE 発生を示す Kaplan・マイヤー曲線はかなり特徴的なので注目されたい。「早期からエボロクマブで治療を受け続けた患者」は「遅れてエボロクマブ投与を受け始めた患者」よりも MACE 発生率が低かったわけであるが、当初プラセボ群に割り付けられた患者がエボロクマブ投与を開始しても（FOURIER 試験開始から中央値 2.2 年後）、その後 2 年程度は MACE 発生率の差が開き続けていた（その後は 2 群の Kaplan・マイヤー曲線の差は開かず平行に推移した）。またオリジナルの FOURIER 試験期間中には、エボロクマブは心血管死亡の評価項目でプラセボに対して優位性を示せなかったが、FOURIER-OLE では「早期からエボロクマブで治療を受け続けた患者」において心血管死亡が少なかった。以前から糖尿病領域などで行われているような、“legacy effect”とも呼ぶべき早期介入効果が示されたこと [Diabetes Care. 2019;42:416-26]、動脈硬化性心血管疾患に対する介入には効果発現までに一定期間を要すること、などは非常に興味深い知見である。今後 siRNA 製剤の inclisiran（半年に 1 回の皮下注射による PCSK9 阻害薬）や経口 PCSK9 阻害薬、新規のコレステリルエステル転送蛋白（CEPT）阻害薬などが上市されると見込まれており、ますます動脈硬化性心血管疾患に対する脂質療法の重要性は増していくと思われる。

千葉大学医学部附属病院 循環器内科

齋藤 佑一