Randomized Head-to-Head Comparison of Pitavastatin, Atorvastatin, and Rosuvastatin for Safety and Efficacy (Quantity and Quality of LDL) :

— The PATROL Trial — (UMIN Registration No. 000000586)

日本循環器学会 Late Breaking Clinical Trials I-1 (2010年3月),

Circ J 2011;75:1493-1505¹⁾

朔 啓二郎¹⁾ 張 波²⁾ 野田 慶太³⁾

〔日内会誌 100 : 3679~3686, 2011〕

Key words ストロングスタチン, 安全性, 有効性, 高LDLコレステロール血症

1. はじめに

いくつもの大規模臨床試験から、脂質異常症に対するスタチン治療は、心血管病の一次・二次予防の抑制に有効であることが示された^{2~5)}。わが国においても、動脈硬化学会の動脈硬化性疾患予防ガイドライン⁶⁾に従って、スタチンによる高LDLコレステロール (LDL-C) 血症の治療が広く行われている (推奨レベルI, エビデンスレ

ベルA)。最近では、LDL-C低下効果の強いスタチンが選択される傾向が強い一方、LDL-C治療目標に到達していない症例も多い。その原因の主なものが、スタチンの増量に伴う副作用 (肝機能・骨格筋・腎機能障害など) 発現に対する懸念である。現在、承認されているスタチンは6種類、その中で許容量内でLDL-Cの低下作用が強いストロングスタチンとして、アトルバスタチン (リピトール[®])、ロスバスタチン (クレストール[®])、ピタバスタチン (リバロ[®]) がある。アトルバス

¹⁾ 福岡大学心臓・血管内科学, ²⁾ 同 生化学, ³⁾ 福岡大学病院臨床研究支援センター

Series : Clinical Study from Japan and its Reflections ; Randomized Head-to-Head Comparison of Pitavastatin, Atorvastatin, and Rosuvastatin for Safety and Efficacy (Quantity and Quality of LDL) : —The PATROL Trial— (UMIN Registration No. 000000586).

Keijiro Saku¹⁾, Bo Zhang²⁾ and Keita Noda³⁾ : ¹⁾Department of Cardiology, Fukuoka University School of Medicine, Japan,

²⁾Department of Biochemistry, Fukuoka University School of Medicine, Japan and ³⁾Clinical Research Assist Center, Fukuoka University Hospital, Japan.

タチンは2000年5月に発売され、我が国で最も多く処方されている。ロスバスタチン（国際誕生年月日：2002年11月）は、2005年4月に本邦にて承認・販売されたスタチンであり、欧米においてもその薬効は最強である。一方、ピタバスタチンは日本で開発され、2003年7月に製造承認を受けた。代謝経路においてCYPに依存する部分が少なく、よって副作用も少ないと期待されている。現在、スタチン治療（投与）はガイドラインによる管理目標値が設定されているが、スタチンの種類選択方法を規定するルールはない。アトルバスタチンとロスバスタチン、アトルバスタチンとピタバスタチンの比較試験は過去に報告があるが、ロスバスタチンとピタバスタチンの比較試験はほとんどない。また、インタビューフォームに記載された3種のスタチンの副作用発現率や臨床検査値異常発現率は極端に異なる⁷⁻⁹⁾。従って3種のスタチン間での前向き並行群間比較試験は重要である。臨床研究における最重要課題は仮説の設定である。本研究において私たちは、3種のスタチンの安全性の比較を探索的に行うことに加え、一番誕生が新しい国産のピタバスタチンはその次に新しいロスバスタチンに劣っていないと考えるという仮説（非劣性）の証明を基本的なテーマに本研究を実施した。

2. 研究の目的・デザイン・方法・患者割り付け・研究組織・結果

研究目的

本研究の目的は、3つのストロングスタチンを高LDL-C血症患者に無作為に割り付け、動脈硬化性疾患診療ガイドライン（2002年）¹⁰⁾で設定されたLDL-C値を目標として治療した（4カ月）場合の安全性、有効性を比較検討することである。

研究デザイン

非盲検無作為化並行群間比較試験

研究方法

1) 患者の試験参加予定期間

（1）適格性の確認から4週間以内に試験薬の投与を開始し、試験薬投与期間を16週間とする。

（2）高脂血症治療薬を投与されている症例は、ウォッシュアウト期間を4週間以上設ける。その後適格性の確認から4週間以内に試験薬の投与を開始し、試験薬投与期間を16週間とする。

2) 試験薬の用法・用量、投与期間（図1）

試験に登録された患者は、割り付けられた試験薬の開始用量（アトルバスタチン10mg、ロスバスタチン2.5mgまたはピタバスタチン2mg）を1日1回4週間内服する。4週後の血液検査の結果、動脈硬化性疾患診療ガイドライン（2002年版、日本動脈硬化学会¹⁰⁾）の脂質管理目標値までLDL-Cが下がっていない場合、服用開始8週目よりスタチンの服用量を2倍（アトルバスタチン20mg、ロスバスタチン5mg、ピタバスタチン4mg）に増量し、さらに8週間服用する。管理目標のLDL-C値に到達している場合、増量せず継続する。

3) 主要評価項目

（1）投薬後16週間（4カ月）の副作用の発現率（%）

（2）投薬後16週間（4カ月）のLDLコレステロールの変化率

患者割り付け

372名のスクリーニングから302名をランダムに3種のスタチンに振り分けた。アトルバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチンそれぞれ101例、100例、101例、安全性は99例、100例、99例、臨床検査値の異常変動は97例、97例、95例、効果判定はfull analysis set (FAS)で96例、96例、93例 (intention to treat), per-protocol analysis set (PPS)で77例、76例、75例で解析を行った（図2）。

研究組織

図3に示す。九州、広島の52施設の開業医中

高LDL コレステロール血症
(LDL-C が 140 mg/dL 以上、またはガイドラインの管理目標値に未到達者)

※1 同意取得時に高脂血症治療薬を使用中の患者は、4週間以上ウォッシュアウトを行う

※2 動脈硬化性疾患診療ガイドライン（日本動脈硬化学会）の脂質管理目標値

図 1. PATROL Trial 試験方法

心に行ったトライアルである。研究事務局，データセンター，SMO，登録割り付け（メビックス），臨床検査測定（SRL）との関連を図示した。効果・安全性判定委員会は研究代表者の下に設置した。

結果

薬剤関連副作用の発現は3群間に有意差はなかった。薬剤関連副作用の発現を臨床検査値から検討したが、これも3群間に差はなかった。併用薬との関連でみても3群間に差はなかったが、ピタバスタチン群において、利尿薬との併用で高く、糖尿病治療薬の併用で低い副作用発現傾向があった。有効性においてLDL-Cは3群間で41%～44%の低下効果で有意差なく、LDL粒子数、陰性荷電LDL等、LDL亜分画に及ぼす効果（副次的評価項目）は3群間で変化なかった。ピタバスタチンのロスバスタチンに対する非劣性を図4に示すが、本研究においては以前から証明されていたピタバスタチンのアトルバスタチンに対する非劣性、ロスバスタチンのアトルバスタチンに対する非劣性も同時に証明さ

れたので、当初の仮説が正しいことが証明された。

最終結論

日本で使用可能なストロングスタチン3種類の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みられたが、今回の直接比較PATROL Trial¹⁾では、安全性に優劣はないと考えた。3種のスタチンは、患者背景・合併症を考慮し、医師の判断によって自由に選択できる。

3. PATROL Trialの特徴

ストロングスタチン3群での登録・前向き・比較検討試験は世界で初めてのトライアルである。このような研究はあるようでないため、本研究の重要性が強調できた。PATROL Trialは、九州全域および広島 の 52 施設の開業医中心の研

図 2. PATROL Trial のフローチャート

究実施体制を組み、中央（福岡大学病院）IRB 体制で速やかな施設追加ができた。患者割付け（メビックス、東京）はインターネットを用い、登録時に選択・除外基準までチェック出来るようにした。検体測定の一均化を図るために集中測定(SRL)を実施した。定期的な研究会を開催、データモニタリングは外部機関に委託し調査票のブラッシュアップを行った。また、NPO法人臨床応用科学から参加していた医師に研究費の支払いを行った。手弁当での研究であるが、かなり質を求める部分もあり、患者説明、症例報告書の記入・修正等、労働に対する対価は、臨床研究を早期に推進する上で大切と感じた。表

1 に研究遂行に優れた点と問題点をまとめた。

問題点として、中央採血でSRLに検体を出して結果が出てくるのが3日から1週間程度かかるため、各症例のLDL-C値がその次のビジットでないと判定出来なかった。増量を決定するのは4週目のデータだが、実際に増量出来るのは8週目のビジットになるためドースアップに時間を要した。

PATROLデータ解析システムとデータ解析フローチャートを表2に示す。データベースの構築、データクリーニング、データ解析、結果報告などをスムーズに行うために、統計解析ソフトSAS(Statistical Analysis System)、データベ

図 3. PATROL Trial 研究組織

図 4. LDL-Cの%低下の治療 differences (%)

ス (DB) ソフト Access (Microsoft) と、表計算ソフト Excel (Microsoft) を有機的に連携するデータ解析システムを構築した。表 2 に示すように、データ解析のボトルネックは、解析するデータ

の準備、つまり、紙ベースで回収した症例調査票 (CRF: Case Report Form) のデータベース化であった。データベースの構築はコストが低く統計解析ソフト SAS と連携できる Microsoft

表 1. PATROL Trial 遂行の優れた点と問題点

- ・開業医中心の研究実施体制の確立（九州全域 52 施設）
 - －中央IRB体制で速やかな施設追加
- ・4 週検査の設定，1 カ月目のデータで 2 カ月後に Dose up
 - －検査結果の遅れによる，迅速な対応ができず
- ・採血ポイントを開始時，1，2，3，4 カ月後の 5 ポイント測定
 - －患者負担軽減により毎月の採血が可能
 - －採血キットの採用（中央一括検査によるデータ精度管理が可能）
- ・3 群割り付けシステム（インターネット & FAX）の採用
- ・定期的な研究会開催
- ・約 1 年 6 カ月で目標の 300 例の登録終了（予定より 4 カ月短縮）
- ・データモニタリング
 - －EX PACKを用いた調査票の送付
 - －速やかなQuality Checkと再調査依頼
 - －外部モニタリング会社の採用（調査票調査）
- ・指定口座への研究費振り込み

Access 2007 を使った．CRF-DB構築の際に，後のデータ解析を効率よく行えるために，CRF-DBの構造を決め，CRF-DBのテーブルはSASで作成した．まず，CRF-DBを構成するAccessテーブルの項目リストをExcelで準備し，SASで患者割り付けデータ（メビックス）に臨床検査データ（SRL）をつないで患者コード，施設名と医師名などのデータを抽出できるように準備した．

次に，SASでAccessテーブル項目を取り込み，患者コードなどのデータを加えてDBテーブルデータを準備した．最後に，SASからCRF-DBのテーブルを作成し，データを転送した．MedDRAの有害事象テーブルはExcelからCRF-DBに取り込んだ．このように，CRF-DBの基本を構成するテーブルを準備した．次は，データ入力の効率化，入力ミスを最小にするために，調査票データベース入力フォームをAccess VBA (Visual Basic for Application) を利用して作成した．CRF-DB入力フォーム作成の際にも，後のデータ解析をし易いように工夫した．例えば，患者コードをリストボックスから選ぶことで入力レコー

表 2. PATROLデータ解析システムとデータ解析フローチャート

ドを検索する，MedDRAの有害事象をリストボックスから選んで入力する，併用薬などの新規入力データを自動登録できるようにするなどである．データ解析ソフトSASを使ってAccessのデータベースを構築したことにより，データクリーニングを効率よく行えた．つまり，SASのデータ解析とグラフ機能を使ってデータを可視化してデータのクリーニングを行った．CRF-DBに入力

図 5. PATROL Trialのまとめ

した各テーブルのデータをSASに取り込んでSASでデータ解析に使えるように繋いだ。最後に、CRFデータ、患者割り付けデータ、臨床検査データ、ラボ測定データ(LDL質的測定)などのデータを結合して、安全性解析と有効性データセットを作成した。データ解析ソフト、データベースソフト、表計算ソフトを有機的に連携したデータ解析システムを構築したことにより、データ解析をスムーズに行うためのデータ準備を可能にしたのみならず、LDL質的測定(副次的評価項目)のための凍結サンプルのピックアップにも重要な役割を果たした。

4. 今後の展望

スタチンは安全性が高く、頻回に臨床検査値を調査することは医療経済面からもマイナスである。今回の研究から、LDL-C低下効果(−41〜−44%)に加え、安全性も実証され、3群間で有意差はなかった。スタチンの差別化が如何に図られるかは、薬剤関連副作用のデータ、つまり、図5に示すように正常範囲内で有意な変化を認めた検査項目(尿酸値、eGFR、CRP、HDL-C、GPT(ALT)、HbA1c、CK)に依存すると考える。各スタチンが及ぼす正常範囲内での動きは長期の観察が必要であるが、医師の判断の一助

となる。また、併用薬物との関連から、糖尿病治療薬使用患者にはピタバスタチンが総合的に副作用発現が低下した。このことはピタバスタチンのみがHbA1cを変化しなかったことと関連しているようである。今後は、通常スタチンを交えた比較検討も必要である。従来のLDL-C値の低下率から、統計的パワーを算出し各群100例程度に設定したが、単一の臨床検査値の副作用から推定すると数千人から1万人のエントリーが必要になる。本研究を実施するに、多くの検査項目の集中測定を各症例4週ごとに16週まで実施したが、これは比較的短期のプロトコルを緩和したと考えている。多くの開業医の先生方と共同研究を組ませていただいた。このような活動は次の臨床研究推進に大変なエネルギーになったことを感謝したい。また、今回開発した臨床研究ソフトは研究者と生物統計が一体化できるシステムの構築であり、これからの臨床研究に応用できる点、評価に値する。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：朔 啓二郎：講演料(ファイザー)、研究費・助成金(ファイザー、興和創薬)、寄付金(アステラス製薬、ファイザー、興和創薬、アストラゼネカ)、NPO法人臨床応用科学理事長である。

文 献

- 1) Saku K, et al: Randomized head-to-head comparison of pitavastatin, atorvastatin, and rosuvastatin for safety and efficacy (quantity and quality of ldl): The PATROL Trial. Circ J 75: 1493-1505, 2011.
- 2) Nakamura H, et al: Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in japan (MEGA Study): A prospective randomised controlled trial. Lancet 368: 1155-1163, 2006.
- 3) Ridker PM, et al: Reduction in c-reactive protein and ldl cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: A prospective study of the jupiter trial. Lancet 373: 1175-1182, 2009.
- 4) Okazaki S, et al: Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: Demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: The ESTABLISH Study. Circulation

- 110:1061-1068, 2004.
- 5) Takayama T, et al: Effect of rosuvastatin on coronary atheroma in stable coronary artery disease: Multicenter coronary atherosclerosis study measuring effects of rosuvastatin using intravascular ultrasound in Japanese subjects (COSMOS). Circ J 73: 2110-2117, 2009.
- 6) Japan Atherosclerosis Society: Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. 2007.
- 7) Japanese Society of Hospital Pharmacists. Interview Form (Lipitor) : [https://pfizerpro.jp/documents/if/liplip01if.pdf#search=interview form lipitor](https://pfizerpro.jp/documents/if/liplip01if.pdf#search=interview%20form%20lipitor). (accessed August 19th, 2011).
- 8) Japanese Society of Hospital Pharmacists. Interview Form (Crestor). http://search.yahoo.co.jp/search?p=interview+form+%28crestor%29&aq=-1&oq=&ei=utf-8&fr=top_gal_sa&x=wrt. (accessed August 19th, 2011).
- 9) Japanese Society of Hospital Pharmacists. Interview Form (Livalo) : [http://www.livalo.com/a/shiori/interview/p_11.pdf#search=interview form \(livalo\)](http://www.livalo.com/a/shiori/interview/p_11.pdf#search=interview%20form%20livalo). (accessed August 19th, 2011).
- 10) Japan Atherosclerosis Society: Japan Atherosclerosis Society (JAS) Guidelines for Diagnosis and Treatment of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. 2002.