

1) 題：チルゼパチド～新たな肥満治療薬

結論：無作為試験にて基準体重から 20%体重が減少した患者もみられた

原著論文：

N Engl J Med 2022; 387:205

Lancet 2023; 402:613

本文：

2023 年 11 月にアメリカ FDA は tirzepatide を糖尿病のない肥満患者に対して初めての GLP-1/ GIP 受容体作動薬として承認した。

今回は tirzepatide を商品名 Zepbound とし承認された。以前、tirzepatide はマンジャロという商品名で 2 型糖尿病患者に対してすでに承認されていた。

tirzepatide が承認された臨床試験には 2 つの大きな無作為試験がある。

ひとつは、2500 名の糖尿病のない肥満患者が、週 1 回 tirzepatide 皮下注群とプラセボ群に割り振りされた。もうひとつの試験では、900 名の BMI27 以上、HbA1C 7-10%の糖尿病患者が週 1 回の tirzepatide 皮下注群とプラセボ群へ振り分けられた。

両試験では、生活習慣のアドバイスを 72 週受け、これには tirzepatide を漸増する期間を 20 週含んでいる。結果として、糖尿病がない肥満患者では、tirzepatide 群で平均して 15-22%の体重減少が確認された。さらに糖尿病をもつ肥満患者でも 13-15%の体重減少効果がみられた。プラセボ群では 3%の体重減少であった。糖尿病がない肥満患者群において、高容量の tirzepatide を使用した群においては半数以上で 20%以上の体重減少を認めた。

Zepbound の対象は BMI 30 以上あるいは、合併症をもつ BMI27 以上の肥満患者である。Zepbound は週 1 回 2.5mg から開始して 4 週ごとに最大 15mg まで漸増する。副作用としては消化器症状がある。tirzepatide は semaglutide(ウゴビ)について 2 番目の肥満患者へ対する weekly GLP-1 受容体作動薬である。

tirzepatide は semaglutide より体重減少効果が高い。これは tirzepatide が GLP-1 のみでなく GIP 受容体にも作動することが理由かもしれない。GLP-1/GIP 受容体作動薬は糖尿病のない肥満患者への体重減少効果が高い。しかし薬価が高く製薬会社の示す価格はウゴービは月 \$ 1349、zepbound は月 \$ 1060。医療保険によって支払い額は異なる。今後競合によって薬価が下がることを期待したい。

担当：小林 祥也

2) 題： 潜在的心房細動に対する抗凝固療法はいかにあるべきか？

Kirsten E. Fleischmann MD, MPH, FACC

結論： 塞栓症と出血のリスクを患者ごとにバランスを取ることがよい

原著論文：

N Engl J Med 2023; 389:1167

N Engl J Med 2023 Nov 12; [e-pub]

Circulation 2023 Nov 12; [e-pub]

Circulation 2023 Nov 30; [e-pub]

本文：

無症状あるいはペースメーカーや植込み型除細動器によって指摘された心房細動のマネジメントについて2つの大きな試験結果が発表された。NOAH-AFnet study では2600名の65歳以上高齢者(平均年齢78歳、平均CHA2DS2-VASc scoreは4点)で、植込み型機器等によって6分以上持続する心房細動で頻度が多く、1つ以上の脳卒中リスクをもつ患者が対象となった。対象をedoxaban群とプラセボ群に振り分けた。その結果 primary endpointである、心疾患関連死、脳卒中、塞栓症については有意差はないが、edoxaban群で3.2% vs. 4.0%と少なかった。出血イベントはedoxaban群で多かった(5.9% vs. 4.5%)。

ARTESIA study では、4112患者(平均年齢77歳、平均CHA2DS2-VASc scoreは3.9点)は同じ対象をapixabnaまたはaspirin群とプラセボ群へ振り分けた。

3.5年のフォロー期間にて、脳卒中や塞栓症は apixaban 群がプラセボ群より優位に少なかった(0.78% vs 1.24% per year)、消化管出血は apixaban 群で多かった(1.71% vs 0.94% per year)。

この結果をどう受け入れるか。統合した分析によれば抗凝固療法は優位に虚血性脳卒中リスクを軽減するが、消化管出血リスクを上げる。しかし心疾患関連死やその要因による死亡率へは影響しなかった。以上から、無症状心房細動患者では、脳卒中リスクと関連はあるが有症状の患者より低い。抗凝固療法は脳卒中リスクを軽減するが出血リスクは高くなる。編集委員らは抗凝固療法を開始するかどうかは患者個人のリスクを個々に評価することを推奨している。

筆者もこの意見を推奨し患者それぞれで脳卒中リスクと消化管出血リスクはトレード・オフの関係にある。最近のガイドラインでも無症状 AF 患者への抗凝固療法は IIb の低い推奨になっている。今後も追加の解析が必要であり、無症状 AF が有症状に進行することはモニターする必要がある。

担当：小林 祥也