

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2014. 6 No.284

◆心房細動患者でのワーファリンと新規経口抗凝固薬の

有効性と安全性の比較：無作為化試験のメタ解析◆

【背景】 心房細動患者における脳卒中予防について、新規経口抗凝固薬4剤はワーファリンと比較して遜色なかったが、患者サブグループでの有効性と安全性のバランスについて、より明確な定義が求められている。我々は、主要なサブグループにおける新規経口抗凝固薬の相対的利益と重要な二次アウトカムに対する効果を評価することを目的とした。

【方法】 我々は、2009年1月1日～2013年11月19日までのMedlineにおいて、心房細動患者を新規経口抗凝固薬またはワーファリンを投与する群へと無作為に割り付け、有効性と安全性アウトカム両方について報告のある第Ⅲ相無作為化試験に制限して検索を行った。RE-LY、ROCKET AF、ARISTOTLE、およびENGAGE AF-TIMI 48試験に含まれる患者71683名すべてを対象として、事前指定メタ解析を行った。主要アウトカムは、脳卒中、全身性塞栓症、虚血性脳卒中、出血性脳卒中、全死亡、心筋梗塞、大出血、頭蓋内出血、および消化管出血とした。各アウトカムについて相対的危険度(RRs)と95%信頼区間(CIs)を算出した。患者や試験の特徴における差異がアウトカムに影響を与えたかどうかを評価するために、サブグループ解析も行った。集められたアウトカムを比較するためにランダム効果モデルを用いて、不均一性の試験も行った。

【結果】 42411名が新規経口抗凝固薬の投与を受け、29272名がワーファリンを投与されていた。ワーファリン群と比較して、新規経口抗凝固薬群では脳卒中または全身性塞栓症が19%有意に減少し(RR 0.81, 95%CI 0.73-0.91; $p<0.0001$)、これはおもに出血性脳卒中中の減少によるものであった(0.49, 0.38-0.64; $p<0.0001$)。新規経口抗凝固薬は全死亡(0.90, 0.85-0.95; $p=0.0003$)および頭蓋内出血(0.48, 0.39-0.59; $p<0.0001$)もまた有意に減少させたが、消化管出血は増加した(1.25, 1.01-1.55; $p=0.04$)。重要なサブグループでは脳卒中または全身性塞栓症について不均一性を認めなかったが、施設ごとの至適範囲内時間TTR(time in therapeutic range)が66%未満と低い場合は、66%以上の場合と比べて新規経口抗凝固薬による大出血の相対的減少がみられた(0.69, 0.59-0.81 vs 0.93, 0.76-1.13; p for interaction 0.022)。低用量の新規経口抗凝固薬レジメンでは、脳卒中または全身性塞栓症においてワーファリンと同様の総体的な減少(1.03, 0.84-1.27; $p=0.74$)およびより好ましい出血プロファイル(0.65, 0.43-1.00; $p=0.05$)を示したが、虚血性脳卒中は有意に増加した(1.28, 1.02-1.60; $p=0.045$)。

【考察】 この試験は、心房細動患者における脳卒中予防または全身性塞栓症について、新規経口抗凝固薬4剤すべての重要な第Ⅲ相臨床試験データを対象に含めた最初のメタ解析である。新規経口抗

凝固薬はワーファリンと比較して、脳卒中、頭蓋内出血、および死亡を有意に減少させ、大出血は同程度と優れたリスク対効果のプロファイルを有していたが、消化管出血は増加した。新規経口抗凝固薬の相対的有効性および安全性は、幅広い患者サブグループにわたって一貫していた。これらの結果は、この患者集団の脳卒中リスク減少のための治療オプションの一つとして新規経口抗凝固薬のより包括的な特徴を臨床医に提供している。

(383; 955-62 : Christian T.Ruff et al : March 15,2014)

※上記本文中の新規経口抗凝固薬4剤とは以下の通り。

- ・ダビガトラン(dabigatran)⇒「プラザキサ®」 ベーリンガー
- ・リバーロキサバン(rivaroxaban)⇒「イグザレルト®」 バイエル
- ・アピキサバン(apixaban)⇒「エリキュース®」 ブリストルマイヤーズ/ファイザー
- ・エドキサバン(edoxaban)⇒「リクシアナ®」 第一三共

◆◆高リスク閉経後女性での

アナストロゾールによる乳がん予防 (IBIS-II) ◆◆

【背景】 アロマターゼ阻害薬は、閉経後女性において乳がんの再発や対側の新たな腫瘍発生を効果的に予防する。我々は、この疾患リスクの高い閉経後女性での乳がん予防のため、アロマターゼ阻害薬アナストロゾール(anastrozole)の有効性と安全性について評価した。

【方法】 2003年2月2日～2012年1月31日の間、我々は国際的二重盲検無作為化プラセボ対照試験に18ヶ国から40～70歳の閉経後女性を集めた。試験に適格であるとされるためには、女性たちの乳がんリスクが増大(特定の基準に基づいて評価)していなければならないとした。適格とされた女性は中央コンピューター振り分けにより、経口アナストロゾール1mgあるいはプラセボのいずれかを毎日5年間投与する群へと無作為に割り当てられた(1:1)。無作為化は国ごとに層別化され、またブロック別(サイズ6、8、あるいは10)で実施された。すべての治験職員、参加者、および臨床医は治療の割り当てを隠され、治験の統計学者のみ知らされていた。主要エンドポイントは、組織学的に乳がんが確認されること(浸潤性がん、または非浸潤性乳管がん)とした。分析は包括解析(ITT解析)により行われた。この試験は、ナンバーISRCTN31488319として登録されている。

【結果】 1920名の女性はアナストロゾール投与、1944名がプラセボ投与へと無作為に割り当てられた。中央値5年(IQR 3.0-7.1)の追跡調査後、アナストロゾール群女性40名(2%)、プラセボ群女性85名(4%)が乳がんを発症した(ハザード比0.47、95%CI 0.32-0.68、 $p<0.0001$)。推定される7年後の全乳がん累積罹患率は、プラセボ群で5.6%とアナストロゾール群で2.8%だった。アナストロゾール群で18例とプラセボ群で17例の死亡が報告され、どちらの群においても他の群と比べてより多く見られた特異的な死亡原因はなかった($p=0.836$)。

【考察】 アナストロゾールは、高リスクな閉経後女性において乳がんの発症率を効果的に減少させる。この知見は、エストロゲン欠乏に関連した副作用の大部分が治療に起因していなかったという事実と共に、乳がんリスクの高い閉経後女性でのアナストロゾール使用を支援するものである。

(383; 1041-48 : Jack Cuzick et al : March 22,2014)

※アナストロゾールは「アリミデックス」の商品名でアストラゼネカから発売されている。

◆レンチウイルスベクターによるパーキンソン病の 遺伝子治療である ProSavin の長期安全性及び忍容性◆

[a dose escalation, open-label, phase 1/2 trial]

【背景】 パーキンソン病は一般的に経口ドパミン補充療法により治療される。しかしながら、長期治療では運動合併症や時には衝動調節障害が引き起こされ、それらはそれぞれ間欠的なドパミン受容体の刺激やオフターゲット効果(off-target effects)に起因している。我々は、進行したパーキンソン病患者における局所的かつ持続的なドパミン産生の復元を目的とするレンチウイルスベクターによる遺伝子治療(a lentiviral vector-based gene therapy)である ProSavin の両側性と線条体内送達の安全性、忍容性、および有効性を評価することを目的とした。

【方法】 我々は、パーキンソン病患者の被殻への両側注入後の ProSavin の安全性と有効性を評価するために、フランスとイギリスの2つの研究施設において12ヵ月の追跡調査を第1/2相オープンラベル試験で実施した。すべての患者がその後、長期安全性を評価するため別のオープンラベル追跡研究に登録された。別々のコホートにおいて、3つの用量：低用量(1.9×10^7 形質導入ユニット [transducing units : TU])；中用量(4.0×10^7 TU)；および高用量(1×10^8 TU)が評価された。試験対象となる患者の基準は、48歳から65歳、罹病期間5年かそれ以上、運動変動、そして経口ドパミン療法で50%かそれ以上の運動反応があることとした。第1/2相臨床試験の主なエンドポイントは、ベクター投与後6ヵ月時点の ProSavin に関連した有害事象の数と重症度、および統一パーキンソン病評価尺度(Unified Parkinson's Disease Rating Scale : UPDRS)パートIII(運動試験 : off 時)スコアにより評価された運動反応とした。2つの試験は ClinicalTrials.gov NCT00627588 および NCT01856439 として登録された。

【結果】 15名の患者が ProSavin の投与を受けて追跡調査された(3名が低用量、6名が中用量、6名が高用量)。最初の12ヵ月の追跡調査で、54件の薬剤に関連した有害事象が報告された(51件は軽度、3件は中等度)。最も多かったのは投薬中のジスキネジア(20件、11名)とオンオフ現象(12件、9名)だった。試験薬や外科的処置に関連した深刻な有害事象は報告されなかった。ベースライン時と比較して平均 UPDRS パートIII運動スコア(off 時)の有意な改善が、6ヵ月後(平均スコア 38[SD 9] vs 26[8], n=15, p=0.0001)および12ヵ月後(38 vs 27[8] ; n=15, p=0.0001)ともに全ての患者で記録された。

【考察】 ProSavin は進行したパーキンソン病の患者において安全で、十分な忍容性がみられた。全ての患者において運動行動の改善が観察された。

(383 ; 1138-46 : Stephane Palfi et al : March 29,2014)

◆青年期の神経性無食欲症における

短期入院治療後の通院治療 vs 継続入院治療 (ANDI) ◆

【背景】 入院治療(in-patient treatment : IP)は中等度から重度の神経性無食欲症(神経性やせ症)の若者に対して選択される治療環境であるが、費用がかかり、さらにまた再発や再入院のリスクが高い。通院治療(day-patient treatment : DP)は安価であり、病院から自宅への移行を容易にすることで再発や再入院の問題を回避できる可能性がある。我々は、IP を続ける場合と比較して短期入院ケ

ア後の DP の安全性と有効性を調査した。

【方法】 この多施設無作為化オープンラベル非劣性試験に、我々はドイツ国内の 6 施設から神経性無食欲症の女性患者(11 歳から 18 歳)を登録した。患者は、肥満度指数(BMI)が 10 パーセントイル未満で神経性無食欲症での初回入院の場合に適格とした。我々は、3 週間の入院治療後にコンピューターによる無作為化シーケンスを用いて IP 継続あるいは DP のいずれかへと患者を無作為に振り分けた(1 : 1、入院時の年齢と BMI で層別化)。双方の研究グループで、治療プログラムと治療強度は同等であった。主要アウトカムは、年齢や罹病期間で調節した入院時から追跡調査 12 ヶ月の間の BMI の増加(非劣性マージン 0.75kg/m²)とした。分析は修正包括解析により行われた。この試験は the International Standard Randomised Controlled Trial Number Register、ナンバー ISRCTN67783402、および the Deutsches Register Klinischer Studien、ナンバー DRKS00000101 に登録されている。

【結果】 2007 年 2 月 2 日から 2010 年 4 月 27 日の間、我々は 660 名の患者を適格かどうかスクリーニングして、そのうち 172 名を無作為に治療群へと割り当てた(85 名は IP 群、87 名が DP 群)。12 ヶ月の追跡調査時 BMI(平均差異 0.46 kg/m²で DP の方が有利(95%CI、-0.11 to 1.02 ; p 非劣性 <0.0001))と、主要アウトカムに関して IP に対して DP は非劣性であった。治療に関連した重篤な有害事象の数は、両方の研究群で類似していた(IP 群 8 例、DP 群 7 例)。IP 群 3 例と DP 群 2 例で希死念慮へと結び付く重篤な有害事象があり、DP 群患者 1 名は退院した 3 ヶ月後に自殺を試みた。

【考察】 思春期の非慢性神経性無食欲症患者の短期入院治療後の DP は、入院後最初の 1 年における体重回復や維持において IP と比べて効果は劣っていないと思われる。従って、DP は安全で低コストな IP の代替法となるかもしれない。我々の結果は、このアプローチの広範な実施を正当化するものである。

(383 ; 1222-29 : Beate Herpertz-Dahlmann et al : April 5,2014)

<p>医薬ニュース No. 284 2014.6 ※先生方のご意見・ご要望をお待ちしています。 連絡先： 平野屋薬局 TEL(0898) 32-0255 <URL> http://www.hirano-pharmacy.co.jp</p>	<p>平野情報委員会 情報委員： 香西真由美 松田泰幸 村上光代 梅村由貴 別宮豪 (薬学実習生) 佐々木莉佳 編集責任者：佐伯久登 発行責任者：平野啓三</p>
---	--