

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2015. 6 No.296

◆開放隅角緑内障に対するラタノプロスト：

the United Kingdom Glaucoma Treatment Study (UKGTS) ◆

【背景】 開放隅角緑内障の治療では、眼圧を下げることにより失明を回避することが目的だが、我々の知る限り視覚機能の維持を評価したプラセボ比較対照試験はこれまで行われておらず、既存の(盲検化されていない)試験では一般的に少なくとも5年間の観察期間が設けられている。我々は、プラセボと比較してラタノプロスト(latanoprost)を投与された患者における視力保護について評価した。

【方法】 この無作為化三重盲検プラセボ対照試験では、英国の10施設(三次医療センター、大学病院などの教育病院、地方総合病院)において新たに開放隅角緑内障と診断された患者を対象とした。試験に好適とされた患者は、ウェブサイトで作成されたランダム化表を用いて施設ごとに層別化され、置換ブロックデザインにより、ラタノプロスト0.005%点眼(治療介入群)またはプラセボ点眼(対照群)のいずれかへと無作為に(1:1)割り付けられた。目薬は同一の容器で1日1回、両眼に投与された。主要評価項目は、24ヵ月以内に起こった視野悪化までの期間とした。分析は、追跡データのあるすべての患者を対象に行われた。データ安全性モニタリング委員会(the Data and Safety Monitoring Committee : DSMC)は中間解析後の2011年1月6日に試験の中止を勧告(2011年7月が最終の患者診察)し、24ヵ月以内の視野悪化までの期間における治療群間での進行した患者割合の差異により主要評価項目の変更を提案した。この試験は、ナンバーISRCTN96423140に登録されている。

【結果】 2006年12月1日から2010年3月16日の期間に516名の患者が登録された。ベースライン時の眼圧の平均値は、ラタノプロスト群患者258名が19.6mmHg(SD 4.6)、プラセボ群258名では20.1mmHg(4.8)だった。24ヵ月時点の眼圧の平均降下値は、評価を受けたラタノプロスト群患者231名で3.8mmHg(4.0)、プラセボ群患者230名では0.9mmHg(3.8)となった。視野の保護期間は、プラセボ群と比較してラタノプロスト群で有意に長く、調整ハザード比(HR)は0.44(95%CI 0.28-0.69 ; p=0.0003)であった。重篤な有害事象が18件報告されたが、いずれも治療薬に起因するものではなかった。

【考察】 この試験は、開放隅角緑内障の患者における眼圧降下薬での治療が、視野の維持に有効であると示した初めての無作為化プラセボ対照試験である。この試験デザインにより、比較的短い観察期間での視機能における有意差を評価することが可能となった。

(385 ; 1295-304 : David F Garway-Heath et al : APRIL 4,2015)

※ラタノプロストは代表的なものとして「キサラタン点眼液」の商品名でファイザーから発売されている。

◆難治性慢性咳嗽における P2X3 受容体拮抗薬(AF-219) :

無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅱ相試験◆

【背景】 前臨床研究において、P2X3 受容体は気道の迷走神経の求心性神経に発現しており、感覚神経の過敏化に寄与していることが示されている。P2X3 受容体は咳嗽反射の増感を引き起こすことで、慢性咳嗽の原因となり得る。我々は、難治性慢性咳嗽患者での咳嗽頻度の減少における画期的医薬品(first-in-class)とされる経口 P2X3 拮抗薬、AF-219 の有効性を検討することを目的とした。

【方法】 我々は英国の単一施設において、二重盲検プラセボ対照 2 期交叉試験を行った。コンピューター処理シークエンスにより、難治性慢性咳嗽患者を AF-219(600mg を 1 日 2 回)またはプラセボのいずれかへと無作為に振り分け(1 : 1)、2 週間のウォッシュアウト後に患者をもう一つの治療群へと割り当てた。患者、医療提供者、治験責任医師はシークエンスによる割り付けをマスクされた。我々は、24 時間携帯型咳嗽記録機を用いてベースライン時と治療 2 週間後の日中の咳嗽頻度(主要エンドポイント)を評価した。主要解析は、intention-to-treat 集団で混合効果モデルを用いて行われた。この研究は ClinicalTrials.gov、ナンバーNCT01432730 に登録されている。

【結果】 2011 年 9 月 22 日から 2012 年 11 月 29 日の間に評価された 34 名のうち、我々は患者 24 名(平均年齢 54.5 歳 ; SD 11.1)を無作為に割り当てた。OC 解析(observed case analysis)では、プラセボに割り当てられた患者と比較して AF-219 に割り当てられた患者で咳嗽頻度が 75%減少(p=0.0003)した。日中の咳嗽頻度は、1 時間あたり平均 37(SD 32)から AF-219 治療後は 11(8)に下がったのに対して、プラセボ治療では 65(163)から 44(51)への減少であった。6 名の患者が研究終了前に味覚障害のため治療を中止し、それらの患者はすべて AF-219 服用中であった。

【考察】 P2X3 受容体は咳嗽神経感受性亢進の惹起において重要な役割を担っていると思われる。AF-219 のような P2X3 受容体拮抗薬は、有望な新しいグループの鎮咳薬である。

(385 ; 1198-205 : Rayid Abdulqawi et al : MARCH 28,2015)

◆併用療法でコントロール不良の重度 COPD 患者での

増悪に対するロフルミラストの効果(REACT)◆

【背景】 ロフルミラスト(roflumilast)は重度の慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者の増悪を減少させる。一定量の吸入コルチコステロイドと長時間型 β_2 受容体作動薬で併用治療を受けている患者におけるロフルミラストの効果は不明である。我々は、吸入コルチコステロイドと長時間型 β_2 受容体作動薬による併用治療を受けていても増悪するリスクのある重度の COPD 患者において、ロフルミラストが症状の悪化を減少させるであろうと仮定した。

【方法】 この 1 年間の二重盲検プラセボ対照平行群間多施設第 3 - 4 相試験である the Roflumilast and Exacerbations in patients receiving Appropriate Combination Therapy (REACT) study において、我々は 21 カ国の 203 施設(外来クリニック、病院、呼吸器科専門医、および家庭医)から重度の COPD 患者を登録した。適格患者は、少なくとも 20 箱・年の喫煙歴があり、重度の気流制限や慢性気管支炎の症状、および前年 1 年間に少なくとも 2 回の増悪を来している COPD と診断された 40 歳以上の患者とした。我々はコンピューターによる中央でのランダム化システムにより患者を無作為に 1 : 1 の比率で 2 つの治療グループに割り当て、定量の吸入コルチコステロイドと長時間型 β_2 作動薬の併用療法とともにロフルミラスト 500 μ g またはプラセボを 1 日

1回経口投与した。以前から使用しているチオトロピウム(tiotropium)治療は継続を許可された。すべての患者と治験責任医師はグループ割り当てをマスクされた。主要アウトカムは、包括解析による患者1年あたりの中等度から重度の COPD 増悪率とした。この研究は ClinicalTrials.gov、ナンバーNCT01329029 に登録されている。

【結果】 2011年4月3日～2014年5月27日の間に我々は1945名の適格被験者を登録して、973名をロフルミラスト群に、また972名をプラセボ群へと無作為に割り当てた。COPDの中等度から重度の悪化率は、ポアソン回帰分析(a Poisson regression analysis)によるとプラセボ群よりもロフルミラスト群の方が13.2%減少(ロフルミラスト群 0.805 vs プラセボ群 0.927 ; 率比(RR) 0.868 [95%CI 0.753–1.002]、p=0.0529)、また負の二項分布回帰(negative binomial regression)を用いた事前定義の感度解析では14.2%の減少(ロフルミラスト群 0.823 vs プラセボ群 0.959 ; RR 0.858 [0.740~0.995]、p=0.0424)であった。有害事象はロフルミラスト群患者968名のうち648名(67%)、プラセボ群患者967名のうち572名(59%)で報告され、有害事象に関連した患者の試験離脱もプラセボ群(52/967[5%])よりロフルミラスト群(104/968[11%])の方が多く見られた。最も多く報告された重大な有害事象は COPD 悪化と肺炎で、死亡はプラセボ群18名(1.9%)に対してロフルミラスト群17名(1.8%)であった。

【考察】 我々の知見は、吸入コルチコステロイドと長時間型 β_2 受容体作動薬による治療、さらにチオトロピウムを併用したにもかかわらず頻繁で重篤な増悪リスクのある重度の COPD および慢性気管支炎の患者において、ロフルミラストが悪化や入院を減らすことを示唆している。

(385 ; 857-66 : Fernando J.Martinez et al : MARCH 7,2015)

※チオトロピウムは「スピリーバ」の商品名でベーリンガー・ファイザーから発売されている。

◆◆破裂性脳動脈瘤での血管内コイルリング vs

脳神経外科的クリッピングの耐久性◆◆

[18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial]

【背景】 the International Subarachnoid Aneurysm Trial(ISAT)コホートの以前の分析では、脳神経外科的クリッピングまたは血管内コイルリングのいずれかによる破裂性脳動脈瘤の治療後、最短5年から最長14年にわたるくも膜下出血の再発および死亡や要介護(dependency)のリスクについて報告している。1年目では、クリッピング群に比べてコイルリング群において死亡や要介護となる絶対リスクが7%、相対リスクが24%減少したが、中期的結果ではコイルリング治療群において標的動脈瘤の再治療の必要性が増大したことが示された。我々は、この英国コホート患者での長期追跡調査について報告する。

【方法】 ISATでは1994年9月12日から2002年5月1日の間に、くも膜下出血後の患者を治療選択が均衡となるように脳神経外科的クリッピング群または血管内コイルリング群のいずれかへと無作為に割り付けた。我々は、英国の脳神経外科22施設の患者1664名について、死亡と臨床転帰に関して10.0~18.5年にわたり追跡調査を行った。1年毎の問診表で得られる自己申告の modified Rankin scale(mRs)スコアで要介護度を評価した。動脈瘤の再発と再出血イベントについてのデータは、問診表と病院や一般開業医の記録から収集した。国家統計局(the Office of National Statistics)は、死亡についてのデータを提供した。この研究は、ナンバーISRCTN49866681 に登録されている。

【結果】 10年目の時点で、血管内コイルリング群患者809名のうち674名(83%)、脳神経外科的クリッピング群患者835名のうち657名(79%)が生存していた(オッズ比[OR] 1.35、95%CI 1.06–1.73)。

10年目に問診表に返答した1003名のうち、血管内コイルリング群435名(82%)と脳神経外科的クリッピング群370名(78%)が自立していた(mRsスコア0-2; OR 1.25; 95%CI 0.92-1.71)。血管内治療群の患者は、10年目の時点で脳外科治療群の患者よりも多く生存して自立しているようであった(OR 1.34、95%CI 1.07-1.67)。患者33名は、最初の出血から1年以上経っても膜下出血の再発が見られた(17名は治療標的動脈瘤から出血)。

【考察】 要介護のみの増加率は両群間で差異が見られなかったが、死亡または要介護の可能性は血管内治療群よりも脳外科手術群の方が有意に高かった。再出血は脳神経外科的クリッピング群よりも血管内コイルリング群で多いようであったが、そのリスクは小さく、無障害生存率は10年目の時点で脳神経外科手術群よりも血管内治療群で有意に高かった。

(385; 691-97 : Andrew J.Molyneux et al : FEBRUARY 21,2015)

<p>医薬ニュース No. 296 2015.6 ※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) 馬越大知 編集責任者： 佐伯久登 発行責任者： 平野啓三</p>
--	---