

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2015. 7 No.297

◆肝硬変のないNASHに対するファルネソイドX

核内受容体リガンドであるオベチコール酸 (FLINT) ◆

【背景】 胆汁酸誘導体の6-エチルケノデオキシコール酸(オベチコール酸[obeticholic acid])は、脂肪性肝疾患の動物モデルにおいて肝臓の脂肪や線維化を抑制するファルネソイド X 核内受容体(the farnesoid X nuclear receptor)の強力なアクチベータである。我々は、非アルコール性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis : NASH)の成人患者におけるオベチコール酸の有効性について評価した。

【方法】 多施設二重盲検プラセボ対照並行群間無作為化試験は USA の医療センターで行われ、肝硬変でない非アルコール性脂肪性肝疾患の患者を対象に、オベチコール酸の経口投与(25mg/日)またはプラセボのいずれかを 72 週間にわたり投与する治療を評価した。患者らはコンピューター作成の中央管理型手法を用いて無作為に 1 : 1 の割合で割り付けられ、施設と糖尿病の状態に応じて階層化された。主要評価項目は、ベースライン時から治療終了時まで線維化の悪化が無く、非アルコール性脂肪性肝疾患(non-alcoholic fatty liver disease)NAFLD 活動性スコアが少なくとも 2 点以上の減少と定義される肝組織学的改善とし、中央で判定が行われた。治療終了(72 週)の生検前に 24 週時点のアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)の変化について予定された中間解析が行われ、試験を継続するかどうかの判断を裏付けた(ALT の相対的变化 -24%、95%CI -45 to -3)。主要評価項目についての中間解析ではオベチコール酸の予想以上の有効性が示され(p=0.0024)、患者 64 名については治療終了時の生検を行わないことと早期に治療終了する決定が支持されたが、24 週間の治療後の測定値を得るために試験は継続した。分析は、包括解析により行われた。この試験は ClinicalTrials.gov、ナンバーNCT01265498 に登録されている。

【結果】 2011 年 3 月 16 日から 2012 年 12 月 3 日の間に、オベチコール酸群に 141 名とプラセボ群に 142 名の患者が無作為に割り付けられた。肝の組織学的改善率は、ベースライン時と 72 週時に肝生検が行われたオベチコール酸群では 110 名中 50 名(45%)と、プラセボ群 109 名中 23 名(21%)と比較して高かった(相対リスク 1.9、95%CI 1.3~2.8、p=0.0002)。プラセボ群患者が 142 名中 9 名(6%)だったのと比較して、オベチコール酸群患者では 141 名中 33 名(23%)と搔痒症が多くみられた。

【考察】 オベチコール酸は非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)における組織学的特徴の改善がみられたものの、長期における有益性と安全性を評価するため、さらなる解明が必要である。

(385 ; 956-65 : Brent A.Neuschwander-Tetri et al : MARCH 14,2015)

◆抗結核治療の当初8週間のMFLX、pretomanid(PA-824)、 およびPZA併用療法の有効性と安全性◆

[a phase 2b, open-label, partly randomized trial in patients with drug-susceptible or drug-resistant pulmonary tuberculosis]

【背景】 新しい抗結核療法は、結核治療の期間を短縮させることを早急に必要としている。我々は薬剤感受性および多剤耐性(multidrug-resistant : MDR)結核における新しい治療法の有効性と安全性を、2週間の試験における好評価に引き続いて試験当初8週間の治療期間について調査した。

【方法】 我々は、この殺菌活性(顕微鏡検査での塗抹標本が陽性だった肺結核患者の喀痰中における *Mycobacterium tuberculosis* のコロニー形成単位[CFUs]の減少と定義)についての第2b相試験を南アフリカとタンザニアの8施設で行った。薬剤感受性の肺結核で治療を受けたことのない患者を登録し、コンピューター処理シークエンスによりモキシフロキサシン[moxifloxacin : MFLX]+pretomanid(以前は PA-824 として知られていた)100mg+ピラジナミド[pyrazinamide : PZA](MPa100Z レジメン) ; モキシフロキサシン+pretomanid 200mg+ピラジナミド(MPa200Z レジメン) ; あるいは薬剤感受性のある肺結核に対する現在の標準治療であるイソニアジド[isoniazid : INH]+リファンピシン[rifampicin : RFP]+PZA+エサンブトール[ethambutol : EB](HRZE レジメン)のいずれかを8週間投与する群へと無作為に割り付けた。MDR 結核患者群は、MPa200Z レジメンを投与された(DRMPa200Z 群)。主要評価項目は、1週間に1回採取した夜間喀痰1mlあたりの *M tuberculosis* CFUsの1日あたり平均減少率により測定した殺菌活性とした(ベイズ非線形混合効果回帰モデル[joint Bayesian non-linear mixed-effects regression modelling]を使用)。我々はまた、有害事象をモニタリングすることにより安全性と忍容性を評価した。この研究はClinicalTrials.gov、ナンバーNCT01498419に登録されている。

【結果】 2012年3月24日から2013年7月26日の間に我々は患者207名を登録し、彼らが無作為に各治療群へと割り付けた(MPa100Z レジメン群60名、MPa200Z レジメン群62名、HRZE レジメン群59名)。薬剤耐性結核患者26名は、DRMPa200Z レジメン群へと非無作為に割り付けた。薬剤感受性結核患者において、MPa200Z 群(n=54)の0-56日目での殺菌活性(0.155、95%ベイズ確信区間[Bayesian credibility interval] 0.133-0.178)はHRZE 群(n=54、0.112、0.093-0.131)よりも有意に高かった。DRMPa200Z 群(n=9)の殺菌活性は0.117(0.070-0.174)だった。7-14日目での殺菌活性は、7-56日目での殺菌活性と強い相関がみられた。有害事象の頻度は、すべての群で標準治療と同等であった。最も多かった有害事象は高尿酸血症で、59名(29%)の患者に見られた(MPa100Z 群17名[28%]、MPa200Z 群17名[27%]、HRZE 群17名[29%]、DRMPa200Z 群8名[31%])。他の主な有害事象は、悪心(MPa100Z 群14名[23%]、MPa200Z 群8名[13%]、HRZE 群7名[12%]、DRMPa200Z 群8名[31%])と嘔吐(MPa100Z 群7名[12%]、MPa200Z 群7名[11%]、HRZE 群7名[12%]、DRMPa200Z 群4名[15%])だった。治療中の心電図において、500ms(心室頻拍の可能性の指標)以上の補正QT間隔は報告されなかった。レジメンに用いられたどの薬剤も、遺伝表現型耐性(phenotypic resistance)は起こらなかった。

【考察】 モキシフロキサシン、pretomanid、およびピラジナミドの併用治療は、安全で十分な忍容性があり、薬剤感受性の結核において8週間の治療期間中に優れた殺菌活性があることが示された。今回の結果は、薬剤感受性結核およびMDR結核の間で一貫性がみられた。この新しいレジメンは、治療の短縮化や単純化というゴールを目指して、薬剤感受性結核およびMDR結核の患者において第3相試験に入る状態である。

(385; 1738-47 : Rodney Dawson et al : MAY 2,2015)

※上記本文中に登場する主な薬剤で、国内で発売されている商品名やメーカー名は以下の通り。

- ・モキシフロキサシン[MFLX] ⇒「アベロックス」(バイエル、富士フイルム)
- ・ピラジナミド[PZA] ⇒「ピラマイド」(第一三共)

◆成人のインフルエンザにおけるオセルタミビル治療：

無作為化比較試験のメタ・アナリシス◆

【背景】 広く一般に使用されているにもかかわらず、インフルエンザ治療におけるオセルタミビル(oseltamivir)の有効性については疑問が残っている。我々はすべての臨床試験の個々の患者データをメタ解析して、成人における季節性インフルエンザの症状の緩和、合併症、および安全性についてオセルタミビルとプラセボを比較することを目的とした。

【方法】 我々は、公開されたものおよびロッシュ出資で非公開のものも含めて成人にオセルタミビル 75mg を1日2回投与した無作為化プラセボ比較二重盲検試験すべてを解析に組み入れた。成人における自然発生のインフルエンザ様疾患をオセルタミビルで治療した試験で、少なくとも1つの研究アウトカム報告がある試験を適格とした。我々はまた、2014年1月1日以前に公表されている他の関連する試験について Medline、PubMed、Embase、the Cochran Central Register of Controlled Trials、およびthe ClinicalTrials.gov trials register を検索した(検索は2014.11.27に最終更新)。我々は、インフルエンザ感染が確認された ITT 集団、ITT 集団、および安全性集団を解析した。主要アウトカムは、accelerated failure time methods で解析した全ての症状が緩和されるまでの時間とした。我々は、合併症や入院、および安全性アウトカムを解明するために、リスク比(risk ratios)とMantel-Haenszel methods を用いた。

【結果】 我々は4328名の患者を含む9試験からのデータを組み入れた。インフルエンザ感染が確認された ITT 集団で、オセルタミビル vs プラセボ投与患者ですべての症状が緩和されるまでの時間において21%の短縮が認められた(時間比0.79、95%CI 0.74-0.85; $p<0.0001$)。症状緩和時間の中央値は、オセルタミビル群97.5時間およびプラセボ群122.7時間(差異-25.2時間、95%CI -36.2 to -16.0)だった。ITT 集団において推定治療効果(the estimated treatment effect)は減弱(時間比0.85)したが、依然として非常に有意(中央値の差異 -17.8時間)なものであった。感染が確認された ITT 集団において、無作為化後48時間以降の抗生物質を必要とする下気道合併症の減少(リスク比[RR] 0.56、95%CI 0.42-0.75; $p=0.0001$; オセルタミビル群4.9% vs プラセボ群8.7%、リスク差-3.8%、95%CI -5.0 to -2.2)と、あらゆる原因による入院もまた減少(RR 0.37、95%CI 0.17-0.81; $p=0.013$; オセルタミビル群0.6% vs プラセボ群1.7%、リスク差-1.1%、95%CI -1.4 to -0.3)が認められた。安全性に関しては、オセルタミビルは吐き気(RR 1.60、95%CI 1.29-1.99; $p<0.0001$; オセルタミビル群9.9% vs プラセボ群6.2%; リスク差3.7%、95%CI 1.8-6.1)と嘔吐(RR 2.43、95%CI 1.83-3.23; $p<0.0001$; オセルタミビル群8.0% vs プラセボ群3.3%、リスク差4.7%、95%CI 2.7-7.3)のリスクを増大させていた。神経障害や精神障害、あるいは重篤な有害事象への影響は認められなかった。

【考察】 我々の知見は、成人のインフルエンザにおいてオセルタミビルは臨床症状が緩和されるまでの時間を加速させ、下気道合併症や入院のリスクを減少させるが、吐き気や嘔吐を増加させることを示している。

(385; 1729-37 : Joanna Dobson et al : MAY 2,2015)

※オセルタミビルは「タミフル」の商品名で中外から発売されている。

◆◆市中肺炎の患者に対するプレドニゾン補助療法：

多施設二重盲検無作為化プラセボ対照試験◆◆

【背景】 臨床試験において、市中肺炎の治療でコルチコステロイドの全身投与を追加する有益性について矛盾するデータが得られている。我々は、市中肺炎のため入院した患者において短期間のコルチコステロイド治療が臨床的に安定するまでの時間を短縮するかどうか評価した。

【方法】 この二重盲検多施設無作為化プラセボ対照試験において我々は、スイスにある 7 つの三次医療病院から 24 時間以内に届け出のあった市中肺炎の 18 歳以上の患者を集めた。患者はプレドニゾン(prednisone)50mg/日を 7 日分あるいはプラセボのいずれかを投与される群へと無作為に(1:1 の割合)割り当てられた。4-6 の可変ブロックサイズでコンピュータ処理により無作為化され、研究施設によって層別化された。主要評価項目は、少なくとも 24 時間バイタルサインが安定するまでの時間(日数)と定義された臨床的に安定までに要する期間とし、包括解析により分析された。この試験は ClinicalTrials.gov、ナンバーNCT00973154 に登録されている。

【結果】 2009 年 12 月 1 日から 2014 年 5 月 21 までの間に適格性を評価した患者 2911 名のうち、785 名の患者をプレドニゾン群(n=392)またはプラセボ群(n=393)のいずれかへと無作為に割り当てた。臨床的に安定するまでの期間の中央値は、プレドニゾン群(3.0 日、IQR 2.5-3.4)の方がプラセボ群(4.4 日、4.0-5.0；ハザード比[HR] 1.33、95%CI 1.15-1.50、p<0.0001)よりも短かった。30 日目までの肺炎と関連した合併症は両群間に差はみられなかった(プレドニゾン群 11 名[3%]およびプラセボ群 22 名[6%]；オッズ比[OR] 0.49[95%CI 0.23-1.02]；p=0.056)。プレドニゾン群は院内でインスリン治療を必要とする高血糖がより多くみられた(76 名[19%] vs 43 名[11%]；OR 1.96、95%CI 1.31-2.93、p=0.0010)。コルチステロイド使用を継続できる他の有害事象は稀であり、両群間に差はみられなかった。

【考察】 入院している市中肺炎の患者において、7 日間のプレドニゾン治療は合併症を増加させることなく臨床的に安定するまでの時間を短縮させる。この知見は、患者の全体像や病院のコストおよび効率の重要な決定要因と関連している。

(385；1511-18：Claudine Angela Blum et al：APRIL 18,2015)

※プレドニゾンは肝臓でプレドニゾロン(prednisolone)に代謝されて活性を示し、国内ではヒト用の医薬品としては承認されていない。

<p>医薬ニュース No. 297 2015.7 ※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>
--	---