

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2015. 11 No.301

◆健常ボランティア男性でのダビガトランの抗凝固作用

拮抗薬としてのイダルシズマブの安全性、忍容性、有効性◆

【背景】 イダルシズマブ(idarucizumab)は、高い親和性により 1:1 のモル比でダビガトラン(dabigatran)と結合するモノクローナル抗体フラグメントである。我々は、2部に分かれた第1相試験(用量漸増評価と用量設定、概念実証調査)において、ダビガトランの抗凝固作用の拮抗薬としてのイダルシズマブの用量漸増について安全性、忍容性そして有効性を調査した。我々は今回、この研究の概念実証部分の結果を提示する。

【方法】 この無作為化プラセボ比較二重盲検概念実証第1相試験では、ベルギーの SGS Life Sciences Clinical Research Services において体格指数(body-mass index : BMI)18.5~29.9 kg/m² の健常ボランティア(年齢 18~45 歳)を4つの用量群のいずれか1つに登録した。被験者は、疑似乱数生成器と与えられたシード番号を用いて3:1の比率でイダルシズマブまたはプラセボのいずれかを投与する群へと無作為に割り当てられた。被験者と医療提供者は、治療の割り付けを知らされていなかった。すべての被験者は、ダビガトラン エテキシラート(dabigatran etexilate)220mg を1日2回3日間にわたり経口投与され、最終投与は4日目に行った。イダルシズマブ(1g、2g、または4gを5分かけて点滴、あるいは5g+2.5gを1時間の間隔を空けて5分かけて2回に点滴)は、ダビガトラン エテキシラートの最終投与から約2時間後に投与された。主要評価項目は薬剤に関連した有害事象の発生率として、無作為に振り分けられて少なくとも1回はダビガトラン エテキシラートの投与を受けた被験者全員を分析した。希釈トロンビン時間(diluted thrombin time : dTT)、エカリン凝固時間(ecarin clotting time : ECT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(activated partial thromboplastin time : aPTT)、およびトロンビン時間(thrombin time : TT)の回復を副次的評価項目として、3日目と4日目のダビガトラン エテキシラート服用後2時間から12時間の効果曲線下面積(the area under the effect curve : AUEC₂₋₁₂)を測定することにより評価した。この試験は ClinicalTrials.gov、ナンバーNCT01688830 に登録されている。

【結果】 2013年2月23日から11月29日の間に、男性47名に関して研究の一部が完了した。12名ずつ1g、2g、または5g+2.5gのイダルシズマブ投与群(各群中9名はイダルシズマブ、3名はプラセボ)へ、また11名は4gのイダルシズマブ群(8名がイダルシズマブ、3名はプラセボ)へと登録された。薬剤に関連した有害事象はすべて重症度が軽度とされるもので7名の被験者で報告され、1gイダルシズマブ群で1例(注入部位の紅斑と顔面紅潮)、5g+2.5gイダルシズマブ群で1例(鼻出血)、プラセボ投与群で1例(注入部位の血腫)、およびダビガトラン エテキシラートの前治療中に4例(血尿が3例と鼻出血が1例)であった。イダルシズマブは用量依存的にダビガトランによる抗凝固作用に対して迅速かつ完全に拮抗作用を示し、dTTにおける4日目のAUEC₂₋₁₂と3日目のAUEC₂₋₁₂の

平均比率はプラセボ群が 1.01、1g イダルシズマブ群で 0.26(74%減少)、2g イダルシズマブ群で 0.06(94%減少)、4g イダルシズマブ群で 0.02(98%減少)、そして 5g+2.5g イダルシズマブ群で 0.01(99%減少)であった。重篤または重度の有害事象は報告されず、治療を中止せざるを得ない有害事象もなく、また治療群間での有害事象の発生率に臨床的に意味のある差異は見られなかった。

【考察】 これらの第1相試験の結果は、健康な男性でのダビガトランによる抗凝固作用に対してイダルシズマブの迅速かつ完全で、また持続的な拮抗作用を示しており、さらに予想外あるいは臨床的に問題となる安全上の懸念もなく忍容性が良好であり、追加試験を支持していることを示唆している。さらなる臨床研究が現在進行中である。

(386 ; 680-90 : Stephan Glund et al : AUGUST 15,2015)

※ダビガトラン エテキシラートは「プラザキサ」の商品名でベーリンガーから発売されている。

◆中等度から重度の慢性尋常性乾癬における

トファシチニブ vs エタネルセプトまたはプラセボ◆

【背景】 乾癬の患者にとって新しい治療手段が必要とされている。経口ヤヌスキナーゼ阻害薬(Janus kinase inhibitor)であるトファシチニブ(tofacitinib)は中等度から重度の慢性尋常性乾癬の治療薬として研究されている。この試験において我々は、この患者集団における高用量のエタネルセプト(etanercept)またはプラセボと、トファシチニブの2つの用量を比較しようと試みた。

【方法】 この第三相無作為化多施設ダブルダミープラセボ比較対照 12 週非劣性試験において、慢性安定尋常性乾癬(12 ヶ月以上)の成人患者で、全身的治療または光線療法候補であり、乾癬の面積と重症度(Psoriasis Area and Severity Index : PASI)スコアが 12 かそれ以上で、医師総合評価(Physician's Global Assessment : PGA)が中等度または重度であり、少なくとも1つの従来からある全身的治療に対して反応が得られない、禁忌である、あるいは忍容性がなかった患者が世界中の122の皮膚科学研究施設から参加した。試験に適格とされた患者は、トファシチニブ 5mg または 10mg を約 12 時間間隔で1日2回投与される群、エタネルセプト 50mg を3～4日の間隔で週に2回皮下投与される群、あるいはプラセボ群のいずれかへと3 : 3 : 3 : 1の比率で無作為に割り当てられた。無作為化はコンピューター生成された無作為化スケジュールによって行われ、全ての患者と試験スタッフは治療割り当てを隠されていた。複数主要エンドポイントは、12 週時点における PASI スコアがベースライン値から少なくとも 75%減少した患者(PASI75 response)の比率および PGA スコア「クリア」か「ほとんどクリア」を達成した患者(PGA response)の比率として、最大の解析対象集団(the full analysis set : 無作為化されて、少なくとも1回は研究薬を投与された全患者)において解析された。この研究は ClinicalTrials.gov、ナンバーNCT01241591 として登録されている。

【結果】 2010年11月29日から2012年9月13日の間に、適格とされた慢性尋常性乾癬の成人患者 1106 名を登録し、彼らを実験的に4つの治療群へと割り当てた(330名はトファシチニブ 5mg を1日2回投与群、332名はトファシチニブ 10mg を1日2回投与群、336名はエタネルセプト 50mg を週2回投与群、そして108名はプラセボ群)。これらの患者のうち1101名は、実際に振り分けられた研究薬物を投与された(トファシチニブ 5mg 群の329名、トファシチニブ 10mg 群の330名、エタネルセプト群の335名、そしてプラセボ群の107名)。12 週時点において、PASI75 response はトファシチニブ 5mg 群患者 329 名中 130 名(39.5%)、トファシチニブ 10mg 群 330 名中 210 名(63.6%)、エタネルセプト群 335 名中 197 名(58.8%)、およびプラセボ群 107 名中 6 名(5.6%)で記録された。PGA response はトファシチニブ 5mg 群 329 名中 155 名(47.1%)、トファシチニブ 10mg

群 330 名中 225 名(68.2%)、エタネルセプト群 335 名中 222 名(66.3%)、およびプラセボ群 107 名中 16 名(15.0%)で達成された。有害事象の比率は 4 群を通じて同様であり、重篤な有害事象はトファシチニブ 5mg 群 329 名中 7 名(2%)、トファシチニブ 10mg 群 330 名中 5 名(2%)、エタネルセプト群 335 名中 7 名(2%)、およびプラセボ群 107 名中 2 名(2%)で起こった。トファシチニブ 5mg 群 329 名中 3 名(1%)、トファシチニブ 10mg 群 330 名中 10 名(3%)、エタネルセプト群 335 名中 11 名(3%)、およびプラセボ群 107 名中 4 名(4%)は、有害事象のために割り当てられた治療を中止した。

【考察】 中等度から重度の尋常性乾癬患者において、トファシチニブ 10mg を 1 日 2 回投与する治療はエタネルセプト 50mg を週 2 回の治療に対して非劣性であり、プラセボよりも優れていたが、トファシチニブ 5mg を 1 日 2 回投与する治療はエタネルセプト 50mg の週 2 回投与に対して非劣性を示さなかった。12 週にわたる有害事象の発生率は、トファシチニブとエタネルセプトで同様だった。この試験は、今後トファシチニブが中等度から重度の尋常性乾癬患者にとって利便性があり十分に忍容性のある治療選択肢となり得ることを示唆している。

(386 ; 552-61 : Herve Bachelez et al : AUGUST 8,2015)

※トファシチニブは「ゼルヤンツ」の商品名で、エタネルセプトは「エンブレル」の商品名で、どちらもファイザー・武田から発売されている。

◆発作性心房細動の治療におけるアデノシン・ガイド

肺静脈隔離術：国際多施設無作為化優越性試験◆

【背景】 カテーテルアブレーションは心房細動の管理に使用されることが増加しているが、不整脈の再発がよくみられる。アデノシンは再伝導を明らかにすることにより再接続リスクのある肺静脈を識別し、それによって不整脈のない生存期間を改善するための追加アブレーション治療を導く可能性がある。我々は、アデノシン・ガイド肺静脈隔離術(adenosine-guided pulmonary vein isolation)が高周波カテーテルアブレーションを受けた発作性心房細動患者において不整脈の再発を防ぐことが出来るかどうかを評価した。

【方法】 我々は、豪州、欧州、および北米の 18 病院でこの無作為化試験を行った。過去 6 ヶ月間に少なくとも 3 回の症候性心房細動エピソードがあり、抗不整脈薬による治療に失敗した 18 歳以上の患者を登録した。肺静脈を隔離した後、アデノシンを静脈内投与した。再伝導が存在した場合、再伝導を消滅させるためにアデノシン誘導下に追加アブレーションを行う群、または追加アブレーションを行わない群のいずれかへと患者を無作為に割り当てた(1 : 1)。再伝導が見られなかった場合は、無作為に選択された患者を登録した。患者は治療の割り当てをマスクされ、アウトカムはマスクされた裁定委員会により評価された。患者は 1 年間にわたり追跡調査された。主要アウトカムは、ITT 集団における単一処置後の症候性心房性頻脈性不整脈までの時間とした。この試験は ClinicalTrials.gov、ナンバーNCT01058980 に登録されている。

【結果】 患者 534 名のうち 284 名(53%)において、アデノシンにより肺静脈の再伝導が露見した。追加のアデノシン誘導下アブレーションを受けた患者 147 名のうち 102 名(69.4%)で症候性心房性頻脈性不整脈が認められなかったのに対して、追加アブレーションを受けなかった患者 137 名では 58 名(42.3%)で、27.1%(95%CI 15.9—38.2 ; $p < 0.0001$)の絶対リスク減少およびハザード比 0.44(95%CI 0.31—0.64 ; $p < 0.0001$)に相当していた。肺静脈再伝導のなかった患者 115 名のうち、64 名(55.7%)は症候性心房性頻脈性不整脈が認められないままであった($p = 0.0191$ vs 追加アブレーション無しの再伝導患者群)。重篤な有害事象の発生率は各群とも類似していた。死亡例 1 例(重篤な脳卒中)は試験

登録に含まれた患者であり、アブレーションと関連している可能性があると思われた。

【考察】 心房細動のカテーテルアブレーション中に肺静脈再伝導を同定および標的とするためのアデノシンテストは、発作性心房細動患者において不整脈のない生存期間を改善するための安全で非常に効果的な戦略である。このアプローチは、日常の臨床診療手順に組み入れることを考慮されるべきである。

(386 ; 672-79 : Laurent Macle et al, for the ADVICE trial investigators : AUGUST 15,2015)

◆◆米国での長時間作用型可逆的避妊法を用いた

妊娠率の減少：クラスター無作為化試験◆◆

【背景】 望まない妊娠は、米国において重大な公衆衛生上の課題のままである。我々は、長時間作用型可逆的避妊法(long-acting reversible contraceptives : LARCs)を利用する患者を増加させるための介入の、妊娠率に対する効果について評価を行った。

【方法】 我々は、2011年～2013年に米国内の40の性と生殖に関する健康クリニックでクラスター無作為化試験を行った。20のクリニックはカウンセリングと子宮内避妊器具(intrauterine devices : IUDs)の挿入またはプロゲステンのインプラント(progestin implants)についてエビデンスに基づいたトレーニングを受ける群へ、残る20のクリニックは標準的なケアを提供する群へと、無作為に割り付けられた。避妊にかかる通常のコストは、すべてのクリニックで保障された。我々は、家族計画クリニックや中絶クリニックを訪れて今後12ヵ月間は妊娠を望まない18～25歳の女性を募った。主要アウトカムは受診したクリニックでのIUDまたはインプラントの選択とし、副次アウトカムは12ヵ月以内の妊娠とした。我々は、避妊法の選択における介入の効果を量るためにクラスターデータに対して一般化推定方程式(generalized estimating equations)を用い、妊娠率を評価するために生存率分析を用いた。

【結果】 試験に参加した女性1500名のうち、コントロール群の施設を受診した者よりも介入群の施設を受診した者の方が多くIUDsやインプラントについてのカウンセリングを受け(797名中565名[71%] vs 693名中271名[39%]、オッズ比3.8、95%CI 2.8–5.2)、クリニック通院中にLARCsを選択した者が多かった(224名[28%]vs 117名[17%]、1.9、1.3–2.8)。家族計画クリニックを受診後の妊娠率は、コントロール群よりも介入群の方が低かった(7.9 vs 15.4/100人・年)が、中絶クリニック受診後の妊娠率は変わらなかった(26.5 vs 22.3/100人・年)。家族計画クリニックを受診する女性において、妊娠率における有意な介入効果があることがわかった(ハザード比0.54、95%CI 0.34–0.85)。

【考察】 家族計画クリニックを受診中に長時間作用型可逆的避妊法についてのカウンセリングを提供して避妊具を利用することで、妊娠率を低下させることができる。

(386 ; 562-68 : Cynthia C.Harper et al : AUGUST 8,2015)

<p>医薬ニュース No. 301 2015.11 ※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) 羽鳥由佳子 編集責任者：佐伯久登 発行責任者：平野啓三</p>
---	--