

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2016. 12 No.314

## ◆コルチコステロイドでコントロール中の不活性非感染性 ぶどう膜炎患者での再燃予防のアダリムマブ (VISUAL II)

【背景】 非感染性ぶどう膜炎は、慢性的な炎症とその合併症により視力を脅かす可能性のある眼疾患である。もし局所投与による炎症コントロールが不十分であれば、長期間のコルチコステロイドや免疫調節薬の使用による全身性副作用が治療の成功を制限することになる。我々は、コルチコステロイドの全身投与によってコントロールされている不活性で非感染性のぶどう膜炎患者におけるアダリムマブ(adalimumab)の有効性と安全性を評価することを目的とした。

【方法】 我々は、USA、カナダ、ヨーロッパ、イスラエル、オーストラリア、そしてラテンアメリカの 21 カ国の 62 研究施設で、この多施設二重盲検無作為化プラセボ比較第Ⅲ相試験を実施した。プレドニゾン(prednisone)10–35mg/日によりコントロールされている不活性で非感染性の中間部や後部、または汎ぶどう膜炎の患者(≥18 歳)を、双方向音声およびウェブ応答システムを用いてブロックサイズ 4 で無作為に振り分け(1:1)、アダリムマブ皮下注(初回負荷投与量 80mg、隔週投与量 40mg)またはプラセボのいずれかを投与し、プレドニゾンは強制的に第 2 週から漸減した。無作為化はベースライン時の免疫抑制薬治療により層別化された。研究の指示や管理を直接監視するスポンサーの職員、治験責任医師、研究施設の職員、および患者は治療の割り当てをマスクされていた。主要有効性エンドポイントは治療失敗までの時間として、多元エンドポイントには新しい活動性炎症性の脈絡網膜病変あるいは炎症性の網膜血管病変、前房細胞の grade、硝子体混濁の grade、および視力を含めた。包括解析(ITT)集団を解析した。この試験は ClinicalTrials.gov、ナンバー NCT01124838 に登録されている。

【結果】 2010 年 8 月 10 日から 2015 年 5 月 14 日の間に、我々は患者 229 名を無作為にプラセボ群(n=114)またはアダリムマブ群(n=115)へと振り分け、患者 226 名が ITT 集団に含まれた。追跡期間の中央値は、プラセボ群で 155 日(IQR 77–357)、アダリムマブ群は 245 日(119–564)だった。治療失敗はプラセボ群患者 111 名中 61 名(55%)で起こったのに対して、アダリムマブ群患者 115 名中 45 名(39%)であった。治療失敗までの時間は、プラセボ群と比較してアダリムマブ群で有意に改善していた(推定ではない中央値[>18 ヶ月] vs 8.3 ヶ月；ハザード比 0.57、95%信頼区間 0.39–0.84；p=0.004)。治療失敗までの時間の 40 パーセントイル値は、プラセボ群で 4.8 ヶ月、アダリムマブ群で 10.2 ヶ月だった。どちらの群も日和見感染症(口腔カンジダ症や結核を除く)の患者はみられなかった。プラセボ群で悪性腫瘍は報告されなかったのに対して、アダリムマブ群患者 1 名(1%)に重篤ではない扁平上皮癌が報告された。最も多くみられた有害事象は、関節痛(プラセボ群患者 12 名[11%])、

アダリムマブ群患者 27 名[23%]、鼻咽頭炎(それぞれ 16 名[17%]と 8 名[16%]、頭痛(両群ともに 17 名[15%])だった。

【考察】 アダリムマブは、コルチコステロイドの全身投与によってコントロールされている不活性非感染性の中間部や後部、または汎ぶどう膜炎の患者において、コルチコステロイドの離脱時に起こるぶどう膜炎の再燃あるいは視力低下のリスクを有意に減少させた。新たな安全性シグナルは観察されず、有害事象の割合は両群間で同様だった。これらの知見は、アダリムマブは十分な忍容性があり、この患者集団において有効な治療選択肢の 1 つとなり得ることを示唆している。オープンラベル延長試験(NCT01148225)が、非感染性ぶどう膜炎の患者におけるアダリムマブの長期安全性データを提供するために継続中である。

(388 ; 1183-92 : Quan Dong Nguyen et al : SEPTEMBER 17,2016)

## ◆非心臓手術後の高齢患者におけるせん妄予防のための デクスメトミジン：無作為化二重盲検プラセボ対照試験

【背景】 せん妄は 65 歳以上の患者において手術後に頻発する合併症で、有害な転帰が予測される。我々は、選択性の高い  $\alpha_2$  アドレナリン受容体アゴニストのデクスメトミジン(dexmedetomidine)を予防的に低用量で用いることが、非心臓手術後の高齢患者におけるせん妄の発生率を安全に低下させることが出来るかどうかを調査した。

【方法】 我々は、この無作為化二重盲検プラセボ対照試験を、中国の北京にある 2 つの三次医療病院で行った。非心臓手術後に集中治療室に入院した 65 歳以上の患者を、インフォームドコンセントを実施した上で登録した。コンピュータ作成の無作為化シーケンス(1 : 1 の比率)を用いて、患者をデクスメトミジン静注群(0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時}$ 、手術当日の集中治療室入室から翌日 8:00 時)あるいはプラセボ群(生理食塩水の静注)のいずれかへと振り分けた。試験参加者、ケア提供者、および治験責任医師はすべてグループ振り分けをマスクされていた。主要評価項目はせん妄の発生率として、術後当初の 7 日間にわたり the Confusion Assessment Method for intensive care units(CAM-ICU)を用いて 1 日 2 回評価した。分析は、包括解析(ITT)集団と安全性集団について行われた。この研究は、Chinese Clinical Trial Registry ([www.chictr.org.cn](http://www.chictr.org.cn))、ナンバー-ChiCTR-TRC-10000802 に登録されている。

【結果】 2011 年 8 月 17 日から 2013 年 11 月 20 日の間に評価された患者 2016 名のうち、700 名がプラセボ群(n=350)またはデクスメトミジン群(n=350)のいずれかへと無作為に割り振られた。術後せん妄の発生率は、プラセボ群(350 例中 79 例[23%])よりもデクスメトミジン群(350 例中 32 例[9%])の方が有意に低かった(オッズ比[OR] 0.35、95%CI 0.22-0.54 ;  $p<0.0001$ )。安全性に関して、高血圧の発生率がデクスメトミジン群(350 例中 34 例[10%])よりもプラセボ群(350 例中 62 例[18%])の方が高かった([OR] 0.50、95%CI 0.32-0.78 ;  $p=0.002$ )。頻脈の発生率もまた、デクスメトミジン群(350 例中 23 例[7%])よりもプラセボ群(350 例中 48 例[14%])の方が高かった([OR] 0.44、95%CI 0.26-0.75 ;  $p=0.002$ )。低血圧および徐脈の発生は 2 群間に差がみられなかった。

【考察】 非心臓手術後に集中治療室に入院した 65 歳以上の患者では、低用量のデクスメトミジンを予防的に用いることは手術後当初 7 日間のせん妄の発生を有意に減少させる。この治療法は安全である。

(388 ; 1893-902 : Xian Su et al : OCTOBER 15,2016)

※デクスメドミジンは「プレセデックス」の商品名でホスピーラ・丸石から発売されている。

## ◆原発閉塞隅角緑内障治療のための

### 早期水晶体摘出の有効性 (EAGLE) : ランダム化比較試験◆

【背景】 原発閉塞隅角緑内障は世界的に不可逆的失明の主な原因の一つである。早期疾患では、視力障害なしに眼圧が上昇する。水晶体は主な機構的役割を有するため、水晶体の摘出は有用な初期治療となる可能性がある。

【方法】 2009年1月8日から2011年12月28日まで、我々は5カ国の30病院の眼科から患者を登録した。ランダム化はウェブベースのアプリケーションによって行われた。患者は、水晶体摘出またはレーザー周辺虹彩切開術+局所療法による標準治療のいずれかを受ける群へと振り分けられた。50歳以上で、白内障を有しておらず、眼圧が30mmHg以上の原発閉塞隅角または原発閉塞隅角緑内障と新たに診断された者を適格患者とした。共同主要エンドポイントは、患者が報告した健康状態、眼圧、および治療後36ヵ月間に得られた質調整生存年(quality-adjusted life-year)あたりの増分費用効果比(incremental cost-effectiveness ratio)とした。分析は包括解析によって行われた。この研究は、ナンバーISRCTN44464607に登録されている。

【結果】 登録された参加者419名のうち、155名が原発閉塞隅角で、263名が原発閉塞隅角緑内障を有していた。208名が水晶体摘出、211名が標準治療に割り当てられ、そのうち351名(84%)が健康状態に関する全データを、366名(87%)が眼圧について全データを有していた。標準治療後よりも水晶体摘出後の方がthe European Quality of Life-5 Dimensions(EQ-5D)質問票で評価した平均健康状態スコア(0.87 [SD 0.12])が0.052高く(95%CI 0.015-0.088, p=0.005)、平均眼圧(16.6 [SD 3.5] mmHg)は1.18mmHg低かった(95%CI -1.99 to -0.38, p=0.004)。標準治療と比較して早期水晶体摘出の増分費用効果比は£14284であった。不可逆的失明は水晶体摘出を受けた参加者1名と標準治療群の3名で発生した。重篤な有害事象はみられなかった。

【考察】 水晶体摘出は、レーザー周辺虹彩切開よりも有効性や費用対効果が高く、一次治療の選択肢として考慮されるべきである。

(388; 1389-97 : Augusto Azuara-Blanco et al : OCTOBER 1,2016)

## ◆47カ国の患者における心房細動での受診1年後の

### 死亡と脳卒中の発生 : コホート研究◆

【背景】 心房細動は世界的に罹患率と死亡率の重要な原因であるが、北米や欧州以外、とくに一次医療環境下での患者個々の長期的アウトカム入手可能なデータが不十分である。

【方法】 我々は、病院の救急科を訪れて1次または2次診断で心房細動または心房粗動とされた47カ国の患者の前向きレジストリを用いてコホート研究を行った。8つの地理的地域(北米・西欧・豪州; 南米; 東欧; 中東および地中海三日月地帯; サハラ以南のアフリカ; インド; 中国; 東南アジア)にわたるこのコホートにおける救急科受診1年後の死亡および脳卒中の発症(主要アウトカム)を評価するために15400名が登録された。北米・西欧・豪州の患者を準拠集団として用いて、他の7地域の患者と比較した。

【結果】 2007年12月24日から2011年10月21日の間に、我々は15400名をレジストリに登録

した。追跡調査は15361名(99.7%)で完了し、そのうち1758名(11%)が1年以内に死亡した。2次診断で心房細動と診断された患者と比べて、心房細動の1次診断で救急科を受診した患者で死亡がより少なかった(患者6825名中377名[6%] vs 8536名中1381名[16%]、 $p<0.0001$ )。1年以内に死亡した患者数は、南米(1132名中192名[17%])とアフリカ(1137名中225名[20%])が北米・西欧・豪州(3800名中366名[10%]、 $p<0.0001$ )と比べて2倍だった。心不全がもっとも多い死因であり(1758名中519名[30%])、脳卒中は148名(8%)の死亡を引き起こしていた。患者15361名のうち604名(4%)が1年までに脳卒中を起こしており、1次診断で心房細動とされていた者では6825名中170名(3%)、2次診断で心房細動とされた者では8536名中434名(5%)だった( $p<0.0001$ )。最も脳卒中の発症数が多かったのはアフリカ(1137名中89名[8%])、中国(2023名中143名[7%])、および東南アジア(1331名中88名[7%])であり、最も少なかったのはインド(2536名中20名[<1%])であった。北米・西欧・豪州では3800名中94名(3%)が脳卒中を発症していた。

【考察】 脳卒中や死亡の発生において著しい説明不能な地域間の多様性が示されたことは、臨床的な変数以外の要因が重要であることを示唆している。心房細動の治療において、心不全による死亡を予防することが主要な優先事項とされるべきである。

(388 ; 1161-69 : Jeff S.Healey et al : SEPTEMBER 17,2016)

<p>医薬ニュース No. 314 2016.12          ※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          &lt;URL&gt; <a href="http://www.hirano-pharmacy.co.jp">http://www.hirano-pharmacy.co.jp</a></p>	<p>平野情報委員会          情報委員:香西真由美 村上光代 梅村由貴 別宮豪          山本加奈 (薬学実習生)土岐利斉 檜垣恵二          編集責任者：佐伯久登 発行責任者：平野啓三</p>
--	--