

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2017. 1 No.315

◆高用量 ICS と LABA でコントロール不良の重症喘息患者におけるベンラリズマブの有効性と安全性 (SIROCCO) ◆

【背景】 好酸球増多は喘息の重症度の悪化や肺機能の低下と関係し、増悪の頻度を上昇させる。我々は好酸球増多を伴うコントロール不良の重症喘息患者において、抗体依存性細胞介在性細胞障害作用 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity : ADCC)により好酸球を激減させるインターロイキン-5受容体 α に対するモノクローナル抗体であるベンラリズマブ(benralizumab)の安全性と有効性を評価した。

【方法】 17カ国の374施設において、無作為化二重盲検並行群間プラセボ対照第3相試験を行なった。我々は、医師から喘息と診断されて少なくとも1年以上で、高用量吸入ステロイド薬(inhaled corticosteroids)と長時間作用型 β_2 刺激薬(long-acting β_2 -agonists)治療(ICS+LABA)を受けていながら直近の1年間に少なくとも2回以上の増悪がみられた患者(年齢12-75歳)を集めた。患者は双方向Webベース音声応答システムにより、ベンラリズマブ30mgを4週間毎に投与する群(Q4W群)、8週間毎に投与する群(Q8W群；最初の3回は4週間毎)、もしくはプラセボを4週間毎に投与する群のいずれかへと無作為に割り付けられ(1:1:1)、各患者の標準治療に追加して48週間投与された。患者は、血中好酸球数が300個/ μ L以上と300個/ μ L未満で2:1に層別化された。すべての患者および患者の治療や臨床評価に関わる治験責任医師らは治療の割り当てをマスクされていた。主要エンドポイントはプラセボ群に対する年間の増悪率比として、鍵となる2次エンドポイントは血中好酸球数が300個/ μ L以上の患者における48週時点の気管支拡張薬投与前の1秒量(FEV₁)とトータル喘息症状スコア(total asthma symptom score)とした。有効性分析は包括解析(the full analysis set[FAS]に基づき)で行い、安全性分析は試験薬を投与された患者がすべて含まれた。本試験はClinicalTrials.gov、ナンバーNCT01928771に登録されている。

【結果】 2013年9月19日から2015年3月16日までの間に患者2681名が登録され、本試験の基準を満たした1205名を、プラセボ群407名、ベンラリズマブ30mg Q4W群400名、ベンラリズマブ30mg Q8W群398名へとそれぞれ無作為割り付けした。血中好酸球数が300個/ μ L以上だったプラセボ群267名、ベンラリズマブ30mg Q4W群275名、ベンラリズマブ30mg Q8W群267名を、主要解析集団に含めた。ベンラリズマブ投与群はプラセボ群と比較して、48週にわたる年間喘息増悪率をそれぞれ減少させた(Q4W群：率比0.55、95%CI 0.42-0.71； $p<0.0001$ 、Q8W群：0.49、0.37-0.64； $p<0.0001$)。いずれのベンラリズマブ投与群においても、プラセボ群と比較した48週時点の気管支拡張薬投与前のFEV₁を有意に改善していた(ベースラインからの最小二乗平均の変

化：Q4W群：0.106L、95% CI 0.016–0.196；Q8W群：0.159L、0.068–0.249)。プラセボ群と比較して、喘息症状がQ8W投与群では改善した(最小二乗平均の差異：–0.25、95%CI –0.45 to –0.06)が、Q4W投与群では差がみられなかった(–0.08、–0.27 to 0.12)。最も多くみられた有害事象は喘息の悪化(ベンラリズマブ投与群 13%[105/797名]、プラセボ群 19%[78/407名])および鼻咽頭炎(ベンラリズマブ投与群 12%[93名] vs プラセボ群 12%[47名])であった。

【考察】 これらの結果は、高用量ICS+LABAでコントロール不良な好酸球増多を伴う重症喘息患者におけるベンラリズマブの有効性と安全性を裏付けるものであり、ベンラリズマブがこの喘息患者集団の治療における追加的な選択肢であることを支持するものである。

(388；2115-27；Eugene R.Bleecker et al：OCTOBER 29,2016)

◆ヘリコバクター・ピロリの一次除菌における同時併用、 ビスマスを含む4剤併用、および14日間の3剤併用療法

【背景】 ヘリコバクター・ピロリ(*Helicobacter pylori*)感染の一次除菌として、同時併用療法がビスマス4剤併用または14日間の3剤併用療法よりも優れているかどうかは、依然としてはっきりしていない。我々は、H・ピロリ一次除菌における10日間の同時併用療法、10日間のビスマス4剤併用療法、14日間の3剤併用療法の有効性と安全性を比較することを目的とした。

【方法】 この多施設非盲検無作為化試験において、我々は台湾の9医療センターでH・ピロリに感染した成人患者(年齢>20歳)を募集した。迅速ウレアーゼ試験、組織学的、培養、あるいは血清学的検査で少なくとも2つ以上陽性、もしくは胃がんスクリーニングの¹³C尿素呼気試験で単一陽性であった患者が試験登録に適格とされた。患者らは、同時併用療法(ランソプラゾール[lansoprazole]30mg、アモキシシリン[amoxicillin]1g、クラリスロマイシン[clarithromycin]500mg、メトロニダゾール[metronidazole]500mgを全て1日2回投与)を10日間、ビスマス4剤療法(次クエン酸ビスマス[bismuth tripotassium dicitrate]300mgを1日4回、ランソプラゾール30mgを1日2回、テトラサイクリン[tetracycline]500mgを1日4回、メトロニダゾール500mgを1日3回)を10日間、または3剤療法(ランソプラゾール30mg、アモキシシリン1g、クラリスロマイシン500mgを全て1日2回投与)を14日間のいずれかへと無作為に割り当てられた(1：1：1)。無作為化にはブロックサイズ6のコンピューターによる置換ブロック無作為化配列が用いられ、配列は治療介入が割り当てられるまで不透明な封筒で隠されていた。治験責任医師は治療の割り付けをマスクされた。主要アウトカムはITT集団で評価されたH・ピロリ一次除菌の除菌率とした。この研究はClinicalTrials.gov、ナンバーNCT01906879に登録されている。

【結果】 2013年7月17日から2016年4月20日の間に、患者5454名が適格性についてスクリーニングされた。これらのうち1620名の患者がこの研究で無作為に割り当てられた。ITT解析における除菌率は、10日間のビスマス4剤療法で90.4%(488/540 [95%CI 87.6–92.6])、10日間の同時併用療法で85.9%(464/540 [82.7–88.6])、14日間の3剤併用療法は83.7%(452/540 [80.4–86.6])であった。10日間のビスマス4剤療法は14日間の3剤療法より優れていた(差異6.7%[95%CI 2.7–10.7]、p=0.001)が、10日間の同時併用療法よりも優れているとはいえなかった。10日間の同時併用

療法は14日間の3剤併用療法よりも優れているとはいえなかった。有害事象の頻度は10日間のビスマス4剤療法の患者で67%(358/533)、10日間の同時併用療法患者で58%(309/535)、14日間の3剤併用療法患者で47%(252/535)であった。

【考察】 クラリスロマイシン耐性化の拡大に直面する中での1次除菌において、ビスマス4剤療法は14日間の3剤併用療法よりも優れている。同時併用療法を10日間とするのは最適ではない可能性があり、より長い治療期間が考慮されるべきである。

(388 ; 2355-65 : Jyh-Ming Liou et al : NOVEMBER 12,2016)

◆電氣的除細動を行う心房細動患者でのエドキサバン vs

エノキサパリン - ワルファリン治療 (ENSURE-AF) ◆

【背景】 血液凝固活性化第X因子(FXa)の経口阻害薬であるエドキサバン(edoxaban)は、よくコントロールされているワルファリン治療と比べて、心房細動患者での脳卒中と全身性塞栓症の予防において非劣性であり、出血が少ないことと関連している。電氣的除細動を行う患者におけるエドキサバンの安全性データはほとんど得られていない。

【方法】 我々は19カ国の239施設において、非弁膜性心房細動で電氣的除細動を行う患者にエドキサバン60mg/日を投与した場合とエノキサパリン(enoxaparin)-ワルファリンを投与した場合とを比較する多施設前向き無作為化オープンラベルで評価項目判定のみ遮蔽された(PROBE)試験を行った。エドキサバンの用量は、用量調節因子(クレアチニンクリアランス15-50ml/min、低体重[60kg以下]、またはP糖タンパク阻害剤の併用)が1つまたはそれ以上あった場合は30mg/日に減量した。電氣的除細動のアプローチ法(経食道心エコー検査[transoesophageal echocardiography : TEE]を行ったかどうか)、抗凝固療法の履歴、選択したエドキサバンの用量、および地域によって階層化したブロック無作為化(ブロックサイズ4)が音声-ウェブシステムを通して行われた。主要有効性評価項目は脳卒中・全身性塞栓イベント・心筋梗塞・心血管死亡率を複合させたものとして、包括解析により分析した。主要安全性評価項目は、試験薬を少なくとも1回投与された患者における重大な出血および重大ではないが臨床的に関連のある(clinically relevant non-major : CRNM)出血とした。追跡調査は、電氣的除細動後で試験薬投与中の28日間に加えて、安全性評価のために30日間行われた。この試験はClinicalTrials.gov、ナンバーNCT02072434に登録されている。

【結果】 2014年3月25日から2015年10月28日の間に患者2199名が研究登録され、エドキサバン投与群(n=1095)またはエノキサパリン-ワルファリン投与群(n=1104)のいずれかへと無作為に割り付けられた。平均年齢は64歳(SD 10.54)、平均CHA₂DS₂-VAScスコアは2.6(SD 1.4)だった。ワルファリン投与中の治療域内であった平均時間は70.8%(SD 27.4)だった。主要有効性評価項目がエドキサバン群の5名(1%未満)でみられたのに対して、エノキサパリン-ワルファリン群では11名(1%)であった(オッズ比[OR]0.46、95%CI 0.12-1.43)。主要安全性評価項目がエドキサバン群患者1067名中16名(1%)でみられたのに対して、エノキサパリン-ワルファリン群は1082名中11名(1%)であった(OR1.48、95%CI 0.64-3.55)。この結果は、TEEガイド下での除細動かどうか、また抗凝固治療のコントロール状況とは関連がみられなかった。

【考察】 ENSURE-AFは、非弁膜性心房細動患者での電氣的除細動における抗凝固療法の最も大規模な前向き無作為化試験である。重大およびCRNM出血や血栓塞栓症の発生率は、2つの治療群において低かった。

(388 ; 1995-2003 : Andreas Goette et al : OCTOBER 22,2016)

※エドキサバンは「リクシアナ」の商品名で第一三共から、エノキサパリンは「クレキサン」の商品名でサノフィ・科研からそれぞれ発売されている。

◆結節性硬化症に伴う治療抵抗性の焦点発作に対する

エベロリムス補助療法 (EXIST-3) ◆

【背景】 哺乳類ラパマイシン標的タンパク質(a mammalian target of rapamycin : mTOR)阻害薬のエベロリムス(everolimus)は、結節性硬化症に伴う種々の良性腫瘍に用いられている。我々は、治療抵抗性のもくかん焦点発作のある結節性硬化症患者に対して、エベロリムスの2つのトラフ濃度3-7 ng/mL(低濃度)と9-15 ng/mL(高濃度)による補助療法の有効性と安全性をプラセボと比較して評価した。

【方法】 この第Ⅲ相無作為化二重盲検プラセボ対照試験では、結節性硬化症で1-3種類の抗てんかん薬を投与されている治療抵抗性のもくかん発作(ベースライン相8週間に16回以上)のある2-65歳の患者を試験に適格として、25カ国の99施設から集められた。Interactive Response Technology softwareを用いて置換ブロック法(ブロックサイズ6)により、参加者をプラセボ群、低濃度エベロリムス群、高濃度エベロリムス群のいずれか(1:1:1)へと無作為に割りつけた。年齢により(6歳未満、6歳以上12歳未満、12歳以上18歳未満、および18歳以上)サブグループに階層化された。患者、治験責任医師、施設職員およびスポンサーの試験チームは、治療割り当てをマスクされた。年齢、体表面積、およびシトクローム3A4/P糖タンパク質の誘導作用を持つ併用薬の有無によりエベロリムスの開始用量が決定された。用量調節は6週間の用量滴定期間中に目標トラフ濃度範囲に到達するまで行われ、必要に応じて中核相である12週間の用量維持期間も行われた。患者またはその介護者は、試験期間中てんかん日記にイベントを記録した。主要評価項目は無作為化された全患者における用量維持期間中の発作頻度のベースラインからの変化として、奏効率(発作頻度が50%以上減少した患者の割合)および発作頻度の減少率の中央値と定義された。この試験はClinicalTrials.gov、ナンバーNCT01713946に登録されている。

【結果】 2013年7月3日から2015年5月29までの間に患者366名が集められ、プラセボ群(n=119)、低濃度エベロリムス群(n=117)、または高濃度エベロリムス群(n=130)のいずれかへと無作為に割付けられた。奏効率はプラセボ群の15.1%(95%CI 9.2-22.8 ; 患者18名)に対して、低濃度エベロリムス群28.2%(95%CI 20.3-37.3 ; 患者33名 ; p=0.0077)および高濃度エベロリムス群40.0%(95%CI 31.5-49.0 ; 患者52名 ; p<0.0001)となった。発作頻度の減少率の中央値はプラセボ群14.9%(95%CI 0.1-21.7)に対して、低濃度エベロリムス群29.3%(95%CI 18.8-41.9 ; p=0.0028)および高濃度エベロリムス群39.6%(95%CI 35.0-48.7 ; p<0.0001)となった。グレード3または4の有害事象が、プラセボ群患者13名(11%)、低濃度エベロリムス群21名(18%)、および高濃度エベロリムス群31名(24%)でみられた。重篤な有害事象はプラセボ群患者3名(3%)、低濃度エベロリムス群患者16名(14%)、高濃度エベロリムス群患者18名(14%)で報告された。有害事象により治療中断となったのはプラセボ群患者の2名(2%)に対して、低濃度エベロリムス群6名(5%)、高濃度エベロリムス群4名(3%)であった。

【考察】 エベロリムス補助療法は、結節性硬化症に伴う治療抵抗性のもくかん発作のある患者においてプラセボと比較して許容できる安全性プロファイルとともに、有意に発作頻度を減少させた。

(388; 2153-63 : Jacqueline A.French et al : OCTOBER 29,2016)

※エベロリムスは「サーカティアン」の商品名でノバルティスから発売されている。

<p>医薬ニュース No. 315 2017.1 ※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 山本加奈 編集責任者：佐伯久登 発行責任者：平野啓三</p>
--	--