

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2017. 2 No.316

## ◆片側性メニエール病患者でのメチルプレドニゾロン

## vs ゲンタマイシンの鼓室内投与◆

【背景】 メニエール病は、重度のめまい発作と難聴を特徴とする。ゲンタマイシン(gentamicin)の鼓室内投与は難治性のメニエール病に対する標準的治療であり、めまいを減少させるが、前庭の機能障害を起こして聴力を低下させる可能性もある。我々は、コルチコステロイドであるメチルプレドニゾロン(methylprednisolone)の鼓室内投与がゲンタマイシンと比較してめまいを緩和させるかどうか評価することを目的とした。

【方法】 この二重盲検相対的有効性試験では、Charing Cross Hospital(ロンドン、英国)と Leicester Royal Infirmary(レスター、英国)の2施設で18~70歳の難治性片側性メニエール病の患者を登録した。患者らは、メチルプレドニゾロン(62.5mg/mL)またはゲンタマイシン(40mg/mL)を2週間の間隔で鼓室内に2回投与する群のいずれかへとブロックデザインにより無作為に(1:1)割り付けられ、2年間にわたり追跡調査した。すべての治験責任医師と患者は、治療割り当てについてマスクされた。主要評価項目は、初回注射前の6ヵ月と比較した試験期間の残り6ヵ月間(注射後18~24ヵ月)におけるめまいの頻度とした。分析は包括解析集団で行い、その後プロトコール準拠集団で解析を行った。この試験はClinical Trials.gov、ナンバーNCT00802529に登録されている。

【結果】 2009年6月19日から2013年4月15日までの間に、メニエール病患者256名がスクリーニングされ、そのうち60名が試験登録されて、ゲンタマイシン群30名、メチルプレドニゾロン群30名へと無作為に割り付けられた。ITT解析(患者60名すべて)では初回注射前の6ヵ月間と比較して試験最終6ヵ月間のめまい発作の平均回数(主要アウトカム)が、ゲンタマイシン群で19.9回(SD 16.7)から2.5回(5.8)(87%減少)へ、メチルプレドニゾロン群では16.4回(12.5)から1.6回(3.4)(90%減少; 平均差 -0.9、95%CI -3.4 to 1.6)へと減少していた。マスクされていない臨床医から注射後もめまいが改善していない(ノンレスポonder)と評価された患者(ゲンタマイシン群8名 vs メチルプレドニゾロン群15名)は、マスクされた臨床医による追加投与の対象とされた。ノンレスポonderの2名がメチルプレドニゾロンからゲンタマイシンへと治療を切り替えた。両薬剤とも安全性への懸念はなく、十分な忍容性があった。患者6名で1件ずつの有害事象が報告され、ゲンタマイシン群3名とメチルプレドニゾロン群3名であった。最も多くみられた有害事象は軽度の耳感染症で、ゲンタマイシン群1名とメチルプレドニゾロン群2名で起こった。

【考察】 メチルプレドニゾロンの鼓室内投与は、外科的な切除を必要としない難治性メニエール病に有効な治療である。メチルプレドニゾロンかゲンタマイシンかの選択は、臨床知識と患者の状況をもとに判断されるべきである。

(388; 2753-62 : Mitesh Patel et al : DECEMBER 3,2016)

## ◆◆心不全における収縮性増大のための

### ミオシン活性化薬の長期経口試験 (COSMIC-HF) ◆◆

[a phase 2, pharmacokinetic, randomized, placebo-controlled trial]

【背景】 収縮不全は駆出率が低下した心不全の特徴の1つである。我々は、心筋ミオシン活性化薬である omecamtiv mecarbil の薬物動態および心機能や構造への効果を評価した。

【方法】 この無作為化二重盲検試験は 13 カ国の 87 施設で行われ、我々は安定した症候性慢性心不全で左室駆出率 40%以下の患者を募集した。患者は双方向性 Web 応答システムを介して、omecamtiv mecarbil 25mg を経口で 1 日 2 回投与(固定用量群)、薬物動態に基づき 25mg を 1 日 2 回から 50mg を 1 日 2 回投与まで漸増(薬物動態漸増群)、またはプラセボのいずれかを 20 週間にわたり投与する群へと無作為に均等に割り当てられた。我々は血漿中 omecamtiv mecarbil の最大濃度(主要エンドポイント)と、心機能および心室径の変化を評価した。この試験は ClinicalTrials.gov、ナンバーNCT01786512 に登録されている。

【結果】 2014 年 3 月 17 日から 2015 年 3 月 5 日まで、我々は患者 150 名を固定用量 omecamtiv mecarbil 群へ、各 149 名を薬物動態漸増群とプラセボ群へと登録した。12 週時点における omecamtiv mecarbil の平均最高濃度は固定用量群で 200(SD 71)ng/mL、薬物動態漸増群で 318(129)ng/mL であった。20 週時点における薬物動態漸増群 vs プラセボ群では最小二乗平均差は以下の通りであった；収縮期駆出時間 25ms(95%CI 18–32、 $p<0.0001$ )、1 回拍出量 3.6mL(0.5–6.7、 $p=0.0217$ )、左室収縮終期径  $-1.8\text{mm}(-2.9 \text{ to } -0.6, p=0.027)$ 、左室拡張終期径  $-1.3\text{mm}(-2.3 \text{ to } 0.3, p=0.0128)$ 、心拍数  $-3.0 \text{ 拍/min}(-5.1 \text{ to } -0.8, p=0.0070)$ 、血漿ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント(NT-proBNP)濃度  $-970\text{pg/mL}(-1672 \text{ to } -268, p=0.0069)$ 。臨床的有害事象の発生頻度は両群間に差はなかった。

【考察】 薬物動態に基づく omecamtiv mecarbil 投与は、心機能の改善および心室径縮小に関連する血漿濃度を達成した。

(388 ; 2895-903 : John R.Teerlink et al : DECEMBER 10,2016)

## ◆関節リウマチにおける

### セルトリズマブペゴル vs アダリムマブの直接比較◆

[2-year efficacy and safety results from the randomized EXXELERATE study]

【背景】 今日まで、メトトレキサート(methotrexate)治療にもかかわらず活動性の関節リウマチ患者において、TNF 阻害剤を含む同クラスの生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬の有効性と安全性を直接比較した試験はほとんどない。我々は、2つの異なる TNF 阻害剤の有効性と安全性を比較すること、最初の TNF 阻害剤を用いて 12 週の時点で十分な治療反応が得られなかった後にウォッシュアウト期間なしで別の TNF 阻害剤に切り替えた場合の有効性と安全性を評価することを目的として、研究を行った。

【方法】 この 104 週にわたる無作為化単独盲検(12 週までは二重盲検、その後は治験担当医師は盲検)並行群間直接優越性試験(EXXELERATE)において世界中の 151 施設から参加した好適患者は、18 歳以上で the 2010 ACR/EULAR 診断基準により定義されたスクリーニングで関節リウマチと診

断され、さらにリウマチ因子または抗環状シトルリン化ペプチド抗体(anti-cyclic citrullinated peptide antibody : 抗 CCP 抗体)の結果、あるいはその両方が陽性で、重篤な疾患進行の予後因子を有していた。試験参加者らは音声自動応答システム(IVRS)およびウェブ自動応答システム(IWRS)を通じてセルトリズマブペゴル(certolizumab pegol)+メトトレキサート投与群かアダリムマブ(adalimumab)+メトトレキサート投与群へと無作為(1 : 1)に階層化することなく割り付けられた。治験スタッフ全員には治験期間中ずっと割り付けを隠し、参加者らには 12 週まで隠していた。12 週の時点で、患者らを治療反応者(DAS28-赤血球沈降速度[DAS28-ESR : Disease Activity Score 28-erythrocyte sedimentation rate]  $\leq 3.2$  により低疾患活動性[LDA : low disease activity])を達成、またはベースラインからの DAS28-ESR 低下  $\geq 1.2$  あるいは無反応者として分類した。無作為割り付けされた最初の TNF 阻害剤に無反応だった者は、ウォッシュアウト期間なしで他の TNF 阻害剤へと切り替えた。主要評価項目は、12 週時点での the American College of Rheumatology criteria(ACR20)により 20%改善および 104 週時点で LDA(12 週目の無反応者は、LDA 無反応者とみなされた)を達成した患者の割合とした。この試験は ClinicalTrials.gov、ナンバー NCT01500278 に登録されている。

【結果】 2011 年 12 月 14 日から 2013 年 11 月 11 日の間にスクリーニングした患者 1488 名のうち、915 名を無作為に割り付けた(457 名はセルトリズマブペゴル+メトトレキサート群、458 名はアダリムマブ+メトトレキサート群)。セルトリズマブペゴル+メトトレキサート群とアダリムマブ+メトトレキサート群との間に、12 週時点の ACR20 反応(患者 454 名中 314 名[69%])と 454 名中 324 名[71%]; オッズ比[OR] 0.90[95%CI 0.67-1.20];  $p=0.467$ )または 104 週時点の DAS28-ESR LDA(454 名中 161 名[35%])と 454 名中 152 名[33%]; OR 1.09[0.82-1.45];  $p=0.532$ )において統計学的に有意な差異は観察されなかった。12 週時点で、セルトリズマブペゴルに無反応だった患者 65 名はアダリムマブに、アダリムマブに無反応だった患者 57 名はセルトリズマブペゴルに切り替え、セルトリズマブペゴルに切り替えた 57 名中 33 名(58%)、アダリムマブに切り替えた 65 名中 40 名(62%)が 12 週後に LDA または DAS28-ESR 低下  $\geq 1.2$  を達成した。セルトリズマブペゴル+メトトレキサート群 516 名中 389 名[75%]、アダリムマブ+メトトレキサート群 523 名中 386 名[74%]に、治療中に発生した有害事象が報告された。各群において 3 名[1%]が死亡した。治療切り替え後 70 日間に重篤な感染事象は報告されなかった。

【考察】 これらの結果は、セルトリズマブペゴル+メトトレキサートによる治療がアダリムマブ+メトトレキサートによる治療よりも優れているとはいえないことを示している。このデータはまた、1 つ目の TNF 阻害剤による治療が失敗した後にウォッシュアウト期間なしで 2 つ目の TNF 阻害剤に切り替えることの臨床的な有益性と安全性を示している。

(388 ; 2763-74 : Josef S.Smolen et al : DECEMBER 3,2016)

※上記本文中に登場するセルトリズマブペゴルは「シムジア」の商品名でアステラス・UCB から、アダリムマブは「ヒュミラ」の商品名でアッヴィ、エーザイからそれぞれ発売されている。

## ◆◆プライマリケアにおける肥満のスクリーニングと

### 短期介入：並列 2 治療群無作為化試験◆◆

【背景】 肥満は非伝染性疾患のよくある原因である。ガイドラインでは、医師によるスクリーニングと行動体重減少プログラムを紹介することによって減量する気にさせる短いアドバイスを行うことを推奨している。しかしながら、医師が介入することは稀であり、この問題に対する試験も行われ

ていない。我々は、医師の短時間介入が肥満患者に受入れられるのかどうか、そして体重減少に有効かどうかを立証するためにこの試験を行った。

【方法】 この並列2治療群無作為化試験において、イギリスの家庭医 137 名を受診した患者が肥満についてスクリーニングされた。少なくとも 18 歳以上で、肥満度指数(BMI)が少なくとも 30kg/m<sup>2</sup>(もしくはアジア民族の場合 25kg/m<sup>2</sup>以上)、および体脂肪率が高い者を試験に登録した。診察後、医師は患者たちを 30 秒の2つの介入のうちどちらか1つへと無作為に(1 : 1)割り当てた。無作為化は、事前に準備した割り当てを表すコードの書かれた無作為化カードにより実施され、不透明な封筒に入れられて、治療振り分けの時点で開封するために医師へと手渡された。能動的な介入では医師たちが体重管理群(週 1 回、各 1 時間で 12 時間)への紹介を提案し、紹介することを受け入れた場合は医師が患者の予約を確保してフォローアップを申し出た。対照介入では、医師たちは患者に対して減量することが彼らの健康に有益であるとアドバイスした。主要アウトカムは ITT 集団における 12 ヶ月時点での体重変化として、治療割り当てを隠して評価された。我々はまた、患者が他の理由で家庭医を受診した際に彼らの体重について論議することの感想を尋ねて評価した。介入の趣旨を考えた上で、通常の意味での有害事象は予想できなかったため、安全性アウトカムは評価しなかった。この試験は the ISRCTN Registry、ナンバー-ISRCTN26563137 として登録されている。

【結果】 2013 年 6 月 4 日から 2014 年 12 月 23 日の間に、我々は患者 8403 名をスクリーニングして、2728 名(32%)が肥満だった。これらの肥満患者のうち 2256 名(83%)は参加に同意し、1882 名が適格として試験に参加して ITT 解析に含まれ、940 名はサポート介入群へ、942 名がアドバイス群へと振り分けられた。サポート介入群に割り当てられた 722 名(77%)が体重管理群に参加することに同意して、その中で 379 名(40%)が実際に参加したのと比較して、アドバイス介入群に割り当てられた参加者では 82 名(9%)だった。全体の研究集団において、12 ヶ月時点の平均体重変化はサポート介入群で 2.43kg、アドバイス介入群で 1.04kg となり、結果として調整差異 1.43kg(95%CI 0.89-1.97)となった。家庭医の短時間介入に対する患者の反応は、妥当性(調整オッズ比 0.89、95%CI 0.75-1.07、p=0.21)あるいは有用性(1.05、0.89-1.26、p=0.54)に関して試験群間に有意差はなく、全体で 4 名(<1%)の患者が家庭医の介入を不適切で有益ではないと感じ、1530 名(81%)の患者は妥当で有益であると考えていた。

【考察】 行動情報に基づく、ごく短時間の医師による便乗的介入は患者にとって容認できるものであり、患者集団の平均体重減少に有効な一つの手段である。

(388 ; 2492-500 : Paul Aveyard et al : NOVEMBER 19,2016)

<p>医薬ニュース No. 316 2017.2          ※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 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>
--	---