

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2017. 6 No.320

## ◆◆統合失調症患者の優勢な陰性症状治療における

## Cariprazine vs リスペリドン単剤療法◆◆

【背景】 統合失調症の優勢な陰性症状は持続性障害に繋がる深刻な状態となり得るにもかかわらず、有効な治療選択肢が不足している。我々は、陰性症状が顕著な成人患者における新世代の抗精神病薬カリプラジン(cariprazine)を評価することを目的とした。

【方法】 この無作為化二重盲検第 3b 相試験において、我々はヨーロッパ 11 カ国の 66 研究施設(主に病院と大学のクリニックで、少数の個人診療所)で長期(> 2年)安定状態の統合失調症で陰性症状が優勢(> 6 ヶ月)な 18-65 歳の成人患者を登録した。患者は双方向ウェブ応答システムにより固定用量(3mg、4.5mg[目標用量]、または 6mg/日)のカリプラジンあるいはリスぺリドン(risperidone) (3mg、4mg[目標用量]、または 6mg/日)のいずれかを経口投与する群へと無作為(1:1)に振り分け、それまで投与されていた薬剤は 2 週間あまりかけて中止された。主要アウトカムは、反復測定 of 混合効果モデルを用いて試験薬の最終投与後 5 日以内に追跡評価を受けた患者の修正 ITT 集団を解析した陽性・陰性症状評価尺度の陰性尺度(the Positive and Negative Syndrome Scale factor score for negative symptoms : PANSS-FSNS)におけるベースラインから 26 週あるいは治療終了時までの変化とした。安全性は試験薬を少なくとも 1 回は投与された全患者において評価された。この研究は EudraCT、ナンバー2012-005485-36 に登録されている。

【結果】 2013 年 5 月 27 日から 2014 年 11 月 17 日の間に、533 名の患者をスクリーニングして、461 名(86%)を無作為に治療へと振り分け(カリプラジン群 230 名とリスぺリドン群 231 名)、460 名が安全性解析集団に含まれた(患者 1 名は試験薬を服用前に中断)。カリプラジン群 230 名中 227 名(99%)とリスぺリドン群 230 名中 229 名(99%)が修正 ITT 集団に含まれた(どちらの集団も 178 名[77%]が 26 週間の治療を完了)。平均 1 日投与量はカリプラジン 4.2mg(SD 0.6)、リスぺリドン 3.8mg(0.4)であった。治療中の有害事象(例えば不眠、アカシジア、統合失調症の悪化、頭痛、不安)はカリプラジン群患者 123 名(54%)とリスぺリドン群患者 131 名(57%)で報告された。カリプラジンの使用は、リスぺリドンよりもベースラインから 26 週までの PANSS-FSNS におけるより大きな最小二乗平均の変化をもたらした(カリプラジン -8.90 ポイント vs リスぺリドン -7.44 ポイント; 最小二乗平均の差異 -1.46、95%CI -2.39 to -0.53; p=0.0022; effect size 0.31)。リスぺリドン群患者 1 名が治療とは無関係と思われる原因で死亡した。

【考察】 我々の結果は、統合失調症の優勢な陰性症状の治療におけるカリプラジンの有効性を支持している。

(389; 1103-13 : Gyorgy Nemeth et al : MARCH 18,2017)

※カリプラジンは現在治験中の薬剤で、リスぺリドンは代表的なものとして「リスパダール」の商品

名でヤンセンから発売されている。

## ◆活動性潰瘍性大腸炎に対する複数ドナーの

### 強化糞便微生物叢移植：無作為化プラセボ対照試験◆

【背景】 腸内微生物叢は潰瘍性大腸炎の病因に関係している。糞便微生物叢移植は治療的微生物操作の新しい形であるが、潰瘍性大腸炎におけるその有効性は不確かである。我々は、活動性潰瘍性大腸炎における集中投与、複数ドナー、糞便微生物叢移植の有効性の確立を目的とした。

【方法】 我々は多施設二重盲検無作為化プラセボ対照試験をオーストラリアの3病院で行った。活動性潰瘍性大腸炎(Mayo スコア 4-10)の患者を 1:1 の割合で事前に規定した無作為化リストを用いて、糞便微生物叢移植またはプラセボ結腸内視鏡注入のいずれかへと無作為に割り当て、週 5 日の浣腸を 8 週間行った。患者、治療医師、他の研究スタッフは治療の割り当てを知らされていなかった。糞便微生物叢移植浣腸はそれぞれ 3-7 名の無関係なドナーから得た。主要アウトカムは 8 週の時点でステロイド無しで臨床症状の寛解がみられ、内視鏡的な寛解または治療反応(Mayo スコア ≤ 2、すべてのサブスコア ≤ 1、および内視鏡サブスコアが 1 ポイント以上減少)を伴うこととした。解析は修正 ITT で行い、試験投与を 1 回受けたすべての患者が含まれた。我々は、関連する微生物の変化を評価するために 16S rRNA 糞便解析を行った。この試験は ClinicalTrials.gov、ナンバー NCT01896635 に登録されている。試験は終了し、この報告が最終解析である。

【結果】 2013 年 11 月から 2015 年 5 月まで、85 名の患者が我々の試験に登録され、そのうち 42 名が無作為に糞便微生物叢移植に割り当てられ、43 名はプラセボへと割り当てられた。糞便微生物叢移植に割り当てられた患者 1 名とプラセボに割り当てられた患者 3 名は試験治療を受けず、解析から除外された。主要アウトカムは糞便微生物叢移植に割り当てられた患者 41 名中 11 名(27%)で達成されたのに対して、プラセボに割り当てられた患者では 40 名中 3 名(8%)であった(リスク比[RR]3.6、95%CI 1.1-11.9 ; p=0.021)。有害事象は糞便微生物叢移植群の患者 41 名中 32 名(78%)とプラセボ群患者 40 名中 33 名(83%)で報告され、ほとんどは自然治癒性の胃腸症状であり、治療群間で有害事象の発生数や種類に有意な差は無かった。重篤な有害事象は糞便微生物叢移植群患者 2 名とプラセボ群患者 1 名でみられた。糞便微生物叢移植後に微生物の種類は増加しており持続していた。いくつかの細菌分類群は臨床的なアウトカムに関連しており、とくにフソバクテリウム属(*Fusobacterium* spp)の存在は寛解失敗と関連していた。

【考察】 集中投与、複数ドナー、糞便微生物叢移植は活動性潰瘍性大腸炎の臨床的寛解と内視鏡的改善をもたらし、アウトカムに関係する明らかな微生物の変化と関連している。その結果として、糞便微生物叢移植は潰瘍性大腸炎に対する有望な新しい治療法である。今後の研究では、最適な治療強度や微生物プロファイルに基づくドナー・レシピエントマッチングの役割を詳細に定義することに焦点を当てるべきである。

(389 ; 1218-28 : Sudarshan Paramsothy et al : MARCH 25,2017)

## ◆高血圧の初期治療における 1 / 4 量の 4 種併用療法：

### プラセボ比較対照交差無作為化試験と系統的再評価◆

【背景】 世界的に、ほとんどの高血圧患者は単剤治療によって治療されており、単剤治療は平均で

血圧を約 9/5mmHg 下げるだけなので血圧のコントロール率は低い。有効性と忍容性を改善した血圧コントロール戦略が差し迫って必要とされている。我々は、超低量の併用療法がこのニーズを満たすかどうかを評価することを目的とした。

【方法】 我々は、1つのカプセルに4つの降圧剤を各 1/4 量ずつ(イルベサルタン [irbesartan]37.5mg、アムロジピン [amlodipine]1.25mg、ヒドロクロロチアジド [hydrochlorothiazide]6.25mg、アテノロール[atenolol]12.5mg)含む4種配合薬の無作為化プラセボ比較対照二重盲検クロスオーバー試験を行った。高血圧治療を受けていない試験参加者が、その多くは一般開業医を通じて、オーストラリアのニューサウスウェールズ州(NSW)、西シドニー地域にある4施設から登録された。参加者は、コンピューターにより4種配合薬またはプラセボのいずれかを4週間投与される群へと無作為に割り当てられ、その後2週間の washout 期間を経て、もう一方の試験治療を4週間受けた。研究スタッフや参加者は治療振り分けを知らされておらず、マスキングは同一の不透明カプセルを使用することによって達成されていた。主要アウトカムは、4週間後のプラセボ補正 24 時間自由行動下収縮期血圧の低下として、その解析は ITT によりなされた。我々はまた、プラセボに対する通常の 1/4 量降圧薬治療の有効性と安全性を評価した試験の系統的再評価を行った。この試験は the Australian New Zealand Clinical Trials Registry、ナンバー ACTRN12614001057673 に登録されている。この試験は1年後に終了し、この報告が最終解析である。

【結果】 2014年11月から2015年12月の間に、我々の無作為化試験のために55名の患者がスクリーニングされ、そのうち21名が無作為振り分けされた。参加者の平均年齢は58歳(SD 11)で、ベースラインの診察時および24時間収縮期/拡張期血圧値の平均はそれぞれ154(14)/90(11)mmHgと140(9)/87(8)mmHgだった。無作為化後に1名は参加を辞退し、管理上の理由で2名の患者が脱落した。4種配合薬の24時間収縮期血圧におけるプラセボ補正低下は19mmHg(95%CI 14–23)、また診察室血圧は22/13mmHg( $p<0.0001$ )の低下となった。4種配合薬の治療期間中、18名の参加者中18名(100%)が140/90mmHg未満の診察室血圧を達成したのに対して、プラセボ治療期間では18名中6名(33%)だった( $p=0.0013$ )。重篤な有害事象はみられず、全ての患者が4種配合薬は飲み込みやすいと報告した。我々は系統的再調査により、プラセボと1/4量の1剤を比較した36試験( $n=4721$ )、1/4量の2剤と比較した6試験( $n=312$ )を確認した。集積されたプラセボ補正降圧効果はそれぞれ5/2mmHgと7/5mmHg(どちらも $p<0.0001$ )で、いずれの治療法においても副作用はみられなかった。

【考察】 以前の無作為化試験エビデンスに照らして我々の小試験の知見は、1/4量による治療ベネフィットが降圧薬分類の全域で相加的であり、臨床的に重要な血圧低下をもたらすかもしれないことを示唆している。4種配合薬構想のさらなる試験が、通常の治療選択肢に対する有効性と長期忍容性を調査するために必要である。

(389; 1035-42 : Clara K.Chow et al : MARCH 11,2017)

※上記本文中に登場する薬剤の国内で発売されている主な商品名とメーカー名は以下の通り。

- ・イルベサルタン →「アバプロ」大日本住友、「イルベタン」サノフィ・塩野義
- ・アムロジピン →「アムロジン」大日本住友、「ノルバスク」ファイザー
- ・ヒドロクロロチアジド →東和
- ・アテノロール →「テノーミン」アストラゼネカ

## ◆前糖尿病患者における2型糖尿病のリスク軽減と

## 体重管理のための3年間のリラグルチド vs プラセボ◆

【背景】 SCALE プログラムにおける4つの試験の1つであるこの試験において、リラグルチド (liraglutide)3.0mg は56週間の試験期間後に、体重の減少とグルコース代謝の改善を示していた。SCALE 肥満および前糖尿病試験(the SCALE Obesity and Prediabetes trial)の3年間の評価において、我々は2型糖尿病と診断された前糖尿病者の割合を調査することを目的とした。

【方法】 このランダム化二重盲検プラセボ対照試験では、前糖尿病で少なくともBMIが30kg/m<sup>2</sup>、あるいは少なくとも27kg/m<sup>2</sup>で併存疾患を有する成人を、低カロリー食や身体活動の増加に加えて、リラグルチド3.0mg またはプラセボを1日1回皮下投与する群のいずれかへと、電話またはウェブ上のシステムを用いて2:1の割合で無作為に割り当てた。試験期間160週間の糖尿病発症までの期間を主要評価項目として、ベースライン後の評価を少なくとも1回は受けた全ての無作為振り分け者を調査した。この試験は27カ国の191臨床研究施設で実施され、ClinicalTrials.gov、ナンバーNCT01272219に登録されている。

【結果】 この研究は2011年6月1日から2015年3月2日の間に実施された。我々は、2254例の患者をリラグルチド(n=1505)またはプラセボ(n=749)のいずれかを投与される群へと無作為に割り当てた。1128名(50%)の参加者が160週までの研究期間を完了し、リラグルチド群714名(47%)とプラセボ群412名(55%)は脱落した。160週までに、リラグルチド群が1472名のうち26名(2%)であったに対してプラセボ群では738名のうち46名(6%)が治療期間中に糖尿病と診断された。リラグルチド群26名ではランダム化から診断までの平均期間が99週(SD 47)であったのに対して、プラセボ群46名では87週(SD 47)であった。治療群間の異なる診断頻度を考慮すると、ランダム化された全ての患者の中で160週にわたる糖尿病発症までの期間はプラセボ群よりもリラグルチド群で2.7倍長く(95%CI 1.9-3.9, p<0.0001)、対応するハザード比は0.21(95%CI 0.13-0.34)であった。リラグルチドは160週時点においてプラセボと比べてより大きな体重減少をもたらした(-6.1 [SD 7.3] vs -1.9%[6.3]; 推定治療差異-4.3%、95%CI -4.9 to -3.7, p<0.0001)。重篤な有害事象は、リラグルチド群へと無作為に治療振り分けされた者1501名中227名(15%)で報告されたのに対して、プラセボ群では747名中96名(13%)で報告された。

【考察】 この研究において、脱落した者が治療中断後に追跡調査されなかったという制限はあるが、我々は治療3年間の結果を提示している。リラグルチド3.0mg は、肥満と前糖尿病のある者において糖尿病リスクの減少に関して健康上の利益をもたらすかもしれない。

(389; 1399-409 : Carel W le Roux et al : APRIL 8,2017)

※リラグルチドは「ビクトーザ」の商品名でノボノルディスクから発売されている。

<p>医薬ニュース No. 320 2017.6          ※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          別宮豪 山本加奈(薬学実習生) 笠原真一郎          編集責任者：佐伯久登 発行責任者：平野啓三</p>
---	---