

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2017. 7 No.321

◆◆水疱性類天疱瘡に対する初期治療戦略としての

ドキシサイクリン vs プレドニゾロン◆◆

【背景】 水疱性類天疱瘡は、死亡率の上昇を伴う水疱性の皮膚障害である。我々は、ドキシサイクリン(doxycycline)で治療を始めるという戦略が、許容可能な短期の水疱コントロールをもたらすかどうか、さらに副腎皮質ステロイドの経口投与で治療を開始した場合を超える長期安全性の利点が得られるかどうかについて試験をした。

【方法】 我々は、水疱性類天疱瘡の成人(2つ以上の部位で3つ以上の水疱、および線状の基底膜IgGやC3が存在)の実用的多施設並行群間ランダム化比較試験を行った。参加者はランダムで大小さまざまな無作為置換ブロック法を用いて、ドキシサイクリン(200mg/day)またはプレドニゾロン(0.5mg/kg/day)のいずれかへと無作為に割り付けられ、ベースラインの重症度(水疱の数が3-9、10-30、30超により、それぞれ軽度、中等度、重度の疾患)によって階層化された。限局的で補助的な強力コルチコステロイド(週30g未満)の局所使用は治療1-3週で認められた。非劣性の主要有効性アウトカムは、6週間の時点で水疱の数が3以下となった参加者の比率とした。我々は、ドキシサイクリンがコルチコステロイドよりも25%効果が低いのではないかと仮定して、非劣性の許容できるマージンを37%とした。主要な安全性アウトカムは、52週間までの重大で生命にかかわる、または致命的(グレード3-5)な治療に関連した有害事象の比率とした。分析(優性安全性解析は修正包括解析[modified intention to treat: mITT]、また非劣性有効性解析はmITTおよびプロトコル準拠[per protocol])は、ベースラインの疾患重症度、年齢、Karnofskyスコアについて調整した回帰モデルを用いて、欠測値は補完された。この試験はISRCTN、ナンバーISRCTN13704604に登録されている。

【結果】 2009年3月1日から2013年10月31日の間に、英国の54カ所とドイツの7カ所の皮膚科センターから、患者132名がドキシサイクリン群へ、121名がプレドニゾロン群へと無作為に割り当てられた。平均年齢は77.7歳(SD 9.7)で、患者253名のうち173名(68%)がベースライン時に中等度から重度の疾患状態であった。ドキシサイクリンで治療開始した群において、6週間時点で患者112名のうち83名(74%)は水疱の数が3以下であったのに対して、プレドニゾロン群では患者101名のうち92名(91%)が3以下で、調整後の差異は18.6%(90%CI 11.1-26.1)とプレドニゾロンを支持する(90%CIの上限; 26.1%、事前に定義された37%のマージン範囲内)結果となった。52週間時点における治療に関連した重大で、生命にかかわる、および致命的な有害事象は、ドキシサイクリン治療開始患者の18%(121名中22名)、プレドニゾロン群では36%(113名中41名)であり(mITT)、調整後の差異は19.0%(95%CI 7.9-30.1)であった(p=0.001)。

【考察】 ドキシサイクリンを用いて治療開始した患者は、水疱性類天疱瘡での短期的な水疱コントロールにおいて経口プレドニゾロンによる標準的治療に対して非劣性であり、長期的には有意に安全

である。

(389; 1630-38 : Hywel C.Williams et al : APRIL 22,2017)

※ドキシサイクリンは「ビブラマイシン」の商品名でファイザーから発売されている。

◆閉経期ホットフラッシュに対する新規治療としての

ニューロキニン3受容体拮抗作用◆

【背景】 ホットフラッシュは閉経期女性の70%に影響を及ぼし、しばしば身体的、心理社会的、性的、および健康全般に重大な影響を与える。ホルモン補充療法は有効だが、リスクがないわけではない。ニューロキニンB(neurokinin B)のシグナル伝達は閉経期女性において増加しており、ホットフラッシュの重要なメディエーターとして関与している。

【方法】 この第2相ランダム化二重盲検プラセボ比較単一施設クロスオーバー試験では、閉経期のホットフラッシュにおける経口ニューロキニン3受容体アンタゴニスト(MLE4901)の有効性が評価された。試験に適格な参加者は、毎日24時間のうちに7回以上ホットフラッシュがあり、そのうち何回かは深刻で煩わしいと報告され、少なくとも12ヵ月は月経がなく、閉経期ホットフラッシュの改善が示されている薬物治療を過去8週間に受けていない40-62歳の健康な女性とした。参加者は、2週間のウォッシュアウト期間を挟んでMLE4901を4週間(40mgを1日2回経口投与)およびプラセボ(1日2回経口投与)を投与する群へと無作為に振り分けられた。ランダム化は中央コンピューターによって完遂され、参加者は番号順に治療番号を割り当てられた。主要評価項目は、両治療期間の最後の週におけるホットフラッシュの総数とした。分析は一般化線形混合モデル(generalized linear mixed models)と標準クロスオーバー分析(standard crossover analysis)を用いて、包括解析(ITT)およびプロトコル準拠(per protocol)解析を行った。全ての分析は、研究プロトコルにおいて事前に指定された。この研究はClinicalTrials.gov、ナンバーNCT02668185に登録されている。

【結果】 68名の女性が2016年2月3日から10月10日の間にスクリーニングされ、そのうち37名がランダムに割り当てられて、包括解析に含められた。28名の参加者が試験を完了し、プロトコル準拠解析に含められた。MLE4901は、プラセボと比較して1週間のホットフラッシュ合計回数の減少割合を45%(95%CI 22-67)有意に低下させた(ITT調整平均値：プラセボ49.01[95%CI 40.81-58.56] vs MLE4901 19.35[15.99-23.42]；差異の調整推定値29.66[17.39-42.87]、 $p < 0.0001$)。治療は良好な忍容性を示していた。3名の参加者で、MLE4901開始後28日にトランスアミナーゼ上昇(アラニン・アミノトランスフェラーゼ[ALT]が正常上限値の4.5-5.9倍)がみられたがビリルビン値は正常で、90日以内に正常化した。

【考察】 ニューロキニン3受容体アンタゴニスト(MLE4901)を用いた治療は、エストロゲン曝露の必要なく安全で効果的にホットフラッシュ症状を軽減するため、日常診療を変えることができるかもしれない。より長期間の大規模研究の必要性がまさに示唆されている。

(389; 1809-20 : Julia K.Prague et al : MAY 6,2017)

◆◆中等度から重度のクローン病患者における

選択的IL-23阻害剤リサンキズマブの導入療法◆◆

【背景】 インターロイキン-23(interleukin-23 : IL-23)経路はクローン病の発症において、遺伝学

的および生物学的に関与している。我々は、中等度から重度の活動性クローン病患者におけるインターロイキン-23 のサブユニット p19 を標的とするヒト化モノクローナル抗体であるリサンキズマブ (risankizumab : BI 655066、Boehringer Ingelheim、インゲルハイム、ドイツ)の有効性と安全性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プラセボ対照第2相試験で我々は、北米、欧州、東南アジアにある36の委託施設で患者を登録した。試験に適格な患者は18-75歳の、クローン病と診断されて少なくとも3ヵ月が経ち、スクリーニング時に中等度から重度のクローン病と評価され、クローン病活動性指数(a Crohn's Disease Activity Index : CDAI)が220-450、回腸または結腸あるいはその両方に粘膜潰瘍があり、マスクされた中央の評価者による大腸回腸内視鏡スコアにおいてクローン病内視鏡的重症度指数(a Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity : CDEIS)が少なくとも7以上(孤立性回腸炎患者は4以上)と定義された。患者は二重盲検化された治験薬へと対話型応答システムを用いて1:1:1の割合で無作為化され、TNFアンタゴニストへの以前の曝露(yes vs no)によって階層化された。患者はリサンキズマブ200mg、リサンキズマブ600mgまたはプラセボを、0週、4週、8週に静脈内投与された。主要アウトカムは12週時点の臨床的寛解(CDAI<150)とした(包括解析[ITT]集団)。少なくとも1回は治験薬を投与された患者において安全性は評価された。この研究はClinicalTrials.gov、ナンバーNCT02031276に登録されている。

【結果】 2014年3月から2015年9月の間に213名の患者がスクリーニングされ、121名の患者が無作為化された。ベースライン時に113名(93%)の患者が少なくとも1つの腫瘍壊死因子(TNF)アンタゴニスト治療を以前に受けていた(96名[79%]が治療に失敗)。12週時点で、リサンキズマブ群患者82名(41名が200mg、41名が600mg)のうち25名(31%)が臨床的寛解であったのに対して、プラセボ群患者39名のうち6名(15%)が臨床的寛解であった(プラセボに対する差異15.0%、95%CI 0.1 to 30.1 ; p=0.0489)。リサンキズマブ200mg投与群患者41名のうち10名(24%)が臨床的寛解(9.0%、-8.3 to 26.2 ; p=0.31)、またリサンキズマブ600mg投与群患者41名のうち15名(37%)が寛解していた(20.9%、2.6 to 39.2 ; p=0.0252)。95名(79%)の患者で有害事象がみられ(プラセボ群32名、200mgリサンキズマブ群で32名、600mgリサンキズマブ群で31名)、18名は重度の有害事象であり(9名、6名、3名)、12名は治療を中断(6名、5名、1名)、24名は重篤な有害事象であった(12名、9名、3名)。最も多い有害事象は悪心であり、最も多い重篤な有害事象は根底にあるクローン病の悪化であった。死亡例はなかった。

【考察】 この短期間の研究において、リサンキズマブは活動性クローン病患者の臨床的寛解を誘導するためにプラセボより有効であった。従って、p19の阻害を介してインターロイキン-23を選択的に遮断することは、クローン病における実行可能な治療アプローチとなるかもしれない。

(389 ; 1699-709 : Brian G.Feagan et al : APRIL 29,2017)

◆◆中国の超高齢者における生存、ADLの能力低下、

身体機能および認知機能：コホート研究◆◆

【背景】 超高齢者(80歳以上)は世界的に最も急増している年齢層であり、その多くが医療や支援を必要としている。我々は、1998年から2008年の間で超高齢者における死亡率、日常生活動作(ADL)の能力低下、および身体機能と認知機能の変化について評価することを目的とした。

【方法】 我々は、中国縦断健康長寿調査(the Chinese Longitudinal Healthy Longevity Study)のデータを使用した。80~89歳、90~99歳、そして100~105歳の3組の年齢コホート(超高齢者の参加

総数 19528 名)が調査され、各組のうち2つのコホートは10歳違いで、1998年と2008年の調査時に同年齢として評価した。年間死亡率、日常生活動作(ADL)、3つの試験による身体機能、およびミニメンタルステート試験(Mini-Mental State Examination : MMSE)で評価した認知機能の4つの健康アウトカムを調査した。我々はコホート差を評価するため、差異試験や多変量回帰分析(multivariate regression analyses)を用いた。

【結果】 種々の交絡因子を調整すると、我々は超高齢者における年間死亡率が1998年と2008年ではそれぞれ10年前に生まれた同年齢の者と比べて実質0.2%から1.3%の間で低下していること、日常生活動作(ADL)の能力低下は年間0.8%から2.8%の間で有意に減少していることに気付いた。しかしながら、より最近のコホートにおける認知機能障害は年間0.7%から2.2%の間で増加しており、客観的身体能力(objective physical performance capacity)(椅子から立ち上がる、床の本を拾う、および360度回転する)は年間0.4%から3.8%の間で低下していた。我々はまた、超高齢者の中で女性の死亡率が男性の死亡率よりも実質的に低いことに気付いたが、女性の日常生活動作(ADL)、認知、および体力における機能的能力は男性の同世代よりも悪かった。

【考察】 医療、ライフスタイル、そして社会経済における進歩は日常生活動作の能力低下を縮小させるかもしれない、すなわち成功の恩恵と言えるが、寿命の延伸は身体的および認知機能の障害をより脆弱な状態へと拡大するかもしれない、健康問題を抱えた高齢者の生存は、すなわち成功の代償である。

(389; 1619-29 : Yi Zeng et al : APRIL 22,2017)

<p>医薬ニュース No. 321 2017.7 ※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 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>
--	---