

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2017. 8 No.322

## ◆52 週時の増殖糖尿病網膜症患者の最高矯正視力における

## 硝子体内 aflibercept vs 汎網膜光凝固の臨床的有効性◆

【背景】 増殖糖尿病網膜症は、糖尿病患者における深刻な視力障害の最も多い原因である。増殖糖尿病網膜症はこれまでの40年間、汎網膜レーザー光凝固(panretinal laser photocoagulation : PRP)によって管理されている。我々は、硝子体内へのアフリベルセプト(aflibercept)投与について1年間の安全性および有効性を報告する。

【方法】 この第2b相単純盲検非劣性試験(CLARITY)においては、I型またはII型糖尿病で、未治療あるいはレーザー治療後も活動性の増殖糖尿病網膜症である成人(18歳以上)を、22の英国の眼科センターから集めた。患者は、反復して硝子体内へアフリベルセプトを投与(ベースライン、4週と8週に2mg/0.05ml、および12週からは4週毎に再評価して必要であればアフリベルセプトを投与)あるいはPRP標準治療(ベースラインで1点もしくは複数点のレーザー照射、その後は隔週で分割照射、12週からは8週毎に再評価して必要であればPRP治療)のいずれかを52週間受ける群へと無作為に割り付けられた(1:1)。ランダム化はウェブ上のコンピューターシステムによる最小化法を用いた。主要アウトカムの評価者は、治療振り分けをマスクされた検眼医とした。治療に当たる眼科医と参加者はマスクされなかった。主要アウトカムは、12週と52週時の両方の調整治療効果を評価した線形混合モデル(a linear mixed-effect model)を用いた52週時の最高矯正視力における変化と定義され、硝子体出血による最高矯正視力の変動は除外された。この調整ITT解析(modified intention-to-treat analysis)は、プロトコル準拠(per protocol)集団においても適用された。非劣性マージンは、-5 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study(ETDRS) letterとして事前に指定された。安全性はすべての参加者において評価された。この試験はISRCTN registry、ナンバー32207582に登録されている。

【結果】 我々は、2014年8月22日から2015年11月30日の間に232名の参加者(各群116名)を集めた。参加者221名(アフリベルセプト群112名とPRP群109名)が調整ITTモデル、参加者210名(アフリベルセプト群104名とPRP群106名)はプロトコル準拠とされた。アフリベルセプトは、調整ITT集団(平均最高矯正視力差3.9 letters [95%CI 2.3-5.6, p<0.0001])とプロトコル準拠集団(4.0 letters [2.4-5.7], p<0.0001)の両方においてPRPに対して非劣性で優れていた。安全性への懸念はなかった。両群間の95%CI調整差異(adjusted difference)は、12週と52週の両方とも-5 lettersと事前に指定された許容マージンを超えていた。

【考察】 硝子体内へのアフリベルセプト投与で治療された増殖糖尿病網膜症の患者は、PRP標準治療で治療した患者と比較して1年の時点でアウトカムの改善が得られた。

(389; 2193-203 : Sobha Sivaprasad et al : JUNE 3,2017)

## ◆◆COPDにおける単一吸入器での極細粒子3剤療法

### vs 長時間作用型抗ムスカリン薬治療(TRINITY)◆◆

【背景】 慢性閉塞性肺疾患(COPD)における2種の長時間作用型気管支拡張剤とステロイド吸入剤を用いる3剤療法の有効性について、入手可能なデータは限られている。我々は、極細粒子のベクロメタゾンプロピオン酸(beclometasone dipropionate)、ホルモテロールフマル酸塩(formoterol fumarate)、グリコピロニウム臭化物(glycopyrronium bromide)(BDP/FF/GB; 固定3剤)による治療を、チオトロピウム(tiotropium)、およびBDP/FF+チオトロピウム(オープン3剤)と比較した。

【方法】 この二重盲検平行群間無作為化比較試験において、好適な患者はCOPDがあり、気管支拡張剤使用後の1秒量(forced expiratory volume in 1 s: FEV<sub>1</sub>)が50%未満で、過去12ヵ月以内に少なくとも1回は中等度から重度のCOPD増悪がみられ、COPDアセスメントテスト(COPD Assessment Test: CAT)のスコア合計が少なくとも10とした。オープンラベルでチオトロピウム18μgの単一用量ドライパウダー吸入器により1日1回の吸入をする2週間の導入期間後、患者は自動応答システム(a interactive response technology system)によりチオトロピウム、固定3剤、またはオープン3剤のいずれかによる52週間の治療へと無作為振り分け(2:2:1)された。無作為化は国と気流制限の重症度により層別化された。主要エンドポイントは中等度から重度のCOPD増悪率とした。鍵となる二次エンドポイントは52週時点の投与前FEV<sub>1</sub>におけるベースラインからの変化とした。この試験はClinicalTrials.gov、ナンバーNCT01911364に登録されている。

【結果】 2014年1月21日から2016年3月18日の間に、患者2691名が固定3剤(n=1078)、チオトロピウム(n=1075)またはオープン3剤(n=538)を投与された。中等度から重度の増悪率は固定3剤群で0.46(95%CI 0.41-0.51)、チオトロピウム群は0.57(0.52-0.63)、またオープン3剤群は0.45(0.39-0.52)であり、固定3剤群はチオトロピウム群よりも優れていた(率比0.80 [95%CI 0.69-0.92]; p=0.0025)。52週の投与前FEV<sub>1</sub>は固定3剤群がチオトロピウム群よりも優れており(平均差異0.061L [0.037 to 0.086]; p<0.0001)、オープン3剤群に対して非劣性だった(-0.003L [-0.033 to 0.027]; p=0.85)。有害事象は固定3剤群患者594名(55%)、チオトロピウム群622名(58%)、およびオープン3剤群309名(58%)で報告された。

【考察】 我々のTRINITY試験で、極細粒子の固定3剤療法による治療は、有症COPDでFEV<sub>1</sub>が50%未満、増悪歴のある患者においてチオトロピウムと比較して臨床的有益性があった。

(389; 1919-29: Jergen Vestbo et al: MAY 13, 2017)

※上記本文中に登場する吸入薬の商品名とメーカー名は以下の通り。

- ・ベクロメタゾンプロピオン酸 → 「キューバル」 大日本住友
- ・ホルモテロールフマル酸塩 → 「オーキシス」 アストラ・明治
- ・グリコピロニウム臭化物 → 「シーブリ」 ノバルティス
- ・チオトロピウム臭化物 → 「スピリーバ」 ベーリンガー

## ◆ハイリスク患者での達成血圧と心血管アウトカム:

### ONTARGET試験とTRANSCEND試験の結果◆

【背景】 研究により、容認された血圧目標の妥当性が疑われている。我々は、低血圧の異なるレベ

ルによりいくつかの面では有益性をもたらすが、他のアウトカムにおいて有害であると仮定した。

【方法】 この分析で我々は、ラミプリル(ramipril)、テルミサルタン(telmisartan)、およびその併用を調査して追跡期間の中央値は 56 ヶ月である the ONTARGET 試験と TRANSCEND 試験から、心血管疾患の既往があり、そのうち 70%以上が高血圧を合併している 55 歳以上のハイリスク患者について以前に報告されたアウトカムデータを評価した。無作為化や治療介入の詳細な記述はすでに報告されている。我々は、治療で達成された平均血圧；無作為化前のベースライン時の血圧；心血管死、心筋梗塞、脳卒中、および心不全による入院の複合アウトカムにおける直近の血圧(イベント前の治療中の最終値)；複合アウトカムの構成要素；および全ての原因による死亡との関連について分析した。分析は Cox 回帰分析(Cox regression analysis)、ANOVA および  $\chi^2$  検定で行った。この試験は ClinicalTrials.gov、ナンバーNCT00153101 に登録されている。

【結果】 ONTARGET の募集は 2001 年 12 月 1 日から 2008 年 7 月 31 日の間に行われた。TRANSCEND は 2001 年 11 月 1 日から 2004 年 5 月 30 日まで行われた。40 ヶ国の 733 施設から 30937 名の患者が集められ、追跡期間の中央値は 56 ヶ月であった。ONTARGET では、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬に忍容性があるとわかっている患者 25127 名を導入期間後に経口ラミプリル 10mg/日(n=8407)、テルミサルタン 80mg/日(n=8386)、または両方を併用(n=8334)のいずれかへと無作為に割り付けた。TRANSCEND では、ACE 阻害薬に忍容性の無い患者 5810 名を経口テルミサルタン 80mg/日(n=2903)またはプラセボ(n=2907)のいずれかへと無作為に割り付けた。ベースラインの収縮期血圧(SBP)が 140mmHg 以上であることは 120mmHg から 140mmHg 未満の場合と比較してすべてのアウトカムの発生率が高かった。対照的に、ベースラインの拡張期血圧(DBP)が 70mmHg 未満は、70mmHg 以上のすべての DBP 区分と比較してほとんどのアウトカムのリスクが最大であることと関連していた。治療中に SBP120mmHg 未満であった 4052 名の患者は、複合心血管アウトカムのリスク(調整ハザード比[HR] 1.14、95%CI 1.03–1.26)、心血管死(1.29、1.12–1.49)、および全死亡(1.28、1.15–1.42)において、治療中の SBP120–140mmHg の患者(全アウトカムのハザード比 1、n=16099)と比べて増加していた。心筋梗塞、脳卒中、心不全による入院については有害性または有益性は観察されなかった。達成された平均 SBP は、ベースラインまたは直近の SBP よりも正確にアウトカムを予測しており、約 130mmHg は最も低いリスクと関連し、110–120mmHg では複合アウトカム、心血管死、および脳卒中を除いた全死亡のリスクが増大していた。治療中の平均 DBP70mmHg 未満(n=5352)は DBP70–80mmHg(n=14035)と比べて複合主要アウトカム(HR1.31、95%CI 1.20–1.42)、心筋梗塞(1.55、1.33–1.80)、心不全での入院(1.59、1.36–1.86)、および全死亡(1.16、1.06–1.28)のより大きなリスクと関連していた。治療前と治療中の平均 DBP 約 75mmHg は最も低いリスクと関連していた。

【考察】 治療中の達成された平均 SBP120mmHg 未満は、心筋梗塞および脳卒中を除いた心血管アウトカムのリスク増加に関連していた。同様のパターンが DBP70mmHg 未満で観察されたのに加えて、心筋梗塞および心不全での入院リスク増加が観察された。治療中に達成された非常に低い血圧は、いくつかの心血管疾患イベントのリスク増加に関連していた。これらのデータはハイリスク患者にとって出来るだけ低い血圧が必ずしも最適な目標ではないことを示唆しているが、とはいえ逆の因果関係による影響を除外することはできない。

(389 ; 2226-37 : Michael Bohm et al : JUNE 3,2017)

※ラミプリルは国内未発売で、テルミサルタンは代表的なものとして「ミカルディス」がアステラスとベーリンガーから発売されている。

## ◆◆1990～2015年の195の国と地域における

## 喫煙率とそれに起因する疾病負荷◆◆

[a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015]

【背景】 タバコ規制の拡大は、特にタバコ規制枠組み条約の採択後、公衆衛生上の大きな成功例である。それにもかかわらず、依然として喫煙は世界中で早期死亡と身体障害のリスクをもたらしており、ひいては持続的な政治的関与を必要とし続けている。The Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study(GBD)は、喫煙に関連する目標達成に向けた世界や地域、および国家の進歩を評価可能とすることにより強固な基盤を提示している。

【方法】 我々は、時空間ガウス過程回帰モデル(spatiotemporal Gaussian process regression)を用いて2818のデータソースを統合し、1990年から2015年にかけて195の国と地域における性別、年齢層、および年ごとの毎日の喫煙率を推算した。38のリスク・アウトカムのパペアを解析することで、障害調整生存年数(disability-adjusted life-years : DALYs)により喫煙寄与死亡率と疾病負荷の推定値を算出した。我々は、喫煙の経時的な年齢パターンをより理解するため、出生年別の喫煙率についてコホート解析を行った。我々はまた、人口増加、人口高齢化、喫煙率、およびリスク除外 DALY率の変化に起因する全原因喫煙寄与 DALYs における変化を明確にするために分解分析(decomposition analysis)を行った。最終的に我々は、社会人口学的指標(Socio-demographic Index : SDI)を用いて発展レベル別の結果を調査した。

【結果】 世界的な年齢標準化された毎日の喫煙率は、男性では25.0%(95%不確定区間(UI) 24.2–25.7)、女性では5.4%(5.1–5.7)で、1990年以来それぞれ28.4%(25.8–31.1)と34.4%(29.4–38.6)の減少を示している。2005–2015年よりも1990–2005年の方が有意な年別喫煙率の減少を達成した国や地域の割合がより高かったが、4つの国のみ2005–2015年の年別喫煙率が有意に増加していた(男性ではコンゴ[ブラザヴィル]、アゼルバイジャン、女性ではクウェート、東ティモール)。2015年における全世界の死亡の11.5%(640万人[95%UI 570–700万人])は世界的な喫煙に起因するものであり、そのうち52.2%を4つの国(中国、インド、USA、ロシア)が占めていた。喫煙は2015年における109の国や地域のDALYsによりリスク因子の上位5位までに位置づけられ、1990年における88地域から増加していた。出生コホートに関しては、男性の喫煙率はSDIの全レベルで同様の年齢パターンであったのに対して、女性喫煙者の年齢パターンでは発展レベルによって大きな異質性がみられた。2005–2015年の間に、喫煙率とリスク除外DALY率は性別やSDI五分位値、人口増加、人口高齢化、または両者の組み合わせによって大部分は減少したが、低SDIから中SDIの地域で全喫煙寄与DALYsの増加を促進した。

【考察】 喫煙率低下の進展速度は地域や発展状態、および性別によって異なり、より最近の傾向として、特に女性や低SDIから中SDIの国において過去の低下率が続くのは当然と考えるべきではないことが浮き彫りになっている。タバコ産業や道徳規範の影響を超えて、タバコ規制の取り組みが直面しているきわめて重要な課題は、喫煙開始の阻止と禁煙促進の進展が大いに加速されない限り、人口動態の影響力はタバコによる世界的な犠牲者を増加させる態勢にあるといえる。タバコ規制が大きな成功をもたらす可能性はあるが、有効で包括的で適切に実行される強制的な方針が必要であり、過去25年間で達成してきたことを超える世界的で国家レベルの政治的関与を次々に必要とする可能性がある。

(389; 1885-906 : GBD 2015 Tobacco Collaborators : MAY 13,2017)

<p><b>医薬ニュース</b> No. 322 2017.8 ※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><b>平野情報委員会</b> <b>情報委員：</b> 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 <b>編集責任者：</b>佐伯久登 <b>発行責任者：</b>平野啓三</p>
---	---