

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2017. 9 No.323

◆インフリキシマブ先発品の継続治療とバイオシミラー

CT-P13 への切り替えの比較 (NOR-SWITCH) ◆

【背景】 TNF 阻害剤はクローン病、潰瘍性大腸炎、脊椎関節炎、関節リウマチ、乾癬性関節炎、慢性尋常性乾癬の治療を改善するが、高額な治療法である。NOR-SWITCH の目的は、有効性、安全性、および免疫原性に関して、インフリキシマブ(infliximab)先発品から安価なバイオシミラー CT-P13 への切り替えを分析することとした。

【方法】 この研究はランダム化非劣性二重盲検第4相試験で、52週間の追跡調査が実施された。少なくとも6ヵ月間、病院でのインフリキシマブ先発品治療により病状の安定している成人患者を試験参加に好適とした。インフォームドコンセントを行った患者は、インフリキシマブ先発品を継続または CT-P13 治療へ切り替えるいずれかの群へと1:1の割合で無作為に振り分けられ、投与レジメンは変更されなかった。データはノルウェーの40研究センターから点滴訪問時に収集された。患者、評価者、および患者ケア提供者は、治療割り当てをマスクされていた。主要評価項目は、52週間の追跡調査における疾患の悪化とした。各群における疾患の悪化を30%と仮定して、主要プロトコル準拠セット(per-protocol set)患者394名において15%の非劣性マージンを証明することが必要とされた。この試験は ClinicalTrials.gov、ナンバーNCT02148640 に登録されている。

【結果】 2014年10月24日から2015年7月8日までの間に患者482名が登録および無作為振り分けされて(241名がインフリキシマブ先発品群、241名がCT-P13群；患者1名はCT-P13の the full analysis and safety set から除外)、408名がプロトコル準拠セットに含まれた(インフリキシマブ先発品群202名とCT-P13群206名)。最大の解析対象集団(the full analysis set)において、患者155名(32%)がクローン病、93名(19%)が潰瘍性大腸炎、91名(19%)が脊椎関節炎、77名(16%)が関節リウマチ、30名(6%)が乾癬性関節炎、そして35名(7%)が慢性尋常性乾癬の患者であった。疾患の悪化は、インフリキシマブ先発品群患者で53名(26%)、CT-P13群患者で61名(30%)に起こった(プロトコル準拠セット；調整治療差異 -4.4%、95%CI -12.7 to 3.9)。有害事象の頻度は両群間で類似していた(重篤な有害事象、インフリキシマブ先発品群24例[10%] vs CT-P13群21例[9%]；総体的な有害事象、168例[70%] vs 164例[68%]；および治療中止に至る有害事象、9例[4%] vs 8例[3%])。

【考察】 The NOR-SWITCH 試験は、前もって指定された15%の非劣性マージンに照らして、インフリキシマブ先発品から CT-P13 への切り替えがインフリキシマブ先発品の継続治療より劣っていないことを示した。この研究で、個々の疾患における非劣性を示すことはできなかった。

(389; 2304-16 : Kristin K.Jorgensen et al : JUNE 10,2017)

※インフリキシマブ先発品は「レミケード」の商品名で田辺三菱から、バイオシミラー(CT-P13)は「インフリキシマブ BS[NK]」の商品名で日本化薬からそれぞれ発売されている

◆デュピルマブと局所副腎皮質ステロイド併用の中等度から

重度アトピー性皮膚炎の長期管理 (LIBERTY AD CHRONOS) ◆

【背景】 デュピルマブ(dupilumab)(抗インターロイキン-4 受容体 α モノクローナル抗体 : an anti-interleukin-4-receptor- α monoclonal antibody)は、喘息からアトピー性皮膚炎まで非常に多くのアレルギー性疾患に関与する 2 型/Th2 サイトカインであるインターロイキン 4 およびインターロイキン 13 のシグナル伝達を遮断する。以前に行われた 16 週間の単独治療試験で、デュピルマブは受忍できる安全性とアトピー性皮膚炎の発病機序におけるインターロイキン 4 とインターロイキン 13 の極めて重要な役割を立証し、中等度から重度のアトピー性皮膚炎の兆候および症状を大幅に改善することを示していた。我々は、中等度から重度アトピー性皮膚炎の成人におけるデュピルマブ + ミディウムクラスの局所副腎皮質ステロイド vs プラセボ + 局所副腎皮質ステロイドの長期有効性と安全性の評価を目的とした。

【方法】 この 1 年間無作為化二重盲検プラセボ対照第三相試験(LIBERTY AD CHRONOS)は、欧州、アジア太平洋、北米の 14 ヶ国にある 161 の病院、診療所、および学術機関において中等度から重度のアトピー性皮膚炎で局所副腎皮質ステロイドに対して治療反応が不十分な成人が登録された。患者は中央の対話型音声ウェブ応答システムを介してデュピルマブ 300mg 皮下投与を週 1 回(qw)、デュピルマブ 300mg を 2 週間毎(q2w)、あるいはプラセボのいずれかへと無作為(3 : 1 : 3)に割り当てられ、重症度と地域により層別化した。局所副腎皮質ステロイドが勧められない部位への局所カルシニューリン阻害剤(calcineurin inhibitors)使用の有無にかかわらず、3 群すべてで局所副腎皮質ステロイドを併用した。局所副腎皮質ステロイドは疾患活動性に基づいて漸減、中止、あるいは再開出来ることとした。共通主要エンドポイントは、治験責任医師による全般重症度評価(Investigator's Global Assessment : IGA)で 0/1 およびベースラインから 2 ポイントまたはそれ以上の改善、また治療 16 週においてベースラインからの湿疹面積と重症度指標 75%の改善(Eczema Area and Severity Index 75% improvement from baseline : EASI-75)を達成した患者(%)とした。16 週での有効性と 52 週の安全性解析にはすべての無作為化患者が含まれ、52 週の有効性解析には US 規制提出カットオフ (US regulatory submission cutoff)により治療完了した患者も含めた。この試験は ClinicalTrials.gov、NCT02260986 に登録されている。

【結果】 2014 年 10 月 3 日から 2015 年 7 月 31 日の間に 740 名の患者が登録され、319 名がデュピルマブ qw+局所副腎皮質ステロイド群、106 名がデュピルマブ q2w+局所副腎皮質ステロイド群、そして 315 名がプラセボ+局所副腎皮質ステロイド群へと無作為に割り当てられた。623 名(それぞれ 270 名、89 名、264 名)は 52 週の有効性評価が可能であった。16 週において、デュピルマブ+局所副腎皮質ステロイド群患者の方が共通主要エンドポイントの IGA0/1(デュピルマブ qw+局所副腎皮質ステロイド群 39%[患者 125 名]とデュピルマブ q2w+局所副腎皮質ステロイド群 39%[患者 41 名] vs プラセボ+局所副腎皮質ステロイド群 12%[患者 39 名] ; $p < 0.0001$)および EASI-75(64%[204 名]と 69%[73 名] vs 23%[73 名] ; $p < 0.0001$)をより多く達成していた。52 週における結果も類似していた。有害事象はデュピルマブ qw+局所副腎皮質ステロイド群患者 261 名(83%)、デュピルマブ q2w+局所副腎皮質ステロイド群患者 97 名(88%)、およびプラセボ投与群患者 266 名(84%)、そして重篤な有害事象はそれぞれ 9 名(3%)、4 名(4%)、16 名(5%)で報告された。有意なデュピルマブ誘発性の

臨床検査値異常は認められなかった。注射部位の反応および結膜炎が、デュピルマブ+局所副腎皮質ステロイド治療群患者でプラセボ+局所副腎皮質ステロイド治療群患者と比べてより多くみられた。

【考察】 標準的な局所副腎皮質ステロイドにデュピルマブを追加した1年間の治療は、アトピー性皮膚炎の兆候および症状を改善し、安全性も容認できるものだった。

(389; 2287-303 : Andrew Blauvelt et al : JUNE 10,2017)

◆上部消化管出血後の心血栓症と関節炎の患者における

セレコキシブ vs ナプロキセンの胃腸安全性 (CONCERN) ◆

【背景】 現在のガイドラインは、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)の継続を必要とする心血管と胃腸イベント両方のリスクが高い患者にとって矛盾している。我々は、以前に潰瘍出血を起こしたことのあるアスピリン併用者において、Cox-2(cyclooxygenase-2)選択的 NSAID+PPI(proton-pump inhibitor)が潰瘍出血の再発を予防するために非選択的 NSAID+PPI よりも優れていると仮定した。

【方法】 香港の1大学病院で行われたこの産業界から独立した二重盲検ダブルダミー無作為化試験において我々は、上部消化管出血を起こしており、NSAIDs 治療中で、アスピリンの併用を必要とする関節炎および心血栓症の患者をスクリーニングした。潰瘍治癒後に、独立したスタッフメンバーによりコンピューター作成の乱数リストを用いて、ヘリコバクター・ピロリ陰性の患者をセレコキシブ 100mg 1日2回+エソメプラゾール 20mg 1日1回もしくはナプロキセン 500mg 1日2回+エソメプラゾール 20mg 1日1回のどちらかを18ヵ月間経口投与される群(1:1)へと無作為に割り当てた。全ての患者が1日1回 80mg のアスピリンを再開した。患者と研究者どちらも治療の振り分けを隠されていた。主要エンドポイントは18ヵ月以内の上部消化管出血の再発とした。主要エンドポイントと二次安全性エンドポイントは修正包括解析(the modified ITT)集団について解析された。この試験は ClinicalTrials.gov、ナンバーNCT00153660 に登録された。

【結果】 2005年5月24日から2012年11月28日の間に我々は514名の患者を登録し、患者257名ずつをそれぞれの試験群へと割り当て、彼らをすべて ITT 集団に含めた。上部消化管出血の再発は、セレコキシブ群の患者14名(9名が胃潰瘍、5名が十二指腸潰瘍)とナプロキセン群の患者31名(25名が胃潰瘍、3名が十二指腸潰瘍、1名は胃潰瘍と十二指腸潰瘍、そして2名は出血性びらん)に起こった。18ヵ月間の再発性出血の累積発症率は、セレコキシブ群で5.6%(95%CI 3.3-9.2)、ナプロキセン群で12.3%(8.8-17.1)($p=0.008$; 大まかなハザード比 0.44、95%CI 0.23-0.82; $p=0.010$)だった。試験エンドポイントに到達した患者を除いて、セレコキシブ群患者21名(8%)とナプロキセン群患者17名(7%)が有害事象により治療中止に至った。この試験期間中に、治療に関連した死亡は起こらなかった。

【考察】 アスピリンと NSAID の併用を必要とする心血管および胃腸イベント両方のリスクが高い患者において、セレコキシブ+PPI は上部消化管出血の再発リスクを減少させるために推奨される治療である。ナプロキセンは心血管への安全性が認識されているが、回避されるべきである。

(389; 2375-82 : Francis K.L.Chan et al : JUNE 17,2017)

※セレコキシブは「セレコックス」の商品名でアステラス・ファイザー、ナプロキセンは「ナイキサン」の商品名で田辺三菱、エソメプラゾールは「ネキシウム」の商品名でアストラ・第一三共から、それぞれ発売されている。

◆ASCOT-LLA のスタチン療法において

非盲検時にあるが盲検時は関連がみられない有害事象◆

【背景】 盲検の無作為化比較試験では、スタチン療法(statin therapy)に関連した有害事象(adverse events : AEs)はほとんどみられない。その一方で、観察研究では盲検試験の場合よりも多種の有害事象が大きく増加することが報告されている。

【方法】 ASCOT-LLA (the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid-Lowering Arm) では、高血圧で他に少なくとも3つの心血管危険因子があり、空腹時総コレステロール濃度が6.5mmol/L(251.3mg/dL)以下でスタチンまたはフィブラート(fibrate)を服用しておらず、心筋梗塞の既往歴がなく狭心症の治療中でない40–79歳の患者を、無作為化二重盲検プラセボ比較試験相においてアトルバスタチン(atorvastatin)10mg/日またはプラセボのいずれかを投与する群へと無作為に割り付けた。それに続く非無作為化非盲検延長試験相(アトルバスタチンの有効性が示されたため試験を早期終了したことにより開始)では、すべての患者に非盲検でアトルバスタチン 10mg/日が投与された。我々は、有害事象を ICH 国際医薬用語集(the Medical Dictionary for Regulatory Activities : MedDRA)を用いて分類した。前もって指定した注目すべき4つの有害事象(筋肉関連・勃起機能障害・睡眠障害・認知障害)に関するすべての報告を盲検下で判定し、また器官別大分類(system organ class)によりグループ化した残りすべての有害事象を解析した。有害事象の発生率は、年ごとの割合(%)として示されている。

【結果】 盲検の無作為化試験相は1998年2月から2002年12月の間に行われた。この試験解析では患者10180名が含まれ(アトルバスタチン群5101名[50%]、プラセボ群5079名[50%])、追跡期間の中央値は3.3年であった(IQR 2.7–3.7)。非盲検非無作為化試験相は2002年12月から2005年6月まで行われた。この試験解析の参加患者は9899名で(アトルバスタチン使用者6409名[65%]、未使用者3490名[35%])、追跡期間の中央値は2.3年だった(2.2–2.4)。盲検試験中、筋肉関連 AEs(298名[2.03%/年] vs 283名[2.00%/年] ; ハザード比 1.03[95%CI 0.88–1.21] ; p=0.72)と勃起機能障害(272名[1.86%/年] vs 302名[2.14%/年] ; 0.88[0.75–1.04] ; p=0.13)の発生率は無作為振り分けしたアトルバスタチン群とプラセボ群で同等であることが報告された。睡眠障害の発生率は、プラセボ群よりもアトルバスタチン群で有意に低かった(149名[1.00%/年] vs 210名[1.46%/年] ; 0.69[0.56–0.85] ; p=0.0005)。認知障害の症例はあまりに少なすぎて、統計的に信頼性のある分析はできなかった(31名[0.20%/年] vs 32名[0.22%/年] ; 0.94[0.57–1.54] ; p=0.81)。腎・尿路系 AEs がアトルバスタチン群で有意に多くみられた(481名[1.87%/年] vs 392名[1.51%/年] ; 1.23[1.08–1.41] ; p=0.002)が、それ以外すべての報告された有害事象の発生率に有意差は見られなかった。その一方で、非盲検非無作為化試験期間中ではスタチンを服用していなかった者よりも服用していた者の方が筋肉関連 AEs の発生率が有意に高かった(161名[1.26%/年] vs 124名[1.00%/年] ; 1.41[1.10–1.79] ; p=0.006)。スタチン未使用者よりも使用者の方が筋骨格系・結合組織障害(992名[8.69%/年] vs 831名[7.45%/年] ; 1.17[1.06–1.29] ; p=0.001)と血液・リンパ系障害(114名[0.88%/年] vs 80名[0.64%/年] ; 1.40[1.04–1.88] ; p=0.03)がより多くみられた以外は、他の有害事象の発生率はスタチン使用者と未使用者間に有意差は見られなかった。

【考察】 これらの分析では、患者と医師がスタチン治療中であると気付いている時のみ筋肉関連 AEs の報告率が増加し、スタチンの使用を隠されているときは増加しないことから、いわゆるノセボ効果(nocebo effect : 反偽薬)を例示している。これらの結果は、スタチン関連 AEs のほとんどは薬剤の使用が原因ではないと医師・患者双方に保証する助けとなると思われ、スタチン関連の副作用に

ついて誇張されている公衆衛生上の有害事象に反論する一助とされるべきである。

(389; 2473-81 : Ajay Gupta et al : JUNE 24,2017)

※アトルバスタチンは代表的なものとして「リピトール」の商品名でアステラス-ファイザーから発売されている。

<p>医薬ニュース No. 323 2017.9 ※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 編集責任者：佐伯久登 発行責任者：平野啓三</p>
---	--