

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2017. 10 No.324

◆RA患者でのトファシチニブ単剤療法、MTX併用療法、 およびアダリムマブ+MTX併用療法の有効性と安全性◆

【背景】 トファシチニブ(tofacitinib)は関節リウマチ(RA)治療に用いられる経口ヤヌスキナーゼ(JAK)阻害剤である。The Oral Rheumatoid Arthritis trial(ORAL) Strategy では、メトトレキサート(以下 MTX)で十分な反応が得られなかった関節リウマチ患者において、トファシチニブ単剤療法、トファシチニブ+MTX 併用療法、およびアダリムマブ(adalimumab)+MTX 併用療法の相対的有効性を評価することを目的とした。

【方法】 ORAL Strategy では、MTX 治療にもかかわらず活動性関節リウマチである 18 歳以上の患者において、1 年間の二重盲検第Ⅲb/Ⅳ相直接対決非劣性無作為化比較試験が実施された。25 カ国の 194 施設において、患者は経口トファシチニブ(5mg、1 日 2 回)単剤療法、経口トファシチニブ(5mg、1 日 2 回)+MTX 併用療法、またはアダリムマブ皮下注(隔週 40mg)+MTX 併用療法のいずれかを受ける群へと無作為(1:1:1)に振り分けられた。試験に適格とされた患者は、治験責任医師の裁量で水痘生ワクチン(live zoster vaccine)を接種した。第一のエンドポイントは、フルアナリシスセット(the full analysis set: ランダムに治療へと振り分けられて、少なくとも 1 回は試験治療を受けた患者)の 6 ヶ月時点における ACR50(an American College of Rheumatology response of at least 50%)達成患者の割合とした。治療群間差の 98.34%信頼区間における下限が-13%以上であれば、治療群間の非劣性が証明されるとした。この試験は ClinicalTrials.gov、ナンバーNCT02187055 として登録されている。

【結果】 1146 名の患者が治療を受けた(384 名がトファシチニブ単剤療法、376 名がトファシチニブ+MTX 併用療法、386 名がアダリムマブ+MTX 併用療法)。6 ヶ月時点で、ACR50 を達成した患者はトファシチニブ単剤療法群 384 名中 147 名(38%)、トファシチニブ+MTX 併用療法群 376 名中 173 名(46%)、およびアダリムマブ+MTX 併用療法群 386 名中 169 名(44%)であった。トファシチニブ+MTX 併用群 vs アダリムマブ+MTX 併用群における非劣性は明らかとなった(差異 2% [98.34%信頼区間 -6 to 11])が、トファシチニブ単剤 vs アダリムマブ+MTX 併用(-6[-14 to 3])あるいはトファシチニブ+MTX 併用(-8[-16 to 1])のいずれも非劣性は証明されなかった。全体で、トファシチニブ単剤療法群患者 384 名中 23 名(6%)、トファシチニブ+MTX 併用療法群患者 376 名中 26 名(7%)、およびアダリムマブ+MTX 併用療法群患者 386 名中 36 名(9%)が有害事象のため治療を中断した。トファシチニブ単剤療法を受けていた患者 384 名中 2 名(1%)が死亡した。1 年間のこの試験中いずれの治療群においても、今までにないまたは予期しない安全上の問題は報告されなかった。

【考察】 MTX では十分な治療効果が得られなかった関節リウマチ患者を対象にしたトファシチニ

ブと MTX の併用療法は、アダリムマブと MTX との併用療法に対して非劣性であることが今回の試験で示された。トファシチニブ単剤療法はいずれの併用療法に対しても非劣性が証明されていない。

(390 ; 457-68 : Roy Fleischmann et al : JULY 29,2017)

※トファシチニブは「ゼルヤンツ」の商品名でファイザー・武田から、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。

◆血管イベント後の長期抗血小板治療における出血の 年齢特異的リスク、重症度、経時変化およびアウトカム◆

【背景】 主に 75 歳未満の患者で行われた試験に基づき、虚血性血管イベント後は生涯にわたる抗血小板治療が推奨されている。上部消化管出血は重篤な合併症であるが、アスピリンの臨床試験において致死率は低く、長期身体障害を引き起こすとは一般的に考えられていない。それゆえに、プロトンポンプ阻害剤(PPIs)の同時処方上部消化管出血を 70~90%減少させるにもかかわらず、服用率は低く、ガイドラインにおいては矛盾している。我々は、すべての年齢の患者における二次予防のための抗血小板治療の出血リスク、経時変化、およびアウトカムを評価することを目的とした。

【方法】 2002 年から 2012 年までの the Oxford Vascular Study において、イベント後に抗血小板薬(主にアスピリンをベースとする、PPI のルーチン使用なし)で治療した初発の一過性虚血発作、虚血性脳卒中、または心筋梗塞の患者について、人口に基づく前向きコホート研究で 2013 年まで追跡調査した。10 年間にわたる対面の追跡調査により、治療を必要とする出血のタイプ、重症度、アウトカム(身体障害または死亡)、および経時変化を確認した。我々は、過去の試験の Kaplan-Meier リスク推定値や相対リスク減少の推定値に基づいて、ルーチンな PPI 同時処方で上部消化管出血を予防するために必要な年齢特異的治療必要数(numbers needed to treat : NNT)を推定した。

【結果】 13509 患者・年の追跡期間中に、3166 名の患者(1582 名[50%]が 75 歳以上)で 405 例の初発出血イベント(n=218 胃腸内、n=45 頭蓋内、n =142 その他)が起こった。入院した出血患者 314 名(78%)のうち、117 名(37%)は管理コード化で見落とされていた。重大でない出血のリスクは年齢と無関係だったが、重大な出血は年齢とともに急勾配で増加し(75 歳以上のハザード比[HR]3.10、95%CI 2.27-4.24 ; p<0.0001)、とくに致命的な出血は顕著で(5.53、2.65-11.54 ; p<0.0001)、長期追跡期間中も持続してみられた。重大な上部消化管出血(75 歳以上の HR 4.13、2.60-6.57 ; p<0.0001)、とくに自分では何も出来ない重度障害または致命的な例(10.26、4.37-24.13 ; p<0.0001)についても同様であった。75 歳以上では、重大な上部消化管出血のほとんどが重度障害または致命的で(患者 73 名のうち 45 名[62%] vs 再発性虚血性脳卒中患者 213 名のうち 101 名[47%])、また重度障害あるいは致命的な脳内出血を上回っており(上部消化管出血 n=45 vs 脳内出血 n=18)、1000 患者・年あたりの絶対的リスクは 9.15(95%CI 6.67-12.24)であった。5 年間にわたり 1 例の重度障害または致命的な上部消化管出血を予防するためのルーチンな PPI 使用の推定 NNT は、65 歳未満の患者における 338 から、85 歳以上の患者では 25 へと減少していた。

【考察】 ルーチンに PPI を使用しないアスピリンベースの抗血小板治療を受けている患者では、過去の試験における若年患者の場合よりも、治療中の高齢患者における重大出血の長期的リスクは高く、より長引いており、何も出来ない重度障害や致命的な上部消化管出血の相当なリスクと関連している。75 歳以上の患者における重大な出血の半分が上部消化管であることを考えると、このような出血予防のためのルーチンな PPI 使用の推定 NNT は低く、同時処方が推奨されるべきである。

(390 ; 490-99 : Linxin Li et al : JULY 29,2017)

◆◆産後うつにおける brexanolone (SAGE-547 注射)

: ランダム化対照試験◆◆

【背景】 産後うつは女性において深刻な気分障害であり、周産期の生殖ホルモンの変動によって引き起こされる。この第2相試験では、産後うつの治療におけるγ-アミノ酪酸(γ-aminobutyric acid : GABA_A)受容体の陽性アロステリック調節因子(a positive allosteric modulator)アロプレグナノロン(allopregnanolone)の静注製剤である brexanolon(米国一般名 ; 以前は SAGE-547 注射)について研究した。

【方法】 この二重盲検ランダム化プラセボ対照試験のため、我々はアメリカの4つの病院で重度産後うつ(ハミルトンうつ病評価尺度[Hamilton Rating Scale for Depression : HAM-D]総スコア26点以上)の女性入院患者(産後6ヵ月以内)を自己または医師の紹介で登録した。試験対象として好適な女性はコンピューター処理のランダム化プログラムを用いて無作為に割り当てられ(1 : 1)、brexanolone またはプラセボいずれかの単回持続静脈投与を60時間にわたり受けた。患者と治験責任医師は治療割り当てをマスクされていた。主要有効性評価項目は60時間の時点における17項目のHAM-D 総スコアにおけるベースラインからの変化として、治験薬またはプラセボの点滴を開始して、ベースラインHAM-D 評価と少なくとも1回はベースライン後HAM-D 評価を終了している無作為振り分けされた全ての患者を評価した。患者は第30日まで追跡調査された。この試験はClinicalTrials.gov、ナンバーNCT02614547に登録されている。

【結果】 この試験は、2015年12月15日(最初の登録)から2016年5月19日(最終登録された患者の最終訪問)の間で行われた。21名の女性がbrexanolone 群(n=10)およびプラセボ群(n=11)へとランダムに割り当てられた。60時間後、ベースラインからのHAM-D 総スコアにおける低下の平均は、プラセボ群の8.8点(SE=2.8)と比較してbrexanolone 群では21.0点(SE=2.9)であった(差異 -12.2、95%CI -20.77 to -3.67 ; p=0.0075 ; effect size 1.2)。死亡、重篤な有害事象、および有害事象による治療中断は、いずれの群でも報告されなかった。有害事象はプラセボ群で11名中8名だったのに対して、brexanolone 群患者では10名中4名でみられた。brexanolone 群で最も高い頻度で報告された有害事象は、めまい(brexanolone 群患者では2名 vs プラセボ群患者では3名)と眠気(2名 vs なし)であった。治療中に発生した中等度の有害事象はbrexanolone 群の患者2名(洞頻脈、n=1 ; 眠気、n=1)とプラセボ群患者2名(注入部位の痛み、n=1 ; 緊張性頭痛、n=1)で報告され、プラセボ群の患者1名では重度の有害事象(不眠症)が治療中に起こった。

【考察】 重度産後うつの女性において、brexanolone の点滴投与はプラセボと比較して有意で臨床的に意味のあるHAM-D 総スコアの低下をもたらした。我々の結果は、産後うつの患者の治療発展においてシナプスおよびシナプス外GABA_A受容体をターゲットとする論理的根拠を支持している。産後うつの患者におけるbrexanolone の研究にとって極めて重要な臨床プログラムが進行中である。

(390 ; 480-89 : Stephen Kaness et al : JULY 29,2017)

◆高齢成人における大手術後の

術後せん妄や疼痛予防のための手術中ケタミン◆

【背景】 せん妄はよく起こる重大な術後合併症である。麻酔域下のケタミンは術後鎮痛のためにし

ばしば手術中に投与され、ケタミンがせん妄を予防することを示すエビデンスがいくつかみられる。この試験の第一の目的は、高齢成人での術後せん妄の予防におけるケタミンの有効性を評価することであった。

【方法】 外科的治療に関連するせん妄や合併症の予防[the Prevention of Delirium and Complications Associated with Surgical Treatments : PODCAST]試験は、多施設国際無作為化試験であり、一般的な麻酔下で大きな心臓または心臓以外の外科手術を受ける60歳以上の高齢成人を登録した。我々は、コンピューター作成の無作為化シークエンスを用いて15名ずつの患者ブロックを、切開手術前の麻酔導入後にプラセボ(生理食塩水)、低用量ケタミン(0.5mg/kg)、または高用量ケタミン(1.0mg/kg)のいずれかを投与する3つのグループの1つへと無作為に割り当てた。参加者、臨床医、および治験責任医師はグループ割り当てをマスクされていた。せん妄は、術後当初の3日間に1日2回ずつせん妄評価法(the Confusion Assessment Method : CAM)を用いて評価された。我々はITT法による解析を行い、有害事象を評価した。この試験は clinicaltrials.gov、ナンバーNCT01690988に登録されている。

【結果】 2014年2月6日から2016年6月26日までの間に1360名の患者が評価され、そのうち672名をプラセボ群222名、0.5mg/kgケタミン群227名、そして1.0mg/kgケタミン群223名へと無作為に割り当てた。せん妄の発生に関して、複合ケタミン群とプラセボ群の間に差はみられなかった(それぞれ19.45% vs 19.82% ; 絶対差0.36%、95% CI -6.07 to 7.38、 $p=0.92$)。術後の幻覚($p=0.01$)や悪夢($p=0.03$)はプラセボと比較してケタミン投与量の増加とともにより多く見られた。有害事象(心血管、腎臓、感染、胃腸系、および出血)は、個々においても(それぞれの p 値 >0.40)、またトータルでも(プラセボ群36.9%、0.5mg/kgケタミン群39.6%、1.0mg/kgケタミン群40.8%、 $p=0.69$)グループ間に有意差はなかった。

【考察】 大きな外科手術後の高齢成人において、麻酔域下のケタミン単回投与はせん妄を減少させず、また嫌な経験を誘発することにより有害となるかもしれない。

(390 ; 267-75 : Michael S.Avidan et al : JULY 15,2017)

※ケタミンは「ケタラール」の商品名で第一三共から発売されている。

<p>医薬ニュース No. 324 2017.10 ※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 村上光代 別宮豪 山本加奈(薬学実習生) 金本章愛 渡部あずさ 編集責任者：佐伯久登 発行責任者：松田泰幸</p>
--	---