

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2018. 1 No.327

◆パーキンソン病におけるエキセナチド週1回投与

vs プラセボ：無作為化二重盲検プラセボ対照試験◆

【背景】 グルカゴン様ペプチド-1(glucagon-like peptide-1 : GLP-1)受容体アゴニストのエキセナチド(exenatide)は、パーキンソン病の前臨床モデルにおいて神経保護作用を有する。我々は、これらの効果が臨床試験で明らかとなるかどうか研究した。

【方法】 この単施設無作為化二重盲検プラセボ対照試験では、中等度のパーキンソン病患者を無作為に割り当て(1:1)、患者の定期薬物治療に加えて週1回エキセナチド2mgまたはプラセボのいずれかを皮下注射で48週間投与し、その後12週間のウォッシュアウト期間を設けた。試験に好適とされた患者は25-75歳で、Queen Square Brain Bank criteriaによる評価で特発性パーキンソン病とされ、ドーパミン作動薬治療中でwearing-off現象を有し、治療中のHoehn and Yahr stageが2.5以下であった。無作為化は、疾患の重症度に準じて二層ブロックデザインによりウェブベースで無作為化された。患者と治験責任医師は治療割り当てをマスクされた。主要アウトカムは、実質的に薬物非投与下と定義した60週時のthe Movement Disorders Society Unified Parkinson's Disease Rating Scale(MDS-UPDRS)の運動機能(motor subscale[part 3])における調整された差異とした。全ての有効性解析は修正包括解析(modified ITT)の原理に基づき、無作為化後のフォローアップ評価を一度でも完了したすべての患者を含めた。この研究はClinicalTrials.gov (NCT01971242)に登録され、完了している。

【結果】 2014年6月18日から2015年3月13日の間に62名の患者が登録され、32名がエキセナチド、また30名がプラセボへと無作為に割り当てられた。我々の主要解析には31名のエキセナチド群患者と29名のプラセボ群患者が含まれた。60週時点のMDS-UPDRS part 3における非治療下スコアはエキセナチド群で1.0ポイント改善(95%CI -2.6 to 0.7)、またプラセボ群では2.1ポイント悪化(-0.6 to 4.8)となり、調整平均差異は-3.5ポイント(-6.7 to -0.3 ; p=0.0318)であった。注射部位反応および胃腸症状は一般的な有害事象として両群に見られた。重大な有害事象がエキセナチド群で6例およびプラセボ群で2例みられたが、両群とも研究介入に関連したものと判断された例はなかった。

【考察】 エキセナチドは、実質的に非薬物治療下と定義されたパーキンソン病の運動スコアにおいて有益な効果を示し、薬物曝露期間を超えて持続していた。エキセナチドが基礎疾患の病態生理学に影響を与えるかどうか、または単に長期に持続する症状的な効果を誘導するのかどうかは不明確である。エキセナチドはパーキンソン病における研究の重要な新しい手段を示しており、毎日の症状における効果は長期試験で研究する必要がある。

(390 ; 1664-75 : Dilan Athauda et al : OCTOBER 7,2017)

※エキセナチドは連日投与型が「バイエッタ」の商品名で、持続性の週1回型が「ビデュリオン」の商品名でどちらもアストラゼネカから発売されている。

◆PCSK9 阻害薬エボロクマブによる LDL コレステロール

超低濃度達成の臨床的有効性と安全性◆

[a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial]

【背景】 LDL コレステロールはアテローム性動脈硬化による心血管疾患のリスク因子として確立されている。どのくらいこのリスク因子を下げるべきなのか、または安全に下げることができるのかは議論を残している。我々は、プロタンパク質転換酵素サブチリシン-ケキシン9型(proprotein convertase subtilisin kexin type 9 : PCSK9)に対するモノクローナル抗体であるエボロクマブ (evolocumab)を用いた FOURIER 試験において、4週で着実に達成された低い LDL コレステロール濃度と臨床的有効性および安全性の関連を調査することを目的とした。

【方法】 無作為化 FOURIER 試験の患者 25982 名に関するこの事前指定二次解析において、4週時点で達成された LDL コレステロール濃度とそれに続く心血管アウトカム(主要エンドポイントは心血管死、心筋梗塞、脳卒中、冠動脈血行再建、もしくは不安定狭心症を複合させたもの；カギとなる二次エンドポイントは心血管死、心筋梗塞もしくは脳卒中を複合されたもの)および10項目の事前指定された関連する安全性イベントとの関係について、中央値 2.2 年にわたり追跡調査された。我々は、達成された LDL コレステロール濃度に関連するベースライン因子を調整するために、多変数モデル(multivariable modelling)を用いた。この試験は ClinicalTrials.gov、ナンバーNCT01764633 に登録されている。

【結果】 2013年2月8日から2015年6月5日までの間に、患者 27564 名が FOURIER 試験において無作為に治療へと割り当てられた。患者 1025 名(4%)は4週時点の LDL コレステロール測定がされておらず、557 名(2%)は4週時の検査前にすでに主要エンドポイントイベントまたは10項目の事前指定された安全性イベントの1つが起こっていた。残る患者 25982 名(無作為に割り当てられたうち 94%)は、13013 名がエボロクマブへ、12969 名はプラセボへと割り当てられた。患者 25982 名のうち 2669 名(10%)は LDL コレステロール濃度 0.5mmol/L 未満を達成しており、8003 名(31%)が 0.5~1.3mmol/L 未満の濃度を達成、3444 名(13%)が 1.3~1.8mmol/L 未満、7471 名(29%)は 1.8~2.6mmol/L 未満、そして 4395 名(17%)は 2.6mmol/L かそれ以上の達成濃度であった。最も低い 1%にあたる者まで低 LDL コレステロール濃度と主要および二次の有効性複合エンドポイントのリスク低下には非常に有意で単調な関連性がみられた(0.2mmol/L 未満の LDL コレステロール濃度；主要エンドポイント p=0.0012、二次エンドポイント p=0.0001)。これとは逆に、達成された LDL コレステロール濃度と安全性アウトカム(全ての重篤な有害事象またはその他9項目の事前指定された安全性イベント)との間に有意な関連は観察されなかった。

【考察】 0.2mmol/L 未満まで LDL コレステロール濃度を低下させていった場合に、達成された LDL コレステロール値と主要な心血管アウトカムの間には単調な関連性がみられた。逆に、中央値 2.2 年にわたる超低濃度 LDL コレステロール値による安全性の懸念はなかった。これらのデータは、現在の推奨値をはるかに下回る濃度まで心血管疾患患者の LDL コレステロール値をさらに降下させることを支持している。

(390 ; 1962-71 : Robert P.Giugliano et al : OCTOBER 28,2017)

※エボロクマブは「レパーサ」の商品名でアステラスから発売されている。

◆白金治療反応後の再発卵巣がんでのルカパリブ維持療法

(ARIEL3) : 無作為化二重盲検プラセボ対照第 3 相試験◆

【背景】 ポリ ADP リボース ポリメラーゼ(poly[ADP-ribose] polymerase : PARP)阻害薬であるルカパリブ(rucaparib)は、*BRCA* 変異あるいはゲノム全般に高い割合でヘテロ接合性の消失(loss of heterozygosity : LOH)のある再発卵巣がんにおいて抗がん活性を示す。この試験において我々は、高グレードで再発性の白金製剤感受性卵巣がん患者において第二次または後期プラチナベース化学療法に対する治療反応後のルカパリブ vs プラセボを評価した。

【方法】 この無作為化二重盲検プラセボ対照第 3 相試験において、11 カ国にわたる 87 の病院やがんセンターから患者を集めた。試験に好適とされた患者は 18 歳以上で、白金製剤感受性で高グレードの漿液または類内膜卵巣、原発性腹膜あるいは卵管がん、少なくとも以前に 2 つのプラチナベース化学療法レジメンを受け、最後のプラチナベースレジメンで完全または部分寛解を達成し、がん抗原 125 の濃度が正常上限未満で、パフォーマンスステータスが 0 - 1、および十分な臓器機能のある者とした。もし患者が、症状のあるまたは未治療の中樞神経系への転移がある、試験開始前 14 日以内に抗がん治療を受けている、あるいはポリ ADP リボース ポリメラーゼ(PARP)阻害薬による治療を以前に受けていれば不適格とした。我々は患者を、ルカパリブ 600mg またはプラセボのいずれかを経口で 1 日 2 回、28 日サイクルで投与する群へと 2:1 の割合で無作為にコンピューター作成のシーケンス(ブロックサイズ 6、相同組換え修復遺伝子転移[homologous recombination repair gene mutation]の状態、最後から 2 番目のプラチナベースレジメン後の無進行期間、および直近のプラチナベースレジメンに対する最善の奏功の有無で層別化)を用いて振り分けた。患者、治験責任医師、施設スタッフ、評価者、および資金提供者は治療振り分けをマスクされていた。主要アウトカムは、3 つのネステイドコホートに対して順序付けられたステップダウン手順を用いて治験責任医師が評価した無進行生存として、*BRCA* 変異(有害な生殖細胞系または体細胞の *BRCA* 変異に関連したがん)患者、相同組換え欠損(*BRCA* 突然変異体または *BRCA* 野生型と高度ヘテロ接合性の消失)、および包括解析集団において、スクリーニング時とその後 12 週毎に評価された。この試験は ClinicalTrials.gov、ナンバー NCT01968213 として登録され、募集は完了している。

【結果】 2014 年 4 月 7 日から 2016 年 7 月 19 日の間に、我々は 564 名の患者をルカパリブ群 375 名(66%)およびプラセボ群 189 名(34%)へと無作為に振り分けた。*BRCA* 変異がん患者における無進行生存の中央値は、ルカパリブ群 16.6 カ月(95%CI 13.4-22.9 ; 患者 130 名[35%]) vs プラセボ群 5.4 カ月(3.4-6.7 ; 患者 66 名[35%])だった(ハザード比 0.23[95%CI 0.16-0.34] ; $p < 0.0001$)。相同組換え欠損がん患者(236[63%] vs 118[62%])においては、13.6 カ月(10.9-16.2) vs 5.4 カ月(5.1-5.6 ; 0.32[0.24-0.42] ; $p < 0.0001$)だった。包括解析集団においては、10.8 カ月(8.3-11.4) vs 5.4 カ月(5.3-5.5 ; 0.36[0.30-0.45] ; $p < 0.0001$)だった。安全性集団(ルカパリブ群患者 372 名[99%] vs プラセボ群 189 名[100%])において治療中に発生したグレード 3 またはそれ以上の有害事象は、ルカパリブ群患者 209 名(56%) vs プラセボ群 28 名(15%)で報告され、最も多かったのは貧血またはヘモグロビン濃度の低下(70 例[19%] vs 1 例[1%])と ALT または AST 濃度の上昇(39 例[10%] vs 0 例)だった。

【考察】 すべての主要解析群にわたり、ルカパリブはプラチナベース化学療法で治療反応が得られた白金製剤感受性卵巣がん患者において無進行生存を有意に改善した。プラセボとの比較で維持

治療下におけるポリ ADP リボース ポリメラーゼ(PARP)阻害薬の使用は、第二次または後期プラチナベース化学療法で完全または部分寛解後の白金製剤感受性卵巣がん女性に対するケアの新しい標準となり得るという追加的なエビデンスを ALIEL3 は提供している。

(390 ; 1949-61 : Robert L.Coleman et al : OCTOBER 28,2017)

◆心房細動での経口抗凝固薬による治療改善に対する

多面的介入 (IMPACT-AF) : 国際的クラスター無作為化試験◆

【背景】 経口抗凝固薬は心房細動の患者において十分に活用されていない。我々は、通常治療に対して、心房細動患者の経口抗凝固薬の使用における多面的な教育的介入の影響を評価した。

【方法】 この研究は2群前向き国際的クラスター無作為化対照試験で、心房細動を有し経口抗凝固薬の治療適応のある患者が含まれた。患者集団は、質の改善された教育的介入を受ける群(介入群)または通常治療群(対照群)のいずれかへと無作為化(1:1)された。無作為化は、eClinicalOS 電子データ収集システム(the eClinicalOS electronic data capture system)を中心的に用いて実施された。介入は、定期的モニタリングとフィードバックを用いて治療提供者と患者の教育が含まれた。主要評価項目は、経口抗凝固薬で治療された患者の割合におけるベースライン評価から1年経過時評価までの変化とした。この研究は ClinicalTrials.gov、ナンバーNCT02082548 に登録されている。

【結果】 5カ国から患者2281名(アルゼンチンn=343、ブラジルn=360、中国n=586、インドn=493、およびルーマニア n=499)が2014年6月11日から2016年11月13日の間に48の集団から登録された。追跡調査は中央値12.0ヵ月であった(IQR 11.8–12.2)。経口抗凝固薬の使用は、介入群でベースラインの68%(患者1184名中804名)から1年時は80%(患者1184名中943名)へと増加した(差異12%)のに対して、対照群ではベースラインが64%(患者1092名中703名)から1年時は67%(患者1092名中732名)へと増加していた(差異3%)。両群間の変化における絶対差は9.1%(95%CI 3.8–14.4)、両群間の経口抗凝固薬の使用における変化のオッズ比は3.28(95%CI 1.67–6.44 ; adjusted p value=0.0002)であった。カプラン・マイヤー推定値は、介入群 vs 対照群で脳卒中の二次アウトカムにおける減少を示していた(HR 0.48、95%CI 0.23–0.99 ; log-rank p value=0.0434)。

【考察】 心房細動や脳卒中のリスクがある患者における経口抗凝固薬の使用の改善を目的とした多面的かつ複数レベルの教育的介入により、経口抗凝固薬で治療された患者の割合が有意に増加するという結果をもたらした。このような介入は、世界中の心房細動患者の脳卒中予防を改善する可能性がある。

(390 ; 1737-46 : Dragos Vinereanu et al : OCTOBER 14,2017)

<p>医薬ニュース No. 327 2018.1 ※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 編集責任者：佐伯久登 発行責任者：松田泰幸</p>
--	---