

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2018. 7 No.333

◆◆慢性閉塞性肺疾患での極細粒子吸入薬3剤併用

vs 気管支拡張薬2剤併用 (TRIBUTE) ◆◆

【背景】 慢性閉塞性肺疾患(COPD)において、気管支拡張薬の2剤併用に対する吸入コルチコステロイド、長時間作用型ムスカリン遮断薬、長時間作用型 β_2 作動薬からなる吸入3剤併用療法の相対的リスク-ベネフィットについてのエビデンスは乏しい。我々は、52週間にわたる治療で中等度から重度のCOPD増悪の割合に関して、プロピオン酸ベクロメタゾン(beclomethasone dipropionate)、フマル酸ホルモテロール(formoterol fumarate)、グリコピロニウム(glycopyrronium)の3剤併用単一吸入器(BDP/FF/G)とインダカテロール(indacaterol)+グリコピロニウムの気管支拡張薬2剤併用単一吸入器(IND/GLY)を比較することを目的とした。

【方法】 この無作為化並行群間二重盲検ダブルダミー試験は17カ国の187施設で行われた。適格とされた患者は症候性のCOPDがあり、重度または極めて重度の気流制限を伴い、前年に少なくとも1回の中等度または重度の増悪があり、吸入による維持投薬を受けている者とした。IND/GLY(85 μ g/43 μ g)を1日1回吸入する2週間の導入期間後、患者は自動応答技術システムを用いて無作為に割り付けられ(1:1)、極細粒子BDP/FF/G(87 μ g/5 μ g/9 μ g)2吸入を1日2回またはIND/GLY(85 μ g/43 μ g)1日1回吸入のいずれかによる治療を52週間受けた。無作為化は、国や気流制限の重症度によって層別化された。主要評価項目は、少なくとも1回は試験薬の投与を受け、ベースライン以降に少なくとも1回は有効性評価を受けた全ての無作為化患者における、52週間の治療期間中の中等度または重度のCOPD増悪の割合とした。この試験はClinicalTrials.gov、ナンバーNCT02579850に登録されている。

【結果】 2015年5月29日から2017年7月10日の間に、患者1532名がBDP/FF/G(n=764)またはIND/GLY(n=768)を投与された。中等度から重度増悪の割合は、BDP/FF/G群が0.50/患者/年(95%CI 0.45-0.57)およびIND/GLY群が0.59/患者/年(0.53-0.67)となり、BDP/FF/Gに有利な率比0.848(0.723-0.995、p=0.043)となった。有害事象は、BDP/FF/Gを投与された患者764名のうち490名(64%)とIND/GLYを投与された患者768名のうち516名(67%)において報告された。肺炎は、BDP/FF/G投与患者の28名(4%)とIND/GLY投与患者の27名(4%)でみられた。治療に関連した重篤な有害事象が各群に1例ずつ、BDP/FF/G投与患者で排尿障害、IND/GLY投与患者で心房細動がみられた。

【考察】 重度または極めて重度の気流制限を伴い、維持療法を行っているにもかかわらず増悪歴のある症候性COPD患者において、極細粒子BDP/FF/GはIND/GLYと比較して肺炎のリスクを増加させることなく、中等度から重度増悪の割合を有意に減少させた。

(391; 1076-84 : Alberto Papi et al : MARCH 17,2018)

※上記本文中に登場する各吸入薬は単剤としてプロピオン酸ベクロメタゾンが「キュバル」(大日本住友)、フマル酸ホルモテロールが「オーキシス」(アストラ・Meiji)、グリコピロニウムが「シーブリ」(ノバルティス・Meiji)、インダカテロールが「オンプレス」(ノバルティス)の商品名で発売されており、インダカテロール+グリコピロニウムの合剤が「ウルティプロ」の商品名でノバルティス・Meiji から発売されている。

◆◆非アルコール性脂肪性肝炎治療のための NGM282 :

多施設無作為化二重盲検プラセボ対照第2相試験◆◆

【背景】 非アルコール性脂肪性肝炎は脂肪変性、炎症、肝細胞傷害を特徴とする慢性肝疾患であり、アメリカ食品医薬品局(FDA)に承認された治療は存在しない。FGF19 は胆汁酸合成とグルコース恒常性を制御するホルモンである。我々は、非アルコール性脂肪性肝炎治療に対する人工的 FGF19 アナログである NGM282 の安全性と有効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相試験において、我々は非アルコール性脂肪性肝炎臨床研究ネットワークの組織学的スコアリングシステムの定義により、生検で非アルコール性脂肪性肝炎と確認された 18-75 歳の患者をオーストラリアと米国の病院、消化器病学および肝臓クリニックから集めた。鍵となる試験適格性の基準は、非アルコール性脂肪性肝炎患者の活性スコアが 4 以上、ステージ 1-3 の線維症、および少なくとも 8% の肝臓脂肪含量が含まれていた。患者は web ベースシステムを介して糖尿病の病態により階層化され、3mg または 6mg の NGM282 を皮下注またはプラセボのいずれかを投与される群(1:1:1)へと無作為に割り当てられた。主要エンドポイントは肝臓脂肪含有量のベースラインから 12 週までの絶対的変化とした。治療反応者は、MRI-プロトン密度脂肪画分(MRI-proton density fat fraction)測定法による絶対的肝臓脂肪含有量が 5% 以上減少を達成した患者とした。有効性分析は包括解析により行った。この試験は ClinicalTrials.gov、ナンバー NCT02443116 に登録されている。

【結果】 2015 年 7 月 14 日から 2016 年 8 月 30 日の間に、166 名の患者がオーストラリアと米国の 18 施設でスクリーニングされた。患者 82 名が 3mg の NGM282 群(n=27)、6mg の NGM282 群(n=28)、またはプラセボ群(n=27)へと無作為に割り当てられた。12 週時点で、3mg 用量群患者の 20 名(74%)と 6mg 用量群の 22 名(79%)がベースラインから少なくとも 5% 以上の絶対的肝臓脂肪含有量の減少を達成(それぞれの相対リスク 10.0[95%CI 2.6-38.7] vs 11.4[3.0-43.8]; 両比較とも $p < 0.0001$)したのに対して、プラセボ群は 2 名(7%)であった。全体で、患者 82 名のうち 76 名(93%)が少なくとも 1 つの有害事象を経験し、その大部分がグレード 1 (55 名[67%])であり、5 名(6%)のみがグレード 3 かそれ以上であった。もっとも多く(≥10%)報告された有害事象は、注射部位の反応(28 名[34%])、下痢(27 名[33%])、腹痛(15 名[18%])、および吐き気(14 名[17%])であった。これらの有害事象は、プラセボ群と比較して NGM282 群でより頻繁に報告された。生命にかかわる事象や患者の死亡は研究中に起こらなかった。

【考察】 NGM282 は非アルコール性脂肪性肝炎患者において、迅速で有意な肝臓脂肪含有量の減少をもたらし、許容できる安全性プロファイルであった。NGM282 のさらなる研究は、この患者集団において必要なことである。

(391 ; 1174-85 : Stephen A.Harrison et al : MARCH 24,2018)

◆◆レノックス・ガストー症候群関連発作のある

患者におけるカンナビジオール(GWPCARE4)◆◆

【背景】 てんかん性脳症の稀で重篤な型であるレノックス・ガストー症候群(Lennox-Gastaut syndrome)の患者は、現在使用できる薬物に対して多くの場合に治療抵抗性を示す。レノックス・ガストー症候群に関連した発作のある患者に対するカンナビジオール(cannabidiol)の使用を調査した比較試験は現在までにない。それゆえに我々は、この患者集団における抗けいれん治療の追加薬としてのカンナビジオールの有効性と安全性を評価した。

【方法】 この無作為二重盲検プラセボ比較試験は、米国・オランダ・ポーランドの24臨床施設で行われ、治療抵抗性レノックス・ガストー症候群患者の失立発作に対する追加治療としてのカンナビジオールの有効性を調査した。脳波測定で緩徐性(3 Hz未満)棘徐波パターンを示したことがあり、少なくとも6ヵ月の間に1タイプ以上の全般発作を起こした記録があり、4週間のベースライン期間中に少なくとも週に2回の失立発作を起こし、さらに少なくとも2種類の抗けいれん薬治療に反応しなかったレノックス・ガストー症候群の患者を試験適合患者(年齢2~55歳)とした。患者らを、カンナビジオール20mg/kg/日またはプラセボのいずれかを14週間にわたり経口投与する群へと音声自動応答システムを用いて無作為に割り付け(1:1)、年齢群により階層化した。すべての患者・介護者・治験責任医師・データ評価者が、治療割り付けを隠されていた。主要評価項目は、治療期間中の失立発作の月ごとの頻度におけるベースライン時からの変化率とし、治験薬を少なくとも1回は投与されてベースライン後の有効性データがある患者全員について分析した。無作為に割り付けられた患者全員を安全性分析に含めた。この研究はClinicalTrials.gov、ナンバーNCT02224690に登録されている。

【結果】 2015年4月28日から2015年10月15日の間に、171名の患者を無作為にカンナビジオール群(n=86)またはプラセボ群(n=85)へと割り付けた。カンナビジオール群14名とプラセボ群1名が治験治療を中止した。無作為に割り付けられた患者全員が少なくとも1回は治験治療を受けており、ベースライン後の有効性データを得られた。ベースライン時からの月ごとの失立発作頻度における減少率の中央値は、カンナビジオール群が43.9%(IQR -69.6 to -1.9)とプラセボ群では21.8%(IQR -45.7 to 1.7)だった。14週の治療期間中における治療群間の推定差異の中央値は-17.21(95% CI -30.32 to -4.09 ; p=0.0135)であった。有害事象はカンナビジオール群患者86名中74名(86%)、プラセボ群患者85名中59名(69%)にみられ、ほとんどが軽度または中等度であった。最も多くみられた有害事象は、下痢・眠気・発熱・食欲減退・嘔吐であった。カンナビジオール群患者の12名(14%)、プラセボ群患者の1名(1%)が、有害事象が原因で試験から脱落した。カンナビジオール群の患者1名(1%)が死亡したが、これは治療とは無関係と考えられた。

【考察】 レノックス・ガストー症候群に関連した失立発作のある患者の治療にカンナビジオールを追加することは有効であり、多くの場合で十分な忍容性がある。カンナビジオールの長期にわたる有効性と安全性が、この試験の非盲検延長試験で現在評価中である。

(391 ; 1085-96 : Elizabeth A.Thiele et al : MARCH 17,2018)

※カンナビジオールは麻に含まれるカンナビノイドの1つで、国内では医薬品としての扱いはない。

◆◆世界的な季節性インフルエンザ関連

呼吸器系死亡率の推計：モデル化研究◆◆

【背景】 インフルエンザ関連死亡率の推計は、公衆衛生の最優先事項における各国および国際的な意思決定に重要である。年間のインフルエンザによる死亡を 250000–500000 とした以前の推計は時代遅れとされている。我々は、1999–2015 の各国ごとのインフルエンザに関連した超過呼吸器系死亡率の推計を用いて、世界的な年間インフルエンザ関連呼吸器系死亡の推定数を更新した。

【方法】 我々は、人口動態死亡記録やインフルエンザサーベイランスデータの時系列対数線形回帰モデル(log-linear regression models)を用いて、33 カ国について各国ごとのインフルエンザ関連呼吸器系超過死亡率(excess mortality rates : EMR)を推計した。データの無い国々の概数を推定するために、WHO Global Health Estimate (GHE)呼吸器感染死亡率(respiratory infection mortality rates)を用いて 3つの年齢群(65 歳未満、65–74 歳、75 歳以上)について各国を 3つの分析区分に分類した。我々は、超過死亡率(EMR)推計のない国々の GHE 呼吸器感染死亡率と推計のある国々のそれを比較することにより、各国のインフルエンザによる死亡リスク差の主要因である死亡率比(mortality rate ratios : MRR)を計算した。各年齢特異的分析区分における個々の国々の死亡推計を計算するために、無作為に選んだ平均年間 EMRs とその国の死亡率比(MRR)および人口を掛け合わせた。世界的な 95%信用区間(credible interval : CrI)推計は、1 シーズンまたは 1 年間のインフルエンザ関連死の可能性のある範囲を表す国ごとの推計の和を事後分析することで得られた。同じ方法を用いて、呼吸器感染による死亡率が高い 92 カ国について 5 歳未満の小児におけるインフルエンザ関連死を計算した。

【結果】 EMR に寄与している国々は、世界人口の 57%に相当していた。推計された平均年間インフルエンザ関連呼吸器系 EMR は、65 歳未満人口集団の 100000 人あたり 0.1–6.4、65 歳～74 歳の年齢集団 100000 人あたり 2.9–44.0、そして 75 歳以上の人口集団 100000 人あたり 17.9–223.5 の幅がみられた。我々は、毎年 291243–645832 例の季節性インフルエンザに関連した呼吸器系死亡(100000 人あたり 4.0–8.8)が起こっていると推計した。最も高い死亡率は、サハラ以南のアフリカ(100000 人あたり 2.8–16.5)、東南アジア(100000 人あたり 3.5–9.2)、そして 75 歳以上の集団(100000 人あたり 51.3–99.4)と推計された。92 カ国において、5 歳未満の小児で年間 9243–105690 例のインフルエンザ関連呼吸器系死亡が起こっていると推計された。

【考察】 これらの世界的なインフルエンザに関連した呼吸器系死亡率の推計は以前に報告されたものよりも高く、以前の推計がこの疾患による負担を過小評価していたかもしれないことを示唆している。世界的なインフルエンザ関連死亡率における非呼吸器系の原因の寄与について調査されるべきである。

(391 ; 1285-300 : A.Danielle Iuliano et al : MARCH 31,2018)

<p>医薬ニュース No. 333 2018.7 ※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 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>
--	---