

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2018. 9 No.335

## ◆活動性乾癬性関節炎患者でのグセルクマブの有効性と

## 安全性：無作為化二重盲検プラセボ対照第2相試験◆

【背景】 インターロイキン23のp19サブユニットに結合するヒトモノクローナル抗体のグセルクマブ(guselkumab)が中等度から重度の乾癬治療に対して承認されている。乾癬性関節炎は乾癬のよくある共存疾患であり、新規治療法の需要が満たされていない。我々は、活動性乾癬性関節炎患者におけるグセルクマブの有効性と安全性を評価した。

【方法】 我々は、カナダ、ドイツ、ポーランド、ルーマニア、ロシア、スペインおよびアメリカの34のリウマチ科と皮膚科で無作為化二重盲検プラセボ対照初期第2相試験を行った。適格とされた参加者は、標準治療で十分な反応が得られないか不耐性を示し、66関節のうち圧痛関節数が3以上および68関節のうち腫脹関節数が3以上の活動性乾癬性関節炎で、体表面積の少なくとも3%に及ぶ尋常性乾癬のある18歳以上の患者とした。我々は中央での双方向ウェブ応答システムを介して、以前の抗腫瘍壊死因子 $\alpha$ 抗体(TNF $\alpha$ 抗体)使用の有無で層別化するコンピューター作成の置換ブロック法(ブロックサイズ6)を用いて、0週、4週、およびその後8週毎に24週間にわたりグセルクマブ100mgまたはプラセボのいずれかを皮下投与する群へと患者を無作為に割り付けた(2:1)。患者、治験責任医師、施設スタッフには56週時に最終的なデータベース入力を閉じるまで治療の割り当てが伏せられていた。16週時点で腫脹および圧痛関節数の改善が5%未満の患者は、ウステキヌマブ(ustekinumab)への早期変更が好適とされた。24週時点で、残りのプラセボ治療患者は24、28、36、44週にグセルクマブ100mgを投与される群へとクロスオーバーされ、またグセルクマブ治療患者は24週時にプラセボを投与後、28、36、および44週時にグセルクマブを投与された。主要エンドポイントは、修正包括解析(modified intention-to-treat)集団(すなわち、研究治療を少なくとも1回投与された無作為割り付け患者全員)におけるACR20(American College of Rheumatology criteria)により24週時点で乾癬性関節炎の兆候や症状が少なくとも20%改善した患者の割合とした。安全性解析には、治験薬を投与された患者を含めた。この研究はClinicalTrials.gov、ナンバーNCT02319759に登録されている。

【結果】 2015年3月27日から2017年1月17日の間に、我々は患者149名をグセルクマブ群100名およびプラセボ群49名へと無作為に割り当てた。プラセボ群患者49名のうち17名(35%)とグセルクマブ群患者100名のうち10名(10%)は、16週時点でウステキヌマブへの早期変更が相応しいとされた。プラセボ群患者49名のうち29名(59%)はクロスオーバーされて、24週時にグセルクマブを投与された。プラセボ群患者49名患者のうち3名(6%)、プラセボからグセルクマブへとクロスオーバーした患者29名のうち1名(3%)、そしてグセルクマブ群患者100名のうち6名(6%)は、44週の前に研究治療を中止した。グセルクマブ群患者100名のうち58名(58%)とプラセボ群患者49名

のうち9名(18%)は、24週時にACR20の治療反応を達成した(パーセンテージの差異 39.7%[95%信頼区間 25.3–54.1] ;  $p < 0.0001$ )。0週から24週の間、グセルクマブ治療患者100名のうち36名(36%)とプラセボ治療患者49名のうち16名(33%)に少なくとも1つの有害事象があった。最も頻度の高い有害事象はどちらのグループも感染症だった(グセルクマブ群患者100名のうち16名[16%] vs プラセボ群患者49名のうち10名[20%])。グセルクマブ治療患者における0週から56週の期間の有害事象の発生率(129名中51名[40%])は、グセルクマブ曝露の期間が延びても不均衡な増加は示されなかった。死亡例はみられなかった。

【考察】 新しい抗インターロイキン23p19サブユニット抗体であるグセルクマブは、活動性乾癬性関節炎の兆候や症状を有意に改善し、44週の治療期間を通して十分な忍容性があった。この研究の結果は、乾癬性関節炎の新たな包括的治療としてグセルクマブのさらなる発展を後押ししている。

(391 ; 2213-24 : Atul Deodhar et al : JUNE 2,2018)

※グセルクマブは「トレムフィア」の商品名でヤンセンファーマ・大鵬薬品から、ウステキヌマブは「ステララ」の商品名でヤンセンファーマから発売されている。

## ◆超急性原発性脳内出血のためのトラネキサム酸(TICH-2)

### ：国際的無作為化プラセボ対照第3相優越性試験◆

【背景】 トラネキサム酸(tranexamic acid)は外傷や分娩後の出血による死を防ぐことができる。我々は、トラネキサム酸が血腫の拡大を抑えて、成人における脳内出血による脳卒中のアウトカムを改善するかどうか評価することを目的とした。

【方法】 我々は、12カ国の124病院の急性脳卒中ユニットから脳内出血を起こした成人を対象に国際的無作為化プラセボ対照試験を実施した。試験参加者は、トラネキサム酸1gをボラス静注後にトラネキサム酸1gを8時間かけて点滴静注、あるいはプラセボのいずれかを投与する群へと無作為に振分けられた(1:1)。無作為化は、安全なウェブサイトを通じてリアルタイムに中央で行われ、国および鍵となる予後因子の最小化について層別化された。治療の割り当ては、患者、アウトカム評価者、および試験に関わる他のすべての医療従事者に隠されていた。主要アウトカムは90日時点の機能状態(functional status)として、層別化と最小化基準について調整した順序ロジスティック回帰を用いた判定基準書(the modified Rankin Scale : mRS)の変化で測定した。分析はすべて包括解析(ITT)に基づいて行われた。この試験は the ISRCTN registry、ナンバーISRCTN93732214 に登録されている。

【結果】 2013年3月1日から2017年9月30日までの間に、我々は2325名の参加者を集めた。1161名の参加者はトラネキサム酸を、1164名はプラセボを投与され、各治療群はベースライン時のバランスがよくとれていた。主要アウトカムは2307名(99%)の参加者で評価された。主要アウトカムである90日時点の機能状態にグループ間の有意な差はみられなかった(補正オッズ比[aOR] 0.88、95%CI 0.76–1.03、 $p=0.11$ )。7日までの死亡例はトラネキサム酸群が少なかった(トラネキサム酸群の死亡101名[9%] vs プラセボ群の死亡123名[11%] ; aOR 0.73、0.53–0.99、 $p=0.0406$ )が、90日時点での症例死亡率に差はなかった(250名[22%] vs 249名[21%] ; 補正ハザード比 0.92、95%CI 0.77–1.10、 $p=0.37$ )。2日目(379名[33%] vs 417名[36%])、7日目(456名[39%] vs 497名[43%])、そして90日目(521名[45%] vs 556名[48%])と、プラセボ投与群よりもトラネキサム酸投与群の方が重篤な有害事象が少なかった。

【考察】 脳内出血後90日間の機能状態は、早期死亡や重篤な有害事象の減少にも関わらずトラネ

キサム酸投与患者とプラセボ投与患者の間に有意な差はみられなかった。臨床的に有意な治療効果を確証あるいは反証するために、より大規模な無作為化試験が必要である。

(391 ; 2107-15 : Nikola Sprigg et al : MAY 26,2018)

※トラネキサム酸は代表的なものとして「トランサミン」の商品名で第一三共から発売されている。

## ◆◆伏在静脈グラフトでの薬剤溶出ステント vs

### ベアメタルステント：二重盲検無作為化試験◆◆

【背景】 新たな伏在静脈グラフト(saphenous vein bypass graft : SVG)病変のステント留置術を受けた患者において、大動脈冠動脈の SVG 不全を減少させるための薬剤溶出ステント(drug-eluting stents : DES)とベアメタルステント(bare-metal stents : BMS)の有効性を比較した研究はほとんどない。我々は、新規 SVG 病変における DES vs BMS 使用時のリスクとベネフィットを評価した。

【方法】 我々の二重盲検無作為化比較試験では、25 の米国退役軍人省施設から患者を募集した。18 歳以上で、塞栓症防御デバイス使用目的の経皮的冠動脈形成術(percutaneous coronary intervention : PCI)を必要とする明らかな新規 SVG 病変(SVG 直径 2.25–4.5mm の 50–99%狭窄)が1つ以上ある患者を試験対象とした。登録された患者は、DES もしくは BMS の群へと電話での無作為化システムにより 1:1 の割合で無作為に割り当てられた。無作為化は、層化因子の周辺合計について2つのステント群間のバランスをとるための適応的方法を用いて、各参加施設内で糖尿病の有無や PCI を必要とする標的 SVG 病変数(1つ、もしくは2つ以上)により層別化された。患者、委託医師、治験コーディネーター、およびアウトカム評価者にはグループの割り当てを知らされなかった。主要評価項目は心臓死、標的血管心筋梗塞、もしくは標的血管再建術の複合と定義した標的血管不全の 12 ヶ月間の発症率とした。The DIVA 試験(the drug-eluting stents vs bare-metal stents in saphenous vein graft angioplasty trial)は ClinicalTrials.gov、ナンバーNCT01121224 に登録されている。

【結果】 2012 年 1 月 1 日から 2015 年 12 月 31 日の間に、599 名の患者が無作為に各ステント群へと割り当てられ、患者 597 名のデータが使用された。患者の平均年齢は 68.6 歳(SD 7.6)で、595 名(>99%)は男性だった。2つのステント群間におけるベースライン特性の多くが類似していた。12 ヶ月時点で、標的血管不全の発症率は DES 群で 17%(292 例中 51 例)に対して、BMS 群では 19%(305 例中 58 例)(補正ハザード比 0.92、95%CI 0.63–1.34、 $p=0.70$ )だった。主要評価項目の構成要素、重篤な有害事象、あるいはステント血栓症において、両群間の差は有意なものではなかった。修正した目標症例数 762 例に達する前に患者登録は中止された。

【考察】 新規 SVG 病変のステント留置術を受けた患者において、追跡調査の 12 ヶ月間に DES 群と BMS 群間のアウトカムに有意差は無かった。本研究結果は低コストの BMS が安全性や有効性を損なうことなく SVG 病変に使用できることを示唆しているため、米国のような DES 価格の高い国では重要な経済的意味がある。

(391 ; 1997-2007 : Emmanouil S.Brilakis et al : MAY 19,2018)

## ◆急性期治療中の高齢者の電子入院記録に焦点を当てた

### ホスピタルフレイルリスクスコアの開発と検証：観察研究



【背景】 高齢者は世界中で医療ユーザーを増やしている。我々は、フレイルの特徴を有して医療上の有害アウトカムのリスクがある高齢者を日常的に収集されたデータで同定できるかどうか確認することを目的とした。

【方法】 International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision(疾病及び関連保健問題の国際統計分類第10版：ICD-10)診断コードからホスピタルフレイルリスクスコア(a Hospital Frailty Risk Score)を開発および検証するために、3段階のアプローチを用いた。最初に、我々は医療資源の使用が多いフレイル関連の診断を受けて入院中の高齢者(75歳以上)群を特定するためにクラスター分析を実行した。次に我々は、このグループを特徴づけるICD-10コードに基づくホスピタルフレイルリスクスコアを作成した。3番目に、別のコホートにおいて、スコアがどれだけ上手く有害アウトカムを予測できたか、また他のフレイルツールと同様のグループを同定できたかどうかを我々はテストした。

【結果】 開発コホート(n=22139)において、フレイルと診断された高齢者は明確なグループを形成しており、非選択的な病院の利用度が高かった(2番目に高い病床日数群の23.0に対して、2年間で33.6病床日数)。国内の検証コホート(n=1013590)では、最小リスクスコアの患者429762名(42.4%)と比較して最大ホスピタルフレイルリスクスコア患者202718名(20.0%)は、30日死亡率(オッズ比1.71、95%CI 1.68-1.75)、長期入院(6.03、5.92-6.10)、および退院から30日以内の再入院(1.48、1.46-1.50)の確率が高かった。これらの3つのアウトカムに対する個人間のc統計量(すなわちモデル識別)は、それぞれ0.60、0.68、0.56であった。ホスピタルフレイルリスクスコアは2分化Fried and Rockwood scales(それぞれのκスコア0.22、95%CI 0.15-0.30と0.30、0.22-0.38)ときれいな重複を示し、またthe Rockwood Frailty Index(ピアソン相関係数0.41、95%CI 0.38-0.47)と中程度に一致していた。

【考察】 ホスピタルフレイルリスクスコアは、病院や保健システムにとって、フレイルをスクリーニングして有害アウトカムのリスクがより大きいフレイル順応アプローチが有用な患者群を同定するための低コストで体系的な方法を提供する。

(391 ; 1775-82 : Thomas Gilbert et al : MAY 5,2018)

<p>医薬ニュース No. 335 2018.9          ※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          &lt;URL&gt; <a href="http://www.hirano-pharmacy.co.jp">http://www.hirano-pharmacy.co.jp</a></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) 阿部紫音 菅成美 村上麻衣          編集責任者：佐伯久登 発行責任者：松田泰幸</p>
---	--