

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2018. 10 No.336

## ◆従来の合成 DMARDs で効果不十分な関節リウマチ患者に

## おけるウパダシチニブの安全性と有効性 (SELECT-NEXT) ◆

【背景】 ウパダシチニブ(upadacitinib)はヤヌスキナーゼ(Janus kinase : JAK)1 の選択的阻害薬で、第 2 相試験において中等度から重度の関節リウマチ患者に有効であった。我々は、従来の疾患修飾性抗リウマチ薬(conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs : csDMARDs)で効果不十分な患者におけるウパダシチニブの有効性を評価することを目的とした。

【方法】 この試験は 35 カ国の 150 施設で実施された二重盲検プラセボ対照試験である。我々は 3 ヶ月以上にわたり活動性関節リウマチに罹患している 18 歳以上の患者で、試験登録前に少なくとも 3 ヶ月間は csDMARDs を、少なくとも 4 週間は一定の用量で投与され、次の csDMARDs(メトトレキサート[methotrexate]、スルファサラジン[sulfasalazine]、またはレフルノミド[leflunomide])の少なくとも 1 つは効果不十分だった患者を登録した。自動応答技術を用いて、我々は一定量の csDMARDs を補助的に投与されている患者を、ウパダシチニブ 15mg または 30mg の徐放性製剤もしくはプラセボを 1 日 1 回 12 週間投与する群へと無作為に割り当てた(2:2:1:1)。患者や治験責任医師、および資金提供者は割り当てを隠されていた。12 週間後、事前指定の無作為割り付けにより、プラセボ投与患者は 1 日 1 回 15mg または 30mg のウパダシチニブを投与された。主要評価項目は、12 週時点で米国リウマチ学会基準(American College of Rheumatology criteria)の 20%改善(ACR20)と C 反応性蛋白を用いた 28 関節の疾患活動性スコア(28-joint disease activity score using C-reactive protein : DAS28[CRP])が 3.2 以下を達成した患者の割合とした。我々は、少なくとも 1 回は治験薬を投与された無作為割り当て患者すべてによる最大の解析対象集団(full analysis set : FAS)で有効性解析を行い、主要アウトカム評価には non-responder imputation 法(評価が得られなかった症例はノンレスポンドーとして補完)を用いた。この試験は ClinicalTrials.gov、ナンバー NCT02675426 に登録されている。

【結果】 2015 年 12 月 17 日から 2016 年 12 月 22 日の間に、患者 1083 名が適格性について評価され、そのうち 661 名が集められて、ウパダシチニブ 15mg(n=221)、ウパダシチニブ 30mg(n=219)、プラセボ(n=221)のいずれかを投与される群へと無作為に割り当てられた。すべての患者が少なくとも 1 回は治験薬を投与され、618 名(93%)は 12 週間の治療を完了した。12 週の時点で、ACR20 はプラセボ投与群患者 221 名中 79 名(36% : 95%CI 29-42)と比較して、ウパダシチニブ 15mg 投与群 221 名中 141 名(64% : 95%CI 58-70)とウパダシチニブ 30mg 投与群 219 人中 145 名(66% : 60-73)の患者で達成された(p<0.0001,各用量 vs プラセボ)。DAS28(CRP)3.2 以下はプラセボ投与群患者の 38 名(17% : 95%CI 12-22)と比較して、ウパダシチニブ 15mg 投与群 107 名(48% : 95%CI 42-55)とウパダシチニブ 30mg 投与群 105 名(48% : 41-55)の患者が満たしていた(p<0.0001,各用量

vs プラセボ)。有害事象はウパダシチニブ 15mg 投与群患者 221 名中 125 名(57%)、ウパダシチニブ 30mg 投与群患者 219 名中 118 名(54%)、およびプラセボ投与群患者 221 名中 108 名(49%)で報告された。最も多く報告された有害事象(いずれかの群で患者の 5%以上)は、吐き気(ウパダシチニブ 15mg 群 221 例中 16 例[7%] ; ウパダシチニブ 30mg 群 219 例中 3 例[1%] ; プラセボ群で 221 例中 7 例[3%])、鼻咽頭炎(12 例[5%] ; 13 例[6%] ; 9 例[4%])、上気道感染症(12 例[5%] ; 12 例[5%] ; 9 例[4%])、および頭痛(9 例[4%] ; 7 例[3%] ; 12 例[5%])だった。プラセボ(221 例中 47 例[21%])に対して、ウパダシチニブ(15mg 投与群 221 例中 64 例[29%]と 30mg 投与群 219 例中 69 例[32%])で感染症がより多く報告された。带状疱疹感染症 3 例(プラセボ群 1 例[<1%]、ウパダシチニブ 15mg 群 1 例[<1%]、ウパダシチニブ 30mg 群 1 例[<1%])、原発性水痘带状疱疹ウイルス感染症 1 例(ウパダシチニブ 30mg 群 1 例[<1%])、悪性腫瘍 2 例(どちらもウパダシチニブ 30mg 群)、主要有害心血管イベント 1 例(ウパダシチニブ 30 mg 群)、そして重篤な感染症 5 例(プラセボ群 1 例[<1%]、ウパダシチニブ 15mg 群 1 例[<1%]、ウパダシチニブ 30mg 群 3 例[1%])がみられた。試験期間中に死亡例は報告されなかった。

【考察】 中等度から重度の活動性関節リウマチで、csDMARDs との併用でウパダシチニブ(15mg または 30mg)を投与された患者は、臨床的な兆候および症状の有意な改善を示していた。

(391 ; 2503-12 : Gerd R.Burmester et al : JUNE 23,2018)

※上記本文中に登場する薬剤で、メトトレキサートとスルファサラジンは代表的なものとして商品名「リウマトレックス」と「アザルフィジン EN」がそれぞれファイザーとあゆみ・ファイザーから、レフルノミドは「アラバ」の商品名でサノフィから発売されている。

## ◆◆降圧薬治療下での血圧に対する腎除神経術の効果 :

### 6 カ月の有効性と安全性の結果◆◆

[the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomized trial]

【背景】 以前のカテーテルによる腎除神経術(renal denervation)の研究では、様々な有効性の結果が報告されている。我々は、服薬アドヒアランス試験(drug adherence testing)とともに降圧薬治療を受けている高血圧コントロール不良患者において、腎除神経術あるいは偽処置後の安全性や血圧反応を評価することを目的とした。

【方法】 この国際的無作為化単盲検偽処置対照概念実証(sham-control, proof-of-concept)試験では、コントロール不良な高血圧患者(年齢 20-80 歳)がアメリカ、ドイツ、日本、イギリス、オーストラリア、オーストリア、ギリシャの 25 施設で集められた。試験に適格とされた患者は、診察室での収縮期血圧が 150-180mmHg、拡張期血圧が 90mmHg 以上、二次スクリーニングで 24 時間自由行動下での収縮期血圧が 140-170mmHg、そして 1-3 種の降圧薬を少なくとも 6 週間は一定量で継続服用していた。患者は腎血管造影を受け、腎除神経術群または偽処置対照群へと無作為に割り振られた。患者、医療従事者、および血圧評価者は、無作為割り付けを伏せられていた。主要有効性エンドポイントはベースラインからの血圧の変化(2 回目の検査訪問時に判定)として、6 カ月時に評価した自由行動下血圧測定に基づき、治療群間で比較した。薬剤の調査は、服薬アドヒアランスを評価するために用いた。一次解析は包括解析(ITT)集団で行われた。安全性イベントは、主要な有害事象ごとに 6 カ月間を通して評価された。この試験は ClinicalTrials.gov のナンバー NCT02439775 に登録されており、追跡調査は現在も続いている。

【結果】 2015 年 7 月 22 日から 2017 年 6 月 14 日の間に、467 名の患者がスクリーニングされて登録された。この解析は、腎除神経術群(n=38)と偽処置対照群(n=42)へと無作為に割り当てられた当

初の患者 80 名の結果を表している。腎除神経術群ではベースラインから 6 ヶ月までの診察室および 24 時間自由行動下での血圧が有意に低下していた(ベースライン調整後の平均治療差異は 24 時間収縮期血圧  $-7\text{mmHg}$ 、95%CI  $-12.0$  to  $-2.1$  ;  $p=0.0059$ 、24 時間拡張期血圧  $-4.3\text{mmHg}$ 、 $-7.8$  to  $-0.8$  ;  $p=0.0174$ 、診察室収縮期血圧  $-6.6\text{mmHg}$ 、 $-12.4$  to  $-0.9$  ;  $p=0.0250$ 、診察室拡張期血圧  $-4.2\text{mmHg}$ 、 $-7.7$  to  $-0.7$  ;  $p=0.0190$ )。血圧の変化は、診察室収縮期血圧(差異  $-6.8\text{mmHg}$ 、95%CI  $-12.5$  to  $-1.1$  ;  $p=0.0205$ )、24 時間収縮期血圧(差異  $-7.4\text{mmHg}$ 、 $-12.5$  to  $-2.3$  ;  $p=0.0051$ )、診察室拡張期血圧(差異  $-3.5\text{mmHg}$ 、 $-7.0$  to  $-0.0$  ;  $p=0.0478$ )、および 24 時間拡張期血圧(差異  $-4.1\text{mmHg}$ 、 $-7.8$  to  $-0.4$  ;  $p=0.0292$ )と、6 ヶ月時点で偽処置対照群よりも腎除神経術群の方が有意に大きかった。24 時間収縮期血圧と拡張期血圧の時間ごとの変化の評価は、腎除神経術群において 24 時間を通じた血圧の低下を示していた。3 ヶ月の血圧低下は、両群間に有意な差がみられなかった。服薬アドヒアランスは約 60%で、研究期間を通じて個々の患者で異なっていた。いずれの群にも重大な有害事象は記録されなかった。

【考察】 主腎動脈や分岐への腎除神経術は、偽処置対照と比較して重大な安全性イベントを伴うことなく有意に血圧を低下させた。不十分な服薬アドヒアランスが一般的だった。

(391 ; 2346-55 : David E.Kandzari et al : JUNE 9,2018)

## ◆非心臓手術後の心筋損傷患者におけるダビガトラン

### (MANAGE) : 国際的無作為化プラセボ対照試験◆

【背景】 非心臓手術後の心筋損傷(myocardial injury after non-cardiac surgery : MINS)は心血管イベントや死亡のリスクを増加させるが、抗凝固療法はそれらを予防できるかもしれない。ダビガトラン(dabigatran)は周術期の静脈血栓塞栓症を予防するが、この薬剤が MINS 患者の血管合併症をより広範囲に防ぐことができるかどうかは知られていない。The MANAGE 試験は、そのような患者間で主要な血管合併症を防ぐ目的におけるダビガトランの可能性を評価した。

【方法】 この国際的無作為化プラセボ対照試験において、我々は 19 ヶ国の 84 病院から患者を募集した。適格とされた患者は少なくとも 45 歳以上で、非心臓手術を受け、MINS から 35 日以内である者とした。患者はダビガトラン 110 mgあるいはプラセボを 1 日 2 回経口投与する群へと無作為に割り当てられ(1:1)、期間は最長 2 年間または試験終了までとした。また部分 2×2 要因デザイン(a partial 2-by-2 factorial design)を用いて、プロトンポンプ阻害薬(PPI)を服用していない患者に対しては主要な上部消化管合併症に対するその効果を評価するために、オメプラゾール(omeprazole)20mg あるいはプラセボを 1 日 1 回投与する群へと無作為に割り付け(1:1)、その結果は別の機会に報告する予定である。研究者はブロック無作為化法を用いて中央施設の 24 時間コンピュータ無作為化システムで患者割り付けを行い、施設により層別化された。患者、医療従事者、データ収集者、およびアウトカム審判者は、治療割り当てを隠されていた。一次有効性アウトカムは主要な血管合併症の発生として、血管死、非致死的心筋梗塞、非出血性脳卒中、末梢動脈血栓症、切断術、および症候性静脈血栓塞栓症を複合させたものとした。一次安全性アウトカムは、生命を脅かす大量で重篤な臓器出血の複合とした。分析は intention-to-treat 法に基づき解析が行われた。この試験は ClinicalTrials.gov、ナンバーNCT01661101 に登録されている。

【結果】 2013 年 1 月 10 日から 2017 年 7 月 17 日までの間に、我々は 1754 名の患者をダビガトラン群(n=877)あるいはプラセボ群(n=877)へと無作為に割り当て、556 名の患者はさらにオメプラゾール部分要因試験(the omeprazole partial factorial component)へも無作為に割り付けられた。治験

薬は、ダビガトラン群 877 名中 401 名(46%)とプラセボ群 877 名中 380 名(43%)が永久的に中止となった。複合一次有効性アウトカムは、プラセボ群よりもダビガトラン群へと無作為割り付けされた患者の方がより少なかった(ダビガトラン群患者 877 人中 97 名[11%] vs プラセボ群患者 877 名中 133 名[15%]; ハザード比[HR] 0.72、95%CI 0.55-0.93; p=0.0115)。一次安全性複合アウトカムは、ダビガトラン投与群患者 29 名(3%)とプラセボ群患者 31 名(4%)で発生した(HR 0.92、95%CI 0.55-1.53; p=0.76)。

【考察】 非心臓手術後の心筋損傷(MINS)患者において、ダビガトラン 110 mg の 1 日 2 回投与は重大な出血を有意に増加させることなく主要な血管合併症のリスクを低下させた。MINS 患者は予後不良であり、ダビガトラン 110 mg の 1 日 2 回投与は主要な血管合併症のリスクを減らすことで世界中にいる 800 万人の成人 MINS 患者の多くを助ける可能性がある。

(391; 2325-34 : P.J.Devereaux et al : JUNE 9,2018)

※ダビガトランは「プラザキサ」の商品名で日本ベーリンガーインゲルハイムから発売されている。

## ◆◆非代償性肝硬変における長期間のアルブミン投与

### (ANSWER) : 非盲検無作為化試験◆◆

【背景】 非代償性肝硬変患者におけるヒトアルブミン(human albumin : HA)長期投与の有効性に関するエビデンスは少ない。The human Albumin for the treatment of ascites in patients With hepatic cirrhosis(ANSWER) study は、この問題を明らかにするために計画された。

【方法】 我々は、研究者主導型の多施設無作為化並行非盲検実際の試験をイタリアの大病院と一般病院 33 施設で行った。抗アルドステロン薬(200mg/日以上)とフロセミド(25mg/日以上)で治療していた肝硬変および単純性腹水患者を、標準治療(standard medical treatment : SMT)または SMT + HA(週 2 回 40g を 2 週間、その後 40g/週)のいずれかを最長 18 ヶ月にわたり受ける群へと無作為に割り付けた。主要評価項目は 18 ヶ月の死亡として、修正包括解析(modified intention-to-treat)およびプロトコル準拠(per-protocol)集団に含まれた患者におけるイベント差異と生存期間分析を評価した。この試験は EudraCT、ナンバー 2008-000625-19 と ClinicalTrials.gov、ナンバー NCT01288794 に登録されている。

【結果】 2011 年 4 月 2 日から 2015 年 5 月 27 日の間に 440 名の患者を無作為に割り付け、そのうち 431 名は修正包括解析に含まれた。SMT+HA 群患者 218 名中 38 名、SMT 群 213 名中 46 名が死亡した。18 ヶ月の全生存は SMT 群よりも SMT+HA 群で有意に高く(Kaplan-Meier 推定値 77% vs 66%; p=0.028)、死亡ハザード比では 38%の減少という結果となった(0.62[95%CI 0.40-0.95])。SMT 群患者のうち 46 名(22%)と SMT+HA 群のうち 49 名(22%)はグレード 3~4 の非肝臓性の有害事象がみられた。

【考察】 この試験では、非代償性肝硬変患者における長期間の HA 投与が全生存を延長しており、予防維持治療としての役割を果たすのかもしれない。

(391; 2417-29 : Paolo Caraceni et al : JUNE 16,2018)

<p>医薬ニュース No. 336 2018.10          ※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          &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 別富豪 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>
---	--

