

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2018. 11 No.337

## ◆肥満または過体重の2型糖尿病患者における

## GLP-1 とグルカゴン受容体デュアルアゴニスト MEDI0382 ◆

【背景】 肥満や過体重の2型糖尿病患者の疾患管理において体重減少はしばしば鍵となり、未だ臨床的に意味のある体重減少を達成した糖尿病の治療法はほとんどない。我々は2型糖尿病患者において、血糖コントロールと体重減少のために開発されたグルカゴン様ペプチド-1(glucagon-like peptide-1 : GLP-1)とグルカゴン受容体(glucagon receptor)のバランスの取れたデュアルアゴニストである MEDI0382 による治療の有効性、忍容性、および安全性を評価することを目的とした。

【方法】 ドイツの11研究施設(病院と医療品開発業務受託機関[contract research organization])において、無作為化プラセボ対照二重盲検複数用量漸増(multiple-ascending dose : MAD)および第IIa相統合試験が行われた。我々は、コントロールされた2型糖尿病(スクリーニング時のグリコヘモグロビン A<sub>1c</sub>[HbA<sub>1c</sub>] 6.5–8.5%)で体格指数(body-mass index : BMI)が27kg/m<sup>2</sup>から40kg/m<sup>2</sup>の間の18–65歳の患者を登録した。自動web応答システムを用いて、MEDI0382もしくはプラセボのいずれかを投与する群へと患者を無作為に割り当てた。MAD試験では患者をコホートA–Cは2:1、コホートDとEは3:1の割合で、また第IIa相試験では1:1の割合で無作為に割り当てられた。無作為化は、試験の臨床業務には関与していない受託した第三者事業者によって行われた。参加者の治療や評価に関わる薬剤師や参加者、および試験施設の職員は治療の割り当てを隠されていた。患者はMAD試験では最大300μgの用量を最長22日間まで、また第IIa相試験では最大200μgを最長41日間まで1日1回治療薬の皮下注射を受けた。第IIa相試験の2つの一次エンドポイントは、少なくとも1回は治療薬を投与されてベースラインと41日目の測定値が得られているすべての患者において評価した混合食負荷試験(a mixed-meal tolerance test : MMTT)後の0–4時間血糖値曲線下面積(AUC<sub>0-4h</sub>)におけるベースラインから41日目までの変化と、包括解析(ITT)集団で評価した体重におけるベースラインからの変化とした。安全性解析は治療薬を投与された参加者すべてにおいて行われ、受けた治療に応じて分析された。この試験はClinicalTrials.gov、ナンバーNCT02548585に登録されている。

【結果】 患者は2015年12月9日から2017年2月24日までの間に集められた。患者61名は無作為にMAD試験へと割り当てられた(42名はMEDI0382群で19名はプラセボ群)。患者51名は無作為に第IIa相試験へと割り当てられ、そのうち25名はMEDI0382群で26名はプラセボ群へと無作為に割り当てられた。第IIa相試験において、MEDI0382群患者3名とプラセボ群患者1名がいずれも有害事象の結果として投与を中止した。MEDI0382群患者22名(88%)とプラセボ群患者25名(96%)が少なくとも1回は投与され、ベースラインと41日目の測定値が得られた。MMTT後血糖値(AUC<sub>0-4h</sub>)はMEDI0382 vs プラセボで有意に減少していた(最小二乗[least squares : LS]平均 –

32.78%[90% CI -36.98 to -28.57] vs -10.16%[-14.10 to -6.21]、平均差-22.62%[-28.40 to -16.85] ; p<0.0001)。ITT 集団において、体重減少はプラセボよりも MEDI0382 の方が有意に大きかった(LS 平均 -3.84 kg[90%CI -4.55 to -3.12] vs -1.70 kg[-2.40 to -1.01]、平均差 2.14 kg[-3.13 to -1.31] ; p=0.0008)。治療中に発生した有害事象(treatment-emergent adverse event : TEAE)があった患者割合は治療群間で同様であった(MEDI0382 群で 25 名中 22 名[88%] vs プラセボ群で 26 名中 23 名[88%])。胃腸障害(18 名[72%] vs 13 名[40%])と食欲不振(5 名[20%] vs 0)がプラセボ群よりも MEDI0382 群でより多く見られた。MEDI0382 群でグレード 3 以上の TEAE の見られた参加者はいなかった(vs プラセボ群は 2 名[8%])。

【考察】 MEDI0382 は肥満もしくは過体重の 2 型糖尿病の患者において、血糖値と体重の臨床的に意味のある減少をもたらす可能性がある。

(391 ; 2607-18 : Philip Ambery et al : JUNE 30,2018)

## ◆◆全身性エリテマトーデスに対するバリシチニブ :

### 二重盲検無作為化プラセボ対照第Ⅱ相試験◆◆

【背景】 全身性エリテマトーデス(SLE)患者は実質的に医療ニーズが満たされていない。バリシチニブ(baricitinib)は、我々が全身性エリテマトーデス患者において治療的有益性があると仮説を立てている経口選択的ヤヌスキナーゼ(Janus kinase : JAK)1 および JAK2 阻害薬である。

【方法】 この二重盲検多施設無作為化プラセボ対照 24 週間第Ⅱ相試験では、患者が 11 カ国の 78 施設から集められた。適格とされた患者は 18 歳以上で、全身性エリテマトーデスであると診断されており、皮膚や関節も含めて活動性疾患であった。患者を、バリシチニブ 2 mg、バリシチニブ 4 mg、あるいはプラセボのいずれかを 1 日 1 回 24 週間投与される群へと無作為に振り分けた(1:1:1)。主要エンドポイントは、24 週時点で関節炎や発疹の消失を達成(SLE Disease Activity Index-2000 [SLEDAI-2K]により定義)した患者の割合とした。有効性と安全性の解析は、少なくとも試験薬を 1 回は服用したすべての患者が含まれた。この試験は ClinicalTrials.gov、ナンバーNCT02708095 に登録されている。

【結果】 2016 年 3 月 24 日から 2017 年 4 月 27 日の間に、314 名の患者がプラセボ群(n=105)、バリシチニブ 2 mg群(n=105)、あるいはバリシチニブ 4 mg群(n=104)へと無作為に割り当てられた。24 週目における SLEDAI-2K 関節炎や発疹の改善は、バリシチニブ 4 mg投与群患者 104 名のうち 70 名(67%)(オッズ比[OR] vs プラセボ 1.8、95%CI 1.0-3.3 ; p=0.0414)とバリシチニブ 2 mg投与群患者 105 名のうち 61 名(58%)(OR 1.3、95%CI 0.7-2.3 ; p=0.39)で達成された。有害事象はプラセボ群患者 68 名(65%)、バリシチニブ 2 mg群患者 75 名(71%)、およびバリシチニブ 4 mg群患者 76 名(73%)で報告された。重篤な有害事象は、バリシチニブ 4 mg群患者 10 名(10%)、バリシチニブ 2 mg群患者 11 名(10%)、そしてプラセボ群患者 5 名(5%)にみられたが、患者の死亡は報告されていない。重篤な感染は、バリシチニブ 4 mg群患者 6 名(6%)、バリシチニブ 2 mg群患者 2 名(2%)、およびプラセボ群患者 1 名(1%)で報告された。

【考察】 バリシチニブの投与量 2 mgではなく 4 mgの服用は、標準的な治療を行っているにも関わらず十分にコントロールできていない活動性全身性エリテマトーデス患者の兆候や症状を有意に改善し、バリシチニブに関する以前の試験における安全性プロファイルとも一致している。この試験は、全身性エリテマトーデスの新しい可能性のある経口治療法として、バリシチニブによる JAK1/JAK2 阻害のこれからの第Ⅲ相試験の基盤を提供している。

(392 ; 222-31 : Daniel J.Wallace et al : JULY 21,2018)

※バリシチニブは「オルミエント」の商品名でイーライリリーから発売されている。

## ◆◆腎移植におけるベリムマブ：

## 実験医学無作為化プラセボ対照第Ⅱ相試験◆◆

【背景】 B 細胞はアロ抗体や活動性アロ応答性 T 細胞(alloreactive T cell)を産生し、腎移植患者の生存にマイナスに作用する。それに反して、制御性 B 細胞は移植寛容(transplant tolerance)と関係している。免疫療法は抗体分泌を含む B 細胞のエフェクター機能を阻害することと同時に、調節因子を抑えて感染リスクを最小限とすることが必要とされる。B リンパ球刺激因子(B lymphocyte stimulator : BLyS)は B 細胞活性化を促進するサイトカインで、以前は腎移植レシピエントにおいて標的とされていなかった。我々は、成人腎移植レシピエントにおける標準治療の免疫抑制剤に加えて、抗 BLyS 抗体であるベリムマブ(belimumab)の安全性と活動性の究明を目的とした。新たな IgG 生成や制御性 B 細胞の一部におけるベリムマブの効果のさらなる見識を得るために、我々は複数の二次および予備エンドポイント(multiple secondary and exploratory endpoints)とともに実験医学研究デザインを使用した。

【方法】 我々は英国ケンブリッジの Addenbrooke 病院とロンドンの Guy's and St Thomas 病院の 2 施設で、免疫抑制剤による標準治療(バシリキシマブ[basiliximab]、ミコフェノール酸モフェチル[mycophenolate mofetil]、タクロリムス[tacrolimus]、プレドニゾロン[prednisolone])に加えてベリムマブの二重盲検無作為化プラセボ対照第 2 相試験を行った。参加者は 18~75 歳で腎移植を受け、免疫抑制剤による標準治療を受ける予定の者を試験に適格とした。参加者は、ベリムマブ 10mg/kg またはプラセボの静脈注射のいずれかを 0 日目、14 日目、28 日目、その後は 4 週間ごとに合計 7 回の注射を受ける群へと無作為に割り振られた(1:1)。共同エンドポイントはベースラインから 24 週までの安全性とナイーブ B 細胞(naive B cell)濃度の変化として、どちらのエンドポイントも腎移植を受けて治療薬またはプラセボを少なくとも 1 回投与されたすべての患者(修正包括解析[the modified intention-to-treat : mITT]集団)を解析した。この試験は終了しており、ClinicalTrials.gov, NCT01536379 と EudraCT, 2011-006215-56 に登録されている。

【結果】 2013 年 9 月 13 日から 2015 年 2 月 8 日の間に、患者 303 名が適格性を評価され、腎移植のレシピエント 28 名をベリムマブ(n=14)またはプラセボ(n=14)へと無作為に割り付けた。患者 25 名(ベリムマブ群患者 12 名[86%]とプラセボ群患者 13 名[93%])が移植を受け、mITT 集団に含まれた。我々は、ベリムマブ群とプラセボ群において重篤な感染症(6 ヶ月の治療相の間にベリムマブ群 12 名中 1 名[8%]とプラセボ群 13 名中 5 名[38%]、6 ヶ月の追跡調査期間中にベリムマブ群 0 名とプラセボ群 2 名[15%])も含めて同じような割合で有害事象を観察した。治療相において、プラセボ群患者 1 名は致死性心筋梗塞と急性心不全により死亡した。ベースラインから 24 週までのナイーブ B 細胞の減少という共同エンドポイントは確認できなかった。ベリムマブによる治療では、ベースラインから 24 週間にナイーブ B 細胞数の減少は有意なものではなかった(ベリムマブおよびプラセボ治療群間の調整平均差異  $-34.4$  個/ $\mu$ L、95%CI  $-109.5$  to  $40.7$ )。

【考察】 ベリムマブは、感染症のリスクを大きく増加させることなく体液性アロ免疫における有益な効果の可能性により、腎移植において免疫抑制剤による標準治療の補助として役立つかもしれない。

(391 ; 2619-30 : Gemma D.Banham et al : JUNE 30,2018)

※ベリムマブは「ベンリスタ」の商品名で GSK から、バシリキシマブは「シムレクト」の商品名で

ノバルティスから、ミコフェノール酸モフェチルとタクロリムスはそれぞれ代表的なものとして「セルセプト」が中外、「プログラフ」「グラセプター」がアステラスから発売されている。

## ◆◆ICUにおける重度の代謝性酸血症患者に対する

### 重炭酸ナトリウム治療(BICAR-ICU)◆◆

【背景】 急性酸血症は重病である間にしばしば認められる。重度の代謝性酸血症治療のための重炭酸ナトリウム(sodium bicarbonate：重曹)注射は使用可能な治療選択肢だが、その臨床アウトカムにおける効果を調査した研究が今までないため議論が残っている。それゆえに我々は、重病患者において重炭酸ナトリウム点滴がこれら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、多施設オープンラベル無作為化比較対照第3相試験を行った。フランスの26の集中治療ユニット(ICU)から、その地域の治験責任医師が試験に適格な患者をスクリーニングした。我々は、ICUに収容されて48時間以内で重度の酸血症(pH 7.20以下、PaCO<sub>2</sub> 45mmHg以下、重炭酸ナトリウム濃度 20mmol/L以下)があり、トータルSOFAスコア(a total Sequential Organ Failure Assessment score)が4点以上または動脈の乳酸濃度が 2mmol/L以上である成人患者(18歳以上)を試験に含めた。機密ウェブプラットフォームを介する最小化層別無作為化により、患者を重炭酸ナトリウム治療なしの群(対照群)と動脈pHが7.30を上回って維持できるように4.2%重炭酸ナトリウムの静脈点滴を受ける群(重炭酸群)のいずれかへと割り当てた(1:1)。我々のプロトコールでは、どちらの点滴量も30分間に125~250mLの範囲内で、試験登録から24時間以内の最大量1000mLとすることを勧告した。無作為化基準は前もって指定した3つの層(年齢、敗血症の状態、the Acute Kidney Injury Network [AKIN]スコア)の中で層別化された。主要アウトカムは、28日までのあらゆる原因による死亡と7日目における少なくとも1つの臓器不全があることを複合させたものとした。全ての解析は、無作為化を受けた患者すべてを含めた包括解析(ITT)集団のデータによってなされた。この研究はClinicalTrials.gov、ナンバーNCT02476253として登録されている。

【結果】 2015年5月5日から2017年5月7日の間に、総数で389名の患者をITT解析集団へと登録した(対照群194名、重炭酸群195名)。主要アウトカムは対照群患者194名中138名(71%)と重炭酸群195名中128名(66%)で起こった(絶対差推定値 -5.5%、95% CI -15.2 to 4.2 ; p=0.24)。28日時点の生存率のカプラン・マイヤー推定値(the Kaplan-Meier method estimate)は、対照群と重炭酸群の間に有意差はなかった(46%[95%CI 40-54] vs 55%[49-63] ; p=0.09)。前もって指示されたAKINスコア2または3の患者層において、28日までの生存のカプラン・マイヤー推定値は、対照群と重炭酸群の間に有意差がみられた(63%[95%CI 52-72] vs 46%[35-55] ; p=0.0283)。代謝性アルカローシス、高ナトリウム血症、そして低カルシウム血症が対照群よりも重炭酸群でより多く認められ、致命的な合併症の報告はなかった。

【考察】 重度の代謝性酸血症患者において、重炭酸ナトリウムは主要複合アウトカムにおける効果がみられなかった。しかしながら、重炭酸ナトリウムは急性腎傷害患者の事前に定義された層における主要複合アウトカムと28日までの死亡を減少させた。

(392 ; 31-40 : Samir Jaber et al : JULY 7,2018)

<p>医薬ニュース No. 337 2018.11          ※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</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</p>
---	---

<URL> <http://www.hirano-pharmacy.co.jp>

編集責任者：佐伯久登 発行責任者：松田泰幸