

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2019. 1 No.339

◆◆肥満患者における体重減少についてリラグルチド・プラセボと比較したセマグルチドの有効性と安全性：  
無作為二重盲検、プラセボ・実薬対照、投与量決定第二相  
試験 ◆◆

【背景】 肥満は公衆衛生上の大きな問題であり、体重管理に対して新たな薬剤が必要である。それゆえ、我々は体重減少を推進するグルカゴン様ペプチド 1 (GLP-1) アナログのセマグルチドの有効性と安全性を、リラグルチド・プラセボと比較して評価した。

【方法】 我々は無作為二重盲検、プラセボ・実薬対照、多施設、投与量決定第二相試験を行った。研究は 71 の臨床施設を含む 8 カ国で行われた。適格参加者は糖尿病に罹患しておらず BMI が  $30\text{kg}/\text{m}^2$  以上である成人(18 歳以上)とした。参加者らを無作為に 6 対 1 の割合で、積極的治療群(セマグルチド[用量  $0.05\text{mg} \cdot 0.1\text{mg} \cdot 0.2\text{mg} \cdot 0.4\text{mg}$  ;  $0.05\text{mg}/\text{日}$  から開始し 4 週ごとに徐々に増量]またはリラグルチド[ $3.0\text{mg}$  ;  $0.6\text{mg}/\text{日}$  から開始し 1 週ごとに  $0.6\text{mg}$  ずつ増量])または一致するプラセボ群(有効治療群と同じ注入量及び同じスケジュールで増量)に 56 のブロックサイズを用いて割り付けた。どの投与量とも皮下注射で 1 日 1 回投与された。参加者と研究者は割り当てられた研究治療をマスクされたが、目標用量はマスクされなかった。主要評価項目は 52 週目での減量割合とした。主要解析は、プラセボ群由来の欠損したデータを用いた包括 ANCOVA 推定を用いて行った。この研究は ClinicalTrials.gov、ナンバー NCT02453711 に登録される。

【結果】 2015 年 10 月 1 日から 2016 年 2 月 11 日の間に、957 人が無作為に割り付けられた(有効治療群ごとに 102~103 人・統合されたプラセボ群 136 人)。ベースライン時の平均年齢は 47 歳、平均体重は  $111.5\text{kg}$ 、平均 BMI は  $39.3\text{kg}/\text{m}^2$  であった。体重データは、52 週目において 957 人の試験参加者のうち 891 人から得られた。推計体重減少の平均は、プラセボ群が  $-2.3\%$  であったのに対しセマグルチド群では  $-6.0\%$  ( $0.05\text{mg}$ )、 $-8.6\%$  ( $0.1\text{mg}$ )、 $-11.6\%$  ( $0.2\text{mg}$ )、 $-11.2\%$  ( $0.3\text{mg}$ )、 $-13.8\%$  ( $0.4\text{mg}$ ) であった。どのセマグルチド群でプラセボ群に対し有意差があり(未補正  $p \leq 0.0010$ )、多重検定で補正しても依然として有意であった ( $p \leq 0.0055$ )。用量  $0.2\text{mg}$  以上のセマグルチド群の体重減少の平均は、どの群もリラグルチド群と比較して有意差があった( $-13.8\% \sim -11.2\%$  対  $-7.8\%$ )。10%以上の体重減少は、用量  $0.1\text{mg}$  以上のセマグルチド群では試験参加者の 37~65%に見られたのに対し、プラセボ群では 10%であった ( $p < 0.0001$  対プラセボ)。セマグルチドはどの用量でも概して忍容性があり、新たな安全性の懸念事項はなかった。最も多かった有害事象は、用量依存

性の消化器症状(主に悪心)で、今までに GLP-1 受容体アゴニストに見られた症状と同様であった。

【考察】 食事と運動カウンセリングを組み合わせることで、セマグルチドは 52 週以上にわたり忍容性があり、どの用量でもプラセボと比較して臨床的に関連した体重減少を示した。

(392 ; 637-49 : Patrick M O'Neil et al : AUGUST 25,2018)

※セマグルチドは「オゼンピック」の商品名で、リラグルチドは「ビクトーザ」の商品名でノボノルディスクファーマから発売されている。

## ◆◆小児滲出性中耳炎改善のための経口ステロイド

### (OSTRICH) : 二重盲検プラセボ対照無作為化試験◆◆

【背景】 滲出性中耳炎により持続的な難聴を起こしている小児は、通常外科的介入によって治療される。安全・安価で有効な薬物療法は、治療の選択肢を広げる可能性がある。検出力が低く、質的に低い試験では、経口ステロイドによる短期的効果が発見されている。我々は、経口ステロイドの短期投与が難治性滲出性中耳炎や難聴の小児において十分な聴力を取り戻せるかどうかについて調査を行った。

【方法】 この個別の二重盲検プラセボ対照無作為化試験において、少なくとも 3 ヶ月間滲出性中耳炎に起因する症状を呈し両側性難聴が確認された 2~8 歳の小児を、イングランドおよびウェールズの耳鼻咽喉科 (ENT) ・小児聴覚科・耳鼻科外来部門 20 施設から募集した。参加者を 1 対 1 の割合で無作為に、場所および小児の年齢で層別化されたコンピュータ処理したランダム置換ブロックサイズを用いて、プレドニゾン (経口ステロイド) またはプラセボに割り付けた。主要評価項目は、5 週目時点の聴力検査で確認された容認できる聴力とした。すべての分析は包括解析で行われた。この試験は、ISRCTN Registry、ナンバー ISRCTN49798431 に登録される。

【結果】 2014 年 3 月 20 日から 2016 年 4 月 5 日までに、1018 人の小児がスクリーニングされ、うち 389 人が無作為化された。200 人が経口ステロイド、189 人がプラセボに割り付けられた。経口ステロイド群 183 人・プラセボ群の 180 人において 5 週目時点の聴力を評価した。容認できる聴力は、経口ステロイド群 73 人 (40%)、プラセボ群 59 人 (33%) で認められた (絶対差 7% [95%CI -3-17]、治療必要数 14 ; 補正後オッズ比 1.36 [95%CI 0.88-2.11] ; p=0.16)。両群間で有害事象または QOL 指標におけるどのような有意差も認められなかった。

【考察】 難聴および起因する症状が少なくとも 3 か月間確認された小児の滲出性中耳炎は、自然治癒率が高い。経口プレドニゾンの短期投与は、2~8 歳の持続的滲出性中耳炎の小児の多くにとっては有効な治療法ではないが、忍容性は高い。小児 14 人のうち 1 人は聴力が改善するかもしれないが、QOL は改善されなかった。このエビデンスが、経過観察および他の介入についての議論を立証するだろう。

(392 ; 557-68 : Nick A Francis et al : AUGUST 18,2018)

## ◆◆多剤耐性結核における治療成功事例の相互関連 :

### 個々の患者データのメタ解析◆◆

【背景】 多剤耐性結核の治療転帰は乏しいままである。我々は、多剤耐性結核患者において、薬物療法での治療成功例と死亡例の関連と最適薬剤数・治療期間を予測するために調査を行った。

【方法】 この個々の患者データのメタ解析において、我々は 2009 年 1 月 1 日から 2016 年 4 月 30 日までに発表された、解析に適している可能性のある観察研究・実証研究を確認するため、MEDLINE、Embase、Cochrane Library を検索した。我々はまた、2009 年以後に発表された多剤耐性結核菌の治療の全ての系統的レビューからの参照リストも調査した。少なくとも 18 歳より上の成人を含むコホートにおいて行われ、治療転帰（治療完了[成功]・失敗・または再発）の最後まで含んだ独自の結果を報告した研究を適格とした。我々は、治験責任医師から提供された、臨床の特徴・治療内容・転帰について評価している適格試験からの匿名化された個々の患者データを使用した。傾向スコアが適合した一般化混合効果ロジスティックまたは線形回帰を用いて、薬剤数・治療期間だけでなく治療中の成功例・死亡例や多剤耐性結核の治療に現在用いられている特定の薬剤に対する補正したオッズ比やリスク差を計算した。

【結果】 25 か国の 50 の試験から得られた 12030 人の患者のうち、7346 人(61%)は治療成功し、1017 人(8%)は失敗もしくは再発し、1729 人(14%)は死亡した。治療失敗や再発と比較して、成功例はリネゾリド(調整リスク差 0.15、95%CI 0.11~0.18)、レボフロキサシン(0.15、0.13~0.18)、カルバペネム類(0.14、0.06~0.21)、モキシフロキサシン(0.11、0.08~0.14)、ベダキリン(0.10、0.05~0.14)、そしてクロファジミン(0.06、0.01~0.10)の使用と正の関連を示した。死亡率の減少とリネゾリド(-0.20、-0.23~-0.16)、レボフロキサシン(-0.06、-0.09~-0.04)、モキシフロキサシン(-0.07、-0.10~-0.04)、ベダキリン(-0.14、-0.19~-0.10)の使用の間には有意な関連があった。注射剤を使用しないレジメンと比較して、アミカシンは若干有効性がみられたが、カナマイシンとカプレオマイシンは悪い転帰と関連があった。残りの薬剤は、転帰の改善との関連はわずかか全くなかった。ほとんどの薬剤で、in-vitro で耐性があったにもかかわらず使用された場合、治療転帰は有意に悪化した。有効な薬剤の最適使用数は、初期段階では 5 種類、維持期では 4 種類のように思われた。これらの調整した解析において、 $I^2$ 解析シミュレーションに基づく異質性(バラツキ)は、薬物の数および期間の分析では比較的低いにも関わらず、特定の薬剤の推定値の半分で高かった。

【考察】 これらのデータの観察からの特徴により推測は制限されるが、多剤耐性結核の治療において、リネゾリド、最近開発されたフルオロキノロン、ベダキリン、クロファジミン、そしてカルバペネムの使用により治療結果が有意に改善した。これらの知見は、この疾患の治療におけるこれらの薬剤の最適な組み合わせと治療期間を確認するための試験の必要性を強調している。

(392 ; 821-34 : Nafees Ahmad et al : SEPTEMBER 18,2018)

※文章中に出てきた薬剤のうち、国内で発売されている成分の商品名は以下の通り

リネゾリド：「ザイボックス」（ファイザー）

レボフロキサシン：「クラビット」

モキシフロキサシン：「アベロックス」（バイエル）

ベダキリン：「サチュロ」（ヤンセン）

クロファミジン：「ランプレン」（サンド）

アミカシン：「アミカシン」（日医工）

カナマイシン：「カナマイシン」（明治製菓）

<p>医薬ニュース No. 339 2019.1          ※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          &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： 村上光代 別宮豪          山本加奈          編集責任者：香西真由美 発行責任者：松田泰幸</p>
---	--