

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2013. 8 No.274

◆未治療のC型肝炎ウイルス遺伝子型1型患者における

ソホスブビルとペグIFN α -2aおよびリバビリンの併用◆

【背景】 ウリジンスクレオチドアナログ製剤のソホスブビル(sofosbuvir)は、C型肝炎ウイルス(HCV)のNS5Bポリメラーゼ選択的阻害薬である。我々は、肝硬変のない未治療のHCV患者に対するソホスブビルとペグインターフェロン α -2aおよびリバビリンの併用療法の安全性と有効性を評価した。

【方法】 このオープンラベル無作為化第II相試験では、2011年3月23日から2011年9月21日までの期間、アメリカとプエルトリコの42施設から患者を募集した。18歳以上で、以前にHCV感染に対する治療を受けていない、慢性C型肝炎ウイルス(遺伝子型1、4、5、または6型)感染患者を好適対象とした。コンピュータ作成の無作為化配列を用い、HCV遺伝子型1型の患者を3つのコホートのうち1つ(A:B:C=1:2:3)へと無作為に割り付け、IL28B(CC vs 非CC対立遺伝子)およびHCV RNA(<800000IU/ml vs \geq 800000IU/ml)により階層化した。患者は、ソホスブビルを400mg+ペグインターフェロンとリバビリンの12週間治療(コホートA)または24週間治療(コホートB)、あるいはソホスブビル+ペグインターフェロンとリバビリンの12週間治療後に、ソホスブビル単独療法もしくはソホスブビル+リバビル併用投与のいずれかを12週間追加(コホートC)投与された。他の適格遺伝子型患者はすべてコホートBに登録された。主要有効性評価項目は治療24週後の持続的ウイルス陰性化(sustained virological response: SVR24)とし、包括解析で行った。この試験はClinicalTrials.gov、ナンバーNCT01329978に登録されている。

【結果】 HCV遺伝子型1型の患者316名が登録され、その内訳はコホートAが52名、コホートBが109名、そしてコホートCは155名であった。コホートBには、HCV遺伝子型4型の患者11名と6型の患者5名も割り当てられた(5型の患者はなし)。HCV遺伝子型1型患者においてSVR24を達成した患者数は、コホートAが46名(89%、95%CI 77-96)、コホートBが97名(89%、82-94)、そしてコホートCでは135名(87%、81-92)であった。コホートB($p=0.94$)またはコホートC($p=0.78$)と比較して、コホートAのSVR24を達成した患者割合に差は認められなかった。遺伝子型4型の患者11名のうち9名(82%)と遺伝子型6型の5名全員がSVR24を達成した。患者7名(全員が遺伝子型1型)は、それぞれの治療終了後に再発した。試験薬の投与中止に至った最も頻度の高い有害事象は貧血と好中球減少症で、ペグインターフェロンやリバビル治療に関連するものであった。コホートA患者3名(6%)、コホートB患者18名(14%)、およびコホートC患者3名(2%)は、有害事象のため治療中止となった。

【考察】 我々の知見は、ソホスブビルは十分な忍容性があり、12週を超える治療延長による付加的な有益性が見られないことを示しているが、第III相試験で立証する必要がある。これらの結果は、

肝硬変患者を含む慢性 HCV 遺伝子型 1 型感染患者のより大きな集団において、ソホスブビル 12 週間レジメンのさらなる評価を支持している。

(381 ; 2100-07 : Kris V.Kowdley et al : JUNE 15,2013)

◆◆最近発症の I 型糖尿病における

インターロイキン-1 拮抗作用◆◆

【背景】 先天性免疫は I 型糖尿病のような自己免疫疾患の発症に寄与しているが、そのカギとなる先天性免疫メディエーターであるインターロイキン-1 阻害の無作為化比較対照試験は今日まで実施されていない。我々は、ヒト抗インターロイキン-1 モノクローナル抗体であるカナキヌマブ (canakinumab) またはヒトインターロイキン-1 受容体阻害剤であるアナキンラ (anakinra) が、最近発症した I 型糖尿病における β 細胞の機能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、最近発症した I 型糖尿病で混合食負荷試験 (mixed meal tolerance test) 刺激による C ペプチドが少なくとも 0.2 nM の 2 つの患者群における 2 つの無作為化プラセボ対照試験を行った。カナキヌマブ試験の患者は 6~45 歳で、アナキンラ試験の患者は 18~35 歳だった。カナキヌマブ試験の患者はアメリカとカナダの 12 施設で登録され、アナキンラ試験の患者はヨーロッパ各地の 14 施設で登録された。参加者はコンピュータによるブロック別無作為化により、2mg/kg (最大量 300mg) のカナキヌマブもしくはプラセボを月 1 回ずつ 12 ヶ月間、あるいは 100mg のアナキンラもしくはプラセボを毎日 9 ヶ月間、いずれかを皮下注射される群へと無作為に振り分けられた。参加者と介護職員は治療割り当てを隠されていた。主要エンドポイントは、12 ヶ月 (カナキヌマブ試験) および 9 ヶ月 (アナキンラ試験) 時点におけるベースライン値で調整後の混合食負荷試験での C ペプチド反応曲線下 2 h 面積とした。分析は包括解析とした。これらの試験は、ClinicalTrials.gov、ナンバー NCT00947427 と NCT00711503、および EudraCT ナンバー 2007-007146-34 に登録されている。

【結果】 患者は、カナキヌマブ試験には 2010 年 11 月 12 日~2011 年 4 月 11 日の間、アナキンラ試験には 2009 年 1 月 26 日~2011 年 5 月 25 日の間に登録された。患者 69 名がカナキヌマブ (n=47) またはプラセボ (n=22) を月 1 回 12 ヶ月間投与される群へと無作為に割り当てられ、69 名がアナキンラ (n=35) またはプラセボ (n=34) を毎日 9 ヶ月間投与される群へと無作為に割り当てられた。中間解析は実施されなかった。カナキヌマブ試験のカナキヌマブ治療患者 45 名とプラセボ患者 21 名、そしてアナキンラ試験のアナキンラ治療患者 25 名とプラセボ患者 26 名が一次解析に含まれた。C ペプチド曲線下面積の差異は、12 ヶ月時点のカナキヌマブ群とプラセボ群で 0.01nmol/L (95%CI -0.11 to 0.14 ; p=0.86)、9 ヶ月時点のアナキンラ群とプラセボ群で 0.02nmol/L (-0.09 to 0.15 ; p=0.71) だった。カナキヌマブ試験において、有害事象の数と重症度にグループ間で差はみられなかった。アナキンラ試験において、アナキンラ群患者はプラセボ群よりも有意に有害事象のグレードが高く (p=0.018)、主としてアナキンラ群で注射部位反応の数が多いためであった。

【考察】 カナキヌマブとアナキンラは、最近発症した I 型糖尿病における単独免疫調節薬剤として、安全ではあるが有効ではなかった。インターロイキン-1 阻害は、臓器特異的的自己免疫疾患において適応免疫を標的とする治療との組み合わせでより効果的かもしれない。

(381 ; 1905-15 : Antoinette Moran et al : JUNE 1,2013)

◆1990年～2010年の中国におけるアルツハイマー病と

◆その他の認知症の疫学：系統的レビューと分析◆

【背景】 中国は、非伝染性疾患の負担増大抑制への課題にますます直面している。我々は、1990年から2010年までの中国におけるアルツハイマー病とその他のタイプの認知症の疫学について、疾患の負担予測を改善するため、時代的傾向を分析するため、および中国の急速な高齢化に関連した保健政策の決定に情報を提供するために評価した。

【方法】 我々の系統的レビューでは、1990年から2010年の間に中国語と英語で発表された中国におけるアルツハイマー病または認知症の報告を調査した。我々は、China National Knowledge Infrastructure、Wanfang、およびPubMedのデータベースを検索した。2名の治験責任医師が独立してアルツハイマー病と認知症の症例定義を評価し、国際的に認められた症例定義を用いていない研究は除外した。また、数値予測のないレビュー、見解、研究や、中国本土で行われていない研究も除外した。1990年、2000年、および2010年の中国における認知症とそのサブタイプの有病率(9つの年齢群)、発症率、標準化死亡比を推定(評価)するため、ポアソン回帰と国連人口統計データを用いた。

【結果】 我々の検索で12642の報告が選出され、そのうちの89報告が試験対象の基準に合致していた(75は有病率、13は発症率、また9報告は死亡率を評価)。全体で、対象とされた研究に参加者340247名が含まれ、そのうち6357例はアルツハイマー病と報告されていた。254367名はその他のタイプの認知症について評価され、そのうち3543例は血管性認知症、前頭側頭型認知症、あるいはレビー小体型認知症であった。1990年における全タイプの認知症の有病率は、65-69歳で1.8%(95%CI 0.0-44.4)、また95-99歳では42.1%(0.0-88.9)だった。2010年の有病率は、65-69歳で2.6%(0.0-28.2)、また95-99歳では60.5%(39.7-81.3)だった。中国における認知症の患者数は、1990年で368万人(95%CI 222-514万人)、2000年で562万人(442-682万人)、および2010年では919万人(592-1248万人)だった。同期間のアルツハイマー病の患者数は、1990年で193万人(115-271万人)、2000年で371万人(284-458万人)、および2010年では569万人(385-753万人)だった。認知症の発症率は9.87例/1000人・年、アルツハイマー病の発症率は6.25例/1000人・年、血管性認知症の発症率は2.42例/1000人・年、またその他の稀なタイプの認知症の発症率は0.46例/1000人・年だった。我々は、3-7年にわたって追跡調査された認知症患者1032名と健常コントロール20157名から死亡率データを得た。標準化死亡比の中央値は1.94:1(IQR 1.74-2.45)だった。

【考察】 我々の分析は、以前の小さいデータセットに基づく認知症負担の推測値が中国における認知症の社会的負担を過小評価しているかもしれないことを示唆している。認知症による負担は、international health communityにより一般に予測されるものよりも早いペースで増大していると思われる。迅速で有効な政府の対応が、低所得および中所得国における認知症に対処するためには必要である。

(381; 2016-23: Kit Yee Chan et al: JUNE 8, 2013)

◆生鮮市場の家禽から新型鳥インフルエンザ A 型/H7N9 の

ヒトへの感染：臨床分析とウイルスのゲノム特性◆

【背景】 2013年2月に中国東部に出現した鳥インフルエンザ A 型/H7N9 のヒトへの感染は、家禽への曝露と関連している。我々はインフルエンザ A 型/H7N9 ウイルスに感染した患者の臨床的および微生物学的特徴を報告し、中国浙江省の市場家禽に感染したウイルスのゲノムとヒトに感染したウイルスゲノムの特徴を比較した。

【方法】 2013年3月7日から4月8日の間、新たに呼吸器症状を発症し、原因不明の X 線浸潤影があり、また検査により H7N9 ウイルス感染と確認された入院患者を調査対象とした。我々は、病歴と、血液学的、生化学的、放射線学的および微生物学的な調査結果を記録した。咽喉部や痰のサンプルを採取し、M、H7、および N9 遺伝子を検出するために RT-PCR を用いて、イヌ腎臓尿管上皮細胞由来の細胞株(Madin-Darby canine kidney cells)上で培養した。我々は共感染を検査し、6つのサイトカインとケモカインの血清中濃度をモニターした。疫学的に関連のある生鮮市場の 86羽から排泄腔スワブサンプルを採取し、サンプルを孵化鶏卵に接種した。我々は RT-PCR 塩基配列決定法により同定し、サブタイプを分離した。RNA 抽出、相補的 DNA 合成、および PCR 配列決定は、1人のヒトと1羽の鶏の分離株に対して行った。患者と鶏の分離株におけるウイルスの8つの遺伝子断片を特徴付けて系統発生的に分析し、H、N、PB2 および NS 遺伝子の系統樹を作成した。

【結果】 我々は患者4名(平均年齢 56歳)を特定し、これらの患者全員が発症3-8日前に家禽と接触していた。彼らは発熱と急速に進行する肺炎を示し、抗生物質治療に反応しなかった。患者は疾患の進行により、白血球減少症やリンパ球減少症、肝機能または腎機能障害、血清サイトカインやケモカイン濃度の大幅な上昇、そして播種性血管内凝固症候群(DIC)がみられた。2名の患者が死亡した。痰サンプルは、喉スワブサンプルよりも H7N9 ウイルスの陽性反応を示す可能性が高かった。患者からのウイルス分離株は、疫学的に関連のある市場の鶏からの分離株と密接に類似していた。すべてのウイルス遺伝子断片は鳥由来であった。ウイルス分離株の H7 は浙江省のアヒルからの H7N3 ウイルスに最も類似していたのに対し、N9 は韓国の野鳥からの H7N9 ウイルスに最も類似していた。我々は、ヒトに感染したウイルスの H7 における Gln226Leu と Gly186Val 置換(α -2,6-結合シアル酸受容体に対する親和性の増加に関連)と PB2 Asp701Asn 変異(哺乳類の適応に関連)を認めた。アダマンタン(adamantane : アマンタジンは誘導体の1つ)耐性に関連する Ser31Asn 変異が、ウイルス M2 で認められた。

【考察】 この新型再集合体 H7N9 ウイルスの家禽からヒトへの異種間伝染は、ヒトにおける重症肺炎や多臓器不全と関連している。ウイルス進化のモニタリングと疾病発症機序の更なる研究は、疾病管理、流行抑制、そしてパンデミックへの備えを改善させるであろう。

(381 ; 1916-25 : Yu Chen et al : JUNE 1,2013)

<p>医薬ニュース No. 274 2013.8 ※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 松田泰幸 村上光代 梅村由貴 別宮豪 編集責任者：佐伯久登 発行責任者：平野啓三</p>
--	--