

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2014. 4 No.282

## ◆パーキンソン病で精神症状がある患者に対する

## ピマバンセリン：無作為化プラセボ対照第Ⅲ相試験◆

【背景】 パーキンソン病による幻覚や妄想を含む精神症状は、パーキンソン病患者においてしばしばみられて衰弱の要因となる。我々は、これらの患者に対して、選択的セロトニン 5-HT<sub>2A</sub> 受容体逆作動薬であるピマバンセリン(pimavanserin)の安全性と有効性について評価することを目的とした。

【方法】 6週間にわたる無作為化二重盲検プラセボ対照試験では、精神症状を伴うパーキンソン病の成人(40歳以上)を登録した。試験中の抗精神病薬の投与は許可されなかったが、抗パーキンソン病薬での管理または脳深部電気刺激法は許可された。適格患者はプラセボ反応を制限するため2週間の非薬理的導入相へと入り、その後ピマバンセリン1日 40mg またはプラセボのいずれかを投与する群へと(1:1の割合)無作為に割りつけられた。主要アウトカムは抗精神病性の有益性とし、パーキンソン病における陽性症状評価尺度(SAPS-PD)を用いて、試験薬を少なくとも1回は服用し、ベースライン時およびフォローアップ期間中に少なくとも1回は SAPS の評価を受けたすべての患者を独立した評価者が一元的に行った。少なくとも1回は試験薬を服用したすべての患者において、安全性と忍容性の評価を行った。この試験は ClinicalTrials.gov、ナンバーNCT01174004 に登録されている。

【結果】 2010年8月11日から2012年8月29日までの間に、199名の患者を無作為に治療群へと割りつけた。プラセボ群90名、ピマバンセリン群95名が一次解析に含まれ、SAPS-PDスコアの減少はプラセボ群の-2.73と比較して、ピマバンセリン群で-5.79(差異 -3.06、95%CI -4.91 to -1.20 ; p=0.001 ; Cohen's *d* 0.50)となった。ピマバンセリン群患者の10名が有害事象(4名は試験薬開始後10日以内に生じた精神病性障害または幻覚が原因)のため試験中断したのと比較して、プラセボ群では2名であった。総体的には、重要な安全上の懸念または運動機能の悪化はなく、ピマバンセリンは良好な忍容性を示した。

【考察】 ピマバンセリンは、他にあまり治療選択肢のないパーキンソン病による精神症状のある患者に対して有益かもしれない。プラセボ反応を管理するためにこの試験で用いられた試験デザインは、神経精神病における他の試験でも適用可能であろう。

(383 ; 533-40 : Jeffrey Cummings et al : FEBRUARY 8,2014)

## ◆◆浸潤子宮頸がん予防のための

### HPVベースのスクリーニングの有効性◆◆

【背景】 4つの無作為化試験において、子宮頸がんのヒトパピローマウイルス(HPV)ベースのスクリーニングが細胞学ベースの子宮頸部スクリーニングと比較され、どの試験においてもがんの前駆細胞がエンドポイントとされた。しかしながら直接推定値は、定期的なスクリーニングを受けた女性の浸潤がん予防のための HPV ベース vs 細胞学ベースのスクリーニングの相対的有効性、この相対的有効性の修飾因子(例えば年齢)、および予防期間を欠いている。我々はこれらのアウトカムを研究するために4つの無作為化試験を追跡調査した。

【方法】 スウェーデン(Swedescreeen)、オランダ(POBASCAM)、イギリス(ARTISTIC)、およびイタリア(NTCC)において、20-64歳の女性176464人が HPV ベース(実験群)あるいは細胞学ベース(コントロール群)スクリーニングへと無作為に割り当てられた。我々は、これらの女性を中央値 6.5 年にわたり追跡調査(1214415 人・年)し、マスクされた組織学的標本の見直しや各報告から、スクリーニング、病理学、およびがん登録を関連させることにより 107 の浸潤子宮頸がんを同定した。累積および試験ごとに調整された率比(実験群 vs コントロール群)は、浸潤子宮頸がんの発生率を算出した。

【結果】 募集から追跡調査終了までの全ての女性における浸潤子宮頸がんの率比(rate ratio)は 0.60(95%CI 0.40-0.89)で、各試験間に不均質は無かった( $p=0.52$ )。浸潤子宮頸がんの検出は、追跡調査の最初の 2.5 年間はどちらのスクリーニング手法も同様だった(0.79、0.46-1.36)が、その後は実験群の方が有意に低かった(0.45、0.25-0.81)。エントリー時にスクリーニングテスト陰性の女性において、率比は 0.30(0.15-0.60)だった。エントリー時テスト陰性の女性における浸潤子宮頸がんの累積発生率は、実験群が 3.5 年と 5.5 年の時点でそれぞれ  $4.6/10^5(1.1-12.1)$  と  $8.7/10^5(3.3-18.6)$  で、コントロール群はそれぞれ  $15.4/10^5(7.9-27.0)$  と  $36.0/10^5(23.2-53.5)$  であった。がんのステージによる率比の違いはなかったが、扁平上皮がん(0.78、0.49-1.25)よりも腺がん(0.31、0.14-0.69)の方が低かった。30-34歳の女性において率比が最も低かった(0.36、0.14-0.94)。

【考察】 HPV ベースのスクリーニングは細胞学スクリーニングに比べて、浸潤子宮頸がんに対して 60-70%増の防御をもたらす。大規模無作為化試験のデータは、30歳からの HPV ベースのスクリーニング開始と、スクリーニング間隔を少なくとも5年に延長することを支持している。

(383; 524-32 : Guglielmo Ronco et al : FEBRUARY 8,2014)

## ◆アダリムマブとMTX併用またはMTX単剤を用いる

### 低疾患活動性状態で安定達成を基にしたRA治療の調整◆

【背景】 生物学的製剤は関節リウマチの良好なコントロールをもたらすが、生物学的製剤+メトトレキサート(methotrexate : MTX)併用またはメトトレキサート単剤での低疾患活動性の達成における長期有益性ははっきりしていない。The OPTIMA 試験は、アダリムマブ(adalimumab : Ad)+メトトレキサート併用またはメトトレキサート単剤療法により安定した低疾患活動性を達成した(あるいはしなかった)早期関節リウマチ患者において、異なる治療の調整戦略を評価した。

【方法】 この試験は世界中の161施設で行われた。メトトレキサート未投与で初期の(<罹病期間1年)関節リウマチ患者は、(双方向音声応答システムにより、1:1の割合、ブロックサイズ4)アダ

リムマブ(40mgを隔週)+メトトレキサート(7.5mg/週で開始、1-2週毎に2.5mgずつ増量して8週目で最大1週間投与量20mg)併用群またはプラセボ+メトトレキサート併用群のいずれかへと無作為に割り当て、26週間投与した(第1期間)。アダリムマブ+メトトレキサート併用群患者のうち第1期間を終えて安定した低疾患活動性目標を達成(22週と26週時点で28-joint disease activity score with C-reactive protein[DAS28]<3.2)した者は、アダリムマブを継続もしくは中止する群へと無作為に振り分け、さらに52週間投与を継続した(第2期間)。メトトレキサート単独で目標を達成した患者は、メトトレキサート単剤療法を継続した。治療反応が不十分な患者は、アダリムマブ+メトトレキサート併用へと変更した。すべての患者と調査者は、第1期間での治療の割り当てをマスクされた。第2期間では、治療目標を達成した患者の治療再振り分けは患者と調査者ともにマスクされていたが、治療目標を達成出来なかった患者では最初の割り当てはマスクされたままだったが、その後の治療割り当ては承知していた。主要エンドポイントは、78週時点のDAS28が3.2未満であることおよびX線撮影でベースラインから78週まで進行がみられないことの複合評価基準とし、アダリムマブ継続とメトトレキサート単剤とを比較した。有害事象は第2期間を通してモニターされた。この試験はClinicalTrials.gov、ナンバーNCT00420927に登録されている。

【結果】 研究は、2006年12月28日から2010年8月3日の間で行われた。1636名の患者が評価され、1032名が第1期間で無作為に割り当てられた(515名はアダリムマブ+メトトレキサート併用；517名がプラセボ+メトトレキサート)。アダリムマブ+メトトレキサート併用群の466名が第1期間を完了し、207名が安定した低疾患活動性目標を達成し、彼らのうち105名が無作為にアダリムマブを継続とされた。プラセボ+メトトレキサート併用群では460名が第1期間を完了し、112名が安定した低疾患活動性目標を達成してメトトレキサート単剤療法を継続した。アダリムマブ継続患者群105名のうち73名(70%)とメトトレキサート単剤療法群112名のうち61名(54%)が78週時点で主要エンドポイントに到達した(平均差異15%[95%CI 2-28%]、p=0.0225)。アダリムマブ+メトトレキサート併用群で安定した低疾患活動性目標を達成してアダリムマブを中止した患者のほとんどが、良い治療反応を維持していた。全体として、第2期間中に患者926名のうち706名に有害事象がみられ、そのうち82名は重篤であると考えられたが、有害事象の分布は両群間で差がなかった。

【考察】 安定した低疾患活動性を目標とした治療は、アダリムマブ継続群とメトトレキサート単剤療法群のどちらも臨床的、機能的、また構造的アウトカムの改善をもたらした。しかしながら、最初にメトトレキサート単剤療法を受けた患者と比較して、最初からアダリムマブ+メトトレキサート併用した患者の方が低疾患活動性目標を達成した割合は大きかった。最初にアダリムマブ+メトトレキサートを併用して治療に反応した患者において、アダリムマブの継続もしくは中止に関わらずアウトカムはほぼ同じであった。

(383 ; 321-32 : Josef S.Smolen et al : JANUARY 25,2014)

※アダリムマブは「ヒュミラ」の商品名でアッヴィ、エーザイから発売されている。

## ◆1990年-2010年における脳卒中の世界的・地域的負担：

### the Global Burden of Disease Study 2010からの知見◆

【背景】 脳卒中は世界中の死因の第2位であるが、発症率・有病率・死亡率・身体障害および疫学的傾向について総合的に比較する評価はほとんどの地域で行われていない。我々は、1990年～2010年における脳卒中の世界的・地域的負担を評価するため、the Global Burden of Diseases,

Injuries, and Risk Factors Study 2010(GBD 2010)からのデータを用いた。

【方法】 我々は、1990年～2010年の間に発表された関連研究を確認するため、1990年～2012年までのMedline、Embase、LILACS、Scopus、PubMed、Science Direct、Global Health Database、the WHO library、およびWHOの地域データベースを検索した。我々は、1990年・2005年・2010年における年齢群(75歳未満・75歳以上・全体)や国の所得レベル(高所得・低所得・中所得)ごとの脳卒中発症率・有病率・死亡率・そして失われた障害補正生存年数(DALYs)を地域的・国別で評価計算するために、発症率・有病率・死亡率間の疾患特異的・事前指定相関をもとに the GBD 2010分析法(DisMod-MR)を適用した。

【結果】 我々は、119の研究(58は高所得国から、61は低所得と中所得国から)を対象に含めた。1990年から2010年までで、年齢調整後の脳卒中発症率は、高所得国で12%(95%CI 6-17)有意に減少し、低所得・中所得国では有意ではないものの12%(-3 to 22)増加していた。死亡率は、高所得国(37%、31-41)、低・中所得国(20%、15-30)どちらも有意に減少した。2010年において、初めて脳卒中を発症した絶対数(1690万人)、脳卒中からの生存者(3300万人)、脳卒中関連死(590万人)、そしてDALYsの喪失(1億200万)は高く、1990年と比べて有意に増加しており(それぞれ68%、84%、26%、および12%の増加)、そのほとんどは低・中所得国においてであった(脳卒中発症率の68.6%、脳卒中有病率の52.5%、脳卒中死の70.9%、DALYs喪失の77.7%)。2010年における小児(20歳未満)と若年および中年成人(20～64歳)の脳卒中は520万人(31%)で、そのうち低・中所得国の小児と若年および中年成人がそれぞれ約74000人(89%)と400万人(78%)を占めていた。加えて、GBD研究における地域と国々の間で、脳卒中による負担に3～10倍の地理的な有意差がみられた。新たな脳卒中の62%以上、脳卒中有病者の69.8%、脳卒中による死亡の45.5%、および脳卒中によるDALYs喪失の71.7%が、75歳未満の者であった。

【考察】 過去20年における年齢調整後の脳卒中死亡率は世界的には減少しているが、1年毎の脳卒中有病者、脳卒中からの生存者、関連死の絶対数、そして脳卒中の世界全体での負担(DALYs喪失)は大きく、また増加している。脳卒中の決定因子や世界的な負担の理解を深めるため、また所得レベルの異なる国間での脳卒中負担の傾向における差異や変化の原因を立証するため、さらなる研究が必要とされている。

(383 ; 245-55 : Valery L.Feigin et al : JANUARY 18,2014)

<p>医薬ニュース No. 282 2014.4          ※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 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>
---	--