

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2014. 11 No.289

◆◆インフルエンザワクチン投与のための

無針ジェット注射：無作為化非劣性試験◆◆

【背景】 ジェット注射のような無針技術によるワクチン投与は、注射(先端)恐怖症の問題や針による損傷リスクを回避するものとして注射針やシリンジの代替となるかもしれない。我々は針とシリンジを用いた場合と比較して、無針ジェット注射器による 3 価インフルエンザワクチン投与の免疫原性と安全性を評価することを目的とした。

【方法】 この無作為化比較器(comparator)対照試験のため我々は、コロラド大学(the University of Colorado)保健システムの 4 つの従業員診療所うち 1 つを訪れた健康な成人(18-64 歳)を施設ごとに階層化して、無針ジェット注射器(Stratis ; PharmaJet, Golden, CO, USA)あるいは注射針とシリンジのどちらかを用いて 3 価不活化インフルエンザワクチン Afluria を筋肉内へ 1 回投与する群へと無作為に 1 : 1 の割合で振り分けた。無作為化はブロックサイズ 100 でコンピュータによる無作為化システムを用いて行われた。この試験の特性ゆえに、参加者のマスクングは不可能であった。免疫原性は、ワクチンに含まれる 3 つのウイルス株に対する血清中の血球凝集抑制抗体価の測定により評価された。我々は 3 つのウイルス株特異的幾何平均抗体価比率(geometric mean titre ratio)と 3 つの株特異的血清変換率(seroconversion rate)の絶対差を、6 つの複数主要エンドポイント(coprimary endpoints)に含めた。それぞれ 3 つの株特異的幾何平均抗体価比率の 95%CI 上限が 1.5 かそれ以下で、かつ 3 つの株特異的血清変換率差の 95%CI 上限が 10%未満であれば、ジェット注射器群の免疫反応は注射針とシリンジ群の免疫反応に対して非劣性とみなされた。我々は、群間比較のために t 検定を行った。この試験は ClinicalTrials.gov、ナンバー NCT01688921 として登録されている。

【結果】 北半球の 2012 年から 2013 年のインフルエンザシーズンの間、我々は 1250 名の参加者を無針ジェット注射器によってワクチン接種する群(627 名)あるいは注射針とシリンジによりワクチン接種する群(623 名)のいずれかへと割り当てた。ITT 免疫原性集団には 2 つの血清サンプルを採取したすべての参加者(ジェット注射器群 575 名、注射針とシリンジ群 574 名)が含まれた。無針ジェット注射器によって投与された Afluria に対する免疫反応は、6 つの複数主要エンドポイント全てにおいて非劣性の基準を満たしていた。ジェット注射器群は A/H1N1、A/H3N2 と B 株に対する幾何平均抗体価の非劣性基準を満たしていた(幾何平均抗体価の 95%CI 上限はそれぞれ A/H1N1 株 1.10、A/H3N2 株 1.17、および B 株 1.04)。ジェット注射器群は A/H1N1、A/H3N2 と B 株の血清変換率の非劣性基準を満たしていた(血清変換率差の 95%CI 上限はそれぞれ A/H1N1 株 6.0%、A/H3N2 株 7.0%、および B 株 5.7%)。我々は参加者 3 名において重篤な有害事象を記録したが、それらのどれも試験に関連したものではなかった。

【考察】 ジェット注射デバイスにより接種されたインフルエンザワクチンに対する免疫反応は、注

射針とシリンジにより接種されたインフルエンザワクチンの免疫反応に対して非劣性であった。デバイスは臨床的に許容できる安全性プロファイルを有するが、注射針とシリンジを使用するよりも高頻度の注射部位における局所反応と関連があった。無針ジェット注射デバイス Stratis は、3価インフルエンザワクチン Afluria 投与の代替手法として使用可能である。

(384 ; 674-81 : Linda McAllister et al : AUGUST 23,2014)

◆白金ベース治療で進行した後の stage 4 非小細胞肺癌

二次治療での ramucirumab+DTX vs プラセボ+DTX (REVEL) ◆

【背景】 ラムシルマブ(ramucirumab)は VEGFR-2 の細胞外領域を標的とするヒト IgG1 モノクローナル抗体である。我々は、白金製剤を含む治療後のステージ4 非小細胞肺癌(NSCLC : non-small-cell-lung cancer)患者のセカンドライン治療として、ドセタキセル(docetaxel : DTX)+ラムシルマブまたはドセタキセル+プラセボ治療の効果や安全性を評価することを目的とした。

【方法】 この多施設二重盲検ランダム化第三相試験(REVEL)において、白金製剤を含む化学療法レジメンによる一次治療中または終了後に進行した扁平上皮癌または非扁平上皮癌の NSCLC 患者を登録した。患者は性別や地域、パフォーマンスステータス(PS)、以前の維持療法の有無で層別化され、1 サイクル 21 日間の第 1 日にドセタキセル 75mg/m²+ラムシルマブ 10mg/kg を投与する群またはドセタキセル+プラセボ投与群のいずれかへと 1 : 1 の割合で中央対話型音声応答システムにより無作為に割り当てられ、病気の進行、許容できない毒性、中断、あるいは死亡するまで継続された。主要エンドポイントは治療振り分けされた全患者における総生存期間とした。我々は投与された治療ごとに有害事象を評価した。この研究は ClinicalTrials.gov、ナンバーNCT01168973 に登録されている。

【結果】 2010 年 12 月 3 日から 2013 年 1 月 24 日まで、我々は 1825 名の患者をスクリーニングし、1253 名の患者を無作為に治療へと割り当てた。全生存期間の中央値は 628 名のラムシルマブ+ドセタキセル群で 10.5 ヶ月(IQR 5.1–21.2)、625 名のプラセボ+ドセタキセル群で 9.1 ヶ月(4.2–18.0)であった(ハザード比 0.86、95%CI 0.75–0.98 ; p=0.023)。無増悪生存期間の中央値はラムシルマブ群で 4.5 ヶ月(IQR 2.3–8.3)に対し、コントロール群は 3.0 ヶ月(1.4–6.9)であった(0.76、0.68–0.86 ; p<0.0001)。我々は、627 名のラムシルマブ安全性評価母集団のうち 613 名(98%)と 618 名のコントロール安全性評価母集団のうち 594 名(95%)で治療による有害事象を認めた。最も多くみられたグレード3以上の有害事象は、好中球減少症(ラムシルマブ群 306 名[49%] vs コントロール群 246 名[40%])、発熱性好中球減少症(ラムシルマブ群 100 名[16%] vs コントロール群 62 名[10%])、疲労感(ラムシルマブ群 88 名[14%] vs コントロール群 65 名[10%])、白血球減少症(ラムシルマブ群 86 名[14%] vs コントロール群 77 名[12%])、および高血圧症(ラムシルマブ群 35 名[6%] vs コントロール群 13 名[2%])であった。有害事象による死亡数(ラムシルマブ群 31 名[5%] vs コントロール群 35 名[6%])とグレード3以上の肺出血(ラムシルマブ群 8 名[1%] vs コントロール群 8 名[1%])は両群で差はなかった。毒性は、適切な投与量の減量と支持療法により対処可能であった。

【考察】 ラムシルマブ+ドセタキセル併用療法は、ステージ4の NSCLC 患者のセカンドライン治療として生存期間を改善する。

(384 ; 665-73 : Edward B.Garon et al : AUGUST 23,2014)

※ドセタキセルは「タキソテール」の商品名でサノフィから発売されている。

◆結核予防のための INH+抗レトロウイルス療法：

無作為化二重盲検プラセボ対照試験◆

【背景】 抗レトロウイルス療法は結核のリスクを減少させるが、HIV 非感染者に比べて HIV 感染者の方がより結核に罹る頻度が多い。我々は、抗レトロウイルス療法を受けている HIV-1 感染者の結核リスクにおけるイソニアジド(isoniazid : INH)予防療法の効果を評価することを目的とした。

【方法】 南アフリカのカエリチャ(Khayelitsha, South Africa)で行ったこの実用的無作為化二重盲検プラセボ対照試験において、我々はイソニアジド予防療法またはプラセボのいずれかを 12 ヶ月間(15 ヶ月間で完了もあり得る)にわたり投与する群へと 1 : 1 の割合で無作為に振り分けた。無作為化は乱数発生ソフトウェアを用いて行った。参加患者・医師・および薬局スタッフはグループ割り当てをマスクされていた。主要評価項目は、結核発症(確定、疑い、あるいは可能性)までの期間とした。痰培養によるスクリーニング時に結核だった患者を除外した。我々は修正 ITT 解析を行い、無作為振り分け後、試験薬を投与する前に脱落またはベースライン時の痰培養で結核が疑われたすべての患者を除外した。この研究は ClinicalTrials.gov、ナンバーNCT00463086 に登録されている。

【結果】 2008 年 1 月 31 日から 2011 年 9 月 31 日の試験期間中に、1329 名の患者が無作為にイソニアジド予防療法群(n=662)あるいはプラセボ群(n=667)へと割り付けられ、3227 患者・年が解析対象となった。95 例の結核インシデント事例が記録され、そのうち 37 名がイソニアジド群(100 患者・年あたり 2.3、95%信頼区間 1.6-3.1)で、プラセボ群が 58 名(100 患者・年あたり 3.6、2.8-4.7 ; ハザード比[HR]0.63、95%信頼区間 0.41-0.94)であった。Grade 3 または 4 の ALT(alanine transaminase)濃度上昇のために試験薬投与を中断したのは、イソニアジド予防療法群 662 名中 19 名、プラセボ群 667 名中 10 名であった(リスク比 1.9、95%信頼区間 0.90-4.09)。この試験では、イソニアジド予防療法の効果がツベルクリン反応やインターフェロン γ 遊離試験が陽性の患者のみに限定されるというエビデンスは認められなかった(陰性患者の補正後ハザード比はそれぞれ 0.43[0.21-0.86]と 0.43[0.20-0.96]、陽性患者ではそれぞれ 0.86[0.37-2.00]と 0.55[0.26-1.24])。

【考察】 さらに予測試験あるいは有益性を予測する多変量アルゴリズム無しでも、イソニアジド予防療法は、ツベルクリン反応やインターフェロン γ 遊離試験の結果に関係なく中等度から高度の結核発生地区の抗レトロウイルス治療患者すべてに推奨されるべきである。

(384 ; 682-90 : Molebogeng X.Rangaka et al : AUGUST 23,2014)

◆◆BMI と 22 種の特異的がんのリスク：

英国成人 524 万人の集団ベースのコホート研究◆◆

【背景】 BMI(body-mass index)が高いといくつかの部位特異的がんにかかりやすくなるが、可能性のある交絡因子について補正したすべての一般的ながんにおける大規模で系統的かつリスクパターンの詳細な特性評価はこれまで行われていない。我々は、BMI と最もよく見られる部位特異的がんとの関連を評価することを目的とした。

【方法】 BMI データのある臨床診療研究データリンク(the Clinical Practice Research Datalink)に含まれる個人のプライマリケアデータを用いて、BMI と 22 の最も一般的ながんとの関連を評価するため Cox モデルを当てはめ、可能性のある交絡因子について補正した。我々は線形モデルに続いて非線形(spline)モデルを用いて、性別・閉経状態・喫煙、および年齢について影響修正(effect

modification)を評価し、集団効果(population effects)を計算した。

【結果】 524 万人が研究対象に含まれ、166955 人は試験対象のがんを発症した。BMI は 22 のがんのうち 17 で関連があったが、影響は部位により大幅な差があった。子宮(ハザード比[HR]1.62、99%CI 1.56-1.69 ; p<0.0001)・胆嚢(1.31、1.12-1.52 ; p<0.0001)・腎臓(1.25、1.17-1.33 ; p<0.0001)・子宮頸部(1.10、1.03-1.17 ; p=0.00035)・甲状腺(1.09、1.00-1.19 ; p=0.0088)の各がん、および白血病(1.09、1.05-1.13 ; p≤0.0001)は、BMI が 5 kg/m²上昇することにはほぼ線形の相関を示した。BMI は、肝臓(1.19、1.12-1.27)・結腸(1.10、1.07-1.13)・卵巣(1.09、1.04-1.14)・および閉経後乳がん(1.05、1.03-1.07)と総体的に正の相関があった(すべて p<0.0001)が、これらの影響は基礎にある BMI や個人レベルでの特性により差がみられた。前立腺と閉経前乳がんのリスクは、被験者全体(前立腺 0.98、0.95-1.00 ; 閉経前乳がん 0.89、0.86-0.92)および非喫煙者(前立腺 0.96、0.93-0.99 ; 閉経前乳がん 0.89、0.85-0.94)の両方で負の相関がみられた。その一方で、肺や口腔がんについては非喫煙者では関連がみられず(肺 0.99、0.93-1.05 ; 口腔 1.07、0.91-1.26)、被験者全体での負の相関は、現在の喫煙者および以前の喫煙者によりもたらされており、おそらく喫煙量による残存交絡因子があったためと思われる。因果関係があると仮定すると、子宮がんの 41%、胆嚢・腎臓・肝臓・および結腸がんの 10%以上は体重過剰と関連があるかもしれない。我々は、人口集団全体にわたる BMI の 1 kg/m²上昇により、BMI と正の相関のある 10 のがんのうち 1 つを発症する患者が英国で年に 3790 人増加することになるだろうと判断した。

【考察】 BMI はがんのリスクと関連があり、人口レベルで相当な影響がある。その影響に不均一性があることは、がんのメカニズムの違いが、がん部位の違いや患者サブグループの違いと関連があることを示唆している。

(384 ; 755-65 : Krishnan Bhaskaran et al : AUGUST 30,2014)

<p>医薬ニュース No. 289 2014.11 ※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 <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 (薬学実習生) 池内卓 編集責任者：佐伯久登 発行責任者：平野啓三</p>
--	--