

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2015. 3 No.293

◆◆慢性尋常性乾癬患者における経口 ponesimod :

◆◆無作為化二重盲検プラセボ比較第2相試験◆◆

【背景】 我々は中等度から重度の慢性尋常性乾癬患者において、スフィンゴシン1-リン酸受容体1の選択的可逆的モジュレーター(selective, reversible modulator of sphingosine 1-phosphate receptor 1)である経口 ponesimod の有効性及び安全性、および忍容性を評価した。

【方法】 2010年9月22日から2012年10月24日の間に、乾癬範囲と重症度指数(psoriasis area and severity index : PASI)10以上の患者が、この多施設二重盲検第2相試験に登録された。彼らは、ponesimod 20mg または 40mg あるいはプラセボのいずれかを1日1回16週間にわたり投与された。ponesimod 投与を受けて16週時点でPASIスコアにおいて少なくとも50%の減少がみられた患者は、28週まで引き続き ponesimod の維持治療群またはプラセボ投与群へと再び無作為振り分けされた。一次エンドポイントは、16週時点におけるベースラインからPASIの少なくとも75%減少(PASI 75)とした。この試験はClinicalTrials.gov、ナンバーNCT01208090に登録されている。

【結果】 最初に無作為振り分けされた患者326名(20mg ponesimod 群 n=126、40mg ponesimod 群 n=133、プラセボ群 n=67)のうち、16週時点でPASI 75を達成したのはそれぞれ58名(46.0%)、64名(48.1%)、および9名(13.4%)だった。治療効果は、2つの ponesimod 用量とも有意なものだった(両方とも p<0.0001)。維持療法期間に組み入れた患者219名のうち28週までにPASI 75を達成したのは、20mg ponesimod 治療を続けた49名中35名(71.4%)と40mg ponesimod 治療を続けた53名中41名(77.4%)、そして20mg ponesimod 治療からプラセボへと移行した45名中19名(42.2%)と40mg ponesimod 治療からプラセボに移行した47名中19名(40.4%)だった。ponesimod は呼吸困難、肝酵素濃度の上昇、およびめまいとの関連がみられた。

【考察】 有意な臨床上的利点は16週時点で見られ、維持治療によって増加した。

(384 ; 2036-45 : Andrea Vaclavkova et al : DECEMBER 6,2014)

◆ 2型糖尿病管理のためのGLP-1受容体作動薬と

◆基礎インスリンの併用療法◆

[a systematic review and meta-analysis]

【背景】 グルカゴン様ペプチド-1(glucagon-like peptide-1 : GLP-1)作動薬と基礎インスリンの併用療法は、低血糖や体重増加のリスクが少ない強力な血糖降下能のある2型糖尿病の治療戦略として提示されている。そこで我々は、2型糖尿病患者での血糖コントロール、低血糖、および体重増加に

おけるこの併用療法の作用を評価するために、無作為化比較試験のシステマティックレビューとメタ解析を行なった。

【方法】 我々は GPL-1 作動薬と基礎インスリンの併用療法を他の抗糖尿病治療と比較した無作為化比較試験(1950年1月1日から2014年7月29日の間に発表：言語制限無し)について PubMed、Embase、Cochrane、Web of Knowledge、FDA.gov、および Clinical Trials.gov を系統的に検索した。主要エンドポイントは血糖コントロールと低血糖、および体重変化とした。我々は、ランダム効果モデルを用いてプールされたデータを評価した。

【結果】 確認された 2905 の研究のうち 15 が適格とされ、我々の解析に組み入れられた(参加者 N=4348)。他の抗糖尿病治療と比較して、GLP-1 作動薬と基礎インスリンの併用療法は糖化ヘモグロビン(HbA_{1c})の平均低下を-0.44%と改善(95%CI -0.60 to -0.29)、目標 HbA_{1c} 7%またはそれ以下を達成する可能性を向上(相対リスク[RR]1.92 ; 95%CI 1.43 to 2.56)、低血糖の相対リスクは増加させず(0.99 ; 0.76 to 1.29)、そして体重の平均減少は-3.22kg(-4.90 to -1.54)だった。さらにまた、基礎インスリンのボラス投与レジメンと比較して、併用療法は HbA_{1c} -0.1%(-0.17 to -0.02)の平均低下をもたらし、低血糖の相対リスクは低く(0.67, 0.56 to 0.80)、また平均体重の減少(-5.66kg ; -9.8 to -1.51)もみられた。

【考察】 GPL-1 作動薬と基礎インスリン併用療法は、強力な血糖コントロールで低血糖や体重増加なしという糖尿病治療において理想的で3拍子揃った効果を達成可能とすることが出来る。よってこの併用療法は、2型糖尿病患者の管理を改善できる可能性のある治療戦略である。

(384 ; 2228-34 : Conrad Eng et al : DECEMBER 20/27,2014)

◆25歳以上の女性における HPV 16/18 AS04-

アジュバントワクチンの有効性、安全性および免疫原性◆

[4-year interim follow-up of the phase 3, double-blind, randomized controlled VIVIANE study]

【背景】 予防的ヒト・パピローマウイルス(human papillomavirus : HPV)ワクチンの主な接種対象者は若年女性であるが、子宮頸がんのリスクを抱えた成人女性も予防接種を受けることが出来る。我々は、成人女性に対する HPV 16/18 AS04-アジュバントワクチンの有効性、安全性、および免疫原性について評価することを目的とする現在進行中の VIVIANE 試験の中間解析データを報告する。

【方法】 この第3相多国籍二重盲検ランダム化比較試験において、地域、年齢層、ベースライン時の HPV DNA 状態、HPV 16/18 血清の状態、そして細胞学的にアルゴリズム処理を行うとともに、健康な 25 歳以上の女性をインターネットシステムにより HPV 16/18 ワクチン群またはコントロール群(1 : 1)のいずれかへと無作為に割り付けた。登録時点で、26~35 歳および 36~45 歳がそれぞれ約 45%、46 歳以上が 10%となるように年齢で階層化した。各年齢層いずれも最大で 15%まで、HPV 感染歴または疾患既往のある女性も登録可能とした。主要評価項目は、HPV 16/18 に関連する 6 ヶ月間の持続感染または子宮頸部上皮内腫瘍グレード 1 以上(CIN1+ : cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or higher)に対するワクチンの有効性とした。一次解析は、全 3 回のワクチンまたはコントロールの接種を完了、ベースライン時は細胞学的に陰性または軽度異形成、および HPV 感染関連疾患歴のない女性を対象として、プロトコルを遵守したコホートにおける有効性の評価を行った。二次解析は、このワクチンに含まれない発がん性の HPV 型に対する有効性の評価が含まれた。

平均追跡調査期間は 40.3 ヶ月だった。この試験は ClinicalTrials.gov、ナンバー NCT00294047 に登録されている。

【結果】 2006 年 2 月 16 日に初めての試験参加者が登録され、また今回の解析における最後の試験訪問は 2010 年 12 月 10 日までとされ、ワクチン接種のコホート全体では合計 5752 名の女性(ワクチン群 n=2881、コントロール群 n=2871)、有効性評価のプロトコルを遵守したコホートは 4505 名(ワクチン群 n=2264、コントロール群 n=2241)が含まれた。HPV 16/18 関連の 6 ヶ月間の持続感染または CIN1+に対するワクチンの有効性は、すべての年齢群(81.1%、97.7%CI 52.1–94.0)、26~35 歳の群(83.5%、45.0–96.8)、そして 36~45 歳の群(77.2%、2.8–96.9)において有意であったが、46 歳以上の女性においてはこれらの症例が 1 例もみられなかった。意義不明もしくは HPV 16/18 が強く関連している異型扁平上皮細胞(atypical squamous cells)に対するワクチンの有効性評価も有意な結果となった。HPV 31 型(79.1%、97.7%CI 27.6–95.9)および HPV 45 型(76.9%、18.5–95.6)の 6 ヶ月間の持続感染に対するワクチンの有意な交差防御効果もみられた。重篤な有害事象はワクチン群 2881 名中 285 名(10%)とコントロール群 2871 名中 267 名(9%)でみられ、接種関連とみなされたものはそれぞれ 5 名(<1%)と 8 名(<1%)であった。

【考察】 25 歳以上の女性において、HPV 16/18 ワクチンはこれらのワクチン株に関連する感染や子宮頸部の異常に対して有効であるだけでなく、このワクチンに含まれない HPV 31 型と 45 型による感染に対する予防効果も認められた。

(384; 2213-27; S.Rachel Skinner et al: DECEMBER 20/27,2014)

◆◆心房細動を合併した心不全患者における

β 遮断薬の有効性：個々の患者データのメタ解析◆◆

【背景】 心房細動と心不全はしばしば併発し、心血管疾患の相当な罹患率や死亡率の原因となっている。β 遮断薬は駆出率の低下した症候性心不全患者における適応が認められているが、心房細動を併発した患者におけるこれらの薬剤の有効性は明らかではない。そのため我々は、心不全患者における β 遮断薬の有効性を、洞調律の場合と心房細動を併発した場合とを比較して評価するため、個々の患者データを用いたメタ解析を行った。

【方法】 我々は、心不全における β 遮断薬とプラセボを比較した 10 の無作為化比較試験から個々の患者データを抽出した。洞調律または心房細動の存在は、ベースライン時の心電図から確認した。主要評価項目は全死因死亡率とした。分析は包括解析によって行われた。アウトカムデータは、調整コックス比例ハザード回帰モデル(an adjusted Cox proportional hazards regression)を用いてメタ解析した。この研究は ClinicalTrials.gov、ナンバー NCT0083244 と PROSPERO、ナンバー CRD42014010012 に登録されている。

【結果】 18254 名の患者を評価し、そのうち 13946 名(76%)はベースライン時に洞調律で、3066 名(17%)は心房細動があった。平均追跡調査期間 1.5 年(SD 1.1)での粗死亡率は、洞調律の患者では 16%(13945 名中 2237 名)、心房細動を併発した患者では 21%(3064 名中 633 名)だった。β 遮断薬での治療により、洞調律の患者では全死因死亡率の有意な減少(ハザード比 0.73、0.67–0.80; p<0.001)がみられたが、心房細動併発患者ではみられず(0.97、0.83–1.14; p=0.73)、ベースライン時の調律状態による交互作用の p 値は有意なものだった(p=0.002)。年齢・性別・左室駆出率・NYHA 分類・心拍数・ベースライン時の薬物治療を含む心房細動を併発した患者における全てのサ

ブグループで、主要評価項目に対する有効性はほとんどみられなかった。

【考察】 我々の知見に基づくと、心不全と心房細動を併発した患者においてβ遮断薬は他の心拍コントロール治療薬より優先して用いるべきではなく、予後改善のための標準治療としては推奨できない。

(384 ; 2235-43 : Dipak Kotecha et al : DECEMBER 20/27,2014)

| | |
|---|---|
| <p>医薬ニュース No. 293 2015.3 ※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> |
|---|---|