

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2016. 1 No.303

◆中国の小児における経口組換え *Helicobacter pylori*

ワクチンの有効性、安全性および免疫原性◆

【背景】 *Helicobacter pylori* は少なくとも世界人口の半分に影響を与えている最も一般的な胃の病原体の 1 つであり、胃炎、消化性潰瘍、胃腺癌およびリンパ腫と強く関連している。我々は、中国の小児において 3 回投与の経口組み換え *H pylori* ワクチンの有効性、安全性および免疫原性を評価することを目的とした。

【方法】 我々は、中国の江蘇省カン榆県の 1 施設で無作為化二重盲検プラセボ対照第三相試験を行った。過去または現在 *H pylori* に感染していない 6-15 歳の健康な小児を、10 ブロックとするコンピューター生成無作為化コードにより *H pylori* ワクチン群あるいはプラセボ群のいずれかを投与する群へと無作為に割り当てた(1:1)。参加者、保護者および研究者は治療の割り当てを隠されていた。有効性の主要エンドポイントは、ワクチン接種後 1 年以内の *H pylori* 感染の発生とした。我々はプロトコル準拠集団で解析を行った。この試験は ClinicalTrials.gov、ナンバー NCT02302170 に登録されている。

【結果】 2004 年 12 月 2 日から 2005 年 3 月 19 日の間に、我々は 4464 名の参加者を無作為にワクチン群(n=2232)またはプラセボ群(n=2232)のいずれかへと割り当て、そのうち 4403 名(99%)が 3 回服用のワクチン接種スケジュールを完了し、プロトコル準拠有効性解析に含められた。我々は追跡調査を 3 年間に延長した。最初の 1 年以内で *H pylori* 感染 64 例を記録し(ワクチン群のリスクは 2074.3 人・年あたり 14 例 vs プラセボ群のリスクは 2089.6 人・年あたり 50 例)、結果としてワクチンの有効性は 71.8%(95%CI 48.2-85.6)となった。ワクチン群の参加者 157 名(7%)とプラセボ群の参加者 161 名(7%)に少なくとも 1 つの有害反応がみられた。重篤な有害事象はワクチン群の参加者で 5 名(<1%)、プラセボ群の参加者で 7 名(<1%)報告されたが、いずれもワクチン接種に関係するとは考えられなかった。

【考察】 経口組み換え *H pylori* ワクチンは、*H pylori* 未感染の小児において有効、安全で、また免疫原性がみられた。このワクチンは実質的に *H pylori* 感染の発生率を減少させる。しかしながら、*H pylori* 関連疾患に対するこのワクチンの防御効果を確認するために長期間にわたる追跡調査が必要である。

(386 ; 1457-64 : Ming Zeng et al : OCTOBER 10,2015)

◆stage4-5 の慢性腎臓病を有する未治療および既治療の

HCV genotype 1 感染患者での grazoprevir + elbasvir ◆

【背景】 ステージ4～5の慢性腎臓病患者において慢性C型肝炎ウイルス(HCV)の感染は、死亡や移植腎機能不全のリスクが増加するが、C型肝炎と慢性腎臓病の併発患者では治療選択肢がわずかしくない。この試験では、HCV遺伝子型1型に感染したステージ4～5の慢性腎臓病患者を対象に、リバビリンを用いない全て経口薬での治療レジメンについて評価した。

【方法】 この第3相の安全性無作為化試験および有効性観察研究(the C-SURFER study)では、HCV遺伝子型1型に感染している慢性腎臓病患者(ステージ4～5で血液透析の有無を問わず)を対象に、グラゾプレビル[grazoprevir](100mg、NS3/4Aプロテアーゼ阻害薬)+エルバスビル[elbasvir](50mg、NS5A阻害薬；即時治療群)またはプラセボ(遅延治療群)のいずれかを1日1回12週間投与される群へと無作為に割り付けた。無作為化は、音声自動応答システムを用いて中央で行われた。無作為に割り付けられなかった患者の追加コホートでは、オープンラベルで同じ治療を行い、集中的な薬物動態学的サンプリングを行った。主要有効性アウトカムは、治療終了から12週後の持続的ウイルス陰性化率(SVR12)について、即時治療群および薬物動態群を複合させて歴史的対照群(historical control)と非無作為化比較を行った。主要安全性アウトカムは、即時治療群と遅延治療群との無作為化比較とした。フォローアップ4週間後(試験16週)、マスキングを解除して遅延治療群患者にグラゾプレビルとエルバスビルを投与した。主要有効性仮説については二項比率の直接確率法(exact test for a binomial proportion)を用いて、両側有意水準(第1種過誤)0.05で検定した。安全性イベント率は、ベースラインの透析状態で層別化してMiettinen and Nurminen法を用いて即時治療群と遅延治療群とを比較した。この試験はClinicalTrials.gov、ナンバーNCT02092350に登録されている。

【結果】 224名の患者がグラゾプレビル+エルバスビルの即時治療群(n=111)または遅延治療群(n=113)へと無作為に割り付けられ、11名が集中的な薬物動態群とされた。全体で179名(76%)が血液透析を受けており、122名(52%)がHCV遺伝子型1a型に感染、189名(80%)がHCV未治療、14名(6%)が肝硬変、そして108名(46%)がアフリカ系アメリカ人であった。グラゾプレビルとエルバスビルを投与された患者122名のうち6名は、非ウイルス関連の理由(死亡、追跡調査から脱落[n=2]、ノンコンプライアンス、患者の離脱、暴力行為により医師が離脱)により主要有効性分析から除外された。即時治療群と集中的薬物動態群の複合群は0名、遅延治療群は5名(4%)が有害事象により治療中止となった。最も多くみられた有害事象は頭痛、吐き気、および倦怠感で、治療群とプラセボ群どちらも同様の頻度でみられた。血液透析を受けているHCV感染患者の臨床試験で用いられたインターフェロンベースの治療レジメンのメタ解析に基づく歴史的対照群でSVR12が45%だったのと比較して、即時治療群と集中的薬物動態群の複合群ではSVR12が99%(95%CI 95.3–100.0；115/116)で、治療終了から12週間後に1例が再発していた。

【考察】 HCV遺伝子型1型に感染しているステージ4～5の慢性腎臓病患者において、グラゾプレビルとエルバスビルの1日1回12週間投与は、有害事象の発現率が低く、有効性が認められる。

(386；1537-45：David Roth et al：OCTOBER 17,2015)

◆中国のタバコによる死亡率における男女の対照的傾向：

連続した全国的前向きコホート研究のエビデンス◆

【背景】 中国人男性は現在、世界のタバコの3分の1以上を消費しており、地方よりも都市部の喫煙者が大きく増加している。反対に、現代の中国人女性は、それ以前の世代に比べて喫煙者がはるかに少なくなっている。我々は、男性と女性の死亡率における逆方向に変化したタバコの影響を評価した。

【方法】 15年の間を隔てて2つの全国的な前向き研究を行ない、1991年に40～79歳の男性22万人を(第1研究)、2006年に35～74歳の男性21万人と女性30万人(第2研究)を登録し、それぞれ1991～1999年(中央年1995年)と2006～2014年(中央年2010年)の期間を追跡調査した。喫煙者(病気で禁煙した者は含むが、その他の自主的に禁煙した元喫煙者は含めない)と非喫煙者を比較し、死亡率の性差特異的調整率比(sex-specific adjusted mortality rate ratios : RRs)をCox回帰(Cox regression)により求めた。

【結果】 中国人男性の3分の2は喫煙しており、年齢による男性喫煙率の差はほとんどなかったが、多くの喫煙者は成人期全体を通じてタバコを吸ってはいなかった。1950年以前とそれ以降に生まれた世代の男性を比較すると、高齢世代の方が若年世代と比較して喫煙開始年齢が遅く、とくに農村地帯では若年世代と比較して生涯にわたり喫煙することはあまり一般的ではなかった。第1研究(中央年1995年)と第2研究(中央年2010年)の男性の死亡率比を比較すると、喫煙者の比例過剰リスク(RR-1)はこの15年間でほぼ2倍となり(都市部：RR 1.32[95%信頼区間 1.24–1.41] vs 1.65[1.53–1.79]；地方：RR 1.13[1.09–1.17] vs 1.22[1.16–1.29])、40～79歳での喫煙が原因の死亡率も増加した(都市部：17% vs 26%、地方：9% vs 14%)。第2研究において、20歳以前に喫煙を始めた都市部の男性喫煙者(現在では都市部と地方いずれの若者でも典型的)は非喫煙者の2倍の死亡率であり(RR 1.98, 1.79–2.19、欧米のRRに近似)、その多くが慢性閉塞性肺疾患(COPD)(RR 9.09, 5.11–16.15)、肺がん(RR 3.78, 2.78–5.14)、および虚血性脳卒中または虚血性心疾患(合わせたRR 2.03, 1.66–2.47)による死亡率の超過分であった。自主的に禁煙した以前の喫煙者(1991年はわずか3%だが、2006年は9%)は、喫煙をやめて10年以上にわたる喫煙が原因の死亡リスクはわずかであった。また一方、中国人女性の喫煙率は世代間で10分の1に減少していた。第2研究において、1930年代、1940年代、1950年代、および1960年以降に生まれた女性の喫煙者の割合はそれぞれ、10%、5%、2%および1%であった(3097/30943、3265/62246、2339/97344、そして1068/111933)。40～79歳のすべての女性の死亡率における喫煙者と非喫煙者の率比は1.51(1.40–1.63)であり、これら4つの連続した出生年コホートにおいて女性の全死亡に占める割合はそれぞれ5%、3%、1%および1%未満であった。2010年では、喫煙が原因で約100万人の中国人が死亡した(男性84万人、女性13万人)。

【考察】 2010年代の中国における成人男性の全死亡のおよそ20%が喫煙によると思われる。男性のタバコによる死亡の割合が増加する一方で、女性は低く、またさらに減少している。全体的な成人の死亡率は減少しているとはいえ、中国の成人人口は増加しており、男性の喫煙による死亡率も増加し、広範な禁煙が行われない限り中国のタバコによる年間死亡者数は2010年の約100万人から、2030年では200万人、さらに2050年には300万人と増加するであろう。

(386 ; 1447-56 : Zhengming Chen et al : OCTOBER 10,2015)

◆インフルエンザ様疾患と呼吸器感染伝播を抑えるための インターネットによる手洗いへの介入 (PRIMIT) ◆

【背景】 呼吸器感染症(respiratory tract infections : RTIs)の伝播を防ぐための手洗いは、とりわけ H1N1 パンデミックの際には広く推奨されている。しかしながら、手洗いの役割については議論されており、非貧困地域の成人における好成績な無作為化エビデンスは存在しない。我々は、手洗い方法を修正するためのインターネットを通じた介入が、成人とその家族間の RTIs 数を減少させるかどうか評価することを目的とした。

【方法】 我々は、英国の一般診療を通じた郵送の案内状により、家族と同居している参加者を募った。承諾を得た後で、手洗いの意欲を最大限に高め、手洗い行動を監視し、状況に応じてフィードバックを行い、役に立つ考え方や達成基準を補足し、また否定的な意見にも対処するような特注のオートメーション化したウェブベースの介入システムを利用する群または利用しない群のいずれかへと、自動化したコンピューター処理の乱数プログラムを用いてオンラインで参加者を無作為に割り付けた。我々は、ベースライン時の手洗いに関する質問票が手洗い行動に影響を与えたかどうかを評価するため、参加者をさらに別のコホート(介入を受ける群または受けない群へと無作為に割り付け)に登録した。参加者には介入の割り当ては隠されなかったが、統計的分析の指示はグループを隠して行われた。主要アウトカムは、16 週の追跡調査を完了した無作為に割り付けられた参加者から成る修正 ITT 集団における指標参加者の RTIs エピソード数とした。この試験は the ISRCTN registry、ナンバー ISRCTN75058295 に登録されている。

【結果】 2011 年 1 月 17 日から 2013 年 3 月 31 日までの 3 回の冬シーズンに 20066 名の参加者を登録し、介入を受ける群(n=10040)または介入を受けない群(n=10026)のいずれかへと無作為に割り付けた。16908 名(84%)が 16 週の質問票による追跡調査を完了した(介入群の指標参加者数 8241 名、非介入群は 8667 名)。16 週後、介入群の 4242 名(51%)が 1 回以上の RTIs エピソードを報告したのに対し、対照群では 5135 名(59%)であった(多変数リスク比 0.86、95%CI 0.83-0.89、 $p<0.0001$)。介入が、指標参加者への RTIs 伝播および指標参加者からの RTIs 伝播(他の家族から 1 週間以内に報告されたもの)をどちらも減少させた。自己報告による軽度の皮膚炎がわずかに多く報告された(介入群 5429 名中 231 名[4%] vs 対照群 6087 名中 79 名[1%])が、重篤な有害事象はみられなかった。

【考察】 パンデミックのなかった年において、頻繁な手洗いを目的とする効果的なインターネットを通じた介入は、感染伝播の減少に重要な効果をもたらした。パンデミック期での関心の高まりや情報入手におけるインターネットの期待される役割を考慮すると、この介入はパンデミック期においても効果的に実施できる可能性がある。

(386; 1631-39 : Paul Little et al : OCTOBER 24,2015)

<p>医薬ニュース No. 303 2016.1 ※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 <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>
--	--