

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2016. 4 No.306

## ◆局所療法でコントロール不良な中等度～重度アトピー性

## 皮膚炎の成人に対するデュピルマブの有効性と安全性◆

[a randomized, placebo-controlled, dose-ranging phase 2b trial]

【背景】 初期段階の研究データでは、インターロイキン(IL)-4 と IL-13 がアトピー性皮膚炎の必須推進要素であると示唆され、このことは両方の経路を阻害する完全ヒトモノクローナル抗体であるデュピルマブ(dupilumab)による治療後の著しい改善からも明らかである。我々は、局所療法でコントロール不十分な中等度から重度のアトピー性皮膚炎の成人を対象に、デュピルマブの複数の用量レジメンについて有効性と安全性を評価することを目的とした。

【方法】 この無作為化プラセボ対照二重盲検試験では、カナダ、チェコ共和国、ドイツ、ハンガリー、日本、ポーランド、および米国の病院、診療所、学術機関を含む研究センター91カ所から、スクリーニング時の湿疹面積・重症度指数(Eczema Area and Severity Index : EASI)スコア12以上(ベースライン時16以上)で、局所療法に対する反応が不十分な18歳以上の患者を登録した。患者を重症度(Investigator's Global Assessmentにより中等度または重度と評価)と地域(日本 vs 世界の他の地域)により層別化して、16週間にわたりデュピルマブ300mgを週1回、300mgを2週間毎、200mgを2週間毎、300mgを4週間毎、100mgを4週間毎に皮下投与する群、またはプラセボを週1回投与する群へと無作為に割り付けた(1:1:1:1:1)。音声自動応答システムによる中央無作為化法を用いた。薬剤キットのコード化により治療割当てはマスキングされ、割付けは隠されていた。治療が2週間毎や4週間毎の患者には、デュピルマブを投与しない週に同量のプラセボを投与して二重盲検を確保した。主要評価項目は、ベースラインから16週目までのEASIスコアの最小二乗平均パーセント変化(SE)に基づくデュピルマブの用量レジメンの有効性とした。分析は、治験薬を1回以上投与された無作為割り付け患者全てが含まれた。この試験はClinicalTrials.gov、ナンバーNCT01859988に登録されている。

【結果】 2013年5月15日～2014年1月27日の間に、患者452名の適格性を評価し、380名を無作為に割り付けた。379名が治験薬を1回以上投与された(300mgを週1回[n=63]、300mgを2週間毎[n=64]、200mgを2週間毎[n=61]、300mgを4週間毎[n=65]、100mgを4週間毎[n=65]；プラセボ[n=61])。EASIスコアの改善は、プラセボと比較して全てのデュピルマブのレジメンで有意に良好であった( $p < 0.0001$ )：300mgを週1回(-74%[SE 5.16])、300mgを2週間毎(-68%[5.12])、200mgを2週間毎(-65%[5.19])、300mgを4週間毎(-64%[4.94])、100mgを4週間毎(-45%[4.99])、プラセボ(-18%[5.20])。デュピルマブ投与群の318名中258名(81%)とプラセボ投与群61

名中 49 名(80%)で治療中に発現した有害事象が報告され、鼻咽頭炎が最も高頻度であった(それぞれ 28%と 26%)。

【考察】 中等度～重度のアトピー性皮膚炎の成人に対して、デュピルマブは問題となる安全性面の懸念なく、用量依存的に臨床反応の改善を示した。これらの結果は、IL-4 と IL-13 がアトピー性疾患の重要な推進要素であることを示している。

(387; 40-52 : Diamant Thaçi et al : JANUARY 2,2016)

## ◆◆乳がん検診におけるマンモグラフィと

### 補助的超音波検査の感受性と特異性(J-START)◆◆

【背景】 マンモグラフィは死亡率を低下させることが唯一実証された乳がん検診の方法であるが、若い女性や乳腺濃度の高い乳房の女性においては不正確である。我々は超音波検査を追加することの有効性を調査した。

【方法】 2007 年 7 月から 2011 年 3 月の間に我々は、23 県の 42 の研究施設において日本戦略的対がん無作為化試験(the Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial : J-START)に 40-49 歳の無症状の女性を登録した。適格とされた女性は、直前 5 年間にがんの病歴がなく、5 年以上の生存が見込まれる方であった。無作為化は日本臨床研究支援ユニット(the Japan Clinical Research Support Unit)により中央で行われた。参加者は、2 年間に 2 回マンモグラフィと超音波検査を受ける群(介入群)あるいはマンモグラフィのみを受ける群(対照群)のいずれかへと 1 : 1 の割合で無作為に割り当てられた。主要アウトカムは、感受性、特異性、がん検出率、そして検診第 1 回目におけるステージ分布とした。分析は包括解析で行われた。この研究はナンバーUMIN000000757 として登録されている。

【結果】 72998 名の女性が登録され、36859 名が介入群、36139 名が対照群へと割り当てられた。感受性は介入群の方が対照群よりも有意に高かった(91.1%、95%CI 87.2-95.0 vs 77.0%、70.3-83.7 ; p=0.0004)一方で、特異性は有意に低かった(87.7%、87.3-88.0 vs 91.4%、91.1-91.7 ; p<0.0001)。介入群においては対照群よりもより多くのがんが検出され(184[0.50%] vs 117[0.32%]、p=0.0003)、より高頻度にステージ 0 と I が検出された(144[71.3%] vs 79[52.0%]、p=0.0194)。対照群で中間期がん(interval cancers)が 35(0.10%)検出されたのに対して、介入群では 18(0.05%)であった(p=0.034)。

【考察】 補助的超音波検査は早期がんの感受性と検出率を向上させる。

(387; 341-48 : Noriaki Ohuchi et al for the J-START investigator groups : JANUARY 2,2016)

## ◆高所得国・中所得国・低所得国における心血管疾患薬の

### 供給状況や価格と使用への影響 : PURE 研究データの解析◆

【背景】 WHO は、2025 年までに心血管疾患再発予防薬が 80%の地域で入手可能となること、および適格患者の 50%が使用することを目標としている。我々は以前にこれらの薬の使用率が非常に低いことを報告したが、この使用率の低さは供給力不足または割高なこととどのように関連しているのか評価することを今回の目的とした。

【方法】 我々は前向き都市地方疫学(the Prospective Urban Rural Epidemiology : PURE)研究に参加した 18 カ国の 596 地域の薬局で収集した心血管疾患薬(アスピリン、βブロッカー、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、およびスタチン)の供給状況とコストに関する情報を分析した。我々の調査時に薬局に在庫があれば入手可能とみなし、総費用が世帯支払い能力の 20%未満であれば手頃な価格とみなした。我々は、高所得国、上位中所得国、下位中所得国、そして低所得国における結果を比較した。インドのデータは、巨大なジェネリック医薬品産業界から供給されるため別に示すこととした。

【結果】 調査地域は 2003 年 1 月 1 日から 2013 年 12 月 31 日の間に募集した。4 種類の心血管疾患薬全てが入手可能だったのは高所得国の都市 64 のうち 61(95%)と地方 30 のうち 27(90%)、上位の中所得国では都市 66 のうち 53(80%)と地方 59 のうち 43(73%)、下位の中所得国では都市 111 のうち 69(62%)と地方 114 のうち 42(37%)、低所得国(インドを除く)では都市 32 のうち 8 (25%)と地方 30 のうち 1 (3%)、そしてインドは都市 38 のうち 34(89%)と地方 52 のうち 42(81%)であった。4 種類の心血管疾患薬に関して、潜在的に購入能力のない世帯が高所得国では 0.14%(9934 世帯のうち 14 世帯)、上位中所得国では 25%(24776 世帯のうち 6299 世帯)、下位中所得国では 33%(40023 世帯のうち 13253 世帯)、低所得国(インドを除く)では 60%(3312 世帯のうち 1976 世帯)、およびインドでは 59%(16874 世帯のうち 9939 世帯)であった。低所得国と中所得国では、入手できる薬が 4 種類よりも少ないほど、心血管疾患既往歴のある患者が 4 種類すべての薬を使用する可能性が低くなっていた(オッズ比[OR]0.16、95%CI 0.04–0.57)。4 種類すべての薬が入手可能な地域では、世帯にそれらを購入する余裕が無いほど、患者が薬を使用する可能性が低くなっていた(0.16、0.04–0.55)。

【考察】 上位中所得国や下位中所得国および低所得国の地域や世帯においては、二次予防薬が入手不能や割高である割合が大きく、これらの薬剤の使用は非常に少ない。鍵となる医薬品の供給力や購買力の改善は、これらの薬剤の使用を促進して、WHO の 2025 年までに重要医薬品の 50%の使用目標の達成に向けて助けとなると思われる。

(387; 61-69 : Rasha Khatib et al : JANUARY 2,2016)

## ◆経皮冠動脈インターベンション後の

### 不完全血行再建患者におけるラノラジン(RIVER-PCI) ◆

【背景】 不完全血行再建は経皮冠動脈インターベンション(PCI)後によくあることで、死亡率や有害冠血管イベントの増加と関連がある。我々は、ラノラジン(ranolazine)を用いた補助的抗虚血薬物療法が経皮冠動脈インターベンション後の不完全血行再建患者の予後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、この多施設無作為化並行群間二重盲検プラセボ比較 event-driven 試験をヨーロッパ・イスラエル・ロシアおよびアメリカなど 15 カ国の 245 施設で行った。経皮冠動脈インターベンション後に不完全血行再建とされた(直径 2mm 以上の冠動脈において直径の 50%以上の狭窄病変が 1 つ以上あると定義)慢性狭心症の既往歴がある患者(18 歳以上)を、双方向型のウェブによるブロック無作為化システム(ブロックサイズ 10)を用いて、ラノラジン 1000mg を 1 日 2 回またはプラセボのどちらかを経口投与する群へと 1 : 1 の割合で無作為に割り付けた。無作為化は、糖尿病の既往歴(あり vs なし)と急性冠症候群の存在(急性冠症候群 vs 非急性冠症候群)により階層化した。すべての研究チームを含む治験担当医師と患者には、治療の割り付けは隠されていた。主要評価項目は、虚血による血行再建または血行再建をしない虚血による入院が初めて発生するまでの時間とした。分

析は包括解析に基づいた。この研究は ClinicalTrials.gov、ナンバーNCT01442038 に登録されている。

【結果】 2011年11月3日から2013年5月27日までの間に、2651名の患者を無作為にラノラジン(n=1332)またはプラセボ(n=1319)群へと割り付け、2604名(98%)が最大の解析対象集団(the full analysis set : FAS)に含まれた。追跡調査期間の中央値 643 日(IQR575-758)後、複合主要評価項目はラノラジン群の 345 名(26%)、プラセボ群の 364 名(28%)に起こった(ハザード比 0.95、95%CI 0.82-1.10 ; p=0.48)。虚血による血行再建と入院の発生率は、両群間で有意差がみられなかった。ラノラジン群の 189 名(14%)とプラセボ群の 137 名(11%)で、有害事象のために研究薬を中止した(p=0.04)。

【考察】 ラノラジンは、経皮冠動脈インターベンション後に不完全血行再建とされた慢性狭心症の既往歴のある患者において、虚血による血行再建または血行再建をしない入院の複合発生率を減少させなかった。他の治療がこの集団におけるハイリスク患者の予後改善に有効であるかどうかを証明するために、さらなる研究が必要とされている。

(387; 136-45 : Giora Weisz et al for the RIVER-PCI investigators : JANUARY 9,2016)

<p>医薬ニュース No.306 2016.4          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>
---	--