

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2016. 9 No.311

## ◆バレニクリン、ブプロピオン、ニコチンパッチの喫煙者の

## 精神疾患の有無による神経精神医学的安全性と有効性◆

【背景】 禁煙治療薬バレニクリン(varenicline)とブプロピオン(bupropion)の神経精神医学的な安全性についてかなり懸念されている。ニコチンパッチに対するこれらの薬剤の有効性は間接的な比較が大いに頼りになるが、精神疾患のある喫煙者における安全性と有効性の情報は限られている。我々は、精神疾患の有無による喫煙者でのバレニクリンとブプロピオンの相対的な神経精神医学的安全性リスクと有効性を、ニコチンパッチおよびプラセボと比較した。

【方法】 我々は2011年11月30日から2015年1月13日の間に16カ国の140施設(臨床試験施設、大学施設、外来診療所)において、バレニクリン(1mgを1日2回)とブプロピオン(150mgを1日2回)を12週間投与後に無治療で12週間フォローアップする無作為化二重盲検トリプルダミー・プラセボ対照および実薬対照(ニコチンパッチ; 1日あたり21mgを漸減)試験として行った。参加者は精神疾患の有無にかかわらず禁煙に意欲的な喫煙者であり、来院時に短時間の禁煙カウンセリングを受けていた。無作為化はコンピューターにより行われた(1:1:1:1の比率)。参加者、治験責任医師、および研究員は治療割り当てをマスクされていた。主要エンドポイントは中等度および重度の神経精神医学的有害事象の複合基準の発生率とした。主な有効性エンドポイントは9-12週に生化学的に確認された継続的な禁煙とした。無作為に割り当てられたすべての患者が有効性解析に含まれ、治療を受けた患者は安全性解析に含まれた。この研究はClinicalTrials.gov(ナンバーNCT01456936)に登録され、現在は終了している。

【結果】 8144名の参加者が無作為に割り当てられ、4116名の精神疾患コホート(4074名が安全性解析に含まれた)と4028名の非精神疾患コホート(3984名が安全性解析に含まれた)であった。非精神疾患コホートでは、バレニクリン群990名のうち13名(1.3%)とブプロピオン群989名のうち22名(2.2%)、ニコチンパッチ群1006名のうち25名(2.5%)、プラセボ群999名のうち24名(2.4%)で中等度または重度の神経精神医学的有害事象が報告された。バレニクリン-プラセボとブプロピオン-プラセボの中等度または重度の神経精神医学的有害事象のリスク差(risk differences: RDs)はそれぞれ、 $-1.28(95\%CI -2.40 \text{ to } -0.15)$ と $-0.08(-1.37 \text{ to } 1.21)$ で、ニコチンパッチとの比較によるRDsはそれぞれ、 $-1.07(-2.21 \text{ to } 0.08)$ と $0.13(-1.19 \text{ to } 1.45)$ であった。精神疾患コホートでの中等度または重度の神経精神医学的有害事象は、バレニクリン群1026名のうち67名(6.5%)、ブプロピオン群1017名のうち68名(6.7%)、ニコチンパッチ群1016名のうち53名(5.2%)、プラセボ群1015名のうち50名(4.9%)で報告された。バレニクリン-プラセボとブプロピオン-プラセボのRDsはそれぞれ $1.59(95\%CI -0.42 \text{ to } 3.59)$ と $1.78(-0.24 \text{ to } 3.81)$ で、ニコチンパッチに対するRDsはそれぞれ $1.22(-0.81 \text{ to } 3.25)$ と $1.42(-0.63 \text{ to } 3.46)$ であった。バレニクリン治療を受けた参加者は、プラ

セボ治療群(オッズ比[OR] 3.61、95%CI 3.07 to 4.24)、ニコチンパッチ治療群(1.68、1.46 to 1.93)、およびブプロピオン治療群(1.75、1.52 to 2.01)よりも高い禁煙率を達成した。ブプロピオン治療群とニコチンパッチ治療群はプラセボ治療群よりも高い禁煙率(それぞれ OR2.07[1.75 to 2.45]と2.15[1.82 to 2.54])を達成した。コホート全体で、治療群において最も頻度の高い有害事象は悪心(バレニクリン 25%[参加者 2016名のうち 511名]、不眠症(ブプロピオン 12%[参加者 2006名のうち 245名])、異常な夢(ニコチンパッチ 12%[参加者 2022名のうち 251名])、および頭痛(プラセボ 10%[参加者 2014名のうち 199名])であった。有効性の治療比較では、コホート間に差異はみられなかった。

【考察】 この研究では、ニコチンパッチやプラセボと比較してバレニクリンまたはブプロピオンに起因する神経精神医学的有害事象の有意な増加は認められなかった。ブプロピオンとニコチンパッチがプラセボより効果的であったのに対して、バレニクリンはプラセボ、ニコチンパッチ、およびブプロピオンよりも喫煙者の禁煙達成に効果的であった。

(387; 2507-20 : Robert M.Anthenelli et al : JUNE 18,2016)

※バレニクリンは「チャンピックス」の商品名でファイザーから発売されているが、ブプロピオンは国内で発売されていない。

## ◆中～高用量の吸入ステロイド+LABA 使用で管理不良の

### 持続性喘息成人でのデュピルマブの有効性と安全性◆

【背景】 完全ヒト抗インターロイキン-4 (IL-4)受容体 $\alpha$ モノクローナル抗体であるデュピルマブ(dupilumab)は、2型の炎症反応において鍵となるIL-4とIL-13のシグナル伝達を阻害する。中用量から高用量の副腎皮質ステロイド吸入(inhaled corticosteroids : ICS)に加えて長時間作用型 $\beta_2$ 刺激薬(long-acting  $\beta_2$  agonist : LABA)を投与されているコントロール不良の持続性喘息の成人では、付加治療として追加の治療選択肢を必要としている。我々は、ベースライン時の好酸球数にかかわらず、中用量から高用量のICS+LABA治療中のコントロール不良の持続性喘息患者における付加治療としてデュピルマブの有効性と安全性を評価しようと試みた。

【方法】 我々は、16の国や地域の174の研究施設において、この極めて重要な無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間第2b相臨床試験を行った。喘息の国際ガイドライン(the Global Initiative for Asthma 2009 Guidelines : GINA 2009)に基づき、喘息の診断を受けて12ヵ月以上で中用量から高用量のICS+LABAを投与されている18歳以上の成人を試験参加に好適とした。患者らは24週間にわたり、200mgもしくは300mgのデュピルマブの皮下注射を2週毎または4週毎に投与される群あるいはプラセボ群のいずれかへと(1:1:1:1の割合)無作為に割り当てられた。主要エンドポイントをベースライン時に血中好酸球数が少なくとも $300/\mu\text{L}$ の患者における12週時点の1秒量(forced expiratory volume in 1s : FFV<sub>1</sub> in L)のベースラインからの変化として、ITT集団で評価した。安全性アウトカムは、試験薬を少なくとも1回あるいは1回分の一部を投与された全ての患者において評価された。この試験はClinicalTrials.govのナンバーNCT01854047、およびthe EU Clinical Trials RegisterのEudraCTナンバー2013-000856-16として登録されている。

【結果】 769名の患者(プラセボ群158名、デュピルマブ群611名)が少なくとも1回は試験薬を投与された。少なくとも好酸球数 $300/\mu\text{L}$ のサブグループにおいて、12週時点でプラセボ(0.18L [SE 0.05])と比較して2週毎300mg投与群(平均変化0.39L[SE 0.05] ; 平均差異0.21[95%CI 0.06-0.36 ; p=0.0063])と2週毎200mg投与群(平均変化0.43L[SE 0.05] ; 平均差異0.26[0.11-0.40 ; p=0.0008])で最も大きなFEV<sub>1</sub>の増加(2週毎200mg投与群、p=0.0008 ; 2週毎300mg投与群、

p=0.0063)が観察された。同様に有意な増加が集団全体および好酸球数 300/μL 未満のサブグループ(集団全体：2週毎 200mg 群、p<0.0001；2週毎 300mg 群、p<0.0001；好酸球数 300/μL 未満：2週毎 200mg 群、p=0.0034；2週毎 300mg 群、p=0.0086)でも観察され、24週まで持続していた。さらに、2週毎のデュピルマブ投与は集団全体(70-70.5%)、好酸球数が少なくとも 300/μL のサブグループ(71.2-80.7%)、および好酸球数 300/μL 未満のサブグループ(59.9-67.6%)で症状増悪の年率において最も大きな減少をもたらした。プラセボと比較してデュピルマブで最も多くみられた有害事象は、上気道感染症(33-41% vs 35%)と注射部位の反応(13-26% vs 13%)だった。

【考察】 デュピルマブは、ベースラインの好酸球数に関わらずコントロール不良の持続性喘息患者において、肺機能の増加と深刻な症状増悪の減少をもたらし、好ましい安全性プロファイルを持っている。従って、ICS+LABA 治療に追加することで、従来の標準的な治療のみの場合と比較してコントロール不良の持続性喘息患者の生活を改善することができる。

(388 ; 31-44 : Sally Wenzel et al : JULY 2,2016)

## ◆ポリオ 2 価経口ワクチンと不活化ワクチン 1～2 回接種

### ◆新スケジュールによる中南米乳児の体液性と腸管免疫◆

【背景】 3 価経口ポリオウイルスワクチン(trivalent oral poliovirus vaccine : tOPV)と 2 価の 1 型と 3 型経口ポリオウイルスワクチン(bivalent oral poliovirus vaccine : bOPV)との転換および不活化ポリオウイルスワクチン(inactivated poliovirus vaccine : IPV)の世界的な導入は、ポリオ根絶戦略における大きなステップである。本研究で我々は、IPV の 0 回、1 回、2 回投与と組み合わせた bOPV の 3 回投与後の中南米の乳幼児における体液性免疫と腸管免疫を評価した。

【方法】 この非盲検無作為化比較多施設試験は、より大規模な研究の一部であった。身体検査において健康で、明らかな内科疾患や慢性疾患がなく、最初のポリオワクチン接種を受ける生後 6 週間の満期出産乳児を、コロンビア、ドミニカ共和国、グアテマラ、およびパナマの 4 つの治験施設で登録した。乳幼児は無作為に 9 つの群へと置換ブロック別無作為化(コンピューター作成のリストを使用、ブロックサイズ 36)して、そのうち 5 つの群について今回の報告で討議することとした。その 5 つのグループを無作為に 4 つのワクチンスケジュール配列へと 1:1:1:1 の割合で割り当て、グループ 1 と 2 (対照群)は 6、10、14 週目に bOPV を投与、グループ 3 (同じく対照群、配列としてカウントされず)は 6、10、14 週目に tOPV を投与、グループ 4 は bOPV と 14 週目に IPV を 1 回投与、そしてグループ 5 は bOPV と 14、36 週目に 2 回の IPV を投与された。全グループの乳幼児が、18 週目(グループ 1、3、4)または 40 週目(グループ 2、5)に 1 価の 2 型ワクチン(monovalent type 2 vaccine : mOPV2)を投与された。主要な目的は bOPV 単独を超える bOPV-IPV スケジュールの優位性を評価することとして、3 つの全血清型に対する体液性免疫(中和抗体、すなわちセロコンバージョン)および血清型 2 に対する腸管免疫(接種後の糞便中へのウイルス排出)により評価され、プロトコル準拠集団において分析された。重篤で医学的に重要な有害事象は、試験ワクチン接種後 6 ヶ月にわたりモニタリングされた。この試験は ClinicalTrials.gov、ナンバー NCT01831050 に登録され、完了している。

【結果】 2013 年 5 月 20 日から 2013 年 8 月 15 日の間に試験に適格な乳幼児 940 名が登録され、無作為に 5 つの治療群(210 名がグループ 1、210 名がグループ 2、100 名がグループ 3、210 名がグループ 4、210 名がグループ 5)へと割り当てられた。グループ 1 の乳児 1 名は登録および無作為化後に両親が同意を取り消したためワクチン接種を受けず、従って実際には 939 名の乳幼児がワクチ

ン接種を受けた。bOPV または tOPV の 3 回投与は、少なくとも 97.7% の 1 型および 3 型のセロコンバージョン率(seroconversion rate)をもたらした。2 型セロコンバージョンは bOPV 単独投与群で乳幼児 198 名中 19 名(9.6%、95%CI 6.2–14.5)、tOPV 単独群では 88 名中 86 名(97.7%、92.1–99.4)( $p < 0.0001$  vs bOPV 単独)、そして bOPV-IPV 1 回投与群では 194 名中 156 名(80.4%、74.3–85.4)( $p < 0.0001$  vs bOPV 単独)でみられた。後者のグループでは乳幼児 193 名中さらに 20 名(10%)が mOPV2 接種後 1 週間でセロコンバージョンを起こし、結果として乳幼児の約 98% が 2 型に対して血清反応陽性となった。bOPV-IPV 2 回の投与スケジュール後、全ての乳幼児 193 名(100%、98.0–100 ;  $p < 0.0001$  vs bOPV 単独)が 2 型に対してセロコンバージョンを起こしていた。IPV は mOPV2 接種後に、小さいながらも有意に複合血清型 2 ウイルス排出指数(a composite serotype 2 viral shedding index)の減少を引き起こしていた。21 例の重篤な有害事象が試験期間中に 20 名の患者で報告され、おそらくワクチンに関連があると判断された 2 例が含まれていた。重篤な有害事象のほとんど(21 例中 18 例[86%])および 30 例の重要な医学的事象のうち 24 例(80%)は感染症とウイルスの繁殖であった。試験中に死亡例はみられなかった。

【考察】 bOPV は、血清型 1 と 3 のポリオに対して tOPV と同様の体液性防御をもたらした。bOPV に加えて IPV を 1 回または 2 回投与後、それぞれ乳幼児の 80% と 100% でセロコンバージョンがみられ、またワクチン接種は 2 型ポリオウイルスに対してある程度の腸管免疫を誘導する。

(388 ; 158-69 : Edwin J.Asturias et al : JULY 9,2016)

## ◆◆抗血小板治療に関連した特発性脳出血による

### 急性脳卒中後の血小板輸血 vs 標準治療(PATCH)◆◆

【背景】 抗血小板治療を受けている者における急性特発性脳内出血後の血小板輸血は、出血の広がりを抑えることにより死亡や日常生活で介助が必要となることを減らせるかもしれない。我々は、標準治療と同時に血小板輸血を実施することが、標準治療のみの場合と比較して抗血小板薬使用に関連した脳内出血後の死亡や日常生活で介助が必要となること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、この多施設非盲検 masked-endpoint 無作為化試験を、オランダ・英国・フランスの 60 病院で行った。テント上脳内出血(supratentorial intracerebral haemorrhage)を発症して 6 時間以内の成人で、それ以前に少なくとも 7 日間の抗血小板治療を受けており、グラスゴーコーマスケールスコア(a Glasgow Coma Scale score)が少なくとも 8 であれば研究に組み入れた。割り付けを隠してバイアスコイン無作為化法を利用する機密性が高いウェブベースのシステムを用いて、共同研究者らは患者を標準治療のみ受ける群または標準治療とともに脳画像診断から 90 分以内に血小板輸血を受ける群(1:1、病院と抗血小板薬治療のタイプにより階層化)のいずれかへと無作為に割り付けた。患者と各地域の治療介入を行う治験責任医師には治療の割り付けは隠されなかったが、アウトカム評価者とデータの分析を行う責任医師には割り付けは隠された。主要評価項目は、死亡および 3 ヶ月時の修正ランキンスケール(the modified Rankin Scale : mRS)で評価した日常生活で介助が必要となることへの移行として、順序ロジスティック回帰分析(ordinal logistic regression)を行い、層化変数(stratification variables)や the Intracerebral Haemorrhage(ICH) Score により補正した。一次分析は包括解析群で行われ、安全性分析は包括解析群と実際に受けた治療(as treated)群で行われた。この試験は the Netherlands Trial Register のナンバー NTR1303 に登録され、現在は終了している。

【結果】 2009 年 2 月 4 日から 2015 年 10 月 8 日までの間に、41 施設から 190 名の患者が登録さ

れた。97名を血小板輸血群、93名を標準治療群へと無作為に割り付けた。死亡または3ヵ月目の日常生活で介助が必要となるオッズは、標準治療群よりも血小板輸血群の方が高かった(補正した共通オッズ比 2.05、95%CI 1.18-3.56 ; p=0.0114)。血小板輸血を行った40名(42%)は入院中に重篤な有害事象が起こったのに対して、標準治療群では28名(29%)であった。血小板輸血群23名(24%)と標準治療群16名(17%)が、入院中に死亡した。

【考察】 脳内出血の発症前に抗血小板薬を投与されていた患者において、血小板輸血は標準治療よりも劣るようである。血小板輸血は、臨床診療においてこの症状に推奨することはできない。

(387 ; 2605-13 : M.Irem Baharoglu et al : JUNE 25,2016)

<p>医薬ニュース No. 311 2016.9                  ※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 山本加奈                  編集責任者：佐伯久登 発行責任者：平野啓三</p>
--	---