

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2017. 4 No.318

◆湿疹のあるハイリスク乳幼児における

鶏卵アレルギー予防のための2段階鶏卵摂取(PETIT)◆

【背景】 食物アレルギーの一次予防策として、摂取開始を遅らせるよりも早期の摂取がより有益であるというエビデンスが蓄積されている。しかしながら、このような固形食の早期摂取によって引き起こされるアレルギー反応は難しい問題となっている。我々は、最適な湿疹治療と併せて湿疹のある乳幼児に対する鶏卵の早期からの段階的摂取が1歳時における鶏卵アレルギーを予防するかどうか検討した。

【方法】 このランダム化二重盲検プラセボ対照試験において我々は、日本の2施設から月齢4-5カ月の湿疹のある乳児を登録した。妊娠37週未満で出生、鶏卵または卵製品の摂取経験、鶏卵に対する即時型アレルギー反応歴、特定の食物に対する非即時型アレルギー反応歴、および様々な重度疾患の合併症がある場合を除外基準とした。乳児は、早期鶏卵摂取またはプラセボ(1:1)のいずれかへと無作為に割り当てられた(ブロックサイズ4、施設と性別により層別化)。鶏卵摂取群の参加者は6カ月から9カ月齢まで加熱鶏卵粉末を1日あたり50mg経口摂取し、その後12カ月齢まで1日あたり250mgを摂取した。我々は、参加者の湿疹を試験登録時に積極的に治療し、治療介入期間を通して増悪することなく維持した。参加者と医師は振り分けをマスクされ、治療割り当ては隠されていた。主要アウトカムは、無作為に振り分けられて治療介入を受けた全ての参加者で12カ月齢時のオープン経口食物負荷試験により鶏卵アレルギーと確認された者の割合として、標準化された方法により盲検的に評価された。この試験は大学病院の医療情報ネットワーク臨床試験登録(the University Hospital Medical Information Network Clinical Trials Registry)、ナンバーUMIN000008673に登録されている。

【結果】 2012年9月18日から2015年2月13日までの間に、我々は147名の参加者(鶏卵摂取群73名[50%]、プラセボ群74名[50%])をランダムに割り当てた。この試験は、参加者100名で予定されていた中間解析の結果に基づき終了され、解析結果は2群間で有意差を示していた(プラセボ群47名中18名[38%]が鶏卵アレルギーを有していたのに対して鶏卵摂取群では47名中4名[9%]; リスク比(risk ratio)0.222 [95%CI 0.081-0.607]; p=0.0012)。一次解析集団では、プラセボ群61名中23名(38%)が鶏卵アレルギーを有していたのに対して、鶏卵摂取群では60名中5名(8%)であった(リスク比 0.221 [0.090-0.543]; p=0.0001)。両群間の有害事象の比較における唯一の違いは入院であった(プラセボ群ではいなかったのに対して、鶏卵摂取群では60名中6名[10%]; p=0.022)。試験粉末の摂取後、プラセボ群では参加者11名(18%)に14例の急性イベントがみられたのに対して、鶏卵摂取群は9名(15%)に19例の急性イベントが起きていた。

【考察】 積極的な湿疹治療と併せて段階的な方法で加熱鶏卵粉末を摂取させることは、ハイリスク

乳児における鶏卵アレルギーを予防するための安全で有効な方法である。本研究で我々は、食物アレルギーによって引き起こされるアレルギー疾患の第2波を克服する実践的アプローチを明らかにした。

(389; 276-86 : Osamu Natsume et al : JANUARY 21,2017)

◆◆既治療の非小細胞肺癌患者における

アテゾリズマブ vs ドセタキセル(OAK)◆◆

【背景】 アテゾリズマブ(atezolizumab)はヒト化抗 programmed death-ligand 1(PD-L1)モノクローナル抗体であり、PD-L1 と programmed death 1(PD-1)および PD-L1 と B7-1 との相互作用を阻害することで抗がん免疫を再活性化する。我々は既治療の非小細胞肺癌患者において、その有効性と安全性をドセタキセル(docetaxel)と比較して評価した。

【方法】 我々は、31カ国の大学あるいは公立がんセンター194施設において、無作為化オープンラベル第三相試験(OAK)を行った。扁平上皮もしくは非扁平上皮の非小細胞肺癌で、18歳以上、固形がんの治療効果判定(Response Evaluation Criteria in Solid Tumours : RECIST)のためのガイドラインによって判定可能、および Eastern Cooperative Oncology Group performance status(ECOG PS)が0か1である患者たちを登録した。患者らはそれまでにステージⅢB またはⅣの非小細胞肺癌に対する1～2つの細胞毒性化学療法レジメン(1つ以上の白金製剤ベースの併用療法)を受けていた。自己免疫疾患の既往歴がある、ドセタキセル、CD137作動薬、抗CTLA4による治療歴、あるいはPD-L1やPD-1経路をターゲットとする治療を受けていた患者は除外した。双方向性音声もしくはウェブ応答システムを介する置換ブロック無作為化(ブロックサイズ8)により、患者らは3週間毎にアテゾリズマブ 1200mg あるいはドセタキセル 75mg/m²を静脈投与される群のいずれかへと無作為(1:1)に割り当てられた。共同主要エンドポイントは、ITT 集団およびPD-L1発現集団 TC1/2/3 もしくは IC1/2/3(腫瘍細胞上もしくは腫瘍浸潤免疫細胞上の PD-L1 \geq 1%)における全生存とした。主要有効性解析は、登録患者 1225名のうち早期の 850名で実施された。この試験は ClinicalTrials.gov、ナンバーNCT02008227 として登録されている。

【結果】 2014年3月11日から2015年4月29日の間に、1225名の患者が集められた。一次集団として、425名が無作為にアテゾリズマブ投与群へ、425名がドセタキセル投与群へと割り当てられた。全生存は、ITT 集団およびPD-L1発現集団においてアテゾリズマブ投与群で有意に長かった。ITT 集団において、全生存はドセタキセル投与群と比較してアテゾリズマブ投与群において好転していた(全生存の中央値 13.8 ヶ月[95%CI 11.8–15.7] vs 9.6 ヶ月[8.6–11.2]; ハザード比[HR] 0.73[95%CI 0.62–0.87], p=0.0003)。TC1/2/3 または IC1/2/3 集団における全生存は、ドセタキセル投与群(n=222)と比較してアテゾリズマブ投与群(n=241)が上回っていた(全生存の中央値はアテゾリズマブ投与群 15.7 ヶ月[95%CI 12.6–18.0] vs ドセタキセル投与群 10.3 ヶ月[8.8–12.0]; HR 0.74[95%CI 0.58–0.93]; p=0.0102)。PD-L1 低値もしくは検出されないサブグループ(TC0 および IC0)においても、アテゾリズマブ投与群で生存が上回った(全生存の中央値 12.6 ヶ月 vs 8.9 ヶ月; HR 0.75[95%CI 0.59–0.96])。全生存の改善は、扁平上皮がん患者(HR 0.73[95%CI 0.54–0.98]; アテゾリズマブ投与群 112名、ドセタキセル投与群 110名)や非扁平上皮がん患者(0.73[0.60–0.89]; アテゾリズマブ投与群 313名、ドセタキセル投与群 315名)においても同様だった。ドセタキセル投与群(578名中 247名[43%])と比較して、アテゾリズマブ投与群(609名中 90名[15%])では治療に関連したグレード3または4の有害事象を起こした患者が少なかった。ドセタキセル投与群で、気道感

染による治療関連死1例が報告された。

【考察】 我々の知る限り、OAK は PD-L1 を標的とした治療の結果を報告した初めての無作為化第三相臨床試験であり、PD-L1 の発現や組織像にかかわらず既治療の非小細胞肺癌において、ドセタキセルと比較してアテゾリズマブ治療は臨床的に意味のある全生存の改善をもたらし、有望な安全性プロファイルを示している。

(389; 255-65 : Achim Rittmeyer et al : JANUARY 21,2017)

※ドセタキセル[DTX]は代表的なものとして「タキソテール」および「ワンタキソテール」の商品名でサノフィより発売されている。

◆中等度から重度の尋常性乾癬患者における

メトトレキサートの皮下増強投与スケジュール(METOP) ◆

【背景】 メトトレキサート(methotrexate)は中等度から重度の乾癬治療に最もよく使われる全身性薬剤の1つである。しかしながら、その使用に関する質の高いエビデンスはわずかであり、経口投与での使用に限られる。我々は、中等度から重度の尋常性乾癬(plaque-type psoriasis)患者における皮下でのメトトレキサート増強投与スケジュールの効果について評価することを目的とした。

【方法】 我々はこの前向き多施設無作為化二重盲検プラセボ対照第三相試験(METOP)を、ドイツ、フランス、オランダ、および英国の16施設で行った。試験に適格とされた患者は18歳以上で、ベースラインより少なくとも6ヵ月前には慢性尋常性乾癬と診断されており、現在が中等度から重度の疾患状態で、メトトレキサートでは未治療であった。参加者は電子データ収集システムに組み入れられたコンピューター生成乱数配列により、メトトレキサートを開始用量17.5mg/週で投与またはプラセボを投与する群のいずれかへと無作為(3:1)に振り分けられて最初の16週間投与され、その後52週まではすべての患者がメトトレキサートを投与された(メトトレキサート-メトトレキサート群 vs プラセボ-メトトレキサート群)。患者がベースラインの乾癬面積および重症度指数(Psoriasis Area and Severity Index score : PASI)の少なくとも50%減少を達成できなかった場合、メトトレキサート治療8週間後に22.5mg/週まで増量が認められ、プラセボ注射もそれに合わせて増量された。治療は葉酸5mg/週と組み合わせて行われた。グループの割り当ては無作為化から16週目の中間データベース固定まで参加者および治験責任医師に隠されており、16週以降は非盲検で参加者または治験責任医師にマスクされなかった。主要有効性エンドポイントは、ベースラインから16週までのPASIスコアの75%減少(PASI 75)とした。我々は修正ITT(modified intention to treat)で解析を行い、non-responder のデータを補完した。この研究は EudraCT、ナンバー2012-002716-10 に登録されている。

【結果】 2013年2月22日から2015年3月13日の間に、我々は患者120名を無作為にメトトレキサート投与群(n=91)またはプラセボ群(n=29)のいずれかへと割り当てた。16週時点で37名(41%)のメトトレキサート群患者でPASI 75を達成したのに対して、プラセボ群は3名(10%)であった(相対リスク3.93、95%CI 1.31-11.81 ; p=0.0026)。メトトレキサートの皮下投与は一般的に十分な忍容性があり、死亡や重度の感染症、悪性腫瘍、あるいは重大な有害心血管イベントを起こした患者はいなかった。重篤な有害事象は、52週すべての治療期間でメトトレキサート投与患者3名(3%)に記録された。

【考察】 我々の研究結果は、乾癬患者におけるメトトレキサート皮下投与について52週のリスクベネフィット的に有益なプロファイルを示している。この患者群にメトトレキサートが使用される場

合、投与経路および増強投与スケジュールが考慮されるべきである。

(389; 528-37 : Richard B.Warren et al : FEBRUARY 4,2017)

◆ 1 型糖尿病成人患者におけるインスリン・グルカゴン

人工膵臓の自宅使用 vs インスリンポンプ療法◆

【背景】 インスリンとグルカゴンをを用いた持続的日夜自動血糖コントロールシステムの安全性と有効性について、これまで自由生活下や自宅環境下では検討されていない。我々は、体格の情報のみで初期化した bihormonal 人工膵臓により、食事や身体活動の制限を受けることなく自宅で通常の日常生活を送る 1 型糖尿病成人患者において、平均血糖値や低血糖の頻度を安全に減少させることが可能かどうか評価することを目的とした。

【方法】 米国内の 4 施設から車で 30 分以内に居住している少なくとも 18 歳以上の 1 型糖尿病のボランティアを対象として、無作為化クロスオーバー試験を行った。参加者は、連番がふられた封をされた封筒を用いて 2 つのブロックへと無作為に(1:1)割り付けられ、最初に bihormonal 人工膵臓または通常ケア(従来型またはセンサー増強型インスリンポンプ療法)のどちらかを、その後もう一方の介入法による血糖コントロールを受けた。それぞれの治療期間は 11 日間で、この期間中の参加者はスポーツやドライブなども含めてあらゆる日常活動を制限されることなく継続した。人工膵臓は、参加者の体格のみで初期化された。持続的血糖モニターからのデータを用いた自動適応用量アルゴリズムにより、インスリンとグルカゴンの皮下投与量がコントロールされた。共同主要アウトカムは、平均血糖値および持続的血糖モニタリング(continuous glucose monitoring : CGM)血糖値が 3.3 mmol/L 未満であった時間とし、両治療期間を完了した参加者における 2~11 日のデータを解析した。この試験は ClinicalTrials.gov、ナンバー NCT02092220 に登録されている。

【結果】 我々は、2014 年 5 月 6 日から 2015 年 7 月 3 日の間に 43 名の参加者を無作為に振り分け、そのうち 39 名(20 名が最初に人工膵臓療法を受ける群、19 名が最初に対照となる療法を受ける群)が試験を完了した。平均 CGM 血糖値は、人工膵臓療法の期間中が 7.8mmol/L(SD 0.6)であったのに対して対照療法の期間中は 9.0mmol/L(1.6)(差異 1.1mmol/L、95%CI 0.7-1.6 ; p<0.0001)、また CGM 血糖値が 3.3mmol/L 未満であった平均時間は、人工膵臓療法期間中の 0.6%(0.6)に対して対照療法期間中は 1.9%(1.7)であった(差異 1.3%、95%CI 0.8-1.8 ; p<0.0001)。視覚アナログスケール(the Visual Analogue Scale : スコア 0~10)で評価した悪心の平均スコアは、人工膵臓療法の期間中(0.52 [SD 0.83])の方が対照療法期間中(0.05[0.17])と比較して高かった(差異 0.47、95%CI 0.21-0.73、p=0.0024)。体重や検査値は、両療法期間中で差が見られなかった。人工膵臓の期間中に、重篤または不測の有害事象は認められなかった。

【考察】 従来型およびセンサー増強型インスリンポンプ療法と比較して、参加者の体重のみで初期化された bihormonal 人工膵臓は、カーボカウント(carbohydrate counting)を必要とすることなく優れた血糖コントロールを達成することができた。より大規模で長期の試験を行うことで、bihormonal 人工膵臓による自動血糖管理の長期的な有用性とリスクについて確立する必要がある。

(389; 369-80 : Firas H.El-Khatib et al : JANUARY 28,2017)

<p>医薬ニュース No. 318 2017.4 ※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</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</p>
--	--

<URL> <http://www.hirano-pharmacy.co.jp>

編集責任者：佐伯久登 発行責任者：平野啓三