

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2017. 5 No.319

◆◆慢性C型肝炎患者における

RG-101の安全性、忍容性、および抗ウイルス効果◆◆

【背景】 miR-122はC型肝炎ウイルス(HCV)複製の重要な宿主因子である。この研究の目的は、様々な遺伝子型の慢性C型肝炎ウイルス感染患者において、miR-122拮抗作用の肝細胞標的N-アセチルガラクトサミン結合オリゴヌクレオチド(a hepatocyte targeted N-acetylgalactosamine conjugated oligonucleotide)であるRG-101単回投与の安全性、忍容性、薬物動態、および抗ウイルス効果を評価することとした。

【方法】 この無作為化二重盲検プラセボ対照多施設第1B相試験では、患者を無作為にRG-101またはプラセボへと割り当てた(7:1)。我々は、少なくともスクリーニングの24週前にジェノタイプ1、3または4の慢性HCV感染と診断されたインターフェロン α をベースとする治療を受けたことがないか治療後に再発した男性と閉経後または子宮摘出女性(18-65歳)を試験に登録した。重感染(B型肝炎ウイルスまたはHIV感染)、非代償性肝疾患の兆候、または肝細胞がん既往のある患者は除外した。無作為化はthe SAS procedure Proc Planを用いて独立した非盲検の統計学者により行われた。第1コホートは2mg/kgのRG-101皮下注またはプラセボのいずれかを1回投与され、第2コホートでは4mg/kgのRG-101皮下注またはプラセボを1回投与された。無作為化後、患者は8週間(全患者)および76週間(ウイルス量のリバウンドのない患者で、プラセボ群へと無作為化された患者を除く)まで追跡調査された。主要目的はRG-101の安全性と忍容性であった。この試験はEudraCT、ナンバー2013-002978-49に登録された。

【結果】 2014年6月4日から2014年10月27日までの間に、我々は32名の患者を登録し、慢性HCVジェノタイプ1(n=16)、3(n=10)、または4(n=6)感染であった。第1コホートでは、14名の患者が無作為に2mg/kgのRG-101投与群へ、また患者2名が無作為にプラセボ群へとそれぞれ割り付けられ、第2コホートでは14名の患者が無作為に4mg/kgのRG-101投与群へ、2名の患者が無作為にプラセボ群へとそれぞれ割り当てられた。全体として、RG-101を投与された患者28名のうち26名で少なくとも1つの治療に関連した有害事象が報告された。第4週の時点で、RG-101を2mg/kgまたは4mg/kg投与された患者におけるベースラインからのウイルス量減少の中央値はそれぞれ4.42(IQR 3.23-5.00)および5.07(4.19-5.35) \log_{10} IU/mLであった。3名の患者はRG-101単回投与後76週間、検出不可能なHCV RNAレベルであった。12週時点またはそれ以前のウイルス量のリバウンドは耐性の出現と関連しており、これはHCVゲノムの5' UTRにあるmiR-122結合領域の置換と関連していた。

【考察】 この研究では、肝細胞標的N-アセチルガラクトサミン結合抗miR-122オリゴヌクレオチドであるRG-101の2mg/kgまたは4mg/kg単回投与は十分な忍容性があり、4週間以内にすべての

治療患者で相当量のウイルス量減少をもたらし、3名の患者において76週間持続するウイルス学的応答を示していた。

(389; 709-17 : Meike H. van der Ree et al : FEBRUARY 18,2017)

◆中等度細気管支炎に対する高流量加温加湿酸素

vs 標準低流量鼻カニューラ酸素療法(HFWHO RCT) ◆

【背景】 細気管支炎は乳幼児における最も一般的な肺感染症であり、治療は呼吸困難や低酸素症の管理が中心となる。高流量加温加湿酸素(high-flow warm humidified oxygen : HFWHO)を用いることが多くなってきているが、無作為化試験による厳正な研究は行われていない。我々は、HFWHOが呼吸補助を増強することにより酸素吸入の離脱時間を短くするかどうか調査することを目的とした。

【方法】 このオープン第4相無作為化比較対照試験において、我々はオーストラリアのニューサウスウェールズにあるジョン・ハンター病院の救急部門もしくはジョン・ハンター小児病院の医療部門を受診した中等度細気管支炎の24ヵ月未満の小児を集めた。患者たちは、不透明で密封された封筒を用いてHFWHO群(空気酸素比1:1の最大流量1L/kg/分で20L/分を上限、結果として最大吸入酸素濃度[fraction of inspiratory oxygen : FiO₂] 0.6)あるいは標準治療群(乳幼児経鼻カニューラによる低温酸素100%、低流量から最大2L/分)のいずれかへとブロックサイズ4で無作為に割り振られ(1:1)、誕生時の在胎月齢によって階層化された。主要アウトカムは無作為化から最後の酸素治療使用までの時間とした。無作為割り付けされた小児はすべて、一次および二次安全性解析に含まれた。この試験は the Australian New Zealand Clinical Trials Registry、ナンバーACTRN12612000685819に登録されている。

【結果】 2012年7月16日から2015年5月1日までの間に、我々は202名の小児を無作為にHFWHO群(101名)または標準治療群(101名)のどちらかへと割り当てた。離脱時間の中央値は標準治療群で24時間(95%CI 18-28)、HFWHO群で20時間(95%CI 17-34)だった(生存分布における差異のハザード比[HR]0.9 [95%CI 0.7-1.2] ; log rank p=0.61)。HFWHO群(14名[14%])では標準治療群(33名[33%] ; p=0.0016)に比べて治療失敗となった小児が少なく、これらの小児のうちHFWHO群の方が標準治療群よりも治療失敗に至るまでにより長期間サポートされていた(HR 0.3 ; 95%CI 0.2-0.6 ; p<0.0001)。標準治療群で治療失敗となった小児33名のうち20名(61%)はHFWHOによって救護されていた。標準治療群の小児12名(12%)が集中治療施設への転室が必要であったのに対して、HFWHO群では14名(14%)だった(差異 -1% ; 95%CI -7 to 16 ; p=0.41)。4つの有害事象が発生し(HFWHO群で酸素飽和度の低下と濃縮吸入、標準治療群で酸素チューブの断線2例)、どの例も試験からの脱落には至らなかった。酸素に関連した重篤な有害事象は起こらなかった。二次有効性アウトカムは結果のセクションで報告する。

【考察】 HFWHOは標準治療に比べて有意な酸素吸入時間の減少には繋がらず、中等度の細気管支炎における基礎疾患の経過をHFWHOの早期使用では修正できないことを示唆している。HFWHOは高コストの集中治療を必要とする小児の割合を減らすために救援治療としての役割があるのかもしれない。

(389; 930-39 : Elizabeth Kepreotes et al : MARCH 4,2017)

◆病室の強化消毒と多剤耐性菌や *C difficile* の保菌

および感染 (the Benefits of Enhanced Terminal Room Disinfection study) ◆

【背景】 入院患者は、環境表面の不十分な消毒により多剤耐性菌や *Clostridium difficile* に感染し得る。我々は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*)・バンコマイシン耐性腸球菌(vancomycin-resistant enterococci)・*C difficile*・多剤耐性アシネトバクター(multidrug-resistant *Acinetobacter*)の保菌や感染について病室の消毒(患者が入院していた病室の消毒)における3つの強化消毒法の有効性を判定した。

【方法】 我々は、米国南東部の9つの病院において、実用的クラスター無作為化交差試験を行った。標的とする微生物に感染またはコロニー形成した患者が退院した病室を、4つの方法①標準法[*C difficile* 以外には第4級アンモニウム消毒剤、*C difficile* には漂白剤を使用]；②紫外線[*C difficile* 以外には第4級アンモニウム消毒剤+殺菌紫外線{UV-C}ライト、*C difficile* には漂白剤+UV-Cを使用]；③漂白剤；④漂白剤+UV-Cのうち1つで最終的に消毒した。目標とされた病室に次に入院した患者を曝露された患者と見なした。すべての消毒方法を7ヵ月ずつ4つ連続して各病院で行った。消毒方法の順序は各施設を無作為に割り付けた(1:1:1:1)。主要アウトカムは、曝露された患者での標的とする微生物すべての感染またはコロニー形成の発生率と、包括解析集団において曝露された患者の *C difficile* 感染率とした。この試験は ClinicalTrials.gov、ナンバーNCT01579370 に登録されている。

【結果】 31226名の患者が曝露され、21395名(69%)がすべての試験対象患者基準を満たした。そのうち4916名は標準法群、5178名はUV-C群、5438名は漂白剤群、5863名は漂白剤+UV-C群だった。標準群では、曝露期間22426日の間に115名で主要アウトカムがみられた(51.3例/10000曝露日)。標準法に紫外線殺菌を追加すると、曝露患者での標的微生物による感染・保菌の頻度は有意に低下した(n=76；33.9例/10000曝露日；相対リスク[RR]0.70、95%CI 0.50-0.98；p=0.036)。漂白剤群(n=101；41.6例/10000曝露日；RR 0.85、95%CI 0.69-1.04；p=0.116)または漂白剤+UV-C群(n=131；45.6例/10000曝露日；RR 0.91、95%CI 0.76-1.09；p=0.303)では、曝露患者における主要アウトカムにおいて統計的な低下は見られなかった。同様に、曝露患者での *C difficile* 感染の頻度は、漂白剤による消毒にUV-Cを加えても変化はみられなかった(n=38 vs 36；30.4例 vs 31.6例/10000曝露日；RR 1.0、95%CI 0.57-1.75；p=0.997)。

【考察】 汚染された健康管理環境は病原菌保菌の重要な感染源となり、病室の強化消毒はこの危険性を減少させる。

(389；805-14：Deverick J.Anderson et al：FEBRUARY 25,2017)

◆禁煙サービス利用促進のための個別のリスク情報と

入門セッションの有効性 (Start2quit) ◆

【背景】 国民健康保険(National Health Service)の禁煙サービス(Stop Smoking Services：SSSs)は喫煙者の禁煙を支援しているが、参加率は低く、最近では減少傾向を示している。我々は、SSSsへの参加において2つの要素からなる個別介入の有効性を評価することを目的とした。

【方法】 我々は、イギリスで18のSSSsにおいてこのランダム化比較試験を行った。現在も喫煙している者(16歳以上)が99の一般診療所での診療記録から割り出され、それぞれの一般開業医によ

り参加を促された。同意が得られて禁煙意欲のある過去12ヵ月以内にSSSに参加していない者を、各人に合わせたリスクを示す手紙と地域のSSSによって運営されている義務ではない入門セッションへの参加案内を受け取る群(介入群)、あるいは地域のSSSを通知する標準的で包括的な手紙を受け取る群(対照群)のいずれかへと、コンピューター処理の置換ブロック(ブロックサイズ5)無作為化法により振り分けられた(3:2)。ランダム化は性別によって層別化された。個別の手紙と入門セッションへの案内状を受け取る参加者をマスクすることはできなかった。個別の手紙は研究助手によって作成されたが、研究チームの残りの者はグループの割り当てをマスクされた。一般開業医、実務スタッフ、SSSのアドバイザーは患者の割り当てを知らされていなかった。主要評価項目は、ランダム化から6ヵ月以内にSSSコースの初回セッションへ参加することとした。我々は、包括解析によって解析した。この試験はCurrent Controlled Trials、ナンバーISRCTN 76561916に登録されている。

【結果】 2011年1月31日から2014年7月12日までの間に、参加者の募集、ベースラインデータの収集、介入の提供、および参加者の追跡調査が行われた。我々は、喫煙者4384名を介入群(n=2636)または対照群(n=1748)へと無作為に割り当て、4383名の参加者が包括解析集団に含まれた。SSSコースの初回セッションへの参加率は、対照群よりも介入群の方が有意に高かった(458 [17.4%] vs 158 [9.0%]参加者；未補正オッズ比2.12 [95%CI 1.75–2.57]；p<0.0001)。

【考察】 入門セッションの案内状と一緒に個別のリスク情報を提供することは、サービスを受けるための標準的で一般的な案内状と比較してSSSへの参加オッズが2倍以上となった。この結果は、地域サービスを体験する機会と組み合わせたより先回りのアプローチが、治療の受け入れに対する患者側の垣根を下げ、取り組む者を増やす高い可能性をもっていることを示している。

(389; 823-33 : Hazel Gilbert et al : FEBRUARY 25,2017)

<p>医薬ニュース No. 319 2017.5 ※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 山本加奈 編集責任者：佐伯久登 発行責任者：平野啓三</p>
---	---