

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2017. 11 No.325

◆マイクロニードルパッチによる不活化インフルエンザ

ワクチン投与の安全性、免疫原性、受容性(TIV-MNP 2015) ◆

【背景】 マイクロニードルパッチは従来の針とシリンジによる予防接種の代替となるもので、免疫原性、単純性、費用対効果、受容性および安全性を改善する可能性がある。我々は、インフルエンザに対する単回可溶性マイクロニードルパッチを用いた予防接種に関してヒト初回投与試験(first-in-man study)の安全性、免疫原性、および受容性について報告する。

【方法】 TIV-MNP 2015 試験はエモリー大学で行われたランダム化部分盲検プラセボ対照第 I 相臨床試験であり、18~49 歳で、2014-15 インフルエンザワクチンを接種しておらず、また大きな影響を与えるような皮膚疾患を有していない、米国ジョージア州アトランタ在住の妊娠していない免疫応答性のある成人を登録した。参加者はランダムに 4 つの群へと割り当てられ(1:1:1:1)、不活化インフルエンザワクチン(fluvirin : H1N1 ワクチン株の赤血球凝集素[HA]18 μ g、H3N2 ワクチン株の赤血球凝集素 17 μ g、および B ワクチン株の赤血球凝集素 15 μ g)の単回投与を (1) マイクロニードルパッチにより、(2) 筋肉内注射により、あるいは (3) プラセボをマイクロニードルパッチにより、これらは全てマスクされていない医療従事者によって投与され、さらにまた不活化インフルエンザワクチンの単回投与を (4) マイクロニードルパッチにより研究参加者自身が投与した。研究薬剤師は、ブロックサイズ 4 のコンピューター処理のランダム化スケジュールを用いて無作為化振り分けコードを作成した。研究の性質上、参加者はワクチン接種法のタイプ(すなわち、マイクロニードルパッチ vs 筋肉内注射)をマスクされなかった。主要安全性アウトカムは、試験製剤に関連する 180 日以内の重篤な有害事象、28 日以内のグレード 3 の報告要請していた有害事象またはそれ以外の有害事象、および試験製剤投与当日から投与後 7 日間における報告要請していた注射部位と全身性の反応原性であり、副次安全性アウトカムは、180 日以内に新たに発症した慢性疾患および 28 日以内の報告要請していた以外の有害事象として、すべて包括解析によって分析された。二次免疫原性アウトカムは 28 日目の抗体価とセロコンバージョン(seroconversion)およびセロプロテクション(seroprotection)の割合として、すべて赤血球凝集抑制抗体解析(haemagglutination inhibition antibody assay)によって決定された。治験は完了し、ClinicalTrials.gov のナンバーNCT02438423 に登録されている。

【結果】 2015 年 6 月 23 日から 2015 年 9 月 25 日までに 100 名の参加者が登録され、いずれかの群へとランダムに割り当てられた。治療に関連した重篤な有害事象はなく、報告要請していた以外の治療に関連したグレード 3 以上の有害事象はなく、新たに発症する慢性疾患はなかった。予防接種群(医療従事者によるマイクロニードルパッチまたは筋肉内注射、あるいはマイクロニードルパッチの自己投与)において、報告を求めていた有害事象の全発生数(n=89 vs n=73 vs n=73)およびそれ以外

で自発的に報告された有害事象の全発生数(n=18 vs n=12 vs n=14)は類似していた。反応原性は軽度で一時的であり、最も多く報告されたのは筋肉内注射後の圧痛(参加者 25 名のうち 15 名[60%]、[95% CI 39–79])と痛み(25 名のうち 11 名[44%]、[24–65])、またマイクロニードルパッチ貼付による予防接種後の圧痛 (50 名のうち 33 名[66%]、[51–79])、紅斑(50 名のうち 20 名[40%]、[26–55])、掻痒(50 名のうち 41 名[82%]、[69–91])であった。28 日目の時点における医療従事者によるマイクロニードルパッチ投与群 vs 筋肉内注射群の幾何平均力価は、H1N1 株(1197[95%CI 855–1675] vs 997[703–1415] ; p=0.5)、H3N2 株(287[192–430] vs 223[160–312] ; p=0.4)および B 株(126[86–184] vs 94[73–122] ; p=0.06)と類似していた。マイクロニードルパッチを自己投与した参加者において、同様の幾何平均力価が報告された(すべて p>0.05)。セロコンバージョンの割合は、プラセボと比較してマイクロニードルパッチ予防接種後 28 日目において有意に高く(すべて p<0.0001)、筋肉内注射と同様であった(すべて p>0.01)。

【考察】 インフルエンザワクチン接種のための可溶性マイクロニードルパッチの使用は十分な忍容性があり、強い抗体応答をもたらした。

(390 ; 649-58 : Nadine G.Rouphael et al : AUGUST 12,2017)

◆持続性でコントロール不良な喘息成人の喘息増悪と

QOL におけるアジスロマイシンの効果 (AMAZES) ◆

【背景】 喘息の増悪は、世界的で相当な疾病による負担の原因となる。維持療法にもかかわらず、コントロール不良で持続性の喘息成人には追加治療が必要となる。マクロライド系抗生物質は持続性喘息の治療に使用することが可能であり、中～高用量の吸入副腎皮質ステロイドと長時間作用型の気管支拡張薬を併用しても持続性でコントロール不良な喘息患者における追加治療として、我々は経口アジスロマイシン(azithromycin)の有効性と安全性を評価することを目的とした。

【方法】 吸入副腎皮質ステロイドと長時間作用型の気管支拡張薬を現在併用中にもかかわらず喘息症状があり、かつ聴覚障害や補正 QT 間隔の異常な延長が無い成人(18 歳以上)において、経口アジスロマイシンが患者の喘息増悪の頻度を減少させるかどうかを検討するため、我々は無作為化二重盲検プラセボ対照平行群間試験を行った。患者は、アジスロマイシン 500mg あるいはプラセボのいずれかを週 3 回ずつ 48 週間にわたり投与される群へと無作為に(1:1)割り当てられた。患者は 4 または 6 名の塊へと置換ブロック法を用いてコンピューター処理の乱数表により中央で秘密裏に無作為振り分けされ、施設や過去の喫煙歴により階層化された。一次有効性エンドポイントは 48 週間にわたるすべての喘息増悪(重度および中程度)の割合および喘息の QOL とした。データは包括解析(ITT)に基づいて分析された。試験は the Australian and New Zealand Clinical Trials Registry (ANZCTR)、ナンバー12609000197235 に登録されている。

【結果】 2009 年 6 月 12 日から 2015 年 1 月 31 日の間に、420 名の患者が無作為に割り当てられた(アジスロマイシン群 213 名、プラセボ群 207 名)。アジスロマイシン(1.07/患者・年[95%信頼区間 0.85–1.29])はプラセボ(1.86/患者・年[1.54–2.18])と比較して喘息の増悪を減少させた(罹患率比[incidence rate ratio : IRR] 0.59[95%CI 0.47–0.74] ; p<0.0001)。少なくとも 1 回の喘息の増悪を経験した患者の割合は、アジスロマイシン治療により減少した(プラセボ群患者 127 名[61%] vs アジスロマイシン群患者 94 名[44%]、p<0.0001)。アジスロマイシンは喘息関連の QOL を著しく改善させた(調整平均差 0.36[95%CI 0.21–0.52] ; p=0.001)。下痢はアジスロマイシン治療患者においてより多くみられた(72 名[34%] vs 39 名[19%] ; p=0.001)。

【考察】 持続性で症状のある喘息成人は、48 週間の経口アジスロマイシン治療により喘息増悪の減少や QOL の改善が得られる。アジスロマイシンは持続性喘息の有益な追加治療となり得るかもしれない。

(390 ; 659-68 : Peter G.Gibson et al : AUGUST 12,2017)

※アジスロマイシンは代表的なものとして「ジスロマック」の名称でファイザーから発売されている。

◆◆騒音誘発性難聴の予防における

エブセレンの安全性と有効性◆◆

【背景】 騒音誘発性の難聴は、職業やレクリエーションによる負傷や疾患の主な原因であり、また加齢性難聴の主要な決定要素でもある。この疾患の予防や治療に対して認可された治療薬はない。動物実験において、グルタチオンペルオキシターゼ 1 (glutathione peroxidase 1 : GPx1)活性が急性の騒音曝露後に低下することが分かっている。前臨床試験では、新しい GPx1 類似物であるエブセレン(ebselen)が一過性および永続性の騒音誘発性難聴をどちらも軽減させることが証明されている。我々は若年成人を対象とした第Ⅱ相臨床試験で、騒音誘発性難聴の予防におけるエブセレンの安全性と有効性を評価した。

【方法】 フロリダ大学(ゲーンズビル、フロリダ州、USA)において単施設無作為化二重盲検プラセボ対照第Ⅱ相試験が行われ、エブセレン 200mg、400mg、600mg、またはプラセボのいずれかを(イヤホンであらかじめ録音された音楽を 4 時間聴いてもらう)調整音楽負荷試験の 2 日前から 1 日 2 回 4 日間経口投与する群へと 18~31 歳の健常成人を無作為に(1:1:1:1)振り分けた。無作為化は独立した第三者が作成した割り振り配列を用いて実施された。主要アウトカムは、調整音楽負荷試験 15 分後に測定した純音聴力検査(pure tone audiometry)の 4 kHz における一過性閾値変動(temporary threshold shift : TTS)の平均として、プラセボ群と比較してエブセレン群で 50%減少した場合を臨床的に意義があると判定した。調整音楽負荷試験を受けて少なくとも 1 回は治験薬を投与された参加者は全員、有効性解析の対象として含まれた。無作為に振り分けられた患者全員を安全性解析に含めた。この試験は ClinicalTrials.gov、ナンバー NCT01444846 に登録されている。

【結果】 2013 年 1 月 11 日~2014 年 3 月 24 日の期間中、83 名の参加者が試験登録され、エブセレン 200mg(n=22)、400mg(n=20)、600mg(n=21)、またはプラセボ(n=20)のいずれかを投与される群へと無作為に振り分けられた。エブセレン 200mg 群のうち 2 名は包含基準を満たさないため調整音楽負荷の前に試験中止となり、有効性解析から除外された。4 kHz の平均 TTS はエブセレン 400mg 群の 1.32dB(SE 0.91)に対してプラセボ群は 4.07dB(0.90)で、68%の有意な減少を意味していた(差異 -2.75dB、95%信頼区間 -4.54 to -0.97 ; p=0.0025)。プラセボ群と比較してエブセレン 200mg 群で 4 kHz 平均 TTS の 21%減少(3.23dB [SE 0.91] vs 4.07dB [0.90]プラセボ群 ; 差異 -0.84dB、95%CI -2.63 to 0.94 ; p=0.3542)とエブセレン 600mg 群で 7%減少(3.81dB [0.90] vs 4.07dB [0.90]プラセボ群 ; 差異 -0.27、95%CI -2.03 to 1.05 ; p=0.7659)がみられたが、有意差とはいえなかった。すべての用量群においてエブセレン治療の忍容性は問題なく、血液学、血液生化学検査および放射線学的検査においてエブセレン群とプラセボ群の間で有意差は認められなかった。

【考察】 騒音誘発性の一過性閾値変動(TTS)予防において、エブセレン 400mg を 1 日 2 回投与する治療は安全かつ有効であった。これらのデータは、急性の騒音誘発性難聴における GPx1 活性の役割を支持している。

(390 ; 969-79 : Jonathan Kil et al : SEPTEMBER 2,2017)

◆早期発症敗血症疑いの新生児でのプロカルシトニン

測定による抗生物質治療期間の意思決定 (NeoPIns) ◆

【背景】 高所得国では満期産および後期早産新生児の最大 7%が、早期発症敗血症の疑いにより出生直後の 3 日間に抗生物質を投与される。培養により証明された早期発症敗血症の有病率は高所得国では 0.1%以下であり、相当な過剰治療を示唆している。我々は、早期発症敗血症の疑われる症例におけるプロカルシトニン(procalcitonin)ガイド下での意思決定が、抗生物質治療期間を安全に短縮できるかどうかを評価した。

【方法】 我々は、この無作為化比較対照介入試験をオランダ(11 施設)、スイス(4 施設)、カナダ(2 施設)、およびチェコ(1 施設)の病院で行った。早期発症敗血症の疑いがあり抗生物質治療が必要とされる妊娠期間 34 週以上の新生児をそれぞれの治療医によって 4 つのリスクカテゴリーに層別化し、施設ごとに階層化されたコンピューター生成リストを用いて、プロカルシトニンのガイド下に意思決定もしくは標準治療に基づく抗生物質治療のいずれかへと無作為(1:1)に割り当てられた。生後 1 週間以内に外科手術を受けた新生児、または重大な先天的奇形があって入院が必要とされた新生児は除外された。治験責任医師のみがグループ割り当てをマスクされていた。共通一次アウトカムは、生後 1 ヶ月以内の再感染もしくは死亡における非劣性(マージン 2.0%)と抗生物質治療期間の優位性とした。包括解析とプロトコル準拠解析が行われた。この試験は ClinicalTrials.gov、ナンバー NCT00854932 で登録された。

【結果】 2009 年 5 月 21 日から 2015 年 2 月 14 日の間に、我々は早期発症敗血症の疑いのある新生児 2440 名をスクリーニングした。622 名は親の同意が得られないために除外され、93 名は理由不明(68 名)、先天性奇形(22 名)、あるいは生後 1 週間以内での外科手術(3 名)により不適格とされた。14 名の新生児は 100%のデータ監視または検索が実行可能でないため除外され、1 名はプロカルシトニン測定ができなかったために除外した。1710 名の新生児が登録され、プロカルシトニン誘導治療(866 名)または標準治療(844 名)のどちらかへと無作為に割り当てられた。1408 名の新生児でプロトコル準拠解析が行われた(プロカルシトニン群 745 名と標準治療群 663 名)。プロカルシトニン群において、抗生物質による治療期間は短縮されていた(ITT : 55.1 vs 65.0 時間、 $p<0.0001$; per protocol : 51.8 vs 64.0 時間 ; $p<0.0001$)。敗血症に関連した死亡はなく、新生児 1710 名のうち 9 名($<1\%$)は再感染の可能性があった。非劣性のリスク差は ITT 解析(プロカルシトニン群の新生児 866 名中 5 名[0.6%] vs 標準治療群の新生児 844 名中 4 名[0.5%])において 0.1%(95%CI -4.6 to 4.8)、そしてプロトコル準拠解析(プロカルシトニン群 745 名中 5 名[0.7%] vs 標準治療群 663 名中 4 名[0.6%])では 0.1%(-5.2 to 5.3)だった。

【考察】 プロカルシトニンのガイド下による意思決定は、早期発症敗血症の疑われる新生児の抗生物質治療期間を短縮させる点において標準治療よりも優れていた。再感染または死亡の非劣性は、再感染の発生率が低いことと試験に関連した死亡例がなかったために証明できなかった。

(390 ; 871-81 : Martin Stocker et al : AUGUST 26,2017)

<p>医薬ニュース No. 325 2017.11 ※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 村上光代 別宮豪 山本加奈(薬学実習生) 金本章愛 渡部あずさ 編集責任者：佐伯久登 発行責任者：松田泰幸</p>
--	---

