

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2018. 3 No.329

◆臨床診療の喘息コントロールにおけるフルチカゾン

フランカルボン酸エステル+ビランテロールの有効性◆

【背景】 気管支喘息管理のエビデンスは、高度に選択された患者群で行われる密接にモニターされた有効性試験に由来している。通常の臨床診療にさらに近付いた無作為化試験が必要である。

【方法】 我々はイギリスのソルフォードと南マンチェスターの74の一般開業クリニックにおいて、非盲検無作為化比較対照二群有効性試験を行った。18歳以上で一般開業医において症候性喘息と診断されて維持吸入治療中の患者を、フルチカゾンフランカルボン酸エステル(fluticasone furoate)100 μ gもしくは200 μ gとビランテロール(vilanterol) 25 μ g 配合剤の1日1回吸入治療または最適な従来からの治療のいずれかを開始する群へと無作為に割り当て、12ヵ月間追跡調査された。主要エンドポイントは、ベースライン喘息コントロールテスト(asthma control test : ACT)スコアが20未満の患者(一次有効性解析集団)における24週時点のACTスコア20以上あるいはベースラインから3以上のACTスコア上昇を達成した患者(いわゆるレスポnder)の割合とした。すべての有効性解析は包括解析(ITT)の原則に基づいて行われた。この試験はClinicalTrials.gov、ナンバーNCT01706198に登録されている。

【結果】 2012年11月12日から2016年12月16日の間に4725名の患者が登録され、4233名がフルチカゾンフランカルボン酸エステルとビランテロール治療開始群(n=2114)または従来治療開始群(n=2119)へと無作為に割り当てられた。患者1207名(従来治療割り当て群605名とフルチカゾンフランカルボン酸エステル+ビランテロール群602名)はベースラインACTスコアが20以上あり、従って一次有効性解析集団から除外された。24週時点におけるレスポnderの確率は、従来治療を開始した患者群よりもフルチカゾンフランカルボン酸エステルとビランテロールで治療開始した患者群の方が高かった(フルチカゾンフランカルボン酸エステル+ビランテロール群1373名中977名[71%] vs 通常治療群1399名中784名[56%] ; オッズ比[OR] 2.00 [95%CI 1.70-2.34], p<0.0001)。24週時点で、フルチカゾンフランカルボン酸エステル+ビランテロール治療開始患者群の調整平均ACTスコアがベースラインから4.4ポイント上昇したのに対して、従来治療群では2.8ポイントの上昇であった(差異1.6 [95%CI 1.3-2.0], p<0.0001)。この結果は試験期間中ずっと一貫していた。肺炎は稀で群間差はなく、その他の重篤な有害事象においても両群間に差はみられなかった。

【考察】 症候性喘息と一般開業医が診断して吸入維持療法中の患者において、フルチカゾンフランカルボン酸エステルとビランテロール配合剤1日1回治療の開始は、最適な従来治療と比較した時に、重篤な有害事象のリスクを増大させることなく喘息コントロールを改善した。

(390 ; 2247-55 : Ashley Woodcock et al : NOVEMBER 18,2017)

※フルチカゾンフランカルボン酸エステルとビランテロールの合剤は「レルベア」の商品名でGSK

から発売されている。

◆◆多発性硬化症における再ミエリン化治療としての

クレマスチンフマル酸塩 (ReBUILD) ◆◆

【背景】 多発性硬化症は、ミエリン(myelin)の免疫介在性の破壊と進行性神経軸索喪失により特徴付けられる中枢神経系(CNS)の変性炎症性疾患である。CNS 中のミエリンは乏突起膠細胞原形質膜(oligodendrocyte plasma membrane)に伸展分化しており、クレマスチンフマル酸塩(clemastine fumarate)は *in vitro*、動物モデルおよびヒト細胞において乏突起膠細胞前駆体細胞の分化を刺激することが出来る。我々は、多発性硬化症患者の治療としてクレマスチンフマル酸塩の有効性と安全性を解析することを目的とした。

【方法】 我々はこの単施設 150 日間二重盲検無作為化プラセボ対照クロスオーバー試験(ReBUILD)を、免疫調整療法により症状安定している慢性脱髄性視神経障害のある再発多発性硬化症患者において行った。診断のための国際パネル基準(international panel criteria)を満たした疾患期間が 15 年未満の患者が適格とされた。患者は乱数発生機を用いるブロック無作為化により、クレマスチンフマル酸塩(5.36mg 経口 1 日 2 回)を 90 日間とその後プラセボを 60 日間投与(1 群)またはプラセボを 90 日間とその後クレマスチンフマル酸塩(5.36mg 経口 1 日 2 回)を 60 日間投与(2 群)のいずれかへと無作為に割り当てられた(1:1)。主要アウトカムは全視野図形反転視覚誘発電位(full-field, pattern-reversal, visual-evoked potentials)における P100 潜時延長(latency delay)の短縮とした。我々は包括解析で分析した。この試験は ClinicalTrials.gov、ナンバー NCT02040298 に登録されている。

【結果】 2014 年 1 月 1 日から 2015 年 4 月 11 日の間に、我々は 50 名の患者を 1 群(n=25)または 2 群(n=25)へと無作為に割り当てた。すべての患者は試験を完了した。クロスオーバーとして試験分析すると、クレマスチンフマル酸塩治療は潜時延長を 1.7ms/eye(95%CI 0.5–2.9 ; p=0.0048)短縮して主要有効性エンドポイントを達成した。クレマスチンフマル酸塩による治療は疲労と関連していたが、重大な有害事象は報告されなかった。

【考察】 我々の知る限りでは、この試験は多発性硬化症における慢性脱髄性傷害治療のための再ミエリン化薬の有効性を実証する最初の無作為化対照試験である。我々の知見は、長期の損傷後でさえもミエリンの修復が可能であることを示唆している。

(390 ; 2481-89 : Ari J.Green et al : DECEMBER 2,2017)

※クレマスチンフマル酸塩は代表的なものとして「タベジール」の商品名でノバルティスから発売されている。

◆16–26 歳の女性における 9 価ヒトパピローマウイルス

ワクチンの最終的な有効性、免疫原性、および安全性分析◆

【背景】 16–26 歳の若年女性における研究の一次解析で、9 価ヒトパピローマウイルス(nine-valent human papillomavirus [9vHPV] ; HPV 6、11、16、18、31、33、45、52、58)ワクチンの HPV 31、33、45、52、58 に関連した感染と疾患に対する有効性と、4 価 HPV(qHPV ; HPV 6、11、16、18)ワクチンと比較した時の HPV 6、11、16、18 抗体反応の非劣性が示された。我々は、

最初の投与後6年間の9vHPVワクチンの有効性と5年間の抗体反応を報告することを目的とした。

【方法】 我々は18カ国の105の研究施設で、この9vHPVワクチンの無作為化二重盲検有効性免疫原性および安全性試験を実施した。健康で、異常な子宮頸部細胞診歴や異常な子宮頸部生検結果が今までなく、生涯の性的パートナーが4人未満である16-26歳の女性が、9vHPVまたはqHPV(対照)ワクチンのいずれかを6ヵ月にわたって3回筋肉内注射される群へと、中央無作為化およびブロックサイズどちらも2により無作為に割り付けられた(1:1)。すべての参加者、治験責任医師、および研究施設職員、検査スタッフ、スポンサーの研究チームメンバー、そして病理学診断委員会はワクチン群についてマスクされていた。主要評価項目は、HPV 31、33、45、52、58に関連した高いグレードの子宮頸疾患(子宮頸部上皮内腫瘍グレード2または3、腺がん、浸潤子宮頸がん)、外陰部疾患(外陰部上皮内腫瘍グレード2/3、外陰部がん)、および膣疾患(膣上皮内腫瘍グレード2/3、膣がん)の発生率、そして抗HPV 6、11、16、18の幾何平均力価(geometric mean titres : GMT)における非劣性(1.5倍の減少を除く)とした。組織サンプルは組織病理学的診断で判定し、HPV DNA検査を受けた。血清抗体反応は競合的ルミネックスイムノアッセイ(competitive Luminox immunoassay)によって評価された。有効性の主要評価はプロトコル準拠有効性集団における優位性解析として、支持的有効性は調整包括解析(the modified ITT)集団で解析され、免疫原性の主要評価は非劣性解析とした。この試験はClinicalTrials.gov、ナンバーNCT00543543として登録されている。

【結果】 2007年9月26日から2009年12月18日の間に我々は14215名の参加者を集め、9vHPVワクチン(n=7106)またはqHPVワクチン(n=7109)を投与される群へと無作為に割り付けた。プロトコル準拠集団において、HPV 31、33、45、52、58に関連した高いグレードの子宮頸部、外陰部、膣疾患の発生率は9vHPV群で0.5例/10000人・年とqHPV群で19.0例/10000人・年となり、97.4%の有効性を表していた(95%CI 85.0-99.9)。HPV 6、11、16、18のGMTは、ワクチン接種後1ヵ月から3年において9vHPV vs qHPV群で非劣性であった。両群間で重篤な有害事象における臨床的に意味のある差異はみられなかった。研究追跡期間中に11名の参加者が死亡(9vHPVワクチン群6名、qHPVワクチン群5名)したが、ワクチンが関連すると考えられた死亡例はなかった。

【考察】 9vHPVワクチンは、HPV 31、33、45、52、58に関連した感染、細胞学的異常、高いグレードの病変、および子宮頸部治療を予防する。9vHPVワクチンとqHPVワクチンはいずれも、HPV 6、11、16、18に関して免疫原性プロファイルは同等であった。ワクチンの有効性は6年まで持続した。9vHPVワクチンは、より広いウイルス範囲にわたり世界中で子宮頸がん症例の90%を予防できる可能性がある。

(390 ; 2143-59 : Warner K. Huh et al : NOVEMBER 11,2017)

※国内で入手可能なものとして、4価(HPV 6、11、16、18)ワクチンが商品名「ガーダシル」でMSDから、2価(HPV 16、18)ワクチンが商品名「サーバリックス」でGSK・ジャパンワクチンから発売されている。

◆◆様々な頻度の全血献血の効率性と安全性

(INTERVAL) : 供血者45000名の無作為化試験◆◆

【背景】 全血献血の頻度における制限は、主に供血者の健康を守るために存在する。しかしながら、許される献血の最大頻度において、血液サービス間で相当なバリエーションが存在している。我々は、英国における標準的な実践と他国で用いられている献血間の短い間隔を比較した。

【方法】 この平行群間実際の無作為化試験において、我々は英国・イングランドの25施設から18歳以上の全血献血者を集めた。コンピューターによるアルゴリズムを用いて、男性は12週(標準) vs 10週 vs 8週の献血間隔へと無作為に振り分け(1:1:1)、女性は16週(標準) vs 14週 vs 12週の献血間隔へと無作為に振り分けた(1:1:1)。参加者は自分たちの振り分けられた介入群についてマスクされなかった。主要アウトカムは2年間の献血数とした。安全性に関連した二次アウトカムは、生活の質(QOL)、献血と潜在的に関連した症状、身体活動、認知機能、ヘモグロビンとフェリチン濃度、およびヘモグロビン低値による献血延期とした。この試験はISRCTNにナンバーISRCTN24760606として登録され、現在も進行中だが参加者は募集していない。

【結果】 全血献血者45263名(男性22466名、女性22797名)が2012年6月11日から2014年6月15日の間に集められた。データは参加者45042名(99.5%)について解析された。男性は12週(n=7452) vs 10週(n=7449) vs 8週(n=7456)の群へ、女性は16週(n=7550) vs 14週(n=7567) vs 12週(n=7568)の群へと無作為に振り分けられた。男性において、12週群と比較して8週群では2年間の献血者あたりの平均血液採取量が1.69ユニット(95%CI 1.59-1.80; 約795mL)、10週群では0.79ユニット(0.69-0.88; 約370mL)増加していた(どちらも $p<0.0001$)。女性では、16週群と比較して12週群で0.84ユニット(95%CI 0.76-0.91; 約395mL)、14週群で0.46ユニット(0.39-0.53; 約215mL)増加していた(どちらも $p<0.0001$)。無作為振り分け群にわたり、生活の質、身体活動、または認知機能に関して有意な差異は観察されなかった。しかしながら、献血頻度が多くなると標準頻度群で観察されたよりも献血に関連した症状(例えば疲労感、息切れ、意識が遠のく、めまい、およびむずむず脚、とくに男性[リストに挙げたすべての症状])の増加、ヘモグロビンとフェリチンの平均濃度の低下、そしてヘモグロビン低値による延期の増加という結果につながっていた(それぞれ $p<0.0001$)。

【考察】 2年間にわたり英国における標準的方法よりも献血頻度を多くすることは、献血者の生活の質、身体活動、または認知機能において大きな影響なく実質的に多くの血液を採取できたが、献血に関連した症状、延期、および鉄欠乏が増加する結果となった。

(390; 2360-71 : Emanuele Di Angelantonio et al : NOVEMBER 25, 2017)

<p>医薬ニュース No. 329 2018.3 ※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 編集責任者：佐伯久登 発行責任者：松田泰幸</p>
---	---