

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2013. 4 No.270

◆ヘリコバクター・ピロリ除菌の第一選択治療における

連続治療 vs 3剤併用治療◆

【背景】 ヘリコバクター・ピロリ(*Helicobacter pylori*)感染に対する標準治療として、連続治療を3剤併用治療に置き換えることができるかどうかは知られていない。我々は、第一選択治療としての10日間または14日間の連続治療の有効性を、14日間の3剤併用治療と比較した。

【方法】 この多施設共同オープンラベル無作為化試験で我々は、台湾の6施設からピロリ菌感染患者(20歳以上)を募った。コンピューターによる無作為化配列を用いて、10日間(S-10群)または14日間(S-14群)の連続治療(治療前半ランソプラゾール[lansoprazole]30mg+アモキシシリン[amoxicillin]1g、後半ランソプラゾール 30mg+クラリスロマイシン[clarithromycin]500mg+メトロニダゾール[metronidazole]500mg、すべて1日2回投与)、あるいは14日間の3剤併用治療(T-14群; ランソプラゾール 30mg+アモキシシリン 1g+クラリスロマイシン 500mgを1日2回投与)のいずれか(1:1:1、ブロックサイズ6)へと患者を無作為に割り付けた。治験責任者には治療の割り付けをマスクした。主要アウトカムは、包括解析(ITT)とプロトコール準拠(PP)解析による第一選択治療での除菌率とした。この治験は、ClinicalTrials.gov, ナンバーNCT01042184に登録されている。

【結果】 2009年12月28日から2011年9月24日の間に、我々は患者900名を登録し、各群300名とした。除菌率は、S-14群が90.7%(95%CI 87.4-94.0; 300名中272名)、S-10群が87.0%(83.2-90.8; 300名中261名)、そしてT-14群は82.3%(78.0-86.6; 300名中247名)だった。治療の有効性は、T-14群よりもS-14群の方が包括解析(治療必要例数12.0[95%CI 7.2-34.5]; $p=0.003$)およびプロトコール準拠解析(13.7[8.3-40]; $p=0.003$)どちらも高かった。3群間において、有害事象の頻度やコンプライアンスに有意差はなかった。

【考察】 我々の知見は、ピロリ菌感染に対する標準的な第一選択治療として連続治療の使用を支持するものである。

(381; 205-13; Jyh-Ming Liou et al; JANUARY 19, 2013)

◆治療抵抗性うつ病患者のプライマリケアにおける

薬物療法の補助としての認知行動療法◆

【背景】 うつ病患者のうち抗うつ薬に十分な反応を示すのは3分の1のみであるが、治療抵抗性を示したそれらの患者に対する最善の二次治療に関するエビデンスはほとんど存在しない。The

CoBaIT 試験は、治療抵抗性うつ病患者のプライマリケアにおいて、薬物療法を含む通常ケアの補助として認知行動療法(CBT)を加えた場合と、通常ケアのみを行なった場合の効果について比較検討することを目的とした。

【方法】 英国の73の一般診療所において、18歳から75歳の治療抵抗性うつ病患者(抗うつ薬を6週間以上投与し、Beckのうつ病特性[BDI]スコアが14以上、また国際疾病分類第10版[ICD-10]でうつ病に分類される)469名を対象に並行群間多施設共同無作為化比較試験を行なった。ベースライン時のBDIスコア、一般診療でのカウンセリングの有無、抗うつ薬による過去の治療歴、そして現在のうつ病エピソードの期間について施設毎に層別化および最小化するコンピューター・コードにより、通常ケア群もしくは通常ケア+CBT併用群のいずれかへと参加者を無作為に振り分け、12ヵ月間追跡調査した。介入の特性上、参加者、診療医、CBTセラピスト、また調査者に治療の割り付けをマスクすることはできなかった。分析は包括解析で行なった。主要アウトカムは治療への反応とし、6ヵ月時点でうつ症状(BDIスコア)がベースラインから少なくとも50%減少と定義した。この試験はISRCTN38231611に登録されている。

【結果】 2008年11月4日から2010年9月30日の間に、235名を通常ケア群に、234名をCBT+通常ケア群に割り当てた。422名(90%)の患者が6ヵ月時点まで、396名(86%)が12ヵ月時点まで追跡調査され、2011年10月31日に調査を終えた。通常ケア群の46名(22%)に対して、CBT介入群では95名(46%)に6ヵ月時点で基準を満たす治療反応が認められた(オッズ比3.26、95%信頼区間2.10-5.06、 $p<0.001$)。

【考察】 この試験より前には、薬物治療に反応しないうつ病患者の二次治療として、抗うつ薬とCBT併用の増強効果を評価した大規模無作為化試験によるエビデンスはなかった。今回の試験結果は、抗うつ薬治療を含む通常ケアの補助としてCBTを併用することにより、治療抵抗性患者のうつ症状を軽減できるという強固なエビデンスを提供している。

(381 ; 375-84 : Nicola Wiles et al : FEBRUARY 2,2013)

◆TNF 阻害薬で効果不十分な活動性 RA 患者における

MTX とトファシチニブ (CP-690, 550) 併用療法◆

【背景】 関節リウマチは異質的慢性疾患(heterogeneous chronic disease)であり、すべての患者に対して普遍的で持続的な効果を示す治療薬は確認されていない。我々は、関節リウマチ患者に対し標的免疫調節薬および疾患修飾薬として開発された新規経口ヤヌスキナーゼ(Janus kinase)阻害薬であるトファシチニブ(tofacitinib : CP-690,550)の有効性を調査した。

【方法】 我々は、北アメリカ、ヨーロッパ、およびラテンアメリカを含む13ヵ国の82施設において、6ヵ月の二重盲検並行群間第3相試験を行った。中等度から重度の関節リウマチで、腫瘍壊死因子阻害薬(tumour necrosis factor inhibitors : TNFi)による治療が効果不十分であった18歳以上の患者399名を対象として、自動インターネットまたは電話システムを用いて2:2:1:1の割合で、トファシチニブ5mg(n=133)、トファシチニブ10mg(n=134)、あるいはプラセボ(n=132)のいずれかを1日2回投与する群へと無作為に割り付け、どの群もメトトレキサート(MTX)を併用した。3ヵ月の時点でプラセボ群の患者は、トファシチニブ5mg1日2回投与(n=66)またはトファシチニブ10mg1日2回投与(n=66)へと切り替えられた。主要評価項目は、すべて3ヵ月時点でのアメリカリ

ウマチ学会(ACR)20改善率、健康評価質問票の機能障害指数(HAQ-DI)スコアのベースライン時からの平均変化、および赤血球沈降速度に基づく28関節疾患活動性スコア(DAS)28-4(ESR)の2.6未満達成率(DAS28<2.6)とした。一次解析は、少なくとも1回は試験薬を服用かつ少なくとも1回はベースライン後の評価を受けたすべての無作為化患者を含むFAS(the full analysis set)解析とした。この試験はwww.ClinicalTrials.gov、ナンバーNCT00960440に登録されている。

【結果】 3ヵ月時点のACR20改善率は、プラセボ群24.4%(131名中32名)に対して、トファシチニブ5mg1日2回投与群41.7%(132名中55名[95%CI vs プラセボ 6.06-28.41]; p=0.0024)、トファシチニブ10mg1日2回投与群48.1%(133名中64名; [12.45-34.92]; p<0.0001)であった。ベースライン時からのHAQ-DIスコア改善率は、プラセボ群-0.18に対して、トファシチニブ5mg1日2回投与群-0.43([-0.36 to -0.15]; p<0.0001)、10mg1日2回投与群-0.46([-0.38 to -0.17]; p<0.0001)であり、DAS28<2.6達成率はプラセボ群1.7%(120名中2名)に対し、トファシチニブ5mg1日2回投与群6.7%(119名中8名; [0-10.10]; p=0.0496)、10mg1日2回投与群8.8%(125名中11名; [1.66-12.60]; p=0.0105)であった。安全性は第2相および3相試験とも一貫して認められた。0-3ヵ月の間に最もよく見られた有害事象は、トファシチニブ群が下痢(267名中13例; 4.9%)、鼻咽頭炎(267名中11例; 4.1%)、頭痛(267名中11例; 4.1%)、および尿路感染症(267名中8例; 3.0%)で、プラセボ群は悪心(132名中9例; 6.8%)であった。

【考察】 難治性の患者において、トファシチニブとメトトレキサートの併用療法は、6ヵ月にわたり安全に管理でき、関節リウマチの兆候や症状および身体機能の迅速で臨床的に有意義な改善がみられた。トファシチニブは、TNFi治療で十分な効果が得られなかった患者に対して有効な治療選択肢の一つとなり得る。

(381; 451-60 : Gerd R.Burmester et al : FEBRUARY 9,2013)

◆前治療のある転移性結腸直腸がんに対する

レゴラフェニブ単剤療法(CORRECT)◆

【背景】 あらゆる承認された標準治療後に進行した転移性結腸直腸がん患者にとって有効な治療選択肢はないが、多くの患者たちが良好な一般状態を維持しており、追加的治療の対象となり得る。これらの患者において、マルチキナーゼ(multikinase)阻害薬であるレゴラフェニブ(regorafenib)を評価するために国際的第三相試験が実施された。

【方法】 我々は、16ヵ国114施設においてこの試験を実施した。転移性結腸直腸がんと診断されて、最後の標準治療後3ヵ月間かそれ以内に進行が認められた患者を、最善のサポートケアとともにレゴラフェニブ160mgまたはプラセボを1日1回経口投与する群へと無作為に振り分け(2:1の割合; コンピュータ処理の無作為化リストと音声自動応答システムを使用; 事前割り振りブロック計画[ブロックサイズ6]; 血管内皮細胞増殖因子[VEGF]標的薬による前治療、転移性疾患の診断からの時間、および地理的地域によって層別化)、1サイクル4週間のうち初めの3週間服用した。一次エンドポイントは全生存とした。試験スポンサー、参加者、そして治験責任医師は治療割り当てを隠された。有効性の分析は包括解析で行われた。この試験はClinicalTrials.gov、ナンバーNCT01103323に登録されている。

【結果】 2010年4月30日から2011年3月22日の間に患者1052名がスクリーニングされ、患者760名をレゴラフェニブ投与群(n=505)またはプラセボ投与群(n=255)へと無作為に振り分け、753名が治療を開始した(レゴラフェニブ群500名: プラセボ群253名: 安全性解析のための母集団)。全

生存の一次エンドポイントは、あらかじめ計画された中間解析によって対応し、データは2011年7月21日で遮断とした。全生存の中央値は、レゴラフェニブ群の6.4ヵ月に対して、プラセボ群は5.0ヵ月だった(ハザード比0.77; 95%CI 0.64-0.94; one-sided p=0.0052)。治療に関連した有害事象は、レゴラフェニブ群に割り当てられた患者465名(93%)、プラセボ群患者154名(61%)でみられた。レゴラフェニブに関連したグレード3もしくはそれ以上の最も一般的な有害事象は、手足皮膚反応(患者83名、17%)、倦怠感(48名、10%)、下痢(36名、7%)、高血圧(36名、7%)、そして発疹もしくは落屑(29名、6%)だった。

【考察】 レゴラフェニブは、あらゆる標準治療後に進行した転移性結腸直腸がんにおいて、生存利益のある最初の小分子マルチキナーゼ阻害薬である。本試験は、この治療無効群においてレゴラフェニブが新しい治療選択となる可能性とともに、疾患進行後に標的治療を継続する役割のエビデンスを提供している。

(381; 303-12 : Axel Grothey et al : JANUARY 26,2013)

<p>医薬ニュース No. 270 2013.4 ※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 <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 編集責任者：佐伯久登 発行責任者：平野啓三</p>
--	--