

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2013. 5 No.271

◆◆ER 陽性乳がん診断後のタモキシフェン補助療法

10年継続の長期効果 vs 5年で中止 (ATLAS) ◆◆

【背景】 エストロゲン受容体(ER)陽性早期乳がんの女性において、5年間のタモキシフェン(tamoxifen)治療は診断直後15年間にわたり乳がんによる死亡率を実質的に低下させる。我々は、5年で中止する代わりにタモキシフェンを10年まで継続する追加的効果の評価を目的とした。

【方法】 ATLAS(the worldwide Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter)試験において、早期乳がん5年間のタモキシフェン治療を完了した女性12894名を、10年までタモキシフェンを継続または5年で中止(オープンコントロール)のいずれかに無作為に振り分けた。振り分け(1:1)は中央コンピューターにより最小化法を用いて行った。試験エントリー(1996年から2005年の間)後、毎年の追跡調査フォームにより再発の有無、二次性がん、入院、または死亡を記録した。我々は、ER陽性乳がん女性6846名での乳がんアウトカムにおける効果と、すべての女性(ER陽性、陰性、または不明)での副作用を報告する。長期追跡調査は現在も継続している。この研究は、ナンバーISRCTN19652633に登録されている。

【結果】 ER陽性乳がん女性において、タモキシフェンを継続することで乳がんの再発リスクが減少(継続群3428名中再発617例 vs コントロール群3418名中再発711例、 $p=0.002$)、乳がんによる死亡率が減少(死亡数331 vs 397、 $p=0.01$)、そして全死亡率も減少(639 vs 722、 $p=0.01$)した。悪性乳がんアウトカムにおける減少は、10年以降よりもそれ以前の方が程度が少ないと思われた(再発率比[rate ratio:RR]は5-9年の間0.90[95%CI 0.79-1.02]、それ以降0.75[0.62-0.90]；乳がん死亡RRは5-9年の間0.97[0.79-1.18]、それ以降0.71[0.58-0.88])。5-14年間の累積再発リスクは継続群女性21.4%とコントロール群25.1%、5-14年間の乳がん死亡率は継続群12.2%とコントロール群15.0%だった(絶対的死亡率の減少は2.8%)。ER陰性乳がん女性1248名の乳がんアウトカムにおいて治療振り分けは無効と思われ、またER不明女性4800名では中間的な効果がみられた。すべての女性12894名において、無再発で乳がん以外の原因による死亡率はわずかな影響のみだった(継続群女性6454名中の無再発死亡691名 vs コントロール群6440名中679名；RR 0.99[0.89-1.10]； $p=0.84$)。特定の疾患による(入院または死亡の)発生率比[RR]は以下の通り；肺塞栓1.87(95%CI 1.13-3.07、 $p=0.01$ [両治療群とも死亡率0.2%を含む])、脳卒中1.06(0.83-1.36)、虚血性心疾患0.76(0.60-0.95、 $p=0.02$)、子宮内膜がん1.74(1.30-2.34、 $p=0.0002$)。5-14年間の子宮内膜がんの累積リスクは、継続治療群女性の3.1%(死亡率0.4%)に対してコントロール群は1.6%(死亡率0.2%)だった(絶対的死亡率の増加は0.2%)。

【考察】 ER陽性乳がん女性において、タモキシフェンを5年で中止するよりも10年間継続する方が、とくに10年以降に、再発率や死亡率のさらなる減少をもたらす。これらの結果と、タモキシ

フェンの5年間治療 vs 治療なしを比較した以前の試験結果を総合すれば、10年間のタモキシフェン治療により、診断から10年経過後の10年間で乳がん死亡率を約半分にできることを示唆している。

(381 ; 805-16 : Christina Davies et al : MARCH 9,2013)

※タモキシフェンは代表的なものとして「ノルバデックス」がアストラゼネカから、「タスオミン」が日本シェーリングから、それぞれ発売されている。

◆中等度 RA 患者でのエタネルセプトと MTX 併用治療後の

エタネルセプトの継続、減量、または中止 (PRESERVE) ◆

【背景】 臨床的寛解と疾患活動性の低下は、関節リウマチ患者における第一の治療目標である。中等度活動性の関節リウマチはよくみられるが、中等度疾患への治療効果について十分な研究はなされていない。加えて、生物製剤の適正使用について、導入、維持、および中止の治療戦略も含めて、さらなる研究が必要である。PRESERVE 試験の目的は、中等度活動性の関節リウマチ患者において、エタネルセプト(etanercept)を減量または中止後も低疾患活動性を維持できるかどうか評価することであった。

【方法】 この無作為化比較試験は、メトトレキサート(methotrexate : MTX)による治療にもかかわらず中等度活動性の関節リウマチ($3.2 < \text{疾患活動性スコア in 28 関節[DAS28]} \leq 5.1$)である18-70歳の患者を、2008年3月6日から2009年9月9日の間にヨーロッパ、南米、アジア、およびオーストラリアの80施設から登録した。試験条件に合わせるため、患者たちは毎週15-25mgのメトトレキサートを少なくとも8週間投与されていた。36週間のオープンラベル期間に、すべての患者がエタネルセプト50mg+メトトレキサートを毎週投与された。その後続く52週間の二重盲検期間に好適な状態として、患者らは低い疾患活動性維持の達成を求められた。これらの患者が、双方向音声応答システムにより3つの治療群(エタネルセプト50mg+メトトレキサート、エタネルセプト25mg+メトトレキサート、またはプラセボ+メトトレキサート)のいずれかに1:1:1の割合で無作為に振り分けられた。患者らは36週時点のDAS28反応(低疾患活動性または寛解)により3つのブロックに階層化された。患者、治験責任医師、データ解析者、および試験スタッフはすべて治療振り分けをマスクされていた。主要エンドポイントは、二重盲検期間におけるエタネルセプト50mg群またはプラセボ群患者の88週時点の低疾患活動性患者の割合とした。条件つき主要エンドポイントはエタネルセプト25mg投与患者で低疾患活動性を達成している患者の割合とした。修整ITT母集団を解析に用いた。この試験はClinicalTrials.gov、ナンバーNCT00565409に登録されている。

【結果】 試験に参加した患者834名のうち604名(72.4%)が二重盲検期間に好適とされ、うち202名がエタネルセプト50mg+メトトレキサート群、202名がエタネルセプト25mg+メトトレキサート群、そして200名がプラセボ+メトトレキサート群へと振り分けられた。88週時点で、プラセボ投与群197名中84名(42.6%)だったのに対して、少なくとも1回エタネルセプト50mgの投与を受けて1回以上のDAS28判定を受けた患者201名中166名(82.6%)が低疾患活動性とされた(平均差異40.8%、95%CI 32.5-49.1% ; $p < 0.0001$)。加えて、エタネルセプト25mg投与群患者201名中159名(79.1%)が、88週時点で低疾患活動性とされた(プラセボとの平均差異35.9%、27.0-44.8% ; $p < 0.0001$)。

【考察】 中等度活動性の関節リウマチ患者において従来量または減量したエタネルセプトをメトトレキサートともに投与することは、エタネルセプト中止後にメトトレキサートのみ投与するよりも低

疾患活動性をより効果的に維持できる。

(381 ; 918-29 : Josef S.Smolen et al : MARCH 16,2013)

※エタネルセプトは「エンブレル」の商品名で、メトトレキサートは代表的なものとして「リウマトレックス」が、どちらもファイザーから発売されている。

◆抗レトロウイルス未治療の HIV 感染成人における

ドルテグラビル 1 日 1 回 vs ラルテグラビル (SPRING-2) ◆

【背景】 ドルテグラビル(dolutegravir : S/GSK1349572)は 1 日 1 回の HIV インテグラーゼ阻害薬で、強力な抗ウイルス活性と好ましい安全性プロファイルをもっている。我々は、HIV-1 に感染した成人の初期治療として、HIV インテグラーゼ阻害薬のラルテグラビル(raltegravir)とドルテグラビルを比較した。

【方法】 SPRING-2 は 96 週間の第 3 相無作為二重盲検実対照薬非劣性試験であり、カナダ、米国、オーストラリアおよびヨーロッパの 100 施設で 2010 年 10 月 19 日に開始された。HIV-1 RNA 濃度 1000 コピー/mL 以上の HIV-1 に感染した未治療成人(18 歳以上)を、コンピューターによる無作為化配列により 1 : 1 の割合で、ドルテグラビル(50mg 1 日 1 回)投与群またはラルテグラビル(400mg 1 日 2 回)投与群のいずれかに無作為に振り分けた。試験薬は、テノホビル/エムトリシタビン(tenofovir/emtricitabine)またはアバカビル/ラミブジン(abacavir/lamivudine)いずれかの合剤とともに投与された。無作為化は、HIV-1 RNA スクリーニング(100000 コピー/mL 以下あるいは 100000 コピー/mL 超)およびバックボーンの核酸逆転写酵素阻害薬により層別化された。治験責任医師は、無作為化前の HIV-1 RNA の結果をマスクされていなかった。主要エンドポイントは、48 週時点で HIV-1 RNA が 50 コピー/mL 未満の患者割合とし、非劣性マージンを 10%とした。主な二次エンドポイントは、CD4 細胞数のベースラインからの変化、有害事象の発生率と重症度、検査パラメーターの変化、および耐性の遺伝子型や表現型エビデンスとした。一次解析は包括解析で行った。この研究は ClinicalTrials.gov、ナンバー NCT01227824 に登録されている。

【結果】 患者 411 名がドルテグラビル、また 411 名がラルテグラビルを投与される群へと無作為に振り分けられ、少なくとも 1 回は試験薬を投与された。48 週時点で、ラルテグラビル群の 351 名(85%)に対してドルテグラビル群は患者 361 名(88%)が HIV-1 RNA 50 コピー/mL 未満を達成していた(調整後の差異 2.5% ; 95%CI -2.2 to 7.1)。有害事象は両群とも同様であった。最もよくみられたイベントは、悪心(ドルテグラビル群患者 59 名[14%] vs ラルテグラビル群 53 名[13%])、頭痛(51[12%] vs 48[12%])、鼻咽頭炎(46[11%] vs 48[12%])、そして下痢(両群とも 47[11%])だった。薬剤に関連した重篤な有害事象は少なく(3[<1%] vs 5[1%])、また治療中止に繋がる有害事象もわずか(それぞれ 10[2%] vs 7[2%])だった。どちらの治療群もベースラインから 48 週までに CD4 細胞数が中央値で 230/μL 増加していた。グレードごとの検査上の毒性作用発現率は同様であった。ドルテグラビル群でウイルス学的に治療失敗した患者において、治療により発現した耐性エビデンスはみられなかった一方、ラルテグラビル群でウイルス学的に治療失敗した患者においては、インテグラーゼ阻害薬治療の耐性 1 例(6%)および核酸逆転写酵素阻害薬治療の耐性 4 例(21%)がみられた。

【考察】 ラルテグラビルと比較してドルテグラビルが非劣性の有効性と同等の安全性プロファイルを示すことから、もし承認されれば、ドルテグラビルと固定用量の核酸逆転写酵素阻害薬の合剤を 1 日 1 回併用する治療が、未治療の HIV-1 患者における有効で新しい治療選択肢となるかもしれない。

(381 ; 735-43 : Francois Raffi et al : MARCH 2,2013)

※ラルテグラビルは「アイセントレス」の商品名でMSDから、テノホビル／エムトリシタビンは「ツルバダ」が日本たばこ・鳥居から、アバカビル／ラミブジンは「エプジコム」がグアイブヘルスケア・GSKから、それぞれ発売されている。

◆◆進行性膜性腎症に対する免疫抑制療法：

英国での無作為化コントロール試験◆◆

【背景】 膜性腎症は、患者の20%以上に末期腎不全を引き起こす。免疫抑制療法はいくらかの患者には有益だが、腎機能が低下した患者群での試験エビデンスは得られていない。我々は、免疫抑制療法が腎機能の低下した特発性膜性腎症患者における腎機能を保護するかどうかを評価するため、試験を行った。

【方法】 この無作為化コントロール試験は、英国内の37の腎臓科で行われた。我々は、生検で特発性膜性腎症と証明され、血漿クレアチニン濃度が $300\mu\text{mol/L}$ ($=3.39\text{mg/dl}$)未満で、試験参加前の2年間に3ヵ月以上にわたって少なくとも3回測定した腎排泄機能の値が少なくとも20%低下した患者(18-75歳)を募った。患者らを、乱数表を用いて1:1:1の割合で、支持療法単独群、支持療法+6ヵ月のプレドニゾロン・クロラムブシル(chlorambucil)交互使用群、または支持療法+12ヵ月のシクロスポリン治療群のいずれかに無作為に割り付けた。主要評価項目はベースライン値からさらに20%以上の腎機能低下とし、包括解析によって分析した。この試験は、International Standard Randomised Controlled Trial、ナンバー99959692に登録されている。

【結果】 我々は患者108名を無作為に、33名はプレドニゾロン+クロラムブシル群、37名はシクロスポリン群、38名は支持療法単独群へと割り付けた。2名(シクロスポリン群1名、支持療法群1名)は不適格とされ、包括解析には含めなかった。また患者45名は、ほとんどが用量微調整の結果として試験終了前にプロトコールから脱落した。追跡調査は、主要評価項目に到達するまで、または到達しなかった場合は最低3年間行った。さらなる20%以上の腎機能低下リスクは、プレドニゾロン+クロラムブシル群の方が支持療法群よりも有意に低く(評価項目到達患者33名中19名[58%] vs 37名中31名[84%]、ハザード比[HR]0.44[95%CI 0.24-0.78] ; $p=0.0042$)、シクロスポリン群(36名中29名[81%])と支持療法群では差がみられなかった(HR1.17[0.70-1.95] ; $p=0.54$)が、3つの群全体で見ると有意差があった($p=0.003$)。重篤な有害事象は3群とも頻発したが、プレドニゾロン+クロラムブシル群の方が支持療法群よりも高かった(56イベント vs 24イベント ; $p=0.048$)。

【考察】 特発性膜性腎症があり腎排泄機能が低下してきている患者群にとって、6ヵ月のプレドニゾロンとクロラムブシルを用いた治療が我々のエビデンスでは最善の治療法といえる。シクロスポリンはこの患者群に対して避けるべきである。

(381 ; 744-51 : Andrew Howman et al : MARCH 2,2013)

| | |
|--|--|
| <p>医薬ニュース No. 271 2013.5 ※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 編集責任者：佐伯久登 発行責任者：平野啓三</p> |
|--|--|