

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2013. 7 No.273

◆選択的エストロゲン受容体モジュレーターによる

乳がんの予防：個々の患者データのメタ解析◆

【背景】 タモキシフェン(tamoxifen)とラロキシフェン(raloxifene)は乳がんリスクの高い女性における乳がん発症のリスクを減少させるが、有効性の持続期間は知られていない。我々は、乳がんの発症率から選択的エストロゲン受容体モジュレーター(selective oestrogen receptor modulators : SERMs)の有効性を評価した。

【方法】 我々は、4種の選択的エストロゲン受容体モジュレーター(SERMs ; タモキシフェン、ラロキシフェン、アルゾキシフェン[arzoifene]、ラソフォキシフェン[lasofoifene])とプラセボ、あるいはタモキシフェン(1つの試験)との比較をした9つの予防試験から個々の患者データを得て、メタ解析を行った。主要エンドポイントは、10年の追跡期間中のすべての乳がん(非浸潤性乳管がんを含む)の発症とした。分析は包括解析とした。

【結果】 我々は、306617名・年の追跡調査から女性83399名のデータを分析した。追跡期間の中央値は65ヵ月(IQR 54-93)であった。全体として、乳がん発症率を38%減少させ(ハザード比[HR] 0.62、95%CI 0.56-0.69)、追跡調査開始当初の10年間で乳がん1例を予防するための治療必要数は42名となるであろう。乳がんリスクの低下は、追跡調査開始当初5年間の方が5-10年の間と比較して大きかったが(42%、HR 0.58、0.51-0.66 ; $p < 0.0001$ vs 25%、0.75、0.61-1.93 ; $p = 0.007$)、各期間における不均一性はなかった。血栓塞栓イベントは、すべてのSERMs治療群で有意に増加した(オッズ比 1.73、95%CI 1.47-2.05 ; $p < 0.0001$)。脊椎骨折リスクは34%と有意に減少したが(0.66、0.59-0.73)、非脊椎骨折への抑制効果はほんの少しであった(0.93、0.87-0.99)。

【考察】 すべてのSERMsが、浸潤性のエストロゲン(ER)陽性乳がんの発症を、治療期間中および治療終了後のどちらも少なくとも5年間低下させた。他の予防介入と同様に、これらの薬剤により最善の効果が得られる女性を特定するために、リスクとベネフィットの熟慮が必要である。

(381 ; 1827-34 : Jack Cuzick et al : MAY 25,2013)

※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、「タスオミン」が日本シェーリングから、ラロキシフェンは「エビスタ」がイーライリリーから発売されている。

◆米国でのギラン・バレー症候群とインフルエンザ A 型

(H1N1)2009 の 1 価不活化ワクチンの関連：メタ解析◆

【背景】 インフルエンザ A 型(H1N1)2009 の 1 価ワクチン接種計画は、近年の米国史において最も大規模な予防接種戦略であった。予防接種計画の規模と範囲に相応したワクチンの有害事象を監視する計画が執り行われ、現在までのアメリカでもっとも包括的な安全性監視計略となった。有害事象監視プロジェクトにおいてワクチン接種後のギラン・バレー症候群のリスク増大を確認したが、若干の個体差も認められた。ギラン・バレー症候群は滅多に起こらないものの、自己免疫システムが神経細胞に障害を起こし、筋力低下や時には麻痺、まれに死亡などの重大な健康被害を引き起こす。我々は、アメリカで使用されたインフルエンザ A 型(H1N1)2009 の 1 価不活化ワクチンがギラン・バレー症候群のリスクを増大させるかどうかを確認するために、有害事象監視プロジェクトのデータをメタ解析した。

【方法】 データは 6 つの有害事象監視システムから得られた。約 2300 万人の予防接種者が解析に含まれた。一次解析では、予防接種 100 万回あたりのギラン・バレー症候群の余剰な発症例について、発生率比や寄与危険度の予測を求めた。我々は a self-controlled risk-interval design を用いた。

【結果】 インフルエンザ A 型(H1N1)2009 の 1 価不活化ワクチンは、ギラン・バレー症候群のわずかなリスク増大と関連していた(発生率比 2.35、95%CI 1.42–4.01、 $p=0.0003$)。この結果は、予防接種者 100 万人あたりギラン・バレー症候群の余剰例が約 1.6 と言い換えられる。

【考察】 予防接種に起因するギラン・バレー症候群のわずかな危険性は、季節性インフルエンザ予防接種後におけるこの疾患の以前の推定値と一致している。この小規模な危険性は、広範囲ではあるが比較的簡素な安全性監視であるルーチンな季節性インフルエンザ A 予防接種計画中であれば捉えられなかったであろう。2009 年の H1N1 インフルエンザによる罹患率や死亡率およびワクチンの有効性を考慮して、臨床医、政策担当者、および予防接種の好適な対象とされる人々は、不活化パンデミックワクチンのベネフィットがリスクを大きく上回ると保証されるべきである。

(381 ; 1461-68 : Daniel A.Salmon et al : APRIL 27,2013)

◆びまん性大細胞型 B 細胞性非ホジキンリンパ腫と

新たに診断された患者における R-CHOP 療法◆

[a phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles]

【背景】 シクロホスファミド(cyclophosphamide[CPA])・ドキソルビシン(doxorubicin[ADM])・ビンクリスチン(vincristine[VCR])・プレドニゾロン(prednisolone[PSL])の併用療法(CHOP 療法)での薬剤投与量増加試験では、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫である 60 歳以上の患者において 3 週間毎よりも 2 週間毎の投与の方がアウトカムを改善している。我々は、薬剤投与量増加試験でのこの生存率の利点が、すべての年齢層でリツキシマブ(rituximab)が存在(R-CHOP 療法)しても見られるかどうかについて調査を行った。

【方法】 英国の 119 施設で集められた、それまで未治療で bulky 病変ステージ I A から IV までのびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫の患者(18 歳以上)を、14 日毎の R-CHOP 療法 6 サイクル+リツキシマブ単独 2 サイクル投与群(R-CHOP-14)あるいは 21 日毎の R-CHOP 療法 8 サイクル投与群

(R-CHOP-21)のいずれかへと、最小化法を用いて1対1の割合で無作為に中央施設で割り付けた。R-CHOP-21群は、1日目にシクロホスファミド750mg/m²・ドキソルビシン50mg/m²・ビンクリスチン1.4mg/m²(最大量2mg)・リツキシマブ375mg/m²を静注し、1-5日目にプレドニゾロン40mg/m²を経口で、21日毎に全部で8サイクル投与した。R-CHOP-14群は、1日目にシクロホスファミド750mg/m²・ドキソルビシン50mg/m²・ビンクリスチン2mg・リツキシマブ375mg/m²を静注し、1-5日目にプレドニゾロン100mgを経口で、14日毎に6サイクル投与した後、引き続きリツキシマブ375mg/m²を1日目に静注し、14日毎に2サイクル投与した。この試験はマスクされなかった。主要評価項目は全生存率(overall survival : OS)とした。この研究は、ナンバーISCRTN16017947に登録されている。

【結果】 患者1080名がR-CHOP-21群(n=540)とR-CHOP-14群(n=540)に割り付けられた。追跡調査期間の中央値は46ヵ月(IQR35-57)で、2年間のOSはR-CHOP-14群が82.7%(79.5-85.9)、R-CHOP-21(標準)群は80.8%(77.5-84.2)だった(ハザード比0.90、95%CI 0.70-1.15 ; p=0.3763)。2年間の無進行生存率における有意な改善はみられなかった(R-CHOP-14群75.4%、71.8-79.1、R-CHOP-21群74.8%、71.0-78.4 ; 0.94、0.76-1.17 ; p=0.5907)。高い国際予後因子、予後不良な分子的特徴、および起始細胞からは、各スケジュールのベネフィットを予測できなかった。グレード3または4の好中球減少症がR-CHOP-21群で高率だった(534名中318名[60%] vs 534名中167名[31%])が、この群では組み換え型ヒト顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)を全員に予防的投与ではなく自由裁量とされていた。その一方で、グレード3または4の血小板減少症はR-CHOP-14群で高かった(50名[9%] vs 28名[5%])。他の頻発したグレード3または4の有害事象は、発熱性好中球減少症(58名[11%] vs 28名[5%])と感染症(125名[23%] vs 96名[18%])であった。非血液学的有害事象の頻度は、R-CHOP-21群およびR-CHOP-14群で同様であった。

【考察】 R-CHOP-14療法は、未治療のびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫に対してR-CHOP-21化学療法よりも優れているとはいえない。それゆえ、R-CHOP-21療法は今でもこの悪性血液疾患の患者における第1線の標準治療である。この研究で、薬物投与量増加試験のベネフィットは、どの分子のあるいは臨床的サブグループにおいても得られなかった。

(381 ; 1817-26 : David Cunningham et al : MAY 25,2013)

※リツキシマブは「リツキサン」の商品名で全薬・中外から発売されている。

◆関節リウマチの治療におけるトシリズマブ単独療法

vs アダリムマブ単独療法 (ADACTA) ◆

【背景】 生物学的治療を受ける関節リウマチ患者のおよそ1/3は、それらの薬剤を単独療法として投与される。インターロイキン6(IL-6)受容体伝達阻害剤であるトシリズマブ(tocilizumab)は、いくつかの臨床試験において単独療法として研究されてきた。我々は、関節リウマチ患者に対するアダリムマブ(adalimumab)単独療法と比較して、トシリズマブ単独療法の有効性と安全性を評価した。

【方法】 我々は、南北アメリカ、オーストラリアおよびヨーロッパの15カ国の76施設において、この無作為化二重盲検並行群間第4相優越性試験を実施した。少なくとも18歳以上で、6ヵ月あるいはそれ以上にわたり重症関節リウマチを患っており、メソトレキセート(methotrexate)に忍容性がない、またはメソトレキセート治療の継続が不適当とされた患者が登録された。患者たちは無作為に

1 : 1 の割合(ブロックサイズは4)で、トシリズマブ 8 mg/kg 体重を4週間毎に静脈内投与+プラセボを2週間毎に皮下投与する群またはアダリムマブ 40mg を2週間毎に皮下投与+プラセボを4週間毎に静脈内投与する群のいずれかへと振り分けられ、どちらも24週間投与された。治験責任医師、患者、そして治験依頼者は割り当てをマスクされた。主要エンドポイントは、28 関節の疾患活動性スコア(DAS28)におけるベースライン時から24 週までの変化とした。この試験は ClinicalTrials.gov、ナンバーNCT01119859 に登録されている。

【結果】 我々は患者 452 名をスクリーニングして、326 名の患者を試験に登録した。包括解析の母集団には、患者 325 名(トシリズマブ群 163 名、アダリムマブ群 162 名)が含まれた。DAS28 における24 週時点のベースラインからの平均変化は、アダリムマブ群患者(-1.8)よりもトシリズマブ群患者(-3.3)の方が有意に大きかった(差異-1.5、95%CI -1.8 to -1.1 ; p<0.0001)。アダリムマブ群患者が 162 名中 16 名(10%)だったのに対して、トシリズマブ群患者 162 名中 19 名(12%)で重篤な有害事象がみられた。アダリムマブ群よりもトシリズマブ群ではより多くの患者で、LDL-コレステロールの上昇、アラニン-アミノトランスフェラーゼ濃度の上昇、そして血小板と好中球数の減少がみられた。

【考察】 トシリズマブ単独療法は、メソトレキセートが不適当とみなされた関節リウマチ患者における兆候と症状の減少においてアダリムマブ単独療法よりも優れていた。トシリズマブとアダリムマブの有害事象プロファイルは、今までの研究結果と一致していた。

(381 ; 1541-50 : Cem Gabay et al : MAY 4,2013)

※トシリズマブは「アクテムラ」の商品名で中外から、アダリムマブは「ヒュミラ」の商品名でアボット・エーザイから、それぞれ発売されている。

<p>医薬ニュース No. 273 2013.7 ※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>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------