

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2014. 10 No.288

◆放射性ヨウ素耐性の局所進行性または

転移性分化型甲状腺がんにおけるソラフェニブ◆

[a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial]

【背景】 放射性ヨウ素(^{131}I)耐性の局所進行性または転移性分化型甲状腺がんの患者は、効果的な治療選択肢がないため予後が不良である。この研究で我々は、このタイプのがん患者におけるソラフェニブ(sorafenib)経口投与の有効性及び安全性について評価した。

【方法】 この多施設無作為化二重盲検プラセボ比較第3相試験(DECISION)で、我々は過去14ヵ月以内に進行した放射性ヨウ素耐性の局所進行性または転移性分化型甲状腺がん患者においてソラフェニブ(400mgを1日2回経口投与)を調査した。このタイプのがんである成人患者(≥ 18 歳)が18ヵ国の77施設から登録された。試験参加条件を満たすためには、固形がんの治療効果判定のためのガイドライン(Response Evaluation Criteria In Solid Tumors: RECIST)に従ってCTやMRI検査で測定可能な病変が少なくとも1つある; Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)のパフォーマンスステータス(PS)0-2; 骨髄、肝臓、および腎臓機能が十分; そして血清甲状腺刺激ホルモン濃度が0.5mIU/L未満であることとした。参加者をソラフェニブとプラセボのいずれかへと1:1の比率で割り当てるために音声自動応答システムを用いた。患者、研究者、および研究スポンサーは治療割り当てをマスクされた。主要エンドポイントは無増悪生存期間(progression-free survival)で、中央独立審査により8週毎に評価した。分析は包括解析で行われた。プラセボ群の患者は、疾患進行時に非盲検のソラフェニブ群へとクロスオーバー可能とした。保管腫瘍組織はBRAFとRAS変異が調べられ、また血清サイログロブリンはベースライン時と来院毎に測定された。この研究はClinicalTrials.gov、ナンバーNCT00984282およびEU Clinical Trials Register、ナンバーEudraCT 2009-012007-25に登録されている。

【結果】 患者は無作為にソラフェニブ群あるいはプラセボ群へと1:1の比率で割り当てられた。ITT解析集団は417名(ソラフェニブ群207名とプラセボ群210名)および安全性解析集団は416名(ソラフェニブ群207名とプラセボ群209名)が含まれた。無増悪生存期間の中央値は、ソラフェニブ群(10.8ヵ月)の方がプラセボ群(5.8ヵ月; ハザード比[HR]0.59、95%CI 0.45-0.76; $p < 0.0001$)と比べて有意に長かった。変異の状態に関わらず、事前に特定されていた臨床および遺伝子バイオマーカーのサブグループすべてにおいて無増悪生存期間は改善された。有害事象は、二重盲検期間にソラフェニブ投与を受けた患者207名のうち204名(98.6%)と、プラセボ群患者209名のうち183名(87.6%)でみられた。ほとんどの有害事象はグレード1または2であった。ソラフェニブ群でもっとも多かった治療中に発生した有害事象は、手足皮膚反応(76.3%)、下痢(68.6%)、脱毛(67.1%)、そして発疹および落屑(50.2%)であった。

【考察】 ソラフェニブは、進行性放射性ヨウ素耐性分化型甲状腺がん患者においてプラセボと比較して無増悪生存期間を有意に改善した。有害事象は、ソラフェニブの既知の安全プロフィールと一致していた。これらの結果は、ソラフェニブが進行性放射性ヨウ素耐性分化型甲状腺がん患者のための新たな治療選択肢であることを示唆している。

(384 ; 319-28 : Marcia S.Brose et al : JULY 26,2014)

※ソラフェニブは「ネクサバル」の商品名でバイエルから発売されている。

◆慢性 HCV genotype 1 感染の未治療患者での Peg-IFN α 2a または 2b+リバビリンと simeprevir の併用 (QUEST-2) ◆

[a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial]

【背景】 ペグインターフェロンアルファ(Peg-IFN α)2a または 2b とリバビリンの併用療法は C 型肝炎ウイルス(HCV)に感染した患者の標準治療であったが、HCV ジェノタイプ 1 感染の患者におけるウイルス学的著効(sustained virological response : SVR)については準最適とされる。HCV ジェノタイプ 1 感染のある未治療患者において、ペグインターフェロンアルファ 2a または 2b+リバビリンに加えて、1 日 1 回 1 錠の経口 HCV NS3/4A プロテアーゼ阻害薬であるシメプレビル(simeprevir)またはプラセボを組み合わせた治療の有効性、安全性、および忍容性を評価した。

【方法】 14 カ国(ヨーロッパ、北アメリカ及び南アメリカ)の 76 施設で実施された the QUEST-2 第 3 相試験において、慢性 HCV ジェノタイプ 1 感染と HCV 治療歴のないことを確認された患者は、HCV ジェノタイプ 1 のサブタイプと宿主 *IL28B* のジェノタイプによって階層化され、シメプレビル(経口、1 日 1 回 150mg)とペグインターフェロンアルファ 2a(週 1 回 180 μ g、皮下注射)または 2b(体重により、週 1 回 50 μ g、80 μ g、100 μ g、120 μ g、もしくは 150 μ g、皮下注射)+リバビリン(1000-1200mg/日または 800-1400mg/日、経口)を受ける群(シメプレビル群)、もしくはプラセボ(経口、1 日 1 回)とペグインターフェロンアルファ 2a または 2b+リバビリンを受ける群(プラセボ群)のいずれかへとコンピューター作成の割振り順により 2 : 1 の割合で無作為に割り当てられて 12 週間投与され、その後はペグインターフェロンアルファ 2a または 2b+リバビリンのみを投与された。総治療期間は、治療反応性ガイド療法(response-guided therapy)の基準(すなわち HCV RNA が 4 週目で 25 IU/mL 未満もしくは検出せず、および 12 週目で検出せず)により 24 週間または 48 週間(シメプレビル群)、あるいは 48 週間(プラセボ群)とした。患者、研究員、そしてスポンサーは治療割り当てをマスクされた。主な有効性エンドポイントは治療計画終了後 12 週時点におけるウイルス学的著効(SVR12)とした。解析は ITT により行われた。この試験は ClinicalTrials.gov、ナンバー NCT01290679 に登録されている。一次(SVR12、60 週)解析の結果について提示する。

【結果】 シメプレビル群患者 257 名中 209 名(81%)とプラセボ群 134 名中 67 名(50%)が SVR12 を達成した(調整差異 32.2%、95%CI 23.3-41.2 ; $p < 0.0001$)。有害事象の発生率は使用されたペグインターフェロンアルファに関係なく、シメプレビル群とプラセボ群で 12 週(246[96%] vs 130[97%])あるいは治療全体(249[97%] vs 132[99%])において同様だった。最も多かった有害事象は頭痛、倦怠感、発熱、そしてインフルエンザ様症状で、12 週時点(それぞれ 95[37%] vs 45[34%]、89[35%] vs 52[39%]、78[30%] vs 48[36%]、そして 66[26%] vs 34[25%])および治療全体(それぞれ 100[39%] vs 49[37%]、94[37%] vs 56[42%]、79[31%] vs 53[40%]、そして 66[26%] vs 35[26%])においても同様だった。発疹と光線過敏症の頻度は、プラセボ群に比べてシメプレビル群の方が高かった(それぞれ 61[24%] vs 15[11%]と 10[4%] vs 1[<1%])。貧血の患者数はシメプレビル群とプラセボ群

の間で差はなかった(12週時点でそれぞれ 35[14%] vs 21[16%]、治療期間全体でそれぞれ 53[21%] vs 37[28%])。

【考察】 ペグインターフェロンアルファ 2a または 2b+リバビリンにシメプレビルを加えることで、ペグインターフェロンアルファ+リバビリンに関連する既知の有害事象を悪化することなく、未治療の HCV ジェノタイプ 1 感染患者において SVR を改善した。

(384 ; 414-26 : Michael Manns et al : AUGUST 2,2014)

※シメプレビルは「ソブリアード」の商品名でヤンセンファーマから発売されている。

◆◆潰瘍性大腸炎の導入療法としてのエトロリズマブ：

無作為化比較第2相試験◆◆

【背景】 エトロリズマブ(etrolizumab)は、インテグリン $\alpha 4 \beta 7$ と $\alpha E \beta 7$ ヘテロ二量体の $\beta 7$ サブユニットに選択的に結合するヒト化モノクローナル抗体である。我々は、中等度から重度の活動性潰瘍性大腸炎の患者においてエトロリズマブを評価することを目的とした。

【方法】 この二重盲検プラセボ比較無作為化第2相試験において、従来の治療では効果を示さない中等度～重度の活動性潰瘍性大腸炎の患者が 11 ヶ国の 40 医療センターから集められた。試験に適格とされた患者(年齢 18-75 歳 ; Mayo Clinic Score[MCS] 5 以上[またはアメリカで 6 以上]、および肛門縁から 25cm 以上に疾患が広がっている)を、エトロリズマブを皮下投与で 2 つの投与法(0 週、4 週、8 週に 100mg を投与し、2 週にはプラセボを投与する群、または 0 週に 420mg の初回負荷投与に続き 2、4、8 週に 300mg 投与する群)のどちらか 1 つ、あるいはプラセボ群のいずれかへ無作為(1 : 1 : 1)に振り分けた。主要評価項目は 10 週時点の臨床的寛解で MCS の値が 2 またはそれ以下(個々のサブスコアは 1 を超えない)と定義して、修正包括解析(the modified ITT ; 少なくとも 1 回は試験薬を投与され、少なくとも 1 回はベースライン時以降に疾患活性の評価を受け、そして中央でスクリーニングした内視鏡検査のサブスコアが 2 以上である)により分析した。この研究は ClinicalTrials.gov、ナンバー NCT01336465 に登録されている。

【結果】 2011 年 9 月 2 日～2012 年 7 月 11 日までに患者 124 名が無作為に振り分けられ、そのうちの 5 名は内視鏡検査でのサブスコアが 0 または 1 であったため mITT 集団から除外されたので、残りのエトロリズマブ 100mg 群 39 名、エトロリズマブ 300mg+負荷投与群 39 名、およびプラセボ群 41 名が一次解析に含まれた。10 週時点での臨床的寛解がプラセボ群では 0 名だったのに対して、エトロリズマブ 100mg 群が 8 名(21%[95%CI 7-36]、 $p=0.0040$)、エトロリズマブ 300mg+負荷投与群は 4 名(10%[0.2-24]、 $p=0.048$)だった。有害事象はエトロリズマブ 100mg 群 41 名のうち 25 名(61% ; そのうち重篤とみなされたのは 5 名[12%])、エトロリズマブ 300mg+負荷投与群は 40 名中 19 名(48% ; 重篤なものは 2 名[5%])、およびプラセボ群 43 名中 31 名(72% ; 重篤なものは 5 名[12%])であった。

【考察】 エトロリズマブは、プラセボに比べて 10 週の時点で臨床的寛解をより多く導くと思われた。したがって、インテグリン $\alpha 4 \beta 7$ と $\alpha E \beta 7$ 双方を遮断することは、潰瘍性大腸炎の治療において他にはない治療アプローチをもたらすと考えられ、第 3 相試験が計画されている。

(384 ; 309-18 : Severine Vermeire et al : JULY 26,2014)

◆慢性頸椎捻挫に対する包括的理学療法運動プログラム

◆またはアドバイス(PROMISE) : 実用的無作為化比較試験◆

【背景】 急性の頸椎捻挫に関連した障害に対して短期間の理学療法プログラムが、より包括的なプログラムと同様に効果的であるというエビデンスが示唆されているが、このことが慢性の頸椎捻挫関連障害にも当てはまるかどうかは知られていない。我々は、慢性の頸椎捻挫関連障害のある患者において、理学療法士による包括的運動プログラムの有効性をアドバイスと比較して評価することを目的とした。

【方法】 PROMISE は、慢性(3 ヶ月以上5 年未満)でグレード1 または2 の頸椎捻挫関連障害患者における2 群の実用的無作為化比較試験である。試験参加者らは、コンピューター制御の無作為化スケジュールにより、包括的運動プログラム(20 セッション)またはアドバイス(1 セッションと電話でのサポート)のいずれかを受ける群へと無作為に割り付けられた。治療の振り分けを隠すため、密封した不透明な封筒が用いられた。主要アウトカムは、0~10 のスケールで測定した痛みの強度とした。アウトカムは治療内容を隠された評価者により、ベースライン時、14 週、6 ヶ月、12 ヶ月時点で判定された。分析は包括解析により行われ、治療効果は線形混合モデル(linear mixed model)を用いて計算した。この試験は the Australian New Zealand Clinical Trials Registry、ナンバー ACTRN12609000825257 に登録されている。

【結果】 試験参加者 172 名が、包括的運動プログラム群(n=86)またはアドバイス群(n=86)のいずれかに割り付けられ、157 名(91%)が14 週、145 名(84%)が6 ヶ月、および150 名(87%)が12 ヶ月時点の追跡調査を受けた。試験参加者の痛み軽減において、包括的運動プログラム群はアドバイスのみの群よりも有効であるとは言えなかった。0~10 までのペインスケールによる治療効果は、14 週が0.0(95%CI -0.7 to 0.7)、6 ヶ月が0.2(-0.5 to 1.0)、そして12 ヶ月時点が-0.1(-0.8 to 0.6)であった。

【考察】 我々の結果は、単純なアドバイスが、より強力で包括的な理学療法運動プログラムと同様に有効であることを示している。急性から慢性まで頸椎捻挫関連症状の予防や治療に対する有効で手頃な戦略を確立することの必要性は、重要な健康上の優先事項である。調査研究の将来的な手段として、持続する痛みと障害の原因となるメカニズムについて理解の向上、薬の有効性と投与タイミングの評価、および患者教育やアドバイスの内容と伝え方についての研究が含まれるであろう。

(384 ; 133-41 : Zoe A.Michaleff et al : JULY 12,2014)

<p>医薬ニュース No. 288 2014.10 ※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 (薬学実習生) 池内卓 編集責任者：佐伯久登 発行責任者：平野啓三</p>
---	--