

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2015. 1 No.291

◆ C型肝炎ウイルス遺伝子型 1b に対するダクラタスビル

+アスナプレビルの経口剤のみの併用療法◆

[a multinational, phase 3, multicohort study]

【背景】 慢性 C 型肝炎ウイルス(HCV)感染の治療については、インターフェロンやリバビリン(ribavirin)を用いない治療が求められている。この試験で我々は、対処できていない高いニーズまたは肝硬変、あるいはその両方のある患者を含む HCV ジェノタイプ 1b 型感染患者において、ダクラタスビル(daclatasvir : NS5A 複製複合体阻害薬)+アスナプレビル(asunaprevir : NS3 プロテアーゼ阻害薬)による経口剤のみの併用療法について評価した。

【方法】 この第 3 相マルチコホート試験(HALLMARK-DUAL)は、2012 年 5 月 11 日～2013 年 10 月 9 日まで 18 カ国の 116 施設で行われた。被験者は慢性 HCV ジェノタイプ 1b 型感染のある成人で、未治療、以前にペグインターフェロン α + リバビリン治療が無効、あるいはペグインターフェロン α + リバビリン治療が医学的に不適格または以前に不耐容およびその両方の患者であった。未治療患者は、肝硬変の程度により層別化され、コンピューター処理の無作為割り当て配列を用い音声自動応答システムにより、ダクラタスビル 60mg を 1 日 1 回 + アスナプレビル 100mg を 1 日 2 回投与群またはプラセボ群のいずれかへと無作為(2 : 1 の割合)に割り付けられ、12 週間投与された。患者と治験担当者の施設は、12 週の終わりまで治療割付や HCV RNA の結果について知らされなかった。未治療でダクラタスビル + アスナプレビル併用群に割り付けられた患者は、引き続き 24 週まで非盲検下で投与を受け、プラセボ群患者は別のダクラタスビル + アスナプレビル併用投与試験に組み込まれた。以前にペグインターフェロン α + リバビリン治療無効だった患者、あるいは投与不適格または治療に不耐容およびその両方だった患者は、非盲検下でダクラタスビル + アスナプレビル併用投与を 24 週間受けた。主要エンドポイントは、治療後 12 週時点の持続性ウイルス学的著効(sustained virological response : SVR)とした。有効性解析は、ダクラタスビル + アスナプレビルの投与を受けた患者に限って行われた。この試験は Clinical Trials.gov、ナンバー NCT01581203 に登録されている。

【結果】 この試験には、未治療患者 307 例(ダクラタスビル + アスナプレビル投与群 205 例とプラセボ群 102 例、無作為振り分けされた全患者が試験治療を受けた)、前治療無効患者 205 例、不適格や不耐容またはその両方の患者 235 例が含まれた。ダクラタスビル + アスナプレビルによる SVR 達成は、未治療群 182 例(90%、95%CI 85～94)、前治療無効群 168 例(82%、77～87)、そして不適格や不耐容またはその両方の群 192 例(82%、77～87)であった。重篤な有害事象は、未治療群 12 例(6%)、前治療無効群 11 例(5%)、不適格や不耐容またはその両方の群 16 例(7%)でみられ、治療中断となっ

た有害事象(最も多くみられたのはアラニンアミノトランスフェラーゼ[ALT]またはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ[AST]の可逆的上昇)は、それぞれ 6 例(3%)、2 例(1%)、および 2 例(1%)で、死亡例は報告されなかった。また、グレード 3 または 4 の検査値異常はほとんどなく、治療開始から 12 週間以内のアミノトランスフェラーゼ上昇が未治療患者のダクラタスビル+アスナプレビル併用群およびプラセボ群で少数報告された(それぞれ 2%以下)。

【考察】 HCV ジェノタイプ 1b 型感染患者に対して、ダクラタスビル+アスナプレビル併用療法は、未治療や前治療無効、および不適格や不耐容またはその両方の患者においても高率の持続的ウイルス学的著効(SVR)を達成し、忍容性も良好であることが示された。これらの結果は、肝硬変患者を含む HCV ジェノタイプ 1b 型感染患者に対して、インターフェロンやリバビリン不要の完全経口治療選択肢としてダクラタスビル+アスナプレビルの使用を支持するものである。

(384; 1597-605 : the HALLMARK-DUAL Study Team : NOVEMBER 1,2014)

※ダクラタスビルは「ダクルインザ」、アスナプレビルは「スンベプラ」の商品名で、どちらもブリストル・マイヤーズから発売されている。

◆◆急性腰痛におけるパラセタモールの有効性：

二重盲検無作為化比較試験◆◆

【背景】 パラセタモール(paracetamol : アセトアミノフェンの別名)の定期服用は急性腰痛に対する第一選択の鎮痛薬として推奨されているが、この勧告は質の高いエビデンスによって裏付けられていない。我々は、腰痛患者においてプラセボと比較して痛みからの回復時間を改善するために、定期的に服用または必要に応じて服用するパラセタモールの有効性について評価することを目的とした。

【方法】 我々は、2009 年 11 月 11 日から 2013 年 3 月 5 日の間にオーストラリアのシドニーにある 235 のプライマリーケアセンターで多施設ダブルダミー無作為化プラセボ比較試験を行った。急性腰痛の患者を 1:1:1 の割合で 4 週間の定期的なパラセタモールの服用(1 日 3 回 ; 1 日当たりパラセタモール 3990mg に相当)、必要に応じてパラセタモールの服用(鎮痛目的で必要時に服用 ; 1 日当たり最大パラセタモール 4000mg)、あるいはプラセボのいずれかへと無作為に割り当てた。無作為化は、患者の募集またはデータ収集に関与していない研究者によって作成された一元的無作為化スケジュールにより行われた。全ての施設で、患者とスタッフは治療割り当てをマスクされた。参加者全員が最高レベルのエビデンスに基づくアドバイスを受け、3 ヶ月にわたり追跡調査された。主要アウトカムは腰痛から回復するまでの時間とし、ここでいう回復はペインスコア(0-10 のペインスケール)が 0 または 1 の状態が 7 日間続くことと定義した。全てのデータは包括解析で分析された。この研究はオーストラリアとニュージーランドの Clinical Trial Registry、ナンバー ACTN 12609000966291 に登録されている。

【結果】 参加者 550 名は定期服用群(550 名を解析)、549 名は必要時服用群(546 名を解析)、および 553 名がプラセボ群(547 名を解析)へと割り当てられた。回復までの期間の中央値は、定期服用群で 17 日(95%CI 14-19)、必要時服用群で 17 日(15-20)、またプラセボ群で 16 日(14-20)であった(定期群 vs プラセボ群 ハザード比[HR] 0.99、95%CI 0.87-1.14 ; 必要時群 vs プラセボ群 1.05、0.92-1.19 ; 定期群 vs 必要時群 1.05、0.92-1.20)。治療服用群の間に回復時間の差は記録されなかった(調整後 p=0.79)。標準的な服用錠数のアドヒアランス(1 日当たり最大 6 錠として試験参加者が実際に服用した錠数の中央値は、定期服用群で 4.0[IQR 1.6-5.7]、必要時服用群では 3.9[1.5-5.6]、プラセボ群では 4.0[1.5-5.7])、参加者が報告した有害事象の数(定期群で 99[18.5%]、必要時群で

99[18.7%]、プラセボ群 98[18.5%])は群間で同等であった。

【考察】 我々の知見では、腰痛時に定期的または必要時にパラセタモールを服用することはプラセボと比較して回復時間に影響を与えていないことを示唆すると同時に、この患者群での普遍的なパラセタモールの推奨に疑問を投げかけている。

(384 ; 1586-96 : Christopher M.Williams et al : NOVEMBER 1,2014)

◆がん患者の症候性静脈血栓塞栓症治療における

経口リバロキサバン vs エノキサパリン+ビタミンK拮抗薬

[EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE:a pooled subgroup analysis of two randomized controlled trials]

【背景】 静脈血栓塞栓症とがんのある患者は、抗凝固治療中に静脈血栓塞栓症の再発や出血リスクの可能性がある。低分子ヘパリンを用いた単独治療がこれらの患者には推奨されているが、臨床現場では静脈血栓塞栓症とがんのある患者の多くはこの治療を受けていない。我々は、EINSTEIN-DVTおよびEINSTEIN-PE無作為化比較試験に参加したがん患者のサブグループにおいて、経口リバロキサバン(rivaroxaban)を用いた単剤療法の有効性と安全性を、エノキサパリン(enoxaparin)に引き続きビタミンK拮抗薬を用いた場合と比較して評価することを目的とした。

【方法】 我々は、the EINSTEIN-DVTとEINSTEIN-PE試験に登録されたがん患者(ベースライン時または試験期間中にがんと診断された)、がん既往歴のある患者、あるいはがんのない患者のサブグループ解析を行った。深部静脈血栓症(EINSTEIN-DVT)または肺塞栓症(EINSTEIN-PE)のある試験に好適とされた患者を1:1の割合で、リバロキサバン投与(15mgを1日2回21日間投与した後、20mgを1日1回)群あるいは標準治療(エノキサパリン1.0mg/kgを1日2回とワーファリンまたはアセノクマロール[acenocoumarol] ; INR 2.0-3.0)群のいずれかへと無作為に割り付けた。コンピューター化された音声応答システムの無作為化により、国別および計画された治療期間(3、6、または12ヵ月)で階層化した。本試験とこのサブ解析両方の事前に指定された主要有効性および安全性アウトカムは、それぞれ症候性静脈血栓塞栓症の再発と臨床的に関連のある出血とした。我々は、有効性と死亡率の分析を包括解析(ITT)集団で、また治療を受けた期間+2日間における出血の分析を安全性集団(試験薬を少なくとも1回投与された患者全員)で行った。The EINSTEIN-DVTおよびEINSTEIN-PE試験はClinicalTrials.gov、ナンバーNCT00440193とNCT00439777に登録されている。

【結果】 がん患者(ベースライン時または治療中に診断された)では、静脈血栓塞栓症の再発がリバロキサバン群354名中16名(5%)、エノキサパリンとビタミンK拮抗薬群301名中20名(7%)に起こった(ハザード比[HR] 0.67、95%CI 0.35-1.30)。臨床的に関連のある出血は、リバロキサバン群353名中48名(14%)に、標準治療群298名中49名(16%)に起こった(HR 0.80、95%CI 0.54-1.20)。大出血は、リバロキサバン群353名中8名(2%)に、標準治療群298名中15名(5%)にみられた(HR 0.42、95%CI 0.18-0.99)。静脈血栓塞栓症を再発する総体的な頻度は、がん既往歴のみの患者(リバロキサバン群233名中5名[2%] vs 標準治療群236名中5名[2%] ; HR 0.98、95%CI 0.28-3.43)とがんのない患者(それぞれ3563名中65名[2%] vs 3594名中70名[2%] ; HR 0.93、95%CI 0.66-1.30)では同等だったが、ベースライン時にがんのあった患者では頻度は増加し(それぞれ258名中6名[2%] vs 204名中8名[4%] ; HR 0.62、95%CI 0.21-1.79)、また試験中にがんの診断を受けた

患者では最も際立って増加した(それぞれ96名中10名[10%] vs 97名中12名[12%]; HR 0.80, 95% CI 0.34–1.88)。大出血の総体的な頻度は、がん既往歴のみの患者(リバロキサバン群1名[1%未満] vs 標準治療群4名[2%]; HR 0.23, 95% CI 0.03–2.06)とがんとない患者(それぞれ31名[1%] vs 53名[1%]; HR 0.58, 95% CI 0.37–0.91)とは同等であったが、ベースライン時にがんであった患者では増加し(それぞれ5名[2%] vs 8名[4%]; HR 0.47, 95% CI 0.15–1.45)、また試験中にがんと診断された患者では最も高かった(それぞれ3名[3%] vs 7名[7%]; HR 0.33, 95% CI 0.08–1.31)。

【考察】 がんと静脈血栓塞栓症がある患者では、リバロキサバンはエノキサパリンとビタミン K 拮抗薬を用いた治療と比較して静脈血栓塞栓症の再発予防および大出血イベント数の減少において同等の有効性があるが、臨床的に関連のある出血については群間で差はみられなかった。これらの結果を基にして、がん患者におけるリバロキサバンと長期低分子ヘパリン治療の直接比較が必要とされる。

(*Haematology Vol 1*; e37-46 : Martin H.Prins et al : OCTOBER,2014)

※リバロキサバンは「イグザレルト」の商品名でバイエルから、エノキサパリンは「クレキササン皮下注」の商品名でサノフィから発売されている。

◆ 2型糖尿病治療における毎日の頻回注射と比較した

インスリンポンプ治療 (OpT2mise) ◆

【背景】 進行した2型糖尿病患者の多くは糖化ヘモグロビン値の目標を達成しておらず、またインスリン治療患者における血糖降下のためのインスリンポンプ治療と毎日の頻回注射の有効性を比較した無作為化比較試験では決定的な結果が得られていない。我々は無作為化比較試験(OpT2mise)により、この不確実性を解決することを目的とした。

【方法】 我々は、カナダ、ヨーロッパ、イスラエル、南アフリカ、およびアメリカの36の病院や3次医療センターおよび紹介施設において、この多施設比較試験を行った。毎日頻回のインスリンアナログ注射をしているにもかかわらず血糖コントロール不良の2型糖尿病患者が、2ヵ月間の用量最適化導入期間に登録された。この導入期間終了後、糖化ヘモグロビン値 8.0–12.0%(64–108mmol/mol)の患者はコンピューター作成無作為化シークエンス(ブロックサイズ2[確率 0.75]とブロックサイズ4[確率 0.25])によりポンプ治療群あるいは毎日の頻回注射を継続する群へと無作為に割り当てられた(1:1)。患者も治験責任医師も治療割り当てをマスクされていなかった。主要エンドポイントは、ITT 集団におけるベースライン時と無作為化フェーズ終了時の間の平均糖化ヘモグロビン値の変化とした。この試験は ClinicalTrials.gov、ナンバーNCT01182493 に登録されている。

【結果】 スクリーニング患者 590 名のうち 495 名が試験導入フェーズへ、また 331 名が無作為化フェーズ(168 名がポンプ治療、163 名が毎日の頻回注射)に登録された。両群ともベースライン時の平均糖化ヘモグロビン値は 9%(75mmol/mol)だった。6ヵ月の時点で、ポンプ治療群は 1.1%(SD 1.2; 12mmol/mol、SD 13)、毎日の頻回注射群は 0.4%(SD 1.1; 4mmol/mol、SD 12)平均糖化ヘモグロビン値が低下し、結果として両治療群間の差異は-0.7%(95%CI -0.9 to -0.4; -8mmol/mol、95%CI -10 to -4, p<0.0001)であった。試験終了時点の毎日の平均総インスリン用量は、ポンプ治療群 97 単位(SD 56)に対して毎日の頻回注射群 122 単位(SD 68)で(p<0.0001)、両治療群間において体重変化に有意差はみられなかった(1.5kg[SD 3.5] vs 1.1kg[3.6]、p=0.322)。結果的に入院となった糖尿病に関連した重篤な有害事象(高血糖あるいはアシドーシスのないケトosis)がポンプ治療群で2例みられたのに対して、毎日の頻回注射群は1例だった。ケトアシドーシスはどちらの治療群

でも起こらず、毎日の頻回注射群で深刻な低血糖が1例みられた。

【考察】 毎日のインスリン頻回注射を使用しているにもかかわらずコントロール不良な2型糖尿病患者において、インスリンポンプ治療は安全で価値のある治療選択肢とみなすことができる。

(384 ; 1265-72 : the OpT2mise Study Group : OCTOBER 4,2014)

<p>医薬ニュース No. 291 2015.1 ※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>
---	--