

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2016. 10 No.312

◆切除した膵臓がんに対する補助化学療法としての

S-1 vs ゲムシタビン (JASPAC 01) ◆

【背景】 ゲムシタビン(gemcitabine[GEM])による補助化学療法は切除した膵臓がんの標準治療であるが、S-1(TS-1)は進行したこの疾患におけるゲムシタビンに対して非劣性を示している。我々は、全生存の観点から膵臓がんの補助化学療法としてゲムシタビンに対する S-1 の非劣性を調査することを目的とした。

【方法】 我々は、日本の 33 病院において無作為化非盲検多施設非劣性第 3 相試験を行った。組織学的に膵臓の浸潤性腺管がんと証明され、病理学的に stage I - III と判断され、局所遺残や顕微鏡的に遺残腫瘍のない 20 歳以上の患者を試験に適格とした。膵臓がんを切除した患者は、ゲムシタビン(1000mg/m²を第 1 日、第 8 日、第 15 日に静脈内投与、4 週毎[1クール]を 6 クールまで)あるいは S-1(体表面積により 40mg、50mg、または 60mg を 1 日 2 回で 28 日間経口投与して 2 週間休薬、6 週毎[1クール]を 4 クールまで)のいずれかを受ける群へと無作為に(1:1 の比率で)振り分け、データセンターにおいて修整最小化法を用いて遺残腫瘍の状態、リンパ節の状態、および施設によるバランスを取った。主要アウトカムは 2 つの治療群における全生存として、不適格患者や振り分けられた治療を受けなかった者を除外してプロトコル準拠集団を評価した。もし S-1 の非劣性が実証されれば、全生存に関する S-1 の優位性について事前に規定したプロトコルもまた、ログランク検定(a log-rank test)によりプロトコル準拠集団で評価した。我々は、カプラン・マイヤー法(the Kaplan-Meier methods)を用いて全生存および無再発生存を見積もり、Cox 比例ハザードモデル(the Cox proportional hazard model)を用いてゲムシタビンに対する S-1 の非劣性を評価した。非劣性マージンを 1.25(power 80% ; 片側第一種過誤[one-sided type I error]2.5%)、期待される死亡率のハザード比(HR)は 0.87 とした。この試験は UMIN CTR (UMIN000000655)に登録されている。

【結果】 2007 年 4 月 11 日から 2010 年 6 月 29 日までの間に、385 名の患者が治療へと無作為に振り分けられた(ゲムシタビン群 193 名と S-1 群 192 名)。これらのうち、3 名が不適格として除外され、5 名は化学療法を受けなかった。したがってプロトコル準拠集団は、ゲムシタビン群が患者 190 名、S-1 群が患者 187 名となった。有効性の中間解析において早期中止の事前規定基準に合致したため、独立したデータおよび安全性モニタリング委員会の勧告を受けて 2012 年 9 月 15 日にこの研究は中止となり、すべてのプロトコル治療は終了した。2016 年 1 月 15 日の追跡調査データ解析で死亡率のハザード比は 0.57(95%CI 0.44-0.72、 $p_{non-inferiority} < 0.0001$ 、優位性 $p < 0.0001$)であり、関連するゲムシタビン群の 5 年全生存は 24.4%(18.6-30.8)と S-1 群は 44.1%(36.9-51.1)であった。グレード 3 または 4 の白血球減少、好中球減少、AST(GOT)および ALT(GPT)異常がゲムシタビン群でより多くみられた一方で、口内炎と下痢が S-1 群でより多くみられた。

【考察】 S-1による補助化学療法は、日本人患者における膵臓がん切除後の新しい標準治療となり得る。これらの結果は、アジア以外の患者においても評価されるべきである。

(388; 248-57 : Katsuhiko Uesaka et al : JULY 16,2016)

※ゲムシタピンは「ジェムザール」の商品名でリーから、S-1は代表的なものとして「ティーエスワン」の商品名で大鵬から、それぞれ発売されている。

◆高血圧症の有無による尿中ナトリウム排泄と

心血管イベントの関連：4研究データの統合解析◆

【背景】 いくつかの研究において、尿中ナトリウム排泄と心血管疾患イベントや死亡率との間にU字型の関連が報告されている。これらの関連が高血圧症である者と高血圧症で無い者との間で変化するかどうかは不明である。我々は、ナトリウム摂取と心血管疾患イベントや総原因死亡率との関連が高血圧の状態によって変更されるかどうか探ることを目的とした。

【方法】 この統合解析では、我々は4つの大規模前向き研究で49カ国から年齢の中央値55歳(IQR 45-63)の133118名(高血圧症63559名と非高血圧症69559名)を調査し、24時間の尿中ナトリウム排泄を(摂取量のグループレベル尺度として)評価した。この結果を、中央値4.2年(IQR 3.0-5.0)にわたる死亡と主要心血管疾患イベントの複合アウトカムおよび血圧と関連付けた。

【結果】 ナトリウム摂取量の増加は、高血圧症である者(ナトリウム1g増あたり2.08mmHgの変化)において非高血圧症の者(ナトリウム1g増あたり1.22mmHgの変化; $p_{\text{interaction}} < 0.0001$)と比較して収縮期血圧のより大きな上昇と関連していた。これらの高血圧症者(6835イベント)の中で、ナトリウム排泄1日7gまたはそれ以上(高血圧集団中7060名[11%]; ハザード比[HR] 1.23[95%CI 1.11-1.37]; $p < 0.0001$)と1日3g未満(高血圧集団中7006名[11%]; 1.34[1.23-1.47]; $p < 0.0001$)の群はどちらも、ナトリウム排泄1日4-5g(高血圧集団中25%)と比べてリスクの増大に関連していた。非高血圧症の者(3021イベント)では、1日4-5g(非高血圧集団中18508名[27%])と比べて、高ナトリウム排泄は主要複合アウトカムのリスクと関連がみられなかった(非高血圧集団中6271名[9%]が1日7g以上; HR 0.90[95%CI 0.76-1.08]; $p = 0.2547$)一方で、1日3g未満の排泄は有意なリスク増加と関連していた(非高血圧集団中7547名[11%]; HR 1.26[95%CI 1.10-1.45]; $p = 0.0009$)。

【考察】 中等度のナトリウム摂取と比較して、高ナトリウム摂取が高血圧症集団において心血管イベントと死亡のリスク増加に関連していた(正常血圧集団では関連なし)一方で、低ナトリウム摂取は高血圧の有無にかかわらず心血管イベントや死亡のリスク増加と関連していた。これらのデータは、高ナトリウム食を摂っている高血圧集団がナトリウム摂取量低下の最善のターゲットであることを示唆している。

(388; 465-75 : Andrew Mente et al : JULY 30,2016)

◆生物学的治療が必要な関節リウマチ患者における

腫瘍壊死因子阻害 vs リツキシマブ (ORBIT) ◆

【背景】 腫瘍壊死因子(tumour necrosis factor : TNF)の阻害とB細胞の減少は活動性関節リウマチにおいて非常に有効な治療であるが、それらの安全性や有効性、および費用対効果を直接比較した

無作為化比較対照試験は今までのところない。この研究は、関節リウマチで生物学的治療を受けたことのない患者において、リツキシマブ(rituximab)の使用が TNF 阻害薬による治療と比較して臨床的に非劣性で安価であるかもしれないという仮説を検証するために実施された。

【方法】 この非盲検無作為化比較非劣性試験では、英国の 35 のリウマチ科から活動性で血清陽性の関節リウマチで合成疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARDs)に対する治療反応が不十分な患者が集められた。ウェブベースの無作為化システムを用いてメトトレキサート(methotrexate)不耐性の割合を最小化させるとともに、患者をリツキシマブ群または TNF 阻害薬群のいずれかへと 1:1 の割合で無作為に振り分けた。リツキシマブ 1g の静注を 1 日目と 15 日目および患者が治療に反応するものの疾患活動性が持続する(28 joint count disease activity score [DAS28-ESR] >3.2)ようなら 26 週後に投与(リツキシマブ群)、あるいは TNF 阻害薬のアダリムマブ(adalimumab : 40mg を隔週に皮下注)かエタネルセプト(etanercept : 毎週 50mg を皮下注)のいずれかを患者とリウマチ学者が選択して投与(TNF 阻害薬群)された。薬剤に関連した毒性作用や治療に無反応または無効化した症例では、患者は治療変更が可能とされた。主要アウトカム測定は、治療振り分けされて 1 年後まで追跡調査に残っていた患者のプロトコル準拠集団(the per-protocol population)における 0 - 12 ヶ月の DAS28-ESR の変化とした。我々は試験薬を少なくとも 1 回は投与された患者すべてにおいて安全性を評価した。我々はまた、それぞれの治療戦略における費用対効果を評価した。非劣性マージンは DAS28-ESR 0.6 単位と規定した。この研究は ClinicalTrials.gov、ナンバー NCT01021735 に登録されている。

【結果】 2009 年 4 月 6 日～2013 年 11 月 11 日の間に、295 名の患者がリツキシマブ治療群(n=144)または TNF 阻害薬治療群(n=151)のいずれかへと無作為に割り振られて投与された。12 ヶ月後、患者らの DAS28-ESR の変化値はリツキシマブに割り当てられた患者群で -2.6(SD 1.4)および TNF 阻害薬群で -2.4(SD 1.5)となり、その差は -0.19(95%信頼区間 -0.51 to 0.13 ; p=0.24)と事前に定義していた非劣性マージン範囲内となった。リツキシマブ治療による健康関連の費用は、TNF 阻害薬治療よりも低かった(患者 1 名当たり £9405 vs £11523, p=0.0001)。リツキシマブ群患者 144 名中 137 名(95%)と TNF 阻害薬群 151 名中 143 名(95%)の患者で有害事象が現れた。リツキシマブ群患者で 37 例の重篤な有害事象がみられたのに対して TNF 阻害薬群患者では 26 例で起こり、そのうち 27 例に関してはもしかすると十中八九は間違いなく治療に関連しているとみなされた(15 vs 12, p=0.5462)。両治療群においてそれぞれ 1 名の患者が研究中に死亡した。

【考察】 リツキシマブによる初期治療は、関節リウマチ検査で血清陽性の生物学的治療を受けたことのない患者において、TNF 阻害薬による初期治療に対して非劣性であり、12 ヶ月にわたる費用を抑えることができる。

(388 ; 239-47 : Duncan Porter et al : JULY 16,2016)

※リツキシマブは「リツキサン」の商品名で全薬・中外から、アダリムマブは「ヒュミラ」の商品名でアヴィ・エーザイから、エタネルセプトは「エンブレル」の商品名でファイザー・武田からそれぞれ発売されている。

◆一過性脳虚血発作や虚血性脳卒中後の早期再発性

脳卒中リスクと重症度におけるアスピリンの効果◆

[time-course analysis of randomised trials]

【背景】 アスピリンは、再発性脳卒中の長期リスクを 13%減少させることが報告された試験の結

果をもとに、一過性脳虚血発作(transient ischaemic attack : TIA)や虚血性脳卒中後の二次予防のために推奨されている。しかしながら、大きな脳卒中のリスクはTIAや軽度虚血性脳卒中後の最初の数日間でのみ非常に高く、長期試験においてよりも急性期における早期治療の方が実質的により有効であることが観察研究で示されている。我々は、早期アスピリン投与の短期効果が過小評価されていると仮説を立てた。

【方法】 TIAや虚血性脳卒中後の二次予防においてアスピリン vs コントロールを比較した全ての無作為化試験から個々の患者データを集積し、我々は再発性脳卒中のリスクと重症度におけるアスピリンの効果を、追跡期間を無作為化後6週間未満、6-12週間未満、および12週間以上で層別化して研究した。修正 Rankin Scale (mRS) スコアのシフト解析を用いて、治療群間で早期再発性脳卒中の重症度を比較した。考えられる作用機序を理解するために、脳卒中の二次予防に関するアスピリンとジピリダモールの効果における相互作用の時間経過もまた研究した。さらなる解析において我々は、重大な急性脳卒中後48時間未満で無作為振り分けされて、ベースライン時の神経学的欠損の重症度によって層別化された患者において、再発性虚血性脳卒中リスクに対するアスピリンの効果におけるごく早期の経時的変化や、ベースライン時の重症度によってどのように異なるかを確証するためにアスピリン vs コントロールの比較試験からデータを集積した。

【結果】 我々は、二次予防におけるアスピリン vs コントロールを比較した12試験から15778例の参加者に関するデータを集積した。アスピリンは6週間以内の再発性虚血性脳卒中のリスクを約60%(アスピリン群8452名中84名で虚血性脳卒中 vs コントロール群7326名中175名; ハザード比[HR] 0.42、95%CI 0.32-0.55、 $p<0.0001$)、身体障害または致命的な虚血性脳卒中についても約70%(8452名中36名 vs 7326名中110名; 0.29、0.20-0.42、 $p<0.0001$)減少させ、TIAまたは軽微な脳卒中を呈する患者において最も有効であると認められた(0-2週間、TIAまたは軽微な脳卒中のアスピリン群6691名中2名に身体障害または致命的な虚血性脳卒中あり vs コントロール群5726名中23名、HR 0.07、95%CI 0.02-0.31、 $p=0.0004$; 0-6週間、14名 vs 60名、0.19、0.11-0.34、 $p<0.0001$)。早期再発性虚血性脳卒中におけるアスピリンの効果は、一つには重症度における実質的な減少によるものであった(mRSシフト解析オッズ比[OR] 0.42、0.26-0.70、 $p=0.0007$)。これらの効果は、用量や患者特性、あるいはTIAや脳卒中の原因論と関係がみられなかった。さらに6-12週間においてアスピリン単独 vs コントロールで虚血性脳卒中リスクの減少が認められたが、12週間以降は認められなかった(脳卒中リスク OR 0.97、0.84-1.12、 $p=0.67$; 重症度 mRSシフト OR 1.00、0.77-1.29、 $p=0.97$)。これに対して、ジピリダモール+アスピリン vs アスピリン単独群では12週間以内の再発性虚血性脳卒中リスクまたは重症度において効果がみられなかった(OR 0.90、95%CI 0.65-1.25、 $p=0.53$; mRSシフト OR 0.90、0.37-1.72、 $p=0.99$)が、ジピリダモールはそれ以降のリスクを減少させ(0.76、0.63-0.92、 $p=0.005$)、とくに身体障害または致命的な虚血性脳卒中に関して顕著であった(0.64、0.49-0.84、 $p=0.0010$)。我々は、重大な急性脳卒中におけるアスピリン vs コントロールを比較した3つの試験から40531名のデータを集積した。14日目での再発性虚血性脳卒中リスクの減少はベースライン時の重篤な神経学的欠損が少ない患者において最も認められ、実質的に治療開始後2日目までに認められた(2-3日目 HR 0.37、95%CI 0.25-0.57、 $p<0.0001$)。

【考察】 我々の知見は、薬物治療がTIAや軽微な脳卒中後の早期再発性脳卒中リスクを大いに減少させることを裏付けたものであり、鍵となる治療介入がアスピリンであることを確認した。アスピリンの注目に値する早期治療効果は、TIAが疑われた後の自己投与を一般に啓蒙することの正当な理由となる。早期再発性脳卒中の重症度において未だ認識されていないアスピリンの効果、長期使用での効果の減少、およびジピリダモールの効果の対照的な経時的変化は、作用機序の理解において意

味がある。

(388 ; 365-75 : Peter M.Rothwell et al : JULY 23,2016)

<p>医薬ニュース No. 312 2016.10 ※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 村上光代 梅村由貴 別宮豪 山本加奈 (薬学実習生)土岐利斉 檜垣恵二 編集責任者:佐伯久登 発行責任者:平野啓三</p>
---	---