

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2017. 3 No.317

◆ホルモン受容体陽性の進行性乳がんに対する

フルベストラント500mg vs アナストロゾール1mg (FALCON) ◆

【背景】 アロマターゼ阻害薬は、ホルモン受容体陽性の局所進行性または転移性乳がんに対する標準治療とされている。我々は、内分泌療法を受けたことのない閉経後の患者で、選択的エストロゲン受容体ディグレーダー(selective oestrogen receptor degrader)のフルベストラント(fulvestrant)がアナストロゾール(anastrozole)と比較して無増悪生存を改善するかどうか調査した。

【方法】 この無作為化二重盲検第Ⅲ相試験において、20カ国の大学病院や地域センター113施設から組織学的にエストロゲン受容体陽性またはプロゲステロン受容体陽性、あるいはその両方が確認された局所進行性または転移性乳がんの患者が集められた。適格とされた患者は、内分泌療法を受けたことがなく、WHO パフォーマンス ステータス0-2、そして測定可能または測定不能の病変が少なくとも1つ以上ある者とした。患者らは、コンピューター作成の無作為化配列を用いて、フルベストラント投与群(500mg 筋肉内注射；0日、14日、28日、その後は28日毎に投与)またはアナストロゾール投与群(1mgを1日1回経口投与)のいずれかへと無作為(1:1)に割り付けられた。主要評価項目は、固形がん治療効果判定基準(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors: RECIST) ver1.1による無増悪生存、病態の悪化による手術または放射線治療の介入、あるいは総原因死亡として、包括解析(ITT)集団において評価した。安全性アウトカムは、無作為に割り付けられた治療(プラセボを含む)を少なくとも1回は投与された全患者において評価した。この試験はClinicalTrials.gov、ナンバーNCT01602380に登録されている。

【結果】 2012年10月17日から2014年7月11日の間に、524名の患者がこの試験に登録された。そのうち462名が無作為に割り付けられた(フルベストラント投与群230名、アナストロゾール投与群232名)。無増悪生存は、フルベストラント群でアナストロゾール群と比べて有意に延長した(ハザード比[HR] 0.797、95%CI 0.637-0.999、 $p=0.0486$)。無増悪生存の中央値は、フルベストラント群16.6ヵ月(95%CI 13.83-20.99)に対して、アナストロゾール群は13.8ヵ月(11.99-16.59)であった。最も頻度の高かった有害事象は、関節痛(フルベストラント群38例[17%] vs アナストロゾール群24例[10%])とホットフラッシュ(フルベストラント群26例[11%] vs アナストロゾール群24例[10%])であった。フルベストラント群患者228名中16名(7%)とアナストロゾール群患者232名中11名(5%)が、有害事象のために投与中止となった。

【考察】 フルベストラントは、内分泌療法を受けたことのないホルモン受容体陽性の局所進行性または転移性乳がん患者に対して、これらの患者における1次治療の標準療法とされる第3世代アロマターゼ阻害薬との比較において有効性の面で優れており、望ましい治療選択肢の1つである。

(388 ; 2997-3005 : John F.R.Robertson et al : DECEMBER 17/24/31,2016)

※フルベストラントは「フェソロデックス」、アナストロゾールは代表的なものとして「アリミデックス」の商品名で、どちらもアストラゼネカから発売されている。

◆症状頻度に基づく軽度喘息の吸入ステロイド治療開始に

関する勧告：the START study の事後有効性解析◆

【背景】 低用量吸入コルチコステロイド(inhaled corticosteroids : ICS)は、気管支喘息の増悪や死亡を減らすために非常に有効である。慣習的に、吸入ステロイド治療は週に2日以上症状がある患者に推奨されているが、この基準はエビデンスに乏しい。我々は、ベースラインの喘息症状頻度により区別したサブグループを通して、重度の喘息増悪、肺機能、喘息症状コントロールについてブデソニド(budesonide)とプラセボに対する反応に違いがあるかどうか立証することで、症状に基づく従来からの吸入ステロイド開始カットオフの妥当性を評価することを目的とした。

【方法】 我々は、32カ国において3ヵ月毎の通院により実施された3年間の START(inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy) study の事後解析を行った。直前2年間に軽度気管支喘息と診断された今までステロイドの定期吸入を受けていない患者(4-66歳)を、吸入ブデソニド 400 μ g(11歳未満は200 μ g)あるいはプラセボのいずれかを1日1回投与する群へと無作為に振り分けた。この解析の共通主要アウトカムは、最初の重度喘息関連イベント(severe asthma-related event[SARE]；入院、緊急治療、あるいは死亡)と気管支拡張剤使用後の肺機能におけるベースラインからの変化とした。ベースラインの症状頻度との相互関連について、喘息症状のある日が週に2日より多い群と、週に2日またはそれ以下(0か1日、1日より多く2日までに分類)にグループ分けした患者で調査した。分析は包括解析により行った。

【結果】 患者7138名(ブデソニド群 n=3577、プラセボ群 n=3561)のうち、ベースラインの喘息症状頻度が週に0-1日は2184名(31%)、週に1日より多く2日未満あるいは2日が1914名(27%)、週に2日より多い者が3040名(43%)だった。ブデソニド vs プラセボの比較で、最初の重度喘息関連イベントまでの時間が症状頻度別サブグループすべてにおいて長くなり(症状頻度が週に0-1日群のハザード比 0.54[95%CI 0.34-0.86]、週に1日より多く2日以下の群 0.60[0.39-0.93]、週に2日より多い群 0.57[0.41-0.79]、 $p_{\text{interaction}}=0.94$)、気管支拡張剤使用後の肺機能の低下が3年の追跡調査時点でより少なかった($p_{\text{interaction}}=0.32$)。ブデソニド vs プラセボの比較で、経口または全身コルチコステロイド投与を必要とする重度の増悪が減少し(週に0-1日群の率比[rate ratio]0.48[0.38-0.61]、週に1日より多く2日以下の群 0.56[0.44-0.71]、週に2日より多い群 0.66[0.55-0.80]、 $p_{\text{interaction}}=0.11$)、気管支拡張剤使用前の肺機能が高く、無症状の日がより多くなり(3つの群すべて $p<0.0001$)、症状頻度による相互関連はみられなかった(気管支拡張剤使用前 $p_{\text{interaction}}=0.43$ ；無症状日 $p_{\text{interaction}}=0.53$)。同様の結果が、他のガイドライン基準でいわゆる持続型 vs 間欠型喘息に分類される患者においてもみられた。

【考察】 軽度で最近発症した喘息において、1日1回の低用量ブデソニドはすべての症状別サブグループにわたって同様に、重度喘息関連イベントのリスクを低下させ、肺機能の低下を抑え、症状コントロールを改善する。この結果は、喘息症状のある日が週に2日より多い患者に吸入ステロイドの使用を制限することを支持しておらず、また軽度喘息に対する治療推奨はリスク軽減と症状のどちらも考慮すべきであることを示唆している。

(389; 157-66 : Helen K.Reddel et al : JANUARY 14,2017)

※ブデソニドは「パルミコート」の商品名でアストラゼネカから発売されている。

◆ ソラフェニブ治療で進行した肝細胞がん患者に対する

レゴラフェニブ (RESORCE) ◆

【背景】 ソラフェニブ(sorafenib)治療中に病状が進行した肝細胞がん(hepatocellular carcinoma : HCC)患者に対する全身的治療はない。我々はソラフェニブ治療中に進行した HCC 患者におけるレゴラフェニブ(regorafenib)の有効性と安全性を評価することを目的とした。

【方法】 この 21 カ国の 152 施設で実施された無作為化二重盲検平行群間第 3 相試験において、ソラフェニブ治療(400mg/日以上を直近 28 日間投与のうち 20 日以上)に忍容性があるソラフェニブ治療中に進行した肝機能 Child-Pugh 分類 A の肝細胞がんの成人患者を登録した。参加者は、コンピューター作成の無作為化リストと双方向音声応答システムを用いて、最善の支持療法に加えて 4 週間サイクルの 1-3 週にわたりレゴラフェニブ 160mg を 1 日 1 回経口投与あるいはプラセボのいずれかへと無作為に(2 : 1)振り分けられ、地理的な領域、Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG) パフォーマンスステータス、macrovascular invasion、肝外疾患、および α -fetoprotein レベルにより層別化された。治験責任医師、患者、および資金提供者は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全生存(死因を問わず、無作為化から死亡までの期間と定義)として、包括解析で分析された。この試験は ClinicalTrials.gov、ナンバー NCT01774344 に登録されている。

【結果】 2013 年 5 月 14 日から 2015 年 12 月 31 日の間に、843 名の患者がスクリーニングされ、そのうち 573 名が登録されて無作為化され(レゴラフェニブ群 379 名とプラセボ群 194 名；有効性解析集団)、567 名が治療を開始した(レゴラフェニブ群 374 名とプラセボ群 193 名；安全性解析集団)。レゴラフェニブはハザード比 0.63(95%CI 0.50-0.79；one-sided $p < 0.0001$)と全生存を改善した(生存期間の中央値はレゴラフェニブ群 10.6 ヶ月[95%CI 9.1-12.1] vs プラセボ群 7.8 ヶ月[6.3-8.8])。有害事象はレゴラフェニブ投与群全員(374 名中 374 名[100%])とプラセボ投与群 193 名中 179 名(93%)にみられた。最も多い臨床的に関連のあるグレード 3 または 4 の治療による有害事象として、高血圧(レゴラフェニブ群 57 名[15%] vs プラセボ群 9 名[5%])、手足皮膚症候群(47 名[13%] vs 1 名[1%])、倦怠感(34 名[9%] vs 9 名[5%])、および下痢(12 名[3%] vs 0)がみられた。88 名の死亡(グレード 5 の有害事象)が試験期間中に報告され(レゴラフェニブ群患者 50 名[13%]およびプラセボ群 38 名[20%])、レゴラフェニブ群の 7 例(2%)とプラセボ群 2 例(1%)は治験責任医師により試験薬に関連したものとみなされ、プラセボ群患者の肝不全 2 例(1%)も含まれていた。

【考察】 レゴラフェニブは、ソラフェニブ治療中に進行した肝細胞がん患者において生存面で利益をもたらすことが示された唯一の全身的治療法である。今後の試験においては、レゴラフェニブと他の全身的薬剤の併用療法や、ソラフェニブとレゴラフェニブと続けて治療に失敗あるいは忍容性のなかった患者に対する 3 次治療薬を研究すべきである。

(389 ; 56-66 : Jordi Bruix et al : JANUARY 7,2017)

※ソラフェニブは「ネクサバル」の商品名、レゴラフェニブは「スチバーガ」の商品名で、どちらもバイエルから発売されている。

◆インドのプライマリケアでの男性の有害飲酒に対する

一般カウンセラーによる簡潔な心理療法◆

[Counselling for Alcohol Problems (CAP)]

【背景】 有害な飲酒に対する一次介入として体系的な心理療法が推奨されているが、日常のプライマリケアでは利用手段がないためこのような治療を受けられるのは全世界的にもごくわずかの人のみである。我々は、日常的なプライマリケア環境に通う有害飲酒のある患者に対する一般カウンセラーによる簡潔な心理療法である Counselling for Alcohol Problems (CAP)の有効性と費用対効果について評価した。

【方法】 この無作為化比較試験において、我々は有害飲酒者を飲酒障害特定テスト(an Alcohol Use Disorders Identification Test : AUDIT)スコアが 12-19 と定義して、インドのゴア州にある 10 の一次医療施設から 18-65 歳の男性の有害飲酒者を集めた。緊急治療または入院が必要な患者、意思疎通が難しい患者、およびスクリーニング時に酩酊状態の患者は除外した。一次医療施設の訓練された健康アシスタントにより試験参加者らを、強化版通常治療(enhanced usual care : EUC)単独群と、EUC に CAP を加えた群のいずれかへと(1:1)無作為に(4~6 の無作為サイズブロック、一次医療施設により階層化、割り付けは一連の番号が振られた不透明な封筒を用いて秘匿)割り付けた。EUC を行う医師やアウトカム評価を行う医師には割り付けを隠した。主要評価項目は、3 ヶ月時点での寛解(AUDIT スコア 8 未満)と過去 14 日間の 1 日平均アルコール摂取量とした。副次評価項目は、飲酒の影響・身体障害スコア・労働不能な日数・自殺企図・近親者間暴力・社会資源の利用・医療費とした。分析は包括解析で行われた。寛解についてはロジスティック回帰分析(logistic regression analysis)を、アルコール摂取については zero-inflated 負の二項回帰分析(negative binomial regression)を用いた。我々は、プロトコル準拠集団において重篤な有害事象を評価した。この試験は the ISCRTN registry、ナンバー-ISRCTN76465238 に登録されている。

【結果】 2013 年 10 月 28 日から 2015 年 7 月 29 日までの間に、377 名を試験に登録して無作為に割り付け(EUC+CAP 群 188 名[50%]、EUC 単独群 190 名[50%][うち 1 名はプロトコル違反のためのに除外)、試験参加者の中で 336 名(89%)が 3 ヶ月時点の主要評価項目判定を完了した(EUC+CAP 群 164 名[87%]、EUC 単独群 172 名[91%])。寛解の比率(EUC+CAP 群 164 名中 59 名[36%] vs EUC 単独群 172 名中 44 名[26%] ; 補正有病率 1.50[95%CI 1.09-2.07] ; p=0.01)や過去 14 日間にわたり断酒していた比率(68 名[42%] vs 31 名[18%] ; 補正オッズ比 3.00[1.76-5.13] ; p<0.0001)は EUC 単独群よりも EUC+CAP 群の方が有意に高かったが、過去 14 日間に飲酒した者での 1 日平均アルコール摂取量について効果はみられなかった(37.0g[SD 44.2] vs 31.0g[27.8] ; 計数比 1.08[0.79-1.49] ; p=0.62)。過去 14 日間における断酒日数の割合について効果はあった(補正した平均差異[adjusted mean difference : AMD]16.0%[8.1-24.1] ; p<0.0001)が、過度の飲酒をした日数の割合(AMD -0.4%[-5.7 to 4.9] ; p=0.88)、飲酒の影響(Short Inventory of Problems スコア AMD -0.03[-1.93 to 1.86] ; p=0.97)、身体障害スコア(WHO Disability Assessment Schedule スコア AMD 0.62[-0.62 to 1.87] ; p=0.32)、労働できなかった日数(労働不能日数なしの補正オッズ比 1.02[0.61-1.69] ; p=0.95)、自殺企図(補正発生率 1.8[-2.4 to 6.0] ; p=0.25)、および近親者間暴力(補正発生率 3.0[-10.4 to 4.4] ; p=0.57)についての効果はみられなかった。寛解 1 例追加あたりの増分原価は 217 ドル(95%CI 50-1073)で、この研究環境において費用対効果が高くなる可能性が 85% あった。重篤な有害事象の数において、2 つの群間で有意差はみられなかった(EUC+CAP 群 6 名

[4%] vs EUC 単独群 13名[8%] ; p=0.11)。

【考察】 日常的なプライマリケア環境において、有害な飲酒者に対して EUC に加えて一般カウンセラーによる CAP を行うことは EUC のみの場合に比べて効果があり、費用対効果の面でも有効であるかもしれない。CAP は、世界中の男性において世界的な疾病負担の主な原因の 1 つであるアルコール依存症に対する治療のギャップを埋める主要戦略となるかもしれない。

(389 ; 186-95 : Abhijit Nadkarni et al : JANUARY 14,2017)

<p>医薬ニュース No. 317 2017.3 ※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 山本加奈 編集責任者：佐伯久登 発行責任者：平野啓三</p>
--	--