

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2014. 9 No.287

◆10年間の再発および20年間の乳がん死亡率における

乳腺切除と腋窩手術後の放射線治療の効果◆

【背景】 乳腺切除後の放射線治療は、リンパ節転移陽性と考えられるすべての女性において再発および乳がん死亡率ともリスクを下げるのが以前のメタ解析で示されている。しかしながら、陽性リンパ節が1～3と少ない女性におけるベネフィットは明らかとなっていない。我々は、乳腺切除および腋窩郭清後のこれらの女性における放射線治療の効果を評価することを目的とした。

【方法】 我々は、22の試験で1964–1986の間に乳腺切除や腋窩手術後に胸壁と局所リンパ節に放射線治療を受ける群 vs 同じ術後に放射線治療を受けない群のいずれかへと無作為に割り当てられた女性8135名の患者データをメタ解析した。再発の追跡調査は10年間継続され、死亡率の追跡調査は2009年1月1日まで行った。分析は、試験、個々の追跡調査期間、試験登録時の年齢、および病理学的なリンパ節の状態によって層別化された。

【結果】 3786名の女性が少なくともレベルIIの腋窩郭清を受け、0、1～3、あるいは4つ以上のリンパ節転移陽性であった。すべての試験で、胸壁、鎖骨上窩または腋窩(あるいは両方)、および内乳腺鎖(internal mammary chain)を含めた放射線治療が実施されていた。腋窩郭清を受けた陽性リンパ節のない女性700名において、放射線治療は局所再発(両側検定有意水準[$2p > 0.1$])、全再発(率比[RR]、照射 vs 非照射、1.06、95%CI 0.76–1.48、 $2p > 0.1$)、あるいは乳がん死亡率(RR 1.18、95%CI 0.89–1.55、 $2p > 0.1$)において有意な効果がみられなかった。腋窩郭清を受けた1～3のリンパ節転移陽性女性1314名において、放射線治療は局所再発($2p < 0.00001$)、全再発(RR 0.68、95%CI 0.57–0.82、 $2p = 0.00006$)、および乳がん死亡率(RR 0.80、95%CI 0.67–0.95、 $2p = 0.01$)を減少させた。これらの女性1314名中1133名は試験中に全身治療(シクロホスファミド[cyclophosphamide]、メトトレキサート[*methotrexate*]、およびフルオロウラシル[*fluorouracil*]、あるいはタモキシフェン[tamoxifen])を両治療群ともに受けており、それらの女性において放射線治療は局所再発($2p < 0.00001$)、全再発(RR 0.67、95%CI 0.55–0.82、 $2p = 0.00009$)、および乳がん死亡率(RR 0.78、95%CI 0.64–0.94、 $2p = 0.01$)をさらに減少させた。腋窩郭清を受けた4つ以上のリンパ節転移陽性女性1772名において、放射線治療は局所再発($2p < 0.00001$)、全再発(RR 0.79、95%CI 0.69–0.90、 $2p = 0.0003$)、および乳がん死亡率(RR 0.87、95%CI 0.77–0.99、 $2p = 0.04$)を減少させた。

【考察】 乳腺切除および腋窩郭清後の放射線治療は、全身治療が行われた場合においても陽性リンパ節が1～3である女性の再発および乳がん死亡率の両方を減少させた。多くの国の再発リスクが低い今日の女性にとって絶対利得は小さいかもしれないが、さらに効果的な放射線治療により比例利得は大きくなるかもしれない。

(383 ; 2127-35 : EBCTCG[Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group] : JUNE 21,2014)

◆二次性進行性多発性硬化症の脳萎縮や障害に対する

高用量シンバスタチンの効果 (MS-STAT) ◆

【背景】 二次性進行性多発性硬化症には現在のところ満足いく治療法がなく、多発性硬化症患者における障害の多くの原因となっている。血管疾患の治療に広く用いられているシンバスタチン (simvastatin) は免疫調節および神経保護の特性があり、このことが二次性進行性多発性硬化症患者にとって魅力的な候補薬となり得るかもしれない。

【方法】 我々は、2008年1月28日から2011年11月4日の間に、英国の3つの神経科学センターにおいて二重盲検比較試験を行った。18歳～65歳の二次性進行性多発性硬化症患者を、集中型ウェブベースサービスによりブロックサイズ8で、シンバスタチン 80mg またはプラセボのいずれかを投与する群へと無作為に(1:1)に割り付けた。患者、治療担当医師、およびアウトカム査定者には治療の割り付けはマスクされた。主要アウトカムは、容積測定MRI (serial volumetric MRI) で測定した全脳萎縮の年率 (the annualized rate) とした。分析は包括解析とプロトコル準拠で行われた。この試験は ClinicalTrials.gov、ナンバーNCT00647348 に登録されている。

【結果】 140名の試験参加者を、シンバスタチン群(n=70)またはプラセボ群(n=70)へと無作為に割り付けた。萎縮年率の平均は、シンバスタチン群患者(0.288%/年 [SD 0.521])の方がプラセボ群患者(0.584%/年 [0.498])よりも有意に低かった。両群間の萎縮率における補正後の差異は、-0.254%/年(95%CI -0.422 to -0.087; p=0.003)で、年率で43%の減少だった。シンバスタチンは良好な忍容性があり、重篤な有害事象がみられた試験参加者の割合はプラセボおよびシンバスタチン群間で差異はなかった(14名[20%] vs 9名[13%])。

【考察】 高用量シンバスタチンはプラセボと比較して全脳萎縮の年率を減少させ、良好な忍容性と安全性があった。これらの知見は、この治療の第3相試験への発展を後押ししている。

(383; 2213-21 : Jeremy Chataway et al : JUNE 28, 2014)

※シンバスタチンは代表的なものとして「リポバス」の商品名でMSDから発売されている。

◆◆心膜炎の多発性再発治療における

コルヒチンの有効性と安全性 (CORP-2) ◆◆

【背景】 コルヒチン (colchicine) は急性心膜炎と初回再発の治療に有効である。しかしながら、新膜炎の多発性再発治療におけるコルヒチンの有効性と安全性については決定的データが不足している。

【方法】 我々は、北イタリアの4つの総合病院でこの多施設二重盲検試験を実施した。心膜炎の多発性再発歴(2回以上)をもつ成人患者を、プラセボ群あるいはコルヒチン群(体重70kg超の患者は0.5mgを1日2回、70kg以下の患者は0.5mgを1日1回、6ヵ月間投与)のいずれかへと1:1の割合で無作為割り付けし、アスピリン (aspirin)、イブプロフェン (ibuprofen) またはインドメタシン (indometacin) による従来の抗炎症薬治療に加えて投与した。中央コンピューターによる自動配列で置換ブロック無作為化(サイズ4)が行なわれた。患者および全調査者は治療の割り当てをマスクされた。主要アウトカムはITT集団における心膜炎の再発とした。この試験は ClinicalTrials.gov、ナンバーNCT00235079 に登録されている。

【結果】 240名の患者が登録され、各グループに120名ずつ割り当てられた。再発性心膜炎は、それぞれ120名中でコルヒチン群26名(21.6%)、プラセボ群51名(42.5%)でみられた(相対リスク0.49、95%信頼区間0.24-0.65; $p=0.0009$; 治療必要例数[NNT]5)。副作用と試験薬の中止となった事象の発生率は、両群でほぼ同等であった。最も多い有害事象は、胃腸不耐性(コルヒチン群9名 vs プラセボ群9名)と肝毒性(コルヒチン群3名 vs プラセボ群1名)だった。重篤な有害事象は報告されなかった。

【考察】 従来の抗炎症薬にコルヒチンを加える治療は、多発性再発性心膜炎患者においてその後の再発率を有意に減少させた。他の無作為化比較試験の結果と併せて、これらの知見は、禁忌または特異的な適応がなければコルヒチンが急性および再発性心膜炎の第一選択薬として有用であることを示唆している。

(383; 2232-37 : Massimo Imazio et al : JUNE 28,2014)

◆◆受胎前低用量アスピリンと妊娠アウトカム：

EAGeR 無作為化試験の結果◆◆

【背景】 受胎前に開始した低用量アスピリンは妊娠アウトカムに良い影響を及ぼすかもしれないが、この可能性は十分に評価されていない。我々の目的は、低用量アスピリンが、1～2回の流産経験のある女性において生児出生率を改善するかどうか調査することであった。

【方法】 この多施設ブロック無作為化二重盲検プラセボ比較対照試験において、妊娠しようとしている18～40歳の女性がアメリカの4つの医療施設から集められた。参加者たちは適格性基準によって階層化された(オリジナル階層は前年に妊娠20週未満で1回流産した女性に制限され、その一方で拡大階層では妊娠期間や流産の時期に制限を設けず、過去に1～2回流産している女性たちを含めた)。女性たちは、施設と適格性階層により1：1の割合でブロック無作為化された。受胎前に開始した毎日の低用量アスピリン(81mg/日)+葉酸は、6月経周期にわたりプラセボ+葉酸と比較され、受胎した女性では妊娠36週まで研究治療を継続した。参加者、試験スタッフ、および治験責任医師は治療割り当てをマスクされた。主要アウトカムは生児出生率であり、包括解析により分析された。この試験はClinicalTrials.gov、ナンバーNCT00467363に登録されている。

【結果】 2007年6月15日から2011年7月15日の間に総数で1228名の女性が集められて無作為に割り当てられ、そのうち1078名が試験を完遂して解析に含まれた(低用量アスピリン群535名、プラセボ群543名)。プラセボ群の286名(53%)と比較して、低用量アスピリン群女性の309名(58%)が生児を出産した($p=0.0984$; 生児出生率の絶対差5.09%[95%CI -0.84 to 11.02])。流産したのはプラセボ群女性65名(12%)に対して、低用量アスピリン群女性では68名(13%)であった($p=0.7812$)。オリジナル階層においては、プラセボ群250名中133名(53%)と比較して、低用量アスピリン群242名中151名(62%)が生児を出産した($p=0.0446$; 生児出生率の絶対差9.20%[0.51 to 17.89])。拡大階層においては、低用量アスピリン群293名中158名(54%)とプラセボ群293名中153名(52%)が生児を出産した($p=0.7406$; 生児出生率の絶対差1.71%[-6.37 to 9.79])。重大な有害事象は両治療群とも似通っていた。低用量アスピリンは臍出血の増加と関連していたが、この有害事象は流産とは無関係であった。

【考察】 過去に1～2回流産経験のある女性における受胎前に開始した低用量アスピリンは、生児出生もしくは流産との関連は有意なものではなかった。しかしながら、前年に妊娠20週未満で1回

の流産が記録されている女性において、より高い生児出生率がみられた。低用量アスピリンを流産防止のために推奨することはできない。

(384 ; 29-36 : Enrique F.Schisterman et al : JULY 5,2014)

<p>医薬ニュース No. 287 2014.9 ※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>
--	--