

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2015. 8 No.298

## ◆糖尿病と腎疾患のある成人における血圧降下薬の

## 有効性と安全性の比較：ネットワークメタ解析◆

【背景】 糖尿病と腎疾患のある成人における血圧低下作用のある薬剤の有効性や安全性の比較については、まだ議論の余地がある。我々は、この患者集団での血圧降下薬の有益性と有害性を調査することを目的として研究を行った。

【方法】 我々は、糖尿病性腎疾患のある成人において血圧降下薬を比較した世界中の無作為化試験のネットワークメタ解析(a network meta-analysis)を行った。糖尿病と腎疾患のある成人に血圧降下薬を経口投与した比較試験について、電子データベース(the Cochrane Collaboration、Medline、および Embase)を2014年1月まで系統的に検索した。主要評価項目は、全死亡と末期腎疾患とした。我々はまた、副次的項目として安全性と心血管アウトカムも評価した。主要および副次アウトカム項目の評価を得るために変量効果(random-effects)ネットワークメタ解析を行い、これらの評価をオッズ比(odds ratios)または標準化平均差異(standardized mean differences)として95%信頼区間(CIs)とともに表した。我々は surface under the cumulative ranking(SUCRA)確率を用いて、すべての薬剤についてプラセボと比較した効果を順位付けした。

【結果】 43256名の参加者(ほとんどが2型糖尿病と慢性腎疾患患者)を含む157の試験を、ネットワークメタ解析に組み入れた。全死亡の減少において、プラセボと比較してより有効な薬剤レジメンはなかった。しかしながらプラセボとの比較で、末期腎疾患は ARB(angiotensin-receptor blocker)と ACE(angiotensin-converting-enzyme)阻害剤の併用療法後(オッズ比 0.62、95%CI 0.43-0.90)と ARB 単独療法後(0.77、0.65-0.92)において有意に減少していた。高カリウム血症または急性腎不全が有意に増加したレジメンはなかったが、ACE 阻害剤と ARB の併用療法はこれらの有害性の推定リスクの増加が境界線上であったために、すべての治療介入の中で最も低い順位となった(高カリウム血症におけるオッズ比 2.69、95%CI 0.97-7.47；急性腎不全におけるオッズ比 2.69、0.98-7.38)。

【考察】 糖尿病と腎疾患のある成人において、生存期間を延長させる血圧降下療法はなかった。ACE 阻害剤と ARB の単独または併用療法は、末期腎疾患に対しては最も有効な治療策であった。ACE 阻害剤と ARB の併用療法の有益性は、高カリウム血症と急性腎不全の潜在的有害性とのバランスをとる必要がある。

(385 ; 2047-56 : Suetonia C.Palmer et al : MAY 23,2015)

## ◆遠隔転移を有する大腸がんにおける

### カペシタビンとベバシズマブを用いた維持療法(CAIRO3)◆

[a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group]

【背景】 転移性大腸がん患者におけるベバシズマブ(bevacizumab : BV)を併用した化学療法による第一選択治療の最適な期間は知られていない。CAIRO3 研究は、経過観察のみに対するカペシタビン(capecitabine : CAP)+ベバシズマブによる維持療法の有効性を確定するためにデザインされた。

【方法】 この非盲検第3相ランダム化比較試験において、我々はオランダの64の病院で患者を募集した。我々は、カペシタビン、オキサリプラチン(oxaliplatin : L-OHP)、およびベバシズマブの3週間サイクル(CAPOX-B)を6コースの導入治療後に病勢が安定あるいはそれ以上で、WHOパフォーマンスステータス(PS)分類が0か1、また骨髄、肝機能、および腎機能が十分保たれている未治療で遠隔転移を有する18歳以上の大腸がん患者を試験に含めた。患者は、カペシタビンとベバシズマブを用いた維持療法(維持療法群)あるいは経過観察(観察群)のいずれかへと無作為に1:1の割合で割り当てられた。無作為化は、以前の補助化学療法、導入治療に対する反応、WHOパフォーマンスステータス分類、血清乳酸脱水素酵素(LDH)濃度、および治療センターにより階層化され、中央で最小化された。患者および治験責任医師どちらも治療割り当てを知らされていた。我々は9週毎に疾患の状態を評価した。初めての疾患の進行(PFS[progression-free survival]<sup>1</sup>と定義)が見られた患者は両群とも、試験の主要エンドポイントとされた2回目の疾患の進行(PFS2)までCAPOX-Bの導入レジメンを受けた。全てのエンドポイントは、無作為化の時点から計算された。分析は包括解析(ITT)により行われた。この試験はClinicalTrials.gov、ナンバーNCT00442637に登録されている。

【結果】 2007年5月30日から2012年10月15日の間に、我々は558名の患者を維持療法群(n=279)あるいは経過観察群(n=279)へと無作為に割り当てた。追跡調査の中央値は48ヵ月(IQR 36-57)だった。主要評価項目であるPFS2の中央値は維持療法群の患者で有意に改善され、経過観察群で8.5ヵ月と維持療法群で11.7ヵ月(HR 0.67, 95CI 0.56~0.81, p<0.0001)となった。この差は、PFS1と判断された後のどの治療時点においても有意なままで維持されていた。維持療法群では手足症候群の発生率が増加した(患者64名[23%]で維持療法期間中に手足の皮膚反応あり)が、良好な忍容性がみられた。全体的な生活の質(QOL)が維持療法の期間中に悪化することはなく、また治療群間で臨床的な差は見られなかった。

【考察】 転移のある大腸がんにおいてCAPOX-B療法を6サイクル施行後のカペシタビン+ベバシズマブを用いた維持療法は有効であり、QOLを損なうこともない。

(385; 1843-52 : Lieke H.J.Simkens et al : MAY 9,2015)

※カペシタビンは「ゼローダ」、ベバシズマブは「アバスチン」の商品名でどちらも中外から、オキサリプラチンは「エルプラット」の商品名でヤクルトから発売されている。

## ◆腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症の治療における

### セフトロザン-タゾバクタムとレボフロキサシンの比較◆

【背景】 複雑性尿路感染症の治療は抗菌剤耐性の増加との戦いである。我々は、複雑性下部尿路

感染症または腎盂腎炎患者の治療において、グラム陰性菌に対して活性のある新しい抗生剤であるセフトロザン(ceftolozane)-タゾバクタム(tazobactam : TAZ)の有効性と安全性を評価した。

【方法】 ASPECT-cUTI(the Assessment of the Safety Profile and Efficacy of Ceftolozane/Tazobactam in Complicated Urinary Tract Infections)は無作為化二重盲検ダブルダミー非劣性試験で、25カ国の209施設で行われた。2011年7月から2013年9月までの間に、尿膿症で複雑性下部尿路感染症または腎盂腎炎と診断された18歳以上の入院患者を、セフトロザン-タゾバクタム1.5gを8時間毎に静注あるいはレボフロキサシン(levofloxacin : LVFX)を高用量(750mg)1日1回静注のいずれかを7日間投与する群へと1:1の割合で無作為に割り付けた。無作為化表は4つのブロックにコンピュータ処理され、試験施設によって階層化された。次の振り分けは双方向音声応答システムを介して試験施設の薬剤師から入手した。主要エンドポイントは微生物学的に補正した包括解析(the microbiological modified intention-to-treat : MITT)集団における治療後5-9日での病原微生物の根絶と臨床的治癒を複合させたものとして、非劣性マージンを10%とした。この試験はClinicalTrial.gov、ナンバーNCT01345929とNCT01345955に登録されている。

【結果】 登録された患者1083名のうち800名(73.9%)(そのうち656名[82.0%])は腎盂腎炎が微生物学的MITT集団に含まれた。セフトロザン-タゾバクタムはレボフロキサシンに対して複合治癒において非劣性(398名中306名[76.9%] vs 402名中275名[68.4%]、95%CI 2.3-14.6)であり、治療差異における両側の95%信頼区間のうち下限が正の値でゼロより大きいことから優位性が示唆された。有害事象プロファイルは2群とも類似しており、大部分が重篤なものではなかった。

【考察】 複雑性下部尿路感染症または腎盂腎炎の患者において、セフトロザン-タゾバクタムでの治療は高用量レボフロキサシンよりも良好な反応性が得られた。

(385; 1949-56 : Florian M.Wagenlehner et al : MAY 16,2015)

※タゾバクタムは国内ではピペラシリンとの配合剤[TAZ/PIPC]が「ゾシン」の商品名で大正富山・大鵬から、レボフロキサシンは「クラビット」の商品名で第一三共からそれぞれ発売されている。

## ◆閉経期のホルモン使用と卵巣がんのリスク :

### 52の疫学研究の各参加者についてのメタ解析◆

【背景】 閉経期のホルモン療法と卵巣がんリスクとの関連について疫学研究の半数では未だに公表されておらず、またいくつかの後向き研究では選択的参加や想起によるバイアスの可能性があった。我々は、ホルモン療法の卵巣がんリスクにおける影響について最小のバイアスで評価することを目的とした。

【方法】 52の疫学研究から各参加者のデータセットを中央で統合し、解析した。主な解析の対象は、前向き研究とした(ホルモン療法の最終使用から4年間までを推定)。感度解析には後向き研究も含まれた。補正ポアソン回帰(adjusted Poisson regressions)により、ホルモン療法を全く受けていない場合と比較した相対危険度(relative risks : RRs)が算出された。

【結果】 前向き研究の追跡期間中、12110名の閉経後女性が卵巣がんを発症し、このうち55%(6601名)がホルモン療法を受けたことがあった。最終記録時に現在も治療を行っていると考えられた女性では、5年未満の使用であっても卵巣がん発症のリスクが上昇していた(RR 1.43、95%CI 1.31-1.56 ; p<0.0001)。現在継続中または最近まで使用していた(治療期間は問わないが、中止から診断までの期間は5年未満)女性を組み合わせた結果はRR 1.37(95%CI 1.29-1.46 ; p<0.0001)となり、このリスク上昇は、ヨーロッパと米国での前向き研究どちらにおいても同様にみられ、エスト

ロゲン単剤とエストロゲン-プロゲステロン配合剤でも差はみられなかった。その一方、卵巣がんの主要な腫瘍4タイプ(不均一性  $p<0.0001$ )においては差がみられ、とくに多い漿液性がん(RR 1.53、95%CI 1.40-1.66 ;  $p<0.0001$ )と類内膜がん(1.42、1.20-1.67 ;  $p<0.0001$ )の2つのみで明確なリスク上昇がみられた。治療中止後の期間が長いほどリスクは減少するが、長期間にわたるホルモン療法を受けていた場合は中止後もおよそ10年間は漿液性がんまたは類内膜がんのリスクが高いままであった(RR 1.25、95%CI 1.07-1.46 ;  $p=0.005$ )。

【考察】 大まかで総合的な因果関係として、50歳前後から5年間のホルモン療法を行った女性において、卵巣がんの発症が1000名当たり1名の増、また典型的な予後である卵巣がんによる死亡が使用者1700名当たり1名増える程度のリスク上昇があるかもしれない。

(385 ; 1835-42 : Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer : MAY 9,2015)

<p>医薬ニュース No. 298 2015.8          ※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          &lt;URL&gt; <a href="http://www.hirano-pharmacy.co.jp">http://www.hirano-pharmacy.co.jp</a></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) 馬越大知          編集責任者：佐伯久登 発行責任者：平野啓三</p>
---	---