

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2016. 5 No.307

◆ゲムシタビン既治療の転移膵臓がんでの nanoliposomal

イリノテカンと5-FU+フォリン酸の併用 (NAPOLI-1) ◆

【背景】 ナノリポソーム型イリノテカン(nanoliposomal irinotecan[CPT-11] : MM-398)は、ゲムシタビン(gemcitabine[GEM])ベースで既治療の転移膵管腺がん(pancreatic ductal adenocarcinoma)患者において第2相試験で効果を示した。我々はこの患者集団の第3相試験において、ナノリポソーム型イリノテカン単剤またはフルオロウラシル(fluorouracil[5-FU])およびフォリン酸(folinic acid[LV])との併用の効果を評価した。

【方法】 我々は、14カ国の76施設で国際共同第3相無作為化非盲検試験を行った。ゲムシタビン基礎治療歴のある転移膵管腺がんの適格患者を中央にある対話式Web応答システムを用いて、ナノリポソーム型イリノテカン単剤治療(120mg/m²を3週間毎、イリノテカンベースで100mg/m²に相当)またはフルオロウラシル+フォリン酸のいずれかへと無作為に割り当てた(1:1)。その後のプロトコル修正により、ナノリポソーム型イリノテカン(80mg/m²、イリノテカンベースで70mg/m²に相当)+フルオロウラシル+フォリン酸を2週間毎に投与する第3の治療群が追加された(1:1:1)。無作為化は、アルブミンのベースライン値、Karnofsky performance status(KPS)、および種族的出身によって階層化された。治療は、疾患の進行または許容できない毒性作用の発現まで続けられた。主要エンドポイントは、包括解析(ITT)集団で評価した全生存とした。1次解析は305イベントの発生後に計画された。安全性は治験薬を投与された全ての患者を評価した。この研究はClinicalTrials.gov、ナンバーNCT01494506に登録されている。

【結果】 2012年1月11日から2013年9月11日までの間に、417名の患者を無作為にナノリポソーム型イリノテカン+フルオロウラシル+フォリン酸(n=117)、ナノリポソーム型イリノテカン単剤治療(n=151)、またはフルオロウラシル+フォリン酸(n=149)のいずれかへと割り当てた。313のイベント発生後、全生存期間の中央値はナノリポソーム型イリノテカン+フルオロウラシル+フォリン酸群患者の6.1ヵ月(95%CI 4.8-8.9)に対してフルオロウラシル+フォリン酸群患者は4.2ヵ月(3.3-5.3)であった(ハザード比[HR]0.67、95%CI 0.49-0.92 ; p=0.012)。ナノリポソーム型イリノテカン単剤治療群患者とフルオロウラシル+フォリン酸群患者の間では、全生存期間の中央値に差異はなかった(4.9ヵ月[4.2-5.6] vs 4.2ヵ月[3.6-4.9] ; 0.99、0.77-1.28 ; p=0.94)。ナノリポソーム型イリノテカン+フルオロウラシル+フォリン酸群患者117名において最も頻繁にみられたグレード3またはグレード4の有害事象は、好中球減少(32[27%])、下痢(15[13%])、嘔吐(13[11%])、および疲労(16[14%])であった。

【考察】 ナノリポソーム型イリノテカンとフルオロウラシル+フォリン酸の併用は、ゲムシタビン治療歴のある転移膵管腺がん患者において管理可能な安全プロファイルとともに生存期間を延長す

る。この薬剤は、この患者集団の新たな治療オプションを示している。

(387; 545-57 : Andrea Wang-Gillam et al for the NAPOLI-1 Study Group : FEBRUARY 6,2016)

※上記本文中に登場する薬剤の国内における代表的な商品名とメーカー名は以下の通り。

- ・イリノテカン→「トポテシン」第一三共、「カンプト」ヤクルト
- ・ゲムシタビン→「ジェムザール」リリー
- ・フルオロウラシル→「5-FU 協和」
- ・フォリン酸(レボホリナート[1-LV])→「アイソボリン」ファイザー

◆心血管と腎アウトカムにおける強化降圧治療の効果：

最新のシステマティックレビューとメタアナリシス◆

【背景】 最近の高血圧ガイドラインは、心血管疾患、腎疾患、糖尿病のあるようなハイリスク患者で、より低い降圧目標を目指す以前の勧告へと逆戻りしている。この変化は、強化降圧戦略が主要な心血管性および腎性イベントの危険性をより大きく低下させることに繋がるかどうかについての不確実性を意味している。我々は、強化降圧戦略の有効性と安全性を評価することを目的とした。

【方法】 この最新のシステマティックレビューとメタアナリシスで我々は、1950年1月1日から2015年11月3日の間に発表された試験について、MEDLINE、Embase、および the Cochrane Library を系統的に検索した。参加者を無作為に強化度の高い降圧治療と強化度の低い降圧治療へと割り当て、異なる降圧目標または異なるベースラインからの血圧変化について少なくとも6ヵ月追跡調査したランダム化比較試験を解析対象に含めた。年齢や言語での制限はしなかった。我々は、主要な心血管イベント(心筋梗塞、脳卒中、心不全、または心血管死、単独および複合)、非血管性と総原因死亡率、末期の腎臓病、有害事象、および糖尿病患者の試験ではアルブミン尿や網膜症の進行も同様に相対リスク(RR)について降圧のメタアナリシスを行った。

【結果】 我々は44989名の参加者を含む19試験を確認し、平均3.8年の追跡期間中(範囲1.0~8.4年)に主要な心血管イベント 2496例が記録された。我々のメタアナリシスでは、ランダム化後の比較で強化度の低い降圧治療群の平均血圧140/81mmHgに対して、強化降圧治療群患者の平均血圧は133/76 mmHgであった。強化降圧治療は、主要な心血管イベント(14%[95%信頼区間 4~22])、心筋梗塞(13%[0~24])、脳卒中(22%[10~32])、アルブミン尿(10%[3~16])、および網膜症の進行(19%[0~34])のRR減少を達成した。しかしながら、強化降圧治療の心不全(15%[95%信頼区間 -11~34])、心血管死(9%[-11~26])、全死亡率(9%[-3~19])、または末期の腎臓病(10%[-6~23])における効果は明白とは言えなかった。主要な心血管イベントの減少は患者群を通して一貫しており、また付加的な降圧は収縮期血圧が140mmHgより低い患者においても明らかな利益があった。その絶対利益は、登録された全ての患者に血管性疾患や腎臓病、または糖尿病のある試験で最も大きかった。降圧に関連した重篤な有害事象は6試験のみで報告され、強化度の低い降圧治療群のイベント発生率が1年あたり0.9%だったのに対して、強化降圧治療群では1年あたり1.2%のイベント率であった(RR 1.35[95%信頼区間 0.93~1.97])。重篤な低血圧が強化降圧治療レジメンにおいてより頻繁にみられた(RR 2.68[1.21~5.89]、p=0.015)が、絶対的な超過分としては小さかった(追跡期間の人・年あたり0.3% vs 0.1%)。

【考察】 強化降圧治療は標準的レジメンよりも血管の保護効果が大きい。ハイリスク患者においては、収縮期血圧140mmHg未満の患者を含めて強化降圧治療により付加的な利益が得られる。ハイリスク患者における強化降圧治療の正味の絶対的利益は大きい。

(387; 435-43 : Xinfang Xie et al : JANUARY 30,2016)

◆◆胎児性アルコール・スペクトラム障害の併存疾患：

システムティックレビューとメタアナリシス◆◆

【背景】 胎児性アルコール・スペクトラム障害(fetal alcohol spectrum disorder : FASD)は、胎児期における出生前のアルコールへの曝露による永続的な影響を受けることが原因で、多くの併存疾患と関連がある。我々は、FASD 患者に同時に発症する併発疾患を同定し、胎児性アルコール症候群(fetal alcohol syndrome : FAS)患者に発症する併発疾患の統合有病率(the pooled prevalence)を推定することを目的として研究を行った。

【方法】 我々は、複数の電子的書誌データベースを用いて 2012 年 7 月までに発表された FASD 患者の併存疾患と死亡原因について報告した研究の系統的文献検索を行った。論文審査のある英語の専門誌に発表されたオリジナル研究も含まれた。研究の質を判断するため、次のような基準(確立された FASD 診断ガイドラインの使用・研究の背景・データの収集方法・サンプルサイズ)を用いた。すべての併発疾患を、国際疾病分類第 10 版(ICD-10)によりコード化した。FAS 患者において同時に発症した併発疾患の統合有病率を評価するため、我々はランダム効果モデルと仮定してメタアナリシスを行った。

【結果】 検索して見つかった 5068 の研究のうち、127 の研究がデータ抽出の適格基準に合致した。これらの研究から、我々は FASD 患者において同時に発症した 428 の併発疾患を同定し、それらは ICD-10 全 22 章のうち 18 章にわたっていた。最も多く発症した疾患は、先天性奇形、肢体不自由、染色体異常、および精神・行動障害であった。33 の研究で、FAS 患者合計 1728 名の発症頻度データが報告されていた。最も高い統合有病率(50%~91%の間)を示した 5 つの併発疾患は、末梢神経系・特殊感覚の機能研究における異常な結果、行為障害、受容言語障害、慢性重症中耳炎、および表出性言語障害であった。

【考察】 FASD 患者における併発疾患の高い有病率は、併発疾患の大きな臨床的危険因子としての胎児期のアルコール曝露を評価することの重要性を強調している。発育中の胎児に対するアルコールの有害作用は、多くの症例が予防可能な障害であることを表しており、それゆえ妊娠中の飲酒は世界的な公衆衛生上の問題として認識されるべきである。

(387; 978-87 : Svetlana Popova et al : MARCH 5,2016)

◆◆エベロリムス溶出生体吸収性スキャフォールド

vs エベロリムス溶出金属ステント◆◆

【背景】 生体吸収性冠状動脈ステント(bioresorbable coronary stents)は経皮冠状動脈インターベンション(percutaneous coronary interventions)で治療される患者のアウトカムを改善するかもしれない。これらのステント領域において、エベロリムス溶出生体吸収性スキャフォールド(everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds)はもっともよく研究されているが、エベロリムス溶出金属ステント(everolimus-eluting metallic stents)に対するその性能は依然として明確性に乏しい。我々は、経皮的血行再建術で治療された虚血性心疾患の患者において、エベロリムス溶出金属ステントに対するエベロリムス溶出生体吸収性スキャフォールドの有効性と安全性を評価しようと試みた。

【方法】 我々は、2006 年 11 月 30 日~2015 年 10 月 12 日の間に発表もしくは投稿されたエベロ

リムス溶出生体吸収性スキャフォールド vs エベロリムス溶出金属ステントを調査した無作為化試験について Medline、Embase、the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)、scientific sessions abstracts、および信頼できるウェブサイトを検索した。有効性の主要評価項目は標的病変の血行再建であり、安全性の主要評価項目は明らかなもしくは可能性の高いステント(スキャフォールド)血栓症とした。二次評価項目は標的病変機能不全(心臓死、標的血管心筋梗塞、または虚血による標的病変の血行再建を複合させたもの)、心筋梗塞、死亡、およびデバイス内の晩期内腔損失(in-device late lumen loss)とした。我々は、オッズ比(odds ratios : ORs)および加重平均差(weighted mean differences)を95%信頼区間とともに導き、ランダム効果モデルにより主要評価項目としてリスク推定値を算出した。この研究は PROSPERO、ナンバーCRD42015026374 として登録されている。

【結果】 我々は、無作為にエベロリムス溶出生体吸収性スキャフォールド(n=2337)またはエベロリムス溶出金属ステント(n=1401)どちらかの経皮冠動脈インターベンション(PCI)を受けた患者3738名のデータからなる6つの試験をメタ解析した。追跡期間の中央値は12ヵ月だった(IQR 9-12)。生体吸収性スキャフォールドにより治療された患者は、標的病変血行再建(OR 0.97[95%CI 0.66-1.43]; p=0.87)、標的病変機能不全(1.20[0.90-1.60]; p=0.21)、心筋梗塞(1.36[0.98-1.89]; p=0.06)、および死亡(0.95[0.45-2.00]; p=0.89)のリスクがあり、これらは金属ステントで治療された患者たちと同様であった。生体吸収性スキャフォールドで治療された患者は、明確あるいは可能性の高いステント血栓症において金属ステントで治療された患者たちよりも高いリスクがみられ(OR 1.99[95%CI 1.00-3.98]; p=0.05)、移植後1日~30日の間がもっとも高リスクであった(3.11[1.24-7.82]; p=0.02)。生体吸収性スキャフォールドで治療された病変は、金属ステントで治療された病変よりもデバイス内の晩期内腔損失が大きかった(加重平均差 0.08[95%CI 0.05-0.12]; p<0.0001)。

【考察】 エベロリムス溶出金属ステントと比較して、エベロリムス溶出生体吸収性スキャフォールドは追跡調査1年の時点で、中間血管造影における結果は劣るにもかかわらず血行再建リピート率は同様であった。しかしながら、生体吸収性スキャフォールドで治療された患者は亜急性ステント血栓症のリスク増大がみられた。エベロリムス溶出生体吸収性スキャフォールドの長期優位性を十分評価するために、多数の患者における延長追跡調査の研究が必要とされている。

(387 ; 537-44 : Salvatore Cassese et al : FEBRUARY 6,2016)

<p>医薬ニュース No. 307 2016.5 ※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>
---	---