

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2013. 10 No.276

◆ビルダグリプチンの追加もしくは単独治療による

高年齢2型糖尿病患者における個別治療目標 (INTERVAL) ◆

【背景】 エビデンスがないにもかかわらず、ガイドラインでは2型糖尿病の高年齢患者において血糖コントロールの個別目標を設定することを提案している。我々は、ビルダグリプチン(vildagliptin)とプラセボを用いて、従来のHbA_{1c}低下に沿った24週間にわたる個別目標の設定と達成の実行可能性を評価した。

【方法】 この多国籍二重盲検24週間研究において、欧州の45外来施設から薬剤未投与またはコントロール不十分(7.0%≤HbA_{1c}≤10.0%)な70歳以上の2型糖尿病患者を登録した。研究者は、年齢やベースラインHbA_{1c}、合併症および虚弱の程度を基に個別治療目標を設定してから、ビルダグリプチン投与群(添付文書にある通り50mgを1日1回または2回)あるいはプラセボ投与群へと自動化システムを用いて無作為に患者を割り当てた(1:1)。複合主要エンドポイントは、研究者が個別に設定したHbA_{1c}を達成した患者割合と、ベースラインから研究終了までのHbA_{1c}の低下とした。この研究は、ClinicalTrials.gov、ナンバーNCT01257451、およびEuropean Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials database、ナンバー2010-022658-18に登録されている。

【結果】 2010年12月22日から2012年3月14日の間、我々は無作為にビルダグリプチン群とプラセボ群にそれぞれ患者139名を割り当てた。プラセボ群137名中37名(27%)が研究チームの教育と交流のみで個別治療目標を達成し、ビルダグリプチン群では137名中72名(52.6%)が個別治療目標を達成した(補正オッズ比3.16、96.2%CI 1.81-5.52、p<0.0001)。この結果は、ビルダグリプチンによりベースライン値7.9%から臨床的に関連する0.9%のHbA_{1c}低下を伴い、群間差は-0.6%(98.8%CI -0.81 to -0.33、p<0.0001)。総体的な安全性や忍容性はビルダグリプチン群とプラセボ群で同様であり、低血糖の発生率は低く、新たな安全上の警告は発生しなかった。

【考察】 本研究は、どのタイプの2型糖尿病の患者集団においても個別HbA_{1c}目標をエンドポイントとして用いることを取り入れ、その実行可能性を示した最初の研究である。高年齢2型糖尿病集団において、個別血糖目標レベルは忍容性における何の問題もなくビルダグリプチンを用いることにより達成可能である。

(382; 409-16 : W.David Strain et al : AUGUST 3,2013)

※ビルダグリプチンは「エクア」の商品名でノバルティスファーマから発売されている。

◆血管造影を実施 or 非実施の不安定狭心症や非 ST 上昇型 心筋梗塞患者におけるプラスグレル vs クロピドグレル◆

[a secondary, prespecified analysis of the TRILOGY ACS trial]

【背景】 血管造影と経皮冠動脈インターベンションを行った急性冠症候群の患者に対して、プラスグレル(prasugrel)とアスピリンの併用療法はクロピドグレル(clopidogrel)とアスピリンの併用療法と比較して臨床アウトカムを改善する。しかしながら、まず薬物療法だけで管理されている患者に対しての有益性は明らかとなっていない。我々は、治療選択前に冠動脈血管造影を実施した患者かどうかに基づいて the TRILOGY ACS 試験のアウトカムを評価した。

【方法】 TRILOGY ACS (ClinicalTrials.gov ナンバーNCT00699998)は無作為化比較対照試験で、全世界 800 以上の施設で行われた。血行再建術による治療管理が選択された非 ST 上昇型急性冠症候群の患者を、クロピドグレルまたはプラスグレル投与群へと無作為に割り当てた。主要評価項目は、30 ヶ月時点での心血管死、心筋梗塞、脳卒中とした。今回の分析では、血管造影の状況による主要評価項目における差異と、主要評価項目における治療効果が試験登録前に血管造影を実施した患者と実施していない患者間の差異によるものなのかどうかについて評価した。

【結果】 75 歳以下の患者 7243 名が TRILOGY ACS 一次解析の対象となった。ベースライン時に血管造影を実施している患者は 3085 名(43%)、4158 名(57%)が非実施であった。30 ヶ月時点での主要評価項目の発生率は、カプラン・マイヤー法(Kaplan-Meier analysis)によると血管造影非実施患者と比較して血管造影実施患者でより少なかった(281/3085[12.8%] vs 480/4158[16.5%]、調整ハザード比[HR]0.63、95%CI 0.53-0.75 ; p<0.0001)。主要評価項目の発生した患者割合は、血管造影実施患者のプラスグレル群でクロピドグレル群よりも低い結果となった(122/1524[10.7%] vs 159/1561[14.9%]、HR 0.77、95%CI 0.61-0.98 ; p=0.032)が、血管造影非実施患者においては両群間に差はなかった(242/2096[16.3%] vs 238/2062[16.7%]、HR 1.01、0.84-1.20 ; p=0.94 ; P_{interaction}=0.08)。全体として、TIMI 基準の大出血や GUSTO 基準の重大な出血は稀であった。出血アウトカムはプラスグレル群でより多く発生する傾向があったが、いずれの血管造影コホートでも治療群に有意差はなかった。

【考察】 血管造影を実施した患者において、クロピドグレル投与群よりもプラスグレル投与群の方が心血管死、心筋梗塞または脳卒中の発生は少なかった。この結果は裏付けする必要があるが、ほぼ以前の強化 vs 非強化抗血小板治療の試験と一致する。急性冠症候群や解剖学的冠動脈疾患を確認するために血管造影を行う場合、薬物療法または経皮冠動脈インターベンションを受けるどちらの患者においても強化抗血小板療法の利点とリスクは存在する。

(382 ; 605-13 : Stephen D.Wiviott et al : AUGUST 17,2013)

※クロピドグレルは「プラビックス」の商品名でサノフィから発売されている。

◆◆最近ラクナ脳梗塞を起こした患者の血圧目標 :

the SPS3 無作為化試験◆◆

【背景】 血圧を下げることは脳卒中を予防するが、脳卒中の再発を防ぐ最適目標値は知られていない。我々は最近ラクナ脳梗塞を起こした患者において、脳卒中の再発率における異なる血圧目標の影響を研究した。

【方法】 この無作為化オープンラベル試験において、対象となる患者は、北アメリカ、ラテンアメリカ、およびスペインに住んでいて、最近MRIで確認されたラクナ脳梗塞の症状を示している者とした。患者たちは2003年3月～2011年4月まで募集され、a two-by-two multifactorial designによって、収縮期血圧目標が130–149mmHgまたは130mmHg未満の群に無作為に割り当てられた。主要エンドポイントは虚血性脳卒中や頭蓋内出血を含めた全ての脳卒中の減少とした。解析はITTにより行われた。この試験はClinicalTrials.gov、ナンバーNCT00059306に登録されている。

【結果】 3020名の登録患者(高めの目標群1519名、低めの目標群1501名)は平均3.7年(SD 2.0)追跡調査された。平均年齢は63歳(SD 11)だった。1年後の平均収縮期血圧は、高めの目標群において138mmHg(95%CI 137–139)、低めの目標群では127mmHg(95%CI 126–128)となった。低めの目標群において、すべての脳卒中(ハザード比0.81, 95%CI 0.64–1.03, p=0.08)、身体障害、もしくは致死性脳卒中(0.81, 0.53–1.23, p=0.32)、心筋梗塞または血管死の複合アウトカム(0.84, 0.68–1.04, p=0.32)に有意な割合の減少は見られなかった。脳内出血率は有意に減少した(0.37, 0.15–0.95, p=0.03)。治療に関連した重大な有害事象は稀であった。

【考察】 脳卒中の有意な減少は見られなかったが、我々の研究結果は、最近ラクナ脳梗塞を起こした患者において、130mmHg未満の収縮期血圧目標の使用は有益である可能性が高いことを支持している。

(382; 507-15 : The SPS3 Study Group : AUGUST 10, 2013)

◆南アフリカの35–74歳における喫煙関連死亡率の

人種による差異：死亡例481640の症例対照研究◆

【背景】 現在の喫煙パターンの結果として起こる最大限の影響は、アフリカでは未だ見えていない。しかし南アフリカでは、カラード(黒人と白人の混血)の男女は何十年にもわたって喫煙している。我々は、カラード・白人・黒人(アフリカ系)の集団における喫煙由来の死亡率について評価を行った。

【方法】 この症例対照研究では、1999年から2007年の間における35–74歳での南アフリカ人の死亡届481640例から年齢・性別・種族・教育・5年前の喫煙状況(はいorいいえ)および基礎疾患についての情報が得られた。症例群は喫煙の影響を受けたと思われる疾患による死亡とし、対照群は選択された他の疾患による死亡としたが、HIV・肝硬変・原因不明疾患・外因死および精神疾患のみの場合は除外した。疾患特異的症例対照比較(disease-specific case-control comparisons)では、喫煙関連相対リスク(RRs; 元喫煙者の一部と喫煙未経験者を組み合わせることにより低下)が得られた。これらのRRsを国内死亡率と結び付けると、喫煙関連死亡率が得られた。合計することにより、全死亡率に対するRRsと喫煙関連数が得られた。

【結果】 カラード層では、喫煙率が男女ともに高く、喫煙者は全死亡率が約50%高かった(男性: RR 1.55, 95%CI 1.43–1.67; 女性: 1.49, 1.38–1.60)が、他の非喫煙者または元喫煙者は同等であった。RRsは白人層も同様だった(男性: 1.37, 1.29–1.46; 女性: 1.51, 1.40–1.62)が、アフリカ系層では低かった(男性: 1.17, 1.15–1.19; 女性: 1.16, 1.13–1.20)。もしこれらの関連が大きな原因となるのであれば、35–74歳での男性の全死亡に対する喫煙関連の比率は、カラード層では27%(5608/20767)、白人層では14%(3913/28951)、そしてアフリカ系層では8%(20398/264011)だった。女性の死亡では、これらの比率はカラード層で17%(2728/15593)、白人層は12%(2084/17899)、そしてアフリカ系層では2%(4038/205623)だった。国内死亡率もまた白人層よりカラード層は実質的に高いので、カラード層における喫煙による危険は白人層の2倍以上であった。

【考察】 喫煙関連死亡率はカラード層で最も高く、アフリカ系で最も低かった。カラードの南アフリカ人ですで見られる重大な危険は、若年成人が現在喫煙しているアフリカの全人種層において危険が高まりつつあることを示唆している。

(382; 685-93 : Freddy Sitas et al : AUGUST 24,2013)

<p>医薬ニュース No. 276 2013.10 ※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 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>
---	---