

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2013. 11 No.277

## ◆◆統合失調症における15の抗精神病薬の

## 効果比較と忍容性：複合治療メタ解析◆◆

【背景】 統合失調症の治療において、どの抗精神病薬を選択すべきかという問題には議論の余地があり、従来の対メタ解析(pairwise meta-analyses)では、無作為化エビデンスに基づく階層化が得られない。我々は、効果比較、すべての原因による中断リスク、および抗精神病薬の主な副作用の階層化を構築するために、入手可能なエビデンスを統合することを目的とした。

【方法】 我々は、統合失調症の急性期治療において15の抗精神病薬とプラセボを比較した無作為化試験の(直接と間接の両方の比較を用いた)ベイズの枠組み(Bayesian-framework)複合治療メタ解析を行った。我々は2012年9月1日までに公表された報告について、the Cochrane Schizophrenia Group's specialized register、Medline、Embase、the Cochrane Central Register of Controlled Trials、および ClinicalTrials.gov を検索した。検索結果は、米国食品医薬品局(FDA)のウェブサイト報告や製薬会社から入手したデータによって補足された。統合失調症や関連疾患の患者に関する盲検無作為化比較対照試験を適格とした。陰性症状が優勢である、併存疾患がある、または治療抵抗性の患者における試験、そして症状の安定した患者で行われた試験は除外した。7つのアウトカムに関するデータを、2名の再評価者により独立して抽出された。主要アウトカムは、病状における全体的変化の平均で判断される有効性とした。我々はまた、すべての原因による中断、体重増加、錐体外路系副作用、プロラクチン上昇、QTc延長、および鎮静について検討した。

【結果】 我々は212の適格な試験を確認し、参加者43049名のデータが得られた。すべての薬剤が有意にプラセボよりも有効であった。95%信頼区間の標準化平均差(SMD)は以下の通りだった：クロザピン[clozapine]0.88、0.73-1.03；アミスルプリド[amisulpride]0.66、0.53-0.78；オランザピン[olanzapine]0.59、0.53-0.65；リスペリドン[risperidone]0.56、0.50-0.63；パリペリドン[paliperidone]0.50、0.39-0.60；ゾテピン[zotepine]0.49、0.31-0.66；ハロペリドール[haloperidol]0.45、0.39-0.51；クエチアピン[quetiapine]0.44、0.35-0.52；アリピプラゾール[aripiprazole]0.43、0.34-0.52；セルチンドール[sertindole]0.39、0.26-0.52；ジプラシドン[ziprasidone]0.39、0.30-0.49；クロルプロマジン[chlorpromazine]0.38、0.23-0.54；アセナピン[asenapine]0.38、0.25-0.51；ルラシドン[lurasidone]0.33、0.21-0.45；イロペリドン[iloperidone]0.33、0.22-0.43。すべての原因による中断のプラセボと比較したオッズ比は、最良の薬剤(アミスルプリド)における0.43から最悪の薬剤(ハロペリドール)での0.80まで幅がみられ、錐体外路系副作用は0.30(クロザピン)から4.76(ハロペリドール)、鎮静は1.42(アミスルプリド)から8.82(クロザピン)の範囲となった。体重増加におけるプラセボと比較した標準化平均差は、最良薬(ハロペリドール)の-0.09から最悪の薬剤(オランザピン)の-0.74まで、プロラクチン上昇は0.22(アリ

ピプラゾール)から-1.30(パリペリドン)まで、QTc 延長は 0.10(ルラシドン)から-0.90(セルチンドール)まで幅がみられた。有効性アウトカムは、プラセボやハロペリドール群を排除した後、あるいは用量、服用中断の割合、盲検の程度、製薬会社の資金援助、試験期間、慢性化、および出版年についてメタ回帰と感度分析により解析すると、実質的に変わりなかった。

【考察】 抗精神病薬は副作用において大幅な違いがあり、また有効性においては小さいながらも明らかな違いがみられた。我々の知見は、第一世代および第二世代グループへの抗精神病薬の単純な分類に異議を申し立てている。より正確に言えば、個々の患者に必要な抗精神病薬の選択に適応させるための異なった領域における階層化が臨床医の助けとなるであろう。これらの知見は、精神保健政策立案者によって考慮され、診療ガイドラインの改定が検討されるべきである。

(382 ; 951-62 : Stefan Leucht et al : SEPTEMBER 14,2013)

## ◆メトホルミンでコントロール不十分な 2 型糖尿病患者でのカナグリフロジン vs グリメピリドの有効性と安全性◆

[CANTATA-SU : 52 week results from a randomized, double-blind, phase 3 non-inferiority trial]

【背景】 ナトリウム-グルコース共輸送体 2 (sodium-glucose cotransporter 2 : SGLT2) 阻害薬は、尿中への糖の排泄を促すことにより 2 型糖尿病患者の血糖値を改善する。我々は、メトホルミンでコントロール不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、SGLT2 阻害薬のカナグリフロジン(canagliflozin)とグリメピリド(glimepiride)について有効性と安全性を比較した。

【方法】 我々は、19 カ国の 157 施設で 2009 年 8 月 28 日から 2011 年 12 月 21 日の間に、52 週間無作為化二重盲検実薬対照第 3 相非劣性試験を行った。18-80 歳の 2 型糖尿病患者でメトホルミンを継続服用して HbA<sub>1c</sub>7.0-9.5%の患者を、音声自動またはウェブ応答システムを用いてコンピュータ作成無作為化配列により、カナグリフロジン 100mg または 300mg、あるいはグリメピリド(1 日 6 mg または 8 mg まで増量)のいずれかを 1 日 1 回経口投与する群(1 : 1 : 1)へと無作為に割り付けた。患者、治験責任医師、および地元スポンサーは、治療の割り付けをマスクされた。主要評価項目はベースライン時から 52 週時点までの HbA<sub>1c</sub> の変化とし、グリメピリド群とカナグリフロジン各用量群の比較において非劣性マージンを 0.3%とした。もし非劣性が認められた場合、我々は各用量のカナグリフロジン群 vs グリメピリド群で 95%信頼区間の上限が 0.0%未満であることを基に優性について評価した。分析は、少なくとも 1 回は治験薬を投与されたすべての患者を含む修正包括解析(modified ITT)とした。この試験は ClinicalTrials.gov、ナンバーNCT00968812 に登録されている。

【結果】 無作為に割り付けられた患者 1452 名のうち 1450 名が、グリメピリド(n=482)、カナグリフロジン 100mg(n=483)またはカナグリフロジン 300mg(n=485)を少なくとも 1 回は投与された。52 週時点の HbA<sub>1c</sub> 低下は、カナグリフロジン 100mg はグリメピリドに対して非劣性で(最小二乗平均差 -0.01%[95%CI -0.11 to 0.09])、またカナグリフロジン 300mg はグリメピリドより優性(-0.12% [-0.22 to -0.02])であった。グリメピリド群患者 39 名(8%)で重篤な有害事象が発生したのに対して、カナグリフロジン 100mg 群は 24 名(5%)、300mg 群は 26 名(5%)であった。カナグリフロジン 100mg および 300mg 群とグリメピリド群の比較において、性器真菌感染症(女性 : 26[11%]と 34[14%] vs 5[2%] ; 男性 : 17[7%]と 20[8%] vs 3[1%])、尿路感染症(カナグリフロジン両用量群で

31[6%] vs 22[5%])、そして浸透圧利尿関連イベント(頻尿：両用量群で 12[3%] vs 1[<1%]；多尿症：両用量群で 4[<1%] vs 2[<1%])がより多く記録された。

【考察】 カナグリフロジンは、グリメピリドと比較して HbA<sub>1c</sub> 低下の面で優れており、メトホルミン投与を受けている 2 型糖尿病患者において良好な忍容性を示す。これらの結果から、メトホルミンによる治療で十分な血糖コントロールのできていない患者に対して、カナグリフロジンの使用は実行可能な治療選択肢の一つとなり得る。

(382; 941-50 : William T.Cefalu et al : SEPTEMBER 14,2013)

## ◆非ステロイド性抗炎症薬の血管および上部消化管への

### 影響：無作為化試験からの個々の患者データのメタ解析◆

【背景】 選択的 COX-2 阻害剤(coxibs)と従来の非ステロイド性抗炎症薬(traditional NSAIDs)を含む非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)の血管および上部消化管への影響は、とりわけ血管性疾患のリスクが増大した患者において十分明らかにされているとは言えない。我々は、無作為化試験のメタ解析を通して、それらの情報を提供することを目的とした。

【方法】 我々は、NSAIDs vs プラセボ比較の 280 試験(参加者 124,513 名、68,342 人・年)と 1 種の NSAID vs 他の NSAID 比較の 474 試験(参加者 229,296 名、165,456 人・年)のメタ解析を試みた。主なアウトカムは、主要血管イベント(非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中、または血管死)、主要冠動脈イベント(非致死性心筋梗塞あるいは冠動脈死)、脳卒中、死亡、心不全、および上部消化管合併症(穿孔、閉塞、または出血)とした。

【結果】 主要血管イベントはコキシブ(率比[rate ratio : RR]1.37、95%CI 1.14–1.66 ; p=0.0009)またはジクロフェナク[diclofenac](1.41、1.12–1.78 ; p=0.0036)で約 1 / 3 増加し、主に主要冠動脈イベント(コキシブ 1.76、1.31–2.37 ; p=0.0001、ジクロフェナク 1.70、1.19–2.41 ; p=0.0032)の増加が原因であった。イブプロフェン(ibuprofen)もまた有意に主要冠動脈イベントを増加させた(2.22、1.10–4.48 ; p=0.0253)が、主要血管イベント(1.44、0.89–2.33)はそれほど増加しなかった。プラセボと比較して、1 年間コキシブまたはジクロフェナクへと割り当てられた患者 1000 名のうち、余分に 3 名が主要血管イベントを発症し、うち 1 名は致命的であった。ナプロキセン(naproxen)では有意な主要血管イベントの増加が見られなかった(0.93、0.69–1.27)。血管死はコキシブ(1.58、99%CI 1.00–2.49 ; p=0.0103)とジクロフェナク(1.65、0.95–2.85 ; p=0.0187)で有意に増加し、イブプロフェン(1.90、0.56–6.41 ; p=0.17)では有意な増加とはいえ、ナプロキセン(1.08、0.48–2.47 ; p=0.80)は増加がみられなかった。主要血管イベントにおける比率効果(proportional effects)は、血管リスクを含むベースライン特性と無関係であった。心不全リスクは、すべての NSAIDs で約 2 倍となった。すべての NSAIDs レジメンにより上部消化管合併症(コキシブ 1.81、1.17–2.81、p=0.0070 ; ジクロフェナク 1.89、1.16–3.09、p=0.0106 ; イブプロフェン 3.97、2.22–7.10、p<0.0001 ; およびナプロキセン 4.22、2.71–6.56、p<0.0001)は増加した。

【考察】 高用量のジクロフェナクと、もしかするとイブプロフェンの血管リスクはコキシブに匹敵する一方で、高用量のナプロキセンは他の NSAIDs に比べて血管リスクが少ないと結び付けられる。NSAIDs は血管および消化管のリスクを増加させるが、リスクの大きさは予測することが出来るので、臨床上的意思決定を導く助けとなるであろう。

(382 ; 769-79 : Coxib and traditional NSAID Trialist' [CNT] Collaboration : AUGUST 31,2013)

## ◆◆大気汚染と心不全の国際的関連 :

## 系統的レビューとメタ解析◆◆

【背景】 大気汚染への急性曝露は心筋梗塞と関連があるが、心不全に対する影響は明らかではない。我々は、大気汚染と入院や心不全による死亡を含む急性非代償性心不全との関連を評価するために、系統的レビューとメタ解析を行った。

【方法】 ガス(一酸化炭素・二酸化硫黄・二酸化窒素・オゾン)および粒子状物質(直径 2.5 μm未満 [PM<sub>2.5</sub>]または 10 μm未満[PM<sub>10</sub>])による大気汚染の日々の増加と、心不全による入院または死亡との関連を調査した研究を、5つのデータベースから検索した。我々は、汚染物質ごとの総体的リスクの推定値を得るため、変量効果モデルを用いた。

【結果】 確認できた 1146 の論文のうち、195 の論文を徹底的に再調査し、35 の論文が試験対象患者基準を満たしていた。心不全による入院や死亡は、一酸化炭素(1ppm 上昇で 3.52% ; 95%CI 2.52 - 4.54)、二酸化硫黄(10ppb 上昇で 2.36% : 1.35-3.38)、また二酸化窒素(10ppb 上昇で 1.70% : 1.25 - 2.16)の濃度上昇と関連があったが、オゾン濃度とは関連がみられなかった(10ppb の上昇あたり 0.46% : -0.10 to 1.02)。粒子状物質濃度の上昇は、心不全による入院または死亡と関連があった (PM<sub>2.5</sub> : 10 μg/m<sup>3</sup>の上昇あたり 2.12% ; 95%CI 1.42-2.82、PM<sub>10</sub> : 10 μg/m<sup>3</sup>上昇で 1.63% ; 1.20-2.07)。最も強い関連は曝露当日にみられ、PM<sub>2.5</sub>は影響がより持続した。米国における我々の推計では、PM<sub>2.5</sub>の平均 3.9 μg/m<sup>3</sup>の減少は 7978 例の心不全による入院を予防し、医療費を年間約 3 億 3000 万ドル余り削減できるであろう。

【考察】 大気汚染は、心不全による入院や死亡と密接な時間的関連がある。発展途上国での研究がさらに必要とされるが、大気汚染は重大な心血管疾患や医療経済上の因果関係を含む広範囲な公衆衛生上の関心事であり、世界的な健康政策のカギとなる対象であり続けるべきである。

(382 ; 1039-48 : Anoop S.V.Shah et al : SEPTEMBER 21,2013)

<p>医薬ニュース No. 277 2013.11          ※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          編集責任者：佐伯久登 発行責任者：平野啓三</p>
---	--