

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2014. 8 No.286

◆男性と比較した女性の脳卒中危険因子としての糖尿病◆

[a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775385 individuals and 12539 strokes]

【背景】 糖尿病は世界中における死亡と障害の主要な原因であり、脳卒中の強力なリスク因子である。糖尿病による脳卒中の過剰リスクに性別による違いがあるのかどうか、またそれはどの程度の違いなのか知られていない。我々は、男性と比較して女性における脳卒中リスクとしての糖尿病の相対的な影響について評価するために、系統的レビューとメタ解析を行った。

【方法】 我々は、1966年1月1日から2013年12月16日の間に発表された前向き地域住民ベースコホート研究について、PubMedを系統的に検索した。糖尿病に関連した脳卒中の相対リスク(RR)について性特異的に評価、またはそれに関連した変動について報告されている研究を選択した。我々は、性特異的相対リスクと分散逆数重みづけ法によるランダム効果メタ解析(random-effects meta-analysis with inverse-variance weighting)を用いて男性と女性を比較したそれらの比率を統合した。

【結果】 64のコホート研究データから、775385例の被験者と致死のおよび非致死な脳卒中12539例が解析の対象となった。糖尿病に関連した脳卒中の統合した最大調整後相対リスク(the pooled maximum-adjusted RR)は女性が2.28(95%CI 1.93-2.69)、そして男性が1.83(1.60-2.08)であった。したがって男性糖尿病患者と比べて女性の糖尿病患者では脳卒中リスクが大きく、相対リスクの統合比は1.27(1.10-1.46; $P=0\%$)であり、文献バイアスの証拠はみられなかった。この性差は、事前定義した主要な脳卒中、被験者および試験のサブタイプにわたり、一貫してみられた。

【考察】 糖尿病に関連した脳卒中の過剰リスクは男性よりも女性で有意に高く、その他の主要な心血管リスク因子における性差とは無関係であった。これらのデータは、男性と女性では糖尿病関連疾患の発生が異なるという既存のエビデンスを強めるとともに、関係している生物学的、行動学的または社会的メカニズムを明らかにするためのさらなる調査の必要性を示唆している。

(383; 1973-80 : Sanne A.E.Peters et al : JUNE 7,2014)

◆高血圧におけるネビボロールとバルサルタン

◆定量配合薬の有効性と安全性：ランダム化多施設試験◆

【背景】 異なった薬効群のいずれか2種の降圧薬の定量配合薬は、一般的に構成成分の単剤投与で用量を増加させるよりも血圧を下げる点においてより効果的である。我々は、血管拡張性 β 遮断薬(ネビボロール：nebivolol)とアンギオテンシンII受容体遮断薬(バルサルタン：valsartan)の定量配合薬での、高血圧成人における有効性と安全性を評価した。

【方法】 我々は米国の401施設において、8週間の第3相多施設ランダム化二重盲検プラセボ対照平行群間試験を行った。高血圧で血圧が180/110mmHg未満の被験者(年齢 \geq 18歳者)を、24時間ウェブ自動応答システム(interactive web response system : IWRS)により、ネビボロール・バルサルタン定量配合薬(5mg・80mg/日、5mg・160mg/日、または10mg・160mg/日)、ネビボロール(5mg/日または20mg/日)、バルサルタン(80mg/日または160mg/日)、あるいはプラセボのいずれかを二重盲検法で4週間治療投与するサイズ15のブロックへと無作為に割付けた(2:2:2:2:2:1)。服用量は第5-8週にそれぞれ2倍に増量して、試験結果は最終的な用量に沿って報告された。被験者と研究スタッフは、試験の割り当てを隠されていた。主要エンドポイントおよび鍵となる2次エンドポイントはそれぞれ、ベースライン時から第8週の拡張期および収縮期血圧の変化とした。主要な統計学的比較は定量配合薬と単剤治療の各最高用量間で行い、この比較(多重検定のためのHochberg法)結果がポジティブなものであれば低用量間でも比較を行った。有効性分析は包括解析により行われた。安全性評価は有害事象のモニタリングを含んでいた。持続的な有効性のパラメータはANCOVAモデルを用いて分析され、二元アウトカム(binary outcome)はロジスティック回帰モデルを使って分析された。この研究はClinicalTrials.gov、NCT01508026で登録された。

【結果】 2012年1月6日~2013年3月15日の間に、患者4161名が無作為に割付けられ(プラセボ群227と各実薬投与群554-555)、そのうちの4118名が一次解析に含まれた。第8週において、定量配合薬20mg・320mg/日服用群はネビボロール40mg/日単独服用群(最小二乗平均差 -1.2 mmHg、95%CI -2.3 to -0.1 , $p=0.030$)およびバルサルタン320mg/日単独服用群(-4.4 mmHg、 -5.4 to -3.3 , $p<0.0001$)のどちらよりも拡張期血圧がベースラインから有意に大きく低下し、他の全ての比較でも定量配合薬の結果が好ましく、有意なものだった(すべて $p<0.0001$)。収縮期血圧の比較もすべて有意な結果となった(すべて $p<0.01$)。各グループとも参加者の30-36%で、少なくとも1つの治療により発現した有害事象がみられた。

【考察】 ネビボロールとバルサルタンの定量配合薬は、高血圧患者に対する効果的で十分な忍容性のある治療選択肢である。

(383; 1889-98 : Thomas D.Giles et al : MAY 31,2014)

※バルサルタンは代表的なものとして「ディオバン」の商品名でノバルティスファーマから発売されている。

◆インフリキシマブによる川崎病の初期治療の強化 :

第3相ランダム化二重盲検プラセボ対照試験◆

【背景】 先進国において後天性心疾患のもっともよくみられる原因である川崎病は自己限定性の血管炎であり、高用量の免疫グロブリン静注で治療される。川崎病の免疫グロブリン静脈投与に対する抵抗例では、冠動脈瘤のリスクが増大する。我々は、急性川崎病の標準治療(免疫グロブリン静注とアスピリン)にインフリキシマブ(infliximab)を加えることが治療抵抗性の比率を減少させるかどうか評価した。

【方法】 我々は第3相ランダム化二重盲検プラセボ対照試験をアメリカの2つの小児病院で行い、標準治療にインフリキシマブ(5mg/kg)を追加して評価した。適格とされた被験者は、3-10日間にわたり発熱(体温 $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$)があり、川崎病のアメリカ心臓学会の判定基準を満たしている生後4週間から17歳の小児であった。参加者は2つの治療群、1mg/mLのインフリキシマブ5mg/kgを2時間以上かけて点滴静注またはプラセボ(通常の生理食塩水5mL/kgを点滴静注)のいずれかへと無作為に

1:1 の割合で振り分けられた。無作為化はランダム化置換ブロック法(ブロックサイズは2と4) によって行い、年齢、性別、および施設で層別化した。患者、治療医師やスタッフ、研究メンバー、および心エコー検査担当者は、すべて治療割り当てをマスクされていた。主要アウトカムは、免疫グロブリンの点滴静注終了後36時間から7日において体温38.0°Cまたはそれ以上と定義した治療抵抗性の群間差とした。分析は包括解析で行った。この研究は ClinicalTrials.gov、NCT00760435 に登録されている。

【結果】 患者196名が登録され、98名がインフリキシマブ群、98名がプラセボ群へと無作為に振り分けられた。プラセボ群患者1名が、治療を受ける前に低血圧のため研究から脱退した。治療抵抗性の割合は有意な差がみられなかった(インフリキシマブ群11名[11.2%]とプラセボ群11名[11.3%]; $p=0.81$)。プラセボ群と比較して、インフリキシマブを投与された参加者は発熱日が少なかった(インフリキシマブ群の中央値1日 vs プラセボ群2日; $p<0.0001$)。第2週の時点で、インフリキシマブ治療患者ではプラセボ群に比べて赤血球沈降速度のより大きな低下($p=0.009$)と左前下行枝Zスコアの減少が2倍($p=0.045$)となったが、これらの差異は第5週において有意なものではなかった。インフリキシマブ群参加者はプラセボ群と比べて、治療24時間後のC反応性タンパク濃度($p=0.0003$)および絶対好中球数($p=0.024$)でより大きな平均的低下が見られたが、第2週ではこの差は有意なものではなかった。第5週において、検査値のどれもがベースラインと比べて有意な差がみられなかった。どの時点においても、近位右冠動脈Zスコア、年齢調整ヘモグロビン値、入院期間、あるいは他の炎症測定検査マーカーも2群間で有意差はなかった。プラセボ投与群患者での13名(13.4%)に対して、インフリキシマブ治療を受けた患者では免疫グロブリン点滴静注による反応はみられなかった($p<0.0001$)。インフリキシマブの静注に直接起因する重篤な有害事象はなかった。

【考察】 急性川崎病の初期治療にインフリキシマブを加えることは、治療抵抗性を減少させなかった。しかしながら、それは安全で十分な忍容性もあり、発熱期間、いくつかの炎症性マーカー、左前下行枝Zスコア、および免疫グロブリン静注に対する反応率を低下させた。

(383; 1731-38 : Adriana H.Tremoulet et al : MAY 17,2014)

※インフリキシマブは「レミケード」の商品名で田辺三菱から発売されている。

◆進行がん患者の早期緩和ケア：集団ランダム化比較試験



【背景】 進行した癌患者は生活の質(QOL)が低下しており、それらは終末期に向かって悪化する傾向がある。我々は、進行した癌患者のQOLの様々な面において、早期緩和ケアの効果を評価した。

【方法】 この試験は、プリンセスマーガレット癌センター(カナダ・オンタリオ州トロント)で2006年12月1日~2011年2月28日の間に実施された。24の腫瘍内科クリニックが、緩和ケアチームにより少なくとも月1回の助言や経過観察を受ける群と標準的癌治療群のいずれかへと(コンピュータ処理シーケンスを用いて1:1の比率で、クリニックの規模や腫瘍部位[肺4、胃腸8、尿生殖器4、胸部6、婦人科2]により階層化され)集団ランダム化された。治療介入の完全なマスクングは不可能だが、患者たちは他グループの存在は知らされなかったものの彼ら自身の試験グループへの参加について書面によるインフォームドコンセントを受けた。適格な患者は進行がんがあり、European Cooperative Oncology Group performance status(ECOG PS)が0-2で、臨床的な予後が6-24ヵ月であった。QOL(Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Spiritual Well-Being[FACIT-Sp]スケールと終末期QOL[QUAL-E]スケール)、症状の重症度(Edmonton

Symptom Assessment System[ESAS)、ケアの満足度(FAMCARE-P16)、および医療介入に伴う問題点(Cancer Rehabilitation Evaluation System Medical Interaction Subscale[CARES-MIS])をベースライン時と4ヵ月間にわたり毎月測定された。主要アウトカムは3ヵ月時点での FACIT-Sp スコアの変化とした。二次エンドポイントは4ヵ月時点の FACIT-Sp スコアの変化と、3ヵ月および4ヵ月での他のスケールによるスコアの変化も含めた。この試験は ClinicalTrials.gov、ナンバー NCT01248624 として登録されている。

【結果】 461名の患者がベースライン時の測定を完了(治療介入群 228名、コントロール群 233名)し、393名が少なくとも1回は追跡評価を完了した。3ヵ月時点において、治療介入群とコントロール群の間に FACIT-Sp スコア変化の有意差はなく(3.56ポイント[95%CI -0.27 to 7.40]、 $p=0.07$)、QUAL-E(2.25[0.01 to 4.49]、 $p=0.05$)と FAMCARE-P16(3.79[1.74 to 5.85]、 $p=0.0003$)には有意差があり、また ESAS(-1.70[-5.26 to 1.87]、 $p=0.33$)あるいは CARES-MIS(-0.66[-2.25 to 0.94]、 $p=0.40$)に違いはみられなかった。4ヵ月時点では、CARES-MIS を除くすべてのアウトカムスコア変化において有意差があった。全ての差異は治療介入群を支持していた。

【考察】 一次エンドポイントでは QOL において有意差がなかったが、この試験は、進行がん患者の早期緩和ケアを支持する有望な結果を示している。

(383; 1721-30 : Camilla Zimmermann et al : MAY 17,2014)

<p>医薬ニュース No. 286 2014.8 ※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 <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 (薬学実習生) 佐々木莉佳 編集責任者：佐伯久登 発行責任者：平野啓三</p>
---	--