

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2015. 9 No.299

◆心房細動患者におけるジゴキシン使用と

有害な心血管アウトカム：the ROCKET AF の後向き解析◆

【背景】 ジゴキシン(digoxin)は、無作為化試験のデータが少ないにもかかわらず、心房細動(AF)患者の心拍数コントロールに広く用いられている。我々は、the Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation(ROCKET AF)での患者におけるジゴキシンの使用とアウトカムについて研究を行った。

【方法】 この後向き研究では、ベースライン時と研究期間中のジゴキシンの使用に基づいてROCKET AFからの患者を組み入れて分類した。ROCKET AFの患者は45カ国から集められ、AFがあり、また心不全の有無にかかわらず中等度～高度の脳卒中リスクがあると見なす危険因子があった。我々は、ジゴキシンと全死亡、心血管死、および突然死との関連を調査するため、ベースライン時の患者の特徴と薬剤について補正したコックス比例ハザード回帰モデル(Cox proportional hazards regression models)を用いた。ROCKET AFはClinicalTrials.gov、ナンバーNCT00403767に登録された。

【結果】 無作為に割り付けられた患者14171名のうち、ジゴキシンをベースライン時に使用していたのは5239名(37%)だった。ジゴキシンを投与された患者は、女性(42% vs 38%)で心不全の既往歴(73% vs 56%)があり、糖尿病(43% vs 38%)や持続性AF(88% vs 77%)；各比較に対する $p < 0.0001$ のある傾向が強かった。補正後、ジゴキシンは全死亡(5.41 vs 4.30 イベント/100患者・年；ハザード比1.17；95%CI 1.04-1.32、 $p=0.0093$)、心血管死(3.55 vs 2.69 イベント/100患者・年；1.19；1.03-1.39、 $p=0.0201$)、および突然死(1.68 vs 1.12 イベント/100患者・年；1.36；1.08-1.70、 $p=0.0076$)の増加と関連がみられた。

【考察】 ジゴキシンによる治療は、AFのある患者において全死亡、心血管死、および突然死の有意な増加と関連があった。この関連は他の測定された予後因子とは独立しており、未処理の交絡因子がこれらの結果の原因となった可能性はあるにしても、これらのデータはジゴキシンがこのような作用を有する可能性を示唆している。心不全の有無にかかわらずAF患者の治療におけるジゴキシンの無作為化試験が必要とされている。

(385；2363-70：Jeffrey B.Washam et al：JUNE 13,2015)

◆薬剤溶出ステント留置後の2剤併用抗血小板療法の 期間延長における患者の死亡率◆

[a pairwise and Bayesian network meta-analysis of randomized trials]

【背景】 最近の研究にもかかわらず、冠動脈薬剤溶出ステント留置後の2剤併用抗血小板療法(dual antiplatelet therapy : DAPT)の最適な期間は不確かなままである。我々は、様々なDAPT戦略の死亡率や他の臨床アウトカムを調べるためにいくつかの方法を用いてメタ解析を行った。

【方法】 我々は、薬剤溶出性ステント留置後の異なるDAPT期間を比較した無作為化対照試験について、Medline、Embase、Cochrane databases、および2014年11月20日の国際会議の議事録を検索した。研究デザイン、包除基準、サンプル特性、そして臨床アウトカムを抽出した。DAPT期間はそれぞれの試験において、短期 vs 長期、および6ヵ月またはそれ以下 vs 1年間 vs 1年以上に分類された。分析は、頻度論(frequentist)とベイズ論(Bayesian)両方の方法で行った。

【結果】 我々は、2011年12月16日から2014年11月16日までに発表された10の試験を確認し、無作為に振り分けられた患者31666名が含まれた。頻度論的ペアワイズ(pairwise)メタ解析では、短期間DAPTは長期間DAPTに比べ有意に全死亡率が低く(ハザード比[HR] 0.82、95%CI 0.69-0.98 ; p=0.02 ; 治療必要数[NNT]=325)、試験間に明白で有意な不均一性は見られなかった。長期DAPTに比べ短期DAPTで死亡率が減少していたのは低い非心臓死亡率(0.67、0.51-0.89 ; p=0.006 ; NNT=347)に起因しており、心臓死亡率は類似(0.93、0.73-1.17 ; p=0.52)していた。短期DAPTは大出血のリスクも低い、心筋梗塞やステント血栓症のリスクは高かった。無情報事前分布(non-informative priors)のベイジアンフレームワーク(Bayesian framework)において同様の結果となった。ネットワークメタ解析では、6ヵ月またはそれ以下のDAPT患者と1年間のDAPT患者では、1年以上のDAPT患者に比べて心筋梗塞とステント血栓症のリスクは高かったが、死亡リスクは低かった。6ヵ月またはそれ以下のDAPT患者では、1年間のDAPT患者と比べて死亡率や心筋梗塞およびステント血栓症の割合は同様であったが、大出血の割合は少なかった。

【考察】 薬剤溶出性ステント留置後の1年以上のDAPT治療は心筋梗塞やステント血栓症を減少させたが、心臓死亡率の減少でも相殺されない非心臓死亡リスクの増大による死亡率の増加と関連している。

(385 ; 2371-82 : Tullio Palmerini et al : JUNE 13,2015)

◆ヘテロ接合性家族性高コレステロール血症患者での 脂質修飾治療としてのアナセトラピブ (REALIZE) ◆

【背景】 現在のガイドラインでは、家族性高コレステロール血症患者においてLDLコレステロール(LDL-C)値が低いことの重要性が強調されている。しかしながら、この疾患患者のほとんどは現在の治療で低値を達成できておらず、そこで追加的な治療が必要となっている。高コレステロール血症あるいは心血管疾患ハイリスクの患者において、通常スタチン治療に加えてコレステロールエステル転送タンパク質(cholesteryl ester transfer protein)を阻害することでLDL-C濃度を低下させることが示されている。我々は、ヘテロ接合性家族性高コレステロール血症の患者において、コレステロールエステル転送タンパク質阻害薬であるアナセトラピブ(anacetrapib)の安全性と有効性を調査することを目的とした。

【方法】 この多施設無作為化二重盲検プラセボ比較第3相試験において、9カ国の26の脂質クリニックから集められたヘテロ接合性家族性高コレステロール血症と遺伝子的に確認されたか臨床的に診断され、少なくとも6週間の適切な脂質降下治療を受けてLDL-C濃度が2.59mmol/Lかそれ以上の心血管疾患のない者または心血管疾患があつて1.81mmol/L以上である18-80歳の患者が試験に好適とされた。我々は、コンピューター作成の振り分け計画表(2:1、ブロックサイズ6、階層化なし)により参加者を52週間にわたりアナセトラピブ100mg経口投与あるいはプラセボのいずれかへと無作為に振り分け、治療後も12週間の追跡調査を行った。試験期間中を通して、患者、ケア提供者、およびアウトカム評価者は治療群の振り分けをマスクされた。主要アウトカムは、LDL-C濃度におけるベースライン時からの変化率とした。我々は、a constrained longitudinal repeated measures modelを用いて解析した。この試験はClinicalTrials.gov、ナンバーNCT01524289に登録されている。

【結果】 2012年2月10日から2014年2月12日までの間に、我々は患者204名をアナセトラピブ群、102名をプラセボ群へと無作為に振り分けた。アナセトラピブ群患者1名が薬剤の投与を受けなかった。52週の時点で、アナセトラピブが平均LDL-C濃度を3.3mmol/L(SD 0.8)から2.1mmol/L(0.8)へと低下(変化率36.0%[95%CI -39.5 to -32.5])させたのに対して、プラセボ群では3.4mmol/L(1.2)から3.5mmol/L(1.6)へと上昇(変化率3.7%[-1.2 to 8.6])しており、アナセトラピブとプラセボ間の変化率の差異は-39.7%(95%CI -45.7 to -33.7、p<0.0001)だった。心血管イベント数はアナセトラピブ投与群でプラセボ投与群と比較して増加(203名中4名[2%] vs 102名中0[0%]、p=0.1544)したが、服用中止につながる有害事象の割合は同様(203名中12名[6%] vs 102名中5名[5%])だった。

【考察】 ヘテロ接合性家族性高コレステロール血症の患者において、1年間のアナセトラピブによる治療は十分な忍容性があり、実質的なLDL-C濃度の低下をもたらした。この変化が心血管イベントの減少に結びつくかどうかは、アウトカム研究において明らかにされるだろう。

(385; 2153-61 : John J.P.Kastelein et al : MAY 30,2015)

◆中国の健常成人における新しい組換えアデノウイルス

5型ベクターベース・エボラワクチンの安全性と免疫原性◆

【背景】 これまで試験されたエボラウイルス(Ebola virus)に対するすべてのワクチンは、1976年にザイールで大流行したウイルス株をもとに作られたものであった。我々は、2014年に流行した株の糖タンパク質を発現させた新しい遺伝子組み換えアデノウイルス5型ベクターベースのエボラワクチンの安全性と免疫原性を評価することを目的とした。

【方法】 この無作為化二重盲検プラセボ対照第I相臨床試験は、中国江蘇省泰州県の1施設で行われた。健康な成人(年齢18-60歳)が順に登録され、コンピューター作成のブロック別無作為化(ブロックサイズ6)により、プラセボ投与群、低用量のアデノウイルス5型ベクターベースのエボラワクチン群、あるいは高用量ワクチン群のいずれかへと無作為に割り付けられた(1:1:1)。無作為化は用量群により事前に階層化された。すべての参加者、治験責任医師、および研究スタッフとも治療の割り付けをマスクされた。安全性の主要評価項目は、ワクチン接種後7日以内の応答型有害反応の発生とした。免疫原性の主要評価項目は、ワクチン接種後28日時点の糖タンパク質に特異的な抗体価とT細胞応答とした。分析は包括解析とした。この試験はClinicalTrials.gov、ナンバーNCT02326194に登録されている。

【結果】 2014年12月28日から2015年1月9日の間に、120名の参加者が登録され、プラセボ群(n=40)、低用量ワクチン群(n=40)、または高用量ワクチン群(n=40)へと無作為に割り付けられた。参加者は28日間追跡調査された。全体で82名(68%)の参加者から、ワクチン接種後7日以内に少なくとも1つの応答型有害反応が報告された(プラセボ群19名 vs 低用量群27名 vs 高用量群36名; p=0.0002)。最も多くみられた反応は注射部位の軽い痛みで、プラセボ群8名(20%)、低用量群14名(35%)、および高用量ワクチン群29名(73%)にみられた(p<0.0001)。他の有害反応と臨床検査値については、群間に統計上の差異は見られなかった。糖タンパク質に特異的な抗体価は、低用量群と高用量ワクチン群どちらも14日目(幾何平均力価421.4[95%CI 249.7-711.3]、820.5[598.9-1124.0]、各々p<0.0001)および28日目(682.7[424.3-1098.5]、1305.7[970.1-1757.2]、各々p<0.0001)ともに有意に上昇していた。T細胞応答のピークは、14日目の低用量群におけるスポット形成細胞数の中央値465.0(IQR 180.0-1202.5)、高用量群では765.0細胞(400.0-1460.0)となった。21名(18%)の参加者で微熱がみられた(プラセボ群9名、低用量群6名、高用量群6名)。重篤な有害事象は報告されなかった。

【考察】 我々の知見は、高用量ワクチンの安全性と確実な免疫原性を示している。高用量ワクチンの1回接種後、14日後の時点でエボラウイルスに対する糖タンパク質に特異的な体液性反応およびT細胞応答を上昇させることが出来た。

(385; 2272-79 : Feng-Cai Zhu et al : JUNE 6,2015)

<p>医薬ニュース No. 299 2015.9 ※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>
--	--