

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2016. 8 No.310

◆救急科での腎疝痛管理のための安全で効果的な鎮痛：

◆二重盲検多群ランダム化比較試験◆

【背景】 救急科に来た時点で腎疝痛を訴える患者の強い痛みは、できるだけ短時間のうちに効果的な鎮痛処置が施されることを必要とする。非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)の筋肉内投与とオピオイドやパラセタモール(paracetamol：アセトアミノフェンの別名)の静脈内投与を比較した試験は、無作為化の隠蔽、サンプルサイズの小さいこと、アウトカム判定法の差異、および参加者や評価者の不十分なマスキングに関する疑問のため結論が出ていない。我々は、腎疝痛により救急部門を訪れた患者において最初に選択すべき鎮痛や投与経路の明確なエビデンスを明らかにするためにこの試験を行った。

【方法】 この3治療群二重盲検ランダム化比較試験では、カタルにある大学の三次ケア病院の救急科を受診した中等度から重度(Numerical pain Rating Scale ≥ 4)の腎疝痛の成人患者(18-65歳)を集めた。コンピューター処理のブロックランダム化(6と9のブロックサイズ)を用いて、参加者はジクロフェナク(diclofenac：75mg/3mL 筋肉内)投与群、モルヒネ(0.1mg/kg 静脈内)投与群、またはパラセタモール(1g/100mL 静脈内)投与群のいずれかへと割り当てられた(1:1:1)。参加者、臨床医、試験職員は治療の割り当てをマスクされた。主要アウトカムは、包括解析やプロトコル準拠解析によって評価した鎮痛後30分の時点で初期の痛みスコアが少なくとも50%減少を達成した参加者の割合として、尿路結石が画像により検出された患者も含まれた。この試験は ClinicalTrials.gov、ナンバーNCT02187614 に登録されている。

【結果】 2014年8月5日から2015年3月15日の間に、我々は1645名の参加者を無作為に振り分け、そのうち1644名が包括解析に含まれた(ジクロフェナク群547名、パラセタモール群548名、モルヒネ群549名)。尿管結石は1316名の患者で検出され、彼らはプロトコル準拠集団として分析された(ジクロフェナク群438名、パラセタモール群435名、モルヒネ群443名)。主要アウトカムは、包括解析集団のジクロフェナク群患者371名(68%)、パラセタモール群364名(66%)、およびモルヒネ群335名(61%)で達成された。モルヒネ群との比較でジクロフェナク群が有意に主要アウトカム達成においてより効果的(オッズ比[OR]1.35、95%CI 1.05-1.73、 $p=0.0187$)であったのに対して、パラセタモール静脈内投与と比較したモルヒネの有効性では差異が認められなかった(1.26、0.99-1.62、 $p=0.0629$)。プロトコル準拠集団において、ジクロフェナク群(OR1.49、95%CI 1.13-1.97、 $p=0.0046$)とパラセタモール群(1.40、1.06-1.85、 $p=0.0166$)は主要アウトカム達成においてモルヒネ群と比べてより効果的であった。モルヒネ群での急性有害事象は19名(3%)でみられた。ジクロフェナク群(7名[1%]、OR 0.31、95%CI 0.12-0.78、 $p=0.0088$)とパラセタモール群(7名[1%]、0.36、0.15-0.87、 $p=0.0175$)では、モルヒネ群よりも有意に少ない有害事象数が記録された。2週間の追

跡調査の間に、付加的な有害事象はいずれの群でも認められなかった。

【考察】 非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)の筋肉内投与は、救急科における腎臓痛に対して最も効果的で持続的な鎮痛をもたらし、より副作用が少ないと思われる。

(387; 1999-2007 : Sameer A.Pathan et al : MAY 14,2016)

◆心房細動患者の新バイオマーカーベース ABC(年齢、バイオマーカー、臨床歴) 出血リスクスコア : 導出と検証研究◆

【背景】 心房細動における経口抗凝固療法の利点は、虚血性脳卒中の減少と大出血の増加のバランスに基づいている。我々は、心房細動患者における大出血の予測を改善するため、バイオマーカーに基づく新しいリスクスコアの開発と検証を目的とした。

【方法】 我々はバイオマーカーに基づく新しい大出血のリスクスコアを開発し、ARISTOTLE 試験において 14537 名の心房細動患者を無作為にアピキサバン(apixaban) vs ワーファリンに無作為割り付けして内的検証し、RE-LY 試験においては 8468 名の心房細動患者をダビガトラン(dabigatran) vs ワーファリンに無作為割り付けして外的検証した。候補となるバイオマーカー濃度を決定するための血漿サンプルはランダム化により選ばれた。大出血イベントの判定は中央で行われた。バイオマーカーと臨床変数の予測的価値は、Cox 回帰モデル(Cox regression model)を用いて評価された。最も重要な変数は、モデル係数に比例して重要性をスコアに含めた。The ARISTOTLE と RE-LY 試験は ClinicalTrials.gov、ナンバーNCT00412984 と NCT00262600 にそれぞれ登録されている。

【結果】 大出血のもっとも重要な予測因子は、増殖分化因子-15(growth differentiation factor-15 : GDF-15)、高感度心筋トロポニン T(high-sensitivity cardiac troponin T : cTnT-hs)とヘモグロビンのバイオマーカー濃度、年齢、出血歴であった。ABC-出血スコア(年齢、バイオマーカー[GDF-15、cTnT-hs、ヘモグロビン]および臨床歴[出血歴])は、どちらの導出コホートにおいても大出血のための従来の HAS-BLED や最新の ORBIT スコアよりも高い c-index(concordance index)が得られた(それぞれ 0.68[95%CI 0.66 – 0.70] vs 0.61[0.59 – 0.63] vs 0.65[0.62 – 0.67] ; ABC-出血 vs HAS-BLED $p<0.0001$ と ABC-出血 vs ORBIT $p=0.0008$)。ABC-出血スコアはまた外的検証コホートにおいてもより高い c-index が得られた(0.71[95%CI 0.68 – 0.73] vs 0.62[0.59 – 0.64] for HAS-BLED vs 0.68[0.65 – 0.70] for ORBIT ; ABC-出血 vs HAS-BLED $p<0.0001$ と ABC-出血 vs ORBIT $p=0.0016$)。代替バイオマーカー(ヘマトクリット、cTnI-hs、シスタチン C またはクレアチニンクリアランス)を用いた修正 ABC-出血スコアもまた HAS-BLED や ORBIT スコアよりも優れていた。

【考察】 年齢、出血歴、および3つのバイオマーカー(ヘモグロビン、cTn-hs、GDF-15 またはシスタチン C/CKD-EPI)を用いた ABC-出血スコアは、抗凝固治療を受けている心房細動患者の大規模コホートにおいて内的および外的に立証および校正された。ABC-出血スコアは HAS-BLED や ORBIT スコアよりも優れており、心房細動患者の抗凝固療法において治療選択の支援に有用と思われる。

(387; 2302-11 : Ziad Hijazi et al : JUNE 4,2016)

※アピキサバンは「エリキュース」の商品名でブリistolマイヤー・ファイザーから、ダビガトランは「プラザキサ」の商品名でベーリンガーからそれぞれ発売されている。

◆膝関節や股関節の変形性関節症の痛み治療における

非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) の有効性◆

【背景】 非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)は変形性関節症の疼痛管理の中心とされる。我々は、ネットワークメタ解析により変形性関節症の疼痛における NSAIDs の異なる製剤および投与量の有効性を評価することを目的とした。

【方法】 我々は、変形性関節症の疼痛治療における NSAIDs、パラセタモール(アセトアミノフェン)、またはプラセボを比較したランダム化試験を対象にネットワークメタ解析を行った。The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)および1980年1月1日～2015年2月24日の間に公表された少なくとも各群100名以上の患者が対象となっている臨床試験関連論文の引用文献を検索した。事前に規定した主要評価項目は疼痛、副次評価項目は身体機能として、治療開始後7つの時点まで繰り返して抽出された。臨床試験のレベルによる変量効果(random effect)で複数の治療法を比較するために、拡大多変量ベイジランダム効果モデル(extension of multivariable Bayesian random effects model)を使用した。主要解析では、臨床試験における複数の追跡アウトカムデータを構成するために一次ランダムウォークが使用された。様々な1日当たりの総投与量で用いる製剤は、解析において別々に考慮された。潜在的な用量反応関係を評価するために、対数相対用量(log relative dose)において直線性とみなして製剤固有共変量を使用した。

【結果】 我々は検索により8973の報告を確認し、その中で患者58556例を含む74のランダム化試験を解析対象に含めた。7種類の異なる NSAIDs またはパラセタモールの特定の1日投与量あるいはプラセボに関して23の投与パターンについて検討した。プラセボと比較して、すべての製剤が投与量に関係なく疼痛ポイントの推定値を改善していた。6つの薬物治療介入(ジクロフェナク [diclofenac]150mg/日、エトリコキシブ [etoricoxib]30mg/日、60mg/日、90mg/日、ロフェコキシブ [rofecoxib]25mg/日、50mg/日)において、プラセボとの差異が事前に規定した疼痛緩和の最小臨床重要差(minimum clinically important effect)(effect size[ES] -0.37)あるいはそれ以下となる確率が少なくとも95%以上であった。最大承認1日量では、ジクロフェナク 150mg/日(ES -0.57、95%信頼性区間[CrI] -0.69 to -0.46)およびエトリコキシブ 60mg/日(ES -0.58、-0.73 to -0.43)が最良の介入となる確率が最も高く、いずれも最小臨床重要差に達する確率は100%であった。どの製剤においても投与量の増加とともに治療効果も高まったが、直線的用量効果の一致試験で有意とされたのはセレコキシブ (p=0.030)、ジクロフェナク (p=0.031)、ナプロキセン [naproxen](p=0.026)のみであった。治療期間によって治療効果に変化するエビデンスは見られなかった。モデルの適合性は良好で、試験間の異質性や非一貫性はすべての解析において低いと判定された。全試験が患者の盲検化におけるバイアスのリスクは低いと思われた。効果の推定値は、2つの追加的な統計モデルによる感度解析やメタ回帰解析における方法論的質基準の計算を行っても変化しなかった。

【考察】 利用可能なデータを基に我々は、投与量に関わらず変形性関節症患者の治療におけるパラセタモールの単剤療法に価値を見出せなかった。疼痛と身体機能の両方を改善する観点から、現時点においてジクロフェナク 150mg/日が最も有効性の高い入手可能な NSAID であるとする確かなエビデンスが得られた。そうは言っても、これらの薬剤の安全面から考えて、臨床医は個々の患者に対して製剤や投与量を選択する際に、すべての既知の安全性情報に加えて我々の試験結果を考慮する必要がある。

(387; 2093-105 : Bruno R.da Costa et al : MAY 21,2016)

◆◆ヘロイン支援治療中の慢性コカイン依存症患者の

治療における徐放性デキサンフェタミン◆◆

【背景】ヘロイン支援治療はメタドン(methadone)治療不応性のヘロイン依存症患者にとって有効であるが、継続的なコカイン依存を合併する例では依然として問題が残っている。徐放性デキサンフェタミン(dexamfetamine)はコカイン依存症における有望なアゴニスト薬物療法であり、我々はその受容性、有効性および安全性について評価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対照試験では、コカイン使用を減らすまたは絶つことを目的とした治療を少なくとも以前に2回失敗している治療不応性で、定期的にクラック(高純度の固形)コカインを使用する(8日以上/月)患者が、オランダの4ヵ所のヘロイン支援治療施設から登録された。適格患者は、メタドンやジアセチルモルヒネ(diacetylmorphine:ヘロインの別名)に加えて60mg/日の経口徐放性デキサンフェタミンまたはプラセボのいずれかを、処方監視下で12週間毎日投与される群へと無作為に割り付けられた(1:1)。無作為化はコンピューター作成の乱数列を用いて薬剤師により行われ、階層ごとに4つのブロックへと治療施設により階層化された。無作為化は、患者、スタッフ、研究者とも試験期間を通じてマスクされていた。主要評価項目は試験治療期間中のコカイン使用日の自己申告数として、4週間ごとに評価した。一次解析および安全性解析は包括解析集団で行われた。この試験はthe European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials (EudraCT 2013-004024-11)とThe Netherlands Trial Register (NTR2576)に登録された。

【結果】2014年8月8日から2015年2月27日の間に、適格性について評価された患者111名中73名が登録および無作為化され、38名の患者が徐放性デキサンフェタミン群へ、35名がプラセボ群へと割り付けられた。徐放性デキサンフェタミン治療群では、プラセボ治療群と比較してコカインの使用日数が有意に少ない結果となった(それぞれ平均44.9日[SD 29.4] vs 60.6日[24.3]、[差異の95%CI 3.1-28.4]; p=0.031; コーエンの標準効果量[Cohen's standardized effect size] d=0.58)。1つ以上の有害事象が、デキサンフェタミン群患者28名(74%)とプラセボ群患者16名(46%)で報告された。多くの有害事象は一過性で良好な忍容性を示していた。

【考察】徐放性デキサンフェタミンは、治療無効のコカイン依存症が併存するヘロイン支援治療中のヘロイン依存症患者に対して、良好な受容性、有効性および安全性のあるアゴニスト薬物療法である。今後の研究では、薬物治療マネジメント介入や随伴性マネジメントのような治療アドヒアランスを最適化するための戦略を含め、より日常的な治療設定での慢性のコカイン依存症や他の覚醒剤依存症患者において、これらの結果が再現できることを目的とすべきである。

(387; 2226-34 : Mascha Nuijten et al : MAY 28,2016)

<p>医薬ニュース No. 310 2016.8 ※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 村上光代 梅村由貴 別宮豪 山本加奈 (薬学実習生) 曾我部絵里 編集責任者: 佐伯久登 発行責任者: 平野啓三</p>
---	--