

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2016. 3 No.305

◆高齢期の治療抵抗性うつ病に対するアリピプラゾール

強化薬物療法の有効性、安全性と忍容性◆

【背景】 高齢者では治療抵抗性のうつ病が多くみられ、命に関わる可能性があるが、強化薬物療法のベネフィットとリスクはほとんど知られていない。我々は、アリピプラゾール(aripiprazole)がプラセボと比較して、より高い寛解率と関連があるかどうかを評価した。

【方法】 無作為化二重盲検プラセボ対照試験が USA とカナダの3施設において行われ、治療抵抗性うつ病(モントゴメリ・アスベルグうつ病評価尺度[Montgomery Asberg Depression Rating Scale : MADRS]スコア ≥ 15)と判定された60歳以上の成人を対象として、アリピプラゾール追加による有効性と安全性について試験した。ベンラファキシン(venlafaxine)徐放剤(150~300mg/日)による試験前治療で寛解が達成されなかった患者を、アリピプラゾール(目標用量 10mg/日、最大用量 15mg/日)を追加投与する群またはプラセボ群のいずれかへと無作為に割り付け(1:1)、12週間投与された。コンピューター作成の無作為化はブロック化され、施設により層別化された。データベース管理者と調査薬剤師のみが治療割り付けを知らされていた。主要評価項目は寛解とし、最終2回の継続的な受診時どちらも MADRS スコア 10 以下を達成(および無作為割り付け時のスコアから少なくとも2点以上低下)した場合と定義され、分析は包括解析で行った。この試験は ClinicalTrials.gov、ナンバーNCT00892047 に登録されている。

【結果】 2009年7月20日~2013年12月30日までに、468名の適格患者が集められ、寛解に至らなかった181名(39%)がアリピプラゾール群(n=91)またはプラセボ群(n=90)へと無作為に割り付けられた。寛解達成率は、アリピプラゾール群患者の方がプラセボ群と比較して有意に割合が高かった(40名[44%] vs 26名[29%]; オッズ比[OR] 2.0 [95%CI 1.1~3.7]、p=0.03、治療必要数[NNT] 6.6 [95%CI 3.5~81.8])。アカシジアがアリピプラゾール群で最も多く見られた有害事象であった(アリピプラゾール群 91名中 24名[26%] vs プラセボ群 90名中 11名[12%]と報告された)。プラセボ群と比較して、アリピプラゾール群ではパーキンソニズムもより多く見られたが(86名中 15名[17%] vs 81名中 2名[2%])、治療中に発現した自殺念慮(61名中 13名[21%] vs 65名中 19名[29%])あるいは他の安全性評価項目においては関連が見られなかった。

【考察】 第1選択の抗うつ薬では寛解を達成できなかった60歳以上のうつ病患者において、アリピプラゾールの追加は寛解の達成と維持に有効である。忍容性における懸案事項としては、アカシジアとパーキンソニズムを起こす可能性がある。

(386; 2404-12; Eric J.Lenze et al : DECEMBER 12,2015)

※アリピプラゾールは「エビリファイ」の商品名で大塚から、ベンラファキシンは「イフェクサー」の商品名でファイザーからそれぞれ発売されている。

◆◆急性冠症候群疑いの患者における受診時の

高感度心筋トロポニンI：コホート研究◆◆

【背景】 急性冠症候群の疑いは緊急入院の最も一般的な理由であり、医療資源における大きな負担となっている。即時退院に適している低リスク患者を特定するための方略が、大きな利益をもたらすであろう。

【方法】 我々は、急性冠症候群の疑いでスコットランドの4つの2次および3次医療施設を受診した患者6304名を含めた前向きコホート研究を行った。受診時に、高感度心筋トロポニンI検査を用いて血漿トロポニン濃度を測定した。導出と検証コホート(derivation and validation cohorts)において、我々は主要アウトカム(心筋梗塞の兆候、あるいはその後の心筋梗塞または30日目での心臓死)に対するトロポニン濃度の変動幅と陰性的中率(the negative predictive value)を評価した。この試験はClinicalTrials.gov(ナンバーNCT01852123)に登録されている。

【結果】 導出コホート4870名のうち782名(16%)に心筋梗塞の兆候があり、さらに32名(1%)は心筋梗塞で再受診し、75名(2%)は30日の時点で心臓死していた。受診時に心筋梗塞ではなかった患者で、トロポニン濃度が5 ng/L未満だったのは3799名中2311名(61%)で、主要アウトカムに対する陰性的中率は99.6%(95%CI 99.3–99.8)だった。年齢・性別・危険因子および心血管疾患の既往歴で階層化したグループすべてにおいて、陰性的中率は一貫性があった。2つの独立した検証コホートでは、トロポニン濃度が5 ng/L未満だったのは患者1061名中594名(56%)で、全陰性的中率は99.4%(98.8–99.9)だった。1年目の時点で、これらの患者はトロポニン濃度が5 ng/L以上の患者よりも心筋梗塞や心臓死のリスクが低かった(0.6% vs 3.3% ; 調整ハザード比 0.41、95%CI 0.21–0.80 ; p<0.0001)。

【考察】 低い血漿トロポニン濃度は、退院できるかもしれない心イベントリスクが非常に低い患者の3分の2を特定できる。このアプローチを実施することは、入院を大幅に減らし、患者および医療提供者の両方に大きな有益性をもたらすかもしれない。

(386 ; 2481-88 : Anoop S.V.Shah et al : DECEMBER 19/26,2015)

◆◆診断的冠動脈造影および経皮的冠動脈形成術に用いる

動脈アクセス部位と放射線被曝の関連◆◆

【背景】 心臓カテーテルにおける経橈骨動脈アプローチは、従来の経大腿動脈アプローチルートよりも出血や血管合併症の減少につながる。しかしながら、経橈骨動脈アクセスと潜在的に関連した放射線被曝量の増加は、この方法の欠点となる可能性がある。経橈骨動脈アクセスがその有益性を上回るほどの臨床的に有意な放射線被曝の増加と関連するのかどうかは曖昧なままである。そこで我々の目的は、診断のための冠動脈造影および経皮的冠動脈形成術(percutaneous coronary intervention : PCI)における経橈骨動脈アクセスと経大腿動脈アクセス間の放射線被曝量を比較することとした。

【方法】 我々は、1989年1月1日～2014年6月3日までに発表されたアクセス部位との関連で放射線パラメーターを比較した無作為化比較試験(RCTs)について、the PubMed、Embase、Cochrane Library データベースで関連語を検索して得られた科学文献や相互参照関連論文を系統的レビューおよびメタ解析した。研究者3名が別々に関連する可能性のある試験を分類し、また他の2名がデータを抽出した。我々は主要な放射線アウトカムとして蛍光透視の時間(fluoroscopy time)とカーマ面

積線量積(kerma-area product)に注目し、経時的な変化を評価するためにメタ回帰法を用いた。二次アウトカムは術者の放射線被曝と手術時間とした。主な解析では逆分散法(inverse variance weighting)とともに固定効果および変量効果モデル両方を用いて、観察研究について確認的解析を行った。

【結果】 1252 の記録を特定して、患者 19328 名を含む公表されている 24 の無作為化比較試験からデータが得られた。一次解析において、経大腿動脈アクセスと比較して経橈骨動脈アクセスでは診断的冠動脈造影(加重平均の差[weighted mean difference : WMD]、固定効果 : 1.04 分、95%CI 0.84 - 1.24 ; $p < 0.0001$)および PCI(1.15 分、95%CI 0.96 - 1.33 ; $p < 0.0001$)のための蛍光透視の時間が少しではあるが有意に長くなることとの関連が示された。また経橈骨動脈アクセスでは診断的冠動脈造影のカーマ面積線量積(WMD、固定効果 : 1.72Gy \cdot cm²、95%CI -0.10 to 3.55 ; $p = 0.06$)が大きく、PCIのカーマ面積線量積(0.55Gy \cdot cm²、95%CI 0.08 - 1.02 ; $p = 0.02$)も有意に大きかった。基本的な防護下での PCIにおける術者の平均放射線量は、経橈骨動脈アクセスで 107 μ Sv(SD 110)、経大腿動脈アクセスで 74 μ Sv(68)であり、補助的防護下では線量が経橈骨動脈アクセスで 21 μ Sv(17)と経大腿動脈アクセスで 46 μ Sv(9)へと低下していた。メタ回帰解析では、2つの手術方法間の蛍光透視時間における総体的な差異が 1996 年の 2 分から 2014 年の約 30 秒へと過去 20 年あまりで 75%も有意に縮小していた($p < 0.0001$)。観察研究においても、差異と効果量(effect sizes)は無作為化比較試験の結果と一致していた。

【考察】 経橈骨動脈アクセスは、診断的およびインターベンション手術のどちらにおいても経大腿動脈アクセスと比較して放射線被曝がわずかだが有意に増加していた。放射線被曝における差異は時間とともに縮小してきているので、このわずかな増加という臨床的な有意性は不明確であり、経橈骨動脈アクセスの臨床的な有益性を上回りそうにはない。

(386 ; 2192-203 : Guillaume Plourde et al : NOVEMBER 28,2015)

◆外傷性脳損傷に対するエリスロポエチン(EPO-TBI) :

二重盲検無作為化比較試験◆

【背景】 エリスロポエチン(erythropoietin)は神経細胞保護作用を有していると考えられている。本試験では、外傷性脳損傷患者における神経学的回復、死亡率、および静脈血栓症イベントに対するエリスロポエチンの効果を調査した。

【方法】 外傷性脳損傷に対するエリスロポエチン試験(Erythropoietin in Traumatic Brain Injury : EPO-TBI)は、7カ国(オーストラリア、ニュージーランド、フランス、ドイツ、フィンランド、アイルランド、サウジアラビア)の 29 施設(すべて大学関連の教育病院)において、二重盲検プラセボ対照試験として実施された。脳損傷後 24 時間以内の患者 606 名を密閉された Web ベースのコンピューター生成無作為化スケジュールにより、エリスロポエチン群(40000 国際単位を皮下注)またはプラセボ群(0.9%生理食塩水皮下注)のいずれかへと振り分け、週 1 回で最大 3 回投与された。無作為化は、外傷性脳損傷の重症度(中等度 vs 重度)と参加施設により層別化された。指定された施設の薬剤師、全施設の投与看護師、およびフランスの中央薬局の薬剤師を除き、すべての研究員、患者および患者の血縁者は治療の割り当てをマスクされた。6 ヶ月目に修正包括解析により評価した主要アウトカムは患者の神経学的状態の改善とし、拡大グラスゴー転帰尺度(an Extended Glasgow Outcome Scale : GOS-E) 1 - 4(死亡、植物状態、重度障害)の患者割合の減少についてまとめた。

事前に等間隔で計画した2回の間解析を行なった(それぞれ202名と404名の参加者が登録された時点)。本研究はClinicalTrials.gov、ナンバーNCT00987454に登録されている。

【結果】 2010年3月3日～2014年11月1日の間に606名の患者が登録され、エリスロポエチン群(n=308)あるいはプラセボ群(n=298)へと無作為に割り当てされた。これらの患者のうち10名(エリスロポエチン群6名、プラセボ群4名)が6ヵ月目までに追跡調査から脱落したため、596名(エリスロポエチン群302名、プラセボ群294名)について主要アウトカム解析のデータが得られた。プラセボ群と比較して、エリスロポエチン群ではGOS-Eレベル1-4の患者割合を減少させなかった(エリスロポエチン群302名中134名[44%] vs プラセボ群294名中132名[45%]；相対リスク(RR) 0.99、[95%CI 0.83-1.18]、p=0.90)。安全性に関して、エリスロポエチン群とプラセボ群で6ヵ月死亡率(6ヵ月時点の死亡者数：エリスロポエチン群305名中32名[11%] vs プラセボ群297名中46名[16%]、RR 0.68 [95%CI 0.44-1.03]、p=0.07)または下肢深部静脈血栓症の発生率増加(305名中48名[16%] vs 298名中54名[18%]；RR 0.87 [95%CI 0.61-1.24、p=0.44])に有意差は認められなかった。

【考察】 中等度あるいは重度の外傷性脳損傷を追跡調査した結果、エリスロポエチンは重度の神経学的機能障害(GOS-E レベル1-4)の患者数を減少させず、また下肢の深部静脈血栓の発生率を増加させなかった。エリスロポエチンの死亡率に対する効果は不明確である。

(386 ; 2499-506 : Alistair Nichol et al : DECEMBER 19/26,2015)

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>医薬ニュース No. 305 2016.3 ※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> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|