

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2016. 11 No.313

◆小児及び青年の大うつ病性障害に対する抗うつ薬の

有効性と忍容性の比較：ネットワークメタ解析◆

【背景】 大うつ病性障害は、小児および青年における最も一般的な精神疾患の一つである。しかしながら、この集団において薬理的介入をすべきかどうか、またどの薬剤を選択すべきかについては論争中である。そこで我々は、若い人達の大うつ病性障害に対する抗うつ薬とプラセボの比較とランク付けを目的とした。

【方法】 我々は、関連する試験から直接的および間接的エビデンスの両方を確認するために、ネットワークメタ解析を行った。小児および青年の大うつ病性障害の急性期治療に関する 2015 年 5 月 31 日までの公開または未発表の二重盲検ランダム化比較試験について、PubMed、the Cochrane Library、Web of Science、Embase、CINAHL、PsycINFO、LiLACS、監督官庁のウェブサイト、および国際登録簿を検索した。我々は、アミトリプチリン(amitriptyline)、シタロプラム(citalopram)、クロミプラミン(clomipramine)、デシプラミン(desipramine)、デュロキセチン(duloxetine)、エスシタロプラム(escitalopram)、フルオキセチン(floxetine)、イミプラミン(imipramine)、ミルタザピン(mirtazapine)、ネファゾドン(nefazodone)、ノルトリプチリン(nortriptyline)、パロキセチン(paroxetine)、セルトラリン(sertraline)、およびベンラファキシン(venlafaxine)の試験を選択した。治療抵抗性うつ病の参加者を募集、4 週間未満の治療期間、もしくは総サンプルサイズが患者 10 名未満の試験は除外した。我々は、所定のデータ抽出シートにより公表された報告から関連する情報を抽出して、the Cochrane risk of bias tool を用いてバイアスのリスクを評価した。主要評価項目は、有効性(抑うつ症状の変化)および忍容性(有害事象による中止)とした。我々はランダム効果モデルを使用してペアワイズ法(pair-wise)によるメタ解析を行い、その後ベイズフレームワーク(a Bayesian framework)の範囲内でランダム効果ネットワークメタ解析を行った。それぞれのネットワーク推計に寄与するエビデンスの質を GRADE フレームワーク(the GRADE framework)を用いて評価した。この研究は PROSPERO、ナンバーCRD42015016023 に登録されている。

【結果】 我々は、5260 名の参加者と 14 種の抗うつ薬による治療を含む 34 の試験を好適と判断した。ほとんどの比較において、エビデンスの質が非常に低いと評価された。有効性については、フルオキセチンのみが統計学的に有意にプラセボと比較してより有効であった(標準化平均差 [standardized mean difference : SMD] -0.51 、95%確信区間[CrI] -0.99 to -0.03)。忍容性に関して、フルオキセチンはまたデュロキセチン(オッズ比[OR] 0.31 、95%CrI 0.13 to 0.95)やイミプラミン(0.23 、 0.04 to 0.78)よりも良い結果となった。イミプラミン、ベンラファキシン、そしてデュロキセチンを投与された患者らは、プラセボ投与群よりも有害事象による中止が多くみられた(それぞれ 5.49 、 1.96 to 20.86 ; 3.19 、 1.01 to 18.70 ; 2.80 、 1.20 to 9.42)。不均一性に関して、the global I^2

value は有効性 33.21%、忍容性は 0%であった。

【考察】 大うつ病性障害の急性期治療における抗うつ薬のリスク・ベネフィット プロファイルを考慮すると、これらの薬剤は小児および青年のために明確な利点を提供しないと思われる。フルオキセチンはおそらく、薬物治療が指示された際に考慮すべき最良の選択肢である。

(388 ; 881-90 : Andrea Cipriani et al : AUGUST 27,2016)

※上記本文中に登場する薬剤で、国内で発売されている代表的な商品名とメーカー名は以下の通り。

- ・アミトリプチリン→「トリプタノール」日医工
- ・クロミプラミン→「アナフラニール」アルフレッサ
- ・イミプラミン→「トフラニール」アルフレッサ
- ・ノルトリプチリン→「ノリトレン」大日本住友
- ・エスシタロプラム→「レクサプロ」田辺三菱・持田
- ・パロキセチン「パキシル」グラクソ
- ・セルトラリン→「ジェイゾロフト」ファイザー
- ・デュロキセチン→「サインバルタ」塩野義・リリー
- ・ベンラファキシン→「イフェクサー」ファイザー
- ・ミルタザピン→「レメロン」MSD、「リフレックス」明治製菓

◆ COPD における単一吸入器による 3 剤併用療法 vs

吸入ステロイド＋長時間型 β_2 作動薬併用療法 (TRILOGY) ◆

【背景】 慢性閉塞性肺疾患(COPD)における 2 つの長時間型気管支拡張薬と吸入コルチコステロイドを用いる「3 剤併用療法」の有効性について入手可能なデータは少ない。我々は、プロピオン酸ベクロメタゾン(beclometasone dipropionate : BDP)とホルモテロールフマル酸塩(formoterol fumarate : FF)による治療(BDP/FF)と比較して、COPD におけるプロピオン酸ベクロメタゾン、ホルモテロールフマル酸塩、および臭化グリコピロニウム(glycopyrronium bromide : GB)の極細粒子を組み合わせた単一吸入器による治療(BDP/FF/GB)の有効性を評価するためにこの研究をデザインした。

【方法】 TRILOGY は、無作為化並行群間二重盲検実薬比較研究として 14 カ国の 159 施設で行われた。各施設は、一次、二次、および三次医療提供施設、および専門家の調査班が混在していた。気管支拡張薬使用後の 1 秒量(FEV₁)が 50%未満、過去 12 ヶ月間に 1 回以上の中等度から重度の COPD の増悪、COPD アセスメントテスト(COPD Assessment Test)の合計スコアが 10 以上、およびベースライン呼吸困難指数フォーカルスコア(a Baseline Dyspnea Index focal score)が 10 以下の COPD 患者を試験に適格とした。スクリーニング時に参加および除外基準を満たした患者は 2 週間のオープンラベル run-in 期間へと入り、その期間は 1 回 2 吸入でベクロメタゾンプロピオン酸塩(100 μ g)およびホルモテロールフマル酸塩(6 μ g)を 1 日 2 回投与された。患者はその後、自動応答システムにより、BDP(100 μ g)と FF(6 μ g)を継続群、あるいは 1 回 2 吸入で BDP(100 μ g)と FF(6 μ g)および GB(12.5 μ g)を投与するステップアップ群のいずれかへと無作為に振り分けられ(1 : 1)、52 週間にわたって加圧式定量吸入器を用いて 1 日 2 回投与された。3 つの共通主要エンドポイントは、投与前 FEV₁、投与 2 時間後の FEV₁、および移行性呼吸困難指数(Transition Dyspnea Index : TDI)フォーカルスコアとして、26 週時点の包括解析(ITT)集団(無作為に割り振られて、少なくとも 1 回は治験薬を投与され、ベースライン以降に少なくとも 1 回は有効性評価を受けたすべての患者)において 3 項目とも測定した。安全性アウトカムは、安全性集団(無作為に割り振られて、治験薬を少なくとも 1 回は投与された全患者)において評価した。副次エンドポイントは、52 週間にわたる中等度から重度の COPD 増悪率とした。この研究は ClinicalTrials.gov、ナンバー NCT01917331 に登録されている。

【結果】 2014 年 3 月 21 日から 2016 年 1 月 14 日の間に、患者 1368 名が BDP/FF/GB(n=687)ま

たはBDP/FF(n=681)のいずれかを投与された。26週目の時点で、BDP/FF群と比較してBDP/FF/GB群では投与前FEV₁が0.081L(95%CI 0.052-0.109; p<0.001)と投与2時間後FEV₁が0.117L(0.086-0.147; p<0.001)改善していた。26週目のTDIフォーカルスコアの平均値はBDP/FF/GB群で1.71、BDP/FF群で1.50となり、その差は0.21(95%CI -0.08 to 0.51; p=0.160)だった。調整後の中等度から重度の症状増悪の年間頻度はBDP/FF/GB群で0.41、BDP/FF群で0.53(率比0.77 [95%CI 0.65-0.92]; p=0.005)となり、これはBDP/FF群と比較してBDP/FF/GB群では症状増悪が23%減少することに相当していた。有害事象はBDP/FF/GB群の患者368名(54%)およびBDP/FF群の379名(56%)で報告された。治療に関連した重篤な有害事象1例(心房細動)がBDP/FF/GB群で報告された。

【考察】 我々は、COPD患者における吸入ステロイド/長時間型β₂作動薬の併用治療から単一の吸入器を用いる三剤併用療法へのステップアップが臨床的に有益とする根拠を提供している。

(388; 963-73 : Dave Singh et al : SEPTEMBER 3,2016)

※上記本文中に登場するBDP/FFおよびBDP/FF/GBの国内で入手できる合剤はないが、各成分の代表的な製剤としてBDPが「キューバル」の商品名で大日本住友から、FFは「オーキシス」がアストラ・明治から、GBは「シーブリ」がノバルティスから発売されている。

◆RPE65変異による幼小児期発症の失明患者における

AAV2 遺伝子治療の対側眼投与の安全性と効果の永続性◆

【背景】 RPE65変異により起こる遺伝性網膜ジストロフィー(inherited retinal dystrophy)患者におけるRPE65遺伝子を含む組換え型アデノ随伴ウイルス(adeno-associated virus : AAV)ベクター(AAV2-hRPE65v2)の片側眼網膜下注射に関する第1相用量漸増試験では、安全性と有効性が示されている。この知見により我々は、この疾患が両側性であるという特質および治療の使用目的と同時に、第1相試験に登録された患者において対側眼へのAAV2-hRPE65v2投与の安全性を究明することを思い立った。

【方法】 この追加第1相試験では、RPE65変異が原因の遺伝性網膜ジストロフィー小児や成人11名(2回目の投与時年齢11-46歳)において、初回の網膜下注射後1.71-4.58年経った時点で、前回注射していない対側眼へと全量300μLのAAV2-hRPE65v2(1.5×10¹¹ベクターゲノム)を網膜下注射で1回投与した。我々は、ベースライン時から3年間の追跡調査期間まで安全性、免疫応答、網膜と視覚機能、機能的視力、および視覚野の活性化を評価し、観察は現在も継続している。この研究はClinicalTrials.gov、ナンバーNCT01208389に登録されている。

【結果】 AAVに関連する有害事象は報告されず、投与手順に関連した有害事象はほとんどが軽度であった(患者3名で凹窩形成、2名で白内障)。患者1名は細菌性眼内炎を発症し、解析から除外された。ほとんどの患者で有効性アウトカムの改善がみられ、有意な免疫原性は認められなかった。ベースライン時と比較して、参加者10名の統合分析で注射眼の可動性(mobility)と全域光感度(full-field light sensitivity)の平均における改善が第30日までにみられ、3年時点においても持続していた(可動性 p=0.0003、全域白色光感度 p<0.0001)が、過去に注射した眼においては、同じ期間中に有意な変化が認められなかった(可動性 p=0.7398、全域白色光感度 p=0.6709)。ベースライン時から3年時までの視力の変化は、2回目の注射眼あるいは以前の注射眼における統合分析で有意差がみられなかった(ベースライン時と比較してすべての時点で p>0.49)。

【考察】 我々の知る限りでは、AAV2-hRPE65v2は対側眼への投与が成功した初めての遺伝子治

療である。今回の結果は、いくつかのアウトカム評価項目の使用を強調するとともに、この疾患において遺伝子増強療法による最大限のベネフィットに貢献する変数因子を説明するのに役立つ。

(388 ; 661-72 : Jean Bennett et al : AUGUST 13,2016)

◆◆米国の 6 大都市圏内の大気汚染と

冠動脈石灰化との関連：長期的コホート研究◆◆

(the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and Air Pollution)

【背景】 直径 2.5 μm 以下の微小粒子状物質(fine particulate matter less than 2.5 μm : PM_{2.5})への長期的曝露や交通による大気汚染濃度は心血管系リスクと関連している。この疾患の経過と原因となるこれらの関連は不明確なままである。我々は、長期的な環境大気汚染への曝露と冠動脈石灰化の進行および総頸動脈内膜中膜複合体厚(common carotid artery intima-media thickness)との関連を評価しようと試みた。

【方法】 この 10 年間の前向きコホート研究で我々は、アメリカの 6 大都市圏でアテローム性動脈硬化と大気汚染の多民族研究(the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and Air Pollution : MESA Air)に参加した 45 歳から 84 歳の参加者 6795 名で、CT により冠動脈の石灰化を繰り返し測定した。繰り返しのスキャンは、2002 年から 2005 年の間はほぼ全ての参加者において、2005 年から 2007 年は参加者の小集団において、そして 2010 年から 2012 年は全参加者の半分において行われた。総頸動脈内膜中膜複合体厚は、ベースライン時は全参加者を、2010-2012 年は 3459 名の参加者を超音波検査により測定した。人口集団特有の計測値、政府機関のモニタリングデータ、そして地域的な予測因子を組み入れた居住地特異的な時空間(spatio-temporal)汚染濃度モデルにより、1999 年から 2012 年間の PM_{2.5} と窒素酸化物(NO_x)の濃度を推定した。我々の主要目的は、冠動脈石灰化および平均頸動脈内膜中膜複合体厚の両方の進行と環境大気汚染濃度(PM_{2.5}、NO_x、黒色炭素)への長期的曝露との関連を、年齢、性別、民族性、社会経済的特徴、心血管系リスク因子、施設、CT スキャン技術を調整した検査間および 6 大都市圏内について調査することであった。

【結果】 この人口集団において、リスク因子と大気汚染物質曝露について調整する前では、冠動脈石灰化が平均で 24 Agatston units/年(SD 58)増加し、内膜中膜複合体厚は 12 μm /年(10)増加していた。参加地域の汚染物質濃度は 2000 年から 2010 年にかけての平均で、9.2-22.6 μg PM_{2.5}/m³と 7.2-139.2 parts per billion(ppb) NO_xの幅が見られた。5 μg PM_{2.5}/m³増加する毎に冠動脈石灰化が 4.1 Agatston units/年(95%CI 1.4-6.8)進行し、40 ppb NO_x 増加する毎に冠動脈石灰化が 4.8 Agatston units/年(0.9-8.7)進行した。汚染物質への曝露は内膜中膜複合体厚の変化と関連がみられなかった。内膜中膜複合体厚における 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 高い値の PM_{2.5}に長期曝露する影響は、-0.9 μm /年(95%CI -3.0 to 1.3)と推量された。40 ppb 高い NO_xの影響は 0.2 μm /年(-1.9 to 2.4)と推量された。

【考察】 大都市圏内の PM_{2.5} や交通に関連した大気汚染濃度の上昇は、世界中で一般的に起こっている範囲内で、冠動脈石灰化の進行と関連しており、アテローム性動脈硬化の増加と一致している。この試験は、心血管疾患の予防において汚染物質低減の世界的な取り組み事例を支持している。

(388 ; 696-704 : Joel D.Kaufman et al : AUGUST 13,2016)

医薬ニュース No. 313 2016.11 ※先生方のご意見・ご要望をお待ちしています。	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
--	-------------------------------------

連絡先： 平野屋薬局 Tel (0898) 32-0255
<URL> <http://www.hirano-pharmacy.co.jp>

山本加奈 (薬学実習生)土岐利斉 檜垣恵二
編集責任者：佐伯久登 発行責任者：平野啓三