

2017年3月(No70)の記事要旨と参考文献、訂正

参考文献はアクセスが容易になるように、できる限りネットへのリンクをつけたものにして
います(特にPubMed アブストラクトへリンクできるように)

P26

今号の
ハイライト

2017年の年間テーマである予防接種の特集第二弾である。前回は、予防接種全般に関して基本的なことを述べた。今回から、個別の予防接種を検討していく。

総説 予防接種の個別検討では、まず肺炎球菌ワクチンを取り上げた。テレビや新聞、雑誌などさまざまなメディアを使って高い効果を謳っているのに、肺炎死亡の原因として肺炎球菌が占める割合は少なく、益も少なく、害は多いという結論である。じっくりお読みいただきたい。

New Products 2つの薬剤を取り上げている。一つ目は、その高価格で社会問題にもなっているニボルマブ(商品名オプジーボ)と同効薬剤のペムプロリズマブ。効果の指標PD-L1が50%以上発現する例の初回治療で好成績を示したが、適応は厳密にすべきである。

二つ目は、経口抗凝固剤(トロンピン直接阻害剤)の拮抗剤を取り上げた。心房細動の患者に使うワルファリンに替わって、ダビガトランなどの直接型経口抗凝固剤が頻用されるようになって久しいが、拮抗剤のないことが問題であった。そこへ登場したのが、イダルシズマブである。ところが、承認に使用された試験が非対照試験であったことに驚かされる。結論:そもそも出血予防方法があるのに用いないことが間違っている。ワルファリンが第一選択である。

害反応 日常、比較的簡単に短絡的に用いられている吐き気止めを取り上げている。ドンペリドンの突然死は比較的知られていると思うが、古い薬剤であるメトクロプラミドによってもQT延長による突然死が起こることを明らかにしている。重大な報告である。

話題 認知症に対するコウノメソッドに関する読者と編集委員との往復書簡を載せている。このように、本誌記事に対しての疑問や意見を忌憚なく寄せてくれる読者が本誌の財産である。認知症の医療は難しいことを再認識させられる議論である。

みんなのやさしい生命倫理 前回に続いて不妊治療を取り上げている。「自己」という言葉をご存知でした? 謎解きは本文をよく読んでください。

医薬品危険性情報あれこれ 薬剤による女性化乳房、非定型抗精神病剤による睡眠時無呼吸、ピオグリタゾンによる膀胱がんに関する情報を記載している。思わぬ害反応の話題は尽きない。

最適使用とは何か——医学的根拠をもっと厳密に

Free http://www.npojip.org/chk_tip/70-Editorial.pdf

総説 p28-31

総説 年間テーマ：予防接種

本年は、年間テーマとして予防接種を取り上げている。69号（2017年1月発行）では、予防接種全体をながめた。今回より、個別の予防接種について具体的に検討していく。最初に、成人向けの肺炎球菌ワクチンを取り上げる。本誌の提携誌であるフランスのプレスクリル誌の肺炎球菌ワクチンに関する記事 [1] を参考にしつつ、日本の実情に即して検討する。（薬のチェック TIP 編集室）

肺炎球菌結合型ワクチン

65歳以上への接種はしてはならない

薬のチェック TIP 編集委員会

要旨

日本では、2014年6月、13価肺炎球菌結合型ワクチン「プレベナー13」の65歳以上への適応が追加承認された。その後、2015年3月に65歳以上の約84,500人を対象にした、13価肺炎球菌結合型ワクチン（プレベナー13）のランダム化二重遮蔽比較試験が公表された。対照群には、アルミニウムアジュバント液が用いられた。ワクチン接種から平均4年間で、ワクチン型の肺炎球菌性肺炎は有意に減少したが、利益はわずかであり、約1000人に1人を予防するにすぎなかった。市中肺炎全体の罹患率の減少は認められず、肺炎球菌性肺炎による死亡、ワクチン型肺炎球菌性肺炎による死亡も、総死亡率全体も減少しなかった。またワクチン型の菌は弱毒性であることが推察された。

有害事象は対照のアジュバント液に比較して、発熱、倦怠感、局所腫脹がワクチン群で有意に多く、9人に1人に腕の動きの障害がワクチンによって生じた。接種後半年以内には、慢性疾患が対照群よりも多い傾向があったが、対照には生理食塩液が使用されていないので、適切な評価は不可能で、さらに長期にみると害が大きい可能性がある。

65歳以上への接種の利点はなく、安全性未確認のため、接種してはならない。

参考文献

- 1) Prescrire team. Pneumococcal conjugate vaccine: do not routinely vaccinate adults aged 65 years and older. Prescrire International. 2016; 25(172): 157-58.
- 2) 浜六郎、本沢龍生、Hib ワクチン・肺炎球菌ワクチンと死亡について、TIP 2011;26(4):54-61
- 3) 浜六郎、ヒブ・肺炎球菌ワクチンの接種再開は時期尚早、薬のチェックは命のチェック 2011; 11(43):58-68.
- 4) Jain S et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults. N Engl J Med 2015;373(5):415-427. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26650159>
- 5) Bonten MJM et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. N Engl J Med 2015 ;372(12): <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25785969> 1114-1125. Protocol と Supplementary material あり

- 6) プレベナー13 審査報告書、同申請資料概要
- 7) 浜六郎、谷田憲俊、HPV ワクチン接種後の自己免疫疾患罹患のリスク分析、TIP 2013;28(5):89-99
<http://www.npojip.org/sokuho/no163-4.pdf>
- 8) Hama R. Do clinical trials and epidemiologic studies support the safety of the human papillomavirus (HPV) vaccine? -A critical review, in Shaw et al edd. "Controversies in Vaccine Safety", Elsevier (in press)

P31

小児への肺炎球菌ワクチン、Hib (ヒブ) ワクチンは?

次号で取り上げます、評価に必要なデータを紹介。

p.32-34

New Products

抗PD-1 抗体：ペムブロリズマブ (商品名キイトルーダ) 非小細胞肺癌に適応を限定して効果あり

薬のチェック TIP 編集委員会

要旨

ニボルマブの同効薬剤ペムブロリズマブは、PD-L1 が 50%以上発現する非小細胞肺癌に初回治療として用い、無増悪生存 (PFS) と全生存を延長した。PD-L1 の発現率 50%未満では、正常免疫細胞の PD-L1 を阻害し、免疫が抑制され、がんの進行、感染症増加、自己免疫疾患の誘発の害がある。

ペムブロリズマブは既治療、未治療とも PD-L1 の 50%以上発現例に限定すべきであり、既治療例の PD-L1 の 50%未満の例については、さらに詳細な検討を要する。ニボルマブは、PD-L1 の 50%以上発現例での有効性が示されていないので、初回治療には用いるべきでない。

参考文献

- 1) 薬のチェック TIP 編集室、新規抗がん剤ニボルマブ(商品名オプジーボ)- 延命と寿命短縮が相半ば:厳しい使用制限を、薬のチェック TIP 016; 16(66):79-83.
- 2) ESMO 2016 Press Release: Greater patient selection may be needed for first Line Nivolumab to improve progression free survival in advanced lung cancer
<http://www.esmo.org/Conferences/ESMO-2016-Congress/Press-Media/Greater-Patient-Selection-May-be-Needed-for-First-Line-Nivolumab-to-Improve-Progression-free-Survival-in-Advanced-Lung-Cancer>
- 3) Bristol-Myers Squibb Presents Results From CheckMate-026, a Phase 3 Study of Opdivo (nivolumab) Monotherapy Versus Chemotherapy as First-Line Therapy in a Broad PD-L1 Positive Population With Advanced Lung Cancer: https://www.ono.co.jp/eng/news/pdf/sm_cn161011_3.pdf
- 4) Reck M et al (KEYNOTE-024 Investigators). Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2016;375(19):1823-33.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27718847>
- 5) Garon EB et al (KEYNOTE-001 Investigators) Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2015;372(21):2018-28. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25891174>
- 6) Herbst RS et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet. 2016;387(10027):1540-50. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26712084>

イダルシズマブ (商品名プリズバインド)

このダビガトラン拮抗剤では安全に使用できない

薬のチェック TIP 編集委員会

要旨

- トロンビン阻害剤のダビガトランは、拮抗剤（中和剤）のないまま、出血防止のための検査を義務付けることなく、日本では 2011 年に承認された（コラム参照）。
- 2016 年末に、日本でダビガトランの拮抗剤としてイダルシズマブ（商品名プリズバインド）が承認された。しかし、その効力検証の試験は、ダビガトラン使用中の出血例（出血群）と緊急手術を要した例（手術群）を対象に行われた非対照試験であり、エンドポイントは、希釈トロンビン時間（dTT）など凝固能の正常化であった。凝固能の正常化はほぼ確実であったが、イダルシズマブ使用から止血までの時間の中央値は 10 時間、死亡率は出血群 21%、緊急手術群で 26%であった。ダビガトランの自然消失の速度が考慮されておらず、また、血栓症発症など害反応とのバランスの評価が不可能であり、信頼性に乏しい試験である。
- 脳出血などでは出血後にイダルシズマブを用いても、脳の障害を治癒させることはできない。患者にとって、出血予防こそが重要である。出血防止のための検査が義務化されないままでは、安全な使用はできない。凝固能モニタリングが可能で拮抗剤のあるワルファリンがなお、標準的な経口抗凝固剤である。

参考文献

- 1) 薬のチェック TIP 編集室、ダビガトラン：危険、薬のチェック TIP：2015：15（59）：51-54.
- 2) Prescrire team. Idarcizumab-Don't rely too heavily on this dabigatran antidote. Prescrire Int 25(176): 260-263.
- 3) イダルシズマブ審査報告書
- 4) イダルシズマブ申請資料概要

P38

れんさい

医師国家試験に 挑戦しよう！

木元康介

今回も、2016 年に行われた第 110 回医師国家試験問題から紹介します。
(解答と解説は 41 頁)

P39-42

害反応

吐き気止めのドンペリドンとメトクロプラミド 致死性不整脈と心臓突然死の害

薬のチェック TIP 編集委員会

要旨

- ドンペリドンの添付文書には突然死の記載があるが、メトクロプラミドの添付文書には記載がない。
- 最近、台湾と英国の大規模な疫学調査において、ドンペリドンは常用量で致死性不整脈や突然死を起こし、かつ用量依存性があり、CYP3A4 阻害剤で増強され、メトクロプラミドも基本的にドンペリドンと同様、致死性不整脈と突然死の害が報告された。作用機序は神経遮断剤に共通する QT 延長による。
- 両剤とも、嘔気や嘔吐に対する効力に比し害が大きい。日常診療では用いるべきでない。

参考文献

1. Claassen S, Zünkler BJ. [Comparison of the effects of metoclopramide and domperidone on HERG channels](#). Pharmacology. 2005;74(1):31-6.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15640612>
2. Prescrire team. Metoclopramide, domperidone: sudden cardiac death, ventricular arrhythmia. Prescrire International 2016; 25(175): 238-40
3. 大津史子、浜六郎、患者の訴え・症状空判る薬の副作用、第2版、じほう、2013
4. 浜六郎、ドンペリドン注射液中止の理由は心毒性、TIP:1986:1(1):4-5.
5. Chen HL et al. Domperidone, cytochrome P450 3A4 isoenzyme inhibitors and ventricular arrhythmia: a nationwide case-crossover study Pharmacoepidemiol Drug Saf 2015; 24(8): 841-848. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26098410>
6. Arana A et al. Risk of out-of-hospital sudden cardiac death in users of domperidone, proton pump inhibitors, or metoclopramide: a population-based nested case-control study Drug Saf 2015; 38(12): 1187-99 + supplementary material.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26350642>

p40

台湾研究と英国研究の基本的手法：症例 - クロスオーバー法 (case-crossover study)

ドンペリドンとメトクロプラミドと突然死との関連について調べた台湾の研究と英国の研究方法は、変形的な症例-対照研究である、この手法について解説した。

P41

医師国家試験に挑戦しよう (38頁)の正解と解説

P42-43

話題

本誌 68 号の「総説：認知症の非薬物療法」では、日本神経学会ガイドラインを批判的に吟味し、運動療法が治療にも予防にも有効であることを解説しました。その記事で触れた、最近普及しつつあるコウノメソッドに関連して、投稿がありました。記事を担当した浜編集委員を中心に、他の編集委員や編集アドバイザーの意見も交えて種々議論した内容は、他の読者の方々にも有益な情報だと考え、ここに紹介します (編集部)。

P44-45

みんなのやさしい



生老病死 (40)

谷田憲俊

前回は、卵子の扱いに関連してミトコンドリア置換療法を紹介しました。今回は卵子の取り扱いに関する人々の考えの変遷から生殖補助医療全般に入っていきます。

P46

連載：医薬品危険性情報 あれこれ

日本の国立医薬品食品衛生研究所が発行している「医薬品安全性情報（海外規制機関）」から薬剤の害反応を紹介し、本誌編集委員がコメントする。

【NZ MEDSAFE】 薬剤性の女性化乳房

【カナダ Health Canada】 非定型抗精神病剤:睡眠時無呼吸のリスク

【米 FDA】 2型糖尿病治療剤ピオグリタゾン:膀胱がんのリスク上昇に関連する可能性あり

P47-48

FORUM

Q：アリセプトは認知症に有効ではないのか？

A：総合的にみて、

P48

次号予告
編集後記

訂正

68号のリラゲルチドの記事に、「経口血糖降下剤」とありましたが、すべて、注射剤血糖降下剤の誤りでした。お詫びし、次のように訂正いたします。

表紙（見出し）

経口血糖降下剤リラゲルチド 心不全を悪化させる
→血糖降下剤（注射剤）リラゲルチド 心不全を悪化させる

表紙（目次） New Products

経口血糖降下剤リラゲルチド（商品名ピクトーザ）
→血糖降下剤（注射剤）リラゲルチド（商品名ピクトーザ）

p127（タイトル）

経口血糖降下剤リラゲルチド（商品名ピクトーザ）
→血糖降下剤（注射剤）リラゲルチド（商品名ピクトーザ）

No70(本号)の記述に誤りがありました。お詫びし、次のように訂正いたします。
なお、Web版は訂正済みです。

P26 今号のハイライト 10行目

ダビガトランなどのトロンビン直接阻害剤→ダビガトランなどの直接型経口抗凝固剤

p28 左列本文8行目 1992年承認され→1992年に薬価収載され

p29 表1 商品名の欄 ニューモバックス→ニューモバックスNP
同 販売開始 1992年→ ニューモバックス :1988年
ニューモバックスNP :2006年