

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2017. 12 No.326

◆経口ビスホスホネート治療から切替中の骨粗鬆症の

閉経後女性におけるロモソズマブ vs テリパラチド◆

【背景】 従来のビスホスホネート治療は、テリパラチド(teriparatide)の骨形成効果を減衰させる。我々は、ビスホスホネート治療から切替え中の閉経後骨粗鬆症の女性において、スクレロstinモノクローナル抗体(a sclerostin monoclonal antibody)であるロモソズマブ(romosozumab : AMD 785) vs テリパラチドを 12 ヶ月投与した場合の骨塩密度(bone mineral density : BMD)における効果を比較した。

【方法】 北アメリカ、ラテンアメリカ、ヨーロッパの 46 施設で無作為化第 3 相非盲検実薬対照試験が行われた。スクリーニング以前に少なくとも 3 年の経口ビスホスホネート製剤の服用歴があって直近 1 年はアレンドロン酸(alendronate)を服用しており、股関節・大腿骨頸部・腰椎の二次元骨塩密度 T スコア(an areal BMD T score)が -2.5 以下、および骨折歴のある閉経後の骨粗鬆症女性(年齢 55~90 歳)を試験に登録した。患者は音声自動応答システムにより無作為に振り分けられ(1:1)、ロモソズマブ(月 1 回 210mg を皮下注)またはテリパラチド(1 日 1 回 20 µg を皮下注)のいずれかを投与された。主要エンドポイントは股関節の二重エネルギー X 線吸収測定法による二次元骨塩密度におけるベースラインから 12 ヶ月までの変化率(6 ヶ月と 12 ヶ月の平均)として、反復測定には線形混合効果モデル(a linear mixed effects model)を用いて 6 ヶ月と 12 ヶ月における平均治療効果を表した。ベースライン測定とその後少なくとも 1 回の測定を行っている無作為化患者をすべて有効性解析の対象とした。この試験は ClinicalTrials.gov、ナンバー NCT01796301 に登録されている。

【結果】 2013 年 1 月 31 日から 2014 年 4 月 29 日までの間に、患者 436 名がロモソズマブ(n=218)またはテリパラチド(n=218)へと無作為に振り分けられた。ロモソズマブ群患者 206 名、テリパラチド群 209 名が主要有効性解析の対象とされた。12 ヶ月間の股関節の二次元骨塩密度におけるベースラインからの平均変化率はロモソズマブ群で 2.6%(95%信頼区間 2.2 to 3.0)、テリパラチド群では -0.6%(-1.0 to -0.2)であり、両群の差異は 3.2%(95%CI 2.7 to 3.8 ; p<0.0001)であった。両治療群間における有害事象の頻度は概して同様であった。最も多く報告された有害事象は鼻咽頭炎(ロモソズマブ群 218 名中 28 名[13%] vs テリパラチド群 214 名中 22 名[10%])、高カルシウム血症(2 名[<1%] vs 22 名[10%])、および関節炎(22 名[10%] vs 13 名[6%])であった。重篤な有害事象はロモソズマブ群患者の 17 名(8%)、テリパラチド群の 23 名(11%)で報告されたが、治療に関連したものと判断された例はなかった。ロモソズマブ群患者の 6 名(3%)に対してテリパラチド群では 12 名(6%)で、試験薬の中止に繋がる有害事象がみられた。

【考察】 治療中に骨折を起こすようなビスホスホネート治療患者において、骨形成薬への切り替えは一般的な治療法である。これらの患者において、テリパラチドではみられない股関節の骨塩密度の

改善をロモゾマブはもたらした。これらの結果は、骨折リスクの高い患者に対する臨床決定に情報を与えるかもしれない。

(390 ; 1585-94 : Bente L.Langdahl et al : SEPTEMBER 30,2017)

※テリパラチドの連日皮下注タイプは「フォルテオ」の商品名でイーライリリーから、週 1 回皮下注タイプの「テリボン」が旭化成ファーマからそれぞれ発売されている。

◆早期乳がん患者に対する乳房温存手術後の

乳房部分放射線治療 (UK IMPORT LOW trial) ◆

[5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial]

【背景】 乳房温存手術に続く放射線治療後の局所がんの再発リスクは多くの国で急激に減少してきており、患者の年齢や臨床病理的な因子による影響を受ける。我々は、局所再発リスクが平均より低い女性の原発腫瘍の近傍に限定した乳房部分放射線治療は、全乳房放射線治療と比較して効果と副作用のバランスを改善すると仮定した。

【方法】 IMPORT LOW は多施設無作為化対照第 3 相非劣性試験で、イギリスにある 30 の放射線治療施設で実施した。腫瘍サイズが 3 cm 以下(pT1-2)、0-3 の腋窩リンパ節陽性(pN0-1)、2 mm 以上の非がん組織の最小微視的マージン(minimum microscopic margins)で、グレード 1-3 の孤立性浸潤性導管腺がんに対する乳房温存手術を受けた 50 歳以上の女性を募集した。患者は、1 日 15 治療分割(15 daily treatment fractions)で、40Gy 全乳房照射(対照群)、36Gy 全乳房照射と 40Gy 乳房部分照射(減量照射群)、40Gy 乳房部分照射のみ(乳房部分照射群)のいずれかへと無作為に割り当てられた(1 : 1 : 1)。コンピューター処理のランダム置換ブロック法(ブロックサイズ 6 と 9 の混合)を患者の治療振り分けに用いて、放射線治療施設により患者を階層化した。患者と臨床医は治療割り当てをマスクされなかった。Field-in-field 法の強度変調放射線治療(intensity-modulated radiotherapy)が、単純に通過長を短縮した標準接線放射線(standard tangential beams)を用いて乳房部分照射群に施行された。主要評価項目は身体同側の局所再発(検出力 80%で各実験群において 5 年時点で 2.5%の増加[非劣性マージン]を除外；非劣性は局所再発ハザード比[HR]における両側 95%信頼区間の上限が 2.03 未満)として、包括解析により分析された。安全性解析は、データが入り可能な全ての患者で行われた(すなわち、修正包括解析母集団[a modified ITT population])。この研究は the ISRCTN registry、ナンバー-ISRCTN12852634 に登録されている。

【結果】 2007 年 5 月 3 日から 2010 年 10 月 5 日の間に、2018 名の女性が集められた。女性 2 名が分析へのデータ使用に同意しなかった。患者 674 名が全乳房照射群(対照群)、673 名が減量照射群、669 名が乳房部分照射群として分析された。追跡期間の中央値は 72.2 ヶ月(IQR 61.7-83.2)で、局所再発累積発現率の 5 年推定値は、対照群患者で 1.1%(95%CI 0.5-2.3)、減量照射群で 0.2%(0.02-1.2)、乳房部分照射群で 0.5%(0.2-1.4)であった。局所再発における 5 年間の絶対差の推定値は、対照群と比較して減量照射群では -0.73%(-0.99 to 0.22)、乳房部分照射群では -0.38%(-0.84 to 0.90)であった。非劣性は減量照射群と乳房部分照射群のどちらも断言でき、重要な意味を持つハザード比が 2.03 を上回ることに對する試験により確認された(全乳房放射線治療群と比較して、減量照射群では p=0.003、乳房部分照射群では p=0.016)。写真、患者および臨床評価において、減量または乳房部分照射後に同様の有害事象が記録され、全乳房放射線治療群と比較して患者 2 名で統計学的に有意な有害事象の減少(乳房の外観変化[乳房部分照射群で p=0.007]、乳房の硬化[減量照射群で p=0.002、乳房部分照射群で p<0.0001])が達成された。

【考察】我々は、早期乳がん患者のコホートにおける局所再発に関して、標準的な全乳房放射線治療と比較して乳房部分照射および減量照射治療の非劣性を示し、また同等あるいはより少ない後々の正常組織における有害事象がみられた。このシンプルな放射線治療技術は、世界中の放射線治療施設で実装可能である。

(390 ; 1048-60 : Charlotte E.Coles et al : SEPTEMBER 9,2017)

◆健常成人での mRNA 狂犬病ワクチンの安全性と免疫原性◆

[an open-label, non-randomised, prospective, first-in-human phase 1 clinical trial]

【背景】 抗原をコードする mRNA に基づくワクチンは、前臨床モデルにおいて安全性と免疫原性を示している。我々は、予防のための狂犬病ウイルス糖タンパク質コード化 mRNA ワクチン (CV7201) の健常成人におけるヒトに対して初めての概念実証臨床試験結果の報告を目的とした。

【方法】 我々はドイツのミュンヘンにある 1 施設で非盲検非対照前向き第 I 相臨床試験を行った。狂犬病ワクチン接種歴のない健康な男性および女性ボランティア (18~40 歳) が連続的に登録された。彼らは針付きシリンジまたは 3 種の針なしデバイスのうち 1 つを用いて、皮内もしくは筋肉内へと CV7201 を 3 回投与された。増量投与は後続のコホートで実施され、また 1 つのコホートでは 1 年後に追加接種を投与された。第一エンドポイントは安全性および忍容性とした。二次エンドポイントは、WHO が明記した 0.5 IU/mL の防御抗体力価と同等もしくはそれ以上の狂犬病ウイルス中和力価を引き出す CV7201 の最小用量を見極めることとした。試験は長期安全性と免疫原性の追跡調査が今も続けられている。この試験は ClinicalTrials.gov、ナンバー NCT02241135 に登録されている。

【結果】 2013 年 10 月 21 日から 2016 年 1 月 11 日の間に、我々は 101 名の参加者を登録して接種を行い、針付きシリンジ (皮内注射 18 名と筋肉注射 24 名) あるいは針なしデバイス (皮内注射 46 名と筋肉注射 13 名) を用いて mRNA (80–640 μ g) を 306 回投与した。ワクチン接種後 7 日以内に、64 名の皮内ワクチン接種者のうち 60 名 (94%) と 37 名の筋肉内ワクチン接種者のうち 36 名 (97%) で免疫応答型の注射部位反応が報告され、64 名の皮内ワクチン接種者のうち 50 名 (78%) と 37 名の筋肉内ワクチン接種者の 29 名 (78%) で免疫応答型の全身性有害事象が報告され、グレード 3 の有害事象 10 例も含まれていた。1 例の予期しない、おそらく関連のある、重篤な有害反応が 640 μ g の筋肉内投与 7 日後に起こり、後遺症なしで消失した。針なし皮内もしくは筋肉内投与デバイスによる mRNA ワクチン接種は、CV7201 を 80 μ g または 160 μ g 皮内投与された参加者 45 名のうち 32 名 (71%) および CV7201 を 200 μ g もしくは 400 μ g 筋肉内投与された参加者 13 名のうち 6 名 (46%) で、投与量やスケジュールにまたがって 0.5 IU/mL かそれ以上のウイルス中和抗体力価を誘導していた。1 年後、CV7201 を 80 μ g 針なし皮内投与で追加接種された参加者 14 名のうち 8 名 (57%) が 0.5 IU/mL かそれ以上の抗体力価に達していた。それとは反対に、皮内や筋肉内への針付きシリンジ接種は無効で、(320 μ g 皮内投与された) 参加者 1 名のみ検出可能な免疫反応を示していた。

【考察】 このヒトにおける初めての証明は、予防的 mRNA 候補ワクチンが針なしデバイスにより投与された場合にウイルス抗原に対する強化された機能的抗体を誘導できることを示しており、針付きシリンジによって投与された場合にはそうでない結果となった。このワクチンは妥当な忍容性プロファイルであり、概して安全とされた。

(390 ; 1511-20 : Martin Alberer et al : SEPTEMBER 23,2017)

◆1990-2015 における日本人の健康と疾病負担の地域格差◆

[a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2015]

【背景】 日本は超高齢化時代に突入して健康転換が進み、保健医療制度の持続可能性における圧力がますますかかっている。この健康転換のレベルとペースは日本国内の地域によって様々であると考えられ、疾病負担の地域格差が広がることへの懸念が大きくなっている。世界の疾病負担研究(the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study)2015[GBD 2015]は、包括的で比較可能な枠組みを示した。我々は疾病やけがの負担を定量化し、日本の地方や都道府県レベルで関与しているリスク因子を考える目的で GBD 2015 のデータを使用した。

【方法】 1990 年から 2015 年までの全国および 47 都道府県の疾病やけがの負担を測定するために、死亡、疾病、けがの発生と有病率に関する 315 の要因および 79 のリスク因子について GBD 2015 のデータを使用した。全国および 47 都道府県の死亡率、死因、損失生存年数(years of life lost : YLLs)、障害生存年数(years lived with disability : YLDs)、障害調整生存年数(disability-adjusted life-years : DALYs)、平均余命、健康寿命(healthy life expectancy : HALE)を評価するために GBD 2015 からデータ抽出した。負担および既知のリスク因子に起因する負担の推定値を作成するために、都道府県別に抽出したデータを分割して GBD 法を応用した。地域健康格差の根本的な決定要因に対処するため、一般的な保健医療制度の入力データ(たとえば医療費、労働人口)と 2015 年における GBD 出力データとの都道府県レベルでの関係を調査した。

【結果】 1990年から2015年にかけて日本の出生時平均余命は79.0歳(95%不確定区間[uncertainty interval : UI] 79.0 to 79.0)から83.2歳(83.1 to 83.2)へと4.2歳上昇した。しかしながら同じ期間で平均余命と健康寿命の最も短い県と最も長い県の格差はそれぞれ、平均余命が2.5歳から3.1歳に、健康寿命は2.3歳から2.7歳に拡大した。全体的な年齢標準化死亡率は同期間で29.0%(28.7 to 29.3)減少したが、この間の死亡率低下の割合は都道府県間で大きく異なり、-32.4%(-34.8 to -30.0)から-22.0%(-20.4 to -20.1)であった。同期間中の年齢標準化 DALYs 全体で19.8%(17.9 to 22.0)減少していた。年齢標準化 YLDs の減少は3.5%(2.6 to 4.3)とかなり少なかった。多くの主要要因における死亡率と DALYs 減少のペースは2005年以來その大部分が横這いになっている。既知のリスク因子が DALYs の34.5%(32.4 to 36.9)の主な原因となっており、2015年における2つの主要な行動リスク因子は不健康なダイエットと喫煙であった。一般的な保健医療制度の入力データは、年齢標準化した死亡率や DALY の割合と関連していなかった。

【考察】 日本はほとんどの主要な疾病による死亡率や障害を総体的に減少させることに成功した。しかしながら、その進歩は減速し、都道府県間の健康格差は大きくなっている。都道府県レベルの保健医療制度の入力データと健康アウトカムの関連性が限局的であることを考慮して、地方の保健医療制度パフォーマンスを含む地域格差の潜在的な要因を早急に評価する必要がある。

(390 ; 1521-38 : Shuhei Nomura et al : SEPTEMBER 23,2017)

<p>医薬ニュース No. 326 2017.12 ※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 別宮豪 山本加奈(薬学実習生) 金本章愛 渡部あずさ 編集責任者：佐伯久登 発行責任者：松田泰幸</p>
---	---