

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2018. 2 No.328

◆◆進行性黒色腫に対するペムブロリズマブ

vs イピリムマブ：最終的な全生存の結果◆◆

[a multicenter, randomized, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006)]

【背景】 第3相 KEYNOTE-006 試験の中間解析は、進行性黒色腫患者におけるイピリムマブ(ipilimumab)と比較してペムブロリズマブ(pembrolizumab)の優れた全生存および無進行生存を示した。我々は、最終的なプロトコル指定生存分析を提示する。

【方法】 この多施設非盲検無作為化第3相試験において、16カ国(オーストラリア、オーストリア、ベルギー、カナダ、チリ、コロンビア、フランス、ドイツ、イスラエル、オランダ、ニュージーランド、ノルウェー、スペイン、スウェーデン、英国、および米国)にある87の学術機関、病院、およびがんセンターから患者を募集した。我々は集中型コンピューター処理の割り当てスケジュールを用いて、ペムブロリズマブの2つの投与レジメンの1つ、またはイピリムマブの1つのレジメンのいずれかへと参加者を無作為に割り当てた(1:1:1)。治療割り当ては、階層内でブロック別無作為化を行った。試験に好適とされた患者は18歳以上で、米国東海岸がん臨床試験グループ(an Eastern Cooperative Oncology Group[ECOG])のperformance statusが0または1であり、固形がんの治療効果判定のためのガイドラインバージョン1.1(RECIST v1.1)による測定可能な病変が1つ以上、切除不能なステージIIIまたはIVの黒色腫(眼内黒色腫を除く)を有し、全身治療歴(抗CTLA-4、PD-1、またはPD-L1剤を除く)は1回までとした。二次的な試験適性基準については後述する。全身ステロイド療法を必要とする活動性の脳転移または活動性の自己免疫疾患を有する患者は除外された。主要アウトカムは全生存(無作為化から何らかの原因による死亡までの期間と定義)とした。治療反応は12週時、その後48週までは6週間毎、その後は12週間毎に独立した中央での再評価によりRECIST v1.1で評価された。生存は12週毎に評価され、全患者が少なくとも21ヵ月間追跡調査された後に最終分析が行われた。一次解析は、包括解析集団(無作為に割り当てられたすべての患者)で行われ、安全性解析は治療集団(少なくとも1回は試験薬の投与を受けた無作為に割り当てられたすべての患者)で行われた。この分析のデータ締切日は2015年12月3日であった。この研究はClinicalTrials.gov、ナンバーNCT01866319に登録されている。

【結果】 2013年9月18日から2014年3月3日までの間に、進行性黒色腫患者834名が試験に登録され、ペムブロリズマブ2週間毎点滴静注(n=279)、ペムブロリズマブ3週間毎点滴静注(n=277)、またはイピリムマブ3週間毎点滴静注(イピリムマブ4回投与；n=278)のいずれかへと無作為に割り当てられた。ペムブロリズマブ2週間群患者1名とイピリムマブ群患者22名が同意を取り下げ、治療を受けなかった。全部で患者811名が少なくとも1回は研究治療の投与を受けた。追跡期間の

中央値は 22.9 ヲ月で、383 名の患者が死亡した。全生存の中央値は、ペムプロリズマブ群では両群とも到達せず、イピリムマブ群では 16.0 ヲ月であった(イピリムマブ群に対するペムプロリズマブ 2 週間毎群のハザード比[HR] 0.68、95%CI 0.53–0.87、 $p=0.0009$ 、イピリムマブ群に対するペムプロリズマブ 3 週間毎群では 0.68、0.53–0.86、 $p=0.0008$)。24 ヲ月の全生存率は、2 週間群で 55%、3 週間群で 55%、およびイピリムマブ群では 43%であった。

【考察】 KEYNOTE-006 の中間解析の結果を裏付けて、ペムプロリズマブはイピリムマブと比較して全生存において優れている結果を維持しており、ペムプロリズマブ投薬スケジュールの間に差異はなかった。これらの結論は、進行性黒色腫の標準治療としてペムプロリズマブの使用をさらに支持するものである。

(390 ; 1853-62 : Jacob Schachter et al : OCTOBER 21,2017)

※ペムプロリズマブは「キイトルーダ」の商品名で MSD から、イピリムマブは「ヤーボイ」の商品名で Bristol-小野からそれぞれ発売されている。

◆ 5 大陸の 18 ヲ国における脂質および炭水化物の摂取と

心血管疾患や死亡との関連(PURE) : 前向きコホート研究◆

【背景】 主要栄養素と心血管疾患および死亡との関連性は物議を醸している。入手可能なデータの多くは栄養摂取過剰の可能性が高いヨーロッパや北アメリカの人口集団からのものであり、他の人口集団における妥当性は不明のままである。

【方法】 前向き都市地方疫学研究(the Prospective Urban Rural Epidemiology[PURE] study)は、18 ヲ国の 35–70 歳(2003 年 1 月 1 日から 2013 年 3 月 31 日の間に登録)の者を含む追跡調査期間の中央値が 7.4 年(IQR 5.3–9.3)の大規模疫学コホート研究である。135335 名の食事摂取量を、有効な食物摂取頻度調査票(food frequency questionnaire)を用いて記録した。主要アウトカムは全死亡と重大な心血管イベント(致死的心血管疾患、非致死的心筋梗塞、脳卒中、および心不全)とした。二次アウトカムはすべての心筋梗塞、脳卒中、心血管疾患死亡、および非心血管疾患死亡とした。参加者は、栄養素から得たエネルギー割合に基づいて栄養摂取(炭水化物、脂質、およびタンパク質)の五分位階層へと分類された。我々は、炭水化物、総脂質や脂質の各タイプの摂取と心血管疾患および全死亡との関連を評価した。中央クラスター分析(center clustering)を構成するランダム切片(random intercepts)による多変量コックス異質性モデル(a multivariable Cox frailty model)を用いてハザード比(HRs)を計算した。

【結果】 追跡調査期間中に、我々は 5796 例の死亡と 4784 例の重大な心血管疾患イベントを記録した。炭水化物の高摂取は全死亡のリスク上昇(最高[五分位層 5] vs 最低[五分位層 1]、HR 1.28[95%CI 1.12–1.46]、 $p_{trend}=0.0001$)と関連していたが、心血管疾患または心血管疾患死亡のリスクとの関連はみられなかった。総脂質および各タイプの脂質摂取は、全死亡のリスク低下(五分位層 5 vs 五分位層 1、総脂質 HR 0.77[95%CI 0.67–0.87]、 $p_{trend}<0.0001$; 飽和脂質 HR 0.86[0.76–0.99]、 $p_{trend}=0.0088$) ; 単不飽和脂質 HR 0.81[0.71–0.92]、 $p_{trend}<0.0001$; 多価不飽和脂質 HR 0.80[0.71–0.89]、 $p_{trend}<0.0001$)と関連していた。飽和脂質の高摂取は、脳卒中のリスク低下(五分位層 5 vs 五分位層 1、HR 0.79[95%CI 0.64–0.98]、 $p_{trend}=0.0498$)と関連がみられた。総脂質と飽和および不飽和脂質は、心筋梗塞あるいは心血管疾患死亡のリスクと有意な関連はみられなかった。

【考察】 炭水化物の高摂取が全死亡のリスク上昇と関連していたのに対して、総脂質および各タイプの脂質では全死亡のリスク低下と関連がみられた。総脂質および各タイプの脂質は心血管疾患、心

筋梗塞、あるいは心血管疾患死亡と関連がみられなかったが、一方で飽和脂質は脳卒中において逆の相関がみられた。国際食事ガイドラインは、これらの知見を考慮して再考されるべきである。

(390 ; 2050-62 : Mahshid Dehghan et al : NOVEMBER 4,2017)

◆18 カ国における果物・野菜・豆の摂取、

および心血管疾患と死亡(PURE) : 前向きコホート研究◆

【背景】 果物、野菜、豆の摂取と心血管疾患および死亡との関連は、ヨーロッパ、アメリカ、日本、および中国では広く調査されているが、中東、南アメリカ、アフリカ、あるいは南アジアではデータがわずかであるか全く得られていない。

【方法】 我々は前向きコホート研究(Prospective Urban Rural Epidemiology[PURE])で、7つの地理的領域(北アメリカとヨーロッパ、南アメリカ、中東、南アジア、中国、東南アジア、およびアフリカ)にある低所得・中所得・高所得の18カ国における613地域から心血管疾患のない35-70歳の135335名を調査した。我々は、各国ごとの食物摂取頻度調査票を用いてベースラインの食事について記録した。人口統計学的要因、社会経済的状態(教育、所得、雇用)、ライフスタイル(喫煙、身体的活動、アルコール摂取)、既往歴と薬剤使用、および心血管疾患の家族歴について情報を収集するために標準化された質問票が用いられた。追跡調査の期間は、各施設や国において参加者の募集を開始した日付により様々であった。主要な臨床的アウトカムは、重大な心血管疾患(心血管が原因の死亡と非致死的心筋梗塞、脳卒中、および心不全と定義)、致死のおよび非致死的心筋梗塞、致死のおよび非致死の脳卒中、心血管死亡、非心血管死亡、そして全死亡とした。果物、野菜、豆の摂取と心血管疾患イベントのリスクおよび死亡率の関連を評価するために、変量効果のコックス異質性モデル(Cox frailty models with random effects)を用いた。

【結果】 参加者は2003年1月1日から2013年3月31日の間にこの研究へと集められた。最新解析のために、我々はすべての関連性が否定できないアウトカムイベントを2017年3月31日に至るまでthe PURE studyのデータベースへと含めた。総体的な果物、野菜と豆を複合させた平均摂取量は1日あたり3.91(SD 2.77)杯(serving)だった。中央値7.4年(5.5-9.3)の追跡調査期間中に、重大な心血管疾患イベント4784例、心血管死1649例、そして合計5796例の死亡が記録された。果物、野菜、豆の合計摂取量が多いと、年齢、性別、施設(変量効果)を調整したモデルにおいて、重大な心血管疾患、心筋梗塞、心血管死亡、非心血管死亡、および全死亡と逆の相関がみられた。多変量補正モデル(the multivariable adjusted models)における推定値は、重大な心血管疾患(ハザード比[HR] 0.90、95%CI 0.74-1.10、 $p_{\text{trend}}=0.1301$)、心筋梗塞(0.99、0.74-1.31 ; $p_{\text{trend}}=0.2033$)、脳卒中(0.92、0.67-1.25 ; $p_{\text{trend}}=0.7092$)、心血管死亡(0.73、0.53-1.02 ; $p_{\text{trend}}=0.0568$)、非心血管死亡(0.84、0.68-1.04 ; $p_{\text{trend}}=0.0038$)、および全死亡(0.81、0.68-0.96 ; $p_{\text{trend}}<0.0001$)と実質的に減弱していた。全死亡のハザード比は、準拠集団(reference group)と比べて1日あたり3-4杯群で最低(0.78、95%CI 0.69-0.88)となり、より高摂取量でのHRにおいてさらなる明白な減少はみられなかった。個別の調査において、果物の摂取は心血管、非心血管、および全死亡のリスク低下と関連していた一方で、豆の摂取は非心血管死と全死亡で逆の相関がみられた(in fully adjusted models)。野菜については、生野菜の摂取は全死亡のリスク低下と強く関連していたが、一方で加熱調理した野菜の摂取は死亡に対して適度な有益性を示していた。

【考察】 果物、野菜、そして豆を多く摂取することは、非心血管および全死亡のリスク低下と関連していた。この有益性は、非心血管死亡と全死亡どちらも1日あたり3-4杯(375-500g/日に相

当)で最大となると思われる。

(390 ; 2037-49 : Victoria Miller et al : NOVEMBER 4,2017)

◆アテローム性動脈硬化患者での肺がん発症における

カナキヌマブによるインターロイキン-1 β 阻害の効果◆

【背景】 インターロイキン-1 β (IL-1 β)を介する腫瘍の微小環境における炎症は、がんの侵襲性、進行、および転移において主要な役割を持つとの仮説がある。我々は、the Nod-like receptor protein 3(NLRP3)インフラマソーム(inflammasome)の主要産物のカナキヌマブ(canakinumab)による阻害が、がん発症を様変わりさせるかどうか確証する目的で、アテローム性動脈硬化における IL-1 β 阻害の役割に関する無作為化試験である the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study(CANTOS)において追加解析を行った。

【方法】 我々は、心筋梗塞の既往があり、がんと診断されたことはなく、高感度 C 反応性蛋白(hsCRP)が2 mg/L 以上のアテローム性動脈硬化患者 10061 名において、カナキヌマブの無作為化二重盲検プラセボ対照試験を実施した。用量反応効果を評価するために、患者らはコンピューター作成コードにより3つのカナキヌマブ投与量(50mg、150mg、300mg、3ヵ月毎に皮下投与)あるいはプラセボのいずれかへと無作為に振り分けられた。参加者はがんの発症診断について追跡調査され、薬剤や投与量の振り分けをマスクされた腫瘍学エンドポイント委員により裁定された。分析は包括解析とされた。この試験は ClinicalTrials.gov、NCT01327846 に登録されている。この試験は終了している(最後の患者訪問は2017年6月)。

【結果】 ベースラインの hsCRP(中央値 6.0mg/L vs 4.2mg/L ; $p<0.0001$)およびインターロイキン 6 (3.2 vs 2.6ng/L ; $p<0.0001$)濃度は、がんと診断されなかった者よりも後に肺がんとして診断された参加者において有意に高値だった。中央値 3.7 年の追跡期間中に、プラセボと比較して、カナキヌマブは用量依存的に hsCRP で 26–41%およびインターロイキン 6 で 25–43%の濃度低下と関連していた(全比較で $p<0.0001$)。全がん死亡($n=196$)はプラセボ群よりもカナキヌマブ統合群で有意に低値だった($p=0.0007$ for trend across groups)が、個々でみると 300mg 群のみがプラセボより有意に低い結果となった(ハザード比[HR]0.49 [95%CI 0.31–0.75] ; $p=0.0009$)。肺がん発症($n=129$)は 150mg 群(HR 0.61 [95%CI 0.39–0.97] ; $p=0.034$)および 300mg 群(HR 0.33 [95%CI 0.18–0.59] ; $p<0.0001$; $p=0.0001$ for trend across groups)において有意に頻度が少なかった。肺がんによる死亡はプラセボ群よりもカナキヌマブ 300mg で有意に少なく(HR 0.23 [95%CI 0.10–0.54] ; $p=0.0002$)、プラセボ群と比較してカナキヌマブ統合群でも同様であった($p=0.0002$ for trend across groups)。致死的な感染あるいは敗血症がプラセボ群と比較してカナキヌマブ群ではより多くみられた。全原因死亡において、カナキヌマブ群とプラセボ群との間に有意差はみられなかった(HR 0.94 [95%CI 0.83–1.06] ; $p=0.31$)。

【考察】 我々の仮説を生み出すデータは、IL-1 β 自然免疫経路(innate immunity pathway)をターゲットとするカナキヌマブによる抗炎症治療が肺がん発症と肺がんによる死亡を有意に減らせるかもしれない可能性を示唆している。がんスクリーニングおよび治療のフォーマルな場面で、これらのデータの複製が必要である。

(390 ; 1833-42 : Paul M.Ridker et al : OCTOBER 21,2017)

※カナキヌマブは「イラリス」の商品名でノバルティスから発売されている。

<p>医薬ニュース No. 328 2018.2 ※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 編集責任者：佐伯久登 発行責任者：松田泰幸</p>
---	---