

## 1) 題：二価 COVID-19 ワクチンにより脳卒中リスクが高まる証拠はない

結論：しかし脳卒中リスクは、高用量またはアジュバント入りインフルエンザワクチンの同時投与または個別投与によりわずかにしかし有意に上昇した。

原題：Lu Y et al. Stroke risk after COVID-19 bivalent vaccination among US older adults. JAMA 2024 Mar 19; 331:938. (<https://doi.org/10.1001/jama.2024.1059>)

本文：

米国から5ヶ月後の2023年1月FDAは2つの二価COVID-19ワクチン（Pfizer-BioNTechとModerna）を承認し、市販後の監視データは、Pfizer-BioNTechワクチンの投与後の脳卒中の過剰リスクと、高用量または補助インフルエンザワクチンの併用投与によるリスクの上昇を示唆した。

そこで研究者らは、二価COVID-19ワクチン、高用量またはアジュバントインフルエンザワクチン、または付随するCOVID-19およびインフルエンザワクチンのいずれかを受けた500万人のメディケア受益者（年齢中央値、74）の自己制御研究を実施した。

神経血管イベント（すなわち、出血性または非出血性脳卒中または一過性虚血発作）は、投与早期の2つの期間（ワクチン投与後1～21日または22～42日）に発生した場合ワクチンに起因するものとした。43～90日目はコントロール期間とした。

脳卒中のリスクは、COVID-19ワクチン単独では有意に関連することはなかった。わずかに統計的に有意な過剰脳卒中リスクは、COVID-19およびインフルエンザワクチンの併用、およびインフルエンザワクチン単独の投与と関連していた。しかしこの所見は神経血管イベントや投与期間の間で一貫性がなく、関連性を弱めた。過剰リスクの程度は10万回あたり約1～3回であり、副反応や投与後期間はさまざまであった。

コメント：

この大規模で慎重に管理された研究の結果は、2価のCOVID-19ワクチン単独では脳卒中のリスクがないことを確信させる。高用量または補助インフルエンザワクチン

の同時または単独投与を伴う非常に小さいが統計的に有意なリスクがあることについては、脳卒中よりもインフルエンザ合併症のリスクが高いことに焦点を当てて、懸念を提起する患者と話し合う必要があるかもしれない。

担当：伊藤 健一

## 2) 題：レスメチロム、米国 FDA によって承認された非アルコール性脂肪性肝炎患者を治療するための最初の薬

結論：12 ヶ月後の肝生検の改善により承認された

原題：

1. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves first treatment for patients with liver scarring due to fatty liver disease. FDA 2024 Mar 14; [e-pub]. (<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-patients-liver-scarring-due-fatty-liver-disease>)
2. Harrison SA et al. A phase 3, randomized, controlled trial of resmetirom in NASH with liver fibrosis. N Engl J Med 2024 Feb 8; 390:497. (<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2309000>)
3. Leo L and Sunny ME. US FDA approves first drug for fatty liver disease NASH. Reuters 2024 Mar 14; [e-pub]. (<https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/us-fda-approves-first-drug-fatty-liver-disease-nash-2024-03-14>)
4. Institute for Clinical and Economic Review. ICER publishes final evidence report on treatments for non-alcoholic steatohepatitis. ICER 2023 May 25; [e-pub]. (<https://icer.org/news-insights/press-releases/icer-publishes-final-evidence-report-on-treatments-for-non-alcoholic-steatohepatitis/>)
5. Cusi K. Selective agonists of thyroid hormone receptor beta for the treatment of NASH. N Engl J Med 2024 Feb 8; 390:559. (<https://doi.org/10.1056/NEJMe2314365>)

本文：

2024年3月14日、レスメチロム(レズディフラ)は、非肝硬変非アルコール性脂肪性肝炎(NASH;最近、代謝機能不全関連脂肪性肝炎、またはMASH)および中等度から高度な肝線維症の患者を治療するための、米国FDAによって承認された最初の薬となった。この薬は、甲状腺ホルモン受容体- $\beta$ のアゴニストである。肝臓におけるこの受容体のアゴニストは、肝脂肪代謝を促進し、脂肪毒性に起因する肝損傷を防ぐ。

FDAの承認につながった重要なメーカー主導のランダム化試験(MAESTRO-NASH)は、最近NEJMジャーナルウォッチでレビューされた。要約すると、生検で証明されたNASH(線維症ステージ2または3)を持つ約1000人の患者が、1日1回経口摂取されたレスメチロムまたはプラセボを投与された。参加者はまた、栄養と運動に関する定期的なカウンセリングを受けた。12ヶ月後の再生検では、レスメチロムレシピエントはプラセボレシピエントよりもNASHの治癒(28%対10%)と線維症の改善(25%対14%)を持つ可能性が高かった。最も一般的な副作用は吐き気と下痢だった。試験は合計54ヶ月間継続され、その間、参加者は臨床的肝合併症の発症について観察された。肝合併症を発症した人には、オープンラベル治療の選択肢が与えられた。

オンラインニュースソースによると、メーカー(Madrigal Pharmaceuticals)は年間47,400米ドル(約711万円、月59万円、1日19750円)の定価を設定している。おそらく、その価格は、製薬会社から資金を受け取っていない独立した非営利団体であるInstitute for Clinical and Economic Review (ICER)が行った費用対効果分析に合わせて選ばれました。ICERの分析は、レスメチロムが年間40,000ドルから50,000ドルの価格で費用対効果が高いことを示唆した。

コメント：

現在、NASHの管理には、生活様式の変更、効きそうな薬の適応外使用(例えば、ピオグリタゾン、グルカゴン様ペプチド-1[GLP-1]受容体アゴニスト、ビタミンE)がある。しかし今、臨床試験の肝生検所見に基づいて、NASHと線維症の患者のために特別に承認された薬が利用可能になる。特にFDAの公式処方情報では肝生検を必要としないため、非侵襲的診断アプローチで十分である可能性が高い。

レスメチロムは明らかにMAESTRO-NASH試験でプラセボよりも優れていたが、参加者の大多数はまだ12ヶ月で肝臓組織学的改善の基準を満たしていなかった。さらにこの薬がハードな臨床転帰(生存期間またはQOL)を改善するかどうかを調べ、薬の安全性に関するより多くの情報を収集するために少なくとも数年待つ必要がある。そし

て高い価格はたぶん米国の被保険者と無保険者の入手しやすさに関する疑問を提起するだろう。

担当：伊藤 健一

### 3) 題：ニモツズマブは KRAS 野生型膵臓がんを効果的に標的とする可能性がある

結論：ゲムシタビンへの EGFR 標的モノクローナル抗体ニモツズマブの追加は、この患者の無増悪生存を改善した。

原題：Qin S et al. Nimotuzumab plus gemcitabine for K-Ras wild-type locally advanced or metastatic pancreatic cancer. J Clin Oncol 2023 Nov 20; 41:5163.  
(<https://doi.org/10.1200/JCO.22.02630>)

本文：

表皮成長因子受容体(EGFR)標的チロシンキナーゼ阻害剤ゲフィチニブは、転移性膵臓癌でゲムシタビンと組み合わせることを FDA が承認した。しかし、利点はわずかであり、より効果的な全身療法がこの治療オプションに取って代わった。膵臓癌の 90% 近くに存在する KRAS の変異は、EGFR 標的薬の利点があまり活かされていない可能性がある。

研究者は、転移性疾患の化学療法を受けていない KRAS 野生型進行性膵臓がん患者を対象とした、業界が後援する無作為化プラセボ対照試験の結果を報告している。患者は、プラセボまたは EGFR 標的モノクローナル抗体ニモツズマブと組み合わせて、毎週 3 週間と 1 週間のゲムシタビンを受けた。KRAS 野生型状態をスクリーニングされた 480 人の患者のうち、82 人 (17%) が同定された。年齢中央値は 55 歳で、56% は以前の手術を受け、7% は以前の補助化学療法を受けていた。

主要エンドポイントである全生存率(OS)はプラセボと比較してニモツズマブで高い傾向にあった(中央値、10.9 対 8.5 ヶ月;ハザード比、0.66;P=0.08)。無増悪生存率は、プラセボと比較してニモツズマブでより高かった (中央値、4.2 対 3.6 ヶ月、HR、

0.60、 $P = 0.04$ )。奏効率 (7.3%と 9.8%) と病勢コントロール率※ (63.4%と 68.3%) は、治療群間で類似していた。有害事象の割合も両群間で類似していた。

※病勢コントロール率：complete response + partial response + stable disease

コメント：

KRAS 野生型膵臓がん患者のサブセットを対象としたこの興味深い試験は、EGFR 標的抗体の活性シグナルの有効性を示している。KRAS 野生型膵臓癌における EGFR 標的療法のさらなる研究が保証された。

担当：伊藤 健一

#### 4) 題：直接作用型経口抗凝固薬 direct-acting oral anticoagulants (DOACs)が標準治療とならないのはどんな時か？

原題：Bikdeli B et al. J Am Coll Cardiol 2024; 83:444

本文：

このレビューでは、専門家は、ワルファリンまたは抗血小板薬が DOAC よりも好ましい条件と、DOAC の安全性と有効性が不確実である条件について議論する。

抗凝固を必要とするほとんどの患者にとって、直接作用型経口抗凝固薬(DOAC)はワルファリンと比較して非常に多くの利点があり、臨床医はもはやワルファリンの開始について考えなくなることが多い。過去 10 年間の診療におけるこの変化は、静脈血栓塞栓症または心房細動患者の抗凝固薬にとって確かに理にかなっている。複数の大規模なランダム化試験は、結果がこれら 2 つの適応症のワルファリンよりも DOAC と同等または優れていることを確認しており、DOAC 療法は管理がはるかに簡単である。

しかし、他のさまざまな臨床状態では、(ワルファリンや抗血小板療法の代わりに)DOAC をサポートするデータは説得力が低い。最近専門家グループが DOAC の使

用を3つの一般的な障害グループに分類する網羅的だが非常に読みやすいレビューを  
発表した。DOACが好ましいもの、DOACを使用すべきではないもの、および  
DOACの安全性と有効性が不明なもの(J Am Coll Cardiol 2024; 83:444)である。私  
の知る限りこのような形で体系化された最初のDOACの総説である。重要なポイント  
は次の通り。

A：DOACの有効性と安全性が証明されており、好ましい薬剤である条件

- ① 静脈血栓塞栓症：利用可能な4つのDOAC（すなわち、アピキサバン、ダビガトラ  
ン、エドキサバン、リバロキサバン）はすべて、この適応症に対して承認されてい  
る。1つの例外は、血栓性抗リン脂質症候群(下記参照)。
- ② 心房細動（機械的心臓弁またはリウマチ性心房細動の患者を除く）：4つのDOAC  
はすべて、心房細動患者の脳卒中予防のために承認されている。さらに、最近の急  
性冠動脈イベントまたは最近の経皮的冠動脈介入を受けた心房細動患者の場合、ガ  
イドラインはDOACと単一の抗血小板薬(通常はクロピドグレル)の使用をサポート  
する。

B：代替抗血栓剤と比較して、DOACの効果が低い、または安全性が低い、または利  
益を提供しないと考えられる条件

- ① 機械式心臓弁:ワルファリンが好ましい。
- ② リウマチ性心房細動:ワルファリンが好ましい。
- ③ 血栓性抗リン脂質症候群:ワルファリンが好ましい。
- ④ 経カテーテル大動脈弁置換:抗血小板療法は標準的な治療法。
- ⑤ 原因不明の塞栓性脳卒中:抗血小板療法は標準的な治療法。

C：DOACの有効性と安全性が不明な条件

- ① 左心室血栓、カテーテル関連深部静脈血栓症、板静脈血栓症、脳静脈血栓症：これ  
らの状態のそれぞれについて、著者は抗血栓療法を選択に関する決定に影響を与え  
るさまざまなニュアンスと複雑さについて議論する。
- ② 妊娠:著者は、妊娠中の抗凝固にDOACを使用しないように推奨している。
- ③ 末期腎疾患の患者：著者らは、DOACまたはワルファリンの高品質の証拠の不足に  
ついて議論する。彼らは、そのような患者が抗凝固の適応症を持っている場合、共  
有された意思決定の文脈で、用量が減少したDOACを検討できることを慎重に指  
摘している。

このレビューでは本文の議論とわかりやすい表、イラスト、アルゴリズムの両方を  
使って上記の箇条書きのポイントのそれぞれについて詳しく説明している。さらに病

態生理学に関心のある読者のために、様々な臨床の場面において使い分けるにあたり DOAC(第 Xa 凝固因子またはトロンビンがターゲット)とワルファリン(複数の凝固因子の合成を阻害)の有効性と安全性の違いについて短くまとめている。要するに DOAC や代替抗血栓剤の使用について頻繁に決定を下す臨床医には、この記事を強くお勧めする。

担当：伊藤 健一