



## 2016年7月(No66)の記事要旨と参考文献

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きます（特に PubMed アブストラクトへリンクできるように）

**New Products** p.79-84、p95-96

### 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  
要旨

- 非小細胞肺癌に承認されたニボルマブ（商品名オプジーボ）は、PD-1 (Programmed cell Death-1) に対するモノクローナル抗体（註1）である。
- 細胞傷害性 T 細胞（キラー T 細胞またはキラー細胞）には、異物細胞をアポトーシスさせる受容体タンパク PD-1 が発現し、癌細胞やウイルス感染細胞などを排除する。しかし、PD-1 に結合するリガンドタンパクの一つ（以下、PD-L1）が発現する癌細胞は、細胞傷害性 T 細胞の攻撃を免れることができ、増殖する。
- ニボルマブが PD-1 受容体に結合すると、癌細胞の PD-L1 が PD-1 に結合できず、癌細胞をアポトーシスさせる細胞傷害性 T 細胞の能力を回復させ、癌を縮小させるとされる。
- だが、PD-L1 が発現するのは、癌細胞だけではない。抗原提示細胞（APC）や単球-マクロファージ、血管内皮細胞、制御性 T 細胞など正常の免疫細胞にも PD-L1 は発現する。ニボルマブは、これらの機能をも阻害し、免疫を抑制し、感染症の悪化や自己免疫疾患、癌増悪など重大な害を生じうる。
- 扁平上皮・非小細胞肺癌（扁平肺癌と略）、非扁平上皮・非小細胞肺癌（非扁平肺癌と略）ともに、PD-L1 の高発現例（註2）でのみ、有意に高い反応率と全生存期間（OS）の延長を認めた。PD-L1 低発現非扁平肺癌では、試験開始初期の死亡がニボルマブ群に多かった。PD-L1 の高発現者の割合は、非小細胞肺癌の約 35%に過ぎない。
- PD-L1 が低発現の非小細胞肺癌（とくに非扁平肺癌）患者では、ニボルマブは無効なだけでなく、初期死亡が増加して危険である。また、75 歳以上の人や、抗癌剤をすでに 2 種類使用した人

などで、無効あるいは有害な場合がある。

●非小細胞肺癌への使用は、PD-L1 の発現を検査して高発現例に限定すべきであり、年齢やその他の要因を検討して、効果が期待できない患者には使用しないという制限が必要である

## 参考文献

- 1) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」  
[http://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/dl/index.html](http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html)
- 2) 國頭英夫、財政制度等審議会 財政制度分科会(2016年4月4日)における発言  
[http://www.mof.go.jp/about\\_mof/councils/fiscal\\_system\\_council/sub-of\\_fiscal\\_system/proceedings/proceedings/zaiseia280404.html](http://www.mof.go.jp/about_mof/councils/fiscal_system_council/sub-of_fiscal_system/proceedings/proceedings/zaiseia280404.html)
- 3) ニボルマブ審査結果報告書2014年6月（悪性黒色腫）
- 4) 同2015年12月（非小細胞肺癌）
- 5) 同2016年2月（悪性黒色腫、用量・用法追加）
- 6) Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. Immunol Rev. 2010; 236: 219-42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2919275/>
- 7) Borghaei H, Paz-Ares L, BrahmerJR et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. NEngl J Med. 2015;373(17):1627-39. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26412456>
- 8) Brahmer J, Reckamp KL, Baas P et al Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. NEngl J Med. 2015;373(2):123-35 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26028407>
- 9) ニボルマブ、申請資料概要（悪性黒色腫関係、毒性）  
<http://www.pmda.go.jp/drugs/2014/P201400114/index.html>
- 10) 浜六郎、企業と規制当局に重大な過失—動物実験を普通に評価すればTGN1412事件は避けられた。臨床評価 2006 : 34 (Suppl24) : 171-84  
<http://npojip.org/sokuho/no73-4.pdf>
- 11) 岡崎拓、さまざまな自己免疫疾患の発症を制御するたんぱく質を発見  
<http://www.jst.go.jp/pr/announce/20110207-3/>
- 12) ニボルマブ、申請資料概要（非小細胞肺癌）  
<http://www.pmda.go.jp/drugs/2015/P20151222005/index.html>
- 13) 商品化されたPD-L1抗体  
[http://www.cosmobio.co.jp/product/detail/pd-l1-antibody-pgi.asp?entry\\_id=14736](http://www.cosmobio.co.jp/product/detail/pd-l1-antibody-pgi.asp?entry_id=14736)
- 14) 医薬品・医療機器等安全性情報No332(2016.4)  
<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000121696.pdf>
- 15) 自己免疫疾患関連副作用(irAE)マネジメントについて  
<https://www.opdivo.jp/contents/lecture/>

**New Products:** p 83-84

## 新生血管を伴う強度近視におけるラニビズマブ

—短期的に視力は改善するが、重篤な害作用がある

要旨

加齢黄斑変性症の治療薬剤として用いられるベルテポルフィン（商品名：マクジェン）を用いた光線力学療法と比較した試験で、ラニビズマブは3か月間の治療後に視力を改善した。しかし、害作用はベルテポルフィンより多くみられた。

参考文献

- 1) EMA - CHMP "Assessment Report for Lucentis. EMEA/H/C/715/ 11/34" 30 May 2013: 60 pages.
- 2) HAS - Commission de la transparence "Avis -Lucentis" 4 December 2013: 17 pages.
- 3) Wolf S Ct al. "Radiancy: a randomized controlled study of ranibizumab in patients with choroidal neovascularization secondary to pathologic myopia" ophthalmology 2014; 121 (3): 682-692. +supplementary data

**New Products** p95

## 転移性乳がんへのベバシズマブ: 実地診療に不要

連載：日常使う医薬品を検証する第6回 **頭痛のくすり** p85-87

はじめに／命にかかわる頭痛／原因は血管拡張より炎症／ストレス-虚血-再灌流-離脱性炎症／咳嗽性頭痛、運動時や性行為時の頭痛／頭痛を治すつもりの薬剤で頭痛／前兆は片頭痛診断に必須ではない／予防と非薬物療法／薬物療法(1. とりあえず、症状軽減のために 2. 片頭痛の急性発作の治療 3. 片頭痛の予防)／まとめ

引用文献

1. 日本神経学会・日本頭痛学会. 慢性頭痛の診療ガイドライン 2013. [https://www.jhsnet.org/guideline\\_GL2013.html](https://www.jhsnet.org/guideline_GL2013.html)
2. 日本頭痛学会・国際頭痛分類委員会訳. 国際頭痛分類第3版 beta版 2014. [https://www.jhsnet.org/kokusai\\_new\\_2015.html](https://www.jhsnet.org/kokusai_new_2015.html)
3. Headache. In Current Medical Diagnosis and Treatment. 2015.
4. National Guideline Clearing House. Diagnosis and treatment of headache. Guideline Summary NGC-9625. <https://www.guideline.gov/content.aspx?id=43791>
5. National Guideline Clearing House. Guideline for primary care management of headache in adults. Guideline Summary NGC-9989. <https://www.guideline.gov/content.aspx?id=47060>
6. 薬のチェックは命のチェック 26号特集「脳卒中」2007 <http://www.npojip.org/contents/book/mag026.html>
7. 薬のチェックは命のチェック 32号特集「頭痛とくすり」2008. <http://www.npojip.org/contents/book/mag032.html>
8. 薬のチェックは命のチェック 56号特集「リウマチとそのくすり」2014 <http://www.npojip.org/contents/book/mag056.html>
9. Pedersen SH et al. Mechanisms of glyceryl trinitrate provoked mast cell degranulation. Cephalalgia. 2015;35(14):1287-97 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25724914> (PubMed)
10. Ferrari LF et al. Mechanisms mediating nitroglycerin-induced delayed-onset hyperalgesia in the rat. Neuroscience. 2016;317: 121-9 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26779834>
11. 編集部、咳に使うくすり、薬のチェック TIP : 2016 : 16 (64): 45-7. [http://www.npojip.org/chk\\_tip/No64-04.pdf](http://www.npojip.org/chk_tip/No64-04.pdf)
12. 浜六郎、薬剤性ショック：アナフィラキシー・ショックと過量中毒型ショック、The Informed Prescriber. 2009; 24(1):6-9.

13. Loh NK, et al Do patients with obstructive sleep apnea wake up with headaches? Arch Intern Med 1999;159:1765-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10448780>
- 14 Russell MB et al. Headache in sleep apnea syndrome: epidemiology and pathophysiology. Cephalalgia. 2014;34(10):752-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24928423>
15. Kiely JL et al. Subjective efficacy of nasal CPAP therapy in obstructive sleep apnoea syndrome: a prospective controlled study. Eur Respir J 1999;13(5): 1086-90. <http://erj.ersjournals.com/content/erj/13/5/1086.full.pdf>
16. Levy D. Endogenous mechanisms underlying the activation and sensitization of meningeal nociceptors: the role of immuno-vascular interactions and cortical spreading depression. Curr Pain Headache Rep. 2012; 16(3):270-7 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22328144>
17. Theoharides TC et al. The role of mast cells in migraine pathophysiology. Brain Res Brain Res Rev. 2005;49(1):65-76 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15960987>
18. Charles A, Hansen JM. Migraine aura: new ideas about cause, classification, and clinical significance. Curr Opin Neurol. 2015;28(3):255-60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25923125>
19. Olness K et al. Mast cell activation in children with migraine before and after training in self-regulation. Headache. 1999;39(2):101-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15613202>
20. Kaushik R, et al. Biofeedback assisted diaphragmatic breathing and systematic relaxation versus propranolol in long term prophylaxis of migraine. Complement Ther Med. 2005;13(3):165-74. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16150370>
21. Damen L et al. Prophylactic treatment of migraine in children. 1. A systematic review of non-pharmacological trials. Cephalalgia. 2006;26(4):373-83. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16556238>
22. 編集部、解熱剤と鎮痛剤、薬のチェック TIP、15(62) 145-7. [http://www.npojip.org/chk\\_tip.html#No62](http://www.npojip.org/chk_tip.html#No62)
23. WHO Model List of Essential Medicines. 19th List April 2015 (成人用、小児用) [http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML\\_2015\\_FINAL\\_amended\\_NOV2015.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EML_2015_FINAL_amended_NOV2015.pdf?ua=1)  
[http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EMLc\\_2015\\_FINAL\\_amended\\_AUG2015.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/EMLc_2015_FINAL_amended_AUG2015.pdf?ua=1)

## 害反応 p88-89

### 妊娠前3か月におけるトリメトプリム：胎児奇形の原因

編集部解説：主要論文の基本的な手法：

時間差利用症例-対照研究(case-time-control study) について

医師国家試験に挑戦しよう！ P88

## 害反応

### タミフルの害反応に関する英語論文の出版と、裁判

はじめに：論文出版に至る経緯とタミフル裁判

第1 総説論文 オセルタミビルの突然型害反応の発症機序

第2 総説論文 オセルタミビルの遅発型害反応の機序

#### 参考文献

- 1) Hama R, Bennett C. The mechanisms of sudden-onset type adverse reactions to oseltamivir. Acta Neurologica Scandinavica

**HTML** <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ane.12629/full>

**PDF** <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ane.12629/pdf>

- 2) Hama R. The mechanisms of delayed onset type adverse reactions to oseltamivir. *Infectious Diseases (Lond)*. 2016 Sep;48(9):651-60. doi: 10.1080/23744235.2016.1189592. Epub 2016 Jun 2. **PubMed** [リンク](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27251370) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27251370> (OpenAccess手続き中)
- 3) Jefferson T, Jones MA, Doshi P, Del Mar CB, Hama R, Heneghan CJ. et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014: Issue 4. Art. No.: CD008965. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008965.pub4/epdf>
- 4) Hama R, Jefferson T, Heneghan C. Comments on the ECDC's Expert Opinion (2016-3-13): <http://www.npojip.org/english/MedCheck/medchecktip.html>
- 5) 編集部、タミフルの効力と害、薬のチェックTIP2016; 16(65): 66-68. [http://www.npojip.org/chk\\_tip/No65-file07.pdf](http://www.npojip.org/chk_tip/No65-file07.pdf)  
[http://www.npojip.org/chk\\_tip/No65-file08.pdf](http://www.npojip.org/chk_tip/No65-file08.pdf)

## 総説

# マンモグラフィーによる乳がんスクリーニング

Part 2: 非ランダム比較調査:ランダム化試験と似た結果

Part 3: 過剰診断:乳がん検診の害

Prescribe誌のアドバイス:

マンモグラフィーによる乳がん検診を受けるかどうか、迷っている人への情報

附録 「薬のチェックTIP」誌編集部より、読者へ

**Part 3** の紹介文で引用した主要参考文献

- 8) Anderson I et al. "Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmo mammographic screening trial" *BMJ* 1988; 297: 943-948. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1834636/>
- 9) Zackrisson S et al. "Rate of over-diagnosis of breast cancer 15 years after end of Malmo mammographic screening trial: follow up study" *BMJ*2006; 332: 689-692. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1410836/>
- 10) Miller AB et al. "Canadian National Breast Screening Study-2: 13-year results of a randomized trial in women aged 50-59 years" *J Natl Cancer Inst* 2000; 92 (18): 1490-1499. <http://jnci.oxfordjournals.org/content/92/18/1490.long>
- 11) Miller AB et al. "The Canadian National Breast Screening Study-1: breast cancer mortality after 11 to 16 years of follow-up. A randomized screening trial of mammography in women age 40 to 49 years" *Ann Intern Med* 2002; 137 (5 Part 1): 305-312. <http://annals.org/article.aspx?articleid=715601>
- 12) Miller AB et al. "Twenty five year follow-up for breast cancer incidence and mortality of the Canadian National Breast Screening Study: randomised screening trial" *BMJ* 2014; 348: g366, 10 pages. <http://www.bmj.com/content/348/bmj.g366>

- 13) Gotzsche PC and Jorgensen KJ “Screening for breast cancer with mammography” (Cochrane Review) (last update 2012). In “The Cochrane library” John Wiley and Sons, Chichester 2013; issue 6: 84 pages.  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001877.pub5/epdf>
- 14) Welch HG and Passow HJ “Quantifying the benefits and harms of screening mammography” JAMA Intern Med 2014; 174 (3): 448-454. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24380095>
- 19) Zahl PH et al. “Overestimated lead times in cancer screening has led to substantial underestimation of over-diagnosis” Br J Cancer 2013; 109 (7):2014-2019.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3790152/>
- 20) Duffy SW et al. “Absolute numbers of lives saved and over-diagnosis in breast cancer screening, from a randomized trial and from the Breast Screening Program in England” J Med Screen 2010; 17 (1): 25-30.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3104821/>
- 21) Jorgensen KJ and Gotzsche PC “Over-diagnosis in publicly organised mammography screening programmes: systematic review of incidence trends” BMJ 2009; 339: b2587, 8 pages.  
<http://www.bmj.com/content/bmj/339/bmj.b2587.full.pdf>

連載：みんなのやさしい生命倫理

## 生老病死 (36) 谷田憲俊

前号で「性と生殖に関する健康・権利」から優生思想までみました。そこに紹介した新型出生前診断(NIPT)は胎児の性別もわかり、男女産み分けに使えます。今回は、男女産み分けという妊娠中絶に関連した話題から入ります  
男女産み分け／選択的な女児中絶を防ぐ試み／韓国憲法裁判所の誤解／妊娠後半期まで全面禁止するのは行き過ぎ、か／日本も胎児の性別告知は倫理指針で禁止／人工妊娠中絶をした女性へのケア／おわりに

連載：医薬品安全性（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、本誌がコメントする。注釈は本誌による。

【Health Canada】 プソイドエフェドリン：虚血性大腸炎

【Health Canada】 経口フルオロキノロン系薬剤：網膜剥離のリスク

【FDA】 糖尿病用DPP-4阻害剤の心不全のリスクに関する警告を添付文書に追加

## FORUM p99-100

・ 医薬ビジランスシンポジウムを開催！ テーマ（仮） p99

薬害はなぜ なくならないか——裁判の非科学性を問う

日時：2016年10月16日（日） 正午～午後5時（予定）

会場：此花会館（大阪市此花区、大阪環状線西九条駅下車）

・書評 治さなくてよい認知症 p99

・医師国家試験に挑戦しよう（正解と解説） p99

・Q：病者除外バイアスの計算方法に疑問 p100

編集後記 p100