

そ こ が 知 り た い

医 薬 ? 情 報

GLP 関連医薬品と短腸症候群に 唯一適応を有する治療薬

グルカゴン様ペプチド (Glucagon-like Peptide : GLP) に関連する医薬品とは?と聞かれたら、多くの方が GLP-1 受容体作動薬を挙げると考えられる。GLP-1 はインクレチンと呼ばれる消化管ホルモンの一種であり、栄養素の摂取に応じて小腸下部から分泌され、膵臓の β 細胞にある GLP-1 受容体と結合し、グルコース濃度に依存してインスリン分泌を促進することで血糖値を低下させる。しかし、GLP-1 自体はジペプチジルペプチターゼ-4 (DPP-4) により体内で速やかに分解されるため、作用の持続化を目的とした GLP-1 アナログ製剤が開発され、2 型糖尿病治療に用いられている。

この GLP-1 受容体作動薬以外に、GLP に関連する医薬品として、GLP-2 のアナログ製剤であるテデュグルチド (遺伝子組換え)「レベスティブ® 皮下注用 3.8mg」が“短腸症候群”に唯一適応を有する治療薬として 2021 年 6 月に製造販売承認を取得し、8 月に上市された。

天然型 GLP-2 は、腸管内容物に反応して主に下部腸管に存在する L 細胞から分泌され、栄養分の吸収促進や腸上皮の増殖とアポトーシスの調節作用により、主に腸管粘膜表面の維持と修復に寄与する。さらに、炭水化物、アミノ酸及び脂質吸収能の亢進、刷子縁消化酵素の活性及び発現増加など多彩な機序を介してエネルギー吸収を促進し、六炭糖及び栄養素の輸送を増大する。また、胃運動を低下させ、胃酸分泌を抑制し、粘膜バリア機能を強化し、腸及び門脈血流量を急激に増加させることも示されている。この天然型 GLP-2 は GLP-1 と同様に DPP-4 により速やかに分解されるため、テデュグルチドは遺伝子組換えにより DPP-4 に耐性を持つアナログ製剤として

開発されている。

次に、短腸症候群 (short bowel syndrome : SBS) は、「広範な腸管切除の結果、栄養素の吸収に必要な小腸長が不足して吸収能が低下するために、標準的な経口あるいは経腸栄養では水分、電解質、主要栄養素、微量元素、およびビタミンなどの必要量が満たされない状態」と定義され、診療報酬上は、小児では残存小腸が 75cm 以下、成人では 150cm 以下または 3 分の 1 以下の場合が小腸大量切除と定義されている。SBS の成因として成人では、上腸間膜動・静脈血栓症やクローン病、広範囲にわたるイレウスに対する小腸広範切除により発症することが多く、小児では、壊死性腸炎、中腸軸捻転、小腸閉鎖など先天性腸疾患や外傷が原因となる。

また、SBS の吸収不良は一次的には小腸表面積減少の結果であるが小腸通過時間の短縮も影響しており、吸収障害の程度は残存小腸の長さ、回盲弁・大腸が残っているか、などに影響される。腸管順応を促進する方法として、積極的な経腸栄養の施行が有効であるが、SBS のように GLP-2 を産生する腸セグメントの切除を受けた患者は、腸吸収機能を調節する重要なホルモンを欠いていることから、十分な内因性 GLP-2 を産生できない可能性があり、外因性 GLP-2 を投与することで、腸管内の主要な恒常性シグナルを回復させ、腸管順応を促すことが期待される。

実際に、レベスティブ® 皮下注用の成人および小児短腸症候群患者を対象とした海外第 III 相試験 (二重盲検比較試験) では、週間経静脈栄養量のベースラインからの減少を 20% 以上達成した被験者の割合において、プラセボ群に対して統計学的有意差が示されている。また、腸管に作用する薬剤であるため、副作用としては消化管ストーマ合併症、腹部膨満、腹痛、悪心等が確認されている。

今回紹介した短腸症候群に唯一適応を有する治療薬である GLP-2アナログ製剤は、推定対象患者数が約1,000人の希少疾病医薬品に指定されており、実際に取り扱う機会は少ないかもしれないが、薬剤師として幅広い知識を習得する上で、一度は学んでみるべき医薬品である。

〈参考資料〉

- ・レベスティブ® 皮下注用 医薬品インタビューフォーム
- ・レベスティブ® 皮下注用 審査報告書
- ・小児慢性特定疾病情報センター ホームページ
- ・静脈経腸栄養ガイドライン 第3版 (日本静脈経腸栄養学会 編著)

(日本大学病院 佐々木祐樹)

HPV ワクチンについて

ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチンは子宮頸がんの予防を目的に2013年4月に定期接種の対象となりました。しかし、HPV ワクチン接種後に体の広範囲にわたる疼痛や手足の動かしにくさ、不随意運動等を中心とする「多様な症状」が副反応疑いとして相次いで報告されました。この副反応について、当時は十分に情報提供できない状況にあったことから、接種希望者の接種機会は確保しつつ、適切な情報提供ができるまでの間、積極的な勧奨を一時的に差し控えるべきとの判断がなされ、2013年6月に「積極的勧奨の差し控え」が決定しました。

しかし、その後に国内外において HPV ワクチンの有効性と安全性に関する多くのデータが集積されたこと、ワクチン接種と副反応との因果関係が証明されなかったことを受け、2021年11月、厚生科学審議会において HPV ワクチンの「積極的勧奨の再開」が了承されました。これを受け、2022年4月から個別の「接種勧奨」が再開される方針となったため、HPV ワクチンの有効性と安全性について、その一部を紹介します。

■ HPV と子宮頸がん¹⁾

HPV には100種類以上の遺伝子型があり、そのなかで子宮頸がんの原因となりうる遺伝子型として15種類の「高リスク型 HPV」が報告されています。高リスク型 HPV は、子宮頸がん以外にも中咽頭がんや肛門がんの要因にもなります。国内では子宮頸

がんの95%以上で高リスク型 HPV が検出されており、特に HPV16型・18型が60~70%を占めています。

HPV に感染しても、必ず子宮頸がんを発症するわけではありませんが、感染者のうち数%が持続感染から前がん病変 (高度異形成) に移行し、さらにその一部が子宮頸がんを発症します。国内では年間1万1000人程度が子宮頸がんを発症するとされており、年代別では20代後半から増え始め、40代でピークを迎えます。また、年間2,800人程度が死亡すると報告されています。

■ HPV ワクチンの種類

HPV ワクチンには現在2価・4価・9価のワクチンが販売されていますが、定期接種の対象となるのは2価と4価のワクチンです (表1)。いずれのワクチンも高リスク型 HPV である HPV16型・18型の感染を予防することが期待でき、対応する型が多いほど多くの高リスク型 HPV による感染を予防することが期待できます。

■ HPV ワクチンの有効性^{2), 3)}

HPV ワクチンの有効性については、HPV の「感染減少」や「前がん病変の減少」に関して世界から多くのデータが集積されています。2020年には HPV ワクチン接種による「浸潤性子宮頸がんの減少効果」についてスウェーデンから発表されています。[4価 HPV ワクチン接種と浸潤性子宮頸がんの関係を検討するコホート研究]

10歳~30歳の女性167万2983人を対象として、子宮頸がんの発症率を追跡調査

(調査期間：2006年1月1日~2017年12月31日)

〈主要評価項目〉

調査期間中の子宮頸がんの累積発症率を4価 HPV ワクチン接種群と未接種群に分けて比較。

〈結果〉

追跡対象の167万2,983人のうち、ワクチン接種者は52万7,871人 (17歳未満で接種：43万8,939人)、未接種者は114万5,112人だった。

子宮頸がんの診断を受けていたのは、ワクチン接種群19人、未接種群538人だった。年齢で補正を行うと、ワクチン接種群の非接種群に対する発症率比は0.51 (95%CI: 0.32-0.82, 相対リスク減少: 49%)、他の関連が予想される因子でさらに補正を