

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2015. 12 No.302

◆◆閉経後骨粗鬆症におけるデノスマブと

テリパラチドの移行(the DATA-Switch study)◆◆

【背景】ほとんどの慢性疾患とは異なり、骨粗鬆症の治療は一般的に単剤を固定された用量・頻度で用いるよう限定されている。それにもかかわらず、多くの骨粗鬆症患者において骨格を完全に回復させることのできる承認された治療法はなく、骨粗鬆症薬の長期にわたる使用は議論的となっている。それゆえに、多くの患者は2つ以上の治療法を継続的に用いて治療を行っている。The DATA 研究では、テリパラチド(teriparatide)とデノスマブ(denosumab)の併用が、それぞれの単独使用よりも骨塩密度を増加させたことが示された。しかしながら、テリパラチドとデノスマブを中止すると骨塩密度は急激に減少する結果になっている。この DATA-Switch 研究で我々は、両治療間を移行させた閉経後骨粗鬆症の女性における骨塩密度の変化を評価することを目的とした。

【方法】この無作為比較試験(DATA-Switch)は、閉経後骨粗鬆症の女性 94 名をテリパラチド(1日 20 μ g)、デノスマブ(6ヵ月毎に 60mg)、または両方のいずれかを 24ヵ月間投与する群へと無作為に割り付けたデノスマブ・テリパラチド投与試験(the denosumab and teriparatide administration study : DATA)の、事前に計画された延長試験である。DATA-Switch では、当初テリパラチド群だった患者にデノスマブを(テリパラチド→デノスマブ群)、当初デノスマブ群だった患者にテリパラチドを(デノスマブ→テリパラチド群)、併用群だった患者にデノスマブのみを追加的に(併用→デノスマブ群)24ヵ月間投与した。脊椎、股関節部、手関節の骨塩密度を、薬剤の移行後6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、および24ヵ月で骨代謝回転の生化学的マーカーとして測定した。主要評価項目は、4年間にわたる後前脊椎骨塩密度の変化率とした。グループ間の変化は、我々の修正包括解析集団において一元配置分散分析(one-way analysis of variance)により評価した。この研究は ClinicalTrials.gov、ナンバーNCT00926380 に登録されている。

【結果】2011年9月27日～2013年1月28日の間に、DATA 研究から条件に適合した患者を DATA-Switch に登録した。DATA 研究からの登録見込み 83 名のうち、77 名がベースライン後に少なくとも1回は診察に訪れていた。48ヵ月後、主要評価項目である脊椎骨塩密度の平均値はテリパラチド→デノスマブ群の女性 27 名で 18.3%(95%CI 14.9–21.8)、デノスマブ→テリパラチド群女性 27 名で 14.0%(10.9–17.2)、そして併用→デノスマブ群女性 23 名では 16.0%(14.0–18.0)増加したが、この増加は各群間での有意差はなかった(各群間での比較：テリパラチド→デノスマブ群 vs デノスマブ→テリパラチド群 $p=0.13$ 、テリパラチド→デノスマブ群 vs 併用→デノスマブ群 $p=0.30$ 、そしてデノスマブ→テリパラチド群 vs 併用→デノスマブ群 $p=0.41$)。骨塩密度の二次アウトカムとしての股関節部骨塩密度はデノスマブ→テリパラチド群(2.8%[95%CI 1.3–4.2])よりもテリパラチド→デノスマブ群(6.6%[5.3–7.9]、 $p=0.0002$)の方がより増加したが、最も増加したのは併用→デノ

スマブ群であった(8.6%[7.1–10.0] ; $p=0.0446$ vs テリパラチド→デノスマブ群、 $p<0.0001$ vs デノスマブ→テリパラチド群)。同様に、大腿骨頸部の骨塩密度はテリパラチド→デノスマブ群(8.3%[95%CI 6.1–10.5])および併用→デノスマブ群(9.1%[6.1–12.0])の方が、デノスマブ→テリパラチド群(4.9%[2.2–7.5])と比べてより増加していた(テリパラチド→デノスマブ群 vs デノスマブ→テリパラチド群 $p=0.0447$ 、併用→デノスマブ群 vs デノスマブ→テリパラチド群 $p=0.0336$)。併用→デノスマブ群とテリパラチド→デノスマブ群との間に有意差はなかった($p=0.67$)。48 ヶ月後の橈骨骨塩密度はテリパラチド→デノスマブ群では変化がなく(0.0%[95%CI -1.3 to 1.4])、その一方でデノスマブ→テリパラチド群では-1.8%(-5.0 to 1.3)減少し、併用→デノスマブ群では2.8%(1.2–4.4)増加していた(テリパラチド→デノスマブ群 vs 併用→デノスマブ群 $p=0.0075$; デノスマブ→テリパラチド群 vs 併用→デノスマブ群 $p=0.0099$)。デノスマブ→テリパラチド群の1名で腎結石症がみられ、治療と関連している可能性ありと分類された。

【考察】 閉経後骨粗鬆症の女性において、テリパラチドからデノスマブに移行することは骨塩密度の増加を持続させるが、デノスマブからテリパラチドへの変更は進行性または一時的な骨量減少をもたらす結果となった。これらの結果は、閉経後骨粗鬆症患者の初期および後続の治療選択において考慮されるべきである。

(386 ; 1147-55 : Benjamin Z.Leder et al : SEPTEMBER 19,2015)

※本文中の用法用量と同じデノスマブ製剤は「プラリア」の商品名で第一三共から、テリパラチド製剤は「フォルテオ」がイーライリリーからそれぞれ発売されている。

◆早期乳がんにおけるアロマターゼ阻害薬 vs

タモキシフェン：無作為化試験の患者レベルメタ解析◆

【背景】 早期乳がんの内分泌治療として、アロマターゼ阻害薬(aromatase inhibitors)あるいはタモキシフェン(tamoxifen)を用いる最善の方法は今も不明確なままである。

【方法】 我々は、アロマターゼ阻害薬5年投与 vs タモキシフェン5年投与 ; アロマターゼ阻害薬5年投与 vs タモキシフェン2–3年投与後にアロマターゼ阻害薬を合計5年間投与 ; そしてタモキシフェン2–3年投与後にアロマターゼ阻害薬を合計5年間投与 vs タモキシフェン5年投与をそれぞれ比較した無作為化試験のエストロゲン受容体陽性(ER+)早期乳がんの閉経後女性 31920 名について個々のデータをメタ解析した。主要アウトカムは乳がんの再発、乳がんでの死亡率、再発なしでの死亡、そして全死因死亡率とした。年齢、リンパ節転移の状態、および試験により層別化した intention-to-treat 解析集団のログランク(log-rank)検定で、アロマターゼ阻害薬 vs タモキシフェンの初回イベント率比(rate ratios : RRs)を算出した。

【結果】 アロマターゼ阻害薬5年間投与 vs タモキシフェン5年間投与の比較では、再発 RRs は投与0–1年(RR 0.64、95%信頼区間[CI] 0.52–0.78)と2–4年(RR 0.80、0.68–0.93)の期間においてアロマターゼ阻害薬が有意に有利な結果であったが、それ以降は有意差が見られなかった。乳がんの10年死亡率は、タモキシフェンよりもアロマターゼ阻害薬の方が低かった(12.1% vs 14.2% ; RR 0.85、0.75–0.96 ; $2p=0.009$)。アロマターゼ阻害薬5年間投与 vs タモキシフェン2–3年間投与後にアロマターゼ阻害薬を合計5年間投与の比較では、再発 RRs は投与0–1年(RR 0.74、0.62–0.89)の期間でアロマターゼ阻害薬が有意に有利な結果となったが、両群ともにアロマターゼ阻害薬の投与を受けた2–4年あるいはそれ以降において有意差は見られなかった。これらの試験全体では、アロマターゼ阻害薬5年間投与の方がタモキシフェンからアロマターゼ阻害薬に切り替えるより

も再発が少なかった(RR 0.90、0.81–0.99 ; 2p=0.045)が、乳がん死亡率の減少には有意差がなかった(RR 0.89、0.78–1.03 ; 2p=0.11)。タモキシフェン2–3年間投与後にアロマターゼ阻害薬を合計5年間投与 vs タモキシフェン5年間投与との比較では、2–4年の期間は再発RRsがアロマターゼ阻害薬に有意に有利な結果となった(RR 0.56、0.46–0.67)が、それ以降は有意差が見られず、10年間の乳がん死亡率はタモキシフェン投与を続けた群よりもアロマターゼ阻害薬へと切り替えた群の方が低くなった(8.7% vs 10.1% ; 2p=0.015)。3つの比較タイプすべてを統合すると、再発RRsは治療内容が異なる期間ではアロマターゼ阻害薬に有利な結果であった(RR 0.70、0.64–0.77)が、それ以降は有意差が見られなかった(RR 0.93、0.86–1.01 ; 2p=0.08)。乳がん死亡率は、治療内容が異なる期間(RR 0.79、0.67–0.92)、それ以降(RR 0.89、0.81–0.99)、全期間を統合(RR 0.86、0.80–0.94 ; 2p=0.0005)のいずれも減少していた。全死因死亡率も減少していた(RR 0.88、0.82–0.94 ; 2p=0.0003)。RRsの年齢、BMI、病期(stage)、悪性度(grade)、プロゲステロン受容体(PgR)の状態、あるいはHER2の状態による差異は小さかった。子宮内膜がんの発生率はタモキシフェンよりアロマターゼ阻害薬の方が低かった(10年間の発生率0.4% vs 1.2% ; RR 0.33、0.21–0.51)が、骨折の発生率は多く(5年間のリスク8.2% vs 5.5% ; RR 1.42、1.28–1.57)、非乳がん死亡率はどちらも同程度であった。

【考察】 アロマターゼ阻害薬は、治療が異なる期間のタモキシフェンとの比較で再発率が約30%(比例して)減少したが、それ以降は有意差が見られなかった。アロマターゼ阻害薬の5年間投与はタモキシフェンの5年間投与と比較して10年間の乳がん死亡率を約15%減少させ、したがって内分泌治療を行わない場合との比較では約40%(比例して)減少させた。

(386 ; 1341-52 : Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) : OCTOBER 3,2015)

◆細気管支炎の乳幼児における酸素飽和度目標(BIDS) :

二重盲検無作為化同等性試験◆

【背景】 アメリカ小児科学会(the American Academy of Pediatrics)は、細気管支炎の小児において許容される低酸素血症の目安として酸素飽和度90%を推奨しており、それはWHOの下気道感染症の小児における推奨目標値と一致している。この閾値を裏付ける証拠は今のところない。我々は、ウイルス性の細気管支炎で入院した乳幼児にとって90%あるいはそれ以上の酸素補給管理目標が94%あるいはそれ以上の酸素正常状態と同等であるかどうか評価することを目的とした。

【方法】 我々は、医師に細気管支炎と診断されてイギリスの8つの小児科病棟へ新規入院した生後6週から12カ月の乳幼児について平行群間無作為化比較対照同等性試験(the Bronchiolitis of Infancy Discharge Study [BIDS])を行った。中央コンピュータにより、階層化することなく4および6の変動ブロックサイズで、標準酸素濃度計(患者は血中酸素飽和度[SpO₂]94%未満となれば酸素補給を行う)もしくは調整酸素濃度計(測定値90%を94%と表示するので、SpO₂90%未満となるまで酸素が補給されない)のいずれかへと乳幼児を無作為に振り分けた(1 : 1)。すべての両親、治療スタッフ、およびアウトカム評価者は割り当てをマスクされていた。主要アウトカムは、ITT解析集団における咳が消失するまでの時間(事前指定した同等性の限度は±2日)とした。この試験はISRCTN、ナンバーISRCTN28405428として登録されている。

【結果】 2012年10月3日と2013年10月1日の間、および2012年3月30日と2013年3月29日の間に、我々は乳幼児308名を標準酸素濃度計群へ、また乳幼児307名を調整酸素濃度計群へと無作為に割り当てた。どちらの群においても咳は15.0日(中央値)までに消失(差異の95%信頼区間 –

1 to 2)し、酸素閾値も同等であった。我々は、標準治療群の乳幼児 32 名において 35 の重篤な有害事象、調整治療群乳幼児 24 名において 25 の重篤な有害事象を記録した。標準治療群においては、8 名が重症ケア病棟(high-dependency unit)へと移され、23 名は再入院となり、1 名は長期入院となった。調整治療群では 12 名が重症ケア病棟へと移され、12 名が再入院した。記録された有害事象に有意差は認められなかった。

【考察】 細気管支炎の乳幼児の管理における 90%以上の酸素飽和度目標は、94%以上の酸素飽和度目標と同様に安全かつ臨床的に有効である。今後の研究は、とくに医療資源が不足している発展途上国において、年長の小児の急性呼吸器感染症における異なる酸素飽和度目標の有益性とリスクを評価すべきである。

(386; 1041-48 : the Bronchiolitis of Infancy Discharge Study (BIDS) group : SEPTEMBER 12,2015)

◆ 2 型糖尿病の肥満患者での減量代謝手術 vs 従来の治療 : 非盲検単一施設無作為化比較試験の 5 年間の追跡調査 ◆

【背景】 無作為化比較試験は、肥満外科手術が従来の治療に比べて 2 型糖尿病の短期コントロールの面ではより有効であることを示している。しかしながら、公表された研究は比較的短期間の追跡追跡であると特徴づけられる。我々は、肥満患者の 2 型糖尿病における従来の治療と外科手術を比較するためにデザインされた無作為化試験により、5 年間のアウトカムを評価することを目的とした。

【方法】 我々はイタリアの単一糖尿病施設で非盲検無作為化比較試験を行った。30-60 歳の BMI が 35kg/m²以上で 2 型糖尿病の病歴が少なくとも 5 年以上の患者を、コンピューター作成の無作為化処理により、内科治療またはルーワイ胃バイパス術(Roux-en-Y gastric bypass)か胆膵路バイパス術(biliopancreatic diversion)による手術のいずれかを受ける群へと無作為に割り付けた(1:1:1)。参加者は手術の前に、また研究者は無作為化の時点から治療割り当てを知っていた。主要エンドポイントは、1 年間は積極的な薬物治療を受けていない 2 年目の時点で糖化ヘモグロビン A_{1c}(HbA_{1c})濃度 6.5%以下(≤ 47.5mmol/mol)および空腹時血糖値 5.6mmol/L 以下と定義された糖尿病寛解率とした。この試験で我々は、無作為化後 5 年間の血糖や代謝コントロール、心血管リスク、薬剤の使用、生活の質、および長期合併症を分析した。分析は、主要エンドポイントについては包括解析で、5 年間の追跡調査はプロトコル準拠法により行われた。この研究は ClinicalTrials.gov、ナンバーNCT00888836 に登録されている。

【結果】 2009 年 4 月 27 日から 2009 年 10 月 31 日までの間に、我々は 60 名の患者を薬物治療群(n=20)、胃バイパス術群(n=20)、または胆膵路バイパス術群(n=20)のいずれかへと無作為に割り当て、53 名(88%)の患者が 5 年間の追跡調査を完了した。全体では、薬物治療群患者 15 名では誰も居なかったのに対して、手術群患者 38 名のうち 19 名(50%)(胃バイパス術群 19 名のうち 7 名[37%]と胆膵路バイパス術群 19 名のうち 12 名[63%])が 5 年の時点で糖尿病の寛解状態を維持していた(p=0.0007)。我々は、どちらも 2 年時の寛解を達成した胃バイパス術群 15 名のうち 8 名(53%)と胆膵路バイパス術群 19 名のうち 7 名(37%)で高血糖の再発を記録した。薬物治療群の 4 名(27%)に対して、胃バイパス術を受けた患者 8 名(42%)と胆膵路バイパス術を受けた患者 13 名(68%)は薬物治療ありまたはなしの状態 HbA_{1c}濃度が 6.5%以下(≤ 47.5mmol/mol)であった(p=0.0457)。内科治療群患者と比較して手術群患者はより体重を落としていたが、体重の変化は手術後の糖尿病寛解や再発を予測していなかった。外科手術はどちらも有意に血漿脂質、心血管リスク、および薬物使用の減少に関

連していた。糖尿病の 5 大合併症(1 名の致死的な心筋梗塞を含む)が薬物治療群の 4 名(27%)で発生したのに対して、胃バイパス術群では合併症が 1 名のみで、胆膵路バイパス術群では合併症がみられなかった。後期合併症または死亡は手術群でみられなかった。栄養に関する副作用は、主に胆膵路バイパス術後に認められた。

【考察】 2 型糖尿病の肥満患者における長期コントロールでは薬物治療と比較して手術の方がより有効であり、この疾患の治療アルゴリズムに考慮されるべきである。しかしながら、高血糖を再発する可能性があるため、血糖コントロールの継続的なモニタリングが必要である。

(386; 964-73 : Geltrude Mingrone et al : SEPTEMBER 5,2015)

<p>医薬ニュース No. 302 2015.12 ※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 松田泰幸 村上光代 梅村由貴 別宮豪 (薬学実習生) 羽鳥由佳子 編集責任者：佐伯久登 発行責任者：平野啓三</p>
---	--