

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2018. 5 No.331

◆重度骨粗鬆症のある閉経後女性の新規骨折における

テリパラチドとリセドロン酸の効果 (VERO) ◆

【背景】 主要アウトカムとして骨粗鬆症薬を新規の骨折について比較した臨床試験はない。我々は、重度骨粗鬆症の患者においてテリパラチド(teriparatide)とリセドロン酸(risedronate)の抗骨折効果を比較した。

【方法】 この二重盲検ダブルダミー試験では、少なくとも2ヵ所の中等度または1ヵ所の重度椎骨骨折があり、骨塩密度Tスコア-1.50以下の閉経後女性を登録した。参加者は、1日1回20 μ gのテリパラチド+1週間に1回の経口プラセボ、または35mgの経口リセドロン酸を1週間に1回+毎日のプラセボ注射を24ヵ月間にわたり投与される群へと無作為に割り当てられた。主要アウトカムはX線写真で確認された新規の椎骨骨折とした。二次的アウトカムは、X線写真による新規または椎骨骨折の悪化、臨床的骨折(非椎骨および症候性椎骨の複合)、および非椎骨骨折が含まれた。この研究はClinicalTrials.gov(NCT01709110)とEudraCT(2012-000123-41)に登録されている。

【結果】 我々は患者680名を各グループに登録した。24ヵ月の時点で、新規椎体骨折がテリパラチド群の患者680名中28名(5.4%)とリセドロン酸群680名中64名(12.0%)に発生した(リスク比0.44、95%CI 0.29-0.68; $p < 0.0001$)。臨床的骨折はテリパラチド群680名中30名(4.8%)に対してリセドロン酸群680名中61名(9.8%)に発生した(ハザード比0.48、95%CI 0.32-0.74; $p = 0.0009$)。非椎骨脆弱性骨折はテリパラチド群患者25名(4.0%)とリセドロン酸群患者38名(6.1%)に発生した(ハザード比0.66、95%CI 0.39-1.10; $p = 0.10$)。

【考察】 重度骨粗鬆症の閉経後女性において、新規椎骨骨折および臨床的骨折のリスクはリセドロン酸を投与された患者よりもテリパラチドを投与された患者の方が有意に低い。

(391; 230-40 : David L.Kendler et al : JANUARY 20,2018)

※テリパラチド20 μ gの連日皮下注製剤は「フォルテオ」の商品名でイーライリリーから、リセドロン酸は代表的なものとして「アクトネル」がEAファーマ・エーザイから、「ベネット」が武田から発売されているが、国内での週1回の投与量は17.5mgとされている。

◆カナキヌマブ治療後のCRP低下と心血管イベント減少の

関連 : CANTOS 無作為化比較試験からの副次解析◆

【背景】 インターロイキン-1 β を標的としたモノクローナル抗体のカナキヌマブ(canakinumab)は、脂質濃度に影響を与えることなく炎症や心血管イベントの発生率を低下させる。しかしながら、

どのような患者群でこの治療が最も有益なのか、また炎症性バイオマーカーである高感度 C 反応性タンパク (high-sensitivity C-reactive protein : hsCRP) の減少が個々の患者における臨床的効果と関連するのかどうかは明らかでない。

【方法】 The Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS) は、コンピューター処理コードを用いて心筋梗塞の既往のある男女 10061 名を無作為に割り付け、プラセボまたはカナキヌマブ 3 つの投与量 (50mg、150mg、あるいは 300mg) のうち 1 つを 3 ヶ月に 1 回皮下投与した。CANTOS における hsCRP の減少とイベント減少の関連性について取り組むために計画された事前指定の副次解析では、主要有害心血管イベント発生率、心血管死亡率、および全死亡率に対するカナキヌマブの有効性を、治療中の hsCRP 濃度により評価した。一定の基準に達した hsCRP に関連したベースライン因子を補正するために多変数モデルを、また残差交絡 (residual confounding) の大きさに対処するために多重感度分析を用いた。追跡調査期間の中央値は 3.7 年だった。この試験は ClinicalTrials.gov、ナンバー NCT01327846 に登録されている。

【結果】 ベースラインでの臨床的特徴では、カナキヌマブ治療時の心血管への有益性が高いまたは低い患者群は明確とはならなかった。しかしながら、カナキヌマブ投与群で hsCRP 濃度が 2mg/L 未満となった患者は主要有害心血管イベント発生率が 25% 減少 (多変数補正ハザード比 [HR^{adj}]=0.75、95%CI 0.66–0.85、p<0.0001) した一方で、治療中の hsCRP 濃度が 2mg/L 以上の患者では有意な効果は見られなかった (HR^{adj}=0.90、0.79–1.02、p=0.11)。カナキヌマブ投与群で治療中に hsCRP 濃度 2mg/L 未満を達成した患者は心血管死亡率 (HR^{adj}=0.69、95%CI 0.56–0.85、p=0.0004) と全死亡率 (HR^{adj}=0.69、0.58–0.81、p<0.0001) どちらも 31% 減少したが、2mg/L 以上のカナキヌマブ投与患者ではこれらの評価項目で有意な減少は見られなかった。事前に指定された副次心血管評価項目 (予定外の血行再建を必要とする不安定狭心症での入院を追加で含めた) の分析、代替として hsCRP 濃度減少の中央値・hsCRP 濃度の 50% 以上の減少・hsCRP 濃度減少率の中央値に基づく感度分析、用量ごとの分析、目標とする hsCRP 濃度に達した患者における治療効果を評価するための因果推論法 (causal inference approach) を用いた分析のいずれにおいても同様の差動効果 (differential effects) が見られた。

【考察】 カナキヌマブ単回投与後の hsCRP 濃度減少の大きさは、治療の継続で最も大きな効果を得られそうな患者を特定するための簡単な臨床検査法となるかもしれない。これらのデータはさらに、カナキヌマブ治療での炎症の低下がより大きいほど予後が良好であることを示唆している。

(391 ; 319-28 : Paul M.Ridker et al : JANUARY 27,2018)

※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。

◆◆原因不明の不妊症に対する

卵巣刺激を伴う子宮内授精 vs 待機的管理 (TUI) ◆◆

【背景】 原因不明の不妊症の女性は、体外受精 (in-vitro fertilisation : IVF) の代替として卵巣刺激による子宮内授精 (intrauterine insemination : IUI) を提供されることが多い。しかしながら、IUI が効果的な治療法であるというエビデンスはほとんどない。2013 年に、英国国立医療技術評価機構 (the UK National Institute for Health and Care Excellence) は原因不明の不妊症の男女に対してルーチンに IUI を提供すべきではないと推奨した。

【方法】 この実用的非盲検無作為化比較二施設試験では、ニュージーランドにある 2 つの不妊治療院に通っている原因不明の不妊症および自然妊娠の予後不良の女性が参加した。参加者は、独立した

統計学者によって作成されたコンピューター処理のランダム化配列を用いて、卵巣刺激(経口クロミフェンクエン酸塩[clomifene citrate : 50–150mg、第2–6日]または経口レトゾール[letrozole : 2.5–7.5mg、第2–6日]による卵巣刺激をクリニックで選択)を伴う IUI の3サイクル、あるいは3サイクルの待機的管理(男女には排卵前後に性行為をすることの指導と、月経周期の初日と性行為日を記録する日記を提供)のいずれかへと、階層化なしで4、6、10のブロックで無作為に割り付けられた(1:1)。参加した男女と臨床医は、治療の割り当てを知らされていた。主要評価項目は、包括解析(intention-to-treat : ITT)集団での累積生児出生率とした。安全性分析は ITT 集団で行った。この研究は the Australian and New Zealand Clinical Trials Register、ナンバー ACTRN12612001025820 として予め登録された。

【結果】 2013年3月12日から2016年5月12日の間に、我々は卵巣刺激を伴う IUI 群へと女性101名および待機的管理群へと100名を無作為に割り付け、そのすべてが主要な有効性分析と安全性分析に含まれた。IUIに割り付けられた女性の累積生児出生率は、待機的管理に割り付けられた女性よりも高かった(女性101名の中で31例[31%]の生児出生 vs 女性100名中9例[9%]の生児出生 ; リスク比[RR] 3.41、95%CI 1.71–6.79 ; p=0.0003)。IUI群の生児出生31例のうち、23例はIUIサイクルに起因するもので、8例はIUIサイクルの前または期間中に補助なしでの妊娠だった。待機的管理群の生児出生9例のうち、患者1名は研究登録時の卵巣刺激を伴う IUI によって妊娠しており、また1名はプロトコル外の治療(IVF)を受けていた。双子が生まれた2組とも IUI 群(1組は過剰反応により中止となったサイクル)で生まれていた。

【考察】 原因不明の不妊症および自然妊娠の予後不良の女性にとって、卵巣刺激を伴う IUI は安全で有効な治療法である。

(391 ; 441-50 : Cynthia M.Farquhar et al : FEBRUARY 3,2018)

※上記本文中に登場する薬剤の代表的なものとして、クロミフェンクエン酸塩は「クロミッド」の商品名で富士から、レトゾールは「フェマール」の商品名でノバルティスから発売されている。

◆ 2型糖尿病の寛解のためのプライマリーケアによる

体重管理(DiRECT) : 非盲検集団無作為化試験◆

【背景】 2型糖尿病は生涯にわたる治療が必要とされる慢性疾患である。我々は、ルーチンなプライマリーケアにおける集中的な体重管理が2型糖尿病の寛解を達成できるかどうか評価することを目的とした。

【方法】 我々は、スコットランドおよびイングランドのタインサイド地方にある49のプライマリーケア診療所でこのオープンラベル集団無作為化試験(DiRECT)を行った。診療所は、施設(タインサイドまたはスコットランド)と診療リストのサイズ(5700超もしくは5700以下)で階層化されて、コンピューター生成リストを用いて体重管理プログラム(介入群)あるいはガイドラインによる最善の診療ケア(対照群)のいずれかを受ける群へと無作為に割り当てられた(1:1)。参加者と治療者、およびアウトカムデータを収集する研究アシスタントはグループ割り当てを知っていたが、試験の統計学者には治療の割り当ては隠されていた。我々は、20–65歳で過去6年以内に2型糖尿病と診断され、BMIが27–45kg/m²で、インスリン治療を受けていない被験者を募集した。治療介入は、抗糖尿病薬と降圧剤の中止、全面的な食事の切り替え(3–5ヵ月間の825–853kcal/日の調整食)、段階的な食物の再導入(2–8週)、および長期間の体重減少維持の構造化されたサポートから成っていた。主要アウトカムは、ベースラインから12ヵ月までの間における15kg以上の体重減少、すべての抗糖

尿病薬を少なくとも2ヵ月中止後の糖化ヘモグロビン値(HbA_{1c}) 6.5%(<48mmol/mol)未満と定義された糖尿病の寛解とした。これらのアウトカムは階層的に解析された。この試験は the ISRCTN registry、ナンバー03267836 で登録されている。

【結果】 2014年7月25日から2017年8月5日の間に、我々は治療介入群(n=23)と対照群(n=26)の合計49診療所から306名の参加者を募り、各群とも149名が包括解析(ITT)集団として含まれていた。12ヵ月の時点で、治療介入群の36名(24%)および対照群の0名が15kg以上の体重減少を記録した(p<0.0001)。糖尿病の寛解は治療介入群の68名(46%)と対照群の6名(4%)が達成した(オッズ比19.7、95%CI 7.8-49.8 ; p<0.0001)。研究集団全体で糖尿病の寛解は体重減少とともに変わり、体重が増加した76名では達成者なし、体重減少0-5kgを維持した89名では6名(7%)、体重減少5-10kgの56名では19名(34%)、10-15kg減の28名では16名(57%)、そして15kg以上減量の36名では31名(86%)が糖尿病の寛解を達成した。治療介入群における平均体重減少値は10.0kg(SD 8.0)、対照群の平均体重減少値は1.0kg(3.7)だった(調整差異 -8.8kg、95%CI -10.3 to -7.3 ; p<0.0001)。EQ-5D 視角尺度(the EuroQol 5 Dimensions visual analogue scale)によって測定されたQOLは、治療介入群で7.2ポイント(SD 21.3)改善され、対照群は2.9ポイント(15.5)低下していた(調整差異 6.4ポイント、95%CI 2.5-10.3 ; p=0.0012)。9例の重篤な有害事象が報告され、治療介入群157名での7例(4%)と、2例は対照群の2名(1%)で報告された。2例の重篤な有害事象(胆石疝痛と腹痛)は同じ参加者に起こっており、治療介入に関連している可能性ありと判断された。試験からの脱落に繋がる重篤な有害事象はみられなかった。

【考察】 我々の知見は、12ヵ月時点において、参加者のほぼ半数が非糖尿病状態への寛解と抗糖尿病薬の中止を達成したことを示している。2型糖尿病の寛解はプライマリーケアの実務的目標である。

(391 ; 541-51 : Michael E.J.Lean et al : FEBRUARY 10,2018)

<p>医薬ニュース No. 331 2018.5 ※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>
---	---