

令和 2 年 6 月 3 日現在

機関番号：32622

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K18114

研究課題名(和文) 抗RANKLモノクローナル抗体投与後の低Ca血症の検討 新規予測因子の開拓 -

研究課題名(英文) Predictors of Hypocalcemia Induced by Denosumab in Patients with Bone Metastases: A Prospective Cohort Study

研究代表者

石川 紘司 (Ishikawa, Koji)

昭和大学・医学部・助教

研究者番号：40794946

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,100,000円

研究成果の概要(和文)：骨転移予防に抗RANKL抗体は広く用いられ、注意すべき合併症に低Ca血症がある。本研究では、低Ca血症予防のため、活性型VitD製剤(ALF:1.0ug)とCa製剤(600mg)の十分な補充療法を行い治療を開始した。それにも関わらず、CTCAE gradeでGrade1以上の低Ca血症を21.4%に認めた。一方で、症状を呈するGrade2の低Ca血症は2.4%であり重篤な症状は予防できていた。また、新たな知見として、治療開始時に高代謝回転を有する患者は低Ca血症の発生に注意すべきことが判明した。高代謝回転を呈する患者に治療を行う際は、定期的な血清Ca値のモニタリングが重要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

担癌患者の骨転移を予防するために抗RANKL抗体は広く臨床で用いられている。

本研究における最大の意義は、骨代謝マーカーを用いることにより、抗RANKL抗体をより安全に投与することができるようになったということである。さらに、厳密に補充療法[活性型VitD製剤(ALF:1.0ug)とCa製剤(600mg)]を設定した研究も過去に少なく、補充療法を決める際の指標になる。投与時に高代謝回転を呈するような患者は十分な補充療法の元、血清Ca値のモニタリングが推奨される。

研究成果の概要(英文)：Hypocalcemia is the most common major adverse event in patients with bone metastasis receiving denosumab. In the present prospective study, we aimed to identify the risk factors of hypocalcemia. Although all patients received prophylactic administration (ALF: 1.0 ug and Ca: 600mg), 21.4% and 2.4% patients developed Grade1 and Grade2 hypocalcemia, respectively. It is possible that severe hypocalcemia was mitigated by oral supplementation. We also revealed that bone turnover markers are potentially useful for prediction of hypocalcemia following denosumab treatment in patients with bone metastasis. Routine measurement of serum calcium concentrations following denosumab is recommended for patients with high bone turnover for timely detection and early treatment initiation.

研究分野：整形外科、脊椎外科、骨粗鬆症、骨転移、骨代謝

キーワード：デノスマブ 抗RANKLモノクローナル抗体 低Ca血症 骨転移 骨粗鬆症 骨代謝回転

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

2012年に新たに診断されたがん(罹患全国推計値)は86万人に及び今なお増加の一途をたどっている。すべてのがん腫において骨転移に注意を払う必要があり、乳がん・前立腺がんでは75%に、肺がん・甲状腺がんでは50%に骨転移を認める(森脇ら, 整形・災害外科1993)。

骨転移は進行すると激しい痛みや脊髄圧迫などをきたし、患者のQOLを著しく低下させ、緊急の対応が必要になる。そのため、骨転移に対するマネージメントも必須となってきた。骨転移に対する治療に抗RANKLモノクローナル抗体製剤(デノスマブ:120mg・皮下注・月に1回投与)などの骨修飾薬があり、骨関連事象の発生を抑制することが知られている。

本邦で認可されている骨修飾薬はデノスマブとビスホスホネート製剤(ゾレドロン酸・パミドロン酸)の2剤がある。ほぼすべてのがん腫において、大規模な臨床試験(RCT)が行われ、骨関連事象の「発現リスク・発現までの期間」はデノスマブ群が優れているとの結果が出た(骨転移診療ガイドライン2015)。しかし、副作用として低Ca血症があり、デノスマブ群でリスクが高いことが報告されている(15-35%)。低Ca血症は重篤な場合には生命に危険が及び、長期間の入院治療が必要になるため、限られた余生の骨転移患者と家族にとって、薬剤の副作用により日常生活が制限されることは耐え難い苦痛である。

現在、低Ca血症を回避するために、補充療法(Ca製剤・VitD製剤の内服)が推奨され、低Ca血症の危険因子として、腎機能障害が周知されている(Block GA, JBMR 2016)。しかし、腎機能低下を認めないにも関わらず、重篤な低Ca血症の報告も散見されている(Ungprasert P, Am J Emerg Med 2013)。また、低Ca血症の発症時期はデノスマブ投与後早期に多いことが報告されているが、腎機能は投与期間中一定の値を示している(Lechner B, Support Care Cancr 2014)。以上のことから、我々は腎機能障害以外にも、他のリスクファクターが存在していると考えた。研究代表者は「骨転移患者において、骨代謝回転(骨の形成と吸収のバランス)が亢進している患者は低Ca血症のリスクが高く、骨代謝マーカー(骨代謝回転を反映)がデノスマブ投与後の低Ca血症の予測に有用なマーカーである」と考え、本研究を行った。

2. 研究の目的

- (1). 抗RANKLモノクローナル抗体(デノスマブ)投与後の血清Ca値の経時的変化を正確に評価し、安全な補充療法を確立する
- (2). 低Ca血症と骨代謝マーカーの関係を明確にし、「デノスマブ投与後に発症する低Ca血症」の予測因子として、骨代謝マーカーの有用性を確立する

3. 研究の方法

<昭和大学病院に通院中または入院中されている患者を対象に行う、前方視的研究>

【対象】骨転移に対し、骨修飾薬(デノスマブ)を投与予定の患者

【方法】デノスマブ投与前(Baseline)、投与時(毎月1回/3か月間)に、通常行う採血時に骨代謝マーカー(total-P1NP, BAP, TRACP-5b, NTX)を合わせて測定する。

【主評価項目】低Ca血症の予測因子を明らかとする。

1. **対象**：骨転移に対し、整形外科を受診し、骨修飾薬(デノスマブ)を投与予定であり、本研究の同意が得られた患者。除外基準として、下記を設定した。

- (1). デノスマブ投与が禁忌の患者(投与前の血清 Ca 値が正常値以下,妊婦,本剤のアレルギ一の既往)
- (2). 同意取得時の年齢が 20 歳未満である患者
- (3). 副甲状腺機能亢進症や消化管吸収障害を認める患者
- (4). Ca 代謝動態に影響を与える基礎疾患や薬剤を投与中の患者

2. **方法**：下記日程で、同意取得・背景調査(アンケート)・血液検査・骨代謝マーカー検査・副作用調査を行う。デノスマブ投与時は低 Ca 血症予防として全例、補充療法を行う(Ca 製剤:0.6g+活性型 ViD 製剤 1.0 ug)

	Day0 Baseline～初回投与	Day28 (3回目投与)	Day56 (3回目投与)	Day84 (4回目投与)
同意取得	●			
背景調査	●			
血液検査	●	●	●	●
骨代謝マーカー検査	●	●	●	
副作用調査	←————→			

- ・背景調査：年齢・身長・体重・喫煙歴・飲酒歴・がん腫の種類・がん腫の罹患歴・罹病期間
- ・血液検査：赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、血小板数、AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、LDH、γ-GTP、総ビリルビン、BUN、クレアチニン、総コレステロール、トリグリセリド、電解質 (Na、K、Cl、Ca、P、Mg)、25(OH)D₃、intact-PTH
- ・骨代謝マーカー：total-P1NP、BAP、TRACP-5b、NTX
- ・副作用調査：低 Ca 血症、骨関連事象、その他研究期間中に発症したすべての有害事象

[研究期間中に低 Ca 血症やその他の有害事象を認めた場合は速やかに優先的に対応する]

上記より得られたデータから、統計学的解析を施行し、「骨代謝マーカーが低 Ca 血症の予測因子になるか？」を検討する。

[低 Ca 血症群はアルブミン補正後の値が CTCAE grade1 以下 (8.6mg/dL) と設定]

4. 研究成果

概ね研究計画通りに本研究を遂行することができた。まず、本研究の基盤となる先行研究では、骨粗鬆症患者で検討を行っている。重症腎不全例を除く、骨粗鬆症患者 85 例において、抗 RANKL モノクローナル抗体投与時の骨代謝マーカーは、投与後に発生する低 Ca 血症と有意に関係することが明らかとなった。ROC 曲線より Cutoff 値を求め、低 Ca 血症のリスクを検討したところ、P1NP76.5 ug/L 以上の時、低 Ca 血症を発生する OR は 8.242 倍であり、その他の要因 (投与時血

清Ca値・eGFR)で補正しても10.6倍のリスクが確認され、その他のマーカーでも同様の傾向を認めた。

本研究で主に検討した、骨転移患者においても抗RANKLモノクローナル抗体投与時の骨代謝マーカーは低Ca血症の予測に有用であった。骨転移患者では骨粗鬆症患者と比して栄養状態などの全身状態不良例が多く、低Ca血症の発生が多くなることが予想されたため、活性型VitD製剤(ALF 1.0ug)とCa製剤600mgの併用による十分な補充療法を行い、抗RANKLモノクローナル抗体を投与した。しかし、それにも関わらず、低Ca血症はCTCAE Grade1以上(8.7mg/dl)の低Ca血症を23.8%に認めた。詳細なCTCAE Gradeの評価では、Grade1の低Ca血症が21.4%であった一方で、症状を呈するようなGrade2の低Ca血症は2.4%であったため、本研究における補充療法は一定の効果と安全性を担保できたものとする。これまで骨修飾薬投与後の低Ca血症発生に関わる因子は腎機能障害や補充療法がされていない患者と言われてきた。しかし、本研究ではそのような背景を持つ患者は組み込まれていない。それにも関わらず、低Ca血症を認める患者が一定数確認され、投与時の骨代謝マーカー高値の患者はリスクであることが判明した。高代謝回転を呈する骨転移患者に抗RANKLモノクローナル抗体を投与する際は、定期的な血清Ca値のモニタリングが重要と考えられた。本研究結果は、今後の臨床においても有用に活用されると思われる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 2件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Koji Ishikawa, Takashi Nagai, Koki Tsuchiya, Yusuke Oshita, Takuma Kuroda, Hiroshi Ito, Soji Tani, Yusuke Dodo, Tomoaki Toyone, Katsunori Inagaki	4. 巻 8
2. 論文標題 High bone turnover status as a risk factor for symptomatic hypocalcemia following denosumab treatment in patients with osteoporosis. Clin Interv Aging.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clin Interv Aging	6. 最初と最後の頁 1929-1934
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 石川 紘司, 永井 隆士, 江黒 剛, 宮城 正行, 井上 玄, 大下 優介, 小口史彦, 阪本 桂造, 高相 昌士, 豊根 知明, 稲垣克記	4. 巻 4
2. 論文標題 骨密度予測因子としての骨代謝マーカーの有用性：多施設共同研究 - 抗RANKLモノクローナル抗体における、逐次療法の影響 -	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Japan Osteoporosis Society	6. 最初と最後の頁 399-403
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 土谷 弘樹, 石川 紘司, 永井 隆士, 黒田 拓馬, 伊藤 博, 百々 悠介, 豊根 知明, 稲垣 克記.	4. 巻 5
2. 論文標題 デノスマブ初回投与時と2回目投与時の比較における低Ca血症の発症時期とリスク因子の検討 骨代謝回転評価の重要性	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Japan Osteoporosis Society	6. 最初と最後の頁 23-30
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 永井 隆士, 石川 紘司, 黒田 拓馬, 大下 優介, 阪本 桂造, 稲垣 克記	4. 巻 27
2. 論文標題 骨吸収抑制薬と骨質	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Calcium	6. 最初と最後の頁 1161-1165
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計1件

1. 著者名 石川紘司	4. 発行年 2017年
2. 出版社 アークメディア	5. 総ページ数 6
3. 書名 Bone Joint Nerve	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----