

博士学位論文

骨粗鬆症治療薬の開発における
骨折評価試験のプラセボ群被験者の
不利益を低減させるための提言

2019年3月

武蔵野大学大学院 薬科学研究科

高見 秀雄

目 次

1. 要旨.....	1
2. 序論.....	6
3. 方法.....	10
3.1. プラセボ対照ランダム化比較試験 (RCT) におけるプラセボ群被験者の不利益 を低減させるための要因の解析	10
3.1.1. 調査対象プラセボ対照 RCT に関する論文の選定	10
3.1.2. 試験のデザイン及び試験結果等の比較	11
3.1.3. 被験者集団の「骨粗鬆症の重症度」を用いた新規パラメータ(OSPC 値)の考 案とその特性確認	12
1) OSPC 値の考案とその妥当性の検討.....	12
2) OSPC 値と作用機序の関係の検討.....	12
3) OSPC 値の特性の確認.....	13
3.1.4. OSPC 値と投与期間、被験者数、新規椎体骨折発生率等の関係	13
3.1.5. OSPC 値と被験者選択・除外基準との関係性.....	14
3.2. 被験者集団を考慮した実薬対照 RCT における試験デザインの検討	14
3.2.1. 調査対象の実薬対照 RCT に関する論文の選定.....	14
3.2.2. 被験者集団の OSPC 値の推定	15
3.2.3. 被験者選択・除外基準の特徴.....	16
4. 結果.....	17
4.1. プラセボ対照ランダム化比較試験 (RCT) におけるプラセボ群被験者の不利益 を低減させるための要因の解析	17
4.1.1. 調査対象プラセボ対照 RCT に関する論文の選定	17
4.1.2. 試験のデザイン及び試験結果等の比較	19
4.1.3. 被験者集団の「骨粗鬆症の重症度」を用いた新規パラメータ(OSPC 値)の考 案と OSPC 値の特性の確認	22
1) OSPC 値の考案とその妥当性の確認.....	22
2) OSPC 値と作用機序の関係の検討.....	24
3) OSPC 値の特性の確認.....	26
①プラセボ群の既存椎体骨折を有する被験者の割合とプラセボ群の被験者数との関 係性	26
② OSPC 値とプラセボ群の既存 VFX を有する被験者の割合との関係性.....	27
③ OSPC 値と平均年齢との関連性.....	28
④ OSPC 値とプラセボ群の被験者数との関係性.....	28

4.1.4.	OSPC 値と投与期間、被験者数、新規椎体骨折の発生率等の関係.....	29
1)	治験実施計画書で設定された投与期間.....	29
2)	プラセボ群の被験者数.....	30
3)	投与期間中に新規に椎体骨折が発生したプラセボ群の被験者数.....	30
4)	骨折抑制効果を確認した部位と OSPC 値の関係.....	31
4.1.5.	OSPC 値と被験者の選択・除外基準との関係性.....	33
4.1.6.	骨粗鬆症治療薬の開発における骨折評価試験のプラセボ群被験者の不利益を 低減させるための提言.....	36
4.2.	被験者集団を考慮した実薬対照 RCT における試験デザインの検討.....	36
4.2.1.	調査対象の実薬対照 RCT に関する論文の選定.....	36
4.2.2.	被験者集団の OSPC 値の推定.....	37
4.2.3.	患者選択・除外基準の検討.....	39
4.2.4.	被験者集団を考慮した実薬対照 RCT における試験デザインの提案.....	40
5.	考察.....	42
5.1.	本研究における提言のまとめ.....	42
5.2.	新規パラメータ OSPC 値の妥当性.....	43
5.3.	新規パラメータ OSPC 値の活用.....	43
5.3.1.	骨折評価試験（検証試験、第Ⅲ相試験）.....	43
5.3.2.	臨床薬理試験（第Ⅰ相試験）、探索試験（第Ⅱ相試験）.....	44
5.3.3.	製造販売後調査及び製造販売後臨床試験.....	44
5.4.	プラセボ対照 RCT におけるプラセボ群被験者の不利益の低減.....	45
5.5.	実薬対照 RCT における被験者の不利益の低減.....	46
5.6.	骨粗鬆症治療薬の開発における検証試験としての骨折評価試験の必要性.....	47
5.7.	本研究の限界.....	48
6.	総括.....	49
7.	引用文献.....	52
8.	謝辞.....	58

1. 要旨

2015年の世界保健機関の調査によれば、日本における平均寿命及び健康寿命（健康上の問題で日常生活が制限されることなく生活できる期間）はそれぞれ83.7歳及び74.9歳であり、両寿命の差は海外と同様に10年程度であった。運動器の障害のために自立度が低下し、介護が必要となる危険性の高い状態と定義されるロコモティブシンドローム（運動器症候群）は、骨粗鬆症による骨折によって生じる姿勢不安定、転倒、歩行困難などと密接な関係があるため、骨粗鬆症治療薬による骨粗鬆症治療は健康寿命の延伸に大きく寄与すると考えられる。

骨粗鬆症治療薬も他の治療薬と同様に、医薬品として承認を受けるためには、品質、有効性及び安全性に関する試験（非臨床試験及び臨床試験）の成績が必要であり、有効性検証試験としてプラセボ対照ランダム化比較試験

（Randomized Controlled Trial; RCT）の実施が必要とされている（倫理的問題がある場合を除く）。既承認の治療薬がある場合においても、当該治療薬を対照薬とした実薬対照 RCT ではなく、プラセボ対照 RCT の実施が求められている。当該治療薬がプラセボよりも有効性が高いことが示されている場合は、当該治療薬を実薬とした実薬対照 RCT の実施も認められる。厚生労働省（MHLW）が公表している臨床評価ガイドラインにおいてプラセボ対照 RCT が推奨されている医薬品のうち、プラセボ投与期間が最も長いものは骨粗鬆症治療薬である。

日米欧の規制当局はそれぞれの骨粗鬆症治療薬の臨床評価ガイドラインに基づき、骨折抑制効果の検証のために少なくとも2～3年のプラセボ又は実薬（既承認医薬品）対照 RCT の実施を要求している。2017年現在、日米欧のいずれかの骨粗鬆症治療ガイドラインで推奨されている14剤の原発性骨粗鬆症治療薬のうち11剤（Alendronate、Bazedoxifene、Denosumab、Ibandronate、Minodronate、Raloxifene、Risedronate、Strontium ranelate、Teriparatide、Teriparatide acetate 及び Zoledronic acid）の骨折抑制効果は、全ての被験者が骨粗鬆症の基礎治療薬（ビタミンD製剤、カルシ

ウム製剤)を併用した大規模かつ長期間のプラセボ対照 RCT により検証され、それら骨粗鬆症治療薬の骨折抑制効果は健康寿命の延伸に大きく寄与していると考えられる。一方、より有効性の高い治療薬の上市に伴い、新薬開発におけるプラセボ群被験者の不利益は増すことになる。

本研究では、プラセボ群の被験者の不利益を低減するため、同群において骨折する被験者数をできるだけ少なくした上で、薬剤(被験薬)の骨折抑制効果を確認することが可能な試験デザインを提案することを目的として、まず 2017 年 3 月までの上記 11 薬剤の添付文書に記載されている骨折抑制効果を検証したプラセボ対照 RCT 15 試験の成績を本研究の調査対象として選定した。本調査対象 15 試験の情報は、PubMed で検索したプラセボ対照 RCT に関する論文 16 報を利用した。その調査対象試験の実施地域、試験デザインに関連する情報として評価項目(骨折抑制効果を判定するための指標)及び投与期間等を、また試験結果に関連する情報として被験者数(総数及びプラセボ群)、被験者背景[平均年齢及び治験薬投与開始前に 1 つ以上の椎体骨折(Vertebral Fracture; VFx)を有する被験者の割合]、プラセボ群の新規 VFx 発生率及び薬剤のプラセボに対する相対的な新規 VFx 抑制率を調査した。

プラセボ対照 RCT 15 試験のうち 11 試験は米国又は欧州、4 試験は日本で実施され、被験者は日本でのみ実施された 3 試験(男性骨粗鬆症患者 4.0~6.1%)を除き、全て閉経後骨粗鬆症患者であった。主要評価項目は 12 試験で新規 VFx 発生率であり、他 3 試験でも同発生率は副次評価項目とされていた。投与期間は 1.38~4 年、被験者総数及びプラセボ群の被験者数はそれぞれ 572~7,868 名及び 286~3,906 名、プラセボ群の被験者の平均年齢は 66.3~76.8 歳、治験薬投与開始前に 1 つ以上の VFx を有するプラセボ群の被験者の割合は 0~100%、プラセボ群の新規 VFx 発生率は 4.1~29.0%、薬剤のプラセボに対する相対的な新規 VFx 抑制率は 30~80%であった。

次に、15 試験において主要評価項目又は副次評価項目であったプラセボ群の新規 VFx 発生率に着目し、その値に大きな幅があり、また、各試験の同発生率が経時的に直線的に増加することから、各試験での被験者集団の「骨粗鬆症の

重症度」を比較する新たなパラメータとして、各試験のプラセボ群の被験者集団の新規 VFX 発生リスクに基づき「プラセボ群の新規 VFX 発生率×1000 人/年」として算出した値 (Osteoporosis severity of patient cohort, OSPC) を考案した。15 試験それぞれの OSPC 値を算出し、OSPC 値と被験者背景との関係性、OSPC 値と各試験のプラセボ群の被験者数との関係性を、散布図に基づく相関直線 (曲線) と決定係数を用いて分析した。さらに、その分析結果に基づき、OSPC 値を「OSPC 40 未満、40 以上 80 未満、80 以上」の 3 つに区分し、各試験の投与期間、プラセボ群の被験者数及び投与期間中に新規 VFX したプラセボ群の被験者数等について検討した。

各試験の OSPC 値 (高値ほど新規 VFX 発生リスクが高い) は、9.5~120 であった。OSPC 値と被験者の平均年齢には相関は見られなかった。一方、「治験薬投与開始前に 1 つ以上の VFX を有する被験者」の割合が 87.8%以上の 7 試験では、1 試験を除き OSPC 値は 40 以上であった ($R^2 = 0.6008$)。また、治験開始前の被験者が有する VFX 数が論文に明示されていた 8 試験の情報から、試験開始前に 2 つ以上の既存 VFX を有する被験者の割合が試験投与開始前に 2 つ以上の既存 VFX を有する被験者の割合が 46.2%以上である 2 試験の OSPC 値は、105.1 と 120.0 であった ($R^2 = 0.8114$)。OSPC 値とプラセボ群の被験者数については、同値が 40 未満の全 6 試験では 500 名以上であり、同値が 80 以上の全 4 試験では 448 名以下であった ($R^2 = 0.5076$)。

OSPC 値を「40 未満、40 以上 80 未満及び 80 以上」の 3 つに区分した結果、同値 40 未満 (1 年あたり 1,000 名中 40 名未満が新たに椎体を骨折する患者集団) の全 6 試験の投与期間は 3 年以上、プラセボ群被験者数は 500 名以上、投与期間中に新規 VFX が発生したプラセボ群の被験者は 73~310 名であった。一方、同値 40 以上 (1 年あたり 1,000 名中 40 名以上が新たに椎体を骨折する患者集団) の 7 試験のうち、投与期間 2 年以内 (同値 80 以上の 2 試験では 1.75 及び 1.38 年) の 5 試験におけるプラセボ群被験者数は 500 名未満 (286~480 名)、投与期間中に新規 VFX が発生したプラセボ群の被験者数は 29 名~69 名であった。

以上から、骨粗鬆症治療薬の開発の際に実施される骨折評価のためのプラセボ対照 RCT は、主要評価項目を新規 VFx 発生率、被験者の選択基準を「既存の VFx を有する骨粗鬆症患者（OSPC 値 40 以上。治験薬投与開始前に 1 つ以上の VFx を有する患者の割合が 87.8%以上）」とすれば、骨折評価の期間を 2 年以内に短縮することが可能となり、プラセボ群の被験者数を減らすことができる。これにより、試験期間中に VFx するプラセボ群の被験者数は減少する。VFx する被験者数の減少は、プラセボ群の被験者の不利益を低減させることに繋がることを提言した。

本研究では、各試験のプラセボ群の被験者集団の新規 VFx 発生リスクに基づき算出された OSPC 値を用いて適切な被験者集団等を設定することにより、投与期間中にプラセボ群で新規 VFx を発生する被験者数を減らした上で、被験薬の有効性を検証することが可能であることを示した。

骨粗鬆症治療薬の開発において、被験薬の骨折抑制効果が既存の治療薬の効果を大きく上回る可能性が高く、プラセボ群の被験者が被る不利益が許容範囲を超えると予想される場合は、実薬対照 RCT の実施が適切と考えられる。先に検討したプラセボ対照 RCT の成績を用いた検討結果を、実薬対照 RCT に適用させることで、実薬対照 RCT の適切な被験者集団等を設定して、実薬対照群の被験者が被る不利益を低減することが可能と考えた。このため、PubMed で検索した上記 11 薬剤に関する実薬対照 RCT に関する 1 報（1 試験）

〔Teriparatide (TRP)の VFx 抑制効果を対照薬 Risedronate (RIS)と比較した投与期間 2 年の試験 (VERO study)〕の論文を研究対象として、被験者の重症度等を検討した。VERO study において用いられていた 2 つの薬剤に関するプラセボ対照 RCT [TRP daily 及び RIS VERT-MN] の成績に基づいて試験計画が立案され、被験者を閉経後骨粗鬆症患者 [平均年齢 72.6 歳 (TRP 群) 及び 71.6 歳 (RIS 群)]、既存 VFx を有する被験者の割合 (100%) として 2 年間で実施されていた。まず、「新規 VFx 発生率×1000 人/年」(計算値)を算出したところ、VERO study の TRP 群及び RIS 群の「新規 VFx 発生率×1000 人/年」(計算値)は、それぞれ 25.0 及び 60.0 であり、前者は TRP daily の TRP

群の計算値 (28.6) に近似し、後者は RIS VERT-MN の RIS 群の計算値 (60.3) と近似していた。TRP daily 及び RIS VERT-MN の OSPC 値はそれぞれ 80 及び 96.7 であることから、VERO study の被験者の重症度 (OSPC 値) は 80 以上と推定された。また、同試験における「試験投与開始前に 2 つ以上の既存の VFx を有する被験者の割合」が 65%以上であることから、同値 80 以上であると考えられた。同試験の患者選択基準は、「2 つ以上の中等度の VFx」又は「1 つ以上の重度の VFx」を有する骨粗鬆症患者であった。以上の結果のみからではあるが、既存の治療薬の効果を大きく上回る可能性が高い薬剤の場合は、実薬対照 RCT において被験者の選択基準を「少なくとも 2 つ以上の中等度の VFx」又は「1 つの重度の VFx」を有する骨粗鬆症患者とすれば、OSPC 値 80 以上の被験者集団 (1 年あたり 1,000 名中 80 名以上に新規 VFx が発生する患者集団) となり、主要評価項目を VFx 発生率、投与期間を 2 年以内として新規薬剤の骨折抑制効果を確認できると考える。

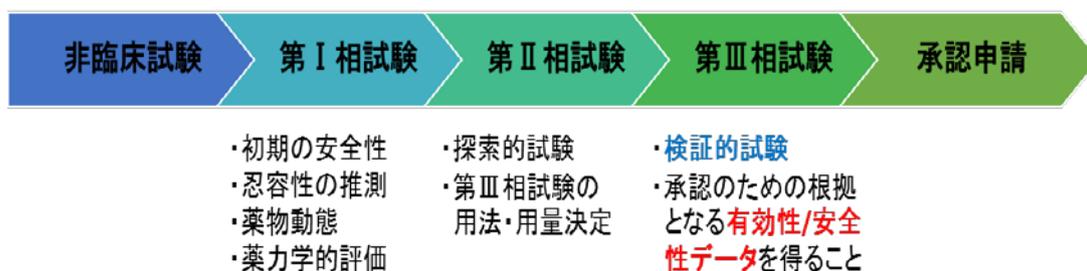
以上のように、骨折評価のためのプラセボ対照 RCT 及び実薬対照 RCT において、対照群の被験者の不利益を低減するためには、被験者の選択基準 (重篤度) 等を適切に設定することが必要であることを、新たなパラメータを用いて示した。

2. 序論

世界保健機関(WHO)が 194 カ国を対象に、「平均寿命」と「健康寿命（健康上の問題で日常生活が制限されることなく生活できる期間）」を調査した結果、2015 年における平均寿命及び健康寿命は、それぞれ 71.4 歳及び 63.1 歳であった¹⁾。また、同調査の日本における平均寿命は 83.7 歳、健康寿命は 74.9 歳であり、その差は世界各国と同様に約 10 年であった。

日本では健康増進法に基づき、2013 年から「21 世紀における国民健康づくり運動（健康日本 21）」の目的の 1 つとして健康寿命の延伸が位置づけられている²⁾。運動器の障害のために自立度が低下し、介護が必要となる危険性の高い状態と定義されるロコモティブシンドローム（運動器症候群）は、骨粗鬆症による骨折によって生じる姿勢不安定、転倒、歩行困難などと密接な関係があることが複数の疫学研究で示唆されていることから^{3,4)}、骨粗鬆症治療は健康寿命の延伸に貢献すると考えられる。

医薬品の開発には以下の図のように非臨床試験及び臨床試験の実施が必要であり、また、一般的な原則として、医薬品の有効性検証のためにはプラセボ対照ランダム化比較試験（以下、「RCT」という。）が必要である⁵⁾。既に標準治療薬がある場合でも同様であり、適切な標準治療薬との適切な比較がなされない場合は、対照薬であるプラセボと有効性に差のないものが医療現場で使用される可能性が生じる。特にプラセボ効果が高いと想定される試験等においては、プラセボ対照試験の必要性は高くなる。



臨床試験の概略

厚生労働省（MHLW）が公表している臨床評価ガイドラインにおいてプラセボ対照 RCT を推奨している治療薬とその投与期間は、睡眠薬が 2～4 週⁶⁾、腎性貧血治療薬が 24 週以上⁷⁾、抗心不全（慢性心不全）が 3 ヶ月以上⁸⁾、抗うつ薬が 6～8 週⁹⁾、経口血糖降下薬が 24 週¹⁰⁾、抗リウマチ薬が通常 12 週程度¹¹⁾、抗狭心症薬は薬理的及び薬物動態学的特性に依存¹²⁾、抗不整脈薬は少なくとも 2 週¹³⁾、骨粗鬆症用薬は少なくとも 3 年^{14, 15)}である。このように、骨粗鬆症治療薬の検証試験は、他疾患治療薬と比較して、長期間のプラセボ投与が必要とされている。

米欧の規制当局である米国食品医薬品局（FDA）及び欧州医薬品庁（EMA）の臨床評価ガイドライン^{16, 17)}では、厚生労働省（MHLW）のガイドライン¹⁴⁾と同様に、骨粗鬆症治療薬の臨床開発過程において、主に閉経後骨粗鬆症患者を対象に「骨折評価試験」と呼ばれる 2～3 年間の臨床試験を実施し新薬の骨折抑制効果を確認することを要求している。

日米欧の臨床評価ガイドラインに記載されている骨折評価試験の主な要求事項を比較したところ（表 2.1）、いずれの規制当局においても、プラセボ又は実薬対照 RCT を実施して新規治療薬の骨折抑制効果を検証することを要求している。実薬対照 RCT を実施して検証する場合は、実薬対照となる骨粗鬆症治療薬がプラセボを対照とした試験で骨折抑制効果を示していること及び非劣性マージンの設定根拠などの特別な注意が必要とされている。主要評価項目については、FDA は「新規 VFX 発生率」、EMA 及び MHLW は骨折部位を特定せず「骨折発生率」としている。投与期間については、FDA は 3 年、EMA は少なくとも 2 年、MHLW は少なくとも 3 年としている。

1992 年に FDA の閉経後骨粗鬆症治療薬の臨床評価ガイドラインが公表された後、日米欧で骨粗鬆症治療薬として製造販売された薬剤の多くは、プラセボ対照 RCT を実施しプラセボに対する薬剤の骨折抑制効果を確認した後、日米欧において承認されている。一方、より有効性の高い治療薬の上市に伴い、新薬開発におけるプラセボ群被験者の不利益は増すことになるため、FDA は、2015 年に骨折評価試験に関する公式ワークショップを組織した¹⁸⁾、当該ワー

クシヨップでは投与期間を3年から2年に短縮することを計画したが、最終成果物は公表されていない。その後2017年7月に改正されたMHLWの臨床評価ガイドライン¹⁵⁾においては、新規化合物が著しく骨折抑制効果を示す可能性のある場合は、投与期間を短縮することができる旨とされている。

本研究は、2017年3月以前に米国、欧州、または日本において承認取得された骨粗鬆症治療薬の骨折抑制効果を検証したプラセボ対照RCT、並びに米国、欧州、または日本において販売されている骨粗鬆症治療薬を用いた実薬対照RCTを調査対象とし、その試験成績が公表されている医学論文を分析した結果に基づき、骨粗鬆症治療薬の開発における骨折評価試験のプラセボ群被験者の不利益を低減させるための提言、並びに実薬対照群の被験者の不利益を低減させるための提案を行うことを目的として実施した。

表 2.1 FDA、EMA 及び MHLW の臨床評価ガイドラインにおける骨折評価試験の要求事項の比較

規制当局	米国食品医薬品局 (FDA) ¹⁶⁾	欧州医薬品庁 (EMA) ¹⁷⁾	厚生労働省 (MHLW) ¹⁴⁾	厚生労働省 (MHLW) ¹⁵⁾
施行日	1994年4月 (取り下げ 2009年12月)	2006年11月	1999年4月 (2018年3月廃止)	2018年4月
試験デザイン	<p>プラセボ又は実薬（既承認薬）対照、ランダム化二重盲検比較試験</p> <p>実薬（既承認薬）を対照とする場合、用いられる実薬が骨折に関して所定の用法・用量にてプラセボに優る有効性を有することが過去の報告から実証されていない場合、治験薬が当該実薬に比し骨折評価において優れることを示すことが必要</p>	<p>プラセボ又は実薬（既承認薬）対照、ランダム化二重盲検比較試験</p> <p>原則として、可能な限りプラセボ対照試験を実施する。実薬（既承認薬）を対照とする場合、試験開始前に非劣性マージンの明確な正当性が示される必要がある。</p>	<p>プラセボ又は実薬（既承認薬）対照、ランダム化二重盲検比較試験</p> <p>実薬（既承認薬）を対照とする場合、用いられる実薬が骨折に関して所定の用法・用量にてプラセボに優る有効性を有することが過去の報告から実証されていない場合、治験薬が当該実薬に比し骨折評価において優れることを示すことが必要</p>	<p>プラセボ又は実薬（既承認薬）対照、ランダム化二重盲検比較試験</p> <p>実薬（既承認薬）を対照とする場合、用いられる実薬が骨折に関して所定の用法・用量にてプラセボに優る有効性を有することが過去の報告から実証されていない場合、治験薬が当該実薬に比し骨折評価において優れることを示すことが必要</p>
主要評価項目	新規椎体骨折	新規骨折（部位指定なし）	新規骨折（部位指定なし）	新規骨折（部位指定なし） 椎体については、新規骨折及び既存骨折の増悪
投与期間	3年	少なくとも2年	少なくとも3年	通常、3年程度。治療効果の顕著な薬剤は、より短期間。
被験者	<p>閉経後骨粗鬆症患者</p> <p>1) 1つ以上の椎体骨折及び骨量が健康青壮年女性の骨密度の平均値より2SD以上低下</p> <p>2) 椎体骨折はなくても、骨密度が上記基準を満たす</p>	<p>閉経後骨粗鬆症患者</p> <p>骨粗鬆症による骨折リスクが増加する因子を有する(例、低骨量、骨折歴等)</p>	<p>骨粗鬆症患者</p> <p>1) 1つ以上の椎体骨折及び骨量が健康青壮年女性の骨密度の平均値より2.5SD以上低下</p> <p>2) 椎体骨折はなくても、骨密度が上記基準を満たす</p>	<p>閉経後骨粗鬆症患者</p> <p>原発性骨粗鬆症と診断された閉経後の女性。</p> <p>特に1個以上の脆弱性骨折がある患者も組み入れることが望ましい</p>

3. 方法

骨粗鬆症治療薬の開発における検証試験としての骨折評価試験のうちプラセボ対照 RCT における「プラセボ群被験者の不利益を低減させるための提言」を行うための方法の概略は以下 1)の通りであり、その詳細を 3.1 (3.1.1～3.1.5) に示した。

また、「被験者集団を考慮した実薬対照 RCT における試験デザインの検討」を行うための方法の概略は以下 2)の通りであり、その詳細を 3.2 (3.2.1～3.2.3) に示した。

- 1) プラセボ対照 RCT におけるプラセボ群被験者の不利益を低減させるための要因の解析
 - ① 調査対象のプラセボ対照 RCT に関する論文の選定
 - ② 試験デザイン及び試験結果等の比較
 - ③ プラセボ対照 RCT の被験者集団の「骨粗鬆症の重症度」の指標である新規パラメータ (OSPC 値) の考案と同値の特性の確認
 - ④ OSPC 値と投与期間、被験者数、新規 VFX の発生率等の関係
 - ⑤ OSPC 値と被験者の選択・除外基準の関係性
- 2) 被験者集団を考慮した実薬対照 RCT における試験デザインの検討
 - ① 調査対象の実薬対照 RCT に関する論文の選定
 - ② 実薬対照 RCT の被験者集団の OSPC 値の推定
 - ③ 実薬対照 RCT の被験者の選択・除外基準の特徴

3.1. プラセボ対照ランダム化比較試験 (RCT) におけるプラセボ群被験者の不利益を低減させるための要因の解析

3.1.1. 調査対象プラセボ対照 RCT に関する論文の選定

本研究における調査対象とするプラセボ対照 RCT に関する論文は、日米欧いずれかの骨粗鬆症治療ガイドライン¹⁹⁻²¹⁾で推奨されている骨粗鬆症治療薬の有効成分のうち、それらの添付文書に提示されているプラセボ対照 RCT の成績と一致するプラセボ対照試験に関する成績が掲載されているものである。

具体的には、以下の 1)から 3)のステップで選択した。

- 1) 2017 年 3 月時点で、米国、欧州または日本の骨粗鬆症治療ガイドライン¹⁹⁻²¹⁾で推奨されている骨粗鬆症治療薬の有効成分を調査

- 2) それらの有効成分について、その添付文書に骨折評価を目的とした検証試験であるプラセボ対照 RCT が記載されている医薬品とその販売名（ブランド名又は product name）を調査
- 3) 2)で収集した添付文書に記載されたプラセボ対照 RCT の成績が報告されている論文を、上記 2)で検索した医薬品の販売名（ブランド名又は product name）を含むキーワード（結果部分に記載）にて検索

3.1.2. 試験のデザイン及び試験結果等の比較

調査対象試験を骨粗鬆症治療薬の作用機序で分類し、調査対象試験の試験デザイン及び試験結果等の比較のため、以下を調査した。

①実施地域

②試験デザインに関連する情報：

- i) 被験者（プラセボ群の男性の比率）
- ii) 主要評価項目（骨折抑制効果を判定するための指標）
- iii) 投与期間

③試験結果に関連する情報：

- i) 被験者数（総数及びプラセボ群の被験者数）
- ii) 被験者背景（平均年齢、治験薬投与開始前に 1 つ以上の VFx を有する被験者の割合及び治験薬投与開始前に 2 つ以上の VFx を有する被験者の割合）
- iii) プラセボ群の新規 VFx 発生率
- iv) 薬剤のプラセボに対する相対的な新規 VFx 抑制率（薬剤の VFx 抑制効果の強さを示す値）
- v) 骨折評価試験において椎体以外で確認された骨折抑制効果の部位

なお、本研究では調査対象試験をできる限り同じ条件で比較するため、原則として各試験において無作為化割付された被験者を対象とした解析集団である Intent to treat (ITT) 解析の結果を用いた。

3.1.3. 被験者集団の「骨粗鬆症の重症度」を用いた新規パラメータ(OSPC 値)の考案とその特性確認

1) OSPC 値の考案とその妥当性の検討

本研究では、調査対象となった各試験のプラセボ群被験者集団の「新規 VFX 発生率」の違いに着目し、「重症度の指標」となる新しいパラメータとして OSPC (osteoporosis severity of patient cohort) 値を考案した。

OSPC 値の算出は、以下の式による。

$$\frac{\text{各試験のプラセボ群の新規 VFX 発生率 (\%)} \times 1,000 \text{ 名 (persons)}}{\text{計画された投与期間 (years)}}$$

この OSPC 値を、骨粗鬆症患者で最も発生頻度の高い VFX の発生リスクを数値化した臨床試験における被験者集団の「骨粗鬆症の重症度」を表すパラメータと定義して用いることとした。その妥当性の確認のために、「時間によらず新規 VFX 発生頻度は一定である」との仮説の検証が必要であったため、以下の検討を行った。本研究の調査対象試験において 2 測点以上で新規 VFX 発生率が報告されていた各試験におけるプラセボ群の新規 VFX 発生率を縦軸に、その測定時期を横軸にしてプロットし、切片を 0 として回帰直線を作成後、その傾きと決定係数(R²)を確認した。本研究では、解析ソフトとして Excel 2013 を用いて相関直線と決定係数 R² 値を算出した。また、Guildford's Rule of Thumb²²⁾を参考に「決定係数 R² 値 ≥0.5」の場合、算出された回帰直線は合理的に適合し、仮説は検証できるとした。

なお、今般は ITT 解析対象集団のデータを用いているため、VFX 評価ができなかった被験者の数は含まれない。

2) OSPC 値と作用機序の関係の検討

骨粗鬆症治療薬の作用機序と被験者集団の骨折リスクの関係の有無を調べるために、調査対象試験で算出された OSPC 値を用い、試験骨粗鬆症治療薬の作用機序と被験者集団の骨折リスクの関係を比較・検討した。

3) OSPC 値の特性の確認

新たな骨折の重症度評価指標である OSPC 値の特性を確認するために、以下のような検討を行った。

既存 VFx を有する女性は、既存 VFx を有していない女性よりも約 4 倍大きな続発する VFx リスクを持つことが報告されている²³⁾。このため、骨折評価試験開始前のプラセボ群の既存 VFx を有する被験者の割合とプラセボ群の被験者数等について解析することとした。本研究の調査対象試験に関する論文のデータについて、2 因子ごとに散布図を作成し、相関直線（曲線）と決定係数 (R^2) を算出した。本研究では、解析ソフトとして Excel 2013 を用いて相関直線（曲線）と決定係数 R^2 値を算出した。また、Guildford's Rule of Thumb²²⁾を参考に 2 つの因子の間の相関関係を認める基準値を「決定係数 R^2 値 ≥ 0.5 」とした。Guildford's Rule of Thumb では、「 $r=0.7$ 以上」の場合、相関していると定義されている。また、「 $R^2=0.5$ 」にルートを積算すると $r=0.7071$ となる。以上より「 R^2 値 ≥ 0.5 」は、算出された相関直線（曲線）モデルは合理的に適合するとした。

また、OSPC 値と骨折評価試験開始前にプラセボ群の既存 VFx を有する被験者の割合の関係性、骨折評価試験開始前のプラセボ群の 2 つ以上の既存 VFx を有する被験者の割合、プラセボ群被験者の平均年齢及びプラセボ群の被験者数との関係性について、同様の方法を用い検討した。

3.1.4. OSPC 値と投与期間、被験者数、新規椎体骨折発生率等の関係

OSPC 値と投与期間、被験者数、新規 VFx 発生率等の関係を検討するために、以下を行った。

上記 3.1.3 3)の方法により得られた OSPC 値と骨折評価試験開始前のプラセボ群の既存 VFx を有する被験者の割合（骨折評価試験開始前のプラセボ群の 2 つ以上の既存 VFx を有する被験者の割合を含む）及びプラセボ群の被験者数の関係性（4.1.3 3) 参照）を勘案し、OSPC 値について「40 未満、40 以上 80 未満、80 以上」の 3 つ、投与期間については「2 年未満、2 年、3 年、4 年」

の4つ、プラセボ群の被験者数については「500名未満、500名以上1,000名未満、1,000名以上」の3つに区分し、調査対象各試験を調査した。また、各試験で試験期間中に新規 VFX したプラセボ群の被験者数を記載した。なお、試験期間中に新規 VFX が発生したプラセボ群の被験者数が論文中に記載されていない場合は、その被験者数はプラセボ群の新規 VFX 発生率に ITT 解析対象集団の被験者数を積算することにより算出した。このため、当該計算値には approx. を付記した。

また、骨折効果を確認した部位と OSPC 値との関係についても検討した。

3.1.5. OSPC 値と被験者選択・除外基準との関係性

被験者の選択・除外基準と OSPC 値との関係性を調べるために、各試験の OSPC 値を「40 未満、40 以上 80 未満、80 以上」の3つに区分し、それぞれの試験に関する論文に記載されている被験者選択基準及び除外基準の内容について検討した。

3.2. 被験者集団を考慮した実薬対照 RCT における試験デザインの検討

3.2.1. 調査対象の実薬対照 RCT に関する論文の選定

本研究における調査対象の実薬対照 RCT 及びその試験成績が記載されている論文は、以下の 1) から 4) の4つのステップにて選定した。

- 1) ClinicalTrials.gov を用い、キーワード「Active comparator, Studies With Results, Interventional Studies, Osteoporosis, Fracture」にて、臨床試験に関する論文を検索
- 2) 1) で抽出された試験のうち、骨粗鬆症患者を被験者とし、主要評価項目を骨折抑制効果とし、実薬（既存の治療薬）対照 RCT が実施された試験であることを確認
- 3) 2) で抽出された試験の対照群の実薬が、2017年3月現在、米国、欧州または日本の骨粗鬆症治療ガイドライン¹⁹⁻²¹⁾で推奨されている骨粗鬆症治療薬のいずれかであることを確認

- 4) プラセボ群が設定されていない実薬対照のみで実施された RCT であることを確認

3.2.2. 被験者集団の OSPC 値の推定

本研究の調査対象として選定された実薬対照 RCT に関する論文から、以下 1) の情報を収集し、当該試験で用いられていた治療薬に関するプラセボ対照 RCT に関する情報と比較・検討した。その結果を踏まえ、プラセボ対照 RCT 試験の OSPC 値をもとに実薬対照 RCT 試験の薬剤の OSPC 値を、以下の 2) により推定した。

1) 実薬対照 RCT に関する情報の収集

- ① 実施地域
- ② 試験デザインに関連する情報
 - i) 被験者
 - ii) 主要評価項目（骨折抑制効果を判定するための指標）
 - iii) 投与期間
- ③ 試験結果に関連する情報
 - i) 各投与群の被験者数
 - ii) 被験者背景（平均年齢及び試験開始前に 1 つ以上の VFx を有する被験者の割合及び 2 つ以上の VFx を有する被験者の割合）
 - iii) 各投与群の新規 VFx 発生率

2) 実薬対照 RCT の OSPC 値の推定

実薬対照 RCT で用いられた薬剤（被験薬と実薬対照の実薬）の投与期間とそれらの薬剤を被験薬としたプラセボ対照 RCT の投与期間が異なる場合は、実薬対照 RCT の被験薬群、同実薬対照群及びプラセボ対照 RCT の被験薬群について、それぞれ「新規 VFx 発生率×1,000 人/年」を算出し、共通のプラセボ対照 RCT の薬剤（被験薬）の OSPC 値に基づいて、実薬対照 RCT における被験者集団の「骨粗鬆症の重症度」を推定した。

3.2.3. 被験者選択・除外基準の特徴

実薬対照 RCT の被験者選択基準と除外基準の特徴を把握するため、実薬対照 RCT と実薬対照 RCT で投与された薬剤に関するプラセボ対照 RCT の被験者選択基準・除外基準を比較した。

4. 結果

4.1. プラセボ対照ランダム化比較試験（RCT）におけるプラセボ群被験者の不利益を低減させるための要因の解析

4.1.1. 調査対象プラセボ対照 RCT に関する論文の選定

本研究において調査対象としたプラセボ対照 RCT については、以下の 3 ステップで選択した（表 4.1）。

ステップ 1 において、米国、欧州、または日本の骨粗鬆症治療ガイドラインで推奨されている 14 有効成分を特定した。

ステップ 2 においては、これら 14 有効成分のうち、米国、欧州、または日本の添付文書に骨折評価試験（検証試験）としてプラセボ対照 RCT が記載されている 11 有効成分（21 ブランド名）を選択した。なお、Calcitonin (US)、及び及びホルモン療法 RT 薬, Estrogen (US、, EU 及び, Japan)及びアルファカルシドールは、調査対象から除外した。その理由は、前 2 剤については骨折評価試験の成績が添付文書に記載されていなかったためならず、いなかった。また、Eldecalcitol (Japan)はアルファカルシドールを実薬対照とした RCT により骨折抑制効果を確認していたが、アルファカルシドールは、プラセボ対するに優る有効性を有する旨ことが添付文書には記載されていなかったためである。

ステップ 3 においては、選択した 11 成分の添付文書に記載されているプラセボ対照 RCT に関する論文を収集するために、これらの添付文書に記載されているプラセボ対照 RCT の成績中に共通して示されていた被験者総数と新規 Vfx を含む Key Word (product name, randomized, placebo, controlled, fracture, study, and new vertebral) を用い、PubMed を検索した。その結果、11 有効成分（21 ブランド名）の添付文書に記載されたプラセボ対照 RCT の 15 試験に関する論文 16 報²⁴⁻³⁹⁾を選定し、それらの試験の成績を調査対象とした。

なお、ALN FIT 1 及び ALN FIT 2 については、これら 2 つの試験計画と被験者登録完了に関する論文を 1 報、各試験の成績に関する論文をそれぞれ 1 報、計 3 報を用いて公表されていたため、試験数と論文数は一致していない。

表 4.1 調査対象試験の選定

Step 1	Step 2	Step3
骨粗鬆症治療ガイドラインで推奨されている有効成分 (ガイドラインの地域)	添付文書にプラセボ対照 RCT の結果が記載されているブランド名 (規制当局)	添付文書に記載されたプラセボ対照 RCT の結果と整合する試験
14 有効成分	11 有効成分 (21 ブランド)	15 試験
Alendronate (US, EU, Japan)	Fosamax [®] (FDA), FOSAMAC [®] (PMDA), Bonalon [®] (PMDA)	ALN FIT 1 ALN FIT 2
Bazedoxifene (EU, Japan)	Conbriza [®] (EMA) Viviant [®] (PMDA)	BAZ Fracture study
Calcitonin (US)	-	-
Denosumab (US, EU, Japan)	Prolia [®] (EMA, FDA) Pralia [®] (PMDA)	Dmab FREEDOM Dmab DIRECT
Eldecalcitol (Japan)	-	-
HRT, Estrogen (US, EU, Japan)	-	-
Ibandronate (US, EU, Japan)	Bonviva [®] (EMA) Boniva [®] (FDA)	IBN BONE
Minodronate (Japan)	Bonoteo [®] (PMDA) RECALBON [®] (PMDA)	MINO Fracture study
Raloxifene (US, EU, Japan)	Evista [®] (FDA, EMA, PMDA)	RLX MORE
Risedronate (US, EU, Japan)	Actonel [®] (FDA) Atelvia [®] (FDA)	RIS VERT-NA RIS VERT-MN
Strontium ranelate (EU)	Osseor [®] (EMA) Protelos [®] (EMA)	STR TROPOS
Teriparatide (US, EU, Japan)	Forteo [®] (FDA, PMDA), Forsteo [®] (EMA)TT	TRP Daily
Teriparatide acetate (Japan)	Teribone [®] (PMDA)	TRP Weekly
Zoledronic acid (US, EU, Japan)	Aclasta [®] (EMA) Reclast [®] (FDA, PMDA)	ZOL HORIZON ZOL ZONE

-, No Placebo-Controlled Fracture Studies. Generic form was not described in Step 2.

US, United State; EU, European Union; FDA, Food and Drug Administration; PMDA, Pharmaceuticals and Medical Devices Agency; EMA, European Medicines Agency; HRT, Hormone Replacement Therapy; ALN FIT 1, Fracture Intervention Trial 1 for Alendronate; ALN FIT 2, Fracture Intervention Trial 2 for Alendronate; BAZ, Bazedoxifene; Dmab FREEDOM, Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months trial; Dmab DIRECT, Denosumab Fracture Intervention Randomized Placebo Controlled Trial; IBN BONE, oral iBandronate Osteoporosis vertebral fracture trial in North America and Europe; ZOL HORIZON, Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly Pivotal Trial; Dmab FREEDOM, Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months trial; MINO, Minodronate; Dmab DIRECT, Denosumab Fracture Intervention Randomized Placebo Controlled Trial; ZOL ZONE, ZoledroNate treatment in Efficacy to osteoporosis; TRP daily, Fracture study for Teriparatide daily injection; TRP weekly, Fracture study for Teriparatide weekly injection; STR TROPOS, Treatment of Peripheral Osteoporosis study for Strontium ranelate

4.1.2. 試験のデザイン及び試験結果等の比較

調査対象試験の試験のデザイン及び試験結果等を比較した (表 4.2)。

主要評価項目については、実施地域に関係なく、15 試験中 12 試験で新規 VFx 発生率であった。他 3 試験の主要評価項目はそれぞれ臨床骨折、新規/増

悪 VFX 発生率及び非椎体骨折発生率であったが、副次的評価項目に新規 VFX 発生率を含めており、調査対象 15 試験の全てで新規 VFX 発生率は評価されていた。

各試験で計画された投与期間は 5 試験で 2 年以内、9 試験で 3 年及び 1 試験で 4 年と一定の傾向は認められなかった。

実施地域については、米国又は欧州では 15 試験中 11 試験、日本では 4 試験であった。

被験者については、日本で実施された 3 試験（男性骨粗鬆症患者 4.0～6.1%）を除き、全て閉経後骨粗鬆症患者であった。

各試験における ITT 解析対象集団（骨折評価が行われた被験者集団）の被験者の総数は 572～7,868 名、プラセボ群の被験者数は 286～3,906 名、各試験に組み入れられた被験者の平均年齢は 66.3～76.8 歳であり、試験開始前に既に VFX を有する被験者の割合は 0%～100%であった。

各試験における骨折評価解析集団のプラセボ群の新規 VFX 発生率については、4.1%～29.0%と一定の傾向は認められなかった。なお、それぞれの医薬品の添付文書に記載されていたように、本研究の全ての調査対象試験において薬剤の VFX 抑制効果が確認されており、骨粗鬆症治療薬のプラセボに対する相対的な VFX 発生リスク減少率は 30%～80%であった。また、15 試験中 6 試験で非椎体と大腿骨骨折抑制効果の両方あるいは一方が確認されていた。このように、新骨粗鬆症治療薬を開発する目的で計画、実施されるプラセボ対照 RCT（15 試験）の主要評価項目又は副次評価項目であったプラセボ群の新規 VFX 発生率は一定しておらず大きな幅があることから、各試験の被験者集団の骨粗鬆症の重症度は各試験間で異なると考えられた。

本研究調査対象試験の全ての被験者には、骨折評価試験期間中カルシウム、又はカルシウム及びビタミン D が基礎治療薬として投与されていた。その他の骨粗鬆症治療薬を服用していた患者については、washout 後に被験者として登録されていた。

表 4.2 調査対象試験の試験デザインと結果の比較

試験名	実施地域	主要評価項目	投与期間 (年)	対象患者 (男性の割合)	被験者数		P 群平均年齢 (SD)	P 群既存 VFx 保有率 (%)	投与群数	P 群 NVFx 率 (%)	VFx 発生リスク減少率 (%)	骨折抑制効果確認部位
					総数	P 群						
Selective estrogen receptor modulator (SERM)												
RLX MORE	EU, US, etc.	NVFx	3	PMO	6,828	2292	66.3 (-)	36.3	3	10.1	30	Vertebra
BAZ fracture study	EU, US, etc.	NVFx	3	PMO	7,492	1885	66.5 (6.8)	56.4	4	4.1	42	Vertebra
Bone resorption inhibitor												
ALN FIT 1	US	NVFx	3	PMO	2,027	1005	71.0 (5.6)	100.0	2	15.0	47	Vertebra, Hip
ALN FIT 2	US	CFx	4	PMO	4,432	2218	67.7 (6.1)	0.0	2	3.8	44	Vertebra
RIS VERT-NA	US, etc.	NVFx	3	PMO	2,458	820	68.0 (7.2)	-	3	16.0	41*	Vertebra, Non-vertebra
RIS VERT-MN	EU, AUS	NVFx	3	PMO	1,226	408	71.0 (7.0)	-	3	29.0	49*	Vertebra
IBN BONE	EU, US, etc.	NVFx	3	PMO	2,929	975	69.0 (6.0)	93.0	3	9.6	62*	Vertebra
ZOL HORIZON	EU, US, etc.	NVFx	3	PMO	7,736	3861	73.0 (5.4)	64.2	2	10.9	70*	Vertebra, Non-vertebra, Hip
Dmab FREEDOM	EU, US, etc.	NVFx	3	PMO	7,868	3906	72.3 (5.3)	23.4	2	7.2	68*	Vertebra, Non-vertebra, Hip
MINO fracture study	Japan	NVFx	2	PMO	654	331	71.7 (5.6)	100.0	2	24.0	59*	Vertebra
Dmab DIRECT	Japan	N/WVFx	2	PMO, Men (4.9)	1,194	480	69.0 (7.7)	98.9	3	8.6	74*	Vertebra
ZOL ZONE	Japan	NVFx	2	PMO, Men (6.1)	661	331	74.3 (5.4)	89.4	2	8.9	65.8*	Vertebra, Non-vertebra
Anabolic agent												
TRP Daily	EU, US, etc.	NVFx	1.75	PMO	1,326	448	69.0 (7.0)	approx. 100	3	14.0	65*	Vertebra
TRP Weekly	Japan	NVFx	1.38	PMO, Men (4.0)	572	286	75.5 (5.8)	87.8	2	14.5	80*	Vertebra
Dual action bone agent												
STR TROPOS	EU, AUS	Non-VFx	3	PMO	4,932	2453	76.8 (5.0)	-	2	14.0	39*	Vertebra, Non-vertebra

-, 医学論文に公表されていない; *, 2年以内に新規 VFx 抑制効果が確認された試験; P 群, プラセボ群; VFx, VFs; NVFx, 新規 VFs; N/WVFx, 新規/増悪 VFs; CFx, 臨床骨折; Non-VFx, 非椎体骨折; US, 米国; EU, 欧州; AUS, オーストラリア; PMO, 閉経後骨粗鬆症; RLX MORE, Multiple Outcome of Raloxifene Evaluation study; BAZ, Bazedoxifene; ALN FIT 1, Fracture Intervention Trial 1 for Alendronate; ALN FIT 2, Fracture Intervention Trial 2 for Alendronate; RIS VERT-NA, Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy study in North America; RIS VERT-MN, Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy study in Multinational country; IBN BONE, oral iBandronate Osteoporosis vertebral fracture trial in North America and Europe; ZOL HORIZON, Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly Pivotal Trial; Dmab FREEDOM, Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months trial; MINO, Minodronate; Dmab DIRECT, Denosumab Fracture Intervention Randomized Placebo Controlled Trial; ZOL ZONE, ZOledroNate treatment in Efficacy to osteoporosis; TRP daily, Fracture study for Teriparatide daily injection; TRP weekly, Fracture study for Teriparatide weekly injection; STR TROPOS, Treatment of Peripheral Osteoporosis study for Strontium ranelate

4.1.3. 被験者集団の「骨粗鬆症の重症度」を用いた新規パラメータ(OSPC 値)の考案と OSPC 値の特性の確認

1) OSPC 値の考案とその妥当性の確認

本試験で考案した被験者集団の「骨粗鬆症の重症度」に着目した新規パラメータ OSPC 値 [プラセボ群の新規 VFX 発生率 (%) × 1,000 名 (persons) / 計画された投与期間 (years)] の妥当性の確認のため、「時間によらず新規 VFX 発生頻度は一定である」とする仮説の検証を行った。

OSPC 値の本研究の調査対象 15 試験のうち、2 測点以上で新規 VFX 発生率が報告されていた 9 試験それぞれのプラセボ群の新規 VFX 発生率を縦軸に、その測定時期を横軸にして、切片を 0 とした回帰直線と決定係数(R^2)を図 4.1 に示した。いずれの試験についても決定係数 R^2 値 ≥ 0.9 であり、プラセボ群の新規 VFX 発生率は経時的・直線的に増加していることから、「時間によらず新規 VFX 発生頻度は一定である」という仮定は成り立つと考えられた。

以上から、各試験の「プラセボ群の新規 VFX 発生率 (%) × 1,000 名 (persons) / 計画された投与期間 (years)」で算出される OSPC 値は、各試験における被験者集団の「骨粗鬆症の重症度」を表すパラメータとして適切であることが明らかになった。また、回帰直線の傾きには 2.36~12.19 と幅があったことから、各試験における被験者集団の「骨粗鬆症の重症度」が異なることも明らかとなった。

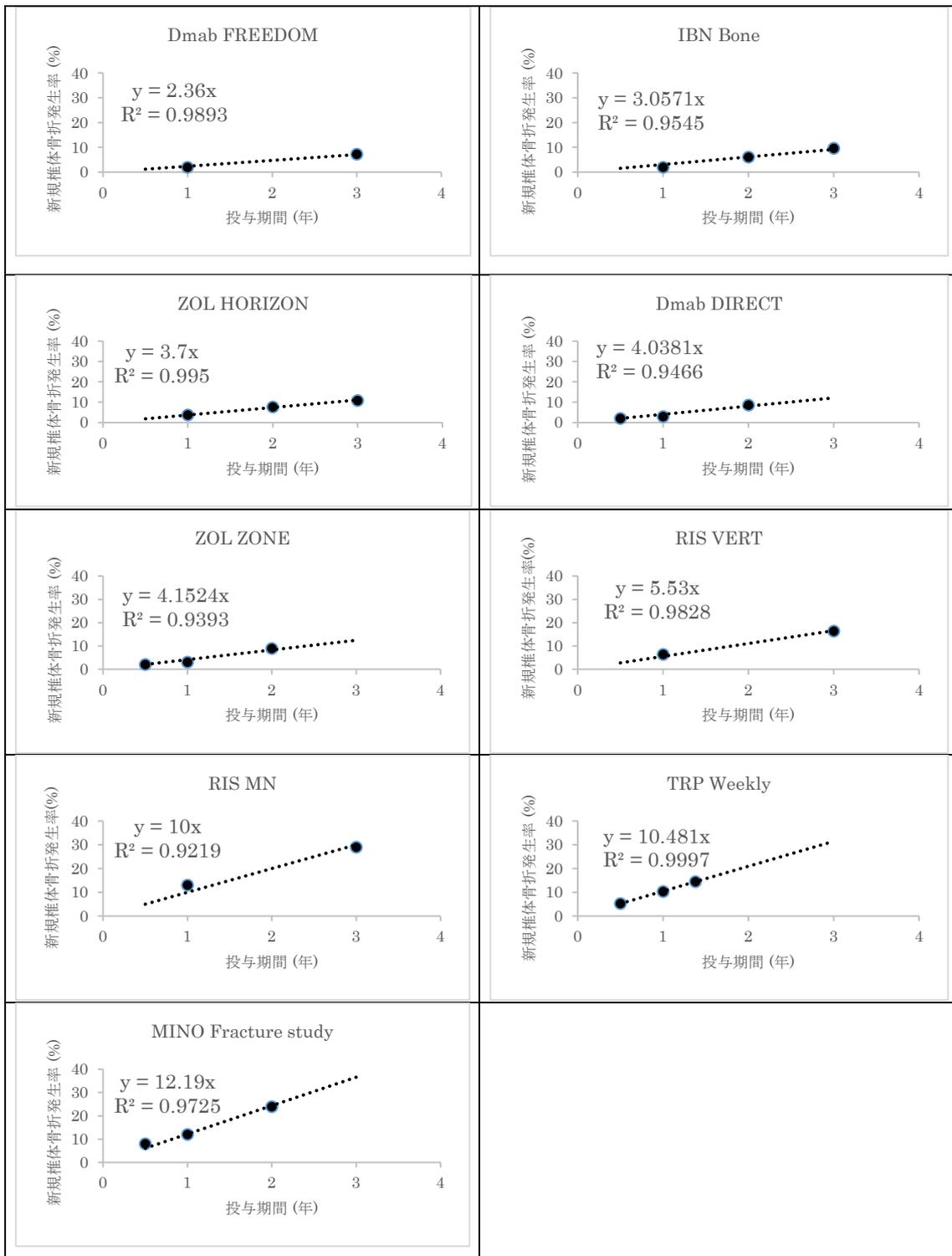


図 4.1 プラセボ群被験者における経時的な新規 VFX 発生率

2) OSPC 値と作用機序の関係の検討

調査対象 15 試験における OSPC に基づき、作用機序による被験者集団の VFx リスクを比較するために、作用機序ごとに OSPC 値を示した (図 4.2)。

調査対象 15 試験で算出された OSPC 値は 9.5~120 であったことから、各試験における被験者集団の VFx リスクを示す骨粗鬆症の重症度に大きな違いがあることが明らかになった。

選択的エストロゲンモジュレーターである 2 つの治療薬 Raloxifene 及び Bazedoxifene のそれぞれの OSPC 値は、33.7 (RLX MORE) 及び 13.7 (BAZ fracture study) であった。

骨形成促進作用を有する 2 つの治療薬 Teriparatide 及び Teriparatide acetate のそれぞれの OSPC 値は、80.0 (TRP Daily) 及び 105.1 (TRP Weekly) であり、選択的エストロゲンモジュレーター-の骨折評価試験の OSPC 値よりも高かった。

骨吸収抑制作用を有する 7 つの治療薬に関する骨折評価試験 (10 試験) の OSPC 値は 9.5~120 と範囲が広がった。

骨形成作用と骨吸収抑制作用の 2 つの作用を有する治療薬は、Storntium に関する 1 試験のみであり、OSPC 値は 46.7 であった。

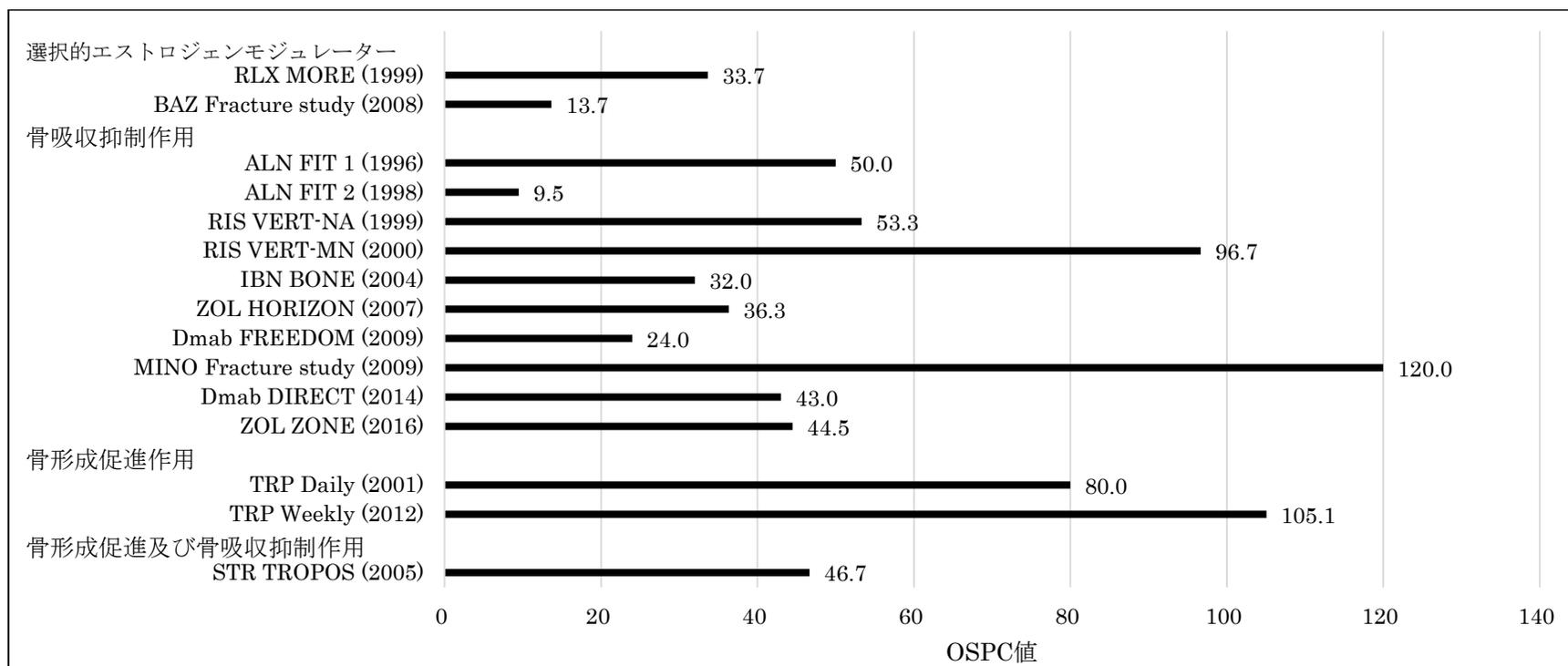


図 4.2 被験者集団の骨粗鬆症重症度 (OSPC)

Osteoporosis severity of the patient cohort (OSPC) in each study was calculated by multiplying the incidence of new vertebral fractures in the placebo group by 1,000 patients per administration period planned in the study. () = publication year

RLX MORE, Multiple Outcome of Raloxifene Evaluation study; BAZ, Bazedoxifene; ALN FIT 1, Fracture Intervention Trial 1 for Alendronate; ALN FIT 2, Fracture Intervention Trial 2 for Alendronate; RIS VERT-NA, Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy study in North America; RIS VERT-MN, Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy study in Multinational country; IBN BONE, oral iBandronate Osteoporosis vertebral fracture trial in North America and Europe; ZOL HORIZON, Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly Pivotal Trial; Dmab FREEDOM, Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months trial; MINO, Minodronate; Dmab DIRECT, Denosumab Fracture Intervention Randomized Placebo Controlled Trial; ZOL ZONE, ZOledroNate treatment in Efficacy to osteoporosis; TRP daily, Fracture study for Teriparatide daily injection; TRP weekly, Fracture study for Teriparatide weekly injection; STR TROPOS, Treatment of Peripheral Osteoporosis study for Strontium ranelate

3) OSPC 値の特性の確認

① プラセボ群の既存椎体骨折を有する被験者の割合とプラセボ群の被験者数との関係性

Kanis JA らは、原発性骨粗鬆症患者における椎体骨折発生のリスク因子は椎体骨折歴である⁴⁰⁾と報告している。そこで新規 VFx 発生率を用いて算出された OSPC 値の特性を確認する前に、被験者集団において椎体骨折発生のリスク因子となりうる「試験開始前に既存 VFx を有するプラセボ群の被験者の割合」と「プラセボ投与群の被験者数」との関係性を散布図にて確認した。その結果、散布図に基づく負の相関直線モデルに合理的に適合した ($R^2 = 0.5475$, 図 4.3)。試験開始前に 1 つ以上の既存 VFx を有する被験者の割合が 87.8%以上であった場合、プラセボ群の被験者数は 1,005 名以下であった。

既存 VFx を有するプラセボ群の被験者の割合と平均年齢には、関係性は見出せなかった ($R^2 = 0.0019$, linear model)。

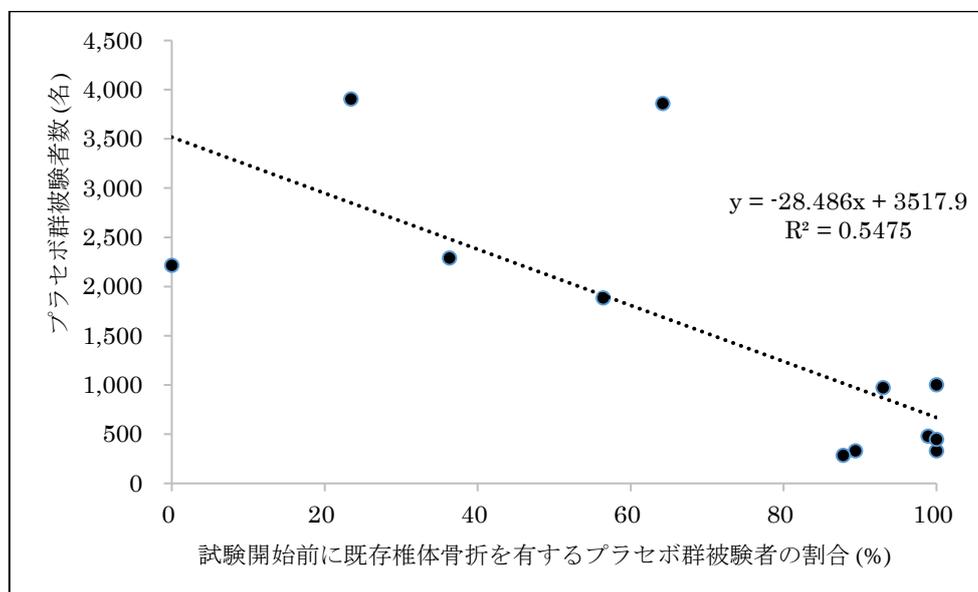


図 4.3 試験開始前のプラセボ群の VFx 保有率と被験者数の関係

② OSPC 値とプラセボ群の既存 VFX を有する被験者の割合との関係性

OSPC 値と試験開始前に既存の VFX を有するプラセボ群の被験者の割合との関係性を散布図で検討したところ、正の相関曲線モデルに合理的に適合した ($R^2 = 0.6008$, 図 4.4)。

骨折評価試験の結果得られた新規 VFX 発生率を利用した OSPC 値は、試験開始前に 1 つ以上の既存 VFX を有する被験者の割合が 87.8%以上の 7 試験では、1 試験 (IBN-BONE ; OSPC 値 32.0) を除いて 40 以上となった。

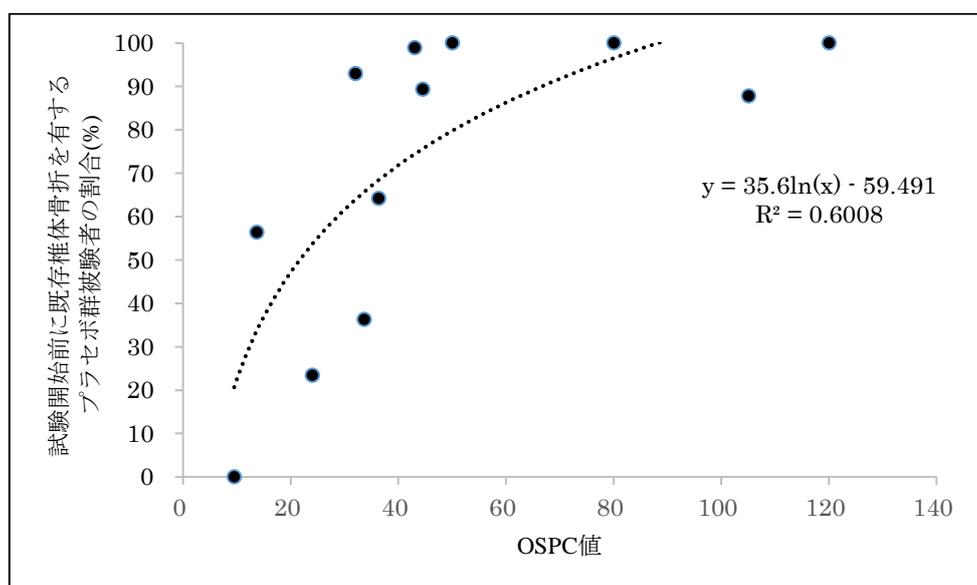


図 4.4 OSPC 値と試験開始前のプラセボ群の VFX 保有率の関係

OSPC 値と試験開始前に 2 つ以上の既存 VFX を有するプラセボ群の被験者の割合との関係性は、散布図に基づく正の相関曲線モデルに合理的に適合した ($R^2 = 0.8144$, 図 4.5)。試験開始前に 2 つ以上の既存 VFX を有する被験者の割合が 46.2%以上である 2 試験 (TRP Weekly 及び MINO Fracture study) の OSPC 値は、それぞれ 105.1 及び 120.0 であった。

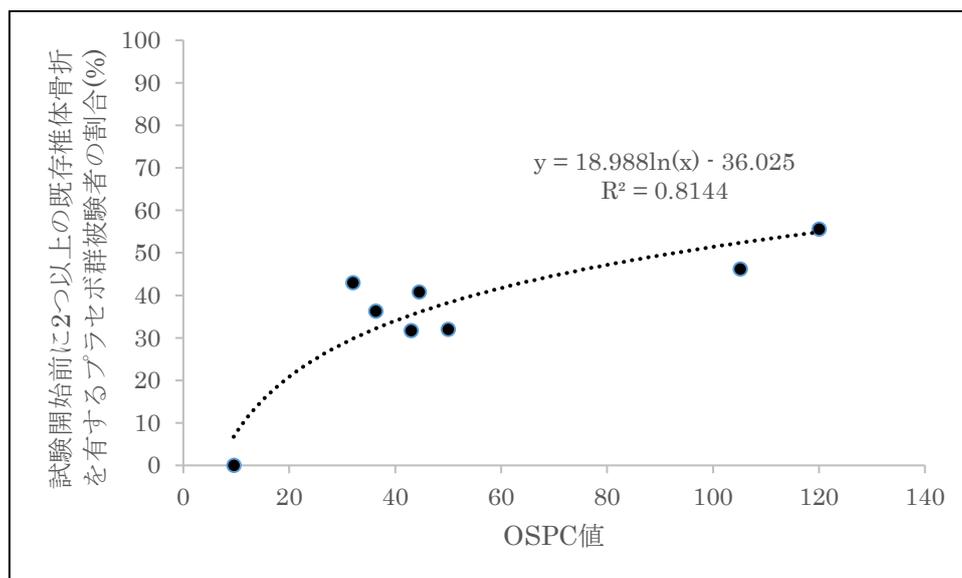


図 4.5 OSPC 値と試験開始前に 2 つ以上の既存 VFx を有するプラセボ群被験者の割合との関係

③ OSPC 値と平均年齢との関連性

OSPC 値と平均年齢との関係性は見出せなかった ($R^2 = 0.1421$, linear model)。

④ OSPC 値とプラセボ群の被験者数との関係性

OSPC 値とプラセボ群の被験者数との関係性を散布図で検討したところ、負の相関曲線モデルに合理的に適合した ($R^2 = 0.5076$, 図 4.6)。OSPC 値が 40 未満の全 6 試験のプラセボ群被験者数は 500 名以上、OSPC 値が 40 以上の 9 試験中 6 試験のプラセボ群被験者数は 500 名未満、そのうち OSPC 値が 80 以上の全 4 試験のプラセボ群被験者数は 448 名以下となり、OSPC 値が高い場合はプラセボ群の被験者数が少なくなっていることが明らかとなった。

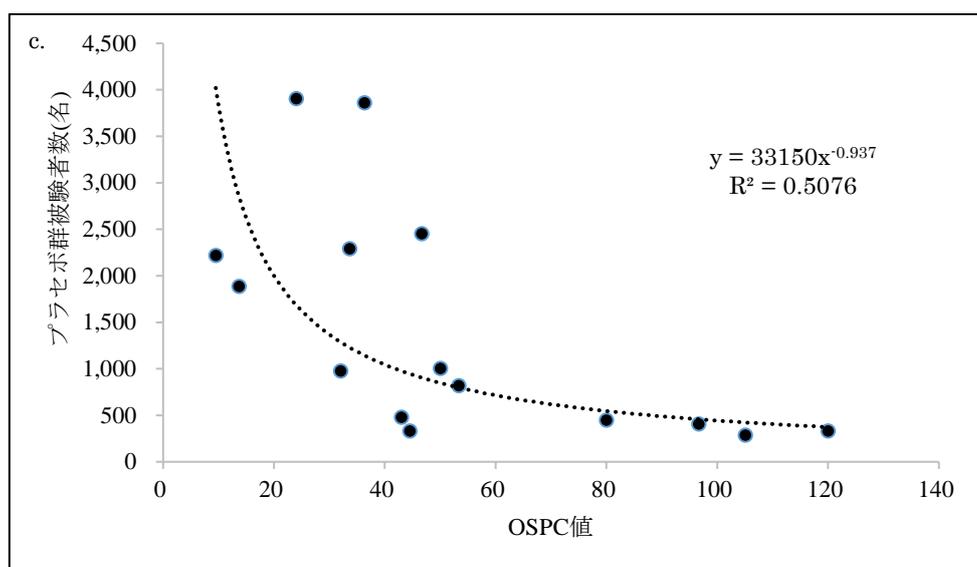


図 4.6 OSPC 値とプラセボ群の被験者数の関係

以上の結果から、本研究で新たに考案した骨折評価試験の被験者集団の「骨粗鬆症の重症度」を示すパラメータ OSPC 値は、既存の VFx を有するプラセボ群の被験者の割合に影響されることが明らかとなった。試験開始前に 1 つ以上の既存 VFx を有する被験者の割合が 87.8%以上の試験では 1 試験を除き、OSPC 値が 40 以上になり、試験開始前に 2 つ以上の既存 VFx を有する被験者の割合が 45%以上になると OSPC 値は 80 以上になる可能性が示唆された。さらに OSPC 値が高いとプラセボ群の被験者数が少なくなっているという特徴がみられた。また、OSPC 値 40 及び 80 は、プラセボ対照 RCT における適切な被験者集団を検討する上で有用な閾値になる可能性が示唆された。

4.1.4. OSPC 値と投与期間、被験者数、新規椎体骨折の発生率等の関係

1) 治験実施計画書で設定された投与期間

調査対象 15 試験の OSPC 値を「40 未満、40 以上 80 未満及び 80 以上」の 3 つに区分したところ、OSPC 値 40 未満、OSPC 値 40 以上 80 未満及び OSPC 値 80 以上のそれぞれに該当する試験は、6 試験、5 試験及び 4 試験であった (表 4.3)。

治験実施計画で設定された投与期間と OSPC 値の関係について調べたところ、OSPC 値 40 未満では投与期間が 4 年間及び 3 年間でそれぞれ 1 試験及

び 5 試験、OSPC 値 40 以上 80 未満では同 3 年間及び 2 年間でそれぞれ 3 試験及び 2 試験であった。また、OSPC 値 80 以上では、同 3 年間、2 年間及び 2 年以内がそれぞれ 1 試験、1 試験及び 2 試験であった。

以上の結果から、投与期間については、OSPC 値が低い被験者集団を対象として実施されたプラセボ対照 RCT と比較すると、OSPC 値が高い被験者集団を対象としたプラセボ対照 RCT では短いことが明らかになった。

2) プラセボ群の被験者数

OSPC 値と調査対象試験のプラセボ群被験者について検討するため、調査対象 15 試験のプラセボ群の被験者数を「1,000 名以上、500-1,000 名未満、500 名未満」の 3 つに区分した (表 4.3)。その結果、OSPC 値 40 未満の場合では、プラセボ群の被験者数 500 名未満の試験はなく、同被験者数 1,000 名以上及び 500~1,000 名未満がそれぞれ 5 試験及び 1 試験であった。OSPC 値 40 以上 80 未満では、同被験者数 1,000 名以上、500~1,000 名及び 500 名未満がそれぞれ 2 試験、1 試験及び 2 試験であった。また、OSPC 値 80 以上の 4 試験では、全て同被験者数は 500 名未満であった。

以上の結果から、プラセボ群被験者数については、OSPC 値が低い被験者集団を対象として実施されたプラセボ対照 RCT と比較すると、OSPC 値が高い被験者集団を対象としたプラセボ対照 RCT では少ないことが明らかになった。

3) 投与期間中に新規に椎体骨折が発生したプラセボ群の被験者数

骨折評価試験期間中にプラセボ群において新規に VFx が発生した被験者数については、「OSPC 値 40 未満の試験」、「OSPC 値 40 以上 80 未満の試験」及び「OSPC 値 80 以上」の試験で、それぞれ 73~310 名、29~343 名及び 40~89 であり、OSPC 値が高いほど、投与期間中に新規に VFx したプラセボ群被験者の数が少ないことが明らかになった (表 4.3)。

また、投与期間 2 年以内でプラセボ群の被験者数 500 名未満で実施されたプラセボ対照 RCT [5 試験 : OSPC 値 40 以上 80 未満で 2 試験 (ZOL ZONE、Dmab DIRECT)、OSPC 値 80 以上で 3 試験 (TRP Weekly、TRP Daily、MINO fracture study)] のプラセボ群において、新規に VFx が発生した被験者数は 29~69 名であった。

4) 骨折抑制効果を確認した部位と OSPC 値の関係

骨折抑制効果について、「椎体、非椎体及び大腿骨」の 3 部位の骨折を対象として確認した 2 試験 (Dmab FREEDOM 及び ZOL HORIZON) では、それぞれの OSPC 値は 24 及び 36.3 と 40 未満であったことから (表 4.4)、それらの被験者集団の骨粗鬆症の重症度は高くないと考えられた。また、それらのプラセボ対照 RCT は、プラセボ群の被験者数 1,000 名以上及び投与期間 3 年で実施されており、試験期間中にプラセボ群で新規 VFx 発生した被験者数は、それぞれ 264 名及び 310 名であった (表 4.3)。

骨折抑制効果について、椎体と非椎体の 2 部位又は椎体と大腿骨の 2 部位の骨折を対象として確認した 4 試験の OSPC 値は、40 以上 80 未満であった (OSPC 値 40 以上 80 未満の試験は全 5 試験)。これらの試験では 1 試験 (ZOL ZONE) を除く 3 試験 (RIS VERT-NA、ALN FIT 1 及び STR fracture study) において、プラセボ群の被験者数 500 名以上及び投与期間 3 年で RCT が実施されており、また、試験期間中にプラセボ群で新規 VFx が発生した被験者数は、それぞれ 93 名、145 名及び約 343 名であった。一方、OSPC 値 80 以上の 4 試験 (TRP Weekly、TRP Daily、MINO fracture study 及び RIS VERT-MN) では、いずれも VFx 抑制効果のみを確認していた。

表 4.3 OSPC 値別 骨折評価試験の投与期間、プラセボ群被験者数及び新規 VFx 発生したプラセボ群被験者数

OSPC	<40	40-80	>80			
試験数	6	5	4			
投与期間別の試験数						
<2 years	0/6	0/5	2/4			
2 years	0/6	2/5	1/4			
3 years	5/6	3/5	1/4			
4 years	1/6	0/5	0/4			
プラセボ群被験者数と試験期間中に新規 VFx 発生したプラセボ群被験者数						
プラセボ群被験者数	試験名	新規 VFx 発生したプラセボ群被験者数	試験名	新規 VFx 発生したプラセボ群被験者数	試験名	新規 VFx 発生したプラセボ群被験者数
<500	-	-	ZOL ZONE*2 Dmab DIRECT	29 approx. 41	TRP Weekly TRP Daily MINO fracture study RIS VERT-MN	40 64 69 89
500-1,000	IBN BONE	73	RIS VERT-NA*2	93	-	-
≥1,000	BAZ fracture study ALN FIT 2 RLX MORE Dmab FREEDOM*1 ZOL HORIZON*1	approx. 77 78 231 264 310	ALN FIT 1*3 STR fracture study*2	145 approx. 343	-	-

-, 該当試験なし; approx., 医学論文にデータがない場合プラセボ群の新規 VFx 発生率に ITT 解析対象集団の被験者数を積算した値。

全 15 試験では VFx 抑制効果は確認されている。*1: 椎体、非椎体及び大腿骨骨折抑制効果が確認されている試験。*2: 椎体及び非椎体骨折抑制効果が確認されている試験。*3: 椎体及び大腿骨骨折抑制効果が確認されている試験。

4.1.5. OSPC 値と被験者の選択・除外基準との関係性

被験者の選択・除外基準と OSPC 値との関係性を調べるために、調査対象試験の OSPC 値を 3 つ（40 未満、40 以上 80 未満、80 以上）に分け、調査対象 15 試験の①被験者選択基準及び②除外基準について、検討した（表 4.4）。

① 選択基準と OSPC 値の関係性

OSPC 値 40 未満の 4 試験の患者選択基準においては、試験開始前に VFx を有しない骨粗鬆症患者も被験者となることができる設定であった。一方、OSPC 値 40 以上の 9 試験においては、試験開始前に VFx を有する患者が被験者となることができる設定であった。また、OSPC 値 80 以上の試験においては、試験開始前に複数の VFx を有する患者を多く組み入れることができる設定であった。

以上の結果は、OSPC 値と試験開始前の VFx 保有率との関係性（4.1.3 ③）②）、即ち、OSPC 値は試験開始前に 1 つ以上の既存の VFx を有する被験者の割合が 87.8%以上の試験では 1 試験を除き 40 以上となること及び試験開始前に 2 つ以上の既存の VFx を有する被験者の割合が 45%以上であれば 80 以上になることと整合している。

② 除外基準と OSPC 値との関係性

調査対象の全ての試験において、除外基準として「骨粗鬆症以外の骨代謝疾患」及び「骨粗鬆症治療薬による治療歴」が設定されていた。また、Dmab DIRECT と Dmab FREEDOM ではそれらに加え「2 つ以上中等度又は 1 つ以上重度の VFx」が除外基準とされていた。

Johansson H らの論文⁴¹⁾によれば、骨折評価試験 3 試験を対象としたメタ解析により、「既存の VFx の程度が軽度であることは、続発する VFx 発生のリスク因子であり、既存の VFx の程度が中等度又は重度であることは続発する VFx 発生のリスク因子であり、かつ非椎体骨折発生のリスク因子である」旨とされている。この報告から、「中等度又は重度の VFx を有する骨粗鬆症患者の非椎体を含む骨折リスクは、軽度の VFx を有する骨粗鬆症患者よりも高くなる」と考えられた。このため、Dmab DIRECT と Dmab FREEDOM の

除外基準である「2つ以上中等度又は1つ以上重度のVFx」は、プラセボ群被験者の不利益を軽減するための要因の1つと考えられた。

以上①及び②から、被験者の組入れ基準として「既存のVFxを有する骨粗鬆症患者」、除外基準として「2つ以上の中等度又は1つ以上の重度VFx」とすることも、プラセボ群被験者の不利益の低減に繋がると考える。

表 4.4 OSPC 値別の被験者の選択・除外基準

OSPC 値	試験名	選択基準	除外基準	
≥80	120.0	MINO Fracture study	・1-5 つ VFx を有し、 BMD -1.7SD 以下	・骨代謝疾患 ・骨粗鬆症治療薬の治療歴
	105.1	TRP Weekly	・1-5 つ VFx を有し、 BMD -1.67SD 以下	・骨代謝疾患 ・骨粗鬆症治療薬の治療歴
	96.5	RIS VERT-MN	・2 つ以上 VFx	・骨代謝疾患 ・骨粗鬆症治療薬の治療歴
	80.0	TRP Daily	・2 つ以上軽度 VFx ・1 つ中等度 VFx を有し、 BMD -1.0SD 以下	・骨代謝疾患 ・骨粗鬆症治療薬の治療歴
40- <80	53.3	RIS VERT-NA	・2 つ以上 VFx ・1 つ VFx を有し、BMD- 2.0SD 以下	・骨代謝疾患 ・骨粗鬆症治療薬の治療歴
	50.0	ALN FIT 1	・1 つ以上 VFx を有し、 BMD 0.68g/m ² 以下	・骨代謝疾患 ・骨粗鬆症治療薬の治療歴
	46.7	STR TROPOS	・骨粗鬆症性骨折歴を有し、 BMD-2.5SD 以下	・骨代謝疾患 ・骨粗鬆症治療薬の治療歴
	44.5	ZOL ZONE	・1-4 つ VFx を有し、 BMD -1.7SD 以下	・骨代謝疾患 ・骨粗鬆症治療薬の治療歴
	43.0	Dmab DIRECT	・1-4 つ VFx を有し、 BMD -1.67SD 以下	・骨代謝疾患 ・骨粗鬆症治療薬の治療歴 ・2 つ以上中等度又は1つ以上重度の VFx
<40	36.3	ZOL HORIZON	・BMD -2.5SD 以下 ・2 つ以上軽度 VFx ・1 つ以上中等度 VFx を有し、 BMD -1.5SD 以下	・骨代謝疾患 ・骨粗鬆症治療薬の治療歴
	33.7	RLX MORE	・BMD -2.5SD 以下 ・1 つ以上の中等度あるいは重度の VFx を有し、低骨量、又は2 つ以上の中等度の VFx	・骨代謝疾患 ・骨粗鬆症治療薬の治療歴
	32.0	IBN BONE	・1-4 つの VFx を有し、 BMD -2.0~-5.0SD	・骨代謝疾患 ・骨粗鬆症治療薬の治療歴
	24.0	Dmab FREEDOM	・BMD -2.5SD 以下	・骨代謝疾患 ・骨粗鬆症治療薬の治療歴 ・2 つ以上中等度又は1つ以上重度の VFx
	13.7	BAZ Fracture study	・BMD -2.0~-4.0SD ・1 つ以上の VFx を有し、 BMD -4.0 以上	・骨代謝疾患 ・骨粗鬆症治療薬の治療歴
	9.5	ALN FIT 2	・BMD -2.0SD 以下	・骨代謝疾患 ・骨粗鬆症治療薬の治療歴

BMD, Bone Mineral Density

4.1.6. 骨粗鬆症治療薬の開発における骨折評価試験のプラセボ群被験者の不利益を低減させるための提言

以上の新規パラメータ OSPC 値を用いた解析により、骨粗鬆症治療薬の開発における骨折評価試験のプラセボ群被験者の不利益を低減させるために、以下のようなデザインのプラセボ対照 RCT の実施を提言する。

- ①主要評価項目：「新規 VFx 発生率」
- ②被験者選択基準：「既存の VFx を有する骨粗鬆症患者」を含めることにより、OSPC 値 40 以上（1 年あたり 1,000 人中 40 人以上が新規 VFx する）の被験者集団とする。
- ③投与期間：2 年以内
- ④プラセボ群の被験者数：500 名未満

このようなプラセボ対照 RCT の実施により、投与期間の短縮とプラセボ群被験者数を減らすことができ、投与期間中に新規に VFx が発生するプラセボ群の被験者数が減少するため、プラセボ群の被験者の不利益を低減することが可能となる。

4.2. 被験者集団を考慮した実薬対照 RCT における試験デザインの検討

以上のようなプラセボ対照 RCT の成績を元に新たに考案した患者の重症度指標（OSPC）を用いた検討結果を、実薬対照 RCT に適用し、実薬対照 RCT における実薬対照群の被験者が被る不利益を低減するための適切な被験者集団等の条件を検討した。

4.2.1. 調査対象の実薬対照 RCT に関する論文の選定

本研究で調査対象となった実薬対照 RCT の選定基準と結果を、表 4.5 に示した。

ステップ 1 において、ClinicalTrials.gov を用い、「Active comparator, Studies With Results, Interventional Studies, Osteoporosis, Fracture」をキーワードとして検索したところ、22 試験に関する論文 22 報が抽出された。ステップ 2 において、22 論文の内容を確認し、被験者が骨粗鬆症患者であり、主

要評価項目が骨折抑制効果であり、実薬（医薬品）対照 RCT 試験であった試験として 3 試験を特定した。ステップ 3 において、この 3 試験の実薬が日米欧いずれかの骨粗鬆症治療ガイドラインで推奨されている骨粗鬆症治療薬であることを確認した。ステップ 4 において、3 試験中の 2 試験がプラセボ群を含んでいたため、最終的に選定されたのは、既存治療薬の Teriparatide (TRP) の Risedronate (RIS) に対する骨折抑制効果の優越性を検証する目的で実施された実薬対照 RCT 1 試験のみであった。

表 4.5 実薬対照 RCT の選定基準と選定結果

Step	基準	試験数
1	ClinicalTrials.gov でキーワード検索 (Active comparator, Studies With Results, Interventional Studies, Osteoporosis, Fracture)	22
2	原発性骨粗鬆症患者を被験者とし、主要評価項目として骨折抑制効果が設定された介入試験	3 ①ACTIVE study ⁴²⁾ ②Dmab DIRECT ³⁵⁾ ③VERO study ⁴³⁾
3	2017 年 3 月現在、日米欧のいずれかの骨粗鬆症治療ガイドラインで推奨されている骨粗鬆症治療薬が実薬対照群	3
4	プラセボ群を含まない実薬対照 RCT	1 VERO study ⁴³⁾

4.2.2. 被験者集団の OSPC 値の推定

選定された実薬対照 RCT である VERO study⁴³⁾は、被験者を閉経後骨粗鬆症患者、投与期間を 2 年間として骨折評価試験を実施し、TRP の RIS に対する骨折抑制効果の優越性を検証する目的で実施されたものである。TRP のプラセボ対照 RCT (TRP Daily³⁷⁾) 及び RIS のプラセボ対照 RCT (RIS VERT-NA²⁹⁾、RIS VERT-MN³⁰⁾) は、閉経後骨粗鬆症患者を被験者とし、投与期間をそれぞれ 1.75 年及び 3 年として実施されたものである。

これらの実薬対照 RCT1 試験とプラセボ対照 RCT3 試験について、試験デザイン、被験者背景及び新規 VFX 発生率を比較することにより、実薬対照 RCT の被験者集団の OSPC 値を推定した。

1) 実薬対照 RCT 及びプラセボ対照 RCT に関する情報の比較

実薬対照 RCT 及びプラセボ対照 RCT 計 4 試験について、試験デザイン等の比較を表 4.6 に示した。

これらの 4 試験の対象患者は、いずれも閉経後骨粗鬆症患者、主要評価項目は新規 VFX 発生率、被験者の平均年齢も 69.0～72.6 歳と、大きな違いはなかった。

試験開始前に既存の VFX を有する被験者の割合は、RIS VERT-NA、RIS VERT-MN ではそれぞれの論文中に報告されていなかったが、VERO study と TRP Daily については 100%と報告されていた。

これら 4 試験の新規 VFX 発生率 (5.0～18.1%) は、投与期間 (1.75～3 年) の違いによると考え、OSPC 値と同様の算出式「新規 VFX 発生率(%)×1,000 名/投与期間 (年)」により、TRP 群及び RIS 群において 1 年間で被験者 1,000 名あたり新規に VFX を発生した被験者数に換算した。その結果、VERO study における TRP 群は 25.0、RIS 群は 60.0 であった。また、TRP Daily の TRP 群の同値 28.6 は VERO study の TRP 群の同値と類似しており、また、RIS VERT-MN の RIS 群の同値 60.3 は VERO study の R 群の同値とほぼ同じであった。これにより、VERO study と RIS VERT-MN 及び TRP Daily は、同程度の骨粗鬆症の重症度を有する被験者集団を対象として RCT が実施されたと考えられた。なお、RIS VERT-NA における RIS 群の「新規 VFX 発生率(%)×1,000 名/投与期間 (年)」は 37.7 及び OSPC 値は 53.3 であったことから、他の 2 試験 (VERO study、RIS VERT-MN) とは異なる骨粗鬆症の重症度の被験者集団であった可能性がある。

2) 被験者集団の OSPC 値の推定

プラセボ対照 RCT である RIS VERT-MN 及び TRP Daily の OSPC 値はそれぞれ 96.7 及び 80.0 であったため、実薬対照 RCT の VERO study の

OSPC 値は 80 以上（1 年あたり 1,000 名中 80 名以上が新規 VFx する被験者集団）であったと考えられる。VERO study における「試験開始前に 2 つ以上の既存 VFx を有する被験者」の割合は 65%以上であり、「試験開始前に 2 つ以上の既存 VFx を有する被験者の割合が 46.2%以上である 2 試験（TRP Weekly 及び MINO Fracture study）の OSPC 値は、105.1 と 120.0 であった」との検討結果（4.1.3 3)②）も、VERO study の OSPC 値が 80 以上であることを支持すると考える。

表 4.6 実薬対照 RCT とプラセボ対照 RCT の比較

試験種別	プラセボ対照試験	実薬対照試験		プラセボ対照試験	
試験名	TRP daily	VERO study		RIS VERT-MN	RIS VERT-NA
実施地域	欧州、南北アメリカ、他	欧州、南北アメリカ		欧州、オーストラリア	北アメリカ
対象患者	閉経後骨粗鬆症患者				
主要評価項目	新規 VFx 発生率				
投与期間	1.75 年	2 年		3 年	3 年
投与群	TRP	TRP	RIS	RIS	RIS
ITT 解析対象例数 (名)	444	680	680	408	821
平均年齢 (SD)	69.0 (7.0)	72.6 (8.77)	71.6 (8.58)	71 (7.0)	69 (7.7)
既存 VFx 有する被験者の割合 (%)	Approx. 100%	100%	100%	No data	No data
2 つ以上の既存 VFx 有する被験者の割合 (%)	No data	66%	65%	No data	No data
新規 VFx 発生率 (%)	5%	5%	12%	18.1%	11.3%
新規 VFx 発生率×1,000 人/投与期間(年) (計算値)	28.6	25.0	60.0	60.3	37.7
OSPC 値	80.0	No data		96.7	53.3

TRP, Teriparatide ; RIS, Teriparatide

4.2.3. 患者選択・除外基準の検討

VERO study、TRP Daily、RIS VERT-MN 及び RIS VERT-NA における患者選択／除外基準を比較した（表 4.7）。

選択基準には、いずれの試験においても「治験薬投与開始前に2つ以上のVFx」が含まれていた。一方、VERO studyにおいては、Genantらの方法に従った⁴⁴⁾VFxの重症度の評価に基づいた「中等度骨折している椎体を2つ以上」又は「重度骨折している椎体を1つ以上有している」骨粗鬆症患者が被験者の選択基準とされていた。この選択基準は、プラセボ対照RCTにおいては設定されていなかった。

除外基準については、これらの試験間に大きな違いは認められなかった。

表 4.7 実薬対照及びプラセボ対照 RCT の選択除外基準の比較

OSPC 値	試験名	選択基準	除外基準
>80.0	VERO study	<ul style="list-style-type: none"> ・2つ以上中等度 VFx を有し、BMD -1.5SD 以下 ・1つ以上の重度 VFx を有し、BMD -1.5SD 以下 	<ul style="list-style-type: none"> ・骨代謝疾患 ・骨粗鬆症治療薬の治療歴
96.7	RIS VERT-MN	<ul style="list-style-type: none"> ・2つ以上 VFx 	<ul style="list-style-type: none"> ・骨代謝疾患 ・骨粗鬆症治療薬の治療歴
80.0	TRP Daily	<ul style="list-style-type: none"> ・2つ以上軽度 VFx ・1つ以上中等度 VFx を有し、BMD -1.0SD 以下 	<ul style="list-style-type: none"> ・骨代謝疾患 ・骨粗鬆症治療薬の治療歴
53.3	RIS VERT-NA	<ul style="list-style-type: none"> ・2つ以上 VFx ・1つ以上 VFx を有し、BMD-2.0SD 以下 	<ul style="list-style-type: none"> ・骨代謝疾患 ・骨粗鬆症治療薬の治療歴

BMD, Bone Mineral Density

4.2.4. 被験者集団を考慮した実薬対照 RCT における試験デザインの提案

以上の新規パラメータ（OSPC 値）を用いた検討から、新骨粗鬆症治療薬の骨折抑制効果が、既存の治療薬を大きく上回る可能性がある場合は、被験者の不利益を低減するための1つの選択肢として、以下の試験デザインの実薬対照 RCT を実施することを提案する。

- ①主要評価項目を「新規 VFx 発生率」とする。
- ②被験者選択基準として「少なくとも2つ以上の中等度の VFx」又は「1つの重度の VFx」を有する骨粗鬆症患者」を含めることにより、OSPC 値 80 以上（1年あたり 1,000 人中 80 人以上が新規 VFx する）の被験者集団とする。

③投与期間を2年以内とする。

このような実薬対照試験の実施により、実薬対照群の被験者が被る不利益を低減することが可能となると考える。

5. 考察

5.1. 本研究における提言のまとめ

日米欧のいずれかの骨粗鬆症治療ガイドラインで推奨されている治療薬のうち 11 薬剤（有効成分）に関する学術雑誌に掲載されたプラセボ対照 RCT（15 試験）を調査対象とし、本研究において重症度の指標として考案した被験者集団の「骨粗鬆症の重症度」に着目した新規パラメータ OSPC 値〔プラセボ群の新規 VFx 発生率（%）×1,000 名（persons）/計画された投与期間（years）〕を用いた解析等により、以下を提言した。

骨粗鬆症治療薬の開発における骨折評価試験として実施されるプラセボ対照 RCT については、被験者集団の OSPC 値を 40 以上（1 年あたり 1,000 人中 40 人以上が新規 VFx する被験者集団）、具体的には被験者を「治験薬投与開始前に既存の VFx を有する骨粗鬆症患者」とし、主要評価項目を新規 VFx 発生率、投与期間を 2 年以内とすることにより、少ないプラセボ群の被験者数で、骨折抑制効果を確認することが可能となる。この提言を踏まえた試験デザインのプラセボ対照 RCT の実施により、試験期間中にプラセボ群において新規 VFx を発生する被験者数を減らすことができ、プラセボ群被験者の不利益を低減することが可能となる。なお、筆者らは、試験期間の短縮等に関する本研究の一部を日本薬学会 137 年会（2017 年 3 月）においては報告⁴⁴⁾しており、その内容は 2017 年 7 月に改正された MHLW の臨床評価ガイドライン¹⁵⁾の第Ⅲ相試験の被験者に関するもの「特に、一個以上の脆弱性骨折がある患者を組み入れることが望ましい。」と整合している。

また、新骨粗鬆症治療薬の骨折抑制効果が、現在の治療薬の効果を大きく上回る可能性が高い場合は、実薬対照 RCT の実施が望ましいと考える。その実施にあたっては、被験者集団の OSPC 値を 80 以上（1 年あたり 1,000 人中 80 人以上が新規 VFx する）、具体的には「少なくとも 2 つ以上の中等度の VFx」又は「1 つの重度の VFx」を有する患者を被験者とし、主要評価項目を新規 VFx 発生率、投与期間を 2 年以内とした実薬対照 RCT の実施により被験者の不利益を低減させることが可能となることを本研究により示した。

5.2. 新規パラメータ OSPC 値の妥当性

OSPC 値はプラセボ対照 RCT におけるプラセボ群の新規 VFx 発生率を用いた試験結果に基づくパラメータであり、試験開始前に既存 VFx を有するプラセボ群の被験者の割合に影響されることを明らかにした。この結果は、11 コホートのメタ分析により、骨折 (VFx を含むすべての骨折) 歴のある患者は、骨折歴のない患者と比較して全ての部位での骨折を有意に増加させるリスク (Risk ratio = 1.86; 95% Confidence interval = 1.75-1.98) であるとする報告⁴⁵⁾、既存 VFx を有する女性は既存 VFx を有していない女性より続発する VFx リスクが約 4 倍高いとの報告²³⁾と整合している。さらに本研究の調査対象 15 試験中の 1 つである Dmab FREEDOM のサブグループ分析では⁴⁶⁾、試験開始前に既存 VFx を有する被験者層と既存 VFx を有しない被験者層の 3 年間の新規 VFx 発生率は、それぞれ 13.6%と 5.2%であったことを報告している。これは、既存 VFx を有する被験者集団は、既存 VFx を有していない被験者集団よりも高い骨粗鬆症の重症度であることを示唆している。このため、既存の椎体骨折を有する被験者の割合と正の相関曲線モデルに合理的に適合した新規パラメータ OSPC 値は、プラセボ対照 RCT に組み入れられた被験者集団の骨粗鬆症の重症度を推定できる有用なパラメータであると考えられる。

5.3. 新規パラメータ OSPC 値の活用

5.3.1. 骨折評価試験 (検証試験、第Ⅲ相試験)

OSPC 値により 1 年間 1,000 名あたり新規 VFx を発生する被験者数を数値化し、調査対象のプラセボ対照試験の OSPC 値を「40 未満、40 以上 80 未満、80 以上」の 3 つに区分したところ、OSPC 値とプラセボ対照 RCT の被験者選択基準の設定の関係が明らかになった。即ち、OSPC 値 40 未満の被験者集団とするには「試験開始前に VFx を有していない骨粗鬆症患者」、OSPC 値 40 以上 80 未満の被験者集団とするには「試験開始前に 1 つ以上の VFx を有する骨粗鬆症患者」、OSPC 値 80 以上の被験者集団とするには「試験開始前に

2つ以上の VFX を有する骨粗鬆症患者」を組み入れることができる選択基準が必要であることである。

プラセボ対照 RCT の目標症例数は、治験実施計画で設定された投与期間におけるプラセボ群の主要評価項目の骨折発生率、被験薬のプラセボに対する相対的な骨折リスク減少率及び被験者脱落率を推定して算出される。治験実施計画立案時に、被験者とするべき骨粗鬆症患者集団の OSPC 値を決定すれば、試験開始前の既存 VFX を有する割合に基づく被験者選択基準の設定に役立つ場合があると考える。

5.3.2. 臨床薬理試験（第 I 相試験）、探索試験（第 II 相試験）

骨粗鬆症治療薬の開発における骨折評価試験（検証試験、第 III 相試験）の実施には、他薬剤の開発の場合と同様に、臨床薬理試験（第 I 相試験）、探索試験（前期第 II 相試験及び後期第 II 相試験）のデータが必要である¹⁴⁻¹⁷。

骨粗鬆症治療薬に関する第 I 相試験の被験者は健康成人男性（倫理上適切でないと考えられる場合、閉経後健康成人女性）であり、骨粗鬆症の被験者集団の新規 VFX 発生リスクを数値化した OSPC 値を利用する必要はない。第 II 相試験の被験者は少数の骨粗鬆症患者であるが、骨粗鬆症の臨床評価ガイドラインにおいて第 II 相試験における主要評価項目は骨代謝マーカー又は骨量とされており、骨折率は評価項目として必須とされていない。このため、現時点では、OSPC 値を利用した被験者集団の設定の必要性は低いと考える。

5.3.3. 製造販売後調査及び製造販売後臨床試験

骨粗鬆症用薬は長期にわたり服用が必要である。承認前に実施された有効性及び安全性に関する情報等は、患者数、併用薬、合併症、年齢等の制限下で実施された治験により得られたものであり、限定された情報である。しかし、市販後は様々な背景の患者に使用されるため、市販後も有効性及び安全性に関する情報を収集し、適正使用に資する必要がある。このため、市販後において、品質のみならず有効性及び安全性に関する情報を収集する製造販売後（市販

後) 調査が実施される¹⁵⁾。また、市販後に当該医薬品の有効性等に関して特別に情報を収集するために、製造販売後(市販後)臨床試験が実施される。

市販後調査においては、幅広く情報を収集する必要があるため、当該医薬品による治療開始前の VFX の既往歴等で対象者を制限することは不適切である。しかし、市販後臨床試験については、その実施目的によっては「試験開始前の VFX を有する患者」を被験者とするのが試験の効率化に繋がる可能性があると考えられる。

また、既承認の骨粗鬆症治療薬の非椎体骨折又は大腿骨骨折の抑制効果を他剤と比較する等の目的で実施される臨床研究においては、OSPC 値の考え方を利用した被験者集団の「骨粗鬆症の重症度」及び被験者選択基準の設定は有用と考える。具体的には、非椎体骨折又は大腿骨骨折の抑制効果を確認した骨粗鬆症治療薬を実薬対照群として、OSPC 値 80 を上回る被験者集団にするために被験者選択基準に「試験開始前に 2 つ以上の VFX を有する骨粗鬆症患者」を設定して臨床研究を実施することも 1 つの選択肢と考えられる。臨床研究においては、既承認の骨粗鬆症治療薬、つまり、有効性(骨折抑制効果)が確認されている薬剤を用いるため、プラセボ群の被験者の不利益を考慮する必要はないが、有効性が著しく低い治療薬を用いる場合は、骨粗鬆症の重症度を勘案した被験者の選択を行わなければ、当該群の被験者の不利益が生じることになるためである。

5.4. プラセボ対照 RCT におけるプラセボ群被験者の不利益の低減

本論文では、被験者を「既存の VFX を有する患者」、主要評価項目を「新規 VFX 率」とし、投与期間を 2 年程度とすることにより、プラセボ対照 RCT におけるプラセボ群の被験者の不利益を低減することができることを示した。

日・米・欧の骨粗鬆症治療ガイドライン¹⁹⁻²¹⁾及び EMA の添付文書には、椎体骨折抑制効果以外に非椎体骨折及び大腿骨骨折の抑制効果が示されており、また、同抑制効果は医療現場で骨粗鬆症治療薬の差別化の要因の 1 つであることが示されている。

投与期間 3 年として被験薬の非椎体骨折及び大腿骨骨折の抑制効果が示された 2 試験 (ZOL HORIZON、Dmab FREEDOM) の OSPC 値は、それぞれ 36.3 及び 24.0 であり (図 4.2)、2 試験ともに投与期間は 3 年であった。この 2 試験は本研究調査対象の 15 試験の中では骨粗鬆症の重症度は低い試験であったが、プラセボ群において新規 VFx を発生した被験者数は、それぞれ 310 名及び 264 名^{32,33)}であった (表 4.3)。一方、投与期間 2 年以内として VFx 抑制効果を検証した 5 試験 (ZOL ZONE、Dmab DIRECT、MINO fracture study、TRP daily、TRP Weekly) の OSPC 値は、それぞれ 44.5、43.0、120.0、80.0 及び 105.1 であった (図 4.2)。この 5 試験は本研究調査対象 15 試験の中で骨粗鬆症の重症度は相対的に高い試験であったが、プラセボ群において新規 VFx を発生した被験者数は、それぞれ 29 名、約 41 名、69 名、64 名及び 40 名³⁴⁻³⁸⁾ (表 4.3) であった。

非椎体骨折及び大腿骨骨折の抑制効果をプラセボ対照 RCT により確認する場合は、骨粗鬆症の重症度が比較的低い被験者集団 (OSPC 値 40 未満) を対象として実施されていたが、投与期間 3 年が必要であり、投与期間中にプラセボ群において新規 VFx が発生する被験者数を少なくすることはできないこと、及び骨粗鬆症の重症度の比較的高い被験者集団 (OSPC 値 40 以上) を対象として実施されたプラセボ対照 RCT では、非椎体骨折及び大腿骨骨折の抑制効果を確認することは難しくなるが、投与期間を短くし、プラセボ群において新規 VFx を発生する被験者数を少なくすることによって、プラセボ群の被験者の不利益を低減させていたことが明らかになった。投与期間を短くした場合は、非椎体骨折 (大腿骨折を含む) 抑制効果と 2 年以上の安全性評価については、市販後臨床試験を実施して確認する必要がある。

5.5. 実薬対照 RCT における被験者の不利益の低減

実薬対照 RCT の VERO study では、OSPC 値 80 を上回る高い骨折発生リスクを有する被験者集団を対象に、投与期間 2 年で試験が実施されていた。また、この試験における被験者の選択基準は、「2 つ以上の中等度 VFx」又は「1

つの重度 VFX」とされており、VFX の重症度が骨折評価試験における被験者集団の骨折発生リスクに関係する重要な因子であると考えられた。また、3つのプラセボ対照 RCT を対象にメタ解析を行った Johansson H ら⁴¹⁾は、「既存の VFX の程度が Mild であることが続発する VFX 発生のリスク因子であり、既存の VFX の程度が Moderate 又は Severe であることは続発する VFX 発生のリスク因子であり、かつ非椎体骨折発生のリスク因子である」と報告している。

VERO study では、新規に VFX した被験者数は TRP 群及び RIS 群でそれぞれ 28 名及び 64 名であり、その数は本研究の調査対象プラセボ対照 RCT¹⁵ 試験中の 5 試験（投与期間 2 年以内）のプラセボ群において新規 VFX した被験者数 29～69 名の範囲内であった。

以上から、実薬対照 RCT においても被験者の不利益を低減するためには、OSPC 値 80 を上回る（試験開始前に 2 つ以上の既存 VFX を有する被験者の割合が 65%以上）高い骨折発生リスクを有する被験者集団を対象として、2 年で実施する必要があると考える。この実薬対照 RCT のデザインは、今後の骨粗鬆症治療薬の開発における有用な選択肢と考える。

5.6. 骨粗鬆症治療薬の開発における検証試験としての骨折評価試験の必要性

米国 National Institute of Health (NIH) におけるコンセンサス会議⁴⁷⁾において、骨粗鬆症の定義を「骨強度の低下を特徴とし、骨折リスクが増大しやすくなる骨格疾患」とすることが提案されている。「骨強度」は骨密度と骨質の 2 つの要因からなり、骨強度のほぼ 70%を骨密度により、残りの 30%程度を骨質により説明できるとされている⁴⁷⁾。MHLW^{14,15)}、FDA¹⁶⁾及び EMA¹⁷⁾の臨床評価ガイドラインでは¹⁴⁾⁻¹⁷⁾、非臨床試験において骨強度を確認するために、数種の力学試験法を用い動物から採取した骨を用いて骨量と骨強度の相関性を確認することを要求している。また、FDA のガイドライン¹⁶⁾では「骨量は VFX リスクを予見するが、骨量を増加させる治療が骨折リスクを低下させることにならない。」、EMA のガイドライン¹⁷⁾では「骨量は探索的試験での主要評価項目となる場合があるが、骨折抑制効果のための適切な代替評価項目では

ない。」、MHLWのガイドライン^{14,15)}では「骨粗鬆症用薬の臨床評価は、骨量に及ぼす影響のみでは不十分であり、骨強度に対する影響が評価されなければならない。」とされている。以上のように、現在の科学水準では、新骨粗鬆症治療薬の開発における検証試験における骨折評価試験による骨折抑制効果は必須であり、骨量増加効果を骨折抑制効果の代替評価項目とすることは難しい状況である。

ただし、現在の指標より短期間で有効性の評価が可能な新たな指標が開発されれば、被験者の不利益をさらに低減することが可能となる。その他、プラセボ対照ではなく、実薬(プラセボに優る有効性が確認されている既承認薬)を対象とすることも一案である。さらに、将来的に骨粗鬆症患者の重症度による骨折リスクのヒストリカルデータを対照として使用できるようになれば、プラセボ群被験者の不利益は生じないことになる。

5.7. 本研究の限界

本研究の限界は、本提言が過去の公表データを分析した結果に基づいたものであり、この提言内容を検証するための臨床試験等を実施していないことである。また、本研究の調査対象である原発性骨粗鬆症治療薬の開発における骨折試験の被験者は主に閉経後骨粗鬆症の被験者であり、男性骨粗鬆症患者数は非常に少ないこと、ステロイド性骨粗鬆症治療薬の開発における被験者は対象としていないことである。本提言の男性骨粗鬆症及びステロイド性骨粗鬆症等の治療薬の開発への適用については、今後検討が必要である。

6. 総括

本研究は、新骨粗鬆症治療薬の開発過程で実施される検証試験（第Ⅲ相試験）である骨折評価試験におけるプラセボ群被験者の不利益を低減するための提言を行うことを目的として、米国、欧州又は日本の骨粗鬆症治療ガイドラインで推奨されている骨粗鬆症治療薬（11 有効成分）に関する検証試験のうち、2017 年 3 月時点で論文発表されているプラセボ対照 RCT（15 試験）と実薬対照 RCT（1 試験）の試験のデザイン等を調査した。

プラセボ対照 RCT（15 試験）の被験者（閉経後骨粗鬆症患者）及び主要評価項目（新規 VFX 発生率）に大きな違いはみられなかった。

本研究では、被験者集団の骨粗鬆症の重症度が骨折リスクに影響すること⁴⁾を踏まえ、被験者集団の重症度に着目し、被験者集団の VFX リスクを「骨粗鬆症の重症度」として数値化するために、プラセボ群の新規 VFX 発生率 (%) × 1,000 名/投与期間 (年) として算出できるパラメータ (OSPC 値) を新たに考案した。この新たなパラメータである OSPC 値には、プラセボ群の既存 VFX を有する被験者の割合との関係性が認められた。また、以下のように、OSPC 値 40 及び 80 はプラセボ対照 RCT における適切な被験者集団を検討する上で、有用な閾値になる可能性が示唆された。調査対象 15 試験の OSPC 値を 3 つの範囲 (40 未満、40 以上 80 未満、80 以上) に分けて解析したところ、投与期間 2 年以内でプラセボ群の被験者数 500 名未満として実施されたプラセボ対照 RCT の 5 試験 [OSPC 値 40 以上 80 未満 (2 試験)、OSPC 値 80 以上 (3 試験)] のプラセボ群において新規 VFX が発生した被験者数は 29~69 名であった。

本研究で得られた結果から、プラセボ対照 RCT においてプラセボ群被験者の不利益を低減させるための適切な被験者集団は OSPC 値 40 以上 (1 年あたり 1,000 名中 40 名が新たに VFX する被験者集団) であることが明らかになった。また、OSPC 値 40 以上の試験では、試験開始前に VFX を有する被験者が参加できる選択基準であったことから、被験者集団の OSPC 値を 40 以上とす

るためには、試験開始前に VFx を有する被験者をプラセボ対照 RCT に組み入れる必要があることも明らかになった。

以上の結果から、「骨粗鬆症治療薬の開発におけるプラセボ対照 RCT のプラセボ群被験者の不利益の低減のための提言」として、①主要評価項目を新規 VFx とし、②被験者選択基準に「既存の VFx を有する骨粗鬆症患者」を含めることにより、OSPC 値 40 以上（1 年あたり 1,000 人中 40 人以上が新規 VFx する）の被験者集団とし、③投与期間を 2 年以内とし、④プラセボ群の被験者数を 500 名未満とした（試験デザインの）プラセボ対照 RCT の実施を提案した。

また、Teriparatide (TRP) の Risedronate (RIS) に対する骨折抑制効果の優越性を検証する目的で実施された実薬対照 RCT と TRP 及び RIS のプラセボ対照 RCT についても、試験デザイン、被験者背景及び新規 VFx 発生率を比較し、実薬対照 RCT の被験者集団の「骨粗鬆症の重症度」を推定した結果、実薬対照 RCT の被験者集団の OSPC 値は 80 を上回ると考えられた。この実薬対照 RCT では被験者選択基準として、「2 つ以上の中等度の椎体骨折」又は「1 つ以上の重度の椎体骨折」を有している骨粗鬆症患者が設定されていた。この選択基準は本研究の調査対象となったプラセボ対照 RCT (15 試験) においては設定されていなかった。

以上の結果から、既存の治療薬を大きく上回る可能性がある場合は、被験者の不利益を低減するための 1 つの選択肢として、①主要評価項目を「新規 VFx 発生率」とし、②患者選択基準として「少なくとも 2 つ以上の中等度の VFx」又は「1 つの重度の VFx」を有する骨粗鬆症患者」を含めることにより、OSPC 値 80 以上（1 年あたり 1,000 人中 80 人以上が新規 VFx する）の被験者集団とし、③投与期間を 2 年以内とした試験デザインの実薬対照 RCT の実施を提案した。

以上のように、薬剤の骨折抑制効果を確認する主要評価項目を新規椎体骨折発生率、被験者の選択基準を「既存の椎体骨折を有する骨粗鬆症患者」とした場合、プラセボ群の被験者数を減じたうえで投与期間を 2 年以内としたプラセ

ボ対照ランダム化比較試験の実施が可能となり、プラセボ群被験者の不利益の低減に資することを提言した。また、新規パラメータ(OSPC 値)を用いて具体的に提案した骨粗鬆症の重症度の意義は、実薬対照ランダム化比較試験として実施される骨折評価試験の被験者選定の際にも適用できること、本邦の新しい骨粗鬆症用薬臨床評価ガイドラインの内容とも整合することを説明した。

7. 引用文献

- 1) WORLD HEALTH STATISTICS 2016, World Health Organization
- 2) 健康日本 21（第 2 次）の推進に関する参考資料. 厚生科学審議会地域保健健康増進栄養部会 次期国民健康づくり運動プラン策定専門委員会 平成 24 年 7 月
- 3) Jinks C, Jordan K, Croft P. Osteoarthritis as a public health problem: the impact of developing knee pain on physical function in adults living in the community: (KNEST 3). Rheumatology (Oxford) 2007; 46:877-81.
- 4) Arden NK, Crozier S, Smith H et al. Knee pain, knee osteoarthritis, and the risk of fracture. Arthritis Rheum 2006; 55:610-5
- 5) プラセボ対照試験に関する専門部会. 「プラセボ対照試験の現状と考え方」. 平成 28 年 3 月 9 日
- 6) 厚生労働省. 「睡眠薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について. 薬食審査発 1213 第 1 号 平成 23 年 12 月 13 日
- 7) 厚生労働省. 「腎性貧血治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について. 薬食審査発 0930 第 1 号 平成 23 年 9 月 30 日
- 8) 厚生労働省. 「抗心不全薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の改訂について. 薬食審査発 0329 第 18 号 平成 23 年 3 月 29 日
- 9) 厚生労働省. 「抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について. 薬食審査発 1116 第 1 号 平成 22 年 11 月 16 日
- 10) 厚生労働省. 「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について. 薬食審査発 0709 第 1 号 平成 22 年 7 月 9 日
- 11) 厚生労働省. 「抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について. 薬食審査発第 0217001 号 平成 18 年 2 月 17 日
- 12) 厚生労働省. 抗狭心症薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて. 薬食審査発第 0512001 号 平成 16 年 5 月 12 日
- 13) 厚生労働省. 抗不整脈薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて. 薬食審査発第 0325035 号 平成 16 年 3 月 25 日

- 14) Ministry of Health, Labour and Welfare. Guideline for Preclinical and Clinical Evaluation of Medical Products for Treatment of Primary Osteoporosis, April 1999.
- 15) Ministry of Health, Labour and Welfare. Guideline for Preclinical and Clinical Evaluation of Medical Products for Treatment of Primary Osteoporosis, July 2017.
- 16) Food and Drug Administration. Guidelines for Preclinical and Clinical Evaluation of Agents Used in the Prevention or Treatment of Postmenopausal Osteoporosis, April 1994.
- 17) European Medicines Agency. Guideline on the Evaluation of Medicinal Products in the Treatment of Primary Osteoporosis, November 2006.
- 18) FDA public workshop in 2015.
<https://www.fda.gov/downloads/Drugs/NewsEvents/UCM470574.pdf>
- 19) Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DL, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS - 2016. *Endocr Pract.* 2016; 22(Suppl 4):1-42.
- 20) Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittoes N, Gregson C, Harvey N, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporosis* 2017; 12(1):43.
- 21) Orimo H, et al. Japan Guidelines for Prevention and Treatment of osteoporosis published in 2015.
http://www.josteo.com/ja/guideline/doc/15_1.pdf
- 22) Guilford JP. *Fundamental statistics in psychology and education.* New York: McGraw Hill. 1956.
- 23) Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott 3rd TA, M. Berger. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures:

- a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res.* 2000; 15(4), 721-739.
- 24) Ettinger B, Brack DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999; 282:637-645.
 - 25) Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, de Villiers TJ, et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res.* 2008; 23:1923-1934.
 - 26) Black DM, Reiss TF, Nevitt MC, Cauley J, Karpf D, Cummings SR. Design of the Fracture Intervention Trial. *Osteoporosis Int* 1993; Suppl. 3:S29-S39.
 - 27) Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *LANCET* 1996; 348:1535-1541.
 - 28) Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Connor EB, Musliner TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280:2077-2082.
 - 29) Harris ST, Watts NB, Genant HK, Mckeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999; 282:1344-1352.
 - 30) Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis.

Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group.
Osteoporosis Int 2000; 11:83-91.

- 31) Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 2004; 19:1241-1249.
- 32) Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2007; 356:1809-1822.
- 33) Cummings SR, Martin JS, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2009; 361:756-765
- 34) Matsumoto T, Hagino H, Shiraki M, Fukunaga M, Nakano T, Takaoka K, et al. Effect of daily oral minodronate on vertebral fractures in Japanese postmenopausal women with established osteoporosis: a randomized placebo-controlled double-blind study. Osteoporosis Int 2009; 20:1429-1237.
- 35) Nakamura T, Matsumoto T, Sugimoto T, Hosoi T, Miki T, Gorai I, et al. Clinical Trials Express: fracture risk reduction with denosumab in Japanese postmenopausal women and men with osteoporosis: denosumab fracture intervention randomized placebo controlled trial (DIRECT). J Clin Endocrinol Metab 2014; 99:2599-2607.
- 36) Nakamura T, Fukunaga M, Nakano T, Kishimoto H, Ito M, Hagino H, et al. Efficacy and safety of once-yearly zoledronic acid in Japanese patients with primary osteoporosis: two-year results from a randomized placebo-controlled double-blind study (ZOledroNate treatment in Efficacy to osteoporosis: ZONE study). Osteoporosis Int 2017; 28:389-398.
- 37) Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaicch GA, Reginster J, et al. Effect of Parathyroid Hormone (1-34) on Fractures and Bone

Mineral Density in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl Med* 2001; 344:1434-1441.

- 38) Nakamura T, Sugimoto T, Nakano T, Kishimoto H, Ito M, Fukunaga M, et al. Randomized Teriparatide [human parathyroid hormone (PTH) 1-34] Once-Weekly Efficacy Research (TOWER) trial for examining the reduction in new vertebral fractures in subjects with primary osteoporosis and high fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:3097-3106.
- 39) Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2816-2822.
- 40) Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*. 2004; 35(2), 375-382.
- 41) Johansson H, et al. Mild morphometric vertebral fractures predict vertebral fractures but not non-vertebral fractures. *Osteoporos Int*. 2014 Jan;25(1):235-41
- 42) Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, Williams GC, Lau E, Russo LA, et al. Effect of Abaloparatide vs Placebo on New Vertebral Fractures in Postmenopausal Women With Osteoporosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Aug 16; 316(7):722-33.
- 43) Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF, Russo LA, Greenspan SL, Zikan V, et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in postmenopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391: 230–40.

- 44) Genant HK, Wu CY, van Kuij C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 1137-48.
- 45) 高見秀雄、大室弘美. より効率的な骨粗鬆症の開発に資するための調査研究. 日本薬学会第 137 年会要旨集 p213. 2017 年 3 月
- 46) McClung M, Boonen S, Törring O, Roux C, Rizzoli R, Bone H, et al. Effect of denosumab treatment on the risk of fractures in subgroups of women with postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2012; 27(1), 211-218
- 47) Kanis JA. Treatment of osteoporotic fracture. *Lancet* 1984; 1: 27-33.

8. 謝辞

本研究の実施にあたり、博士課程 2 年までご指導いただきました大室弘美武蔵野大学薬学部教授（現客員教授）、同課程 3 年からご指導いただきました堅田利明教授に、心から御礼申し上げます。

また、本論文をご精読頂きコメント等を頂きました永井尚美教授、伊藤清美教授に深く感謝いたします。

さらに、本論文の主論文の共著者である立命館大学薬学部細木るみこ教授、本研究へのご助言を頂きました池本文彦元万有製薬（現 MSD）研究所所長、武蔵野大学薬学部大畑慎也講師、同池田雅樹助教に感謝いたします。