

臨床評価で用いられるバイオマーカーの例(骨粗鬆症治療薬)  
 骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドライン(平成11年4月15日 医薬審第742号)及び質疑応答より

閉経後骨粗鬆症／老人性骨粗鬆症の治療		評価項目の位置付け	注釈	
開発段階と評価項目	第Ⅰ相	<ul style="list-style-type: none"> <li>●骨代謝マーカー(有効性を評価する場合)</li> <li>○骨吸収・骨形成マーカーの経時的影響</li> <li>○カルシウム、リン代謝調節ホルモンなどの動態</li> <li>○絶食時のカルシウム尿中排泄</li> <li>●骨量(必須ではない)</li> </ul>	主要評価  骨代謝マーカーの例 骨吸収：血中・尿中デオキシピリジノリンやピリジノリン、ヒドロキシプロリン、I型コラーゲンC末端テロペプチド、同N末端テロペプチドなど 骨形成：血清オステオカルシンや骨型アルカリ・フォスファターゼなど カルシウム、リン代謝調節ホルモン： 副甲状腺ホルモンや活性型ビタミンD及びカルシトニン、エストロゲンなど  骨量測定 現時点ではDXA法で骨量の変化を追跡するのが最も望ましいと思われる。MD(micro densitometry)法などは補助的な手段とするのがよい。	
	前期第Ⅱ相	●骨量、骨代謝マーカー等	「骨量」や「骨代謝マーカー」など主要な有効性評価の指標を明確に決めておく必要がある。第Ⅱ相の段階では、「骨折率」をエンドポイントにすることは必須としないでよいであろう。	
	後期第Ⅱ相	<ul style="list-style-type: none"> <li>●骨強度の変化、骨折率</li> <li>●骨量の変化(上記項目の代用)</li> </ul>	主要評価	本来、有効性の証明には「骨強度の変化」や「骨折率」を見るのが望ましいが、長期間を要するので、「骨量の変化」を見ることで代用される。なお、骨量測定と並行して、骨代謝マーカーの測定も行われるべきである。
		●骨代謝マーカー(骨量の変化を主要評価とする場合)	副次的評価	「骨代謝マーカー」を後期第Ⅱ相試験において主要評価項目として用いることについては、現時点では、そのエンドポイントとしての妥当性、信頼性等の観点から根拠不十分と考えたからである。欧米のガイドラインも同様の取扱いとなっている。
	第Ⅲ相	<ul style="list-style-type: none"> <li>●新規骨折の発生頻度</li> <li>●骨量</li> </ul>	主要評価	<ul style="list-style-type: none"> <li>●エンドポイントとして骨強度の変化を追跡することが望ましいわけであるが、ヒトで骨強度を測定するのは現時点では困難なので、それに代わる指標として、骨粗鬆症に伴う骨折に対する効果を示す必要がある。</li> <li>●主要評価項目については、個々の薬剤の特徴等により工夫の余地はあるが、本ガイドラインでは「新規骨折の発生頻度」は主要評価項目とすることを原則とした。なお、欧米のガイドラインでも「新規骨折の発生頻度」を主要評価項目とし、「既存骨折の悪化」や「最初の骨折発生までの時間」も副次的に検討することが望ましいとされている。</li> <li>●エストロゲン骨格を有するいわゆるエストロゲン製剤については、骨量の改善が骨折の改善に結びつくとの臨床データが数多く出されているので、骨折に対する効果を主要評価項目として検討することは必須ではない。選択的エストロゲン・レセプター・モデュレーター(SERN)などエストロゲン・レセプターを介して主たる薬効を示す薬物についても、作用機序が十分に明らかにされている場合には同様の取扱いとするが、副次的評価項目として骨折に対する効果を評価しておく必要があろう。</li> <li>●「骨折の発生頻度」と「骨量」については必ずしも別の試験デザインで検討する必要はなく、同一の二重盲検比較試験の中で2項目以上のパラメータとして検討することも可能であろう。その場合には、「骨量」は副次的評価となる。</li> <li>●試験薬投与前後の身長差について試験薬投与群とプラセボ投与群との間に有意な差が検出された場合、骨折に対する効果の有用な代用指標となりうる。</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>●身長(Harpender式スタジオメーター)</li> <li>●既存骨折の悪化</li> <li>●最初の骨折発生までの時間</li> </ul>	副次的評価	
	その他	<ul style="list-style-type: none"> <li>●アイソトープ投与方法</li> <li>●骨生検－骨組織形態計測法</li> </ul>		
		●骨粗鬆症に伴う「腰背部の痛み」(補助的な参考データ)		これまでの骨粗鬆症用薬の臨床評価においては、骨粗鬆症に伴う「腰背部痛」に対する効果も重要な指標とされた。しかしながら、骨粗鬆症患者に見られる痛みの発生の機序は複雑であり、必ずしも骨量の減少や骨折とは直接的な関連があるとは限らない。また、痛みを重視することにより、神経や筋、靭帯、椎間板、関節などの他の疾患が混入する可能性も否定できない。これらの理由から、「腰背部痛」に対する効果を治療薬の臨床評価の中心に据えることは適当でなく、痛みの特徴を検討した上で、あくまでも補助的な指標としてのみ用いるべきである。従って、疼痛に対する効果は、骨粗鬆症用薬の有効性評価の主たる指標(主要評価項目)としては適さない。