

近年の主な骨粗鬆症治療薬の第Ⅲ相試験デザインについて

	ビスホスホネート		副甲状腺ホルモン		RANK-L阻害剤		SERM				
販売名	ボノテオ リカルボン	ボンビバ	フォルテオ皮下注	テリボン皮下注	ブラリア皮下注	エビスタ	ビビアント				
一般名	ミドロン酸	イバンドロン酸ナトリウム水和物	テリバラチド(遺伝子組換え)	テリバラチド酢酸塩	デノスマブ(遺伝子組換え)	ラロキシフェン	バゼドキシフェン酢酸塩				
承認年月	平成21年1月	平成25年6月	平成22年9月	平成23年9月	平成25年3月	平成16年1月	平成22年7月				
製薬会社名	アステラス製薬(株) 小野薬品工業(株)	中外製薬(株)	日本イーライリリー(株)	旭化成ファーマ(株)	第一三共(株)	日本イーライリリー(株)	ファイザー(株)				
効能・効果	骨粗鬆症		骨折の危険性の高い骨粗鬆症		骨粗鬆症	閉経後骨粗鬆症		閉経後骨粗鬆症			
試験	第Ⅲ相試験: ①骨密度試験 ②骨折試験 (いずれも試験期間はマスキング)		①国内第Ⅲ相試験(ブリッジング試験) (2007年2月～2009年9月) ②海外第Ⅲ相試験(ブリッジング対象試験) (1996年12月～1998年12月(早期中止*))		第Ⅲ相試験: ①骨量試験 ②骨折試験 (いずれも試験期間はマスキング)	国内第Ⅲ相骨折評価試験(2008年6月～2012年6月)		①ブリッジング試験(骨粗鬆症治療試験) ②ブリッジング対象試験(骨粗鬆症治療(骨折)試験) (いずれも試験期間はマスキング)			
主な選択基準	①及び②(退行期骨粗鬆症女性患者)		①国内: Visit1において年齢が55歳以上で、①～③のいずれかに該当する患者、①腰椎(L2～L4)BMDがYAMの80%(-1.7SD)未満かつ脆弱性椎体骨折が1個以上有する、②腰椎(L2～L4)BMDがYAMの70%(-2.6SD)未満かつ年齢が65歳以上、③腰椎(L2～L4)BMDがYAMの65%(-3.0SD)未満 ②海外: 年齢が30～85歳、少なくとも1個の中等度非外傷性椎体骨折又は2個の軽度非外傷性椎体骨折が認められ、かつ7個以上の評価可能な非骨折椎体有する患者、中等度骨折2個未満の患者又は過去1年に治療用量のビスホスホネート系薬剤又はフッ素化合物の投与を受けていた患者の場合は、大腿骨近位部又は腰椎のBMD(Tスコア)がYAMの-1.0SD以下		①DXA法による腰椎(L2～4)の平均骨密度が若年成人平均値(YAM)の-2.5SD以下の患者。性別、年齢は問わないが、女性は閉経後とする。 ②: 日本骨代謝学会原発性骨粗鬆症の診断基準(2000年度改訂版)に基づき原発性骨粗鬆症と診断され、同意取得時の年齢が65歳以上の男女であり、脊椎(Th4～L4)の既存骨折が1個以上5個以内、かつ登録時骨密度がYAMの80%		主な選択基準: 50歳以上の男女で、胸腰椎に1～4個の脆弱性骨折を有し、DXAによる腰椎(L1～L4)あるいは大腿骨近位部の骨密度が若年成人平均値(Young Adult Mean; YAM)の80%未満の原発性骨粗鬆症患者者。		①閉経後2年以上で年齢80歳以下の閉経後骨粗鬆症女性患者、DXA(二重X線骨量測定装置)法による第2～4腰椎骨密度(BMD)の評価が可能な女性で、BMDが若年成人平均値の-2.5SD(標準偏差)以下 ②閉経後2年以上で年齢80歳以下の閉経後骨粗鬆症女性患者で、大腿骨頸部または腰椎のDXAが若年成人平均値の-2.5SD(標準偏差)以下若しくはBMDが低下かつ中等度の椎体骨折を1箇所以上または軽度の椎体骨折を2箇所以上、BMD地に関係なく中等度の椎体骨折2箇所以上	①年齢が85歳以下で閉経状態(最終の自然月経より2年以上経過、外科的閉経(両側卵巣摘出)後2年以上経過、閉経時期が不明の場合は年齢が60歳超のいずれか)、かつ非外傷性の椎体骨折がない場合はスクリーニング時の腰椎(L2～L4)骨密度が若年成人平均値(YAM)の70%未満、比外傷性の椎体骨折がある場合はYAMの80%未満の者。 ②年齢が55～85歳(米国以外)又は55～80歳(米国のみ)で閉経状態(最終の自然月経より2年以上経過、外科的閉経(両側卵巣摘出)後2年以上経過、閉経時期が不明の場合は年齢が60歳以上のいずれか)であり、骨折がない場合は大腿骨頸部若しくは腰椎の骨密度T-スコアが-2.5SD以下の者(米国以外)、又は大腿骨頸部若しくは腰椎の骨密度T-スコアが-2.5～-4.0SDの者、骨折がある場合は1～5カ所の軽度又は中等度の無症候性椎体骨折を有し大腿骨頸部及び椎体の骨密度T-スコアが-4.0SD以上の者(米国のみ)。	
主要評価項目	①DXA法による最終評価時の投与開始前に対する腰椎(L2-4)平均骨密度変化率 ②脆弱性の椎体骨折発生頻度		①国内: DXA法による投与開始52週時点におけるベースラインからの腰椎(L2～L4)BMD変化率 ②海外: 新規椎体骨折が生じた被験者の割合		①開始時に対する最終評価時の腰椎(L2～4)骨密度変化率及び各観察時期の変化率の経時的推移 ②Kaplan-Meier推定法に基づく新規椎体骨折発生率		①腰椎BMDの変化率 ②投与後24及び36カ月時点の新規椎体骨折の発生率と投与後12、24及び36カ月時点の腰椎BMD及び大腿骨頸部BMDの変化率		①DXA法による腰椎(L1～L4)骨密度のベースラインからの変化率 ②投与36ヶ月後のX線撮影で確認された新規椎体(T4-L4)		
試験薬投与期間	①48週間 ②104週		国内: 52週間 海外: 3年間(任意継続2年間)		24ヶ月間の二重盲検期とこれに引き続く12ヶ月の非盲検期		①52週間 ②48ヶ月		①2年後又は中止時 ②36ヶ月		
対照薬	①アレンドロネート(両群に乳酸カルシウム投与) ②プラセボ(両群に沈降炭酸カルシウム、ビタミンD3投与)		リセドロン酸ナトリウム(両群にカルシウム、天然型ビタミンD3投与)		プラセボ(①、②とも両群にカルシウム及びビタミンD投与)		①アルファカルシドール ②プラセボ(②についてはカルシウム、ビタミンD3、マグネシウムを両群に投与)		プラセボ、アレンドロネート(参照群、非盲検)(全群にカルシウムとビタミンD併用)		
試験方法	①及び②無作為化二重盲検並行群間比較試験		無作為化二重盲検並行群間比較試験		無作為化二重盲検並行群間比較試験		①及び②無作為化二重盲検並行群間比較試験		①多施設共同二重盲検比較試験 ②無作為化二重盲検並行群間比較試験		
結果	①アレンドロネート群: 106.34±3.36% 本剤群: 105.96±3.59 ②プラセボ群: 24.0% 本剤群: 10.4%		リセドロン酸群: 17.58[13.55,21.62] 1mg群: 16.07[12.19,19.94]		①プラセボ群: 0.04±4.34 本剤群: 9.82±5.36 ②プラセボ群: 14.3% 本剤群: 3:4.7		②プラセボ群: 14.5% 200単位/週群: 3.1%		プラセボ群: 10.3%[7.8, 13.5] 本剤群: 3.6%[2.2, 5.8]	①プラセボ群: 0.005±3.337% 60mg群: 3.356±3.218 ②プラセボ群: 10.1% 60mg群: 6.6%(36ヶ月時点の新規椎体骨折発生率)	
対照薬選定にかかる議論	機構は、一般に骨粗鬆症治療薬としての評価が確立されていると考えられるアレンドロネート又はリセドロン酸と骨折予防効果を直接比較したデータが得られれば本剤の臨床的有用性及びその位置付けをより明確にすることが可能と考える。しかしながら、これまで国内において骨折予防効果をプラセボと直接比較した既承認薬はないことから、骨折予防効果においてプラセボに対する優越性が検証され、かつ骨密度増加効果においてアレンドロネートに対する非劣性が検証されたことをもって本剤の臨床的有用性は示されていると考える				有効性については②を中心に議論						
オリジン	山之内製薬(当時)		ペーリンガー・マインハイム社(当時)		イーライリリー・アンド・カンパニー		東洋醸造株式会社(現、旭化成ファーマ株式会社)		Amgen社(米国)	マスキング	米国ワイス・エアスト社

平均値±標準偏差 [両側95%信頼区間]

*3 20 μg群と
40 μg群の併
合群

*試験実施中にラットが原発性試験におい
て骨肉腫を含む骨腫瘍性病変が認められ
たため。