

○骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドラインについて

(平成一一年四月一五日)

(医薬審第七四二号)

(各都道府県衛生主管部(局)長あて厚生省医薬安全局審査管理課長通知)

標記について、平成一一年四月八日医薬発第四八一号医薬安全局長通知「医薬品の承認申請について」の記の第二の三に規定する試験の指針として、骨粗鬆症用薬の臨床評価に関する標準的方法を別添のとおり取りまとめたので、貴管下関係業者に対し周知方よろしくご配慮願いたい。

なお、学問の進歩等を反映した合理的根拠に基づいたものであれば、必ずしもここに示した方法を固守するよう求めるものではないことを念のため申し添える。

別添

骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドライン

目次

第一章 緒言

第二章 非臨床試験

一 薬効薬理試験

- (一) 動物種の選定
- (二) 骨代謝マーカーの測定
- (三) 骨量の測定
- (四) 骨組織学的分析
- (五) 骨強度の測定
- (六) 骨折治癒に対する影響

第三章 骨粗鬆症用薬の有効性の評価方法に関する考察

一 はじめに

二 骨粗鬆症の診断

三 骨粗鬆症用薬の臨床評価法

- (一) 骨強度の測定、骨折頻度の判定
- (二) 骨量測定法
- (三) 骨代謝マーカー
- (四) アイソトープ投与法
- (五) 骨生検—骨組織形態計測法
- (六) 骨粗鬆症に伴う「腰背部の痛み」に対する効果
- (七) 臨床評価上の留意点

第四章 臨床試験

一 試験の実施にあたって

- (一) 「医薬品の臨床試験の実施の基準」(GCP)の遵守
- (二) 試験の進め方
- (三) 試験依頼者
- (四) 試験責任医師及び試験実施医療機関
- (五) 症例の評価

二 第Ⅰ相

- (一) 目的
- (二) 試験責任医師及び試験実施医療機関
- (三) 被験者
- (四) 試験方法
- (五) 臨床評価

三 前期第Ⅱ相

- (一) 目的
- (二) 試験責任医師及び試験実施医療機関
- (三) 被験者
- (四) 試験方法
- (五) 臨床評価

四 後期第Ⅱ相

- (一) 目的
- (二) 試験責任医師及び試験実施医療機関
- (三) 被験者
- (四) 試験方法
- (五) 臨床評価
- (六) 後期第Ⅱ相試験より第Ⅲ相試験への継続

五 第Ⅲ相

- (一) 目的
- (二) 治験責任医師及び治験実施医療機関
- (三) 被験者
- (四) 試験方法
- (五) 臨床評価
- (六) 被験者数と治験参加医療機関数
- (七) 外国で行われた臨床試験成績について
- (八) 市販後調査

参考文献

(参考) 骨量測定法の種類と評価

第一章 緒言

骨粗鬆症とは、加齢とともに骨吸収と骨形成のバランスが崩れ、相対的に骨吸収が優位になったために骨量の減少が起こり、さらに骨の微細構造の変化により骨の強度が低下し、骨折が起こりやすくなる病態である。骨量の減少、骨の微細構造の変化は、早期には主として海綿骨に顕著に現われるが、進行すれば皮質骨にも及ぶ。女性の場合には、閉経や卵巣摘除などにより骨量の減少は急速に起こる。また、骨粗鬆症は、クッシング症候群や甲状腺疾患などの全身性疾患や、ステロイドなど薬剤の使用により二次的に引き起こされることもある。骨粗鬆症により骨折、身体変形、寝たきり状態などが引き起こされ、これらはQOL低下の主要な原因となる。

本ガイドラインは、骨粗鬆症用薬(閉経後骨粗鬆症や老人性骨粗鬆症の治療薬)として開発される新医薬品を評価するための臨床試験(以下「治験」という)の計画、実施、評価法などについて、現時点で妥当と思われる方法と、その一般的手順をまとめたものである。

治験を科学的に、かつ倫理的に実施するにあたって、本ガイドラインが多くの無駄を省き、治験の質的向上に役立つことを願うものである。しかしながら、骨粗鬆症に関する研究は、科学技術の進歩とともに今後も急速に発展していくと予想され、新しい検査法、治療法が導入される中で、本ガイドラインもそれに即応して改訂されるべきものである。従って、本ガイドラインの運用にあたっては、患者に対する慎重な倫理的配慮とともに、治験のデザインが硬直化しないような柔軟な対応が望まれる。

第二章 非臨床試験

一 薬効薬理試験

はじめてヒトを対象とする治験を行う場合は、それに先立って治験に用いる薬物(以下「治験薬」という)に関する基礎的資料及び動物実験の資料を十分収集、検討し、ヒトにおける有効性及び安全性を予測しておくことが必要である。

治験薬の薬効薬理に関しては、適切な実験系を選択し、ヒトにおいて予想される臨床効果についての十分な裏付けをしておくことが望まれる。当然のことながら、動物実験を施行するにあたっては、動物を虐待することなどがないように配慮されなければならない。

骨粗鬆症用薬の場合、ヒトにおいてその効果を確認するためには多数の症例と長期間の観察が必要となる。また、骨強度に及ぼす影響などは、ヒトにおいて非侵襲的な方法による確認が困難である。そのため、治験に先立つ非臨床試験において、骨強度や骨組織像などへの影響に関する十分な検討を行っておくことが重要である。

(一) 動物種の選定

治験薬の効果を動物で評価する際には、少なくとも二種類の動物で検討する必要がある。

この際、卵巣を摘除した成熟ラット(モデリング動物)と他の種類のリモデリング動物の骨量減少モデルを対象とするのが適当であろうが、後者については選択した基準を明確にする必要がある。投与期間については、ラットにおいては一ニヶ月間、霊長類を用いた試験については一六ヶ月間以上が推奨される。なお、非臨床試験にはマウス、ラット、ウサギ、ミニブタ、メスヒツジ、イヌ、サルを含む多様な動物種を用いることができる。

(二) 骨代謝マーカーの測定

治験薬の骨代謝回転に対する効果を鋭敏に検出する方法として、骨代謝マーカーを測定することが必須である。対象動物の特性に合わせ、骨吸収マーカー、骨形成マーカーをそれぞれ一つ以上選び、治験薬投与後の経時変化を追跡することが望ましい。

(三) 骨量の測定

治験薬の骨量に対する効果を見る方法としては、骨灰重量の測定、DXA(dual energy x-ray absorptiometry)法(小動物モード)、pQCT(peripheral quantitative computed tomography)法などがあり、対象動物の大きさ、測定部位などに応じて適当な方法を選択する。ただし、DXA法やQCT法を用いる場合には、骨灰重量との相関を確認しておくことが望ましい。

(四) 骨組織学的分析

治験薬投与前後の骨組織像の変化を光学顕微鏡像、偏光顕微鏡像、電子顕微鏡像などで確

認する。さらに、テトラサイクリン標識法などを含めた骨組織形態計測の手法を用いて、骨代謝回転の動態を明らかにすることが必要である。また、海綿骨における骨梁の太さや連続性についても、骨強度の参考指標として検討する必要がある。

(五) 骨強度の測定

治験薬の有効性と安全性を確認するためには、治験薬の投与により適切な対照と比較して骨強度が改善すること、あるいは少なくとも悪化しないことを証明する必要がある。このためには、摘出骨を用いて生体力学的な検討をすることが重要である。

小動物及び大動物から採取した骨の構造と材質における特徴を評価するには数種の力学試験法がある。具体的には、長管骨では折り曲げ試験やねじり試験、大腿骨頸部では折り曲げ試験、椎体では圧迫試験などが可能であり、皮質骨と海綿骨の骨強度を別個に分析することも必要であろう。

なお、薬剤の種類によって骨強度への影響に相違があるので、個々の治験薬に応じて、科学的に効果と安全性を実証するのに十分な投薬期間を設定する必要がある。

長管骨の強度は、通常三点折り曲げ、四点折り曲げ、又はねじり試験によって測定する。椎体や大腿骨頸部の機械的抵抗性を評価するためには、圧迫試験だけでなく圧迫と同時に折り曲げの力を加える試験を用いてもよい。これらの力学試験では、いずれも荷重—変位曲線から、以下の項目に関する情報を得ることができる。

a 剛性：これは骨が荷重を受け止めて伝達する能力を表すもので、荷重—変位曲線の傾きに相当する。

b 絶対負荷(最終強度又は破壊強度)：これは骨が耐えうる最大負荷に相当する。折り曲げ試験では、最大負荷は通常屈曲モーメントとして示す。

c 吸収エネルギー：これは骨の頑強さを示す測定値で、最大負荷までの荷重—変位曲線下の面積に相当する。

その他、弾性変形と塑性変形とを区別して、臨界点から絶対負荷に達するまでの曲線下面積(弾性変形範囲内吸収エネルギー)と臨界点から絶対負荷に達するまでの曲線下面積(塑性変形範囲内吸収エネルギー)も骨の脆弱性に関する情報となる。

長管骨での折り曲げ試験では、断面の慣性モーメント(中心軸のまわりの骨組織の分布)を測定し構造に関する情報を得ることにより、骨の材質の変化を識別することが可能である。大腿骨頸部の折り曲げ試験で材質に関する識別をするには、頸部の長軸の長さ及び断面の慣性モーメントを測定する必要がある。慣性モーメントは画像解析により測定するのがよく、幾何学的近似法を用いることは、正確さにおいて本質的な誤差を生じるため避けるべきである。例えば長管骨断面を楕円又は円と見なす方法は採用すべきではない。椎体の破壊強度及び剛性に関する情報は頭・尾側軸における圧迫試験から求めることができるが、この場合、無損傷の椎体を用いてもよいし、データの再現性を向上させるためには両側の椎体終板を切除してもよい。いずれにせよ荷重—変位曲線を得るとともに、骨の微細構造のデータと併せて骨組織の材料特性についての解析をする必要がある。

(六) 骨折治癒に対する影響

骨折の治癒は、骨折端をつなぐ化骨の形成から、ミネラルの沈着、化骨の再構築による骨折部の骨性癒合に至る一連の過程をたどる。骨代謝に影響を及ぼす薬剤は、これらの過程のどこかに作用して骨折の治癒に影響する可能性がある。非臨床試験において、使用する薬剤の骨折治癒に及ぼす効果を観察しておく必要がある。ラットの大腿骨や頸骨に関しては標準的な骨折モデルが提唱されており、これらを用いるのも一法であろう。

第三章 骨粗鬆症用薬の有効性の評価方法に関する考察

一 はじめに

骨粗鬆症に対して薬剤を投与する目的は、骨粗鬆症による骨折を減少させることにより、骨折によって引き起こされる諸症状を緩和することにある。骨折の頻度は骨の量的、質的变化に関係することが明らかにされているが、骨粗鬆症による骨量の減少を抑制するとともに、骨折の誘因となる骨の微細構造の変化と骨強度の低下を抑制する効果をもつ薬剤が骨粗鬆症用薬として望ましい薬剤であろう。しかしながら、骨折に対する効果を直接証明することは容易でないため、一般的には、骨折の代用指標として骨量を測定して評価しているのが現状である。

しかし、ここで注意すべき点は、骨折が存在する部位では、骨粗鬆症があっても必ずしも測定上骨量が減少しているとは限らないことである。また、骨量が減少していても直ちには骨粗鬆症とはいえず、骨量を減少させる他の病態(例えばクッシング症候群など)を除外する必要がある。

従って、骨粗鬆症の診断及び治療効果の判定にあたっては、骨量の測定は重要ではあるが、それは診断決定や薬効評価のために現時点で利用し得る一手段に過ぎないことを銘記すべきである。

二 骨粗鬆症の診断

骨粗鬆症をどのように診断するかについては、まだ意見の一致を見ていない面もあるが、国際骨粗鬆症カンファレンスでは、骨粗鬆症を「骨量減少と骨組織の微細構造の崩壊を伴ない、骨の脆弱性が進んだ結果、骨折の危険性が増した疾患」と定義している。骨量と骨折リスクと

の間には関連が見られ、高コレステロール血症によって人の心筋梗塞リスクを予想できると同様に、骨量の評価によって骨折リスクを効果的に評価することができる。従って、骨折リスクの高い骨量の閾値を決めることが可能となった。

上記の定義に基づき、骨折リスクの評価及び閉経後骨粗鬆症のスクリーニングへの応用に関するWHO研究班 1)、2)(一九九四)は、個人の骨密度を健康青壮年女性の母集団の平均値に関連させて標準偏差単位を用いて表し、女性の場合には、「(健康青壮年女性の骨密度の平均値 $-1.5SD$)未満」の場合を「骨粗鬆症」、「(平均値 $-1.5SD$)未満であり、かつ一つ又はそれ以上の脆弱性骨折を有する」場合を「確定(重症)骨粗鬆症」、「(平均値 $-1.0SD$)未満であるが、(平均値 $-1.5SD$)以上である」場合を「骨量減少例」として定義することを提唱している。一方、男性については明確にされていないが、女性に使用されたものと同じ骨量絶対値を骨粗鬆症診断の境界値と考えることもある。

これらの基準については、新しい診断法の開発(診断機器の進歩、骨代謝マーカーの開発など)により修正される可能性もあるが、現実的に骨粗鬆症の予防よりも治療に焦点を当てて考えると、骨粗鬆症用薬の薬効評価の対象となる患者の選定にあたっては、上記の基準を考慮することになる。また、日本骨代謝学会により「原発性骨粗鬆症の診断基準(一九九六)」が示されているので、前述のWHOの診断基準との関係も考慮の上で、この基準を採用してもよい。

なお、次に示すような二次的に骨量が減少する疾患は、本ガイドラインの対象から除外する。すなわち、原発性・続発性副甲状腺機能亢進症、骨軟化症、慢性関節リウマチ、糖尿病に基づく骨粗鬆症、悪性腫瘍の骨転移、多発性骨髄腫、不動、甲状腺機能亢進症、慢性消化管疾患、アルコール多飲者、副腎皮質ステロイド剤・抗凝固剤・抗痙攣剤の常用者などである。また、閉経後の骨粗鬆症や卵巣摘出患者は別として、それ以外の性腺機能異常患者などは対象から除外する。腎機能、肝機能、心機能の低下した患者、極端な肥満患者などは対象とはならない。

これらの特殊な病態における治験薬の薬効を評価する場合には、新たに治験を実施することが求められる。

三 骨粗鬆症用薬の臨床評価法

(一) 骨強度の測定、骨折頻度の判定

骨粗鬆症の進行に伴い、骨強度が低下し、些細な衝撃によっても骨折を起こす機会が多くなる。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、骨強度及び骨折に対する影響が評価されなければならない。しかし、現在のところヒトの骨強度を *in vivo* で測定する有効な方法は見あたらないため、骨折への影響を詳細に解析することによって評価することが重要である。

骨粗鬆症で骨折を起こしやすい部位は、椎体、大腿骨近位部、上腕骨近位部、橈骨遠位部など海綿骨が主体をなす部位である。椎体の骨折では必ずしも痛みを伴わない場合も多く、脊柱の後弯のみが進行する場合もある。椎体の骨折(変形)とともに、椎体以外の骨折についても、痛みなどの臨床症状、単純X線像の注意深い観察から骨折の有無を判定することが必要である。

椎体骨折(変形)の有無とその程度を判定する方法は、必ずしも確立しているわけではなく、健康者の各椎体についての椎体高の前後比の平均値の $-1.3SD$ を基準とするような考え方(Kanisら³⁾、1993)もあるが、例えば厚生省長寿科学研究骨粗鬆症班⁴⁾の判定基準などを使用するのも一法であろう。また、治験期間中に新規の骨折を起こした場合と、既存の骨折部位の変形の程度が憎悪した場合とを、それぞれ区別して評価することも必要である。また、治験期間中に骨折の生じた総症例数のみならず、治験期間中の総骨折数についても副次的に検討する必要がある。

(二) 骨量測定法

骨量の減少をどのような方法で測定するかは、骨粗鬆症用薬の臨床評価に重要な意味を持つ。

骨粗鬆症における骨量減少の過程は、部位により、また、病態により異なると言われており、薬剤も作用する部位にそれぞれ特異性があるので、理想的には海綿骨と皮質骨の骨量を別々に測定し、しかも同時に複数の部位の骨量を測定して治験薬の薬効を詳細に検討することが望まれる。ただし、骨量測定に際しては、骨量が低下する骨粗鬆症以外の病態を区別できない場合もあるので注意を要する。

骨量測定法には種々の方法があるが、それぞれの長所、短所を比較してみると、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(microdensitometry)法などは補助的な手段とするのがよい。

今後、各方法の改良が進み、新たな方法も開発されてくると考えられるので、その時点での最良の方法を取り入れていくことが望まれる。

骨量測定法は、現状ではまだ測定誤差が小さくなく、再現性や信頼性に多少の問題がないわけではない。同一の測定法でも機種により測定結果に違いがあり、また、同一機種の場合でも施設による差があるのが通常である。測定値の信頼性を高めるためには、施設間の差を小さくするばかりでなく、同一施設でも測定者間、測定者内のバラツキを減らす必要があ

る。測定の信頼性を薬効判定に必要な水準に保つためには、精度管理の方法が十分に検討されなければならない。

このような点からも、複数施設で臨床評価を行う場合、多数の均質でない施設において実施するよりは、少数であっても信頼のできる施設に限定して質の高い治験を実施することが望ましい。

(三) 骨代謝マーカー

骨の代謝回転の状態を評価する上で、骨吸収、骨形成を定性的、定量的に測定しうる骨代謝マーカーの測定も重要である。治験薬の効果が骨量の変化として検出される以前に、骨代謝マーカーの変化として検出しうるので、薬効の有無を推定する上で役立つ可能性がある。骨吸収マーカー(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)、骨形成マーカー(血清オステオカルシン 5)や骨型アルカリ・フォスファターゼなど)のそれぞれについて適切なマーカーを選択し、骨代謝回転に及ぼす治験薬の経時的影響を追跡する必要がある。また、骨代謝に影響する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、エストロゲンなどのカルシウム、リン代謝調節ホルモンなどの動態についても注意を払うべきである。絶食時のカルシウム尿中排泄は、正味の骨吸収を推測する有力な変数である。

(四) アイソトープ投与法

放射性カルシウム、テトラサイクリン又はストロンチウムの動態試験からは、カルシウムの沈着や放出に及ぼす治験薬の作用について有力な情報を得ることができる。骨代謝回転のマーカーと同様に、これらの試験は骨格に対する総合作用を知る上で有用である。

(五) 骨生検—骨組織形態計測法

最もよく行われる部位は腸骨であり、得られた組織を組織学的に観察することにより、骨吸収、骨形成など骨リモデリングの状態を評価する方法である。骨組織での変化を直接に評価できるという価値はあるが、生検部位が必ずしも海綿骨全体の状態を反映したものではなく、また、同一部位の変化を経時的に追跡することは不可能なので、一部の限られた症例につき治験開始前と終了時の少なくとも二回は施行することが望ましいが、実施が困難な場合には治験終了時のみでもやむを得ないこともある。要は検体数が適当であり、適切な参照事項が検査室から得られ、それらが整合性のあるものであれば、対照検体との比較による生検は必須ではない。本法は被験者への侵襲が少なくないが、作用機序が十分に解明されておらず、骨組織に生理的でない形態学的変化をもたらす可能性のある薬剤については、選ばれた症例につき前後二回の骨生検を骨粗鬆症用薬の臨床評価の手段として積極的に取り入れる必要がある。

(六) 骨粗鬆症に伴う「腰背部の痛み」に対する効果

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(プライマリー・エンドポイント)としては適当でない。

(七) 臨床評価上の留意点

骨粗鬆症に対する治験薬の有効性は、前述のように骨折と骨量、骨代謝マーカーなどに対する効果の面から、プラセボ又は標準薬を対照とした二重盲検比較試験を注意深く実施した上で検討されることが望ましい。

現在の骨量測定装置の誤差を考慮すると、より精密な測定機器が出現しない限り、短期間の骨量の変化を正確に再現性をもって測定することは極めて難しい。従って、治療薬の有効性を示すためには、治療効果の顕著な薬剤の場合を除けば、症例数を増加させるか、あるいは投与期間を長く取るかの必要に迫られることになる。

閉経直後の女性の骨量減少のメカニズムと老人にみられる骨量減少のメカニズムとが本質的に同一のものか否かは現時点では不明なので、後期第Ⅱ相試験以降においては、それぞれについての有効性を検討することが望ましい。しかし、女性では両者を厳密に区別できない場合もあるので、前述の骨粗鬆症の定義を参照しながら、年齢や性などで層別して検討する又は交互作用を含んだ統計モデルを用いた解析を行うことが必要となる。

また、骨量の減少を防止する、又は骨量を増加させる作用が示されたとしても、必ずしもそれらが骨の強度を高め、骨折の防止に結びつくわけではない。従って、骨折の防止効果については、骨量に対する効果とは別個に有効性を示すことが必要である。このような検討には、さらに多くの症例と数年にわたる治験期間が必要である。

骨粗鬆症に対する治験薬の臨床的有効性を評価するにあたっての問題点は、体内の骨の状態が非侵襲的に定量的に扱にくいこと、骨量測定機器の精度と測定技術者の均質度から来る再現性の問題があること、薬剤投与によって得られる変化の程度が僅少であること、有意

な効果を得るのに必要な観察期間が長いことなどのために、多くの特殊な困難が常につきまとうことである。

第四章 臨床試験

一 治験の実施にあたって

(一) 「医薬品の臨床試験の実施の基準」(GCP) 6)の遵守

治験はヒトを対象として行われるものであり、被験者の安全と人権の保護に対する倫理的配慮のもとに、科学的に適正に実施されなければならない。具体的には、GCPを遵守して行われるべきである。

(二) 治験の進め方

治験の実施にあたっては、「医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドライン」7)に基づき、動物での適切な非臨床試験(毒性試験や薬理試験など)が既に行われていることが前提であり、その治験薬がヒトにおいて許容される安全性と骨粗鬆症に対する有効性を示唆する成績が得られていなければならない。治験は、「臨床試験の一般指針」8)、「臨床試験のための統計的原則」9)、「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」10)、「新医薬品の承認に必要な用量—反応関係の検討のための指針」11)、「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」12)及び「治験中に得られる安全性情報の取扱いについて」13)などの臨床試験に関連するガイドラインを参照して行う。

(三) 治験依頼者

治験依頼者は、治験の発案、運営・管理等に責任を負い、治験の遂行に必要な業務手順書を作成するとともに、専門的知識を有する者を確保し、治験責任医師と協議の上で適切な治験実施計画書を作成する。また、GCP及び治験実施計画書を遵守して治験が行われるよう、品質保証及び品質管理システムを履行する必要がある。

(四) 治験責任医師及び治験実施医療機関

治験の実施にあたっては、治験実施医療機関及び治験責任医師の選定が極めて重要である。治験責任医師はGCPに記載されている要件を満たし、骨粗鬆症の診断・治療に造詣が深く、骨粗鬆症用薬の薬効を適切にかつ均質に評価できる能力を備えていなければならない。

また、複数の医療機関が参加する場合には、各医療機関の設備や、X線撮影や骨量測定などに携わる医師や技師の技能が均質で、医療機関の間に差が少なく、一定の水準に達していることが肝要である。従って、参加医療機関の数は目標とする被験者数なども考慮の上で決定されるが、精度が高く、効率のよい薬効評価をするためには、上記を考慮して実施可能な医療機関に限定せざるを得ない。

(五) 症例の評価

骨折の判定等におけるX線写真の読影は、専門家によって構成され、治験責任医師から独立した中央委員会のような組織で行われることが望ましい。また、読影に当たっては、読影写真の無作為化、盲検化などにより可能な限り客観的に処理できるように配慮すべきである。

二 第I相

(一) 目的

第I相試験は、非臨床試験で得られた情報をもとに、治験薬をはじめヒトに適用する臨床試験である。比較的限定された数の健康人志願者などが対象となり、治験薬のヒトにおける安全性の確認に重点がおかれる。また、この段階で治験薬の薬物動態学的性質の検討も行われる。可能であれば、有効成分の薬力学的プロフィールに関する予備的評価が行われることも望まれる。

(二) 治験責任医師及び治験実施医療機関

臨床薬理に関して十分な知識と経験を有する医師と、骨粗鬆症に精通している臨床医とが協力して実施することが望ましい。また、被験者に対する十分な観察と管理ができ、緊急時にも十分な措置のできる医療機関で行われなければならない。

(三) 被験者

a 一般には健康成人男子を対象とする。ただし、治験薬の効果や副作用、投与方法などにより、健康男子を対象として第I相試験を実施することが倫理上適切でないと考えられる場合には、閉経後健康成人女子を対象とする。また、これらの女子を対象とする試験を健康成人男子での試験の終了後に行うのも一法であろう。

重篤な疾患を有しない高齢者を対象とする場合には、「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」10)を参照し、慎重な配慮のもとに行う。

b 以前に骨粗鬆症の治療薬を使用したことのある者については、薬剤によってはかなりの期間にわたり作用点に蓄積するものもあるため、原則として対象から除外する。ただし治療薬により、十分な長さの wash out 期間を経過したと思われる場合はこの限りではない。

c 試験期間中、被験者は入院又はそれに準じた状態におくものとする。

(四) 試験方法

安全性の確認に最重点をおく。また、治験薬の単回及び反復投与時の薬物動態の結果を理論的に考察し、有効性についても予備的に推論することが望まれる。

a 用法・用量

非臨床試験成績から推定された安全な最低用量の一回投与から開始し、安全性を確認しながら、用量と必要ならば投与回数を漸次増大させ、将来予想される用法・用量を考慮して、原則として血中薬物濃度がプラトー値に達するまでの期間、連続投与を行う。

b 安全性の観察

① 一般身体所見

— 自覚症状

— 他覚的所見

体重、血圧、脈拍、呼吸数、体温、皮膚所見(発疹、浮腫、出血傾向など)、視力、眼底、心電図、神経症状などに治験薬に応じて必要な項目を追加する。

② 一般臨床検査

— 血液生化学的検査

— 一般血液検査

— 血清免疫学的検査

— 尿検査

③ 内分泌学的検査

④ その他、安全性評価に必要な項目

治験中に発生した異常検査所見を発見するためには、すべての検査を試験の開始前後に行い、必要があれば試験中にも実施すべきである。さらに、試験終了から一定期間、経過観察の時期を設定する必要がある。設定期間については、それぞれ個々に考慮して決定する。しかしながら、被験者の負担を考慮して必要な検査項目を選択し、各検査項目毎に検査間隔を適切に定めることが望ましい。また、非臨床試験で異常のみられた項目に関連する事項については、臨床試験において特に慎重に検討できるように検査項目を設定することが必要である。

c 薬物動態の検討

薬物の吸収・分布・代謝・排泄について、可能な限りバイオアベイラビリティ、血中半減期、分布容積、消失経路、代謝産物などを検討し、後の試験の投与量及び投与方法の決定のための参考にする。また、単回投与時及び反復投与時に適当な間隔で薬物の血中濃度を測定し、線形性の有無や、プラトー値に達するまでの投与回数とそのレベルなど、薬物動態学的な特徴を明らかにする。

d 治験薬の特性による特殊検査

予想される作用機序を考慮し、必要とされる特殊検査を実施する。

(五) 臨床評価

以上の試験の結果、安全性について、自覚症状、他覚的所見の項目及び一般臨床検査値の異常変動の項目と程度を確認する。安全性に問題がある場合には、治験薬の毒性試験や薬効薬理試験から予想されるものか否かを検討する。次に、治験薬の薬理的及び薬物動態学的な特性を加えて、適当な用法・用量についての知見を得てから、第Ⅱ相へ進むものとする。

本試験で得られた結果が非臨床試験の結果と著しく異なるときは、第Ⅱ相への移行は中止して非臨床試験に立ち戻る必要がある。

第Ⅰ相試験では安全性を評価することが第一義的であるが、有効性をみる指標としては、骨量の変化は必須ではなく、骨代謝マーカーの変化をみることも一法であろう。

なお、重篤な疾患を有しない高齢者における薬物動態の検討を健康成人志願者における薬物動態試験の後に実施しておくことが望ましい。

三 前期第Ⅱ相

(一) 目的

初期の十分に管理された臨床試験であり、骨粗鬆症患者を対象として、治験薬の有効性、相対的な安全性、用法・用量、用量反応性、骨粗鬆症のタイプや病期による効果の違いなどを探索的に検討することを目的とする。

(二) 治験責任医師及び治験実施医療機関

骨粗鬆症患者の診療経験豊富な臨床医が臨床薬理学の知識を持つ者と協力して行うことが望ましい。また、被験者に対する十分な観察と管理ができ、緊急時にも十分な措置のできる医療機関で行われなければならない。

(三) 被験者

a 対象

骨粗鬆症患者

b 選択基準

被験者の選択にあたっては、薬効薬理や作用機序などから効果が期待でき、かつ薬効判定に適していると考えられる患者を選択するのが原則である。

しかし、既に第三章で述べたように、骨粗鬆症の病因、病態、病期などは多岐にわたるので、薬効を効率的にみるためには、閉経後五年以後から一〇年未満の女性で、DXA法により腰椎の骨量が正常平均値より二・五SD以上低下しており、かつ一つ又はそれ以上の脆弱性骨折を有する患者を被験者として選ぶのも一法であろう。

また、可能であれば、特定の患者層、例えば男性高齢者の骨粗鬆症患者などでの安全性と薬効の感觸を得ることも必要になろう。

c 除外基準

① 骨代謝に影響を及ぼす薬剤の投与を受けたことのある患者

一例えば、活性型ビタミン D3製剤、その他のビタミンD製剤、カルシトニン製剤、イプリフラボン製剤、性ホルモン製剤、蛋白同化ホルモン製剤、ビタミンK製剤、ビスフォスフォネート製剤など

過去にこれらの薬剤を投与された経験のある者又は投与中の者については、それらの薬剤の休止期間、治験前のwash out 期間の設定などについて十分に考慮する必要がある。

なお、カルシウム製剤については、一定の必要量が継続的に長期投与されている場合には、その量を治験期間中変更しない限り、必ずしも除外基準に含めなくてよい。

② 骨粗鬆症とまぎらわしい所見を呈する患者

一例えば、二次的に骨量が減少する疾患患者(第三章の二参照)

③ 腰椎骨量測定(DXA法)に影響を及ぼす所見を有する患者

一例えば、強度の側弯を認める者、L2—L4の間で椎体のいずれか二個所以上に骨折を認める者など

④ その他、治験責任医師が不相当と判断した者

(四) 試験方法

a 投与期間、用法・用量

治験薬の投与期間、用法・用量は、骨量測定の方法、治験薬の性質に依存するものであり、試験デザインについてはそれぞれの治験薬の特徴を生かして適宜設定する。

b 基礎治療

食事については、カルシウムの摂取量について考慮する必要がある。牛乳などの乳製品を含め治験期間中は大きな変動がないようにする。必要があると判断される場合には、カルシウムの必要量を補うことを考慮する。また、運動量や日光曝露量などにも配慮することが望ましい。

(五) 臨床評価

試験期間を通じ、少なくとも同一の被験者については、同一の治験責任医師によって評価が行われることが望ましい。また、治験開始にあたって、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くてよいであろう。

a 被験者の背景情報

被験者の背景を明らかにできるような項目を選び、記載する。入院・外来の別、性、年齢、体重、身長、診断名、主訴、疼痛の有無と程度、身体障害の有無と程度、罹病期間、閉経後年数、妊娠回数、出産回数、授乳経験の有無、卵巣摘出術の有無、合併症、既往歴、牛乳やカルシウムの摂取状況、喫煙、飲酒、運動状況、投与前のX線所見、前治療の有無などは薬効評価に影響する重要な因子と思われるので、これらについても記載する。

b 一般身体所見

c 一般臨床検査

d 治験薬投与・服薬状況

注射薬の場合には注射回数を記録し、経口薬の場合には、再診察時に飲み残しの治験薬を持参させるか、あるいは患者の服薬日誌などにより服薬状況を調査する。

e 骨所見に対する評価

① 骨量測定

骨量の測定装置は、それぞれの機種を持つ特性を考慮して選択し、被験者における試験期間内の骨量の変化、骨粗鬆症用薬の予想される改善効果及び測定機器の測定誤差を十分に勘案して、第Ⅲ相試験での測定間隔設定のため、X線の被曝量を考慮の上、できるだけ頻回に測定する。

② 骨量改善効果

DXA法その他の方法によって得られた投与前と投与後の腰椎、大腿骨近位部などの骨量を比較し、適切な基準を用い、それぞれの改善効果を評価する。骨量の評価は、開始時からの変化率(又は回帰に基づく傾き)による検討が妥当であり、段階的な改善度評価は適切とはいえない。

③ 骨代謝マーカーの測定

骨の病態の判定に有用と思われる指標を選び、血清及び尿などで測定する。

f 安全性に対する評価

① 有害事象(Adverse Event)

治験期間中に観察されるすべての好ましくない徴候又は症状は、治験薬との因果関係の有無の如何にかかわらず「有害事象」として扱い、症例報告書にその内容、程度、発現時期及び消失時期、治験薬の服薬状況、処置の有無、経過などを記載するとともに、治験薬との因果関係を判定する。これらの有害な症状のうち、治験薬との因果関係が否定できないものを「副作用(Adverse Drug Reaction)」として取り扱う。

治験薬の種類によっては、治験薬投与終了後にも一定の期間経過観察を必要とする場合もある。

② 副作用

副作用と思われる症状が発現したり、臨床検査異常がみられた場合には、治験責任医師の判断により、当該被験者についての治験薬投与の継続又は中止を決定し、その内容(症状、発現日、程度、処置、持続時間、経過、転帰)の詳細を治験薬との因果関係とともに記載する。

なお、副作用の経過観察は、原則として症状又は臨床検査値異常変動が消失するまで行う。副作用の中には、症状や検査値異常の他に、新たな検査所見が出現することもあり、ある種の薬剤については、軟部組織の石灰化を調べるためにX線撮影又は超音波検査が必要になることもある。

③ 臨床検査

左記の項目について、治験薬投与前、必要であれば投与中の然るべきポイントで、さらに治験終了時(又は中止時)にも検査を実施する。治験薬投与中に実施する場合には、治験薬の特性と患者の負担を考慮し、適切な間隔を設定する。また、治験薬の種類によっては、治験薬投与終了後一定の期間経過観察をする必要があるものもある。

治験責任医師により臨床的に問題とすべき異常変動が認められた場合は、項目、処置、経過、治験薬との因果関係を記載する。また、そのような異常値がみられた場合は、投与終了後も前値に復するまで追跡、検査する。

— 一般血液検査

— 血液生化学的検査

すべての薬剤について、安全性評価のために通常の検査が行われるが、血清中のカルシウムとリンの測定は欠かせない。

— 内分泌学的検査

必要に応じて、副甲状腺ホルモン(PTH)とビタミンDの測定を行う。

— 尿検査

選ばれた何例かの症例については、尿中のカルシウムとリンの測定も必要である。

— その他、安全性評価に必要な項目

④ 重篤な有害事象発現時の処置

有害事象が重篤な場合に、治験責任医師は直ちに適切な処置を行うとともに、所属医療機関の長及び治験依頼者に連絡する。さらに、速やかに文書による報告を行う。

⑤ 薬物間相互作用

骨粗鬆症用薬の使用対象は高齢者であり、しかも多くが非ステロイド性抗炎症薬、利尿薬、抗凝固薬、ジギタリス配糖体、降圧薬などが同時に投与されている患者である。薬物動態学的又は薬力学的な性質から、あるいは臨床試験の結果から相互作用が起こりうる可能性が示唆されるならば、その解明のために特別な研究が行われるべきである。

四 後期第Ⅱ相

(一) 目的

後期第Ⅱ相試験の主な目的は、骨粗鬆症患者を対象として用量反応関係を明らかにし、第Ⅲ相比較試験のための用法・用量を決定することにある。

(二) 治験責任医師及び治験実施医療機関

前期第Ⅱ相試験に準ずる。

(三) 被験者

原則として、前期第Ⅱ相試験の結果から臨床効果が期待される患者群を選ぶことが望ましい。薬効評価の対象として、閉経後の女性と高齢の男女骨粗鬆症患者をそれぞれ分けて選定するのも一法であろう。

治験に参加する医療機関数及び被験者数は、統計学的な考察に基づき、計画した試験から評価可能な成績を得るために必要な数を算出する。

(四) 試験方法

a 治験実施計画書

治験実施計画書の作成にあたっては、目的、対象疾患、患者の選択基準及び除外条件、主要評価項目、解析方法、副作用などを明確に把握し得るような考慮が払われねばならない。

b 評価指標(エンドポイント)

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。

c 投与期間、用法・用量

臨床推奨用量の決定にあたっては、通常、無作為に割り付けた複数用量での群間比較試験が行われる。この場合、プラセボを含めた少なくとも三用量群を含む二重盲検法で行うことが望ましい。投与期間については、前期第Ⅱ相試験の結果も参照して、治験薬に応じて適宜設定する。なお、骨粗鬆症用薬の評価にはクロスオーバー試験は適さない。

d 基礎治療

前期第Ⅱ相試験に準ずる。

(五) 臨床評価

a 被験者の背景情報

b 一般身体所見

c 一般臨床検査

d 治験薬投与・服薬状況

e 骨所見に対する評価

① 骨量測定

② 骨量改善効果

③ 骨代謝マーカーの測定

f 安全性に対する評価

① 有害事象

② 副作用

③ 臨床検査

—一般血液検査

—血液生化学的検査

—内分泌学的検査

—尿検査

—その他、安全性評価に必要な項目

④ 重篤な有害事象発現時の処置

⑤ 薬物間相互作用

以上a～fは、前期第Ⅱ相試験に準ずる。

(六) 後期第Ⅱ相試験より第Ⅲ相試験への継続

後期第Ⅱ相試験で得られた成績により、治験薬の期待された有効性及び安全性が認められたならば、必要に応じて、次の第Ⅲ相の長期投与試験に継続して移行することもできる。

五 第Ⅲ相

骨粗鬆症用薬の薬効評価には、評価指標(エンドポイント)としては骨強度の変化を追跡するの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ことが必要である。

第Ⅲ相試験での評価方法としては、骨粗鬆症用薬投与前と投与後のX線像と臨床所見などから、治験実施計画書に予め定められた基準に従って、骨折の数、部位、程度及び骨折発生の状況などを評価する必要がある。この観点から薬効を評価するのに、現在の評価手段では一年間の観察では不十分であり、通常、少なくとも三年間を要するものと思われる。骨粗鬆症被験者としては、骨量が妥当なカットオフ値を下回る男女の患者群を選択する。特に一回以上の脆弱性骨折経験がある(確定骨粗鬆症)患者を組み入れることが望ましい。この場合、さらに骨折するリスクを低下させるか、又は骨折関連性罹病率に好影響をもたらすかを検討することになる。種々の骨折を被験者選択基準にする場合、骨折の種類に応じて、また性別によって層別して評価する必要がある。骨折率の低下を指標にする場合には、脊椎については骨折と再骨折の定義が重要であり、股関節部の骨折については七〇歳以上の患者では骨折頻度が急激に上昇することがある点に配慮すべきである。

なお、ステロイド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プライマリー・エンドポイント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(SERM)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、セカンダリー・エンドポイントとして骨折に対する効果を評価しておく必要がある。

また、セカンダリー・エンドポイントの一つとして身長を測定することも重要である。最も再現性のある測定法は Harpenden 式スタジオメーターであり、治験薬投与前後の身長の差について治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。

臨床的には、本疾患に付随する疼痛を減少させる効果が見られればさらに望ましいことは勿論である。しかし、骨粗鬆症に伴う「腰背部の痛み」は、前にも述べたごとく、骨それ自体の経過とは直接関係のない要因によっても影響されるので、少なくとも骨粗鬆症用薬の薬効評価

の主たる指標として採用するわけにはいかない。注意深くデザインされ、無作為化された二重盲検比較試験において疼痛の減少に関して対照群との間に有意差が示された場合の取扱いも、骨粗鬆症用薬の薬効評価的視点からは補助的な参考データの域を出るものではない。

骨粗鬆症患者にしばしば合併する身体障害も多くの加齢に伴う変化との関連を検討する必要があるため、現時点では、骨粗鬆症用薬の薬効評価の対象とはしにくく、将来の検討が必要である。

(一) 目的

有効性と安全性の確認、適応疾患における用法・用量の確認、副作用の確認と回復の状況などを調べて、当該治験薬が実際に臨床使用されたときの効果を検討する。かくして適応症（効能・効果）、用法・用量、使用上の注意などを最終的に設定することを目的とする。

通常、第Ⅲ相での骨粗鬆症用薬の評価は、左記の比較対照試験と一般臨床試験とによって行なわれる。

① 骨折の発生頻度をプライマリー・エンドポイントとした二重盲検比較試験

② 骨量をプライマリー・エンドポイントとした二重盲検比較試験

①と②については必ずしも別の治験デザインで行う必要はなく、同一の二重盲検比較試験の中で、二項目以上のパラメーターとして検討することも可能であろう。その場合には、②骨量はセカンダリー・エンドポイントとなる。

③ 長期投与試験（第Ⅱ相からの継続を含む）

被験者数、投与期間については、「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」12)に従って統計学的な考察により適宜設定する。また、①又は②により長期投与時の安全性が評価可能な場合には、③は行わなくてもよい。

④ 高齢患者における薬物動態試験

「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」10)に従って、標準的な薬物動態試験又は薬物動態スクリーニング（定常状態におけるトラフの検討）により高齢患者における薬物動態に関する情報を収集し、非高齢者及び重篤な疾患を有しない高齢者の薬物動態と比較する。

(二) 治験責任医師及び治験実施医療機関

治験責任医師は骨粗鬆症患者の診療経験豊富な臨床医でなければならない。

(三) 被験者

例えば閉経後五年以上を経過した通院可能な患者で、胸腰椎に一つ又はそれ以上の椎体骨折があり、骨量が健康青壮年女性の骨密度の平均値より二・五SD以上低下している者、及び男女を問わず高齢者での骨粗鬆症患者などが選ばれる。ただし、椎体骨折はなくても、骨密度が前記基準を満たす患者群でもよい。

(四) 試験方法

治験実施計画書の作成にあたっては、目的、対象疾患、患者の選択基準及び除外条件、用法・用量、併用薬の条件、臨床効果の判定基準、主要評価項目、解析方法、副作用などを明確に把握し得るような考慮が払われねばならない。比較試験では、標準薬又はプラセボと比較して、治験薬の臨床的有効性と安全性の評価を行う。この場合、無作為化二重盲検比較法による試験を計画すべきである。

一般に骨粗鬆症用薬は効果の評価に長期間を要することが多いが、治療中止後も残存効果が長期にわたる可能性もあるため、治験実施計画書の作成にあたっては、慎重な配慮が望まれる。また、試験期間が長期にわたることに鑑み、適切な中間解析の実施を考慮してもよい。

(五) 臨床評価

a 被験者の背景情報

b 一般身体所見

c 一般臨床検査

d 治験薬投与・服薬状況

e 骨所見に対する評価

① 骨折評価を含める以外は後期第Ⅱ相試験に準ずる。

② 骨折評価

はじめから一つ又はそれ以上の骨折を伴う中等度の椎体骨量低下症例群、及びはじめには骨折を伴わないが、かなり高度の椎体骨量低下症例群の二群を想定して、新規骨折の発生頻度をプライマリー・エンドポイントとした無作為化二重盲検比較試験を行う。なお、非臨床試験により治験薬の作用機序が明らかにされており、さらに骨の構造又は骨質に対する有害作用がなく、骨の質的異常も来さないことが少なくとも二種類以上の動物で確認されている場合には、骨量測定により骨折に対する有効性について適切な所見が得られると思われるので、被験者数の観点から試験の実施可能性を考慮して、骨折に関するデータの仮説検定を行う際の有意水準を緩めてもよいものとする。

対照薬としてプラセボを用いる場合には、十分な量のカルシウム剤や、必要に応じビ

タミンD製剤などの基礎治療が施されるべきである。一方、既存薬を対照とする場合には、用いられる既存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には、治験薬が当該既存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となろう。

f 安全性に対する評価

以上a～fは、特に記載のない場合は、後期第Ⅱ相試験に準ずる。

(六) 被験者数と治験参加医療機関数

被験者数の決定にあたっては、それまでに得られた資料をもとにして統計学的に必要な症例数を算出する。比較試験に必要な症例数の設定に関しては、その根拠を明示する。長期間の投与となるので、ある程度予想される脱落例を前もって計算に入れ、症例数を設定する必要がある。治験の精度と効率を考えると、治験に参加する医療機関数は限定されることになる。

比較試験の結果を解析する際には、最大の解析集団を対象とすることが原則である。それ以外に、実施計画書通りに治験が遂行された症例について解析し、二つの解析結果で結論が変わらないことを確認することが望ましい。

(七) 外国で行われた臨床試験成績について

骨粗鬆症における骨折の発生や骨量の変化に対しては、運動、食事(カルシウム、ビタミンDやたん白質の摂取、飲酒など)、喫煙を含めた生活様式や遺伝的要因が影響を与えることが報告されている。また、複数の民族における骨量や骨折リスクの相関関係に関する信頼できる情報は、現在のところ得られていない。そのため、外国で行われた臨床試験成績を利用して我が国で承認申請を行おうとする場合には、「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」14)に基づき、これらの点を含めた薬効評価に及ぼす民族的要因の影響に関する検討が必要となる。

(八) 市販後調査

骨粗鬆症用薬の臨床使用は、その性質上長期にわたる。承認前に実施される臨床試験においては、症例数、投与期間、患者背景などその範囲には限界がある。このため、承認後においても、GPMSPに従って医薬品の有効性及び安全性についての情報を幅広く、かつ継続して収集する必要がある。また、必要に応じ薬剤投与中止後の骨量減少の経過を示すデータの追求も必要になる。

本ガイドラインは、厚生科学研究「骨粗鬆症用薬の臨床評価方法ガイドライン作成に関する研究班」において作成されたガイドライン(案)を基に、関係者から寄せられた意見及び国際調和の観点から検討及び修正を加え、最終的な内容とした。

研究班の構成

- 班長 石井 淳 (埼玉医科大学名誉教授)
井上哲郎 (浜松医科大学名誉教授)
森井浩世 (大阪市立大学名誉教授)
黒川 清 (東京大学名誉教授、東海大学医学部長・内科学教授)
黒川高秀 (東京大学名誉教授、日本医科大学整形外科学客員教授)

(敬称略、肩書きは現在のもの)

参考文献

- 1 Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: Report of a WHO study group. WHO Technical Report Series 843. WHO, Geneva, 1994.
- 2 Kanis JA, Melton LJ III, Christiansen C, Johnston CC & Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. J Bone Min Res 9: 1137—1141, 1994.
- 3 Kanis JA, McCloskey EV, Khan S, Nakatsuka K & Sirtori T. What is vertebral fracture? The Proceedings of the Fourth International Symposium on Osteoporosis, p26—28, 1993.
- 4 折茂 肇 骨粗鬆症の予防に関する総合研究。長寿科学総合研究 平成4年度研究報告 vol. 3老年病各論p122—126、1993.
- 5 Turner CH & Burr DB. Basic biomechanical measurements of bone: A tutorial. Bone 14: 595—608, 1993.
- 6 「医薬品の臨床試験の実施の基準」厚生省令第28号(平成9年3月27日)
(「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の施行について」(平成9年3月27日薬発第430号)、「医薬品の臨床試験の実施の基準の運用について」(平成9年5月29日薬審第445号・薬安第68号)、「医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)の内容」(中薬審第40号平成9年3月13日付)も参照されたい。)
- 7 「医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドライン」(平成10年11月30日医薬審第1047号)

- 8 「臨床試験の一般指針」(平成10年4月21日医薬審第380号)
- 9 「臨床試験のための統計的原則」(平成10年11月30日医薬審第1047号)
- 10 「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」(平成5年12月2日薬新薬第104号)
- 11 「新医薬品の承認に必要な用量—反応関係の検討のための指針」(平成6年7月25日薬審第494号)
- 12 「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」(平成7年5月24日薬審第592号)
- 13 「治験中に得られる安全性情報の取扱いについて」(平成7年3月20日薬審第227号)
- 14 「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」(平成10年8月11日医薬審第672号)

(参考資料)

- 1 Guideline for preclinical and clinical evaluation of agents used in the prevention or treatment of postmenopausal osteoporosis. Division of Metabolic and Endocrine Drug Products, Food and Drug Administration, 1994.
- 2 Note for guidance on involutional osteoporosis in women. Committee for Proprietary Medicinal Products, September 1997.
- 3 Guidelines for preclinical and clinical trials in osteoporosis. World Health Organization, 1998.

(参考)

骨量測定法の種類と評価

現在までに使用されてきた骨量測定法の長所、短所は以下のとおりである。

a) X線写真による測定法

腰椎の単純側面X線像における骨梁の変化を段階的に表示する慈恵医大式分類、大腿骨近位部の単純X線像における骨梁の変化を段階的に表示するsinghの分類などが使われてきた。これらは日常の臨床の場で特殊な機器を用いずに、廉価で利用できる点で簡便な方法であるが、X線像を肉眼で判定するものであり、骨量としては定量的な情報が得られず、薬剤による骨量のわずかな変化を観察するには適した方法ではない。一方で、脊椎椎体高の変化や椎体骨折の検出には重要な方法である。

また、評価者の主観が入る可能性もあり、もし採用する場合は、データを一個所に集中管理してX線像読影専門家による判定にゆだねて、可能な限り客観的に処理できるように配慮すべきであろう。

b) MD(microdensitometry)法

第二中手骨とアルミニウム製ファントムを同時にX線撮影し、皮質骨の骨量を定量的に測定する方法である。手の皮質骨における骨量の変化が、腰椎や大腿骨頸部など海綿骨の多い部位の骨量の変化をどの程度反映するかという点で問題がある。皮質骨における骨量の変化を測定する方法としては有用であるが、海綿骨の骨量の測定に代用できるものではない。第二中手骨X線骨密度計測法は、特に高齢者の測定に適する。

c) DXA(dual energy X-ray absorptiometry)法

線源としてエネルギーの異なる2種類のX線を使用することにより、腰椎、大腿骨頸部、全身骨などの測定が可能であるが、測定結果が平面に投影された骨密度(g/cm^2)で表現されるため、重なり合う骨組織を区別できない。腰椎を前後方向に照射して測定する場合には、重なり合う椎弓や棘突起、横突起、大動脈壁の石灰化、椎間板の変性、靭帯骨化、強度の側弯などの影響を受けやすい。また、測定対象の椎体のいずれかに骨折が存在する場合も測定が不正確となる。椎体を側面から測定する方法も試みられているが、再現性の面で改良が必要である。

以上のような欠点を持ちながらも、ハード、ソフトの両面での改良が急速に進んでおり、また、機器の普及もかなり行き渡り、骨量測定の標準的な方法として定着してきている。

d) QCT(quantitative computed tomography)法

CTスキャナーを使用し、ファントムと腰椎を同時にスキャンし、腰椎の任意の部位の骨量を測定することが可能である。DXA法で問題となる肋骨や椎弓、棘突起、大動脈の石灰化など、一方向からの照射では重なりあってしまう組織を排除して、測定部位だけに興味領域(Region of Interest)を設定できる。このことにより、海綿骨と皮質骨を区別することができ、骨量を投撮された平面の上での面積密度(g/cm^2)でなく真の骨密度(g/cm^3)として測定できる優れた方法である。しかし、放射線被曝量が多く、測定のために同一の体位と興味領域とを再現させることが難しいので、骨量の変化を追跡する方法としては、一層の改良が望まれる。

e) pQCT(peripheral QCT)法

橈骨pQCTは、皮質骨と海綿骨の単位体積当たりの骨密度を個別に測定することができ、感度、精度とも良好である。

f) 超音波法

踵骨における超音波法は、踵骨内の超音波伝播速度及び減衰の周波数特性等を測定して骨量・骨質を評価する装置であり、これらの測定値とDXA法による踵骨、大腿骨の骨密度とには高い相関が示されている。

g) その他

SXA(single energy x-ray absorptiometry)法も試みられているが、今後の評価を待たなければならない。

「骨粗鬆症用薬の臨床評価方法に関するガイドライン」に関する質疑応答

Q1 本ガイドラインの適用時期はいつからか。

(答)

本ガイドラインは、骨粗鬆症用薬の臨床試験、及びそれに先立って又は並行して実施される非臨床試験の内容についての指針を示すものであり、骨粗鬆症用薬の開発全般に影響するものである。よって、本ガイドラインの通知日以降、可能な事項から本ガイドラインに示された方法・考え方を開発計画に取り入れていただきたい。また特に、申請医薬品の承認の可否の主たる判断材料となる検証的な臨床試験(第Ⅲ相に行われる比較試験)を本ガイドラインの通知日以降に開始するものについては、当該試験の計画・実施に際して本ガイドラインを参考にすべきと考える。

Q2 承認申請時までには骨折をエンドポイントとした比較試験成績の提出を必須とすると、臨床上有用な薬剤を医療現場に提供する時期をいわずらに遅らせることとなると思われる。骨折試験を承認後に終了すること又は市販後に確認することでも可とすべきではないか。

(答)

骨量の改善作用と骨折の防止(骨強度の増強)効果とは必ずしも単純な比例関係にはないことが示されている。よって、過去の臨床データから骨量の改善が骨折の防止に結びつくことが示されている一部の薬剤を除いては、申請医薬品の承認の可否の判断に際し、当該医薬品が骨粗鬆症用薬として臨床上有用なものであるか否かを判断する上で骨折に対する効果の検討データが必要と考える。

Q3 薬効薬理試験における薬物の投与期間について(第2章1.(1))、ガイドラインに示されている期間の根拠は何か。

(答)

主として試験動物の骨代謝回転(1年当たりの完全な骨吸収・形成周期の数)に基づいて、ヒトに4年間投与した場合に相当する数の周期が含まれるよう設定した。例えば、ヒトの骨代謝回転を2~4周期/年とすれば、ラット、カニクイザルの骨代謝回転は9周期/年程度であり、ラット及び霊長類における16ヶ月試験はヒトにおける4年の試験に匹敵するものとなる。ただし、ラットの寿命は比較的短いため、12ヶ月間でよいとした。

Q4 薬効薬理試験の項(第2章1.(1))で言及されているモデリング動物、リモデリング動物とは何か。

(答)

ラットなどでは長管骨の長軸方向への成長が終生持続するためにモデリング動物と呼ばれるが、ヒト、霊長類、メスヒツジ、ブタなどでは思春期以降、成長板の閉鎖とともにモデリングは停止するためリモデリング動物と呼ばれる。

Q5 骨組織像の確認について(第2章1(4))、「治験薬投与前後の骨組織像の変化の確認」とあるが、特にラットのような小動物においては投与前の骨生検が困難と思われる。このような場合には、投与前後の比較でなく、対照群との比較を行うことでもよいか。

(答)

個体間のばらつきも考慮の上、適切な対照群が設置されるのであれば、必ずしも同一個体における前後比較でなくともよい。

Q6 骨粗鬆症の診断基準について、ガイドラインではWHO基準及び日本骨代謝学会基準の両者が示されているが(第3章2.)、どちらを優先すべきか。

(答)

ガイドラインでは、いずれか一方の基準を特に優先させるとの意図はない。当該試験成績の利用方法(外国への申請資料としても使うなど)等も踏まえて治験依頼者が判断されたい。

Q7 後期第Ⅱ相でのエンドポイントについて、骨代謝マーカーがセカンダリー・エンドポイントとして位置づけられている理由を示していただきたい。

(答)

骨代謝マーカーを後期第Ⅱ相試験においてプライマリー・エンドポイント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でも同様の取扱いとなっている。

Q8 第Ⅲ相比較試験のエンドポイントとして、①新規骨折の発生頻度の他、②既存骨折の悪化、

③最初の骨折発生までの時間なども考えられるが、ガイドラインでは①をプライマリー・エンドポイントとすべきとされている。エンドポイントの記載については、薬剤の特徴等により幅を持たせたらどうか。

(答)

プライマリー・エンドポイント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、ガイドラインでは①をプライマリー・エンドポイントとすることを原則とした。なお、欧米のガイドラインでも①をプライマリー・エンドポイントとし、②や③も副次的に検討することが望ましいとされている。

Q9 エストロゲン製剤については、検証的試験において骨折に対する効果をプライマリー・エンドポイントとすることは必須ではないとされているが、選択的エストロゲン・レセプター・モデュレーター(SERM)についてはどのように考えたらよいのか。

(答)

SERMについても、その作用機序が十分に明らかにされ、骨に対するエストロゲン作用が確認できる場合には、骨折効果をプライマリー・エンドポイントとすることは必須とはしないこととした。ただし、本作用機序を有する薬剤に関する経験が未だ多く蓄積されていないことに鑑み、セカンダリー・エンドポイントとして骨折効果に関するデータを収集しておくべきと考える。

Q10 第Ⅲ相比較試験で実薬を対照とする場合、非劣性の証明で事足りる実対照薬はあるのか。また、当該実対照薬が骨折効果を有することをどのように証明したらよいのか。

(答)

用いた実対照薬が骨折に対する効果を有することを適切な比較試験(無作為化二重盲検比較試験)に基づく過去の試験成績(文献等)によって示すとともに、申請資料として用いようとする比較試験においても、当該実対照薬の骨折に対する効果が十分に発揮されたことを説明する必要がある。我が国での当該薬剤の効能・効果の表現に必ずしもとらわれる必要はないが、用いた文献等における当該薬剤の用法・用量にも留意されたい。

Q11 第Ⅲ相で骨折効果を評価する試験を実施する場合、非臨床試験で作用機序が明らかにされ、骨質に対する有害作用がないことが動物試験で明らかにされている治験薬については有意水準を緩めてよいとの記載があるが(第4章5.(5)e)、この場合には有意水準をどのように設定すべきか。

(答)

骨折効果をプライマリー・エンドポイントとして実施する優越性試験又は非劣性試験では、被験者数が著しく多くなるような場合も想定されることから、このような場合には、ガイドラインに記載した条件に合致すれば、試験の実施可能性を考慮して、当分の間、骨折発生頻度の対照群との差について90%信頼区間を構成して効果の大きさを論じることでよいこととする。ただし、骨折に対する効果を評価するためには一定の証拠の強さは必要であり、検証すべき仮説について統計的に有意であることが望ましい、その際の有意水準は片側5%を目安とされたい。

なお、一つの試験で骨折及び骨量に対する効果の両者を評価する場合には、骨量については片側2.5%の有意水準にて有効性が検証される必要があることを付記しておく。

Q12 第Ⅲ相の臨床評価の項(第4章5(5)e)で「はじめから一つ又はそれ以上の骨折を伴う中等度の椎体骨量低下症例群、及びはじめには骨折を伴わないが、かなり高度の椎体骨量低下症例群の2群を想定して」とあるが、これはそれぞれの群で比較試験を行うという意味か、それともこれらの群での層別解析等を行うことを想定しているのか。また、「中等度の椎体骨量低下症例群」とは骨粗鬆症を、「かなり高度の椎体骨量低下症例群」とは確定(重症)骨粗鬆症を指すと考えてよいか。

(答)

試験方法については質問のどちらの方法でもよい。また、「中等度」及び「かなり高度」の椎体骨量低下症例とは、それぞれ骨粗鬆症、確定(重症)骨粗鬆症と考えてよい。

Q13 第Ⅱ相終了時まで臨床推奨用量が一つに絞り切れない場合、第Ⅲ相において治験薬の複数用量を用いる(多群比較を行う)ことは可能か。

(答)

可能である。その場合は、試験計画を立案する際に、比較の形式について十分な検討を行っておくべきである。

Q14 ガイドラインに「治療」効能のみならず、「予防」に関する事項も盛り込んでいただきたい。また、骨粗鬆症と骨量減少例とは診断基準的にも連続的な概念であり、骨量減少例についても本ガイドラインに含めるべきではないか。

(答)

「骨粗鬆症用薬の臨床評価方法ガイドライン作成に関する研究班」は、我が国において骨粗鬆症用薬の臨床評価に関するガイドラインが存在しない状況において、その臨床試験方法に関する一般的基準を作成するために設置されたものであり、骨粗鬆症の治療薬の開発に関

するガイドラインを先ず作成・公表することを目的に作業が行われてきた。「予防」や「骨量減少例」の取扱いについては、本領域の薬剤の開発状況、医療現場での使用状況等を見ながら、必要に応じ別途検討することとしたい。