

学位論文内容要旨

北里大学大学院 薬学研究科 臨床医学 (医薬開発学)

氏名：小林 剛士

【題目】

Investigation of the influencing factors on the efficacy evaluation of osteoporosis drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials

(骨粗鬆症治療薬のランダム化比較試験のメタ解析による薬効評価に影響を及ぼす因子の検討)

【背景・目的】

骨粗鬆症は、骨強度の低下を特徴とし、骨折のリスクが増大しやすくなる骨格疾患と定義されている。米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration, FDA) や欧州医薬品庁 (European Medicines Agency, EMA)、日本の厚生労働省による骨粗鬆症治療薬の臨床試験ガイドラインでは、用量設定試験やブリッジング試験では二重エックス線吸収法による骨密度を主要評価項目とすることが認められているが、検証試験では骨折抑制効果を検証することが求められている。骨折の発生頻度は、臨床試験の対象となり得る骨粗鬆症患者においても 1 年で数%と低いため、骨折抑制効果の検証には大規模で長期間の臨床試験が必要となり、大規模な国際共同試験が行われている。2015 年の FDA の Scientific Workshop などで骨折抑制効果の代替指標が議論されているが、骨密度を主要評価項目とした検証試験は認められておらず、新規骨折のリスク評価のモデルが検討され続けている。

骨折の有病率や骨密度には、人種差や地域差があることが疫学研究で報告されている。具体的には、椎体骨折は白人やアジア人、非椎体骨折は白人で有病率が高いことが明らかになっている。また、骨密度の健常成人の平均値は、黒人、白人、アジア人の順で低くなることが知られている。骨粗鬆症の診断基準には、骨密度の健常成人の平均値を参照値として、参照値と比較した際の偏差 (T-score) が用いられるが、世界保健機関の診断基準は、大規模な疫学研究が各国で実施されていないことに鑑みて、米国で実施された大規模疫学研究の白人データを便宜的に参照値としている。そのため、人種差に関する報告があるにもかかわらず、国際共同試験では白人データを参照値とした選択基準が設定されている。また、地域差が結果に影響を及ぼした例として Romosozumab の臨床試験がある。この試験の地域別のサブグループ解析で南アメリカの集団における非椎体骨折の抑制効果が他地域と異なる結果を示し、被験者選択において地域差を考慮する必要性についても議論がなされている。

本研究では、骨粗鬆症治療薬の臨床試験の主要評価項目である新規椎体骨折発生率に及ぼす因子の影響を検討するとともに、特定された因子が骨密度変化率と新規椎体骨折発生率の相関関係及ぼす影響を、予測精度向上の観点から検討した。

【方法】

研究 1: MEDLINE, EMBASE 及び Cochrane Central Register of Controlled Trials を用いて, Vertebral AND Fracture AND Placebo の検索語で該当した試験のうち, 選択基準に合致する試験の英語論文を対象とした (論文の選択基準: 閉経後骨粗鬆症患者を対象としたプラセボ対照ランダム化比較試験, 評価項目に新規椎体骨折発生頻度がある試験, 試験期間が 3 年以上の試験, 白人を含む試験)。検索は 2018 年 6 月 20 日に実施し, 21 試験が特定された。特定した論文からプラセボ群において 3 年間で新規椎体骨折を発生した被験者数及び評価例数, 骨折発生頻度に影響を及ぼす可能性がある因子として, 白人の割合, アジアの国の参加有無, 年齢, ベースライン腰椎骨密度 T-score (以下, ベースライン腰椎骨密度), 既存椎体骨折を有する患者の割合, Body Mass Index (BMI), 閉経後年数, ビタミン D サプリメントの有無のデータを抽出した。論文よりデータが得られなかった場合は, FDA および EMA の審査報告書よりデータを抽出した。3 年間で新規椎体骨折を発生した被験者の割合 (以下, 新規椎体骨折発生率) を従属変数, 骨折発生頻度に影響を及ぼす可能性のある因子を説明変数として, メタ回帰分析を行った。単変量メタ回帰分析により新規椎体骨折発生率への影響が示唆された因子を抽出し ($p < 0.2$), 多変量メタ回帰分析により新規椎体骨折発生率への影響を評価した ($p < 0.05$)。

研究 2: 研究 1 と同様の条件で 2019 年 10 月 1 日に検索を実施した。新規で解析対象となる試験はなかった。研究 1 で特定された試験のうち, 3 年時点でのベースラインからの腰椎骨密度変化率 (以下, 腰椎骨密度変化率) のデータが公表されていない試験を除いた 19 試験を対象とし, 研究 1 で抽出したデータ及び腰椎骨密度変化率のデータを用いて新規椎体骨折発生率と腰椎骨密度変化率の相関関係をメタ回帰分析で検討した。共変量に既存椎体骨折を有する患者の割合の大小 (対象試験を既存椎体骨折を有する患者の割合で三分割したときの割合が大きい試験群と小さい試験群) を含めた解析と含めない解析を実施し, それぞれの赤池情報量規準 (AIC) を算出した。また, 既存椎体骨折を有する患者の割合の大小と腰椎骨密度変化率の交互作用を評価した。

【結果】

研究 1: 単変量メタ回帰分析において新規椎体骨折発生率への影響が示唆された因子は, 白人の割合, アジアの国の有無, 既存椎体骨折を有する患者の割合, 年齢であり (表 1), 多変量メタ回帰分析において影響が示された因子は既存椎体骨折を有する患者の割合であった (表 2)。

表1 単変量メタ回帰分析

| | 回帰係数 | 標準誤差 | p 値 |
|-----------------|--------|-------|----------|
| 白人の割合 | 0.223 | 0.112 | 0.045** |
| アジアの国の参加有無 | -0.068 | 0.037 | 0.065* |
| 既存椎体骨折を有する患者の割合 | 0.161 | 0.040 | <0.001** |
| ベースライン腰椎骨密度 | -0.004 | 0.046 | 0.936 |
| 年齢 | 0.008 | 0.006 | 0.169* |
| 閉経後年数 | 0.009 | 0.009 | 0.303 |
| BMI | -0.005 | 0.027 | 0.867 |
| ビタミンDサプリメントの有無 | 0.011 | 0.049 | 0.817 |

* $p < 0.2$, ** $p < 0.05$

表2 多変量メタ回帰分析

| | 回帰係数 | 標準誤差 | p 値 |
|-----------------|-------|-------|---------|
| 白人の割合 | 0.088 | 0.097 | 0.361 |
| 既存椎体骨折を有する患者の割合 | 0.139 | 0.044 | 0.001** |
| 年齢 | 0.006 | 0.005 | 0.239 |

** $p < 0.05$

研究2: 新規椎体骨折発生率と腰椎骨密度変化率は有意な相関関係を示し、共変量に既存椎体骨折を有する患者の割合を含めた解析においてより低いAICを示した(表3)。また、既存椎体骨折を有する患者の割合の大小と腰椎骨密度変化率は有意な交互作用を示した(表4)。

表3 新規椎体骨折発生率と腰椎骨密度変化率の関係

| 共変量に既存椎体骨折を有する患者の割合を含めない解析 | | | |
|----------------------------|----------|-------|-----------|
| AIC | -88.899 | | |
| 説明変数 | 回帰係数 | 標準誤差 | p 値 |
| 腰椎骨密度変化率 | -1.127 | 0.406 | 0.006** |
| ベースライン腰椎骨密度 | 0.031 | 0.025 | 0.208 |
| 共変量に既存椎体骨折を有する患者の割合を含めた解析 | | | |
| AIC | -105.089 | | |
| 説明変数 | 回帰係数 | 標準誤差 | p 値 |
| 腰椎骨密度変化率 | -1.264 | 0.310 | < 0.001** |
| ベースライン腰椎骨密度 | 0.003 | 0.020 | 0.882 |
| 既存椎体骨折を有する患者の割合 | 0.133 | 0.025 | < 0.001** |

** $p < 0.05$

表4 既存椎体骨折を有する患者割合の大小と腰椎骨密度変化率の交互作用

| | 回帰係数 | 標準誤差 | p 値 |
|----------------------------------|--------|-------|-----------|
| 3年時点でのベースラインからの腰椎骨密度の変化率 | -0.376 | 0.390 | 0.334 |
| ベースライン腰椎骨密度 | -0.014 | 0.022 | 0.545 |
| 既存椎体骨折を有する患者割合の大小 | 0.137 | 0.024 | < 0.001** |
| 既存椎体骨折を有する患者割合の大小と腰椎骨密度の変化率の交互作用 | -1.473 | 0.595 | 0.013 ** |

** $p < 0.05$

【考察】

研究 1 の結果、新規椎体骨折発生率に関連する因子として、既存椎体骨折を有する患者の割合が特定された。既存椎体骨折が新規骨折のリスク因子であることはこれまでの疫学研究でも知られており、本研究の結果はそれと一致する結果となった。また、既存椎体骨折を有する患者の割合は多変量メタ回帰分析において唯一有意な関連性がみられたことから、骨折の他のリスク因子よりも強く新規椎体骨折発生率に影響を及ぼすことが示された。白人の割合は、多変量メタ回帰分析において有意差は認められなかったものの、単変量メタ回帰分析においては有意差が認められていることから、人種差は考慮すべき因子である可能性が示唆された。単変量メタ回帰分析において、ベースライン腰椎骨密度が有意な相関を示さなかったことについては、ベースライン腰椎骨密度が 3 年後の骨折リスクに影響を与えない可能性に加えて、国際共同試験において人種差があると言われながら白人の参照値を選択基準として使っていることにより、骨折リスクとの相関が他人種では低くなっている可能性も考えられた。

研究 2 では、研究 1 のベースライン腰椎骨密度とは異なり、実測値の変化率を元に算出され、参照値の影響を受けない 3 年時点でのベースラインからの腰椎骨密度の変化率と新規椎体骨折の発生率との相関関係を検討し、有意な相関関係が示された。この結果から、腰椎骨密度の変化率は、参照値の影響を受けず、骨折リスクを適切に評価できると考えられた。骨折の発生率と骨密度の変化率の相関関係はこれまで一部の臨床試験の追加解析などで検討されてきたが、研究 1 で特定された他の因子よりも強く新規椎体骨折の発生率に影響を及ぼす因子である既存椎体骨折を有する患者の割合での調整は行われていなかった。共変量に既存椎体骨折を有する患者の割合の大小を含めた解析において、含めない解析より低い AIC を示したことから、骨折の発生率と腰椎骨密度の変化率の相関関係を検討する際には既存椎体骨折の割合を考慮すべきことが示唆された。また、既存椎体骨折を有する患者の割合の大小と腰椎骨密度の変化率は有意な交互作用を示し、既存骨折を有する患者の割合が高い集団において骨密度増加による骨折抑制効果が大きいことが示唆された。

本研究により、既存椎体骨折を有する患者の割合が他の骨折のリスク因子よりも強く新規椎体骨折の発生率に影響を及ぼし、腰椎骨密度の変化率による新規椎体骨折の発生率の予測は、既存骨折を有する患者の割合を含めることで向上することが明らかになった。今後、骨粗鬆症治療薬の臨床試験において、骨密度変化率に加えて既存骨折等の因子を考慮に入れた骨折発生リスク予測モデルを構築することで、骨折の検証を必要としない薬効評価ができるようになる可能性が示唆された。

以上