

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）

難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究

分担研究報告書

原発性胆汁性胆管炎合併骨粗鬆症に対する  
デノスマブ治療の有効性ならびに安全性の検討：ゾレドロン酸との無作為化比較試験  
(DELTA Study)

研究協力者 荒瀬 吉孝 東海大学医学部附属大磯病院消化器内科 助教

研究要旨：原発性胆汁性胆管炎合併骨粗鬆症（PBC）に合併した骨粗鬆症に対してデノスマブとゾレドロン酸を無作為化して投与をおこない、有効性や安全性を比較検討する。

A．研究目的

PBC 合併骨粗鬆症に対する標準治療の確立を目指す。

B．研究方法

国内多施設共同、非盲検、無作為化、群間比較試験。観察期に被験者の適格性を確認し、登録後にデノスマブ群またはビスホスホネート群に年齢、性別を層別化して1:1に無作為化する。症例の登録および無作為化は厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班のインターネットを經由したファーマ・コンサルティンググループ・ジャパン株式会社(以下 PCG 社)による Electronic Data Capture (EDC) システムを用いておこなう。具体的には、研究責任者および研究分担者は施設登録および EDC システム利用者登録を完了した後、指定された URL にアクセスし、サイト上で調査項目に関する情報を入力する。引き続いて、無作為化の項目に進み、デノスマブ群あるいはビスホスホネート群いずれかに決定され、この画面上に表示された内容(「患者登録票」)を印刷してカルテ等に保管し、当該患者の研究を開始する。

デノスマブ群は、デノスマブ 60mg を 6 ヶ月に 1 回、皮下投与する。ビスホスホネート群は、ゾレドロン酸 5mg を年 1 回、15 分以上かけて点滴静注する。Baseline のデータ収集後にデノスマブとゾレドロン酸をそれぞれ投与し、6 ヶ月後のデータ収集後にデノスマブ群はデノスマブを投与、12 ヶ月後は両薬剤投与前にデータを収集する。すべての被験者には、血清補正カルシウム値が高値でない限り、標準治療薬として同意取得時からエルデカルシトールカプセル 1 日 1 回 0.75 μg を経口投与する。なお、ビスホスホネート群において、ゾレドロン酸投与後に 38.0 を超えて発熱し、被験者がつらいと感じた場合には解熱鎮痛剤(アセトアミノフェン：カロナール<sup>®</sup> 200mg)を 1 回 2 錠服用する。

主要評価項目は、12 ヶ月後の骨密度変化率(腰椎 L1-L4 および大腿骨近位部)で、ゾレドロン酸に対するデノスマブの「非劣性」を検証し、「非劣性」が証明された場合、「優越性」の確認をおこなう。副次的評価項目は、6 ヶ月後の骨密度変化率(腰椎 L1-L4 および大腿骨近位部)、骨代謝マーカー(血清 TRACP-5b、血清 CTx、血清 BAP、血清 P1NP)の変化率、骨・ミネラル代謝の変化(ALP、

Ca、P、intact PTH、25(OH)D)、肝機能の変化 (PT%、AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、Alb、T-Bil、D-Bil)、腎機能の変化 (Cr、BUN、eGFR)、新規骨折 (椎体骨折、非椎体骨折) の発生率、有害事象、である。

#### C . 研究結果

2018年4月から2019年1月までに19例が登録された。薬剤内訳はデノスマブ9例、ゾレドロン酸10例である。試験結果の詳細な解析はこれからである。これまでに重篤な副作用は報告されていない。

#### D . 考察

症例集積について、これまで2例/月のペースで登録が進んでいるが、残り1年で計80症例に達するためには4例/月ペースへ増加する必要がある。

#### E . 結論

本研究により、PBC合併骨粗鬆症に対する標準治療の確立を目指したい。今後も症例集積に努めていきたい。

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

本研究に関する論文発表なし

##### 2. 学会発表

本研究に関する学会発表なし

#### G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当なし