

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  
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)

研究分担者 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：骨粗鬆症を合併した原発性胆汁性胆管炎患者を対象とした前向き無作為化比較試験によって、ヒト型抗 RANKL モノクローナル抗体であるデノスマブのビスホスホネート製剤に対する非劣性ないし優越性を検証することを目的としている。本研究により、原発性胆汁性胆管炎合併骨粗鬆症に対する標準治療の確立を目指す。

#### A．研究目的

原発性胆汁性胆管炎 (primary biliary cholangitis; PBC) は、中年以降の女性に好発する慢性胆汁うっ滞性肝疾患である。原因は自己免疫的機序が想定されているが不明な点も多く、進行すると肝硬変・肝不全へと至る難病である。PBC では脂溶性ビタミンの吸収障害のため骨粗鬆症が高率に合併することが知られていたが、患者の高齢化に伴い、近年骨粗鬆症が患者の QOL を低下させる要因として重大な問題になっている。現在の PBC 診療ガイドラインではビスホスホネート製剤が第一選択薬となっているが、アドヒアランスが必ずしも良好ではないことも指摘されている。

近年登場したデノスマブは、破骨細胞形成に必須の因子である receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL) を特異的に阻害し、破骨細胞の形成を抑制することで骨吸収を抑制する、ビスホスホネート製剤と異なった機序の骨粗鬆症治療薬である。6ヶ月に1回皮下投与されるデノスマブの有効性はすでに報告されているが、PBC 患

者の骨粗鬆症を対象とした大規模な研究は世界的にみても例はない。本研究では、骨粗鬆症を合併した PBC 患者を対象とした前向き無作為化比較試験によってヒト型抗 RANKL モノクローナル抗体であるデノスマブのビスホスホネート製剤に対する非劣性ないし優越性を検証することを目的としている。

#### B．研究方法

研究デザインは、国内多施設共同、非盲検、無作為化、群間比較試験である。PBC 合併骨粗鬆症 80 例を対象に、デノスマブ投与群またはビスホスホネート製剤投与群に 1:1 に無作為化する。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。

主要評価項目は 12ヶ月後の骨密度変化率 (腰椎 L1-L4、大腿骨近位部)、ビスホスホネ

ート製剤に対するデノスマブの「非劣性」の検証をおこない、「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、骨代謝マーカーの変化率、骨・ミネラル代謝の変化、肝機能の変化、腎機能の変化、新規骨折の発生率、有害事象の評価である。

#### C．研究結果

2020年5月までに、計33例が無作為に割り付けられた(デノスマブ投与群17例、ビスホスホネート製剤16例)。試験期間は2022年3月31日まで(エントリー期間は2021年3月31日まで)であり、現在試験継続中である。

#### D．考察

試験終了後に全データの解析をおこなう。

#### E．結論

試験終了後に全データの解析をおこなう。

#### 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。)

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

該当なし