

「骨粗鬆症治療薬の骨密度、骨強度、骨代謝の改善効果に関する後ろ向き観察研究」についてのご説明

はじめに

わが国は急速な高齢化社会を迎え、それとともに骨粗鬆症による骨折が急増しています。骨粗鬆症による骨折は、介護受給の主要な要因となり、QOL(生活の質)の低下や生命予後の悪化をもたらします。

このような骨折を予防するために多くの骨粗鬆症治療薬が開発され、臨床応用されています。なかでも、ビスホスホネート製剤は優れた治療効果を有することから、国内外で最も使用されている薬剤です。しかしながら、多くの骨粗鬆症治療薬が開発され、実用化された現在では、実臨床の立場から再度その有用性について検討する必要があると考えます。

以上より、本研究では骨粗鬆症患者に対する種々の骨粗鬆症治療薬の有用性について自験症例を対象に調査を行います。

研究対象者の費用について

研究は、通常の保険診療内で施行されたものであり、費用負担および謝礼は生じません。

個人情報管理

- ① 登録症例の個人を特定できる情報は、施設外に持ち出しません。
- ② 研究対象者の検体を病院外に出して測定しません。
- ③ 集積された情報は、研究責任医師ならびに研究分担医師が管理し、記録用紙の作成・取扱などにおいては患者のプライバシー保護に配慮します。
- ④ データ管理においては、カルテ ID ではなく、本研究用 ID を用います。
- ⑤ データ解析は、解析担当者がパスワードでロックされたパソコンで解析し、保管します。

研究対象

- ① 2012 年 4 月 1 日～2025 年 2 月 28 日までの期間で、本院または共同研究施設で整形外科を受診し原発性骨粗鬆症と診断された 50 歳以上の患者さん
- ② 原発性骨粗鬆症の診断基準(2012 年度改訂版)に基づき原発性骨粗鬆症と診断された患者さん
- ③ 代謝に影響を及ぼす疾患の既往や薬剤を使用していないこと

患者さんがこの研究に提供したくない場合の措置について

この研究は 2012 年 4 月 1 日から 2025 年 2 月 28 日まで受診された患者さんを対象とします。この研究に診療データを提供したくない方は、研究に使用しませんので 2025 年 4 月 30 日までに下記までお知らせ下さい。

この研究に参加することに同意した後でも、いつでも自由に研究への参加を取りやめる事ができます。その場合でも、あなたは何ら不利益を受けることはありません。
途中で参加をとりやめた場合は、あなたに関わる研究結果は破棄され、診療記録なども、それ以降は研究目的に用いられることはありません。

ただし、あなたが研究参加を取りやめたいと思った時点で、既に、研究結果が論文などに公表されている場合や、研究データの解析が終了している場合には、解析結果等からあなたに関するデータを取り除くことが出来ず、研究参加を取りやめることが出来なくなります。

共同研究施設:医療法人 北郷整形外科医院

Do-clinic

医療法人 和田産婦人科医院

函館赤十字病院整形外科

済生会小樽病院整形外科

江別やまもと整形外科

旭川厚生病院整形外科

札幌円山整形外科病院

札幌琴似整形外科

帯広整形外科

留萌市立病院整形外科

研究期間:病院長承認日から 2026 年 3 月 31 日

予定症例数:当院 150 症例(全体 350 症例)

医学上の貢献

研究成果は、ビスホスホネート製剤と活性型ビタミン D3 製剤の併用効果を明らかにし、大腿骨近位部の骨強度改善をもたらす治療法の開発の一助となり、患者さんの治療と健康に貢献できます

利用する情報

(ア) 身体所見 (身長、体重)

(イ) 画像診断 (脊椎単純 X 線)

(ウ) 骨密度測定 DXA により腰椎、大腿骨近位部、大腿骨頸部、前腕を測定

- (エ) 骨強度測定 HSA により大腿骨頸部、転子部、骨幹部を測定
指標として外径、内径、皮質骨幅、
皮質骨面積(圧縮強度指標)、断面係数(まげ強度指標)、
座屈比(皮質骨安定性指標)を算出する
- (オ) 骨代謝マーカー測定 (TRACP-5b, P1NP, 骨型アルカリフォスファターゼ)
- (カ) 血算・生化学
- (キ) 筋力、筋量、脂肪量

連絡先

〒060-8543 北海道札幌市中央区南1条西 16 丁目

札幌医科大学附属病院 整形外科

本院研究責任者 射場 浩介

分担責任者 早川 光

平日

TEL:(011)611-2111 内線 33330、33350(教室)

休日・時間外

TEL:(011)611-2111 内線 33480、33490(4 階西病棟)

〒077-8511 北海道留萌市東雲町 2 丁目 16 番地

留萌市立病院

整形外科 神保 俊介

TEL:(0164)49-1011

骨粗鬆症治療薬の骨密度、骨強度、骨代謝の改善効果に
関する後ろ向き観察研究
研究計画書

研究責任者

札幌医科大学 医学部 整形外科科学講座

准教授 射場 浩介

共同研究者

留萌市立病院 整形外科

神保 俊介

作成日：令和2年4月24日
計画書案 第3版作成

略語一覧:

QOL: Quality of life、生活の質

DXA: Dual energy X-ray absorptiometry 二重エネルギーX線吸収測定法

HSA: Hip structure analysis 大腿骨近位部構造解析

MPR: Medication Possession Ratio 服薬保持率

TRACP-5b: Tartrate-resistant acid phosphatase-5b 酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ

P1NP: Type I procollagen-N-propeptide I型プロコラーゲン-N-プロペプチド

1. 研究の背景:

わが国は急速な高齢化社会を迎え、それとともに骨粗鬆症による骨折が急増している。骨粗鬆症による骨折は、介護受給の主要な要因となり、QOL の低下や生命予後の悪化をもたらす。

このような骨折を予防するために多くの骨粗鬆症治療薬が開発され、臨床応用されている。なかでも、ビスホスホネート製剤は優れたエビデンスを有することから、国内外で最も使用されている薬剤である。しかしながら、多くの骨粗鬆症治療薬が開発され、実用化された現在では、実臨床の立場から再度その有用性について検討する必要があると考える。

以上より、本研究では骨粗鬆症患者に対する種々の骨粗鬆症治療薬の有用性について自験症例を対象に後ろ向きに調査を行う。

2. 目的:

骨粗鬆症患者を対象に使用した種々の骨粗鬆症治療薬が、骨密度、骨強度、骨代謝に与える影響と副作用発生状況について検討する。

すでに大規模な多施設研究でエビデンスの高い研究結果が報告されている治療薬もあるが、本研究では、これらの薬物も含めて自験例を対象とした解析を行い、実臨床における有用性について検討を行う。

3. 研究デザイン: 後向き観察研究

4. 対象患者:

2012 年 4 月 1 日から 2025 年 2 月 28 日までに研究施設の整形外科を受診し、次の選択基準の全てを満たす患者を対象とする。

- ① 原発性骨粗鬆症の診断基準(2012 年度改訂版)に基づき原発性骨粗鬆症と診断された患者
- ② 50 歳以上
- ③ 代謝に影響を及ぼす疾患の既往や薬剤を使用していないこと

5. 情報公開

情報公開文書を作成し、院内掲示や講座あるいは研究施設のホームページ等に掲載し周知を計る。

6. 研究の方法:

(1)観察・検査の概要

研究対象は、対象患者の選択基準を満たし、骨粗鬆症治療薬を MPR が 80%以上、かつ 6 か月以上継続した例とする。尚、服薬状況については患者申告により判定する。

(2)検査項目

治療開始前、開始後 6 か月 毎に下記の検査を施行する。

(ア) 身体所見 (身長、体重)

(イ) 画像診断 (脊椎単純 X 線)

(ウ) 骨密度測定

DXA により腰椎、大腿骨近位部、大腿骨頸部、前腕を測定

(エ) 骨強度測定

HSA により大腿骨頸部、転子部、骨幹部を測定

指標として外径、内径、皮質骨幅、

皮質骨面積(圧縮強度指標)、断面係数(まげ強度指標)、

座屈比(皮質骨安定性指標)を算出する

(オ) 骨代謝マーカー測定 (TRACP-5b, P1NP, 骨型アルカリフォスファターゼ)

(カ) 血算・生化学

(キ) 筋力、筋量、脂肪量

7. 評価項目

- ① 主要評価項目:骨密度、骨強度指標、骨代謝マーカーの経時的変化様式
合併症の内容と発生頻度
- ② 副次的評価項目:筋力、筋量、脂肪量

8. 統計学的検定

- ① 治療開始後の各評価項目の変化について **paired t** 検定により評価する
- ② 骨密度や骨強度指標が治療開始後何か月の時点で有意に改善するかを検定する
- ③ 骨密度と骨強度指標の改善様式に違いがあるかを評価する
- ④ 骨粗鬆症治療薬により改善様式に違いがあるかを、多変量解析で算出する
- ⑤ 合併症の発生頻度や危険因子について、単変量、多変量解析で算出する

9. 研究計画書からの逸脱の報告

研究責任医師または研究分担医師は、研究計画書からの逸脱があった場合は、逸脱事項をその理由とともに全て記載し、研究責任者は所定の様式により病院長に報告し、その写しを保存する。

10. 研究の終了、中止、中断

研究の終了、中止、中断時には、研究責任医師は、速やかに完了報告書を病院長に提出する。

11. 研究実施期間

病院長承認日～2026年3月31日

12. 目標症例数

全体 350 症例(当院 150 症例)

13. 被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮

(1)人権への配慮(プライバシーの保護)

- ⑥ 登録症例の個人を特定できる情報は、施設外に持ち出すことはない
- ⑦ 研究対象者の検体を病院外に出して測定することはない
- ⑧ 集積された情報は、研究責任医師ならびに研究分担医師が管理し、記録用紙の作成・取扱などにおいては患者のプライバシー保護に配慮する
- ⑨ データ管理においては、カルテ ID ではなく、本研究用 ID を用いる。
- ⑩ データ解析は、解析担当者がパスワードでロックされたパソコンで解析し、保管する。

(2)安全性・不利益への配慮

これまでの骨粗鬆症治療薬による、重篤な合併症発生頻度はきわめて低い。

14. 研究対象者の費用負担及び謝礼

本研究は、通常の保険診療内で施行されたものであり、費用負担および謝礼は生じない。

15. 健康被害の補償および保険への加入

本研究は、後向き研究であり、すでに治療が施行されたものであるため健康被害の発生は生じにくいものである。

賠償責任に備え研究責任医師および研究分担医師は医師賠償保険に加入している。

16. ヘルシンキ宣言及び人を対象とする医学研究に関する倫理指針への対応

本研究は、ヘルシンキ宣言及び人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守して施行する。また、本研究は、各施設(あるいは各施設が委託する)の臨床研究審査委員会で承認され、病院長の承認を受けた後に開始する。当該研究の実施計画書研究責任医師若しくは研究分担医師に変更が生じた場合は、当該臨床研究審査委員会、病院長の承認を受ける。

17. 記録の保存

研究責任者は資料等を保管するときは、情報等の漏えい、混交、盗難、紛失等が起こらないよう必用な管理を行うとともに、教室内のキャビネットに施錠した状態で保管する。

研究責任者は研究に用いられる情報に係る資料を、研究の終了した日から5年が経過した日までの期間適切に保管する。

18. 研究結果の公表

研究で得られた結果は、学会発表や論文として報告する予定である。

19. 研究組織

研究責任者: 射場 浩介 札幌医科大学医学部整形外科学講座・准教授
(分担: 研究の統括、データ収集、論文作成)

研究分担者: 早川 光 札幌医科大学医学部整形外科学講座 診療医(大学院生)
(分担: データ収集)

平日連絡先: (011)611-2111 内線 33330、33350(教室)

休日・時間外連絡先: (011)611-2111 内線 38480、33490(4階西病棟)

・共同研究者: 高田 潤一 医療法人 北郷整形外科医院・副院長
(分担: データ収集と解析、論文作成)

連絡先: 011-871-1011

・共同研究者: 道家 孝幸 Do-clinic (分担: データ収集)

連絡先: 011-222-3334

・共同研究者: 和田 博司 和田産婦人科医院・院長 (分担: データ収集)

連絡先: 0166-23-3521

・共同研究者: 沼田 修治 函館赤十字病院 整形外科 (分担: データ収集)

連絡先: 0138-51-5315

・共同研究者: 織田 崇 済生会小樽病院 整形外科 (分担: データ収集)

連絡先: 0134-25-4321

・共同研究者: 山本 修 江別やまもと整形外科 (分担: データ収集)

連絡先: 011-381-8008

・共同研究者: 花香 恵 旭川厚生病院 整形外科 (分担: データ収集)

連絡先: 0166-33-7171

・共同研究者: 竹林 庸雄 札幌円山整形外科病院 (分担: データ収集)

連絡先: 011-612-1133

・共同研究者:赤塚 智博 札幌琴似整形外科 (分担:データ収集)

連絡先:011-621-2111

・共同研究者:市山 廣樹 帯広整形外科 (分担:データ収集)

連絡先:0155-66-7507

・共同研究者:桑原 弘樹 帯広整形外科 (分担:データ収集)

連絡先:0155-66-7507

・共同研究者:神保 俊介 留萌市立病院 整形外科 (分担:データ収集)

連絡先:0164-49-1011

20. 研究資金および利益相反

本研究の計画・実施・報告において、研究の結果および結果の解釈に影響を及ぼすような「起こりえる利益相反」は存在せず、研究の実施が被験者の権利・利益を損ねることはない。

21. モニタリング計画

(1) モニタリングの対象

対象者は本臨床研究を対象とする。

(2) モニタリングの頻度

モニタリングは年 1 回整形外科科学講座内での会議および電子メール等で行う。

(3) モニタリングの対象項目

- 1) 公開文書で研究の目的を含めて研究の実施についての情報が適切に公開され、オプトアウトが可能であることを確認する。
- 2) 審査委員会において適切な審査がなされたことを確認する。
- 3) 対象患者が研究計画に規定されている選択基準に合致し、また除外基準に抵触していないことを確認する。
- 4) 病院長が実施すべき業務が手順書に従って適切に実施されていることを確認する。
- 5) 審査委員会が当該研究の進行状況及び結果について報告を受け、必要に応じて調査を行い、その留意事項、改善事項等について病院長に対し、意見を提出する等の手順が手順書に従って実施されていることを確認する。
- 6) 実施医療機関及び研究責任者が保存すべき資料と保存状況の確認を確認する。
- 7) モニターはモニタリング報告書を作成し研究責任者が確認後審査委員会に提出する。
- 8) モニタリング結果はモニタリングの際にフィードバックし全員で情報を共有する。

22. 参考文献

1. Ikeda Y et al.: Mortality after vertebral fractures in a Japanese population. J Orthop Surg, 18: 148-152, 2010.

2. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会 骨粗鬆症の薬物治療 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版 84-121, ライフサイエンス出版株式会社 東京 2015
3. Ishijima M et al.: Minimum required vitamin D level for optimal increase in bone mineral density with alendronate treatment in osteoporotic women. *Calcif Tissue Int* 85: 398-404, 2009.
4. Ringe J et al.: Superiority of a combined treatment of alendronate and alfacalcidol compared to the combination of alendronate and plain vitamin D or alfacalcidol alone in established Postmenopausal or male osteoporosis (AAC-Trial). *Rheumatol Int* 27: 425-434, 2007
5. Cauley J et al.: Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int*, 11: 556-561, 2000
6. Soen S et al.: Diagnostic criteria for primary osteoporosis: year 2012 revision. *J Bone Miner Metab* 31: 247-257, 2013.