

JOINT-04 開始宣言号

JOINT-04 開始にあたって

中村 利孝



A-TOP研究会は日常診療における既知のエビデンスの確認と新たなエビデンスの創出を目指して、日本骨粗鬆症学会の組織の一つとして設立されました。おかげさまで、本研究会は意志を同じくする多数の皆様のご参加を得て、順調に発展してまいりました。

昨年12月にリセドロネートとビタミンK2の併用効果を検討するJOINT-03のエントリーが終了しました。本年5月にはアレンドロネートと活性型ビタミンDの骨折予防に関する併用効果を検討したJOINT-02の結果が論文として公表されました。その主な内容は、1) 活性型ビタミンDの併用で治療開始6か月以内の早期から椎体骨折防止効果が発揮され、骨盤、大腿骨、下腿骨などの荷重骨の骨折リスクが低下する、2) 既存の椎体骨折を2個以上有する例、高度な変形(SQ3)を有する例などでは、併用がより強力な骨折防止効果を発揮する、3) 併用により有害事象の増加がみられない、などです。これらの事実は、我が国の骨粗鬆症診療にすぐに役立つエビデンスです。JOINT-03ではビタミンK2の役割が明らかになるものと思われまます。

JOINT-04は、我が国で開発された窒素含有ビスフォスフォネートであるミノドロネートとSERMの一つであるラロキシフェンの比較試験です。どちらの薬物も椎体骨折防止効果のエビデンスがあり、骨粗鬆症治療のいわゆる第一選択薬です。しかし、日常診療における両者の効果や有害事象の相対的な特徴は明らかでなく、

とくに日本人における椎体以外の骨折防止効果のプロフィールは不明です。JOINT-04は、両者を直接比較することで、これらを明らかにし、各々の薬剤の我が国における位置づけを明確にするものです。この意味で、JOINT-04は、世界に例を見ない画期的な臨床試験です。

また、JOINT-04では、天然型ビタミンDのサプリメントを被験される方々に送付します。骨粗鬆症治療にビタミンD不足の解消が必要なことは、世界的に周知の事実ですが、JOINT-02によって、我が国の日常診療においてもビタミンD摂取不足の解消が急務であることが痛感されました。実際、日本人においてもビタミンD不足が30%近くあり、アレンドロネート単独治療では血清25(OH)D濃度が低いと骨折防止効果が抑制されました。そこで、JOINT-04では、ビタミンD摂取不足を解消したうえでの、標準的治療薬の効果を比較することになりました。エントリーの目標数は3,500例と我が国では最大のものになりましたが、JOINT-04では、我が国の骨粗鬆症の診療レベルを飛躍的に向上させるエビデンスが得られるものと確信しています。多くの皆様が、このようなJOINT-04の意義をご理解いただき、積極的にエントリーいただくことを期待しています。

A-TOP 研究会が 世界に向けてEvidenceを発信

白木 正孝



A-TOP研究会の会員の先生におかれましては、常日頃から骨粗鬆症診療の内容の充実に向けて、研究へのご協力をいただ

いておりますこと、深く感謝申し上げます。

私どもが皆様とともに行ってまいりましたJoint 02プロトコルの結果が、Current Medical Research and Opinion誌に受理されましたことをご報告申し上げます。ここに、これまでの経緯と論文の内容につきまして、会員の皆様にお知らせできますことを大変誇りに思う次第であります。

A-TOP研究会による、骨粗鬆症診療のEvidence作りは、構想と計画の段階から数えますと、8年の長きにわたり継続されてきたものであります。1980年代に初めて提唱されたEvidence Based Medicineの波が我が国にも波及してから、臨床現場における薬物の使用形態は大きく変化してまいりました。従来は専門家が提唱する理論によって、いわば「頭でっかち」な医療がはばをきかせていた現状を、EBMがひっくり返した、といっても過言ではありませんでした。このEBM運動とも言うべき世界の潮流から取り残されないよう、骨粗鬆症の分野でも診療ガイドラインの出版が企画されました。しかし、ガイドライン執筆にあたり、執筆者が愕然としましたことは、我が国におけるevidenceの貧弱さでありました。この事態を受けて企画されましたのがA-TOP研究会の設立でありました。当初、製薬会社の主導なしに、このような大規模臨床研究ができるのかと危惧するご意見もあったのですが、いざプロトコルが決まり開始してみますと、全国の医師の方々から2000余名の患者様の登録をいただきました。

臨床現場では確固たるEvidenceを希求なさる熱心な先生が多数いらっしゃるという事実を改めて認識させられた次第でした。プロトコルに決めました治療計画が終了後、解析が行われ世界に向けて発信することができました。

JOINT 02研究結果の概要

すでに年会や骨粗鬆症学会時のAnnual meetingでご存知の先生もいらっしゃると思いますが、ここに改めて会員各位に研究結果の概要をお知らせしたいと存じます。

1. JOINT02の目的：本研究の目的は臨床現場におきまして汎用されております、ビスホスホネート製剤（BP）と活性型ビタミンD3（VD3）の併用(併用群)がBP単独治療（単独群）にまさる効果があるか否かを検証することにあります。Primary endpointは脊椎骨折の予防効果であり、Secondary endpointは非脊椎骨骨折予防とQOLの改善効果についてでした
2. 結果：併用群と単独群との間で脊椎骨折の発生頻度は全体としては同等でした。しかし、治療開始直後の骨折、高度の骨折変形がある例、および既存脊椎骨折が二つ以上ある例では単独群よりも併用群でより強い骨折予防効果が観察できました。非脊椎骨骨折を荷重骨と非荷重骨に分類しますと、荷重骨（大腿骨、脛骨、骨盤）骨折は併用群で有意に骨折が抑制されていました。一方、橈骨骨折などの非荷重骨骨折は両群で差を認めませんでした。
3. 血中ビタミンD濃度と骨折発生率の関係（単独群）：単独群において治療前の血中25（OH）D値と骨折の関係を調査しました。特に、非脊椎荷重骨骨折の発生は治療前25（OH）D値が低い例で多く発生しました。すなわちBP治療中にビタミンD血中濃度が

低い例ではBP投与中であるにもかかわらず、荷重骨骨折を起こしやすいことが推定されました。併用群ではこのような関係は見られませんでした。

4. 解説：ビタミンDの不足が骨折のリスクとなることはすでに確立した事実として認められています。従って、欧米などでは天然型ビタミンDとカルシウムの投与はあらゆる骨粗鬆症治療薬の基礎治療として広く用いられています。しかし我が国においては天然型ビタミンDが保険適応されていないこともあり、骨粗鬆症の基礎治療は行われないのが一般的です。代わりに、活性型ビタミンD3が用いられ、単独で、もしくは併用で使用されているわけです。第一の疑問はなぜ欧米では活性型ビタミンD3が使用されず、天然型ビタミンDなののでしょうか？というものです。

加齢とともにビタミンDの活性化は低下するので、活性型ビタミンD3の投与のほうが有利である可能性があります。最近のビタミンD代謝研究から、天然型ビタミンDは肝臓で25位が水酸化されたあと、腎臓以外の組織でも1位が水酸化されて活性化される経路があるということが明らかになってきました。従って、活性型にわざわざする必要はない、というのが欧米学派の言い分です。しかし、今回のJOINT02の結果からわかることは、活性型ビタミンD3が天然型ビタミンDの不足を補い得るのではないかと推論できる可能性があります。なぜならば単独群でみられた骨折の一部はビタミンDの不足例で起こりやすく、活性ビタミンD3の併用がこの骨折を有意に抑制したからです。しかし、一方では、脊椎骨折の発生には血中ビタミンDの濃度依存性はありませんでした。骨部位毎にビタミンDの要求性に違いがある可能性があります。

以上JOINT 02の結果からBP製剤に対する活性型ビタミンD3の併用は、

- 1) 既存の重篤な脊椎骨折がある例

2) 大腿骨頸部骨折の危険が高い例に使用すべきであるとのEvidenceを取得できたと言っていると思います。

5. JOINT 02研究の今後：現在、JOINT 02試験時に取得しましたQOL評価につきまして鋭意解析を進めております。その一部はすでに昨年のAnnual Meetingにおきまして事務局の太田より発表させていただきました。現在投稿作業中でありまして、残念ながら紙面で結果をお伝えすることはできませんが、少なくとも併用がQOLに対し悪いことはしていなかったことをとりあえずお知らせ申し上げます。さらにJOINT 02プロトコルからの脱落がどのような例に起こるのか？なども解析しご報告申し上げる予定です。

この2000例の症例の全データは保存され、現在行われておりますJOINT 03 (n=1980), 04 (n=3500) のデータと統合され、日本における高リスク骨粗鬆症の治療実態を調査するためのデータベースとする予定です。現在A-TOP研究会事務局では疫学研究としてJOB (Japanese Osteoporosis data-Base) 研究 (n=1500) を行っておりますが、将来的にはこのJOB研究対象者とJOINT研究対象者を統合し、日本における骨粗鬆症の病態解析、治療反応性などの基礎データ作りを企画しています。おそらく万人単位のデータが蓄積しうるものと考えております。このデータベースは将来の我が国における骨粗鬆症治療や病態解析の強力なツールとなることが推定されます。このような構想と実施組織は世界のどこを見渡しても存在しない、全くの我が国オリジナルな研究であり、組織であります。

諸兄におかれましては、上記の事情をご賢察のうえ、より一層のご協力をお願い申し上げます。次第であります。

末筆ながら、今回の結果にいたしましたことは一重に会員諸兄のご協力の賜物であり、ここに事務局一同深甚なる謝意を申し述べる次第です。

JOINT-04 研究の概要

研究期間	5年（2011年3月～2016年2月） 症例登録期間：3年（2011年3月～2014年2月）、観察期間：2年
治療群	ミノドロン酸水和物群、ラロキシフェン塩酸塩群
目標症例登録数	3,500例／2群
適格基準	<ul style="list-style-type: none">● 年齢60歳以上の女性で、自立歩行ができ、アンケート調査等への回答が可能な「骨粗鬆症の予防と治療のガイドライン2006年版」における薬物治療開始基準に合致した患者● 次のA-TOP研究会の骨折リスク因子の内、いずれか一つ以上を有している患者<ul style="list-style-type: none">・ 年齢70歳以上である。・ T4～L4の既存椎体骨折数が1個以上である。・ 骨密度がYAM-3SD未満である● 同意説明文書にて研究参加の同意を得ている患者
除外基準	<ul style="list-style-type: none">● 使用する治療薬の禁忌に該当する患者● 続発性骨粗鬆症および他の低骨量を呈する疾患を有する患者● 第4胸椎～第4腰椎に高度な変形がみられる患者● 心疾患、肝疾患、腎障害など重篤な合併症を有する患者● 問診によるデータの信頼性に問題がある患者● 現在、骨代謝に影響を及ぼす可能性のある悪性腫瘍に対する治療（抗女性ホルモン療法等）を受けている患者● 6ヶ月以内にビスフォスフォネート製剤が使用された患者● 1ヶ月以内にSERM製剤（ラロキシフェン、パゼドキシフェン）が使用された患者● 本研究以外の他の臨床研究（試験）に参加している患者● その他担当医師が適当でないと判断した患者
主要評価項目	骨粗鬆症性骨折（椎体、大腿骨、橈骨及び上腕骨）、椎体骨折、主要骨粗鬆症性骨折（臨床椎体骨折、大腿骨、橈骨及び上腕骨）
副次評価項目	骨密度、HSA、身長、骨関連マーカー、脂質、口腔内問診調査、転倒回数、転倒スコア、要介護度、運動機能、QOL、安全性

JOINT-04では参加の皆さんに栄養機能食品（ビタミンD）を支給いたします!!

被験者選定

- ・ 適格基準の確認
- ・ 除外基準の確認

被験者登録

ランダム化

ラロキシフェン
塩酸塩群
1750例

ミノドロン
酸水和物群
1750例

JOINT-04では骨質マーカーを測定します!

☞ ベントシジン、ホモシステイン また、25(OH)VDについても調べます!!

A-TOP研究への参加申請方法

◆資料の請求 〒169-0051 東京都新宿区西早稲田1丁目1番7号
財団法人パブリックヘルスリサーチセンター 骨粗鬆症至適療法研究支援事業事務局
TEL:03-5287-2633 FAX:03-5287-2634 E-MAIL:a-top@csp.or.jp

◆WEBによる参加申請 A-TOP研究会のホームページ (<http://www.a-top.jp/>) から資料を入手
「参加申請書」に必要事項を入力後、プリントアウト