

海外第III相試験（ACTIVE試験） （海外データ）

海外プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験（骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症）
（The Abaloparatide Comparator Trial In Vertebral Endpoints ; ACTIVE試験）

TEIJIN 帝人ファーマ株式会社 帝人ヘルスケア株式会社

承認時評価資料：海外第III相試験（BA058-05-003試験）
Miller PD, et al : JAMA 2016 ; 316 (7) : 722-733.
Miller PD, et al : Bone 2019 ; 120 : 137-140.
本試験は、Radius Health社の支援により実施した。
著者にRadius Health社の社員が含まれる。

試験概要 1/5

テリパラチドは非盲検下で投与した

試験デザイン 多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験（検証的試験）

目的 アバロパラチドの安全性及び新規椎体骨折抑制効果を指標とした有効性を検討する。

対象 骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症患者2463例（プラセボ群821例、アバロパラチド群824例、及びテリパラチド群818例）

■主な選択基準

- ・ 50～85歳の健康で歩行可能な閉経後骨粗鬆症の女性
 - ・ 閉経後5年以上経過した患者
 - ・ DXA法により腰椎（L1-L4）又は大腿骨頸部骨密度Tスコアが ≤ -2.5 、 > -5.0 で、X線画像上2カ所以上で軽度以上又は1カ所以上で中等度の腰椎又は胸椎骨折が確認できる患者か、過去5年以内に脆弱性骨折歴（前腕、上腕、仙骨、骨盤、股関節、大腿骨、脛骨）がある患者。これらの骨折の基準を満たすが、Tスコアが ≤ -2.0 、 > -5.0 の65歳以上の閉経後女性は組み入れ可とした。骨折の基準を満たさない65歳以上の女性は、Tスコアが ≤ -3.0 、 > -5.0 の場合に、組み入れ可とした。
 - ・ 血清補正Ca値、PTH(1-84)値、P値、及びALP値[†]がスクリーニング期間にすべて基準値範囲内である患者
 - ・ 血清25-(OH)ビタミンD濃度が15ng/mL超かつ基準値上限の3倍以内の患者
- [†] ALP値が基準値上限を超えていても、BAP濃度が基準値範囲内であれば、組み入れ可とした。

■主な除外基準

- ・ 軽度もしくは中等度の5カ所以上の椎体骨折歴、又は部位を問わず高度の骨折歴のある患者
- ・ 腰椎（L1-L4）の2カ所以上に、椎体骨密度の測定に影響を及ぼす可能性のある腰椎の異常を有するとX線画像で判定された患者
- ・ 放射性ヨウ素以外の放射線治療を受けた患者
- ・ 重要な腎機能障害（血清Cr値177 μ mol/L超又は2.0mg/dL超）の既往を有する患者。血清Cr値が1.5mg/dL超及び2.0mg/dL以下の場合、Ccrが37mL/min以上であることとした。
- ・ 骨肉腫の既往を有する患者
- ・ 過去5年以内に腎結石症又は尿路結石症の既往を有する患者
- ・ 前観察期間以前から一定期間内に、Caや骨代謝に影響を与える薬剤の使用歴のある患者

承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験（BA058-05-003試験）
Miller PD, et al : JAMA 2016 ; 316 (7) : 722-733.
Miller PD, et al : Bone 2019 ; 120 : 137-140.
本試験は、Radius Health社の支援により実施した。
著者にRadius Health社の社員が含まれる。

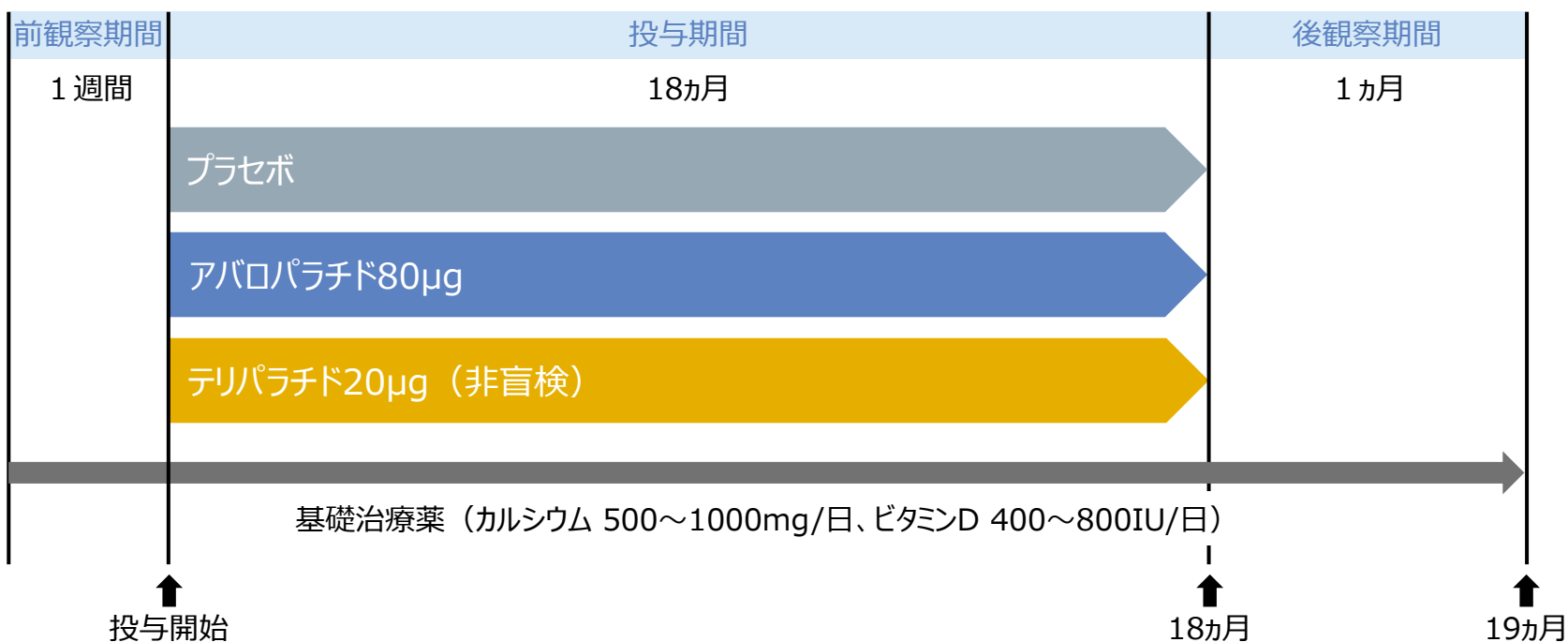
試験概要 2/5

テリパラチドは非盲検下で投与した

投与方法 アバロパラチド80 μ g、プラセボ、又はテリパラチド20 μ g^{※1}を無作為に割り付け、1日1回、被験者がペン型注入器を用いた自己注射により、臍周囲部に皮下投与した^{※2}。

※1 テリパラチドは非盲検下で投与

※2 いずれの群においても、基礎治療薬（カルシウム 500～1000mg、ビタミンD 400～800IU）を、前観察期間から後観察期間まで、1日1回夕方に経口投与した。



承認時評価資料：海外第III相試験（BA058-05-003試験）
 Miller PD, et al : JAMA 2016 ; 316 (7) : 722-733.
 Miller PD, et al : Bone 2019 ; 120 : 137-140.
 本試験は、Radius Health社の支援により実施した。
 著者にRadius Health社の社員が含まれる。

試験概要 3/5

テリパラチドは非盲検下で投与した

評価項目 主要評価項目

- ・新規椎体骨折の発生率（18ヵ月まで）（検証的解析項目）

副次評価項目

- ・最初の非椎体骨折※1発生までの期間（19ヵ月※2まで）
- ・最初の臨床骨折※3発生までの期間（19ヵ月※2まで）（探索的解析）
- ・最初の主要な骨粗鬆症性骨折※4発生までの期間（19ヵ月※2まで）（探索的解析）
- ・腰椎（L1-L4）、大腿骨近位部、大腿骨頸部の骨密度変化率（6、12、18ヵ月時）
- ・大腿骨近位部、大腿骨頸部、腰椎（L1-L4）の3部位全体および部位別骨密度変化率の>0%/3%/6%の患者割合（6、12、18ヵ月時）（探索的解析）（ほか

※1 椎体、胸骨、膝蓋骨、足指骨、手指骨、頭蓋骨、及び顔面骨の骨折、病的骨折、高度外傷性骨折を除く

※2 後観察期間1ヵ月を含む

※3 部位は問わず発生した臨床症状を伴う骨折

※4 椎体、大腿骨近位部、手関節部、上腕骨、前腕骨、及び肩関節部の臨床骨折

その他の評価項目

- ・橈骨の骨密度変化率（橈骨遠位1/3、橈骨超遠位部）（18ヵ月まで）
- ・骨代謝マーカー（血清P1NP、CTX濃度）（18ヵ月まで）（ほか

安全性評価項目

- ・有害事象、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、及び尿検査）（ほか

P1NP (procollagen type 1 N-terminal propeptide) : 1型プロコラーゲン-N-プロペプチド

CTX (type 1 collagen C-telopeptides) : 1型コラーゲン架橋C-テロペプチド

承認時評価資料：海外第Ⅲ相試験（BA058-05-003試験）
Miller PD, et al : JAMA 2016 ; 316 (7) : 722-733.
Miller PD, et al : Bone 2019 ; 120 : 137-140.
本試験は、Radius Health社の支援により実施した。
著者にRadius Health社の社員が含まれる。

試験概要 4/5

テリパラチドは非盲検下で投与した

解析計画

有効性の主たる解析対象集団はITT集団（無作為化され、治験薬を割り付けられたすべての被験者）としたが、主要評価項目である椎体骨折の解析ではmITT集団（投与開始前及び投与開始後に評価可能な腰椎X線判定結果のあるITT集団の被験者）とした。

主要評価項目では、投与開始後18ヵ月までの新規椎体骨折の発生数を投与群ごとに集計し、その割合を求め、Fisherの直接確率計算法を用いてプラセボ群とアバロパラチド群又はテリパラチド群の群間比較を行った。また、リスク減少率を求め、Newcombe法により95%信頼区間を算出した。投与群ごとの被験者の割合の95%信頼区間はWilson法により算出した。さらに、探索的に相対リスク減少率を求め、Wald法による95%信頼区間を算出した。

副次評価項目の解析では、追跡調査（19ヵ月後）までの、最初の非椎体骨折、臨床骨折、主要な骨粗鬆症性骨折発生までの生存時間解析を行った。Kaplan-Meier曲線を作成し、log-rank 検定により群間比較を行った。また、Cox 比例ハザードモデルを用いて、各骨折発生率の群間のハザード比及び95%信頼区間を算出した。投与開始後18ヵ月までの腰椎、大腿骨近位部、及び大腿骨頸部の骨密度の投与開始前からの変化率について、欠測値を考慮したMMRM（Mixed effect Models for Repeated Measures）モデルを用いて、投与群、DXA機器、評価時点、投与群と評価時点の交互作用、投与開始前の骨密度を固定効果、被験者を変量効果として解析を行った。

骨密度変化率に関する探索的解析では、投与開始前及び投与開始後と18ヵ月までの評価時点で、大腿骨近位部、大腿骨頸部、腰椎の3部位の骨密度を測定した全ての患者を解析対象とした。大腿骨近位部、大腿骨頸部、腰椎のいずれかの部位で骨密度の測定に欠測のある患者は3部位全体の解析に含めず、欠測値の補完は行わなかった。3部位全体の骨密度変化率 $> 0\%$ 、 $> 3\%$ 、 $> 6\%$ をレスポンドの閾値として用いた。また、各部位における個別の評価も行った。投与開始後18ヵ月までの各治療群間におけるレスポンドの割合は、 χ^2 検定を用いて比較した。3つの治療群のいずれかでレスポンドが5例未満であった場合はFisherの直接確率計算法を用いた。

試験概要 5/5

テリパラチドは非盲検下で投与した

解析計画

その他の評価項目では、投与開始後18ヵ月までの橈骨遠位1/3及び橈骨超遠位部の骨密度の投与開始前からの変化率について、DXA機器、投与群、評価時点、投与群と評価時点の交互作用を因子とし、投与開始前の骨密度を共変量とした共分散分析モデルを用いて、アバロパラチド群、プラセボ群、テリパラチド群*の3投与群における2群ずつの群間比較を行った。なお、欠測値は、LOCF（last observation carried forward）法で補完した。

その他の評価項目である骨代謝マーカー（血清P1NP、CTX濃度）の解析では、投与開始前に対する骨代謝マーカーレベルを対数変換し、投与開始時からの変化率の中央値を求めた上で、MMRMモデルを用いて解析した。

なお、本試験では、主要評価項目及び副次評価項目の一部について、全体の第一種の過誤を両側5%に維持する目的で多重性の調整のために階層的手順を適用した。階層的手順の順位は①椎体骨折（プラセボ群との比較）②大腿骨近位部骨密度（投与開始後18ヵ月のプラセボ群との比較）③大腿骨頸部骨密度（投与開始後18ヵ月のプラセボ群との比較）④腰椎骨密度（投与開始後18ヵ月のプラセボ群との比較）⑤非椎体骨折（プラセボ群との比較）⑥大腿骨近位部骨密度（投与開始後6ヵ月のテリパラチド群との比較）⑦大腿骨頸部骨密度（投与開始後6ヵ月のテリパラチド群との比較）⑧非椎体骨折（テリパラチド群との比較）⑨腰椎骨密度（投与開始後6ヵ月のテリパラチド群との比較）とした。事前に定めた項目順に検定を実施するが、特定の項目で有意差がなかった場合には、それ以降の項目では統計学的有意性の検定は実施せず、p値は探索的に算出した。

* 本試験ではアバロパラチド群とプラセボ群は盲検下、テリパラチド群は非盲検下にて投与したが、X線画像による骨折の判定及びDXAによる骨密度の評価は盲検下で実施した。

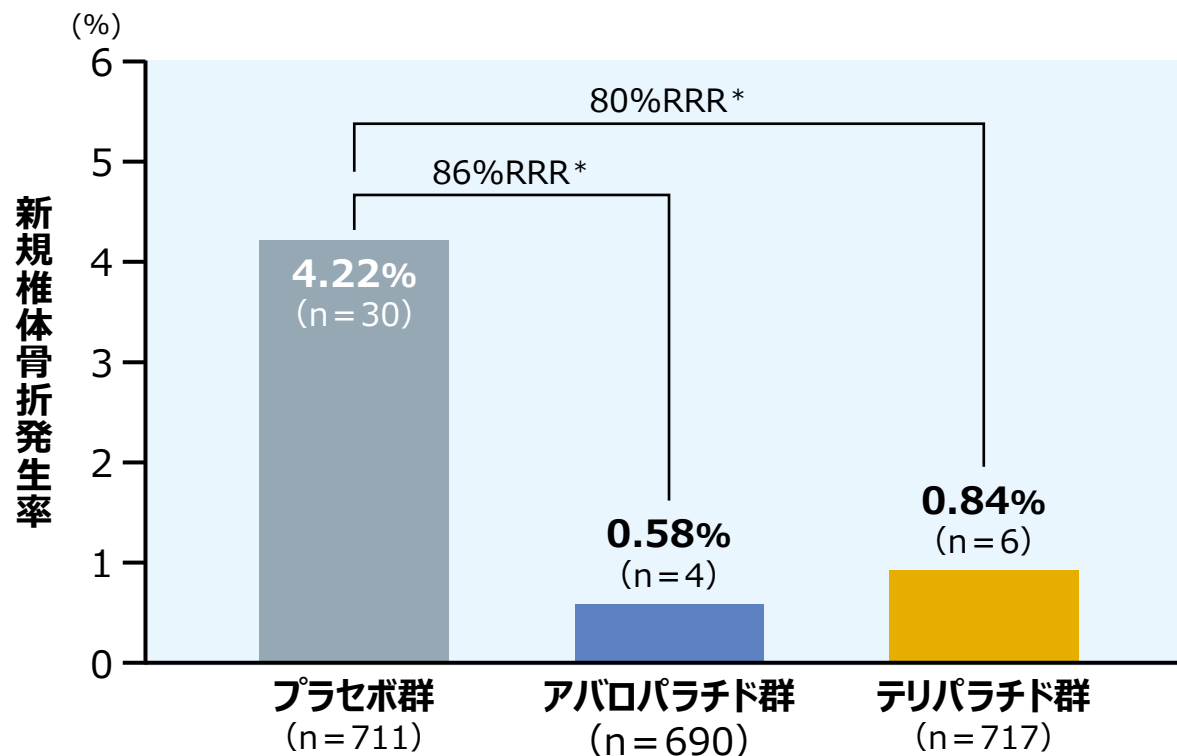
新規椎体骨折発生率（mITT）（検証的解析結果）

[主要評価項目] 1/2

テリパラチドは非盲検下で投与した

投与開始後18ヵ月までの新規椎体骨折発生率は、アバロパラチド群で0.58%（4/690例）、プラセボ群で4.22%（30/711例）であり、アバロパラチド群で有意に低いことが検証されました（ $p < 0.0001$ 、Fisherの直接確率計算法）。プラセボ群に対する相対リスク減少率（95%信頼区間）は86%（61~95%）でした。

■ 投与開始後18ヵ月までの新規椎体骨折発生率（mITT）

* $p < 0.0001$ (アバロパラチド群 vs プラセボ群、
テリパラチド群 vs プラセボ群、
Fisherの直接確率計算法)RRR (Relative Risk Reduction) :
相対リスク減少率

新規椎体骨折発生率（mITT）（検証的解析結果）

[主要評価項目] 2/2

テリパラチドは非盲検下で投与した

■ 新規椎体骨折発生率及びリスク減少率

	プラセボ群 (n=711)	アバロパラチド群 (n=690)	テリパラチド群 (n=717)
新規椎体骨折発生数、n (%)	30 (4.22)	4 (0.58)	6 (0.84)
発生率の95%信頼区間*	2.97~5.96	0.23~1.48	0.38~1.81
リスク減少 vs プラセボ群 (95%信頼区間)†	—	-3.64 (-5.42~-2.10)	-3.38 (-5.18~-1.80)
相対リスク減少率 vs プラセボ群 (95%信頼区間)‡	—	86% (61~95%)	80% (53~92%)
p値§	—	<0.0001	<0.0001

* 95%信頼区間はWilson法に基づく。

† リスク減少：アバロパラチド群-プラセボ群、又はテリパラチド群-プラセボ群。95%信頼区間はNewcombe法に基づく。

‡ 相対リスク減少率：（アバロパラチド群-プラセボ群）/プラセボ群、又は（テリパラチド群-プラセボ群）/プラセボ群。95%信頼区間はWald法に基づく。

§ p値はFisherの直接確率計算法に基づく（vs プラセボ群）。

|| 名目上のp値

血清P1NP濃度変化率 (骨代謝解析対象集団) *

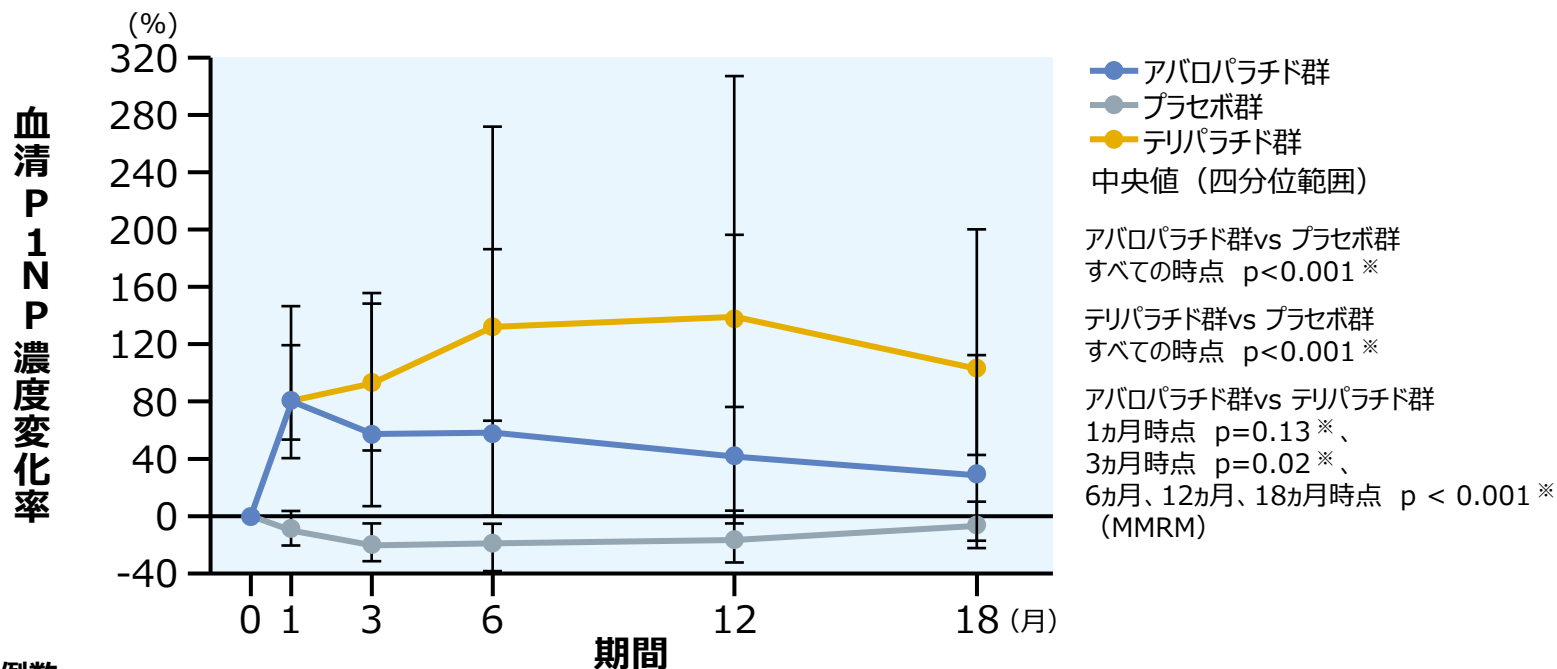
[その他の評価項目] 1/2

テリパラチドは非盲検下で投与した

* 治験薬を1回以上投与した被験者のうち、投与開始前及び投与開始後に1回以上骨代謝マーカーの評価を実施した被験者

血清P1NP濃度変化率はアバロパラチド群でプラセボ群と比較してすべての時点で有意に高いことが示されました (p<0.001*, MMRM)。また、アバロパラチド群とテリパラチド群との比較では、投与開始後1ヵ月時点では有意差はありませんでしたが (p=0.13*, MMRM)、投与開始後3、6、12、18ヵ月時点ではアバロパラチド群でテリパラチド群と比較して有意に低いことが示されました (3ヵ月時点 : p=0.02*, 6、12、18ヵ月時点 : p<0.001*, MMRM)。

■ 血清P1NP濃度変化率の推移 (骨代謝解析対象集団)



症例数	0	1	3	6	12	18
アバロパラチド群	189	187	187	189	189	189
プラセボ群	184	183	181	184	184	184
テリパラチド群	227	227	227	227	227	227

Miller PD, et al. JAMA 2016; 316 (7): 722-733.
Copyright © 2016 American Medical Association. All rights reserved.
Republished with permission of American Medical Association.

Miller PD, et al : JAMA 2016 ; 316 (7) : 722-733.
本試験は、Radius Health社の支援により実施した。
著者にRadius Health社の社員が含まれる。

血清CTX濃度変化率 (骨代謝解析対象集団) *

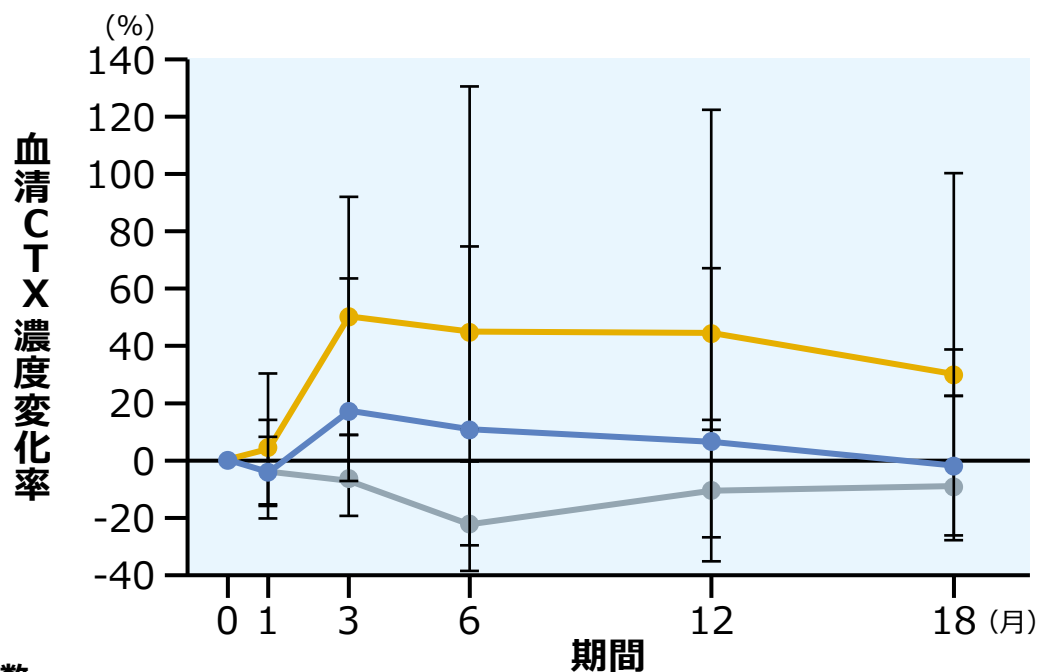
[その他の評価項目] 2/2

テリパラチドは非盲検下で投与した

* 治験薬を1回以上投与した被験者のうち、投与開始前及び投与開始後に1回以上骨代謝マーカーの評価を実施した被験者

血清CTX濃度変化率はアバロパラチド群でプラセボ群と比較して3、6、12か月時点で有意に高いことが示されました (p<0.001^{*}、MMRM) が、1、18か月時点では有意差はありませんでした (1か月時点： P=0.40^{*}、18か月時点： p=0.27^{*}、MMRM)。また、アバロパラチド群でテリパラチド群と比較してすべての時点で有意に低いことが示されました (1か月時点： p=0.04^{*}、3、6、12、18か月時点： p<0.001^{*}、MMRM)。

■ 血清CTX濃度変化率の推移 (骨代謝解析対象集団)



● アバロパラチド群
● プラセボ群
● テリパラチド群
中央値 (四分位範囲)

アバロパラチド群vs プラセボ群
1か月時点 p=0.40^{*}、
3か月、6か月、12か月時点 p < 0.001^{*}、
18か月時点 p=0.27^{*}

テリパラチド群vs プラセボ群
すべての時点 p < 0.01^{*}

アバロパラチド群vs テリパラチド群
1か月時点 p=0.04^{*}、
3か月、6か月、12か月、18か月時点 p < 0.001^{*}
(MMRM)

※名目上のp値

症例数	0	1	3	6	12	18
アバロパラチド群	189	187	187	189	189	189
プラセボ群	184	183	181	184	184	184
テリパラチド群	227	227	227	227	227	227

Miller PD, et al. JAMA 2016; 316 (7): 722-733.
Copyright © 2016 American Medical Association. All rights reserved.
Republished with permission of American Medical Association.

Miller PD, et al : JAMA 2016 ; 316 (7) : 722-733.
本試験は、Radius Health社の支援により実施した。
著者にRadius Health社の社員が含まれる。

安全性（安全性解析対象集団）*

テリパラチドは非盲検下で投与した

* 安全性の解析では、安全性解析対象集団（治験薬を1回以上投与した被験者）を対象とした。

副作用はアバロパラチド群で38.0%（312/822例）、テリパラチド群で35.8%（293/818例）、プラセボ群で24.9%（204/820例）に認められました。主な副作用として、アバロパラチド群で高カルシウム尿症9.9%（81/822例）、浮動性めまい6.3%（52/822例）、悪心5.4%（44/822例）、テリパラチド群で高カルシウム尿症9.5%（78/818例）、浮動性めまい4.9%（40/818例）、悪心及び頭痛各3.2%（26/818例）、プラセボ群で高カルシウム尿症6.7%（55/820例）、浮動性めまい2.2%（18/820例）、頭痛1.8%（15/820例）が認められました。

投与中止に至った副作用は、アバロパラチド群で52例（悪心12例、浮動性めまい10例、頭痛7例等）、テリパラチド群で37例（浮動性めまい7例、高カルシウム血症、頭痛各4例等）、プラセボ群で24例（倦怠感3例、腹痛、悪心、心電図QT延長、浮動性めまい、頭痛各2例等）でした。

本試験において、重篤な副作用はテリパラチド群の3例（高カルシウム血症、薬疹、高血圧各1例）に認められました。アバロパラチド群及びプラセボ群では認められませんでした。また、治験薬との因果関係があると判断された死亡はありませんでした。