



骨・運動器領域のトップランナーが一堂に会し、国内外の動向、次の展望についてグローバルレベルに議論！

BONE
SUMMIT
今、そして次へ!



井上 大輔

帝京大学ちば総合医療センター
第三内科学講座 内分泌代謝研究室 教授

竹内 靖博

虎の門病院 副院長・内分泌センター長

田中 栄

東京大学医学部 整形外科教室
東京大学大学院医学系研究科外科学専攻
感覚運動機能医学講座整形外科学 教授

松本 俊夫(司会)

徳島大学 名誉教授
藤井節郎記念医科学センター 顧問

骨代謝研究を俯瞰した 骨粗鬆症治療の未来



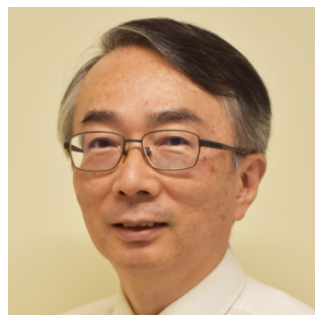
松本 俊夫 先生(司会)



田中 栄 先生



井上 大輔 先生



竹内 靖博 先生

はじめに

松本(司会) 本日は「骨・軟骨・筋科学 Update」創刊号のために企画しました座談会企画「骨代謝研究を俯瞰した骨粗鬆症治療の未来」にご参集いただきましてありがとうございます。

多様な骨粗鬆症治療薬が登場した今

日、患者さんの原疾患や過去の治療、骨の病態、重症度や合併症などに応じた治療法や治療期間の選択、あるいは後治療の必要性や合併症や副作用などへの対応が必要となっています。

そこで、とりわけ強力な骨折防止効果

を早期から発現することが示された骨形成促進薬を中心にして、これと骨吸収抑制薬の使い分けや、それぞれの位置づけなどを含めて、骨粗鬆症治療における問題点や課題、またそれに対する対処法などについて、議論できたらと思います。

1. 重症骨粗鬆症患者と骨形成促進薬の登場

松本 まず最初に、骨折の危険性が非常に高いとされる重症骨粗鬆症患者さんに対して早期に骨折リスクを低減できるということで、最も早くから骨密度を増加

させることが示されてきた骨形成促進薬を取り上げたいと思います。現在使用されている骨形成促進薬には、テリパラチドとロモソズマブがあります。これらの

薬剤個々の作用上の特徴やメリット、他薬との使い分け、問題点などについておうかがいしたいと思います。

① テリパラチド連日皮下注射について

松本 一番早くに登場したテリパラチドから始めたいと思います。田中栄先生は、テリパラチド連日皮下注射についてどのようにお考えですか。

田中 副甲状腺ホルモン誘導体には非常に古い歴史があります。まだ副甲状腺ホルモン自体が見つかっていない1929年に、Albright先生たちが副甲状腺の

抽出物をラットに投与した際に骨形成が促進したことを見つけました。当時はそのメカニズムが全く分かりませんでした。これが副甲状腺ホルモンの骨形成促

進効果の一番初めの報告と考えられていると思います。

その後、副甲状腺ホルモンが同定されて、動物実験における骨形成促進作用が示され、臨床試験で骨密度の増加作用、骨量の増加作用が明らかになりました。そして2001年に *The New England Journal of Medicine* で発表された Robert M. Neer たちの論文¹⁾ では閉経後、骨粗鬆症の女性に対して骨密度の増加だけではなく骨折の予防効果が示されました。

その後テリパラチドは唯一の骨形成促進薬として20年経った現在でも大変広く使われて来ました。

作用上の特徴としては、骨形成促進作用とともに骨吸収促進作用を有することが挙げられます。そのメカニズムについては様々な研究が行われきましたが、現在では remodeling based bone formation を促進することが主な作用機序と考



えられています。つまり、まず骨吸収の促進があり、その後の骨形成促進効果が高くなるというのが副甲状腺ホルモンやその誘導体による骨形成促進の作用メカニズムと考えられています。副甲状腺ホルモン関連タンパク誘導体アバロパラチドも同様の作用を有しています。

骨吸収抑制薬との大きな違いは、テリパラチドでは新たな骨組織が形成されることです。骨密度の増加だけではなく、骨の量自体を増加させることが最も重要な点です。特にテリパラチドは海綿骨増加作用が強く、骨折の予防効果も高い。

テリパラチド連日製剤につきまして

は、椎体骨折に加えて非椎体骨折に対する有効性が示されています。整形外科では骨折治癒促進作用を期待して使用されるケースも多いですが、これについては議論のあるところですが。

松本 名前が挙がったアバロパラチドは未発売ですが、テリパラチド連日製剤との違いはありますか。

田中 アバロパラチドについては、受容体に対する作用機序がテリパラチドと異なり、それに伴って薬物動態が異なることが知られています。そのために非椎体骨折に対する抑制効果がテリパラチドよりも強いのではないかと考えられています²⁾。もちろん head-to-head で行われた臨床試験ではありませんので、今後の検証が必要かとは思いますが、アバロパラチドは大いに期待されている薬剤の一つです。

② テリパラチドの連日皮下注射と週1回・2回皮下注射の比較

松本 ありがとうございます。田中先生にテリパラチド連日製剤についてお話しいただきましたが、我が国でだけ、テリパラチド週1回製剤、さらに最近になって自己注射が可能な週2回製剤も登場しました。これらについて、連日製剤との比較なども含めて、井上先生から解説をお願いできますか。

井上 基本的に週1回、週2回のテリパラチドは、松本先生がおっしゃったように国産で、日本人のエビデンスで生まれてきた薬です。もちろん、グローバルで使われている連日製剤が一番豊富なエビデンスを有しているわけですが、椎体骨折の予防に関しては同等の効果が期待できます。

連日製剤は先ほど指摘されたように、非椎体骨折でエビデンスがありますが、大腿骨近位部骨折を防げないことが弱点です。週1回、2回製剤も大腿骨近位部骨折のエビデンスがないということは同じなのですけれども、もしかしたら皮質骨に対しては連日製剤とは異なる良い作用があるかもしれないというデータも出

ています。また、これらの異なる剤型は骨折に関しても骨密度に関しても効果はほぼ同等ですが、代謝に関しては、若干の違いがあります。連日製剤では骨形成が早期に促進され、吸収も少し後から上がってきます。両方刺激しますが形成が優位なので、その差が anabolic window として骨密度を増やすこととなります。週1回製剤は骨吸収の上りが一過性で、時間が経つとむしろ抑制の方に動いていて、連日製剤で見られる anabolic window が代謝の下方にそのままシフトしたような感じになり、結果的には骨密度が増えます。骨形成促進薬として位置づけられますが、作用機序が本当に連日製剤と同じかどうかはよく分かりません。

しかし週1回・2回製剤の大きなメリットは、実際の使い方の選択肢が広がったことだと思います。

連日製剤は自己注射であることで、患者さんの抵抗感が強いですし、煩雑さもありません。週1回製剤は医療者が施行するものであり、週1回の来院でよいとい

うことで、日本の開業医のシステムにもマッチして割合多く使われているのではないかと思います。ただ、そこで生じたのが副作用の問題です。連日製剤の約3倍の用量を1回に打つと血圧低下とか嘔気といった症状が出やすいということで、注射後20分か30分ぐらいの間、状態を確認するまで帰れないということがあるので、クリニックなどでは意外に面倒という話があります。

週1回製剤の副作用の問題があり、次に出てきたのが週2回製剤です。週1回製剤の半分、連日製剤の約1.5倍の28マイクログラムを週に2回投与します。興味深いことに代謝的にはちょうど週1回と連日製剤の中間ぐらいであり、骨形成も週1回製剤よりやや強く促進し、骨密度増加はほぼ同等ということになっています³⁾。骨折については、直接は示されていませんけれども、ほぼ同じように効くだろうと考えられています。週2回製剤では何よりも副作用が低減されたことに加えて、少し特殊なデバイスを用いて

自己注射できますので、使い勝手もよくなったと言えます。いろいろなオプションがあるという意味で、テリパラチドを使う幅が広がったように考えられると思います。

松本 週1回・2回製剤では骨吸収は抑えられるようになるというお話でしたが、実際には打ってすぐには骨吸収が一過性に高まることで、remodeling basedの骨形成促進ということについてはテリパラチドの各製剤間で大きな差はないと



考えてよろしいですね。

井上 そうですね。測定のタイミング等々いろいろトリッキーなことがあるので、同じように効いているとは思いますが、見えているマーカーの動きが少し違

うということになるかと思います。

松本 ありがとうございます。テリパラチド製剤は連日製剤、週2回製剤、週1回製剤とあり、自己注射または医療施設で注射する薬剤ですが、新たに登場した骨形成促進薬であるロモソズマブは、作用機序が全く違うのに加えて、月1回医療施設での皮下注射です。ロモソズマブについては随分エビデンスが出てきています。竹内先生、解説をお願いします。

③ ロモソズマブ月1回皮下注射について

竹内 今までのお話の流れを受けて、まず、副甲状腺ホルモンフラグメントであるテリパラチドと、抗スクレロステチン抗体の作用という視点から始めたいと思います。

細胞レベルにおいて骨芽細胞前駆細胞から骨芽細胞を経て骨細胞へと至るlineageの各段階の細胞に対する両者の作用を比べると、抗スクレロステチン抗体の作用のほとんどがWntシグナルの活性化を介するものだという前提であれば、その定性的な骨形成作用は、テリパラチドとほぼ変わらないと考えられます。とりわけ骨芽細胞までの分化段階における、増殖、分化、骨石灰化速度(mineral apposition rate, MAR)、骨形成速度(bone formation rate, BFR)といった指標を動物あるいは細胞レベルで見ると、両薬剤の作用は、骨形成促進においてはあまり変わりません。骨細胞まで分化が進んだところでも、副甲状腺ホルモン(PTH)はスクレロステチンの合成・分泌を抑制するため、やはり抗スクレロステチン抗体と同様の作用になるだろうと考えられます。

一方、両者は骨吸収系に対する作用において異なります。ご存じのように副甲状腺ホルモンは、OPG(osteoprotegerin)とRANKL(receptor activator of NF- κ B ligand)のどちらの発現も高めるわけですけれども、RANKL作用が優位になるため、破骨細胞の形成、分化、

活性化を介して骨吸収が促進されます。ところが、抗スクレロステチン抗体によるWntシグナルの活性化は、OPGの発現を高める一方でRANKLを抑制することから、骨吸収を抑制するという違いが見られます。

臨床的に各種の骨代謝マーカーを指標として検討すると、phase 2 studyで示されているように、ロモソズマブは投与1ヵ月の時点をピークとして強力に血中の骨形成マーカーを上昇させるものの、その後3ヵ月、6ヵ月とその指標が漸減していきます。一方で骨吸収の指標は、投与開始早期から1年後の投与終了時まで持続的に低下状態が続きます。

ロモソズマブとの比較試験におけるテリパラチド連日投与のヒト骨代謝に対する影響は、投与開始早期から骨形成マーカーが上昇し、高いレベルを維持したまま1年まで続きます。骨吸収に関しては、テリパラチド投与開始3ヵ月の時点で既に骨吸収マーカーの上昇が認められ、こちらでもまた1年間続きます。従って、ロモソズマブは、一過性に骨形成を促進しつつ、骨吸収は持続的に抑制するという機序により骨anabolic作用を発揮する一方で、テリパラチドは投与直後から骨形成が、やや遅れて骨吸収が亢進し、それらが1年間持続することで骨anabolic作用が発現すると考えられます。このように、骨代謝の視点から見ると両薬剤の作用には相違が認められ、それが骨のモデリングとリモ

デリングの違いであるとされています。

両薬剤の作用機序の違いは、ラットを用いた骨形態計測や細胞レベルでの検討からより詳細に明らかにされています。PTH投与では開始早期と24週後のいずれにおいても、骨形成系の指標である骨芽細胞面(osteoblast surface/number, ObS/N)、あるいは骨石灰化速度(MAR)などは一貫して促進されているのに対し、抗スクレロステチン抗体の場合には投与開始4週の段階では同様に促進されますが、24週後にはベースラインあるいはベースライン以下になっているという違いが報告されています。このように、抗スクレロステチン抗体であるロモソズマブは、テリパラチドとは異なる骨代謝に対する作用機序により、1年間の投与で骨密度の非常に顕著な上昇が期待できる薬剤として注目されています⁴⁾。

しかしながら、ロモソズマブには以下のような問題点も指摘されています。一つは、ロモソズマブ治療の終了後、骨吸収抑制薬に移行しなければせっかく獲得された骨が速やかに失われていきます。これはテリパラチドにおいても同様です。また、ロモソズマブとアレンドロネートの比較試験であるARCH試験で、投与1年間に発生した重篤な心血管系事象が、アレンドロネート投与群に比べてロモソズマブ投与群で多かったという問題も残されています⁵⁾。この問題は、日常の診療において十分に配慮すべき点ですが、

薬剤と有害事象との因果関係およびそのメカニズムは未解決の問題として残されています。

松本 テリパラチドもスクレロステンの発現を抑えるというお話に関してですが、テリパラチドの作用は主にremodeling basedであり、RANKLも上げてリモデリングが上がった後に骨形成が高まるのが主体ですね。一方ロモソズマブの場合はremodeling basedは半分以下であり、むしろmodeling basedが主です。作用機序としては、ロモソズマブの方がmodeling based主体と考えてよいわけですね。

竹内 はい、そうですね。

松本 また、安全性に関して心血管系事象の発生について指摘がありました。日本における市販後統計などでは、過去の同年代の世代の一般人口でのデータより全然少ないですね(表1)。作用機序を説明するようなメカニズムがその後報告されていないので、とりあえずこういう患者さんには使わないというかたちで投与を避けていることかと思えます。

竹内 既に公表されている有害事象のデータとしては、2021年の初頭に発表されたFDA(米国食品医薬品局)の情報に基づいた報告があります。そこには日本から収集された有害事象の情報も含めて、FDAのAdverse Event Reporting Systemを使って解析した結果が示されています。ごく簡単に説明しますと、ロモ

イベニティ使用例での脳血管障害と虚血性心疾患の発症率

(2019年3月4日発売後~2021年3月7日)

脳血管障害	120例	0.14 / 100人・年
虚血性心疾患 (心筋梗塞、狭心症、ST低下などを含む)	64例	0.07 / 100人・年

総曝露量 87,415.8人・年

脳卒中 既報データ

Shiga Stroke Registry	滋賀県在住 55歳以上女性	0.36
	滋賀県在住 55歳以上男女	0.40
Takashima N : <i>Circ J</i> 81:1636-46, 2017		
自治医科大学 Cohort Study	60歳以上の女性	0.51
Ishikawa S : <i>J Epidemiol</i> 18:144-50, 2008		

心筋梗塞 既報データ

Takashima AMI Registry (1993~1995年の観察)	滋賀県在住 55歳以上女性	0.13
	滋賀県在住 55歳以上男女	0.17
Rumana N : <i>Am J Epidemiol</i> 167:1358-64, 2008		
	岩手北部在住 60歳以上の女性	0.11
Nakamura M : <i>Circ J</i> 81:1854-61, 2017		

症例数以外の数字の単位はいずれも100人・年

表1 イベニティ市販後2年間におけるわが国の国内副作用報告

ソズマブ以外の薬剤を同じような背景の人たちに投与した場合の心筋梗塞や脳血管障害の発症リスクを参照値として、ロモソズマブ投与における相対的なオッズ比を算出しています。日本のデータとアメリカのものを分けて解析すると、残念ながら日本の方が少しリスクが高いような結果となっています。現時点ではこのような情報にも配慮しつつ安全性を重視して使用することが必要だろうと思います。

松本 日本の方が多いのは、対照が違うからでしょうか？

竹内 日本とアメリカの違いとして明らかな点は、ロモソズマブは日本では男性

にも認可されており、かなり高齢の男性に比較的好く使われていることです。高齢男性は心血管系事象のリスクが高いので、そこが結果に影響しているかと思えます。また、心血管系の治療薬が処方されている患者の割合は、日本の方が米国に比べるとかなり高いので、もともとの心血管障害のリスクが米国での投与群と比べて日本人投与群で高い可能性があると思います。また、男女を問わず、日本の方がより高齢の患者に処方されている実態が示されています。

松本 分かりました。ありがとうございました。

2. 骨形成促進薬投与前の治療薬による治療効果の比較について

松本 次に、テリパラチド、ロモソズマブで治療する前における、前治療薬の問題点について、お話をうかがいたいと思います。

田中 私からよろしいですか。テリパラチドの骨密度増加作用には前治療が大きく影響します。ビスホスホネートによって十分な骨密度増加が得られない場合にテリパラチドに切り替えるというケース

は実臨床でも多いですが、臨床試験で見ますと、腰椎骨密度は増加するのですが、特に大腿骨の骨密度は、ビスホスホネートからテリパラチドに切り替えた場合に一時的にかなり低下します⁶⁾。

同様のことはデノスマブについても示されており、骨吸収抑制薬からテリパラチドに切り替えた際の問題になっています。骨密度低下が即骨折増につながると

いうわけではなさそうではありますが。

松本 ビスホスホネートから切り替える場合、確かにremodeling basedの為に骨形成が高まらない点はそうですが、DATA-Switch試験などではデノスマブからの切り替えの場合デノスマブ終了後のリバウンドと重なって、いろんな部位で骨密度が減っていましたね⁷⁾。

田中 そうですね、デノスマブからの切り

替えでは一旦腰椎骨密度も少し減って、その後上昇するという挙動を取ります。一時的ではあっても骨密度が減少するというのはやはり何となく気分が悪いですね。

松本 どちらも高価な薬で使用期間も限られていますから、その辺の考慮は必要だと思います。ロモソズマブへの切り替えについても幾つか指摘されていますが、それについて竹内先生はどのようにお考えですか。

竹内 国内では大阪大学の蛭名先生たちが、様々な前治療薬からロモソズマブに切り替えて1年後まで、骨密度や骨代謝マーカーの変化を見た成績を既に報告されています。おおむね想定通りと思いますが、前治療薬なしの患者さんにロモソズマブを始めた場合に骨密度の上昇率が一番大きく、これと比べてテリパラチドやビスホスホネートから切り替



えた場合には若干上昇の程度は小さくなり、両者はほぼ同等です。その一方で、デノスマブからロモソズマブに切り替えた場合には、先ほどお話のあったリバウンド現象が十分に抑制できないという結果が示されています。また、それを補うだけの骨形成の急峻な活性化も認められません。そのため他の薬剤からの切り替えに比べて、ロモソズマブによる骨密度上昇効果が小さいという結果になっています。とりわけそれは大腿骨近位部で顕著です⁸⁾。したがって、ロモソズマブに切り替える場合には、ビスホスホネート

やテリパラチドが前治療薬であれば比較的效果が期待出来ると思われかもしれませんが、デノスマブからの切り替えの場合には、とりわけ大腿骨に関しては注意が必要だろうと思われそうです。

松本 ありがとうございます。骨形成促進薬の前に使う薬の注意事項として、いきなり骨吸収抑制薬から行くと、テリパラチドの場合、ビスホスホネートでもremodeling basedのリモデリングが十分活性化されないのが上がりにくく、むしろ一過性に減る部分もある。デノスマブから切り替えた場合には、テリパラチドにしてもロモソズマブにしても、デノスマブ中止後のリバウンド現象がそれに上乘せられて、効果にかなりのマイナスが出てしまう。こうした点に注意しながら前治療薬の使用を考えれば、より大きな効果を得られるだろうということですね。

3. 骨形成促進薬治療終了後の後治療について

松本 骨形成促進薬であるテリパラチド、ロモソズマブは非蓄積性薬剤ですので、投与を止めればその後効果はなくなりますし、効果がないだけで済まない場合もあります。しかも、これら骨形成促

進薬の治療期間はいずれも1年ないし2年に限られています。したがって、その終了後の治療が重要となります。そこで、どのような治療が望ましいかをテーマとして、全く後治療がない場合の変化、骨

密度増加・骨折防止効果の高い後治療、問題のある後治療、治療選択上の注意点などについて議論したいと思います。

まずテリパラチド治療後について、田中先生のお考えはいかがですか。

① テリパラチド治療後

田中 ビスホスホネート以外は、どのような薬剤でも治療を止めると、治療前のベースラインまで骨密度の低下が生じてしまうので、骨密度増加が多い薬剤では、それだけ減る分も多いということになるのだと思います。

テリパラチドは海綿骨の骨量を上昇さ

せる効果は非常に強いのですが、止めた後に何の治療もしなければ急速に骨密度がベースラインに戻ってしまいますので、何らかの後治療が必要になります。多くは骨吸収抑制薬が使われています。これまでの臨床試験から、ビスホスホ

ネート、あるいはデノスマブを使用することでさらに骨密度を増加させることができるのではないかとされています。

松本 ありがとうございます。それでは、ロモソズマブ治療後の配慮について、竹内先生はどのようにお考えですか

② ロモソズマブ治療後

竹内 ロモソズマブ治療後の配慮としては、後治療薬として骨吸収抑制薬のビスホスホネートかデノスマブを開始することが推奨されます。これらは2つのphase 3 studyでその有効性が実証され

ています。その他の骨吸収抑制薬であるSERMの有効性については、十分な臨床的知見はないと思います。

ロモソズマブのphase 3 studyであるARCH試験とFRAME試験では、ロモソ

ズマブからアレンドロネートに切り替えた後に骨密度の上昇は僅かであるのに対し、ロモソズマブからデノスマブに切り替えた後にはさらなる骨密度上昇効果が期待できるという結果が得られています^{4,5)}。

両試験の患者背景はかなり異なっており、FRAME試験ではプラセボ対照ということを中心に骨折リスクがそれほど高くない閉経後骨粗鬆症患者が組み入れられていますが、ARCH試験はアレンドロネートが対照薬なので、十分に骨折リスクが高い患者が対象となっています。そのため、実際の診療現場でロモソズマブ投与を検討する患者の状況により近いのはARCH試験であると考えられます。最長4年間の経過でアレンドロネートからスタートしてアレンドロネートを続けた群と比べて、最初にロモソズマブを1年投与した後にアレンドロネートに移行した群では、椎体は言うまでもなく各部位の骨折リスクが低下しています。この結果に基づくと、アレンドロネートを後治療にすることは十分に合理的な考え方だと思われます。一方で、骨密度絶対値の上昇が骨折リスク低下に貢献するという、

既にコンセンサスのある考え方に基づいて、ロモソズマブからデノスマブに切り替えてさらなる骨密度上昇を期待するという考え方もあると思います。ロモソズマブの後治療薬の選択には、顎骨壊死や非定型大腿骨骨折(AFF)の問題や、デノスマブ休薬後の治療に関する課題など、いくつかの考慮すべき点を含めて総合的に検討することが必要であると考えます。

松本 ありがとうございます。田中先生は、テリパラチドの後ではSERMでも一応維持できるというエビデンスがあると話されましたが、ロモソズマブの後では骨吸収抑制薬はどれでもよいと言えるようですね。SERMに関するデータはありますか、田中先生。

田中 見たことはないのですが、骨密度は低下すると思います。今後SERMが使われていく可能性はなきにしもあらずです。

松本 SERMでも維持できそうですが、出

ればその検討もする価値はありますね。

田中 ぜひそういうデータを見たいです。他の薬としてはエルデカルシトールでしょうか。

松本 そうですね。今は供給の問題があるので使用しにくいですが、これが解決されればエルデカルシトールかSERM単独と両者の併用とかの検討もわが国から出ると良いですね。

竹内 例えば切迫した骨折リスクがある人に使いたいということ、ロモソズマブで治療して1年経ったときに、切迫した骨折リスクが解消されていると判断するのであれば、後治療薬はSERMであってもよいと思います。ただし、そのような判断は臨床的にはかなり難しいのではないかと思います。

松本 おっしゃるとおりで、リスクがどの程度低下したかによって、適した治療を選択する必要がありますね。

③ ロモソズマブ再治療の適応と注意点

松本 それでは次に、ロモソズマブ再治療について議論したいと思います。ロモソズマブ再治療をする場合には、初回治療と同じ適応条件が当然用いられることになるとは思いますが(表2)、まだそれを経験された先生はおられないと思います。井上先生、これらについて先生の考察を聞かせていただけますか。

井上 松本先生のご指摘のように、データは限られていますが、phase 2のデータでは、ロモソズマブを中止すると獲得した骨密度は1年ぐらいで元に戻ってしまいます。まず後治療に関してはビスホスホネート、デノスマブはよいと思いますが、SERMはどうかと言えば、骨吸収マーカーを見ると、ロモソズマブ中止後数十%以上は上がるので、SERMでは抑え切れないのではないかと予想しています。

松本 井上先生ご自身は使われたのですか。

井上 いいえ。事実は分かりませんが、抑え切るのは難しそうなので使っていま

せん。松本先生が触れられた、ロモソズマブの後にデノスマブを1年間使い、その後ロモソズマブを再投与したデータでは、gainが落ちることはなくても、増えは少なかったと⁹⁾。それは2つの解釈ができると思います。一つは先生がおっしゃるようにデノスマブのリバウンドの分があるという考え方であり、もう一つは連続投与であまり効かなくなるから1

年限定使用になっているという考え方で。先ほど田中先生が言われたベースラインへの回帰ではないですが、ロモソズマブでぐんと上げた平衡状態をデノスマブで無理やり維持しているところに、リチャレンジしても、もしかするとロモソズマブはあまり効かないかもしれないかなと私は推測をしております。もしリチャレンジするとすれば、しばらく経っ

効能・効果	骨折の危険性の高い骨粗鬆症
骨折の危険性の高い骨粗鬆症の評価の目安	<p>1. WHOにおける重症骨粗鬆症の定義</p> <ul style="list-style-type: none"> ● BMD T-score ≤ -2.5 かつ 1個以上の脆弱性骨折を有する <p>2. 原発性骨粗鬆症の診断基準(2012年版): 骨折の危険性の高い骨粗鬆症を単一の危険因子で規定できるもの</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 腰椎 BMD T-score < -3.3 ● 既存椎体骨折数 2個以上 ● 既存椎体骨折のグレード3

表2 わが国におけるイベニティ使用の適応症

1. WHO Technical Report Series. 1994: 843.
2. 宗園 聡ほか. 原発性骨粗鬆症の診断基準(2012年度改訂版). *Osteoporos Jpn* 21 (1): 9-21, 2013 より引用

てから、例えばまだリスクが高く、ロモソズマブの効果が何となく維持し切れていない、また減ってきたといったような時点でリチャレンジする方が、有効性が期待できるのかなと感じております。

ちなみに、もしリチャレンジする場合には、現在厚労省からの通達文書に明記されている通り、また骨折の危険性が高いと判断した理由と、その間にどんな治療薬を投与したかを必ず書いて提出しなければ保険が通らないので、気をつける必要があります。

松本 ありがとうございます。SERMは効果が余り期待できないということのようです。しかし、非蓄積性の骨吸収抑制薬である点で私は好きです。SERMを投与するなら同程度の骨吸収抑制効果があるエルデカルシトールとの併用は期待できるのではと思っています。

井上 よく効きますね。私もSERMとエルデカルシトールの併用はかなり有効だと思います。単独では骨代謝マーカーはそんなには抑えませんが、2つやると結構抑えられます。

竹内 期待を込めてということもありますが、SERMとエルデカルシトールとでは、SERMが主に海綿骨に効果を発揮し、エルデカルシトールは皮質骨にも効果が

期待できるということも併用のポイントではないかなと思います。

松本 先ほどのphase 2 studyでは、ロモソズマブ治療後に放っておけば1年で元に戻ってしまうけれども、戻った後にロモソズマブをまた1年使ったデータは、最初の2年間使ったデータを上回るくらい骨密度が増えていましたね。その点からは蓄積性ではないSERMとエルデカルシトールを初回治療後に使用して、骨吸収亢進の抑制が完璧ではなくてもある程度抑えられていれば、その後にロモソズマブを投与しても良い効果が得られるのではないかと思うのですが、エビデンスとして得るのは難しいですね。

竹内 ロモソズマブを一旦休薬して再度投与する場合のつなぎ方を考えると、例えば蛭名先生たちのデータも参考に、ロモソズマブ→ビスホスホネート→テリパラチド→ロモソズマブというシーケンスが、一番改善の程度はよいように思います。

松本 なるほど。ビスホスホネートとロモソズマブの間に余り効果は期待できないかも知れないけれどテリパラチドを入れるということですね。これはテリパラチド未使用例にしか使用出来ないシーケンスですが、お金はかかりますね。

井上 個人的には、ロモソズマブ→デノスマブ→ビスホスホネートと行きたいですね。デノスマブは2、3年でビスホスホネートに切り替える。もしそれで減ってくるのであれば、またロモソズマブを使う。

松本 これは私も試みているシーケンスですが、出来ればエビデンスの構築にも繋がる様な検討を協力してシステムティックにやれると良いのですが、それが出来ないのがわが国の弱みかもしれません。残念です。

田中 そうですね。蛭名先生は、症例数は少ないですけどデノスマブからラロキシフェンというシーケンスを試しておられます。やはりデノスマブからビスホスホネートというシーケンスと比べると骨折も多いようです。

松本 デノスマブの後にSERMではデノスマブ後のあの強いリバウンドの抑制には不十分でしょうね。

ロモソズマブの投与後に再投与を考慮するような状況での治療シーケンスについては、現在までに報告されたエビデンスが殆どないので、今後は是非ともより良い治療シーケンスの提案に繋がるような共同での検討を学会主導でも進められると良いですね。

4. デノスマブによる骨吸収抑制治療後の課題について

松本 強力な骨吸収抑制効果と、長期にわたり持続的な骨密度増加効果を示すデノスマブですが、これまでの議論にも出

てきましたように、治療中断または終了後のリバウンド現象という問題が指摘されています。それいかに対処するべき

かについて議論したいと思います。

① デノスマブ治療後のビスホスホネート選択について

松本 デノスマブの後にビスホスホネート使用という選択が一番良いのですが、現在デンマークのLangdahlを中心に継続中のゾレドロン酸を使った試験では、デノスマブの投与期間によってその後のリバウンドの大きさが違うということです。これらを基にEuropean

Calcified Tissue Society (ECTS) から position statement も出ています¹⁰⁾。デノスマブの使用が2.5年以下であれば1年1回のゾレドロン酸で何とかできるけれども、デノスマブの使用が2.5年より長くなると1年1回のゾレドロン酸では不十分なようで、現在、デノスマブを5年以

上投与した人たちに半年に1回のゾレドロン酸の投与効果を試しているということです。これらのデータについて、まず田中先生ご意見をうかがえますか。

田中 デノスマブ中止後については大きなトピックスになっています。2016年に、デノスマブ中止後に多発性椎体骨折が

生じるという報告が立て続けに出たときは、みんな衝撃を受けました。おそらく骨密度の増加量が大きい分、中止後は急速に骨密度が低下するというところに問題があったのではないかと思います。理論的には骨吸収抑制薬によって抑制できそうなものですが、Ian Reidたちからゾレドロン酸を使用しても骨密度が低下するということが報告されました。その後、何もしないよりはゾレドロン酸を始めとする骨吸収抑制薬を使った方がよいということを示すデータも出てきました。現在ではECTSからデノスマブ中止後は骨吸収抑制薬の使用が推奨されるというステートメントが出されています。まだエビデンスは出ていないことではありますが、松本先生が示された例のように、デノスマブ使用期間の長さによって層別化した方がよいのではないかとということもステートメントとして出されています。

松本 ありがとうございます。井上先生はいかがですか。

井上 デノスマブが世に出た最初の頃には、ビスホスホネートと違って蓄積性がないということで、例えば非常に若い、非常に腎臓が悪いといったようなあまり使われていなかった様々な局面で使われました。しかし、いまや中止後のリバウンドのリスクが明確になり、長期使用ほ

どリスクが高いということになると、あまり若い時からの投与や、リスクがそれほど高くない人への投与にはそもそも慎重になるべきであると思います。腎不全の場合にはビスホスホネートを使わず、デノスマブは使えますが、個人的には、糖尿病性腎症が進行してeGFRが下がりかけているような人たちには安易に投与しない方がよいと思います。デノスマブの場合には、止めなければいけない理由がありませんが、超高齢でドロップアウトしそうな人は早めにビスホスホネートに切り替えた方がよいのではないのでしょうか。

松本 若い人に使わないというのは、途中で変えなければいけない時期が来るだろうということとわかります。しかし、腎不全で透析間近な人に使ったら止められないといわれると、私なら、止めなくても継続すればよいのではないかとということになります。今のところ、腎機能に全く影響が及ばない薬は他にないですし、高骨代謝回転型の病態を示す例に対しては骨吸収抑制効果が期待出来ますから。

井上 透析にはいろいろ異論はあるとは思いますが。最近では、透析患者でも骨密度は悪いということが常識になっていますが、骨密度が低いことが骨脆弱性に主に貢献している人であればデノスマブ

を投与してよいのではないかと思います。が、全ての場合にいいかということでもないのかなと思います。

松本 デノスマブを始めるときの選択は、井上先生のおっしゃる選択肢で納得するのですが、使い始めたらそのまま使っていること自体で悪いという問題は余り考えなくてよくて、止める時にどうするかを考えなければならないということだと思うのですが、透析患者については色々な要素があるのでしょうか。

田中 さきほどデノスマブの後のロモズマブはあまり効かないとのことでしたが、少なくとも骨密度の維持は可能なので、デノスマブの後はロモズマブを使い、その後また何か考える。そういう選択もできるかなと思っています。

竹内 デノスマブは短期間ですよ。

田中 1年ですね。

竹内 デノスマブ投与が3年、5年と長くなった患者でもロモズマブに切り替えて本当に大丈夫かという点には、まだ不安があります。

松本 それは年1回のゾレドロン酸でも充分抑えられない可能性があるのでは難しい例が多くなるでしょうね。あと医療コストの面から、私としては費用対効果からデノスマブ後直ぐにロモズマブは使用していません。

② デノスマブ治療後のミノドロネート選択について

松本 デノスマブ後の治療選択に関して、私はミノドロン酸月1回を、まず最初の6ヵ月間は3ヵ月に4錠処方しています。3ヵ月といても4錠必要なことがあるのですけれど、それを3週間に1回飲んでもらうよう伝えて、それなりの効果があるのではないかと期待しています。ゾレドロン酸には世界でのエビデンスがありますが、ミノドロン酸は骨基質からの溶出、破骨細胞機能抑制能など多くの面でこれを上回っています¹¹⁾。3～4週間に1回の経口ミノドロン酸の方がデノスマブの効果が消えてremodeling spaceが開く度にその部位に吸着出来る

のでむしろ有効ではないかと思えるからです(ミノドロン酸の保険適用は4週間に1回投与です)。皆様のご意見はいかがでしょうか。

竹内 デノスマブからミノドロン酸への切り替えについては、デノスマブを最低5年使っている患者で、今後のことを考えて次の薬剤を検討する場合に行っています。ミノドロン酸に切り替えた後に骨密度を測ると、多くの患者で低下を認めます。低下した場合には、ミノドロン酸を継続しつつ半年後に骨密度を再検査します。その時点で、どの程度まで下がったかによって次の対応を考えています。今

説明した状況を含めて、現状で私がデノスマブを比較的若い人に使うのは、アロマトラーゼ阻害薬を使っている場合です。閉経後の乳がん術後の患者にアロマトラーゼ阻害薬が使われますが、そういった患者さんに関する大規模な前向き介入研究で、デノスマブの6ヵ月毎の投与で骨折が減ることが報告されています。このような背景で、デノスマブを一定期間投与して、無事にアロマトラーゼ阻害薬による治療を完了した比較的若い患者さんに、その後ミノドロン酸を使っています。

松本 私もそれに賛成です。RANKLは乳がんのプロゲステロン依存性の増殖だ

とかがんの進行にも影響しているというNatureのデータもあり、私もアロマトーゼ阻害薬使用のCTIBL（がん治療関連骨量減少症）患者さんにはデノスマブを使用しますが、何らかの理由でそれを終了する場合にはミノドロネ酸を使っています。

竹内 2021年にThe New England Journal of Medicineに発表された論文によると、アロマトーゼ阻害薬の治療期間は7

年でよいだろうという結果でした。外来で拝見していると、あつという間に5年とか7年は経ってしまいます。まだかなりお若くて、5年ないし7年間デノスマブを使った場合、その後の治療どうするのか、実際には、非常に悩ましいところではあります。

松本 がん専門の先生では、これまでも比較的短期間でアロマトーゼ阻害薬を止めることが結構ありましたね。私自身

は、骨のニッチにがん幹細胞といった細胞が巣くえば10年後でもそれ以降でも再発が起こり得るというデータが複数あることを考えると、止めてしまう気にはならないのですが。また骨代謝回転が亢進していると骨転移巣でのがん細胞の増殖・生育が促進されるという成績もあるので、骨吸収抑制も継続していれば骨折リスクの抑制と併せた効果が期待できると思います。

5. ビスホスホネート使用が推奨される病態等について

松本 本日は、様々な治療薬、特に前治療や後治療が影響を及ぼすことが明らかになった強力な骨形成促進薬、骨吸収抑制薬の治療シークエンスなどについて議論してまいりました。その中でしばしば触れられたビスホスホネートについて論じていただきたいと思います。

骨粗鬆症治療薬の中でも最初とって

よいほど早くから使われ始めてきたビスホスホネートは、蓄積性薬剤であり、長期治療によりONJ（顎骨壊死）、AFF（非定型大腿骨骨折）などの副作用が懸念され、いろいろな議論がなされてきました。その一方で、抗体医薬やテリパラチドなどの非蓄積性の薬剤の休止後に必ず元の木阿弥になるので、治療効果を維持する

ための後治療を行う上で有用な薬剤としてビスホスホネートの新たな位置づけがなされてまいりました。そこで、ビスホスホネートを中心にその使用が薦められる病態や治療シークエンス、投与継続上の問題点と対処法などについて、ご意見をうかがいたいと思います。

① 未治療患者にビスホスホネート投与が薦められる病態・状況について

松本 まず、未治療の患者さんにビスホスホネートの投与が推奨される病態やその患者さんの状況について、井上先生はいかがでしょう。

井上 何となく古き良き薬という話もありますが、やはりビスホスホネートには歴史の長さがあり、エビデンスの豊富さ、コスト面の強みなどがあります。そして何と言っても経口薬として使えることです。anabolic-firstというコンセプトには特に異論はありません。しかし実際の臨床の中では、第一の治療薬として注射から始めるのは患者さんによっては困難な場合もあります。特に、骨折して痛いというような患者さんであればよいのですけれども、多くは骨折の予防薬として投与することになります。個人的にはビスホスホネートでスタートした患者さんは実際かなり多いです。

ビスホスホネートを最初に投与する間

題点を言いますと、先ほど前投薬の話にもありましたように、ロモソズマブやデノスマブの場合にはビスホスホネート投与を行ったとしてもその後効果が期待できるとは思いますが、テリパラチドの場合を考えると、テリパラチドの使いどきを逸するようなことになりかねません。大腿骨近位部骨折の切迫リスクがそれほどなくて、椎体重視で、例えば椎体骨折の急性期であればとりあえずテリパラチドを使いたいですね。そうでない場合には、切迫リスクの程度に応じて、可能であればまずビスホスホネートで始め、きちんと病態を把握した上でどこかの時点でデノスマブかロモソズマブに切り替えるというイメージを持っています。もちろん、非常にリスクが高い方はロモソズマブからスタートすることを考えます。ビスホスホネートは未治療の患者さんに使わない薬となったわけではないとは思っています。

松本 非常にハイリスクということではない人には骨形成促進薬は使えないわけですから、ビスホスホネートを始めてよいのですけれど。

ビスホスホネートを5年以上使った場合には休薬を考えるとといったような懸念に関してはどのように対処されていますか。

井上 基本的に、ビスホスホネートを使用して最初の2～3年で骨粗鬆症の治療が軌道に乗れば、次のオプションを考えていくというのがとりあえずの基本です。重症の骨折といいますが、骨折リスクが高い人の中にもバラエティがあり、例えばBMIが低くてTスコア-3.3ぐらいの人は必ずしも重症骨粗鬆症ではなかったりしますので、それほど年齢が行ってなければビスホスホネートを投与します。20年ぐらい治療することになるだろうというような人であれば、ビスホスホネートを始めておいて、その後にロモソズマブ、

デノスマブ、そしてまたビスホスホネートで終わる。そういうイメージです。

松本 ビスホスホネートから次の薬に切り替える場合に即つなぎますか。少し空けることも考えますか。

井上 ビスホスホネート後に他薬を使うときに間を空ける必要はないと私は思います。テリパラチドは例外ですが。

松本 骨形成促進薬の場合、ロモゾマブでも、すぐにつないでも効果が半減近くになります。間を空けるという意味は、空けなければいけないかどうかという問題ではなくベストの効果を出そうと思っ

たときに、ビスホスホネートを使っていた人もあと3ヵ月、6ヵ月マーカールを見ながら、少し上がりかけた段階になって使うということを結構行っています。それと1年間休薬するだけでAFFのリスクも大幅に減少するという成績もありますから。

井上 確かに長期に使われた方はそうかもしれませんが、どのぐらい止めるかについてデータがありませんので…。

松本 ミノドロロン酸は蓄積量が結構少ないですし、止めると剥がれもよいので、私はミノドロロン酸を多く使っています。

ゾレドロロン酸でも中止後2年くらいまで骨代謝マーカールも骨密度も余り変化しないことがありますし、ビスホスホネートでも、薬によってかなり違いがありますね。

井上 私は個人的には結構リセドロネートを使います。骨密度増加効果は弱めですけれど、早く消えるからよいという選択です。

松本 リセドロネートとミノドロロン酸が骨からの遊離が早いんですね。

井上 そうですね。

松本 分かりました。ありがとうございます。

② 投与継続上の課題、長期投与後休薬の問題点と対処法について

松本 継続上の課題や長期投与後の休薬の問題、対象についても議論が出ました。竹内先生はこれらについてどのようにしておられますか。

竹内 私自身はこれまで、使い始めた薬剤は問題ない限り継続していくという方針でやってきましたが、2020年に*The New England Journal of Medicine*に発表された論文¹²⁾を読んで少し考え方が変わってきました。これで一番衝撃だったのは、アジア人女性では明らかに白人女性に比べてAFFのリスクが高いということです。とりわけ、6ないし7年後からはアジア人女性のAFFリスクが顕著になってきます。そうするとリスクとベネフィットのマージンが小さくなってしまいます。一方で、ビスホスホネートを休薬すると3ヵ月後から既にAFFのリスクの低下が見られ、1年経つとかなりベースラインに近くなるという結果も重要だと思います。この論文を読んでからは、5年というビスホスホネート投与期間は日本人においてはかなり妥当な選択なのではないかと考えるようになってきました。その後休薬して、何かをつなぐということではなく、1年間ほど骨密度と骨代謝マーカールを測りながら経過を見つつ次の手を考えるというふうに変化が来ています。

松本 アジア人にAFFが多いのは、外彎などが多くて大腿骨骨幹部が危ないこ

との影響が大きく、逆に欧米は脚が真っすぐしているけれど大腿骨頸部の曲がり角度が小さいから大腿骨頸部が折れやすい。それがお互い逆に出ているのかと思うのですが、田中先生に意見をうかがいたいと思います。いかがですか。

田中 先生がおっしゃった通りかなという印象を持っています。もともと日本人は骨密度の割に大腿骨頸部骨折は少ないと言われていたので、ベースが少ない分効果が見えにくくなったのかなと思いますが、本当のところはよく分かりません。AFFについては、外彎によって外側にストレスが加わることが原因の1つであると順天堂大学の石島先生たちから報告されています。またビタミンDが不足していることも日本人の問題なのかなと感じています。

竹内 整形外科の先生が診れば、AFFのリスクが高い患者を判定できるかもしれませんが、内科医がそれを判断するのはちょっと難しいように思います。

松本 大腿骨の正面の写真を撮って曲がりを認めたら……。

田中 曲がっているから使わないということはないと思います。止めるタイミングとしては、大腿部痛などの症状が出てきたときにはX線写真やMRIを撮って判断することになるのではないかと思います。

竹内 X線画像の読みに自信がないときに、少なくとも先ほどの論文によれば休

薬後のAFFリスクの低下が結構速やかに見られているので、それなら1年程様子を見てよいのかなと考えます。

松本 AFFが発表された最初の頃の*The New England Journal of Medicine*でも、ビスホスホネートの種類まで言及されていませんでしたが数十万人のポピュレーションベースで1年でリスクが落ちていましたから、それは本当なのでしょうね。それと関連して言いますと、またミノドロロン酸に戻りますが、私は月1回のミノドロロン酸を結構長く続けてきた症例でマーカールを見ながらマーカールがあまり上がってこない場合には、3ヵ月に2錠飲んでもらうといった治療をしばしば行っています。先生が言われたようにAFFのリスクが低下したというのは、大規模なポピュレーションベースの数字なので、それとマーカールがどうなのか調べようがないですけれど、ある程度の休薬期間、1年だったら骨密度もそれほど落ちないということですね。

竹内 そうですね。

松本 ありがとうございます。休薬の問題についてはそういうエビデンスもありますから、1年以内であればそれほど骨折リスクのことを気にしなくてよいのではないかとということになります。日本ではマーカールが測定できますから、マーカールが上がってくるような人についてはまた別かもしれません。

③ ビスホスホネートの投与が薦められる治療シークエンスについて

松本 ビスホスホネートに関する締めとして、先生方が一番推奨できるビスホスホネートの治療シークエンスについて論じていただけますでしょうか。未治療患者さんでも、井上先生は比較的軽症だったり、若かったりするため anabolic-first の対象外の人ではしばしば使うというお話でしたが、ここでは未治療例ではなく他の治療薬の投与後に使う場合、そしてその後の治療シークエンスも含めて、田中先生、いかがでしょうか。

田中 今日の話と違うかもしれませんが追加させてもらおうと、ステロイド性骨粗鬆症に対してはアレンドロン酸とリセドロン酸しか使えませんし、なかなかそれを止めることはできません。現実問題として、10年以上投与されている人も結構いますので、長く使ってもよいかなと

思っていますが、ベストの使用法は骨形成促進薬の後だと思います。特にテリパラチドの後の治療選択をする場合、もちろんデノスマブでもよいのですが、新しくできた骨をしっかりと固める、つまり二次性の石灰化を起こすという意味ではビスホスホネートは非常に有用だと思いますし、テリパラチドの後のファーストトライになってもしかるべきだと思います。ロモソズマブの後についてもおそらく同様のことが言えるのではないかと思います。

松本 ありがとうございます。井上先生から、治療シークエンスに関して追加することはありますか。

井上 特にありません。先ほど竹内先生が触られた去年の *The New England Journal of Medicine* のペーパーには、止

めた後の risk reduction が本当にきれいに示されていますね。蓄積性薬剤のビスホスホネートは、使用期間依存性に副作用が増える一方で、ある程度回復性があるということですから、例えば仮に3年使ったとしても、その後他の治療をいろいろやっているうちに10年経てば、その時点からビスホスホネートをもう1回10年使ってもよいのではないかとこのように感じています。逆に、田中先生が言われたベースラインへ回帰に関していえば、あまり早くにロモソズマブとかテリパラチドを使うと、10年ほど経ったときその効果は一体どこに行ってしまったのか、みたいな話になるので、何年後まで治療するか考えながら進めていくのがよいのではないかと、と個人的には考えています。

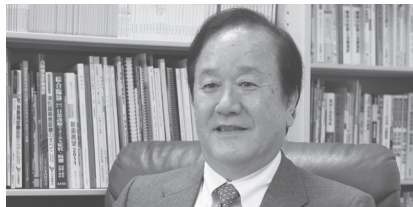
6. むすび

松本 本日は、骨粗鬆症治療の前線でご活躍しておられる先生方にお集まりいただき、骨形成促進薬、骨吸収抑制薬、それぞれの使い分け、初期治療としての適合性、あるいは治療シークエンスのお薦めなどについて様々な貴重なご意見をいただきました。

議論が活発化する中、エビデンスがない opinion based の部分も多くなりましたが、タイトルにあるように広範囲に「骨代謝研究を俯瞰」できたならば何よりと思います。

基本的にこれがベストというエビデンスがあるわけではありませんし、また症例も多様なので、それぞれに応じた判断が必要であるということになるため、本日もある程度、個々の状態についての議論を踏まえてお話いただくことができました。

本日の結びとして、一言ずつ締めのお言葉をいただければと思います。田中栄



先生からお願いします。

田中 ありがとうございます。ロモソズマブが出て、アバロパラチドも出て、もう打ち止めだと言われて何となく残念な思いがありますが、今後経口のスクレロシン抑制薬や経口の RANKL 阻害薬が出てくるのではないかと期待しております。よろしくお願いします。

松本 ありがとうございます。竹内先生、お願いします。

竹内 今後の期待を言いますと、骨粗鬆症に関しては、やはり自己注射がなかなか難しいところがあるので、今後開発の可能性のあるアバロパラチドの経皮パッチには期待できると思っています。ま

た、まだ全く未知の領域になりますけれども、私自身はずっと抗FSH抗体に関心を持っています。抗FSH抗体はマウスの実験では内臓脂肪や肥満を減らすのみならず骨が強くなるという結果が発表されています¹³⁾。どのような領域をターゲットとして開発されるのかわかりませんが、デノスマブのように半年1回皮下注射で有効性が実証されたら、かなり画期的なことのようには思います。まだまだこういった夢も持ち続けたいですね。

松本 ありがとうございます。皆さんすばらしい未来を描いておられます。では、井上先生、よろしくお願いします。

井上 ありがとうございます。今日の座談会でも明らかになってきたように、実診療の中では、骨の世界は特にエビデンスが不足あるいは欠如している問題が多くあります。しかし今後RCTが生まれるとも限らないので、やはりリアルワールドの中でもある程度エビデンスをつ

くっていくということが日本国内で進んでいくといいなと強く感じた次第です。

松本 ありがとうございます。井上先生からお話しいただきましたように、我々のリアルワールドでこれらの薬が使われるようになっていますが、それらにつ

いてゴールデンスタンダードのようなエビデンスがあるわけではなく、患者さん個々のいろいろな例があります。今日の座談会を通じて幾つもの疑問が出たかもしれませんが、あるいは、ここで議論されていたことの解決策を思いつかれた方も

いらっしゃるかもしれません。新たな臨床的検討を引き出す上での刺激する機会となればこの上ない喜びです。

以上で座談会を終わりたいと思います。先生方、どうもありがとうございます。(了)

参考文献

- 1 Neer RM, Arnaud CD, Zanchettet JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001; 344 (19):1434-1441.
- 2 Miller PD, Hattersley G, Riiset BJ, et al. Effect of abaloparatide vs placebo on new vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2016; 316(7):722-733.
- 3 Sugimoto T, Shiraki M, Fukunaga M, et al. Study of twice-weekly injections of teriparatide by comparing efficacy with once-weekly injections in osteoporosis patients: the TWICE study. *Osteoporos Int.* 2019; 30(11):2321-2331.
- 4 Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016; 375(16):1532-1543.
- 5 Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2017; 377(15):1417-1427.
- 6 Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB, et al. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 390(10102):1585-1594.
- 7 Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, et al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015; 386(9999):1147-1155.
- 8 Ebina K, Tsuboi H, Nagayama Y, et al. Effects of prior osteoporosis treatment on 12-month treatment response of romosozumab in patients with postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine.* 2021; 88(5):105219.
- 9 Kendler DL, Bone HG, Massari F, et al. Kendler DL, et al. Bone mineral density gains with a second 12-month course of romosozumab therapy following placebo or denosumab. *Osteoporos int.* 2019; 30(12):2437-2448.
- 10 Tsoardi E, Zillikens MC, Meier C, et al. Fracture risk and management of discontinuation of denosumab therapy: A systematic review and position statement by ECTS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021; 106(1):264-281.
- 11 Matsumoto T, Endo I. Minodronate. *Bone.* 2020; 137:115432.
- 12 Ott SM, Heckbert SR. Atypical femur fracture risk versus fragility fracture prevention with bisphosphonates. *N Engl J Med.* 2020; 383(22): 2188-2189.
- 13 Peng Liu, Yaoting Ji, et al. Blocking FSH induces thermogenic adipose tissue and reduces body fat. *Nature.* 2017; 546(7656):107-112.

骨・軟骨・筋科学 Update 2021年 秋号 (第1号)

発行日: 2021年 11月 30日

発行: JSBMR 一般社団法人 日本骨代謝学会 The Japanese Society for Bone and Mineral Research

制作: 国際医学出版株式会社