



## フォルテオ®皮下注キット600µg

テリパラチド(遺伝子組換え)注射剤
骨粗鬆症治療剤  
 処方せん医薬品
薬価基準収載  
 (注意－医師等の処方せんにより使用すること)



# 2013.06.09 [sun]

## 札幌グランドホテル

## フォルテオ®座談会

# 骨粗鬆症治療の現状と治療効果判定における骨代謝マーカーP1NPの役割

**司会進行:** 札幌清田整形外科病院 院長  
片平 弦一郎 先生

**パネリスト:**

函館中央病院 整形外科 診療部長 <b>重信 恵一</b> 先生	北郷整形外科医院 副院長 札幌医科大学 整形外科科学講座 臨床教授 <b>高田 潤一</b> 先生
--	---

北海道大学大学院 医学研究科 医学専攻 機能再生医学講座 整形外科科学分野 講師 <b>高畑 雅彦</b> 先生	和田産婦人科医院 院長 <b>和田 博司</b> 先生
---	--------------------------------

(五十音順)

**【禁忌(次の患者には投与しないこと)】**

- 高カルシウム血症の患者〔高カルシウム血症を悪化させるおそれがある。「重要な基本的注意」の項参照〕
- 次に掲げる骨肉腫発生のリスクが高いと考えられる患者
 〔「その他の注意」の項参照〕
  - 骨ページェット病の患者
  - 原因不明のアルカリフォスファターゼ高値を示す患者
  - 小児等及び若年者で骨端線が閉じていない患者
 〔「小児等への投与」の項参照〕
  - 過去に骨への影響が考えられる放射線治療を受けた患者
- 原発性の悪性骨腫瘍もしくは転移性骨腫瘍のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- 骨粗鬆症以外の代謝性骨疾患の患者(副甲状腺機能亢進症等)〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦
 〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
- 本剤の成分又はテリパラチド酢酸塩に対し過敏症の既往歴のある患者

## Drug Information

<b>販売名</b> 和名	フォルテオ®皮下注キット600µg	<b>洋名</b>	Forteo®
<b>一般名</b> 和名	テリパラチド(遺伝子組換え)(JAN)	<b>洋名</b>	Teriparatide(Genetical Recombination)
<b>日本標準商品分類番号</b>	B7 2439	<b>承認番号</b>	22200AMX00874
<b>薬価収載</b>	2010年9月	<b>承認年月</b>	2011年5月
<b>国際誕生</b>	2002年11月	<b>販売開始</b>	2010年10月
		<b>貯法</b>	遮光、2～8℃で保存
		<b>使用期限</b>	外箱等に表示

- \* 3. 相互作用  
併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
活性型ビタミンD製剤 カルシトリオール マキサカルシオール ファレカルシトリオール エルデカルシオール等	血清カルシウム値が上昇するおそれがあるため、併用は避けることが望ましい。	相加作用による。
アルファカルシドール	血清カルシウム値が上昇することがある <sup>2)</sup> 。	相加作用による。
ジギタリス製剤 ジゴキシン等	高カルシウム血症に伴う不整脈があらわれることがある。	血清カルシウム値が上昇すると、ジギタリスの作用が増強される。

2)社内資料:骨粗鬆症患者を対象とした製造販売後臨床試験(アルファカルシドールとの薬物相互作用)

- \* 4. 副作用  
国内のプラセボを対照とした臨床試験において、本剤10～40µg/日を投与<sup>2)</sup>した安全性評価対象252例中50例(19.8%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、血中尿酸上昇9例(3.6%)、頭痛7例(2.8%)、悪心7例(2.8%)、ALP上昇5例(2.0%)、筋痙縮3例(1.2%)、高尿酸血症3例(1.2%)、食欲不振3例(1.2%)、血中尿素上昇3例(1.2%)であった。なお、プラセボを投与した105例中111例(10.5%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。注)本剤の用法・用量はテリパラチド(遺伝子組換え)として1日1回20µg皮下投与である。

(1)その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与中止等の適切な処置を行うこと。			
副作用分類	1～5%未満	1%未満	頻度不明 <sup>2)</sup>
消化器	悪心、食欲不振	上腹部痛、腹部不快感、嘔吐、胃炎、口渇	
精神神経系	頭痛	浮動性めまい、体位性めまい、傾眠、神経過敏	意識消失
筋・骨格系	筋痙縮	関節痛、関節炎、筋肉痛、四肢痛	
内分泌・代謝系	血中尿酸上昇、高尿酸血症、ALP上昇	血中カルウム上昇	高カルシウム血症
循環器		血圧低下、心電図ST部分下降、心電図T波振幅減少、動悸	
皮膚		発疹	そう痒症、紅斑
腎臓	血中尿酸上昇	腎結石症、頻尿、血中クレアチニン上昇	
呼吸器		呼吸困難	
眼		結膜出血	
肝臓	肝機能異常(AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇)		
血液		白血球数増加	
注射部位			注射部位反応(紅斑、血腫、疼痛、硬結、そう痒感、変色、腫脹等)
過敏症			口腔粘膜浮腫、顔面浮腫、全身性蕁麻疹
その他		ほてり、倦怠感、脱力感、熱感	胸痛、背部痛、胸部不快感

注)外国及び国内の自発報告等において認められている。

5. 高齢者への投与  
一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察し、十分に注意しながら本剤を投与すること。
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与  
(1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。妊娠する可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与期間中は有効な避妊を行うよう指導すること。妊娠が認められた場合には、本剤の投与を中止すること。[ウサギでは妊娠によって毒性が強ク発現するとともに胎児毒性(胚死亡)がみられ、マウスでは胎児の骨格変異又は異常のわずかな増加、ラットでは出生児の体重増加抑制及び自発運動量の低下が認められている。]  
(2)授乳中の婦人には投与しないこと。[本剤がヒト乳汁中へ移行するかどうかは不明である。]
7. 小児等への投与  
小児等及び若年者で骨端線が閉じていない患者には投与しないこと。[使用経験がない。これらの患者では、一般に骨肉腫発生のリスクが高いと考えられている。]
8. 過量投与  
(1)徴候・症状  
過量投与により、遅延型の高カルシウム血症、起立性低血圧、悪心、嘔吐、めまい、頭痛、脱力/嗜眠及び低血圧が起こる可能性がある。  
(2)処置  
特異的解毒剤は知られていない。血清カルシウム値の測定、輸液等の適切な処置を行う。
9. 適用上の注意  
(1)保存時  
本剤は使用開始後も冷蔵庫に入れ、凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。  
(2)皮下注射時  
本剤は皮下注射のみに使用し、注射部位を腹部及び大腿部とし、広範囲に順序よく移動して注射すること。  
(3)使用日数  
本剤は28日用である。使用開始日より28日を超えて使用しないこと。  
(4)その他  
1)本剤の使用にあたっては、必ず添付の取扱説明書を読むこと。  
2)本剤はJIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針を用いて使用すること。[本剤はA型専用注射針との適合性の確認をBD マイクロファイナプラス及びナノパスノードルで行っている。]  
3)本剤とA型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。  
4)1本を複数の患者に使用しないこと。
10. その他の注意  
雌雄のラットに皮下投与したがん原性試験において、テリパラチド(遺伝子組換え)の投与量及び投与期間に依存して骨肉腫を含む骨腫瘍性病変の発生頻度が増加した。この作用は、ヒトに本剤20µgを投与した場合の2.4～48倍にあたる全身曝露量(AUC)において認められた。

包装
注射剤 2.4mL:1キット

**Lilly Answers** リリアンサーズ
 日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口
\*2013年3月改訂(第8版)

0120-360-605<sup>\*1</sup> (医療関係者向け)  
 受付時間 月曜日～金曜日 8:45～17:30<sup>\*2</sup>

<sup>\*1</sup>通話料は無料です。携帯電話、PHSからもご利用いただけます  
<sup>\*2</sup>2祝祭日及び当社休日を除きます

FRT-P088(R0)

2013.00

骨粗鬆症治療剤 薬価基準収載

## フォルテオ®皮下注キット600µg

テリパラチド(遺伝子組換え)注射剤

処方せん医薬品(注意－医師等の処方せんにより使用すること)

**【禁忌を含む使用上の注意の改訂には十分ご留意ください】**

**【禁忌(次の患者には投与しないこと)】**

- 高カルシウム血症の患者〔高カルシウム血症を悪化させるおそれがある。「重要な基本的注意」の項参照〕
- 次に掲げる骨肉腫発生のリスクが高いと考えられる患者
 〔「その他の注意」の項参照〕
  - 骨ページェット病の患者
  - 原因不明のアルカリフォスファターゼ高値を示す患者
  - 小児等及び若年者で骨端線が閉じていない患者
 〔「小児等への投与」の項参照〕
  - 過去に骨への影響が考えられる放射線治療を受けた患者
- 原発性の悪性骨腫瘍もしくは転移性骨腫瘍のある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- 骨粗鬆症以外の代謝性骨疾患の患者(副甲状腺機能亢進症等)〔症状を悪化させるおそれがある。〕
- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦
 〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
- 本剤の成分又はテリパラチド酢酸塩に対し過敏症の既往歴のある患者

組成・性状		
販売名	フォルテオ皮下注キット600µg	
成分含量(1キット中)	テリパラチド(遺伝子組換え)	600µg
	添加物	氷酢酸 0.984mg 無水酢酸ナトリウム 0.24mg D-マンニトール 108.96mg m-クレゾール 7.2mg pH調節剤 適量
性状・剤形	無色澄明の液(注射剤)	
pH	3.8～4.5	
浸透圧比(生理食塩液に対する比)	約1	

### 効能・効果

骨折の危険性の高い骨粗鬆症

<効能・効果に関連する使用上の注意>  
 (1)本剤の適用にあたっては、低骨密度、既存骨折、加齢、大腿骨頸部骨折の家族歴等の骨折の危険因子を有する患者を対象とすること。  
 (2)男性患者での安全性及び骨折予防効果は確立していない。

### 用法・用量

通常、成人には1日1回テリパラチド(遺伝子組換え)として20µgを皮下に注射する。なお、本剤の投与は24ヵ月間までとすること。

<用法・用量に関連する使用上の注意>  
 (1)本剤を投与期間の上限を超えて投与したときの安全性は確立していないので、本剤の適用にあたっては、投与期間の上限を守ること。〔「その他の注意」及び「臨床成績」の項参照〕  
 (2)本剤の投与をやむを得ず一時中断したのちに再投与する場合であっても、投与日数の合計が24ヵ月を超えないこと。また、24ヵ月の投与を終了後、再度24ヵ月の投与を繰り返さないこと。  
 (3)他のテリパラチド製剤から本剤に切り替えた経験はなく、その安全性は確立していない。なお、他のテリパラチド製剤から本剤に切り替えたときにおける本剤の投与期間の上限は検討されていない。〔「その他の注意」の項参照〕

### 使用上の注意

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
  - 腎障害のある患者〔外国の臨床薬理試験において、重度の腎障害患者では血中からのテリパラチドの消失が遅延が認められている。〔薬物動態』の項参照〕
  - 重度の肝障害のある患者〔本剤の重度の肝障害患者における使用経験が少なく安全性は確立していない。〕
  - 尿路結石のある患者及びその既往歴のある患者〔本剤の投与により、症状を悪化させるおそれがある。〕
- 重要な基本的注意
  - 本剤の薬理作用により、投与後約4から6時間を最大として一過性の血清カルシウム値上昇がみられる。また、血清カルシウム値は投与後16時間でほぼ基準値まで下降することが知られているため、本剤投与患者における血清カルシウム値を測定評価する場合は、本剤投与後16時間以降の測定値を評価基準とすること。本剤の投与にあたっては、患者に十分な説明を行い、特に、嘔気、嘔吐、便秘、嗜眠及び筋力低下等の持続性の血清カルシウム値上昇が疑われる症状が認められた場合は、速やかに診察を受けるように指導すること。持続性高カルシウム血症の診断は、血清カルシウム値と測定時点を考慮し、持続性高カルシウム血症と判断された場合は、本剤の投与を中止すること。なお、血清カルシウム値上昇によりジギタリスの作用が増強することがあるため、ジギタリス製剤と併用する時は注意をすること。〔「相互作用」の項参照〕
  - 副甲状腺ホルモンは血管平滑筋の拡張作用や心筋への陽性変時・陽性変力作用を示すことが報告されている。心疾患のある患者には、患者の状態を観察し、病態の悪化がないか注意しながら本剤を投与すること。
  - 腎障害のある患者においては、定期的に腎機能検査を行うこと。  
 (4)閉経前の骨粗鬆症患者での安全性及び有効性は確立していない<sup>1)</sup>。  
 (5)起立性低血圧、めまいがあらわれることがあるので、高所での作業、自動車の運転等危険を伴う作業に従事する場合には注意すること。  
 1)Saag KG, et al.: Arthritis Rheum. 60, 3346-3355, 2009

詳細は製品添付文書をご参照ください。

製造販売元(資料請求先)  
**日本イーライリリー株式会社**  
 〒651-0086 神戸市中央区磯上通 7丁目1番5号

# フォルテオ®座談会 骨粗鬆症治療の現状と治療効果判定における骨代謝マーカーP1NPの役割



司会  
札幌清田整形外科病院  
院長  
片平 弦一郎 先生



パネリスト  
函館中央病院 整形外科  
診療部長  
重信 恵一 先生



パネリスト  
北郷整形外科医院 副院長  
札幌医科大学 整形外科学講座  
臨床教授  
高田 潤一 先生



パネリスト  
北海道大学大学院 医学研究科  
医学専攻 機能再生医学講座  
整形外科学分野 講師  
高畑 雅彦 先生



パネリスト  
和田産婦人科医院 院長  
和田 博司 先生

(五十音順)

## フォルテオ®の骨密度増加および骨微細構造改善効果

片平 近年、わが国の70代後半以降の女性における大腿骨近位部骨折が増えており、その患者数は加齢とともに増加しています<sup>1)</sup>。また、80歳以上の女性における骨粗鬆症の有病率は、腰椎L2-4の骨密度で診断した場合は40%程度、大腿骨頸部の骨密度で診断した場合は60%程度となっています<sup>2)</sup>。2010年時点では65歳以上の高齢者は約2948万人(23.0%)ですが、2030年には3685万人(31.6%)、全人口のおよそ3人に1人は65歳以上の高齢者になると予測されています(H22総務省統計局「H22年国勢調査による基準人口」より)。つまり、骨粗鬆症患者が今後さらに増加すると考えられ、要介護や寝たきりを増やさないために骨粗鬆症に対する適切な治療介入がますます必要になってくると思います。

そこで、本日は骨粗鬆症治療の現状と、治療薬の効果判定、特に骨形成マーカーであるI型プロコラーゲン-N-プロペプチド(P1NP)測定の結果役割に関してご討議いただきたいと思います。

最初に、わが国における骨粗鬆症治療で現在使用可能な薬剤についてご解説いただけますか。

高畑 現在、多くの骨粗鬆症治療薬が使用可能ですが、骨粗鬆症治療薬は、骨吸収抑制剤、骨形成促進剤、その他、の3種類に大別できます。『骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン(2011年版)』には各種骨粗鬆症治療薬の推奨グレードが記載されています。

例えば、ビスホスホネート薬の多くは骨密度に対する効果、椎体骨折予防効果、非椎体骨折予防効果、大腿骨近位部骨折予防効果のいずれに関してもグレードAで推奨されています。また、選択的エストロゲン受容体モジュレーター(SERM)は、骨密度に対する効果および椎体骨折予防効果ではグレードAで推奨されていますが、非椎体骨折予防効果はグレードB、大腿骨近位部骨折予防効果はグレードCとなっています。一方、副甲状腺ホルモン製剤[連日皮下投与製剤](PTH)は骨密度に対する効果、椎体骨折予防効果、非椎体骨折予防効果ともグレードAで推奨されており、大腿骨近位部骨折予防効果については「抑制するとの報告はない」ということでグレードCとされています。これらの薬剤の他に活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤やビタミンK<sub>2</sub>製剤などが併用されることもあります。

骨折の発生率は加齢とともに増加するのでリスクに応じて、またエビデンスに基づいて治療薬を選択する必要がありと考えています。

片平 PTH製剤フォルテオ®は2010年10月に発売されました。骨粗鬆症患者が増えるにつれ、骨形成促進剤であるフォルテオ®の使用機会も増えているかと思えます。フォルテオ®の特徴や効果についてご解説いただけますか。  
重信 フォルテオ®による骨形成マーカーおよび骨吸収マーカーの変化を検討した成績において、骨形成マーカーであるP1NPは投与開始初期から急上昇し、投与開始6ヵ月後にピークに達したのに対し、骨吸収マーカーであるI型コラーゲン架橋N-テロペプチド(NTX)はP1NPに比べてやや遅れて上昇し、また変化率も低く推移することが示されています(図1)<sup>3)</sup>。P1NPの上昇がNTXの上昇よりも上回る期間のことをanabolic windowといい、骨代謝回転が上がった状態で骨形成が促進され、骨密度が増加します。

フォルテオ®の国内第Ⅲ相試験における腰椎骨密度の平均変化率をみると、投与開始3ヵ月後4.46%、6ヵ月後7.35%、12ヵ月後10.04%、18ヵ月後11.93%、24ヵ月後13.42%と、フォルテオ®によりベースラインに比べて10%以上の腰椎骨密度の増加が得られます(図2)<sup>4)</sup>。これだけの腰椎骨密度増加効果が得られる薬剤は他にはないと思います。大腿骨近位部骨密度についてもフォルテオ®24ヵ月投与によりベースラインに比べて3%程度増加するとの成績も得られています。

また、骨質に対する影響を生検標本にて検討した成績において、フォルテオ®18ヵ月間投与により海綿骨に

おける骨量増加および骨微細構造の改善が認められました<sup>5)</sup>。

さらに、フォルテオ®により1個以上の新規椎体骨折の発生率がプラセボに比べて84%有意に抑制されるとの成績が得られています(図3)<sup>6)</sup>。

片平 フォルテオ®の大腿骨近位部骨折抑制効果をどのように考えたらよいでしょうか。

高田 フォルテオ®はプラセボに比べて非椎体骨折全体のリスクを53%有意に抑制することが示されています(p=0.02, ANOVA)。部位別にみると、上腕骨を除きほぼ全ての部位で骨折発生率が低下しています<sup>7)</sup>。ただし、大腿骨については発生数そのものが少ない

図2 フォルテオ®国内第Ⅲ相試験：腰椎骨密度

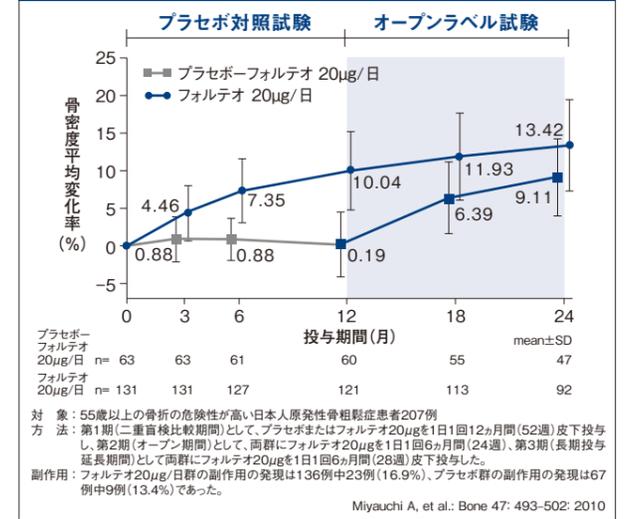


図1 骨形成マーカーおよび骨吸収マーカーの変化(FACT試験:海外データ)

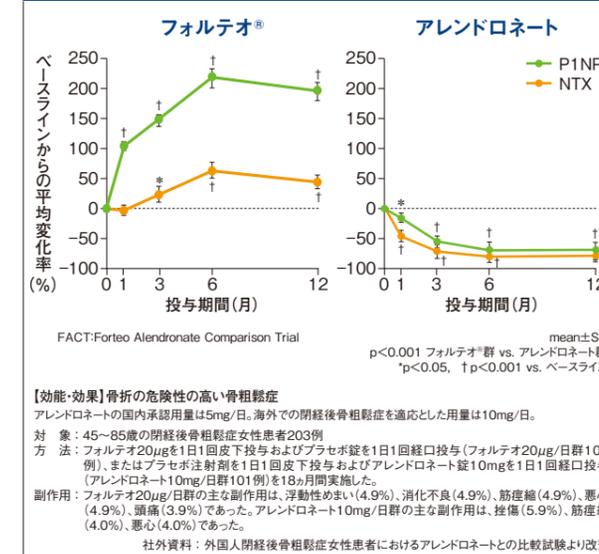
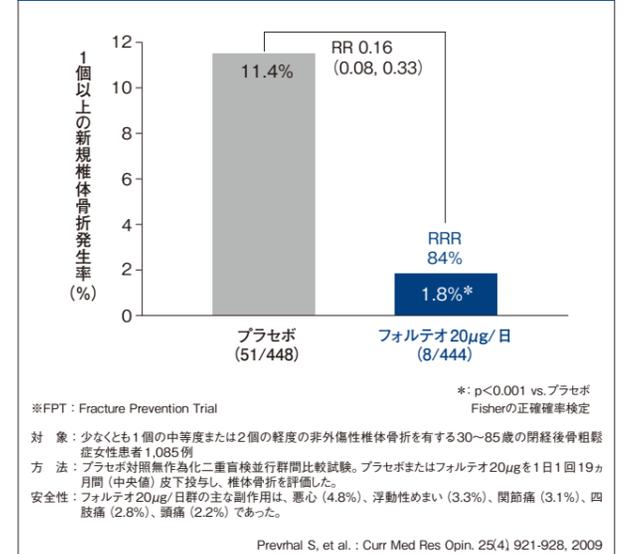


図3 フォルテオ®による新規椎体骨折抑制効果(FPT試験:海外データ)



め、有意な差は認められませんでした。

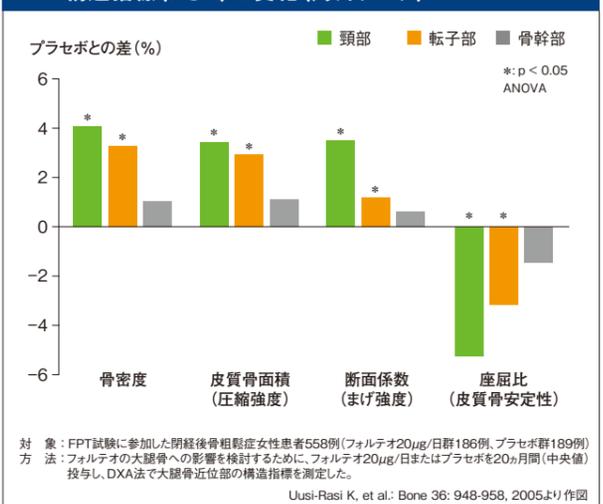
一方、大腿骨近位部の力学的強度を大腿骨近位部構造解析(HSA)にて検討した成績では、フォルテオ®により頸部、転子部とも骨密度のみならず、圧縮強度の指標である皮質骨面積、まげ強度の指標である断面係数、皮質骨安定性の指標である座屈比のいずれの指標においてもプラセボに比べて有意な改善が得られることが報告されています(図4)<sup>8)</sup>。したがって、症例が蓄積されれば、大腿骨に対してもフォルテオ®による骨折抑制効果が示されるだろうと考えられます。

### 骨代謝マーカー測定は特殊な装置を必要とせず、早期に治療効果を評価できる

片平 骨粗鬆症治療では、どの薬剤も漫然と投与していいというのではなく、治療効果を判定し、評価を踏まえた上で治療を継続することが大切です。『骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン(2011年版)』では、治療効果の評価指標として、骨密度や骨代謝マーカーの測定、骨折の発生やQOLが挙げられています。先生方はどのような指標を用いて、治療効果を判定されていますか。

和田 患者さんは骨密度での評価が一番希望されます。骨密度増加が最も納得されやすく治療継続する意欲が湧くようです。DXA法による腰椎骨密度におけるフォルテオ®の効果は最大の効果が表されます。個体差はありますが平均で10%強増加という全薬剤中最

図4 フォルテオ®による大腿骨近位部の構造指標(HSA)の変化(海外データ)



大の効果が見えます。

しかし、大腿骨骨密度では頸部、トータルともに芳しいものではありません。

これは高田先生が述べられたHAS評価と異なります。2次元での評価法であるDXAではフォルテオ®の効果が表れにくいかもしれません。そして、橈骨骨密度では反対に減少することが多いので治療前に皮質骨骨密度での評価法ではフォルテオ®の効果が表れにくいことを患者さんに説明しております。

また、腰椎および大腿骨近位部の骨密度が測定できない医療機関では、病診連携を図り、測定機器のある施設に送って測定してもらってほしいのですが、実際のところうまくいっていないと思います。

片平 骨密度は非常に重要ですが、そういう骨密度測定機器のない施設も多いです。病診連携も大事ですが、治療効果の判定において骨密度に次いで有用な指標は骨代謝マーカーだと思います。骨代謝マーカーについてご解説いただけますか。

高畑 現在、保険診療において測定可能な骨代謝マーカーには、骨吸収マーカーとしてNTX、I型コラーゲン架橋C-テロペプチド(CTX)、酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ-5b(TRACP-5b)、デオキシピリジノリン(DPD)が、また骨形成マーカーとして骨型アルカリホスファターゼ(BAP)とPINP、さらに骨マトリックス関連マーカーとして低カルボキシル化オステオカルシン(ucOC)があります(表1)。

骨吸収マーカーのうち、TRACP-5bは活性化された破骨細胞から分泌される物質で、破骨細胞の活性化状況をよく反映する特異性の高い優れたマーカーです。また、NTXおよびCTXは分解されたコラーゲンの断端です。一方、骨形成マーカーのうち、BAPは比較的成熟した骨芽細胞から分泌される物質です。(図5)

そして、もう一つの骨形成マーカーであるPINPは、骨芽細胞から分泌されたプロコラーゲンがプロテアーゼの作用によってN末端とC末端が切断されてコラーゲン分子が形成されます。(図6)

その、切断されたI型コラーゲンのN末端の断片がPINP(I型プロコラーゲン架橋N-プロペプチド)です。オステオカルシン(OC)も骨芽細胞が分泌する物

表1 原発性骨粗鬆症診療で健康保険が適用される骨代謝マーカー

マーカー	検体	マーカー名	略語	測定法	骨粗鬆症診療で算定される保険点数
骨吸収マーカー	血清	I型コラーゲン架橋N-テロペプチド	NTX	EIA, CLEIA	160点
	血清・血漿	I型コラーゲン架橋C-テロペプチド	CTX	EIA, ECLIA	170点
	血清・血漿	酒石酸抵抗性酸性ホスファターゼ	TRACP-5b	EIA	160点
	尿	デオキシピリジノリン	DPD	EIA, CLEIA, HPLC*	200点
	尿	I型コラーゲン架橋N-テロペプチド	NTX	EIA	160点
	尿	I型コラーゲン架橋C-テロペプチド	CTX	EIA	170点
骨形成マーカー	血清	骨型アルカリホスファターゼ	BAP	CLEIA, EIA	170点
	血清・血漿	I型プロコラーゲン-N-プロペプチド	P1NP	RIA, ECLIA*	170点
骨マトリックス関連マーカー	血清	低カルボキシル化オステオカルシン	ucOC	ECLIA	170点

\*:健康保険適用外  
 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会：骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版  
 ライフサイエンス出版, 29, 2011

図5 骨形成マーカー

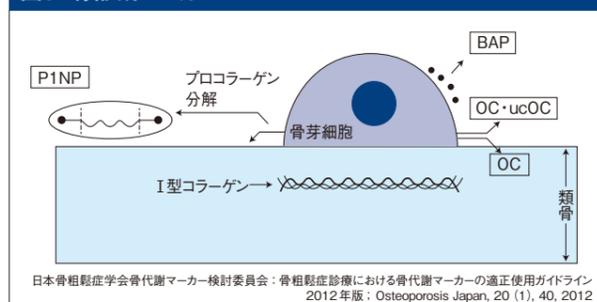
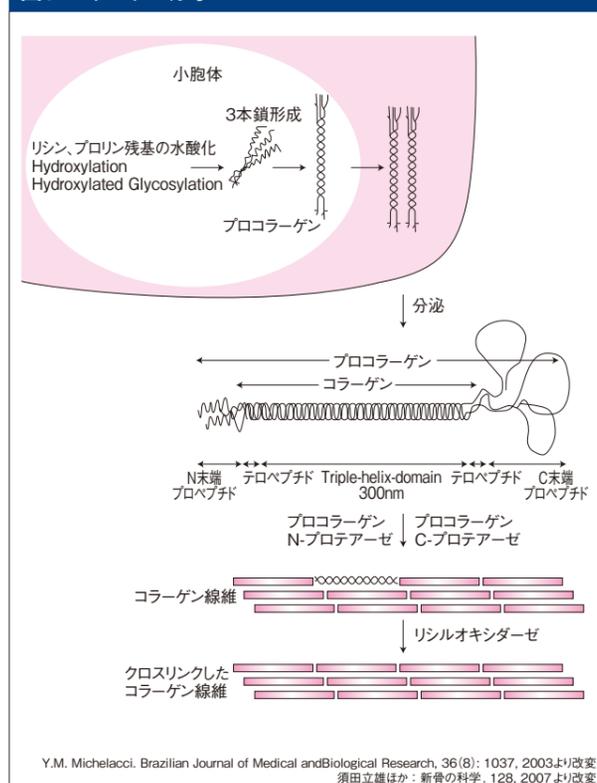


図6 コラーゲン分子



質で、これがカルボキシル化することで石灰化に重要な役割を果たします。

### P1NP測定により治療開始早期に治療効果を予測できる

片平 骨代謝マーカーの意義、その中でもPINP測定の意義についてご解説いただけますか。

高田 先ほどもお話がありましたが、骨代謝マーカーは骨密度測定と違って、特殊な装置がなくても簡単に測定できるという利点があります。また、骨代謝マーカーは骨折の発生や骨密度、QOLよりも早期に変化し、変化の程度も顕著です。骨代謝マーカーの推移を適正に評価することで、早期に治療継続の判断根拠が得られ、その測定値を提示することで、患者のアドヒアランスを高められる可能性が高まります。

『骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン(2012年版)』では、PTH製剤の治療効果はPINPを用いて治療評価することが非常に効果的と記載されています。

また、高齢者では慢性腎臓病の罹患率が高いことが知られていますが、骨代謝マーカーには腎機能低下に影響を受けるものと受け取れないものがあり(表2)、NTXなど腎機能低下の影響を受けるものは尿中クレアチニン値で補正する必要があります。しかし、PINPは腎機能低下の影響を受けず、ADL低下や加齢に伴う筋肉量の減少も

表2 骨代謝マーカーの腎機能に対する影響の有無

マーカー	腎機能低下の影響
<b>骨形成マーカー</b>	
OC	(+)
BAP	(-)
P1NP	(-)
<b>骨吸収マーカー</b>	
PYD	(+)
DPD	(+)
NTX	(+)
CTX	(+)
TRACP-5b	(-)
<b>骨マトリックス関連マーカー</b>	
ucOC	(+)

腎機能低下：ステージ3、CKD以上のこと。  
 (+)：影響を受けやすい、(-)：影響を受けにくい  
 日本骨粗鬆症学会骨代謝マーカー検討委員会：骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン  
 2012年版：Osteoporosis Japan, 20 (1), 42, 2012

影響がないため、使いやすいマーカーといえます。

また、骨代謝マーカーのなかには測定値が日内変動するものもあるので、早朝空腹時に採尿・採血することが勧められますが、PINPなどではそのような必要はありません。

**高畑** また、フォルテオ®治療開始1ヵ月後のPINPの変化量は、12ヵ月後の腰椎骨密度変化率と相関が認められるという報告もあります(図7)<sup>9)</sup>。

さらに、治療開始早期に治療効果を予測できる点は、他の骨代謝マーカーにはないPINPの利点といえますので、治療開始1～3ヵ月後にPINPがベースライ

図7 PINPと腰椎骨密度の相関

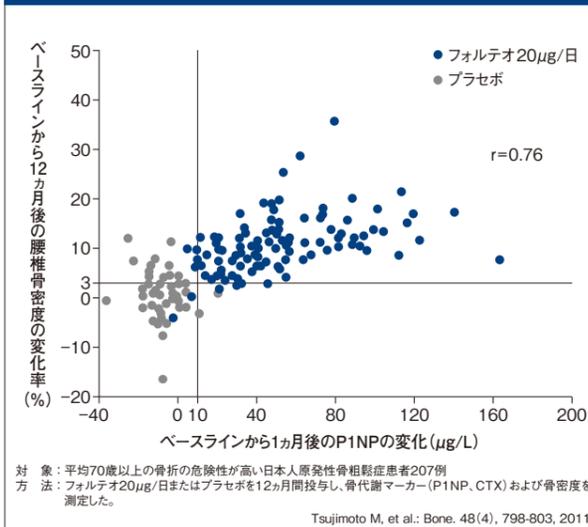
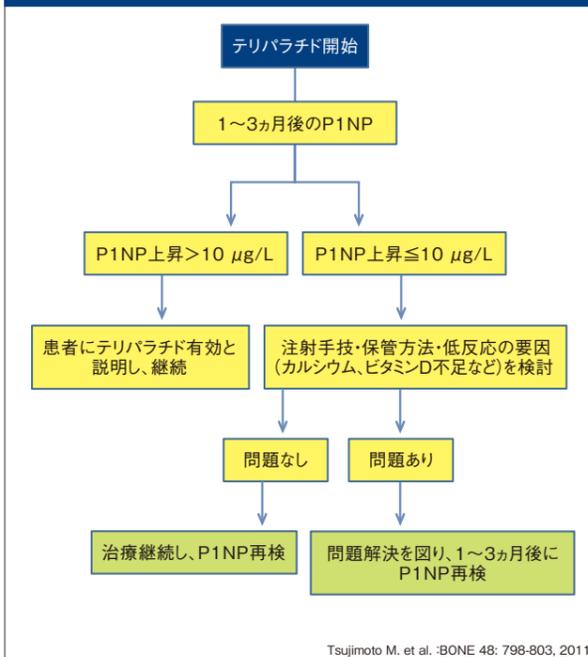


図8 テリパラチド投与時のPINP観察アルゴリズム



ンより10μg/L超上昇していれば、患者さんに自信をもってフォルテオ®の治療継続を勧められます(図8)。

## P1NPはフォルテオ®投与開始早期から上昇する

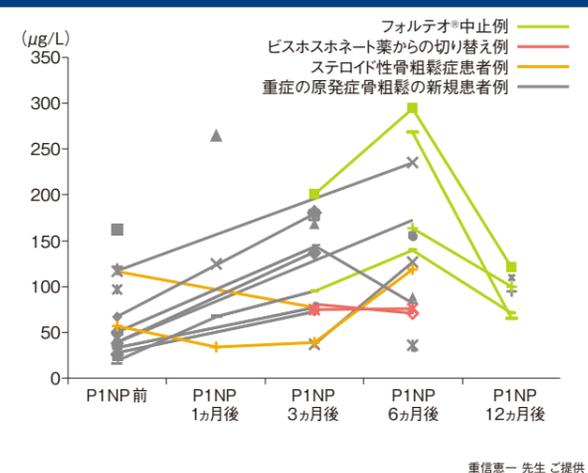
**片平** では、フォルテオ®による骨代謝マーカーの変化についてのご経験をご紹介いただけますか。

**重信** 私ども函館中央病院整形外科では、これまでに原発性骨粗鬆症患者・ステロイド性骨粗鬆症患者312例にフォルテオ®を投与しています。大半は女性で、平均年齢は76歳、高齢ですと92歳という方もいます。当科におけるフォルテオ®対象例は、重度の骨粗鬆症患者での骨折予防、脊椎固定術後の骨粗鬆症患者での骨癒合促進と続発性骨折の予防、骨粗鬆症による急性脊椎椎体骨折例での骨癒合促進と続発性骨折の予防、その他になります\*。これらのフォルテオ®投与例のうち各種骨代謝マーカーを測定した症例における各種骨代謝マーカーの推移を紹介します。

骨吸収マーカーであるTRACP-5bは投与開始1ヵ月後から徐々に上昇します。面白いのは骨形成マーカーであるPINPの変化で、投与開始1ヵ月後からずっと上昇し、3ヵ月、6ヵ月後までぐっと上がってくるのです(図9)。

このことから、PINPはフォルテオ®による骨形成を極めて鋭敏に反映するマーカーと考えられます。なお、12ヵ月後に低下している症例がありますが、これはフォルテオ®を中止したためです。また、PINPが一旦低下した後に上

図9 フォルテオ®投与後のPINPの推移



昇した症例は、ビスホスホネート薬からの切り替え例やステロイド性骨粗鬆症患者で、こうした症例では骨形成が抑制されているため、フォルテオ®による骨形成促進はやや遅れて発現するのではないかと考えています。

**片平** 他の骨粗鬆症治療薬からフォルテオ®へ変更した患者さんにおける骨密度やPINPの変化はいかがでしょうか。

**和田** フォルテオ®投与例を対象に半年に1回、腰椎骨密度およびPINPなどを測定して治療効果を評価したところ、前治療でビスホスホネート薬を使用した例とフォルテオ®から治療を開始した未治療例では骨密度変化率の推移に差が見られ、未治療群でより早く効果発現が認められました。一方、PINPについては前治療にビスホスホネート薬を用いた群も未治療群もフォルテオ®投与開始早期からPINPの上昇が認められました(図10)。

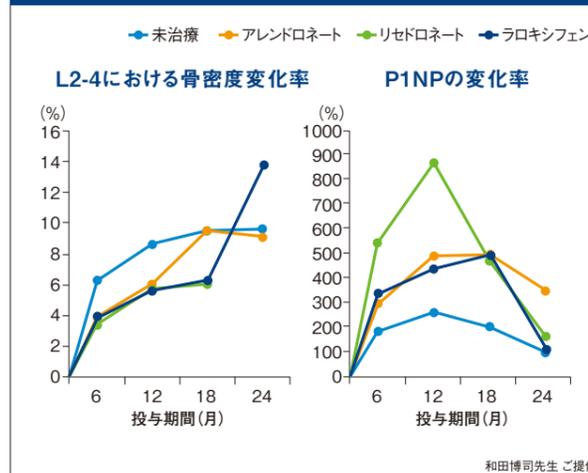
**片平** テリパラチドには1日1回投与と製剤のフォルテオ®のほかに、週1回投与製剤もあります。両剤をどのように使い分けていますか。

**重信** 患者さんの中で「毎日自分で注射するのは嫌だ」と言われ、ご家族のサポートも受けられない場合は週1回通っていただくこともあります。

**片平** 両剤における骨代謝マーカーの変化についてはどうですか？

**重信** 1日1回投与製剤のフォルテオ®と週1回投与製剤では、骨代謝マーカーのPINPも骨吸収マーカーも変化の仕方が違う傾向があります。特にPINPの変化はフォルテオ®の方がやはり大きいです。

図10 フォルテオ®投与例における前投与薬の影響



**和田** 週1回投与製剤からフォルテオ®に切り替えた例が2例あります。いずれの症例においてもフォルテオ®に変更後、週1回製剤投与時に比べてPINP、TRACP-5b、腰椎骨密度とも上昇を認めました。

**片平** 骨粗鬆症の治療は長期に及びますが、フォルテオ®の投与は24ヵ月までとされています。フォルテオ®投与終了後の治療について、どのようにお考えですか。

**和田** フォルテオ®によって増加した骨量をいかに長く維持するか、言い換えれば「Long term protection」が重要です。『骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン(2011年版)』では「24ヵ月治療終了後は、適切な骨吸収抑制を使用して、骨強度に努める必要がある」と記載されています。

**片平** ありがとうございます。治療をしっかり継続し、改善した骨量を維持していくことが必要であると改めて感じました。そして、この治療の継続を促すためにも、骨密度だけでなく、やはり明白な値として治療早期からPINPの変化を示すことが有効であると思います。

本日はありがとうございました。

参考文献:

- 1) Hagino H, et al.: J Orthop Sci 15:737-745, 2010
- 2) Yoshimura N, et al.: J Bone Miner Metab 27:620-628, 2009
- 3) McClung MR, et al.: Arch Intern Med 165:1762-1768, 2005
- 4) Miyauchi A, et al.: Bone 47:493-502, 2010
- 5) Jiang Y, et al.: J Bone Miner Metab Res 18:1932-1941, 2003
- 6) Prevrhal S, et al.: Curr Med Res Opin 25:921-928, 2009
- 7) Neer RM, et al.: N Engl J Med 344:1434-1441, 2001
- 8) Uusi-Rasi K, et al.: Bone 36:948-958, 2005
- 9) Tsujimoto M, et al.: Bone 48:798-803, 2011

