



Title	リアルワールドでの副甲状腺ホルモン（PTH）製剤テリパラチド連日皮下注射製剤の継続率、効果と有害事象
Author(s)	松本, 朋子
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/76503">https://hdl.handle.net/11094/76503</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

## 論文内容の要旨

氏名 ( 松本朋子 )	
論文題名	リアルワールドでの副甲状腺ホルモン (PTH) 製剤テリパラチド連日皮下注射製剤の継続率、効果と有害事象
論文内容の要旨	
目的	
<p>人口の高齢化に伴う医療費の増加が緊急の課題となっている我が国において、健康寿命を延伸し寝たきりを防ぐことは重要である。寝たきりとなる原因の一つとして骨粗鬆症が挙げられる。近年、骨粗鬆症患者が増加していることから、骨粗鬆症治療薬の開発も進んでおり、骨密度減少の早期発見と骨粗鬆症の治療は重要である。しかし骨粗鬆症治療薬のアドヒアランスは低く、継続率も低いことが知られている。また薬局において、骨粗鬆症治療薬のひとつであるテリパラチド連日皮下注射製剤に関するクレームが他剤に比べて多く、そのクレームのほとんどが製剤の理解不足からくるものであることから、継続率をあげるために薬局薬剤師が出来ることがあるのではないかと考えた。そこで、地域の整形外科クリニックと連携し、実臨床における骨粗鬆症治療の問題点を把握すべく、調査を行った。</p>	
方法	
<p>本研究の平均年齢は<math>81.3 \pm 5.2</math>歳、中央値は82歳 (range : 67-95) であった。また特定使用成績調査安全性のまとめ（最終）では、平均年齢が<math>75.4 \pm 9.1</math>歳であり我々の研究の患者群よりも5歳以上低い。そこで、実臨床での患者群の年代層での検討を行うために、日本で後期高齢者と呼ばれる75歳よりも上の、80歳を境として、80歳未満と80歳以上の2群に分けて検討した。</p>	
<p>対象患者は、2013年5月～2018年5月までの5年間に整形外科クリニックにおいて、自己注射であるテリパラチド連日皮下注射製剤を処方された患者とした。</p>	
<p>対象患者の診療記録をもとに、テリパラチドの初回処方日の、年齢、性別、身長、体重、BMI、eGFR、抗リウマチ薬を併用しているか、副腎皮質ホルモンを併用しているか、既存骨折があるか、P1NP、TRACP-5 b、大腿骨近位部BMD、大腿骨頸部BMD、腰椎 (L2-4) BMDと腰椎 (L2-4) TBSについてレトロスペクティブに比較検討した。テリパラチドの初回処方と最終処方日の両方のデータが得られた場合に、P1NP、TRACP-5 b、大腿骨近位部BMD、大腿骨頸部BMD、腰椎 (L2-4) BMDと腰椎 (L2-4) TBSの増加率を比較した。</p>	
結果	
<p>はじめに、テリパラチド連日皮下注射製剤の2群間 (Group A:80歳未満とGroup B:80歳以上) での継続率と効果について検討した。患者背景では、身長、体重、そして開始時のeGFRがGroup Aに比べて、Group Bは有意に低かった (<math>p &lt; 0.001</math>、<math>p = 0.006</math>、<math>p &lt; 0.001</math>)。継続率については、Group A (59.6%) に比べてGroup B (40.6%) は有意に低かった (<math>p = 0.036</math>)。中断の時期は、両群とも開始から1か月以内が最も高かった (Group A ; 11.5%、Group B ; 15.1%)。さらにGroup BはGroup Aと比較して、その後も継続して、治療中断が見られた。また開始時の骨代謝マーカー値、骨密度と海綿骨スコアに有意差はなく大きな違いは見られなかったが、変化率は、有意差はないものの、大腿骨近位部BMD、大腿骨頸部BMD、腰椎 (L2-4) BMDと腰椎 (L2-4) TBSの変化率は、Group Aが-0.57%、-0.71%、5.54%、1.95%で、Group Bが1.85%、1.55%、9.21%、3.08%と、いずれもGroup AよりGroup Bの方が有意ではないものの高い傾向が見られた。さらに新規錐体骨折の発生は全体で1名のみ (1.35%) と、日本人原発性骨粗鬆症患者における第III相臨床試験の結果である3.7%より優れた結果となった。</p>	
<p>次に、テリパラチド連日皮下注射製剤の中止理由、有害事象および新規骨折率の検討を実施した。中止の理由として有害事象、自己理由、その他の3つに大きく分類した（重複あり）。これらのうち有害事象による中止はGroup Aで100%、Group Bで78.8%と最も多かった。自己理由で中止した患者は、Group Aで14.3%、Group Bで24.2%であり、Group Bでは自己理由のための中止が多い傾向にあった。両群で中止理由として最も多かった有害事象につ</p>	

いて、CTCAEにより重症度を評価したところ、いずれもGrade 1で、軽症で治療を要さないものであった。またnaranjo有害事象因果関係判定スケールでは、最も因果関係があると思われるケースが、腎機能低下の2例であり、+6と「確からしい」という結果となった。しかしそれ以外の38例は「可能性がある」と「疑わしい」に留まった。

#### 考察

以上の結果からテリパラチド連日皮下注射製剤は、80歳以上の患者群の方がより骨密度と海綿骨スコアの増加率は高い傾向が見られたが、継続率は有意に低く、初回処方後に中断してしまう患者も有意に多いことが分かった。先行研究においても、骨粗鬆症治療の再開を望まない患者は、有害事象と安全性の懸念のために治療を中止する傾向にあることが示されている。従って、特により高齢の患者群では、特に自己注射の開始時より継続して、テリパラチド治療に介入することが重要である。

テリパラチド治療中止は、薬物治療に対する抵抗感に起因していると考えられた。80歳以上の患者群にとって定期的な皮下自己注射は非常に困難であることを反映していると思われる。一方、両群とも既存骨折率は高いにも関わらず、治療完了者の新規骨折率は1.35%と過去の成績よりも良い傾向にあった。従って、テリパラチド皮下注製剤は高齢の重症骨粗鬆患者に対し、有効で、比較的安全性も高いと考えられた。

患者の治療をサポートするためには、薬局での投薬時に、その患者が「自己注射の困難者」であるのか、「自己注射の抵抗者」であるのかを見極め、前者には週1回製剤への変更の依頼、また後者には抵抗感を下げるための聞き取りや理解を深める説明が必要であると考える。

従って、本研究結果を骨粗鬆症治療の分野における医療従事者と共有し、高齢者に有効で安全な骨粗鬆治療を目指して更に連携していきたいと考える。

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

氏名 ( 松本朋子 )	
	(職) 氏名
論文審査担当者	主査 教授 上田幹子 副査 教授 高木達也 副査 教授 近藤昌夫

## 論文審査の結果の要旨

我が国では人口の高齢化に伴う医療費の増加と健康寿命を延伸することが喫緊の課題となっている。寝たきりとなる原因の一つとして骨粗鬆症が挙げられる。近年、骨粗鬆症患者が増加していることから、骨密度減少の早期発見と骨粗鬆症の治療は重要であるものの、骨粗鬆症治療薬のアドヒアラנסは低く、継続率も低いことが知られている。そんな背景のもと、薬局においては、骨粗鬆症治療薬のひとつであるテリパラチド連日皮下注射製剤に関する理解不足が問題となっている。

申請者は地域の整形外科クリニックと連携し、実臨床におけるテリパラチド連日皮下注射製剤の適正使用に関する問題点を把握し、薬剤師の貢献の可能性を検討した。

はじめに、テリパラチド連日皮下注射製剤の2群間 (Group A:80歳未満とGroup B:80歳以上) での継続率と効果について検討した。その結果、テリパラチド連日皮下注射製剤は、80歳以上の患者群の方がより骨密度と海綿骨スコアの増加率は高い傾向が見られたが、継続率は有意に低く、初回処方後に中断してしまう患者も有意に多いことが分かった。先行研究で、骨粗鬆症治療の再開を望まない患者は、有害事象と安全性の懸念のために治療を中止する傾向にあることが示されていることから、より高齢の患者群では、自己注射の開始時より継続して、テリパラチド治療に介入することが重要であることを明らかにした。

次に、申請者はテリパラチド連日皮下注射製剤の中止理由、有害事象および新規骨折率の検討を実施した。これらのうち有害事象による中止はGroup Aで100%、Group Bで78.8%と最も多く、テリパラチド治療中止は、薬物治療に対する抵抗感に起因し、80歳以上の患者群にとって定期的な皮下自己注射は非常に困難であることを反映していることを示した。一方、両群とも既存骨折率は高いにも関わらず、治療完了者の新規骨折率は1.35%と過去の成績よりも良い傾向にあった。従つて、テリパラチド皮下注製剤は高齢の重症骨粗鬆患者に対し、有効で、比較的安全性も高いことを示した。

申請者は、薬剤師が患者の治療をサポートするためには、薬局での投薬時に、当該患者が「自己注射の困難者」であるのか、「自己注射の抵抗者」であるのかを見極め、それぞれ適切に対応することやこれらに情報を骨粗鬆症治療の分野における医療従事者と共有することが必要であることを示した。

以上、申請者は、実臨床におけるテリパラチド連日皮下注射製剤の適正使用に関する問題点を調査し、高齢患者群に対するテリパラチド治療への薬剤師の介入が重要との知見を示したことにより、博士（薬学）の学位論文に値するものと認める。