

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㉔ 第	号	氏 名	笠 井 英 史
論文審査担当者 主 査 臨床薬剤学 谷川原 祐 介 整形外科学 松 本 守 雄 整形外科学 中 村 雅 也 システム医学 洪 実 学力確認担当者：岡野 栄之 審査委員長：松本 守雄 試問日：2021年 1月 7日				
(論 文 審 査 の 要 旨) 論文題名：Prediction of Fracture Risk From Early-Stage Bone Markers in Patients With Osteoporosis Treated With Once-Yearly Administered Zoledronic Acid (年一回投与型ゾレドロン酸製剤で治療した骨粗鬆症患者における、投与後早期の骨代謝マーカーに基づく骨折リスクの予測) 本研究では、本邦で実施されたゾレドロン酸年一回投与製剤の第III相臨床試験データを用い、治療開始後早期の骨吸収マーカー (TRACP-5b) もしくは骨密度から2年後までの骨折リスクを予測するモデルを構築した。またリスク要因となる患者因子を探索し、TRACP-5b値または骨密度に加えて既存椎体骨折数が影響することを見いだした。すなわち、TRACP-5bが低値、あるいは骨密度が高値になるほど、また既存椎体骨折数が少ないほど骨折リスクが低下した。 審査では、検討した骨代謝マーカーについて問われた。TRACP-5b以外の骨吸収マーカー (u-NTX、CTX) でも同等の予測性能のモデルを得た。しかし、TRACP-5bは食事や腎機能の影響を受けない点で優れていることからTRACP-5bの結果を報告したと回答された。さらに、解析対象患者は閉経後女性が主で骨吸収亢進状態であること、およびゾレドロン酸が骨吸収抑制剤であることから、骨形成マーカーを用いるモデルは検討しなかったと回答された。性別、年齢、その他の患者因子が有意とならなかった理由について問われ、症例数が十分でなかったこと、特に性差に関しては女性が全体の94%を占め偏りがあったためと回答された。その上で、運動習慣等の患者行動因子を組み込んだモデルが得られれば患者教育の点で有益なので検討してもらいたいと助言をいただいた。今回のモデルはシンプルであるが、より多数の要因を組み込んだモデルの必要性について問われた。破骨細胞、骨芽細胞、RANK、RANKL、Ca等を考慮したシステムズバイオロジーの精緻なモデルの報告もあるが、パラメータ数が多く臨床の場では利用困難と考え、今回はシンプルなモデルにしたと回答された。プラセボ投与患者も精度よく予測できていることから患者の薬物治療開始時期の判断材料に使えないかと問われ、今回の患者は全員がCa、ビタミンD、Mgを補充投与されているため、無治療患者の治療開始の判断には使用できないと回答された。構築したモデルを他の骨粗鬆症治療薬にも適用できるかについて問われ、同様に骨吸収抑制剤ならば薬物動態と薬理作用のモデルのみを入れ替えれば他薬にも応用できると回答された。骨折リスク予測の結果、治療効果が低いと予測された場合の対応を問われた。患者の他の骨折リスク因子を加味して治療方針を考えることになるが、投与期間中の他薬への切り替えもしくは併用治療のエビデンスはなく、今後の臨床検討が待たれると回答された。なお、今回の予測モデルはデータを後ろ向きに利用して構築したとの指摘に対して、今後前向きに検証していきたいと回答された。 以上、今後の追加検討を要する部分はあるものの、治療開始後早期の骨吸収マーカー値と既存椎体骨折数に基づき2年間の骨折リスクを予測するモデルを開発した本研究は、骨粗鬆症の薬物治療個別化を進める上で臨床的に有意義な研究であると評価された。				