

# 慢性腎臓病における骨粗鬆症の診断と治療

今西康雄<sup>1)</sup> 庄司繁市<sup>2)</sup>

## はじめに

骨粗鬆症とは、「骨強度の低下を特徴とし、骨折のリスクが増大しやすくなる骨格疾患」と定義され<sup>1)</sup>、骨吸収と骨形成の不均衡による骨密度 (BMD) 低下や、骨微細構造、コラーゲン架橋構造の異常、皮質骨多孔性等による骨質低下により骨強度が低下し、骨脆弱性が高まる全身性の疾患である。骨粗鬆症の主たる合併症は脆弱性骨折であり、その発生により著しく生活の質 (QOL) を損なうのみならず<sup>2)</sup>、生命予後も悪化する<sup>3,4)</sup>。また、大腿骨近位部骨折後には、寝たきりとなって廃用症候群を引き起こすリスクも高い。

高齢化に伴って、わが国の骨粗鬆症患者数は増加傾向にあり、2023年では1590万人にのぼると推計されている<sup>5)</sup>。閉経、加齢、遺伝的素因などにより生じる原発性骨粗鬆症に対し、これら以外に原因が認められる場合は続発性骨粗鬆症と分類され、その原因の一つに慢性腎臓病 (CKD) などの生活習慣病がある。CKD患者の頻度は非常に高く、全世界人口の約11%に及ぶと報告されている<sup>6)</sup>。本稿では、保存期腎不全患者および維持透析患者における骨粗鬆症に焦点を当て、その薬物治療について概括する。

## I 骨粗鬆症の診断、病態

骨粗鬆症の診断に際しては、まずは原発性骨粗鬆症の診断基準 (図1)<sup>7)</sup>を用いる。問診や血液・尿検査で、内分泌疾患や糖尿病、CKDなどの生活習慣病から生じる続発性骨粗鬆症や、低

骨量をきたす他の疾患が疑われた際には、続発性骨粗鬆症について鑑別診断を行う (表1)<sup>8)</sup>。続発性骨粗鬆症や低骨量をきたす他の疾患が否定された場合には、脆弱性骨折の有無やBMDにより、原発性骨粗鬆症の診断を行う。BMDは原則椎体または大腿骨近位部を、二重エネルギー X線吸収測定法 (DXA) 等の X線を用いた骨密度測定機器で測定する<sup>7,9)</sup>。

## II CKDの定義・重症度分類とCKD-MBD

### 1 CKDの定義・重症度分類

CKDは、「①蛋白尿などの尿異常や、画像診断、血液・病理所見で腎障害の存在が明らか、特に0.15 g/gCr以上の蛋白尿 (30 mg/gCr以上のアルブミン尿) の存在が重要」、②糸球体濾過量 (glomerular filtration rate : GFR) < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> のいずれか、または両方が3ヵ月以上持続することで診断される<sup>10)</sup>。またCKDは、原疾患、腎機能 (GFR)、および蛋白尿に基づいて重症度分類されており、腎機能低下が高度であるほど、蛋白尿が高度であるほど、死亡リスクが高まる (図2)<sup>10)</sup>。

### 2 CKD-MBD

腎臓はミネラル代謝調節の中心的役割を担っているため、CKDの進展によりミネラル代謝異常、すなわち「CKDに伴う骨ミネラル代謝異常 (CKD-mineral and bone disorder : CKD-MBD)」を呈する<sup>11,12)</sup>。

副甲状腺ホルモン (PTH)、活性型ビタミン D<sub>3</sub> (1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>)、および線維芽細胞増殖因子 23 (FGF-23) などのホルモンが血清カルシウム

**Key words** : 骨粗鬆症, 慢性腎臓病, 透析患者, 骨折リスク, 薬物治療

<sup>1)</sup>大阪公立大学大学院医学研究科代謝内分泌病態内科学 <sup>2)</sup>特定医療法人仁真会白鷺病院

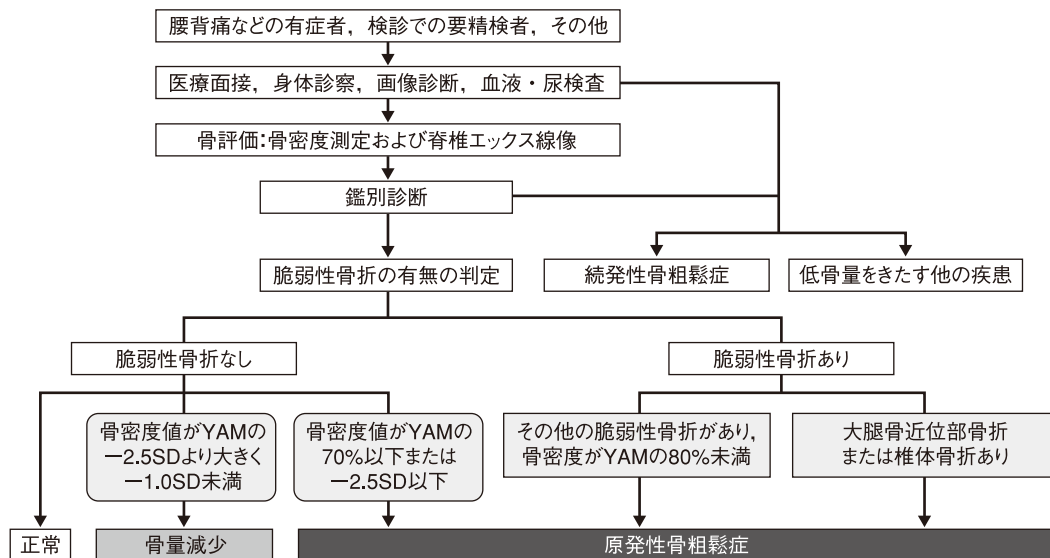


図1 原発性骨粗鬆症の診断基準

SD: 標準偏差, YAM: 若年成人平均値 (20~44 歳)

(骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版<sup>7)</sup>より転載)

表1 続発性骨粗鬆症の原因

分類	概要
内分泌性	甲状腺機能亢進症, 原発性副甲状腺機能亢進症, 二次性副甲状腺機能亢進症, クッシング症候群 (クッシング病を含む), 性腺機能低下症, 1 型糖尿病
栄養性 薬物性	胃切除後, 神経性食思不振症, 吸収不良症候群, ビタミン C 欠乏症, ビタミン A または D 過剰 ステロイド薬 (グルココルチコイド), 性ホルモン低下療法治療薬, チアゾリジン薬, $\beta$ 遮断薬, ループ利尿薬, プロトンポンプ阻害薬 (PPI), ヘパリン, ワルファリン, 睡眠薬・抗不安薬, 抗痙攣薬, 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI), メトトレキサート
不動性	全身性 (臥床安静, 対麻痺, 廃用症候群, 宇宙飛行), 局所性 (骨折による固定)
先天性	骨形成不全症, マルファン症候群
生活習慣病	2 型糖尿病, 慢性腎臓病 (CKD), 脂質異常症, 高血圧, 慢性閉塞性肺疾患 (COPD), アルコール多飲, 不眠症
その他 類縁疾患	関節リウマチ, 重症肝疾患, 認知症, サルコペニア/フレイル くる病・骨軟化症, 多発性骨髄腫, 悪性腫瘍骨転移, 骨パジェット病, 線維性骨異形成, 強直性脊椎炎

(今西康雄, 日内会誌 2022;111:739-46,<sup>8)</sup>より改変転載)

濃度および血清リン濃度の体内恒常性の維持に働いている。PTH, 1,25-(OH)<sub>2</sub>D, FGF-23 は, カルシウムおよびリンとフィードバックループを形成する(図 3)<sup>13)</sup>。さらに PTH, 1,25-(OH)<sub>2</sub>D, FGF-23 の相互間においてもフィードバックループを形成することで, 血清カルシウムおよ

び血清リン濃度の恒常性が維持されている<sup>13,14)</sup>。CKD の進展により腎機能が低下すると, 尿中リン排泄が低下し, 血清リン濃度の上昇ストレスがかかる。それに対応して, まず FGF-23 が上昇し, 次いで PTH が上昇することで, 血清リン濃度の上昇を抑制する。CKD ス

原疾患		蛋白尿区分		A1	A2	A3
糖尿病性腎臓病		尿アルブミン定量 (mg/日) 尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)		正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
				30未満	30~299	300以上
高血圧性腎硬化症 腎炎 多発性嚢胞症 移植腎 不明 その他		尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15未満	0.15~0.49	0.50以上
GFR区分 (mL/min/ 1.73 m <sup>2</sup> )	G1	正常または高値	≥90			
	G1	正常または軽度低下	60~89			
	G3a	軽度~中等度低下	45~59			
	G3b	中等度~高度低下	30~44			
	G4	高度低下	15~29			
	G5	高度低下~末期腎不全	<15			

図2 CKDの重症度分類

重症度は原疾患・GFR区分・蛋白尿区分を合わせたステージにより評価する。CKDの重症度は死亡、末期腎不全、CVD死亡発症のリスクを緑■のステージを基準に、黄■，オレンジ■，赤■の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する。(KDIGO CKD guideline 2012を日本人用に改変)

Cr：クレアチニン，CVD：心血管疾患，GFR：糸球体濾過量  
(エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2023<sup>10</sup>)より転載)

ステージG4以降になると、高リン血症を呈する。血清リン濃度の上昇負荷に対して最初にFGF-23が上昇する理由は、①FGF-23による尿細管におけるリン利尿亢進と、②FGF-23によるビタミンD活性化抑制により1,25-(OH)<sub>2</sub>Dを低下させ、小腸からのリン吸収を抑制するためである。さらにCKDが進行すると、血清リン濃度の上昇ストレスが強まるため、PTHが上昇することで二次性副甲状腺機能亢進症となり、リン利尿をさらに促進する。最終的には、FGF-23やPTHによる血清リン濃度調節機構が破綻し、血清リン濃度が上昇する<sup>15)</sup>。その結果、腎性骨異栄養症(ROD)などの骨病変を引き起こすと同時に、血管や軟部組織にカルシウムやリンが沈着し、異所性石灰化を引き起こす。

心血管イベントの少なくとも一部には、カルシウム・リン代謝異常が関与しており、これらの①検査値異常、②骨代謝異常、③血管石灰化

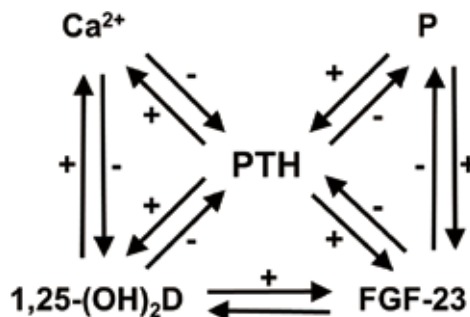


図3 Ca、Pのホメオスタシス機構

血中のカルシウム(Ca)、リン(P)の体内恒常性維持(ホメオスタシス)のために、副甲状腺ホルモン(PTH)、1,25-ジヒドロキシビタミンD(1,25(OH)<sub>2</sub>D)、線維芽細胞増殖因子23(FGF-23)の3種類のホルモンが働いている。それぞれの因子間に、フィードバックループが形成され、血清CaおよびPのホメオスタシスにおいて重要な役割を担っている。(Imanishi Y, et al. Expert Opin Drug Discov 2009;4:727-40.<sup>13)</sup>より転載)

表 2 慢性腎不全における腎性骨異栄養症 (ROD) の組織学的分類と TMV 分類

腎性骨異栄養症の種類	骨代謝回転	骨石灰化	骨量
骨軟化症型	低	異常	低値～中等度
線維性骨炎型	高	正常	正常～高値
無形性骨型	低	正常	低値～正常
混合型	正常～高	異常	低値～正常
骨粗鬆症型	正常	正常	低値

(Fusaro M, et al. *Nutrients* 2022;14:1742.<sup>19</sup>)より転載)

が、心血管イベント、骨折、死亡に多大な影響を及ぼすことより、CKD-MBD の概念が提唱されるに至った<sup>16)</sup>。

### 3 骨生検組織

CKD-MBD には、カルシウム、リン、PTH の検査値異常、骨代謝異常、異所性石灰化の 3 つの概念が含まれる<sup>12)</sup>。ROD は、このうちの骨代謝異常であり、CKD 中等度から末期に関連する特定の組織学的パターンをもつ<sup>17)</sup>。ROD の組織診断は、その予防と治療に不可欠であり、骨粗鬆症治療薬の選択にも重要と考えられる。ROD は骨生検とその骨組織を用いた骨形態計測により、骨代謝回転 (T)、石灰化 (M)、骨量 (V) を評価し<sup>16,18)</sup>、これらの指標により ROD の組織学的分類 (TMV 分類) を行う (表 2)<sup>19)</sup>。

## III CKD 患者における骨折リスク

### 1 骨折リスクの増大の機序

各種併存疾患の合併により、骨折リスクが増大することが知られている<sup>19)</sup>。生活習慣病のなかでも、CKD は BMD とは独立した骨折リスクである。骨は、常に破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成を繰り返している (リモデリング) が、閉経によるエストロゲン欠乏、加齢性変化 (腎機能低下によるカルシウム再吸収の低下やビタミン D 産生低下による腸管からのカルシウム吸収低下、それらにより生じる二次性副甲状腺機能亢進症) などにより、骨吸収が骨形成を上回ることによって骨粗鬆症を発症する。また、CKD においては骨質の低下も報告されている<sup>20)</sup>。骨質は構造特性と材料特性から規定

されており、構造特性には、骨の微細構造、微小骨折の有無など、材料特性には骨代謝回転の速さ、石灰化の状態、骨コラーゲン架橋構造の状態などがあげられる。

骨質低下の要素の一つとして、骨コラーゲン架橋構造の異常が報告されている。閉経後骨粗鬆症患者における骨組織中のコラーゲン架橋構造について、骨折群と非骨折群を比較した報告では、架橋形成の低下が骨質の悪化につながると報告されている<sup>21)</sup>。骨折群では生理的架橋が高石灰化骨組織で低下し、ペントシジンを含む最終糖化産物 (AGEs) 架橋が未熟な低石灰化骨組織で増加していた。ゆえに、生理的架橋の低下と AGEs 架橋の上昇は、骨質の低下を引き起こすと考えられる。CKD 患者においても、腎機能の低下に伴い AGEs 架橋が増加することが示されており、CKD における骨質低下に寄与している<sup>22)</sup>。

近年では DXA の検査画像から海綿骨スコア (TBS) が算出可能で、BMD 評価に加えて、骨質の評価も可能となった。TBS は、DXA の画像を用いたテクスチャー指標で、各画素の濃度変動 (ばらつき) を用いて骨微細構造を解析し、骨強度を評価する。

高解像度末梢骨用定量的 CT (HR-pQCT) は、非侵襲的に生体の骨微細構造を解析することで、皮質骨多孔性等の評価が可能である。CKD 患者では、皮質骨多孔性の進行が示され<sup>23)</sup>、骨質が低下する。

このように CKD 患者では、骨質低下に起因する骨脆弱性にも注意をする必要がある。特に

前章で述べた CKD-MBD 改善を目的に、カルシウム製剤やリン吸着剤の投与により PTH や血清リン濃度をコントロールした場合でも、CKD 患者がもつ骨質低下は改善していない。そこで CKD 患者の骨折リスクをより低下させるためには、骨作動薬による BMD 増加と骨質改善が重要になる。しかし、CKD 患者への薬物治療には注意が必要であるため、骨作動薬を含む骨粗鬆症治療薬の使用上の注意を次章に掲載する。

## 2 骨折リスク増大のエビデンス

CKD の進展に伴い骨折リスクが増加することが、国内外の研究で報告されている (表 3)<sup>24~35)</sup>。また、原発性骨粗鬆症と CKD では、骨折の臨床的危険因子が異なることも示されている (表 4)<sup>36)</sup>。

高齢骨粗鬆症患者を対象とした横断研究では、クレアチニンクリアランスが 65 mL/min 未満で、有意に骨折リスクが上昇する<sup>29)</sup>。また、米国において、多変量調整後のシスタチン C 濃度高値は、女性では大腿骨近位部骨折と有意に相関したが、男性では相関しないことが報告され<sup>37)</sup>、CKD リスクに伴う骨折リスクは男女間で異なることが示唆された。また、eGFR が 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満 (または CKD ステージ G3 以上) で、大腿骨頸部骨折リスクが高いことも複数の研究で報告されている<sup>38~40)</sup>。

一方、維持透析期 (CKD ステージ G5D) においては、日本の研究報告で一般集団と比較した大腿骨近位部骨折発生の標準化発生率は、男性で 6.2 倍、女性で 4.9 倍と報告されている<sup>41)</sup>。そのため、CKD ステージ G5D では、透析導入時点ですでに著しく骨折リスクが高く、さらに透析期間が長くなるに伴い骨折リスクが増加する。

## 3 骨折リスクの評価

骨折リスクの評価のために、閉経後の女性または 50 歳以上の男性で CKD ステージ G4~G5D の患者に対して、DXA 検査を考慮してもよいが、すべての CKD ステージ G4~G5D 患者に DXA 検査を行うことまでは推奨されていない<sup>9)</sup>。

DXA 検査で BMD を評価する主要な測定部位は、大腿骨近位部と腰椎である。前腕も DXA 検査に含めることができるが、測定の際のばらつきやシャントによるバイアスが生じる可能性があるため注意が必要である。

その他の方法では、椎体骨折評価 (VFA) や椎体の側面単純撮影が推奨される。特に、DXA 検査を受ける患者、4 cm 以上の身長低下があった患者、脊椎後弯のある患者、グルココルチコイドの長期内服治療歴のある患者に推奨される。また、血管石灰化の有無を判定するために腹部大動脈の画像診断を含めることが好ましい。さらに、世界保健機関 (WHO) の国際共同研究グループが作成したプログラムである FRAX<sup>®</sup> (fracture risk assessment tool) を用いると、40 歳以上を対象に、今後 10 年のうちに骨粗鬆症による骨折が発生する確率を計算することが可能であり、これはすべての CKD ステージで骨折確率を予測することが可能である<sup>9)</sup>。

加えて、骨折リスク評価のために骨代謝マーカーの測定も使用できる。腎機能の影響を受けない骨代謝マーカーとしては、骨形成マーカーでは骨型アルカリホスファターゼ (BAP) とインタクト I 型プロコラーゲン-N-プロペプチド (intact P1NP)、骨吸収マーカーでは骨特異的石灰酸抵抗性酸ホスファターゼ (TRACP-5b) が、現在使用可能である<sup>7)</sup>。そのなかでも、骨折予測における BAP の有用性が報告されている。

## 4 転倒リスク

CKD 患者は歩行異常による転倒リスクも抱えている。米国での研究によると、CKD の進行に伴い、歩行速度が遅く、歩幅が短くなった。さらに、歩行中の片足立ち時間が短縮され、歩行中の両足立ちの時間が増加し、歩行リズムに異常をきたした<sup>42)</sup>。これらの歩行リズムの異常は、歩行中の転倒を招き、骨折のリスクを上昇させる。そのため CKD 患者では、歩行異常に関連した易転倒性という骨折リスクを抱えている。



表3 CKD合併と骨折リスクに関する報告(1)

コホートおよび患者数 (n)	CKDステージまたは Ccr (mL/min または eGFR mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	骨折の種類と発現数	骨折発生率 (/1000人・年)	評価	文献
United States Renal Data System (USRDS) データベース n : 326,464 人・年	末期腎不全	大腿骨転子部 : 6542 例	男性 : 7.45 女性 : 13.63	相対リスクは若年者で最も高い。骨折の追加発生率は年齢とともに増加し、男性よりも女性で大きかった。	Alem 2000 <sup>(24)</sup>
n : 4039 人・年 n : 1272 例	末期腎不全, 血液透析	大腿骨転子部 : 56 例	男性 : 11.7 女性 : 24.1	大腿骨転子部骨折による1年死亡率は、透析患者では一般人口に比べて約2.5倍高かった。	Coco 2000 <sup>(25)</sup>
Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) 血液透析患者 12,782 例	末期腎不全, 血液透析	大腿骨転子部 : 174 例 すべての骨折 : 498 例	大腿骨転子部 : 8.9 新規骨折 : 25.6	高齢、女性、腎移植歴、血清アルブミン低値は新規骨折の予測因子であった。PTH>900は新規骨折のリスクと関連していた。	Jadoul 2006 <sup>(26)</sup>
Dialysis Morbidity and Mortality Study (DMMS) データベース n : 9007 例	NA	大腿骨転子部または腰椎骨折後の死亡率 580 (一般透析患者の死亡率 217)	大腿骨転子部または腰椎骨折後の死亡率 580 (一般透析患者の死亡率 217)	骨折後の性別および年齢調整死亡率は、透析患者集団の2.7倍であった。PTHが低い患者は、PTHが高い患者よりも大腿骨転子部骨折を起こしやすかった。	Danese 2006 <sup>(27)</sup>
Cross sectional n : 女性 5313 例, 男性 3238 例	Ccr (mL/min) <65 : 60.9% ≥65 : 39.1%	報告なし	報告なし	Ccrが65未満では転倒のリスクが高く、股関節骨折のリスクも高かった。 (OR 1.57, 95%CI 1.18~2.09, p=0.002)	Dukas 2005 <sup>(28)</sup>
Taiwan's National Health Insurance Research Database (Taiwan NHIRD) : 透析患者 51,473 例	末期腎不全, 透析患者	大腿骨転子部 : 1903 例	全体 : 8.92 男性 : 7.54 女性 : 10.12	血液透析患者は、股関節骨折患者よりも股関節骨折の発生率が31%高かった (HR 1.31, 95%CI : 1.01~1.70)。65歳以上の患者では、18~44歳の患者に比べて股関節骨折のリスクが13倍以上であった (HR : 13.65, 95%CI : 10.12~18.40)。	Lin 2014 <sup>(29)</sup>
International DOPPS n : 34,579 例	末期腎不全, 血液透析	報告なし	日本 : 1 ベルギー : 45	透析患者はDOPPS集団と比較して死亡率が3.7倍高かった。 ほとんどの国で死亡率は500人/1000人・年を超えていた。	Tentori 2014 <sup>(30)</sup>

Ccr : クレアチニンクリアランス, CI : 信頼区間, eGFR : 推算糸球体濾過量, HR : ハザード比, NA : 記述なし, OR : オッズ比, PTH : 副甲状腺ホルモン (Bellorin-Font E, et al. Nutrients 2022;15:167. <sup>(45)</sup>より転載)



表 4 CKD と骨粗鬆症における骨折の臨床的危険因子

骨粗鬆症に関連する危険因子	CKD で有病率が高い因子
女性	続発性副甲状腺機能亢進症
年齢	透析関連因子および尿毒症因子
早期閉経	代謝性アシドーシス
低 BMI	栄養失調
喫煙	末梢神経障害, 筋力低下, バランス不良
飲酒習慣 (60 g [3 ユニット]/日以上)	サルコペニアおよび転倒リスクの増加
性腺機能低下症	神経認知機能障害
グルココルチコイドの使用	糖尿病
二次性危険因子: 炎症疾患, 吸収不良, 関節リウマチ	心血管疾患, 血管石灰化

BMI: 体格指標

(Hampson G, et al. Endocrine 2021;73:509-29.<sup>36</sup>)より転載)

#### IV CKD 合併骨粗鬆症の薬物療法

##### 1 欧米における薬物療法の変遷

2002年に米国腎臓財団によりCKDの概念が初めて提唱された<sup>43)</sup>。さらに、2012年にKDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes)により、推算糸球体濾過量 (eGFR) で示される腎機能と、蛋白尿を指標とした重症度分類によってCKDの予後予測が可能となり<sup>12)</sup>、生命予後に焦点を当てたCKD治療が意識されるようになった。そのような流れのなかで、2006年のKDIGOマドリッド会議において、慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常:CKD-MBDという新たな疾患概念が提唱された<sup>16)</sup>。

そして、2009年に発表された『KDIGO CKD-MBDガイドライン2009年』において、CKDステージに応じた治療指針が示され、CKDステージG1~G2を合併する骨粗鬆症治療は、一般集団と同様にビスホスホネート製剤を第一選択とし、CKDステージG3を合併する骨粗鬆症治療においては、骨折リスクやPTH、CKDの進行度を考慮した治療選択が推奨された<sup>11)</sup>。2017年に改定された『KDIGO CKD-MBDガイドライン2017年』では、CKDステージとCKD-MBDの状態に応じた骨粗鬆症治療薬の具体的な使用基準が提示された<sup>12)</sup>。今後、さらなるCKD-MBDガイドラインの改定が待たれてい

る。

CKDステージG4, 5合併の骨粗鬆症治療においては、欧州腎臓透析学会 (ERA-EDTA) CKD-MBDワーキンググループにより、BMD、椎体骨折、FRAXスコアの評価によりCKD-MBD治療を適正化し、ライフスタイル改善などを検討するとされている(図4)<sup>44)</sup>。治療においては、まずリン吸着薬、活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤、カルシウム感受受容体作動薬等を用いてCKD-MBDを十分に是正することで、心血管イベント、骨折、死亡の発生抑制を行うことが重要である。CKD-MBDを是正したのちに、低BMDや骨質の劣化により骨脆弱性があると判断された場合には、生活習慣の改善指導や薬物療法が検討される。

一方、腎移植後においても骨折リスクが高いことが報告されている<sup>45~49)</sup>。腎移植患者における骨折のリスクは、移植後3年間でCKD患者よりも約30%増加し<sup>26)</sup>、移植後5年間で患者の最大25%が骨折を起こす可能性がある。腎移植患者における骨粗鬆症は、DXA測定によって、最大44%の患者に認められた<sup>50)</sup>。腎移植後の骨折の危険因子には、CKDで頻繁にみられる二次性副甲状腺機能亢進症の持続やビタミンD低値がある<sup>51,52)</sup>。腎移植患者を前向きに調査した結果、平均5.2年の追跡期間中に、7.3%が脆弱性骨折を起こした<sup>53)</sup>。これは1000人・年あ



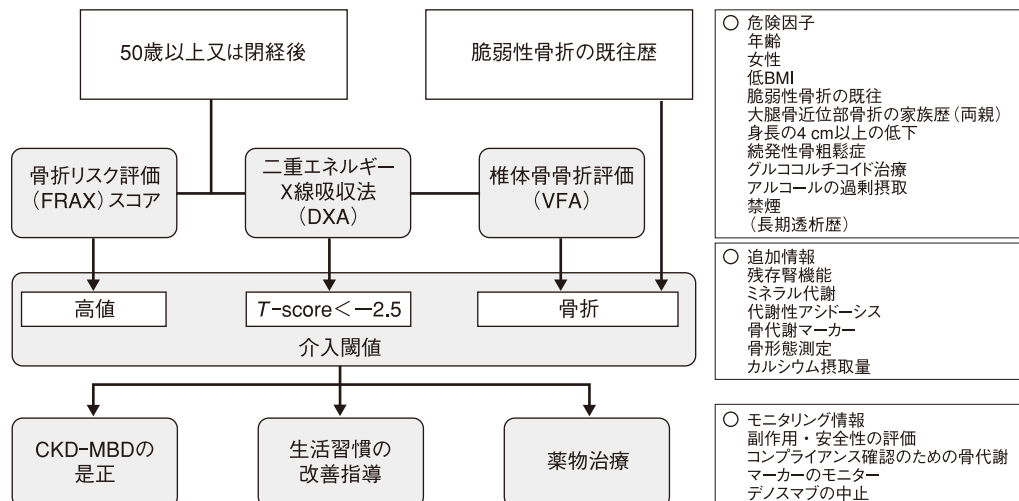


図4 CKD ステージ G4~5D における骨粗鬆症の診断基準と治療介入  
 BMI : 体格指数, CKD-MBD : 腎機能低下に伴う骨ミネラル代謝異常  
 (Evenepoel P, et al. Osteoporos Int 2021;32:2397-405.<sup>44</sup>)より転載)

たり 14.2 人の骨折に相当する。また、移植から最初の骨折までの期間の中央値は 17.1 ヶ月で、骨粗鬆症の有病率は 10~35%であった。これらの結果から腎移植も骨折の重要な危険因子となる。

## 2 わが国における骨粗鬆症治療開始基準と薬物療法の変遷

わが国においては、2006 年の KDIGO マドリード会議における CKD-MBD の疾患概念の提唱を受けて、2006 年に発表された『二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン』<sup>54</sup>でいち早く CKD-MBD が取り上げられた。さらに、2012 年には『慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン』<sup>55</sup>で CKD-MBD の疾患概念はさらに深められた。しかし、これまでに骨粗鬆症の診断・治療に用いられてきた『原発性骨粗鬆症の診断基準 (2012 年度改訂版)』<sup>56</sup>や、2011 年に発表された『生活習慣病骨折リスクに関する診療ガイド』<sup>57</sup>において、CKD を合併した骨粗鬆症についての診断基準や薬物介入基準は設定されていなかった。

そして『エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013』では、高齢 CKD 患者の骨粗鬆

症治療におけるビスホスホネート製剤がグレード B で推奨されている<sup>58</sup>。しかし、ビスホスホネート製剤以外の骨粗鬆症治療薬について言及はされていない。その後改訂された『エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018』<sup>59</sup>では、保存期腎不全患者における骨粗鬆症の薬物療法として、ビスホスホネート製剤に加えて、ビタミン D 製剤、選択的エストロゲン受容体調節薬、PTH 製剤、抗 RANKL 抗体が、骨折リスクを減らす可能性のある薬物療法として推奨されている<sup>59</sup>。2019 年に発表された『生活習慣病骨折リスクに関する診療ガイド 2019 年版』において、試案ではあるが脆弱性骨折のない骨減少症レベルの BMD 患者では、eGFR<60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>の場合には骨折リスクが高いと判断され、薬物開始が推奨されている<sup>60</sup>。さらに、『エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2023』においては、保存期腎不全患者 (CKD ステージ G1~3b) における骨粗鬆症治療は、薬剤特有の副作用に注意しながら慎重に投与することが推奨され、薬剤ごとに推奨度が明示されている。わが国においては、CKD ステージ G4, 5 に関する骨粗鬆症治療は根拠となるエビデン

スが乏しく明確な推奨はされていない<sup>10)</sup>。

## V CKD 合併骨粗鬆症に対する薬物療法

骨粗鬆症治療薬として頻用されるビスホスホネート製剤は腎排泄型である。また、ビスホスホネート製剤を含めた骨粗鬆症治療薬の臨床試験の多くで腎機能低下例が除外されている。これが、CKD 合併骨粗鬆症における薬物療法のエビデンスが不十分な理由の一つであろう。現状では、一般的な骨粗鬆症診断基準に沿った治療が行われている。実際に『KDIGO CKD-MBD ガイドライン 2017 年』では、CKD ステージ G1, 2 の患者に対しては、非 CKD 患者と同様の骨粗鬆症治療薬が推奨されている<sup>12)</sup>。また、CKD ステージ G3~5D の女性患者への薬物治療を評価したシステマティックレビュー<sup>61)</sup>では、CKD ステージ G3~4 の患者において、骨粗鬆症治療薬は腰椎骨折のリスクを低下させる可能性があり、臨床的骨折や有害事象リスクにはほとんど差がないことが示された。CKD ステージ G5 および 5D の患者では、骨粗鬆症治療薬が臨床的骨折や死亡リスクを減少させるかどうかは不明である。このように、CKD のステージが重症化した骨粗鬆症患者での薬物治療の有効性、安全性に関するエビデンスは乏しい。そのため、骨粗鬆症治療薬の多くは、腎機能低下例で禁忌や投与に注意を要するとされている。そこで、これら骨粗鬆症治療薬について、CKD ステージに応じた添付文書の記載を整理し、薬剤ごとに注意点や特徴を論じる (表 5)。

### 1 骨代謝調節薬 (カルシウム製剤, 活性型ビタミン D<sub>3</sub>製剤)

#### 1) カルシウム製剤

カルシウムは骨の構成成分であるため、カルシウム摂取量が不足すると、骨代謝回転亢進による骨吸収増加により骨量が減少する。カルシウム製剤投与により、カルシウムが充足することで、亢進していた骨吸収が抑制される<sup>7)</sup>。

#### ① 保存期腎不全患者および維持透析患者への投与

カルシウム製剤の各社添付文書<sup>62,63)</sup>において

は、重度の腎機能低下患者に対して禁忌とされている (表 5)。CKD 患者に対しては、カルシウム製剤はカルシウムの補充というよりは、リン吸着薬として使用されることが多い。その場合、わが国では炭酸カルシウムが使用される<sup>64)</sup>。炭酸カルシウム等のカルシウム含有リン吸着薬は、血管石灰化や異所性石灰化の原因となることが知られている<sup>65)</sup>。CKD ステージ G3~4 において、カルシウム含有リン吸着薬 (セベラマー塩酸塩) の 2 群に割り付けたランダム化プラセボ比較非盲検試験では、カルシウム非含有リン吸着薬で全死亡、透析導入等の複合エンドポイントが少なかった<sup>66)</sup>。また、CKD ステージ 5D におけるメタ解析では、カルシウム非含有リン吸着薬と比較して、カルシウム含有リン吸着薬では生命予後が劣っていた<sup>67)</sup>。

#### ② 安全性

カルシウム排泄の低下により、高カルシウム血症や異所性石灰化の危険性があるとされている<sup>62,63)</sup>。

#### 2) 活性型ビタミン D<sub>3</sub>製剤 (アルファカルシドール, カルシトリオール, エルデカルシトール)

アルファカルシドール, カルシトリオールなどの活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤は、小腸からのカルシウム吸収を促進する。ともに骨石灰化を促進することにより、BMD を有意に上昇させることが知られている<sup>68,69)</sup>。

#### ① 大規模臨床試験

アルファカルシドール：国内臨床試験にて、二重盲検法により慢性腎不全および副甲状腺機能低下症に対する比較試験が行われ、いずれも有用性が認められた<sup>70)</sup>。

カルシトリオール：国内臨床試験にて、骨粗鬆症患者を対象とした二重盲検比較試験の結果、中等度以上の改善率は 46.7% であり、手骨 X 線の中度以上改善率は 24.4%、橈骨骨塩含量 (bone mineral content : BMC) の投与後 28 週時における平均変化率 (±SE) は 0.69±1.39% であった<sup>71)</sup>。

表5 おもな骨粗鬆症治療薬のCKD患者への添付文書上の注意 (1)

分類	薬物名	CKD ステージ (GFR 区分; mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) *GFR の記載がない場合は近似したステージで掲載している				
		G1 (≧90)	G2 (60~89)	G3a (45~59)	G3b (30~44)	G4 (15~29) G5 (<15)
骨代謝調節薬	L-アスパラギン酸カルシウム <sup>(62)</sup> リン酸水素カルシウム水和物 <sup>(63)</sup>	—				5D (透析患者)
	アルファカルシドール <sup>(70)</sup>					【重篤な腎不全】投与しないこと。カルシウム排泄低下により、高カルシウム血症があらわれるおそれがある。
活性型ビタミンD <sub>3</sub> 製剤	カルシトリオール <sup>(74)</sup>					【重篤な腎不全】投与しないこと。カルシウム排泄低下により、高カルシウム血症があらわれるおそれがある。
	エルデカルシトール <sup>(72)</sup>					【重篤な腎不全】投与しないこと。カルシウム排泄低下により、高カルシウム血症があらわれるおそれがある。
骨吸収抑制薬	ラロキシフェン <sup>(76)</sup>					【重篤な腎不全】投与しないこと。カルシウム排泄低下により、高カルシウム血症があらわれるおそれがある。
	パゼドキシフェン <sup>(77)</sup>					【重篤な腎不全】投与しないこと。カルシウム排泄低下により、高カルシウム血症があらわれるおそれがある。

—：記載なし、SERM：選択的エストロゲン受容体調節薬

表 5 おもな骨粗鬆症治療薬の CKD 患者への添付文書上の注意 (2)

分類	薬物名	CKD ステージ (GFR 区分: mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) *GFR の記載がない場合は近似したステージで掲載している				
		G1 (≥90)	G2 (60~89)	G3a (45~59)	G3b (30~44)	G4 (15~29)
エストロゲン 関連薬	エストラジオール <sup>86)</sup>	エストロゲンの過量投与では体液貯留をきたし、疾患を悪化させるおそれがある。				
	エストリオール <sup>87)</sup>	ナトリウムや体液の貯留により、症状が増悪するおそれがある。				
	テステステロン+エスト ラジオール <sup>148)</sup>	軟重投与 (ナトリウムまたは体液の貯留, 高カルシウム血症があらわれることがある)				
	エストラジオール+レボ ノルゲステレル <sup>150)</sup>	エストロゲンの過量投与では体液貯留をきたし、疾患を悪化させるおそれがある。				
蛋白同化ステロイド剤 メテノロン <sup>88)</sup>	ナトリウムまたは体液の貯留があらわれることがある。					
骨吸収 抑制薬	エチドロン酸 <sup>95)</sup>	排泄が阻害されるおそれがある。				
	アレンドロン酸 <sup>96)</sup>	—				
	ミノドロロン酸 <sup>98,99)</sup>	—				
	イバンドロン酸 <sup>100)</sup>	—				
	リセドロロン酸 <sup>101,102)</sup>	排泄が遅延するおそれがある。				
ビスホスホ ネート製剤*	ゾレドロロン酸 <sup>104)</sup>	注意を要する。				
	抗 RANKL 抗体 デノスマブ <sup>107)</sup>	—				

—: 記載なし

\*: 国内の医療情報データベースを用いた疫学調査<sup>105)</sup>において、骨粗鬆症の治療にビスホスホネート系薬剤を使用した腎機能障害患者のうち、特に、高度な腎機能障害患者 (eGFR が 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満) で、腎機能が正常の患者と比較して低カルシウム血症のリスクが増加したとの報告がある。

表5 おもな骨粗鬆症治療薬のCKD患者への添付文書上の注意(3)

分類	薬物名	CKDステージ (GFR区分; mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) ※GFRの記載がない場合は近似したステージで掲載している				
		G1 (≥90)	G2 (60~89)	G3a (45~59)	G3b (30~44)	G4 (15~29)
骨形成 促進薬	テリパラチド <sup>128),130)</sup>	定期的に腎機能検査を行うこと。				
		海外の臨床薬理試験において、重度の腎機能障害患者では血中からのテリパラチドの消失に遅延が認められている。				
	副甲状腺 ホルモン薬	定期的に腎機能検査を行うこと。				
骨形成 促進薬	アバロパラチド <sup>131)</sup>	重度 (Cerが30 mL/min未満) の腎機能障害患者では、臨床薬理試験において、血中からのアバロパラチドの消失に遅延が認められている。				
	抗スクレロスチン抗体 ロモソズマブ <sup>139)</sup>	重度の腎機能障害患者 (eGFRが30 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> 未満) あるいは透析を受けている患者では、低カルシウム血症が発現しやすい。				

—: 記載なし



一方、慢性腎不全患者を対象とした試験では、有効以上が75.8%であり、血清カルシウム濃度は上昇、血清アルカリホスファターゼ値および血清PTH濃度は低下の推移を示した。

エルデカルシトール：国内臨床試験にて、原発性骨粗鬆症患者1054例(エルデカルシトール群528例、アルファカルシドール群526例)における無作為割付二重盲検群間比較試験の結果、3年間の非外傷性新規椎体骨折発生頻度はエルデカルシトールの優越性が認められ、非外傷性前腕骨折発生頻度では有意差が認められた。また、3年後の腰椎および大腿骨のBMD平均変化率においても、有意なBMD増加効果を示した。副作用は43.0%に認められ、おもに血中カルシウム増加(21.0%)、尿中カルシウム増加(25.4%)であった<sup>72)</sup>。

### ② 保存期腎不全患者および維持透析患者への投与

保存期腎不全、維持透析患者ともに使用可能であるが(表5)、保存期腎不全においては、腎機能の低下に伴い尿中カルシウム排泄も低下するため<sup>73)</sup>、尿中カルシウム排泄増加を伴うことなく血清カルシウム上昇をきたすこともあり注意を要する<sup>7)</sup>。アルファカルシドールでは、血清カルシウム上昇に伴い発症する急性腎障害に注意を要する<sup>70)</sup>。エルデカルシトールでは、血清カルシウム値上昇による高カルシウム血症のリスクに注意を要する<sup>72)</sup>。カルシトリオールでは、保存期腎不全患者において、最高血中濃度低下と消失時間の延長、透析期では腎からのマグネシウム排泄遅延があり、マグネシウム含有製剤との併用に注意が必要である<sup>74)</sup>。

### ③ 安全性

副作用としては、血清カルシウムやリン濃度の上昇に起因する、腎石灰化による腎機能低下や、異所性石灰化を惹起するリスクがある<sup>70,72,74)</sup>。

## 2 骨吸収抑制薬 (SERM, 女性ホルモン製剤, ビスホスホネート製剤, デノスマブ)

### 1) 選択的エストロゲン受容体調節薬 (SERM: ラロキシフェン, バゼドキシフェン)

選択的エストロゲン受容体調節薬 (SERM) であるラロキシフェン、バゼドキシフェンは、エストロゲンと同様にエストロゲン受容体に結合することで、骨に対してエストロゲン作用を発揮する<sup>75)</sup>。なお、添付文書においては、ラロキシフェン、バゼドキシフェンともに保存期腎不全、維持透析期のいずれにおいても禁忌には設定されていない<sup>76,77)</sup>(表5)。

#### ① 大規模臨床試験

ラロキシフェン：日本人の閉経後骨粗鬆症女性284例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、腰椎BMDの有意な増加と各種骨代謝マーカーの有意な低下が認められた<sup>76,78)</sup>。副作用発現頻度は、ラロキシフェン塩酸塩60mg群で34.8%であり、おもな副作用はほてりが4.3%、下肢痙攣、乳房緊満および皮膚炎が各3.3%であった。

バゼドキシフェン：日本人の閉経後骨粗鬆症患者423例にバゼドキシフェン20mg、40mgまたはプラセボを投与した二重盲検用量反応比較試験を実施した結果、腰椎BMD(L1~L4)はプラセボ投与群に比較し有意な増加が認められた。また、腰椎BMD(L2~L4)、大腿骨BMD、および骨代謝マーカーに関して、プラセボ投与群に比較しBMDの有意な増加と骨代謝マーカーの有意な減少が認められた<sup>77,79)</sup>。副作用の発現率は44.2%であり、おもな副作用は、筋痙縮2.5%、線維嚢胞性乳腺疾患(乳腺症、乳腺嚢胞)2.5%であった。

#### ② 腎機能低下例への投与

閉経後骨粗鬆症患者を対象とした大規模臨床試験であるMORE試験のpost-hoc解析において、ラロキシフェンは腎機能低下を抑制した<sup>80)</sup>。また、腎機能が正常および軽度低下症例において、バゼドキシフェンはリン利尿による血清リン濃度低下作用と、それに伴う腎機能改

善効果が示され<sup>81)</sup>、腎保護作用があると考えられている。

ラロキシフェンの添付文書において、国内臨床試験では腎機能障害患者は除かれているためデータはない。外国人の腎機能障害患者におけるデータはあり、腎機能正常例に比較して、AUC および  $C_{max}$  の増加が報告されているため<sup>76)</sup>、クレアチニンクリアランス (Ccr) に応じた減量が推奨されている<sup>82)</sup>。バゼドキシフェンの添付文書において、国内臨床試験における腎機能障害患者のデータはなく、安全性は確立していないが、軽度～中等度の腎障害において、有効性・安全性に影響しないとする報告がある<sup>83)</sup>。

#### ③ 保存期腎不全患者への投与

保存期腎不全患者においては、ラロキシフェンは非CKD患者と同様にBMD増加作用と骨折リスク低下作用が報告されている<sup>84)</sup>。また、バゼドキシフェンは軽度から中等度の腎機能障害は、その有効性と安全性に影響しない<sup>83)</sup>。

#### ④ 維持透析患者への投与

女性維持透析患者に対するラロキシフェン60mg/日の投与により、腰椎BMDが上昇した<sup>85)</sup>。しかし、維持透析患者においては薬物動態学的に60mgを48～72時間ごとの投与が適切とされるが<sup>82)</sup>、この用量でのBMD増加作用については報告がない。

#### 2) エストロゲン関連薬およびメテノロン

蛋白同化ステロイド剤であるメテノロンは肝や組織において蛋白合成を促進し、生体内の蛋白異化の抑制および、カルシウム、リンの組織沈着に働く。

#### ① 保存期腎不全患者および維持透析患者への投与

エストロゲンの一種であるエストラジオールやエストリオールを含む製剤では、ナトリウムや体液の貯留が起こるおそれがあるが<sup>86,87)</sup>、メテノロンでも、ナトリウムや体液貯留が起こることがある<sup>88)</sup>。特に腎機能が低下している患者では、これらによって症状が悪化することがあるため注意が必要であるが、腎機能障害の程度

による用量設定基準や禁忌には定められていない。

#### 3) ビスホスホネート製剤 (エチドロン酸, アレンドロン酸, ミノドロン酸, イバンドロン酸, リセドロン酸, ゴレドロン酸)

破骨細胞のアポトーシス誘導や機能喪失などによる骨吸収の阻害が、ビスホスホネート製剤の主要な作用機序と考えられている<sup>89～91)</sup>。有効性に関しては、ランダム化比較試験 (RCT) サブ解析にて腎機能正常者と同等、またはそれ以上に新規椎体骨折リスクを低下させたとする報告がある<sup>92～94)</sup>。しかし、ビスホスホネート製剤の臨床試験の多くは、腎機能障害患者が除外されていることからCKD患者におけるエビデンスは限られており、さらに添付文書上の記載がビスホスホネート製剤間においても異なる (表5)。

#### ① 大規模臨床試験

エチドロン酸：骨粗鬆症患者を対象とした国内第Ⅲ相二重盲検比較試験において、脊椎圧迫骨折数、骨塩量等を指標とした有効性と安全性を総合的に判断した有用率は、200mg投与群で37.1% (49/132例)、400mg投与群で42.5% (57/134例)であった。副作用発現頻度は、200mg群で6.0%、400mg群で10.4%であり、おもな副作用は胃部不快感であった<sup>95)</sup>。

アレンドロン酸：退行期骨粗鬆症患者207例における48週間の国内第Ⅲ相二重盲検試験 (骨密度)において、本剤投与群は有意なBMD増加効果を示した<sup>96,97)</sup>。本試験における本剤投与群の副作用の発現頻度は18.6%で、おもな副作用は胃不快感2.9%、胃痛2.9%、軟便2.0%、めまい2.0%、背部痛2.0%であった。

ミノドロン酸：退行期骨粗鬆症患者を対象とした48週間の第Ⅲ相二重盲検試験において、腰椎、大腿骨近位部のBMD増加効果が確認された。また、本剤は骨吸収マーカーを低下させ、骨吸収抑制作用を示すことが確認された<sup>98,99)</sup>。副作用は20.9%に認められ、おもな副作用は、胃不快感5.2%、上腹部痛3.7%、血中クレアチンホスホキナーゼ増加3.0%であった。

イバンドロン酸：60歳以上の原発性骨粗鬆症患者を対象にしたイバンドロン酸注射剤の国内第Ⅱ/Ⅲ相無作為化二重盲検群間比較試験において、3年間の非外傷性椎体骨折発生頻度はリセドロン酸を投与した対照群に対する非劣性が証明された<sup>100)</sup>。副作用発現頻度は、25.1%であり、おもな副作用は、背部痛2.9%であった。

リセドロン酸：国内第Ⅲ相二重盲検比較試験では、骨粗鬆症患者の非外傷性の椎体骨折抑制効果が確認された<sup>101~103)</sup>。副作用発現頻度は31.5%であり、おもな副作用は上腹部痛6.2%、嘔気2.2%であった。

ゾレドロン酸：原発性骨粗鬆症患者を対象にした国内第Ⅲ相二重盲検試験において、プラセボに対して有意な骨折抑制効果を示した<sup>104)</sup>。副作用発現頻度は59.2%であり、おもな副作用は、発熱39.3%、関節痛10.8%、筋肉痛8.1%、倦怠感7.8%、インフルエンザ様疾患6.9%、血中カルシウム減少6.3%、頭痛6.0%であった。

#### ② 保存期腎不全患者への投与

CKDステージG1~G3bにおいては、いずれの薬剤も禁忌ではなく、エチドロン酸およびリセドロン酸においては、「排泄が遅延するおそれがある」と注記されている。

#### ③ 維持透析患者への投与

CKDステージG4以上の患者に対して、エチドロン酸、リセドロン酸、ゾレドロン酸は投与禁忌である。しかし、国内の医療情報データベースを用いた疫学調査において、骨粗鬆症の治療にビスホスホネート系薬剤を使用した患者のうち、高度な腎機能障害患者（eGFRが30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満）、すなわちCKDステージG4以上において、低カルシウム血症のリスク増加が報告されているため、禁忌ではない他のビスホスホネート製剤についても使用には注意が必要である<sup>105)</sup>。

#### ④ 安全性

ビスホスホネート製剤に特徴的な副作用として胃腸障害および薬剤関連顎骨壊死（MRONJ）がある。胃腸障害の予防には、十分な服薬指導（コップ一杯の水とともに服用し、服用後30分

間は横にならない）が重要とされる<sup>7)</sup>。顎骨壊死は、抜歯などの侵襲的歯科治療において発生することが知られており、CKDステージ5DはMRONJのリスクであるが、最新のポジションペーパーでは、抜歯時でもビスホスホネート製剤を休薬しないことが提案されている<sup>106)</sup>。

#### 4) 抗RANKL抗体（デノスマブ）

デノスマブは、RANKL（receptor activator for nuclear factor- $\kappa$ B ligand）を標的とするヒト型IgG2モノクローナル抗体製剤である。RANKLを特異的に阻害することで、破骨細胞の形成を抑制し、骨吸収を抑制する。

##### ① 大規模臨床試験

国内第Ⅲ相試験では、原発性骨粗鬆症患者を対象とした、デノスマブ群472例およびプラセボ群480例の二重盲検試験の結果、椎体骨折発生率が低下した。また、2年間投与によるデノスマブ群の腰椎（L1-L4）、大腿骨近位部、大腿骨頸部および橈骨遠位端1/3のBMD変化率が有意に上昇した<sup>107)</sup>。副作用は18.0%に認められ、おもな副作用は、低カルシウム血症0.8%、背部痛0.8%、 $\gamma$ -GTP上昇0.8%、高血圧0.8%、湿疹0.7%、関節痛0.6%であった。

##### ② 保存期腎不全患者への投与

添付文書においては、保存期腎不全患者への投与は禁忌には設定されていない（表5）。無作為化比較試験のサブ解析において、二次性副甲状腺機能亢進症のないCKDステージG3の患者では、椎体骨折を有意に抑制し、腰椎BMD、大腿骨頸部BMDを増加したことが報告されている<sup>108)</sup>。ビスホスホネート製剤とデノスマブのCKDにおけるメリット・デメリットを表6<sup>109)</sup>に、安全性を表7<sup>9)</sup>示す。

##### ③ 維持透析患者への投与

添付文書においては、維持透析患者への投与は禁忌には設定されていない（表5）。ただし、透析期の患者は臨床試験では除外されているため、エビデンスは不十分である。

血液透析患者にデノスマブを投与した別の前向き調査では、デノスマブは12ヵ月後の骨代謝マーカーを著明に低下させ、腰椎BMDを増加

表 6 ビスホスホネート製剤とデノスマブの CKD におけるメリット・デメリット

	ビスホスホネート製剤	デノスマブ
メリット	すべての CKD ステージ病期で BMD を改善 経口または経静脈投与（透析中でも投与可能） 重篤な低カルシウム血症のリスクが低い 治療期間後に限定的な中止が可能	すべての CKD ステージで BMD を改善 6 ヶ月ごとの皮下投与 少なくとも 10 年間は有効性が持続 (非 CKD 患者のみ)
デメリット	CKD ステージ G4~5 における腎障害のリスクあり 数年後の腎摩耗 BMD 上昇効果の減弱 顎骨壊死 非定型大腿骨骨折 急性期反応（ビスホスホネート点滴静注薬のみ） 食道炎 ぶどう膜炎 心房細動	重篤な低カルシウム血症のリスク 投与中止後の多発椎体骨折のリスク 顎骨壊死 非定型大腿骨骨折 感染症のリスク

MBD：骨密度

(Haarhaus M, et al. *Kidney Int* 2021;100:546-58.<sup>109)</sup> より転載)

表 7 各種骨粗鬆症治療薬の CKD における効果と安全性

薬物名	腎保持	有効性			安全性 (閉経後の女性)	評価
	腎機能低下による蓄積性	前臨床試験	<i>Post hoc</i> (閉経後の女性)	臨床試験 (保存期腎不全)		
窒素含有ビスホスホネート (アレンドロン酸, イバンドロン酸, リセドロン酸, ゴレドロン酸)	あり 151, 152)	有効 <sup>153, 154)</sup>	骨折抑制 93, 94, 155)	BMD 上昇 110, 156~159)	非定型骨折, ONJ, 食道炎 (低カルシウム血症, 腎機能障害) <sup>160~163)</sup>	用量調節の必要性について不明
デノスマブ	なし <sup>120)</sup>	有効 <sup>164)</sup>	骨折抑制 <sup>108)</sup>	BMD 上昇 110, 116, 124, 165, 166)	非定型骨折, ONJ, 低カルシウム血症 124, 162)	効果のオフセットに注意 <sup>167)</sup>
PTH アナログ (テリパラチド, アバロパラチド)	なし	有効 <sup>168)</sup>	骨折抑制 <sup>135, 154)</sup>	BMD 上昇 (無形性骨症または副甲状腺機能低下患者) 136, 156, 169)	低血圧 <sup>136)</sup>	用量調節の必要性について不明 最大 2 年間使用可能
ロモソズマブ	低い	有効 (低 PTH のみ) 170)	データなし	データなし	心血管系有害事象増加 (低カルシウム血症) <sup>171)</sup>	効果のオフセットに注意

MBD：骨密度, ONJ：顎骨壊死

(Evenepoel P, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36:42-59.<sup>9)</sup> より転載)



させた<sup>110)</sup>。さらに骨粗鬆症の透析患者を3年間にわたって追跡した調査では、骨代謝マーカーである TRACP-5b, total P1NP は3年間で有意な低下を認めた<sup>111)</sup>。一方で、透析患者へのデノスマブ投与が無骨形成を生じた症例も報告されている<sup>112)</sup>。

#### ④ 腎移植患者への投与

腎移植患者へのデノスマブ投与が与える影響を評価したシステマティックレビューがある。デノスマブは腎移植患者でも腰椎と大腿骨頸部の BMD と T スコアを効果的に増加させた<sup>113)</sup>。また、デノスマブ投与が与える腎機能への影響には次のような報告がある。原発性副甲状腺機能亢進症の骨粗鬆症患者にデノスマブを投与した試験で、デノスマブ投与後に BMD 増加、腰椎 TBS 改善があっただけでなく、対照群として設定された副甲状腺摘出術群にはみられた eGFR 低下を示さなかった<sup>114)</sup>。このデノスマブ投与による腎機能保護作用は、骨からのリン負荷減少に起因する血清リン値低下によると考えられており、デノスマブによる骨吸収抑制療法の早期導入は、非 CKD 患者を含む骨粗鬆症症例において糸球体濾過量を維持することができる<sup>115)</sup>。

血管石灰化に対するデノスマブの効果を評価した報告もある。二次性副甲状腺機能亢進症と低骨量 (T スコア < -2.5) を有する患者の冠動脈石灰化 (CAC) を、連続心電図ゲート CT (computed tomography) で測定した結果、6ヵ月後の対照群では、冠動脈カルシウムスコア (Agatston score) の有意な増加があり、デノスマブ群では有意な変化はなく、デノスマブが血管石灰化を抑制していた<sup>116)</sup>。

#### ⑤ 安全性

低カルシウム血症は、デノスマブの重大な副作用であり、低カルシウム血症の患者には投与禁忌とされている。デノスマブの投与により骨から血中へのカルシウム動員が阻害され、血清カルシウム濃度が一過性に低下することが知られている<sup>117)</sup>。デノスマブの再審査報告書において、低カルシウム血症の危険因子は、腎機能

低下 (Ccr 30 mL/min 未満)、デノスマブ投与開始前の血清カルシウム値 8.5 mg/dL 未満、デノスマブ投与開始前のカルシウム製剤およびビタミン D 製剤の使用などであった<sup>118)</sup>。特に高齢者のデノスマブ投与による低カルシウム血症は、治療前の補正血清カルシウム濃度が 2.28 mmol/L (9.14 mg/dL) 未満の場合によくみられることが報告されている<sup>119)</sup>。海外の研究でも腎機能低下に伴い、低カルシウム血症の発症頻度が上昇すると報告されている<sup>120)</sup>。デノスマブ投与による低カルシウム血症を回避するには、毎日のカルシウム経口補充および腎臓での活性化に依存せず体内で機能する活性型ビタミン D<sub>3</sub> の経口補充、ならびに定期的な血清補正カルシウム値の測定が重要である。

透析患者において、デノスマブの C<sub>max</sub> や AUC に影響しないことが確認されている<sup>120)</sup>が、骨代謝回転が亢進している CKD ステージ G5 患者に対してデノスマブを投与したところ、33% の患者が低カルシウム血症を呈したことが報告されている<sup>121)</sup>。低カルシウム血症 (<8.5 mg/dL) の有病率が透析患者は非透析患者よりも有意に高く、デノスマブの最初の投与から低カルシウム血症の発生までの経過時間の中央値は、透析患者では7日であった報告もある<sup>122)</sup>。骨粗鬆症の透析患者の3年間追跡調査では、デノスマブ投与に伴い血清補正カルシウム値が有意に低下しており、低カルシウム血症の補正のため、静注ビタミン D 製剤の投与量は有意に増加していた<sup>111)</sup>。また、わが国においても、CKD ステージ G5 患者に対するデノスマブ投与により、投与後の血清カルシウム濃度の低下と血清 PTH 濃度の上昇が報告されている<sup>123)</sup>。

これらの報告にあった低カルシウム血症は、低 eGFR と高骨代謝回転の2つの危険因子が関連し、この因子は BMD 増加にも関連している。また、骨吸収抑制薬による前治療が、デノスマブの低カルシウム血症のリスクを減少させる可能性があることも報告された<sup>117)</sup>。デノスマブ投与中の末期腎疾患患者についてのメタ解析では、透析患者におけるデノスマブ関連低カルシ



ウム血症の推定発生率が42%であることを示している<sup>124)</sup>。よって、特に透析患者ではデノスマブ投与直後の数週間は血清カルシウム濃度の低下をモニタリングできる体制を整えることや必要に応じてカルシウムや活性型ビタミンD<sub>3</sub>を補うことが必要である。さらに、適切なカルシウム/活性型ビタミンD<sub>3</sub>の補充が行われているにもかかわらず、投与6ヵ月以内のデノスマブ関連低カルシウム血症の発生率が14%であった報告もあるため注意が必要である<sup>125)</sup>。

以上より腎機能低下患者に限らず、デノスマブ治療開始後に低カルシウム血症が起こることがあり、血清カルシウム値のモニタリングと、カルシウムおよびビタミンD補給の漸増が必要であると結論づけられている<sup>113)</sup>。

### 3 骨形成促進薬 (テリパラチド, アバロパラチド, ロモソズマブ)

#### 1) 副甲状腺ホルモン薬 (テリパラチド, アバロパラチド)

テリパラチドはヒト副甲状腺ホルモンのN端側の1-34ペプチド断片であり、アバロパラチドはヒト副甲状腺ホルモン関連タンパク質のN末端から34個のアミノ酸配列の一部を改変したポリペプチドである。いずれも、骨芽細胞数を増やすことで、骨形成を促進すると考えられている<sup>126,127)</sup>。

##### ① 大規模臨床試験

遺伝子組換えテリパラチド (連日皮下注射製剤) : 国内第Ⅲ相試験 (GHDB 試験) では、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者 203 例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験の結果、腰椎 (L2-L4) BMD 平均変化率が統計学的に有意であった<sup>128,129)</sup>。副作用は16.9%に認められ、おもな副作用は血中ALP増加3.7%、血中尿酸増加2.2%、高尿酸血症2.2%であった。

テリパラチド酢酸塩 (週1回皮下注射製剤) : 国内第Ⅲ相試験 (72週間投与) では、骨折の危険性の高い原発性骨粗鬆症患者 542 例を対象に本剤 56.5 μg またはプラセボを二重盲検試験で週1回72週間投与した結果、新規椎体骨折の発生を有意に抑制した<sup>130)</sup>。また、72週後の腰椎

(L2-L4) BMD の平均変化率は、プラセボ群に対して有意なBMD増加効果を示した。副作用は43.8%に認められ、おもな副作用は、悪心18.6%、嘔吐8.6%、頭痛7.6%、倦怠感6.2%、腹部不快感4.1%であった。

国内第Ⅲ相試験 (24ヵ月間投与) では、骨折の危険性の高い原発性骨粗鬆症患者を対象に本剤 56.5 μg を週1回24ヵ月間投与した試験 (非盲検・非対照試験) において、腰椎 (L2-L4) BMD の平均変化率は72週後では8.4%、104週後では9.9%であった<sup>130)</sup>。副作用は58.2%に認められ、おもな副作用は、悪心33.3%、嘔吐20.6%、頭痛16.4%、倦怠感16.4%、腹部不快感10.1%であった。

アバロパラチド : 国内第Ⅲ相試験では、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者 206 例を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験の結果、ベースラインからの腰椎 (L1-L4) BMD が、プラセボ群に対して有意なBMD増加作用を示した<sup>131,132)</sup>。副作用発現頻度は32.1%で、おもな副作用は悪心5.7%、動悸5.0%、注射部位内出血4.3%、血中カルシウム増加4.3%、血中尿酸増加3.6%であった。

##### ② 保存期腎不全患者への投与

いずれの薬剤も、添付文書において、腎機能低下患者に対する定期的な腎機能測定が必要であることが示されている (表5)。腎機能の程度による用法・用量の変更は必要ないものの、重度腎機能障害の患者においては、テリパラチド、アバロパラチドともに血中からの消失に遅延が認められるため慎重投与とされる<sup>128,130,131)</sup>。

二次性副甲状腺機能亢進症を呈しているCKD患者に対するテリパラチドの投与は、禁忌と考えられている<sup>133)</sup>。一方、PTHが抑制され、adynamic bone disease (無形性骨) を呈するCKDに対しては推奨されている<sup>134)</sup>。

遺伝子組換えテリパラチドの製造販売後調査 (PMS) 1882 症例中に含まれるCKDステージG4, 5であった33症例について検討したところ、投与24ヵ月で腰椎BMDが有意に上昇し、著明な副作用はないと報告されている<sup>135)</sup>。

③ 維持透析患者への投与  
透析患者に対する投与方法は設定されていない。

テリパラチド酢酸塩（週1回皮下注射製剤）をPTHが抑制され無形性骨を呈するCKDステージ5D（維持透析）患者に投与したところ、腰椎BMDは上昇したが、血清カルシウム濃度の低下が報告されている<sup>136)</sup>。

#### ④ 安全性

血清カルシウム値の上昇に注意が必要であり<sup>7)</sup>、高カルシウム血症には禁忌とされている。一方、CKDステージ5D（維持透析）患者においては、低カルシウム血症に注意が必要である。

#### 2) 抗スクレロスチン抗体製剤（ロモソズマブ）

ロモソズマブは、古典的Wnt/ $\beta$ シグナルのインヒビターであるスクレロスチンに結合することでシグナル伝達の抑制を阻害し、骨形成の促進と骨吸収の抑制の両方で効果を発揮する<sup>137,138)</sup>。

#### ① 大規模臨床試験

閉経後骨粗鬆症患者を対象とした国際共同プラセボ対照二重盲検比較試験<sup>139,140)</sup>において、ロモソズマブ群（3589例、うち日本人247例）およびプラセボ群（3591例、うち日本人245例）にそれぞれロモソズマブ210mgまたはプラセボを1ヵ月に1回12ヵ月間投与し、その後、両群ともデノスマブ60mgを6ヵ月に1回12ヵ月投与した。その結果、投与12および24ヵ月時における新規椎体骨折の発生率について、いずれの時点でも有意な骨折発生率の低下が認められた。投与12および24ヵ月時における腰椎(L1-L4)、大腿骨近位部、大腿骨頸部のBMDも上昇した。副作用は16.6%に認められ、おもな副作用は、関節痛2.0%、四肢痛1.6%、筋肉痛1.3%、注射部位疼痛1.2%、注射部位紅斑1.1%、鼻咽頭炎1.0%であった。

#### ② 保存期腎不全患者への投与

ロモソズマブの腎機能低下患者への有効性及び安全性について以下のような報告がある。骨粗鬆症とCKDを有する日本人閉経後女性を

eGFR別に、90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>未満はCKD、90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>以上を腎機能正常と分類し、ロモソズマブの腎機能別有効性及び安全性を評価した<sup>141)</sup>。その結果、ロモソズマブ投与群はベースラインから12ヵ月後の腰椎、大腿骨近位部、大腿骨頸部のBMDが増加し、新規椎体骨折発生率は、いずれのeGFRグループでも、プラセボよりロモソズマブのほうが低かった。一方、有害事象の発生率はサブグループ間で同様であった。さらに海外において、腎機能低下を軽度から中等度（eGFR； $\geq 90$ 、60~89、30~59の3群）に分類した研究でも、ロモソズマブ投与群では、BMDの増加、新規椎体骨折リスクを減少させており、有害事象の発生率、無症候性血清カルシウム低下、試験期間中の腎機能の推移はすべての腎機能群で同様であり、腎機能のレベルが異なっても安全性プロファイルは同様であった<sup>142)</sup>。

#### ③ 維持透析患者への投与

重度の腎機能障害患者や透析患者におけるロモソズマブの投与は、低カルシウム血症の可能性があり、注意を要する。腎機能正常者に対し、重度腎機能障害者、末期腎不全患者において、AUCおよびC<sub>max</sub>が上昇する<sup>139)</sup>。しかし、インタビューフォームでは重度CKDや透析患者に対して用量調節の必要性が低いことが述べられている<sup>143)</sup>。別の報告では、ロモソズマブの忍容性が良好であったことに加えて、一過性の血清カルシウム低下および副甲状腺ホルモン上昇の発現率は健常者よりも高かったが、低カルシウム血症はすべて無症候性で、治療を必要としなかった<sup>144)</sup>。

重度の腎機能低下や透析患者に対してのロモソズマブの有効性については、プラセボおよびアレンドロン酸を対照群とした無作為化比較試験の腎機能別のサブグループ解析において、12ヵ月のロモソズマブ投与は、CKDステージG3の患者の腰椎、大腿骨近位部、大腿骨頸部のBMDの有意な増加と、新規椎体骨折の有意な減少を示した<sup>142)</sup>。

維持透析患者においては、ロモソズマブ投与

1年後のBMDは腰椎と大腿骨頸部でそれぞれ有意に増加した<sup>145)</sup>。また、低カルシウム血症がみられたが、心血管疾患イベントの明らかな増加はみられなかった。別の報告では、骨粗鬆症治療が未治療な維持透析患者に対して、ロモソズマブを12ヵ月間投与後、さらにデノスマブを12ヵ月間投与したところ、腰椎、大腿骨近位部、大腿骨頸部のBMDの有意な増加を認めた。しかし、冠動脈と胸部大動脈の石灰化スコアのわずかな増加も認めた。BMDの増加に対しては、ロモソズマブは、投与開始時において大腿骨近位部BMDが低値、大腿骨頸部BMDが低値、TRACP-5bが高値の患者でより有効性が高いことが報告された<sup>146)</sup>。これら以外にも、血液透析を受けている重度骨粗鬆症の男性患者の報告<sup>147)</sup>や、血液透析を受けている閉経後女性へロモソズマブとカルシウム感受容体作動薬を併用した報告<sup>148)</sup>などがある。血液透析患者においてもロモソズマブの有効性が報告される一方で、投与開始後の低カルシウム血症に注意が必要であることと考えられる。

## ま と め

維持透析を含むCKDにおける骨粗鬆症の診断と薬物治療について概括した。保存期腎不全においては、少しずつエビデンスが蓄積されつつある。しかしながら、CKDステージG4~G5および維持透析(G5D)における骨粗鬆症治療薬のエビデンスはいまだ不十分である。今後のCKD骨粗鬆症における薬物開始基準とエビデンスの創出が期待される。

【利益相反】 今西康雄は、第一三共株式会社、協和キリン株式会社、旭化成ファーマ株式会社、アムジェン株式会社より講演料を、協和キリン株式会社、小野薬品工業株式会社、ファイザー株式会社より原稿料を、協和キリン株式会社より受託研究・共同研究費を、中外製薬株式会社、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、エーザイ株式会社、鳥居薬品株式会社、日本イーライリリー株式会社、持田製薬株式会社、興和株式会社、協和キリン株式会社より奨学寄付金を受領している。

庄司繁市は、バイエル薬品株式会社、協和キリン株式会社、アストラゼネカ株式会社、キッセイ薬品工業株式

会社、大塚製薬株式会社、田辺三菱製薬株式会社、アステラス製薬株式会社、アムジェン株式会社、鳥居薬品株式会社、中外製薬株式会社、大日本住友製薬株式会社、小野薬品工業株式会社、持田製薬株式会社、株式会社三和化学研究所より講演料を受領している。

メディカルライティングにかかわる費用は、第一三共株式会社が負担した。

【謝 辞】 本原稿の作成にあたり適切なご助言を賜りましたI&H株式会社・学術研修部、平田純生博士に感謝いたします。また、筆者の指示に沿って、本総説の初稿作成と編集にご協力いただいた株式会社インフロント・メディカル パブリケーションズにお礼申し上げます。

## 文 献

- 1) NIH consensus development panel on osteoporosis prevention, Diagnosis, and therapy. osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 2001; 285:785-95.
- 2) Al-Sari UA, Tobias J, Clark E. Health-related quality of life in older people with osteoporotic vertebral fractures: a systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int 2016;27:2891-900.
- 3) Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, Scott JC, Black D. Risk of mortality following clinical fractures. Osteoporos Int 2000;11:556-61.
- 4) Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. JAMA 2009;301:513-21.
- 5) 吉村典子. わが国の骨粗鬆症と骨折の長期トレンド. 整形・災害外科 2023;66:243-8.
- 6) Evenepoel P, Behets GJS, Laurent MR, D'Haese PC. Update on the role of bone biopsy in the management of patients with CKD-MBD. J Nephrol 2017; 30:645-52.
- 7) 骨粗鬆症の予防と治療のガイドライン作成委員会(編). 骨粗鬆症の予防と治療のガイドライン 2015年版. [http://www.josteo.com/ja/guideline/doc/15\\_1.pdf](http://www.josteo.com/ja/guideline/doc/15_1.pdf) (2023年8月31日閲覧)
- 8) 今西康雄. 続発性骨粗鬆症の診断と治療. 日内会誌 2022;111:739-46.
- 9) Evenepoel P, Cunningham J, Ferrari S, Haarhaus M, Javaid MK, Lafage-Proust MH, et al. European consensus statement on the diagnosis and management of osteoporosis in chronic kidney disease stages G4-G5D. Nephrol Dial Transplant 2021;36:42-59.
- 10) 日本腎臓学会. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2023. 東京医学社;2023. p.3-4, p.109-14.

- 11) Kidney Disease:Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009;113:S1-130.
- 12) Kidney Disease:Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2017;7:1-59.
- 13) Imanishi Y, Inaba M, Kawata T, Nishizawa Y. Animal models of hyperfunctioning parathyroid diseases for drug development. *Expert Opin Drug Discov* 2009;4:727-40.
- 14) Imanishi Y, Inaba M, Kawata T, Nishizawa Y. Cinacalcet in hyperfunctioning parathyroid diseases. *Ther Apher Dial* 2009;13 Suppl 1:S7-11.
- 15) Nakano C, Hamano T, Fujii N, Matsui I, Tomida K, Mikami S, et al. Combined use of vitamin D status and FGF23 for risk stratification of renal outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:810-9.
- 16) Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69:1945-53.
- 17) Ferreira AC, Cohen-Solal M, D'Haese PC, Ferreira A, European Renal Osteodystrophy (EUROD), an initiative of the CKD-MBD working group of the ERA-EDTA. The role of bone biopsy in the management of CKD-MBD. *Calcif Tissue Int* 2021;108:528-38.
- 18) Bover J, Ureña-Torres P, Torregrosa JV, Rodríguez-García M, Castro-Alonso C, Górriz JL, et al. Osteoporosis, bone mineral density and CKD-MBD complex (I): diagnostic considerations. *Nefrología (Engl Ed)* 2018;38:476-90.
- 19) Fusaro M, Sartò GVR, Gallieni M, Cosmai L, Messa P, Rossini M, et al. Time for revival of bone biopsy with histomorphometric analysis in chronic kidney disease (CKD): moving from skepticism to pragmatism. *Nutrients* 2022;14:1742.
- 20) Saito M, Fujii K, Mori Y, Marumo K. Role of collagen enzymatic and glycation induced cross-links as a determinant of bone quality in spontaneously diabetic WBN/Kob rats. *Osteoporos Int* 2006;17:1514-23.
- 21) Hippisley-Cox J, Coupland C. Derivation and validation of updated QFracture algorithm to predict risk of osteoporotic fracture in primary care in the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ* 2012;344:e3427.
- 22) Saito M, Fujii K, Soshi S, Tanaka T. Reductions in degree of mineralization and enzymatic collagen cross-links and increases in glycation-induced pentosidine in the femoral neck cortex in cases of femoral neck fracture. *Osteoporos Int* 2006;17:986-95.
- 23) 木田吉城, 斎藤充, 曾雌茂, 丸毛啓史. 非侵襲的骨質(材質)評価法の確立 皮膚 AGEs リーダー・血/尿中ペントシジンおよび腎機能を指標として. *オステオポロシス・ジャパン* 2010;18:639-42.
- 24) Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, Weiss NS, Beresford SA, Heckbert SR, et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000;58:396-9.
- 25) Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis* 2000;36:1115-21.
- 26) Jadoul M, Albert JM, Akiba T, Akizawa T, Arab L, Bragg-Gresham JL, et al. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2006;70:1358-66.
- 27) Danese MD, Kim J, Doan QV, Dylan M, Griffiths R, Chertow GM. PTH and the risks for hip, vertebral, and pelvic fractures among patients on dialysis. *Am J Kidney Dis* 2006;47:149-56.
- 28) Dukas L, Schacht E, Stähelin HB. In elderly men and women treated for osteoporosis a low creatinine clearance of <65 ml/min is a risk factor for falls and fractures. *Osteoporos Int* 2005;16:1683-90.
- 29) Lin ZZ, Wang JJ, Chung CR, Huang PC, Su BA, Cheng KC, et al. Epidemiology and mortality of hip fracture among patients on dialysis: Taiwan National Cohort Study. *Bone* 2014;64:235-39.
- 30) Tentori F, McCullough K, Kilpatrick RD, Bradbury BD, Robinson BM, Kerr PG, et al. High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients. *Kidney Int* 2014;85:166-73.
- 31) Naylor KL, McArthur E, Leslie WD, Fraser LA, Jamal SA, Cadarette SM, et al. The three-year incidence of fracture in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2014;86:810-8.
- 32) Naylor KL, Leslie WD, Hodsman AB, Rush DN, Garg AX. FRAX predicts fracture risk in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2014;97:940-5.
- 33) Yamamoto S, Kido R, Onishi Y, Fukuma S, Akizawa T, Fukagawa M, et al. Use of renin-angiotensin sys-



- tem inhibitors is associated with reduction of fracture risk in hemodialysis patients. *PLoS One* 2015;10:e0122691.
- 34) Hung LW, Hwang YT, Huang GS, Liang CC, Lin J. The influence of renal dialysis and hip fracture sites on the 10-year mortality of elderly hip fracture patients: a nationwide population-based observational study. *Medicine* 2017;96:e7618.
  - 35) Desbiens LC, Goupil R, Madore F, Mac-Way F. Incidence of fractures in middle-aged individuals with early chronic kidney disease: a population-based analysis of CARTaGENE. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:1712-21.
  - 36) Hampson G, Elder GJ, Cohen-Solal M, Abrahamsen B. A review and perspective on the assessment, management and prevention of fragility fractures in patients with osteoporosis and chronic kidney disease. *Endocrine* 2021;73:509-29.
  - 37) Fried LF, Biggs ML, Shlipak MG, Seliger S, Kestenbaum B, Stehman-Breen C, et al. Association of kidney function with incident hip fracture in older adults. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:282-6.
  - 38) Ensrud KE, Lui LY, Taylor BC, Ishani A, Shlipak MG, Stone KL, et al. Renal function and risk of hip and vertebral fractures in older women. *Arch Intern Med* 2007;167:133-9.
  - 39) Hall RK, Sloane R, Pieper C, Houtven CV, LaFleur J, Adler R, et al. Competing risks of fracture and death in older adults with chronic kidney disease. *J Am Geriatr Soc* 2018;66:532-8.
  - 40) Vilaca T, Salam S, Schini M, Harnan S, Sutton A, Poku E, et al. Risks of hip and nonvertebral fractures in patients with CKD G3a-G5D: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2020; 76:521-32.
  - 41) Wakasugi M, Kazama JJ, Taniguchi M, Wada A, Iseki K, Tsubakihara Y, et al. Increased risk of hip fracture among Japanese hemodialysis patients. *J Bone Miner Metab* 2013;31:315-21.
  - 42) Tran J, Ayers E, Verghese J, Abramowitz MK. Gait abnormalities and the risk of falls in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14:983-93.
  - 43) National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39 (2 Suppl 1):S1-266.
  - 44) Evenepoel P, Cunningham J, Ferrari S, Haarhaus M, Javaid MK, Lafage-Proust MH, et al. Diagnosis and management of osteoporosis in chronic kidney disease stages 4 to 5D: a call for a shift from nihilism to pragmatism. *Osteoporos Int* 2021;32:2397-405.
  - 45) Bellorin-Font E, Rojas E, Martin KJ. Bone disease in chronic kidney disease and kidney transplant. *Nutrients* 2022;15:167.
  - 46) Nikkel LE, Hollenbeak CS, Fox EJ, Uemura, T, Ghahramani N. Risk of fractures after renal transplantation in the United States. *Transplantation* 2009;87:1846-51.
  - 47) Grotz WH, Munding FA, Gugel B, Exner V, Kirste G, Schollmeyer PJ. Bone fracture and osteodensitometry with dual energy X-ray absorptiometry in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1994; 58:912-5.
  - 48) O'Shaughnessy EA, Dahl DC, Smith CL, Kasiske BL. Risk factors for fractures in kidney transplantation. *Transplantation* 2002;74:362-6.
  - 49) Khairallah P, Nickolas TL. Bone and mineral disease in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022;17:121-30.
  - 50) Patel S, Kwan JT, McCloskey E, McGee G, Thomas G, Johnson D, et al. Prevalence and causes of low bone density and fractures in kidney transplant patients. *J Bone Miner Res* 2001;16:1863-70.
  - 51) Cianciolo G, Cozzolino M. FGF23 in kidney transplant: the strange case of doctor Jekyll and mister Hyde. *Clin Kidney J* 2016;9:665-8.
  - 52) Lobo PI, Cortez MS, Stevenson W, Pruett TL. Normocalcemic hyperparathyroidism associated with relatively low 1:25 vitamin D levels post-renal transplant can be successfully treated with oral calcitriol. *Clin Transplant* 1995;9:277-81.
  - 53) Evenepoel P, Claes K, Meijers B, Laurent MR, Bammens B, Naesens M, et al. Bone mineral density, bone turnover markers, and incident fractures in de novo kidney transplant recipients. *Kidney Int* 2019;95:1461-70.
  - 54) 日本透析医学会. 透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン. <https://www.jsdt.or.jp/tools/file/download.cgi/7/pdf6.pdf> (2023年8月31日閲覧)
  - 55) 日本透析医学会. 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン. [https://www.jstage.jst.go.jp/article/jsdt/45/4/45\\_301/\\_article-char/ja/](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jsdt/45/4/45_301/_article-char/ja/) (2023年8月31日閲覧)
  - 56) 日本骨代謝学会. 日本骨粗鬆症学会合同原発性骨粗鬆症診断基準改訂検討委員会. 原発性骨粗鬆症の診断基準(2012年度改訂版). <http://jsbmr.umin.jp/guide/pdf/g-guideline.pdf> (2023年8月31日閲覧)
  - 57) 日本骨粗鬆症学会. 生活習慣病における骨折リスク評価委員会. 生活習慣病骨折リスクに関する診療ガイド 2011年版. <http://www.josteo.com/ja/>



- guideline/doc/11\_2.pdf (2023年8月31日閲覧)
- 58) 日本腎臓学会. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013. <https://jsn.or.jp/medic/guideline/ckdevidence2013.php> (2023年8月31日閲覧)
  - 59) 日本腎臓学会. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018. <https://cdn.jsn.or.jp/data/CKD2018.pdf> (2023年8月31日閲覧)
  - 60) 日本骨粗鬆症学会. 生活習慣病における骨折リスク評価委員会. 生活習慣病骨折リスクに関する診療ガイド2019年版. ライフサイエンス出版;2019年. p.27-31.
  - 61) Hara T, Hijikata Y, Matsubara Y, Watanabe N. Pharmacological interventions versus placebo, no treatment or usual care for osteoporosis in people with chronic kidney disease stages 3-5D. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;7:CD013424.
  - 62) ニプロESファーマ株式会社. アスパラ-CA錠200添付文書. [https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/430920\\_3214001F1020\\_2\\_03](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/430920_3214001F1020_2_03) (2023年8月31日閲覧)
  - 63) 山善製薬株式会社. 「山善」第二リン灰添付文書. [https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/800084\\_3219001X1138\\_1\\_01](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/800084_3219001X1138_1_01) (2023年8月31日閲覧)
  - 64) ヴィアトリス製薬株式会社. カルタンOD錠250mg/カルタンOD錠500mg添付文書. [https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/671450\\_2190024F3026\\_2\\_02](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/671450_2190024F3026_2_02) (2023年8月31日閲覧)
  - 65) Block GA, Wheeler DC, Persky MS, Kestenbaum B, Ketteler M, Spiegel DM, et al. Effects of phosphate binders in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23:1407-15.
  - 66) Iorio BD, Bellasi A, Russo D; INDEPENDENT Study Investigators. Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders: a randomized study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:487-93.
  - 67) Ruospo M, Palmer SC, Natale P, Craig JC, Vecchio M, Elder GJ, et al. Phosphate binders for preventing and treating chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Cochrane Database Syst Rev* 2018;8:CD006023.
  - 68) Hamdy NA, Kanis JA, Beneton MN, Brown CB, Juttmann JR, Jordans JG, et al. Effect of alfacalcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure. *BMJ* 1995;310:358-63.
  - 69) Gallagher JC, Fowler SE, Detter JR, Sherman SS. Combination treatment with estrogen and calcitriol in the prevention of age-related bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3618-28.
  - 70) 中外製薬株式会社. アルファロールカプセル0.25μg/アルファロールカプセル0.5μg/アルファロールカプセル1μg添付文書. [https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/450045\\_3112001M1046\\_1\\_10](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/450045_3112001M1046_1_10) (2023年8月31日閲覧)
  - 71) 中外製薬株式会社. ロカルトロール臨床試験結果. [https://chugai-pharm.jp/content/dam/chugai/product/roc/cap/cl/doc/roc\\_cl01.pdf](https://chugai-pharm.jp/content/dam/chugai/product/roc/cap/cl/doc/roc_cl01.pdf) (2023年8月31日閲覧)
  - 72) 中外製薬株式会社. エディロールカプセル0.5μg/エディロールカプセル0.75μg添付文書. [https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/450045\\_3112006M1022\\_1\\_11](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/450045_3112006M1022_1_11) (2023年8月31日閲覧)
  - 73) Rathod A, Bonny O, Guessous I, Suter PM, Conen D, Erne P, et al. Association of urinary calcium excretion with serum calcium and vitamin D levels. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:452-62.
  - 74) 中外製薬株式会社. ロカルトロールカプセル0.25μg/ロカルトロールカプセル0.5μg添付文書. [https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/450045\\_3112004M1023\\_4\\_12](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/450045_3112004M1023_4_12) (2023年8月31日閲覧)
  - 75) Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators-mechanisms of action and application to clinical practice. *N Engl J Med* 2003;348:618-29.
  - 76) 日本イーライリリー株式会社. エビスタ錠60mg添付文書. [https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/530471\\_3999021F1023\\_1\\_14](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/530471_3999021F1023_1_14) (2023年8月31日閲覧)
  - 77) ファイザー株式会社. ビビアント錠20mg添付文書. [https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/672212\\_3999027F1020\\_2\\_02](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/672212_3999027F1020_2_02) (2023年8月31日閲覧)
  - 78) Morii H, Ohashi Y, Taketani Y, Fukunaga M, Nakamura T, Itabashi A, et al. Effect of raloxifene on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in Japanese postmenopausal women with osteoporosis: results from a randomized placebo-controlled trial. *Osteoporos Int* 2003;14:793-800.
  - 79) Itabashi A, Yoh K, Chines AA, Miki T, Takada M, Sato H, et al. Effects of bazedoxifene on bone mineral density, bone turnover, and safety in postmenopausal Japanese women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2011;26:519-29.
  - 80) Melamed ML, Blackwell T, Neugarten J, Arnsten JH, Ensrud KE, Ishani A, et al. Raloxifene, a selective estrogen receptor modulator, is renoprotective: a post-hoc analysis. *Kidney Int* 2011;79:241-9.

- 81) Masaki H, Imanishi Y, Naka H, Nagata Y, Kurajoh M, Mori K, et al. Bazedoxifene improves renal function and increases renal phosphate excretion in patients with postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 2020;38:405-11.
- 82) 平田純生, 古久保拓, 透析患者への投薬ガイドブック改訂3版:慢性腎臓病 (CKD) の薬物治療. じほう; 2017. p.650.
- 83) Adami S, Palacios S, Rizzoli R, Levine AB, Sutradhar S, Chines AA. The efficacy and safety of bazedoxifene in postmenopausal women by baseline kidney function status. *Climacteric* 2014;17:273-84.
- 84) Ishani A, Blackwell T, Jamal SA, Cummings SR, Ensrud KE; MORE Investigators. The effect of raloxifene treatment in postmenopausal women with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1430-8.
- 85) Weisinger JR, Heilberg IP, Hernández E, Carlini R, Bellorin-Font E. Selective estrogen receptor modulators in chronic renal failure. *Kidney Int Suppl* 2003;85:S62-5.
- 86) バイエル薬品株式会社. ジュリナ錠 0.5 mg 添付文書. [https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/630004\\_2473001F1028\\_1\\_18](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/630004_2473001F1028_1_18) (2023年8月31日閲覧)
- 87) あすか製薬株式会社. ホーリン錠 1 mg 添付文書. [https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/470007\\_2475001F3050\\_1\\_17](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/470007_2475001F3050_1_17) (2023年8月31日閲覧)
- 88) バイエル薬品株式会社. プリモボラン錠 5 mg 添付文書. [https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/630004\\_2449003F1021\\_2\\_09](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/630004_2449003F1021_2_09) (2023年8月31日閲覧)
- 89) Coxon FP, Helfrich MH, Van't Hof R, Sebti S, Ralston SH, Hamilton A, et al. Protein geranylgeranylation is required for osteoclast formation, function, and survival: inhibition by bisphosphonates and GGTI-298. *J Bone Miner Res* 2000;15:1467-76.
- 90) Masarachia P, Weinreb M, Balena R, Rodan GA. Comparison of the distribution of 3H-alendronate and 3H-etidronate in rat and mouse bones. *Bone* 1996;19:281-90.
- 91) Sato M, Grasser W, Endo N, Akins R, Simmons H, Thompson DD, et al. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *J Clin Invest* 1991;88:2095-105.
- 92) Eastell R, Black DM, Boonen S, Adami S, Felsenberg D, Lippuner K, et al. Effect of once-yearly zoledronic acid five milligrams on fracture risk and change in femoral neck bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3215-25.
- 93) Jamal SA, Bauer DC, Ensrud KE, Cauley JA, Hochberg M, Ishani A, et al. Alendronate treatment in women with normal to severely impaired renal function: an analysis of the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 2007;22:503-8.
- 94) Miller PD, Roux C, Boonen S, Barton IP, Dunlap LE, Burgio DE. Safety and efficacy of risedronate in patients with age-related reduced renal function as estimated by the Cockcroft and Gault method: a pooled analysis of nine clinical trials. *J Bone Miner Res* 2005;20:2105-15.
- 95) 住友ファーマ株式会社. ダイドロネ錠 200 添付文書. [https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/400093\\_3999010F1025\\_2\\_22](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/400093_3999010F1025_2_22) (2023年8月31日閲覧)
- 96) 帝人ファーマ株式会社. ボナロン錠 5 mg 添付文書. [https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/470310\\_3999018F1030\\_2\\_26](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/470310_3999018F1030_2_26) (2023年8月31日閲覧)
- 97) Shiraki M, Kushida K, Fukunaga M, Kishimoto H, Taga M, Nakamura T, et al. A double-masked multicenter comparative study between alendronate and alfacalcidol in Japanese patients with osteoporosis. The alendronate phase III osteoporosis treatment research group. *Osteoporos Int* 1999;10:183-92.
- 98) アステラス製薬株式会社. ボノテオ錠 1 mg 添付文書. [https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/800126\\_3999026F1026\\_1\\_20](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/800126_3999026F1026_1_20) (2023年8月31日閲覧)
- 99) 小野薬品工業株式会社. リカルボン錠 1 mg 添付文書. [https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/180188\\_3999026F1034\\_1\\_19](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/180188_3999026F1034_1_19) (2023年8月31日閲覧)
- 100) 大正製薬株式会社. ボンビバ錠 100 mg 添付文書. [https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/400059\\_3999040F1026\\_3\\_01](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/400059_3999040F1026_3_01) (2023年8月31日閲覧)
- 101) EA ファーマ株式会社. アクトネ錠 2.5 mg 添付文書. [https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/111890\\_3999019F1026\\_2\\_18](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/111890_3999019F1026_2_18) (2023年8月31日閲覧)
- 102) 武田薬品工業株式会社. ベネット錠 2.5 mg 添付文書. [https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/400256\\_3999019F1034\\_1\\_28](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/400256_3999019F1034_1_28) (2023年8月31日閲覧)
- 103) Kushida K, Fukunaga M, Kishimoto H, Shiraki M, Itabashi A, Inoue T, et al. A comparison of incidences of vertebral fracture in Japanese patients with involutional osteoporosis treated with risedronate and etidronate: a randomized, double-masked trial. *J Bone Miner Metab* 2004;22:469-78.
- 104) 旭化成ファーマ株式会社. リクラスト点滴静注液

- 5 mg 添付文書. [https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/100898\\_3999423A4027\\_1\\_09](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/100898_3999423A4027_1_09) (2023年8月31日閲覧)
- 105) (独) 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) 医療情報活用部. MID-NET<sup>®</sup>を用いたビスホスホネート製剤の腎機能障害患者における低カルシウム血症のリスク評価に関するデータベース調査. <https://www.pmda.go.jp/files/000249186.pdf> (2023年8月31日閲覧)
- 106) 顎骨壊死検討委員会. 薬剤関連顎骨壊死の病態と管理: 顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー2023. [https://www.jsoms.or.jp/medical/pdf/work/guideline\\_202307.pdf](https://www.jsoms.or.jp/medical/pdf/work/guideline_202307.pdf) (2023年8月31日閲覧)
- 107) 第一三共株式会社. プラリア皮下注 60 mg シリンジ 添付文書. [https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/430574\\_3999435G1023\\_1\\_13](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/430574_3999435G1023_1_13) (2023年8月31日閲覧)
- 108) Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, Cummings SR, McClung MR, Goemaere S, et al. Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. *J Bone Miner Res* 2011;26:1829-35.
- 109) Haarhaus M, Evenepoel P. Differentiating the causes of adynamic bone in advanced chronic kidney disease informs osteoporosis treatment. *Kidney Int* 2021;100:546-58.
- 110) Iseri K, Watanabe M, Yoshikawa H, Mitsui H, Endo T, Yamamoto Y, et al. Effects of denosumab and alendronate on bone health and vascular function in hemodialysis patients: a randomized, controlled trial. *J Bone Miner Res* 2019;34:1014-24.
- 111) 永作大輔, 竹内孝之郎. 骨粗鬆症を合併する外来透析患者に対するデノスマブ治療に関する前向き臨床研究: 治療開始3年間の経過. *透析会誌* 2019;52:577-84.
- 112) Ibuki Y, Hukuda T, Tabata S, Ito A. Bone histomorphometry in an osteoporotic hemodialysis patient treated with denosumab. *Ther Apher Dial* 2018; 22:302-4.
- 113) Thongprayoon C, Acharya P, Aeddula NR, Torres-Ortiz A, Bathini T, Sharma K, et al. Effects of denosumab on bone metabolism and bone mineral density in kidney transplant patients: a systematic review and meta-analysis. *Arch Osteoporos* 2019; 14:35.
- 114) Miyaoka D, Imanishi Y, Kato E, Toi N, Nagata Y, Kurajoh M, et al. Effects of denosumab as compared with parathyroidectomy regarding calcium, renal, and bone involvement in osteoporotic patients with primary hyperparathyroidism. *Endocrine* 2020;69:642-9.
- 115) Miyaoka D, Inaba M, Imanishi Y, Hayashi N, Ohara M, Nagata Y, et al. Denosumab improves glomerular filtration rate in osteoporotic patients with normal kidney function by lowering serum phosphorus. *J Bone Miner Res* 2019;34:2028-35.
- 116) Chen CL, Chen NC, Wu FZ, Wu MT. Impact of denosumab on cardiovascular calcification in patients with secondary hyperparathyroidism undergoing dialysis: a pilot study. *Osteoporos Int* 2020;31:1507-16.
- 117) Miyaoka D, Imanishi Y, Ohara M, Hayashi N, Nagata Y, Yamada S, et al. Impaired residual renal function predicts denosumab-induced serum calcium decrement as well as increment of bone mineral density in non-severe renal insufficiency. *Osteoporos Int* 2019;30:241-9.
- 118) (独) 医薬品医療機器総合機構 (PMDA). プラリア皮下注 60 mg シリンジ 再審査報告書. [https://www.pmda.go.jp/drugs\\_reexam/2021/P20210322004/430574000\\_22500AMX00870\\_A100\\_1.pdf](https://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2021/P20210322004/430574000_22500AMX00870_A100_1.pdf) (2023年8月31日閲覧)
- 119) Chen J, Smerdely P. Hypocalcaemia after denosumab in older people following fracture. *Osteoporos Int* 2017;28:517-22.
- 120) Block GA, Bone HG, Fang L, Lee E, Padhi D. A single-dose study of denosumab in patients with various degrees of renal impairment. *J Bone Miner Res* 2012;27:1471-9.
- 121) Chen CL, Chen NC, Liang HL, Hsu CY, Chou KJ, Fang HC, et al. Effects of denosumab and calcitriol on severe secondary hyperparathyroidism in dialysis patients with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2784-92.
- 122) Kunizawa K, Hiramatsu R, Hoshino J, Mizuno H, Ozawa Y, Sekine A, et al. Denosumab for dialysis patients with osteoporosis: a cohort study. *Sci Rep* 2020;10:2496.
- 123) Hiramatsu R, Ubara Y, Sawa N, Hoshino J, Hasegawa E, Kawada M, et al. Denosumab for low bone mass in hemodialysis patients: a noncontrolled trial. *Am J Kidney Dis* 2015;66:175-7.
- 124) Thongprayoon C, Acharya P, Acharya C, Chenbhanich J, Bathini T, Boonpheng B, et al. Hypocalcemia and bone mineral density changes following denosumab treatment in end-stage renal disease patients: a meta-analysis of observational studies. *Osteoporos Int* 2018;29:1737-45.
- 125) Huynh ALH, Baker ST, Stewardson AJ, Johnson DF. Denosumab-associated hypocalcaemia: incidence, severity and patient characteristics in a tertiary hospital setting. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016;

- 25:1274-8.
- 126) Isogai Y, Akatsu T, Ishizuya T, Yamaguchi A, Hori M, Takahashi N, et al. Parathyroid hormone regulates osteoblast differentiation positively or negatively depending on the differentiation stages. *J Bone Miner Res* 1996;11:1384-93.
  - 127) Varela A, Chouinard L, Lesage E, Smith SY, Hattersley G. One year of abaloparatide, a selective activator of the PTH1 receptor, increased bone formation and bone mass in osteopenic ovariectomized rats without increasing bone resorption. *J Bone Miner Res* 2017;32:24-33.
  - 128) 日本イーライリリー株式会社. フォルテオ皮下注キット 600 µg 添付文書. [https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/530471\\_2439400G1020\\_1\\_18](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/530471_2439400G1020_1_18) (2023年8月31日閲覧)
  - 129) Miyauchi A, Matsumoto T, Sugimoto T, Tsujimoto M, Warner MR, Nakamura T. Effects of teriparatide on bone mineral density and bone turnover markers in Japanese subjects with osteoporosis at high risk of fracture in a 24-month clinical study: 12-month, randomized, placebo-controlled, double-blind and 12-month open-label phases. *Bone* 2010;47:493-502.
  - 130) 旭化成ファーマ株式会社. テリボン皮下注用 56.5 µg 添付文書. [https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/100898\\_2439401D1028\\_1\\_18](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/100898_2439401D1028_1_18) (2023年8月31日閲覧)
  - 131) 帝人ファーマ株式会社. オスタバロ皮下注カートリッジ 1.5mg 添付文書. [https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/470310\\_2439403A1020\\_1\\_02](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/470310_2439403A1020_1_02) (2023年8月31日閲覧)
  - 132) Matsumoto T, Sone T, Soen S, Tanaka S, Yamashita A, Inoue T. Abaloparatide increases lumbar spine and hip BMD in Japanese patients with osteoporosis: the phase 3 ACTIVE-J study. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:e4222-31.
  - 133) Gordon PL, Frassetto LA. Management of osteoporosis in CKD Stages 3 to 5. *Am J Kidney Dis* 2010; 55:941-56.
  - 134) Cejka D, Haas M. Should teriparatide ever be used for adynamic bone disease? *Semin Dial* 2011;24: 431-3.
  - 135) Nishikawa A, Yoshiki F, Taketsuna M, Kajimoto K, Enomoto H. Safety and effectiveness of daily teriparatide for osteoporosis in patients with severe stages of chronic kidney disease: post hoc analysis of a postmarketing observational study. *Clin Interv Aging* 2016;11:1653-9.
  - 136) Sumida K, Ubara Y, Hoshino J, Mise K, Hayami N, Suwabe T, et al. Once-weekly teriparatide in hemodialysis patients with hypoparathyroidism and low bone mass: a prospective study. *Osteoporos Int* 2016;27:1441-50.
  - 137) Taylor S, Ominsky MS, Hu R, Pacheco E, He YD, Brown DL, et al. Time-dependent cellular and transcriptional changes in the osteoblast lineage associated with sclerostin antibody treatment in ovariectomized rats. *Bone* 2016;84:148-59.
  - 138) Winkler DG, Sutherland MK, Geoghegan JC, Yu C, Hayes T, Skonier JE, et al. Osteocyte control of bone formation via sclerostin, a novel BMP antagonist. *EMBO J* 2003;22:6267-76.
  - 139) アムジェン株式会社. イベニティ皮下注 105mg シリンジ 添付文書. [https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/112292\\_3999449G1025\\_2\\_01](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/112292_3999449G1025_2_01) (2023年8月31日閲覧)
  - 140) Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2016;375:1532-43.
  - 141) Miyauchi A, Hamaya E, Nishi K, Tolman C, Shimauchi J. Efficacy and safety of romosozumab among Japanese postmenopausal women with osteoporosis and mild-to-moderate chronic kidney disease. *J Bone Miner Metab* 2022;40:677-87.
  - 142) Miller PD, Adachi JD, Albergaria BH, Cheung AM, Chines AA, Gielen E, et al. Efficacy and safety of romosozumab among postmenopausal women with osteoporosis and mild-to-moderate chronic kidney disease. *J Bone Miner Res* 2022;37:1437-45.
  - 143) アムジェン株式会社. イベニティ皮下注 105 mg シリンジ インタビューフォーム. [https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/2/112292\\_3999449G1025\\_2\\_001\\_1F.pdf](https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/2/112292_3999449G1025_2_001_1F.pdf) (2023年8月31日閲覧)
  - 144) Hsu CP, Maddox J, Block G, Bartley Y, Yu Z. Influence of renal function on pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of a single dose of romosozumab. *J Clin Pharmacol* 2022;62:1132-41.
  - 145) Sato M, Inaba M, Yamada S, Emoto M, Ohno Y, Tsujimoto Y. Efficacy of romosozumab in patients with osteoporosis on maintenance hemodialysis in Japan; an observational study. *J Bone Miner Metab* 2021;39:1082-90.
  - 146) Saito T, Mizobuchi M, Kato T, Suzuki T, Fujiwara Y, Kanamori N, et al. One-year romosozumab treatment followed by one-year denosumab treatment for osteoporosis in patients on hemodialysis: an observational study. *Calcif Tissue Int* 2023;112:34-44.
  - 147) Suzuki T, Mizobuchi M, Yoshida S, Terado N, Aoki S, Sato N, et al. Romosozumab successfully regu-



- lated progressive osteoporosis in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease undergoing hemodialysis. *Osteoporos Int* 2022;33:2649-52.
- 148) Ogata M, Ushimaru S, Fujishima R, Sumi H, Shiizaki K, Tominaga N. Romosozumab improves low bone mineral density in a postmenopausal woman undergoing chronic hemodialysis and treated with a calcium-sensing receptor agonist. *Bone Rep* 2022;17:101639.
  - 149) 富士製薬工業株式会社. プリモジアン・デポー筋注 添付文書. [https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/670109\\_2481402A1054\\_1\\_08](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/670109_2481402A1054_1_08) (2023年8月31日閲覧)
  - 150) バイエル薬品株式会社. ウェールナラ配合錠 添付文書. [https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/630004\\_2482010F1026\\_1\\_15](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/630004_2482010F1026_1_15) (2023年8月31日閲覧)
  - 151) Ott SM. Pharmacology of bisphosphonates in patients with chronic kidney disease. *Semin Dial* 2015;28:363-9.
  - 152) Saha HH, Ala-Houhala IO, Liukko-Sipi SH, Ylitalo P, Pasternack AI. Pharmacokinetics of clodronate in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1998;18:204-9.
  - 153) Allen MR, ArefMW. What animal models have taught us about the safety and efficacy of bisphosphonates in chronic kidney disease. *Curr Osteoporos Rep* 2017;15:171-7.
  - 154) Miller PD, Schwartz EN, Chen P, Misurski DA, Krege JH. Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and mild or moderate renal impairment. *Osteoporos Int* 2007;18:59-68.
  - 155) Shigematsu T, Muraoka R, Sugimoto T, Nishizawa Y. Risedronate therapy in patients with mild-to-moderate chronic kidney disease with osteoporosis: post-hoc analysis of data from the risedronate phase III clinical trials. *BMC Nephrol* 2017;18:66.
  - 156) Mitsopoulos E, Ginikopoulou E, Economidou D, Zanos S, Pateinakis P, Minasidis E, et al. Impact of long-term cinacalcet, ibandronate or teriparatide therapy on bone mineral density of hemodialysis patients: a pilot study. *Am J Nephrol* 2012;36:238-44.
  - 157) Toussaint ND, Lau KK, Strauss BJ, Polkinghorne KR, Kerr PG. Effect of alendronate on vascular calcification in CKD stages 3 and 4: a pilot randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2010;56:57-68.
  - 158) Bergner R, Henrich D, Hoffmann M, Schmidt-Gayk H, Lenz T, Upperkamp M. Treatment of reduced bone density with ibandronate in dialysis patients. *J Nephrol* 2008;21:510-6.
  - 159) Wetmore JB, Benet LZ, Kleinstuck D, Frassetto L. Effects of short-term alendronate on bone mineral density in haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2005;10:393-9.
  - 160) Lloyd AA, Gludovatz B, Riedel C, Luengo EA, Saiyed R, Marty E, et al. Atypical fracture with long-term bisphosphonate therapy is associated with altered cortical composition and reduced fracture resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;114:8722-7.
  - 161) Black DM, Abrahamsen B, Bouxsein ML, Einhorn T, Napoli N. Atypical femur fractures: review of epidemiology, relationship to bisphosphonates, prevention, and clinical management. *Endocr Rev* 2019;40:333-68.
  - 162) Khan A, Morrison A, Cheung A, Hashem W, Compston J. Osteonecrosis of the jaw (ONJ): diagnosis and management in 2015. *Osteoporos Int* 2016;27:853-9.
  - 163) Dennison EM, Cooper C, Kanis JA, Bruyère O, Silverman S, McCloskey E, et al. Fracture risk following intermission of osteoporosis therapy. *Osteoporos Int* 2019;30:1733-43.
  - 164) Ominsky MS, Libanati C, Niu QT, Boyce RW, Kostenuik PJ, Wagman RB, et al. Sustained modeling-based bone formation during adulthood in cynomolgus monkeys may contribute to continuous BMD gains with denosumab. *J Bone Miner Res* 2015;30:1280-9.
  - 165) Chen CL, Chen NC, Hsu CY, Chou KJ, Lee PT, Fang HC, et al. An open-label, prospective pilot clinical study of denosumab for severe hyperparathyroidism in patients with low bone mass undergoing dialysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:2426-32.
  - 166) Bonani M, Frey D, Brockmann J, Fehr T, Mueller TF, Saleh L, et al. Effect of twice-yearly denosumab on prevention of bone mineral density loss in de novo kidney transplant recipients: a randomized controlled trial. *Am J Transplant* 2016;16:1882-91.
  - 167) Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, Gilchrist N, Jensen JEB, McClung M, et al. Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: a post hoc analysis of the randomized placebocontrolled FREEDOM Trial and its extension. *J Bone Miner Res* 2018;33:190-8.
  - 168) Ota M, Takahata M, Shimizu T, Kanehira Y, Kimura-Suda H, Kameda Y, et al. Efficacy and safety of osteoporosis medications in a rat model of late-stage chronic kidney disease accompanied by secondary hyperparathyroidism and hyperphosphatemia. *Osteoporos Int* 2017;28:1481-90.
  - 169) Cejka D, Kodras K, Bader T, Haas M. Treatment of



- hemodialysis-associated adynamic bone disease with teriparatide (PTH1-34): a pilot study. *Kidney Blood Press Res* 2010;33:221-6.
- 170) Moe SM, Chen NX, Newman CL, Organ JM, Kneissel M, Kramer I, et al. Anti-sclerostin antibody treatment in a rat model of progressive renal osteodys-
- trophy. *J Bone Miner Res* 2015;30:499-509.
- 171) Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2017;377:1417-27.

## Management of Osteoporosis in Patients with Chronic Kidney Disease, Including Those Requiring Dialysis

Yasuo Imanishi<sup>1)</sup> and Shigeichi Shoji<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> *Osaka Metropolitan University Graduate School of Medicine, Department of Metabolism, Endocrinology and Molecular Medicine, Osaka, Japan*

<sup>2)</sup> *Shirasagi Hospital, Osaka, Japan*

Chronic kidney disease (CKD) can lead to a form of secondary osteoporosis in which renal dysfunction creates an imbalance between bone formation and resorption, resulting in reduced bone mineral density. In addition, bone metabolic turnover, abnormalities in bone microstructure and collagen cross-linking, and poor bone quality (such as cortical porosity) also contribute to bone fragility. The progression of renal hypofunction is also complicated by secondary hyperparathyroidism, which further exacerbates bone fragility. Increased risk of fractures is therefore an important clinical issue in patients with osteoporosis associated with CKD. However, such drugs are often contraindicated or administered with caution in patients with impaired renal function, as drugs with high urinary excretion rates can accumulate when administered without appropriate dose reduction. Furthermore, the drugs available to treat patients with impaired renal function vary according to the degree of CKD progression. Despite these known challenges, evidence on the safety and effectiveness of osteoporosis pharmacotherapy in patients with moderate to severe CKD is lacking, particularly for those with CKD stages G4, G5, and G5D (i.e. dialysis patients), who have severe renal impairment. In this article, we focus on the pathophysiology of osteoporosis associated with CKD and fracture risk in affected patients, and we summarize the safety information and precautions advised for osteoporosis drugs used in Japan, and the use of these drugs in patients with CKD.

<2023年9月29日 受稿>