

### 3. 骨粗鬆症の薬物治療

宗圓 聰

**要約** 薬剤の骨折抑制効果に関するエビデンスから、閉経後骨粗鬆症においては、椎体骨折と大腿骨近位部骨折のリスクが高い例にはアレンドロン酸とリセドロロン酸が第一選択であり、椎体骨折のリスクのみが高い例にはミノドロロン酸、テリパラチド、エルデカルシトール、SERMが第一選択と考えられる。アレンドロン酸とアルファカルシドールの併用は下肢荷重骨の骨折抑制効果に優れ、骨折リスクの高い例での椎体骨折抑制効果に優れる。

**Key words** : 骨粗鬆症, 薬物治療, 骨折予防, 生命予後, 有害事象

(日老医誌 2013; 50:144-148)

#### はじめに

本稿では、薬剤の有用性、有害事象、薬剤の選択と併用について主に骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011 年版<sup>1)</sup>の内容を中心に述べる。

#### 薬剤の有用性

##### 1. 骨折抑制効果

表 1<sup>1)</sup>にガイドラインにおける骨粗鬆症治療薬の推奨グレードを示す。あくまでも閉経後骨粗鬆症を対象としたものであり、椎体骨折抑制の確実なエビデンスを有する薬剤は、結合型エストロゲン、エルデカルシトール、アレンドロン酸、リセドロロン酸、ミノドロロン酸、ラロキシフェン、バゼドキシフェン、テリパラチドである。非椎体骨折抑制効果については、評価はされているものの各薬剤の臨床試験により評価対象の骨折種が異なるとともに必ずしも骨粗鬆症性骨折に限らない骨折種が含まれ、薬剤選択に用いるのは困難と言える。大腿骨近位部骨折抑制の確実なエビデンスを有する薬剤は、結合型エストロゲン、アレンドロン酸、リセドロロン酸のみである。

表 2 には先に述べた確実な椎体骨折抑制効果のエビデンスを有する薬剤のうち、保険適応のない結合型エストロゲンとアルファカルシドール対照の試験しかないエルデカルシトールを除き、またガイドライン後に薬価収載

された週 1 回製剤のテリパラチドを追加して、椎体骨折抑制効果を示す。骨折抑制効果である相対リスク減少率は 30~79% を示す。治療効率を表すとされる NNT が一桁の 3 つの試験では、いずれも試験期間を考慮すればプラセボ群の骨折発生率が高いことが示され、必ずしも薬剤の効果が強力であるとは断定できず、試験の対象者が骨折の高リスク例であったことを示している可能性もある。

閉経後骨粗鬆症における大腿骨近位部骨折抑制効果は、アレンドロン酸のメタ解析で 55%、リセドロロン酸の無作為化比較対照試験で 40% である。海外では、大腿骨近位部骨折の発生率が減少傾向にあることが報告されている。米国における大腿骨近位部骨折発生率はアレンドロン酸の登場および結合型エストロゲンをを用いたホルモン補充療法の増加に一致して減少したことが示されていたが、オスロにおいてもビスフォスフォネートの使用により 60 歳代女性で 13%、70 歳代女性で 34% の大腿骨近位部骨折発生率の減少を説明できるとされる<sup>2)</sup>。さらにオーストラリアにおける大腿骨近位部骨折発生率と薬剤の処方数との関係を図 1<sup>3)</sup>に示す。オーストラリアではビスフォスフォネート製剤の登場は 2000 年で、この頃はホルモン補充療法が減少しつつあり、ビスフォスフォネート製剤の登場と大腿骨近位部骨折発生率の減少は同じ時期である。さらに、2006 年をピークにビスフォスフォネート関連顎骨壊死の話題から同薬の使用が減少した頃から再び女性の大腿骨近位部骨折発生率の増加が見られた。さらに、各年のビスフォスフォネート処方数と年間 10 万人当たり的大腿骨近位部骨折発生率と

表1 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2012年版における骨粗鬆症治療薬の推奨グレード一覧

分類	薬物名	骨密度	椎体骨折	非椎体骨折	大腿骨近位部
カルシウム薬	L-アスパラギン酸カルシウム	C	C	C	C
	リン酸水素カルシウム	C	C	C	C
女性ホルモン薬	エストリオール	C	C	C	C
	結合型エストロゲン*1	A	A	A	A
	エストラジオール	A	C	C	C
活性型ビタミン D <sub>3</sub> 薬	アルファカルシドール	B	B	B	C
	カルシトリオール	B	B	B	C
	エルデカルシトール	A	A	B	C
ビタミン K <sub>2</sub> 薬	メナテトレノン	B	B	B	C
ビスホスホネート薬	エチドロン酸	A	B	C	C
	アレンドロン酸	A	A	A	A
	リセドロン酸	A	A	A	A
	ミノドロン酸	A	A	C	C
SERM	ラロキシフェン	A	A	B	C
	バゼドキシフェン	A	A	B	C
カルシトニン薬*2	エルカトニン	B	B	C	C
	サケカルシトニン	B	B	C	C
副甲状腺ホルモン薬	テリパラチド(遺伝子組み換え)	A	A	A	C
その他	イブリフラボン	C	C	C	C
	ナンドロロン	C	C	C	C

(文献1より引用)

推奨グレードについては、A：効果を判定できる規模の無作為化比較対照試験により確実なエビデンスがあり、行うよう強く勧められる、B：無作為化比較対照試験により結果の一貫性がない場合と post-hoc sub-group 解析により結果が得られた場合で、行うよう勧められる、C：結果が得られていないか検討されておらず、行うよう勧めるだけの根拠が明確でない、とした。\*1：骨粗鬆症は保険適用外、\*2：疼痛に関して鎮痛作用を有し、疼痛を改善する(グレードA)。

表2 国内で承認されている主な骨粗鬆症治療薬の臨床試験における椎体骨折抑制効果

薬剤, 試験期間(条件)	CER (%)	EER (%)	RRR (%)	ARR (%)	NNT
アレンドロン酸, 3年(既存椎体骨折あり)	15	8	47	7	15
アレンドロン酸, 4.2年(既存椎体骨折なし)	3.8	2.1	44	1.7	60
リセドロン酸, 3年(既存椎体骨折あり)	16.3	11.3	41	5	20
リセドロン酸, 3年(既存椎体骨折あり)	29.0	18.1	49	10.9	9
ミノドロン酸2年(既存椎体骨折あり)	24.0	10.4	59	13.6	7
ラロキシフェン, 3年(既存椎体骨折あり+なし)	10.1	6.6	30	3.5	29
バゼドキシフェン, 3年(既存椎体骨折あり+なし)	4.1	2.3	42	1.8	55
テリパラチド(連日), 2年(既存椎体骨折あり)	14	5	65	9	12
テリパラチド(週1), 18カ月(既存椎体骨折あり)	14.5	3.1	79	11.4	9

各薬剤について、CER：Control Event Rate(プラセボ群のイベント発生率)、EER：Experimental Event Rate(実薬群のイベント発生率)、RRR：Relative Risk Reduction(相対リスク減少率)、ARR：Absolute Risk Reduction(絶対リスク減少率)、NNT：Number Needed to Treat(治療必要数)を示す。

の間には負の相関が示されている(図2)<sup>3)</sup>。ビスホスフォネート製剤による大腿骨近位部骨折防止効果は、臨床試験のみでなく、疫学調査によっても裏付けられていることになる。

男性骨粗鬆症およびステロイド性骨粗鬆症に関しては、アレンドロン酸、リセドロン酸、連日製剤のテリパラチドが椎体骨折抑制効果のエビデンスを有する。

## 2. QOL, 生命予後に対する効果

エルデカルシトール、アレンドロン酸、リセドロン酸、

ミノドロン酸、ラロキシフェン、カルシトニン薬、テリパラチドはQOLに対する効果が示されている。ただし、それぞれの薬剤により評価方法が異なり、ガイドラインの推奨グレード一覧には掲載されていない。

薬剤の無作為化比較対照試験において大腿骨近位部骨折後の生命予後改善効果が示されているのは、わが国で未承認の注射ビスホスフォネート製剤であるゾレドロン酸のみである。最近、大腿骨近位部骨折例に対する経口ビスホスフォネート製剤の生命予後改善効果(図

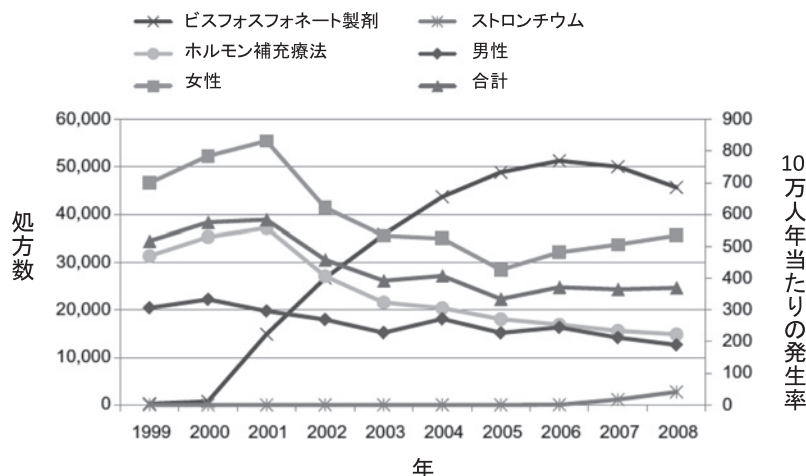


図1 オーストラリアにおける大腿骨近位部骨折発生頻度とビスフォスフォネート処方(文献3より引用)  
各年の各種薬剤の処方数と10万人当たりの大腿骨近位部骨折発生率の変化を示す。ビスフォスフォネート製剤の登場に一致して骨折発生率の減少がみられ、処方数の減少に一致して女性における骨折発生率の再度の増加がみられる。

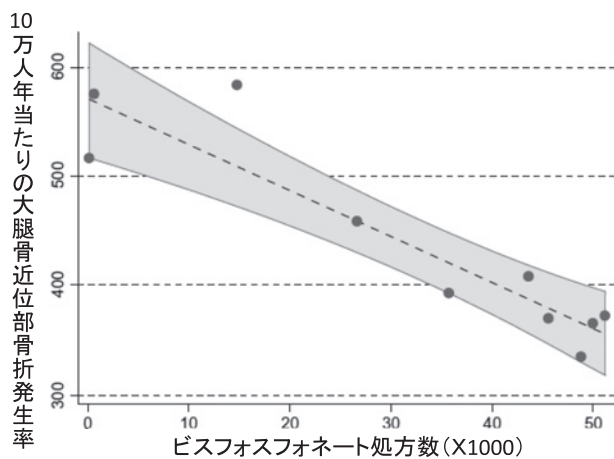


図2 各年のビスフォスフォネート製剤の処方と大腿骨近位部骨折発生頻度(文献3より引用)  
各年のビスフォスフォネート処方数と10万人当たりの大腿骨近位部骨折発生率との間に負の相関がみられる。

3)<sup>4)</sup>、骨粗鬆症患者に対するビスフォスフォネート製剤、ラロキシフェンの生命予後改善効果も示されている。

### 薬剤の有害事象

ビスフォスフォネート製剤の有害事象として、消化管障害、急性期反応、顎骨壊死、非定型大腿骨骨折、心房細動、食道癌、などが指摘されている。このうち、心房細動、食道癌との関連については否定的と思われる。

顎骨壊死は上顎骨、下顎骨または両方において放射線治療や骨転移がなく、8週間以上骨が露出する場合とされ、原因の特定は困難であるが、感染が関与すると考えられている。経口ビスフォスフォネート製剤による顎骨

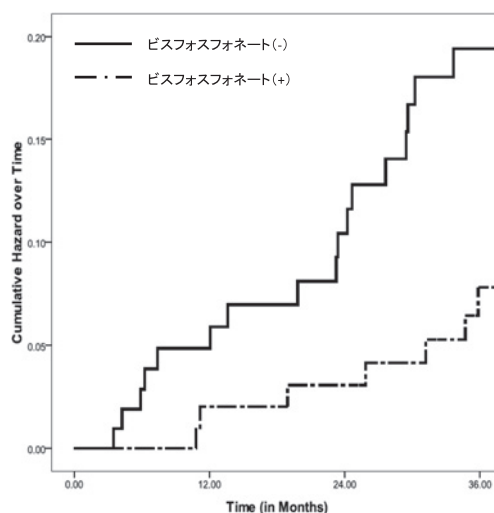


図3 経口ビスフォスフォネートと大腿骨近位部骨折後の生命予後(文献4より引用)  
209例の大腿骨近位部骨折例に対して101例では経口ビスフォスフォネート製剤を投与した。経口ビスフォスフォネート製剤はその使用により月当たり8%、年当たり60%の死亡率の減少をもたらした。

壊死は非常に稀であり、ESCEOのワーキンググループの報告では1/38,000患者・年程度と推定されている。わが国のポジションペーパー<sup>5)</sup>によれば、経口ビスフォスフォネート製剤使用例で、その使用が3年未満かつリスクファクターがなければ休薬は不要とされ、どちらかがある場合でも骨折のリスクが高くない場合に休薬を考慮するとされる。かりに、1,000人に10年間アレンドロネートを投与すれば大腿骨近位部骨折44例、非椎体骨

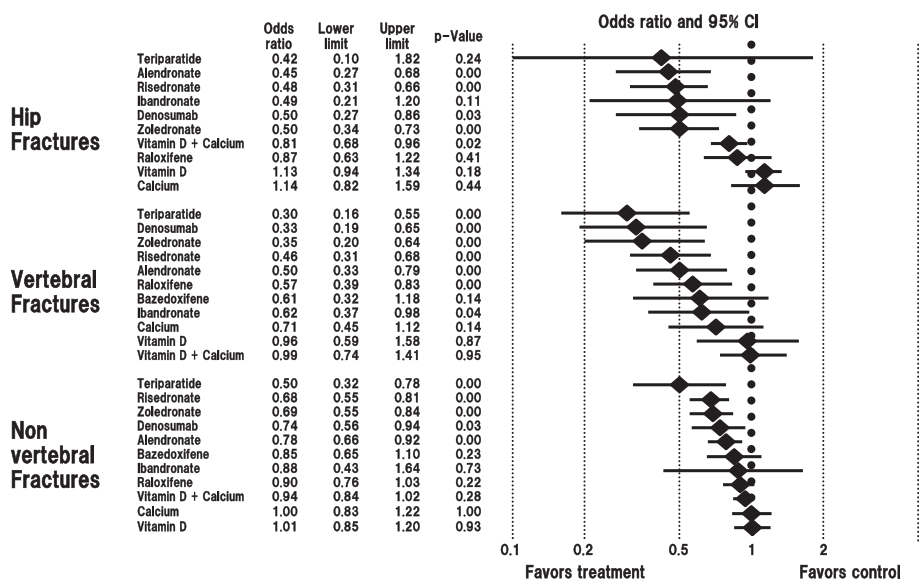


図4 骨粗鬆症治療薬の骨折抑制効果 (network meta-analysis) (文献8より引用)

骨粗鬆症治療薬の骨折抑制効果をネットワークメタ解析により比較した。テリパラチド、ビスフォスフォネート製剤、デノスマブ (国内未承認) が最も骨折抑制効果が強かった。これらの薬剤間の効果の差は小さく、薬剤選択には有害事象とコストを考慮すべきであるとされた。

折96例、椎体骨折250例を救うことが可能である一方、顎骨壊死は日本口腔外科学会の調査で最大0.2例しか発症せず、ベネフィットの方が上回る。さらに、最近では発症した場合にテリパラチドを投与することにより治癒が可能であることが示されている。

全大腿骨骨折の約10%が転子下および骨幹部骨折であり、そのうち、15~30%が非定型骨折であると考えられ、非定型骨折は全大腿骨骨折の1%程度と考えられる。ごく最近、米国よりX線の検討を含む保険データベースの調査結果が示された<sup>6)</sup>。1,271,575人・年の観察から米国骨代謝学会による大特徴を満たす非定型骨折の頻度は5.9/100,000人・年で1996年から2009年までの間でほぼ横ばいであった。一方、小特徴も有する非定型骨折は1999年まではほとんどゼロであったが、その後徐々に増加を示した。そのため、頻度はさらに減るが、純粋な非定型骨折は小特徴も有する例とすべきと推定している。さらに、日本整形外科学会の調査によれば、大特徴を満たす非定型骨折のうち、ビスフォスフォネート投与歴のあったのは29.9%のみであったとされ、ビスフォスフォネート製剤と非定型大腿骨骨折との直接的な因果関係は確定していないといえる。投与期間を考慮しない場合のBP製剤による非定型骨折のNNH (Number Needed to Harm) は667、3年間投与の場合のNNHは417で、後者の場合でも1例の非定型骨折につき、少なくとも30例の椎体骨折、5例の大腿骨近位部骨折が予防でき、ベネフィットが勝る<sup>7)</sup>。顎骨壊死と同様にテリ

パラチドやストロンチウムなどの骨形成促進薬の有用性が示されている。

SERMについては海外の大規模臨床試験において重要な問題点として深部静脈血栓塞栓症 (発現率1%でプラセボの2倍) があげられていたが、わが国の3年間の製造販売後調査における発現率は0.2%であった。

エルデカルシトールの問題点として高カルシウム血症が知られているが、投与中止後1カ月以内に低下することも示されている。

テリパラチドは、原発性の悪性骨腫瘍や転移性骨腫瘍、高カルシウム血症、副甲状腺機能亢進症、骨パジェット病、原因不明のアルカリフォスファターゼ高値、過去に骨への影響があると考えられる放射線治療を受けた例、などには禁忌とされる。

## 薬剤の選択と併用

薬剤の骨折抑制効果のエビデンスから、閉経後骨粗鬆症においては、椎体、大腿骨近位部のいずれの骨折リスクも高い例に第一選択として使用しうる薬剤は、アレンドロン酸とリセドロン酸であり、ミノドロン酸、テリパラチド、エルデカルシトール、SERMは椎体骨折の高リスク例に第一選択として使用しうると考えられる。各薬剤の直接比較試験はないが、最近ネットワークメタ解析の報告がなされ、テリパラチドとビスフォスフォネート製剤の効果は同等であったが、SERMの効果はやや劣るとされた (図4)<sup>8)</sup>。

薬剤の併用による骨折抑制効果については、わが国の無作為化比較対照試験のデータしかない。A-TOP JOINT-02 試験によって、アレンドロン酸とアルファカルシドールの併用により単独群と比し有意に優れた非椎体骨折（荷重骨）の抑制効果が示され、骨折リスクの高い例では有意に優れた椎体骨折の抑制効果が示された<sup>9)</sup>。

## 文 献

- 1) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編：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，東京，2011.
- 2) Stoen RØ, Nordsletten L, Meyer HE, Frihagen JF, Falch JA, Lofthus CM: Hip fracture incidence is decreasing in the high incidence area of Oslo, Norway. *Osteoporos Int* 2012 doi: 10.1007/s00198-011-1888-3.
- 3) Fisher A, Martin J, Srikusalanukul W, Davis M: Bisphosphonate use and hip fracture epidemiology: ecological proof from the contrary. *Clin Interv Aging* 2010; 5: 355-362.
- 4) Beaupre LA, Mossish DW, Hanley DA, Maksimowich WP, Bell NR, Jubly AG, et al.: Oral bisphosphonates are associated with reduced mortality after hip fracture. *Osteoporos Int* 2011; 22: 983-991.
- 5) 米田俊之，萩野 浩，杉本利嗣，太田博明，高橋俊二，宗圓 聰ほか：ビスフォスフォネート関連顎骨壊死に対するポジションペーパー，大阪大学出版会，吹田，2010.
- 6) Feldstein A, Black D, Perrin N, Rosales AG, Friess D, Boardman D, et al.: Incidence and demography of femur fractures with and without atypical features. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 977-986.
- 7) Stevenson JC: Bisphosphonates and atypical femoral shaft fractures. *N Engl J Med* 2011; 365: 377.
- 8) Murad MH, Drake MT, Mullan RJ, Mauck KF, Stuart LM, Lane MA, et al.: Clinical review. Comparative effectiveness of drug treatments to prevent fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1871-1880.
- 9) Orimo H, Nakamura T, Fukunaga M, Ohta H, Hosoi T, Uemura Y, et al.: Effects of alendronate plus algalcalcitol in osteoporosis patients with a high risk of fracture: the Japanese Osteoporosis Intervention Trial (JOINT)-02. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 1273-1284.

## 理解を深める問題

問題 1. テリパラチドについて誤っているのはどれか。2つ選べ。

- a 骨形成促進作用を示す。
- b 連日製剤，4週1回製剤がある。
- c 点滴静注製剤である。
- d 適応は骨折の危険性の高い骨粗鬆症である。
- e 使用期間の制限がある。

問題 2. 閉経後骨粗鬆症の薬物治療について正しいのはどれか1つ選べ。

- a 結合型エストロゲンは骨粗鬆症に対する保険適応を有する。
- b エルデカルシトールは全ての骨折種に対する骨折抑制効果を有する。
- c アレンドロン酸は全ての骨折種に対する骨折抑制効果を有する。
- d SERM は全ての骨折種に対する骨折抑制効果を有する。
- e テリパラチドは全ての骨折種に対する骨折抑制効果を有する。

問題 3. ビスフォスフォネート製剤について誤っているのはどれか1つ選べ。

- a 骨に取り込まれる。
- b 破骨細胞に取り込まれる。
- c 連日製剤，週1回製剤，4週1回製剤がある。
- d カルシウムの多いミネラルウォーターで服用するのが望ましい。
- e 有害事象として非定型大腿骨骨折が報告されている。

問題 4. SERM について誤っているのはどれか。2つ選べ。

- a エストロゲン受容体に結合する。
- b 乳房や子宮でエストロゲン作用を発現する。
- c 脂質代謝に対してエストロゲン作用を発現する。
- d 骨折リスクの高い群において非椎体骨折抑制効果が認められる。
- e 静脈血栓塞栓症は白人より日本人で多い。

問題 5. 骨粗鬆症の薬物治療について誤っているのはどれか1つ選べ。

- a エルデカルシトールは骨吸収を抑制する。
- b カルシトニン薬には鎮痛効果がある。
- c アレンドロン酸とアルファカルシドールの併用は有用である。
- d SERM は男性骨粗鬆症にも使用可能である。
- e ステロイド性骨粗鬆症の第一選択はビスフォスフォネート製剤である。