

使いこなし骨粗鬆症治療薬

〈作用機序, 適応, 効果, 副作用から考える〉



たまき青空病院名誉院長

福本誠二

1982年東京大学医学部医学科卒業。1990年東京大学大学院医学系研究科修了。東京大学医学部附属病院分院第四内科, 東京大学医学部附属病院分院検査部, 東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科, 徳島大学先端酵素学研究所などを経て, 2023年より現職。内分泌学, 特に骨・ミネラル代謝異常症の病因の解明や治療法の開発に取り組んでいる。

1 骨の構造と機能	p02
2 骨の細胞と骨リモデリング	p03
3 骨粗鬆症とは?	p05
4 骨粗鬆症の病因	p07
5 骨粗鬆症の治療薬概論	p08
6 骨吸収抑制薬	p10
7 骨形成促進薬	p18
8 CKD患者への対応	p23
9 骨粗鬆症の長期治療	p23

アイコン説明

- 注意事項/課題・問題点
- 補足的事項/エッセンス
- お役立ち/スキルアップ
- 関連情報へのリンク

HTML版

スマホでも読みやすいブラウザ表示です。本コンテンツ購入後、無料会員登録することでご利用いただけます。

無料会員登録

無料会員登録の手順とシリアルナンバーによるHTML版の閲覧方法の解説です。

オリジナルコンテンツ

日本医事新報社のオリジナルWebコンテンツの一覧をご覧ください。

ご利用にあたって

本コンテンツに記載されている事項に関しては、発行時点における最新の情報に基づき、正確を期するよう、著者・出版社は最善の努力を払っております。しかし、医学・医療は日進月歩であり、記載された内容が正確かつ完全であると保証するものではありません。したがって、実際、診断・治療等を行うにあたっては、読者ご自身で細心の注意を払われるようお願いいたします。

本コンテンツに記載されている事項が、その後の医学・医療の進歩により本コンテンツ発行後に変更された場合、その診断法・治療法・医薬品・検査法・疾患への適応等による不測の事故に対して、著者ならびに出版社は、その責を負いかねますのでご了承下さい。

私が伝えたいこと

- 骨粗鬆症治療にあたっては、作用機序の異なる多くの薬剤が使用可能となった。
- 一部の骨粗鬆症治療薬の適用は、特定の骨粗鬆症患者、一定の期間に限定されている。
- 長期にわたる骨粗鬆症治療においては、薬剤の効果に加え副作用にも留意する必要がある。

1 骨の構造と機能

硬組織である骨は、姿勢の保持や運動の支柱、内臓・中枢神経系の保護臓器として機能している（表1）。骨がその構成成分のひとつである胸郭は、胸腔内を陰圧にすることにより呼吸に役立っている。また骨は、中耳における音の伝搬にも必要である。これに加え骨は、体内のカルシウムの約99%、リンの約80%を含む、カルシウムやリンの貯蔵庫としても機能している。一方、骨は骨髄を内包し造血にも必須であることに加え、線維芽細胞増殖因子23（fibroblast growth factor 23：FGF23）を産生する。FGF23は、血中リン濃度やビタミンD代謝を調節するホルモンである。したがって骨は、内分泌臓器としての機能も有している。

FGF23

生理的には骨細胞により産生され、腎臓近位尿管管でのリン再吸収と、1,25-水酸化ビタミンD濃度の低下を介した腸管リン吸収の抑制から、血中リン濃度を低下させる。FGF23の過剰活性による低リン血症性くる病・骨軟化症は、FGF23関連低リン血症性くる病・骨軟化症と総称されている。逆に、FGF23の作用障害は、高リン血症と異所性石灰化を特徴とする高リン血症性腫瘍状石灰沈着症の原因となる。

表1 骨の機能

硬組織としての骨	<ul style="list-style-type: none">•姿勢の保持•運動の支柱•内臓・中枢神経系の保護•呼吸の補助•音の伝搬（聴覚）•カルシウム、リンの貯蔵庫
骨髄を内包する骨	<ul style="list-style-type: none">•造血
内分泌臓器としての骨	<ul style="list-style-type: none">•リン、ビタミンD代謝の制御

成人体内には、200個以上の骨が存在する。構造上骨は、皮質骨と海綿骨にわけられる（図1）。全体では、成人体内の骨の80%を皮質骨が、20%を海綿骨が占めている¹⁾。一方、皮質骨と海綿骨の比率は、それぞれの骨により異なる。たとえば、海綿骨は椎体では75%を占めるのに対し、大腿骨頭では50%、橈骨骨幹部では5%である¹⁾。皮質骨と海綿骨の形態の相違から、後述の骨リモデリングが生じる骨表面の面積は、皮質骨では約3.5m²、海綿骨では約7.0m²と推定されている¹⁾。成人の骨量は、通常、

5 骨粗鬆症の治療薬概論

骨粗鬆症治療の目的は、脆弱性骨折の予防である。骨強度が骨量と骨質により規定されると考えられていることから、骨折予防には骨量の増加、骨質の改善により骨強度を高めることが有用と考えられる。骨質を臨床的に評価することは容易ではないことから、骨粗鬆症治療薬の効果も骨密度上昇作用と骨折予防効果により評価されてきた。実際、『骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版』では、各骨粗鬆症治療薬の骨密度上昇作用、椎体、非椎体、および大腿骨近位部骨折予防効果が、有効性の評価とともに記載されている³⁾。

骨リモデリングが起きる骨表面の面積がより大きいことから、皮質骨に比較し海綿骨で、骨粗鬆症治療薬の効果はより顕著に認められる。このため、大腿骨近位部や橈骨遠位1/3に比較し、椎体で骨粗鬆症治療薬の効果が認められやすい。特に、ほぼ皮質骨からなる橈骨遠位1/3における骨量増加作用が示されている薬剤は、非常に少ない。また脆弱性骨折の中で、椎体骨折の頻度が最も高い。ゆえに、治験での骨粗鬆症治療薬の骨折予防効果は、椎体において最も認められやすい。近年認可されているビスホスホネートなどの骨粗鬆症治療薬では、3年間の治験での椎体骨折予防効果が認められている。さらに一部の薬剤では、非椎体や大腿骨近位部骨折予防の効果も報告されている。ただしすべての薬剤で、非椎体や大腿骨近位部骨折予防のエビデンスが得られるような規模の臨床試験が実行されたわけではない。したがって、特に非椎体骨折や大腿骨近位部骨折の予防効果が証明されていないことと、薬剤の効果がなくともは必ずしも一致しない。



Link

骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン
2015年版



(pdf)



Link 〈Web医事新報掲載記事〉

柏井将文「骨吸収抑制薬の適切な使用法は？【前編】」【Web医事新報チャンネル】

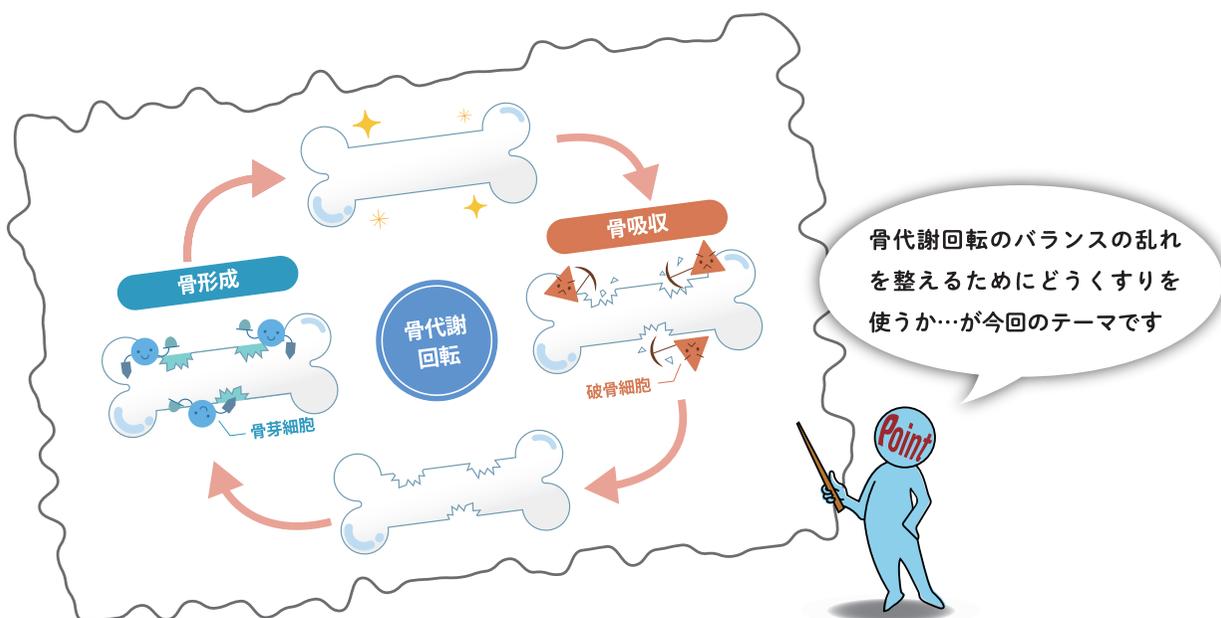


表4 代表的な骨粗鬆症治療薬

	一般名	商品名	投与法	薬価(円)*	薬価(円/年)**
ビスホスホネート	エチドロン酸	ダイドロネル錠200	2週間連日経口投与し 10~12週間休薬	262.9	1万3671~ 3万1899
	アレンドロン酸	ボナロン錠5mg	連日経口	43.1	1万5732
		フォサマック錠35mg	週1回経口	237.5	1万2350
		ボナロン錠35mg	週1回経口	255	1万3260
		ボナロン経口ゼリー35mg	週1回経口	668.9	3万4783
		ボナロン点滴静注バッグ900μg	4週に1回点滴静注	3454	4万4902
	リセドロン酸	アクトネル錠2.5mg	連日経口	51.7	1万8871
		ベネット錠2.5mg	連日経口	51.7	1万8871
		アクトネル錠17.5mg	週1回経口	258.1	1万3421
		ベネット錠17.5mg	週1回経口	258.1	1万3421
		アクトネル錠75mg	月1回経口	1338.8	1万6066
		ベネット錠75mg	月1回経口	1618.4	1万9421
	ミノドロン酸	ボノテオ錠1mg	連日経口	59.1	2万1572
		リカルボン錠1mg	連日経口	65.8	2万4017
		ボノテオ錠50mg	4週に1回経口	1557.7	2万250
		リカルボン錠50mg	4週に1回経口	1644.5	2万1379
	イバンドロン酸	ボンビバ錠100mg	月1回経口	1714.6	2万576
		ボンビバ静注1mg	月1回静注	3476	4万1712
	ゾレドロン酸	リクラスト点滴静注5mg	年1回点滴静注	3万3986	3万3986
	抗RANKL抗体	デノスマブ	プラリア皮下注60mg	6カ月に1回皮下注	2万4939
活性型ビタミンD ₃	エルデカルシトール	エディロール錠・カプセル0.5μg	連日経口	32.4	1万1826
		エディロール錠・カプセル0.75μg	連日経口	46.5	1万6973
選択的エストロゲン 受容体モジュレーター	ラロキシフェン	エビスタ錠60mg	連日経口	58.1	2万1207
	バゼドキシフェン	ビビアント錠20mg	連日経口	59.7	2万1791
PTH1受容体作動薬	テリパラチド	フォルテオ皮下注キット600μg	連日皮下注	2万6694	34万7976
		テリボン皮下注用56.5μg	週1回皮下注	1万183	52万9516
		テリボン皮下注28.2μg	週2回皮下注	5995	62万3480
	アパロパラチド	オスタバロ皮下注カートリッジ1.5mg	連日皮下注	1万6090	41万8340
抗スクレロスチン抗体	ロモズマブ	イベニティ皮下注105mg	月1回皮下注	2万5061	60万1464

*1回投与量ではなく、各規格当たり。 **365日、あるいは52週間として計算し、小数点第1位を四捨五入した値

骨量は、原則として骨リモデリングによって変化する。このため、骨吸収の抑制、骨形成の促進、あるいはこれら両者により骨量が増加することが期待される。ただし、骨吸収と骨形成のカップリングにより、骨吸収が抑制された場合、骨形成も低下する。また、骨形成の促進により、骨吸収も亢進する場合が多い。代表的な骨粗鬆症治療薬を、投与法、薬価とともに

表4に示す。

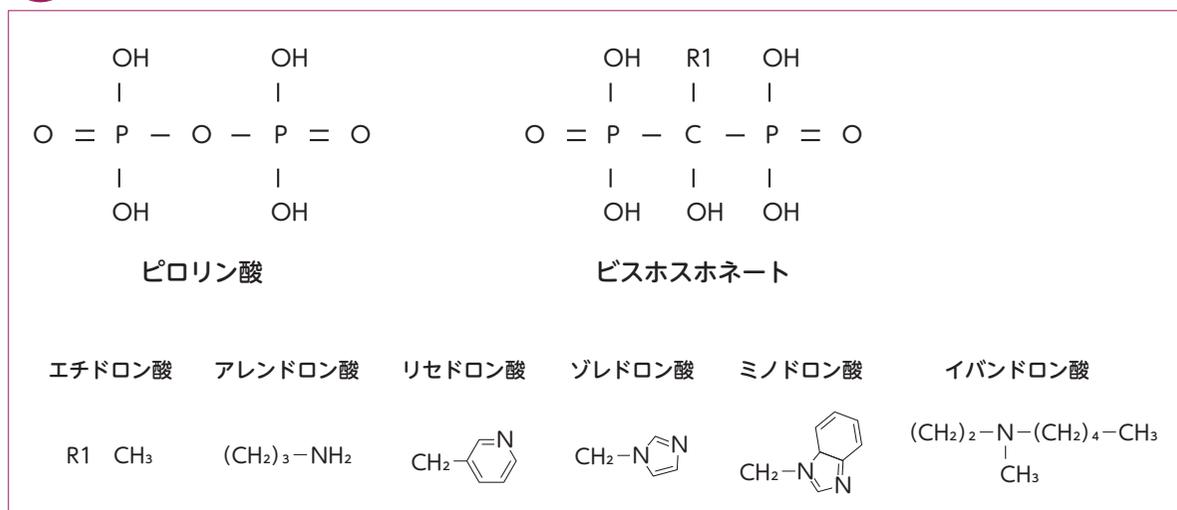
6 骨吸収抑制薬

1 ビスホスホネート

▶作用機序

骨吸収抑制薬として頻用されてきたのが、ビスホスホネート製剤である。ビスホスホネートは、ピロリン酸類似構造を示す化合物である(図6)。日本では1990年代に第1世代のビスホスホネートであるエチドロン酸が使用可能となった。2000年代以降には、窒素含有ビスホスホネートである第2世代や環状構造を持つ第3世代の多くのビスホスホネートが発売された。

図6 ピロリン酸とビスホスホネートの構造

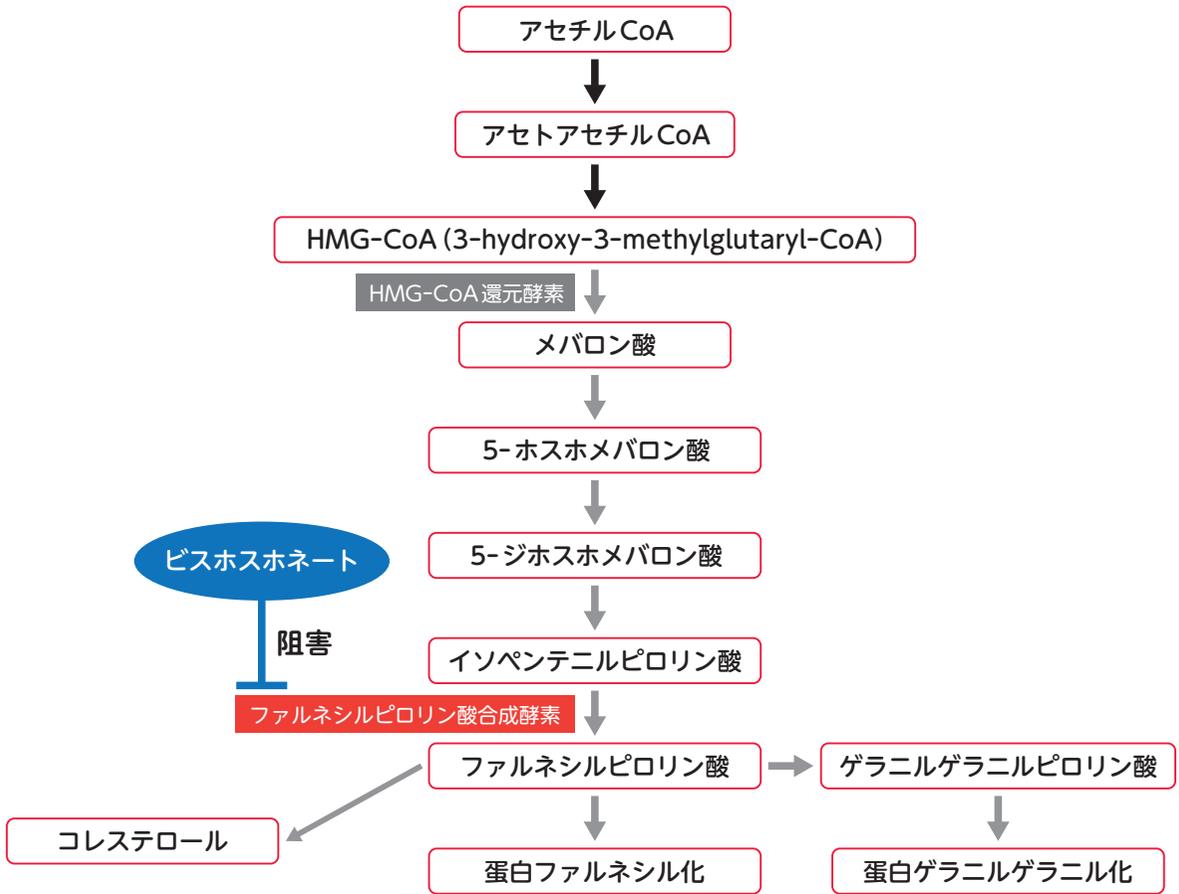


ビスホスホネートは、ピロリン酸類似構造を示す化合物である

ビスホスホネートは骨に沈着し、破骨細胞による骨吸収により破骨細胞内に取り込まれ、作用を発揮する。第1世代であるエチドロン酸は、破骨細胞内でATP類似化合物に代謝され、破骨細胞のエネルギー代謝を障害することで、破骨細胞活性、骨吸収を抑制する。エチドロン酸は、長期連用による骨石灰化障害が問題となりうることから、骨粗鬆症患者に対しては、2週間投与後10~12週間休薬する間欠投与が行われる。

一方、第2世代以降のビスホスホネートは、メバロン酸経路のファルネシルピロリン酸合成酵素を阻害する。このメバロン酸経路の阻害により、主に小分子量G蛋白のファルネシル化やゲラニルゲラニル化が阻害され、破骨細胞活性の抑制、アポトーシスの誘導が惹起される(図7)。

図7 第2世代以降のビスホスホネートの作用機序



第2世代以降のビスホスホネートは、メバロン酸経路のファルネシルピロリン酸合成酵素を阻害することにより、主に小分子量G蛋白のファルネシル化やゲラニルゲラニル化を阻害し、破骨細胞活性の抑制、アポトーシスの誘導を惹起する

▶製剤, 投与上の注意

第2世代以降のビスホスホネート製剤には、連日、週1回、4週や月1回内服、4週や月1回、あるいは年1回経静脈投与と、投与頻度、経路の異なる種々の製剤が存在する。

なお、錠剤の内服が困難な場合には、ゼリー製剤も使用可能である。ビスホスホネートの内服に際し、食後の服用では薬剤の吸収が阻害される。このため、第2世代以降のビスホスホネートは、朝起床時に服用することとされている。また、ビスホスホネートの使用による食道炎が知られていることから、十分量の水とともに服用し、30~60分は横にならないこととされている。この間、水以外の飲食や他の薬剤の経口摂取も避けることとなっている。一方、第2世代ビスホスホネートの経静脈投与では、特に初回投与時に、一過性の発熱、頭痛、背部痛などの急性期反応が認められる場合がある。

経口ビスホスホネート製剤の服薬コンプライアンス問題

経口ビスホスホネートの多くは、起床時に服用すること、服用後食事摂取までに待機時間が存在することから、服薬コンプライアンスの問題を起しやすいため、骨粗鬆症患者の適切な管理のためには、規則的な服薬が非常に重要である。