

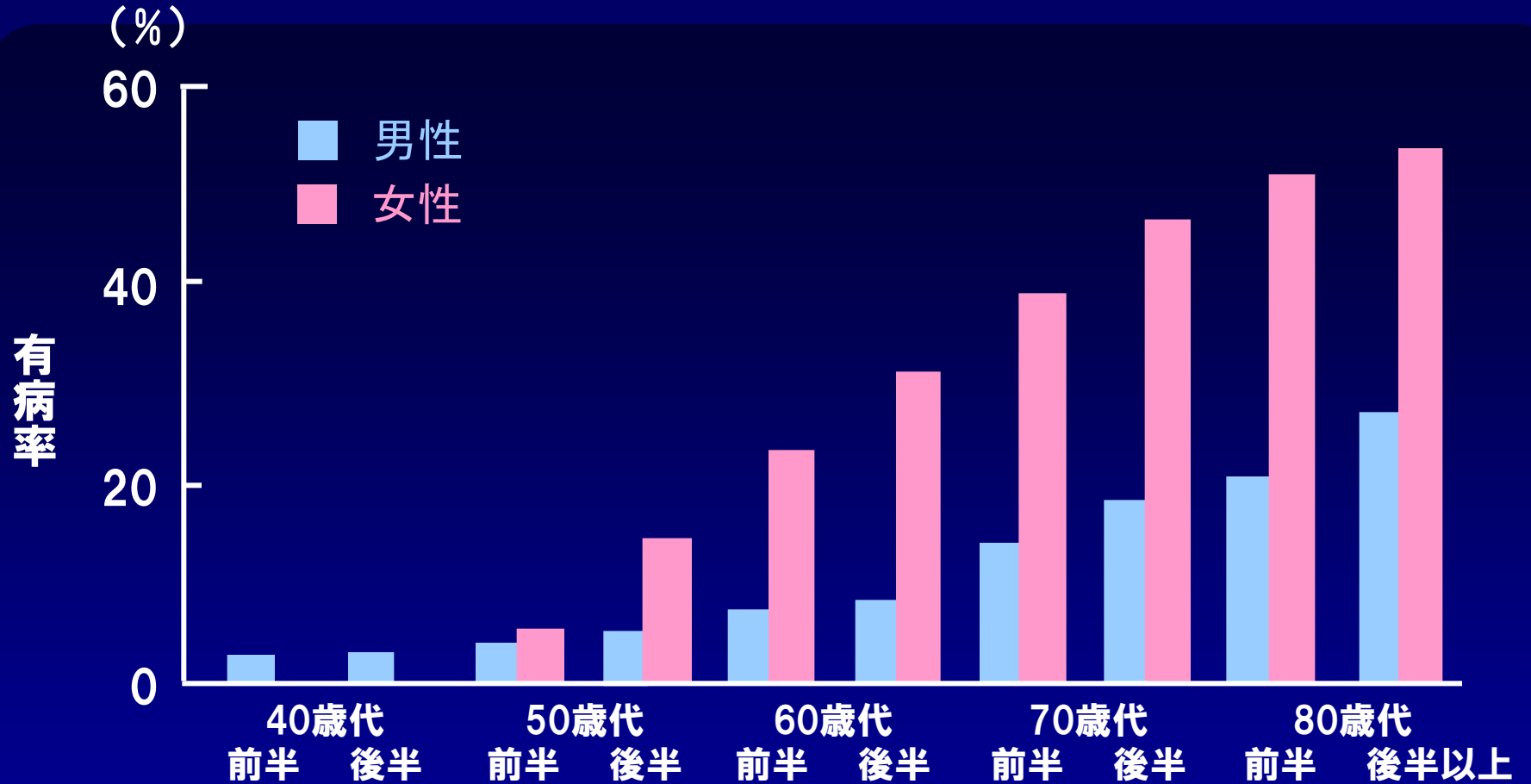
骨粗しょう症診療

ミノドロン酸(50mg)月1回投与の有用性について

川ロメディカルクリニック

川口光彦・大家昌源・斎藤都紅美

骨粗鬆症有病率の性・年代別分布



山本逸雄 Osteoporosis Jpn., 7:10-11, 1999

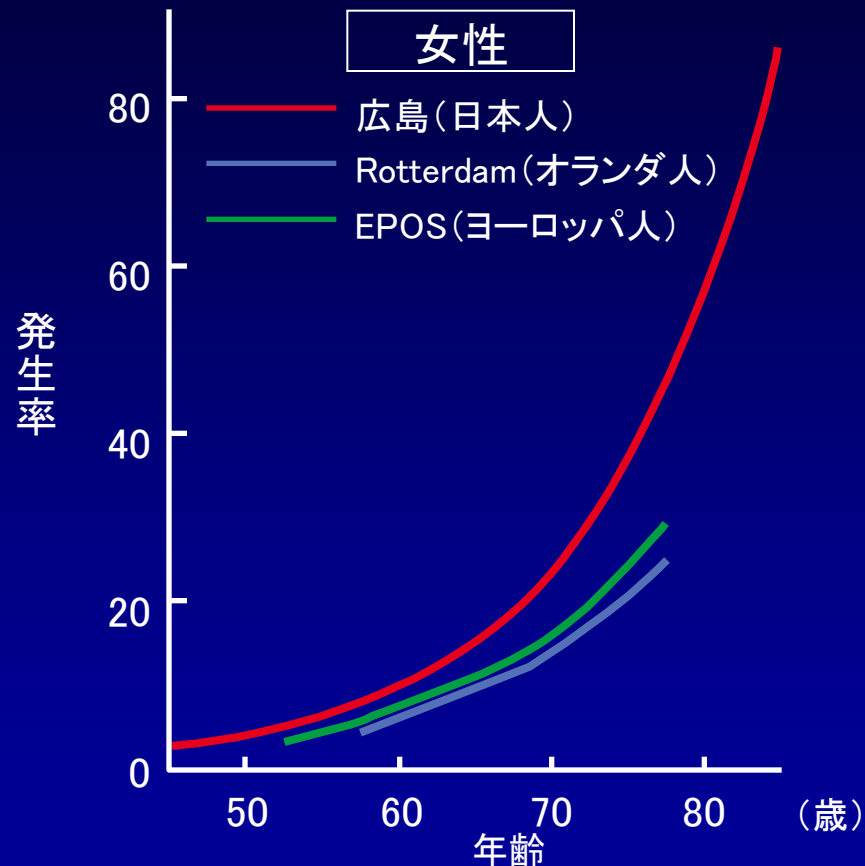
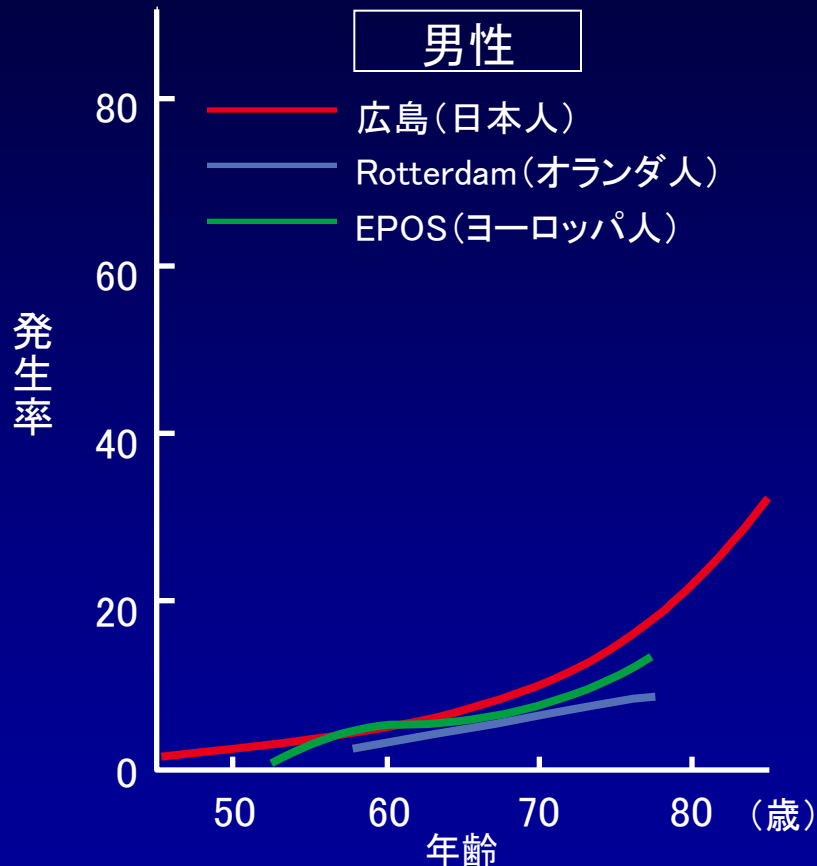
骨粗鬆症の有病率は、男女とも年齢とともに増加し、男性より女性の方が約3~4倍頻度が高く、わが国における骨粗鬆症患者数は、約780万~1,100万人と推定されています。

椎体骨折の発生率の比較(文献的比較)

日本人は、他の人種より椎体骨折を起こしやすく、75歳以上の女性では顕著な増加がみられます。

(人/1,000人/年)

(人/1,000人/年)



調査方法: 広島: 47-95歳の男女2,356人に対して、4年間の椎体骨折発生率の追跡調査を行った(日本)。

EPOS: European Prospective Osteoporosis Study

ロッテルダム: 55歳以上の男女3,469人に対して、6.3年間の椎体骨折発生率の追跡調査を行った(オランダ)。

EPOS: 50歳以上の男女14,011人に対して、3.8年間の椎体骨折発生率の追跡調査を行った(ヨーロッパ全土)。

広島 Fujiwara S et al.: J Bone Miner Res 18 1547-1553, 2003、Rotterdam Klift M et al.: J Bone Miner Res 17 1051-1056, 2002

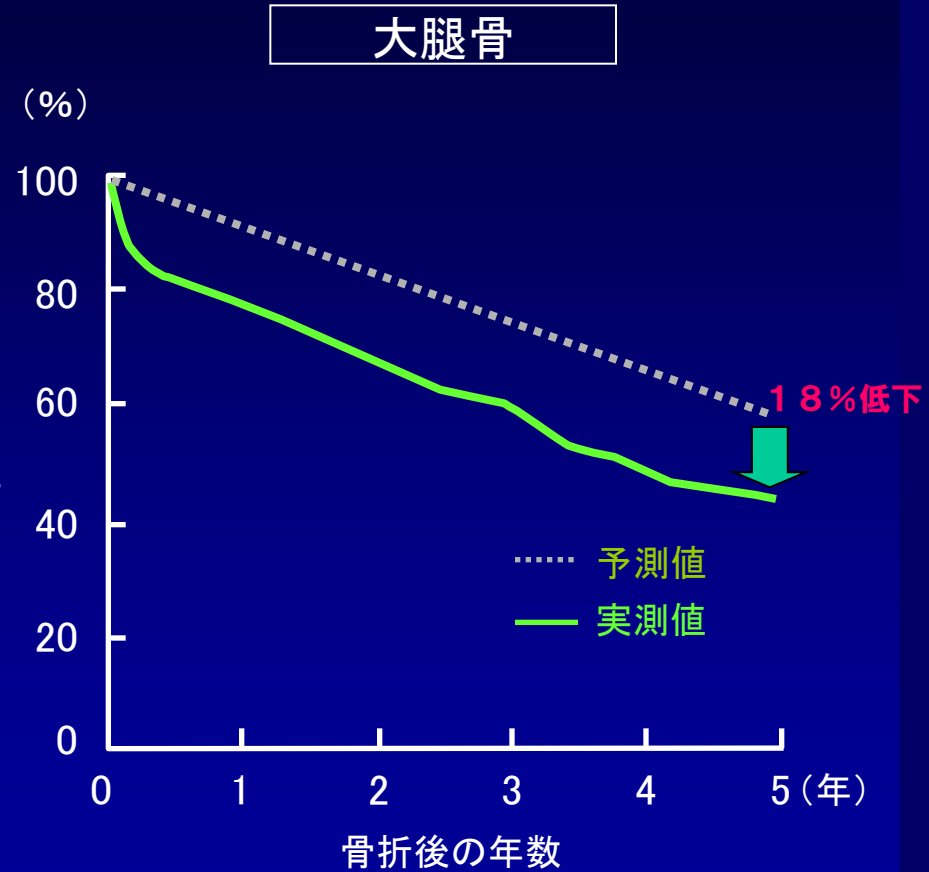
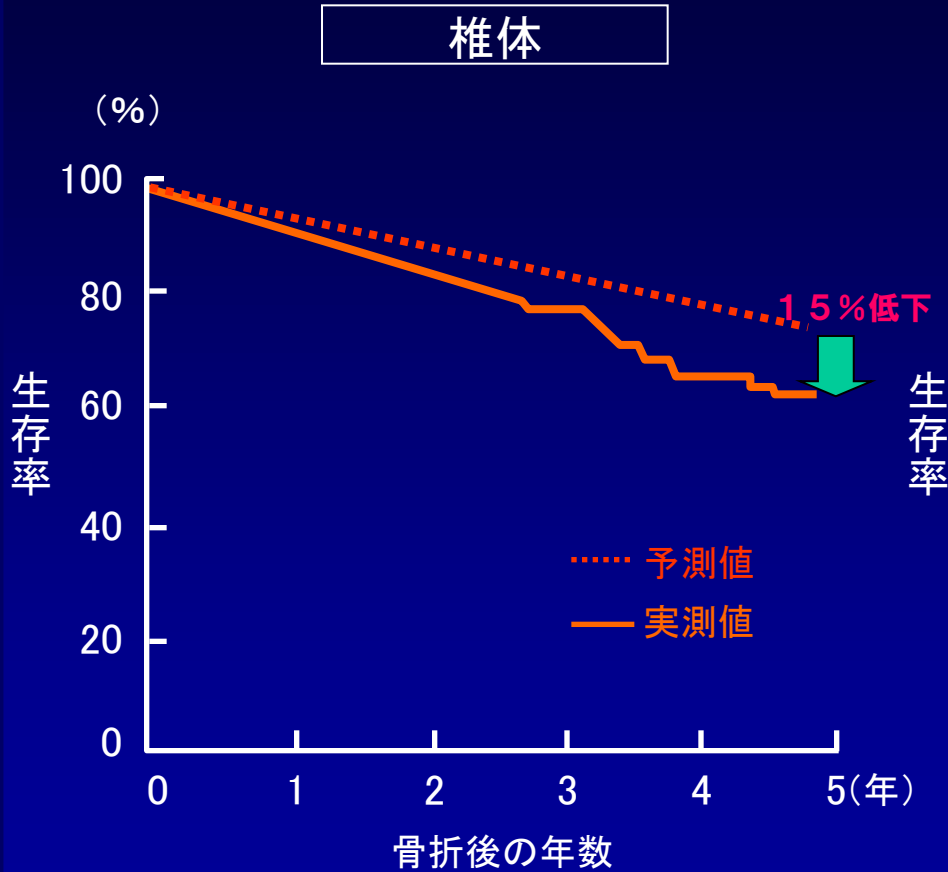
EPOS Felsenberg D et al.: J Bone Miner Res 17 716-724, 2002

骨粗鬆症治療についての基本的な考え方

1. 骨粗鬆症治療は骨折危険性を抑制し、QOLの維持改善をはかることを目的とする。
2. 脆弱性骨折予防のための薬物治療開始基準は、骨粗鬆症診断基準とは別に定める。
3. わが国では骨折危険因子として、低骨密度、既存骨折、年齢に関するエビデンスがあり、WHOのメタアナリシスでは**過度のアルコール摂取(1日2単位以上)**、現在の**喫煙**、**大腿骨頸部骨折の家族歴**が確定している。
4. 骨粗鬆症の薬物治療開始は上記の骨折危険因子を考慮して決定する。

椎体骨折・大腿骨骨折の生存率への影響

椎体骨折は、大腿骨骨折と同様に生存率を低下させます。



調査方法: 椎体あるいは大腿骨骨折を有する335例の患者を5年間追跡し、これらの患者の実測生存率と予測生存率を比較した(アメリカ)。

骨粗鬆症の治療薬

- a. カルシウム製剤(カルチコール、アスパラCA)
- b. 女性ホルモン製剤(エストラーナ、ジュリナ、ホーリン etc : 適応のないものもあり)
- c. **活性型ビタミンD₃製剤**(エディロール、アルファロール、ワンアルファ etc)
- d. ビタミンK₂製剤(グラケー)
骨沈着を促進する働きがある。
ただし、血液凝固を促進する作用があるため、心筋梗塞などでワルファリンカリウムを服用している人には使用できない。
- e. **ビスホスホネート製剤**(リカルボン、ベネット、ボナロン、アクトネル etc)
破骨細胞の機能を抑制し、骨吸収を抑制する。
- f. SERM(選択的エストロゲン受容体モジュレーター)(エビスタ、ビビアント)
- g. カルシトニン製剤(エルシトニン、カルシトラン)
カルシトニンは甲状腺から分泌されるホルモンで、破骨細胞を減少させたり、骨の表面から破骨細胞を引き離すことによって、骨吸収を抑制する作用がある。
鎮痛効果もある。
- h. 副甲状腺ホルモン剤(テリボン、フォルテオ)
- i. その他: イプリフラボン(オステン)・蛋白同化ホルモン製剤

ビスホスホネート製剤

メリット

- ・ 強力な骨吸収抑制作用(高い有効性)
- ・ 血中での半減期は短いですが、骨への親和性が高いため、速やかに骨へ吸着し作用が長期間持続する。
→ 間歇投与製剤の開発が可能

デメリット

- ・ 副作用
胃腸障害(胃痛、胃部不快感、胃炎、食道潰瘍等)
顎骨壊死
- ・ 服薬方法の制限
水の量(180mL)、服薬後の姿勢
(服薬後30分は横にならない)
食事までの時間(服薬後30分は水以外は飲食できない)



劇薬

処方せん医薬品

リカルボン錠[®] 50mg

注)処方せん医薬品:注意—医師等の処方せんにより使用すること

日本初
4週に1回投与の
ビスフォスホネート製剤



一般名: **ミノドロン酸水和物** (Minodronic Acid Hydrate)

剤形: フィルムコーティング錠 (1錠中にミノドロン酸水和物50mg含有する)

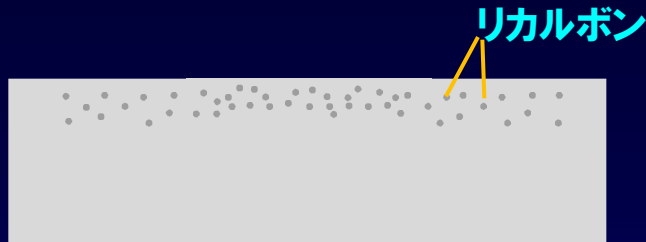
効能・効果: 骨粗鬆症

用法・用量: 通常、成人にはミノドロン酸水和物として50mgを4週に1回、起床時に十分量(約180mL)の水(又はぬるま湯)とともに経口投与する。

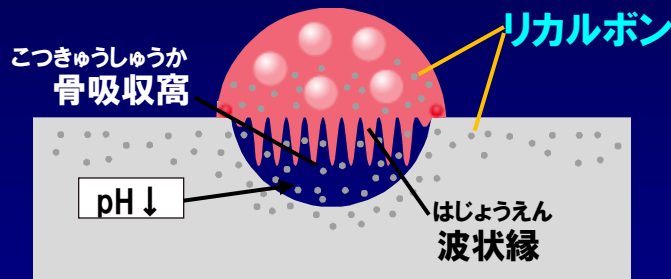
なお、服用後少なくとも30分は横にならず、飲食(水を除く)並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。

リカルボン[®]錠の作用機序

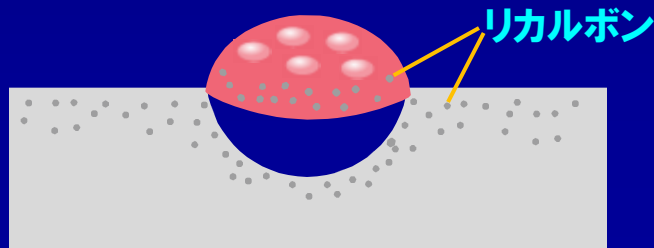
① リカルボンが骨表面に沈着



② リカルボンが破骨細胞に取り込まれる



③ リカルボンが破骨細胞の波状縁を消失させ、不活性化させる

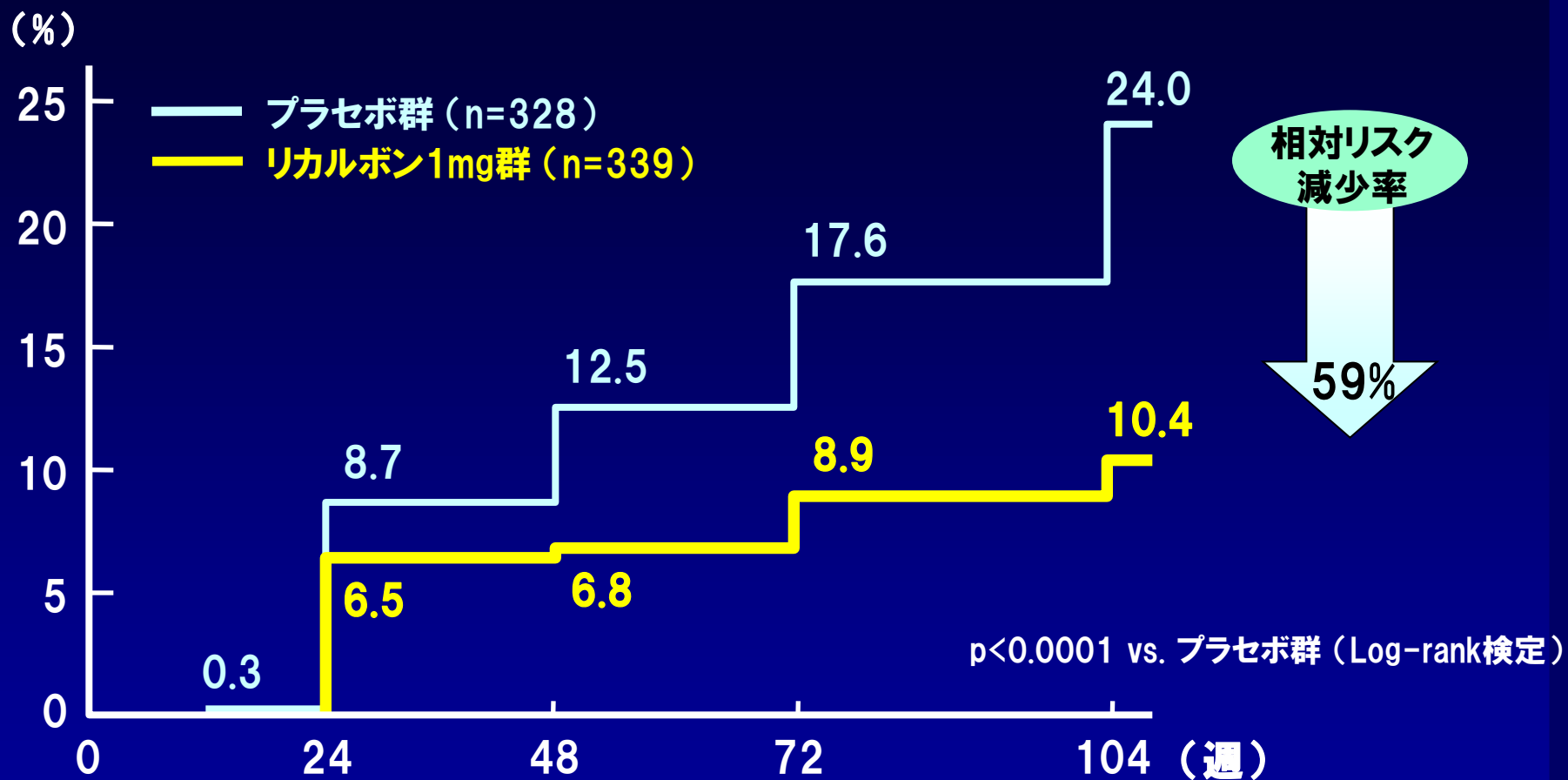


リカルボンが、骨吸収の過程で破骨細胞に取り込まれた後、破骨細胞内でファルネシルピロリン酸合成酵素を阻害して、破骨細胞機能を抑制し、骨密度を増加させる。

退行期骨粗鬆症患者に対するリカルボンの有効性と安全性

— 第III相二重盲検試験(骨折試験) —

累積椎体骨折発生率



【対象及び方法】55歳以上81歳未満で脆弱性骨折を有する閉経後骨粗鬆症患者704例を対象とし、リカルボン1mgもしくはプラセボを1日1回起床時に104週間(2年間)経口投与した。全例にカルシウム 600mgおよびビタミンD₃ 200IUを1日1回、夕食後に経口投与した。104週間の累積椎体骨折の発生率を評価した。

第II/Ⅲ相多施設二重盲験比較試験(骨密度試験)

—非劣性検証試験—

骨折発生頻度

項目	ミドロン酸50mg (1回/4週)群	ミドロン酸1mg (1回/日)群
症例数	201例	204例
椎体骨折発生数(%)	2 (1.0%)	6 (2.9%)
非椎体骨折発生数(%)	3 (1.5%)	4 (2.0%)
骨折発生数(%)	5 (2.5%)	10 (4.9%)

【試験方法】退行期骨粗鬆症患者を対象として、ミドロン酸50mgを月1回(4週に1回)、又はミドロン酸1mgを1日1回、52週間投与した。

【評価方法】骨折発現患者数(発現率)について調査した。

第II/III相多施設二重盲験比較試験(骨密度試験)

—非劣性検証試験—

副作用

	リカルボン 50mg(1回/4週)群	リカルボン 30mg(1回/4週)群	リカルボン 1mg(1回/日)群	合計
評価例数	228	229	233	690
発現件数	35	43	40	118
発現症例数(%)	30(13.2)	32(14.0)	30(12.9)	92(13.3)
副作用等の種類(MedDRAJ 13.0)	副作用等の種類別発現症例数又は件数(%)			
耳および迷路障害	0(0.0%)	0(0.0%)	1(0.4%)	1(0.1%)
眼障害	1(0.4%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(0.1%)
胃腸障害	17(7.5%)	16(7.0%)	22(9.4%)	55(8.0%)
全身障害および投与局所様態	2(0.9%)	0(0.0%)	1(0.4%)	3(0.4%)
肝胆道系障害	1(0.4%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(0.1%)
感染症および寄生虫症	0(0.0%)	1(0.4%)	1(0.4%)	2(0.3%)
臨床検査	7(3.1%)	11(4.8%)	5(2.1%)	23(3.3%)
代謝および栄養障害	1(0.4%)	1(0.4%)	0(0.0%)	2(0.3%)
筋骨格系および結合組織障害	0(0.0%)	1(0.4%)	1(0.4%)	2(0.3%)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0(0.0%)	1(0.4%)	0(0.0%)	1(0.1%)
神経系障害	1(0.4%)	1(0.4%)	1(0.4%)	3(0.4%)
精神障害	1(0.4%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(0.1%)
皮膚および皮下組織障害	1(0.4%)	3(1.3%)	3(1.3%)	7(1.0%)
血管障害	1(0.4%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(0.1%)

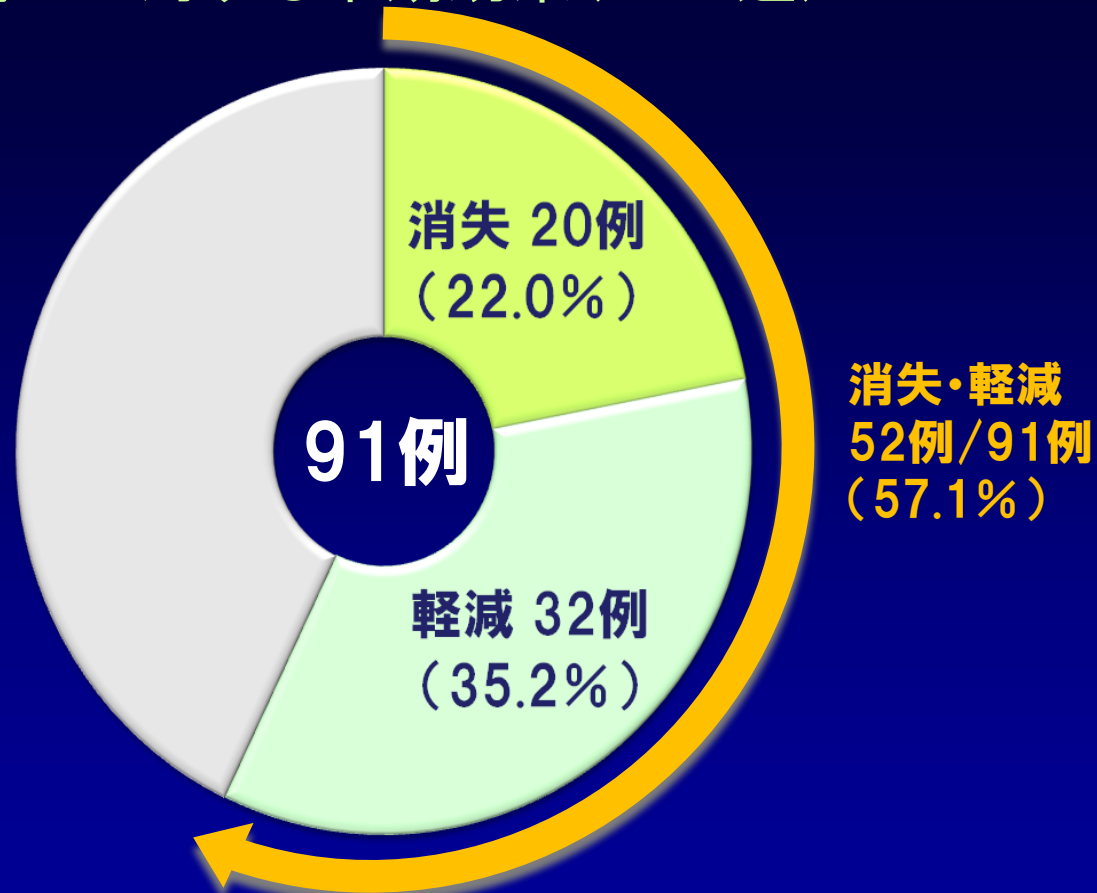
【試験方法】退行期骨粗鬆症患者を対象として、リカルボン30mg又は50mgを月1回(4週に1回)、又はリカルボン1mgを1日1回、52週間投与した。

【評価方法】副作用を調査した。

*承認された用法・用量は50mg製剤の場合「50mgを4週に1回投与」、1mg製剤の場合「1mgを1日1回投与」である

原発性骨粗鬆症に対する新規ビスホスホネート製剤 ミドロン酸水和物による初期治療効果に関する検討

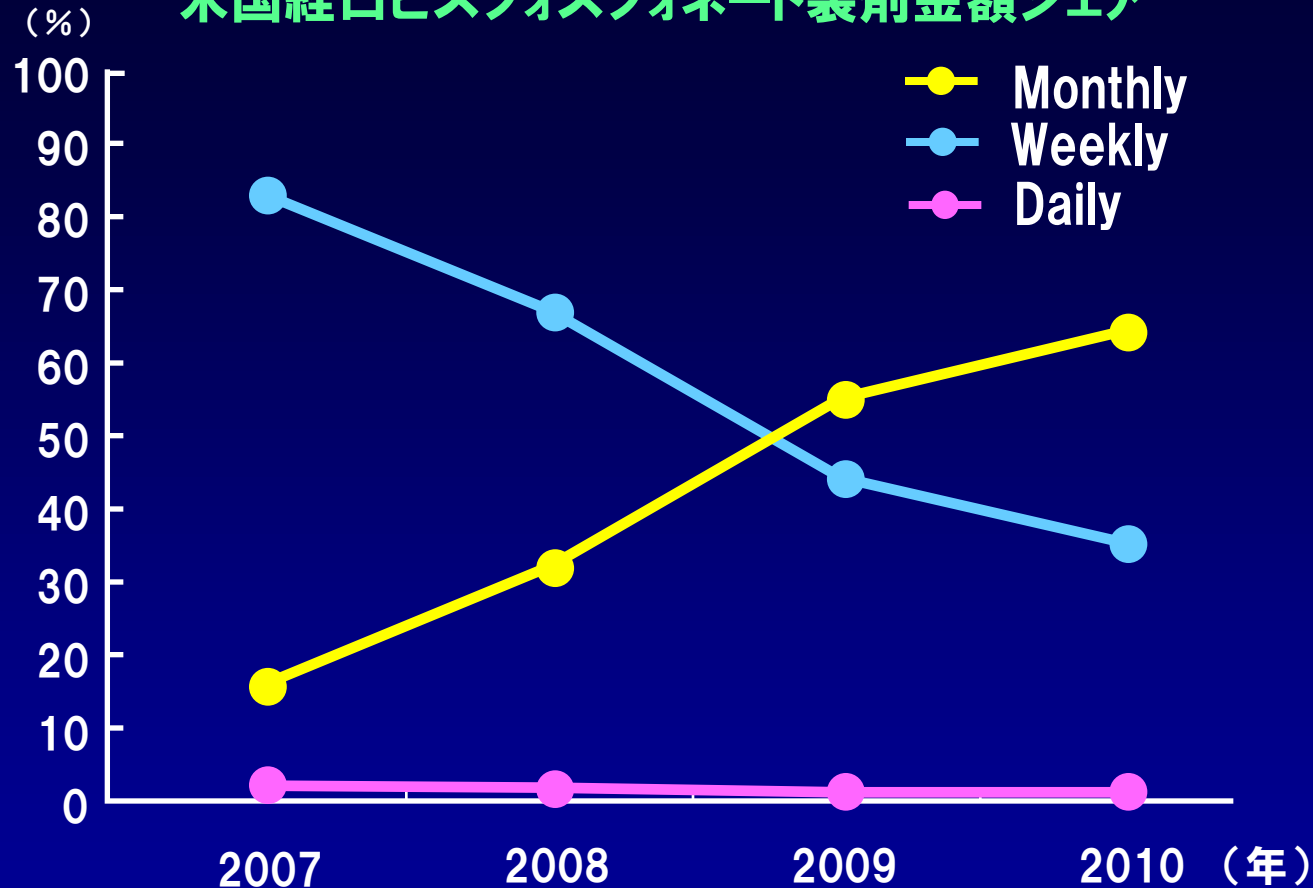
痛みに対する早期効果(2~4週)



新規原発性骨粗鬆症患者に、ミドロン酸水和物を1日1回1錠(1mg)を連日起床時に服用した。受診時に腰背部痛を訴えた91例における腰背部痛に対する早期効果を、受診時の問診にて確認した。

ビスフォスフォネート製剤服用患者における Monthly製剤に対する意識調査

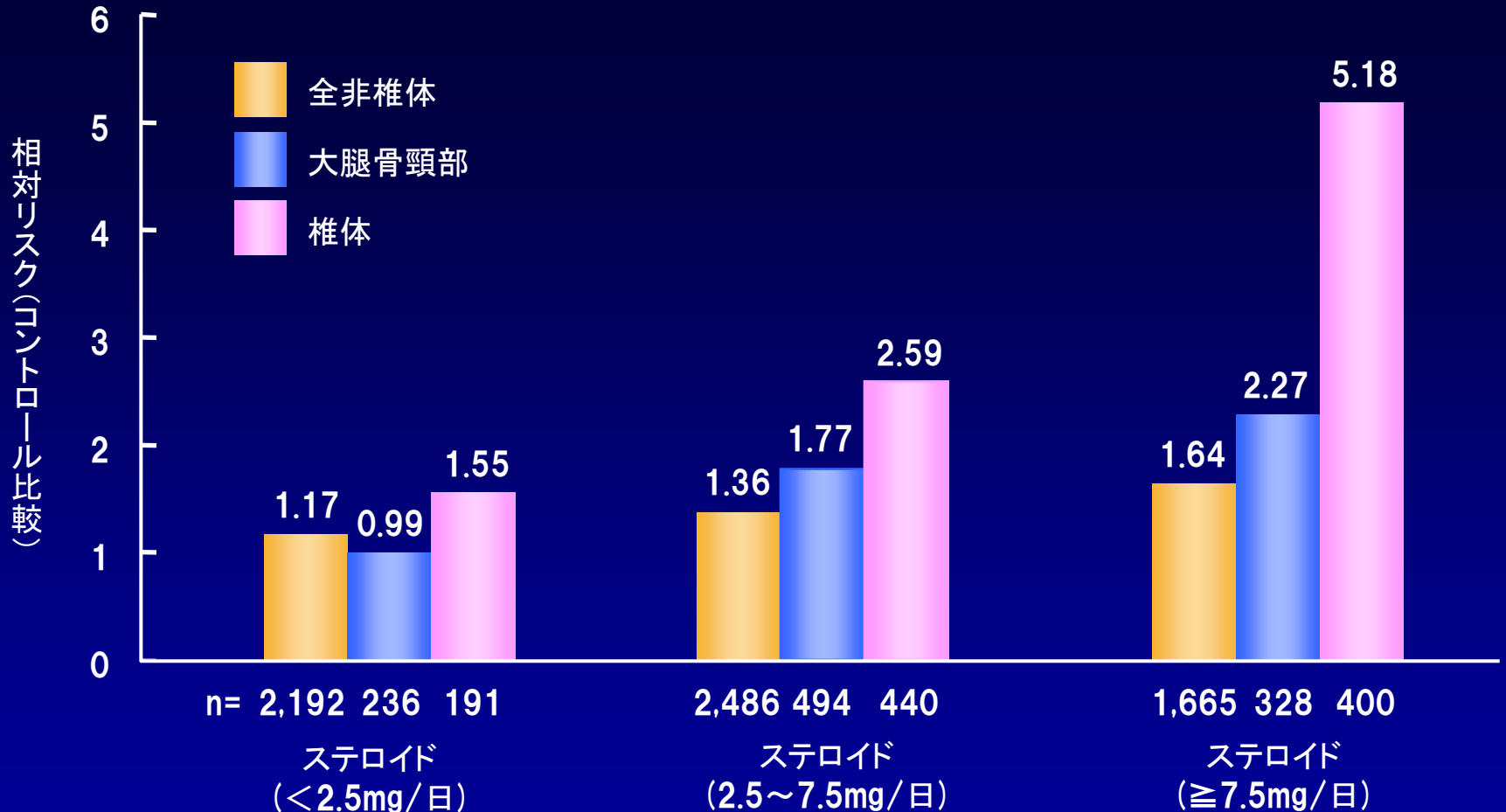
米国経口ビスフォスフォネート製剤金額シェア



IMSヘルス社のデータ。工場出荷価格レベルで見た金額シェア

© 2007 IMS Health. All rights reserved
Source :MIDAS 2007-2010 MAT
Reprinted with permission

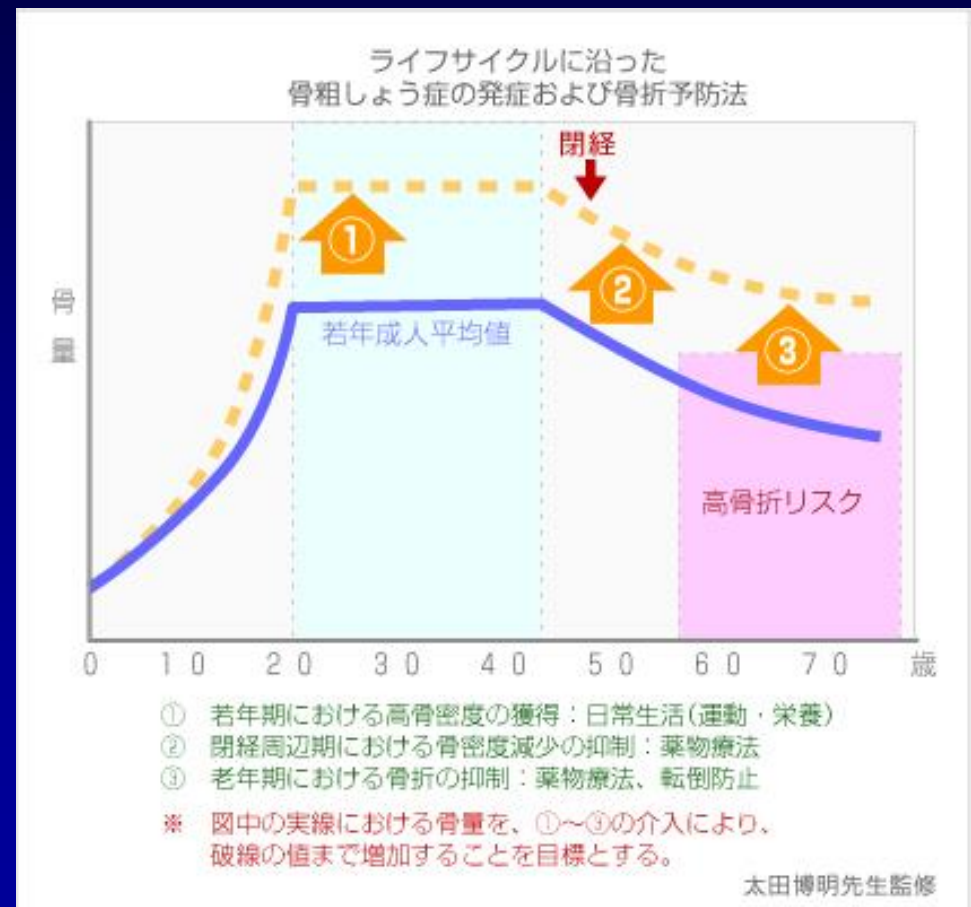
ステロイド剤使用量と骨折リスク



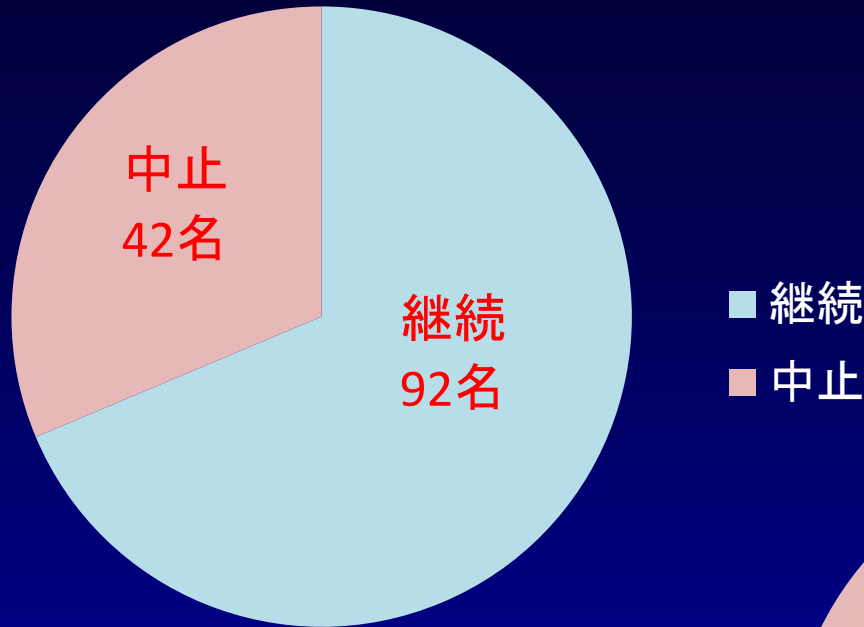
調査方法:ステロイド剤投与患者244,235例(平均年齢57.1歳)(General Practice Research Databaseを使用)を対象に、18歳以上の男女についてステロイドの投与量別に骨折の相対リスクを調査した。

YAM値とは男女別の若年成人(20~44歳)の骨密度の平均値に対する実測値の割合

このYAM値が、70%未満だと「骨粗しょう症」、70%以上80%未満だと「骨量減少」と診断されます(60%未満だと、骨折のリスクは著しく増加します)。

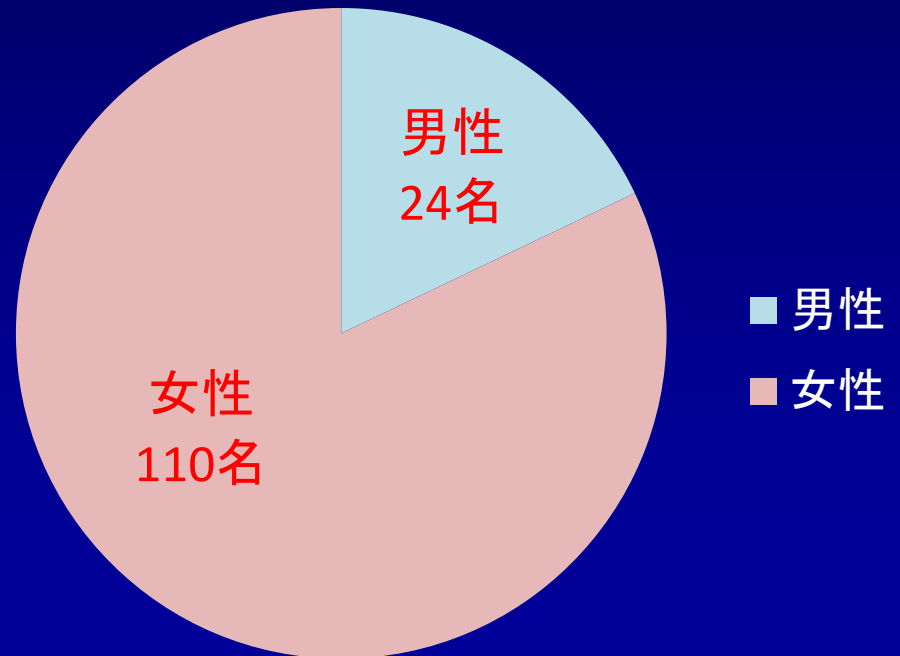


当クリニックの リカルボン投与人数



総人数	134
継続	92
中止	42
男性	24
女性	110
全体の平均年齢	73.6歳
男性の平均年齢	70.9歳
女性の平均年齢	74.2歳

中止の内訳
高血圧、胃部不快感
患者の都合



当院の成績

検査値の経過

投与開始日と直近の検査日が30日以内の症例(N=49)

観察期間に係らず最終時点をpostとした

		期間平均			開始時との差		
		N	Mean	SD	Mean	SD	paired t-test
BMD	pre	49	0.44	0.07	0.00	0.00	p=0.490
	post	49	0.44	0.07	0.00	0.03	
YAM(%)	pre	49	65.10	6.71	0.00	0.00	p=0.520
	post	49	65.45	7.95	0.35	3.75	

平均観察期間 (~ヶ月)	N	Mean	SD	Min	Median	Max
	98	12.3	6.1	4	11	24



投与前の検査が、投与前 \leq 7日以内で6か月以内の経過データがあった18例の解析

		期間平均			開始時との差		
		N	Mean	SD	Mean	SD	paired t-test
BMD	開始	18	0.44	0.08			—
	\leq 6M	18	0.45	0.09	0.01	0.02	p=0.037
	6< \leq 12M	4	0.41	0.06	0.00	0.01	p=0.391
	12< \leq 24M	6	0.43	0.09	-0.01	0.02	p=0.597
YAM (%)	開始	18	64.50	7.73			—
	\leq 6M	18	65.72	8.68	1.22	2.34	p=0.041
	6< \leq 12M	4	60.50	3.32	-0.25	0.50	p=0.391
	12< \leq 24M	6	61.50	8.43	-1.33	3.08	p=0.337

結果:リカルボン(50mg)月1回投与は効果ありと考えます。
内服のアドヒアランスもよい

BRONJ 発生のリスクファクター

1. BP 製剤によるファクター

- ・窒素含有 BP > 窒素非含有 BP

窒素含有 BP: ゾレドロン酸(商品名:ゾメタ)、アレンドロネート(商品名:テイロック、フォサマック、ボナロン)、リセドロネー

ト(商品名:アクトネル、ベネット)、パミドロネート(商品名:アレディア)、インカドロネート(商品名:ビス

フォナル)、ミノドロン酸(商品名:ボノテオ、リカルボン)

窒素非含有 BP: エチドロネート(商品名:ダイドロネル)

- ・悪性腫瘍用製剤 > 骨粗鬆症用製剤

悪性腫瘍用製剤: (商品名:アレディア、ビスフォナル、テイロック、ゾメタ)

骨粗鬆症用製剤: (商品名:ダイドロネル、フォサマック、ボナロン、アクトネル、ベネット、ボノテオ、リカルボン)

2. 局所的ファクター

- ・骨への侵襲的歯科治療(抜歯、歯科インプラント埋入、根尖外科手術、歯周外科など)
- ・口腔衛生状態の不良
- ・歯周病や歯周膿瘍などの炎症疾患の既往
- ・好発部位: 下顎 > 上顎、下顎隆起、口蓋隆起、顎舌骨筋線の隆起

3. 全身的ファクター

がん、腎透析、ヘモグロビン低値、糖尿病、肥満、骨パジェット病

4. 先天的ファクター

MMP-2 遺伝子、チトクローム P450-2C 遺伝子などの SNP

5. その他のファクター

薬物(ステロイド、シクロフォスファミド、エリスロポエチン、サリドマイド、血管新生阻害剤)、喫煙、飲酒

顎骨壊死 (Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: **BRONJ**)

BP製剤投与患者の歯科治療とBP製剤の一時的休薬・再開

