



シンポジウム「骨粗鬆症薬を検証する」から

骨粗鬆症薬の最近の市場動向

廣田憲威

はじめに

本稿では、骨粗鬆症の疫学、成因メカニズム、予後、診断基準について概括したうえで、現在日常診療で用いられている骨粗鬆症薬の学会における推奨グレードと、それらの市場動向を紹介し、1日薬価の面からみた患者にとっての経済性について考えてみたい。

骨粗鬆症薬の疫学

2005年の年齢別人口構成をもとに推定した40歳以上の骨粗鬆症患者の数は、約1,710万人（男性340万人、女性1,370万人）とされている。

さらに、京都府美山町での長期間にわたるコホート追跡調査の結果、40～79歳の住民に骨粗鬆症が発症する頻度は、男性で約0.6%、女性で約2.3%であった。これを2005年の年齢別人口構成に当てはめると、年間の骨粗鬆症の新規発生は約97万人（男性16万人、女性81万人）と推測されている。

このように現代において、骨粗鬆症の潜在患者は多数存在し、しかも毎年新規に100万人も発症するという国民的疾患となっている。

骨粗鬆症の成因メカニズムと予後

骨粗鬆症は、骨密度の低下と同時に加齢に伴う骨芽細胞機能およびそれに伴う骨形成の低下も関与し、多様な因子がからみあっているとされている。

骨密度の低下は、骨折のリスクを高めるだけでなく、生活機能や生活の質（QOL）をも低下させ、長期的には骨粗鬆症による骨折の有無にかかわらず、死亡リスクを有意に上昇させることが明らかとなっている。そのため骨粗鬆症の早期の発見と治療が望まれている。

骨粗鬆症の診断と治療目的

骨粗鬆症を正確に診断することは容易ではない。それは、骨粗鬆症に類似した疾患（癌の骨転移など）を除外した上で、骨粗鬆症の原因や危険因子を明らかにし、骨粗鬆症の重症度を評価し、骨折のリスクを決定しなければならないからである。骨粗鬆症には、通常女性に多く発症する閉経後骨粗鬆症と言われる「原発性骨粗鬆症」と、内分泌疾患やステロイド薬などの薬剤使用によって起こる「続発性骨粗鬆症」がある。自然発生するのは前者である。

診断の決め手は、①骨密度、②骨のもろさ、③脆弱性骨折の有無、である。特に骨の強度の評価が重要となるが、骨を取りだして骨の強さを測定することができないことから、放射線や超音波を用いて骨密度を測定して骨の強さを評価する。さらに血液中の骨代謝マーカーを測定することで、骨新生の状況も評価できる。骨折リスクの評価では、2008年にWHOが公表した「FRAX」が良く利用される。これはWeb上でも利用できる便利なツールである。

骨粗鬆症の予防や治療の最大の目的は、骨折を予防して、骨格の健康を維持することであり、骨折リスクを下げ、生活の質（QOL）を向上させることだけではなく、死亡リスクを下げることもつながる。

骨粗鬆症薬の推奨グレード

骨粗鬆症薬はカルシウムから女性ホルモン、活性型ビタミンD₃、ビスホスネート系など作用機序的にも多岐にわたっている。骨粗鬆症学会、日本骨代謝学会と骨粗鬆症財団による「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会」が薬剤と適応との関係でグレード分類をしているので紹介する。

分類	薬剤名	骨密度	椎体骨折	非椎体骨折	大腿骨近位部骨折
カルシウム	カルシウム	C	C	C	C
女性ホルモン	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 ₃	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
ビスホスネート系	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 ²⁾	ラロキシフェン	A	A	B	C
	バセドキシフェン	A	A	B	C
カルシトニン ³⁾	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	テリパラチド	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

「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)より著者が作成

- 1) 結合型エストロゲンは骨粗鬆症に対する適応症はない。保険外使用
- 2) SERM：選択的女性ホルモン受容体モジュレーター-Selective Estrogen Receptor Modulator
- 3) カルシトニンは鎮痛作用を有し疼痛を改善する（グレードA）

グレードA：行うよう強く勧められる（臨床研究等でエビデンスが確立している）

グレードB：行うよう勧められる

グレードC：行うよう勧めるだけの根拠が明確でない

ここで意外なのは、カルシウムの推奨グレードがいずれの場合でも「C」であることである。カルシウムは骨の構成成分であるが、カルシウムそのものは骨折危険性を低下させる効果は弱いとされている。骨粗鬆症になってから摂取したのでは遅く、成長期において適度な運動と併せて十分量のカルシウムを摂取することが重要とされている。ただし、日本人のカルシウム摂取量が少ないことを考えると、骨粗鬆症の治療においては、他の治療薬の効果を十分に発揮させるためにも、カルシウム摂取不足例において推奨されている。

なお抗 RANKL 阻害薬（プラリア注，第一三共）は 2013 年 6 月に発売されたことから，上記の 2011 年版ガイドラインには掲載されていない。

骨粗鬆症薬の市場動向

「薬事ハンドブック 2014」（じほう）では，各分野の薬剤の市場動向について独自の分析がされている。以下，骨粗鬆症薬に関する記述の要旨を紹介する。

- ・ 2012 年度の骨粗鬆症治療薬市場は，2,320 億円で，前年比 11.6% 増となった。

- ・ 主にビスホスネート系製剤など骨カルシウムレギュレーターが市場の半分の 1050 億円を占め，次いで活性型ビタミンD₃製剤が 470 億円程度，新薬の副甲状腺ホルモン（PTH）が 500 億円強，選択的女性ホルモン受容体モジュレーター（SERM）が 280 億円。なかでも PTH は 181.3% 増となっている。

- ・ ボナロンとフォサマックの週 1 回投与製剤は，2007 年 10 月から長期処方が可能になったが，2012 年度は前年比で 85 億円の売り上げを減少させている。要因として，①薬価の引き下げ（8.8%），②新薬のミノドロロン酸（ボノテオ，リカルボン）への「新薬シフト」，③PTH への切替えによるものである。

- ・ アクトネル（エーザイ）は，2013 年 2 月に月 1 回投与製剤（75mg）が発売され，唯一 3 製剤（1 日 1 回，週 1 回，月 1 回）が揃っている。

- ・ SERM のエビスタは，中外製薬とイーライリリーの 2 社併売であったのが，2013 年 1 月からはイーライリリーの単独販売となった。

- ・ 2013 年 6 月に発売された抗 RANKL 阻害薬のプラリア（第一三共）は，6 ヶ月に 1 回投与の製剤である。

これはすでに多発性骨髄腫による骨変異と固形癌骨転移による骨病変の適応で発売されているランマークと同一成分である。今後，大型化が予想されている。

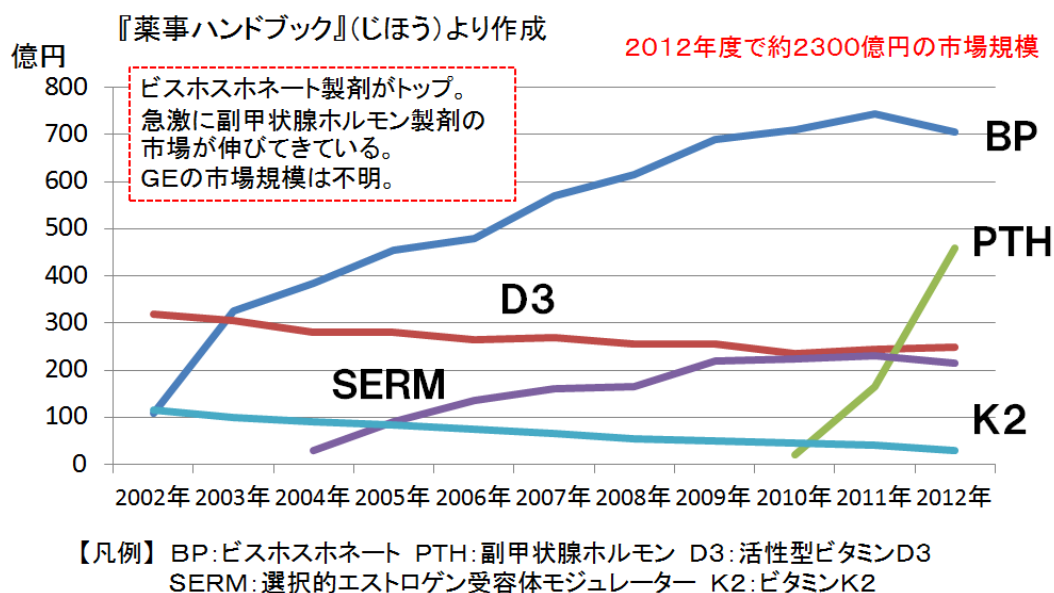
加えて骨粗鬆症薬の今後の動向についても考えてみたい。

- ・ ビスホスネート系製剤

1日1回製剤から週1回製剤さらには月1回製剤と投与期間の長期化が進んできているが、欧米ではすでにゾレドロン酸（ゾメタ注，ノバルティスファーマ）注射薬の年1回投与が承認されている。

・活性型ビタミンD₃製剤

近年発売されたエルデカルシトール（エディロール，中外製薬）は，申請時の第Ⅲ相臨床試験においてアルファカルシドールを実薬対照とした試験を実施し，優越性の結果を得ていることから，推奨ガイドラインでもA評価となっている。今後は，メーカーのプロモーション力でアルファカルシドールからの「新薬シフト」が助長されることが予想される。



・抗 RANKL 阻害薬

もともと癌の骨転移時の骨病変に用いられていた薬剤（ランマーク，第一三共）であったが，投与量（120mg から 60mg）と投与回数（月 1 回から 6 ヶ月に 1 回）を減らすことで，骨粗鬆症薬として再登場した。6 ヶ月に 1 回投与という利便性から今後は使用傾向も増大することが予想されているが，副作用の低カルシウム血症を予防するために，デノタスチュアブル配合錠を毎日服用する必要があり，真の利便性が問われている。

骨粗鬆症薬の 1 日薬価の比較

下表は骨粗鬆症薬の 1 日当たり薬価の比較表である。

薬剤名	薬価	1日当たり薬価
アルファカルシドール(GE最低薬価)	1 μ g 9.9円	9.9円
エディロール	0.75 μ g 100.5円	100.5円
アレンドロン酸(GE最低薬価)	5mg 45.9円	45.9円
同 週1回製剤	35mg 314.7円	44.9円※7日換算
プラリア皮下注60mgシリンジ	29,296円	162.8円※180日換算
デノタスチュアブル配合錠	20.9円	41.8円
	合計	204.6円
エビスタ	60mg 118.0円	118.0円
メナテレノン(GE最低薬価)	15mg 17.2円	51.6円
フォルテオ皮下注600 μ g(1日1回投与)	53,353.0円	1,778.4円※30日分換算
テリボン皮下注56.5 μ g(週1回投与)	13,342円	1,906.0円※7日分換算

内服薬と注射薬との違いはあるものの、1日薬価でみると千差万別である。最低（アルファカルシドールの後発品）と最高（テリボン皮下注）を比較すると、実に193倍の開きがある。しかし、テリボン皮下注の治療効果がアルファカルシドールの後発品の193倍かという、決してそうではない。臨床的な評価はさまざまあるが基本的に大差はない。

おわりに

骨粗鬆症の疫学、診断をはじめ治療薬の市場動向について概括してきた。製薬企業にとって慢性疾患治療薬は戦略上重要な位置づけがある。近年、高血圧治療で汎用されるカルシウム拮抗薬やアンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）については、新薬開発が終了しているなかで、骨粗鬆症は毎年約100万人もの新規患者が発生するという、製薬企業にとっては大きな市場として注目されている分野である。

今回は臨床的有用性には触れなかったが、骨粗鬆症薬は骨折を治療する薬剤ではなく、骨折を予防する薬剤であることから、個々人にとって予防効果はさまざまであり、薬価面からも慎重な評価が望まれる。

かつて認知症治療薬として一世を風靡した脳代謝改善薬（武田薬品のアバン、カランなど）は、市販後の再評価で臨床の場から姿を消した。今日では、昔のような杜撰な臨床試験デザインで評価されていないが、骨粗鬆症薬も結果として医療費の無駄につながらないようになればと願っている。

参考文献

- 1) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会, 「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011年版」, 2011年12月20日, ライフサイエンス出版.
- 2) 薬事ハンドブック 2003年版~2014年版, じほう.

(ひろた・のりたけ 大阪ファルマプラン)