

「シンポジウム骨粗鬆症薬を検証する」から

骨粗鬆症関連ガイドライン

寺岡敦子

シンポジウム開催にあたり、集団会員であり、医療教育研究所所長の遠藤浩良先生から送っていただいた多くの情報のうち、わが国の骨粗鬆症関連ガイドラインと骨粗鬆症治療薬のイタリアの学会による中立的な見解の二つに絞って報告する。

1 わが国の骨粗鬆症関連ガイドライン

わが国の骨粗鬆症の診断基準,およびその治療に関するガイドラインは日本骨代謝学会により 1995 年以来策定されたが,そのうち最新のものの内容の要点を記す。

1)「原発性骨粗鬆症の診断基準」2012 年度改訂版

ステロイド性骨粗しょう症などを除く、原発性骨粗しょう症に関する最新のものは、2012 年の「原発性骨粗鬆症の診断基準」である。

従来の診断基準は骨密度と骨折の有無で診断されたが、この基本は変わらない。改訂の特徴は、錐体または大腿骨近位部骨折があれば骨密度に関わらず骨粗しょう症と診断される点である。また、脆弱性骨折が新たに定義されたことも注目された。テリパラチドの治療対象である重症骨粗しょう症の定義も記載された。

2000年のコンセンサス会議(米国)で、<u>骨強度=骨密度(70%)+骨質</u>という考え方が認められ、それ以来骨密度だけでは評価できない骨の「質」も重視されるようになった。

2)「ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療ガイドライン」2014年度改訂版

ステロイド性骨粗しょう症についても、2014年に改訂された。従来のガイドラインでは骨密度測定やレントゲンを必要とし、遵守率が低かったので、今回の改訂ではこの二つを行わなくても骨折リスクがほぼ評価できるようになった。またいくつかの骨折危険因子によるスコア法を導入して、薬物療法開始基準が策定された。

3)「骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン」2011 年版

骨脆弱性における「骨質」の関与、FRAX®(Fracture Risk Assesment Tool)(注 1)の活用が導入され、薬物治療開始基準の見直しがされた。また、薬剤としてミノドロン酸(BPP)、バゼドキシフェン(SERM)、テリパラチド(PTH)、エルデカルシトール(A-VD)が追加され(注 2)、骨代謝マーカーとして、低カルボシキル化オステオカルシン(ucOC)、酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ 5b(TRACP-5b)が追加された。

注1:骨折に関わる各種危険因子を算定に加え10年以内の骨折発生リスクを予測する方法。 WHO が導入した。

注 2: BPP: ビスホスホネート製剤。SERM: 選択的エストロゲン受容体モジュレーター。PTH:

副甲状腺ホルモン製剤。A-VD:活性型ビタミンD。

2 骨粗鬆症治療薬のイタリアの学会による中立的な見解

Safety profile of drugs used in the treatment of osteoporosis: a systematical review of the literature. (*Reumatismo*. 2013 65(4):143-66

Varenna M, Bertoldo F, Di Monaco M, Giusti A, Martini G, Rossini M, Siommms OB, Sir EB.) 上記標題に書かれたように先生が推奨されたイタリアの資料について要点だけを訳した。ま

た、各薬剤については Summary の項目のみを訳出した。

はじめに

薬の処方は個人の力量で左右されるのではなく、科学的臨床情報に基づく根拠のあるものでなければならない。骨折予防治療は長期にわたる。

薬の安全性情報は市販後調査から得られるが、情報集めに関して国、または国際基準が用いられないと、副作用発生率を正しく知ることができない。

製薬企業の販売戦略によっても、安全性情報が混乱することがある。

骨粗鬆症、無機代謝、骨疾患に関わるイタリア専門家グループは、脆弱性骨折予防薬剤の有効かつ安全なより良い処方を推奨する本文書を公表した。

Calcium

Ca服用による心血管や腎石症発生情報は確かでない。慎重な処方として、

- (1) 毎投与前に Ca 濃度を測定する。
- (2) 食餌療法で必要な Ca を摂取する。
- (3) 健康食品は食餌療法で足りない時だけにし、食事の間のみ最少量を摂取する。

Vitamin D

300,000 IU を超える V.D の 1回/年投与で副作用報告が出されている。

V.D の適量を維持するには、毎日、毎週、毎月などに分割した用量が奨められる。

最近は高用量を2~3週で投与することが推奨されている。

1,000IU/日以上を服用する患者は、血清中250H-V.D 濃度を定期的に測定しなければならない。肉芽腫または上皮小体機能亢進症の有無を頻繁にチェックすることも必要である。

長期治療における最大安全量は 4,000IU/日。妊娠中の処方へは 25,000IU の大型錠剤は使わない。

V.D 代謝水酸化物 (1 位への) (=カルシトリオル, α カルシドール) は高カルシウム血症 (筋力低下,食欲不振,体重減少) や高カルシウム尿症になりやすく,推奨できない。

Bisphosphonates (BP) (ビスホスホネート製剤)

BP は今日まで長く使用され、重篤な副作用が認められないことからその安全性は確かである。 アミノBP の急性反応も初回投与のみでコントロールしやすく、悪い結果にはならない。

週単位・月単位の経口投与により胃腸への影響は軽減され、適正に服用されれば、この種の 副作用は減少した。 BP の静注は適切な水和物を使い、適量を時間どおり注入すれば腎機能への重篤なリスクを防ぐことができ、軽度の腎疾患治療中患者にも適量なら処方できる。

他の副作用は一概に言えないが、いくつかの副作用が見られてもリスク/ベネフィットの観点から、BP 治療の価値は下がらないだろう。

顎骨壊死 (ONJ) について

- ・BP 療法中の口腔内管理については、通常程度に清潔に保つ。
- ・通常の歯科治療であれば、終えてから BP 療法を始めるか、BP 療法開始後であれば 6 か月 以内に歯科治療を終える。
- ・ONJのリスク因子としては、糖尿病・免疫不全・コルチコステロイド・喫煙・飲酒などがある。
- ・BP 療法開始後3年以内(コンプライアンス80%以上)は定期的に歯科で洗浄する。
- ・抜歯などの侵襲的歯科治療の場合は、BP療法を3か月中断し、傷が癒えてから再開する。
- ・抜歯などの後、局所の粘膜が回復するまで、BP療法を中断すべしとする論者もいる。
- ・上記リスク因子のある患者の抜歯などには、抗生物質(メトロニダゾール結合アモキシリン)の処方が必要である。治療前2~5日から10~15日間継続、粘膜治癒まで。
- ・歯の植え込み治療は禁忌ではないが、植え込み済み患者は ONJ リスクが増し、厳密な口腔 内清拭が必要となる。

Strontium Ranulate (S.R.)

S.R. は治療開始後1か月以内に皮膚反応が出れば直ぐに中断する。

下記患者には処方できない。

- ・静脈血栓塞栓症の既往、または最近の発症者
- 一時的、あるいは長期の行動障害者
- 不安定高血圧症, 虚血性心疾患, 下肢閉塞性動脈症, 脳血管病

Selective Estrogen Receptor Modulators (SERM)

SERMs (選択的エストロゲン受容体モジュレーター) により致死率は下がったが,服用開始後の最初の2年程は特に血栓症が増加する。このため寝たきり患者など,高リスクの場合は処方されない。抗血小板療法は血栓症のリスクを低下させなかった。特にラロキシフェンは下記患者で脳梗塞のリスクが高かった。高齢,高血圧,糖尿病,心血管障害の既往,喫煙,心房細動,心室肥大。同様のことがバゼドキシフェンにも言える。

SERMs は特に治療開始の初期に、閉経後症候群(足のこむらがえり、血管障害)を悪化させる。

抗 RANKL 抗体 (DENOSMAB)

閉経後骨粗鬆症への Dmab 治療による ONJ 発症はまれである (2 例/4, 450 人)。 ONJ のリスク 因子や病因はまだ解明されていない。

骨粗鬆症治療のための Dmab と BP は同一視でき、同じ警告・安全尺度を適用できる。

ONIはDmabを中断すると早く治る。慎重に治療してもONJは起こり得る。

Dmab 治療を受けた閉経後の女性に、非定型的な大腿部転子下/骨幹骨折を見た症例がある。 低頻度ではあるが、正確な発生頻度はまだわかっていない。

TERIPARATIDE

テリパラチドの安全性は高い。治療中、血清カルシウムのモニタリングは適切である。

絶対禁忌としては、原発性上皮小体(機能)亢進症、骨 Paget's disease、骨への放射線治療の既往、原発性又は転移性骨腫瘍がある。尿石症患者に処方する時は注意する。服用による起立性低血圧が起こりそうなら、背臥などの警告をする。

結論

骨粗しょう症治療および脆弱性骨折予防のための投薬療法の安全度は高い。副作用の頻度は低く、重篤なものは極めてまれである。まれに起こる副作用に対して、その原因究明への関心が高い。

各種の制約はあるが、観察研究におけるリスク追跡と薬剤性不眠症への世界標準法を適用して、副作用の傾向、発生率、因果関係、副作用発生の危険度と服用量・服薬期間との相関性が明らかになった。と同時に、日常生活でこれらのパラメーターをチェックして、RCT 法で可能な限界以上に副反応のリスク因子を探ることができる。

これらパラメーターを適切に知ることは、脆弱性骨折の発生を抑える効果を知りつつ、各薬 剤のリスク/ベネフィットの全容を把握するために、ぜひ必要なことである。

この文書に述べた方法は、患者にとり有用な治療法を決める助けとなり、患者は憂いなく治療を続けられ、患者が副作用リスクを過大評価することへの配慮もしている。

結論として、骨粗しょう症からの骨折を予防するための有用な治療は、低頻度ではあるが重 篤な副作用のリスクを常に伴うが、骨折率を引き下げそれによって死亡・障害率を引き下げる 有益性が副作用リスクを上回っている。

3 終わりに

以上、遠藤先生の資料のうち、主な二つを不十分ながら紹介した。

上記資料では , ONJ の発生頻度は低く, 特に BP 療法中でも適切な投与により ONJ を回避できると述べられている。しかし一方では, この副作用問題は一般の医師・歯科医師・薬剤師などに周知されておらず, 不適切な投与法により ONJ を発症する例があることを, 遠藤先生は別の機会に報告されている (「新しい薬学をめざして」vol 35, 228ページ, 2006年)。この中で先生は, 基本骨格中に-P-C-結合をもつ BP 薬は生体異物であることを強調しておられる。

さらに先生が追加された最新の資料として,(1) BP 製剤の一つであるアレンドロネートのパッチおよびマイクロニードル製剤による経皮吸収化により,本剤の難吸収性に対する解決方法が開発されたこと(注3),(2) PTH 製剤テリパラチドを鼻孔スプレーを通じて注入することにより,経口投与に伴う問題が解決する方向が開かれたこと(注4),の二つがある。

注 3: YAKUGAKU ZASSHI 134(3)427-431(2014)

注 4: http://gow.epsrc.ac.uk/NGBOViewGrant.aspx? GrantRef=EP/K502364/1 また、"CLINICAL CALCIUM" 2014 年 1 月号に、「骨粗鬆症の新たな展開」という特集が折よく組まれたことを教えて戴き、シンポジウム企画担当の何人かは事前に購入し参考にした。 (てらおか・あつこ 医薬情報センターあさひ)