新しい薬学をめざして 43, 162-166 (2014).

シンポジウム「骨粗鬆症薬を検証する」から

骨粗鬆症薬のエビデンスとガイドライン

―医薬品情報へのアプローチも含めて―

寺岡章雄

今年の新薬学者集団主催のシンポジウム「骨粗鬆症薬を検証する」は，「現状を明らかにし課題を整理する」とある。筆者が分担したテーマは骨粗鬆症薬のエビデンスである。

社会が薬剤師に期待するのは「医薬品の専門家」であり，エビデンスに基づく医薬品評価とその情報提供は，薬剤師にとって非常に重要な役割である。

本稿では，新薬などの有効性・安全性情報の把握と批判的吟味に役立つことも併せて記載したい。なお，本稿で紹介する各種情報源の Web ページには，インターネットの検索機能を利用してアクセスできると思われるので，その URL の記載は省略した。

医薬品情報へのアプローチ

臨床診療での薬剤選択につながる医薬品情報には，薬剤の「個々の論文」などの一次情報，個々の論文の確かなデータを総合した「システマティックレビュー」などの二次情報，さらに有効性・安全性に加え費用対効果なども総合した「臨床診療ガイドライン」，の各段階がある。二次情報の一種である医薬品承認審査公開情報も大いに参考になる。

1) 臨床診療ガイドライン

「臨床診療ガイドライン」は，臨床診療での薬剤選択にあたってもっとも手軽に参照できる情報であり，日本のガイドラインは「Minds（マインズ）医療情報サービス」のサイトなどで調べることができる。今，ガイドラインには「エビデンスのレベル」「推奨のレベル」が記載されるのが普通になっている。

薬剤師はそれらをそのまま情報提供していればいいかというとそうではない。これらの臨床ガイドラインを作成しているオピニオン・リーダーと呼ばれる指導的医師や学会が，製薬企業と経済的関係をもち，ガイドラインにゆがみをもたらすことがあるからである。実際には，外国のガイドラインとの比較なども含め，そのガイドラインの内容を批判的に吟味することが必要である。

ガイドラインの批判的吟味の尺度として，例えば「AGREE」(Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation) などがあり，編集の独立性などのチェックリストが示されている。日本語訳もインターネットで読める。

2) 薬剤についての評価を手早く把握したいとき

薬剤師の日常業務のなかで，薬剤や薬効などで関連する薬剤の評価を手早く把握したいことがある。そうした際に参照する資料をあげておきたい。

・「Cochran Review」

英国保健サービス (NHS) の基礎となっている「有効な医療を無償で」を掲げた英国のアーチー・コクランの志をついで，世界的にシステマティック・レビュー作りが進められている (コクラン共同体)。

最近では，抗インフルエンザウィルス剤の膨大な備蓄が行われているなかで，タミフルなどが (備蓄の根拠とされてきた) 肺炎など重篤な合併症の予防に役立たないことを明らかにし，話題を呼んだ。多くが無料で公開されている。先にあげた Minds のサイトにも，一部のレビューを日本語に翻訳したものが掲載されている。

・「Clinical Evidence」

英国の BMJ 出版が発行している。ポケット版の小冊子とウェブでのより詳細な情報がセットになっている。小冊子は半年に 1 回発行されている。有料だが，調べたい薬剤や関連する薬剤などの情報を手短に把握することができる。

3) 医薬品の承認審査公開情報

米国，EU，日本の医薬品の承認審査公開情報は，重要な情報源である。とりわけ情報公開が進んでいる米国では，FDA が重要な医薬品について，承認前に公聴会に続き諮問委員会を開催し，採決結果も明らかにしており，非常に参考となる。

4) 一次情報についての文献検索

・「PubMed」(パブメド)

米国国立医学図書館 (NLM) と米国国立衛生研究所 (NIH) がインターネットで無料提供している。以前なら医学図書館などに出かけて，Index Medicus などを調べなければならなかったが，今では瞬時のうちに検索結果が表示され，抄録もみられる。多くの文献が検索されてきたときは，検索語の組み合わせなどの工夫で，文献を絞り込むことができる。

・「医中誌」(医学中央雑誌)

日本語で発表された文献の検索に役立つ。大学などで利用できるが，現在では，個人利用も月 2,000 円程度の合理的な料金となっている。

5) 一次情報文献の批判的吟味

批判的吟味を行うにあたって,「医療・保健・介護での判断の『根拠』を上手に見極めるために」をキャッチフレーズとした「CASP」(Critical Appraisal Skills Programme) のサイトなどが参考になる。

骨粗鬆症薬のエビデンスとガイドライン

1) 骨粗鬆症薬の必要性

骨粗鬆症薬について，上記にあげた二次資料や臨床診療ガイドラインの記載をみていきたいが，その前に注意すべきことがある。「骨粗鬆症薬」はディジーズ・モンガリング（病気の売り込み）[1)]・薬漬けが問題となっている薬剤である。

骨折の増加につながるとして「骨密度の低下」が診断基準の中心となっているが，加齢による骨密度の低下は自然現象である。一方副作用のない薬はなく，骨粗鬆症薬には重篤な副作用も知られている。患者が薬物治療の対象として適切かについては，厳しい目が求められる。

2) 「Clinical Evidence」の骨粗鬆症薬評価

「Clinical Evidence」2013 年 12 月付の閉経女性の骨折予防における骨粗鬆薬の評価を表に示す。

表「Clinical Evidence」 の骨粗鬆症薬評価

閉経女性の骨折予防	
1) ビスフォスフォネート	
有益	Alendronate, Risedronate, Zolendronate
有益と思われる	Clodronate, Etidronate, Ibandronate
有効とは分かっていない	Pamidronate
2) ビスフォスフォネート以外の薬理学的治療	
有益	Denosumab, Parathyroid hormone, Strontium ranelate
有益と思われる	Calcium + Vitamin D, Vitamin D analogues
益と害のトレードオフ	Raloxifene
有益でないと思われる	Vitamin D 単独
無効または有害と思われる	Calcium 単独, Hormone 置換療法

ビスホスホネートの Alendronate など，抗体薬の Denosumab，副甲状腺ホルモン，ストロンチウムが「有益」，カルシウム＋ビタミンＤが「有益と思われる」，ビタミンＤ単独は「有益でない」，カルシウム単独は「無効または有害」と評価されている。Raloxifene は「益と害のトレードオフ」の評価である。

3) 英国 NICE の骨粗鬆症薬ガイドライン

英国 NICE（国立医療技術評価機構）のガイドラインは，閉経後女性の脆弱性骨折の二次予防

に関し，75 歳以上に Allendronate を推奨，以下 Allendronate を用いられないときは Risedronate, Etidronate，それらを用いられないときはストロンチウム，Raloxifene，それらも用いられない場合は副甲状腺ホルモン剤の Teriparatide と，段階的な用い方が特徴である。

閉経後女性の脆弱性骨折の一次予防においても，同様に Alendronate を第一選択とする段階的な用い方であるが，一次予防では Raloxifene，Teriparatide は推奨されていない。また，Denosumab については用途を厳しく限定している。

4) Alendronate

Alendronate の評価は国際的にも高い。しかし，副作用として大腿骨の非定型骨折，顎骨壊死がある。大腿骨の非定型骨折は 2 年以上の継続でリスクが高くなることが明らかになっており，使用年数の制限，使用中断の推奨などが課題となる。

5) 副甲状腺ホルモン製剤 Teriparatide

日本の骨粗鬆症の予防と治療ガイドラインは，錐体骨折・非錐体骨折に「抑制（グレード A)」，大腿骨近位部骨折に「抑制するとの報告はない（グレード C)」の評価である。さらに「テリパラチドはいわゆる第一選択薬ではない．ビスホスホネート，SERM などの治療でも骨折を生じた例，高齢で複数の椎体骨折や大腿骨近位部骨折を生じた例，骨密度低下が著しい例などで使用が勧められる」と記載されている。

英国 NICE のガイドラインは，骨折の一次予防には不使用，二次予防には Allendronate, Risedronate, Etidronate , Strontium ranelate, Raloxifene を用いられない場合に限定使用，としている。このように，日英の Teriparatide に対するガイドラインの扱いは近似している。

6) ヒト型抗 RANKL モノクロナール抗体 Denosumab

日本のガイドライン（2011 年版）にはまだ記載がない。英国 NICE のガイドラインは，閉経後の骨粗鬆症の女性に Alendronate, Risedronate, Etidronate を用いられない場合に限定して使用としている。抗体薬として感染症，悪性腫瘍の副作用が注意される。本剤の費用対効果の論文が相次いでいるが，適切に用いれば Cost-effective としている。

7) ビタミン D アナログ Eldecalcitol

高カルシウム血症の副作用がある。日本のガイドラインは錐体骨折に「アルファカルシドールに対する優位性がある」として「グレード A」の高評価をしている。

なお，非錐体骨折にはグレード B，大腿骨近位部骨折にはグレード C の評価である。この高評価は日本ローカルなもので欧米ではそうした高評価はない。

「Cochran Review」がビタミン単独では骨折を予防しない，カルシウムを併用すると若干の効果があるとしている。「Clinical Evidence」も Vitamin D 単独は「有効でないと思われる」の評価である。英国のプラセボ対照ランダム化試験 RECORD[2] は，各 1,300 名を V.D 群，Ca 群，V.D＋Ca 群，プラセボ群に割り付け 2～5 年フォローしたが，全骨折も大腿骨骨折も有意差はなかった。

なお，日本の Eldecalcitol 製剤の用法は単独使用であり，カルシウムの併用は求めていない。

引用文献

1) 水谷民雄. ディジーズ・モンガリング（病気の売り込み).「薬と社会をつなぐキーワード事典」編集委員会編.『薬と社会をつなぐキーワード事典』. 261-3 頁。

2) The RECORD Trial Group. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomized placebo-controlled trial. Lancet 2005; 365: 1621-8.

（てらおか･あきお　医薬情報センターあさひ･東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学）