

2.2 緒言

2.2 緒言

わが国では人口の急速な高齢化に伴い骨粗鬆症の患者が年々増加しつつあり、2002年時点でその数は、約1100万人と推測されている¹⁾。骨粗鬆症は国際的に「低骨量と骨の微細構造の劣化が特徴的で、その結果、骨の脆弱性が増加し、骨折を起こしやすい全身性の骨疾患」と定義されている²⁾。骨粗鬆症患者では脊椎、前腕骨及び大腿骨頸部等の骨折が生じやすく、特に高齢患者においては大腿骨頸部骨折後に寝たきりとなる場合も多く、その治療は医療のみならず社会的にも重要な課題となっている。骨粗鬆症は閉経後女性や高齢者でみられる原発性のものと、他の低骨量を呈する疾患に伴ってみられる続発性（二次性）のものに分けられ、その診断に際しては、日本骨代謝学会により提唱されている診断マニュアル及び診断基準が利用されている³⁾。

骨粗鬆症の治療の目的は低下した骨量を増加させ、骨粗鬆症に伴う脆弱性骨折を予防することである。薬物療法として、本邦ではカルシウム製剤、活性型ビタミンD₃製剤、ビタミンK₂製剤、エストロゲン製剤、イプリフラボン製剤、カルシトニン製剤、蛋白同化ステロイド製剤、ビスホスホネート製剤及び選択的エストロゲン受容体モジュレーター製剤といった9種類の系統の薬剤が保険適用されている。また、世界で使用されている骨粗鬆症治療薬のうち、窒素含有ビスホスホネート製剤の一つであるアレンドロネートは、豊富な臨床データにより、骨量の増加・骨折防止の効果、及びその再現性が示されている^{4~13)}。

従前の欧米においては、ホルモン補充療法が骨粗鬆症の薬物療法における第一選択とすべき治療法と考えられていたが、アレンドロネートの登場以降この考え方は大きく変化し、現在ではその地位がアレンドロネートに取って代わられた。わが国においてもビスホスホネート系製剤が、活性型ビタミンD₃製剤とともに骨粗鬆症における標準的な治療薬となりつつある。とりわけアレンドロネートは、豊富な臨床試験成績に基づいて長期にわたる有効性・安全性が立証された薬剤であり、骨粗鬆症における骨量増加と骨折防止のための標準的治療薬であると考えられる。一般に骨粗鬆症の治療薬は長期間にわたる使用が予想されるが、特にアレンドロネートの長期投与に関する安全性については、10年間に及ぶ投与においても問題のないことが明らかにされている¹⁴⁾。

アレンドロネートは、他のビスホスホネート系製剤と同様、食事による吸収の影響を受け、また食道への逆流を避けるため、朝起床時、絶食下に約180mLの水とともに服用し、その後少なくとも30分は上体を起こした状態を維持し、その間水以外の飲食物及び他の薬剤の服用を避けなければならない。そのため、この服用方法に不便さを感じる患者も少なからずいると思われる。骨粗鬆症のような慢性疾患の薬物療法においては、患者にとっての服薬の利便性はコンプライアンスを高める上で重要な課題である。したがって、薬剤の効果を減じることなしに服薬回数を減らすことができれば、患者にとって服薬の利便性を高めることで服薬コンプライアンスを維持でき、より良い効果が得られると考えられた。

ビスホスホネートは生体内に吸収されると骨表面に選択的に分布し、破骨細胞による骨吸収が抑制される。同時に骨組織表面に存在する骨芽細胞の数が減少し、骨組織形成の効率は低下するが、骨芽細胞が骨組織を作り続ける時間は延長される¹⁵⁾。すなわち吸収された骨組織よりも多量の骨組織が作られ、結果的には骨量が増加することになる。また、アレンドロネートの投与で骨組織のミネラル沈着が増加し、ハイドロキシアパタイトの結晶が増大し、骨の材質強度が増加す

ることも報告されている^{1,16,17)}。

生体内に吸収されたアレンドロネートは、代謝を受けることなく、その約 50%が骨組織に分布し、残りは尿中に排泄される¹⁸⁾。また、骨組織に結合したアレンドロネートの約 3分の1が数週間かけて再び血漿中へ遊離し腎臓より排泄され¹⁹⁾、残りは新たに形成された骨基質に組み込まれる¹⁸⁾。ラットを用いた試験では、骨組織からの消失半減期は約 180~240 日であり、アレンドロネートは骨組織に長期間滞留することが示された²⁰⁾。

アレンドロネートの体内動態と骨リモデリング理論²¹⁾から、骨に留まっているアレンドロネートは新たに形成された骨基質に組み込まれ、その骨がリモデリングされるまで骨組織に留まることになる。骨表面の活性部位に存在するアレンドロネートの半減期は数週間である^{18,22)}。したがって、累積投与量が同じであれば、週 1 回投与と 1 日 1 回投与で、骨量と骨の強度に対する作用は同程度になると考えられる¹⁸⁾。また、安全性に関して、1 日 1 回投与のアレンドロネートはイヌの胃・食道逆流モデルにおいて食道刺激を起こしたが、アレンドロネートの高用量の週 1 回投与は食道刺激を起こさなかった¹⁸⁾。このことは、1 回の投与量は高用量でも投与間隔を広げることでアレンドロネートの食道粘膜に対する刺激作用が減弱することを示唆している。したがって、投与頻度が低い週 1 回投与では高用量を投与したとしても、1 日 1 回投与と比較して上部消化管刺激のリスクが低下することが期待される。

米国メルク社は海外で既承認のアレンドロネート 10mg 1 日 1 回処方における 1 日投与量の 7 倍に相当する 70mg 錠を週 1 回投与製剤として第Ⅲ相二重盲検比較試験 (#118 試験)を実施し、70mg 週 1 回投与は 10mg 1 日 1 回投与と同等の有効性及び同様の安全性を示すことを立証した。アレンドロネート週 1 回投与製剤は、2006 年 1 月現在、米国、EU、オーストラリア、スイス等、世界 80 カ国以上で登録・承認され、推定使用患者数は 287 万人・年以上である。

本邦においては 20██年██月より腰椎骨密度を評価項目として第Ⅲ相二重盲検比較試験 (C301 試験)を実施し、その結果、アレンドロネート 35mg 週 1 回投与製剤の有効性及び安全性が十分検証できたものと考えられた。

参考文献

- 1) 日本骨粗鬆症学会／財団法人骨粗鬆症財団骨粗鬆症の治療（薬物療法）に関するガイドライン作成ワーキンググループ．骨粗鬆症の治療（薬物療法）に関するガイドライン－2002 年度改訂版－．Osteoporosis Japan 2002; 10: 637-709.
- 2) Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. Am J Med 1993; 94: 646-50.
- 3) 折茂肇、林泰史、福永仁夫、曾根照喜、藤原佐枝子、白木正孝 他．原発性骨粗鬆症の診断基準（2000 年度改訂版）．日骨代謝誌 2001; 18: 76-82.
- 4) Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Lancet 1996; 348: 1535-41.
- 5) Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, et al.

- Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the fracture intervention trial. *JAMA* 1998; 280: 2077-82.
- 6) Liberman UA, Weiss SR, Bröll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1437-43.
 - 7) Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, Štěpán J, Muñoz-Torres M, Wilkin TJ, et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. *Osteoporos Int* 1999; 9: 461-8.
 - 8) Shiraki M, Kushida K, Fukunaga M, Kishimoto H, Taga M, Nakamura T, et al. A double-masked multicenter comparative study between alendronate and alfacalcidol in Japanese patients with osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999; 10: 183-92.
 - 9) Tonino RP, Meunier PJ, Emkey R, Rodriguez-Portales JA, Menkes C, Wasnich RD, et al. Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3109-15.
 - 10) Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the fracture intervention trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4118-24.
 - 11) Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 343: 604-10.
 - 12) Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998; 339: 292-9.
 - 13) Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Seeman E, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 202-11.
 - 14) Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350: 1189-99.
 - 15) Yoshida Y, Moriya A, Kitamura K, Inazu M, Okimoto N, Okazaki Y, et al. Responses of trabecular and cortical bone turnover and bone mass and strength to bisphosphonate YH529 in ovariectomized beagles with calcium restriction. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1011-22.
 - 16) Boivin GY, Chavassieux PM, Santora AC, Yates J, Meunier PJ. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. *Bone* 2000; 27: 687-94.
 - 17) Roschger P, Rinnerthaler S, Yates J, Rodan GA, Fratzl P, Klaushofer K. Alendronate increase degree and uniformity of mineralization in cancellous bone and decreases the porosity in cortical bone of osteoporotic women. *Bone* 2001; 29: 185-91.
 - 18) Bone HG, Adami S, Rizzoli R, Favus M, Ross PD, Santora A, et al. Weekly administration of

- alendronate: rationale and plan for clinical assessment. Clin Ther 2000; 22: 15-28.
- 19) Porras AG, Holland SD, Gertz BJ. Pharmacokinetics of alendronate. Clin Pharmacokinet 1999; 36: 315-28.
 - 20) 望月勉、西村真一、岡部宏一郎、東由明、工藤諭、石井成幸、他.
4-Amino-1-hydroxybutylidene-1,1-bisphosphonate (alendronate) の体内動態研究 (第1報) : ラットにおける単回静脈内投与時の血中濃度、分布および排泄. 薬物動態 1995; 10: 161-73.
 - 21) Kanis JA. Textbook of osteoporosis. Oxford: Blackwell Science Ltd; 1996; 1-28, 308-67.
 - 22) Khan SA, Kanis JA, Vasikaran S, Kline WF, Matuszewski BK, McCloskey EV, et al. Elimination and biochemical responses to intravenous alendronate in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 1997; 12: 1700-7.