

2.2 緒言

骨粗鬆症は2000年の米国の国立衛生研究所で開かれたコンセンサス会議において「骨強度の低下を特徴とし、骨折のリスクが増大しやすくなる骨格疾患」と新たに定義され¹、これが現在の一般的な骨粗鬆症の定義とされている。本邦における骨粗鬆症の患者数は約780万～1100万人と推定されており、高齢化社会の進展とともに、その患者数は増加の一途をたどるものと予想されている²。骨粗鬆症は脊椎、大腿骨頸部等の骨折が生じやすい疾患であり、骨折は生活の質を低下させる重要な要因であることより、骨折予防対策が医療のみならず社会的にも重要な課題となっている^{3,4}。

ビスホスホネートは無機ピロリン酸の構造類縁体であり、ピロリン酸が有するP-O-P結合を生体内でより安定なP-C-P結合に置換した基本構造を有する。ビスホスホネートは化学構造的に骨組織の構成成分であるハイドロキシアパタイトに強い親和性を示し⁵、全身性に投与されたビスホスホネートは骨に集積することが知られている^{5,6}。そのため、破骨細胞が骨を溶解すると、ビスホスホネートが骨から遊離して破骨細胞に取り込まれ^{5,7}、その骨吸収能を抑制するものと考えられている。側鎖に窒素原子を含有するビスホスホネートは、破骨細胞内のメバロン酸代謝系酵素を阻害し、破骨細胞の機能抑制や細胞死を誘導することにより骨吸収を抑制し^{8,9,10,11}、骨量や骨強度の増加をもたらす。

ミノドロン酸水和物（以下、本薬）は、山之内製薬株式会社（現 アステラス製薬株式会社）が創製した側鎖にイミダゾピリジン基を有するビスホスホネート化合物である。本薬は、非臨床試験において既存のビスホスホネート化合物より低用量で骨吸収抑制活性、骨密度及び骨強度の低下に対する抑制効果を示した^{12,13}。

本薬の1日1回連日経口剤1mgは、退行期骨粗鬆症患者を対象とした第III相骨折試験[ONO-5920-02]において、主要評価項目の脆弱性の椎体骨折発生率に関し、プラセボに対する優越性が検証された¹⁴。この試験結果等により、本薬1日1回連日経口剤1mgの有効性及び安全性が確認され、本邦において1日1回連日経口剤1mgが2009年1月に骨粗鬆症を効能・効果として製造販売承認を取得し、2009年4月よりリカルボン錠1mg（小野薬品工業株式会社）及びボノテオ錠1mg（アステラス製薬株式会社）の販売名で臨床使用されている。

経口ビスホスホネート製剤は、服用方法の煩雑さ及び日常生活における束縛感等により、治療継続率及び服薬率の低下が問題となっている¹⁵。これらの問題点を改善する1つの選択肢として、より低頻度での投与が可能な月1回経口投与するビスホスホネート製剤の開発を行うこととした。

本薬の月1回経口剤（以下、本剤）は、1錠中に本薬を50mg含有する製剤である。退行期骨粗鬆症患者を対象とした第II/III相試験[ONO-5920-05/529-CL-028]において、本剤50mgは本薬の1日1回連日経口剤1mgに対し、有効性の主要評価項目である最終評価時の腰椎平均骨密度変化率の非劣性が検証され、安全性についても大きな差は認められなかった。この結果より、今般、骨粗鬆症を効能・効果として、月1回経口投与するミノドロン酸水和物錠であるリカルボン錠50

mg（小野薬品工業株式会社）及びボノテオ錠 50 mg（アステラス製薬株式会社）の製造販売承認申請を行うに至った。

本剤 50 mg は本薬の 1 日 1 回連日経口剤 1 mg と同様に、骨粗鬆症患者に対して強い有効性と安全性を有する薬剤であると考えられる。また、本剤 50 mg は月 1 回経口剤であることより、現在、国内で臨床使用されている経口ビスホスホネート製剤の中で、最も低頻度での投与が可能となる。この新たな服用方法により、これまでは服用方法の煩雑さ及び日常生活における束縛感等により経口ビスホスホネート製剤による治療が中止された骨粗鬆症患者においても、治療継続率及び服薬率の向上が期待できる。本剤 50 mg は骨粗鬆症患者の服用方法の選択肢を広げ、患者が個々に適切な製剤を選択することにより、骨粗鬆症患者全体の治療継続率及び服薬率が向上し、高い骨折防止効果をもたらすことが期待できる製剤であると考えられる。

参考文献

- 1) NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 2001; 285(6): 785-95.
- 2) 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 2006 年版. ライフサイエンス出版, 東京. 2006.
- 3) 吉村典子. I .骨粗鬆症の概念 3.骨粗鬆症と骨折の医療・社会的影響. 日内会誌 2005; 94: 619-25.
- 4) 折茂肇. 骨粗鬆症学ー基礎・臨床研究の新しいパラダイムー. 日本臨床 2004; 62: 1-6.
- 5) Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease. From the laboratory to the patient. 4th ed. San Diego(CA): Academic Press; 2000: 27-66.
- 6) Sato M, Grasser W, Endo N, Akins R, Simmons H, Thompson DD, et al. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. J Clin Invest 1991; 88: 2095-105.
- 7) Russell RG, Rogers MJ. Bisphosphonates: From the laboratory to the clinic and back again. Bone 1999; 25: 97-106.
- 8) Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J, et al. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. Cancer 2000; 88: 2961-78.
- 9) Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, Luckman SP, Hahn FM, Poulter CD, et al. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. J Pharmacol Exp Ther 2001; 296: 235-42.
- 10) van Beek E, Pieterman E, Cohen L, Löwik C, Papapoulos S. Farnesyl pyrophosphate synthase is the molecular target of nitrogen-containing bisphosphonates. Biochem Biophys Res Commun 1999; 264: 108-11.
- 11) Ito M, Amizuka N, Nakajima T, Ozawa H. Ultrastructural and cytochemical studies on cell death of osteoclasts induced by bisphosphonate treatment. Bone 1999; 25: 447-52.
- 12) 野崎一敏, 森政道, 長野浩治, 田中章平, 福島慎二, 笹又理央 他. ミノドロロン酸水和物の作用機序に関する検討. 薬理と臨床 2008; 18(Suppl.1): S7-S18.
- 13) 森裕史, 栢菅亮治, 田中真, 川瀬和一十, 野崎一敏, 森政道 他. ミノドロロン酸水和物の骨吸収抑制作用ーリセドロネートおよびアレンドロネートとの比較ー. 薬理と臨床 2008; 18(Suppl.1): S19-S32.
- 14) Matsumoto T, Hagino H, Shiraki M, Fukunaga M, Nakano T, Takaoka K, et al. Effect of daily oral minodronate on vertebral fractures in Japanese postmenopausal women with established osteoporosis: a randomized placebo-controlled double-blind study. Osteoporosis Int 2009; 20: 1429-37.
- 15) 松本浩, 坂下裕子, 柳川忠二. 骨粗鬆症治療における薬剤師の役割ービスフォスフォネート製剤の服用継続に向けてー. 医薬ジャーナル 2004; 40(10): 2781-7.