

産婦人科における骨粗鬆症治療の手引き

～治療薬剤の特徴と注意～

【はじめに】

骨粗鬆症は閉経後女性に多く認められる疾患であり、エストロゲン欠乏が骨代謝回転の亢進を背景に骨密度の減少、骨強度の低下を招き骨折へ導きます。一方で、骨粗鬆症による骨折で特に大きな障害を引き起こすのは脊椎の椎体骨折と大腿骨近位部骨折です。この2つの骨折の発生増加にはタイムラグが存在し、椎体骨折リスクは50歳以上で大腿骨近位部骨折リスクは70歳以上で増加します。この際重要なことは、最初の椎体骨折を防ぎ、その後の骨折の連鎖を抑制し、健康寿命の延伸、骨粗鬆症による死亡率を低下させることです。この時期の女性の骨の健康度を評価できるのは婦人科医であり、50歳以降では主に椎体骨折の抑制を、70歳以降では椎体および大腿骨近位部骨折の抑制を念頭に置いた薬剤の選択が必要となります。

I. 更年期からの主に椎体骨折抑制を目的とした骨粗鬆症治療

1. ホルモン補充療法 (HRT)

薬剤名 (®)	用法用量	注意	適用 (作用)	特徴
エストラーナ	0.72mg を 2日毎に張り替える	有子宮者には黄体ホルモン製剤の併用が必要	閉経後骨粗鬆症 (骨吸収抑制)	骨密度上昇効果は明らかであるが、骨折抑制のエビデンスは低い。早発閉経者の骨粗鬆症の予防と治療、閉経後比較的早期の女性で更年期症状を伴う女性の骨粗鬆症の予防と治療に関し特に有用性が期待できる。
ジュリナ	1日1回1mg			
ウェールナラ	1日1錠	子宮の無い女性には使用しない		
ホーリン エストリール	1回1mg, 1日2回	有子宮者には黄体ホルモン製剤の併用が必要な場合がある	老人性骨粗鬆症 (骨吸収抑制)	カルシウムとの併用で腰椎骨密度増加の報告があるが、骨折抑制のエビデンスはない。

注1：プレマリンは明らかな骨折抑制効果が認められるが、骨粗鬆症治療薬としての適用はない。

注2：HRTの投与方法、禁忌、有害事象等についてはHRTガイドラインを参照のこと

注3：老人性骨粗鬆症という診断名は旧分類のもので、女性では閉経後骨粗鬆症に含まれる概念。

2. 選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM) 製剤

薬剤名 (®)	用法用量	適用 (作用)	特徴
エビスタ	1日1回60mg	閉経後骨粗鬆症 (骨吸収抑制)	椎体骨折抑制効果がある。他剤に比べ長期使用の安全性が高い。低骨量+危険因子を持つ閉経後女性または年齢の若い閉経後骨粗鬆症患者で特に椎体骨折のリスクが大腿骨近位部骨折よりも高い女性に有用。使用初期に血管運動神経症状の出現や増強を認めることがあるので注意が必要。重篤な副作用に静脈血栓塞栓症がある。
ビビアント	1日1回20mg		

注1：添付文書にある「使用上の注意」を確認のうえ処方する事。

Ⅱ. 高齢者、または椎体および大腿骨近位部骨折抑制を目的とした骨粗鬆症治療

1. ビスホスホネート製剤

①経口製剤（連日、週1回、月または4週に1回）

薬剤名 (®)	用法用量	適用 (作用)	特徴	注意
・フォサマック ・ボナロン 後発 ・アレンドロン酸	1日1回 5mg	骨粗鬆症 (骨吸収抑制)	椎体、非椎体および大腿骨近位部骨折の抑制効果がある。効果に基づき第一選択薬として考慮すべだが、長期使用に関連した潜在的なリスクがある。内服困難症例がある。ボナロンには週一回のゼリー製剤がある。	<ul style="list-style-type: none"> ・投与初期の急性期反応（インフルエンザ様症状）、胃腸障害がみられる。 ・長期使用で顎骨壊死（特に抜歯を伴う歯科治療時）、非定型大腿骨骨折のリスクがある。 ・治療開始後3～5年で対象例の骨折リスクを評価し、休薬も考慮する。 ・高度な腎障害例では使用を避ける。 ・服用に際する注意事項： <ol style="list-style-type: none"> ①起床してすぐにコップ1杯の水（約180mL）とともに服用すること。 ②口腔咽頭に潰瘍を生じる可能性があるため、本剤を嚙んだり又は口中で溶かしたりしないこと。 ③本剤を服用後、少なくとも30分経ってからその日の最初の食事を摂り、食事を終えるまで横にならないこと。 ④就寝時又は起床前に服用しないこと。
	週1回 35mg			
・ベネット ・アクトネル 後発 ・リセドロン酸 Na ・リセドロン酸ナトリウム	1日1回 2.5mg			
	週1回 17.5mg			
・ベネット ・アクトネル	月1回 75mg			
・リカルボン ・ボノテオ	1日1回 1mg			
	4週1回 50mg			
・ボンビバ	月1回 100mg			

注1：添付文書にある「使用上の注意」を確認のうえ処方する事。

注2：投与間隔があいた方が、消化器症状の副作用が少なく継続率が高いが急性期反応が出やすい

注3：月または4週に一回の記載は添付文書に従った。

②点滴、注射製剤

薬剤名 (®)	用法用量	適用 (作用)	特徴	注意
ボナロン点滴 静注バック	通常、成人には4週に1回、アレンドロン酸として900 μ gを30分以上かけて点滴静脈内投与する。	骨粗鬆症 (骨吸収抑制)	経口製剤での内服困難例に良い適応であり、正確な使用状況の把握ができる。その他上記同ボナロンと同じ。	<ul style="list-style-type: none"> ・投与初期の急性期反応（インフルエンザ様症状）がみられる。 ・長期使用で顎骨壊死（特に抜歯を伴う歯科治療時）、非定型大腿骨骨折のリスクがある。 ・治療開始後3～5年で対象例の骨折リスクを評価し、休薬も考慮する。 ・高度な腎障害例では使用を避ける ・低カルシウム血症の患者には禁忌。
ボンビバ 静注シリンジ	通常、成人にはイバンドロン酸として1mgを1カ月に1回、静脈内投与する。		経口製剤での内服困難例に良い適応であり、正確な使用状況の把握ができる。本剤はできるだけ緩徐に静脈内投与すること。その他上記同ボンビバと同じ。	

注1：添付文書にある「使用上の注意」を確認のうえ処方する事。

2. 抗RANKL (NF-κB 活性化受容体リガンド) 抗体薬

薬剤名 (®)	用法用量	適用 (作用)	特徴	注意
プラリア 皮下注 60mg シリンジ	通常、成人にはデノスマブ (遺伝子組換え) として 60mg を 6 カ月に 1 回、皮下投与する。	骨粗鬆症 (骨吸収抑制)	椎体、非椎体および大腿骨近位部骨折の抑制効果があり、骨折ハイリスクの閉経後骨粗鬆症女性に適している。ビスホスホネート製剤無効例にも有効との報告がある。蓄積性がなく、腎機能低下症例でも使用できる。経口製剤での内服困難例に良い適応であり、正確な使用状況の把握ができる。	<ul style="list-style-type: none"> ・重篤な副作用に低カルシウム血症があるため、血清補正カルシウム値のモニターおよびビタミン D (+カルシウム製剤) の補充が必要である。 ・長期使用で顎骨壊死 (特に抜歯を伴う歯科治療時)、非定型大腿骨骨折のリスクがある。

注1：添付文書にある「使用上の注意」を確認のうえ処方する事。

注2：骨折ハイリスク症例では第一選択でもよいが、臨床ではビスホスホネート製剤使用中で十分な骨吸収抑制作用が得られず、骨折リスクを減じるだけの骨密度増加効果が期待できない場合の薬剤変更としても頻用されている。

3. 副甲状腺ホルモン薬

薬剤名	用法用量	適用 (作用)	特徴	注意
フォルテオ	通常成人には1日1回テリパラチド (遺伝子組換え) として 20 μg を皮下に注射する。なお本剤の投与は 24 カ月間までとすること。	骨折の危険性の高い骨粗鬆症 (骨形成促進)	連日自己注射する。投与期間合計が 24 カ月を超えてはいけない。重症骨粗鬆症患者や骨吸収抑制剤に対する non-responder がよい適応である。	効能・効果に関連する使用上の注意として、「本剤の適用にあたっては、低骨密度、既存骨折、加齢、大腿骨頸部骨折の家族歴等の骨折の危険因子を有する患者を対象とすること」とある。
テリボン	通常成人にはテリパラチドとして 56.5 μg を 1 週間に 1 回皮下注射する。なお本剤の投与は 72 週間までとすること。		週 1 回皮下注射する。投与期間合計が 72 週を超えてはいけない。重症骨粗鬆症患者や骨吸収抑制剤に対する non-responder がよい適応である。	

注1：添付文書にある「使用上の注意」を確認のうえ処方する事。

注2：骨吸収抑制剤による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奨められている。

Ⅲ. その他（年代を問わず）

1. 活性型ビタミン D₃ 製剤

薬剤名 (®)	用法用量	適用	特徴
・ワンアルファ ・アルファロール ・後発多種あり	1日1回 0.5～1.0 μg	骨粗鬆症	骨密度は増加するとの報告が、椎体・非椎体骨折は抑制するとの報告がある。ビタミン D はカルシウム代謝調節作用、副甲状腺ホルモン調節作用、骨代謝調節作用を有し正常な骨組織の維持に重要なビタミンである。活性型ビタミン D ₃ 製剤投与がビタミン D 不足を補正するかは明らかではない。しかし、本邦女性ではビタミン D 不足者の割合が多いことが指摘されているため考慮に値すると思われる。転倒抑制効果も報告されている。
・ロカルトロール ・後発多種あり	1回 0.25 μg, 1日2回		
エディロール	1日1回 0.75 μg, 症状により 0.5 μg に減量	骨粗鬆症	明らかな骨密度増加効果と椎体骨折抑制効果がある。筋力の改善効果や前腕骨骨折抑制効果も報告されており、上述のアルファカルシドールより非椎体骨折抑制効果が期待できる。臨床的には高カルシウム血症が認められることがあり、血清補正カルシウム値モニターとともに腎機能低下に注意を要する。

注1：添付文書にある「使用上の注意」を確認のうえ処方する事。

【おわりに】

骨粗鬆症治療薬はここ数年間だけでも急激に進化しております。既存薬剤のアドヒアランス向上のための内服間隔の長期化、内服薬の形状の変更、非経口でかつ確実な投与となる注射剤など多くの工夫がなされる一方で、新規作用機序の薬剤の開発、上場が盛んです。今後も年一回投与のビスホスホネート製剤や全く新規の抗スクレロチン抗体薬が使用可能となります。後者は骨形成を促進するとともに、骨吸収を抑制する作用を持つとされています。

現時点では、第一選択薬と考えられるビスホスホネート製剤の長期投与が重篤な副作用から問題視されており、抗 RANKL 抗体でも同様なことが懸念されます。すなわち、単一薬剤のみで骨粗鬆症治療を数十年間行うことは副作用と治療効果の面から現実的ではありません。治療対象者における骨折リスクと治療目的を明確にすることで、効果と副作用のエビデンスから治療戦略を定め、生涯における骨折リスクを抑制するために、どの治療薬をどのくらいの期間使用し、その後の治療薬は何を選択するかが重要です。一方で、治療ストラテジーのアルゴリズムは安易に作成できるものではありません。本冊子を、個々の症例にあった治療薬の選択とその後の治療薬リレーの参考にしていただければ幸いです。

【追記】

処方・服用・投与に関するすべての注意事項を網羅してはおりません。使用に際しては再度、詳細をご確認していただき安全にご処方ください。