

ミノドロン酸水和物Monthly製剤の治療効果と腰椎骨密度の解析

The effects of monthly oral minodronate for the treatment of osteoporosis with analysis of the individual lumbar bone mineral density

坂田 仁, 京極 元
Hitoshi Sakata, Hajime Kyogoku

Key Words : ミノドロン酸水和物、Monthly製剤、骨粗鬆症、腰椎椎体別骨密度、尿中NTX

はじめに

ミノドロン酸水和物は、日本で初めて創薬された第三世代の最も新しい経口ビスホスホネート系骨粗鬆症治療薬で極めて強力な骨吸収抑制作用を有する薬剤と考えられている^{1) 2) 3) 4)}。このミノドロン酸水和物のDaily（毎日）製剤は2009年4月に発売され、その薬物治療効果については報告を行った⁵⁾。2011年10月にMonthly（4週に1回）製剤が発売され、2012年9月に長期投薬が可能となり、処方しやすくなった。当科において原発性骨粗鬆症に対するミノドロン酸Monthly製剤の効果を調べ、先に報告したDaily製剤との治療効果を比較したので報告する。また、DXA装置による腰椎骨密度測定の問題点についても検討を加えて報告する。

症例

症例は骨粗鬆症の治療歴がなく且つ腰椎骨折を有しない52~83歳（平均68.9±8.2歳）の原発性骨粗鬆症の女性33例である。ミノドロン酸水和物Monthly製剤（以下Monthly製剤：リカルボン[®]錠50mg/ボノテオ[®]錠50mg）投与前と投与4カ月後に骨密度測定を行い、そのうち31例で投与前後の尿中NTXを測定することが出来た。

症例については臨床所見、X-P、MRI検査、DXA検査による椎体別骨密度の経過分析などから腰椎圧迫骨折を有している症例を除外した。

方法

1) 骨密度測定にはGE Healthcare社製DXA装置

1) 名寄中央整形外科

Department of Orthopaedic Surgery, Nayoro Chuoseikeigeka Clinic

Prodigy⁶⁾を用い、治療開始前、投薬後4カ月の腰椎正面L1-4、L2-4（以下腰椎L1-4、腰椎L2-4）と大腿骨近位部Total（以下大腿骨）の骨密度を測定した⁷⁾。

2) 骨吸収マーカーとして、尿中NTXを午前中の採尿として、治療開始前、投与後4カ月に測定を行った。

結果

1) 腰椎L1-4ならびに大腿骨骨密度改善効果について（図1、2）

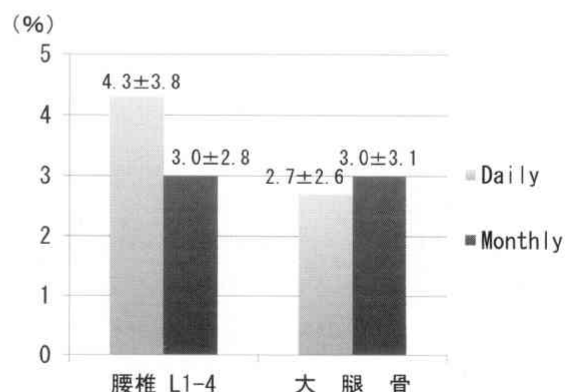
腰椎における投与後4カ月の骨密度増加率は3.0±2.8%、大腿骨骨密度も3.0±3.1%と同程度の増加効果が認められた。

Daily製剤の4カ月目の骨密度増加効果は腰椎で4.3±3.8%、大腿骨で2.7±2.6%であったので、Monthly製剤では腰椎でDaily製剤に劣っていたが大腿骨では優っていた。

4カ月後の骨密度増加の見られなかった症例は腰椎L1-4で3例（9.1%）、大腿骨で6例（18.2%）であった。両方の骨密度が増加しなかった症例は認められず、どちらか一方であった（図2）。

骨密度増加率の最大の症例は腰椎L1-4で9.2%、

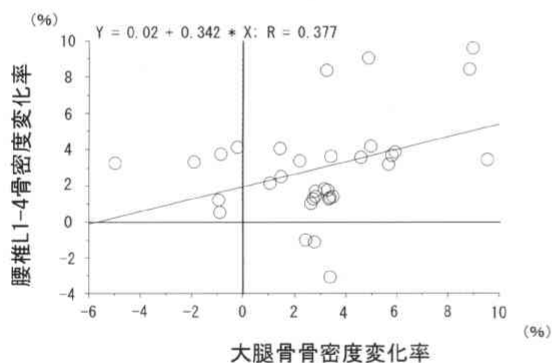
図1 投与後4カ月の腰椎骨密度と大腿骨骨密度の増加率



大腿骨で9.0%であった。

腰椎骨密度の増加率と大腿骨骨密度の増加率については図2のように $R=0.377$ と弱い相関が認められた。よって、双方の骨密度増加率を総合して評価する必要がある。

図2 腰椎L1-4骨密度と大腿骨骨密度の変化率の相関

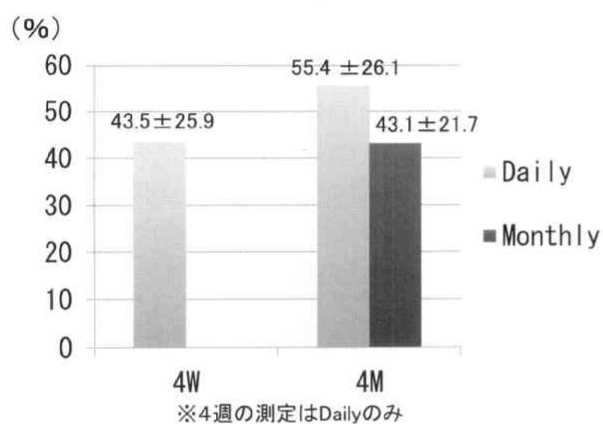


2) 尿中NTXの低下効果 (図3)

投与前尿中NTXは $49.3 \pm 22.1 \text{ nmol BCE/nmol} \cdot \text{Cr}$ 、投与後4カ月の尿中NTXは $26.6 \pm 13.2 \text{ nmol BCE/nmol} \cdot \text{Cr}$ で、各症例毎の低下率は $43.1 \pm 21.7\%$ であった。

当科におけるDaily製剤による尿中NTXの低下率は、4週で $43.5 \pm 25.9\%$ 、4カ月で $55.4 \pm 26.1\%$ であった²⁾。4カ月では低下率がやや少ないが最小有意変化 (MSC) の35.0%より大きく、明らかに骨吸収抑制効果が認められた⁹⁾。

図3 尿中NTXの低下効果



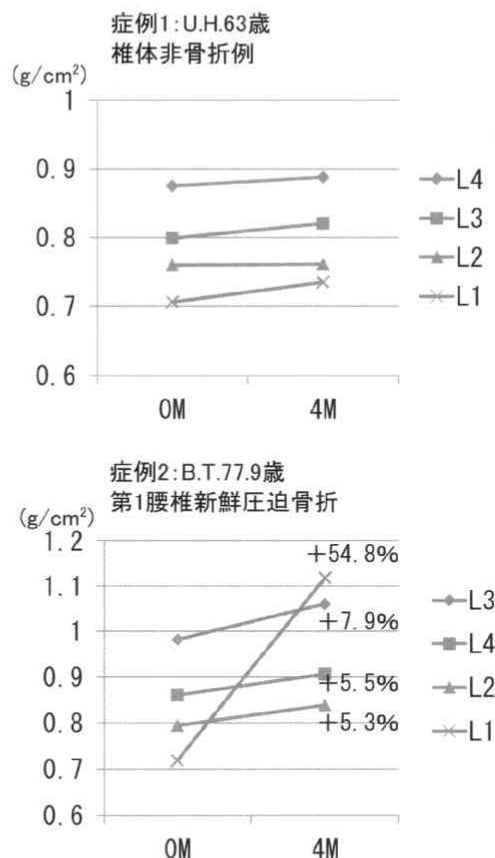
3) 椎体別の経時的骨密度変化率について (図4)

腰椎に骨折のない場合には、各椎体別の骨密度はそれぞれ同様に変化すると考えられるので、経時的椎体別変化グラフを見ると症例1のように平行に変化し、交差することは少ない。しかし、かならずしもすべての椎体が同じ傾向を示すとは限らず、4椎体増加18例、1椎体減少3椎体増加8例、2

椎体減少2椎体増加4例、1椎体増加3椎体減少2例、4椎体減少1例であった。

症例2のように第1腰椎新鮮圧迫骨折のある場合には、腰椎L1-4の投与後4カ月の骨密度増加率は15.9%と大きく、各椎体を分解してみると、新鮮骨折椎体のL1の増加率は54.8%と非骨折椎体であるL2の5.5%、L3の7.9%、L4の5.3%に比較して極端に骨密度増加率が大きい。

図4 腰椎の椎体別骨密度の変化



4) 腰椎骨密度L1-4とL2-4の相関 (図5)

当科においては、腰椎骨密度を骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年版¹⁰⁾に記載されているとおりにL1-4で測定してきたが、最近の骨密度増加率の評価にはガイドライン2011年版にも変更されているようにL2-4が用いられている⁹⁾。薬剤間の効果比較のために以前からのL1-4を用いてきたので、L2-4とL1-4がどのような関係になっているかを調べた。

腰椎L2-4の骨密度とL1が加わることによる影響で、大きく変わるものではないと思われるが、腰椎L1-4の骨密度とでは実際には図5のように $R=0.989$ と当たり前のように強い相関を示した。

また、変化率でも図6のように $R=0.967$ と強い相関を示した。

図5 腰椎骨密度L1-4とL2-4の相関

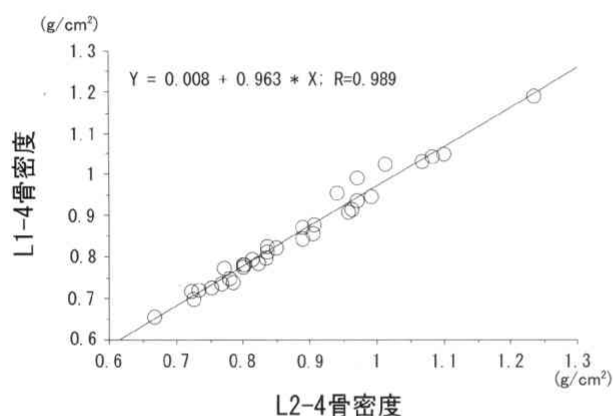
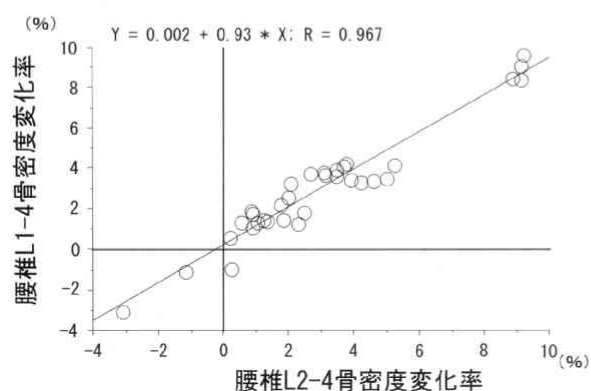


図6 L1-4とL2-4椎体骨密度変化率の相関



5) 腰椎椎体別の骨密度の状況

腰椎の椎体別の骨密度が異なることから、初回検査時の各椎体の骨密度の大きさを調べてみると、L1は $0.758 \pm 0.136 \text{g/cm}^2$ 、L2は $0.82 \pm 0.136 \text{g/cm}^2$ 、L3は $0.895 \pm 0.134 \text{g/cm}^2$ 、L4は $0.912 \pm 0.149 \text{g/cm}^2$ と順に骨密度が大きくなっていった。

症例毎に解析すると、症例1のように第1腰椎から第4腰椎まで骨密度が小さい椎体から大きい椎体の順をふってL1-2-3-4となる症例が13例(39.4%)、L1-2-4-3が11例(33.3%)、L1-3-4-2、L2-1-3-4が各2例、L1-4-3-2、L2-1-4-3、L3-4-1-2、L3-2-4-1、L3-4-1-2が各1例ずつであった。また、L1の骨密度が最小な症例は27例(81.8%)、L4の骨密度が最大な症例は15例(45.5%)で必ずしも骨密度は椎体順になっていない。

考察

ミノドロン酸水和物は骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版⁹⁾においてアレンドロネート、リセドロネートと同じように骨密度、椎体骨折についてはグレードAの高い評価を受けている。残念ながら非椎体骨折、大腿骨近位部骨折に

ついでのエビデンスが少ないためグレードCの評価になっており、今後の評価が期待される。

ミノドロン酸水和物は日本で創薬された最も新しい第3世代のビスホスホネート製剤で、毎日製剤の骨密度増加効果、骨吸収マーカー低下効果が優れている²⁾。2011年9月にMonthly(4週に1回)製剤が発売され、2012年10月から長期投薬が可能になり、より処方しやすくなった。

Daily製剤が1mgであったがMonthly製剤では4週製剤で、28mgとはならず50mgとなっている。50mgとして第II/III相試験を行い、主に腰椎骨密度(L2-4)の変化率で1mgに対しての非劣性が検証され、安全性に関しても、副作用発現率においてもDaily製剤に対して大きな差が見られなかったと報告されている²⁾。

Monthly製剤の投与後4カ月の骨密度増加効果をDaily製剤と比較してみると、腰椎骨密度ではDaily製剤より小さく、大腿骨密度では大きかった。しかし、どちらの骨密度においても、3%程度の骨密度増加が認められ、骨密度の増加しない短期non-responderの割合は腰椎で9.1%、大腿骨で18.2%であったが、腰椎、大腿骨共に増加しない症例はなかった。

投与後4カ月での最大の骨密度増加は、腰椎で9.2%、大腿骨で9.0%であった。また、症例報告にあるように、腰椎の新鮮骨折があった場合には骨折椎体の骨密度増加が大きいため、全体としても大きくなる。4カ月で腰椎骨密度が9%を越える増加率を示す場合には、新鮮骨折の有無を確認する必要がある。

骨吸収マーカーである尿中NTXの低下効果では、Monthly製剤の4カ月後の低下効果は43.1%と最小有意変化(MSC)の35.0%を越え、Daily製剤の4カ月後の55.4%には届かなかったが、毎日製剤の4週後の43.5%と同程度で有効な低下効果が認められた。

腰椎骨密度の評価には、2006年版のガイドライン¹⁰⁾ではL1-4となっていて、当科でのDXA導入後はアレンドロネートWeekly製剤、リセドロネートWeekly製剤、ミノドロン酸Daily製剤とその骨密度評価はL1-4としてきた。しかし、その後の薬物効果判定の評価にはL2-4の骨密度が用いられることが主流となってきた⁹⁾。そのため、当科の過去のデータと比較するためにL1-4の腰椎骨密度で測定を行ったが、今回はL2-4の腰椎骨密度も測定して比較してみた。実際にはL1の椎体骨密度を加えるのか加えないのかの問題で、

R=0.989、変化率もR=0.967と強い相関が認められた。

椎体に骨折がある場合、特に新鮮骨折の椎体では経過観察中に骨密度が大きく増加するため除外して評価する必要がある。そのためにも椎体別の骨密度の評価は行われるべきである。

この椎体別骨密度を調べてみると、L1からL4までの平均骨密度は順に大きかったが、症例毎では必ずしもそうではなかった。また、Prodigyの椎体別骨密度YAMはL1が1.059、L2が1.123、L3が1.125g/cm³、L4が1.100g/cm³となっており、異なった傾向を示している。今後椎体別の骨密度測定の際にはなにがしかの補正が必要となる可能性があり、今後の検討を必要とする。

まとめ

- 1) 腰椎骨折を有しない原発性骨粗鬆症の女性に対するミノドロン酸水和物Monthly（4週に1回）製剤（リカルボン[®]錠50mg/ボノテオ[®]錠50mg）の短期治療効果を調べた。
- 2) Monthly製剤投与後4カ月の骨密度増加効果は腰椎L1-4、大腿骨共に3.0%を示し、Daily製剤に比較し、腰椎では増加効果が劣っていたが、大腿骨では同等以上であった。
- 3) 骨密度増加の見られない薬剤効果不良例（non-responder）は腰椎で9.1%、大腿骨で18.2%だったが、共にnon-responderの症例は認められなかった。
- 4) L1-4椎体とL2-4椎体の骨密度の相関はR=0.989、Monthly製剤による骨密度変化率もR=0.967と強い相関が確認された。
- 5) 腰椎骨密度では、椎体別に解析することにより椎体骨折を除外できる。新鮮椎体骨折の場合、

他の椎体に比較して大きく増加することになる。腰椎骨密度増加率の最も大きかった症例は4カ月で9.2%であり、それ以上の場合には椎体骨折を疑う必要がある。

文 献

- 1) 森 裕史, 栢菅 亮治, 田中 真ほか：ミノドロン酸水和物の骨吸収抑制作用-リセドロネートおよびアレンドロネートとの比較-。薬理と臨床18：19-32,2008.
- 2) 萩野 浩：ミノドロン酸水和物（ONO-5920/YM529）の臨床効果と月1回経口製剤への期待。CLINICAL CALCIUM21：71-76,2011.
- 3) 田中 真, 森 裕史, 清水 聖ほか：新規骨粗鬆症治療薬ミノドロン酸水和物（リカルボン[®]錠1mg/ボノテオ[®]錠1mg）の薬理学的特性および臨床効果。日薬理誌134：149-157,2009.
- 4) 福永 仁夫：ミノドロン酸の原発性骨粗鬆症例における骨代謝への影響。CLINICAL CALCIUM19：63-73,2009.
- 5) 坂田 仁, 京極 元：ミノドロン酸水和物による原発性骨粗鬆症の治療効果-腰椎骨折を有しない症例の検討-。名寄市病誌19：9-11,2011.
- 6) 坂田 仁：最新鋭躯幹骨用DXA装置Prodigy（GE Healthcare社製）による部位別骨密度測定。名寄市病誌17：9-12,2009.
- 7) 日本骨粗鬆症学会骨強度評価委員会：大腿骨近位部BMD測定マニュアル。Osteoporosis Jpn15：359-399,2007.
- 8) 日本骨粗鬆症学会 骨代謝マーカー検討委員会：骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン2012年版。ライフサイエンス出版。東京。2012.
- 9) 折茂 肇ほか：骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011年版。ライフサイエンス出版。東京。2011.
- 10) 折茂 肇ほか：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.