新薬紹介総説

骨粗鬆症治療剤イバンドロネート静注剤の 薬理作用と臨床効果

白石 綾子

要約：イバンドロネート（イバンドロン酸ナトリウム水和物：IBN）静注剤は、骨粗鬆症を適応症として2013年8月より日本国内で発売された月1回ビスホスホネート（BP）注射剤である。IBNは、骨基質であるハイドロキシアパタイトに対する高い親和性を有しており、投与後骨に分布する。破骨細胞に取り込まれた後ファルネシルピロリン酸合成酵素を阻害し、これにより破骨細胞の機能を抑制することで骨吸収抑制作用を示すと考えられる。閉経後骨粗鬆症の病態モデルである卵巣摘除モデルを用いた検討では、IBNは、卵巣摘除ラットの骨密度や骨代謝マーカーを用量依存的に改善し、卵巣摘除サルにおいて骨構造の破綻を抑制した。さらにIBNは、活性型ビタミンD₃製剤であるエルデカルシトール（ELD）と併用した場合に相加的な骨密度の増加作用ならびに骨吸収の抑制作用を示した。BP製剤は、多くの臨床試験で骨折抑制効果が証明された骨粗鬆症治療薬であり、海外および国内において第一選択薬となっている。静注BP製剤は経口製剤と比較し、服薬時の煩雑な制約がなく確実に投与することが可能であり、さらに上部消化管障害の軽減も期待される。IBNは、BP製剤の中でも、1ヵ月以上の投与間隔で治療可能な利便性の高い骨粗鬆症治療薬として、国内外で、経口剤と注射剤の2つの剤形で開発が進められてきた。国内では注射剤の開発が先行し、検証的試験として60歳以上の原発性骨粗鬆症患者を対象にした無作為化二重盲検群間比較試験が実施された。その試験の結果、3年間の非外傷性椎体骨折発生頻度（95%信頼区間）は、IBN 1 mg 群（イバンドロン酸として1 mg を1ヵ月に1回静脈内投与）および対照群（リセドロロン酸ナトリウムとして2.5 mg を連日経口投与）で、それぞれ16.1%（12.2~19.9%）および

17.6%（13.6~21.6%）であった。非外傷性椎体骨折発生頻度の層別Cox回帰分析による対照群に対する本剤1 mg 群のハザード比（90%信頼区間）は0.88（0.65~1.20）であり、IBNのリセドロネートに対する非劣性が証明された（非劣性限界値1.55）。また、これまでと同様の良好な安全性についても確認された。このように、IBN静注剤は、既存BPに匹敵する有効性を有しており、さらに投与間隔、投与経路、安全性の面から、新たな選択肢として骨粗鬆症治療に貢献するものと期待される。

1. はじめに

骨粗鬆症は、低骨量と骨組織の微細構造の異常を特徴とし、骨折の危険性が増大する疾患である。骨粗鬆症における骨量減少は、骨吸収と骨形成のバランスが乱れ、骨形成に比し骨吸収が上回ることに起因する。骨粗鬆症患者は約1240万人ともいわれ、骨粗鬆症による骨折を減少させることは社会全体の緊急課題となっている。骨粗鬆症治療では、長期間治療を継続することによって骨量を増やし骨折の発生を抑制することが重要であるため、治療の継続率を向上させ治療の脱落を防ぐことが求められる。

ビスホスホネート（BP）製剤は、多くの臨床試験で骨折抑制効果が証明された骨粗鬆症治療薬であり、海外および国内において第一選択薬となっている。BPは骨への親和性が高く、骨に吸着して骨吸収時に破骨細胞に取り込まれ、破骨細胞の骨吸収機能を抑制することで骨代謝を改善することから、骨粗鬆症の治療薬として有用であるとされている。骨折発生抑制効果を得るには、治療の継続が重要(1)であるが、経口剤において服薬時の煩雑な制約は患者にとって大きな負担

キーワード：イバンドロネート、骨粗鬆症治療剤、ビスホスホネート薬、骨吸収抑制作用、骨折抑制
中外製薬株式会社 メディカルプラン推進部（〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1）

E-mail: shiraishiayk@chugai-pharm.co.jp 原稿受領日：2014年4月1日、依頼原稿

Title: Pharmacological profile and clinical evidence in patients with primary osteoporosis treated with intravenous ibandronate

Author: Ayako Shiraishi

となり、治療継続率低下の一因と考えられている。このような問題を克服すべく、静注剤の骨粗鬆症への応用が期待されている。

イバンドロネート（イバンドロン酸ナトリウム水和物：IBN）はドイツのベーリンガー・マンハイム社（現エフ・ホフマン・ラ・ロッシュ社）で開発創製された窒素含有 BP（図 1）であり、その骨吸収抑制作用は既知の窒素含有 BP 製剤の中でも強力なものの 1 つであり、低用量で有効性を発揮することから、急速静脈内投与が可能となった製剤である(2)。同剤の有効性については、まず海外において、連日経口剤の骨折抑制効果がプラセボ対照の大規模試験で証明された(3)。その後、上述の経口剤の課題を解決するため、月 1 回投与法のパイオニアとして IBN 経口剤の開発(4)が進められるとともに、3 ヶ月に 1 回の IBN 注射剤の開発(5,6)も進められた。その結果、海外では月 1 回投与経口剤（150 mg 錠）と 3 ヶ月に 1 回投与の注射剤

（3 mg/3 mL）が骨粗鬆症治療薬として承認されている。一方、国内では月 1 回投与法での注射剤の開発(7)が先行しており、2013 年 6 月に骨粗鬆症を適応として承認された。なお、現在（2014 年 1 月）、経口剤についても月 1 回投与法で第Ⅲ相臨床試験を実施中である。

2. 薬効薬理作用

1) 作用機序（図 2）

イバンドロン酸ナトリウム水和物（本薬）は、骨の構成基質成分であるハイドロキシアパタイトに対する高い親和性を有しており(8)、骨に対して用量依存的で高い移行性を示す。骨表面に吸着した本薬は、破骨細胞の機能を選択的に抑制することにより骨吸収抑制作用を発揮する。

【本薬で推定されている作用機序(9)】

- ・本薬は骨の構成基質成分であるハイドロキシアパタイトに対する親和性が高く、骨表面に吸着する：①。
- ・破骨細胞が骨吸収を行う際に分泌する酸によって骨吸収窩の pH が低下すると、本薬は骨表面から遊離し、破骨細胞内に取り込まれる：②。
- ・破骨細胞に取り込まれた本薬は、ファルネシルピロリン酸合成酵素（FPPS）を阻害する：⑤。
- ・FPPS の阻害により、メバロン酸代謝経路における

図 1 イバンドロネートの構造式

図 2 作用機序（文献 9 より改変）

ファルネシルピロリン酸以降の経路が遮断されるため、低分子 GTPase のプレニル化が起こらず、Ras や Rho 等細胞内のシグナル伝達に重要なタンパク質が機能しなくなる：⑥。

- ・その結果、破骨細胞は機能不全に陥り、一部はアポトーシスを起こす：③④⑥。
- ・一方、FPPS の阻害により、細胞内に蓄積したイソペンテニルピロリン酸（ファルネシルピロリン酸の前駆物質）は、代謝されて核酸アナログである ApppI* となり、破骨細胞のアポトーシスを誘導する：④⑦。
- ・これらの経路により、破骨細胞が機能不全あるいはアポトーシスを起こすことで、骨吸収が抑制される。

*：Triphosphoric acid 1-adenosin-5'-yl ester 3-(3-methylbut-3-enyl)ester

2) FPP 合成酵素阻害作用 (10)

作製したヒトの FPP 合成酵素に対する各ビスホスホネートの阻害作用を *in vitro* で比較検討したところ、ゾレドロネート、ミノドロネートの FPP 合成酵素阻害作用が最も強力であり、次いでリセドロネート、イバンドロネートが強力であることが示された（表 1）。

3) 骨粗鬆症モデルサルにおける骨密度および骨構造に対する作用 (11)

閉経後骨粗鬆症モデルである卵巣摘除（OVX）サルに、本薬（10, 30 および 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）を 30 日に 1 回 16 ヶ月間静脈内投与し、効果を検討した。OVX 対照群では腰椎、脛骨ともに BMD が経時的に低下したが、本薬の投与により OVX に伴う腰椎および脛骨の BMD の低下が抑制された。投与終了後に被験動物から腰椎（L1）を採取し、マイクロ CT により骨構造解析を行い、骨量および骨構造関連パラメータについて解析した。骨量に関わるパラメータでは、OVX 対照群で骨量の指標である BV/TV の値が減少したが、本薬投与により用量に応じて抑制された。骨構造に関わるパラメータ

では、OVX 対照群で骨梁の連結性の指標である trabecular bone pattern factor（TbPbf）、骨梁構造のタイプの指標である structure model index（SMI）および骨梁間隔（Tb.Sp）の値が上昇し、骨梁数（Tb.N）および骨梁幅（Tb.Th）の値が減少したが、本薬投与によりこれらのパラメータは用量に応じて改善した。

4) 骨粗鬆症モデルラットにおける活性型ビタミン D 製剤との併用効果の検証 (12)

BP 製剤の臨床効果を証明した大規模ランダム化試験はビタミン D とカルシウムの補充下で実施されたものである。また、BP 製剤の治療においてはビタミン D とカルシウムの補充が推奨されており、実臨床下ではこれらのかわりに活性型ビタミン D₃ 製剤が併用される場合が多い。ELD は、骨粗鬆症の発症要因である骨代謝異常とカルシウム代謝異常の両方を改善する新規の活性型ビタミン D₃ 製剤であり、2011 年 1 月に医薬品製造販売承認を取得している。これまでに、OVX ラットを用いた IBN と ELD の併用療法の有効性について非臨床での検討がなされている。

併用試験を実施するにあたり先立って、IBN の用量設定のために用量反応性試験が行われた。OVX ラットに、本薬を 12 週間にわたり 4 週に 1 回の頻度で間欠皮下投与し、腰椎と大腿骨の BMD から骨量増加作用を、骨代謝マーカーから骨代謝への作用を検討した。8 ヶ月齢の雌 Wistar ラットに OVX または sham を施行し、翌日から OVX ラットに本薬を各種用量（1, 3, 10 および 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）にて 12 週間 4 週に 1 回皮下投与した。投与終了後に腰椎（第 2～第 4）と大腿骨の BMD を二重エネルギーエックス線吸収法（DXA 法）にて測定し、骨代謝マーカーについては、骨吸収マーカーとして尿中デオキシピリジノリン（DPD）排泄量を、骨形成マーカーとして血中オステオカルシン（OC）濃度をそれぞれ測定した。その結果、本薬投与により BMD は用量依存的に増加し、いずれの用量でも OVX 対照群に対する有意な増加が認められたが、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の用量で sham 以上に BMD が増加した。また、DPD 排泄量および OC 濃度はいずれも本薬投与により用量依存的に低下し、DPD 排泄量は 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の用量で、OC 濃度は 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の用量で、sham 群以下を示した。上記結果から、sham 群と同程度に BMD を増加させる用量として、本薬 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を併用効果検討のための用量として設定した。

併用試験では、同様の OVX ラットを用いて、IBN を 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で 4 週に 1 回皮下投与する群、ELD を 15 ng/kg の用量で連日経口投与する群、両薬剤を同時併用する群を設定し、12 週間投与したのち、腰椎と大

表 1 ヒトファルネシルピロリン酸（FPP）合成酵素阻害作用（*in vitro*）

一般名	組換え型ヒト ファルネシルピロリン酸 合成酵素阻害作用 (IC ₅₀ , nM)
パミドロネート	200
アレンドロネート	50
イバンドロネート	20
リセドロネート	10
ゾレドロネート	3
ミノドロネート	3

（文献 10 より改変）

腿骨のBMDをDXA法にて、腰椎ならびに大腿骨の骨強度をそれぞれ圧迫試験あるいは三点曲げ試験法にて測定した。骨代謝マーカーについては尿中DPD排泄量と血中OC濃度を測定した。その結果、両剤の併用投与は、大腿骨BMDを各単剤に比して有意に増加させ、大腿骨骨強度をOVX対照群に比して有意に増強した。併用投与群の腰椎BMDは、OVX対照群あるいは各単剤群に比して有意に高値であり、腰椎骨強度はOVX対照群あるいはIBN単剤群よりも有意に高値であった。IBNおよびELDは相加的に尿中DPD排泄量の抑制を示し、併用群では単剤投与群に比して有意に低下したが、血中OC濃度は単剤投与群と差は認められず、sham群と同程度であった。

以上の実験結果から、IBNとELDの併用療法は過剰な骨形成抑制を生じにくく、BMDおよび骨強度を改善する組み合わせであることが示唆された。骨粗鬆症は多因子により発症する疾患であることから、薬物治療においても作用機序の異なる薬物を組み合わせる併用療法を行うことは理論的であり、実臨床下でも使用されることが多い。今後、併用療法に関する臨床研究によりその有効性を検証していく必要がある。

3. 臨床試験成績

1) 海外での成績

(1) BONE 試験

主要評価項目を椎体骨折発生頻度とした3年間のプラセボ対照無作為二重盲検試験(BONE:iBandronate Osteoporosis trial in North America and Europe 試験)が実施された(3)。IBN投与群は、2.5 mg 連日投与群と20 mg 周期的間歇投与(3ヵ月を1サイクルとし、20 mgを隔日で12回投与、その後休薬)の2群で、補助薬としてカルシウム500 mgおよびビタミンD₃400 IUが連日投与された。その結果、プラセボ群に対する椎体骨折発生相対リスク減少率は、2.5 mg群で62%、20 mg間歇投与群で50%であり、連日投与のみならず間歇投与においても有意な骨折発生抑制効果が示された。この成績より、連日投与の経口剤は2003年に米国で、2004年に欧州で骨粗鬆症治療薬として承認された。

(2) MOBILE 試験

IBNは、BP経口剤の服薬時の負担を軽減するために、他BP経口剤よりさらに服薬頻度を減らした月1回経口投与の開発が進められた。主要評価項目を腰椎骨密度(BMD)とした2年間の実薬対照無作為二重盲検比較試験(MOBILE: Monthly Oral iBandronate In LadiEs 試験(4, 13))が実施された。IBN月1回経口投

与群は、50 mg+50 mg(50 mgの2日間連日投与を1ヵ月ごとに繰り返す)、100 mg、150 mgの3群で、対照群はBONE試験で骨折防止効果が証明された2.5 mg 連日経口投与群とし、また補助薬としてカルシウム500 mgおよびビタミンD₃400 IUが連日投与された。1年後および2年後の腰椎BMDの変化率で2.5 mg 連日経口投与に対する月1回投与群の非劣性が証明された。さらに、150 mg月1回投与群では、1年後、2年後とも2.5 mg 連日投与群に対する優越性も示された。本成績により、欧米では、150 mg月1回投与の経口剤が承認、発売されている。

(3) DIVA 試験

IBN注射剤(静注剤)について、腰椎BMDを主要評価項目とした2年間の二重盲検比較試験(DIVA:Dosing IntraVenous Administration 試験)が実施された(5, 14)。IBN静注群は、2 mg/2ヵ月(2 mgを2ヵ月に1回投与)および3 mg/3ヵ月(3 mgを3ヵ月に1回投与)の2群で、対照群はBONE試験で骨折防止効果が証明された2.5 mg 連日経口投与群とし、また補助薬としてカルシウム500 mgおよびビタミンD₃400 IUが連日投与された。その結果、1年後および2年後の腰椎BMDの変化率で2.5 mg 連日経口投与群に対していずれのIBN注射剤群も非劣性が証明され、さらに優越性も示された。2年後のベースラインからの腰椎BMDの増加率は、連日経口投与群+4.8%に比し、2 mg/2ヵ月静注群で+6.4%、3 mg/3ヵ月静注群で+6.3%であった。また、大腿骨近位部BMDも、連日経口投与群に比して静注群ではいずれも有意な増加が認められた。本成績により、欧米では、3ヵ月に1回3 mg静注剤が承認され、販売されている。

DIVA試験の終了後、IBN注射剤の長期投与の効果および安全性を検討するために、引き続き3年間の延長試験であるDIVA-LTE(DIVA-Long Term Extension)試験が行われた。腰椎BMDは増加を続け、DIVA試験開始時のベースラインからの5年間における増加は、2 mg/2ヵ月静注群で+8.4%、3 mg/3ヵ月静注群で+8.1%であった(6)。

(4) 年間累積曝露量(Annual Cumulative Exposure: ACE)からみたメタ解析

上記のMOBILE試験のIBN150 mg月1回経口剤およびDIVA試験の2 mg/2ヵ月および3 mg/3ヵ月静注剤のBMD増加効果は、IBN連日2.5 mg経口剤と比較して、有意に大きいことが示されている(15)(図3)。

この結果を踏まえ、上述のBONE試験、MOBILE試験、DIVA試験およびIBN静注剤の骨折抑制試験(MF4380: IBN0.5 mg/3ヵ月、IBN1 mg/3ヵ月)の

4つの試験結果を用いて、年間累積曝露量（ACE、表2）に基づいたメタ解析が行われた。その結果、現在欧米で用いられている月1回150 mg 経口投与と3ヵ月に1回3 mg 静脈内投与を含むACE 10.8 mg以上の投与では、有意な非椎体骨折抑制効果があることが示されている(16)。

さらに、BONE試験、MOBILE LTE試験、DIVA LTE試験ならびにIBN静注剤の骨折抑制試験の4つの試験のうち、ACE 10.8 mg以上の投与量で5年間継続した患者について、IBN投与群とプラセボ群の骨折発生率（すべての骨折、非椎体骨折、臨床椎体骨折、主要骨粗鬆症性非椎体骨折）を比較するPost-hoc解析がなされた。ACE 10.8 mg以上のIBN経口投与およびIBN静脈内投与の長期治療は、カプランマイヤー解析の結果、プラセボに比べ、すべての臨床骨折、非椎体骨折、臨床椎体骨折のイベント発生までの期間が有意に長く、

図3 イバンドロネートのBMDに及ぼす効果

イバンドロネート月1回の150 mg内服と3ヵ月1回3 mg静注によるBMD増加率(2年間)は、年間薬剤曝露量(ACE)の違いを反映して、連日製剤よりも大きい。(文献15より改変)

5年の治療期間において骨折率はプラセボ群より低く維持されていた(図4)(17)。また、安全性について有害事象の明らかな違いは認められなかった。

2) 国内の試験

(1) 原発性骨粗鬆症に対する第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(MOVER試験)(7, 18)

IBN静注剤について、月1回投与法で静脈内間欠投与(0.5 mg/月, 1 mg/月)した際の有効性および安

図4 骨折発生までの期間

a) すべての臨床骨折, b) 非椎体骨折。(文献17より改変)

表2 DIVA試験、MOBILE試験およびLTE試験におけるイバンドロネートの投与方法と年間累積曝露量(ACE)

	イバンドロネート投与方法	ACE (mg)
ACE ≥ 10.8 mg	静注 3 mg/3ヵ月 ^{a)}	12.0
	静注 2 mg/2ヵ月 ^{a)}	12.0
	経口 150 mg/月 ^{b)}	10.8
ACE = 5.5 mg	経口 2.5 mg/月 ^{a), b), c)}	5.5
プラセボ	プラセボ ^{c), d)}	0

年間累積曝露量(ACE) = 年間投与量 × 生物学的利用率(静注は100%, 経口は0.6%)。ACE: Annual Cumulative Exposure (年間累積曝露量)。

^{a)}DIVA, ^{b)}MOBILE, ^{c)}BONE, ^{d)}IV骨折抑制試験。

(文献17より改変)

全性を検討するために、わが国で広く使用されているリセドロネート（リセドロン酸ナトリウム水和物：RIS）2.5 mg 連日経口剤を実薬対照として、3年間のMOVER（MOnthly intraVenous ibandronatE versus daily oral Risedronate）試験が第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験として実施された。男性患者を含む60歳以上の原発性骨粗鬆症患者1,265人を対象とした、3年間にわたる多施設共同無作為化二重盲検群間比較試験（被験薬群は、IBN注射剤0.5 mgおよび1 mg）であり、非外傷性の椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）の発生頻度を有効性の主要評価項目として、IBN注射剤がRISに対して臨床的に劣らないことを検証した。また、併せてIBN注射剤の用量反応性を検討した。補助薬としてカルシウム305 mg/日、ビタミンD₃200 IU/日を投与した。

①椎体骨折発生抑制効果について

主要評価項目とした非外傷性椎体骨折（既存骨折の増悪を含む）の発生頻度は、IBN 0.5 mg/月群およびRIS群に比べ、いずれの時期でもIBN 1 mg/月群で低値を示した。3年後の発生率（生命表法による推定値）は、RIS群17.6%（95%信頼区間：13.6～21.6%）に対して、IBN 0.5 mg/月群は19.9%（95%信頼区間：15.6～24.1%）、IBN 1 mg/月群は16.1%（95%信頼区間：12.2～19.9%）であった。また、層別Cox回帰分析では、両IBN群ともに、RIS群に対するハザード比の90%信頼区間の上限が非劣性限界値（1.55）を下回り、RIS群に対する非劣性が証明された（図5）。RIS群に対するIBN 1 mg/月群のハザード比（90%信頼区間）は、0.88（0.65～1.20）であった。

②非椎体骨折発生抑制効果について

3年後の骨粗鬆症性非椎体骨折の発生率（カプラン

マイヤー法による推定値）は、RIS群8.4%に対して、IBN 0.5 mg/月群は9.0%、IBN 1 mg/月群は7.2%、また、このうち主要6部位の骨折率（カプランマイヤー法による推定値）は、RIS群6.3%に対して、IBN 0.5 mg/月群は5.3%、IBN 1 mg/月群は4.6%であった（図6）。

③骨密度（BMD）増加効果について

IBN 1 mg/月群において、腰椎（L2～L4）BMDは6ヵ月目から増加が認められ、その後3年目まで継続的に増加した。3年後の腰椎BMD増加率は、RIS群7.6%に対してIBN 0.5 mg/月群は7.7%、IBN 1 mg/月群は9.0%であり、IBN 1 mg/月群とRIS群の間に有意差が認められた。腰椎BMD増加率は、3年間を通してRIS群とIBN 0.5 mg/月群はほぼ同じ推移を示したが、IBN 1 mg/月群はRIS群に比べて高かった（図7）。IBN 1 mg/月群において、大腿骨（近位部、頸部）

図5 非外傷性椎体骨折のハザード比

層別Cox回帰分析によるRIS群に対するIBN 1 mg/月群のハザード比（95%信頼区間）は、0.88（0.65～1.20）であった。ハザード比の90%信頼区間の上限が非劣性限界値（1.55）を下回り、RIS群に対する非劣性を証明した。（文献7、18より改変）

図6 3年間の骨粗鬆症性骨折の発生率*

3年間の骨粗鬆症性非椎体骨折発生率は、RIS群8.4%に対して、IBN 1 mg/月群は7.2%であった（ $P=0.605$ ）。また、このうち、主要6部位の骨折発生率は、RIS群6.3%に対して、IBN 1 mg/月群は4.6%であった（ $P=0.449$ ）。骨粗鬆症性非椎体骨折部位：大腿骨[#]、前腕骨[#]、上腕骨[#]、骨盤[#]、鎖骨[#]、下肢[#]、肋骨[#]（[#]：主要6部位）。*：カプランマイヤー法による推定値、IBN：イバンドロネート、RIS：リセドロネート。（文献7、18より改変）

BMD は、6 ヶ月目から増加が認められ、その後2年目まで継続的に増加し、3年目まで維持された。3年目における大腿骨近位部 BMD のベースラインからの変化率は、IBN 1 mg/月群および RIS 群でそれぞれ 3.1% および 2.0% であり、両群間に有意差が認められた (図 8)。また、3年目における、大腿骨頸部 BMD 変化率は、それぞれ 3.1% および 2.2% であった。

(4) 骨代謝マーカーの変化

尿中補正 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチド (CTX) および尿中補正 I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド (NTX) はいずれも 3 ヶ月目から低下が認められ、RIS 群と IBN 1 mg/月群がほぼ同様の推移を示し、また、RIS 群および IBN 1 mg/月群は投与期間を通して本剤 0.5 mg 群に比べて低かった。IBN 1 mg/月群のベースラインからの尿中補正 CTX 変化率は 6 ヶ月

目で -66.9% であり、以降、3年目まで約 -70% で推移した。また、IBN 1 mg/月群のベースラインからの尿中補正 NTX 変化率は、6 ヶ月目で -53.0%、3年目で -46.8% であった。一方、骨型 ALP およびオステオカルシンはいずれも、RIS 群と IBN 0.5 mg/月群がほぼ同様の推移を示し、IBN 1 mg/月群は投与期間を通して RIS 群および IBN 0.5 mg/月群に比べて低かった。

(5) 安全性について

有害事象発現率は IBN 0.5 mg/月群、IBN 1 mg/月群および RIS 群でそれぞれ、98.8%、97.6% および 96.8% であり、投与群間に違いは認められなかった。窒素含有 BP 系薬剤の間欠投与では、一部の患者で、急性期反応 (Acute Phase Reaction : APR) と呼ばれる発熱、筋痛、関節痛等の一過性の症状が、主に初回投与後に発現することが知られている。本試験において、APR と考えられる副作用の発現率は、IBN 0.5 mg/月群、IBN 1 mg/月群および RIS 群でそれぞれ、6.3%、7.1% および 3.0% であった。ほとんどは軽度であり、また、3回目投与以降はいずれの投与群でもほとんど認められなかった。低カルシウム血症、顎骨壊死、非定型大腿骨骨折の発生はなかった。

以上より、IBN 0.5 mg 群および 1 mg 群は、非外傷性椎体骨折発生頻度において、RIS 群に対する非劣性が検証され、原発性骨粗鬆症患者における本剤の椎体骨折抑制効果が証明された。また、非椎体骨折発生率および BMD 増加率などの有効性および安全性は十分に良好であることが確認された。本邦においては 2013 年 6 月に骨粗鬆症を適応として承認され、同年 8 月に IBN 1 mg 月 1 回静注剤の発売が開始された。

4. おわりに

IBN 静注剤は、非臨床試験の結果から、ファルネシルピロリン酸合成酵素を阻害することにより破骨細胞の機能を抑制するほか、閉経後骨粗鬆症モデルにおいて骨吸収抑制作用による骨改善効果を示した。骨粗鬆症治療の最終目的は骨折発生の予防であり、そのためには治療の継続が重要である。IBN 静注剤は、1 ヶ月に 1 回の静脈投与であることから、有効成分を 100% 体内へ届けることが可能であり、その投与状況を医療者側が確認できる。静注剤であることから BP 経口剤を服用する際の複雑な制約はなく、すでに上部消化管障害がある患者、横臥が長く続いている患者、認知症、起床時の服用ができない等、BP 経口剤の服用が困難な患者にも確実な投与が可能である。また、投与頻度の減少により患者負担は軽減され、アドヒアランスが改善することにより、治療継続が実現されるものと思

図 7 腰椎 (L2~L4) 骨密度のベースラインからの変化率
3年後の腰椎骨密度増加率は、RIS 群 7.6% に対して IBN 1 mg/月群は 9.0% であり、有意に増加した (* $P=0.005$, ** $P=0.001$ (vs. RIS, t -検定)). IBN: イバンドロネート, RIS: リセドロネート. (文献 7, 18 より改変)

図 8 大腿骨近位部骨密度のベースラインからの変化率
3年後の大腿骨近位部骨密度増加率は、RIS 群 2.0% に対して IBN 1 mg/月群は 3.0% であり、有意に増加した (* $P=0.005$, ** $P=0.001$ (vs. RIS, t -検定)). IBN: イバンドロネート, RIS: リセドロネート. (文献 7, 18 より改変)

われる。このようなこれまでの BP 製剤とは異なる特徴を有する IBN 静注剤は、新たな選択肢として骨粗鬆症治療に貢献するものと期待される。

著者の利益相反：白石綾子（中外製薬株式会社）。

文 献

- 1) Rabenda V, et al. Osteoporosis Int. 2008;19:811-818.
- 2) Mühlbauer RC, et al. J Bone Miner Res. 1991;6:1003-1011.
- 3) Chesnut III CH, et al. J Bone Miner Res. 2004;19:1241-1249.
- 4) Reginster JY, et al. Ann Rheum Dis. 2006;65:654-661.
- 5) Eisman JA, et al. J Rheumatol. 2008;35:488-497.
- 6) Bianchi G, et al. Osteoporos Int. 2010;23:1769-1778.
- 7) Nakamura T, et al. Calcif Tissue Int. 2013;93:137-146.
- 8) Nancollas GH, et al. Bone. 2006;38:617-627.
- 9) Roelofs AJ, et al. Curr Pharm Des. 2010;16:2950-2960.
- 10) Dunford JE, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2001;296:235-242.
- 11) Müller R, et al. J Bone Miner Res. 2004;19:1787-1796.
- 12) Sakai S, et al. ASBMR2013 abstract #SU0414. 2013.
- 13) Miller PD, et al. J Bone Miner Res. 2005;20:1315-1322.
- 14) Delmas PD, et al. Arthritis Rheum. 2006;54:1838-1846.
- 15) Zaidi M, et al. Ann N Y Acad Sci. 2007;1117:273-282.
- 16) Harris ST, et al. Curr Med Res Opin. 2008;24:237-245.
- 17) PD Miller, et al. Osteoporos Int. 2014;25:349-357.
- 18) Ito M, et al. IOF-ECCEO13 abstract #P396. 2013.