

総説

ガイドライン批判 (3)

骨粗しょう症ガイドライン 2025

薬物予防に偏り、予防方法の本質を無視

薬のチェック編集委員会

Web資料 その2

骨粗しょう症を起こす薬剤 骨粗しょう症用薬剤の評価

薬のチェック編集委員会

2026-5-10



徹底的に調べてみましょう。

20～30年くらい前までは、腰の曲がっているおばあさんは身近に普通に見かけたものですが、今や、あまり見かけなくなりました。なのに、最近、骨粗鬆（こつそしょう）症の話題に事欠きません。なぜ今、骨粗鬆症なのか。

ここにも、病気でもない人を病気にする、いわゆる「病気作り」が行われています。「骨粗鬆症が心配な、あなた!」「骨密度を測定しましょう!」「なりやすいと診断されても安心!」「骨粗鬆症を予防する薬を飲めば大丈夫!!!」——という具合です。

いったい、骨粗鬆症とはどういう状態で、なぜ症状が起きるのか、昔に比べて患者は増えているのか、検診で早期発見する意味はあるのか、薬は本当に効果があるのか、害はないのか?



骨粗しょう症や骨折を起こしやすい薬

ステロイド剤・子宮内膜症用剤は要注意

骨粗しょう症を起こしやすい薬は、副腎皮質ステロイド剤、非ステロイド抗炎症剤、糖尿病用剤のアクトス、GnRHやLHRH、ヘパリン、抗がん剤、免疫抑制剤、抗けいれん剤、抗精神病剤、抗潰瘍剤などがあります(表)。

また、本誌27号で取り上げた「せん妄を生じ、認知症を悪化させやすい主な

薬剤」(27号44頁のリスト1参照)は、事故や転倒を起こしやすく、骨折の頻度が高まります。例えば、睡眠剤を服用している人が、夜中に目覚めて意識もうろう状態でトイレに行こうとして転倒し、骨折した、という例がたいへん多い。薬剤を少なくしても、病気のコントロールは可能な場合は多いはずですから、病気の様子を見ながら薬剤を減らすことをしてほしいと思います。

もくじ

特集 骨粗しょう症

- 骨粗しょう症は減っている一浜さんに聞く 一編集部
- 骨粗しょう症を予防する食事 一山本みどり
- 骨粗しょう症や骨折を起こしやすい薬 (リスト付き)
- 骨粗しょう症の薬を評価する 一浜 六郎
 - パート1: カルシウム剤、ビタミンD剤、ラロキシフェンビスホスホネート、カルシトニン
 - パート2: ホルモン補充療法
- 骨粗しょう症に使われる薬剤の適応症と評価のリスト
- 患者用薬の説明書: アレンドロン酸/ラロキシフェン

表 骨粗しょう症や骨折を起こしやすい薬

物質・薬剤	薬剤名
主に、骨粗しょう症を生じ、骨折しやすくなる(せん妄の原因にもなりうる)	
ステロイド(副腎皮質ホルモン)	薬剤の合計用量と、基礎疾患が関係する
非ステロイド抗炎症剤(NSAIDs)	ジクロフェナク、アスピリンなど
経口血糖降下剤(グリタゾン系)	アクトス
GnRH、LHRH(注)	ゴセレリン、ナファレリン、ブセレリン、リュープロレリン
抗潰瘍剤(プロトンポンプ阻害剤: PPI)	タケプロン、オメプラゾール、オメプラール
ヘパリン	ヘパリン
抗がん剤、免疫抑制剤	種々
抗けいれん剤	フェニトイン、バルプロ酸など
主にせん妄や幻覚を生じ、転倒/事故などで骨折を起こしやすくなる(27号参照)	
睡眠剤、鎮静剤、抗不安剤	種々
抗ウイルス剤	タミフル
抗パーキンソン剤	アマンタジン、L-ドパ製剤ほか種々
抗うつ剤、抗精神病剤	種々

注:Gn(ゴナドトロピン)とは、卵胞ホルモン刺激ホルモン(FSH)と黄体ホルモン刺激ホルモン(LH)のこと。RHはその放出を促進するホルモンのこと。持続的作用で性ホルモン分泌が低下する。宮内膜症に対し適応があるが骨粗しょう症を起こしうるため危険であり、推奨しない(しかも著しく高価)。ただし、ゴセレリン、リュープロレリンの前立腺がん、閉経前乳がんへの有用性は別。

健康人がビタミンDを使っても、骨折は減らない RCTその1 (1) 文献[10]

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 JULY 28, 2022 VOL. 387 NO. 4

Supplemental Vitamin D and Incident Fractures in Midlife and Older Adults

Meryl S. LeBoff, M.D., Sharon H. Chou, M.D., Kristin A. Ratliff, B.A., Nancy R. Cook, Sc.D., Bharti Khurana, M.D., Eunjung Kim, M.S., Peggy M. Cawthon, Ph.D., M.P.H., Douglas C. Bauer, M.D., Dennis Black, Ph.D., J. Chris Gallagher, M.D., I-Min Lee, M.B., B.S., Sc.D., Julie E. Buring, Sc.D., and JoAnn E. Manson, M.D., Dr.P.H.

中年および高齢者におけるビタミンDサプリメント摂取と骨折発生率との関連性

10)LeBoff MS, Chou SH, Ratliff KA et al. Supplemental Vitamin D and Incident Fractures in Midlife and Older Adults. N Engl J Med. 2022 Jul 28;387(4):299-309. doi: 10.1056/NEJMoa2202106. PMID: 35939577

要旨

背景： ビタミンDサプリメントは一般の人々の骨の健康のために広く推奨されているが、骨折を予防するかどうかについてのデータは一貫していない。

方法： ビタミンDとオメガ3試験 (VITAL) の副次的研究で、ビタミンD₃の補給がプラセボよりも骨折のリスクを低下させるかどうかを検証した。VITALは、米国の50歳以上の男性と55歳以上の女性を対象に、ビタミンD₃ (1日2000 IU)、n-3脂肪酸 (1日1g)、またはその両方を補給することで、がんや心血管疾患を予防できるかどうかを調査した2×2要因のランダム化比較試験である。参加者は、ビタミンD欠乏、低骨量、または骨粗鬆症に基づいて募集されたわけではない。骨折の発生は、参加者が年次の質問票で報告し、中央の医療記録レビューによって判定した。主要評価項目は、総骨折、非椎体骨折、および股関節骨折の発生であった。治療効果の推定には、intention-to-treat解析で比例ハザードモデルを使用した。

結果： 25,871人の参加者 (女性50.6% [25,871人中13,085人]、黒人20.2% [25,304人中5106人]) のうち、中央値5.3年の追跡期間中に1,551人の参加者で1,991件の新規骨折が確認された。ビタミンD₃の補給は、プラセボと比較して、総骨折 (ビタミンD群では12,927人中769人、プラセボ群では12,944人中782人に発生。ハザード比0.98、95%信頼区間[CI]0.89~1.08、P=0.70)、非椎体骨折 (ハザード比0.97、95%CI0.87~1.07、P=0.50)、または股関節骨折 (ハザード比1.01、95%CI0.70~1.47、P=0.96) に有意な影響を与えなかった。年齢、性別、人種または民族、体格指数、血清25-ヒドロキシビタミンD濃度などのベースライン特性による治療効果の修飾はなかった。親試験で評価された有害事象に関して、群間における実質的な差は認められなかった。

結論： ビタミンD欠乏症、低骨密度、または骨粗鬆症の既往歴のない、概して健康な中年および高齢者において、ビタミンD₃の補給はプラセボと比較して骨折リスクを有意に低下させることはなかった。(米国国立関節炎・筋骨格・皮膚疾患研究所の資金提供による; VITAL ClinicalTrials.gov登録番号、NCT01704859)。

健康人がビタミンDを使っても、骨折は減らない RCTその1 (2) 文献[10]

10) LeBoff MS, Chou SH, Ratliff KA et al.

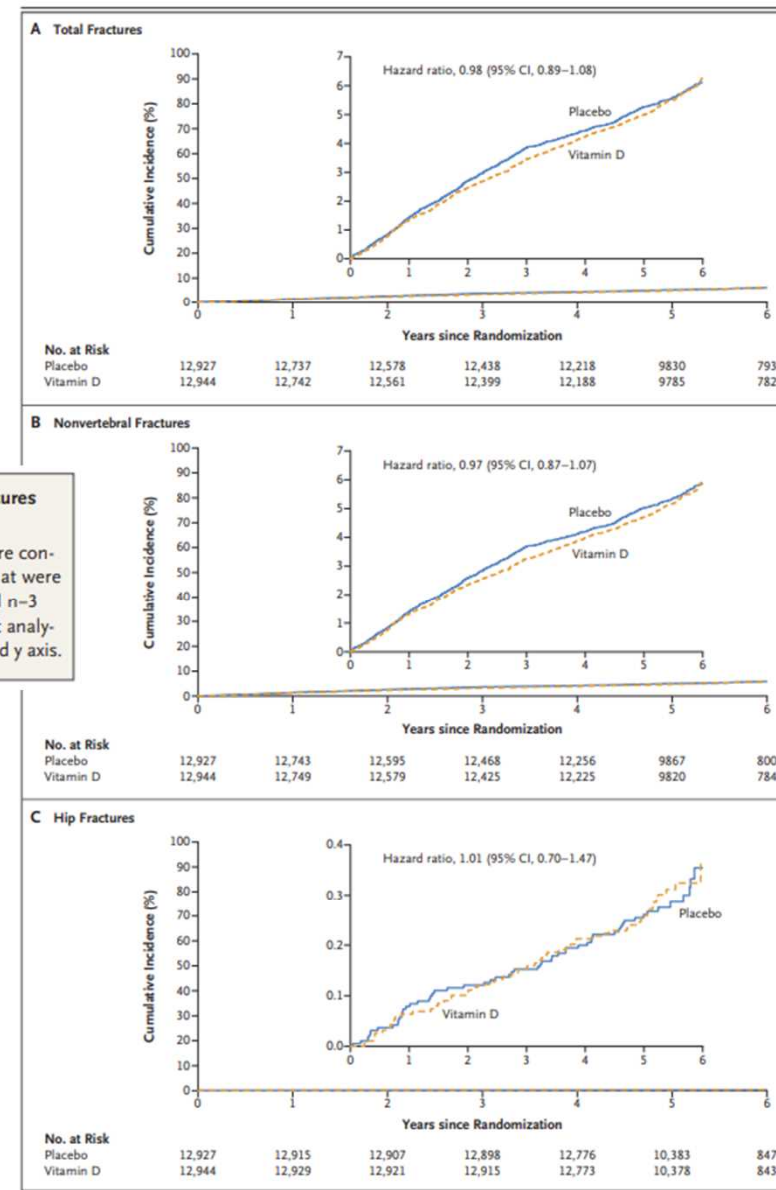
Supplemental Vitamin D and Incident Fractures in Midlife and Older Adults.

N Engl J Med. 2022 Jul 28;387(4):299-309. doi: 10.1056/NEJMoa2202106. PMID: 35939577

Table 1. Characteristics of the Participants at Baseline, According to Randomized Assignment to Vitamin D or Placebo.*

Characteristic	Total (N=25,871)	Vitamin D Group (N=12,927)	Placebo Group (N=12,944)
Female sex — no. (%)	13,085 (50.6)	6,547 (50.6)	6,538 (50.5)
Age — yr	67.1±7.1	67.1±7.0	67.1±7.1
Race or ethnic group — no./total no. (%)†			
Non-Hispanic White	18,046/25,304 (71.3)	9,013/12,647 (71.3)	9,033/12,657 (71.4)
Black	5,106/25,304 (20.2)	2,553/12,647 (20.2)	2,553/12,657 (20.2)
Non-Black Hispanic	1,013/25,304 (4.0)	516/12,647 (4.1)	497/12,657 (3.9)
Asian or Pacific Islander	388/25,304 (1.5)	188/12,647 (1.5)	200/12,657 (1.6)
American Indian or Alaskan Native	228/25,304 (0.9)	118/12,647 (0.9)	110/12,657 (0.9)
Other or unknown	523/25,304 (2.1)	259/12,647 (2.0)	264/12,657 (2.1)
Body-mass index‡	28.1±5.7	28.1±5.7	28.1±5.8
Diabetes — no./total no. (%)	3,537/25,824 (13.7)	1,804/12,900 (14.0)	1,733/12,924 (13.4)
Parental history of hip fracture — no./total no. (%)	3,704/23,979 (15.4)	1,809/11,970 (15.1)	1,895/12,009 (15.8)
Rheumatoid arthritis — no./total no. (%)	1,118/25,512 (4.4)	556/12,749 (4.4)	562/12,763 (4.4)
History of fragility fracture — no./total no. (%)	2,578/25,023 (10.3)	1,287/12,513 (10.3)	1,291/12,510 (10.3)
Unintentional fall in the past year — no./total no. (%)	6,921/25,715 (26.9)	3,521/12,848 (27.4)	3,400/12,867 (26.4)
Current use of osteoporosis medication — no./total no. (%)§	1,240/25,690 (4.8)	609/12,835 (4.7)	631/12,855 (4.9)
Current smoker — no./total no. (%)	1,835/25,488 (7.2)	921/12,732 (7.2)	914/12,756 (7.2)
Current use of supplemental vitamin D — no. (%)¶	11,030 (42.6)	5,497 (42.5)	5,533 (42.7)
Current use of glucocorticoids — no./total no. (%)	461/25,427 (1.8)	239/12,705 (1.9)	222/12,722 (1.7)
Servings of milk per day	0.71±0.91	0.71±0.89	0.72±0.92
Baseline 25-hydroxyvitamin D level — ng/ml	30.7±10.0	30.7±10.0	30.7±10.0
Baseline calcium level — mg/dl**	9.00±1.61	9.00±1.61	9.00±1.61

Figure 2 (facing page). Cumulative Incident Fractures in the Vitamin D and Placebo Groups.
The median follow-up was 5.3 years. Analyses were conducted with the use of Cox regression models that were controlled for age, sex, race or ethnic group, and n-3 fatty acid randomization group (intention-to-treat analyses). The insets show the same data on an enlarged y axis.



* Plus-minus values are means ±SD. Percentages may not total 100 because of rounding.
† Race and ethnic group were reported by the participants.
‡ A total of 30.1% of the participants had a normal body-mass index (18.5 to <25), 40.1% were overweight (25 to <30), and 28.9% were obese (≥30).
§ Osteoporosis medications included alendronate (Fosamax), raloxifene (Evista), risedronate (Actonel), zoledronate (Reclast), denosumab (Prolia), teriparatide injection (Forteo), salmon calcitonin (Miacalcin or Fortical), and other osteoporosis medications not listed above.
¶ The mean 25-hydroxyvitamin D level at baseline was 34.9 ng per milliliter for participants taking vitamin D supplements (total, <800 IU per day) and 27.4 ng per milliliter for participants not taking vitamin D supplements.
|| Data were available for 16,757 participants.
** Data were available for 15,884 participants.

健康人がビタミンDを使っても、骨折は減らない RCTその2 (1) 文献[10-b]

The effect of monthly vitamin D supplementation on fractures: a tertiary outcome from the population-based, double-blind, randomised, placebo-controlled D-Health trial. Waterhouse M, Ebeling PR, McLeod DSA et al.

Lancet Diabetes Endocrinol. 2023 May;11(5):324-332. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00063-3. Epub 2023 Mar 31. PMID: 37011645

要旨

背景：血清25-ヒドロキシビタミンD濃度が低いと、骨折リスクが増加することが知られている。ビタミンDの補給が骨折を減少させるのか、間欠的な投与が有害なのかは不明である。本研究では、オーストラリア在住の成人を対象に、5年間以下の期間、毎月60,000国際単位 (IU) のビタミンD3を補給した場合、骨折率が変化するかどうかを調査することを目的とした。

方法：オーストラリア在住の60～84歳の成人を対象に、経口ビタミンD3サプリメント（月60,000 IU）を最長5年間投与する、集団ベースの二重盲検無作為化プラセボ対照試験を実施した。21,315名の参加者を無作為に（1：1の比率で）ビタミンD群またはプラセボ群に割り付けた。骨折は行政データセットとの連携により確認した。主要評価項目は総骨折数とした。その他の評価項目は、非椎体骨折、主要骨粗鬆症性骨折（股関節、手首、上腕骨近位部、脊椎）、および股関節骨折とした。連携データのない参加者（989名 [4.6%]）を除外し、柔軟なパラメトリック生存モデルを用いてハザード比（HR）および95%信頼区間を推定した。本試験はオーストラリア・ニュージーランド臨床試験登録機関（ACTRN12613000743763）に登録されており、試験介入は2020年2月に終了した。

結果：2014年2月14日から2015年6月17日の間に、21,315人の参加者を募集した。今回の分析では、20,326人の参加者（ビタミンD群10,154人 [50.0%]、プラセボ群10,172人 [50.0%]）を含めた。20,326人の参加者のうち9,295人（45.7%）が女性で、平均年齢は69.3歳（標準偏差5.5）であった。中央値5.1年（四分位範囲5.1～5.1）の追跡期間中に、ビタミンD群では568人（5.6%）、プラセボ群では603人（5.9%）が1回以上の骨折を経験した。全体的な骨折リスクには影響がなく（HR 0.94 [95% CI 0.84-1.06]）、ランダム化グループと時間の相互作用は有意ではなかった（ $p=0.14$ ）。しかし、総骨折のHRは追跡期間の増加とともに減少する傾向が見られた。非椎体骨折、主要骨粗鬆症性骨折、および股関節骨折の全体的なHRは、それぞれ0.96（95% CI 0.85-1.08）、1.00（0.85-1.18）、および1.11（0.86-1.45）であった。

解釈：これらの結果は、ビタミンDの月1回の大量投与が骨折リスクを高めるという懸念を裏付けるものではなかった。長期的なサプリメント摂取は骨折全体の発生率を低下させる可能性があるが、この効果を明確にするためにはさらなる研究が必要である。

健康人がビタミンDを使っても、骨折は減らない RCTその2 (2) 文献[10- b]

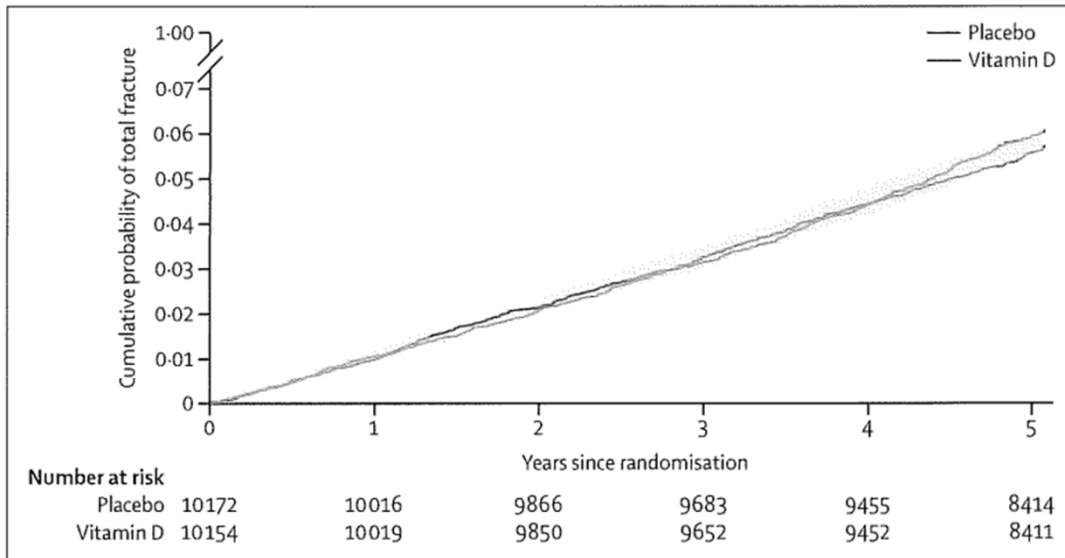


Figure 2: Cumulative probability of total fractures according to randomisation group and time since randomisation

Curves estimated with Kaplan-Meier methods. The number of participants censored by 1, 2, 3, 4, and 5 years were as follows: 1 year, n=81 (vitamin D n=34; placebo n=47); 2 years, n=183 (vitamin D n=86; placebo n=97); 3 years, n=343 (vitamin D n=172; placebo n=171); 4 years, n=530 (vitamin D n=257; placebo n=273); 5 years, n=2536 (vitamin D n=1188; placebo n=1168).

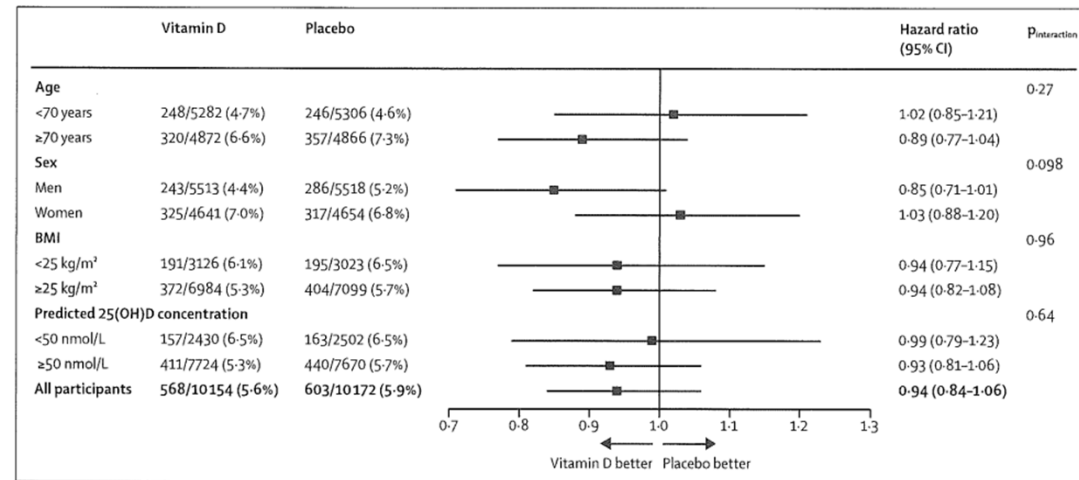


Figure 4: Effect of vitamin D supplementation on total fractures for all participants and by selected baseline characteristics
 Data are n/N (%). The outcome was first fracture following randomisation. Estimates from flexible parametric survival models. Hazard ratios compare vitamin D with placebo. All models included randomisation group, age, sex, and state of residence at baseline. Models producing estimates by levels of age, sex, BMI, and predicted 25(OH)D concentration, included the characteristic of interest and an interaction between randomisation group and the characteristic of interest. p value for interaction is from a likelihood ratio test comparing models with and without the interaction term.

アルファカルシドール1年試験（1） [12a]論文要旨

閉経後骨粗鬆症患者における1 α -ヒドロキシビタミンD₃の腰椎骨密度および椎体骨折への影響(1年)

Effects of 1 α -Hydroxyvitamin D₃ on Lumbar Bone Mineral Density and Vertebral Fractures in Patients with Postmenopausal Osteoporosis

H. Orimo,¹ M. Shiraki,² Y. Hayashi,³ T. Hoshino,⁴ T. Onaya,⁵ S. Miyazaki,⁶ H. Kurosawa,⁷ T. Nakamura,¹
N. Ogawa¹

1 α -ヒドロキシビタミンD₃ [1 α (OH)D₃] の骨密度、骨折発生率、および骨代謝への影響を二重盲検プラセボ対照試験で評価した。

閉経後骨粗鬆症の日本人女性80名（平均±標準偏差 71.9±7.3歳）を、1年間1 μ gの1 α (OH)D₃を毎日投与する群またはプラセボを投与する群に無作為に割り付けた。全患者にカルシウムサプリメント（元素カルシウム 300mg/日）を投与した。二重エネルギーX線吸収測定法で測定した腰椎（L2～L4）骨密度（BMD）は、1 α (OH)D₃投与群で0.65%増加し、プラセボ投与群で1.14%減少した（ $P=0.037$ ）。大腿骨頸部とワーズ三角の骨密度は両群間で有意差は認められなかったが、大転子骨密度は1 α (OH)D₃投与群で4.20%増加し、プラセボ投与群で2.37%減少した（ $P=0.055$ ）。

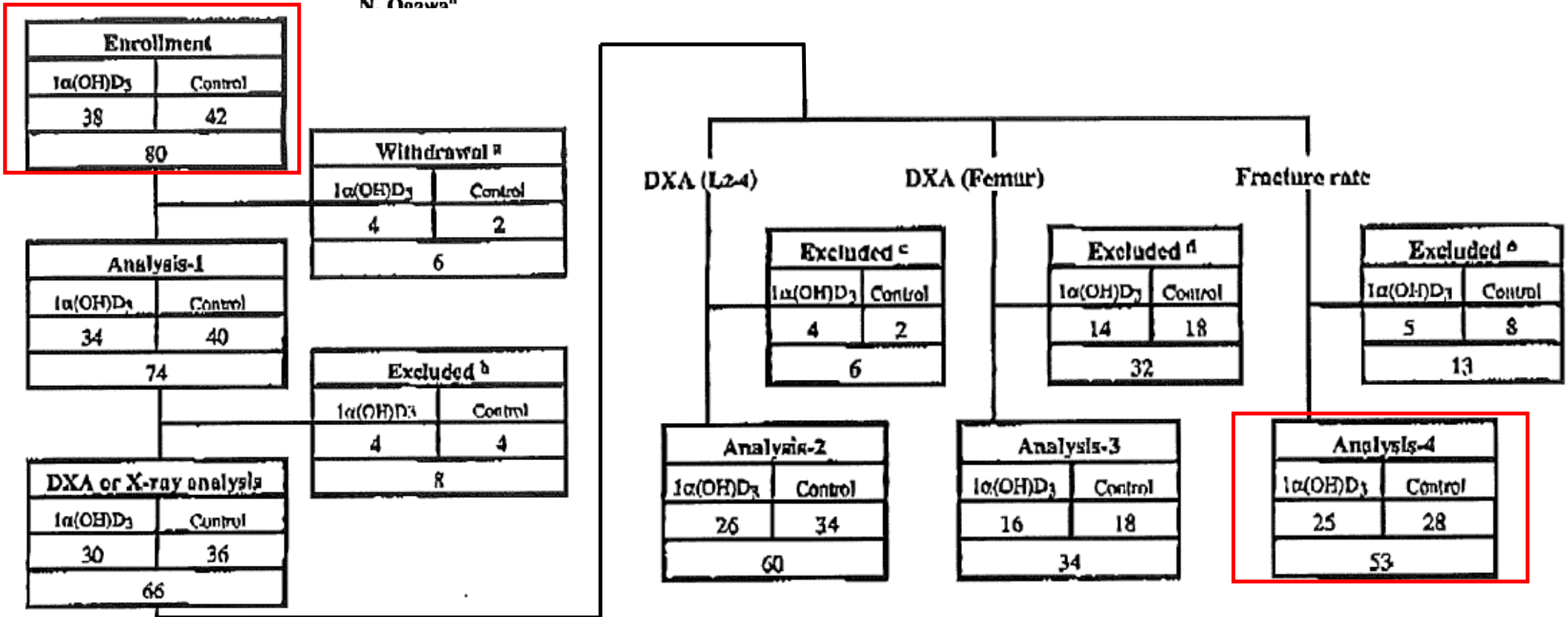
X線分析では、1 α (OH)D₃投与群で2例、プラセボ投与群で7例に新たな椎体骨折が認められた。治療群の椎体骨折率は対照群（277/1000患者年）よりも有意に低かった（75/1000患者年、 $P=0.029$ ）。

1 α (OH)D₃投与群で1例に高カルシウム血症（12.1 mg/100 ml）が認められたが、治療中止後、この患者の血清カルシウム値は速やかに基準範囲まで低下した。いずれの群においても血清クレアチニン値に有意な変化は認められなかった。治療群では尿中カルシウム排泄量の有意な増加が認められたが、尿中ヒドロキシプロリン排泄量に有意な変化は認められなかった。治療後、骨由来アルカリホスファターゼ活性の血清レベルは -26 ± 26 (mU/ml)有意に減少した（ $P=0.003$ ）。これらの結果は、1 α (OH)D₃治療が閉経後骨粗鬆症において、深刻な副作用なく海綿骨量を維持し、さらなる椎体骨折を予防するのに有効であることを示している。

アルファカルシドール1年試験（2） 脱落率

Effects of 1α -Hydroxyvitamin D_3 on Lumbar Bone Mineral Density and Vertebral Fractures in Patients with Postmenopausal Osteoporosis

H. Orimo,¹ M. Shiraki,² Y. Hayashi,³ T. Hoshino,⁴ T. Onaya,⁵ S. Miyazaki,⁶ H. Kurosawa,⁷ T. Nakamura,¹ N. Ozawa⁸



$$(80-53) / 80 \times 100 = 27/80 \times 100 = 34\%$$

アルファカルシドール1年試験（3） 背景因子

Table 1. Baseline characteristics of analyses

	Analysis-1 (74)		Analysis-4 (53)	
	1 α (OH)D ₃	Control	1 α (OH)D ₃	Control
Age (years)	70.9 ± 7.0 (34)	72.0 ± 7.3 (40)	70.7 ± 7.2 (25)	71.7 ± 7.6 (28)
Weight (kg)	47.4 ± 7.1 (34)	48.9 ± 9.0 (40)	47.4 ± 7.1 (25)	50.0 ± 9.4 (28)
Height (cm)	148.2 ± 5.7 (34)	147.8 ± 6.9 (40)	147.9 ± 6.5 (25)	148.6 ± 7.1 (28)
Body mass index (kg/m ²)	21.6 ± 3.0 (34)	22.7 ± 4.2 (40)	21.7 ± 3.0 (25)	23.1 ± 4.6 (28)
Age at menopause (years)	48.0 ± 3.9 (34)	47.4 ± 5.2 (40)	47.9 ± 4.1 (25)	47.9 ± 4.5 (28)
Years since menopause	22.5 ± 8.9 (34)	24.0 ± 9.2 (40)	22.6 ± 9.2 (25)	23.7 ± 9.3 (28)
No. of children	2.8 ± 1.8 (34)	3.3 ± 1.7 (40)	2.8 ± 1.7 (25)	3.4 ± 1.8 (28)
No. of vertebral fractures	1.24 ± 2.19 (34)	1.61 ± 2.21 (38)	1.24 ± 2.39 (25)	1.89 ± 2.46 (28)
25(OH)D (ng/ml)	23.2 ± 9.0 (26)	20.1 ± 6.5 (30)	23.6 ± 9.8 (20)	20.8 ± 6.8 (22)
1,25(OH) ₂ D (ng/ml)	49.5 ± 16.6 (26)	43.7 ± 18.0 (31)	47.7 ± 15.4 (20)	40.6 ± 15.4 (23)
DPX (BMD (g/cm ²))				
L2-L4	0.820 ± 0.189 (24)	0.803 ± 0.146 (33)	0.823 ± 0.201 (21)	0.819 ± 0.157 (25)
Femoral neck	0.661 ± 0.095 (14)	0.675 ± 0.108 (16)	0.670 ± 0.092 (13)	0.702 ± 0.113 (10)
Trochanter	0.591 ± 0.106 (14)	0.588 ± 0.119 (16)	0.597 ± 0.107 (13)	0.609 ± 0.122 (10)
Ward's Triangle	0.514 ± 0.109 (14)	0.521 ± 0.095 (16)	0.525 ± 0.105 (13)	0.542 ± 0.096 (10)
QDR-100 (BMD (g/cm ²))				
L2-L4	0.739 ± 0.136 (4)	0.705 ± 0.138 (6)	0.643 ± 0.124 (2)	0.879 ± 0.018 (2)
Femoral neck	0.563 ± 0.088 (4)	0.619 ± 0.115 (6)	0.528 ± 0.080 (2)	0.738 ± 0.097 (2)
Trochanter	0.472 ± 0.066 (4)	0.487 ± 0.113 (6)	0.474 ± 0.053 (2)	0.605 ± 0.108 (2)
Ward's Triangle	0.343 ± 0.108 (4)	0.404 ± 0.075 (6)	0.299 ± 0.079 (2)	0.477 ± 0.070 (2)

P = 0.335
 だが、対照群が1.5倍。
 年齢も閉経からの年数も、対照群がいずれも長い。子どもの数が多い

Data are mean ± SD, with the number of subjects in parentheses
 * P < 0.1, by unpaired t-test against the control group

アルファカルシドール1年試験（4） 結果（骨折）

表3. アルファカルシドールまたはプラセボの
脊椎骨折率（/1000人年）への影響

群	例数 人	開始時に おける 骨折数 ^a	新規 骨折数 (人)	骨折率/1000人年 Fracture rate/ 1000 patient years
アルファカルシドール	25	1.24 ± 2.39	2 (2)	75 ^b
プラセボ	28	1.89 ± 2.46	8 (7)	277

^a Data are mean ± SD

^b Denotes statistical significance between groups ($P = 0.029$) by a Poisson model

事前の椎骨骨折がプラセボ群ではアルファカルシドール群の1.5倍であったので、事後のアルファカルシドール群の骨折を1.5倍の3件として、オッズ比を求めると、オッズ比は0.35（95%CI: 0.08,1.48）, $p=0.143$ で有意でなくなる。

アルファカルシドール2年試験（1） [12b]論文要旨

1 α -ヒドロキシビタミンD₃による
2年間の骨粗鬆症治療が骨密度お
よび骨折発生率に及ぼす影響：プ
ラセボ対照二重盲検前向き研究

Effects of 2 Years' Treatment of Osteoporosis with
1 α -Hydroxy Vitamin D₃ on $\bar{\rho}$ Bone Density and Incidence of Fracture:
A Placebo-Controlled, Double-Blind Prospective Study

MASATAKA SHIRAKI*, KAZUHIRO KUSHIDA*, KAORU YAMAZAKI**,
TSUNEJI NAGAI***, TETSUO INOUE*, AND HAJIME ORIMO****

2年間の二重盲検試験では、1 α -ヒドロキシビタミンD₃（1 α (OH)D₃）が腰椎（L2-4BMD）および全身骨密度（TBBMD）と骨折発生に及ぼす影響を、1 α (OH)D₃を1日0.75マイクログラム投与した女性骨粗鬆症患者（n = 57）とプラセボを投与した女性（n = 56）を対象に、両群ともカルシウムを補給しながらモニタリングおよび評価した。

1 α (OH)D₃群では、1年後と2年後にL2-4BMDがそれぞれ1.81%と2.32%増加したが、プラセボ群ではそれぞれ1.89%（P < 0.05）と0.28%減少した。1年後には両群間に有意差（P < 0.01）が認められた。プラセボ群では、1年後と2年後にTBBMDが3.34%（P < 0.01）と3.52%有意に減少した。

対照群では6件の新規骨折が発生したが、1 α (OH)D₃群では2件のみであった（オッズ比 = 0.343、95%信頼区間; 0.0648-1.815）。1 α (OH)D₃治療による重篤な副作用は認められなかった。

1 α (OH)D₃による2年間の治療は腰椎BMDを増加させ、TBBMDの減少を抑制することが結論付けられた。有意差はなかったものの、1 α (OH)D₃群における新規骨折の発生率は対照群の約1/3であった。

アルファカルシドール2年試験（2） 脱落率

Enrollment (Analysis 1)	
1 α (OH)D ₃	Control
57	56
113	

$113 - 79 = 34$ 、 $34 / 113 * 100 = 30.1\%$

アルファカルシドール群 $20 / 57 = 35\%$
 プラセボ群 = $14 / 56 = 25\%$
 オッズ比 = 1.62 (0.72, 3.66)
 p = 0.242

DXA(L2-4)

Measured	
1 α (OH)D ₃	Control
43	37
80	

DXA(Total Body)

Measured	
1 α (OH)D ₃	Control
16	19
35	

Fracture Rate

Excluded^a

1 α (OH)D ₃	Control
19	18
37	

Excluded^b

1 α (OH)D ₃	Control
9	6
15	

Excluded^c

1 α (OH)D ₃	Control
20	14
34	

Analysis 2

1 α (OH)D ₃	Control
24	19
43	

Analysis 3

1 α (OH)D ₃	Control
7	13
20	

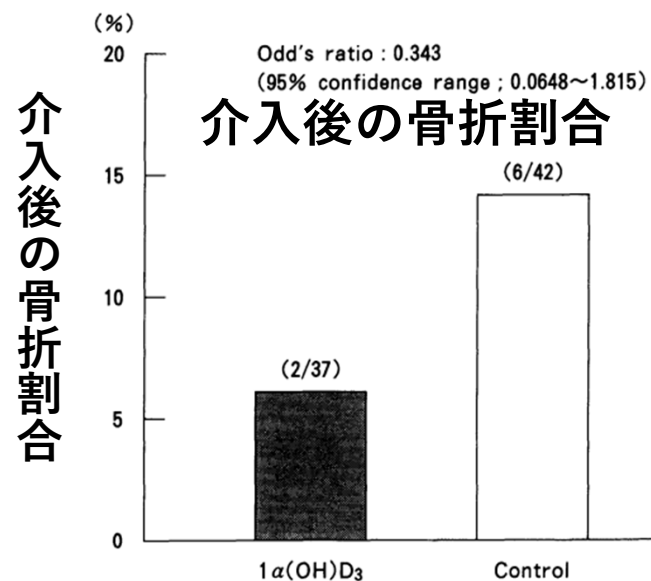
Analysis 4

1 α (OH)D ₃	Control
37	42
79	

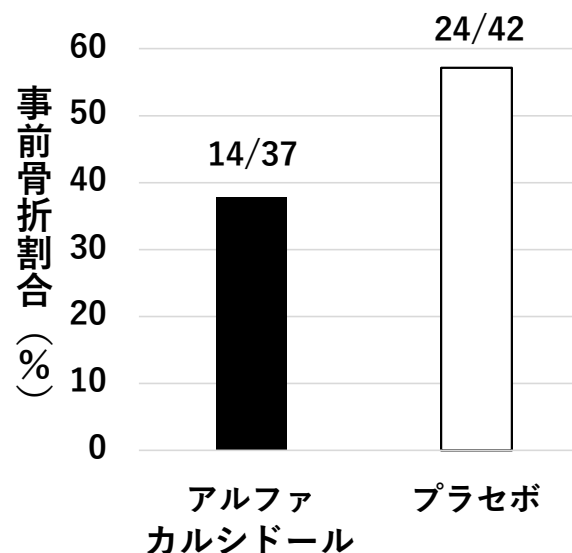
アルファカルシドール2年試験 (3) 背景因子の偏り

Variable	Analysis-3 (20)		骨折率比較 Analysis-4 (79)		P値
	1 α (OH)D ₃	Control	1 α (OH)D ₃	Control	
Age (years)	69.6 \pm 4.0** (7)	78.3 \pm 5.9 (13)	70.1 \pm 5.2 (37)	72.5 \pm 7.3 (42)	0.1006
Weight (kg)	46.3 \pm 8.5 (7)	43.0 \pm 6.0 (13)	45.2 \pm 7.3 (37)	44.2 \pm 6.3 (41)	
Height (cm)	146.3 \pm 7.9 (7)	141.4 \pm 5.2 (13)	147.4 \pm 5.6 (37)	145.2 \pm 6.6 (40)	0.2799
Years since menopause	23.4 \pm 8.5 (7)	32.5 \pm 10.7 (13)	21.6 \pm 7.9 (33)	23.9 \pm 10.5 (39)	
Vertebral Fracture					0.0866
No. of patients	1/7	3/13	14/37	24/42	
No. of fractures	0.1 \pm 0.4 (7)	0.4 \pm 0.9 (13)	1.0 \pm 2.0 (37)	2.1 \pm 3.0 (42)	0.0625
1, 25(OH) ₂ D (pg/ml)	53.3 \pm 14.7* (4)	30.9 \pm 14.5 (12)	41.8 \pm 16.7 (32)	41.1 \pm 17.1 (41)	
Ca (mg/dl)	8.93 \pm 0.39 (7)	8.95 \pm 0.44 (13)	9.06 \pm 0.49 (37)	9.02 \pm 0.41 (41)	
P (mg/dl)	3.67 \pm 0.52 (7)	3.57 \pm 0.48 (13)	3.69 \pm 0.49 (37)	3.63 \pm 0.56 (42)	
AI-P (IU)	152.7 \pm 44.5 (7)	157.9 \pm 46.1 (13)	153.3 \pm 39.3 (16)	162.7 \pm 44.8 (18)	
(KA)	— — —	— — —	8.44 \pm 2.56 (21)	8.62 \pm 3.08 (24)	
BGP (ng/ml)	8.88 \pm 3.04 (4)	9.29 \pm 3.60 (12)	7.78 \pm 2.88* (32)	9.68 \pm 3.34 (40)	
HS-PTH (pg/ml)	493.8 \pm 237.9 (4)	768.5 \pm 349.3 (12)	532.9 \pm 302.5 (32)	578.2 \pm 248.9 (40)	
i-PTH (pg/ml)	41.0 \pm 22.9 (4)	36.6 \pm 16.9 (12)	32.7 \pm 14.6 (32)	34.1 \pm 14.9 (41)	
urine Ca/Cr	0.21 \pm 0.10 (7)	0.18 \pm 0.22 (13)	0.18 \pm 0.10 (36)	0.20 \pm 0.21 (42)	
urine HOP/Cr	0.03 \pm 0.01 (3)	0.02 \pm 0.01 (9)	0.02 \pm 0.02 (30)	0.03 \pm 0.03 (38)	
L ₂₋₄ BMD (g/cm ²)					
DPX	— — —	— — —	0.79 \pm 0.14 (13)	0.72 \pm 0.14 (13)	
QDR-1000	— — —	— — —	0.68 \pm 0.15 (5)	0.55 \pm 0.08 (3)	
Total body BMD (g/cm ²)					
DPX	0.87 \pm 0.08 (7)	0.85 \pm 0.07 (13)	0.87 \pm 0.08 (7)	0.86 \pm 0.06 (11)	

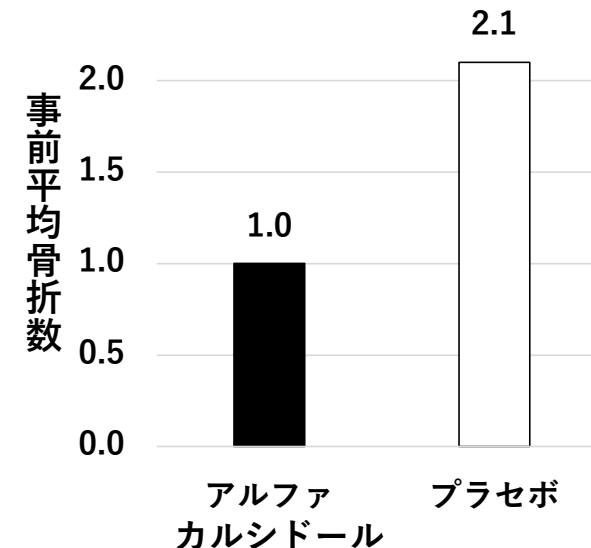
アルファカルシドール2年試験（4）骨折結果と背景の骨折割合



背景因子1：骨折保有割合



背景因子2：平均骨折数



Group	No. of Cases	Site of New Fracture	No. of New Fractures (No. of Patients)	Months after Initiation of Treatment
1α(OH)D ₃	37	Spine	2 (2)	20 & 18 months
Control	42	Spine	3 (3)	12, 16 & 20 months
		Neck of femur	2 (2)	8 & 10 months
		Rib	1 (1)	18 months

事前の脊椎骨折のオッズ比 = 0.46 (0.19, 1.13)
 これで、調整すると、調整骨折オッズ比は
 0.75 (0.11, 5.00) となり、全く差がなくなる。

Fig. 3. Effects of 1α(OH)D₃ or placebo on the incidence of fracture of the total skeleton during two-year treatment.

アルファカルシドール2年試験（5）有害事象（血中カルシウム）

Table 3. Changes in serum and urine chemistry at baseline and changes at 1 and 2 years

Variable	Group	Baseline Value	Changes	
			1 years	2 years
Serum chemistry			b : p < 0.05	
Ca (mg/dl)	1 α (OH)D ₃	9.06±0.48 (54)	9.34±0.68 ^b (37)	9.36±0.65 (23)
	Control	8.99±0.41 (55)	9.10±0.58 (37)	8.84±0.64 (18)
P (mg/dl)	1 α (OH)D ₃	3.65±0.56 (53)	3.51±0.49 ^b (37)	3.50±0.58 (23)
	Control	3.62±0.51 (55)	3.61±0.43 (37)	3.54±0.42 (17)
Al-P (IU)	1 α (OH)D ₃	140.1±39.6 (23)	126.4±37.0 ^b (18)	135.7±47.1 (7)
	Control	161.1±44.4 (26)	144.0±41.1 ^b (17)	150.8±29.0 (8)
(KA)	1 α (OH)D ₃	8.95±3.13 (31)	7.35±2.38 ^a (20)	7.68±3.39 (17)
	Control	8.32±2.95 (29)	8.22±2.26 (20)	8.65±2.48 (11)
Creatinine (mg/dl)	1 α (OH)D ₃	0.80±0.40 (54)	0.83±0.48 (38)	0.76±0.14 (25)
	Control	0.81±0.20 (55)	0.83±0.28 (37)	0.78±0.18 (17)
BUN (mg/dl)	1 α (OH)D ₃	16.6±7.03 (54)	17.4±8.13 (38)	17.7±4.46* (24)

a: $P < 0.01$ and b: $P < 0.05$, by paired *t*-test against the baseline value.

対照群（プラセボ群）は前値8.99→9.10→8.84と変化がないが、アルファカルシドール群は、9.06から1年後に9.34と有意に増加し、2年後は（前値に比し有意ではないが）さらに9.36と増加した

エルデカルシトール試験（1） [13]論文要旨

A new active vitamin D₃ analog, eldecalcitol, prevents the risk of osteoporotic fractures – A randomized, active comparator, double-blind study ☆

13) Matsumoto et al. *Bone* 2011 Oct;49(4):605-12. doi: 10.1016/j.bone.2011.07.011. Epub 2011 Jul 19.

要旨

背景：エルデカルシトールは、骨密度を改善する1,25-ジヒドロキシビタミンD(3)のアナログであるが、骨折リスクに対するエルデカルシトールの効果は明らかではない。本研究の目的は、エルデカルシトールが骨粗鬆症性骨折の予防においてアルファカルシドールよりも優れているかどうかを検討することである。この試験はClinicalTrials.govに登録されており、登録番号は[NCT00144456](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00144456)である。

方法と結果：この3年間の無作為化二重盲検アクティブ比較優越性試験では、骨粗鬆症性骨折の予防における経口0.75 µg エルデカルシトールと1.0 µg アルファカルシドールの有効性を検証した。46～92歳骨粗鬆症患者1054名を1:1で無作為にエルデカルシトール(n=528)またはアルファカルシドール(n=526)を投与した。患者は試験実施施設と血清25-ヒドロキシビタミンD濃度で層別化した。血清25-ヒドロキシビタミンD濃度が低い(<50 nmol/L)患者には400 IU/日のビタミンD(3)を補充した。主要評価項目は椎体骨折の発生であった。副次評価項目には、椎体以外の骨折、骨密度および骨代謝マーカーの変化が含まれた。アルファカルシドール群と比較して、エルデカルシトール群では36ヶ月の治療後、椎体骨折の発生率が低かった(13.4% vs. 17.5%、ハザード比0.74、事前定義された90%信頼区間[CI] 0.56-0.97)。エルデカルシトールは、アルファカルシドールよりも強く骨代謝マーカーを減少させ、骨密度を増加させた。エルデカルシトールは、3つの主要な非椎体骨折の発生率を減少させたが、これは事後解析により手首骨折が著しく減少したことによるものであった(1.1% vs. 3.6%、ハザード比0.29、95% CI 0.11-0.77)。有害事象のうち、血清および尿中カルシウムの増加の発生率はエルデカルシトール群で高かったが、両群間で糸球体濾過率に差はなかった。

結論：エルデカルシトールは、ビタミンDが十分な骨粗鬆症患者における椎骨骨折および手首骨折の予防において、アルファカルシドールよりも有効であり、安全性プロファイルはアルファカルシドールと同程度である。

Table 1 エルデカルシトール試験（2）背景因子と

Baseline characteristics of enrolled patients.

背景因子の比較	Eldecalcitol (n = 528)	Alfacalcidol (n = 526)
Age (years)	72.2 (6.60)	72.1 (6.64)
Height (cm)	149 (5.76)	149 (6.04)
Male patients	9 (1.70%)	15 (2.85%)
Body mass index (kg/m ²)	22.2 (3.19)	22.3 (3.20)
Time since menopause (years)	22.5 (7.78)	22.7 (7.69)
Number of prevalent vertebral fractures	1.18 (1.28)	1.25 (1.36)
0	199 (37.7%)	194 (36.9%)
1	156 (29.5%)	160 (30.4%)
≥2	173 (32.8%)	172 (32.7%)
Lumbar bone mineral density T-score	-2.71 (0.94)	-2.71 (0.91)
	(n = 527)	(n = 526)
Total hip bone mineral density T-score	-2.26 (0.82)	-2.27 (0.79)
	(n = 486)	(n = 485)
Serum bone-specific alkaline phosphatase (U/L)	33.3 (14.4)	33.8 (12.6)
Urinary type I collagen N-telopeptide (nmol BCE/mol Cr)	58.1 (58.6)	56.9 (32.7)
Ca intake (mg/day)	714 (343)	734 (337)
Serum 25(OH)D (HPLC-CPBA, nmol/L)	68.9 (22.3)	67.8 (22.0)
Serum 1,25(OH) ₂ D (pmol/L)	123.8 (35.3)	123.9 (37.9)
Serum intact PTH (pg/mL)	37.6 (15.1)	38.6 (14.3)

Data are means (SD) or number (%).

①非重篤有害事象はE群に多く、重篤有害事象はE群に少ない。よくあるパターンである。重篤有害事象化し、そのような例を脱落させると、この現象が起こりうる。

有害事象の表の中にも腎機能に関するデータがない。

かろうじて、本文中に記載があった。それによれば

↓
次スライド参照

Table 2
Incidence of adverse events.

有害事象

Event ^a	Eldecalcitol (N = 528)	Alfacalcidol (N = 526)	Risk ratio	95% CI
No. of patients ^b				
<i>General</i>				
Any adverse events	520 (98.5%)	518 (98.5%)	1.00	0.99-1.02
Nasopharyngitis	332 (62.9%)	312 (59.3%)	1.06	0.96-1.17
Contusion	119 (22.5%)	118 (22.4%)	1.00	0.80-1.26
Urine calcium increased	135 (25.6%)	82 (15.6%)	1.64	1.28-2.10
Blood calcium increased	111 (21.0%)	71 (13.5%)	1.56	1.19-2.04
Back pain	72 (13.6%)	81 (15.4%)	0.89	0.66-1.19
Osteoarthritis	82 (15.5%)	70 (13.3%)	1.17	0.87-1.57
Arthralgia	54 (10.2%)	52 (9.9%)	1.03	0.72-1.48
Eczema	54 (10.2%)	50 (9.5%)	1.08	0.75-1.55
Constipation	39 (7.4%)	58 (11.0%)	0.67	0.45-0.99
Headache	51 (9.7%)	39 (7.4%)	1.30	0.87-1.94
Diarrhea	50 (9.5%)	38 (7.2%)	1.31	0.88-1.96
Gastroenteritis	46 (8.7%)	41 (7.8%)	1.12	0.75-1.67
Periarthritis	45 (8.5%)	41 (7.8%)	1.09	0.73-1.64
Spinal fracture	38 (7.2%)	46 (8.7%)	0.82	0.54-1.24
Cystitis	36 (6.8%)	44 (8.4%)	0.82	0.53-1.24
Hypertension	41 (7.8%)	36 (6.8%)	1.13	0.74-1.75
Gastritis	34 (6.4%)	40 (7.6%)	0.85	0.54-1.32
Pain in extremity	31 (5.9%)	40 (7.6%)	0.77	0.49-1.21
Stomatitis	37 (7.0%)	32 (6.1%)	1.15	0.73-1.82
Dermatitis contact	38 (7.2%)	28 (5.3%)	1.35	0.84-2.17
Insomnia	34 (6.4%)	32 (6.1%)	1.06	0.66-1.69
Dizziness	29 (5.5%)	32 (6.1%)	0.90	0.55-1.47
Cataract	32 (6.1%)	27 (5.1%)	1.18	0.72-1.94
Joint sprain	29 (5.5%)	28 (5.3%)	1.03	0.62-1.71
Spinal osteoarthritis	23 (4.4%)	34 (6.5%)	0.67	0.40-1.13
Stomach discomfort	27 (5.1%)	25 (4.8%)	1.08	0.63-1.83
Exanthem	15 (2.8%)	33 (6.3%)	0.45	0.25-0.82
Serious adverse events	110 (20.8%)	134 (25.5%)	0.82	0.66-1.02
Death	4 (0.8%)	6 (1.1%)	0.66	0.19-2.34
Cancer	11 (2.1%)	16 (3.0%)	0.68	0.32-1.46
Discontinued due to adverse events	31 (5.9%)	40 (7.6%)	0.77	0.49-1.21
<i>Calcium-related adverse events</i>				
Urolithiasis	7 (1.3%)	5 (1.0%)	1.39	0.45-4.37

^a Data are compiled using ICH Medical Terminology MedDRA Ver 8.0.

^b All data are reported as number of patients (%).

高カルシウム血症に関連して腎障害が懸念される。しかし、上記背景因子の比較表に、腎機能の比較がない。また、総死亡に影響しうる因子の比較がない。

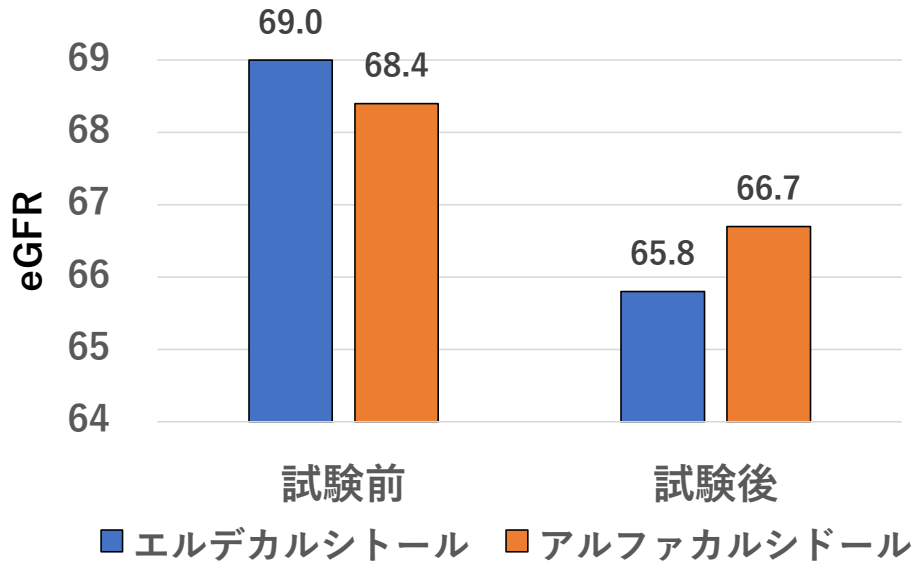
エルデカルシトール試験（3）本文中のe-GFRに関する記述とその実態

The increase in urinary Ca was not associated with a decrease in estimated glomerular filtration rate (eGFR) throughout the study period (69.0 ± 13.6 and 68.4 ± 14.5 at baseline, and 65.8 ± 14.4 and 66.7 ± 14.3 at 36 months with eldecalcitol and alfacalcidol, respectively; means \pm SD). 尿中Caの増加は、研究期間全体を通してeGFRの低下とは関連していなかった（ベースラインではエルデカルシトールとアルファカルシドールでそれぞれ 69.0 ± 13.6 と 68.4 ± 14.5 、36か月後にはそれぞれ 65.8 ± 14.4 と 66.7 ± 14.3 、平均値 \pm 標準偏差）。

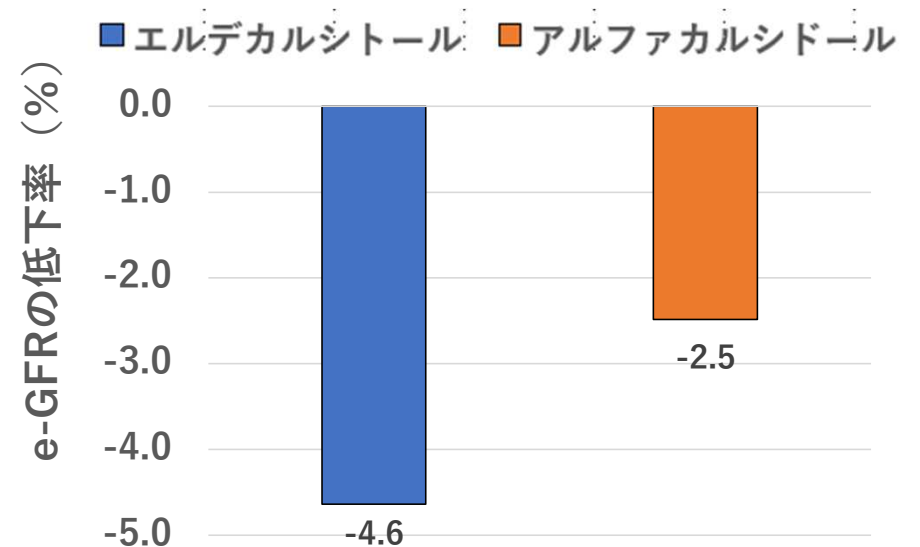
試験前は、有意ではないものの ($p=0.489$) エルデカルシトール群のeGFRが高めであり、試験終了時には、やはり有意ではないものの ($p=0.309$)、エルデカルシトール群のeGFRが低めである。

前値に対する低下率 (%) は、エルデカルシトール群-4.6%。アルファカルシドール群-2.5%に対して1.9倍の低下。低下率を比較すれば有意の可能性はある。

e-GFRの試験前後の比較

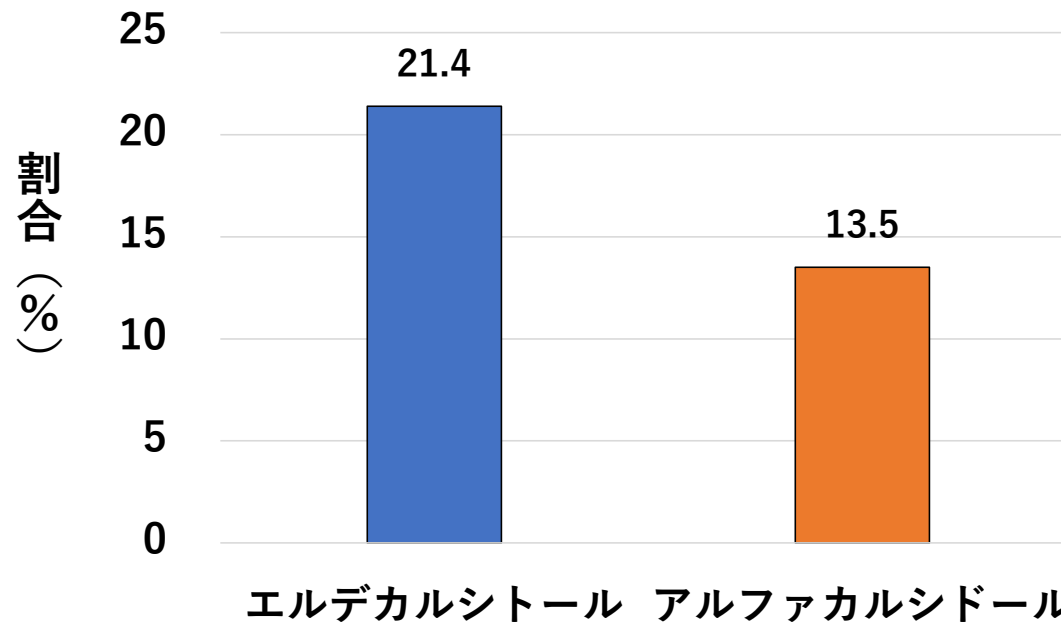


e-GFRの試験後の低下率の比較



エルデカルシトール試験（4）高カルシウム血症合計の比較と結論

（血清カルシウム高値+高カルシウム血症）



	エルデカルシトール	アルファカルシドール
カルシウム高値 (10.4~<11.5mg/dL)	111 (21.0%)	71 (13.5%)
高カルシウム血症 (11.5mg/dL以上)	2 (0.4%)	0
合計	113 (21.4%)	71 (13.5%)

アルファカルシドールの2年間試験では、プラセボ群では1~2年後に変化がないが、前値に比較してアルファカルシドール群の1年後血中カルシウム濃度の平均値が有意に上昇していた。

したがって、eGFRの4.6%低下に、この高カルシウム血症が関係している可能性は否定できない、というよりも十分にその可能性があると考えられる。

結論：エルデカルシトール（E群）はアルファカルシドール（A群）よりも骨折率を改善するが、腎機能がA群よりやや良好であったのに、試験終了時には前値に比して4.6%低下した。E群に有意に多かった高カルシウム血症+カルシウム高値の影響と考えられ、危険である。使ってはいけない。

ラロキシフェン（RUTH試験）（1） [14]論文要旨

閉経後女性におけるラロキシフェンの心血管イベントおよび乳がんへの影響

Effects of Raloxifene on Cardiovascular Events and Breast Cancer in Postmenopausal Women Elizabeth Barrett-Connor, M.D., Lori Mosca, M.D., Ph.D. et.al.
N Engl J Med. 2006 Jul 13;355(2):125-37. doi: 10.1056/NEJMoa062462.

要旨

背景：選択的エストロゲン受容体モジュレーターであるラロキシフェンの冠動脈疾患（CHD）および乳がんに対する効果は確立されていない。

方法：冠動脈疾患または冠動脈疾患の複数の危険因子を有する閉経後女性10,101人（平均年齢67.5歳）を、ラロキシフェン60mgを毎日投与する群またはプラセボ投与群に無作為に割り付け、中央値5.6年間追跡調査した。主要評価項目は、冠動脈イベント（すなわち、冠動脈疾患による死亡、心筋梗塞、または急性冠症候群による入院）および浸潤性乳がんであった。

結果：プラセボと比較して、ラロキシフェンは主要な冠動脈イベントのリスクに有意な影響を与えず（533件対553件、ハザード比0.95、95%信頼区間0.84～1.07）、浸潤性乳がんのリスクを低下させた（40件対70件、ハザード比0.56、95%信頼区間0.38～0.83、絶対リスク減少1.2件/1000人年）。この効果は主にエストロゲン受容体陽性浸潤性乳がんのリスク低下によるものであった。グループ分けによるあらゆる原因による死亡率や脳卒中全体の発生率に有意差は認められなかったが、ラロキシフェンは致死性脳卒中（59件対39件、ハザード比1.49、95%信頼区間1.00～2.24、絶対リスク増加0.7/1000人年）および静脈血栓塞栓症（103件対71件、ハザード比1.44、95%信頼区間1.06～1.95、絶対リスク増加1.2/1000人年）のリスク増加と関連していた。ラロキシフェンは臨床的椎体骨折のリスクを減少させた（64件対97件、ハザード比0.65、95%信頼区間0.47～0.89、絶対リスク減少1.3件/1000人年）。

結論：ラロキシフェンは冠動脈疾患のリスクに有意な影響を与えなかった。浸潤性乳がんおよび椎体骨折のリスクを低減するラロキシフェンの利点は、静脈血栓塞栓症および致死性脳卒中のリスク増加と比較検討されるべきである。（ClinicalTrials.gov登録番号：[NCT00190593](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00190593) [ClinicalTrials.gov]）。

ラロキシフェン（RUTH試験）（2） [14]主なアウトカム

Table 2. Incidence of and Hazard Ratios for Primary (Combined Coronary End Point and Invasive Breast Cancer) and Secondary End Points.*

End Point	Raloxifene (N = 5044)	Placebo (N = 5057)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	<i>no. of events (annualized rate [%])</i>			
Cardiovascular				
Combined coronary end point	533 (2.06)	553 (2.16)	0.95 (0.84–1.07)	0.40
Death from coronary causes	253 (0.95)	273 (1.03)	0.92 (0.77–1.09)	0.31
Nonfatal myocardial infarction†	183 (0.69)	208 (0.80)	0.87 (0.71–1.06)	0.16
Hospitalization for an acute coronary syndrome other than myocardial infarction	169 (0.64)	185 (0.71)	0.90 (0.73–1.11)	0.34
Death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, hospitalization for an acute coronary syndrome, or stroke	789 (3.09)	767 (3.05)	1.02 (0.92–1.12)	0.76
Death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, hospitalization for an acute coronary syndrome, myocardial revascularization, or stroke	1067 (4.33)	1041 (4.28)	1.01 (0.93–1.10)	0.80
Breast cancer				
Invasive breast cancer	40 (0.15)	70 (0.27)	0.56 (0.38–0.83)	0.003
Death				
Any cause	554 (2.07)	595 (2.25)	0.92 (0.82–1.03)	0.16
Cardiovascular cause	362 (1.35)	355 (1.34)	1.01 (0.87–1.17)	0.91
Noncoronary	107 (0.40)	81 (0.31)	1.31 (0.98–1.74)	0.07
Cerebrovascular (stroke)¶	59 (0.22)	39 (0.15)	1.49 (1.00–2.24)	0.05
Venous thromboembolism	10 (0.04)	5 (0.02)	1.98 (0.68–5.79)	0.20
Noncardiovascular cause	188 (0.70)	231 (0.87)	0.80 (0.66–0.98)	0.03
Cancers	97 (0.36)	103 (0.39)	0.93 (0.70–1.23)	0.61
Noncancer	91 (0.34)	128 (0.48)	0.70 (0.54–0.92)	0.01
Cause unavailable	4 (0.02)	9 (0.03)	0.44 (0.14–1.43)	0.16

リスク差

-0.6% (10年生存90%)

+0.4% (全員死亡)

+0.1% (全員死亡)

ラロキシフェン（RUTH試験）（3） [14]有害事象

Table 3. Adverse Events. 有害事象

Adverse Event	Raloxifene (N = 5044) <i>number of participants (percent)</i>	Placebo (N = 5057) <i>number of participants (percent)</i>	P Value
Hot flushes	401 (8.0)	244 (4.8)	<0.001
Leg cramps	489 (9.7)	341 (6.7)	<0.001
Peripheral edema	725 (14.4)	610 (12.1)	<0.001
Gallbladder disease*	230 (5.6)	186 (4.5)	0.03
Influenza-like syndrome	21 (0.4)	31 (0.6)	0.17
Cataracts	374 (7.4)	391 (7.7)	0.56
Benign gynecologic conditions†	102 (2.0)	107 (2.1)	0.74
Atrial fibrillation	325 (6.4)	331 (6.5)	0.84
All cancers‡	286 (5.7)	281 (5.6)	0.79
Endometrial cancer§	21 (0.5)	17 (0.4)	0.53
Uterine sarcoma¶	1 (<0.01)	0	—
Ovarian cancer	17 (0.4)	10 (0.2)	0.17

* This category includes cholecystitis, cholelithiasis, and miscellaneous other gallbladder diseases. Participants who reported having undergone a cholecystectomy at baseline (and who reported no subsequent gallbladder disease) were excluded. For this analysis, there were 4111 participants in the placebo group and 4144 in the raloxifene group.

† This category includes benign cervical, uterine, vaginal, vulvar, and ovarian neoplasms, postmenopausal bleeding, uterine polyps, cysts, fibroids, hyperplasia, and other conditions.

‡ This category excludes breast cancer. The most commonly reported were gastrointestinal cancers (1.2 percent in each treatment group), basal-cell carcinoma (1.1 percent in each treatment group), reproductive cancers (placebo group, 0.7 percent; raloxifene group, 0.9 percent), and respiratory cancers (placebo group, 0.8 percent; raloxifene group, 0.7 percent).

§ Only women with an intact uterus were included — 3882 women in the placebo group and 3900 in the raloxifene group.

¶ The one case was reported by the investigator as low malignant leiomyosarcoma.

|| Only women with at least one ovary were considered — 4606 women in the placebo group and 4559 in the raloxifene group.

Hot flushes
が顕著に多い



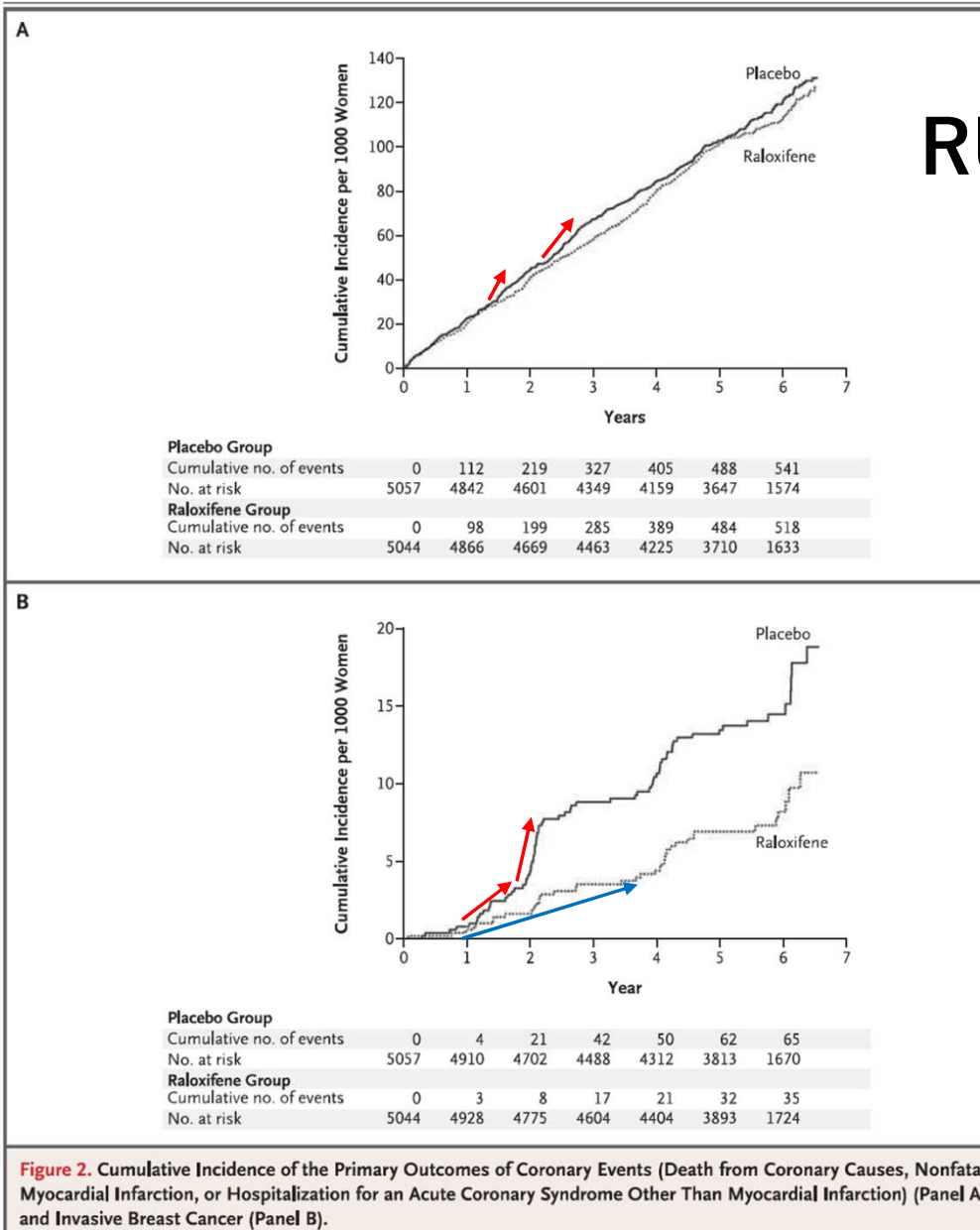
遮蔽不全に
なる



アウトカム
評価に影響

ラロキシフェン
(RUTH試験)
(4) [14]
アウトカム曲線

RUTH試験アウトカム



アウトカム曲線が
極めて不自然



遮蔽不全の
典型例に
近い

ラロキシフェン (RUTH試験) (5) 参考

参考：遮蔽不全の典型例(1)

2) 1980年代日本で多発していた遮蔽不全の典型例

1980年代に日本で多発していた遮蔽不全の「RCT」の典型例としてケトチフェンのRCT[21]の図を示す。

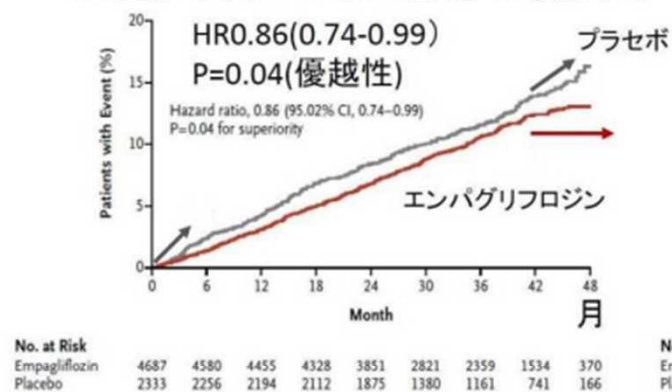


文献 21 より抜粋引用: 5 週までは両群とも発作回数が減少しているが、6 週目からは、プラセボ群が、急に悪化し、鏡像的に、ケトチフェン群の発作回数が減少している。遮蔽不全と、データ操作の結果と考えられる。同様のパターンは 1980 年代の試験で多発した。

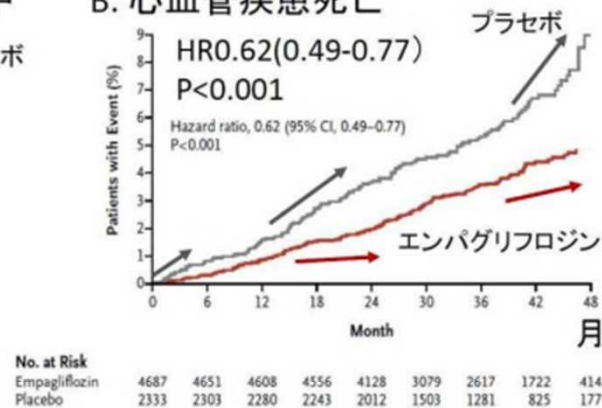
3) Web 図 2 : SGLT-2 阻害剤 RCT で遮蔽不全例が疑われる例

①エンパグリフロジンの RCT :

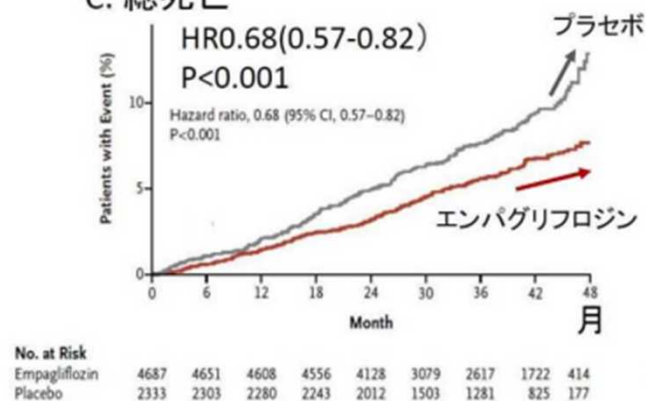
A. 主アウトカム: 心血管死+MI/脳卒中



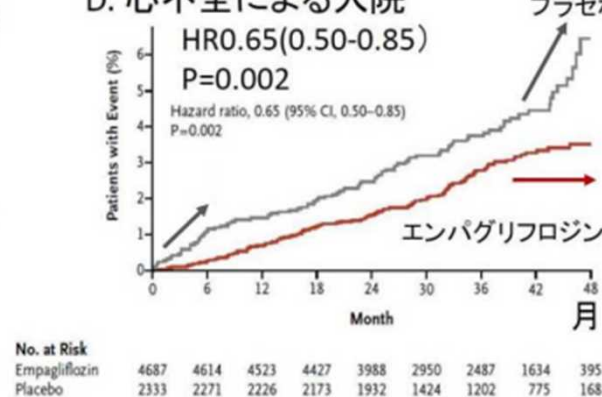
B. 心血管疾患死亡



C. 総死亡



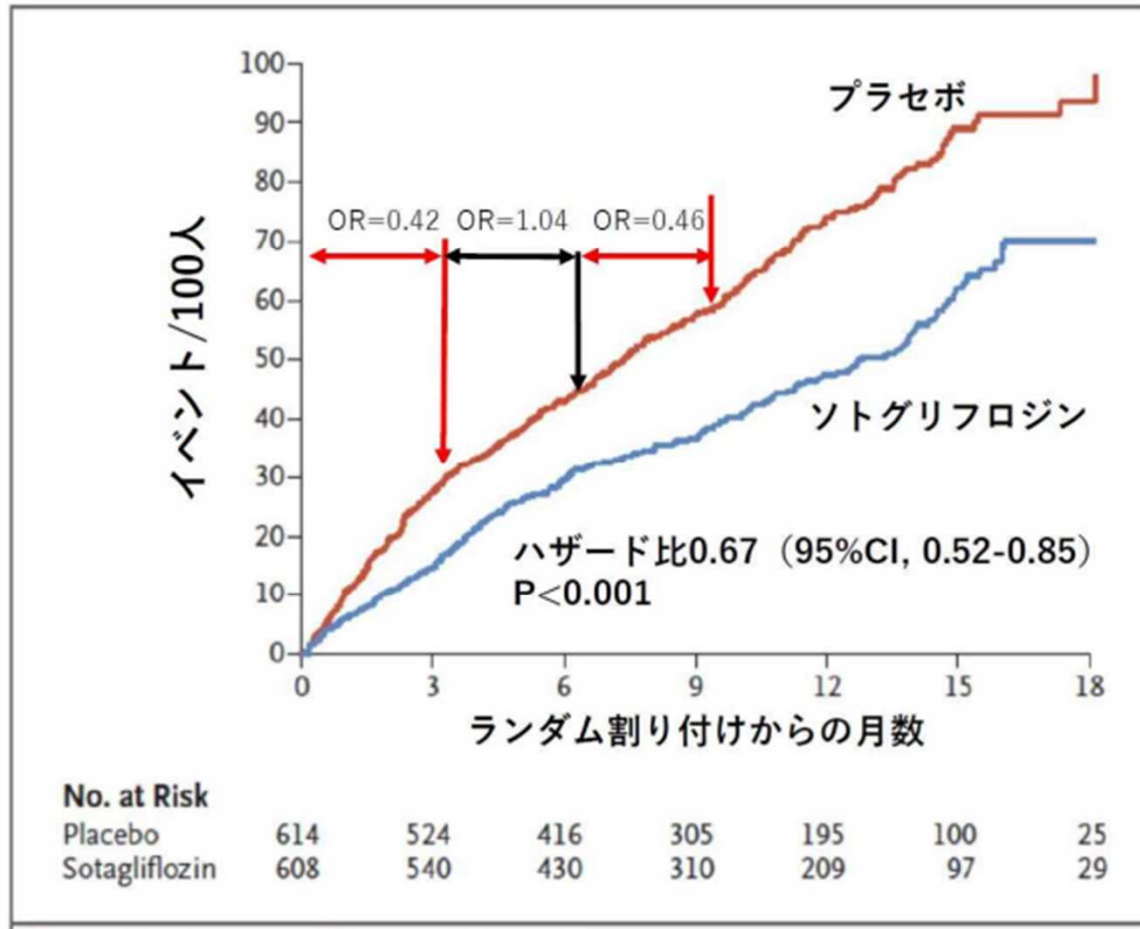
D. 心不全による入院



各種エンドポイントの経過のうち、D.心不全による入院のプラセボ群の変動が最も大きい。遮蔽不全の影響を受けて恣意的判断が最も働きやすいためと考えられる。

ラロキシフェン（RUTH試験）（6）参考：遮蔽不全の典型例（2）

②ソトグリフロジン：主エンドポイント=心血管死+心不全入院+心不全救急受診



- ・図から概略のイベント数を推定し、主エンドポイントのオッズ比を計算。最初の3か月間は0.42だが、次の3か月間は、1.04、さらに次の3か月は0.46とオッズ比が著しく変動している。
- ・何らかの恣意的な操作がおこなわれたことが疑われる。
- ・上記エンパグリフロジンの各種エンドポイントの曲線から見ると、なかでも、D.心不全による入院が、遮蔽不全の影響を最も受けやすいことが推察される。
- ・ソトグリフロジンでは心不全による入院が主エンドポイントの一つであるため、影響が強く現れた可能性がある。

ゾレドロン酸試験（HORIZON試験）（1） 報告要旨

ESTABLISHED IN 1812

NOVEMBER 1, 2007

VOL. 357 NO. 18

Zoledronic Acid and Clinical Fractures
and Mortality after Hip Fracture

ゾレドロン酸と臨床的骨折および股関節骨折後の死亡率

要旨

背景： 股関節骨折後の死亡率は上昇するため、予後を改善するための戦略が必要である。

方法： この無作為化二重盲検プラセボ対照試験では、1065名の患者がゾレドロン酸（5mg）の年間静脈内投与を受ける群に、1062名の患者がプラセボ投与を受ける群に割り付けられた。投与は股関節骨折の外科的修復後90日以内に開始された。全患者（平均年齢74.5歳）はビタミンDとカルシウムのサプリメントを摂取した。追跡期間の中央値は1.9年であった。主要評価項目は新たな臨床的骨折であった。

結果： 新規臨床骨折の発生率は、ゾレドロン酸群で8.6%、プラセボ群で13.9%であり、ゾレドロン酸によるリスク低減率は35%であった（ $P=0.001$ ）。新規臨床椎体骨折の発生率はそれぞれ1.7%と3.8%（ $P=0.02$ ）、新規非椎体骨折の発生率はそれぞれ7.6%と10.7%（ $P=0.03$ ）であった。安全性解析では、ゾレドロン酸群の1054例中101例（9.6%）、プラセボ群の1057例中141例（13.3%）が死亡し、ゾレドロン酸群では**総死亡が28%減少した**（ $P=0.01$ ）。ゾレドロン酸投与患者で最も頻繁にみられた有害事象は、発熱、筋肉痛、骨および筋骨格痛であった。顎骨壊死の症例は報告されず、骨折治癒への悪影響も認められなかった。心房細動や脳卒中を含む腎臓および心血管系の有害事象の発生率は、両群で同様であった。

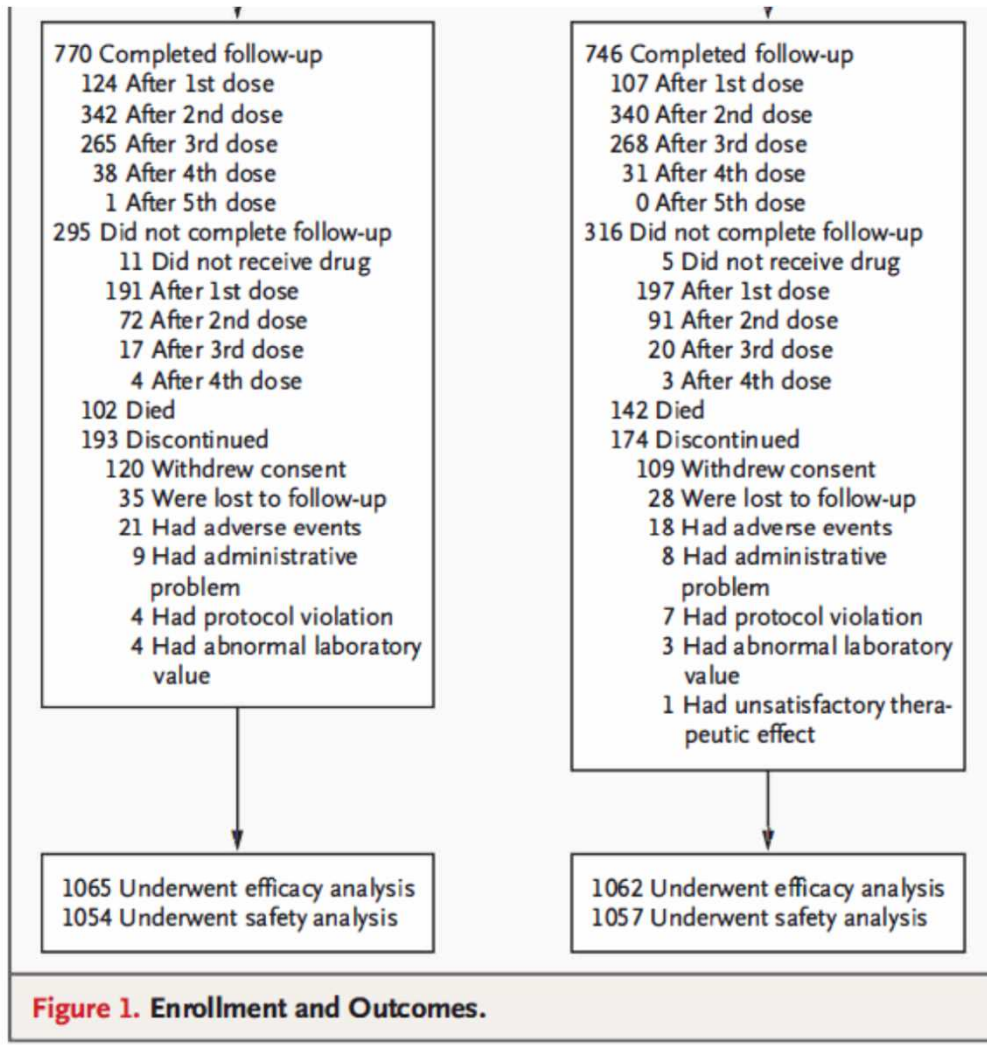
結論： 軽微な外傷による股関節骨折の修復後90日以内にゾレドロン酸を年1回投与すると、新たな臨床骨折の発生率が低下し、生存率が向上することが示された。（ClinicalTrials.gov登録番号：[NCT00046254](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00046254) [ClinicalTrials.gov]）。

ゾレドロン酸 HORIZON試験（2）問題の始まり

- 背景：骨粗鬆症治療を併用した患者数が、 $p = 0.07$ とプラセボ群で多い目。
- 最大の問題点は、腎機能悪化、心房細動、脳卒中、心筋梗塞、心血管疾患死を、アウトカムとして報告していながら、ランダム割り付け時点でのこれら背景因子の公表がない。クレアチニン／クレアチニン・クリアランス、糖尿病、心血管疾患の既往、認知症など、死亡予後に大きく関係する因子の報告もない。selective reporting の典型である。
- 割付け前にクレアチニン／クレアチニン・クリアランスは測定していて、有害事象には、Increase in serum creatinine >0.5 mg/dlや、Calculated creatinine clearance <30 は報告があるが、背景因子にない。有意ではないが、結果として腎機能障害は、ゾレドロン酸群に多い傾向あり。
- Cox比例ハザードモデルは、プロトコルでは地域差のみで調整を主エンドポイントのみに適用。他の背景因子による調整なし、総死亡や有害事象には適用されず。
- Discussionで、「We did not find an increased incidence of renal adverse events, despite high baseline rates of mild-to-moderate chronic kidney disease.」とあるが、データはないのが、不思議。

ゾレドロン酸 HORIZON試験 (3) 死亡と脱落の比較

死亡 102
脱落 193
合計 295



死亡 142 +40
脱落 174 -19
合計 316 +21

脱落数はゾレドロン酸群が多い目であり、死亡数と合計すると、有意の差はなくなる。

ゾレドロン酸HORIZON試験（４） 背景因子と 有害事象の比較

有害事象総数はゾレドロン酸群に多い目なのに、重篤有害事象が、ゾレドロン酸群に少な目なので、差し引き**軽症有害事象は、ゾレドロン酸群に有意に多い**。
366(34.7%)対310(29.3%)、オッズ比=1.28(1.07, 1.54)、p=0.0079。
軽症例は我慢し、重篤有害事象になる前に脱落させればこの現象が起こる

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients.*

Variable	Placebo (N=1062)	Zoledronic Acid (N=1065)	P Value†
Race or ethnic group — no. (%)‡			0.67
White	965 (90.9)	973 (91.4)	
Hispanic	70 (6.6)	70 (6.6)	
Black	12 (1.1)	6 (0.6)	
Other	15 (1.4)	16 (1.5)	
Sex — no. (%)			0.52
Female	802 (75.5)	817 (76.7)	
Male	260 (24.5)	248 (23.3)	
Age			0.68
Mean — yr	74.6±9.86	74.4±9.48	
Range — no. (%)			
<65 yr	192 (18.1)	172 (16.2)	
65–74 yr	269 (25.3)	307 (28.8)	
75–84 yr	449 (42.3)	446 (41.9)	
≥85 yr	152 (14.3)	140 (13.1)	
Body-mass index	24.8±4.5	24.7±4.4	0.55
Region — no. (%)			0.92
Western Europe	353 (33.2)	359 (33.7)	
North America	318 (29.9)	305 (28.6)	
Eastern Europe	260 (24.5)	269 (25.3)	
Latin America	131 (12.3)	132 (12.4)	
Bone mineral density — g/cm ²			
Femoral neck	0.65±0.122	0.65±0.127	0.25
Total hip	0.70±0.152	0.70±0.153	0.84
T score at femoral neck — no. (%)			0.91
–2.5 or less	437 (41.1)	451 (42.3)	
More than –2.5 to –1.5	375 (35.3)	360 (33.8)	
More than –1.5	121 (11.4)	123 (11.5)	
Missing data	129 (12.1)	131 (12.3)	
Patients who received concomitant osteoporosis therapy — no. (%)	125 (11.8)	99 (9.3)	0.07

Table 3. Adverse Events in the Safety Population.*

Event	Placebo (N=1057)	Zoledronic Acid (N=1054)	P Value†
General — no. (%)			
Any adverse event	852 (80.6)	867 (82.3)	0.34
Any serious adverse event	436 (41.2)	404 (38.3)	0.18
Death‡	141 (13.3)	101 (9.6)	0.01
Discontinuation of follow-up owing to adverse event	18 (1.7)	21 (2.0)	0.63
Renal event — no./total no. (%)			
Increase in serum creatinine >0.5 mg/dl	50/900 (5.6)	55/886 (6.2)	0.62
Calculated creatinine clearance <30 ml/min	65/891 (7.3)	72/882 (8.2)	0.53
Five typical symptoms ≤3 days after infusion — no. (%)§			
Myalgia	9 (0.9)	33 (3.1)	<0.001
Influenza-like symptoms	3 (0.3)	6 (0.6)	0.34
Headache	9 (0.9)	16 (1.5)	0.17
Arthralgia	23 (2.2)	33 (3.1)	0.18
Pyrexia¶			
Any event	9 (0.9)	73 (6.9)	<0.001
After first infusion	7 (0.7)	72 (6.8)	<0.001
After second infusion	2 (0.3)	3 (0.4)	0.68
After third infusion	0	3 (0.9)	0.25
Cardiovascular or cerebrovascular event — no. (%)			
Atrial fibrillation			
Any event	27 (2.6)	29 (2.8)	0.79
Serious adverse event	14 (1.3)	12 (1.1)	0.84
Stroke			
Serious adverse event	38 (3.6)	46 (4.4)	0.37
Fatal event	6 (0.6)	9 (0.9)	0.45
Myocardial infarction	17 (1.6)	13 (1.2)	0.58
Death from cardiovascular causes	52 (4.9)	36 (3.4)	0.10

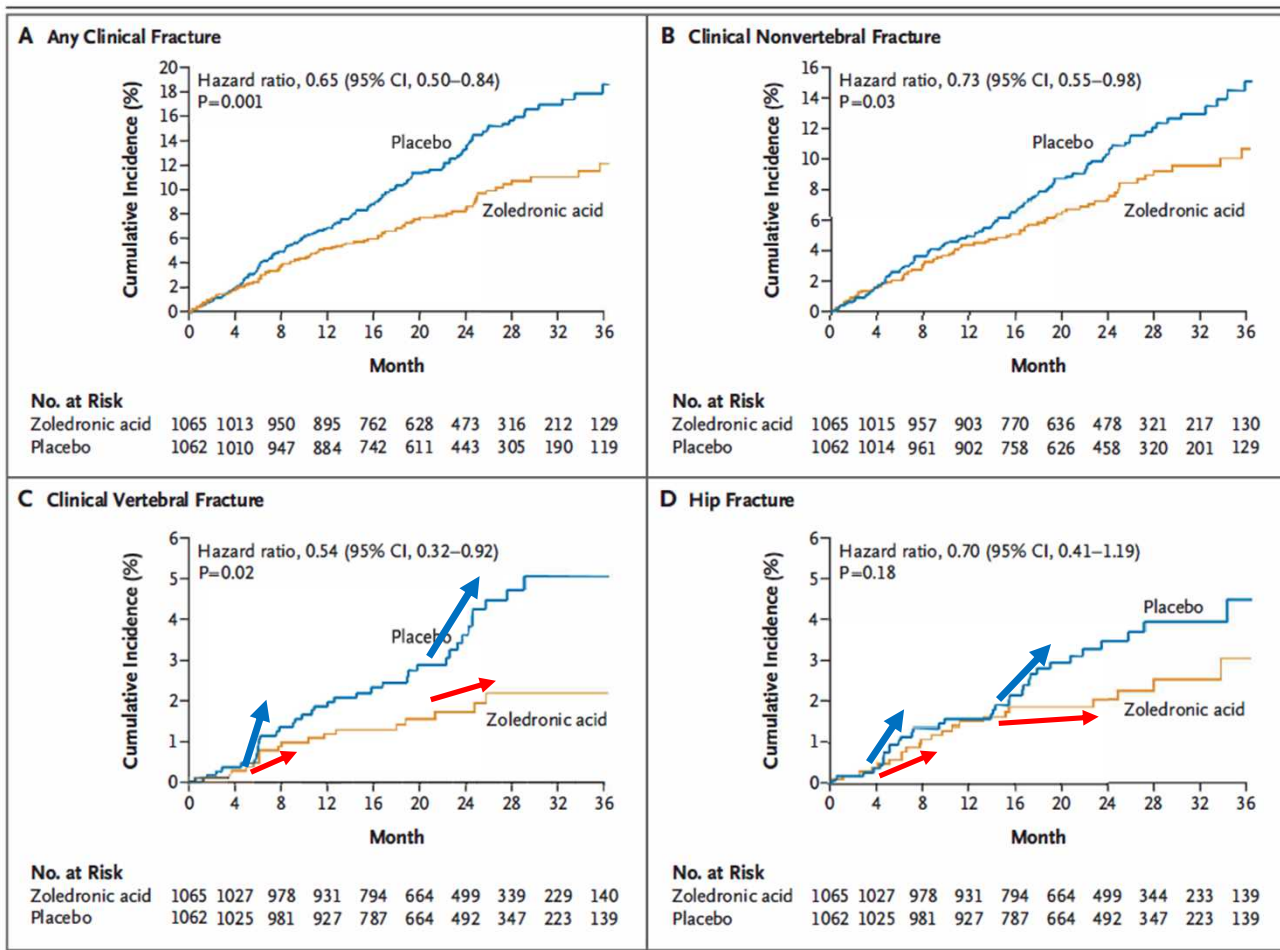
これでどちらが
使われたか分かる
⇒遮蔽不全に

7%対1%未満。
一般にCTCのAE
のgrade1は
38°C以上だが、
37.5~37.9°Cあ
たりははるかに
多いはずなので、
大部分が分かる。

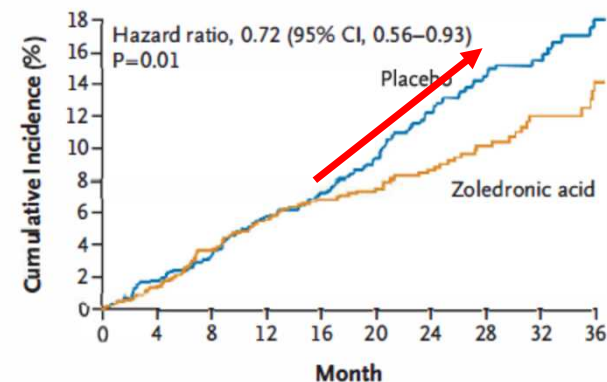
ゾレドロン酸 HORIZON試験 (5) 不自然なイベント曲線

不自然なイベント曲線は 遮蔽不全を疑わせる

Figure 2. Time to Primary or Secondary End Point.



E Death



No. at Risk

Zoledronic acid	1054	1029	987	943	806	674	507	348	237	144
Placebo	1057	1028	993	945	804	681	511	364	236	149

E 死亡の、16カ月からの急速な差の拡大

C Clinical vertebral Fractureの4～6か月ごろと22か月ごろからのプラセボ群の急激な上昇と両群の開きの拡大、

D Hipfractureの、4か月からのプラセボ群の急上昇、16か月からの急速な差の拡大

参考(再掲)：遮蔽不全の典型例(1)

2) 1980年代日本で多発していた遮蔽不全の典型例

1980年代に日本で多発していた遮蔽不全の「RCT」の典型例としてケトチフェンのRCT[21]の図を示す。

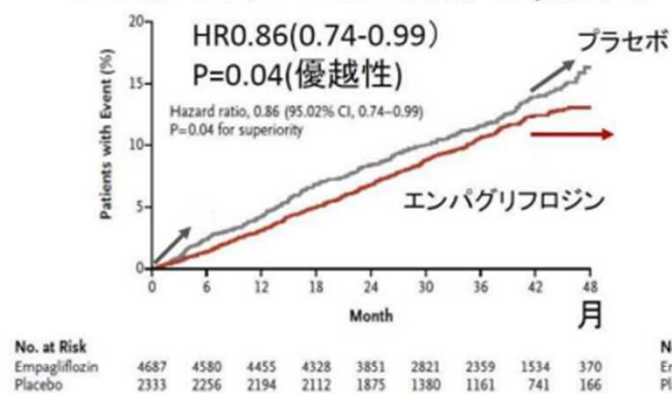


文献 21 より抜粋引用：5週までは両群とも発作回数が減少しているが、6週目からは、プラセボ群が、急に悪化し、鏡像的に、ケトチフェン群の発作回数が減少している。遮蔽不全と、データ操作の結果と考えられる。同様のパターンは1980年代の試験で多発した。

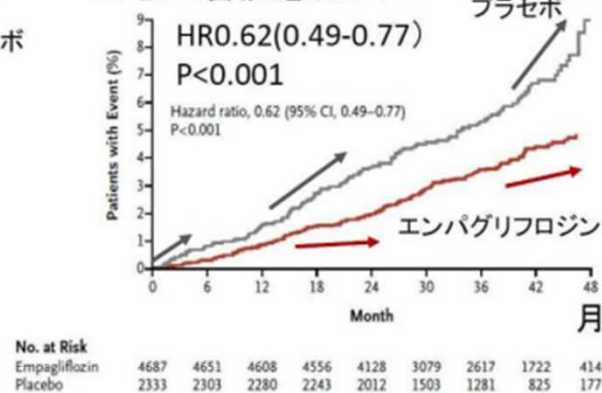
3) Web 図 2 : SGLT-2 阻害剤 RCT で遮蔽不全例が疑われる例

①エンパグリフロジンのRCT：

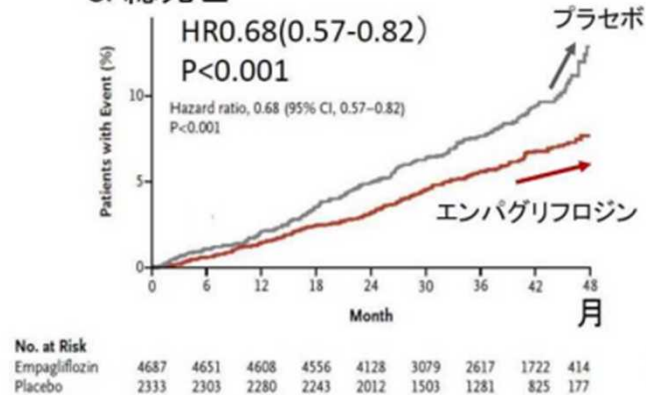
A. 主アウトカム：心血管死+MI/脳卒中



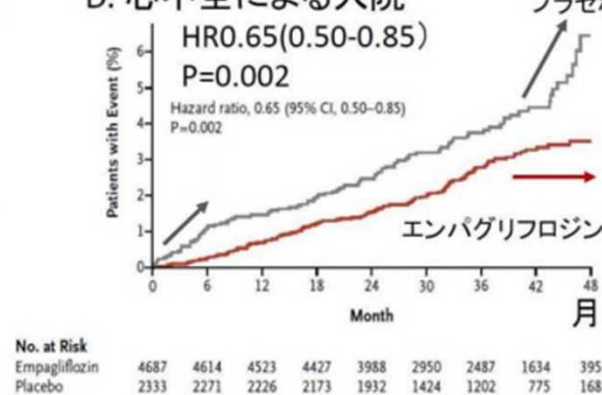
B. 心血管疾患死亡



C. 総死亡



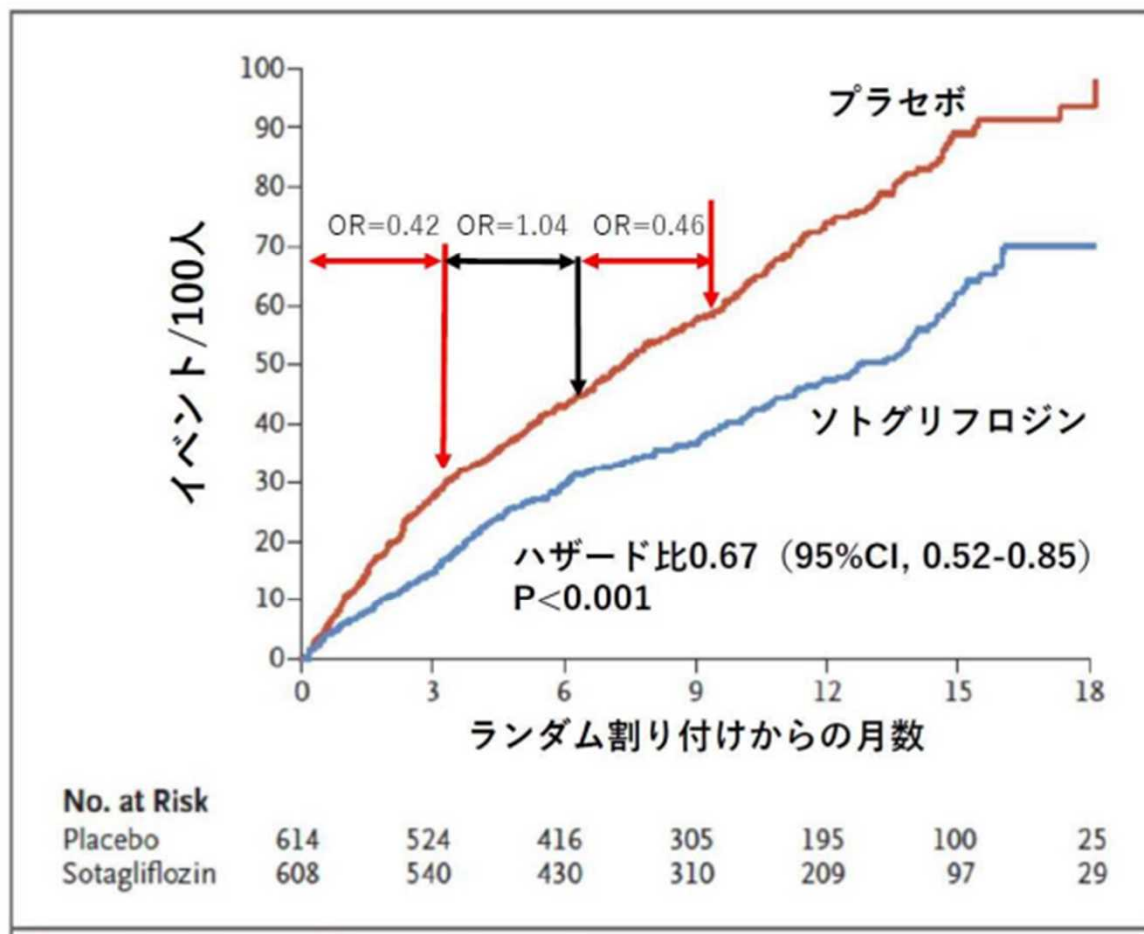
D. 心不全による入院



各種エンドポイントの経過のうち、D.心不全による入院のプラセボ群の変動が最も大きい。遮蔽不全の影響を受けて恣意的判断が最も働きやすいためと考えられる。

参考(再掲)：遮蔽不全の典型例（2）

②ソトグリフロジン：主エンドポイント=心血管死+心不全入院+心不全救急受診



- ・図から概略のイベント数を推定し、主エンドポイントのオッズ比を計算。最初の3か月間は0.42だが、次の3か月間は、1.04、さらに次の3か月は0.46とオッズ比が著しく変動している。
- ・何らかの恣意的な操作がおこなわれたことが疑われる。
- ・上記エンパグリフロジンの各種エンドポイントの曲線から見ると、なかでも、D.心不全による入院が、遮蔽不全の影響を最も受けやすいことが推察される。
- ・ソトグリフロジンでは心不全による入院が主エンドポイントの一つであるため、影響が強く現れた可能性がある。

ゾレドロン酸 HORIZON試験 (6) 第1延長試験 (6年対3年) 背景因子

The Effect of 3 Versus 6 Years of Zoledronic Acid Treatment of Osteoporosis: A Randomized Extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT)

Dennis M Black,¹ Ian R Reid,² Steven Boonen,³ Christina Bucci-Rechtweg,⁴ Jane A Cauley,⁵

Table 1. Baseline Characteristics of the Study Population of 1233 Subjects at the Start of Extension^a

Variable	Z3P3 (n = 617)	Z6 (n = 616)	オッズ比	p Value
Age, years (mean ± SD)	75.5 (4.9)	75.5 (4.9)		0.89
<70, n (%)	78 (12.6)	67 (10.9)		
70 to 74, n (%)	201 (32.6)	219 (35.6)		
≥75, n (%)	338 (54.8)	330 (53.6)		
Mean BMI (±SD), kg/m ²	25.6 ± 4.5	25.3 ± 4.0		0.23
Prevalent vertebral fracture, n (%)				0.06
0	227 (36.8)	256 (41.6)		
1	168 (27.2)	177 (28.7)		
>2	222 (36.0)	183 (29.7)	0.75	0.019

≥2 で比較するとオッズ比0.75 (95%CI : 0.59, 0.95) 、 p=0.019で Z6群に決定的に有利

AEの報告でオッズ比は、有害事象1.20、死亡1.47 (p=0.22)、クレアチニン0.5以上上昇4.63 (P=0.002)、クレアチニン・クリアランス30未満1.35、重篤不整脈1.85、重篤心房細動1.73、脳卒中2.15、心筋梗塞1.51、心血管疾患死2.69と方向性は全て一致している。骨折は減っても、総死亡が増えるという、最も懸念されることが起きている。

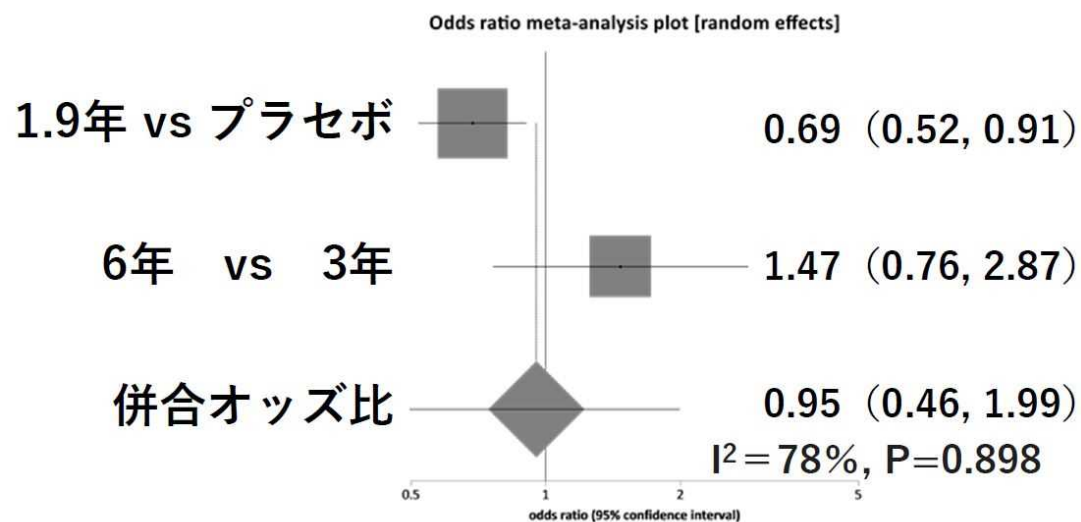
ゾレドロン酸試験（7）6年対3年 有害事象

Table 3. Adverse Events

AE	Z3P3 (n = 616)	Z6 (n = 613)	p Value	オッズ比
	n (%)	n (%)		
General adverse events				
Total subjects with any AE	552 (89.61)	552 (90.05)	0.85	
Total subjects with any SAE	168 (27.27)	191 (31.16)	0.15	1.20
Total deaths	18 (2.92)	26 (4.24)	0.22	1.47
Total subjects discontinuing because of AE	11 (1.79)	14 (2.28)	0.55	
Renal events				
Increase in serum creatinine >0.5 mg/dL ^a	4 (0.65)	18 (2.94)	0.002	4.63
Urinary protein dipstick >2 ^a	1 (0.16)	2 (0.33)	0.62	
Calculated creatinine clearance <30 mL/min ^b	21 (3.60)	28 (4.86)	0.31	1.35
Most commonly occurring postdose symptoms (≤3 days) ^c				
Pyrexia	10 (1.62)	19 (3.10)	0.09	
Myalgia	15 (2.44)	19 (3.10)	0.49	
Influenza-like illness	5 (0.81)	8 (1.31)	0.42	
Headache	16 (2.60)	20 (3.26)	0.50	
Arthralgia	8 (1.3)	10 (1.6)	0.64	
Any of above (after year 4 infusion)	29 (4.7)	36 (5.9)	0.38	
Any of above (after year 5 infusion)	14 (2.3)	24 (3.9)	0.10	
Any of above (after year 6 infusion)	7 (1.1)	14 (2.3)	0.13	
Cardiovascular AEs				
Arrhythmia ^d				
Any AE	52 (8.4)	60 (9.8)	0.43	
SAE	11 (1.8)	20 (3.3)	0.11	1.85
Atrial fibrillation				
Any AE	13 (2.1)	21 (3.4)	0.17	
SAE	7 (1.1)	12 (2.0)	0.26	1.73
Stroke ^e				
SAE	9 (1.5)	19 (3.1)	0.06	2.15
Death from stroke ^f	0 (0.0)	4 (0.7)	0.06	2.69
Myocardial infarction				
Any AE	4 (0.6)	6 (1.0)	0.55	
SAE	4 (0.6)	5 (0.8)	0.75	
Hypertension ^g	93 (15.1)	48 (7.8)	0.0001	
Death from cardiovascular causes ^f	3 (0.5)	8 (1.3)	0.14	

これら有害事象を骨折の数で調整したCox比例ハザードモデルによるハザード比をだせば、総死亡のオッズ比1.47(p=0.22)がどうなるか？ひよっとすると有意にはならないまでも、もっとハザード比が上昇し、p<0.1程度にはなりうるかもしれない。脳卒中死は、確実にp<0.05になると推察される。重篤不整脈もp<0.05になるかもしれない。

ゾレドロン酸試験（8）6年までの総死亡メタ解析



3年までの死亡オッズ比と6年vs3年の死亡オッズ比をメタ解析すると、 I^2 は78%と大きく、異質なので、ランダム-effect法で併合。

併合オッズ比=0.95 (95% CI = 0.46,1.99)、 $P=0.898$ で全く差がなくなり、3年までの結果は否定される。

6年vs3年の試験では、注射後の感冒様症状(発熱)の頻度の違いは少なく、遮蔽不全は、3年目までの試験よりもはるかに少ないと考えられる。

そして、3年までの試験報告には、極めて矛盾するデータが多く、データ操作が疑われる。3年までのデータよりも、データが一貫し、信頼できる3~6年のデータで、死亡率が高まる可能性がある。

そして、アレンドロン酸のFLEX試験では、総死亡や主要な有害事象のデータが報告されていなかったことから、ゾレドロン酸群の6年vs3年の比較のこのデータが、ビスホスホネートの長期試験のデータとして、最も信頼できる。

総合すると、ビスホスホネート3年までのデータは信頼できず、3年以上継続は危ない。

ゾレドロン酸試験（9）9年対6年報告 論文要旨

CLINICAL TRIAL

JBMR®

The Effect of 6 Versus 9 Years of Zoledronic Acid Treatment in Osteoporosis: A Randomized Second Extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT)

骨粗鬆症におけるゾレドロン酸治療の6年間と9年間の効果：HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT) の無作為化第2次延長試験

Dennis M. Black,¹ Ian R. Reid,² Jane A. Cauley,³ Felicia Cosman,⁴ Pina Chung Leung,⁵ Peter Lakatos,⁶

ビスホスホネートは3～5年間で骨折リスクを低減するが、最適な治療期間は不明である。ゾレドロン酸を年1回投与した場合の健康転帰と骨折発生率の低下に関する主要試験であるHORIZON-PFTの無作為化延長試験（E1）では、ゾレドロン酸（ZOL）5mgを6年間毎年投与した場合、3年後に投与を中止した場合と比較して、骨密度（BMD）の維持、形態計測的椎体骨折の減少、および骨代謝マーカー（BTM）のわずかな減少が認められた。ZOLの長期的な有効性と安全性を調査するため、第2の延長試験（E2）が9年間実施され、E1で6年間ZOLを投与された女性が、さらに3年間、ZOL（Z9）またはプラセボ（Z6P3）のいずれかに無作為に割り付けられた。

この多施設共同無作為化二重盲検試験では、190人の女性がZ9群（n = 95）とZ6P3群（n = 95）に無作為に割り付けられた。主要評価項目は、Z9群とZ6P3群における9年目と6年目の総股関節骨密度の変化であった。その他の副次評価項目には、骨折、骨代謝マーカー（BTM）、および安全性が含まれた。6年目から9年目にかけて、総股関節骨密度の平均変化は、Z9群で-0.54%、Z6P3群で-1.31%であった（差0.78%、95%信頼区間[CI]：-0.37%、1.93%、p = 0.183）。BTMは、6年後に中止した群と9年間継続した群で、わずかに有意ではない増加を示した。骨折数は少なく、治療による有意差はなかった。

概ね安全ではあったものの、Z9群では心不整脈（重篤なものと軽微なものを合わせたもの）がわずかに増加したが、その他の安全性パラメータに有意な差は認められなかった。

今回の結果は、ゾレドロン酸の年間6回の点滴投与を受けた患者のほぼ全員が、効果を維持したまま最長3年間投薬を中止できることを示唆している。

ゾレドロン酸試験（10）9年対6年比較報告 背景因子

Table 1. Baseline Characteristics of the Study Population of 190 Subjects in the HORIZON-PFT E2 Study

Variables	Z9 (N = 95)	オッズ比(95%CI)	Z6P3 (N = 95)
Age, years (mean ± SD)	78.0 ± 4.71		78.1 ± 4.85
>70-75, n (%)	32 (33.7)		33 (34.7)
>75-80, n (%)	35 (36.8)		37 (38.9)
>80, n (%)	28 (29.5)		25 (26.3)
Mean BMI (± SD), kg/m ²	24.6 ± 4.13		25.0 ± 3.98
Region, n (%)			
Western Europe	39 (41.1)		37 (38.9)
Eastern Europe	21 (22.1)		22 (23.2)
North America/Oceania	19 (20.0)		19 (20.0)
Latin America/Asia	16 (16.8)		17 (17.9)
Mean BMD (± SD), g/cm ²	N = 94		N = 95
Total hip ^a	0.69 ± 0.09		0.71 ± 0.09
Femoral neck	0.58 ± 0.08		0.58 ± 0.07
Mean femoral neck T-score, (± SD)	-2.44 ± 0.72		-2.43 ± 0.6
T-score at femoral neck, n (%)	N = 94		N = 95
≤ -2.5	44 (46.3)		42 (44.2)
> -2.5 to -1.5	43 (45.3)		47 (49.5)
> -1.5	7 (7.4)		6 (6.3)
Bone turnover markers, (ng/mL)			
β-CTx, median (n)	0.19 (59)		0.18 (58)
BSAP, median (n)	8.16 (59)		8.95 (62)
PINP, median (n)	25.9 (88)		25.0 (86)
Prevalent vertebral fracture, ^a n (%)			
0	40 (42.1)		43 (45.3)
1	32 (33.7)		22 (23.2)
≥2	23 (24.2)	0.69 (0.37, 1.31)	30 (31.6)
Number of study drug infusions received during the core and first extension study		P=0.2575	
5 infusions	3 (3.2)		2 (2.1)
6 infusions	92 (96.8)		93 (97.9)

椎体骨折 2 か所以上

ゾレドロン酸は、高カルシウム血症により腎機能の低下の害があることが分かっているが、腎機能が背景因子として報告されていない。また、全身への影響から、不整脈や脳卒中の危険もありうるが、これら生命予後にかかわる重要な因子に関して、報告がされていない。欠陥報告である。

このオッズ比点推定値は6年対3年時のオッズ比0.75(0.59, 0.95)よりも小

P値は有意でないが十分に意味あり。

ゾレドロン酸試験 (11) 9年対6年比較 有害事象

Table 3. Number of Participants With Adverse Events

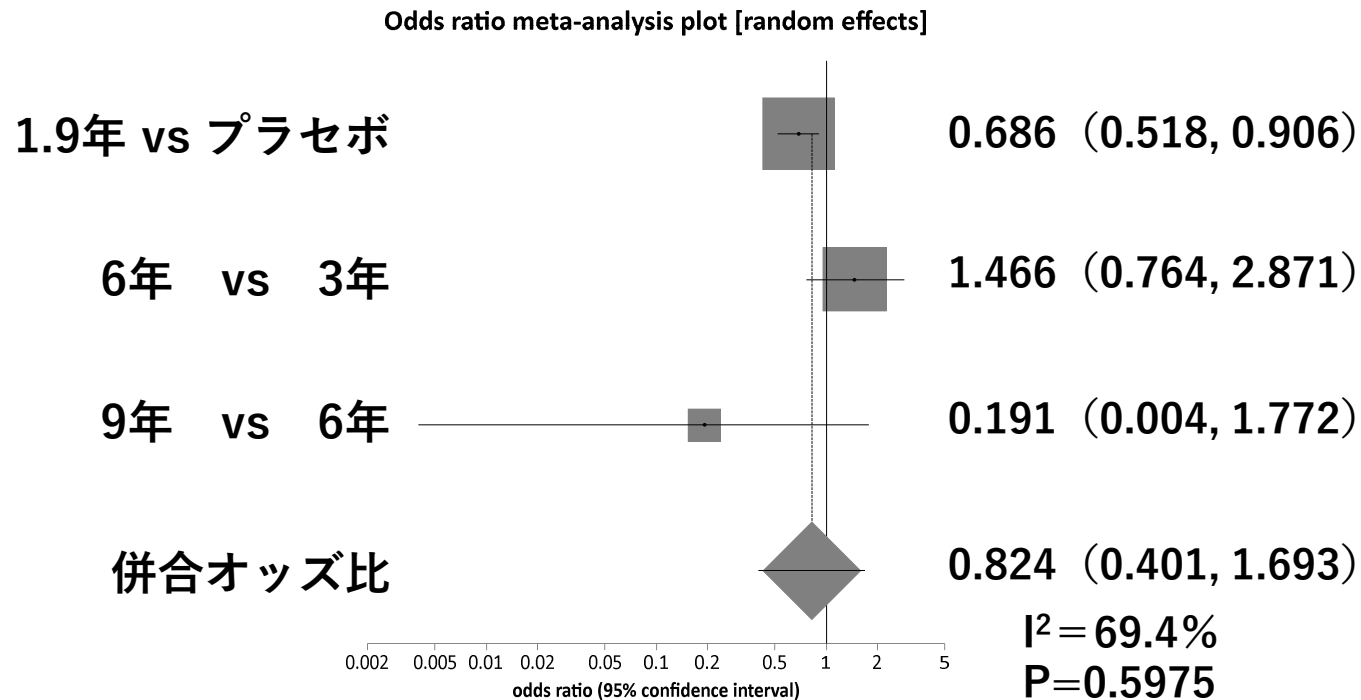
Adverse events	Z9 (N=92) n (%)	Z6P3 (N=95) n (%)	OR	p value	粗P値
General 非重篤有害事象	56(60.9)	vs 52(54.7)	1.29	0.396	0.396
Total subjects with any AE	80 (87.0)	80 (84.2)	1.25	0.679	0.593
Total subjects with any SAE	24 (26.1)	28 (29.5)	0.84	0.628	0.605
Total deaths ^a	1 (1.1)	5 (5.3)		0.212	
Total discontinuations due to AE	5 (5.4)	8 (8.4)		0.568	
Renal abnormalities based on laboratory measurements					
Increase in serum creatinine >0.5 mg/dL ^b	1 (1.1)	1 (1.1)		1.000	
Urinary protein dipstick >2 ^{+c}	1 (1.3)	0 (0.0)		1.000	
Calculated CrCl<30 mL/min ^d	7 (8.2)	3 (3.5)	2.44	0.211	0.194
CrCl decrease from baseline ≥30% with E2 baseline value ≤60 mL/min ^e	5 (7.9)	3 (5.3)	1.70	0.493	0.470
Any of the above in years 7-9	10 (11.0)	6 (6.4)	1.75	0.304	0.296
Clinically significant renal AEs^f					
Renal failure	2 (2.2)	1 (1.1)		0.617	
Renal impairment	2 (2.2)	1 (1.1)		0.617	
Acute prerenal failure	0 (0.0)	1 (1.1)		1.000	
Renal failure acute	0 (0.0)	1 (1.1)		1.000	
Most commonly occurring post-dose symptoms (<3 days)^g					
Pyrexia	2 (2.2)	0 (0.0)		0.241	
Myalgia	1 (1.1)	2 (2.1)		1.000	
Influenza-like illness	1 (1.1)	0 (0.0)		0.492	
Headache	1 (1.1)	0 (0.0)		0.492	
Any of the above in years 7-9	5 (5.4)	2 (2.1)		0.273	
Cardiovascular AEs					
Arrhythmia					
Any AE ^h	13 (14.1)	4 (4.2)	4.63	0.022	0.0025
SAE ⁱ	1 (1.1)	3 (3.2)		0.621	
Atrial fibrillation					
Any AE	5 (5.4)	1 (1.1)	5.22	0.114	0.0970
SAE	1 (1.1)	1 (1.1)		1.000	
Myocardial infarction					
Any AE	0 (0.0)	1 (1.1)		1.000	
SAE	0 (0.0)	1 (1.1)		1.000	
Ischemic stroke					
Any AE	1 (1.1)	0 (0.0)		0.492	
SAE	1 (1.1)	0 (0.0)		0.492	
Hypertension Any AE	10 (10.9)	8 (8.4)		0.626	

非重篤有害事象がZ群に多く、生命予後に影響する重篤有害事象がZ群に少ない傾向は、3年間までの最初の報告と、パターンは同じである。

また、生命予後に関係する有害事象である、腎障害や、不整脈が有意にZ群に多いにも、かかわらず、総死亡が1人对5人と、著しくZ群に少ないパターンも、3年間までの最初の報告と同じである。

したがって、総死亡が少ないことについては、全く信頼できない。

ゾレドロン酸試験（12）9年までの総死亡メタ解析とまとめ



元試験（1.9年）と、
9年vs6年の死亡率は
極めて不自然。
前のスライド参照

ゾレドロン酸試験まとめ：延長試験を含めて総合的に評価すると、元試験は発熱のために遮蔽不全があり、重篤化しそうな段階で脱落させたデータ操作が強く疑われ、総死亡の有意低下は信頼できない。第2延長試験（9年対6年）も、基本的元試験のパターンと同じで、重篤化しそうな段階で脱落させたデータ操作が強く疑われ、生命予後にかかわる腎障害や不整脈が多いのに総死亡が少ないという矛盾があり、総死亡の低下は信頼できない。そして、第1延長試験（6年対3年）では、2か所以上の骨折保有者がZ群で有意に少なかったが、そのZ群でオッズ比1.47の総死亡の上昇があった。しかし、腎機能障害が有意に高率（オッズ比4.63、 $p=0.002$ ）など生命予後にかかわる他の有害事象も軒並み高いオッズ比を示しており、総死亡増加と矛盾なく説明できるため、ゾレドロン酸が腎障害や不整脈を起こして死亡を増加させる可能性が、死亡を減少させる可能性よりもはるかに高いと考えられる。**結論**：ゾレドロン酸は腎障害、不整脈、脳卒中死を増やし、総死亡を増やす。安全期間はない。

デノスマブ (1)

骨粗しょう症に使うデノスマブ (商品名プラリア) 骨折は減っても害が大きい

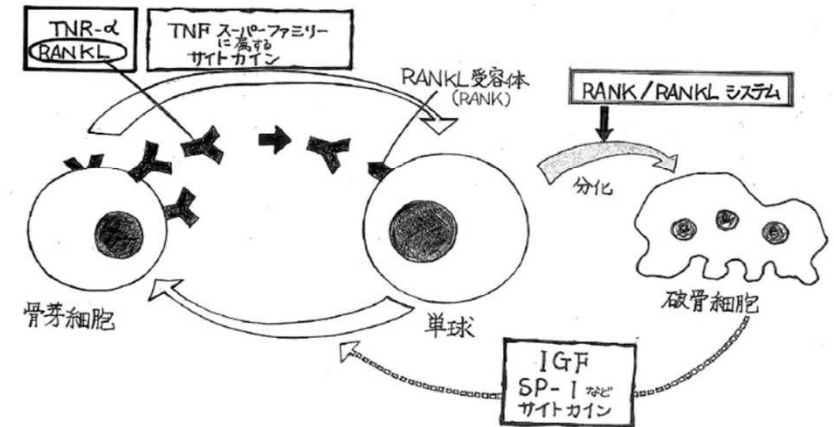
浜 六郎

まとめ

- デノスマブは、骨を壊す細胞（破骨細胞）の働きを弱めて骨を硬くする効果をうたっている骨粗しょう症用の注射剤です。半年に1度、皮下注射するだけでよいのが利点とされています。
 - しかし、骨を作ることも邪魔します。さらには、がん細胞の成長防止や感染症防止、免疫反応に重要な役割をもっている腫瘍壊死因子（TNFと略）の働きをも邪魔しますので、感染症が起りやすく、治りにくくなり、発がん性があります。デノスマブは、腫瘍壊死因子（TNF）の系統のサイトカインの一種（RANKL：ランクル）に対する抗体だからです。
 - 実際、臨床試験では、感染症が増え、がんも多発していました。背骨の骨折は減りましたが、変形性関節症はプラセボ群よりもデノスマブ群のほうが多く、デノスマブの用量が増えるに従い、背部痛を訴える患者は増えていました。
- これは、骨は硬くなっても、古くなっていくことは防げないために、負荷のかかりやすい関節面が傷つき、変形性関節症を起こしたり、背中が痛くなったりしたのではないかと考えられます。抜歯後の顎骨壊死も報告されています。
- さらに、発疹やかゆみなどアレルギーが多いのも不都合です。免疫細胞に異常が起りやすいことが関係しているのでしょう。
 - 半年に1回でよいというのは利点のように見えますが、もしも注射後に重大なアレルギー反応が生じた場合に、薬剤はすでに血中にあるので、その反応の進行を食い止めることができません。次の注射までの半年間に重篤な症状が出て、この注射がその症状の原因かどうかの判断が非常にむずかしいといえます。

結論：使わない

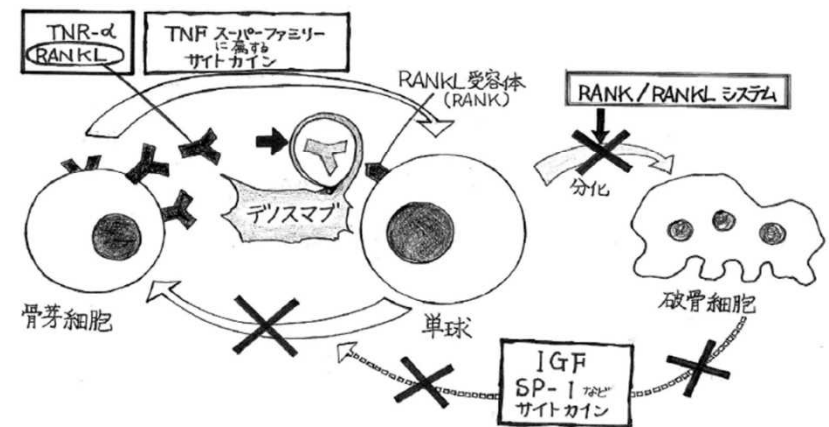
図2 a：単球から、骨芽細胞、破骨細胞への分化と RANK/RANKL システム



文献8の Figure 3 を改変

骨芽細胞から遊離した RANKL が単球（前破骨細胞）を破骨細胞へ分化させる。また、破骨細胞から遊離したサイトカインにより単球（前破骨細胞）が骨芽細胞に分化する。こうして、破骨細胞と骨芽細胞がバランスをとり、骨の修復維持が可能になる。RANKL を阻害して破骨細胞の活性を抑制すると、骨芽細胞への分化・活性も低下するため、骨は老化する。

図2 b：RANK/RANKL システムを妨害するデノスマブ



デノスマブ (2)

表1: デノスマブ、第III相試験の結果まとめ

A) 椎体骨折(新規椎体骨折又は既存椎体骨折の増悪)に対する効果

		対象者 (人)	発生数 人	発生率(%)		発生率比 (95%信頼区間)	p値
				粗率	K-M		
AMG162-A-J301 日本, 2年間	プラセボ	478	46	9.6	10.3	0.34 (0.19, 0.61)	0.0001
	デノスマブ	467	16	3.4	3.6		
	アレンドロン酸	241	17	7.1	7.2		
20030216 海外, 3年間	プラセボ	3691			7.3	0.33 (0.26, 0.42)	<0.0001
	デノスマブ	3702			2.4		
20040138 海外, 3年間	プラセボ	673			3.9	0.42 (0.21, 0.84)	0.0114
	デノスマブ	679			1.6		

B) 非椎体骨折を評価した試験の主な結果

		対象者 (人)	発生数 人	発生率(%)		発生率比 (95%信頼区間)	p値
				粗率	K-M		
AMG162-A-J301 日本, 2年間	プラセボ	480	18	3.8	4.1	1.002 (0.52, 1.93)	0.995
	デノスマブ	472	18	3.8	4.1		
	アレンドロン酸	242	6	2.5	2.7		
20030216 海外, 3年間	プラセボ	3691			8.0	0.80 (0.67, 0.95)	0.011
	デノスマブ	3702			6.5		
20040138 海外, 3年間	プラセボ	673			4.9	0.94 (0.56, 1.58)	0.809
	デノスマブ	679			4.3		

K-M:Kaplan-Meier 法による発生率 (%)

*a: アレンドロン酸に対するデノスマブの粗オッズ比=0.47 (95%信頼区間: 0.23-0.94, p=0.030)

*b: アレンドロン酸に対するデノスマブの粗オッズ比=1.58 (95%信頼区間: 0.61-3.98, p=0.349)

表2: デノスマブ: 日本の第III相試験の結果まとめ(効果と害の総合評価)

C) 骨折合計

	対象者数 (人)	発生数 人	発生率(%)		粗率オッズ比 デノスマブ対 P/A	p値
			粗率	K-M		
プラセボ	480	64	13.3	14.4	0.49 (0.31-0.75)	0.001
デノスマブ	472	34	7.2	7.7		
アレンドロン酸	242	23	9.5	9.9		

D) 変形性関節症

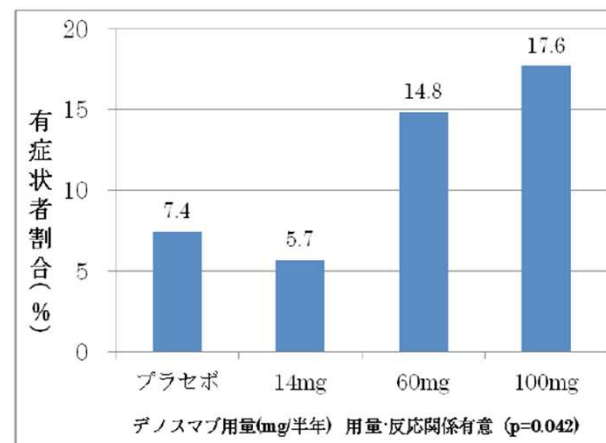
	対象者数 (人)	発生数 人	発生率(%)		粗率オッズ比 デノスマブ対 P/A	p値
			粗率	K-M		
プラセボ	481	43	8.9		1.91 (1.29-2.85)	0.0012
デノスマブ	475	77	16.2			
アレンドロン酸	242	37	15.3			

E) 骨折合計+変形性関節症

	対象者数 (人)	発生数 人	発生率(%)		粗率オッズ比 デノスマブ対 P/A	p値
			粗率	K-M		
プラセボ	481	107	22.2		1.03 (0.76-1.40)	0.839
デノスマブ	475	111	23.4			
アレンドロン酸	242	60	24.8			

文献2,3より作成

図3: デノスマブ用量増加で背部痛頻度が増加



文献2より作成

デノスマブ (3)

薬のチェック No83より

害反応

骨粗しょう症治療のデノスマブによる免疫不全使用を中止すべき深刻な害

Prescrire International 2018;27 (198) :p268-269 より翻訳と補足

キーワード: デノスマブ、プラリア、TNF、骨粗しょう症、免疫不全、感染症、がん、自己免疫疾患、アナフィラキシー

デノスマブに関連付けられる何千例もの免疫疾患が、2010年から2018年の間に世界中で報告され、その一部は重篤な症例であった。これらの害反応は、市販前に得られた評価データを見れば、予測することができた。デノスマブには骨壊死、骨疾患および骨折など害反応がすでに数多くあるが、免疫疾患もこれらに加わることとなる。

デノスマブは、RANKL (NfκB活性化受容体リガンド) というサイトカインに結合するモノクローナル抗体であり、骨およびリンパ球上の受容体へのRANKLの結合を阻害する[1,2]。RANKLは、TNF(腫瘍壊死因子、註1)のグループに属する。その機序から、デノスマブは、免疫抑制剤(註2)として使用されるエタネルセプトやアダリムマブのようなTNFα阻害剤と同様に作用することが期待されている[1,2]。デノスマブは、骨への効果があることから、骨粗しょう症の一定の患者を対象に2010年に欧州連合で認可された。また、同剤は商品名Xgevaとして、ある種の骨転移の治療(註3)にも認可されている[2,3]。

予想通り、デノスマブに起因する免疫不全に関わる害反応は市販開始後から報告されており、2018年半ばの時点で世界中で寄せられた報告数は数千件であった[1,4,5]。

感染症: 市販前の臨床試験は、デノスマブが主に心内膜炎および敗血症性関節炎、すなわち深部感染症のリスクを増やすことを示した[2]。

2018年4月に欧州の医薬監視データベース(EudraVigilance)の一般公開されている部分には、主にProlia(欧州での商品名、日本ではプラリア)を使用した患者で、デノスマブに起因する感染症または寄生虫症が3962例記載されていた[4]。JCウイルス脳炎としても知られる進行性多巣性白質脳症が2例記されており、そのうち1例は致死的であった。

約60例の骨髄炎および30例の蜂窩織炎(註4)が世界各国で報告された[5]。

がん: 因果関係は確立されていないが、市販開始時点で、デノスマブには、新規がん(乳がん、婦人科がん、消化器がん)発生率のわずかな増加が認められた[2]。2018年5月、フランス医薬品・保健製品安全庁は、4件の臨床試験で、デノスマブ治療を受けた進行がん患者のほうが、ビスホスホネート・ゾレドロン酸治療を受けた進行がん患者よりも、二次原発がんが多く発生したと報告した。二次原発がんの1年後の累積発症率は、デノスマブ1.1%に対してゾレドロン酸0.6%であった。この増加と特別な種類のがん、または、がんのグループとの関連は示唆されなかった[6]。

過敏反応: 2018年4月、EudraVigilanceのデータベースにはデノスマブ、主にProliaに関連する過敏反応の症例も201例が記載されており、その中には死亡1例、アナフィラキシー反応58例、アナフィラキシーショック16例が含まれていた[4]。

自己免疫疾患: 自己免疫疾患もEudraVigilanceに記録されており、その中にはサルコイド症7例、自己免疫性肝炎7例、甲状腺炎1例、グレーブス病6例、ループス症候群7例、抗核抗体4例が含まれていた[4]。

2016年に世界保健機関(WHO)は、デノスマブに起因する免疫不全に関連する報告50件の分析を発表した。そこには、約30例の血管炎が含まれ、皮膚疾患または関節炎に関連する症例もあった。アウトカム、が判明している症例では、10人の患者が回復または回復途中であり、その中にはデノスマブ中止後の5人も含まれていた。死亡した患者1人を含めて、6人は回復しなかった。WHOは、皮膚および粘膜の自己免疫疾患である扁平苔癬の約15例の分析も行った[1]。

デノスマブは主に骨粗しょう症の患者に処方されていたが、ほとんどの報告が(骨転移への治療などではなく)この(骨粗しょう症治療の)状況下で発生していた[1,4]。

参考文献
1)Boydil "Denosumab and lichen planus" + "Denosumab and vasculitis"

FORUM 薬のチェックNo85より

Q 老健施設入居者の骨粗しょう症に、どう対処すればよいのか?

老健施設に勤務している薬剤師です。老健施設基準では入所者300人に対して薬剤師は1人という規定で、経費節約のために薬剤師はぎりぎりの人数で雇用するところがほとんどです。薬剤業務がきちんとできるかという、甚だ時間が乏しいと言わざるを得ません。その中で、少しでもなんとかしたくてもがいています。

本誌83号の害反応で取り上げていた骨粗しょう症治療に使うデノスマブ(商品名プラリア注)の原稿を読んで骨粗しょう症への対処をどうすればいいのか考えてみました。

仮に、入居前にプラリア注を処方されていても、老健施設は、まるめ(註)のため薬価の高いプラリアは中止になります。ある利用者さんはプラリア注中止後の代替薬としてアレンドロン酸を開始しました。しかし、内服薬が多種類だったことを考慮すると骨粗しょう症の治療薬剤はカルシウム製剤や活性型ビタミンDも全てを中止してもよかったのではと考えこんでしまいました。老健入居の方の持参薬は多剤併用当たり前の現状があります。

また、薬剤以外での対処となると運動と食事ですが、介護度が上がり運動もままならない状態で食も細くなった高齢者はどうすればいいのか、いつも気になっています。まずは多剤併用になっている定時処方の見直しが必要なのでしょうか? ご意見をお聞かせ願えると幸いです。(東京都:薬剤師)

註: 包括払いのこと。介護老人保健施設等では、保険料が定額制のため、処方量が増えても保険請求額は増えない。定額制の基本料金に医療部分(薬代含む)も含まれるので、薬価が高い場合、施設側の負担になる。通常これを「まるめ」と称している。

A 高齢者に骨粗しょう症の治療薬剤は不要

確かに悩ましいことでしょうか、結局は、本人のできる範囲で、運動し、身体を動かし、自分で食べ物を咀嚼し、食事をする、ということに尽きるのではないのでしょうか。

高齢者に骨粗しょう症の治療を行うのは、転倒などによって引き起こされる骨折の予防のためです。したがって、自力歩行がままならない方の見掛け上の骨密度を上げることに臨床的意義はないと考えられ、「良質の医療提供」という医学医療の義務に反する非倫理的行為です。

そもそも、がんの骨転移で痛みや高カルシウム血症を示している方に効果が認められた薬剤を、骨粗しょう症だけの方に積極的に使わせている製薬会社と関連学会の姿勢は、とても容認しがたいものがあります。最期に向けた日々を穏やかに過ごそうとしておられる方々に、敬意をもって接していただきたいと心底思います。

その一つが多剤処方の適正化です。実際、便秘の薬以外のほとんどの薬を止めることが可能です。医療・介護チームは定期的に服薬の見直し作業を行うことが大切です。飲食については、「ご本人の受け入れる摂取量のままに」を勧めています。最近では、そういう方針の施設が増えてきましたが、無理に飲食させる家族もいて、誤嚥を引き起こします。

このような状態でのリハビリや食事に関する指針の存在を知りません。強いて挙げるならば、緩和ケアの指針を援用するか、あるいは1991年の日本医師会の老人診療マニュアルを援用するのでしょうか。いずれも、無理に高齢者に飲食させないよう勧めています。なお、高齢者において身体活動(ベットと戯れたり、花に水をやりたりする日常動作を含む)や知的作業(日常会話や音楽、家事、子守などを含む)が幾つかの面で利益をもたらすことが示されています。薬剤に頼らずに、できる範囲内で様々な活動が勧められると思います。

活性型ビタミンDに関しては、海外での治験を受けて日本でも勧めるグループが登場しています。認知症の予防や転倒防止につながるかと主張していたと思いますが、機会があれば本誌で取り上げたいです。(柳元和、谷田憲俊:本誌編集委員)



テリパラチド（1） 薬のチェック74号より

P127-130

骨粗しょう症：テリパラチド注（商品名フォルテオ、テリボン）

害のほうが多い、推奨しない

まとめ

- 日本では副甲状腺ホルモン（PTH）と同じ作用をするテリパラチド製剤として、2種類が承認されています。毎日皮下注射するフォルテオと、週1回皮下注射のテリボンです。間歇的なPTH使用では、骨組織が増え、椎体骨折率は約3分の1に、非椎体骨折率は約3分の2に減りました。
- しかしその一方、PTHの本質として、骨からカルシウムが遊離し、腎臓でのカルシウム再吸収が増え、腸管からのカルシウムの吸収を増加させるので、高カルシウム血症をきたします。
- また、平滑筋を弛緩させ、血管を拡張し、血圧低下、悪心、頭痛、めまいをきたし、神経の興奮性を変化させて無力症やうつ病、呼吸困難を起こします。
- 死亡率は統計学的に有意ではないものの1.7倍に増えていました。市販後の害反応報告では、意識消失、失神、ショック症状が多数あります。費用は、一治療単位である24か月で100万円を超えます。テリパラチド製剤の年間売上高800億円（2015年）に見合う価値はありません。

結論：日常診療で用いるには害が大きく推奨しません。

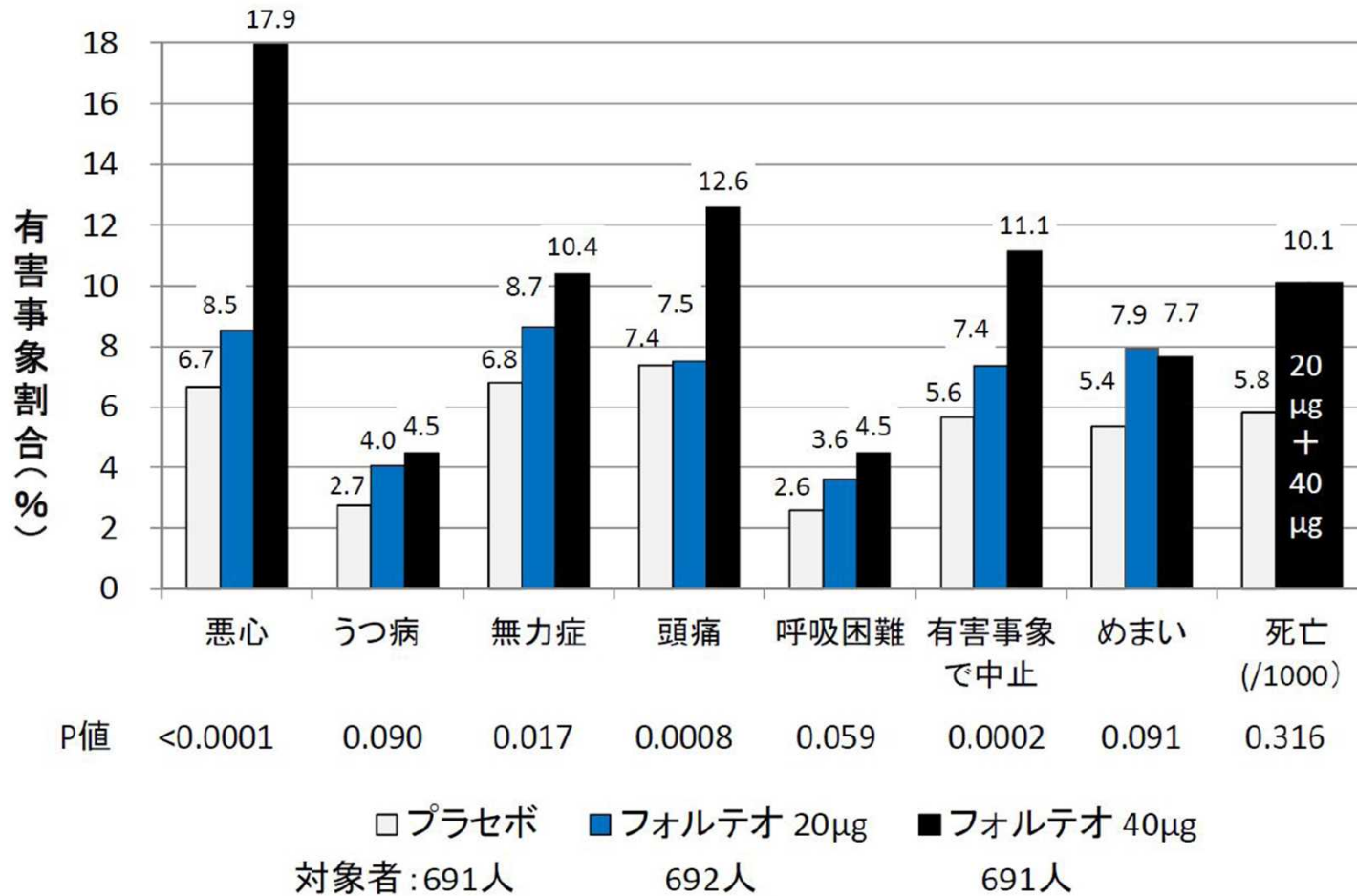
キーワード：テリパラチド、副甲状腺ホルモン、PTH、フォルテオ、テリボン、骨粗しょう症、脊椎骨折、血圧低下、高カルシウム血症、高薬価、PMDA、自発報告、ページェット病、骨肉腫

No. **74**
Vol. 17

Nov. 2017

テリパラチド（2） 有害事象、死亡 薬のチェック74号より

図1 フォルテオの用量依存性のある有害事象：主な国際2試験



ロモソズマブ (1) まとめ

New Products

骨粗しょう症用のロモソズマブ (商品名イベニティ) 死の危険あり、使ってはいけない

中西剛明、浜 六郎

まとめ

- ロモソズマブ (商品名イベニティ) は、骨形成の抑制因子であるスクレロスタチンという物質の働きを抑える作用により、骨を硬くして腰椎の骨折を減らす効能で 2019 年 3 月に販売が開始された注射剤で、著しく高価です。
- 販売開始 8 か月後の調査で、因果関係の否定できない死亡が 16 人報告されました。すべて 70 歳以上で、うち 11 人が 80 歳以上でした。また、11 人の死因が心筋梗塞や脳梗塞など心血管系でした。
- 脊椎の骨折を 3 人減らそうとすると心筋梗塞か脳卒中、あるいは何らかの原因で死亡が 2 人増える可能性のある薬剤です。総死亡も 1.4 倍に増える傾向がありました。

**結論：使わないように。重大な心血管疾患などで死亡の危険がある。
特に 70 歳以上の高齢者には使用を禁止すべき。**

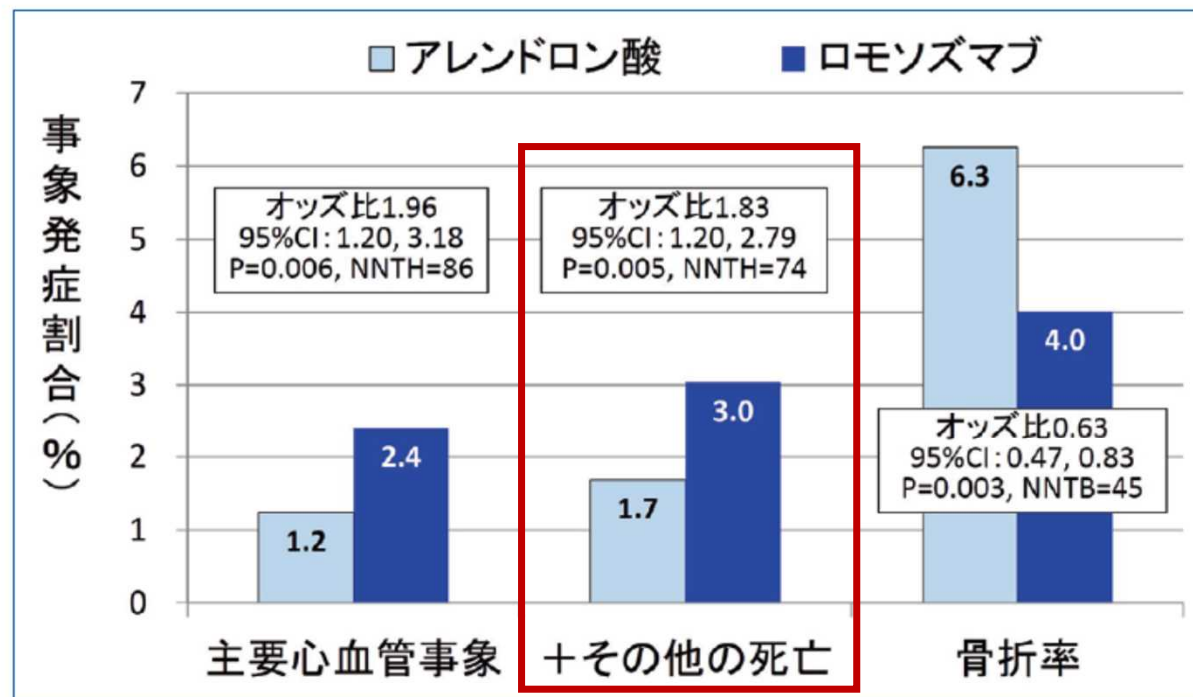
キーワード：骨粗しょう症、ロモソズマブ、イベニティ、スクレロスタチン、脊椎骨折、心血管疾患、心筋梗塞、脳卒中、総死亡

表 1：骨折予防目的の第 3 相試験のまとめ

比較項目		FRAME 2016 vs PL		ARCH 2017 vs ALN	
		Romo	PL	Romo	ALN
対象者 (閉経後女性) 数		3589	3591	2046	2047
年齢	範囲 (歳)	55 ~ 90		55 ~ 90	
	75 歳以上 (%)	31.2	31.2	52.4	52.3
	平均年齢	70.8	70.9	74.4	74.2
腰椎骨折 (%)	0-12 か月	0.5	1.8	4.0	6.3
	NNTB	77 (p<0.0001)		45 (p<0.0001)	
	12-24 か月	0.6	2.5	6.2	11.9
	NNTB	53 (p<0.0001)		18 (p<0.0001)	
総死亡 (人)	0-12 か月	29	23	30	21
	NNTH	597 (P=0.40)		234 (p=0.22)	
心血管疾患 + 総死亡 (%)	0-12 か月	1.6	1.4	3.04	1.69
	NNTH	517 (p=0.50)		74 (p=0.005)	

Romo: ロモソズマブ, PL: プラセボ, ALN: アレンドロン酸いずれの試験も、Romo 群にはロモソズマブ 210mg を毎月 1 回合計 12 回使用。その後、FRAME 試験では両群にデノスマブを半年毎に 2 回、ARCH 試験では両群に経口アレンドロン酸を 12 か月間使用した。
NNTB: Number needed to treat to benefit, NNHT: Number needed to treat to harm

図 1：ARCH 試験の結果 (まとめ)



主要血管事象：心血管疾患死＋虚血性心臓事象＋脳血管事象
 ＋その他の死亡：虚血性心臓事象＋脳血管事象に総死亡を加えたものと同じ。おおむね、急性心筋梗塞＋脳卒中（脳出血、脳梗塞、くも膜下出血）＋総死亡

再審査報告書

平成 21 年 11 月 4 日
医薬品医療機器総合機構

販売名	ダイドロネル錠 200
有効成分名	エチドロン酸二ナトリウム
申請者名	大日本住友製薬株式会社
承認の効能・効果	○骨粗鬆症 ○下記状態における初期及び進行期の異所性骨化の抑制 脊髄損傷後、股関節形成術後 ○骨ペーজেット病
承認の用法・用量	本剤の吸収をよくするため、服薬前後 2 時間は食物の摂取を避けること。 ○骨粗鬆症 通常、成人には、エチドロン酸二ナトリウムとして 200mg を 1 日 1 回、食間に経口投与する。投与期間は 2 週間とする。再投与までの期間は 10～12 週間として、これを 1 クールとして周期的間歇投与を行う。 なお、重症の場合（骨塩量の減少の程度が強い患者あるいは骨粗鬆症による安静時自発痛および日常生活の運動時痛が非常に強い患者）には、400mg を 1 日 1 回、食間に経口投与することができる。投与期間は 2 週間とする。再投与までの期間は 10～12 週間として、これを 1 クールとして周期的間歇投与を行う。 なお、年齢、症状により適宜増減できるが、1 日 400mg を超えないこと。 ○下記状態における初期及び進行期の異所性骨化の抑制 脊髄損傷後、股関節形成術後 通常、成人には、エチドロン酸二ナトリウムとして 800～1000mg を 1 日 1 回、食間に経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 ○骨ペーজেット病 通常、成人には、エチドロン酸二ナトリウムとして 200mg を 1 日 1 回、食間に経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減できるが、1 日 1000mg を超えないこと。
承認年月日	1. 平成 2 年 9 月 28 日 『異所性骨化、骨ペーজেット病』の効能・効果、用法・用量の承認
承認事項一部変更年月日	2. 平成 8 年 7 月 10 日 『骨粗鬆症』の効能・効果、用法・用量の追加
再審査期間	1. 6 年 2. 10 年

下線部：今回の再審査対象

骨粗鬆症適応ビスホスホネートの販売開始年月

商品名	一般名	販売年	骨粗鬆症
		骨粗鬆症適応	適応
ダイドロネル	エチドロン酸	1996年6月	○
ボナロン、フォサマック	アレンドロン酸	2001年8月	○
アクトネル、ベネット	リセドロン酸	2002年5月	○
ボノテオ、リカルボン	ミノドロン酸	2009年4月	○
ボンビバ錠100mg	イバンドロン酸	2016年 4月	○
リクラスト点滴静注液5mg	ゾレドロン酸	2016年 11月	○
ゾメタ点滴	ゾレドロン酸	2005年 1月	×
パミドロン酸	パミドロン酸	2008年 7月	×

これが、ビスホスホネートの骨粗しょう症はこの適応の最初

表 骨粗しょう症用剤の作用機序のまとめと、適応症、販売開始年月

	骨に対する作用	作用点からみた薬効	商品名	一般名	販売年 骨粗鬆症適応	骨粗鬆症 適応	使用期間等注意 事項		
2000以前からある 骨粗しょう症用剤	骨の原料	カルシウム剤 原料そのものの一つ	種々	L-アスパラギン酸カルシウム		○Ca補給			
			リン酸水素カルシウム	リン酸水素カルシウム		○Ca補給			
	骨の石灰化促進	ビタミンD3製剤 (骨を作るためのCaの管理)	アルファロールなど種々	アルファカルシトール		○			
			ロカルトロールなど種々	カルシトリオール		○			
			エディロール	エルデカルシトール		○			
	疼痛緩和?	カルシトニン製剤	エルシトニンなど種々	エルカトニン		骨粗鬆症の疼痛	類薬でがん		
	破骨細胞の働き抑制、骨芽細胞を 活性化	エストラジオール	ジェリナ、エストラーナテープ	エストラジオール			閉経後骨粗鬆症		
			エストラジオール+レボノルゲストレル	ウェールナラ配合錠	エストラジオール+ レボノルゲストレル			閉経後骨粗鬆症	
			エストロゲン類似物質 (一部抗エストロゲン作用)	エビスタ	ラロキシフェン	2004年5月		閉経後骨粗鬆症	
			エストリオール	ホーリン、エストリオール	エストリオール			老人性骨粗鬆症	
骨形成促進、破骨抑制?	ビタミンK	グラケー	メナテトロン		○				
骨芽細胞等を直接刺激して骨形成促進、 アロマターゼでエストロゲンに変換 されて間接的に破骨抑制	男性ホルモン剤	プリモボラン	メテノロン		○				
主に 2000年以降 に登場した 骨粗しょう症 用剤	骨の再構成(破骨と造骨)を 阻害する物質	ビスホスホネート剤 (リン酸利用の阻害剤)	ダイドロネル	エチドロン酸	1996年6月	○	概ね 3~5年 以内で 区切り		
			ボナロン、フォサマック	アレンドロン酸	2001年8月	○			
			アクトネル、ベネット	リセドロン酸	2002年5月	○			
			ボノテオ、リカルボン	ミドロン酸	2009年4月	○			
			ボンピバ錠100mg	イバンドロン酸	2016年 4月	○			
			リクラスト点滴5mg	ゾレドロン酸	2016年 11月	○			
			ゾメタ点滴	ゾレドロン酸	2005年 1月	×			
			パミドロン酸	パミドロン酸	2008年 7月	×			
	RANK/RANKLシステム阻害剤 (単球の破骨細胞、骨芽細胞への分化を抑制する サイトカインに対するモノクローナル抗体)	ブラリア(6か月に1回皮下)	デノスマブ		2013年6月	○	中止後反跳性骨 吸収回避に骨吸 収抑制剤を		
	骨芽細胞を増やし骨形成を促進	副甲状腺ホルモン製剤	フォルテオ(毎日皮下)	テリパラチド遺伝子組換	2010年10月	骨折の危険性の高い 骨粗鬆症	24か月		
テリパラチドBS(毎日皮下)			2019年11月						
テリボン(週1~2回皮下)			テリパラチド酢酸塩	2011年11月	24か月				
オスタバロ(毎日皮下)			アバロパラチド酢酸塩	2023年 1月	18か月				
破骨抑制と造骨促進	ヒト化抗スクロスチンモノクローナル抗体製剤 (血管の石灰化増)	イベニティ(月1回皮下)	ロモソズマブ	2019年3月	骨折の危険性の高い 骨粗鬆症	12か月、中止後 骨吸収抑制剤を			

表：新規骨粗しょう症用剤の薬価（2000年以降承認薬剤、2026年5月13現在）

一般名	商品名	$\mu\text{g}(\text{mg})$	1日	日数	単価(円)	1年換算	1年金額	2年金額
ラロキシフェン	ラロキシフェン	60mg		1	19.4	365	7,081	14,162
	エビスタ	60mg		1	43.0	365	15,695	31,390
アレンドロン酸	アレンドロン酸5mg	5mg		1	14.3	365	5,220	10,439
	ボナロン5mg	5mg		1	32.1	365	11,717	23,433
	アレンドロン酸35mg	35mg		7	87.4	52.1	4,557	9,115
	フォサマック35mg	35mg		7	166.3	52.1	8,671	17,343
	ボナロン35mg	35mg		7	181.4	52.1	9,459	18,917
	アレンドロン酸35mg*a	35mg		7	228.6	52.1	11,920	23,840
ゾレドロン酸	リクラスト点滴静注液	5mg		365	32,028	1	32,028	64,056
テリパラチド	テリボン56.5 μg	56.5 μg		7	10,054	52	524,244	1,048,489
	テリボン28.2 μg	28.2 μg		3.5	5,995	104	625,193	1,250,386
	フォルテオ600 μg	600 μg	20	30.4	20,071	12	240,852	481,704
デノスマブ	プラリア	60mg		182.5	24,466	2	48,932	97,864
ロモソズマブ	イベニティ	105 μg	210	30.4	25,061	24	601,464	

