

骨粗鬆症を有する慢性維持透析患者 におけるアレンドロネート点滴静注 製剤投与の臨床的効果の検討

秋田大学医学部附属病院 血液浄化療法部*

秋田大学大学院医学系研究科 腎泌尿器科学講座**

秋田大学医学部附属病院 腎疾患先端医療センター***

齋藤 満*, **、小林瑞貴**、今村専太郎**、山本竜平**、五十嵐龍馬**

小泉 淳**、伊藤隆一**、本間直子**、高山孝一郎**、鶴田 大**

秋濱 晋**、井上高光**、成田伸太郎**、土谷順彦**

佐藤 滋***、羽渕友則*, **



緒 言 (1/3)

- 慢性維持透析患者において、骨・ミネラル代謝異常は患者の生命予後を左右する重大な合併症に進展する可能性がある。

National Kidney Foundation, AJKD 42 (4 Suppl 3), 2003

- 骨量減少による大腿骨近位部骨折および腰椎圧迫骨折は透析患者での日常生活動作（ADL）を著しく低下させ長期的な生命予後を悪化させる可能性がある。

Maeno Y, Inaba M, et al, Calcif Tissue Int 85, 2009

Mittalhenkle A, et al, AJKD 44, 2004

- 異所性石灰化の1つである血管石灰化は心筋梗塞や脳血管障害、末梢血流障害を引き起こすことで透析患者の生命予後を著しく低下させる。

Block GA, et al, JASN 15, 2004

Floege J, et al, NDT 26, 2011

緒 言 (2/3)

- 骨粗鬆症治療の第一選択薬として使用されるビスフォスフォネート製剤が骨粗鬆症患者の骨密度を改善し、さらに異所性石灰化の治療薬としても効果を上げていることから透析患者への使用が試みられている。
- しかしながら多くのビスフォスフォネート製剤の添付文書では腎不全患者では慎重投与または使用禁忌となっており、透析患者を対象とした試験報告は少なく、なかでも骨粗鬆症改善を目的として投与された報告はほとんどない。

腎不全患者に対するビスホスホネート製剤

投与禁忌

ダイドロネル
ベネット
アクトネル

慎重投与

ボナロン
フォサマック
リカルボン
ボノテオ

投与禁忌・慎重投与の記載は確固たる科学的に否定的なデータが存在するわけではなく、多くは使用経験がないという消極的な理由から設定されたものである。

緒 言 (3/3)

- 経口ビスフォスフォネート製剤

- ⇒胃・食道でひらん・潰瘍を引き起こす可能性

- ⇨水分制限を必要とする慢性維持透析患者においては服薬アドヒアランスも問題に。

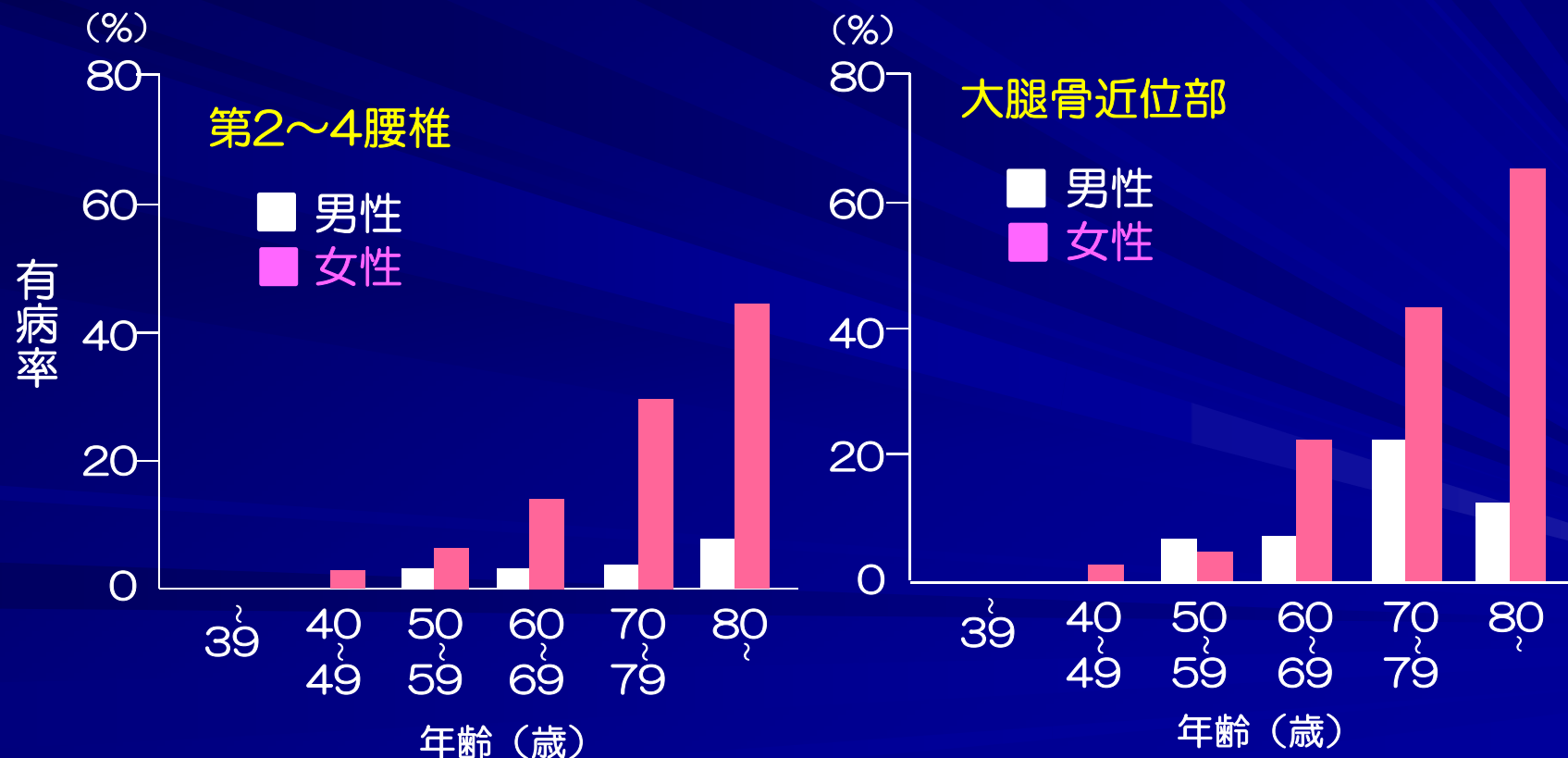
- アレンドロネート製剤（腎不全患者：慎重投与）

- ⇒2012年 骨粗鬆症を適応とした点滴静脈注射製剤が使用可能に

- 骨粗鬆症の患者数

- ◆ 日本での患者数は約1,280万人（男性 300万人、女性 980万人、2005年）にのぼり、女性では70歳代で約30%が、80歳を超えると約半数の方が骨粗鬆症といわれている。

<年齢別骨粗鬆症の年代別有病率>



本臨床試験の目的

- 骨粗鬆症を有する慢性維持透析患者においてアレンドロネート点滴静注製剤の投与を行うことでの臨床的効果を明らかにする。

対象と方法

- 血液透析導入後1年以上経過し、期待余命が2年以上ある維持血液透析患者において骨密度測定（腰椎、大腿骨）とX線撮影を行い、骨粗鬆症の診断が確定した患者群を2群に無作為化（1：1）する。

- 骨粗鬆症の診断基準

⇒原発性骨粗鬆症の診断基準（2012年度改訂版）

- ①椎体骨折または大腿骨近位部骨折あり
- ②その他の脆弱性骨折あり、骨密度が若年成人平均値の80%未満
- ③骨密度が若年成人平均値の70%以下、または-2.5 SD以下

以上の三項目のうちいずれか1つを満たす患者を対象とする。
試験期間は2年を予定。

血液透析導入後1年以上経過した維持透析患者



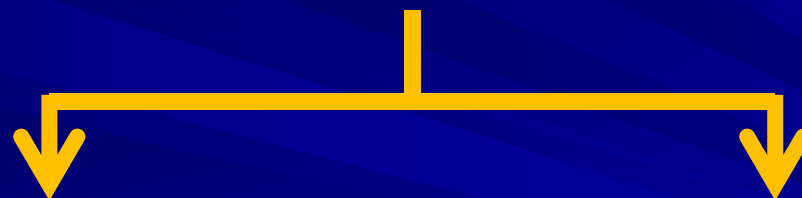
骨密度等測定

骨粗鬆症



同意取得、事務局に登録

無作為化



アレンドロネート
点滴静注製剤
900 μ g/月
(通常量) 投与群

無治療
経過観察
または
アレンドロネート
投与以外の治療群

Q

- 維持血液透析患者において、定期的に骨密度を評価している？
- そのうち、骨粗鬆症を合併していた場合、ビスホスホネート製剤を投与する？

除外基準

- 同意が得られない患者
- ビスホスホネート製剤、抗RANKL阻害剤を投与中の患者
- アレンドロネート点滴静注製剤の投与禁忌に該当する患者
 - ① 本剤の成分あるいは他のビスフォスフォネート系薬剤に過敏症の既往歴のある患者
 - ② 補正Ca値で低Ca血症の患者
- 骨代謝回転の低下している患者（無形成骨、骨軟化症、アルミニウム骨症）
- 副甲状腺ホルモン低値の患者（iPTH 60 pg/mL以下）
- コントロール不良の二次性副甲状腺機能亢進症の患者（Vit D3製剤、シナカルセトを使用してもiPTH 500 pg/mL以上）
- 低P血症患者（iP 2.5 mg/dL以下）
- 重度肝機能障害患者（正常上限の2倍以上）
- ショック状態の患者
- その他、担当医師が不適当と判断した患者

- 評価項目：骨密度測定、骨代謝マーカー（TRACP-5b、P1NP）測定、血液・生化学的検査、X線撮影による新規骨折の有無、有害事象など
- Primary Endpoint：骨密度の上昇
- Secondary Endpoint：骨関連事象の発生、有害事象の発生など

評価（効果判定）スケジュール

骨密度評価・採血日程（力月）	1	2	3	4	5	6	7	8	9	・・・	11	12	13	・・・	23	24
骨粗鬆症治療薬開始時	○															
治療薬開始後6力月以内						○										
（治療開始後1年後）												(○)				
治療開始後2年後																○

第Ⅲ相試験の結果で投与後12週で骨密度増加効果が認められている。

中止・慎重投与の基準

■ 直ちに投与中止

- 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）
- 中毒性表皮壊死症、皮膚粘膜眼症候群（いずれも頻度不明）
- 大腿骨転子下及び近位大腿骨骨幹部の非定型骨折（頻度不明）
- 顎骨壊死・顎骨骨髓炎（0.03%）
- その他、重大な副作用が発生したと医師が判断した場合

■ 慎重投与

- 低Ca血症（0.09%）

■ その他の副作用

- 背部痛（2.4%）、筋肉痛（1.5%）
- 胃痛・心窩部痛、胃不快感・胃重感・腹部不快感（1～5%未満）

腰椎、大腿骨
の骨密度が
測定可能な
病院

ボナロン®
点滴製剤の
採用あり



施設	機器	橈骨	腰椎	大腿骨	踵骨
秋田大学医学部附属病院	DELPHI A DTX-200(前腕) A-1000	○ (DXA)	○ (DXA)	○ (DXA)	○ (超音波)
秋田赤十字病院	QDR-4500SL DTX-200	○ (DXA)	○ (DXA)	○ (DXA)	
中通総合病院	QDR-4500SL A-1000EXPRESS		○ (DXA)	○ (DXA)	○ (超音波)
市立秋田総合病院	DTX-200	○ (DXA)	○ (DXA)	○ (DXA)	
本荘第一病院	DTX-200	○ (DXA)			
秋田厚生医療センター	QDR-4500SL AOS-100		○ (DXA)	○ (DXA)	○ (超音波)
男鹿みなと市民病院	DTX-200	○ (DXA)			
藤原記念病院	DCS-600EX	○ (DXA)			
湖東厚生病院	DTX-200	○ (DXA)			
大曲厚生医療センター	A-1000INSIGHT (踵骨) QDR-4500C		○ (DXA)	○ (DXA)	○ (超音波)
市立角館総合病院	DTX-200	○ (DXA)			
雄勝中央病院	DTX-200	○ (DXA)			
平鹿総合病院	A-1000INSIGHT QDR-4500SL DTX-200	○ (DXA)	○ (DXA)	○ (DXA)	○ (超音波)
由利組合総合病院	A-1000 DTX-200	○ (DXA)	○ (DXA)	○ (DXA)	○ (超音波)
山本組合総合病院	A-1000 AOS-100				○ (超音波)
秋田社会保険病院	AOS-100 BMD-1X			○ (DXA)	○ (超音波)
大館市立総合病院	BMD-1X Discovery Wi		○ (DXA)		
北秋田市民病院	AOS-100 DCS-600EX	○ (DXA)			○ (超音波)
かづの厚生病院	DTX-200 Discovery Ci	○ (DXA)	○ (DXA)		

※骨粗鬆症財団ホームページより 病医院骨量測定用機器一覧(2011)抜粋