

## 経口ビスホスフォネート製剤の分類と留意事項について

経口ビスホスフォネート (BP) 製剤は、体内で吸収されると骨に沈着して破骨細胞の骨吸収作用を抑制する働きがあり、骨粗鬆症の治療薬として最も使用されている薬剤です。服薬時の注意事項として、BP製剤は金属イオンとキレート (錯体) を形成すると吸収が非常に悪くなるため、飲食物との影響を避ける目的で空腹時の起床時に服用し、服用後30分以上は水以外の飲食も避けなくてはなりません。また、食道潰瘍や食道炎が報告されているため、服用時は立位あるいは座位で分量 (約180ml) の水で服用し服用後30分は臥位を避ける必要があります。一度吸収されたBP製剤は、破骨細胞中に沈着して長期間効果を発揮するため投与間隔をあけることが可能であり、1日1回製剤だけでなく1週1回製剤、1月 (4週) 1回製剤が発売されており、患者のコンプライアンスに応じた投与選択が可能となっています。以下に現在繁用されている経口BP製剤についてまとめました (表1)。

表1 経口BP製剤の分類

平成27年4月薬価収載

| 商品名              | 成分名       | 規格(mg) | 薬価(円)  | 用法    | 適 応  |         | ジェネリック薬の有無 |
|------------------|-----------|--------|--------|-------|------|---------|------------|
|                  |           |        |        |       | 骨粗鬆症 | 骨ペーチェット |            |
| アクトネル錠<br>ベネット錠  | リセドロン酸Na  | 2.5    | 109.0  | 1日1回  | ○    | —       | あり         |
|                  |           | 17.5   | 679.8  | 1週1回  | ○    | ○       | あり         |
|                  |           | 75     | 2987.3 | 1月1回  | ○    | —       | なし         |
| フォサマック錠<br>ボナロン錠 | アレンドロン酸Na | 5      | 100.9  | 1日1回  | ○    | —       | あり         |
|                  |           | 35     | 646.5  | 1週1回  | ○    | —       | あり         |
| ボノテオ錠<br>リカルボン錠  | ミノドロン酸    | 1      | 135.8  | 1日1回  | ○    | —       | なし         |
|                  |           | 50     | 3502.4 | 4週に1回 | ○    | —       | なし         |

上記薬剤は、高度な腎機能障害 (CCr: 30ml/分未満) 患者では排泄が遅延するおそれがあるとして禁忌となっています。主な有害事象としては、食道炎・食道潰瘍などの上部消化管障害以外に顎骨壊死・顎骨骨髓炎があげられます。顎骨壊死・顎骨骨髓炎については、注射薬だけでなく経口BP製剤でも起こりうる副作用であり、リスク因子として悪性腫瘍、化学療法、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、抜歯やインプラントなどの侵襲的歯科処置などが考えられています。そのため、BP製剤投与中の患者には、歯科受診時に服用中であることを歯科医師に報告し、異常が認められた場合は直ちに歯科・口腔外科を受診するなど、患者への十分な説明が必要となります。また、Monthly (1月1回) BP製剤には、投与後一過性に疲労や悪寒、筋肉痛、関節痛のようなインフルエンザ様症状を呈し、3日以内に回復あるいは消失する「急性期反応: APR (Acute Phase Reaction)」が報告されています。作用機序の詳細

細については不明ですが、BP製剤が細胞内に取り込まれる際にコレステロール生合成経路の合成阻害の中でIPP（イソペンテニルピロリン酸）が蓄積されることで炎症性サイトカインの産生が誘導されることにより発熱などの急性期反応が引き起こされると考えられています。

経口BP製剤の使用上の留意事項と服薬し忘れた時の対処法については下表（表2）のとおりです。

表2 経口BP製剤の使用上の留意事項と服薬し忘れた時の対処法

|   |
|---|
| <p>経口BP製剤の使用上の留意事項</p> <p>①水以外の飲食（Ca、Mg等の含量の多い硬水も含む）や食物、他の薬剤との同時服用を避けて空腹時の起床時に服用する。</p> <p>②食道炎・食道潰瘍を予防するために立位または座位の姿勢で十分量の水で服用し服用後30分は横たわらない。</p> <p>③高度な腎機能障害（CCr：30ml/分未満）患者への投与は禁忌。</p> <p>④BP製剤は内服薬でも顎骨壊死・顎骨骨髓炎の有害事象が起りうるため、歯科受診時に服用中である旨歯科医に報告するなど、患者への十分な指導を行う。</p> <p>⑤Monthly（1月1回服用）BP製剤は、初回投与後3日以内に一過性にインフルエンザ様症状を発現し、継続期間が7日以内である急性期反応（APR）を呈することがある。</p> |
| <p>経口BP製剤を服薬し忘れた時の対処法（食後に気づいた場合）</p> <p>1日1回製剤：その日の分は服薬せずに翌日より1錠ずつ服用する。</p> <p>1週1回製剤：気づいた日の翌日の起床時に服薬し、次からは予め決められていた予定日に1錠服用する。</p> <p>1月1回製剤：気づいた日の翌日の起床時に服薬し、次からは予め決められていた予定日に服用する。</p> <p>    [ベネットの場合] 気づいたのが次回予定日の1週以内であれば、飲み忘れた分はとばして次回予定日に1錠のみ服薬する。</p> <p>    [ボノテオの場合] 次回予定日までの間隔が3週以上あいていれば気づいた時点で服薬しても問題ない（4週±7日に1回の投与間隔のずれであれば有効性、安全性が保たれる）。</p>          |

（鹿児島市医師会病院薬剤部 主査 桐野 玲子）