

骨折予防の新たな展望



Fracture Prevention with Infrequent
Zoledronate in Women 50 to 60 Years of Age

西山一徳 神戸大学医学部附属病院 総合内科

指導医

小野雅敬 明石医療センター 総合内科
官澤洋平 神戸大学医学部附属病院 総合内科

2026年1月19日

**5年に1回のゾレドロネート投与が
骨折を予防するかもしれない**

そんな噂を耳にしたので論文を軸に
調べてみました

骨粗鬆症の定義

★最重要・実臨床



概念的定義

WHO (1994)

骨量低下と骨微細構造の劣化により、骨が脆くなり骨折しやすくなる全身性疾患

① 疾患の本質を表す定義



操作的定義

DXA（骨密度）によるルール

$T \leq -2.5$

骨粗鬆症 (Osteoporosis)

$-2.5 < T < -1.0$

骨量減少 (Osteopenia)



臨床的定義

「脆弱性骨折」があれば確定

立位程度の低外傷で骨折を起こした時点で、BMD（骨密度）に関係なく骨粗鬆症として治療する。



ここがポイント

実際の骨折患者の多くはTスコアが-2.5未満ではなく、骨量減少 (Osteopenia) 域に分布している。

日本での推奨

薬剤名	骨密度上昇	椎体骨折抑制	非椎体骨折抑制	大腿骨近位部骨折抑制
アレンドロネート	A	A	A	A
ゾレドロネート	A	A	A	A
デノスマブ	A	A	A	A
エルデカルシトール	A	A	B	C
カルシトリオール	B	B	B	C
テリパラチド	A	A	A	C
カルシウム製剤	B	B	B	C

予防薬の使い分け

リスク層	推奨薬剤	役割	注意点
低～中等度	ビスホスホネート(BP)	骨吸収抑制	顎骨壊死
高リスク	BP or デノスマブ	骨吸収抑制	中止時リバウンド骨折
超高リスク	テリパラチド	骨形成促進	高Ca血症などで慎重フォローが必要 効果が頭打ちで生涯使用期間が存在

予防薬の使い分け

なぜBP製剤が第1選択として使用されるか？

安価(費用対効果も高い)

長期安全性データ

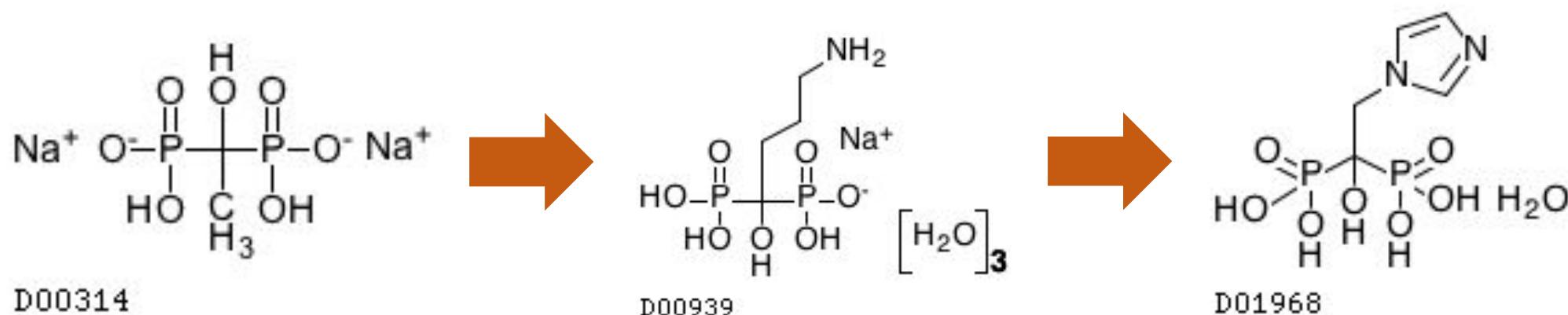
中止後も効果残存

各国のガイドラインにおけるBP製剤

国/地域・学会	対象	推奨強度
米国(Endocrine Society)	閉経後女性・高骨折リスク	Strong
英国(NICE/NOGG)	骨粗鬆症患者	Strong
欧洲(ESCEO/IOF)	閉経後骨粗鬆症	Strong
豪州(RACGP/Healthy Bones Australia)	閉経後女性・50歳以上高リスク	Grade A(女性)

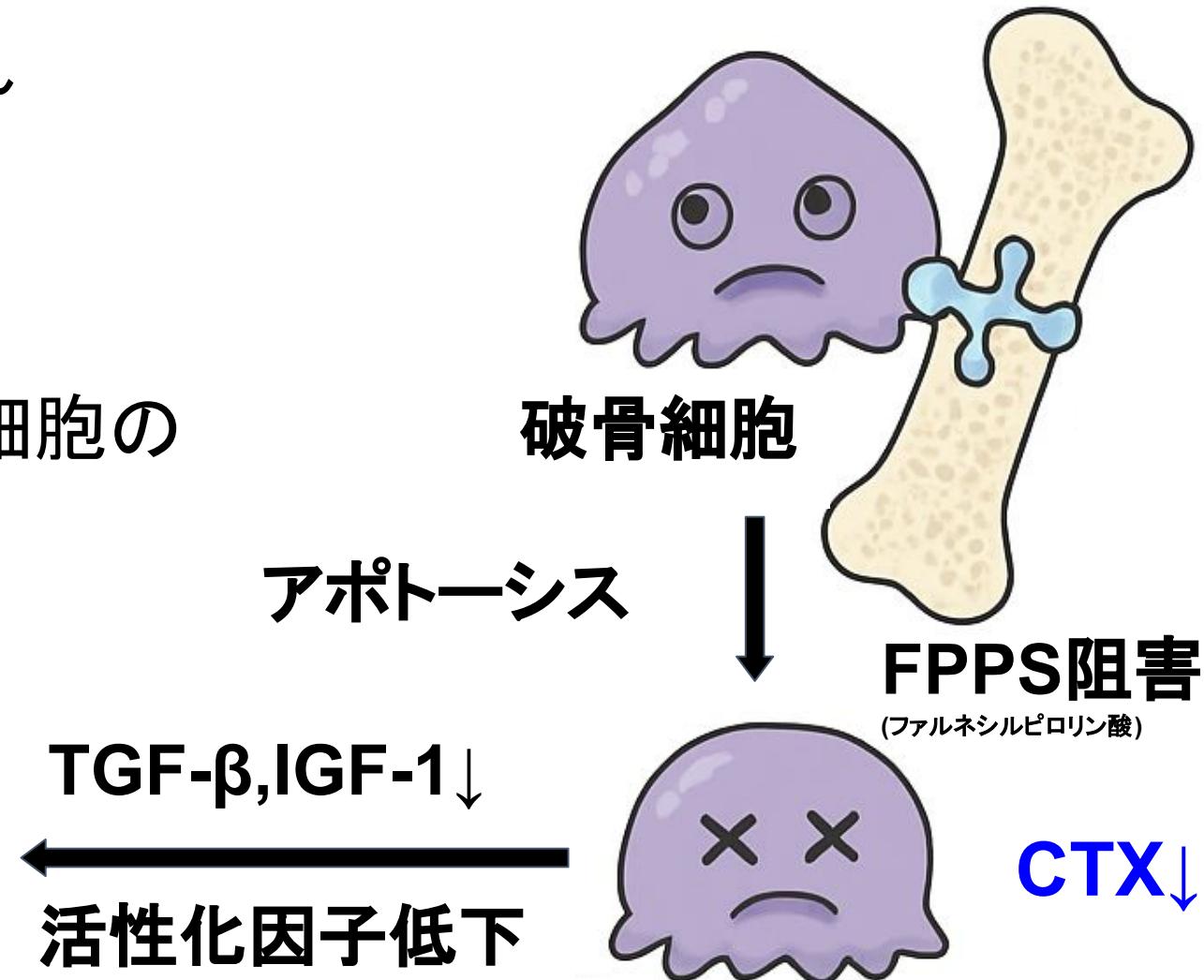
BP製剤の歴史

- 1897年 ドイツで洗剤として最初のBP製剤が合成される
- 1960～ 骨の石灰化予防抑制効果が注目され、骨疾患への研究が始まる
- 1970～ エチドロネートが骨ベーチェットに使用されるようになる
- 1980～ 第2世代BP製剤アレドロネートが骨粗鬆症予防に使用開始
- 1990～ 第3世代BP製剤ゾレドロネートが登場



BP製剤の作用

- 破骨細胞に取り込まれ
アポトーシス誘導
→骨吸收低下
- 破骨細胞からの骨芽細胞の
活性化因子が低下
→骨形成低下



骨代謝マーカー

骨粗鬆症予防指標としての骨代謝マーカー

- CTX(β-CTX) 骨吸収マーカー

BP使用で破骨細胞が抑制されることで低下

- P1NP 骨形成マーカー

BP使用で骨吸収の低下に伴いカップリングで低下

→骨回転の抑制(BP製剤でどちらも低下する)

各世代の違い

世代	代表的薬剤	作用機序の特徴	骨吸収抑制力	投与間隔	特徴・備考
第1世代	エチドロネート	骨芽細胞・破骨細胞に蓄積しアポトーシス誘導	弱い	毎日	骨軟化症の治療にも使用歴あり
第2世代	アレンドロネート リセドロネート	メバロン酸経路の阻害	中等度	週1～月1	骨粗鬆症治療の主力。副作用に消化器症状や顎骨壊死
第3世代	ゾレドロネート Minodronate	第2世代と同様だが結合力と阻害作用が強く、持続時間が長い	強い	年1回(静注)～ 月1回(経口)	最も強力。長期効果あり、静注投与だがアドヒアラנס良好

臨床的課題① 服薬の課題

BPの順守率と脱落理由

服薬順守率(1年)

- ・月1回投与 : 69.4%
- ・週1回投与 : 63.5%
- ・毎日投与 : 57.2%

順守率低下要因

- ・高齢・多剤併用・ADL低下・喫煙
- ・服用制約(服用後30分は横にならない等)

脱落理由

- ・副作用 : 43.9%
- ・効果を感じられない
- ・費用負担
- ・服薬への不安

臨床的課題② 骨減少症

- 脆弱性骨折を経験した女性の82%が
骨減少症(T-score -1.0~-2.5)
- 骨減少症 + 他リスク(高齢、転倒歴)で骨折リスクが
高い患者に対するエビデンスが不足している

Siris ES, et al. *Arch Intern Med* 2004;164:1108-1112

臨床的課題② 骨減少症

骨減少症(Osteopenia)のエビデンス不足

- ・骨粗鬆症(T-score < -2.5)では骨折予防効果が確立
- ・骨減少症(T-score -1.0～-2.5)では結果が不一致
 - アレンドロネート: 有意差なし

Black DM et al. Lancet 1996;348:1535-41.

- リセドロネート: 骨折予防効果の示唆

Wells GA, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2022;5:CD004523.

- クロドロネート: 75歳以上女性で骨折減少を示唆

McCloskey E, et al. J Bone Miner Res. 2004;19:728-36.

Zoledronateの特徴

- 投与法: 年1回静注 → 内服より高アドヒアランス

HORIZON-PFT NEJM. 2007;356:1809–1822

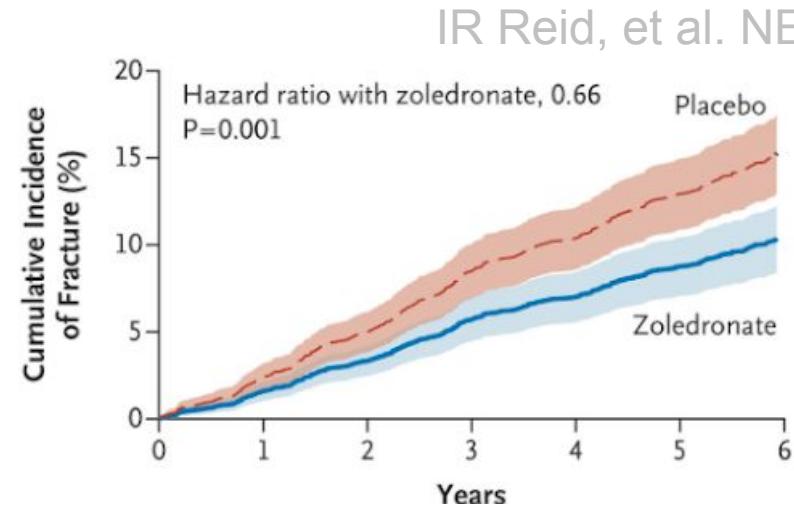
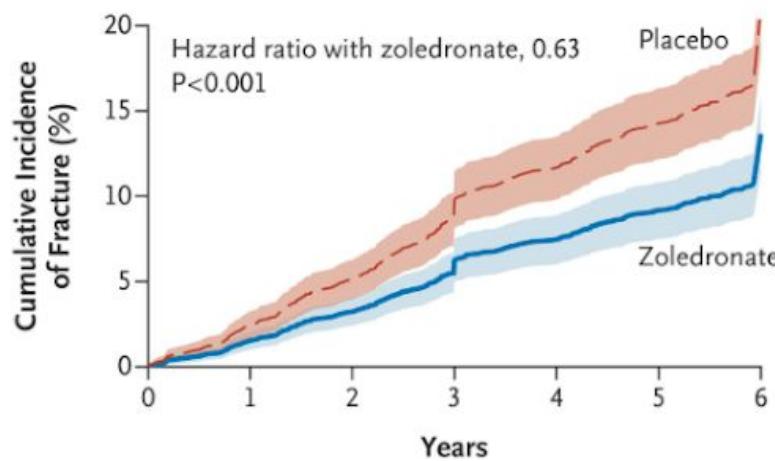
- 安全性: 臨床試験で概ね良好

NEJM. 2002;346:653–661

先行研究

NEJM 2018

Fracture Prevention with Zoledronate in Older Women with Osteopenia
65歳以上の女性に6年間18か月毎にゾレドロネートを投与



IR Reid, et al. NEJM. 2018;379:2407-2416

非椎体骨折を含めた脆弱性骨折のリスクを有意に低下
全脆弱性: HR=0.63, 非椎体骨折: HR=0.66

先行研究

HORIZON–Pivotal Fracture Trial (NEJM 2007)

閉経後女性に3年間12か月毎にゾレドロネートを投与

DM Black, et al. NEJM. 2007;356(18):1809–22

Secondary Outcome: 3年後の骨代謝マーカーを評価

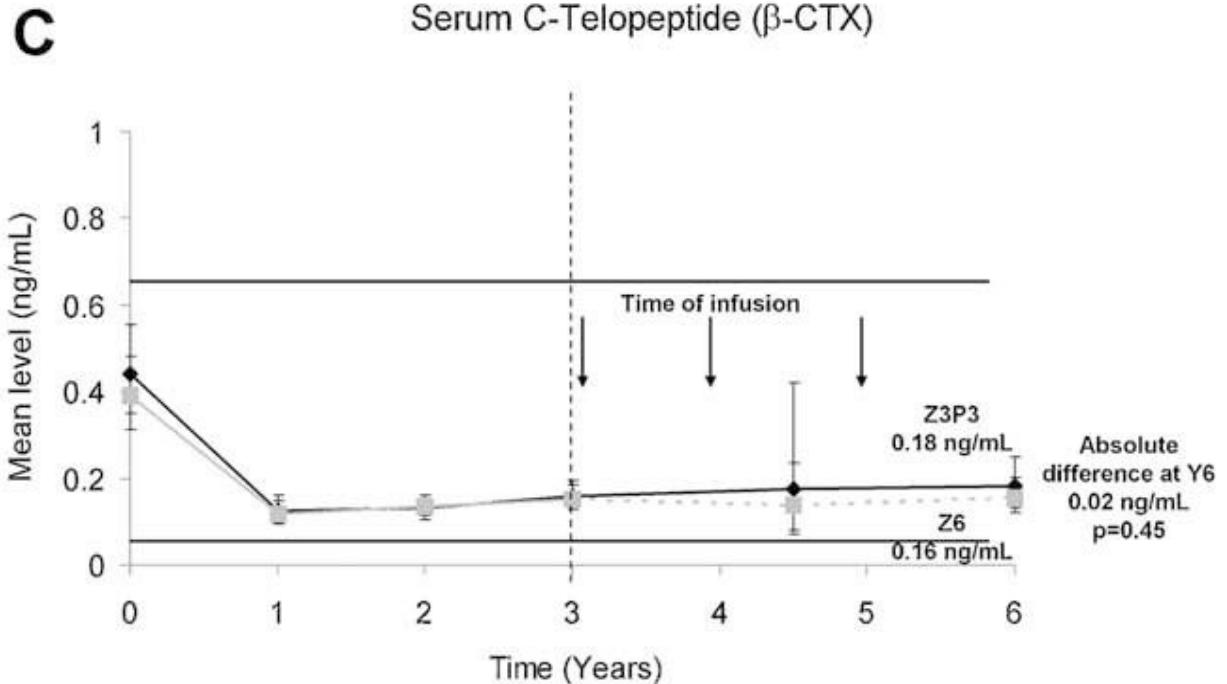
- 骨代謝マーカーは有意かつ持続的に抑制

先行研究

HORIZON Extension Trial (NEJM 2012)

3年投与群vs6年継続群の6年後の骨代謝マーカーを比較

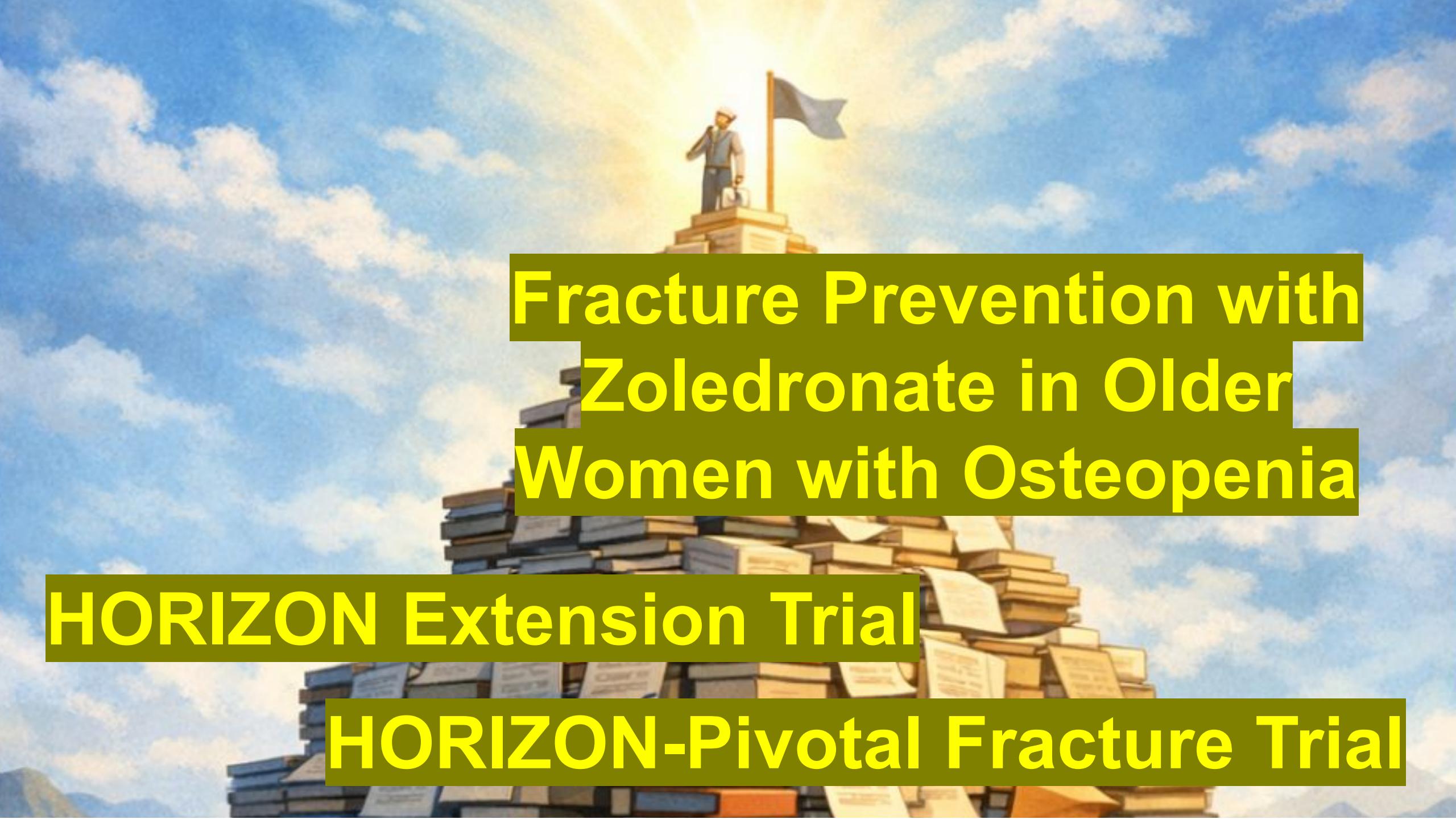
Black DM, et al. J Bone Miner Res. 2012;27:243–54



3年投与群の骨代謝マーカーは
6年後も持続して低下



ゾレドロネートの長期持続的な
骨代謝抑制効果を示唆



Fracture Prevention with Zoledronate in Older Women with Osteopenia

HORIZON Extension Trial

HORIZON-Pivotal Fracture Trial

Zoledronateの特徴

- 12~18か月毎の投与で高齢女性における骨折リスクを低減
- 骨代謝マーカーの低下は5年以上の長期に持続する

「投与間隔を極めて低くした場合」に骨折を防ぐ効果があるのか
はこれまで明らかにされていなかった

論文



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

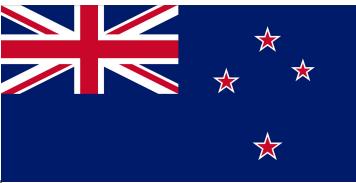
Fracture Prevention with Infrequent Zoledronate in Women 50 to 60 Years of Age

Authors: Mark J. Bolland, M.B., Ch.B., Ph.D.  , Zaynah Nisa, B.Nurs., Anna Mellor, B.Sc., Chiara Gasteiger, Ph.D.,
Veronica Pinel, M.D., Borislav Mihov, B.Phy., Sonja Bastin, M.B., Ch.B., Andrew Grey, M.D., Ian R. Reid, M.D.  ,
Greg Gamble, M.Sc., and Anne Horne, M.B., Ch.B. [Author Info & Affiliations](#)

N Eng J Med 2025;392:239-248

50~60歳女性に対する低頻度ゾレドロネートの骨折予防

著者紹介:Mark J Bolland



- University of Auckland
医学部医学・健康科学部 医学准教授
- 臨床内分泌学を専門としており、
ビタミンD、骨粗鬆症に関する論文を
執筆している
- 出版の信憑性、透明性の向上を論じる
レビュー論文も多数発表している

論文

- 雜誌 : N Engl J Med 2025;392:239–248
- 発行年月日 : 2025年1月16日
- 前向き、二重盲検、無作為化、並行群間、プラセボ対照
- 登録期間 : 2012年5月～2013年8月
- 対象施設 : オークランド臨床研究センター
- 解析方法 : ITT解析

研究デザイン

P : 閉経後早期50～60歳の女性

I : ゾレドロネート5mg静脈注射をベースラインと5年後に投与

C : ベースラインと5年後ともにプラセボを投与

　　ベースラインのみゾレドロネートを投与し5年後にプラセボを投与

O : 形態学的新規椎体骨折

[Secondary Outcome]

脆弱骨折、全骨折、主要骨粗鬆症関連骨折(手関節・脊椎・肩・股・骨盤)DEXA(腰椎＋大腿骨近位部)、骨代謝マーカー(CTX,P1NP)

本研究の目的

閉経後早期女性において
ゾレドロネートの投与を極めて低くした場合
椎体骨折を防ぐ効果があるか？

Patient : Inclusion criteria

- ・閉経後早期50~60歳女性
- ・腰椎、大腿骨頸部、全股関節のいずれかでT-score < 0

※子宮摘出後の場合は閉経状態の確認のためにFSHを測定

Patient : Exclusion criteria

- ・脊椎、大腿骨頸部、全股関節のいずれかでT-score<2.5
- ・eGFR<45の腎機能障害
- ・未治療の甲状腺機能低下あるいは亢進症
- ・慢性肝疾患
- ・悪性腫瘍を含む全身疾患
- ・活動性の主要消化器疾患
- ・代謝性骨疾患
- ・**脊椎、股関節の脆弱性骨折の既往**
- ・12ヶ月以内のビスホスホネートの使用、あるいは**過去のゾレドロネートの使用**
- ・6ヶ月以内の2.5mg/日異常の経口**グルココルチコイド**の使用
- ・12ヶ月以内のホルモン補充療法の使用

Intervention & Comparison

ZOL-ZOL群

Zoledronate + Zoledronate

5-mg infusions, 5 years apart



352 Participants

ZOL-PBO群

Zoledronate + Placebo

5-mg infusions, 5 years apart



351 Participants

PBO-PBO群

Placebo + Placebo

5-mg infusions, 5 years apart



351 Participants

Outcome

[Primary] : 新規の形態学的な椎体骨折

Genant法の反定量評価で椎体高20%以上低下

スコア変化を0.5以上、スコア合計1以上を骨折と評価

[Secondary Outcome] : 脆弱性骨折、あらゆる骨折

主要な骨粗鬆症関連骨折

大腿骨近位部および腰椎の骨密度の変化

骨代謝マーカーの変化

[Safety Outcome] : 突然死、心筋梗塞、冠動脈血行再建術
脳卒中、TIA、癌、頸骨壊死、心房細動

Statistical Analysis

サンプルサイズの決定

プラセボ群：椎体骨折発生率年間10/10000人

ゾレドロネートの使用でHR低下が**0.60**と仮定

検出力80% , $\alpha = 0.05$ 脱落や非遵守を**20%**許容

→サンプルサイズ約**1050**(各群**350**)が必要

Statistical Analysis

Primary Outcome

ITT解析

Fisher検定を用いて比較

初回骨折までの時間はCox比例ハザード法を使用

Log-rank検定でp値を算出 Kaplan-Meier関数を作成

Secondary Outcome

Log-rank検定 Kaplan-Meier関数 Cox比例ハザード

Trial Profile

- 盲検化されているか → ○
被験者○/処置担当者○/評価者○/解析者○ **四重盲検**
投与準備は被験者と接触のないスタッフ
- 解析時に最初のランダム化は守られているか → ○
- 追跡率や追跡期間は十分か → ○
10年間の追跡を受けたのは95.2% 設定を遵守

Primary Outcome ZOL-ZOL vs PBO-PBO

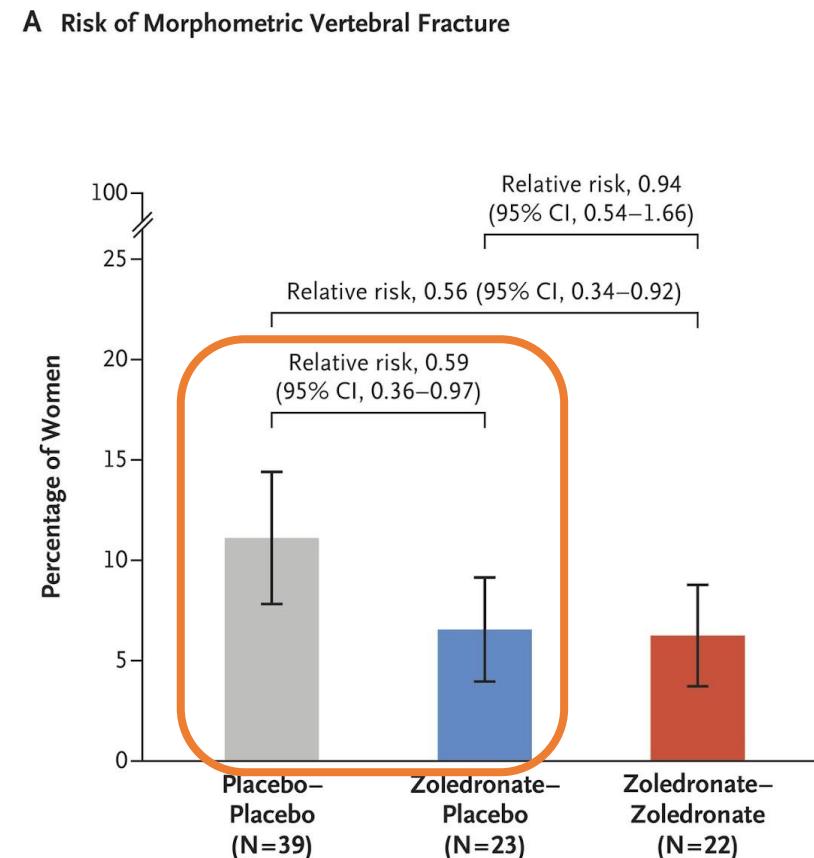
[Primary] : 初回の形態学的な椎体骨折

- ZOL-ZOL 6.3% vs PBO-PBO 11.1%
→ **RR0.56** (95%CI 0.34–0.92) p=0.04

ARR0.048

NNT:21

ゾレドロネート2回投与群はプラセボと比較して椎体骨折イベントを有意に低下(p=0.04)



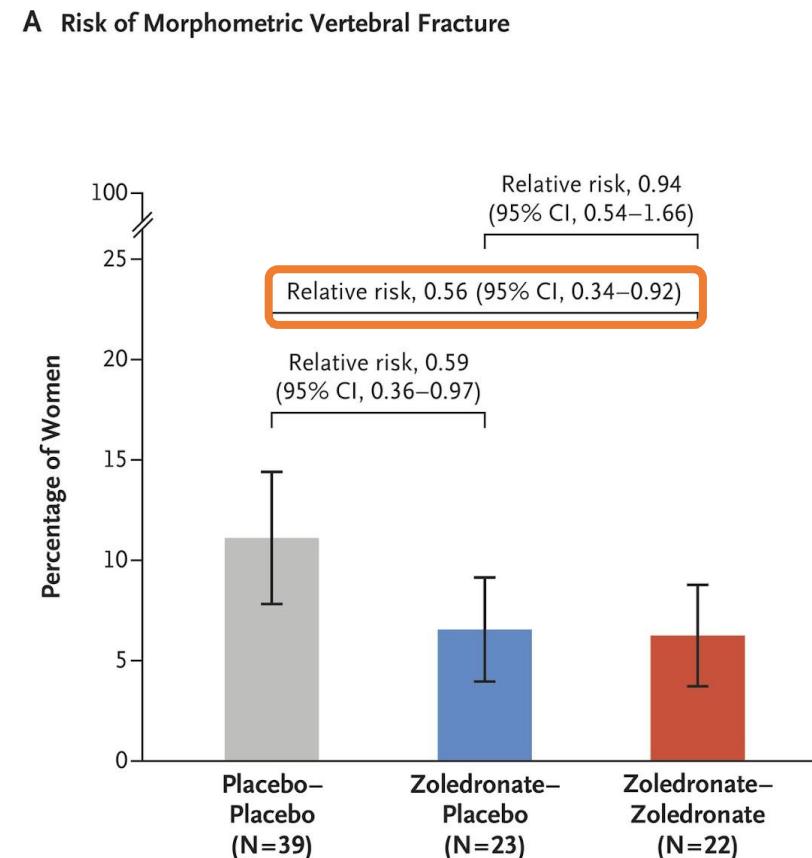
Primary Outcome ZOL-PBO vs PBO-PBO

[Primary] : 初回の形態学的な椎体骨折

- ZOL-PBO 6.6% vs PBO-PBO 11.1%
→ **RR0.59** (95%CI 0.36–0.97) p=0.08

ARR0.045 **NNT:22**

初回のみゾレドロネート投与群もプラセボと比較して10年後の骨折イベントを低下(p=0.08)

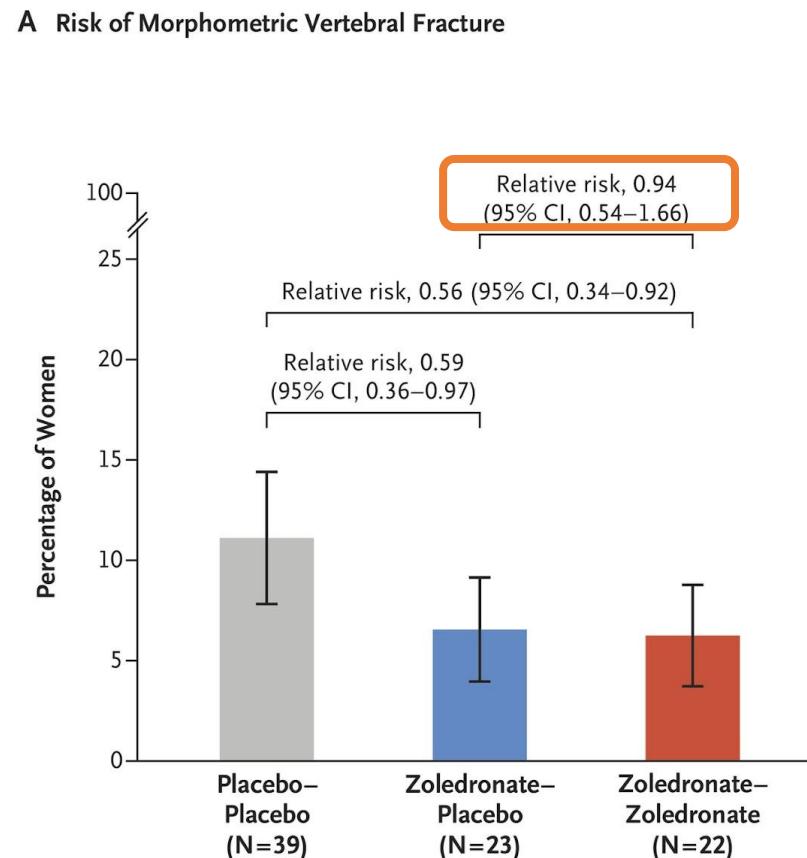


Primary Outcome ZOL-ZOL vs ZOL-PBO

[Primary] : 初回の形態学的な椎体骨折

- ZOL-ZOL 6.3% vs ZOL-PBO 6.6%
→ RR 0.94 (95% CI 0.54–1.66)

ゾレドロネート2回投与群と
初回のみゾレドロネート投与群で
有意差は検出されず



Primary Outcome まとめ

- ・ ゾレドロネート2回投与群(0・5年)
初回のみゾレドロネート投与群
共にプラセボ群と比較し椎体骨折発生率を有意に低下
- ・ ゾレドロネート2回投与群(0・5年)
初回のみゾレドロネート投与群の間に
椎体発生率の有意差は検出されず

Secondary Outcome その他骨折

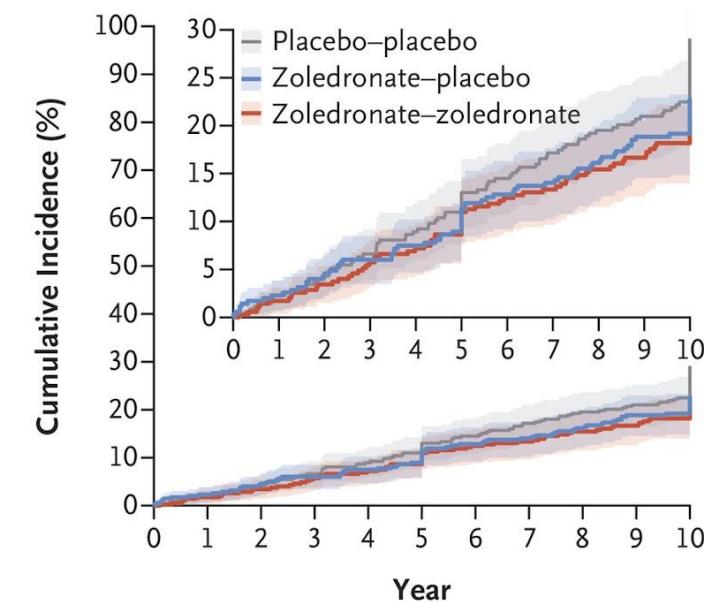
その他骨折のリスクはPBO-PBO群と比較して

ZOL-ZOL群でHR0.70 (95%CI 0.56–0.88)

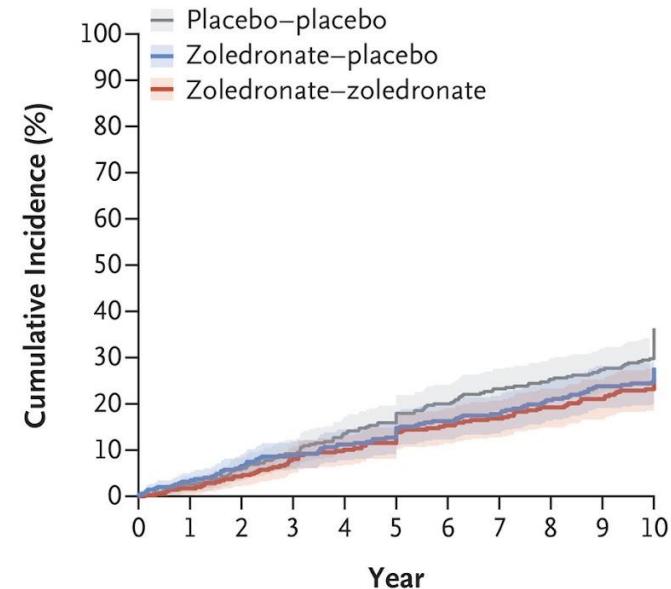
ZOL-PBO群でHR0.77 (95%CI 0.62–0.97)

ZOL-ZOL vs ZOL-PBOではHR0.83~0.94 (95%CI 0.55~1.23)

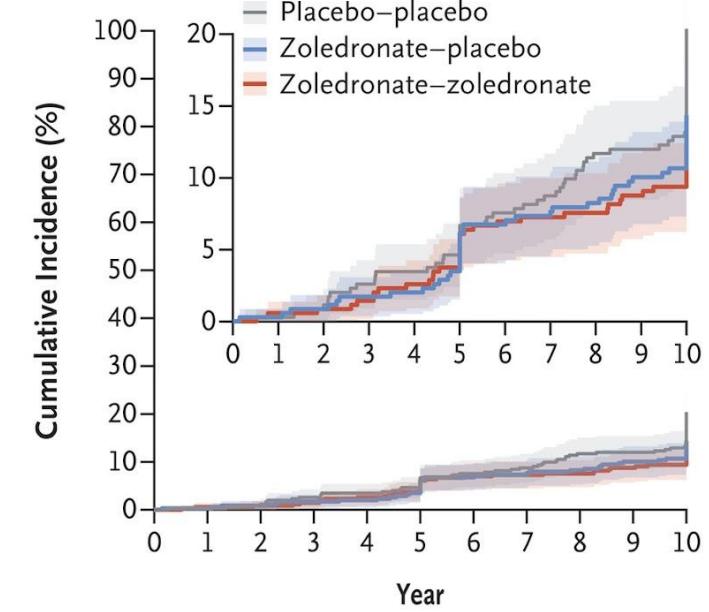
B Fragility Fracture



C Any Fracture



D Major Osteoporotic Fracture

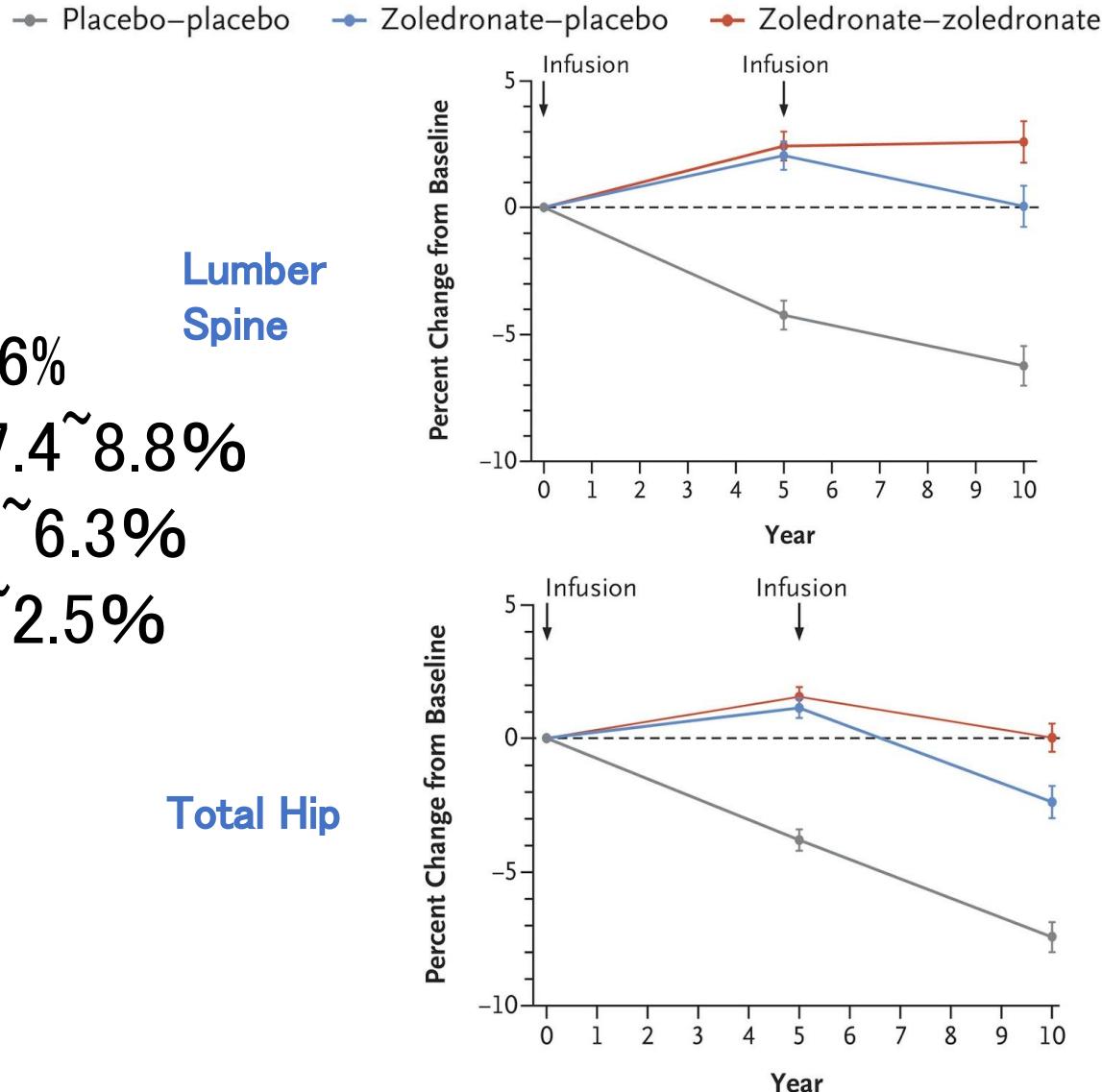


Secondary Outcome 骨密度

骨密度の変化率は

- 5年目 : ZOL投与群とPBO群の差は4.9~6.6%
- 10年目 : ZOL-ZOL vs PBO-PBOの差は7.4~8.8%
ZOL-PBO vs PBO-PBOの差は5.0~6.3%
ZOL-ZOL vs ZOL-PBOの差は2.4~2.5%

ZOL-PBO群は10年後の骨密度が
介入時点を下回った



Secondary Outcome 有害事象

いずれの有害事象も
三群間で発生率は同等

(突然死、心筋梗塞、冠動脈血行再建術
脳卒中、TIA、癌、頸骨壊死、心房細動)

	Zoledronate/ Zoledronate	Zoledronate/ Placebo	Placebo/ Placebo
n	352	351	351
Death	6	3	2
Myocardial infarction	2	5	1
Coronary artery revascularisation	1	1	2
Stroke	1	3	3
TIA	2	2	1
Death from cardiovascular causes or sudden unexplained death	0	0	0
Any of myocardial infarction, coronary artery revascularisation, stroke, TIA, cardiovascular or sudden unexplained death	6	9	7
Any cancer	19	13	17
Subtypes of cancer			
Breast	8	8	6
Gastrointestinal	2	2	2
Haematologic	3	0	3
Melanoma	4	0	1
Genitourinary	2	0	2
Lung	1	0	2
Metastatic cancer unknown primary	2	0	0
Nervous system	0	0	1
Neuroendocrine	0	1	0
Thyroid	0	1	0
Non-melanoma skin cancer	0	0	1
Respiratory infections	9	6	5
Osteonecrosis of the jaw	0	0	0
Atypical femoral fracture	0	0	0
Possible or confirmed uveitis	4	4	0

Secondary Outcome 有害事象

	Zoledronate/ Zoledronate	Zoledronate/ Placebo	Placebo/ Placebo	
n	352	351	351	-死亡は11名
Death	6	3	2	-心筋梗塞が8名
Myocardial infarction	2	5	1	-脳卒中が7名
Coronary artery revascularisation	1	1	2	
Stroke	1	3	3	
TIA	2	2	1	
Death from cardiovascular causes or sudden unexplained death	0	0	0	同年代一般集団から 大きな逸脱はない
Any of myocardial infarction, coronary artery revascularisation, stroke, TIA, cardiovascular or sudden unexplained death	6	9	7	

Secondary Outcome 有害事象

	19	13	17
Any cancer			
Subtypes of cancer			
Breast	8	8	6
Gastrointestinal	2	2	2
Haematologic	3	0	3
Melanoma	4	0	1
Genitourinary	2	0	2
Lung	1	0	2
Metastatic cancer unknown primary	2	0	0
Nervous system	0	0	1
Neuroendocrine	0	1	0
Thyroid	0	1	0
Non-melanoma skin cancer	0	0	1

49名が癌を発症
最多は乳癌で22名

癌発生率4.6%/10年
同年代一般集団から
大きな逸脱はない

Secondary Outcome 有害事象

Respiratory infections	9	6	5
Osteonecrosis of the jaw	0	0	0
Atypical femoral fracture	0	0	0
Possible or confirmed uveitis	4	4	0

ベースライン投与時に8名(1.1%)にぶどう膜炎、1名(0.1%)に上強膜炎が発現したが、プラセボ群ではいずれの症状も発現せず

著者らの考えるLimitation

- 50代、早期閉経後、女性、ヨーロッパ人など

母集団が限定されており一般化は難しい

ヨーロッパ女性の骨折率は高く、他の集団よりも予防効果が過大評価された可能性あり

- **最適な投与頻度 は未検証**

- 頻度の少ない有害事象の検出には期間・規模が不十分

Limitation

- ・「母集団が限定されており一般化が難しい」

特にT<-2.5の骨粗鬆症orリスクが高い高齢者集団に
結果を一般化できるか不明

FIT試験

(骨粗鬆症と骨減少症患者それぞれのalendronate投与の利益比較)

骨粗鬆症群

vs

骨減少症群

椎体骨折リスク 47%軽減

有意差なし

Limitation

- ・「頻度の少ない有害事象の検出には期間・規模が不十分」

MRONJ: 発生なし(0例) 非定型大腿骨骨折(AFF)も0
既報の大規模解析では9.6/10万で他剤BPと比較してそもそも低率
歯科治療の必要性が少ない若年女性という背景も関与

→10年以降に発症する潜在的な危険性 は評価できない

Limitation

- 結果に影響しそうなTable1記載以外の因子

1. ビタミンDの血中濃度

Letterで指摘→BP効果に影響がないとanswer

2. アルコール摂取量

3. ベースライン時でのビタミンDやCa製剤の摂取

プロトコル修正で追加

ベースライン時の群間で均等であったかは不明

Limitation

- 骨密度以外の指標の考慮不足
(特にFRAXスコアでの層別化)

SCOOP: a randomised controlled trial. Lancet. 2018 Feb 24;391(10122):741-747

HORIZON,FREEDOMなどと同様にポストホック解析も気になる

- 10年完遂率95.2%は実臨床では実現しない 可能性

Limitation

- **単独の放射線科医**による半定量評価で再現性がない
(Detective bias)
- 臨床骨折の評価はX線だがトリガーは自己申告
軽微な骨折の申告漏れの可能性(Recall bias)
→letterには同様の指摘あり
著者は「Primary Outcomeは定期的な評価のためbiasなし」と回答

Limitation

- ・上乗せ効果が期待されるCa/VitD補充の影響が不明

骨代謝マーカーの改善などにおいて有効性が知られている

(Front Pharmacol. 2024 Nov 21;15:1422062.)

- ・多剤との併用・切り替え(SERM・デノスマブ・テリパラチドなど)の有効性・安全性は未検証

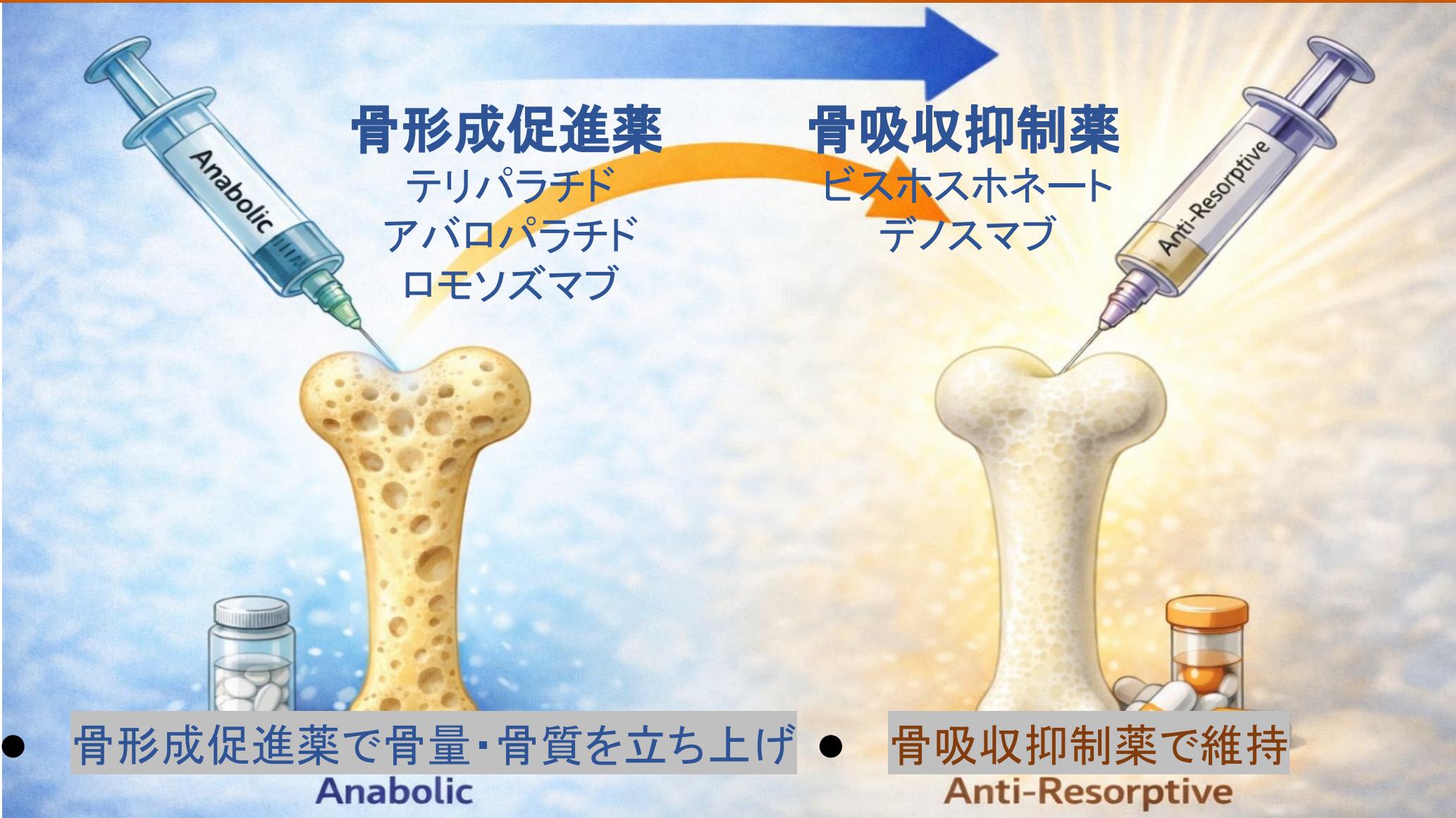
- ・10年以上追跡した場合に骨折予防効果が低下する(あるいは無くなる)可能性あり

エキスパートオピニオン 専門家ともディスカッション

千原 和夫先生

- 明石医療センター
- 参事/糖尿病・内分泌内科 主任部長
- 日本糖尿病学会専門医/研修指導医
- 日本内分泌学会内分泌代謝科専門医
- 日本骨代謝学会

アナボリックファーストとは



アナボリックファースト

DATA試験

- **Patient:** 平均65歳女性, T-score<-2.5
- **Intervention:** テリパラチド+デノスマブ
- **Comparison:** vs テリパラチド単独
- **Comparison:** vs デノスマブ単独
- **Outcome:** BMD増加
テリパラチド→デノスマブ 群でBMD増加が最大

→逐次療法(アナボリックファースト)の重要性を示唆

専門家の意見

「最近の考え方はアナボリックファーストだが」

- 費用対効果
 - 患者さんへの負担
 - アドヒアランスやコンプライアンス
- 「総合的に考えると若年女性に対する使用は意義があるのではないか」

臨床への適応

[Inclusion Criteria]

- 閉経後早期50～60歳女性
 - 腰椎、大腿骨頸部、全股関節のいずれかでT-score < 0
- 健康診断でDEXAを図れば一定数いる層

50代女性の約30%、日本全国に240万人前後

臨床への適応

ゾレドロネート

=リクラスト(Re-clast(破壊))

11900円/5年 6.52円/日

3割負担 1.95円/日



アレンドロネート

=ボナロン(ジェネリック)

99円/1週間 14.14円/日

3割負担 4.24円/日

椎体骨折での入院

平均医療費78万円/回

Arch Osteoporos. 2018 Apr;25;13(1):45

3割負担で23.4万

※高額医療費適応となる

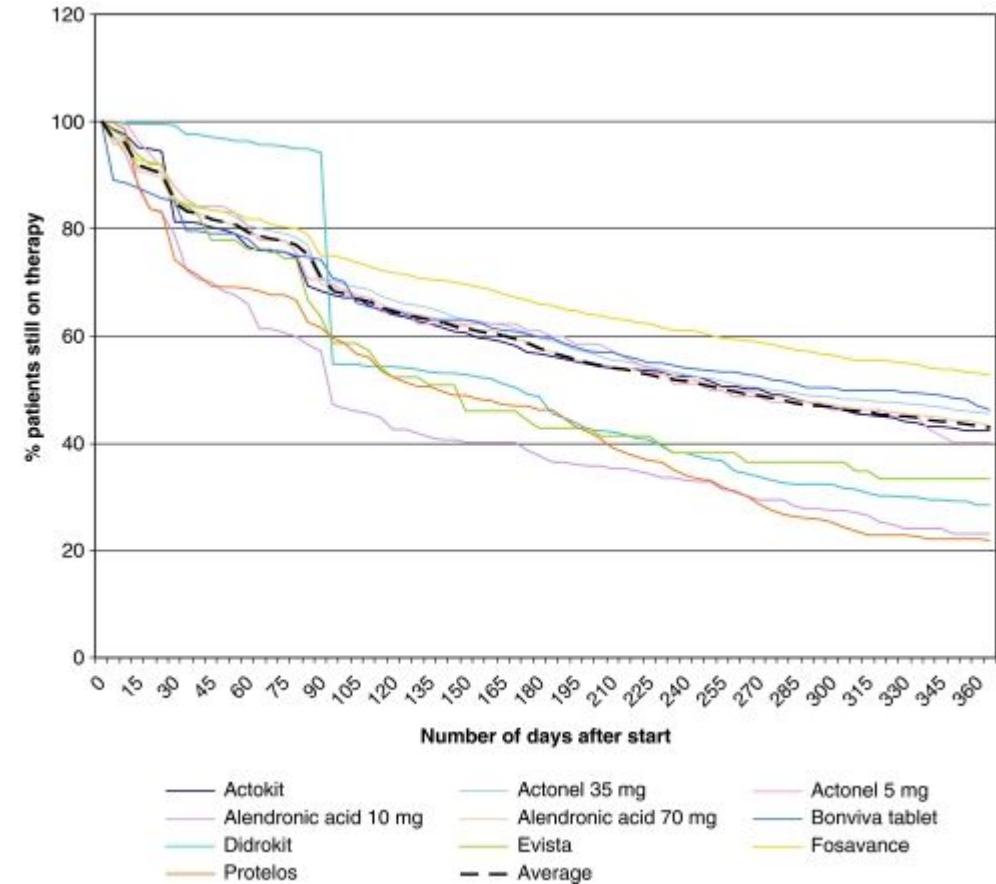


臨床への適応

経口ビスホスホネートの服薬順守率が低いことが問題(1年で43~60%)
内服後30分の食事・臥位の禁止など用法が煩雑

本試験での順守率は95.2%
Real-world研究でも94%(12ヶ月)

→経口ビスホスホネートよりも圧倒的優位



臨床への適応

●利益(低～中等度リスク)

10年で椎体骨折を約5%減少

入院コストや痛み・QOL低下を減らせる可能性

投与間隔は極めて長く、コンプライアンス良好

●不利益

稀な眼炎症

極めて稀なMRONJ

費用は23800円/10年

臨床への適応

日本の制度では一次予防でのゾレドロネートは保険適応外
「(骨粗鬆症の治療に限定)」

-----INDICATIONS AND USAGE-----

Reclast is a bisphosphonate indicated for:

- Treatment and prevention of postmenopausal osteoporosis (1.1, 1.2)
- Treatment to increase bone mass in men with osteoporosis (1.3)

FDAではリクラスト2年毎投与を「閉経後女性の骨粗鬆症予防」
に承認している

- 「最適な投与頻度を含むレジメン」
- 「安全性マネジメント」の作成が期待される

まとめ

- 閉経後女性の骨減少症において、5年に1回のゾレドロネートの点滴は、プラセボと比較して椎体骨折リスクを減少した。
- 費用対効果や患者負担、アドヒアランスの点からは期待されるが、本邦では骨減少症における保険適応はなく今後の動向に注目したい。