

## ビスホスネート系薬剤による顎骨壊死・顎骨骨髓炎について

## 1. 安全対策措置の概要

- 骨粗鬆症の治療（経口製剤）や悪性腫瘍時の高カルシウム血症の治療（注射剤）に用いられる薬であるビスホスネート系薬剤（以下「BP 製剤」という。）は、投与時の顎骨壊死・顎骨骨髓炎について知られている。
- BP 製剤による顎骨壊死・顎骨骨髓炎については、平成 18 年 10 月 27 日に使用上の注意の改訂指示を行って、注意喚起を図ってきたところである。
- これまで、静脈内投与時のリスクの方が経口投与時のリスクに比べて高いと考えられていたが、その後に、経口剤においても発生率が高いとする疫学調査結果が報告されたこと、経口 BP 製剤の使用量とともに国内副作用報告数が集積していることを踏まえ、関係企業に対し以下のように、平成 22 年 6 月 1 日に使用上の注意の改訂指示を行った。
  - ① 経口 BP 製剤による顎骨壊死・顎骨骨髓炎についても、注射剤と同等に注意喚起を行う必要があること
  - ② 医師から患者に対して、以下を説明すること
    - 必要に応じて、抜歯等の侵襲的な歯科処置は BP 製剤の投与前に済ませ、BP 製剤投与中には、歯科において口腔内管理を定期的に受けるとともに、抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置はできる限り避けるよう指示する
    - 口腔内を清潔に保つことや歯科受診時に、本剤の使用を歯科医師に告知すること

## 2. 安全対策措置に至る経緯及び検討状況

- 別紙の通り。

以上

## ビスホスネート系薬剤による顎骨壊死・顎骨骨髓炎に係る安全対策に至る経緯及び検討状況

### 1. はじめに

ビスホスネート系薬剤（以下「BP 製剤」という。）は、カルシウムイオンの代謝系に作用し、骨粗鬆症の治療（経口製剤）や悪性腫瘍時の高カルシウム血症の治療（注射剤）に用いられる薬である。また、顎骨壊死とは、あごの骨の組織や細胞が局所的に死滅し、骨が腐った状態になることであり、あごの痛み、腫れ、膿が出るなどの症状が出現する<sup>1)</sup>。顎骨壊死のリスク因子としては、BP 製剤の投与、化学療法、ステロイドの投与、悪性腫瘍、放射線療法、口腔の不衛生、抜歯などの歯科処置の既往等が知られている<sup>1, 2)</sup>。これまで、BP 製剤の静脈内投与時における顎骨壊死リスクが、経口投与時のリスクと比較してより高いと考えられてきたことから<sup>3, 4)</sup>、BP 製剤投与例における顎骨壊死については、特にリスクが高いと考えられる注射剤を主に、平成 18 年 10 月 27 日に使用上の注意の改訂指示を行って、注意喚起を図ってきたところである。

しかしながら近年、経口投与時についても高い頻度で顎骨壊死を生じるとする疫学調査結果が報告された<sup>5)</sup>。また、経口の BP 製剤の使用量とともに国内副作用報告数が集積している。

このような状況を踏まえて、今般、経口の BP 製剤による顎骨壊死についても注射剤と同等に注意喚起を行う必要があると判断されたため、必要に応じて、抜歯等の侵襲的な歯科処置は BP 製剤の投与前に済ませ、BP 製剤投与中には、歯科において口腔内管理を定期的に行うとともに、抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置はできる限り避けるよう医師から患者に説明する等の使用上の注意を追加すること等について、関係企業に対し、平成 22 年 6 月 1 日に使用上の注意の改訂指示を行ったので、その安全対策の内容等について紹介する。

### 2. 顎骨壊死・顎骨骨髓炎の副作用報告状況等について

#### (1) 顎骨壊死・顎骨骨髓炎の発生頻度に関するこれまでの知見について

豪州における報告では、経口の BP 製剤を使用した 0.01～0.04%で顎骨壊死・顎骨骨髓炎を生じ、抜歯された症例での発生頻度は 0.09～0.34%であったとされている<sup>4)</sup>。また、この報告では、静注薬を使用した悪性腫瘍症例の 0.88～1.15%で顎骨壊死・顎骨骨髓炎を生じ、抜歯された症例での発生頻度は 6.67～9.1%であったとされている<sup>4)</sup>。

#### (2) 近年報告された疫学調査結果について

Sedghizadeh ら<sup>5)</sup>は、南カルフォルニア大学歯学部電子診療記録データベースから、患者 (n=13,730) のアレンドロン酸使用例、抜歯歴、顎骨壊死・顎骨骨髓炎の治療状況を調査した。その結果、アレンドロン酸を使用している患者の 208 人のうち 9 人（約 4%）が顎骨壊死・顎骨骨髓炎を発現していた。一方、アレンドロン酸使用歴のない患者数 13,522 人においては、顎骨壊死・顎骨骨髓炎を発現した患者はいなかった。

Lo ら<sup>6)</sup>が実施した米国における経口の BP 製剤服用者を対象とした調査では、顎骨壊死・顎骨骨髓炎の発生頻度が 952～1537 人のうち 1 人であった。

これらの学術論文から、経口の BP 製剤投与においても顎骨壊死・顎骨骨髓炎が、これまで考えられていたより高い頻度で発現する可能性があることが示唆された。

### (3) 国内副作用報告の状況

一方 BP 製剤について、各医薬品の過去 3 年間の顎骨壊死・顎骨骨髓炎関連の副作用報告の状況を調査したところ、下表のとおりであった。なお副作用報告名は、顎骨壊死、顎骨髄炎（ICH 国際医薬用語集（MedDRA）日本語版）を抽出した。

また、BP 製剤の使用開始から副作用発生までの期間も報告件数と合わせて整理した。

#### <経口剤>

医薬品名（一般的名称）	副作用報告例数 (件数)			
	平成 19 年度	平成 20 年度	平成 21 年度	合計 *
アレンドロン酸ナトリウム水和物	53 例 (69 件)	74 例 (84 件)	70 例 (85 件)	197 例 (238 件) (736 日 : 6-3312 日)
エチドロン酸二ナトリウム	6 例 (7 件)	0 例 (0 件)	1 例 (1 件)	7 例 (8 件) (1709 日 : 309-4038 日)
ミノドロン酸水和物	0 例 (0 件)	0 例 (0 件)	0 例 (0 件)	0 例 (0 件)
リセドロン酸ナトリウム水和物	21 例 (22 件)	27 例 (29 件)	13 例 (13 件)	61 例 (64 件) (818 日 : 41-4121 日)
合計	80 例 (98 件)	101 例 (113 件)	84 例 (99 件)	265 例 (310 件) (736 日 : 6-4121 日)

\* 使用開始から副作用発生までの期間として、下段の括弧内に（中央値：最小値-最大値）を示した。

#### <注射剤>

医薬品名（一般的名称）	副作用報告例数 (件数)			
	平成 19 年度	平成 20 年度	平成 21 年度	合計 *
アレンドロン酸ナトリウム水和物	0 例 (0 件)	1 例 (1 件)	0 例 (0 件)	1 例 (1 件) (365 日)
インカドロン酸二ナトリウム	10 例 (10 件)	3 例 (3 件)	5 例 (5 件)	18 例 (18 件) (1095 日 : 30-3044 日)
ゾレドロン酸水和物	69 例 (80 件)	94 例 (105 件)	127 例 (132 件)	290 例 (317 件) (592 日 : 52-2580 日)
パミドロン酸二ナトリウム	27 例 (32 件)	7 例 (10 件)	7 例 (8 件)	41 例 (50 件) (867 日 : 90-2024 日)
合計	106 例 (122 件)	105 例 (119 件)	139 例 (145 件)	350 例 (386 件) (635 日 : 23-3044 日)

\* 使用開始から副作用発生までの期間として、下段の括弧内に（中央値：最小値-最大値）を示した。

上表の報告は、必ずしも BP 製剤と顎骨壊死・顎骨骨髓炎との因果関係が明らかになったものではないが、顎骨壊死・顎骨骨髓炎の副作用件数は、経口の BP 製剤においても、注射剤と同程度報告されてきている。なお、経口の BP 製剤に関して顎骨壊死・顎骨骨髓炎の転帰をたどった報告内容を精査したところ、BP 製剤の投与中に歯科医師が BP 製剤の投与を受けていることを知らずに拔牙等の歯科処置等を行った症例、投与中に口腔の衛生管理を怠ったと考えられる症例が見られた（4. 主な症例の概

要を参照)。

上表に示す副作用件数から発生頻度を計算することは困難であるが、本邦における顎骨壊死・顎骨骨髓炎の発生状況を類推する上で、BP 製剤の推定使用患者数に関する情報が有益であると考えられることから、BP 製剤の推定使用患者数を日本医療データセンターベースのレセプトデータ (n=約 35 万人：平成 19～20 年) 及び製造販売業者が保有する販売数量に基づき算出し、下表に示す。

BP 製剤 の剤型	推定使用患者数 計算のための情報源	BP 製剤の推定使用患者数 (人)	
		平成 19 年	平成 20 年
経口剤	レセプトデータ *	2,082,928 人	2,470,979 人
	販売数量 **	1,555,033 人	1,666,279 人
注射剤	レセプトデータ *	31,393 人	47,455 人
	販売数量 †	41,290 人	46,974 人

\* レセプトデータによる推定使用患者数計算方法：レセプトデータより処方者数を求め、それを母集団（日本医療データセンター契約の健康保険組合の組合員総数）で割ることで処方割合を算出し、その処方割合と総務省統計局人口推計（10月1日現在）による人口を用いて推計値を算出した。推計値は年齢別性別に算出した上で総数を求めた。

\*\* 販売数量による推定使用患者数計算方法（経口剤）：平均投与期間を 1 年以上と仮定し、年間出荷錠数を用法・用量に既定された錠数の 1 年間の総計（例えば、1 週間に 1 錠投与する製剤であれば 52 錠）で割った値とした。

† 販売数量による推定使用患者数計算方法（注射剤）：年間出荷量を使用成績調査に基づく患者 1 人あたりの平均投与量で割った値とした。

前述の疫学調査結果<sup>5)</sup>及び国内副作用報告の状況を踏まえ、従前、静脈内投与を主に注意喚起されてきた BP 製剤による顎骨壊死・顎骨骨髓炎については、経口投与製剤の使用量とともに報告が集積していることから、経口投与についても注意喚起を行う必要があることが示唆された。さらに国内副作用報告の状況において、BP 製剤による顎骨壊死・顎骨骨髓炎等の発生時期が 1.7～2.0 年であったことを踏まえると、比較的短期間の BP 製剤の投与においても顎骨壊死・顎骨骨髓炎等の発生に対する注意を要する必要性が示唆された。

これらの検討結果を踏まえ、次の項に記すとおり、関係企業に対し、使用上の注意改訂の指示を行っている。

### 3. 安全対策の内容等について

専門家による検討を踏まえ、経口 BP 製剤及び注射剤 BP 製剤ともに使用上の注意の「重要な基本的注意の項」を改訂し、以下の点を追記することが必要と考えられた。

- ① BP 製剤では、投与経路によらず、顎骨壊死・顎骨骨髓炎のリスクがあること
- ② 医師から患者に対して、「必要に応じて、拔牙等の侵襲的な歯科処置は BP 製剤の投与前に済ませ、BP 製剤投与中には、歯科において口腔内管理を定期的に行うとともに、拔牙等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置はできる限り避ける。」ことを説明する必要があること

また併せて、投与前、投与時の注意点を患者に伝えることや、服用中に歯科・口腔外科を受診した際に、歯科医師・口腔外科医に BP 製剤の投与を受けていることが伝わることを補助する資料として関係企業から、BP 製剤の患者カードを配布することとした。

顎骨壊死・顎骨骨髓炎に関しては、発生機序が必ずしも明らかになっているものではないが、今後とも、副作用報告や学術論文を精査し当該事象に関する最新の知見を注視するとともに、関係企業、関係団体等の協力を得て、診療や患者等に対する適切かつ効果的な措置を講じていくこととしている。

BP 製剤の使用上の注意改訂については、以下の通りである（下線部改訂部分）。

アレンドロン酸ナトリウム水和物（経口剤）

エチドロン酸二ナトリウム

リセドロン酸ナトリウム水和物

[重要な基本的注意] 「本剤を含むビスホスホネート系薬剤による治療を受けている患者において、投与経路によらず顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがある。報告された症例の多くが抜歯等の歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、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、歯科処置の既往等が知られている。

本剤の投与にあたっては、患者に対し適切な歯科検査を受け、必要に応じて抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置を投与前に済ませるよう指示するとともに、本剤投与中は、歯科において口腔内管理を定期的に受けるとともに、抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置はできる限り避けるよう指示すること。また、口腔内を清潔に保つことや歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知するなど、患者に十分な説明を行い、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科に受診するよう注意すること。」

アレンドロン酸ナトリウム水和物（注射剤）

インカドロン酸二ナトリウム水和物

ゾレドロン酸水和物

パミドロン酸二ナトリウム水和物

[重要な基本的注意] 「本剤を含むビスホスホネート系薬剤による治療を受けている患者において、投与経路によらず顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがある。報告された症例の多くが抜歯等の歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、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、歯科処置の既往等が知られている。

本剤の投与にあたっては、患者に対し適切な歯科検査を受け、必要に応じて抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置を投与前に済ませるよう指示するとともに、本剤投与中は、歯科において口腔内管理を定期的に受けるとともに、抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置はできる限

り避けるよう指示すること。また、口腔内を清潔に保つことや歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知するなど、患者に十分な説明を行い、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科に受診するよう注意すること。」

ミノドロン酸水和物

[重要な基本的注意]

「ビスホスホネート系薬剤による治療を受けている患者において、投与経路によらず顎骨壊死・顎骨骨髓炎があらわれることがある。報告された症例の多くが抜歯等の歯科処置や局所感染に関連して発現している。リスク因子としては、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、歯科処置の既往等が知られている。

本剤の投与にあたっては、患者に対し適切な歯科検査を受け、必要に応じて抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置を投与前に済ませるよう指示するとともに、本剤投与中は、歯科において口腔内管理を定期的に受けるとともに、抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置はできる限り避けるよう指示すること。また、口腔内を清潔に保つことや歯科受診時に本剤の使用を歯科医師に告知するなど、患者に十分な説明を行い、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科に受診するよう注意すること。」

4. 主な症例の概要

<アレンドロン酸ナトリウム水和物>

No.	患者背景		1週投与量 投与期間	副作用
	性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
1	女 80代	骨粗鬆症 (高血圧)	35mg 2年2ヶ月間	<b>顎骨壊死・顎骨骨髓炎</b> 副作用歴なし。歯の定期健診は未受診、口腔衛生は不良。総入れ歯。コルチコステロイドの投与歴なし。 投与2ヶ月 前 リセドロン酸ナトリウム水和物投与開始。 投与17日 前 リセドロン酸ナトリウム水和物投与中止。 投与開始 前 アレンドロン酸ナトリウム水和物投与開始。 投与1年6ヶ月目 歯科治療、抜糸治療を行う。(残存歯根あり) 投与1年8ヶ月目 整形外科に外来受診開始。 投与1年9ヶ月目 左大腿骨頸部骨折で整形外科に入院。 日付不明 手術後、退院。 投与2年1ヶ月目 アレンドロン酸ナトリウム水和物投与中止。13日後投与再開。

			投与 2年2ヶ月目 (投与中止日)  中止 2日後 中止 4日後 中止 5日後  中止 9日後 中止 10日後	左下顎部腫脹、疼痛、口腔内潰瘍出現。歯科受診。同日、点滴加療目的にて入院。レントゲン上歯根残存あり、同部位顎骨溶解像あり。抗生物質(セファゾリン)点滴開始。アレンドロン酸ナトリウム水和物投与中止。口腔内消毒処置開始。  口腔内消毒処置終了。 点滴終了。 抗生剤内服開始(セフカペンピボキシル塩酸塩 1錠×3回)。  内服終了。左下顎部腫脹、疼痛軽快。 退院。顎骨骨髓炎・顎骨壊死は軽快。
併用薬：なし				

<アレンドロン酸ナトリウム水和物>

No.	患者背景		1週投与量 投与期間	副作用
	性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
2	女 80代	骨粗鬆症 (なし)	35mg 1年9ヶ月間	<b>顎骨壊死</b> 投与 1年7ヵ月目 近歯科にて右下7、8番抜歯。アレンドロン酸ナトリウム水和物服用の申告なし。その後、同部よりの排膿、疼痛、腫脹を伴う治癒不全が続いた。 投与 1年8ヵ月目 報告医を初診。口内腫脹、右下8、7番瘻孔より pus discharge あり。パノラマ X 線にて右下8、7番に皿状に骨壊死、腐骨形成を認めた。臨床、画像所見からビスフォスフォホネート系薬剤関連顎骨壊死と診断。患者の残存歯は18-21本、前歯科医への定期的な通院あり。歯周ポケットの有無は未検査。コルチコステロイドの投与なし。治療として、口内洗浄、鎮痛剤投与、マクロライド系抗菌剤の長期投与を施行。 投与 1年9ヵ月目 (投与中止日) アレンドロン酸ナトリウム水和物の投与を中止。再投与なし。 日付不明 顎骨 MRI にて骨髓炎の像を呈しており、骨髓炎と診断。 日付不明 マクロライド系抗菌剤の長期投与施行。口腔内から持続的排膿あり。 中止 1ヶ月後 変化を認めず。 中止 2ヶ月後 排膿が消失。 中止 3ヶ月後 外来を受診。変化を認めず。症状は落ち着いており、予定していた手術は不要となった。 中止 5ヶ月後 パノラマ X-P に著変なし。顎骨壊死は軽快。
併用薬：なし				

<リセドロン酸ナトリウム水和物>

No.	患者背景		1 週投与量 投与期間	副作用
	性・年齢	使用理由（合併症）		経過及び処置
3	女 80代	骨粗鬆症（高血圧）	17.5mg 2ヶ月間	<b>下顎骨骨髄炎</b> 投与 21ヶ月前 アレンドロン酸ナトリウム水和物投与開始 本剤投与開始 A 歯科で抜歯。 投与 15日後 排膿を繰り返すため B 口腔外科を受診。下顎骨骨髄炎と診断され入院加療（抗生剤点滴）。 投与 45日後 骨シンチ及び CT により腐骨を確認。細菌検査は 3 回実施したが、口腔内常在菌しか検出されていない。  投与 76日後 腐骨除去術施行。 投与 81日後 排膿止まり、骨露出なく上皮化し、また痛みもない。 退院。  投与 83日後
				他の被疑薬：アレンドロン酸ナトリウム水和物  併用薬：ベタヒスチンメシル酸塩、セフテラム ピボキシル、オルメサルタン メドキシミル、アトルバスタチンカルシウム水和物、ベニジピン塩酸塩、フルルビプロフェン、ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液含有製剤、ジクロフェナクナトリウム、モサプリドクエン酸塩

<参考文献>

- 1) 重篤副作用疾患別対応マニュアル（ビスホスホネート系薬剤による顎骨壊死）
- 2) ビスホスネート系製剤国内添付文書
- 3) American Dental Association Council on Scientific affairs. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations. J Am Dent Assoc. 2006; 37: 1144-50
- 4) Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. J Oral Maxillofac Surg. 2007; 65: 415-23
- 5) Sedghizadeh PP, Stanley K, Caligiuri M, Hofkes S, Lowry B, Shuler CF. Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw. J Am Dent Assoc. 2009; 140: 60-66
- 6) Lo JC, O'Ryan FS, Gordon NP, et al. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. J Oral Maxillofac Surg. 2010; 68: 243-53