

1

ビスホスホ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検討状況と対策について

	成分名	販売名（会社名）
成分名 販売名（会社名）	①アレンドロン酸ナトリウム水和物 ②インカドロン酸二ナトリウム水和物 ③エチドロン酸二ナトリウム ④ゾレドロン酸水和物 ⑤パミドロン酸二ナトリウム水和物 ⑥ミノドロン酸水和物 ⑦リセドロン酸ナトリウム水和物	①ボナロン錠5mg, 同錠35mg, テイロック注射液5mg, 同注射液10mg（帝人ファーマ）, フォサマック錠5, 同錠35mg（萬有製薬）他 ②ビスフォナール注射液10mg（アステラス製薬） ③ダイドロネル錠200（大日本住友製薬） ④ゾメタ点滴静注用4mg（ノバルティスファーマ） ⑤アレディア点滴静注用15mg, 同点滴静注用30mg（ノバルティスファーマ）他 ⑥ボノテオ錠1mg（アステラス製薬） リカルボン錠1mg（小野薬品工業） ⑦アクトネル錠2.5mg, 同錠17.5mg（味の素製薬） ベネット錠2.5mg, 同錠17.5mg（武田薬品工業）
薬効分類等	他に分類されない代謝性医薬品	
効能・効果	①アレンドロン酸ナトリウム水和物 <ul style="list-style-type: none"> 骨粗鬆症（経口剤） 悪性腫瘍による高カルシウム血症（注射剤） ②インカドロン酸二ナトリウム水和物 <ul style="list-style-type: none"> 悪性腫瘍による高カルシウム血症 ③エチドロン酸二ナトリウム <ul style="list-style-type: none"> 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 ④ゾレドロン酸水和物 <ul style="list-style-type: none"> 悪性腫瘍による高カルシウム血症 多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変 ⑤パミドロン酸二ナトリウム水和物 <ul style="list-style-type: none"> 悪性腫瘍による高カルシウム血症 乳癌の溶骨性骨転移（化学療法、内分泌療法、あるいは放射線療法と併用すること） ⑥ミノドロン酸水和物 <ul style="list-style-type: none"> 骨粗鬆症 ⑦リセドロン酸ナトリウム水和物 <ul style="list-style-type: none"> 骨粗鬆症 骨ペーজেット病（アクトネル錠17.5mg, ベネット錠17.5mgのみ） 	

1. はじめに

ビスホスホネート系薬剤（以下「BP薬剤」という。）は、カルシウムイオンの代謝系に作用し、骨粗鬆症等の治療（経口剤）や悪性腫瘍時の高カルシウム血症、多発性骨髄腫による骨病変及び固形癌骨転移による骨病変、乳癌の溶骨性骨転移等の治療（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¹⁾。顎骨壊死のリスク因子としては、BP薬剤の投与、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^{1,2)}。

BP薬剤投与例における顎骨壊死については、これまで、特にリスクが高いと考えられる注射剤について^{3,4)}、平成18年10月に使用上の注意の改訂を行って、注意喚起を図ってきたところである。

一方、経口のBP薬剤の使用量とともに国内副作用報告数が集積している。また、近年、経口投与時の顎骨壊死についても様々な疫学調査等の研究結果が報告されている^{5,6)}。

これらの最近の情報を踏まえて、発症した個々の患者にとって予後が悪くかつ、治療上も障害となりうる副作用を可能な限り予防し、BP薬剤の有用性を確保する観点から、今般、経口のBP薬剤による顎骨壊死についても、関連する医療従事者の連携により、より予防的な注意喚起を行う必要があると判断された。このため、患者における顎骨壊死・顎骨骨髄炎の発症に関連するリスク因子を踏まえ、必要に応じて、抜歯等の侵襲的な歯科処置はBP薬剤の投与前に済ませ、BP薬剤投与中には、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医師から患者に説明するよう、注意喚起を行うこととした。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・顎骨骨髄炎の副作用報告状況等について

(1) 顎骨壊死・顎骨骨髄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薬剤を使用した症例の0.01～0.04%で顎骨壊死・顎骨骨髄炎を発現し、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⁴⁾。また、この報告では、注射剤を使用した悪性腫瘍症例の0.88～1.15%で顎骨壊死・顎骨骨髄炎を発現し、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⁴⁾。注射剤による顎骨壊死・顎骨骨髄炎の発生頻度に関する知見としては、1,338人の乳がん患者のうち16人（1.2%）が、548人の多発性骨髄腫患者のうち13人（2.4%）が顎骨壊死・顎骨骨髄炎を発現したことが報告されている⁷⁾。また80人のがん患者のうち、22人（28%）が顎骨壊死・顎骨骨髄炎を発現したとの報告もある⁸⁾。最近の調査では、発生頻度が、多発性骨髄腫患者で8.5%、乳がん患者で3.1%、前立腺がん患者で4.9%であったとされている⁹⁾。

(2) 近年報告された経口のBP薬剤に関する疫学調査結果について

Sedghizadehら⁵⁾は、南カリ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・顎骨骨髄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・顎骨骨髄炎を発現していた。一方、アレンドロン酸使用歴のない患者13,522人においては、顎骨壊死・顎骨骨髄炎を発現した患者はいなかった。

Loら⁶⁾が実施した米国における経口のBP薬剤服用者を対象とした調査では、顎骨壊死・顎骨骨髄炎

の発生頻度が952～1,537人のうち1人であった。

また、日本口腔外科学会が国内248施設を対象として、約2年間にわたりBP製剤服用後に顎骨壊死・顎骨骨髓炎を発現した症例を調査したところ、263例（うち、経口剤投与例は111例）が米国口腔外科学会の提唱する顎骨壊死・顎骨骨髓炎の診断基準に合致したとされ、国内における経口のBP製剤投与による顎骨壊死・顎骨骨髓炎の発生頻度は0.01～0.02%程度と見積もられた¹⁰⁾。

上記のとおり、近年、経口のBP製剤投与においても顎骨壊死・顎骨骨髓炎が、これまでよりも高頻度で発生するという報告もあるものの、これらの学術論文のみから、経口投与時の顎骨壊死・顎骨骨髓炎の発生リスクと静脈内投与時のリスクを比較することは困難であり、また、これまでの調査研究からは総じて注射剤によるリスクは経口剤を上回ると考えられる。

(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日数も報告件数と併せて整理した。

<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)
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日数として、下段の括弧内に（中央値：最小値-最大値）を示した。

** 販売開始は、平成21年4月7日。

<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水和物	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水和物	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日数として、下段の括弧内に（中央値：最小値-最大値）を示した。

上表の集計した副作用報告は、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製剤においても年間80～100例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抜歯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	
		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**	1,543,198人	1,656,317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・用量に規定された錠数の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。

前述の経口のBP製剤に関する疫学調査結果^{5,6)}及び国内副作用報告の状況を踏まえ、従前、注射剤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、経口剤についても注意喚起を行う必要があると考えられた。更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（中央値）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があることにも注意を要すると考える。

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. 安全対策の内容と対応について

経口剤及び注射剤ともにBP製剤の使用上の注意の「重要な基本的注意」の項を改訂し、以下の注意を追記することとした。

- ① BP製剤では、注射剤でより高率であると考えられるものの、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、「投与にあたって、適切な歯科検査を受け、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。」ことを説明する必要があること

この使用上の注意においては、「投与にあたって、適切な歯科検査を受け」としているが、処方の際し、顎骨壊死・顎骨骨髓炎の局所的なリスク因子（口腔の不衛生、抜歯などの歯科処置の既往、歯周病（いわゆる歯槽膿漏などの炎症疾患の既往）等）を把握するため、例えば、患者が定期的な歯科検査や口腔内管理を受けているか、現在歯科治療を受けているか等の口腔内の管理状態を確認し、必要に応じて歯科検査の受診を勧奨するなどの可能な限りの適切な対応をお願いするものである。また、主治医が治療開始前にこれらの対応を全て済ませる時間的余裕がないと判断した状況においては、投与開始と歯科処置が並行する場合もありうると考えられる。

また、必要に応じて事前に抜歯等の歯科処置を済ませること、口腔内管理を定期的に受けること、投与中の抜歯等の歯科処置はできる限り避けることを患者に伝達するよう医療関係者をお願いするものである。事前の歯科処置の必要性については、患者毎に、顎骨壊死・顎骨骨髓炎のリスク因子を考慮した対応をお願いするものであり、日本骨代謝学会、日本骨粗鬆症学会、日本歯科放射線学会、日本歯周病学会及び日本口腔外科学会のビスホスホネート関連顎骨壊死検討委員会によるポジションペーパー¹⁰⁾を参考とするなどの対応が考えられる。

以上のように、BP製剤投与による顎骨壊死・顎骨骨髓炎を可能な限り防止していくためにも、医科、歯科・口腔外科の関連する医療従事者の連携した対応がなされるよう協力をお願いしたいと考えている。併せて、これら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、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ので、臨床において活用されることが期待される。

顎骨壊死・顎骨骨髓炎はその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、関係企業、関係団体等の協力を得て、当該事象に関する最新の知見を収集・評価し、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ため、BP製剤の使用上の注意においても必要な見直しを行っ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、以下のとおりである（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・口腔外科を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		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ヵ月 間	顎骨壊死・顎骨骨髓炎 副作用歴なし。歯の定期検診は未受診、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ヵ月前 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。 投与開始日 本剤投与開始。 投与1年6ヵ月目 歯科治療、抜糸治療を行う。(残存歯根あり)

			投与1年8ヵ月日 整形外科に外来受診開始。 投与1年9ヵ月日 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ヵ月日 本剤投与中止。13日後投与再開。 投与2年2ヵ月日 左下顎部腫脹、疼痛、口腔内潰瘍出現。歯科受診。同日、 (投与中止日) 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。本剤投与中止。口腔内消毒処置開始。 中止2日後 口腔内消毒処置終了。 中止4日後 点滴終了。 中止5日後 抗生剤内服開始（セフカペンピボキシル塩酸塩100mg×3）。 中止9日後 内服終了。左下顎部腫脹、疼痛軽快。 中止10日後 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		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ヵ月間	顎骨壊死 投与1年7ヵ月日 近歯科にて右下7, 8番抜歯。本剤服用の申告なし。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ヵ月日 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、画像所見からビスホス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ヵ月日 (投与中止日) 本剤の投与を中止。再投与なし。 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ヵ月後 変化を認めず。 中止2ヵ月後 排膿が消失。 中止3ヵ月後 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ヵ月後 パノラマX線に著変なし。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		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ヵ月間	下顎骨骨髓炎 投与21ヵ月前 アレンドロン酸ナトリウム水和物投与開始。 投与開始日 本剤投与開始。 投与17日目 A歯科で抜歯。 投与62日目 排膿を繰り返すためB口腔外科を受診。下顎骨骨髓炎と診断され入院加療（抗生剤点滴）。	

			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94日目	腐骨除去術施行。
		投与99日目	排膿止まり、骨露出なく上皮化し、また痛みもない。
		投与101日目	退院。
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兎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) ビスホスホ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 ; 137 : 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, Caligluri M, Hofkes S, Lowry B, Shuler CF. Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw : an institutional inquiry. J Am Dent Assoc. 2009 ; 140 : 61-66
- 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
- 7) Hoff AO, Toth BB, Altundag K, et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. J Bone Miner Res. 2008 ; 23 : 826-36
- 8) Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA, Sturm I, Massenkeil G. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws : prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. Oral Oncol. 2008 ; 44 : 857-69
- 9) Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. J Clin Oncol. 2009 ; 27 : 5356-62
- 10) Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw : position paper from the Allied Task Force Committee of Japanese Society for Bone and Mineral Research, Japan Osteoporosis Society, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology, and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons. J Bone Miner Metab. 2010 ; 28 : 365-83