重篤副作用疾患別対応マニュアル

骨吸収抑制薬に関連する顎骨壊死・顎骨骨髄炎

平成２１年５月
（平成３０年６月改定）

厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、一般社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

〇日本口腔外科学会マニュアル作成委員会

桐田　忠昭	奈良県立医科大学口腔外科学教室教授
丹沢　秀樹	千葉大学大学院医学研究院口腔科学講座教授
里村　一人	鶴見大学歯学部口腔内科学講座教授
藤内　　祝	横浜市立大学大学院医学研究科顎顔面口腔機能制御学教授
横尾　　聡	群馬大学大学院医学系研究科顎口腔科学分野教授
太田　嘉英	東海大学医学部外科学系口腔外科領域教授
栗田　　浩	信州大学医学部歯科口腔外科学教授
湯浅　秀道	豊橋医療センター歯科口腔外科医長
古森　孝英	神戸大学大学院医学系研究科外科学講座口腔外科分や教授
岸本　裕充	兵庫医科大学歯科口腔外科学主任教授

（敬称略）

〇一般社団法人日本病院薬剤師会

林　　昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
飯久保　尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部長補佐
大野　能之	東京大学医学部附属病院薬剤部助教・副薬剤部長
笠原　英城	日本医科大学武蔵小杉病院薬剤部長
谷藤　亜希子	神戸大学医学部附属病院薬剤部薬剤主任
冨田　隆志	広島大学病院薬剤部薬剤主任
濱　　敏弘	がん研有明病院院長補佐・薬剤部長
舟越　亮寛	医療法人鉄蕉会亀田総合病院薬剤管理部長
望月　眞弓	慶應義塾大学病院薬剤部長
若林　進	杏林大学医学部付属病院薬剤部

（敬称略）

〇重篤副作用総合対策検討会

飯島　正文	昭和大学名誉教授
※五十嵐　隆	国立成育医療研究センター理事長
犬伏　由利子	一般財団法人消費科学センター理事
今村　定臣	公益社団法人日本医師会常任理事
上野　茂樹	日本製薬工業協会医薬品評価委員会ファーマコビジランス部会
薄井　紀子	東京慈恵会医科大学教授
笠原　忠	国際医療福祉大学大学院教授
金澤　實	医療法人熊谷総合病院副理事長
木村　健二郎	独立行政法人地域医療機能推進機構東京高輪病院院長
黒岩　義之	財務省診療所所長
齋藤　嘉朗	国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部部長
島田　光明	公益社団法人日本薬剤師会常務理事
滝川　一	帝京大学医学部内科学講座主任教授
林　昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
森田　寛	お茶の水女子大学名誉教授

※座長　（敬称略）

本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

① 副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること

② 重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成１７年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」（４年計画）として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。今般、一層の活用を推進するため、関係学会の協力を得つつ、最新の知見を踏まえた改定・更新等を実施したものである。

医薬品を適正に使用したにもかかわらず副作用が発生し、それによる疾病、障害等の健康被害を受けた方を迅速に救済することを目的として、医薬品副作用被害救済制度が創設されている。医療関係者におかれては、医薬品副作用被害救済制度を患者又は家族等に紹介していただくとともに、請求に必要な診断書等の作成に協力していただくようお願いする。

制度の概要及び請求に必要な資料、その他の関連情報は、参考３、４を参照のこと。

記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

患者の皆様へ

・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

医療関係者の皆様へ

【早期発見と早期対応のポイント】

・　医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

【副作用の概要】

・　副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

【副作用の判別基準（判別方法）】

・　臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

【判別が必要な疾患と判別方法】

・　当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

【治療法】

・　副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。
　ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

【典型的症例】

・　本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

【引用文献・参考資料】

・　当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

※　医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/

骨吸収抑制薬に関連する顎骨壊死・顎骨骨髄炎

英語名：Antiresorptive agents-related osteonecrosis/osteomyelitis of the jaws（ARONJ）

A．患者の皆様へ

ここで紹介している副作用は、まれなもので、必ず起こるものではありません。ただ、副作用に気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすことがあるので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行う上でも、本マニュアルを参考に、患者さんご自身、またはご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師、歯科医師または薬剤師に連絡してください。

悪性腫瘍（がん）の骨病変や骨粗鬆症などに使用されるビスホスホネート系薬あるいはデノスマブによる治療中もしくは治療歴のある患者さんにおいて、まれに顎骨壊死･顎骨骨髄炎がみられることがあり、近年増加傾向にあります。抜歯などの歯科処置後に症状が明らかになることもありますが、特にきっかけなく起こることも珍しくありません。次のような症状がみられた場合には、放置せずに医師・歯科医師・薬剤師に連絡してください。

「歯ぐきやあごが腫れてきた、痛い」
「下くちびるがしびれた感じがする」
「歯ぐきに白色あるいは灰色の硬いものが出てきた」（写真１）
「抜歯後の治りが良くない」
「歯がぐらついてきて、自然に抜けた」（写真２，３）

写真１　歯ぐきから露出した骨が見える

写真２　歯が自然に抜け、歯を支えていた骨が見える（矢印）

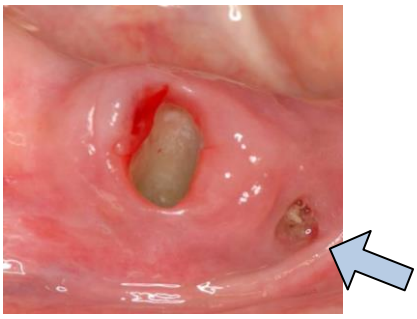


写真３　抜ける以前よりすでに骨が露出している（矢印）と抜けた歯

１．顎骨壊死・顎骨骨髄炎とは？

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す。顎骨骨髄炎は、むし歯や歯周病が進行し、口の中にもともと生息する細菌による感染があごの骨にまで及んだ状態です。あごの骨が腐っても痛みなどの自覚症状が乏しい場合もありますが、細菌による感染が起こると、あごの痛み、腫れ、膿が出るなどの症状が出現します。

これまで、顎骨の感染やさまざまな薬（ビスホスホネート系薬、副腎皮質ステロイド薬など）、あご周辺への放射線治療により顎骨壊死・顎骨骨髄炎が生じたことが報告されています。特に近年は、ビスホスホネート系薬に加え、デノスマブという薬でも同様の顎骨壊死･顎骨骨髄炎を生じることが注目されています。

ビスホスホネート系薬には、注射薬と経口薬があります。注射薬は、①悪性腫瘍（がん）の骨病変、骨転移、②悪性腫瘍による高カルシウム血症、③骨粗鬆症、などに対する治療に用いられます。経口薬は、骨粗鬆症に対する治療に用いられています。一方、デノスマブは（皮下）注射薬で、①悪性腫瘍の骨病変と骨巨細胞腫、②骨粗鬆症、③関節リウマチに対する治療に用いられています。

ビスホスホネート系薬とデノスマブ（以下、両者を「骨吸収抑制薬」と総称）はこれらの病態に対して非常に有用ですが、投与を受けている患者さんにおいて、まれに顎骨壊死･顎骨骨髄炎を生じたとの報告があり、近年増加傾向にあります。骨吸収抑制薬による顎骨壊死･顎骨骨髄炎は、典型的には歯ぐきの部分の骨が露出します。無症状の場合もありますが、壊死･感染が悪化すると、痛み、あごの腫れ、膿が出る、歯のぐらつき、下くちびるのしびれなどの症状が出現します。

２．　早期発見と早期対応のポイント

骨吸収抑制薬の投与を受けていて、「歯ぐきやあごが腫れてきた、痛い」、「下くちびるがしびれた感じがする」、「歯ぐきに

白色あるいは灰色の硬いものが出てきた」（**写真１**）、「抜歯後の治りが良くない」、「歯がぐらついてきて、自然に抜けた」（**写真２，３**）などの症状が出現した場合は、すみやかに医師、歯科医師、薬剤師に相談してください。骨吸収抑制薬投与による顎骨壊死･顎骨骨髄炎は、単独でも生じますが、以下のような治療を受けている場合に生じやすいとされています。

１）がんに対する化学療法
２）副腎皮質ステロイド薬の使用　（全身投与）
３）抜歯などの外科的な歯科処置

　さらに、口の中が不衛生な状態であると、顎骨壊死･顎骨骨髄炎の感染を悪化させるおそれがあります。したがって、骨吸収抑制薬の投与を受けている患者さんは、定期的に歯科を受診し、歯ぐきの状態のチェックを受け、ブラッシング（口腔清掃）指導、歯石の除去処置、入れ歯の調整などを受けておくことが大切です。その際には、骨吸収抑制薬の投与を受けていることを歯科医師にお伝えください。

　骨吸収抑制薬に関連した病変が生じる部位は、現在のところ、極めてまれな例外（外耳道骨壊死の報告があります）を除いてあごの骨に限られています。発症する頻度はまれですが、発症すると治療するのが困難な場合もありますので、日頃の予防が大切です。そこで、本マニュアルを参考に、骨吸収抑制薬による治療を受けている患者さんに、あごの病変が生じる可能性があること、ならびにその予防法を知っていただき、歯科医師による積極的、定期的な予防処置を受けられることをおすすめします。

※　医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/

※　独立行政法人医薬品医療機器総合機構法に基づく公的制度として、医薬品を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用により入院治療が必要な程度の疾病等の健康被害について、医療費、医療手当、障害年金、遺族年金などの救済給付が行われる医薬品副作用被害救済制度があります（対象除外医薬品による健康被害など、救済給付の対象にならない場合もあります）。

（お問い合わせ先）

独立行政法人　医薬品医療機器総合機構 救済制度相談窓口

http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai.html

電話：0120－149－931（フリーダイヤル）［月～金］9時～17時（祝日・年末年始を除く）

Ｂ．医療関係者の皆様へ

１．早期発見と早期対応のポイント

ビスホスホネート系薬とデノスマブ（以下、両者を「骨吸収抑制薬」と総称）による顎骨壊死･顎骨骨髄炎（Antiresorptive agents-related osteonecrosis/osteomyelitis of the jaws：以下、ARONJ と略）の早期発見と早期対応のポイントは、①初期症状を見逃さないこと、②顎骨壊死、顎骨骨髄炎を引き起こすリスク因子に注意することである。

①初期症状

初期症状として、局所的には、深い歯周ポケットや歯肉腫脹、歯の動揺、膿瘍形成、下唇・オトガイ部の知覚鈍麻など（ステージ０）や、持続的な骨露出や骨壊死、またはプローブで骨を触知できる瘻孔などがある（**表１**）[1,2]。発熱などの全身症状は、慢性の顎骨骨髄炎が急性化した時に生じることがある。

これらの症状は一般的な歯性感染症においても観察されることがあるが、本病態の場合には口腔内における骨露出が最も典型的である（**写真４**）。一方、無症状で、歯科検診や患者が口腔内を観察した際に偶然に発見されたり、抜歯前から潜在していた骨壊死（ステージ０）が抜歯後に顕在化する場合もある（**症例１**参照）。

ARONJ は、抜歯等の顎骨に対する侵襲的な歯科処置や局所感染に関連して生じるとの報告が多い。また、義歯不適合などによる歯槽粘膜の外傷性潰瘍などにより、粘膜損傷、骨露出が生じた場合に発現することもある。口蓋隆起、下顎隆起などの骨隆起が存在する部分（**写真５**）や顎舌骨筋線部（**写真６**）の粘膜は菲薄であり、注意が必要である。一方、義歯不適合などによる外傷が明らかでない場合にも生じることがある。

表１　ARONJ の臨床症状とステージング　（文献１から引用）

表１　ARONJ の臨床症状とステージング

ステージ	臨床症状および画像所見
ステージ　0*	臨床症状：骨露出 / 骨壊死なし、深い歯周ポケット、歯牙動揺、 口腔粘膜潰瘍、腫脹、膿瘍形成、開口障害、下唇の感覚鈍麻または麻痺 （Vincent 症状）、歯原性では説明できない痛み 画像所見：歯槽骨硬化、歯槽硬線の肥厚と硬化、抜歯窩の残存
ステージ　1	臨床症状：無症状で感染を伴わない骨露出や骨壊死またはプローブで骨を 触知できる瘻孔を認める。 画像所見：歯槽骨硬化、歯槽硬線の肥厚と硬化、抜歯窩の残存
ステージ　2	臨床症状：感染を伴う骨露出、骨壊死やプローブで骨を触知できる瘻孔を認める。 骨露出部に疼痛、発赤を伴い、排膿がある場合と、ない場合とがある。 画像所見：歯槽骨から顎骨に及ぶびまん性骨硬化 / 骨溶解の混合像、 下顎管の肥厚、骨膜反応、上顎洞炎、腐骨形成
ステージ　3	臨床症状：疼痛、感染または１つ以上の下記の症状を伴う骨露出、骨壊死、 またはプローブで触知できる瘻孔。 歯槽骨を超えた骨露出、骨壊死（例えば、下顎では下顎下縁や下顎枝にいたる。 上顎では上顎洞、頬骨にいたる）。その結果、病的骨折や口腔外瘻孔、 鼻・上顎洞口腔瘻孔形成や下顎下縁や上顎洞までの進展性骨溶解。 画像所見：周囲骨（頬骨、口蓋骨）への骨硬化 / 骨溶解進展、下顎骨の病的骨折、 上顎洞底への骨溶解進展

注：ステージ 0 のうち半分は ONJ に進展しないとの報告があり、過剰診断とならないよう留意する。

写真４　下顎大臼歯部の舌側に骨露出を認める（ステージ２）

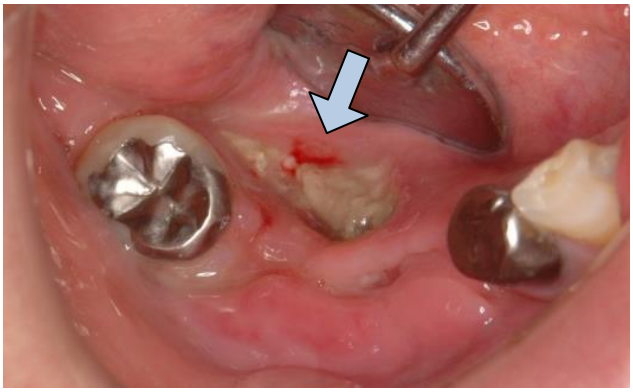


写真５　下顎隆起部に生じた ARONJ（ステージ１）

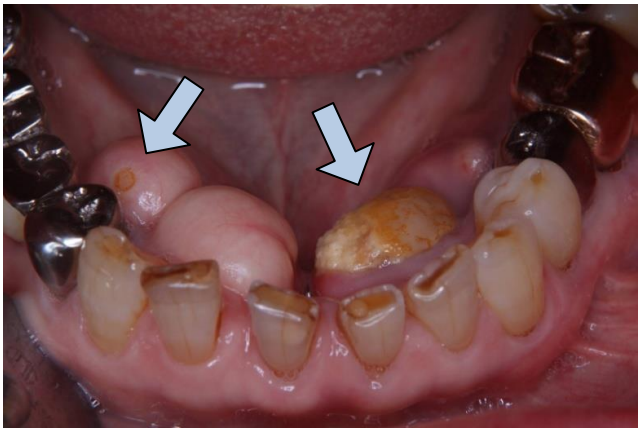


写真６　顎舌骨筋線部に生じた ARONJ（ステージ１）

②リスク因子 [1)]

ARONJ 発症のリスク因子としては、薬に関連する因子、局所的因子、全身的因子が挙げられている。

１）薬に関連する因子

ビスホスホネート系薬と異なる作用機序で骨吸収抑制作用を示すデノスマブでも、ビスホスホネート系薬と同様の ARONJ を生じる場合があり、悪性腫瘍の骨病変に対する使用では同程度のリスクとされている [3)]。

発症には累積投与量の影響が強いと考えられている。悪性腫瘍の骨病変には注射薬が用いられ、１回投与量が多く、かつ投与間隔も短い。そのため早期に累積投与量が高用量となり、投与開始後比較的短期間で ARONJ を発症することがある。一方、骨粗鬆症に対しては、最近は経口薬だけなく注射薬の投与も増えている。いずれの剤型でも、悪性腫瘍の骨病変に対する投与に比べて１回投与量が少ない、もしくは投与間隔が長いため、１年あたりでは低用量であり、相対的にリスクは低い。しかしながら、投与が長期に及ぶと累積投与量が増加するためリスクが上がると考えられている。

２）局所的因子

・局所解剖

上顎と比較し下顎に多いとされている。下顎隆起、口蓋隆起、顎舌骨筋線部は、被覆粘膜が薄く、骨露出を生じやすい（**写真５，６**）。

・骨への侵襲的歯科治療

歯科処置･治療の中では、根管治療を含めたう蝕治療や歯周基本治療

はリスク因子とはされていないが、抜歯に関連して ARONJ を生じる場合が圧倒的に多い[4)]。なお、上述のように抜歯前から潜在していた骨壊死（ステージ０）が抜歯後に顕在化する場合もある（**症例１**）。

抜歯など骨への侵襲的な歯科治療前に骨吸収抑制薬の投与を中止することによる ARONJ の発生率の低下は、現時点では証明されていないが、骨粗鬆症患者においてビスホスホネート系薬投与を４年以上受けている場合などには、骨折リスクを含めた全身状態が許容すれば２か月前後のビスホスホネート系薬の休薬について処方医と協議、検討する[1,2)]。

・不適合義歯

補綴処置に関して、不適合な義歯による歯槽粘膜の褥瘡性潰瘍により、粘膜欠損、骨露出を生じる可能性がある。

・口腔環境：口腔内の不衛生･歯性感染症

最も多く認められる歯科疾患として、歯周疾患が挙げられている。口腔内には数百種類の細菌が存在し、口腔内の清掃状態が悪い場合、歯面に歯垢（デンタルプラーク）が付着、バイオフィルムを形成し、さらに歯石へと変化する。歯垢、歯石は歯肉に炎症を引き起こし、辺縁性歯周炎（いわゆる歯槽膿漏）となる。辺縁性歯周炎においては、歯肉、歯槽骨の炎症により歯槽骨の吸収が認められたり、歯の保存が不可能になり、抜歯の適応となることがある。

う蝕においても、放置することにより、歯髄炎、根尖性歯周炎（歯根の先端部の炎症）へと病態が進み、顎骨の炎症が惹起される。特に、抜髄（歯の神経を除去する処置）後の歯は、クラウンなどで歯科補綴的処置（金属冠などで被覆する処置）をされることが多く、気づかない間に歯の根尖部に炎症を引き起こしていることがある。また、抜髄後の歯は歯根破折を生じやすく、これには過大な咬合力もリスク因子の１つになり得る。

なお、細菌感染を伴わなくても、無菌性の ARONJ を起こす（ステージ１）ことがある（**写真５，６**）。

３）全身的因子

・がんの化学療法、副腎皮質ステロイド薬（全身）の投与

骨吸収抑制薬と同時に全身がん化学療法を受けている患者に ARONJ を発症することがあり、投与された抗がん薬の種類、レジメン

に関係なく生じる可能性がある。また、骨吸収抑制薬と同時期に副腎皮質ステロイド薬を全身投与されている患者にも生じることがある。血管新生阻害薬（ベバシズマブなど）、免疫抑制薬などの併用もリスクと考えられている[2)]。

・糖尿病[5)]

顎骨壊死を生じた患者の約６割が糖尿病に罹患していたとの報告があり、一般的な糖尿病の罹患率と比較し、高率であることが指摘されている。その原因として、糖尿病患者においては、骨の微小血管系が虚血傾向にあること、血管内皮細胞の機能不全、骨のリモデリングの障害、骨細胞または骨芽細胞のアポトーシス誘導などが挙げられている。

・骨、骨代謝の異常

関節リウマチ患者や、上記の糖尿病も含め、腎透析や副甲状腺機能低下症などの骨代謝異常を有する患者はハイリスクと考えられている。

・その他（ライフスタイル）

アルコール摂取、喫煙、肥満など。

２．ARONJ の好発時期

悪性腫瘍に対する高用量投与で発生頻度が高い。高用量投与では、早期（１年未満）での発生も少なくない。

骨粗鬆症に対するビスホスホネート系薬の低用量投与での発症率において、経口での投与期間が２年未満の場合はほぼ問題はなく、２～４年はリスクが少し高まり、４年を超えると高まる、とした米国 FDA のデータがある[2)]。

しかし、骨粗鬆症に対するビスホスホネート系薬の注射薬およびデノスマブによる ARONJ の発症に関してはデータが不足しているのが現状である。

３．ARONJ の概要

ビスホスホネート系薬と関連する顎骨壊死の報告は、２００３年よりみられる[6)]。以後、２００９年までに、MEDLINE 上で検索された報告を集めたところ２４０８例となったというレビュー論文がある[4)]が、その後 の世界的な症例数は不明である。

日本口腔外科学会と日本有病者歯科医療学会との合同調査（２０１１～２０１３年）では、４，７９７例の BRONJ（Bisphosphonate-related

osteonecrosis of the jaw）患者が報告された[7]。日本口腔外科学会によるその前の全国調査（２００６～２００８年）では２６３例であり[8]、調査方法やARONJの診断基準の変更など条件の違いを考慮しても、大幅に増加していると考えて良いだろう。

わが国においてはARONJ患者の約半数は骨粗鬆症に対する低用量投与で発症している[7]。

１）自覚症状

最も典型的な症状は骨露出である。抜歯後に発生することが多い、とされてきたが、抜歯や義歯による褥瘡性潰瘍などのトリガーなく生じる場合もある（**写真５，６**）。その他、歯の動揺や自然脱落、歯原性では説明できない痛み、下唇・オトガイ部の知覚異常などが見られる（**表１**）。罹患部位の疼痛、腫脹を伴うことがあるが、全く無症状の場合もある。

２）身体所見

上顎骨ならびに（または）下顎骨の骨露出や骨を触知する瘻孔を形成していることもある。二次的に膿瘍や排膿など、骨髄炎と同様の症状が認められることが多い。下顎臼歯部に生じた場合には下唇・オトガイ部皮膚の知覚異常が認められることがある（**症例１**）。進展例では、皮膚瘻孔（**写真７**）や病的骨折（**写真８**）を生じることもある（**表１**のステージ３）。

発熱などの全身症状は、慢性の顎骨骨髄炎が急性化した場合に生じることがある。

写真７　ARONJによる皮膚瘻孔（ステージ３）

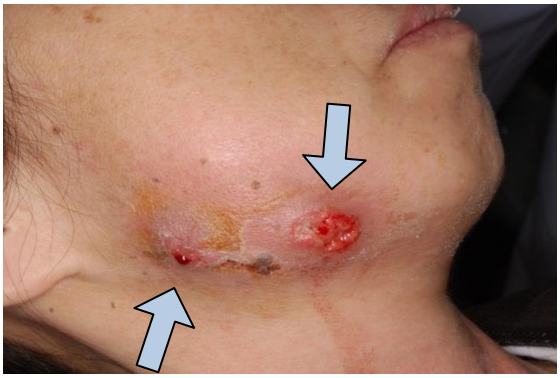
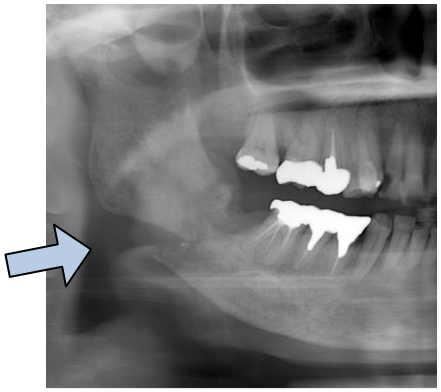


写真８　ARONJ による病的骨折（ステージ３）



３）画像検査所見

X 線 CT、パノラマ X 線写真が有用である。一般的な骨髄炎でみられる像が認められる。すなわち、骨融解像、骨硬化像、虫食い像などが、単一あるいは複合して認められ、腐骨が確認される場合もある。^{99m}Tc シンチグラムにおいて、壊死部分またはその周囲に集積像がみられる（**症例１**）。

骨壊死の兆候がない患者でも、日常診療で用いる口内法 X 線写真は高解像度であり、感染源の情報を得ることができる。また、歯槽硬線の肥厚や抜歯窩の残存などの評価にも有用である。

ARONJ が臨床的に疑われる患者の場合、CT や歯科用 CT が顎骨の皮質骨や海綿骨の初期変化を捉える助けとなる。腐骨、瘻孔形成、上顎洞炎、骨膜反応や関連歯の状態も評価できる。ただし歯科用 CT はあくまで限局的、補助的である。CT はパノラマ X 線写真、口内法 X 線写真との組み合わせで行う。悪性腫瘍との鑑別が非常に重要な症例の場合は歯科用 CT ではなく CT、MRI を用いる。MRI は骨髄変化を評価できるため、ARONJ の診断に有用であるかもしれない[1)]。

近年 hybrid SPECT/CT が ARONJ の外科的処置に有用であることが提唱されている。18F-FDG を用いた PET 単独あるいは PET/CT も骨壊死の評価に有用かもしれない[1)]。

４）発生機序

文献的には主に以下のようなメカニズムがあげられているが、おそらくこれらの要因が複合的に絡み合い、それらに加えてなんらかの未知のメカニズムが ARONJ 発生のきっかけになっていると想像される[1)]。

1）　骨吸収抑制薬による骨リモデリングの抑制と、過度の破骨細胞活

性の抑制
2)　ビスホスホネート系薬投与による口腔細菌の易感染性増加
3)　ビスホスホネート系薬投与による口腔粘膜上皮のリモデリング
　　および細胞の遊走抑制
4)　骨吸収抑制薬投与による免疫監視機構の変化
5)　ビスホスホネート系薬の血管新生抑制作用

（１）医薬品ごとの骨吸収抑制作用の差

経口ビスホスホネート系薬においては、消化管からの吸収は１%以下とされている。消化管から吸収された経口ビスホスホネート系薬は、静注ビスホスホネート系薬と同様に、５０%以上が骨基質に取り込まれるとされている。

デノスマブは、ビスホスホネート系薬のように骨には沈着せず、破骨細胞のアポトーシスを誘導しないが、破骨細胞の活性化を抑制することによって骨吸収抑制作用を示し、血中半減期は約１か月とされている。窒素含有のビスホスホネート系薬の中でも、構造によって骨吸収抑制作用の差異を認めるが、ARONJ の発生頻度の差は明らかではない（例：アレンドロン酸とリセドロン酸）。

（２）ARONJ の発生頻度

発生頻度は、わが国における発生頻度は、２０１０年のポジションペーパーにおいて、悪性腫瘍症例に対して使用された静注ビスホスホネート系薬において１～２%、経口ビスホスホネート系薬において 0.01～0.02%であると推定されている[9)]。２００６～２００８年と２０１１～２０１３年の２度の全国調査の結果から、ARONJ の患者は 10 倍以上に増加しており、経口ビスホスホネート系薬においては、0.1%程度かもしれない[10)]。ビスホスホネート系薬とデノスマブとの差は少ないと考えられている[3)]。

投与期間が長期化すると、累積投与量も増加し、発生頻度が高くなる傾向がある。また、本疾患に対する認識の向上により発見される頻度が上昇することも考えられる。

オーストラリアにおける報告では、悪性腫瘍症例に対して使用された静注用ビスホスホネート薬において 0.88～1.15%、抜歯された症例においては 6.67～9.1%、経口ビスホスホネート薬において 0.01～0.04%、

経口薬投与中に抜歯された場合には 0.09～0.34%の発生頻度であるとされている[11)]。

４．ARONJ の診断基準[1)]

２０１６年に改訂されたわが国のポジションペーパーの診断基準を以下に示す。

1）ビスホスホネート系薬またはデノスマブによる治療歴がある。

2）顎骨への放射線照射歴がない。また骨病変が顎骨へのがん転移ではないことが確認できる。

3）医療従事者が指摘してから８週間以上持続して、口腔・顎・顔面領域に骨露出（プローベ）を認める。または口腔内、あるいは口腔外の瘻孔から触知できる骨を８週間以上認める。ただしステージ０に対してはこの基準は適用されない。

５．判別が必要な疾患と判別方法

①原疾患の顎骨への転移、歯肉がん、顎骨中心性がん

多発性骨髄腫、乳がんなどの悪性腫瘍に対して骨吸収抑制薬の投与を受けている患者では、顎骨への転移の可能性を否定する必要がある。口腔を原発とする歯肉がん、顎骨中心性がん、転移性がんの場合もあるので、必要に応じて診断を確定するために組織診を行う。

②放射線性顎骨壊死

頭頸部（特に下顎付近）に対して放射線照射の既往がある場合には、晩期障害として放射線性顎骨壊死を発症することがある。放射線性骨壊死も極めて難治性の疾患であるが、高圧酸素療法、下顎骨の区域切除などの適応となる。一方、骨吸収抑制薬による顎骨壊死に対する高圧酸素療法の有用性は評価が分かれる。

６．予防方法ならびに治療方法

予防には、骨吸収抑制薬を処方する医師と、歯科医師が綿密に協力する必要がある。

１）骨吸収抑制薬投与前の予防

骨吸収抑制薬の投与前には、歯科医師による綿密な口腔内の診査を行い、保存不可能な歯の抜歯を含め、侵襲的な歯科治療は全て終わらせておく（治療開始の２週間前までに終えておくことが望ましい）。

また、投与前、投与中、投与後の継続的な口腔管理が重要である。可能であれば、骨吸収抑制薬の投与開始は抜歯窩が上皮化するまで（２～３週間）、または骨性治癒（約２か月）がみられるまで延期するのがよい。

歯周疾患に対する治療も重要であり、ブラッシング指導などを徹底することが必要である。義歯を装着している場合には、粘膜に外傷（義歯性潰瘍）がないかを注意深く観察し、適切な義歯調整を行う。

２）骨吸収抑制薬投与中・投与後の予防

投与中ならびに投与後においても、投与前と同様に歯科医師による口腔内の定期的な診査ならびに歯石の除去処置などの歯周疾患に対する処置を行う。診査においては、骨露出の有無、X 線写真による骨の状態の把握を行う。ARONJ が認められた場合（疑われる場合）には、処方医に連絡し、骨吸収抑制薬の継続に関して検討する必要がある。

軽度の動揺歯は固定、というような保存・抜歯の判断は、局所炎症の持続も ARONJ 発症のリスクであるため慎重に行う。高度の動揺歯は抜歯する必要があるが、その際には、処方医に相談し、顎骨の状態、原疾患の状態を併せ考え、薬の一時中止または継続下に抜歯するかを慎重に決定する。ビスホスホネート系薬を低用量で４年以上投与されている場合やリスク因子を有する場合には、骨折のリスクを含めた全身状態が許容すれば侵襲的な歯科処置の２か月前から、処置後３か月後まで（再開を早める必要がある場合には、術創部の上皮化がほぼ終了する２週間を待って術部に感染がないことを確認したうえで再開）の休薬を、処方医と協議・検討すべきである、との報告がある。ただし、休薬によって顎骨壊死の発症率を下げることが可能であるとの報告は現時点では得られていない[1)]。デノスマブを低用量で使用している患者への休薬は、すべきでないと思われる。

なお、口腔内の状態をチェックするため、定期的に歯科受診をすることが望ましい。

３）ARONJ の治療

顎骨の露出自体が疼痛などの症状を惹起するのではなく、二次的感染により症状が認められるようになる。したがって、抗菌薬の投与、

局所の洗浄ならびに含嗽を行い、感染のコントロールを積極的に行う。具体的には、わが国におけるポジションペーパー２０１６における病期別の治療法を示す（**表２**）。

ARONJ に対して、十分なエビデンスが得られている治療法はないが、従来からの保存的なアプローチに加えて、ステージ２以上には外科的治療が有効との報告も増えてきている。しかし、病変の範囲や全身状態によっては、難治性である場合もある。

保存的なアプローチの原則は、１）抗菌薬投与、２）ビスホスホネート系薬の休薬の可能性を協議である。ステージ２以上では感染を伴うため、外科的治療に先行して保存的なアプローチを先行することが望ましいと思われる。

高圧酸素療法の有効性については、現時点では不明である。したがって、ARONJ に対する予防が重要である。

表２　**ARONJ の治療**（文献１から引用）

ステージ　0 および 1 抗菌性洗口剤の使用、瘻孔や歯周ポケットに対する洗浄、局所的抗菌薬の塗布・注入
ステージ　2 抗菌性洗口剤と抗菌薬の併用、難治例：複数の抗菌薬併用療法、長期抗菌薬療法、連続静注抗菌薬療法、腐骨除去、壊死骨掻爬、顎骨切除
ステージ　3 腐骨除去、壊死骨掻爬、感染源となる骨露出 / 壊死骨内の歯の抜歯、栄養補助剤や点滴による栄養維持、壊死骨が広範囲におよぶ場合、顎骨の辺縁切除や区域切除
注：病期に関係なく、分離した腐骨片は非病変部の骨を露出させることなく除去する。露出壊死骨内の症状のある歯は、抜歯しても壊死過程が増悪することはないと思われるので抜歯を検討する。

４）骨吸収抑制薬の休薬

骨吸収抑制薬投与の中止に関しては、さまざまな問題がある。特に、悪性腫瘍の治療のために骨吸収抑制薬の投与を受けているのは、乳がんや前立腺がんなどの骨転移または悪性腫瘍による高カルシウム血症の患者であり、骨痛などの SRE（skeletal related event；骨関連事象）に対する除痛ならびに病的骨折の予防が必要で、投与の有益性は極めて大きい。したがって、骨吸収抑制薬を中止するか否かは、当該腫瘍に対する処方医と、その利益、不利益について十分に相談した上で決定する必要がある。

また、骨粗鬆症に対して処方されている経口ビスホスホネート系薬についても、顎骨壊死の徴候が認められた場合には、代替薬による治療を検討し、もし全身的に可能であれば、経口ビスホスホネート系薬の投与を中止する。これにより、腐骨分離を促進し、デブリートマン後の治癒が良好となることを期待できる。

７．　典型症例

ビスホスホネート系薬とデノスマブの投与と関連性があると考えられた顎骨壊死の症例を提示し、解説を加える。

【症例１】６０歳代、女性

乳癌の手術・放射線治療が終了し、約８年経過後、骨を含めた多発転移が判明した。DTX/GEM/CBDCA/S-1 を６コース施行後、ビスホスホネート系薬であるゾレドロン酸 4mg の点滴静注を４週毎に約５年間継続した。その後、デノスマブ 120 mg の皮下注を４週毎に切り替えられた。６か月経過した頃、右側下顎第一大臼歯の根尖性歯周炎のため、抜歯が必要と診断された。S-1/LET による維持療法は継続したまま、デノスマブを２か月休薬した後に、かかりつけ歯科で右側下顎第一大臼歯を抜歯した。２か月以上抜歯窩が治癒せず、抗菌薬を処方されるも断続的に排膿し、さらに右側顎下部前方に腫脹を来したため、大学病院の歯科口腔外科を紹介された。抜歯直前から、右側下唇・おとがい部皮膚の知覚鈍麻を認めた。

口腔衛生状態は不良で、歯周病を認めた。右側下顎第一大臼歯相当部に骨露出を直視できなかったが、プローブで骨を触知し、排膿を認めた（**写真９**）。右側顎下部前方に、発赤を伴う腫脹を認めた（**写真１０**）。パノラマ X 線写真で、右側下顎第二大臼歯から右側下顎第二小臼歯相当部に、下顎管にいたる深さまで、腐骨と思われる不透過像を認めたが、分離は不完全であった。腐骨と思われる不透過像の周囲には骨硬化像を認めた（**写真１１**）。CT では、右側下顎第二大臼歯から右側下顎第二小臼歯相当の舌側皮質骨の吸収を認めた（**写真１２**）。^{99m}Tc（骨）　シンチグラムにおいては、右側下顎に高度の集積を認めた（**写真１３**）。

（解説）本症例は乳癌の多発骨転移に対し、ゾレドロン酸を約５年間継続した後、デノスマブを６か月間投与されていた。抜歯後の治癒不全で ARONJ が判明したが、抜歯直前から下唇・おとがい部皮膚の知覚鈍麻

（Vincent 症状；表１参照）を認め、抜歯前から潜在していた ARONJ が抜歯後に顕在化した症例である。抜歯窩が 2 か月以上治癒せず、プローブで骨を触知し、排膿を伴うことから、ARONJ（ステージ２）と診断した。

写真９　右側下顎第一大臼歯部にプローブで骨を触知

写真１０　右側顎下部前方に発赤を伴う腫脹を認める

写真１１　右側下顎第二大臼歯から右側下顎第二小臼歯相当部に、下顎管に達する深さまで、腐骨様不透過像を認める

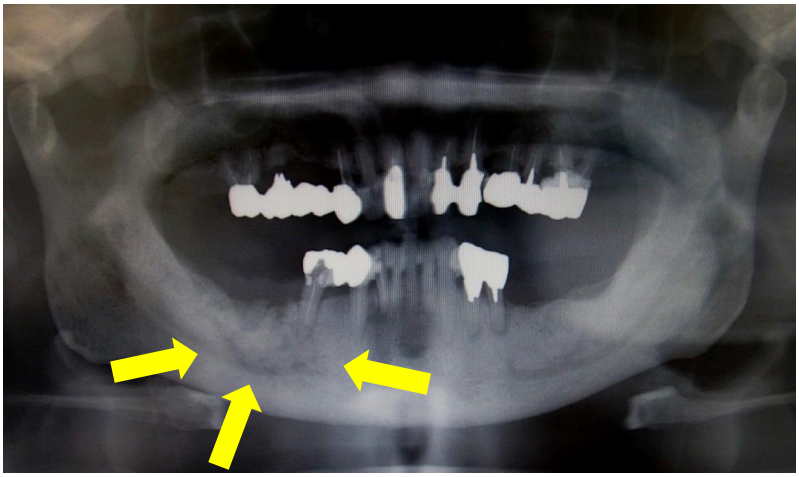


写真１２　右側下顎第二大臼歯から右側下顎第二小臼歯相当の舌側皮質骨の吸収を認める

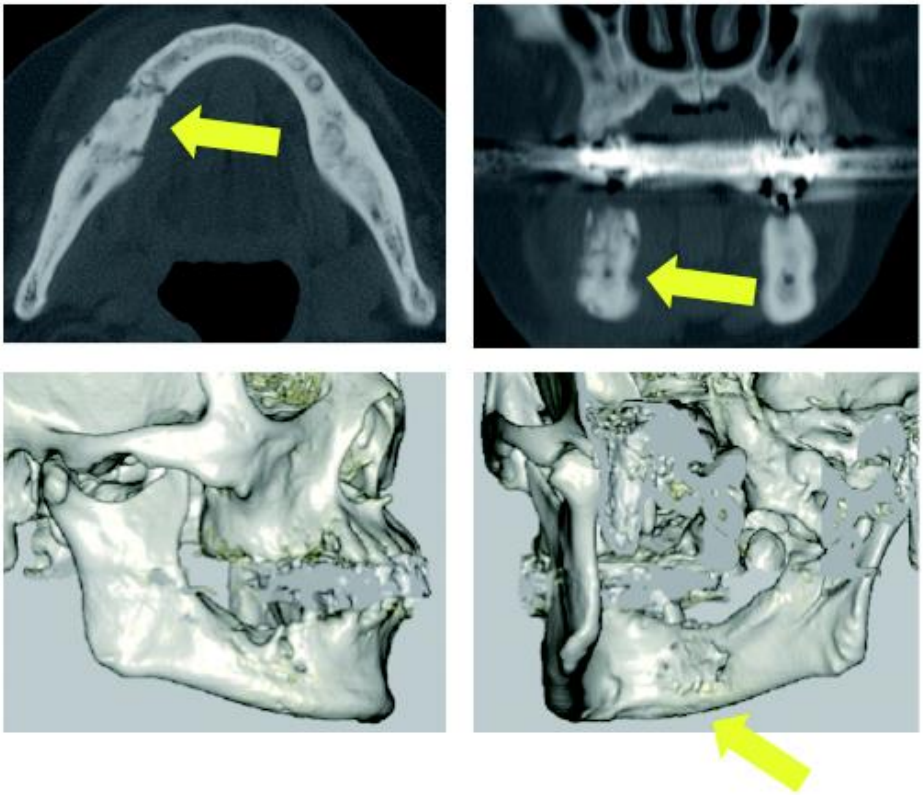
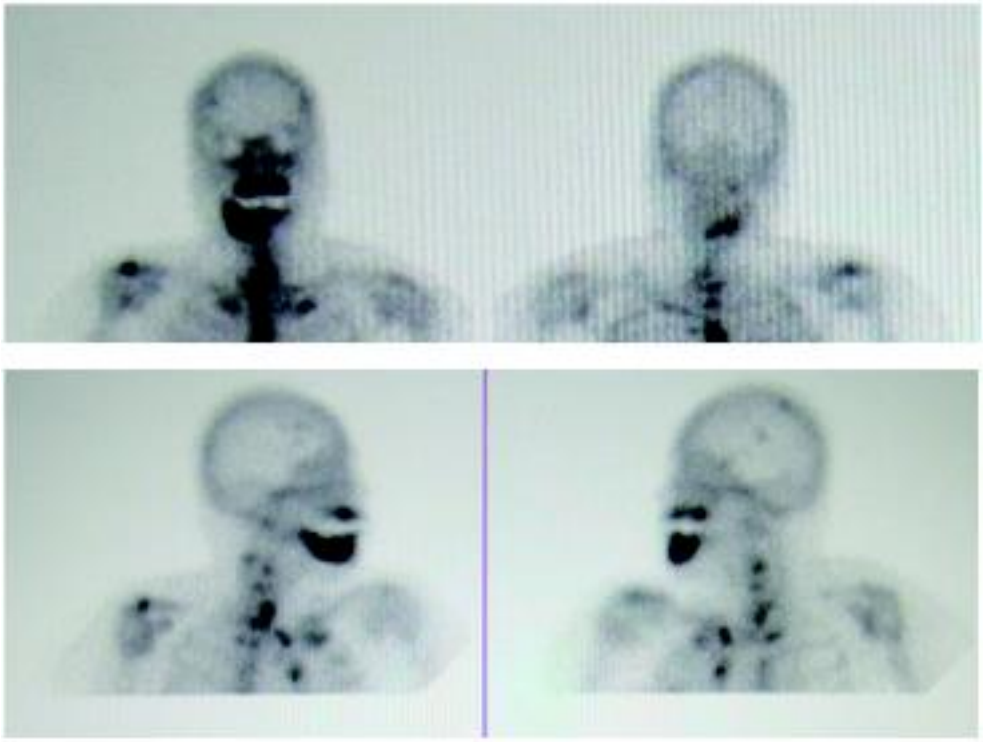


写真１３　右側下顎に高度の集積を認める



【症例２】７０歳代、女性

骨粗鬆症に対し、ビスホスホネート系薬であるアレンドロン酸(35mg/週）を約５年間内服していた。両側上顎臼歯部の疼痛を自覚し、近医歯科を受診したが自己の都合により通院を中断していた。約６か月後に疼痛が増強したため近医歯科を再度受診し、上顎の右側第一小臼歯、左側第一小臼歯と第一大臼歯の根尖性歯周炎の診断で抜歯された。抜歯前からの疼痛が３か月以上も改善せず持続したため、上顎骨骨髄炎の疑いで大学病院の歯科口腔外科を紹介された。

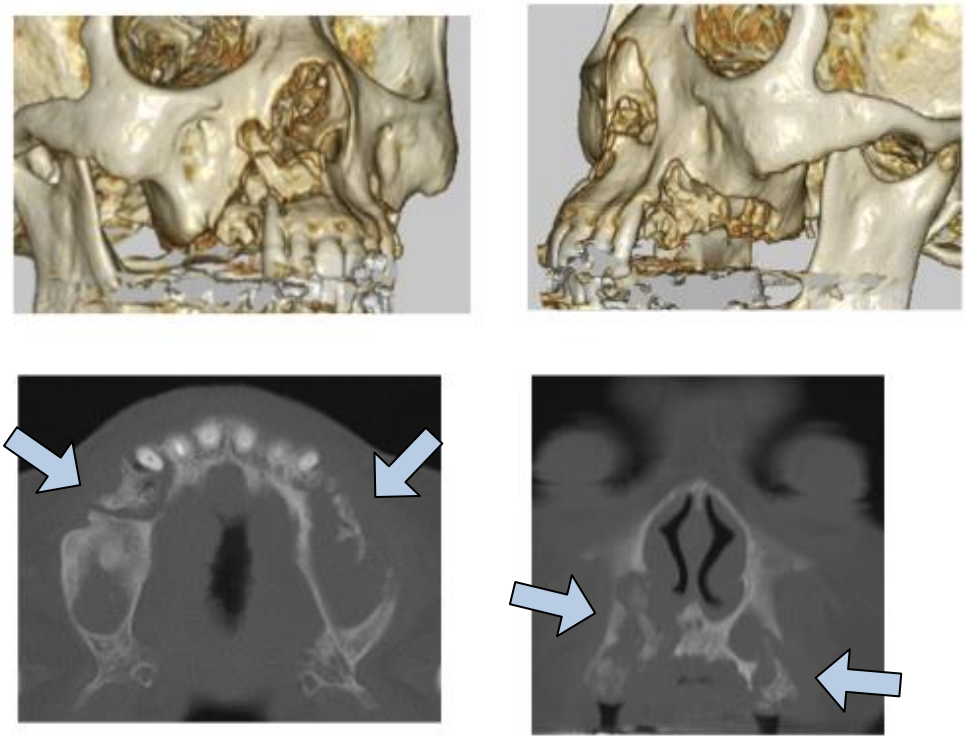
口腔衛生状態は不良で多数のう蝕および歯周病を認め、義歯は使用していなかった。抜歯された上顎の右側第一小臼歯、左側第一小臼歯と第一大臼歯の歯槽頂部は上皮化していたが、複数の瘻孔を認め、プローブで骨を触知し、排膿を認めた（**写真１４**）。パノラマ X 線写真では、抜歯窩の残存と、不均一な骨吸収を疑わせる像を認めた。左側上顎洞底線の消失と、両側上顎洞の透過性の低下を認めた（**写真１５**）。CT では、上顎の両側ともに腐骨形成を認めたが、分離は一部で不完全であった。両側とも上顎洞底の骨破壊を認め、右側では梨状口の下縁の吸収を認めた（**写真１６**）。

（解説）本症例は骨粗鬆症に対し、アレンドロン酸を５年６か月以上投与された時点で抜歯術を受けた。抜歯によって ARONJ を発症した可能性も否定できないが、抜歯前からの疼痛が抜歯後も持続していたことから、抜歯前から ARONJ が潜在していたと考えられる。ビスホスホネート系薬剤の長期低用量投与症例で、糖尿病や副腎皮質ステロイド薬の全身投与などのリスク因子の合併はなかったが、上顎洞への進展性骨溶解を伴っており、ARONJ（ステージ３）と診断した。

写真１４　上顎の右側第一小臼歯･犬歯、左側第二小臼歯相当の頬側歯槽部に複数の瘻孔を認め、圧迫によって排膿する

写真１５　両側の上顎洞に透過性の低下を認める

写真１６　上顎の両側とも腐骨形成を認める



８．引用文献

1) 米田俊之，萩野 浩，他：顎骨壊死検討委員会：骨吸収抑制薬関連顎骨壊死の病態と管理：顎骨壊死検討委員会のポジションペーパー 2016 (https://www.jsoms.or.jp/medical/wp-content/uploads/2015/08/position_paper2016.pdf)

2) Ruggiero SL, Dodson TB, et al：American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 update. J Oral Maxillofac Surg 2014;72:1938-56.
（全文和訳を収載：柴原孝彦，岸本裕充，矢郷 香，野村武史．薬剤･ビスフォスフォネート関連顎骨壊死 MRONJ･BRONJ 最新 米国口腔顎顔面外科学会と本邦の予防･診断･治療の指針．クインテッセンス出版．2016 年）

3) Qi WX, Tang LN, et al：Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. Int J Clin Oncol 2014;19:403-10.

4) Filleul O, Crompot E, Saussez S：Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. J Cancer Res Clin Oncol 2010;136:1117-24.

5) Khamaisi M, Regev E, et al：Possible association between diabetes and bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:1172-5.

6) Marx RE：Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg 2003;61:1115-7.
(http://www.joms.org/article/S0278-2391(03)00720-1/pdf)

7) 日本口腔外科学会学術委員会：BRONJ 治療に関する実態調査．(http://www.jsoms.or.jp/medical/work/study/bronj/)

8) Urade M, Tanaka N, et al：Nationwide survey for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in Japan. J Oral Maxillofac Surg 2011;69:e364-71.

9) Yoneda T, Hagino H, 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

10) 岸本裕充，高岡一樹：骨吸収抑制薬関連顎骨壊死の最新情報．日本口腔インプラント学会誌 2017; 30: 191-9

11) Mavrokokki T, Cheng A, et al: Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. J Oral Maxillofac Surg. 2007 ;65:415-23.

参考　表　ARONJ を発症するリスクを有する代表的な骨吸収抑制薬

	一般名	主な商品名		効能・効果
注射薬	ゾレドロン酸水和物注射液(1)	ゾメタ	高用量（主に悪性腫瘍）	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 固形癌骨転移による骨病変
	パミドロン酸	パミドロン酸二 Na		悪性腫瘍による高カルシウム血症 乳癌の溶骨性転移 骨形成不全症
	デノスマブ	ランマーク		多発性骨髄腫による骨病変 固形癌骨転移による骨病変、骨巨細胞腫
	アレンドロン酸	ボナロン	低用量（主に骨粗鬆症）	骨粗鬆症
	イバンドロン酸	ボンビバ		骨粗鬆症
	ゾレドロン酸水和物注射液(2)	リクラスト		骨粗鬆症
	デノスマブ	プラリア		骨粗鬆症 関節リウマチに伴う骨びらんの進行抑制
経口薬	アレンドロン酸	フォサマック ボナロン		骨粗鬆症
	イバンドロン酸	ボンビバ		骨粗鬆症
	エチドロン酸	ダイドロネル		骨粗鬆症、骨ページェット病、脊髄損傷後・股関節形成術後の異所性骨化の抑制
	ミノドロン酸	ボノテオ リカルボン		骨粗鬆症
	リセドロン酸	アクトネル ベネット		骨粗鬆症、骨ページェット病(17.5mg 製剤のみ)

※ゾレドロン酸水和物注射液の(1)、(2)は、同一成分であるが規格・適応が異なる。

参考１　医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、医薬品医療機器等法）第６８条の１０に基づく副作用報告件数（医薬品別）

○注意事項

１)医薬品医療機器等法 第６８条の１０の規定に基づき報告があったもののうち、PMDAの医薬品副作用データベース（英名：Japanese Adverse Drug Event Report database、略称；JADER）を利用し、報告の多い推定原因医薬品（原則として上位１０位）を列記したもの。

注）「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、1症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害1件・肺障害1件として集計。また、複数の報告があった場合などでは、重複してカウントしている場合があることから、件数がそのまま症例数にあたらないことに留意。

２）医薬品医療機器等法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。

３)報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。

４）副作用名は、用語の統一のため、ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 20.1に収載されている用語（Lowest Level Term：下層語）で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
平成27年度	顎骨壊死	デノスマブ（遺伝子組換え）	８１
		ゾレドロン酸水和物	７１
		アレンドロン酸ナトリウム水和物	６４
		リセドロン酸ナトリウム水和物	２７
		ミノドロン酸水和物	１９
		イバンドロン酸ナトリウム水和物	１４
		メトトレキサート	９
		プレドニゾロン	６
		ベバシズマブ（遺伝子組換え）	３
		スニチニブリンゴ酸塩	３
		その他	２４
		合　計	３２１

平成 28 年度	顎骨壊死	デノスマブ（遺伝子組換え）	１１０
		ゾレドロン酸水和物	６４
		アレンドロン酸ナトリウム水和物	５９
		リセドロン酸ナトリウム水和物	３０
		ミノドロン酸水和物	２９
		イバンドロン酸ナトリウム水和物	１４
		メトトレキサート	１２
		スニチニブリンゴ酸塩	５
		プレドニゾロン	４
		パミドロン酸二ナトリウム水和物	４
		その他	１４
		合　計	３４５

※ ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver.20.1 では、「顎骨髄炎」を LLT（下層語）に包含する PT（基本語）は「骨髄炎」であり、「顎骨髄炎」の件数は「骨髄炎」の件数に含まれるため、件数は示していない。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/

参考２　ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver.20.1 における主な関連用語一覧

日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集（MedDRA）」は、医薬品規制等に使用される医学用語（副作用、効能・使用目的、医学的状態等）についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成１６年３月２５日付薬食安発第 0325001 号・薬食審査発第 0325032 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）」の使用について」により、薬事法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

下記に「顎骨壊死」を包含する PT（基本語）とそれにリンクする LLT（下層語）及び「顎骨髄炎」を LLT（下層語）に包含する PT（基本語）の「骨髄炎」とそれにリンクする LLT を示す。

なお、MedDRA でコーディングされたデータを検索するために開発されている MedDRA 標準検索式（SMQ）には、現時点ではこの概念に相当する SMQ は開発されていない。

名称	英語名
○PT：基本語（Preferred Term） 顎骨壊死	Osteonecrosis of jaw
○LLT：下層語（Lowest Level Term） 顎骨壊死	Osteonecrosis of jaw
顎骨無腐性壊死	Aseptic necrosis of jaw

名称	英語名
○PT：基本語（Preferred Term） 骨髄炎	Osteomyelitis
○LLT：下層語（Lowest Level Term） 骨感染ＮＯＳ	Bone infection NOS
股関節骨髄炎	Hip osteomyelitis
眼窩骨髄炎	Orbital osteomyelitis
骨髄炎ＮＯＳ	Osteomyelitis NOS
詳細不明の骨感染症	Unspecified infection of bone
詳細不明の骨感染症、肩	Unspecified infection of bone of shoulder region
詳細不明の骨感染症、前腕	Unspecified infection of bone, forearm
詳細不明の骨感染症、手	Unspecified infection of bone, hand
詳細不明の骨感染症、下腿	Unspecified infection of bone, lower leg
詳細不明の骨感染症、部位不明	Unspecified infection of bone, site

	unspecified
詳細不明の骨感染症、上腕	Unspecified infection of bone, upper arm
詳細不明の骨髄炎	Unspecified osteomyelitis
詳細不明の骨髄炎、前腕	Unspecified osteomyelitis involving forearm
詳細不明の骨髄炎、手	Unspecified osteomyelitis involving hand
詳細不明の骨髄炎、下腿	Unspecified osteomyelitis involving lower leg
詳細不明の骨髄炎、肩	Unspecified osteomyelitis involving shoulder region
詳細不明の骨髄炎、上腕	Unspecified osteomyelitis involving upper arm
詳細不明の骨髄炎、部位不明	Unspecified osteomyelitis, site unspecified
骨感染	Bone infection
脊椎骨髄炎	Spinal osteomyelitis
顎骨髄炎	Osteomyelitis of jaw
骨髄炎増悪	Osteomyelitis aggravated
再発骨髄炎	Osteomyelitis recurrent
足部骨髄炎	Osteomyelitis of the foot
骨性ひょう疽	Panaritium ossale

参考３　医薬品副作用被害救済制度の給付決定件数

〇注意事項

１）平成24年度～平成28年度の５年間に給付が決定された請求事例について原因医薬品の薬効小分類（原則として上位５位）を列記したもの。

２）一般的な副作用の傾向を示した内訳ではなく、救済事例に対する集計であり、単純に医薬品等の安全性を評価又は比較することはできないことに留意すること。

３）１つの健康被害に対して複数の原因医薬品があるので、請求事例数とは合致しない。

４）副作用による健康被害名は、用語の統一のため、ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 20.0に収載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

５）薬効小分類とは日本標準商品分類の医薬品及び関連製品（中分類87）における分類で、３桁の分類番号で示され、医薬品の薬効又は性質を表すものである。

年度	副作用による健康被害名	原因医薬品の薬効小分類（分類番号）	件数
平成24～28年度（平成29年5月集計）	顎骨壊死	他に分類されない代謝性医薬品（399）	29
		合計	29

※　副作用救済給付の決定に関する情報は独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページにおいて公表されている。

（https://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0043.html）

参考４　医薬品副作用被害救済制度について

○「医薬品副作用被害救済制度」とは

病院・診療所で処方された医薬品、薬局などで購入した医薬品、又は再生医療等製品（医薬品等）を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用による入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。

昭和 55 年 5 月 1 日以降（再生医療等製品については、平成 26 年 11 月 25 日以降）に使用された医薬品等が原因となって発生した副作用による健康被害が救済の対象となります。

○救済の対象とならない場合

次のような場合は、医薬品副作用被害救済制度の救済給付の対象にはなりません。

１）医薬品等の使用目的・方法が適正であったとは認められない場合。

２）医薬品等の副作用において、健康被害が入院治療を要する程度ではなかった場合などや請求期限が経過した場合。

３）対象除外医薬品による健康被害の場合（抗がん剤、免疫抑制剤などの一部に対象除外医薬品があります)。

４）医薬品等の製造販売業者などに明らかに損害賠償責任がある場合。

５）救命のためにやむを得ず通常の使用量を超えて医薬品等を使用し、健康被害の発生があらかじめ認識されていたなどの場合。

６)法定予防接種を受けたことによるものである場合(予防接種健康被害救済制度があります)。なお、任意に予防接種を受けた場合は対象となります。

○「生物由来製品感染等被害救済制度」とは

平成 16 年 4 月 1 日に生物由来製品感染等被害救済制度が創設されました。創設日以降（再生医療等製品については、平成 26 年 11 月 25 日以降）に生物由来製品、又は再生医療等製品（生物由来製品等）を適正に使用したにもかかわらず、その製品を介して感染などが発生した場合に、入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。感染後の発症を予防するための治療や二次感染者なども救済の対象となります。制度のしくみについては、「医薬品副作用被害救済制度」と同様です。

○7 種類の給付

給付の種類は、疾病に対する医療費、医療手当、障害に対する障害年金、障害児養育年金、死亡に対する遺族年金、遺族一時金、葬祭料の 7 種類があります。

○給付の種類と請求期限

・疾病（入院治療を必要とする程度）について医療を受けた場合

医療費	副作用による疾病の治療に要した費用（ただし、健康保険などによる給付の額を差し引いた自己負担分）について実費償還として給付。
医療手当	副作用による疾病の治療に伴う医療費以外の費用の負担に着目して給付。
請求期限	医療費→医療費の支給の対象となる費用の支払いが行われたときから 5 年以内。 医療手当→請求に係る医療が行われた日の属する月の翌月の初日から 5 年以内。

・障害（日常生活が著しく制限される程度以上のもの）の場合

（機構法で定める等級で 1 級・2 級の場合）

障害年金	副作用により一定程度の障害の状態にある 18 歳以上の人の生活補償などを目的として給付。
障害児養育年金	副作用により一定程度の障害の状態にある 18 歳未満の人を養育する人に対して給付。
請求期限	なし

・死亡した場合

遺族年金	生計維持者が副作用により死亡した場合に、その遺族の生活の立て直しなどを目的として給付。
遺族一時金	生計維持者以外の人が副作用により死亡した場合に、その遺族に対する見舞等を目的として給付。
葬祭料	副作用により死亡した人の葬祭を行うことに伴う出費に着目して給付。
請求期限	死亡の時から 5 年以内。ただし、医療費、医療手当、障害年金または障害児養育年金の支給の決定があった場合には、その死亡のときから 2 年以内。

○救済給付の請求

給付の請求は、副作用によって重篤な健康被害を受けた本人またはその遺族が直接、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA） に対して行います。

○必要な書類　（ 医師の診断書・投薬・使用証明書・受診証明書 等）

救済給付を請求する場合は、発現した症状及び経過と、それが医薬品を使用したことによるものだという関係を証明しなければなりません。そのためには、副作用の治療を行った医師の診断書や処方を行った医師の投薬・使用証明書、あるいは薬局等で医薬品を購入した場合は販売証明書が必要となりますので、請求者はそれらの書類の作成を医師等に依頼し、請求者が記入した請求書とともに、PMDA に提出します。また、医療費・医療手当を請求する場合は、副作用の治療に要した費用の額を証明する受診証明書も必要となります。

請求書、診断書などの用紙は、PMDA のホームページからダウンロードすることができます。

（http://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0004.html）