

重篤副作用疾患別対応マニュアル

骨粗鬆症

平成 21 年 5 月
(平成 30 年 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。

○公益社団法人日本整形外科学会マニュアル作成ワーキンググループ

遠藤 直人	新潟大学大学院医歯学総合研究科機能再建医学講座 整形外科学分野教授
荒井 勝光	新潟県立中央病院整形外科診療部長
岡野 徹	独立行政法人労働者健康福祉機構山陰労災病院整形 外科部長
宗圓 總	近畿大学医学部奈良病院整形外科・リウマチ科教授
真柴 賛	香川大学医学部整形外科学教室准教授
宮腰 尚久	秋田大学大学院医学系研究科機能展開医学系整形外 科学講座准教授

(敬称略)

○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
富田 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)

○重篤副作用総合対策検討会

飯島 正文 昭和大学名誉教授
新百合ヶ丘総合病院 皮膚疾患研究所所長

※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 PMS 部会
副部会長

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 寛 埼玉医科大学特任教授

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 独立行政法人大学改革支援・学位授与機構客員教授

※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。

本マニュアルは、平成17年度から平成22年度にかけて、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として作成した。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

- ・ 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/>

こつそしょうしょう 骨粗鬆症

英語名 : Osteoporosis

A. 患者の皆様へ



ここでご紹介している副作用は、まれなもので、必ず起こるというものではありません。ただ、副作用は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、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡してください。

骨が弱く、もろくなる骨粗鬆症は、医薬品で引き起こされる場合もあり、気付かずに放置していると、骨折等が生じ健康に影響を及ぼすことがあります。骨粗鬆症を引き起こす代表的な医薬品は経口（飲み薬）ステロイドです。乳がんまたは前立腺がんに対する性ホルモン低下療法薬（アロマターゼ阻害薬、アンドロゲン遮断療法）でも引き起こされる場合があります。糖尿病薬（チアゾリジン薬）、抗うつ薬（選択的セロトニン再取り込み阻害薬）も関連が指摘されています。ほかに骨粗鬆症との関連が考慮されている薬剤にメトトレキサート、ヘパリン製剤、ワルファリン、長期間使用のループ利尿薬、プロトンポンプ阻害薬、抗けいれん薬、抗不安薬、睡眠薬があります。

次のような患者さんは、医師・薬剤師に連絡してください。

「25歳時と比べて身長が4cm以上低下した」、「背中が丸くなった」、「腰や背中に痛みがある」、「洗濯物を高いところに干せなくなった」、「高い棚に手が届かなくなった」、「胸やけや胃部の圧迫感がある」

また、以下の項目は骨粗鬆症の危険因子ですので、該当する方は専門医への受診をおすすめします。

「過去に背骨、大腿骨の付け根（股関節）、骨盤、手首、肩などに骨折を生じたことがある」

「経口ステロイドを毎日、3ヵ月以上使用している。あるいは3ヵ月以上使用予定である。」

「経口ステロイドによる治療や乳がんまたは前立腺がんに対する性ホルモン低下療法を行っていて、背中や腰の痛み、大腿骨の付け根の痛みがある。下肢のしびれや、下肢に力がはいりづらいことがある」

1. 治療関連骨粗鬆症とは？

骨は、新陳代謝を行なうことで強度を保っています。骨粗鬆症は、新陳代謝のバランスがくずれ、骨に“鬆（ス）”が入り、骨がもろくなった骨格疾患で、転倒や日常生活の何気ない動作、くしゃみなどで容易に骨折が生じてしまう病気のことです。

骨折は椎体（せぼね）の骨折が一番多く、その時の症状は背中の痛みですが、痛みが出ないこともあります。また、椎体のつぶれにより、身長が低下することもあります。

一般的に、骨粗鬆症には加齢や生活習慣、遺伝要因などが関連しています。一方で医薬品により引き起こされる場合もあり、代表的な薬として経口（飲み薬）ステロイドや乳がんまたは前立腺がんに対する性ホルモン低下療法薬があります。メトトレキサートも骨粗鬆症を引き起こす可能性があります。関節リウマチの治療に用いられる量では骨への影響はありません。

経口ステロイドを使用することで、骨折が生じやすい方は

- 毎日飲むステロイドを3ヵ月以上継続して飲む必要がある方
- 過去に骨折をしたことがある方、背骨、大腿骨の付け根（股関節）、骨盤、手首、肩など
- 25歳時と比べて身長が4cm以上低下した方（すでに背骨に骨折が生じていることがあります）

2. 早期発見と早期対応のポイント

25歳時と比べて身長が4cm以上低下した方ではすでに背骨に

骨折が生じていることがあります。すでに骨折をしたことがある方や経口ステロイドを3ヵ月以上飲んでいて、あるいは飲む予定である方、乳がんまたは前立腺がんに対する性ホルモン低下療法を受けている方は、治療関連骨粗鬆症が引き起こされ、骨折の危険性が増すことがありますので医師、薬剤師に相談してください。なお、ステロイドはいろいろな病気で治療に使用します。ステロイドを勝手にやめると、元の病気が悪化することや具合が悪くなることがあります。ステロイドや乳がんまたは前立腺がんに対する性ホルモン低下療法薬は自己判断でやめないでください。



※ 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/>

※ 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

医薬品によって起こる骨粗鬆症の原因として最も頻度が高いのは副腎皮質ステロイド（以下経口ステロイド）である。他の医薬品としては、性ホルモン低下療法薬（タモキシフェン、LHRH アゴニスト、アロマターゼ阻害薬）、抗糖尿病薬（チアゾリジン薬）、抗てんかん薬、メトトレキサート、ヘパリン製剤、ワルファリン、性腺刺激ホルモン (GnRH) 作動薬、リチウム製剤などがあるが、これらの中では、性ホルモン低下療法薬が重要である。

1. 早期発見と早期対応のポイント

(1) 副作用の好発時期

経口ステロイド服用開始後、数カ月で約 10%の骨量減少を生じる。骨量減少だけで自覚症状はないが、骨折（多くは椎体骨折）を生じた場合は重度の腰背部痛を自覚する。椎体骨折リスクは服用開始後 3~6 カ月で最大となり、以後プラトーとなる¹⁾。

プレドニゾロン換算で 2.5mg/日未満の服用でも椎体骨折リスクは 1.55 倍となり、7.5mg/日以上では 5 倍以上になる²⁾。

LHRH アゴニスト投与により 2 年間で 5.0%腰椎骨密度が低下する³⁾

アロマターゼ阻害薬は 5 年間の投与で腰椎 6.1%、大腿骨 7.2%骨密度が低下する⁴⁾

(2) 患者側のリスク

基礎疾患として糖尿病、重症肝疾患、胃切除、関節リウマチ、両側卵巣摘除、閉経などの既往がある場合には、医薬品による骨粗鬆症の程度がより悪化する可能性がある。世界保健機関 (WHO) は、骨折のリスク因子として、高齢、低骨密度、小さな体格、ステロイド使用、両親の大腿骨近位部骨折の既往、骨粗鬆症性骨折の既往、喫煙、過剰なアルコール摂取、関節リウマチをあげており⁵⁾、このような因子をもつ場合には注意が必要である。

骨折危険因子を表 1 に示す。

表 1 . 骨折の危険因子

リスク因子	相対リスク
低骨密度	骨密度 1SD 低下で 1.5 倍
既存骨折	既存椎体骨折がある場合、椎体骨折の相対リスクは 4 倍
喫煙	1.25 倍

飲酒	1日2単位* ^注 以上で1.23倍
ステロイド薬使用	骨粗鬆症性骨折2.63-1.71倍
骨折家族歴	親の大腿骨頸部骨折：大腿骨頸部骨折2.3倍
運動	大腿骨近位部骨折リスク 20～40%抑制
体重, BMI	大腿骨近位部骨折では, BMIが低いと骨折リスク増加
カルシウム摂取	カルシウム補助薬：有意な抑制効果を認めない

*注：アルコール1単位は日本酒1合相当
骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2006年度版より改変⁶⁾

(3) 患者もしくは家族が早期に認識しうる症状

椎体骨折を起こした場合、腰背部痛を自覚する。椎体骨折を生じても自覚症状がない場合もある。激しい咳嗽により肋骨骨折を生じることがあるが、誘因なく肋骨骨折を生じることがある。大腿骨近位部や骨盤（恥骨など）の骨折の場合は、鼠径部痛や臀部痛を訴える。身長短縮は椎体骨折の指標となる^{7) 8)}。

(4) 早期発見に必要な検査と実施時期

骨粗鬆症を誘発する薬剤 服用開始前あるいは開始後早期に胸椎・腰椎 X線写真撮影と骨密度測定を行っておくことが必要である（ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療については図3を参照）。胸椎・腰椎 X線撮影と骨密度測定は6ヵ月から1年ごとに行うことが必要である。骨代謝マーカーの測定は、骨代謝回転を把握する上で有用である⁹⁾。

2. 副作用の概要

ステロイド性骨粗鬆症とは、経口ステロイドによる骨代謝系への直接または間接作用により骨粗鬆症が生じ、骨折が生じやすくなる状態である。骨折が生じる部位により関連した部位に疼痛、神経麻痺症状など多彩な症状を呈する。

① 自覚的症状

原則的に骨折が生じなければ自覚症状は乏しい。骨粗鬆症性の骨折は一般的に軽微な外傷により生じるが、骨の脆弱性が特に著しい場合には、外傷がなくとも骨折を生じる場合がある（体幹荷重や通常歩行のみによる慢性的な負荷がかかった場合や筋の強力な緊張がかかった場合など）。骨折部の疼痛は安静時よりも運動時に強い。骨粗鬆症による骨折は海綿骨が豊富な部位に生じやすいため、脊椎椎体と四肢長管骨の骨幹端部が好発部位である。また、骨折は肋骨にも好発する。骨折が治癒しても変形を残す場合には持続的な疼痛などの症状が生じることがある。

脊椎椎体骨折による症状：腰背部痛（骨折による急性の疼痛と、骨折後に残存する椎体変形に由来する脊柱変形により生じる慢性の疼痛）のほか、骨折椎体高位の神経支配域の放散痛（体側部痛）や殿部痛を伴う場合がある。脊柱管内への骨片の突出が大きければ下肢の筋力低下や知覚障害、膀胱直腸障害などの神経麻痺症状を生じる。骨折が治癒せずに偽関節を生じると、不安定性による遅発性の脊髄麻痺を生じることがある。また、椎体骨折や脊柱変形に伴い身長が低下する。50歳以後で2cm以上、若い頃から4cm以上身長が低下した場合には椎体骨折が生じている可能性がある⁸⁾¹⁰⁾。

四肢の骨折による症状：骨折部の疼痛、腫脹、変形などが生じる。下肢骨骨折の場合は歩行困難または不能となる。

② 他覚的症状

脊椎椎体骨折による所見：骨折椎体棘突起の圧痛・叩打痛や傍脊柱筋の圧痛が生じる。骨折椎体を中心とした脊柱後弯の増強（脊柱後弯変形）が観察される。脊柱の前後屈運動により骨折部に疼痛が誘発される。麻痺が生じていれば下肢の筋力低下や知覚鈍麻、膀胱直腸障害、下肢深部腱反射の異常（脊髄レベルでは亢進、脊髄円錐レベルでは亢進または低下、馬尾レベルでは低下）がみられる。

四肢の骨折による所見：骨折部の圧痛、腫脹、変形などがみられる（長管骨の骨幹端部に多い）。

③ 臨床検査値

血清カルシウム値、リン値は正常範囲内である。血清アルカリフォスファターゼは正常または軽度高値（基準値の1.5倍程度以内）である。骨形成マーカーとして、血清骨型アルカリフォスファターゼ（BAP）やI型プロコラーゲン-N-テロペプチド（P1NP）が経口ステロイドの投与後比較的早期より低下する。P1NPはBAPよりも骨形成の早期をより鋭敏に反映するため、測定値の変化が早くダイナミックである¹¹⁾。骨吸収マーカーとしては、血清ならびに尿中のI型コラーゲン架橋N-テロペプチド（NTX）、I型コラーゲン架橋C-テロペプチド（CTX）、尿中デオキシピリジノリン（DPD）、血清酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ-5b（TRACP-5b）があり、これらのマーカーは経口ステロイドの投与一定期間の後、上昇することが多い。

④ 画像検査所見

疼痛を有する部位の単純X線写真によって骨折が確認できる。ただし初診時には変形が明らかでないため、骨折と判定できない場合もある。

経過とともに変形などの所見が明確となり、骨折が判明する場合もあるため、症状が続く場合には再度の X 線撮影が必要である（特に椎体骨折の場合）。MRI は椎体の変形がなくとも髄内の輝度変化（T1 低輝度、T2 高輝度）から早期に新鮮椎体骨折の有無を判定でき有用である。

⑤ 骨密度変化

ステロイド開始後の骨量減少率は初めの数ヵ月間は 8~12% と高く、その後は 2~4%/年の割合で減少する。この減少率はステロイドの用量の高低とも関連すると言われている¹²⁾。しかし、ステロイド骨粗鬆症における骨折リスクの上昇は、骨密度低下が起こる前に起きることが知られており¹³⁾、原発性骨粗鬆症に比べて骨密度からみた骨折閾値が高いことが示されている。

⑥ 病理検査所見

ステロイド性骨粗鬆症では、海綿骨組織中の骨芽細胞数の減少に伴い骨梁の幅が徐々に減少する。初期には骨梁構造は比較的保たれているが、進行すると骨梁構造の破綻が生じる。骨組織の動態を観察するために行う骨形態計測では、骨形成のパラメーターである類骨幅、骨石灰化速度、骨形成率などが低下し、破骨細胞による骨吸収が行われた跡を示す骨浸食（吸収）面が増加する⁷⁾（ただし、通常はステロイド性骨粗鬆症の診断のためだけの理由で骨組織生検を行うことはない）。

⑦ 発生機序

ステロイド性骨粗鬆症の発症機序には、骨芽細胞などの骨形成系細胞への抑制を主体とする骨代謝系への直接作用と、内分泌系などを介した間接作用がある（図 1）。

骨代謝系への直接作用：

経口ステロイドの骨代謝系への直接作用の主因は、間葉系幹細胞から骨形成系細胞（骨芽細胞前駆細胞など）への分化を抑制し、さらに骨芽細胞と骨細胞のアポトーシスを促進することである¹⁴⁾¹⁵⁾。また、経口ステロイドは破骨細胞のアポトーシスを抑制し、破骨細胞の寿命を延長させる¹⁶⁾。結果として、骨組織において骨形成は著しく抑制されるとともに骨吸収は促進されるため、骨量は次第に減少し、骨粗鬆症を発症する。

内分泌系などを介した間接作用：

経口ステロイドは性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）の産生を抑制し、それに伴い黄体形成ホルモン（LH）と卵胞刺激ホルモン（FSH）を減少させる。その結果、性ホルモン（エストロゲンやテストステロンなど）の分泌抑制を引き起こし、骨粗鬆症を誘発する¹⁷⁾。また、下垂体で

の成長ホルモン（GH）の産生を抑制することにより全身性および局所のインスリン様成長因子（IGF-I）の産生を減少させる。さらに、腸管からのカルシウムの吸収の低下と腎尿細管からのカルシウム再吸収の抑制に起因する二次性の上皮小体機能亢進症を誘発する。

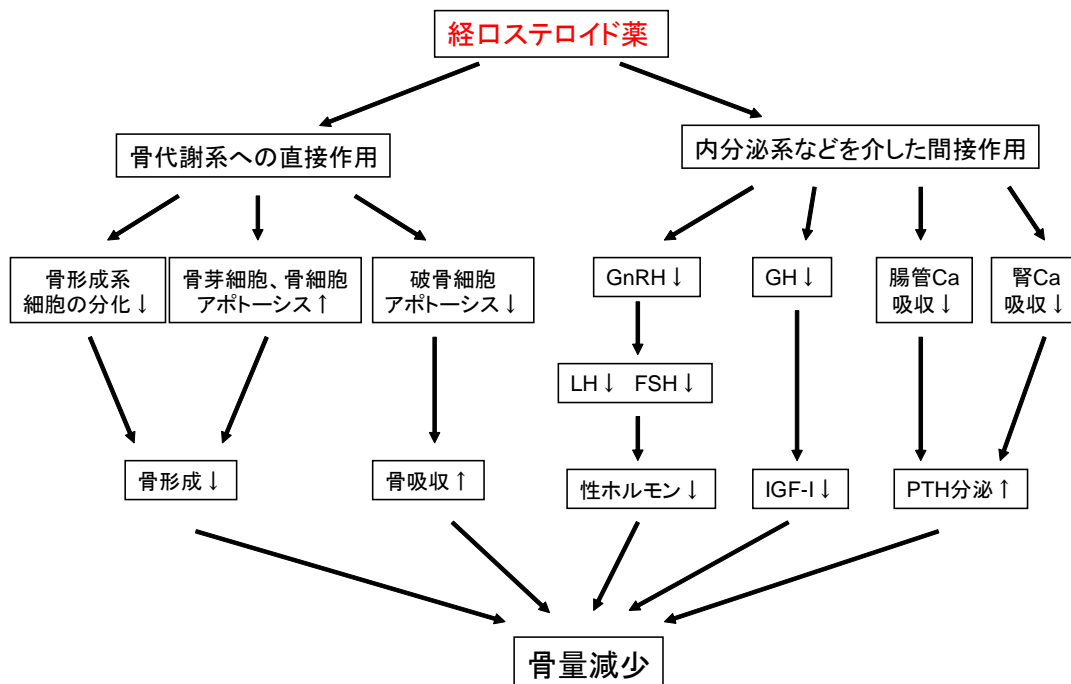


図1. ステロイド性骨粗鬆症の発生機序

⑧ 副作用発現頻度（副作用報告数）

米国では 2000 万人の骨粗鬆症患者のうち 20%がステロイド性で、ステロイド長期使用患者の約半数に骨折を生じると推定されている。英国では全人口の 0.5%が経口ステロイドによる治療を受けているが、そのうち 14%しか骨粗鬆症の予防または治療を受けていなかったという報告がある。^{18) 19)}

3. 副作用の判別基準（判別方法）

ステロイド性骨粗鬆症は骨脆弱性により骨折のリスクが増大する経口ステロイドの副作用である。無症状であっても骨折のリスクが高い症例や、骨密度が正常であっても骨折を来す症例も多いため、現時点で明確な診断基準はない。同様に、性ホルモン低下療法にともなう骨粗鬆症や、その他の薬剤による骨粗鬆症においても、特有の診断基準は存在しない。ただし、ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療ガイドライン 2014 年改訂版

では、「経口ステロイドを3ヵ月以上使用中あるいは使用予定の患者」に対しては、既存骨折、年齢、ステロイド投与量、腰椎骨密度により骨折リスクをスコア化することにより、薬物療法を介入すべき基準が示されている（5. 治療方法の図3参照）²⁰⁾。

既存骨折の有無を判定する際の脆弱性骨折の定義は、原発性骨粗鬆症の診断基準（1996、2000、2012年、日本骨代謝学会）のそれと同様である。すなわち、軽微な外力によって発生した非外傷性骨折であり、脊椎椎体、大腿骨近位、上腕骨近位、橈骨遠位などが好発部位であるが、ステロイド性骨粗鬆症においては、特に脊椎椎体骨折の頻度が高く、多椎体に及ぶことが多い。他にも肋骨骨折、足部・足関節骨折が多いことが知られている。

4. 判別が必要な疾患と判別方法

ステロイドや性ホルモン低下療法治療薬などの薬物による骨粗鬆症は、続発性骨粗鬆症の一種であるため、骨脆弱性を来すという観点では、原発性骨粗鬆症をはじめ、他のあらゆる低骨量をきたす疾患（図2）との判別が必要である。また、骨粗鬆症に類似する臨床症状を呈する疾患（表2）との判別も必要となる。さらに、原発性骨粗鬆症は加齢変化に伴い進行するものであることから、高齢者の続発性骨粗鬆症では、原発性骨粗鬆症の要素が加味されている場合も多いことに注意する。

したがって、ステロイドや性ホルモン低下療法治療薬などの薬物由来の続発性骨粗鬆症の診断を進める場合には、常にこれらの判別すべき疾患を念頭に置く必要がある。また、骨の評価のほか、鑑別診断のために血液・尿検査が必須である（表3）。



図2 低骨量を呈する疾患

(骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版: p. 19, 図12を引用)

表2 骨粗鬆症に類似する臨床症状を呈する疾患

腰背部痛を来す疾患	骨粗鬆症性椎体骨折と鑑別が必要な疾患
腰痛症	Scheuermann病
変形性脊椎症	側弯症
脊柱管狭窄症	椎体奇形
脊椎分離症・すべり症	Schmorl結節
椎間板ヘルニア	陳旧性外傷
椎間板症	腫瘍
骨粗鬆症に伴う椎体骨折	代謝性骨疾患
内科的疾患(内臓諸臓器)	その他
炎症	
腫瘍	
外傷	
代謝性骨疾患	

(骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版: p. 19, 表4, 表5を改変引用)

表3 続発性骨粗鬆症の鑑別に必要な血液・尿検査と原疾患との対応

検査の種類		検査結果	原疾患
血液検査	血算	正球性貧血	多発性骨髄腫
		小球性低色素性貧血	吸収不良症候群, 摂食障害など
		白血球増加	クッシング症候群, ステロイド内服(顆粒球増加・好酸球とリンパ球減少)
	生化学	高カルシウム血症	原発性副甲状腺機能亢進症
		低カルシウム血症	ビタミンD欠乏症
		低リン血症	骨軟化症, ビタミンD欠乏症
		高ALP血症	原発性副甲状腺機能亢進症, 甲状腺機能亢進症, 骨軟化症, 骨パジェット病
		肝機能異常	肝硬変などの重症肝疾患
		低コレステロール血症	甲状腺機能亢進症
		高血糖	糖尿病, ステロイド内服
血清	CRP高値	関節リウマチおよびその他の慢性炎症性疾患	
尿検査	一般尿検査	尿糖	糖尿病
		尿蛋白	多発性骨髄腫(患者によっては陰性)
	生化学	高カルシウム尿症	原発性副甲状腺機能亢進症など

(骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版:p. 35, 表10を引用)

5. 治療方法

我が国のステロイド性骨粗鬆症の管理と治療ガイドライン 2014年改訂版²⁰⁾が日本骨代謝学会によって策定されている。

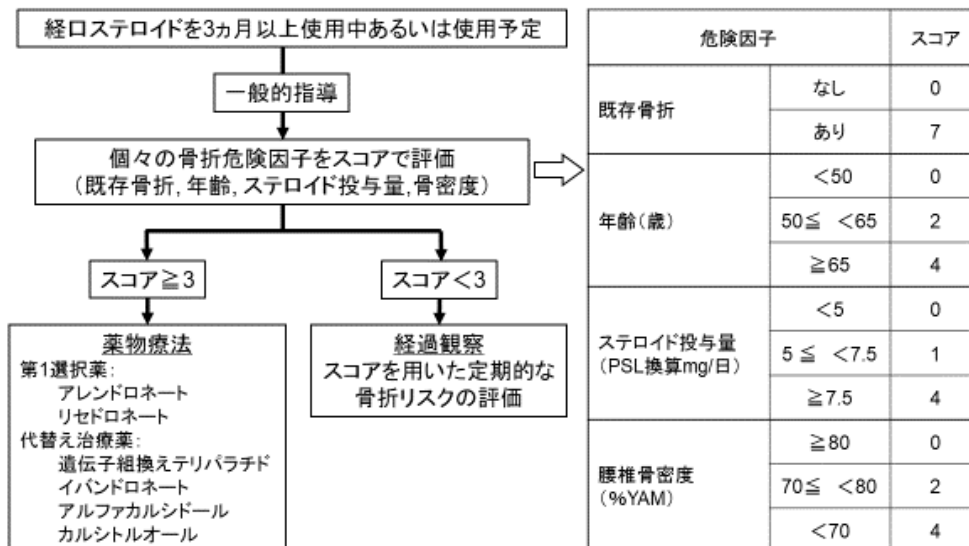


図3 ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のアルゴリズム

ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療ガイドライン:2014年改訂版(Suzuki Y, et al, J Bone Miner Metab 32:337-50, 2014)より改変

本ガイドラインは18歳以上の男女を対象としており、ステロイドも経口ステロイドに限っている。小児例や注射ステロイドなどについてはエビデンスがないため対象外とされた。経口ステロイド治療を行っているあるいは行う予定の患者には、ステロイドの投与量や投与期間にかかわらず一般的指導を行う。ステロイド性骨粗鬆症においても生活習慣の改善、食事栄養指導、運動療法は重要であり、原発性骨粗鬆症に準じて指導する⁶⁾。経口ステロイドを3ヵ月以上使用中または使用予定の場合で、4つの骨折危険因子をスコアで評価して合計のスコアが3点以上の場合には薬物治療を開始する。3点未満の場合は経過観察とされるが、スコアを用いた定期的な骨折リスクの評価と6ヵ月～1年毎の胸腰椎単純X線撮影と骨密度測定が推奨されている。

アレンドロネート、リセドロネートは無作為化比較対照試験において腰椎および大腿骨近位部の骨密度減少を抑制し椎体骨折を有意に抑制することが明らかとなっており²¹⁻²⁸⁾、その効果は一次予防および二次予防の両者で示されていることから、第一選択薬として推奨されている。イバンドロネートは二次予防臨床試験において、腰椎および大腿骨近位部の骨密度を有意に増加させ、アルファカルシドールに比し有意に椎体骨折を減少させた²⁹⁻³¹⁾。しかし、一次予防に関するデータは少数例でしかなく³²⁾、代替え治療薬とされた。遺伝子組換えテリパラチドは二次予防において、腰椎および大腿骨近位部骨密度を増加させ、椎体骨折リスクを減少させた。その効果はアレンドロネートより優れていた³³⁻³⁶⁾。しかし、一次予防のデータはなく代替え治療薬とされた。アルファカルシドール、カルシトリオールは腰椎および大腿骨近位部の骨密度減少抑制効果が臨床試験で示されている³⁷⁻³⁹⁾。椎体骨折抑制効果に関しては個々の試験では明らかでないが、複数の試験のメタ解析でプラセボやカルシウム製剤に比し有益性が示されており⁴⁰⁻⁴¹⁾、代替え治療薬とされた。その他の薬剤については有効性についてのエビデンスが乏しく推奨しないとされた。また、妊娠前、妊娠中、授乳中の女性におけるビスホスホネート製剤やその他の薬剤の安全性は確立していないため、妊娠を希望する女性に対する薬物療法についての推奨は行わないとされた。本ガイドライン発刊後に上市された薬剤としてビスホスホネート製剤であるゾレドロン酸がある。リセドロネートとの直接比較試験において一次予防、二次予防ともに腰椎および大腿骨近位部骨密度の有意に強い骨密度増加効果が示されているが、両群ともに新規椎体骨折の頻度は非常に低く有意差は得られていない⁴²⁾。

性ホルモン低下療法に伴う骨粗鬆症のうち、薬物治療開始基準が海外から示されているのは乳癌患者⁴³⁾およびアロマトラーゼ阻害薬使用患者⁴⁴⁾に対してであり、いずれもTスコアが-2以下の場合や2つ以上の臨床的

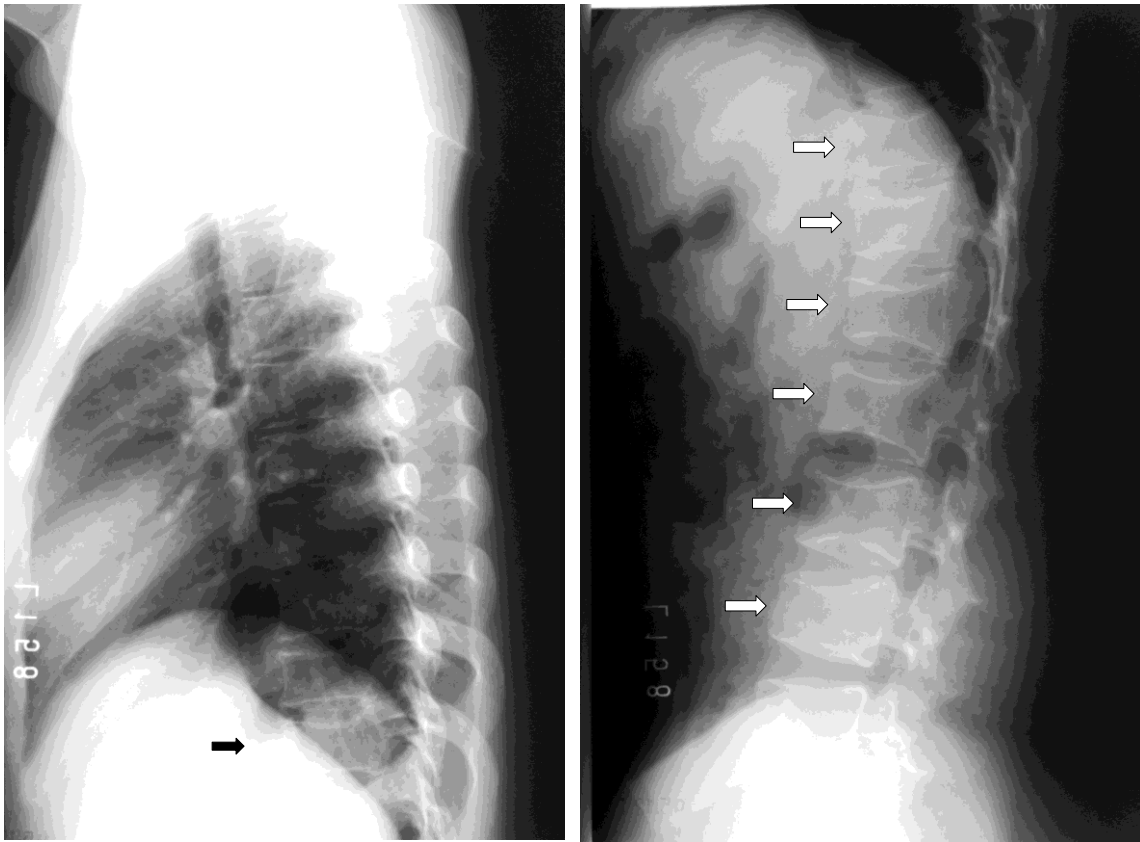
な骨折危険因子（65歳を越す、Tスコア-1.5未満、喫煙、BMI20未満、大腿骨近位部骨折の家族歴、50歳以降の既存脆弱性骨折、6ヵ月を越す経口ステロイド使用など）を有する場合とされる。前立腺癌に伴う骨粗鬆症についても同様に対処すべきであると考えられる⁴⁵⁾。

乳癌患者の化学療法による人工閉経、LHRH agonist とタモキシフェンまたはアナストロゾールの併用、アロマターゼ阻害薬使用、前立腺癌患者に対するアンドロゲン遮断療法、などによるに伴う骨密度減少については、ビスホスホネート製剤やデノスマブの有効性が確認されている。単一の試験により骨折抑制効果が確認されているのは、デノスマブのアロマターゼ阻害薬投与例における臨床骨折抑制効果⁴⁶⁾ およびアンドロゲン遮断療法例における新規椎体骨折抑制効果⁴⁷⁾ のみであるが、ビスホスホネート製剤についてもメタ解析により骨折抑制効果⁴⁸⁻⁴⁹⁾ が示されている。

その他の薬剤性骨粗鬆症に対する骨粗鬆症治療薬の効果については未だ明らかとなっていない。一方、上記で述べた薬剤のうち、ビスホスホネート製剤とデノスマブに共通する問題点として稀ではあるが顎骨壊死と非定型大腿骨骨折が挙げられる。顎骨壊死については、最近我が国で骨吸収抑制薬関連顎骨壊死に関するポジションペーパー⁵⁰⁾ が改訂された。また、非定型大腿骨骨折については、日本整形外科学会による診療マニュアル⁵¹⁾ が示されている。

6. 典型的症例概要

1) 症例 1



症例の説明

左：胸椎、右：腰椎側面像：多発性の脊椎椎体骨折を認める

10歳代女性。脊柱後彎変形。腰痛を伴う。

約2年前よりSLEの診断にてステロイド服用。約1年前ころから腰痛がみられた。

2) 症例 2



症例の説明

60歳代女性、153cm、43kg、閉経43歳、関節リウマチの Stage II、class 2

55歳発症の関節リウマチ例で、約4年前からプレドニゾロン 5mg/日、メトトレキサートを内服中、ビスホスホネートの内服はなし。

X線撮影（左）で、脊椎骨折なし。

骨密度(DXA) L2-4 YAM(若年成人平均値)の 80% そのまま経過を見ていた。

64歳時の腰椎 X線撮影（右）で、第3腰椎の骨折を認めた。その間、明らかな外傷なく、時々腰痛があるのみであった。

7. その他、早期発見・早期対応に必要な事項

骨粗鬆症をきたす可能性のある薬剤はステロイドなど複数あり、種々の疾患の治療薬として使われている。したがって、このような薬剤の処方にあたり、必要に応じ、骨粗鬆症をきたしうる可能性についても説明することが望ましい。

骨粗鬆症をきたす可能性のある薬剤を処方する診療科は整形外科、内科、神経内科、脳外科、外科、小児科、産科・婦人科、眼科、耳鼻科、麻酔科、精神科などあらゆる診療科に及んでおり、各科と綿密に連絡をとりつつ、診療にあたる必要がある⁵²⁻⁵⁵⁾。

8. 引用文献・参考資料

- 1) van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002; 13:777-87
- 2) van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39:1383-9
- 3) Sverrisdóttir A1, Fornander T, Jacobsson H, von Schoultz E, Rutqvist LE. Bone mineral density among premenopausal women with early breast cancer in a randomized trial of adjuvant endocrine therapy. *Clin Oncol.* 2004 ;22 :3694-9..
- 4) Eastell R, Adams JE, Coleman RE, Howell A, Hannon RA, Cuzick J, et al. Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the anastrozole, tamoxifen, alone or in combination trial 18233230. *J Clin Oncol.* 2008 ;26:1051-7.
- 5) Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 2005;16:581-89.
- 6) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編.骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版.東京：ライフサイエンス出版；2015. 2015:40-41.
- 7) Dalle Carbonare L, Arlot ME, Chavassieux PM, Roux JP, Portero NR, Meunier PJ. Comparison of trabecular bone microarchitecture and remodeling in glucocorticoid-induced and postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2001 ;16:97-103.
- 8) 藤原佐枝子. 骨粗鬆症診断 臨床像—身長低下・脊椎変形—. *日本臨床* 2006 ; 64 :1610-1614.
- 9) 黒木康雄、河野誠司、荻田典生、高井豊、梶川道子、梶博史他. ステロイド療法開始後早期の骨代謝マーカーへの影響についての縦断的検討. *Osteoporosis Jpn* 2005;13: 386-390.
- 10) Vogt TM, Ross PD, Palermo L, Musliner T, Genant HK, Black D, et al. Vertebral fracture prevalence among women screened for the Fracture Intervention Trial and a simple clinical tool to screen for undiagnosed

- vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Mayo Clin Proc* 2000 ;75:888-96.
- 11) Stein GS, Lian JB, Stein JL et al. Transcriptional control of osteoblast growth and differentiation. *Physiol Rev* 1996; 76:593-629.
 - 12) Van Staa TP et al. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporosis Int* 2002; 13:777-87
 - 13) Van Staa TP et al. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3224-9
 - 14) Manolagas SC, Weinstein RS. New developments in the pathogenesis and treatment of steroid-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1999 ;14:1061-6.
 - 15) Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest* 1998 ;102:274-82.
 - 16) Weinstein RS, Chen JR, Powers CC, Stewart SA, Landes RD, Bellido T, et al. Promotion of osteoclast survival and antagonism of bisphosphonate-induced osteoclast apoptosis by glucocorticoids. *J Clin Invest* 2002;109:1041-8.
 - 17) Mazziotti G, Angeli A, Bilezikian JP, Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Trends Endocrinol Metab* 2006;17:144-9.
 - 18) Walsh LJ, Wong CA, Pringle M, Tattersfield AE. Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. *BMJ* 1996 ;313:344-6
 - 19) Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. *Arthritis Rheum* 1996 ;39:1791-801
 - 20) Suzuki Y, Nawata H, Soen S, Fujiwara S, Nakayama H, Tanaka I, et al. Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research: 2014 update. *J Bone Miner Metab* 2014;32:337-50.
 - 21) Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:292-9.
 - 22) Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Seeman E, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001;44:202-11.
 - 23) de Nijs RN, Jacobs JW, Lems WF, Laan RF, Algra A, Juisman AM, et al. Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2006;355:675-84.
 - 24) Stoch SA, Saag KG, Greenwald M, Sebba AI, Cohen S, Verbruggen N, et al. Once-weekly oral alendronate 70mg in patients with glucocorticoid-induced bone loss: a 12-month randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Rheumatol* 2009;36:1705-14.
 - 25) Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, Emkey RD, Greenwald M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a

- twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999;42:2309-18.
- 26) Reid DM, Hughes RA, Laan RF, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. *J Bone Miner Res* 2000;15:1006-13.
 - 27) Reid DM, Adami S, Dvogelaer JP, Chines AA. Risedronate increase bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2001;69:242-7.
 - 28) Eastell R, Devogelaer JP, Peel NE, Chines AA, Bax DE, Sacco-Gibson N, et al. Prevention of bone loss with risedronate in glucocorticoid-treated rheumatoid arthritis patients. *Osteoporos Int* 2000;11:331-7.
 - 29) Ringe JD, Dorst A, Faber H, Ibach K, Sorenson F. Intermittent intravenous ibandronate injections reduce vertebral fracture risk in corticosteroid-induced osteoporosis: results from a long-term comparative study. *Osteoporos Int* 2003;14:801-7.
 - 30) Ringe JD, Dorst A, Faber H, Ibach K, Preuss J. Three-monthly ibandronate bolus injection effects favorable tolerability and sustained efficacy advantage over two years in established corticosteroid-induced osteoporosis. *Rheumatology(Oxford)* 2003;42:743-9.
 - 31) Hakala M, Kröger H, Valleala H, Hienonen-Kempas T, Lehtonen-Veromaa M, Heikkinen J, et al. Once-monthly oral ibandronate provides significant improvement in bone mineral density in postmenopausal women treated with glucocorticoids for inflammatory rheumatic diseases: a 12-month, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Scand J Rheumatol* 2012;41:260-6.
 - 32) Fahrleitner-Pammer A, Piswanger-Soelkner JC, Pieber TR, Obemayer-Pietsch BM, Pilz S, Dimal HP, et al. Ibandronate prevents bone loss and reduces vertebral fracture risk in male cardiac transplant patients: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res* 2009;24:1335-44.
 - 33) Saag KG, Shane E, Boonen S, Marin F, Donley DW, Taylor KA, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357:2028-39.
 - 34) Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, Adler RA, Eastell R, See K, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009;60:3346-55.
 - 35) Langdahl BL, Marin F, Shane E, Dobnig H, Zanchetta JR, Maricici M, et al. Teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: an analysis by gender and menopausal status. *Osteoporos Int* 2009;20:2095-104.
 - 36) Devogelaer JP, Adler RA, Recknor C, See K, Warner MR, Wong M, et al. Baseline glucocorticoid dose and bone mineral density response with teriparatide or alendronate therapy in patients with glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Rheumatol* 2010;37:141-8.
 - 37) Reginster JY, Kuntz D, Verdickt W, Wouters M, Guillevin L, Menkès CJ, et al.

- Prophylactic use of alfacalcidol in corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999;9:75-81.
- 38) Ringe JD, Cöster A, Meng T, Schacht E, Umbach R. Treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with alfacalcidol/calcium versus vitamin D/calcium. *Calcif Tissue Int* 1999; 65:337-40.
 - 39) Sambrook PN, Kotowicz M, Nash P, Styles CB, Naganathan V, Henderson-Briffa KN, et al. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a comparison of calcitriol, vitamin D plus calcium, and alendronate plus calcium. *J Bone Miner Res* 2003;18:919-24.
 - 40) Amin S, Lavalley MP, Simms RW, Felson DT. The comparative efficacy of drug therapies used for the management of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-regression. *J Bone Miner Res* 2002;17:1512-26.
 - 41) de Nijs RN, Jacobs JW, Algra A, Lems WF, Bijlsma JW. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active vitamin D3 analogues: a review with meta-analysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies. *Osteoporos Int* 2004;15:589-602.
 - 42) Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JY, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1253-63.
 - 43) Trémollières FA, Ceausu I, Depypere H, Lambrinoudaki I, Mueck A, Pérez-López FR, et al. Osteoporosis management in patients with breast cancer: EMAS position statement. *Maturitas* 2017;95:65-71.
 - 44) Hadji P, Aapro MS, Body JJ, Gnani M, Brandi ML, Reginster JY, et al. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss (AIBL) in postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO, IMS, and SIOG. *J Bone Oncol* 2017;7:1-12.
 - 45) Coleman R, Body JJ, Aapro M, Hadji P, Herrstedt J, ESMO Guidelines Working Group. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2014;25 Suppl 3:iii124-37.
 - 46) Grant M, Pfeiler G, Dubsy PC, Hubalek M, Greil R, Jakesz R, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;386:433-43.
 - 47) Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361:745-55.
 - 48) Valachis A, Polyzos NP, Coleman RE, Gnani M, Eidtmann H, Brufsky AM, et al. Adjuvant therapy with zoledronic acid in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist* 2013;18:353-61.
 - 49) Alibhai SMH, Zukotynski K, Walker-Dilks C, Emmenegger U, Finelli A, Morgan SC, et al. Bone health and bone-targeted therapies for nonmetastatic prostate cancer. *Ann Intern Med* 2017, DOI:10.7326/M16-2577.
 - 50) Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on osteonecrosis of the jaw. *J Bone Miner Metab* 2017;35:6-19.
 - 51) 日本整形外科学会骨粗鬆症委員会.非定型大腿骨骨折診療マニュアル.日整会誌

2015;89:959-73.

- 52) WHO report technical report 921 Prevention and management of osteoporosis 2003
- 53) 日本骨代謝学会骨粗鬆症診断基準検討委員会 原発性骨粗鬆症の診断基準 (2000年度改訂版) 日本骨代謝学会雑誌 2001;18:76-82.
- 54) 日本骨粗鬆症学会骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用に関する指針検討委員会 骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用ガイドライン (2004年度版) Osteoporosis Japan 2004;12:191-238.
- 55) Arai K, Hanyu T, Sugitani H, Murai T, Fujisawa J, Nakazono K, et al .Risk factors for vertebral fracture in menopausal or postmenopausal Japanese women with rheumatoid arthritis:A cross-sectional and longitudinal study. J Bone Miner Metab 2006; 24:118-124.

添付文書の重大な副作用に「骨粗鬆症」の記載がある医薬品

	一般名
副腎皮質ステロイド剤	コルチゾン酢酸エステル
	デキサメタゾン
	デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム
	トリアムシノロン
	トリアムシノロンアセトニド
	ヒドロコルチゾン
	ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム
	フルドロコルチゾン酢酸エステル
	プレドニゾン
	プレドニゾンコハク酸エステルナトリウム
	ベタメタゾン
	ベタメタゾン・メクロルフェニラミンマレイン酸塩配合剤
	ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム
	ベタメタゾン酢酸エステル・ ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム配合
	メチルプレドニゾン
	メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム
メチルプレドニゾン酢酸エステル	
葉酸代謝拮抗剤	メトトレキサート

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（Preferred Term：基本語）で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
平成27年度 (平成29年11月集計)	骨粗鬆症	プレドニゾロン	16
		アナストロゾール	2
		組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来）	1
		ヘパリンカルシウム	1
		ヒドロコルチゾン	1
		ソマトロピン（遺伝子組換え）	1
		エキセメスタン	1
		イプラグリフロジン L-プロリン	1
		イバンドロン酸ナトリウム水和物	1
		アスピリン	1
		合計	26

平成28年度 (平成29年11月集計)	骨粗鬆症	プレドニゾロン	4
		ヒドロコルチゾン	2
		エキセメスタン	1
		アバタセプト (遺伝子組換え)	1
		ラルテグラビルカリウム	1
		メトトレキサート	1
		メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム	1
		ヘパリンナトリウム	1
		ピオグリタゾン塩酸塩	1
		パニツムマブ (遺伝子組換え)	1
		ソホスブビル	1
		セツキシマブ (遺伝子組換え)	1
		ガラントミン臭化水素酸塩	1
		エタネルセプト (遺伝子組換え)	1
		アデホビル ピボキシル	1
合 計	21		

※ 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、医学的状态等) 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「骨粗鬆症」の表現を含む PT (基本語) とそれにリンクする LLT (下層語) を示す。また、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た MedDRA 標準検索式 (SMQ) には、「骨粗鬆症/骨減少症 (SMQ)」があり、これを利用すれば、MedDRA でコーディングされたデータから包括的な症例検索が実施することができる。

名称	英語名
○PT：基本語 (Preferred Term) 骨粗鬆症	Osteoporosis
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) ステロイド誘発性骨粗鬆症 骨脆弱 骨粗鬆症、詳細不明 骨粗鬆症NOS 骨粗鬆軟化症 特発性骨粗鬆症 廃用性骨粗鬆症	Osteoporosis steroid-induced Bone fragile Osteoporosis, unspecified Osteoporosis NOS Osteoporomalacia Idiopathic osteoporosis Disuse osteoporosis
○PT：基本語 (Preferred Term) 骨粗鬆症性骨折	Osteoporotic fracture
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) 骨折を伴う骨粗鬆症 骨粗鬆症性骨折	Osteoporosis with fracture Osteoporotic fracture
○PT：基本語 (Preferred Term) 老人性骨粗鬆症	Senile osteoporosis
○PT：基本語 (Preferred Term) 閉経後骨粗鬆症	Osteoporosis postmenopausal
○PT：基本語 (Preferred Term) 頭蓋限局性骨粗鬆症	Osteoporosis circumscripta cranii
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) シュレル病	Schuller's disease
○PT：基本語 (Preferred Term) 骨粗鬆症予防	Osteoporosis prophylaxis
○LLT：下層語 (Lowest Level Term) 閉経後骨粗鬆症の予防	Prophylaxis against postmenopausal osteoporosis
○PT：基本語 (Preferred Term) 骨粗鬆症・偽性神経膠腫症候群	Osteoporosis-pseudoglioma syndrome

○PT：基本語 (Preferred Term) 外傷後骨粗鬆症	Post-traumatic osteoporosis
○PT：基本語 (Preferred Term) 軟骨粗鬆症	Chondroporosis

参考3 医薬品副作用被害救済制度の給付決定件数

○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）に記載されている用語（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）	骨粗鬆症	副腎ホルモン剤（245）	50
		合計	50

※ 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	生計維持者以外の方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>