

## 泌尿器癌患者における骨吸収抑制剤関連 顎骨壊死の発生頻度の検討

川西 博晃<sup>1</sup>, 横関 仁志<sup>1</sup>, 星山 英泰<sup>1</sup>, 渡邊 拓樹<sup>1</sup>  
舟橋優里奈<sup>1</sup>, 藤原 真希<sup>1</sup>, 高島 靖<sup>1</sup>, 新谷 素子<sup>2</sup>  
由井 俊平<sup>2</sup>, 奥村 和弘<sup>1</sup>

<sup>1</sup>天理よろづ相談所病院泌尿器科, <sup>2</sup>天理よろづ相談所病院歯科・歯科口腔外科

### INCIDENCE OF ANTIRESORPTIVE AGENT-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAW IN UROLOGIC CANCERS

Hiroaki KAWANISHI<sup>1</sup>, Hitoshi YOKOZEKI<sup>1</sup>, Akihiro HOSHIYAMA<sup>1</sup>, Hiroki WATANABE<sup>1</sup>,  
Yurina FUNAHASHI<sup>1</sup>, Maki FUJIWARA<sup>1</sup>, Yasushi TAKASHIMA<sup>1</sup>, Motoko SHINTANI<sup>2</sup>,  
Shumpei YUI<sup>2</sup> and Kazuhiro OKUMURA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>The Department of Urology, Tenri Hospital

<sup>2</sup>The Department of Dentistry and Oral Surgery, Tenri Hospital

Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ) is a serious adverse event of bone resorption inhibitors (BRIs), such as zoledronic acid and denosumab. Based on the results of phase 3 clinical trials for BRIs, the frequency of ARONJ is 1 to 2%, but the actual frequency is presumed to be higher. We studied 143 patients with urologic cancers with bone metastases who were treated with zoledronic acid or denosumab at our hospital between April 2007 and March 2020. ARONJ occurred in 24 patients (16.8%); that is, 14 of the 113 patients (12.4%) who received zoledronic acid alone, 8 of the 24 patients (33.3%) who received denosumab alone, and 2 of the 6 patients (33.3%) who sequentially switched from zoledronic acid to denosumab. ARONJ was cured in 8 patients (33.3%), improved in 3 patients (12.5%), unchanged in 4 patients (16.7%), and worsened in 9 patients (37.5%). The frequency of ARONJ increased as the duration of BRI administration prolonged. Time-to-ARONJ was shorter in patients treated with denosumab than in patients treated with zoledronic acid. The occurrence of ARONJ may be underestimated; therefore, further studies are needed to investigate the actual frequency of ARONJ in Japan.

(Hinyokika Kyo 68 : 1-6, 2022 DOI: 10.14989/ActaUroJap\_68\_1\_1)

**Key words:** Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw, Zoledronic acid, Denosumab, Bone metastasis, Urologic cancer

### 緒 言

ゾレドロン酸,あるいはデノスマブといった骨吸収抑制剤は悪性腫瘍の骨関連事象(SRE)の発生を抑制することが報告され,泌尿器科領域では去勢抵抗性前立腺癌を中心にひろくもちいられている。副作用として大きな問題になるのは顎骨壊死であり,骨吸収抑制剤関連顎骨壊死 antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ)と呼ばれている。ARONJを発生すると治癒は容易ではなく,露出した顎骨は感染し,疼痛や腫脹といった口腔内環境の悪化へつながり,患者のQOLは著しく低下する。

去勢抵抗性前立腺癌に対する骨吸収抑制剤の第三相試験の結果ではARONJの発生頻度は1~2%とされ<sup>1)</sup>,前立腺癌ガイドラインでもこの結果が記載されているが,実臨床ではかなりの頻度で発生しているように感じる。これまで本邦での発生頻度についての報

告は少なく,今回,当院泌尿器科で使用した骨吸収抑制剤のARONJ発生頻度・治療成績を検討した。

### 対象と方法

当院泌尿器科ではゾレドロン酸は2007年4月から,デノスマブは2014年2月から使用している。2007年4月から2020年3月までにゾレドロン酸またはデノスマブを投与開始した175例を対象とし,ARONJの発生頻度の検討を行った。発生例については発生契機,治療方法,転帰について調査した。

投与量,投与間隔については,ゾレドロン酸4mg,デノスマブ120mgそれぞれ4週ごと投与を基本とし,長期投与になった一部の症例では各主治医の裁量により投与間隔を6~12週に延長した。

ARONJの診断は,当院歯科医が行った。その診断は米国口腔外科学会により定義された診断基準に沿って行い,ビスフォスフォネート製剤あるいはデノスマ

ブによる治療を現在行っているか、または過去に行っていたこと、顎顔面領域に露出壊死骨が認められ8週間以上持続していること、顎骨への放射線療法の既往がないことのすべてを満たす場合とした<sup>2)</sup>。

ARONJ 発生における骨吸収抑制剤投与期間による影響をみるために、投与期間ごとの発生率を調査した。骨吸収抑制剤投与1年目の ARONJ の発生率は、投与開始12カ月以内の発生数を全患者数で割って計算した。2年目の発生率は、13~24カ月の間に ARONJ を発生した患者数を、少なくとも13カ月以上投与を行った患者数で割って計算した。3年目の発生率に関しても同様な方法で計算した。骨吸収抑制剤開始から ARONJ 発生までの期間は Kaplan-Meier 法にて算出した。

ARONJ のステージは、最も症状が重度であった時の状態を、ポジションペーパー2016<sup>2)</sup>で示されたステージングによって示した。治療方法については、手術的に壊死骨の除去を行ったものを「外科療法」とし、局所洗浄や抗菌薬投与、壊死骨表層のトリミングなどを行ったものを「保存療法」とした。転帰の判定は、治療前ステージとの比較により改善、不変、悪化と分類した。また、骨露出も含めたすべての他覚症状が改善したものは治癒と判定した。

本研究は天理よろづ相談所病院倫理委員会にて承認の下、施行された(承認番号1201)。

## 結 果

骨吸収抑制剤を使用した175例のうち高カルシウム血症に対する治療は32症例であった。ゾレドロン酸単独使用が29例、デノスマブ単独使用が3例で、使用回数はほとんどが1回のみであり、2回以上の症例はゾ

レドロン酸を2回使用したものが2例、3回使用したものが1例あるだけであった。生存期間は中央値1カ月と短く、生存している1例を除きすべて癌死していた。高カルシウム血症に対して使用した全32症例で ARONJ を発生した症例はなかった。

泌尿器科癌骨転移による骨病変に対して使用した143例の患者背景を Table 1 に示す。ゾレドロン酸のみを使用した症例は113例、デノスマブのみを使用した症例は24例、ゾレドロン酸から途中デノスマブに変更した症例が6例あった。前立腺癌に対する使用が118例と最も多く、腎細胞癌での使用が15例、尿路上皮癌に対する使用が9例、精巣癌に対する使用が1例であった。腎細胞癌患者のうち6例で血管新生阻害剤を同時に使用していた。骨吸収抑制剤投与前の歯科スクリーニングは56例に施行していたが、87例では施行していなかった。

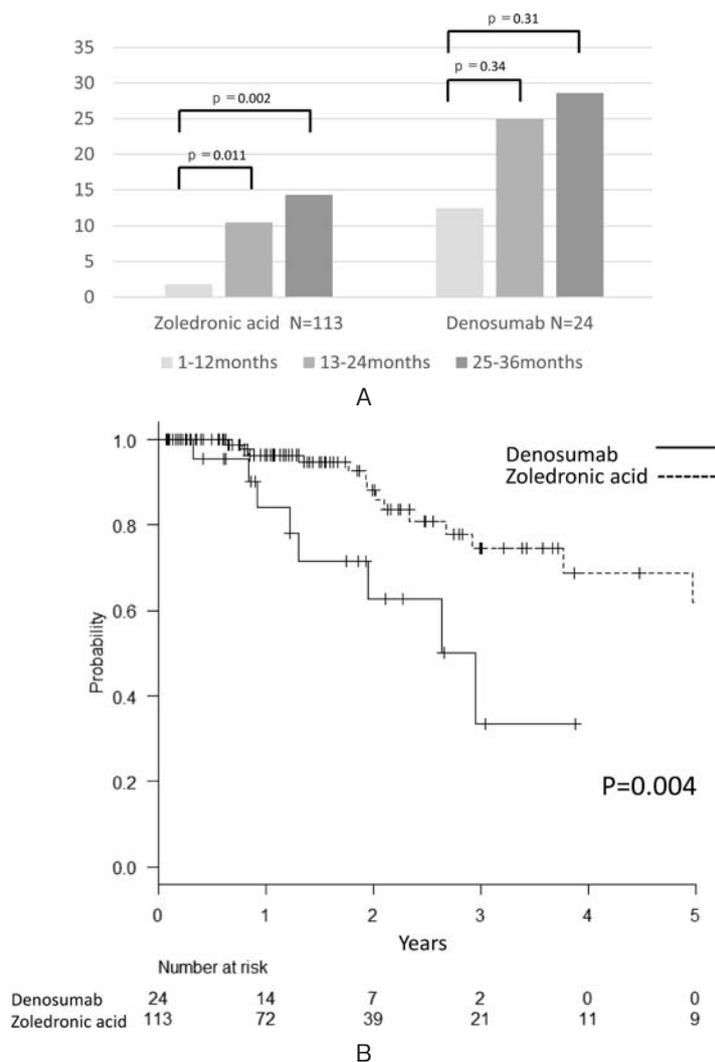
ARONJ を発生したのは24例(16.8%)であり、ゾレドロン酸単独投与では14例(12.4%)、デノスマブ単独投与では8例(33.3%)であった。ゾレドロン酸からデノスマブに変更したものは2例(33.3%)に ARONJ 発生があったが、いずれも発症はデノスマブに変更後である。

投与期間ごとの発生頻度を見ると、ゾレドロン酸では投与1年目は発生頻度2/113(1.8%)、2年目6/57(10.5%)、3年目4/28(14.3%)と、2年目以降では1年目に比して有意に発生頻度が高くなっていた。デノスマブは1年目3/24(12.5%)、2年目3/12(25.0%)、3年目2/7(26.6%)とこちらも投与期間が長くなるにつれて発生頻度が上昇したが有意差はなかった(Fig. A)。またデノスマブ使用の方が有意にゾレドロン酸使用に比して ARONJ 発生までの期間が短

Table 1. Patient characteristics

	Zoledronic acid N=113	Denosumab N=24	Switch from zoledronic acid to denosumab N=6
Gender			
Male	111 (98.2%)	22 (91.7%)	6 (100%)
Median follow-up months since initiation of BRI (range)	18.0 (1.0-155)	26.3 (2.7-61.2)	56.8 (26.0-77.2)
Median times of BRI exposure (range)	9 (1-93)	11.5 (2-32)	30 (17-48)
Median months of BRI exposure (range)	12.7 (1-111)	12.7 (2-36)	46.2 (26-57)
Median age at the initiation of BRI (range)	72 (42-94)	73 (57-88)	72.5 (61-84)
Underlying malignancy			
Prostate cancer	93	19	6
Renal cell carcinoma	12	3	0
Urothelial carcinoma	7	2	0
Testicular cancer	1	0	0
Characteristics of ARONJ			
Number of ARONJ cases (%)	14/113 (12.4%)	8/24 (33.3%)	2/6 (33.3%)
Dental extraction prior to ARONJ	5/14 (35.7%)	4/8 (50.0%)	0/2 (0%)

\* BRI; Bone resorption inhibitor, ARONJ; Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw.



**Fig.** ARONJ-incidence. Six patients who sequentially switched from zoledronic acid to denosumab were excluded from the analysis. A: ARONJ-incidence correlated with exposure in patients treated with zoledronic acid or denosumab. B: Time-to-ARONJ-analysis in patients treated with zoledronic acid or denosumab.

かった (Fig. B).

癌種による ARONJ の発生頻度を見ると, 前立腺癌 22/118 (18.6%), 腎細胞癌 2/15 (13.3%) で尿路上皮癌, 精巣癌では発生がなかった。

ARONJ を発生した患者の背景を Table 2 に示す。投与期間は 7~59カ月 (中央値26カ月) であった。発生部位としては, 下顎のみ17例 (70.8%), 上顎のみ4例 (16.7%), 両顎3例 (12.5%) であった。発生契機は, 抜歯によると考えられたものが11例 (45.8%) (骨吸収抑制剤投与前の抜歯2例, 投与中の抜歯9例), 歯周炎6例 (25.0%), 義歯不適合1例 (4.2%), 原因不明6例 (25.0%) であった。ARONJ 発生の際には骨吸収抑制剤は原則中止にしたが, 継続した4例はすべて ARONJ 治療経過不良や再燃のために最終的に中止にした。治療に関しては外科療法が13例 (54.2%), 保存療法が11例 (45.8%) であった。

転帰は治癒8例 (33.3%), 改善3例 (12.5%), 不変4例 (16.7%), 悪化9例 (37.5%) であり, 治療方法別にみると外科療法は治癒6例, 改善4例, 不変1例, 悪化2例, 保存療法は治癒2例, 改善0例, 不変3例, 悪化6例と, 外科療法を施行した症例の方が転帰は良好であった。

## 考 察

がん患者における ARONJ の発生頻度に関しては報告によってかなりばらつきがある。ゾレドロン酸, デノスマブの SRE に対する治療効果をみた RCT の結果と ARONJ 発生の評価を目的とした後ろ向き研究では頻度が大きく異なっている。RCT での ARONJ の発生頻度は概して低くゾレドロン酸, デノスマブを比較した研究では ARONJ 発症は 1~2% と報告されている<sup>3)</sup>。一方 ARONJ 発生を評価目的とした研究を見

**Table 2.** Demographic characteristics of ARONJ patients

Characteristics	Cases (n)
Gender	
Male	23
Female	1
Mean age (range)	72.4 (61-81)
BRI	
Zoledronic acid	14
Denosumab	8
Zoledronic acid→Denosumab	2
Median months of BRI exposure (range)	26 (7-59)
Location of ARONJ	
Mandible	17
Maxilla	4
Mandible & Maxilla	3
Pathogenesis	
Extraction	11
Peridontitis	6
Denture stomatitis	1
Unknown	6
Stage of ARONJ	
1	2
2	16
3	6
Median follow-up months (range)	29 (4-68)
Treatment method	
Conservative therapy	11
Surgical therapy	13
Treatment outcome	
Cured	8
Improved	3
Unchanged	4
Worsened	9

\* ARONJ; Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw. BRI; Bone resorption inhibitor.

てみると、より高率の発生頻度の報告が認められる。Walter らは<sup>4)</sup>、前立腺癌、多発性骨髄腫、乳癌に対しゾレドロン酸を投与した患者での ARONJ 頻度を報告した論文を集積し、その頻度が3~18.6%であったと報告している。デノスマブに関しても10%以上の ARONJ の発生頻度の報告が散見される<sup>5,6)</sup>。報告によって頻度が大きく異なる理由として、骨吸収抑制剤投与期間の違い、また ARONJ の判定の仕方が異なる点があると考えられるが、実臨床では多くの ARONJ の発生があることを認識しておく必要がある。

骨吸収抑制剤の投与回数、投与期間がふえるにつれて ARONJ の頻度が急増することが知られている。Bamias ら<sup>7)</sup>はゾレドロン酸の使用期間と ARONJ の発生頻度を調査し、12カ月以内では1%、13~24カ月では7%、25~36カ月では11%と、使用期間がふえるに

つれて ARONJ の発生が著しく上昇することを指摘している。デノスマブについてもほぼ同様な傾向が報告されている<sup>8)</sup>。今回のわれわれの結果でも両剤ともに投与期間が長くなるにつれて ARONJ の頻度が増加していた。

デノスマブはゾレドロン酸よりも SRE の発生抑制効果は高いとされているが、ARONJ の発生頻度は8つの RCT を解析したシステミックレビューによるとデノスマブはゾレドロン酸よりも発生頻度は有意に高い<sup>3)</sup>。Loyson らは、各種がんに対し骨吸収抑制剤を投与した患者（投与期間中央値17.5カ月）での ARONJ を調べたところ、ゾレドロン酸投与299名中20名(6.7%)、デノスマブ投与240名中24名(10.0%)に発症がみられた<sup>5)</sup>。また Vehmanen ら<sup>9)</sup>は去勢抵抗性前立腺癌患者の検討で254名のうち29名(11.4%)が ARONJ を発症し、その多くの25名(86%)がデノスマブ投与中の発症であったことを報告している。われわれの検討でも同様にゾレドロン酸投与群12.4%に対してデノスマブ投与群33.3%と、有意にデノスマブ投与群の ARONJ 頻度が高かった。デノスマブの ARONJ の頻度は、ゾレドロン酸よりも高いことを念頭に、使用にあたってはより注意を払う必要がある。

ARONJ 治療の基本方針は、保存療法が第一選択であり、ARONJ の拡大、感染の進展を防ぐことができない場合に限って外科療法を行うとされてきたが、近年ステージ2以上の ARONJ に対しては外科療法をすすめた方が保存療法を行うよりも治癒率が高いとの結果が集積しており、外科療法を推奨する傾向にある<sup>2)</sup>。当院での結果でも保存療法で治癒・改善した症例は11症例中2例と少ないが、外科療法を行った方は13例中10例と治療成績が良かった。当院で行った外科療法はほぼ腐骨除去であったが、これに加えて周囲の健全骨も新鮮骨が露出するまで併せて切除する拡大手術の有用性が示唆されており<sup>10)</sup>、今後の治療のコンセンサスの作成が待たれる。

骨吸収抑制剤の使用にあたっては ARONJ のリスクを低減するため、口腔衛生の維持、ベースライン時の歯科評価（高リスク患者のみ）ならびに治療期間中の侵襲的な歯科治療の回避が推奨される<sup>11)</sup>。抜歯は ARONJ の発症の誘因の67%を占めるとされ<sup>12)</sup>、また抜歯を行うと発症率が高まると報告されている<sup>13)</sup>。今回、ARONJ 発症全24例中9例が他院での抜歯後に発症しており、多くは患者が抜歯の危険性を認識していなかったこと、或いは他院歯科に骨吸収抑制剤の使用の情報が伝わっておらず抜歯を行ってしまった症例である。これらの症例では発症を防げた可能性があり、患者教育、医療連携の徹底を図っていく必要がある。また、ARONJ の発生例では、治療開始前から歯

科的な問題を有している患者が大半を占めており、口腔衛生状況が悪い患者では骨吸収抑制薬の投与は断念するという選択肢もあるかもしれない。骨吸収抑制剤以外にも血管新生阻害剤使用に関連して顎骨壊死が発生することがある。泌尿器科悪性腫瘍では腎細胞癌において血管新生阻害剤を使用しており、血管新生阻害剤を使用している患者に骨吸収抑制剤を使用する際には特に注意が必要である。そのほかにも ARONJ 発症の全身的な因子として喫煙、糖尿病、貧血、腎不全、ステロイドの使用、化学療法剤などが提唱されている<sup>14)</sup>。

一方、骨吸収抑制剤の投与スケジュールを変えることで ARONJ の発生リスクを減らせられる可能性がある。現在、病変に付随した SRE の発生または遅らせることを目的として、3～4週ごとのゾレドロン酸投与か4週ごとのデノスマブ投与が推奨されている。至適投与期間についての検討がなされており、4週ごと投与に対する12週ごと投与の非劣性をしめした臨床試験がいくつかある<sup>15,16)</sup>。骨転移を来した前立腺癌、乳癌または多発性骨髄腫患者1,822人を対象とした多施設共同非盲検ランダム化試験により、ゾレドロン酸の12週ごとの投与が4週ごとの投与に劣らないことが明らかにされた。12週ごと投与群と4週ごとの投与群で割付後2年以内に SRE が発生した患者の割合は、それぞれ28.6%と29.5%であった<sup>15)</sup>。また ARONJ の発生した割合は有意差はないものの12週ごと投与群は4週ごと投与群よりも少なかった。これらの結果からも12週おきのゾレドロン酸投与が適当であるかもしれない。またデノスマブに関しての報告はまだないが、4週ごと投与と12週ごと投与の比較の臨床試験が始まっているようであり、その結果が待たれる。

本研究にはいくつかの limitation がある。単施設の後向き観察研究であり、症例数も少数である。特にデノスマブ使用例は30症例と少なく、このためデノスマブの ARONJ 発生頻度が高くなった可能性がある。骨吸収抑制剤投与前の歯科スクリーニングや、投与後の定期的口腔ケアができていない症例が多いことも ARONJ の発生が多いことに影響を与えた可能性がある。

ゾレドロン酸、デノスマブはともに前立腺癌をふくめどのがん種においても PFS や OS の改善の効果は認められておらず、認められているのは SRE の発生抑制、遅延の効果であり、がん治療の中では補助的な位置づけである。また、患者個人において SRE 発生抑制効果というものを評価しがたいのに対し、ARONJ の発生は明らかに薬剤の副作用である。骨吸収抑制剤の使用にあたっては有害事象と有益性のバランスを考えての投与が必要であるとされるが、ゾレドロン酸に関して言えば前立腺癌の SRE の発生はコン

トロールに比して10%程度の抑制であり<sup>17)</sup>、患者の QOL を大きく損ねる ARONJ の頻度が10%以上になると、その有益性に疑問が生じるのではないか。その意味でも本邦での頻度の報告は少数<sup>18,19)</sup>であり、本邦の実際の発生頻度を今後さらに調べていくことが必要であると考ええる。2021年に入り泌尿器科癌患者の ARONJ の発生頻度が高率であるという報告も出てきた。前立腺癌患者171例を対象とした報告では14.7%、前立腺癌および腎細胞癌患者218人を対象とした報告では23%とそれぞれ高値であった<sup>20,21)</sup>。われわれの報告も含め同様な ARONJ が高率に発生するという結果が積み重なることは新たなエビデンスにつながることを期待される。

## 結 語

ゾレドロン酸またはデノスマブで治療された骨転移を有する泌尿器癌患者の ARONJ の発生頻度を調査した。143例中の24例(16.8%)に発症がみられ、治療・改善したものは11例(45.8%)にとどまり ARONJ の発生は患者の QOL 低下につながった。ARONJ の発生は過小評価されている可能性があり、本邦における ARONJ の実際の発生頻度を調査する研究がさらに必要である。

## 文 献

- 1) Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al.: Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* **377**: 813-822, 2011
- 2) 米田俊之, 萩野 浩, 杉本利嗣, ほか: 顎骨壊死検討委員会: 骨吸収抑制剤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
- 3) Limones A, Sáez-Alcaide LM, Díaz-Parreño SA, et al.: Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in cancer patients treated with denosumab VS zoledronic acid: a systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* **25**: 326-336, 2020
- 4) Walter C, Al-Nawas B, Grötz KA, et al.: Prevalence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with advanced disease treated with zoledronate. *Eur Urol* **54**: 1066-1072, 2008
- 5) Loysen T, Van Cann T, Schöffski P, et al.: Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated sequentially with bisphosphonates and denosumab. *Acta Clin Belg* **73**: 100-109, 2018
- 6) Guillot A, Joly C, Barthélémy P, et al.: Denosumab toxicity when combined with anti-angiogenic therapies on patients with metastatic renal cell carcinoma: a

- GETUG study. *Clin Genitourin Cancer* **17**: 38–43, 2019
- 7) Bamias A, Kastiritis E, Bamia C, et al.: Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* **23**: 8580–8587, 2005
  - 8) Otto S: Medication-related osteonecrosis of the jaws (First ed), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, Berlin (2015)
  - 9) Vehmanen L, Suojanen J, Kontio R, et al.: High frequency of osteonecrosis of the jaw among denosumab-treated prostate cancer patients. *Acta Oncol* **56**: 104–106, 2017
  - 10) 加納慶太, 河村佳穂里, 土居貴士, ほか: 骨吸収抑制薬関連顎骨壊死の治療法と治療成績に関する検討. *歯科医学* **83**: 1–7, 2020
  - 11) Coleman RE: Risks and benefits of bisphosphonates. *Br J Cancer* **98**: 1736–1740, 2008
  - 12) Filleul O, Crompton E and Saussez S: Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. *J Cancer Res Clin Oncol* **136**: 1117–1124, 2010
  - 13) 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* **27**: 5356–5362, 2009
  - 14) Gartrell BA, Coleman RE, Fizazi K, et al.: Toxicities following treatment with bisphosphonates and receptor activator of nuclear FACTOR- $\kappa$ B ligand inhibitors in patients with advanced prostate cancer. *Eur Urol* **65**: 278–286, 2014
  - 15) Himelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, et al.: Effect of longer-interval vs standard dosing of zoledronic acid on skeletal events in patients with bone metastases: a randomized clinical trial. *JAMA* **317**: 48–58, 2017
  - 16) Hortobagyi GN, Van Poznak C, Harker WG, et al.: Continued treatment effect of zoledronic acid dosing every 12 vs 4 weeks in women with breast cancer metastatic to bone: the OPTIMIZE-2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* **3**: 906–912, 2017
  - 17) Saad F, Gleason DM, Murray R, et al.: A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* **94**: 1458–1468, 2002
  - 18) 西見大輔, 神谷直人, 上島修一, ほか: 前立腺癌骨転移症例における顎骨壊死 (ONJ) の臨床的検討. *泌尿器外科* **29**: 1331–1333, 2016
  - 19) Kajizono M, Sada H, Sugiura Y, et al.: Incidence and risk factors of osteonecrosis of the jaw in advanced cancer patients after treatment with zoledronic acid or denosumab: a retrospective cohort study. *Biol Pharm Bull* **38**: 1850–1855, 2015
  - 20) Nakai Y, Kanaki T, Yamamoto A, et al.: Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with bone metastasis treated with bone-modifying agents. *J Bone Miner Metab* **39**: 295–301, 2021
  - 21) Sakai Y, Shindo T, Sato S, et al.: Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ) in urological malignancies: a multi-center retrospective study. *J Bone Miner Metab* **39**: 661–667, 2021

(Received on July 30, 2021)  
 (Accepted on September 27, 2021)