

## 総説

# 骨粗鬆症治療薬ビスホスホネートの新たな役割

## —抗腫瘍効果の可能性—

井本 しおん

### Bisphosphonates as promising anti-cancer agents

Shion IMOTO

## Abstract

Bisphosphonates (BP) are widely used for the prevention and treatment of osteoporosis, and are also implicated for treatment of skeletal related events associated with malignancy. There is increasing evidence of anti-tumor effects of BP from pre-clinical and clinical studies. Several investigators have reported reduction of breast cancer and colon cancer by long term BP administration, indicating cancer preventive effect of BP. Recent pre-clinical and clinical studies about anti-cancer effects of BP are reviewed.

キーワード ビスホスホネート 骨粗鬆症 抗腫瘍効果 癌予防効果 顎骨壊死

## はじめに

ビスホスホネート (bisphosphonates, 以下 BP と略) は、その強力な骨吸収抑制作用により、骨粗鬆症治療の第一選択薬として高齢者を中心に多くの人々に使用されている。また、悪性腫瘍に伴う骨関連事象 (skeletal related events; SRE) すなわち高カルシウム血症、骨痛、病的骨折、脊髄圧迫症状等に対する有効な治療薬として使用され、一部の悪性腫瘍では SRE 予防目的での投与も行われている。

悪性腫瘍患者への使用経験が蓄積する中で、BP が SRE を軽減するだけでなく、癌の骨転移抑制効果や癌の進行を遅らせる効果がある、という報告が増えてきた。BP の抗腫瘍効果を検証する大規模な臨床試験が実施され、その結果がこの2, 3年間に相次いで報告されている。さらには、BP を長期使用している骨粗鬆症患者では発癌リスクが低下する、という興味深い論文も報告されている。この総説では、癌治療において新たな役割が期待される BP について、最新の知見を含めて紹介する。

## 1. BP の歴史

BPは1885年にドイツで合成され、工業用あるいは水道管の水垢防止剤として使用されていた<sup>1)</sup>。生物学的な作用が示されたのは1968年、ドイツのフライシュラ<sup>2), 3)</sup>が、BPの骨吸収抑制およびリン酸カルシウム沈着抑制作用を報告したのが最初とされている。翌年には、小児の稀な難病である進行性骨化性筋炎 (myositis ossificans progressiva) の治療に試行されている<sup>4)</sup>。その後、骨の過形成を特徴とするPaget's 病の治療に用いられ<sup>5), 6)</sup>、さらに、悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症に対する効果が報告された<sup>7)</sup>。その後、SREの発生頻度の高い悪性腫瘍として乳癌と多発性骨髄腫を中心に多くの臨床研究が進められ、悪性腫瘍のSREに対するBPの有効性が確立された<sup>8)-10)</sup>。1990年代には骨粗鬆症の治療に使用されるようになり<sup>11), 12)</sup>、現在では閉経後の骨粗鬆症治療においてラロキシフェン (raloxifene, 商品名エビスタ、選択的エストロゲンレセプターモジュレーター) とともに第一選択薬のひとつとなっている<sup>13)</sup>。

BPが悪性腫瘍のSRE治療に用いられる中で、1990年代末頃からBPの抗腫瘍効果について関心が

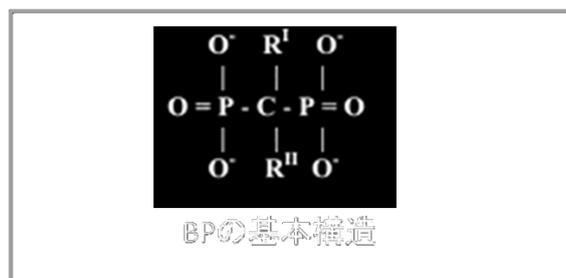
高まってきた<sup>10), 14)</sup>。BPの抗腫瘍効果を検証するための臨床試験が実施され、その結果がここ2、3年間に報告されている (後述)。

一方、強力なBPの長期間使用により、顎骨壊死 (osteonecrosis of the jaw; ONJ) という重大な副作用が発生することが2003年に報告され<sup>15)</sup>、BP使用上の大きな課題として注目を集めている<sup>16), 17)</sup>。

## 2. 薬剤としてのBPの基礎知識

BPはピロリン酸の類縁化合物であり、骨のハイドロキシアパタイトに対して強い親和性を示す。ピロリン酸 (P-O-P 構造を持つ) と異なりBPはP-C-Pの構造を持つため、リン酸分解酵素による加水分解を受けることなく生体内で安定に存在できる<sup>1)</sup> (図1)。経口投与での吸収効率は悪く、血中に移行できるのは1~2%程度である<sup>18)</sup>。血中のBPは骨に選択的に取り込まれ、骨以外の組織には殆ど取り込まれず無変化で尿中に排泄される。血中半減期は2時間程度であるが、骨には数年間にわたって存在するので、BPの投与を続けると骨では高い局所濃度が維持されることになる。

BPは分子構造に基づいて大きく2つのグループに分けられる。窒素を持たないBP (non-N-BP) と、



	薬剤名	R <sup>I</sup> 側鎖	R <sup>II</sup> 側鎖
non-N-BP (第一世代)	Clodronate	-Cl	-Cl
	Etidronate	-OH	-CH <sub>3</sub>
N-BP	(第二世代) Pamidronate	-OH	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>
	Alendronate	-OH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -NH <sub>2</sub>
	(第三世代) Zoledronate	-OH	-CH <sub>2</sub> -N 

図1 代表的なBPの構造

窒素を持つ BP (N-BP) である。non-N-BP は初期に開発されたクロドロネート (日本では保険未承認) やエチドロネート (商品名ガイドロネル) が該当する。N-BP にはパミドロネート (商品名アレディア) やゾレドロネート (商品名ゾメタ) などがある (図 1)。開発された時期と骨吸収抑制強度により、non-N-BP を第一世代、N-BP を第二世代と第三世代 (窒素が環状化合物内にある) に分類することもある。Non-N-BP と N-BP の作用機序は大きく異なる<sup>1), 19)</sup>。non-N-BP は細胞内で ATP 誘導体に代謝され、これが細胞毒性を発揮することで作用する。一方、N-BP の主な作用機序は、コレステロール合成経路であるメバロン酸経路の阻害に基づく。N-BP は、経路中の重要な酵素であるファルネシルピロリン酸合成酵素 (FPPS) を阻害することにより、ファルネシルピロリン酸 (FPP) やゲラニルゲラニルピロリン酸 (GGPP) の産生を妨げる (図 2)。FPP や GGPP は GTP 蛋白のプレニル化 (脂質修飾) に必要である。GTP 蛋白とは、Ras, Rab, Rac, Rho など細胞の増殖や生存に重要なシグナル伝達分子であり、プレニル化が阻害されると正常に機能できなくなる。つまり、N-BP の主な作用機序は、メバロン酸経路の阻害を通じて GTP 蛋白の機能を阻害することである。

### 3. 癌治療における BP の役割

#### 1) SRE に対する効果

前述の通り、BP はまず悪性腫瘍による高カルシウム血症などの SRE に対して用いられた。BP が

SRE 低減に有用であることは大規模な臨床比較試験において証明されている<sup>10)</sup>。

多発性骨髄腫と乳癌では、経口クロドロネートの長期投与により SRE 発生頻度の減少が示された<sup>20), 21)</sup>。さらに、SRE 低減効果はパミドロネートがクロドロネートより優れていること<sup>22)</sup>、ゾレドロネートがパミドロネートよりも優れていること<sup>23)</sup>が、複数の多施設共同無作為比較臨床試験で示されている。また、前立腺癌や肺癌等の骨転移に対しても、ゾレドロネートの SRE 低減効果が示されている<sup>24), 25)</sup>。さらに、ゾレドロネートは乳癌のホルモン療法 (抗エストロゲン療法) に伴って生じる骨粗鬆症および閉経後の早期乳癌患者の骨粗鬆症を防止する効果も示されている<sup>26), 27)</sup>。

ゾレドロネート以外の第三世代 BP については、SRE に対する有効性についてゾレドロネートとの比較試験が進行中である<sup>10)</sup>。したがって現時点ではゾレドロネートが、悪性腫瘍の SRE に有効な薬剤として世界的に広く用いられている。特に乳癌や多発性骨髄腫では SRE 発症前から使用することが推奨されている。

#### 2) 抗腫瘍効果に関する臨床試験

Diel らは、クロドロネートを補助療法として使用すると乳癌の新たな骨転移が減少することを報告し、さらに骨転移だけでなく軟部組織への転移も抑える可能性を示唆した<sup>28)</sup>。その後、いくつかの臨床試験<sup>29) - 30)</sup>が行われたが、2012年7月に報告された大規模臨床比較試験<sup>33)</sup>によって、クロドロネート群が偽薬群に比べて骨転移までの期間を有意に延長



図 2 メバロン酸経路と N-BP の作用部位

することが示された (ハザード比0.74, p=0.047)。全生存期間、無再発生存期間、無骨転移生存期間については、有意差は得られなかった。ただし、50歳以上の患者では、無再発生存期間に有意な改善が認められた。したがって、クロドロネートは少なくとも閉経後の乳癌患者にとっては抗腫瘍効果による利益が得られることが示された。

ゾレドロネートでは、二つの大規模な臨床比較試験結果が最近相次いで報告された<sup>34)-36)</sup>。一つはABCSCG-12と呼ばれ、1,803名の閉経前の早期 (病期I~III) 乳癌患者が参加し、乳癌切除後の抗エストロゲン療法にゾレドロネートを追加した場合としない場合の無再発生存期間を比較している。2009年の報告 (中央観察期間47.8ヶ月) では、ゾレドロネート投与群は非投与群に比べて乳癌進行リスクが36%低下した (ハザード比0.64, p=0.01)<sup>34)</sup>。したがって、閉経前の早期乳癌患者では抗エストロゲン療法にゾレドロネートを追加することにより無再発生存期間延長効果が得られるとの結論が得られた。同様の効果が62ヶ月後の時点でも認められた<sup>35)</sup>。

もう一つの臨床比較試験は、AZURE と呼ばれ、3,360名の乳癌患者に対し、乳癌切除後の化学療法にゾレドロネートを追加した場合としない場合の無再発生存期間を比較したものである。2011年の報告 (中央観察期間59ヶ月) では、無再発生存期間、全生存期間とも、両群間に有意差は認められなかった<sup>36)</sup>。したがって、乳癌の化学療法にゾレドロネー

トを追加しても無再発生存期間延長効果は認められないと結論された。BP の乳癌に対する抗腫瘍効果を検討した主な臨床試験を表1に示す。

以上のように、二つの大規模臨床試験の結論は相反するものとなった。その理由として、対象患者群が両試験間でかなり異なっていたことが考えられる。両試験とも早期乳癌と言いつつながら、ABCSCG-12では化学療法を必要とせず抗エストロゲン療法のみで経過観察できる比較的残存腫瘍量の少ない患者を対象としているのに対し、AZURE では、化学療法が必要な腫瘍量の比較的多い患者を対象としている。ABCSCG-12ではゾレドロネート非投与群でも5年生存率が90%を超えているのに対し、AZURE の5年生存率はゾレドロネート投与群でも80%を下回っている。したがって、両試験結果の違いは腫瘍量の違いに基づくものであり、ゾレドロネートは腫瘍量が小さい場合には抗腫瘍効果を発揮するが、腫瘍量が大きくなると効果が乏しくなることを示したものと考えられる。

3) BP による抗腫瘍効果の作用機序  
腫瘍細胞および骨微小環境への作用

BP は濃度依存性に破骨細胞の機能を抑制し、さらにアポトーシスを誘導する。その作用機序は前述したとおり、non-N-BP では細胞内で毒性の強いATP 類縁体に代謝されるためであり、N-BP ではメバロン酸経路の阻害を通じてGTP 蛋白のプレニル化が阻害されるためである (図2)。BP は in

表1 BP の乳癌に対する抗腫瘍効果についての臨床試験

報告者 {試験名} (文献)	対象薬剤	患者数	観察期間	結果
Diel 他 (28)	経口クロドロネートと偽薬	302	3年	骨転移の減少、全生存期間の延長
Sarrto 他 (29, 30)	経口クロドロネートと偽薬	299	5年	骨転移有意差なし 生存期間有意差なし
Powles 他 (31, 32)	経口クロドロネートと偽薬	1069	5.5年	骨転移の減少、全生存期間の延長
Paterson 他 (33)	経口クロドロネートと偽薬	3400	3年	骨転移の減少、生存期間有意差なし
Gnant 他 {ABCSCG-12} (34, 35)	静注ゾレドロネート投与と非投与	1803	4年 5年	無再発生存期間延長
Coleman 他 {AZURE} (36)	静注ゾレドロネート投与と非投与	3360	6年	生存期間有意差なし

in vitro で容量依存的に腫瘍細胞の増殖を抑制しアポトーシスを誘導するが、その作用は N-BP の方が non-N-BP よりも強力である。N-BP の腫瘍細胞に対する作用も、メバロン酸経路阻害によると考えられる。このことは、メバロン酸経路の産物でタンパクのプレニル化に必要なファルネソールやゲラニルゲラニオールを添加すると、N-BP の腫瘍細胞に対する作用が解除されること、メバロン酸経路の阻害薬で高脂血症の治療に使われるスタチンが in vitro では N-BP の抗腫瘍作用に相乗効果を示すこと、などにより確認されている<sup>37)-39)</sup>。in vitro で腫瘍に対する作用を示す N-BP の濃度は $10^{-6} \sim 10^{-3}$ M であり、特にアポトーシス誘導には高濃度が必要であるが、生体内では骨組織においてこのレベル ( $10^{-4} \sim 10^{-3}$ M) に達することが期待できる<sup>37)-39)</sup>。

腫瘍の骨転移の成立と進展には、腫瘍細胞と骨の微小環境との相互作用が重要である。腫瘍細胞は PTHrP (副甲状腺ホルモン関連ペプチド) など破骨細胞の分化と骨吸収作用を促す因子を産生し、骨吸収によって骨からは TGF- $\beta$ 、IGF-I などの腫瘍増殖因子が放出され腫瘍の増殖を促進する。骨転移部ではこのような悪循環が成立し腫瘍を増殖・進展させると考えられている。骨吸収によって放出された高濃度の N-BP は、この悪循環を断ち切ることによって抗腫瘍作用を発揮する<sup>14), 37)-39)</sup>。また、N-BP は腫瘍の骨マトリックスへの結合・浸潤や血管新生を妨げる作用も示されている<sup>37)-39)</sup>。

#### 免疫調節作用 (immunomodulatory effects)

N-BP は、樹状細胞やマクロファージなど抗原提示細胞に作用して  $\gamma \delta$  T 細胞の一部 (V $\gamma$ 9V $\delta$ 2subset) を活性化し、抗腫瘍免疫を高める<sup>37)-42)</sup>。N-BP を取り込んだ抗原提示細胞ではファルネシルリン酸合成酵素阻害により細胞内に isopentenyl diphosphate (IPP) および dimethylallyl diphosphate (DMAPP) が蓄積するため、リン酸化合物を抗原として認識する V $\gamma$ 9V $\delta$ 2T 細胞 subset を刺激し活性化させると考えられている。

また N-BP は、腫瘍の血管新生や浸潤を助長する腫瘍関連マクロファージ (tumor-associated

macrophage; TAM) を減少させ、さらにその性質を M2 (腫瘍免疫抑制作用) から M1 (抗腫瘍作用) に変換させる作用を示す<sup>42), 43)</sup>。

#### in vivo での抗腫瘍効果

動物モデルを用いた N-BP の抗腫瘍効果が多数報告されているが、共通して言えることは、腫瘍植付け初期から N-BP を投与すると腫瘍増殖を抑制できるが、腫瘍増大後では効果が乏しいこと、骨 (転移) 腫瘍には効果があるが軟部組織腫瘍には効果が乏しいこと、抗がん剤との併用によって相乗効果が発揮できること、などである<sup>37)-39)</sup>。

## 4. BP による癌予防効果

前述したとおり、動物実験でも臨床比較試験でも、N-BP の抗腫瘍効果は、腫瘍量の少ない方がより期待できる。それならば、N-BP はむしろ癌の予防に役立つのかも知れない。事実、骨粗鬆症で N-BP 長期投与を受けている人々は、投与を受けていない人々よりも癌発生率が低い、という調査結果がこの2年間に相次いで発表されている。主な報告を表2にまとめた。

最初の報告は、Newcomb らが2010年3月に British Journal of Cancer に発表した、乳癌患者群と一般女性群との比較試験である<sup>44)</sup>。70歳未満の乳癌患者2,936名と年齢層を一致させた一般女性2,975名の間で、N-BP の使用状況および様々な乳癌危険因子 (乳癌家族歴、初産年齢、出産回数、肥満度、など) を比較した。その結果、N-BP の使用以外の因子の影響を補正すると、N-BP 使用者では乳癌の罹患率が有意に低いこと (オッズ比0.67, 95%信頼限界0.51-0.89)、使用期間が長いほど低下傾向が強いこと、が示された。同様の調査がいくつかの研究グループによって行われ、いずれも N-BP により乳癌リスクが低下すること、リスクの低下は使用期間が長いほど顕著であること、が報告されている<sup>45)-46)</sup>。

N-BP が大腸癌の罹患率を低下させる、という報告も発表されている。Rennert らは、閉経後女性大腸癌患者と年齢その他を一致させた対象患者933組を調査した結果、N-BP (94.7%が経口アレンドロ

表2 BPの乳癌と大腸癌予防効果に関する報告

	報告者 (文献)	患者数	結果
乳癌	Newcomb 他 (44)	乳癌2,936人と対照群 (2,975人)	乳癌リスク減少 (オッズ比0.67, 95% CI* 0.51-0.89) 長期投与ほどリスク減少
	Rennert 他 (45)	乳癌4,039人と対照群	BP 1年以上では乳癌リスク減少 (オッズ比0.72, 95% CI* 0.57-0.90)
	Chlebowski 他 (46)	健康調査154,768人中2,816人がBP	乳癌発生率低下 (p=0.03) 浸潤乳癌発生率減少 (ハザード比0.68, 95% CI* 0.52-0.88)
大腸癌	Rennert 他 (47)	大腸癌933人と対照群	BP 1年以上では大腸癌リスク減少 (相対危険比0.41, 95% CI* 0.25-0.67)
	Pazianas 他 (48)	アレンドロネート投与 30,606人と対照群	大腸癌発生リスクの低下 (ハザード比0.62, 95% CI* 0.52-0.72)
	Singh 他 (49)	大腸癌5,425人と対照群 (54,242人)	BP 処方14回以上で大腸癌リスク減少 (オッズ比0.78, 95% CI* 0.65-0.94) リセドロネートでより効果大 (オッズ比0.50, 95% CI* 0.30-0.85)
	Khalili 他 (50)	健康調査86,277人を前向き調査	大腸癌リスク有意差なし (危険比1.04, 95% CI* 0.82-1.33)

\*CI: confidence interval (信頼区間)

ネット)を1年以上使用した人では大腸癌の罹患率が有意に低下することが示された<sup>47)</sup>。その後、別の研究グループからも経口N-BP使用者群では大腸癌による死亡率が非使用者群に比べて有意に低いことが報告されている<sup>48),49)</sup>。しかし、有意差がない、という報告もある<sup>50)</sup>。

N-BPの癌予防効果については、大規模な前向き調査を実施するなど、さらなる検討が必要と思われる。

### 5. BPの重大な副作用：顎骨壊死

N-BPが癌予防に有効なのであれば、より多くの高齢者に骨粗鬆症予防もかねてN-BPを投与すれば良いのではないかと考えたいが、ここで問題となるのが副作用である。

顎骨壊死(ONJ)はBPの重大な副作用であるが、認識されるようになったのは数年前からである。ONJとは、長期間(8週間以上)に及ぶ上顎または下顎の骨露出であり、抜歯など歯科処置後に起きることが多い<sup>15)-17)</sup>。第一世代のnon-N-BPでは問題とならなかったが、癌患者のSREに対してより強力なN-BPを高容量で長期使用する頻度が増加する中で、2003年にN-BPによると思われるONJが論文報告された<sup>15)</sup>。その後、次々と症例報告が発表

され、調査が進むにつれてONJがN-BPによる重大な副作用であるとの認識が確立した。発生頻度は報告によってかなり異なるが、第二世代、第三世代のN-BPを頻回に経静脈投与される悪性腫瘍患者での発生率は約1%であり、投与期間中に抜歯などの歯科治療を受けた場合には10%程度に上昇すると考えられている。一方、骨粗鬆症治療に経口で用いられる場合の発症率は0.01~0.1%とされている<sup>16),17)</sup>。

ONJの発症機序は、まだよくわかっていない。興味深い説は、N-BPによるマクロファージの機能低下による口腔内局所の感染防御能低下が原因というものである<sup>16)</sup>。N-BPより強力な破骨細胞抑制薬であるdenosumabでも、ONJはN-BPと同程度に発症する。denosumabは破骨細胞に発現するRANKL(receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand)に対するモノクローナル抗体であり、破骨細胞に対し選択的に作用するとされている。しかし、RANKLは単球・マクロファージにも発現しており、単球・マクロファージのアポトーシス制御に関わっていることから、denosumabによるONJも口腔内のマクロファージが関与している可能性が考えられる。

現時点では、ONJに対する最善策は発症予防である。ONJ発症を念頭に置き、N-BP使用前に歯

科受診し、投与期間中は口腔ケアを十分行う、などの対策により、ONJの発症は低下する傾向が見られる。

### おわりに

今後ますます高齢化が進むなかで、骨粗鬆症と癌はどちらも国民の健康にとって大変重要な課題である。BPが骨粗鬆症だけでなく抗腫瘍効果も発揮するのであれば、高齢者の健康にとって大きな利益となるだろう。特に女性では、閉経後にホルモン環境が変化し骨粗鬆症のリスクが急速に増大する。女性ホルモン補充療法は、骨粗鬆症には有効であるが乳癌発症リスクの増大が懸念される。一方、BPは骨粗鬆症に有効であるだけでなく、長期使用により乳癌発症リスクの低下も期待できる画期的な薬剤と言える。男性にとっても、長期内服投与で大腸癌の発症リスク低下も期待できる有用な薬剤と言える。

顎骨壊死はBPの重大な副作用であるが、容量依存的と考えられるため、どんな種類のBPをいつごろからどの程度の量で投与していけば、安全かつ効果的に骨粗鬆症治療と癌予防ができるのか、しっかりした健康医療情報データベースをもとに、長期間の調査を進めていくことが望まれる。

なお、参考文献にはPubMedで無料閲覧できるURLを記載したので活用されたい。

### 参考文献

1. Fleisch, H.: Development of bisphosphonates. *Breast Cancer Res.* 4:30-4, 2002.  
無料閲覧可能 <http://breast-cancer-research.com/content/4/1/30>
2. Fleisch, H., Russell, R.G., Bisaz, S., Casey, P.A., Mühlbauer, R.C.: The influence of pyrophosphate analogues (diphosphonates) on the precipitation and dissolution. *Calcif Tissue Res. Suppl.*10-10a, 1968.
3. Francis, M.D., Russell, R.G., Fleisch, H.: Diphosphonates inhibit formation of calcium phosphate crystals in vitro and pathological calcification in vivo. *Science*, 165:1264-6, 1969.
4. Bassett, C.A., Donath, A., Macagno, F., Preisig, R., Fleisch, H., Francis, M.D.: Diphosphonates in the treatment of myositis ossificans. *Lancet*, 2:845, 1969.
5. Smith, R., Russell, R.G., Bishop, M.: Diphosphonates and Page's disease of bone. *Lancet*, 1:945-7, 1971.
6. Altman, R.D., Johnston, C.C., Khairi, M.R., Wellman, H., Serafini, A.N., Sankey, R.R.: Influence of disodium etidronate on clinical and laboratory manifestations of Paget's disease of bone (osteitis deformans). *N Engl J Med.* 289:1379-84, 1973.
7. van Breukelen, F.J., Bijvoet, O.L., van Oosterom, A.T.: Inhibition of osteolytic bone lesions by (3-amino-1-hydroxypropylidene)-1, 1-bisphosphonate (A.P.D.). *Lancet*, 1:803-5, 1979.
8. 河野範男: 骨転移に対するビスホスホネートの効果 *日本臨床*, 65, Suppl6: 575-81, 2007.
9. 三輪哲義: ビスホスホネート製剤の意義 *日本臨床*, 65:2315-37, 2007.
10. Van den Wyngaert, T., Huizing M. T., Fossion, E., Vermorken, J.B.: Bisphosphonates in oncology: rising stars or fallen heroes. *Oncologist*, 14:181-91, 2009.  
無料閲覧可能 <http://theoncologist.alphamedpress.org/content/14/2/181.long>
11. Storm, T., Thamsborg, G., Steiniche, T., Genant, H.K., Sørensen, O.H.: Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 322:1265-71, 1990.  
無料閲覧可能 <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199005033221803>
12. Lindsay, R.: Prevention and treatment of osteoporosis. *Lancet*, 341:801-5, 1993.

13. 倉林工: 更年期医療における問題点を克服する :  
1) 骨粗鬆症治療薬の選択 日産婦誌, 58 (9) :  
N-362-366, 2006  
無料閲覧可能 <http://www.jsog.or.jp/PDF/58/5809-362.pdf>
14. Mundy, G.R., Yoneda, T.: Bisphosphonates as anticancer drugs. *N Engl J Med.* 339:398-400, 1998 .
15. Marx, R.E.: Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 61:1115-7, 2003.
16. Pazianas, M.: Osteonecrosis of the jaw and the role of macrophages. *J Natl Cancer Inst.* 103:232-40, 2011.  
無料閲覧可能 <http://jnci.oxfordjournals.org/content/103/3/232.long>
17. ビスホスホネート系薬剤と顎骨壊死－日本口腔外科学会 2008年1月  
無料閲覧可能 [http://www.jsoms.or.jp/pdf2/bone\\_bisphos.pdf](http://www.jsoms.or.jp/pdf2/bone_bisphos.pdf)
18. 勝見英正, 草森浩輔, 坂根稔康, 山本昌: 骨粗鬆症治療薬ビスホスホネートの新規 DDS 開発と治療への応用 *YAKUGAKU ZASSHI*, 130:1129-1133, 2010.  
無料閲覧可能 [http://yakushi.pharm.or.jp/FULL\\_TEXT/130\\_9/pdf/1129.pdf](http://yakushi.pharm.or.jp/FULL_TEXT/130_9/pdf/1129.pdf)
19. Green, J., Clézardin, P.: The molecular basis of bisphosphonate activity: a preclinical perspective. *Semin Oncol.* 37 Suppl 1:S3-11, 2010.
20. Lahtinen, R., Laakso, M., Palva, I., Virkkunen, P., Elomaa, I.: Randomised, placebo-controlled multicentre trial of clodronate in multiple myeloma. *Finnish Leukaemia Group. Lancet*, 340:1049-52, 1992 .
21. Paterson, A.H., Powles, T.J., Kanis, J.A., McCloskey, E., Hanson, J., Ashley, S.: Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol.* 11:59-65, 1993.
22. Jagdev, S.P., Purohit, P., Heatley, S., Herling, C., Coleman, R.E.: Comparison of the effects of intravenous pamidronate and oral clodronate on symptoms and bone resorption in patients with metastatic bone disease. *Ann Oncol.* 12:1433-8, 2001.
23. Rosen, L.S., Gordon, D., Kaminski, M., Howell, A., Belch, A., Mackey, J., Apffelstaedt, J., Hussein, M., Coleman, R.E., Reitsma, D.J., Seaman, J.J., Chen, B.L., Ambros, Y.: Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J.* 7:377-87, 2001.
24. Saad, F., Gleason, D.M., Murray, R., Tchekmedyian, S., Venner, P., Lacombe, L., Chin, J.L., Vinholes, J.J., Goas, J.A., Chen, B.; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group: A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 94:1458-68, 2002.  
無料閲覧可能 <http://jnci.oxfordjournals.org/content/94/19/1458.long>
25. Rosen, L.S., Gordon, D., Tchekmedyian, S., Yanagihara, R., Hirsh, V., Krzakowski, M., Pawlicki, M., de Souza, P., Zheng, M., Urbanowitz, G., Reitsma, D., Seaman, J.J.: Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial—the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol.*

- 21:3150-7, 2003.
26. Gnant, M., Mlineritsch, B., Luschin-Ebengreuth, G., Kainberger, F., Kässmann, H., Piswanger-Sölkner, J.C., Seifert, M., Ploner, F., Menzel, C., Dubsy, P., Fitzal, F., Bjelic-Radusic, V., Steger, G., Greil, R., Marth, C., Kubista, E., Samonigg, H., Wohlmuth, P., Mittlböck, M., Jakesz, R.; Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABCSCG) : Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 5-year follow-up of the ABCSCG-12 bone-mineral density substudy. *Lancet Oncol.* 9:840-9, 2008.
  27. Brufsky, A., Bundred, N., Coleman, R., Lambert-Falls, R., Mena, R., Hadji, P., Jin, L., Schenk, N., Ericson, S., Perez, E.A.; Z-FAST and ZO-FAST Study Groups: Integrated analysis of zoledronic acid for prevention of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole. *Oncologist*, 13:503-14, 2008.  
無料閲覧可能 <http://theoncologist.alphamedpress.org/content/13/5/503.long>
  28. Diel, I.J., Solomayer, E.F., Costa, S.D., Gollan, C., Goerner, R., Wallwiener, D., Kaufmann, M., Bastert, G.: Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N Engl J Med.* 339:357-63, 1998.  
無料閲覧可能 <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199808063390601>
  29. Saarto, T., Blomqvist, C., Virkkunen, P., Elomaa, I.: Adjuvant clodronate treatment does not reduce the frequency of skeletal metastases in node-positive breast cancer patients: 5-year results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 19:10-7, 2001.
  30. Saarto T, Vehmanen L, Virkkunen P, Blomqvist C.: Ten-year follow-up of a randomized controlled trial of adjuvant clodronate treatment in node-positive breast cancer patients. *Acta Oncol.* 43:650-6, 2004.
  31. Powles, T., Paterson, S., Kanis, J.A., McCloskey, E., Ashley, S., Tidy, A., Rosenqvist, K., Smith, I., Ottestad, L., Legault, S., Pajunen, M., Nevantaus, A., Männistö, E., Suovuori, A., Atula, S., Nevalainen, J., Pylkkänen, L.: Randomized, placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 20:3219-24, 2002.
  32. Powles T, Paterson A, McCloskey E, Schein P, Scheffler B, Tidy A, Ashley S, Smith I, Ottestad L, Kanis J.: Reduction in bone relapse and improved survival with oral clodronate for adjuvant treatment of operable breast cancer. *Breast Cancer Res.* 8 (2): R13, 2006.  
無料閲覧可能 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1557723/pdf/bcr1384.pdf>
  33. Paterson, A.H., Anderson, S.J., Lembersky, B.C., Fehrenbacher, L., Falkson, C.I., King, K.M., Weir, L.M., Brufsky, A.M., Dakhil, S., Lad, T., Baez-Diaz, L., Gralow, J.R., Robidoux, A., Perez, E.A., Zheng, P., Geyer, C.E. Jr., Swain, S.M., Costantino, J.P., Mamounas, E.P., Wolmark, N.: Oral clodronate for adjuvant treatment of operable breast cancer (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol B-34): a multicentre, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet Oncol.* 13:734-42, 2012.
  34. Gnant, M., Mlineritsch, B., Schippinger, W.,

- Luschin-Ebengreuth, G., Pöstlberger, S., Menzel, C., Jakesz, R., Seifert, M., Hubalek, M., Bjelic-Radisic, V., Samonigg, H., Tausch, C., Eidtmann, H., Steger, G., Kwasny, W., Dubsky, P., Fridrik, M., Fitzal, F., Stierer, M., Rücklinger, E., Greil, R.; ABCSG-12 Trial Investigators, Marth C.: Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 360:679-91, 2009.  
無料閲覧可能 <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0806285>
35. Gnant, M., Mlineritsch, B., Stoeger, H., Luschin-Ebengreuth, G., Heck, D., Menzel, C., Jakesz, R., Seifert, M., Hubalek, M., Pristauz, G., Bauernhofer, T., Eidtmann, H., Eiermann, W., Steger, G., Kwasny, W., Dubsky, P., Hochreiner, G., Forsthuber, E.P., Fesl, C., Greil, R.; Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group, Vienna, Austria.: Adjuvant endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal women with early-stage breast cancer: 62-month follow-up from the ABCSG-12 randomised trial. *Lancet Oncol.* 12:631-41, 2011.
36. Coleman, R.E., Marshall, H., Cameron, D., Dodwell, D., Burkinshaw, R., Keane, M., Gil, M., Houston, S.J., Grieve, R.J., Barrett-Lee, P.J., Ritchie, D., Pugh, J., Gaunt, C., Rea, U., Peterson, J., Davies, C., Hiley, V., Gregory, W., Bell, R.; AZURE Investigators.: Breast-cancer adjuvant therapy with zoledronic acid. *N Engl J Med.* 365:1396-405, 2011.  
無料閲覧可能 <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1105195>
37. Green, J.R.: Antitumor effects of bisphosphonates. *Cancer.* 97 (3 Suppl) : 840-7, 2003.  
無料閲覧可能 <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.11128/pdf>
38. Holen, I., Coleman, R.E.: Anti-tumour activity of bisphosphonates in preclinical models of breast cancer. *Breast Cancer Res.* 12 (6):214, 2010.
39. Green, J., Clézardin, P.: The molecular basis of bisphosphonate activity: a preclinical perspective. *Semin Oncol.* 37 Suppl 1:S3-11, 2010.
40. Roelofs, A.J., Jauhainen, M., Mönkkönen, H., Rogers, M.J., Mönkkönen, J., Thompson, K.: Peripheral blood monocytes are responsible for gammadelta T cell activation induced by zoledronic acid through accumulation of IPP/DMAPP. *Br J Haematol.* 144:245-50, 2009.  
無料閲覧可能 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2659391/>
41. 門脇則光, 北脇年雄, 平井麻起子: ヒト樹状細胞の機能制御による悪性腫瘍および炎症性疾患の治療 *臨床血液*, 52:497-504, 2011.
42. Modi, N.D., Lentzsch, S.: Bisphosphonates as antimyeloma drugs. *Leukemia*, 26:589-94, 2012.  
無料閲覧可能 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3364444/>
43. Coscia, M., Quagliano, E., Iezzi, M., Curcio, C., Pantaleoni, F., Riganti, C., Holen, I., Mönkkönen, H., Boccadoro, M., Forni, G., Musiani, P., Bosia, A., Cavallo, F., Massaia, M.: Zoledronic acid repolarizes tumour-associated macrophages and inhibits mammary carcinogenesis by targeting the mevalonate pathway. *J Cell Mol Med.* 14:2803-15, 2010.
44. Newcomb, P.A., Trentham-Dietz, A., Hampton, J.M.: Bisphosphonates for osteoporosis treatment are associated with reduced breast cancer risk. *Br J Cancer.*

102:799-802, 2010.

無料閲覧可能 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2833248/pdf/6605555a.pdf>

45. Rennert, G., Pinchev, M., Rennert, H.S.: Use of bisphosphonates and risk of postmenopausal breast cancer. *J Clin Oncol.* 28:3577-81, 2010.
46. Chlebowski RT, Chen Z, Cauley JA, Anderson G, Rodabough RJ, McTiernan A, Lane DS, Manson JE, Snetselaar L, Yasmineen S, O'Sullivan MJ, Safford M, Hendrix SL, Wallace RB. Oral bisphosphonate use and breast cancer incidence in postmenopausal women. *J Clin Oncol.* 28:3582-90, 2010.
47. Rennert, G., Pinchev, M., Rennert, H.S., Gruber, S.B.: Use of bisphosphonates and reduced risk of colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 29:1146-50, 2011.  
無料閲覧可能 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3083870/pdf/zlj1146.pdf>
48. Pazianas, M., Abrahamsen, B., Eiken, P.A., Eastell, R., Russell, R.G.: Reduced colon cancer incidence and mortality in postmenopausal women treated with an oral bisphosphonate-Danish National Register Based Cohort Study. *Osteoporos Int.* 23:2693-701, 2012.
49. Singh H, Nugent Z, Demers A, Mahmud S, Bernstein C. Exposure to bisphosphonates and risk of colorectal cancer: a population-based nested case-control study. *Cancer,* 118:1236-43, 2012.
50. Khalili H, Huang ES, Ogino S, Fuchs CS, Chan AT. A prospective study of bisphosphonate use and risk of colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 30:3229-33, 2012