

LH-RH analogue ICI 118,630 (Zoladex®) の前立腺癌患者に対する長期投与時の臨床効果の検討

Zoladex 共同研究グループ (代表: 園田孝夫教授)

宇佐美道之^{2)*}, 古武 敏彦^{2)*}, 松田 稔^{1)*}, 岡島英五郎^{3)*}
 長船 匡男^{4)*}, 赤座 英之^{5)*}, 新島 端夫⁵⁾, 阿曾 佳郎⁶⁾
 荒木 徹⁷⁾, 板谷 宏彬⁸⁾, 大井 好忠⁹⁾, 大川 順正¹⁰⁾
 大森 弘之¹¹⁾, 小幡 浩司¹²⁾, 片山 喬¹³⁾, 守殿 貞夫¹⁴⁾
 熊澤 淨一¹⁵⁾, 小磯 謙吉¹⁶⁾, 小柳 知彦¹⁷⁾, 斉藤 泰^{18)*}
 坂田安之輔¹⁹⁾, 酒徳治三郎²⁰⁾, 新谷 浩²¹⁾, 中神 義三²²⁾
 久住 治男²³⁾, 町田 豊平²⁴⁾, 宮崎 重²⁵⁾, 小川 暢也^{26)*}

園田 孝夫^{1)*}

1) 大阪大学, 2) 大阪府立成人病センター, 3) 奈良県立医科大学, 4) 箕面市立病院,
 5) 東京大学, 6) 浜松医科大学, 7) 倉敷成人病センター, 8) 住友病院, 9) 鹿児島
 大学, 10) 和歌山県立医科大学, 11) 岡山大学, 12) 名古屋第二赤十字病院, 13) 富山医
 科薬科大学, 14) 神戸大学, 15) 九州大学, 16) 筑波大学, 17) 北海道大学, 18) 長崎大
 学, 19) 新潟県立がんセンター, 20) 山口大学, 21) 関西医科大学, 22) 日本医科大学第
 一付属病院, 23) 金沢大学, 24) 東京慈恵会医科大学, 25) 大阪医科大学: 泌尿器科,
 26) 愛媛大学: 薬理学

*: 判定委員

CLINICAL EFFICACY OF LONG-TERM TREATMENT WITH LH-RH ANALOGUE, ICI 118630 (ZOLADEX®), IN PROSTATIC CANCER PATIENTS

The Zoladex multicenter study group

(Chief director: Prof. T. Sonoda)

Michiyuki USAMI^{2)*}, Toshihiko KOTAKE^{2)*}, Minoru MATSUDA^{1)*},
 Eigoro OKAJIMA^{3)*}, Masao OSAFUNE^{4)*}, Hideyuki AKAZA^{5)*},
 Tadao NIHSIJIMA⁵⁾, Yoshio Aso⁶⁾, Tohru ARAKI⁷⁾, Hiroaki ITATANI⁸⁾,
 Yoshitada OHI⁹⁾, Tadashi OHKAWA¹⁰⁾, Hiroyuki OHMORI¹¹⁾,
 Koji OBATA¹²⁾, Takashi KATAYAMA¹³⁾, Sadao KAMIDONO¹⁴⁾,
 Joichi KUMAZAWA¹⁵⁾, Kenkichi KOISO¹⁶⁾, Tomohiko KOYANAGI¹⁷⁾,
 Yutaka SAITO^{18)*}, Yasunosuke SAKATA¹⁹⁾, Jisaburo SAKATOKU²⁰⁾,
 Hiroshi SHINTANI²¹⁾, Yoshizo NAKAGAMI²²⁾, Haruo HISAZUMI²³⁾,
 Toyohi MACHIDA²⁴⁾, Shigeru MIYAZAKI²⁵⁾,
 Nobuya OGAWA^{26)*} and Takao SONODA^{1)*}

*: case study committee

1) Osaka University, Medical School 2) The Center for Adult Diseases, Osaka 3) Nara Medical University 4) Minoo City Hospital 5) Faculty of Medicine, University of Tokyo 6) Hamamatsu University School of Medicine 7) The Center for Adult Diseases, Kurashiki 8) Sumitomo Hospital 9) School of Medicine, Kagoshima University 10) Wakayama Medical College 11) Okayama University, Medical School 12) Nagoya Second Red Cross Hospital 13) Toyama Medical and

Pharmaceutical University, Faculty of Medicine 14) Kobe University, School of Medicine 15) Faculty of Medicine, Kyusyu University 16) The University of Tsukuba, School of Medicine 17) Hokkaido University, School of Medicine 18) Nagasaki University, School of Medicine 19) Prefectural Cancer Niigata Hospital 20) Yamaguchi University, School of Medicine 21) Kansai Medical University 22) First Hospital of Nippon Medical School 23) School of Medicine, Kanazawa University 24) The Jikei University, School of Medicine 25) Osaka Medical College: Urology 26) Ehime University, School of Medicine Pharmacology

The Zoladex (ICI 118,630) multicenter trial included 149 patients with stage B to D prostatic cancer recruited from 1984 to date. Of them 53 clinical responders on the treatment for 40 weeks or longer were subjected to assessment of antitumour response, overall subjective response, endocrinological response, safety and usefulness. The responders consistently showed a clinical response as evidenced by antitumour response in 32 of 50 patients (64.0%) at week 12 and in 35 of 51 (68.6%) at week 40, and overall subjective response in 42 out of 47 patients (89.4%) at both week 12 and week 40. Endocrinologically, all of the 47 eligible patients maintained a 40-week or longer response.

Adverse reactions were observed in 19 out of 73 patients (26.0%), subdivided by the time of occurrence as 15/73 (20.5%) up to week 12, 3/71 (4.6%) between week 12 and week 40, and 5/53 (9.4%) in and after week 40. No patient required the discontinuance of treatment. Usefulness of the drug was observed in 51 out of 52 patients (98.1%).

The results indicated that Zoladex in a once monthly regimen may be of great advantage to elderly patients with prostatic cancer, and allow an improved patient compliance: Zoladex may not only produce clinical remission but also improve the quality of life.

(Acta Urol. Jpn. 34: 2059-2066, 1988)

Key words: Prostatic cancer, Endocrine therapy, LH-RH analogue, ICI 118,630 (Zoladex®), Long-term treatment

緒 言

近年、前立腺癌に対する新しい内分泌療法の一環として LH-RH analogue が有効な治療法として注目されている¹⁾。

ICI 118,630 depot (Zoladex®) は英国 ICI 社により合成された LH-RH analogue の徐放型製剤である。Zoladex の前立腺癌に対する臨床応用はわが国では本研究グループにより、1984年から水溶液製剤ならびに depot 製剤による第1相および第2相臨床試験を行い、前立腺癌に対し有効な薬剤であることを報告してきた²⁻⁶⁾。また、1986年からは従来の標準的な内分泌療法を対照とした比較試験を実施し、その結果、内分泌効果・臨床効果・安全性において、ほぼ同等の有効性を有することが確認された⁶⁾。しかしながら前立腺癌の治療は長期にわたることから、今回は本剤の長期投与時における安全性、有用性を評価したの

で報告する。

対象および方法

対象はわれわれがこれまで報告してきた水溶液連日皮下投与試験における33例、depot 第1相臨床試験の12例、第2相臨床試験の90例および新たに長期試験に組入れられた14例、計149例のうち臨床効果が認められ40週以上継続投与された症例である。すなわち149例中12週以後継続投与された症例は73例で、このうちさらに40週以上投与された53例を評価対象とした (Table 1)。12週以後40週までに投与中止された20例の内訳は対象病巣改善度が不変によるもの3例、進行が7例、患者拒否1例、転院4例、治療法変更3例、他病死1例、他癌併発1例であった。

新規症例の対象選択基準や評価項目、効果判定方法は上記試験で用いたもので、12週と40週時判定で評価した。なお効果判定基準のうち進行 (PD) の項目に

Table 1. 対象症例

	投与例数	長期組入症例	40週以上継続例
水溶液連日皮下投与試験	33	4	4
Depot 製剤第1相臨床試験	12	2	2
Depot 製剤第2相臨床試験	90	53	38
長期投与臨床試験	14	14	9
計	149	73	53

Table 2. 効果判定基準

完全効果 (Complete response: CR)

臨床所見、X線所見、骨スキャンおよび生化学所見上病巣が認められない。

部分効果 (Partial response: PR)

進行の項目に示した腫瘍の増悪が認められず、かつ下記の何れか一つを満たしたもの。

- ・原発巣の分類で一段階以上病巣の縮小がみられたもの。または計測可能な場合は、計測値 (長径×短径) が50%以上縮小したもの。
 - ・前立腺の大きさ (長径×短径) が50%以上退縮したもの。
 - ・骨形成性病巣がX線または骨スキャン所見上退縮を認めたもの。
 - ・骨溶解性病巣がX線所見上萎縮を認めたもの。
 - ・骨以外の計測可能転移病巣の計測値 (長径×短径) が50%以上縮小したもの。
- 上昇したPAPが正常化したもの。
(投与前測定値が6ng/ml以上のものの正常化をいう。)

不変 (No change: NC)

進行の項目に示した腫瘍の増悪を認めず、部分効果と認めるには不十分なもの。

進行 (Progressive disease: PD)

以下の何れかに該当するもの。

- ・原発巣の分類で一段階以上原発巣の進行がみられたもの。または計測可能病巣の場合は、計測値 (長径×短径) が25%以上増大したもの。
- ・前立腺の大きさ (長径×短径) が50%以上増大したもの。
- ・X線または骨スキャン所見上、骨転移が新しく出現したもの。
- ・骨以外の計測可能転移病巣の計測値 (長径×短径) が25%以上増大したもの。または、ほかの病巣が増悪、新病巣が出現したもの。
- ・PAP正常化の項目のみにより部分効果と判定されたものが、再度異常高値 (≥ 6 ng/ml) に戻ったもの。

Table 3. 評価可能症例

評価時期	症例数	対象病巣改善度	内分泌効果	自覚症状総合改善度	有用度
12W	53	50	47	48	—
40W	53	51	47	48	52

Table 4. 対象病巣改善度

評価時期	評価例数	CR	PR	NC	PD	改善率	
						CR+PR	CR+PR+NC
12W	50	6	26	16	2	64.0%	96.0%
40W	51	11	24	8	8	68.6%	84.3%

は PAP の再度異常高値化 (≥ 6 ng/ml) を追加している (Table 2)。

有効期間の検討は、対象病巣改善度で PR または CR が得られた時期から、二方向測定可能病変部が治療開始の50%以上に再増殖し始めた時あるいは新病変の出現がみられた時期までを有効期間とした。

対象例の各評価項目における評価可能症例数を Table 3 に示す。対象病巣改善度では、12週時50例、40週時51例について評価し得た。内分泌効果は47例、自覚症状総合改善度は48例、有用度は52例で評価した。安全度は73例全例について検討した。

データの解析に際してはホルモン値など計量値の推移は Student's t-test にて検討し mean±SD で表し有意水準は $p<0.05$ とした。累積対象病巣有効率お

よび累積投与率は Kaplan-Meier 法により検討した。

結 果

対象病巣改善度

12週および40週時における対象病巣改善度を Table 4 に示す。12週時では50例中 CR 6例 12.0%、PR 26例 52.0%、NC 16例 32.0%、PD 2例 4.0%と64.0%の objective response が得られている。CR 例はその後効果も持続し、PR 26例中4例は CR まで移行し、4例が進行、NC 例では16例中1例が CR、5例が PR を得、2例に進行がみられた。その結果40週時判定は、51例中 CR 11例 21.6%、PR 24例 47.1%、NC 8例 15.7%、PD 8例 15.7%で改

Table 5. 原発巣に対する効果 (触診)

評価時期	評価例数	正常化	改善	不変	悪化	改善率
12W	50	9	16	25	0	50.0%
40W	51	16	15	18	2	60.8%

善率は68.6%となった。

病巣部位別にみると、原発巣では触診による評価を Table 5 に示した。12週時で改善を認めたものは正常化症例も含め50例中25例、改善率50.0%であるが、投与継続により新たに改善したものを8例、悪化2例を認め、40週時での改善率は51例中31例 60.8%であった。転移巣に対する効果は Table 6 に示す。骨では12週時評価可能症例23例中2例 9%にPRがみられているにすぎないが、40週時では評価可能例数25例中、CR 1例、PR 5例の計6例 24%に改善がみられた。リンパ節では12週時評価可能症例は3例でいずれも、改善していた。40週時でもこの3例は引き続き改善が認められた。肺では、12週時3例中2例がPRを示していたが、40週時は3例とも改善しており、内1例はCRとなっている。

効果発現時期・有効期間

対象症例53例中CR またはPR が一旦得られた症例はそれぞれ11例、31例の計42例である。これらの症例の効果発現時期と、再び進行を示した9例における有効期間をみたものが Table 7 である。PR は平均15.4週で、CR の発現時期は18.6週となっている。CR 症例は40週以後もPD がみられず、PR 31例中で

は9例がPD となっている。この9例の平均PR 期間は31.8週であった。

149例全例の累積投与率およびPD となるまでの累積有効率を Kaplan-Meier 法で Fig. 1 に示す。投与率は40週で35.6%, 52週 33.5%, 104週 29.3%で累積対象病巣有効率はそれぞれ73.4%, 68.4%, 52.1%であった。

内分泌効果

47例全例に内分泌効果が認められた。うち1例は本剤の水溶液連日皮下投与で、血清 testosterone 値は低下するものの去勢域までには至らず、depot 剤投与により去勢域に達したものである。

血清 LH, FSH, testosterone 値の推移もこれまでのわれわれの報告と全く同様で、いずれも4週後より有意な減少を示し、12週以後観察し得た96週まで安定した低値が認められた。

自覚症状総合改善度

Performance status (P.S.), 鎮痛剤使用状況および排尿や疼痛などの症状に対する評価を総合判定した自覚症状総合改善度を Table 8 に示す。12週時では投与前より症状を認める47例中42例 89.4%に軽度以上の改善が認められており、投与継続により40週までに改善したものが2例、悪化したものが2例で、結局40週時における改善率には変化がなかった。P.S.の推移については Table 9 に示す。投与前、日常の活動に制限を受けていたものを対象とし判定した結果、12週時にはまだ不変であった15例中4例が40

Table 6. 転移巣別改善度

部位	評価時期	評価例数	CR	PR	NC	PD	改 善 率	
							CR+PR	CR+PR+NC
骨	12W	23	0	2	19	2	9%	91%
	40W	25	1	5	13	6	24%	76%
リンパ節	12W	3	1	2	0	0	100%	100%
	40W	5	1	2	1	1	60%	80%
肺	12W	3	0	2	1	0	67%	100%
	40W	3	1	2	0	0	100%	100%

Table 7. 効果発現時期・有効期間

症例数			PR(CR) 発現時期		PD発現症例数		PR期間
CR	11		12.4±0.8		0		—
			(18.6±9.2)				
PR	31		16.5±8.7		9		31.8±20.4
計	42		15.4±7.7		9		31.8±20.4

weeks : mean ± S.D.

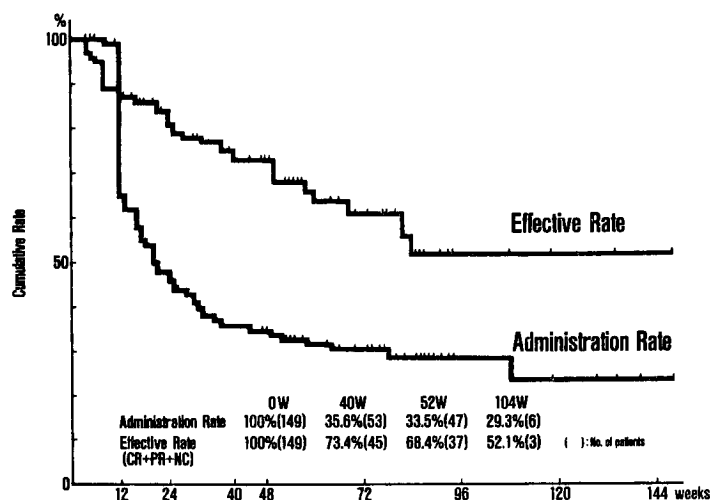


Fig. 1. 累積投与率および累積対象病巣有効率

Table 8. 自覚症状総合改善度

評価時期	評価例数	改善			不変	悪化	なし→なし	軽度以上改善率
		著明	中等度	軽度				
12W	48	20	12	10	5	0	1	89.4%
40W	48	18	16	8	3	2	1	89.4%

Table 9. Performance status

評価時期	評価例数	改善	不変	悪化	0→0	改善率
12W	48	9	15	0	24	37.5%
40W	48	13	11	0	24	54.2%

週までにさらに改善され、改善率は37.5%から54.2%となっている。

ACP, PAP 値の推移

ACP, PAP 値ともに、治療により安定した低下傾向がみられた。投与前 PAP 値が異常高値 (≥ 6 ng/ml) を示した症例は52例中23例あり、内13例 56.5% が12週までに正常化していた。13例中11例は、40週まで再上昇することなく推移したが、2例は40週および74週に再度異常高値に変動した。また40週までに正常化したものは6例で、23例中4例 17.4% が40週まで正常化しなかった。

安全度

長期投与例として組み入れられた73例における副作用を Table 10 に示す。全試験期間を通じては、73例中19例 26.0% であった。発現時期別にみると12週時までに15例 20.5%、12週以降40週までに71例中3例 4.2%、40週以降では53例中5例 9.4% であった。12週以降にみられた副作用は、浮腫および Hot flushes が各2例、女性化乳房、GOT・GPT 上昇、ト

リグリセライド上昇、注射部位発赤および圧痛が各々1例ずつ、注射部位皮下出血が3例であった。いずれも一過性であり全試験期間を通じて副作用により投与が中止された症例はなかった。なお、下垂体については4例で投与1～2年後に検討されているが異常は認められなかった。

有用度

主治医により、臨床効果、有効期間および安全度を総合評価した有用度を Table 11 に示す。

評価可能症例52例中非常に有用21例 40.4%、有用20例 38.5%、やや有用10例 19.2%、有用でない1例 1.9%と98.1%にやや有用以上の有用度を認めた。

考 察

Zoladex® の前立腺癌に対する臨床効果・安全性について、国内外で幅広い臨床試験が行われている。海外ではすでに比較臨床試験⁷⁾ および長期投与時における臨床効果と安全性が検討⁸⁻¹⁰⁾ され、その有用性が報告されている。われわれも、1984年以来、Zoladex® の前立腺癌に対する水溶液製剤および徐放型 depot 製剤の第1相試験、用量設定試験ならびに比較試験を実施し、本剤の近接効果を主体として評価してきた。しかしながら前立腺癌の治療は一般的に長期にわたることから本剤の長期投与時における安全性、有用性につ

Table 10. 副作用

症	状	≤12週	12週<<40週	40週≤	全試験期間
Flare	骨性疼痛	2	0	0	2
	排尿状態悪化	1	0	0	1
	腎機能低下	1	0	0	1
女性化乳房	乳房腫脹	1	0	1	2
肝機能	GOT・GPT上昇	4	1	0	5
	LDH上昇	1	0	0	1
脂質代謝	コレステロール上昇	1	0	0	1
	トリグリセライド上昇	0	1	0	1
呼吸器	呼吸困難	1	0	0	1
Hot flushes	発汗	1	0	1	2
	発熱	1	0	0	1
	顔面紅潮	1	0	0	1
	体のほてり	0	1	0	1
注射部位	皮下出血	1	1	2	4
	発赤	2	1	0	3
	圧痛	1	1	0	2
その他	浮腫	0	0	2	2
副作用発現頻度		15/73 20.5%	3/71 4.2%	5/53 9.4%	19/73 26.0%

Table 11. 有用度

評価例数	非常に有用	有用	やや有用	有用でない	禁使用	やや有用以上 有用率
52	21	20	10	1	0	98.1%

いても検討することにした。したがって Eviprostat®, Gernilton® や estrogen, 5-FU などが併用されている症例も含まれてくる。これら10症例については全評価項目で別途集計して検討を加えたが、Zoladex® 単剤療法に対して統計学的有意差を示した項目はなかった。

対象病巣改善度は、12週時64.0%、40週時68.6%とほぼ同じ効果を示した。PAP 値でも12週までに正常化した症例の85% (11/13) は40週まで正常値で移行している。病巣部位別にみた場合、とくに骨において40週以上にわたる長期投与でさらに改善傾向が認められた。本剤による部分効果は平均15.4週で得られ、進行例における有効期間は31.8週であった。しかし初回効果判定は12週時とされているため、実際は部分効果はもう少し早く、したがって有効期間も長く得られているはずである。

内分泌効果は40週以上、観察し得た96週までみられた。Ahmed⁹⁾らは2年半にわたる効果を報告しており、本剤は長期療法時においても満足のいく内分泌効果が持続するものと思われる。

自覚症状総合改善度は、12週時、40週時とも89.4%と良好な成績を示し、P.S. も投与継続により、37.5%から54.2%と改善がみられた。また12週時すでに対

象病巣はPDとなっているにもかかわらず自覚症状が総合的に軽度改善しているため以後も治療が継続された症例が2例あるが、うち1例は40週時には自覚症状は著明に改善、他の1例も40週まで持続しており、進行癌における quality of life の改善を期待し得るものと思われた。

副作用は、73例中19例にみられた。肝機能異常6例、hot flush 5例、flare、注射部位出血各4例、注射部位発赤3例、脂質代謝異常、浮腫、女性化乳房、注射部位圧痛各2例、呼吸困難が1例であった。発現時期別に集計してみると12週時15例 20.5%、12週以降40週時3例 4.2%、40週以降5例 9.4%と12週までに高い発現率を認めた。LH-RH analogue の薬理学的副作用とされる flare は投与直後における testosterone の一過性上昇に伴い症状が一時的に増悪するものであるが、投与後4週までに4例みられた。しかしいずれも一過性であり、それ以後新たな flare up 症例は認めなかった。12週以後に出現した副作用は、これまでわれわれが実施してきた臨床試験に比べ、注射部位の機械的損傷以外は症状の程度・頻度ともに低く、長期投与においても安全性の高い薬剤と思われる。なお、LH-RH analogue 投与^{11,12)}および去勢¹³⁾ラットに良性下垂体腺腫が種特異的に発生すると

の報告がある。今回少数例での検討ではあるが、投与1～2年後における検査からは異常所見が認められなかった。前回われわれが行った臨床比較試験においては対象症例42例中25例⁹⁾、長崎大学グループの報告¹⁴⁾では36例中15例について下垂体が検討されているが、いずれも現在まで異常は認められていない。

臨床効果、安全性を主治医が総合評価した有用度は、98.1%ときわめて良好な成績であった。

以上より前立腺癌が高齢者の疾患であることを考慮した場合、Zoladex®はdrug complianceの点から患者の負担が少なく、かつ臨床効果だけでなく、quality of lifeも高め得る薬剤と思われる。

結 語

LH-RH analogue, Zoladex® depot 製剤 (3.6 mg) が40週以上継続投与された前立腺癌患者53例に対し、臨床効果、安全性および内分泌動態への影響について検討した。

臨床効果は、対象病巣改善度で12週時50例中32例64.0%、40週時51例中35例68.6%の改善度が得られ、自覚症状総合改善度は12週時、40週時ともに47例中42例89.4%と安定した効果がみられた。

内分泌効果は、評価可能症例47例全例で40週以上にわたって持続した。

副作用は、73例中19例26.0%に認められたが、発現時期別では12週までに73例中15例20.5%がみられ、12週から40週までは71例中3例4.2%、40週以降では53例中5例9.4%と少なく、いずれも治療は継続し得た。

有用度は、52例中51例98.1%にやや有用以上の判定がなされた。

なお、本研究の一部は厚生省がん研究(課題番号62-40)の補助を受けた。

文 献

- 1) 岩動孝一郎: LH-RH アナログ製剤の臨床応用について一特に前立腺癌を中心に—臨泌 39: 635-644, 1985
- 2) 宇佐美道之, 古武敏彦, 園田孝夫: LH-RH agonist, ICI 118630 による第1相臨床試験. 泌尿紀要 32: 493-501, 1986
- 3) 宇佐美道之, 古武敏彦, 松田 稔, 岡島英五郎, 長船匡男, 阿曾佳郎, 石神裏次, 板谷宏彬, 大井好忠, 大川順正, 大森弘之, 小幡浩司, 新谷 浩, 竹内正文, 宮崎 重, 園田孝夫: LH-RH analogue ICI 118630 連日皮下投与による前立腺癌内分泌療法. 泌尿紀要 32: 1475-1488, 1986
- 4) 宇佐美道之, 古武敏彦, 松田 稔, 岡島英五郎, 長船匡男, 園田孝夫: 前立腺癌に対する徐放型 LH-RH analogue, ICI 118630 (Zoladex®) の臨床効果. 泌尿紀要 33: 141-150, 1987
- 5) 宇佐美道之, 古武敏彦, 松田 稔, 岡島英五郎, 長船匡男, 赤座英之, 岩動孝一郎, 新島端夫, 阿曾佳郎, 荒木 徹, 板谷宏彬, 大井好忠, 大川順正, 大森弘之, 小幡浩司, 片山 喬, 守殿貞夫, 熊澤淳一, 小磯謙吉, 小柳知彦, 齊藤 泰, 坂田安之輔, 酒徳治三郎, 新谷 浩, 竹内正文, 中神善三, 難波克一, 林田重昭, 久住治男, 町田豊平, 宮崎 重, 小川暢也, 園田孝夫: 徐放型 LH-RH analogue, ICI 118630 (Zoladex®) による前立腺癌内分泌療法. 泌尿紀要 34: 369-382, 1988
- 6) 宇佐美道之, 古武敏彦, 松田 稔, 岡島英五郎, 長船匡男, 赤座英之, 新島端夫, 阿曾佳郎, 荒木徹, 板谷宏彬, 大井好忠, 大川順正, 大森弘之, 小幡浩司, 片山 喬, 守殿貞夫, 熊澤淳一, 小磯謙吉, 小柳知彦, 齊藤 泰, 坂田安之輔, 酒徳治三郎, 佐長俊明, 新谷 浩, 高羽 津, 竹内正文, 中神善三, 難波克一, 久住治男, 町田豊平, 宮崎 重, 小川暢也, 園田孝夫: 前立腺癌内分泌療法—LH-RH analogue, ICI 118630 (Zoladex®) と去勢術あるいはエストロゲン療法との臨床比較試験—. 泌尿紀要, 投稿中.
- 7) Grant JBF, Ahmed SR, Shalet SM, Costello CB, Howell A and Blacklock NJ: Testosterone and gonadotrophin profiles in patients on daily or monthly LHRH analogue ICI 118630 (Zoladex) compared with Orchiectomy Br J Urol 58: 539-544, 1986.
- 8) Beacock CJ, Buck AC, Zwinck R, Peeling WB, Rees RWM, Turkes A, Walker K and Griffiths K: The treatment of metastatic prostatic cancer with the slow release LH-RH analogue Zoladex ICI 118630 Br J Urol 59: 436-442, 1987.
- 9) Ahmed SR, Grant JBF, Shalet SM, Howell A, Costello CB, Weatherston T and Blacklock NJ: A new hormonal therapy for poststatic cancer: long-term clinical and hormonal response. Br J Urol 58: 534-538, 1986.
- 10) Eickenberg HU: Treatment of advanced prostatic cancer with depot LH-RH analogue (Zoladex): 18-month follow up: Recent advances in chemotherapy: Anticancer section 2. University of Tokyo Press.
- 11) ICI 社内資料: ICI 118630-Twelve month toxicity study in rats. Steady No. TFR/ 1264 interim report on pituitary gland findings.
- 12) The United States Pharmacopeial Convention, Inc: Drug information for the health care professional 1B, USP DI®, 8th edition: 1245-1344, 1988.
- 13) Griesbach WE and Purves HD: Basophil adenomata in the rat hypophysis after gonadectomy. Br J Can 14: 49-59, 1960.

- 14) 金武 洋, 来山敏夫, 南 祐三, 湯下芳明, 桜木
勉, 進藤和彦, 斉藤 泰, 田崎 亨, 堀 建夫,
原 種利, 丸田直基, 山田 潤, 前川直文, 草場
泰之, 由良守司, 江口二郎, 田出公克, 岩田信
之, 渡辺義博, 浦 俊郎, 垣本 滋, 酒井英樹,
高野真彦, 計屋紘信, 久保田茂弘, 森下直由, 松

尾喜文, 神田 滋, 岩崎昌太郎, 小川繁晴, 林
幹男, 白石和孝, 丸田耕一: 前立腺癌に対する
ICI 118630 (Zoladex) Depot 製剤による臨床
試験. 西日泌尿 49: 1967-1979, 1987.

(1988年5月13日迅速掲載受付)