総	説
---	---

乳癌のホルモン療法—最近の話題—

東京女子医科大学内分泌外科

泉 雄 勝

New Drugs in Endocrine Treatment of Breast Cancer

Masaru IZUO

Department of Endocrine Surgery, Tokyo Women's Medical College

Therapeutic access in the treatment of breast cancer with the antiestrogen tamoxifen has been established by world-wide clinical trials since the drug was introduced by Cole et al, in 1971. In recent years, however, a new series of antiestrogens (the derivatives of tamoxifen) such as trioxifene, toremifene and droloxifene have been studied with regard to clinical efficacy as a first-line treatment for postmenopausal patients with breast cancer and occasionally even for patients who previously responded to tamoxifen and then relapsed. Luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) agonists are now available for premenopausal patients that will produce a medical castration, when given continuously, by down-regulation of the pituitary LHRH receptors. Four compounds, leuprolide, buserelin, triptorelin and goserelin have been available for clinical use, but goserelin (Zoladex) is now widely used by long-acting depot preparations, which are given subcutaneously once every 4 weeks. Another series of drugs which inhibit estrogen synthesis in postmenopausal patients and are termed "aromatase inhibitors" have been developed. The pure aromatase inhibitors newly developed include two types of both a steroidal compound (4-hydroxyandrostenedione) and a non-steroidal one which is a tetrahydroimidazopyrimidine derivative (CGS 16949A).

This review describes the pharmacological and clinical aspects of these new agents.

Key words : Breast cancer, Endocrine treatment, Antiestrogen, LHRH agonist,
Aromatase inhibitor

はじめに

進行・再発乳癌に対する卵巣摘除術 (Beatson, 1986) に始まった乳癌の内分泌療法は、非ステロイド系抗エストロゲン剤である tamoxifen (TAM) の登場 (1971) 以後、外科的内分泌療法より薬剤投与による内科的内分泌療法に主流が移ってきている。この TAM は現在進行・再発乳癌治療のほか、術後の補助内分泌療法としても広く用いられていったが、その後やや遅れて同じく進行・再発乳癌の second-line の治療薬として有力な黄体ホルモン系の medroxyprogesterone acetate (M

PA) の臨床導入がそれに次ぐ話題となった。

しかし、さらに最近にいたってこの4・5年の間に、いくつかの新しい内分泌系薬剤の開発導入がみられ、それぞれ新しい話題を提供している。すなわち、① TAM と同じ triphenyl ethylene 系のいくつかの誘導体、② 閉経前乳癌に対するエストロゲン分泌抑制剤としての LHRH agonist、③ 主として閉経後乳癌を対象とする新しい aromatase 阻害剤などがそれである。

本稿では、これらの新しい内分泌系薬剤の特徴と現状における治験の動向などについて紹介することとしたい。

1. 新しい抗エストロゲン剤

非ステロイド系抗エストロゲン剤として、1970年に入って (Cole ら, 1971) 登場した tamoxifen (TAM) は、その副作用の少ないことから長期継続投与が可能であり、また当然そのすぐれた臨床効果の上からも急速な普及をみ、今日乳癌ホルモン療法の中心的存在としてその意義が認識されている。その適応対象としては主に閉経後のもの、estrogen receptor (ER) 陽性の症例が選択されるが、一部では閉経前や ER (-) でもある程度の有効性を認めるものもある。また TAM の有効性と低毒性 (安全性) は術後補助療法への広汎な導入や、対側乳癌の抑制 (chemoprevention) などの臨床的評価にまで発展している。

さて、この TAM と同じ triphenyl ethylene 系の analogue として、1980年代後半からいくつかの新しい抗エストロゲン剤が開発され、次々と臨床の場に導入されつつある。すなわち、trioxifene, toremifene, 3-hydroxytamoxifen (droloxifene) の3者である (図1)。

図1. 新しい抗エストロゲン(TAM誘導体)剤

表1 新しい抗エストロゲン (TAM誘導体) 剤の成績

研究者 (年度)	投与量 (日)	症例数	条件	奏効率	副作用
[Trioxifene]					
Lee(1986) ¹⁾	5-20mg 10mg	50 17	post ¹⁾ ; 前治 ²⁾ (-); ER ³⁾ +or ⁴⁾ post; TAM再燃例	CR5(10%)+PR22(42%) PR2(12%)	hot flush 2% 悪心嘔吐 6%
Witte(1986) ⁵⁾	0.5-12mg 40-100mg	24 12	大部分前治(+)	PR5(21%) PR4(33%)	白血球減少41%
[Toremifene]					
Ebbs(1987) ⁶⁾	200mg	16	post; TAM再燃例; ER?	PR4(25%)	hot flush 31%
Valavaara(1988) ⁶⁾	60mg	46	post; ER+	CR8(17%)+PR17(37%)	
Hietanen(1989) ⁷⁾	240mg	38	post; ER+or?	CR10(26%)+PR16(42%)	46%
NK622研究会(1989) ⁸⁾	40, 60mg 120, 240mg	69 86	post	CR2(3%)+PR12(17%) CR3(3%)+PR9(10%)	16% 24%
[Droloxifene]					
FK435研究会(1989) ¹¹⁾	20mg 40mg 80mg 120mg	22 26 23 14	post	PR3(14%) CR1(4%)+PR3(12%) PR4(17%) PR4(29%)	10% 19% 17% 13%
Bruning(1991) ¹⁰⁾	20mg 40mg 100mg	62 59 64	post, 前治(-)	CR3(5%)+PR15(24%) CR4(7%)+PR17(29%) CR8(13%)+PR20(31%)	軽度

1) post : post menopausal, 2) 前治 : ホルモン・化学療法等の前治療, 3) ER+ : ER 陽性, 4) ER? : ER 不明

まずこれらの基礎的・生物学的事項についてみると, trioxifene (Tri) と 3-OH tamoxifen (Drol) は TAM より ER との親和性がそれぞれ約5倍¹⁾²⁾と高く, toremifene (Tor) は約1/4と低い²⁾が, このうち Tri は GH, GTH への抑制作用もあること¹⁾, また Tor は上述の ER への親和性は低い²⁾が高用量では ER 結合とは別の機序として, Sutherland らのいう AEBS (microsomal anti estrogen binding sites)³⁾への結合による増殖抑制作用のあること⁴⁾など, 同じ TAM analogue とはいっても少しづつその生物学的特性は異っているようである。

次にこれらの臨床治験による成績を中心として, 各薬剤に対する評価をみてみよう。まず, Tri は1986年に2つの報告がみられ(表1), Lee ら¹⁾は50例の大部分閉経後の症例, TAM 非投与例に対し50%の有効率をあげているが, Witte ら⁵⁾はホルモンあるいは化学療法前治療のある例に対し約25%の有効率であったという。しかし後者の成績では41%に白血球減少がみられ TAM より臨床的価値が劣ると述べている。また前者の Lee らによる TAM 前治療後再燃した別群の17例では, 2例(12%)の PR, 4例(24%)の NC がみられたという。この両者の成績では効果および副作用の点で多少矛盾する面を含んでいるが, その後これらに追従する報告はみられない。

次に Tor であるが, これは表1にみるように TAM と同等もしくはやや高い有効率を示し^{4)6)~8)}, 一方高用量でも副作用はみられるものの十分な耐容性があり⁷⁾, 前述した AEBS を介した ER 非依存性の効果も期待されるという。わが国の治験⁸⁾でも表1にみられるようにまずまずの成績であり, その後の TAM を対照とする二重盲検試験が進行中で, 近日その成績公表の予定となっている。

Drol に関する治験報告はまだ少ないが, Ahlemann (1987) による予備試験として100mg を2・3日に1回という間欠投与で, 10例中3例に CR を得たという報告⁹⁾のほか2報告がある。表1に示した Bruning らによるヨーロッパの多施設共同研究¹⁰⁾では20mg, 40mg, 100mg の3群を設定した二重盲検第2相試験で, 290例の閉経後乳癌のうち185の評価可能例中20mg 群29%, 40mg 群36%, 100mg 群44%の有効率であり, わが国の早期第2相試験¹¹⁾の成績では20mg, 40mg, 80mg の3群で, やや低い15%前後の有効率であった。さらに現在80mg, 120mg の後期第2相試験が進行中である。本剤の副作用も悪心, 嘔吐など消化器症状が多いが, 発現率は低く耐容性は十分であったとされる。

以上紹介したもののほか極めて最近の薬剤として英国の ICI 164384 とわが国の TAT-59 がある。このうち ICI 164384¹²⁾は TAM が弱いエストロゲン活性のあるのに比べ, 全くホルモン活性をもたない pure anti estrogen とされる。MCF-7 や DMBA ラット乳癌に対する抑制効果は TAM, 4-OH TAM より強力であり, ER への親和性も estradiol (E2) と同等であったという¹³⁾。また後者の TAT-59¹⁴⁾も MCF-7 や DMBA 乳癌の増殖を抑制し, TAM の100倍の親和性を有するという。また ER を介さない作用もあり低 ER の腫瘍にも有効であるという。

2. LHRH agonist

Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist は decapeptide である LHRH の analogue として, 当初は不妊症治療の目的で開発されたものである。これらは下垂体前葉のゴナドトロピン分泌細胞のレセプターと結合し, 単回投与では排卵を誘発するが, 長期投与によって同細胞の desensitization により下垂体-性腺系の抑制が起こり, LH, FSH 分泌, 卵巣のエストロゲン分泌が抑制されることが判った。その後その目的のためにレセプター結合能の改善, 半減期延長, 投与剤型による血中濃度維持などの点で改良が加えられ, 前立腺癌, 乳癌の治療に導入された¹⁵⁾。

現在用いられている薬剤としては leuprolide (Leupron), buserelin (Suprefect), tryptorelin (Decapeptyl), goserelin (Zoladex) などが臨床応用に入っている¹⁶⁾。いずれも消化酵素による不活

化や吸収不良のため、皮下注、筋注、経鼻噴霧投与、皮下埋め込み吸収剤 (pellet) などの形で用いられる。ラット DMBA 乳癌に対する Zoladex の効果は0.5あるいは5 μ g/l 日2回投与で卵摘に匹敵する¹⁷⁾。臨床例での閉経前患者で72時間までに血中 LH, FSH およびエストロゲンは軽度上昇のち、次第に低下し、数日のうちに、血中 E2は卵摘もしくは閉経レベルまで低下する¹⁸⁾。

乳癌患者に対する臨床応用は Harvey ら (1981) の Leupron による治験をはじめとして多くの報告がある^{19)~24)}。その作用機序の上から閉経前患者の場合には (表2) 30~40%の有効率が挙げられ、かつ ER (+) 例に著明で卵摘に匹敵する効果である。わが国でも Zoladex について第2相試験が進行中であるが、同様の結果がえられている模様である。副作用は hot flush, libido 欠除、軽度の亢奮もしくは抑うつのほか悪心、腹痛などがある (表3) が、いずれも軽度で耐容可能であるという。

閉経後乳癌に対しても表4の如く多くの治験報告^{21)25)~30)}がみられるが、その効果は閉経前の場合より劣るとするものが多い。

以上述べたように、本剤は主に閉経前乳癌患者に対して卵摘と同等の内分泌効果ならびに臨床効果を挙げることが判明したわけであるが、これに作用機序を異にする抗エストロゲン剤その他を組み合わせることによる有効率上昇の可能性が容易に推測されるところであり、事実そのような trial が最近行なわれている。

Robertson ら (1989)³¹⁾はこのような意図の下に Zoladex + TAM 療法を閉経前患者に行ったが、23例中5例に PR, 22%の有効率であり、一般の閉経前患者に対する Zoladex のみの有効率30~40%に比しやや不良で、期待に反する結果であった。その後同じグループの Dixon ら (1990)³²⁾の発表でも Zoladex のみの75例と Zoladex + TAM の50例の比較 (非無作為) で、Zoladex のみ33% (CR 9%, PR 24%) に対し Zoladex + TAM は18% (CR 10%, PR 8%) という結果にとどまった。しかしこの series の生存率による検定では、Zoladex + TAM が有意に良好であることを強調している (図2)。一方この series とは別に Blamey ら (1991)³³⁾は、無作為比較試験を1988年4月から企画し、1991年9月の時点で評価可能の153例で、Zoladex のみの28%に対し Zoladex + TAM 34%の有効率であったという。

表2 閉経前乳癌における LHRH agonist の成績

研究者	(年度)	薬剤	投与量	投与法	症例数	前治療	奏効率
Harvey	(1984) ¹⁹⁾	LP	1~10mg/日	皮下	25		PR11(44%)
Klijn	(1984) ²⁰⁾	BS	3mg; 0.6mg/日	皮下; 経鼻	22	(-)	PR9(41%)
Mathe	(1986) ²¹⁾	TP	0.5mg/日; 0.5mg/月	皮下; 筋注	8	(+)	CR2(25%)+PR1(13%)
Williams	(1986) ¹⁸⁾	GS	3.6mg/月	デポベレット	45	(-)	PR14(31%)
Kaufmann	(1989) ²²⁾	"	"	"	118	(+)	CR12(10%)+PR41(35%)
Kaufmann	(1990) ²³⁾	"	"	"	228	(+)	CR10(4%)+PR73(32%)
Dixon	(1990) ²⁴⁾	"	"	"	75	卵摘, TAM	CR7(9%)+PR18(24%)

LP: Leuprolide, BS: Buserelin, TP: Triptorelin, GS: Goserelin,
前治: 前治療

表3 Possible adverse reactions(PAR)of Zoladex
(Kaufmann, 1991)²³⁾

	<i>Number of times reported</i>
Total patients with PAR	34
Total PARs reported	58
Hot flushes	11
Nausea/vomiting	8
Headache/migraine	6
Dry mouth	5
Insomnia	2
Hypercalcaemia	2
Abdominal pain	2
Menstrual disorder	2
Injection site reaction	2
Others(single cases)	18

表4 閉経後乳癌における LHRH agonist の成績

研究者	(年度)	薬剤	投与量	投与法	症例数	前治療	奏効率
Harvey	(1981) ²⁵⁾	LP	1~5mg/日	皮下	31	(+)	PR12(39%)
Crighton	(1984) ²⁶⁾	"	7.5mg/日	皮下	15	(+)	0
Waxman	(1985) ²⁷⁾	BS	0.6~1mg/日	経鼻	18	卵摘, ホルモン	PR1(6%)
Mathe	(1986) ²¹⁾	TP	0.5mg/日; 0.5mg/月	皮下, 筋注	15	(+)	PR3(20%)
Plowman	(1986) ²⁸⁾	GS	250mg/月 3.6mg/月	皮下, デボベレット	10	(-)	PR2(20%)
Wander	(1987) ²⁹⁾	"	3.6mg/月	デボベレット	6	(+)	0
Harris	(1989) ³⁰⁾	"	"	"	28	(-)	PR3(11%)

LP : Leuprolide, BS : Buserelin, TP : Triptorelin, GS : Goserelin

前治: 前治療

図2. 生存曲線による Zoladex 単独(Z)と Zoladex + TAM (Z + T)の比較
CR, PR および NC 症例 (Dixon ら, 1990³²⁾ による)

その他, Zoladex に後述する aromatase 阻害剤である4-OH androstenedione (4-OHA) を併用し閉経前患者に投与する試みもある。すなわち Stein ら (1990)³⁴⁾はこの併用療法のホルモン解析で, Zoladex により血中 E2が閉経レベルの23.6pg/ml になったあと, 4-OHA 筋注投与の7日後に6.1 pg/ml にまでに著減したと報告し, また6例の Zoladex 有効後の再燃例に4-OHA 250mg 筋注/2週をつづけ, そのうち4例に2次寛解をえたと報告している。4-OHA 自体は後述の如く閉経後症例が適応であり, 閉経前には無効と考えられるが, 彼らは閉経前症例に対して Zoladex と4-OHA の併用は有意義であると考えている。

3. Aromatase 阻害剤

ステロイド合成阻害剤による乳癌治療薬には, medical adrenalectomy 剤としてはじめて臨床応用された aminoglutethimide (AMG) 以来いくつかの薬剤が開発・臨床応用されているが, 最近副腎皮質ホルモン抑制を伴わない aromatase 阻害剤が注目されている。

ステロイド合成阻害剤として最も古い AMG は1967年 Cash らにより乳癌の治療に導入されたが, 本剤は aromatase 阻害作用のほか desmolase (コレステロール側鎖切断酵素) 阻害がむしろ主であったため (図3), 副腎皮質ホルモン補充が必要であった。次に臨床にとりあげられたのは3 β -hydroxy dehydrogenase 阻害剤である trilostane (図3) で, これは英国で臨床応用に入ったが, これも副腎皮質ホルモン補充を要すること, 内因性 estrogen 低下作用が弱く有効率も低いことで, わが国では第2相試験の段階で臨床応用は断念された。

そこで登場したのが aromatase のみを選択的に阻害する薬剤としての, 4-OH androstenedione (4-OHA) と非ステロイド系の CGS-16949 A (CGS) の2者である (図3)。これらはいずれも副腎皮質ホルモン補充を必要とせず, 副作用も AMG に比べると格段に少ない。アロマターゼ阻害活性のみを比べると CGS は AMG の約400倍, 4-OHA の約30倍であるという³⁵⁾。

図3. ステロイド生合成経路と各種阻害剤の作用点

AMG: aminoglutethimide, TRL: Trilostane, 4OHA: 4-hydroxy-androstenedione, CGS: CGS 16949A

まず4-OHA (CGP 32346, Ciba-Geigy) はその化学構造の示す通りステロイド系としての aromatase 作用点の競合阻害作用のほか、弱い男性ホルモン作用を有する。本剤は当初250～500mg 週1回筋注投与として用いられたが、筋注部位における副作用（無菌性膿瘍、硬結）が問題で、その後肝で不活性化 (glucuronidation) を受けない内服剤が開発され、500mg/日経口投与が用いられる³⁶⁾。閉経後婦人では E2 レベルは約40%に低下するという³⁷⁾。次に CGS 16949 A (Ciba-Geigy) は非ステロイド性のイミダゾール系 (tetrahydroimidazopyrimidine) 誘導体で、水に可溶性であり内服剤として用いられる。1.0～4.0mg/日投与で E1, E2ともに40%前後に低下したという³⁸⁾³⁹⁾。なお動物実験でラット DMBA 乳癌について4-OHA⁴⁰⁾でも、CGS⁴¹⁾⁴²⁾でも卵摘に匹敵する抑制効果が証明されている。

さて、これまでに報告された4-OHA ならびに CGS の閉経後患者における臨床応用の治験結果は表5に示す如くである^{37)39)43)～49)}。数値的には CGS の有効率は4-OHA に比べてやや低めであるが、今後の検討も必要である。我が国においても CGS 研究会として1989年より検討が開始され、表5に示した前期第II相試験⁴⁹⁾を経て、現在2mg 投与を基本とする後期第II相試験が進行中である。

表5 閉経後乳癌における Aromatase 阻害剤の成績

研究者	(年度)	投与量	投与法	症例数	条件	奏効率
[4-OHA]						
Goss	(1986) ³⁷⁾	500—1000mg/週	筋注	52*	前治(+)	CR4(8%)+PR10(19%)
		500mg/週	筋注	51*	} 前治(+)	CR4(8%)+PR13(25%)
Coombes	(1987) ⁴³⁾	250mg/週	筋注	25		CR1(4%)+PR8(32%)
		500mg/日	内服	24**		PR8(33%)
Cunningham	(1987) ⁴⁴⁾	500mg/日	内服	29**	前治(+)	PR8(28%)
Höfken	(1990) ⁴⁵⁾	500—250mg/隔週	筋注	91	前治(+)	CR2(2%)+PR19(21%)
[CGS]						
Stein	(1990) ⁴⁶⁾	0.3, 1.0, 2.0mg	内服	31	前治(+)	CR2(6%)+PR3(10%)
Lipton	(1990) ⁴⁷⁾	0.6→16mg	〃	16	前治(+), ER+or?	PR2(13%)
Beretta	(1990) ⁴⁸⁾	1.0, 2.0, 4.0mg	〃	37	前治(+)	PR1(3%)
Houston	(1991) ³⁹⁾	1.0, 2.0, 4.0mg	〃	20	TAM 再燃例	PR4(20%)
CGS 研究会	(1991) ⁴⁹⁾	1.0, 2.0, 4.0mg	〃	137	前治(+)	CR2(1.5%)+PR19(14%)

4-OHA: 4-hydroxy androstenedione, CGS: CGS 16949A, 前治: 前治療

*, **: 同一シリーズにて症例重複の可能性あり

おわりに

乳癌の内分泌療法は、ER 部位でのエストロゲン拮抗剤 (anti estrogen) である tamoxifen (TAM) が第一次選択の中心薬剤として広く用いられるようになっている。しかし、1985年前後から TAM 以外の抗エストロゲン剤ないし血中エストロゲン低下に関係する薬剤の開発が相次いで行われ、新しい話題をよんでいる。

その第一は上述の TAM の誘導体 (analogue) で、trioxifene, toremifene, droloxifene などが相次いで開発され、臨床試験が行なわれ、TAM より生物活性の高いもの、別の作用機作を併有するものなども含まれている。

第2には、TAM は主に閉経後症例が適応とされるが、閉経前症例に対する卵巣摘除術に代る medical oophorectomy 剤としての、LHRH agonist がいくつか開発され臨床に導入されつつある。また本剤と TAM の併用による治験も試みられている。

第3は、末梢での androstenedione, testosterone からのエストロゲン合成を阻害する特異性の高い aromatase 阻害剤の登場である。これにはステロイド系の4-OHA と非ステロイド系の imidazole 誘導体である CGS 16949 A とがあるが、これらは閉経後症例を主な適応として、TAM 治療後の second-line 治療剤としても有望視されている。

文 献

- 1) Lee RN, Buzdar AU, Blumenshein GR, Hortbagyi GN. Trioxifene mesylate in the treatment of advanced breast cancer. *Cancer* 1986; 57(1): 40-43
- 2) 紅林淳一, 青柳秀忠, 飯野佑一, 石田常博, 泉雄 勝, 堀内龍也, 滝川決男: ヒト乳癌培養細胞を用いた3種類の抗女性ホルモン剤の比較検討. *日癌治誌* 1988; 23(10): 2575-83
- 3) Sutherland RL, Murphy LC, Foo MS, Green MD, Whybourne M. High affinity anti-estrogen binding site distinct from the estrogen receptor. *Nature* 1980; 288: 273-5
- 4) Ebbs SR, Roberts JV, Baum M. Alternative mechanism of action of "anti-estrogens" in breast cancer. *Lancet* 1987; 2: 621
- 5) Witte RS, Pruitt B, Tormey DC, Moss S, Rose DP, Falkson G, Carbone PP, Ramirez G, Falkson H, Pretorius FJ. A phase I/II investigation of trioxifene mesylate in advanced breast cancer; clinical and endocrinological effects. *Cancer* 1986; 57(1): 34-39
- 6) Valavaara R, Pyrhonen S, Heikinen M, Rissanen P, Blance G, Nordman E, Taskinen P, Holsti L, Hajba A. Toremifene, a new antiestrogenic compound, for treatment of advanced breast cancer. Phase II study. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24(4): 785-90
- 7) Hietanen T. High dose toremifene (240mg daily) is effective as first line hormonal treatment in advanced breast cancer. An ongoing phase II multicenter Finnish-Latvian cooperative study. *Breast Cancer Res Treat* 1989; 14(2): 154-9
- 8) NK 622 研究会(代表 冨永 健): NK 622 第II相臨床試験資料, 1989
- 9) Ahlemann LM, Heil M, Staab HJ. Droloxifene: intermittent therapy in metastatic breast cancer. *J Steroid Biochem* 1987; 108S Abstr. CO30
- 10) Bruning PF, Balas R, Brown CH, Chevallier B, Deshenes L, Hegg R, Lluch A, Malzyner A, Marschner N, Paterson A, Plat F, Pritchard KI, Spielman M. Droloxifene, a new antiestrogen in advanced breast cancer, double blind dose finding study. *Proc 5th Breast Cancer Working Conf* 1991; Abstr. A78
- 11) FK 435 研究会(代表 阿部令彦): FK 435 前期第II相試験及び高用量予備試験の成績概要, 1989
- 12) Wakeling AE, Bowler J. Novel antiestrogens without partial agonist activity. *J Steroid Biochem* 1988; 31: 645-53
- 13) Wilson APM, Weatherill PJ, Nicholson RI, Davies P, Wakeling AE. A comparative study of the interaction of estradiol and the steroidal pure antiestrogen, ICI 164,384, with the molybdate stabilized oestrogen receptor. *J Steroid Biochem* 1990; 35: 421-8

- 14) 糠塚 守, 野村嶋夫, 東岡俊之, 柴田治郎, 浅尾哲次, 杉本芳一, 山田雄次, 武田節夫: 乳癌治療に於ける新規抗エストロゲン剤 TAT-59 の有用性. 日癌治誌 1991; 226(9) 537. Abstr. 1159
- 15) 藤原 潔: 最新の抗エストロゲン療法 (第1報) - LHRH アゴニスト (agonist) - Breast Cancer Today 1991; 7(2): 1-10
- 16) Jackson IM, Matthews MJ, Diver MJ. LHRH analogues in the treatment of cancer. Cancer Treat Rev 1989; 16: 161-75
- 17) Rose DP, Pruitt B. Modification of the effect of a gonadoliberein analog on 7,12-DMBA-induced rat mammary tumors by hormone replacement. Cancer Res 1979; 39: 3968-70
- 18) Williams MR, Walker KJ, Turkes A, Blamey RW, Nicholson RI. The use of an LH-RH agonist (ICI 118630, Zoladex) in advanced premenopausal breast cancer. Br J Cancer 1986; 53: 629-36
- 19) Harvey HA, Lipton A, Max DT, Pearlman HG, Diaz-Perches R de la Garza J. Effective medical castration produced by the GNRH analogue leuprolide in metastatic breast cancer. Proc Amer Soc Clin Oncol 1984; 3: 111
- 20) Klijn JGM. Long-term treatment with the LHRH agonist buserelin (HOE 766) for metastatic breast cancer in single and combined drug regimens. In Labrie F, Belanger A, Dupont A eds, LHRH Analogues, Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1984; 425-36
- 21) Mathe G, Keiling R Vovan ML, Gastiaburn J, Prevot G Vanetzel JM, Despax R, Jasmin C, Levi F, Musset M, Machover D, Misset JL. Phase II trial of DTRP6LHRH in advanced breast cancer. Cancer Chemother Pharmacol 1986; 18(Suppl): 193
- 22) Kaufmann M, Jonat U, Kleeberg U. Goserelin, A depot gonadotrophin-releasing hormone agonist in the treatment of premenopausal patients with metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1989; 7: 1113-19
- 23) Kaufmann M. GnRH agonist Zoladex treatment in pre- and perimenopausal women with metastatic breast cancer: a review of the international experience. In Blamey RW ed, Current controversies in the treatment of breast cancer Vol 2 The Nottingham Proceedings, New Jersey: The Parthenon Publishing Group, 1991; 29-39
- 24) Dixon AR, Robertson JFR, Jackson L, Nicholson RI, Walkers KJ, Blamey RW. Goserelin (Zoladex) in premenopausal advanced breast cancer: duration of response and survival. Br J Cancer 1990; 62(5): 868-70
- 25) Harvey HA, Lipton A, Santen RJ. Phase II study of a GRRH analogue (Leuprolide) in a postmenopausal advanced breast cancer patients. Proc Am Soc Clin Oncol 1981; 444, Abstr. C-436
- 26) Crighton IL, Dowsett M, Lal A, Man A, Smith IE. Use of luteinising hormone-releasing hormone agonist (leuprorelin) in advanced post-menopausal breast cancer: clinical and endocrinological effects. Br J Cancer 1989; 60: 644-8

- 27) Waxman JH, Harland SJ, Coombes RC, Wrigley PF, Malpas JS, Powles S, Lister TA. The treatment of post-menopausal women with advanced breast cancer with buserelin. *Cancer Chemother Pharmacol* 1985; 15: 171-3
- 28) Plowman PN, Nicholson RI, Walker KJ. Remission of postmenopausal breast cancer during treatment with the luteinizing hormone releasing hormone agonist ICI 118630. *Br J Cancer* 1986; 54: 903-9
- 29) Wander HL, Kleeberg UR, Shachner-Wunschmanne E, Nagel GA. A long-acting depot preparation of a synthetic GnRH agonist (Zoladex) in the treatment of pre and postmenopausal advanced breast cancer. *J Steroid Biochem* 1987; 28(Suppl): Abstr. CO17
- 30) Harris AL, Carmichael J, Cantwell BMJ, Dowsett M. Zoladex: endocrine and therapeutic effects in post-menopausal breast cancer. *Br J Cancer* 1989; 59: 97-99
- 31) Robertson JFR, Walker KJ, Nicholson RI, Blamey RW. Combined endocrine effects of LHRH agonist (Zoladex) and tamoxifen (Nolvadex) therapy in premenopausal women with breast cancer. *Br J Surg* 1989; 76(12): 1262-65
- 32) Dixon AR, Nicholson RI, Blamey RW. Combined LHRH agonist (Zoladex) and tamoxifen therapy in premenopausal advanced breast cancer. In Blamey RW ed, *Current controversies in treatment of breast cancer Vol 2 The Nottingham Proceedings*, New Jersey: The Parthenon Publishing Group, 1991: 41-49
- 33) Blamey RW, Forbes J, Jonat W, Kaufmann M, Nordenskjold B. Randomised trial comparing Zoladex with Nolvadex plus Zoladex in premenopausal advanced breast cancer. *Proc 5th Breast Cancer Working Conf* 1991; Abstr. A77
- 34) Stein RC, Dowsett M, Hedley A, Gazet JC, Ford HT, Coombes RC. The clinical and endocrine effect of 4-hydroxyandrostenedione alone and in combination with goserelin in premenopausal women with advanced breast cancer. *Br J Cancer* 1990; 62(4): 679-83
- 35) Haeusler A, Schenkel L, Kraehenbuehl C. An in vitro method to determine the selective inhibition of estrogen biosynthesis by aromatase inhibitors. *J Steroid Biochem* 1989; 33: 125-31
- 36) Dowsett M, Goss PE, Powles TJ. Use of aromatase inhibitor 4-hydroxyandrostenedione in postmenopausal breast cancer: optimization of therapeutic dose and route. *Cancer Res* 1987; 47: 1957-61
- 37) Goss PE, Powles TJ, Dowsett M, Coombes RC. Treatment of advanced postmenopausal breast cancer with an aromatase inhibitor, 4-hydroxyandrostenedione: Phase II report. *Cancer Res* 1986; 46: 4823-26
- 38) Dowsett M, Stein RC, Metha A, Coombes RC. Potency and selectivity of the non-steroidal aromatase inhibitor CGS 16949A in postmenopausal breast cancer patients. *Clin Endocrinol* 1990; 32: 623-34
- 39) Houston S, de Luz R, Bentley A, Doran Z, Moore J, Clark G, Rubens R. Clinical and endocrinological evaluation of a new pure aromatase inhibitor (CGS16949A). *Proc 5th*

- Breast Cancer Working Conf 1991; Abstr. A82
- 40) Wing LYC, Garrett WM, Brodie AMH. Effects of aromatase inhibitors, aminoglutethimide, and 4-hydroxyandrostenedione on cyclic rats and rats with 7,12-DMBA-induced mammary tumors. *Cancer Res* 1985; 45: 2425-28
 - 41) Schieweck K, Bhatnagar AS, Matter A. CGS 16949A, a new nonsteroidal aromatase inhibitor: effects on hormone-dependent and -independent tumors in vivo. *Cancer Res* 1988; 48: 834-38
 - 42) 北條敏也, 和田富雄: 新しいアロマターゼ阻害剤のラット DMBA 誘発乳癌に対する抗腫瘍効果と内分泌動態. *日癌治誌* 1991; 26(8): 1519-26
 - 43) Coombes RC, Goss PE, Dowsett M. 4-Hydroxyandrostenedione treatment for postmenopausal patients with advanced breast cancer. *Steroids* 1987; 50: 245-52
 - 44) Cunningham D, Powles TJ, Dowsett M, Huchinson G, Brodie AMH, Ford HT, Gazet J-C, Coombes RC. Oral 4-hydroxyandrostenedione, a new endocrine treatment for disseminated breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1987; 20: 253-55
 - 45) Hoeffken K, Jonat W, Possinger K, Koelbel M, Kunz T, Wagner H, Bechner R, Callses R, Friedrich P, Williams W, Maass H, Schmidt CG. Aromatase inhibition with 4-hydroxyandrostenedione in the treatment of postmenopausal patients with advanced breast cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 1990; 8: 875-80
 - 46) Stein RC, Dowsett M, Davenport J, Hedley A, Ford HT, Gazet JC, Coombes RC. Preliminary study of the treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women with the aromatase inhibitor CGS 16949A. *Cancer Res* 1990; 50: 1381-84
 - 47) Lipton A, Harvey HA, Demers LM, Hanagan JR, Mulagha MT, Kochak GM, Fitzsimmons S, Sanders SI, Santen RJ. A phase I trial of CGS 16949A. *Cancer* 1990; 65: 1279-85
 - 48) Beretta KR, Hoeffken K, Kvinnsland S. CGS 16949A, a new aromatase inhibitor in the treatment of breast cancer - A phase I study. *Ann Oncol* 1990; 1(6): 421-26
 - 49) CGS 16949A 研究会 (代表 阿部令彦). CGS 16949A 研究会前期 第II相試験資料, 1991