前立腺癌（未治療例）に対する3カ月徐放型 LH-RH agonist, TAP-144-SR (3M)（リュープリン SR 注射用キット11.25）の臨床効果の検討

せんぼ東京高輪病院院長
小 磯 謙 吉*1)
群馬大学医学部泌尿器科学教室（主任：山中 英壽教授）
山中 英壽*2)，伊藤 一人*3)
武田薬品工業株式会社医薬開発本部統計解析部統計グループ
吉 中 亮 治*4)
武田薬品工業株式会社医薬開発本部日本開発センター臨床開発部
内 田 智 司*4)
武田薬品工業株式会社医薬研究本部メディカルディレクター
横 川 潔*4)
*1)：医学専門家，*2)：治験責任医師，*3)：治験分担医師，*4)：治験依頼者

CLINICAL EFFECTS OF A 3-MONTH FORMULATION LH-RH AGONIST, TAP-144-SR (3M) IN PROSTATE CANCER PATIENTS

Kenkichi Koiso*1)
From Senpo Tokyo Takanawa Hospital
Hidetoshi Yamanaka*2) and Kazuto Ito*3)
From the Department of Urology, School of Medicine, Gunma University
Ryoji Yoshinaka*4)
From the Clinical Development Department, Biostatistics, Pharmaceutical Development Division, Takeda Chemical Industries
Satoshi Uchida*4)
From the Clinical Development Department, Japan Development Center, Pharmaceutical Development Division, Takeda Chemical Industries
Kiyoshi Yokokawa*4)
From the Clinical Resarch Department, Takeda Chemical Industries
*1): Medical Expert, *2): Investigator, *3): Sub-Investigator, *4): Sponsor

TAP-144-SR (3M) is a 3-month sustained releasing injection of a super-active agonist of luteinizing hormone releasing hormone (LH-RH), leuprorelin acetate. At the Department of Urology of Gunma University Hospital, TAP-144-SR (3M) was injected once subcutaneously into 10 prostatic cancer patients who had had no treatment in the past to investigate safety, serum testosterone levels, drug concentrations and efficacy. In safety, no problematic adverse reactions occurred, and the drug was well tolerated. Serum testosterone levels elevated temporarily up to 2 days after injection and then were reduced rapidly. The levels were reduced below the castration level (100 ng/dl) after 3 weeks and then remained reduced up to 12 weeks. Serum TAP-144 levels including metabolite M-I, elevated to maximal plasma concentration up to 3 hours after injection and then were maintained at about 0.2 ng/ml between 1 week and 12 weeks after injection. With respect to the anti-tumor effects, the response rate according to "criteria of prostate cancer" at 12 weeks after injection was 100% (stable response cases) and the ratio of PSA normalization at 12 weeks was 90%. These results showed that an injection of TAP-144-SR (3M) was well tolerated in prostate cancer patients having no prior treatment and inhibited serum testosterone persisting for at least 12 weeks so that TAP-144-SR (3M) was concluded to be safe and clinically effective for prostate cancer patients.

(Acta Urol. Jpn. **48**: 771–779, 2002)

Key words: Prostate cancer, LH-RH agonist, Long active depot, Pharmacodynamics, Phamacokinetics

緒　　言

TAP-144-SR は武田薬品工業株式会社で合成された高活性 LH-RH アゴニストである TAP-144（酢酸リュープロレリン）が持続的に放出されるマイクロカプセル型徐放性注射剤で，前立腺癌，子宮内膜症，子宮筋腫，乳癌，中枢性思春期早発症などの治療薬として，1カ月徐放型の TAP-144-SR（1M）（リュープリン注射用3.75）が国内外で臨床応用されている．

既に欧米で市販されている TAP-144-SR（3M）は，TAP-144 のマイクロカプセルからの放出期間が TAP-144-SR（1M）の約3倍に延長された徐放性製剤で，本剤は欧州での無作為割付非盲検群間比較試験において，ホルモン・薬物動態，有効性および安全性の比較から TAP-144-SR（3M）1回投与が TAP-144-SR（1M）の3回投与に相当することが確認されている[1]　また，本邦においても，前立腺癌患者（既治療例）を対象に同様の結果が得られている[2]

今回，日本人の前立腺癌患者（未治療例）における TAP-144-SR（3M）単回皮下投与時の安全性，ホルモン　薬物動態および有効性について検討したので報告する．

対 象 と 方 法

本治験は，前立腺癌患者（未治療例）を対象として，1999年11月から2000年11月まで群馬大学医学部付属病院泌尿器科にて GCP（1997年3月27日厚生省令第28号）およびヘルシンキ宣言（1996年改訂版）を遵守して実施した．

1　目　的

前立腺癌患者（未治療例）を対象として，TAP-144-SR（3M）の単回皮下投与時の安全性，ホルモン　薬物動態および有効性について検討した．

2．対　象

対象は，病理組織学的に診断が確立され，以下の条件を満たす前立腺癌患者とした．

(1) 測定または評価可能病変を有し，前立腺癌取扱い規約[3]による臨床病期がB～Dの患者

(2) 未治療例（前立腺癌に対する治療歴がない）

(3) Performance status（以下．PS）は grade 0～3（ただし，骨転移に起因する骨痛などによる見かけ上の grade 4 は対象とする）

(4) 年齢20歳以上90歳未満（同意取得時）

(5) 入院患者

(6) 活動性の重複癌のない患者

また，以下の基準に該当する患者は対象から除外した．

(7) 脊髄圧迫または尿管閉塞による腎障害を既に呈しているまたは新たに発生する恐れのある患者

(8) 血液，肝臓，腎臓，心臓に重篤な合併症を有する患者

なお，本治験の実施にあたっては，治験開始に先立ち，治験内容などを患者に説明し，文書により治験参加の同意を得た．

3．試験方法

(1) 治験薬剤

治験薬剤である TAP-144-SR（3M）は，TAP-144 を 11.25mg 含有するマイクロカプセル末と懸濁用液 1 ml が一体となった粉末注射剤で，1インチ，23ゲージの注射針がセットされたキット製剤である．

(2) 投与方法

治験薬剤は，用時，プランジャーロッドを押して TAP-144-SR（3M）を懸濁用液（1 ml）で分散させ，TAP-144 として 11.25 mg を単回皮下投与した．

(3) 併用治療

治験期間中は，評価項目に影響を及ぼすと考えられる他の抗癌剤，エストロゲン製剤，LH-RH アゴニスト，アンチ　アンドロゲン製剤，外科的去勢術，放射線療法の併用は禁止とした．

(4) 検査・観察項目および実施時期

①血清中テストステロン濃度

血清中テストステロン濃度は，TAP-144-SR（3M）の投与直前，投与1，2，3，7日後，2，3，4，8，12週後の血清中テストステロン濃度を，外部測定機関（SRL テイジンバイオ㈱）にて RIA-固相法にて集中測定した．

②血清中薬物濃度

TAP-144-SR（3M）の投与直前，投与1，3，6時間後，1，2，3，7日後，2，3，4，8，12週後の血清中薬物濃度を外部測定機関（㈱武田分析研究所）にて RIA 法にて集中測定した．

③血清中 PSA 濃度

TAP-144-SR（3M）の投与直前，投与2，3，4，8，12週後の血清中 PSA 濃度を，外部測定機関（SRL テイジンバイオ㈱）にてタンデム PSA キットを用いて RIA-固相法にて集中測定した．

④抗腫瘍効果

評価対象病変（前立腺原発巣，リンパ節転移巣，骨転移巣など），癌性体腔液（腹水，胸水）および新病変の出現の有無について，治験薬投与開始前4週以内および治験薬投与12週後（または中止時）に観察，測定を実施した．なお，投与後初めの4週間は flare up に注意するために入院のうえ経過観察を行い，排尿障害，疼痛などの臨床症状，PS，体重の測定または評価および直腸診は投与前および投与後4週ごとに12週まで実施した．

⑤臨床検査

血液検査，血液性化学検査，尿検査を投与前4週以

Table 1. Patients characteristics for safety profiles

項　目	区　分	症例数（%）
年齢（歳）	60-69	4（40.0）
	70-79	4（40.0）
	80-	2（20.0）
	平均±標準偏差	73.1 ± 8.71
体重（kg）	平均±標準偏差	56.1 ±10.90
身長（cm）	平均±標準偏差	161.40± 5.168
TNM 分類（T）	1c	4（40.0）
	2a	2（20.0）
	2b	2（20.0）
	3a	2（20.0）
TNM 分類（N）	0	10（100.0）
TNM 分類（M）	0	10（100.0）
病理診断	腺癌	10（100.0）
病理組織学的分化度	高分化	5（50.0）
	中分化	3（30.0）
	低分化	2（20.0）
病期分類*	B1	5（50.0）
	B2	3（30.0）
	C	2（20.0）
PS#	0	8（80.0）
	1	2（20.0）
併用治療	なし	0（0.0）
	あり	10（100.0）
	重複集計：神経系用薬	4
	重複集計：循環器用薬	4
	重複集計：消化器用薬	6
	重複集計：ホルモン薬	3
	重複集計：泌尿器用薬	1
	重複集計：抗腫瘍薬	0
	重複集計：抗菌薬	3
	重複集計：その他（併用療法含む）	6
合併症	なし	1（10.0）
	あり	9（90.0）
	重複集計：中枢・末梢神経系疾患	2
	重複集計：視覚疾患	2
	重複集計：消化管疾患	6
	重複集計：肝臓・胆管系疾患	0
	重複集計：代謝・栄養疾患	2
	重複集計：循環器系疾患	5
	重複集計：心疾患	2
	重複集計：泌尿器系疾患	1
	重複集計：その他	6
投与開始前の血清中テストステロン濃度（ng/dl）	0　50.0	0（0.0）
	50.1-100.0	0（0.0）
	100.1-300.0	1（10.0）
	300.1-500.0	6（60.0）
	500.1-	3（30.0）
投与開始前の血清中 PSA 濃度（ng/ml）	0　4.0	1（10.0）
	4.1-	9（90.0）

*: D1, D2: no data, #: 2-: no data.

内および投与4，8，12週後に実施した．

⑥有害事象

治験薬投与後に発現した好ましくない症状を有害事象として，症状名，程度，発現日，処置，転帰，治験薬との因果関係および重篤度を症例報告書に記録した．

(5) 判定方法

①抗腫瘍効果

投与12週後（または中止時）に，前立腺癌取扱い規約中の「前立腺癌の非観血的治療効果判定基準」（以下．「前立腺癌の判定基準」）に従って，総合効果，病変・臓器別効果，主観的効果（転移病巣に由来する疼痛，原発巣に由来する排尿障害に基づく症状，PS，癌の進行または改善に伴う体重の増減），癌性体腔液に対する効果および腫瘍マーカー（血清中 PSA）に対する評価を判定した．

②有害事象

有害事象については，その程度および治験薬との因果関係を判定した．程度の判定は「日本癌治療学会薬物有害事象判定基準」[4] に準じて評価したが，副作用記載様式に定められていない項目については「1．軽度」，「2．中等度」，「3．重度」および「4．重篤」の4段階で評価した．また，治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」，「多分関連あり」，「関連あるかもしれない」，「関連なし」の4分類で評価した．

結　　果

1．対象症例

前立腺癌患者11例をスクリーニングし，うち1例は治験薬投与前に事前検査の結果から不適格であることが判明したので，最終的には10例の患者に治験薬を投与した．

Table 2.　Adverse events

評価対象例数			10	
治験薬との因果関係		①-③	④	計
発現例数（発現頻度）		0	5（50%）	5（50%）
発現件数		0	12	12
症状名	肺　炎	0	1	1
	ステロイド（誘発）性糖尿	0	1	1
	低カリウム血症	0	1	1
	呼吸困難	0	1	1
	真菌感染（症）	0	1	1
	発　疹	0	1	1
	胃　癌	0	1	1
	貧　血	0	1	1
	筋肉痛	0	1	1
	関節痛	0	1	1
	皮膚瘙痒症	0	1	1
	ヨード中毒症状	0	1	1

Note: Relationship for clinical trial drug is as follows. ①: definite, ②: probable, ③: possible, ④: not related.

Table 3.　Abnormal laboratory values

評価対象例数			10	
治験薬との因果関係	程度	①-③	④	計
発現例数（発現頻度）		0	4（40%）	4（40%）
発現件数		0	11	11
症状名　ヘマトクリット値減少	軽度	0	1	1
ヘモグロビン減少	軽度	0	1	1
赤血球減少	軽度	0	1	1
血清 AST（GOT）上昇	軽度	0	1	1
血清 ALT（GPT）上昇	中等度	0	1	1
血清 LDH 上昇	軽度	0	2	2
AL-P 上昇	軽度	0	1	1
γ-GTP 上昇	軽度	0	1	1
尿糖陽性	重度	0	1	1
尿蛋白陽性	軽度	0	1	1

Note: Relationship for clinical trial drug is as follows. ①: definite, ②: probable, ③: possible, ④: not related.

安全性データ．ホルモン動態データ．薬物動態データおよび有効性データの解析対象集団としては，いずれも10例全例が採用されたが，投与開始前～投与12週後の血清中薬物濃度の測定データに不備がみられた1例は，薬物動態の解析から一部除外した．

2．患者背景

平均年齢は73.1歳であった．病期分類は全例がBまたはCで転移病巣はみられなかった．PS は全例が grade 0 または grade 1 であった（Table 1）．

3．安全性

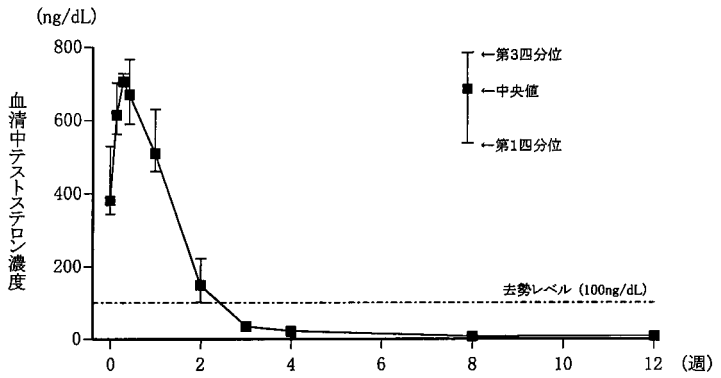
有害事象の内，自他覚的随伴症状は10例中5例（50%）に計12件，臨床検査値異常変動は10例中4例（40%）に計11件みられたが，いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」であった（Table 2, 3）．

4．ホルモン動態

血清中テストステロン濃度（中央値）は，治験薬投与前には去勢レベル（100 ng/dl）を超えていたが，投与2日後まで一過性に上昇したものの，投与3週後には去勢レベル以下となり，投与12週後まで去勢レベル以下に抑制した（Fig. 1）．

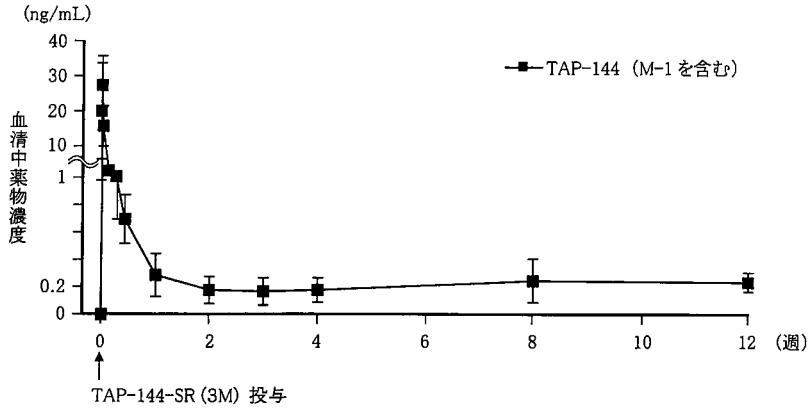
5．薬物動態

血清中 TAP-144（代謝物 M-I を含む）濃度は投与



単位(ng/dL)	投与前	1日	2日	3日	1週	2週	3週	4週	8週	12週
第3四分位	530.00	703.00	728.00	767.00	631.00	222.00	48.80	27.70	15.80	21.20
中央値	381.00	615.00	707.00	670.50	509.50	149.00	35.10	22.35	7.05	8.40
第1四分位	344.00	563.00	693.00	590.00	461.00	102.00	30.70	6.50	5.70	7.40
例数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

Fig. 1. Changes in median of serum testosterone concentration for 12 weeks. Each point shows median, 1st quarter and 3rd quarter. The limit value (5.0 ng/dl) of quantitative analysis was substituted for undetectable in statistical calculation.



採血時期	投与前	1時間	3時間	6時間	1日	2日	3日	1週	2週	3週	4週	8週	12週
TAP-144 濃度 (M-Iを含む) 平均値±標準偏差 〔ng/mL〕 (例数)	0.00 ± 0.00 (n=10)	19.72 ± 13.68 (n=10)	27.05 ± 8.39 (n=10)	15.41 ± 5.72 (n=10)	2.65 ± 1.26 (n=10)	1.03 ± 0.33 (n=10)	0.70 ± 0.18 (n=10)	0.29 ± 0.16 (n=10)	0.18 ± 0.10 (n=10)	0.17 ± 0.10 (n=10)	0.18 ± 0.09 (n=10)	0.25 ± 0.16 (n=10)	0.24 ± 0.07 (n=9)

Fig. 2. Changes in mean of serum TAP-144+M-I concentration for 12 weeks. Each point shows mean±SD. The limit value (0.05 ng/ml) of quantitative analysis was substituted for undetectable in statistical calculation.

Table 4. Pharmacokinetic parameters

	平均値±標準偏差 (n=9)
C_{max} [ng/ml]	25.27± 5.93
T_{max} [hr]	2.56± 0.88
AUC_{0-12W} [ng·W/ml]	4.43± 1.31
AUC_{1-12W} [ng·W/ml]	2.24± 0.91
MRT_{0-12W}[1)] [hr]	595.39±112.19

1) MRT: mean residence time.

Table 5. Tumor response according to "criteria of prostate cancer"

評価	CR	PR	Stable	NC	PD	奏効率 (%) [Stable 以上/全症例]
例数	0	10	0	0	0	10/10 (100)

Table 6. Tumor response by site of lesion according to "criteria of prostate cancer"

評価	CR	PR	NC	PD
例数	0	0	10	0

1時間後には血清中に検出され，投与約3時間後にCmaxに達した後，1日後までに急速に低下し，投与1～7日後まで徐々に低下した．その後，投与1週後から12週後まで平均値 0.2 ng/ml 前後で推移した (Fig. 2, Table 4).

6．有効性（抗腫瘍効果）

(1) 総合効果

「前立腺癌の判定基準」に従った総合評価は全例PRであり，奏効率（Stable 以上の症例の割合）は100%であった (Table 5).

(2) 病変 臓器別効果

本治験に組み入れられた症例はすべて病期BまたはCで転移病巣がないため，原発巣である前立腺に対する判定のみを示したが，全例 NC であった (Table 6).

Table 7. Evaluation for serum PSA according to "criteria of prostate cancer"

評価	CR	PR	NC	PD	CR+PR の割合 (%)
例数	8	2	0	0	10/10 (100)

(3) 血清中 PSA

「前立腺癌の判定基準」にしたがった血清中 PSA に対する評価は，CR が8例，PR が2例と良好であった．

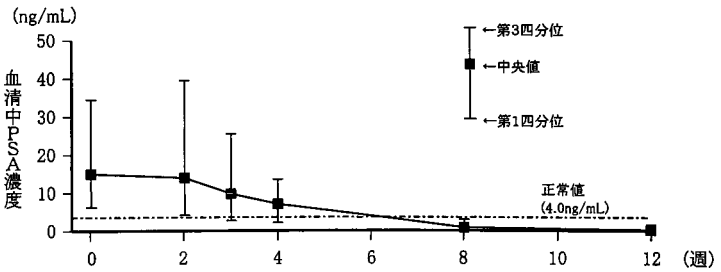
血清中 PSA 濃度は投与2週後から低下し始め，投与12週後には投与前値が定量上限値 (100 ng/ml) 以上と高値であった1例を除き9例が正常値 (4 ng/ml 以下) となった (Table 7, Fig. 3).

(4) 主観的効果

「前立腺癌の判定基準」にしたがった主観的効果に対する評価を Table 8 に示した．排尿障害に基づく症状および体重の改善率はそれぞれ40，20%で，主観的効果の評価項目について悪化した症例はなく改善傾向にあった．なお，転移病巣に由来する疼痛は，組み入れられた症例がすべて病期BまたはCで転移病巣がなかったためみられなかった (Table 8).

(5) 臨床症状

原発巣症状（排尿困難，急性尿閉，頻尿，排尿痛，血尿，残尿感）および転移巣症状（転移巣による疼痛）について，各症状の程度をスコア化（なし，軽度，中等度，高度，きわめて高度をそれぞれ0，1，2，3，4と計量値とみなす）のうえ，評価時点ごとに要約統計量を算出した結果，排尿困難，頻尿，残尿感で改善がみられた．急性尿閉，排尿痛，血尿は治験期間を通して全例が症状なしであった．また全例にお



単位(ng/mL)	投与前	2週	3週	4週	8週	12週
第3四分位	35.00	40.00	26.00	14.00	3.50	2.20
中央値	15.50	14.50	10.25	7.55	1.25	0.75
第1四分位	6.80	4.70	3.20	2.60	1.10	0.40
例数	10	10	10	10	10	10

Fig. 3. Changes in median of serum PSA concentration for 12 weeks. Each point shows median, 1st quarter and 3rd quarter. The limit value (lower: 0.2 ng/ml, upper: 100 ng/ml) of quantitative analysis was substituted for undetectable in statistical calculation.

Table 8. Subjective response according to "criteria of prostate cancer"

項目名	改善	不変	増悪	判定不能	合計
原発巣に由来する排尿障害に基づく症状	4 (40.0)	6 (60.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10
Performance Status (PS)	0 (0.0)	10 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10
癌の進行または改善に伴う体重の増減	2 (20.0)	8 (80.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10

( ) : improvement rate (%).

Table 9. Clinical changes of primary lesion and metastatic lesion

項　目	時点	要約統計量						
		例数	実測値					
			平均値	標準偏差	標準誤差	中央値	最小値	最大値
原発巣症状［排尿困難］	投与開始時	10	0.6	0.84	0.27	0.0	0	2
	投与4週後	10	0.5	0.53	0.17	0.5	0	1
	投与8週後	9	0.3	0.50	0.17	0.0	0	1
	投与12週後	10	0.2	0.42	0.13	0.0	0	1
［急性尿閉］	投与開始時	10	0.0	0.00	0.00	0.0	0	0
	投与4週後	10	0.0	0.00	0.00	0.0	0	0
	投与8週後	9	0.0	0.00	0.00	0.0	0	0
	投与12週後	10	0.0	0.00	0.00	0.0	0	0
［頻尿］	投与開始時	10	0.7	0.67	0.21	1.0	0	2
	投与4週後	10	0.5	0.53	0.17	0.5	0	1
	投与8週後	9	0.4	0.53	0.18	0.0	0	1
	投与12週後	10	0.5	0.53	0.17	0.5	0	1
［排尿痛］	投与開始時	10	0.0	0.00	0.00	0.0	0	0
	投与4週後	10	0.0	0.00	0.00	0.0	0	0
	投与8週後	9	0.0	0.00	0.00	0.0	0	0
	投与12週後	10	0.0	0.00	0.00	0.0	0	0
［血尿］	投与開始時	10	0.0	0.00	0.00	0.0	0	0
	投与4週後	10	0.0	0.00	0.00	0.0	0	0
	投与8週後	9	0.0	0.00	0.00	0.0	0	0
	投与12週後	10	0.0	0.00	0.00	0.0	0	0
［残尿感］	投与開始時	10	0.3	0.67	0.21	0.0	0	2
	投与4週後	10	0.2	0.63	0.20	0.0	0	2
	投与8週後	9	0.0	0.00	0.00	0.0	0	0
	投与12週後	10	0.0	0.00	0.00	0.0	0	0
転移巣症状［転移巣による疼痛］	投与開始時	0	—	—	—	—	—	—
	投与4週後	0	—	—	—	—	—	—
	投与8週後	0	—	—	—	—	—	—
	投与12週後	0	—	—	—	—	—	—

Each figure shows each degree scored at the evaluation point for clinical changes of primary lesion and metastatic lesion.

いて転移病巣がなく，新たな転移もなかったため，転移巣による疼痛はみられなかった (Table 9).

(6) 癌性体腔液に対する効果

治験期間を通して癌性体腔液がみられた症例はなかった.

考　　察

本邦における前立腺癌は，近年罹患患者数の増加が著しく，1995年の新規罹患9,459名，死亡数4,703名から，2015年には各々26,110，13,494名に達すると予想されている．この発生患者数として3.76倍もの増加予測は固形腫瘍の中で最も上昇率が高い[5]

本邦の前立腺癌に対する内分泌療法は，リュープリンなどの LH-RH アゴニストによる薬物去勢が主流であり，通常病勢が悪化しない限り長期にわたるため，すでに欧米では投与利便性の観点から1カ月徐放型の TAP-144-SR (1M) よりも投与間隔の長い3カ月徐放型の TAP-144-SR (3M) が開発され市販されている.

TAP-144-SR (3M) は，TAP-144-SR (1M) のマイ

クロカプセル基剤主成分である乳酸　グリコール酸共重合体（モル比3：1）（PLGA）を，乳酸重合体（PLA）に変更し，主薬 TAP-144 を TAP-144-SR（1M）の3倍（11.25 mg）含有することにより，主薬 TAP-144 のマイクロカプセルからの放出期間が，TAP-144-SR（1M）の約4週間から約12～13週間と約3倍に延長した．

この成績は欧州の臨床試験でも確認され，前立腺癌患者（未治療例）を対象に実施された第Ⅰ相試験[6]において，TAP-144-SR（3M）単回投与で13週間以上にわたり血清中テストステロン濃度を去勢レベル以下に抑制し，同じく前立腺癌患者（未治療例）を対象とした第Ⅱ相試験[1]では TAP-144-SR（1M）3回投与と TAP-144-SR（3M）1回投与の比較から両群のホルモン　薬物動態，有効性および安全性は同程度であることが確認された．

本邦においては，前立腺癌患者（既治療例）を対象に実施した第Ⅱ相試験[2]で TAP-144-SR（1M）6回と TAP-144-SR（3M）2回投与の比較から両群の血清中テストステロン濃度抑制効果，有効性および安全性は同程度であることが確認された．しかし，本邦における前立腺癌患者（未治療例）における検討を行っていなかったため，今回，日本人の前立腺癌患者（未治療例）を対象として，TAP-144-SR（3M）単回皮下投与した時の安全性，ホルモン　薬物動態および有効性について検討した．

安全性については，因果関係が否定できない有害事象（自他覚的随伴症状および臨床検査値異常変動）は1例もみられなかった．一方，国内における TAP-144-SR（1M）の臨床第Ⅱ相試験[7]では，3.75 mg 投与時において因果関係が否定できない自他覚的随伴症状および臨床検査値異常変動がみられ，主なものは熱感　ほてり（8.0%），食欲不振（4.0%），性欲低下（4.0%），LDH 上昇（8.2%），γ-GTP 上昇（4.0%）であった．本治験では10例と症例数が少ないため一概に比較できないが，TAP-144-SR（3M）は安全性について特に問題はないと考えられた．

ホルモン動態については，血清中テストステロン濃度（中央値）は，治験薬投与前には去勢レベル（100 ng/dl）を超えていたが，投与2日後まで一過性に上昇したものの，投与3週後には去勢レベル以下となり，投与12週後まで去勢レベル以下に抑制した．本治験における TAP-144-SR（3M）投与時のホルモン動態データを TAP-144-SR（1M）の臨床第Ⅰ相試験[7]における 3.75 mg 投与時のホルモン動態データと比較したところ，TAP-144-SR（3M）投与時の投与4週後までの血清中テストステロン濃度は TAP-144-SR（1M）投与時と同様の推移を示した．

薬物動態については，血清中 TAP-144（代謝物 M-I を含む）濃度は投与1時間後には血清中に検出され，投与約3時間後に Cmax に達した後，投与1日後までに急速に低下し，投与1～7日後まで徐々に低下した．その後，投与1週後から12週後まで平均値 0.2 ng/ml 前後で推移した．

有効性（抗腫瘍効果）については，投与12週後の「前立腺癌の判定基準」に従った総合評価は全例 PR で，奏効率（Stable 以上の症例の割合）は100%であった．また，血清中 PSA 濃度については，投与2週後から低下し始め，投与12週後には投与前値が定量上限値（100 ng/ml）以上と高値であった1例を除き9例が正常値（4 ng/ml 以下）となった．本治験における TAP-144-SR（3M）の有効性データを TAP-144-SR（1M）の臨床第Ⅱ相試験[7]における 3.75 mg 投与時の有効性データと比較したところ，「前立腺癌の判定基準」にしたがった総合効果による奏効率（Stable 以上の症例の割合）は，TAP-144-SR（1M）3.75 mg 投与時の投与12週後では81.4%であり，若干 TAP-144-SR（3M）投与時の方が高かった．この差については，両試験での患者背景，特に臨床病期の差によるものと考えられた．実際，本治験では全例が転移病巣のない病期BまたはCであったのに対し，TAP-144-SR（1M）の臨床第Ⅱ相試験[7]では病期 D2 の患者が50%（22例/44例）をしめていた．そこで，TAP-144-SR（1M）の臨床第Ⅱ相試験[7]における 3.75 mg 投与時の病期BおよびCの患者における奏効率（Stable 以上の症例の割合）を計算したところ，90.5%（19/21）であり，TAP-144-SR（3M）の抗腫瘍効果は TAP-144-SR（1M）と同様であると考えられた．

上記のごとく，本治験から得られた TAP-144-SR（3M）の臨床成績を TAP-144-SR（1M）のそれと比較したが，前立腺癌患者（未治療例）に対して TAP-144-SR（3M）1回投与は TAP-144-SR（1M）の3回投与と同様の安全性，ホルモン動態および有効性を示すものと考えた．

以上から，TAP-144-SR（3M）は TAP-144-SR（1M）と同様に前立腺癌患者（未治療例）に対して優れた有用性を示すことが確認された．

結　　語

日本人前立腺癌患者（未治療例）10例を対象として，TAP-144-SR（3M）（TAP-144 として 11.25 mg 含有）を単回皮下投与した時の安全性，ホルモン・薬物動態および有効性を検討した．

1.　安全性

因果関係が否定できない有害事象（自他覚的随伴症状および臨床検査値異常変動）は1例もみられず，忍容性に特に問題はみられなかった．

2.　ホルモン動態

血清中テストステロン濃度（中央値）は投与2日後まで一過性に上昇したが，投与3週後には去勢レベル（100 ng/dl）以下となり，投与12週後まで去勢レベル以下に抑制した．

3. 薬物動態

血清中 TAP-144（代謝物 M-I 含む）濃度は，投与3時間後に Cmax に達し，その後，投与1～12週後まで約 0.2 ng/ml で推移した．

4. 有効性（抗腫瘍効果）

「前立腺癌の判定基準」にしたがった総合評価の投与12週後の奏効率（Stable 以上の症例の割合）は100%であった．また，血清中 PSA 濃度は，投与12週後に1例を除く9例が正常値（4 ng/ml 以下）となった．

本治験で得られた結果を，国内での TAP-144-SR（1M）の臨床試験成績と比較したところ，TAP-144-SR（3M）1回投与は TAP-144-SR（1M）3回投与と同様の，安全性，ホルモン動態および有効性を示すと考えられた．

以上の結果から，TAP-144-SR（3M）はホルモン薬物動態，有効性および安全性に関して，すでに承認されているリュープリン注射用3.75の3回投与とほぼ同様の成績が得られ，長期にわたる前立腺癌治療に適した薬剤であると考えた．

文　　献

1) Wechsel HW, Zerbib M, Pagano, F et al.: Randomized open labelled comparative study of the efficacy, safety and tolerability of leuprorelin acetate 1M and 3M depot in patients with advanced prostatic cancer. Eur Urol **30**: 7-14, 1996
2) 小磯謙吉，赤座英之，内藤誠二，ほか：前立腺癌（既治療例）に対する3カ月徐放性 LH-RH agonist, TAP-144-SR（3M）（リュープリン SR 注射用キット11.25）の臨床効果の検討．泌尿紀要（投稿中）
3) 日本泌尿器科学会・日本病理学会：泌尿器科・病理，前立腺癌取扱い規約．第2版，p 99-106，金原出版，東京，1992
4) 日本癌治療学会，癌治療効果判定基準作成委員会：日本癌治療学会薬物有害反応判定基準の改訂について．日本癌治療学会誌 **32**：61-65，1997
5) 黒岩哲夫：前立腺癌の疫学．前立腺シンポジウム，1995
6) Fornara P and Jocham D: Clinical study results of the new formulation leuprorelin acetate three-month depot for the treatment of advanced prostate carcinoma. Urol Int **56**: 18-22, 1996
7) 新島端夫，阿曽佳郎，赤座英之，ほか：共同研究による徐放性 LH-RH agonist 製剤，TAP-144-SR の前立腺癌に対する臨床第1　2試験．泌尿紀要 **36**：1343-1360，1990

(Received on August 8, 2002)
(Accepted on September 24, 2002)
（迅速掲載）