

## 非ステロイド性抗アンドロゲン剤フルタミドの 前立腺癌患者における第Ⅰ相臨床試験

東京大学医学部泌尿器科学教室(主任：阿曾佳郎教授)  
阿曾 佳郎\*, 赤座 英之\*\*<sup>1)</sup>

札幌医科大学泌尿器科学教室 (主任：熊本悦明教授)  
熊本 悦明

東北大学医学部泌尿器科学教室(主任：折笠精一教授)  
折笠 精一

群馬大学医学部泌尿器科学教室(主任：山中英寿教授)  
山中 英寿

筑波大学医学専門学群泌尿器科学教室  
(主任：小磯謙吉教授)

(財)癌研究会付属病院泌尿器科 (部長：河合恒雄)  
河合 恒雄

小磯 謙吉

横浜国立大学医学部泌尿器科学教室  
(主任：穂坂正彦教授)

千葉大学医学部泌尿器科学教室(主任：島崎 淳教授)  
島崎 淳, 布施 秀樹\*\*<sup>2)</sup>

穂坂 正彦

奈良県立医科大学泌尿器科学教室  
(主任：岡島英五郎教授)

京都大学医学部泌尿器科学教室(主任：吉田 修教授)  
吉田 修, 岡田謙一郎\*\*<sup>3)</sup>

岡島英五郎

大阪府立成人病センター泌尿器科 (部長：古武敏彦)  
古武 敏彦\*\*

岡山大学医学部泌尿器科学教室(主任：大森弘之教授)  
大森 弘之, 松村 陽右\*\*<sup>4)</sup>

長崎大学医学部泌尿器科学教室(主任：斉藤 泰教授)  
斉藤 泰

\* : NK601 (フルタミド) 研究会世話人

\*\* : 効果判定委員

1)現：筑波大学医学専門学群泌尿器科学教室

2)現：富山医科薬科大学医学部泌尿器科学教室

3)現：福井医科大学泌尿器科学教室

4)現：神戸市立西市民病院泌尿器科

## PHASE I STUDY OF FLUTAMIDE, A NONSTEROIDAL ANTIANDROGEN, IN PATIENTS WITH PROSTATIC CANCER

Yoshio Aso\* and Hideyuki Akaza\*\*<sup>1)</sup>

*From the Department of Urology,  
Faculty of Medicine, University of Tokyo*

Yoshiaki Kumamoto

*From the Department of Urology,  
Sapporo Medical College*

Seiichi Origasa

*From the Department of Urology,  
School of Medicine, Tohoku University*

Hidetoshi Yamanaka

*From the Department of Urology,  
School of Medicine, Gunma University*

Kenkichi Koiso

*From the Department of Urology,  
Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba*

Tsuneo Kawai

*From the Department of Urology,  
Cancer Institute Hospital*

Masahiko Hosaka

*From the Department of Urology,  
Yokohama City University School of Medicine*

Jun Shimazaki and Hideki Fuse\*\*<sup>2)</sup>

*From the Department of Urology,  
School of Medicine, Chiba University*

Osamu Yoshida and Kenichiro Okada\*\*,<sup>3)</sup>

From the Department of Urology,  
Faculty of Medicine, Kyoto University

Eigoro Okajima

From the Department of Urology,  
Nara Medical University

Toshihiko Kotake\*\*

From the Department of Urology,  
the Center for Adult Diseases, Osaka

Hiroyuki Ohmori

and Yosuke Matsumura\*\*,<sup>4)</sup>

From the Department of Urology,  
School of Medicine, Okayama University

Yutaka Saito

From the Department of Urology,  
Nagasaki University School of Medicine

\*: Chairman of the NK601 (flutamide) study group

\*\*: Extramural review board

- 1) present: Department of Urology, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba
- 2) present: Department of Urology, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University
- 3) present: Department of Urology, Fukui Medical School
- 4) present: Department of Urology, Kobe Nishi-Shimin Hospital

A phase I study of orally administered flutamide (a pure anti-androgen) was performed in 26 patients with prostatic cancer. No side effects were observed in 11 patients receiving single doses of either 125, 250, 375 or 500 mg. However, in the daily dosing schedule of 375, 750, 1125 and 1,500 mg/day doses, where medication was taken in three divided doses, discomfort in the stomach, nausea, vomiting and anorexia were experienced in one of the four patients receiving the highest dose of 1,500 mg. Nine patients receiving the other doses did not complain of toxic symptoms. Laboratory values did not change in the three patients receiving the lowest 375 mg/day dose, but elevation of transaminase was observed in five of the nine patients given higher doses. This elevation was observed in all the three patients receiving 1,500 mg/day dose. Among the serum hormone levels, significant increases of luteinizing hormone were observed. As for efficacy, objective responses were observed in two of the three patients in each of the four daily dosing groups. Improvement of pain, voiding obstruction symptoms, and performance status were also observed. Flutamide was found to be absorbed rapidly and to exist as a hydroxylated form (hydroxy-flutamide) in the plasma. The half-life of hydroxy-flutamide was similar in the single and daily administration, but the peak concentration and area under the concentration versus time curve in the daily administration became greater than those in the single administration. In conclusion, flutamide should be examined for efficacy and safety using doses of 375 to 1,125 mg/day in the phase II study.

(Acta Urol. Jpn. 39: 381-389, 1993)

**Key words:** Prostatic cancer, Flutamide, Phase I study

## 緒 言

フルタミドは非ステロイド性の抗アンドロゲン剤である (Fig. 1)。ジェリング・ブラウ社の Neri らは、前立腺肥大症、多毛性早熟症などの治療薬の開発を目指し研究の結果本剤を見出した<sup>1)</sup>。本剤は cyproterone acetate と同等の抗アンドロゲン活性を有するが、ステロイド性抗アンドロゲン剤が有する各種のホルモン作用を示さない<sup>1)</sup>。本剤の抗アンドロゲン作用は、本剤および本剤の水酸化代謝物 (OH-フルタミド) がアンドロゲンの組織への取り込みと細胞中の核内受容体への結合を阻害することによって発揮され

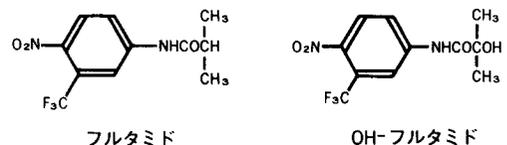


Fig. 1. フルタミドおよび代謝物の OH-フルタミドの化学構造

る<sup>2,3)</sup>。

前立腺癌の多くはアンドロゲンに依存して増殖する。本剤の前立腺癌に対する有効性が Irwin ら<sup>4)</sup>により報告されて以来、合成女性ホルモン剤の diethyl-

stilbestrol (DES) との二重盲検法比較試験を含め<sup>5,6)</sup>, 多くの臨床試験成績が報告された<sup>7-9)</sup> これらの臨床研究の結果, 本剤は DES と同等の有効性を示し, また, DES で問題となる心血管系の副作用のないこと, libido の減退のないことが注目された。現在, 本剤は米国, カナダ, 英国, ドイツ, フランスなどの諸外国においてすでに前立腺癌治療薬として承認されている。

著者らは本邦における本剤の臨床使用を目的として第Ⅰ相臨床試験を実施した。本報告ではその成績について記す。

## 対象および試験方法

### 1. 試験期間

本試験は1987年7月から1988年4月までの10カ月の間, 全国13施設の共同研究として実施された。

### 2. 目的

単回経口投与および4週間連日経口投与におけるフルタミドの安全性, 最大耐量 (MTD), ホルモン動態への影響, 薬物動態および治療効果について検討した。

### 3. 対象

前立腺癌患者で, 以下の選択条件を満たす症例を対象とした。①病理組織学的に診断が確立され, ②主要臓器機能が十分保持されており, ③ performance status (PS) が0~3であり (ただし, 骨転移による見かけ上の PS 4 は対象症例とする), ④2カ月以上の生存が期待でき, ⑤先行治療のある例では, 前治療の影響が持ち込まれていないと判断され, ⑥重篤な合併症がなく, ⑦精巣摘除術が施行されていない症例で, ⑧試験参加について文書または口頭により患者または家族の同意のえられた症例。

### 4. 試験薬剤

試験薬剤は1錠中フルタミドを125 mg または250 mg 含有する錠剤を使用した。

### 5. 投与方法, 投与量および検討症例数

投与方法は食後経口投与とした。単回投与試験では1日1回投与, 4週間連日投与試験では1日投与量を1日3回に分けて投与した。ただし, 連日投与における開始日および最終投与日では, 本剤の血中濃度を検討するため1日投与量の3分の1量を1日1回だけ投与した。

単回経口投与における初回投与量は, 諸外国における臨床報告で適切な投与量として用いられている250 mg 1日3回 (750 mg/日) を参考として125 mg とし, その後, 250, 375および500 mg と増量した。単

回投与試験に続き, 375 mg/日, 750 mg/日, 1,125 mg/日, 1,500 mg/日の投与量で4週間連日投与試験を実施した。

検討症例数は原則として1用量あたり3例とした。各用量段階の副作用の程度が, 日本癌治療学会の副作用の記載様式<sup>10)</sup>に準じ, grade 1 であるときはつぎの投与量に移行し, grade 2 以上が認められたときは適宜症例数を追加することとした。MTD は副作用の grade 2 以上が症例の3分の2以上に認められる投与量とした。

## 6. 観察・検査項目

### (1) 自他覚的症状の観察および臨床検査

自他覚的症状の観察, 血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査等は, 原則として単回投与例では投与開始前, 投与翌日および投与1週後に, また4週間連日投与例では, 投与前および投与後1週毎に投与5週後まで実施した。

### (2) 血清中ホルモン濃度

血清中ホルモン濃度として, luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), prolactin (PRL), testosterone (T) および 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone (DHT) を測定した。対象は4週間連日投与症例とし, 投与前および投与開始後1週毎に5週後まで採血した。測定は radio immunoassay 法により Special Reference Laboratory (東京) にて行った。

### (3) 薬物動態

薬物動態の検討としては, フルタミドおよび代謝物 OH-フルタミドの血漿中濃度を測定した。単回投与および4週間連日投与の最終投与において, 投与前, 投与後1, 2, 4, 6, 8, 10または12および24時間後に採血した。連日投与開始の採血時間は投与前, 2, 6および24時間後とした。測定は, selected ion monitoring によるガスクロトグラフ法を用いて日本化薬 (東京) にて行った。

### (4) 有効性

4週間連日投与症例を対象として有効性の検討を行った。原発巣, 骨転移巣, 軟部組織転移巣, 腫瘍マーカー prostatic acid phosphatase (PAP) に対する効果およびこれらの総合効果, ならびに, 転移病巣に由来する疼痛, 原発巣に由来する排尿障害および PS に対する効果について, 前立腺癌の薬物療法における臨床効果判定基準<sup>11)</sup>に従って判定した。

## 成績

## 1. 対象症例

登録症例の内訳および適格例の背景因子を Table

Table 1. 登録症例の内訳および適格例の背景因子

項目	単回投与試験	連日投与試験	単回連日投与再登録例数
登録症例数	12	14	5
不適格例数	1	1	1
適格例数	11	13	4
年齢			
53 ~ 59	2	1	1
60 ~ 69	2	4	2
70 ~ 79	5	6*	0
80 ~ 87	2	2	1
初・再発			
初 発	10	12*	3
再 発	1	1	1
組織分類			
高分化腺癌	2	3*	0
中分化腺癌	6	8	3
低分化腺癌	3	2	1
病 期			
B <sub>2</sub>	0	4*	0
C	5	3	1
D <sub>1</sub>	0	1	0
D <sub>2</sub>	6	5	3
P S			
0	3	2	0
1	7	7	3
2	1	3*	1
3	0	1	0
単回投与試験投与量			
125 mg	3		1
250 mg	3		1
375 mg	3		2
500 mg	2		0
連日投与試験投与量			
375 mg/日		3	3
750 mg/日		3	1
1125 mg/日		3	0
1500 mg/日		4*	0
主訴 (延べ数)			
排尿困難	6	6	
夜間頻尿	5	3	
排 尿 痛	1	0	
血 尿	1	1	
骨転移による疼痛	3	5	
その他	3	2	

\*: 不完全例 (副作用による投与中止例) 1例を含む。

1 に示す。登録例は、単回投与試験12例、4週間連日投与試験14例の計26例であった。単回投与試験へ登録された症例のうち5例は連日投与試験へ再登録された。これら再登録例のうち1例は、先行治療として精巣摘除術が施行されていた不適格例であった。また、適格例の24例(単回投与11例、連日投与13例)のうち、連日投与の1,500 mg/日群の1例は副作用により投与を7日間で中止した不完全例であった。これらの症例のうち、安全性は適格例24例を対象として、有効性は連日投与試験の適格完全例12例を対象として検討した。

## 2. 安全性

副作用については本剤との関連性が不明とされたものを含めて集計した。

単回投与試験では副作用症状および臨床検査値異常を認めなかった。Table 2 に連日投与試験において認めた副作用症状および臨床検査値異常を示す。

## (1) 自他覚的副作用

副作用症状は1,500 mg/日群の1例のみに認められた。症状は悪心・嘔吐、食欲不振および胃部不快感であった。これらの症状は投与開始1日後より発現し、処置として消炎性抗潰瘍剤を投与したが改善を見ないため、投与開始後7日目に本剤の投与を中止した。症状はその後2~3日で回復した。この症例は早期投薬中止、臨床検査値不備のため以下の臨床検査値異常の解析対象からは除いた。

## (2) 臨床検査値異常

おもな検査値の異常として、12例中4例に GOT および GPT の上昇を、1例に GPT の上昇を認めた。投与量別では、750 mg/日群で GOT および GPT の上昇が3例中1例に、1,125 mg/日群で GPT の上昇が3例中1例に、1,500 mg/日群で GOT および GPT の上昇が3例中3例にみられた。検査値は投与開始後2~4週で最高値となった。1,500 mg/日群の異常例3例のうち2例の GPT 上昇の程度は grade 2 (105U および 192U) であった。その他の例では grade 1 の変化であった。これら5例のうち2例は肝臓疾患用剤が投与され、他は無処置であったが、いずれの例においても検査値は最高値を示した日より1~2週後にはほぼ正常範囲内に復した。

その他の臨床検査異常としては、 $\gamma$ -GTP 上昇、赤血球減少、Hb 減少、Ht 減少、血清総蛋白減少、ECG 異常が1ないし2例にみられたが、いずれも軽度なものであった。

## 3. ホルモン動態

Table 3 に連日投与症例における血清中ホルモン濃度の平均値の推移を示す。なお、各症例毎に測定した

Table 2. フルタミド 4 週間連日投与により認められた副作用  
症状および臨床検査値異常

項 目	副作用発現例数及び程度 (grade)*			
	375 mg	750 mg	1125 mg	1500 mg
自覚的副作用解析例数	3	3	3	4
自覚的副作用発現例数	0	0	0	1
[内訳]				
胃部不快感				1
悪心・嘔吐				1(2)
食欲不振				1(3)
臨床検査値異常解析例数	3	3	3	3
臨床検査値異常発現例数	0	2	1	3
[内訳]				
GOT 上昇		1(1)		3(1, 1, 1)
GPT 上昇		1(1)	1(1)	3(1, 2, 2)
γ-GTP 上昇		1		1
赤血球減少				2
Hb 減少				1(1)
Ht 減少				2
血清総蛋白減少				1
ECG 異常		1(1)		

\*: 日本癌治療学会の副作用記載様式<sup>10)</sup>に準拠した副作用の grade

Table 3. フルタミド 4 週間連日投与時の血清中ホルモン濃度の推移

項 目 (正常値)	一 日 投与量 (mg)	血清中ホルモン濃度 (平均値±標準偏差)									
		n	投 与 前	n	投 与 1 週 目	n	投 与 2 週 目	n	投 与 3 週 目	n	投 与 4 週 目
LH (2~32 mIU/ml)	375	3	18.3±2.5	3	38.4±9.2	3	42.5±10.1	3	45.8±13.0*	3	50.7±15.6*
	750	3	25.4±12.1	3	34.2±3.3	3	43.1±11.0	3	42.4±9.9	2	47.0±11.3
	1125	3	22.7±12.9	2	44.0±11.3	3	64.5±26.5	3	62.6±29.0	3	82.3±53.3
	1500	4	54.9±43.0	3	45.6±19.4	3	49.4±25.5	3	55.0±28.6	3	45.2±23.8
FSH (4~42 mIU/ml)	375	3	13.5±7.6	3	24.5±10.9	3	21.6±5.8	3	22.7±7.2	3	22.5±8.9
	750	3	18.7±12.0	3	24.8±11.6	3	24.4±9.1	3	21.4±9.1	2	18.0±11.3
	1125	3	16.5±10.1	2	29.0±22.6	3	37.1±21.8	3	33.2±18.0	3	41.0±31.8
PRL (<30 ng/ml)	375	3	17.9±8.9	3	11.3±0.6	3	13.8±6.4	3	14.1±3.4	3	13.3±0.6
	750	3	13.3±4.2	3	16.8±9.9	3	12.8±5.7	3	12.3±7.4	3	13.5±5.8
	1125	3	19.5±5.8	2	17.5±9.2	3	18.0±4.4	3	15.5±6.2	3	12.6±2.7
	1500	4	12.4±7.4	3	10.7±6.8	3	15.0±8.0	3	13.9±6.8	3	14.2±3.7
T (4.1~11.0 ng/ml)	375	3	5.4±0.2	3	7.0±1.6	3	7.7±3.0	3	7.5±2.2	3	9.1±3.0
	750	3	4.1±2.9	3	4.9±2.0	3	4.7±1.5	3	6.5±2.1	2	4.7±2.3
	1125	3	4.5±3.4	2	10.2±4.0	3	11.0±5.1	3	10.4±4.9	3	10.9±5.2
	1500	4	5.0±2.8	3	6.4±2.1	3	7.6±2.5	3	6.5±2.5	3	7.1±4.0
DHT (0.2~1.0 ng/ml)	375	2	0.7±0.1	3	1.0±0.4	3	0.8±0.1	3	0.8±0.2	3	0.9±0.2
	750	3	0.4±0.3	2	0.6±0.5	3	0.5±0.3	2	0.8±0.5	2	0.6±0.5
	1125	1	1.6	1	1.3	3	1.4±0.8	3	1.3±0.5	3	1.3±0.9
	1500	4	0.5±0.4	3	0.7±0.3	3	0.8±0.3	3	0.8±0.3	3	0.9±0.3

\*: 投与前値を基準にした Dunnett 法で有意 (P<0.05)

n: 測定症例数

略号: LH (luteinizing hormone), FSH (follicle stimulating hormone), PRL (prolactin), T (testosterone),  
DHT (5-α-dihydrotestosterone)

Table 4. フルタミド4週間連日投与の前立腺癌に対する総合効果

項 目	投 与 量 群 (mg/日)											
	375			750			1125			1500		
	PR	NC	PD	PR	NC	PD	PR	NC	PD	PR	NC	PD
適格完全例	2	1	0	2	1	0	2	1	0	2	0	1
組 織 分 類												
高分化腺癌	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
中分化腺癌	1	1	0	2	0	0	2	1	0	1	0	0
低分化腺癌	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
病 期												
B <sup>2</sup>	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0
C	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0
D <sup>1</sup>	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
D <sup>2</sup>	2	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1

めの採血日がばらついたため、投開始後4~10日目, 11~17日目, 18~24日目および25~31日目の測定値を, それぞれ, 1, 2, 3 および 4 週目の測定値として解析した。これらの血清中ホルモン濃度の変動には投与量依存性は認められなかった。luteinizing hormone 濃度は 375 mg/日群の 3 および 4 週目に投与開始前に比べて有意に上昇した。follicle stimulating hormone, prolactin, testosterone および 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone 濃度の変動は大部分の値が正常範囲内にあった。

#### 4. 効果

Table 4 に総合効果の成績を示す。各投与量群ともに 3 例中 2 例に PR が認められた。病理組織分類別および病期別効果を投与量別に解析することは症例数が少ないため困難であるが、最低用量の 375 mg/日においても病期 D<sub>2</sub> の 2 例に効果を認めた。

臨床症状に対する効果を Table 5 に示す。投与前に転移病巣に由来する疼痛があった 5 例の全例に改善が認められた。投与量別では, 375 mg/日群で 2 例, 750 mg/日群で 1 例, 1,125 mg/日群で 1 例および 1,500 mg/日群で 1 例であった。

投与前に PS が 1 以上であった 10 例中 2 例に改善が認められた。投与量別では, 375 mg/日群で 3 例中 1 例, 750 mg/日群で 2 例中 0 例, 1,125 mg/日群で 2 例中 1 例, 1,500 mg/日群で 3 例中 0 例であった。

#### 5. 薬物動態

フルタミドを単回経口投与したときの平均血漿中濃度曲線を Fig. 2 に, 薬動学的パラメーターを Table 6 に示す。いずれの投与量においてもフルタミドは速やかに吸収され, 大部分が活性代謝物 OH-フルタミドとなって血漿中に存在していた。各投与量にお

Table 5. フルタミド4週間連日投与の前立腺癌患者の臨床症状に対する効果

臨 床 症 状	改 善 例 数 / 母 数			
	1 日 投 与 量 (mg)			
	375	750	1125	1500
転移病巣に由来する疼痛	2/2	1/1	1/1	1/1
原発巣に由来する排尿障害	1/2	0/1	2/2	1/2
PS	1/3	0/2	1/2	0/3

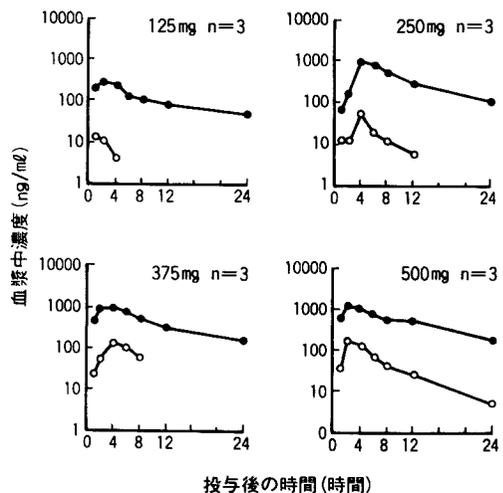


Fig. 2. フルタミド単回経口投与時の平均血漿中濃度 ○:フルタミド ●:OH-フルタミド

いてフルタミドは投与後1~4時間後に最高濃度(C<sub>max</sub>)に達し, また, OH-フルタミドは投与後2~4時間に C<sub>max</sub> に達した。その後フルタミドおよび OH-フルタミドは, それぞれ半減期1.4~5.1時間

Table 6. フルタミド単回経口投与時および4週間連日投与の最終投与時における平均血漿中濃度の薬動学的パラメーター

	化合物	投与量 (mg)	Cmax (ng/ml)	Tmax (h)	[AUC] <sub>0-∞</sub> (ng·h/ml)	t <sub>1/2</sub> (h)
単 回 投 与 時	フルタミド	125 (n=3)	13.0	1	42	1.4
		250 (n=3)	53.8	4	251	3.9
		375 (n=3)	121.4	4	835	2.8
		500 (n=3)	156.4	2	988	5.1
	OH-フルタミド	125 (n=3)	259.1	2	3414	13.9
		250 (n=3)	959.2	4	9488	8.6
		375 (n=3)	924.1	4	12090	12.4
		500 (n=3)	1106.4	2	13745	7.5
連 日 投 与 最 終 投 与 時	フルタミド	125 (n=1)	6.2	1	39	2.2
		250 (n=2)	20.3	1	264	1.4
		375 (n=1)	250.8	6	1258	3.6
		500 (n=3)	139.1	2	1047	8.3
	OH-フルタミド	125 (n=1)	262.6	2	2911	11.5
		250 (n=2)	1005.1	4	17003	8.4
		375 (n=1)	1446.2	4	25758	7.0
		500 (n=3)	2428.9	2	33713	7.2

注) 連日投与の最終投与は1日3分割投与のうちの第1回目の投与のみを行った。

Cmax: 最高濃度

Tmax: Cmax を示した時間

[AUC]<sub>0-∞</sub>: 投与後, 濃度が0になるまでの濃度時間曲線下面積

t<sub>1/2</sub>: 半減期

および7.5~13.9時間で血漿中から消失した。OH-フルタミドの Cmax および血漿中濃度曲線下面積 (AUC) はいずれも投与量に依存して増加し, 線型性が認められた。

4週間連日経口投与の最終投与後の薬動学的パラメーターを Table 6 に示す。単回投与の結果と比較すると, フルタミドの Cmax, AUC には反復投与による大きな変化はなかったが, OH-フルタミドにおいては増加を認めた。しかし, 半減期はフルタミドおよび OH-フルタミドとも大きな変化を認めなかった。OH-フルタミドの Cmax, AUC はいずれも投与量に依存し増加し, 反復投与においても線型性が認められた。

## 考 察

フルタミドの諸外国における標準的用法用量は, 1日総量 750 mg を3分割して長期間連日服用するものである。この用法用量において比較的高頻度に認められる副作用としては女性型乳房<sup>9)</sup>, 悪心・嘔吐, 食欲不振, 下痢等の消化器症状<sup>12-14)</sup> などが, また, 低頻度の副作用としてはトランスアミナーゼの上昇<sup>9)</sup>, 肝障害<sup>15)</sup>などが報告されている。

本試験においては 1,500 mg/日の4週間投与において4例中1例に消化器症状を認めたが, 女性型乳房の

発現は認めなかった。乳房の異常は投与開始後2カ月以降に発現したと報告されていることから<sup>9)</sup>, 本試験では投与期間が短いためこれを観察しなかったものと思われる。

トランスアミナーゼの上昇は, 連日投与試験の12例中5例と比較的高頻度に発現した。この肝機能検査の異常は, 1日用量 375 mg 群では発現せず, 750および 1,125 mg 群で各1例, 1,500 mg 群では全例の3例に発現し, かつ, 異常の程度も高かったことから, 用量依存性の副作用と思われる。

血清中ホルモン濃度では, Prout ら<sup>8)</sup>の報告と同様に軽度ではあるが luteinizing hormone 濃度の有意な上昇を認めた。Testosterone 濃度について Hellman らは有意な上昇を報告しているが<sup>16)</sup>, 本試験では有意な上昇を認めなかった。

有効性に関しては, 連日投与の全用量で客観的效果および随伴症状の改善を見た。有効性にはあきらかな用量依存性がなく, 諸外国の標準用量である 750 mg/日の2分の1の用量においても効果を示したことは注目すべき結果であった。

本試験の薬物動態検討結果は, Katchen ら<sup>17)</sup>, Schulz ら<sup>18)</sup>および Radwanski ら<sup>19)</sup>の報告と同様のものであった。

本試験では, 本剤が長期投与を行うホルモン療法剤

であるため、過半数の症例に grade 2 以上の副作用を見る用量を MTD とした。従って、3分の2例に grade 2 の GPT 上昇を見た 1,500 mg/日の用量が MTD と結論された。海外には有効性、安全性に関する用量依存性の臨床試験報告がない。本邦における第Ⅱ相臨床試験においては、本試験において有効性を認め、かつ、副作用を認めなかった 375 mg/日の用量から、自覚的副作用を認めず、grade 1 までの臨床検査値異常を認めた 1,125 mg/日の用量の範囲で本剤の有効性および安全性を検討することが望ましいと結論された。

### 結 語

抗アンドロゲン剤フルタミドの第Ⅰ相臨床試験を前立腺癌患者を対象として行い、以下の結果をえた。

1. 125, 250, 375 および 500 mg の用量の単回経口投与を受けた計11名の患者では副作用を認めなかった。
2. 375, 750, 1,125 および 1,500 mg/日の用量の1日3分割経口投与を連日28日間行ったところ、1,500 mg/日の投与を受けた4例中1例に胃部不快感、悪心・嘔吐、食欲不振の副作用症状を認めた。他の用量を投与された9例では副作用の訴えはなかった。
3. 臨床検査値の異常は 375 mg/日群の3例では認められなかったが、他の用量群で9例中5例にトラスアミナーゼの上昇を認めた。特に、1,500 mg/日群では評価可能な3例の全例に異常値を見た。
4. 血清中ホルモンのうち LH の濃度の有意な上昇を認めた。
5. 有効性に関しては、客観的効果が各群において3例中2例に観察された。また、疼痛、排尿障害、PS の改善が認められた。
6. フルタミドは投与後速やかに吸収され、大部分が水酸化を受けた OH-フルタミドとして血液中に存在していた。また、単回投与と比べ、連日投与後の OH-フルタミドの半減期には大差を認めなかったが Cmax および AUC は増加していた。
7. 以上の成績から、本剤の有効性と安全性を検討する第Ⅱ相臨床試験の試験用量としては、375 mg/日から 1,125 mg/日の範囲が望ましいと結論された。

なお、本論文の作成は東京大学泌尿器科赤座英之（現筑波大学泌尿器科）が担当した。

### 文 献

- 1) Neri R, Florance K, Koziol P, et al.: A biological profile of a nonsteroidal anti-androgen, SCH13521 (4-nitro-3-trifluoromethyl-isobutyranilide). *Endocrinol* 91: 427-437,

1972

- 2) Peets EA, Henson MF and Neri R: On the mechanism of the anti-androgenic action of flutamide ( $\alpha$ - $\alpha$ -trifluoro-2-methyl-4'-nitro-m-propiono-toluidide) in the rat. *Endocrinol* 94: 532-540, 1974
- 3) Neri R, Peets E and Watnick A: Anti-androgenicity of flutamide and its metabolite Sch 16423. *Biochem Soc Trans* 7: 565-569, 1979
- 4) Irwin RJ and Prout GR: A new antiprostatic agent for treatment of prostatic carcinoma. *Surg Forum* 24: 536-537, 1973
- 5) Jacobo E, Schmidt JD, Weinstein SH, et al.: Comparison of flutamide (Sch-13521) and diethylstilbestrol in untreated advanced prostatic cancer. *Urology* 8: 231-233, 1976
- 6) Airhart RA, Barnett TF, Sullivan JW, et al.: Flutamide therapy for carcinoma of the prostate. *South Med J* 71: 798-901, 1978
- 7) Stoliar B and Albert J: Sch13521 in the treatment of advanced carcinoma of the prostate. *J Urol* 111: 803-807, 1974
- 8) Prout GR, Irwin RJ, Kliman B, et al.: Prostatic cancer and Sch-13521: II. Histological alterations and the pituitary gonadal axis. *J Urol* 113: 834-840, 1975
- 9) Sogani PC, Vagaiwala MR and Whitmore WF: Experience with flutamide in patients with advanced prostatic cancer without prior endocrine therapy. *Cancer* 54: 744-750, 1984
- 10) 日本癌治療学会. 固形がん化学療法効果増強の判定基準. *日癌治* 21: 943-953, 1986
- 11) 日本泌尿器学会・日本病理学会: 泌尿器科・病理前立腺癌の取扱規約 第2版. 第3部 治療効果判定基準. pp. 99, 金原出版, 東京, 1992
- 12) MacFarlane JR and Tolley DA: Flutamide therapy for advanced prostatic cancer: a phase II study. *Br J Urol* 57:172-174, 1985
- 13) DeKernion JN, Murphy GP and Priore R: Comparison of flutamide and emcyt in hormone-refractory metastatic prostatic cancer. *Urology* 31: 312-317, 1988
- 14) Fossa SD, Hosbach G and Paus E: Flutamide in hormone-resitant prostatic cancer. *J Urol* 144: 1411-1414, 1990
- 15) Lund F and Ramussen F: Flutamide versus stibioestrol in the management of advanced prostatic cancer. A controlled prospective study. *Br J Urol* 61: 140-142, 1988
- 16) Hellman L, Bradlow HL, Freed S, et al.: The effect of flutamide on testosterone metabolism and the plasma levels of androgens and gonadotropins. *J Clin Endocrinol Metab* 45: 1224-1229, 1977
- 17) Katchen B and Buxbaum: Disposition of a new, nonsteroid, antiandrogen,  $\alpha$ ,  $\alpha$ ,  $\alpha$ -trifluoro-2-methyl-4'-nitro-m-propionotoluidide

- (flutamide), in men following a single oral 200 mg dose. *J Clin Endocrinol Metab* 41: 373-379, 1975
- 18) Schulz M, Schmoldt A, Donn F, et al.: The pharmacokinetics of flutamide and its major metabolites after a single oral dose and during chronic treatment. *Eur J Clin Pharmacol* 34: 633-636, 1988
- 19) Radwanski E, Perentesis G, Sychowicz S, et al.: Single and multiple dose pharmacokinetic evaluation of flutamide in normal geriatric volunteers. *J Clin Pharmacol* 29: 554-558, 1989

(Received on December 11, 1992)

(Accepted on January 14, 1993)

(迅速掲載)