

# 癌化学療法後の白血球，顆粒球減少症に対する CSF-HU (colony-stimulating factor human urine) の臨床試験成績

—各種尿路性器癌における二重盲検試験—

P-100研究会・尿路性器癌分科会（薬効判定委員会委員）

東京大学医学部泌尿器科学教室

（主任：阿曾佳郎教授）

新島 端夫\*，阿曾 佳郎，赤座 英之\*\*\*

国立横須賀病院泌尿器科（副院長：松本恵一）

松本 恵 一\*\*

癌研究会附属病院泌尿器科（部長：河合恒雄）

河合 恒 雄

慶応義塾大学医学部泌尿器科学教室

（主任：田崎 寛教授）

橘 政 昭

京都大学医学部泌尿器科学教室

（主任：吉田 修教授）

西尾 恭 規

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）

松村 陽 右

九州大学医学部泌尿器科学教室

（主任：熊澤浄一教授）

上田 豊 史

東京大学医学部第三内科学教室

（主任：高久史磨教授）

高久 史 磨

自治医科大学造血発生（主任：斎藤政樹教授）

元吉 和 夫

東京医科歯科大学臨床薬理（主任：佐久間昭教授）

佐久間 昭

## CLINICAL STUDY ON THE EFFECT OF CSF-HU (COLONY STIMULATING FACTOR HUMAN URINE) ON LEUKOPENIA AND GRANULOCYTOPENIA INDUCED BY CANCER CHEMOTHERAPY

—A DOUBLE-BLIND STUDY IN PATIENTS WITH  
GENITO-URINARY CANCER—

Tadao NIJIMA, Yosio Aso

and Hideyuki AKAZA

*From the Department of Urology,  
University of Tokyo, Faculty of Medicine  
(Director: Prof. Y. Aso)*

Keiichi MATSUMOTO

*From the Department of Urology,  
Yokosuka National Hospital  
(Chief: Dr. K. Matsumoto)*

Tsuneo KAWAI

*From the Department of Urology, Japanese Foundation  
for Cancer Research, Cancer Institute Hospital  
(Chief: Dr. T. Kawai)*

Masaaki TACHIBANA

*From the Department of Urology,  
School of Medicine Keio University  
(Director: Prof. H. Tazaki)*

Yasunori NISHIO

*From the Department of Urology,  
University of Kyoto, Faculty of Medicine  
(Director: Prof. O. Yoshida)*

\* 世話人

\*\* 副世話人

\*\*\* 事務局（論文執筆）

\*\*\*\* コントローラー

## Toshihiko KOTAKE

From the Department of Urology,  
The Center for Adult Diseases, Osaka  
(Chief: Dr. T. Kotake)

## Yosuke MATSUMURA

From the Department of Urology,  
Okayama University Medical School, Okayama  
(Director: Prof. H. Ohmori)

## Toyofumi UEDA

From the Department of Urology,  
Faculty of Medicine, Kyushu University  
(Director: Prof. J. Kumazawa)

## Fumimaro TAKAKU

From the Third Department of Internal Medicine,  
University of Tokyo, Faculty of Medicine  
(Director: Prof. F. Takaku)

## Kazuo MOTOYOSHI

From the Division of Hemopoiesis, Institute  
of Hematology, Jichi Medical School  
(Director: Prof. M. Saito)

## Akira SAKUMA

From the Department of Clinical Pharmacology, Medical  
Research Institute, Tokyo Medical and Dental University  
(Director: Prof. A. Sakuma)

The ability of CSF-HU (P-100) to inhibit and improve the leukocytopenia and granulocytopenia which occur following cancer chemotherapy was investigated in a double-blind study which included an inactive placebo. The drug was administered, 2 vials/day ( $8 \times 10^6$ U of P-100), by intravenous drip infusion consecutively for 7 days starting from the 5th day after cancer chemotherapy was initiated. The total cases included in the study numbered 261. The efficacy rate was 53.0% for the P-100 group and 38.9% for the placebo group, while the usefulness rate was 54.8% for the former and 38.1% for the latter. In either case, statistically significant differences were observed in favor of the P-100 group. The reduction in the number of days before the leukocyte count returned to  $4,000/\text{mm}^3$  was statistically significant in the P-100 group. While side effects appeared in both the P-100 (4.8%) and the placebo (4.4%) groups, none of them were considered to be serious.

Judging from these results, p-100 was considered to be a useful therapeutic drug for the treatment of leukocytopenia and granulocytopenia following cancer chemotherapy.

(Acta Urol. Jpn. 34: 1483~1492, 1988)

**Key words:** Double blind study, Colony stimulating factor human urine, Granulocytopenia, Leukocytopenia, Cancer chemotherapy

## はじめに

CSF (colony-stimulating factor) は Pluznik & Sacks<sup>1)</sup> および Bradley & Metcalf<sup>2)</sup> により、骨髄細胞を軟寒天培地内で組織培養すると顆粒球およびマクロファージから成るコロニーが形成されるが、その際に必要な腎細胞あるいは胎児細胞由来の液性因子としてその存在が明らかにされ、骨髄幹細胞より顆粒球、マクロファージへの分化、増殖を強く促進することが示唆された。その後、人尿中に存在する一種のCSFとしてCSF-HU (P-100)が元吉、高久ら<sup>3,4)</sup>により見出された。P-100には、抗悪性腫瘍剤としての化学療法剤投与または放射線照射に伴う骨髄造血機能低下や顆粒球減少の防止・回復作用などの臨床効果を有することが示唆されたため臨床第Ⅰ相および第Ⅱ相試験が施行され、本剤が癌化学療法後の白血球、特に顆粒球減少の抑制および改善に対し安全性、有用性の高い薬剤であることが明らかにされてきた<sup>5-8)</sup>。

今回、われわれは各種尿路性器癌での化学療法剤投与による白血球、顆粒球減少に対する本剤の抑制およ

び改善効果を検討する目的で、二重盲検比較試験による臨床第Ⅲ相試験を実施したので報告する。なお、本試験は、Table 1に示した多施設の共同研究であり、1986年6月より1987年12月までの19ヶ月間に実施されたものである。

## 試験方法

## 1. 対象および選択基準

尿路性器癌患者で、癌化学療法により白血球減少の程度が  $3,000/\text{mm}^3$  (顆粒球数  $1,500/\text{mm}^3$ ) 以下となることが予想される症例で、年齢は原則として16歳以上、PS 0~3 までのものを対象とした。ただし、骨転移などによる見かけ上の PS 4 は主治医の判断により本試験の対象に含めた。

## 2. 除外条件

原則として以下の症例は除外した。

- ① 白血球増多を来す感染症を併発した症例
- ② 妊婦または妊娠している可能性のある婦人
- ③ 心・肺・腎・肝・骨髄機能に高度の障害を認める症例

Table 1. 試験参加施設および試験代表者 (1988年4月現在)

北海道大学	泌尿器科	小柳 知彦	国立横須賀病院	泌尿器科	松本 恵一
札幌医科大学	"	熊本 悦明	金沢大学	"	久住 治男
秋田大学	"	土田 正義	浜松医科大学	"	河邊 香月
東北大学	"	折笠 精一	京都大学	"	吉田 修
筑波大学	"	小磯 謙吉	京都府立医科大学	"	渡邊 映
群馬大学	"	山中 英寿	奈良県立医科大学	"	岡島英五郎
千葉大学	"	島崎 淳	大阪大学	"	園田 孝夫
千葉県がんセンター	"	長山 忠雄	大阪府立成人病センター	"	古武 敏彦
東京大学	"	阿曾 佳郎	岡山大学	"	大森 弘之
東京医科歯科大学	"	大島 博幸	広島大学	"	碓井 亞
国立がんセンター	"	垣添 忠生	山口大学	"	酒徳治三郎
慶応義塾大学	"	田崎 寛	九州大学	"	熊澤 淨一
日本大学(板橋病院)	"	岸本 孝	長崎大学	"	斎藤 泰
順天堂大学	"	北川 龍一	鹿児島大学	"	大井 好忠
昭和大学	"	今村 一男			
東邦大学	"	安藤 弘	(コントローラー)		
日本医科大学	"	秋元 成太	東京医科歯科大学	臨床薬理	佐久間 昭
日本医科大学第一病院	"	中神 義三			
東京慈恵会医科大学	"	町田 豊平	(アドバイザー)		
帝京大学	"	豊嶋 稔	東京大学	第三内科	高久 史麿
癌研究会附属病院	"	河合 恒雄	自治医科大学	造血発生	元吉 和夫
横浜市立大学	"	穂坂 正彦			

④ 放射線療法の併用または原則として4週間以内に放射線療法が施行された症例

3. 試験薬剤

P-100: 1バイアル中 CSF-HU 400万単位を含有する凍結乾燥製剤

対照薬: 1バイアル中 P-100 製剤の有効成分を含まないプラセボ剤

両剤は外観, 重量, 定量試験, 確認試験などの薬理的な試験成績の確認が行われ判別不能としたもので, コントローラーによって無作為に割付けられた.

4. 投与方法

化学療法開始後5日目より被験薬剤を1日1回2バイアル, 7日間連日投与した. 用法は, 1バイアルを添付の生理食塩液にて溶解し, さらに投与全量を 500

ml の生理食塩液で希釈し, 2~3時間かけて点滴静注した.

5. 併用薬剤

試験期間中(本試験における化学療法開始前日より次の化学療法開始まで)被験薬剤の評価に影響を与えらるると考えられる以下の薬剤については併用を禁止した.

- ① ステロイド系製剤
- ② マクロファージを非特異的に活性化する免疫製剤
- ③ アデニン製剤
- ④ イノシン製剤
- ⑤ チトクロームC製剤
- ⑥ 白血球成分輸血
- ⑦ ロイコボリン

6. 化学療法レジメン

各施設で行われている通常の化学療法レジメンとした.

Table 2. 検査・観察項目および時期

• 血算および血液像	網赤血球, RBC, Hb, Ht, 血小板, WBC, 骨髓球, 後骨髄球, 桿状核球, 分節核球, 好酸球, 好塩基球, リンパ球, 単球
(検査時期)	化学療法開始日の治療前より白血球数4000/mm <sup>3</sup> 以上に回復, または次の化学療法クール開始まで原則として隔日に検査を行う。
• 血液生化学検査, 血沈, CRP, 尿検査	T.P., A/G比, コレステロール, ALP, GOT, GPT, 総ビリルビン, BUN, クレアチニン, 血沈, CRP, 尿蛋白, 尿糖, 尿ウロビリノゲン, 沈渣
(検査時期)	化学療法開始日の治療前, 被験薬剤投与直前, 全投与終了翌日および観察終了時に行う。
• 臨床所見	血圧, 体温, 出血症状, 四肢浮腫など
(観察時期)	連日観察し, 特に被験薬剤投与中は出来るだけ詳細に観察する。

## 7. 患者の同意

試験実施にあたり本人またはその家族にその内容を十分に説明し同意を得た。

## 8. 検査および観察項目

Table 2 に示した各項目について検査・観察を行った。

## 9. 副作用

被験薬剤との関係を否定し得ない随伴症状ならびに臨床検査値異常変動を副作用とし、その種類、時期、程度、処置、経過・転帰ならびに因果関係を詳細に記録した。

## 10. 評価

## 1) 主治医判定

観察終了時に下記の評価を行った。

i) 有効度：被験薬剤投与後の白血球数、顆粒球数の経時的推移を重点とし、最近の化学療法を経験のある場合にはその時のデータを参考として総合的に次の4段階で判定した。①著効 ②有効 ③無効 ④判定不能

ii) 安全度：副作用の発現状況を総合して次の4段階で判定した。

① 安全〔副作用なし〕

② ほぼ安全〔副作用が認められたが処置なしで継続投与可能〕

③ 安全性にやや問題あり〔副作用が認められたので安全面より処置を行い継続投与可能〕

④ 安全性に問題あり〔投与を中止せざるを得なかった（中止すべきであった）〕

iii) 有用度：有効度、安全度および感染の危険性など患者の状態を総合的に評価して被験薬剤の有用性を次の5段階で判定した。

①極めて有用 ②有用 ③どちらとも言えない ④有用でない ⑤判定不能

## 2) 薬効判定委員会判定

別途、薬効判定委員会を設置し各症例について白血球数、顆粒球数の経時的推移を中心に最低値、低値持続日数、回復の速度、総合的にみでの回復状態などの評価項目に基づいて評価の統一を図った。

## 11. 試験の中止

重篤な副作用の出現や他疾患の併発、症状の増悪など、担当医が中止の必要を認めた場合は直ちに試験を中止し、その時点で定められた評価を実施した。

## 12. 症例の採否およびデータの取り扱い

Key code 開封前に薬効判定委員およびコントローラーにより、回収された全調査表を詳細に検討し、症例の固定と採否を行った。データは key code 開封後、群間比較により成績の評価を行った。

## 13. データの解析方法

原則として、背景因子、評価において分類尺度によるデータは  $\chi^2$  検定、順序尺度によるものは (2 標本) Wilcoxon 検定を使用した。また、白血球数、顆粒球数などの解析については症例固定後 key code 開封に先立って行われた解析対象例の各解析数値の分布を検討した結果、正規分布と認めにくかったためノンパラメトリック検定である Wilcoxon 検定を採用した。ただし、血小板数の解析には経日的な推移を考慮し分散分析を用いた。有意水準は両側 5% とした。

## 試験成績

## 1. 対象症例の背景

## 1) 試験実施症例数

本試験実施症例数は 261 例 (P-100 群 126 例, プラセボ群 135 例) であった。

## 2) 年齢、性別分類

年齢別では Table 3 に示すごとく、50 歳以上の症例が両群とも半数以上を占めた。

また、性別では Table 4 に示すごとく、両群とも男性が大半を占めた。

Table 3. 年齢別症例数

年 齢	P-100 群	プラセボ群	Wilcoxon
16~19	0	3	
20~29	18	25	
30~39	16	13	
40~49	16	15	N. S.
50~59	28	27	
60~69	30	25	
70以上	18	27	
計	126	135	

Table 4. 性別症例数

性 別	P-100 群	プラセボ群	$\chi^2$ 検定
男	111	123	N. S.
女	15	12	
計	126	135	

## 3) 疾患別分類

Table 5 に示すごとく、両群とも睾丸腫瘍、膀胱腫瘍および前立腺癌が大半を占めた。

Table 5. 疾患別症例数

疾患名	P-100群	プラセボ群	$\chi^2$ 検定
睾丸腫瘍	39	45	N. S.
膀胱腫瘍	38	43	
前立腺癌	18	22	
腎癌	12	8	
尿管腫瘍	10	12	
その他	9	5	
計	126	135	

4) PS 別分類

Table 6 に示すごとく, 0 または 1 の症例が両群とも大半を占めた.

Table 6. PS 別症例数

PS	P-100 群	プラセボ群	Wilcoxon
0	55	62	N. S.
1	50	46	
2	12	16	
3	9	9	
4	0	2	
計	126	135	

5) 化学療法別分類

Table 7 に示すごとく, 両群とも多剤併用療法例が多く, 比較的強い化学療法である CAP 療法, M-VAC 療法, PVB 療法が多くを占めた.

6) 背景因子の検定

性別, 年齢別, 疾患別, PS 別, 化学療法別分類について両群間に大差は認められなかった.

2. 解析対象例

試験実施症例数 261 例のうち, 試験実施要領基準から外れた症例について薬効判定委員会で採否を検討した結果, Table 8 に示すごとく 20 例が除外とされ, 最終的に有効度, 有用度評価例数は 241 例となった. また, 安全度評価は被験薬剤の投与された 261 例全例を対象とした.

さらに, 白血球数, 顆粒球数の推移を指標とした解析対象症例は, 有効度, 有用度評価の対象となった 241 例であったが, このうち 1 例は被験薬剤が一旦無効と判定された後, 以後の治療上併用禁止薬剤の投与がなされたため解析対象症例からは除外とし, 最終的

Table 7. 化学療法別症例数

化学療法	P-100群	プラセボ群	$\chi^2$ 検定
NK-171	3	4	N. S.
CBDCA	1	4	
CDDP	1	2	
Ifosfamide	1	1	
DWA2114R	2	0	
ADM	1	0	
VP-16	1	0	
MMC	0	1	
CAP療法	26	23	
多 M-VAC療法	21	23	
PVB療法	22	17	
サルベージ療法	13	11	
併用 VAB-6療法	3	6	
AF療法*	1	3	
併用 CAP-M療法*	3	0	
VAB-1療法*	0	1	
その他	27	39	
計	128	135	

\*症例数が少ないため「その他」に加算して検定した。

Table 8. 除外症例の内訳

除外理由	P-100群	プラセボ群
症例選択基準外	0	1*
除外条件(検査値)に抵触	3	5
用法・用量に違反	6	4
併用禁止薬剤の使用	3**	0
合計	11	9

\* 除外条件(検査値) 抵触にも含まれる。

\*\* 1 例が用法・用量違反にも含まれる。

に 240 例を対象とした。

3. 評価

1) 有効度

Table 9 に示すごとく, P-100 群では 115 例中著効 12 例 (10.4%), 有効 49 例 (42.6%) であり, プラセボ群では 126 例中それぞれ 5 例 (4.0%), 44 例 (34.9%) であった. 有効以上と評価された症例は, P-100 群 61 例 (53.0%), プラセボ群 49 例 (38.9%) であり, P-100 群が有意に高かった ( $P=0.0155$ ). 有効率の差は 14.1 (0.9~27.5) % であった.

2) 安全度

Table 10 に示すごとく, P-100 群では 126 例中 120

Table 9. 有効度

薬 剤	著 効	有 効	無 効	判定不能	計	Wilcoxon
P-100群	12	49	45	9	115	P = 0.0155
	(53.0%)					
プラセボ群	5	44	65	12	126	
	(38.9%)					

Table 10. 安全度

薬 剤	安 全	ほぼ安全	安全性に やや問題 あり	安全性に 問題あり	計	$\chi^2$ 検定
P-100群	120	4	1	1	126	N. S.
	(95.2%)					
プラセボ群	129	3	2	1	135	
	(95.6%)					

Table 11. 副作用の内訳

薬 剤	内 訳	因果関係	程 度
P-100群	食欲低下 (D <sub>1</sub> <sup>+</sup> , D <sub>1</sub> <sup>++</sup> )	多分関係あり	軽 症
	尿蛋白 (D <sub>1</sub> <sup>2</sup> :++)	何ともいえない	軽 症
	頭 痛・倦怠感 (D <sub>1</sub> <sup>+</sup> )	多分関係あり	軽 症
	四肢紅斑 (D <sub>1</sub> <sup>+</sup> )	何ともいえない	軽 症
	下肢浮腫 (D <sub>1</sub> <sup>+</sup> )	何ともいえない	中等症
	胸 痛・嘔 吐・呼吸困難 (D <sub>1</sub> <sup>+</sup> )	何ともいえない	中等症
プラセボ群	発熱 (D <sub>1</sub> <sup>+</sup> :39.6°) …………… 投与中止例	多分関係あり	中等症
	悪 心・嘔 吐 (D <sub>1</sub> <sup>+</sup> ~D <sub>1</sub> <sup>2</sup> )	多分関係あり	軽 症
	発熱 (D <sub>1</sub> <sup>+</sup> :37.5°)	多分関係あり	軽 症
	皮膚炎 (D <sub>1</sub> <sup>+</sup> )	何ともいえない	軽 症
	発熱 (D <sub>1</sub> <sup>+</sup> :38.1°) …………… 投与中止例	多分関係あり	中等症
	肝機能障害 (GPT: D <sub>1</sub> <sup>+</sup> 41, D <sub>1</sub> <sup>+</sup> 68)	何ともいえない	軽 症
	イライラ感 (D <sub>1</sub> <sup>+</sup> ~D <sub>1</sub> <sup>2</sup> )	何ともいえない	軽 症
	腹部膨満感 (D <sub>1</sub> <sup>+</sup> ~D <sub>1</sub> <sup>1</sup> ) } 同一症例	多分関係あり	中等症
上腹部痛 (D <sub>1</sub> <sup>+</sup> ~D <sub>1</sub> <sup>2</sup> )	多分関係あり	中等症	

D上段……投与薬剤投与開始日よりの日数  
下段……化学療法開始日よりの日数

例 (95.2%)、プラセボ群では135例中129例 (95.6%) が安全と評価され、両群間に差は認められなかった。

なお、副作用の出現した症例の内訳を Table 11 に示す。総計261例中12例 (4.6%) にみられ、P-100群 6例 (4.8%)、プラセボ群 6例 (4.4%) で両群とも

頻度はほぼ同じであった。因果関係は「明らかに関係あり」とされた症例はなく、程度も軽症または中等症であった。なお、発熱のため投与中止された症例が P-100群、プラセボ群に各1例みられた。

Table 12. 有用度

薬 剤	極めて 有 用	有 用	どちら とも言え ない	有用で ない	判定不能	計	Wilcoxon
P-100群	12	51	20	29	3	115	P = 0.0102
	(54.8%)						
プラセボ群	7	41	26	46	6	126	
	(38.1%)						

3) 有用度

Table 12 に示すごとく, P-100 群では115例中極めて有用12例 (10.4%), 有用51例 (44.3%) であり, プラセボ群では126例中それぞれ7例 (5.6%), 41例 (32.5%) であった.

有用以上と評価された症例は P-100 群63例 (54.8%), プラセボ群48例 (38.1%) であり, P-100 群が有意に高かった (P=0.0102). 有用率の差は16.7 (3.4~30.0)% であった.

4. 白血球数・顆粒球数の解析

本臨床試験から得られた成績を詳細に分析し本剤の評価をより明確にするため, 薬効判定委員会で設定した評価項目 (Table 13) を基に解析を行った.

Table 13. 薬効判定委員会による解析項目

- 白血球数の最低値
- 顆粒球数の最低値
- 白血球数  $\leq 2500/\text{mm}^3$  の日数
- 白血球数が化療開始日より  $4000/\text{mm}^3$  までに回復する日数

1) 白血球数・顆粒球数の最低値

Table 14, 15 に示すごとく, 白血球数最低値の比較では P-100 群は  $2,317 \pm 1,160$ , プラセボ群は  $2,170 \pm 1,055$ , 顆粒球数最低値の比較では P-100 群は  $1,029 \pm 1,036$ , プラセボ群は  $917 \pm 884$  であり, いずれも両薬剤間に有意差はみられなかった.

Table 14. 白血球数の最低値

薬剤	白血球数の最低値 ( $/\text{mm}^3$ )	Wilcoxon
P-100 群	$2317.4 \pm 1160.1$	N. S.
プラセボ群	$2169.5 \pm 1054.9$	

Table 15. 顆粒球数の最低値

薬剤	顆粒球数の最低値 ( $/\text{mm}^3$ )	Wilcoxon
P-100 群	$1028.6 \pm 1035.8$	N. S.
プラセボ群	$917.0 \pm 883.7$	

2) 白血球数  $2,500/\text{mm}^3$  以下の日数

Table 16 に示すごとく, P-100 群では白血球数が  $2,500/\text{mm}^3$  以下を示した日数は  $4.6 \pm 5.5$  日, プラセボ群では  $5.4 \pm 6.3$  日であり両群間に有意差はみられ

Table 16. 白血球数  $\leq 2,500/\text{mm}^3$  の日数

薬剤	白血球数 $\leq 2500/\text{mm}^3$ の日数 (日)	Wilcoxon
P-100 群	$4.6 \pm 5.5$	] N. S.
プラセボ群	$5.4 \pm 6.3$	

なかった.

3) 白血球数  $4,000/\text{mm}^3$  までの回復日数

白血球数が, 化学療法開始日より最低値を経て  $4,000/\text{mm}^3$  までに回復するのに要する日数を P-100 群とプラセボ群の間で比較した. Table 17 に示すごとく, P-100 群で  $19.6 \pm 8.5$  日, プラセボ群で  $22.6 \pm 8.9$  日であり, P-100 群がプラセボ群に比し白血球数  $4,000/\text{mm}^3$  までの回復日数は有意に短縮した (P=0.0434).

Table 17. 白血球数が化療開始日より  $4,000/\text{mm}^3$  までに回復する日数

薬剤	白血球数が化療開始日より $4000/\text{mm}^3$ までに回復する日数 (日)	Wilcoxon
P-100 群	$19.6 \pm 8.5$	P = 0.0434
プラセボ群	$22.6 \pm 8.9$	

4) 血小板数について

解析を行った 240 例について血小板数の平均を化学療法開始日よりグラフ化し, P-100 群とプラセボ群で比較した.

Fig. 1 に示すごとく, 化学療法開始日より最低値を示す 13 日目までは P-100 群, プラセボ群ともにはほぼ同等な推移を示した.

しかし最低値よりの回復では P-100 群が顕著であり, 13 日目より検査例数の比較的多かった 23 日目までについて分散分析を行った.

その結果, 回復の速度は有意には異なるものの (交互作用: P=0.37), 各測定時期における血小板数は有意に高値を示した (薬剤効果: P=0.0009).

このことより, 本剤が血小板数の回復に何らかの形で関与していると推察された.

考 察

悪性腫瘍に対し, 外科療法を始めとして化学療法, 免疫療法, 放射線療法などが施行されその延命効果も高まりつつある.

これらの療法中でもとくに化学療法の発展は著しく, 特に泌尿器領域の悪性腫瘍の中には, たとえ有転移症例でも治療が期待できるものが報告されている<sup>9,10</sup>.

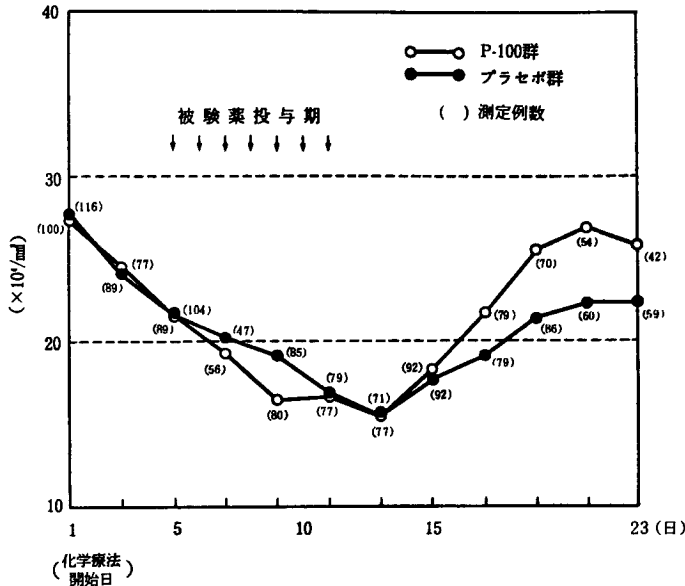


Fig. 1. 血小板数の推移 (平均値)

一方、化学療法施行に伴う副作用のなかでも骨髄機能抑制などは、薬剤の dose limiting factor となることしばしば経験され、そのため化学療法剤の投与量、投与期間の制限を余儀なくされている<sup>11)</sup>。この骨髄機能抑制、特に白血球数、顆粒球数の低下は感染症の合併を引き起こす危険性を伴い、ひいては患者生命の予後に大きく影響を与える。

現在、この骨髄機能抑制が少ない化学療法剤の開発も行われつつあるが未だ根本的な解決には至っておらず、特にわれわれが対象とする尿路性器癌患者は比較的高齢者が多く、骨髄機能の回復には時間を要するためこの副作用の抑制は治療上必須と考えられる。

今回われわれは、尿路性器癌における化学療法に伴う白血球、顆粒球減少の抑制と改善に対する P-100 の有用性を明確にするため多施設二重盲検試験を実施し、検討を行った。

なお、対照薬の選定にあたっては本剤と同一の作用機序にて薬効を示す薬剤は皆無であること、また白血球、顆粒球減少の抑制および改善という点で同効と考えられる薬剤については、繁用されていると言い難く、現時点では active 剤として適当な薬剤は見出せなかった。したがって、今回の臨床試験では本剤より有効成分のみを除いた inactive placebo 剤を対照薬とした。P-100 の投与量については高久、元吉ら<sup>7)</sup>、および中神、松本ら<sup>8)</sup>によって安全性、有用性の確認された 1 日 1 回 800 万単位を 7 日間連日投与とする方法に従った。投与開始時期についてはこれまでの試験

成績を基に化学療法終了直後よりの投与を検討したが、化学療法レジメンによっては白血球数、顆粒球数が最低値を示し回復傾向を示すまで化学療法剤の投与が行われるものがあるため、本剤の有用性を厳密に評価するためには白血球数、顆粒球数の最低値を示す以前に投与を開始する方がより明確にできるものと判断し、化学療法開始後 5 日目より投与することとした。

本試験における総使用症例数は 261 例であり、その背景因子 (年齢別、性別、疾患別、PS 別、化学療法別) が P-100 群、プラセボ群の両群間に有意な偏りが認められなかったことから、両群の成績を比較することは妥当であると考えられた。

1) 有効度

主治医により判定され、かつ、薬効判定委員会においても評価統一がなされた有効度は、有効以上が P-100 群で 53.0%、プラセボ群で 38.9% であり P-100 群が有意に優れていた。この成績は中神、松本ら<sup>8)</sup>によって報告された第 II 相試験成績 (有効率: 50.0%) と比較しても同等であったことから妥当性のあるものと考えられた。また、薬効判定委員会において定められた解析項目に基づいて集計を行った結果、白血球数が正常領域あるいは次回化学療法開始可能と思われる 4,000/mm<sup>3</sup> までの回復日数で比較すると、P-100 群で 19.6 日、プラセボ群では 22.6 日と有意な短縮が認められ、また、白血球数、顆粒球数の最低値、白血球数 2,500/mm<sup>3</sup> 以下の日数においても統計学的に有意な差は認められなかったものの改善を窺わせる結果であ



った。

すなわち、白血球数の最低値、 $2,500/\text{mm}^3$  以下の日数が改善し、これが化学療法後  $4,000/\text{mm}^3$  までの回復日数の短縮に現われて評価されたものと推察された。

### 2) 安全度

副作用の発現状況に基づく安全度において、安全以外と判定された症例は P-100 群 6 例 (4.8%), プラセボ群 6 例 (4.4%) であり両群間に有意な差は認められなかった。

P-100 群に発現した 6 例の副作用はいずれも軽症、中等症であり投与中止に至ったものは 1 例のみであった。また、薬剤との因果関係は「何とも言えない」3 例、「多分関係あり」3 例であった。

今回実施した試験は癌化学療法の影響が残存する患者に実施されたこと、プラセボ群においても同数の副作用が発現したこと、また前述した尿路性器癌における臨床第 II 相試験での副作用発現頻度 (2.3%) などをあわせて考慮した場合、本剤の安全性は極めて高いものと考えられた。

### 3) 有用度

白血球数、顆粒球数の推移を中心に判定した有効度に安全度を加味し総合的に評価した有用度は P-100 群で有用以上 54.8%, プラセボ群 38.1% であり、P-100 群がプラセボ群に比し有意に優れていた。

また、血小板数の推移を検討したところ、回復時の各測定時期において有意に高値を示した。

P-100 は元吉らの研究により M-CSF として単核球に作用し、G-CSF、GM-CSF を産生させることが明らかにされており<sup>12)</sup>、今回の結果からも血小板数増加作用への関与が示唆され、今後の研究解明が期待される。

## 結 語

尿路性器癌での化学療法剤投与による白血球、顆粒球減少に対する P-100 の抑制および改善効果を検討するため、多施設二重盲検試験を実施し下記の結果を得た。

1) 総実施症例数は 261 例であり、効果判定症例は 241 例、数値解析症例は 240 例であった。P-100 群、プラセボ群の間において背景因子に偏りは認められず、本試験は妥当なものとして判断された。

2) 有効度評価において有効以上は P-100 群 53.0%, プラセボ群 38.9% であり、P-100 群がプラセボ群に比し有意に優れていた。

また、化学療法開始日より白血球数  $4,000/\text{mm}^3$  ま

で回復するのに要した日数はそれぞれ 19.6 日、22.6 日であり両群間に有意な差が認められ、有効度評価が数値解析にも反映していることが確認された。

3) 副作用は P-100 群 6 例 (4.8%), プラセボ群 6 例 (4.4%) に出現し両群間に差はなく、P-100 群における副作用の程度は軽症または中等症であり、投与中止に至ったものは 1 例のみであった。

4) 有用度評価においては有用以上が P-100 群 54.8%, プラセボ群 38.1% であり、P-100 群がプラセボ群に比し有意に優れていた。この成績には、P-100 の血小板数回復効果をも加味されていると思われ興味が持たれた。

これらの結果から、癌化学療法による白血球、顆粒球減少の抑制ならびに改善効果に対し P-100 は臨床的に優れた有用な薬剤であると考えられた。

## 文 献

- 1) Pluznik DH and Sacks L: The cloning of normal "mast cells" in tissue culture. *J Cell Physiol* **66**: 319-324, 1965
- 2) Bradley TR and Metcalf D: The growth of mouse bone marrow cells in vitro. *Aust J Exp Biol Med Sci* **44**: 287-300, 1966
- 3) 元吉和夫, 高久史麿, 溝口秀昭, ほか: コロニー産生刺激因子 (CSF) に関する研究 (1). *医学のあゆみ* **106**: 72-74, 1978
- 4) Motoyoshi K, Suda T and Kusumoto K et al: Granulocyte-macrophage colony-stimulating and binding activities of purified human urinary colony-stimulating factor to murine and human bone marrow cells. *Blood* **60**: 1378-1386, 1982
- 5) Motoyoshi K, Takaku F and Kusumoto K et al: Phase I and early phase II studies on human urinary colony-stimulating factor. *Jpn J Med* **21**: 187-191, 1982
- 6) 元吉和夫, 高久史麿: P-100 製剤の健常人に対する臨床第 I 相試験. *基礎と臨床*, **22**(8): 51-57, 1988
- 7) 高久史麿, ほか: 化学療法施行による顆粒球減少に対する Colony-Stimulating Factor (P-100) の臨床使用成績. 投稿予定
- 8) 中神義三, 松本恵一, ほか: 各種尿路性器癌における化学療法後の顆粒球減少症に対する CSF-HU (ヒト尿由来コロニー刺激因子: P-100) の臨床使用成績. *泌尿紀要* **33**: 972-982, 1987
- 9) Einhorn LH and Williams SD: The management of disseminated testicular cancer. In: *Testicular tumors: management and treatment*. Einhorn, L.H. (ed) Masson, New York: pp. 117-149, 1980
- 10) Sternberg CN, Yogoda A, Scher HI et al.: MVAC (Methotrexate, Vinblastine, Doxo-

- rubicin and Cisplatin) for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* **139**: 461-469, 1988
- 11) 大熊 攻, ほか: 抗癌剤の副作用, *最新医学* **41**: 534-545, 1986
- 12) Ishizaka Y, Motoyoshi K, Hatake K, Saito M, Takaku F and Miura Y: Mode of action of human urinary colony-stimulating factor. *Exp Hematol* **14**: 1-8 1986  
(1988年5月26日迅速掲載受付)