

LH-RH analogue ICI 118630 連日皮下 投与による前立腺癌内分泌療法

Zoladex 共同研究グループ (主任: 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⁾・阿曾 佳郎⁵⁾

石神 襄次⁶⁾・板谷 宏彬⁷⁾・大井 好忠⁸⁾

大川 順正⁹⁾・大森 弘之¹⁰⁾・小幡 浩司¹¹⁾

新谷 浩¹²⁾・竹内 正文¹³⁾・宮崎 重¹³⁾

園 田 孝 夫¹⁾

TREATMENT OF PROSTATIC CARCINOMA WITH DAILY SUBCUTANEOUS INJECTION OF THE LH-RH ANALOGUE, ICI 118630

Michiyuki USAMI, Toshihiko KOTAKE, Minoru MATSUDA,
Eigoro OKAJIMA, Masao OSAFUNE, Yoshio ASO, Jyoji ISHIGAMI,
Hiroaki ITATANI, Yoshitada OHI, Tadashi OHKAWA,
Hiroyuki OHMORI, Koji OBATA, Hiroshi SHINTANI,
Masafumi TAKEUCHI, Shigeru MIYAZAKI and Takao SONODA

Zoladex multicenter study group

(Director: Prof. T. Sonoda)

Between April, 1984 and March, 1985 in 14 centers, 33 patients with prostatic cancer of our 14 centers were randomized to subcutaneously receive either 125, 250, or 500 $\mu\text{g/day}$ of ICI 118, 630, an LH-RH analogue, for 12 weeks, and the clinical efficacy, safety and endocrinal effects of the drug by dose were examined.

A objective partial response was obtained in 44.4% of the 125 μg -treated group, in 50.0% of the 250 μg -treated group, and 42.9% of the 500 μg -treated group, showing no significant difference between the groups. General subjective response rates in these three groups were respectively 75.0%, 62.5%, and 85.7%, not differing from each other significantly. No significant difference was observed in endocrinal effect which was seen in 58.3%, 66.7%, and 100% of 125 μg , 250 μg , and 500 μg groups, respectively. Medical castration was attained in 4.1 ± 2.0 weeks on average.

Adverse reactions observed included fever up to 37°C in 1 of the 13 (7.3%) patients treated with 125 μg , and hot feeling at the injection site and flare in 1 of the 8 (12.5%) patients treated with 500 μg , which were all mild. These patients responded to further ICI 118, 630 therapy without requiring

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⁾浜松医科大学, ⁶⁾神戸大学, ⁷⁾住友病院,

⁸⁾鹿児島大学, ⁹⁾和歌山県立医科大学, ¹⁰⁾岡山大学,

¹¹⁾名古屋第二赤十字病院, ¹²⁾関西医科大学,

¹³⁾愛媛大学, ¹⁴⁾大阪医科大学

泌尿器科

any treatment for the adverse reactions.

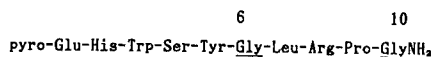
Key words: LH-RH analogue, ICI 118630(Zoladex®), Prostatic carcinoma, Daily injection, Endocrine therapy

はじめに

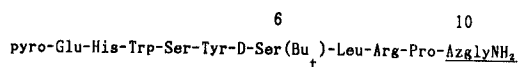
Luteinising hormone-releasing hormone (以下 LH-RH) は、1960年 McCann ら¹⁾ により発見され、さらに Schally ら²⁾ がブタの視床下部から LH-RH を精製分離しアミノ酸配列を1971年に明らかにして以来、LH、FSH 放出に関する生物活性が確認され、今日では視床下部、下垂体系の機能検査薬として用いられている。その後また LH-RH の構成アミノ酸を変えることにより、力価の異なる LH-RH analogue が合成され、力価の高い LH-RH analogue (super agonist) を慢性投与すると下垂体 LH 分泌能の疲弊 (down regulation) が生じ、血中 LH 濃度が低下し、その結果血中性ホルモン濃度の低下、性腺および副生殖器官の重量減少という paradoxical な薬理作用が発現してくることが報告された^{3,4)}。

この血中性ホルモン濃度の去勢化は、Huggins, Hodges ら⁵⁾ の提唱した前立腺癌治療の目的とするところであり、実際欧米における臨床予備試験においても LH-RH analogue による効果が確認されている⁶⁻⁸⁾。

一方、今日前立腺癌内分泌療法として広く行なわれているエストロゲン剤の投与では、女性化あるいは心血管系に代表される副作用が問題とされており、また外科的去勢術においては肉体的、精神的苦痛が伴うことから LH-RH analogue による「medical castration」が前立腺癌の新しい内分泌療法として注目されてきた。



LH-RH



ICI 118630

Fig. 1. LH-RH および ICI 118630 の構成アミノ酸

ICI 118630 は英国 ICI 社において開発された10個のアミノ酸からなる LH-RH analogue で、天然のものとは第6位、第10位アミノ酸の構成が異なる (Fig. 1)⁹⁾。その効力はラット排卵誘発試験において天然 LH-RH の約50~100倍であり¹⁰⁾、DMBA 誘発乳癌ラットを用いた実験では、腫瘍縮小率、新病巣出現率、血漿エストロジオール濃度ともに卵巣摘除術と同等の成績が得られている¹¹⁾。また、ヒト前立腺癌に対する臨床効果も海外で報告されている¹²⁻¹⁴⁾。前回、われわれは本剤の安全性および薬理活性検討のため、健康人を対象とした第Ⅰ相臨床試験を実施し、単回投与時の結果を報告した¹⁵⁾。

今回多施設協同研究により前立腺癌に対する ICI 118630 連続投与の第Ⅱ相臨床試験を行なったのでその成績を報告する。

目 的

前立腺癌患者に対する ICI 118630 の用量別臨床効果、安全性を評価し、あわせて内分泌動態への影響について検討する。

対 象

対象は1984年4月から1985年3月までの12カ月間に、14施設に入院し、病理組織学的に腺癌と診断された前立腺癌症例で、下記選択基準を満たした33例である。

- 1) 臨床病期 B~D のもの。
- 2) Performance status については厚生省班研究小山・斉藤班の5段階分類¹⁶⁾を用い、grade 0~3 で少なくとも3カ月以上の生存があると期待されるもの。
- 3) 客観的測定または評価可能な病巣を有するもの。
- 4) 未治療のもの。

ただし、性腺機能不全症および外科的去勢術を受けたもの、活動性重篤病を有するもの、重篤な合併症、とくに肝、腎、骨髄機能に重篤な障害のあるもの、および主治医が本試験に不適当と判断したものは対象より除外した。

なお、本試験は患者もしくは家族に本試験の概要を説明し、同意を得て実施した。

方 法

試験薬

試験薬は ICI 118630 acetate (peptide 塩基として) をそれぞれ 250 μ g, 500 μ g 含有する 1 管 1 ml の水溶性注射剤を、英国 ICI 社の提供を受け用いた。

試験方法

試験は 2 週間の観察期および 12 週間の治療期からなり、第 1 症例より来院順に 125 μ g, 250 μ g, 500 μ g を投与する well control 法により入院のうえ実施した。投与は毎朝 1 回定刻に右または左上腕に 12 週間連続皮下注射した。薬効評価判定に影響を与えと考えられる薬物、理学療法は禁止し、鎮痛剤、輸血などの対症療法は適宜実施しても差し支えないとしたが、その詳細を記録するようにした。

観察項目

試験期間中は自覚症状、他覚所見、ACP, PAP, LH, FSH と testosterone 測定、一般臨床検査、および副作用について調査、観察を行なった。

一般臨床検査は、血液像 (RBC, WBC, Platelet, Hgb, Hct), 肝機能 (T-Bil, GOT, GPT, LDH, Al-p), 生化学 (TP, Chol, TG, BUN, Cr), 電解質 (Na, K, Ca, P), 尿 (糖, 蛋白, PH, 沈渣) を検査した。副作用が発現した場合は、その程度を「強い」、「弱い」、「なし」の 3 段階に評価し、副作用の詳細 (症状、発現時期、処置、経過および転帰) を記録した。

なお、投与 4 週後の血清テストステロン値が去勢域 (1.0 ng/ml) に達しなかった場合は、主治医の判断により 250 μ g あるいは 500 μ g に増量できるとした。また、効果が認められた症例は可能な限り継続投与するが、病巣、症状が著しく悪化し、かつ増量しても効果が期待できないと主治医が判断した場合や、副作用などにより継続投与困難と判断した場合は試験を中止、他治療に変更した。

評価項目

1) 原発巣については The British Prostate Group の評価分類¹⁷⁾を用い、直腸からの触診によりその所見を Table 1 のごとく 5 段階に評価した。骨、肺などの転移巣については X 線, CT, 骨スキャンなどにより計測した。

2) 内分泌効果をみるべく 14 施設よりの患者血清 LH, FSH, testosterone 値について外部機関で RIA 二抗体法により統一測定を行ない評価した。

3) Performance status (以下 P.S) については、試験薬投与前後の grade を比較し、①改善、②不変、

Table 1. 原発巣分類 (触診)

0	正常
1	直腸表面からよくわかる不規則な石のような硬さのある小さな病巣
2	前立腺内に深く浸潤した石のような硬さのある病巣
3	片側の前立腺全体に浸潤がある病巣
4	前立腺全体に広がった病巣

評価基準：①正常化；grade が減少し、「0」になったもの
 ②改善；grade が 1 段階以上減少したが、正常にはならなかったもの
 ③不変；grade が不変のまま経過したもの
 ④悪化；grade が 1 段階以上増加したもの

Table 2. 鎮痛剤使用状況

程度

0	使用せずまたは不用
1	非麻薬性鎮痛剤を随時使用
2	非麻酔性鎮痛剤を常時使用
3	麻薬性鎮痛剤を随時使用
4	麻薬性鎮痛剤を常時使用

評価基準

①改善；grade が 1 段階以上減少したもの
 ②不変；grade が不変のまま経過したもの
 ③悪化；grade が 1 段階以上増加したもの
 ④使用せず；試験期間中に鎮痛剤を使用しなかったもの

③悪化、④ 0 → 0 の 4 段階に評価した。

4) 鎮痛剤使用状況はその種類、使用頻度から Table 2 のごとく 5 段階に分類し、P.S. と同様に 4 段階に評価した。

5) 排尿に関する症状 (排尿困難、頻尿、残尿感、排尿痛など) および骨性疼痛に関する症状 (腰痛、下肢痛など) を問診などにより、強い：2、弱い：1、なし：0 の 3 段階に判定し、①改善 (消失)：症状がなくなったもの、②改善 (軽減)：grade が減少したが消失には至らなかったもの、③不変：grade が不変のもの、④悪化：grade が 1 段階以上増加したもの、⑤なし → なし：grade が「0」のまま試験期間を経過したもの、の 5 段階に評価した。

6) 血清 ACP, PAP 値についても血清ホルモン測定と同機関で ACP は基質法、PAP は RIA 二抗体法

Table 3. 対象病巣改善度
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。

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。

を用いて測定評価した。

効果判定

1) 対象病巣改善度

われわれの用いた効果判定基準を Table 3 に示す。米国 National Prostatic Cancer Project による criteria¹⁸⁾ にほぼ準じたものであるが, 癌病巣の変化のみならず前立腺の計測で50%以上の退縮あるいは増大がみられたものも, それぞれ部分効果あるいは進行とした。さらに本研究の第Ⅱ相臨床試験という性格から, 当該試験薬の有用性判定のために, 原発巣では50%以上の改善が見られないものの骨病巣の改善や, 上昇した PAP が正常化したものも部分効果とした。

2) 内分泌効果

血清テストステロン値は, LH-RH analogue 投与後4週から6週までに去勢域 (1.0 ng/ml 未満) に達することが知られており¹³⁾, したがって4週以上投与されたものについて判定した。

3) 自覚症状総合改善度

評価項目3), 4), 5) の P.S., 鎮痛剤使用状況, 排尿状態および疼痛に対する評価を主治医が総合判定し, 1)なし→なし, 2)著明改善, 3)中等度改善, 4)軽度改善, 5)不変, 6)悪化の6段階に評価した。なお, 対象病巣改善度および自覚症状総合改善度は去勢域到達後の効果と考えられることから, 8週以上投与されたものについて判定した。

4) 安全性

副作用および臨床検査異常所見の有無から, 主治医が安全度を1)全く副作用なし, 2)一過性の副作用を認めたが, 治療は継続, 3)持続性の副作用を認めたが治療は継続, 4)副作用で投与中止, の4段階に評価した。

以上で得られた結果を投与量別の3群間における背景因子や対象病巣改善度などの度数分布については Kuraskal Wallis, ホルモン値などの計測値については分散分析により検討した。また, 必要に応じ, Fisher の直接確率法, U-検定, T-検定も実施した。有意水準は $p < 0.05$ とし, 計測値は Mean±S.D. であらわした。

結 果

対象症例33例の投与量別背景因子を Table 4 に示す。年齢, 合併症, stage, grade, 併用薬の有無, 投与前ホルモン値 (LH, FSH, testosterone), 血清酸フォスファターゼ値 (ACP, PAP) の7項目について 125 μ g 投与例 (以下 125 μ g 群), 250 μ g 投与例 (250 μ g 群) および 500 μ g 投与例 (500 μ g 群) 間の患者均一性を検討した。その結果, いずれの項目も3群間に有意差はなく, 合併症は33例中11例に認められ, その内訳は糖尿病1例, 腎疾患2例, 心疾患3例, その他の疾患が4例であるが, 250 μ g 群に膀胱癌の重複例が1例存在する。病期分類中, 転移については33例のうち23例, 70%にみられており, 転移臓器は骨22例, 肝と脾1例, 肺1例, リンパ節5例である。併用薬については, 125 μ g 群6例, 250 μ g 群5例, 500 μ g 群6例で使用されており, その種類は鎮痛剤がそれぞれ5例, 2例, 3例, 尿路感染症に対する抗生物質あるいは化学療法剤がそれぞれ2例, 3例, 3例である。投与前ホルモン値は LH が 125 μ g 群 44.0 mIU/ml, 250 μ g 群 65.7 mIU/ml, 500 μ g

Table 4. 対象症例の背景因子

		125 μ g 群 (n=13)		250 μ g 群 (n=12)		500 μ g 群 (n=8)		
年齢	～59	1		1		0		} N S
	60～69	2		2		2		
	70～79	6		7		5		
	80～	4		2		1		
	平均年齢	74.5±	9.05	73.3±	7.63	72.3±	4.82	
合併症	なし	7		8		7		} N S
	あり	6		4		1		
stage	B	2		2		0		} N S
	C	2		1		3		
	D ₁	1		0		0		
	D ₂	8		9		5		
grade	well	5		2		4		} N S
	moderate	5		6		0		
	poor	3		4		4		
併用薬	なし	7		7		2		} N S
	あり	6		5		6		
血清ホルモン値	LH mIU/ml	44.0±	35.9	65.7±	87.9	33.2±	12.1	N S
	FSH mIU/ml	27.3±	21.4	37.8±	43.5	24.7±	15.2	N S
	testosterone ng/ml	4.6±	2.5	3.9±	1.2	4.5±	2.0	N S
血清酸フォスファターゼ値	ACP KAU	1351.3±	4360.8	249.9±	523.5	89.3±	217.7	N S
	PAP ng/ml	279.3±	855.6	77.9±	173.2	32.3±	72.0	N S

Mean±S.D.

Table 5. 評価可能症例

		対象病巣改善度				評価可能	自覚症状総合改善度	内分泌効果	安全性
症例数		対象外	除外	脱落	評価不能				
125 μ g	13	0	0	4(3)*	0	9	8	12	13
250 μ g	12	1	0	3(1)*	0	8	8	12	12
500 μ g	8	1	0	0	0	7	7	8	8
計	33	2	0	7(4)*	0	24	23	32	33

* (増量例) 125 μ g→250 μ g 3例
250 μ g→500 μ g 1例

群 33.2 mIU/ml, テストステロン値はそれぞれ 4.6, 3.9, 4.5 ng/ml であった。これら33例のうちの評価可能症例を Table 5 に示す。投与量別症例数は 125 μ g 群13例, 250 μ g 群12例, 500 μ g 群8例となっている。対象病巣改善度における評価可能症例は 125 μ g 群13例中, 中止1例, 250 μ g に増量したもの3例の4例が脱落し9例, 250 μ g 群12例中, 重複癌の1例が対象外, 中止2例, 500 μ g に増量したもの1例の3例が脱落し8例, 500 μ g 群8例中, chlormadinone acetate による既治療例が1例対象外となり

7例で, 3群で24例となる。自覚症状総合改善度は, この24例中診断と治療を兼ねて TUR が行なわれている 125 μ g 群の1例を除外した23例で評価した。内分泌効果については本剤投与前の血清テストステロン値が 0.65 ng/ml であった 125 μ g 群の1例を除いた32例で判定を行なった。安全性に関しては全例で評価した。

対象病巣改善度

評価可能な24例の objective response を Table 6 に示す。CR と判定された症例はないが, PR は

Table 6. 対象病巣改善度

	評価 例数	CR	PR	NC	PD	改善率
125 μ g	9	0	4	3	2	4/9, 44.4%
250 μ g	8	0	4	3	1	4/8, 50.0%
500 μ g	7	0	3	3	1	3/7, 42.9%
計	24	0	11	9	4	11/24, 45.8%

Table 7. 原発巣の分類による評価

	評価 例数	正常 化	改善	不変	悪化	改善率
125 μ g	9	1	1	7	0	2/9, 22.2%
250 μ g	8	0	4	4	0	4/8, 50.0%
500 μ g	7	1	2	4	0	3/7, 42.9%
計	24	2	7	15	0	9/24, 37.5%

Table 8. 転移巣別改善度

転 移 巣	評価例数	CR	PR	NC	PD	改善率
リンパ節	125 μ g	1	0	0	0	100%
	250 μ g	1	0	0	0	100%
	500 μ g	0	0	0	0	0%
内 臓	125 μ g	1	0	0	0	100%
	250 μ g	1	0	0	0	100%
	500 μ g	0	0	0	0	0%
骨	125 μ g	5	0	3	2	0%
	250 μ g	5	0	4	1	0%
	500 μ g	5	0	4	1	0%

Table 9. 臨床病期別対象病巣改善度

stage	評価例数	CR	PR	NC	PD	改善率
B	125 μ g	2	0	1	0	50.0%
	250 μ g	2	0	1	0	50.0%
	500 μ g	0	0	0	0	—
	計	4	0	2	0	50.0%
C	125 μ g	1	0	1	0	0%
	250 μ g	1	0	0	0	100.0%
	500 μ g	2	0	2	0	0%
	計	4	0	3	0	25.0%
D	125 μ g	6	0	1	2	50.0%
	250 μ g	5	0	2	1	40.0%
	500 μ g	5	0	1	1	60.0%
	計	16	0	4	4	50.0%

11例, 45.8%に得られている。これを投与量別にみると 125 μ g 群 9例中 4例, 44.4%, 250 μ g 群 8例中 4例, 50.0%, 500 μ g 群 7例中 3例, 42.9%であり, 3群間における改善率の差はない。

病巣部位別に検討してみると, 原発巣では原発巣分類による判定で 125 μ g 群 2例, 22.2%, 250 μ g 群 4例, 50.0%, 500 μ g 群 3例, 42.9%に改善を認め, うち正常化したものが 125 μ g 群, 500 μ g 群でそれぞれ 1例ずつある (Table 7)。転移巣別改善度は Table 8 に示す。リンパ節や肝, 脾, 肺転移のみら

れた 4例では 1例 CR, 残り 3例も PR となっている。一方, 骨転移に関しては各群 5例計 15例にみられているが, 改善した症例はなく, 不変 11例, 進行 4例となっている。

次に stage 別, grade 別効果を検討したのが Table 9, 10 である。まず stage 別では stage B で 4例中 2例, C で 4例中 1例, D で 16例中 8例が PR となり, stage による改善率の差はなく, さらに投与量別にみても有意差はない。また分化度別でも改善率は高分化癌 7例中 2例, 28.6%, 中分化癌 9例中 5

Table 10. 分化度別対象病巣改善度

grade		評価例数	CR	PR	NC	PD	改善率	
well	125 μ g	3	0	1	2	0	33.3%	} N S
	250 μ g	1	0	0	0	1	0%	
	500 μ g	3	0	1	2	0	33.3%	
	計	7	0	2	4	1	28.6%	
moderate	125 μ g	4	0	3	1	0	75.0%	} N S
	250 μ g	5	0	2	3	0	40.0%	
	500 μ g	0	0	0	0	0	—	
	計	9	0	5	4	0	55.6%	
poor	125 μ g	2	0	0	0	2	0%	} N S
	250 μ g	2	0	2	0	1	100.0%	
	500 μ g	4	0	2	1	0	50.0%	
	計	8	0	4	1	3	50.0%	

Table 11. 内分泌効果

ICI 118630 投与後 血清テストステロン値 評価例数 <1 ng/ml ≤					有効率
125 μ g	12	7	5	58.3%	} N S
250 μ g	12	8	4	66.7%	
500 μ g	8	8	0	100.0%	
計	32	23	9	71.9%	

例, 55.6%, 低分化癌 8 例中 4 例, 50.0%と有意差はなく, 投与量による差もない。

内分泌効果

ICI 118630 投与前テストステロン値が 1 ng/ml 未満であった 125 μ g 群の 1 例を除いた 32 例中, 本剤投与により血清テストステロン値が去勢域 (1.0 ng/ml 未満) に達した症例は 23 例, 71.9%である。投与量別にみると 125 μ g 群 12 例中 7 例, 58.3%, 250 μ g 群 12 例中 8 例, 66.7%, 500 μ g 群 8 例全例と用量依存性の傾向がみられたが, 有意差はない (Table 11)。また, 各群における平均去勢域到達時期は 125 μ g 群 3.3 ± 1.1 週, 250 μ g 群 5.1 ± 2.4 週, 500 μ g 群 3.9 ± 1.9 週で, 23 例全例では 4.1 ± 2.0 週である。32 例の投与 1 日目と 4 週後における血清 LH, FSH, テストステロンの本剤投与後の変動を Fig. 2 に示す。投与 1 日目は用量に関係なく LH, FSH とともに投与後有意の上昇を認めた。LH は投与 1～6 時間後にピークを認め, FSH は LH のピークよりやや遅れて各群とも投与 6 時間後にピークがみられた。テストステロンは各群とも投与後ほとんど変化せず, 4～5 ng/ml の範囲内で変動した。投与 4 週後で LH, FSH, テストステロンとともに各群いずれも投与 1 日目に比し, 有

意の低下を示した。とくに 500 μ g 群では投与後 1～6 時間を通じてテストステロンは 1 ng/ml 以下である。

ICI 118630 投与 12 週間の各ホルモン値の推移を Fig. 3 に示す。LH は投与 1 日後にピークを認め, 125 μ g 群では投与前値の約 4.6 倍 (152.8 ± 89.8 mIU/ml), 250 μ g 群で約 5.6 倍 (222.5 ± 183.3 mIU/ml), 500 μ g 群で約 4.2 倍 (128.8 ± 55.5 mIU/ml) と有意に上昇した。しかし, その後各群とも減少傾向を示し, 投与 1 週後ではほぼ投与前値にまで低下し, 投与 2 週以降さらに減少し続け, 12 週後では投与前値の 30～40%以下まで減少した。FSH も LH と同様に推移し, 投与 1 日後にピークを認めた後減少し始め, 投与 12 週後では投与前値の約 1/3 にまで減少した。テストステロンは LH, FSH より 1 日遅れて投与 2 日後にピークが現われ, 各群とも投与前値の約 1.5 倍の 7.21 ± 4.02 ng/ml, 6.43 ± 2.84 ng/ml, 5.71 ± 1.76 ng/ml に上昇した。以後 LH, FSH と同様の推移を示し, 4 週から 6 週で去勢域に近づき, 125 μ g 群, 500 μ g 群は 8 週に, 250 μ g 群は 12 週後に去勢域以下に有意に減少した。

なお, 3 群間の各ホルモン値の推移に有意な差は認められない。

自覚症状総合改善度

Performance status, 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 12 に示す。軽度以上の改善がみられたものは 125 μ g 群 8 例中 6 例, 75.0%, 250 μ g 群 8 例中 5 例, 62.5%, 500 μ g 群 7 例中 6 例, 85.7%であり, 500 μ g 群に高い改善率をみるが, 3 群間に有意な差は認められない。また, 悪化と判定

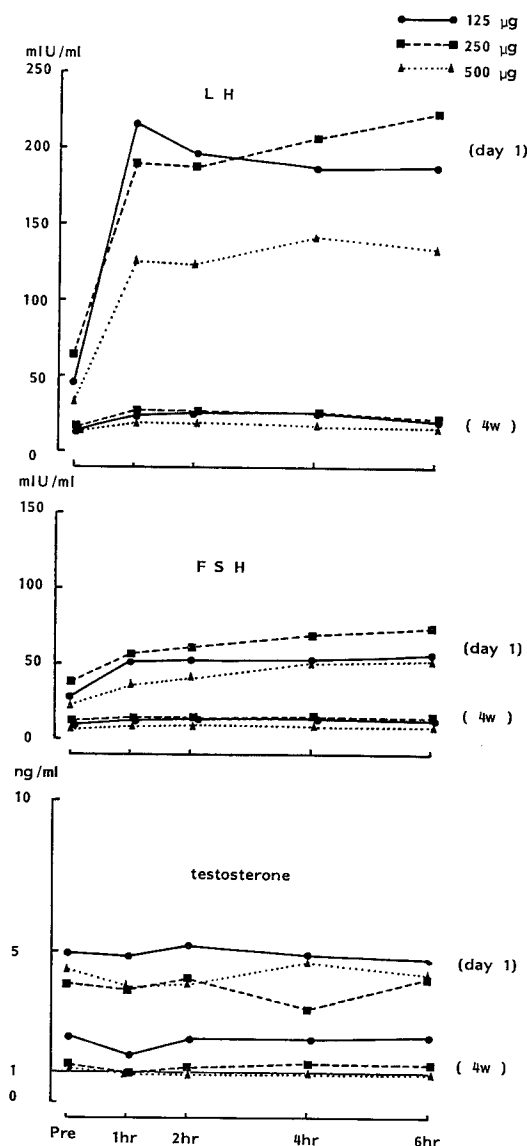


Fig. 2. IGI 118630 初回および4週後投与時の LH, FSH, testosterone の変動

された 125 µg 群の 1 例は骨転移症例であり、腰、下肢痛の増悪を認めたため、判定されたものである。各評価項目別に投与前後の推移を検討した結果を Table 13~16 に示す。

1) Performance status: 投与前 P.S. に制限 (grade 1~3) を受けていた症例が、125 µg 群 6 例、250 µg 群 2 例、500 µg 群 6 例と 23 例中 14 例約 60% であったが、投与後それぞれ 3 例、1 例、3 例に改善が認められた (Table 13)。

2) 鎮痛剤使用状況: 投与前に 125 µg 群 3 例、250

µg 群 2 例、500 µg 群 3 例と 23 例中 8 例約 35% の症例が何らかの形で鎮痛剤を使用していたが、投与後それぞれ 1 例、1 例、3 例に改善が認められ、鎮痛剤が不要となった (Table 14)。うち 500 µg 群の 1 例は麻薬性鎮痛剤を常用していたが、8 週以降まったく鎮痛剤が不要となっている。

3) 排尿に関する症状: 尿道カテーテル非留置例での排尿症状における効果を Table 15 に示す。排尿困難は 125 µg 群 5 例、250 µg 群 3 例、500 µg 群 2 例計 10 例にみられ、それぞれ 2 例、1 例、全例と 10 例中 5 例に症状の軽減または消失が認められている。同様に残尿感も各群 2 例、計 6 例にみられ、それぞれ 1 例、計 3 例、50.0% に、また夜間頻尿はそれぞれ 4 例中 2 例、4 例中 1 例、3 例全例、計 11 例中 6 例、54.5% に症状の軽減または消失を認めた。

排尿痛は 250 µg 群、500 µg 群各 1 例にみられたのみで、2 例ともに改善はみられていない。また、試験開始時に尿道カテーテル留置を必要としていた症例は 125 µg 群 2 例、250 µg 群 3 例、500 µg 群 4 例、計 9 例であるが、500 µg 群の 1 例を除き 8 例、88.9% が本剤投与後抜去可能となっている。

4) 疼痛に対する効果: 腰痛は 125 µg 群 5 例中 2 例、250 µg 群 および 500 µg 群は全例に、下肢痛は 125 µg 群 4 例中 2 例、500 µg 群 5 例中 4 例に症状の軽減または消失を認めた (Table 16)。

ACP, PAP の推移

対象病巣改善度を評価した 24 例における ACP, PAP の平均値の推移を Fig. 4 に示す。PAP は IGI 118630 投与により、125 µg 群は投与前値 1,761.3 ng/ml から減少し、12 週後では 238.2 ng/ml となっている。250 µg 群、500 µg 群では 2 週後に一時的に上昇するが、その後順次減少し、投与前および 12 週後の値は 250 µg 群が 29.9→11.9 ng/ml、500 µg 群 100.6→8.7 ng/ml である。ACP も PAP と同様の経過を示している。ACP, PAP の推移とも群内、群間に有意の差はない。PAP が正常化した症例は 125 µg 群 9 例中 3 例、250 µg 群 8 例中 2 例、500 µg 群 7 例中 2 例、計 7 例、29.2% である。7 例中 3 例は原発巣分類でも改善がみられ PR と判定、3 例は原発巣分類では不変のうち 2 例の PAP はともに 3.2 ng/ml から 2.7 ng/ml、1.8 ng/ml と低下したが、有意ではないと考えられ NC と判定、残り 1 例は 7.3 ng/ml から 2.5 ng/ml に低下しており、PR とした。他の 1 例は PAP は 30.7 ng/ml から 2.4 ng/ml に低下しているものの骨に新病巣が出現しているため PD と判定されている。

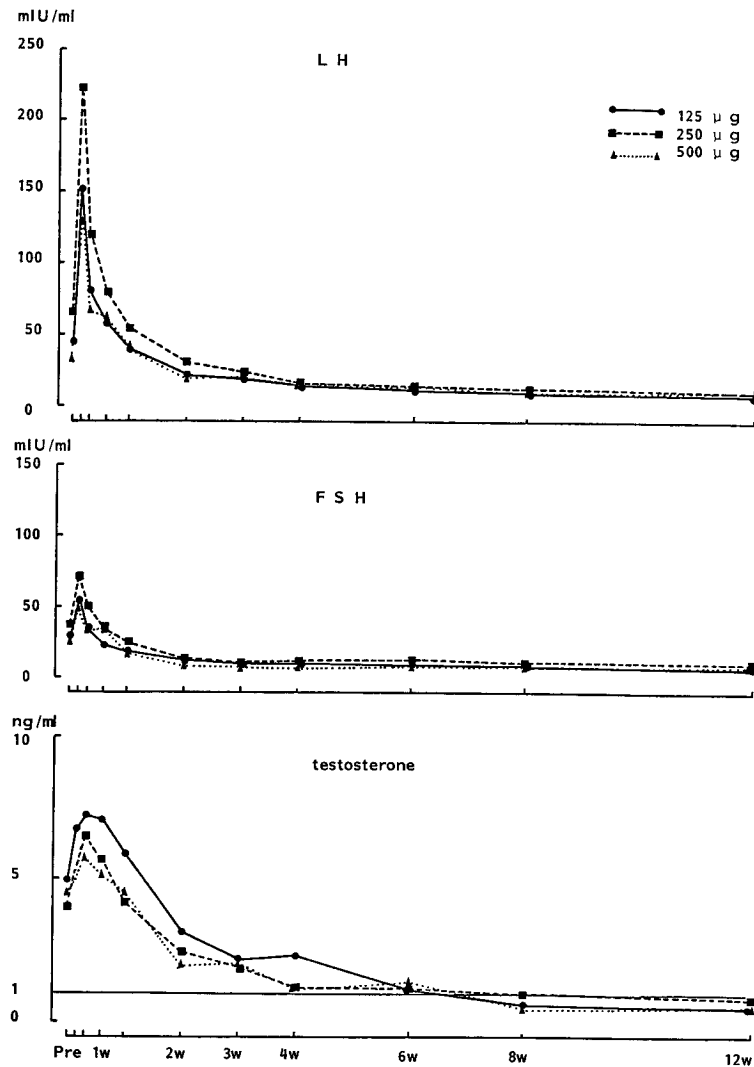


Fig. 3. LH, FSH, testosterone の経日変化

Table 12. 自覚症状総合改善度

評価例数	改 善	改 善	改 善	改 善	改 善	改 善	改 善
	著	明	中	等	度	善	軽
125 µg	8	2	3	1	1	1	6/ 8, 75.0%
250 µg	8	1	2	2	3	0	5/ 8, 62.5%
500 µg	7	2	3	1	1	0	6/ 7, 85.7%
計	23	5	8	4	5	1	17/23, 73.9%

N S

安全度

副作用は33例中3例，9.1%に認められた (Table 17). 125 µg 群では13例中1例，7.7%に 37°C の発熱，500 µg 群8例中注射部位の熱感および flare が1例ずつみられた。しかし，その程度はいずれも軽度の

もので治療には差しつかえず継続されている。flare 症例のテストステロン値の推移は投与前 6.47 ng/ml から4日後に 9.06 ng/ml に上昇しており，1週後 6.25 ng/ml，2週後 2.97 ng/ml と順次減少し，4週後には 0.76 ng/ml と去勢域に達しており，原発巣分類に

Table 13. Performance status

	評価例数	改善	不変	悪化	0→0	改善率
125 μ g	8	3	3	0	2	50.0%
250 μ g	8	1	1	0	6	50.0%
500 μ g	7	3	3	0	1	50.0%
計	23	7	7	0	9	50.0%

注：0→0は母数より除いて集計

Table 14. 鎮痛剤使用状況

	評価例数	改善	不変	悪化	0→0	改善率
125 μ g	8	1	2	0	5	33.3%
250 μ g	8	1	1	0	6	50.0%
500 μ g	7	3	0	0	4	100.0%
計	23	5	3	0	15	62.5%

注：0→0は母数より除いて集計

Table 15. 排尿に関する症状

		評価例数	症状改善		不変	悪化	改善率	
			消失	軽減				
排尿困難	125 μ g	5	2	0	3	0	40.0%	N S
	250 μ g	3	1	0	2	0	33.3%	
	500 μ g	2	1	1	0	0	100.0%	
	計	10	4	1	5	0	50.0%	
残 尿 感	125 μ g	2	1	0	0	1	50.0%	N S
	250 μ g	2	1	0	1	0	50.0%	
	500 μ g	2	1	0	1	0	50.0%	
	計	6	3	0	2	1	50.0%	
夜間頻尿	125 μ g	4	2	0	2	0	50.0%	N S
	250 μ g	4	1	0	3	0	25.0%	
	500 μ g	3	2	1	0	0	100.0%	
	計	11	5	1	5	0	54.5%	
排 尿 痛	125 μ g	0	0	0	0	0	—	N S
	250 μ g	1	0	0	1	0	0%	
	500 μ g	1	0	0	1	0	0%	
	計	2	0	0	2	0	0%	

Table 16. 疼痛に対する効果

		評価例数	症状改善		不変	悪化	改善率	
			消失	軽減				
腰 痛	125 μ g	5	2	0	1	2	40.0%	} N S
	250 μ g	2	2	0	0	0	100.0%	
	500 μ g	3	2	1	0	0	100.0%	
	計	10	6	1	1	2	70.0%	
下 肢 痛	125 μ g	4	2	0	0	2	50.0%	} N S
	250 μ g	2	0	0	2	0	0%	
	500 μ g	5	3	1	1	0	80.0%	
	計	11	5	1	3	2	54.5%	

よる改善も認めている。

一般臨床検査成績

ICI 118630 が投与された33例について一般臨床検査成績の推移を検討したところ、有意の変化が認められた項目は 125 μ g 群における白血球数の減少 ($6,723.1 \pm 2,399.3 \rightarrow 5,067.8 \pm 1,512.3/\text{mm}^3$), 250 μ g 群

におけるPの上昇 ($3.2 \pm 0.5 \rightarrow 3.7 \pm 0.5 \text{ mg/dl}$), 250 μ g 群におけるAl-pの上昇 ($187.4 \pm 141.8 \rightarrow 298.1 \pm 286.4 \text{ U/L}$), 500 μ g 群における総コレステロールの上昇 ($182.9 \pm 81.6 \rightarrow 239.1 \pm 56.9 \text{ mg/dl}$), および 500 μ g 群におけるトリグリセライドの上昇 ($101.9 \pm 65.7 \rightarrow 181.7 \pm 66.7 \text{ mg/dl}$) の5項目であった。

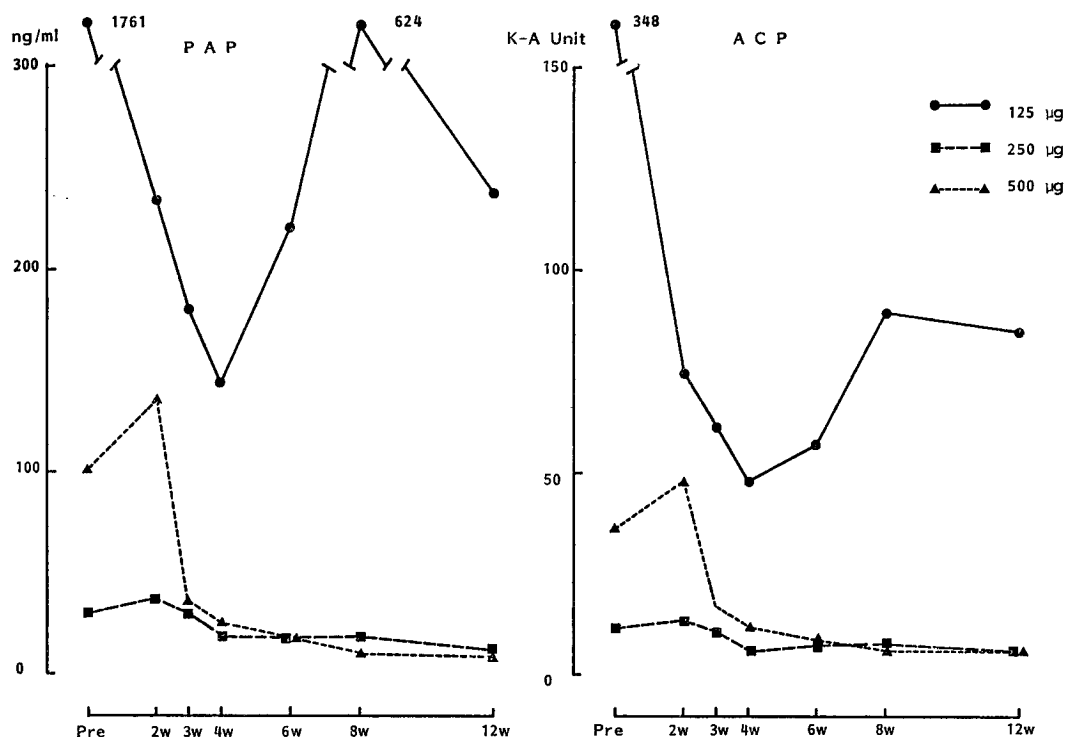


Fig. 4. ACP, PAP の推移 (n=24)

Table 17. 副作用

発生例数	発 現 率	症 状	発生時期
125 µg 1 例	1/13 7.7%	発熱 37C°	2 週～6 週
250 µg 0 例	0/12 0%		
500 µg 2 例	1/ 8 12.5%	熱感	1 日目～12 週
	1/ 8 12.5%	flare	7 日目～10 日目

考 察

近年、前立腺癌の治療薬として LH-RH analogue による治療が注目を集めている。LH-RH analogue の作用機序はいまのところ一定量の連続投与により、下垂体前葉における LH-RH レセプターの down regulation およびそれに続く精巣における desensitization によるものとされており、その結果従来の外科的去勢術と同様に血中テストステロン濃度の低下を招来させるものであり、いわゆる cytotoxic agent とは異なる。現在まで国内、外において種々の LH-RH analogue が注目を集め、その臨床有用性についての検討が行なわれている。

ICI 118630 (Zoladex®) は英国 ICI 社で開発された LH-RH analogue で、われわれはすでに健常

人を対象として本剤の単回皮下投与による安全性および薬理活性を検討し、報告した。今回われわれは前立腺癌患者を対象として臨床至適用量を検討する目的も含め、本剤の臨床有用性と内分泌効果を調べるべく試験を実施した。

抗腫瘍効果の判定は、原発巣については直腸診による The British Prostatic Group の評価方法を採用した。これは前立腺内における癌病巣そのものの計測が困難な場合がきわめて多いためで、CT や超音波断層法あるいは直腸診による評価が一致しないものは本分類による触診所見を優先させた。同じ理由で効果判定基準においても原発巣の計測値のみならず前立腺全体の大きさの変化も考慮に入れることにした。その結果、対象病巣改善度では 125 µg 群 44.4%、250 µg 群 50.0%、500 µg 群 42.9%、24 例全例では 11 例、

45.8%に PR が得られており、NC を加えた response rate は24例中20例83.3%となっている。原発巣に対する効果をみると、24例中正常化2例、改善7例、不変15例で、悪化したものは1例もなく改善率は24例中9例37.5%であり、response rate は100%となる。転移巣についてはリンパ節や内臓転移に対する効果は良好で4例中1例 CR、残り3例も PR を示したものの骨転移に関しては15例中 NC 11例、PD 4例と不良であった。

内分泌効果において血中テストステロンの本剤投与前の値は33例全例の平均で 4.3 ng/ml と日本人70歳代(33例の平均年齢は73.5歳)平均値の 4.1 ± 1.08 ng/ml²¹⁾に近似した値を示していた。効果判定にあたっては、去勢術施行症例の報告¹⁹⁾より、血中テストステロン値が 1.0 ng/ml 未満を castration level とした。しかし、今回の研究でも 125 μ g 投与群で1例みられたように血中テストステロン値が本剤投与前から 1.0 ng/ml 未満を示している症例では、内分泌効果の判定は無理と思われ、われわれはこの症例を内分泌効果判定から除外した。

しかし、この症例の臨床効果をみると肝脾腫が PR、P. S. が改善、骨性疼痛消失、留置カテーテルが抜去され自排尿可能と著明に改善されており、今後 LH-RH analogue による治療対象の選定の際に問題となる点であろう。

32例の内分泌効果判定の結果は 125 μ g 群で58.3%、250 μ g 群66.7%、500 μ g 群100%に内分泌効果を認め、dose dependency がみられた。去勢域に達した23例の平均去勢域到達時期は、 4.1 ± 2.0 週で経時的内分泌効果の発現時期は 500 μ g 群が他の投与群に比し早く、4週で87.5%、8週で100%が去勢レベルに達している。

本剤投与による血中ホルモンレベルの推移をみると、本剤投与1日目では LH、FSH とともに1時間後有意な上昇を示し、その後 LH はほぼ安定した状態で6時間目まで経過し、FSH はやや上昇傾向を続けた。テストステロンは大きな変動は認めず、投与前～6時間後で有意な差は認めなかった。これらの変動はすでにわれわれが報告した第I相臨床試験における血中ホルモン動態と類似したものである。投与4週後では LH、FSH、テストステロンともに投与1日目に比し有意な減少を示し安定しており、大きな変動もなく本剤投与直後の急激な立上がりも認めず、本剤の連続投与によるいわゆる down regulation の現象が観察され、とくに 500 μ g 群の testosterone level は去勢域にまで減少している。血中ホルモンの12週間にわた

る経日変化については、LH、FSH とともに1日目で最高値を示し、急激に下降の後、1週目にはほぼ投与前値にまでもどり、その後12週目まで有意な下降を示した。テストステロンは LH、FSH より遅れ投与2日で最高値を示し、1週後ではほぼ投与前値、8週まで去勢域到達となり、海外で報告されている結果^{7,20)}と同様の効果を認めた。

P.S.、鎮痛剤使用状況、排尿や疼痛などに関する自觉症状総合改善度では、軽度以上で 125, 250, 500 μ g 群各々の改善率は75.0%、62.5%、85.7%と有意差は認めないが、500 μ g 群で良好な改善がみられている。

副作用においては、125 μ g 群で 37°C の発熱1例、500 μ g 群で熱感、flare が各1例みられたが、いずれも軽微でありその他の重篤な副作用はなかった。一般臨床検査成績では5項目において有意の変動がみられている。しかし白血球数、血清P値と総コレステロールについては正常域内での変動であり、臨床問題になるとは思えない。Al-p に関しては、本剤投与により高値を示した症例が 250 μ g 群で3例(NC 2例、PD 1例)あり、残りの PR を得ている4例では Al-p の上昇がみられていないことから、薬剤の影響よりむしろ疾病の進行による結果と思われる。一方トリグリセライドの上昇はエストロゲン投与による内分泌療法の際にも観察されることから、薬剤による影響と考えられる。

投与量に関しては、3群間で臨床効果、内分泌効果ともに統計学的有意差はみられていないが、本剤の主たる作用が内分泌効果である点を考慮すると血中テストステロン値をすばやく去勢域にまで低下せしめる必要があり、投与4週で87.5%の症例を去勢せしめた500 μ g 投与が望ましいと思われる。

LH-RH analogue による前立腺癌治療における問題点としては、投与1週前後でみられる血中アンドロジェンの一過性上昇による flare と、臨床効果は血中テストステロン値が去勢域にまで低下した後に発現するという速効性に欠ける点が挙げられる。今回の研究では flare は33例中1例、3.0%にみられているが、その内容は投与後7日から10日に排尿困難、下肢痛が軽度増強したもので、何らの処置も必要とせず治療の継続により自覚所見とともに著明に改善されている。しかしながら、今後はこの flare に対する何らかの対策をたてる必要があるかもしれない。次に臨床効果発現時期の問題に関しては、本研究においても ICI 118630 投与4～6週後に効果不十分のため、主治医の判断により増量または中止され不採用となった症例が 125 μ g 群13例中4例、250 μ g 群12例中に3例あ

るが、投与後4週から5週と血中テストステロン値が去勢域に近づいた時点での中止例がほとんどで、さらなる投与により臨床効果が発現した可能性がある。3例の増量例においても同様で、今回は脱落とし評価判定を行わなかったが、125 μ g から 250 μ g に増量された1例がその後 PR を示している。したがって、この点についても今後去勢域に達するまでは他療法との併用も考慮すべきかもしれず、とくに急速な症状寛解が必要な症例においては、他の治療法が選択されるべきである。

最後に本剤の投与方法であるが、連日皮下投与は患者の苦痛も大きく、また実際の臨床治療においても幾多の問題点を残しており、今後の大きな課題といえる。

おわりに

前立腺癌患者 33 例に対し、LH-RH analogue, ICI 118630 125 μ g, 250 μ g, 500 μ g を連日12週間皮下投与し、用量別臨床効果、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 125 μ g 投与群44.4%, 250 μ g 投与群50.0%, 500 μ g 投与群42.9%の改善がみられたが、3群間に有意差はなかった。自覚症状総合改善度も75.0%, 62.5%, 85.7%と改善がみられたが、有意差はなかった。

内分泌効果は効果ありと判定されたものは、125 μ g 投与群 58.3%, 250 μ g 投与群 66.7%, 500 μ g 投与群100%であった。3群間に有意差はなく、また平均去勢時期は全例で4.1 $\pm$ 2.0週であった。

副作用は 37°C の発熱が 125 μ g 投与群13例中1例、7.3%, 注射部位の熱感および flare が 500 μ g 投与群 8 例中各1例、12.5%にみられたが、いずれも軽微なものであり、特別な処置を必要とせず治療の継続により臨床効果が得られた。

なお、本研究の一部は厚生省がん研究（課題番号60-21）および文部省がん特別研究 I の補助を受けた。

文 献

- McCann SM, Talcisnik S and Friendman HM: LH-releasing activity in hypothalamic extracts. *Proc Soc Exp Biol Med* **104**: 432~434, 1960
- Matsuo H, Baba Y, Nair RMG, Arimura A and Schally AV: Structure of the porcine LH- and FSH- releasing hormone. I. the proposed amino acid sequence. *Biochem Biophys Res Commun* **43** 1334~1339, 1971
- Auclair C, Kelly PA, Labrie F, Coy DH and Schally AV: Inhibition of testicular luteinizing hormone receptor level by treatment with a potent luteinizing hormone-releasing hormone agonist or chorionic gonadotrophin. *Biochim Biophys Res Commun* **76** : 855~862, 1977
- Labrie F, Auclair C, Cusan L, Kelly PA, Pelletier G and Ferland L: Inhibitory effect of LH-RH and its agonists on testicular gonadotrophin receptors and spermatogenesis in the rat. *Int J Androl* **2**: 303~318, 1978
- Huggins C and Hodges CV: Studies on prostatic cancer I. The effect of castration, of oestrogen and of androgen injection on serum phosphate in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* **1**: 293~297, 1941
- Tolis G, Ackman D, Stellos A, Mehta A, Labrie F, Fazekas ATA, Comaru-Shally AM and Schally AV: Tumor growth inhibition in patients with prostatic carcinoma treated with luteinizing hormone-releasing hormone agonists. *Proc Natl Acad Sci USA* **79**: 1658~1662, 1982
- Faure N, Labrie F, Lemay A, Belanger A, Gourdeau Y, Laroche B and Robert G: Inhibition of serum androgen levels by chronic intranasal and subcutaneous administration of a potent luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) agonist in adult men. *Fertil Steril* **37**: 416~424, 1982
- Borgmann V, Hardt W, Gollwitzer SM, Adenauer H and Nagel R: Sustained suppression of testosterone production by the luteinizing hormone-releasing hormone agonist buserelin, in patients with advanced prostate carcinoma. A New Therapeutic Approach? *Lancet* 1097~1099, 1982
- Dutta AS, Furr BJA, Giles MB and Valcaccia B: Synthesis and biological activity of highly active α -aza analogues of luliberin. *J Med Chem* **21**: 1018~1024, 1978
- Dutta AS, Furr BJA, Giles MB, Valcaccia B and Walpole AL: Potent agonist, and

- antagonist analogues of luteinizing hormone-releasing hormone containing an azaglycine residue in position 10. *Biochem Biophys Res Commun* **81**:382~390, 1978
- 11) Furr BJA and Nicholson RI: Use of analogues of luteinizing hormone-releasing hormone for the treatment of cancer. *J Reprod Fert* **64**: 529~539, 1982
- 12) Allen JM, O'Shea JP, Mashiter K, Williams G and Bloom SR: Advanced carcinoma of the prostate: treatment with a gonadotrophin releasing hormone agonist. *Br Med J* **286**: 1607~1609, 1983
- 13) Walker KJ, Nicholson RI, Turkes AO, Turkes A and Griffiths K: Therapeutic potential of the LH-RH agonist, ICI 118630, in the treatment of advanced prostatic carcinoma. *Lancet*: 413~415, 1983
- 14) Ahmed SR, Brooman PJC, Shalet SM, Howell A and Blacklock NJ: Treatment of advanced prostatic cancer with LH-RH analogue ICI 118630: Clinical response and hormonal mechanisms. *Lancet*: 415~418, 1983
- 15) 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
- 16) 小山善之・斉藤達雄: がん化学療法の臨床効果判定基準: 厚生省がん研究助成金による研究班報告 (昭和52, 53, 54年度), 1980
- 17) Chisholm GD: Chapter fifteen Prostate. *Urology*, London, Heinemann, p. 223~246, 1980
- 18) Schmidt JD, Scott WW, Gibbons R, Johnson DE, Prout GR, Leoning S, Soloway M, Dekernion J, Pontes JE, Slack NH and Murphy GP: Chemotherapy programs of the National Prostatic Cancer Project. *Cancer* **45**: 1937~1946, 1980
- 19) Mackler MA, Liberti JP, Vernon Smith MJ, Koontz WW Jr and Prout GR Jr: The effect of orchiectomy and various doses of stilbestrol on plasma testosterone levels in patients with carcinoma of the prostate. *Invest Urol* **9**: 423~425, 1972
- 20) Wenderoth UK and Jacobi GH: Three years of experience with the GNRH-analogue buserelin in 100 patients with advanced prostatic cancer. *LHRH and its analogues*, Basic and clinical aspects, ICS No 656, Elsevier, pp. 349~358, 1984
- 21) 牧 俊夫・牟田和男・井林 博: テストステロン. *日本臨床* **40**: 652~655, 1982
(1985年5月27日迅速掲載受付)