

非ステロイド性抗アンドロゲン剤ビカルタミド (Casodex®) の 前立腺癌患者における第Ⅰ相臨床試験

ICI 176,344研究会 (治験総括医師: 古武敏彦)

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*, 宇佐美道之***

千葉大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 島崎 淳教授)
井坂 茂夫**, 島崎 淳*

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田 修教授)
大石 賢二**, 吉田 修

奈良県立医科大学泌尿器科学教室 (主任: 岡島英五郎教授)
大園誠一郎, 岡島英五郎*

長崎大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 斉藤 泰教授)
金武 洋**, 斉藤 泰*

癌研究会癌化学療法センター
塚 越 茂****

筑波大学臨床医学系泌尿器科 (主任: 小磯謙吉教授)
赤座 英之**, 小磯 謙吉*

東京大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 阿曾佳郎教授)
亀山 周二**, 本間 之夫**, 阿曾 佳郎*

大阪大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 奥山明彦教授)
中野 悦次**, 奥山 明彦

九州大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 熊澤淨一教授)
内藤 誠二**, 熊澤 淨一

日本医科大学臨床病理学教室 (主任: 仁井谷久暢教授)
仁井谷 久 暢****

大阪大学微生物研究所臨床部門外科
田 口 鐵 男****

*: 中央委員, **: 評価委員, ***: 論文執筆者, ****: 効果 安全性評価委員

PHASE I STUDY OF BICALUTAMIDE (CASODEX®), A NONSTEROIDAL ANTIANDROGEN IN PATIENTS WITH PROSTATIC CANCER

ICI 176,334 study group (Chief investigator: Toshihiko KOTAKE)

Toshihiko KOTAKE* and Michiyuki USAMI***
From the Department of Urology,
The Center for Adult Diseases, Osaka

Shigeo ISAKA** and Jun SHIMAZAKI*
From the Department of Urology,
School of Medicine, Chiba University

Kenji OISHI** and Osamu YOSHIDA
From the Department of Urology,
Faculty of Medicine, Kyoto University

Sei-ichiro OZONO and Eigo OKAJIMA*
From the Department of Urology,
Nara Medical University

Hiroshi KANETAKE** and Yutaka SAITOH*
From the Department of Urology,
Nagasaki University School of Medicine

Shigeru TSUKAGOSHI****
From Cancer Chemotherapy Center,
Japanese Foundation for Cancer Research

Hideyuki AKAZA** and Kenkichi KOISO*
From the Department of Urology,
Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba

Shuji KAMEYAMA**, Yukio HONMA** and Yoshio Aso*
From the Department of Urology,
Faculty of Medicine, University of Tokyo

Etsuji NAKANO** and Akihiko OKUYAMA
From the Department of Urology,
Osaka University Medical School

Seiji NAITO** and Joichi KUMAZAWA
From the Department of Urology,
Faculty of Medicine, Kyushu University

Hisanobu NIITANI****
From the Department of Clinical Pathology,
Nippon Medical College

Tetsuo TAGUCHI****
From the Department of Surgery,
Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University

*: Member of central committee, **: Member of extramural review board

: Author, *: Member of efficacy/safety evaluation committee

A phase I study (open trial) of bicalutamide (Casodex®), a non-steroidal antiandrogen, was conducted on 16 patients with prostatic cancer (stage C to D). The patients were given 10, 30, 50, 80

or 100 mg of bicalutamide orally daily for 12 weeks. Adverse reactions were observed in 8 out of 16 patients, but almost all were mild. Breast pain, gynecomastia and hot flushes were observed in 6 patients. Adverse reactions regarding liver function tests were observed in 3 patients. These were increased glutamic-oxalacetic transaminase (GOT), glutamic-pyruvic transaminase (GPT), alkaliphosphatase (AL-P) or gamma guanosine 5'-triphosphate (γ -GTP). However, during or after the treatment period the elevated values were reversed to the pretreatment level. In terms of efficacy, anti-tumor effect was observed in 1 or 2 patients at each dose. Serum concentrations of luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), testosterone and estradiol increased during treatment. Plasma concentrations of the R (–) enantiomer, which has antiandrogenic activity, reached the steady state 6–8 weeks after the initiation of treatment; its apparent plasma elimination half-life observed following repeated administration was 8.4 ± 1.1 days.

In conclusion, bicalutamide (10–100 mg od) is considered to be tolerated well enough to be administered to patients with prostatic cancer and has shown evidence of anti-tumor effect.

(Acta Urol. Jpn. 42: 143–153, 1996)

Key words: Prostatic cancer, Antiandrogen, Bicalutamide, Phase I study

緒 言

近年、前立腺癌に対する新しい内分泌療法薬として、標的臓器において 5α -dihydrotestosterone のアンドロゲン受容体への結合を阻害する抗アンドロゲン剤が注目されている。わが国においても、前立腺癌に対する抗アンドロゲン剤の有効性、安全性についていくつかの臨床研究がなされており^{1,2)}、非ステロイド性の抗アンドロゲン剤であるフルタミドの臨床的有効性が報告されている³⁾

ビカルタミド (ICI 176,334, Casodex[®]) は英国ゼネカ社で開発された非ステロイド性の抗アンドロゲン剤である (Fig. 1)。ラット前立腺のアンドロゲン受容体に対して、本薬は 5α -dihydrotestosterone の約 1/50、フルタミドの活性代謝体である OH-フルタミドの約 4 倍の親和性を示す⁴⁾、反復投与により、雄性成熟ラットのの前立腺および精嚢重量の増加が抑制されることが認められている⁴⁾。ラットでの可移植 Dunning 前立腺腫瘍に対する増殖抑制作用は去勢術とほぼ同等で、また、去勢ラットにおける可移植 Dunning 前立腺腫瘍の増殖に対しては、刺激作用を示さないことが報告されている⁵⁾。各種毒性試験では、前立腺癌治療において特に問題となるような毒性所見はみられていない⁵⁾

海外での前立腺癌患者を対象とした第 I 相試験にお

いては、安全性に特に問題はみられず、連続投与後の血中半減期は約 1 週間と長く、1 日 1 回投与が可能であると考えられた⁶⁾。本薬 1 日 1 回 10 mg, 30 mg および 50 mg の有効性と安全性を検討した初期臨床試験⁷⁾では、腫瘍マーカー (PAP) の低下は 10 mg に比し 30 mg および 50 mg でより有効で、抗腫瘍効果においても 10 mg に比べ、30 mg および 50 mg の奏効率がやや高かったと報告されている。

今回、われわれは前立腺癌患者を対象として第 I 相試験を実施し、本薬の安全性とともに臨床効果を検討したので、その成績を報告する。

対象および方法

本治験は 1991 年 1 月から 1992 年 5 月までの 1 年 5 カ月の間、全国 9 施設の共同研究として実施し、その実施に際しては厚生省の「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」(以下 GCP) を遵守した。

1. 対 象

対象は病理組織学的に前立腺癌と診断された新鮮例 (未治療例) で、以下の選択基準を満たす患者とした。

- 1) 原則として、80 歳以下の患者
- 2) 臨床病期が C, D の患者で、かつ癌病巣が客観的に測定または評価可能な患者
- 3) 日本癌治療学会の performance status (PS) が grade 0–3 (ただし、骨転移によるみかけ上の grade 4 を含む) で、少なくとも 3 カ月以上の生存が期待される患者

なお、下記のいずれかに該当する患者は治験の対象から除外した。

- 1) 前立腺癌に対する既治療歴のある患者
- 2) 活動性重複癌を有する患者
- 3) 心電図上で心筋梗塞の既往、重度な虚血性変化、リズム異常等が認められる患者
- 4) 重度な合併症 (肝 腎・循環器系, 呼吸器系,

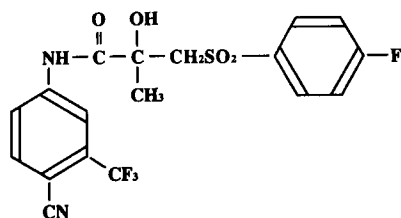


Fig. 1. Chemical structure of bicalutamide (Casodex[®])

骨髓機能系)を有する患者

5) 輸血等によりウイルス型肝炎等に感染している患者

6) その他, 治験担当医師が対象として不適当と判断した患者

2. 患者の同意

本治験の開始に先立ち, 治験担当医師は GCP に定められた下記の事項について対象となる患者本人または法定代理人に十分な説明を行い, 患者本人または法定代理人より文書もしくは口頭にて治験参加の同意を与えることとした。

1) 治験の目的および方法
2) 予期される効果および危険性
3) 当該疾患に関する他の治療法の有無およびその内容

4) 患者が治験への参加に同意しない場合であっても不利益は受けないこと

5) 患者が治験への参加に同意した場合でも随時これを撤回できること

6) その他, 患者の人権保護に関し必要な事項

3. 方 法

被験者の登録は電話登録法により行い, 登録センターが各被験者に対する投与量を治験担当医師に指示した。試験はステップ1 (1日1回 10 mg, 30 mg, 50 mg 投与), ステップ2 (1日1回 80 mg 投与) およびステップ3 (1日1回 100 mg 投与) に分けて行い, 低用量のステップでの安全性を確認後に次のステップに移行することにした。

1) 治験薬剤

治験薬剤は1錠中ピカルタミドを 10 mg, 30 mg または 50 mg を含有する3種類の錠剤を使用した。

2) 投与方法, 投与量および投与期間

観察期は治験薬投与前1カ月以内とし, 治験薬の投与期間は12週間とした。ステップ1では本薬 10 mg (10 mg 錠を1錠), 30 mg (30 mg 錠を1錠), 50 mg (50 mg 錠を1錠) を, ステップ2では 80 mg (30 mg 錠および 50 mg 錠を各1錠) を, ステップ3では 100 mg (50 mg 錠を2錠) を1日1回朝食後30分以内に経口投与した。なお, 投与にあたっては緊急事態の対応が十分にできることを考慮して, 投与開始前後は一定期間入院させ, 観察した。

症例数は各用量あたり3例としたが, 日本癌治療学会の固形がん化学療法効果増強の判定基準⁸⁾の副作用の記載様式における grade 2 以上の副作用が認められた場合は, 当該用量でさらに3症例を追加して, 安全性を検討することとした。

3) 併用薬および併用療法

本薬の評価に影響をおよぼすと考えられる薬剤 (エストロゲン剤, 抗アンドロゲン剤, LH-RH アゴニス

ト, 化学療法剤, α -遮断剤等) および放射線療法の併用を禁止した。

4) 観察 検査項目

(1) 自他覚症状, 検査所見

治験薬投与中の自他覚症状を観察した。

血圧測定, 血液学的検査 (赤血球数, 白血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 血小板数, 白血球分画, 血沈), 血液生化学的検査 (GOT, GPT, Al-P, LDH, γ -GTP, 総ビリルビン, 総コレステロール, HDL-コレステロール, 中性脂肪, 血糖, 総蛋白, A/G 比, BUN, クレアチニン, 尿酸, Na, Cl, K, Ca, P) および尿検査 (尿糖, 尿蛋白, ウロビリノーゲン, pH, 沈渣) を観察期, 投与2週, 4週, 6週, 8週および12週後に実施した。また, 安静時心電図検査は観察期投与4週後および投与12週後に実施した。

(2) 副作用

観察期にはみられず, 本薬投与後に新たに発現した症状および臨床上意義のある臨床検査値異常変動で, 本薬との因果関係が否定できないものを副作用とした。

(3) 前立腺癌に起因する自覚症状 所見

前立腺癌に起因すると考えられる症状 (排尿困難, 夜間頻尿, 排尿痛, 血尿, 癌性疼痛), performance status (PS) および鎮痛剤使用状況を観察期, 投与1週, 2週, 4週, 6週, 8週および12週後に観察, 評価した。

(4) 病巣所見

原発巣・転移巣の検査は前立腺癌取扱い規約 (第1版)⁹⁾ に準じた方法で, 観察期および投与12週後 (可能ならば投与4週および8週後) に実施した。

腫瘍マーカーとして, 前立腺酸性フォスファターゼ (PAP), 前立腺特異抗原 (PSA) および γ -セミノプロテイン (γ -Sm) を投与直後, 投与4週, 8週および12週後に測定した。なお, 測定はビー・エム・エル(株)にて PSA および PAP は RIA 2 抗体法 (正常値: 3.0 ng/ml 以下), γ -Sm は EIA 法 (正常値: 4.0 ng/ml 以下) を用いて行った。

(5) 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), testosterone, estradiol および prolactin を投与直前, 投与24時間, 1週, 2週, 4週, 6週, 8週および12週後に測定した。なお, 測定はビー・エム・エル(株)にて prolactin は RIA 固相法, その他のホルモンは RIA 2 抗体法を用いて行った。

(6) 血漿中薬物濃度

本薬はラセミ体であるため血漿中薬物濃度として, 本薬の R (−) 体および S (+) 体を投与前, 投与6時間, 12時間, 24時間, 1週, 2週, 4週, 6週, 8週

および12週後に測定した。なお、連日投与における血漿中薬物濃度測定のための採血は原則として本薬投与前に行い、測定はビーエム エル(株)にて HPLC 法を用いて行った。

5) 効果判定

本薬投与終了後に、抗腫瘍効果、自覚症状総合改善度および安全度について評価を行った。

(1) 抗腫瘍効果

原発巣、転移巣などの病巣部位別効果、腫瘍マーカー (PAP) の改善度およびそれらを総合した総合効果は、前立腺癌臨床効果判定基準研究グループの臨床効果判定基準¹⁰⁾に従い、CR (complete response), PR (partial response), NC (no change), PD (progressive disease) の4段階で判定した。

(2) 自覚症状総合評価

自覚症状、PS および鎮痛剤使用状況の評価を総合評価し、「1: 著明改善」、「2: 中等度改善」、「3: 軽度改善」、「4: 不変」、「5: 悪化」の5段階と「6: なし→なし」で判定した。

(3) 安全度

本薬の安全性を副作用の有無およびその程度から「1: 副作用なし」、「2: 副作用を認めたが、処置を必要としなかった」、「3: 副作用を認めたため処置を必要とした」、「4: 副作用のため試験を中止した」の4段階で判定した。

6) 中止 脱落例、問題症例の取扱い

症例の取扱いは「固形がん化学療法直接効果判定基準」¹¹⁾に準じて行った。対象選択条件に合致しない例、中止 脱落例、観測不備例については、その取扱いを評価委員会にて協議した。

7) データの解析

血清中ホルモン濃度等の計量値について投与前値と比較する場合は、対応のある t-検定を用いた。また、検定は両側検定とし、その有意水準を0.05とした。用量と血漿中濃度との関係を解析する場合は、一次の回帰分析を行った。回帰係数を検定するとともに寄与率を算出した。連日投与時の血漿中濃度の推移から R (一) 体のみかけの消失半減期の算出には、Cockshott らと同様の方法 (MKMODEL)⁶⁾を用いた。なお、計量値については平均値±標準偏差 (mean±SD) で示したが、血中濃度および薬物動態パラメータについては平均値±標準誤差 (mean±SE) で示した。

成 績

1. 対象症例

登録症例では16例、全例が適格例であった。投与量別では、10 mg 群、30 mg 群、50 mg 群および 80 mg 群が各3例、100 mg 群が4例であった。対象症例のおもな患者背景を Table 1 に示した。

投与が中止された症例は、5週で NC であった 10 mg 群の1例、患者希望による 30 mg 群の1例、50 mg 群および 80 mg 群はなく、偶発症 (皮疹) が出現した 100 mg 群の1例および8週で進行 (水腎症の悪化) がみられた 30 mg 群の1例の計4例であった。副作用による中止例はなかった。

安全性の評価は適格例16例を対象として検討した。有効性の評価については投与が中止された4例中1例は水腎症の悪化による中止であるため評価に加えたが、他の3例は投与期間不足のため評価を不採用とし、計13例を有効性評価の対象として検討した。

Table 1. Patients' background

Dose	Patient No.	Age (yrs)	BW (kg)	Clinical stage	TNM class	Histological differentiation	PS
10 mg	10-1	74	62.0	D ₂	T ₃ N ₀ M ₁	poor	1
	10-2	59	62.0	D ₂	T ₄ N ₄ M ₁	poor	0
	10-3	75	50.2	D ₂	T ₄ N ₁ M ₁	moderate	0
30 mg	30-1	65	44.0	D ₂	T ₄ N _x M ₁	moderate	0
	30-2	64	67.0	C	T ₄ N ₀ M ₀	undifferentiated	0
	30-3	77	57.9	D ₁	T ₄ N ₂ M ₀	poor	3
50 mg	50-1	61	45.0	D ₂	T ₃ N ₀ M ₁	poor	0
	50-2	79	64.0	C	T ₃ N ₀ M ₀	well	0
	50-3	75	68.0	D ₂	T ₃ N ₀ M ₁	poor	0
80 mg	80-1	54	64.3	D ₂	T ₄ N ₄ M ₀	moderate	1
	80-2	63	79.0	C	T ₂ N ₀ M ₀	well	0
	80-3	63	50.6	D ₂	T ₃ N ₀ M ₁	well	0
100 mg	100-1	73	50.0	D ₂	T ₁ N ₄ M ₁	moderate	0
	100-2	70	57.0	C	T ₃ N ₀ M ₀	well	0
	100-3	77	63.5	C	T ₃ N ₀ M ₀	poor	0
	100-4	63	67.0	C	T ₃ N ₀ M ₀	moderate	0

Table 2. Adverse reactions

Dose	Patient No.	Adverse reaction	Grade	Onset
30 mg	30-1	GOT increased	1	2 w
		GPT increased	2	2 w
		γ -GTP increased*	1	4 w
	30-2	GOT increased	1	2 w
		GPT increased	1	2 w
		Al-P increased	1	2 w
50 mg	50-2	Gynaecomastia*	1	8 w
		Breast pain*	1	6 w
	80-1	Breast pain*	1	13 w
80 mg	80-2	Gynaecomastia*	1	10 w
		Breast pain*	1	6 w
	80-3	Hot flushes*	1	1 day
100 mg	100-3	Gynaecomastia*	1	6 w
		Breast pain*	1	6 w
		GPT increased	1	4 w
	100-4	Gynaecomastia*	1	8 w

*: Physician's judgement (grade 1: mild)

2. 安全性

1) 副作用

16例中8例に認められた副作用を Table 2 に示した。発現した副作用の程度は GPT 上昇の1件を除きいずれも軽度 (grade 1) であった。

乳房腫脹, 乳房圧痛または, 顔面のほてりが 50 mg 群で3例中1例, 80 mg 群で3例中3例および 100 mg 群で4例中2例に認められた。50 mg 群の1例 (50-2) に発現した乳房腫脹および乳房圧痛, 80 mg 群の1例 (80-1) の乳房圧痛はいずれも本薬投与中に消失した。また, 80 mg 群の1例 (80-3) に認められた顔面のほてりは, 本薬初回投与2時間後に発現し, 当日中に消失した。しかし, 80 mg 群の1例 (80-2)

と 100 mg 群の1例 (100-3) の乳房腫脹, 乳房圧痛および 100 mg 群の1例 (100-4) の乳房腫脹は本薬の投与期間中持続した。

その他の副作用として, 30 mg 群において1例 (30-1) で GOT, GPT および γ -GTP の上昇, 他の1例 (30-2) で GOT, GPT および Al-P の上昇, また, 100 mg 群の1例 (100-3) で GPT の上昇が認められたが 30 mg 群の1例での GPT 上昇を除き, その程度はいずれも grade 1 であった。症例30-1で GPT が投与4週後に 108 U まで上昇したが, 投与前値は 58 U と異常値であり, また投与中止時は 82 U であった。同様にその他の症例も本薬投与中または投与終了後に正常値に復するか, または軽快した。

血圧, 心電図所見においては, 投与前後で臨床問題となるような変動が認められた症例はなかった。

なお, 100 mg 群の1例 (100-2) で投与3週後に皮疹の発現が認められたが, 本薬の投与を中止し, 皮疹の治療により消失した。本薬との関連性を確認するため本薬および併用薬のパッチテスト, 本薬の内服テストを実施したが, いずれも陰性であったため皮疹と本薬には関連性はないと判断された。

副作用が認められた8例の安全度の判定は, いずれも「副作用を認めたが, 処置を必要としなかった」であった。

2) 臨床検査値

治験担当医師により本薬との関連性が否定されなかった異常変動 (関連性が不明を含む) が認められた臨床検査値の推移を Table 3 に示した。これらのうち, 症例30-1 の GOT, GPT および γ -GTP の上昇, 症例30-2 の GOT, GPT および Al-P の上昇, 症例100-3 の GPT 上昇の計7件は治験担当医師により副作用と判定された。症例30-3 の γ -GTP の異常値 (84 U/l) は本薬投与終了9日後の検査結果であり, 症例

Table 3. Abnormal laboratory findings

Dose	Patient No.	Laboratory tests	Serum levels					Follow-up	
			Pre-dose	2 w	4 w	8 w	12 w		
30 mg	30-1	GOT (U)	55*	76*	99*	82*		39	
		GPT (U)	58*	82*	108*	82*		33	
		γ -GTP (U/l)	36	41	56*	77*		66*	
	30-2	GOT (U)	29	65*	29	28			
		GPT (U)	23	75*	37*	30			
		Al-P (U)	99	158*	124*	78			
		T-cholesterol (mg/dl)	177	237	260*	222			
	30-3	γ -GTP (U/l)	21	28	29	28	84* ^{a)}		
	80 mg	80-3	GOT (U)	20	30	32	36*	21	
			GPT (U)	21	35*	41*	45*	18	
100 mg	100-3	GPT (U)	31	33	41*	50*	28		

*: Abnormal value, a): Measurement was done 9 days after discontinuation of bicalutamide administration

Table 4. Anti-tumor effect

	Dose	CR	PR	NC	PD	Total	CR+PR
Overall response	10 mg	0	1	1	0	2	1/ 2
	30 mg	0	1	0	1	2	1/ 2
	50 mg	0	1	1	1	3	1/ 3
	80 mg	0	2	1	0	3	2/ 3
	100 mg	0	1	2	0	3	1/ 3
	Total	0	6	5	2	13	6/13
Primary (prostate) lesion	10 mg	0	0	2	0	2	0/ 2
	30 mg	0	0	2	0	2	0/ 2
	50 mg	0	0	3	0	3	0/ 3
	80 mg	0	2	1	0	3	2/ 3
	100 mg	0	0	3	0	3	0/ 3
	Total	0	2	10	0	13	2/13
Bone metastases	10 mg	0	0	2	0	2	0/ 2
	30 mg	0	0	0	0	0	0/ 0
	50 mg	0	0	1	1	2	0/ 2
	80 mg	0	0	1	0	1	0/ 1
	100 mg	0	0	1	0	1	0/ 1
	Total	0	0	5	1	6	0/6
Lymph node metastases	10 mg	0	1	0	0	1	1/ 1
	30 mg	1	0	0	0	1	1/ 1
	50 mg	0	0	0	0	0	0/ 0
	80 mg	1	0	0	0	1	1/ 1
	100 mg	0	0	1	0	1	0/ 1
	Total	1	1	1	0	3	2/3
Other metastases	10 mg	0	0	0	0	0	0/ 0
	30 mg	0	0	0	1 ^{a)}	1	0/ 1
	50 mg	0	0	0	0	0	0/ 0
	80 mg	0	1 ^{b)}	0	0	1	1/ 1
	100 mg	0	0	0	0	0	0/ 0
	Total	0	1	0	1	2	1/2
PAP	10 mg	1	1	0	0	2	2/ 2
	30 mg	0	0	0	0	0	0/ 0
	50 mg	1	1	0	0	2	2/ 2
	80 mg	2	0	0	0	2	2/ 2
	100 mg	1	0	2	0	3	1/ 3
	Total	4	2	2	0	8	5/8

a) : worsening of hydronephrosis, b) : lung metastasis

80-3 の GOT および GPT の上昇は一過性で軽度であり、いずれも本薬との関連性は不明とされた。また、症例30-2 のコレステロールの上昇は一過性で、軽度であった。

その他の臨床検査値異常変動として、中性脂肪上昇が6件、クレアチニン上昇が5件、赤血球数減少が4件等みられたが、いずれも一過性で、投与前と比べ軽度の変動であり、治験担当医師により本薬との関連性は否定された。

3. 有効性

1) 抗腫瘍効果

総合効果および評価可能病変別効果を Table 4 に示した。総合効果で 80 mg 群で 2 例、10 mg 群、30 mg 群、50 mg 群および 100 mg 群で各 1 例に PR が認められた。30 mg 群と 50 mg 群の各 1 例で PD と判定されたが、30 mg 群の 1 例は水腎症の悪化、また、50 mg 群の 1 例は骨転移の新病巣出現によるものであっ

た。病巣部位別では、前立腺原発巣で 80 mg 群の 2 例に PR が認められた。リンパ転移巣では、30 mg 群および 80 mg 群の各 1 例に CR が、また 10 mg 群の 1 例に PR が認められた。その他、80 mg 群の 1 例で

Table 5. Effects on prostate-specific antigen (PSA) and γ -seminoprotein (γ -Sm)

	Dose	CR	PR	NC	PD	Total	CR+PR
PSA	10 mg	1	0	1	0	2	1/2
	30 mg	0	0	1	0	1	0/1
	50 mg	1	2	0	0	3	3/3
	80 mg	0	2	1	0	3	2/3
	100 mg	0	2	1	0	3	2/3
	Total	2	4	3	0	9	6/9
γ -Sm	10 mg	1	0	1	0	2	1/2
	30 mg	0	0	0	1	1	0/1
	50 mg	0	1	0	1	2	1/2
	80 mg	1	0	1	0	2	1/2
	100 mg	0	0	3	0	3	0/3
	Total	2	1	5	2	10	2/10

Table 6. Global improvement rating of subjective symptoms

Dose	Marked improve.	Moderate improve.	Slight improve.	No. change	Worsening	Total	≥ Slight improve.
10 mg	0	1	1	0	0	2	2/ 2
30 mg	0	1	0	0	1	2	1/ 2
50 mg	0	0	0	1	0	1	0/ 1
80 mg	1	1	1	0	0	3	3/ 3
100 mg	0	0	0	2	0	2	0/ 2
Total	1	3	2	3	1	10	6/10

Patients revealing no symptoms were excluded

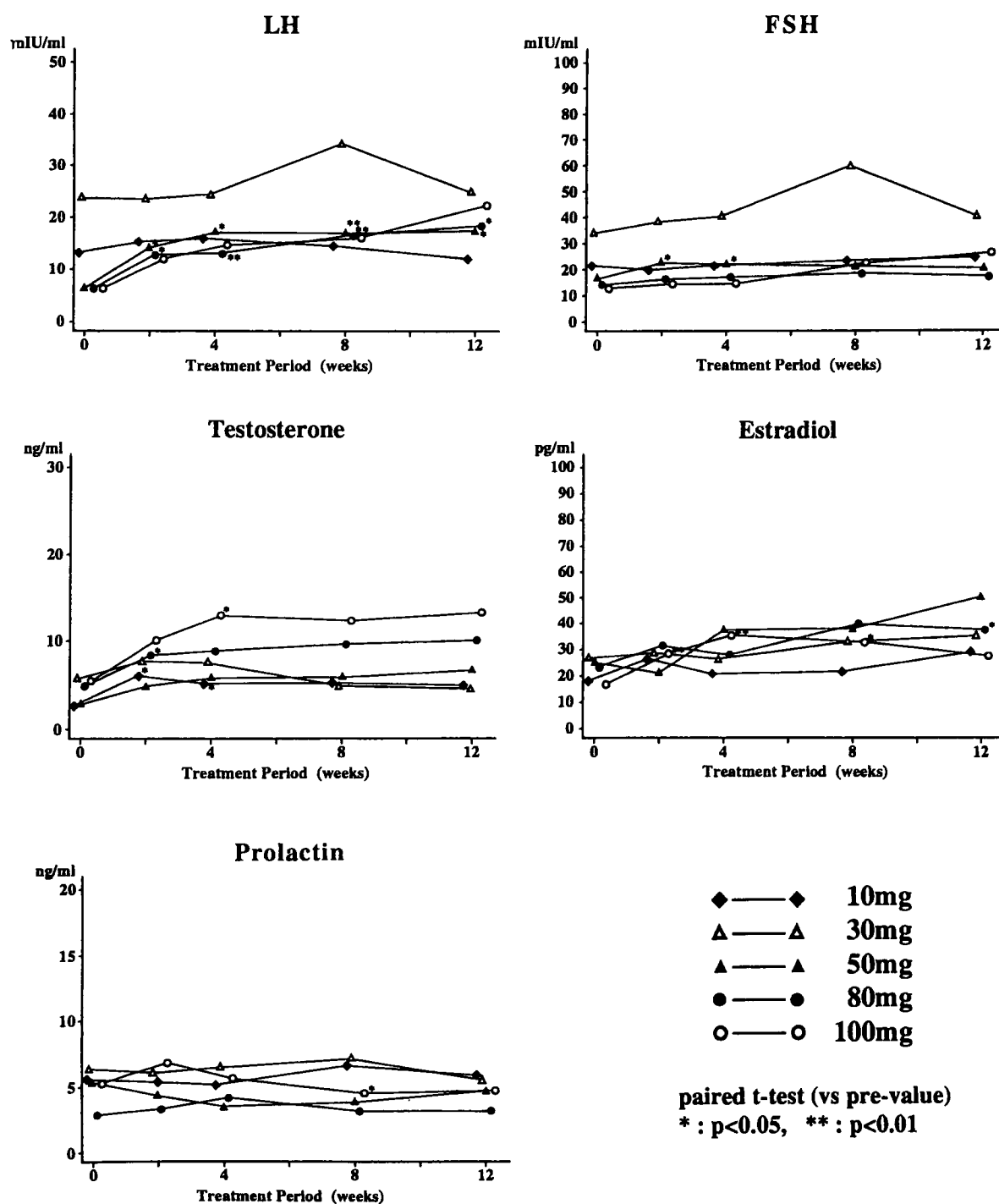


Fig. 2. Changes in mean serum concentrations of hormone

肺転移の PR が認められた。PAP に対する効果では、投与前に異常値を示した例がなかった 30 mg 群を除き各群とも 1 ないし 2 例で CR または PR が認められた。

なお、治験実施計画書作成時点（1990年）では、その有用性が確立していなかったため、本試験では総合効果判定に PSA および γ -SM 値を腫瘍マーカーとして採用しなかったが、参考として Table 5 にそれぞれの値の治療による変動を示した。PSA では、50 mg 群、80 mg 群および 100 mg 群において 3 例中 2 ないし 3 例で、PR 以上の改善が認められた。

2) 自覚症状

自覚症状、PS および鎮痛剤使用状況を総合して評価した自覚症状総合改善度を Table 6 に示した。投与前後ともに自覚症状がなかった 3 例を除いて、改善度が評価された 10 例中 6 例（10 mg 群：2 例、30 mg 群：1 例、80 mg 群：3 例）で「軽度改善」以上の改善が認められた。自覚症状の評価項目別にみると、排尿困難を有した 7 例（10 mg 群および 100 mg 群：各 2 例、30 mg 群、50 mg 群および 80 mg 群：各 1 例）中 4 例（10 mg 群：2 例、50 mg 群：1 例、80 mg 群：1 例）で、排尿痛は 2 例（30 mg 群：2 例）中 1 例で、夜間頻尿は 8 例（10 mg 群、30 mg 群および 100 mg 群 各 1 例、50 mg 群：2 例、80 mg 群：3 例）中 4 例（10 mg 群：1 例、80 mg 群：3 例）で改善が認められた。なお、血尿あるいは癌性疼痛がみられた症例はなかった。

PS に関しては投与前に grade 1 以上を示した症例が 3 例で、30 mg 群の 1 例は 3 から 1 に、80 mg 群の 1 例は 1 から 0 に改善が認められた。10 mg 群の 1 例は不変であった。なお、30 mg 群の 1 例には非麻薬性鎮痛剤が常時使用されていたが、本薬投与 2 週以降は不必要となり、使用されなかった。他の 12 例では投与後とも鎮痛剤は使用されなかった。

4. ホルモン動態

投与前、投与 2 週、4 週、8 週および 12 週後の血清中ホルモン濃度の平均値の推移を Fig. 2 に示した。LH、FSH、testosterone および estradiol は投与後に平均値で上昇がみられ、いくつかの測定時点で有意な上昇が認められた。平均血清中 testosterone 濃度は 50 mg 群、80 mg 群および 100 mg 群で、それぞれ投与前 3.1 ± 2.1 、 5.2 ± 1.8 および 5.7 ± 3.2 ng/ml から投与 12 週後 6.6 ± 2.0 、 10.1 ± 4.8 および 13.4 ± 9.7 ng/ml と上昇した。

Testosterone が投与中に正常値上限（11.0 ng/ml）を超えた症例は、30 mg 群および 80 mg 群の各 1 例、100 mg 群の 3 例で、投与中の testosterone 濃度の最高値は 100 mg 群の例における投与 4 週後の 20.5 ng/ml（投与前 7.5 ng/ml）であった。なお、prolactin は特に一定の変動を示さなかった。

5. 血漿中薬物濃度

初回投与後の本薬の R（-）体および S（+）体血漿中濃度の推移を Table 7 に示した。抗アンドロゲン作用を示す R（-）体血漿中濃度と用量について一次の回帰分析を行い、回帰係数を検定したところ、投与 6 時間、12 時間および 24 時間後において有意（いずれも $p < 0.005$ ）となった。また、それぞれの寄与率は 0.91、0.93 および 0.59 であった。R（-）体に比べ、抗アンドロゲン作用をほとんど示さない S（+）体は、10 mg および 30 mg 群のどの測定時点においても検出限界以下であった。50 mg 以上の投与量では、S（+）体が検出され、用量の増加に伴って血漿中濃度が増加する傾向を示した。

本薬 1 日 1 回 12 週間連日投与時の R（-）体血漿中濃度の推移を Fig. 3 に示した。投与 1 週から 6 週後にかけて血漿中濃度の増加がみられ、投与 6～8 週後にはほぼ定常状態に達した。用量と定常状態における R（-）体血漿中濃度について一次の回帰分析を行い、

Table 7. Plasma concentrations of R(-) and S(+) enantiomers after initiation of bicalutamide administration

Dose		Plasma concentrations (ng/ml)					
		n	6 hr	n	12 hr	n	24 hr
10 mg	R (-)	3	233 ± 46	3	230 ± 34	3	283 ± 54
	S (+)		ND		ND		ND
30 mg	R (-)	3	705 ± 109	3	687 ± 126	3	682 ± 128
	S (+)		ND		ND		ND
50 mg	R (-)	3	1,294 ± 29	3	1,221 ± 7	3	1,169 ± 74
	S (+)		93 ± 11		ND		ND
80 mg	R (-)	3	1,507 ± 214	3	1,651 ± 123	3	1,537 ± 235
	S (+)		86 ± 9		56 ± 5		ND
100 mg	R (-)	3	1,996 ± 95	4	2,128 ± 131	4	2,632 ± 675
	S (+)		142 ± 2		84 ± 9		124 ± 69

ND: below detection level (50 ng/ml), mean ± SE

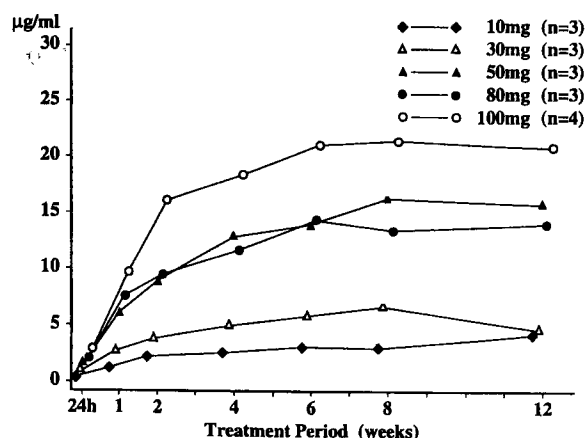


Fig. 3. Changes in plasma concentrations (mean) of R(-) enantiomer in bicalutamide during 12 weeks treatment of once daily repeated administration.

回帰係数を検定したところ、投与6週、8週および12週後の各時点において有意 (いずれも $p < 0.005$) であった。また、それぞれの寄与率は0.81, 0.77および0.71であった。投与24時間後および8週後におけるR(-)血漿中濃度の比から求めた蓄積率およびMKMODELから求めた半減期には用量の増加に伴う一定の変動は認められず、1日1回10mgから100mg投与時における蓄積率は 10.9 ± 1.2 (mean $\pm$ SE), みかけの消失半減期は 8.4 ± 1.1 日 (mean $\pm$ SE) であった。

考 察

前立腺癌のほとんどはホルモン依存性であり、従来外科的去勢術やエストロゲン剤投与などの内分泌療法が行われてきた。しかし、去勢術は患者にとって心理的苦痛が大きく、性機能障害ばかりでなく、生活全体も無気力になることがあり、quality of lifeの面から問題があるといえる。エストロゲン療法に関しては、欧米において問題となっている心血管系に対する副作用¹²⁾が、日本人でも多発する様になった。近年、精巣由来のtestosteroneの産生をほぼ完全に抑制するという点で従来の内分泌療法とほぼ同等の効果を示すLH-RHアゴニストが開発された^{13,14)}。LH-RHアゴニストは副作用が少なく、かつ心理的苦痛も大きくなく、現在広く臨床の場で使用されているが、薬剤本来の薬理作用により投与直後に一過性のtestosteroneの産生促進による病状の増悪が時にみられる。これらの内分泌療法では、副腎由来のアンドロゲンを抑制できず、また、標的臓器である前立腺での直接作用はほとんど示さない。前立腺に直接作用する薬剤としてはステロイド骨格を有する酢酸サイプロテロン、酢酸クロルマジノンなどがあり、わが国においては酢酸クロルマジノンが広く使用されている。これらのステロイド

性抗アンドロゲン剤は血清中testosteroneを低下させ、性欲減退やインポテンスを引き起こすことが知られている^{15,16)}。

今回、著者らは前立腺癌患者 (臨床病期C, D) を対象として、非ステロイド性抗アンドロゲン剤であるピカルタミドを用いて第I相試験を実施した。1日投与量は、3ステップに分け、ステップ1では海外臨床試験^{7,17)}で安全性が認められた10mg, 30mgおよび50mgとし、安全性を確認した後、ステップ2で80mg, ステップ3で100mgに増量することとした。また、本薬の連続投与後の血中半減期は約1週間と長く⁶⁾、1日1回8週間連日投与で血中濃度が定常状態に達すると考えられたため、投与期間は12週間とした。

本試験において認められたおもな副作用は、乳房腫脹、乳房圧痛および顔面のほてりであった。これらの副作用は低用量の10mg群および30mg群ではみられず、50mg群で1例、80mg群で3例および100mg群で2例に認められた。海外臨床試験⁵⁾においても、これらの副作用、特にgynecomastiaおよびbreast tendernessは比較的高頻度に見られており、50mg投与例における発現率はそれぞれ52%および60%と報告されている。その他、30mg群の2例および100mg群の1例でGOT, GPT等の肝酵素値の上昇が副作用とされたが、いずれも軽度の変動であり、臨床使用で特に問題となるものではないと考えられた。また、臨床検査値、心電図所見においても、臨床問題となるような異常所見は認められず、本薬は1日100mgまでの投与量では安全性に特に問題はないと考えられた。

有効性に関しては、各投与量で1例ないし2例で抗腫瘍効果が認められた。病巣部位では、前立腺原発巣、リンパ節転移巣、肺転移巣でCRまたはPRを認めた症例があった。投与前に異常値を示していた腫瘍マーカー(PAP, PSA, γ -Sm)は、ほとんどの症例で投与後に低下した。PSAでは、50mg, 80mgおよび100mg群において2例または3例でPR以上の改善が認められた。また、排尿困難等の前立腺癌に起因すると考えられる自覚症状が改善した症例も認められた。

動物実験において、本薬はフルタミドと異なり血清中LHおよびtestosterone濃度を上昇させないと報告されている¹⁸⁾。しかし、本試験においては血清中LH, FSH, testosteroneおよびestradiol濃度の上昇が認められた。これはヒトにおいては、末梢系ばかりでなく中枢系のアンドロゲン受容体も遮断し、視床下部および脳下垂体でのnegative feedbackを阻害する結果、LHおよびtestosteroneの分泌が促進されたものと考えられる。Mahlerら¹⁹⁾の前立腺癌患者を対象

とした臨床試験においても、1日 50 mg の投与により、LH, testosterone, estradiol 濃度の上昇が認められている。これらのホルモンは、投与 2 カ月以内に最大濃度に達し、その後、やや低下することが認められている。本試験においても、これらのホルモンは個人差はあるもののほぼ投与 2 週から 8 週後にかけて最大濃度に達した。この様に抗アンドロゲン剤は血清中 testosterone 濃度を上昇させるので、その有効性について危惧する議論がある²⁰⁾ 本試験において、血清中 testosterone 濃度の最高値を示した症例は、投与前の 7.5 ng/ml から投与 4 週時に 20.5 ng/ml に上昇し、以後 12 週時まで 17~20 ng/ml を示した 100 mg 投与の例であった。R (一) 体の投与 4 週時の血漿中濃度は 17,517 ng/ml で、以後、ほぼ同じ濃度が維持されていた。前立腺のアンドロゲン受容体に対するピカルタミドの親和力は 5 α -dihydrotestosterone に比し低いが、testosterone 濃度に比べ、R (一) 体の血漿中濃度はきわめて高いため、アンドロゲン受容体は十分に遮断されているものと考えられる。

薬物動態については、McKillop ら²¹⁾が 50 mg 単回投与時の R (一) 体および S (+) 体について健常人で検討している。薬理活性を示す R (一) 体は、投与 15~48 時間後に最高血漿中濃度 (559~970 ng/ml) に達し、消失半減期は 4.2 日であった。これに対して、ほとんど薬理活性を示さない S (+) は、投与 2~5 時間後に最高血漿中濃度 (32~66 ng/ml) を示し、消失半減期は 19 時間であった。本試験における初回投与後の血漿中濃度測定は投与 6、12 および 24 時間後の 3 時点であった。R (一) 体血漿中濃度はこの 3 時点においてほぼ同じ値を示したが、S (+) 体血漿中濃度は 50 mg 群、80 mg 群および 100 mg 群で投与 6 時間後に最高値を示した後、減衰した。また、R (一) 体血漿中濃度に対する S (+) 体血漿中濃度の割合は、50 mg 群の投与 6 時間および 12 時間後で 7.2% および 4.1% 未満であり、McKillop らの結果 (投与 1 時間および 12 時間後で 10% および 5% 未満) とほぼ一致した。本薬 10 mg から 100 mg 初回投与時において、用量と R (一) 体血漿中濃度の間に統計的な直線性が示された。海外臨床試験において、前立腺癌患者における 12 週間連日投与後の本薬の血漿中濃度は、10 mg、30 mg および 50 mg で、それぞれ $1,797 \pm 113$ (mean $\pm$ SE), $6,889 \pm 713$ および $9,333 \pm 332$ ng/ml であり、8 週間連日投与で定常状態になることが示されている⁵⁾ 本試験においても、連日投与における血漿中濃度は、海外での結果と比較してやや高いものの、同様に投与 6~8 週後にほぼ定常状態に達した。投与 6 週、8 週および 12 週後において、用量と (一) 体血漿中濃度の間に統計的な直線性が示された。また、連日投与 8 週後の蓄積率は 10.9 ± 1.2 、連日投与

時の血漿中濃度から算出したみかけの消失半減期は 8.4 ± 1.1 日であり、Cockshott らの報告⁶⁾ とほぼ同様の値であった。

なお、本治験終了後、効果 安全性評価委員会で治験結果が報告され、安全性に特に問題なく、有効性も期待できるため前期第 II 相試験に移行しても問題ないとされた。

結 語

前立腺癌患者 (臨床病期 C, D) を対象として、抗アンドロゲン剤ピカルタミドの 12 週間連日投与 (1 日 1 回 10 mg, 30 mg, 50 mg, 80 mg, 100 mg) の第 I 相試験を実施し、以下の結果をえた。

1. 登録症例は 16 例 (10 mg 群、30 mg 群、50 mg 群、80 mg 群各 3 例および 100 mg 群 4 例) で、全例が適格例であった。安全性の評価は適格例 16 例を、有効性の評価は 13 例を対象として検討した。

2. 副作用は 16 例中 8 例に認められたが、軽度で、臨床的特に問題はなかった。乳房圧痛、乳房腫脹等の副作用が 50 mg 群で 1 例、80 mg 群で 3 例および 100 mg 群で 2 例に認められた。また、GOT 上昇が 30 mg 群で 2 例、GPT 上昇が 30 mg 群で 2 例および 100 mg 群で 1 例、Al-P 上昇、 γ -GTP 上昇が 30 mg 群でそれぞれ 1 例に認められたが、30 mg 群の 1 例の GPT 上昇 (grade 2) を除き、いずれも grade 1 であった。

3. 有効性に関しては、各投与群の 1 例ないし 2 例において、PR 以上の抗腫瘍効果が認められた。また、排尿困難、排尿痛、夜間頻尿の改善がみられた。

4. 血清中ホルモンでは、LH, FSH, testosterone および estradiol 濃度の上昇が認められた。

5. 本薬の初回投与後、抗アンドロゲン活性を示す R (一) 体の血漿中濃度は用量依存的に増加し、連日投与で投与 6~8 週後にほぼ定常状態に達した。連日投与時の血漿中濃度から算出した R (一) 体のみかけの消失半減期は 8.4 ± 1.1 日であった。

以上の結果から、本薬 (1 日 1 回 10~100 mg) は前立腺癌患者に対して、安全性に特に問題がなく、抗腫瘍効果を有することが示唆された。

文 献

- 1) 赤座英之, 阿曾佳郎, 新島端夫, ほか: 前立腺癌に対する RU23908 (Nilutamide) の臨床評価. 泌尿紀要 37: 407-420, 1991
- 2) 阿曾佳郎, 赤座英之, 亀山周二, ほか: 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に対する治療効果第 II 相用量設定試験. 泌尿紀要 39: 391-403, 1993
- 3) Akaza H, Usami M, Kotake T, et al.: A randomized phase II trial of flutamide vs chlormadinone

- acetate in previously untreated advanced prostatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* **23**: 178-185, 1993
- 4) Furr BJA: Pharmacological properties and potential clinical utility of ICI 176,334: a novel, non-steroidal peripherally selective antiandrogen. In *Hormonal therapy of prostatic disease: basic and clinical aspects*. Motta M and Seiro M (eds) p 148-161, 1988 Medicom Europe: Netherlands.
 - 5) Kennealey GT and Furr BJA: Use of the non-steroidal anti-androgen Casodex in advanced prostatic carcinoma. *Urol Clin North Am* **18**: 99-110, 1991
 - 6) Cockshott ID, Cooper KJ, Sweetmore DS, et al.: The pharmacokinetics of Casodex in prostate cancer patients after single and during multiple dosing. *Eur Urol* **18** (suppl 3): 10-17, 1990
 - 7) Newling DW: The response of advanced prostatic cancer to a new non-steroidal antiandrogen: results of a multicenter open phase II study of Casodex. *Eur Urol* **18** (Suppl 3) 18-21, 1990
 - 8) 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
 - 9) 日本泌尿器科学会 日本病理学会編: 泌尿器科・病理前立腺癌の取扱い規約 (第1版). 金原出版, 1985
 - 10) 前立腺癌臨床効果判定基準研究グループ (主任: 島崎 淳): 前立腺癌の薬物療法における臨床効果判定基準について. *泌尿紀要* **33**: 894-904, 1987
 - 11) 日本癌治療学会: 固形がん化学療法直接効果判定基準. *日癌治* **21**: 929-942, 1986
 - 12) The Veterans Administration Co-operative Urological Research Group: Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. *Surg Gynecol Obstet* **124**: 1011-1017, 1967
 - 13) 宇佐美道之, 古武敏彦, 松田 稔, ほか: 徐放型 LH-RH analogue, ICI 118630 (Zoladex®) による前立腺癌内分泌療法. *泌尿紀要* **34**: 369-382, 1988
 - 14) 阿曾佳郎, 亀山周二, 新島端夫, ほか: 徐放性 LH-RH agonist 製剤, TAP-114-SR の前立腺癌に対する臨床第3相試験. *泌尿紀要* **37**: 305-320, 1991
 - 15) Neumann F: Pharmacology and clinical uses of cyproterone acetate. In *Furr BJA & Wakeling AE (eds): Pharmacology and clinical uses of inhibitors of hormone secretion and action*. London, Bailliere Tindal, pp.132-159, 1987
 - 16) 熊本悦明, 山口靖宏, 佐藤嘉一, ほか: Anti-androgen の性機能におよぼす影響—アリルエストレノールおよび酢酸クロルマジノンの二重盲検法比較試験第I報: 夜間睡眠時勃起現象 (NPT) 測定による検討— *泌尿紀要* **36**: 213-226, 1990
 - 17) Denis L: A new non-steroidal antiandrogen. *Therapeutic progress in urological cancers* **303**: 95-103, 1989
 - 18) Freeman SN, Mainwaring WIP and Furr BJA: A possible explanation for the peripheral selectivity of a novel steroidal pure antiandrogen, Casodex (ICI 176,334). *Br J Cancer* **60**: 664-668, 1989
 - 19) Mahler C and Denis L: Clinical profile of a new non-steroidal antiandrogen. *J Steroid Biochem Mol Biol* **37**: 921-924, 1990
 - 20) Pavone-Macaluso M, Pavone C, Serretta V, et al.: Antiandrogens alone or in combination for treatment of prostate cancer: The European experience. *Urology* **34** (suppl): 27-36, 1989
 - 21) McKillop D, Boyle GW, Cockshott ID, et al.: Metabolism and enantioselective pharmacokinetics of Casodex in man. *Xenobiotica* **23**: 1241-1253, 1993

(Received on August 14, 1995)

(Accepted on August 24, 1995)

(迅速掲載)