

LH-RH Agonist, ICI 118630 による第Ⅰ相臨床試験

大阪府立成人病センター泌尿器科（部長：古武敏彦）

宇佐美 道 之

古 武 敏 彦

大阪大学医学部泌尿器科学教室（主任：園田孝夫教授）

園 田 孝 夫

PHASE I STUDY WITH LH-RH AGONIST, ICI 118630

Mitsuyuki USAMI and Toshihiko KOTAKE

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

Takao SONODA

*From the Department of Urology, Osaka University Hospital**(Director: Prof. T. Sonoda)*

A single shot of 250 µg LH-RH agonist, ICI 118630 (Zoladex®), was subcutaneously administered to four healthy male volunteers to investigate the safety and endocrinal effect of the drug. The safety of the drug was confirmed because no clinical problems in vital sign and general clinical tests were observed. The endocrinal reactions of LH, FSH and testosterone in blood were also observed proving that the drug was the LH-RH agonist.

Key words: LH-RH agonist, ICI 118630, Zoladex, Phase I study

は じ め に

ICI 118630 (Zoladex®) は luteinising hormone-releasing hormone (以下 LH-RH) の誘導体で、その構造式は Fig. 1 に示すとおりである。

本剤は、天然の LH-RH の N末端より 6 位および 10 位を、それぞれ Ser (Bu^t), Azgly に置換することにより合成された LH-RH 誘導体でラットの排卵誘発作用において天然 LH-RH の約 50~100 倍の活性があることが認められている¹⁾。本剤の単回投与では、末梢血中の LH、FSH は有意に上昇するが、しかし一定量以上を連続投与したとき、下垂体-睾丸ホルモン分泌系において下垂体 LH-RH receptor の疲弊を生じさせ、結果、性ホルモン血中濃度を去勢レベルにまで低下せしめることになる^{2~6)}。したがってこれらの事実からホルモン依存性腫瘍に対する LH-RH agonist の有用性が最近考慮されつつある^{7~9)}。

海外では英国において本剤の安全性試験、薬理試験

など必要な前臨床試験を終え、現在第Ⅱ相臨床試験が行われている。また、わが国においては現在までマウス、ラットにおける急性毒性試験で、皮下投与 LD₅₀ がマウスで 800 mg/kg 以上、ラットで 400 mg/kg 以上であり、臨床適応量の 80,000 倍~160,000 倍の用量で本剤の薬理作用に起因すると思われる変化を認める以外に特に問題となるような毒性は報告されていない⁷⁾。

今回われわれは、この ICI 118630 の臨床適応の前に、健康人における皮下 1 回投与による安全性の検討、ならびに下垂体-睾丸系ホルモン動態を観察したのでここに報告する。

対象および方法

(1) 対象

対象は自発的に志願した健康男子とし、特に次の事項に該当するものは対象から除いた。

a) 合併症、既往症のあるもの

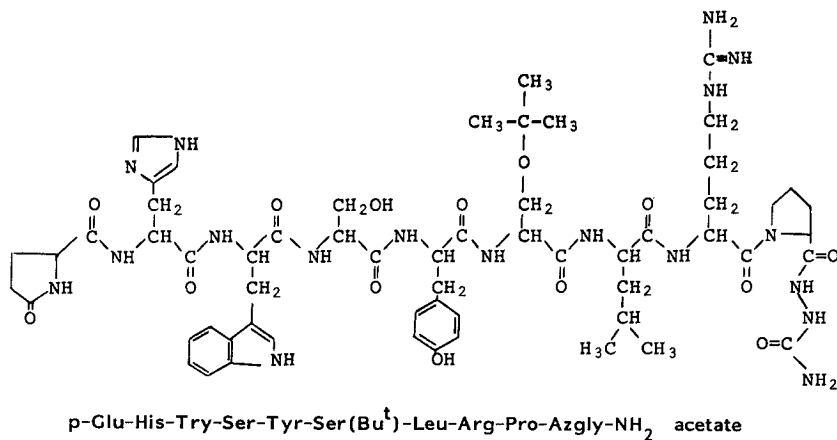


Fig. 1. ICI 118630 structural formula

Table 1. Schedule for the study

	8:50	9:00	9:15	9:30	10:00	a.m. 11:00	p.m. 1:00	3:00	5:00	9:00	a.m. 9:00
Subjective assessment	o		o	o	o	o	o	o	o	o	o
Vital signs (BP, HR, resp ration, body temp.)	o		o	o	o	o	o	o	o	o	o
Hormone levels (LH, FSH, testosterone)	o		o	o	o	o	o	o	o	o	o
Haematology & urinalysis	o										o

▲
ICI 118630 subcutaneous injection

- b) 慢性的な薬物の服用のあるもの
- c) 試験期間中に薬物療法を必要とするもの
- d) 試験前3カ月以内にホルモン剤の投与を受けたもの
- e) 試験前3カ月以内に 200 ml 以上採血されたもの

その結果、年齢は45, 45, 50, 50歳の4名が最終対象者となり、平均体重は 72.0 ± 7.0 kg (mean $\pm$ S.D.) であった。さらに被験者は試験実施1~2週間前の健康診断により、健康と判定されている。4名の被験者には本試験の目的、方法、試験薬に関して予想される効果および副作用などについて詳細な説明を行い、同意書に署名を受けるものとした。

(2) 試験薬

試験薬としては、ICI 118630を1 ml 中に酢酸塩として 250 μ g (Lot No. ADM 51186/83) 含有する注射剤を ICI ファーマ株式会社より提供を受け使用した。

(3) 試験方法

被験者には試験薬投与24時間前から投与後24時間まで喫煙、飲酒、およびカフェイン含有飲料（コーヒー、茶など）の摂取を禁止した。被験者は試験前日当科に入院し、夕食後より試験薬投与1時間後まで絶食とした。

試験当日は、午前9時に ICI 118630 250 μ g/ml を1回、右または左上腕に皮下注射し、Table 1のスケジュールにしたがいバイタルサイン（血圧、心拍数、呼吸数、体温）、血中ホルモン（LH、FSH、testosterone）の測定と一般臨床検査を実施した。

試験期間中は安静を保つようにし、自覚症状は問診にて行い、バイタルサインの測定は安静臥位にて実施した。血中ホルモン測定のための採血は、バイタルサイン測定の後、投与前、15分、30分、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間、12時間、24時間の計10ポイントで実施し、血液は血清分離後凍結し、後日外部機関にて radioimmunoassay 法にて LH、

FSH, testosterone の統一測定を行った。

一般臨床検査のための採血は、試験開始前および終了時の計2回実施し、末梢血(RBC, WBC, Platelet, Hgb, Hct), 生化学(TP, Chol, Alb, TG, BUN, Cr, Glucose), 肝機能(T-Bil, GOT, GPT, LDH, Al-p), 電解質(Na, K, Cl), 尿(糖, 蛋白, 沈渣)を検査した。

なお、被験者には本試験終了後1カ月間、性行為にあたっては避妊処置を実施するよう指導した。

結 果

(1) バイタルサイン

血圧、心拍数、体温、呼吸数、4例平均の測定結果を Fig. 2 に示す。本剤投与15分後において拡張期血圧、また4～8時間後において心拍数、体温が本剤投与前に比し、軽度上昇しているが、臨床上一何らの異常

はなくその他呼吸数についても異常は認められなかった。

(2) 血清ホルモン値(LH, FSH, testosterone) に対する影響

血清 LH, FSH, testosterone の経時的変化を Table 2 および Fig. 3～5 に示す。投与前値については LH が、7.7～20 mIU/ml, 平均 14.9 ± 5.2 mIU/ml, FSH が 4.4～18 mIU/ml, 平均 11.3 ± 5.7 mIU/ml, testosterone が 4.6～9.0 ng/ml, 平均 7.1 ± 2.0 ng/ml と4例ともすべて正常値を示している。

血清 LH 濃度は Fig. 3 に示すが、全例において投与後急激な上昇が認められ、30分～6時間、平均1時間後に 96.3 ± 57.9 mIU/ml と最大の増加が認められ、投与前に比し30分、24時間目を除くすべての採血ポイントにおいて有意な上昇($p < 0.05$)が認められた。血清 FSH 濃度は Fig. 4 にみられるように、

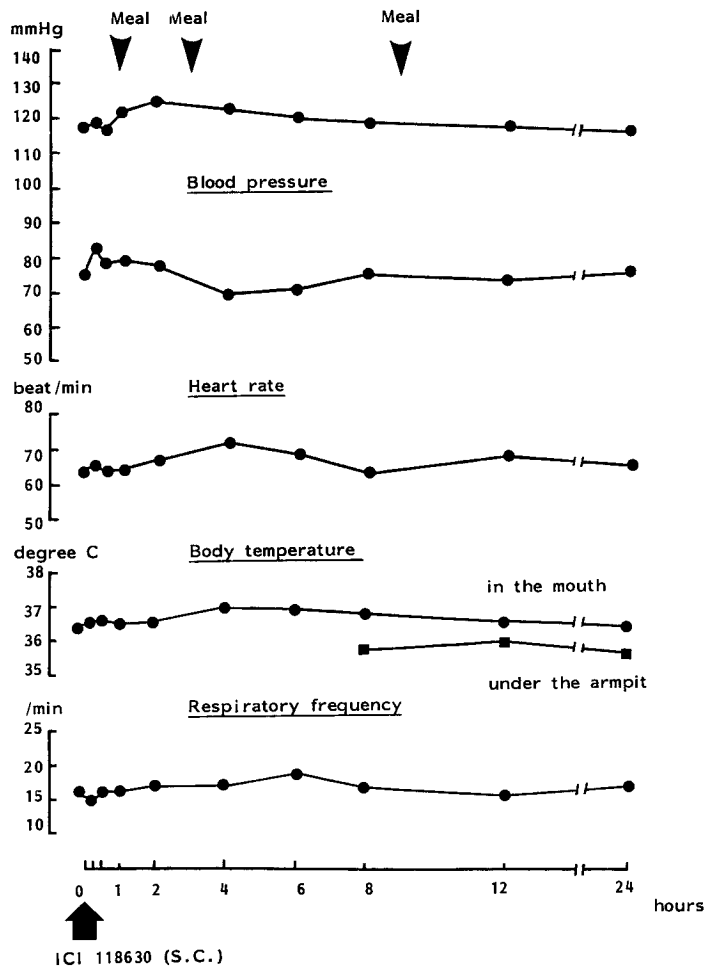


Fig. 2. Mean values with four volunteers (mean age: 48.5)

Table 2. Changes in serum LH, FSH and testosterone level

Volunteer	Pre	15 min	30 min	1 hr	2 hr	4 hr	6 hr	8 hr	12 hr	24 hr	7 days	1 months	2 months
											(16:00)	(10:00)	(9:00)
LH (mIU/ml)													
A	16	88	160	180	110	100	110	110	92	130	26	20	20
B	20	59	88	90	69	62	56	49	60	38		20	20
C	7.7	48	62	58	51	40	41	42	41	44		25	25
D	16	38	58	57	58	63	66	65	65	63		58	15
Mean	14.9	58.3	92.0	96.3	72.0	66.3	68.3	66.5	64.5	68.8		30.8	
± S.D.	± 5.2	±21.6*	±47.2	±57.9*	±26.4*	±24.9*	±29.7*	±30.6*	±21.0*	±42.2		±18.3	
FSH (mIU/ml)													
A	18	33	41	55	49	65	70	55	50	70	21	14	
B	13	19	24	28	27	26	29	25	29	21		12	
C	4.4	8.2	9.1	12	11	14	13	12	13	14		7.7	
D	9.8	13	16	18	17	21	22	24	27	26		15	11
Mean	11.3	18.3	22.5	28.3	26.0	31.5	33.5	29.0	29.8	32.8		12.2	
± S.D.	± 5.7	±10.7	±13.7	±19.0	±16.7	±22.9	±25.2	±18.3	±15.3*	±25.3		±3.2	
testosterone (ng/ml)													
A	4.6	4.8	4.7	5.1	4.9	4.0	3.8	5.0	4.9	8.5	2.2	4.2	
B	9.0	10.0	10.0	9.5	6.5	7.2	7.1	7.6	7.8	14.0		4.6	
C	8.4	6.6	6.8	8.5	7.7	6.5	5.5	7.0	7.1	11.0		6.0	
D	6.2	6.0	6.0	6.4	5.6	5.0	5.3	5.1	5.0	7.2		4.7	4.4
Mean	7.1	6.9	6.9	7.4	6.2	5.7	5.4	6.2	6.2	10.2		4.9	
± S.D.	±2.0	±2.2	±2.3	±2.0	±1.2	±1.4*	±1.4*	±1.3	±1.5	±3.0*		±0.8	

*: p<0.05

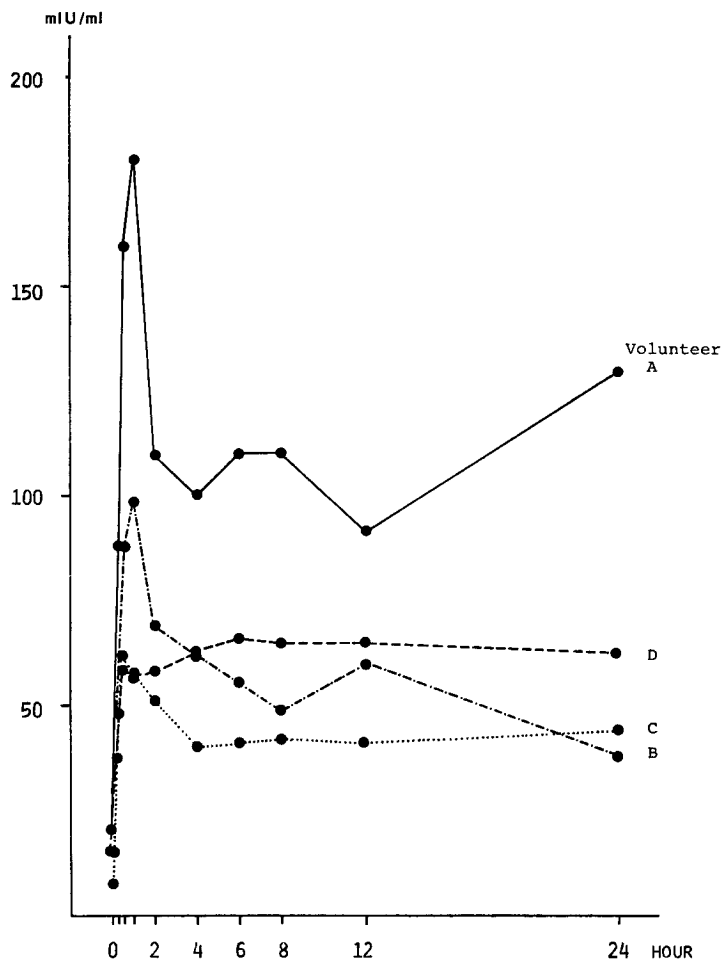


Fig. 3. Changes in LH

LH の反応に比し、やや緩徐な上昇を示し、最大の増加が認められたのは LH より遅く、4 時間～12 時間、平均 6 時間後で 33.5 ± 25.2 mIU/ml となっている。しかし、投与前に比し有意な上昇 ($p < 0.05$) を認めたのは、試験薬投与 12 時間後の 29.8 ± 15.3 mIU/ml のみであった。

血漿 testosterone 濃度の反応は、Fig. 5 に示す。投与 1 時間までは上昇傾向にあるが、その後一旦下降した後に、再び上昇を示し、24 時間後において全例が最大の増加を示した。また、testosterone の反応は LH, FSH に比し、遅い反応であった。なお、4, 6 時間でそれぞれ 5.7 ± 1.4 ng/ml, 5.4 ± 1.4 ng/ml と有意な下降 ($p < 0.05$) を示し、24 時間で 10.2 ± 3.0 ng/ml と有意な上昇 ($p < 0.05$) が認められた。

長期にわたる影響をみる目的で投与後 1 週、1 カ

月、2 カ月においてホルモン測定を行っている。1 週目で被験者 A の testosterone が投与前値 4.6 ng/ml に比し、2.2 ng/ml と、まだやや低値を示しているが、1 カ月では 4.2 ng/ml とほぼ正常域にもどり、また LH, FSH, testosterone とも投与前に比し、有意な差はなかった。

(3) 自覚症状、一般臨床検査

自覚症状は、注射部位において本剤投与後疼痛を訴えたものが 3 例、投与後硬結が 2 例に認められているが、疼痛、硬結ともに 1 時間以内に消失した。1 例において感冒によると思われる鼻炎が試験終了時、すなわち投与 24 時間後に認められたが、特に処置することなくその後消失した。それ以外には特記すべき自覚症状の発現、訴えは認められなかった。

各被験者の一般臨床検査成績は Table 3 に示す

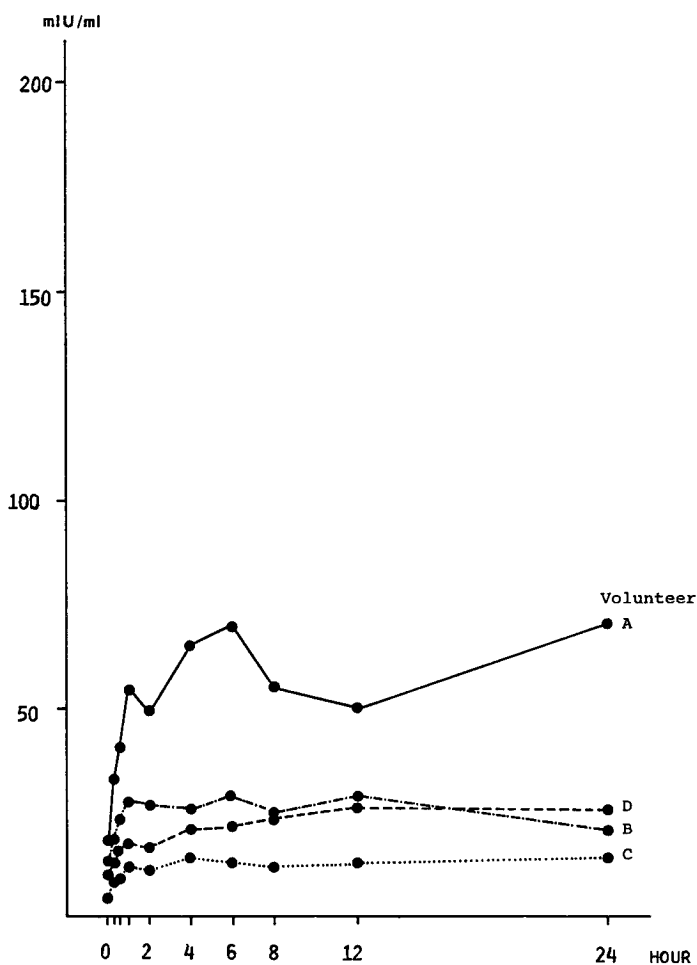


Fig. 4. Changes in FSH

が、本剤投与前後における変動で本剤に起因すると思われるような異常は認められていない。

考 察

前立腺癌が乳癌同様、ホルモン依存性癌であることは周知の事実である。そのゆえ乳癌治療において内因性の estrogen を枯渇するのと同様、前立腺癌では testosterone を除去することを目的とし、治療が行われており、除手術、antiandrogen 剤が現在まで前立腺癌治療の主流を占めている。近年になり LH-RH の前立腺癌の臨床応用が注目されつつある。

LH-RH は1960年 McCann ら⁸⁾により発見され、その後研究が進み現在に至っている。LH-RH は下垂体前葉に作用し、下垂体系 gonadotropin 分泌能を直接刺激することから、現在までは主として内分泌機能検査薬として使用されている⁹⁾。しかし、その薬

理学的特性を活かすことにより、副作用もなく血中 testosterone が去勢域にまで減少することが知られ、現在前立腺癌の治療に応用されるようになりつつある^{10~12)}。ICI 118630はこの LH-RH の super agonist であり、天然 LH-RH の50倍の活性を持ち前立腺癌治療剤として英国 ICI 社により開発されたものである。われわれはこの ICI 118630 が将来前立腺癌治療剤として有用な薬剤となり得るとの判断より、今回健康人による Phase I study を実施した。なお、本来、癌の治療剤を健康人に投与するのは、その薬剤の毒性、特に細胞毒性により実施は不可とされてきたが、本剤のその本質は前述のごとくであり、本剤の薬理学的特性を活かして初めて癌の治療に供する、細胞毒のない癌治療剤であるゆえ、今回健康人による Phase I study を本剤の安全性、および薬理活性を調べる意味において実施した。本剤の安全性の確認

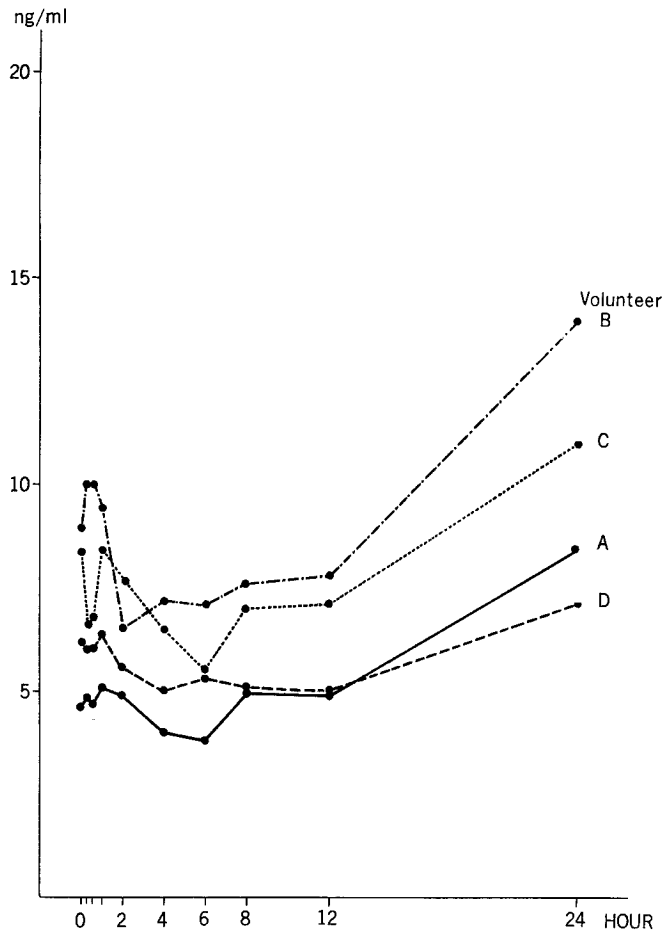


Fig. 5. Changes in testosterone

は、自覚症状、バイタルサイン、一般臨床検査において、また、薬理活性は血中ホルモン動態を観察することにより実施した。

本剤投与開始初期に注射時の疼痛・硬結の訴えがみられたが、その後間もなく消失し、また、異常所見もなく、注射の物理的影響と思われた。そのほか、バイタルサイン、血液一般臨床所見ともに本剤によると思われる異常所見はなく、安全な薬物であると思われた。

血中ホルモンの反応は、まず最初に LH の急激な上昇・下降が認められ、その後本剤投与前値より高い濃度で24時間まで安定であった。FSH は LH の反応に少し遅れて反応し、その後24時間目まで LH 同様安定であった。testosterone の反応は最初の1時間目まで上昇し、その後一度下降し、再び上昇し24時間後に最大の反応を示した。このことは多田羅¹³⁾の報告と類似しており、本剤も同様の LH-RH agonist と

して作用すること、また、1回投与においては LH, testosterone も十分な下降を示さず、下垂体 gonadotropin 分泌系において LH-RH receptor の down regulation を起こし得なかったことが確認された。

このように今回のこの試験において、われわれは本剤の安全性ならびに薬理学的特性に関して知見を得、また本剤の1回投与においては下垂体-睾丸系において十分な down regulation, いわゆる疲弊を起こし得ないことがわかったので、今後はさらに研究を進め、前立腺癌患者を対象とした本剤の連続投与による前立腺癌に対する内分泌学的、臨床的有用性に関し、新たな知見を得たいと考えている。

結 語

LH-RH agonist ICI 118630 (Zoladex®) 250 μ g を健康成人男子4名に単回皮下投与し、バイタルサインと血中ホルモンの測定ならびに一般臨床検査を行

Table 3. Laboratory test

		Volunteer A		Volunteer B		Volunteer C		Volunteer D	
		Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
WBC	(/mm ³)	6700	6000	5900	7100	4000	4400	5900	7200
RBC	(×10 ⁴ /mm ³)	478	488	527	578	388	385	450	461
Hb	(g/dl)	14.4	14.3	14.9	15.9	13.0	12.5	14.4	14.4
Ht	(%)	44.3	44.3	45.9	50.0	40.0	39.5	43.4	44.9
Platelet	(×10 ⁴ /mm ³)	27	27	35	33	23	24	24	22
Neu(st)	(%)	4	7	6	6	6	6	8	7
Neu(seg)	(%)	56	62	68	62	49	58	59	60
Lymph	(%)	35	23	20	25	42	31	27	28
Bas	(%)	1	1	1	1	1	0	2	0
Eos	(%)	3	4	3	4	0	0	2	0
Mono	(%)	1	3	2	2	2	5	2	5
GOT	(KU/ml)	23	23	21	23	12	12	15	15
GPT	(KU/ml)	42	43	44	48	10	11	16	16
Al-P	(KAU)	5.6	5.6	6.9	8.1	6.3	7.8	5.4	5.2
LDH	(U/l)	219	193	187	181	224	209	215	214
T-protein	(g/dl)	7.3	7.5	6.8	7.4	6.3	6.6	6.3	6.6
Albumin	(g/dl)	4.6	4.8	4.2	4.5	3.9	3.9	3.9	3.9
T-bilirubin	(mg/dl)	0.7	0.6	0.8	0.9	0.7	0.5	0.6	0.5
T-cholesterol	(mg/dl)	211	237	203	221	163	168	151	162
Triglyceride	(mg/dl)	198	144	133	135	85	51	82	58
BUN	(mg/dl)	13.2	14.4	14.5	16.0	12.6	11.6	11.7	13.8
Creatinine	(mg/dl)	1.1	0.9	0.8	0.8	0.9	0.9	1.0	1.0
Glucose	(mg/dl)	113	118	126	144	99	100	90	89
Na	(mEq/l)	141	144	140	141	144	145	143	145
K	(mEq/l)	4.9	4.5	4.6	4.8	4.4	4.4	4.1	4.0
Cl	(mEq/l)	100	99	103	105	107	106	105	104
Ca	(mEq/l)	5.0	4.8	4.7	5.0	4.3	4.4	4.6	4.7
P	(mg/dl)	3.4	3.2	3.4	3.5	3.6	3.3	3.4	3.2
Acid-P	(KAU)	2.7	2.7	2.8	3.2	2.5	2.7	2.4	2.2

い、結果は次のとおりであった。

1. バイタルサインについては臨床問題となる変動はみられなかった。

2. LH は投与後急激な上昇を示し、平均1時間後に peak となり、1時間から12時間まで投与前値に比し、有意に高値を示した。FSH は平均6時間後に peak があるが投与前に比し、有意の上昇をみたのは投与後12時間目のみであった。testosterone は一旦下降後、上昇を示し24時間後に有意差を持って最高値となっている。

3. 一般臨床検査では本剤投与による影響はみられていない。

4. 自覚症状としては、皮下注射による疼痛が3例に、硬結が2例にみられたが、ともに1時間以内に消失している。

文 献

- 1) Dutta AS, Furr BJA, Giles MB, Valcaccia B and (tha late) Walpole AL: Potent agonist and antagonist analogue of luteinising hormone releasing hormone containing an azaglycine residue in position 10. *Biochem Biophys Res Commun* **81**: 382~390, 1978
- 2) 齊藤史郎・山崎 巖: LH-RH とそのアナログー基礎と臨床. *ホルモンと臨床* **33**(1): 5~8, 1985
- 3) 田部井徹: LHRH-agonist (作動物質) の長期間投与による卵巣機能の抑制効果. *臨床産婦人科* **37**(7): 501, 1983
- 4) Kerle D, Williams G, Ware H and Bloom SR: Failure of long term luteinising hor-

- mone treatment for prostatic cancer to suppress serum luteinising hormone and testosterone. *Brit Med J* **289**: 468~469, 1984
- 5) Ziporyn T: LHRH Clinical applications growing. *JAMA* **253**(4): 469~476, 1985
- 6) 岡田弘昇：黄体形成ホルモナー放出ホルモン（Leuprolide）の腔内投与に関する研究。武田研究所報 **42**：150~208, 1983
- 7) ICI Pharma 社内資料：i) 118,630のマウスにおける急性毒性試験 ii) ICI 118,630のラットにおける急性毒性試験。財団法人 食品薬品安全 センター 泰野研究所
- 8) McCann SM, Taleisnik S and Friendman HM: LH-releasing activity in hypothalamic extracts. *Proc Soc Exp Biol Med* **104**: 432~434, 1960
- 9) 医療薬：日本医薬品集 第6版 273~274：薬業事報告社（東京），1982
- 10) Allen JM, O'Shea JP, Mashiter K, Williams G and Bloom SR: Advanced carcinoma of the prostate ; treatment with a gonadotropin releasing hormone agnoist. *Brit Med J* **286**: 1607~1609, 1983
- 11) Walker KJ, Nicholson RI, Turkes AO and Griffiths K: Therapeutic potential of the LHRH agonist ICI 118630, in the treatment of advanced prostatic carcinoma. *Lancet* Aug **20**: 413~415, 1983
- 12) Ahmed SR, Brooman PJC, Shalet SM, Howell A and Blacklock NJ: Treatment of advanced prostatic cancer with LHRH analogue ICI 118630: clinical response and hormonal mechanisms. *Lancet* Aug **20**: 415~418, 1983
- 13) 多田羅潔：下垂体一睾丸系機能に関する臨床的研究—とくに診断ならびに LH-RH アナログの臨床効果について— *日泌尿会誌* **73**：917~928, 1982

（1985年11月5日迅速掲載受付）