

共同研究による徐放性 LH-RH agonist 製剤, TAP-144-SR の前立腺癌に対する臨床第 1・2 相試験

TAP-144-SR 前立腺癌研究会 (Study Chairmen: 新島端夫, 阿曾佳郎)

新島 端夫, 阿曾 佳郎, 赤座 英之, 藤田 公生
布施 秀樹, 穂坂 正彦, 岩動孝一郎, 守殿 貞夫
片山 喬, 河邊 香月, 木下 健二, 北川 龍一
小磯 謙吉, 古武 敏彦, 小柳 知彦, 熊本 悦明
熊澤 淨一, 黒川 一男, 大橋 輝久, 大井 好忠
大森 弘之, 岡田 清己, 折笠 精一, 斎藤 泰
島崎 淳, 田崎 寛, 上田 豊史, 梅田 隆
宇佐美道之, 渡邊 決, 山中 英寿, 横山 正夫
吉田 修

CLINICAL PHASE I AND PHASE II STUDY ON A SUSTAINED RELEASE FORMULATION OF LEUPRORELIN ACETATE (TAP-144-SR), AN LH-RH AGONIST, IN PATIENTS WITH PROSTATIC CARCINOMA

Tadao Nijima¹⁾, Yoshio Aso²⁾, Hideyuki Akaza²⁾,
Kimio Fujita³⁾, Hideki Fuse⁴⁾, Masahiko Hosaka⁵⁾,
Koichiro Isurugi⁶⁾, Sadao Kamidono⁷⁾, Takashi Katayama⁸⁾,
Kazuki Kawabe⁹⁾, Kenji Kinoshita¹⁰⁾, Ryuichi Kitagawa¹¹⁾,
Kenkichi Koiso¹²⁾, Toshihiko Kotake¹³⁾, Tomohiko Koyanagi¹⁴⁾,
Yoshiaki Kumamoto¹⁵⁾, Joichi Kumazawa¹⁶⁾, Kazuo Kurokawa¹⁷⁾,
Teruhisa Ohashi¹⁸⁾, Yoshitada Ohi¹⁹⁾, Hiroyuki Ohmori¹⁸⁾,
Kiyoki Okada²⁰⁾, Seiichi Orikasa²¹⁾, Yutaka Saito²²⁾,
Jun Shimazaki⁴⁾, Hiroshi Tazaki²³⁾, Toyofumi Ueda¹⁶⁾,
Takashi Umeda²⁴⁾, Michiyuki Usami¹³⁾, Hiroki Watanabe²⁵⁾,
Hidetoshi Yamanaka²⁶⁾, Masao Yokoyama²⁷⁾ and Osamu Yoshida²⁸⁾

From the Collaborative Studies on Prostatic Carcinoma by the Study Group for TAP-144-SR

1) Tokyo Seamen's Insurance Hospital, 2) Faculty of Medicine, University of Tokyo, 3) National Medical Center of Hospital, 4) School of Medicine, University of Chiba, 5) Yokohama City University, School of Medicine, 6) Tokyo Teishin Hospital, 7) Kobe University, School of Medicine, 8) Toyama Medical and Pharmaceutical University, Faculty of Medicine, 9) Hamamatsu University, School of Medicine, 10) Tokyo Metropolitan Komagome Hospital, 11) Juntendo University, School of Medicine, 12) Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba, 13) The Center for Adult Diseases, Osaka, 14) Hokkaido University, School of Medicine, 15) School of Medicine, Sapporo Medical College, 16) Faculty of Medicine, Kyushu University, 17) School of Medicine, The University of Tokushima, 18) Okayama University, Medical School, 19) Faculty of Medicine, Kagoshima University, 20) Nihon University, School of Medicine, 21) Tohoku University, School of Medicine, 22) Nagasaki University, School of Medicine, 23) School of Medicine, Keio University, 24) Branch Hospital, Faculty of Medicine, University of Tokyo, 25) Kyoto Prefectural University of Medicine, 26) School of Medicine, Gunma University, 27) Toranomon Hospital, 28) Faculty of Medicine, Kyoto University

TAP-144-SR is a sustained release formulation of an LH-RH agonist, leuporelin acetate (TAP-144), that has been newly developed in Japan. As a phase I study, a single subcutaneous dose of TAP-144-SR was given to 15 patients with prostatic cancer to investigate the safety, endocrinological effects, and serum levels of the drug. The patients were divided into four groups according to the dosage levels of 1.88 mg, 3.75 mg, 7.5 mg and 15 mg.

No serious side effects were noted in any of the patients treated with any dose. No patients exhibited signs of a local reaction at the site of injection. In two patients transient exacerbation of clinical symptoms owing to "flare up" was observed. Serum testosterone levels decreased to the castration level (less than 1.0 ng/ml) in all of the patients, although the time required to attain the castration level tended to be longer in the patients receiving 1.88 mg.

Serum TAP-144 levels increased on the first day and gradually decreased thereafter. In the groups of patients that received 3.75 mg or more of TAP-144-SR, TAP-144 was detected in the serum up to 4 weeks after administration. Based on the results of the phase I study, 3.75 mg and 7.5 mg of TAP-144-SR were selected as the doses for the phase II study.

The phase II study was carried out as a multi-center open trial. Patients with stage B-D prostatic cancer received subcutaneously either 3.75 mg (3.75 mg group) or 7.5 mg (7.5 mg group) of TAP-144-SR once every 4 weeks for a total of 3 doses over a period of 12 weeks.

TAP-144-SR 3.75 mg was administered to 51 patients and 7.5 mg to 50 patients. Both of these doses were adequate to suppress serum LH and FSH levels. Serum testosterone was decreased to the castration level within 22 days after the first dose, and this suppression was maintained throughout the treatment period. Clinical response rate (CR+PR) was 21% in the 3.75 mg group and 22~24% in the 7.5 mg group according to the Criteria for Evaluating the Direct Response to Chemotherapy in Solid Carcinomas and NPCP criteria. The response rate by the criteria of Japanese Prostatic Cancer Study Group was 51% in the 3.75 mg group and 62% in the 7.5 mg group. Adverse reactions were noted in 26% of patients in the 3.75 mg group and 34% in the 7.5 mg group. Hot flush was most frequently (10.6%) observed as an adverse reaction.

Two patients in the 3.75 mg and 7.5 mg group experienced a flare up phenomenon. The symptoms due to flare up were reversible without discontinuation of the treatment. The serum levels of TAP-144 declined gradually over 4 weeks starting during the first week of treatment, and this serum level pattern was observed in both groups without any evidence of accumulation. There were no statistically significant differences in endocrinological effects response rate or adverse effects between the two dosage groups.

Consequently, it was concluded that the usual dosage level would be 3.75 mg in the treatment of patients with prostatic cancer. TAP-144-SR was thus well tolerated and was accepted by the patients with good compliance.

The objective and subjective remissions obtained in this study were comparable to those observed with standard hormonal therapy, although this should be confirmed by a randomized controlled study.

(Acta Urol. Jpn. 36: 1343-1360, 1990)

Key words: LH-RH agonist, TAP-144-SR, Leuporelin depot, Prostatic carcinoma, Phase I, II study

緒 言

近年、前立腺癌に対する新しい内分泌療法として luteinizing hormone releasing hormone (以下 LH-RH) の agonist の応用が注目されている^{1,2)}

TAP-144 (leuporelin acetate) は LH-RH superactive agonist の一つで、その化学構造式は

Fig. 1 に示すとおりである。TAP-144 の水溶性注射剤はすでに米国などにおいて前立腺癌治療剤として臨床の場に供されている^{3,4)}

一方、国内においても TAP-144 水溶性の前立腺癌に対する検討が一部の施設において行われ、一定の効果が認められたが、年余にわたる長期加療を必要とする前立腺癌の治療において、1日1回の連日皮下注射

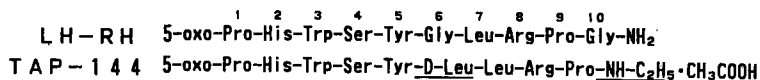


Fig. 1. LH-RH と TAP-144 (leuporelin acetate) の化学構造

Table 1. TAP-144-SR 前立腺癌研究会 一参加研究施設と代表研究者

研究会世話人 新 島 端 夫 (東京船員保険病院)
阿 曾 佳 郎 (東京大学)

<臨床第1相試験 実施施設>

東 京 大 学	泌尿器科	新 島 端 夫 (臨床第1相試験実施当時 現 東京船員保険病院)
浜 松 医 科 大 学	泌尿器科	阿 曾 佳 郎 (臨床第1相試験実施当時 現 東京大学)
東 京 大 学 分 院	泌尿器科	河 邊 香 月 (臨床第1相試験実施当時 現 浜松医科大学)
筑 波 大 学	泌尿器科	小 磯 謙 吉
日 本 大 学	泌尿器科	岡 田 清 己
岡 山 大 学	泌尿器科	大 森 弘 之

<臨床第2相試験 実施施設>

北 海 道 大 学	泌尿器科	小 柳 知 彦
札 幌 医 科 大 学	泌尿器科	熊 本 悦 明
東 北 大 学	泌尿器科	折 笠 精 一
群 馬 大 学	泌尿器科	山 中 英 寿
筑 波 大 学	泌尿器科	小 磯 謙 吉 *
千 葉 大 学	泌尿器科	島 崎 淳
		布 施 秀 樹 * (現 富山医科薬科大学)
東 京 大 学	泌尿器科	阿 曾 佳 郎
		赤 座 英 之 * (現 筑波大学)
東 京 大 学 分 院	泌尿器科	梅 田 隆 (現 帝京大学)
東 京 通 信 病 院	泌尿器科	岩 勳 孝一郎 *
国立病院医療センター	泌尿器科	藤 田 公 生
都 立 駒 込 病 院	泌尿器科	木 下 健 二
虎 の 門 病 院	泌尿器科	横 山 正 夫
順 天 堂 大 学	泌尿器科	北 川 龍 一
日 本 大 学	泌尿器科	岡 田 清 己 *
慶 応 義 塾 大 学	泌尿器科	田 崎 寛
横 浜 市 立 大 学	泌尿器科	穂 坂 正 彦
浜 松 医 科 大 学	泌尿器科	河 邊 香 月
富山医科薬科大学	泌尿器科	片 山 喬
京 都 大 学	泌尿器科	吉 田 修
京都府立医科大学	泌尿器科	渡 邊 決
大阪府立成人病センター	泌尿器科	古 武 敏 彦
		宇 佐 美 道 之 *
神 戸 大 学	泌尿器科	守 殿 貞 夫
岡 山 大 学	泌尿器科	大 森 弘 之
		大 橋 輝 久 * (現 岡山赤十字病院)
徳 島 大 学	泌尿器科	黒 川 一 男 (現 清和会 協立病院)
九 州 大 学	泌尿器科	熊 澤 浄 一
		上 田 豊 史 *
長 崎 大 学	泌尿器科	斎 藤 泰
鹿 児 島 大 学	泌尿器科	大 井 好 忠

*効果判定委員

は余りにも煩雑であり, 患者, 医師の双方に負担が大き
く, 徐放性製剤の開発が不可欠となった^{5,6)}

TAP-144-SR (sustained release) は TAP-144 を

乳酸・グリコール酸共重合体 (PLGA) を基剤とした
マイクロカプセルに含有することにより, biodegra-
dable な基剤が投与部位において徐々に分解, 消失す

るにしたがって、TAP-144 が4週間にわたり持続的に放出されるという drug delivery system を有する新しいマイクロカプセル型注射用徐放性製剤であり、4週1回の皮下注射により水溶注の連日28日間皮下注射と同様の内分泌効果が得られるとされている⁷⁾。

TAP-144-SR の前立腺癌に対する臨床試験は1985年より日本、米国および欧州各国で開始された。ここではわが国において Table 1 に示した研究施設において、1985年9月から1986年3月にかけて実施された臨床第1相試験および1986年5月から1987年12月にかけて実施された臨床第2相試験の成績について報告する。

対象および方法

1. 臨床第1相試験

1) 目的

TAP-144-SR の単回皮下投与による安全性、最大耐量 (maximum tolerated dose, 以下 MTD), TAP-144 の体内動態およびホルモン動態への影響について検討する。

2) 対象

原則として未治療の前立腺癌患者で、対象のおもな選択条件は日本癌治療学会の「抗がん剤の臨床評価に関する指針」⁸⁾ に準じた。

なお、試験の開始に先立ち、試験内容を患者またはその家族に説明し、口頭または文書により試験参加の同意を得た。

3) 試験薬剤および投与方法

(1) 試験薬剤

使用した製剤は1バイアル中 TAP-144 として 3.75 mg, 7.5 mg, 15 mg を含有する凍結乾燥品で、添付の懸濁用液 2 ml に使用時に懸濁した。

(2) 投与量・投与方法および検討例数

マウスやイヌにおける毒性試験において、本剤の薬理作用に基づく変化以外に毒性所見がみられなかったためマウスの LD₅₀ やイヌの Toxic Dose Low (TDL) が得られなかった。したがって、「抗がん剤の臨床評価に関する指針」⁸⁾ に準じた初回投与量の設定ができず、薬理試験の結果から設定した。

すなわち、性腺・副性器系の抑制効果から、TAP-144-SR と TAP-144 水溶液の効力比はほぼ 4 : 1 と考えられた。

したがって、米国における水溶注の承認用法・用量である1日1回1mgの連日皮下投与による1カ月分の投与量 30 mg の1/4 量に相当する TAP-144-SR 7.5 mg (TAP-144 として) が推定有効量と考えられた。しかし、第1相試験であることを考慮す

ると推定有効量の数分の1程度を初回投与量とするのが望ましい。

よって、推定有効量 7.5 mg の1/4 量程度を初回投与量とすることが妥当であろうと判断した。

そこで、投与量は① 1.88 mg, ② 3.75 mg, ③ 7.5 mg, ④ 15 mg (いずれも TAP-144 として) の公比2で増量する4用量を予定し、原則として前述の「指針」⁸⁾ に従って1用量あたり3例ずつ検討することとした。その際、固形がんの判定基準の「副作用の記載様式」⁹⁾ の grade 1 以上に該当する副作用が認められた場合は適宜症例数を追加して検索した。投与は低用量から開始し、安全性を確認しながら増量した。

MTD は grade 2 の副作用が3/6 例以上あるいは grade 3 以上の副作用が1例でもみられた投与量とした。

なお、MTD へ達する前に血清 testosterone (以下 T) 濃度が2~4週以内で castration level (1.0 ng/ml 未満) に低下する用量が明らかになった場合は、その用量を effective dose とし、その用量の1段階上の用量まで検討して試験を終了することとした。

投与経路は本剤が徐放性製剤であり、臨床の場では比較的長期間投与されると推定されるので、筋肉内投与より安全性の高い皮下投与とした。

投与回数は単回投与とした。注射部位は原則として下腹部とし、注射部位を調査表に記録した。

4) 観察・検査項目

投与後4週間自他覚所見を記録し、尿、血液像ならびに血液化学検査を原則として週1回行い、体温、血圧、心電図および必要な他の各種検査を随時実施した。副作用の重症度は固形がんの判定基準の「副作用の記載様式」⁹⁾ に準じて判定した。血清 luteinizing hormone (以下 LH), follicle-stimulating hormone (以下 FSH), Tならびに TAP-144 濃度は投与前、投与1, 2, 3, 7日後およびその後は1週ごとに測定した。

測定法はホルモン、TAP-144 とともに radio immunoassay (RIA) によった。なお、ホルモン濃度はスペシャルレファレンスラボラトリーで一括測定し、TAP-144 濃度は武田薬品で測定した。

5) 安全性の評価

自他覚的副作用、臨床検査値異常および注射部位の所見のそれぞれについて、問題なし、やや問題あり、かなり問題あり、非常に問題あり、判定不能(因果関係不明のため判定保留)に分けて評価した。

2. 臨床第2相試験

1) 目的

TAP-144-SR の標準的な用法用量について反復投与による有効性, 安全性ならびにホルモン動態への影響, TAP-144 の体内動態を指標として検討する。

2) 対象

原則として, 抗男性ホルモン療法による治療歴がない前立腺癌患者で, ①病理組織学的に診断が確立され, ②病期は stage B~D であり, ③先行治療のある例では本剤の有効性・安全性の評価にその影響が認められず, ④測定または評価可能病変を有し, ⑤performance status (以下 P.S.) は0~3であり(ただし, 骨転移による P.S. 4 は差し支えない), ⑥活動性の重複癌がなく, ⑦3ヵ月以上の生存が期待され, ⑧主要臓器の機能が十分保持されている症例を対象とした。

なお, 試験参加について口頭または文書により患者本人または家族の同意を得た。

3) 試験薬剤および投与方法

(1) 試験薬剤

臨床第1相試験で使用した製剤のうち, 3.75 mg バイアルと 7.5 mg バイアルを用い, 添付の懸濁用液に使用時に懸濁した。

(2) 投与量・投与回数および検討例数

臨床第1相試験の成績から判断して投与量は 3.75 mg または 7.5 mg とし, 原則として4週に1回の頻度で少なくとも3回以上同じ用量を上腕部, 腹部, 臀部のいずれかの皮下に反復投与した。反復投与に際し, 投与部位はそのつど異なる場所を選んだ。

用量の割付けは各施設において患者来院順に 3.75 mg と 7.5 mg を交互に投与することによって, 検討例数は各用量50例を目標とした。

4) 観察・検査項目

初回投与後初めの4週間は flare up に注意するために, 原則として入院させ経過観察を行い, 排尿障害, 疼痛などの臨床症状, P.S., 体重, 病変部位の測定または評価は投与前および投与後2~4週ごとに12週まで観察した。血清 prostatic acid phosphatase (以下 PAP), ホルモン (LH, FSH, T) および TAP-144 濃度の測定は初めの4週間は1週ごとに, その後は4週間隔で臨床第1相試験と同じ方法でそれぞれ実施した。

一般検査としては4週間隔で計4回, 血液検査, 血液生化学検査, 尿検査を行った。

本剤により発現した自他覚的随伴症状および臨床検査値の異常所見のうち本剤との因果関係が“関連なし”と判定された以外の項目について, 副作用として重症

度, 発現日, 処置, 経過などを調査表の副作用欄に記録した。

5) 評価項目

(1) 有効性の評価

試験開始12週後(または試験中止時)に下記の項目について主治医が判定を行い, 調査表に記録した。

① 総合効果

前立腺癌の薬物療法における臨床効果判定基準¹⁰⁾(以下前立腺癌の判定基準と略), 固形がんの判定基準¹¹⁾および National Prostatic Cancer Project の治療効果判定基準¹²⁾(以下 NPCP の判定基準)に従って総合効果の判定を行った。

② 病変・臓器別効果

前立腺癌の判定基準および固形がんの判定基準に従って, 目標とした病変・臓器別の効果判定を行った。

③ 奏効期間

有効例(complete response: CR 例および partial response: PR 例)では前立腺癌の判定基準および固形がんの判定基準に従って, 奏効期間を記録した。

④ 臨床症状の改善

前立腺癌に伴う排尿困難, 頻尿, 転移巣による疼痛などの臨床症状について, 改善した症状, 不変の症状ならびに悪化した症状に分けて判定した。

⑤ P.S. の改善

投与前後を比較して改善, 不変, 悪化に分けて判定した。

⑥ 血清Tに対する効果

試験中に血清T濃度が castration level に低下したか否かについて判定し, 低下例ではその時期を調査表に記録した。

なお, 上記の①, ②, ③については世話人, 判定委員による主治医判定の見直しを行った。

(2) 全般安全度の評価

試験開始12週後(または試験中止時)に副作用を勘案して, 臨床第1相試験と同じ基準に従って主治医が全般的な安全度の評価を行い, 調査表に記録した。

なお, 以上の得られたデータの解析は Wilcoxon の2標本検定(U検定), 分割表 χ^2 検定により実施した。

結 果

1. 臨床第1相試験

1) 対象症例

検討例数は延べ15例で, 投与量別には 1.88 mg 3例, 3.75 mg 4例, 7.5 mg 5例, 15mg 3例であっ

た。対象症例の主な背景因子を Table 2 に示した。なお、15 mg で試験を終了したのは、後述の主として血清 T の推移の成績からである。

2) 安全性

成績の概要は Table 3 に示したとおりである。なお、これらは本剤との関連性が「関連不明（判定保留）」のものを含めてまとめた。

一方、血圧、心拍数、呼吸数、心電図などのバイタルサインならびに注射部位については何ら異常は認められなかった。

(1) 自覚的副作用

軽度の頭重感（1.88 mg 投与例、投与日に発現）、微熱（15 mg 投与例、投与8日後に発現）が各1例にみられたがいずれも一過性で発現3～9日後に消失した。

浮腫は 7.5 mg 投与例でみられた。投与25日後に下肢に発現し、投与28日後に castration など他の治療が施行された後も改善せず不変のままであった。その原因は不明で本剤との関連性も不明と判定された。

Flare up は 3.75 mg と 15 mg の各1例で発現した。3.75 mg 投与例は本剤投与2～4日後に中等度の胸内苦悶の発現および骨疼痛の増強（投与前“高度”であったものが投与後“極めて重症”に推移）がみられ、これに対する処置としてインドメタシン（75 mg/日）が2週間経口投与された。本剤との関連性は

“関連ないともいえない”と判定された。

なお、本例は後述するように腎機能の低下と AC-P 値上昇がみられた。15 mg 投与例は本剤投与5～7日後に骨疼痛が増強し（“軽度”のものが“中等度”となる）、さらに排尿困難、排尿痛（いずれも“軽度”）が出現した。これらの症状に対してメフェナム酸（750 mg/日）が3日間投与され、発現2～4日後には軽快した。

(2) 臨床検査値異常

Table 2. 臨床第1相試験対象症例一覧表

投与量	症例 No.	年 齢 (歳)	体 重 (kg)	P. S.	病 期	投与部位
1. 88mg	1a)	77	45.0	1	C	左 臀 部
	2	74	45.5	0	C	下 腹 部
	3b)	78	54.0	1	B ₂	左 臀 部
3. 75mg	4	56	82.0	3	D ₂	腹 壁
	5	77	62.4	2	D ₂	腹 壁
	6	90	42.0	1	C	臍 下 部
	7	73	55.8	0	D ₂	下 腹 部
	8	77	62.0	0	A ₂	左 臀 部
7. 5mg	9	71	53.0	1	A ₂	左 臀 部
	10a)	77	45.0	1	C	左 臀 部
	11	71	52.5	1	D ₁	下 腹 部
	12	86	52.0	1	C	臍 下 部
15 mg	13	55	50.9	0	D ₂	下 腹 部
	14	74	52.0	1	D ₂	臍 下 部
	15b)	78	51.0	1	B ₂	左 臀 部

a) No. 1 と No. 10 は同一例であり、66日間隔で2用量が投与された。

b) No. 3 と No. 15 は同一例であり、81日間隔で2用量が投与された。

Table 3. 副作用発現症状および程度

投 与 量	1. 88mg	3. 75mg	7. 5mg	15 mg
投 与 例 数	3	4	5	3
発 現 例 数	1	1	2	1
骨疼痛の増悪		● ^a (No. 4)		① (No. 13)
胸 内 苦 悶		① (No. 4)		
排 尿 困 難				○ (No. 13)
排 尿 痛				○ (No. 13)
微 熱				○ (No. 13)
頭 重 感	○ (No. 2)			
浮 腫			① (No. 12)	
白血球数増加			① (No. 11)	
γ-GTP上昇				○ (No. 13)
腎機能低下		○ (No. 4)		
AC-P上昇		○ (No. 4)		

○ grade 1 (軽度)

① grade 2 (中等度)

● grade 3 (高度)

● grade 4 (極めて重症)

() 内は Table 2 の症例 No. を示す。

a. 「極めて重症」の骨疼痛ではあるが、投与前から「高度」のものであったので dose limiting factor となる副作用とはみなさなかった。

Table 4. 主治医による安全性の評価

評価項目	問題なし	やや問題あり	判定保留	計	備考 (No は Table 2 の症例No を示す)
自他覚的副作用	13例	1 ^{a)}	1 ^{b)}	15	a) No.13: 15mg投与 (排尿困難・骨疼痛増強) b) No.4: 3.75mg投与 (胸内苦悶・骨疼痛増強)
臨床検査値異常	12	0	3 ^{c)}	15	c) No.4: 3.75mg投与 (腎機能低下・AC-P 上昇) c) No.11: 7.5mg (白血球数増加) c) No.13: 15mg投与 (γ -GTP 上昇)
注射部位の所見	15	0	0	15	

注) “かなり問題あり” 及び “非常に問題あり” と判定された症例はなかった。

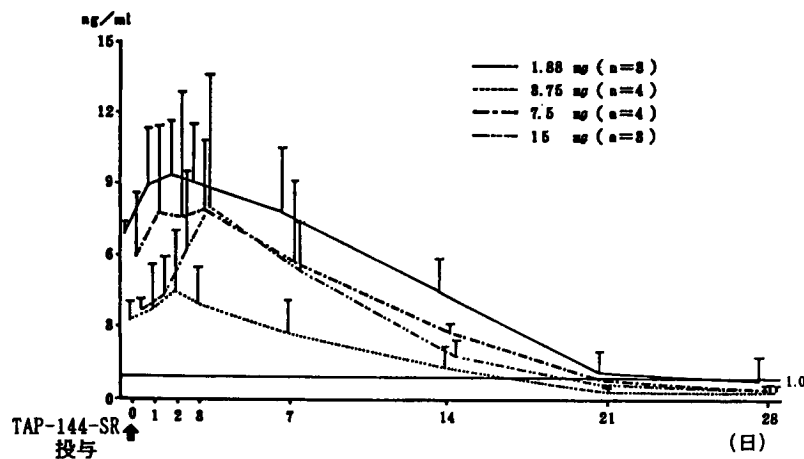


Fig 2. 血清 testosterone の推移 (平均±S.D.)

白血球数増加 (7.5 mg 投与例) と γ -GTP 値上昇 (15 mg 投与例) が各 1 例発現したが、いずれも本剤との関連性は不明であった。

前者は投与前 4,800/mm³ より投与 3 週後に 16,200 まで上昇したが、6 週後 6,100 と正常値に回復した。本例では咳嗽等の症状が強く、また、発熱もあり気道感染が疑われ白血球数増加はこれに由来する可能性が高いと考えられた。

γ -GTP 値上昇例では投与前 54 mU/ml より投与 1 週後に 77 と軽度上昇したが、2 週後に 50 と速やかに前値以下となった。

その他に腎機能低下・AC-P 値上昇 (3.75 mg 投与例, flare up 発現例と同一例) がみられた。本例は投与 1 週後から BUN 値上昇 (14→42 mg/dl), クレアチニン値上昇 (1.0→5.2 mg/dl), 尿酸値上昇 (3.9→8.1 mg/dl) ならびに AC-P 値上昇 (4.9→5.6 IU/ml) がみられたが、flare up か病勢の進行と深く関連しているものと考えられた。なお、本例は転院した

ためにその後の観察が不能となったが、本剤投与 61 日後に腫瘍死したとの報告があった。

(3) 安全性の評価

主治医による安全性の評価結果を Table 4 に示した。

“やや問題あり”(1 例) または “判定保留”(延べ 4 例) と判定された例は flare up あるいは白血球数増加または γ -GTP 値上昇によるものであった。“かなり問題あり” および “非常に問題あり” という判定は 1 例もなく、ほとんどが “問題なし” と判定された。注射部位の所見では全例が “問題なし” と判定された。

以上から、本剤の副作用のうち注意を要するものとしては投与直後の血清 T の上昇に伴う一過性の flare up であったが、dose limiting factor となるような副作用はみられず、MTD は 15 mg 以上と考えられた。

3) ホルモン動態

血清 T, LH, FSH の推移を Fig. 2~4 および

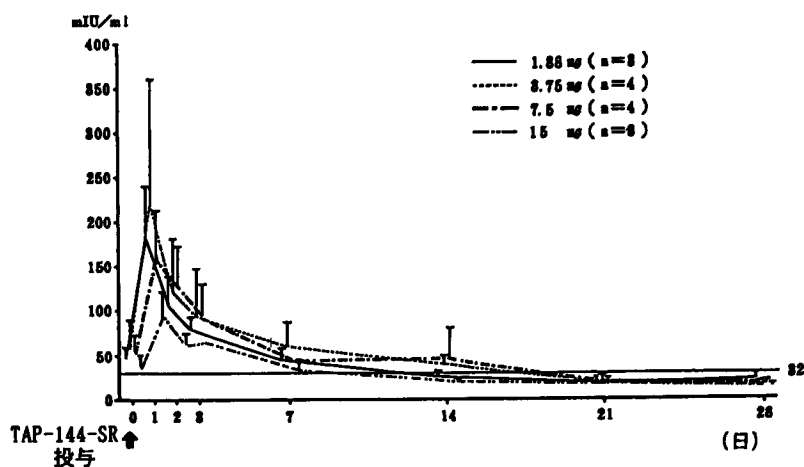


Fig. 3. 血清 LH の推移 (平均±S.D.)

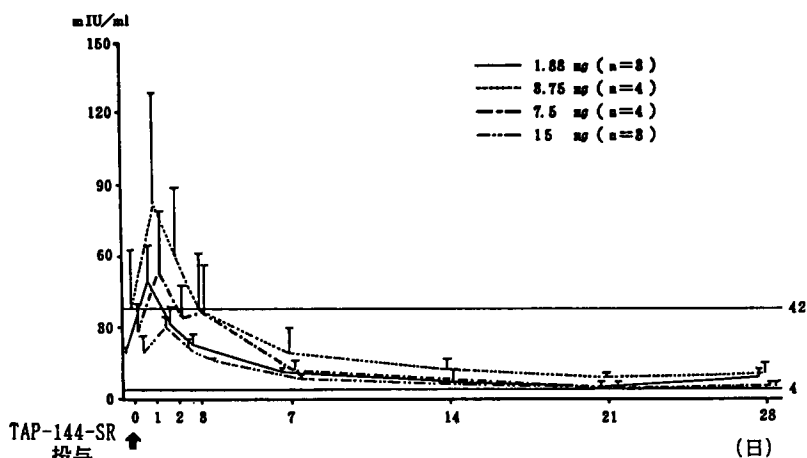


Fig. 4. 血清 FSH の推移 (平均±S.D.)

Table 5 に示した。

Tは投与1～3日後にかけて一過性に上昇したのち、1～2週後には前値レベルに戻り、転院のため経過観察が不能となった1例を除き、2週以後に全例で castration level まで低下した。Tが castration level に低下する時期は 1.88 mg では3例中1例は3週、2例は4週以降であった。一方、3.75 mg 以上の用量では判定可能な10例中1例が2週、7例が3週、2例が4週であり、1.88 mg より 3.75 mg 以上の用量で早くなる傾向がみられた。しかし、3.75 mg, 7.5 mg, 15 mg の間には用量に依存した抑制効果の増強は認められなかった。

LH, FSH もTと同様に各用量とも投与後一過性に上昇し、その後漸減して3～4週後には前値以下に

低下した。

4) 血清中 TAP-144 濃度

Fig. 5 に示したごとくいずれの用量においても投与1日後に初期バーストによる高値を示したが、2日以降4週後まで、わずかな減少傾向はあるものの製剤設計通りほぼ持続した。1.88 mg では他の用量より持続期間が短く、1週で測定下限以下となった。

以上より臨床第2相試験では 3.75 mg および 7.5 mg の二用量で比較検討することとした。

2. 臨床第2相試験

1) 対象症例

登録例数は 3.75 mg 51例、7.5 mg 50例の合計101例で、そのうち先行治療後の休薬期間不足、重複癌、TUR-P による原発巣の評価不能各1例の3例が不適

Table 5. 血清 testosterone の castration level (<1.0 ng/ml) への低下時期

投与量	症例No.	テストステロンの推移											
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11週
1.88mg	1 ^{a)}	○	○	○	○	●	×	●	×	○	○		
	2	○	○	○	●	●							
	3 ^{b)}	○	○	○	○	○	×	×	●	×	●	×	○
3.75mg	4	○	○	骨疼痛・腎機能が悪化し転院のため経過不明									
	5	○	○	○	●	●							
	6	○	○	○	●	●							
	7	○	○	●	●	●	×	●					
7.5mg	8	●	○	●	×	●	×	×	●	●			
	9	○	○	○	●	×	×	×	●				
	10 ^{a)}	○	○	○	×	●	●	×	○	×	×	○	
	11	○	○	○	●	●	●						
15mg	12	○	○	×	●	●							
	13	○	○	○	●	●							
	14	○	○	○	●	●	●						
	15 ^{b)}	○	○	○	×	●	×	●					

注) ○: castration level 以上 a: 症例No.1とNo.10は同一例
 ●: castration level に低下 b: 症例No.3とNo.15は同一例
 ×: 採血なし

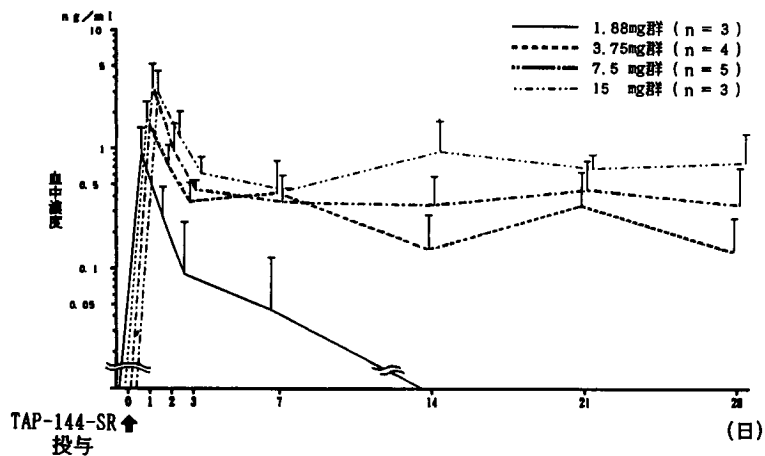


Fig. 5. 血清中 TAP-144 濃度 (平均±S.D.)

格例であった。

不適格例を除いた 98 例のうち、本剤投与開始後 TUR-P など他の治療が施行された 4 例と本剤の投与量が間違われた 2 例の計 6 例を脱落例、投与開始後病変の一部が測定されなかった 11 例を観測不備例とした (なお、この他に 3.75 mg の 1 例は PAP のみが測定されていないため、前立腺癌の判定基準では観測

不備例とした)。

したがって、完全例は 81 例 (3.75 mg 44 例, 7.5 mg 37 例) であり、その背景因子を Table 6 に示した。

年齢については 3.75 mg に高齢者が有意に多かったが、年齢の高低と効果との関係はみられず、全体で比較してもよいと考えられた。

Table 6. 完全例の背景因子

背景因子		3.75 mg	7.5 mg	検 定
完 全 例		44 (100 %)	37 (100 %)	
年 齢	46~49歳	0	1 (2.7%)	P=0.040 (U検定)
	50~59歳	1 (2.3%)	1 (2.7%)	
	60~69歳	4 (9.1%)	10 (27.0%)	
	70~79歳	26 (59.1%)	18 (48.6%)	
	80~90歳	13 (29.5%)	7 (18.9%)	
P. S.	0	12 (27.3%)	15 (40.5%)	n. s.
	1	23 (52.3%)	13 (35.1%)	
	2	5 (11.4%)	6 (16.2%)	
	3	4 (9.1%)	2 (5.4%)	
	4	0	1* (2.7%)	
分化度	高分化	7 (15.9%)	6 (16.2%)	n. s.
	中分化	26 (59.1%)	18 (48.6%)	
	低分化	11 (25.0%)	11 (29.7%)	
	未分化	0	2 (5.4%)	
病 期	B ₁	2 (4.5%)	1 (2.7%)	n. s.
	B ₂	8 (18.2%)	7 (18.9%)	
	C	11 (25.0%)	8 (21.6%)	
	D ₁	1 (2.3%)	2 (5.4%)	
	D ₂	22 (50.0%)	19 (51.4%)	
転移病巣部位	なし	22 (50.0%)	17 (45.9%)	n. s.
	あり	22 (50.0%)	20 (54.1%)	
	骨	21 (47.7%)	19 (51.4%)	
	リンパ節	3 (6.8%)	3 (8.1%)	
	その他	1 ^{a)} (2.3%)	3 ^{b)} (8.1%)	
前 治 療	なし	35 (79.5%)	33 (89.2%)	n. s.
	あり	9 (20.5%)	4 (10.8%)	
初 回 投与部位	腹部	22 (50.0%)	18 (48.6%)	n. s.
	臀部	6 (13.6%)	7 (18.9%)	
	上腕部	16 (36.4%)	11 (29.7%)	
	その他	0	1 ^{c)} (2.7%)	

a) 肺転移 (1), b) 膀胱浸潤、肝転移、胸水 (各1)

(U検定, χ^2 検定)

c) 大腿部 (1)

* 骨転移によるもの

Table 7. 血清 testosterone 前値および PAP 前値

背景因子		3.75mg	7.5mg	検 定
検 討 例 数		49 (100 %)	43 (100 %)	
testosterone 前値	前値欠損	1 (2.0%)	3 (7.0%)	n. s.
	投与前より castration level	2 (4.1%)	1 (2.3%)	
	< 5.0	20 (40.8%)	19 (44.2%)	
	< 10.0	25 (51.0%)	19 (44.2%)	
	≤10.0~≤16.0	1 (2.0%)	1 (2.3%)	
	mean±SD	5.2±2.1	5.3±2.5	
検 討 例 数		47 (100 %)	42 (100 %)	
PAP 前値	前値欠損	1 (2.1%)	2 (4.8%)	n. s.
	前値正常	20 (42.6%)	15 (35.7%)	
	< 10	6 (12.8%)	5 (11.9%)	
	< 50	10 (21.3%)	7 (16.7%)	
	< 100	2 (4.3%)	7 (16.7%)	
	≤100~≤4300	8 (17.0%)	6 (14.3%)	
	mean±SD	344.7±983.9	165.2±326.3	

Table 8. 総合効果

1) 前立腺癌の判定基準

投与量	CR	PR	Stable	NC	PD	計	CR+PR (%)	CR+PR+Stable(%)	検定
3.75mg	1	21	13	1	7	43	22/43 (51.2)	35/43 (81.4)	n. s.
7.5 mg	0	23	9	1	4	37	23/37 (62.2)	32/37 (86.5)	

(U検定, χ^2 検定)

2) 固形がんの判定基準

投与量	CR	PR	MR	NC	PD	計	CR+PR (%)	CR+PR+MR(%)	検定
3.75mg	0	9	12	17	6	44	9/44 (20.5)	21/44 (47.7)	n. s.
7.5 mg	0	8	11	14	4	37	8/37 (21.6)	19/37 (51.4)	

(U検定, χ^2 検定)

3) NPCPの判定基準

投与量	CR	PR	Stable	PD	計	CR+PR (%)	CR+PR+Stable(%)	検定
3.75mg	1	8	28	7	44	9/44 (20.5)	37/44 (84.1)	n. s.
7.5 mg	0	9	24	4	37	9/37 (24.3)	33/37 (89.2)	

(U検定, χ^2 検定)

Table 9. 効果持続期間

1) CR・PR例の奏効期間

判定基準	前立腺癌	固形がん
3.75mg	73±49日* (7~177)	80±42日 (30~160)
7.5 mg	59±33 (8~139)	67±45 (29~139)

* 平均値±SD (CR・PR到達日を1日目として算出)

2) Stable 期間

	前立腺癌判定基準
3.75mg	96±23日* (83~167)
7.5 mg	94±17 (84~137)

* 平均値±SD (投与開始日を1日目として算出)

また、内分泌効果や PAP に対する効果判定が可能であった症例の T および PAP の投与前値を Table 7 に示したが、両用量間の分布に差は認められなかった。

なお、排尿障害、疼痛などの臨床症状の投与前の程度分布にも両用量間に差はみられなかった。

2) 有効性

(1) 総合効果

三つの判定基準による集計成績を Table 8 に示した。いずれの判定基準によっても PR 以上の症例 (NPCP 判定基準では stable 以上) の割合は両用量間に差はみられなかった。ほぼ同等の奏効率であった。

つぎに固形がんの判定基準および前立腺癌の判定基準における効果持続期間は Table 9 に示したとおりで、両用量間に差はみられなかった。また、投与12週後の判定後も引き続き本剤が投与されている症例もあるので、効果持続期間はさらに延長すると考えられた。

(2) 病巣別効果

各病巣に対する効果は Table 10 に示したが、両用

量ともほぼ同程度の奏効率を示した。

骨転移に対しては両用量とも有効例は少なかった。

(3) PAP に対する効果

本剤投与前後も正常値 (3.0 ng/ml 以下) であった症例を除いて前立腺癌の判定基準により判定した結果、両用量ともに高い有効率を示し、さらに有効例のうち約半数が PAP が正常化した CR であった (Table 11)。

(4) 内分泌効果

本剤投与前より血清 T が castration level 以下であった例および前値欠損例を除いた 3.75 mg 46 例、7.5 mg 39 例について検討した。血清 T は1週後より低下を示し、2週後には投与前値以下となり、その後両用量とも全例で castration level に低下し、その時期 (mean±SD) は 3.75 mg では 21.8±6.9 日、7.5 mg では 22.1±8.2 日であり、両用量間に差はみられなかった (Table 12)。また、本剤の投与中は castration level を持続した (Fig. 6)。

LH, FSH に両用量とも投与1~2週で低下し、投与3週以降本剤投与中は低値のまま推移した (Fig. 7, 8)。

Table 10. 病巣別効果

病 巣	投与量	前立腺癌の判定基準						固形がんの判定基準							
		CR	PR	NC	PD	計	CR + PR (%)	CR	PR	MR	NC	PD	計	CR + PR (%)	
前立腺	3.75mg		23	23	1	47	23／47 (48.9)		10	14	22	1	47	10／47 (21.3)	
	7.5 mg		24	18		42	24／42 (57.1)		9	18	15		42	9／42 (21.4)	
前立腺 腫瘍部	3.75mg	2	1			3	3／3 (100)	1	1	1			3	2／3 (66.7)	
	7.5 mg	1	2			3	3／3 (100)	1	2				3	3／3 (100)	
骨転移	3.75mg		1	17	4	22	1／22 (4.5)		1		17	4	22	1／22 (4.5)	
	7.5 mg		2	15	3	20	2／20 (10.0)		1	2	14	3	20	1／20 (5.0)	
その他 の病巣	3.75mg	2		1		3	2／3* (66.7)	1			2		3	1／3 (33.3)	
	7.5 mg		2	6		8	2／8** (25.0)		2		6		8	2／8 (25.0)	

* リンパ節: CR (1), NC (1), 肺野: CR (1)

** 膀胱浸潤: NC (2), リンパ節: PR (2), NC (2)

肝: NC (1), 胸水: NC (1)

(5) 自覚症状および P.S. に対する効果

排尿障害、疼痛症状および P.S. の改善率は本剤投与前後とも症状のなかった例 (P.S. では投与前後とも 0 の症例) を除いて算出した (Table 13).

① 排尿障害

バルン・カテーテル留置例を除いた 3.75 mg 40例, 7.5 mg 38 例について検討した. 各症状別の改善率は

Table 11. 血清 PAP に対する効果

投与量 mg	前立腺癌の判定基準						検定
	CR	PR	NC	PD	計	CR + PR (%)	
3.75mg	13	10	1	2	26	23/26 (88.5)	n. s.
7.5 mg	13	12	0	0	25	25/25 (100)	

(U検定, χ^2 検定)

Table 12. 血清 testosterone の castration level への低下時期

投与量	評価例数	7 日	8 ~ 14日	15 ~ 21日	22 ~ 28日	29 ~ 56日	U検定	低下時期 (平均 ± S. D.)
3.75mg	46	1 (2.2)	6 (15.2)	25 (69.6)	11 (93.5)	3 ^a (100)	n. s.	21.8 ± 6.9 日
7.5 mg	39	1 (2.6)	8 (23.1)	14 (59.0)	13 (92.3)	3 ^b (100)		22.1 ± 8.2 日

() 内は累積%

a. 30日, 31日, 53日各 1 例 (53日後低下例は投与前と53日の間測定なし)

b. 29日 2例, 56日 1例 (56日後低下例は 4 週目 1.1ng/ml で, その後56日まで測定なし)

頻尿に対して74%前後とやや低かったが, その他の症状に対してはいずれも80%以上の改善率を示した. また, 改善例のうち半数以上が本剤投与後症状が消失した例であり, 排尿障害に対して本剤は優れた効果を有することが示唆された.

投与量別の改善率を比較すると, 排尿困難に対しては 7.5 mg の改善率がやや高かった (U 検定 $p=0.067$) が, その他の症状については両用量間に有意の差はなかった.

なお, バルン・カテーテル留置例においては 3.75 mg で 8例中 4例で, 7.5 mg では 4例中 2例で本剤

投与中に排尿障害の改善に伴い, カテーテルの抜去が可能となった.

② 腰痛および骨疼痛

主に骨転移に起因すると考えられる腰痛および骨疼痛に対しては, 半数以上の症例で改善がみられた. 骨疼痛については 7.5 mg がやや優れる傾向にあった (U検定 $p=0.095$).

③ P.S.

P.S. に対しては 7.5 mg の改善率が 3.75 mg より有意に高かった (U 検定 $p=0.002$, χ^2 検定 $p=0.007$). 投与前の P.S. で層別解析した結果, この改

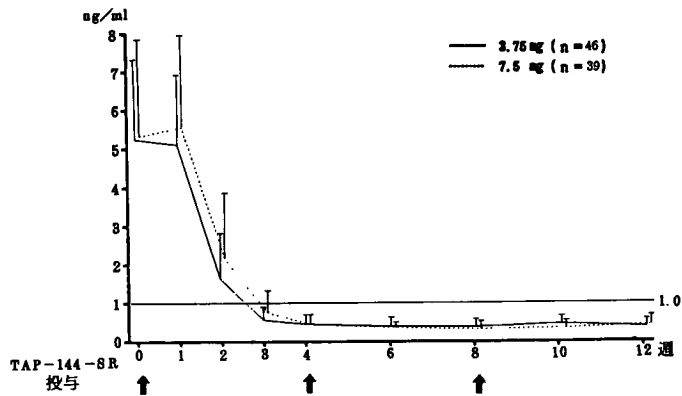


Fig. 6. 血清 testosterone の推移 (平均±S.D.)

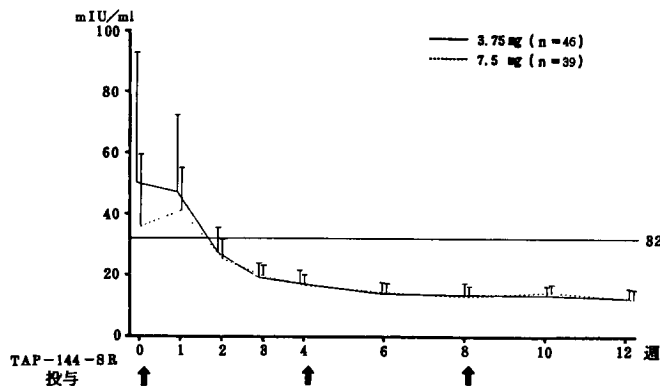


Fig. 7. 血清 LH の推移 (平均±S.D.)

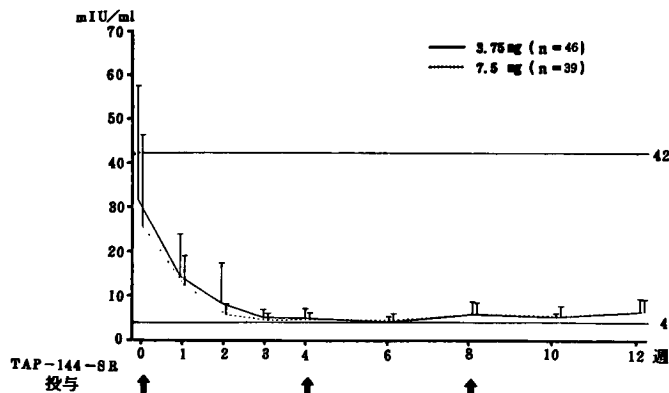


Fig. 8. 血清 FSH の推移 (平均±S.D.)

善率の差は P.S.=1 から P.S.=0 へ改善した症例の割合が 3.75 mg の 20.8% (5/24 例) に対して 7.5 mg では 57.1% (8/14 例) と高かったことによるものであった。

3) 安全性

(1) 副作用発現例数

安全性は登録例から不適格例および本剤の投与量の間違いなどによる脱落例の一部を除いて、3.75 mg は 50 例、7.5 mg は 44 例について解析した。

副作用発現例数は 3.75 mg では 13/50 例 (26.0%)。

Table 13. 自覚症状に対する効果

症 状	投与量	検討 例数	0→0	症状改善		不変	悪化	計	改 善 率	検 定
				消失	軽減					
排尿困難	3.75mg	40	13	15	9	2	1	27	24/27 (88.9%)	p=0.067 (U検定)
	7.5 mg	38	12	21	3	2	0	26	24/26 (92.3%)	n. s. (χ^2 検定)
急性尿閉	3.75mg	40	36	4	0	0	0	4	4/4 (100%)	n. s.
	7.5 mg	38	36	2	0	0	0	2	2/2 (100%)	
頻 尿	3.75mg	40	9	13	10	7	1	31	23/31 (74.2%)	n. s.
	7.5 mg	38	11	16	4	7	0	27	20/27 (74.1%)	
排 尿 痛	3.75mg	40	36	3	1	0	0	4	4/4 (100%)	n. s.
	7.5 mg	38	29	8	0	1	0	9	8/9 (88.9%)	
血 尿	3.75mg	40	34	5	0	1	0	6	5/6 (83.3%)	n. s.
	7.5 mg	38	27	9	0	1	1	11	9/11 (81.8%)	
残 尿 感	3.75mg	40	21	12	4	2	1	19	16/19 (84.2%)	n. s.
	7.5 mg	38	21	14	0	3	0	17	14/17 (82.4%)	
腰 痛	3.75mg	48	36	3	3	3	3	12	6/12 (50.0%)	n. s.
	7.5 mg	40	28	7	1	3	1	12	8/12 (66.7%)	
骨 疼 痛	3.75mg	44	32	3	3	2	4	12	6/12 (50.0%)	p=0.095 (U検定)
	7.5 mg	42	28	7	4	2	1	14	11/14 (78.6%)	n. s. (χ^2 検定)
P. S.	3.75mg	48	13	5	4	25	1	35	9/35 (25.7%)	p=0.007 (χ^2 検定)
	7.5 mg	42	15	12	5	10	0	27	17/27 (63.0%)	p=0.002 (U検定)

0→0 は投与前後を通して症状がない症例

(U検定, χ^2 検定)

7.5 mg では15/44例 (34.1%)であり, 7.5 mg でやや高かったが両用量間に有意の差はなかった。

(2) 発現症状

自覚的副作用としては熱感, はてりが両用量とも最も多くみられ, その発現頻度は 3.75 mg で8.0%, 7.5 mg で13.6%であった。flare up は各用量2例ずつ初回投与時に観察された。腹部皮膚知覚異常, 尿閉, 呼吸困難, 排尿障害, 血尿, 頻尿, 熱感などがみられたが, いずれも一過性で投与は継続され, 第2回以降の投与時には flare up は認められなかった。

また, 7.5 mg のみに注射部位硬結が 3/44例 (6.8%)にみられた。その他の発現症状については両用量間で差異はなかった。

臨床検査値の異常としては LDH 値の上昇が 3.75 mg で 4/49例 (8.2%), 7.5 mg で 4/43例 (9.3%)にみられた。その他に両用量とも GOT 値・GPT 値上昇, BUN 値上昇などが1~2例に発現した (Table 14)。

(3) 全般安全度の評価

主治医による評価ではほとんどの症例が“問題なし”と判定された。

“やや問題あり”と判定された症例は両投与量とも一過性の flare up によるもので, 3.75 mg では皮膚知覚異常などが, 7.5 mg では呼吸困難, 排尿障害などがそれぞれ発現した症例であり, 7.5mg で“かなり問題あり”と判定された症例は体熱感, 盗汗が発

現し, 6回で投与が中止された症例である。また, 7.5 mg で本剤と発現症状との因果関係が不明とされた1例において“判定保留”とされた。なお, “非常に問題あり”と判定された例は1例もなかった (Table 15)。

4) 血清中 TAP-144 濃度

TAP-144-SR を4週毎に皮下に反復投与し, 可能な症例で12週まで測定した TAP-144 濃度推移を Fig. 9 に示した。投与1週間から4週後にかけて持続しないわずかに低下するパターンを繰り返し, 12週後までは反復投与による蓄積性は認められなかった。

考 察

前立腺癌に対する内分泌療法は治療開始時には80%以上の症例に反応がみられ十分な制癌効果が得られる。したがって, castration, エストロゲン剤やアンチアンドロゲン剤などの従来の内分泌療法に対する信頼性は高く, 進行性前立腺癌の初回治療として中心的な位置を占めてきた¹³⁾。しかし, 癌治療法の進歩に伴い, 患者の生活の質を損なわない治療法が要求される時代にあつて, castration は患者にとって心理的侵襲が大きく, これを拒否する例もみうけられるようになった。一方, エストロゲン療法については高齢化社会の実現や生活環境の欧米化に伴い, 心血管系の副作用がより一層問題視されるようになってきた。

以上のような従来の内分泌療法の問題点を解決する

Table 14. 副作用発現症状一覧表

	3.75 mg	7.5 mg	計
集 計 例 数	50 (100%)	44 (100%)	94 (100%)
発 現 例 数	13 (26.0)	15 (34.1)	28 (29.8)
熱感・ほてり	4 (8.0)	6* (13.6)	10 (10.6)
盗 汗		1 (2.3)	1 (1.1)
め ま い	1 (2.0)	1	2 (2.1)
高 血 圧		1	1
鼻 出 血	1		1
食 欲 不 振	2 (4.0)	2 (4.5)	4 (4.3)
悪 心 ・ 嘔 吐	1	2	3 (3.2)
皮膚知覚異常	1*		1
左 足 指 痛	1*		1
右 肩 痛	1		1
右 環 指 痛	1		1
左 耳 鳴	1		1
掻 痒 感	1	1	2
呼 吸 困 難		1*	1
排 尿 障 害		1*	1
尿 閉	1*		1
頻 尿		1*	1
性 欲 低 下	2	1	3
注射部位硬結		3 (6.8)	3
注射部位発疹	1		1
注射部位発赤		1	1
注射部位疼痛		1	1
LDH↑	4 (8.2)	4 (9.3)	8 (8.7)
GOT↑	1	2	3
GPT↑	1	1	2
Al-P↑		1	1
γ-GTP↑	2		2
BUN↑	1		1
WBC↑	1		1
血小板数↓		1	1
Hb↓		1	1
網赤血球↑	1		1
血 尿		1*	1
尿 蛋 白		1	1
発 現 件 数	30	35	65

* Flare up による

ただし、熱感6例中1例のみがFlare upによるもの

Table 15. 主治医による全般安全度の評価

投与量	登録例数	問題なし	やや 問題あり	かなり 問題あり	判定保留
3.75mg	50 (100%)	49 (98.0)	1 (2.0)	0	0
7.5 mg	44 (100%)	41 (93.2)	1 (2.3)	1 (2.3)	1 (2.3)

一つの方法として、近年 LH-RH agonist による治療が注目を集め、国内・外においてその臨床的有用性が評価されている。これは LH-RH agonist の連続

投与により下垂体あるいは性腺における反応性の低下 (desensitization あるいは down-regulation など) が起き、LH および FSH の分泌が抑制され、特に LH の低下により血清 T が castration level まで低下し、副性器の萎縮をきたすことを利用した治療である。さらに LH-RH agonist の投与形式として最近では連日投与が避けられない水溶性注射剤や吸収効率が不安定な噴霧器による経鼻投与製剤に代って、徐放性製剤が検討されている^{2,14)}

TAP-144-SR は LH-RH agonist の1つ TAP-144 を、PLGA を基剤としたマイクロカプセルに含有させた徐放性製剤であり、水性懸濁液に懸濁して皮下注射することにより4週間効果が持続する新規の製剤である⁷⁾。今回、われわれは多施設共同研究として TAP-144-SR の単回投与による臨床第1相試験ならびに反復投与による臨床第2相試験を実施した。

臨床第1相試験では TAP-144-SR 1.88 mg, 3.75 mg, 7.5 mg, 15 mg (いずれも TAP-144 として) を単回投与した結果、安全性の面からは投与直後の血清 T の上昇による flare up, すなわち、前立腺癌に伴う排尿障害や骨疼痛などの一過性の増悪に注意が必要であることが明らかになった。しかし、注射部位にはまったく異常はなく、dose limiting factor となるような副作用はみられなかった。

さらに、本剤の単回投与により発現した副作用は dose-dependent に多くなる傾向もみられなかった。また、本剤の水溶注でみられたもの^{3,4)} と差はなく、徐放性製剤化に伴う副作用の増強も認められなかった。

血清ホルモン動態をみると LH, FSH, T ともに投与1～3日後にかけて一過性に上昇したのち、1～2週後には前値レベルに戻り、3～4週後にはさらに低下した。とくに T は判定可能な全例で castration level に低下した。一方、血清中 TAP-144 濃度は 3.75 mg 以上の用量ではほとんどの例で本剤の製剤設計通りに4週間持続した。

安全性に関しては各投与量間に大きな差が認められなかったが、血清 T の castration level への低下時期は 1.88 mg では 3.75 mg 以上の用量に比べて長期間を要する傾向がみられた。一方、3.75 mg, 7.5 mg, 15 mg の間には差はみられず、T の抑制効果からみると 15 mg まで増量する必要はないと考えられた。

以上の成績を踏まえ、また、前立腺癌患者では本剤の十分量を投与し、T を早期にかつ完全に抑制することが必須であることを考慮して、臨床第2相試験における1回投与量は 3.75 mg と 7.5 mg について検討

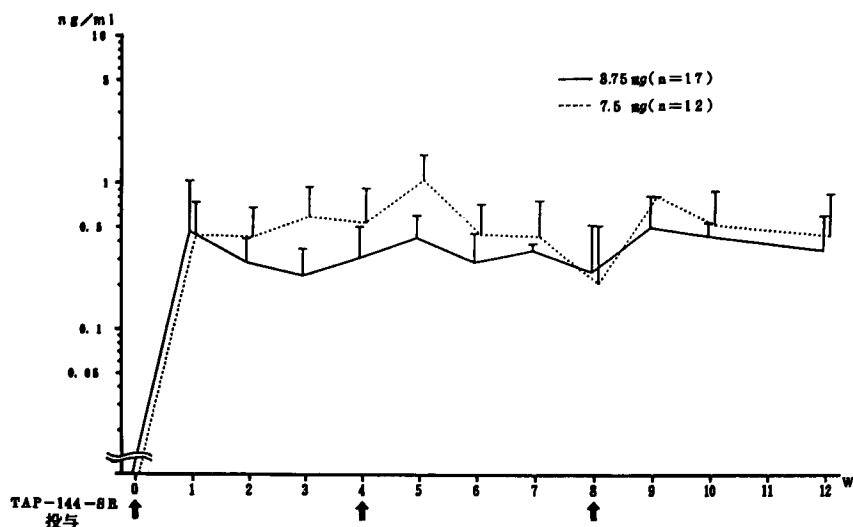


Fig. 9. 反復投与における血清中 TAP-144 濃度 (平均±S.D.)

Table 16. 前立腺癌の判定基準および NPCP の判定基準による総合効果判定の相関性

3. 7 5 mg							7. 5 mg						
前立腺癌の判定基準	NPCPの判定基準						前立腺癌の判定基準	NPCPの判定基準					
		CR	PR	S	PD	Total			CR	PR	S	PD	Total
	CR	1	-	-	-	1		CR	-	-	-	-	-
	PR	-	8	13	-	21		PR	-	9	14	-	23
	S+NC	-	-	14	-	14		S+NC	-	-	10	-	10
	PD	-	-	1	6	7		PD	-	-	-	4	4
	Total	1	8	28	6	43		Total	-	9	24	4	37

するのが妥当と考えられた。臨床第2相試験の結果では、総合効果、病巣別効果、血清Tのcastration levelへの抑制効果および血清PAPに対する効果については、両用量間に差異は認められなかった。

一方、P.S., 排尿障害、骨疼痛などの自覚症状に対する改善率は7.5 mgの方がやや上回っており、自覚症状の強い症例では7.5 mgの投与が必要であることを示唆する成績であった。

副作用としては、注意すべきものとして初回投与時に数例において一過性のflare upがみられた。その他に熱感、ほてり、食欲不振、注射部位の硬結、LDH値上昇、GOT値・GPT値の上昇が少数例にみられたが、全般安全度の評価ではほとんどの症例が“問題なし”と判定された。用量間の比較では副作用発現例数は7.5 mgでやや多く、また注射部位の硬結は7.5 mgのみでみられた。

これらの副作用は米国などで報告^{3,4)}されている水

溶注のそれと種類、頻度などにおいて大きな差はみられず、また、反復投与しても徐放性製剤化に伴う副作用の増強も認められなかった。

以上のごとく、有効性の面では両用量間に差はほとんどみられず、安全性の面では7.5 mgに注射部位硬結などの副作用がやや多くみられた。前立腺癌患者は高齢者が多く、また、本剤は長期間使用されると推定されることを考慮して本剤の通常用量はより安全な3.75 mgが妥当と考えられた。

なお、今回の臨床第2相試験では総合効果判定に際して前立腺癌の判定基準¹⁰⁾、固形がんの判定基準¹¹⁾およびNPCPの判定基準¹²⁾の3つの基準で判定した結果、3基準の有効率に差が生じた (Table 8)。

その理由として前立腺癌の判定基準は、PAPを独立の判定因子として扱っていることや、触診による評価も含まれていることが考えられた。効果持続期間については前立腺癌の判定基準では効果判定に含まれ

ず, 別に評価することになっているが, Table 9 に示したように CR, PR のいずれも4週以上持続していた。したがって, 効果持続期間を効果判定の因子としなかったことが両者の判定結果に差を与えることはないと考えられた。

因みに前立腺癌の判定基準と NPCP の判定基準の判定結果を比較すると, Table 16 に示したように 3.75 mg では NPCP の判定基準で stable と判定された28例中13例が前立腺癌の判定基準で PR と判定され, 同様に 7.5 mg では stable 24 例中14例が PR と判定された。

この主な理由としては前立腺癌の判定基準が, PAP を独立の判定因子として扱っていることによると考えられた。

NPCP の判定基準は, acid phosphatase を単独の判定因子とはせず, 骨転移巣の判定の一因子として扱っているにすぎない¹²⁾。しかし, PAP が前立腺癌の予後判定に鋭敏な腫瘍マーカーであること^{15,16)}を考慮すると, 治療効果の判定には前立腺癌の判定基準がより妥当であると考えられた。

結 語

前立腺癌を対象として, LH-RH agonist, TAP-144 の徐放性製剤 TAP-144-SR の臨床第1相試験ならびに臨床第2相試験を実施した。その結果, 本剤の 3.75 mg の4週1回の投与により満足すべき内分泌効果と抗腫瘍効果が得られることが明らかになった。

副作用としては, 注射部位の所見を含めて水溶注のそれと差はなく, 投与初期の flare up による臨床症状の一過性の増悪に注意を要する。しかし, ほとんどの症例が特別な処置を必要とせず, 治療を継続し得, 安全性は高いと考えられた。また, TAP-144 の血漿中濃度の推移から本剤の蓄積性はみられなかった。

本剤は使用法が容易で, かつ4週1回の投与でよい。したがって, 外来治療も可能で, 医師および患者の双方にとって簡便な治療法である。さらに服薬忘れなどいろいろな要因による薬剤ノンコンプライアンスの症例においても治療効果を確実なものにするといえる。したがって, 本剤は比較的長期にわたる前立腺癌の治療において有用性が高いと考えられる。

なお, 本論文の作成は東京通信病院泌尿器科 岩動孝一郎および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) 斎藤史郎, 山崎 徹: LH-RH とそのアナログ

—基礎と臨床. ホと臨 33: 5-8, 1985

- 2) 岩動孝一郎: LH-RH アナログ製剤の臨床応用について—特に前立腺癌を中心に—. 臨泌 39: 635-644, 1985
- 3) The Leuprolide Study Group: Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer N Engl J Med 311: 1281-1286, 1984
- 4) Smith JA, Glode LM, Max DT, Wettlaufer JN, Anbar D, Stein BS, Jagst CL, Glass AG and Murphy GP: Clinical effects of gonadotropin-releasing hormone analogue in metastatic carcinoma of prostate. Urology 25: 106-114, 1985
- 5) 山中英寿, 牧野武雄, 熊坂文成, 志田圭三: 前立腺癌に対する (D-Leu⁶)-des Gly-NH₂¹⁰-LH-RH ethylamide (Leuprolide) の臨床効果. 泌尿紀要 30: 545-560, 1984
- 6) 今井強一, 熊坂文成, 小林幹男, 鈴木孝憲, 高橋修, 山中英寿: 前立腺癌に対する (D-Leu⁶)-des Gly-NH₂¹⁰-LH-RH ethylamide (Leuprolide) の臨床効果—とくに少量投与時における血中ホルモンに対する影響—. 泌尿紀要 31: 2302-2306, 1985
- 7) 岡田弘晃, 山本真樹, 高田重行, 猪狩康孝, 部谷敏郎, 小川泰亮, 矢敷孝司, 戸口 始, 島本次雄: Leuprolide の持続性注射剤 (1)ポリ乳酸およびポリ乳酸・グリコール酸の分解と放出性, (2)マイクロカプセルの調製と薬物の放出性, (3)マイクロカプセル投与後の薬物血中濃度と薬理効果. 日本薬学会第105年会講演要旨集 p. 790, 1985
- 8) 仁井谷久暢: 抗がん剤の臨床評価に関する指針(試案). 第22回日本癌治療学会総会, 東京, 1984
- 9) 小山善之, 斎藤達雄: 日本癌治療学会固形がん化学療法効果増強の判定基準. 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
- 10) 赤座英之, 宇佐美道之, 古武敏彦, 松村陽右, 森山信男, 今井強一, 布施秀樹, 井坂茂夫, 山中英寿, 松本恵一, 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) 小山善之, 斎藤達雄: 日本癌治療学会固形がん化学療法効果の判定基準. 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
- 12) Slack NH, Brady MF, Murphy GP and investigators in the National Prostatic Cancer Project: A reexamination of the stable category for evaluating response in patients with advanced prostate cancer. Cancer 54: 564-574, 1984
- 13) 島崎 淳, 伊藤晴夫, 宮内大成, 布施秀樹, 井坂茂夫: 前立腺癌の内分泌療法. Oncologia 10: 82-98, 1984
- 14) 宇佐美道之, 古武敏彦, 松田 稔, 岡島英五郎, 長船匡男, 園田孝夫: 前立腺癌に対する徐放型 LH-RH analogue, ICI 118630 (Zoladex®)

- の臨床効果. 泌尿紀要 **33** : 141-150, 1987
- 15) Akaza H, Isurugi K, Oishi Y, Kitajima K, Sawamura Y, Baba S, Yoshida K, Otani M, Harada M, Gunji A, Aso Y, and Nijima T: A prospective, randomized controlled study on the treatment of stage C and stage D prostatic cancer with Estracyt in combination with chemotherapeutic agents. *Jpn J Clin Oncol* **18**: 343-355, 1988
- 16) 井坂茂夫, 布施秀樹, 赤座英之, 森山信男, 宇佐美道之, 古武敏彦, 松村陽右, 今井強一, 山中英寿, 松本恵一, 島崎 淳: 再発前立腺癌の新臨床効果判定基準による化学療法の評価. 泌尿紀要 **33** : 1389-1395, 1987

(Received on June 27, 1990)

(Accepted on July 1, 1990)

(迅速掲載)