

前立腺癌に対する RU23908 (Nilutamide) の臨床評価

東京大学医学部泌尿器科学教室

(主任：新島端夫名誉教授)

赤座 英之**,***,1), 阿曾 佳郎

新島 端夫*,2)

群馬大学医学部泌尿器科学教室(主任：山中英寿教授)

今井 強一**, 山中 英寿

筑波大学医学部泌尿器科学教室(主任：小磯謙吉教授)

大谷 幹伸**, 小磯 謙吉

千葉大学医学部泌尿器科学教室(主任：島崎 淳教授)

布施 秀樹**,3), 井坂 茂夫, 秋元 晋

島崎 淳

東京医科歯科大学医学部泌尿器科学教室

(主任：大島博幸教授)

木原 和徳**, 大島 博幸

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**, 黒田 昌男, 古武 敏彦

君津中央病院泌尿器科 (医長：片海七郎)

水嶋 薫, 片海 七郎

旭中央病院泌尿器科 (部長：村上信乃)

村上 信乃

埼玉県立がんセンター泌尿器科 (部長：田利清信)

辻井 俊彦4), 米瀬 淳二5), 田利 清信

日本大学医学部泌尿器科学教室(主任：岡田清己教授)

佐藤 安男, 岡田 清己

癌研究会附属病院泌尿器科 (部長：河合恒雄)

吉野 修司6), 國保 昌紀6), 河合 恒雄

横浜中央病院泌尿器科 (部長：斎藤忠則)

斎藤 忠則

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, 岡田謙一郎7), 吉田 修

大阪大学医学部泌尿器科学教室(主任：園田孝夫教授)

奥山 明彦, 中野 悦次, 松田 稔

園田 孝夫

岡山大学医学部泌尿器科学教室(主任：大森弘之教授)

大橋 輝久, 大森 弘之

国立療養所東京病院内科 (部長：米田良蔵)

米田 良蔵

国立病院医療センター呼吸器科 (医長・可部順三郎)

可部順三郎

東京女子医科大学第一内科学教室

(主任：滝沢敬夫教授)

川上 雅彦

* : 世話人 ** : 効果判定委員 *** : 論文執筆者

CLINICAL STUDY OF RU23908 (NILUTAMIDE) IN PROSTATIC CANCER

Hideyuki Akaza, Yoshio Aso

and Tadao Nijima

*From the Department of Urology,
Faculty of Medicine, the University of Tokyo*

Kyoichi Imai and Hidetoshi Yamanaka

*From the Department of Urology,
School of Medicine, Gunma University*

Mikinobu Ohtani and Kenkichi Koiso

*From the Department of Urology,
School of Medicine, the University of Tsukuba*

Hideki Fuse, Shigeo Isaka,

Susumu Akimoto and Jun Shimazaki

*From the Department of Urology,
School of Medicine, Chiba University*

Kazunori Kihara and Hiroyuki Ohshima

*From the Department of Urology,
School of Medicine, Tokyo Medical and
Dental University*

1) 現：筑波大学

2) 現：東京船員保険病院

5) 現：公立昭和病院

6) 現：滋賀医科大学

3) 現：富山医科薬科大学

4) 現：東京医科歯科大学

7) 現：福井医科大学

Michiyuki Usami, Masao Kuroda

and Toshihiko Kotake

*From the Department of Urology,
the Center for Adult Diseases, Osaka*

Kaoru Nagashima and Shichiro Kataumi

*From the Department of Urology,
Kimitsu Chuo Hospital*

Shino Murakami

*From the Department of Urology,
Asahi General Hospital*

Toshihiko Tsujii, Junji Yonese

and Kiyonobu Tari

*From the Department of Urology,
Saitama Cancer Center*

Yasuo Sato and Kiyoki Okada

*From the Department of Urology,
School of Medicine, Nihon University*

Syuji Yoshino, Masaki Kokuho

and Tsuneo Kawai

*From the Department of Urology,
Cancer Institute Hospital*

Tadanori Saitoh

*From the Department of Urology,
Social Insurance Yokohama Central Hospital*

Kenji Ohishi, Kenichiro Okada

and Osamu Yoshida

*From the Department of Urology,
Faculty of Medicine, Kyoto University*

Akihiko Okuyama, Etsuji Nakano,

Minoru Matsuda and Takao Sonoda

*From the Department of Urology,
Medical School, Osaka University*

Teruhisa Ohhashi and Hiroyuki Ohmori

*From the Department of Urology,
School of Medicine, Okayama University*

Ryozo Yoneda

*From the Department of Internal Medicine,
National Sanatoria Tokyo Hospital*

Junzaburo Kabe

*From the Department of Pneumology,
National Hospital Medical Center*

Masahiko Kawakami

*From the First Department of Internal Medicine,
Tokyo Women's Medical College*

To investigate the efficacy and the safety of RU23908 for the treatment of prostatic cancer, an early phase 2 study with the oral administration of 150 or 300 mg daily was performed in 47 patients with stage C or D prostatic cancer at 15 institutions from April 1987 to June 1988.

Forty patients were evaluable for efficacy. Concerning the effect on the object lesion, the results of the overall evaluation revealed that complete or partial response (CR+PR) was obtained in 34 of the 40 cases (85.0%). As to the effect classified by site, CR+PR were observed in 35 out of the 40 cases with primary lesion (87.5%), in 10 of the 22 cases with bone metastasis (45.5%), in 5 of the 6 cases with lymph node metastasis (83.3%) and CR was observed in one case with lung metastasis. In the PAP evaluation, 33 out of the 34 cases were judged to be CR+PR (97.1%). The improvement rate of clinical symptoms was 88.9% for bone pain, 83.3% for dysuria and 45.5% for performance status.

Adverse reactions were observed in 29 of the 47 cases (61.7%) investigated and 7 cases (14.9%) were withdrawn. During the study period of 12 weeks and the subsequent period of continued administration, 6 cases (12.8%) and 2 possible cases of interstitial pneumonia were diagnosed.

From the above results, the treatment of prostatic cancer with RU23908 150 mg/day or 300 mg/day in combination with surgical castration showed an excellent clinical effect compared to conventional endocrine therapy, but has a problem of safety. Therefore, this drug may be expected to be a highly useful therapeutic drug, if safely is improved in the future by reviewing the dose.

(Acta Urol. Jpn. 37: 407-420, 1991)

Key words: Prostatic cancer, Endocrine therapy, Anti-Androgen, RU23908 (Nilutamide), Castration

緒 言

前立腺癌の多くは、乳癌と同様にホルモン依存性の

癌であり、その増殖はアンドロゲンに依存している。そのため、内分泌療法として以前から、外科的去勢術、エストロゲン剤投与などの治療が行なわれてき

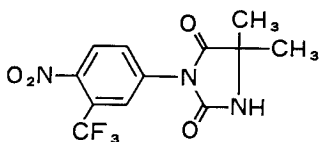


Fig. 1. RU 23908 (nilutamide) の構造式

た。しかし、外科的去勢術は患者の精神的苦痛が大きくさらに副腎由来のアンドロゲンを抑制できず、エストロゲン剤では心血管系の副作用が問題となっている。上記療法他にゲスターゲン剤や化学療法剤による治療も行なわれているが、いずれも効果あるいは安全性の面で必ずしも満足のいくものとはいえない。また、最近 LHRH analogue 剤が開発され¹⁻³⁾、海外ではすでに臨床に使用されているが、速効性に欠けることや、flare-up の問題があり、また副腎由来のアンドロゲンは抑制できないなどの問題も残されている。

RU23908 (nilutamide) は、フランスの Roussel UCLAF 社が開発した非ステロイド性の純粹な抗アンドロゲン剤であり (Fig. 1)、その作用は、アンドロゲンを標的器官のリセプターレベルにおいて抑制するものと考えられ、副腎由来のアンドロゲンの抑制も期待できる⁴⁾。しかし、単独投与では下垂体によるネガティブフィードバック機構をも抑制するため血中の精巣由来のアンドロゲン濃度上昇をまねき、その効果が減弱する可能性がある⁵⁾。そのため、外科的去勢術あるいは LHRH analogue 剤投与により精巣由来のアンドロゲンを抑え、さらに本剤を併用し副腎由来のアンドロゲンをも抑制する新しい total androgen suppression 療法が考え出された。海外においては、すでに外科的去勢術あるいは LHRH analogue 剤単独との比較試験など多くの臨床試験が実施されており、本剤あるいはその類似薬剤の優れた成績が報告されている⁶⁻¹¹⁾。

今回、われわれは前立腺癌に対する RU23908 の早期第 2 相臨床試験を実施し、本剤の有効性ならびに安全性について評価する機会を得たので、以下にその治療成績を報告する。

対 象

本試験は、1987年4月から1988年6月まで標記の泌尿器科15施設における多施設の共同により実施した。

対象は、標記の15施設を受診した外来あるいは入院の除手術施行可能な前立腺癌患者で、以下の症例選択基準を満たした者とした。

- 1) 病理組織学的に診断が確立されている症例
- 2) 病期分類 (前立腺癌取り扱い規約の分類による): stage C, D の症例
- 3) 原則として新鮮な症例
- 4) 測定又は評価可能病変のある症例
- 5) Performance status (P.S.): grade 0~3 の症例。ただし、grade 4 であっても骨転移による見かけ上の grade 4 のものは含む。
- 6) 活動性の重複癌のない症例
- 7) 3 カ月以上の生存が期待される症例
- 8) 主要臓器 (骨髄、心、肝、肺、腎など) の機能が充分保持されており、原則としてつぎの基準を満たす症例

血液: 白血球数 $\geq 4,000/\text{mm}^3$, 血小板数 $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$, ヘモグロビン $\geq 11\text{g/dl}$. 肝: GOT または GPT $\leq 40\text{ U}$, 総ビリルビン $\leq 1.5\text{ mg/dl}$. 腎: 血清クレアチニン $\leq 1.5\text{ mg/dl}$.

- 9) 原則として85歳以下の症例
 - 10) 試験薬、本試験の目的および内容について充分説明を受けた上で患者本人あるいはその保護者から試験参加の同意が得られた症例
- ただし、つぎの患者は対象から除外した。

- 1) 以前に内分泌療法を受けた症例
- 2) 重篤な合併症を有する症例
- 3) HBs 抗原陽性症例
- 4) 下垂体あるいは副腎切除を受けた症例

方 法

1. 薬剤および投与方法

薬剤は、1錠中 nilutamide を 75 mg 含有する白色の錠剤を使用した。

本剤の投与は除手術施行後2ないし3日以内に開始し、各施設とも1例目は必ず 150 mg/日を投与し、安全性を確認した後、2例目には 300 mg/日を投与した。その後の症例については原則として 150 mg/日と 300 mg/日の投与量を交互に割りあてることとした。投与期間は12週間とし、有効例は可能な限り投与を継続することとした。

試験期間中に副作用の出現などのため担当医が減量を妥当と判断した場合のみ、原則として 300 mg/日から 150 mg/日、つぎに 75 mg/日に減量することとした。

2. 評価方法

- 1) 評価項目 原発巣に対しては触診、尿道造影、エコーまたは CT スキャンなどを行い、転移巣については部位別に測定し、骨転移についてはX線または骨

シンチを、その他の転移巣についてはX線、エコー、CT など適当な方法を用いた。

臨床症状は、排尿困難、尿閉、排尿痛、血尿、残尿感、腰痛、貧血、骨疼痛などの項目について、0：なし、1：軽度、2 中等度、3 高度、4 きわめて重症の5段階で評価し、P.S. の評価も行った。

腫瘍マーカーは prostatic acid phosphatase (PAP) を、血清中ホルモン濃度はテストステロン (T)、LH および FSH を RIA 2 抗体法により外部機関にて一括して測定した。

臨床検査は、血液学的検査・血液生化学的検査・尿検査について実施した。各検査項目につき異常変動の有無を判定し、もし異常変動があった場合には試験薬との因果関係を判定した。

試験期間中に出現した自・他覚的随伴症状および臨床検査値の異常変動のうち、因果関係が“関連なし”と判定された項目以外は、副作用としてその重症度、発現日、経過などの詳細を記録した。

2) 臨床効果の評価スケジュール

病変部位の測定または評価、臨床症状（排尿困難、排尿痛、腰痛、骨疼痛など）および P.S. の評価は除辜術前、投与4、8、12週後に行った。

腫瘍マーカー (PAP)、血清中ホルモン濃度の測定および臨床検査は除辜術前、投与1、2、4、8、12週後に行った。

12週以後の継続投与時においても可能な限り（原則として3カ月毎）臨床評価を行った。

3. 効果判定

効果判定は試験終了時（投与12週後）に下記の方法により行った。

1) 対象病巣に対する効果 (PAP を含む)

原発巣、転移巣などの病巣別効果およびそれらを総

合した総合効果は、厚生省前立腺癌研究島崎班の判定基準 (案)¹²⁾によりCR (著効)、PR (有効)、NC (不変)、PD (進行)、stable disease (総合効果の場合のみ適用) の4段階 (病巣別効果) または5段階 (総合効果) で評価した。ただし、原発巣の触診については Zoladex 研究グループの評価方法を併用して用いた¹⁾。

2) 臨床症状に対する効果

臨床症状に対する効果については前述の厚生省前立腺癌研究島崎班の判定基準 (案)¹²⁾ に従い、転移病巣に由来する疼痛、原発巣に由来する排尿障害に基づく症状、performance status の3項目について、改善、不変、増悪の3段階で判定した。

4. 安全度判定

副作用および臨床検査値異常などを勘案して、全般的な安全度を問題なし、やや問題あり、かなり問題あり、非常に問題あり、判定不能 (因果関係不明などのため判定保留) の5段階で判定した。

5. データの解析

背景因子の解析は t-test, χ^2 -test, Wilcoxon's rank sum test を、効果判定等の群間比較は Wilcoxon's rank sum test, Kruskal-Wallis test, χ^2 -test を、血清中ホルモン値、PAP 値の解析は paired t-test および Wilcoxon signed rank test を用いた。

結 果

1. 背景

総投与症例数は47例であった。年齢は、69歳以下16例、70～79歳18例、80歳以上13例、平均±S.D. は72.9±8.17歳であった。合併症は、なし28例、あり19例、stage 別は、C 7例、D₁ 5例、D₂ 35例、分化度は、高分化6例、中分化24例、低分化13例、中・低分化1

Table 1. 症 例 構 成

	投与量 (mg)			合 計
	75	150	300	
総投与症例	1	29	17	47
除外例 (不適格例)*		5		5
中止例**		1	1	2
減量例***		3	5	
	2			
効果判定症例	3	26	11	40

* : 試験前に内分泌療法を受けていた1例、除辜術と投与開始の間隔が7日以上2例、試験前に内分泌療法を受けておりかつ除辜術と投与開始の間隔が7日以上2例

** : 副作用出現のため投与期間が6週未満で中止1例、有効性に関して十分な評価を受けていなかった1例

*** : 副作用出現のため減量

Table 2. 総合効果判定

投与量(mg)	例数	C R	P R	Stable	N C	P D	改善率(%)**	検定
75	3	1 (1)* (33.3)	2 (1)* (66.7)	0	0	0	100	N S (Wilcoxon- test)
150	26	3 (1)* (11.5)	18 (2)* (69.2)	2 (7.7)	2 (7.7)	1 (3.8)	80.8	
300	11	0	10 (90.9)	0	0	1 (9.1)	90.9	
合計	40	4 (10.0)	30 (75.0)	2 (5.0)	2 (5.0)	2 (5.0)	85.0	

*: 減量例 **: CR+PR

(): %

例, 未分化3例であった。除手術前ホルモン値の平均±S.D. は, T 5.43±2.09 ng/ml, LH 31.2±19.5 mIU/ml, FSH 20.9±14.2 mIU/ml であり, PAP 値の平均±S.D. は, 557.7±3,183.2 ng/ml, median は 16.2 ng/ml であった。これらの項目について投与量別の検定を行ったが, いずれも有意差はなかった。

2. 症例構成

総投与症例数47例の試験開始時の投与量別内訳は, Table 1 のとおり 150 mg/日が29例, 300 mg/日が17例であった。他に主治医の判断で 75 mg/日投与された症例が1例あった。効果判定委員による症例検討会において, 試験前に内分泌療法が施されていた 150 mg の1例, 除手術施行と投与開始までの間隔が7日以上であった 150 mg の2例およびその両者に該当する 150 mg の2例が不適格と判断され, これら計5例が効果判定から除外された。さらに, 試験期間中に副作用出現により投薬が中止された症例が7例あったが, 投与期間が6週未満の 150 mg の1例および有効性に関して十分な評価を受けていなかった 300 mg の1例, 計2例が中止例として効果判定から除かれ, 効果判定症例は40例となった。

また, 副作用出現のため 300 mg の3例が 150 mg 2例が 75 mg に減量された。これら減量例は, 試験開始時の 300 mg の投与期間が9, 14, 27, 4, 3日に対し減量後での投与期間がそれぞれ74, 70, 66, 79, 80日と減量後での投与期間の方が大幅に長いため, 減量後の投与量をもって効果の判定を行った。したがって, 投与量別効果判定症例数は, 75 mg 3例, 150 mg 26例, 300 mg 11例となった。

副作用調査症例数は47例であった。投与量別の症例数は, 減量例5例を減量前は 300 mg として, 減量後は 75, 150 mg と別に独立して集計した。したがって 300 mg 17例, 150 mg 29例, 75 mg 1例および減量後の 150 mg 3例, 減量後の 75 mg 2例となった。なお, 300 mg から 75 mg に減量する際は, 一旦 150 mg に減量し, さらに必要な場合 75

mg に減量することとなっていたが, 実際には 75 mg まで減量した2例とも 150 mg での投与期間が1日のみであったため 150 mg としては考慮しなかった。

なお, 本試験では有効例においては12週間の試験期間終了後も本薬投与を継続することになっていた。副作用出現および継続投与開始時が後述する本試験の中止の時期に重なったことにより, 有効例全例に対しては継続投与を行えなかったが, 29例に対して継続投与を行った。

また, 本試験において1988年4月までに間質性肺炎の副作用が47例中6例に出現したため, 対象患者の安全性を考慮し, 1988年5月に本試験を中止することが決定され, この時点で, 継続投与していた22例を含めて全例の投与を中止した。

3. 効果判定

1) 投与開始12週後における総合効果判定

総合効果判定の結果を Table 2 に示す。75 mg は3例中 CR 1例 (33.3%), PR 2例 (66.7%), 150 mg は26例中 CR 3例 (11.5%), PR 18例 (69.2%), 300 mg は11例中 CR はなく, PR 10例 (90.9%) であり, 全体では40例中 CR+PR は34例 (85.0%) であった。

2) 部位別および PAP の効果判定

部位別効果判定の結果を Table 3 に示す。原発巣は40例全例が対象となり, 75 mg は3例とも CR, 150 mg は26例中 CR 9例 (34.6%), PR 12例 (46.2%), 300 mg は11例中 CR 2例 (18.2%), PR 9例 (81.8%) であった。全体では40例中 CR+PR は35例 (87.5%) であった。

骨転移は全体で22例に認められ, 75 mg は2例とも PR, 150 mg は14例中 CR, PR とともに3例 (21.4%) ずつ, 300 mg は6例中 CR がなく, PR が2例 (33.3%) であり, 全体では CR+PR は10例 (45.5%) であった。

リンパ節転移は全体で6例に認められ, 75 mg は1例で PR, 150 mg は5例中4例 (80%) が PR,

Table 3. 部位別効果判定

部位	投与量(mg)	例数	C R	P R	N C	P D	改善率(%)**	検定***
原 発 巣	75	3	3 (2)* (100)	0	0	0	100	] N S
	150	26	9 (2)* (34.6)	12 (1)* (46.2)	5 (19.2)	0	80.8	
	300	11	2 (18.2)	9 (81.8)	0	0	100	
	合計	40	14 (35.0)	21 (52.5)	5 (12.5)	0	87.5	
骨	75	2	0	2 (1)* (100)	0	0	100	] N S
	150	14	3 (21.4)	3 (1)* (21.4)	7 (1)* (50.0)	1 (7.1)	42.9	
	300	6	0	2 (33.3)	3 (50.0)	1 (16.6)	33.3	
	合計	22	3 (13.6)	7 (31.8)	10 (45.5)	2 (9.1)	45.5	
リン パ 節	75	1	0	1 (100)	0	0	100	—
	150	5	0	4 (80.0)	1 (20.0)	0	80.0	
	300	0	0	0	0	0	—	
	合計	6	0	5 (83.3)	1 (16.7)	0	83.3	
肺	75	0	0	0	0	0	—	—
	150	0	0	0	0	0	—	
	300	1	1 (100)	0	0	0	100	
	合計	1	1 (100)	0	0	0	100	
P A P	75	2	0	2 (1)* (100)	0	0	100	] N S
	150	21	16 (2)* (76.2)	4 (19.0)	0	1 (4.8)	95.2	
	300	11	10 (90.9)	1 (9.1)	0	0	100	
	合計	34	26 (76.5)	7 (20.6)	0	1 (2.9)	97.1	

*: 減量例 **: CR+PR ***: Wilcoxon-test

(): %

300 mg は転移症例はなかった。

肺転移は、300 mg の1例のみに認められ CR の判定であった。

PAP 判定を受けた症例は、75 mg 2例、150 mg 21例、300 mg 11例の計34例あり、75 mg は2例とも PR、150 mg は CR 16例 (76.2%)、PR 4例 (19.0%)、300 mg は CR 10例 (90.9%)、PR が1例 (9.1%) であった。全体では34例中 CR+PR は33

例 (97.1%) であった。

PAP の個々の症例の推移を Fig. 2 に示す。その推移は、1週目までは急激に、以後は比較的緩やかな低下がみられた。これらの値の平均±S.D. は、除手術前 $570.9 \pm 3.220.6$ 、1週後 32.8 ± 125.6 、2週後 15.8 ± 41.0 、4週後 9.91 ± 22.0 、8週後 4.30 ± 9.58 、12週後 2.82 ± 3.40 であり、いずれの検査時点においても有意な低下を示した。

Table 4. 病期, 分化度別総合効果判定

	例数	C R	P R	Stable	N C	P D	改善率(%)*	検定**
病期	C	6 (16.7)	4 (66.7)	0	1 (16.7)	0	83.3	N S
	D ₁	5 (40.0)	3 (60.0)	0	0	0	100	
	D ₂	29 (3.4)	23 (79.3)	2 (6.9)	1 (3.4)	2 (6.9)	82.8	
分化度	高	6 (16.7)	5 (83.3)	0	0	0	100	N S
	中	21 (4.8)	16 (76.2)	2 (9.5)	2 (9.5)	0	81.0	
	低	12 (16.7)	8 (66.7)	0	0	2 (16.7)	83.3	
	中・低	1	1 (100)	0	0	0	100	

* CR+PR

** : Kruskal-Wallis test

(): %

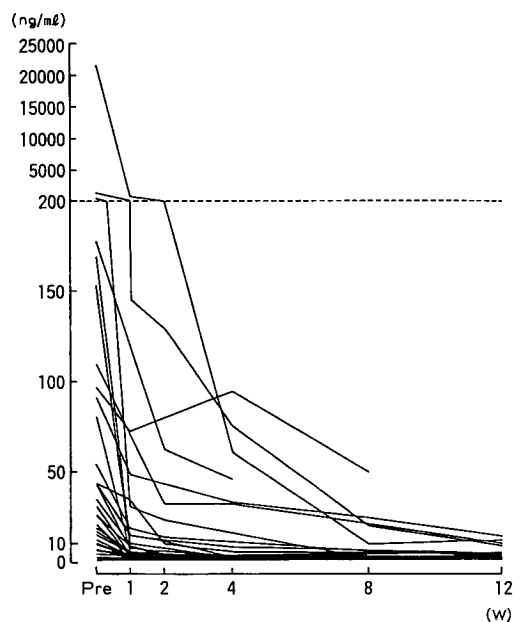


Fig 2. 血清中 PAP 値の推移

3) 病期, 分化度別総合効果判定

病期, 分化度別に分けた総合効果判定の結果を Table 4 に示す。病期別では, C が 6 例中 CR 1 例 (16.7%), PR 4 例 (66.7%), D₁ は 5 例中 CR 2 例 (40.0%), PR 3 例 (60.0%), D₂ が 29 例中 CR 1 例 (3.4%), PR が 23 例 (79.3%) であり, 分化度別では, 高分化が 6 例中 CR 1 例 (16.7%), PR 5 例 (83.3%), 中分化が 21 例中 CR 1 例 (4.8%), PR 16 例 (76.2%), 低分化が 12 例中 CR 2 例 (16.7%), PR 8 例 (66.7%), 中・低分化の 1 例は PR であった。病期, 分化度とも検定の結果, 有意差は認められなかった。

4) 臨床症状

臨床症状の評価を Table 5 に示す。骨疼痛のあった症例は 75 mg 1 例, 150 mg 4 例, 300 mg 4 例であり, 75, 150 mg は全例が改善し, 300 mg は 4 例中 3 例 (75.0%) が改善, 1 例 (25.0%) が増悪, 全体では 9 例中改善 8 例 (88.9%), 増悪 1 例 (11.1%) であった。排尿障害は, 75 mg で 3 例中 1 例 (33.3%) が改善, 2 例 (66.7%) が不変, 150 mg で 18 例中 15 例 (83.3%) が改善, 3 例 (16.7%) が不変であり, 300 mg で 9 例全例が改善し, 全体では 30 例中改善 25 例 (83.3%), 不変 5 例 (16.7%) であった。

P.S. は, 75 mg で 3 例全例とも不変であったが, 150 mg で 23 例中 13 例 (56.5%) が改善, 10 例 (43.5%) が不変, 300 mg で 7 例中 2 例 (28.6%) が改善, 5 例 (71.4%) が不変であり, 全体では 33 例中改善 15 例 (45.5%), 不変 18 例 (54.5%) であった。

5) 血清中ホルモン値の推移

各検査時の血清中ホルモン値 (T, LH, FSH) の平均値の推移を Fig. 3 に示す。T 値は, 投与 1 週後の時点ですでに去勢レベルまで下降し, 以後そのレベルを維持した。LH, FSH は有意な上昇を示し, 両値とも 8 週目ではほぼプラトーに達し, それぞれの値は約 130 mIU/ml, 約 110 mIU/ml であった。

4. 安全度

1) 投与期間

本試験では 12 週間の試験期間終了後も有効例に対しては投与を継続することになっていたため, 前述の通り 1988 年 5 月で本試験を中止したにもかかわらず, 投与期間が 1 年近くにもおよぶ症例もあり, また, 副作用および病勢の進行等により投与開始 1 カ月で中止する症例もあった。

Table 6 に 47 例全例の投与量別投与期間を示す。

Table 5. 臨 床 症 状

骨疼痛

投与量(mg)	例数	改 善	不 変	増 悪	検定*
75	1	1 (100)	0	0	] NS
150	4	4 (100)	0	0	
300	4	3 (75.0)	0	1 (25.0)	
合 計	9	8 (88.9)	0	1 (11.1)	

排尿障害

75	3	1 (33.3)	2 (66.7)	0	] NS
150	18	15 (83.3)	3 (16.7)	0	
300	9	9 (100)	0	0	
合 計	30	25 (83.3)	5 (16.7)	0	

P. S.

75	3	0	3 (100)	0	] NS
150	23	13 (56.5)	10 (43.5)	0	
300	7	2 (28.6)	5 (71.4)	0	
合 計	33	15 (45.5)	18 (54.5)	0	

* : Wilcoxon-test

() : %

Table 6. 投 与 期 間

投与期間	投与量(mg)			合 計
	75	150	300	
4週以上 12週未満	0	5	4	9
12週以上 24週未満	1 ¹⁾	10 ³⁾	4	15
24週以上	2 ²⁾	17 ⁴⁾	4	23
合 計	3	32	12	47

1) 300→150→75mg/日の減量例

2) 300→150→75mg/日の減量例1例を含む

3) 300→150mg/日の減量例1例を含む

4) 300→150mg/日の減量例2例を含む

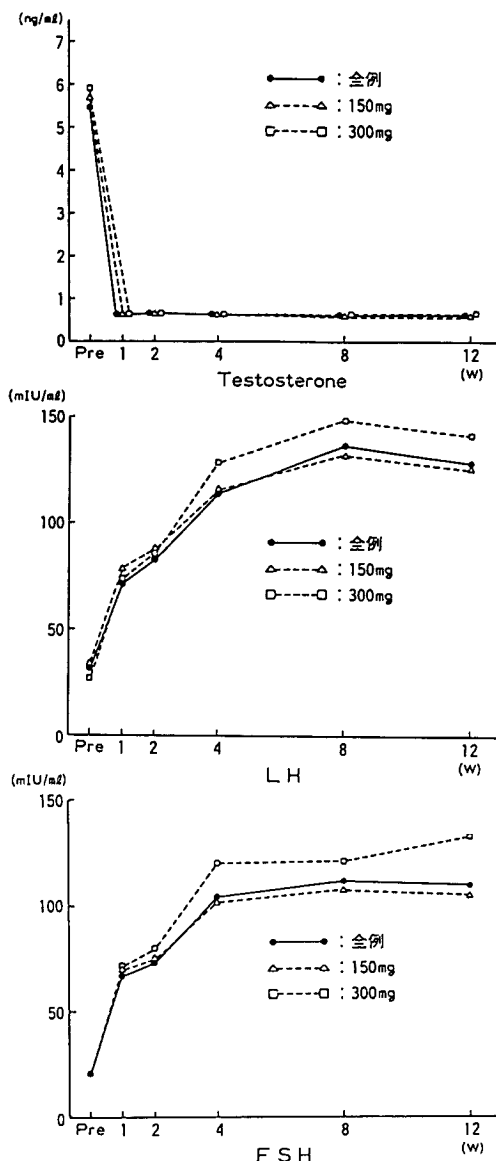


Fig. 3. 血清中ホルモン値の推移

投与期間が24週以上に渡った症例は47例中23例(75 mg 2例, 150 mg 17例, 300 mg 4例)で, 12週以上24週未満の症例は15例(75 mg 1例, 150 mg 10例, 300 mg 4例), 4週以上12週未満の症例は9例(150 mg 5例, 300 mg 4例)であった。なお, 試験開始時 300 mg 投与を行った症例のうち, 5例が副作用出現により減量を余儀なくされ, 3例は 150 mg まで, 2例は 75 mg まで減量された。これら5例の投与量ごとの投与期間はいずれの症例も最も低い用量の投与期間が高用量の投与期間よりはるかに長かったため最も低い用量および通算の投与期間に基づいて上

記投与量別投与期間の集計に加えた。

2) 投与開始12週までの副作用

本試験中(治療開始12週までの間)に発現した副作用を Table 7 に示す。調査症例数47例中, 臨床検査異常値も含めた副作用出現症例数は29例(61.7%)で, 出現件数は64件であった。投与量別では 75 mg で投与開始した1例では副作用はなく, 150 mg では29例中16例(55.2%)に26件, 300 mg では17例中13例(76.5%)に33件みられ, また, 300 mg から副作用発現により 75 mg に減量した2例中1例(50%)に3件, 150 mg に減量した3例中2例(66.7%)に2件, 減量後新たに副作用の出現がみられた。

出現頻度の高かった副作用は, 暗順応障害9例(19.1%), 黄視3例(6.4%)などの視覚系症状, 肝機能障害9例(19.1%), アルコール不耐性4例(8.5%)の他, 食欲不振4例(8.5%), 悪心・嘔吐3例(6.4%)などの消化器系症状であった。

また, 特殊な副作用として間質性肺炎が3例(6.4%)に出現した。3例中自覚症状のあったものは1例だけであったが, 本症例は呼吸困難, チアノーゼにより入院を余儀なくされた。他覚所見としては胸部X線における陰影出現や動脈血ガス値の異常などが認められた。自覚症状のあった1例はステロイドの投与を必要としたが, 他の2例は特別な処置は必要とせず最終的には3例とも投与中止により回復した。(本副作用については後でも述べる。)

副作用により減量した症例は5例あった。300 mg から 150 mg に減量した症例は3例, 300 mg から 75 mg まで減量した症例は2例であり, 出現した副作用は, 黄視, 暗順応障害, 目のかすみなどの視覚系症状および悪心・嘔吐, 食欲不振などの消化器系症状であった。程度はすべて担当医により中等度と判定され, いずれも減量により消失または軽快し, うち2例は試験継続により新たな副作用の出現をみなかった。

副作用により中止した症例は7例あった。食欲不振により中止した1例は, 癌の進行により症状が悪化し投与中止後52日目に死亡した症例であり, 食欲不振は病勢の進行によるものとも考えられ, 薬剤との因果関係は不明, 安全性も判定不能とされた。その他の中止例は, 悪心・嘔吐1例, めまい1例, 肝機能障害1例, 間質性肺炎1例, 肝機能障害および間質性肺炎2例であり, いずれも投与中止により消失した。

臨床検査値異常に関する副作用は14例(29.8%)に18件みられた。そのうち9例に肝機能障害があり, 程度は軽度または中等度であった。うち3例は投与中止に至ったが中止後正常範囲内に戻り, その他の症例も

Table 7. 副作用

症 状		投与量 (mg)					合 計
		75	75* (減量例)	150* (減量例)	150	300	
消化器系	食欲不振				2	2	4 (8.5)
	悪心・嘔吐					3	3 (6.4)
	消化器症状					1	1 (2.1)
	胃部不快				1		1 (2.1)
	口腔内のがみ				1		1 (2.1)
	味覚変化					1	1 (2.1)
呼吸器系	間質性肺炎				1	2	3 (6.4)
	息切れ					1	1 (2.1)
神経系	発汗		1		2		3 (6.4)
	めまい				1	1	2 (4.3)
	両下肢シビレ感					1	1 (2.1)
	口内シビレ感					1	1 (2.1)
	頭痛					1	1 (2.1)
	のぼせ					1	1 (2.1)
視覚系	暗視障害				5	4	9 (19.1)
	黄視					3	3 (6.4)
	色の識別がつかない					1	1 (2.1)
	飛蚊症				1		1 (2.1)
	目のかすみ					1	1 (2.1)
	明るい所へ出るとまぶしい				1		1 (2.1)
その他	肝機能障害			1	4	4	9 (19.1)
	アルコール不耐性			1	2	1	4 (8.5)
	中性脂肪上昇		1		1	1	3 (6.4)
	総コレステロール上昇		1			1	2 (4.3)
	下肢脱力感				1		1 (2.1)
	疲労感					1	1 (2.1)
	肝酵素増加				1		1 (2.1)
	血小板数増加				1		1 (2.1)
	BUN上昇				1		1 (2.1)
	尿蛋白(± → ++)					1	1 (2.1)
出 現 件 数		0	3	2	26	33	64
出 現 症 例 数		0	1 (50.0)	2 (66.7)	16 (55.2)	13 (76.5)	29** (61.7)
調 査 症 例 数		1	2	3	29	17	47***

* : 減量後出現した副作用(減量前に出現した副作用は300mg投与による副作用に含めた) () : %

** : 減量例3例は300mgと重複するため除く *** : 減量例5例は300mgと重複するため除く

Table 8. 安全度

評 価	投与量 (mg)								合 計	検 定
	7 5	1 5 0		3 0 0						
				300→150 300→ 75	3 0 0	小 計				
問 題 な し	1 (100)	1 4 (44.8)		0		4 (33.3)		4 (23.5)		150 VS 300 P<0.1 (Wilcoxon-test)
やや問題あり	0	0 (0)	1 2	5		5		1 0	2 2	
かなり問題あり	0		1	0		1		1	2	
非常に問題あり	0		1 (51.7)	0 (100)		2 (66.7)		2 (76.5)	3 (59.6)	
判 定 不 能	0	1	0		0		0	1		
合 計	1	2 9		5		1 2		1 7		4 7

投与中または投与終了後にはほぼ正常範囲内に復した。

その他の臨床検査値異常では、中性脂肪上昇3例、総コレステロール上昇2例、好酸球増加、血小板数増加、BUN 上昇、尿蛋白(±→++)が各1例にみられ、程度は中性脂肪の1例と尿蛋白は中等度と判定されたが、その他はすべて軽度であった。追跡調査の結果は、中性脂肪の1例が不変であったが、その他はいずれもほぼ正常範囲内にあった。

3) 投与開始12週後における安全度判定

安全度判定の結果を Table 8 に示す。全症例47例中副作用がなかったかごく軽度のもので問題なしと判定されたものは19例(40.4%)であり、やや問題あり22例、かなり問題あり2例、非常に問題あり3例、判定不能1例であった。投与量別では、75 mg で投与開始した1例には副作用の出現はなく問題なしと判定され、150 mg では29例中問題なし14例(44.8%)、300 mg では副作用により減量した5例はいずれもやや問題ありと判定され、減量例も含めた300 mg 全体でみると17例中問題なし4例(23.5%)であった。検定の結果、150 mg で安全度が高い傾向がみられた($P<0.1$)。

4) 投与期間12週以後の安全性

本試験では、効果が認められた症例では12週の試験期間以後も可能な限り投与を継続することとしたため、47例中29例が継続投与された。しかし、間質性肺炎(3例)、病勢の進行(3例)、転院(1例)により

7例が投与中止され、その後間質性肺炎疾患の出現より試験を中止することになり継続投与されていた22例もその時点で投与中止された。29例の投与期間は19週～48週であった。

副作用は継続投与例29例中8例(27.6%)に14件みられた。投与量別では、75 mg にはみられず、150 mg で22例中5例(22.7%)に11件、300 mg で5例中3例(60.0%)に3件出現した。間質性肺炎とそれに関連する咳嗽、疲労感以外はいずれも軽度と判定され、特に問題となるものはなかった。

5) 間質性肺炎について

1988年4月までに12週間の試験期間中あるいはその後の継続投与中に間質性肺炎が出現したとの報告が47例中6例にあった。そこで被験者の安全性確保のため、1988年5月に本試験を中止することが決定され、その時点で本薬の投与を継続している症例に対して胸部X線、聴診、動脈血ガス分析および肺機能検査を実施し、間質性肺炎出現の有無を検討した。

その結果、継続投与例22例中5例およびその時点で12週間の試験期間が終了した1例の計6例に間質性肺炎が出現していると担当医により判定された。間質性肺炎の診断は時として困難が伴うため、呼吸器の専門医同席による副作用検討会を開催し、胸部X線写真を中心に1988年4月以前に間質性肺炎が出現した6例および上記6例、計12例に対し診断を行った。その結果、確実に間質性肺炎であると判定された症例は6

Table 9. 間質性肺炎症例

症例 No.	年齢	体重 (kg)	Stage	既往歴	投与量 (mg)	血漿中の薬(F) 投与量(g)	程 度	自覚症状	胸部X線	転 帰
1	74	52.0	D ₂	結核性肺炎	150	4.5 20.3	軽 度	(-)	右肺野にスリガラス様陰影	投与中止、ステロイド投与にて回復
13	82	53.0	C	(-)	150	4.4 19.8	高 度	呼吸困難	両側肺野にびまん性スリガラス様陰影	投与中止、ステロイド投与により一時軽快したが、心不全、DICの併発により死亡
14	63	50.0	C	(-)	300	2.4 21.9	軽 度	(-)	スリガラス様陰影	投与中止により回復
16	74	55.5	D ₂	胃潰瘍	300	7.2 64.8	軽 度	(-)	右下肺野の間質性変化	投与中止により回復
34	81	57.0	C	(-)	150	1.9 8.4	中等度	(-)	スリガラス様陰影	投与中止により回復
38	79	49.0	D ₂	(-)	300	6.1 55.2	中等度	(-)	両肺野(主に右側)にびまん性スリガラス様陰影	投与中止により回復
39	74	54.0	D ₂	虫垂炎	150	5.5 24.9	軽 度	(-)	右下肺野陰影の増強(投与前から陰影あり)	投与中止により回復
46	65	63.0	D ₂	胆のう結石	300	1.5 13.2	極めて重症	呼吸困難チアノーゼ	両側肺野全体にスリガラス様陰影	投与中止、ステロイド投与により回復

* : 間質性肺炎の診断が 否定できない (possible) と判定された症例

例、否定はできない (possible) 症例は2例、否定された症例は4例であった。

間質性肺炎と判定された症例および否定はできない (possible) と判定された8例を Table 9 に示す。これらの症例の出現までの期間は1.5~7.2カ月 (平均4.2カ月)、出現までの総投与量は8.4~64.8g (平均28.6g) であった。このうち、呼吸困難などの自覚症状のあったものは2例のみであり、その他の症例は全く自覚症状はなく、胸部X線写真における陰影出現、聴診における乾性ラ音、動脈血ガス異常、肺機能異常などが認められた。これらの症例の転帰は、一時軽快したが心不全および DIC を併発し死亡した1例以外は、いずれも投与中止、またステロイド投与 (2例のみ) により速やかに回復をみた。

考 察

RU23908 は、フランスの Roussel UCLAF 社で開発された非ステロイド性の純粋な抗アンドロゲン剤で、その作用は、アンドロゲン作用を標的器官のリセプターレベルにおいて抑制するものと考えられている⁴⁾。しかし、本剤は視床下部、下垂体のアンドロゲンリセプターにも親和性を示すため単独投与ではアンドロゲンレベルを一定に保つネガティブフィードバック機構を阻害してしまい、結果として血中テストステロン濃度の上昇をきたすことが確かめられている⁵⁾。そのため本剤は、外科的去勢術や LHRH analogue 投与などの去勢療法との併用により高い治療効果が期待され、海外での比較試験においてプラセボにまさる有効性が確認されている⁶⁻¹⁰⁾。

国内では、前立腺癌患者を対象とした第1相試験が終了しており、海外での臨床用量300mg 単回投与による安全性が確認されている¹³⁾。そこで今回、われわれは前立腺癌に対するRU23908 150mg/日または300mg/日、12週間連続投与による有効性および安全性を検討するため除辜術と併用による早期第2相試験を実施した。

総合効果判定の CR+PR の割合は、40例中34例 (85.0%) で、75mg は3例中3例 (100%)、150mg は26例中21例 (80.8%)、300mg は11例中10例 (90.9%) と高い効果を示した。部位別効果でも同様に高い効果を示し、原発巣は CR+PR で87.5%、骨転移は45.5%、リンパ節転移は83.3%、PAP 判定は97.1% であった。これらの数字は、一概には他の内分泌療法剤の結果と比較することはできないが、他剤の効果が、総合効果で改善率 (CR+PR) が40~70%、原発巣で40~60%であるのに比べかなり良い結果であり、

特に骨転移に対しては他剤の効果が10~20%であるのに対して倍以上の効果を示した^{1,14-16)}。しかし、本試験は除辜術との併用を行っているため、RU23908 の効果を正確に評価するには除辜術+プラセボとの比較試験を行うべきであるが、本剤の除辜術に対する併用効果を十分に推測させるものであり、その高い効果は以前からしばしば言われてきた副腎由来のアンドロゲンをもブロックするためと考えられる^{11,17)}。

臨床症状に対する効果を見ると、骨疼痛は改善88.9%、排尿障害は改善83.3%、P.S. は改善45.5%であった。

ホルモン値の推移は、T値は投与1週後ですでに去勢レベルまで下降し、以後そのレベルを維持した。LH、FSH は、1週後から徐々に上昇して8週後にプラトーに達し、その値はそれぞれ約130, 110mIU/ml であった。これらの値は、除辜術のみを施した場合とはほぼ一致しており¹⁴⁾、RU23908 投与による影響を示唆する変化は認められなかった。

副作用は47例中29例 (61.7%) に認められた。投与量別では75mg で投与開始した1例には副作用はなく、150mg は29例中16例 (55.2%)、300mg は17例中13例 (76.5%) に出現し、用量依存的に増加した。有意差は認められなかった。300mg より減量した5例では、減量後新たに3例に副作用が出現した。出現頻度の高かった副作用は、暗順応障害19.1%、黄視6.4%などの視覚系症状、肝機能障害19.1%、アルコール不耐性8.5%、食欲不振8.5%、悪心・嘔吐6.4%などの消化器系症状であった。海外での臨床試験においても暗順応の低下に代表される視覚系症状や悪心・嘔吐などの消化器系症状、アルコール不耐性の副作用はほぼ今回の試験と同頻度で出現している。肝機能障害については、海外でも報告されているもののその頻度は低く12.5%¹⁸⁾程度であり、また、海外では hot flash が18~50%^{6,7)}にみられているが、本試験では1例 (1.9%) のみであった。

副作用による中止例は7例 (14.9%) であり、その内訳は、食欲不振、悪心・嘔吐、肝機能障害、めまい、間質性肺炎であったが、癌の進行によると思われる食欲不振以外は投与中止により消失した。

臨床検査に関する副作用は14例 (29.8%) にのべ18件みられた。そのうち半数は肝機能障害であったが、いずれも投与中または投与終了後にはほぼ正常範囲内に復した。

本試験中、特殊な副作用として間質性肺炎の出現を認めた。12週以後の継続投与期間も含めた全体の出現例数は8例 (17.0%うち2例は possible) であった。

海外でも本副作用の出現は報告されているが, その頻度は低く最近の調査では3, 201例中25例 (0.8%) である。これら海外での25例は, 服薬後14日~5.7カ月 (median 2カ月) に発症しており, 出現までの総投与量は4.5~38.1 g (median 18 g) であった。本試験での出現までの期間は1.5~7.2カ月 (平均4.2カ月, median 4.45カ月), 総投与量は8.4~64.8 g (平均28.6 g, median 21.1 g) であり, 期間, 総投与量ともに若干増加しているようであった。海外での, 25例中1例は不幸の転帰をとったが, 2例はRU23908を中止せずに回復し, 残り22例は投与中止により回復をみている¹⁹⁾。本試験でも, 一時軽快したが併発症により死亡した1例以外は投与中止, またステロイド投与により速やかな回復を見た。海外と日本での出現率の差の原因を究明するため, RU23908 およびその代謝物の体内血中濃度を比較検討したが特に明確な差は認められなかった²⁰⁾。なお, 本副作用の発現メカニズムについては現時点では不明であり, 現在, 海外・国内で検討中である。

結 語

前立腺癌に対するRU23908の有効性および安全性を検討するため, stage C, Dの前立腺癌患者47例に1日1回150または300 mg経口投与による早期第2相臨床試験を行った。

対象病巣に対する効果についてみると, 総合効果判定は40例中CR+PRが34例 (85.0%), 部位別効果は, 原発巣では40例中CR+PRが35例 (87.5%), 骨転移では22例中10例 (45.5%), リンパ節転移では6例中5例 (83.3%), 肺転移は1例のみに認められCRであり, PAP判定では34例中CR+PRは33例 (97.1%) であった。臨床症状に対する改善率は, 骨疼痛88.9%, 排尿障害83.3%, P.S. 45.5%であった。

副作用は, 調査症例数47例中29例 (61.7%) にみられ, 中止例は7例 (14.9%) であった。特殊な副作用として間質性肺炎が, 試験期間の12週以後の継続投与期間も含めて6例 (12.8%) に認められ, その他2例では出現の可能性が否定できない (possible) と判定された。

以上の結果から, RU23908 150 mg/日または300 mg/日投与と外科的去勢術の併用による前立腺癌治療は, 臨床効果においては従来の内分泌療法に比べ優れた結果を示したが, 安全性に問題があり, 今後投与量などを検討することにより安全性の改善をみれば有用性の高い治療薬として期待できると思われた。

文 献

- 1) 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
- 2) 宇佐美道之, 古武敏彦, 松田 稔, ほか: LH-RH analogue ICI 118,630 (Zoladex®) の前立腺癌患者に対する長期投与時の臨床効果の検討. 泌尿紀要 34: 2059-2066, 1988
- 3) Akaza H, Aso Y, Koiso K, et al.: Clinical evaluation of prostate cancer treatment with an LH-RH agonist depot formation TAP 144SR (sustained-release leuprolide) based on new response evaluation criteria. In: Prostate Cancer, The second Tokyo symposium. Edited by Karr JP and Yamanaka H., pp. 238-250, Elsevier, New York, 1989
- 4) Raynaud JP, Bonne C, Moguilewsky M, et al.: The pure antiandrogen RU23908 (Anandron®), a candidate of choice for the combined antihormonal treatment of prostatic cancer; a review. The Prostate 5: 299-311, 1984
- 5) Roussel 社内資料: Study of the anti-androgen effects of RU23908 during treatment of transsexual males.
- 6) Brisset JM, Boccon-Gibod L, Botto H, et al.: Anandron (RU23908) associated to surgical castration in previously untreated stage D prostate cancer: a multicenter comparative study of two doses of the drug and of a placebo. Prog Clin Biol Res 243A: 411-422, 1987
- 7) Navratil H: Double-blind study of Anandron versus placebo in stage D₂ prostate cancer patients receiving Buserelin. Results on 49 cases from a multicentre study. Prog Clin Biol Res 243A: 401-410, 1987
- 8) Beland G, Elhilali M, Fradet Y, et al.: Total androgen blockade vs orchiectomy in stage D₂ prostate cancer. Prog Clin Biol Res 243A: 391-400, 1987
- 9) Namer M, Amiel J and Toubol J: Anandron (RU23908) associated with orchiectomy in stage D prostate cancer. Am J Clin Oncol 11 (Suppl. 2): S191-S196, 1988
- 10) Kuhn JM, Billebaud T, Navratil H, et al.: Prevention of the transient adverse effects of a gonadotropin-releasing hormone analogue (Buserelin) in metastatic prostatic carcinoma by administration of an anti-androgen (Nilutamide). N Engl J Med 321: 413-418, 1989
- 11) Crawford ED, Eisenberger MA, Mcleod DG, et al.: A controlled trial of leuprolide with

- and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med* **321**: 419-424, 1989
- 12) 赤座英之, 宇佐美道之, 古武敏彦, ほか: 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
- 13) Roussel 社内資料: 前立腺癌患者への Nilutamide (RU23908) 単回投与後の安全性および薬物動態
- 14) 金武 洋, 来山敏夫, 南 祐三, ほか: 前立腺癌に対する ICI 118,630 (Zoladex) Depot 製剤による臨床試験. *西日泌尿* **49**: 1967-1979, 1987
- 15) 宇佐美道之, 古武敏彦, 松田 稔, ほか: 前立腺癌内分泌療法—LH-RH analogue, ICI 118630 (Zoladex®) と去勢術あるいはエストロゲン療法との臨床比較試験—. *泌尿紀要* **34**: 1853-1863, 1988
- 16) 坂下茂夫, 小柳知彦, 丸 彰夫, ほか: 前立腺癌に対する ICI 118,630 (Zoladex®) の臨床評価—Estramustine との比較試験—. *西日泌尿* **50**: 323-330, 1988
- 17) Lefebvre FA, Seguin C, Belanger A, et al.: Combined long-term treatment with an LH-RH agonist and a pure antiandrogen blocks androgenic influence in the rat. *Prostate* **3**: 569-578, 1982
- 18) Roussel 社内資料: RU23908, Review of liver tolerance data.
- 19) Roussel 社内資料: Pulmonary events notified during clinical trials of RU23908.
- 20) Roussel 社内資料: Serum level of RU23908 and four of its metabolites in Japanese and European subjects treated by RU23908.

(Received on May 1, 1990)
(Accepted on June 26, 1990)