

前立腺癌に対する3カ月徐放型 LH-RH agonist (Zoladex® LA 10.8 mg depot) の臨床効果の検討

大阪府立成人病センター (診療局長: 古武敏彦)

古 武 敏 彦*

大阪府立成人病センター泌尿器科 (部長: 宇佐美道之)

宇 佐 美 道 之**

長崎大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 金武 洋教授)

金 武 洋**

臨床薬理開発研究会 (代表: 塚越 茂)

塚 越 茂***

筑波大学臨床医学系泌尿器科学教室

(主任: 赤座英之教授)

赤 座 英 之**

九州大学大学院医学研究院泌尿器科学分野

(主任: 内藤誠二教授)

内 藤 誠 二**

がん薬物療法研究会 (代表: 田口鐵男)

田 口 鐵 男***

せんぽ東京高輪病院 (院長: 小磯謙吉)

小 磯 謙 吉***

CLINICAL EFFECTS OF A 3-MONTH FORMULATION LH-RH AGONIST (ZOLADEX® LA 10.8 MG DEPOT) IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER

Toshihiko KOTAKE

*From the Department of Medical Examination, Osaka
Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases*

Michiyuki USAMI

*From the Department of Urology, Osaka Medical Center
for Cancer and Cardiovascular Diseases*

Hiroshi KANETAKE

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

Shigeru TSUKAGOSHI

*From Association for the Clinical Pharmacology
and Drug Development*

Hideyuki AKAZA

*From the Department of Urology, Institute of Clinical
Medicine, University of Tsukuba*

Seiji NAITO

*From the Department of Urology, Graduate School
of Medical Sciences, Kyushu University*

Tetsuo TAGUCHI

From Japan Society for Cancer Chemotherapy

Kenkichi KOISO

From the Senpo Tokyo Takanawa Hospital

Pharmacodynamics (PD), anti-tumor effects, safety and pharmacokinetics of a 3-month formulation of goserelin (Zoladex® LA 10.8 mg depot: "10.8 mg depot") were investigated in a collaborative multicenter study. Study participants were 40 Japanese patients with prostate cancer comprising 20 untreated patients and 20 switch patients who had been receiving Zoladex® 3.6 mg depot for 3 months or longer. Serum testosterone levels, serum LH levels, prostate-specific antigen (PSA) levels and drug concentrations were measured until 12 weeks after a single subcutaneous dose of 10.8 mg depot. Anti-tumor effects were evaluated by means of changes in the tumor lesions and the PSA levels at 12 weeks.

After administration to the untreated patients, 10.8 mg depot reduced serum testosterone to the castrate range within 4 weeks and the reduction was maintained for up to 12 weeks. In the switch patients, serum testosterone suppression that had been produced by previous treatment with Zoladex® 3.6 mg depot was maintained for up to 12 weeks following 10.8 mg depot administration. The anti-tumor effect at 12 weeks was 90.0% including partial response cases. The ratio of PSA normalization at 12 weeks was 75.0%.

Fifty-seven adverse reactions were observed in 27 of the 40 patients (67.5%), but none were clinically significant. Although a disease flare presented as urinary retention in 1 of the untreated patients, all patients completed the study.

* 医学専門家, ** 治験調整委員会委員, *** 効果安全性評価委員会委員

Serum goserelin was detected up to 12 weeks after the administration of 10.8 mg depot.

In conclusion a single dose of 10.8 mg depot showed a satisfactory PD-effect and brought about clinical efficacy persisting for at least 12 weeks and was well tolerated in patients with prostate cancer.

(Acta Urol. Jpn. 47: 349-361, 2001)

Key words: Prostate cancer, LH-RH agonist, Long acting depot, Pharmacodynamic effects, Pharmacokinetics

緒 言

LH-RH アゴニストは、前立腺癌に対する内分泌療法的第一選択薬として広く使用されている。現在、臨床の場に供されている代表的な LH-RH アゴニストには、酢酸ゴセレリン（ゾラデックス® 3.6 mg デポ、以下「3.6 mg デポ」）や酢酸リュープロレリン（リュープリン®注射用3.75）があり、これらは4週に1回の投与で血清テストステロン濃度を去勢域に抑制・維持し、また安全性にも優れた薬剤である。

一方、近年 PSA によるスクリーニングの普及に伴い、前立腺癌がより早期に発見される傾向にあることから、内分泌療法を主体とした前立腺癌治療は長期化することが推測される。そこで、より投与頻度の少ない作用持続型製剤の開発は、長期治療における患者の QOL の向上に寄与すると考えられる。

ゾラデックス® LA 10.8 mg デポ（以下「10.8 mg デポ」）は、3.6 mg デポの作用持続期間を3倍に延長させた徐放性製剤である。本剤は海外の無作為比較試験^{1,2)}により、3.6 mg デポの3回連続投与と同等の有効性（薬力学的効果）を有し、安全性プロファイル

も同様であることが確認され、既に原開発国である英国を含め70カ国以上の国で前立腺癌を適応とした承認を得ている。また、3.6 mg デポの有効性と安全性は、既存の臨床成績より日本人と欧米人で同様であると考えられたことから、日本人においても、10.8 mg デポは3.6 mg デポと同様の有効性と安全性が得られると期待される。そこで今回、本邦において前立腺癌患者を対象に10.8 mg デポの有効性、安全性および薬物動態を検討したので報告する。

対 象 と 方 法

本治験は日常診療での使用実態を考慮し、未治療前立腺癌患者および3.6 mg デポにより治療中の患者を対象として、1998年11月から1999年12月末まで、全国19施設（Table 1）による多施設共同試験として実施した。なお、本治験の実施にあたっては、すべての患者から治験参加に対し文書による同意を得た。また、GCP（1997年3月27日厚生省令第28号）およびヘルシンキ宣言（1996年南アフリカ改訂版）を遵守して実施した。

Table 1. Institutions cooperating in this trail

治験実施医療機関名	診療科長名および治験責任医師名、治験分担医師名
北海道大学医学部附属病院	小柳 知彦, 出村 孝義, 篠原 信雄, 原林 透
札幌医科大学医学部附属病院	塚本 泰司, 伊藤 直樹
筑波大学附属病院	赤座 英之*, 内田 克紀, 河内 弘二
千葉大学医学部附属病院	伊藤 晴夫, 赤倉功一郎, 三上 和男
国保 旭中央病院	村上 信乃, 田中 方士
東京大学医学部附属病院	北村 唯一, 養和田 滋, 武内 巧, 佐山 孝, 田中 良典, 近藤 靖司, 水谷 隆, 山崎 哲, 有賀 誠司, 今野 尚子
東京慈恵会医科大学附属病院	大石 幸彦, 池本 庸
日本大学医学部附属板橋病院	岡田 清己, 蜂矢 隆彦, 山口 健哉, 岸本 裕一
横浜市立大学医学部附属病院	穂坂 正彦, 武田 光正, 上村 博司, 小川 毅彦, 増子 洋, 寺西 淳一
北里大学病院	馬場 志郎, 遠藤 忠雄, 額川 晋, 吉田 一成, 岩村 正嗣, 村本 将俊, 大川 麻子
金沢大学医学部附属病院	並木 幹夫, 越田 潔, 高 栄哲
奈良県立医科大学附属病院	平尾 佳彦, 大園誠一郎, 植村 天受
京都府立医科大学附属病院	三木 恒治, 小島 宗門, 中尾 昌宏, 浮村 理, 沖原 宏治, 中ノ内恒如, 金沢 元洪
大阪府立成人病センター	宇佐美道之*, 黒田 昌男, 細木 茂, 木内 利明, 前田 修, 目黒 則男
西神戸医療センター	大石 賢二, 添田 朝樹, 白波瀬敏明, 中山 義晴, 浅妻 顕
徳島大学医学部附属病院	香川 征, 金山 博臣, 辻 雅士, 村上 佳秀, 井上 善雄
九州大学医学部附属病院	内藤 誠二*, 古賀 寛史, 小藤 秀嗣
久留米大学病院	野田 進士, 富安 克郎
長崎大学医学部附属病院	金武 洋*, 酒井 英樹, 井川 掌

* Members of the Coordinating Committee (Names in random order, and the titles were at the time of the start of the study).

1. 対 象

対象は, 病理組織学的に前立腺癌と診断され, 日本癌治療学会基準による performance status が grade 0~3 であり, 主要臓器機能に高度の障害を有さない未治療患者 (以下「新鮮例」) および 3.6 mg デポにて治療中の患者 (以下「切替例」) で, かつ以下に示す選択基準を満たした患者とした。また, 切替例については, 精巣摘除術を施行した患者は対象から除外した。

1) 新鮮例の場合

- ・前立腺癌に対する治療歴のない患者
- ・前立腺癌取り扱い規約³⁾による臨床病期分類が stage C, D の患者
- ・血清テストステロン濃度が去勢域値 (72 ng/dl) 以上の患者

2) 切替例の場合

- ・3.6 mg デポ以外の前立腺癌治療薬を投与されたことのない患者で, 3.6 mg デポにて3カ月以上治療中であり, かつ病状が安定した患者。ただし, フレアアップ予防の目的で 3.6 mg デポ初回投与時に抗アンドロゲン剤やエストロゲン剤などを短期間 (4週以内) 併用した患者は対象可能とした。
- ・3.6 mg デポの治療により血清テストステロン濃度が去勢域値 (72 ng/dl) 未満となっている患者

なお, 本試験では, 血清テストステロンの去勢域値は, 10.8 mg デポの海外臨床試験^{1,2)}で使用された 72 ng/dl (2.5 nmol/l) を基準とした。

2. 治験薬剤

10.8 mg デポは 3.6 mg デポと同様に乳酸グリコール酸共重合体を基剤とした徐放性製剤であり, 1 筒に有効成分であるゴセレリンを 10.8 mg 含有している。性状は直径約 1.5 mm, 重量約 0.036 g の円柱状の固形物であり, 専用注射器の針のサイズは14ゲージである (参考: 3.6 mg デポ 直径約 1.2 mm, 重量約 0.018 g, 注射針サイズ16ゲージ)。なお, 10.8 mg デポは治験依頼者であるアストラゼネカ(株)よりの提供とした。

3. 投与方法

10.8 mg デポを前腹部に単回皮下投与し12週間観察を行った。なお, 切替例では 3.6 mg デポの最終投与日から4週間後 (±3日) に 10.8 mg デポを投与した。併用薬・療法については, 評価項目に影響を及ぼすと考えられる薬剤 (エストロゲン剤, ステロイド性抗アンドロゲン剤, 非ステロイド性抗アンドロゲン剤, リン酸エストラムスチンナトリウム, 副腎皮質ホルモン剤, 化学療法剤) および療法 (精巣摘除術, 放射線療法, TUR-P) の併用は禁止した。

4. 観察・検査項目および実施時期

1) 内分泌動態

10.8 mg デポの投与前, 投与3日 (新鮮例のみ), 4, 8, 12週後の血清テストステロン濃度および血清 LH 濃度を外部測定機関 (SRL テイジンバイオ(株)) にて一括測定した。

2) 病巣所見, 腫瘍マーカー

新鮮例のみを対象として, 10.8 mg デポの投与前, 投与12週後に前立腺原発巣, 骨転移巣, 軟部組織転移巣を評価した。なお, 前立腺原発巣は前立腺二方向計測 (US または CT, MRI) を必須とし, 骨転移巣については骨シンチの測定を必須とした。また, 10.8 mg デポの投与前, 投与3日 (新鮮例のみ), 4, 8, 12週後に血清 PSA 濃度を上記の外部測定機関にて一括測定した。血清 PSA 濃度の測定には, Tandem®-R PSA 測定キット (参考基準値: 4.0 ng/ml 以下) を用いた。

3) 自他覚所見

10.8 mg デポの投与前から投与12週間までの自他覚的随伴症状を記録した。また, 投与前, 投与4, 8, 12週後に performance status の評価および体重計測を実施した。

4) 一般臨床検査

10.8 mg デポの投与前, 投与4, 8, 12週後に, 血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査の一般臨床検査を実施した。

5) 薬物血中濃度

新鮮例のうち10例を対象として, 10.8 mg デポの投与前, 投与1, 2, 24時間, 3日, 4, 8, 12週後の血清ゴセレリン濃度を英国アストラゼネカ社にて一括測定した。

5. 評価項目および判定方法

1) 薬力学的効果 (内分泌効果)

血清テストステロン濃度が投与4, 8, 12週後のうち1度でも去勢域値 (72 ng/dl) を逸脱した症例を去勢域逸脱症例とし, 去勢域維持率を算出した。

2) 抗腫瘍効果

新鮮例のみを対象として, 投与12週後の抗腫瘍効果を「前立腺癌の非観血的治療効果判定基準」³⁾に準じて判定し, 各病変部位別および総合効果の奏効率 (PR 以上) を算出した。なお, 判定不能症例については評価対象例数 (母数) に含めて集計した。

3) 安全性

投与12週間までに新たに発現, または増悪した自他覚的随伴症状および臨床検査値の異常変動をすべて有害事象として収集した。また, 切替例の場合は, 10.8 mg デポ投与開始前の自他覚的随伴症状および臨床検査値の異常変動について 3.6 mg デポとの因果関係が否定できず, 10.8 mg デポ投与中も消失しなかった場合, その有害事象をすべて 10.8 mg デポの有害事象のデータとし収集した。収集した有害事象

については、その重症度および10.8 mg デボとの因果関係を判定した。重症度の判定は「日本癌治療学会薬物有害反応判定基準」⁴⁾に準じた。なお、本基準にない項目については、「なし (grade 0)」、「軽度 (grade 1)」、「中等度 (grade 2)」、「重度 (grade 3)」、「きわめて重度 (grade 4)」の5段階で評価した。10.8 mg デボとの因果関係は「関連なし」、「関連あるかもしれない」、「おそらく関連あり」、「明らかに関連あり」、「関連不明」の5段階で評価し、「関連なし」以外のものをすべて副作用とした。

結 果

1. 対象症例

登録された患者は、合計40例（新鮮例20例、切替例20例）であり、全例が適格症例であった。投与期間中

に中止 脱落例はなかったが、切替例の1例で投与12週後の血清テストステロン濃度の測定が⁵⁾、治験終了後の治療薬（3.6 mg デボ）が投与された後に実施されたため、血清テストステロン濃度に対して当該治療薬の影響が否定できないと判断し、薬力学的効果の評価から除外した。したがって、新鮮例の評価対象例は薬力学的効果20例、抗腫瘍効果20例、安全性20例、薬物動態10例であり、切替例では薬力学的効果19例、安全性20例であった。

2. 患者背景

適格症例および薬力学的評価対象例の患者背景因子を Table 2 に示した。患者の年齢はすべて60歳以上であり、performance status は grade 0 の患者が新鮮例で95.0% (19/20例)、切替例で90.0% (18/20例) であり、状態の良好な患者がほとんどであった。10.8

Table 2. Patient characteristics

対 象		新鮮例	切替例	
		適格症例 (PD 評価症例 ¹⁾)	適格症例	PD 評価症例 ¹⁾
例 数		20	20	19
年齢 (歳)	平均±標準偏差	72.0±7.0	74.1±6.8	74.3±6.9
	範囲	60-84	62-87	62-87
体重 (kg)	平均±標準偏差	58.6±10.3	61.0±12.2	61.2±12.4
	範囲	40.0-85.1	42.0-94.0	42.0-94.0
合併症	無し	5	4	4
	有り	15	16	15
併用薬	無し	3	4	4
	有り	17	16	15
既往歴	無し	7	3	3
	有り	13	17	16
臨床病期	A+B	—	5	5
	C	18	5	4
	D ₁ +D ₂	2	10	10
病理組織学的分類	高分化腺癌	3	2	2
	中分化腺癌	13	10	10
	低分化腺癌	4	8	7
Performance status	0	19	18	17
	1	0	2	2
	2	1	0	0
	3	0	0	0
転移病巣	無し	18	10	9
	有り	2	10	10
テストステロン濃度 (ng/dl)	平均±標準偏差	465.1±174.6	12.7±9.8	12.9±10.0
	中央値	480.5	8.0	7.2
	範囲 ²⁾	192.0-918.0	<5.0-36.7	<5.0-36.7
PSA 濃度 (ng/ml)	平均±標準偏差	355.8±1,306.3	8.6±26.6	9.0±27.3
	中央値	41.0	0.6	0.5
	範囲 ²⁾	4.9-5,900	<0.2-120	<0.2-120

1) Patients evaluated for pharmacodynamic effects. 2) Testosterone and PSA values that are below the limit of quantification : 5.0 ng/dl and 0.2 ng/ml.

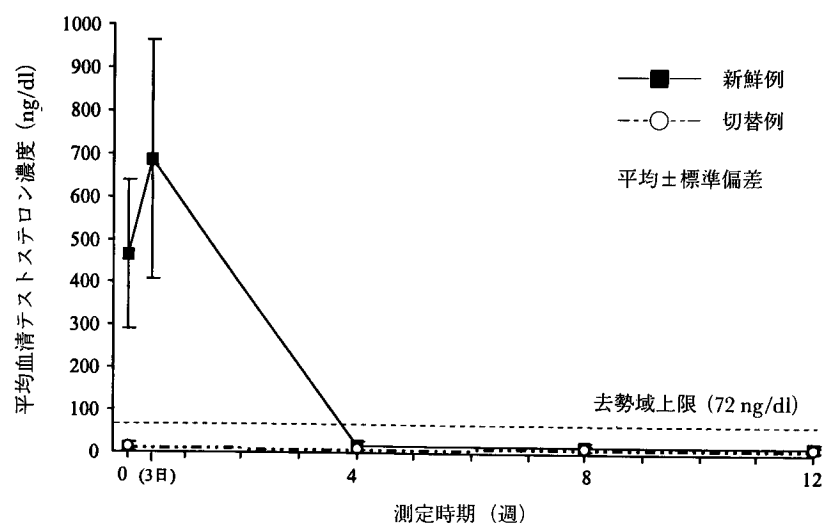


Fig. 1. Changes in mean serum testosterone concentration for 12 weeks. Each point shows mean $\pm$ SD. The number of cases was 20 in the untreated patients (■) and 19 in the switch patients (○). The lower limit value (5.0 ng/dl) of quantitative analysis was substituted for undetectable in statistical calculation.

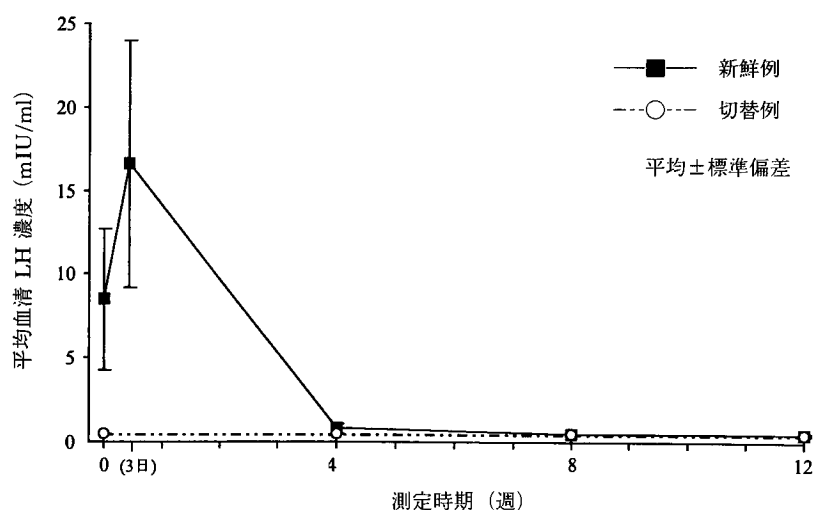


Fig. 2. Changes in mean serum LH concentration for 12 weeks. Each point shows mean $\pm$ SD. The number of cases was 20 in the untreated patients (■) and 19 in the switch patients (○). The lower limit value (0.5 mIU/ml) of quantitative analysis was substituted for undetectable in statistical calculation.

mg デポ投与前の血清テストステロン濃度は新鮮例が 465.1 ± 174.6 ng/dl, 切替例が 12.7 ± 9.8 ng/dl, 血清 PSA 濃度は新鮮例が $355.8 \pm 1,306.3$ ng/ml, 切替例が 8.6 ± 26.6 ng/ml であった。なお, 新鮮例では臨床病期 C が 90.0% (18/20 例) と大部分を占めていたのに対して, 切替例で臨床病期 C は 25.0% (5/20

例) であった。

3. 薬力学的効果

投与後 12 週間の平均血清テストステロン濃度の推移を Fig. 1 に示した。新鮮例の血清テストステロン濃度は, 10.8 mg デポ投与 3 日後に一旦上昇がみられた後, 4 週後には去勢域値 (72 ng/dl) 以下に低下し,

Table 3. Maintenance rates of suppressed testosterone levels during study period

対象	評価可能症例数	去勢域値逸脱例数	去勢域値維持例数	去勢域値維持率	維持率の 95% 信頼区間
新鮮例	20	0	20	100.0%	83.2-100.0%
切替例	19	0	19	100.0%	82.4-100.0%

Table 4. Anti-tumor effect (Overall)

抗腫瘍効果	評価対象	CR	PR	NC	PD	判定不能	奏効率 (PR 以上)	奏効率の95%信頼区間
総 合	20	0	18	0	0	2	90.0% (18/20)	68.3-98.8%

Table 5. Anti-tumor effect by sites of lesion

抗腫瘍効果	評価対象	CR	PR	NC	PD	判定不能	奏効率 (PR 以上)	奏効率の95%信頼区間
原発巣	20	0	3	15	0	2	15.0% (3/20)	—
骨	2	0	1	1	0	0	50.0% (1/ 2)	—
リンパ節	1	0	1	0	0	0	100.0% (1/ 1)	—
肺	1	1	0	0	0	0	100.0% (1/ 1)	—
PSA	20	15	5	0	0	0	100.0% (20/20)	83.2-100.0%

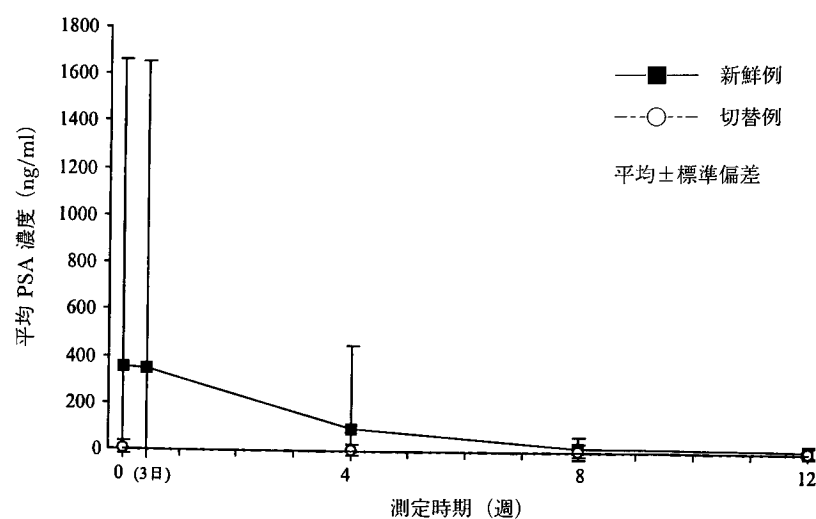


Fig. 3. Changes in mean of PSA for 12 weeks. Each point shows mean $\pm$ SD. The number of cases was 20 in the untreated patients (■) and 19 in the switch patients (○). The lower limit value (0.2 ng/ml) of quantitative analysis was substituted for undetectable in statistical calculation.

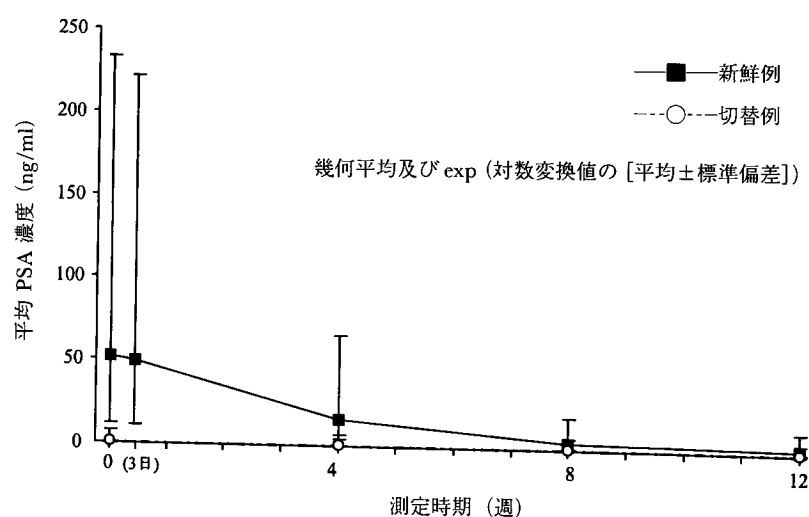


Fig. 4. Changes in geometric mean of PSA for 12 weeks. Each point shows the geometric means and mean $\pm$ SD obtained by logarithmic transformation. The number of cases was 20 in the untreated patients (■) and 19 in the switch patients (○). The lower limit value (0.2 ng/ml) of quantitative analysis was substituted for undetectable in statistical calculation.

治験期間である12週後まで去勢域値以下を維持した。また、切替例では、10.8 mg デポ投与前に前治療薬である 3.6 mg デポによって、去勢域値以下に抑制されていた血清テストステロン濃度は、10.8 mg デポ投与12週後まで去勢域値以下を維持した。なお、平均血清 LH 濃度の推移についても新鮮例、切替例共に血清テストステロン濃度と同様の推移を示した (Fig. 2)。

血清テストステロン濃度について、去勢域維持率およびその95%信頼区間を Table 3 に示した。治験期間である12週間を通して、新鮮例、切替例ともに去勢域逸脱症例はみられず、去勢域維持率は各々100.0%であった。

4 抗腫瘍効果

新鮮例の適格症例全20例を対象として、総合効果および病巣部位別効果を評価した (Table 4 および Table 5)。総合効果は、投与12週後の対象病変および腫瘍マーカー (PSA) の変動に基づいて判定した。その結果、奏効率 (PR 以上) は90.0% (18/20例) であった。なお、残る2例については、12週後の評価前に治験終了後の治療薬 (3.6 mg デポ) が投与されたため、原発巣の評価を本試験に関しては、判定不能として取り扱った。

病巣部位別の評価対象例は、原発巣20例、骨転移巣2例、リンパ節転移巣1例、肺転移巣1例であった。原発巣に対する効果は、奏効率 (PR 以上) が15.0%

Table 6. Adverse drug reactions by grade

対 象		新鮮例					切替例				
適格症例		20例					20例				
副作用の重症度 (程度) ¹⁾		I	II	III	IV	全副作用	I	II	III	IV	全副作用
副作用の発現例数		15	1	1	1	16 ²⁾	9	0	2	0	11
副作用の発現率 (%)		75.0	5.0	5.0	5.0	80.0	45.0	0.0	10.0	0.0	55.0
副作用の発現件数		37	2	1	1	41	14	0	2	0	16
分 類	副作用名	各例数		例数 (%)		各例数		例数 (%)		各例数	
皮膚・皮膚付属器	その痒 (症)	1			1 (5.0)	1			1 (5.0)		
	発 汗	1			1 (5.0)	1 ³⁾			1 (5.0)		
	発 疹					1			1 (5.0)		
筋・骨格系	背 (部) 痛						1				1 (5.0)
中枢・末梢神経系	頭 痛						1				1 (5.0)
	めまい						1				1 (5.0)
自律神経系	尿失禁	1				1 (5.0)					
精 神	性欲減退	1	1			2 (10.0)					
消化管	口腔粘膜腫脹	1				1 (5.0)					
	口内乾燥						1 ³⁾				1 (5.0)
	食欲不振	1				1 (5.0)					
	腹部膨満感	1				1 (5.0)					
肝臓・胆管系	血清 GOT 上昇	3				3 (15.0)					
	血清 GPT 上昇	3				3 (15.0)					
	γ-GTP 上昇	3				3 (15.0)					
代謝・栄養	血清コレステロール上昇	2				2 (10.0)					
	中性脂肪上昇	4		1		5 (25.0)			1		1 (5.0)
赤血球	赤血球減少	3				3 (15.0)	1				1 (5.0)
	ヘマトクリット値減少	3				3 (15.0)					
	ヘモグロビン減少	3				3 (15.0)					
泌尿器系	排尿困難				1	1 (5.0)					
男性生殖 (器)	勃起力低下	2	1			3 (15.0)			1 ³⁾		1 (5.0)
一般的全身	疲 勞						1				1 (5.0)
	ほてり	4				4 (20.0)	4 ³⁾				4 (20.0)
	無力症						1				1 (5.0)

1) I : Mild or less (grade 1), II : Moderate (grade 2), III : Severe (grade 3), IV : Extremely severe (grade 4). 2) Patients were mutually exclusive for the categories of intensity (patients who had more than one adverse drug reactions were counted once). 3) Adverse drug reactions appearing in previous treatment with Zoladex® 3.6 mg depot and continuing during Zoladex® LA 10.8 mg depot treatment. "Hot flushes" in two of the four patients came under this category.

(3/20例)であった。骨転移巣およびリンパ節転移巣に対する効果は、それぞれ PR が1例、肺転移巣に対する効果は CR が1例であった。PSA に対する効果は、奏効率が100.0% (20/20例)であり、正常化率 (CR) は75.0% (15/20例)であった。

5. 腫瘍マーカー (PSA の推移)

新鮮例および切替例における平均 PSA 濃度の推移を Fig. 3 に示した。なお、新鮮例の PSA 濃度については明らかに分布が歪んでいたため、参考として幾何平均による PSA 濃度の推移も示した (Fig. 4)。新鮮例の平均 PSA 濃度は、10.8 mg デポ投与後から徐々に低下がみられ、10.8 mg デポ投与8週後には正常値 (4.0 ng/ml) 以下に低下し、それ以降12週後まで正常値以下を維持した。また、切替例では、前治療薬である 3.6 mg デポによって正常値以下に抑制されていた平均 PSA 濃度が、10.8 mg デポ投与12週後までそのレベルを維持した。

6. 安全性

治験期間中に報告された副作用は全40例中27例 (67.5%)、総発現件数は57件であった。発現頻度の高い副作用は、ほてり20.0% (8/40例) および中性脂肪の上昇15% (6/40例)であった。発現した副作用

を、新鮮例および切替例別に Table 6 にまとめた。

新鮮例においては、20例中16例 (80.0%) の症例に41件の副作用が認められた。発現頻度の高かった副作用は、中性脂肪の上昇 (25.0%)、ほてり (20.0%) であった。その他では、肝臓 胆管系障害、代謝 栄養障害および赤血球障害に対する臨床検査値の異常変動によるものや、10.8 mg デポの薬理学的作用である血清テストステロン濃度の低下に基づくと考えられるものが大部分を占めていた。薬理学的作用に基づくと考えられる副作用の内訳は、勃起力低下 (15.0%)、ほてり (20.0%)、性欲減退 (10.0%) であった。副作用のうち、きわめて重度なものは排尿困難の1例であり、担当医によってフレアーアップと判定された。本症例は 10.8 mg デポ投与9日後に排尿困難となり、バルーンカテーテル留置によりその4日後に回復したため、その後治験を継続し完了した。重度とみなされた副作用は中性脂肪の上昇の1例であり、中等度の副作用は性欲減退と勃起力低下の各々1例であった。

切替例においては、20例中11例 (55.0%) の症例に16件の副作用が認められた。発現頻度の高かった副作用は、ほてり (20.0%) であった。その他の副作用も新鮮例同様に大部分が 10.8 mg デポの薬理学的作用

Table 7. Incidence of new adverse drug reactions by study period

対象	試験期間	1 週以内	1 - 4 週以内	4 - 8 週以内	8 - 12 週
	適格症例	20	20	20	20
新鮮例	発現例数	2	9	7	6
	発現率 (%)	10.0	45.0	35.0	30.0
	発現件数	2	18	13	8
切替例	発現例数	7*	1	3	2
	発現率 (%)	35.0	5.0	15.0	10.0
	発現件数	10	1	3	2

* Of 7 patients, 5 had adverse drug reactions in previous treatment with Zoladex® 3.6 mg depot, which continued during Zoladex® LA 10.8 mg depot treatment.

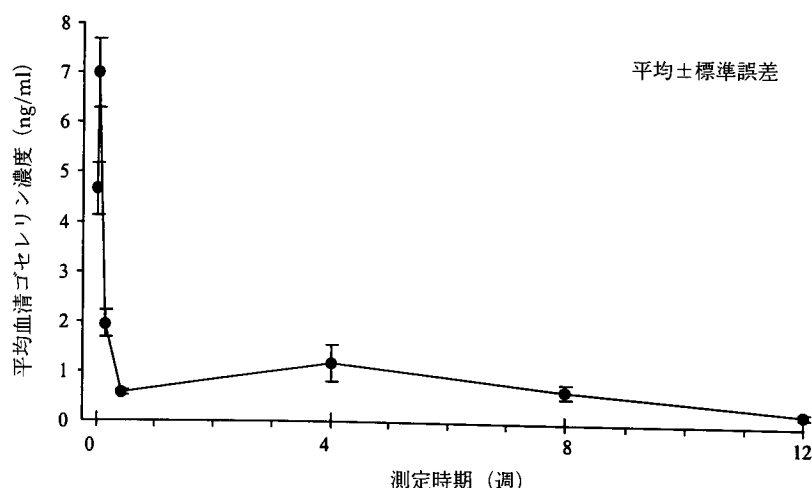


Fig. 5. Changes in mean serum goserelin concentration for 12 weeks. Each point shows the mean $\pm$ SE from 10 of the untreated patients.

Table 8. Pharmacokinetic parameters in untreated patient

パラメーター	測定例数	測定値 (ng/ml)			
		中央値	平均値	最大値	最小値
Cmax	10	7.299	7.241	10.215	4.323
Cmin (84日時)	10	0.207	0.263	0.609	0.058

に基づくものと考えられた。副作用のうち重症度が重度であったものは、中性脂肪の上昇の1例および勃起力低下の1例であった。その他の副作用はすべて軽度であった。また、前治療薬である3.6 mg デボから持ち越された副作用は、ほてり(2例)、勃起力低下(1例)、発汗(1例)および口内乾燥(1例)であった。

10.8 mg デボ投与後1週以内、1～4週以内、4～8週以内、8～12週の4期間でそれぞれ新たに報告された副作用の発現頻度を Table 7 にまとめた。新鮮例では新たな副作用の発現率は、10.8 mg デボ投与後1～4週が45%と最も高く、その後徐々に減少する傾向がみられた。一方、切替例では10.8 mg デボ投与後1週間以内の発現率が35%と最も高く、その後は5～15%で推移した。

なお、投与部位の局所反応(血腫や違和感など)は、新鮮例および切替例のいずれにも認められなかった。

7. 薬物血中濃度

新鮮例10例の血清ゴセレリン濃度の推移について Fig. 5 に示した。平均血清ゴセレリン濃度は投与後速やかに上昇し、投与2時間後で最高血中濃度が認められた。その後72時間までに速やかに低下し、それ以降は定常状態に達した。なお、血清ゴセレリン濃度が測定された全例において10.8 mg デボ投与12週後まで血中にゴセレリンが検出された(Table 8)。

考 察

1941年に Huggins ら⁵⁾は前立腺癌が去勢に敏感に反応し、これが男性ホルモンであるアンドロゲンの減少によるものであることを証明して以来、去勢術やエストロゲン剤などの内分泌療法が、前立腺癌治療の中心的役割を果たしてきた。LH-RH アゴニストの作用機序は、下垂体での LH-RH 受容体のダウンレギュレーションを利用し、精巣由来のテストステロン産生を抑制することであり、その結果、血清テストステロンが去勢域値まで抑制、維持されることで臨床効果が得られる⁶⁻⁹⁾。

一方、10.8 mg デボは、LH-RH アゴニストである3.6 mg デボの作用持続期間を延長させた徐放性製剤であり、3.6 mg デボに含有されている3倍量の有効成分(ゴセレリン)を少なくとも12週間、すなわち3.6 mg デボの投与間隔の3倍にわたって放出できる

ように製剤設計されている。また、既に海外での無作為比較試験^{1,2)}により、10.8 mg デボの単回投与時における薬力学的効果(血清テストステロン濃度の去勢域への抑制、維持)は、3.6 mg デボの3連続投与時と同等であり、安全性プロファイルも同様であることが確認されている。そこで今回、われわれは日本人の前立腺癌患者を対象として、10.8 mg デボの臨床効果について検討した。

薬力学的効果において、新鮮例では投与4週後までに全20例の血清テストステロン濃度は去勢域値以下に抑制され、投与12週後まで抑制が維持された。また、切替例についても評価対象例の全19例において、3.6 mg デボにより去勢域値以下に抑制されていた血清テストステロン濃度は、投与12週後までその抑制が維持された。これらの結果は、3.6 mg デボにおける効果と同様であると考えられる。実際、本邦で実施された治験^{6,7,10-13)}および市販後臨床試験¹⁴⁾の成績では、投与4週後には血清テストステロン濃度は去勢域値以下に抑制され、その後は投与期間を通して大部分の症例が去勢域値以下を維持することが確認されている。参考として、本治験の新鮮例と3.6 mg デボの市販後臨床試験¹⁴⁾(3.6 mg デボ単独群)での血清テストステロン濃度の推移を Fig. 6 に示したが、両者の血清テストステロン濃度の推移はほぼ同様であった。

抗腫瘍効果については、新鮮例の投与12週後の総合効果における奏効率(PR以上)は90.0%(18/20例)であった。これは、前述の市販後臨床試験¹⁴⁾における3.6 mg デボ単独群の奏効率41.6%(37/89例)より高かった。しかし、この奏効率の違いは、両試験での患者背景、特に臨床病期の違いによる可能性が考えられた。本治験では患者の90%(18/20例)が臨床病期Cであったのに対し、市販後臨床試験では約70%(65/89例)が臨床病期D2であった。そこで、臨床病期Cのサブグループにおける奏効率を比較したところ、本治験での奏効率は88.9%(16/18例)であり、市販後臨床試験での奏効率81.0%(17/21例)と類似していた。したがって、抗腫瘍効果についても、10.8 mg デボは3.6 mg デボと同様であると考えられた。

安全性に関しては、本治験で報告された副作用の発現率は、新鮮例が80.0%(16/20例)、切替例が55.0%(11/20例)であり、新鮮例が高い傾向にあった。この背景には、新鮮例で臨床検査値の異常変動に関する副作用の発現が多かったことが考えられた(新鮮例:

55.0%, 切替例: 10.0%)。しかし, 10.8 mg デポとの因果関係では「関連あるかもしれない」あるいは「関連不明」とするものが多く, 「おそらく関連あり」と判定された症例は新鮮例で15.0% (3/20例), 切替例で10.0% (2/20例) と同程度であり, 「明らかに関連あり」と判定された副作用は, 新鮮例と切替例のいずれにも認められなかった。これらの臨床検査値の異常変動は, 大部分において重症度が軽度であり, 特別な処置を必要とせず回復あるいは軽快しており, 臨床的に大きな問題はないものと考えられた。また, 新鮮例において中性脂肪の上昇が25.0% (5/20例) と高頻度に認められた。しかし, 本治験では測定前の食事制限を行わなかったため, 食事が測定結果に影響を及ぼした可能性を否定できず, 10.8 mg デポとの因果関係を明確にすることはできなかった。なお, 血清テストステロン濃度の低下が血中脂質に影響することを示唆したいくつかの報告¹⁵⁻¹⁸⁾もあり, 本治験でも10.8 mg デポ投与前の平均中性脂肪濃度が新鮮例より切替例の方が高い傾向にあったこと(新鮮例: 121.8 mg/dl, 切替例: 189.5 mg/dl)は興味深い点であった。10.8 mg デポの薬理学的作用に基づくと考えられる副作用(勃起力低下, ほてり, 性欲減退および発汗)については, 新鮮例が40.0% (8/20例), 切替例が30.0% (6/20例) と発現率に大きな違いはみられなかった。

新たに発現した副作用について発現時期別にみると, 新鮮例では投与後1週以内は10.0%と低く, 投与後1~4週に45.0%と最も高い発現率を示し, その後徐々に減少する傾向があった。本剤の血清ゴセレリン

濃度は, 投与後速やかに上昇し2時間後に最高血清中濃度が認められたことから, これらの副作用と薬物動態は関連がなく, 薬理学的作用である血清テストステロン濃度の低下に因るものが大部分であると考えられた。一方, 切替例では10.8 mg デポ投与後1週以内が最も高かった。これは, 切替例では既に前治療薬である3.6 mg デポの投与中に発現した副作用を持ち越していることが影響しており, これらの副作用(ほてり, 勃起力低下, 発汗および口内乾燥)を除いた場合, 投与後1週以内に初めて発現した副作用は10.0% (2/20例) となり, 治験期間を通して5~15%で推移していた。したがって, 3.6 mg デポから10.8 mg デポに切り替える場合も, 安全性に特に問題はないと考えられた。

また, 新鮮例の安全性データを前述の市販後臨床試験¹⁴⁾における3.6 mg デポ単独群の安全性データ(評価時期: 12週後まで)と比較した。フレアアップの発現率は, 本治験で5.0% (1/20例), 市販後臨床試験で7.9% (7/89例) と類似していた。本治験でみられた薬理学的作用に基づくおもな副作用の発現率は, ほてり20.0% (4/20例), 勃起力低下15.0% (3/20例), 性欲減退10.0% (2/20例) であったが, 市販後臨床試験においてもこれらの副作用の発現率は各々10.1% (9/89例), 12.4% (11/89例), 9.0% (8/89例) と大きな差はないと考えられた。本治験で高頻度に認められた臨床検査値の異常変動に関する副作用について, 市販後臨床試験ではGOT上昇, GPT上昇および中性脂肪上昇が各々1例(各1.1%)に認められたのみであった。しかし, これは臨床検査値の異常

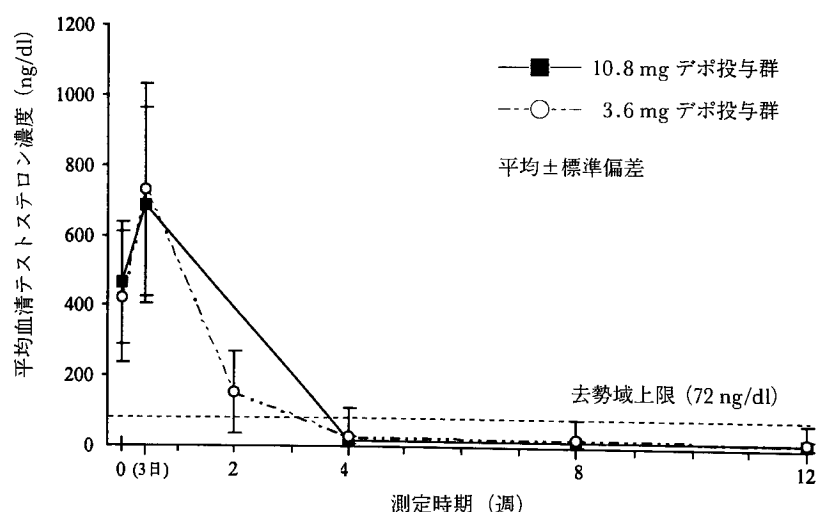


Fig. 6. Changes in mean serum testosterone concentration for 12 weeks [Zoladex® LA 10.8 mg depot×1 vs Zoladex® 3.6 mg depot×3] (Offered from AstraZeneca: Study ZXPC1001, 1997). A subcutaneous single dose of Zoladex® LA 10.8 mg depot was administered to the untreated patients (■: n=20) and a subcutaneous dose of Zoladex® 3.6 mg depot was administered every 4 weeks in untreated patients (○: n=76 to 88). Each point shows the mean±SD.

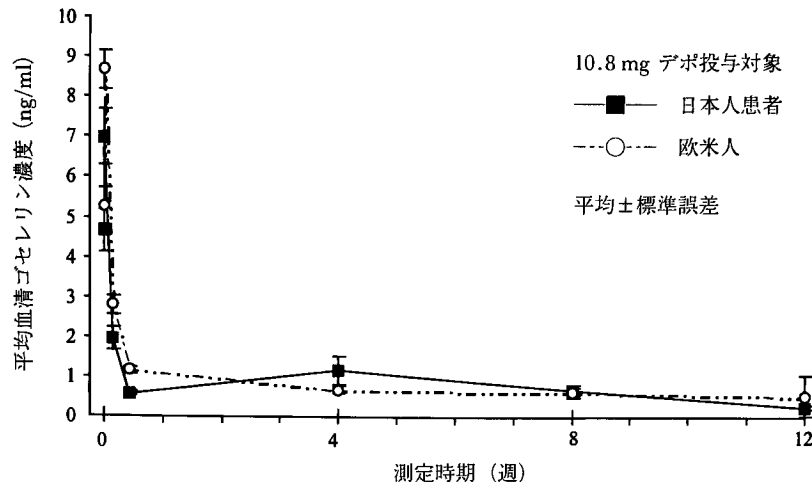


Fig. 7. Changes in mean serum goserelin concentration for 12 weeks [Japanese vs Caucasian] (Offered from AstraZeneca: Study HQ0001, 1994 & Study 1805, 1994). A subcutaneous single dose of Zoladex® LA 10.8 mg depot was administered to Japanese (■: n=10) and Caucasian (○: n=33 to 45) patients with prostate cancer. Each point shows the mean ± SE.

変動について、本治験では基準値から少しでも逸脱した場合を異常値として取り扱ったことによる収集方法の違いが影響した可能性が推測された。また、本治験における臨床検査値の測定ポイント数が、市販後臨床試験より多かったことも、臨床検査値の異常変動の発現率に影響した可能性が考えられた。なお、10.8 mg デポと 3.6 mg デポの副作用は、大部分が薬理学的作用に基づくものであり、Fig. 6 に示したように両者の血清テストステロン濃度の推移が類似していることから、10.8 mg デポと 3.6 mg デポの安全性プロファイルも類似していると考えられた。

薬物血中濃度については、評価対象となった新鮮例 10 例で試験期間を通して血清中にゴセレリンが検出されたことから、10.8 mg デポは 12 週間に渡り継続してゴセレリンを放出すると考えられた。なお、参考として、今回の結果を 10.8 mg デポの海外臨床試験^{1,2)} から得られた血清ゴセレリン濃度の推移と比較したところ、両者は類似しており、日本人と欧米人では 10.8 mg デポの薬物動態は同様であると考えられた (Fig. 7)。

以上のように、本治験で得られた結果を既存の 3.6 mg デポの臨床成績と比較考察したが、10.8 mg デポは 3.6 mg デポと同様の有効性と安全性を有する薬剤であると考えられた。また、投与に際しても、取扱いや使用方法で問題となることもなく、注射部位の局所反応 (血腫や違和感など) も認められなかったことから、3.6 mg デポと同様な投与が可能であると考えられた。したがって、10.8 mg デポを使用することにより、患者は 12 週に 1 回の投与間隔となり、より少ない投与頻度で既存の LH-RH アゴニストと同様の臨床効果を得ることができる。これにより、注射時の身

体的苦痛が軽減するだけでなく、前立腺癌患者の中でも身体的に月 1 回の訪問が困難な患者、遠隔地からの通院患者、仕事を持ち多忙な患者、病状が安定しており通常の社会生活を望む患者などに対して、前立腺癌治療の選択肢が 1 つ広がったと考えられる。また、患者および医療従事者の負担を低減させるのみならず、医療コストの削減および治療のコンプライアンスの向上にも繋がる¹⁹⁾ものと期待される。なお、海外での市販後長期臨床試験²⁰⁾において 10.8 mg デポは、投与間隔を 12 週から 13 週に延長させても薬力学的効果や安全性に影響がみられなかったことが確認されている。前述したように 10.8 mg デポの薬物動態が日本人と欧米人で同様であると考えられることから、本邦においても 10.8 mg デポの投与間隔については、ある程度の柔軟性を持って使用することができると考えられる。

結 語

日本人前立腺癌患者 40 例 (新鮮例: 20 例, 切替例: 20 例) を対象として、10.8 mg デポ (ゴセレリンとして 10.8 mg 含有) 1 筒を単回皮下投与し、10.8 mg デポの有効性及び安全性を評価した。また、10.8 mg デポ単回投与時と 3.6 mg デポ 3 連続投与時の類似性についてレトロスペクティブに考察した。

1. 薬力学的効果については、新鮮例全 20 例の血清テストステロン濃度は、10.8 mg デポ投与 4 週後までに去勢域値以下へ抑制され、それ以降 12 週後まで去勢域値以下に維持された。切替例全 19 例においては、3.6 mg デポによって既に去勢域値以下に抑制されていた血清テストステロン濃度が 10.8 mg デポ投与 12 週後まで去勢域値以下に維持された。

2. 新鮮例において抗腫瘍効果を評価した結果, 10.8 mg デポ投与12週後の奏効率は90.0% (18/20例)であった. また, PSA の正常化率は75.0% (15/20例)であった.

3. 副作用は全40例中27例 (67.5%), 総発現件数は57件で, 発現頻度の最も高かった副作用は, ほてり 20.0% (8/40例)であった. 新鮮例の1例にフレアアップ (排尿困難) が認められたが, 治験中止には至らなかった. 死亡例を含めて重篤な有害事象および試験中止に至る有害事象は認められず, また臨床検査値の異常変動も大部分は軽度の異常であり, 臨床的に問題となるものではなかった.

4. 本治験の結果を国内の 3.6 mg デポの臨床試験成績とレトロスペクティブに比較したところ, 10.8 mg デポの有効性および安全性は, 3.6 mg デポと同様であると考えられた.

5. 新鮮例において薬物血中濃度を測定した結果, 10.8 mg デポ投与2時間後に最高血清中濃度に達し, 72時間後までに速やかに減少した. その後は12週後まで定常状態を維持した.

6. 10.8 mg デポは前立腺癌患者において, 単回皮下投与することにより, 有効性は少なくとも12週間持続し, 3.6 mg デポと同様に良好な忍容性を有する薬剤であると考えられた.

以上より, 10.8 mg デポは, 3カ月に1回の投与により, 患者の生活環境やライフスタイルに合わせた治療の選択肢を広げ, また, 医療コストの軽減が期待できるなど, 患者および医療従事者双方の利益に繋がる前立腺癌治療薬であると考えられる.

本共同試験を実施いただいた先生方に, また本論文の作成に援助いただいたアストラゼネカ(株)臨床企画統括部の岡地伸大氏に感謝の意を表します.

文 献

- 1) Dijkman GA, Debruyne FMJ, Fernandez del Moral P, et al.: A randomised trial comparing the safety and efficacy of the Zoladex 10.8 mg depot, administered every 12 weeks, to that of the Zoladex 3.6 mg depot, administered every 4 weeks, in patients with advanced prostate cancer. *Eur Urol* **27**: 43-46, 1995
- 2) Fernandez del Moral P, Dijkman GA, Debruyne FMJ, et al.: Three month depot of goserelin acetate: clinical efficacy and endocrine profile. *Urology* **48**: 894-900, 1996
- 3) 日本泌尿器科学会 日本病理学会: 泌尿器科・病理 前立腺癌取扱い規約第2版, pp 99-106, 金原出版, 東京, 1992
- 4) 日本癌治療学会・癌治療効果判定基準作成委員会: 日本癌治療学会薬物有害反応判定基準の改訂について. *J Jpn Soc Cancer Ther* **32**: 61-65, 1997
- 5) Huggins C and Hodges CV: The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* **1**: 293-297, 1941
- 6) 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
- 7) 坂下茂夫, 小柳知彦, 丸 彰夫, ほか: 前立腺癌に対する ICI 118630 (Zoladex®) の臨床評価—Estramustine との比較試験—. *西日泌尿* **50**: 323-330, 1988
- 8) Soloway MS, Smith JA Jr, Chodak G, et al.: Zoladex versus Orchiectomy in treatment of advanced prostate cancer: a randomized trial. *Urology* **37**: 46-51, 1991
- 9) 阿曾佳郎, 新島靖夫, 大森弘之, ほか: 徐放性 LH-RH agonist 製剤, TAP-144-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
- 10) 宇佐美道之, 古武敏彦, 松田 稔, ほか: 前立腺癌に対する徐放性 LH-RH analogue, ICI 118630 (Zoladex®) の臨床効果. *泌尿紀要* **33**: 141-150, 1987
- 11) 宇佐美道之, 古武敏彦, 松田 稔, ほか: 徐放性 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
- 12) 金武 洋, 来山敏夫, 南 祐三, ほか: 前立腺癌に対する ICI 118630 (Zoladex®) Depot 製剤による臨床試験. *西日泌尿* **49**: 1967-1979, 1987
- 13) 宇佐美道之, 古武敏彦, 松田 稔, ほか: LH-RH analogue, ICI 118630 (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
- 14) 宇佐美道之, 古武敏彦, 赤座英之, ほか: 進行前立腺癌の LH-RH アゴニスト療法における酢酸クロルマジノンまたはホスフェストロールの併用効果の臨床的検討. *泌尿器外科* **11**: 759-772, 1998
- 15) Denti L, Pasolini G, Cortellini P, et al.: Effects of androgen suppression by gonadotropin-releasing hormone agonist and flutamide on lipid metabolism in men with prostate cancer: focus on lipoprotein (a). *Clin Chem* **42**: 1176-1181, 1996
- 16) Berglund L, Carlstrom K, Stege R, et al.: Hormonal regulation of serum lipoprotein (a) levels: effects of parenteral administration of estrogen or testosterone in males. *J Clin Endocrinol Metab* **81**: 2633-2637, 1996
- 17) Zgliczynski S, Ossowski M, Slowinska-Srzednicka J, et al.: Effect of testosterone replacement therapy on lipids and lipoproteins in hypogonadal and elderly men. *Atherosclerosis* **121**: 35-43, 1996
- 18) Eri LM, Urdal P, Bechensteen AG, et al.: Effects of the luteinizing hormone-releasing hormone

- agonist leuprolide on lipoproteins, fibrinogen and plasminogen activator inhibitor in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Urol* **154**: 100-104, 1995
- 19) 赤座英之 : 長期デポ LH-RH アゴニスト製剤. *日臨* **58** : 309-311, 2000
- 20) Sarosdy MF, Schellhammer PF, Soloway MS, et al. : Endocrine effects, efficacy and tolerability of a 10.8 mg depot formulation of goserelin acetate administered every 13 weeks to patients with advanced prostate cancer. *BJU International* **83** : 801-806, 1999
- (Received on March 22, 2001)
(Accepted on March 27, 2001)
(迅速掲載)