

Title	前立腺癌に対するビカルタミド(Casodex)の前期第2相試験
Author(s)	古武, 敏彦; 宇佐美, 道之; 井坂, 茂夫; 島崎, 淳; 中野, 悦次; 奥山, 明彦; 岡島, 英五郎; 金武, 洋; 斉藤, 泰; 熊本, 悦明; 折笠, 精一; 坂田, 安之輔; 穂坂, 正彦; 河合, 恒雄; 田崎, 寛; 郡健二郎; 大島, 伸一; 片山, 喬; 岩動, 孝一郎; 高羽, 津; 渡邊, 決; 守殿, 貞夫; 赤座, 英之; 小磯, 謙吉; 本間, 之夫; 阿曾, 佳郎; 大石, 賢二; 吉田, 修; 内藤, 誠二; 熊澤, 浄一; 小柳, 知彦; 八竹, 直; 白岩, 康夫; 山中, 英壽; 小柴, 健; 岡田, 清己; 河邊, 香月; 小幡, 浩司; 大川, 光央; 岡田, 謙一郎; 栗田, 孝; 岸本, 武利; 松村, 陽右; 大森, 弘之; 碓井, 亜; 宮川, 征男; 香川, 征; 佐長, 俊昭; 開原, 成允; 田口, 鐵男; 田中, 啓幹; 竹内, 正文; 大井, 好忠; 野田, 進士; 仁井谷, 久暢; 塚越, 茂
Citation	泌尿器科紀要 (1996), 42(2): 155-168
Issue Date	1996-02
URL	http://hdl.handle.net/2433/115667
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

前立腺癌に対するピカルタミド (Casodex®) の前期第Ⅱ相試験

ICI-176,334 研究会 (治験総括医師: 古武敏彦)

大阪府立成人病センター泌尿器科 (部長: 古武敏彦)
古武 敏彦^{a)}, 宇佐美道之^{b, d)}千葉大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 島崎 淳教授)
井坂 茂夫^{b)}, 島崎 淳^{a)}大阪大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 奥山明彦教授)
中野 悦次^{b)}, 奥山 明彦奈良県立医科大学泌尿器科学教室 (主任: 岡島英五郎教授)
岡 島 英五郎^{a)}長崎大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 斉藤 泰教授)
金武 洋^{b)}, 斉藤 泰^{a)}札幌医科大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 熊本悦明教授)
熊 本 悦 明東北大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 折笠精一教授)
折 笠 精 一新潟県立がんセンター新潟病院泌尿器科 (主任部長: 坂田安之輔)
坂 田 安 之 輔横浜市立大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 穂坂正彦教授)
穂 坂 正 彦癌研究会附属病院泌尿器科 (部長: 河合恒雄)
河 合 恒 雄慶應義塾大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 田崎 寛教授)
田 崎 寛名古屋市立大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 郡健二郎教授)
郡 健 二 郎社会保険中京病院泌尿器科 (副院長: 大島伸一)
大 島 伸 一富山医科薬科大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 片山 喬教授)
片 山 喬大阪医科大学泌尿器科学教室 (主任: 岩動孝一郎教授)
岩 動 孝 一 郎国立大阪病院泌尿器科 (部長: 高羽 津)
高 羽 津京都府立医科大学泌尿器科学教室 (主任: 渡邊 決教授)
渡 邊 決神戸大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 守殿貞夫教授)
守 殿 貞 夫筑波大学臨床医学系泌尿器科 (主任: 小磯謙吉教授)
赤 座 英 之^{b)}, 小 磯 謙 吉^{a)}東京大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 阿曾佳郎教授)
本 間 之 夫^{b)}, 阿 曾 佳 郎^{a)}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^{b)}, 吉 田 修九州大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 熊澤浄一教授)
内 藤 誠 二^{b)}, 熊 澤 浄 一北海道大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 小柳知彦教授)
小 柳 知 彦旭川医科大学泌尿器科学教室 (主任: 八竹 直教授)
八 竹 直福島県立医科大学泌尿器科学教室 (主任: 白岩 康夫教授)
白 岩 康 夫群馬大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 山中英壽教授)
山 中 英 壽北里大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 小柴 健教授)
小 柴 健日本大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 岡田清己教授)
岡 田 清 己浜松医科大学泌尿器科学教室 (主任: 河邊香月教授)
河 邊 香 月名古屋第二赤十字病院泌尿器科 (主任部長: 小幡浩司)
小 幡 浩 司金沢大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 大川光央助教授)
大 川 光 央福井医科大学泌尿器科学教室 (主任: 岡田謙一郎教授)
岡 田 謙 一 郎近畿大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 栗田 孝教授)
栗 田 孝大阪市立大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 岸本武利教授)
岸 本 武 利神戸市立西市民病院泌尿器科 (部長: 松村陽右)
松 村 陽 右岡山大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 大森弘之教授)
大 森 弘 之

広島大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 碓井 亜教授)
碓井 亜

川崎医科大学泌尿器科学教室 (主任: 田中啓幹教授)
田中啓幹

鳥取大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 宮川征男教授)
宮川 征男

愛媛大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 竹内正文教授)
竹内正文

徳島大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 香川 征教授)
香川 征

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 大井好忠教授)
大井好忠

社会保険小倉記念病院泌尿器科 (主任部長: 佐長俊昭)
佐長俊昭

久留米大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 野田進士教授)
野田進士

東京大学医学部中央医療情報部 (主任: 開原成允教授)
開原成允^{c)}

日本医科大学第四内科学教室 (主任: 仁井谷久暢教授)
仁井谷久暢^{e)}

がん薬物療法研究会
田口鐵男^{e)}

癌研究会 癌化学療法センター (副所長: 塚越 茂)
塚越 茂^{e)}

a): 中央委員, b): 評価委員, c): コントローラー, d): 論文執筆者, e): 効果安全性評価委員

CLINICAL EARLY PHASE II STUDY OF BICALUTAMIDE (CASODEX[®]) IN PATIENTS WITH PROSTATIC CANCER

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

Toshihiko KOTAKE^{a)} and Michiyuki USAMI^{b,d)}

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

Shigeo ISAKA^{b)} and Jun SHIMAZAKI^{a)}

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

Etsuji NAKANO^{b)} and Akihiko OKUYAMA

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

Eigoro OKAJIMA^{a)}

*From the Department of Urology,
Nara Medical University*

Hiroshi KANETAKE^{b)} and Yutaka SAITOH^{a)}

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

Yoshiaki KUMAMOTO

*From the Department of Urology,
Sapporo Medical University School of Medicine*

Sei-ichi ORIKASA

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

Yasunosuke SAKATA

*From the Department of Urology,
Niigata Cancer Center Hospital*

Masahiko HOSAKA

*From the Department of Urology,
Yokohama City University, School of Medicine*

Hideyuki AKAZA^{b)} and Kenkichi KOISO^{a)}

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

Yukio HONMA^{b)} and Yoshio ASO^{a)}

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

Kenji OISHI^{b)} and Osamu YOSHIDA

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

Seiji NAITOH^{b)} and Joichi KUMAZAWA

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

Tomohiko KOYANAGI

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

Sunao YACHIKU

*From the Department of Urology,
Asahikawa Medical College*

Yasuo SHIRAIWA

*From the Department of Urology,
Fukushima Medical College*

Hidetoshi YAMANAKA

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

Ken KOSHIBA

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

- Tsunco KAWAI
*From the Department of Urology,
Cancer Institute Hospital*
- Hiroshi TAZAKI
*From the Department of Urology,
School of Medicine, Keio University*
- Kenjiro KOHRI
*From the Department of Urology,
Medical School, Nagoya City University*
- Shin-ichi OHSHIMA
*From the Department of Urology,
Social Insurance Chukyo Hospital*
- Takashi KATAYAMA
*From the Department of Urology, Faculty of Medicine
Toyama Medical and Pharmaceutical University,*
- Koichiro ISURUGI
*From the Department of Urology,
Osaka Medical College*
- Minato TAKAHA
*From the Department of Urology,
Osaka National Hospital*
- Hiroki WATANABE
*From the Department of Urology,
Kyoto Prefectural University of Medicine*
- Sadao KAMIDONO
*From the Department of Urology,
Kobe University, School of Medicine*
- Tsuguru USUI
*From the Department of Urology,
Hiroshima University, School of Medicine*
- Ikuo MIYAGAWA
*From the Department of Urology,
School of Medicine, Tottori University*
- Susumu KAGAWA
*From the Department of Urology,
School of Medicine, the University of Tokushima*
- Toshiaki SACHO
*From the Department of Urology,
Kokura Memorial Hospital*
- Shigekoto KAIHARA^{c)}
*From the Medical Information Center,
Faculty of Medicine, the University of Tokyo*
- Tetsuo TAGUCHI^{e)}
*From Japan Society for
Cancer Chemotherapy*
- Kiyoki OKADA
*From the Department of Urology,
Nihon University, School of Medicine.*
- Kazuki KAWABE
*From the Department of Urology,
Hamamatsu University School of Medicine*
- Koji OBATA
*From the Department of Urology,
Nagoya Daini Red Cross Hospital*
- Mitsuo OHKAWA
*From the Department of Urology,
School of Medicine, Kanazawa University*
- Ken-ichiro OKADA
*From the Department of Urology,
Fukui Medical School*
- Takashi KURITA
*From the Department of Urology,
School of Medicine, Kinki University*
- Taketoshi KISHIMOTO
*From the Department of Urology,
Osaka City University School of Medicine*
- Yosuke MATSUMURA
*From the Department of Urology,
Kobe West City Hospital*
- Hiroyuki OHMORI
*From the Department of Urology,
Okayama University Medical School*
- Hiromiki TANAKA
*From the Department of Urology,
Kawasaki Medical School*
- Masahumi TAKEUCHI
*From the Department of Urology,
School of Medicine, Ehime University*
- Yoshitada OHI
*From the Department of Urology,
Faculty of Medicine, Kagoshima University*
- Shinshi NODA
*From the Department of Urology,
School of Medicine, Kurume University*
- Hisanobu NIITANI^{e)}
*From the 4th Department of Internal Medicine,
Nippon Medical School*
- Shigeru TSUKAGOSHI^{e)}
*From Cancer Chemotherapy Center,
Japanese Foundation for Cancer Research*

a): Member of central committee, b): Member of extramural review board, c): Controller,
d): Author, e): Member of efficacy / safety evaluation committee

To investigate the efficacy and safety of bicalutamide (Casodex®) with its clinically recommended dose, the randomized early phase II study was performed in 124 patients with prostatic cancer (stage C,

D). The patients were given 50, 80 or 100 mg of bicalutamide orally once a day in fixed doses for 12 weeks; 122 patients were eligible for evaluation. The overall response rate was 50.0% (20/40), 61.0% (25/41) and 53.7% (22/41) in the 50 mg, 80 mg and 100 mg groups, respectively. The response rate in prostate lesion, bone and lymph node metastases was slightly higher in the 80 mg group than in the 50 mg and 100 mg groups. The proportion of patients showing a response with regard to serum PSA (CR and PR) was 84.2, 92.7 and 97.6% in the 50, 80 and 100 mg groups, respectively. The incidence of adverse reactions was 65.0, 61.0 and 61.0% in the 50, 80 and 100 mg groups, respectively, and there was no significant difference in overall safety rating in the three groups. Frequent adverse reactions were gynecomastia and breast pain. Only one patient in the 80 mg group was withdrawn due to shortness of breath. Serum concentrations of LH, testosterone and estradiol increased significantly after treatment. Bicalutamide was concluded to be effective and well tolerated in patients with prostatic cancer, and its recommended dose was 80 mg once daily.

(Acta Urol. Jpn. 42: 155-168, 1996)

Key words: Prostatic cancer, Antiandrogen, Bicalutamide (Casodex®), Dose finding

緒 言

前立腺癌はアンドロゲン依存癌であることから、治療としてアンドロゲン除去療法が広く行われてきた。しかし、従来のアンドロゲン除去療法はすべて中枢作用、すなわち血清テストステロンの低下を目的としていた。標的臓器である前立腺での直接作用を有するこれまで唯一の薬剤であったステロイド性抗アンドロゲン剤も構造上強い中枢作用を示す。

近年、標的臓器において活性型テストステロンである 5 α -ジヒドロテストステロンとレセプターとの結合を競合阻害する抗アンドロゲン剤が新しい内分泌療法薬として検討されている。ピカルタミド (Casodex®) は英国ゼネカ社で開発されたステロイド骨格を有しない抗アンドロゲン剤である (Fig. 1)。

海外における前立腺癌患者を対象とした臨床試験においては、本剤の抗腫瘍効果が認められ、安全性においても特に問題はないことが示されている¹⁻³⁾。また、腫瘍マーカー (PSA) の低下率および正常化率は、低用量 (10~50 mg/日) より高用量 (100 mg または 150 mg/日) で大きいことが報告されている⁴⁾。

国内においては、第 I 相試験で本剤 (1日1回 10~100 mg) は安全性に特に問題はなく、抗腫瘍効果を示すことが示唆された⁵⁾。

今回は、有効性および安全性を検討するとともに臨床推奨用量を決定する目的で前期第 II 相試験を実施し

たので、その成績を報告する。

対象および試験方法

本試験は1992年9月から1993年12月の間に全国44施設の共同研究として実施し、その実施に際しては厚生省の「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」(以下GCP)を遵守した。

1. 対 象

対象は病理組織学的に前立腺癌と確認された新鮮例(未治療例)で、以下の条件を満たす患者とした。

- (1) 前立腺癌未治療患者で臨床病期分類がCあるいはDの患者
- (2) 測定可能病変または評価可能病変を有する患者で日本癌治療学会の performance status (PS) が grade 0~3 (ただし、骨転移によるみかけ上の grade 4 を含む) のもの。
- (3) 原則として、80歳以下の入院患者
- (4) 3カ月以上の生存が期待される患者
- (5) 臓器機能(骨髄、心、肝、腎など)が十分に保持されている患者

ただし、活動性重複癌や重度な合併症を有する患者、その他治験担当医師が対象として不適当と判断した患者は治験の対象から除外した。

2. 患者の同意

治験の開始に先立ち、治験担当医師はGCPに定められた下記の事項について対象となる患者本人または法定代理人に十分に説明を行い、治験参加の同意を文書または口頭でえることとした。

- (1) 治験の目的および方法
- (2) 予期される効果および危険性
- (3) 当該疾患に対する他の治療法の有無およびその内容
- (4) 被験者が治験への参加に同意しない場合であっても不利益を受けないこと
- (5) 被験者が治験への参加に同意した場合でも随時

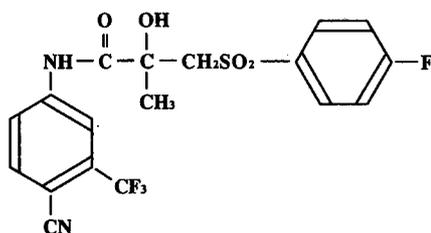


Fig. 1. Chemical structure of bicalutamide (Casodex®)

これを撤回できること

(6) その他, 被験者の人権保護に関し必要な事項

3. 試験方法

ビカルタミド 1日1回 50 mg 投与群 (以下 50 mg 群), 80 mg 投与群 (以下 80 mg 群) および 100 mg 投与群 (以下 100 mg 群) の 3 群を比較検討する多施設共同無作為化非盲検比較試験とした。症例の登録は電話登録法により行い, 試験薬剤はあらかじめコントローラーによって作成された割付表に従って, 割り付けられた。

(1) 治験薬剤

治験薬剤は 1錠中ビカルタミドとして 30 mg または 50 mg 含有する白色フィルムコート錠を用いた。なお, 50 mg 群および 100 mg 群には 50 mg 錠を, 80 mg 群には 30 mg 錠と 50 mg 錠を用いた。

(2) 投与方法および投与期間

投与方法は 1日1回朝食後経口投与とし, 投与期間は12期間とした。

(3) 併用薬および併用療法

本剤の効果判定に影響をおよぼすと考えられる薬剤 (エストロゲン剤, 抗アンドロゲン剤, LH-RH アゴニスト剤, 化学療法剤, α -遮断剤等) および放射線療法の併用を禁止した。

(4) 観察および検査項目

1) 有効性

評価対象病変 (前立腺, リンパ節, 骨転移巣等), 癌性体腔液 (腹水, 胸水), 新病巣の有無, 腫瘍マーカーである前立腺特異抗原 (PSA), 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, PS および体重について投与前, 投与 4 週, 8 週および12週後に観察, 評価した。

2) 自他覚的症候および検査所見

自・他覚的症候の観察, 血液学的検査, 血液生化学的検査および尿検査を投与前, 投与 4 週, 8 週および12週後に実施した。また, 心電図検査および血圧測定を投与前および投与12週後に実施した。検査項目で異常変動が認められた場合は治験薬との関連性について判定した。

3) 腫瘍マーカー

腫瘍マーカーとして, PSA および前立腺酸性フォスファターゼ (PAP) を投与前, 投与 4 週, 8 週および12週後に測定した。測定は(株)エスアールエルにて PSA は enzyme immunoassay 法 (正常値: 3.6 ng/ml 以下), PAP は RIA 2 抗体法 (正常値: 3.0 ng/ml 以下) を用いて行った。

4) 血清中ホルモン濃度

血清中ホルモン濃度として, luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), テストステロン, エストラジオールおよびプロラクチンを投与

前, 投与 4 週, 8 週および12週後に測定した。ホルモンの測定は(株)エスアールエルにて RIA 固相法を用いて行った。

5) 血漿中薬物濃度

本剤はラセミ体であるため血漿中薬物濃度として, 本剤の R (-) 体および S (+) 体を投与前, 投与 4 週, 8 週および12週後に測定した。測定は(株)ビーエムエルにて HPLC 法を用いて行った。

6) 副作用

観察期にはみられず, 治療期に新たに発現した自他覚的随伴症状および臨床検査値の異常変動で, 本剤との因果関係が否定できないものを副作用とした。副作用の程度は「固形がん化学療法効果増強の判定基準」⁶⁾の「副作用の記載様式」に準じて評価し, 本様式にない項目については4段階で評価された主治医評価を, grade 1: 軽度, grade 2: 中等度, grade 3: 高度, grade 4: きわめて高度, とした。

(5) 評価判定

投与12週後 (または中止時) に有効性, 安全性および有用性について評価を行った。

1) 有効性

有効性の評価は「前立腺癌の非観血的治療効果判定基準」⁷⁾に準じて行った。なお, 総合効果の判定に際して, 腫瘍マーカーは PSA を用いた。

2) 安全性

本剤の安全性は副作用およびその程度を勘案して, 安全度を「1. 安全性に問題なし」, 「2. 安全性にやや問題あり」, 「3. 安全性に問題あり」および「4. 安全性に重大な問題あり」の4段階と「5. 判定不能」で判定した。

3) 有用性

有用性は有効性および安全性を総合して, 有用度を「1. きわめて有用」, 「2. 有用」, 「3. やや有用」, 「4. 有用とはいえない」および「5. 使用すべきでない」の5段階と「6. 判定不能」で判定した。

(6) 中止・脱落例および症例の取扱い

症例の取扱いは, 「固形がん化学療法直接効果判定基準」⁸⁾に準じて行った。対象選択基準に合致しない例, 中止・脱落例等については, その取扱いを評価委員会で協議し, 決定した。

(7) データの解析

患者背景因子の解析にはデータの種類により Kruskal-Wallis 検定, χ^2 検定および分散分析を用いた。効果判定などの計数値の解析には Kruskal-Wallis 検定を用いた。血清中ホルモン濃度等の計量値について投与前値と比較する場合は, 対応のある t-検定を用いた。また, 計量値の3群間比較では, 分散分析を用い, 3群間に有意差が認められた場合, Scheffé の多重比較を用いた。検定は両側検定とし, その有意水

Table 1. Details of registered patients

Dose	50 mg	80 mg	100 mg	Total
Registered patients	41	42	41	124
Ineligible patients	1	1	0	2
• Suspicion for previous therapy	1	0	0	1
• Previous therapy (prohibited drug)	0	1	0	1
Eligible patients	40	41	41	122
Incomplete patients	2	2	2	6
• Withdrawal due to adverse reaction	0	1	0	1
• Not coming to hospital	1	0	0	1
• Retraction of consent	0	1	1	2
• Incomplete observation	1	0	1	2
Complete eligible patients	38	39	39	116

準を0.05とした。計量値については平均値±標準偏差 (mean±SD) で示したが、血漿中薬物濃度については平均値±標準誤差 (mean±SE) で示した。なお、探索的に行うため、時点間の多重性は考慮しなかった。

成 績

1. 対象症例

登録症例は124例 (50 mg 群 : 41例, 80 mg 群 : 42例, 100 mg 群 : 41例) で、その内訳を Table 1 に示した。不適格例は投与前値でエストラジオールが高く、前治療が疑われた1例 (50 mg 群) とエストラサイトによる前治療があった1例 (80 mg 群) の計2例であった。適格例の122例中、不完全例は6例で、その内訳は副作用による中止例が1例 (11週時, 息切れ)、不来院または同意の撤回による脱落例が3例、観測不備例が2例 (骨シンチ未実施および原発巣検査が投与4週後のみ) であった。したがって、適格完全例は116例 (50 mg 群 : 38例, 80 mg 群 : 39例, 100 mg 群 : 39例) であった。

不完全例6例中、11週中止例の1例は、有効性、安全性および有用性の全項目について判定を採用した。脱落例の3例はいずれも投与期間が短く (4週間以下)、副作用も認めなかったため、全評価判定を「判定不能」とした。観測不備例は、観測が適切に実施された項目における有効性の判定は採用したが、総合効果は「判定不能」とした。

解析対象は、登録例中、不適格例を除く適格例の122例 (50 mg 群 : 40例, 80 mg 群 : 41例, 100 mg 群 : 41例) とした。

2. 患者背景

適格例122例の患者背景因子の分布を Table 2 に示した。年齢, 体重, 合併症の有無, PS, 臨床病期, 組織学的分化度, TNM 分類, 転移病巣, PSA および PAP の分布で3群間に有意な偏りはみられなかつ

た。

3. 有効性

(1) 総合効果および評価可能病変別効果

総合効果および評価可能病変別効果を Table 3 に示した。総合効果における奏効率 (PR 以上) は50 mg 群, 80 mg 群および100 mg 群で、それぞれ50.0% (20/40), 61.0% (25/41), 53.7% (22/41) で、80 mg 群の奏効率がやや高かったものの奏効度で3群間に有意差は認められなかった。

病巣部位別では、原発巣である前立腺病巣における奏効率は50 mg 群, 80 mg 群, 100 mg 群でそれぞれ10.0%, 17.1%, 12.2%で、また、骨転移巣における奏効率もそれぞれ17.6%, 23.1%, 16.7%であった。これに対して、リンパ節転移巣における奏効率は50 mg 群, 80 mg 群および100 mg 群でそれぞれ66.7%, 83.3%, 63.6%と高かった。なお、各病巣部位とも奏効度で3群間に有意差は認められなかった。PSA に対する奏効率は50 mg 群, 80 mg 群および100 mg 群で、それぞれ84.2%, 92.7%, 97.6%で、80 mg 群および100 mg 群の奏効率がやや高かったが、奏効度で有意差は認められなかった。

組織学的分化度別および臨床病期別効果を Table 4 に示した。臨床病期別効果をみると、いずれも3群間に有意差はみられなかったが、臨床病期Dの80 mg 群の奏効率は51.9%で、50 mg 群 (23.8%) および100 mg 群 (34.5%) より高い値を示した。

(2) 腫瘍マーカーの推移

PSA および PAP の投与前後の実測値および変化率の推移を Table 5 に示した。PSA はいずれの投与量群ともに投与前に比し、有意に低下した。3群間で Scheffé の多重比較を行ったところ、4週後および8週後で80 mg 群および100 mg 群の変化率が、50 mg 群に比し有意であった ($p < 0.05$)。PAP では、多重比較の結果、各群間には有意差は認められなかった。

Table 2. Characteristics of eligible patients

	Dose	50 mg	80 mg	100 mg	Total	Statistical analysis
	n	40	41	41	122	
Age (yrs)	48-59	3	3	3	9	p=0.288 ^{c)}
	60-69	12	9	18	39	
	70-79	20	25	16	61	
	80-84	5	4	4	13	
	mean±SD	71.5±7.8	72.2±6.4	69.9±7.6		p=0.321 ^{d)}
Body weight (kg)	mean±SD	58.4±10.3	58.1±9.2	57.8±11.1		p=0.813 ^{d)}
Complication	-	17	20	25	62	p=0.238 ^{e)}
	+	23	21	16	60	
PS (grade)	0	23	24	22	69	p=0.905 ^{e)}
	1	14	10	14	38	
	2	1	3	4	8	
	3	2	3	0	5	
	4	0	1	1	2	
Clinical stage	C	19	14	12	45	p=0.122 ^{c)}
	D ₁	3	2	1	6	
	D ₂	18	25	28	71	
Histological differentiation	well	7	4	6	17	p=0.675 ^{e)}
	moderate	20	22	18	60	
	poor	13	15	17	45	
TNM classification	T2	5	4	2	11	p=0.696 ^{c)}
	T3	25	28	35	88	
	T4	10	9	4	23	
	N0	27	32	27	86	p=0.383 ^{e)}
	N1	3	1	0	4	
	N2	1	5	8	14	
	N3	2	0	3	5	
	NX	7	3	3	13	
	M0	22	16	13	51	p=0.096 ^{c)}
	M1	18	25	28	71	
Metastases	-	19	14	12	45	p=0.213 ^{e)}
	+	21	27	29	77	
	Bone	17	25	24	66	p=0.776 ^{e)}
	Lymph node	6	6	11	23	
	Lung	1	2	1	4	
	Liver	0	0	1	1	
PSA ^{a)} (ng/ml)	Normal	3	0	0	3	p=0.117 ^{e)}
	Abnormal	36	41	40	117	
	Unknown	1	0	1	2	
	mean±SD	183.9±389.7	262.7±419.1	280.6±691.7		
PAP ^{b)} (ng/ml)	Normal	12	5	4	21	p=0.088 ^{e)}
	Abnormal	27	36	36	99	
	Unknown	1	0	1	2	
	mean±SD	59.2±180.7	229.5±971.5	210.3±1,040.0		

a): Normal value of PSA \leq 3.6 ng/ml, b): Normal value of PAP \leq 3.0 ng/ml, c): Kruskal-Wallis test, d): Analysis of variance, e): χ^2 -test

(3) 主観的効果

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, PS および癌の進行または改善に伴

う体重の増減の改善度を Table 6 に示した. 転移病巣に由来する疼痛を有していた症例は122例中36例と少なかったが, 改善率は 50 mg 群, 80 mg 群および 100

Table 3. Overall response, response in lesion and PSA

	Dose	CR	PR	NC	PD	Non-assessable	Total	Response rate	Kruskal-Wallis test
Overall response	50 mg	0	20	13	5	2	40	50.0%	p=0.522
	80 mg	0	25	12	3	1	41	61.0%	
	100 mg	0	22	15	2	2	41	53.7%	
Prostate	50 mg	0	4	35	0	1	40	10.0%	p=0.806
	80 mg	0	7	32	1	1	41	17.1%	
	100 mg	0	5	34	0	2	41	12.2%	
Bone	50 mg	0	3	9	4	1	17	17.6%	p=0.295
	80 mg	1	5	18	2	0	26	23.1%	
	100 mg	0	4	18	2	0	24	16.7%	
Lymph node	50 mg	2	2	1	1	0	6	66.7%	p=0.914
	80 mg	0	5	1	0	0	6	83.3%	
	100 mg	2	5	3	0	1	11	63.6%	
Lung	50 mg	0	0	1	0	0	1	0.0%	p=0.324
	80 mg	1	1	0	0	0	2	100.0%	
	100 mg	0	1	0	0	0	1	100.0%	
Liver	50 mg	0	0	0	0	0	0	0.0%	—
	80 mg	0	0	0	0	0	0	0.0%	
	100 mg	0	0	1	0	0	1	0.0%	
PSA	50 mg	15	17	4	1	1	38 ^{a)}	84.2%	p=0.881
	80 mg	18	20	1	1	1	41	92.7%	
	100 mg	18	22	0	0	1	41	97.6%	

a): Two patients with normal values were excluded.

Table 4. Overall response stratified by histological differentiation and clinical stage

	Dose	CR	PR	NC	PD	Non-assessable	Total	Response rate	Kruskal-Wallis test	
Histological differentiation	Well	50 mg	0	5	2	0	0	7	71.4%	p=0.679
		80 mg	0	2	1	1	0	4	50.0%	
		100 mg	0	4	1	1	0	6	66.7%	
	Moderate	50 mg	0	11	5	2	2	20	55.0%	p=0.858
		80 mg	0	13	7	1	1	22	59.1%	
		100 mg	0	9	8	1	0	18	50.0%	
	Poor	50 mg	0	4	6	3	0	13	30.8%	p=0.158
		80 mg	0	10	4	1	0	15	66.7%	
		100 mg	0	9	6	0	2	17	52.9%	
Clinical stage	C	50 mg	0	15	3	0	1	19	78.9%	p=0.230
		80 mg	0	11	1	1	1	14	78.6%	
		100 mg	0	12	0	0	0	12	100.0%	
	D	50 mg	0	5	10	5	1	21	23.8%	p=0.058
		80 mg	0	14	11	2	0	27	51.9%	
		100 mg	0	10	15	2	2	29	34.5%	

mg 群で、それぞれ87.5%、66.7%および75.0%であった。原発巣に由来する排尿障害に基づく症状は117例にみられた。排尿困難、夜間頻尿、残尿感は投与前から有している症例が比較的多く、排尿痛および血尿を認めた症例は少なかった。改善率は、50 mg 群、80 mg 群および100 mg 群でそれぞれ80.0%、87.2%および71.1%と高かった。PS は、各群で

24.4%~25.0%の同程度の改善率であった。体重は、4.9%~17.1%の改善率であった。いずれも3群間の改善度に有意差は認められなかった。

4. 安全性

(1) 安全度

安全度を Table 7 に示した。安全率（「安全性に問題なし」）は50 mg 群で82.5% (33/40)、80 mg 群で

Table 5. Changes in PSA and PAP

Dose	Tumor marker								
	n	Pre-dose	n	4 weeks	n	8 weeks	n	12 weeks	
PSA (ng/ml)	50 mg	37	193.7±398.0 (1.000)	36	43.0±81.4 (0.367±0.359)	35	25.1±50.5 (0.283±0.327)	37	22.2±51.5 (0.258±0.308)
	80 mg	41	262.7±419.1 (1.000)	40	30.0±45.6 (0.193±0.167)	39	17.1±29.4 (0.141±0.205)	39	21.2±57.5 (0.164±0.411)
	100 mg	40	280.6±691.7 (1.000)	34	34.9±76.4 (0.161±0.112)	36	17.1±47.0 (0.105±0.098)	39	16.6±50.6 (0.099±0.103)
PAP (ng/ml)	50 mg	27	84.7±213.4 (1.000)	27	47.9±85.2 (0.939±1.720)	26	53.9±128.0 (0.926±2.182)	27	52.2±129.2 (0.873±2.006)
	80 mg	36	261.1±1,034.5 (1.000)	36	33.9±85.6 (0.349±0.291)	36	29.3±78.2 (0.291±0.317)	35	30.5±74.2 (0.323±0.626)
	100 mg	36	233.4±1,095.3 (1.000)	30	29.3±102.0 (0.370±0.426)	33	24.1±84.6 (0.315±0.457)	34	22.4±83.5 (0.279±0.435)

Note: Patients with normal value were excluded. mean±SD, (): % change (pre-dose value: 1.000). The Scheffé's method of multiple comparisons was used. * · p<0.05.

Table 6. Subjective response

	Dose	Improvement	No. change	Worsened	Non-assessable	Total	Response rate	Kruskal-Wallis test
Pain due to metastasis	50 mg	7	0	0	1	8	87.5%	p=0.163
	80 mg	8	3	0	1	12	66.7%	
	100 mg	12	3	0	1	16	75.0%	
Micturition disorder	50 mg	32	7	0	1	40	80.0%	p=0.361
	80 mg	34	4	0	1	39	87.2%	
	100 mg	27	8	1	2	38	71.1%	
PS	50 mg	10	29	0	1	40	25.0%	p=0.971
	80 mg	10	30	0	1	41	24.4%	
	100 mg	10	29	1	1	41	24.4%	
Body weight change due to tumor	50 mg	4	34	1	1	40	10.0%	p=0.823
	80 mg	7	30	3	1	41	17.1%	
	100 mg	2	38	0	1	41	4.9%	

Note: Patients revealing no symptoms due to tumor were excluded.

Table 7. Overall safety rating

	No problem	Slight problem	Moderate problem	Serious problem	Non-assessable	Total	Safety rate	Kruskal-Wallis test
50 mg	33	6	0	0	1	40	82.5%	p=0.365
80 mg	38	1	1	0	1	41	92.7%	
100 mg	37	3	0	0	1	41	90.2%	

92.7% (38/41), 100 mg 群で90.2% (37/41) で, 安全度において3群間に有意差は認められなかった。なお, 「安全性に問題あり」と判定された80 mg 群の1例は, 息切れが発現したため, 患者の判断で本剤の服薬を中止した症例であった。

(2) 副作用

副作用を Table 8 に示した。副作用発現率は50 mg 群で65.0% (26/40), 80 mg 群で61.0% (25/41), 100 mg 群で61.0% (25/41) であり, 各投与量群でほぼ同程度の発現頻度であった。また, grade でも3群

間で特に傾向はみられなかった。乳房腫脹と乳房圧痛が, それぞれ36.6~53.7%および41.5~43.9%といずれの群においても高頻度に認められた。また, 熱感ほてりの発現頻度は9.8~12.2%であった。勃起力低下および性欲減退は50 mg 群および80 mg 群でそれぞれ2例, 3例で認められたが, 100 mg 群では認められなかった。その他の自・他覚症状および所見の副作用として, 息切れ, 血圧上昇が認められた。副作用による中止例(80 mg 群)は, 息切れによるもので, 投与11週後に出現し, 患者の判断で服薬を中止した。

服薬中止後、息切れは消失した。臨床検査値では、3例に grade 3 のアルカリフォスファターゼの上昇がみられたが、いずれも投与前から異常高値を示してい

た。本剤との関連性が否定できなかった異常変動を示した臨床検査値の推移を Table 9 に示した。アルカリフォスファターゼが異常変動を示した 5 例中 4 例は骨

Table 8. Adverse reactions (ADRs)

	50 mg					80 mg					100 mg				
	1	2	3	4	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4	Total
Total No. of patient	40					41					41				
No. of patient with ADRs (%)	26 (65.0)					25 (61.0)					25 (61.0)				
No. of ADRs	49					52					49				
Grade of ADRs	1	2	3	4	Total	1	2	3	4	Total	1	2	3	4	Total
Gynecomastia*	13	6			19 (47.5)	12	3			15 (36.6)	17	5			22 (53.7)
Breast pain*	12	4		1	17 (42.5)	12	5			17 (41.5)	13	5			18 (43.9)
Hot flushes*	4				4 (10.0)	4	1			5 (12.2)	3	1			4 (9.8)
Impotence*	1	1			2 (5.0)	1	2			3 (7.3)					
Loss of libido*	1	1			2 (5.0)			2		2 (4.9)					
Shortness of breath*							1			1 (2.4)					
BP increased*											1				1 (2.4)
WBC increased*											1				1 (2.4)
Monocyte increased*						1				1 (2.4)					
Platelet decreased						1				1 (2.4)					
Al-p elevated		2		1	3 (7.5)			2		2 (4.9)					
GOT elevated						1				1 (2.4)	1				1 (2.4)
GPT elevated						1				1 (2.4)	1				1 (2.4)
LDH elevated*											1				1 (2.4)
T-cholesterol increased*							2			2 (4.9)					
Triglyceride increased*	1	1			2 (5.0)										
BUN increased						1				1 (2.4)					

*: Physician's judgement (grade 1: mild, 2: moderate, 3: severe, 4: markedly severe)

Table 9. Abnormal laboratory findings

Dose	Patient No.	Laboratory test	Changes in value				
			Pre-dose	4 w	8 w	12 w	Follow-up
50 mg	54	Al-p (IU/l)	287*	—	241	334*	190
	60	Triglyceride (mg/dl)	134	—	—	279*	345*
	89	Triglyceride (mg/dl)	130	226*	264*	226*	220*
	100	Al-p (IU/l)	123*	184*	177*	130*	—
	119	Al-p (IU/l)	488*	1,123*	876*	984*	—
80 mg	49	Al-p (IU/l)	408*	801*	702*	522*	—
	81	T-cholesterol (mg/dl)	210	228*	247*	242*	281*
		BUN (mg/dl)	14	22*	21*	24*	31*
	91	Monocyte (%)	4	7	5	11*	4
		GOT (IU/l)	19	28*	21	25	—
		GPT (IU/l)	26	47*	26	27	—
	108	T-cholesterol (mg/dl)	160	230	236	269*	—
111	Al-p (IU/l)	1,074*	1,770*	2,001*	1,798*	—	
118	Platelet ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	15.0	16.6	12.8*	12.9*	18.4	
100 mg	34	LDH (IU/l)	366	594*	522*	608*	—
	58	WBC ($/\text{mm}^3$)	5,400	6,800	7,800	9,200*	7,100
	104	GOT (IU/l)	18	—	26	35*	—
GPT (IU/l)		18	—	40*	44*	—	

*: Abnormal value

転移があり, その影響によることも考えられた. GOT および GPT 上昇は 2 例で認められたが, いずれも正常値上限をわずかに上回った程度であった.

なお, 投与前および投与12週後に実施した心電図検査では, 投与前後で臨床的, 特に問題となるような異常変動は認められなかった.

5. 有用性

有効性と安全性を総合して判定した有用度を Table

10 に示した. 有用率 (「有用」以上) は 50 mg 群で 52.5% (21/40), 80 mg 群で 70.7% (29/41), 100 mg 群で 68.3% (28/41) であり, 有用度で 3 群間に有意差は認められなかった.

6. 血清中ホルモン濃度および血漿中薬物濃度

投与前, 投与 4 週, 8 週および 12 週後の血清中 LH, テストステロンおよびエストラジオール濃度の推移を Fig. 2 に示した. いずれも各投与量群ともに投与前値

Table 10. Global usefulness rating

	Very useful	Useful	Slightly useful	Not useful	Should not use	Non-assessable	Total	Usefulness rate	Kruskal-Wallis test
50 mg	4	17	8	9	0	2	40	52.5%	p=0.190
80 mg	4	25	9	2	0	1	41	70.7%	
100 mg	1	27	9	2	0	2	41	68.3%	

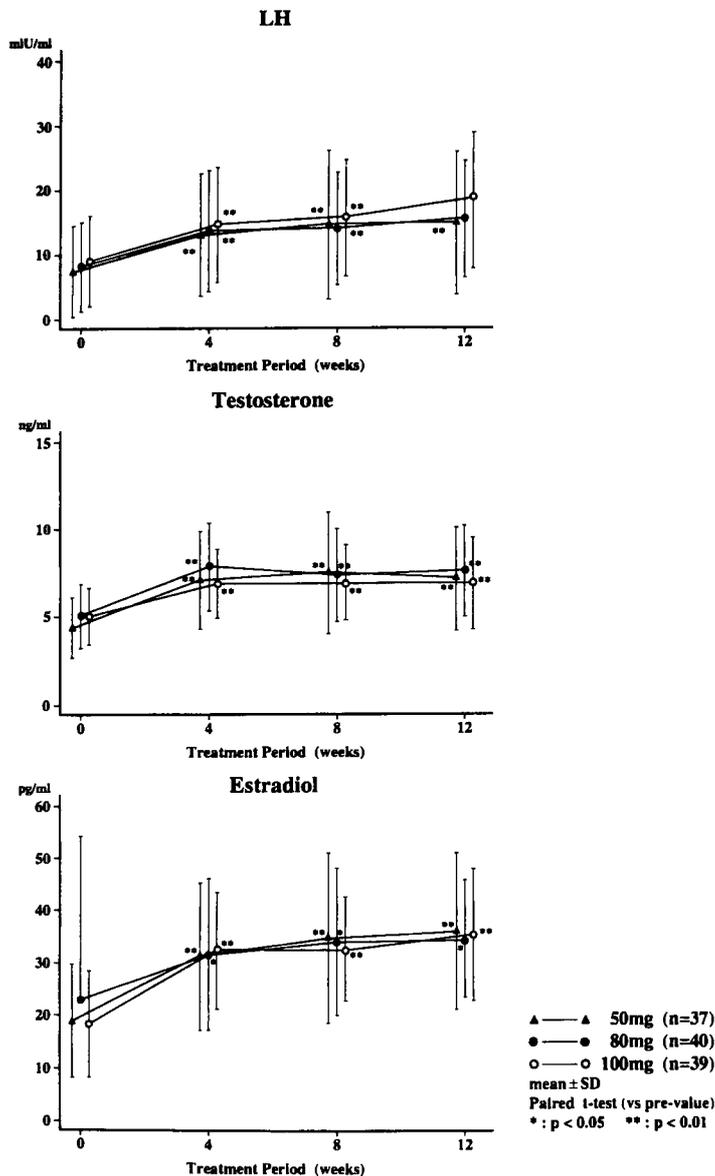


Fig. 2. Changes of mean serum concentrations of hormone

Table 11. Plasma concentrations of R(-) enantiomer of bicalutamide

Dose		Plasma concentrations (ng/ml)					
		n	4 weeks	n	8 weeks	n	12 weeks
50 mg	R(-)	35	11,241±680	35	13,309±775	36	14,272±928
80 mg	R(-)	39	15,905±808	37	18,311±1,022	37	18,683±1,453
100 mg	R(-)	31	21,459±887	32	23,811±1,116	34	23,745±1,273

(mean±SE)

に比し、投与4週、8週および12週後に有意な上昇を示した。血清中テストステロン濃度は50 mg群、80 mg群および100 mg群で、それぞれ投与前4.4±1.7, 5.1±1.9および5.1±1.6 ng/mlから投与12週後7.3±3.0, 7.7±2.7および7.0±2.7 ng/mlとともに有意に上昇した(いずれも $p < 0.01$)。なお、FSHは80 mg群で投与8週および12週後に、100 mg群で投与12週後に有意な上昇が認められたが、その上昇の程度はわずかであった。また、プロラクチンは50 mg群の投与8週および12週後、100 mg群の投与8週後に有意な低下が認められた。

本剤のR(-)体血漿中濃度の推移をTable 11に示した。抗アンドロゲン作用を有すR(-)体濃度は、50 mg群では投与8週後に比べ、投与12週後にやや増加がみられたが、80 mg群および100 mg群では投与8週後と12週後とほぼ同様の平均値を示した。なお、抗アンドロゲン作用をほとんど示さないS(+)体濃度は、いずれの投与量の各測定時期においても、半数以上の症例で検出限界以下であった。

考 察

前立腺癌に対する内分泌療法として従来行われてきた去勢術や合成エストロゲン剤投与による治療は、主として精巣由来のテストステロンを精巣レベルで枯渇させ、体内に循環するアンドロゲンの約90%以上を除去し治療効果を発揮するものである。これにより初回治療開始時には前立腺癌患者の約80%が抗アンドロゲン療法に反応するため、これらの治療法が前立腺癌の初回治療として主流を占めてきた⁹⁾。また、内科的去勢術として、近年開発されたLH-RHアゴニストは、その有効性と安全性の点から前立腺癌に対して広く使用されている。しかし、これらの治療は副腎由来のアンドロゲンを抑制せず、残存するアンドロゲンが再燃に関与するという報告¹⁰⁾や、治療後も前立腺組織にはジヒドロテストステロンが約50%以上残存していたとの報告がある¹¹⁾。また、わが国で広く使用されているステロイド性抗アンドロゲン剤である酢酸クロルマジノン¹²⁾は転移のない状態の前立腺癌治療に十分効果が期待できるが、臨床病期Dでは従来のエストロゲン療法にやや劣るとされている¹²⁾。

著者らは、標的臓器においてジヒドロテストステロ

ンのアンドロゲン受容体への結合を競合的に阻害する非ステロイド性の抗アンドロゲン剤であるビカルタミドによる前立腺癌患者を対象とした第I相試験を実施し、本剤(1日1回10 mg~100 mg)は安全性に特に問題はみられず、抗腫瘍効果が示唆される成績をえた⁵⁾。今回、前期第II相試験として、前立腺癌患者に対する本剤の臨床推奨用量を決定する目的で、1日1回50 mg、80 mgおよび100 mgの有効性と安全性を無作為化非盲検法により検討した。

総合効果の奏効度で、3群間に有意差は認められなかったが、50 mg群、80 mg群および100 mg群の奏効率は、それぞれ50.0%、61.0%および53.7%で、80 mg群が他群に比しやや高い奏効率を示した。前立腺原発巣、骨転移巣およびリンパ節転移巣別でみた奏効率においても80 mg群が50 mg群および100 mg群と比較して、やや高い値を示した。腫瘍マーカー(PSA)に対する効果は、正常化率では、50 mg群、80 mg群および100 mg群で、それぞれ39.5% (15/38)、43.9% (18/41)および43.9% (18/41)であった。Blackledge⁴⁾は1日50 mg、100 mgおよび150 mg投与3カ月後の正常化率をそれぞれ、22%、25%および62%と報告している。つぎにPR以上の奏効率としてみると50 mg群、80 mg群および100 mg群で、それぞれ84.2%、92.7%および97.6%であった。Muldersら¹³⁾は、治療薬はLH-RHアゴニストと異なるものの、PSAが90%以上低下した症例では90%未満の症例に比し、time to progressionで有意に優っていたと報告している。臨床病期別の奏効度では、3群間に有意差はみられないものの、病期Dで80 mg群の奏効率は51.9%で、50 mg群(23.8%)および100 mg群(34.5%)に比べ高い値を示した。このように、総合効果、病巣部位別奏効率、PSAに対する効果および臨床病期別奏効率からみて、ビカルタミドの1日80 mg投与が有効性において優れていると考えられた。

副作用発現率は、50 mg群、80 mg群および100 mg群で、それぞれ65.0%、61.0%および61.0%であり、副作用発現頻度に用量依存性はみられなかった。おもな副作用は第I相試験と同様、乳房腫脹および乳房痛であった。しかし、それにより投与が中止された症例はなく、安全度は50 mg群で5例、80 mg群

1例, 100 mg 群で2例で「やや問題あり」と判定された他はいずれも「問題なし」と判定された。内分泌療法で比較的発現頻度が高い勃起力低下, 性欲減退は50 mg 群でそれぞれ2例, 80 mg 群でそれぞれ3例および2例にみられたが, 100 mg 群では認められなかった。Migliari ら¹⁴⁾は本療法において性欲ならびに勃起力は良好に維持されていたと報告している。これまでに性に対する関心が欧米に比し, かなり低かった本邦でも今後, 性欲減退や勃起力低下といった内分泌療法による性機能障害は問題になると考えられ, 本剤の有用性が期待される。臨床検査値異常変動のうち, アルカリフォスファターゼ, 中性脂肪, GOT, GPT, 総コレステロール等の上昇が副作用とされたが, いずれも原疾患との関連が疑われるものや正常値上限をわずかに上回った軽度のもので, 臨床的に特に問題とはならないと考えられた。

血清中ホルモンでは, 第I相試験で認められたように, LH, テストステロンおよびエストラジオールが投与前に比し, 投与4週, 8週および12週後に有意な上昇を認めた。テストステロンについてみると, 推移が検討された116例(50 mg 群: 37例, 80 mg 群: 40例, 100 mg 群: 39例)において, 投与前値は全例正常値であった。本剤投与により異常高値(>11.0 ng/ml)となった症例は, 13例(50 mg 群: 6例, 80 mg 群: 5例, 100 mg 群: 2例)で, この群の総合効果およびPSAにおける奏効率はそれぞれ, 53.8% (7/13), 92.3% (12/13)と正常域値群の57.3% (59/103), 94.2% (97/103)とほぼ同じ成績であった。PD率は7.8% (1/13)で正常域値群の8.7% (9/103)とほぼ同じ成績であった。したがって, 少なくとも12週間投与においては, テストステロンの上昇は抗腫瘍効果には影響しないと考えられた。この現象は類似薬のフルタミドにおいても認められており, フルタミド1日375 mg (分3)の12週間投与で, 血清中テストステロンは投与前の 4.90 ± 0.26 ng/ml (mean \pm SE)から 6.64 ± 0.38 ng/mlと有意に上昇している¹⁵⁾。なお, Lund ら¹⁶⁾は上昇した血清中テストステロンはフルタミド投与12カ月後にはほぼ投与前値に戻ることを認めている。

本剤の薬理作用は標的器官の受容体レベルにおいてアンドロゲンと拮抗し, アンドロゲン作用を抑制することから, 副腎由来のアンドロゲンの作用も抑制することが可能である。本試験において, 投与後のテストステロン濃度の上昇は抗腫瘍効果に影響を与えず, 単独投与で有効性を示すことが認められたが, 海外においてはより高い治療効果を与えるためにLH-RHアゴニストと併用するtotal androgen blockade療法が検討されている。フルタミドとLH-RHアゴニストであるZoladexの併用療法と去勢術との比較試験が実

施され, time to progression, survivalとともに併用療法が去勢術に比し, 有意に優ったと報告されている^{17,18)}。今後非ステロイド性抗アンドロゲン剤のLH-RHアゴニストとの併用療法は, 従来の内分泌療法以上の有効性を期待しうる。

本剤のR(-)体の血漿中濃度は第I相試験⁵⁾でみられたように投与8週後にほぼ定常状態に達することが認められた。100 mg 群のR(-)体の血漿中濃度は $23,745 \pm 1,273$ ng/mlであり, 海外の臨床試験における1日1回100 mgの12週後の血漿中濃度($16,574 \pm 831$ ng/ml, mean \pm SE, n=40)に比し, 高かった。これは本試験における100 mg 群の患者と海外臨床試験での対象患者の体重の差(57.8 ± 11.1 kg対 75.8 ± 10.9 kg)によるものと考えられた。海外では, 進行前立腺癌に対して1日1回150 mg投与が検討されているが, 12週後のR(-)体の血漿中濃度($21,228 \pm 1,168$ ng/ml, mean \pm SE, n=36)は, 本試験における1日1回80 mgまたは100 mg 群の血漿中濃度にほぼ一致していた。

なお, 本試験終了後, 効果安全性評価委員会で, 有効性が認められ, 安全性にも特に問題がないため, 後期第II相試験に移行しても問題ないとされた。

結 語

前立腺癌患者(臨床病期C, D)に対するビカルタミドの有効性, 安全性を検討し, 併せて臨床推奨用量を決定する目的で, ビカルタミド1日1回50 mg, 80 mgおよび100 mgを12週間投与する3群比較の無作為化非盲検試験を実施し, 以下の結果をえた。

(1) 登録症例は124例で, 適格例は122例(50 mg 群: 40例, 80 mg 群: 41例, 100 mg 群: 41例)であった。

(2) 総合効果における奏効率は50 mg 群, 80 mg 群および100 mg 群で, それぞれ50.0%, 61.0%および53.7%で, 80 mg 群の奏効率がやや高かったが, 有意差は認められなかった。

(3) PSAに対する奏効率は50 mg 群, 80 mg 群および100 mg 群で, それぞれ84.2%, 92.7%および97.6%で, 80 mg 群および100 mg 群の奏効率がやや高かった。前立腺原発巣, 骨転移巣およびリンパ節転移巣に対して, いずれも80 mg 群が他群に比しやや高い奏効率を示した。また, 臨床病期Dにおける80 mg 群の奏効率は51.9%で, 50 mg 群(23.8%)および100 mg 群(34.5%)に比し, 高い値を示した。

(4) 副作用発現率は50 mg 群, 80 mg 群および100 mg 群で, それぞれ65.0%, 61.0%および61.0%で, 副作用による中止例は80 mg 群の1例のみで, 安全度において3群間に有意差は認められなかった。おもな副作用は乳房腫脹, 乳房圧痛等であった。

(5) 血清中ホルモンでは、各投与量群とも LH, テストステロンおよびエストラジオール濃度の有意な上昇が認められたがテストステロンの上昇によると思われる病勢の悪化症例はなかった。

(6) 抗アンドロゲン作用を示す R (-) 体の血漿中濃度は、投与 8 週後にほぼ平常状態に達した。

以上の結果から、ピカルタミドは前立腺癌に対して有効であり、その推奨用量は 1 日 1 回 80 mg が妥当であると考えられた。

文 献

- 1) Lunglmayr G: Casodex (ICI 176,344), a new, non-steroidal anti-androgen. Early clinical results. *Horm Res* **32** (suppl 1): 77-81, 1989
- 2) Newling DWW: The response of advanced prostatic cancer to a new non-steroidal antiandrogen: Results of a multicenter open phase II study of Casodex. *Eur Urol* **18** (suppl 13): 18-21, 1990
- 3) Kaisary AV: Current clinical studies with a new nonsteroidal antiandrogen, Casodex. *Prostate* **5**: 27-33, 1994
- 4) Blackledge G: Casodex-Mechanisms of action and opportunities for usage. *Cancer* **72**: 3830-3833, 1993
- 5) 古武敏彦, 宇佐美道之, 赤座英之, ほか: 非ステロイド性抗アンドロゲン剤ピカルタミド (Casodex[®]) の前立腺癌患者における第 I 相臨床試験. *泌尿紀要* **42**: 143-153, 1996
- 6) 日本癌治療学会. 固形がん化学療法効果増強の判定基準. *日癌治療会誌* **21**: 943-953, 1986
- 7) 日本泌尿器科学会・日本病理学会: 泌尿器科・病理前立腺癌の取扱規約第 2 版. 第 3 部治療効果判定基準. pp. 99, 金原出版. 東京, 1992
- 8) 日本癌治療学会. 固形がん化学療法直接効果判定基準. *日癌治療会誌* **21**: 931-942, 1986
- 9) 島崎 淳, 伊藤晴夫, 宮内大成, ほか: 前立腺癌の内分泌療法. *Oncologia* **10**: 82-98, 1984
- 10) Labrie F, Dupont A, Belanger A, et al.: Combination therapy in stage C and D prostatic cancer: Rationale and five-year clinical experience. *Cancer Metastasis Rev* **6**: 615-636, 1987
- 11) Labrie F, Luthy I, Veilleux R, et al.: New concepts on the androgen sensitivity of prostate cancer. *Prostate Cancer, Part A* 145-172, Alan R. Liss, Inc, 1987
- 12) 齊藤 泰, 近藤 厚, 熊澤浄一, ほか: 前立腺癌の抗男性ホルモン療法. *西日泌尿* **42**: 513-520, 1980
- 13) Mulders PFA, Moral PF, Theeuwes AGM, et al.: Value of biochemical markers in the management of disseminated prostatic cancer. *Eur Urol* **21**: 2-5, 1992
- 14) Migliari R, Muscas G and Usai E: Effect of Casodex on sleep-related erections in patients with advanced prostate cancer. *J Urol* **148**: 338-341, 1992
- 15) Akaza H, Usami M, Kotake T, et al.: A randomized phase II trial of flutamide vs chlormadinone acetate in previously untreated advanced prostatic cancer. *Jpn J Clin Oncol* **23**: 178-185, 1993
- 16) Lund F and Rasmussen F: Flutamide versus stilboestrol in the management of advanced prostatic cancer. *Br J Urol* **61**: 140-142, 1988
- 17) Newling DWW, Denis L and Vermeylen K: Orchiectomy versus goserelin and flutamide in the treatment of newly diagnosed metastatic prostate cancer. *Cancer* **72** (Suppl): 3793-3798, 1993
- 18) Keuppens F, Whelan P, Carneiro de Moura L, et al.: Orchiectomy versus goserelin plus flutamide in patients with metastatic prostate cancer (EORTC30853) *Cancer* **72** (Suppl): 3863-3869, 1993

(Received on August 28, 1995)

(Accepted on September 2, 1995)

(迅速掲載)