

| | |
|-------------|--|
| Title | 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 |
| Author(s) | 阿曾, 佳郎; 亀山, 周二; 大森, 弘之; 大橋, 輝久; 秋元, 成太; 穂坂, 正彦; 岩動, 孝一郎; 守殿, 貞夫; 河邊, 香月; 北川, 龍一; 古武, 敏彦; 宇佐美, 道之; 熊本, 悦明; 村橋, 勲; 大井, 好忠; 岡本, 重禮; 大島, 博幸; 島崎, 淳; 新島, 端夫; 岡田, 清己; 横山, 正夫; 田崎, 寛; 東間, 紘; 小磯, 謙吉; 赤座, 英之; 藤田, 公生; 石井, 泰憲; 香川, 征; 片山, 喬; 木下, 健二; 小柴, 健; 小柳, 知彦; 熊澤, 浮一; 上田, 豊史; 長久保, 一朗; 渡邊, 洪; 折笠, 精一; 斎藤, 泰; 開原, 成允; 碓井, 亜; 山中, 英寿; 吉田, 修; 大橋, 靖雄 |
| Citation | 泌尿器科紀要 (1991), 37(3): 305-320 |
| Issue Date | 1991-03 |
| URL | http://hdl.handle.net/2433/117126 |
| Right | |
| Type | Departmental Bulletin Paper |
| Textversion | publisher |

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

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

東京大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 阿曾佳郎教授)

阿曾 佳郎, 亀山 周二*

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, 大橋 輝久*

日本医科大学泌尿器科学教室 (主任: 秋元成太教授)

秋 元 成 太

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

東京通信病院泌尿器科 (部長: 岩動孝一郎)

岩 動 孝一郎*

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

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

順天堂大学医学部泌尿器科学教室

(主任: 北川龍一教授)

北 川 龍 一

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, 宇佐美道之*

札幌医科大学泌尿器科学教室 (主任: 熊本悦朗教授)

熊 本 悦 朗

東京大学医学部附属病院分院泌尿器科学教室

(主任: 村橋 勲助教授)

村 橋 勲

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

聖路加国際病院泌尿器科 (部長: 岡本重禮)

岡 本 重 禮

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)

大 島 博 幸

千葉大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 島崎 淳教授)

島 崎 淳*

東京船員保険病院 (院長: 新島端夫)

新 島 端 夫

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*

虎の門病院泌尿器科 (部長: 横山正夫)

横 山 正 夫

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

東京女子医科大学附属腎臓病総合医療センター

泌尿器科学教室 (主任: 東間 紘教授)

東 間 紘

筑波大学医学専門学群泌尿器科学教室

(主任: 小磯謙吉教授)

小磯 謙吉*, 赤座 英之*

国立病院医療センター泌尿器科 (医長: 藤田公生)

藤 田 公 生

社会保険埼玉中央病院泌尿器科 (部長: 石井泰憲)

石 井 泰 憲

徳島大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 香川 征教授)

香 川 征

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

都立駒込病院泌尿器科 (部長: 木下健二)

木 下 健 二

北里大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 小柴 健教授)

小 柴 健

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

九州大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 熊澤浄一教授)

熊澤 浄一, 上田 豊史*

国家公務員共済組合連合会立川病院泌尿器科

(部長: 長久保一朗)

長久保 一 朗

* 判定委員, ** コントローラー

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

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

長崎大学医学部泌尿器科学教室(主任：斎藤 泰教授)

斎 藤 泰

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**

広島大学医学部泌尿器科学教室(主任：碓井 亜教授)

碓 井 亜

群馬大学医学部泌尿器科学教室(主任：山中英寿教授)

山 中 英 寿

京都大学医学部泌尿器科学教室(主任：吉田 修教授)

吉 田 修

東京大学医学部保健学科疫学教室

(主任：大橋靖雄教授)

大 橋 靖 雄**

CLINICAL PHASE III STUDY ON TAP-144-SR,
AN LH-RH AGONIST DEPOT FORMULATION, IN PATIENTS
WITH PROSTATIC CANCER

Yoshio Aso and Shuji Kameyama

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

Hiroyuki Ohmori and Teruhisa Ohashi

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

Masao Akimoto

*From the Department of Urology,
Nippon Medical School*

Masahiko Hosaka

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

Koichiro Isurugi

*From the Department of Urology,
Tokyo Teishin Hospital*

Sadao Kamidono

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

Kazuki Kawabe

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

Ryuichi Kitagawa

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

Toshihiko Kotake and Michiyuki Usami

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

Yoshiaki Kumamoto

*From the Department of Urology,
Sapporo Medical College*

Tadao Nijima

From Tokyo Seamen's Insurance Hospital

Isao Murahashi

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

Kenkichi Koiso and Hideyuki Akaza

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

Kimio Fujita

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

Yasunori Ishii

*From the Department of Urology,
Social Insurance Saitama Chuo Hospital*

Susumu Kagawa

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

Takashi Katayama

*From the Department of Urology,
Toyama Medical and Pharmaceutical
University, Faculty of Medicine*

Kenji Kinoshita

*From the Department of Urology,
Tokyo Metropolitan Komagome Hospital*

Ken Koshiba

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

Tomohiko Koyanagi

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

Joichi Kumazawa and Toyofumi Ueda

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

Ichirou Nagakubo

*From the Department of Urology,
Tachikawa Hospital*

Yoshitada Ohi

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

Shigehiro Okamoto

*From the Department of Urology,
St. Luke's International Hospital*

Hiroyuki Oshima

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

Jun Simazaki

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

Hiroshi Toma

*From the Department of Urology,
Tokyo Women's Medical College*

Hiroki Watanabe

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

Shigekoto Kaihara

*From the Medical Information, Center Faculty of
Medicine, the University of Tokyo*

Masao Yokoyama

*From the Department of Urology,
Toranomon Hospital*

Kiyoki Okada

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

Seiichi Orikasa

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

Yutaka Saito

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

Hiroshi Tazaki

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

Tsuguru Usui

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

Hidetoshi Yamanaka

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

Osamu Yoshida

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

Yasuo Ohashi

*From the Department of Epidemiology, School of
Health Sciences, Faculty of Medicine,
the University of Tokyo*

A randomized controlled phase III clinical trial comparing TAP-144-SR (TAP) and diethylstilbestrol diphosphate was conducted for patients with prostatic cancer. Patients with Stage B, C, or D disease, who were previously untreated, were enrolled. TAP-144-SR 3.75 mg was administered subcutaneously at 4-week intervals for 12 weeks (a total of 3 injections) in the TAP-144-SR group, while 100 mg of diethylstilbestrol diphosphate was administered orally three times a day (before meals) for 12 weeks in the control group.

A total of 141 patients were enrolled using a centralized telephone registration system. Four of these patients were ineligible, and there were 3 drop-outs who never received drugs because they withdrew their consents to participate in the trial. These 7 were excluded from the evaluation, and as a result, 134 patients (66 in the TAP group and 68 in the control group) were evaluable in safety and efficacy. Between the two groups, there were no significant differences in patient characteristics, except the age distribution.

Clinical response rates (CR+PR) in evaluable patients according to the criteria of Japanese Prostatic Cancer Study Group were 54.5% in the TAP group and 47.1% in the control group. In addition, the rates according to the criteria for Evaluating the Direct Response to Chemotherapy in Solid Carcinomas and NPCP criteria were 7.6% in the TAP group and 8.8% in the control group and 18.2% in the TAP group and 20.6% in the control group, respectively. Using any of the three criteria, there were no significant differences in response rate between the two groups.

The incidence of side effects was 64.1% in the TAP group and 95.4% in the control group; the incidence being significantly higher in the control group ($p < 0.001$; χ^2 -test). Therefore, the

overall safety was significantly greater in the TAP group than in the control group ($p < 0.001$; χ^2 -test).

On the basis of the efficacy and safety the clinical usefulness rate of TAP-144-SR was significantly higher than that of diethylstilbestrol diphosphate ($p = 0.038$; U-test).

In conclusion, TAP-144-SR was confirmed to be more useful than diethylstilbestrol diphosphate as a standard drug for hormonal therapy of prostatic cancer.

(Acta Urol. Jpn. 37: 305-320, 1991)

Key words: LH-RH agonist, TAP-144-SR, Diethylstilbestrol diphosphate, Prostatic carcinoma, Comparative study

緒 言

前立腺癌に対する内分泌療法は、Huggins & Hodges¹⁾ が1941年にその有用性を報告して以来、その主流をしめてきた。しかし、欧米ではエストロゲン剤の心血管系に対する副作用、あるいはクオリティーオブライフ (QOL) の一つとしてのポテンシーの低下などが問題となり、放射線療法、化学療法および神経保存前立腺全摘除術などの手術療法がなされるようになった。

一方、本邦においては欧米と異なり、心血管系に対する副作用が比較的少なく、さらには早期癌発見の頻度が低かったためエストロゲン療法が主体となっていた。最近、日本人の生活習慣が欧風化されるにつれ、心血管系の副作用が増加し、副作用の少ない抗アンドロゲン剤の開発が望まれるようになった。

今回検討した徐放性 LH-RH agonist 製剤である TAP-144-SR は、下垂体における LH-RH 受容体を down-regulation させることにより、下垂体の LH 分泌能を枯渇化し、いわゆる medical castration の状態にする薬剤である²⁾。すでに第1相および第2相試験^{3,4)}において、その安全性および前立腺癌に対する有効性について報告したが、本邦において代表的なエストロゲン剤であるリン酸ジェチルスチルベストロールを対照薬剤として、前立腺癌を対象に非盲検比較対照試験を表記の38施設の共同研究として1988年7月から1990年3月にかけて行い、その有効性、安全性ならびに有用性について検討したので報告する。

対象および試験方法

1. 対象

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測定または評価可能病変を有し、④ performance status (以下 P.S.) は 0~3 であり (ただし、骨転移による疼痛または運動制限に由来する P.S. 4 は含める)、⑤活動性の重複癌がなく、⑥3 カ月以上の生存が期待

され、⑦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、患者本人または配偶者等の同意を文書または口頭により得た。

2. 試験薬剤および試験薬剤の割付け

被験薬剤として1バイアル中 TAP-144 として 3.75 mg を含有する徐放性注射剤 (TAP-144-SR, 武田薬品工業製造) を、対照薬剤としてリン酸ジェチルスチルベストロール 100 mg を含有する錠剤 (杏林製薬製造) を用いた。

試験薬剤の無作為割付けは、電話を利用する中央登録方式 (central registration 法) により、予めコントローラーによって作成された治療指示書の登録番号順に、TAP-144-SR あるいはリン酸ジェチルスチルベストロールのいずれかが、割り当てられるようにした。

3. 投与方法

TAP-144-SR は TAP-144 として 3.75 mg を4週に1回あて3回、添付の懸濁用液 2 ml に用時懸濁して、腹部、上腕部、臀部などの皮下に投与した。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。リン酸ジェチルスチルベストロールは1回 100 mg (1錠) を食前に1日3回 (計 300 mg) 連日12週間服用させた。

4. 併用治療

エストロゲン剤、抗アンドロゲン剤、抗癌剤、パラプロスト[®]、エビプロスタット[®]、セルニルトン[®] など効果に影響を与えると考えられる薬剤および手術、放射線の併用はさけることとした。

なお、鎮痛剤、輸血などの対症療法は適宜実施してもよいが、その詳細を調査表に記録することとした。

5. 観察・検査項目

(1) 臨床経過

初回投与後初めの4週間は原則として入院させ、以下の項目について試験開始前および開始後2~4週ごとに12週まで観察および検査を行った。

すなわち、病変部位の測定または評価、新病変出現

の有無, P.S., 自他覚症状(排尿障害, 疼痛, 貧血), 腫瘍マーカー(血清の acid phosphatase 以下 AC-P, prostatic acid phosphatase 以下 PAP, γ -seminoprotein 以下 γ -Sm, prostatic specific antigen 以下 PA), 血清ホルモン(LH, FSH, testosterone, prolactin)である。

なお, 腫瘍マーカー, ホルモンは外部機関(エスアールエル)で一括測定した。

(2) 臨床検査

開始前, 開始後4週, 8週, 12週後に血液学的検査, 血生化学検査, 尿検査を行った。

(3) 心血管系検査

開始前, 開始4週後および12週後に胸部レントゲン撮影, 心電図, 血圧の検査を行った。

(4) 自他覚的随伴症状

試験開始後にみられた症状名とその重症度(固形がんの判定基準の副作用記載様式に準拠), 発現日, 処置, 経過について記載した。

なお, 試験開始後にみられた臨床検査値等の異常変動および自他覚的随伴症状については, 試験薬剤との因果関係を5段階(明らかに関連あり, 多分関連あり, 関連ないともいえない, 関連なし, 関連不明)で評価した。

(5) 下垂体の計測

開始前および12週後に側頭部単純レントゲン撮影または頭部 CT スキャンにより下垂体を計測した。

(6) 血清中抗 TAP-144 抗体価の測定

TAP-144-SR 投与群では, 開始前および最終投与6~8週後の血清中抗 TAP-144 抗体価をRIA法により武田分析研究所において測定した。

(7) 服薬状況

リン酸ジエチルステルベストール群については投与後4週ごとに“きちんと飲んでる”, “時々忘れる”, “半分以上のんでいない”, “ほとんどのんでいない”の4分類で服薬状況を調査した。

6. 有効性, 安全性および有用度の評価

(1) 有効性の評価

試験開始12週後に下記の項目について試験担当医が判定した。

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⁵⁾(以下前立腺癌の判定基準と略)に従って総合効果の判定を行った。

なお, 固形がんの判定基準⁶⁾およびNPCPの判定基準⁷⁾による判定も同時に行った。

② PRに到達するまでの日数, 奏効期間

奏効例(CR例, PR例)ではPRに到達するまでの日数, 奏効期間を算出した。

③ 病巣別効果

前立腺癌の判定基準に従って, 病巣別の効果判定を行った。

④ 自他覚症状に対する効果

排尿障害, 疼痛などの臨床症状について投与前後を比較して消失, 改善, 不変, 悪化に分けて判定した。

⑤ P.S.に対する効果

投与前後に比較して消失(0へ推移), 改善, 不変, 悪化に分けて判定した。

⑥ 内分泌効果

血清 testosterone が投与後に castration level (1.0 ng/ml 未満)に低下したか否か, 低下した時はその時期について判定した。血清 LH, FSH, prolactin については, 投与前後の推移を検討した。

⑦ 腫瘍マーカーに対する効果

前立腺癌の判定基準に従い, PAPに対する奏効率を算出した。AC-P, γ Sm, PAは投与前後の推移を検討した。

なお, 上記④, ⑤, ⑥以外については, 世話人, コントローラーおよび判定委員からなる判定委員会で試験薬剤をブラインドのうえ委員会判定を行った。

(2) 安全性の評価

試験開始後に発現した自他覚的随伴症状および臨床検査値等の異常所見のうち, 因果関係が関連なしと判定されたもの以外の項目を副作用とみなした。

試験開始12週後に上記副作用を勘案し, 次の基準に従って試験担当医師が全般安全度の評価を行った。

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

(3) 有用度の評価

試験開始12週後に有効性および安全性を総合して, 試験担当医師が次の基準に従って有用度の評価を行った。

極めて有用, 有用, やや有用

有用ではない, 好ましくない, 判定不能

7 データの取り扱いと解析

試験終了後, 判定委員会で調査表の記載内容を検討確認し, 試験薬剤をブラインドのうえ, 症例の取り扱いの検討を行った。

データの解析は群間比較とし, 分割表 χ^2 検定, Fisherの直接確率計算, Wilcoxonの2標本検定(U検定)を用い, 有意水準(両側)は5%としたが, 参考までに確率値が10%以下のものについても示した。

有効性の主たる評価は, 前立腺癌の判定基準による

Table 1. 症例の取り扱い

| | TAP 群 | 対照群 | 計 |
|--------|-------|----------------|-------------|
| 登録例 | 70例 | 71例 | 141例 (100%) |
| 不適格例 | 2 | 2 | 4 (2.8%) |
| 適格例 | 68 | 69 | 137 (97.2%) |
| (不完全例) | 0 | 4 | 4 |
| 中止例 | 6 | 4 | 10 |
| 脱落例 | 0 | 4 ^a | 4 |
| 観測不備例 | 0 | 4 | 4 |
| 完全例 | 62 | 57 | 119 (84.4%) |

^a 4例中1例はP.S. 骨疼痛の増悪があり、NPCPの判定基準ではPDと判定されたため、NPCPの判定基準では評価採用例とした。

Table 2. 各判定別採用例数

| 薬剤群 | 登録例 | 総合効果 ^a | | | 前立腺癌基準病巣別効果判定 | | | | | PAP に対する効果 | 内分泌効果 | 排尿障害 | | 副作用全般安全度 有用度 |
|-------|-----|-------------------|------|------|---------------|--------|----|------|-------|------------|-------|------|---------|-----------------|
| | | 前立腺癌 | 固形がん | NPCP | 前立腺 | 前立腺腫瘍部 | 骨 | リンパ節 | その他病巣 | | | 改善度 | カテーテル留置 | |
| TAP 群 | 70 | 62 | 62 | 62 | 61 | 0 | 38 | 12 | 7 | 53 | 59 | 42 | 20 | 64 |
| | | 66 | 66 | 66 | | | | | | | | | | |
| 対照群 | 71 | 57 | 57 | 58 | 60 | 1 | 36 | 9 | 7 | 49 | 56 | 57 | 5 | 65 |
| | | 68 | 68 | 68 | | | | | | | | | | |

病巣別効果, 内分泌効果, 自覚症状改善度, 副作用, 全般安全度および有用度は完全例ならびに不完全例のうち判定可能な例を集計対象とした。^a 上段: 完全例を対象とした時の採用例数, 下段: 適格例を対象とした時の採用例数

委員会判定とした。

成 績

1. 対象症例

登録例数は TAP-144-SR 群 (以下 TAP 群) 70 例, リン酸ジエチルストルベトロール群 (以下対照群) 71 例の計 141 例であり, その症例の取り扱いについては Table 1 に示した。

不適格例 4 例の内訳は, 先行治療あり 2 例, 重複癌 1 例, 冠不全合併 1 例であった。

適格例 137 例のうち, 副作用のための中止例が対照群のみ 4 例みられた。なお, 少なくとも 4 週以上観察された症例で, 病勢の進行により途中で中止されたものが 3 例 (TAP 群 2 例, 対照群 1 例) あったが, これらは完全例として扱い総合効果を PD とした。

脱落例は 10 例 (TAP 群 6 例, 対照群 4 例) あり, その内訳は同意の撤回により試験薬剤が投与されなかった 3 例, 途中から来院しなかった 2 例, 併用治療あり 2 例, 非腫瘍死 (4 週後) 1 例および TAP 群で投薬間隔が 8 週以上あったため投薬不規則となった 2 例である。

観測不備例は 4 例 (対照群のみ) あった。

従って完全例は TAP 群 62 例, 対照群 57 例の計 119 例 (登録例の 84.4%) となった。

有効性, 安全性, 有用度の各評価例数について Table 2 に示した。

適格例のうち, 同意の撤回のため, 試験薬剤が全く投与されなかった 3 例は不適格例の 4 例と同様に, すべての集計から除外した。

総合効果は, 適格例と完全例をそれぞれ評価対象として奏効率を求めた。副作用, 全般安全度, 有用度は適格例 (一部を除く) を評価対象とした。

2. 患者背景因子

適格例の背景分布を Table 3 に示したが, 年齢以外では, いずれの項目においても両群間に偏りはみられなかった。

年齢では 70 歳代のものが TAP 群に多かった。なお, Table 3 に示していないが自覚症状の程度別分布についても両群間に差はみられなかったが, 試験開始前のバルン・カテーテル留置例は TAP 群は 17 例, 対照群は 3 例であり, 排尿症状については TAP 群で重症例が多いと考えられた。

3. 有効性

(1) 総合効果

3 つの判定基準による総合効果を Table 4 に示した。判定基準の性質上 CR は両群ともになく, 前立腺癌の判定基準による適格例の奏効率 (PR) は, TAP 群 54.5% (36/66), 対照群 47.1% (32/68) であ

Table 3. 適格例の背景

| 項 目 | 分 類 | 薬剤群 例 数 | TAP 群 | | 対照群 | 検 定 | |
|--------------|----------------|----------------|----------------------------|-----------------|-----|----------------------|--|
| | | | 66例 | 68例 | 68例 | | |
| 年 齢 | 54～59歳 | | 2 | 8 | | p=0.097 ^a | |
| | 60～69歳 | | 9 | 17 | | | |
| | 70～79歳 | | 39 | 26 | | | |
| | 80～90歳 | | 16 | 17 | | | |
| 分化度 | 高分化 | | 10 | 8 | | NS ^a | |
| | 中分化 | | 37 | 40 | | | |
| | 低分化 | | 19 | 19 | | | |
| | 未分化 | | 0 | 1 | | | |
| 病 期 | B ₁ | | 2 | 4 | | NS ^a | |
| | B ₂ | | 6 | 6 | | | |
| | C | | 14 | 14 | | | |
| | D ₁ | | 4 | 0 | | | |
| | D ₂ | | 40 | 44 | | | |
| P.S. | 0 | | 34 | 34 | | NS ^a | |
| | 1 | | 18 | 25 | | | |
| | 2 | | 8 | 4 | | | |
| | 3 | | 3 | 5 | | | |
| | 4 | | 3 ^c | 0 | | | |
| 転 移 | なし | | 22 | 22 | | NS ^b | |
| | あり | | 44 | 46 | | | |
| | 部 位 | 骨転移 | | 40 | 42 | | |
| | | リンパ節転移 | | 15 | 11 | | |
| | | 肺転移 | | 3 | 4 | | |
| | | 肝転移 | | 1 | 0 | | |
| 軟部組織転移 | | 3 ^d | 4 ^e | | | | |
| 合併症 | なし | | 44 | 45 | | NS ^b | |
| | あり | | 22 | 23 | | | |
| | 疾 患 | 心 | | 7 | 4 | | |
| | | 肝 | | 0 | 1 | | |
| | | 腎 | | 1 | 1 | | |
| | | 循環器 | | 10 | 12 | | |
| | | その他 | | 11 | 9 | | |
| 血清ホルモン値 | Testosterone | ng/ml | 5.7± 2.1 ^f (59) | 5.0± 1.7(56) | | NS ^a | |
| | LH | mIU/ml | 20.3± 17.7(59) | 18.0± 18.8(56) | | | |
| | FSH | mIU/ml | 20.8± 18.5(59) | 17.3± 22.3(56) | | | |
| 血清酸性ホスファターゼ値 | PAP | ng/ml | 209.9±487.8(53) | 100.7±230.4(49) | | NS ^a | |
| | AC-P | IU/ml | 222.1±468.6(30) | 84.9±145.7(27) | | | |
| 血清腫瘍マーカー値 | γ-Sm | ng/ml | 16.7± 11.9(56) | 17.4± 12.5(53) | | NS ^a | |
| | PA | ng/ml | 263.0±452.1(58) | 140.7±248.5(55) | | | |

^a: U 検定, ^b: χ^2 検定, ^c: 骨転移による P.S.=4, ^d: 膀胱浸潤 1, 精のう浸潤 2, ^e: 精のう浸潤 3, 脈絡膜転移 1, ^f: 平均値±標準偏差, () 内は例数を示す。

り, また, Stable を含めると TAP 群74.2% (49/66), 対照群75.0% (51/68) であり, いずれにおいても両群間に有意差はみられなかった。

他の2つの判定基準による奏効率においても, 両群間に差はみられなかった。

(2) PR に到達するまでの日数, 奏効期間

PR に到達するまでの平均日数は Table 5 に示すように TAP 群 51日, 対照群 46日であり, 両群間に差はみられなかった。

PR あるいは Stable の持続期間は, 多くの症例で投与12週以降も持続しているため, 持続期間はさらに延長すると考えられるが, Table 5 に示す通り現時

Table 4. 総合効果

1) 前立腺癌の判定基準

| 薬剤群 | CR | PR | Stable | NC | PD | 完全例奏効率 | | 適格例奏効率 | | 検定 |
|-------|----|----|--------|----|----|---------------|---------------|---------------|---------------|----|
| | | | | | | CR+PR | CR+PR+S | CR+PR | CR+PR+S | |
| TAP 群 | 0 | 36 | 13 | 0 | 13 | 36/62 (58.1%) | 49/62 (79.0%) | 36/66 (54.5%) | 49/66 (74.2%) | NS |
| 対照群 | 0 | 32 | 19 | 0 | 6 | 32/57 (56.1%) | 51/57 (89.5%) | 32/68 (47.1%) | 51/68 (75.0%) | |

Stable (S) : NC が12週以上持続

(U 検定, χ^2 検定)

2) 固形がんの判定基準

| 薬剤群 | CR | PR | MR | NC | PD | 完全例奏効率 | 適格例奏効率 | 検定 |
|-------|----|----|----|----|----|--------------|--------------|----|
| | | | | | | CR+PR | CR+PR | |
| TAP 群 | 0 | 5 | 19 | 30 | 8 | 5/62 (8.1%) | 5/66 (7.6%) | NS |
| 対照群 | 0 | 6 | 17 | 28 | 6 | 6/57 (10.5%) | 6/68 (8.8%) | |

(U 検定, χ^2 検定)

3) NPCP 判定基準

| 薬剤群 | CR | PR | Stable | PD | 完全例奏効率 | | 適格例奏効率 | | 検定 |
|-------|----|----|--------|----|---------------|---------------|---------------|---------------|----|
| | | | | | CR+PR | CR+PR+S | CR+PR | CR+PR+S | |
| TAP 群 | 0 | 12 | 42 | 8 | 12/62 (19.4%) | 54/62 (87.1%) | 12/66 (18.2%) | 54/66 (81.9%) | NS |
| 対照群 | 0 | 14 | 37 | 7 | 14/58 (24.1%) | 51/58 (87.9%) | 14/68 (20.6%) | 51/68 (75.0%) | |

S : Stable

(U 検定, χ^2 検定)

Table 5. PR に到達するまでの日数および PR または Stable 持続日数

| 薬剤群 | 前立腺癌の判定基準 | | | 固形がんの判定基準 | |
|-------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | PR 到達日数 | PR 持続日数 | Stable 持続日数 | PR 到達日数 | PR 持続日数 |
| TAP 群 | 50.8±21.4 (21~92) | 51.4±25.2 (21~115) | 92.5±13.8 (84~119) | 73.2±25.1 (52~104) | 55.2±27.0 (28~ 84) |
| 対照群 | 45.8±28.6 (13~97) | 63.5±29.9 (28~147) | 97.2±28.5 (82~191) | 47.3±22.7 (28~ 84) | 59.0±34.3 (28~122) |
| 検 定 | NS | NS | NS | NS | NS |

平均値±標準偏差 (U 検定), () 内: 最小値~最大値

Table 6. 病巣別効果

| 病 巣 | 薬剤群 | CR | PR | NC | PD | 計 | CR+PR (%) | U 検定 |
|---------|-------|----|----|----|----|----------------|-----------|------|
| 前立腺 | TAP 群 | 1 | 31 | 28 | 1 | 61 | 52.5 | NS |
| | 対照群 | 0 | 27 | 33 | 0 | 60 | 45.0 | |
| 前立腺腫瘍部 | TAP 群 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | — | — |
| | 対照群 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | — | |
| 骨転移巣 | TAP 群 | 2 | 5 | 26 | 5 | 38 | 18.4 | NS |
| | 対照群 | 0 | 1 | 32 | 3 | 36 | 2.7 | |
| リンパ節転移巣 | TAP 群 | 2 | 6 | 4 | 0 | 12 | 66.7 | NS |
| | 対照群 | 3 | 2 | 4 | 0 | 9 | 55.6 | |
| 肺転移巣 | TAP 群 | 0 | 1 | 2 | 0 | 3 | 33.3 | — |
| | 対照群 | 0 | 2 | 2 | 0 | 4 | 50.0 | |
| その他の転移巣 | TAP 群 | 0 | 1 | 3 | 0 | 4 ^a | 25.0 | — |
| | 対照群 | 0 | 1 | 2 | 0 | 3 ^b | 33.3 | |

^a: 精のう浸潤 (PR 1, NC 1), 肝転移 NC 1, 膀胱浸潤 NC 1, ^b: 精のう浸潤 NC 2, 脈絡膜転移 PR 1

点の成績では, 両群間に差はみられなかった。

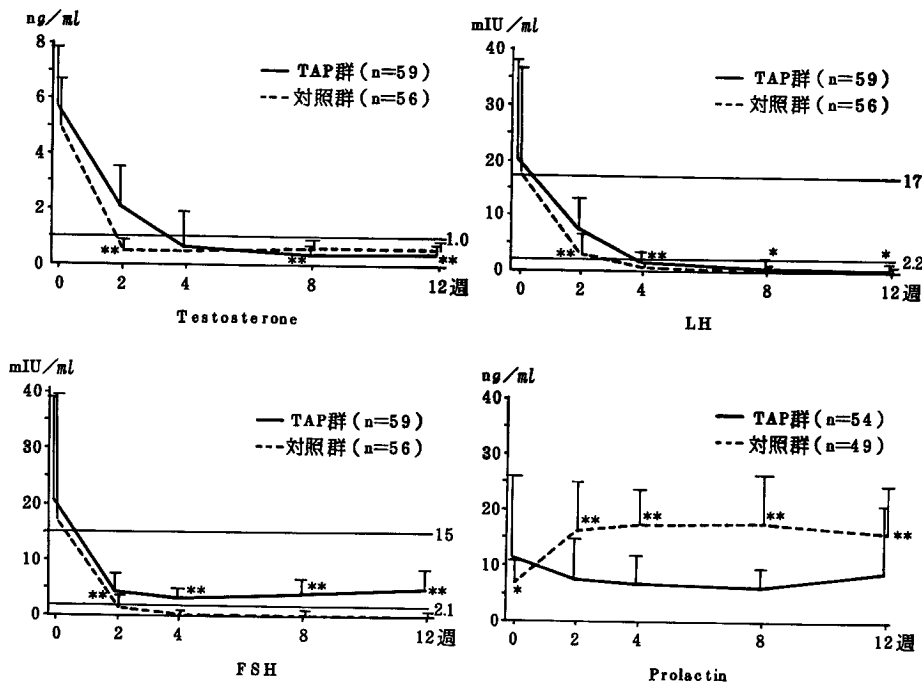
(3) 病巣別効果

各病巣に対する効果を Table 6 に示した。前立腺に対する奏効率 (CR+PR) は TAP 群52.5% (32/

Table 7. 自他覚症状および P.S. に対する効果

| 症 状 | 薬剤群 | 検討例数 | 0→0 ^a | | 症状改善 | | | 計 | 改善率 | χ ² 検定 |
|------|-------|------|------------------|----|------|----|---|----|-------|-------------------|
| | | | 消失 | 軽減 | 不変 | 悪化 | | | | |
| 排尿困難 | TAP 群 | 42 | 14 | 22 | 1 | 4 | 1 | 28 | 82.1% | NS |
| | 対照群 | 57 | 18 | 28 | 7 | 4 | 0 | 39 | 89.7% | |
| 急性尿閉 | TAP 群 | 42 | 41 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | — | — |
| | 対照群 | 57 | 55 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | — | |
| 頻 尿 | TAP 群 | 42 | 14 | 12 | 10 | 6 | 0 | 28 | 78.6% | NS |
| | 対照群 | 57 | 20 | 19 | 14 | 4 | 0 | 37 | 89.2% | |
| 排尿痛 | TAP 群 | 42 | 34 | 7 | 1 | 0 | 0 | 8 | 100% | NS |
| | 対照群 | 57 | 49 | 8 | 0 | 0 | 0 | 8 | 100% | |
| 血 尿 | TAP 群 | 42 | 33 | 8 | 1 | 0 | 0 | 9 | 100% | NS |
| | 対照群 | 57 | 49 | 7 | 0 | 1 | 0 | 8 | 87.5% | |
| 残尿感 | TAP 群 | 42 | 21 | 15 | 2 | 4 | 0 | 21 | 81.0% | NS |
| | 対照群 | 57 | 25 | 24 | 2 | 6 | 0 | 32 | 81.3% | |
| 貧 血 | TAP 群 | 60 | 50 | 3 | 1 | 6 | 0 | 10 | 40.0% | NS |
| | 対照群 | 60 | 50 | 5 | 0 | 5 | 0 | 10 | 50.0% | |
| 骨疼痛 | TAP 群 | 59 | 45 | 4 | 5 | 5 | 0 | 14 | 64.3% | NS |
| | 対照群 | 60 | 45 | 5 | 4 | 4 | 2 | 15 | 60.0% | |
| P.S. | TAP 群 | 60 | 31 | 6 | 6 | 16 | 1 | 29 | 41.4% | NS |
| | 対照群 | 60 | 32 | 10 | 4 | 12 | 2 | 28 | 50.0% | |

^a: 0→0 は投与前後を通して症状がない症例, または P.S. では grade 0 の症例



* : p < 0.05, ** : p < 0.01 (U検定により各時点ごとにTAP群と対照群を比較)

Fig. 1. 血清 testosterone, LH, FSH, prolactin の推移 (平均値±標準偏差)

61), 対照群45.0% (27/60) で両群間に差はみられなかった。転移巣である骨, リンパ節の奏効率にも両群間に差はみられなかった。

(4) 自他覚症状に対する効果

自他覚症状の改善率は, 投与前後も症状のなかった例を除いて算出した (Table 7)。

① 排尿障害 (排尿困難, 急性尿閉, 頻尿, 排尿痛, 残尿感), 血尿

バルン・カテーテル非留置例である TAP 群42例, 対照群57例について検討した. 各症状の改善率は78.6%~100%と高く, 両群間に差はみられなかった.

なお, バルン・カテーテル留置例については投与開始後に留置された例を含めて TAP 群で20例中12例, 対照群では5例中3例が抜去可能となった.

② 骨疼痛, 貧血

骨疼痛の改善率は TAP 群64.3% (9/14), 対照群60.0% (9/15) と両群間に差はなかった.

貧血は, TAP 群40.0% (4/10), 対照群50.0% (5/10) の改善率で, 両群間に差はみられなかった.

(5) P.S. に対する効果

投与前後も P.S.=0 であったものを除いて改善率を算出した.

Table 7 に示したように, P.S. の改善率は TAP

群41.4% (12/29), 対照群50.0% (14/28) と両群間に差はみられなかった.

(6) 内分泌効果

血清 testosterone の抑制効果を TAP 群59例, 対照群56例について検討した.

Fig. 1 に示すように血清 testosterone は TAP 群で4週までに, 対照群では2週までに castration level (1.0 ng/ml 未満) に低下した.

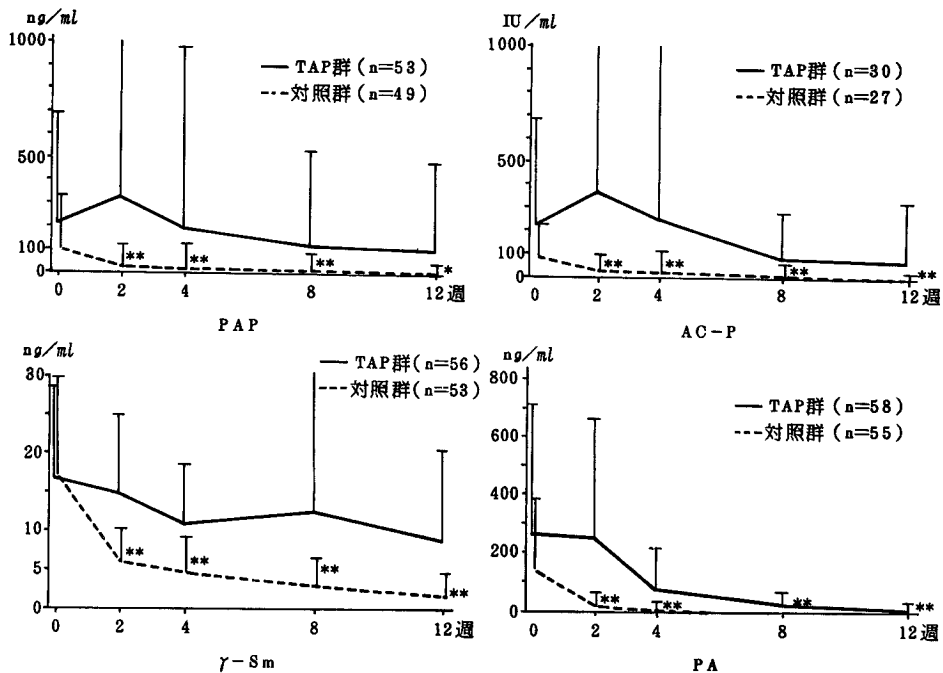
血清 testosterone が castration level へ低下後, 一時点でも castration level をこえる上昇を示した例は TAP 群9例, 対照群16例あった. 上昇の程度は, 大部分が 1.0~1.3 ng/ml のわずかな範囲であったが, TAP 群で投与間隔が57日間あいた1例では8.2 ng/ml まで上昇した. しかし, これらの症例は投与継続している限り, 再び castration level 以下に低下した.

血清 LH は両群ともに, 投与4週までに正常域

Table 8. PAP に対する効果

| 薬剤群 | CR | PR | NC | PD | 計 | CR+PR (%) | 検 定 |
|-------|----|----|----|----|----|-----------|-----------------------------------|
| TAP 群 | 24 | 18 | 5 | 6 | 53 | 79.2 | 対照群>TAP 群 p=0.006 ^a |
| 対照群 | 36 | 12 | 1 | 0 | 49 | 98.0 | p=0.001 ^b |

^a: CR+PR 率: Fisher の直接確率計算, ^b: U 検定



* : p<0.05, ** : p<0.01 (U検定により各時点ごとにTAP群と対照群を比較)

Fig. 2. 血清 PAP, AC-P, γ -Sm, PA の推移 (平均値±標準偏差)

(2.2~17 mIU/ml) の下限以下に低下した後その状態が持続した (Fig. 1).

血清 FSH は TAP 群が 2 週までに正常域 (2.1~15 mIU/ml) の下限レベルに低下し, その後もほぼ同じレベルのまま推移した. 一方, 対照群は 2 週までに正常域以下となり, その後もその状態が持続した (Fig. 1).

血清 prolactin については, TAP 群では著変を示さず, 対照群は投与後軽度の上昇を認めた (Fig. 1).

(7) 腫瘍マーカーに対する効果

PAP に対する奏効率は Table 8 に示すように TAP 群 79.2% (42/53) に対し対照群 98.0% (48/49) と対照群が有意に優れていた.

γ -Sm および PA の低下は対照群に比し TAP 群では緩徐であり, 対照群は有意に低値であった (Fig. 2).

4. 安全性

(1) 副作用発現例数

安全性は不適格例および同意の撤回または他剤併用などによる脱落例の一部を除いた TAP 群 64 例, 対照群 65 例について集計した (Table 9).

副作用発現例数は, 試験薬剤との因果関係が「関連不明」のものも含めると, TAP 群 64.1% (41/64), 対照群 95.4% (62/65) で対照群が有意に高い発現率を示した (χ^2 検定, $p < 0.001$).

副作用発現件数では, TAP 群 95 件に対し対照群は 198 件であった.

(2) 副作用の種類と頻度

自覚的副作用は, TAP 群では熱感・ほてり 9.4% (6/64), 性欲低下 6.3% (4/64) が主なものであった. また, 初回投与直後の血清 testosterone 上昇に伴う排尿障害, 疼痛, 歩行困難などの臨床症状の一過性の増悪例 (flare up) が 9.4% (6/64) にみられた. このうち血清 testosterone の上昇による右総腸骨リンパ節の腫脹が原因と考えられる歩行困難が発現した 1

Table 9. 自覚的副作用

| 薬剤群 | TAP 群 | 対照群 |
|----------------------|----------------------|-----------|
| 集計対象数 | 64 (100) | 65 (100) |
| 副作用発現例数 ^a | 41 (64.1) | 62 (95.4) |
| 副作用発現件数 ^a | 95 | 198 |
| 熱感・ほてり | 6 (9.4) ^b | 0 |
| 発熱 | 0 | 1 (1.5) |
| 食欲不振 | 1 (1.6) | 7 (10.8) |
| 悪心・嘔吐 | 0 | 2 (3.1) |
| 発疹 | 0 | 1 (1.5) |
| 皮膚痒感 | 0 | 1 (1.5) |
| 注射部位疼痛 | 1 (1.6) | |
| 注射部位発赤 | 1 (1.6) | |
| 倦怠感 | 1 (1.6) | 0 |
| 呼吸困難 | 0 | 1 (1.5) |
| 胸部圧迫感 | 1 (1.6) ^b | 0 |
| 歩行困難 | 1 (1.6) ^b | 0 |
| 排尿障害 (増悪) | 3 (4.7) ^b | 0 |
| 頻尿 (増悪) | 1 (1.6) ^b | 0 |
| 腰痛 (増悪) | 1 (1.6) ^b | 0 |
| 下肢痛 (増悪) | 1 (1.6) ^b | 0 |
| 顔面紅潮 | 1 (1.6) ^b | 0 |
| 骨疼痛 (増悪) | 1 (1.6) ^b | 0 |
| 性欲低下 | 4 (6.3) | 8 (12.3) |
| 会陰部不快感 | 1 (1.6) | 2 (3.1) |
| 乳房腫脹 | 3 (4.7) | 50 (76.9) |
| 乳房痛 | 0 | 1 (1.5) |
| 血圧上昇 | 1 (1.6) | 4 (6.2) |
| 心電図異常 | 1 (1.6) | 9 (13.8) |
| 心胸廓係数増大 | 2 (3.1) | 6 (9.2) |
| 胸水貯留 | 0 | 2 (3.1) |
| 四肢浮腫 | 1 (1.6) | 1 (1.5) |
| 心肥大 | 0 | 1 (1.5) |
| 黄疸 | 0 | 1 (1.5) |

^a: 臨床検査値異常例を含む. () 内は% : 各集計対象例数を分母として算出した. ^b: TAP 群で薬剤初回投与直後の血清 testosterone 上昇に伴う臨床症状の一過性の増悪 (flare up) によると判定された症例 (ただし, 熱感・ほてりの 6 例では 1 例のみ).

Table 10. Flare up の発現症状 (TAP 群)

| 症例 No. | Flare up 症状 | 発現時期 | 処置 | | 経過 | 総合効果 ^a |
|--------|-----------------------|------|-------|---------------------|----|-------------------|
| | | | 試験薬投与 | 対症療法 | | |
| 25 | 歩行困難 (右総腸骨リンパ節の腫脹による) | 3 日 | 継続 | なし | 軽快 | PD |
| 43 | 熱感・ほてり, 胸部圧迫感 | 1 日 | 継続 | なし | 消失 | PR |
| 68 | 排尿困難, 頻尿, 腰痛の一過性の増悪 | 8 日 | 継続 | なし | 消失 | PR |
| 75 | 排尿困難, 右下肢痛の増悪 | 7 日 | 継続 | インドメタシン 50 mg 坐薬 | 消失 | PR |
| 102 | 顔面紅潮 | 1 日 | 継続 | なし | 軽快 | PR |
| 133 | 骨疼痛の増悪, 排尿障害 | 2 日 | 継続 | なし | 軽快 | Stable |

^a: 前立腺癌の判定基準による判定

Table 11. 臨床検査値異常

| | 薬 剂 群 | TAP 群 | 対照群 |
|-----------|-------------------------|--------------------------|---------------------------|
| 血液学的検査 | 赤血球数 | 0 | 8/64 (12.5) ^a |
| | 白血球数 | 1/63 (1.6) ^b | 11/64 (17.2) ^b |
| | 血小板数 | 1/63 (1.6) ^b | 2/64 (3.1) ^a |
| | ヘモグロビン量 | 0 | 7/64 (10.9) ^a |
| | ヘマトクリット値 | 0 | 7/64 (10.9) ^a |
| 生 化 学 検 査 | 総蛋白 | 2/63 (3.2) ^c | 1/64 (1.6) ^a |
| | アルブミン | 0 | 1/58 (1.7) ^a |
| | A/G | 1/58 (1.7) ^a | 0 |
| | GOT | 10/63 (15.9) | 5/64 (7.8) |
| | GPT | 7/63 (11.1) | 3/64 (4.7) |
| | γ-GTP | 2/60 (3.3) | 4/60 (6.7) |
| | Al-p | 7/61 (11.5) | 4/64 (6.3) |
| | LDH | 9/63 (14.3) | 3/63 (4.8) |
| | LDH アイソエンザイム | 0 | 2/31 (6.5) |
| | 総ビリルビン | 1/60 (1.7) | 0 |
| | 直接ビリルビン | 1/55 (1.8) | 1/59 (1.7) |
| | 間接ビリルビン | 1/52 (1.9) | 1/57 (1.8) |
| | 総コレステロール | 2/59 (3.4) | 1/59 (1.7) |
| | トリグリセライド | 6/47 (12.8) | 22/44 (50.0) |
| | BUN | 2/63 (3.2) | 1/64 (1.6) |
| クレアチニン | 0 | 1/64 (1.6) | |
| 尿酸 | 2/63 (3.2) | 2/64 (3.1) | |
| Na | 0 | 1/64 (1.6) ^a | |
| K | 2/63 (3.2) ^b | 0 | |
| Cl | 1/62 (1.6) ^b | 0 | |
| Ca | 0 | 3/64 (4.7) ^a | |
| P | 1/60 (1.7) ^b | 7/60 (11.7) ^d | |
| 尿検査 | 尿蛋白 | 1/59 (1.7) | 1/62 (1.6) |
| 凝 固 系 | PT 延長 | 1/29 (3.4) | 1/29 (3.4) |
| | PTT 延長 | 1/29 (3.4) | 0 |

^a: 減少 (低下), ^b: 増加 (上昇), ^c: 減少, 上昇各1, ^d: 低下6, 上昇1. () 内は%: 投与前後検査実施例数を分母とした.

例は, 高齢 (80歳) のため投与前から低下していた運動能力がさらに低下したため, 歩行可能となるまでに55日を要したが, 残り5例は発現より4~21日後には軽快ないし消失した (Table 10).

注射部位の局所症状は, 疼痛と発赤が各1例みられた.

対照群では乳房腫脹76.9% (50/65), 性欲低下12.3% (8/65), 食欲不振10.8% (7/65), 血圧上昇6.2% (4/65) などが主なものであった. 心電図異常は TAP 群1.6% (1/64), 対照群13.8% (9/65) であった (Table 9).

臨床検査値異常は Table 11 に示したごとく TAP 群では GOT・GPT 上昇, LDH 上昇が11.1~15.9

% (7/63~10/63), トリグリセライド上昇12.8% (6/47) に対し, 対照群は白血球数増加などの血液検査値異常が3.1~17.2% (2/64~11/64), トリグリセライド上昇50% (22/44), GOT, GPT, Al-P, LDH 上昇が4.7~7.8% (3/64~5/64), 電解質異常 (P, Ca) 4.7~11.7% (3/64~7/60) などが主なものであった.

これらの副作用の程度は, 大部分が軽度ないし中等度であった.

なお, 副作用による中止例は対照群でのみ4例あった. 中止理由は, 薬疹1例, 肝障害2例, 心不全・胸水貯留1例であり, いずれも投与中止により消失ないし軽快した.

(3) 全般安全度

Table 12. 全般安全度 (主治医判定)

| 薬剤群 | 問題なし | 問題あり | | | 判定不能 | 計 | U 検定 | 「問題あり」の率 χ^2 検定 |
|-------|---------------|---------------|-------------|-------------|-------------|----|--------------------------|-------------------------|
| | | やや問題あり | かなり問題あり | 非常に問題あり | | | | |
| TAP 群 | 60 (93.8%) | 3 (4.7%) | 1 (1.6%) | 0 | 0 | 64 | TAP 群 > 対照群 p < 0.001 | 6.3% |
| 対照群 | 40 (61.5%) | 19 (29.2%) | 2 (3.1%) | 3 (4.6%) | 1 (1.5%) | 65 | | 36.9% |

Table 13. 有用度 (主治医判定)

| 薬剤群 | 極めて有用 | 有用 | やや有用 | 有用ではない | 好ましくない | 判定不能 | 計 | U 検定 | 「有用」以上の有用率・ χ^2 検定 |
|-----|-------------|---------------|---------------|-------------|-------------|------|----|------|-------------------------|
| | | | | | | | | | |
| 対照群 | 2 (3.1%) | 32 (49.2%) | 21 (32.3%) | 6 (9.2%) | 4 (6.2%) | 0 | 65 | | 52.3% |

Table 14. 下垂体検査

| | 検査時点 (投与後) | 検査 例数 | 検査所見 (投与前→投与後) | | | |
|-------|---------------|----------|----------------|-------|----------------|----------------|
| | | | 正常→正常 | 未検→正常 | 異常→異常 | 異常→正常 |
| TAP 群 | 9~36週 | 45 | 40 | 3 | 1 ^a | 1 ^b |
| 対照群 | 11~15週 | 29 | 28 | 1 | 0 | 0 |

^a: 投与前 double floor がみられ, 投与後も同所見で増悪なし

^b: 投与前 deformity がみられ, 投与後正常化

Table 12 に示したように, 「問題あり」とされたものは TAP 群 6.3% (4/64), 対照群 36.9% (24/65) であり, 対照群に有意に多かった。

TAP 群で「かなり問題あり」と判定された 1 例は flare up により歩行困難になった例であった。

対照群で「非常に問題あり」と判定されたのは, 心不全, 肝障害により投与中止された 3 例であった。「かなり問題あり」の 2 例は薬疹のための中止 1 例と血圧上昇, 乳房腫脹, Al-P 上昇などによる 1 例であった。

5. 有用度

「有用」以上の有用率は Table 13 に示したように, ほぼ半数が有用と判定され, 両群間に有意差はみられなかったが, U 検定では TAP 群が有意に優れた成績であった (p=0.038)。

「極めて有用」の割合は TAP 群が多かった。

6. 下垂体の計測

下垂体の計測では Table 14 に示したように, 両群ともに投与後異常化したものは, みられなかった。

なお, 投与前 double floor がみられた TAP 群の 1 例は, 投与後も同じ所見を示し, 増悪はみられなかった。

7. 血清中抗 TAP-144 抗体価の測定

TAP 群の 25 例で投与 15~74 週後の抗 TAP-144 抗体価を測定したが, 抗体形成例はみられなかった。

考 察

前立腺はアンドロゲン依存性臓器であり, とくに前立腺癌はアンドロゲン依存性が強く, その約 80% に対して抗アンドロゲン療法が反応するといわれている。このことより, 従来より除精巣術およびエストロゲン療法が本疾患の主流を占めてきていた。しかし 1967 年, VACURG が除精巣術とエストロゲン療法の比較試験を行い, エストロゲン療法の心血管系に対する副作用の重篤性を報告⁸⁾して以来, 欧米では心血管系だけでなく, インポテンスを含めた副作用の少ない治療法の開発に専心してきた感がある。そのことは pure antiandrogen 剤の開発⁹⁾あるいは神経保存根治的前立腺全摘除術の工夫¹⁰⁾が発展した事実を示されている。

一方, 本邦では欧米ほど心血管系副作用がみられず, さらに性生活に淡白であったため, 除精巣術およびエストロゲン療法に対する抵抗が少なかった。しかし, 生活習慣が欧米化, さらに長寿国になるにつれ生活の快適さを追求するようになり, 外見上のみならず, 心理的な影響をももたらす除精巣術ならびに心血

管障害、肝機能障害、女性化乳房をきたすエストロゲン療法に対する再考がなされつつある。そこで、まず黄体ホルモン剤である酢酸クロルマジノンが開発されたが、進行癌に対する効果は必ずしも満足すべきものでなかった¹¹⁾。

今回、検討した TAP-144-SR を含む徐放性 LH-RH agonist 製剤は、下垂体の LH-RH 受容体を 2~3 週間で down-regulation させ、血清 testosterone level を castration level に低下させ、medical castration といわれる状態にする¹²⁾。

この作用を前立腺癌の治療に応用し、新しい内分泌療法の一つとして、その臨床的有用性が国際的にも広く検討されている。

われわれも先に臨床第 2 相試験を行い、TAP-144-SR の前立腺癌における臨床的効果を確認している^{3,4)}。

今回、前立腺癌に国内で汎用されているエストロゲン剤であるリン酸ジエチルスチルベストロールを対照薬として比較試験を行った。

対照薬の投与量は有効性・安全性からみて通常 1 日用量とされている 300 mg とした。また、本比較試験実施に際しては、二重盲検法を採用することが理想であろうが、本剤のプラセボを癌患者に注射する必要が生じ、これは倫理上問題である。また、本剤初回投与直後に血清 testosterone が上昇するのに比し、対照薬ではこの上昇がみられないこと、さらに副作用についても本剤では熱感・ほてりが、対照薬では乳房腫脹が多くみられ、発現症状に質的な差異があることなどから、盲検試験を行うことは困難であると判断し、非盲検比較試験として、電話を用いた中央登録方式により薬剤の無作為割付けを行った。

本剤の medical castration としての効果があることは、今回の比較試験でも、前立腺癌の判定基準による評価で、適格例奏効率 (CR+PR 率) が本剤 54.5% (36/66)、対照薬 47.1% (32/68) と両薬剤間に差がなかったことよりうかがえる。また、基礎的検討において、LH-RH agonist 製剤投与により血漿中 testosterone level が除精巣術と同じ level まで低下する¹³⁾ことからもうかがえる。

次に PAP, γ -Sm, PA といった前立腺癌マーカーの変動についてであるが、対照薬の方が有意に優れていることが示された。このことは薬剤初回投与直後の血清 testosterone の上昇に伴い腫瘍マーカーの一過性の上昇をきたし、その後の低下が緩徐な例もあり、さらには個々の症例において低下の程度に差があること¹⁴⁾も考慮する必要がある。

血清 testosterone level が castration level に低下後、再び 1.0 ng/ml 以上に上昇した例が本剤で 9 例、対照薬で 16 例みられたが、投与継続中に再び castration level に低下し、一過性の上昇であった。本剤投与をうけた 2 例では、投与間隔が 8 週以上あいたことが原因と考えられるものがあり、4 週に 1 回の投与を遵守する必要性が示唆された。他の 7 例では投与が規則的であったにもかかわらず上昇を認め、そのうちの 1 例が 3.2 ng/ml とやや高値を示した。しかし、この 1 例を除いては 1.0~1.3 ng/ml の範囲のわずかな上昇であった。この点については、現在最も信頼できる測定方法として確立されている RIA 法は免疫学的活性を測定していることとともに、血清ホルモン値に微妙な日内変動がある¹⁵⁾ことを考慮する必要がある。

一方、副作用については、本剤では 41 例 (64.1%) で認められたのに対し、対照薬では 62 例 (95.4%) にみられ、しかも 4 例が副作用のために投与を中止した。また、最も問題となる心血管系副作用に関し心電図所見で検討したが、本剤ではわずか 1 例に軽度の異常所見をみただけで、試験開始前より不整脈や狭心症などの心疾患を合併した 7 例でも心電図異常はみられなかった。

対照薬では心疾患を合併した 4 例のうち 1 例で心電図異常がみられたのをはじめ、心房細動により投与を中止した 1 例を含む合計 8 例 (9 件) に異常を認めた。以上より、本剤は従来使用されているエストロゲン剤に比べて、副作用の少ない薬剤であり、循環器疾患を有する患者に対しても安全に使用できる薬剤であることが示唆された。

本剤は前述したごとく、対照薬に比較して効果にほとんど差がなく、安全性については有意に優れる結果を得た。しかし、前立腺癌の判定基準では、PD 例が対照薬より多い傾向が認められた。このことは本剤では PAP の増加のために PD と判定されたものが多かったためであり、PAP を評価項目としない他の 2 つの判定基準では PD 例に差はみられなかった。

PD 例が本剤でやや多かった点に関しては PAP 以外に、もう一つアンドロゲン依存性の問題が考えられる。前述したごとく、前立腺癌はアンドロゲン依存性疾患であるが、その依存性には症例により差があることは周知のことである。それゆえ、治療開始前にその症例のアンドロゲン依存性を把握することが重要となる。アンドロゲンレセプターあるいは癌細胞内で最も活性の強いアンドロゲンである 5 α -dihydrotestosterone (DHT) を測定してアンドロゲン依存性を判定する

方法が報告されているが¹⁶⁻¹⁸⁾, サンプル量および測定技術の煩雑さから未だ研究段階であり, 実用性には乏しいのが現状であり, 本試験でも測定は行わなかった。

また, 今回の検討で flare up 症状を呈した6例が挙げられているが, 本来の flare up 現象として重要と思われるものは臨床症状の増悪をきたした4例 (Table 10, 症例25, 68, 75, 133) である。このような LH-RH agonist 製剤に特有な flare up 現象については, flare のため重篤になる一部症例を除いては, 不利な現象ととるよりは, むしろアンドロゲン依存性を表現しており, LH-RH agonist 製剤が奏効する可能性が高いと考えられる。

また, 同種の LH-RH agonist 製剤と比較して¹⁹⁻²⁴⁾, 本剤は乳酸・グリコール酸共重合体を基剤としたマイクロカプセル型注射用徐放性製剤であるため, 投与時懸濁して23ゲージの通常の注射針で皮下投与できるので, 局所麻酔剤の必要がなく, 患者に与える侵襲が少ない利点がある。

いずれにせよ, 本剤は前立腺癌に対し除精巣術あるいはエストロゲン剤と同等の効力を有するといえる。さらに本剤は4週に1回の投与ですむので, コンプライアンスの面からも有利である。しかし, LH-RH agonist では flare up が問題であり^{2,25)}, これに対して antiandrogen との併用が考えられる。事実, 欧米では Buserelin と Nilutamide あるいは本剤の水溶液注射剤である TAP-144 と Flutamide との併用療法の有用性が報告されている^{26,27)}。本邦でも将来的には本剤を基本的 regimen とした total androgen suppression 療法がなされるものと推察する。

最後に QOL の一つであるポテンシーについて言及すれば, stage B₂ あるいは C の症例においても術前補助療法としての total androgen suppression 療法あるいは LH-RH agonist 単独療法が奏効し, down staging が得られれば, 神経保存前立腺全摘除術を施行した後, 薬剤を中止することも可能となりポテンシーの獲得も夢ではないと考える。

おわりに

徐放性 LH-RH agonist 製剤, TAP-144-SR の前立腺癌に対する比較対照試験をリン酸ジエチルステロールを対照薬として行った。

有効性では, 前立腺癌の判定基準の適格例で, TAP 群54.5% (36/66), 対照群47.1% (32/68) の PR 例が得られ, 両群間に有意差はみられなかった。また,

病巣別効果や自他覚症状に対する効果でも両群間に差はみられなかった。一方, PAP など腫瘍マーカーに対しては対照群の方が有意に優れる効果を示した。

内分泌効果では両群とも全例で血清 testosterone が castration level に低下した。

安全性については, 副作用発現率は TAP 群64.1% (41/64) に対し, 対照群は95.4% (62/65) と有意に高く, 対照群で4例が副作用のため試験が中止された。主治医判定による全般安全度では“問題あり”と判定された症例は TAP 群6.3% (4/64), 対照群36.9% (24/65) であった。

主治医判定による有用度では“有用”以上でみると, TAP 群65.6% (42/64), 対照群52.3% (34/65) であった。

以上のことから, TAP-144-SR は前立腺癌に対して, 標準的薬剤であるリン酸ジエチルステロールに匹敵する有効性を示し, かつ安全で有用性の高い薬剤であると考えられた。

なお, 本論文の作成は岡山大学泌尿器科大橋輝久 (現岡山赤十字病院泌尿器科) が担当した。

文 献

- Huggins C and Hodges CV: Studies on prostatic cancer. I. 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
- 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
- Akaza H, Aso Y, Koiso K, et al.: Clinical evaluation of prostate cancer treatment with an LH-RH agonist depot formulation, TAP-144-SR (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 Science Publishing Co., Inc. New York, 1989
- 新島端夫, 阿曾佳郎, 赤座英之, ほか: 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. *泌尿紀要* 36: 1343-1360, 1990
- 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
- 小山善之, 齊藤達雄: 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
- Slack NH, Brady MF, Murphy GP, et al.: A reexamination of the stable category for

- evaluating response in patients with advanced prostate cancer. *Cancer* **54**: 564-574, 1984
- 8) The Veterans Administration Co-operative Urological Research Group: Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. *Surg Gynecol Obstet* **124**: 1011-1017, 1967
 - 9) Smith JA: New methods of endocrine management of prostatic cancer. *J Urol* **137**: 1-10, 1987
 - 10) Walsh PC, Lepor H and Eggleston JC: Radical prostatectomy with preservation of sexual function; anatomical and pathological considerations. *Prostate* **4**: 473-485, 1983
 - 11) 志田圭三, 辻 一郎, 島崎 淳, ほか: 前立腺癌に対する酢酸クロルマジノンの臨床効果. 泌尿紀要 **26**: 1553-1574, 1980
 - 12) 岩動孝一郎, 近藤靖司, 平沢 潔, ほか: 前立腺癌患者に対する LH-RH 作動薬長期投与の精巣内分泌機能におよぼす影響について. 日泌尿会誌 **80**: 1466-1473, 1989
 - 13) 永井 敦, 大橋輝久, 入江 伸, ほか: 前立腺癌に対する LH-RH analogue 療法の臨床的, 内分泌学的検討. 日泌尿会誌 **80**: 891-898, 1989
 - 14) 大橋輝久, 赤木隆文, 入江 伸, ほか: 前立腺癌マーカーの臨床的研究 —PAP, γ -Sm, PA について—. 日泌尿会誌 **78**: 1403-1408, 1987
 - 15) Smals AGH, Kloppenborg PWC and Benraad TJ: Diurnal plasma testosterone rhythm and the effect of short-term ACTH administration on plasma testosterone in man. *J Clin Endocrinol Metab* **34**: 608-611, 1974
 - 16) Brendler CB, Issacs JT, Follansbee AL, et al.: The use of multiple variables to predict response to endocrine therapy in carcinoma of the prostate: a preliminary report. *J Urol* **131**: 694-700, 1984
 - 17) 島崎 淳, 秋元 晋, 赤倉功一郎: 腫瘍細胞のレセプター, 前立腺. *日本臨床* **47**: 1332-1338, 1989
 - 18) 東條俊司: 前立腺癌患者における粗核内 DHT 濃度測定の有用性に関する研究. 日泌尿会誌 **80**: 1327-1335, 1989
 - 19) 新島端夫, 岩動孝一郎, 河辺香月, ほか: 前立腺癌に対する Buserelin (Hoe 766) の有効性および安全性に関する臨床的検討 —単回, 連続投与時の内分泌学的検討を中心にして—. 泌尿紀要 **34**: 1297-1307, 1988
 - 20) 新島端夫, 岸本 孝, 島崎 淳, ほか: 前立腺癌に対する Buserelin (Hoe 766) の有効性および安全性に関する臨床的検討 —鼻腔内投与量の検討を中心にして—. 泌尿紀要 **34**: 1309-1319, 1988
 - 21) 布施秀樹, 座間秀一, 秒元 晋, ほか: LH-RH analog による前立腺癌の治療. 泌尿紀要 **32**: 1113-1119, 1986
 - 22) 宇佐美道之, 新島端夫, 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
 - 23) 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
 - 24) 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
 - 25) 宇佐美道之, Zoladex 共同研究グループ, TAP-144-SR 前立腺癌研究会: 特集, 進行性前立腺癌の治療. LH-RH アナログによる治療. 臨泌 **43**: 217-225, 1989
 - 26) Kuhn J-M, 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 antiandrogen (Nilutamide). *N Engl J Med* **321**: 413-418, 1989
 - 27) 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

(Received on October 25, 1990)
(Accepted on November 27, 1990)

(迅速掲載)