

Title	非ステロイド性抗アンドロゲン剤フルタミドの前立腺癌に対する治療効果第2相用量設定試験
Author(s)	阿曾, 佳郎; 赤座, 英之; 亀山, 周二; 熊本, 悦明; 折笠, 精一; 佐藤, 仁; 小磯, 謙吉; 田崎, 寛; 岸本, 孝; 川地, 義雄; 岩田, 真二; 穂坂, 正彦; 長山, 忠雄; 河田, 幸道; 岡島, 英五郎; 園田, 孝夫; 大森, 弘之; 松村, 陽右; 小柳, 知彦; 舟生, 富寿; 山中, 英寿; 白岩, 康夫; 河合, 恒雄; 大島, 博幸; 北川, 龍一; 高須, 秀彦; 町田, 豊平; 島崎, 淳; 布施, 秀樹; 井坂, 茂夫; 岡田, 謙一郎; 三宅, 弘治; 吉田, 修; 古武, 敏彦; 難波, 克一; 宮川, 征男; 城仙, 泰一郎; 斎藤, 泰; 碓井, 亞; 熊澤, 浄一; 大井, 好忠
Citation	泌尿器科紀要 (1993), 39(4): 391-403
Issue Date	1993-04
URL	http://hdl.handle.net/2433/117812
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

非ステロイド性抗アンドロゲン剤フルタミドの 前立腺癌に対する治療効果第Ⅱ相用量設定試験

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*, 赤座 英之**,1)

亀山 周二**

札幌医科大学泌尿器科学教室(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

群馬県立がんセンター泌尿器科(部長：佐藤 仁)

佐藤 仁

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

慶応義塾大学医学部泌尿器科学教室

(主任：田崎 寛教授)

田崎 寛

日本大学医学部泌尿器科学教室(主任：岸本 孝教授)

岸本 孝

順天堂大学浦安病院泌尿器科(科長：川地義雄)

川地 義雄

葛南病院泌尿器科(科長：岩田真二)

岩田 真二

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

千葉県がんセンター泌尿器科(部長：長山忠雄)

長山 忠雄

岐阜大学医学部泌尿器科学教室(主任：河田幸道教授)

河田 幸道

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

大阪大学医学部泌尿器科学教室(園田孝夫教授)

園田 孝夫³⁾

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, 松村 陽右**,4)

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

弘前大学医学部泌尿器科学教室(主任：舟生富寿教授)

舟生 富寿

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

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

(財)癌研究会付属病院泌尿器科(部長：河合恒雄)

河合 恒雄

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

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

越谷市民病院泌尿器科(部長：高須秀彦)

高須 秀彦

東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室

(主任：町田豊平教授)

町田 豊平

千葉大学医学部泌尿器科学教室(主任：島崎 淳教授)

島崎 淳, 布施 秀樹**,2)

井坂 茂夫**

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**

名古屋大学医学部泌尿器科学教室

(主任：三宅弘治教授)

三宅 弘治

京都大学医学部泌尿器科学教室(主任：吉田 修教授)

吉田 修

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**

岡山市立市民病院泌尿器科(部長：難波克一)

難波 克一

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

広島市民病院泌尿器科(部長:城仙泰一郎)

城仙泰一郎

長崎大学医学部泌尿器科学教室(主任:斎藤 泰教授)

斎藤 泰

広島大学医学部泌尿器科学教室(主任:碓井 亜教授)

碓井 亜

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

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

* :NK601 (フルタミド) 研究会世話人

** : 効果判定委員

1)現:筑波大学医学専門学群泌尿器科学教室

2)現:富山医科薬科大学医学部泌尿器科学教室

3)現:大阪府立病院

4)現:神戸市立西市民病院泌尿器科

CLINICAL EVALUATION OF FLUTAMIDE,
A PURE ANTIANDROGEN, IN PROSTATIC CANCER
PHASE II DOSE-FINDING STUDY

Yoshio Aso*, Hideyuki Akaza**,1)

and Syuji Kameyama**

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

Tomohiko Koyanagi

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

Yoshiaki Kumamoto

*From the Department of Urology,**Sapporo Medical College*

Tomihisa Funuy

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

Seiichi Origasa

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

Hidetoshi Yamanaka

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

Hitoshi Sato

From the Department of Urology, Gunma Cancer Center

Yasuo Shiraiwa

*From the Department of Urology,**Fukushima Medical College*

Kenkichi Koiso

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

Tsuneo Kawai

*From the Department of Urology,**Cancer Institute Hospital*

Hiroshi Tazaki

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

Hiroyuki Oshima

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

Takashi Kishimoto

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

Ryuichi Kitagawa

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

Yoshio Kawachi

*From the Department of Urology,**Urayasu Hospital, Juntendo University*

Hidehiko Takasu

*From the Department of Urology,**Koshigaya-Shimin Hospital*

Shinji Iwata

From the Department of Urology, Katsunan Hospital

Toyohei Machida

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

Masahiko Hosaka

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

Jun Shimazaki, Hideki Fuse**,2)

and Shigeo Isaka**

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

Tadao Nagayama

From the Department of Urology, Chiba Cancer Center

Kenichiro Okada**

From the Department of Urology, Fukui Medical School

Yukimichi Kawada

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

Koji Miyake

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

Eigoro Okajima

*From the Department of Urology,
Nara Medical University*

Osamu Yoshida

*From the Department of Urology,
Faculty of Medicine, Kyoto University*Takao Sonoda³⁾*From the Department of Urology,
Osaka University Medical School*

Toshihiko Kotake**

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

Hiroyuki Ohmori

and Yosuke Matsumura**,4)

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

Katsuichi Nanba

*From the Department of Urology,
Okayama Shimin Hospital*

Ikuo Miyagawa

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

Tsuguru Usui

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

Taiichiro Josen

*From the Department of Urology,
Hiroshima-Shimin Hospital*

Joichi Kumazawa

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

Yutaka Saito

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

Yoshitada Ooi

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

*: Chairman of the NK601 (flutamide) study group

**: Extramural review board

1) present: Department of Urology, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba

2) present: Department of Urology, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University

3) present: Osaka Prefectural Hospital

4) present: Department of Urology, Kobe Nishi-Shimin Hospital

The phase II study of flutamide, a pure anti-androgen, was performed to estimate the clinical doses on 165 hormone untreated or treated patients with prostatic cancer. The hormone-untreated patients were given orally flutamide of 90, 375, 750 or 1,125 mg/day in three divided doses daily for 12 weeks. Responses were not observed at the 90 mg/day dose except for improvement of clinical symptoms. However, an objective response rate of 48.8~46.7% was obtained at 375~1,125 mg/day doses. In hormone-treated patients including cases refractory to the previous hormonal treatment, the objective response rates were 13.3 and 8.3% in 375 and 750 mg/day flutamide groups,

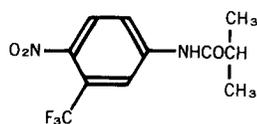
respectively. Side effects such as gynecomastia, nausea, vomiting, diarrhea, and abnormal laboratory findings such as the elevation of hepatic transaminases were observed. The incidence increased dose-dependently. Determinations of serum hormone levels revealed an increase in testosterone levels by the use of flutamide. In conclusion 375 mg/day of flutamide is the optimal dose in monotherapy for hormone-untreated patients with prostatic cancer, where the quality of life can be maintained compared with therapies involving testosterone suppression. This dose is also expected to show some efficacy in cases refractory to hormone treatment.

(Acta Urol. Jpn. 39: 391-403, 1993)

Key words: Prostatic cancer, Flutamide, Phase II study

緒 言

前立腺癌の多くはアンドロゲンに依存して増殖する。そのため内分泌療法として以前から外科的去勢術、エストロゲン剤による治療が行われてきた。しかし、外科的去勢術は患者の精神的苦痛が大きく、エストロゲン剤では心血管系の副作用の問題があり、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。フルタミドは非ステロイド性の純粋な抗アンドロゲン剤であり (Fig. 1), その作用はアンドロゲンを標的器官のレセプターレベルにおいて抑制するものと考えられている¹⁻³⁾。本剤は米国, カナダ, 英国, ドイツ, フランスなどの諸外国において, すでに前立腺癌治療薬として臨床に使用されており, その有用性が報告されている⁴⁻⁶⁾。また, 本剤と LH-RH アナログ剤とを併用することにより精巣および副腎由来のアンドロゲンを抑制する total androgen blockade 療法の優れた成績が報告されている⁶⁻⁹⁾。



フルタミド

Fig. 1. フルタミドの化学構造

著者らは本剤の本邦における臨床使用を目的として, 前立腺癌患者を対象とする第 I 相臨床試験を実施した¹⁰⁾。1日3回連日28日間経口投与試験を375, 750, 1,125および1,500 mg/日の4用量で行ったところ, 最低用量では副作用を認めず, 最高用量で悪心・嘔吐などの副作用症状とトランスアミナーゼ値が中等度に上昇した症例を認めた。有効性については, 全用量で客観的効果および臨床症状の改善が見られたことから, 本剤の第 II 相臨床試験に対する recommended dose は375から1,125 mg/日の範囲の用量と結論された。

第 II 相臨床試験は, 内分泌療法の未治療例および既治療例に対する臨床用量を設定する目的で, 前半およ

び後半の試験に分けて実施した。前半の試験では, 内分泌療法未治療の前立腺癌症例に対する本剤の有効性と安全性を1日375, 750および1,125 mgの3用量で検討し, 375 mg/日の用量を至適と推定した。後半の試験では, 内分泌療法未治療例に対する375 mg/日の効果と安全性をさらに確認するため症例を追加するとともに, 内分泌療法既治療例に対する有効性を375 mg/日および750 mg/日の2つの用量で検討した。また, 海外において1日量750 mg未満の用量を用いた臨床試験がなく, 本剤の用量依存性が不確かなため, 内分泌療法未治療例を対象として1日90 mgの用量についても検討を加えた。本論文では以上の第 II 相用量設定試験の成績について報告する。なお, 内分泌療法未治療例に対する有効性の成績, ならびに, 安全性の成績は前半および後半の試験の成績を一括して示す。

対象および試験方法

1 試験期間

本試験は1988年5月から1990年9月までの2年5カ月の間, 全国36施設の共同研究として実施された。

2. 目的

前立腺癌患者で内分泌療法の未治療例および既治療例に対する至適用量を設定する。

3. 対象

内分泌療法未治療または既治療の前立腺癌患者で, 以下の選択基準を満たした症例を対象とした。(1)組織診または細胞診により前立腺癌であることが確認された stage C または D の症例。(2)測定可能または評価可能病変を有する症例。(3)本剤の副作用が適切に評価されうる臓器機能が保持されている症例で原則として下記の数値を満たす症例。①白血球数: $\geq 4,000/\text{mm}^3$ ②血小板数: $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$, ③Hb: $\geq 10 \text{ g/dl}$, ④GOT および GPT: 正常値上限の2倍以下, ⑤BUN: $\leq 25 \text{ mg/dl}$ またはクレアチニン: $\leq 1.5 \text{ mg/dl}$ 。(4) performance status (PS) が0~3の症例。ただし, 骨転移による見かけ上の PS 4 は対象症例とする。(5)3カ月以上の生存が期待できる症例。(6)重篤な

合併症のない症例。(7)活動性の重複癌のない症例。(8)既治療例では前治療の影響が持ち込まれていないと判断された症例(原則として前治療との間隔が4週間以上の症例)。(9)試験参加について文書または口頭により患者または家族の同意のえられた症例。

4. 試験薬剤

試験薬剤は1錠中フルタミドを30mg, 125mgまたは250mg含有する錠剤を使用した。

5. 投与量, 投与方法および検討症例数

内分泌療法未治療例を対象とした前半の試験の投与量は375, 750および1,125mg/日とした。後半の試験では内分泌療法未治療例に対して90および375mg/日の用量を, 内分泌療法既治療例に対して375および750mg/日の用量を投与した。

投与方法は食後経口投与とし, 1日量を1日3回に分け12週間連日投与することとした。投与量の割付は症例登録事務局が行い, 登録順に無作為化された投与量を割付けた。

検討症例数は原則として前半の試験では1用量あたり15例, 後半の試験では内分泌療法未治療例および内分泌療法既治療例の1用量あたり30例を目標とした。

6. 観察および検査項目

(1) 有効性

原発巣, 骨転移巣, 軟部組織転移巣, 腫瘍マーカーprostatic acid phosphatase (PAP), PSについて, 投与前および投与開始後4週毎に12週目まで評価した。転移病巣に由来する疼痛, ならびに, 原発巣に由来する排尿障害に基づく症状の評価は投与前および投与開始後12週目に行った。有効性は, 前立腺癌の薬物療法における臨床効果判定基準¹¹⁾に基づいて判定した。

(2) 自覚的症候および臨床検査

自覚的症候の観察, 血液学的検査, 血液生化学的検査, 尿検査, 血圧および脈拍検査を投与前および投与開始後4週毎に12週目まで実施した。心電図検査は投与前および投与開始後12週目に行った。副作用症状

Table 1. 登録症例の内訳

項 目	合計	内分泌療法未治療例					小計	内分泌療法既治療例		
		投与量 (mg/日)				小計		投与量 (mg/日)		小計
		90	375	750	1125			375	750	
登録例数	165	30	49	19	18	116	24	25	49	
不適格例数	16	3	5	1	1	10	3	3	6	
(理由の内訳)										
病期 stage B	2	1	1			2				
重篤な合併症	2		1		1	2				
活動性重複癌	2	1				1	1		1	
投薬前に病状悪化	3		1			1	1	1	2	
移行上皮癌	1			1		1				
前治療からの間隔不足	3						1	2	3	
前内分泌療法施行*	3	1	2			3				
適格例数	149	27	44	18	17	106	21	22	43	
不完全例数	24	5	3	1	2	11	6	7	13	
副作用中止例数	1	0	0	0	0	0	1	0	1	
脱落例数	22	4	3	1	2	10	5	7	12	
(脱落理由の内訳)										
病状悪化	12	4				4	3	5	8	
合併症	3		1			1	2		2	
副作用による減量の投与量の誤り	2			1	1	2				
患者の拒否	1							1	1	
患者の転院	1							1	1	
併用薬の副作用	1		1			1				
対象病変の観測不備例数	1	1	0	0	0	1	0	0	0	
適格完全例	125	22	41	17	15	95	15	15	30	

*: 内分泌療法未治療例のみに対する適格性の条件

および臨床検査値異常の程度は、日本癌治療学会の副作用記載様式¹²⁾に準拠して示した。

(3) 血清中ホルモン濃度

内分泌療法未治療例を対象とし、血清中のホルモンのうち、luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), prolactin (PRL), testosterone (T), 5- α -dihydrotestosterone (DHT) および estradiol (E₂) の濃度を投与前および投与開始後4週毎に12週目まで測定した。測定は radio immunoassay 法により Special Reference Laboratory (東京) にて行った。

成 績

1. 対象症例

Table 1 に登録症例の内訳を示す。全登録症例数は165例、うち16例が不適格となり、149例が適格例となった。さらに、表に示す理由により24例が不完全例となり、適格完全例は125例となった。適格完全例中の内分泌療法未治療例および既治療例は、それぞれ、95例および30例であった。これら対象症例のうち、有効性は完全例を対象に、副作用は適格例を対象に解析した。

内分泌療法未治療例および既治療例の完全例の背景因子を Table 2 に示す。大部分の背景因子には群間

Table 2. 適格完全例の患者背景因子

前治療の対象条件	内分泌療法未治療				内分泌療法既治療		
	90	375	750	1125	検定		検定
用量 (mg/day)	90	375	750	1125			
完全例数	22	41	17	15		15	15
年 齢	50 ~ 59 歳	2	1	1		2	2
	60 ~ 69 歳	4	8	4		7	1
	70 ~ 79 歳	10	26	8	NS	4	8
	80 ~ 89 歳	5	5	4		2	4
	90 ~ 99 歳	1	1	0		0	0
PS	0	11	24	7		1	3
	1	7	9	8		8	3
	2	3	5	1	NS	4	4
	3	1	2	1		2	5
	4	0	1	0		0	0
分化度	高分化	4	6	2		1	1
	中分化	14	24	9		8	5
	低分化	4	11	5	NS	6	9
	分類不能	0	0	1		0	0
病 期	C	5	9	8		1	2
	D ₁	0	0	0	NS	1	0
	D ₂	17	32	9		13	13
転 移	無	5	9	8		1	2
	有	17	32	9	NS	14	13
病 巣	骨	16	32	9	NS	13	13
	リンパ節	7	9	1	*	4	6
	肺	0	0	0	NS	0	0
	その他	2	1	0	NS	0	4
主 訴	排尿困難	17	31	12	NS	12	9
	夜間頻尿	11	13	9	NS	2	5
	排尿痛	2	2	2	NS	1	1
	血尿	3	3	2	NS	1	1
	骨転移由来疼痛	2	12	2	NS	7	9
	その他の疼痛	0	1	0	NS	0	2
その他	1	10	4	NS	2	1	

年齢, PS, 分化度, 病期の検定は Kruskal-Wallis 法で, 他は χ^2 検定で行った
*: P<0.05

NS: not significant

に有意差を認めなかったが、一部の転移病巣部位の数に有意差を認めた。

2. 内分泌療法未治療例に対する有効性の成績

総合効果，病巣部位別効果，分化度別効果および病期別効果を Table 3 に，また，臨床症状および performance status に対する効果を Table 4 に示す。

(1) 総合効果

90 mg/日の用量では PR 例はみられなかった。375 mg/日，750mg/日および 1,125 mg/日の用量では，それぞれ48.8%，47.1%および46.7%であり同程度の奏効率がえられた。

(2) 病巣別効果

Table 3. 内分泌療法未治療例に対する総合効果，ならびに，病巣部位別・分化度別・病期別効果

評価項目	投与量(mg/日)	CR	PR	NC	PD	奏効率 (%)	検定*
総合効果	90	0	0	13	9	0/22 (0)	P<0.01
	375	0	20	16	5	20/41 (48.8)	
	750	0	8	6	3	8/17 (47.1)	
	1125	0	7	6	2	7/15 (46.7)	
病巣別 前立腺原発部位	90	0	2	20	0	2/22 (9.1)	NS
	375	1	14	26	0	15/41 (36.6)	
	750	0	4	12	1	4/17 (23.5)	
	1125	1	5	9	0	6/15 (40.0)	
部位 骨転移巣	90	0	0	10	6	0/16 (0)	NS
	375	0	6	22	5	6/33 (18.2)	
	750	0	1	7	1	1/9 (11.1)	
	1125	1	2	6	1	3/10 (30.0)	
別 軟部組織転移巣	90	0	0	4	1	0/5 (0)	NS
	375	0	2	4	0	2/6 (33.3)	
	750	0	0	0	0	0/0 (0)	
	1125	0	0	0	0	0/0 (0)	
果 P A P	90	1	3	8	5	4/17 (23.5)	P<0.01
	375	12	18	3	1	30/34 (88.2)	
	750	5	3	3	1	8/12 (66.7)	
	1125	8	2	1	1	10/12 (83.3)	
分 高 分 化	90	0	0	4	0	0/4 (0)	NS
	375	0	4	2	0	4/6 (66.7)	
	750	0	1	1	0	1/2 (50.0)	
	1125	0	3	0	1	3/4 (75.0)	
度 中 分 化	90	0	0	5	9	0/14 (0)	NS
	375	0	11	11	2	11/24 (45.8)	
	750	0	7	1	1	7/9 (77.8)	
	1125	0	3	4	1	3/8 (37.5)	
果 低 分 化	90	0	0	4	0	0/4 (0)	NS
	375	0	5	3	3	5/11 (45.5)	
	750	0	0	3	2	0/5 (0)	
	1125	0	1	2	0	1/3 (33.3)	
病 期 別 効 果	90	0	0	3	2	0/5 (0)	NS
	375	0	4	4	1	4/9 (44.4)	
	750	0	6	1	1	6/8 (75.0)	
	1125	0	4	1	0	4/5 (80.0)	
D ₁ + D ₂	90	0	0	10	7	0/17 (0)	NS
	375	0	16	12	4	16/32 (50.0)	
	750	0	2	5	2	2/9 (22.2)	
	1125	0	3	5	2	3/10 (30.0)	

*: 検定は Kurskal-Wallis 法によった。NS: not significant

Table 4. 内分泌療法未治療例の臨床症状および PS に対する効果

症 状	効 果	投 与 量 (mg/日)				検 定
		90	375	750	1125	
転移病巣に由来する疼痛	改 善	1	12	2	4	NS
	不 変	1	0	0	0	
	増 悪	1	1	0	0	
	改善率	1/3 (33.3%)	12/13 (92.3%)	2/2 (100%)	4/4 (100%)	
原発巣に由来する排尿障害に基づく症状	改 善	14	27	13	10	NS
	不 変	6	9	4	1	
	増 悪	0	1	0	0	
	改善率	14/20 (70.0%)	27/37 (73.0%)	13/17 (76.5%)	10/11 (90.9%)	
P S	改 善	3	8	1	5	NS
	不 変	8	9	9	4	
	増 悪	1	1	0	0	
	改善率	3/12 (25.0%)	8/18 (44.4%)	1/10 (10.0%)	5/9 (55.6%)	

検定は Kruskal-Wallis 法で行った。NS: not significant

Table 5. 内分泌療法既治療例に対する総合効果, ならびに, 病巣部位別・分化度別・病期別効果

評 価 項 目	投 与 量 (mg/日)												検 定*
	375						750						
	CR	PR	NC	PD	奏効率 (%)	CR	PR	NC	PD	奏効率 (%)			
総 合 効 果	0	2	4	9	2/15 (13.3)	0	1	1	13	1/15 (6.7)	NS		
病巣部位別効果													NS
前立腺原発部位	0	1	13	0	1/14 (7.1)	0	0	11	2	0/13 (0)	NS		
骨転移巣	0	1	9	3	1/13 (7.7)	1	0	4	6	1/11 (9.1)	NS		
軟部組織転移巣	0	0	2	1	0/3 (0)	0	0	1	4	0/5 (0)	NS		
PAP	1	1	2	8	2/12 (16.7)	0	1	3	11	1/15 (6.7)	NS		
分化度別効果													NS
高 分 化	0	0	1	0	0/1 (0)	0	0	0	1	0/1 (0)			
中 分 化	0	1	1	6	1/8 (12.5)	0	1	1	3	1/5 (20.0)			
低 分 化	0	1	2	3	1/6 (16.7)	0	0	0	9	0/9 (0)			
病期別効果													P<0.05
C	0	1	0	0	1/1 (100)	0	1	0	1	1/2 (50.0)			
D ₁ +D ₂	0	1	4	9	1/14 (7.1)	0	0	1	12	0/13 (0)			

*: 検定は Walcoxon 法で行った。NS: not significant

90 mg/日の用量では前立腺原発巣に対する奏効率は9.1%と低く, また, 骨および軟部組織転移巣に対する効果はみられなかった。一方, 375 mg/日以上用量における奏効率は, 原発巣に対し23.5~40.0%, 骨転移巣に対し11.1~33.3%と90 mg/日群に比べて高かった。

各用量群ともに PAP に対する効果が最も高かったが, 375~1,125 mg/日の用量に比べ, 90 mg/日群の効果が劣っていた。

(3) 分化度別および病期別効果

症例数の多い 375 mg/日群でみると, 分化度および病期にかかわらず, 50%前後の奏効率が示された。750 または 1,125 mg/日と用量が増加しても, 低分化癌, 病期 D₁ および D₂ 症例に対する効果が高まるという傾向は認めなかった。

(4) 臨床症状および performance status に対する効果

投与前後ともに症状のなかった例, および, 投与前後で PS 0 であった例は解析対象から除いた。

転移病巣に由来する疼痛に対する改善率は 90 mg/

Table 6. 内分泌療法既治療例の臨床症状および PS に対する効果

臨床症状	効果	375 mg/日	750 mg/日	検 定*
転移病巣に由来する疼痛	改善	3	2	P<0.05
	不変	4	0	
	増悪	2	8	
	改善率	3/9(33.3%)	2/10(20.0%)	
原発巣に由来する排尿障害に基づく症状	改善	4	2	NS
	不変	7	5	
	増悪	0	2	
	改善率	4/11(36.4%)	2/9(22.2%)	
P S	改善	3	1	P<0.01
	不変	11	5	
	増悪	0	7	
	改善率	3/14(21.4%)	1/13(7.7%)	

*：検定は Walcoxon 法で行った。NS：not significant

Table 7. 自他覚的副作用症状

項 目	90 mg/日					375 mg/日				
解析対象例数	27					65				
副作用症状発現例数	4(14.8%)					17(26.2%)				
副作用症状の内訳	症状の grade					症状の grade				
	1	2	3	4	計	1	2	3	4	計
女性型乳房 ^{a)}	3	1			4(14.8%)	8	6			14(21.5%)
ポテンツ低下 ^{a)}						2	1	1		4(6.2%)
悪心 嘔吐						1	1 ^{b)}			2(3.1%)
下痢						1				1(1.5%)
食欲不振										
フラッシング ^{a)}										
ふらつき ^{a)}										
めまい ^{a)}						1				1(1.5%)
立ちくらみ ^{a)}										
項 目	750 mg/日					1125 mg/日				
解析対象例数	40					17				
副作用症状発現例数	13(32.5%)					8(47.1%)				
副作用症状の内訳	症状の grade					症状の grade				
	1	2	3	4	計	1	2	3	4	計
女性型乳房 ^{a)}	8	3			11(27.5%)	3	1			4(23.5%)
ポテンツ低下 ^{a)}	2		1 ^{c)}		3(7.5%)	1				1(5.9%)
悪心 嘔吐	1				1(2.5%)	1				1(5.9%)
下痢								2	1	3(17.6%)
食欲不振	1				1(2.5%)					
フラッシング ^{a)}						1				1(5.9%)
ふらつき ^{a)}						1				1(5.9%)
めまい ^{a)}										
立ちくらみ ^{a)}	1				1(2.5%)					

a)：日本癌治療学会副作用記載様式¹⁰⁾にない副作用症状で主治医の判定 (grade 1：軽度，2：中等度，3：高度，4：極めて高度)。

b)：副作用による投与中止例の症状

c)：投与開始前に grade 2

日群では33.3%であったが、375 mg/日以上用量では92.3~100%の改善率であった。原発巣に由来する排尿障害に基づく症状の改善率は全用量群で70.0~90.9%と高かった。performance status の改善率は10.0~55.6%の範囲にあり、用量依存性がみられなかった。

3. 内分泌療法既治療例に対する有効性の成績

(1) 総合効果、病巣部位別、分化度別および病期別効果

成績を Table 5 に示す

総合効果が PR となった例は、375 mg/日群の15例中2例(13.3%)、および、750 mg/日群の15例中1例(6.7%)であった。

375 mg/日の用量で PR となった2例中の1例は、リン酸ジエチルスチルベストロールの投与および精巣摘除術に不応の症例で、フルタミドの投与により前立腺と骨転移巣がおのおの PR となった症例である。他の1例は、酢酸クロルマジノン、CDDP、5-FU が有効であったが、副作用により投与を中止した症例で、フルタミドの投与により前立腺は NC であったが、

Table 8. 臨床検査値異常

項 目	90 mg/日					375 mg/日				
	1	2	3	4	計	1	2	3	4	計
解析対象例数	27					65				
検査値異常発現例数	2(7.4%)					13(20.0%)				
	異常の grade					異常の grade				
検査値異常の内訳	1	2	3	4	計	1	2	3	4	計
白血球数減少						1				1(1.5%)
Hb 値の低下										
GOT の上昇	1				1(3.7%)	6	2			8(12.3%)
GPT の上昇	1				1(3.7%)	5	2			7(10.8%)
Al-P の上昇	1				1(3.7%)	2		1		3(4.6%)
尿蛋白陽性										
赤血球数減少 ^{a)}										1(1.5%)
Ht 値の低下 ^{a)}										
血清総蛋白低下 ^{a)}										1(1.5%)
LDH の上昇 ^{a)}										
γ-GTP の上昇 ^{a)}					2(7.4%)					4(6.2%)
尿糖陽性 ^{a)}										1(1.5%)
尿沈渣異常 ^{a)}										
項 目	750 mg/日					1125 mg/日				
解析対象例数	40					17				
検査値異常発現例数	10(25.0%)					8(47.1%)				
	異常の grade					異常の grade				
検査値異常の内訳	1	2	3	4	計	1	2	3	4	計
白血球数減少						1				1(5.9%)
Hb 値の低下	1				1(2.5%)	1				1(5.9%)
GOT の上昇	3	2			5(12.5%)	3	4			7(41.2%)
GPT の上昇	3	2			5(12.5%)	3	4			7(41.2%)
Al-P の上昇	1				1(2.5%)	1				1(5.9%)
尿蛋白陽性						1				1(5.9%)
赤血球数減少 ^{a)}					2(5.0%)					2(11.8%)
Ht 値の低下 ^{a)}					2(5.0%)					2(11.8%)
血清総蛋白低下 ^{a)}										1(5.9%)
LDH の上昇 ^{a)}					2(5.0%)					
γ-GTP の上昇 ^{a)}					4(10.0%)					4(23.5%)
尿糖陽性 ^{a)}										
尿沈渣異常 ^{a)}					1(2.5%)					

a) : 日本癌治療学会副作用記載様式¹⁰⁾にない臨床検査項目

PAP が CR となった症例である。750 mg/日群の PR 例は、精巣摘除術およびリン酸ジエチルスチルベストロールの投与に反応したが、その後無効となり経尿道的切除術が行われた症例で、前立腺は NC であったが、PAP が PR となった症例である。

総合効果、病巣部位別効果、分化度別効果および病期別効果の用量間の比較は奏効例が少なく困難であるが、それぞれの効果には差がないものと思われる。

(2) 臨床症状および performance status に対する効果

投与前後ともに症状のなかった例、および、投与前後で P.S. 0 であった例は解析対象より除いた。

Table 6 に示すように、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および performance status に対し 7.7~36.4% の範囲の改善率が示された。転移病巣に由来する疼痛および performance status の改善率に用量間で統計学的有意差を認めたと、用量依存性がないことから、実際的には群間に差はないものと思われる。

4. 安全性

自他覚的副作用症状および臨床検査値異常の発現状況をそれぞれ Table 7 および Table 8 に示す。

(1) 自他覚的副作用症状

副作用発現例数は用量に依存して増加した。すなわち、90 mg/日群では 27 例中 4 例 (14.8%), 375 mg/日群では 65 例中 17 例 (26.2%), 750 mg/日群では 40 例中 13 例 (32.5%), 1,125 mg/日群では 17 例中 8 例 (47.1%) に副作用症状がみられた。

最も高頻度に見られた症状は女性型乳房であった。発現頻度は 90 mg/日群で 14.8% とやや低かったが、375 mg/日以上の用量群では 21.5~27.5% と用量依存性はなかった。その他の症状は 90 mg/日の用量ではみられなかった。ポテンツの低下が 375 mg/日以上の用量で 5.9~7.5% の頻度で見られた。悪心・嘔吐の発現頻度は 2.5~5.9% であった。悪心・嘔吐を示した症例のうち、375 mg/日群の 1 例では投与開始後 33 日目から 61 日目まで grade 2 の症状が出現したため投与が中止された。下痢の頻度は 375 mg/日群で 1.5%、

Table 9. 血清中ホルモン濃度の推移

項目 (正常値)	一日 投与量 (mg)	血清中ホルモン濃度 (平均値±標準誤差)							
		n	投与前	μ	投与4週	n	投与8週	n	投与12週
LH (2~32 mIU/ml)	90	21	20.3±3.22	18	27.3±5.35*	17	24.3±4.18**	16	21.7±3.37
	375	40	14.5±1.78	39	30.6±3.11**	32	27.0±2.92**	32	40.2±5.51**
	750	13	14.5±2.39	13	39.3±9.20**	9	41.2±11.4*	11	41.9±9.96**
	1125	12	14.7±2.91	11	25.7±4.27*	12	29.2±3.88**	10	31.4±6.57
FSH (4~42 mIU/ml)	90	21	25.7±5.09	18	26.8±6.43	17	21.6±3.98	16	21.9±3.93
	375	40	14.5±1.77	39	18.4±2.30**	32	16.0±1.85**	32	23.9±3.51**
	750	13	12.9±2.41	13	18.0±5.87	9	25.0±8.76	11	25.2±6.61*
	1125	12	10.7±1.42	11	11.4±1.74	12	14.8±2.82	10	16.0±2.95
PRL (<30 ng/ml)	90	20	7.48±1.16	17	6.29±0.84	17	5.21±0.49	13	5.92±0.57
	375	40	9.43±1.49	39	10.2±2.24	32	9.99±1.87	31	8.87±2.08
	750	14	8.04±0.96	14	7.21±0.86	10	7.04±0.96	12	10.1±3.71
	1125	12	10.9±2.28	11	7.26±1.16	12	7.46±1.05	10	4.99±0.83
T (4.1~11.0 ng/ml)	90	21	4.81±0.42	18	6.32±0.51**	17	6.48±0.52	16	6.53±0.47*
	375	40	5.92±0.50	39	8.17±0.46**	32	9.40±0.76**	33	9.61±0.79**
	750	14	5.88±0.56	14	8.31±0.79**	10	8.55±0.57*	12	8.42±1.32
	1125	12	5.51±0.83	11	6.29±0.54	12	7.81±0.75*	10	8.01±1.26
DHT (0.2~1.0 ng/ml)	90	21	0.49±0.04	18	0.76±0.11**	17	0.81±0.11**	13	0.66±0.07*
	375	39	0.61±0.05	35	0.87±0.06**	31	1.04±0.09**	28	0.93±0.09**
	750	14	0.68±0.13	12	0.87±0.09	10	1.04±0.16	10	0.90±0.23
	1125	11	0.63±0.13	9	0.68±0.14	11	0.79±0.16	7	0.59±0.10
E ₂ (<65 pg/ml)	90	21	36.7±3.83	18	52.7±7.84*	17	49.4±5.65	15	57.0±6.81**
	375	39	41.5±3.45	38	66.9±5.90**	29	66.7±6.28**	31	66.3±4.63**
	750	13	47.4±10.3	12	67.6±9.89	7	66.6±7.56*	10	68.6±12.8
	1125	12	40.5±6.94	11	61.8±9.33	12	62.4±5.74*	9	60.0±7.47*

検定は投与前値に対する paired t-test. *: P<0.05, **: P<0.01
略号: LH (luteinizing hormone), FSH (follicle stimulating hormone), PRL (prolactin), T (testosterone), DHT (5- α -dihydrotestosterone), E₂ (estradiol)

750 mg/日群で 0%であったが、1,125 mg/日群では 17.6%と高く、また、症状の程度も grade 3 以上と高かった。ほかに食欲不振、フラッシング、ふらつき、めまい、立ちくらみなどの症状が、それぞれ 1例にみられた。これらの症状の程度は大部分が grade 2 までの軽度なものであり、可逆性のあるものであった。

(2) 臨床検査値異常

臨床検査値異常発現例数は用量に依存して増加した。すなわち、90 mg/日群では 27 例中 2 例 (7.4%)、375 mg/日群では 65 例中 13 例 (20.0%)、750 mg/日群では 40 例中 10 例 (25.0%)、1,125 mg/日群では 17 例中 8 例 (47.1%) に検査値異常がみられた。

発現頻度が高い検査値異常は GOT および GPT の上昇であった。これらトランスアミナーゼ値の異常の発現頻度は、90 mg/日群で 3.7%、375 および 750 mg/日群で 10.8~12.5%、1,125 mg/日群で 41.2% と用量依存性を示した。γ-GTP の上昇例もまた用量依存的に発現した。Alp の上昇例が各群にみられたが、各群 2.5~5.9% の発現率であり、用量依存性はみられなかった。他の検査値異常のうち、Hb 値低下、赤血球数減少および Ht 値低下の発現頻度は用量依存的に増加する傾向を認めたが、白血球数減少、血清総蛋白低下、LDH の上昇、尿蛋白陽性、尿糖陽性、尿沈渣異常は低頻度であり、用量依存性を認めなかった。これらの異常値の大部分は grade 2 までの軽度なものであり、可逆性のあるものであった。

5. ホルモン動態

投与前および投与後の血清ホルモン濃度を Table 9 に示す。

投与用量依存性は明らかではないが、フルタミド投与開始後 4 週目から luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, testosterone, 5 α -dihydro-testosterone および estradiol 濃度の有意な上昇を認めた。これらの上昇は luteinizing hormone の一部の測定時点を除いて、大部分の値が正常値範囲内の変動であった。

考 察

現在、一般的に行われている内分泌療法未治療の前立腺癌に対する抗男性ホルモン療法は、ゲスタゲン剤を除けば精巣由来の testosterone 抑制によるものである。またゲスタゲン剤は、アンドロゲンレセプターを阻害する効果も存在すると考えられているが、ステロイド骨格を有し、下垂体において LH-RH の分泌を抑制することによって精巣性の testosterone を抑制

することが主要な作用と考えられる¹³⁾。すなわち、これらは、すべて血中 testosterone の値を精巣摘除術の水準にまで低下させるものである。今回の臨床試験に用いたフルタミドは非ステロイド系であり、純粋な抗アンドロゲン剤である¹⁻³⁾。外国の成績に一致して¹⁴⁾、われわれの成績においても testosterone の値は低下せず、むしろ若干の上昇が認められた。この変化は治療前に比較すると統計的に有意なものではあったが正常範囲内での変動であった。LH および FSH の値が上昇していたことから考えると、アンドロゲンによる LH-RH 分泌に対するネガティブフィードバックをフルタミドが抑制するために LH-RH の分泌を若干促進させたものと考えられる。われわれの研究において、内分泌療法未治療例に対する抗腫瘍効果は、90 mg/日の用量では臨床症状の改善と一部病巣部位に対する効果以外は認められず、375 mg/日以上用量で 46.7~48.8% の客観的効果をえた。この値は、諸外国の 750 mg/日の用量を用いたフルタミド単独治療の効果とほぼ同等と考えられた⁴⁻⁶⁾。本研究で認めた副作用および臨床検査値異常は外国の成績と同様のものではあった⁴⁻⁶⁾。これらの発現頻度は用量依存的に増加したことから、内分泌療法未治療例に対する至適用量は 375 mg/日と考えられる。また、本用量は諸外国の用量の半量であることから、長期間投与する内分泌療法剤として、より安全な用量となることが期待される。

内分泌療法既治療例に対する効果は外国成績と同様に低いものであった^{6,15,16)}。しかしながら興味あることは、375 mg/日群で PR となった 2 例中の 1 例および 750 mg/日群で PR となった 1 例は従来の内分泌療法に不応の再燃癌であったことである。このことは、前立腺癌においては副腎由来アンドロゲンがある程度癌の再燃あるいは増殖に関与していること、そしてフルタミドが、副腎由来のアンドロゲンの作用をレセプターレベルで阻害することにより効果を発現する可能性を示唆している。

現在、欧米ではフルタミドを LH-RH アナログ等の他の精巣性アンドロゲン抑制療法との併用に、すなわち total androgen blockade 療法に用いることで、内分泌療法未治療例の治療成績をさらに向上させる試みがなされている⁶⁻⁹⁾。現時点までの報告では、LH-RH アナログによる病勢の flare-up の防止に加え、併用効果があるという結果とその逆の結果が混在している^{6,9)}。自験例のように内分泌療法再燃癌に対しても有効例がみられることを考慮すると、この total androgen blockade 療法は十分に期待が持て

るものである。

近年, 日本においても前立腺癌の発生頻度が増加するにつれ, その罹患年齢も若年化しつつある。このような患者に内分泌療法を施行した場合, testosteroneの低下による筋力低下, 性欲低下およびインポテンツの発現は「生活の質」を考慮した場合, 大きな欠点となる。本試験では 375 mg/日の用量で65例中4例がポテンツの低下を訴えた。しかし, 従来の抗男性ホルモン療法剤とは異なり, 本剤を投与された大部分の症例においてポテンツが維持されるという利点はすでに多く報告されているところであり^{4-6,9)}, この点でフルタミドの単独療法は, 症例によっては非常に有用な治療手段となりえると考えられる。

フルタミドの投与により testosterone が正常範囲内の変動ではあるが若干上昇したが, 自験例では testosterone の上昇と抗腫瘍効果には負の相関は認められず, その影響はないものと判断された。

結 語

以上よりフルタミドは,

- (1) 内分泌療法未治療の前立腺癌症例に対し, 375 mg/日の用量で単独療法として使用しえる。この際, testosterone 産生阻害療法に比し, 「生活の質」が保たれる。
- (2) 内分泌療法再燃例に対しても, ある程度その効果が期待できる。
- (3) フルタミドと他の精巣性 testosterone 阻害剤との併用で, その併用効果が期待できる。
- (4) また, LH-RH アナログの投与による flare-up 現象をフルタミドを併用することにより予防することが可能である。

なお, 本論文の作成は, 東京大学泌尿器科赤座英之(現筑波大学泌尿器科)が担当した。

文 献

- 1) Neri R, Florance K, Koziol P, et al.: A biological profile of a nonsteroidal antiandrogen, SCH13521(4'-nitro-3'-trifluoromethylisobutyranilide). *Endocrinol* **91**: 427-437, 1972
- 2) Peets EA, Henson MF and Neri R: On the mechanism of the anti-androgenic action of flutamide(α - α -trifluoro-2-methyl-4'-nitro-m-propiono-toluidide) in the rat. *Endocrinol* **94**: 532-540, 1974.
- 3) Neri R, Peets E and Watnick A: Anti-androgenicity of flutamide and its metabolite Schl6423. *Biochem Soc Trans* **7**: 565-569, 1979
- 4) Sogani PC, Vagaiwala MR and Whitmore WF: Experience with flutamide in patients with advanced prostatic cancer without prior endocrine therapy. *Cancer* **54**: 744-750, 1984
- 5) Lund F and Rasmussen F: Flutamide versus stibocestrol in the management of advanced prostatic cancer. A controlled prospective study. *Br J Urol* **61**: 140-142, 1988
- 6) Brogden RN and Clissold SP: Flutamide. A preliminary review of its pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in advanced prostatic cancer. *Drugs* **38**: 185-203, 1989
- 7) Labrie F, Dupont A, Cusan L, et al.: Combination therapy with flutamide and castration (LHRH agonist or orchiectomy) in previously untreated patients with clinical stage D₂ prostatic cancer: today's therapy of choice. *J Steroid Biochem* **30**: 107-117, 1988
- 8) 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
- 9) Brogden RN and Chrisp P: Flutamide. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in advanced prostatic cancer. *Drugs and Aging* **1**: 104-115, 1991
- 10) 阿曾佳郎, 赤座英之, 熊本悦男, ほか: 非ステロイド性抗アンドロゲン剤フルタミドの第Ⅰ相臨床試験. 泌尿紀要 (投稿中)
- 11) 日本泌尿器学会・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
- 12) 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* **21**: 943-953, 1986
- 13) 志田圭三: アンチアンドロゲンに関する基礎的, 臨床的研究. 前立腺腫瘍(肥大と癌)のアンドロゲン依存性とアンチアンドロゲン剤の応用. *ホと臨床* **28**: 899-928, 1980
- 14) Hellman L, Bradlow HL, Freed S, et al.: The effect of flutamide on testosterone metabolism and the plasma levels of androgens and gonadotropins. *J Clin Endocrinol Metab* **45**: 1224-1229, 1977
- 15) DeKernion JN, Murphy GP and Priore R: Comparison of flutamide and emcyt in hormone-refractory metastatic prostatic cancer. *Urology* **31**: 312-317, 1988
- 16) Fossa SD, Hosbach G and Paus E: Flutamide in hormone-resistant prostatic cancer. *J Urol* **144**: 1411-1414, 1990

(Received on December 11, 1992)
(Accepted on January 14, 1993)
(迅速掲載)