

非転移性前立腺癌に対するジェネリックビカルタミドとLH-RHアナログ 製剤をもちいたCAB療法の短期的効果

岡本圭生¹⁾, 村上義孝²⁾、岡田裕作¹⁾

1) 滋賀医科大学泌尿器科学講座

2) 滋賀医科大学社会医学講座医療統計学部門

Effect of short term hormonal therapy with a generic bicaltamide and LH-RH analogue (CAB therapy) for non-metastatic prostate cancer

Keisei Okamoto¹⁾, Yoshitaka Murakami²⁾ Yusaku Okada¹⁾

1) Departments of Urology, Shiga University of Medical Science

2) Department of Medical Statistics, Shiga University of Medical Science

Abstract To examine an efficacy and a safety of a generic bicaltamide, we investigated a clinical data before and after short term combined hormonal therapy (CAB therapy) using a generic bicaltamide and LH-RH analogue in 66 localized prostate cancer patients treated in Shiga University of Medical Science between 2011 and 2012. We evaluated serum level of PSA, testosterone, LH, FSH before and three months after initiation of CAB therapy. Similarly, we evaluated prostate volume and International Prostate Symptom Score (IPSS). Through CAB therapy, serum level of PSA, testosterone, LH, FSH and IPSS were significantly decreased through CAB therapy. We observed several minor side effects: hot flash (3 cases), breast pain (1 case) and itching (1 case). We did not observe any severe side effect. There was no obvious disadvantage by using a generic bicaltamide for CAB therapy. However, long term data should be collected to see the efficacy and the safety of a generic bicaltamide.

Keyword: prostate cancer, hormonal therapy, bicaltamide, generic medicine.

はじめに

医療費の低減という観点からジェネリック医薬品の普及が推進されている。ジェネリック医薬品使用の是非とは別に、安全性試験を経ていないジェネリック医薬品が剤形や薬剤コーティングの差などにより先発品と同一の効果を発揮しうるかどうかという問題が存在する。この点が、実地医家と患者側の両方にジェネリック医薬品使用に対する有効性・安全性への懸念をもたらしていると考えられる。

したがってジェネリック医薬品の普及を目指すのであれば、ジェネリック医薬品の有効性と安全性の確認を個々に検証していく必要がある。そこで今回病理

組織学的に前立腺癌と確認された未治療患者を対象に、ジェネリック医薬品のビカルタミド錠とLH-RHアゴニストとの併用療法（CAB療法）を行い、短期的な有効性・安全性を検討したので報告する。

方法

2011年3月から2012年2月に滋賀医科大学附属病院にてCAB療法の適応と考えられた未治療前立腺癌患者を対象とした。本研究の実施については滋賀医科大学倫理審査委員会にて承認された（承認番号：22-126）。今回の症例には、転移性前立腺癌症例はエントリーされず、全例が小線源永久挿入療法前にホルモン療法がおこなわれた症例であった。すなわち、小線

源永久挿入療法前の前立腺体積の縮小目的もしくは D' Amico 分類による中間・高リスク症例におけるネオアジュバント補助療法を目的として CAB 療法を施行した。

患者選択基準として同意取得時の年齢が 45 歳以上、PS のグレードが 0 以上 2 以下、3 か月以上の生存が期待され、本研究に関する十分な説明を受けたもとで文書による承諾を得られた者とした。除外対象者として AST、ALT、ALP が施設基準値の 2.5 倍以上、血清クレアチニンが施設基準値の 1.5 倍以上、白血球数 3000 個/mm³ 未満、ヘモグロビン 10g/dl 未満、血小板数 75,000 個/mm³ 未満、重篤な疾病を有する者、医師が不適当と判断した者とした。ビカルタミド錠 80mg「オーハラ」を 1 日 1 回連日経口投与し、LH-RH アゴニストは、リュープロライド酢酸塩またはゴセレリン酢酸塩を併用した。投与期間は 12 週間とし、併用禁止薬・併用禁止療法は、エストロゲン製剤、当該治療薬以外の抗アンドロゲン作用を有する薬剤、化学療法剤、前立腺癌病巣に対する放射線療法、前立腺癌に対する手術療法、精巣摘除術とした。なお対症療法は適宜実施可とした。図 1 は、プロトコールに基づいた研究実施手順および検査実施時期を示す。患者適格基準を満たし、研究の説明および研究参加の同意取得の後、登録された対象者に対して、ビカルタミドと LH-RH アゴニストとの併用を連日実施した。検査と評価の実施時期は投与前および 12 週後とした。

研究の実施手順



臨床検査スケジュール

	投与前	12 週
血液生化学検査	○	○
PSA 値	○	○
血清ホルモン値	○	○
自他覚症状	○	○
IPSS	○	○
前立腺体積	○	○

図 1 研究実施手順および検査等の時期

治療に関する評価項目は PSA 値、テストステロン、LH、FSH、前立腺体積と国際前立腺症状スコア (International Prostate Symptom Score、以下 IPSS) とした。前立腺体積の測定には全例で経直腸前立腺超音波をもちいた。

統計解析として、上記 6 項目について介入前後の平

均値の変化を検討するため、対応のある t 検定を実施した。全ての統計解析には SAS release 9.2 を使用した。

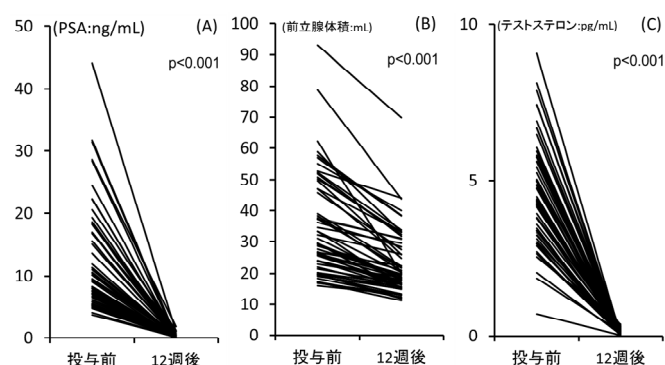
結果

対象者数は滋賀医科大学附属病院で治療を受けた前立腺癌患者 61 名。平均年齢 68.6 歳 (54 歳～78 歳) で、年齢分布は 50 から 59 歳 : 5 例、60 から 69 歳 : 29 例、70 歳以上 : 27 例であった。治療前の PSA の値と臨床病期については表 1 に示す。

表 1 登録症例の背景

患者背景		症例数	%
PSA (ng/ml)	0-10	33	54.1%
	10-20	19	31.1%
	>20	9	14.8%
TNM 分類	T1c-T2a	23	37.7%
	T2b-T2c	24	39.3%
	T3	14	23.0%

図 2 はビカルタミドをもちいた CAB 療法前後の検査データの変化をグラフ化したものである。治療前後における検査値 (平均値±標準偏差) の変化は以下のとおりである。PSA 治療前 : 12.2 ± 8.3 ng/ml, 治療後 : 0.3 ± 0.3 ng/ml、前立腺体積 治療前 : 35.0 ± 15.9 cc, 治療後 : 23.1 ± 10.4 cc (平均で治療前より 34.3% 減)、テストステロン 治療前 : 4.6 ± 1.6 pg/ml, 治療後 : 0.1 ± 0.1 pg/ml、LH 治療前 : 7.0 ± 5.8 mIU/mL, 治療後 : 0.2 ± 0.1 mIU/mL、FSH 治療前 : 18.8 ± 14.0 mIU/mL, 治療後 : 5.9 ± 3.1 mIU/mL、IPSS スコア 治療前 : 8.3 ± 5.9 ポイント, 治療後 : 8.2 ± 6.8 ポイント。PSA ($p < 0.001$)、体積 ($p < 0.001$)、テストステロン ($p < 0.001$)、LH ($p < 0.001$)、FSH ($p < 0.001$)、IPSS ($p = 0.988$) と IPSS の合計スコア以外は全て有意な減少を示した。



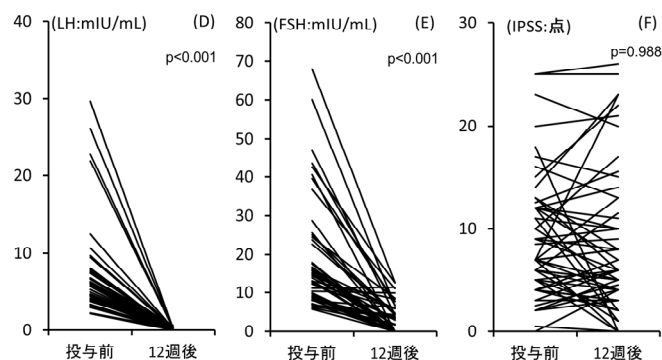


図2 治療前後における検査値の変化

有害事象報告については熱感・ほてり 3 例、乳房腫脹・乳房圧痛 1 例、かゆみ 1 例の 5 名にみられたが、本剤の中止にいたるような重篤な症状は認めなかった。

考察

前立腺癌に対するホルモン療法は 1) 転移性前立腺癌の病勢コントロール目的 2) 非転移性前立腺癌の補助療法、特に放射線療法の前後で前立腺体積縮小目的や放射線治療の増感作用を目的が適応基準である。ビカルタミドは非ステロイド性の抗アンドロゲン剤であり、前立腺癌細胞のアンドロゲン受容体をブロックしてアンドロゲンの働きを抑え、がん細胞の増殖を阻害し、通常 LH-RH アナログ製剤の補助剤として用いられる薬剤である。

今回の研究結果により、ジェネリックビカルタミドを使用した CAB 療法でも PSA 低下や前立腺体積の縮小といった適切な臨床効果が得られ、安全性の問題でもジェネリックビカルタミド使用による重篤な副作用は生じなかった。今回の解析結果では 12 週後の時点で PSA が全例正常化している。いっぽう、これまでの報告では 12 週の段階で 79.2% の症例で PSA の正常化が得られたとされている⁽¹⁾。この報告では進行期前立腺癌症例 (T3、N1、M1 症例) を対象としていたのに対し、今回の解析では T3 が一部含まれるものの、大半は限局癌であり N1 や M1 症例が含まれていないこと、また治療前の PSA が 2004 年の報告では今回の対象群より高値であったことが原因と考えられる。

いっぽう、本試験がランダム化比較試験でないことから得られた結果をもって先発品ビカルタミドと今回使用したジェネリックビカルタミドとの同等性や非劣性は論じることができない。添付文書による先発品ビカルタミドにまれにみられる重大な副作用とその頻度として劇症肝炎 0.5% 白血球減少 0.5% 間質性肺

炎 0.1% 心不全心筋梗塞 0.1% が報告されている。今回われわれのおこなった研究のサンプルではこれら重大な副作用は認められなかった。しかしながらサンプルサイズが 61 症例と少ないことから、今回もちいたジェネリックビカルタミドにおける劇症肝炎、白血球減少、間質性肺炎、心不全心筋梗塞の頻度と重症度については言及できるものではない。

小線源療法の前に体積縮小目的でホルモン療法を行うことがある。この場合、3 か月でどの程度の体積縮小が得られるかの情報が得られることは、今後の判断材料として有益である。今回は平均で 33.4% の体積縮小が得られた。これまでの先発品ビカルタミドをもちいた CAB 療法の場合、3-8 か月で 21-54% という報告があり⁽²⁾、今回の結果もこれに近い数字と考えられる。

IPSS についてはもともと排尿障害がある患者群では CAB 療法による前立腺体積の縮小により排尿障害の改善が期待される。ただし本研究ではもともと排尿障害がある群とない群が混在しており、IPSS の改善に有意差はみられなかったものと思われる。テストステロンは全例で去勢レベルに低下し、LH、FSH についても全例で測定感度以下レベルに低下していた。

これは既に報告されている進行期前立腺癌症例 (T3、N1、M1 症例) を対象とする CAB 療法と同様であった⁽¹⁾。

終わりに CAB 療法の前後での検査値の変化はジェネリックビカルタミド単剤ではなく LH-RH アナログ製剤との併用によってもたらされていることに留意せねばならない。LH-RH アナログ製剤との併用で実施された今回の研究において、ジェネリックビカルタミドの単独効果を評価することはできない。本研究ではジェネリックビカルタミドをもちいた CAB 療法によって従来の報告と同様の効果が認められたとの解釈にとどめるべきであろう。本研究では併用薬剤である LH-RH 製剤はリュープロレリンまたはゴセレリン酢酸塩のいずれかを使用し、製剤の統一はおこなわなかったのは、仮に統一してもジェネリックビカルタミド単独効果は判定不可能と判断したからである。非ステロイド性の抗アンドロゲン剤のように LH-RH アナログ製剤の補助剤として用いられる薬剤の効果を判定することの限界と困難さがあるといえる。

先発品とのランダム化比較試験や プラセボをもちいた群との無作為割付がなされない限り、こういった研究で有効性を論ずることは不可能であるが、限られた条件でのデータ採取により単一のジェネリックビカルタミドを使用した CAB 療法で臨床上的の不利は

生じなかったと結論づけることは可能であろう。元来、ジェネリック医薬品は個別の使用成績調査がおこなわれないために、製品個別の臨床データがないのが現状である。その意味で、今回のようなデータ採取は、例え少数例でも単一製品での臨床データが得られるといったメリットはあるかもしれない。またこういったデータの蓄積と開示が医療関係者の間に潜在するジェネリック医薬品への有効性・安全性への懸念の軽減になるのであれば、今後こういったスタディを継続する意義となりうるかもしれない。

結論

単一のジェネリックビカルタミドを使用したC A B療法で臨床上の不利益は生じなかった。しかし先発品との同等性を論じるにはランダム化比較試験をおこなうしかなく、本試験を持って有効性を論じることは困難である。長期的な有効性と安全性についてはさらなる長期経過観察による解析が必要である。

本研究はNP0 法人びわ湖健康・福祉コンソーシアムによる受託研究(プロジェクト番号: 2812317)である、ジェネティック医薬品に関する臨床研究 ―ジェネリック医薬品ビカルタミド錠の前立腺癌に対する有効性・安全性の確認―の一環として実施した。

参考文献

[1] Akaza H, Yamaguchi A, Matsuda T et al. Superior anti-tumor efficacy of bicalutamide 80 mg in combination with a luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist monotherapy as first-line treatment for advanced prostate cancer: interim results of a randomized study in Japanese patients. *Jpn J Clin Oncol*. 2004; **34**: 20-8.

[2] Ebara S, Manabe D, Kobayashi Y et al. The efficacy of neoadjuvant androgen deprivation therapy as a prostate volume reduction before brachytherapy for clinically localized prostate cancer. *Acta Med Okayama*. 2007; **61**: 335-40.

和文抄録

ジェネリック医薬品の普及には、個々の医薬品に対する有効性と安全性の確認がもっとも肝要である。今回われわれは未治療前立腺癌患者に対してジェネリック医薬品ビカルタミド錠と LH-RH アゴニストとの併用療法を行い、短期的な有効性・安全性を検討した。2011 年 3 月から 2012 年 2 月に滋賀医科大学附属病院にて組織学的に前立腺癌と診断された未治療症例 66 例に対し、ビカルタミドと LH-RH アゴニスト併用療法を行い投与前と投与後 3 か月の時点で PSA 値、テストステロン、LH、FSH、前立腺体積と国際前立腺症状スコア(International Prostate Symptom Score、以下 IPSS)を評価した。IPSS の合計スコア以外は全て有意な減少を示した。有害事象については熱感・ほてり 3 例、乳房腫脹・乳房圧痛 1 例、かゆみ 1 例の 5 名にみられたが、本剤の中止にいたるような重篤な症状は認めなかった。以上より単一のジェネリックビカルタミドを使用したC A B療法で前立腺癌治療における臨床上の不利益は生じなかった。しかし先発品との同等性を論じるには無作為割り付け試験をおこなうしかなく、本試験を持って有効性を論じることは困難である。長期的な有効性と安全性についてはさらなる長期経過観察による解析が必要である。

キーワード: 前立腺癌、ホルモン療法、ビカルタミド、ジェネリック薬品