

前立腺がんセミナー 講演録 1

「患者・家族の集い 2015 東京」 2015/11/29

JCHO 東京新宿メディカルセンター

副院長・泌尿器科 部長 赤倉 功一郎 先生

前立腺がんはこれだけ多いにもかかわらず、患者会がなく、行政への働きかけや新薬の承認など、患者さんの力というのは大きいはずなのに、前からどうにかならないかと思っていました。このように、武内さんをはじめ皆様のご努力で患者会が立ち上がり、セミナーを開催されるに至ったことを、本当にうれしく思います。本日は前立腺がんの患者さんが多いと思いますが、今後受けるかもしれない「薬物療法」を中心に、それが効かなくなるのはどうしてか。昨年出た新薬の話や骨のケアについても、お話をしたいと思います。あまり他のセミナーでは話さない「治療は何のためにするのか」ということについてもふれておきたいと思っています。

前立腺がんの特徴

かつて少なかった日本人の前立腺がんがすくなく増え、2015年の罹患数は1位と推測されています。前立腺がんは高齢者の男性に多く、初期は無症状で、PSA検査が有用なツールです。骨に転移しやすく、早期がんには手術、放射線、無治療の監視療法を含め、様々な選択肢があります。乳がんと同じように、他のがんにはないホルモン療法という治療法も特徴です。ホルモン療法が効かなくなったCRPC（去勢抵抗性前立腺がん）に対する新規治療薬が昨年3つ出て、さらに2016年には、もう一つ（ラジウム 223）出る予定です。



ホルモン療法はなぜ効かなくなるのか

前立腺がんは男性ホルモン（アンドロゲン）の存在のもとに大きくなり、これをなくせば、がん細胞が弱ったり死んでしまいます。これを利用してホルモン療法が行われますが、続けていると、男

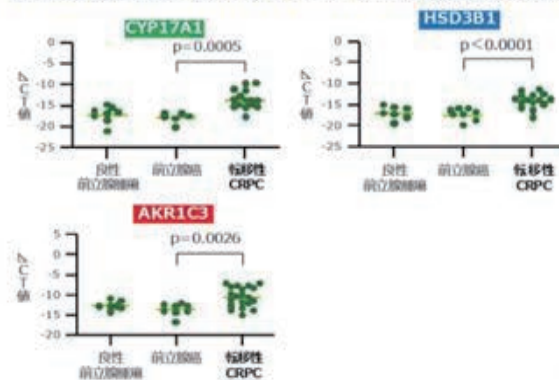
性ホルモンが無くてもがんが増殖してしまう去勢抵抗性がんとなることが大きな問題となっています。今、使われているホルモン療法の多くは血液中の男性ホルモンをなくす薬ですが、様々なポイントでこれに打ち勝つ能力を、がんが身につけてしまいます。

去勢抵抗性(ホルモン抵抗性)獲得の機序

1. 前立腺組織内アンドロゲン濃度の低下不全
2. アンドロゲン受容体(AR)遺伝子の増幅・過剰発現
3. AR突然変異によるリガンド特異性的変化
4. ARスプライシング異常による高活性化
5. サイトカインや増殖因子によるリガンド非依存性のAR活性化
6. AR転写共役因子の変化
7. アポトーシスや細胞増殖に関するシグナル伝達系の亢進

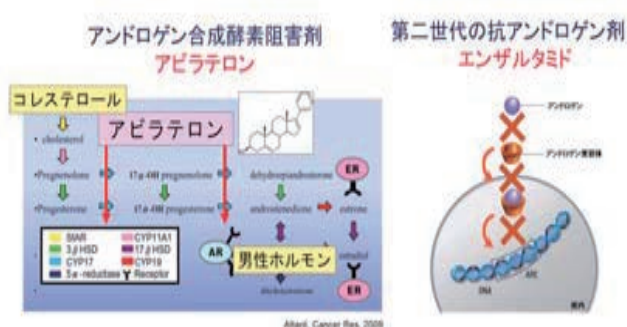
血液中の男性ホルモンは低いけれど、前立腺の中に男性ホルモンが残っており、がん細胞がコレステロールから自分で男性ホルモンを作ることが分かってきました。

前立腺癌細胞におけるアンドロゲン合成酵素の発現



Montgomery RB, et al.: Cancer Res 68: 4447-4454, 2008より改変

そこで出てきたのが、アピラテロン（商品名ザイティガ）です。コレステロールから男性ホルモンを作る経路を阻害する薬です。この薬は生存期間、PSA再発までの期間を延長でき、化学療法の前後でも使える新しいホルモン剤として、日本でも昨年発売されました。



もう一つ出た新薬がエンザルタミド（商品名イクスタンジ）です。男性ホルモン（アンドロゲン）が前立腺内のアンドロゲン受容体へ結合するのを防ぐ新しいホルモン剤です。こちらも抗がん剤治療の前後いずれでも生存が延びるということで、昨年発売されています。

前立腺がんの抗がん剤として、現在標準的に使われているのは、その効果が世界で初めて証明されたドセタキセル（商品名タキソテール）ですが、昨年出たカバジタキセル（商品名ジェブタナ）は、ドセタキセルが効かなくなった人に対しても、臨床試験でその効果が証明されています。

このように医学は、時間の経過と共に、治療薬の進歩が期待できるという事を、ご理解いただきたいと思います。

大切な骨のケア

前立腺がんの転移の場所としては、骨が圧倒的に多く、次にリンパ節で、肺、肝臓への転移は比較的少ないです。最近、学会や医療者では骨に注目していて、転移していなくてもホルモン療法をすると、筋肉が弱くなり、貧血、骨粗しょう症で骨

折、転倒の危険が高くなります。ホルモン療法の統計を見ると、骨折した人が、しない人に比べ、生存期間はやはり短くなっています。寝たきり状態を想像していただくと明らかだと思います。ホルモン療法をする場合には、骨密度測定をしていただき、カルシウム摂取や運動も当然奨励されます。薬では骨を溶かす細胞を抑え、前立腺がんを転移しにくくする「ゾメタ」や「ランマーク」がよく使われます。

骨転移の痛みに関しては、放射線照射がよく効きます。ただ、骨の転移が多い場合は、注射の「放射性ストロンチウム」が有効で、痛みをとる作用が証明され、使用されています。β線を放出するストロンチウムに対し、α線を放出する注射薬「ラジウム223」は、痛みだけでなく、生命予後を延長すると言われています。2016年に使えるようになるでしょう。（注：2016年3月に認可済）



治療の評価は

最後に、治療を考えるのにどういう選択が良いかを提案させていただきます。

まず一つは、ホルモン療法が初めは効いていたが、効かなくなったときにどうするか？アメリカの医師の多くは、以前使われていた薬はいっさい使わないと言います。きちんとしたエビデンスのある「タキソテール」「ザイティガ」「イクスタンジ」「ジュブタナ」しか使わないのです。本当にそれが良いのか、日本の医師はまだ決めかねています。

たとえば去勢抵抗性がんの時、「カゾデックス」と新薬の「イクスタンジ」を比べれば、「イクスタンジ」の効果が圧倒的です。でも、薬が効かなくなったら次がありますよね。臨床試験は期間をきって調べるので、次の治療までは調べていないのです。トータルで考えるとどちらがいいかわからないというのが実情ですが、価格は新薬が圧倒的に高価です。日本の医療費を考えると莫大な額になります。

新しい薬がいくつか出てきて、その中でどれを選ぶのか？アメリカの泌尿器学会や、今年スイスで開かれた「コンセンサス・ミーティング」でも意見が分かれています。

治療は何のために

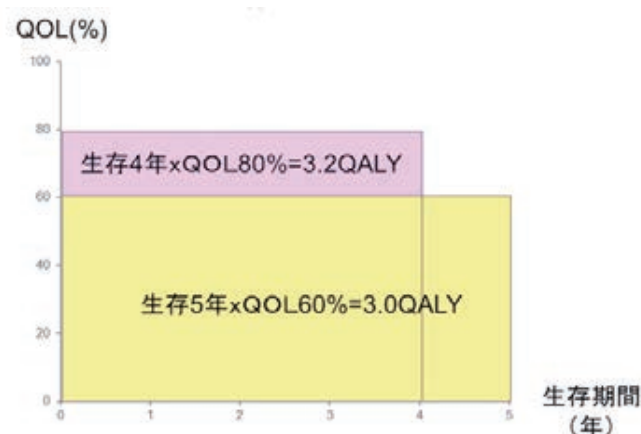
残念ながらホルモン剤には、交差耐性といって、最初に使う薬には効果があるが、次に使う同類の薬は効果が激減します。だから、何を最初にするかが重要で、遺伝子レベルの研究はされていますが、まだ応用には至っていません。そもそも、いつ始めるかによっても違います。例えば、治療薬を10か月投与するのと、4か月無投薬で病と共存した後6か月投与するのと、どちらがいいのか考えていただきたいのです。早期に使うと、効果のある期間は統計上有意に延びるものの、後者のように4か月間薬を使わず、なるべくいい状態で生活をするという考え方も大事です。

有効期間の比較 治療開始時期



最近言われているのが、「生命予後」と「QOLの維持」という両面から評価を統合した「質調整生存年」という考え方です。例えば、手術を受け生活の質が80%で4年生存なら、質調整生存年は3.2年になります。しかし5年生存でも生活の質が60%なら、質調整生存年は3年になります。私は、人によってどちらが良いかは違うと思っています。

質調整生存年 (質調整余命) : QALY (クォーリ)
= **Quality-Adjusted Life-Year**



おわりに

イギリスでは、1 質調整生存年はおよそ2万ポンド (約160万円) 以下が新薬承認条件になっています。

日本もこれから、新薬の承認で費用対効果が基準に入ってくると思います。例えば1本数十万円の新薬で、ご本人の負担は高額医療費として軽減されても、国の負担、働く世代の負担はすごく大きいのですから、適切な方に適切な治療をしていただきたいのが私の希望です。

JCHO 東京新宿メディカルセンター
副院長・泌尿器科 部長 赤倉 功一郎 先生

我が国では前立腺癌の罹患数は急増しており、その診療費は今後増大する国民医療費において大きな割合を占めると推定されています。そこで、前立腺癌治療薬、とくに新規治療薬の費用についての最新情報をお届けします。

初回ホルモン療法後に再燃した去勢抵抗性癌に対する新規治療薬として、アビラテロン（ザイティガ®）、エンザルタミド（イクスタンジ®）、カバジタキセル（ジェブタナ®）が2014年に我が国で発売されたのはご存知のことと思います。いずれも高額な薬価が定められました（表）。しかし、このたびの2016年4月の薬価改定において、薬剤ごとに異なった変更がなされました。ザイティガとジェブタナの薬価には変更がなかったのに対して、イクスタンジの薬価は25%も減額されました。

どうしてこのような違いがでたのでしょうか。実は、これには日本での新薬薬価の決め方の問題が関係しているのです。我が国では、新薬の認可申請のためには製薬会社が独立行政法人医薬品医療機器総合機構に申請する必要があります。そ

こで効果と安全性が評価されて承認されると、その後に薬価が定められます。新規骨転移治療薬ラジウム-223（ゾーフィゴ®）は2016年4月現在まさにこの段階にあり、承認はされたが薬価が決まっていない状況です。薬価を決定するにあたっては、諸外国での薬価、使用患者の予測数、薬の薬価などから総合的に判断するとされています。今回の薬価改定においては、イクスタンジが、実際に発売してみると、事前の想定以上に多くの患者さんに使われたために薬価が切り下げられたものと推測されます。

将来構想として、費用対効果の観点を導入して薬価を定めることが我が国でも提案されています。つまり、薬剤の価格を、生存期間の延長や生活の質の改善等の効果に見合うように設定するという考え方です。例えば、イギリスでは、質調整生存年（QALY：生活の質で補正した生存期間）の1年の改善に対して20,000-30,000ポンド以上のコストを要する薬剤は認められないとして保険制度が運用されています。

去勢抵抗性前立腺癌に対する新規治療薬

一般名	商品名	発売日	発売時薬価	改訂後薬価
エンザルタミド	（イクスタンジ）	2014/5/23	3,138.8 円/カプセル 351,545.6 円/28 日	2,354.1 円/カプセル 263,659.2 円/28 日
アビラテロン	（ザイティガ）	2014/9/ 2	3,690.9 円/錠 413,380.8 円/28 日	変更なし
カバジタキセル	（ジェブタナ）	2014/9/ 4	593,069 円/バイアル 790,758.7 円/28 日	変更なし
ラジウム-223	（ゾーフィゴ）	2016/3/28 （製造販売承認）	未定	