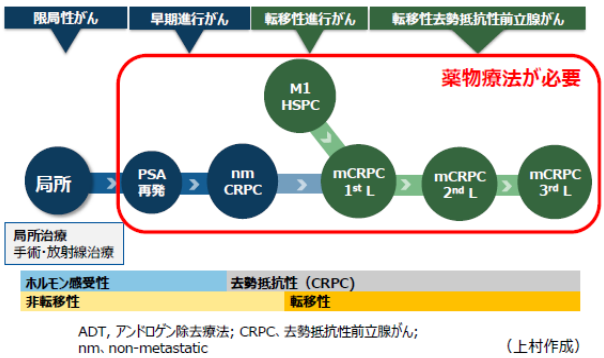
進行がんと薬物療法
～薬剤の進歩と今後の見通しについて～

上村博司 先生　横浜市立大市民総合医療センター 泌尿器･腎移植科　部長

横浜市大市民総合医療センターの上村です。今日はホルモン療法を中心とした、進行前立腺がんに対する薬物療法のお話をしたいと思います。

前立腺がん薬物療法の概観

前立腺がんの治療概観

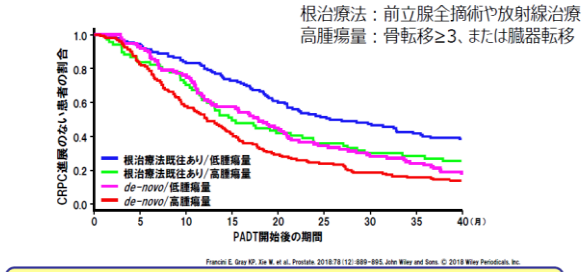


（上村作成）

前立腺がんの進行は概ねこのような流れになります。手術や放射線治療といった局所治療から始まって、PSA再発、さらに骨転移の出現・症状の出現そして順序は前後するものの去勢抵抗性前立腺がん（CRPC）となり病勢が進行していくルートと、最初から転移があって、局所治療を経ずにそのままホルモン療法から入り、やがて去勢抵抗性が生じるというルートがあるということです。大きく括ると、薬物療法が必要になるのは、この図で赤枠で示した範囲となります。

ここで、骨転移・臓器転移による腫瘍量、局所治療の有無によって去勢抵抗性（CRPC）に至るまでの期間がどうなるのかを次の図で説明します。

遠隔転移例における腫瘍量･前治療別のCRPC進展までの期間（海外データ）



Francini E, Gray KP, Xie W, et al. Prostate. 2018;78(12):889-895. John Wiley and Sons. © 2018 Wiley Periodicals, Inc.

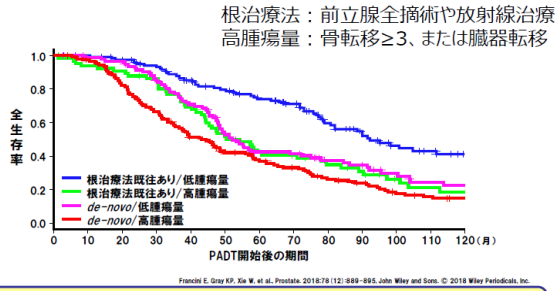
●腫瘍量や根治療法の有無によりCRPC進展までの期間が異なる

Francini E et al.: Prostate. 2018; 78(12): 889-895

転移量が多かったり（骨転移３箇所以上 or 臓器転移がある）最初から転移がある方は、根治治療を終わってから再発した方や転移量が少ない方と比較して、より早く去勢抵抗性になることが示されています。

全生存率についてもやはり同様の傾向があります。

遠隔転移例における腫瘍量･前治療別全生存率解析（海外データ）



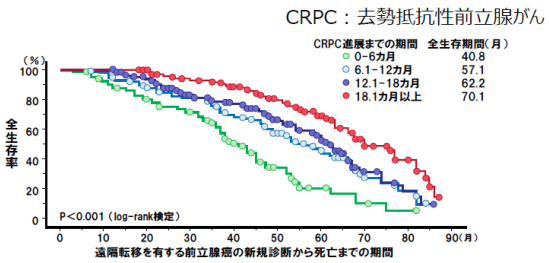
Francini E, Gray KP, Xie W, et al. Prostate. 2018;78(12):889-895. John Wiley and Sons. © 2018 Wiley Periodicals, Inc.

●腫瘍量や根治療法の有無によりOS期間が異なる

Francini E et al.: Prostate. 2018; 78(12): 889-895

次の図は、CRPCに至るまでの期間が長いほど、生存期間が長くなることを示しています。１８か月以上ある場合（赤線）の生存率が一番良く、６ヵ月以内ですと（緑線）一番悪くなっています。

遠隔転移を有する前立腺癌患者におけるCRPC進展までの期間別全生存期間



●CRPCに進展するまでの期間が短いほど予後不良である

Miyake H et al.: Anticancer Res. 2019; 39(3): 1391-1396

2014年以前はドセタキセルという化学療法が、去勢抵抗性前立腺がんにおける薬物療法の中心でした。化学療法としてはドセタキセルしかありませんから、これをずっと長く投与していた時代でした。

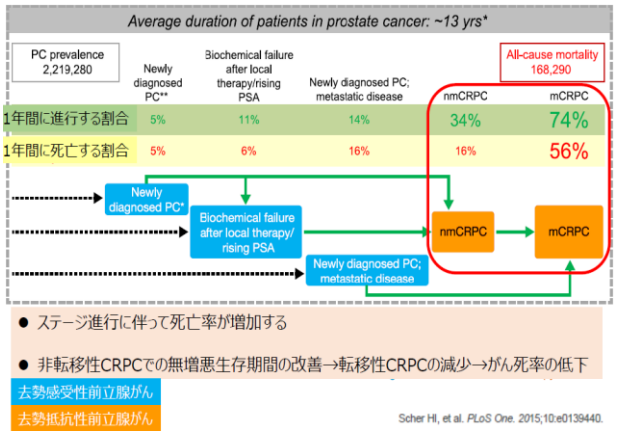
ところが、2014年以降はたくさんの薬が登場してきています。

近年、様々な薬剤の登場により、
前立腺癌薬物療法が大きく変わって来ている

	一般名	作用機序	薬品名
2014年	アビラテロン エンザルタミド カバジタキセル	アンドロゲン合成阻害 抗アンドロゲン剤 タキサン系抗がん剤	ザイティガ イクスタンジ ジェブタナ
2016年	ラジウム223	アルファ線放射能	ゾーフィゴ
2019年	アパルタミド	抗アンドロゲン剤	アーリーダ
2020年	ダロルタミド	抗アンドロゲン剤	ニュベクオ

ここで前立腺がんの各ステージにおいて、その進行度と死亡の割合がどう変化するのかを見てみたいと思います。上の数字が１年間に進行する方の割合で、下が1年間で死亡する方の割合を示しています。

前立腺がんステージの進行度



診断時に転移がなければ、 １年間で進行する方の割合は5%と少ないのですが、PSA再発の段階ではそれが11%に増加してます。そしてCRPCになってしまうとぐんと上がって、転移がないCRPCでは1年間に34%の方が進行し、死亡の割合も16%になっています。転移のあるCRPCでは1年間で74%の方が進行し、死亡の割合も56%という数字となっています。つまり、転移のある去勢抵抗性前立腺がん(mCRPC)にはできるだけならない、なるのを遅らせるということが非常に大事なところだと思います。非転移性のCRPCでは、無増悪生存期間を延長することが、転移性のCRPCの減少につながり、死亡率を下げることにもつながるわけです。

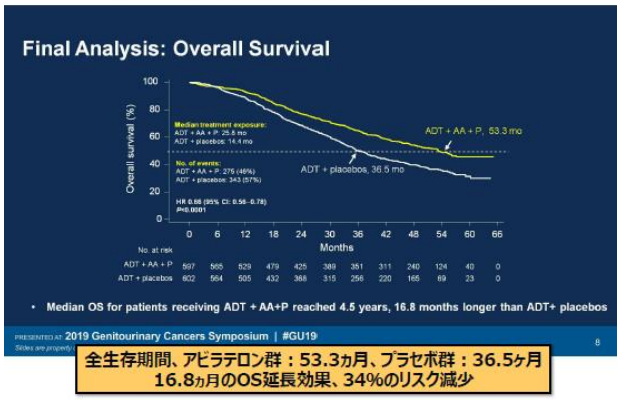
ホルモン感受性前立腺がん（HSPC）の治療

診断時に転移の無い方は、５年生存率が１００%に近いわけですが、転移があって治療を始めた方は５年生存率が５０%を切るというデータがあります。後者の患者さんたちをなるべくがん死させないようにするというのが、我々泌尿器科医にとって重要な課題となっています。そこでドセタキセルやアビラテロンといったような強い薬を最初に投与するとどれだけの効果があるかという研究がなされており、それらの紹介をしたいと思います。

初期ホルモン療法（ADT:アンドロゲン除去療法）に加えて、最初からアビラテロンを投与するという治験が（LATITUDE試験）世界中で行われました。

グリソンスコアが8以上、骨転移が3個以上、臓器転移がある、これらのうち二つ以上の項目を有するのが対象の症例とされ、ADT＋アビラテロンを投与する群とADT＋プラセボの群で比較が行われています。

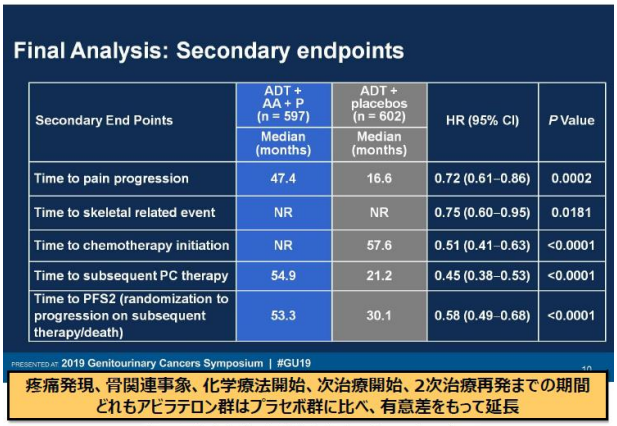
初期ホルモン療法でアビラテロンを開始する治験



Presented By Karim Fizazi at 2019 Genitourinary Cancers Symposium

最終的な結果は、図の白のラインがプラセボ、黄色のラインがアビラテロンの併用群です。アビラテロン併用群で中央値17カ月ぐらいの生存期間延長があったという結果になっています。

初期ホルモン療法でアビラテロンを開始する治験



Final Analysis: Secondary endpoints

Secondary End Points	ADT + AA + P (n = 597) Median (months)	ADT + placebos (n = 602) Median (months)	HR (95% CI)	*P* Value
Time to pain progression	47.4	16.6	0.72 (0.61–0.86)	0.0002
Time to skeletal related event	NR	NR	0.75 (0.60–0.95)	0.0181
Time to chemotherapy initiation	NR	57.6	0.51 (0.41–0.63)	<0.0001
Time to subsequent PC therapy	54.9	21.2	0.45 (0.38–0.53)	<0.0001
Time to PFS2 (randomization to progression on subsequent therapy/death)	53.3	30.1	0.58 (0.49–0.68)	<0.0001

PRESENTED AT 2019 Genitourinary Cancers Symposium | #GU19
疼痛発現、骨関連事象、化学療法開始、次治療開始、2次治療再発までの期間
どれもアビラテロン群はプラセボ群に比べ、有意差をもって延長

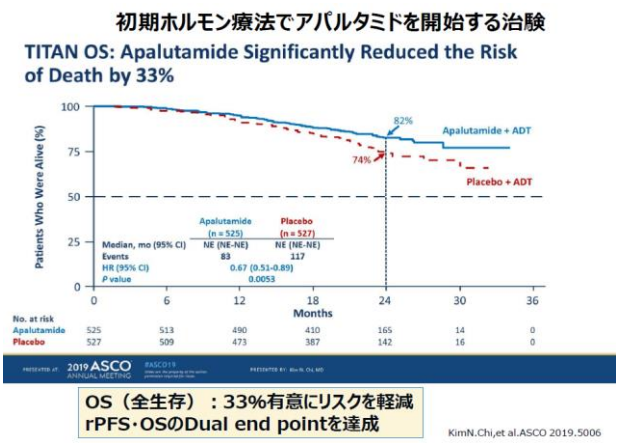
Presented By Karim Fizazi at 2019 Genitourinary Cancers Symposium

更に、この図で示すように、アビラテロン併用に優位性があるという結果になっています。このように、前述の症例のような転移性ホルモン感受性前立腺がんに対しては、ＡＤＴに加えてアビラテロンを早期から併用することの有効性、安全性が証明されており、このような用い方をアップフロント･アビラテロンとも称しています。またこれは日本人に対して行ったケースでも同じような結果となっています。

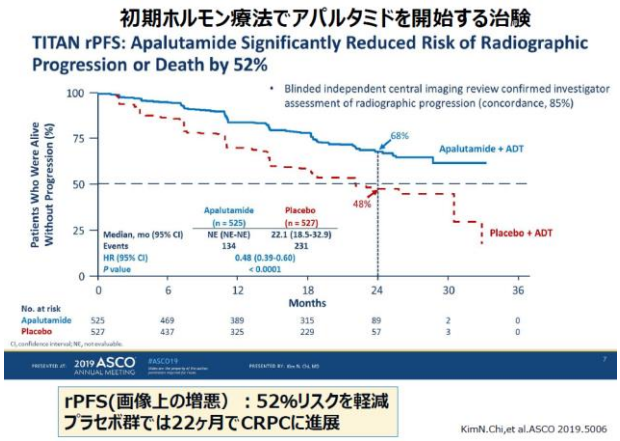
海外では化学療法であるドセタキセルを最初から行うというデータがあります。アビラテロン併用と同じような結果が出ていますが、それではアビラテロンの併用が良いのか、ドセタキセルの併用が良いのかという疑問が生ずるわけですが、その比較が特にヨーロッパで行われています。全生存期間を調べた結果、差は認められなかったとのことです。それを受けて海外ではいずれの方法も使われています。しかしながら、日本ではドセタキセルを最初から使うことは保険収載されていないため、ほとんどの場合アビラテロンを用いています。

前述のLATITUDE試験は転移量などに基づき、高リスクの症例を対象としていたのですが、最近になり、高リスクという条件を外して全ての患者さんを対象としたTITAN試験（アパルタミド）やENZAMET試験（エンザルタミド）が行われるようになりました。

ここでは、アパルタミドをホルモン療法の初期から併用したTITAN試験についてお話をしておきます。転移性前立腺がんの患者さんを対象として、転移が増悪するまでの期間と全生存期間を調べています。



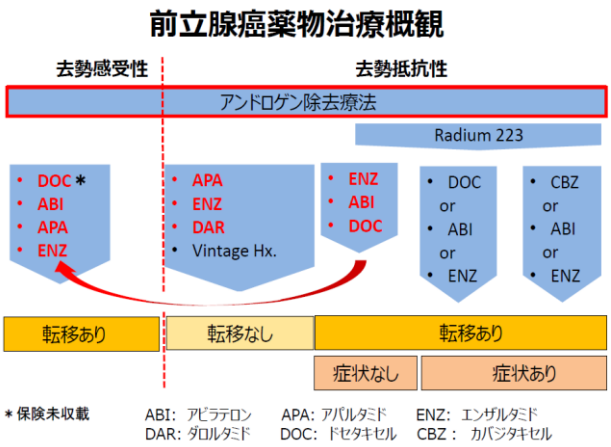
転移が増悪するまでの期間については、この図にある通り、アパルタミドを投与した群が長期間転移が増悪しなくてすんでおり、また、次の図にある通りアパルタミドを投与した群が、全生存期間の延長も得られたという結果になっています。



このような結果がでたことにより、現在では転移性前立腺がんが見つかった患者さんには、アパルタミドやエンザルタミド、あるいはアビラテロンなどの強い薬を投与することで全生存期間の延長につなげるために、これらが最初に使われる時代になってきました。

アメリカの泌尿器科学会のガイドラインには、転移のある症例にはアビラテロンやアパルタミド、エンザルタミド、あるいはドセタキセルの投与といった強い治療が推奨されています。以前、私たちが使っていたビカルタミドやフルタミドといった薬は、あまりお薦めしないというガイドラインになっています。

エンザルタミドやアビラテロンあるいはドセタキセルは、もともとは去勢抵抗性の前立腺がんの方に対する治療薬として開発されたのですが、今では、前もって一番最初から使うという時代になってきたということです。



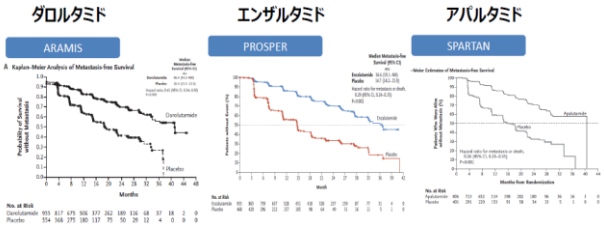
転移のない去勢抵抗性前立腺がん(m0CPRC)の治療

次に、転移のない去勢抵抗性前立腺がんに対する新規ホルモン剤の話をします。局所治療である全摘手術や放射線治療後に再発し、ホルモン療法をしていたがPSAが上がってきたという場合で、転移がない症例が対象となります。

転移のない去勢抵抗性の前立腺がんの患者さんでアパルタミド投与群とプラセボ群の比較を行った試験（SPARTAN試験）があります。両群で転移が起きるまでの期間を比べたところ、アパルタミド投与群は、プラセボ群に比べて、転移が起きるまでの期間を約２年延長してます。患者さんはそれだけ長く転移のない生活を送ることができたわけです。気になる全生存期間の結果が最近結果が発表されましたが、やはりアパルタミドを投与群のほうが、14カ月ぐらいプラセボ群に比べて延長したとなっています。

このような試験が、アパルタミド以外にも、エンザルタミドやダロルタミドといった新規抗アンドロゲン剤でそれぞれ試験が行われており、いずれも同じような結果となっています。

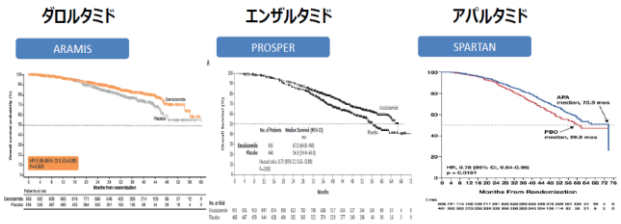
各試験における無転移再発期間の結果 (主解析結果)



Endpoint		ARAMIS/darolutamide (n=1509)	PROSPER/enzalutamide (n=1401)	SPARTAN/apalutamide (n=1207)
Primary Analysis	MFS	40.4 vs 18.4 (HR=0.41; p<0.001)	36.6 vs 14.7 (HR=0.29; p<0.001)	40.5 vs 16.2 (HR=0.28; p<0.001)

＊保険未収載　ABI: アビラテロン　APA: アパルタミド　ENZ: エンザルタミド　DAR: ダロルタミド　DOC: ドセタキセル　CBZ: カバジタキセル

各試験における全生存期間の結果 (最終解析結果)



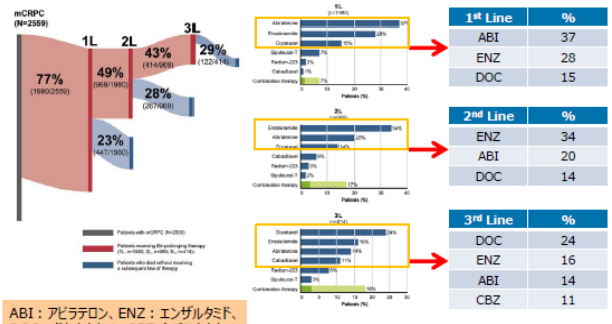
		ARAMIS/darolutamide (n=1509)	PROSPER/enzalutamide (n=1401)	SPARTAN/apalutamide (n=1207)
Final Analysis	OS	NR vs NR (HR=0.69 ; p=0.003)	67.0 vs 56.3 mo (HR 0.73 : P = .0011)	73.9 vs 59.9 mo (HR=0.784 : p=0.0161)
	Death events	254 (N=1,509)	466 (n = 1401)	428 (N=1,207)
	α	p = 0.0498	P = 0.021	P = 0.046
	Median Observation (Months)	29.1	48	52.0

無転移再発期間については、どれも治療薬を投与した群のほうが、プラセボ群に比べて2年近く延長してるという結果です。全生存期間におきましても、この三つの薬を投与した群は、プラセボ群に比べて約1年以上延長するという結果が得られています。

転移のある去勢抵抗性前立腺がん(mCRPC)の逐次療法

次は、転移性去勢抵抗性前立腺がんの逐次療法についてです。われわれ泌尿器科医、そして腫瘍内科医にとって、頭を抱える治療になります。ドセタキセルが中心であった時代は、これだけを長く投与すれば良かったのですが、エンザルタミドとかアビラテロンまたタキサン系抗がん剤であるカバジキタセルといった薬が出てきた現在、患者さんのQOLを良くして長生きできるようにするために、逐次療法ということでどのような順番でこれらの薬を使うかという点に難しいものがあるということです。この点について解析したデータを紹介したいと思います。

結果：治療ライン別の薬剤



ABI：アビラテロン、ENZ：エンザルタミド、DOC：ドセタキセル、CBZ:カバジタキセル

Daniel J George , Clin Genitourin Cancer , 2020 Aug;18(4):284-294

まず、昨年の学会で発表されたアメリカでの逐次療法の実績です。全米の265カ所のがん治療拠点の去勢抵抗性前立腺がん2500例のデータを集めての後ろ向き解析です。

去勢抵抗性前立腺がんと診断されてから新しい薬が使われた症例は77%ぐらいです。そういう方は抗がん剤ではなくて、アビラテロンやエンザルタミドという内服薬を投与されています。それが効かなくなって次のセカンドラインですが、同じようにエンザルタミドとかアビラテロンが一番多く使われていて、ドセタキセルは3番目でした。そして約半数の方がサードラ

インまで行きますが、ここでは化学療法が一番多く使われています。

次に、日本のデータを示しておきます。アビラテロンとエンザルタミドのどちらを先にするのがいいのかという問題に対する後ろ向き解析です。

本邦におけるホルモン薬を用いた逐次療法に関する報告（mCRPC対象・後ろ向き研究）

● 複合PSA非進行期間・全生存期間について各試験結果はほぼ同様の知見が得られている

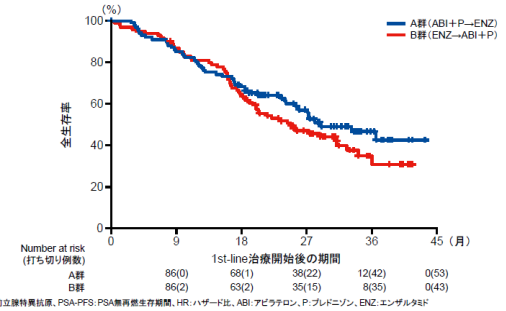
	Miyake et al[1]	Terada et al[2]	Mori et al[3]	Matsubara et al[4]
対象	化学療法施行前 mCRPC	化学療法施行前 mCRPC	CRPC	mCRPC
1st line PSA奏効率（≧50%）				
1st line Enz	61.0%	55.0%	52.2%	51%
1st line Abi	55.1%	48.0%	21.7%	48%
2nd line PSA奏効率（≧50%）				
2nd line Enz	26.5%	29.0%	39.1%	30%
2nd line Abi	16.9%	13.0%	6.5%	6.4%
Combined PSA-PFS（Enz先行 vs Abi先行）	combined PSA PFS 12.8m vs 18.4m p=0.0091	combined PSA PFS 296 vs 455 (days) p< 0.001	combined PFS 7.0m vs 9.0m p=0.049	combined PFS 11.1m vs 9.04m p=0.105
生存率（Enz先行 vs Abi先行）	22.1m vs NR p=0.21	899 vs 919 (days) p=0.599	24.0m vs NR p=0.62	25.4m vs 24.2m p=0.834

複数の報告がなされているが、アビラテロン先行かエンザルタミド先行かは全生存期間に関しては有意差が無い

1) Clin Genitourin Cancer. 2017 Aug;15(4):e591-e597.
2) Jpn J Urol. 2017 Jun;24(6):441-448.
3) Prostate. 2017 Jul;77(10):1144-1150
4) Clin Genitourin Cancer. 2018 16(2):142-148

結果は、アビラテロン先行の方がPSAの下がり方は良さそうだが、全生存期間についてはいずれが先行でも変わらない、となっています。従って、いずれを先行するかは患者さん各々の状態に応じて選択することが大事ということになります。

前向きpⅡ試験　全生存期間



PSA：前立腺特異抗原、PSA-PFS：PSA無再燃生存期間、HR：ハザード比、ABI：アビラテロン、P：プレドニゾン、ENZ：エンザルタミド

【対象】エンザルタミド160mg/日（ENZ）とアビラテロン1000mg＋プレドニゾン10mg/日（ABI＋P）による逐次療法の最適な投与順序を検討する（無作為化第Ⅱ相試験）
【方法】外科的／内科的去勢後に病勢進行した転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）患者202例をABI＋P投与又はENZ投与に無作為化して1st-line治療を開始し、PSA再燃 等の発生後に他方の薬剤へクロスオーバーして2nd-line治療を開始した。
主要評価項目は、1st-line治療開始時点からnd-line治療におけるPSA再燃までの期間、2nd-line治療におけるPSA奏効率（ベースラインから≧30%低下）とした。

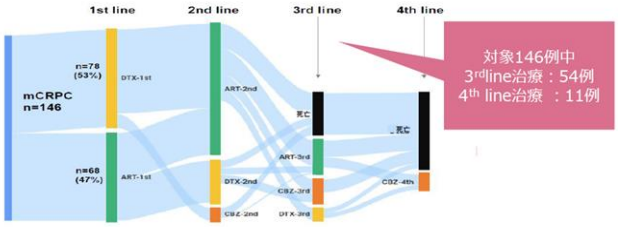
Khalaf DJ et al. Lancet Oncol. 2019 [Epub ahead of print]

これはアビラテロンとエンザルタミドいずれを先行するかという問題に対する海外の前向き試験のデータです。全生存期間に差は無いことが証明される結果となっています。

次の図は、日本の患者さん方の治療の流れを表すデータです。みちのく試験という東北地方でのデータを集めた後ろ向きの解説です。新しい薬を使った方は約150名いらっしゃって、ドセタキセル、アビラテロン、エンザルタミドをどういう順番で使ったかという流れが分かります。

治療パターンのサンキー・ダイアグラム

●治療選択肢を全て使い切ることは困難である可能性があるため
初期ホルモン療法後の薬剤選択は重要



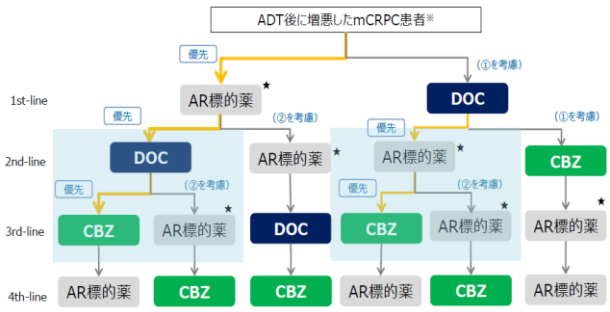
ART-×：×剤目に新規ホルモン薬を投与
DTX-×：×剤目にドセタキセルを投与
CBZ-×：×剤目にカバジタキセルを投与

Okita K et al. Clin Genitourin Cancer. 2019 [Epub ahead of print]

ファーストラインはアメリカと違って、驚いたことに50%ぐらいの方がドセタキセルです。セカンドラインになりますと、新規ホルモン剤での治療が行われています。そしてサードラインになりますと死亡される方もけっこういらっしゃるので、サードラインに到達できた方は最初の約150名が54例となり、フォースラインになると11例となっています。

これを見てわかる通り、いろいろな薬があるのですが全部の薬を使い切るのはなかなか難しいです。去勢抵抗性前立腺がんになったあとの薬剤選択というのは、非常に重要と言えると思います。

mCRPCの治療アルゴリズム



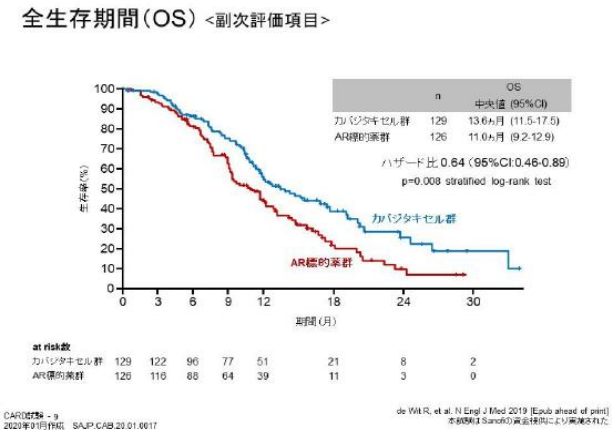
【考慮ポイント】
①PS良好かつ化学療法への忍容性があり、以下の基準を1つ以上満たす患者を考慮
ADT奏効が1年未満、自覚症状あり、内臓転移あり
②以下の基準を1つ以上満たす患者を考慮：
AR標的治療に奏効、ADT奏効＞1年、症状なし又は軽度な症状あり、内臓転移なし

★ AR標的薬の治療経過を注意深くモニタリングし、必要であれば直ちに化学療法に切り替える
※ラジウム223は化学療法が不適格で軟部組織に病変を認めない症候性の骨転移例に適応
CRPC：去勢抵抗性前立腺癌、　ADT：アンドロゲン遮断療法、
AR：アンドロゲン受容体

Chi K, et al. Ann Oncol.2015 Oct;26(10):2044-56

これは転移性去勢抵抗性前立腺がんの治療薬のアルゴリズムですが、最初に新規ホルモン剤を使うか、それとも化学療法かということから、いろいろ枝分かれしていきます。新規ホルモン剤を使って、２番目に化学療法っていうパターンが多いと思います。そして3番目の治療としてカバジタキタセルを使う方がいいのか、あるいは、新規ホルモン剤に戻すのがいいのかと

いう前向き試験が海外で行われました。その結果ですが、新規ホルモン剤よりもカバジタキセルを投与したほうが、全生存期間の延長があったというデータが発表されました。



この結果は、われわれ泌尿器科医にとっても大きな目安となるものです。ただし、カバジタキセルが投与できるという条件の方でないといけませんので、全員が対象となりうるかというと、難しい話になると思います。

骨転移におけるラジウム２２３

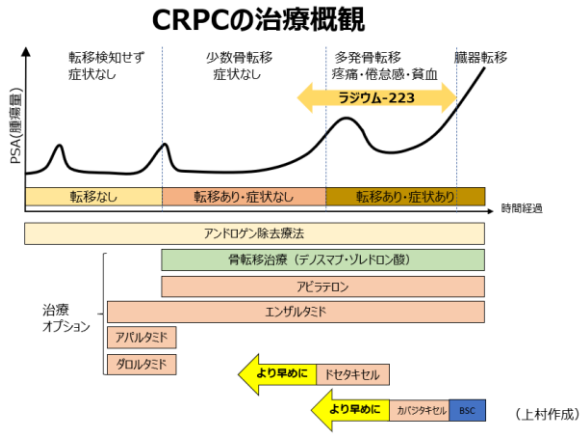
次は骨転移の治療薬についてです。去勢抵抗性前立腺がんにおいては骨転移が起こりやすいのですが、その骨転移を対象としたラジウム223（ゾーフィゴ）という薬があります。骨転移に選択的に作用する、高エネルギーのアルファ線、周辺組織に対する作用が限定的といった特徴があります。骨転移が進んでいる、出てきている方で化学療法を行う前に使うことが多いです。また化学療法が終わった後でも全身状態が良ければ使うことが可能です。

まとめ

今までお話ししたように、新規ホルモン剤であるアビラテロン、エンザルタミド、それからアパルタミド、ダロルタミドという薬については、エビデンスが出てきたため、従来より早めに使う傾向が強まりつつあります。

化学療法であるドセタキセルやカバジタキセルも、より早めに使って患者さんの生存期間の延長につなげられるという、エビデンスが出てきています。

ラジウム223は骨転移があればいつでも使ってよいのですが、私は、これも早めに使ったほうがよいだろうと考えております。



（上村作成）

1・ホルモン感受性の前立腺がんの治療に、新規ホルモン剤（エンザルタミド、アパルタミド、アビラテロン）を使うようになってきた。

2・非転移性の去勢抵抗性前立腺がんの治療に、エンザルタミド、アパルタミド、ダロルタミドという新規の抗アンドロゲン剤が、転移再発までの期間ならびに全生存期間を延長することが証明された。

3・新規薬剤が前倒しに早く使用されるようになってきた。

この講演を聞かれてる方々も主治医の先生とよく相談しながら、決めていかれればと思います。

最後になりますが、私どもの病院では、コロナ時代に合わせてオンライン診療でセカンドオピニオンを始めています。横浜市立大学附属市民総合医療センターのホームページ、またはこちらから申込ができます。
https://www.yokohama-cu.ac.jp/urahp/patient/outpatient/s-opinion.html#S02

遠隔地であっても、資料さえ送っていただければ来院することなく利用できますので、必要とされる方はお申込みいただければと思います。

（要約：渡部史人）