



転移・再発がん、去勢抵抗性がんの薬物療法

植村天受 先生 近畿大学医学部附属病院 泌尿器科 主任教授

はじめに

近年、非常にたくさんの方が前立腺がんになりました。年間約9.3万人が前立腺がんになりました。そのうち、転移がん、再発がんの方が、いろいろホルモン療法をされるわけですが、だいたい去勢抵抗性前立腺がん（CRPC）というやっかいな状態になってしまいます。この状態に至る方が、年間に約1万人から1.5万人いると推計されています。

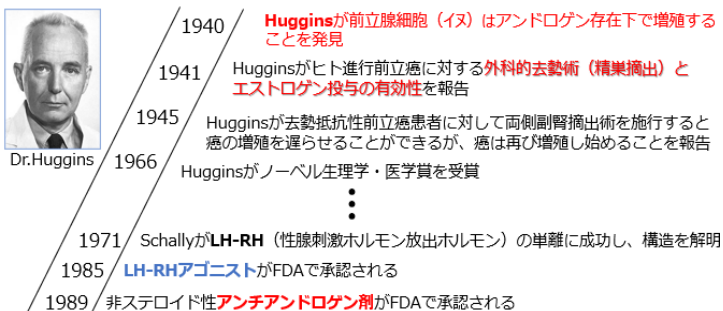
進行前立腺がんといっても、このように分類が分かります。

- ・ **mCSPC (mHSPC) :**
転移性去勢（ホルモン）感受性前立腺がん
- ・ **m0CRPC :**
非転移性去勢抵抗性前立腺がん
- ・ **mCRPC :**
転移性去勢抵抗性前立腺がん:

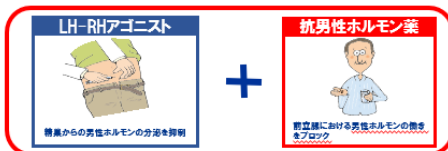
今日は、m0CRPCについては割愛させていただいて（あとで少しだけ触れておきます）、主に転移を有するがんに焦点をあててお話ししたいと思います。

転移性前立腺がん治療の変遷

前立腺癌ホルモン療法の歴史の始まり



ADT+抗アンドロゲン薬
= CAB療法



ホルモン療法を振り返ってみますと、アメリカの外科医ハギンス博士が、前立腺がアンドロゲン下で増殖

することを初めて発見し、進行性の前立腺がん、転移性の前立腺がん患者さんに去勢（睾丸を二つ共取ってしまう）を行えば、前立腺がんが良くなったということ、1942年に論文で発表されました。これが前立腺がんに対するホルモン療法の歴史の始まりであり、博士は1966年にノーベル医学賞を受賞されています。それから20年もたたない1985年に、注射のLH-RHアゴニストがFDAで認められ、アメリカで使われるようになり、1991年から93年にかけて日本にそれが上陸してきました。

男性ホルモンを抑制する注射は、昔はリュープリンやゾラデックスなどのアゴニストしかなかったんですが、その後ゴナックスというアンタゴニストも出てきました。

ADT（アンドロゲン除去療法）というのは、現在ではこのような注射が主ですが、男性の睾丸の中身をくり抜く去勢手術（除睾術）もこれに含まれています。

ビカルタミド（カソデックス）やフルタミド（オダイン）は飲まれてる方も多いかもしれません。男性ホルモンを前立腺の手前でブロックする非ステロイド性の抗アンドロゲン剤です。

ADT（アンドロゲン除去療法）と抗アンドロゲン剤を併用するやりかたをCAB療法と言います。

初診時に転移のある患者さんに対しては、昔からADT単独もしくはCAB療法が行われており、今もこれを行っています。

ところが最近、いろいろな薬剤が出てきました。新規ホルモン薬というもので、我々はARAT（アンドロゲンレセプター標的薬）と称しています。アピラテロン、エンザルタミド、アパルタミド、ダロルタミドなどがこれにあたります。これら以外に開発中の薬もたくさんあります。

ハギンス先生が前立腺がんのアンドロゲン依存性を発見した1940年代以降、去勢手術が多く行われてきましたが、60年代に入って、抗アンドロゲン薬や女性

ホルモン薬が出てきました。（女性ホルモン薬は、現在はほとんど使われておりません）

前立腺癌ホルモン療法の変遷

1970~80年代	1980年代~	2010年代~
LH-RHアゴニスト 1971年: Schally5 黄体形成ホルモン放出ホルモン (LH-RH*)の構造決定 1980年: Labrie5 LH-RHアゴニスト投与による前立腺癌治療 1986年 Zoladex承認 (英国) 1985年 Leuprin承認 (米国)	CAB LHRHa + 抗アンドロゲン薬 1982年: Labrie5 LH-RHアゴニスト+抗アンドロゲン剤によるCAB治療 1989年: Study INT 0036 SWOGによる進行前立腺癌を対象としたCAB (リュウプロリンフルタミド)臨床試験の報告 1991年 Zoladex承認 (日本) 1992年 Leuprin承認 (日本)	新規AR標的薬 分子標的薬 2008年: ドセタキセル 2014年: アピラテロン 2014年: エンザルタミド 2019年: アパルタミド 2020年: ダロルタミド 2020年: オラパリブ 2008年 Docetaxel承認 (日本) 2014年 Cabazitaxel承認 (日本)

※ 1: medical adrenalectomy
 ※ 2: luteinizing hormone-releasing hormone
 Labrie L, et al.: Endoce Relat Cancer 3; 243-278, 1996.
 Crawford ED: Rev Urol 6 (Suppl 7) ; S3-S11, 2004.
 Denmeade SR, et al.: Nat Rev Cancer 2; 389-396, 2002.

LH-RH製剤のアゴニストが出現したのは70年代以降で、アメリカと英国では86年、85年に承認され、日本での承認は91年、92年でした。

非ステロイド性の抗アンドロゲン内服薬が登場し、CAB療法が初めて登場するのが1980年代で、これが今までずっと続いていることとなります。

しかし、こうした行き詰まりを打破しようと、躍起になっていろいろな薬の開発が行われました。これが2010年ちょっと前ぐらいからですが、新規のAR（アンドロゲン受容体）標的薬、あるいは分子標的薬というものが開発されてきました。

同時に抗がん剤も開発され、ドセタキセルとカバジタキセル、二つのタキサン系抗がん剤が転移性前立腺癌で使われるようになったわけです。

現在、前立腺がんの治療薬の開発状況はどうなっているのでしょうか。

現時点の前立腺がん治療薬開発状況

転移あり CSPC	転移なし CRPC	転移あり CRPC
STAMPEDE-A/J エンザルタミド アピラテロン ARCHES, ENZMET エンザルタミド LATITUDE アピラテロン	PROSPER エンザルタミド	PREVAIL AFFIRM エンザルタミド COU-AA-302 COU-AA-301 アピラテロン
ATLAS アパルタミド TITAN アパルタミド ARASENSE ダロルタミド CHAARTED ドセタキセル	SPARTAN アパルタミド ARAMIS ダロルタミド	PROfound (DNA解鎖増進因子異常) オラパリブ IMPACT プロベンジ ALSYMPCA ソーフィゴ TAX-327 ドセタキセル TROPIC カバジタキセル
現在開発治験中 P-III		
エンザルタミド アパルタミド ダロルタミド オラパリブ ICI, Others	プロベンジ アピラテロン ドセタキセル カバジタキセル ソーフィゴ(Ra223)	

まずは、下図中央の「転移なしCRPC」を見てもらいましょう。

全摘手術あるいは放射線治療により一旦PSAが下がったけれど、やがてPSA再発となってしまったような転移のないCRPCには、次の3種類の薬剤を使うことができます。

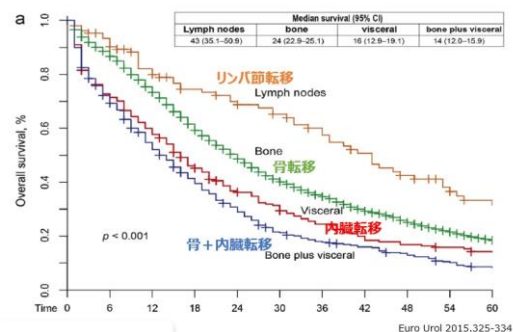
- ・エンザルタミド(イクスタンジ)
- ・アパルタミド(アーリーダ)
- ・ダロルタミド(ニューベクオ)

つぎに「転移ありCSPC」（図の左側）を見てもらいましょう。LATITUDEとかTITANとかいう英語表記は、臨床試験の名前なので忘れてもらっても結構です。ダロルタミドもここに書いていますが、これはまだ治験中です。

「転移ありCRPC」（図の右側）にもいろいろな薬剤があって、ラジウム-223（ゾーフィゴ）のALSYMPCA試験というのが認められています。他にカバジタキセルのTROPIC試験、オラパリブのPROfound試験、エンザルタミドとアピラテロンもここに入っています。いろいろな薬が使えるということがこれでお分かりになると思います。

初診時に転移のある症例では、ADT単独かCAB療法が標準治療でした。過去形ですけれども、これしかなかったのです。

mCSPCのリスク 診断時転移あり症例は予後に不安がある



この図はmCSPC（転移性去勢感受性がん）の、転移量の違いによる全生存曲線を表していますが、転移量が多いほど曲線が下にさがり、予後に不安のあることが分かります。

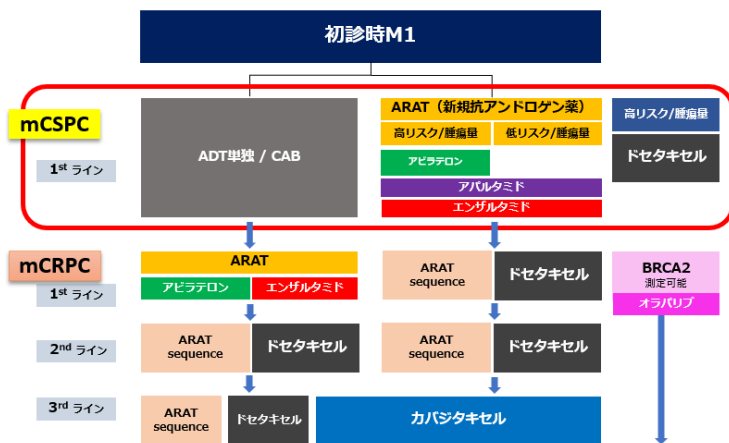
転移性前立腺がん治療の変遷をまとめておきます。
 ●初診時に転移のある症例の予後は良くなく、ADT単独またはCAB療法が標準とされてきた。

●ここ数年でmCSPC（転移性去勢感受性前立腺がん）に用いる薬剤が増え、治療選択肢も増えてきた。

以下、mCSPC、mCRPCと続きますが、放射性的の静注薬Ra223（ゾーフィゴ）については、時間の関係もあり、省かせていただきます。

転移性去勢感受性前立腺がん（mCSPC）

“本邦”の転移性前立腺がん治療のLandscape



上図の赤で囲った部分が、転移性去勢感受性前立腺がん（mCSPC）の範囲を示しています。ADT単独もしくはCABの時代が長く続きましたが、ここ7～8年でmCSPCに適応した薬剤が増えてきました。

ADT/CAB療法の右側にARATと書かれている新規AR（アンドロゲンレセプター）標的薬がそれで、アビラテロン（緑）、アパルタミド（紫）、エンザルタミド（赤）の3剤がこれに該当します。

さらに、ドセタキセル（黒）という抗がん剤もこの（2021年）秋から使えるようになりました。これを日本で承認してもらうため、私も厚労省に足を運びました。

以下、順次これらの薬剤の特徴を見ていきます。

アビラテロン（ザイティガ）は、高リスクの予後因子（*）がある去勢感受性前立腺がん（mCSPC）に使える薬です。

*注：グリソンスコア8以上、3か所以上の骨病変、内臓転移、このうち2つ以上に該当する要あり

有害事象、副作用だけを言いますと、アビラテロンはステロイドを併用しないとイケないので、高血圧、肝毒性、低カリウム血症に注意が必要です。この3つ

だけ覚えておいたらいいと思います。日本人と海外のデータを比べても、それほど差はありません。

アパルタミド（アーリーダ）、**エンザルタミド**（イクスタンジ）は、全ての転移性去勢感受性前立腺がん（mCSPC）に使用することのできるAR標的薬です。治療成績は特に出しません、効用はどちらもほぼ一緒と考えてください。違うのは有害事象、副作用です。

アパルタミドの有害事象は皮膚障害、皮疹が特徴的です。そして倦怠感です。海外のデータ（25%前後）より日本人のほうが皮疹の出る比率が倍ほど高くなっています。日本人のほうが体が小さいので、同じ量を飲んだら当然出やすいと私は理解しています。ただし、皮疹が出たとしても、大体8週間、2カ月ぐらいで完全に回復できます。早期にちょっと皮疹が出ただけでも、すぐにやめていただいて、1週間でも5日間でもいいから中止して、その後、量を減らしてじわじわ再開していくと、結局飲めるようになります。がまんするのは大間違いです。皮膚が真っ赤になって、結局薬を長期間中断せざるを得なくなります。

エンザルタミドでは、高血圧、疲労、肝障害です。アパルタミドとエンザルタミドであまり変わらないイメージですが、皮疹はアパルタミドのほうが特に多く、疲労に関してはエンザルタミドのほうが強く出ます。

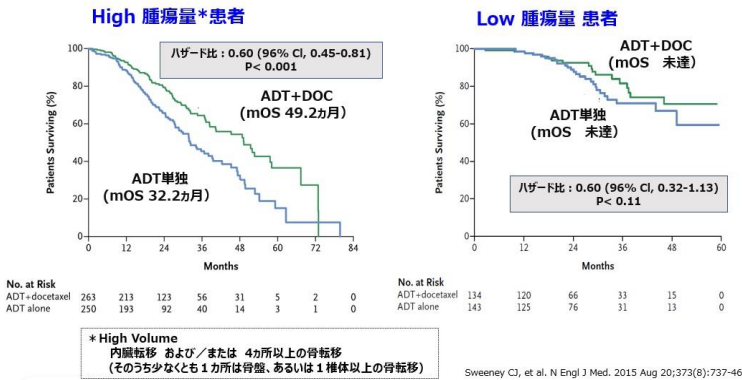
AR標的治療薬（ARAT）ですが、mCSPC（転移性去勢感受性前立腺がん）に対して、初期治療でのアビラテロン、アパルタミド、エンザルタミドはあきらかに有効です。各薬剤のどれを選択するかはなかなか難しく、患者さん個人の状況を見ながら選びます。ARATの有害事象は各薬剤に特徴的で、簡単に言えば、**皮疹のアパルタミド、疲れのエンザルタミド、肝機能障害のアビラテロン**ということになりますが、いずれもマネジメントは可能です。

ドセタキセル（タキソテール）のCHAARTED試験のデータを次に示しておきます。腫瘍ボリュームの多い転移性前立腺がん、ADT単独療法よりもADT+ドセタキセルが良かったという結果です。

初期解析の結果では、リンパ節転移だけのもの、骨転移だけのもの、骨転移と内臓転移のもの、腫瘍ボリュームがだんだん大きくなっていきますが、腫瘍ボ

ボリユームの大きい群で、全生存率を延長したという臨床的な利益が得られています。

生存期間 腫瘍量群別 CHAARTED



ドセタキセルの有害事象（日本人）を見てみますと、好中球減少症、白血球減少、リンパ球減少があり、血液毒性が強く、大体全体の6割、7割に出ます。ほかに色々なものがありますが、食欲減退は抗がん剤なら当たり前です。抹消神経障害によるしびれもあり、手の先、足の先がしびれてきます。10コース以上続けると、半数程度の患者さんでしびれが出ます。この神経症状は、軽度であれば、ある程度我慢してもらえないということになります。

日本人の患者さんは、欧米人に比べて骨髄抑制の頻度が高いです。体が小さい分、同量の抗がん剤に対して反応が高いのではないかと思います。抗がん剤に対して恐ろしいとか、何が何でも絶対嫌イヤだとか、理屈抜きで悪いイメージをお持ちの方もおられますが、そういう場合は、看護師さんからじっくり話をさせていただくようにしています。

どんな患者さんにドセタキセルを初めから使うことを勧めるのかについて、私の考えを述べておきます。

- ① 転移量が4ヶ所以上とか内臓転移のある人
- ② 全体の骨に転移しているような人
- ③ 比較的若年層で治療意欲が高い人
- ④ ステロイド（アピラテロンと併用）を避けたい人
- ⑤ 服薬の遵守が苦手で、休薬期間が欲しい人

転移性去勢抵抗性前立腺がん (mCRPC)

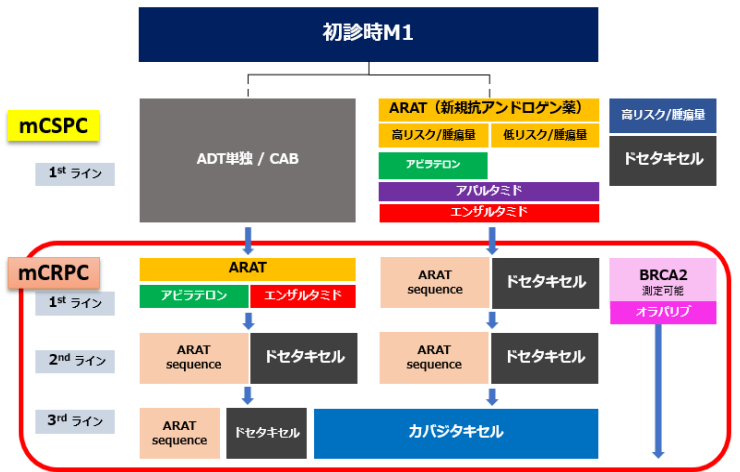
ドセタキセル、カバジタキセルのタキサン系抗がん剤と、3つのARAT、エンザルタミド、アピラテロン、アパルタミドは全て推奨グレードAです（2016年、前

立腺癌診療ガイドライン）。カバジタキセルはドセタキセルのあとに推奨されます。

これらの薬剤をどのような順番で使うべきかをいろいろ考えるのを逐次療法といいます。画一的な逐次療法の指針は存在していません。

次の図で、赤枠で囲まれた部分がmCRPCのブロックです。

“本邦”の転移性前立腺がん治療のLandscape



たくさんの薬剤が並んでいます。ドセタキセルは黒地で示しています。初めに紹介したARATの薬も散見されます。カバジタキセルは下の方にあります。

カバジタキセル（ジェブタナ）は、ドセタキセルが効かなくなったら使います。あるいは、ドセタキセルの副作用で服用できなくなった時点で使います。

同じタキサン系ですけれども、ドセタキセルとは若干副作用が違います。私はどちらかという、カバジタキセルのほうが副作用が少ないのかなという気がしています。やはりここでも好中球減少、あるいは好中球減少症発による熱がそれなりに問題となります。

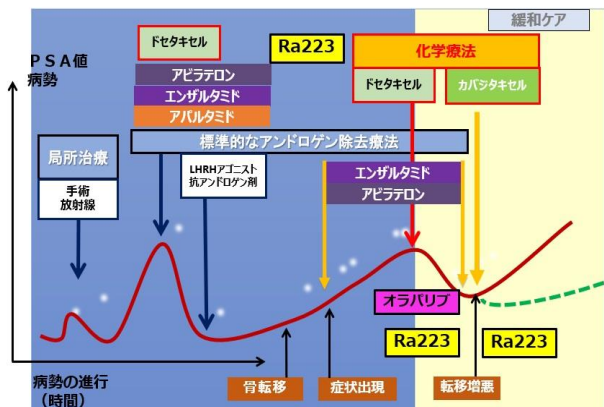
何年か前から、白血球を上げる支持療法が予防投与できるようになりました。カバジタキセルでは白血球が下がることが分かっているので、初めから白血球を上げる薬を注射しておくわけ。これが可能になったので、好中球減少性による発熱が減って、10%以下になったというのが現状で、抗がん剤を恐がらずに、ぜひとも受けていただきたいと思います。

抗がん剤に暦年齢は関係ありません。お元気であれば80代でも問題はありませぬ。

ここで、新規治療薬の登場により、前立腺がん治療

がどのように変わってきたのか、次の模式図を見ていただきます。縦軸はPSA値や病勢と考えていただいても良いでしょう。上にいくほど病気の勢が増します。

新規治療薬が登場し、前立腺癌治療が大きく変化する



手術とか放射線による局所治療をして、その後PSAが上がってきました。いろいろ薬物療法をして病勢を抑えたいけれども、また上がってきました。そうこうしているうちに骨転移が生じ、症状も出てきました。最終的にmCRPC（転移性去勢抵抗性前立腺がん）の診断が付いて、ここで抗がん剤で治療すると、こういう感じにまた病勢を抑えることができるわけです。

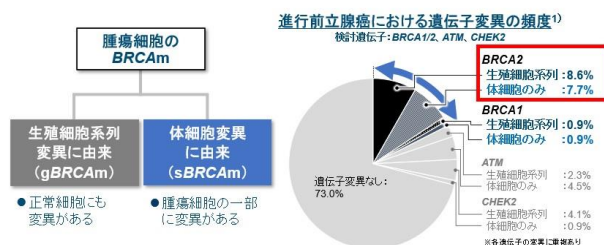
数年前まではこれから先の治療法はなかったのですが、ラジウム223（ゾーフィゴ）という薬も使える場合があるし、オラパリブという新しい薬（PARP阻害薬）も登場してきました。

BRCA遺伝子変異とPARP阻害薬

PARP阻害薬オラパリブ（リムパーザ）の話をしなるといけません。

スーパーモデルのアンジェリーナ・ジョリーさんは、2013年、BRCA遺伝子に異常が見つかり、がんになっていないのに先に乳腺を切除したことでごく話題になりました。

前立腺癌におけるBRCA 遺伝子変異の頻度



1) Abida W, et al. JCO Precis Oncol. 2017;2017.P0.17.00029.

父母のいずれかに遺伝性の遺伝子変異があれば、2分の1の確率で子孫に受け継ぎます。途中なんらかの理由で遺伝子に異常が発生する非遺伝性の変異もあります。

BRCA遺伝子というのは大体、前立腺がんの患者さんの15, 16パーセントに変異があります。この変異の有無を調べるのは非常に意味があることですが、すごくお金がかかります。

BRCA遺伝子に変異があれば、オラパリブと言う薬が使えます。しかし、このような遺伝子変異の有無を調べるのは、CRPC（去勢抵抗性前立腺がん）となり、しかも抗がん剤治療が目に見えてくるようにならないとできないという縛りがあります。

まとめ

転移性の前立腺がんに対する薬物治療は、ADT（アンドロゲン除去療法）が標準治療であった20世紀から、ARAT（新規アンドロゲン受容体標的薬）やタキサン系抗がん剤（ドセタキセル、カバジタキセル）が使用可能となり、死亡リスクの軽減につながったのがこの21世紀です。

BRCA遺伝子をはじめとする個別化医療の開発が進んできています。BRCA変異に対応するPARP阻害薬だけではなく、AKT阻害薬など、他にもいろいろな遺伝子の異常を基にしたコンパニオン診断付きの新しい標的薬がいま開発中です。

また薬物の選択肢が増え、今後ますます長い予後が期待できるようになりそうだということで、私の講演を終わりたいと思います。

(要約 丸山温道)

<覚えておきたい用語>

- ADT : アンドロゲン除去療法
 - LH-RH製剤の注射や去勢(除睾)手術のこと
- ARAT : 新規アンドロゲン受容体標的薬
- CRPC : 去勢抵抗性前立腺がん
- CSPC (HSPC) : 去勢(ホルモン)感受性前立腺がん