



# 知っておきたい、前立腺がんの薬物療法

倉橋 竜磨 先生

熊本大学病院泌尿器科 助教

今日は、転移性前立腺がんの薬物治療について話をさせていただきます。

## どのような薬があるのか

前立腺がんでは、男性ホルモンの遮断が非常に重要でアンドロゲン遮断療法（ADT）が基本となります。精巣摘出術という方法もありますが、近年は LHRHアナログという注射薬で、血液中のテストステロン値を 50ng/mL 未満（できれば20ng/mL 未満）に低下させています。内分泌療法薬には、古くから使われている古典的な第1世代の抗アンドロゲン薬（ビンテージ薬）と、新規ホルモン療法薬（ARSI）があります。

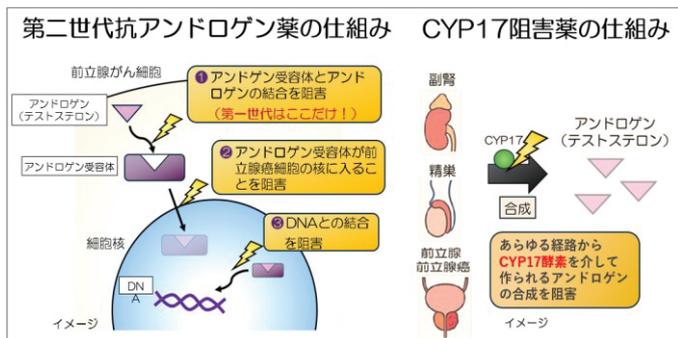
新規ホルモン療法薬（ARSI）には次の2種類があります。

### ・第2世代抗アンドロゲン薬

アーリーダ（アパルタミド）、ニューベクオ（ダロルタミド）、イクスタンジ（エンザルタミド）がこれに該当し、その作用機序はこのようになっています。

- ①テストステロンがアンドロゲン受容体に結合するのを阻害
- ②アンドロゲン受容体が細胞核に入るのを阻害
- ③核内においてDNAの結合を阻害

ビンテージ薬は、①のポイントでしか効きませんが、第2世代は3つのステップで阻害するので、高い効果が期待できます。



### ・CYP17阻害薬

ザイティガ(アピラテロン)がこれに該当します。

ザイティガは、テストステロンの合成に必須の酵素「CYP17」を選択的に阻害することで、副腎や精巣、前立腺がん自体から分泌されるテストステロンも抑制し、テストステロンを合成される経路全体を阻害して、抗腫瘍効果を発揮する薬です。

## ■ 新規ホルモン療法薬（ARSI）の特徴と価格

### ARSI薬剤の特徴と薬価

薬品名	アパルタミド	エンザルタミド	ダロルタミド	アピラテロン
商品名	アーリーダ®	イクスタンジ®	ニューベクオ®	ザイティガ®
作用	アンドロゲンの結合阻害	アンドロゲンの結合阻害	アンドロゲンの結合阻害	CYP17阻害
副作用・制限	皮疹（50%以上） 内服を開始して2ヶ月程度経過してから出現しやすい。	倦怠感（30%） 内服タイミングを調整することで自覚しないことも可能	比較的副作用の頻度は低い 転移性去勢感受性前立腺癌に対しては抗がん剤（ドセタキセル）との併用が必要	ステロイド（プレドニゾン）の併用が必要 電解質異常（10-12%） 肝機能異常（17-18%）
薬価（日）	8144円	8203.6円	8215.6円	14574.6円
追加費用			ドセタキセル 16,000円 ジラスタ 82,672円 ※6回のみ	
費用（月）	228,032円	229,700円	328,708円	408,088円

- ・**アーリーダ**（アパルタミド）：副作用で多いのは皮疹で、投与後2ヶ月程で出現することが日本人の50%以上で報告されています。
- ・**イクスタンジ**（エンザルタミド）：注意すべき副作用は倦怠感で、服薬のタイミングは朝食後より夕食後にしたほうが、副作用を軽減できます。
- ・**ニューベクオ**（ダロルタミド）：副作用は比較的少なく、転移性去勢感受性前立腺がんでは、抗がん剤（ドセタキセル）との併用が必要になります。
- ・**ザイティガ**（アピラテロン）：CYP17を阻害するため電解質異常が起こりやすく、内服ステロイドの併用が必要です。

これら新規ホルモン療法薬の費用は高額で、第2世代抗アンドロゲン薬は約22万円/月、ザイティガは約

40万円/月かかります。実際の治療では診察費とか、ADT（アンドロゲン除去療法）の費用も重なってくるので、高額療養費制度の利用が必要になると思います。

■ 抗がん剤

ドセタキセルとカバジタキセルはいずれもタキサン系抗がん剤に分類され、微小管の脱重合を阻害することで細胞分裂を妨げ、がん細胞を死滅させる作用があります。アンドロゲンを介した内分泌療法が効きにくい前立腺がんにも効果が期待できます。

タキサン系抗がん剤の副作用

好中球減少症

薬剤投与後1週間から2週間程度で一時的に血液を作る骨髄の動きが低下し、病原菌への抵抗力となる白血球（好中球）が減少する（ほぼ100%）

発熱性好中球減少症

好中球減少中に発熱をきたした状態。重症化しやすく生命に関わる可能性もある



G-CSF製剤（顆粒球コロニー形成刺激因子製剤）によって発熱性好中球減少症を予防し、外来での抗がん剤治療も可能。



「ボディポッド」薬液を一定時間後に自動で投与する。抗がん剤投与と同日に装着することで通院負担を減らせる。

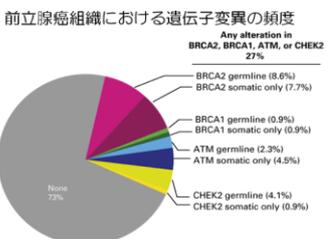
主な副作用として、好中球減少症がほぼ100%で起こってきます。投薬後、1～2週間後から白血球の低下がみられ、重症の場合には発熱性好中球減少症という危険な症状が出ることもあるため、ジーラスタなどのG-CSF製剤で予防することが重要となります。この薬剤は翌日以降に投与する必要があるのが難点でしたが、患者さんの通院負担を減らすため、薬液を翌日以降に自動投与する「ボディポッド」を、抗がん剤の投与と同時に装着するなどの工夫も行っています。

■ 分子標的薬（PARP阻害薬）

オラパリブとタラゾパリブという薬が使用可能になっています。遺伝子変異（BRCA1、BRCA2）を伴う前立腺がんに対してのみ使用が認められており、前立腺がん患者さん全体の18%ぐらいです。

前立腺癌細胞における遺伝子変異

前立腺癌の中には遺伝子変異を生じているものが一部存在する。



**体細胞変異**  
前立腺癌細胞の中でのみ生じている遺伝子変異

**生殖細胞変異**  
親や先祖から受け継がれている遺伝子変異

現在日本でPARP阻害薬が使用可能な前立腺癌の遺伝子変異はBRCA1遺伝子\*とBRCA2遺伝子\*のみ ※合わせて前立腺癌全体の18%程度

なおBRCA変異は、男性では前立腺癌、膵癌 女性では乳癌、卵巣癌、膵癌 のリスクが上がる

BRCA変異があると、DNAの2本鎖修復ができないがん細胞に対して、残る1本鎖の修復をPARP阻害薬で阻害することによってがん細胞のDNA断裂が蓄積し、合成致死に導く仕組みです。

主な副作用は貧血（46-62%）で、重症化すると輸血が必要になることもあるため、治療開始初期は密な経過観察が必要です。疲労や悪心などの症状がでることもあります。

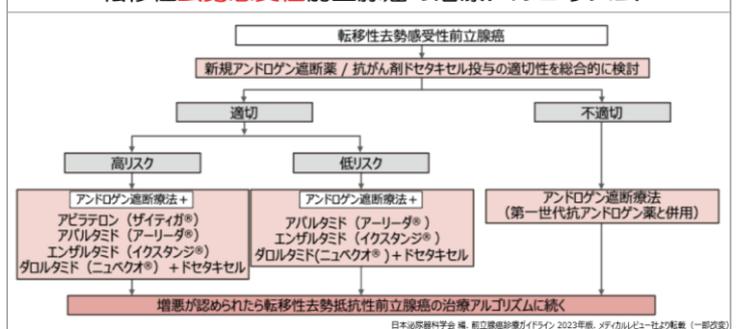
なおBRCA変異は、前立腺がんのみならず、乳がん、卵巣がん、膵がんのリスク因子でもあるので、ご家族にこういう変異があれば要注意です。

どのように薬は選択されるのか

転移があるかないか。去勢感受性（CSPC）か去勢抵抗性（CRPC）か、この組み合わせによって使える薬が異なるので、その区別が重要です。

■ mCSPC（転移性去勢感受性前立腺がん）

転移性去勢感受性前立腺癌の治療アルゴリズム

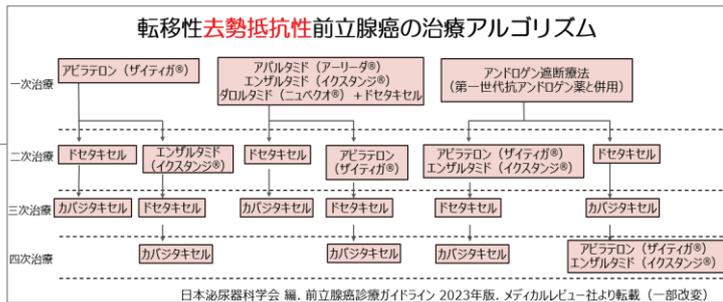


まずは、患者さんが新規アンドロゲン遮断薬やドセタキセルに耐えられるかどうかを評価し、耐えられない場合はアンドロゲン遮断療法（ADT）やビンテージ薬（第1世代の抗アンドロゲン薬）を考えますが、そうでなければ、新規ホルモン療法剤（ARSI）とADTの組み合わせ（2剤併用：アーリーダ、エンザルタミド）あるいは抗がん剤を交えた3剤併用（ニューベクオ + ドセタキセル）という流れになります。グリソンスコア、転移の数、多臓器転移の有無によって高リスクと判断された場合は、2剤併用にアビラテロン（ザイティガ）が加わり3種類となります。

■ mCRPC（転移性去勢抵抗性前立腺がん）

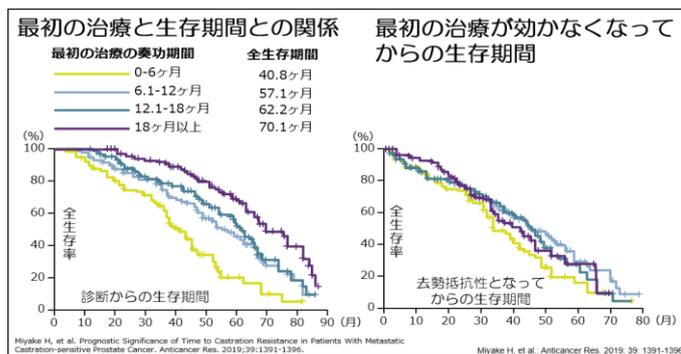
mCRPCのアルゴリズムを見る限り、治療法が多い

と感じるかも知れません。



しかし、1次治療で使用した薬剤によって、2次治療以降に使える薬剤が決まってくるため、選択肢はこの図で見るほど多様ではなく、やはり1次治療の選択が重要となります。

### ■ 治療効果の持続期間



この報告によると、全生存期間は、最初の治療の奏功期間の影響が大きく、CRPCになってからはあまり差がないという傾向があります。また、別のARSIと入れ替えても、後の治療は、先の治療ほど効果が得られないことが知られています。特にイクスタンジの後にザイティガを使用すると、後の効果は4%程度しかありません。薬物療法の効果は後になるほど小さくなることが多いため、1次治療の選択が非常に重要となります。

### ■ 前立腺がんの多様性と治療戦略

前立腺がんの細胞は、異質な細胞の集まりと考えられ、治療中に組成はさらに複雑に変化します。未治療の前立腺がんではアンドロゲン除去療法（ADT）が効く細胞が多いですが、一部にはADTが効かない細胞も存在します。治療を進めると、効く細胞は減少し、変異により効かない細胞が増え、去勢抵抗性に変化します。よって効果的な前立腺がん細胞が多い早期の内に、徹底的に強い1次治療、すなわちARSIの早期導入（ダ

プレット療法）が重要となります。

進行が早く、腫瘍量が多く、内臓転移もあり、その割にPSAが低いといった条件が重なると、当初からADTが効かない細胞が多いと考えられ、そのような場合には、抗がん剤を加えたトリプレット療法のほうが適していると思われます。

### ■ その他の薬物

#### ■ 放射性同位元素内用療法

ラジウム223はカルシウムと似た物質で、骨転移部位に集積し、アルファ線を放出してがん細胞を攻撃します。治療効果は骨に限定されますが、副作用は比較的少ないと言えるでしょう。以前は、ARSI（特にザイティガ）との併用は慎重にすべきとされてきましたが、近年の研究では、イクスタンジとラジウム223の併用が、骨修飾薬との併用で、非常に良い結果が出ています。

骨以外の転移部にも効果的な、ルテチウムを用いたPSMAリガンド療法が、近く承認される見込みで、転移のある去勢抵抗性前立腺がんの患者さんには朗報となるかもしれません。

#### ■ 骨修飾薬

前立腺がんは骨に転移しやすく、骨折や麻痺、高カルシウム血症などの骨関連事象（SRE）が生じると大きくQOLが低下します。これを予防する薬として、ゾレドロン酸があり、デノスマブはさらにその効果が高いことが示されています。使用時の注意点として、顎骨壊死（1-10%）になりやすいことで、歯科専門医による事前の診察や治療が重要です。低カルシウム血症（5-10%）の予防には、カルシウムとビタミンDの併用が有効です。

前立腺がんの薬物療法は、一度治療が始まると以降の選択肢もある程度決まってしまう。ご自分に適した治療を適切なタイミングで行えるよう、担当医としっかり話をして治療方針と向き合うことが重要と思われます。

（要約：吉田耕治）