



前立腺がん前立腺がん薬物療法の変遷、今に至るまで

坂本 信一 先生

千葉大学医学部附属病院泌尿器科 診療教授

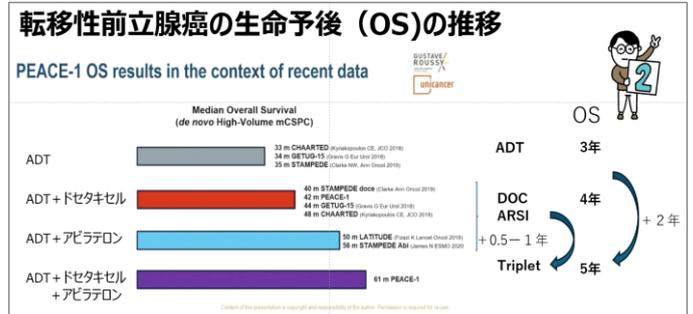
今日は、薬物療法の中でも、転移性ホルモン感受性前立腺がん (mHSPC) の話を中心に解説したいと思います。

mHSPCの治療変遷

前立腺がんの治療薬として、ビカルタミドなどの古典的な薬が長く使われていましたが、2008年に抗がん剤のドセタキセルが使えるようになり、2014年以降、前立腺がんの薬剤は変革の時代を迎えます。ブレイクスルーとなったのは、アンドロゲン合成阻害剤のアピラテロンと、抗アンドロゲン剤のエンザルタミドで、同年、ドセタキセルの後に使える抗がん剤、カバジタキセルも登場しました。

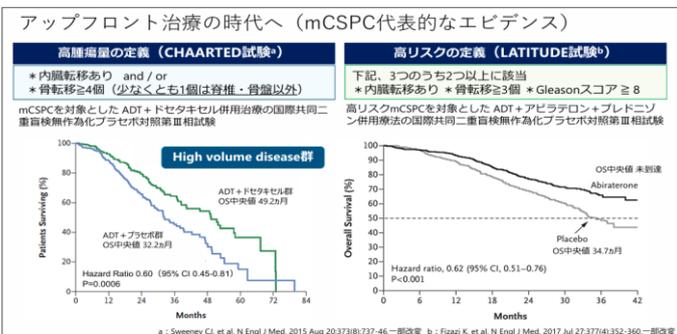
その後、体内に留まりアルファ線を放出するラジウム223やアパルタミド、ダロルタミドなどの新規抗アンドロゲン剤、PARP阻害剤 (オラパリブ、タラゾパリブ) など、多くの新しい薬剤が出ているのが現状であり、これらの新しい薬を、ADT (アンドロゲン除去療法) と共に、薬物療法の初期段階から積極的に使用するアップフロント治療の時代になってきました。

用すれば、ADT単独に比べて全生存期間を大幅に延長したというものです。



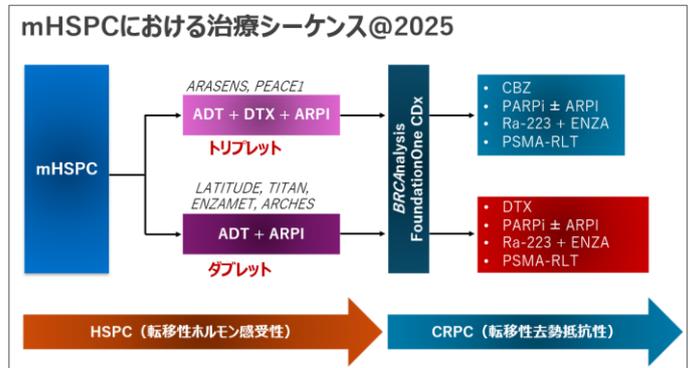
これは海外のデータですが、転移性前立腺がんの生命予後は、ADTでは約3年でしたが、ドセタキセルやアピラテロンのダブルット (2剤併用療法) で約4年となり、ADT+ドセタキセル+アピラテロンというトリプレット (3剤併用療法) で約5年となりました。日本人はホルモン治療に対する感受性が高く、海外より4年位は生命予後が長いことを勘案するとトリプレットでの予後は9年位になるかもしれません。

mHSPCの治療シーケンスは、トリプレット (ADT+DTX+ARPI) か、ダブルット (ADT+ARPI) かのいずれかとなります。



左側の図はCHAARTED試験の結果ですが、高腫瘍量の転移性ホルモン感受性前立腺がん (mHSPC) 患者に対し、ADTにドセタキセルを上乗せすれば、全生存期間を約1年半延長できたというもの。

右側はLATITUDE試験で、ADTにアピラテロンを併

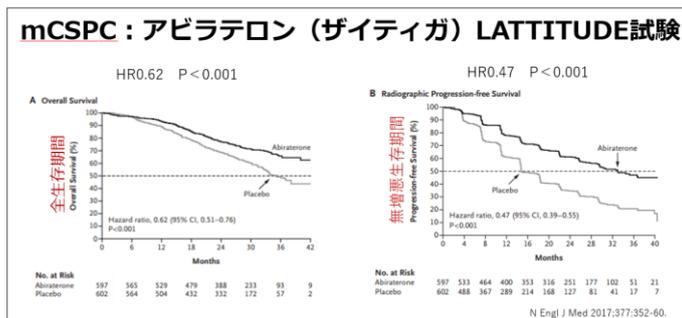


mHSPCに使える薬剤は、高齢者であれば、ピンテージ薬と呼ばれるビカルタミドなどの旧来の薬を使うこともありますが、今の主力は早期からARSI (新規ホルモン療法剤) を併用するアップフロント療法と

なっています。

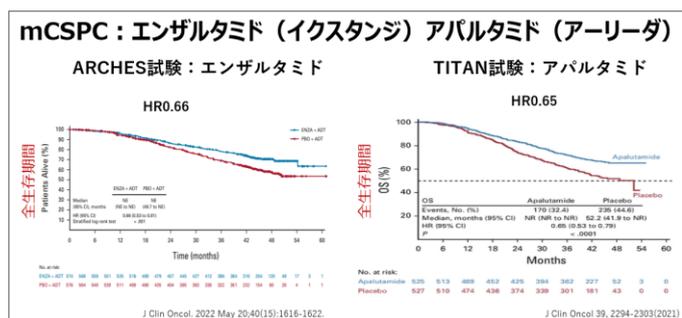
アップフロント療法：ダブルット

ダブルットに使う薬剤は、アビラテロン、エンザルタミド、アパルタミドの3種あります。ただし、アビラテロンは高リスクの場合（GS 8、骨転移3箇所以上、内臓転移、の内2つ以上の因子に該当する場合）に限られます。またステロイドを併用するので、長期利用の場合にはその影響が出る可能性があります。



ADTにアビラテロンを加えると、全生存期間が約1.6倍、無増悪生存期間が約2倍に伸びます。一方、副作用（Grade 3）は、高血圧20%、低カリウム血症10%、肝機能障害は5%ほど生じています。

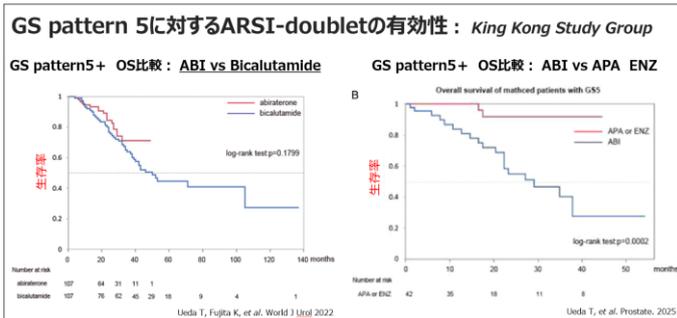
エンザルタミド、アパルタミドは似たような構造なので、ほぼ同等の生命予後の延長が見られます。



一方、副作用は大きく異なります。エンザルタミドで一番多いのは疲労感（27%）なので、服用は夜のほうが良いかもしれません。アパルタミドでは、皮疹が大きな問題で、日本人（55%）は欧米人（22%）に比べて高い比率になっています。この理由として体重差が考えられ、63Kg以下だと、それ以上の群より副作用が出やすいという報告（慈恵医大）があります。

従来からのピカルタミドやフルタミドも、高齢者（80歳超）や安価な薬剤を希望する方にはまだ使っているのが実情ですが、新規薬剤を用いたほうが良い

と思える症例について考えてみたいと思います。

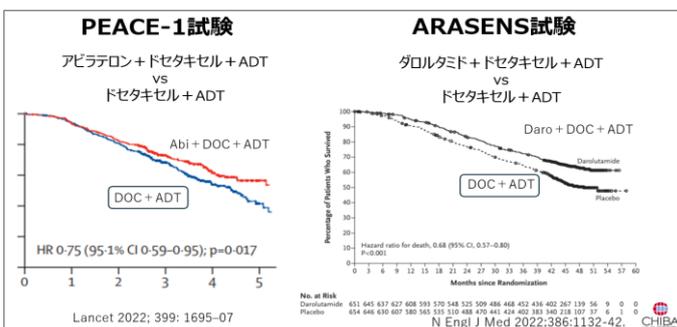


GSパターン5（悪性度の高いがん）を有する症例で、ピカルタミドとアビラテロンではあまり差はありませんが（左側）、アビラテロン比べて、アパルタミド、エンザルタミドは大きく生命予後を向上させています（右側）。GSパターン5が存在する症例では、エンザルタミドやアパルタミドが最も適していると言えます。ダブルットで使用するARSIの注意点を整理しておきます。

- ・アビラテロン：肝機能障害、低カリウム血症
- ・エンザルタミド：疲労感
- ・アパルタミド：皮疹

アップフロント療法：トリプレット

トリプレット（3剤併用療法）で、現在効果が認められているのは、ADT+ドセタキセル+ダロルタミド（アビラテロンは日本では未承認）になります。



生命予後の比較では、ADT+ドセタキセルよりトリプレットの方が予後が伸びていますが、比較対象がADT+ARSIでないのが弱点です。

また、高腫瘍量の場合はトリプレット優位と言えます。低腫瘍量の場合にはADT+エンザルタミドのほうが優れているというデータもあるので、腫瘍量が小さい場合には、トリプレットの必要はないかもしれません。

年齢が若い方がトリプレットが有効というデータもあります。海外では70歳の前後で差が出ていますが、日本では、もう少し年齢が高くなるかも知れません。

副作用としては、汎血球減少（血中細胞成分が全体的に減少）があり、日本人では特に多い傾向があります。千葉大学のデータでは約50%の方に骨髄抑制が出ています。

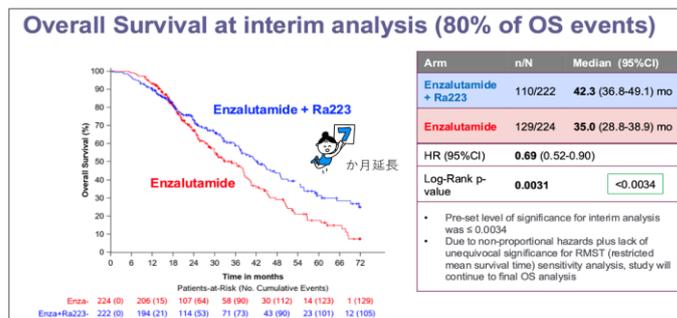
トリプレットは、効果が高いという理由だけでなく、積極的に使えばいいというわけではなく、患者さんの病状はもちろんのこと、年齢や全身状態を考慮しつつ、副作用の出現も含めて、その必要性を見極めることが重要だと思っています。

ラジウム223

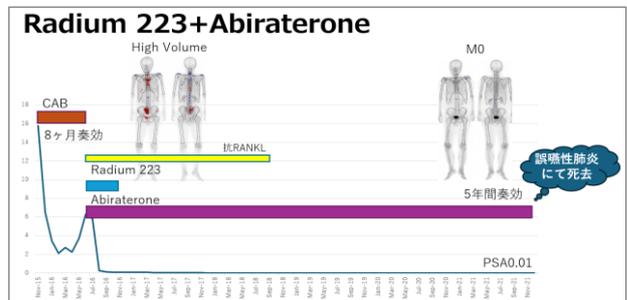
骨転移を有する去勢抵抗性前立腺がん（mCRPC）において、ゲノム検査でBRCA等の変異が見つからなかった適合、ラジウム223内照射放射線療法を考慮します。ラジウム223は、カルシウムのような特性があるので、骨代謝が亢進している骨転移巣に集積し、体内からアルファ線を放出し、抗腫瘍効果を発揮します。

かりました。骨折すると生命予後が短くなる傾向があるためです。

骨修飾剤による骨の保護が重要ということが認識された後、ラジウム223とエンザルタミドの組み合わせで行われた「PEACE-3試験」では、生命予後が7カ月、大幅に延長しました。



ラジウム223を使った症例を紹介します。70歳の方で当時PSA5680、多数の骨転移があり、膀胱頸部にも浸潤がありました。ピカルタミドは8カ月で効かなくなりましたが、当時ちょうど「ラジウム223+アビラテロン」の臨床試験があり、これを利用して半年間6サイクルの施術で骨転移がほとんど消えました。



この方の生命予後は、その後骨転移のないまま5年間延び、最後は前立腺がんとは無縁の誤嚥性肺炎でお亡くなりになりました。

その後、この試験は、骨関連事象などもあり中止となりましたが、骨修飾剤を使用した上での新規AR剤（エンザルタミド）とラジウム223の併用の有効性は、PEACE-3試験で証明されています。

ラジウム223は、PSAが高い方、高腫瘍量の方にメリットがあり、早期介入がポイントになります。ラジウム223の重要点をまとめておきます。

- 骨転移のみに有効で内臓転移があると使えない
- エンザルタミドとの併用で効果がより期待できる
- 骨修飾剤の併用が必須

Ra223作用機序

Ra-223は、骨転移巣のように骨代謝が亢進している部位に集積し、高エネルギーのアルファ線を放出することにより、骨転移に対して抗腫瘍効果を示す。



ラジウム223は、カルシウムに類似した特性を有しており、骨転移巣のように骨代謝が亢進している部位に集積する。
骨に集積したゾーフィゴは、高エネルギーのα線を放出することにより、近接する腫瘍細胞等においてDNA二重鎖切断等を誘発し、骨転移に対して抗腫瘍効果を示す。
アルファ線の組織内飛程は100μm未満であり、骨髄等周辺の正常組織における吸収線量は限定的。
ゾーフィゴ製品情報概要より

アルファ線は照射距離が短いため、他の臓器に影響が少なく、骨髄抑制などの副作用が少ないのが特長です。

骨転移のみを持つ患者さんにラジウム223を投与した研究では、生命予後が約3カ月伸びたという報告があります。ラジウム223はDNAの二重らせんを壊すことでがん細胞を破壊しますが、ARSIは破壊されたDNAを修復しようとする遺伝子の発現を妨げ、がん細胞の修復を妨げるだろうとの予測で、アビラテロンを併用したところ、ラジウム223でがん細胞を崩壊させると、骨折頻度が高まり、予後の延びないことがわ

ゲノム創薬

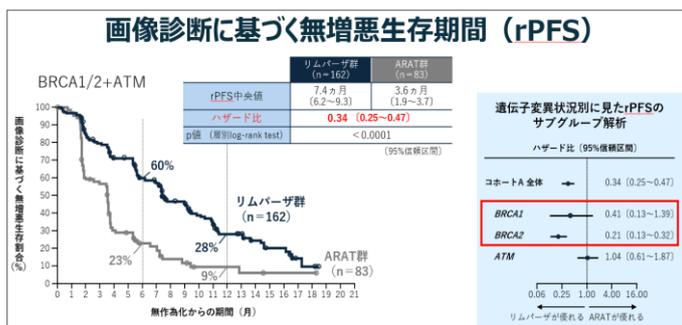
転移性去勢抵抗性前立腺がん（mCRPC）になると遺伝子検査を行い、様々な遺伝子異常が見つかることがあります。

BRCA1/2に変異があった場合には、PARP阻害剤が使えます。BRCA遺伝子に変異があると一本鎖切断の修復はできても、二本鎖切断の修復機能が低下しており、このような時にPARP阻害剤を使うと、一本鎖の修復を担うPARPの働きを阻害し、がん細胞が死滅するという仕組みです。

BRCA変異を持つ患者さんは、海外では23%ですが、日本では12%前後です。遺伝子検査は、転移部位を生検して細胞組織を調べていましたが、最近は血液でも可能となっています。

PARP阻害剤は次の2種があり、BRCA変異がある場合にはいずれも有効なことが示されています。

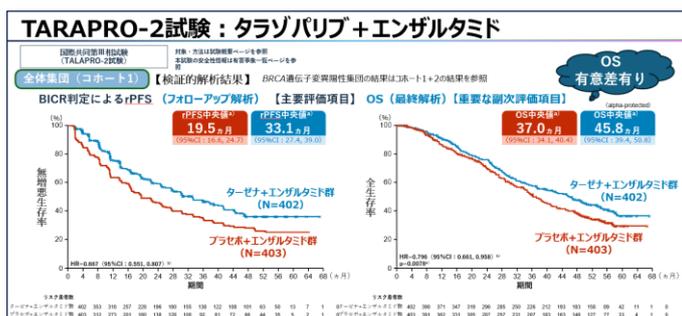
オラパリブ（単独またはアビラテロンとの併用）



オラパリブ(単独)群とARSI群を比較したProfound試験では、オラパリブ群の優位性が示されました。

タラゾパリブ（エンザルタミドとの併用）

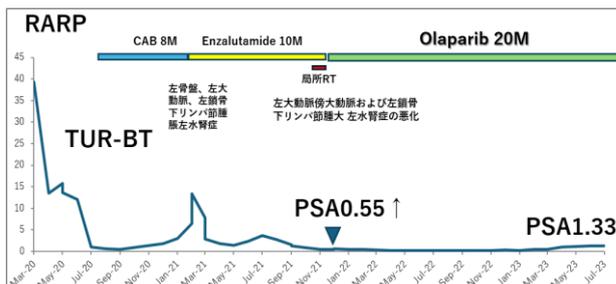
タラゾパリブ+エンザルタミドとエンザルタミド単独の比較では、タラゾパリブ併用群のほうが、無増悪生存率、死亡率とも有意に優れていました。



また、その効果は、BRCA遺伝子変異の有無にかか

らず、併用群のほうが優れていました。DNAと結合するトラッピング効果が、オラパリブよりはるかに強いことが原因かと思われます。しかし、日本ではBRCA変異がある場合のみ保険適応となっており、BRCAがなければ使うことはできません。タラゾパリブは副作用も強く、貧血が多いので注意が必要です。

オラパリブ単独治療の事例を示しておきます。



ホルモン療法の履歴は、CAB8か月、エンザルタミド10か月でしたが、オラパリブに変えて、それまでを上回る20か月も効果が持続しました。

タラゾパリブ+エンザルタミドでも、類似するケースがありました。肺転移のある患者さんで、アビラテロンを1年半ほど、前立腺に放射線治療をしてから、ドセタキセル3コース、EP1コースをやっても肺転移は拡大していたのですが、その後タラゾパリブ+エンザルタミドをやったところ、肺転移が消え、その効果に驚きました。

PARP阻害剤についてまとめておきます。

- 長期奏功もありえる
- 副作用として貧血に注意
- タラゾパリブは効果も強いが副作用も強い

最後にテイクホームメッセージを示して、話を終わりたいと思います。

- ARSIからトリプレットの時代に移りつつある
- トリプレットは、骨髄抑制・発熱性好中球減少症に注意する中、今後本邦のエビデンスが待たれる
- BRCA変異が陽性の症例は、PARP阻害剤が有効
- ラジウム223は、エンザルタミドの併用が効果的
- 今後、PSMA標的薬やゲノム関連の薬剤も増える中、mHSPCの治療選択の見極めが重要になる。

(要約：岡本光浩)