

前立腺癌に対する治療薬の発展

～ ホルモン療法を中心に ～

横浜市立大学附属市民総合医療センター 泌尿器・腎移植科 教授 上村 博司

はじめに

近年、前立腺特異抗原（Prostate Specific Antigen, PSA）検診の普及で、早期前立腺癌の割合が増えてきた。しかし、局所浸潤癌や進行癌の割合は依然として30～40%であり、米国が5%前後であるのと比べてまだ非常に多いのが、現状である。進行前立腺癌の初期治療として、以前からホルモン療法が行われるのは基本的に変わっていない。それでも、最近の欧米では転移の多い前立腺癌に対して、初期からホルモン療法に化学療法を併用する治療法が行われている様に、少しずつ変化してきている。

前立腺癌に対して、ホルモン療法は90%以上の割合で反応するが、数年後には多くの症例で治療抵抗性の状態（去勢抵抗性前立腺癌：Castration Resistant Prostate Cancer, CRPC）へと進展していく。本邦では2014年より新規アンドロゲン受容体（Androgen Receptor, AR）標的薬がCRPCに対して使用できるようになり、大きく治療法が変わってきた。最近の前立腺癌に対する治療法について、ホルモン療法を中心に概説する。

前立腺癌の診断

スクリーニングにおけるPSAの高値は、前立腺癌診断の端緒となるが、PSA低値でも癌の存在を否定できないことが明らかになってきた。一般的に、PSA \geq 4 ng/mLが生検を進めるカットオフ値となっているが、60歳未満では、年代別で区切って判断する必要がある。さらに、PSAによる特異度を上げる目的で、種々のPSAパラメーターも提起されている。①PSA構成様式（% free PSA, complexed PSA, -2 pro PSA など）、②前立腺体積依存的（PSA density, PSA density of the transition zone）、③時間依存的（PSA velocity, PSA doubling time）などである。注意が必要なのは、前立腺肥大症治療薬の5 α リダクターゼ阻害剤がPSAを低下させるため、上記①～③のパラメーターを使用して生検のタイミングを考慮する。

最近では、PSA 高値のみで直腸診に異常がない早期癌症例 cT1c も多い。また、画像診断としての生検前の MRI の読影技術の向上に伴い、T2 強調画像だけではなく拡散強調を含めた異常陰影の診断が、生検陽性率を上げている。

前立腺針生検にて、病理学的診断がついた後は、病期診断のため画像検索を行う。癌病巣が被膜内かそれを超えているかを主に画像上で診断し、治療法を決定する上で重要であり、MRI による画像診断が有用なツールである。リンパ節の評価も、治療を決定する上で重要な診断である。PSA 低値でもリンパ節転移の可能性はあり、グリソンスコアや T-病期診断の組合せによって異なる。

前立腺癌は造骨性骨転移をきたす特徴があり、診断は主に骨シンチが行われる。Soloway らは骨転移数を 4 分類し (EOD 分類)、骨転移数が予後を規定していることを示した。EOD1 (転移数が 5 個以下) は、EOD2-4 に比べ有意に生存率の延長を認めた。骨転移以外の画像診断としては、CT や MRI、超音波検査がある。

リスク分類と初期治療

前立腺癌の初期治療法について、図 1 を提示する。各病期に合わせた治療法が、今までに行われてきたが、近年は T-病期や PSA、グリソンスコアなどの因子を組み合わせたリスク分類が考案され、実臨床に応用されている。汎用されているものとして、D'Amico の早期癌リスク分類や、早期癌に浸潤癌を加えた NCCN (National Comprehensive Cancer Network) の分類がある (NCCN ガイドライン)。D'Amico 分類は、密封小線源治療や IMRT (強度変調放射線治療, Intensity Modulated Radiation Therapy) など、特に放射線治療の適応に大きく貢献している。

さらに、中間リスクや高リスク群はグリソンスコアの多様性などを含んでいるため、治療選択に注意すべきである。基本的に早期癌は手術や放射線治療 (密封小線源、IMRT、重粒子線治療) などの根治的治療が行われるが、局所浸潤癌や転移癌などの進行癌はホルモン療法が中心的治療となる。

図1 前立腺癌初期治療の考え方

		限局性			局所進行		転移・進行	
		D'Amico分類			NCCN分類			
		低リスク	中リスク	高リスク	cT3a 高リスク	cT3b-T4 超高リスク	N (+)	M (+)
その他	PSA 監視療法							
	手術	前立腺全摘術						
放射線治療	外照射							
	小線源療法 (単独)					小線源療法+外照射		
薬物治療		ホルモン療法						

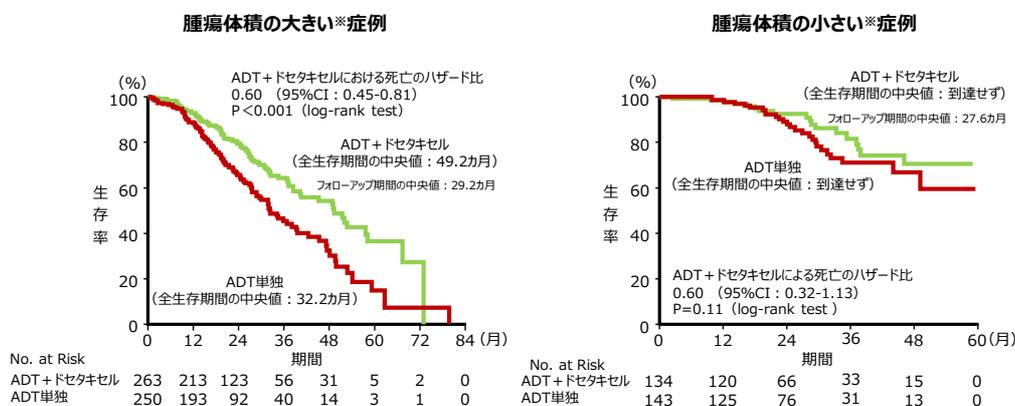
初期ホルモン療法

初期治療のホルモン療法としては、精巣からのテストステロンを減少させるLHRHアナログ（アゴニストあるいはアンタゴニスト）を投与する薬物的去勢術か精巣を摘出する除精巣術が行われる。また、ARをブロックする抗アンドロゲン剤があり、本邦ではLHRHアナログに抗アンドロゲン剤を併用する複合アンドロゲン遮断療法（Combined Androgen Blockade, CAB）が、多く行われている。2016年の前立腺癌診療ガイドラインでもCAB療法は推奨グレードB（科学的根拠があり、行うよう勧められる）にランクされている。しかし、骨転移のある進行前立腺癌において、CAB療法はアンドロゲン遮断療法（Androgen Deprivation Therapy, ADT）の単独療法に対し生存率の優位性は認められておらず、その点は留意しておく必要がある。

初期診断ですでに骨などに転移のある前立腺癌症例に対して、ホルモン療法（ADT）とタキサン系抗癌剤のドセタキセルを併用する（75mg/m², 6サイクル）治療の臨床試験が行われ、2015年に報告された¹⁾。その結果では、ドセタキセル併用群がADT単独群と比べて生存期間の中央値で13.6ヵ月の延長が認められた（P<0.001）。とくに、転移の多いhigh volume症例（内臓

転移または1つ以上の椎体および骨盤に4つ以上の骨転移を有する)では、ドセタキセル併用群がADT単独群に比べて有意に生存期間の延長を認めた(17ヵ月、 $P < 0.001$) (図2)。一方で、low volume 症例では両群間に生存率の有意差は無かったことから、欧米ではhigh volume 転移のある前立腺癌症例には、初期治療としてADT+ドセタキセル(6サイクル)併用療法が標準治療となっている。

図2. CHAARTED試験
ホルモン療法単独群とホルモン療法に化学療法(ドセタキセル)併用の比較



※内臓転移または少なくとも1つ以上の椎体及び骨盤に4つ以上の骨転移を有する症例を、転移腫瘍体積大とし、それ以外の症例を転移腫瘍体積小とした。

Sweeney CJ et al.: N Engl J Med. 2015; 373(8):737-746.

去勢抵抗性前立腺癌に対するホルモン療法

テストステロンを去勢レベルまで減少させるADTと、ARをブロックする抗アンドロゲン剤の併用を行っても、多くの症例とくに進行癌の症例では、初期治療を開始してから数年後にはアンドロゲン非感受性のCRPCになる。2014年前半までの本邦のCRPC治療は、抗アンドロゲン剤の交替療法やエストロゲン剤、あるいはステロイド剤などを使用する2~4次ホルモン療法やタキサン系抗癌剤のドセタキセル治療が行われてきた。2014年後半には、エンザルタミドやアビラテロンなどの新規AR標的薬、タキサン系抗癌剤のカバジタキセルなどが登場し、CRPC治療の選択肢が広がった。

エンザルタミドは、ARのアンタゴニストとして開発され、その特徴は①ARへの強力なリガンド結合の抑制、②ARの核内移行を阻害、③標的遺伝子にARがDNA結合すると共役因子の集合阻害などの機能を有する。その

結果、ビカルタミドやフルタミドよりも強力な AR アンタゴニスト作用を持つ。化学療法後の CRPC 患者を対象とした海外で行われた第Ⅲ相試験 (AFFIRM 試験) において、エンザルタミド投与群の OS : 18.4 ヶ月に対しプラセボ群 : 13.6 ヶ月であり、47%の死亡リスク減少が証明された²⁾。また、化学療法前の海外第Ⅲ相試験 (PREVAIL 試験) において、12 ヶ月での画像上無増悪生存率 (rPFS) はエンザルタミド群 65%に対しプラセボ群 14%と有意にエンザルタミド群が良好であり、画像上増悪リスク減少は 81%であった³⁾。

アピラテロンは、コレステロールからアンドロゲンへの合成経路のうち、代謝酵素 CYP17A を選択的に阻害して、最終的にアンドロゲン合成を抑制する。アピラテロンは、外科的去勢や LHRH 製剤による ADT よりもさらに強く血中および組織中のアンドロゲン濃度を減少させる。つまり、ADT を受けている CRPC 患者の血中および組織のアンドロゲン濃度を下げて、CRPC に対する治療効果を示す。化学療法後の転移性 CRPC を対象とした海外第Ⅲ相試験が行われ (COU-AA-301 試験)、最終解析ではアピラテロン+プレドニゾン群の OS は 15.8 ヶ月に対し、プラセボ+プレドニゾン群は 11.2 ヶ月 (ハザード比: 0.74; P<0.0001) であった⁴⁾。化学療法前の CRPC 症例を対象とした海外第Ⅲ相試験 (COU-AA-302 試験) では、OS はアピラテロン群 : 34.7 ヶ月、プラセボ群 : 30.3 ヶ月 (ハザード比: 0.81; P=0.0033) であった⁵⁾。

新規 CRPC 治療薬の逐次療法

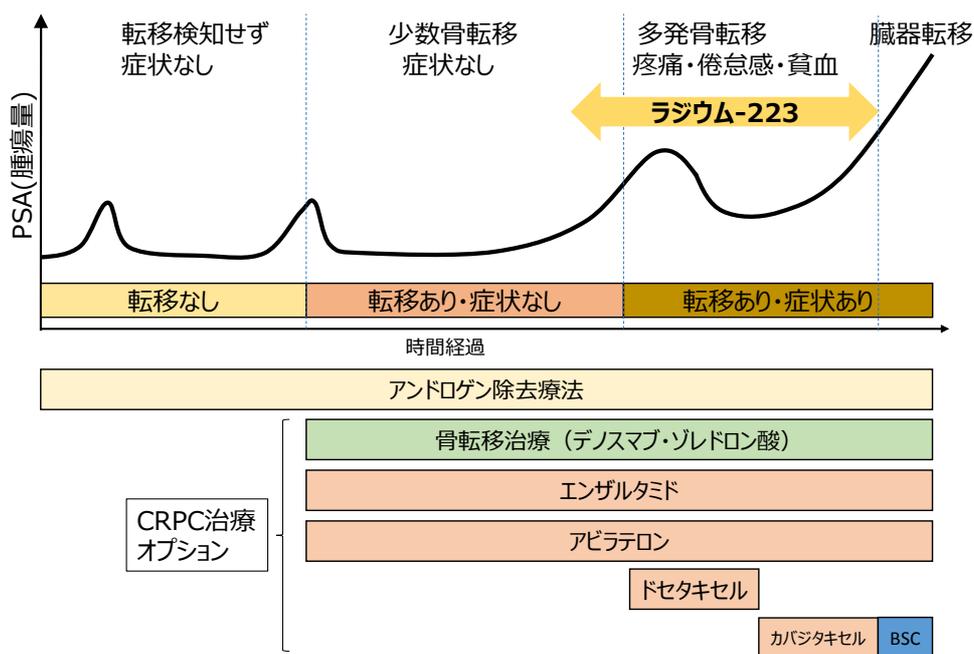
現在の前立腺癌治療の概観図を図 3 に示す。エンザルタミドやアピラテロンは、作用機序が異なる。PSA が 50%以上減少する PSA 奏効率を見ると、エンザルタミドからアピラテロンの順番では後ろ向き試験の結果で 10%未満であり、逆のアピラテロンからエンザルタミドの順番では 10~39%と、多少の PSA 反応の違いはある⁶⁾。しかし、順番はどちらが先でも両剤の交替療法の無増悪生存期間は数ヶ月であり、生存期間の中央値も 7~12 ヶ月と短期間である⁶⁾。これは、両薬剤の交叉耐性が原因であると思われる。アピラテロンの代謝産物である D4A⁷⁾は、血中濃度はそれほど高くないけれども (アピラテロンの 10%以下)、エンザルタミドと同じ強力な AR アンタゴニスト作用があり、交叉耐性の原因の一つかもしれない。

エンザルタミドとアピラテロンの使い分けについては、現在のところ決まっていない。一般的には、各薬剤の副作用から判断した投与薬の決定がよいと思われる。例えば、エンザルタミドの場合はけいれん発作や脳血管障害の既往がある症例、アピラテロンの場合は心血管系障害や肝機能障害のある症例などが、それぞれ薬剤の慎重投与になるので、それらを考慮した薬剤選択が重要である。ホルモン療法中のテストステロン値が治療選択の鍵になる

場合もある。通常の ADT を受けた症例で、1 年後の血中テストステロンが 0.7 nmol/L あるいは 1.7 nmol/L 以上(約 20 ng/dL あるいは 50 ng/dL 以上)の症例は、0.7 nmol/L 未満の症例に比べて CRPC への進展や死亡のリスクが有意差をもって高いという報告がある⁸⁾。アビラテロンの海外第Ⅲ相試験のサブ解析で、アビラテロン開始前の血中テストステロン値が高い症例は、OS の延長が見られたとの報告もあり⁵⁾、初期治療の ADT でテストステロン値が高めの症例は(とくに約 50 ng/dL 以上)、アビラテロン投与の先行がよいかもしれない。また、初期治療の ADT の奏効期間が 12 ヶ月以内と短い症例は、エンザルタミドやアビラテロンの奏効する割合が低いとの報告があり、ドセタキセルを用いた化学療法を両剤よりも前に投与すべきと思われる。

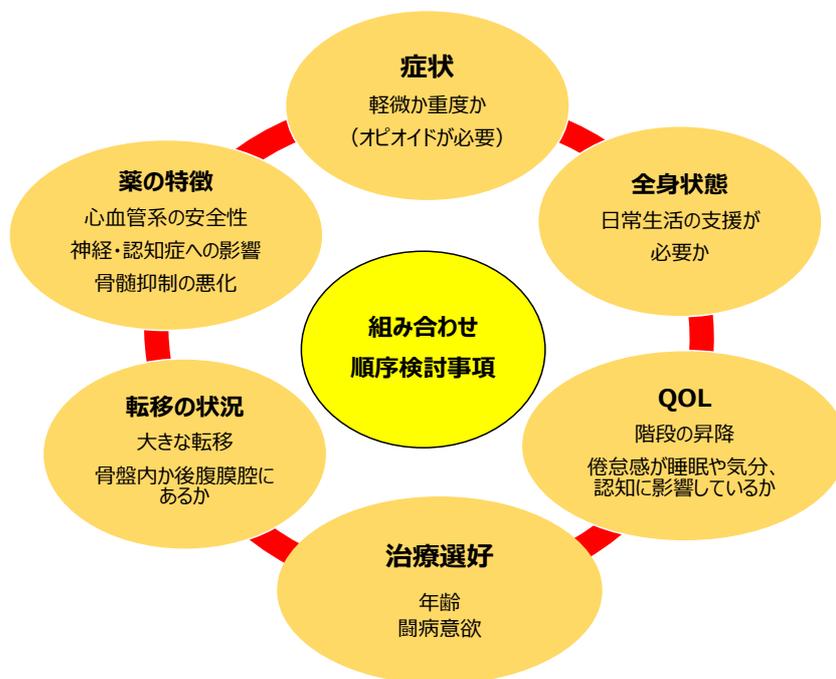
化学療法剤としては、タキサン系のドセタキセルとカバジタキセルがある。新規 CRPC 治療薬の登場前は、CRPC 治療は最終的にドセタキセルしかなく、本邦ではなるべく長く使用する傾向であった。しかし、エンザルタミドやアビラテロンが使用できるようになり、ドセタキセルの使用法は変わってきた。本邦の CRPC 患者は 75 歳以上の高齢者が多いため、化学療法よりも内服のアビラテロンやエンザルタミドの投薬が好まれる。これらの新規ホルモン剤を 2 剤続けて使用したり、あるいは病勢進行にもかかわらず長く投与したりすることによって、全身状態の悪化が進んで化学療法が導入できなくなることもあるので、注意すべきである。

図 3. 前立腺がんの治療概観



CRPC 患者にとって有効な治療選択肢が増えたことで、恵まれた時代になってきたと言える。大事なことは、まず CRPC の状態を正確に診断すること、つぎに患者の状態や病勢進行に見合った治療ラインを適切に組み立て、できるだけ多くの薬剤を使用するように努める。一方で、各治療薬の有害事象に目を配ることが、転移性 CRPC 患者の生存期間を延長することにつながる。図 4 に示すように、前立腺癌治療を選択する上で、患者の状態（症状、全身状態、病勢進行の状態）、選択する薬剤の特性（作用機序や副作用）などのほかに、患者の QOL を加味しどのような治療を望んでいるのか（治療選好）⁹⁾などを考慮することが大切である。

図 4. 前立腺癌の治療選択の考慮すべき事項



おわりに

CRPC 治療薬として新規 AR 標的薬に加え、最近は新たに骨転移が標的のラジウム 223 も使用できるようになり、治療選択の幅がますます広がってきた。各薬剤の特徴をよく理解しておくことが重要であり、適切な時期に適切な薬剤を選択し、さらにその治療シーケンスを適切に行うことが、OS の延長につながる。なるべく多くの種類の薬剤を投与することもまた、生存ベネフィットに寄与するものと考えられる。

【引用文献】

- 1) Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(8):737-46.
- 2) Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012;367(13):1187-97.
- 3) Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014;371(5):424-33.
- 4) Fizazi K, Delva R, Caty A, Chevreau C, Kerbrat P, Rolland F, et al. A risk-adapted study of cisplatin and etoposide, with or without ifosfamide, in patients with metastatic seminoma: results of the GETUG S99 multicenter prospective study. *Eur Urol*. 2014;65(2):381-6.
- 5) Ryan CJ, Molina A, Li J, Kheoh T, Small EJ, Haqq CM, et al. Serum androgens as prognostic biomarkers in castration-resistant prostate cancer: results from an analysis of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(22):2791-8.
- 6) Roviello G, Petrioli R, Laera L, Francini E. The third line of treatment for metastatic prostate cancer patients: Option or strategy? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015;95(3):265-71.
- 7) Li Z, Bishop AC, Alyamani M, Garcia JA, Dreicer R, Bunch D, et al. Conversion of abiraterone to D4A drives anti-tumour activity in prostate cancer. *Nature*. 2015;523(7560):347-51.
- 8) Klotz L, O'Callaghan C, Ding K, Toren P, Dearnaley D, Higano CS, et al. Nadir testosterone within first year of androgen-deprivation therapy (ADT) predicts for time to castration-resistant progression: a secondary analysis of the PR-7 trial of intermittent versus continuous ADT. *J Clin Oncol*. 2015;33(10):1151-6.
- 9) Uemura H, Matsubara N, Kimura G, Yamaguchi A, Ledesma DA, DiBonaventura M, et al. Patient preferences for treatment of castration-resistant prostate cancer in Japan: a discrete-choice experiment. *BMC Urol*. 2016;16(1):63.