

# 当院における去勢抵抗性前立腺癌に対するアビラテロンの治療成績

野 藤 誓 亮      加 藤 隆 一  
酒 井 康 之

## 要 旨

新規抗アンドロゲン薬であるアビラテロン (ザイティガ®) の去勢抵抗性前立腺癌に対する治療成績について検討した。対象は 2014 年 9 月から 2018 年 5 月までの間に当院でアビラテロンを開始した 23 例で、評価項目は前立腺特異抗原 (prostate specific antigen : PSA) 変化率、全生存率 (overall survival : OS)、無増悪生存率 (progression-free survival : PFS)、有害事象 (adverse events : AEs) とした。また、OS、PFS をドセタキセル使用前後およびエンザルタミド使用前後に層別化し検討した。PSA 奏効が得られたのは 23 例中 7 例であった。OS 中央値は 20.1 か月で、ドセタキセル使用前は 20.1 か月、使用後は 10.6 か月、エンザルタミド使用前では 34.0 か月、使用後は 20.1 か月でいずれも有意差は認めなかった。PFS 中央値は 1.8 か月で、ドセタキセル使用前は 3.5 月、使用後は 1.4 か月で、エンザルタミド使用前は 4.4 か月、使用後は 1.3 か月でいずれも有意差を認めた。AEs は 6 症例に見られ、2 例でアビラテロン中止となった。当科の治療成績は、これまでの報告に比して劣るが、背景因子の違いや、早期中止例が多かったことが原因と考えられた。適切な症例選択と使用方法により治療効果が得られると考えられた。

## キーワード

去勢抵抗性前立腺癌、ホルモン療法、新規抗アンドロゲン薬、アビラテロン

## 緒 言

1941 年の Huggins らの報告以来<sup>1)</sup>、進行性前立腺癌に対する治療の中心は、外科的去勢術や黄体形成ホルモン放出ホルモン (LH-RH) アゴニストによるホルモン療法である。それに加え、1982 年に Labrie らが抗アンドロゲン薬の併用の必要性を提唱し<sup>2)</sup>、それ以降は複合アンドロゲン遮断 (combined androgen blockade : CAB) 療法の名称で、一次ホルモン療法、あるいは去勢単独でのホルモン療法後の再燃に対して広く用いられてきた。しかし、これらの治療の奏功する期間は限られており、多くの症例では、男性ホルモンが低値にもかかわらず前立腺癌が増大する去勢抵抗性前立腺癌 (castration resistant prostate cancer : CRPC) と呼ばれる状態となる。これまでは CRPC に対しては、抗アンドロゲン薬の交代療法やエストロゲン製剤、さらに 2008 年からは化学療法としてドセタキセルが使用可能となり<sup>3)</sup>、これらを主体として治療が行われてきた。しかし、2014 年に新規抗アンドロゲン薬であるエンザルタミド (イクスタンジ®) とアビラテロン (ザイティガ®) が登場し、CRPC 治療は

大きく変化している。

今回我々は、新規抗アンドロゲン薬の一つであるアビラテロンの治療成績を後方視的に調査し検討した。

## 対象と方法

2014 年 9 月から 2018 年 5 月の間に当院でアビラテロンを開始した CRPC 患者 23 例を対象とし、後方視的に検討した。CRPC は CAB を含めた一次ホルモン療法に不応性の前立腺癌と定義した。調査項目は、前立腺特異抗原 (prostate specific antigen : PSA) 変化率、全生存率 (overall survival : OS)、無増悪生存率 (progression-free survival : PFS)、有害事象 (adverse events : AEs) とした。PSA 変化率は、ザイティガ開始前を基準に、治療開始後 1 か月後、3 か月後、6 か月後の変化率とした。また、各症例において経過中最も増大または減少を示した PSA 変化率を、最大 PSA 変化率として評価した。PSA 奏効は投与開始時から 50% 以上の PSA 値の低下と定義した。OS、PFS に関しては、ドセタキセルおよびエンザルタミドの使用前後で層別化し評価した。PFS における病勢進行は、PSA 値の上昇および画像上の悪化とした。PSA 値の上昇における病勢進行は、前立腺癌取扱い規約第 4 版を踏襲し、4 週以上あけて測定した PSA

値が最低値から 25%以上、かつ上昇幅 2.0 ng/mL と定義した<sup>4)</sup>。画像上の増悪や新規病変の出現は、modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumor (RECIST) に則って評価した<sup>5)</sup>。AEs の評価は有害事象共通用語基準 (common terminology criteria for adverse events : CTCAE) v5.0 日本語訳 JCOG に準拠した。

OS および PFS は、Kaplan-Meier 法を用いて算出し、有意差検定は log-rank 検定を使用し、 $p < 0.05$  を統計学的に有意差ありと判定した。

## 結 果

患者背景を表 1 に示す。年齢の中央値は 78 歳で、一次ホルモン療法開始からアピラテロン投与までの期間は中央値 40 か月で、アピラテロン開始前のレジメン数は中央値で 3 であった。TNM 分類では、T2 以下は全体の 21.7% しかなく、また、リンパ節転移陽性例が 65.2%、骨転移症例が 56.5% と進行例が多数を占めた。病理学的悪性度を示す Gleason score も最大である 10 が 52.2% と、不良例が多く見られた。アピラテロン開始時の PSA は中央値 41.7 ng/mL であった。

PSA 変化率を図 1 に示す。最大 PSA 変化率をみると、PSA 低下を認めたのは 23 例中 12 例で、PSA 奏効が得られたのは 7 例であった。内服継続率は低く、投与 3 か月時点での継続は 10 例のみにとどまった。

OS および PFS を図 2、3、4、5、6、7 に示す。全体の OS 中央値は 20.1 か月で、PFS 中央値は 1.8 か月

表 1 患者背景

年齢	78(71-92)
PSA (ng/mL)	41.7(0.003-299.5)
アピラテロン前の使用レジメン数	3(1-7)
ドセタキセル使用歴あり	8(34.8%)
エンザルタミド使用歴あり	11(47.8%)
TNM 分類	
≤T2	5(21.7%)
T3a	5(21.7%)
T3b	8(34.8%)
T4	5(21.7%)
N	
N0	8(34.8%)
N1	15(65.2%)
M	
M0	10(43.5%)
M1a	1( 4.3%)
M1b	12(52.2%)
M1c	0
Gleason score	
≤7	3(13.0%)
8	2( 8.7%)
9	6(26.1%)
10	12(52.2%)

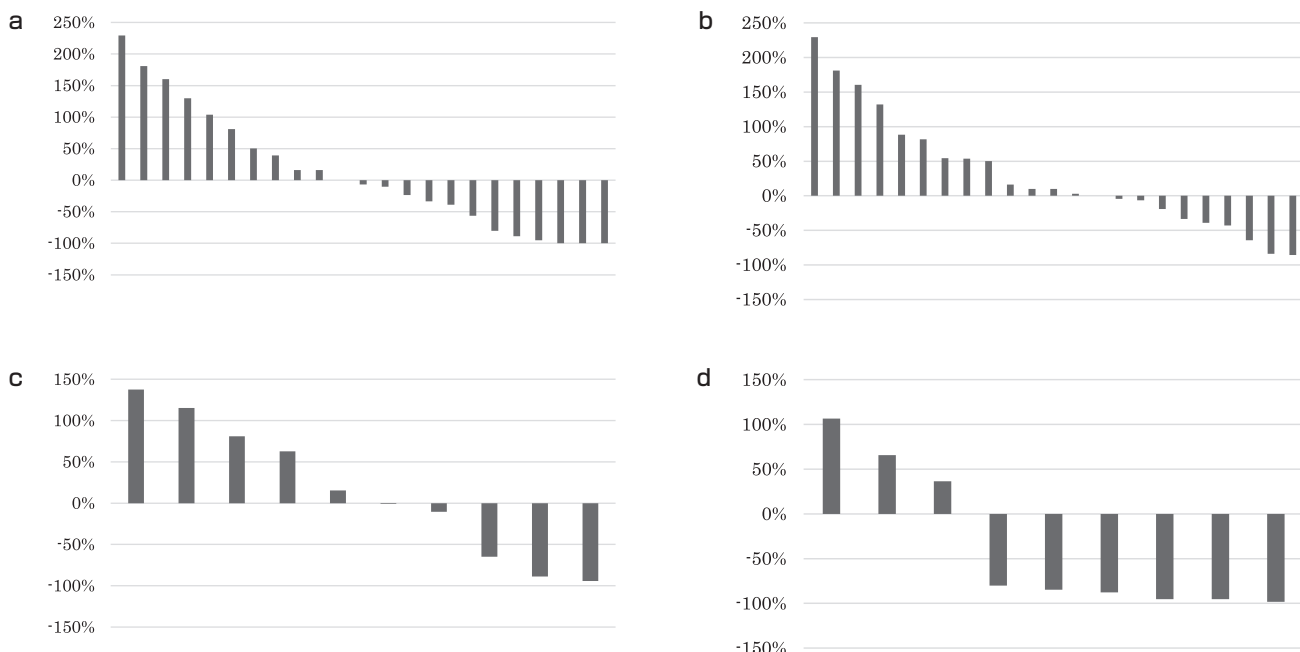


図 1 Prostate specific antigen (PSA) 変化率 (water fall plot で表示)

- a : PSA 最大変化率を示す。23 例中 12 例で PSA 低下を認め、10 例で PSA 奏効が得られた。
- b : 治療 1 か月後の PSA 変化率を示す。23 例中 9 例で PSA 低下を認め、3 例で PSA 奏効が得られている。
- c : 治療 3 か月後の PSA 変化率を示す。10 例でアピラテロンを継続しており、5 例で PSA 低下を認め、3 例で PSA 奏効が得られている。
- d : 治療 6 か月後の PSA 変化率を示す。9 例でアピラテロンを継続しており、6 例で PSA 奏効が得られている。

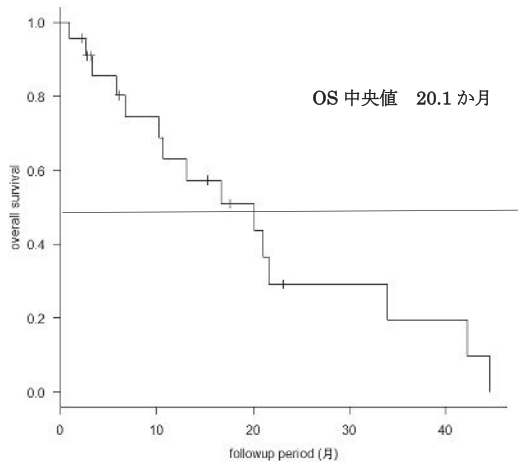


図2 全生存率 (overall survival : OS) の Kaplan-Meier curve

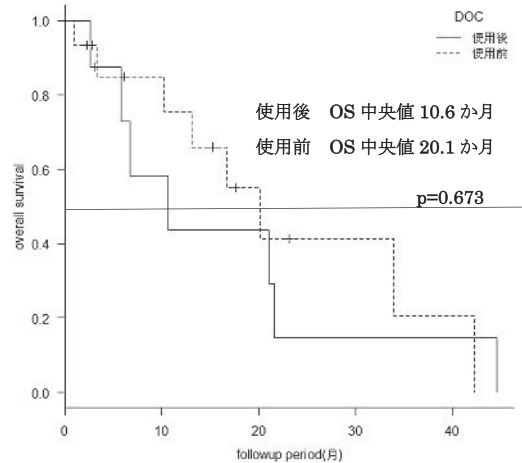


図3 ドセタキセル使用前後で層別化した全生存率 (overall survival : OS) の Kaplan-Meier 曲線  
DOC : ドセタキセル

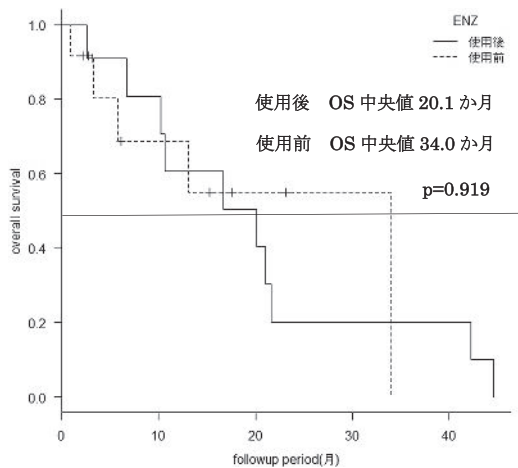


図4 エンザルタミド使用前後で層別化した全生存率 (overall survival : OS) の Kaplan-Meier 曲線  
ENZ : エンザルタミド

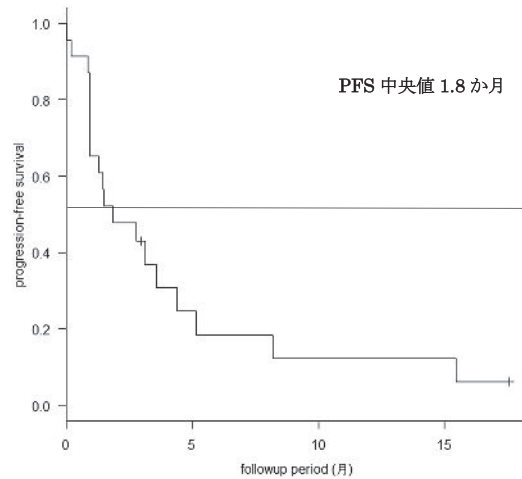


図5 無再発生存率 (progression-free survival : PFS) の Kaplan-Meier 曲線

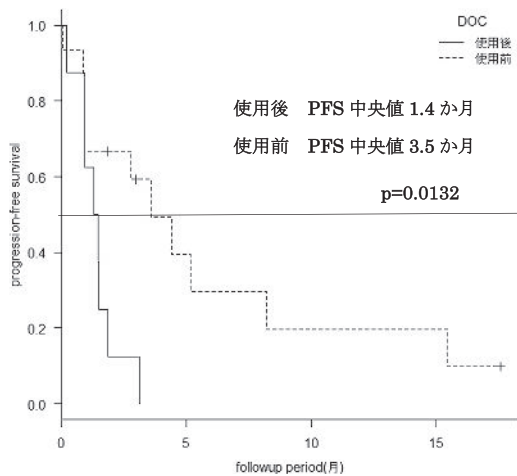


図6 ドセタキセル使用前後で層別化した無再発生存率 (progression-free survival : PFS) の Kaplan-Meier 曲線  
DOC : ドセタキセル

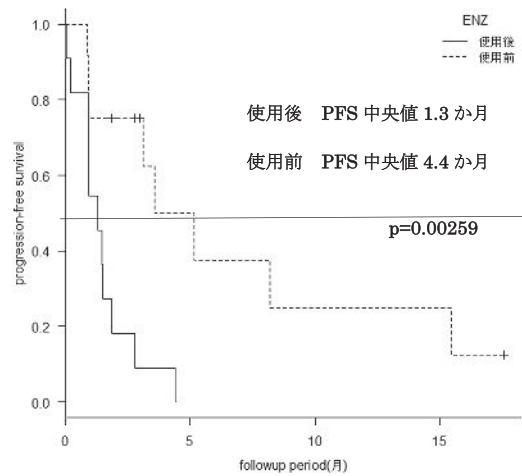


図7 エンザルタミド使用前後で層別化した無再発生存率 (progression-free survival : PFS) の Kaplan-Meier 曲線  
ENZ : エンザルタミド

表2 有害事象 (adverse events : AEs)

	全 Grade	Grade≤2	Grade≥3
疲労	4(17.4%)	3(13.0%)	1(4.3%)
AST/ALT 上昇	1( 4.3%)	1( 4.3%)	0
浮腫	1( 4.3%)	1( 4.3%)	0
疼痛	1( 4.3%)	0	1(4.3%)

であった。ドセタキセル使用前にアピラテロンを投与したのは15例で、使用後は8例であった。また、エンザルタミド使用前にアピラテロンを投与したのは12例で、使用後は11例であった。OS中央値は、ドセタキセル使用前で20.1か月、使用後は10.6か月で有意差は認めなかった ( $p=0.673$ )。エンザルタミド使用前では34.0か月で、使用後は20.1か月で有意差は認めなかった ( $p=0.919$ )。PFS中央値は、ドセタキセル使用前で3.5か月、使用後は1.4か月で有意差を認めた ( $p=0.0132$ )。エンザルタミド使用前では4.4か月、使用後は1.3か月で有意差を認めた ( $p=0.00259$ )。

アピラテロン内服中に、全体で6例(26.1%)にAEsを認めた(表2)。疲労が最も多く、4例(17.4%)に認め、AST/ALT上昇、浮腫、疼痛をそれぞれ1例(4.3%)認めた。Grade3以上の有害事象は疲労、疼痛のそれぞれ1例(4.3%)のみだった。AEsによる服薬中止を2例(8.7%)認めた。

## 考 察

アピラテロンは、アンドロゲン合成酵素であるCYP17を選択的に阻害することで抗腫瘍効果を示す薬剤で、精巣、副腎、腫瘍組織の前立腺癌増殖を促すアンドロゲン産生を抑制する作用を持つ<sup>6)</sup>。

CRPCに対するアピラテロンの治療効果の報告として、COU-AA-301試験<sup>7)</sup>と、COU-AA-302試験<sup>8)</sup>がある。COU-AA-301試験では、ドセタキセル使用後のアピラテロンの効果が検討されており、生存期間中央値、PSA値無増悪期間(PSA-PFS)中央値、radiographic PFS中央値がそれぞれ、placebo群で11.2か月、6.6か月、3.6か月であるのに対し、アピラテロン群で15.8か月、8.5か月、5.6か月と統計学的に有意差をもって、その効果が示された。また、COU-AA-302試験では、ドセタキセル使用前のアピラテロンの効果が検討されており、生存期間中央値、PSA-PFS中央値、radiographic PFS中央値がそれぞれ、placebo群で30.3か月、5.6か月、8.3か月であるのに対し、アピラテロン群で34.7か月、11.1か月、16.5か月と、こちらもアピラテロンの優位性が証明されている。

これらの報告に比し、当科の検討ではドセタキセル使

用前後いずれの治療成績も劣る結果であった。この原因としては、まず背景因子の違いが考えられる。これらの試験では Gleason score $\geq 8$ の割合が50%程度であるが、本検討では87%と明らかに高く、高悪性度症例が多く含まれていたと考えられる。また、投与された23例のうち、3か月目まで継続していたのはわずか10例にとどまり、AEsによる中止を除いても継続率が非常に低い。中止理由の多くは早期のPSA上昇であるが、アピラテロンにはPSAフレアが報告されており<sup>9)</sup>、効果を確認するには少なくとも3か月の継続が望ましいとされる。早期中止例が多いことが、治療効果の過小評価につながった可能性がある。PSA変化率をみると、3か月継続した10例のうち、7例は6か月以上内服継続できており、その半数でPSA値の病勢進行を認めず、一定の効果は得られていると考えられる。適切な症例選択と使用方法により、十分な治療効果が期待できると思われた。

また、アピラテロンはもう一つの新規抗アンドロゲン薬であるエンザルタミドとは作用機序が異なり、いずれを先行して用いるかが議論となっている。本邦から、ドセタキセル使用前の症例を対象に検討した結果、アピラテロンを先行させた方が、OSに差はないがPFSを延長させるという報告があり<sup>10)</sup>、我々も同様の結果であった。ただし、本検討ではドセタキセル使用前後いずれの症例も含まれ、また、小規模の後方視的研究であり、さらなる症例の集積が望まれる。

近年ではCRPCに対する治療として、新規抗アンドロゲン薬だけではなく、様々な薬剤が登場しつつある。2014年には「ドセタキセルを含む前治療歴のあるホルモン不応性転移性前立腺癌」に対してカバジタキセル(ジェブタナ<sup>®</sup>)<sup>11)</sup>が、2016年には「骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌」に対して、Radium-223(ゾーフイゴ<sup>®</sup>)<sup>12)</sup>が使用可能となった。また、アピラテロンに関しても、2018年にCRPCのみならず、ホルモン未治療のハイリスク予後因子を有する前立腺癌に対して有効性が示され、一次ホルモン治療としての承認が取得された。今後はさらに新規薬剤の登場が見込まれ、前立腺癌治療の幅が広がることが予想される。アピラテロンを含めた薬剤の選択や投与タイミングなど、個々の症例で適応を十分に考慮する必要がありと考えられる。

## 結 語

CRPCに対するアピラテロンの治療成績について検討した。不良な患者背景が含まれ、過去の報告と比較して治療成績は劣るが、PSA減少を認める症例もあり、一定の効果は得られた。適切な症例選択と使用方法で治療を行うことが重要と思われた。

---

## 文 献

- 1) Huggins C, Hodges CV: Studies on Prostatic Cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1: 293-297, 1941.
- 2) Labrie F, Dupont A, Belanger A, Cusan L, Lacourciere Y, Monfette G, Laberge JG, Emond JP, Fazekas AT, Raynaud JP, Husson JM: New hormonal therapy in prostatic carcinoma: combined treatment with an LHRH agonist and an antiandrogen. *Clin Invest Med* 5: 267-275, 1982.
- 3) Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Theodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 351: 1502-1512, 2004.
- 4) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会 (編): 前立腺癌取扱い規約 第4版. p.90-94, 金原出版, 東京, 2010.
- 5) Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 92: 205-216, 2000.
- 6) Attard G, Belldegrun AS, de Bono JS: Selective blockade of androgenic steroid synthesis by novel lyase inhibitors as a therapeutic strategy for treating metastatic prostate cancer. *BJU Int* 96: 1241-1246, 2005.
- 7) Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, Staffurth JN, North S, Vogelzang NJ, Saad F, Mainwaring P, Harland S, Goodman OB Jr, Sternberg CN, Li JH, Kheoh T, Haqq CM, de Bono JS: Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 13: 983-992, 2012.
- 8) Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, Fizazi K, Mainwaring P, Piulats JM, Ng S, Carles J, Mulders PF, Basch E, Small EJ, Saad F, Schrijvers D, van Poppel H, Mukherjee SD, Suttman H, Gerritsen WR, Flaig TW, George DJ, Yu EY, Efsthathiou E, Pantuck A, Winquist E, Higano CS, Taplin ME, Park Y, Kheoh T, Griffin T, Scher HI, Rathkopf DE: Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 368: 138-148, 2013.
- 9) Burgio SL, Conteduca V, Rudnas B, Carrozza F, Campadelli E, Bianchi E, Fabbri P, Montanari M, Carretta E, Menna C, De Giorgi U: PSA flare with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 13: 39-43, 2015.
- 10) Miyake H, Hara T, Tamura K, Sugiyama T, Furuse H, Ozono S, Fujisawa M: Comparative assessment of efficacies between 2 alternative therapeutic sequences with novel androgen receptor-axis-targeted agents in patients with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 15: e591-e597, 2017.