

去勢抵抗性前立腺がんに対する新規ホルモン剤

(文責 京都大学医学部附属病院泌尿器科 井上貴博)

緒言

1940年代に Huggins と Hodges が前立腺癌細胞の増殖と生存にアンドロゲンが重要な役割を果たしていることを報告して以来、進行性前立腺癌の標準治療は外科的去勢(精巣摘除)または内科的去勢(LHRH アナログ)によるアンドロゲン遮断療法となっている。しかしながら大半の症例で 2-3 年以内に様々な内分泌療法を施しても病状が進行する。以前はこのような状態をホルモン不応性前立腺癌(Hormone refractory prostate cancer, HRPC)などと呼んでいたが、最近では去勢抵抗性前立腺癌(Castration-resistant prostate cancer, CRPC)と呼ばれるようになった。それは HRPC では組織内に癌細胞が増殖可能な濃度のアンドロゲンが残存しており、多くの HRPC の細胞増殖がアンドロゲン・アンドロゲン受容体経路に依存しているからである。

CRPC は予後不良で、ひとたびこの状態になると有効な治療法がこれまで 2004 年に登場したドセタキセルのみであったが、ここ数年であらたに 2 剤のホルモン剤、abiraterone acetate、enzalutamide、がランダム化比較試験の結果、予後改善に寄与することが示された。本邦でも 2014 年からこの 2 剤が認可され使用されるようになった。

Abiraterone acetate

副腎からは DHEA (Dehydroepiandrosterone) や DHEA-s (DHEA-sulfate) などの活性の弱いアンドロゲンが多量に分泌されているが、これらを元に CRPC 細胞内でより活性の高い DHT (dihydrotestosterone) が合成されていることが分かった。また testosterone や DHT の元である cholesterol から *de novo* に前立腺癌細胞自身が testosterone や DHT を合成していることが推測されている。これらの結果をもとに abiraterone acetate は cholesterol から testosterone や DHT への合成経路に参与する CYP17A1 を阻害する薬剤として開発され、2 つの重要な臨床試験が行われた。

- COU-AA-301 試験: docetaxel などの化学療法を施行後に進行した転移を有する CRPC 1195 症例を abiraterone acetate 1000mg+predonine 10mg 群 (Abi 群) 797 例、predonine 10mg 群 (P 群) 398 例の 2 群に 2 重盲検ランダム化した第 3 相臨床比較試験が行われた。その結果、生存期間中央値が Abi 群で 15.8 ヶ月、P 群で 11.2 ヶ月と前者で統計学的に有意に生存期間の延長を認めた。副次項目の PSA 増悪期間、臨床無増悪期間、PSA 奏効率いずれにおいても Abi 群が P 群に比べて有意に良好であった。有害事象としては、電解質コルチコイド過剰産生に伴う体液貯留、高血圧、低カリウム血症などが Abi 群で多かったが、多くが Grade1 ないし 2 の有害事象であった。この結果、化学療法後(主に docetaxel)の CRPC 患者への abiraterone acetate の有効性が示された。
- COU-AA-302 試験: docetaxel などの化学療法未施行の無症状または軽度の症状を有する転移性 CRPC 患者 1088 人を abiraterone acetate 1000mg+predonine 10mg 群 (Abi

群) 546 例、predonine 10mg 群 (P 群) 542 例の 2 群に 2 重盲検ランダム化した第 3 相臨床比較試験が行われた。観察期間中央値 49.2 ヶ月で Abi 群は 34.7 ヶ月、P 群は 30.3 ヶ月の生存期間で前者が統計学的に有意によかった。本試験は P 群で 44%の患者があとから abiraterone acetate を使用しており、そのことも考慮に入れた生存期間の差と考えると、あきらかに Abi 群で予後が改善されていることが分かる。この結果、転移を有する化学療法未施行 CRPC に対する abiraterone acetate の有効性が示された。

Enzalutamide

Enzalutamide は従来の bicalutamide などの抗アンドロゲン剤に比べアンドロゲン受容体へのリガンド阻害作用が強力であるばかりでなく、アンドロゲン受容体の核内移行阻害作用や DNA への結合・共役因子の結合阻害作用も有している新しい抗アンドロゲン剤である。

- AFFIRM 試験: docetaxel などの化学療法を施行後に進行した転移を有する CRPC 1199 症例を enzalutamide (Enz 群) 800 例、control 群 (ctl 群) 399 例の 2 群に 2 重盲検ランダム化した第 3 相臨床比較試験が行われた。その結果、生存期間中央値が Enz 群で 18.4 ヶ月、ctl 群で 13.6 ヶ月と前者で統計学的に有意に生存期間の延長を認めた。副次項目の PSA 無増悪期間、臨床 (画像) 増悪期間、PSA 奏効率いずれにおいても Enz 群が ctl 群に比べて有意に良好であった。Enz 群で疲労感、下痢、火照り感、筋肉痛、頭痛、高血圧などの有害事象が ctl 群に比べ多かった。この結果、化学療法後 (主に docetaxel) の CRPC 患者への enzalutamide の有効性が示された。
- PREVAIL 試験: docetaxel などの化学療法未施行転移性 CRPC 患者 1717 人を enzalutamide 群 (Enz 群) 872 例、control 群 (ctl 群) 845 例の 2 群に 2 重盲検ランダム化した第 3 相臨床比較試験が行われた。生存期間中央値は Enz 群では 32.4 ヶ月、ctl 群は 30.2 ヶ月で前者が統計学的に有意によかった。画像的無増悪率は 12 ヶ月の経過観察時点で Enz 群が 65%で、ctl 群が 14%と明らかな差を認めた。それ伊賀にも化学療法開始までの期間、軟部組織の奏効率、PSA 無増悪期間、PSA 奏効率、いずれも Enz 群で良好な結果であった。この結果、転移を有する化学療法未施行 CRPC に対する enzalutamide の有効性が示された。

上記 2 剤は CRPC の病態に基づいた薬剤で理にかなった治療法である。京大病院でも化学療法後の患者も含め、のべ 100 例の患者に使用している。おおきな有害事象もなく、投与期間は中央値 4-5 ヶ月間である。

しかしながら約 20%の症例で効果のないケースがあることも事実で、非常に高価な薬剤であるので今後はどんな患者にいつ使うのが最適なのかなど、課題は多い。