

シンポジウム 2 : 去勢抵抗性前立腺癌 game changers

mCRPC 治療における Ra-223 の出番は？

— Combination を含めた今後の使用ポイント —

長崎大学医歯薬学総合研究科泌尿器科学

計屋 知 彰*

(受付日 : 2021 年 4 月 6 日)

抄録 :

Ra-223 による骨転移を有する去勢抵抗性前立腺癌 (mCRPC) に対する全生存率 (OS) 延長効果が ALSYMPCA 試験で示されてから 4 年が経過したが、適切な症例選択や治療効果判定に関する明確な指標が存在しないため、この薬剤を投与する患者像は今ひとつ不明瞭なままである。Chi ら¹⁾の提唱した mCRPC アルゴリズムでは Ra-223 に関しては付記にとどまっており、Ra-223 の位置づけが曖昧である。一方併用療法としては Ra-223 にアピラテロンを併用する ERA223 試験の結果が報告されている他、エンザルタミドおよびドセタキセル等との併用療法に関する試験が進行中である。また近年いわゆる upfront 治療に関するエビデンスが相次いで報告されており、今後我々は upfront 治療時代における mCRPC 治療の再考を迫られている。本稿ではこのような状況下における Ra-223 の位置づけについて考察したい。

(西日泌尿. 83 : 127-131, 2021)

キーワード : Ra-223, 去勢抵抗性前立腺癌, Upfront 治療

緒 言

去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) の治療薬として 2014 年にエンザルタミド、アピラテロン酢酸エステル、カバジタキセルが承認され、引き続いて Ra-223 が 2016 年に承認されてから 4 年以上が経過した。これらの治療薬の登場により CRPC 治療にはパラダイムシフトと言える大きな変化が訪れた。しかし一方で、限られた予後の中でどのような患者にどの薬剤を、どの順番で使用することが望ましいのか、悩みが増えたこともまた事実である。

このような悩みの 1 つとして、Ra-223 治療の適切な症例選択や治療効果判定に関する明確な指標が存在しない点が挙げられる。ALSYMPCA 試験²⁾によって証明された Ra-223 による予後延長効果は明確であったが、この薬剤を投与する患者像が今ひとつ不明瞭であったことは否めない事実であり、この悩みは未だに解決されていない。

さらに我々泌尿器科医の悩みを置き去りにしたまま、

Upfront 治療の波が前立腺癌診療の現場に押し寄せている。アパルタミド、アピラテロン、エンザルタミドを、転移を有するホルモン感受性前立腺癌 (mHSPC) の初回治療として用いる Upfront 治療の有用性は圧倒的であり、またたくまに初回治療の第一選択となった。mHSPC 治療が Upfront 治療にシフトしたことで、mCRPC 治療にも変化がもたらされており、Ra-223 のあり方についても再考を余儀なくされている。

本稿では Ra-223 治療に関わるエビデンスと併用療法に関わる現状を再確認し、さらに Upfront 時代における Ra-223 の位置づけについて考察したい。

ALSYMPCA 試験 (NCT00699751)²⁾

19 カ国、136 施設で実施された他施設共同、盲検、無作為化、プラセボ対照の第Ⅲ相臨床試験であり、2008 年 6 月から 2011 年 2 月にかけて登録が行われた。2 カ所以上の骨転移を有する症候性の CRPC 患者を Ra-223 投与群とプラセボ群に 2 : 1 の割合で無作為割付された。Ra-223 群は 55 kBq/kg を 4 週毎に 6 回静脈内投与され、プラセボ群は生理食塩水を 4 週毎に 6 回静脈内投与された。また両群ともに標準治療として前立腺局所に対

* 〒 852-8501 長崎県長崎市坂本 1-7-1
TEL 095-819-7340, FAX 095-819-7343
E-mail : thakariya@nagasaki-u.ac.jp

する放射線治療、副腎皮質ステロイド、抗アンドロゲン剤、エストロゲン、エストラムスチン、ケトコナゾール等による治療が主治医の判断によって行われた。また内臓転移のある症例は除外された。この試験の主要評価項目は OS であり、副次評価項目は症候性骨関連事象 (SSE) 発現までの期間、ALP の変化率・奏効率・正常化率、ALP 上昇までの期間、PSA 上昇までの期間であった。

主要評価項目の OS に関しては、プラセボ群 (307 例) と比較し Ra-223 群 (614 例) において有意な延長が証明された (ハザード比: 0.69, $p=0.00005$)。OS 中央値は、Ra-223 群で 14.9 カ月、プラセボ群で 11.3 カ月であった。OS に関するサブグループ解析では、ドセタキセル治療歴の有無、ビスホスホネート併用の有無等にかかわらず、すべてのサブグループにおいて Ra-223 群の一貫した有用性が示唆された。

また副次評価項目の 1 つである SSE 発現までの期間に関しても、プラセボ群と比較し Ra-223 群で有意な延長を認めた (ハザード比: 0.62, $p=0.00004$)。SSE 発現までの期間中央値は、Ra-223 群で 15.6 カ月、プラセボ群で 8.1 カ月であり、Ra-223 治療が患者の生存のみならず症状改善効果を有していることが示唆された。

これらの結果に基づき、我が国では 2016 年 5 月に Ra-223 (商標名ゾーフイゴ: Xofigo) が薬価基準収載された。

ERA-223 試験 (NCT02043678)³⁾

Ra-223 と他の薬剤の併用療法については後述するように多数の臨床試験が行われている。ERA-223 試験は Ra-223 にアビラテロンを併用する他施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照の第Ⅲ相臨床試験であり日

本を含む 19 カ国で行われた。2 カ所以上の骨転移を有する化学療法未治療で無症候性または軽度症候性の CRPC 患者を Ra-223 + アビラテロン + プレドニゾン / プレドニゾン投与群 (Ra-223 + AAP 群) とプラセボ + アビラテロン + プレドニゾン / プレドニゾン投与群 (プラセボ + AAP 群) に 1:1 の割合で無作為割付された。Ra-223 投与群は 55 kBq/kg を 4 週毎に 6 回静脈内投与され、プラセボ群は生理食塩水を 4 週毎に 6 回静脈内投与された。また内臓転移のある症例は除外された。この試験の主要評価項目は症候性骨関連事象無発現生存期間 (SSE-FS) であった。副次評価項目は OS、癌性疼痛に対するオピオイド使用までの期間、化学療法施行までの期間、画像上の無増悪生存期間 (rPFS)、疼痛が増悪するまでの期間、安全性であった。

主要評価項目の SSE-FS 中央値については Ra-223 + AAP 群 22.3 カ月、プラセボ + AAP 群 26 カ月であり、有意差を認めなかった (ハザード比 1.122, $p=0.2636$)。OS, rPFS をはじめとする副次評価項目はいずれも Ra-223 + AAP 群とプラセボ + AAP 群とで有意差を認めなかった。

これに加え、ERA-223 試験では骨折の発現率が問題となった。治験治療後の追跡期間の骨折も含めると、Ra-223 + AAP 群の骨折発現率は 29%、プラセボ + AAP 群の骨折発現率は 11% であり、Ra-223 併用群の骨折率が高い結果であった。この骨折率は骨修飾薬の投与によって抑制されることが示唆された。Ra-223 + AAP 群では骨修飾薬投与により骨折率が 37% → 15% に低下し、プラセボ + AAP 群では骨修飾薬投与により骨折率が 15% → 7% に低下した。そもそも骨転移を有する CRPC 治療の際に骨修飾薬を併用することはガイドライン上も強く推奨されており⁴⁾、改めてその重要性が浮き

表 1

併用薬剤		主要評価項目	終了日
アビラテロン ³⁾	Phase III	SSE-FS	2019 年 12 月
エンザルタミド ⁵⁾⁶⁾	Phase III Phase II	rPFS Safety	2021 年 4 月 2021 年 4 月
ドセタキセル ⁷⁾	Phase III	Overall survival	2023 年 6 月
Atezolizumab ⁸⁾	Phase I	Adverse event	2020 年 3 月
Pembrolizumab ⁹⁾	Phase II	Immune responses	2024 年 6 月
Sipuleucel-T ¹⁰⁾	Phase II	Immune responses	2020 年 12 月
Niraparib ¹¹⁾	Phase I b	Tolerance	2020 年 11 月
Olaparib ¹²⁾	Phase I / II	Tolerance	2020 年 4 月

SSE-FS: symptomatic skeletal event free survival

rPFS: radiographic progression free survival

彫りとなった結果であった。

この試験の結果を受け、Ra-223 とアピラテロンの併用は推奨されないこととなった。

他の併用療法に関する臨床試験

表 (表 1) に、現在進行中の Ra-223 と他剤の併用療法に関する臨床試験について列挙した。アピラテロンを併用する ERA-223 試験はすでに終了しているが、その他の薬剤との併用試験はすべて現在進行中であり、Ra-223 と他剤の併用療法についてはエビデンスが存在しない状況である。表のような大規模 RCT ではないが、Ra-223 とアピラテロンまたはエンザルタミドの併用を非併用群と比較した試験も存在する¹³⁾。この報告によれば Ra-223 とアピラテロンあるいはエンザルタミドを併用することで、併用しない群よりも OS が延長しており、今後も併用療法についてはエビデンスを注視していく必要があると思われる。

Ra-223 治療における症例選択について

現状では Ra-223 治療の適応について明確な基準は存在せず、ALSYMPCA の症例選択基準を参考にしつつ安全性を考慮した症例選択を行っているのが実情である。また CRPC 逐次治療の中で Ra-223 の位置づけも明確ではない。

一方で、ALSYMPCA 試験や複数の前向き、後ろ向き研究によって Ra-223 投与群の予後についての解析が行われている¹³⁻¹⁵⁾。この中で興味深いのは、Ra-223 投与サイクル数と OS の関係である。すなわち Ra-223 を 5-6 サイクル投与群と 1-4 サイクル投与群に分けて OS を検討したところ、複数の研究で 5-6 サイクル投与群の OS が有意に良好であった。Saad ら¹⁴⁾ は 5-6 サイクル投与群では疼痛、ECOG PS, PSA, ヘモグロビン、アルブミン、LDH, ALP のパラメータにおいて正の相関関係を認めた。別の前向き研究¹⁵⁾でも、5-6 サイクル投与群の OS が有意に良好であり、5-6 サイクル投与完遂群は ECOG PS が有意に良好でありヘモグロビンが有意に高かった。以上の知見を鑑みれば、Ra-223 治療において 5-6 サイクル投与を完遂することは OS 延長に関わる重要な目標であり、言い換えれば全身状態が保たれている間に Ra-223 治療を開始することの重要性が示唆されているとも言える。全身状態の保たれている指標として ECOG PS, PSA, ヘモグロビン、アルブミン、LDH, ALP 等が参考になると思われる。しかし明確なカットオフ等については今後の知見の集積を待たねばならない。

Upfront 時代の Ra-223 の位置づけ

現在、各種ガイドラインにおいて mHSPC に対する治療はアピラテロン、アパルタミド、エンザルタミドを用いた、いわゆる Upfront 治療が第一選択となっている¹⁶⁾¹⁷⁾。転移を有さない CRPC に対する治療としてもアパルタミド、エンザルタミド、ダロルタミドを投与することで転移出現までの期間が有意に延長されることが示されており、第一選択となっている¹⁶⁾¹⁷⁾。このような時代において、少なくとも 1 剤の新規抗アンドロゲン薬 (ARAT) を経験した後、骨転移を有する CRPC となった患者の増加が予想され、我々は mCRPC 治療の再考を迫られている。すなわち、mCRPC 治療の 1 剤目、2 剤目、3 剤目をどのように選択していくのか、という問題である。

ARAT 治療を経験した mCRPC 患者に対する 1 剤目投与に関しては、ARAT → ARAT 連続使用の限界が複数の報告で示されており¹⁸⁾、ドセタキセル投与を選択する機会が増加すると思われる。またドセタキセル投与後の mCRPC2 剤目については CARD 試験の結果から ARAT よりかはバジタキセルを投与する妥当性が示唆されている¹⁹⁾。では 3 剤目に Ra-223 を選択可能か、という点であるが、5-6 サイクル投与を完遂するだけの骨髄機能や全身状態が保たれているかははなはだ疑問であり、このシーケンスでは Ra-223 投与の機会を喪失する可能性があると思われる。また一部では Chemo unfit な症例に対する Ra-223 投与を提唱する筆者もおり²⁰⁾、比較的骨髄機能等の臓器機能の保たれた高齢者等に対する治療選択肢としての Ra-223 投与はありうるかもしれない。

以上を総合すると、Upfront 時代の mCRPC 治療にお

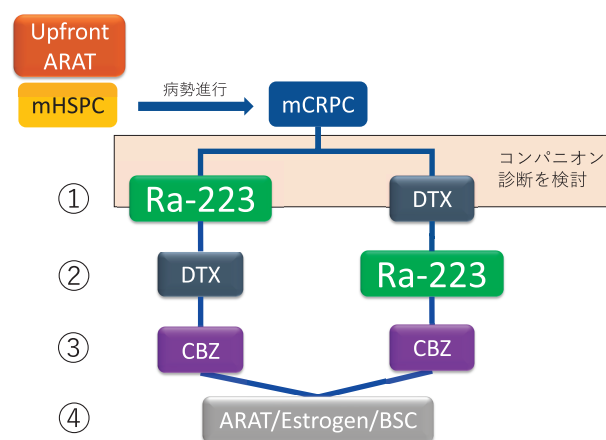


Fig. 1 Upfront 時代における逐次治療 (私見)

ける Ra-223 投与の目標は 5-6 サイクル投与の完遂である。このためにできるだけ臓器機能や全身状態の保たれた局面での早期投与を目指すことは、Ra-223 治療機会を喪失しないために妥当であると思われる。これらの条件を満たす局面としては、mCRPC1 剤目、あるいは mCRPC2 剤目（ドセタキセル後）であると考ええる。図（Fig. 1）に、私見ではあるがこれらを踏まえた mCRPC 逐次治療における Ra-223 の位置づけを示した。また、比較的臓器機能の保たれた高齢者等いわゆる Chemo unfit 患者に対する治療選択肢の 1 つとしても、Ra-223 を有効活用できる場面はあると思われる。

結 語

以上、Ra-223 治療の現況と問題点について概説した。適切な症例に適切なタイミングで治療介入することは時に困難であるが、現在ある mCRPC 治療選択肢の 1 つとして Ra-223 は重要な薬剤である。この治療機会の喪失を招かないよう日常診療においても心がけたい。

文 献

- Chi, K. et al.: Treatment of mCRPC in the AR-axis-targeted therapy-resistant state. *Ann. Oncol.* **26**(10): 2044-56, 2015. doi: 10.1093/annonc/mdv267. Epub 2015 Jun 22.
- Parker, C. et al.: Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* **369** (3): 213-23, 2013. doi: 10.1056/NEJMoa1213755.
- Smith, M. et al.: Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **20**(3): 408-419, 2019. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30860-X. Epub 2019 Feb 6.
- 日本泌尿器科学会編：前立腺癌診療ガイドライン 2016 年版. メディカルビュー. 東京, 2016.
- US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02194842> (2018).
- US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02225704> (2018).
- US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03574571> (2019).
- US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02814669> (2019).
- US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03093428> (2019).
- US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02463799> (2019).
- US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03076203> (2017).
- US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03317392> (2019).
- Saad, F. et al.: Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. *Lancet Oncol.* **17** (9): 1306-16, 2016. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30173-5. Epub 2016 Jul 26.
- Saad, F. et al.: Analysis of overall survival by number of radium-223 injections received in an international expanded access program (iEAP). *J. Clin. Oncol.* **34**(Suppl. 15): S5082, 2016.
- Parikh, S. et al.: Real-world outcomes and factors predicting survival and completion of radium 223 in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*, **30**(9): 548-555, 2018. doi: 10.1016/j.clon.2018.06.004. Epub 2018 Jun 19.
- Mohler, J. L. et al.: Prostate cancer, version 2. 2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* **17**(5): 479-505, 2019. doi: 10.6004/jnccn.2019.0023.
- Cornfold, P. et al.: EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II-2020 update: treatment of relapsing and metastatic prostate cancer. *Eur. Urol.* **79**(2): 263-282, 2021. doi: 10.1016/j.eururo.2020.09.046. Epub 2020 Oct 7.
- Zhang, T. et al.: Enzalutamide versus abiraterone acetate for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Expert Opin. Pharmacother.* **16**(4): 473-85, 2015. doi: 10.1517/14656566.2015.995090. Epub 2014 Dec 23.

- 19) de Wit, R. et al.: Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* **381** (26): 2506–2518, 2019. doi: 10.1056/NEJMoa1911206. Epub 2019 Sep 30.
- 20) Anido-Herranz, U. et al.: Chemotherapy management for unfit patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin. Transl. Oncol.* **21** (3): 249–258, 2019. doi: 10.1007/s12094-018-1928-y. Epub 2018 Jul 26.

ROLE OF RA-223 IN THE TREATMENT OF METASTATIC CASTRATION RESISTANT PROSTATE CANCER

TOMOAKI HAKARIYA

Department of Urology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences,
Sakamoto, Nagasaki, Japan

Abstract :

Four years have passed since the ALSYMPCA study showed an overall survival (OS)-prolonging effect of Ra-223 against castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with bone metastases. However, there also remains a dilemma in relation to Ra-223 therapy. Moreover, in recent years, evidence regarding so-called upfront treatment has been reported in one report after another, forcing us to reconsider the treatment of mCRPC. We herein consider the position of Ra-223 in the upfront era.

(*Nishinohon J. Urol.* **83**: 127–131, 2021)

key words: Ra-223, castration-resistant prostate cancer, upfront therapy
