

M0CRPC 治療における薬剤選択

— 3 剤をどう使い分ける? —

香川大学医学部附属病院泌尿器・副腎・腎移植外科

加藤 琢磨*・杉元 幹史

(受付日: 2021 年 4 月 13 日)

抄録:

本邦でも前立腺癌患者数は増加にともない、非転移性去勢抵抗性前立腺癌 (non metastatic castration-resistant prostate cancer; M0CRPC) 患者数の増加が今後も見込まれる。M0CRPC を対象とした無作為化比較試験の結果では、Apalutamide, Enzalutamide, Darolutamide のいずれもプラセボ群に対して非転移生存期間の有意な延長を示した。その結果、本邦でも M0CRPC に対して 3 薬剤が保険適応となり、M0CRPC に対する治療戦略は一変した。これら新規治療薬を如何に選択すべきかは、我々臨床医にとって非常に悩ましい問題である。

3 薬剤は治療成績が同等である一方、副作用のプロファイルが異なる。Apalutamide では皮疹を認め、Enzalutamide では倦怠感が問題となるなど、薬剤により特徴的な副作用がある。また、併存疾患の治療薬との薬物相互作用、治療シークエンスなどの観点から、M0CRPC に対する新規治療薬は患者背景に応じて使い分けることが重要である。本稿では M0CRPC の最新のエビデンスを紹介し、治療成績、副作用、基礎データの観点から 3 薬剤を比較し、治療戦略を考察する。

(西日泌尿, 83: 138-143, 2021)

キーワード: M0CRPC, 非転移性去勢抵抗性前立腺癌, 治療成績, 副作用

1. 初めに

PSA 検診の普及に伴い前立腺癌罹患数は増加しており、国立がん研究センターがん情報サービスの 2019 年のがん統計予測では前立腺癌は男性癌の第 4 位 (78,500 人) となった。多くの症例が一次治療により根治が得られる一方で、一部の患者は治療後に再発する。再発症例の多くはホルモン療法後に非転移性去勢抵抗性前立腺癌 (non metastatic castration-resistant prostate cancer; M0CRPC) を経て mCRPC に至る¹⁾。また、実臨床においては局所前立腺癌であっても ADL, 並存疾患のために初回治療としてホルモン療法を選択せざるを得ない症例は一定数存在し、そういった症例も CRPC となった場合の最初の clinical state の多くは“M0CRPC”である (表 1)。

本邦では M0CRPC に対しては Apalutamide (2019

年), Enzalutamide (2020 年), Darolutamide (2020 年) が保険適応となり、M0CRPC に対する治療戦略は一変した。三薬剤は NCCN のガイドラインにおいて M0CRPC に対する推奨グレードは category 1²⁾, EAU ガイドラインでは strong recommendation を得ている³⁾。これら新規 androgen receptor axis-targeted agent (ARAT) を如何に選択すべきかについては、我々臨床医にとって非常に悩ましい問題である。本稿では M0CRPC に対する最新のエビデンスを紹介し、治療成績、副作用、基礎データの観点から 3 薬剤を比較し、治療戦略を考察する。

2. M0CRPC に対する無作為化比較試験 (Randomized Control Trial; RCT) の治療成績

M0CRPC に対する RCT として SPARTAN 試験 (Apalutamide)⁴⁾, PROSPER 試験 (Enzalutamide)⁵⁾, ARMIS 試験 (Darolutamide)⁶⁾がある (表 2)。これら 3 つの RCT は trial design, 規模はほぼ同じで、プラセボに対する metastatic-free survival (MFS) を主要評価項

* 〒761-0793 香川県木田郡三木町大字池戸 香川大学 医学部
TEL 087-891-2202, FAX 087-891-2203
E-mail: kato.takuma@kagawa-u.ac.jp

表1 各ガイドラインにおける去勢抵抗性前立腺癌の定義

NCCN guidelines (version 2. 2020)	EAU guidelines (2021)	前立腺癌診療ガイドライン (2012, 2016)
血清テストステロンが 50 ng/ml 以下にも関わらず、臨床的、画像診断学的、生化学的に進行を認めた状態。	血清テストステロンが 50 ng/ml (or 1.7 nmol/L) 以下にも関わらず、a. PSA > 2 ng/ml かつ nadir から 50% 以上の上昇が 1 週間の間隔をあけて 3 回以上認められたとき、b. 画像上進行 (骨シンチで 2 個以上の骨病変または RECIST による軟部組織の新規病変の出現) とされ、有症状のみの場合にはすぐには CRPC と判断せずさらなる精査を行う。	前立腺癌診療ガイドライン 2016 では CRPC の定義は明記されず、前立腺癌診療ガイドライン 2012 に “4 週以上空けて測定した PSA 値が最低値から 25% 以上、かつ上昇幅 2.0 ng/mL 以上により定義される” と記載されている。

表2 M0CRPC に対する Randomized Controlled Trial の治療成績

	SPARTAN	PROSPER	ARAMIS
薬剤	アパルタミド n=806	エンザルタミド n=933	ダロルタミド n=955
コントロール群	プラセボ n=401	プラセボ n=468	プラセボ n=554
主要選択基準	m0CRPC PSA 上昇 テストステロン < 50 ng/cL ベースライン PSA > 2 ng/ml PSA DT ≤ 10 Mo	m0CRPC PSA 上昇 テストステロン < 50 ng/cL ベースライン PSA > 2 ng/ml PSA DT ≤ 10 Mo	m0CRPC PSA 上昇 テストステロン < 50 ng/cL ベースライン PSA > 2 ng/ml PSA DT ≤ 10 Mo
層別化因子	PSA DT : > 6 Mo vs ≤ 6 Mo 骨修飾薬 : あり vs なし リンパ節転移 : あり vs なし	PSA DT : > 6 Mo vs ≤ 6 Mo 骨修飾薬 : あり vs なし	PSA DT : > 6 Mo vs ≤ 6 Mo 骨修飾薬 : あり vs なし
試験治療期間 (Mo ; 中央値)	36.5 vs 11.5	25.7 vs 11.1	14.8 vs 11.1
主要評価項目 (MFS : M0 ; 中央値)	40.5 vs 16.5 HR 0.28	36.6 vs 14.7 HR 0.29	40.4 vs 18.4 HR 0.41
Time to PSA progression	NR vs 3.7 HR 0.06	37.2 vs 3.9 HR 0.07	33.2 vs 7.3 HR 0.13
PFS	40.5 vs 14.7 HR 0.29	Not reported	36.8 vs 14.8 HR 0.29
OS	NR vs 39.0 HR 0.70	NR vs NR HR 0.80	NR vs NR HR 0.71

目としていた。治療成績でみると Apalutamide, Enzalutamide, Darolutamide の MFS の中央値はそれぞれ 36.2 カ月 (ハザード比 (HR) 0.28), 36.6 カ月 (HR 0.29), 40.4 カ月 (HR 0.41) とプラセボ群と比較し有意に延長していた。また、各試験では QOL についても検討がなされているが、いずれの試験においても試験薬群では FACT-P スコアの有意な低下は認めず、QOL の維持が確認されている^{6)~8)}。抗腫瘍効果、QOL の観点からは 3 薬剤の治療成績はほぼ同等と考えられる。

3. 有害事象における 3 薬剤の比較

対照集団が異なるために単純比較することはできないが、3 薬剤を比較するにあたり特徴的なのは副作用プロファイルの違いである (表 3)。発現頻度が placebo より 10% 以上を多い有害事象 (adverse event ; AE) として Apalutamide では皮疹 (23.8% vs. 5.5%), Enzalutamide では倦怠感 (33.0% vs. 14.0%) を認めていた。発現頻度がプラセボより 5% 以上を多い AE については Apalutamide では倦怠感 (30.4% vs. 21.1%), 高血圧

表3 Randomized Controlled Trial にて認められた副作用の発現頻度の比較

Monitoring schedule	SPARTAN (n=1207) Every 4 weeks		PROSPER (n=1401) Every 16 weeks		ARAMIS (n=1509) Every 16 weeks	
	アパルタミド	プラセボ	エンザルタミド	プラセボ	ダロルタミド	プラセボ
Any AE	96.5%	93.2%	87.0%	77.0%	83.2%	76.9%
Any SAE	24.8%	23.1%	24.0%	18.0%	24.8%	20.0%
倦怠感	30.4%	21.1%	33.0%	14.0%	12.1%	8.7%
Hot flush	-	-	13.0%	8.0%	5.2%	4.2%
関節痛	15.9%	7.5%	8.0%	7.0%	8.1%	9.2%
甲状腺機能低下	8.1%	2.0%	-	-	20.0%	0.0%
高血圧	24.8%	19.8%	12.0%	5.0%	6.6%	5.2%
心血管合併症*	-	-	5.0%	3.0%	5.1%	3.9%
転倒	15.6%	9.0%	11.0%	4.0%	4.2%	4.7%
骨折	11.7%	6.5%	-	-	4.2%	3.6%
めまい	9.3%	6.3%	10.0%	4.0%	4.5%	4.0%
精神障害**	5.1%	3.0%	5.0%	2.0%	0.9%	1.7%
痙攣発作	0.2%	0.0%	< 1%	0.0%	0.2%	0.2%
皮疹	23.8%	5.5%	-	-	2.9%	0.9%

AE は all grades で示す

泌尿器外科, 2019, 32(11) : p. 1367-1371. より引用改編

*PROSPER 試験では心血管イベント, ARAMIS 試験では冠動脈疾患, 心不全の発現頻度を統合した。

**PROSPER 試験, SPARTAN 試験では精神機能障害, ARAMIS 試験で精神機能障害, ARAMIS 試験では認知障害, 記憶障害, 精神状態の変調の発現頻度を統合した。

(24.8% vs. 19.8%), 関節痛 (15.9% vs. 7.5%), 転倒 (15.6% vs. 9.0%), 甲状腺機能低下 (8.1% vs. 2.0%) を認め、Enzalutamide では hot flush (13.0% vs. 8.0%), 高血圧 (12.0% vs. 5.0%), 転倒 (30.4% vs. 21.1%), めまい (10.0% vs. 4.0%) を認めていた。その一方で、Darolutamide はプラセボより 5% 以上多い副作用の発現は認めなかった。

1) 倦怠感

すべての薬剤において疲労, 倦怠感が副作用の項で記載されている。RCT において倦怠感 Enzalutamide 投与患者の 33%, Apalutamide 投与患者の 30.4%, Darolutamide 投与患者の 12.1% で出現していた。Uemura ら⁹⁾ は M0CRPC を含む 133 名の CRPC を対象に多施設共同で治療選好調査を行っている。この調査では、全生存期間 (overall survival : OS) の延長, 症候性骨関連事象 (symptomatic skeletal event : SSE) までの期間, 投与方法, 治療に伴う倦怠感のリスク, 骨痛リスクの低減や治療に伴う休職・休業の 5 つの項目について質問を行われた。最も相対的重要性 (relative import-

ance : RI) を示された項目は治療に伴う倦怠感のリスク (RI=24.9%), ついで骨痛リスクの低減 (RI=23.2%) であり, OS の延長は 3 番目 (RI=19.2%) であった。患者は治療に伴う倦怠感に強い関心を持っていることが示されており, 我々は治療効果だけでなく患者の倦怠感にも注意を払う必要がある。

2) 痙攣発作

少ない頻度であるが重篤な有害事象として痙攣があり, Enzalutamide と Apalutamide の添付文書には“重要な基本的注意”の項に「痙攣発作があらわれることがあるので, 本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること」との記載がある。先述の RCT では Enzalutamide 投与患者の 1% 未満 (プラセボ群は 0.0%), Apalutamide 投与患者の 0.2% (同 0.0%), Darolutamide 投与群の 0.2% (同 0.2%) で痙攣発作の有害事象が認められた。痙攣の発現頻度の違いは化学構造式と血液脳関門の通過性により説明される。図 1 に 3 薬剤の構造式の違いを示す。Apalutamide と Enzalutamide の分子の基本骨格は類似

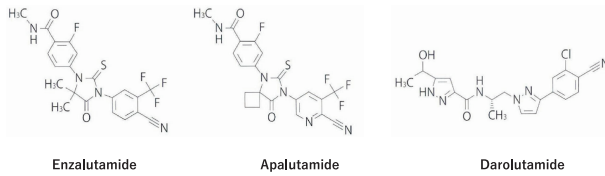


図 1 3 薬剤の構造式

している一方、Darolutamide は極性基を有するピラゾール環とフレキシブルな結合部を有する¹⁰⁾。一般に可動性が高く、極性が強い化合物は血液脳関門を通過しにくい¹¹⁾。痙攣のリスクのある患者として、けいれん発作の既往のある患者、脳損傷や脳梗塞、脳出血、クモ膜下出血などの既往のある患者が挙げられる。このような既往を有する患者には血液脳関門を通過しにくい Darolutamide を選択することが痙攣発症のリスク回避につながると考えられる。

3) 認知障害

近年、長期ホルモン療法により出現する認知障害が注目されている^{12), 13)}。Enzalutamide の添付文書には神経系の副作用として嗜眠、記憶障害、認知障害、注意力障害、健忘が記載されている。血液脳関門の薬剤通過により、認知機能障害、記憶力低下、気分変動など、軽度の中枢神経系有害事象が起こりうる。Enzalutamide 投与患者の 5%、Apalutamide 投与患者の 5.1%、Darolutamide 投与患者の 0.9% で精神障害の有害事象が認められた。Williams ら¹⁴⁾ は 23 名の健常男性を対象とした第 I 相試験を行い、脳灰白質および認知機能に関連する特定領域の脳血流量 (cerebral blood flow : CBF) の薬剤誘発性変化を、動脈スピナラベル磁気共鳴画像 (ASL-MRI) を用いて検討した。被験者らは Darolutamide、Enzalutamide、プラセボのいずれかを経口投与され、ASL-MRI スキャンは、各薬剤投与の約 4 時間後に施行された。全脳解析では、Enzalutamide 群ではプラセボ群と比較して後頭葉皮質の CBF が局所的に 5.2% 有意に減少したが、Darolutamide では有意な CBF の減少は見られなかった。Darolutamide と Enzalutamide の比較では、Enzalutamide 群は Darolutamide 群よりも 5.9% 有意に血流が低下していた。ROI 解析における左背外側前頭野の CBF の変化において、Enzalutamide 群はプラセボ群、Darolutamide 群のいずれに対しても有意な血流低下が認められた。治療開始後に実行能力、記憶、不安といった認知機能障害が出現した場合には、薬剤変更を検討するなどのきめ細かい対応が必要である。

4) 皮疹

皮疹は Apalutamide 投与症例の 23.8% に出現する特徴的な副作用である。ステロイド外用剤、抗アレルギー薬の内服にて対症療法が行われるが、ときに皮疹は重症化し治療の中断、薬剤変更を余儀なくされる。2020 年 5 月 19 日には TEN 型薬疹による死亡例の報告を受け、「使用上の注意」が改訂された。TITAN 試験においては皮疹発現までの期間中央値は 81 日であり、投与開始後だけでなく開始からしばらく経ってから発症するケースも多い。皮疹はときに死亡に至るリスクのある有害事象であり、Apalutamide 投与症例については投与初期のみならず、加療期間を通じて注意深い問診、視診を継続し、採血データの推移にも関心を払うことが重要である。

5) 薬物相互作用と薬剤半減期

高齢者の薬物有害事象が近年増加しており、要因の一つにポリファーマシーの問題がある。ポリファーマシーは薬物相互作用のリスクの増加、服薬過誤、服薬アドヒアランスの低下につながる。Drugs.com (<https://www.drugs.com/>) では薬剤名を入力すると薬剤概要、副作用、用量用法の他に相互作用 (drug interaction) を示す薬剤数が示される。Major drug interaction の数の比較では、Enzalutamide では 168 薬剤、Apalutamide では 170 薬剤、Darolutamide では 12 薬剤と相互作用する薬剤の数に開きがあった。また、いずれの薬剤においても一定頻度の有害事象が避けられない。3 薬剤の半減期は Enzalutamide が 110~201 時間、Apalutamide が 130~169 時間、Darolutamide が 14~15 時間であり、薬物代謝速度は Darolutamide が最も早い。有害事象出現後は、中止により速やかに代謝される薬剤が望ましく、多くの併存疾患を有し、多数の薬剤使用により副作用のリスクが高い高齢患者には Darolutamide の投与が検討される。

4. 治療シーケンスからみた 3 薬剤の使い分け

転移性ホルモン感受性前立腺癌 (metastatic castration-sensitive prostate cancer ; mCSPC) については 2017 年よりハイリスク mCSPC に対する Abiraterone が、2020 年には全ての mCSPC に対して Apalutamide、Enzalutamide が適応承認された。これらの強力な ARAT が著効した場合、“転移巣の消失”が起こりうる。その後、画像上の病変が確認されないまま PSA が上昇すれば、患者の clinical state は“M0CRPC”である (図 2)。今後は、Abiraterone、Apalutamide、あるいは Enzalutamide の投与により、Androgen receptor (AR)

表 4 Androgen receptor に対する阻害作用の比較

Compound	Antagonism wtAR, nM	Antagonism AR (F877L) IC50, nM	Antagonism AR (T878A) IC50, nM	Antagonism AR (W742L) IC50, nM
Darolutamide	65	66	1782	1500
Keto-Darolutamide	25	51	700	1160
Bicalutamide	150	218	957	Agonist
Enzalutamide	155	Agonist	296	> 10000
Apalutamide	168	Agonist	1130	> 10000

Clin Genitourin Cancer, 2018. 16(5) : p. 332-340. より引用改変

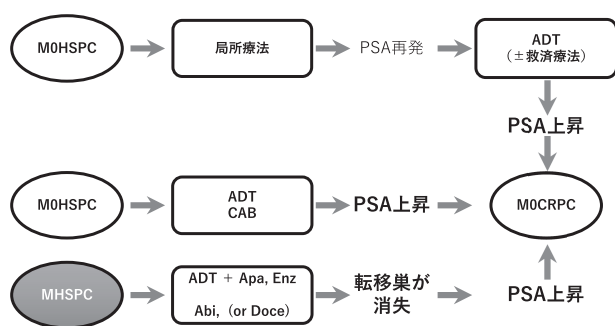


図 2 mCRPC に至るまでの臨床経過

に遺伝子変異をきたした状態で“mCRPC”に至る症例が増える可能性がある。

AR の point mutation は CRPC によく認められ、ADT への抵抗性を示すほかに、AR 阻害剤を AR の活性化/核内移行を促進するアゴニストに変えてしまうこともある。wtAR とアンドロゲン変異株である AR (F877L), AR (T878A), AR (W742L) に対する Darolutamide, Keto-Darolutamide (Darolutamide の主要代謝物), Bicalutamide, Enzalutamide, Apalutamide のアンドロゲンレセプターに対する阻害作用について検討されている¹⁵⁾ (表 4)。AR 内の F877L 変異により、Enzalutamide および Apalutamide が AR のアゴニストになり、Bicalutamide は W742L および T878A 変異に対してアゴニストになると報告されている。しかし、Darolutamide およびその主要代謝物は、他の薬剤では agonist 作用を示す 3 種類の AR 変異株のいずれにも抗アンドロゲン作用を示していた。これらの基礎研究の結果から、mCSPC に対する治療として第一世代あるいは第二世代の AR 阻害剤を先行投与された症例については、AR の遺伝子変異の観点から Darolutamide が有用である可能性が示唆されている。

5. 終わりに

3 薬剤の登場で mCRPC に対する治療戦略にパラダ

イムシフトが起こっている。3 薬剤の治療成績はほぼ同等と考えられる。治療経過、患者個々の副作用のリスクに応じて適宜薬剤選択を行うことで、患者の QOL を損なうことなく最良の治療効果を得られることが期待される。

文 献

- 1) Scher, H. I. et al.: Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. J. Clin. Oncol. **34**: 1402-18, 2016.
- 2) Network NCC. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer, version 1. 2021. 2021.
- 3) Urology EAU. Oncology Guidelines "Prostate Cancer". 2021.
- 4) Smith, M. R. et al.: Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. N. Engl. J. Med. **378**: 1408-18, 2018.
- 5) Hussain, M. et al.: Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. N. Engl. J. Med. **378**: 2465-74, 2018.
- 6) Fizazi, K. et al.: Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. N. Engl. J. Med. **380**: 1235-46, 2019.
- 7) Saad, F. et al.: Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of the SPARTAN randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. **19**: 1404-16, 2018.
- 8) Tombal, B. et al.: Patient-reported outcomes following enzalutamide or placebo in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer (PROSPER): a multicentre, randomised, dou-

- ble-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **20**: 556-69, 2019.
- 9) Uemura, H. et al.: Patient preferences for treatment of castration-resistant prostate cancer in Japan: a discrete-choice experiment. *BMC Urol.* **16**: 63, 2016.
 - 10) Moilanen, A. M. et al.: Discovery of ODM-201, a new-generation androgen receptor inhibitor targeting resistance mechanisms to androgen signaling-directed prostate cancer therapies. *Sci. Rep.* **5**: 12007, 2015.
 - 11) Higano, C. Enzalutamide, apalutamide, or darolutamide: are apples or bananas best for patients? *Nat. Rev. Urol.* **16**: 335-6, 2019.
 - 12) Ryan, C. et al.: A review of prostate cancer treatment impact on the CNS and cognitive function. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* **23**: 207-19, 2020.
 - 13) Kluger, J. et al.: Androgen deprivation therapy and cognitive function in prostate cancer. *Curr. Oncol. Rep.* **22**: 24, 2020.
 - 14) Williams, S. et al.: Significant localized reduction in cerebral blood flow (CBF) in regions relevant to cognitive function with enzalutamide (ENZA) compared to darolutamide (DARO) and placebo (PBO) in healthy volunteers. *J. Clin. Oncol.* **38**: 326-326, 2020.
 - 15) Fizazi, K. et al.: Clinical development of darolutamide: a novel androgen receptor antagonist for the treatment of prostate cancer. *Clin. Genitourin. Cancer.* **16**: 332-40, 2018.

DRUG SELECTION IN THE TREATMENT OF M0CRPC — HOW TO CHOOSE BETWEEN THREE DRUGS ? —

TAKUMA KATO AND MIKIO SUGIMOTO

Department of Urology, Faculty of medicine, Kagawa University, Kagawa, Japan

Abstract :

As the number of prostate cancer patients increases in Japan, the number of patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer (M0CRPC) is also expected to continue to increase. The results of a randomized controlled trial showed that apalutamide, enzalutamide and darolutamide all significantly increased non-metastatic survival when compared with a placebo. As a result, these three drugs were approved for the treatment of M0CRPC in Japan, and hence the treatment strategy for M0CRPC has changed dramatically. However, how to choose between these three new drugs is a very difficult question for clinicians.

While the three drugs have comparable outcomes, they have different side effect profiles: apalutamide causes a skin rash, while enzalutamide causes fatigue. In addition, from the perspective of drug interactions with co-morbidities and therapeutic sequencing, it is important to differentiate the use of novel agents for M0CRPC according to the background of each individual patient. In this article, we will introduce the latest evidence for M0CRPC, compare the three drugs in terms of outcomes, side effects and basic data, and discuss treatment strategies. (Nishinoh J. Urol. **83**: 138-143, 2021)

key words: non-metastatic castration-resistant prostate cancer, MoCRPC, treatment outcome, adverse event