

当院における転移性去勢感受性前立腺癌に対する Doublet および Triplet 療法の治療成績

久留米大学医学部泌尿器科学講座

末金宏基*・築井克聡・田浦弘貴・岡本華奈・伊東直城
大西 聡・熊谷壽二・植田浩介・江島和久・上村慶一郎
西原聖顕・名切 信・末金茂高・井川 掌

(受付日: 2025 年 12 月 2 日, 受理日: 2025 年 12 月 23 日)

抄録:

転移性去勢感受性前立腺癌 (mCSPC) の標準治療は, 新規アンドロゲン受容体経路阻害薬 (ARSI) 併用療法 (Doublet) やドセタキセル (DTX) 併用療法 (Triplet) へと強化されているが, 実臨床における有効性・安全性に関するデータは限られている。本研究は, mCSPC 患者 68 例 (Doublet 42 例, Triplet 26 例) を対象に, 後方視的に PSA 無増悪生存期間 (PSA-PFS) と有害事象を比較した。全体集団の PSA-PFS は両群間で有意差を認めなかった ($p = 0.0592$)。しかし, 低腫瘍量群では Doublet 群が Triplet 群よりも有意に良好な PSA-PFS を示した ($p = 0.0082$)。また, 多変量解析の結果, Performance Status (PS) ≥ 1 が独立した予後不良因子として抽出され (HR 5.87, $p = 0.030$), 特に Triplet 群では PS 不良患者で PSA-PFS の有意な短縮を認めた ($p = 0.0374$)。有害事象は Triplet 群で高く, DTX 完遂率は 59% と低かった。mCSPC の治療選択において, 腫瘍量だけでなく, 患者の全身状態を評価し, 治療の継続性を考慮した個別化が必要である。

(西日泌尿. 88: 143-151, 2026)

キーワード: 転移性去勢感受性前立腺癌, Doublet 療法, Triplet 療法

緒 言

前立腺癌は, 世界的に男性における罹患率の高い悪性腫瘍の一つであり¹⁾, 特に mCSPC の予後改善は, 重要な臨床課題である。従来の mCSPC に対する標準治療は, アンドロゲン除去療法 (ADT) 単独であったが, ほとんどの症例が最終的に去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) に進行し, 予後改善には限界があった²⁾。この状況は, 2010 年代以降, 新規薬剤の導入により変化しつつある。まず, ADT に DTX を併用する Doublet 療法の有用性が示され³⁾, その後, ARSI を ADT に併用する Doublet 療法が主流となった。具体的には, LATITUDE 試験 (アピラテロン併用), ENZAMET 試験 (エンザルタミド併用), および TITAN 試験 (アバ

ルタミド併用) といった臨床試験の結果, ARSI 併用療法は全生存期間 (OS) を有意に延長することが証明され, mCSPC に対する新たな標準治療として確立された⁴⁻⁶⁾。さらに近年, 治療戦略は Triplet 療法へと進展している。ARASENS 試験においては, ADT, DTX, そしてダロルタミドを組み合わせた Triplet 療法が, プラセボ群 (ADT+DTX) と比較して, OS を有意に延長することが示された。この結果, 特に高リスク mCSPC 患者において, Triplet 療法は初期治療としての選択肢を確立しつつある⁷⁾。これらの臨床試験により, mCSPC の治療成績は向上しているものの, これらの試験は厳格な患者選択基準に基づいている。一方, 実臨床では, 高齢者や複数の併存疾患を持つ患者が多く, 臨床試験の結果がそのまま当てはまるとは限らない。したがって, 実際の臨床現場における Doublet 療法と Triplet 療法の有効性, 安全性を評価する実臨床データ (Real-world data) の蓄積が重要となる。

本研究では, 当院および関連施設において治療を受けた

* 〒 830-0011 福岡県久留米市旭町 67 番地
TEL 0942-31-7572
E-mail suekane_hiroki@kurume-u.ac.jp

mCSPC 患者を対象とし、Doublet 療法と Triplet 療法の治療成績（PSA-PFS）および有害事象を後方視的に解析・比較する。

対 象 と 方 法

本研究は、2020 年 5 月 1 日から 2025 年 5 月 31 日までに当院および関連施設において mCSPC と診断され、Doublet 療法または Triplet 療法を導入された患者を対象として後方視的に検討した。除外基準として過去に前立腺癌に対してホルモン療法や化学療法を受けた症例、データ追跡が困難な症例は除外した。主要評価項目は、PSA-PFS、副次評価項目として、PSA 変化率（3 カ月後）、PSA < 0.2 達成率を評価した。有害事象は Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0 に基づき、Grade 3 以上の有害事象発生率を評価した。DTX 完遂率は予定された 6 サイクルの DTX 投与が完了した割合と定義し、有害事象による減量や投与スケジュールの遅延があった場合も 6 サイクル完了した場合は完遂とみなした。統計学的解析は患者背景の比較として Doublet 群と Triplet 群間の患者背景の

比較に、Fisher の正確検定を使用した。患者背景の連続変数については、中央値および四分位範囲（IQR）で示し、群間比較には Mann-Whitney U 検定を用いた。PSA-PFS の推定には Kaplan-Meier 法を用い、群間比較には Log-rank 検定を使用した。予後因子解析は単変量解析で PSA-PFS に影響を与える因子を検討するため、年齢、initial PSA 値、Gleason スコア、CHAATED 基準に基づく腫瘍量（高腫瘍量 / 低腫瘍量）⁸⁾、治療法（Doublet / Triplet）などの臨床因子について、Cox 比例ハザードモデルによる単変量解析を実施した。臨床的に重要と判断された因子を投入し、Cox 比例ハザードモデルによる多変量解析を実施した。有意水準は $p < 0.05$ として、統計解析には、統計ソフトウェア JMP Pro 16 を使用した。

なお、本研究は久留米大学倫理委員会の承認を得ている（研究番号：21122）。

結 果

本研究の対象は、mCSPC 患者 68 例、Doublet 群は 42 例、その内訳はアビラテロン（ABI）：15 例、エンザ

Table 1 Patient Background and Comparison Between Treatment Groups (N = 68)

Variables	total	Doublet	Triplet	P-value
N	68	42	26	
Median age, n[IQR]	70[46–81]	70[46–81]	72[52–78]	0.5526
PS 0, n(%)	50 (73.5%)	31 (73.8%)	19 (73.0%)	0.6398
≥ 1, n(%)	18 (26.5%)	11 (26.2%)	7 (27.0%)	
Hb(g/dL), Median[IQR]	13.7[7.5–16.2]	13.7[8.0–16.1]	13.7[7.5–16.2]	0.8153
ALP(U/L), Median[IQR]	139.5[56–8269]	132.5[57–8269]	142[56–1350]	0.7768
Gleason Score 8	15 (22.0%)	10 (23.8%)	5 (20%)	
9	39 (57.4%)	25 (59.5%)	14 (56%)	
10	13 (20.6%)	7 (16.7%)	6 (24%)	
Initial PSA, Median[IQR]	251[6.08–6233]	414.5[9.82–5590]	92.226[6.08–6233]	0.0305
CHAARTED risk criteria, n(%)				
Low volume	25 (36.8%)	17 (40.4%)	8 (30.9%)	0.4510
High volume	43 (63.2%)	25 (59.6%)	18 (69.1%)	
Visceral metastasis, n(%)				
none	54 (79.4%)	33 (78.6%)	21 (80.8%)	0.8276
presence	14 (20.6%)	9 (21.4%)	5 (19.2%)	
No. bone metastasis, n(%)				
< 4	33 (48.5%)	22 (42.4%)	11 (42.3%)	0.4625
≥ 4	35 (51.5%)	20 (57.6%)	15 (57.7%)	
Lymph node metastasis, n(%)				
N0	16 (23.5%)	13 (31.0%)	3 (11.5%)	0.0830
N1	52 (76.5%)	29 (69.0%)	23 (88.5%)	

ルタミド (ENZ) : 17 例, アパルタミド (APA) : 10 例であった。Triplet 群は 26 例であった。患者背景の詳細は Table 1 に示す。Doublet 群と Triplet 群間で、年齢中央値、PS に関して、統計学的に有意な差は認められなかった。ベースラインの initial PSA 値は Doublet 群で有意に高かった ($p = 0.0305$)。CHAARTED の高腫瘍量基準を満たす患者の割合は、Doublet 群で 59.6% (25/42 例), Triplet 群で 69.1% (18/26 例) であり、Triplet 群でやや高い傾向が見られたが、統計的な有意差は認められなかった ($p = 0.4510$)。その他の予後因子 (内臓転移の有無、骨転移数) についても、両群間で有意な差は認められなかった。Doublet 群の観察期間中央値は 29.5 カ月 (2-65 カ月), Triplet 群の観察期間中央値は 9.5 カ月 (4-19 カ月) であった。治療開始 3 カ月後の PSA 変化率を評価した (Fig. 1)。治療早期から各治療群ともに深い PSA 低下を認めた。次に PSA < 0.2 達成率を、治療開始後 3 カ月、6 カ月、12 カ月時点について評価した (Fig. 2)。とくに PSA < 0.2 達成率は、治療開始後早期から Triplet 群で Doublet 群を上回る傾向があり、一貫して高い達成率を認めた。

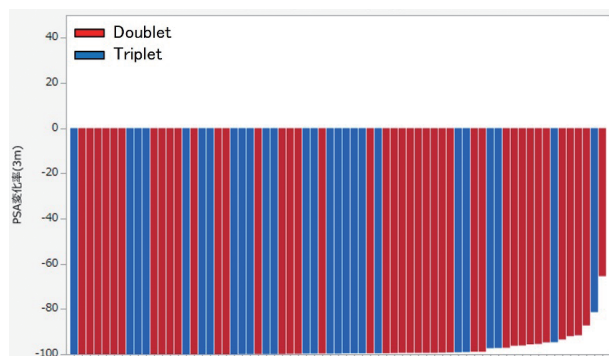


Fig. 1 PSA Response Rate (at 3 months)

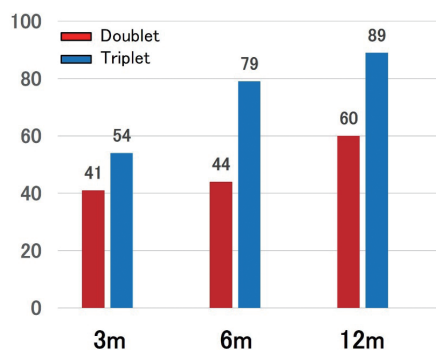


Fig. 2 PSA < 0.2 achievement rate

主要評価項目である PSA-PFS について、Kaplan-Meier 曲線を用いて Doublet 群と Triplet 群の比較を行った (Fig. 3)。PSA-PFS 中央値は、観察期間中、Doublet 群 (赤線), Triplet 群 (青線) のいずれにおいても未到達であった。本研究では Doublet 群が Triplet 群よりも良好な PSA-PFS を示すという傾向が認められた。Log-rank 検定の結果、両群間に統計学的な有意差は認められなかった ($p = 0.0592$)。

予後因子の影響を検討するため、低腫瘍量患者群 ($N = 25$) に限定して PSA-PFS の比較を行った (Fig. 4)。低腫瘍量患者群において、Doublet 群と Triplet 群の間に統計学的に有意な差が認められた ($p = 0.0082$)。Doublet 群の PSA-PFS は良好に推移し、PSA-PFS 中央値は未到達であった。Triplet 群の PSA-PFS 中央値は約 16 カ月で、PSA 無増悪生存率は約 50% でプラトー

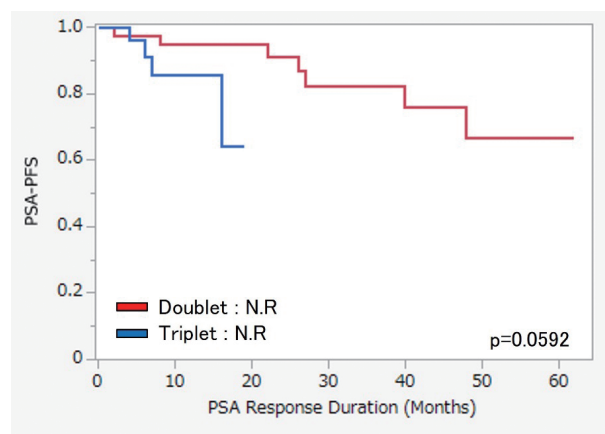


Fig. 3 Kaplan-Meier Curves for PSA Progression-Free Survival (PSA-PFS) by Treatment Group (Doublet vs. Triplet)

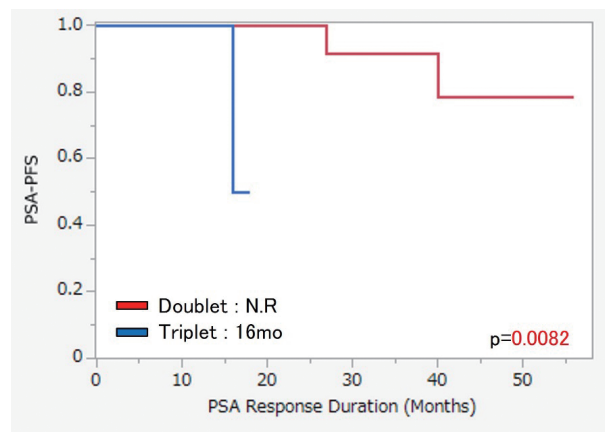


Fig. 4 Kaplan-Meier Curves for PSA Progression-Free Survival in Low Volume Subgroup

に達した。本研究では、低腫瘍量 mCSPC 患者において、Doublet 療法が Triplet 療法よりも有意に優れた PSA-PFS を示すことを示唆する結果となった。高腫瘍量患者群 (N = 43) に限定して PSA-PFS の比較を行った (Fig. 5)。高腫瘍量群においては、Doublet 群と Triplet 群の間に統計学的な有意差は認められなかった ($p = 0.2861$)。Doublet 療法と Triplet 療法の PSA-PFS に関する成績は、腫瘍量によって異なる傾向が示された。低腫瘍量患者群では、Doublet 群が Triplet 群よりも有意に優れた PSA-PFS を示し、高腫瘍量患者群では、両群間に有意な差は認められなかった。PSA-PFS に対する影響因子を検討するため、複数の臨床因子について Cox 比例ハザードモデルによる単変量解析を実施した (Table 2)。単変量解析の結果、PS と Hb 値の 2 つの因子が統計学的に有意な予後不良因子として抽出された。PS 不良の患者は PS 良好の患者と比較して、PSA-PFS のリスクが有意に高かった ($HR = 4.56$, 95% CI: 1.24-16.7, $p = 0.024$)。Hb < 13.5 g/dL の患者は、Hb 値が正常な患者と比較して、PSA-PFS のリスクが

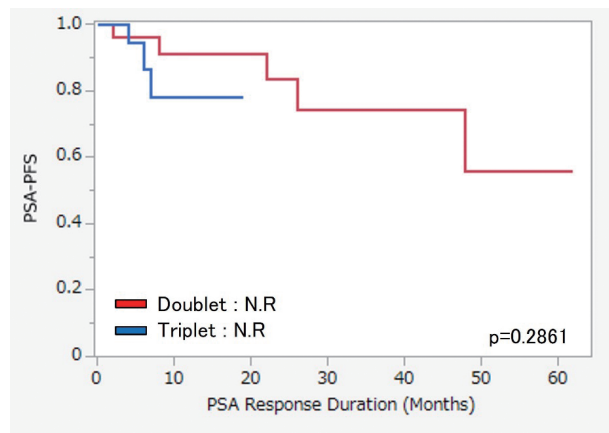


Fig. 5 Kaplan-Meier Curves for PSA Progression-Free Survival in High Volume Subgroup

有意に高かった ($HR = 4.40$, 95% CI: 1.16-16.6, $p = 0.028$)。治療法 (Doublet vs. Triplet) については、Triplet 群が Doublet 群よりもリスクが高かったものの、統計的な有意差は認められなかった。臨床的に重要と判断された変数を投入し、多変量解析を実施した。なお、ベースラインの initial PSA 値には有意差が認められたため、治療導入前の患者背景は完全に均一ではなかった。このため、多変量解析に組み込み、統計的に調整を行った。多変量解析の結果、PS (PS 0 vs. ≥ 1) が、PSA-PFS の独立した予後不良因子として抽出された ($HR = 5.87$, 95% CI: 1.18-29.0, $p = 0.030$)。単変量解析で有意差があった Hb 値は、多変量解析では有意な独立因子ではなかった ($p = 0.418$)。また、治療法 (Doublet vs. Triplet) も、多変量解析において有意な差は認められなかった ($p = 0.119$)。単変量・多変量解析の結果に基づき、Doublet 群 (N = 42) に限定し、PS (PS 0 vs. ≥ 1) が PSA-PFS に与える影響を検討した (Fig. 6)。PS 良好群 (赤線) は PS 不良群 (青線) と比較して良好な PSA-PFS を示した。しかし、Log-rank 検定の結果、両群間に統計学的な有意差は認められなかった。この結果、多変量解析で PS が独立した予後因子として抽出されたにもかかわらず、Doublet 群では、統計的な有意差を検出するには至らなかった ($p = 0.4632$)。Triplet 群 (N = 26) に限定し、PS (PS 0 vs. ≥ 1) が PSA-PFS に与える影響を検討した (Fig. 7)。Triplet 群において、PS 良好群 (赤線) と PS 不良群 (青線) の間に統計学的に有意な差が認められた ($p = 0.0374$)。この結果、Triplet 療法を実施する際、PS 不良の患者では PSA-PFS が有意に短縮することを示しており、PS が Triplet 療法の治療効果を予測する重要な因子であることを示唆する結果となった。

Doublet 群と Triplet 群の有害事象の発生状況を薬剤別に評価した (Table 3)。Doublet 群において Grade を

Table 2 Univariate and Multivariate Analysis of PSA Progression-Free Survival (PSA-PFS)

Variables	PSA-PFS					
	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95%CI	P value	HR	95%CI	P value
治療法 (Doublet vs Triplet)	0.21	0.03-1.22	0.083	0.20	0.02-1.50	0.119
腫瘍量 (低腫瘍 vs 高腫瘍)	0.40	0.10-1.56	0.191	0.43	0.05-3.31	0.422
GS group (5 vs <5)	2.53	0.73-8.68	0.199	2.55	0.58-11.1	0.213
PS (≥ 1 vs 0)	4.56	1.24-16.7	0.024	5.87	1.18-29.0	0.030
Hb (<13.5 g/dL vs. 正常)	4.40	1.16-16.6	0.028	1.97	0.37-10.3	0.418
ALP (≥ 130 vs. <130 U/L)	1.70	0.49-5.89	0.400	1.23	0.22-6.85	0.806
iPSA (<100 vs. ≥ 100)	0.65	0.18-2.28	0.113	1.03	0.23-4.57	0.960

問わない有害事象 (Any Grade) の総発生率は 33% (14/42 例), 重篤な有害事象である Grade ≥ 3 の発生率は 21% (9/42 例) であった。薬剤別で Grade ≥ 3 の有害事象の発生率が最も高かったのは, APA 群 (50%) であり, 主な内訳は皮疹 (40%) と間質性肺炎 (10%) であった。ABI 群では肝機能障害 (20%) が多く認められた。Triplet 群では, DTX を含むため, 血液毒性が顕著であった。特に Grade ≥ 3 の好中球減少症が 81%, 発熱性好中球減少症 (FN) が 26% と高率に認められた。その他の重篤な有害事象としては, 心不全 (7%) や肝機能障害, 間質性肺炎 (各 4%) などが認められた。Doublet 群と比較して, Triplet 群では Grade ≥ 3 の有害事象の総発生率が大幅に高いことが示された。特に, Triplet 群では, 血液毒性 (好中球減少, FN) が高率であり, Triplet 療法導入においては, 患者の全身状態 (PS など) を慎重に評価し, 予防的な G-CSF 投与などを含めた有害事象管理が必須であることが示された。

Doublet 群における薬剤別の治療継続性 (初期減量, 減量, 中止) を評価した (Table 4)。Doublet 群全体の継続率は, ENZ 群で 100% と最も高かった, ABI 群で 80%, APA 群で 70% であった。APA 群では, Grade ≥ 3 の有害事象の発生率が高く, 皮疹や間質性肺炎を主な理由として, 治療中止に至るケースが他の薬剤と比較して多かった。一方, ENZ 群は, 有害事象による中止がなく, 高い継続率を示した。各薬剤とも有害事象による一定数の薬剤調整が必要であったが, 高い継続率を維持することができた。

Triplet 群における DTX の投与コース数を評価した (Table 5)。本研究における DTX 完遂率 (6 コース) は, 59% であり, ARASENS 試験の DTX 完遂率 (86%) と比較して, 完遂率は低い結果となった⁷⁾。DTX の中止理由として, FN, 間質性肺炎, 末梢神経障害, 十二指腸出血などが確認された。DTX 初期投与量は, 標準的な 75 mg/m² が 19 例であったのに対し, 70 mg/m² が 7

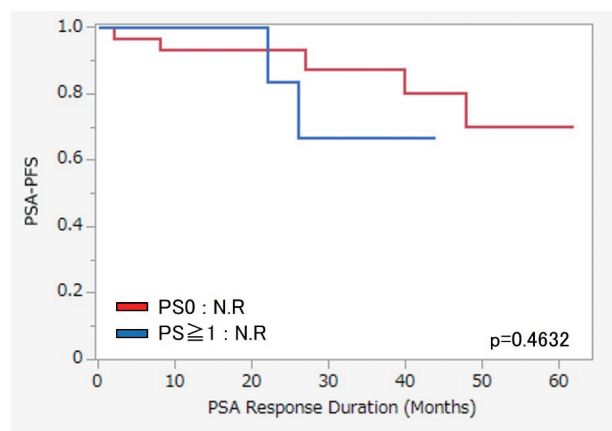


Fig. 6 Kaplan-Meier Curves for PSA Progression-Free Survival (PSA-PFS) in Doublet Group Stratified by Performance Status (PS)

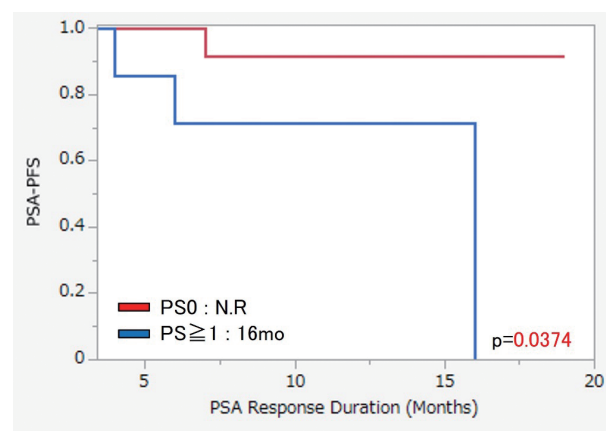
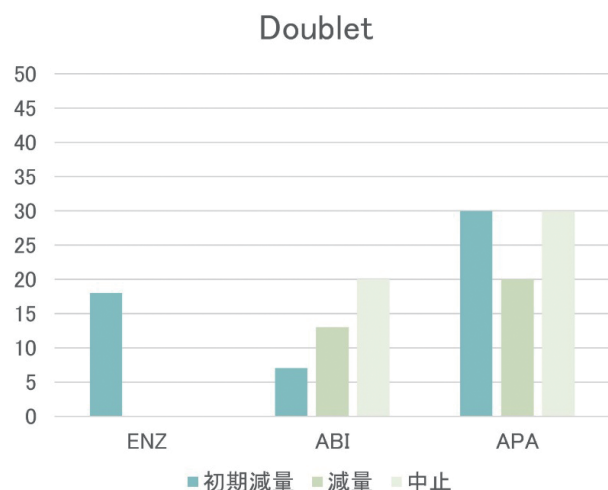


Fig. 7 Kaplan-Meier Curves for PSA Progression-Free Survival (PSA-PFS) in Triplet Group Stratified by Performance Status (PS)

Table 3 Comparison of Adverse Events between Doublet and Triplet Group

n = 68	ENZ (n = 17)	ABI (n = 15)	APA (n = 10)	Triplet (n = 26)
Any AE, n (%)	2 (13%)	6 (40%)	6 (60%)	22 (81%)
Type of <G3 AEs, n (%)	Fatigue 1 (6%) Liver dysfunction 1 (6%)	Liver dysfunction 1 (7%) Pyelonephritis 1 (7%)	Nausea 1 (10%)	Peripheral neuropathy 1 (4%) Fatigue 1 (4%)
$\geq G3$ AE, n (%)	0	4 (27%)	5 (50%)	22 (81%)
Type of $\geq G3$ AEs, n (%)		Liver dysfunction 3 (20%) Hypertension 1 (7%)	Skin rash 4 (40%) Interstitial pneumonia 1 (10%)	Neutropenia 22 (81%) Febrile neutropenia 7 (26%) Liver dysfunction 2 (7%) UGIB 1 (4%) Interstitial pneumonia 1 (4%) Hyponatremia 1 (4%) Heart Failure 1 (4%)

Table 4 Dose Modification and Discontinuation Status of ARSI in Doublet Group



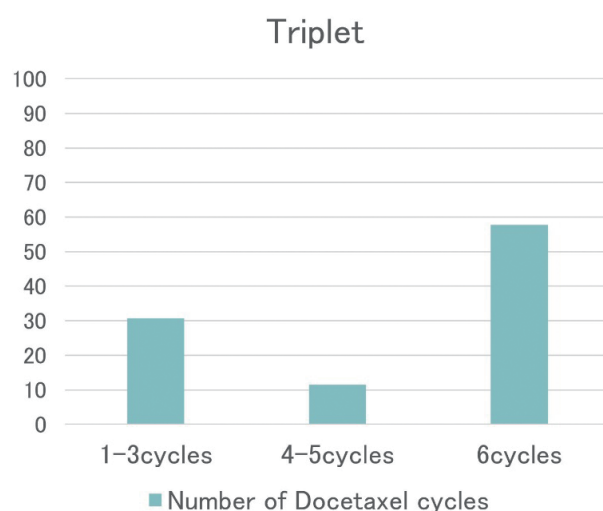
例と、約 25% の患者で初期から減量されていた。Grade ≥ 3 の有害事象が治療の継続性を低下させる結果となった。

考 察

現在、複数のネットワークメタアナリシスが報告されており、Triplet 療法と Doublet 療法の優劣をつける一定の見解は得られていない。中には、Triplet 療法が Doublet 療法と比較して腫瘍量に応じて OS および PFS を有意に延長する報告も示されており、Triplet 療法が高腫瘍量患者における有効性の高い治療法の一つとして報告されているものもある⁹⁻¹²⁾。本研究は、mCSPC 患者を対象に Doublet 療法と Triplet 療法の有効性および安全性を実臨床データで後方視的に比較した。奏効率である PSA < 0.2 達成率は Triplet 群で高い傾向を示した一方、PSA-PFS において、Triplet 群は Doublet 群を上回る成績を示さなかった ($p = 0.261$)。この結果は、実臨床における治療選択を検討する上で重要であると考えられる。

今回の PSA-PFS の傾向は、Triplet 群における DTX の完遂率の低さ (59%) に起因すると考察される。本研究の Triplet 群では Grade ≥ 3 の血液毒性が高率に発生し、DTX が中断・中止された患者が多かった。治療強化の恩恵は DTX の完遂に依存するため³⁾、完遂率の低さが PSA-PFS の延長効果に影響したと考えられる。特に、低腫瘍量患者群において Doublet 群が Triplet 群よりも有意に優れた PSA-PFS を示した ($p = 0.0082$) ことは、この群において DTX の毒性による治療継続性の

Table 5 Docetaxel (DTX) Cycles Administered in Triplet Group



低下が、治療強化のメリットを上回った可能性がある。先行する大規模臨床試験 (CHAARTED, TITAN, ARASENS など)⁶⁻⁸⁾ の多くは、高腫瘍量患者の割合が多いものの低腫瘍量患者も対象として組み入れられている。TITAN 試験においては低腫瘍量患者においても OS の改善が示されており、本研究の結果からも、低腫瘍量症例をはじめとする特定の患者群において、Doublet 療法が Triplet 療法に遜色ない、あるいは忍容性の観点からより適切な治療の選択肢となる可能性が推察される。

一般的に、日本人患者は欧米の患者と比較して OS が長い傾向にあることが報告されている¹³⁻¹⁴⁾。一方、従来の ADT 療法においては低腫瘍量患者群で約 52%、高腫瘍量患者群でも約 71% が CRPC へ進行することが示されており¹⁵⁾、予後予測因子の解析は重要な課題である。本研究の解析では、単変量解析で PS と貧血が抽出された。貧血は疾患の進行度の反映や腫瘍の低酸素状態を助長することにより予後を悪化させる報告もみられ、日本人の解析からも予後因子として報告されている¹⁶⁾。しかし、本研究では、単変量解析では有意な不良因子であったが ($p = 0.028$)、他の因子を調整した多変量解析では独立した有意な因子としては認められなかった ($p = 0.418$)。この結果は、PS などのより強力な予後因子によって影響を受けた可能性を示唆する。多変量解析では、PS ≥ 1 が PSA-PFS の独立した予後不良因子として抽出された (HR = 5.87, $p = 0.030$)。さらに、Triplet 群に限定した解析では、PS ≥ 1 患者の PSA-PFS が有意に不良であった ($p = 0.0374$)。これは、

Triplet 療法による治療強化の恩恵が、患者の全身状態によって大きく左右されることを示している。一般的に PS 不良の患者は化学療法への忍容性が低く、臨床試験からも選択基準に含まれていない⁷⁾。本研究においては、PS と DTX 完遂率に直接的な因果関係は示されていないが、患者の全身状態は毒性に対する忍容性の低さから DTX の完遂に影響している可能性もあり、治療開始前の PS 評価が治療薬の選択において重要であると思われる。逆に言えば、全身状態が良好な患者においては、Triplet 療法による早期の高い奏効率と、DTX を完遂できる可能性の高さから、Triplet 療法がより恩恵をもたらす治療選択肢となる可能性がある。実臨床においては、患者の PS を評価し、DTX の完遂できる可能性を見定めることが、治療強化の恩恵を引き出す上で重要である。

治療の安全性の観点からは、両群で薬剤特性の違いが認められた。Doublet 群では、有害事象による治療中止率は比較的低かった。しかし、ARSI による投与量変更や中止は、特に APA 群で比較的頻度が高く、実臨床での忍容性管理の重要性が示された。なお、本研究では、ARSI の種類ごとの有効性については詳細に言及していない。しかしながら、本邦の実臨床データに基づく報告でも、ARSI の種類によってその有効性、有害事象のプロファイルと治療継続率が異なることが示されている¹⁷⁻²⁰⁾。例えば、APA は皮疹、ENZ は倦怠感や痙攣のリスク、ABI は肝機能障害や体液貯留といった特徴的な有害事象があり、これらが継続率に影響を与える。したがって、患者の併存疾患を踏まえた ARSI の選択が、治療効果と忍容性に不可欠であると考えられる。一方で Triplet 群では DTX 併用の結果、FN も 26% と高率であった。DTX 完遂率が自験例で 59% であったことは、ARASENS 試験の 86% と比較して低く、これは DTX による毒性や患者の PS 悪化が影響した可能性を示唆する。

本研究の結果を解釈するにあたり、いくつかの limitation を考慮する必要がある。本研究は症例数 (N=68) が限られ、特にグループ別の解析ではさらに症例数が少なく、治療群間の統計的な検出力が不足していた可能性がある。また、観察期間が不十分であった可能性や患者の全身状態や併存疾患に基づいて治療法が選択される選択バイアスが介入した可能性は否定できない。後方視的解析であり、ランダム化されていないため、群間での患者背景の偏りを完全に排除できないという limitation がある。

本研究は、実臨床データに基づき、mCSPC 患者における PSA-PFS に関する Doublet 療法と Triplet 療法の

比較において、全体集団での有意差は示さなかった。しかし、低腫瘍量患者群においては Doublet 療法の優位性が示唆され、有害事象の観点からも Doublet 療法の忍容性が優れていた。一方で Triplet 療法は早期より深い PSA 低下を示し、3 カ月・6 カ月・12 カ月と一貫して PSA < 0.2 達成率が高かった。PSA < 0.2 達成は予後良好な指標とされることから、この高い達成率は Triplet 療法がもたらす治療効果を示している²¹⁾。Triplet 療法の恩恵は、全身状態が良好な患者にもたらされる可能性がある。PS 不良な患者に対しては、DTX による毒性が治療中断を余儀なくさせるリスクがあるため、治療の継続性を確保できる Doublet 療法など、患者背景を踏まえ、薬剤毒性と効果のバランスを考慮した慎重な選択が必要である。

結 語

本研究は、mCSPC 患者に対する Doublet 療法と Triplet 療法の有効性および安全性を比較した実臨床データである。両治療群とも良好な治療成績を示したが、PS は予後因子として、治療開始前の PS 評価と、患者の全身状態や併存疾患を考慮した治療選択が重要である。

文 献

- 1) Siegel R et al.: Cancer statistics, 2023. CA Cancer J Clin. **73**: 17-48, 2023.
- 2) Scher HI 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**: 1402-1418, 2016.
- 3) Sweeney CJ et al.: Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. N Engl J Med. **373**: 737-746, 2015.
- 4) Fizazi K et al.: Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. **20**: 686-700, 2019.
- 5) Davis ID et al.: Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. **381**: 121-131, 2019.
- 6) Chi KN et al.: Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. N Engl J Med. **381**: 13-24, 2019.

- 7) Smith MR et al.: Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* **386**: 1132–1142, 2022.
- 8) Kyriakopoulos CE et al.: Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol.* **36**: 1080–1087, 2018.
- 9) Irbaz Bin Riaz et al.: First-line Systemic Treatment Options for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: A Living Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Oncol.* **9**: 635–645, 2023.
- 10) Neal Shore et al.: Efficacy and safety of treatments for metastatic castration-sensitive prostate cancer: A comprehensive network meta-analysis including final ARANOTE data. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2025.
- 11) Tianqi Wang et al.: Efficacy and safety evaluation of androgen deprivation therapy-based combinations for metastatic castration-sensitive prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Cancer.* **131**: 1363–1377, 2024.
- 12) Niranjana J Sathianathan et al.: Emergence of triplet therapy for metastatic castration-sensitive prostate cancer: An updated systematic review and network meta-analysis: *Urol Oncol.* **41**: 233–239, 2023.
- 13) Cooperberg MR et al.: Trans-Pacific variation in outcomes for men treated with primary androgen-deprivation therapy (ADT) for prostate cancer. *BJU Int.* **117**: 102–109, 2016.
- 14) Fukagai T et al.: Comparison of the clinical outcome after hormonal therapy for prostate cancer between Japanese and Caucasian men. *BJU Int.* **97**: 1190–1193, 2006.
- 15) Hatakeyama S et al.: Association of tumor burden with the eligibility of upfront intensification therapy in metastatic castration-sensitive prostate cancer: A multicenter retrospective study. *Int J Urol.* **27**: 610–617, 2020.
- 16) Okamoto T, et al.: Impact of pretreatment anemia on upfront abiraterone acetate therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a multicenter retrospective study. *BMC Cancer.* **21**: 605, 2021.
- 17) Miyake H et al.: Clinical Outcomes of Patients with High-risk Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer: A 3-year Interim Analysis of the Observational J-ROCK Study. *Eur Urol Oncol* **7**: 625–632, 2024.
- 18) Suzuki K et al.: Clinical Outcomes and Risk Stratification in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer Treated With New-Generation Androgen Receptor Signaling Inhibitors. *Clin Genitourin Cancer.* **22**: 102140, 2024.
- 19) Urabe F et al.: Changes in the treatment landscape of metastatic hormone-sensitive prostate cancer following approval of upfront androgen receptor signaling inhibitors: A multicenter study. *Int J Urol.* **31**: 1248–1255, 2024.
- 20) Shiota M et al.: The impact of androgen receptor pathway inhibitors as starting treatment in metastatic castration-sensitive prostate cancer on patient outcomes (OASIS Japan). *Scientific Reports.* 19; **15**: 13598, 2025.
- 21) Chowdhury et al.: Deep, rapid, and durable prostate-specific antigen decline with apalutamide plus androgen deprivation therapy is associated with longer survival and improved clinical outcomes in TITAN patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer. *Ann Oncol.* **34**: 477–485, 2023.

CLINICAL OUTCOMES OF DOUBLET AND TRIPLET THERAPY FOR METASTATIC CASTRATION-SENSITIVE PROSTATE CANCER IN OUR INSTITUTION

HIROKI SUEKANE, KATSUAKI CHIKUI, HIROKI TAURA, KANA OKAMOTO,
NAOKI ITO, SATOSHI OHNISHI, HISAJI KUMAGAE, KOSUKE UEDA,
KAZUHISA EJIMA, KEIICHIRO UEMURA, KIYOAKI NISHIHARA,
MAKOTO NAKIRI, SHIGETAKA SUEKANE AND TSUKASA IGAWA

Department of Urology, Kurume University School of Medicine, Fukuoka, Japan

Abstract :

The standard treatment for metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) has been intensified to combined therapy with novel androgen receptor signaling inhibitors (ARSI, Doublet) or triplet therapy with docetaxel (DTX, Triplet). However, real-world data on efficacy and safety are limited. This retrospective study compared PSA progression-free survival (PSA-PFS) and adverse events in 68 mCSPC patients (42 patients in the Doublet group, 26 patients in the Triplet group). There was no significant difference in overall PSA-PFS between the two groups ($p = 0.0592$). However, in Low volume subgroup, the Doublet group showed significantly better PSA-PFS than Triplet group ($p = 0.0082$). Multivariate analysis identified Performance Status (PS) ≥ 1 as an independent poor prognostic factor for PSA-PFS (HR 5.87, $p = 0.030$). Specifically, Triplet group showed a significant shortening of PSA-PFS in patients with poor PS ($p = 0.0374$). The incidence of adverse events was higher in the Triplet group (Grade ≥ 3 : hematological toxicity was notable), and the completion rate of docetaxel was only 59%. This suggests that the individualized selection of treatment based on the patient's PS and tolerance, in addition to tumor volume, is essential for maximizing therapeutic benefit in mCSPC.

(Nishinohon J. Urol. **88**: 143-151, 2026)

key words: metastatic castration-sensitive prostate cancer, doublet therapy, triplet therapy