

前立腺癌薬物治療プロトコール

福岡大学医学部 腎泌尿器外科学講座

郡家 直敬

前立腺がんの治療法

PSA監視療法（経過観察）		定期的なPSA値の検査（再生検）
局所的治療	手術療法	● 前立腺全摘除術（開腹手術・腹腔鏡下手術・ロボット支援手術）
	放射線療法	● 外照射法（IMRTなど）、重粒子線治療 ● 組織内照射法（密封小線源永久挿入治療）
全身的治療	内分泌療法（ホルモン療法）	● 精巣摘出術（除睾術） ● 薬物療法（注射薬・内服薬）
	その他の治療	● 化学療法（抗がん剤による治療）など

治療法を決める重要な要素

- 患者さんの年齢
- 全身状態、合併症の有無
- 進行度・リスク分類
- 患者さんの希望

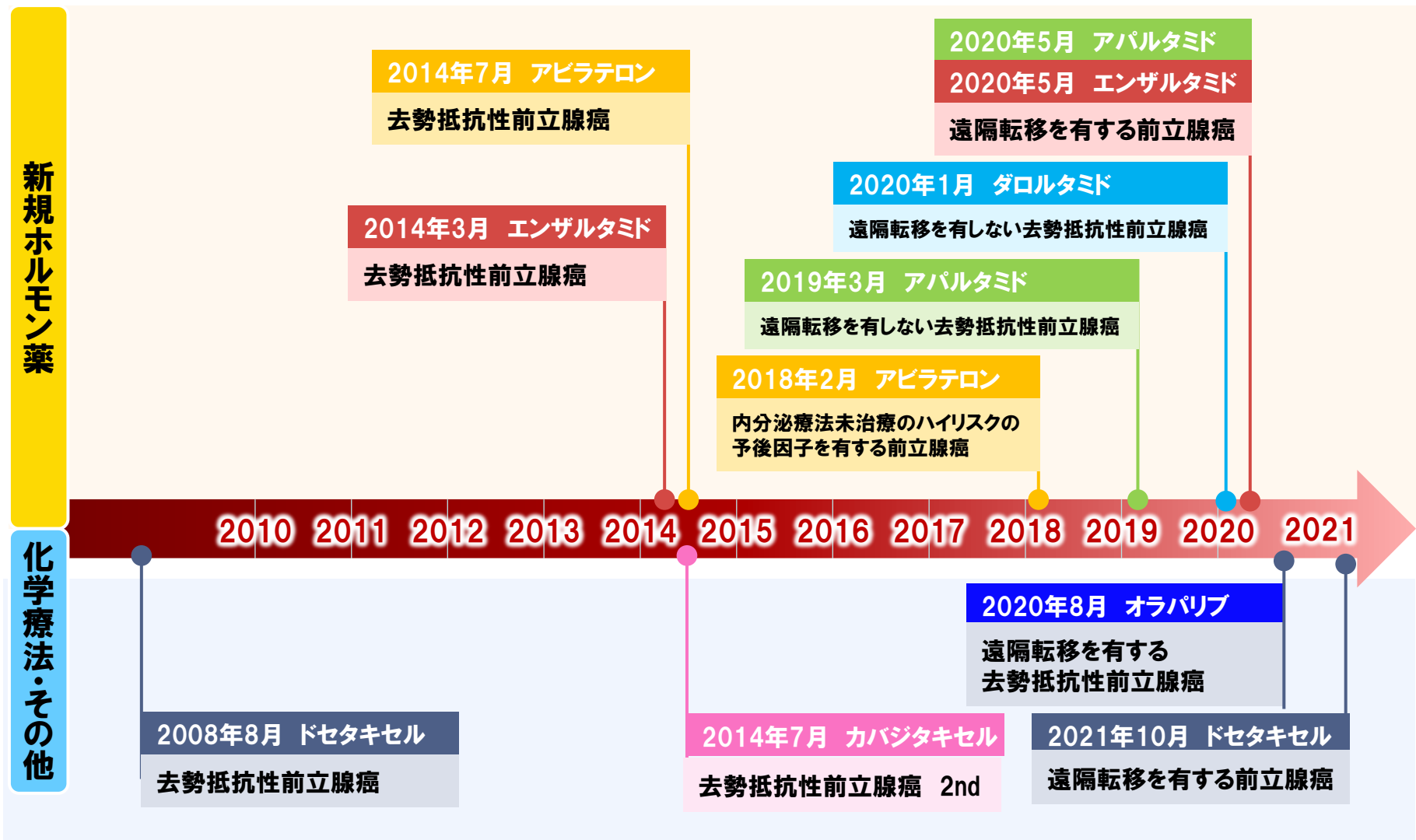
前立腺がんの治療法

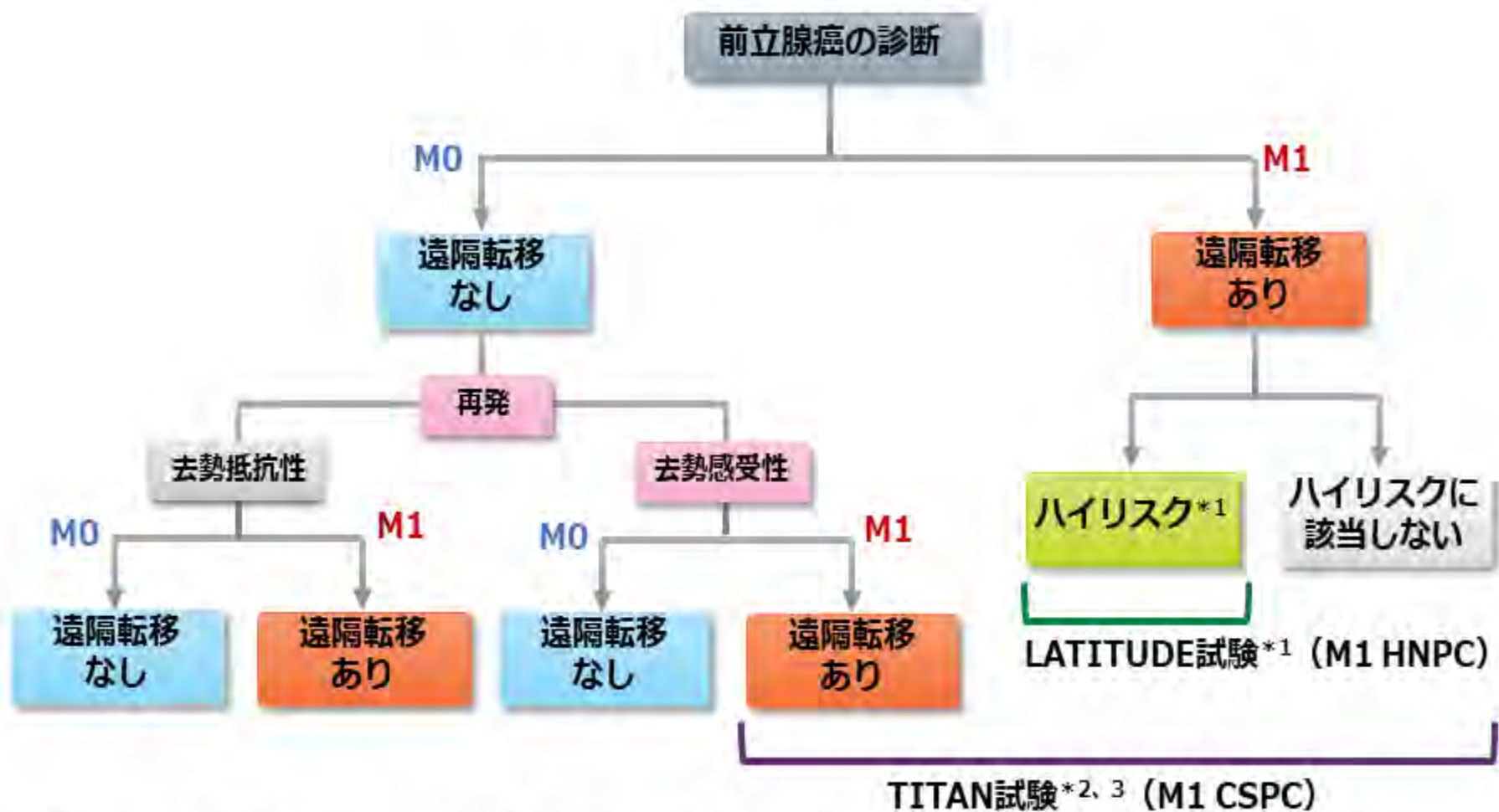
PSA監視療法（経過観察）		定期的なPSA値の検査（再生検）
局所的治療	手術療法	● 前立腺全摘除術（開腹手術・腹腔鏡下手術・ロボット支援手術）
	放射線療法	● 外照射法（IMRTなど）、重粒子線治療 ● 組織内照射法（密封小線源永久挿入治療）
全身的治療	内分泌療法（ホルモン療法）	● 精巣摘出術（除睾術） ● 薬物療法（注射薬・内服薬）
	その他の治療	● 化学療法（抗がん剤による治療）など

治療法を決める重要な要素

- 患者さんの年齢
- 全身状態、合併症の有無
- 進行度・リスク分類
- 患者さんの希望

2010年以降の前立腺癌治療薬の変遷



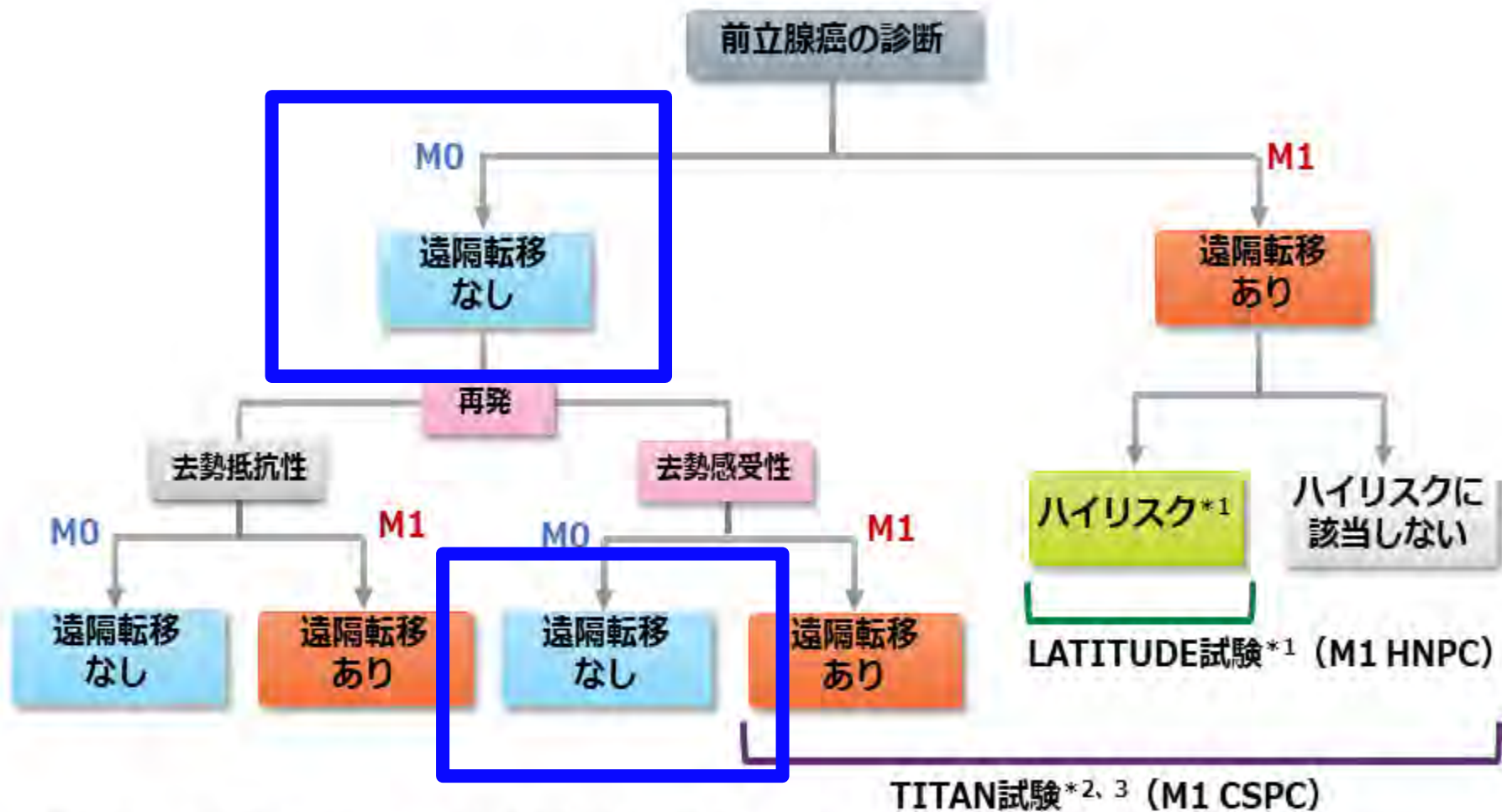


*1: 次の3つのハイリスク予後因子のうち2つ以上を有する場合と定義:

① Gleasonスコアが8以上、② 骨スキャンで3カ所以上の骨病変あり、③ 内臓転移あり (リンパ節転移を除く)

*2: 骨スキャンで1カ所以上の骨転移が確認された患者 (骨病変が1カ所のみ場合は、CT又はMRIにおいても骨転移が確認された患者) が組み入れられた。内臓転移又はリンパ節転移のみを有する患者は除外された。

*3: 局所病変に対するADTの前治療歴がある患者は含まれる (アーリーアダ[®]群5.9%、プラセボ群4.6%)

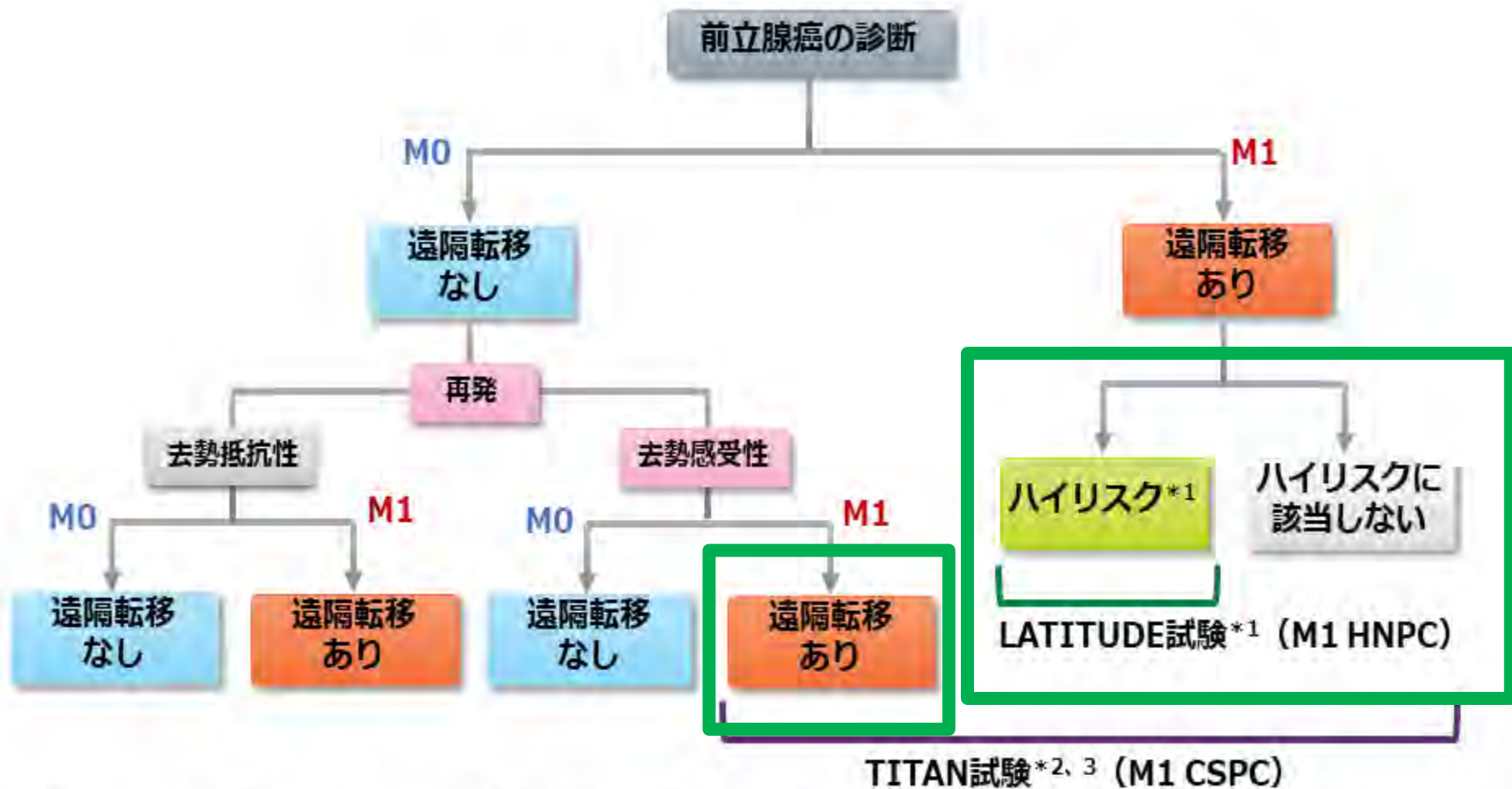


*1: 次の3つのハイリスク予後因子のうち2つ以上を有する場合と定義:

① Gleasonスコアが8以上、② 骨スキャンで3カ所以上の骨病変あり、③ 内臓転移あり (リンパ節転移を除く)

*2: 骨スキャンで1カ所以上の骨転移が確認された患者 (骨病変が1カ所のみ場合は、CT又はMRIにおいても骨転移が確認された患者) が組み入れられた。内臓転移又はリンパ節転移のみを有する患者は除外された。

*3: 局所病変に対するADTの前治療歴がある患者は含まれる (アーリーアダ[®]群5.9%、プラセボ群4.6%)



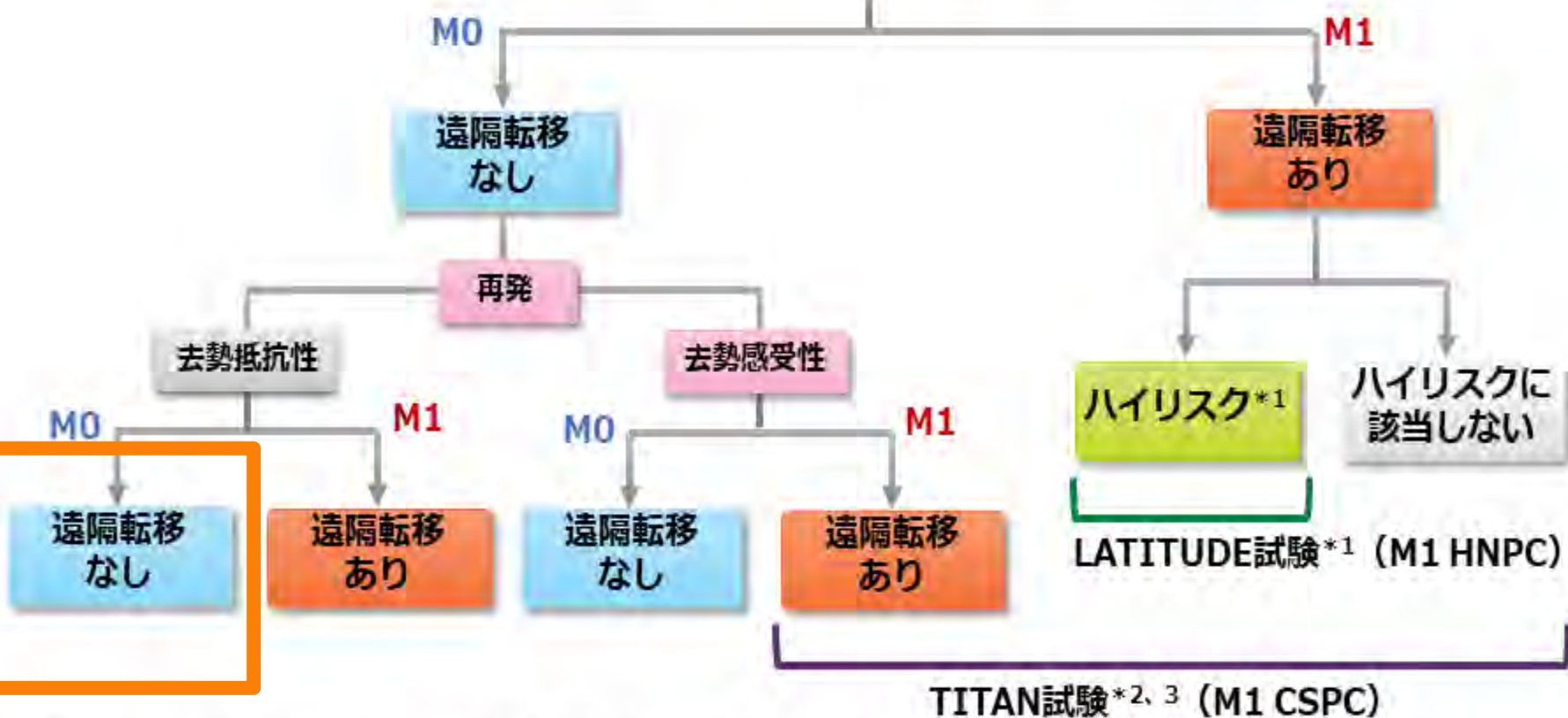
*1: 次の3つのハイリスク予後因子のうち2つ以上を有する場合と定義:

① Gleasonスコアが8以上、② 骨スキャンで3カ所以上の骨病変あり、③ 内臓転移あり (リンパ節転移を除く)

*2: 骨スキャンで1カ所以上の骨転移が確認された患者 (骨病変が1カ所のみ場合は、CT又はMRIにおいても骨転移が確認された患者) が組み入れられた。内臓転移又はリンパ節転移のみを有する患者は除外された。

*3: 局所病変に対するADTの前治療歴がある患者は含まれる (アーリーダ®群5.9%、プラセボ群4.6%)

前立腺癌の診断

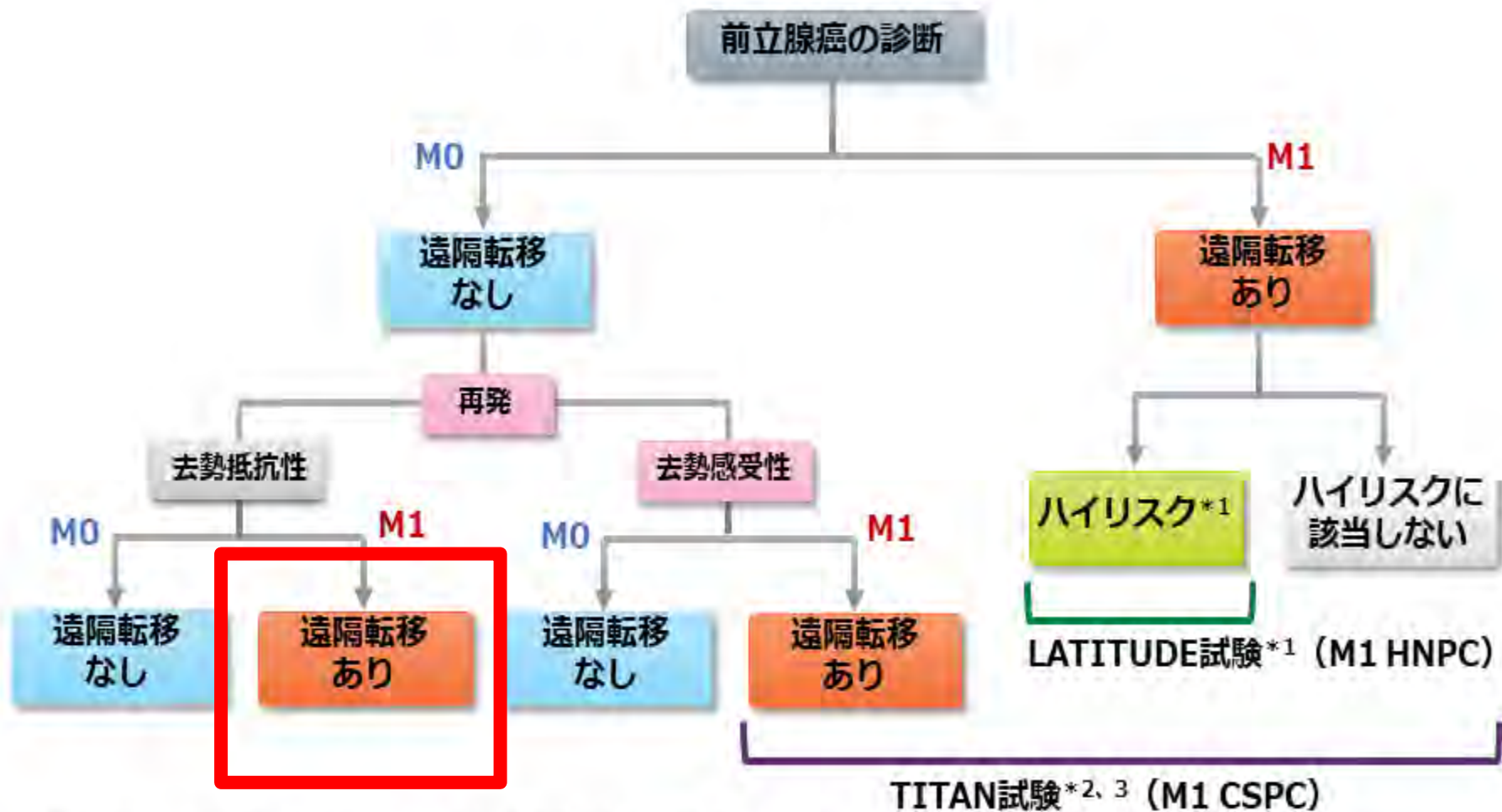


*1: 次の3つのハイリスク予後因子のうち2つ以上を有する場合と定義:

① Gleasonスコアが8以上、② 骨スキャンで3カ所以上の骨病変あり、③ 内臓転移あり (リンパ節転移を除く)

*2: 骨スキャンで1カ所以上の骨転移が確認された患者 (骨病変が1カ所のみ場合は、CT又はMRIにおいても骨転移が確認された患者) が組み入れられた。内臓転移又はリンパ節転移のみを有する患者は除外された。

*3: 局所病変に対するADTの前治療歴がある患者は含まれる (アーリーアダ[®]群5.9%、プラセボ群4.6%)



*1: 次の3つのハイリスク予後因子のうち2つ以上を有する場合と定義:

① Gleasonスコアが8以上、② 骨スキャンで3カ所以上の骨病変あり、③ 内臓転移あり (リンパ節転移を除く)

*2: 骨スキャンで1カ所以上の骨転移が確認された患者 (骨病変が1カ所のみ場合は、CT又はMRIにおいても骨転移が確認された患者) が組み入れられた。内臓転移又はリンパ節転移のみを有する患者は除外された。

*3: 局所病変に対するADTの前治療歴がある患者は含まれる (アーリーダ®群5.9%、プラセボ群4.6%)

前立腺癌のそれぞれのステージに推奨される薬物治療

M0-CSPC

ADT:
ゴセレリン
リュープロレリン
デガレリクス

NSAA:
ビカルタミド
フルタミド

M1-CSPC

ADT:
ゴセレリン
リュープロレリン
デガレリクス

アビラテロン (ABI)
エンザルタミド (ENZ)
アパルタミド (APA)
ドセタキセル (DOC)

M0-CRPC

ADT:
ゴセレリン
リュープロレリン
デガレリクス

アビラテロン (ABI)
エンザルタミド (ENZ)
アパルタミド (APA)
ダロルタミド (DAR)

M1-CRPC

ADT:
ゴセレリン
リュープロレリン
デガレリクス

アビラテロン (ABI)
エンザルタミド (ENZ)
ドセタキセル (DOC)
カバジタキセル
(CBZ)
オラパリブ

- 新規ホルモン剤 (ARAT) をどのタイミングでどれを使用するか？
- 化学療法導入のタイミングは？
- BRCA の検査をどのタイミングで行うか？
- DOC から CBZ への切り替えのタイミングは？

前立腺癌のそれぞれのステージに推奨される薬物治療

M0-CSPC

ADT:
ゴセレリン
リュープロレリン
デガレリクス

NSAA:
ビカルタミド
フルタミド

M1-CSPC

ADT:
ゴセレリン
リュープロレリン
デガレリクス

アビラテロン (ABI)
エンザルタミド (ENZ)
アパルタミド (APA)
ドセタキセル (DOC)

M0-CRPC

ADT:
ゴセレリン
リュープロレリン
デガレリクス

アビラテロン (ABI)
エンザルタミド (ENZ)
アパルタミド (APA)
ダロルタミド (DAR)

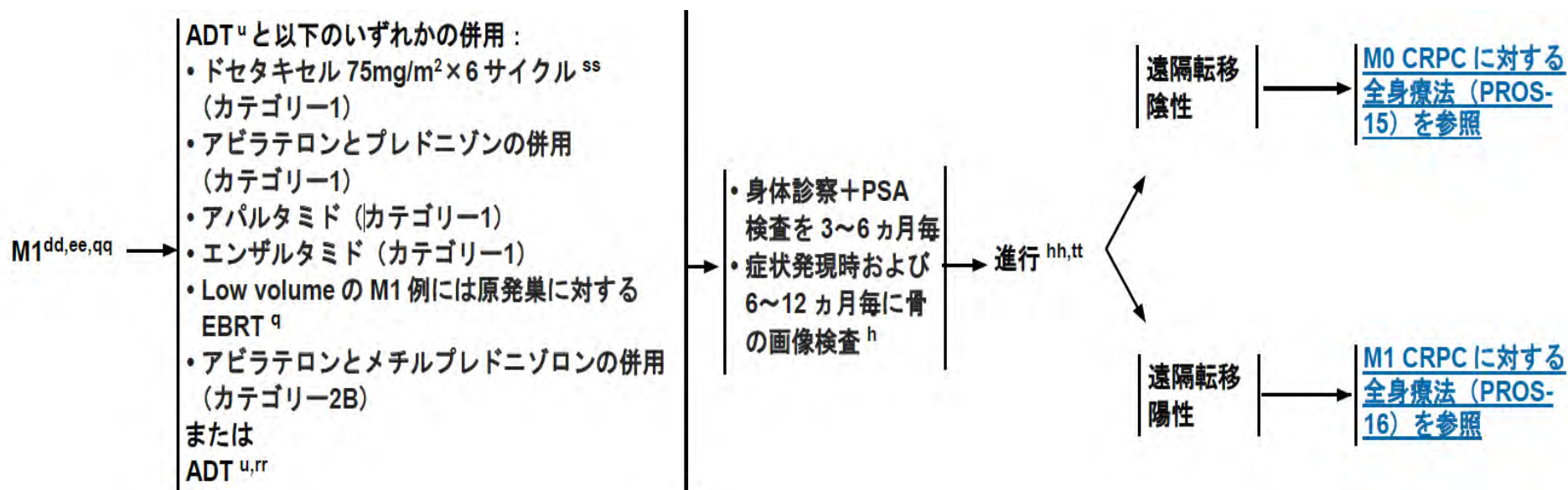
M1-CRPC

ADT:
ゴセレリン
リュープロレリン
デガレリクス

アビラテロン (ABI)
エンザルタミド (ENZ)
ドセタキセル (DOC)
カバジタキセル
(CBZ)
オラパリブ

- 新規ホルモン剤 (ARAT) をどのタイミングでどれを使用するか？
- 化学療法導入のタイミングは？
- BRCAの検査をどのタイミングで行うか？
- DOCからCBZへの切り替えのタイミングは？

M1の去勢感受性前立腺癌(CSPC)に対する全身治療

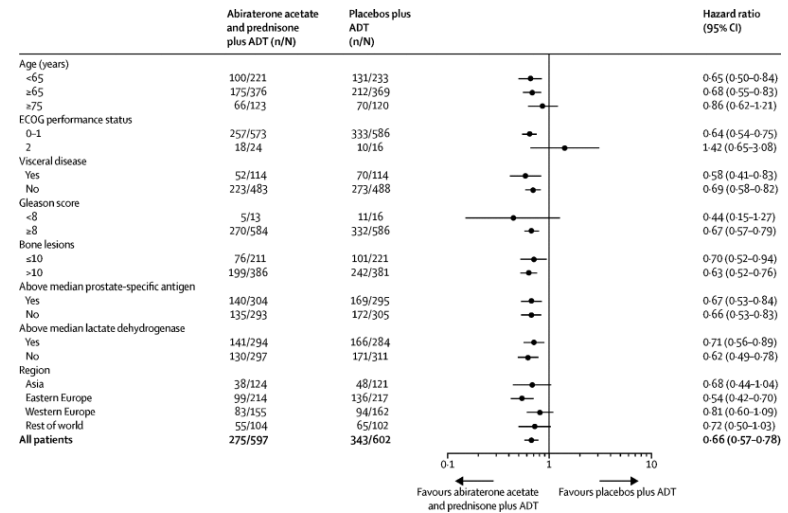
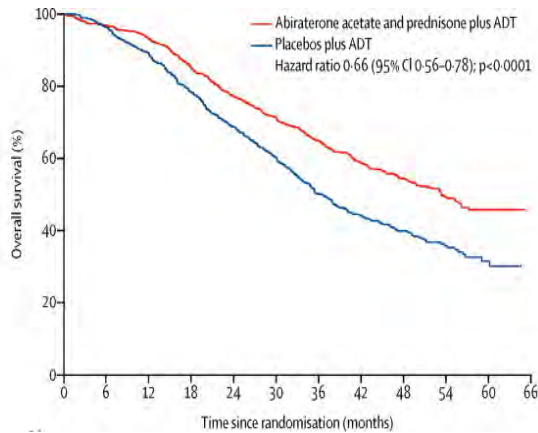


M1CSPCに対しては、ドセタキセル、アピラテロン、アパルタミド、エンザルタミドがカテゴリー1で推奨されている

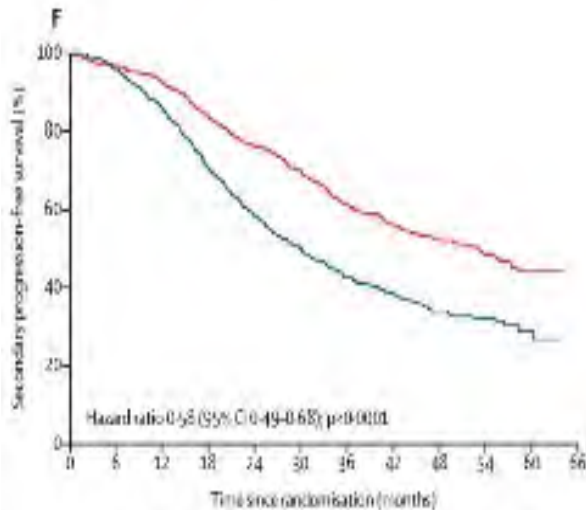
M1-CSPCに対するADT+ABIの有用性(LATITUDE 試験)

ハイリスクM1-CSPCにおいてADT+プラセボ群とADT+アビラテロン併用群で比較
 ハイリスク群の定義: ①GS \geq 8、②骨転移病変3か所以上、③内臓転移あり(リンパ節以外)
 ①~③のうち2つ以上を満たすもの

OS



PFS



M1-CSPCハイリスク群において、ADT単剤と比較し、ABI併用は有意にOS、PFSを延長させた。

ハイリスクM1-CSPC患者にはABI使用

M1-CSPCに対するADT+DOCの有用性 (CHAARTED 試験)

ADT単独群とADT+DOC併用群で比較

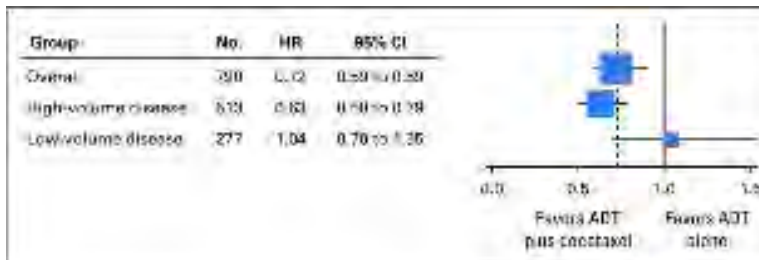
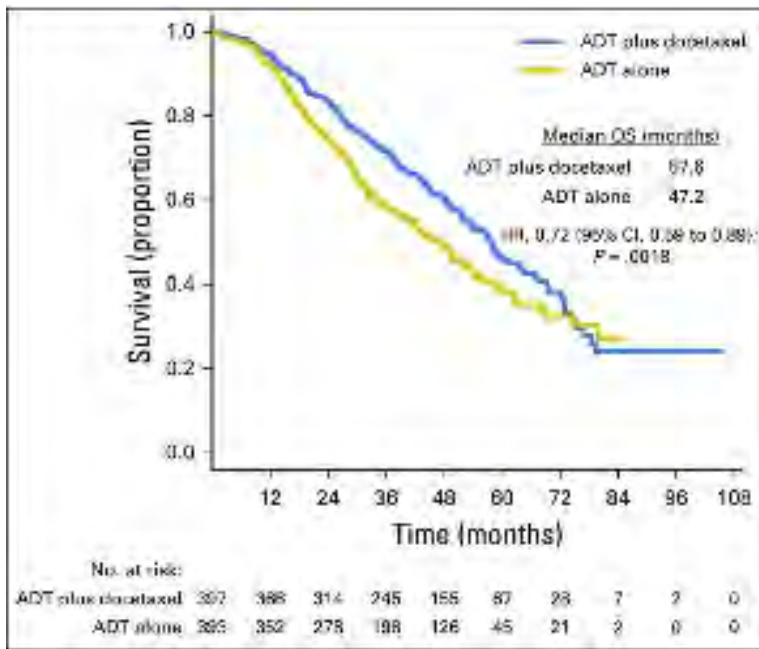
High volume群とLow volume群でそれぞれ比較検討

High volumeの定義:

内臓転移あり。

もしくは骨転移4か所以上でそのうち少なくとも1か所以上は脊椎・骨盤以外の転移あり

OS



高腫瘍量のM1CSPCにおいて
 ADT療法よりも、DOC併用療法で
 OSの延長を認めた。
 逆に低腫瘍量の患者において、
 ベネフィットは認められなかった。

DOC副作用の蓄積も考慮し、
 High Risk群 (LATITUDE試験) でさら
 に、内臓転移がある症例に対しDOC使
 用

M1-CSPCに対するADT+APAの有用性(TITAN 試験)

ADT+プラセボ群とADT+アパルタミド群の無作為ランダム化比較試験
Low volumeとHigh volumeともにOS、RPFSの延長を認めた。

OS

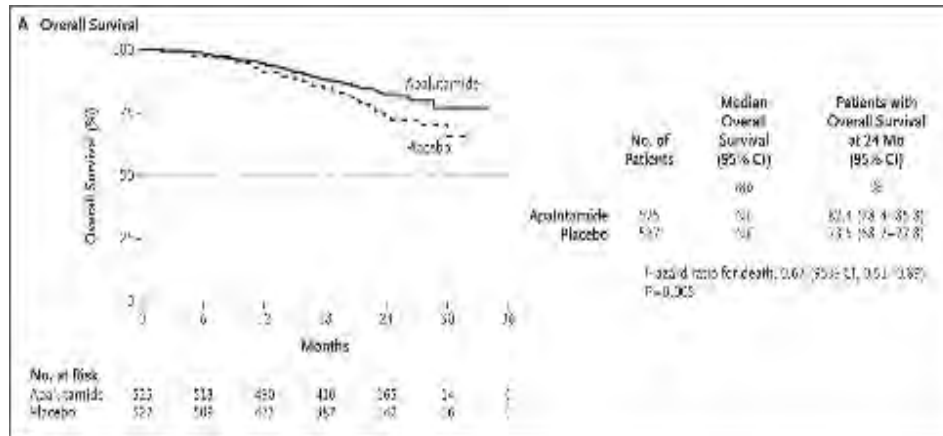
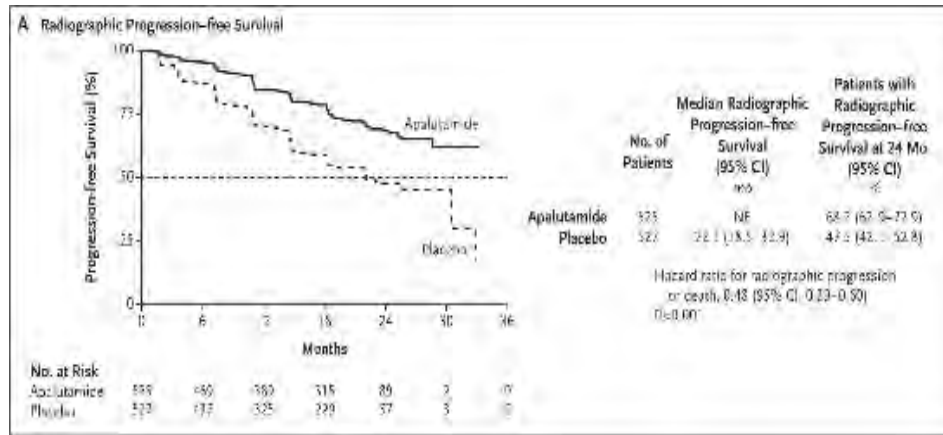


Table 4. Individual Adverse Events.^a

Event	Apalutamide (N=524)		Placebo (N=527)	
	All Grades	Grade ≥3	All Grades	Grade ≥3
Events reported in ≥10% of patients in either group or events of grade ≥3 reported in ≥10 patients in either group				
Hot flush	119 (22.7)	0	86 (16.3)	0
Fatigue	103 (19.7)	8 (1.5)	88 (16.7)	6 (1.1)
Hypertension	95 (17.7)	44 (8.4)	82 (15.6)	48 (9.1)
Back pain	91 (17.4)	12 (2.3)	102 (19.4)	4 (2.7)
Arthralgia	91 (17.4)	2 (0.4)	78 (14.8)	5 (0.9)
Pain in an arm or leg	68 (12.2)	3 (0.5)	67 (12.7)	5 (0.9)
Pruritus	56 (10.7)	1 (0.2)	24 (4.6)	1 (0.2)
Weight increased	54 (10.3)	6 (1.1)	59 (16.9)	0 (0.0)
Anemia	48 (9.2)	9 (1.7)	71 (13.5)	7 (1.2)
Constipation	47 (9.0)	0	57 (10.8)	0
Asthma	37 (7.1)	10 (1.9)	44 (8.3)	3 (0.6)
Bone pain	34 (6.5)	6 (1.1)	53 (10.1)	9 (1.7)
Rash, generalized	34 (6.5)	14 (2.7)	5 (0.9)	2 (0.4)
Blood alkaline phosphatase increased	16 (3.1)	2 (0.4)	28 (5.3)	3 (2.3)
Urinary retention	13 (2.5)	4 (0.8)	19 (3.6)	10 (1.9)
Adverse events of special interest				
Rash†	142 (27.1)	13 (6.3)	45 (8.5)	3 (0.6)
Fall	39 (7.4)	4 (0.8)	37 (7.0)	4 (0.8)
Fracture†	33 (6.3)	7 (1.3)	24 (4.6)	4 (0.8)
Hypothyroidism†	34 (6.5)	0	6 (1.1)	0
Seizure†	3 (0.6)	1 (0.2)	2 (0.4)	0

RPFS



アパルタミドを使用できるのは、
M0CRPCとM1CSPCのみ

皮疹の副作用が多く発現するが、
副作用がコントロールできる場合は、
M1CSPCのLow Risk群では、
アパルタミドを使用

エンザルタミドをいつ使用するか

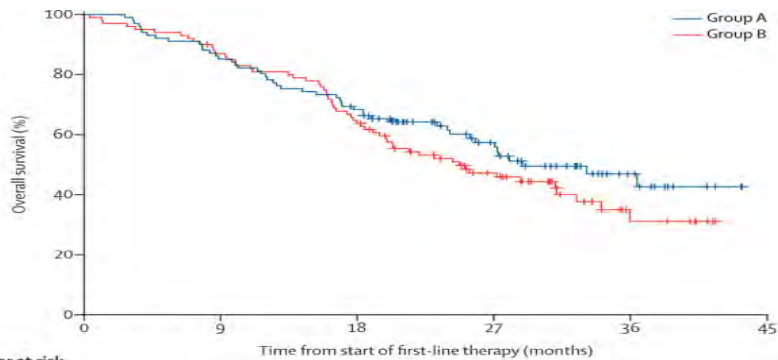


Optimal sequencing of enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2, crossover trial

M1-CRPCに対する2nd-lineでのARAT

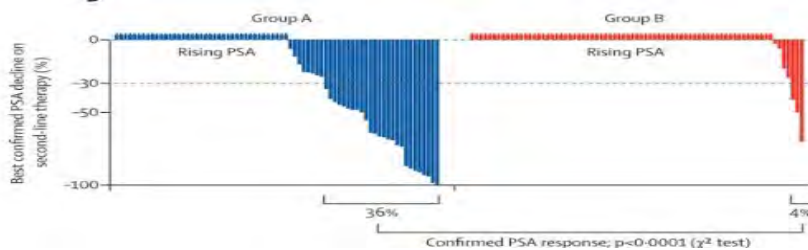
Group A: ABI→ENZ Group B: ENZ→ABIを比較

OS



Number at risk (number censored)	0	9	18	27	36	45
Group A	86 (0)	68 (1)	38 (22)	12 (42)	0 (53)	
Group B	86 (2)	63 (2)	35 (15)	8 (35)	0 (43)	

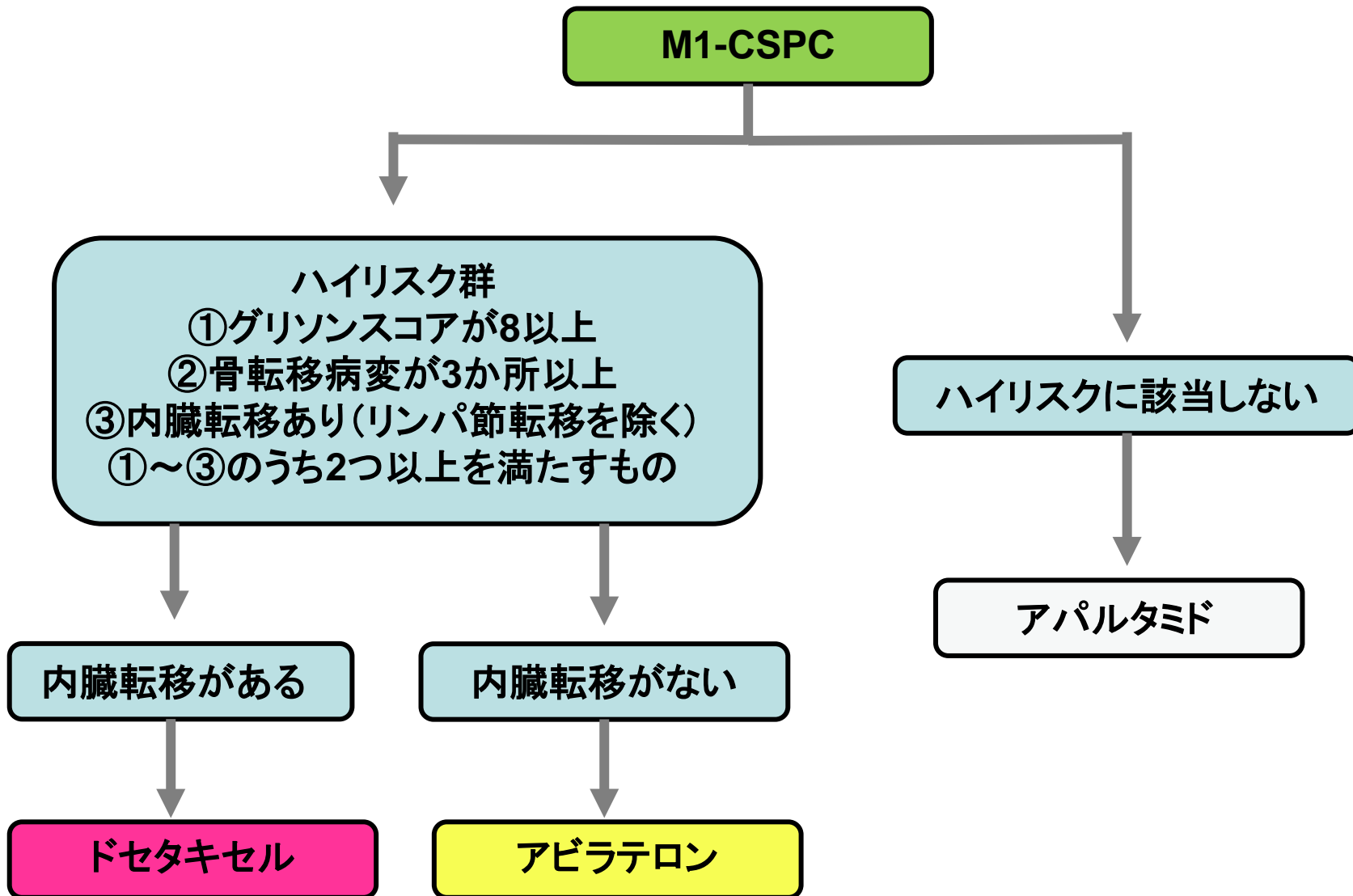
PSA奏効率



PSA奏効率はそれぞれ36%、4%
ENZを先行した際に、2剤目のARATは
明らかに奏効率が落ちる。

ENZは、ABI使用後に投与を検討する。

M1の去勢感受性前立腺癌(CSPC)に対する全身治療



前立腺癌のそれぞれのステージに推奨される薬物治療

M0-CSPC

ADT:
ゴセレリン
リュープロレリン
デガレリクス

NSAA:
ビカルタミド
フルタミド

M1-CSPC

ADT:
ゴセレリン
リュープロレリン
デガレリクス

アビラテロン (ABI)
エンザルタミド (ENZ)
アパルタミド (APA)
ドセタキセル (DOC)

M0-CRPC

ADT:
ゴセレリン
リュープロレリン
デガレリクス

アビラテロン (ABI)
エンザルタミド (ENZ)
アパルタミド (APA)
ダロルタミド (DAR)

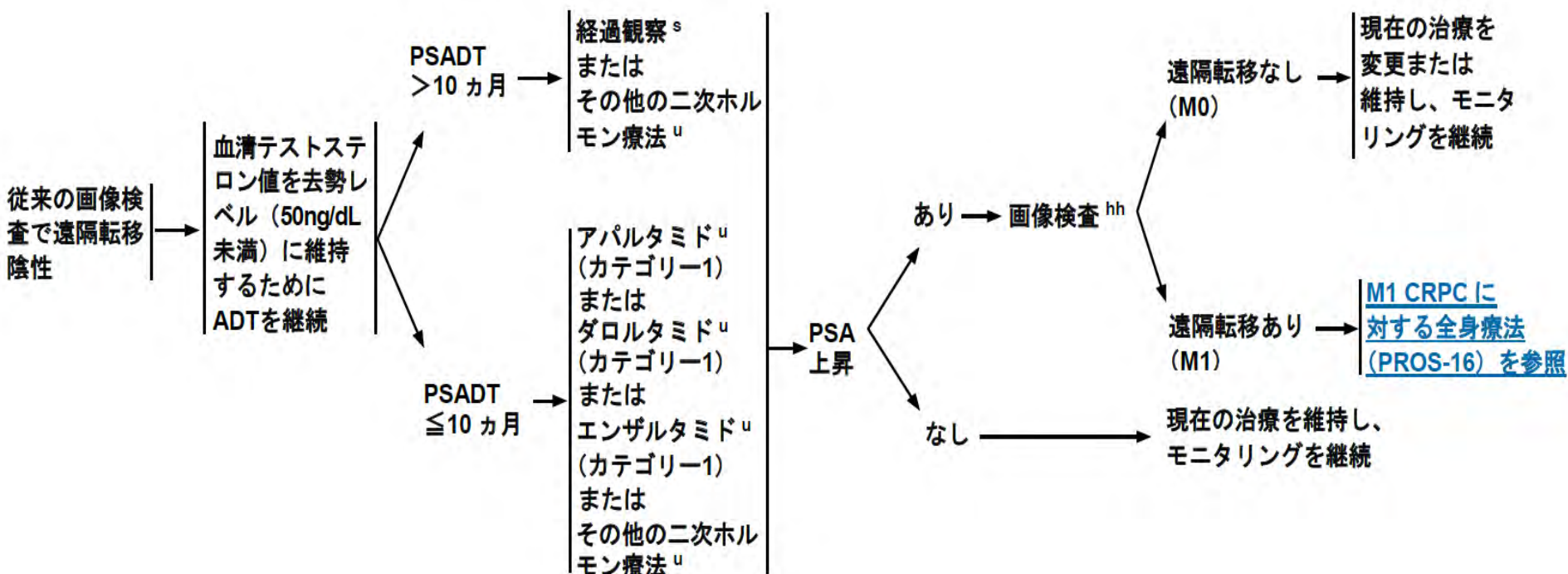
M1-CRPC

ADT:
ゴセレリン
リュープロレリン
デガレリクス

アビラテロン (ABI)
エンザルタミド (ENZ)
ドセタキセル (DOC)
カバジタキセル
(CBZ)
オラパリブ

- 新規ホルモン剤 (ARAT) をどのタイミングでどれを使用するか？
- 化学療法導入のタイミングは？
- BRCAの検査をどのタイミングで行うか？
- DOCからCBZへの切り替えのタイミングは？

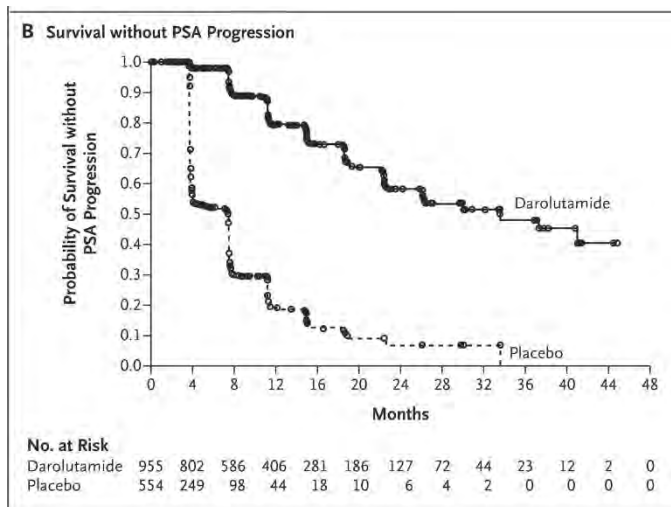
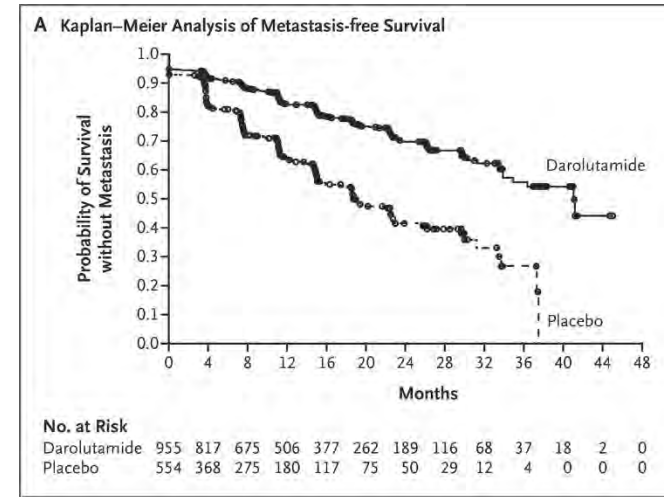
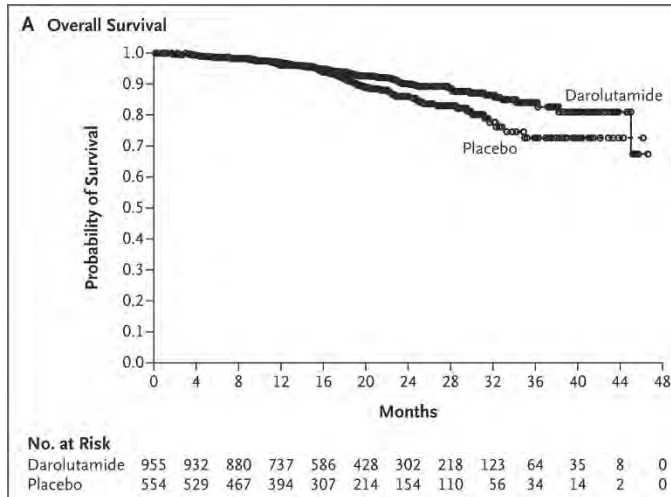
M0の去勢抵抗性前立腺癌(CRPC)に対する全身治療



M0CRPCに対しては、アパルタミド、ダロルタミド、エンザルタミドがカテゴリー1で推奨されている

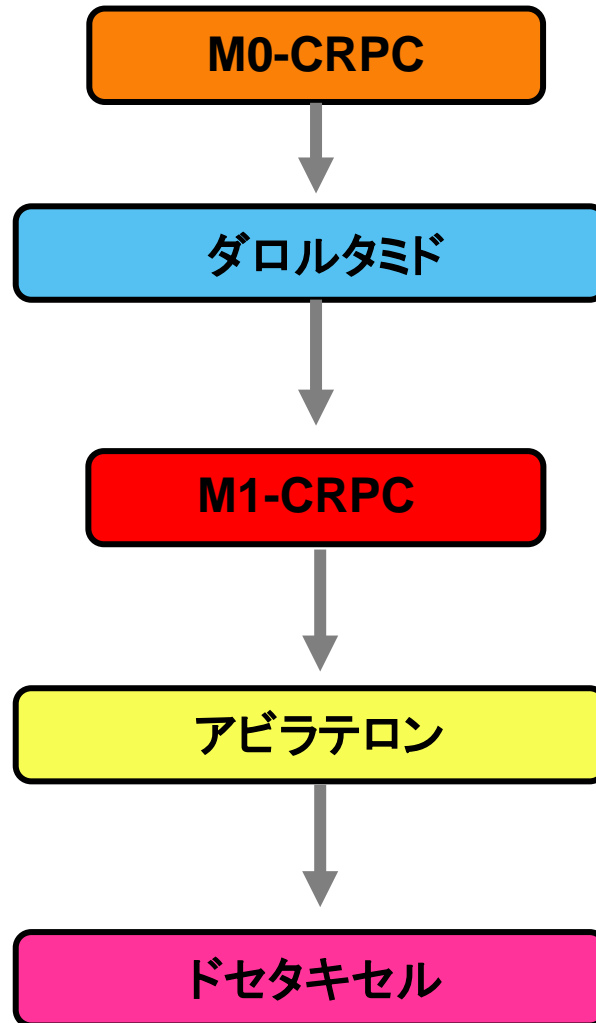
M0-CRPCに対するダロルタミドの有用性 (ARAMIS 試験)

M0-CRPCにおいて、プラセボ群とダロルタミド群で比較



M0-CRPCにおいて、プラセボ群と比較し、PFSを優位に延長した。現在ダロルタミドを使用できるのはM0CRPCのみ。副作用が他剤と比較して、少ないこと、エンザルタミドや、アビラテロンと比較すると作用機序が異なり、交叉耐性を起こしにくい可能性からダロルタミドを1stチョイスとする。

M0の去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）に対する全身治療



前立腺癌のそれぞれのステージに推奨される薬物治療

M0-CSPC

ADT:
ゴセレリン
リュープロレリン
デガレリクス

NSAA:
ビカルタミド
フルタミド

M1-CSPC

ADT:
ゴセレリン
リュープロレリン
デガレリクス

アビラテロン (ABI)
エンザルタミド (ENZ)
アパルタミド (APA)
ドセタキセル (DOC)

M0-CRPC

ADT:
ゴセレリン
リュープロレリン
デガレリクス

アビラテロン (ABI)
エンザルタミド (ENZ)
アパルタミド (APA)
ダロルタミド (DAR)

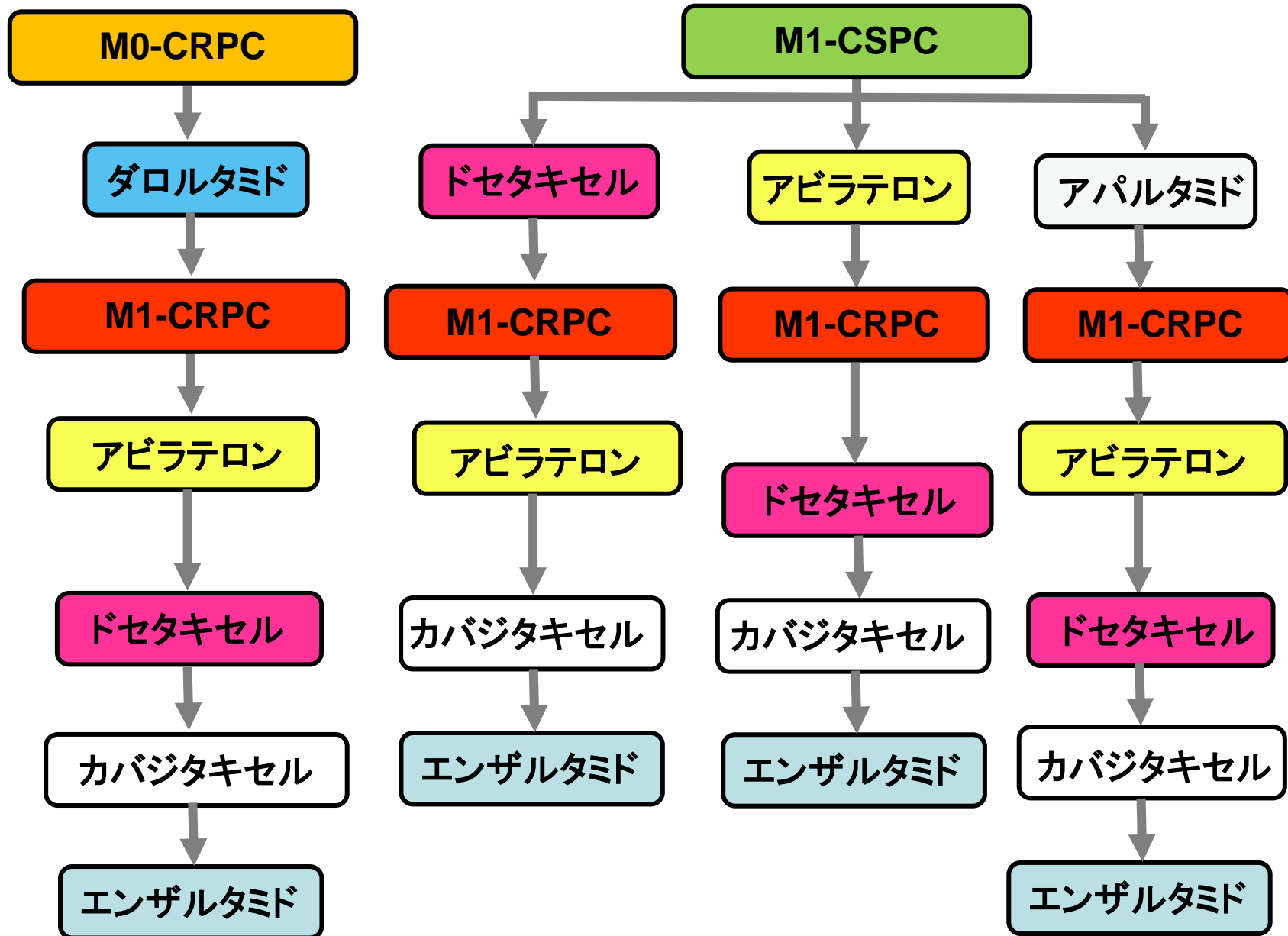
M1-CRPC

ADT:
ゴセレリン
リュープロレリン
デガレリクス

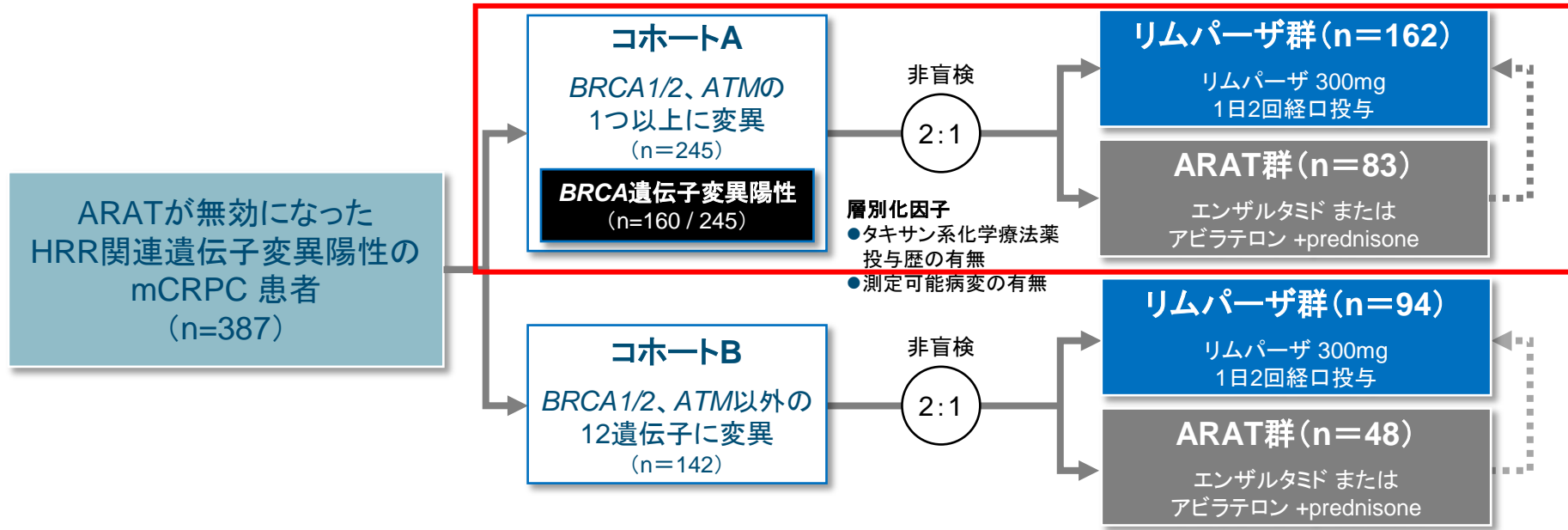
アビラテロン (ABI)
エンザルタミド (ENZ)
ドセタキセル (DOC)
カバジタキセル
(CBZ)
オラパリブ

- 新規ホルモン剤 (ARAT) をどのタイミングでどれを使用するか？
- 化学療法導入のタイミングは？
- BRCAの検査をどのタイミングで行うか？
- DOCからCBZへの切り替えのタイミングは？

M1の去勢抵抗性前立腺癌(CRPC)に対する全身治療



M1-CRPCに対するオラパリブの有用性 (PROfound試験)

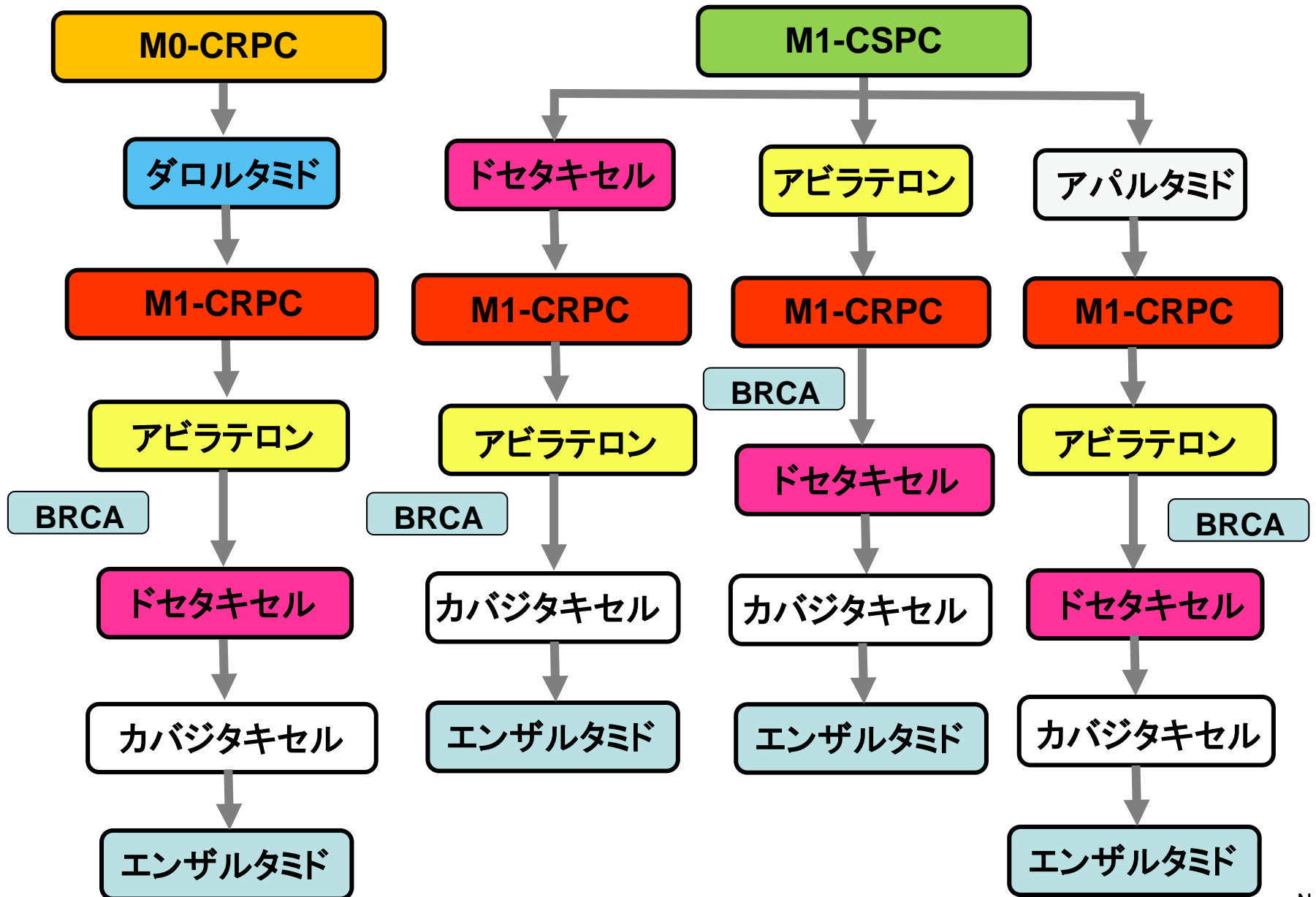


盲検下での独立中央評価での病勢進行確認後、ARAT群ではリムパーザへのクロスオーバーを許容

主要評価項目	副次評価項目
コホートAにおける画像診断に基づく無増悪生存期間 (rPFS): 盲検下での独立中央評価	<ul style="list-style-type: none"> ● 客観的奏効率 (ORR: コホートA) ● 疼痛増悪までの期間 (TTPP: コホートA) ● 無作為割付けから二次進行または死亡までの期間 (PFS2: コホートA/コホートA+B) ● 健康関連QoL (FACT-Pとその下位尺度) など ● 安全性 (有害事象、重篤な有害事象、治療薬の投与中止に至った有害事象、その他の重要な有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図検査) など
	<ul style="list-style-type: none"> ● rPFS (コホートA+B) ● 全生存期間 (OS: コホートA/コホートA+B) ● PSA奏効率 (コホートA/コホートA+B)

1) アストラゼネカ株式会社 承認時評価資料 (相同組換え修復関連遺伝子に変異を有する転移性去勢抵抗性前立腺癌患者を対象としたオラパリブの国際共同第Ⅲ相試験, 2019).
 2) de Bono J, et al. N Engl J Med. 2020;382(22):2091-2102.

M1の去勢抵抗性前立腺癌(CRPC)に対する全身治療



DOCを何コース継続するか

DOCの副作用である末梢神経障害は、コースを重ねるごとに蓄積される。
DOC療法8コース以上で、G2以上の末梢神経障害を来す可能性がある。

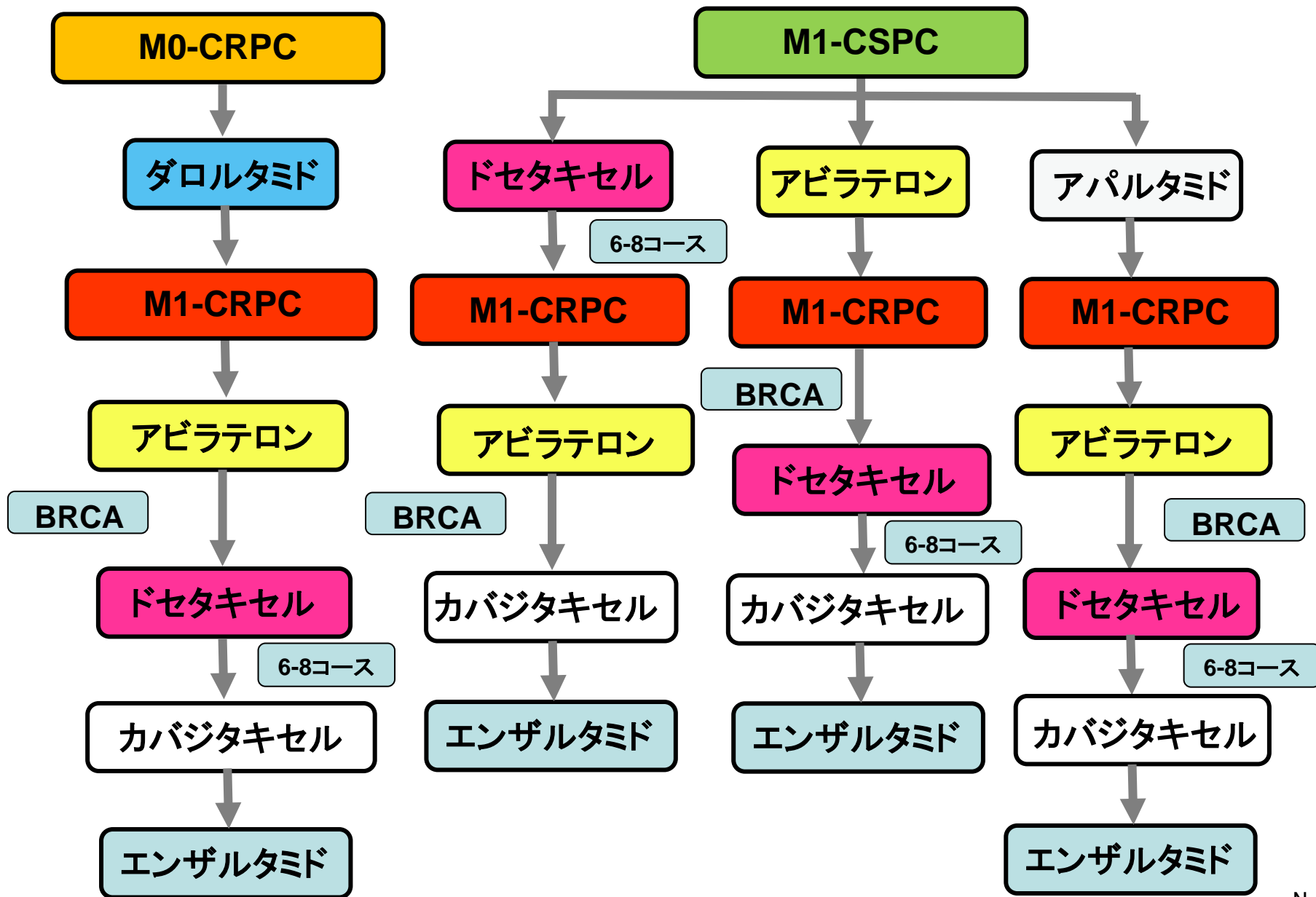
Nakai Y et al.: Chemotherapy. 65: 119-24,2020

11サイクル以上のDOC投与は、OSの延長に寄与しない。

Tanaka M et al.: the Prostate 79 (14):1604-1610,2019

DOCは6-8コース終了後、後治療へ移行する。

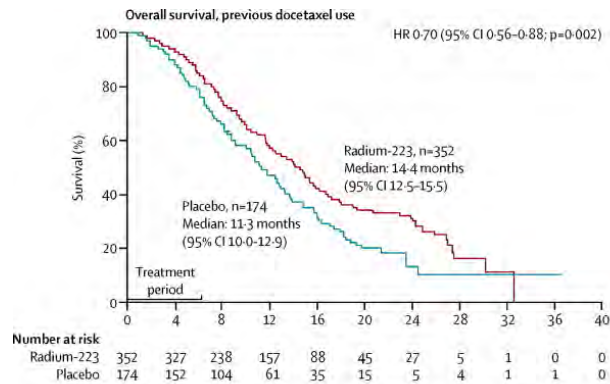
M1の去勢抵抗性前立腺癌(CRPC)に対する全身治療



Ra-223をどのタイミングで使用するか(ALSYMPCA試験)

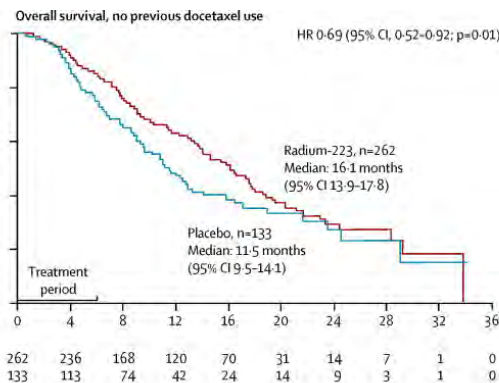
内臓転移を伴わないM1-CRPC(2カ所以上の骨転移)において、プラセボ群とRa223群で比較

OS



副作用

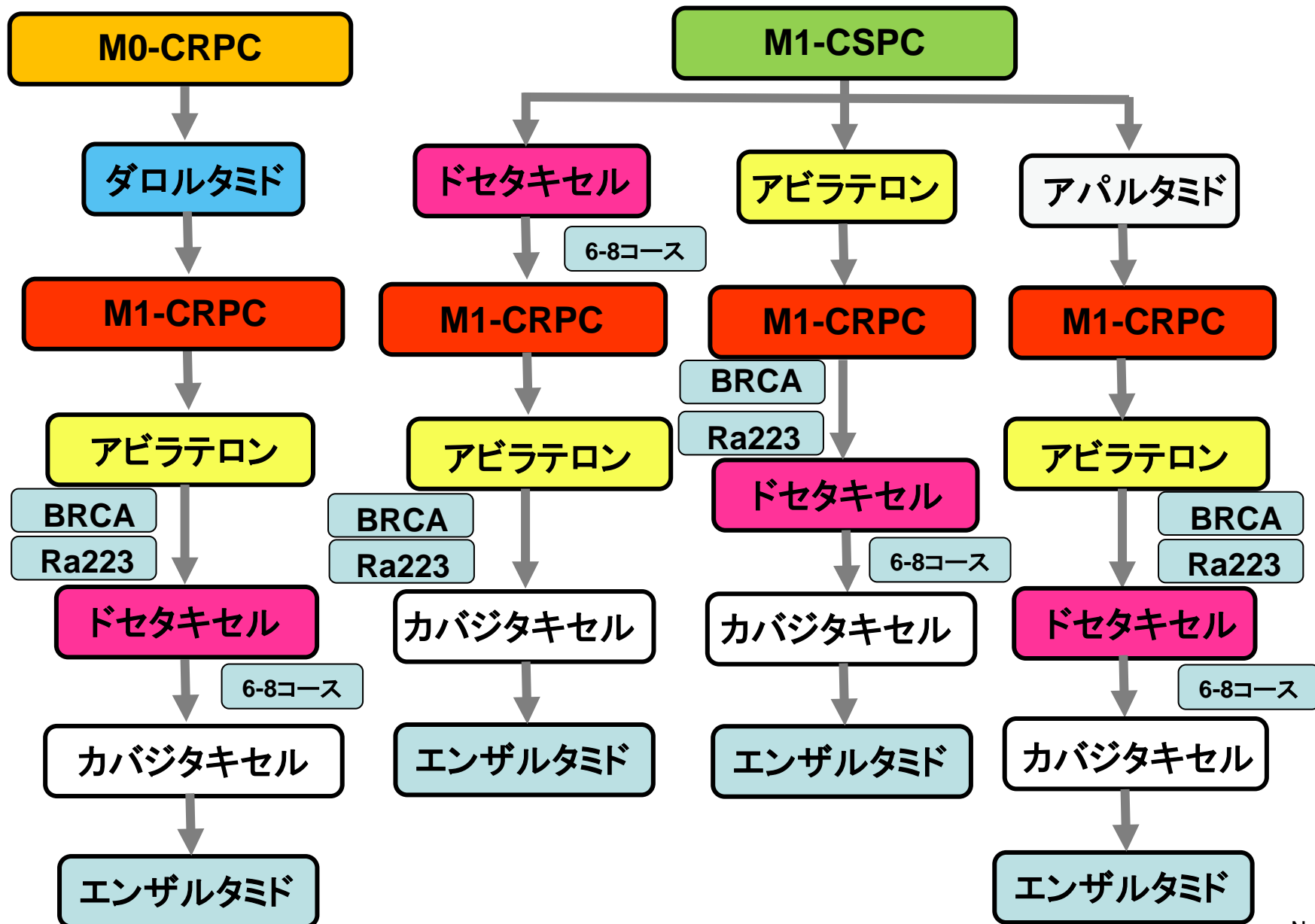
	Previous docetaxel use				No previous docetaxel use											
	Radium-223 (n=347)		Placebo (n=171)		Radium-223 (n=253)				Placebo (n=130)							
	All grades	Grade 3	Grade 4	Grade 5	All grades	Grade 3	Grade 4	Grade 5	All grades	Grade 3	Grade 4	Grade 5	All grades	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Patients with at least one adverse event	330 (95%)	126 (36%)	38 (11%)	49 (14%)	168 (98%)	79 (46%)	12 (7%)	37 (22%)	228 (90%)	82 (32%)	15 (6%)	48 (19%)	122 (94%)	43 (33%)	5 (4%)	29 (22%)
Haematological adverse events that occurred in at least 5% of patients in either treatment group																
Anaemia	120 (35%)	42 (12%)	8 (2%)	0	61 (36%)	23 (14%)	1 (1%)	1 (1%)	67 (27%)	24 (10%)	3 (1%)	0	31 (24%)	14 (11%)	1 (1%)	0
Leukopenia	21 (6%)	5 (1%)	0	0	1 (1%)	1 (1%)	0	0	4 (2%)	2 (1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0
Neutropenia	24 (7%)	8 (2%)	3 (1%)	0	2 (1%)	1 (1%)	0	0	6 (2%)	1 (<1%)	1 (<1%)	0	1 (1%)	1 (1%)	0	0
Thrombocytopenia	53 (15%)	15 (4%)	16 (5%)	0	13 (8%)	4 (2%)	1 (1%)	0	16 (6%)	5 (2%)	2 (1%)	1 (<1%)	4 (3%)	1 (1%)	0	0



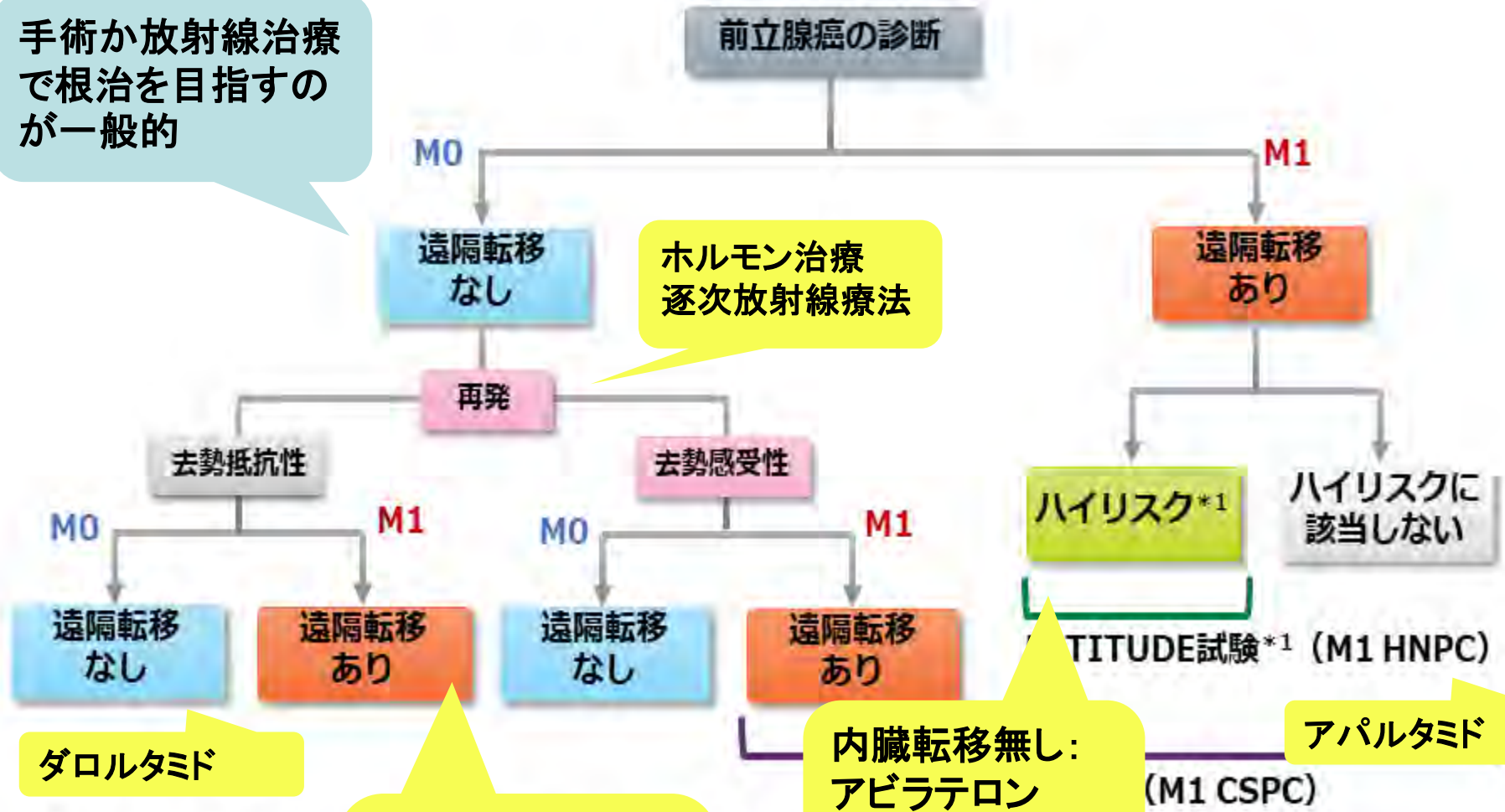
内臓転移を伴わないM1CRPCに対し、プラセボ群と比較し、OSの延長を認めた。副作用として、骨髄抑制がある。前治療にDOC使用がある群で、有意にG3の血小板減少を認めた。ARATとの併用が、認められていない。

→M1CRPCで、DOC投与前で、病勢の進行が遅い症例に適応を検討する。

M1の去勢抵抗性前立腺癌(CRPC)に対する全身治療



手術か放射線治療で根治を目指すのが一般的



ホルモン治療
逐次放射線療法

ダロルタミド

アビラテロン
or
ドセタキセル
(8コース)
→カバジタキセル

内臓転移無し:
アビラテロン
内臓転移あり:
ドセタキセル

アパルタミド

*1: 次の3つのハイリスク予
① Gleasonスコアが
*2: 骨スキャンで1カ所以上
組み入れられた。内臓転
*3: 局所病変に対するADTの

定義:
骨病変あり
1カ所のみ
は除外された。
リーダー群5.9%、プラセボ群4.6%)