

III. 診断と治療

mCRPC に対する逐次治療における
タキサン系抗がん薬の役割

三宅秀明

Role of taxanes during sequential therapy for patients with mCRPC

Hideaki Miyake

Department of Urology, Hamamatsu University School of Medicine

Abstract

Of two approved taxanes against metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC), docetaxel was a first agent demonstrated to improve the prognosis of chemotherapy-naïve mCRPC patients, while cabazitaxel was shown to prolong survival of docetaxel-refractory mCRPC patients. Despite various newly available options for mCRPC patients, these two taxanes have continued to play potential roles in the sequential therapy for mCRPC patients; that is, it has been currently regarded as the most preferable strategy against mCRPC to introduce docetaxel followed by cabazitaxel after the failure of novel androgen receptor-axis-targeted agent. In this review, we attempted to summarize the clinical significance of taxanes in sequential treatment for mCRPC patients based on established evidence as well as our experience in routine clinical practice.

Key words: docetaxel, cabazitaxel, sequential therapy, mCRPC

はじめに

2004年に2つのランダム化比較試験(randomized clinical trial: RCT)において、ドセタキセル(docetaxel: DTX)が転移性去勢抵抗性前立腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer: mCRPC)患者の全生存期間(overall survival: OS)を延長することが示された。それ以来、長きにわたりDTXはmCRPCに対する中心的薬剤として広く普及してきたが、2014年に新規のアンドロゲン受容体標的薬(androgen receptor-axis-targeted agent: ARATA)であるアビラテロンアセテート(abiraterone acetate:

AA), エンザルタミド(enzalutamide: Enz), さらにタキサン系抗がん薬であるカバジタキセル(cabazitaxel: CBZ)の計3剤がmCRPCの予後改善効果を有することが報告され、mCRPCに対する薬物療法は複雑な逐次治療の時代を迎えている。その後もホルモン感受性癌あるいはnmCRPC(non-mCRPC)に対する新規治療の導入など、進行前立腺癌に対する治療は複雑化の一途をたどっているが、mCRPCに対する逐次治療におけるタキサン系抗がん薬、DTXおよびCBZの役割は徐々に明確になりつつある。

本稿では、RCTで示されたDTXおよびCBZに関するエビデンス、両剤の逐次治療にお

ける役割, 実臨床における成績に加え, 両剤の投与に関連する交叉耐性, バイオマーカーなどの知見を要約し, その利点と問題点を明らかにしつつ, われわれの経験も踏まえて, mCRPC に対するタキサン系抗がん薬の将来展望と課題について多角的に考察する。

1. mCRPC に対するタキサン系抗がん薬に関するエビデンス

1) DTX

mCRPC に対する DTX の優れた効果は, 2004 年に 2 つの RCT において示された。TAX327 試験では 1,000 例の mCRPC 患者を, tri-weekly-DTX (75 mg/m²) 群, weekly-DTX (30 mg/m²) 群およびミトキサントロン群に割り付けた。その結果, tri-weekly-DTX 群およびミトキサントロン群の OS は, それぞれ 18.9 および 16.5 カ月で, 両群間に有意差を認めたが, weekly-DTX 群およびミトキサントロン群の OS は同等であった¹⁾。一方, SWOG9916 試験では 770 例の mCRPC 患者を, tri-weekly-DTX (60 mg/m²) とリン酸エストラムスチンとの併用療法群およびミトキサントロン群に割り付けたところ, OS はそれぞれ 17.5 および 15.6 カ月で, 両群間に有意差を認めた²⁾。上記 RCT の結果を受けて, DTX は mCRPC の OS 改善効果を最初に示した薬剤として, 広く実臨床の場にも普及している。

2) CBZ

CBZ の効果検証を目的として, ホルモン療法の治療歴を有し, DTX による治療中あるいは治療後に進行した mCRPC 患者 755 例を対象として施行された TROPIC 試験の結果が 2010 年に報告された。同試験では CBZ 群 (3 週ごとに 25 mg/m²) およびミトキサントロン群の両群に割り付けが行われ, OS はそれぞれ 15.1 および 12.7 カ月で, 両群間に有意差を認めた³⁾。本試験の結果に基づき, CBZ は DTX に進行後の mCRPC に対する標準治療の一つとして推奨されている。

CBZ については, その後も幾つかの興味深い RCT が遂行されてきた。FIRSTANA 試験で

は, 抗がん薬未治療の 1,168 例の mCRPC 患者を, C20 群 (CBZ を 3 週ごとに 20 mg/m²), C25 群 (CBZ を 3 週ごとに 25 mg/m²) および D75 群 (DTX を 3 週ごとに 75 mg/m²) の 3 群に割り付けたが, OS および無進展生存率 (progression-free survival: PFS) とともに 3 群間に有意差を認めなかった⁴⁾。PROSELICA 試験は, DTX 既治療の 1,200 例の mCRPC 患者を, C20 群 (CBZ を 3 週ごとに 20 mg/m²) および C25 群 (CBZ を 3 週ごとに 25 mg/m²) に割り付け, C20 群の C25 群に対する非劣勢を検証した。その結果, PSA 奏効率は C25 群の方が C20 群に比し有意に優れていたが, 両群間の OS および PFS は同等であり, C20 群の非劣勢は示されず, 有害事象の出現頻度も C20 群の方が低かった⁵⁾。

以上より, mCRPC に対する CBZ の使用に関する現状のコンセンサスを要約すると, DTX 既治療症例を対象に, 3 週ごとに 25 mg/m² に加え, 20 mg/m² での投与も考慮するということになる。

2. mCRPC に対する逐次治療におけるタキサン系抗がん薬の至適投与戦略

mCRPC に対する主たる薬剤としては, DTX 未治療例に対して AA および Enz が, DTX 既治療例に対して AA, Enz および CBZ が使用可能となっており, DTX を中軸に非常に多様な薬剤選択, つまり逐次治療戦略が考慮され得ることになる。しかし 2015 年に Chi らは, mCRPC に関する優れた総説を発表し, その中で上述した多様な薬剤選択の可能性を念頭に置き作成した治療アルゴリズムの中で, mCRPC に対する逐次治療としては, いわゆるピンテージホルモン療法は施行せず, まず AA あるいは Enz いずれかの ARATA, その後に DTX, 次いで CBZ を順次導入するのが最も好ましい治療戦略であるとの考えを提示した⁶⁾。この背景として最も重要なのは, ARATA 同士, つまり AA および Enz の間に高度の交叉耐性が存在する点である。われわれも含め, 多くの研究者が両剤の交叉耐性の実態を明らかにし報

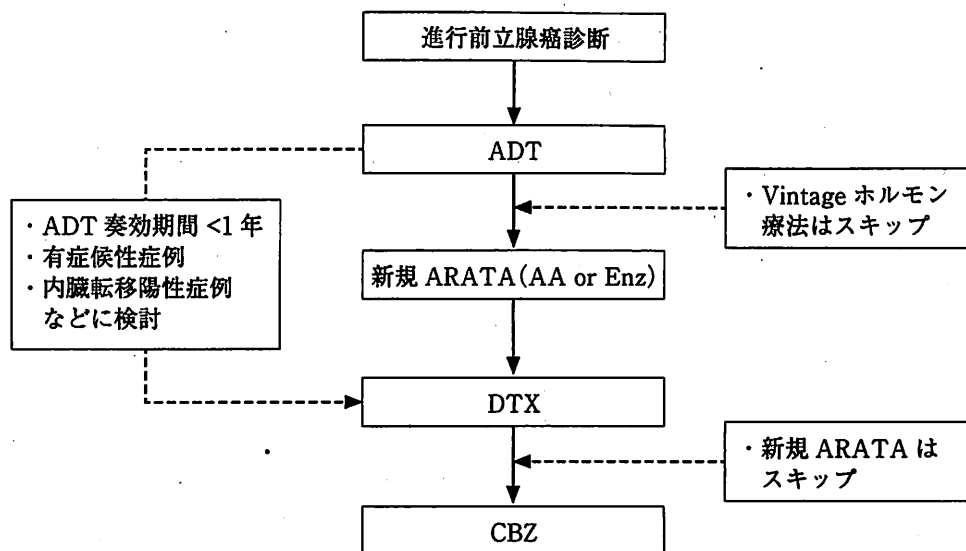


図1 mCRPC に対する逐次治療戦略

AA: abiraterone acetate, ADT: androgen deprivation therapy, ARATA: androgen receptor-axis-targeted agent, CBZ: cabazitaxel, DTX: docetaxel, Enz: enzalutamide.

告しているが^{6,7)}, これらはいずれも比較的少数例を対象とした後ろ向き研究の結果であったが, Chi らのグループは前向き試験を遂行し, 2018 年の米国臨床腫瘍学会で AA および Enz 間の交叉耐性を強く示唆する結果を報告した. またわれわれは, AA および Enz 間の交叉耐性が両剤による治療の間にタキサン系抗がん薬の投与を介在させた場合でも, 持続する可能性があることを報告している⁸⁾.

以上より, 当科でも mCRPC に対しては一貫して Chi らの推奨する逐次治療を好んで実践しているが, mCRPC と診断時に有症候性, 内臓転移あり, アンドロゲン除去療法に対する奏効期間が 1 年未満などに該当する症例の一部には, ARATA をスキップして DTX, 次いで CBZ を導入している (図 1). いずれにしても, CBZ を mCRPC に対する三次治療までに導入することで, 理想的な逐次治療を提供できると考えている.

2019 年に報告された CARD 試験の結果も, 上記の逐次治療戦略の適正を強く示唆するものである. 同試験では ARATA および DTX に既治療の mCRPC 255 例を, CBZ 群あるいは未使用の ARATA 群に割り付けた結果, CBZ 群および ARATA 群の PFS は, それぞれ 8.0 カ月および 3.7 カ月, OS はそれぞれ 13.6 カ月お

よび 11.0 カ月と, いずれも CBZ 群が有意に優れていた⁹⁾.

3. 本邦の実臨床における mCRPC に対するタキサン系抗がん薬の治療成績

DTX に関しては, 本邦においても 2008 年に保険収載されて以降, 10 年以上にわたり実臨床の場で使用されてきており, その有用性とともに関心すべき有害事象なども広く浸透しているものと推察されるので, われわれを含め多くの施設から良好な成績が報告されているが^{10,11)}, 紙幅の関係もあり具体的な記載は控えることとする.

CBZ についても, 2014 年の保険収載以降, DTX 既治療例に対する標準治療薬として確実に使用頻度が高まり, 実臨床における貴重な成績の報告が増加しつつある. 市販後調査として, 2016 年までに本邦の 316 施設で 660 例の mCRPC に対して導入された CBZ の成績が報告されている. それによると, 好中球減少症および有熱性好中球減少症が, それぞれ 49.1% および 18.0% に発症したが, 予防的に持続型 granulocyte-colony stimulating factor 製剤を投与した症例においては, その頻度は有意に低かった. また, PSA 奏効率および OS は, それぞれ 17.5% および 319 日と必ずしも良好とは言

えない結果であったが、本邦での導入初期症例を対象とした解析であることを念頭に置く必要がある¹²⁾。

Teradaらは、mCRPCに対してCBZを投与した118例の成績を解析し、PSA奏効率およびOSは、それぞれ19%および16.3カ月であったと報告している。さらに、CBZ導入時の用量が22.5 mg/m²以上および20 mg/m²未満の2群に分けて比較すると、奏効率は同等であったが、OSは高用量群の方が低用量群に比し有意に延長していた¹³⁾。

われわれもCBZを導入した63例のmCRPC症例を対象に、後ろ向きにその治療成績を解析し報告した。PSA奏効率、PSA PFSおよびOSは、それぞれ27%、4カ月および15カ月と、比較的良好な結果であった。また、多変量解析にてperformance status(PS)のみが、CBZ導入後のOSの独立した相関因子として同定された¹⁴⁾。さらに、当科を含む東海地区の4大学でmCRPC症例に対するCBZの至適導入時期を検討することを目的に施行した多施設共同研究では、CBZ導入時のPSA値がCBZ導入後のOSと独立した相関を有することが示された¹⁵⁾。

以上より、本邦の実臨床の場においても、CBZはmCRPC症例に対してTROPIC試験とほぼ同等の成績を示し、PSが良好でPSA値が低い比較的前期に導入することで、より優れた効果を期待できる可能性が示唆された。

4. mCRPCに対するタキサン系抗がん薬に関する諸問題

1) 交叉耐性

新規ARATAのAAおよびEnz間に認められる交叉耐性については上述したが、ここではmCRPCの逐次治療を考慮し、ARATAおよびDTX、DTXおよびCBZ間の交叉耐性に関する知見を紹介する。これまでに多数の基礎研究も施行されてきたが、上記薬剤間における交叉耐性については、さまざまな所見が報告されている。例えば、Gaoらのグループは、培養前立腺癌細胞を用いた詳細な研究を行い、ARATAおよびタキサン系抗がん薬間に交叉耐性は存在

しないが、ARATA同士あるいはタキサン系抗がん薬同士の間には交叉耐性が存在するとの結果を報告している¹⁶⁾。一方で、臨床研究では、上記薬剤間に明らかな交叉耐性を認めるとの報告は少なく、逐次治療に際して考慮する必要はないとの考えが主流であると考えられる。

われわれも上記薬剤間に交叉耐性が存在するか否かは、mCRPCの逐次治療に際して非常に重要な問題であると認識し、これまでに多くの解析を施行してきた。mCRPCに対して新規ARATA投与後に導入したDTXの効果を検証した後ろ向き研究では、PSA奏効率、PSA PFSおよびOSのいずれも、TAX327試験の結果と同等であった。TAX327試験においては、DTX導入前にARATAは投与されていないことを考慮すると、上記の結果からはDTXの効果は前治療としてのARATA投与の有無に影響されない、つまりARATAおよびDTX間には交叉耐性が存在しない可能性が強く示唆される。上記の解析に際して、一次治療としてのARATAの種類およびARATAに対する奏効性が、DTXの効果に影響するか否かも併せて検討したが、いずれも有意な相関を認めなかった^{17, 18)}。

また、mCRPCに対して二次および三次治療で導入したDTXおよびCBZ間の治療効果の相関についても解析し、両剤の奏効性および投与後のPSA PFSに相関を認めず、CBZ導入後のOSは、DTXの奏効性、サイクル数および総投与量のいずれにも影響を受けないことを報告した¹⁴⁾。本研究の結果も、DTXおよびCBZ間における交叉耐性の可能性を否定するものである。

2) バイオマーカー

mCRPCに対するタキサン系抗がん薬の効果あるいは予後を予測し得るバイオマーカーが存在すれば、同剤の導入および導入後の治療継続に際して有用な情報となる。しかし、現状では実臨床に広く普及しているバイオマーカーは存在しないが、最近mCRPCに対するタキサン系抗がん薬のバイオマーカーに関する興味深い報告が散見される。

AR 遺伝子の alternative splicing によって生じる variant isoform の一つである AR-v7 は ARATA に対する治療抵抗性に関与することが知られているが¹⁹⁾、タキサン系抗がん薬の効果と AR-v7 検出の有無との相関については、一定の見解が得られていない。つまり、Antonarakis らはタキサン系抗がん薬投与中の mCRPC 患者から得た末梢循環腫瘍細胞における AR-v7 の有無を解析し、検出例および非検出例におけるタキサン系抗がん薬に対する PSA 奏効率は、それぞれ 41% および 65% であり、両群間に有意差を認めなかったと報告している²⁰⁾。しかし、Giannakakou らのグループは、同様に mCRPC 患者から得た末梢循環腫瘍細胞における AR splice variant の検出を試み、AR-v7 検出例のタキサン系抗がん薬導入後の PFS は、非検出例に比し有意に良好であったと報告している²¹⁾。

また、FIRSTANA 試験および PROSELICA 試験の被験者より回収した血液サンプル中の cell-free DNA (cfDNA) 濃度を測定した結果、タキサン系抗がん薬を投与した mCRPC 患者の PFS および OS と cfDNA 濃度の変化が密接な相関を示し、cfDNA 濃度は PFS および OS の独立した相関因子の一つであることが示された²²⁾。

本邦からも主に CBZ 投与例におけるバイオマーカーに関する研究結果が報告されている。Kosaka らは CBZ を導入した 41 例の mCRPC 症例の成績を評価し、PS 不良、内臓転移に加え grade 3 あるいは 4 の好中球減少症を認めないことが、OS 不良と独立した相関を示す因子であることを報告している²³⁾。われわれも、74 例

の mCRPC 症例を対象に、aspartate aminotransaminase (AST) を alanine aminotransaminase (ALT) で除した De Ritis ratio が、CBZ の奏効性とは相関しないが OS とは有意な相関を示し、多変量解析の結果、De Ritis ratio は OS の独立した予測因子であることを報告した²⁴⁾。

また、上述した東海地区 4 大学で施行した多施設共同研究において、CBZ 導入後の PSA 反応様式が予後に及ぼす影響を検討した。PSA 反応様式は fluctuating, stabilization, response および primary resistance の 4 パターンに分類可能であり、前 2 パターンを示す場合、CBZ 導入後の OS が有意に良好であり、PSA 反応様式が予後予測バイオマーカーとして有用である可能性が示唆された²⁵⁾。

おわりに

mCRPC の逐次治療におけるタキサン系抗がん薬の役割を、われわれのデータも交えながら実践的視点で概説した。非常に複雑化する進行前立腺癌の治療体系において、明確なエビデンスを有する DTX および CBZ のタキサン系抗がん薬が果たすべき役割は依然として極めて重要である。特に、薬剤間の交叉耐性の有無を考慮すると、現状では mCRPC に対して ARATA に引き続いて DTX、CBZ を順次導入するのが最も理想的な逐次治療であると考えられる。今後、バイオマーカーの確立などの諸課題が解決され、タキサン系抗がん薬の至適治療がより広く普及することにより、mCRPC 患者の治療成績が一層改善することが強く期待される。

文 献

- 1) Tannock IF, et al: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* **351**: 1502-1512, 2004.
- 2) Petrylak DP, et al: Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* **351**: 1513-1520, 2004.
- 3) de Bono JS, et al: Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* **376**: 1147-1154, 2010.
- 4) Oudard S, et al: Cabazitaxel Versus Docetaxel As First-Line Therapy for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial-FIRSTANA. *J Clin Oncol* **35**:

- 3189-3197, 2017.
- 5) Eisenberger M, et al: Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 mg/m²) and the Currently Approved Dose (25 mg/m²) in Postdocetaxel Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer-PROSELICA. *J Clin Oncol* **35**: 3198-3206, 2017.
 - 6) Chi K, et al: Treatment of mCRPC in the AR-axis-targeted therapy-resistant state. *Ann Oncol* **26**: 2044-2056, 2015.
 - 7) Miyake H, et al: Comparative assessment of efficacies between 2 alternative therapeutic sequences with novel androgen receptor-axis-targeted agents in patients with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* **15**: e591-e597, 2017.
 - 8) Miyake H, et al: Impact of Prior Use of an Androgen Receptor-Axis-Targeted (ARAT) Agent With or Without Subsequent Taxane Therapy on the Efficacy of Another ARAT Agent in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer* **15**: e217-e222, 2017.
 - 9) de Wit R, et al: Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* **381**: 2506-2518, 2019.
 - 10) Miyake H, et al: Oncological outcome of docetaxel-based chemotherapy for Japanese men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Urol Oncol* **31**: 733-738, 2013.
 - 11) Miyake H, et al: Significance of docetaxel-based chemotherapy as treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer in Japanese men over 75 years old. *Int Urol Nephrol* **44**: 1697-1703, 2012.
 - 12) Suzuki K, et al: Safety and efficacy of cabazitaxel in 660 patients with metastatic castration-resistant prostate cancer in real-world settings: results of a Japanese post-marketing surveillance study. *Jpn J Clin Oncol* **49**: 1157-1163, 2019.
 - 13) Terada N, et al: The efficacy and toxicity of cabazitaxel for treatment of docetaxel-resistant prostate cancer correlating with the initial doses in Japanese patients. *BMC Cancer* **19**: 156, 2019.
 - 14) Miyake H, et al: No significant impact of prior treatment profile with docetaxel on the efficacy of cabazitaxel in Japanese patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Med Oncol* **34**: 141, 2017.
 - 15) Ito T, et al: Optimal Timing of Cabazitaxel Introduction for Japanese Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Anticancer Res* **39**: 3089-3094, 2019.
 - 16) Lombard AP, et al: Intra versus Inter Cross-resistance Determines Treatment Sequence between Taxane and AR-Targeting Therapies in Advanced Prostate Cancer. *Mol Cancer Ther* **17**: 2197-2205, 2018.
 - 17) Miyake H, et al: Impact of prior androgen receptor-axis-targeted agents on the clinical activity of subsequent docetaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: comparative assessment between abiraterone acetate and enzalutamide. *Med Oncol* **34**: 200, 2017.
 - 18) Miyake H, et al: No significant impact of response to prior androgen receptor-axis-targeted agents on the efficacy of subsequent docetaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Int J Clin Oncol* **23**: 576-583, 2018.
 - 19) Antonarakis ES, et al: AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med* **371**: 1028-1038, 2014.
 - 20) Antonarakis ES, et al: Androgen Receptor Splice Variant 7 and Efficacy of Taxane Chemotherapy in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *JAMA Oncol* **1**: 582-591, 2015.
 - 21) Tagawa ST, et al: Expression of AR-V7 and ARv^{567es} in Circulating Tumor Cells Correlates with Outcomes to Taxane Therapy in Men with Metastatic Prostate Cancer Treated in TAXYNERGY. *Clin Cancer Res* **25**: 1880-1888, 2019.
 - 22) Mehra N, et al: Plasma Cell-free DNA Concentration and Outcomes from Taxane Therapy in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer from Two Phase III Trials (FIRSTANA and PROSELICA). *Eur Urol* **74**: 283-291, 2018.
 - 23) Kosaka T, et al: Prognostic significance of grade 3/4 neutropenia in Japanese prostate cancer patients treated with cabazitaxel. *Cancer Sci* **109**: 1570-1575, 2018.

- 24) Miyake H, et al: Significance of De Ritis (Aspartate Transaminase/Alanine Transaminase) Ratio as a Significant Prognostic But Not Predictive Biomarker in Japanese Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Treated with Cabazitaxel. *Anticancer Res* 38: 4179-4185, 2018.
- 25) Kanao K, et al: Prostate-specific antigen response patterns during cabazitaxel therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* 49: 1043-1048, 2019.