

間欠的ドセタキセル療法

CRPCへの治療選択肢として期待
QOLを低下させずに遜色ない効果

ドセタキセルは去勢抵抗性前立腺がん(CRPC)に対する標準治療薬であり、新薬が登場しても重要な治療選択肢の一つであることに変わりはない。ただ多くの医療機関で行われているドセタキセルの連続投与では、通院負担や副作用によるQOL低下が生じるため、そうした問題を軽減する治療法として、間欠的ドセタキセル療法の有用性が検証された。前向き試験ではQOLを低下させずに、連続投与と遜色のない治療効果が得られることを確認し、CRPCに対する治療選択肢として期待されている。

ドセタキセルは2004年に大規模ランダム化比較試験により、ホルモン療法抵抗性前立腺がんにおいて対照群に比べて有意に生命予後を改善すると報告された初めての抗がん剤だ。このエビデンスを背景に欧米でCRPC治療の“gold standard”となり、日本国内でも広く使われてきた。その後しばらく有望な薬剤の登場はなかったが、10年から12年にかけて海外で新規CRPC治療薬が承認され、国内でも今年から新規ホルモン剤のエンザルタミドとアピラテロン、抗がん剤のカバジタキセルが使えるようになった。

新規ホルモン療法剤は抗がん剤投与前でも生命予後の延長効果が証明され保険適用となったため、秋田大大学院医学系研究科腎泌尿器科学の成田伸太郎氏はドセタキセルについて、CRPC治療の一次治療としての出番は以前より減少する可能性があるという。ただ新薬はまだ実臨床での使用感触、効果、副作用が不明確で、新規ホルモン療法剤同士の交差耐性も報告されていることから、「ドセタキセルを中心とした抗がん剤治療は、これからもCRPC治療の一つの有効な



成田氏

選択肢として使われ続けるだろう」と見る。

ドセタキセルの投与スケジュールに関しては、「3～4週に一度の頻度で効果が認められる限り連続投与」を原則とする施設が多い。ただこの投与方法では3～4週ごとの通院が必要で、副作用が発現すればさらに受診回数は増えてしまう。また食欲

不振、嘔気・嘔吐、骨髄抑制などの副作用を考えると、病勢が抑えられても患者のQOLは高くないことが予想され、これらがドセタキセルの問題点であるという。そこでこうした問題点を軽減する投与方法を検証しようと、成田氏らはCRPC患者に対する間欠的ドセタキセル療法の前向き試験を行った。

休薬期間5.9カ月、OSは35カ月

同試験は秋田大、東北大、弘前大と関連病院の計11施設で実施。CRPC患者120例が登録され、その背景はECOG-PS 0-1が全体の90.8%、骨転移あり85.0%、局所治療(手術、放射線)後の再発32.5%、エストラサイトまたはUFTによる化学療法歴25.0%などで、治療前血清PSAは中央値37.5ng/mLだった。

秋田大で作成された間欠的治療プロトコルに基づき、月1回70mg/m²のドセタキセルとプレドニゾロン10mg連日を1サイクルと定義。これを3回連続で施行することを1コースとし、1コース終了後にドセタキセルを休薬した。その後は投与を再開せず経過観察し、血清PSAが治療前の値を超えれば間欠的ドセタキセル療法の2コースを開始。以後同様にコースを繰り返した。各コースの最終投与日から次の

コースの開始日までを休薬期間(chemotherapy holiday)と位置付けた。

観察期間中央値は17カ月で、2コースまで行った患者50.0%、3コースまで20.0%となり、最大で4例が6コースに達した。休薬期間は1コースと2コースの間が平均5.9カ月で、2コースと3コースの間は3.3カ月(図1)。この治療から別の治療に移ったり、中止したりするまでの期間「Time to treatment failure」は17.5カ月だった。全生存期間(OS)中央値は35カ月に達した(図2)。またQOL調査が可能であった患者の治療前、1コース終了時、2コース開始時のQLQ-C30を見たところ、スコアに経時的な有意差はなくQOLの低下を認めなかった。

海外の大規模試験においてドセタキセル連続投与によるOS中央値が18～19カ月程度、国内の報告で

も最長で27.1カ月であり、間欠療法に関する複数の報告を見てもOS中央値19～21カ月、休薬期間4～5カ月程度にとどまることから、成田氏は「背景が違うので直接比較はできないが、われわれの間欠投与のOS中央値は35カ月に達し、少なくとも遜色ない成績」との見解を提示。さらに今回のプロトコルによるドセタキセルの間欠投与は、「QOLを低下させることなく治療効果を維持できる可能性があり、有効な治療選択肢と考えられる」と評価する。こうした結果を踏まえ、自施設では基本的に対象の全症例で間欠投与を行っているという。

一方で、無作為化比較による検証ではない点を試験の限界として指摘。このほか予後予測因子、間欠投与のタイミングなどを今後の検討課題に挙げる。

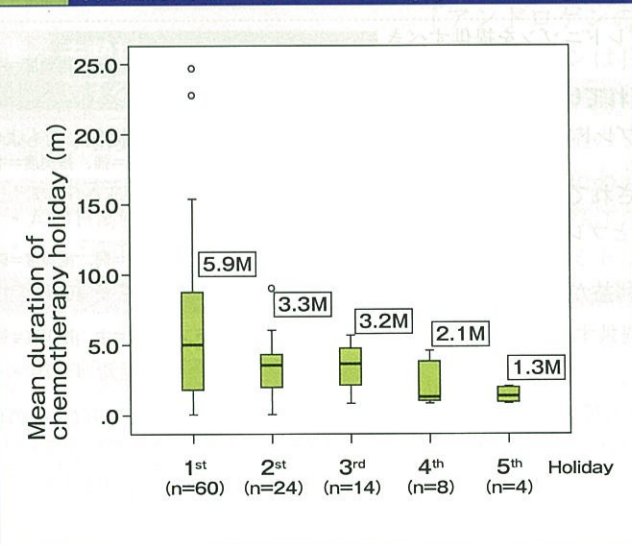
ADTと併用でOS延長も
慎重な判断が必要

ドセタキセルをめぐっては、ホルモン感受性の転移性前立腺がんに対し、初期からホルモン療法(ADT)と併用するCHAARTED試験の結果が今年のASCOで発表された。この試験では、ADT歴がないか、120日以内のADTを行った転移性前立腺がん患者を「ADT+ドセタキセル群」(397例、ドセタキセルは75mg/m²で21日周期の投与を最大6サイクル施行)と「ADT単独群」(393例)に割り付けて比較。1次評価項目のOS中央値はADT+ドセタキセル群で57.6カ月となり、ADT群の44カ月に比べて有意差をもって延長した。とりわけ高腫瘍量の患者でその差は著明だった。

結果について成田氏は、「大規模第3相試験でOSにこれだけの差が付いたことはインパクトが大きい」と説明。仮説の証明が真実であれば、ホルモン療法抵抗性の前立腺がんに限り使ってきたドセタキセルを、より早いタイミングで投与することも考えていく必要があると見通す。

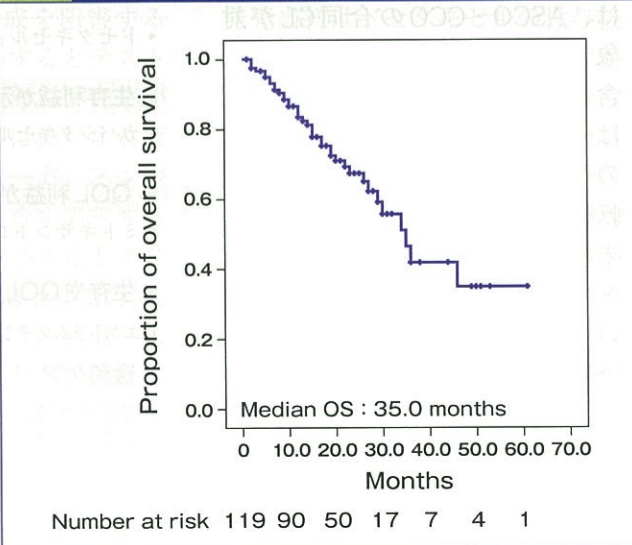
しかしADT群で次の治療を始めるタイミングが遅れている可能性があるほか、試験の最終報告もされていないため、「現時点では1つの試験結果だけを鵜呑みにはできない」と慎重に判断する必要性を指摘。副作用が強く発現してしまう患者の中には存在するため、早い時期からの抗がん剤治療については、必要な患者の選択と、追試による再証明が不可欠との見方を示す。

図1 休薬期間(chemotherapy holiday)



資料提供: 成田伸太郎氏

図2 全生存期間(OS)



資料提供: 成田伸太郎氏