

ホルモン不応性前立腺癌に対するタキサン系薬剤の有効性

白木 良一, 桑原 勝孝, 櫻井 孝彦

丸山 高広, 星長 清隆

藤田保健衛生大学泌尿器科

EFFECTIVENESS OF TAXANES-BASED CHEMOTHERAPY AGAINST
HORMONE-REFRACTORY PROSTATE CARCINOMA

Ryoichi SHIROKI, Yoshitaka KUWAHARA, Takahiko SAKURAI,

Takahiro MARUYAMA and Kiyotaka HOSHINAGA

The Department of Urology, Fujita Health University School of Medicine

We performed an investigative and clinical study of docetaxel, and evaluated its efficacy against hormone-refractory prostate carcinoma (HRPC). In an in vitro experiment, docetaxel suppressed the human prostate cell line proliferation not only in an androgen-dependent cell line, LNCaP, but also in androgen-independent cell line, PC-3, in a dose-dependent manner. In an in vivo experiment applying an SCID mouse xenograft model with PC-3, docetaxel administration suppressed the tumor growth more than 95%. In a clinical study, eight cases were enrolled to low-dose (20 mg/m²/wk) weekly regimen and an other eight to high-dose (60 mg/m²/wk) administration of docetaxel every three weeks. A prostate specific antigen (PSA) decline of more than 50% were observed in 4 (50%) in the low-dose group and 5 (63%) in the high-dose group. The median time to progression and overall survival were 8.5 and 13.2 months in the low-dose group and more than 5.5 and 8.5 months in the high-dose one, respectively. This regimen was well tolerated, and the incidence of adverse effect was relatively low and light. Grade 3 neutropenia or leukocytopenia without fever was seen in three patients (18.8%). Only one patient required administration of granulocyte-colony stimulating factor because of neutropenia. No other grade 3 or 4 toxicity was observed. In conclusion, docetaxel-based chemotherapy was well tolerated and an active treatment for HRPC cases.

(Hinyokika Kiyo 52 : 481-485, 2006)

Key words : Hormone-refractory prostate carcinoma, Chemotherapy, Taxanes

緒 言

わが国における新規の前立腺癌症例数は1990年代後半より年々増加の一途を辿っており、局所限局性前立腺癌の占める割合も増加している¹⁾。反面、発見時に転移を有する症例は減少傾向にあるが²⁾、後に進行性となりホルモン療法不応性となる症例もいまだに多く存在する。転移を有するホルモン不応性前立腺癌(HRPC ; Hormone-refractory Prostate Carcinoma)に対する治療法は、全身抗癌化学療法(または内分泌化学療法)が残された唯一の治療法である。しかし、HRPCに対する抗癌化学療法では完治は困難であり、PSAの低下およびQOLの改善は認めるものの生命予後に対する効果は証明されていなかった。タキサン系薬剤の導入はHRPCに対する抗癌化学療法はその様相を一変させた。わが国ではタキサン系薬剤の前立腺癌に対する保険適応はまだ認可されていないが、2004年に発表された2編のdocetaxelによる生命予後改善を認めた報告^{3, 4)}以来、その臨床評価が高まって

いる。これらを含め、HRPCに対するタキサン系薬剤の有効性および副作用をreviewし、当施設での実験並びに臨床成績についても併せて報告する。

Docetaxel による実験データ

1) In vitro 実験系

ヒト樹立前立腺癌株であるPC-3, LNCaPを用い、培養開始後24時間にて上清中に各濃度のdocetaxelおよびZD1839(Iressa ; アストラゼネカ)を付加した。各前立腺癌細胞を72時間後に採取し細胞活性をMTT assayにて検討した。Fig. 1に培養液のみをcontrolとした増殖抑制率を示した。Docetaxelは2 nMの濃度にてLNCaPで51.6%, PC-3で5.3%, 10 nMではおのおの55.6, 47.4%の増殖抑制効果を示した。ホルモン依存細胞株であるLNCaPだけでなく、ホルモン非依存株であるPC-3に対しても濃度依存的に増殖抑制効果を示した。また、作用機序の異なる分子標的治療剤であるZD1839との相乗効果も認められた。

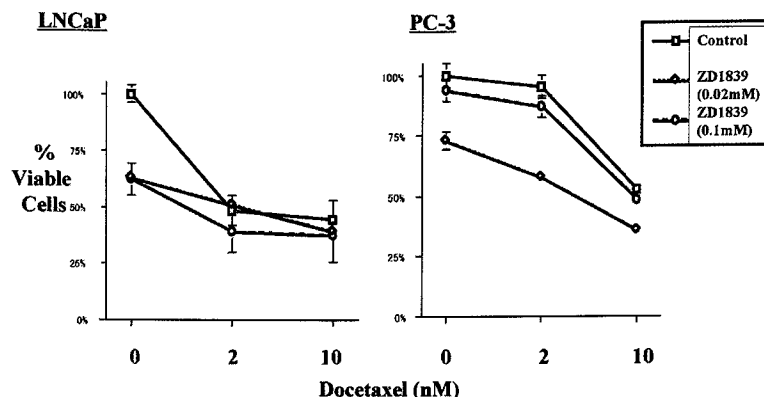


Fig. 1. Docetaxel and ZD1839 effect in *in vitro* prostate carcinoma cell proliferation. Average suppression rate of tumor cell growth with SD were shown from three experiments in conjunction with control. Cultured cells were treated with DTXL (2 nM or 10 nM) and/or ZD1839 (0.02 mM or 0.1 mM) for 72 hours. Viability of recovered cells were checked by MTT assay.

2) In vivo 実験系

PC-3 培養細胞 1×10^6 ペレットを Matrigel 0.2 ml と混和し SCID マウスに皮下接種することで作製したマウス異種移植実験モデルを用いた。腫瘍径を 3 方向で計測し体積を算出し 30 mm³ 以上に達した時点で薬剤投与を開始した。Docetaxel 群は 20 mg/kg を週 2 回腹腔内投与し、ZD1839 群は 50 mg/kg を生理食塩水 0.2 ml にて週 5 回経口投与し、Combination 群は両剤を併用投与した。薬剤投与は 2 週間行い、各動物での腫瘍体積を週 3 回 3 方向にて測定した。Control 群として生理食塩液のみを投与した。いずれの群でも投与薬剤による個体死は観察されなかった。各群は 5 匹にて、Fig. 2 には各群の腫瘍体積の平均±SD を示す Control に比し、平均で docetaxel 単独群は 96.6%，併用群では 98.9% の増殖抑制効果が認められた。Docetaxel 投与は *in vivo* 実験モデルにおいてもホルモン非依存性前立腺癌細胞株である PC-3 に対し

て濃度依存的に増殖抑制効果を示し、また ZD1839 との相乗効果も認められた。

当施設での臨床成績

当科では 2002 年より HRPC に対する docetaxel および paclitaxel を用いた単剤による抗癌化学療法を施行してきた。当初は HRPC 患者の QOL 改善を主たる治療ターゲットと考え、外来での低用量 (20 mg/m²) weekly 投与にて治療施行していた。2004 年の New England Journal of Medicine の報告以後、若年者で比較的 ADL が保たれ臓器障害を合併しない症例に十分な IC の後、高用量 (60 mg/m²) の 3 週ごと投与レジメンに組み入れ、Table 1 のごとく両レジメンで現在までに 8 症例、総計 16 名に投与した。低用量治療群では 20 mg/m²/wk にて 3 週投与 1 週休薬で 3 回投与を 1 コースとした。高用量治療群は 60 mg/m² を 1 コースとして 3 週ごとの投与を原則とした。Fig. 3 に投与開始後の PSA 変化率をプロットした。Table 1 に各群における治療結果をサマライズした。現在までのところ、治療効果判定にて PR 以上を低用量治療群で 4 例 (50%)、高用量治療群では 5 例 (63%) に認めている。有効例と無効例で患者背景、先行治療、治療回数などで有為差は認められなかった。Time to Progression (TTP) の中央値は低用量治療群で 8.5 カ月、高用量治療群では 5.5 カ月以上で、Overall Survival はおのの 13.2, 8.5 カ月以上であった。

副作用および有害事象については Table 2 に示すように、比較的軽度なものが多く、grade 3 以上の白血球減少を 3 例に観たのが最も重篤であった。このうち 2 例は高用量治療群であり、このうちの 1 例にのみ G-CSF の投与を要した。他に 2 例で経過観察中に胸水貯留を認め治療を中断した。また、高用量群で 3 回以上治療を施行した症例で、3 週ごとの治療サイクル

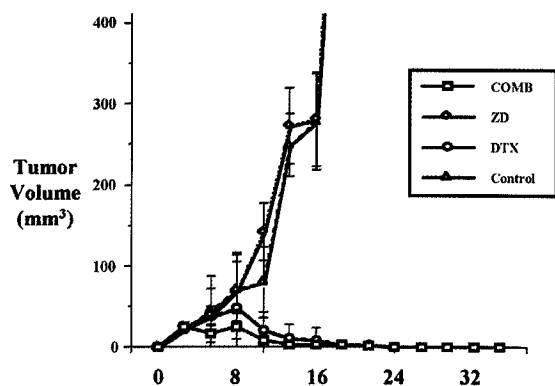


Fig. 2. Docetaxel and ZD1839 effect in *in vivo* prostate carcinoma tumor growth. Average size of xenograft, PC-3, with SD were shown at five mice a group. Animals treated with DTXL (0.4 mg i.p. 2 x/wk) and/or ZD1839 (1 mg p.o. 5 x/wk) for two weeks.

Table 1. Docetaxel treatment efficacy to HRPC

		Weekly (20 mg/m ² /wk)	Three-Weekly (60 mg/m ² q3wks)
N		8	8
Age	(y/o)	67.3±10.2	69.1±3.9
Gleason Score	7	6	4
	8	0	2
	9	2	2
PSA	(ng/ml)	271±339	367±476
ALP	(mg/dl)	1,264±1,383	417±165
Mets	EOD Gr	1-2; 4 cases	1-2; 5 cases
		3-4; 4 cases	3-4; 3 cases
Prior Tx	LN	3 (37.5%)	2 (25%)
	MAB	1	1
	MAB+EMP	2	3
	MAB+EMP+Steroid	3	2
	MAB+EMP+Steroid+DMF	1	2
	MAB+EMP+Steroid+DES	1	0
Treatment Cycles	Average	3.5	6
Response	PSA		
	>50% reduction	4 (50%)	5 (63%)
	>75% reduction	2 (25%)	3 (38%)
Mets	PR/NC+PD	1/2 (33%)	0/2 (0%)
Total	PR	4 (50%)	5 (63%)
Survival			
TTP	Median (Mo)	8.5	5.5+
Overall	Median (Mo)	13.2	8.5+

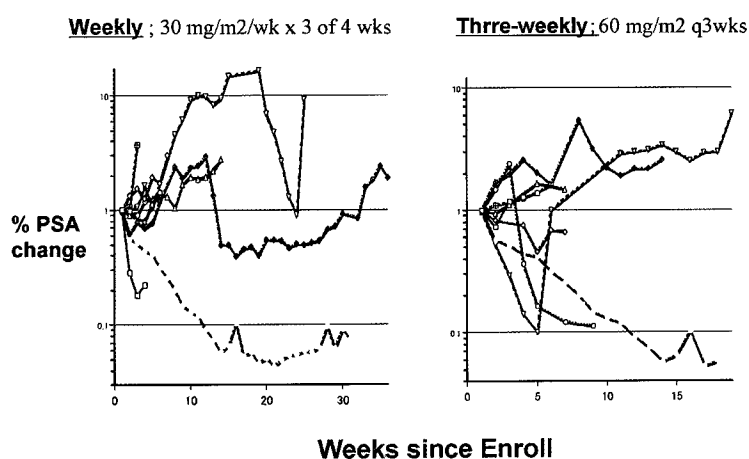


Fig. 3. PSA responses with DTXL treatment. PSA response with DTXL were shown in conjunction with the value of PSA before DTXL treatment. Patients received 20 mg/m² of DTXL as a 1-hour intravenous infusion in weekly low-dose treatment group. The other patients got 60 mg/m² of DTXL as a 2-hour intravenous infusion every three weeks in three-weekly high-dose treatment group.

を完遂できたのは1例のみであり、高用量治療では有害事象が多く、重篤化する傾向が認められた。

考 察

Taxane 系薬剤の抗腫瘍効果は細胞分裂に不可欠で

ある tubulin の重合・微小管の脱重合に作用する⁵⁾ すなわち, Taxane 投与により微小管の形成・機能を阻害することから, 細胞分裂が行えなくなる。細胞分裂が完了すると, 微小管は脱重合してフリーの tubulin に戻る。Taxane 系薬剤はこれに結合すること

Table 2. Adverse events on our series (n=16)

Alopecia	7
Nausea	2
Leucopenia	3 (Gr 3)
Muscle Pain	3
Nail Deformity	3
Pleural Effusion	2

で微小管への重合を促進する。また、重合している（微小管上の）tubulinにも結合し脱重合阻害を促進し、微小管の過剰形成をもたらし安定化させる。Taxane系薬剤のこれら微小管安定化作用は、微小管の形成阻害作用を有するビンカアルカロイドと正反対であり、これらよりビンカアルカロイド治療不能例に対しても有効な症例が認められるものと考えられる。

Liら⁶⁾は樹立前立腺癌細胞株 (LNCap, PC-3) に対する docetaxel 投与後の遺伝子発現を microarray を用い経時的に解析した。Docetaxel により tubulin の発現低下と microtubule-associated protein の発現上昇が認められ、これらはホルモン非依存株である PC-3 でより多くの遺伝子誘導が観察された。Docetaxel の作用はアンドロゲン受容体を介しておらず、前述のように細胞分裂に直接作用していることが分子レベルでも証明された。

また、われわれの in vitro および in vivo 実験データにも示したごとく、docetaxel の樹立前立腺癌細胞株に対する有効性はホルモン依存細胞株である LNCaP だけでなく、ホルモン非依存性株である PC-3 に対しても濃度依存性な増殖抑制効果を示した。また、作用機序の異なる分子標的治療剤である ZD1839 との相乗効果も認められた。

前立腺癌に対する抗癌化学療法は様々施行されてきたが PSA の50%（あるいは75%）以上の低下、除痛

効果などの QOL の改善などの surrogate endpoint に関する改善は報告されてきたものの、いわゆる RCT による生命予後延長を証明するデータは得られていなかった⁷⁾ 2004年 New England Journal of Medicine に発表された2編の大規模 RCT に関する報告では、いずれも docetaxel を用いた抗癌化学療法により HRPC に対する生命予後延長効果が認められた。TAX327³ は docetaxel & prednisone, SWOG9916⁴ は docetaxel & estramustine を用いた多施設共同 randomized trial であり、いずれも欧米での標準療法である mitoxantrone & prednisone を control arm として docetaxel 群 (TAX327 では3週ごと投与の高用量群において) で有意な生存延長を認めた (Table 3)。

有害事象に関しては、SWOG9916 では docetaxel 群の54%で grade 3 あるいは4の毒性（神経毒性、心血管毒性、感染など）が見られた一方、標準治療群では34%に見られたのみであった。治療関連死亡は docetaxel 群では7例、標準治療群では4例であった。研究プロトコルが修正されて抗凝固剤の予防投与が許されるようになった結果、虚血性心疾患は減少した。一方、TAX327 では grade 3 あるいは4の毒性を呈した患者の割合は高用量 docetaxel 群で45.8%であった一方、低用量群では43%、標準治療群では34.6%であった。しかしながら FACT-P 生活の質 (QOL) 指標は治療前と比較して高用量群の患者で22%の改善を示した (p=0.009)。低用量群の患者では23%の改善を示し (p=0.005)、標準治療群では13%の改善であった。全体としては生存が改善する場合には嘔気や貧血、脱毛などのより強度の用量依存性有害事象が観察された。すなわち、docetaxel を含む併用療法群では従来治療群に比べ、副作用の発現頻度が増し重症度が悪化していた。しかし、一般的に日本人は欧米人に比し抗癌化学療法剤に対する耐性が低いとされている

Table 3. Summary of docetaxel-based treatment to HRPCa

Authors	Regimen	Patients (n)	PSA decrease >50% (%)	Response in measurable disease (%)	Median survival (M)	Reference
Tannock (2004) -TAX327 high-dose-	75 mg/m ² q3wk×10	335	45	12	18.9	3
Miyoshi (2005)	55 mg/m ² q6wk×6	9	75		8.5	9
Kojima (2004)	35 mg/m ² qwk×6; 2 wks rest	10	56	20.7	6	8
Our Study (2005)	60 mg/m ² q4wk×6	8	63	0	5.5	
	20 mg/m ² q wk×3; 1 wk rest	8	50	33	8.5+	
Savares (2001)	70 mg/m ² q3wk EMP 10 mg/kg p.o. D1-5	46	68	50	20	7
Petrylak (2004) -SWOG 9916-	60 mg/m ² q3wk EMP 280 mg p.o. D1-5	338	50	17	17.5	4
Lorenzo (2004)	25 mg/m ² + vinorelbine 20 mg/m ² q wk x 6; 2wk rest	19	47	22	9	11
Dahut (2004)	30 mg/m ² + thalidomide 200 mg/day q wk×3; 1 wk rest	75	53		5.9 (PFS)	10

が, 本薬剤に関する報告ではこれら以外の特異的な副作用や有害事象は報告されていない^{8,9)}

われわれの治療成績では PR 以上の有効例を低用量治療群で50%, 高用量群で63%に認めたが, 有効例と無効例で患者背景, 先行治療, 治療回数などで有為な差は認められなかった. 有害事象では高用量治療群の2例で胸水貯留を認め治療を中断した. 高用量群で3回以上治療を施行した症例で, 3週ごとの治療サイクルを完遂できたのは1例のみであり, TAX327の報告同様に高用量治療では有害事象が多く, 重篤化する傾向が認められた.

今回の実験データにも示したごとく, 異なる作用機序を有する他剤との併用療法も試行されている. 今後は単剤での有効性が認められているサリドマイド¹⁰⁾, 他の化学療法剤¹¹⁾や分子標的治療薬^{12,13)}などとの併用療法も検討されており, 副作用の軽減と有効性の増大が期待される.

結 語

ホルモン不応性前立腺癌に対する全身抗癌化学療法の有用性は docetaxel を伴う化学療法が生命予後を延長することを証明した TAX327 と SWOG 9916 の報告により, 単なる緩和効果でない臨床効果を有する治療法を初めて得ることに至った. HRPC に対する本薬剤を用いた抗癌化学療法は忍容性および臨床効果において優れた抗癌化学療法であると考えられた.

文 献

- 1) The Research Group for Population-based Cancer Registration in Japan: Cancer incidence and incidence rates in Japan in 1998: estimates based on data from 12 population-based cancer registries. *Jpn J Clin Oncol* **33**: 241-245, 2003
- 2) 中田誠司, 大竹伸明, 山中英壽, ほか: 群馬大学グループ泌尿器腫瘍研究会: 群馬県における前立腺癌の罹患率, 臨床病期, 組織学的分化度の推移, *泌尿紀要* **50**: 165-170, 2004
- 3) Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al.: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer TAX 327. *N Engl J Med* **351**: 1502-1512, 2004
- 4) Petry DP, Tangen CM, Hussain MHA, et al.: Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* **351**: 1513-1520, 2004
- 5) Fulton B and Spencer CM: Docetaxel: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of metastatic breast cancer. *Drugs* **51**: 1075-1092, 1996
- 6) Li Y, Li X, Hussain M, et al.: Regulation of microtubule, apoptosis, and cell cycle-related genes by taxotere in prostate cancer cells analyzed by microarray. *Neoplasia* **6**: 158-167, 2004
- 7) Savarese DM, Halabi S, Hars V, et al.: Phase II study of docetaxel, estramustine, and low-dose hydrocortisone in men with hormone-refractory prostate cancer: a final report of CALGB 9780. Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* **19**: 2509-2516, 2001
- 8) Kojima T, Shimazu T, Onozawa M, et al.: Weekly administration of docetaxel in patients with hormone-refractory prostate cancer: a pilot study on Japanese patients. *Jpn J Clin Oncol* **34**: 137-141, 2004
- 9) Miyoshi Y, Uemura H, Kubota Y, et al.: Treatment of androgen-independent, hormone-refractory prostate cancer with docetaxel in Japanese patients. *Int J Clin Oncol* **10**: 182-186, 2005
- 10) Dahut WL, Gulley JL, Arlen PM, et al.: Randomized phase II trial of docetaxel plus thalidomide in androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* **22**: 2532-2539, 2004
- 11) Di Lorenzo G, Pizza C, Autorino R, et al.: Weekly docetaxel and vinorelbine (VIN-DOX) as first line treatment in patients with hormone refractory prostate cancer. *Eur Urol* **46**: 712-716, 2004
- 12) Beer TM, Eilers KM, Garzotto M, et al.: Weekly high-dose capecitabine and docetaxel in metastatic androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* **21**: 123-128, 2003
- 13) George DJ, Gockerman JP, Petros W, et al.: A phase I/II study of docetaxel and atrasentan in men with metastatic hormone-refractory prostate cancer (HRPV). *J Clin Oncol* **23**: 419s, 2005

(Received on February 2, 2006)

(Accepted on March 20, 2006)