

去勢抵抗性前立腺癌に対する エストラサイト®の治療効果と予後因子

—「エストラサイト®特定使用成績調査」データの解析より—

村地 和徳¹, 熊谷 正², 増田 達則², 中西 忠治¹

田中 慎一³, 田島 小雪⁴, 武部 靖⁴, 小田 隆幸²

¹日本新薬株式会社泌尿器領域推進部, ²日本新薬株式会社学術部

³日本新薬株式会社データサイエンス部, ⁴日本新薬株式会社臨床調査部

EFFICACY AND PROGNOSTIC FACTORS OF ESTRACYT® IN PATIENTS WITH CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER (CRPC) —FROM THE DATA ANALYSIS OF ESTRACYT® SPECIAL DRUG USE INVESTIGATION—

Kazunori MURACHI¹, Tadashi KUMAGAI², Tatsunori MASUDA², Tadaharu NAKANISHI¹,
Shinichi TANAKA³, Koyuki TAJIMA⁴, Yasushi TAKEBE⁴ and Takayuki ODA²

¹The Department of Marketing and Development of Urology, Nippon Shinyaku Co, LTD

²The Department of Pharmaceutical Information, Nippon Shinyaku Co, LTD

³The Department of Biostatistics and Data Management, Nippon Shinyaku Co, LTD

⁴The Department of PMS Clinical Research, Nippon Shinyaku Co, LTD

Estracyt® (estramustine phosphate) is a medical drug for prostate cancer with cytotoxic activity causing disruption of microtubule organization and indirect androgen production suppressing activity by its metabolite, estradiol. Based on the data obtained from the Estracyt® Special Drug Use Investigation which surveyed the clinical efficacy and safety of Estracyt® in patients with prostate cancer whose relapse of prostate cancer after combined androgen blockade (CAB) therapy was confirmed, we evaluated the progression-free survival, prognostic factor, decrease in prostate specific antigen (PSA) level and safety. This surveillance was conducted at 147 institutions nationwide between October, 2010 and September, 2013 and clinical efficacy was evaluated in 239 cases and safety in 329 cases. The median duration of progression-free survival, PSA progression-free survival and PSA response were 169 days (95%CI, 142-190), 197 days (95%CI, 169-267) and 385 days, respectively. The decrease in PSA level was observed in 125 cases (52.3%). Rate of PSA decline >50 and >25% were 18.4 and 43.1, respectively, and rate of PSA best response (PSA decline >50%) was 32.6%. Multivariate analysis demonstrated that long duration of prior CAB therapy, Estracyt®-pretreatment PSA value and bone metastasis influenced progression-free survival significantly. Adverse events were observed in 127 cases (38.6%). The major adverse events were anorexia which was observed in 35 cases (10.9%), gastrointestinal disorders observed in 32 cases (9.7%), abnormal laboratory test values observed in 31 cases (9.4%) and gynecomastia observed in 16 cases (4.9%). These results suggest the clinical efficacy and safety of Estracyt® for chemotherapy-naïve castration-resistant prostate cancer (CRPC), and Estracyt® is regarded as one of the treatment options for patients with CRPC, especially for patients who had long duration of prior CAB therapy.

(Hinyokika Kyo 62 : 295-306, 2016)

Key words : Estracyt, estramustine, CRPC, Prognostic factor, Special drug use investigation

緒 言

2015年がん統計予測では、前立腺癌は男性において罹患率1位、男女合計でも乳癌を抜き4位に、死亡数では男性において6位になっており¹⁾、年々増加する傾向となっている。前立腺癌の多くはホルモン感受性を示すことから、根治的治療が困難な局所進行癌や転

移癌に対しては、LH-RH アゴニストと抗アンドロゲン剤を併用する CAB (combined androgen blockade) 療法が、本邦では広く実施されている²⁾。しかし、多くの症例において数カ月～数年の間に治療抵抗性となり、去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) となる。CRPC に対しては、エストラムスチン、女性ホルモン剤、デキサメタゾンやプレドニゾロンなどの副腎皮質ステロイ

ドによる2次ホルモン療法や、タキサン系抗悪性腫瘍剤などが主に使用されている。さらに2014年にはエンザルタミド、アピラテロンおよびカバジタキセルがわが国でも承認され、治療選択肢が広がってきている。

エストラサイト®は、1963年スウェーデンのA.B. LEO社によって創製された、エストラジオールの3位にアルキル化剤であるナイトロジェンマスタードをカルバメート結合させたエストラムスチンを有効成分とする薬剤で、前立腺癌細胞のマイクロチューブルの構築を阻害し殺細胞作用を示すとともに³⁾、一部が体内で代謝されエストラジオールとなり、女性ホルモン作用を示すことで⁴⁾、前立腺癌に対する作用を発揮する。

CRPC患者を対象に、本剤と化学療法剤との併用治療に関する臨床研究報告は多数存在する。しかしながら、前立腺癌に適応を有する化学療法剤が限られていることや、本剤が経口薬で外来治療を行いやすいことから、単独（去勢術やLH-RHアゴニスト継続投与を含む）での治療も行われているが症例数の多い報告は少ない⁵⁻⁸⁾。

そこで、CRPCに対する本剤投与時の安全性、有効性を調査する目的で実施された特定使用成績調査のデータをもとに、CAB療法後の無増悪期間と予後因子、PSA低下率および安全性を検討した。

対象と方法（特定使用成績調査）

1. 対象

CAB療法中に前立腺癌の再燃が確認され、原則、去勢術やLH-RHアゴニスト継続投与がされている患者で、下記の点を満たす患者。

- 1) 抗アンドロゲン剤除去症候群(AWS)の有無が確認された患者
- 2) エストラサイト®, 化学療法剤（ドセタキセルやUFTなど）、エチニルエストラジオール、副腎皮質ステロイド製剤による前立腺癌の治療歴のない患者
- 3) エストラサイト®の禁忌に該当しない患者

2. 調査薬

エストラサイト®カプセル 156.7 mg

組成：1カプセル中、エストラムスチンリン酸エステルナトリウム水和物 156.7 mg（エストラムスチンリン酸エステルとして 140 mg）を含有する。

3. 調査方法

本調査は、特定使用成績調査として「薬事法」および「医薬品の製造販売後の調査および試験の実施の基準に関する省令（2004年12月20日厚労省令第171号）」およびその他の関係法令を遵守し、実施した。

症例の登録・調査期間は、2010年10月1日～2013年9月30日で、調査方式は中央登録方式とし日本新薬株式会社症例登録センターに登録した。各施設との契約

や、調査票の配布、回収業務は日本新薬株式会社の医薬情報担当者が行った。

4. 調査項目

調査実施にあたり、以下の項目を調査した。

1) 患者背景

生年月日、前立腺癌診断日、確定診断時のPSA値、TNM分類、Gleasonスコア、転移病巣、EODグレードおよびエストラサイト®投与開始時の全身状態(PS)、ヘモグロビン値、ALP（アルカリフォスファターゼ）、転移病巣、痛みなどについて調査した。

2) 過去の治療歴

前立腺全摘除術、放射線治療および精巣摘除術の有無、内分泌療法の使用薬剤、抗アンドロゲン剤交替療法の効果の有無、AWSの有無を調査した。

3) エストラサイト®の治療開始理由

PSAの上昇およびPSA上昇以外の理由（病巣の発現・悪化、自覚症状の発現・悪化、その他）について調査した。

4) エストラサイト®の投与状況と投与中止

エストラサイト®の初回投与量や投与量の増減については、主治医判断とし、1日投与量および投与期間について調査した。また、本剤の投与中止については、投与中止日および中止理由を調査した。

5) PSA値

観察期間中に測定されたPSA値とエストラサイト®投与開始前のPSA値（可能な限り3点以上）を調査した。

6) 有害事象

本剤の投与による、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候、症状または病気を有害事象とし、事象名、発現年月日、グレード（CTCAE v4.0 日本語訳JCOG版を参考）および重篤性などを調査し、本剤との因果関係が否定できない有害事象を副作用として集計した。

5. 評価方法

CAB療法無増悪期間については、CAB療法開始時（前立腺癌確定診断時）からエストラサイト®投与開始までの期間とし、エストラサイト®の治療効果（無増悪期間、PSA無増悪期間、PSA奏効期間）、PSAレスポンスについては、以下のように定義した。

1) 無増悪期間

エストラサイト®投与開始から以下の「増悪」と判定されるまでの期間。

「増悪」の定義

以下の、①または②のいずれか早い時点を増悪とする。

- ①主治医が病状の悪化として中止した時点（PSA上昇、病巣の発現・悪化、自覚症状の発現・悪化、その他）

② PSA 上昇が次の観察時点でも確認されている以下の時点

1. PSA 低下のみられた症例: PSA 最低値から25%以上上昇かつ2 ng/ml 以上増加した時点
2. PSA 低下のなかった症例: 投与開始時点から25%以上かつ2 ng/ml 以上増加した時点

* 次の観察時点の PSA が前値より減少している場合は, 次の次の PSA 値が②の基準を満たしていれば観察時点を増悪とする.

* 最終観察時点に, ② 1. または② 2. の条件を満たした症例は, 継続的な PSA 上昇が確認されていなくても「増悪」とする.

「PSA 増悪」の定義

「増悪」の定義の②を「PSA 増悪」とする.

「PSA 奏効期間」の定義

PSA 50%以上低下例において, PSA が50%以上低下した日から PSA 最低値の25%以上上昇かつ2 ng/ml 以上の増加した日までの期間.

2) PSA レスpons

PSA レスponsについては以下のように定義した.

PSA 低下率: PSA の低下が4週以上の間隔で連続して観察された症例の割合

PSA 25%以上低下率: PSA の25%以上の低下が4週以上間隔で連続して観察された症例の割合

PSA 50%以上低下率: PSA の50%以上の低下が4週以上間隔で連続して観察された症例の割合

PSA 最大低下率: PSA の50%以上の低下が1回でも観察された症例の割合

3) 副作用

副作用は, 医師記載副作用名を MedDRA/J ver 14.1 を用いて集計し, グレードは, CTCAE v 4.0 日本語訳 JCOG 版を参考に以下の5段階で評価した.

グレード1: 軽度の有害事象

グレード2: 中等度の有害事象

グレード3: 高度の有害事象

グレード4: 生命を脅かすまたは活動不能とする有害事象

グレード5: 有害事象による死亡

4) 統計解析

患者背景の比較検討には, Wilcoxon 順位和検定, χ^2 検定, Fisher の直接確率計算法のなかからデータの種類に応じて適切な統計手法を選択し, 無増悪期間, PSA 奏効期間については, Kaplan-Meier 法を用いて推定しログランク検定を行った. 多変量解析には, コックス比例ハザードモデルを用いた.

結 果

1. 症例構成

全国147施設から380症例が登録され, 332症例の調

査票が回収された. 332症例中, 再調査実施不可能であった3症例を除いた329例を安全性解析対象とし, 登録基準違反71例および投与前後のデータ欠損19例を

Table 1. Summary of baseline characteristics of Estracyt®-pretreatment patients

	解析対象症例 (n = 239)
投与前 PSA	
中央値 (ng/ml)	9.7
範囲 (Min-Max)	0-928
平均値 ± SD	48.6 ± 122.1
全身状態 (PS)	
0	174 (72.8%)
1	53 (22.2%)
2 以上	8 (3.3%)
不明	4 (1.7%)
転移病巣 (有)	
骨	123 (51.5%)
リンパ節	67 (28.0%)
肺	5 (2.1%)
その他	3 (1.3%)
痛み (有)	41 (17.2%)
ヘモグロビン値	
13 g/dl 未満	143 (59.8%)
13 g/dl 以上	87 (36.4%)
不明	9 (3.8%)
ALP	
300 IU/l 未満	133 (55.6%)
300 IU/l 以上	95 (39.7%)
不明	11 (4.6%)
前治療歴	
去勢術	21 (8.8%)
LH-RH アゴニスト投与	222 (92.9%)
抗アンドロゲン剤投与	239 (100%)
フルタミド	179 (74.9%)
ビカルタミド	230 (96.2%)
クロルマジノン酢酸エステル	33 (13.8%)
抗アンドロゲン剤交替療法*	187 (78.2%)
交替療法効果 (有)	111/187 (59.4%)
AWS (有)**	57 (23.8%)
放射線療法併用	25 (10.5%)
根治療法 (前立腺全摘, 小線源) 併用	19 (8.0%)

* 交替療法を1回でも実施している症例数, ** AWS が1回でも確認された症例数.

Table 2. Progression-free survival, PSA progression-free survival and duration of PSA response

	無増悪期間	PSA 無増悪期間	PSA 奏効期間
例数	239	239	44
中央値 (日)	169	197	385
95%信頼区間	142-190	169-267	182- —

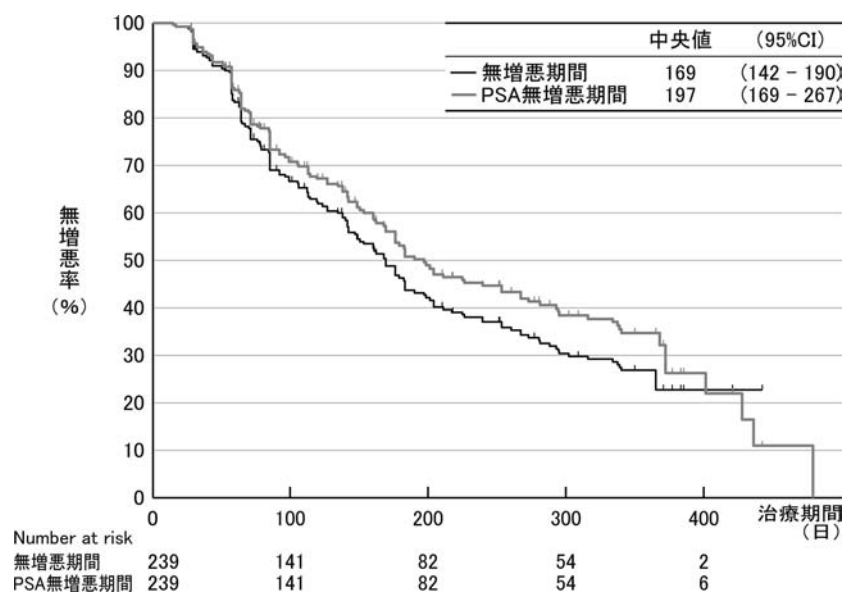


Fig. 1. Kaplan-Meier estimates of progression-free survival and PSA progression-free survival.

除外した239例を有効性解析対象とした。有効性解析対象の前治療の内訳は、CAB療法単独群195例、CAB療法＋放射線療法群25例およびCAB療法＋根治療法群19例（前立腺全摘除術16例および小線源療法3例）であった。

2. 患者背景

有効性解析対象239例の確定診断時の年齢中央値は77歳（範囲47～91）、PSAの中央値は79 ng/ml（範囲3～9,336）であった。TNM分類は、T1：18例（7.5%）、T2：39例（16.3%）、T3：107例（44.8%）、T4：54例（22.6%）、N0：128例（53.6%）、N1：88例（36.8%）、M0：104例（43.5%）、M1a：8例（3.3%）、M1b：100例（41.8%）、M1c：11例（4.6%）であり、Gleasonスコアは、6以下：10例（4.2%）、7：46例（19.2%）および8以上：159例（66.5%）であった。

また、CAB療法の無増悪期間の中央値（95%信頼区間）は817（748～925）日であった。

3. エストラサイト®の有効性

CAB療法後、エストラサイト®による治療開始時の

Table 3. PSA reduction outcomes

PSA レスポンス	% (例数)
PSA 低下率	52.3 (125/239)
95%信頼区間	45.8-58.8
PSA 25%以上低下率	43.1 (103/239)
95%信頼区間	36.7-49.6
PSA 50%以上低下率	18.4 (44/239)
95%信頼区間	13.7-23.9
PSA 最大低下率	32.6 (78/239)
95%信頼区間	26.7-39.0

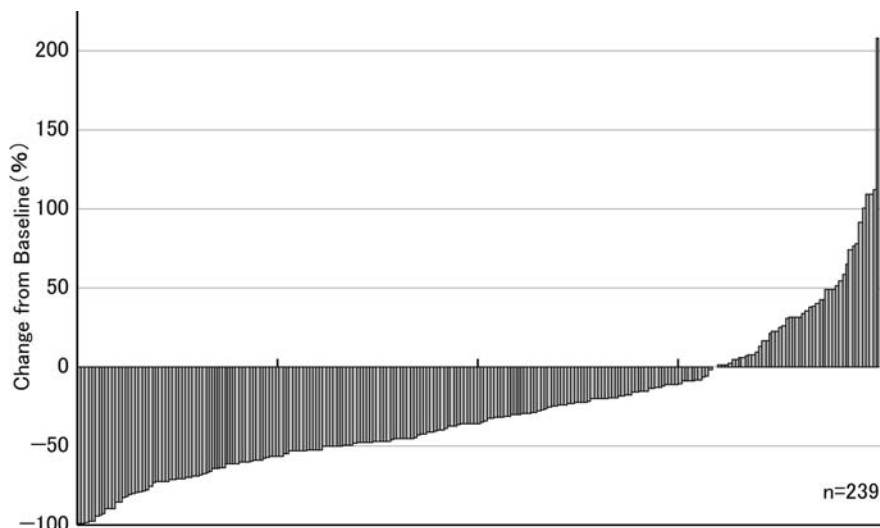


Fig. 2. Waterfall plots of best PSA response rates.

患者背景を Table 1 に示す.

エストラサイト®の治療効果（無増悪期間, PSA 無増悪期間, PSA 奏効期間）を Table 2 に示す. また, Fig. 1 にエストラサイト®治療時の無増悪期間と PSA 無増悪期間について単変量解析した結果の図を示す.

4. エストラサイト®の PSA に及ぼす影響

PSA に対するエストラサイト®の治療効果を Table 3 に示す. また, PSA の変動結果（ベストレスポンス）

を Fig. 2 に waterfall プロット形式にて示す.

5. エストラサイト®の治療効果（無増悪期間）への影響因子

エストラサイト®の治療効果（無増悪期間）に影響する因子（年齢, CAB 療法期間, 投与前 PSA 値, 全身状態, ヘモグロビン値, ALP, 骨転移有無, リンパ節転移有無, 痛み有無, AWS 有無, 抗アンドロゲン剤交替療法の効果, CAB 療法時の放射線療法併用有

Table 4. Univariate predictor of progression-free survival

Factors	症例数	無増悪期間（中央値, 95%CI）	p 値（ログランク検定）
年齢			
77歳未満 vs 77歳以上	118 vs 121	176（113-204）vs 169（142-204）	0.9476
CAB 療法期間			
817日未満 vs 817日以上	114 vs 114	99（71-141）vs 316（183-365）	<0.0001
投与前 PSA			
9.7 ng/ml 未満 vs 9.7 ng/ml 以上	119 vs 120	365（253- —）vs 99（84-138）	<0.0001
全身状態（PS）			
0 vs 1 以上	174 vs 61	183（147-226）vs 141（79-169）	0.0392
ヘモグロビン値			
13 g/dl 未満 vs 13 g/dl 以上	143 vs 87	142（112-169）vs 204（160-267）	0.0137
ALP			
300 IU/l 未満 vs 300 IU/l 以上	133 vs 95	183（148-273）vs 134（85-176）	0.0024
転移病巣			
骨転移 無 vs 有	116 vs 123	267（169-365）vs 127（105-169）	<0.0001
リンパ節転移 無 vs 有	172 vs 67	197（160-267）vs 134（77-169）	0.0002
痛み			
無 vs 有	189 vs 41	183（160-225）vs 79（63-176）	0.0027
抗アンドロゲン剤交替療法の効果			
無 vs 有	60 vs 111	99（71-138）vs 198（162-260）	0.0006
AWS			
無 vs 有	180 vs 57	148（120-179）vs 225（161-365）	0.0229
放射線療法併用			
無 vs 有	214 vs 25	169（147-201）vs 127（85-239）	0.7753
根治療法（前立腺全摘, 小線源）併用			
無 vs 有	220 vs 19	168（141-183）vs 211（140-337）	0.6920

Table 5. Multivariate predictor of progression-free survival

説明変数	パラメーター推定値（SE）	ハザード比（95%CI）	p 値（Wald 検定）
年齢	0.00908（0.01219）	1.009（0.985-1.034）	0.4563
CAB 療法期間	-0.0007157（0.0001519）	0.999（0.999-1.000）	<0.0001
投与前 PSA	0.00167（0.0007610）	1.002（1.000-1.003）	0.0286
全身状態（PS）	-0.06430（0.17743）	0.938（0.662-1.328）	0.7171
ヘモグロビン値	-0.10584（0.06413）	0.900（0.793-1.020）	0.0989
ALP	0.000059（0.0002698）	1.000（1.000-1.001）	0.8269
転移病巣			
骨転移	0.42547（0.21364）	1.530（1.007-2.326）	0.0464
リンパ節転移	0.29444（0.20142）	1.342（0.905-1.992）	0.1438
痛み	-0.33830（0.27951）	0.713（0.412-1.233）	0.2262
AWS	-0.20574（0.24494）	0.814（0.504-1.316）	0.4009
放射線療法併用	0.32442（0.29049）	1.383（0.783-2.444）	0.2641
根治療法（前立腺全摘, 小線源）併用	0.64858（0.43811）	1.913（0.811-4.514）	0.1388

無, CAB 療法時の根治療法 (前立腺全摘除術, 小線源療法) 併用有無) について, Kaplan-Meier 法を用いて推定しログランク検定を行った. 結果を Table 4 に示す. 年齢, CAB 療法時の放射線療法併用, CAB 療法時の根治療法併用以外のすべての因子は, エストラサイト®の治療による無増悪期間に有意に影響した.

単変量解析に用いた因子を説明変数とし, コックス比例ハザードモデルを用いて多変量解析した結果を Table 5 に示す. 抗アンドロゲン剤交替療法の効果については, 効果の有無による欠測値が多いため説明変数から削除した. CAB 療法期間, 投与前 PSA 値およ

び骨転移有無がエストラサイト®の治療による無増悪期間に有意に影響した.

CAB 療法期間 (中央値817日) 別無増悪期間, 投与前 PSA 値 (中央値 9.7 ng/ml) 別無増悪期間, 骨転移有無別無増悪期間について単変量解析した結果の図をおのの Fig. 3~5 に示す.

6. エストラサイト®の1日投与量別服薬継続期間と無増悪期間

有効性解析対象例239例のエストラサイト®1日平均投与量は, 3.02 ± 0.97 カプセル/日 (中央値3.01カプセル/日) であった. 1日投与量による服薬継続期

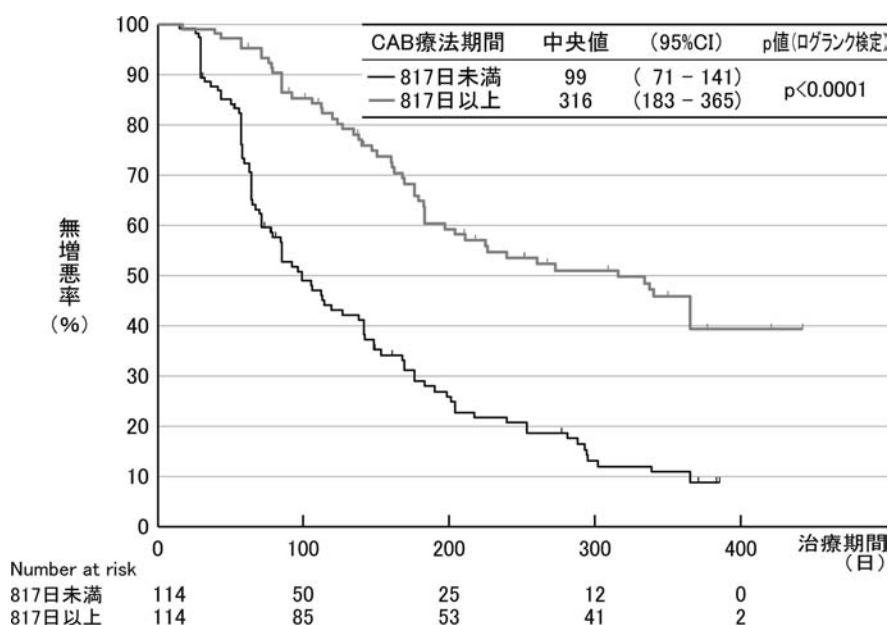


Fig. 3. Kaplan-Meier estimates of progression-free survival according to duration of prior CAB therapy.

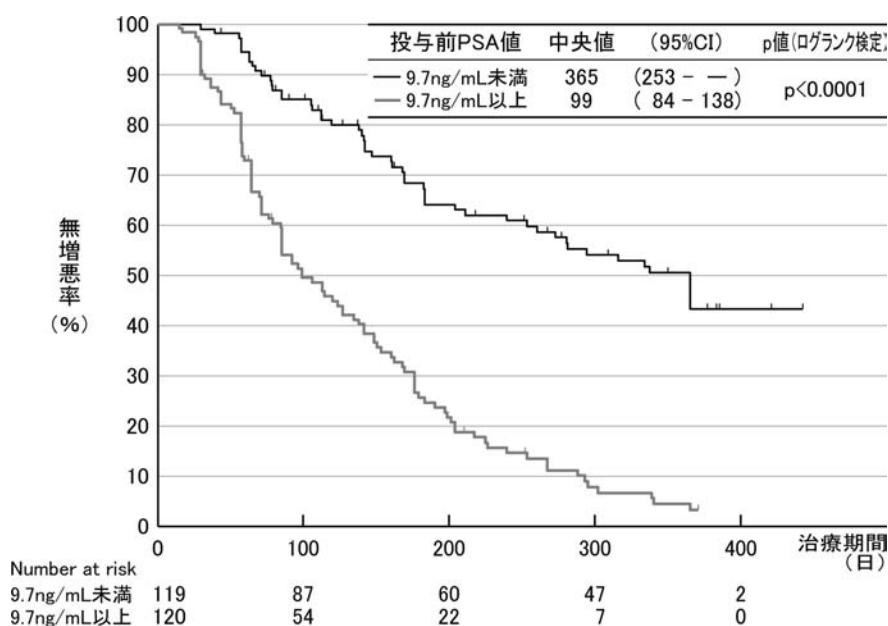


Fig. 4. Kaplan-Meier estimates of progression-free survival according to Estracyt®-pretreatment PSA value.

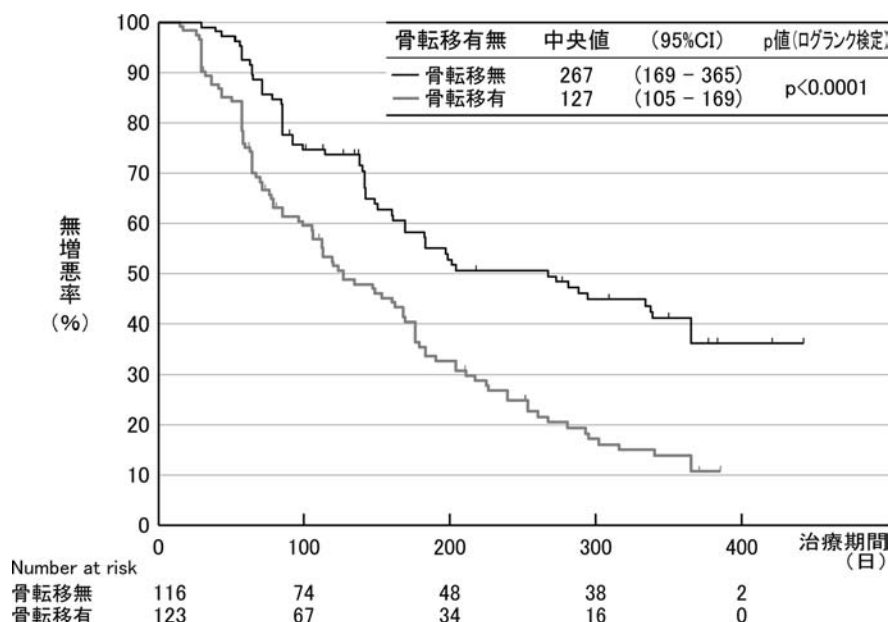


Fig. 5. Kaplan-Meier estimates of progression-free survival according to bone metastasis.

Table 6. The period which continued taking Estracyt® and progression-free survival according to Estracyt® median treatment dose (3.01 cap/day)

	服薬継続期間		無増悪期間	
	3.01 Cap/ 日未満	3.01 Cap/ 日以上	3.01 Cap/ 日未満	3.01 Cap/ 日以上
例数	119	120	119	120
中央値	211	189.5	176	153
95%信頼 区間	168-267	137-266	142-239	120-183
	p=0.6618		p=0.6351	

p 値: ログランク検定.

間や無増悪期間に統計学的有意差は認められなかった (Table 6).

7. 安全性

安全性解析対象症例 329 例中, 副作用は 127 例 (38.6%), 221 件に認められた. Table 7 に副作用発現頻度とグレード 3, 4 の副作用発現頻度を示す.

主な副作用は, 食欲減退 35 例 (10.9%), 胃腸障害 32 例 (9.7%), 臨床検査値異常 31 例 (9.4%), 女性化乳房 16 例 (4.9%) であった.

グレード 3 の副作用は, ALT 増加 4 例 (1.2%), AST 増加 2 例 (0.6%), 食欲減退 2 例 (0.6%), うっ血性心不全 2 例 (0.6%), 脳梗塞, 高血圧, 間質性肺炎患, 尿閉, 血中 LDH 増加, γ -GTP 増加, 血中 ALP 増加が, おおの 1 例 (0.3%) 認められた. また, グレード 4 の副作用は, 心不全 2 例 (0.6%), 発熱性好中球減少症, 脳梗塞, 肺塞栓症, 肝機能異常, 胸部不快感, 歩行障害がそれぞれ 1 例 (0.3%) 認め

られた. 発熱性好中球減少症, 肝機能異常の 1 例には, いずれもドセタキセルが投与されていた. グレード 3, 4 の副作用の転帰は, 食欲減退 1 例, 歩行障害 1 例の転帰不明を除き, いずれも軽快あるいは回復であった.

グレード 1 ~ 2, 3 ~ 4 副作用発現時のエストラサイト® の累積投与量, 1 日平均投与量と副作用発現までの日数を Table 8 に示す. 副作用のグレード 1 ~ 2, 3 ~ 4 別に累積投与量, 1 日平均投与量と副作用発現までの日数について Wilcoxon の順位和検定を行ったが, 有意な差は認められなかった.

本調査期間中に認められた死亡例は, 肺炎 2 例, 原因不明, 意識消失, 脳神経内分泌腫瘍, 多臓器不全がそれぞれ 1 例であったが, いずれもエストラサイト® との因果関係は認められていない.

考 察

エストラサイト® は下垂体-性腺系の抑制によりテストステロンを去勢レベル以下に低下させる作用^{4,9)}ならびにマイクロチューブル構築阻害作用³⁾を有する内分泌化学療法剤として, CRPC 患者に単独や化学療法剤との併用で使用されている. CRPC 患者に対する単独使用 (去勢術や LH-RH アゴニスト継続投与を含む) では, PSA 50% 低下率は 24 ~ 48% と一定の効果を示すことが報告⁸⁾されているが, 抗アンドロゲン剤交替療法や AWS を確認した CRPC 患者を対象とした単独使用で症例数の多い報告は少ない. そこで今回, エストラサイト® 特定使用成績調査で得られたデータより長期投与時の有効性と安全性を確認すると共に, 本剤の無増悪期間に及ぼす予後因子について検

Table 7. Adverse events during Estracyt[®] treatment (1)

副作用の種類	例数 (%) (329例中)	グレード3 例数 (%)	グレード4 例数 (%)
血液およびリンパ系障害	7 (2.1)		1 (0.3)
貧血	5 (1.5)		
発熱性好中球減少症	1 (0.3)		1 (0.3)
骨髄機能不全	1 (0.3)		
代謝および栄養障害	36 (10.9)	2 (0.6)	
低アルブミン血症	1 (0.3)		
低蛋白血症	1 (0.3)		
食欲減退	35 (10.9)	2 (0.6)	
精神障害	1 (0.3)		
不眠症	1 (0.3)		
神経系障害	5 (1.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
脳出血	1 (0.3)		
脳梗塞	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)
味覚異常	2 (0.6)		
心臓障害	6 (1.8)	2 (0.6)	2 (0.6)
心不全	2 (0.6)		2 (0.6)
うっ血性心不全	2 (0.6)	2 (0.6)	
動悸	2 (0.6)		
血管障害	2 (0.6)	1 (0.3)	
高血圧	1 (0.3)	1 (0.3)	
四肢静脈血栓症	1 (0.3)		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (1.2)	1 (0.3)	1 (0.3)
間質性肺疾患	1 (0.3)	1 (0.3)	
胸水	2 (0.6)		
肺塞栓症	1 (0.3)		1 (0.3)
胃腸障害	32 (9.7)		
腹部不快感	2 (0.6)		
腹痛	1 (0.3)		
腹水	1 (0.3)		
下痢	1 (0.3)		
消化不良	2 (0.6)		
胃潰瘍	1 (0.3)		
胃炎	1 (0.3)		
胃腸障害	1 (0.3)		
悪心	19 (5.8)		
嘔吐	6 (1.8)		
肝胆道系障害	6 (1.8)		1 (0.3)
肝機能異常	5 (1.5)		1 (0.3)
肝障害	1 (0.3)		

討した。

最近の CRPC に対する新薬開発は、全生存期間を主要評価項目とし、副次的評価として PSA による評価が行われている。2008年に前立腺癌に使用可能となったドセタキセルの PSA 奏効率は約44%¹⁰⁾、ドセタキセル治療歴を有する患者を対象としたエンザルタミド、アピラテロンおよびカバジタキセルの PSA 50%以上低下率は約30%と報告されている¹¹⁻¹³⁾。一方、今回のエストラサイト[®]の特定使用成績調査は化学療法ナイーブな患者を対象としているが、PSA 最大低下率は32.6%であり、Table 2 に示すごとく無増

悪期間、PSA 無増悪期間および PSA 奏効期間の中央値 (95% 信頼区間) は、おのおの169 (142~190)、197 (169~267) および385 (182~) 日という効果を示している。

NCCN などの海外ガイドライン¹⁴⁻¹⁶⁾によると、転移性 CRPC の薬物治療において、無症状の場合は新規ホルモン剤、有症状の場合はドセタキセルの早期導入を推奨しており、エストラムスチンを含む2次ホルモン療法はオプション的な位置付けになっている。一方、本邦では2次ホルモン療法は CAB 療法後の選択肢の1つと位置付けられているため、どのような患者

Table 7. Adverse events during Estracyt® treatment (2)

副作用の種類	例数 (%) (329例中)	グレード3 例数 (%)	グレード4 例数 (%)
皮膚および皮下組織障害	9 (2.7)		
脱毛症	1 (0.3)		
皮膚乾燥	1 (0.3)		
皮下出血	1 (0.3)		
点状出血	1 (0.3)		
発疹	3 (0.9)		
全身性皮疹	1 (0.3)		
色素沈着障害	1 (0.3)		
腎および尿路障害	1 (0.3)	1 (0.3)	
尿閉	1 (0.3)	1 (0.3)	
生殖系および乳房障害	23 (7.0)		
乳房変色	1 (0.3)		
乳房痛	6 (1.8)		
女性化乳房	16 (4.9)		
乳頭痛	1 (0.3)		
一般・全身障害および投与部位の状態	23 (7.0)		2 (0.6)
胸部不快感	1 (0.3)		1 (0.3)
疲労	1 (0.3)		
歩行障害	2 (0.6)		1 (0.3)
倦怠感	6 (1.8)		
浮腫	4 (1.2)		
末梢性浮腫	9 (2.7)		
疼痛	1 (0.3)		
臨床検査	31 (9.4)	4 (1.2)	
ALT 増加	15 (4.6)	4 (1.2)	
AST 増加	17 (5.2)	2 (0.6)	
血中アルブミン減少	1 (0.3)		
血中 LDH 増加	3 (0.9)	1 (0.3)	
血中トリグリセリド増加	1 (0.3)		
凝固時間延長	1 (0.3)		
γ-GTP 増加	2 (0.6)	1 (0.3)	
ヘマトクリット減少	1 (0.3)		
ヘモグロビン減少	1 (0.3)		
好中球数増加	1 (0.3)		
総蛋白減少	1 (0.3)		
赤血球数減少	1 (0.3)		
体重減少	1 (0.3)		
白血球数増加	5 (1.5)		
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (0.3)		
血中 ALP 増加	3 (0.9)	1 (0.3)	

Table 8. Cumulative dose, mean daily dose of Estracyt® and day of adverse event onset by grade classification

副作用 グレード	症例数	累積投与量 (Cap)			1 日平均投与量 (Cap)			発現までの日数 (日)		
		中央値	範囲95%CI	平均± 標準偏差	中央値	範囲95%CI	平均± 標準偏差	中央値	範囲95%CI	平均± 標準偏差
1-2	109	80	58-108	164.8±245.5	3.0	2-4	2.9±1.0	29	24- 35	59.5±86.2
3-4	14	83	56-508	233.8±252.1	3.9	2-4	3.1±1.0	38	28-127	65.8±58.9
		p=0.1585			p=0.7649			p=0.1218		

p 値 : Wilcoxon 順位和検定.

でエストラサイト®の効果が期待できるのか、また、どのタイミングで本剤を使用すべきかに関する情報が望まれていた。

今回の無増悪期間に関する単変量解析結果では、年齢、全身状態、CAB療法時の放射線療法併用および根治療法併用は影響を及ぼさなかったが、CAB療法期間、投与前PSA値、ヘモグロビン値、ALP、転移病巣の有無、痛みの有無、抗アンドロゲン剤交替療法の効果およびAWSの有無が無増悪期間に影響を与える予後因子として明らかとなった (Table 4)。そのうち、CAB療法期間、投与前PSA値および骨転移の有無は多変量解析でも無増悪期間に影響を与える予後因子として抽出された (Table 5)。

2次ホルモン療法におけるPSA低下率は、多くの報告で生存期間に影響すると言われており、Kellyら¹⁷⁾は、PSA 50%以上低下は有意に予後を延長すると報告している。今回の結果でも、PSA低下の有無別無増悪期間の中央値 (95%信頼区間) は、おのおの253 (197~334) および79 (65~99) 日で、有意にPSA低下群に無増悪期間の延長が認められた ($P < 0.0001$, ログランク検定)。

また、田村ら¹⁸⁾やMatsumotoら⁸⁾は、CAB療法奏効期間が有意に予後に関係する因子であると報告しており、今回の多変量解析結果と一致する。

抗アンドロゲン剤交替療法の有効例およびAWSを認めた症例が、本剤の無増悪期間に影響を与える予後因子となった理由は明らかではないが、エストラムスチンにはアンドロゲン受容体拮抗作用¹⁹⁾も報告されていることから、前治療で使用した抗アンドロゲン剤により変異が生じた受容体に対しても効果を示した可能性が考えられる。一方、本剤のエストロゲン作用については、これまでに性ホルモン結合グロブリン (SHBG) 増加作用が報告されているが、最近Koongら²⁰⁾はエストラジオールがアンドロゲン依存性および非依存性前立腺癌細胞株に対し、細胞膜上のエストロゲン受容体結合を介して活性酸素種を産生するなど多彩なメカニズムにより殺細胞作用を示すことを報告している。これらの報告から、エストラサイト®はScherら²¹⁾が提唱したアンドロゲン非依存・ホルモン感受性状態の前立腺癌患者に効果を示す可能性を持ち、化学療法前の第2次ホルモン療法として使用する価値のある薬剤と考えられる。

一方、安全性に関しては、特に海外で深部静脈血栓症や肺塞栓症などへ注意喚起する報告が見られ、血栓症に対してアスピリンやワルファリンを予防投与した報告がある²²⁾。今回の調査では、血栓症予防としては、15.1%の患者で抗血小板・抗凝固剤が併用されていた。近年の研究から、先天性血栓性素因には人種差が存在することが明らかとなり、欧米白人では第V因

子ライデン変異保因者が多く、アジア人に比べ血栓症が発現しやすいと言われている²³⁾。海外の報告では、ワルファリン2mgを連日投与しつつINRを3以下に厳密にコントロールしたところ血栓症予防が可能との報告があり²⁴⁾、INR 2~3でのコントロールは検討する必要があると考えられる。

また、消化器系副作用対策では、胃潰瘍治療剤および制吐剤が、おのおの16.7および10.5%の患者で併用され、制吐剤のほとんどは5-HT₃拮抗剤以外の薬剤が使用されていた。最近の基礎研究から、エストラサイト®の悪心・嘔吐のメカニズムとしてクロム親和性細胞からのセロトニン分泌促進作用が深く関与する²⁵⁾ことが明らかにされており、グラニセトロンなどの薬剤も使用価値があると考えられる。

有効性解析対象例239例の1日投与量の中央値は3.01カプセル/日であり、投与量による服薬継続期間や無増悪期間に統計学的有意差は認められなかったが、無増悪期間の中央値は、3.01カプセル/日未満、以上で、おのおの176 (142~239) および153 (120~183) 日 ($P = 0.6351$, ログランク検定) と低用量群で良好な結果となった (Table 6)。このことは多変量解析の結果で示されているように、CAB療法期間の中央値が3.01カプセル/日未満、以上で、おのおの914 (733~1,088) および790 (691~860) 日 ($P = 0.7078$, ログランク検定) であることが影響している可能性が考えられる。

副作用発現率は、1日投与量の中央値3.01カプセル/日未満、以上の両群間において統計学的有意差は認められなかった ($P = 0.0972$, χ^2 検定)。しかし、発現した副作用のグレード別累積投与量を検討した結果では、グレード1~2および3~4の副作用発現時累積投与カプセル数 (平均投与カプセル数 ± 標準偏差, 中央値) は、おのおの164.8 ± 245.5, 80および233.8 ± 252.1, 83カプセルであり、累積投与量が増加することによりグレードの高い副作用が発現する傾向が認められた (Table 8)。

今回の特定使用成績調査の解析結果から、エストラサイト®の効果を予測する予後因子が明らかとなった。本剤は外来で使用可能な経口剤であり、患者負担や医療経済的にもメリットのある薬剤と考えられる。症例を選択することにより、今後もCRPC治療の選択肢の1つと成りえると考えられる。

結 語

今回の特定使用成績調査の結果より、化学療法ナイーブなCRPCに対するエストラサイト®の有効性と安全性が確認された。また、多変量解析よりCAB療法期間、投与前PSA値および骨転移の有無がエストラサイト治療の無増悪期間に影響を及ぼす事が示された。

謝 辞

以下の施設に参加いただきました(所属法人など省略, 順不同)。調査にご協力いただきました先生方に感謝いたします。

三樹会病院, 北海道がんセンター, 札幌医科大学附属病院, 帯広厚生病院, 旭川医科大学病院, 北彩都病院, 旭川赤十字病院, 滝川市立病院, 富良野病院, 仙台医療センター, 東北労災病院, 山形大学医学部附属病院, 山形県立中央病院, いわき市立総合磐城共立病院, 寿泉堂総合病院, 星総合病院, 総合南東北病院, 会津クリニック, 南東北医療クリニック, 岩手医科大学附属病院, 赤坂病院, 三愛病院, 盛岡友愛病院, 秋田総合病院, 群馬大学医学部附属病院, 桐生厚生総合病院, 今市病院, 芳賀赤十字病院, 水戸医療センター, 長野松代総合病院, 北信総合病院, 信州大学医学部附属病院, 信州上田医療センター, JR 東京総合病院, 東京警察病院, 佼成病院, 昭和大学病院, NTT 東日本関東病院, 慶應義塾大学病院, 虎の門病院, 東京慈恵会医科大学附属病院, 東海大学医学部付属東京病院, 東京都立多摩総合医療センター, 東京慈恵会医科大学附属第三病院, 多摩南部地域病院, 埼玉病院, 埼玉医科大学国際医療センター, 埼玉県中央病院, 千葉県がんセンター, 千葉大学医学部附属病院, 旭中央病院, 千葉労災病院, 船橋中央病院, 帝京大学ちば総合医療センター, 東邦大学医療センター佐倉病院, けいゆう病院, 帝京大学医学部附属溝口病院, 横浜市東部病院, 川崎市立多摩病院, 竜洋クリニック, 浜松赤十字病院, 浜松医科大学医学部附属病院, 名古屋第二赤十字病院, 名古屋市立大学病院, 安城更生病院, 藤田保健衛生大学病院, 海南病院, 成田記念病院, 豊橋市民病院, 半田市立半田病院, 岐阜市民病院, 大垣市民病院, 土岐市立総合病院, 高羽クリニック, おおむらクリニック, 三重大学医学部附属病院, 京都大学医学部附属病院, 杉本クリニック泌尿器科・皮膚科, 洛西ニュータウン病院, 公立南丹病院, 滋賀医科大学医学部附属病院, 大津赤十字病院, 滋賀病院, 大津市民病院, 市立長浜病院, 彦根市立病院, 公立甲賀病院, 中野クリニック, こうなみクリニック, 金沢大学附属病院, 石川県立中央病院, 公立能登総合病院, 金沢医科大学病院, 福井大学医学部附属病院, 住友病院, 大阪府立急性期・総合医療センター, 大阪警察病院, 千船病院, 堺市立総合医療センター, 大阪赤十字病院, 近畿大学医学部堺病院, 奈良県立医科大学附属病院, 天理よろづ相談所病院, 奈良県西和医療センター, 海南医療センター, 白浜はまゆう病院, 兵庫医科大学病院, 神戸大学医学部附属病院, 神戸市立医療センター中央市民病院, 原泌尿器科病院, 神鋼記念病院, 岡山医療センター, 岡山大学病院, 岡山赤十

字病院, 川崎医科大学附属病院, 松江生協病院, 松江赤十字病院, 広島西医療センター, 呉医療センター, 広島市立安佐市民病院, 県立広島病院, 広島大学病院, 廣島総合病院, 尾道総合病院, 福山医療センター, 三原赤十字病院, 市立三次中央病院, 公立みつぎ総合病院, 山口大学医学部附属病院, 香川大学医学部附属病院, 松山赤十字病院, 四国がんセンター, 北九州市立医療センター, 産業医科大学病院, 八幡総合病院, 製鉄記念八幡病院, 九州大学病院, 原三信病院, 福岡大学筑紫病院, 久留米大学病院, 長崎大学病院, 長崎原爆病院, 熊本大学医学部附属病院, 熊本市立熊本市市民病院, 宮崎大学医学部附属病院, 古賀総合病院, 鹿児島市立病院

文 献

- 1) 国立研究開発法人 国立がん研究センター Web Site : 2015年のがん罹患数, 死亡数予測, http://www.ncc.go.jp/jp/information/press_release_20150428.html
- 2) 前立腺癌診療ガイドライン2012年版 日本泌尿器科学会編. pp 178, 金原出版, 東京, 2012
- 3) Kanje M, Deinum J, Wallin M, et al. : Effect of estramustine phosphate on the assembly of isolated bovine brain microtubules and fast axonal transport in the frog sciatic nerve. *Cancer Res* **45** : 2234-2239, 1985
- 4) Kitamura T, Nishimatu H, Hamamoto T, et al. : EMP combination chemotherapy and low-dose monotherapy in advanced prostate cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* **2** : 59-71, 2002
- 5) 松原昭郎, 井上省吾, 牟田口和昭, ほか: 再燃前立腺癌に対する内分泌療法および内分泌化学療法. *西日泌尿* **64** : 193-198, 2002
- 6) Hirano D, Minei S, Kishimoto Y, et al. : Prospective study of estramustine phosphate for hormone refractory prostate cancer patients following androgen deprivation therapy. *Urol Int* **75** : 43-49, 2005
- 7) Minato A, Fujimoto N, Kubo T, et al. : Efficacy of estramustine phosphate according to risk classification of castration-resistant prostate cancer. *Med Oncol* **29** : 2895-2900, 2012
- 8) Matsumoto K, Tanaka N, Hayakawa N, et al. : Efficacy of estramustine phosphate sodium hydrate (EMP) monotherapy in castration-resistant prostate cancer patients: report of 102 cases and review of literature. *Med Oncol* **30** : 717-723, 2013
- 9) Friijofsson A, Norlén BJ, Högborg B, et al. : Hormonal effects of different doses of estramustine phosphate (Estracyt) in patients with prostatic carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* **15** : 37-44, 1981
- 10) Naito S, Tsukamoto T, Koga H, et al. : Docetaxel plus prednisolone for the treatment of metastatic hormone-refractory prostate cancer: a multicenter Phase II trial in Japan. *Jpn J Clin Oncol* **38** : 365-372, 2008
- 11) 医薬品インタビューフォーム: イクスタンジ®カ

- ブセル 40 mg (www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/800126_4291031M1024_1_1F)
- 12) 医薬品インタビューフォーム：ザイディガ®錠 250 mg (www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/800155_4291033F1024_1_002_1F)
- 13) Mukai H, Takahashi S, Nozawa M, et al.: Phase I dose-escalation and pharmacokinetic study (TED 11576) of cabazitaxel in Japanese patients with castration-resistant prostate cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* **73**: 703–710, 2014
- 14) Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnson RR, et al.: Prostate cancer, Version 3. 2012: featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* **10**: 1081–1087, 2012
- 15) Cookson MS, Lowrance WT, Murad MH, et al.: Castration-resistant prostate cancer: AUA guideline amendment. *J Urol* **193**: 491–499, 2015
- 16) Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al.: EAU guidelines on prostate cancer: part II: treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* **65**: 467–479, 2014
- 17) Kelly WK, Scher HI, Mazumdar M, et al.: Prostate-specific antigen as a measure of disease outcome in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* **11**: 607–615, 1993
- 18) 田村高越, 中島 淳, 菊地栄次, ほか: 再燃前立腺癌におけるエストロゲン製剤の有用性の検討. *泌尿器外科* **8**: 1059–1061, 2008
- 19) Wang LG, Liu XM, Kreis W, et al.: Androgen antagonistic effect of estramustine phosphate (EMP) metabolites on wild-type and mutated androgen receptor. *Biochem Pharmacol* **55**: 1427–1433, 1998
- 20) Koong LY and Watson CS: Direct estradiol and diethylstilbestrol actions on early- versus late-stage prostate cancer cells. *Prostate* **74**: 1589–1603, 2014
- 21) Scher HI, Steineck G and Kelly WK: Hormone-refractory (D3) prostate cancer: refining the concept. *Urology* **46**: 142–148, 1995
- 22) Lubiniecki GM, Berlin JA, Weinstein RB, et al.: Thromboembolic events with estramustine phosphate-based chemotherapy in patients with hormone-refractory prostate carcinoma: results of a meta-analysis. *Cancer* **101**: 2755–2759, 2004
- 23) 濱崎直孝, 隈 博幸: 深部静脈血栓症とプロテイン S 異常症 (解説/特集). *臨検* **55**: 357–365, 2011
- 24) Sinibaldi VJ, Carducci MA, Moore-Cooper S, et al.: Phase II evaluation of docetaxel plus one-day oral estramustine phosphate in the treatment of patients with androgen independent prostate carcinoma. *Cancer* **94**: 1457–1465, 2002
- 25) 東岡雅也, 山口絵美, 高取真吾, ほか: 前立腺癌治療薬エストラムスチン (エストラサイト) で誘発されるフェレットにおける悪心・嘔吐に対する 5-HT₃ 受容体拮抗薬の効果. *泌尿紀要* **56**: 361–365, 2010

(Received on November 4, 2015)

(Accepted on February 15, 2016)