

ドセタキセルの有害事象がカバジタキセルの導入に与える影響に関する臨床的検討

久次米雄馬, 佐藤 元孝, 前川 高熙, 梅田 駿
松下 慎, 鄭 則秀, 三宅 修
市立豊中病院泌尿器科

THE ASSOCIATION OF DOCETAXEL SIDE EFFECTS AND INTRODUCTION OF SUBSEQUENT CABAZITAXEL FOR CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER : A CLINICAL STUDY

Yuma KUJIME, Mototaka SATO, Takahiro MAEKAWA, Shun UMEDA,
Makoto MATSUSHITA, Norihide TEI and Osamu MIYAKE
The Department of Urology, Toyonaka Municipal Hospital

The administration of cabazitaxel for patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) requires prior docetaxel therapy. Sequential chemotherapy may have to be discontinued due to docetaxel-associated side effects. This study investigated the relationship between treatment outcome of docetaxel and cabazitaxel and their associated side effects. We retrospectively analyzed 69 patients with CRPC who had been administered docetaxel with and without subsequent cabazitaxel at Toyonaka Municipal Hospital from October 2014 to June 2022. Twenty-eight patients (41%) discontinued docetaxel because of side effects, and the median number of docetaxel cycles at discontinuation was 2 (range: 1-11). Fourteen of these patients received no treatment following docetaxel. A comparison of the 28 patients who had discontinued docetaxel due to side effects with 41 patients who had not revealed a significant difference in the total numbers of chemotherapy cycles (2.5 vs 9; $P < 0.001$) and time to treatment failure (56 days vs 301 days; $P = 0.001$), with a trend toward shorter overall survival from the start of docetaxel treatment (259 days vs 512 days; $P = 0.06$). Multivariate analysis identified discontinuation of docetaxel due to side effects ($OR = 0.07$; $P < 0.001$) and lower hemoglobin ($OR = 0.01$; $P = 0.001$) as significant factors inhibiting the introduction of cabazitaxel. Reducing the side effects of docetaxel, including early drug switching, may allow more CRPC patients to be reached with cabazitaxel. Consequently, the resulting taxane-based chemotherapy may contribute to an additional survival advantage.

(Hinyokika Kyo 70 : 141-147, 2024 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_70_6_141)

Key words : Castration-resistant prostate cancer, Chemotherapy

緒 言

タキサン系抗がん剤は、去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) に対する国際的な標準治療であり、その有効性は実証されている。ドセタキセルは CRPC を対象として施行された TAX327 試験¹⁾において全生存期間の延長が証明され、本邦では2008年に承認された。カバジタキセルはドセタキセル療法後に進行した CRPC を対象として施行された TROPIC 試験²⁾において全生存期間の延長が証明され、本邦では2次化学療法として2014年に承認された。

CRPC の治療成績向上に関して、2種のタキサン系抗がん剤を用いた逐次化学療法を最大限継続することの重要性は明白である。実臨床においてはドセタキセルがカバジタキセルに先行して投与される。しかしながら、1次化学療法であるドセタキセル特有の有害

事象により化学療法自体の中止を余儀なくされ、カバジタキセルを投与できない症例を経験する。臨床試験で報告されたドセタキセルとカバジタキセルの有害事象プロファイルには互いに異なる部分があり^{3,4)}、切り替え時期にも決まったものはない。そこでわれわれは、実臨床の逐次化学療法における両薬剤の有害事象を把握することが、CRPC に対する逐次化学療法の最適化につながると考えた。

本研究では、ドセタキセルの有害事象と、ドセタキセルとカバジタキセルの投与サイクル数、化学療法継続期間、ドセタキセル導入後の全生存期間との関連を評価し、より有効な逐次化学療法について検討を行った。

対 象 と 方 法

2014年10月から2022年6月までに CRPC に対して

当院でドセタキセルを用いた化学療法を開始した69例を対象とした。

当院では CRPC に対して新規アンドロゲン受容体シグナル阻害薬 (ARSI) とドセタキセルのどちらを用いるかは主治医判断としているが、ドセタキセルの次治療はカバジタキセルを基本としている。遺伝子検査の施行時期に関しても主治医に一任されている。ドセタキセルは 75 mg/m²、カバジタキセルは 25 mg/m²、3 週ごとの投与を基本としているが 4 週ごとの場合もある。両薬剤とも主治医の判断により投与量は 75~100% の間で開始し、適宜減量している。

ドセタキセル中止理由が有害事象であった Group A と有害事象以外であった Group B の 2 群に分けて解析を行った。ドセタキセルとカバジタキセルのそれぞれの投与サイクル数に加えて、合計投与サイクル数を

タキサンサイクル数として集計した。

群間比較において Mann-Whitney U 検定, Chi-square 検定を用いた。2 群間の化学療法継続期間と生存率に関する検討はカプランマイヤー法で算出し、有意差の検定にはログランク検定を用いて行った。カバジタキセル導入の有無とドセタキセル導入後の全生存期間の予測因子についてはそれぞれロジスティック回帰分析とコックス比例ハザード分析を用いて単変量解析と多変量解析を行った。因子は Grade Group, ドセタキセル投与時の PSA, 年齢, Time to CRPC, ドセタキセル前の ARSI 使用数, Performance Status (PS), Body Mass Index (BMI), ドセタキセルの開始用量, ドセタキセルの減量の有無, ドセタキセル有害事象中止の有無 (Group A or Group B), タキサンサイクル数, タキサン系抗がん剤の次治療, ヘモグロビン, 乳

Table 1. Patient characteristics

	All (n=69)	※Group A (n=28)	※Group B (n=41)	P value
PSA at diagnosis of prostate cancer, ng/ml median (min-max)	115.8 (5.7-8,607)	69.4 (5.7-2,921)	170 (6.7-8,607)	0.53
Grade group				
2	1 (1%)	0 (0%)	1 (2%)	0.03
3	14 (20%)	7 (25%)	7 (17%)	
4	13 (19%)	9 (32%)	4 (10%)	
5	31 (45%)	7 (25%)	24 (59%)	
Unknown	10 (14%)	5 (18%)	5 (12%)	
Metastasis at diagnosis of prostate cancer				
None	18 (26%)	11 (39%)	7 (17%)	0.04
Lymph node	34 (49%)	12 (43%)	22 (54%)	
Bone	37 (54%)	13 (46%)	24 (59%)	
Viscera	7 (10%)	2 (7%)	5 (12%)	
Unknown	1 (1%)	0 (0%)	1 (2%)	0.43
Time to CRPC, day median (min-max)	359 (72-3,589)	351 (105-3,053)	372 (72-3,589)	0.68
Number of ARSI agents before time of Docetaxel				
0	18 (26%)	6 (21%)	12 (29%)	0.35
1	21 (30%)	8 (29%)	13 (32%)	
2	30 (43%)	14 (50%)	16 (39%)	
Age at time of Docetaxel, years median (min-max)	76 (54-92)	77 (54-92)	75 (57-88)	0.25
Performance status at time of Docetaxel				
0	28 (41%)	7 (25%)	21 (51%)	0.02
1	28 (41%)	13 (46%)	15 (37%)	
2	7 (10%)	4 (14%)	3 (7%)	
3	6 (9%)	4 (14%)	2 (5%)	
4	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Body mass index at time of Docetaxel, kg/m ² median(min-max)	23.4 (17.2-30.1)	22.6 (17.2-27.9)	23.7 (17.7-30.1)	0.72
PSA at time of Docetaxel, ng/ml median (min-max)	39.7 (0.14-2,169)	29.9 (1.2-2,169)	49.1 (0.14-1,293)	0.88
Hemoglobin at time of Docetaxel, g/dl median (min-max)	12.2 (8.1-15.2)	12.0 (8.4-14.3)	12.5 (8.1-15.2)	0.65
Lactate dehydrogenase at time of Docetaxel, IU/l median (min-max)	206 (109-3,615)	211 (133-3,615)	195 (109-1,668)	0.19
Alkaline phosphatase at time of Docetaxel, IU/l median (min-max)	301 (44-4,528)	274 (44-2,734)	301 (45-4,528)	0.74
Albumin at time of Docetaxel, g/dl median (min-max)	3.7 (2.7-4.8)	3.7 (2.8-4.8)	3.8 (2.7-4.8)	0.2

PSA: Prostate-specific antigen, CRPC: Castration-resistant prostate cancer, ARSI: Androgen receptor signal inhibitor. ※ Group A: Discontinued docetaxel because of side effects. ※ Group B: Discontinued docetaxel for other reasons.

酸脱水素酵素, アルカリフォスファターゼ, アルブミンを用いた.

統計処理には JMP® Pro 16 (SAS Institute 社) および Prism software 5.00 (GraphPad Software) を使用した. $P < 0.05$ を統計学的に有意差ありとした. なお, 本研究は当院倫理委員会で承認 (承認番号: 2022-07-04) された.

結 果

症例の背景を Table 1 に示す. ドセタキセル時の年齢, PSA および Time to CRPC の中央値はそれぞれ76歳 (54~92歳), 39.7 ng/ml (0.14~2,169 ng/ml), 359日 (72~3,589日) であった. 全例においてドセタキセル投与は終了しており, ドセタキセルを有害事象で中止した Group A は28例 (41%), 有害事象以外で中止した Group B は41例 (59%) であった. Group B は Group A と比較して有意に Grade Group が悪く ($P = 0.03$), 診断時になんらかの転移を有しており ($P = 0.04$), PS が良好であった ($P = 0.02$).

ドセタキセルの次治療においては, 32例 (46%) にカバジタキセルが行われており, カバジタキセル移行

率は Group A で 5/28例 (18%), Group B で27/41例 (66%) であった. 22例 (32%) は無治療であり, Group A で 14/28例 (50%), Group B で 8/41例 (20%) であった. カバジタキセルの次治療は, 現在治療中の8例と無治療の7例以外はなんらかの治療がなされていた (Table 2). ドセタキセルのサイクル数の中央値は Group A で 2 コース (1~11コース), Group B で 5 コース (1~32コース) と Group B で有意に多かった ($P < 0.001$). カバジタキセルのサイクル数の中央値は Group A で 5 コース (2~25コース), Group B で 6 コース (2~24コース) であった ($P = 0.62$). 両者を合計したタキサンサイクルの中央値は, それぞれ2.5コース (1~26コース), 9コース (1~38コース) であり Group B で有意に多かった ($P < 0.001$) (Table 2). Group A の中にはドセタキセルを有害事象で早期に終了した後に長期にカバジタキセルを施行できる症例も存在した (Fig. 1).

Group B では化学療法継続期間が有意に長く (56日 vs 301日; $P < 0.001$) (Fig. 2A), 全生存期間も長い傾向が見られた (259日 vs 512日; $P = 0.0596$) (Fig. 2B).

Table 2. Treatment following docetaxel and cabazitaxel, and the number of chemotherapy cycles

	All	※Group A	※Group B	P value
Treatment following Docetaxel (All; n = 69, Group A; n = 28, Group B; n = 41)				
Cabazitaxel	32 (46%)	5 (18%)	27 (66%)	
Abiraterone	6 (9%)	3 (11%)	3 (7%)	
Enzalutamide	5 (7%)	4 (14%)	1 (2%)	
Radium-223	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Estramustine	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Ethinyl estradiol	1 (1%)	1 (4%)	0 (0%)	
Decadron	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Gemcitabine + Cisplatin	1 (1%)	0 (0%)	1 (2%)	
Unknown	2 (3%)	1 (4%)	1 (2%)	
None	22 (32%)	14 (50%)	8 (20%)	
Treatment following Cabazitaxel (All; n = 24, Group A; n = 5, Group B; n = 19 ※Excluding 8 cases of ongoing cabazitaxel)				
Abiraterone	4 (17%)	0 (0%)	4 (21%)	
Enzalutamide	3 (13%)	2 (40%)	1 (5%)	
Radium-223	3 (13%)	2 (40%)	1 (5%)	
Estramustine	4 (17%)	1 (20%)	3 (16%)	
Ethinyl estradiol	1 (4%)	0 (0%)	1 (5%)	
Decadron	2 (8%)	0 (0%)	2 (11%)	
Gemcitabine + Cisplatin	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Unknown	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
None	7 (29%)	0 (0%)	7 (37%)	
Number of Docetaxel cycles, median (min-max) (All; n = 69, Group A; n = 28, Group B; n = 41)	4 (1-32)	2 (1-11)	5 (1-32)	<0.001
Number of Cabazitaxel cycles, median (min-max) (All; n = 32, Group A; n = 5, Group B; n = 27)	6 (2-25)	5 (2-25)	6 (2-24)	0.62
Number of chemotherapy cycles, median (min-max) (All; n = 69, Group A; n = 28, Group B; n = 41)	6 (1-38)	2.5 (1-26)	9 (1-38)	<0.001

※ Group A: Discontinued docetaxel because of side effects. ※ Group B: Discontinued docetaxel for other reasons.

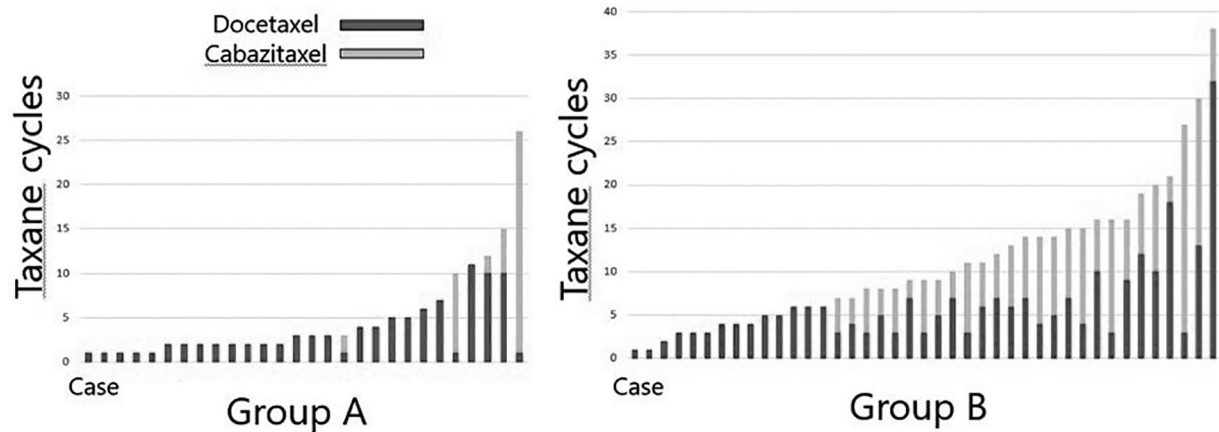


Fig. 1. Taxane cycles for each case in Groups A and B.

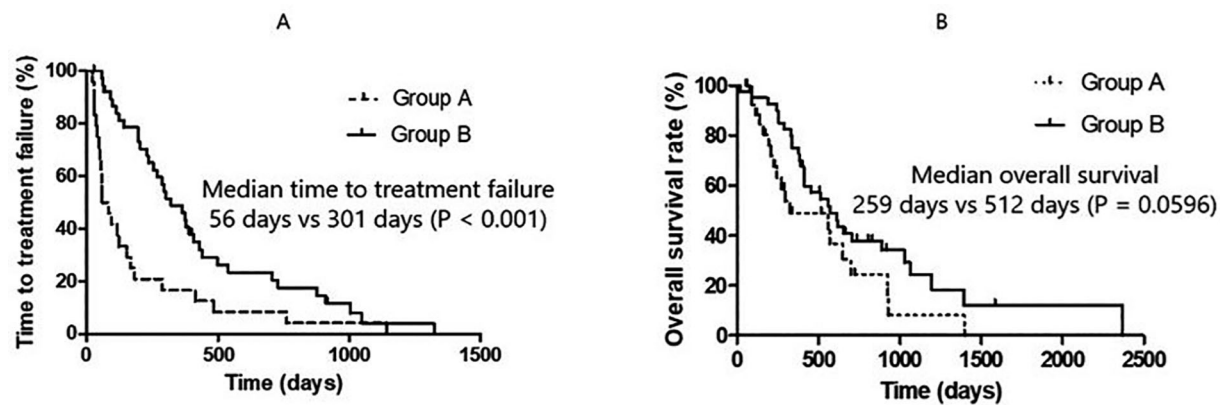


Fig. 2. Time to treatment failure in taxane chemotherapy in Groups A and B. (A) Overall survival from the start of docetaxel therapy in Groups A and B (B).

カバジタキセル導入に影響する因子について検討を行った。単変量解析でドセタキセル投与時の年齢 ($P=0.03$), PS ($P=0.01$), ドセタキセル有害事象の有無 ($P<0.001$), ヘモグロビン ($P<0.001$), アル

ブミン ($P=0.003$) が有意な因子となり, 多変量解析ではドセタキセル有害事象による中止がないこと ($OR=0.07$; $P<0.001$) とヘモグロビン高値 ($OR=0.01$; $P=0.001$) がカバジタキセル導入に影響する因

Table 3. Logistic regression analysis of the introduction of cabazitaxel

Factors	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	Odds ratio	95% CI	P value	Odds ratio	95% CI	P value
Grade group	4.34	0.70-26.9	0.11			
PSA at time of Docetaxel	0.01	0.01-9.33	0.12			
Age at time of Docetaxel	0.07	0.01-0.83	0.03	0.1	0.01-3.89	0.21
Time to CRPC	0.10	0.01-2.67	0.12			
Performance status ≤ 1 at time of Docetaxel	0.17	0.03-0.83	0.01	0.13	0.01-1.36	0.09
Body mass index at time of Docetaxel	0.94	0.32-2.75	0.91			
Start dose of Docetaxel	2.80	0.38-20.8	0.31			
Dose reduction of Docetaxel (reference: No)	0.89	0.34-2.32	0.82			
Discontinuation of Docetaxel side effects (reference: No)	0.13	0.04-0.40	<0.001	0.07	0.01-0.33	<0.001
Hemoglobin at time of Docetaxel	0.01	0.01-0.18	<0.001	0.01	0.01-0.31	0.001
Lactate dehydrogenase at time of Docetaxel	6.89	0.04-1,250	0.39			
Alkaline phosphatase at time of Docetaxel	370	0.41-3,354	0.09			
Albumin at time of Docetaxel	0.18	0.05-0.63	0.003	1.91	0.01-378	0.81

PSA: Prostate-specific antigen, CRPC: Castration-resistant prostate cancer.

子となった (Table 3).

ドセタキセル導入後の全生存期間に影響する因子について検討を行った. 単変量解析で PS ($P=0.006$), ヘモグロビン ($P=0.02$), 乳酸脱水素酵素 ($P=0.03$), アルカリフォスファターゼ ($P=0.004$), アルブミン ($P=0.04$) が有意な因子となり, 多変量解析では PS 1 以下 ($HR=0.22$; $P=0.01$), タキサンサイクル数の増加 ($HR=0.09$; $P=0.002$), ヘモグロビン高値 ($HR=0.09$; $P=0.04$), 乳酸脱水素酵素高値 ($HR=108$; $P=0.01$) がドセタキセル導入後の全生存期間に影響する有意な因子となった (Table 4).

ドセタキセルとカバジタキセルの中止理由を Table

5 に示した. ドセタキセルを投与終了した69例においては, 有害事象で28例 (41%) が中止になり, 主な有害事象は疲労13例 (19%), 末梢性感覚神経障害 3 例 (6%), 食思不振 3 例 (6%) であった. 疲労でドセタキセル中止となった13例中 7 例でドセタキセルを減量していたが, そのうち 6 例で 4 コース以内にドセタキセル中止となっていた. ドセタキセルを有害事象で中止した28例のうち, カバジタキセルを投与した 5 例においては, カバジタキセルを投与しなかった23例と比較して年齢が低く, Hb が高く, 倦怠感以外の理由でドセタキセルを中止になっている傾向が見られた.

カバジタキセルを投与終了した24例において有害事象

Table 4. Cox proportional hazards analysis for overall survival after docetaxel therapy

Factors	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	Hazard ratio	95% CI	P value	Hazard ratio	95% CI	P value
Grade group	0.45	0.16–1.35	0.14			
PSA at time of Docetaxel	8.03	0.76–39.2	0.07			
Age at time of Docetaxel	1.66	0.38–7.45	0.50			
Time to CRPC	0.76	0.08–4.21	0.78			
Number of ARSI agents ≤ 1 before Docetaxel	1.19	0.66–2.15	0.55			
Performance status ≤ 1 at time of Docetaxel	0.32	0.15–0.67	0.006	0.22	0.07–0.64	0.01
Body mass index at time of Docetaxel	0.31	0.07–1.33	0.12			
Start dose of Docetaxel	0.73	0.18–3.29	0.68			
Dose reduction of Docetaxel (reference: No)	0.74	0.42–1.31	0.30			
Discontinuation of Docetaxel side effects (reference: No)	1.74	0.97–3.13	0.06			
Number of taxane cycles	0.02	0.003–0.11	<0.001	0.09	0.01–0.46	0.002
Next treatment for taxanes (reference: ARSI or Radium-223)	0.39	0.20–0.78	0.008	0.44	0.19–1.02	0.05
Hemoglobin at time of Docetaxel	0.23	0.07–0.82	0.02	0.09	0.01–0.88	0.04
Lactate dehydrogenase at time of Docetaxel	27.6	1.97–205	0.03	108	3.06–3,851	0.01
Alkaline phosphatase at time of Docetaxel	49.4	4.25–387	0.004	0.85	0.09–7.61	0.88
Albumin at time of Docetaxel	0.23	0.06–0.91	0.04	3.43	0.46–25.7	0.23

PSA: Prostate-specific antigen, CRPC: Castration-resistant prostate cancer, ARSI: Androgen receptor signal inhibitor.

Table 5. Reasons for the discontinuation of docetaxel and cabazitaxel

Reasons for discontinuation	Docetaxel (n=69)		Cabazitaxel (※n=24)	
Progression of disease	33 (48%)		23 (96%)	
Side effect	28 (41%)		0 (0%)	
Fatigue		13 (19%)		0 (0%)
Anorexia/Nausea		4 (6%)		0 (0%)
Peripheral sensory neuropathy		3 (4%)		0 (0%)
Febrile neutropenia		2 (3%)		0 (0%)
Neutropenia		1 (1%)		0 (0%)
Thrombocytopenia		1 (1%)		0 (0%)
Anaphylaxis		1 (1%)		0 (0%)
Interstitial pneumonia		1 (1%)		0 (0%)
Diarrhea		1 (1%)		0 (0%)
Rash/desquamation		1 (1%)		0 (0%)
Other	8 (11%)		1 (4%)	

※ Excluding 8 cases of ongoing cabazitaxel therapy.

で中止した例はなかった。

考 察

CRPC に対してはドセタキセルとカバジタキセルの2種のタキサン系抗がん剤を使用する。これらは針葉樹から抽出された微小管阻害薬であり、パクリタキセルに始まり、ドセタキセル、カバジタキセルと改良を重ねて現在に至っている⁵⁾。どちらも CRPC に対して高い治療効果を発揮するが、その有害事象プロファイルには互いに異なる部分がある^{3,4)}。ドセタキセルの主な有害事象には、血液毒性以外に、食欲不振、倦怠感、末梢神経障害、浮腫、脱毛、爪の変化、味覚障害などがあり、QOL を損ねる有害事象が多い。カバジタキセルの主な有害事象は倦怠感、嘔気、下痢、味覚障害などがあり、特に血液毒性はドセタキセルより重度で発熱性好中球減少症に注意が必要だが、ペグフィログラスチムの予防投与によるリスクの軽減が確立されている。

今回の研究においても、ドセタキセルでは41%が有害事象により脱落した。カバジタキセルでは有害事象による脱落は認めなかった。ドセタキセルを早期に有害事象で脱落した中には、カバジタキセルを比較的長く行うことができた症例もあった。CABADOC 試験⁶⁾では、CRPC 患者をドセタキセル→カバジタキセル投与群とカバジタキセル→ドセタキセル投与群に分けて、患者自身にどちらの薬剤を好むかアンケートを取っており、いずれの群においても倦怠感と QOL の面でカバジタキセルが好まれる結果がでている。脱毛、末梢神経障害、爪の変化、味覚障害についてはドセタキセルと比較してカバジタキセルでは軽度であるという報告⁷⁾もある。以上の報告から、一般的にドセタキセルよりもカバジタキセルの方が QOL を維持できると考えられる。

有効性に関しては、PROSELICA 試験⁸⁾とFIRSTANA 試験⁹⁾でドセタキセル 75 mg/m²、カバジタキセル 25 mg/m²、カバジタキセル 20 mg/m²の同等性が示されている。しかしながら、カバジタキセルはドセタキセル投与後の CRPC のみに適応があるため、実臨床においてはドセタキセルがカバジタキセルに先行して投与される。そのような逐次化学療法において、カバジタキセルを投与せずに BSC となる症例を経験するが、カバジタキセルに移行した症例が比較的長くカバジタキセルを投与できることや、ドセタキセルとカバジタキセルの間に PSA 奏効と有害事象に関する交叉耐性を認めない¹⁰⁾ことから、積極的にカバジタキセル投与を検討することが望ましいと考える。本研究においてはドセタキセルを有害事象で中止すると有意にカバジタキセル移行率が低下し、タキサンサイクル数の減少が認められた。さらにドセタキ

セル導入後の全生存期間を短縮する傾向にあった。CRPC に対する逐次化学療法の効果を最大化するためには、ドセタキセルの有害事象マネジメントが必要だと考えられた。

ドセタキセルの有害事象マネジメントの方法には、減量や間欠的投与などの工夫が報告されている¹¹⁻¹⁴⁾が、全生存期間の維持と有害事象の軽減を同時に達成する確立された手法はない。この研究においても、減量投与が有害事象を減らすことはなかった。カバジタキセルの有害事象については、PROSELICA 試験⁸⁾で 25 mg/m²と比較して 20 mg/m²で全生存期間を保ったまま有害事象が改善すると報告されている。治療効果を維持しながら長期間の逐次化学療法を行うためには有害事象の少ないカバジタキセルを早めに導入することが有用である可能性が考えられた。しかし本研究の結果からカバジタキセルの導入、そしてドセタキセル導入後の全生存期間にはドセタキセルの有害事象中止だけでなく、年齢やヘモグロビン、PS などの全身状態を反映する指標やドセタキセルの開始時期も関連していることが示唆された。これまでの報告においても、ドセタキセル導入後の全生存期間を延長する因子として、サルコペニアがないこと¹⁵⁾や、ドセタキセル開始時に PSA が 20 ng/ml 以下であること¹⁰⁾が報告されている。よって、カバジタキセルの早期導入が導入率や全生存期間に与える影響は今後前向きな検討が必要である。

本研究の限界として、後ろ向き研究であり症例数も限られていることが挙げられる。カバジタキセル投与症例には選択バイアスがかかっている。ドセタキセルで有害事象が出ない症例はカバジタキセルでも有害事象が出にくいという解釈も可能である。一方、ドセタキセルを有害事象で中止した後にカバジタキセル導入した症例は少ないが導入すればカバジタキセルを長く継続できることが示唆されている。また、カバジタキセル導入の因子として PS の関連は明らかでなかった一方で、患者背景の時点でドセタキセルの有害事象中止群は有意に PS 不良であり、PS が有害事象の出現に影響を与えた可能性は否定できない。しかし、ドセタキセルの有害事象中止は PS と独立した予測因子であるため、PS 不良患者においてもドセタキセルの有害事象をマネジメントすることが生存率改善に寄与する可能性がある。最後に、化学療法の減量プロトコルが一定でないことは有害事象や化学療法継続期間に影響を与えると考えられる。今後、背景因子や化学療法投与プロトコルを統一した研究が望まれる。カバジタキセルへの切り替え時期や切り替え症例の選択、そしてドセタキセルの減量や休薬方法などについて、今後検討が必要である。

結 語

ドセタキセルの有害事象中止がないことで、ドセタキセルとカバジタキセルの逐次化学療法の合計投与サイクル数と化学療法期間が増加し、ドセタキセル導入後の全生存期間を延長できる可能性が考えられた。逐次化学療法を最大限継続するために、ドセタキセルの有害事象をマネジメントすることが重要である。

文 献

- 1) Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al.: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* **15**: 1502–1512, 2004
- 2) de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al.: Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomized open-label trial. *Lancet* **376**: 1147–1154, 2010
- 3) 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
- 4) Nozawa M, Mukai H, Takahashi S, et al.: Japanese phase I study of cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Int J Clin Oncol* **20**: 1026–1034, 2015
- 5) Sousa-Pimenta M, Estenin ho LM, Szopa A, et al.: Chemotherapeutic properties and side-effects associated with the clinical practice of terpene alkaloids: paclitaxel, docetaxel, and cabazitaxel. *Front Pharmacol* **14**: 1–14, 2023
- 6) Baciarello G, Delva R, Gravis G, et al.: Patient preference between cabazitaxel and docetaxel for first-line chemotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer: the CABADOC trial. *Eur Urol* **81**: 234–240, 2022
- 7) Omlin A, Sartor O, Rothermundt C, et al.: Analysis of side effect profile of alopecia, nail changes, peripheral neuropathy, and dysgeusia in prostate cancer patients treated with docetaxel and cabazitaxel. *Clin Genitourin Cancer* **13**: e205–e208, 2015
- 8) Eisenberger M, Hardy-Bessard AC, Kim CS, 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
- 9) Oudard S, Fizazi K, Sengeløv L, 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
- 10) Terada N, Sawada A, Kawanishi H, et al.: The efficacy of sequential therapy with docetaxel and cabazitaxel for castration-resistant prostate cancer: a retrospective multi-institutional study in Japan. *Int J Urol* **30**: 227–234, 2023
- 11) Kume H, Kawai T, Nagata M, et al.: Intermittent docetaxel chemotherapy is feasible for castration-resistant prostate cancer. *Mol Clin Oncol* **3**: 303–307, 2015
- 12) Kita Y, Shimizu Y, Inoue T, et al.: Reduced-dose docetaxel for castration-resistant prostate cancer has no inferior impact on overall survival in Japanese patients. *Int J Clin Oncol* **18**: 718–723, 2013
- 13) Hamid AA, Willson K, Vincent AD, et al.: Risk of febrile neutropenia and early treatment cessation in men receiving standard and dose-reduced 3-weekly docetaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Asia Pac J Clin Oncol* **14**: e399–e404, 2018
- 14) Italiano A, Ortholan C, Oudard S, et al.: Docetaxel-based chemotherapy in elderly patients (age 75 and older) with castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* **55**: 1368–1375, 2009
- 15) Ohtaka A, Aoki H, Nagata M, et al.: Sarcopenia is a poor prognostic factor of castration-resistant prostate cancer treated with docetaxel therapy. *Prostate Int* **7**: 9–14, 2019

(Received on June 22, 2023)

(Accepted on February 19, 2024)