

ホルモン不応性前立腺癌に対する ドセタキセル/UFT 療法

島崎 猛夫¹, 宮澤 克人², 森山 学², 田中 達朗²
佐藤 到¹, 中谷 直喜¹, 中島日出夫¹, 久保 杏奈³
鈴木 孝治², 元雄 良治¹

¹金沢医科大学腫瘍内科学, ²金沢医科大学泌尿器科学

³金沢医科大学病院薬剤部

COMBINATION CHEMOTHERAPY OF DOCETAXEL AND UFT AGAINST HORMONE REFRACTORY PROSTATE CANCER

Takeo SHIMASAKI¹, Katsuhito MIYAZAWA², Manabu MORIYAMA², Tatsuro TANAKA²,
Itaru SATO¹, Naoki NAKAYA¹, Hideo NAKAJIMA¹, Anna KUBO³,
Koji SUZUKI² and Yoshiharu MOTOO¹

¹The Department of Medical Oncology, Kanazawa Medical University

²The Department of Urology, Kanazawa Medical University

³Pharmacy of Kanazawa Medical University Hospital

Docetaxel-based chemotherapy has been shown to be effective and well tolerated by Japanese patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer (HRPC). This study was undertaken to assess the feasibility of docetaxel in combination with UFT (a combination of tegafur and uracil) in Japanese patients with HRPC. Ten patients aged 60-86 years with HRPC, who were pre-treated with hormonal therapy and expected to have more than 3 month survival and without major organ dysfunction, were included in this study. Treatment consisted of docetaxel 70 mg/m² every 3 weeks plus UFT 260 mg/m²/day. The primary end point was prostate-specific antigen (PSA) response, and the secondary end points included progression-free survival and toxicity. Nine patients were evaluable for efficacy and toxicity. The PSA response rate was 50% (1 CR and 4 PR). The most common non-hematological adverse events (of any grade) possibly related to treatment were neutropenia and anorexia. Grade 3/4 neutropenia and anorexia occurred in 50 and 20% of patients, respectively. The combination of docetaxel and UFT was feasible and active in Japanese patients with HRPC, with a manageable adverse-event profile similar to that observed in lung cancer chemotherapy.

(Hinyokika Kyo 57 : 163-166, 2011)

Key words : Hormone-refractory prostate cancer, Docetaxel, UFT

緒 言

近年、前立腺癌は早期癌が増加し、放射線治療や根治的前立腺摘除術など根治治療の適応になる症例が増加する一方、高齢者や局所進行癌、転移を有する症例では、ホルモン療法が主たる治療法である。各種内分泌療法によるアンドロゲン遮断治療は高い有効性を有する。しかし、初回ホルモン療法の有効性は高いが、しばしばホルモン不応性癌へと変化していくことが知られている。ホルモン不応性癌に対する治療は難渋し、特に進行癌における再燃後の予後は不良であり、これらに対する治療戦略の確立が急務である。現在、再燃前立腺癌に対する有効な標準治療法は確立されておらず、種々の化学療法が一般的に施行されている¹⁾。

本邦において保険適応となっている抗癌剤は、リン酸エストラムスチン、UFT、イホスファミド、シスプラチン、ペプロマイシンであった。近年、タキサン系抗癌剤を使用した化学療法による治療成績が報告され、大規模ランダム化比較試験にてドセタキセルとステロイド (TAX327)²⁾、ドセタキセルとリン酸エストラムスチン併用療法 (SWOG9916)³⁾ が、既存の化学療法と比較して、わずかながら有意に生存期間を延長することが示された。これらの大規模ランダム化比較試験の結果を受けて、ドセタキセルは、2004年に米国FDAにおいてホルモン不応性前立腺癌 (hormone refractory prostate cancer: HRPC) 治療薬として承認され、本邦においても2008年8月HRPCと転移性前立腺癌においても保険適応となった。現在、HRPCのkey drugとなっているが、単剤での効果は十分とは言

えない状況である。

一方, cytostatic effect を目的とした維持療法として UFT などの経口抗癌剤の有効性が報告され, 肺癌, 大腸癌などの補助療法に使用されている。

ドセタキセルと UFT は抗腫瘍効果の作用メカニズムが異なること, 基礎研究において 5-FU 系抗悪性腫瘍剤との相乗効果が認められていることから⁴⁾, 臨床においてもその併用効果が期待される。われわれは 2007 年 1 月より, HRPC に対してドセタキセル/UFT 療法の有効性および安全性の検討を行ってきたので, その報告を行う。

対象および方法

1. 対 象

以下の適格基準を満たした症例を対象とし, 目標症例数は 20 例とした。

①組織学的に前立腺癌であることが確認されている症例。

②前治療として精巣摘除術, LH-RH analogue 単独または MAB 療法などのホルモン療法が施行され, ホルモン不応性が認められた症例 (PSA が 3 回連続して上昇, 測定可能な軟部組織病変または臓器内病変の増大), あるいは新病変が出現した場合をホルモン不応性前立腺癌と定義する。

③Anti-androgen 除去症候群 (AWS) の有無が確認されている症例。

④Performance status (PS : ECOG 分類) 0 ~ 2 の症例。

⑤投与開始日より 3 カ月以上の生存が期待される症例。

⑥主要臓器機能が保持されている症例。

(a) 骨髄 : 血色素 ≥ 10.0 g/dl, 白血球 $\geq 4,000/\text{mm}^3$, 白血球 $\leq 12,000/\text{mm}^3$, 血小板 $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$, 好中球 $\geq 2,000/\text{mm}^3$

(b) 肝 : 総ビリルビン ≤ 1.5 g/dl, AST, ALT ≤ 100 IU/l

(c) 腎 : Cre < 1.5 mg/dl

(d) 肺 : SaO₂ $\geq 95\%$

⑦重複癌を有していない。

⑧病名告知を受けた本人より文書にて同意が得られ

た症例。

⑨経口摂取が可能な症例。

⑩既治療として前立腺摘除術または放射線治療が実施されていない症例。

⑪フェニトインを使用していない症例。

⑫UFT 投与禁忌ではない症例。

⑬活動性の感染症や重篤な合併症のない症例。

⑭薬剤過敏症の既往歴のない症例。

2. 薬剤の投与方法

投与スケジュールは, 3 週間を 1 コースとし, day 1 にドセタキセル 70 mg/m^2 , UFT は $260 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ を 1 日 2 ~ 3 回に分けて 1 年間食後経口投与した。

3. 治療効果および副作用の判定

主要評価項目は, 抗腫瘍効果として PSA 奏効率, 副次的評価項目として非再燃生存期間, 生存期間, 有害事象 (CTCAE ver 3.0 に従い発現率とその grade) を評価した。

結 果

1. 患者背景 (Table 1)

2010 年 1 月までにエントリーされた症例は, 目標症例数 20 例のうち, 10 例であった。

年齢は, 60 ~ 86 歳 (中央値 76 歳) であった。

2. 治療の実績 (Table 1, 2)

施行コースは, 1 ~ 24 コース (中央施行コースは 5.5 コース), 投与期間は, 1 ~ 562 日 (中央値 91 日) であった。2 コース以上施行できた症例は, 7 例であり, うち 6 例は 5 コース以上施行可能であった。残る 3 例のうち 2 例は, 食欲不振 (grade 4), 好中球減少 (grade 4) の中止基準により, 1 コースにて中止となった。1 例は本人希望にてエントリーのみで中止となった。

3. ドセタキセル投与後の効果 (奏効率) と生存期間

化学療法を施行し, 評価が可能であった治療例 (適格例) 9 例では, PSA 奏効率 (50% 以下の低下) は 55.6% (CR 1 例, PR 4 例) であった (Fig. 1)。

4. ドセタキセル投与後の有害事象

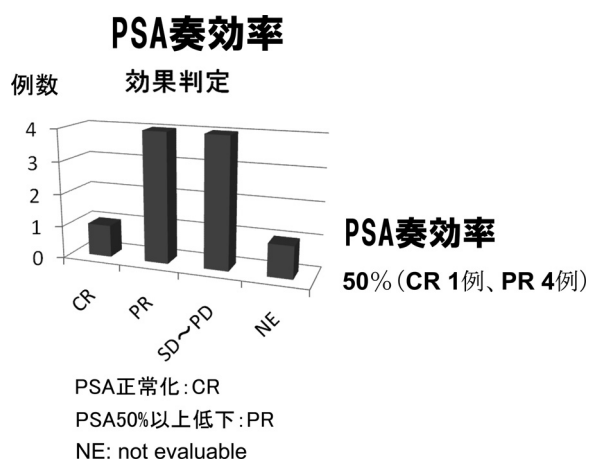
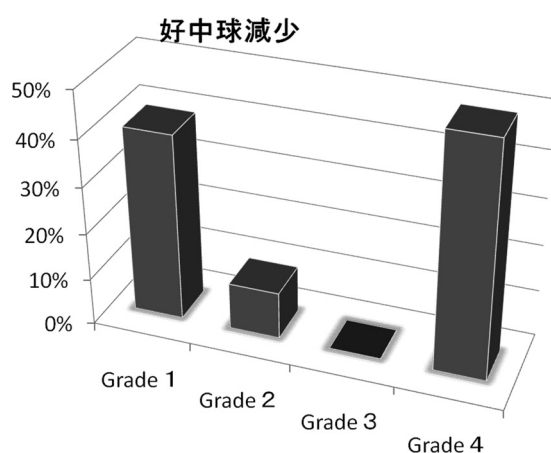
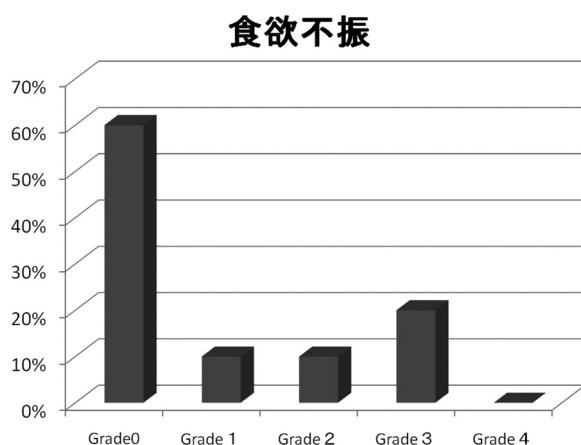
主な有害事象は, 好中球減少と食欲不振であった。好中球減少は grade 1 40%, grade 2 10%, grade 3 0%, grade 4 50% であり (Fig. 2), 食欲不振は,

Table 1. 患者背景

性別 男女比	10/0 (男/女) (100%/0%)
年齢 中央値 (最小値-最大値)	76 歳 (60-86 歳)
施行クール数 中央値 (最小値-最大値)	5.5 クール (1-24 クール)
投与期間 中央値 (最小値-最大値)	91 日 (1-562 日)
2 コース以上施行可能症例	7 例 (うち 6 例は, 5 コース以上施行可能であった)
1 コースのみ, あるいは中止例	2 例は食欲不振 (grade 4), 好中球減少 (grade 4) の中止基準により 1 コースにて中止。 1 例は本人希望にてエントリーのみで中止。

Table 2. 中止理由

食欲不振: 2 例
金銭的理由: 2 例
好中球減少: 1 例
口内炎: 1 例
その他 (転院など): 1 名
再開・継続: 3 例

**Fig. 1.** PSA 奏効率.**Fig. 2.** Grade 別好中球減少割合.**Fig. 3.** Grade 別食欲不振割合.

grade 0 60%, grade 1 10%, grade 2 10%, grade 3 20%, grade 4 0%であった (Fig. 3).

考 察

タキサン系抗がん剤であるドセタキセルはセイヨウイチョイ針葉抽出物からの半合成薬剤であり, その作用機序は, ①チュープリンの重合を促進し, 微小管を超安定化するとともに脱重合を抑制する結果, 紡錘体の形成を阻害し, 癌細胞の有糸分裂を G2/M 期で停止する. また, ②BCL2 蛋白をリン酸化し癌細胞にアポトーシスを誘導すると言われ, 胃癌・乳癌・非小細胞肺癌などに有効な薬剤である. ドセタキセルは多剤との併用にて多くの報告がなされており, 現在, HRPC の key drug となっている.

HRPC に対する化学療法の効果は, median survival time (MST) で 7~12 カ月である^{5,6)}. ドセタキセルの登場により MST は, 14~23 カ月へ延長した^{7,8)}. ドセタキセル 30 mg/m² 毎週 + zoledronic acid 4 mg 4 週ごとの併用にて, 48% に PSA 50% 以上の低下, 増悪までの期間中央値 7 カ月, 生存期間中央値 16 カ月, grade 3, 4 の有害事象なしとの報告があるが⁹⁾, 十分な予後改善効果とは言えず, ほかにドセタキセルを含めた 2 剤併用療法が試みられている. 先にも述べたように, ドセタキセルとステロイド (TAX327)²⁾, ドセタキセルとリン酸エストラムスチン併用療法 (SWOF 9916)³⁾ の予後改善効果はわずか 2~3 カ月であり, key drug を含めた新たな抗癌剤レジメンが求められている. エストラムスチンは, estradiol と normitrogen mustard の合剤で, 微小管関連蛋白に結合し, 微小管重合を阻害することにより細胞分裂を阻害する薬剤である¹⁰⁾.

一方, UFT は tegafur と uracil の配合剤で dihydropyrimidine dehydrogenase inhibitory fluoropyrimidines (DIF) に分類される経口フッ化ピリミジン系抗癌剤であり, 頭頸部癌, 胃癌, 大腸癌, 肝臓癌, 胆嚢・胆管癌, 膀胱癌, 肺癌, 乳癌, 膀胱癌, 前立腺癌, 子宮頸癌などの多くの癌腫に対して適応を有している¹¹⁾. UFT は, 体内で代謝され, 5-FU になり, DNA の合成阻害, RNA の機能障害を引き起こす. ウラシルは体内での 5-FU の分解を妨げ, 5-FU の濃度を高く維持する. 5-FU は, FdUMP となり, 生体内メチレンテトラヒドロ葉酸 (CH₃FH₄) とともに, チミジル酸合成酵素 (TS) と tight な ternary complex を形成することによって TS を不活化し, DNA 合成を阻害する. また, リン酸化された FTUP が RNA に取り込まれて RNA 代謝異常を引き起こすことにより殺細胞効果を発揮すると考えられている¹¹⁾.

ドセタキセル/UFT 併用療法の基礎的検討の報告では, 可移植性ヒト乳癌株において, 両剤の併用に相乗

効果を認め、作用機序として腫瘍細胞の G2 phase の arrest が惹起されること、血管新生阻害作用が増強されること、などが考えられている⁴⁾。

以上のように、ドセタキセルと UFT は抗腫瘍効果の作用機序が異なること、基礎研究においてドセタキセルと 5-FU 系抗悪性腫瘍剤の相乗効果が認められることから、臨床においてもその併用効果が期待され、われわれは2007年1月より、HRPC に対してドセタキセル/UFT 療法の有効性および安全性の検討を行ってきた。その結果、PSA 奏効率は50.0%であった。国内で行われた同量の本剤とプレドニゾロン併用投与による後期第Ⅱ相臨床試験での奏効率 (CR+PR) は44.2% (19/43) であり、本試験 (50%) は、これらと比較して同等の結果であった。食欲不振 60%、好中球減少70%と高率に副作用を認めたが、これらも、同後期第Ⅱ相臨床試験では、食欲不振 65.1%、好中球減少 95.3%であったことを考慮すると、同等であると思われた。

また、肺癌に対する同様のドセタキセル/UFT 併用療法 (ドセタキセル 60 mg/m² 3週間ごと、UFT 300~400 mg/body 連日投与) では、grade 3 以上の発現率は、白血球減少が10例中5例 (50%)、好中球減少が10例中5例 (50%)、アレルギーが10例中1例、食欲不振、悪心・嘔吐、下痢は全例 grade 1 以下であったと報告されている¹²⁾。これらの成績と比較すると、HRPC に対する本レジメンも副作用の発現率は同等であり、ドセタキセル/UFT 療法は、HRPC に対しても比較的安全に施行できるレジメンと言える。これらの結果を受けて、今後はドセタキセル単独療法 vs ドセタキセル/UFT 併用療法の比較第Ⅲ相試験を行うことにより、真の有効性が明らかになると思われる。

結 語

ドセタキセル/UFT 併用療法はドセタキセル/ステロイド併用療法 (TAX327 試験)、ドセタキセル/リン酸エストラムスチン併用療法 (SWOG9916 試験) とは異なった作用機序、副作用を持つことから、ホルモン不応性前立腺癌の治療選択の1つとなる可能性がある。

文 献

- 1) 野村威雄, 佐藤文憲, 三股浩光: 前立腺癌に対する化学療法の現況と展望. 臨泌 **62**: 1023-1029, 2008
- 2) Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al.: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med **351**: 1502-1512, 2004
- 3) Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al.: Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med **351**: 1513-1520, 2004
- 4) 山田高也, 山田好則, 浅沼史樹, ほか: 可移植性ヒト乳癌株を用いた UFT と Docetaxel の併用療法の基礎的検討. 癌と化療 **27**: 1725-1730, 2000
- 5) Hussain M, Wolf M, Marshall E, et al.: Effects of continued androgen-deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. J Clin Oncol **12**: 1868-1875, 1994
- 6) Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, et al.: Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. J Clin Oncol **17**: 2506-2513, 1999
- 7) Smaletz O, Scher HI, Small EJ, et al.: Nomogram for overall survival of patients with progressive metastatic prostate cancer after castration. J Clin Oncol **20**: 3972-3982, 2002
- 8) Lucas A and Petrylak DP: The case for early chemotherapy for the treatment of metastatic disease. J Urol **176**: S72-75, 2006
- 9) Bertelli G, Heouaine A, Arena G, et al.: Weekly docetaxel and zoledronic acid every 4 weeks in hormone-refractory prostate cancer patients. Cancer Chemother Pharmacol **57**: 46-51, 2006
- 10) Stearns ME and Tew KD: Estramustine binds MAP-2 to inhibit microtubule assembly in vitro. J Cell Sci **89**: 331-342, 1988
- 11) 遠藤良夫, 佐々木琢磨: スクレオシド系核酸代謝拮抗剤の作用機序と耐性化. 金沢十全医会誌 **115**: 51-55, 2006
- 12) 沖本二郎, 栗原武幸, 本多宣裕, ほか: 高齢者非小細胞肺癌に対する UFT, Docetaxel 併用療法の試み. 臨と研 **79**: 1842-1844, 2002

(Received on November 18, 2010)

(Accepted on November 19, 2010)