

やくほう紙

第69号 <5月発行>
2015年(平成27年)

監修 特定非営利活動法人医薬品適正使用推進機構 理事長 鍋島 俊隆

執筆 名古屋大学医学部附属病院 薬剤部 茂木 俊樹

ザイティガ®錠250mg

—前立腺癌治療剤—

はじめに

前立腺癌は男性特有の悪性腫瘍であり、精巣や副腎から分泌されるアンドロゲン（男性ホルモン）によって進行する癌です。初期治療はアンドロゲン作用を遮断するアンドロゲン除去療法と抗アンドロゲン療法に大別されますが、これらの治療を長期間継続すると、癌細胞は次第に抵抗性を示すようになります。この状態の前立腺癌を去勢抵抗性前立腺癌（castration-resistant prostate cancer：CRPC）と言います。これまで本邦におけるCRPCに対する治療は、抗アンドロゲン薬を他の抗アンドロゲン薬に切り替える2次ホルモン療法と化学療法のみに限られていました。そのため、従来の薬剤とは作用機序の異なる、新規薬剤の登場が待ち望まれていました。

前立腺癌

疫学

本邦において、前立腺癌の罹患者数は、「高齢化」や「Prostate Specific Antigen (PSA) 検査の普及」、「食習慣・生活環境の変化」等により増加の一途をたどっています。2010年の報告では、前立腺癌の年間罹患者数は6万5千人に達し、胃がん、肺がん、大腸がんに次いで第4位、死亡者数は1万1千人に上っています¹⁾。今後、2020～2024年(年平均)には、前立腺癌の年間罹患者数は10万5千人に到達し、男性がん罹患者数の第1位、また、死亡者数は1万4千人に達することが予測されています²⁾ (図1)。

前立腺癌は高齢になるほど発症する割合が高くなる癌の1つであり、本邦においても65歳前後から顕著に罹患者数が増加しています¹⁾。前立腺癌は他の癌と比べると進行速度が比較的穏やかなため、生命予後に影響を及

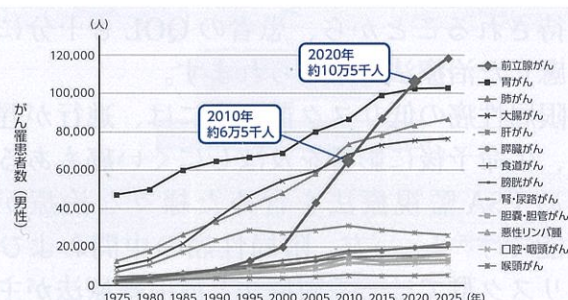


図1 がん罹患者数の将来予想

文献(2)を引用改変

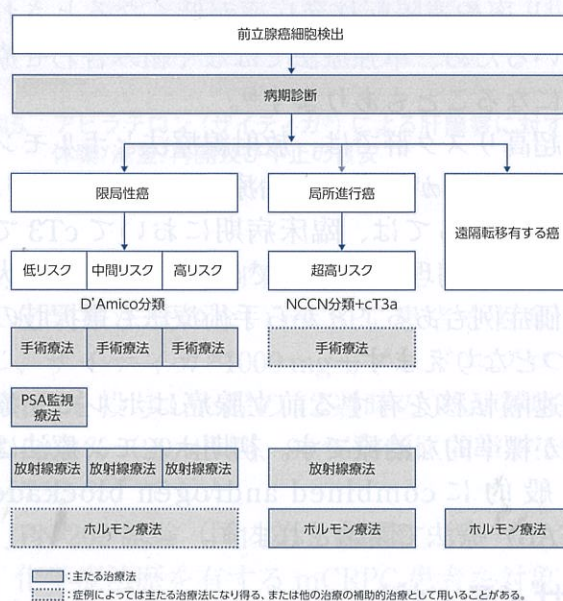


図2 前立腺癌初期治療のアルゴリズム

前立腺癌診療ガイドライン2012年版(金原出版)を引用改変

ぼさない場合もあります。他の原因で死亡した男性の前立腺を調べた調査では、70歳を超えると2～3割、80歳を超えると3～4割の割合で前立腺癌が発症していたとの報告もあります³⁾。前立腺癌の危険因子は、「遺伝」、「加齢」、「人種」、「生活習慣」等が考えられており^{4) 5)}、特に遺伝は、兄弟または父親が前立腺癌を罹患している場合にはリスクになることが多数報告されています⁴⁾。

治療 (図2)

現在、前立腺癌に対して広く施行されている治療法は「PSA 監視療法」、「手術療法」、「放射線療法」、「薬物療法」の4つです。また、転移性前立腺癌患者のQOL改善を目的とし

た緩和医療も重要な治療法の1つです。

前立腺癌の治療は、診断時のPSA値、腫瘍の悪性度（グリーンスコア）、病期診断に基づくリスク分類等を総合的に評価して決定されますが、前立腺癌は一般的に長期生存が期待されることから、患者のQOLも十分に考慮した治療法が求められます。

限局性癌の低リスク群の中には、進行が遅く、生命予後に影響を及ぼしにくい癌もあるためPSA監視療法を含めた様々な治療が可能です⁶⁾⁷⁾。一方、限局性癌の中間および高リスク群では、手術療法と放射線療法が主な治療となってきます⁶⁾⁷⁾。放射線療法は、ホルモン療法を併用することで生化学的再発^{注1)}率や遠隔転移発症率が低くなるとされているため、単独療法ではなく組み合わせ療法になることもあります⁸⁾。

超高リスク群では、放射線療法とホルモン療法の併用が標準的な治療となります⁶⁾⁷⁾、症例によっては、臨床病期においてcT3であっても病理学的病期ではpT2となる過大評価症例もあることから手術療法も選択肢の1つとなりえます。

遠隔転移を有する前立腺癌はホルモン療法が標準的な治療です。初期ホルモン療法は一般的にcombined androgen blockade (CAB) 療法で開始されます。

■ ザイティガ®

ザイティガ®（一般名：アピラテロン酢酸エステル）は、CYP 17 (17 α -hydroxylase / C_{17,20}-lyase) 阻害剤として、本邦において2014年9月、ヤンセンファーマより販売されました。経口投与後、活性体であるアピラテロンに速やかに加水分解され、CYP 17を不可逆的かつ選択的に阻害します。従来のホルモン療法の再燃後、CRPCにおいては、ジヒドロエピアンドロステロン (DHEA) やアンドロステンジオンなどの副腎性アンドロゲンの合成酵素の発現が増加しており、腫瘍組織内でのジヒドロテストステロン (DHT) 産生も示唆されています⁹⁾。

また、実際の臨床データにおいても、従来のホルモン療法では副腎性アンドロゲンの血中濃度は十分に抑制されていません¹⁰⁾。

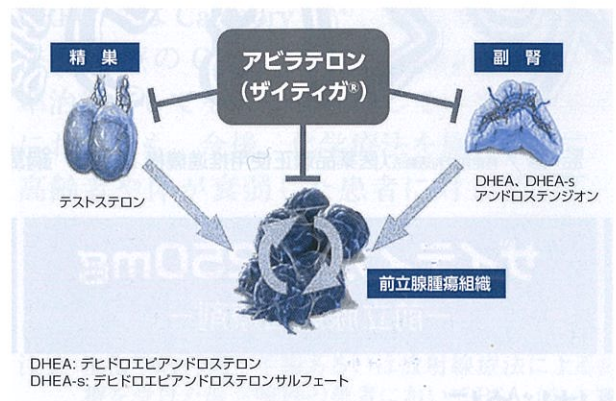


図3 アピラテロン (ザイティガ®) の作用機序

ザイティガ®適正使用ガイド-Janssen Proを引用改変

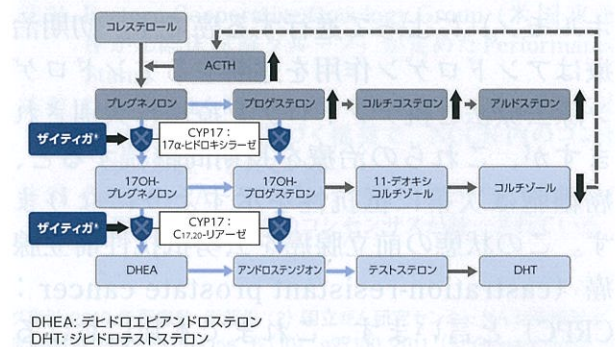


図4 アピラテロン (ザイティガ®) 投与によるアンドロゲン (テストステロン、DHTなど) 合成経路への影響

ザイティガ®適正使用ガイド-Janssen Proを引用改変

従来のホルモン療法は、前立腺腫瘍が産生するアンドロゲン（副腎性のアンドロゲン、DHT等）を抑制できませんでしたが、ザイティガ®は精巣、副腎に加え、前立腺腫瘍においてもアンドロゲン合成を阻害することのできる新規の薬剤です（図3）。

〈プレドニゾロンとの併用〉

ザイティガ®はCYP 17を阻害することにより、アンドロゲン合成を阻害しますが、一方で、糖質コルチコイドであるコルチゾールの合成も抑制します。そのためフィードバック現象が働き視床下部-下垂体-副腎系の亢進が起こりACTH濃度が上昇し、アルドステロン等の鉱質コルチコイド作用を有するステロイド濃度が上昇します（図4）。これらを予防する目的として、ザイティガ®投与時はプレドニゾロンを併用します。

〈服用のタイミング〉

ザイティガ®のバイオアベイラビリティは食事の摂取及び内容に影響を受けます。外国人健康成人がザイティガ® 1000 mg を食事

(高脂肪食) 30分後に単回服用した際、空腹時投与と比較して、血漿中アピラテロンの最高血中濃度とAUCはそれぞれ17倍及び10倍に増加しました¹¹⁾。そのため、食事の1時間前から食後2時間までの間は服用を避ける必要があります。

〈臨床成績〉

ザイティガ®の主な臨床試験を以下に示します。

・COU-AA-301 試験 (海外第Ⅲ相試験)¹²⁾¹³⁾

化学療法歴を有する転移性去勢抵抗性前立腺癌(mCRPC)患者をザイティガ®1000mg+プレドニゾン10mg群とプラセボ+プレドニゾン10mg群に無作為に割り付け、主要評価項目として全生存期間(OS)を評価した試験です。

2回目の中間解析において、主要評価項目であるOSの中央値は、プラセボ群11.2カ月に対してザイティガ®群は15.8カ月であり、有意な改善が認められました(ハザード比(HR)=0.74、 $p<0.0001$)。

また、副次評価項目である、PSA(層別ログランク検定)無増悪期間、画像上の無増悪生存期間(rPFS)、PSA奏効率^{注2)}もザイティガ®群において改善が認められました。

・COU-AA-302 試験 (海外第Ⅲ相試験)¹⁴⁾¹⁵⁾

化学療法未治療のmCRPC患者をザイティガ®1000mg+プレドニゾン10mg群とプラセボ+プレドニゾン10mg群に無作為に割り付け、主要評価項目としてrPFS及びOSを評価した試験です。

3回目の中間解析において、主要評価項目であるrPFSの中央値は、プラセボ群8.2カ月に対してザイティガ®群は16.5カ月であり、有意な改善が認められました(HR=0.52、 $p<0.0001$)。また、OSの中央値は、事前に規定した有意水準に達しなかったものの、死亡のリスクはプラセボ群と比較してザイティガ®群で25%低下しました(HR=0.79、 $P=0.0151$)。

副次評価項目であるPSA無増悪期間、癌性疼痛に対するオピオイド使用までの期間、化学療法開始までの期間、ECOG PS^{注3)}悪化までの期間のいずれもザイティガ®群において有意な改善が認められました。

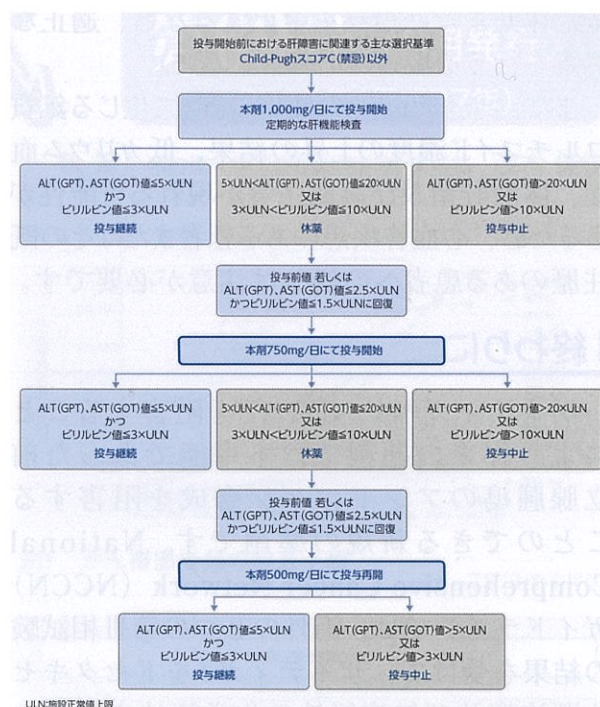


図5 アピラテロン(ザイティガ®)による肝障害に対する休薬/減量/再開及び中止の目安

ザイティガ®適正使用ガイド-Janssen Proを引用

・JPN-201 試験 (国内第Ⅱ相試験)¹⁶⁾

化学療法歴のないmCRPC患者を対象とし、ザイティガ®1000mg+プレドニゾン10mgを投与した際の12週時のPSA奏功率は60.4%(29/48例、90%信頼区間:47.5%~72.3%)でした。

・JPN-202 試験 (国内第Ⅱ相試験)¹⁷⁾

化学療法歴を有するmCRPC患者を対象とし、ザイティガ®1000mg+プレドニゾン10mgを投与した際の12週時のPSA奏功率は28.3%(13/46例、90%信頼区間:17.6~41.1%)でした。

〈副作用¹⁸⁾/使用上の注意〉

承認までの国内第Ⅱ相試験における安全性評価対象症例95例中46例(48.4%)に副作用(臨床検査異常を含む)が認められました。主なものは、AST(GOT)増加13例(13.7%)、ALT(GPT)増加12例(12.6%)、低カリウム血症8例(8.4%)、高脂血症7例(7.4%)、高血圧4例(4.2%)でした。

尚、肝障害は日本人でやや発現頻度が多く、国内第Ⅱ相試験においてGrade3の肝機能異常が6例(6.3%)認められました。投与期間中は定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減

量、休薬または投与を中止するなど、適正な処置を行う必要があります（図5）。

また、ザイティガ®の使用によって生じる鉍質コルチコイド濃度の上昇の結果、低カリウム血症、体液貯留及び高血圧等が現れる可能性があるため、心血管疾患のある患者またはその既往歴のある患者への投与は注意が必要です。

■ 終わりに

ザイティガ®は、CYP 17を阻害することにより従来の薬剤では不可能であった前立腺腫瘍のアンドロゲン合成を阻害することのできる新規の薬剤です。National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドラインでは、海外の2つの第Ⅲ相試験の結果を受けて、ザイティガ®をドセタキセル既治療及び無症候性の化学療法未治療の

CRPCではCategory 1^{注4)}、症候性の化学療法未治療のCRPCではCategory 2A^{注5)}の標準治療としてそれぞれ推奨しています。本邦においても、今後、化学療法を施行しにくい高齢者や体が衰弱した患者に対して、ザイティガ®が新たな治療の選択肢となりうることが期待されます。

(注)

- 注1) 生化学的再発：手術あるいは放射線療法による治療を受けた前立腺癌の患者においてPSA（前立腺特異抗原）の血中値が上昇すること
- 注2) PSA値がベースラインから50%以上低下し、その時点から4週間以降の測定でもPSA値の50%以上低下が確認された患者の割合
- 注3) Eastern Cooperative Oncology Group（米国東海岸がん臨床試験グループ）が定めたPerformance Status
- 注4) Category 1：高レベルのエビデンス（ランダム化比較試験など）に基づく推奨で、NCCN内のコンセンサスが統一されている。
- 注5) Category 2A：やや低いレベルのエビデンスに基づく推奨で、NCCN内のコンセンサスが統一されている。

[詳細は添付文書参照]

【参考文献】(1) 国立がん研究センターがん対策情報センター：全国がん罹患モニタリング集計 2010 年罹患数・率報告 (2) 国立がん研究センターがん対策情報センター：がん情報サービス (3) Yatani R, et al.: Int J. Cancer ; 29, 611 - 616, 1982. (4) Kiciński M, et al.: PLoS One ; 6 (10) : e27130, 2011. (5) Giovannucci E, et al.: J Natl Cancer Inst ; 85 : 1571-9, 1993. (6) NCCN Guidelines & Clinical Resources (7) Heidenreich A, et al.: Eur Urol ; 59 : 61-71, 2011. (8) Roach M 3rd, et al.: J Clin Oncol ; 26 : 585 - 91, 2008. (9) Montgomery RB, et al.: Cancer Res ; 68(11) : 4447-54, 2008. (10) Labrie F.: Nat. Rev. Urol ; 8 : 73-80, 2011. (11) ヤンセンファーマ：ザイティガ錠 インタビューフォーム；9-10, 2015. (12) Fizazi K, et al.: Lancet Oncol ; 13(10) : 983 - 92, 2012. (13) de Bono JS., et al.: N Engl J Med ; 364(21) : 1995-2005, 2011. (14) Rathkopf DE, et al.: Eur Urol ; 66(3) : 815-25, 2014. (15) Ryan CJ, et al.: N Engl J Med ; 368(2) : 138-48, 2013. (16) Matsubara N, et al.: Jpn J Clin Oncol ; 44(12) : 1216 - 26, 2014. (17) Satoh T, et al.: Jpn J Clin Oncol ; 44(12) : 1206-15, 2014. (18) ヤンセンファーマ：ザイティガ錠 インタビューフォーム；37-41, 2015.

速乾性手指消毒剤

Kenz

ラビングケア[®]プラス

Rubbingcare plus

ゲル状速乾性手指消毒剤

Kenz

ジェルケア[®]プラス

gelcare plus

指定医薬部外品



手に
すり込むだけの
簡単消毒

ノンエンベロープウイルスなどの
アルコール抵抗性ウイルスにも
効果的な手指消毒剤です！



発売元
株式会社 スズケン ケンツ事業部
〒461-8701 名古屋市東区東片端町8番地
TEL.052(950)6325 FAX.052(962)7440

製造販売元
健栄製薬株式会社 〒541-0044 大阪市中央区伏見町2丁目5番8号
TEL.06(6231)5626 FAX.06(6204)0750

火気厳禁