

2.2 緒言

国内における前立腺癌の死亡者数は年々増加しており，全世界における前立腺癌は男性の癌罹患率2位，癌死亡率6位の疾患である [Jemal, 2011]。国内では2008年の罹患数が年間約5万1000人で男性の癌罹患率4位，2011年の癌死亡率9位である [国立がん研究センターがん対策情報センター2013]。

前立腺癌は，早期ステージの症例については前立腺全摘除術や放射線治療による局所治療が行われることが多いが，これらの治療後の再燃例，手術不能例及び進行前立腺癌についてはホルモン治療が行われる [前立腺癌診療ガイドライン，2012年]。前立腺癌はテストステロンに対して高い感受性を持つことから，テストステロンを抑制する除睾術による外科的去勢又は性腺刺激ホルモン放出ホルモン (Gonadotropin Releasing Hormone: GnRH) アナログを使用した薬物去勢 (薬物治療) 等のアンドロゲン除去療法 (Androgen Deprivation Therapy: ADT) が広く行われ，前立腺癌の主要なホルモン治療と位置づけられている。国内でADTに使用される薬物治療はGnRHアゴニスト (リュープロレリン，ゴセレリン) 及びGnRHアンタゴニスト (デガレリクス) であり，GnRHアゴニスト/アンタゴニスト単独又は抗アンドロゲン剤 (ビカルタミド，フルタミド) を併用する combined androgen blockage (CAB) 療法による治療が進行前立腺癌のADTとして推奨されている [Akaza, 2009; 前立腺癌診療ガイドライン，2012年]。

去勢抵抗性前立腺癌とは，ADTによるホルモン治療下において病勢進行を示した前立腺癌である。ADT治療初期には，ほとんどの患者においてPSA値は低下し，腫瘍は部分的に退行する。静止期においても，腫瘍は増殖せずPSA値は依然として低いが，その後テストステロン値が去勢レベルであるにも関わらずPSA値の上昇及び画像診断上の病勢進行を示す症例があり，「去勢抵抗性」とみなされる。現在，臨床研究やこのような進行性腫瘍の分子プロファイルに関する研究によって，アンドロゲン受容体 (Androgen Receptor: AR) の機能は去勢抵抗性前立腺癌患者においても維持されており，アンドロゲンの遮断，抗アンドロゲン剤の変更等，ARの機能を低下させる治療に腫瘍が反応することが示されていることから，二次ホルモン治療として抗アンドロゲン剤の交替療法 (抗アンドロゲン剤除去療法を含む)，エストロゲン療法，副腎皮質ステロイド療法等が選択される。また，去勢抵抗性前立腺癌全体の50%以上にARが過剰発現しており，腫瘍増殖に影響を及ぼしていると考えられている [Pienta, 2006, Chen, 2004]。現在国内で承認されている抗アンドロゲン剤は，ARが過剰発現している状況では，ARシグナル伝達を刺激する可能性があり，去勢抵抗性の腫瘍を増悪又は増殖を促進することが知られている [Kelly, 1993, Small, 1995]。抗アンドロゲン剤中止時に一部の患者で認められるPSA値の低下は，抗アンドロゲン除去症候群 (Antiandrogen Withdrawal Syndrome: AWS) として，抗アンドロゲン剤のアゴニスト作用を示唆すると考えられている [Miyamoto, 1998]。去勢抵抗性前立腺癌となった患者では，大半が最終的には前立腺癌によって死亡し，その生存期間中央値は1~2年であることが示されている [Petrylak, 2004; Pienta, 2006]。既存のホルモン治療に抵抗性となった転移性去勢抵抗性前立腺癌患者に対しては，化学療法が選択される [前立腺癌診療ガイドライン，2012年] が，現在国内

で生存期間の延長が示されている化学療法剤はドセタキセルのみである。米国ではドセタキセルと同じタキサン系の化学療法剤である cabazitaxel 及び前立腺癌ワクチンの sipuleucel-T が 2010 年に承認され、更に 2011 年に abiraterone, 2012 年に enzalutamide (MDV3100) が承認され、これらの治療が進行性前立腺癌の治療選択肢の一つとして推奨されている [NCCN ガイトライン, 2013 年]。一方、国内においては、ドセタキセルに不応となった転移性去勢抵抗性前立腺癌患者に対する有効な既承認治療はなく、国内の臨床現場からこのアンメットニーズを充足する薬剤の開発が強く望まれている。

MDV3100 はアステラス製薬株式会社と Medivation 社が共同開発中の新規経口低分子 AR シグナル伝達阻害薬である (図 2.2-1)。MDV3100 は、AR シグナル伝達経路の複数の段階を遮断し、AR へのアゴニスト作用を示さないよう合理的に設計されている。非臨床試験において、MDV3100 がアンドロゲンによる受容体の活性化 (細胞質におけるアンドロゲンの AR への結合) を競合的に阻害し、AR の過剰発現下、又は抗アンドロゲン剤に抵抗性の前立腺癌細胞においても、AR の核内移行を阻止し、更に AR とその下流遺伝子との結合を阻害することが示されている [Tran, 2009]。MDV3100 により AR のシグナル伝達が阻害された結果、AR 依存性遺伝子の発現減少、前立腺癌細胞の増殖抑制、癌細胞死の誘導、腫瘍の退縮等が認められている。また、他の抗アンドロゲン剤 (ビカルタミド等) とは異なり、MDV3100 は AR に対するアゴニスト活性を示さないことが確認されている [Tran, 2009]。

図 2.2-1 MDV3100 の化学構造, 化学名, 分子式

化学構造	
化学名	4-{3-[4-cyano-3-(trifluoromethyl)phenyl]-5,5-dimethyl-4-oxo-2-sulfanylideneimidazolidin-1-yl}-2-fluoro-N-methylbenzamide
分子式	C ₂₁ H ₁₆ F ₄ N ₄ O ₂ S

MDV3100 の臨床開発は、2007 年 7 月に米国で、去勢抵抗性前立腺癌患者を対象にした第 I 相試験 [S-3100-1-01] をヒトを対象とした初めての臨床試験として開始した。本試験で得られた結果を検討した結果、本剤の最大耐用量は 240 mg/日であり、第 III 相二重盲検試験 [CRPC2] の推奨用量は 160 mg/日を選択された。2009 年 9 月からドセタキセルを含む化学療法施行後に病勢進行を認めた去勢抵抗性前立腺癌患者を対象にし第 III 相二重盲検試験 [CRPC2] が開始された。主要評価項目である全生存期間において、MDV3100 はプラセボに対して統計的に有意な延長を示した (MDV3100 群 : 18.4 カ月, プラセボ群 : 13.6 カ月, P<0.0001)。画像診断に基づく無増悪生存期間を含むすべての副次評価項目においても MDV3100 の統計的に有意な改善が認められた。また、

本剤に特徴的な有害事象としては、痙攣発作、疲労、ほてり、頭痛、高血圧、不安、幻覚、認知障害／記憶障害、転倒、そう痒症／皮膚乾燥が認められ、本剤の安全性は全般的に良好であった。

また、第 II 相試験 [CRPC-MDA-1] においても、本剤がアンドロゲン受容体シグナル伝達を阻害していることが去勢抵抗性前立腺癌患者で確認された。このことから 2012 年 5 月に米国にて新薬承認申請し、2012 年 8 月に優先審査で承認された。

国内の臨床試験は、2010 年 11 月から去勢抵抗性前立腺癌患者を対象にした国内第 I/II 相試験 [CL-0111] を実施した。国内第 I/II 相試験 [CL-0111] においても、画像診断上 CR 又は PR であった患者の割合が 5.3%、PSA 値がベースラインから 50%以上低下した患者の割合は 28.9%であった。国内第 I/II 相試験 [CL-0111] においても腫瘍縮小例が認められ、安全性及び薬物動態においても海外で得られた結果と臨床的に意義のある相違は認められなかったことから、第 III 相二重盲検試験 [CRPC2] を検証試験として利用することは可能であると考え、国内申請にあたっては、海外臨床試験データを利用する臨床データパッケージとした。本邦においては、化学療法後の去勢抵抗性前立腺癌患者は有効な治療選択肢がない状況であることから MDV3100 は新たな治療選択肢になり得ると考えられる。

以上の結果から、本剤の医薬品製造販売承認申請を行った。

参考文献

- Akaza H, Hinotsu S, Usami M, Arai Y, Kanetake H, Naito S, et al. Combined Androgen Blockade With Bicalutamide for Advanced Prostate Cancer. *Cancer* 2009;115:3437-45
- Chen CD, Welsbie DS, Tran C et al. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nat. Med.* 2004; 10(1):33-39.
- Jemal A, Bray F, Center MM et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61(2):69-90.
- Kelly WK and Scher HI. Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal: the flutamide withdrawal syndrome. *J Urol.* 1993; 149(3):607-609.
- 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 : Available from <http://ganjoho.jp/public/statistics/pub/statistics01.html>
- Miyamoto H, Yeh S, Wilding G et al. Promotion of agonist activity of antiandrogens by the androgen receptor coactivator, ARA70, in human prostate cancer DU145 cells. *Proc. Natl. Acad Sci U. S A* 1998; 95(13):7379-7384.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guideline®) Prostate Cancer Version. 1. 2013
- 日本泌尿器科学会編. 前立腺癌診療ガイドライン 2012 年版 : 金原出版株式会社 ; 2012
- Pienta KJ, Bradley D. Mechanisms underlying the development of androgenindependent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12(6):1665-1671.
- 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* 2004; 351(15):1513-1520.
- Small EJ and Srinivas S. The antiandrogen withdrawal syndrome. Experience in a large cohort of unselected patients with advanced prostate cancer. *Cancer* 1995; 76(8):1428-1434.
- Tran C, Ouk S, Clegg NJ, Chen Y, Watson PA, Arora V, et al. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science.* 2009 May 8;324(5928):787-90.