



転移性去勢抵抗性前立腺癌に対する エンザルタミド+ドセタキセル併用療法の第Ib相試験

Phase Ib Study of Enzalutamide in Combination with Docetaxel in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer.
Morris MJ. et al.: Clin Cancer Res, 2016

背景

転移性去勢抵抗性前立腺癌 (mCRPC) の治療法として、ドセタキセル+プレドニゾン併用療法は米国で承認されており、全生存期間を改善し、前立腺特異抗原 (PSA) 濃度を低下させることが TAX 327 試験で示されている。一方、強力な経口アンドロゲン受容体阻害剤であるエンザルタミドは、ドセタキセル投与の前に投与しても、あるいは後に投与しても、全生存期間を改善させることが2件の大規模な第III相臨床試験で判明している。

ドセタキセルとエンザルタミドは、いずれもアンドロゲン受容体の核内移行とシグナル伝達を標的とする。mCRPC の治療法として、ドセタキセルとエンザルタミドの同時投与は有望と考えられる。

目的

この第Ib相試験は、mCRPCの初回治療としてドセタキセルをエンザルタミドと併用投与したときの薬物動態、忍容性、安全性を評価するために実施された。

方法

2012年1月22日から2013年7月1日までに、2カ所の癌治療センターで合計22例の患者に本試験を実施した。ドセタキセル投与歴がなく、血清テストステロン値 50ng/dL 未満であること、脳転移や心血管疾患を認めないこと、余命予測6カ月以上であることを採用の基準とした。患者には、21日間のサイクル初日にドセタキセルを1時間以上かけて静脈内投与し、ドセタキセル注入の12時間前、3時間前、1時間前にデキサメタゾンを投与した。エンザルタミドは、ドセタキセルの初回サイクル2日目から経口投与を開始した。これらの治療は、許容範囲を超える毒性の発現、別の抗癌剤などの投与開始、もしくは投与中止を治験責任医師が決定するか患者が希望するまで継続された。評価項目は、有害事象、忍容性、PSA濃度、ドセタキセルの薬物動態パラメータとした。

結果

患者21例に併用療法を中央値3.9カ月間施行し、ドセタキセルは中央値5サイクル実施された(1例は開始直後に脱落)。10例が本試験最終日(2013年7月1日)まで脱落せずに参加を続け、12例はそれ以前に中止した。

薬物動態を評価したところ、ドセタキセル単剤療法と比較して、併用療法ではドセタキセルの幾何平均曝露量は11.8%減少し、最高血中濃度は3.7%減少した。併用療法中に最も多く認められた副作用は好中球減少症(86.4%)および全身倦怠感(77.3%)であり、18.2%では発熱性好中球減少症が報告された。患者の95%ではPSAがベースラインから50%以上減少しており、65%では90%以上減少していた(ともに持続期間は中央値226日)。

結論

好中球減少症、発熱性好中球減少症の発現率は予測よりも高かったものの、mCRPCに対するドセタキセル+エンザルタミド併用療法は実施可能と思われる。ドセタキセルの曝露量と血中濃度は減少していたが、これは臨床的に意味があるとは考えられなかった。ほぼ全ての患者でPSAが減少したが、症例数が少ないため、この結果は慎重に解釈すべきであり、より大規模な試験が必要である。著者らは本併用療法のさらなる試験を計画している。