

低リスク前立腺癌患者を対象とした
低用量クロルマジノンの監視療法継続率に対する効果を検討する
多施設共同、プラセボ対照、無作為化二重盲検群間比較試験
(PROSAS試験)

UMIN試験ID: UMIN000012284

JRCT臨床研究実施計画番号: JRCTs061180024

鳥本一匡¹ 藤本清秀¹ 田中宣道¹ 赤座英之² 笥 善行³

堀江重郎⁴ 平尾佳彦⁵ 大橋靖雄⁶

1 奈良県立医科大学 泌尿器科 2 東京大学大学院 情報学環・学際情報学府

3 香川大学 4 順天堂大学医学部附属順天堂医院

5 大阪暁明館病院 6 中央大学理工学部 人間総合理工学科

第108回日本泌尿器科学会総会 CO I 開示

筆頭発表者名： 鳥本 一匡

研究費： あすか製薬株式会社

背景

◆ PSAに基づく前立腺癌診断により、**低リスク患者の割合が増加**

◆ 低リスク患者に対する治療選択肢には、
手術療法および放射線療法など根治治療に加えて、
治療に伴う**合併症や費用の軽減**によりQOL向上を目指す
監視療法*がある

* 暫時治療開始を延期しても生命予後に悪影響を与えないと考えられる
患者で、定期追跡により**根治的治療を開始すべき時期**を判断する

背景

監視療法の問題点

◆ 適応患者の選択基準

厳しい⇒「過剰」治療

甘い ⇒ 生命予後に悪影響

◆ 追跡方法の妥当性

PSA動態に依存⇒ 信頼性が低い

生検 ⇒ 患者負担が増加する

背景

監視療法にかかる懸念

- ◆ 長期の安全性
- ◆ 精神面を中心としたQOLへの影響

目 的

低用量クロルマジノン酢酸エステル投与が
監視療法継続率に与える影響を検討する

対 象

- ◆ 65歳以上の男性
- ◆ 前立腺癌 cT1cN0M0
Gleasonスコア ≤ 6
PSA ≤ 10 ng/mL
- ◆ ECOG PS 0 or 1
- ◆ 未治療患者
- ◆ 監視療法中の場合、施行後 6か月以内

対 象

除外基準

- (1) 活動性の重複癌
- (2) 重篤な肝障害、肝疾患
- (3) 重篤な疾病(例えば:慢性腎不全、心不全、3ヶ月以内の心筋梗塞、コントロール不良の高血圧・糖尿病、重度の肺線維症、活動性の間質性肺炎、免疫不全、他)
- (4) 重篤な薬物アレルギー／過敏症
- (5) 活動性尿路性器感染症
- (6) 疼痛などを主体とする前立腺炎症状
- (7) 重度の下部尿路症状(lower urinary tract symptoms; LUTS)を有し、外科的治療の介入を必要とする
- (8) 前立腺の外科的治療歴
- (9) 抗アンドロゲン剤及び5 α 還元酵素阻害薬の使用を中止できない
- (10) 5年以上の生存が期待できない

方 法

■ クロルマジノン群

クロルマジノン酢酸エステル錠(プロスタール[®]錠25)

1回1錠 1日2回食後

■ 偽薬群

偽薬 1回1錠 1日2回食後

□ 服用期間 3年

➤ 許容される併用療法: α 1遮断薬、抗コリン薬

➤ 許容されない併用療法:

前立腺癌治療、抗アンドロゲン薬、5 α 還元酵素阻害薬

TURPなど

方 法

有効性評価

- ◆ 3か月ごと: PSA
- ◆ 6か月ごと: 直腸診、超音波検査
- ◆ 1年ごと: 画像検査、QOL調査、テストステロン
- ◆ 1および3年目: 前立腺生検

安全性評価

- ◇ 1および2か月目: 自覚症状・他覚所見、血算、血液生化学
- ◇ 3か月ごと: 自覚症状・他覚所見、血算、血液生化学、尿検査
- ◇ 1年ごと: 心電図

方 法

主要評価項目

- ・ 監視療法の継続率

副次評価項目

- ・ PSA
- ・ テストステロン
- ・ 治療成功期間
- ・ 腫瘍進行度
(Gleasonスコア、TNM分類、増悪率及び遠隔転移発生率など)
- ・ QOL (SF-8、EPIC、IPSS)
- ・ 安全性 (有害事象発現率、副作用による中止率など)

結果

全登録例 147 例

クロルマジン群 74 例

試験薬を服用しなかった 3 例

解析症例 71 例

中央値 70.0歳
(四分位 67.0-75.0歳)

偽薬群 73 例

試験薬を服用しなかった 1 例

解析症例 72 例

中央値 71.0歳
(四分位 67.0-74.5歳)

3か月	64 例	71 例
6か月	59	70
1年	53	50
1年 6か月	44	40
2年	38	36
2年 6か月	33	26
3年	27	23

結 果

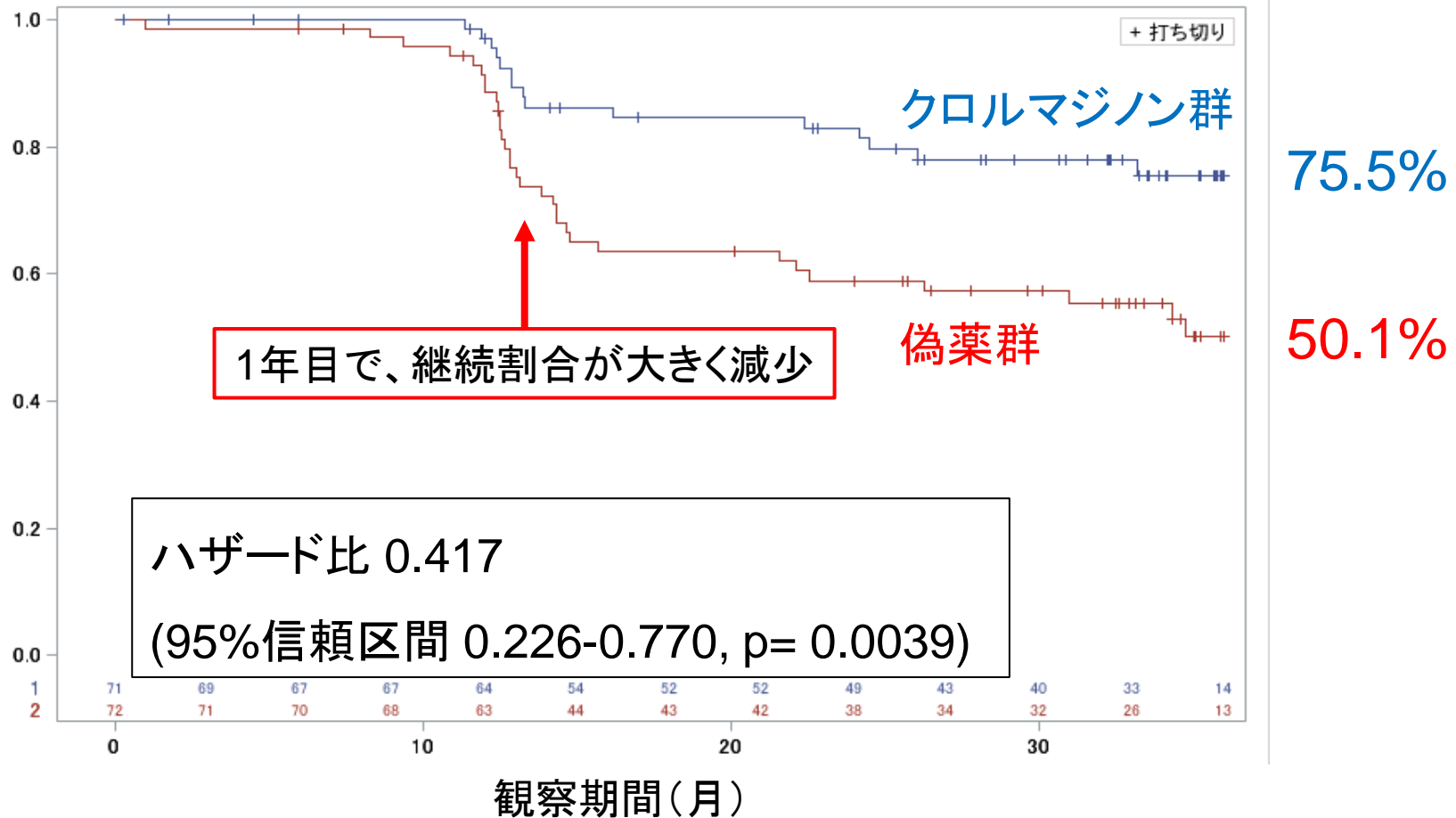
患 者 背 景

因 子		クオルマジノン群		偽薬群		P 値
前立腺癌治療歴	なし	65	91.5 (%)	66	91.7 (%)	1.0000
	あり	6	8.5 (%)	6	8.3 (%)	
「あり」の場合	監視療法	6	100.0 (%)	6	100.0 (%)	
Gleasonスコア	5	5	7.0 (%)	3	4.2 (%)	0.4936
	6	66	93.0 (%)	69	95.8 (%)	
前立腺体積 (mL)		64.9 ± 9.3		64.4 ± 9.5		0.7470
PSA (ng/mL)		6.1 ± 2.0		6.4 ± 2.4		0.4021
テストステロン (ng/mL)		5.1 ± 2.0		5.6 ± 1.9		0.1273

結 果

主要評価項目

監視療法の継続率



結 果

副次評価項目

有害事象の発生

★報告がなかった症例を除いた解析

	なし	あり	合計	P値
クロルマジノン群	32 (50.79)	31 (49.21)	63 (100)	<0.0001
偽薬群	59 (86.76)	9 (13.24)	68 (100)	

※ 症例数(%)

「重篤」有害事象

クロルマジノン群： 悪性新生物 2例 肝胆道系障害その他 1例
血腫 1例

偽薬群： 悪性新生物 1例

結 果

有害事象による**中止** ★報告がなかった症例を除いた解析

	なし	あり	合計	P値
クロルマジノン群	55 (87.3)	8 (12.7)	63 (100)	0.0142
偽薬群	67 (98.5)	1 (1.5)	68 (100)	

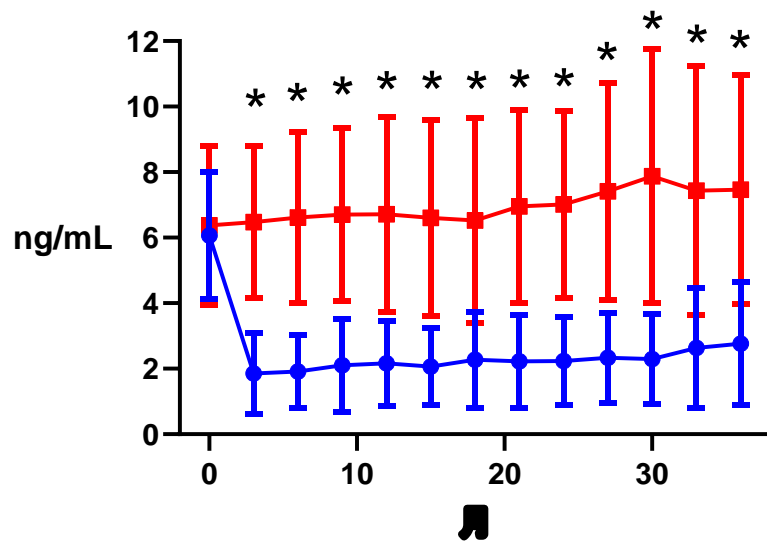
※ 症例数(%)

割付群	有害事象	CTCAE Grade	症例数
クロルマジノン群	肝胆道系障害その他	G3	2
		G2	1
		G1	3
	血栓・塞栓症	G3	1
	全身性浮腫	G2	1
偽薬群	非心臓性胸痛	G3	1

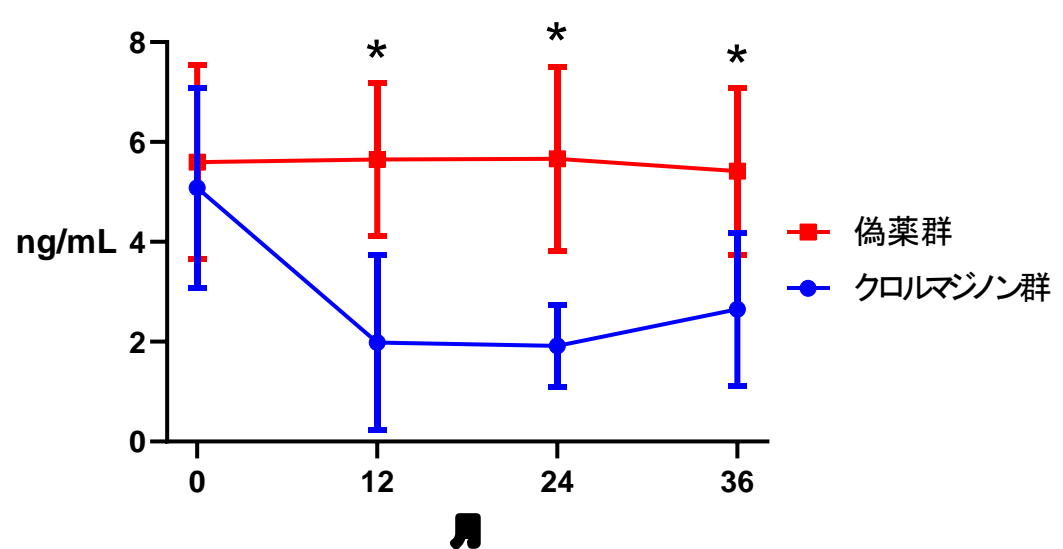
結果

副次評価項目

PSA



テストステロン



クロルマジノン群

- ✓ PSA 平均 4.0 - 5.5 ng/mL 低下
- ✓ テストステロン 低下

結 果

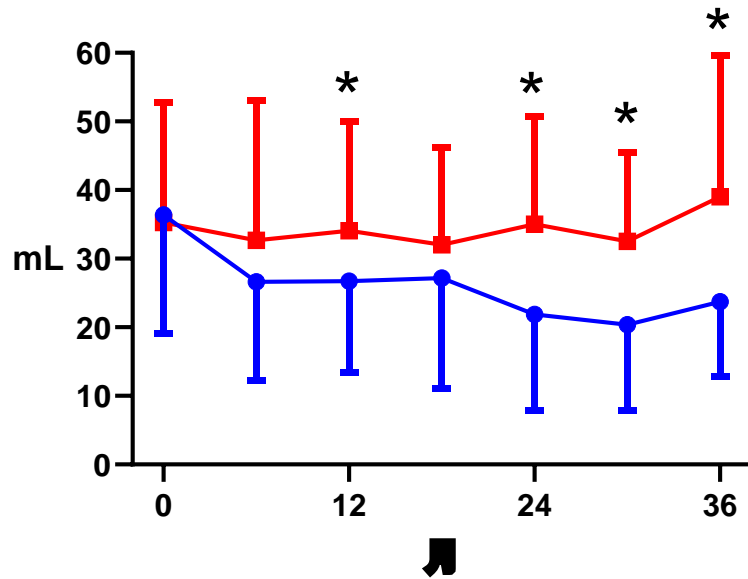
副次評価項目

Gleason スコア

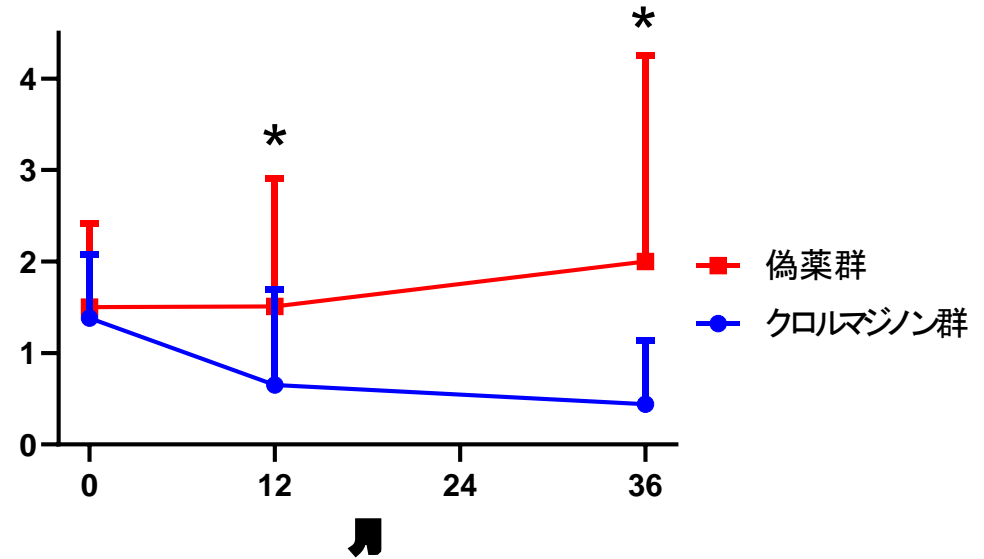
時期	薬剤	症例数	がん 検出なし	%	GS 5	%	GS 6	%	GS 7	%	GS 8	%
投与前	クロルマジノン 群	71	0	0.0	5	7.0	66	93.0
	偽薬群	72	0	0.0	3	4.2	69	95.8
12か月	クロルマジノン 群	46	28	60.9	1	2.2	14	30.4	3	6.5	.	.
	偽薬群	43	13	30.2	2	4.7	24	55.8	3	7.0	1	2.3
36か月	クロルマジノン 群	17	11	64.7	0	0.0	1	5.9	4	23.5	1	5.9
	偽薬群	17	3	17.6	0	0.0	10	58.8	4	23.5	0	0.0

結果

前立腺体積



陽性コア数

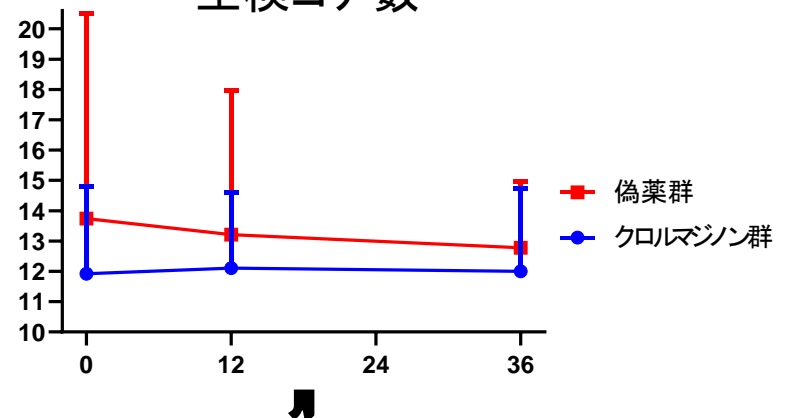


クロルマジノン群

- ✓ 前立腺体積が減少
- ✓ 陽性コア数が減少

※生検コア数：群間差なし

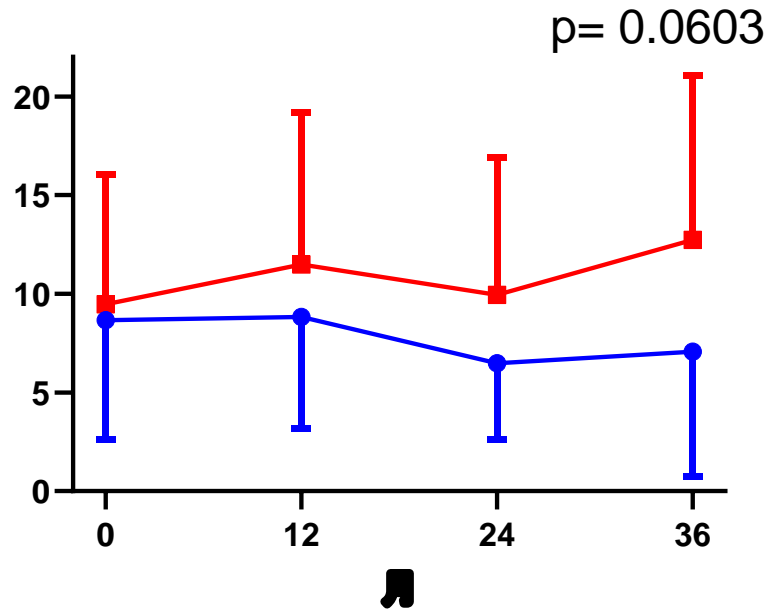
生検コア数



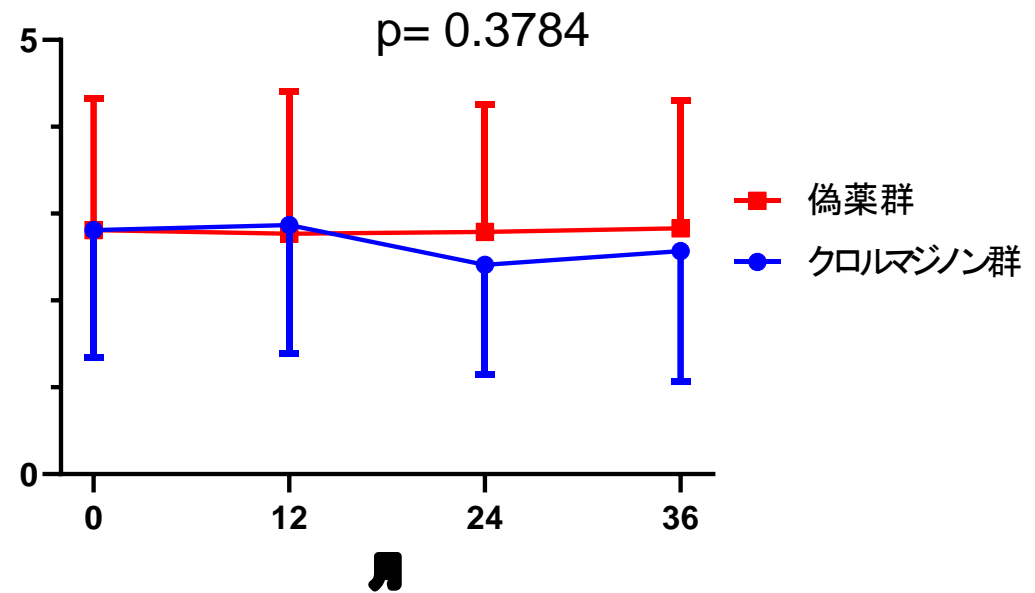
結 果

副次評価項目

IPSS



QOL



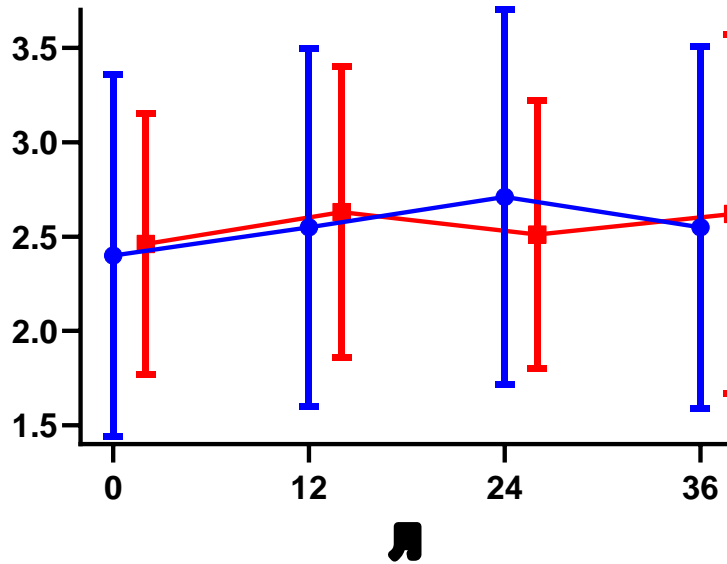
下部尿路症状： 群間差なし

※ クロルマジノン群で軽い傾向

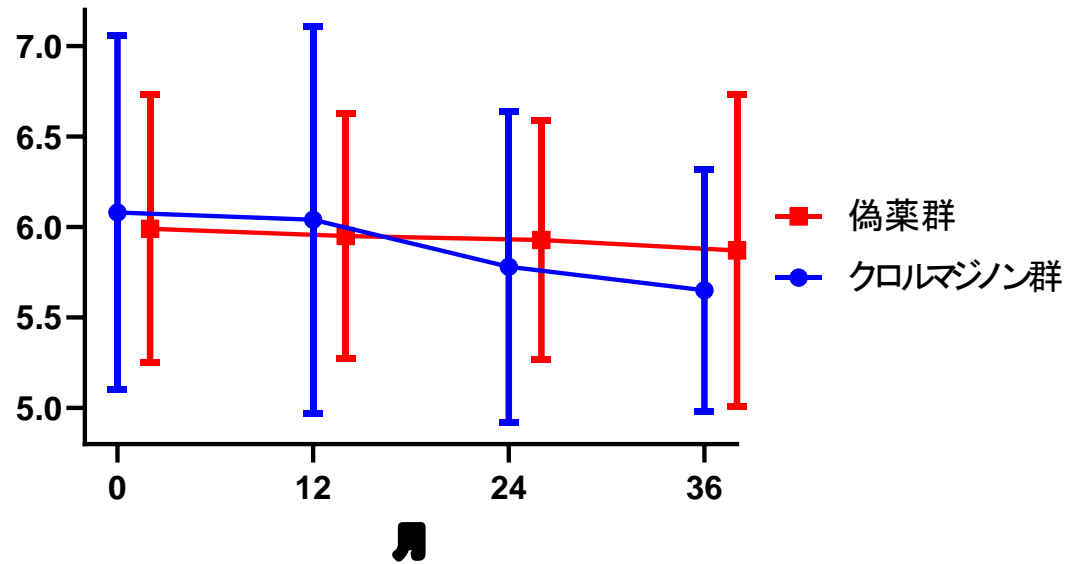
結果

副次評価項目

SF-8
身体的QOL



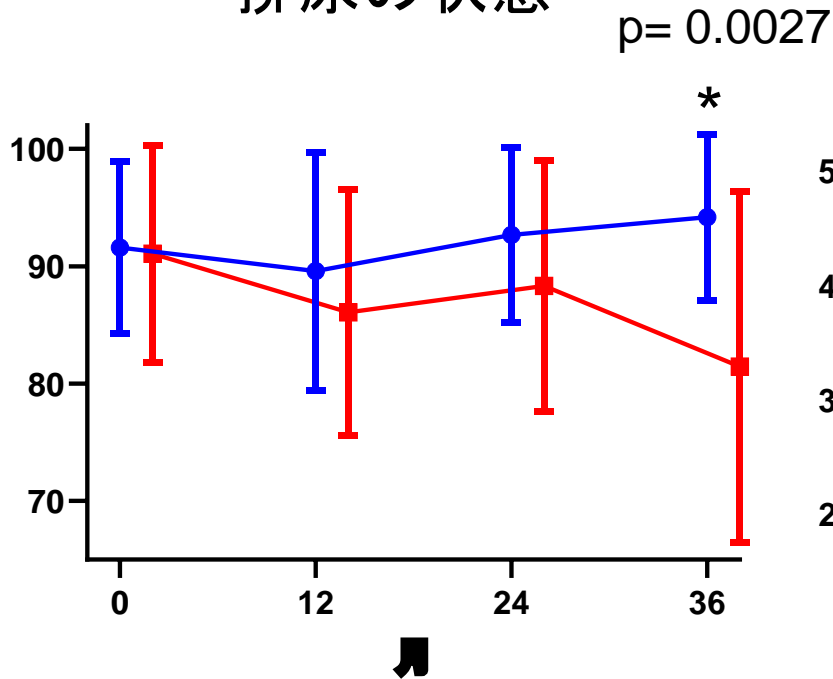
SF-8
精神的QOL



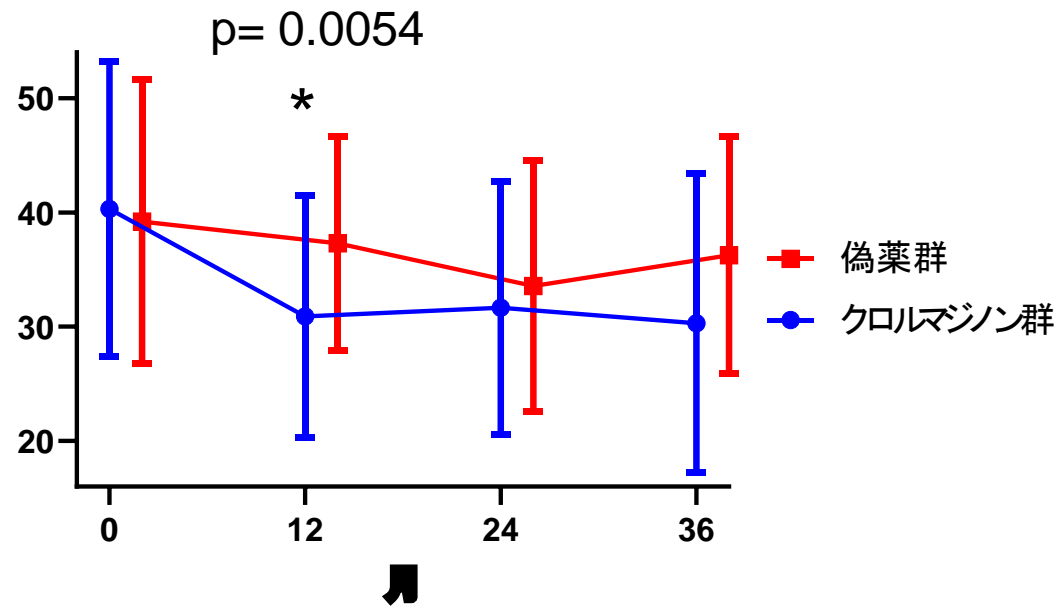
QOL: 群間差なし

結 果

EPIC 排尿の状態



EPIC 性機能

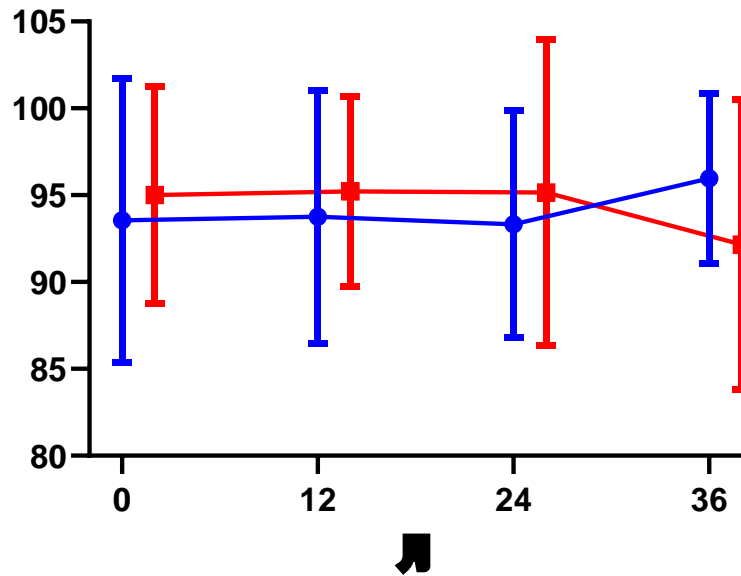


クロルマジノン群

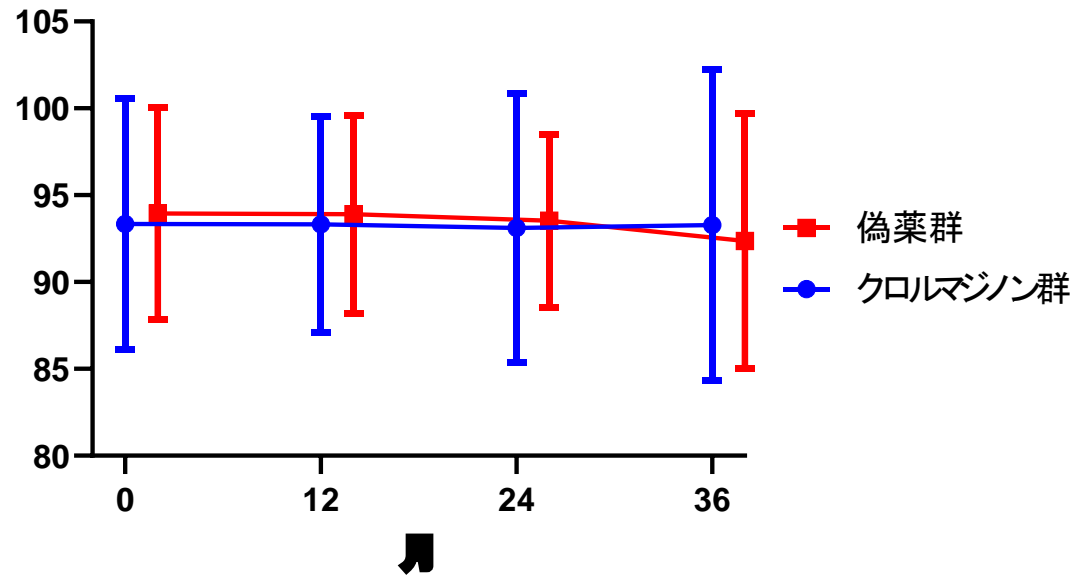
- ✓ 排尿に関するQOL: 高い
- ✓ 性機能に関するQOL: 低い

結 果

EPIC 排便とおなかの状態



EPIC ホルモン機能

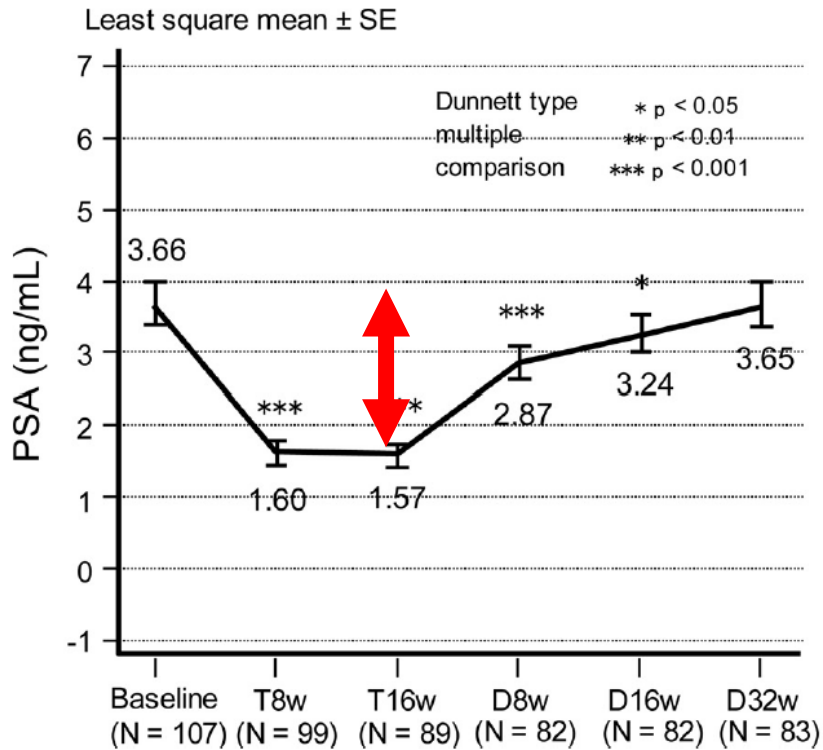


QOL: 群間差なし

考察

前立腺肥大症に対して、クロルマジノン 50 mg/日を投与

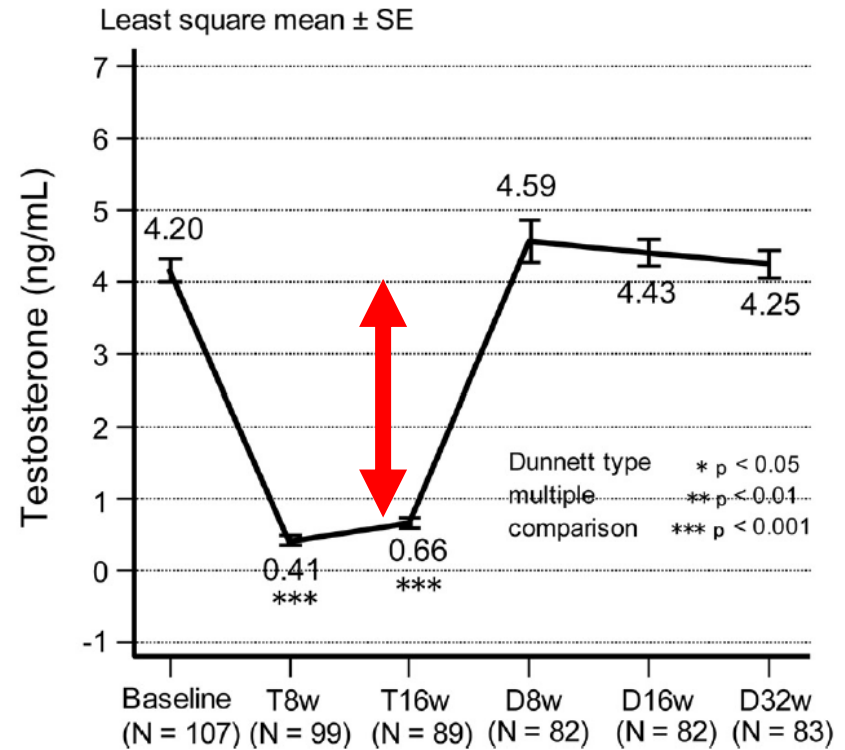
PSA 57.6% 低下



投与

中止

テストステロン 84.4% 低下



投与

中止

考 察

世界的な規模で遂行中の監視療法に関する前向き研究

Prostate cancer Research International:

Active Surveillance (PRIAS) study

選択基準

- cT1 or T2
- PSA \leq 10 ng/mL PSA density $<$ 0.2 ng/mL per mL
- Gleasonスコア \leq 6 かつ 陽性コア数 1 or 2

Eur Urol. 63:597-603,2013

追跡方法

- PSA 3 - 6か月ごと
- 再生検 1, 4, 7年目
 - ⇒ 陽性コア数 $>$ 2 または Gleasonスコア $>$ 6 または PSA倍加時間 $<$ 3年
 - ⇒ 治療を推奨する

考 察

Health-related quality of life in Japanese low-risk prostate cancer patients
choosing active surveillance: 3-year follow-up from **PRIAS-JAPAN**

World J Urol. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03494-4>

SF-8	登録時 (n = 525)	1年 (n = 345)	2年 (n = 212)	3年 (n = 174)
身体的QOL	52.7 (48.9–55.0) p < 0.001	52.7 (48.1–54.9) p < 0.001	52.0 (48.1–53.7) p = 0.017	52.7 (47.7–54.6) p = 0.10
精神的QOL	51.1 (47.2–54.5) p = 0.001	51.7 (47.9–54.5) p < 0.001	52.9 (48.7–55.2) p < 0.001	52.9 (47.8–54.5) p = 0.004

中央値(四分位範囲)、p値(vs. 健常者QOL: 50)

監視療法を受けた患者の**QOL**は、

- 健常者よりも高い
- 追跡中に低下しない

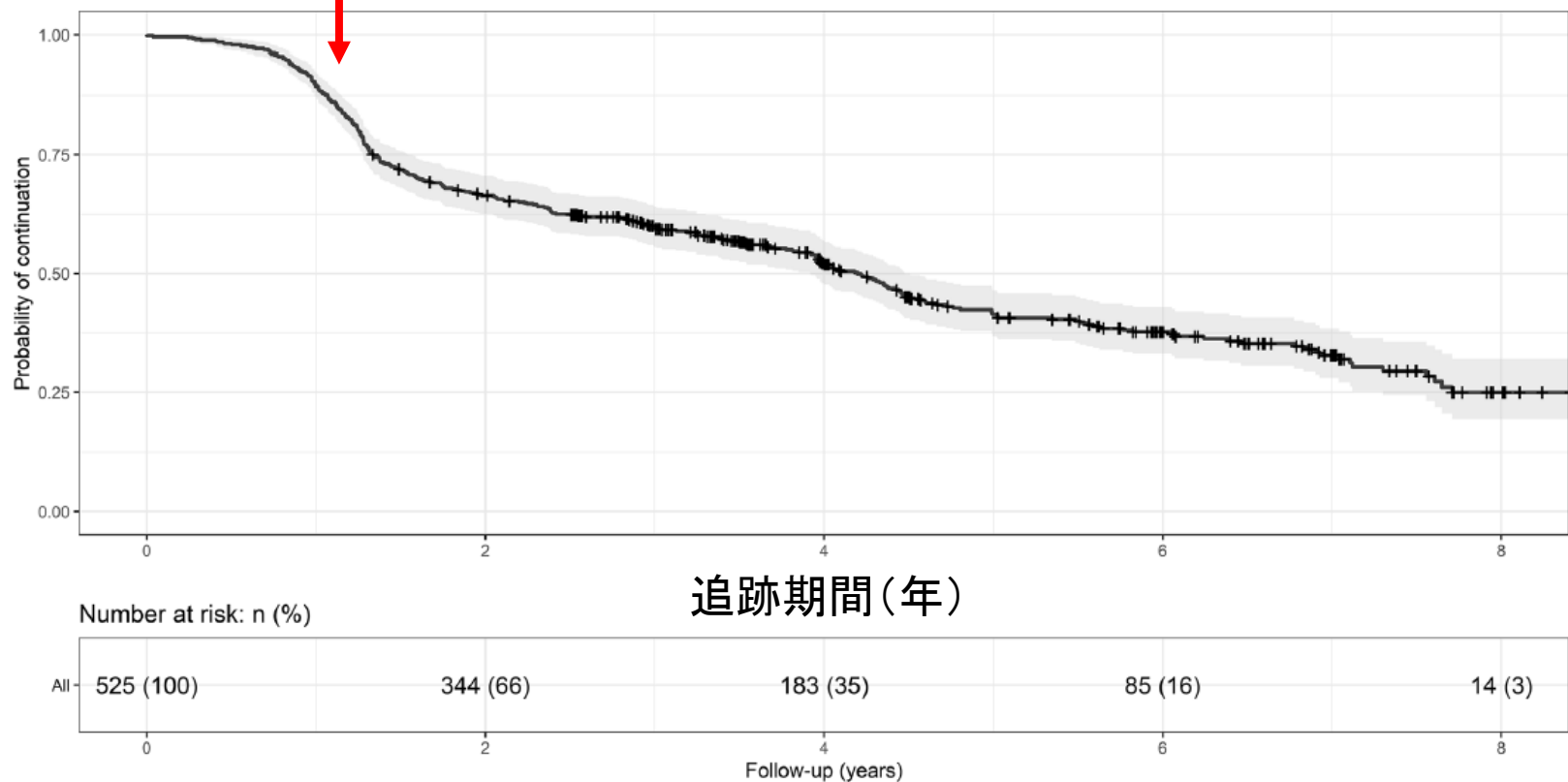
考 察

Health-related quality of life in Japanese low-risk prostate cancer patients choosing active surveillance: 3-year follow-up from **PRIAS-JAPAN**

World J Urol. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03494-4>

1年目で、継続割合が大きく減少

※ QOLは、監視療法中止と関連しない



考 察

PROSAS試験

主に「病勢悪化」により、1年目で監視療法継続割合が下がった

試験終了詳細	割付薬剤		合計
	クロルマジノン群	プラセボ群	
病勢悪化	15	29	44
上記以外の理由により……	0	3	3

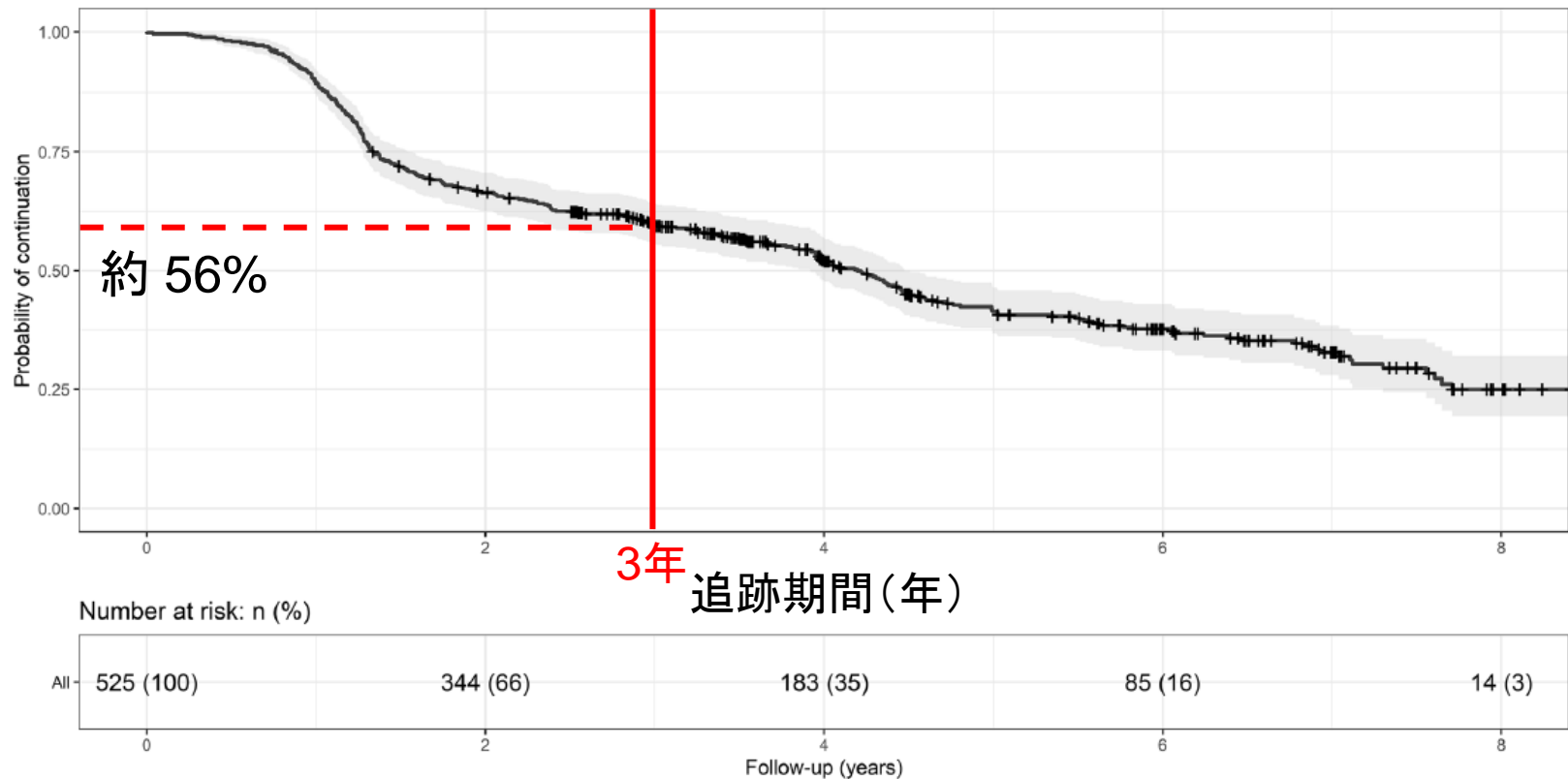
中止理由その他詳細	割付薬剤		合計
	クロルマジノン群	プラセボ群	
被験者より同意の撤回	5	2	7
被験者が転院により試験を継続できない	4	4	8
明らかに服薬コンプライアンスが悪い (50%以下の服用率)	1	0	1

考察

Health-related quality of life in Japanese low-risk prostate cancer patients choosing active surveillance: 3-year follow-up from **PRIAS-JAPAN**

World J Urol. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03494-4>

「継続率」は、PROSAS試験の偽薬群と同等



考 察

監視療法にかかる懸念

- ◆ 長期の安全性
- ◆ 精神面を中心としたQOLへの影響

考 察

監視療法にかかる懸念

◆ 長期の安全性

◆ 精神面・生活の質（QOL）への影響

Cleared

考 察

監視療法にかかる懸念

◆ 長期の安全性

◆ 精神面を中心としたQOLへの影響

再生検による追跡が必要だが、同意しない患者が少なくない

1年目の再生検に同意を得られなかった割合

• PRIAS-JAPANコホート: 24.2% *World J Urol. 33:981–987,2015*

• 全PRIASコホート: 診断時生検で合併症あり群 17%

合併症なし群 10%

BJU Int. 118:366–371,2016

考 察

監視療法にかかる懸念

◆ 長期の安全性

◆ 精神面を中心としたQOLへの影響

追跡に伴う**患者負担を軽減**する必要がある

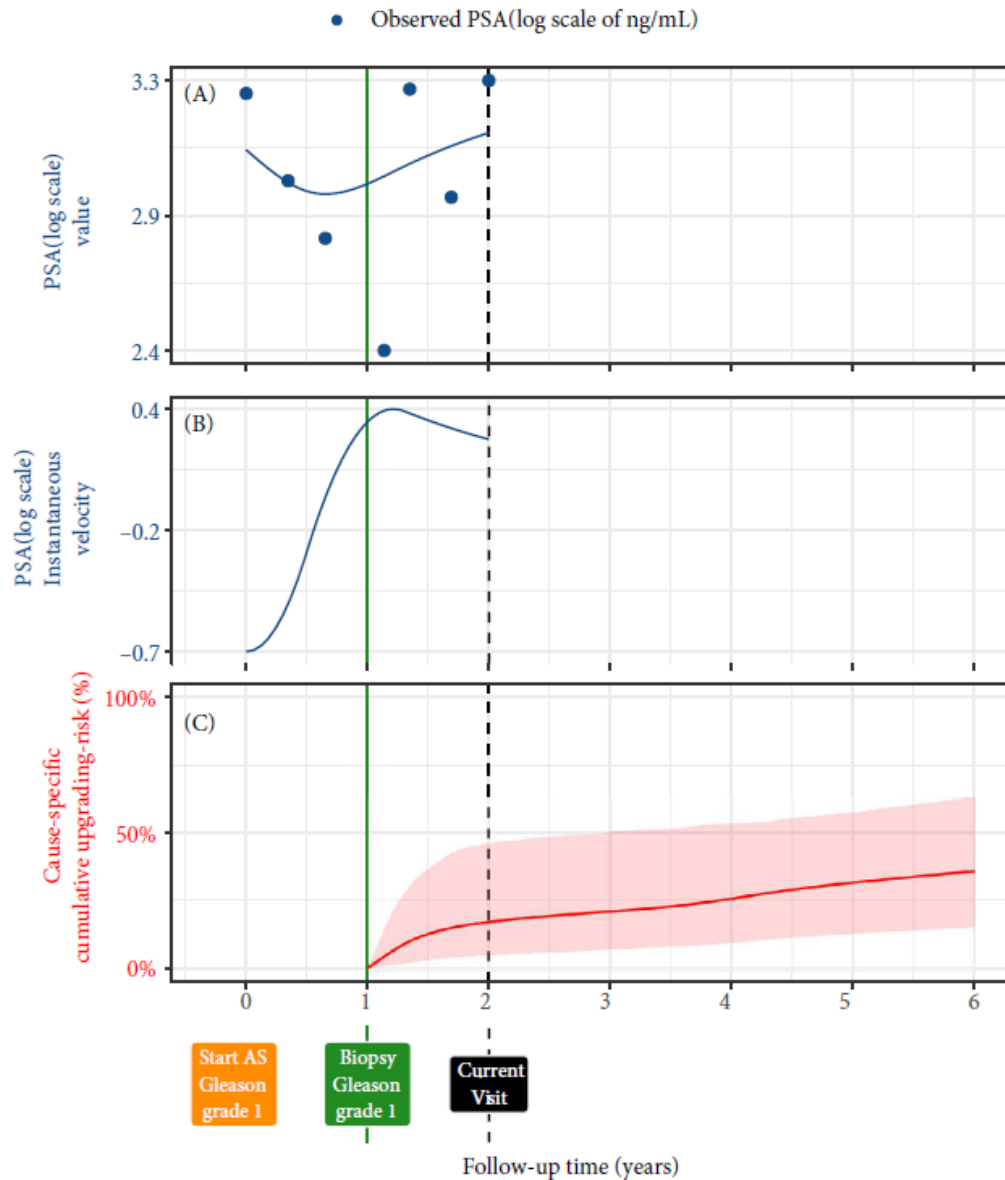
➤ 再生検の頻度を、リスクに応じて個別化する

BJU Int 2020 doi:10.1111/bju.15136

➤ 生検の代わりに、MRIを用いる

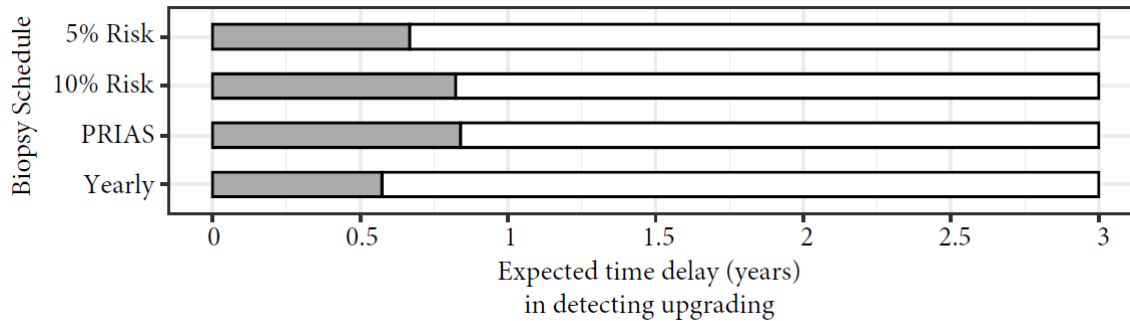
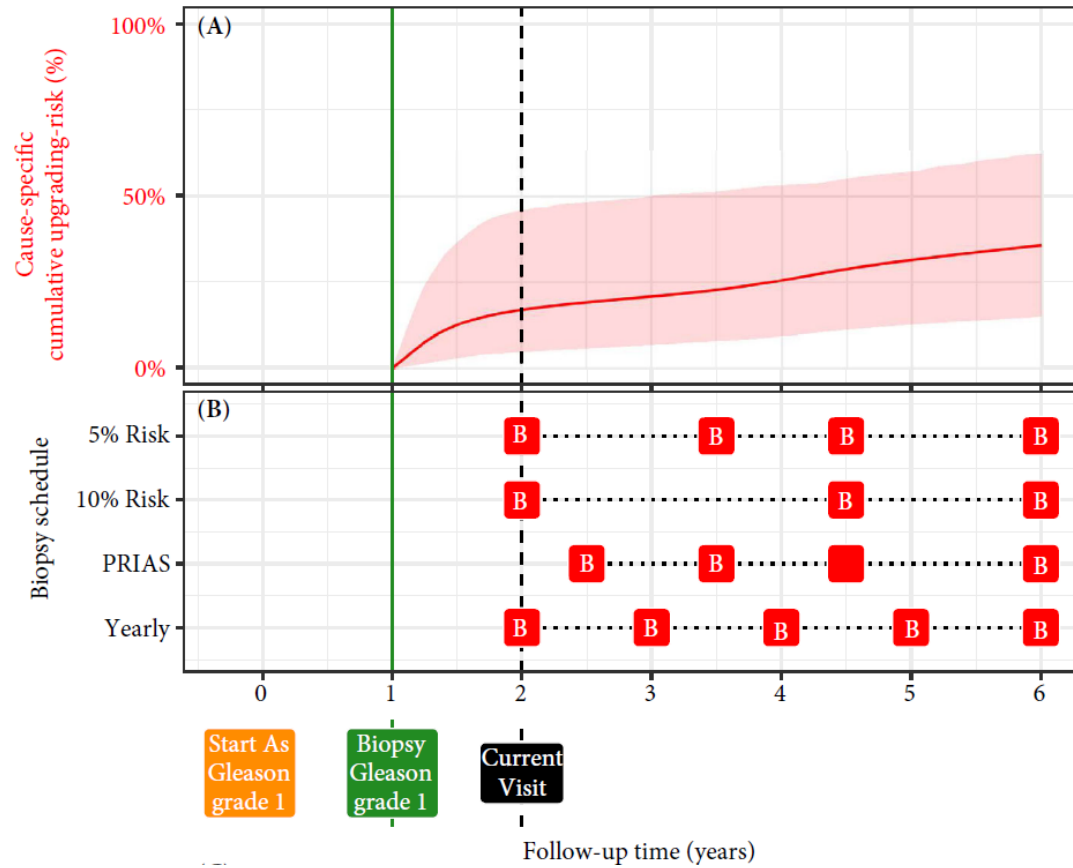
Eur Urol. 67:627–36,2014

考 察

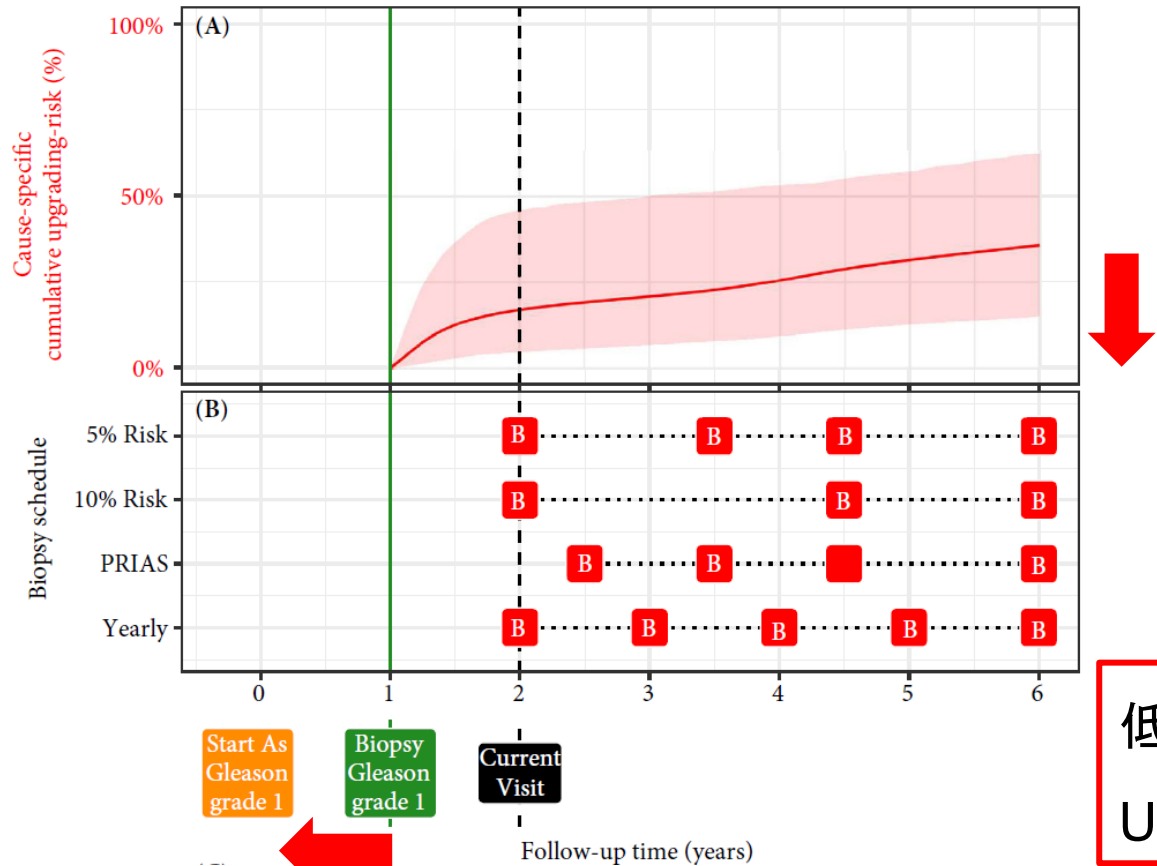


PRIAS試験のPSA動態を用いた
Upgradeしていないことを確認した
生検以降における
Upgradeリスクを予測するモデル

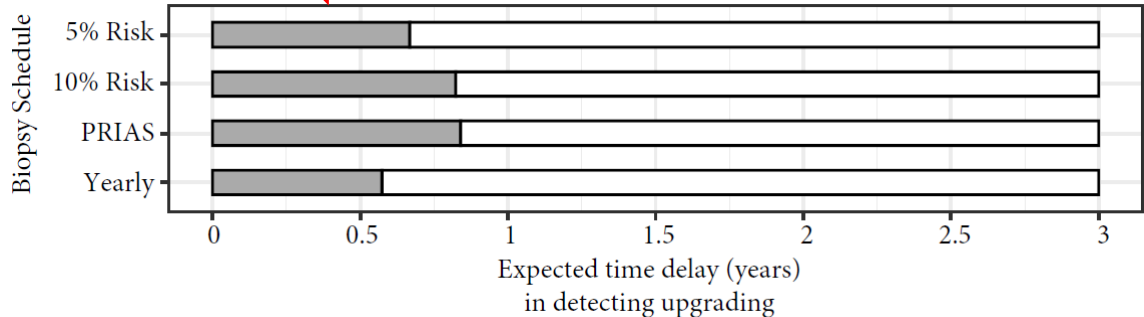
考察



考察



低用量クロルマジノン投与が Upgrade リスクを下げる可能性



考 察

監視療法にかかる懸念

- ◆ 長期の安全性 低用量クロルマジノンが向上させる？
- ◆ 精神面を中心としたQOLへの影響

結 語

PROSAS試験において

- 低用量クロルマジノンは、
監視療法継続率を向上させた（延長効果は、約2倍）
- 約半数で有害事象が発生したが、
重篤なものは4例のみであった
- 前立腺体積および陽性コア数の減少から、
腫瘍進展を阻害する効果が示唆された

低用量クロルマジノンは、監視療法の質を向上させる
選択肢のひとつである