

シンポジウム1: 前立腺癌におけるそもそもとまとう

そもそも本当に“日本人”はホルモン療法がよく効くのか？

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科腫瘍学講座泌尿器科学分野

鑑野 秀一*・榎田 英樹

(受付日: 2022 年 1 月 20 日)

抄録:

前立腺癌治療におけるホルモン療法は、その登場から 70 年以上も経過した現在でも中心的な存在でありつづけている。外科的または内科的去勢と抗アンドロゲン薬の併用による複合アンドロゲン遮断 (combined androgen blockade: CAB) 療法は標準的な治療として長らく行われてきた。現在は新規ホルモン薬が広く用いられるようになったが、それでも本邦では第一世代抗アンドロゲン薬が使われる機会がまだ多いと思われる。その背景には欧米と比較し、本邦では進行性前立腺癌に CAB 療法が広く行われてきた経緯があること、本邦における CAB 療法の有用性に関する多くの報告があることなどが影響していると思われ、“日本人はホルモン療法が効きやすい”という漠然とした印象を持つ泌尿器科医も多いのではないかと推察される。

そこで本稿では、そもそも日本人は他の人種・民族と比較してホルモン療法がよく効くのか？というクリニカルクエスチョンを設定し、過去の文献等を引用して日本人のホルモン療法の効果について考察する。

(西日泌尿, 84: 322-325, 2022)

キーワード: 前立腺癌, ホルモン療法, 日本人, 人種, 民族

はじめに

1940 年代の Huggins ら¹⁾によるアンドロゲン除去療法 (androgen deprivation therapy: ADT) の有効性についての報告以来、70 年以上経過した現在も前立腺癌治療においてホルモン療法は中心的な治療でありつづけている。その後、1982 年に Labrie ら²⁾が外科的または内科的去勢と抗アンドロゲン薬の併用による CAB 療法の去勢単独治療に対する優位性を報告し、本邦においても局所進行性前立腺癌や転移性前立腺癌に対する有効な治療法として広く用いられてきた。

CAB 療法時代の治療成績に関する報告や、現在使われている新規ホルモン薬の臨床試験の結果から、日本人におけるホルモン療法の効果について振り返る。また、臨床試験における人種・民族の取り扱い、前立腺癌に関する遺伝的要因の人種・民族差についても概説する。

今回、データベースとして PubMed を利用し、

“prostate cancer”, “race”, “ethnicity”を検索用語として得られた、最近 10 年以内に発表された文献を中心に引用した。

また、日本人の定義には様々なものがあり文脈により異なるが、ここでの日本人の定義は“日本の医療機関で治療を受けることができる人”と定義する。

日本人は他の人種・民族より
CAB 療法が効きやすいのか？

CAB 療法が提唱されて以来、転移性前立腺癌に対する CAB 療法の有効性と安全性について数多くの臨床試験が行われた。Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group (PCTCG) による 27 の無作為化試験 (n=8,275) のメタアナリシス³⁾によると、CAB 療法で治療された患者の 5 年生存率は去勢単独療法と比較して改善する傾向を認めたものの統計学的な有意差はなかったと報告されている (5 年生存率 25.4% vs 23.6%, p=0.11)。また、CAB 療法の 5 年生存率は去勢単独と比較して有意な差を認めた (ハザード比: 0.871) とする Samson ら⁴⁾のメタアナリシス (n=6,871) の報告においても有害事象発

* 〒 890-8544 鹿児島県鹿児島市桜ヶ丘 8 丁目 35-1
TEL 099-275-5395, FAX 099-275-6637
E-mail: taracho@m3.kufm.kagoshima-u.ac.jp

現のリスク上昇や QOL 低下の可能性を考慮し、CAB 療法を行うかは包括的に検討されるべきとしている。

一方、本邦における CAB 療法と去勢単独療法の比較試験⁵⁾においては、全生存率は CAB 療法の方が去勢単独療法よりも有意に高いと報告されている（ハザード比：0.78）。サブ解析では C 期および D1 期において CAB 療法の全生存率の優位性が認められたが、D2 期においては海外からの報告と同様に優位性は認められなかった。有害事象や副作用の発現プロファイルは両群間で差はなく、排尿障害や疼痛に関する QOL は CAB 療法で優れていた⁶⁾。このことから本邦においては広く CAB 療法が行われてきた。

日本と米国の一次ホルモン療法について後方視的に比較した報告⁷⁾において、CAB 療法の施行率は本邦の方が米国よりも高いとされている（66.9% vs 46.4%）。また海外におけるピカルタミドの承認容量は 50 mg であり、本邦の承認容量である 80 mg よりも低容量であるため治療条件が異なる。本邦でホルモン療法を受けた男性の癌特異的死亡率は米国の半分以下であったという結果だけを見れば、日本人はホルモン療法が効きやすいのではないかという印象を持ってしまいが、そもそも CAB 療法の施行率やピカルタミドの容量が異なることに留意すべきである。

日本人と他の人種・民族との間で同じ治療内容で CAB 療法の治療効果を直接比較した臨床試験は存在せず、これらの後ろ向き研究の結果からは日本人は他の人種・民族と比較してホルモン療法がよく効くと評価することはできない。

日本人は他の人種・民族より 新規ホルモン薬が効きやすいのか？

本邦においては 2014 年以降、アピラテロン、エンザルタミド、アパルタミド、ダロルタミドなど新規ホルモン薬が使われるようになった。転移性去勢感受性前立腺癌に対してアピラテロンの効果が示された LATITUDE 試験の日本人患者のサブグループ解析の報告⁸⁾によると、他のアジアやヨーロッパの国々と同様にアピラテロン群がプラセボ群と比較して全生存率を改善する傾向が認められた（ハザード比：0.61）。全生存率のカプランマイヤー曲線だけを見れば日本人の方が全体集団よりも効果が高いようにも見えるが、この結果はあくまでもサブグループ解析であり、後治療を受けた割合は日本人群の方が全体集団よりも高いことも要因の一つであると考えられる。また、転移性去勢感受性前立腺癌に対するエンザルタミドの ARCHES 試験やアパルタミドの TITAN

試験における日本人サブグループ解析の報告⁹⁾¹⁰⁾においても、全体集団と同様にエンザルタミド群やアパルタミド群はプラセボ群と比較して画像上の無増悪生存率を改善する傾向が認められた。

これらの新規ホルモン薬における治験は、いずれもサブグループ解析の一つであるため、この結果により日本人は海外の人々と同等の効果があることは言えるが、日本人はホルモン療法の効果が他の人種・民族より高いと評価することはできない。

臨床試験における人種・民族の取扱について

前立腺癌の生涯罹患率について人種・民族別に見た報告¹¹⁾によると、生涯罹患率および前立腺癌死亡率ともに最もリスクが高いのは黒人で、次いで白人、アジア人の順とされている。このように臨床試験において、人種・民族は治療効果や安全性について解析を行う、サブグループの一つとして用いられてきた。人種とは骨格、皮膚の色、毛髪など先天的・形態学的な特徴による概念であり、コーカソイド、モンゴロイド、ネグロイドなどに分類される。また、民族とは言語、宗教、生活様式、歴史など後天的・文化的な特徴による概念であり、日本においても大和民族、アイヌ民族、琉球民族などの分類がある。このように人種や民族は社会的に構築された概念であると言える。

国際的な臨床試験において日本人はアジア人の集団に層別されるが、アジアは地理的に範囲が広大であり、アラブやインドなどのコーカソイド、スリランカなどのオーストラロイド、東アジアのモンゴロイドのように人種で見れば多様である。このことからアジア人という大きな地域の枠組みを、黒人や白人といった人種と比較することに果たして意味があるのかという疑問が残る。最近の臨床試験においては、地域が考慮されるようになってきており、人種・民族の層別化においてもヨーロッパ系アメリカ人やアフリカ系アメリカ人など、地理的名称が層別するのに用いられるようになってきている。グローバル社会である現状と人間の遺伝的分化の観点から考えれば妥当な層別の方法であると思われる。

また、地域によってスクリーニングや治療へのアクセスに格差があること、生活習慣や環境因子なども影響を与える外因性の民族的要因として推測されている。医薬品規制調査国際会議（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：ICH）の国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドライン¹²⁾によると、これらの地域間の要因のばらつきは国際共同治験を立案

する際に、民族的要因の分布や地域間の類似性に基づく地域の併合を行い、適切に地域の層別化を行うことにより軽減できる場合があるとされている。また、層別化に加えて適切な症例数の配分が行われていることも重要である。

これらを踏まえると、今後の国際的な臨床試験の立案において、日本人は東アジアなどの地域で層別され、バランスのとれた症例配分がなされることが望ましいと考える。そうすることで初めて治療効果に地域差が存在するのか明らかとなり、そこから潜在的な内因性・外因性民族的要因の検討につながるのではないかと考える。

ちなみに本邦の国内における人種・民族の実態についてはどうであろうか。法務省の出入国在留管理庁の資料¹³⁾によれば在留外国人数は増加傾向にあり、令和2年末の時点で約290万人いるとされ、日本の総人口の約2%を占めている。その国別の内訳をみると上位3カ国は中国、韓国、ベトナムと、日本と同じ東アジアに属する国々が全体の約6割を占めている。このことから、現時点では国内における臨床試験においては人種差を考慮する必要性は低いと思われる。

日本人の前立腺癌に関する遺伝的要因について

現在のところ、前立腺癌のホルモン療法の治療感受性に関わる先天的・遺伝的要因については明らかではないが、前立腺癌罹患リスクに関連する遺伝的要因については明らかになりつつある。日本人におけるゲノムワイド関連研究 (genome-wide association study : GWAS) から前立腺癌罹患リスクに関連する一塩基多型において、日本人で新たに発見された多型が報告¹⁴⁾¹⁵⁾されてきており、人種・民族間における遺伝的要因に差があることが示唆されている。今後、さらに多くの人種・民族におけるGWASが進み、前立腺癌の治療に影響を与えるような遺伝的要因に人種・民族間で差があるのか明らかになることを期待したい。

おわりに

転移性前立腺癌に対する日本人のホルモン療法の効果については他の人種・民族と同様に効果が認められている。現在のところ、日本人と他の人種・民族との間でホルモン療法の効果に違いがあるかは明らかにはなっていないが、今後の人種の多様性に着目した臨床試験への取り組みに期待したい。

文 献

1) Huggins, C. et al.: Studies on prostatic cancer. I.

The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res.* **1**: 293-297, 1941.

- 2) Labrie, F. et al.: New hormonal therapy in prostatic carcinoma: combined treatment with an LHRH agonist and an antiandrogen. *Clin. Invest. Med.* **5**: 267-275, 1982.
- 3) Prostate Cancer Trialist's Collaborative Group.: Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet.* **355**: 1491-1498, 2000.
- 4) Samson, D. J. et al.: Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer.* **95**: 361-376, 2002.
- 5) Akaza, H. et al.: Study Group for the Combined Androgen Blockade Therapy of Prostate Cancer. Long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. *Cancer.* **115**: 3437-3445, 2009.
- 6) Arai, Y. et al.: Evaluation of quality of life in patients with previously untreated advanced prostate cancer receiving maximum androgen blockade therapy or LHRHa monotherapy: a multicenter, randomized, double-blind, comparative study. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **134**: 1385-1396, 2008.
- 7) Cooperberg, M. R. et al.: Trans-Pacific variation in outcomes for men treated with primary androgen-deprivation therapy (ADT) for prostate cancer. *BJU Int.* **117**: 102-109, 2016.
- 8) Suzuki, H.: Efficacy and safety of abiraterone acetate plus prednisone in Japanese patients with newly diagnosed, metastatic hormone-naïve prostate cancer: final subgroup analysis of LATITUDE, a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **50**: 810-820, 2020.
- 9) Iguchi, T.: Enzalutamide with androgen deprivation therapy in Japanese men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A subgroup analysis of the phase III ARCHES study. *Int. J. Urol.* **28**: 765-773, 2021.
- 10) Uemura, H. et al.: Apalutamide for metastatic,

- castration-sensitive prostate cancer in the Japanese population: A subgroup analysis of the randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 TITAN study. *Int. J. Urol.* **28**: 280-287, 2021.
- 11) Lloyd, T. et al.: Lifetime risk of being diagnosed with, or dying from, prostate cancer by major ethnic group in England 2008-2010. *BMC Med.* **13**: 171, 2015.
- 12) General principles for planning and design of multi-regional clinical trials. ICH Harmonised Guideline. 2017.
- 13) 在留外国人数 公表資料 法務省・出入国在管理庁 2021.
- 14) Akamatsu, S. et al.: Common variants at 11q12, 10q26 and 3p11.2 are associated with prostate cancer susceptibility in Japanese. *Nat. Genet.* **44**: 426-429, 2012.
- 15) Takata, R. et al.: 12 new susceptibility loci for prostate cancer identified by genome-wide association study in Japanese population. *Nat. Commun.* **10**: 4422, 2019.

EFFECT OF ANDROGEN DEPRIVATION THERAPY IN JAPANESE PROSTATE CANCER PATIENTS

SHUICHI TATARANO AND HIDEKI ENOKIDA

Department of Urology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima University, Kagoshima

Abstract :

Androgen deprivation therapy (ADT) in combination with antiandrogens has been the standard of care for patients with advanced prostate cancer in Japan. Although second-generation antiandrogens are now widely used, there are still many opportunities for first-generation antiandrogens to be used in Japan. In addition, many Japanese urologists have a vague impression that ADT is more effective for Japanese patients than it is for patients in Western countries.

We review the therapeutic effect of ADT for Japanese patients and consider variations in the effects of ADT among different racial or ethnic groups. (Nishinohon J. Urol. **84**: 322-325, 2022)

key words: prostate cancer, androgen deprivation therapy, Japanese, race, ethnicity
