

ワークショップ3: 症例から学ぶ前立腺がん best practice

人生 100 年時代の CAB を再考する

熊本大学大学院生命科学研究部泌尿器科学講座

倉橋 竜磨*

抄録:

進行前立腺癌に対する ARSI up-front 治療 (ARSI doublet) やタキサン系抗がん剤と併用した triplet 治療などの有効性に疑いの余地はない。その中で、アンドロゲン枯渇単独療法や第一世代抗アンドロゲン薬との併用療法 (CAB) の有効性について、現在のガイドラインに対してあえて反証的立場をとり、対象とする患者像や CAB を一次治療においた治療戦略について再考する。 (西日泌尿, 87: 207-208, 2025)

キーワード: 前立腺癌, CAB 療法

進行前立腺癌に対しては ARSI doublet やタキサン系抗がん剤と併用した triplet 治療など、初期から強力な治療を行うことがガイドラインでも推奨されている。本指針は多数の RCT によって明らかに予後 (OS, PFS) を改善することが証明されており、その有効性に疑いの余地はない。一方でこれらの治療はその副作用や長期間の高額薬使用による医療費の問題がしばしば取り上げられる。

ARSI を含めた治療を行った場合、多くの患者では LH-RH ADT や支持療法を含めると月の診療費が 40 万円を優に超える状況であり、ほぼ全ての患者が高額療養費の対象となる。ICER (incremental cost-effectiveness ratio) の視点から、前立腺癌にかかる治療費の妥当性を検証したところ ARSI の ICER はまだ明確に示されておらず、治療有効性は別として費用対効果までのエビデンスはまだない、というのが現状である。薬剤費が大幅に抑えられるピカルタミド (5,000 円/月 程度) で「必要十分」な効果を得ることが出来れば大幅な治療費の削減が可能である。

「必要十分」な治療効果を得るためにはどのような患者に CAB を選択すればよいのか、例えば 75 歳の転移性前立腺患者において「十分」な治療 (予後) とは同年齢の男性における平均期待余命 11.47 年 (令和 5 年度簡易生命表: 厚生労働省) となるが、ARSI doublet (ENZAMET, LATITUDE, TITAN) や triplet (ARASENS) の臨床試験でもこれほどの長期 OS は示されていない。また試験内での crossover は認められているものの、対象群 (ADT 単独や CAB) がこれらの臨床試験開始時には無かった最新の後治療を選択した場合

の予後は不明である。一次治療で CAB を選択しても後治療で ARSI doublet や triplet と同等の OS を得ることが CAB における「必要」な治療効果となる。

では日本における CAB (or ADT 単独) の具体的な治療効果はどのようなものか、現在国内で進行中である J-ROCK Study の中間解析結果によると、全集団においては 3 年経過時点ではコホート 1 (ARSI upfront 群) とコホート 2 (ADT, CAB 群) 間でイベント発生率に差はないとされている¹⁾。また国内で一次治療に CAB 療法を行った場合の治療効果を独自のリスク因子 (Kyoto モデル) でリスクを層別化した場合、低リスク群では 6 年以上の観察期間で OS は中央値未達、中間リスク群でも 73.6 カ月との報告があり²⁾、CAB だけでも症例によっては 5 年以上の OS が期待できると考える。一方で LATITUDE high risk 群に該当する症例では前述の J-ROCK Study において PFS は 19.3 カ月と有意に短い¹⁾。COU-AA-302 や PREVEIL の OS を参考にすれば、後治療でさらに 3 年程度の予後延長効果は予想できるが³⁾⁴⁾、リスクや腫瘍量、局所治療の適応などを十分に考慮する必要はある。

一次治療に CAB が有効性を示す条件として、最後に PARP 阻害薬の使用を視野に入れた患者像がある。直系親族に前立腺癌や卵巣癌、乳癌など相同組換え修復関連遺伝子変異 (HRRm) に起因するがん患者がいる場合、患者本人も BRCA などが陽性となる可能性が必然的に高くなる。HRRm が確認された患者 (本邦では BRCA 遺伝変異のみ) についてはオラパリブとアビラテロンの併用療法やタラゾパリブとエンザルタミドの併用療法の有効性がそれぞれ PROpel 試験や TALAPRO-2 試験で示されている⁵⁾⁶⁾。特筆すべきはこれらの治療の一次治療の多くが ADT もしくは CAB が選択されていることであり、濃厚な家族歴や若年発症など HRRm の可能性

* 〒 862-0971 熊本県熊本市中央区本荘 1-1-1
TEL 096-373-5241, FAX 096-373-5242

が高く PARP 阻害薬の使用が見込まれる場合、あえて一次治療に CAB を選択し二次治療で PARPi triplet を行うという治療戦略も十分に効果的と考える。

第 76 回西日本泌尿器科学会総会のテーマでもある人生 100 年時代、言い換えれば超高齢社会においては前立腺癌患者も益々増加する。また患者個人に対して個別化医療 precision medicine が求められる現代だからこそ、doublet や triplet などの画一的な治療を行うのではなく、患者の負担、リスクを考慮して必要十分な治療を行うという意識が必要である。

※本稿は「CAB を推奨する」という前提で、現ガイドラインに対し、あえて反証の立場をとっていることをご理解願いたい。

文 献

- 1) Miyake, H. et al.: Clinical Outcomes of Patients with High-risk Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer: A 3-year Interim Analysis of the Observational J-ROCK Study. *Eur Urol Oncol.* 2024 Jun; **7** (3): 625-632.
- 2) Fujiwara, H. et al.: A novel prognostic model of de novo metastatic hormone-sensitive prostate cancer to optimize treatment intensity. *Int J Clin Oncol.* 2024 Oct; **29** (10): 1574-1585.
- 3) Ryan, C.J. et al.: Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015 Feb; **16** (2): 152-160.
- 4) Beer, T.M. et al.: Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol.* 2017 Feb; **71** (2): 151-154.
- 5) Saad, F. et al.: Olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (PROpel): final prespecified overall survival results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023 Oct; **24** (10): 1094-1108.
- 6) Agarwal, N. et al.: Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023 Jul 22; **402** (10398): 291-303.

REEVALUATING THE POTENTIAL OF COMBINED ANDROGEN BLOCKADE THERAPY

RYOMA KURAHASHI

Department of Urology, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, Japan

Abstract

Current guidelines recommend intensive initial treatments for advanced prostate cancer, such as ARSI up-front therapy (ARSI doublet) or triplet therapy combining taxane-based chemotherapy. These recommendations are based on numerous randomized controlled trials demonstrating significant improvements in overall survival (OS) and progression-free survival (PFS). However, these treatments often raise concerns about side effects and long-term healthcare costs associated with expensive medications. Many urologists have experienced cases of excellent long-term survival using traditional androgen deprivation therapy (ADT) alone or combined androgen blockade (CAB) with first-generation anti-androgens, now considered "vintage" approaches. As we enter an era of 100-year lifespans and an increasingly aging society, the number of elderly prostate cancer patients is growing. This demographic shift calls for a more nuanced approach to treatment decisions. While precision medicine aims to tailor treatments to individual patients, it's equally important to consider the patient's burden and risks, providing sufficient but not excessive treatment. The question arises whether ARSI doublet or triplet therapy should be uniformly recommended for all patients, particularly those who don't meet the criteria for LATITUDE high-risk or CHARTED high-volume disease. This time I will take a contrarian stance to current guidelines, reevaluating CAB for advanced prostate cancer. By critically evaluating CAB and current standard treatments, we aim to stimulate discussion about the optimal approach to advanced prostate cancer management. This review will encourage a balanced consideration of treatment efficacy, patient quality of life, and healthcare resource allocation in the context of an aging population and the principles of precision medicine.

(Nishinoh J. Urol. **87**: 207-208, 2025)

key words: prostate cancer, combined androgen blockade therapy