

転移性ホルモン感受性前立腺癌に対する
アンドロゲン除去療法とアビラテロン酢酸エステル＋
低用量プレドニゾロン療法の当院での初期治療経験
—複合アンドロゲン遮断療法との有効性と安全性の比較検討—

安川 瞳, 池端 良紀, 坪井 康真, 西山 直隆
渡部 明彦, 藤内 靖喜, 北村 寛
富山大学学術研究部医学系腎泌尿器科学

COMPARISON OF ABIRATERONE ACETATE PLUS PREDNISOLONE
AND COMBINED ANDROGEN BLOCKADE IN HIGH-RISK
METASTATIC HORMONE-SENSITIVE PROSTATE CANCER

Hitomi YASUKAWA, Yoshinori IKEHATA, Yasumasa TSUBOI, Naotaka NISHIYAMA,
Akihiko WATANABE, Yasuyoshi FUJUCHI and Hiroshi KITAMURA
The Department of Urology, University of Toyama

Abiraterone acetate plus prednisone/prednisolone (AAP) and androgen deprivation therapy (ADT) was approved for the treatment of high-risk metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) in Japan in 2018. We investigated 22 patients with mHSPC showing ≥ 2 of 3 high-risk factors (Gleason score ≥ 8 , ≥ 3 bone lesions or measurable visceral metastases) who received AAP plus ADT at our hospital between March 2018 and October 2019. We compared outcomes between the propensity-score matched AAP plus ADT group and the combined androgen blockade (CAB) group (19 matched pairs, 38 patients) to evaluate the efficacy and safety of AAP plus ADT. Prostate-specific antigen progression-free survival (PSA-PFS) was significantly longer in the AAP group than in the CAB group (not reached vs 15.1 months, $p = 0.014$). Time to achievement of serum PSA ≤ 0.2 ng/ml and ≤ 0.1 ng/ml was shorter in the AAP group than in the CAB group (6.4 months vs not reached, $p = 0.001$ and 11.0 months vs not reached, $p = 0.004$, respectively). Although no significant intergroup difference was observed in the overall survival rates and PSA-PFS2 (PSA-PFS on subsequent anticancer therapy) owing to the shorter follow-up in the AAP group, our data suggest that the clinical efficacy of AAP is better than that of CAB in patients with mHSPC.

(Hinyokika Kyo 66 : 427-432, 2020 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_66_12_427)

Key words : Abiraterone acetate, Metastatic hormone-sensitive prostate cancer

緒 言

ホルモン感受性の転移性前立腺癌 (metastatic, hormone-sensitive prostate cancer : mHSPC) に対して、これまでアンドロゲン除去療法 (androgen deprivation therapy : ADT) や ADT に抗アンドロゲン薬を併用した複合アンドロゲン遮断療法 (combined androgen blockade : CAB) が用いられていたが、近年ハイリスクの mHSPC に対してドセタキセル、アビラテロン酢酸エステル^{1,2)}、エンザルタミド³⁾、アパルタミド⁴⁾を一次治療として用いる大規模ランダム化比較試験が行われ、有効性が実証されている。ADT とアビラテロン酢酸エステル (+低用量ステロイド) 療法 (以下、アビラテロン療法) は国際第Ⅲ相試験である LATITUDE 試験の結果を受け、本邦では2018年2月からハイリスクの予後因子を有する mHSPC に対して

保険適応となった。今回われわれは mHSPC に対するアビラテロン療法の有効性について、後方視的に CAB と比較検討したので報告する。

対 象 と 方 法

当科にて2018年3月から2019年10月までに転移性前立腺癌と診断され、Gleason score が8以上、骨シンチグラフィで3カ所以上の骨病変あり、内臓転移あり、の3つの因子 (以下、ハイリスク因子) のうち2つ以上を有する症例²⁾で、アビラテロン療法が施行された症例を対象とした (アビラテロン群)。比較対照群は、リンパ節のみの転移を除く転移性前立腺癌で2007年から2018年2月までに CAB を開始した症例とした (CAB 群)。これらの患者に対して、PSA 無増悪生存期間 (prostate-specific antigen progression-free survival : PSA-PFS)、次治療移行後の PSA 再増悪までの期間

(PSA-PFS2), 全生存期間 (overall survival : OS), PSA 奏効割合, PSA 奏効までの期間, PSA nadir までの期間, PSA 値が 0.2 ng/ml, 0.1 ng/ml 以下に到達するまでの期間を比較検討した. また, アビラテロン療法の安全性について評価した.

アビラテロン群では, アビラテロン酢酸エステル 1,000 mg とプレドニゾロン 5 mg を 1 日 1 回経口投与した. アビラテロンは ADT 開始と同時または 1 カ月以内に開始した. PSA 増悪の定義は Prostate Cancer Working Group 2 の基準に基づき, PSA nadir 値から 25% 以上かつ 2 ng/ml 以上の上昇を認め, その後 3 週間以上の測定間隔で確認したこと⁵⁾とし, 25% 以上かつ 2 ng/ml 以上の上昇を確認した日を PSA 増悪日と

した. PSA 値がベースラインから 50% 以上低下した場合を 50% 奏効, 90% 以上低下した場合を 90% 奏効と定義した. 有害事象は CTCAE Ver 4.0 に基づいて評価した.

2 群比較は, 量的データには Wilcoxon 順位和検定, カテゴリカルデータには Fisher の直接確率法で行った. 生存期間は Kaplan-Meier 法で算出し, 有意差検定は log-rank 検定を用いた. いずれの手法においても $p < 0.05$ を統計学的有意差ありと判定した.

結 果

アビラテロン群 22 例, CAB 群 36 例を対象に解析を行った. 全症例の患者背景を Table 1 に示す. アビラテロン群と CAB 群で血清アルカリフォスファターゼ (ALP) 値以外には背景因子に統計学的有意差はなかった (Table 2・左列) が, CAB 群において初診時 PSA 値 (initial PSA : iPSA) が突出して高い症例があり, これが PSA-PFS に影響を及ぼしている可能性を考慮し, propensity score matching 法で 2 群の比較検討を行った. 共変量としては, 上述した ALP と iPSA 値の他, これまでに転移性前立腺癌における全生存期間 (overall survival : OS) の関連因子として報告されている項目を用いた (年齢⁶⁾, Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS)⁶⁾, Gleason score⁶⁾, 骨転移の個数²⁾, 内臓転移の有無²⁾). ロジスティック回帰法にて propensity score を算出してマッチングさせ, 19 組 38 例が抽出された (Table 2・右列).

マッチング後の 38 例の比較では, 観察期間の中央値はアビラテロン群 12.4 カ月 (範囲 : 5.5~24.8), CAB 群 40.5 カ月 (範囲 : 19.5~136.9) で, PSA-PFS は, アビラテロン群で有意に長かった (未到達 vs 15.1 カ月, $p = 0.014$) (Fig. 1). アビラテロン群では 2 症例が治療中止しており, 2 例ともに次治療としてドセタキセルが投与されていた. CAB 群は 15 例が治療中止しており, 次治療はドセタキセル 9 例, アビラテロン 4 例, エンザルタミド 1 例, ラジウム 223 が 1 例であった. 両群ともに PSA または画像上の増悪, あるいは副作用の出現にて治療中止していた. PSA-PFS2 には統計学的有意差はなかった (未到達 vs 35.0 カ月, $p = 0.162$). OS 中央値はアビラテロン群未到達, CAB 群 54.6 カ月と前者で長かったが, 統計学的有意差はなかった ($p = 0.774$).

両群ともに 18 例 (95%) で 90% 奏効が達成された (Table 3). アビラテロン群の 90% 奏効を得られなかった 1 例は, 治療開始 2 カ月で画像上の増悪を認めたためアビラテロン療法を中止していた. アビラテロン群では PSA の絶対値が 0.2 ng/ml 以下と 0.1 ng/ml 以下に到達するまでの期間 (おのおの 6.4 カ月 vs 未到達)

Table 1. Characteristics of patients

	AAP+ADT (n=22)	CAB (n=36)
Age, mean (SD), years	71 (8.6)	71 (8.9)
iPSA, mean (SD), ng/ml	1,103 (1,311)	2,497 (5,379)
ALP, mean (SD), U/l	1,614 (2,246)	808 (1,051)
PS, No (%)		
0 or 1	15 (68)	25 (69)
2 or 3	7 (32)	11 (31)
Gleason score, No (%)		
≤7	0 (0)	2 (6)
4+3	0	2
≥8	22 (100)	32 (89)
4+4	7	8
4+5	11	10
5+4	1	12
5+5	2	2
Unknown	1*	2
Bone lesions, No (%)		
<3	2 (9)	10 (28)
0	11	
1-2	1	9
≥3	20 (91)	26 (72)
3-9	9	15
≥10	11	11
Visceral disease, No (%)		
Yes	5 (23)	7 (19)
Lungs	5	5
Liver	0	1
Other	0	1
No	17 (77)	29 (81)
ADT, No (%)		
LHRH antagonists	22 (100)	17 (47)
LHRH agonists	0	19 (53)

AAP: Abiraterone acetate and prednisolone. ADT: androgen deprivation therapy. CAB: combined androgen blockade. SD: standard deviation. iPSA: initial prostate specific antigen. PS: performance status. LHRH: luteinizing hormone-releasing hormone.

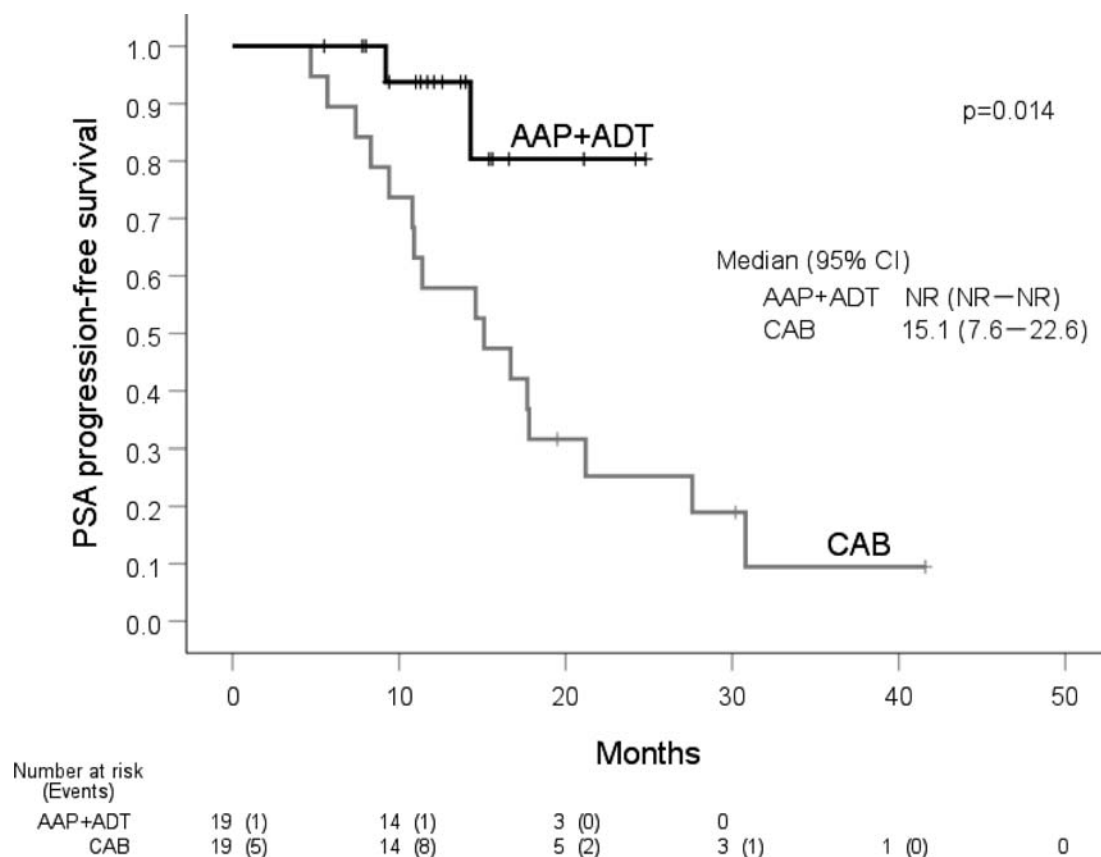
* ≥8 (post-therapeutic state).

Table 2. Factors used for propensity score matching

	Before matching				After matching			
	AAP + ADT (n = 22)	CAB (n = 36)	p value	SMD*	AAP + ADT (n = 19)	CAB (n = 19)	p value	SMD*
Age, mean (SD), years	71 (8.6)	71 (8.9)	0.81	-0.05	71 (9.0)	69 (8.4)	0.74	0.15
iPSA, mean (SD), ng/ml	1,103 (1,311)	2,497 (5,379)	0.42	-0.32	1,246 (1,356)	999 (1,437)	0.27	0.17
ALP, mean (SD), U/l	1,614 (2,246)	808 (1,051)	0.044	0.49	1,273 (1,190)	1,028 (1,321)	0.29	0.19
PS, No (%)								
0 or 1	15 (68)	25 (69)	1.00		13 (68)	13 (68)	1.00	
2 or 3	7 (32)	11 (31)			6 (32)	6 (32)		
Gleason score, No (%)								
≤7	0 (0)	2 (6)			0 (0)	0 (0)		
≥8	22 (100)	32 (89)	0.51		19 (100)	19 (100)	1.00	
Bone lesions, No (%)								
<3	2 (9)	10 (28)			2 (11)	0 (0)		
≥3	20 (91)	26 (72)	0.11		17 (89)	19 (100)	0.49	
Visceral disease, No (%)								
Yes	5 (23)	7 (19)	0.75		5 (26)	2 (11)	0.40	
No	17 (77)	29 (81)			14 (74)	17 (79)		

SMD: standardized mean difference.

* |SMD| of 0.2 or more represent meaningful differences in covariates between groups.

**Fig. 1.** Kaplan-Meier curve of PSA progression-free survival.

達, $p=0.001$, 11.0カ月 vs 未到達, $p=0.004$) は有意に短かった (Table 3). 90%奏効までの期間について統計学的有意差はなかった (0.9 vs 1.1カ月, $p=0.08$).

アビラテロン群全症例において grade 3 以上の有害事象は 5 例 (23%) に生じ, 内訳は高血圧, 肝機能障害, 高血糖であった (Table 4). 高血糖が発生した 5 例のうち 4 例には治療開始時点で糖尿病の併存症を認

Table 3. Percentage of patients who achieved a $\geq 50\%$ decrease in serum PSA from the baseline level (PSA50 response) or a $\geq 90\%$ decrease in serum PSA from the baseline level (PSA90 response), median time to achievement of the PSA nadir and median time until serum PSA levels declined to ≤ 0.2 ng/ml or ≤ 0.1 ng/ml

	AAP+ADT (n=19)	CAB (n=19)	p value
Median follow-up (range), months	12.6 (5.5-24.8)	40.5 (19.5-136.9)	
Median PSA nadir value (range), ng/ml	0.12 (<0.003-681)	0.58 (<0.003-119.8)	
Number of patients with PSA response (%)			
PSA50 response	19 (100)	19 (100)	
PSA90 response	18 (95)	18 (95)	
Median time (95% CI), months			
Median time to PSA nadir	17.5 (11.7-23.3)	10.9 (3.2-18.6)	0.007
Median time to reach ≤ 0.2 ng/ml	6.4 (4.7-8.1)	NR (NR-NR)	0.001
Median time to reach ≤ 0.1 ng/ml	11.0 (5.6-16.4)	NR (NR-NR)	0.004

CI: confidence interval. NR: not reached.

Table 4. Adverse events ($\geq$ grade 2) in the Abiraterone group

No (%)	AAP+ADT (n=22)
Hypertension	4 (18)
Grade 3	2 (9)
Grade 4	1 (5)
Hypokalemia	0 (0)
AST increased	2 (9)
Grade 3	1 (5)
ALT increased	2 (9)
Grade 3	1 (5)
Hyperglycemia	5 (23)
Grade 3	1 (5)
Edema	2 (9)

めた。有害事象によりアビラテロンの中止を要したのは2例で、肝機能障害とプレドニゾロンによる高血糖が原因であった。

考 察

当科におけるハイリスクのmHSPCに対してアビラテロンを投与された症例のPSA-PFSは良好であった。mHSPCに対してアビラテロンによるup-front治療が保険収載される2018年以前の当科におけるCAB後の再発に対する基本的な治療方針をFig. 2に示す。今回の検討ではCAB群の2次治療としてドセタキセルを投与された症例が多かったが、アビラテロンが去勢抵抗性前立腺癌（castration-resistant prostate cancer: CRPC）に対して保険収載された2014年以前の症例も含んでいることが影響していると判断している。今回観察期間が短く、アビラテロン群は2例しか治療切り替えに至っておらず、PSA-PFS2の比較は難しかったものの、CAB群においてはPSA-PFS2はPSA-PFSに比べ長い結果であった。アビラテロン群がPSA-PFS2、またOSにおいてもCAB群より優れているか

は今後の追加検討が必要である。

LATITUDE試験のPost-hoc解析では、PSA nadirまでの期間やPSA低下の深度がOSや画像上の無増悪生存期間（radiographic progression-free survival: rPFS）、PSA無増悪生存期間に相関する⁸⁾ことが示されている。同解析ではPSA nadirの中央値はアビラテロン群で0.09 ng/ml、ADT単独群で2.36 ng/ml、PSA nadirまでの期間の中央値はアビラテロン群で6.44カ月、ADT単独群で3.07カ月であり、PSA nadirまでの期間とrPFSに正の相関を認めた（12カ月以上: 40.4カ月、6～12カ月: 26.8カ月、6カ月未満: 13.9カ月⁸⁾）。また、6カ月時点でPSA値が0.1 ng/ml以下である症例では、画像上の増悪（ハザード比: 0.49）、死亡（ハザード比: 0.44）、PSA増悪（ハザード比: 0.22）のリスクが低下した（いずれも $p < 0.001$ ）⁸⁾。今回のわれわれの検討ではCABでも95%の患者にPSAの90%奏効は得られたが、PSA nadirまでの期間やPSA低下の深度はアビラテロン群で良好であり、rPFSやOSに寄与する可能性がある。

有害事象については、LATITUDE試験においてはgrade 3以上の高血圧がアビラテロン群で20%、ADT単独群で10%²⁾であり、本検討でもほぼ同様の結果であった。LATITUDE試験では低カリウム血症がアビラテロンの中止を要した有害事象のうち最も多く⁹⁾、日本人サブグループ解析においてもgrade 3以上の低カリウム血症を11.4%⁹⁾に認めていたが、当科で治療した症例においてはgrade 2以上の低カリウム血症は認めておらず、安全に治療が施行できていたと考える。

本研究は後方視的検討であり、アビラテロン群に対してCAB群をhistorical controlとして置いて比較したものであるため、結果の解釈には注意を要する。また、アビラテロン群においては観察期間の短さから

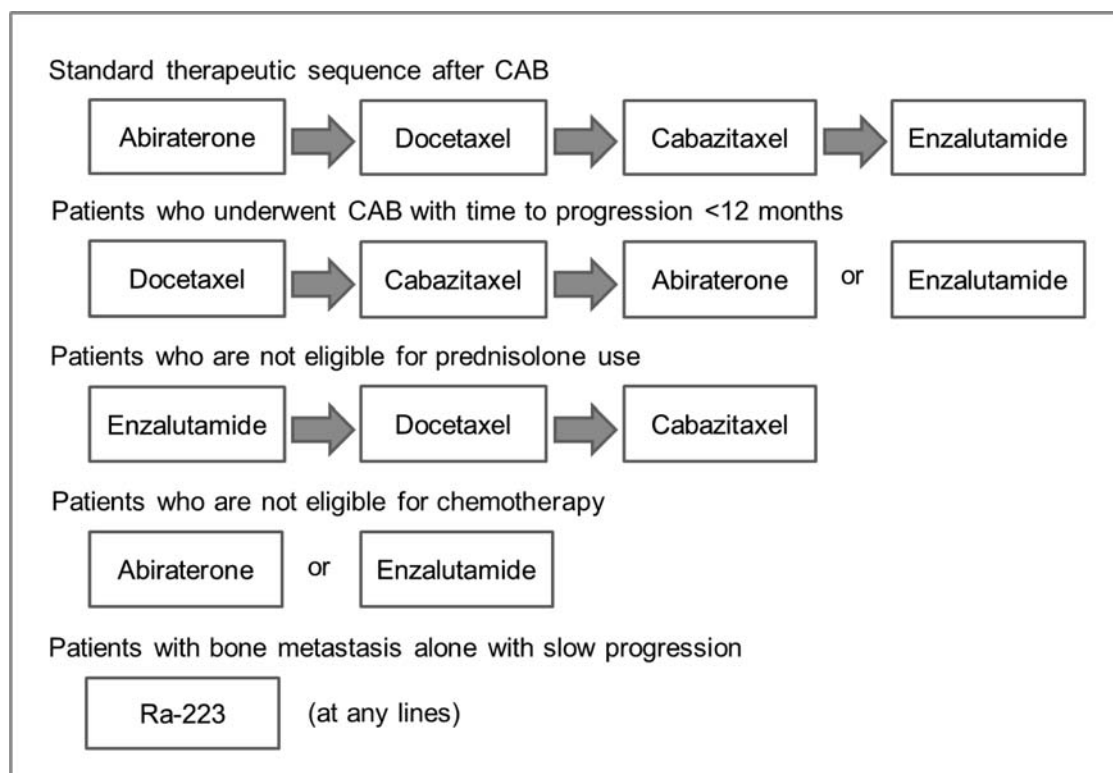


Fig. 2. The treatment strategy used for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer in our department before 2018.

PSA-PFS2 や OS を十分に検討できておらず、今後症例数および観察期間を増やし、費用対効果も含めた再検討を行う必要がある。

結 語

アビラテロン療法では複合アンドロゲン遮断療法との比較において PSA 無増悪生存期間が長く、PSA 低下の深度でも良好な結果が得られた。さらなる追跡が必要だが、ハイリスクなホルモン感受性転移性前立腺癌に対するアビラテロン療法の有効性が示唆された。

文 献

- 1) Fizazi K, Tran N, Fein L, et al.: Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* **20**: 686–700, 2019
- 2) Fizazi K, Tran N, Fein L, et al.: Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* **377**: 352–360, 2017
- 3) Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al.: Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* **381**: 121–131, 2019
- 4) Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al.: Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* **381**: 13–24, 2019
- 5) Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al.: Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* **26**: 1148–1159, 2008
- 6) James ND, Spears M, Clarke N, et al.: Survival with newly diagnosed metastatic prostate cancer in the “Docetaxel Era”: data from 917 patients in the control arm of the STAMPEDE trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *Eur Urol* **67**: 1028–1038, 2015
- 7) Hussain M, Tangen CM, Higano C, et al.: Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol* **24**: 3984–3990, 2006
- 8) Matsubara N, Chi KN, Ozguroglu M, et al.: Correlation of prostate-specific antigen kinetics with overall survival and radiological progression-free survival in metastatic castration-sensitive prostate cancer treated with abiraterone acetate plus prednisone or placebos added to androgen deprivation therapy: post hoc analysis of phase 3 LATITUDE study. *Eur Urol* **77**: 494–500, 2019
- 9) Suzuki H, Shin T, Fukasawa S, et al.: Efficacy and safety of abiraterone acetate plus prednisone in Japanese patients with newly diagnosed, metastatic hormone-naïve prostate cancer: final subgroup ana-

lysis of LATITUDE, a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. Jpn J Clin Oncol, 2020 : hyaa030 [online ahead of print]

(Received on May 22, 2020)
(Accepted on August 11, 2020)