

2.2 緒言

前立腺癌は男性が最もよく罹患する癌の一つである。国内における前立腺癌の死亡者数は年々増加し、2008年には9,989人と、全癌死亡数（男性）206,354人の4.8%を占めている¹。死亡数の将来予測では、2020年には2000年の2.80倍になると予測されており、これは男性におけるすべての癌の中で最高の増加率である^{2,3}。前立腺癌の推定罹患数は39,321人と、国内の全癌推定罹患数（男性）372,913人の10.5%を占め、胃癌、肺癌に次ぐ第3位の癌である（2004年）¹。罹患数、年齢調整罹患率ともに増加傾向であり、2020年には2000年に比べ罹患数で3.41倍、年齢調整罹患率では1.70倍になると予測されており、死亡数予測と同様、男性のすべての癌の中で最高の増加率となる^{3,4}。これら死亡数及び罹患率増加は、食事を含めた生活様式の欧米化が原因と言われている^{5,6}。また、前立腺癌の罹患率増加の要因は、その他に前立腺特異抗原（PSA）検診の普及により、早いステージの前立腺癌が低年齢で発見されるようになってきたこと等が考えられている。

前立腺癌の治療方法は、年齢、ステージ、一般状態及び治療による日常生活の変化等を勘案して選択される。初期の前立腺癌は、外科療法（前立腺全摘除術）や放射線療法（外部放射線治療、密封小線源治療）が実施されることが多い。

前立腺癌細胞は、テストステロン非存在下では、ほとんどの場合成長は止まり、腫瘍体積の縮小が認められる。このため、血中のテストステロンを枯渇させるアンドロゲン遮断療法が広く行われている。このアンドロゲン遮断療法は、除睾術、薬物療法によるものかを問わず、前立腺癌治療における主要な治療選択肢であり、ほとんどの前立腺癌に対して有効性を示す。アンドロゲン遮断療法の標準的治療薬としては、GnRH（性腺刺激ホルモン放出ホルモン）アゴニスト（リュープロレリン酢酸塩、ゴセレリン酢酸塩）が知られており、除睾術に代わる最適な治療であると考えられている^{7,8,9,10}。GnRHアゴニストは下垂体前葉にあるGnRHレセプターのダウンレギュレーションを引き起こすことにより、精巣からのテストステロン産生を抑制する。

デガレリクス酢酸塩（以下、本剤とする）はFerring Pharmaceuticals社（以下、Ferring社とする）により新規に見出されたGnRHアンタゴニストである（図2.2-1）。GnRHアンタゴニストとしてのメカニズムから、GnRHアゴニストとは異なり、GnRHレセプターを直接的に阻害することにより下垂体からの黄体形成ホルモン（LH）の放出を直ちに抑制する。したがって、本剤は骨痛の悪化、尿管閉塞や脊髄圧迫等、進行性及び転移性前立腺癌患者の深刻な症状増悪（フレアアップ症状）の原因となる投与初期のテストステロンの一過性の上昇（テストステロンサージ）^{11,12}を引き起こすことなく、投与開始後速やかにテストステロン産生を抑制するという特徴を有する。更に、本剤は皮下投与後に生体内液（ 等）と触れることによりゲル化し、そのゲルからデガレリクスが持続的に放出されることにより作用が持続し、血中のテストステロン抑制という点で、長期間にわたる薬理作用を有する。

現在のところ国内において、前立腺癌に対して適応症（効能・効果）を有するGnRHアンタゴニストはない。したがって、GnRHアンタゴニストである本剤は、既存の治療薬とは作用機序の

異なる、新規の前立腺癌治療薬になり得ると期待され、わが国における前立腺癌治療に新たな選択肢を提供できると考えた。

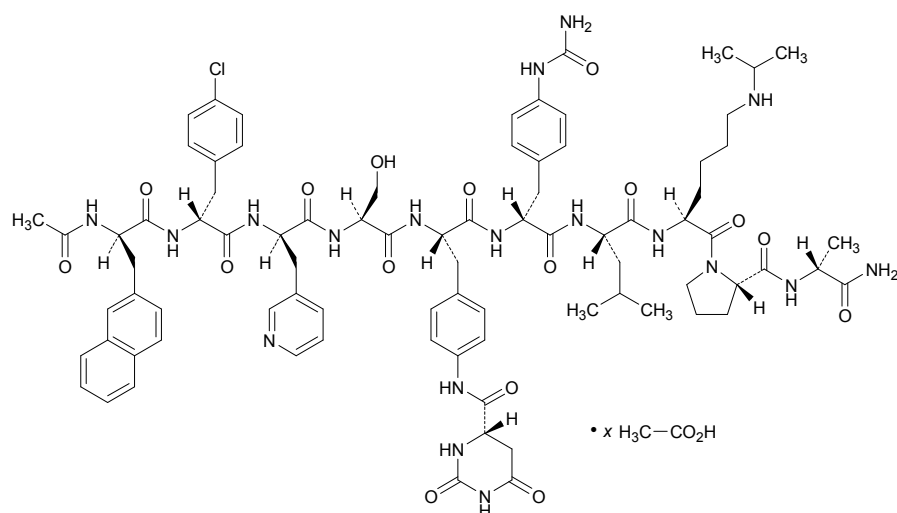


图 2.2-1 化学構造

本剤の前立腺癌に対する1カ月レジメン(1カ月1回投与)の臨床開発は、海外においては2000年2月より、国内においては2004年10月より開始された。本剤の国内開発は、海外臨床試験データを利用する臨床データパッケージにて実施した。国内で実施された臨床試験のうち、国内第II相試験[CL-0003]は、海外第III相比較試験[CS21]を参照し、可能な限り類似した試験計画(対象、投与量、投与期間など)で実施した。国内第II相試験[CL-0003]は、海外第III相比較試験[CS21]と同様の有効性が認められ、また安全性については忍容性に問題なかった。

以上のことから、海外第Ⅲ相比較試験〔CS21〕をはじめとする海外臨床試験で得られた本剤の有効性及び安全性成績を国内申請に利用することが可能であると考えた。本剤は国内初のGnRHアンタゴニストとしてわが国における前立腺癌治療に新たな選択肢を提供できると考えたことから、医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

参考文献

- 1 国立がん研究センターがん対策情報センター. 最新がん統計, がん情報サービス: Available from <http://ganjoho.ncc.go.jp/public/statistics/pub/statistics01.html>
- 2 黒石哲生, 広瀬かおる, 富永祐民, 青木國雄, 田島和雄. 日本のがん死亡の将来予測. 大島明, 黒石哲生, 田島和雄. がん・統計白書ー罹患/死亡/予後/ー2004: 篠原出版新社; 2004. p.219-234
- 3 中田誠司, 大竹伸明, 山中英壽. 疫学「我が国における前立腺癌の疫学」. 前立腺癌ー基礎・臨床研究の Updateー. 日本臨牀 65 巻増刊号: 日本臨牀社; 2007. p165-170
- 4 大野ゆう子, 中村隆, 村田加奈子, 津熊秀明, 味木和喜子, 大島明. 日本のがん罹患の将来推計ーベイズ型ポワソン・コウホートモデルによる解析に基づく 2020 年までの予測ー. 大島明, 黒石哲生, 田島和雄. がん・統計白書ー罹患/死亡/予後/ー2004: 篠原出版新社; 2004. p.201-217
- 5 宮永直人, 赤座英之. 発症と予防「食生活と前立腺癌発症」. 前立腺癌ー基礎・臨床研究の Updateー. 日本臨牀 65 巻増刊号: 日本臨牀社; 2007. p49-53
- 6 樋之津史郎. 疫学「前立腺癌の疫学的国際比較」. 前立腺癌ー基礎・臨床研究の Updateー. 日本臨牀 65 巻増刊号: 日本臨牀社; 2007. p171-176
- 7 日本泌尿器科学会編. 前立腺癌診療ガイドライン 2006 年版: 金原出版株式会社; 2006
- 8 Fourcroy J. Regulatory history of hormone therapy for prostate cancer. *Molecular Urology* 1998;2:215-20.
- 9 The Medical research council prostate cancer working party investigators group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. *Br J Urol* 1997;79:235-46.
- 10 Bolla M, Gonzalez D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997;337:295-300.
- 11 Van Poppel H, Nilsson S. Testosterone surge: rationale for gonadotropin-releasing hormone blockers? *Urology* 2008;71:1001-6.
- 12 Bubley GJ. Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology* 2001;58 Suppl 2A:5-9.