

Oncology News

オラパリブ、去勢抵抗性前立腺がん OS 延長 (PROfound) / NEJM

3つの遺伝子 (*BRCA1*、*BRCA2*、*ATM*) のうち1つ以上に変異のある転移のある去勢抵抗性前立腺がん男性において、PARP阻害薬オラパリブは、エンザルタミドまたはアビラテロン+prednisone に比べ全生存 (OS) 期間を有意に延長し、2回目の病勢進行 (PD) までの期間も長いことが、米国・ノースウェスタン大学の Maha Hussain 氏らが実施した「PROfound 試験」で示された。研究の成果は、NEJM 誌オンライン版 2020年9月20日号に掲載された。本試験の主解析では、オラパリブは主要評価項目である無増悪生存 (PFS) 期間を有意に延長し、進行および死亡のリスクを66%低減したと報告されている (ハザード比 [HR] : 0.34、95%信頼区間 [CI] : 0.25~0.47、 $p < 0.001$)。この時点では、主な副次評価項目の1つである OS のデータは不十分であり、フォローアップが継続されていた。

2つのコホートの OS の結果を報告

本研究は、非盲検無作為化第 III 相試験 (AstraZeneca と Merck Sharp & Dohme の助成による) で、対象は、エンザルタミドまたはアビラテロン+prednisone による治療中に病勢が進行した転移のある去勢抵抗性前立腺がんの男性で、事前に規定された15の遺伝子のうち1つ以上に変異がみられる患者387例であった。これらの患者は、*BRCA1*、*BRCA2*、*ATM* の3つの遺伝子のうち1つ以上に変異のある患者245例 (コホート A) と、その他の12遺伝子の1つ以上に変異を有する患者142例 (コホート B) に分けられた。

被験者は、オラパリブ (300mg、1日2回) の投与を受ける群 (256例) または担当医選択薬 (エンザルタミド [160mg、1日1回] またはアビラテロン [1,000mg、1日1回] +prednisone [5mg、1日2回]) の投与を受ける群 (131例、対照群) に、2対1の割合で無作為に割り付けられた。一定の基準を満たし、画像検査で病勢の進行が認められた対照群の患者は、オラパリブへのクロスオーバーが許容された。

主要評価項目と他の主な副次評価項目はすでに報告済みで、今回は OS の結果が示された。

66%がクロスオーバーしたが、コホート A で OS が有意に延長

対照群の66% (86/131例) がオラパリブにクロスオーバーした。

コホート A の OS 期間中央値は、オラパリブ群が19.1ヵ月と、対照群の14.7ヵ月に比べ有意に延長した (HR : 0.69、95%CI : 0.50~0.97、 $p = 0.02$)。クロスオーバーで補正後の OS 期間の HR は、0.42 (95%CI : 0.19~0.91) であった。

また、コホート B の OS 期間中央値は、オラパリブ群が14.1ヵ月、対照群は11.5ヵ月であり、両群間に有意な差はなかった (HR : 0.96、95%CI : 0.63~1.49)。クロスオーバー補正後 OS 期間の HR は0.83 (95%CI : 0.11~5.98) だった。

当コンテンツは、株式会社ケアネットの監修により、がんに関連する重要論文を選別し、それらを簡潔に要約したニュースレターです。当社の見解を述べるものではなく、承認外使用を推奨するものではありません。内容の詳細については元文献・元ニュースを、製品に関する情報は各製品の最新の添付文書をご確認いただきますようお願いいたします。

尚、当コンテンツに掲載されている記事等に係る所有権、著作権その他一切の権利は、ニプロ株式会社、株式会社ケアネット、コンテンツ制作者等の著作権者が保有しています。

Oncology News

コホート A のサブグループ解析では、タキサン系薬剤による治療歴のある患者は、オラパリブ群で OS が良好であり (HR : 0.56、95%CI : 0.38~0.84)、治療歴のない患者では差がなかった (1.03、0.57~1.92)。探索的解析では、BRCA1 のみの変異を有する患者の OS の HR は 0.42 (95%CI : 0.12~1.53) で、BRCA2 変異のみの患者は 0.59 (0.37~0.95) であり、BRCA 以外の遺伝子変異の患者は 0.95 (0.68~1.34) だった。

コホート A における担当医判定による 2 回目の PD または死亡までの期間は、オラパリブ群が 15.5 カ月と、対照群の 10.6 カ月よりも長く (HR : 0.64、95%CI : 0.45~0.93)、コホート B ではそれぞれ 9.9 カ月および 7.9 カ月と差がなかったが (0.77、0.50~1.21)、全体では 13.4 カ月および 9.7 カ月であり、オラパリブ群で延長した (0.68、0.51~0.90)。

主解析のフォローアップ期間と比較して、その後の長期のフォローアップ期間に、新たな安全性シグナル (safety signal) は観察されなかった。オラパリブ群とオラパリブへクロスオーバーした患者で頻度の高い治療関連有害事象は、貧血 (39%)、悪心 (36%)、疲労/無力症 (32%) であり、オラパリブによる貧血で治療を中止した患者は 7%、好中球減少、血小板減少、悪心、嘔吐、疲労/無力症で治療中止となった患者はそれぞれ 1% だった。オラパリブ群で 10 例 (4%)、対照群で 6 例 (5%)、オラパリブへのクロスオーバー群で 3 例 (4%) が有害事象によって死亡し、このうち 2 例 (オラパリブ群と対照群で 1 例ずつ) が治療関連死と判定された。

著者は、「これらの知見は、同じ患者集団で、オラパリブ群は対照群に比べ画像検査に基づく PFS 期間が有意に延長したとの主解析の結果を支持するものである」としている。

<関連文献>

Hussain M, et al. N Engl J Med. 2020 Sep 20. [Epub ahead of print]

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32955174/>

当コンテンツは、株式会社ケアネットの監修により、がんに関連する重要論文を選別し、それらを簡潔に要約したニュースレターです。当社の見解を述べるものではなく、承認外使用を推奨するものではありません。内容の詳細については元文献・元ニュースを、製品に関する情報は各製品の最新の添付文書をご確認いただきますようお願いいたします。

尚、当コンテンツに掲載されている記事等に係る所有権、著作権その他一切の権利は、ニプロ株式会社、株式会社ケアネット、コンテンツ制作者等の著作権者が保有しています。