

本資料はアストラゼネカ英国本社が 2022 年 2 月 14 日に発信したプレスリリースを日本語に翻訳し、みなさまのご参考にご提供するものです。本資料の正式言語は英語であり、その内容・解釈については英語が優先します。

2022 年 2 月 22 日

報道関係者各位

アストラゼネカ株式会社

リムパーザとアビラテロンの併用療法、転移性去勢抵抗性前立腺がんの 一次治療において、標準治療との比較で病勢進行のリスクを 34%低下

**併用療法は、アビラテロン単独による治療との比較で高い忍容性を示し
患者さんの QOL 維持を可能に**

**第Ⅲ相 PROpel 試験において、HRR 遺伝子変異の有無にかかわらず
臨床的に意義のあるベネフィットが示された**

アストラゼネカ（本社：英国ケンブリッジ、最高経営責任者（CEO）：パスカル・ソリオ [Pascal Soriot]）および Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.（北米およびカナダ以外では MSD）は、第Ⅲ相 PROpel 試験の良好な結果を発表しました。この試験では、リムパーザ（一般名：オラパリブ、以下「リムパーザ」）とアビラテロンの併用療法が、相同組換え修復（HRR）関連遺伝子変異の有無にかかわらず、転移性去勢抵抗性前立腺がん（mCRPC）患者さんに対する一次治療として、標準治療であるアビラテロンとの比較で、画像診断に基づく無増悪生存期間（rPFS）の統計学的に有意で臨床的に意義のある延長を示しました。

本試験の詳細データは、2022 年 2 月 17 日の米国臨床腫瘍学会（ASCO）泌尿生殖器がんシンポジウムで発表されています。

前立腺がんは男性では 2 番目に多いがんであり、2020 年には約 37 万 5,000 人が死亡しています¹。進行性前立腺がんの予後は特に悪く、5 年生存率は依然として低いままです¹⁻³。mCRPC 患者さんの約半数は、積極的治療を 1 ラインしか受けておらず、その後の治療効果が減少しています⁴⁻⁷。HRR 関連遺伝子変異は、mCRPC 患者さんの約 20~30%に発現します⁸。

モントリオール大学医学センター泌尿器学科長、および泌尿生殖器がん研究所長で、PROpel 試験の治験責任医師である Fred Saad 教授は次のように述べています。「転移性去勢抵抗性前立腺がん（mCRPC）の予後は極めて悪く、多くの患者さんにとって、受けられる効果的な治療が 1 ラインしかありません。PROpel 試験の結果、リムパーザとアビラテロンの併用療法がアビラテロンと比較して病勢進行を有意に 8 カ月以上遅らせることが示されたことから、この併用療法が承認されれば mCRPC の新たな標準治療の選択肢となる可能性があります」。

アストラゼネカのエグゼクティブバイスプレジデント兼オンコロジー R&D の責任者である Susan Galbraith は次のように述べています。「このリムパーザの併用療法は、一次治療を受ける患者さんの QOL を維持しつつ、病勢進行までの期間を延長する可能性があります。実薬対照試験は厳しい基準を設定しており、HRR 関連遺伝子変異の有無にかかわらず、mCRPC 患者さんにおいて、リムパーザとアビラテロンの併用療法が標準治療との比較で有意な臨床的改善を示しており、PROpel 試験の結果は注目に値します」。

MSD 研究開発本部シニアバイスプレジデント兼グローバル臨床開発責任者でチーフメディカルオフィサーの Roy Baynes 博士は次のように述べています。「PROpel 試験の結果、転移性去勢抵抗性前立腺がんの一次治療において、リムパーザをアビラテロンとプレドニゾン（もしくはプレドニゾロン）に追加した併用療法により、バイオマーカーのステータスに関わらず、アビラテロンとプレドニゾン（もしくはプレドニゾロン）のみの場合と比較して、病勢進行または死亡リスクを 3 分の 1 低下させることが示されました。これらの重要な結果について、世界中の規制当局と検討できることを期待しています。本試験に参加している皆様、介護者や医療従事者の皆さんに感謝いたします」。

事前に規定した中間解析において、リムパーザとアビラテロンの併用療法は、アビラテロンと比較して、病勢進行または死亡リスクを 34% 低下させました（ハザード比 [HR] 0.66; 95% 信頼区間 [CI] 0.54-0.81; $p < 0.0001$ ）。rPFS 中央値は、アビラテロン単独で 16.6 カ月、リムパーザとアビラテロン併用で 24.8 カ月でした。

全生存期間（OS）についても、リムパーザとアビラテロン併用療法がアビラテロンとの比較で良好な傾向がみられましたが、このデータカットオフ時点では統計学的有意差に達していませんでした（イベント発現割合 29% 時点での解析）。PROpel 試験は、引き続き重要な副次評価項目として全生存期間を評価します。

初回の後治療までの期間（TFST）、2 回目の病勢進行までの期間（PFS2）、客観的奏効率（ORR）、ならびに前立腺特異抗原値および循環腫瘍細胞数などの有効性評価項目から得られた追加データは、全試験集団において、アビラテロンと比較したリムパーザとアビラテロン併用療法のベネフィットをさらに裏付けるものです。

リムパーザとアビラテロン併用療法の安全性および忍容性は、過去の臨床試験で観察されたものおよび個々の医薬品の既知のプロファイルと一致していました。リムパーザとアビラテロン併用療法による治療を受けた患者さんでは、アビラテロンの投与中止率の上昇は認められず、アビラテロンによる治療と比較して、健康関連 QOL（FACT-P（がん治療の機能的評価）質問票）に対する有害な影響は認められませんでした。

PROpel 試験結果概要

	リムパーザ+ アビラテロン (n=399)	プラセボ+ アビラテロン (n=397)
治験担当医師 ⁱ 評価によるrPFS ⁱ		
イベント発現件数 (%)	168 (42)	226 (57)
PFS中央値 (月)	24.8	16.6
HR (95%信頼区間) p値	0.66 (0.54, 0.81) <0.0001	
BICR ⁱⁱ によるrPFS		
イベント発現件数 (%)	157 (39)	218 (55)
PFS中央値 (月)	27.6	16.4
HR (95%信頼区間) p値 ^v	0.66 (0.54, 0.81) <0.0001	
OS ⁱⁱⁱ		
イベント発現件数 (%)	107 (27)	121 (30)

OS中央値（月）	NC ^{iv}	NC
HR（95%信頼区間） p値	0.86（0.66, 1.12） 0.2923	
PFS2		
イベント発現件数（%）	70（18）	94（24）
中央値（月）	NC	NC
HR（95%信頼区間） p値 ^v	0.69（0.51, 0.94） 0.0184	
TFST		
イベント発現件数（%）	183（46）	221（56）
中央値（95%信頼区間）（単位：カ月）	25.0（22.2, NC）	19.9（17.1, 22.0）
HR（95%信頼区間） p値 ^v	0.74（0.61, 0.90） 0.0040	
客観的奏効率		
評価可能症例数 ^{vi}	161	160
奏効例数（%）	94（58）	77（48）
オッズ比（95% CI）	1.60（1.02, 2.53）	
p値 ^v	0.0409	
HRR関連遺伝子変異の状態別PFS ^{vii}		
HRRm		
ランダム化された例数	111	115
イベント発現件数（%）	43（39）	73（63）
中央値（月）	NC	13.9
HR（95%信頼区間）	0.50（0.34, 0.73）	
Non-HRRm		
ランダム化された例数	279	273
イベント発現件数（%）	119（43）	149（55）
中央値（95%信頼区間）（単位:カ月）	24.1（19.6, 27.6）	19.0（14.3, 21.9）
HR（95%信頼区間）	0.76（0.60, 0.97）	

- i. 治験担当医師評価による無増悪生存期間のデータ；イベント発現割合が50%の時点での中間解析（796例中394件）
- ii. 盲検下での独立中央判定（BICR）による評価
- iii. OS解析は、イベント発現割合が29%の時点（796例中228件）および有意差の境界0.001（両側）で実施されたが、統計学的有意差には達せず。OSについては追跡調査を継続し、さらなる解析を計画
- iv. 算出不能
- v. 名目上のp値
- vi. RECIST1.1規準、治験担当医師評価に従って、ベースラインで測定可能病変を有する患者さん
- vii. HRR関連遺伝子変異有無による探索的サブグループ解析。PROpel試験における患者さんのHRR関連遺伝子変異の有無は、腫瘍組織と血漿ctDNA HRRm試験の結果を用いてレトロスペクティブに測定。いずれかの検査でHRR関連遺伝子変異が検出された場合（1つ以上）はHRR関連遺伝子変異陽性に分類；いずれかの検査でHRR関連遺伝子変異が検出されなかった場合はHRR関連遺伝子変異陰性に分類；18人の患者さんは腫瘍組織またはctDNA検査のいずれからも有効なHRR関連遺伝子変異の検査結果が得られず、このサブグループ解析から除外。解析には、治療群、サブグループ因子、およびサブグループの交互作用による治療を含むCox比例ハザードモデルを使用

高頻度に認められた有害事象（AE）（患者さんの20%以上）は、貧血（45%）、悪心（28%）および疲労（28%）でした。グレード3以上の有害事象は、貧血（15%）、高血圧（4%）、尿路感染（2%）、疲労（1%）、食欲減退（1%）、嘔吐（1%）、無力症（1%）、

背部痛（1%）、下痢（1%）でした。AE を発現したリムパーザとアビラテロンの併用療法群の患者さんの約 86%が、データカットオフ時点で治療を継続していました。

独立データモニタリング委員会は、予定されていた中間解析において [2021 年 9 月](#)に、PROpel 試験が主要評価項目である rPFS を満たすと結論付けました。

リムパーザは、HRR 関連遺伝子変異を有する mCRPC 患者さん（BRCA 遺伝子変異陽性および他の HRR 関連遺伝子変異）に対して米国で承認されており、EU、日本および中国では、BRCA 変異を有する mCRPC を有する患者さんに対して承認されています。

以上

転移性去勢抵抗性前立腺がん（mCRPC）について

転移性前立腺がんは死亡率の高いがんです³。前立腺がんの進展は多くの場合、テストステロンを含むアンドロゲンと呼ばれる男性ホルモンにより促進されます⁹。

男性ホルモンの作用を阻害するアンドロゲン除去療法を行ったにもかかわらず、前立腺がんが増殖し、他の部位に転移した場合、mCRPCと診断されます¹⁰。進行性前立腺がんの患者さんの約10～20%は5年以内に去勢抵抗性前立腺がん（CRPC）へと進行し、そのうち84%以上の患者さんはCRPC診断時に転移を有しています¹⁰。

また、CRPC診断時に転移のない患者さんであっても、そのうちの33%は2年以内に転移が確認されます¹¹。タキサン系抗癌剤と新しいホルモン製剤（NHA）治療により、この10年間でmCRPC治療は進歩していますが、一次治療で奏効しない場合、二次治療で抗がん剤療法を行っても治療効果は著しく減少するため、この集団におけるアンメット・メディカル・ニーズは高いと考えられます^{10,12-14}。

PROpel 試験について

PROpel 試験は、一次治療として化学療法または NHA による治療歴のない mCRPC 患者さんを対象に、アビラテロンに加えてリムパーザを投与した場合の有効性、安全性、忍容性をプラセボおよびアビラテロンとの併用と比較検討する無作為化二重盲検多施設共同第Ⅲ相試験です。

両治療群の患者さんには、プレドニゾンまたはプレドニゾロンのいずれかを 1 日 2 回投与します。主要評価項目は rPFS であり、副次評価項目には OS、PFS2 および TFST が含まれます。

さらなる情報については、[ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) をご覧ください。

リムパーザについて

リムパーザ（一般名：オラパリブ）はファーストインクラスの PARP 阻害剤であり、BRCA1 および／または BRCA2 遺伝子変異など、あるいは他の薬剤（NHA など）により誘発される相同組換え修復（HRR）の欠損を有する細胞または腫瘍の DNA 損傷応答（DDR）を阻害する最初の標的治療薬です。

リムパーザによる PARP 阻害は、DNA 一本鎖切断に結合する PARP と結合し、複製フォーク停止と崩壊を惹起することで、DNA 二本鎖切断を起こしがん細胞を死滅させます。第Ⅲ相 PROpel 試験では、リムパーザはアンドロゲン受容体（AR）経路を標的とする NHA であるアビラテロンと併用されました。

アンドロゲン受容体シグナル伝達は、前立腺がんにおける腫瘍細胞の増殖と生き残りにかかわる転写プログラムに関与しています^{15,16}。前臨床試験では、PARP シグナル伝達と AR 経路との相互作用が確認されており、HRR 欠損前立腺がんでも HRR 欠損のない前立腺がんでも、アビラテロンと同様に、リムパーザと NHA の併用による抗腫瘍作用が報告されています¹⁷⁻¹⁹。

PARP1 タンパク質は、アンドロゲン受容体の転写活性に必要であることが報告されています。したがって、リムパーザで PARP を阻害すると、アンドロゲン受容体の標的遺伝子の発現が損なわれ、NHA の活性が高まる可能性があります^{15,18,20}。また、アビラテロンは、HRR 欠損を誘発し、PARP 阻害に対する感受性を高める可能性のある一部の HRR 遺伝子の転写を変化／阻害する可能性があると考えられています^{17,19,21,22}。

リムパーザは現在、DDR 経路に欠陥や依存性がある PARP 依存性の腫瘍タイプの治療薬として、多くの国で承認されています。また、リムパーザは白金製剤感受性再発卵巣がんの維持療法として承認されており、BRCA 遺伝子変異陽性（BRCAm）および相同組換え欠損症（HRD）陽性進行卵巣がんの初回治療後の維持療法として、単剤療法およびベバシズマブとの併用療法が用いられています。

さらに、生殖細胞系列 BRCAm、HER2 陰性転移性乳がん（EU では局所進行乳癌を含みます）、生殖細胞系列 BRCAm 転移性膵がん、および HRR 関連遺伝子変異陽性転移性去勢抵抗性前立腺がん（EU および日本では BRCAm のみ）に対しても承認されています。

アストラゼネカと MSD が共同で開発と商業化を行っているリムパーザは、がん細胞の DDR を標的治療とした薬剤であり、アストラゼネカのポートフォリオを牽引する基盤となる薬剤です。

アストラゼネカと MSD のがん領域における戦略的提携について

2017 年 7 月、英国アストラゼネカ社と Merck & Co., Inc., Kenilworth, N.J., U.S.A.（北米およびカナダ以外では MSD）は、世界初の PARP 阻害薬であるリムパーザおよび、マイトジエン活性化プロテインキナーゼ（MEK）阻害薬であるコセルゴ（セルメチニブ）について、複数のがん種において共同開発・商業化するがん領域における世界的な戦略的提携を発表しました。

両社は、リムパーザおよびセルメチニブを他の可能性のある新薬との併用療法および単剤療法として共同開発します。なお、リムパーザおよびセルメチニブと、各々の会社が保有する PD-L1 または PD-1 阻害薬との併用療法は各々の会社で開発します。

アストラゼネカにおけるオンコロジー領域について

アストラゼネカは、あらゆる種類のがんに対して治療法を提供するという高い目標を掲げ、がんとその発見にいたるまでの複雑さを科学に基づいて理解し、患者さんの人生を変革する医薬品の開発および提供を通じて、オンコロジー領域の変革をけん引していきます。

アストラゼネカは治療困難ながん種に注力しています。当社は持続的なイノベーションにより、医療活動および患者さんさんの医療経験を一変させる可能性のある、製薬業界でもっとも多様なポートフォリオと開発パイプラインを構築しています。

アストラゼネカはがん治療のパラダイムを再定義し、将来的にはがんによる死亡をなくすことをビジョンに掲げています。

アストラゼネカについて

アストラゼネカは、サイエンス志向のグローバルなバイオ・医薬品企業であり、主にオンコロジー、希少疾患、循環器・腎・代謝疾患、呼吸器・免疫疾患からなるバイオ・医薬品において、医療用医薬品の創薬、開発、製造およびマーケティング・営業活動に従事しています。英国ケンブリッジを本拠地として、当社は100カ国以上で事業を展開しており、その革新的な医薬品は世界中で多くの患者さんに使用されています。詳細については <http://www.astrazeneca.com> または、ツイッター [@AstraZeneca](https://twitter.com/AstraZeneca)（英語のみ）をフォローしてご覧ください。

References

1. IARC. Cancer Today – Estimated number of new cases in 2020, worldwide, both sexes, all ages. Available at <https://gco.iarc.fr/today/home>. Accessed January 2022.
2. Moreira D, et al. Predicting Time From Metastasis to Overall Survival in Castration-Resistant Prostate Cancer: Results From SEARCH. *Clin Genitourin Cancer*. 2017;15(1):60-66.e2.
3. Chowdhury S, et al. Real-world outcomes in first-line treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: the prostate cancer registry. *Target Oncol*. 2020;15(3):301-15.
4. George DJ, et al. Treatment Patterns and Outcomes in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer in a Real-world Clinical Practice Setting in the United States. *Clin Genitourin Cancer*. 2020; 18(4):284-294.
5. de Bono JS, et al. Subsequent Chemotherapy and Treatment Patterns After Abiraterone Acetate in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Post Hoc Analysis of COU-AA-302. *Eur Urol*. 2017;71(4):656-664.
6. Ryan CJ, 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;16(2):152-160.
7. Beer TM, et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study. *Eur Urol*. 2017;71(2):151-154.
8. Mateo J, et al (2015). DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *The New England Journal of Medicine*, 373(18), pp.1697 - 1708.
9. Cancer.Net. Treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. Available at www.cancer.net/research-and-advocacy/asco-care-and-treatment-recommendations-patients/treatment-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer. Accessed January 2022.
10. Kirby, M, et al. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *International Journal of Clinical Practice*, 2021;65(11):1180-1192.
11. Smith MR, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(13):2918-25.
12. UroToday. What is Changing in Advanced Prostate Cancer? Available at <https://www.urotoday.com/journal/everyday-urology-oncology-insights/articles/122176-what-is-changing-in-advanced-prostate-cancer.html>. Accessed January 2022.
13. Liu J, et al. Second-line Hormonal Therapy for the Management of Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: a Real-World Data Study Using a Claims Database. *Scientific Report*. 2020;10(4240):2020.
14. UroToday. Beyond First-line Treatment of Metastatic Castrate-resistant Prostate Cancer. Available at <https://www.urotoday.com/library-resources/mcrpc-treatment/114592-beyond-first-line-treatment-of-metastatic-castrate-resistant-prostate-cancer.html>. Accessed January 2022.
15. Schiewer MJ, et al. Dual roles of PARP-1 promote cancer growth and progression. *Cancer Discov*. 2012;2(12):1134-1149.

16. Schiewer MJ & Knudsen KE. AMPed up to treat prostate cancer: novel AMPK activators emerge for cancer therapy. *EMBO Mol Med.* 2014;6(4):439-441.
17. Li L, *et al.* Androgen receptor inhibitor-induced “BRCAness” and PARP inhibition are synthetically lethal for castration-resistant prostate cancer. *Sci Signal.* 2017; 10(480):eaam7479.
18. Polkinghorn WR, *et al.* Androgen receptor signaling regulates DNA repair in prostate cancers. *Cancer Discov.* 2013;3(11):1245-1253.
19. Asim M, *et al.* Synthetic lethality between androgen receptor signalling and the PARP pathway in prostate cancer. *Nat Commun.* 2017;374(8).
20. Ju B-G, *et al.* A topoisomerase IIbeta-mediated dsDNA break required for regulated transcription. *Science.* 2006;312(5781):1798-1802.
21. Goodwin JF, *et al.* A hormone-DNA repair circuit governs the response to genotoxic insult. *Cancer Discov.* 2013;3(11):1254-1271.
22. Tarish FL, *et al.* Castration radiosensitizes prostate cancer tissue by impairing DNA double-strand break repair. *Sci Transl Med.* 2015; 7(312):312re11.

お問い合わせ先
アストラゼネカ株式会社 コーポレート・アフェアーズ統括本部：杉本、宇野 JPN.Ex.Comm@astrazeneca.com Tel: 080-6236-9604（杉本） / 080-9300-4621（宇野）