

他の前立腺癌治療薬との併用治療・逐次治療に関する Questions

Q4 アビラテロン酢酸エステルとの逐次治療において安全性の懸念はあるか？

アビラテロン酢酸エステル及びプレドニゾンとゾーフィゴの逐次治療における有効性と安全性に関し、ランダム化比較試験により確立されたエビデンスはありませんが、これまでの使用経験においては、アビラテロン酢酸エステルの前治療歴がある患者へのゾーフィゴ治療において、骨折の発現割合が特に高い傾向や新たな安全性の懸念は認められていません。

【解説】

- アビラテロン酢酸エステル（以下、アビラテロン）及びプレドニゾンとゾーフィゴの逐次治療における有効性及び安全性を検証するランダム化比較試験はこれまでに実施していないため、逐次治療のエビデンスは確立されていません。
- 海外非盲検単群試験（iEAP試験¹、US EAP試験²）や海外実臨床下で実施された観察研究等（REASSURE³、PARABO⁴、Flatiron医療データベース研究⁵）の事後解析では、現時点で、アビラテロンの前治療歴がある患者（アビラテロンの投与がゾーフィゴ投与開始時点より前に終了している患者）へのゾーフィゴ治療において、骨折の発現割合が特に高い傾向^{1,3,4,5}や新たな安全性の懸念²は認められていません。しかし、いずれも結果の解釈においては、症例数が限定的、観察期間が短い、比較対照群のない単群試験の事後解析であり患者背景の偏りが存在する可能性がある、などの考慮が必要です。なお、ゾーフィゴ治療後のアビラテロン治療時の実臨床データについては、現時点において公表されたデータはありません。

①非盲検単群海外第IIIb相試験であるiEAP試験（708例）において、アビラテロン前治療歴がある患者^aおよびアビラテロン治療歴がない患者^bにおける症候性骨関連事象（SSE）の発現状況を事後解析により検討した結果、下表の通りでした。アビラテロン前治療歴がある患者の背景は、治療歴がない患者および全体集団と比較してより病態が進行している特徴が示唆され（PSA高値、化学療法やエンザルタミドの前治療歴ありの割合が多い等）、SSEの発現頻度（特に骨への外部照射）が高い傾向が示唆されました。病的骨折の発現頻度は各集団で同程度でした¹。

表 . iEAP 試験における SSE 発現状況¹

	アビラテロン前治療歴あり ^a (n=223)	アビラテロン治療歴なし ^b (n=321)	全体 ^c (n=708)
いずれかのSSEの発現	26%	14%	21%
症候性の病的骨折	5%	5%	6%
脊髄圧迫	7%	4%	5%
骨への外部照射	20%	9%	15%
腫瘍に起因する整形外科的介入	4%	2%	3%

a: アビラテロンの投与がゾーフィゴ投与開始時点より前に終了している場合

b: アビラテロンの投与がゾーフィゴ投与開始前およびゾーフィゴ投与中に無い場合

c: ゾーフィゴとアビラテロンの併用期間がある患者はaおよびbに該当しないため、aとbの合算はcに一致しない

②海外実臨床下で実施された前向き観察研究REASSURE(中間評価(カットオフ2018年7月)、1435例、観察期間中央値9.1ヶ月)において、アビラテロン前治療歴がある患者^dおよびアビラテロン治療歴がない患者^eでのSSEの発現状況を、さらに骨修飾薬(BMA)有無別に事後解析により検討した結果、下表の通りでした。重篤な骨折の発現頻度はアビラテロン前治療歴がある患者、治療歴がない患者、さらにBMA併用の有無に関わらず同程度でした³。

表. REASSUREにおけるSSE発現状況³

	アビラテロン前治療歴あり ^d (n=431)		アビラテロン治療歴なし ^e (n=675)		全体 ^f (n=1435)	
	BMAあり (n=220)	BMAなし (n=211)	BMAあり (n=302)	BMAなし (n=373)	BMAあり (n=720)	BMAなし (n=715)
いずれかのSSEの発現	18%	25%	19%	20%	20%	22%
骨折 ^g	2%	2%	2%	3%	2%	3%
脊髄圧迫 ^g	2%	1%	2%	1%	2%	1%
骨への外部照射	11%	18%	13%	13%	13%	15%
腫瘍に起因する整形外科的介入	1%	0%	0%	0%	<1%	0%
骨関連事象による病勢進行	8%	10%	7%	9%	8%	8%

d: アビラテロンの投与がゾーフィゴ投与開始時点より前に終了している場合

e: アビラテロンの投与がゾーフィゴ投与開始前、投与中、および投与終了後に無い場合

f: ゾーフィゴとアビラテロンの併用期間がある患者はdおよびeに該当しないため、dとeの合算はfに一致しない

g: 重篤な骨折および脊髄圧迫は、ゾーフィゴ投与期間および最終投与の30日後までに発生した場合、因果関係が否定されない重篤例の場合は全試験期間中で報告対象とされた。

- 国内使用成績調査(PMS)の主要調査結果(296例、観察期間:ゾーフィゴ投与開始から最終投与1ヵ月後までの最大6ヵ月)では、観察期間が短いなど解釈に注意を要するものの、現時点において新たな安全性の懸念を示唆するようなデータは得られていません。骨折は296例中5例に認められましたが、いずれも担当医師によりゾーフィゴとの因果関係は否定されました。

なお、296例中、アビラテロンの前治療歴^hを有していた患者は136例(45.9%)でした⁶。

^hゾーフィゴ投与開始前に開始し、ゾーフィゴ投与開始後も継続された治療も含む

BMA : bone modifying agents

iEAP : international early access program

PMS : post marketing surveillance

SSE : symptomatic skeletal events

US EAP : the U.S. early access program

1. Miller, et al., ESMO 2018, 824P
2. Sartor, et al., Oncologist. 2018;23(2):193-202.
<http://theoncologist.alphamedpress.org/content/23/2/193.long>
3. Sternberg, et al., ESMO 2018, 826P
4. Poepfel, et al., ESMO 2018, 828P
5. Higano, et al., ESMO 2018, 827P
6. 高橋ら, 泌尿器外科 2020;33(4):435-449