

他の前立腺癌治療薬との併用治療・逐次治療に関する Questions

**Q6** エンザルタミドとの併用治療は可能か？

エンザルタミドとゾーフィゴとの併用治療時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現時点においてありません。個々の患者において想定されるベネフィットとリスクを十分考慮の上、適切にご判断ください。

十分な考慮の上、併用治療を選択される場合には、骨修飾薬の併用等による骨折の予防をご検討ください。

**【解説】**

- エンザルタミドとゾーフィゴとの併用治療時の有効性及び安全性に関して、検証的試験の結果が得られていないため、エビデンスは確立されていません。
- 現在、エンザルタミドとゾーフィゴの併用治療時の有効性及び安全性を検討する医師主導のランダム化比較非盲検海外第Ⅲ相試験（EORTC-1333-GUCG試験 [PEACE-3試験]、目標症例数560例）が進行中です<sup>1,2,3</sup>。
  - ・本試験は、2018年4月に実施計画書が改訂され、本剤初回投与の少なくとも6週間前から骨修飾薬を併用することが必須となりました。<sup>2</sup>
  - ・その後、独立データモニタリング委員会による安全性評価に基づいた早期安全性解析結果として、骨修飾薬併用有無別の骨折の発現状況が報告されています<sup>2,3</sup>。骨修飾薬非併用患者では、エンザルタミド単剤群と比較して併用群で骨折の累積発現割合が高い傾向が認められていますが、骨修飾薬を併用することにより、骨折の累積発現割合は両群ともに十分に抑制される傾向にあることが報告されています（表1）。

表1. EORTC-1333-GUCG (PEACE-3) 試験における骨修飾薬併用有無別の骨折の累積発現割合（2021年4月時点）<sup>3</sup>

	骨修飾薬非併用				骨修飾薬併用			
	エンザルタミド +ゾーフィゴ (n=35)		エンザルタミド (n=32)		エンザルタミド +ゾーフィゴ (n=87)		エンザルタミド (n=97)	
	n*	骨折の累積発現割合 (95%CI) ,%	n*	骨折の累積発現割合 (95%CI) ,%	n*	骨折の累積発現割合 (95%CI) ,%	n*	骨折の累積発現割合 (95%CI) ,%
9ヵ月	23	25.7 (12.6-41.0)	29	9.4 (2.3-22.5)	63	2.7 (0.5-8.5)	75	1.3 (0.1-6.1)
12ヵ月	18	37.1 (21.3-53.0)	26	15.6 (5.6-30.3)	59	2.7 (0.5-8.5)	67	2.6 (0.5-8.3)
15ヵ月	15	42.9 (26.1-58.6)	21	21.9 (9.5-37.5)	51	4.3 (1.1-10.9)	58	2.6 (0.5-8.3)
18ヵ月	12	45.9 (28.6-61.6)	21	21.9 (9.5-37.5)	46	4.3 (1.1-10.9)	48	2.6 (0.5-8.3)
21ヵ月	9	52.0 (33.8-67.5)	16	21.9 (9.5-37.5)	37	4.3 (1.1-10.9)	46	2.6 (0.5-8.3)

解析方法：安全性解析対象集団における骨折発現割合をCumulative incidence法から推定、\*patients at risk

結果の解釈においては、症例数が限定的、観察期間が短い、事前に規定された中間解析および部分集団解析ではない、集団間で患者背景や観察期間に偏りが存在する可能性、試験は現在も進行中で確定的なデータではない点などに留意が必要です。

- 参考までに、エンザルタミドとゾーフィゴの併用治療について、小規模な海外第Ⅱa相試験<sup>4</sup>や海外研究者主導臨床試験（NCT02199197<sup>5,6</sup>、NCT02225704<sup>7,8</sup>、NCT02507570<sup>9</sup>）の結果が報告されています。結果の解釈においては症例数が限定的、観察期間が短いなどの考慮が必要です。

①骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌(CRPC)患者を対象にゾーフィゴ単剤治療(19例)、ゾーフィゴとエンザルタミドの併用治療(22例)、ゾーフィゴとアピラテロン酢酸エステル(以下、アピラテロン)の併用治療(22例)の安全性及び有効性を検討したランダム化非盲検海外第IIa相試験において、骨折(うち、骨修飾薬非併用例における発現例数)はゾーフィゴ単剤群で2例(1例)、エンザルタミド併用群で7例(5例)、アピラテロン併用群で4例(4例)に認められました<sup>4</sup>。

②症候性CRPC患者を対象にゾーフィゴとエンザルタミドの併用治療(35例)とエンザルタミド単剤治療(12例)における安全性及び有効性を検討した研究者主導ランダム化比較非盲検海外臨床試験(NCT02199197)において、エンザルタミド併用群で2例に骨折が認められました<sup>5,6</sup>。

- 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<sup>10</sup>。

なお、296例のうちエンザルタミドを併用<sup>a</sup>していた症例は48例(16.2%)でした<sup>10</sup>。

<sup>a</sup>ゾーフィゴの投与開始から投与終了までの間のいずれかの期間で併用している場合

---

CRPC : castration resistant prostate cancer

PMS : post marketing surveillance

1. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02194842  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02194842?term=EORTC+223&rank=1>
2. Tombal, et al., ASCO 2019, abstract No. 5007. Tombal, et al., JCO. 2019;37(15\_suppl): 5007  
[https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.5007](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.5007)
3. Gillessen, et al., ASCO 2021, abstract No. 5002  
<https://meetinglibrary.asco.org/record/196744/abstract>
4. Petrylak, et al. ESMO Open. 2021;6(2):100082.
5. Agarwal, et al. Clin Cancer Res. 2020;26(9):2104-2110.
6. Kessel, et al., JCO. 2021;39 (6\_suppl):135-135.
7. McDermott, et al., ASCO 2018, abstract No.5050
8. Greene, et al., ASCO-GU 2019, abstract No. 215
9. Shore, et al. Clin Genitourin Cancer. 2020;18(5):416-422
10. 高橋ら, 泌尿器外科 2020;33(4):435-449