

シンポジウム 2: 去勢抵抗性前立腺癌 game changers

mCRPC 治療における PARP 阻害剤, IO の役割

岡山大学病院泌尿器科¹⁾ 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科泌尿器病態学²⁾枝村 康平*¹⁾・那須 保友²⁾

(受付日: 2021 年 4 月 12 日)

抄録:

近年, 去勢抵抗性前立腺癌 (castration-resistant prostate cancer: CRPC) に対する治療の選択肢は増えてきているが, 分子標的薬の一種である Poly ADP-ribose polymerase (PARP) 阻害剤や免疫治療剤 (Immunotherapy drug: IO 剤) もその有用性が報告され始めている。PARP 阻害剤は, 本邦でも 2020 年 12 月に BRCA 遺伝子変異陽性の遠隔転移を有する去勢抵抗性前立腺癌に対するオラパリブの使用が承認された。これは PROfound 試験の結果に基づくもので, BRCA1/2 または ATM 遺伝子変異陽性の mCRPC 症例に対して, オラパリブ群とエンザルタミドまたはアピラテロン群を比較した結果, 無増悪生存期間の有意な延長が確認されたものである。IO 剤に関する試験も多数行われており, 抗 PD-1 抗体であるペムブロリズマブは, がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-high) を有する固形癌への適応が承認された。さらに米国では腫瘍変異量の多い (TMB-h) 進行固形癌に対する適応が追加承認された。遺伝子レベルで患者個別の特性に合わせた加療を行うプレジジョンメディシンとしての PARP 阻害剤や IO 剤は今後の mCRPC 治療において重要な役割を担うと考えられる。

(西日泌尿, 83: 132-137, 2021)

キーワード: 去勢抵抗性前立腺癌, PARP 阻害剤, IO 剤

はじめに

CRPC に対する加療は 2004 年にドセタキセルの有用性が示され, 2014 年には新規 AR 阻害剤やタキサン系薬剤が, 2016 年には radium-223 が骨転移を有する CRPC の治療として認可され, CRPC の予後延長効果が報告され始めた。さらに近年, 転移を有するホルモン感受性前立腺癌に対して新規 AR 阻害剤を Upfront に使用する事により生存期間の延長が確認されたことから, 有効な薬剤のより早い段階での使用が主流となりつつある。Upfront 使用による転移性前立腺癌症例の成績向上は朗報であるが, 去勢抵抗性に進行したフェーズでは使用可能な治療の選択肢が減ってしまう事が懸念されていた。そのような状況の中, 2020 年に米国食品医薬品局 (FDA) で相同組換え修復関連遺伝子変異 (HRRm) を有する mCRPC の治療薬としてオラパリブとルカパリ

ブが承認され, 12 月には日本でも BRCA 遺伝子変異を有する mCRPC を対象にオラパリブの使用が認可された。CRPC に対する新たな薬剤が選択肢として追加された事のみでなく, 前立腺癌診療にもプレジジョンメディシンが導入された意味合いは大きい。現在いくつかの PARP 阻害剤や IO 剤の前立腺癌に対する有用性が報告されており, 本稿にて概説する。

PARP 阻害剤

(1) 相同組換え修復遺伝子変異 (HRRm)

HRR 遺伝子変異は, mCRPC 症例の約 20~30% に発現すると言われているが¹⁾, 正常細胞において, HRR 遺伝子は DNA の損傷の正確な修復に関与しており²⁾, HRR が欠損すると DNA の損傷が修復されず, 正常細胞の細胞死が誘導される。しかし一部の正常細胞においては, HRR 経路の変異が異常な細胞を増殖させ, がんを引き起こす結果となる³⁾。HRRm 又は PARP 阻害のどちらか一方では細胞毒性作用は認められないが, 両方の経路が阻害されると合成致死の結果として細胞死が誘導さ

* 〒700-8558 岡山県岡山市北区鹿田町 2-5-1
TEL 086-235-7287, FAX 086-231-3986
E-mail: edakohe@okayama-u.ac.jp

れる。これは、オラパリブにより PARP が DNA の一本鎖切断部位にトラップされることによって DNA の二本鎖切断が蓄積し、修復不可能な程度までゲノムの不安定性が増大した結果として生じる。

(2) オラパリブ

PARP 阻害剤であるオラパリブは、日本では BRCA 遺伝子変異を有する mCRPC に対して承認されたが、これは前向きな無作為化非盲検多施設共同第Ⅲ相試験である PROfound 試験の結果に基づくものである⁴⁾。

この試験は、エンザルタミドまたはアビラテロンによる治療中に病勢が進行した mCRPC 症例で、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を対象とした。参加男性患者 387 人を、BRCA1, BRCA2, ATM の 3 つの遺伝子のうち 1 つ以上に変異のあるコホート A と、その他の 12 の遺伝子の 1 つ以上に変異を有するコホート B に分類し、治療群（オラパリブを服用）とコントロール群（各患者の腫瘍専門医が選択したアビラテロンまたはエンザルタミドのいずれかを服用）に 2 対 1 の割合で無作為に割り付けられた。主要評価項目はコホート A の画像評価による無増悪生存期間（rPFS）とし、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コントロール群の患者は、オラパリブへのクロスオーバーが許容された。結果は以下のごとくであった。コホート A の rPFS 中央値はオラパリブ群で 7.39 カ月、コントロール群で 3.55 カ月（HR：0.34, 95% CI：0.25～0.47, $p < 0.0001$ ）と有意にオラパリブ群が良好であった。奏効率も、オラパリブ群が 33.3%、コントロール群が 2.3% で（OR：20.86, 95% CI：4.18～379.18, $p < 0.0001$ ）有意にオラパリブ群が高かった。病勢進行のみられた患者の 80.6% でオラパリブへのクロスオーバーが行われていた。その後報告された PROfound 試験の最終結果では副次評価項目である全生存期間（OS）について注目された⁵⁾。コホート A

における OS 中央値は、コントロール群 14.7 カ月に対してオラパリブ群 19.1 カ月であった（HR：0.69, $p = 0.02$ ）。コホート B における OS 中央値は、コントロール群 11.5 カ月に対してオラパリブ群 14.7 カ月であった（HR：0.96）。コントロール群からオラパリブ投与にクロスオーバーした症例の検討では有意な効果を認めなかったことから、オラパリブの早期導入にメリットがあるものと考えられた。貧血、嘔気、疲労感といったオラパリブによる副作用も半数以上の患者に認められた。PROfound 試験に基づき、オラパリブの適応を判断するコンパニオン診断として、現在では腫瘍組織内に生じた遺伝子変異を検出対象とした「FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイル」、及び「BRCAAnalysis 診断システム」が承認されている。前者は腫瘍組織を検体とし、体細胞由来及び生殖細胞系列由来の両方の変異を捉えるが、どちらの由来の変異であるかの特定はできない。一方、後者は全血を検体として使用し、生殖細胞系列由来の遺伝子変異を検出するものである。CRPC では体細胞由来と生殖細胞系列由来の変異が約 50% ずつ存在することから⁶⁾、対象患者の状況や家族歴等を考慮した検査法の選択、検査のタイミングに注意が必要である。

両検査ともにそれぞれ施設基準が設けられており、特に FoundationOne® CDx がんゲノムプロファイルではコンパニオン検査とがんゲノムプロファイリング検査の両機能を有することから同一患者への保険算定は一度までであることに留意する必要がある。BRCA 遺伝子変異陽性症例へのオラパリブ適応の有無を早期に判断するためには、日本泌尿器科学会の見解書に記載されているように、CRPC の段階からコンパニオン診断を検討し、少なくとも mCRPC となった時点で積極的に BRCA 遺伝子検査を実施すべきである。両検査とも、結果報告までに 2～4 週程度かかるため、次治療ラインへの移行時期を勘案し検査提出のタイミングを検討する必要がある（図 1）。

<検査タイミング・フローチャート>

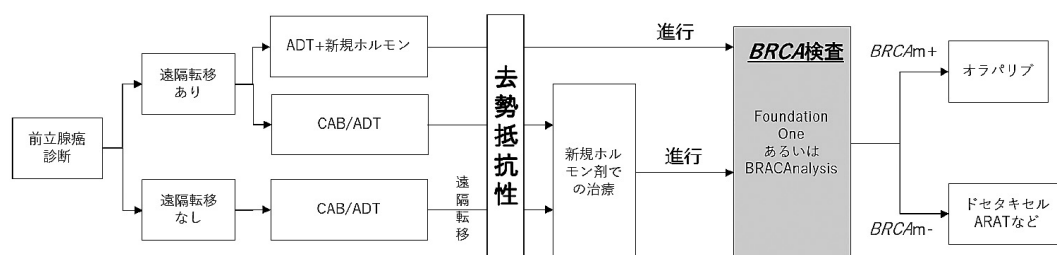


図 1 検査タイミング フローチャート¹³⁾

(3) ルカパリブ

オラパリブと同様に PARP 阻害剤の一つであるルカパリブもその有用性が報告されている。TRITON2 試験の結果によるもので、治療歴のある BRCA1/BRCA2 遺伝子変異陽性の mCRPC (N=115 人) に対してルカパリブ単剤療法を投与し、主要評価項目として客観的奏効率 (ORR)、PSA 奏効率等を検証した第 2 相試験である⁷⁾。本試験の結果、主要評価項目である独立評価委員会による客観的奏効率は 43.5% (95% CI: 31.0%-56.7%, N=27/67 人)、主治医評価による客観的奏効率は 50.8% (95% CI: 38.1%-63.4%, N=33/65 人)、PSA 奏効率は 54.8% (95% CI: 45.2%-64.1%, N=63/115 人) であった。安全性に関して、グレード 3 以上の有害事象は貧血 (25.2%, N=29/115 人) が最多であった。以上の結果を受けて、2020 年に FDA は AR 受容体阻害剤およびタキサン系化学療法後の BRCA1/BRCA2 遺伝子変異を伴う mCRPC を対象にルカパリブを迅速承認した。

(4) その他の PARP 阻害剤

現在、FDA で前立腺癌に対する使用を承認されているものはオラパリブとルカパリブであるが、一部の進行性上皮性卵巣癌、卵管癌、原発性腹膜癌の維持療法に対してはニラパリブ、HER2 陰性で BRCA1/2 遺伝子に特定の生殖細胞系列変異を有する乳癌に対してはタラゾパリブも認可済みであり、バリパリブは現在臨床研究が進められている。PARP 阻害薬が効果を発揮するのは、DNA 損傷時の相同組換え修復で重要な役割を果たす

BRCA1、または BRCA2 の遺伝子変異が陽性の細胞である。BRCA1/2 変異に伴う機能不全で HRR 欠損に至る癌腫は卵巣がんが有名であるが、悪性黒色腫や乳がんと共に前立腺癌も報告されていることから⁸⁾、オラパリブ、ルカパリブ以外の PARP 阻害薬も CRPC 加療の対象となる可能性もある。各 PARP 阻害薬の有効性は概ね同程度との見解だが、有害事象に関してはそれぞれ特徴があり、これは PARP trapping に起因すると考えられている。正常な条件下では PARP は DNA 損傷を修復後 DNA から放出されるが、PARP 阻害剤と結合した PARP は DNA 上に捕捉され、この PARP-DNA 複合体が高い細胞毒性を有する。PARP trapping の強さは PARP 阻害剤によって異なり、各薬剤の有害事象に関与すると言われている⁹⁾。現在、他剤との併用も含めた様々な試験が進行中であり、その結果が待たれる (Table 1)。

IO 剤

現在、国内で前立腺癌へ個別に適応を有する IO 剤は存在しない。しかし、2018 年にがん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-high) を有する固形癌に対するペムブロリズマブの単剤療法が追加承認され、この条件を満たす前立腺癌も適応に含まれるようになった。抗ヒト PD-1 モノクローナル抗体/抗悪性腫瘍剤ペムブロリズマブは、ヒト PD-1 に対する抗体であり、PD-1 とそのリガンド (PD-L1 および PD-L2) との結合を阻害することによ

Table 1 Ongoing clinical trials involving PARP inhibitors in patients with mCRPC.

Study Name (NCT number)	Study Phase	Study Drug	Control Drug	Patient Characteristics	No. of Pts	Primary Endpoint	Reference
Galahad (NCT02854436)	II	Niraparib	-	mCRPC with DDR defects who progressed on an androgen receptor signaling inhibitor and taxotere	301	ORR	Smith et al. ¹⁴⁾
MAGNITUDE (NCT03748641)	III	Niraparib + AAP	AAP	First-line mCRPC	1000	rPFS	NA
BRCAAway (NCT03012321)	II	Olaparib + AAP	AAP Olaparib	First-line mCRPC	70	rPFS	NA
PROpel (NCT03732820)	III	Olaparib + AAP	AAP	First-line mCRPC	720	rPFS	NA
TRITON-3 (NCT02975934)	III	Rucaparib	AAP or Enz or Doc	mCRPC with BRCA1/2 or ATM mutation	400	rPFS	NA
TARAPRO-2 (NCT03395197)	III	Talazoparib + Enz	Enz	First-line mCRPC	1037	rPFS	NA
NCT04019327	I / II b	Talazoparib + Temozolomid	-	mCRPC who progressed on an androgen receptor signaling inhibitor	55	Safety ORR	NA

ORR: overall response rate, rPFS: radiological progression-free survival, AAP: abiraterone acetate plus prednisone, Enz: enzalutamide, Doc: docetaxel, DDR: DNA- damage repair

り、腫瘍特異的な細胞障害性 T 細胞を活性化させ腫瘍増殖を抑制する。泌尿器科領域では、すでに化学療法後に増悪した根治切除が不能な尿路上皮癌に承認されていたことからスムーズに現場に導入された。本邦における承認は、国際共同第 II 相試験である大腸癌以外の固形癌を対象とした KEYNOTE-158 試験と、大腸癌を対象とした KEYNOTE-164 試験の結果に基づいている。KEYNOTE-158 試験の報告¹⁰⁾によると、合計 233 例の標準治療抵抗性 MSI-high またはミスマッチ修復機構欠損 (dMMR) 固形腫瘍患者にペムブロリズマブを用いた治療が実施された。対象癌種は 27 種、多い順に子宮体癌 (21%)、胃癌 (10.3%)、胆道癌 (9.4%)、膀胱癌 (9.4%)、小腸癌 (8.2%)、卵巣癌 (6.4%) 等であった。中央判定による完全奏効 (complete response : CR) は 9.9%、部分奏効 (partial response : PR) は 24.5% であり、奏効率は 34.3% であった。客観的奏効が得られた対象において、奏効までの期間 (time to response : TTR) の中央値は 2.1 カ月 (95% CI : 1.3~10.6 カ月) であった。PFS 中央値は 4.1 カ月 (95% CI : 2.4~4.9 カ月)、12 カ月および 24 カ月時点での無増悪生存割合はそれぞれ 33.9%、29.3% であった。また OS 中央値は 23.5 カ月 (95% CI : 13.5 カ月-未到達)、12 カ月および 24 カ月時点での全生存割合はそれぞれ 60.7%、48.9% であった。

また、FDA では腫瘍遺伝子変異量高値 (TMB-high) の切除不能または転移性の固形がんに対するペムブロリズマブ単独療法も承認されている。TMB は腫瘍細胞に

生じた遺伝子変異量で、ゲノムコーディング領域 1 メガ塩基あたりの非同義体細胞遺伝子変異数として示され、10 変異 / megabase 以上の状態を TMB-high と定義している。この承認も前述の KEYNOTE-158 試験に基づくものであり、TMB の条件を満たす腫瘍組織がある 790 人をサブセットとし、そのうち TMB-high の腫瘍が確認された 102 人の患者を対象に解析が行われた。結果は、客観的奏効率が 29% (完全奏効率 4%、部分奏効率 25%) で、追跡期間 11.1 カ月の時点では奏効した 30 例中 57% で 12 カ月以上の奏効が持続しており、50% の症例では 24 カ月以上の持続的な奏効が認められた。国内でも 2021 年 3 月の時点で適応拡大の承認申請が行われており、近い将来使用できる可能性がある。

その他の IO 剤に関してもこれまでいくつかの治験が行われたが、現段階では CRPC に単剤で適応となった薬剤はない。現在、様々な薬剤との併用使用を中心とした臨床試験が行われており、今後の結果が期待される (Table 2)。

おわりに

患者の個人レベルで最適な治療方法を分析・選択し、それを施行するプレシジョンメディシンが広く認識され始めたのは、2015 年 1 月のオバマ米国大統領の演説中で触れられたことが影響している。従来、個別化医療として、「オーダーメイド医療」や「テーラーメイド医療」という言葉が使われてきたが、より高精度の遺伝子解析が

Table 2 Ongoing clinical trials involving IO drugs in patients with mCRPC

Study Name (NCT number)	Study Phase	Study Drug	Control Drug	Patient Characteristics	No. of Pts	Primary Endpoint	Reference
KEYNOTE-365 (NCT02861573)	I b/II	Pembro + Olaparib	Pembro + Doc Pembro + Enz Pembro + AAP	mCRPC previously treated with Doc	400	PSA response AE ORR	Yu et al. ¹⁵⁾
KEYLINK-010 (NCT03834519)	III	Pembro + Olaparib	AAP or Enz	mCRPC previously treated with AAP and/or Enz	780	OS rPFS	NA
KEYNOTE-641 (NCT03834493)	III	Pembro + Enz	Enz	mCRPC Chemo naive	1200	OS rPFS	NA
KEYNOTE-921 (NCT03834506)	III	Pembro + Doc	Doc	mCRPC Chemo naive	1000	OS rPFS	NA
CheckMate 9KD (NCT03338790)	II	Nivolumab + Rucaparib	Nivolumab + Doc Nivolumab + Enz	mCRPC	330	PSA response ORR	NA
CheckMate 650 (NCT02985957)	II	Nivolumab + Ipilimumab	Ipilimumab Cabazitaxel	mCRPC	618	ORR rPFS	NA
CheckMate 7DX (NCT04100018)	III	Nivolumab + Doc	Doc	mCRPC Chemo naive	984	OS rPFS	NA

AE: adverse events, ORR: overall response rate, Pembro: pembrolizumab, rPFS: radiological progression-free survival, AAP: abiraterone acetate plus prednisone, Enz: enzalutamide, Doc: docetaxel, DDR: DNA-damage repair

可能になったことや治療薬の開発が進んだことを背景に、プレジジョンメディシンには患者の特徴ごとに分類して適切に治療を選択するシステムを目指す意味合いが込められている。がん領域では近年、さまざまな分子標的薬やIO剤が開発されており、検出された遺伝子変異に応じて薬剤を処方するゲノム医療が行われているが、他癌腫に追随し、泌尿器科領域でもオラパリブの登場でいよいよプレジジョンメディシンが実用化された。今後の有用性が大いに期待される一方で、局所進行～転移性前立腺癌におけるBRCA1/2遺伝子変異の頻度は約20%弱程度と報告されており⁶⁾、オラパリブが適応となる割合が高いとは言えない。前述したMSI-h, TMB-hの頻度も同様であり、前立腺癌における割合は前者が約3%¹¹⁾、後者が約7%¹²⁾と報告されている。CRPCの予後は依然として比較的短く、加療の課題がまだまだ残る領域である。PARP阻害剤やIO剤を中心としたプレジジョンメディシンの導入と、更なる新しいシーズの開発が今後のCRPC診療において重要な役割を担うと考える。

文 献

- Mateo, J. et al.: DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* **373**: 1697-1708, 2015.
- Li, X. et al.: Homologous recombination in DNA repair and DNA damage tolerance. *Cell Res.* **18**: 99-113, 2008.
- Ledermann, J. A. et al.: Homologous recombination deficiency and ovarian cancer. *Euro. J. Cancer.* **60**: 49-58, 2016.
- de Bono, J. et al.: Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* **382**: 2091-102, 2020.
- Hussain, M. et al.: Survival with olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* **383**: 2345-2357, 2020.
- Abida, W. et al.: Prospective genomic profiling of prostate cancer across disease states reveals germline and somatic alterations that may affect clinical decision making. *JCO Precis Oncol.* **PO. 17. 00029**, 2017.
- Abida, W. et al.: Rucaparib in men with metastatic castration-resistant prostate cancer harboring a BRCA1 or BRCA2 gene alteration. *J. Clin. Oncol.* **38**: 3763-72, 2020.
- 厚生労働科学研究がん対策推進総合研究事業研究班：遺伝性乳癌卵巣癌症候群（HBOC）診療の手引き 2017 年版. 金原出版, 東京, 2017.
- Konecny, G. E. et al.: PARP inhibitors for BRCA1/2-mutated and sporadic ovarian cancer: current practice and future directions. *Br. J. Cancer.* **115**: 1157-73, 2016.
- Marabelle, A. et al.: Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J. Clin. Oncol.* **38**: 1-10, 2020.
- Le, D. T. et al.: Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* **357**: 409-413, 2017.
- Chalmers, Z. R. et al.: Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutation burden. *Genome Medline.* **9**: 34, 2017.
- 前立腺癌における PARP 阻害剤のコンパニオン診断を実施する際の考え方（見解書）. 日本泌尿器科学会, 2021.
- Smith, M. R. et al.: Pre-specified interim analysis of GALAHAD: a phase 2 study of niraparib in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and biallelic DNA-repair gene defects (DRD). *Ann. Oncol.* **30**: v851-934, 2019.
- Yu, E. Y. et al.: Keynote-365 cohort a: Pembrolizumab (pembro) plus olaparib in docetaxel-pretreated patients (pts) with metastatic castrate-resistant prostate cancer (mCRPC). *J. Clin. Oncol.* **37**: 145, 2019.

ROLE OF PARP INHIBITORS AND IO DRUGS IN THE TREATMENT OF METASTATIC CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER

KOHEI EDAMURA

Department of Urology, Okayama University Hospital, Okayama, Japan

YASUTOMO NASU

Department of Urology, Okayama Graduate school of Medicine, Dentistry and
Pharmaceutical Science, Okayama, Japan

Abstract :

Recently, the usefulness of Poly ADP-ribose polymerase (PARP) inhibitors and immuno-oncology (IO) drugs for the treatment of castration-resistant prostate cancer (CRPC) has been reported. The use of olaparib as a PARP inhibitor for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in patients who are BRCA mutation-positive was approved in Japan in December, 2020.

Based on the results of the PROfound trial, a comparison between the patients treated with olaparib and those treated with enzalutamide or abiraterone in BRCA1/2 or ATM mutation-positive mCRPC cases confirmed a significant prolongation of progression-free survival.

As for IO agents, pembrolizumab was approved for solid tumors with MSI-high which increased after cancer chemotherapy. In addition, its indication for advanced solid tumors with TMB-high has been approved in the United States. Precision medicine is a treatment that is tailored to the individual characteristics of patients at the genetic level, and its PARP inhibitors and IO agents are expected to play an important role in future mCRPC treatment. (Nishinohon J. Urol. **83** : 132-137, 2021)

key words : Castration-resistant prostate cancer, PARP inhibitors, immune-oncology drugs
