

シンポジウム 6: 転移性前立腺癌の新しい薬物療法・放射線療法

PARP 阻害薬の現状と新展開
— いつ、誰に使うべきか —

香川大学医学部附属病院 泌尿器・副腎・腎移植外科

加藤 琢磨*

抄録:

PARP 阻害薬 (PARPi) は, BRCA1/2 を中心とする相同組換え修復 (HRR) 遺伝子変異を標的とした個別化治療の重要な薬剤である。mCRPC ではオラパリブ単剤, アビラテロン+オラパリブ併用, エンザルタミド+タラゾパリブ併用の有効性が示され, 特に BRCA 変異例で顕著な治療効果が報告されている。本稿では主要エビデンスを踏まえ, PARPi 導入の適切な時期と治療選択, さらに遺伝子検査体制の最新動向を概説する。

(西日泌尿. 88: 294-295, 2026)

キーワード: PARP 阻害薬, BRCA 変異, 前立腺癌, mCRPC, 個別化治療

PARPi は, HRR 遺伝子異常を有する転移性去勢抵抗性前立腺癌 (mCRPC) に高い治療効果を示し, 個別化治療の中心的薬剤である。特に BRCA1/2 変異陽性例は mCRPC 全体の約 15% を占め¹⁾, DNA 二本鎖切断修復能の欠損 (合成致死) が明確な治療標的となることから, 高い治療反応性が期待される分子サブタイプとして注目される。近年では “BRCAness” と呼ばれる概念も議論され, HRR 遺伝子変異を持たない症例への適応拡大の可能性も指摘されている。

PROfound 試験では BRCA1/2 変異陽性の mCRPC に対し, オラパリブ単剤が rPFS および OS を延長し²⁾, 2020 年に国内承認された。特にクロスオーバー調整後解析では HR = 0.42 と顕著な死亡リスク低減が示され, 分子標的治療としての位置づけを確立した。続く PROpel 試験ではアビラテロン+オラパリブ併用療法が全体集団で rPFS を有意に延長し, BRCA 変異陽性例では OS 延長も示された³⁾。アンドロゲン受容体シグナル阻害 (ARPI) による HRR 遺伝子発現低下と PARP 阻害の相乗効果により “擬似的 HRR 欠損” が形成される点が, 併用療法の理論的基盤とされている。

TALAPRO-2 試験ではエンザルタミド+タラゾパリブ併用療法が HRR 遺伝子変異陽性例で rPFS および奏効率を改善し⁴⁾, 2024 年に国内承認された。これらの試験を通じて, PARPi は単剤から ARPI 併用療法へと発展し, より強力な治療選択肢として認知されるようになった。ネットワークメタアナリシスでは ARPI +

PARPi 併用療法が mCRPC 一次治療の中で最上位の抗腫瘍効果を示す可能性が示唆されている⁵⁾。

一方で併用療法では血液毒性の増加が問題となる。PROpel では消化器症状と軽度の貧血が中心であったが, TALAPRO-2 では好中球減少, 血小板減少が顕著で, 有害事象プロファイルに違いがある。ARPI やステロイドの併用, 有害事象の累積により治療継続が難しくなることもあり, 各症例の年齢, ADL, 併存症, 造血能を踏まえた薬剤選択が必要となる。一般に若年で全身状態が良好な症例では併用療法が考慮されるが, 高齢・frail 症例では単剤療法が適切なことも多い。

適切な症例に治療を届けるには遺伝子検査体制の整備が不可欠である。従来のコンパニオン診断は生殖細胞系列 BRCA のみを対象としており陽性率は約 7% にとどまったが, がんゲノムプロファイリング (CGP) 検査では体細胞変異も含めて評価でき, 陽性率は約 14% まで上昇する。しかし保険適用が「標準治療終了後」に限られ, 治療適格例を適切なタイミングで捉えられない課題があった。

2025 年の日本泌尿器科学会による最新提言では, 「標準治療」の判断を主治医に委ねると明記され, mCRPC 診断時からの CGP 検査が事実上可能となった⁶⁾。また, CGP 検査で BRCA 変異が確認されエキスパートパネルで妥当と判断されれば追加のコンパニオン診断が不要となり, より早期の PARPi 導入が可能となった⁶⁾。これにより遺伝子検査の運用が大きく改善し, Precision medicine 実装が前進した。

治療開発の流れも late line から early line, さらには up-front へと進んでいる。AMPLITUDE (ニラパリブ

* 〒761-0793 香川県木田郡三木町池戸 1750-1

TEL 087-891-2202, FAX 087-891-2203

受付日: 2025 年 12 月 3 日

受理日: 2026 年 2 月 9 日

+アビラテロン)⁷⁾やTALAPRO-3(タラゾパリブ+エンザルタミド)⁸⁾はmHSPCを対象とし, BRCA1/2を中心としたHRR変異陽性例で高い治療効果を示しつつある。

EvoPAR-Prostate01試験にて検証されている次世代PARP1選択的阻害薬saruparibはPARP2をほぼ阻害せず造血毒性が軽減されるとされ, 高い投与強度が可能である(NCT06120491)。本試験ではHRR変異陰性例やARSI naïve例でも腫瘍縮小効果が報告されており, BRCA変異に依存しない“all-comer treatment”への可能性が示されている。

本稿では主要臨床試験の結果と最新ガイドラインを概説し, PARPi導入の最適な時期と患者選定について考察した。今後, 遺伝子解析体制の進歩と次世代薬の登場により, mCRPC治療におけるPARPiの役割はさらに拡大し, Precision medicineに基づく治療戦略の進展が期待される。

文 献

- 1) 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.* 2017.
- 2) Hussain, M. et al.: Survival with olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* **383**: 2345-2357, 2020.
- 3) Fallah, J. et al.: FDA approval summary: Olaparib in combination with abiraterone for treatment of patients with BRCA-mutated metastatic castration-resistant prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* **42**: 605-613, 2023.
- 4) Agarwal, N. et al.: Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* **402**: 291-303, 2023.
- 5) Ai, J. et al.: Comparative effectiveness of first-line systemic treatments for metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Clin. Transl. Oncol.* 2024. doi:10.1007/s12094-024-03506-4.
- 6) 日本泌尿器科学会: 前立腺癌に対するPARP阻害薬の適応判断を目的とした遺伝子検査の至適運用に向けた提言. 一般社団法人日本泌尿器科学会, 東京, 2025.
- 7) Attard, G. et al.: Niraparib and abiraterone acetate plus prednisone for HRR-deficient metastatic castration-sensitive prostate cancer: a randomized phase 3 trial. *Nat. Med.* **31**: 4109-4118, 2025.
- 8) Agarwal, N. et al.: TALAPRO-3 clinical trial protocol: phase III study of talazoparib plus enzalutamide in metastatic castration-sensitive prostate cancer. *Future Oncol.* **20**: 493-505, 2024.

PARP INHIBITORS IN PROSTATE CANCER: CURRENT EVIDENCE AND OPTIMAL PATIENT SELECTION

TAKUMA KATO

Department of Urology, Faculty of medicine, Kagawa University, Kagawa, Japan

Abstract

PARP inhibitors play a crucial role in treating metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC), particularly in patients with BRCA or other homologous recombination repair (HRR) gene alterations. Clinical trials such as PROfound, PROpel, and TALAPRO-2 have demonstrated the benefits of olaparib, both as a standalone treatment and in combination with androgen receptor signaling inhibitors (ARSIs). Updated guidelines from Japan advocate for earlier genomic profiling to effectively identify suitable candidates for these treatments. Furthermore, newer PARP1-selective agents may broaden the scope of future applications. (Nishinoh J. Urol. **88**: 294-295, 2026)

key words: PARP inhibitor, BRCA mutation, prostate cancer, mCRPC, precision oncology