

骨折に関する Questions

Q2 骨折を予防するために、ゾーフィゴ投与時に骨修飾薬の併用は有用か？

骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）患者に対しゾーフィゴを投与する際、骨修飾薬*を併用することは骨折の予防に有用と考えられます。本剤を投与される際は、骨折のリスクについて十分な検討を行い、骨折リスクのある患者に対しては可能な限り骨折の予防のために骨修飾薬を併用いただきますようお願いいたします^{注)}。また、患者に骨折を予防するための生活上の注意などを促すこともご検討ください。

*:ビスホスホネート系薬剤、ヒト型抗RANKLモノクローナル抗体製剤

^{注)}骨修飾薬を投与する際は、これら薬剤の適正使用方法を最新の電子添文でご確認ください。

【解説】

- 化学療法未治療で無症候性又は軽度症候性の骨転移のあるCRPC患者を対象とし、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（国内未承認）/プレドニゾロンにゾーフィゴ又はプラセボを併用した際の有効性及び安全性評価を目的としたランダム化二重盲検プラセボ対照国際共同第Ⅲ相試験（ERA223試験）において、ゾーフィゴ併用群ではプラセボ併用群と比較して骨折の発現割合が高い傾向が認められましたが、骨修飾薬併用有無別の事後解析より、ゾーフィゴ併用群における骨折（表1）¹および症候性の病的骨折（表2）²の発現割合は、骨修飾薬を併用していなかった患者と比較して併用していた患者で低い傾向が認められました²。

表1. ERA223試験における骨折の発現状況および骨折と骨修飾薬（BMA）の関係（事後解析）¹

	ゾーフィゴおよび アビラテロン+Pred		プラセボおよび アビラテロン+Pred	
	BMA併用 (n=157)	BMA非併用 (n=235)	BMA併用 (n=169)	BMA非併用 (n=225)
1箇所以上の骨折の発現	24 (15%)	88 (37%)	11 (7%)	34 (15%)

Pred：プレドニゾン（国内未承認）またはプレドニゾロン

表2. ERA223試験における症候性骨関連事象無発症生存期間（SSE-FS）のカテゴリ別イベントの発現状況：
BMAの併用有無別（事後解析）²

SSE-FSにおけるカテゴリ	ゾーフィゴおよび アビラテロン+Pred		プラセボおよび アビラテロン+Pred	
	BMA併用 (n=155)	BMA非併用 (n=246)	BMA併用 (n=169)	BMA非併用 (n=236)
いずれかのイベント	62 (40.0%)	122 (49.6%)	71 (42.0%)	98 (41.5%)
死亡	53 (34.2%)	86 (35.0%)	48 (28.4%)	63 (26.7%)
外部照射	25 (16.1%)	65 (26.4%)	32 (18.9%)	52 (22.0%)
脊髄圧迫	6 (3.9%)	5 (2.0%)	5 (3.0%)	14 (5.9%)
症候性の病的骨折	2 (1.3%)	37 (15.0%)	4 (2.4%)	11 (4.7%)
腫瘍に起因する整形外科的介入	1 (0.6%)	9 (3.7%)	2 (1.2%)	4 (1.7%)

- ランダム化二重盲検プラセボ対照海外第Ⅲ相試験(ALSYMPCA試験)において、症候性骨関連事象(SSE)に関連する因子を多変量解析(事後解析)により検討した結果、ビスホスホネート系薬剤の併用はSSE発現までの期間延長に寄与する独立因子でした(ベースライン時におけるビスホスホネート系薬剤の併用 ありvs.なし:ハザード比0.49 (95%CI:0.38-0.64), p<0.001)³。
- 無症候性又は軽度症候性の骨転移のあるCRPC患者を対象とし、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)が現在進行中です。これまでに、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^{4,5}。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)⁵

	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。

- 前立腺癌患者への長期間のホルモン療法は骨密度を減少させ骨折のリスクを増加させることが知られており^{6,7,8}、骨転移のあるCRPC患者では、骨折のリスクが高い状態にあると考えられます。骨折のリスクを減らすための安全対策に関する教育は患者の機能やQOLを維持する上で重要であり、患者に骨折を予防するための生活上の注意(転倒を防止する、骨に無理な荷重をかけない、痛みの増強やこれまでと異なる痛みが出現した場合には主治医に相談する、安全な生活環境の確保など)を促すこともご考慮下さい⁹。
- 骨転移のあるCRPC患者への骨修飾薬の投与により骨関連事象が減少することは大規模第Ⅲ相試験において証明されており^{10,11,12}、国内外の前立腺癌や骨転移に関する各種ガイドラインにおいて、骨修飾薬の投与が推奨されています(2024年7月時点)。

<国内のガイドライン>

- 日本泌尿器科学会編集 前立腺癌診療ガイドライン2023年版
- 日本臨床腫瘍学会編集 骨転移診療ガイドライン 改訂第2版 または 2022年版

<海外のガイドライン>

- European Association of Urology (EAU), Guideline for Prostate Cancer, 2024
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Guidelines for Prostate Cancer, 2024 ver.4
- Advanced Prostate Cancer: AUA/SUO Guideline, 2023
- Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up 2020
- Bone Health and Bone-Targeted Therapies for Prostate Cancer: ASCO Endorsement of a Cancer Care Ontario Guideline, 2020

BMA : bone modifying agents

CRPC : castration resistant prostate cancer

SSE : symptomatic skeletal events

SSE-FS : symptomatic skeletal event-free survival

1. Smith, et al., Lancet Oncol. 2019;20(3):408-19.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S147020451830860X?via%3Dihub>
2. PRAC, Assessment Report, 17 July 2018
https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/xofigo-article-20-procedure-assessment-report_en.pdf
3. Sartor, et al., Lancet Oncol. 2014;15(7):738-46.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204514701834?via%3Dihub>
4. 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
5. Gillessen, et al., ASCO 2021, abstract No. 5002
<https://meetinglibrary.asco.org/record/196744/abstract>
6. Shahinian, et al., N Engl J Med. 2005;352(2):154-64.
7. Abrahamsen, et al., BJU Int. 2007;100:749-54.
8. Rachner, et al., Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(11):901-10.
9. 日本臨床腫瘍学会編集 骨転移診療ガイドライン 2015年版
10. Saad, et al., J Natl Cancer Inst. 2002;94(19):1458-68.
11. Saad, et al., J Natl Cancer Inst. 2004;96(11):879-82.
12. Fizazi, et al., Lancet. 2011;377(9768):813-22.