

OlympiAD 試験

Phase III trial of olaparib monotherapy versus chemotherapy for patients with HER2-negative metastatic breast cancer and a germline BRCA mutation (NCT02000622)

増田慎三

国立病院機構大阪医療センター乳腺外科科長

概要

Overview

OlympiAD 試験は、わが国の患者さんの協力も得て参加した国際共同第Ⅲ相試験である。アンスラサイクリン系およびタキサン系の治療歴を有する、生殖細胞系BRCA1/2変異を有する転移性乳癌治療において、標準化学療法に比べ、オラパリブ(リムパーザ[®])の無増悪生存期間(PFS)延長効果が証明され、HRQOLの有意な改善も示された。全生存期間(OS)改善効果、奏効期間の改善、貧血などの毒性対策、BRCA診断など課題はあるものの、ホルモン感受性、HER2状況の2×2で治療ストラテジーを組んできたこれまでの乳癌治療に1つの横断的な軸が加わり、新たな乳癌診療体制の幕開けとなる貴重な位置付けの試験となった。

目的・デザイン

BRCA1/2 遺伝子変異を有するHER2陰性転移性乳癌治療において、DNA修復に関与するポリADPリボースポリメラーゼ酵素を阻害するPARP阻害薬(オラパリブ)の効果、安全性を主治医選択の化学療法(treatment of physician's choice : TPC)と比較検証する非盲検無作為化国際多施設共同第Ⅲ相試験。オラパリブは300mgを1日2回経口投与する。TPCはカベシタビン、エリブリン、ナベルピンのなかから最適な治療を選択する。クロスオーバーは許容しない。

対象

主な選択基準(表1)を満たす転移性乳癌患者302人がオラパリブ群 205人、TPC群 97人に2:1に割り付けされた(2014.4-2015.11)。割付調整因子は、①転移性乳癌に対する化学療法歴(あり/なし)、②HR状況(陽性/陰性)、③プラチナ製剤による治療歴(あり/なし)。

主要解析

PFS(中央画像評価に基づく)

副次的解析

①安全性 ②OS ③主治医判断に基づく次治療期間も含めたPFS2 ④中央画像評価に基づく奏効率(ORR)

⑤HR (health-related) QOLなど

結果

中央観察期間はオラパリブ群で14.5ヵ月、TPC群で14.1ヵ月¹⁾。

302人の年齢中央値は44歳。BRCA1/2ともに陽性が4人(1%)、BRCA1陽性が168人(56%)、BRCA2陽性が130人(43%)であった。HR陽性が152人(50%)、HR陰性が150人(50%)。転移再発乳癌において化学療法未実施の患者は87人(29%)であった。94人(31%)のアジア人が含まれる対象であり、これらの患者背景は各群において偏りは認めなかった。

有効性に関する主な結果は表2、図1に示すとおり、主解析のPFSで有意にオラパリブの有用性が示された。

表1 主な選択基準

- ・18歳以上のHER2陰性転移性乳癌
- ・BRCA遺伝子に病的な、または病的であることが疑われる変異を有する被験者(Myriad GeneticsのBRACAnalysisによる中央判定)
- ・アンスラサイクリン系およびタキサン系の治療歴を有する
- ・転移性乳癌に対する化学療法は2レジメ以下
- ・HR陽性乳癌では、転移性乳癌に対し、少なくとも1レジメ以上の内分泌療法を有する
- ・アジュバント治療でプラチナ系抗癌薬治療歴を有する場合、12ヵ月以上の無再発期間(DFI)
- ・転移再発治療でプラチナ系抗癌薬治療歴を有する場合、その治療期間内に増悪を認めない