

CQ 18

初回化学療法施行症例もしくは再発症例に対して、分子標的治療薬は推奨されるか？

推奨

- ① Ⅲ・Ⅳ期症例の初回薬物療法に、プラチナ製剤を含む化学療法とベバシズマブの併用+ベバシズマブの維持療法を行うことが奨められる (グレードB)。
- ② 再発症例に対して、化学療法に加えてベバシズマブの併用・維持療法を行うことが奨められる (グレードB)。
- ③ BRCA1/2 遺伝子変異を有するプラチナ製剤感受性再発症例に対して、プラチナ製剤を含む化学療法で奏効した後にオラパリブの維持療法を行うことが奨められる (グレードB)。
- ④ BRCA1/2遺伝子変異のない、あるいは、不明なプラチナ製剤感受性再発症例に対して、プラチナ製剤を含む化学療法で奏効した後にオラパリブの維持療法を行うことを提案する (グレードC1)。

【目的】

卵巣癌治療薬としての分子標的治療薬の有用性を検討する。

【解説】

抗腫瘍薬の臨床試験の主要評価項目は本来、全生存期間 (OS) であるべきであるが、卵巣癌における臨床試験の多くは、OS ではなく、サロゲートマーカーである無増悪生存期間 (PFS) を主要評価項目としている。これは、卵巣癌のように増悪後の生存期間が長い場合は、PFS に有意差があっても OS で有意差がなくなる¹⁾ ことや、増悪後のクロスオーバーを禁止する臨床試験が倫理的に実施困難であることが理由として挙げられる²⁾。

(1) ベバシズマブ

血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor ; VEGF) に対する抗体薬ベバシズマブは進行卵巣癌に対して 2013 年 11 月に保険収載された。『卵巣がん治療ガイドライ

ン 2015 年版』では、ベバシズマブの使用に関して、本邦において初めて保険収載された分子標的治療薬であり使用実績が少なかったことから推奨をグレード C1 としたが、下記に述べるエビデンスおよび本邦での使用経験が蓄積してきたことから、卵巣がん治療ガイドラインコンセンサス会議(2018 年 7 月 14 日, 東京) で多数の賛同を得て「グレード B」とした。

初回化学療法におけるベバシズマブの代表的な臨床試験は、GOG218 試験³⁾ と ICON7 試験⁴⁾ である。GOG218 試験はⅢ・Ⅳ期を対象とし、TC 療法に加えてベバシズマブ 15mg/kg を 21 サイクル投与する群の PFS (中央値) は 14.1 カ月であり、TC 療法のみ 10.3 カ月に比して、有意な延長を示した (HR 0.72)³⁾。ICON7 試験はⅠ～Ⅳ期を対象とし、TC 療法に加えてベバシズマブ 7.5mg/kg を 17～18 サイクル投与する群の PFS は 19.0 カ月であり、TC 療法のみ 17.3 カ月に比して有意な延長を示した (HR 0.81)⁴⁾。

プラチナ製剤感受性再発症例を対象とした OCEANS 試験では、GC 療法/ベバシズマブ併用療法の PFS は 12.4 カ月であり、GC 療法の 8.4 カ月に比して有意な延長を示した (HR 0.48)⁵⁾。同様にプラチナ製剤感受性再発症例を対象とした GOG213 試験では、OS を主要評価項目としており、TC 療法/ベバシズマブ併用療法の 42.2 カ月、TC 療法の 37.3 カ月で、不適格症例であるプラチナ製剤抵抗性再発 45 例を除外した解析の結果、ベバシズマブ併用により OS の有意な延長を示した (HR 0.82)⁶⁾。

プラチナ製剤抵抗性再発症例を対象とした AURELIA 試験では、単剤化学療法 (リポソーム化ドキシソルビシン, パクリタキセル毎週投与, トポテカン) /ベバシズマブ併用療法の PFS は 6.7 カ月であり、単剤化学療法の PFS 3.4 カ月に比して有意な延長を示した (HR 0.48)⁷⁾。

ベバシズマブに特徴的な重大な有害事象として、消化管穿孔, 血栓塞栓症, 高血圧, 創傷治癒遅延, 出血, 蛋白尿などが報告されている (表 7-1)。GOG218 試験では、炎症性腸疾患の治療歴, 初回手術時の腸管切除が消化管穿孔のリスク因子であった⁸⁾。

日本で行われた前方視的試験 JGOG3022 において、Ⅲ・Ⅳ期の卵巣癌を有する 293 人を対象として、TC 療法に加えベバシズマブ 15mg/kg を 21 サイクル投与した時の Grade 3 以上のベバシズマブに特徴的な有害事象は、高血圧 23.2%, 蛋白尿 12.6%, 消化管穿孔 0.3%, 瘻孔 0.7%, 血栓塞栓症 1.4%, 出血 0%, 創部癒合不全 0% で、一方、PFS は 16.3 カ月であり、日本人におけるベバシズマブ投与の安全性と有効性が確認された⁹⁾。

ベバシズマブを臨床現場で使用するには、これまでの臨床試験の選択基準 (PS 0～2, 良好な骨髄・肝・腎機能を有する), 除外基準 (腸閉塞症状, 腹部・骨盤への放射線治療歴, 膿瘍, 28 日以内の手術施行, 出血傾向, コントロール不良の高血圧, 6 カ月以内の心筋梗塞や不安定狭心症の既往, NYHA Grade 2 以上の心不全, 6 カ月以内の脳血管障害, 臨床的に有意な蛋白尿) を満たす症例, 化学療法の前治療歴の少ない症例, 消化管合併症のない症例を慎重に選択し, 適切な有害事象のモニタリングが必要である。

(2) オラパリブ

ポリアデノシン 5' ニリン酸リボースポリメラーゼ (PARP) 阻害薬であるオラパリブが、2018 年 1 月にプラチナ製剤感受性再発卵巣癌に対する維持療法として承認、同年 4 月に保険収載された。

BRCA (*BRCA1* または *BRCA2*) 変異 (バリエント) を有するプラチナ製剤感受性再発卵巣癌を対象としたランダム化第Ⅲ相試験である SOL02 試験は、ベバシズマブを含まない化学療法を直前に 4 サイクル以上行い、完全奏効 (CR) あるいは部分奏効 (PR) を得た症例に対する維持療法として、オラパリブ群 (300mg/日, 1 日 2 回:錠剤経口投与) とプラセボ群に、2:1 にランダム割付した。オラパリブ群の PFS は 19.1 カ月であり、プラセボ群の 5.5 カ月に比して有意な PFS の延長を示した (HR 0.30)¹⁰⁾。

プラチナ製剤感受性再発漿液性卵巣癌を対象としたランダム化第Ⅱ相試験である Study 19 試験は、2 レジメン以上のプラチナ製剤を含む化学療法による既治療歴を有し、直前の 4 サイクル以上の化学療法により CR あるいは PR を得た症例に対する維持療法として、オラパリブ群 (400mg/日, 1 日 2 回:カプセル経口投与) とプラセボ群にランダム割付した。オラパリブ群の PFS は 8.4 カ月であり、プラセボ群の 4.8 カ月に比して有意な延長を示した (HR 0.35)¹¹⁾。サブグループ解析において、*BRCA* 野生型/意義不明の *BRCA* 変異症例では、プラセボ群 5.5 カ月に比してオラパリブ群 8.3 カ月と PFS は延長したが (HR 0.50)、*BRCA* 変異陽性症例ではプラセボ群 4.1 カ月に比してオラパリブ群 11.2 カ月 (HR 0.17) と、より顕著な効果が得られた¹²⁾。

卵巣がん治療ガイドラインコンセンサス会議 (2018 年 7 月 14 日, 東京) にて、将来を見据えて *BRCA* 変異の有無を推奨に記載すること出席者の多数の賛同を得、*BRCA* 変異の有無で推奨を 2 つに分類し、エビデンスに基づき推奨グレードを決定した。

なお、本邦では乳癌におけるオラパリブの適応を判定するための検査として、2018 年 3 月に *BRCA* 遺伝学的検査が保険収載された。卵巣癌でも *BRCA* 変異陽性症例を対象とする SOL01 試験などが行われていることから、今後は *BRCA* 遺伝学的検査が広く行われるようになる可能性がある。卵巣癌症例に対して *BRCA* 遺伝学的検査を行う際には、日本婦人科腫瘍学会による見解 (<https://jsgo.or.jp/opinion/01.html>) を熟読した上で行うことを強く奨める。

また、*BRCA* 変異を有さない卵巣癌症例において、腫瘍組織の DNA 解析で homologous recombination deficiency (HRD) が認められる場合、HRD がない場合に比して PARP 阻害薬であるオラパリブやルカパリブによる効果がより顕著である^{13,14)} ことが報告されており、将来、HRD 検査による卵巣癌の個別化治療が期待されている。

オラパリブの有害事象 (表 7-2) として、投与開始時には悪心、嘔吐の発現頻度が高く⁹⁾、十分な対策が必要である。さらに、Grade 3 以上の貧血は 20%に認められ、定期的な血液検査が必要である。また、プラセボ群と比してオラパリブ群で頻度が増加したわけはないが、SOL02 試験において白血病や骨髄異形成症候群の発症が報告されており、化学療法後に長期の維持療法を行うという薬剤の性質上、二次発がんに注意をすべきである。

【参考文献】

- 1) Broglio KR, Berry DA. Detecting an overall survival benefit that is derived from progression-free survival. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101: 1642-9 (レベルⅢ)【委】
- 2) Karam A, Ledermann JA, Kim JW, Sehouli J, Lu K, Gourley C, et al. Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: first-line interventions. *Ann Oncol.* 2017; 28: 711-7 (ガイドライン)【委】
- 3) Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011; 365: 2473-83 (レベルⅡ)【旧】
- 4) Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, Kristensen G, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011; 365: 2484-96 (レベルⅡ)【旧】
- 5) Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 2039-45 (レベルⅡ)【旧】
- 6) Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, Sabbatini P, Walker JL, Kim BG, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/ Gynecologic Oncology Group study GOG-213): a multicenter, open-label, randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18: 779-91 (レベルⅡ)【検】
- 7) Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2014; 32: 1302-8 (レベルⅡ)【検】
- 8) Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Monk BJ, Walker JL, Homesley HD, et al. Risk factors for GI adverse events in a phase III randomized trial of bevacizumab in first-line therapy of advanced ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2014; 32: 1210-7 (レベルⅢ)【検】
- 9) Komiyama S, Kato K, Inokuchi Y, Takano H, Matsumoto T, Hongo A, et al. Bevacizumab combined with platinum-taxane chemotherapy as first-line treatment for advanced ovarian cancer: a prospective observational study of safety and efficacy in Japanese patients (JGOG3022 trial). *Int J Clin Oncol.* [Epub ahead of print] (レベルⅢ)【委】

- 10) Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, GebSKI V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1274-84 (レベルII) 【検】
- 11) Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15: 852-61 (レベルIII) 【検】
- 12) 医薬品医療機器総合機構 オラパリブ審査報告書
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/4291052F1> (レベルIII) 【委】
- 13) Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375: 2154-64 (レベルII) 【検】
- 14) Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 390: 1949-61 (レベルII) 【検】

表7-1 GOG218 試験における有害事象

投与群	TC+ベバシズマブ →ベバシズマブ維持療法		TC+プラセボ →プラセボ維持療法	
	全 Grade	3 以上	全 Grade	3 以上
症例数	608		601	
有害事象の Grade	全 Grade	3 以上	全 Grade	3 以上
消化管穿孔	12(2.0%)	10(1.6%)	2(0.3%)	2(0.3%)
瘻孔	12(2.0%)	8(1.3%)	7(1.2%)	5(0.8%)
高血圧	196(32.2%)	60(9.9%)	81(13.5%)	12(2.0%)
蛋白尿	51(8.4%)	10(1.6%)	39(6.5%)	5(0.8%)
うっ血性心不全	3(0.5%)	3(0.5%)	0(0%)	0(0%)
中枢神経系以外の出血	223(36.7%)	12(2.0%)	96(16.0%)	6(1.0%)
中枢神経系の出血	3(0.5%)	1(0.2%)	0(0%)	0(0%)
創傷治癒遅延	22(3.6%)	10(1.6%)	27(4.5%)	8(1.3%)
動脈血栓塞栓症	19(3.1%)	18(3.0%)	14(2.3%)	14(2.3%)
静脈血栓塞栓症	25(4.1%)	14(2.3%)	24(4.0%)	16(2.7%)
好中球減少	580(95.4%)	528(86.8%)	575(95.7%)	523(87.0%)
発熱性好中球減少症	27(4.4%)	27(4.4%)	21(3.5%)	21(3.5%)
感染症	225(37.0%)	55(9.0%)	192(31.9%)	47(7.8%)

表 7-2 SOL02 試験における有害事象

投与群	オラパリブ維持療法		プラセボ維持療法	
	全 Grade	3 以上	全 Grade	3 以上
症例数	195		99	
有害事象の Grade	全 Grade	3 以上	全 Grade	3 以上
貧血	85(43.6%)	38(19.5%)	8(8.1%)	2(2.0%)
好中球減少	38(19.5%)	10(5.1%)	6(6.1%)	4(4.0%)
血小板減少	27(13.8%)	2(1.0%)	3(3.0%)	1(1.0%)
悪心	148(75.9%)	5(2.6%)	33(33.3%)	0(0%)
嘔吐	73(37.4%)	5(2.6%)	19(19.2%)	1(1.0%)
疲労および無力感	128(65.6%)	8(4.1%)	39(39.4%)	2(2.0%)
下痢	64(32.8%)	2(1.0%)	20(20.2%)	0(0%)
白血病・骨髄異形成症候群	4(2.1%)	4(2.1%)	4(4.0%)	4(4.0%)