

## CQ 25

### プラチナ製剤感受性再発で推奨される薬物療法のレジメンは？

#### 推奨

- ① プラチナ製剤を含む多剤併用療法を推奨する。  
推奨の強さ 1 (↑↑) エビデンスレベル A (合意率 100%)
- ② 多剤併用化学療法に加え、ベバシズマブの併用/維持療法を推奨する。  
推奨の強さ 1 (↑↑) エビデンスレベル B (合意率 100%)
- ③ 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またはニラパリブの維持療法を推奨する。  
推奨の強さ 1 (↑↑) エビデンスレベル B (合意率 91%)
- ④ HRD があり、3 レジメン以上の化学療法歴のあるプラチナ製剤感受性再発症例に対しては、ニラパリブ単剤による治療を提案する  
推奨の強さ 2 (↑) エビデンスレベル B (合意率 91%)

#### 最終会議での論点

推奨③について、当初は「BRCA1/2変異を有するプラチナ製剤感受性再発症例で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またはニラパリブの維持療法を推奨する。推奨の強さ1 (↑↑)」と「BRCA1/2変異のない、もしくは不明なプラチナ製剤感受性再発症例で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またはニラパリブの維持療法を推奨する。推奨の強さ1 (↑↑)」で分けていた。後者について投票を行ったところ、合意率が82%であった。しかし、「BRCA1/2変異のない、もしくは不明な症例に対しては、オラパリブに比べニラパリブのエビデンスレベルの方が高く、同列で併記できないのではないか」という意見などもあり、BRCA status を記載せずに上記③の推奨文で投票を行ったところ合意率91%となり、上記③の推奨文を採用した。

推奨④について、当初は「推奨の強さ1」で投票を行ったが、合意率が45%であったため「推奨の強さ2」に変更した。

## 【目的】

プラチナ製剤感受性再発卵巣癌に対する薬物療法において推奨されるレジメンを検討する。

## 【解説】

再発卵巣癌の化学療法は、初回治療において主としてタキサン製剤＋プラチナ製剤の化学療法が施行された症例が対象になる。再発の治療目標は、症状緩和と延命である。また、再発癌に対する化学療法の奏効期間は初回化学療法の奏効期間をこえることはなく、化学療法の限界も認識すべきである<sup>1)</sup>。

第Ⅲ相 RCT の結果では、プラチナ製剤の単剤療法よりもプラチナ製剤を含む多剤併用療法 (TC 療法<sup>2)</sup>、GC 療法<sup>3)</sup>、PLD-C 療法<sup>4)</sup>) が推奨される (表 14)。また、CALYPSO 試験の結果、PLD-C 療法の TC 療法に対する PFS<sup>4)</sup> での非劣性が示され、OS<sup>5)</sup> でも有意差はなかった。その他のレジメン間での比較試験はない。各レジメンの毒性プロファイルを考慮して選択すべきである。

プラチナ製剤感受性再発卵巣癌においてもベバシズマブの上乗せ効果を検証した試験が行われた (表 14)。OCEANS 試験では、GC 療法＋ベバシズマブ併用/維持療法の 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)<sup>6)</sup>。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/維持療法の 42.2 カ月、TC 療法の 37.3 カ月で、統計学的には有意差を示さなかったが (HR 0.83, p=0.056)、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)。なお PFS は 13.8 カ月であり、TC 療法の 10.4 カ月に比して有意な延長を示した (HR 0.62)<sup>7)</sup>。

さらに GC 療法＋ベバシズマブ併用/維持療法と PLD-C 療法＋ベバシズマブ併用/維持療法を比較した AGO-OVAR2.21/ENGOT-OV18 試験では、PLD-C＋ベバシズマブの PFS は 13.3 カ月であり、GC＋ベバシズマブの 11.6 カ月に比して有意な延長を示した (HR 0.81)。また、OS も GC＋ベバシズマブの 27.8 カ月に比して、PLD-C＋ベバシズマブにおいて 31.9 カ月 (HR 0.81) と良好であった<sup>8)</sup>。

一方、生殖細胞系の BRCA1/2 変異を有するプラチナ製剤感受性再発卵巣癌 (漿液性癌もしくは類内膜癌) を対象とした第Ⅲ相 RCT である SOLO-2 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 (300 mg/回, 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)<sup>9)</sup>。

BRCA1/2 変異の有無を問わず、プラチナ製剤感受性再発漿液性卵巣癌 (高異型度) を対

象とした第II相 RCT である Study19 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 (400 mg/回, 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)<sup>10)</sup>。本試験では、*BRCA1/2* 変異の有無を検討し得た症例 (全体の約 95%) についてサブグループ解析を行った。*BRCA1/2* 変異保持者では、PFS がプラセボ群 4.1 カ月に比してオラパリブ群 11.2 カ月 (HR 0.17) と著明に延長した。一方、*BRCA1/2* 野生型の症例においても、PFS がプラセボ群 5.5 カ月に比してオラパリブ群 8.3 カ月であり、HR 0.50 という明らかな PFS 延長が示された<sup>11)</sup>。

*BRCA1/2* 変異がない再発卵巢癌症例においても、腫瘍組織の DNA 解析で HRD が認められる場合、HRD が無い場合に比して PARP 阻害薬であるニラパリブやルカパリブの効果がより顕著である<sup>12,13)</sup>。*BRCA1/2* 変異の有無を問わず、プラチナ製剤感受性再発漿液性卵巢癌 (高悪性度) を対象とした NOVA 試験では、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、ニラパリブ群 (300 mg/回, 1 日 1 回:経口投与) とプラセボ群にランダム割付した。PFS は *BRCA1/2* 変異を有する症例ではニラパリブ群 21 カ月対プラセボ群 5.5 カ月 (HR = 0.27)、*BRCA1/2* 変異のない HRD の症例ではニラパリブ群 12.9 カ月対プラセボ群 3.8 カ月 (HR = 0.38)、*BRCA1/2* 変異のない症例全体ではニラパリブ群 9.3 カ月対プラセボ群 3.9 カ月 (HR=0.45) と事前に設定された 3 つの対象全てで有意差を示した。また、探索的解析では HRD でない症例でも PFS はニラパリブ群 6.9 カ月対プラセボ群 3.8 カ月 (HR=0.58; p = 0.02) と延長を示した。本試験ではニラパリブの開始投与量は 300mg で固定されていたが、中国で行われた NORA 試験では初回治療での PRIMA 試験と同じく ISD (Individualized Starting Dose; 体重が 77kg 以上かつ血小板数が 15 万以上の患者のみ 300mg で投与開始、それ以外は 200mg で投与開始) を採用し、同様の成績が示された<sup>14)</sup>。しかし、プラチナ製剤感受性再発卵巢癌に対してベバシズマブを併用した化学療法を行った後に、維持療法としてベバシズマブの代わりに PARP 阻害薬を使用した場合の治療効果については明らかなエビデンスはない。

前化学療法レジメン数 3 以上の患者を対象としたニラパリブ単剤療法の有効性、安全性を検証した第II相試験 QUADRA 試験では、症例数の設定根拠に用いられた「HRD」かつ「前治療レジメン数 3 又は 4」かつ「プラチナ感受性」の 47 例中 13 例 (28%; 95% C.I. 15.6 – 42.6%) で奏効が得られた<sup>15)</sup>。当該状況でのプラチナ再投与に期待される奏効割合に匹敵するとして、事前に設定された値 (30%) に相当し、単剤投与として本邦でも保険適応となった。しかし、PARP 阻害薬の既往のある症例に対してのエビデンスはない点に留意する必要がある。

PARP 阻害薬の有害事象として、骨髄異形成症候群/急性骨髄性白血病が希に起こるこ

とが知られている。2020年に発表されたシステマティックレビューで、プラセボ群と比べて PARP 阻害薬による維持療法で骨髄異形成症候群/急性骨髄性白血病がわずかだが有意に(0.47%から 0.73%, peto OR = 2.63)増加することが示された<sup>16)</sup>。長期間の観察を要する有害事象であり、今後さらなる検討が望まれる。

**表 14 再発卵巣癌の化学療法**

(プラチナ製剤感受性症例に対する第Ⅲ相ランダム化比較試験)

試験名 (症例数)	薬剤	結果
ICON4/ OVAR 2.2 試験 <sup>2)</sup>  (802 例)	プラチナ+タキサンを含む化学療法  (80% : TC, 10% : TP)	primary endpoint : OS OS 29 カ月 vs. 24 カ月 プラチナにタキサンを含む化学療法が良好
	プラチナを含む古典的的化学療法  (71% : カルボプラチン単剤, 17% : CAP)	
OVAR 2.5 試験 <sup>3)</sup>  (365 例)	カルボプラチン AUC 4 day 1 +ゲムシタビン 1,000 mg/m <sup>2</sup> day 1, 8	primary endpoint : PFS PFS 8.6 カ月 vs. 5.8 カ月 併用群で良好
	カルボプラチン AUC 5 day 1	
CALYPSO 試験 <sup>4)</sup> (976 例) (非劣性試験)	カルボプラチン AUC 5 +リポソーム化ドキシソルビシン 30 mg/m <sup>2</sup>	primary endpoint : PFS PFS 11.3 カ月 vs. 9.4 カ月 PLD-C が TC と同等
	カルボプラチン AUC 5 +パクリタキセル 175 mg/m <sup>2</sup>	
OCEANS 試験 <sup>6)</sup> (543 例)	カルボプラチン AUC 4 day 1 +ゲムシタビン 1,000 mg/m <sup>2</sup> day 1, 8	primary endpoint : PFS PFS 12.4 カ月 vs. 8.4 カ月 GC+Bev 併用群で良好
	カルボプラチン AUC 4 day 1 +ゲムシタビン 1,000 mg/m <sup>2</sup> day 1, 8 +ベバシズマブ 15 mg/kg day 1 +維持	
GOG213 試験 <sup>7)</sup> (674 例)	カルボプラチン AUC 5 +パクリタキセル 175 mg/m <sup>2</sup>	primary endpoint : OS OS 42.2 カ月 vs. 37.3 カ月 TC+Bev 併用群で良好な傾向 PFS 13.8 カ月 vs. 10.4 カ月 TC+Bev 併用群で良好
	カルボプラチン AUC 5 +パクリタキセル 175 mg/m <sup>2</sup> +ベバシズマブ 15 mg/kg +維持	
OVAR2.21 試験 <sup>8)</sup>  (682 例)	カルボプラチン AUC 4 day 1 +ゲムシタビン 1,000 mg/m <sup>2</sup> day 1, 8 +ベバシズマブ 15 mg/kg day 1 +維持	primary endpoint : PFS PFS 13.3 カ月 vs. 11.6 カ月 secondary endpoint : OS OS 31.9 カ月 vs. 27.8 カ月 PLD-C+Bev 併用群で良好

	カルボプラチン AUC 5 day 1 +リポソーム化ドキシソルビシン 30mg/m <sup>2</sup> day 1 +ベバシズマブ 10 mg/kg day 1, 15 +維持	
SOLO2 試験 <sup>9)</sup> (294 例) <i>BRCA1/2</i> 変異保 持者	プラセボ錠 1日2回(99例)	primary endpoint : PFS PFS 19.1 カ月 vs. 5.5 カ月
	オラパリブ錠 300mg 1日2回(196例)	オラパリブ群で良好
Study19 試験 <sup>10)</sup> (265 例) 第II相試験	プラセボカプセル 1日2回(129例)	primary endpoint : PFS PFS 8.4 カ月 vs. 4.8 カ月
	オラパリブカプセル 400 mg 1日2回(136例)	オラパリブ群で良好
NOVA 試験 <sup>12)</sup> (553 例)  NORA 試験 <sup>14)</sup> (265 例)	プラセボ 1日1回(181例)	Primary endpoint: PFS <i>gBRCA</i> 陽性者 : 21 vs 5.5 カ月
	ニラパリブ 1日1回 300mg (372例)	ニラパリブ群で良好 <i>gBRCA</i> 陰性者 : 9.3 vs 3.9 カ月 ニラパリブ群で良好
	プラセボ 1日1回	Primary endpoint : PFS PFS 18.3 カ月 vs 5.4 カ月
	ニラパリブ 1日1回 ISD※ (300mg; 14名、 200mg; 235名)	ニラパリブ群で良好

※ ISD; Individualized Starting Dose

### 【参考文献】

- 1) Markman M, Markman J, Webster K, Zanotti K, Kulp B, Peterson G, et al. Duration of response to second-line, platinum-based chemotherapy for ovarian cancer: implications for patient management and clinical trial design. *J Clin Oncol.* 2004;22(15):3120-5. (ケースコントロール) 【旧】
- 2) Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, du Bois A, Delaloye JF, Kristensen GB, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet.* 2003;361(9375):2099-106. (ランダム) 【旧】 NCT00002894
- 3) Pfisterer J, Plante M, Vergote I, du Bois A, Hirte H, Lacave AJ, et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian

- cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol.* 2006;24(29):4699-707. (ランダム) 【旧】 NCT00102414
- 4) Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, Gebiski V, Heywood M, Vasey PA, et al. Pegylated liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol.* 2010;28(20):3323-9. (ランダム) 【旧】 NCT00189553
  - 5) Wagner U, Marth C, Largillier R, Kaern J, Brown C, Heywood M, et al. Final overall survival results of phase III GCIG CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive ovarian cancer patients. *Br J Cancer.* 2012;107(4):588-91. (ランダム) 【旧】 NCT00189553
  - 6) 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(17):2039-45. (ランダム) 【旧】 NCT00434642
  - 7) Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, Walker JL, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):779-91. (ランダム) 【委】 NCT00565851
  - 8) Pfisterer J, Shannon CM, Baumann K, Rau J, Harter P, Joly F, et al. Bevacizumab and platinum-based combinations for recurrent ovarian cancer: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(5):699-709. (ランダム) 【委】 NCT01837251
  - 9) Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebiski 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(9):1274-84. (ランダム) 【委】 NCT01874353
  - 10) Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(15):1382-92. (ランダム) 【旧】 NCT00753545
  - 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(8):852-61. (ランダム) 【委】 NCT00753545

- 12) 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(22):2154-64. (ランダム) 【委】 NCT01847274
- 13) 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(10106):1949-61. (ランダム) 【委】 NCT01968213
- 14) Wu XH, Zhu JQ, Yin RT, Yang JX, Liu JH, Wang J, et al. Niraparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer using an individualized starting dose (NORA): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Oncol.* 2021;32(4):512-21.(ランダム) 【委】 NCT03705156
- 15) Moore KN, Secord AA, Geller MA, Miller DS, Cloven N, Fleming GF, et al. Niraparib monotherapy for late-line treatment of ovarian cancer (QUADRA): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(5):636-48..(単アーム) 【委】 NCT02354586
- 16) Morice PM, Leary A, Dolladille C, Chretien B, Poulain L, Gonzalez-Martin A, et al. Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukaemia in patients treated with PARP inhibitors: a safety meta-analysis of randomised controlled trials and a retrospective study of the WHO pharmacovigilance database. *Lancet Haematol.* 2021;8(2):e122-e34. (メタアナリシス) 【委】