

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？

1. Ⅲ・Ⅳ期症例の初回化学療法に、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を推奨する。(グレードB)
2. 再発症例に対して、抗悪性腫瘍薬 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を推奨する。(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を推奨する。(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】

卵巣癌における臨床試験の多くは、全生存期間 (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 で有意差があっても 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あげられる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 月に保険承認された。2015 年版卵巣がんガイドラインでは、ベバシズマブの使用に関して、本邦においてはじめて保険承認された分子標的薬であり使用実績が少ない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 15 mg/kg を 21 サイクル投与する群の PFS (中央値) は 14.1 ヶ月であり、TC 療法のみ 10.3 ヶ月に比して、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 7.5 mg/kg を 17-18 サイクル投与する群の PFS は 19.0 ヶ月であり、TC 療法のみ 17.3 ヶ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 ヶ月であり、GC 療法の 8.4 ヶ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 ヶ月、TC 療法の 37.3 ヶ月で、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 ヶ月であり、単剤化学療法の PFS 3.4 ヶ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⁾。ベバシズマブを臨床現場で使用する際には、これまでの臨床試験の選択基準 (PS 0 ~2, 適切な骨髄・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、出血傾向がある、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) を満たす患者、化学療法の前治療歴の少ない患者、消化管合併症のない患者を慎重に選択し、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 変異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 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 コース以上行い、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 に無作為割り付けした。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)⁹⁾。

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) とプラセボ群に無作為割り付けした。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)¹⁰⁾。サブグループ解析において、BRCA 野生型/意義不明の BRCA 変異患者ではプラセボ群 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 変異陽性患者ではプラセボ群 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。

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に多数の賛同を得、BRCA 変異の有無で推奨を二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 変異検査が保険承認された。卵巣癌でも BRCA 変異陽性患者を対象とする SOL01 試験などが行われていることから、今後は BRCA 変異検査が広く行われるようになる可能性がある。卵巣癌患者に対して BRCA 変異検査を行う際には、日本婦人科腫瘍学会による見解 (<https://jsgo.or.jp/opinion/01.html>) を熟読したうえで行って頂きたい。

また、BRCA 変異を有さない卵巣癌患者において、腫瘍組織の DNA 解析で homologous recombination deficiency (HRD) が認められる場合、HRD がいない場合に比して PARP 阻害剤であるニラパリブやルカパリブによる効果がより顕著である¹¹⁾¹²⁾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ではないが、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 : 1642-1649. 【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 : 711-717. 【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—2483 (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—2496 (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—2045 (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- 791 (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—1308 (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—1217 (レベル III) 【検】

9) 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: 1274-1284. (レベル II) 【検】

10) 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. 2014; 15: 852-861. (レベル III) 【検】

11) 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 : 2154-2164. (レベル II) 【検】

12) 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 : 1949-1961. (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	
	全グレード	3 以上	全グレード	3 以上
症例数	608		601	
有害事象のグレード	全グレード	3 以上	全グレード	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	
	全グレード	3 以上	全グレード	3 以上
症例数	195		99	
有害事象のグレード	全グレード	3 以上	全グレード	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%)
疲労および無力症	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%)