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％）

③BRCA1/2 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又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

④ 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†又はニラパリブの維持療法を提案する。

　推奨の強さ　 2 （↑） 　　エビデンスレベル　 B

⑤3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、HRDの場合、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

推奨④のオラパリブについて，「根拠となるデータが第Ⅱ相RCT のサブグループ解析結果である」，「BRCA検査を実施していない症例に対する有効性に関してはエビデンスが不足しており，エビデンスの確実性は限定的であり，エビデンスレベルはC が妥当である」との意見が出され，最終的に合意率は85％となった。尚、ニラパリブの追加記載による投票は行っていない。(最終投票後に記載)

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1）。

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2），GC 療法3），PLD-C 療法4））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 4）での非劣性が示され，OS 5）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）6）。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）7）。

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8）。

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）9）。

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（高悪性度）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）10）。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 変異を有する症例では，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11）。

BRCA1/2 変異がない再発卵巣癌症例においても， HRDの場合は，HRD でない場合に比べて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12,13）。BRCA1/2 変異の有無を問わず，プラチナ製剤感受性再発卵巣癌（高悪性度漿液性癌）を対象としたNOVA試験(Mirza et al. NEJM2016 p2155)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ニラパリブ群21ヶ月対プラセボ群5.5ヶ月(HR = 0.27)、BRCA1/2変異のない症例かつHRDの場合でニラパリブ群12.9ヶ月対プラセボ群3.8ヶ月(HR = 0.38)、BRCA1/2変異のない全体でニラパリブ群9.3ヶ月対プラセボ群3.9ヶ月(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ヶ月対プラセボ群3.8ヶ月(HR=0.58; p = 0.02)と延長を示した。また、前化学療法レジメン数3以上の患者を対象とした第II相試験QUADRA試験(Moore et al. LancetOncol2019 p636)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「プラチナ製剤感受性」の47例中13例(28%; 95%C.I. 15.6 – 42.6%)で奏効が認められた。

**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/ | プラチナ＋タキサンを含む化学療法 | primary endpoint：OS |
| OVAR 2.2試験2） | （80％：TC，10％：TP） | 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 |
| （802例） | プラチナを含む古典的化学療法 |  |
|  | （71％：カルボプラチン単剤，17％：CAP） |  |
| OVAR 2.5試験3） | カルボプラチンAUC 4 day 1 | primary endpoint：PFS |
| （365例） | ＋ゲムシタビン1,000 mg/m2 day 1, 8 | 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4） | カルボプラチンAUC 5 | primary endpoint：PFS |
| （976例） | ＋リポソーム化ドキソルビシン30 mg/m2 | PFS 11.3カ月 vs. 9.4カ月 |
| （非劣性試験） | カルボプラチンAUC 5 | PLD-CがTCと同等 |
|  | ＋パクリタキセル175 mg/m2 |  |
| OCEANS 試験6） | カルボプラチンAUC 4 day 1 | primary endpoint：PFS |
| （543例） | ＋ゲムシタビン1,000 mg/m2 day 1, 8 | PFS 12.4カ月 vs. 8.4カ月 |
|  | カルボプラチンAUC 4 day 1 | GC＋Bev併用群で良好 |
|  | ＋ゲムシタビン1,000 mg/m2 day 1, 8 |  |
|  | ＋ベバシズマブ15 mg/kg day 1 ＋維持 |  |
| GOG213試験7） | カルボプラチンAUC 5 | primary endpoint：OS |
| （674例） | ＋パクリタキセル175 mg/m2 | OS 42.2カ月 vs. 37.3カ月 |
|  | カルボプラチンAUC 5 | TC＋Bev併用群で良好な傾向 |
|  | ＋パクリタキセル175 mg/m2 | PFS 13.8カ月 vs. 10.4カ月 |
|  | ＋ベバシズマブ 15 mg/kg ＋維持 | TC＋Bev併用群で良好 |
| OVAR2.21試験8） | カルボプラチンAUC 4 day 1 | primary endpoint：PFS |
| （682例） | ＋ゲムシタビン1,000 mg/m2 day 1, 8 | PFS 13.3カ月 vs. 11.6カ月  secondary endpoint：OS  OS 31.9 カ月 vs. 27.8 カ月 |
|  | ＋ベバシズマブ 15 mg/kg day 1 ＋維持 | PLD-C＋Bev併用群で良好 |
|  | カルボプラチンAUC 5 day 1 |  |
|  | ＋リポソーム化ドキソルビシン30mg/m2 day 1 |  |
|  | ＋ベバシズマブ 10 mg/kg day 1, 15 ＋維持 |  |
| SOLO2試験9） | プラセボ錠 1日2回(99例） | primary endpoint：PFS |
| （294例） |  | PFS 19.1カ月 vs. 5.5カ月 |
| BRCA1/2 変異保持者 | 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10） | プラセボカプセル 1日2回(129例） | primary endpoint：PFS |
| （265例） |  | PFS 8.4カ月 vs. 4.8カ月 |
| 第Ⅱ相試験 | 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 | プラセボ1日1回(181例) | Primary endpoint: PFS |
| (553例) |  | *gBRCA*陽性者：21 vs 5.5ヶ月 |
| 第Ⅱ相試験 | ニラパリブ1日1回 300mg (372例) | ニラパリブ群で良好 |
|  |  | *gBRCA*陰性者：9.3 vs 3.9ヶ月 |
|  |  | ニラパリブ群で良好 |

【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 : 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 : 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 : 4699-707（ランダム）【旧】NCT00102414

4） Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, Gebski V, Heywood M, Vasey PA, et al. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin compared with paclitaxel and carbopratin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. J Clin Oncol 2010 ; 28 : 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 : 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 : 2039-45（ランダム）【旧】NCT00434642

7） Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, Sabbatini P, Walker JL, Armstrong DK, 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, openlabel, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017 ; 18 : 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 : 699-709（ランダム）【委】NCT01837251

9） Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebski V, Penson RT, Oza AM, et al ; SOLO2/ENGOTOv21 investigators. 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（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 : 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 : 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 : 2154-6（4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 : 1949-61（ランダム）【委】NCT01968213