

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】

婦人科がんに対して初めて保険収載を得た分子標的治療薬は、血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor ; VEGF) に対する抗体薬であるベバシズマブであり、2013年11月に卵巣癌に対する効能・効果追加の承認を得た。2018年1月には、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、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の効能・効果の承認を得た。

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¹⁾ と ICON7 試験²⁾ である。GOG218 試験はIII・IV期を対象とし、アーム1はコントロール群としてTC療法 (conventional TC療法) 6サイクルに加えてプラセボをTC療法2サイクル目より治療開始15カ月目まで投与、アーム2はTC療法6サイクルに加えてベバシズマブ15mg/kg、3週毎をTC療法2サイクル目からTC療法終了後まで投与、アーム3はTC療法6サイクルに加えてベバシズマブを2サイクル目より治療開始15カ月目まで投与する、という3アームのデザインであった。TC療法/ベバシズマブ併用療法＋ベバシズマブ維持療法 (アーム3) の無増悪生存期間 (PFS) (中央値) は14.1ヶ月であり、コントロール群 (アーム1) の10.3ヶ月に比して、有意なPFSの延長をもたらしたが (HR=0.72, 95%CI: 0.63-0.82), 全生存期間 (OS) は差を認めなかった¹⁾。ICON7試験はGCIGにより行われたランダム化比較試験であり、I～IV期を対象として行われた。プラセボを用いない2アームのデザインで、

コントロール群の TC 療法と、TC 療法+ベバシズマブ群 (TC 療法にベバシズマブ 7.5 mg/kg を 3 週毎に併用し、TC 療法終了後ベバシズマブを同量で 3 週毎に 36 週間 [12 サイクル] 投与するというレジメン) で行われた。TC 療法+ベバシズマブ群の PFS は 19.0 ヶ月、TC 療法の 17.3 ヶ月に比して有意な PFS の延長を示した (HR=0.81, 95%CI: 0.70-0.94)²⁾。

プラチナ製剤感受性再発症例を対象とした OCEANS 試験は、GC 療法 (ゲムシタビン+カルボプラチン) をコントロール群とし、GC 療法/ベバシズマブ併用療法とのランダム化比較試験である。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 PFS の延長を示した (HR=0.48, 95%CI: 0.39-0.61)³⁾。同様に、プラチナ製剤感受性再発症例を対象とした GOG213 試験は、TC 療法をコントロール群とし、TC 療法/ベバシズマブ併用療法とのランダム化比較試験である。主要評価項目の一つである OS に関して、TC 療法/ベバシズマブ併用療法の OS は 42.2 ヶ月、TC 療法の 37.3 ヶ月と有意な差はみられなかったが (HR=0.829, 95%CI: 0.683-1.005)、不適格症例 (プラチナ製剤抵抗性再発症例) である 45 例を除外した感受性解析の結果、TC 療法/ベバシズマブ併用療法は TC 療法に比して統計学的に有意な OS の延長を示した (HR=0.82, 95%CI: 0.680-0.996)⁴⁾。

プラチナ製剤抵抗性再発症例を対象とした AURELIA 試験は、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) をコントロール群とし、単剤化学療法/ベバシズマブ併用療法とのランダム化比較試験である。単剤化学療法/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 3.4 ヶ月に比して有意な PFS の延長を示した (HR=0.48, 95%CI: 0.38-0.60)⁵⁾。

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の PARP 阻害剤 (オラパリブ) の有効性・安全性を検討した臨床試験は SOLO 2 試験⁶⁾ と Study 19 試験⁷⁾ である。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 (中央値) 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, 95%CI: 0.22-0.41)⁶⁾。

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 (中央値) 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 PFS の延長を示した (HR=0.35, 95%CI: 0.25-0.49)⁷⁾。BRCA 変異に基づくサブグループ解析では、BRCA 変異陽性患者では、オラパリブ群の PFS (中央値) は 11.2 カ月、プラセボ群

の 4.1 カ月に比して有意な PFS の延長を示し (HR=0.17, 95%CI: 0.09- 0.31)、BRCA 野生型 / 意義不明の BRCA 変異患者においても、オラパリブ群の PFS (中央値) は 8.3 カ月、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=0.50, 95%CI: 0.29- 0.82)。なお、オラパリブ維持療法群の 13% は 5 年以上病勢進行を認めずにオラパリブ維持療法を継続し得た。

以上より、ベバシズマブは卵巣癌の初回治療、プラチナ製剤感受性再発およびプラチナ製剤抵抗性再発に対して上乘せ効果を、オラパリブは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、PFS の改善を示したが、両薬剤とも OS の延長は示していない。

ベバシズマブの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、瘻孔、骨髄抑制、感染症、うっ血性心不全、可逆性後白質脳症症候群、ショック、アナフィラキシー、間質性肺炎、血栓性微小血管症などが報告されている (表 7)。海外で行われた卵巣癌に対する第 II 相試験における消化管穿孔の発現率は 11% (5/ 44 例)、他癌腫と比べて高頻度のため試験は中止となり。3 レジメンの治療歴が消化管穿孔の有意なリスク因子として報告された⁸⁾。GOG218 では、腸閉塞のある患者、腹部・骨盤への放射線治療歴のある患者は除外基準に設定されていたが、消化管に関する有害事象 (穿孔・瘻孔・出血) の頻度はベバシズマブ群で 3.4% と、プラセボ群 (1.7%) よりも頻度が高く、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⁹⁾。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。

本邦で保険承認を得た錠剤を用いた SOL02 試験では、オラパリブの有害事象として、悪心 (76%)、貧血 (43%)、疲労 (38%)、嘔吐 (37%)、下痢 (33%)、無力症 (31%)、味覚異常 (28%)、頭痛 (25%)、腹痛 (24%)、食欲減退 (22%)、便秘 (21%) などが報告されている⁶⁾。Grade 3 以上の貧血は 20% に認められ、オラパリブ投与開始前および投与中は定期的な血液検査を行い、患者の状態を十分に観察することが必要である。Grade 3 以上の有害事象発現頻度は少ないものの、悪心、嘔吐の発現頻度は高く、患者の QOL を損ない、治療意欲を減退させ、治療完遂率にも悪影響を来すことから、オラパリブ投与時には悪心、嘔吐をはじめとする有害事象に対する十分な対策が求められる。

【参考文献】

- 1) 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】

2) 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】

3) 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】

4) 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】

5) 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】

6) 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】

7) 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】

8) Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, Hambleton J, Dupont J, Mackey H, et al. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum—resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 5180—5186 (レベル III) 【旧】

9) 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】