

## 1 世界の国際臨床試験

## はじめに

近年、PARP inhibitorや免疫チェックポイント阻害薬が卵巣癌治療に用いられるようになり、卵巣癌に対する国際臨床試験が多数報告されている。また、手術療法に関するPhase III試験も発表があり、primary debulking surgery (PDS) や interval debulking surgery (IDS) の有用性が議論されている。そこで、卵巣癌に対する国際臨床試験を提示し、今後の卵巣癌治療を考えてみたい。

## 1 手術療法に関する臨床試験 表1

進行卵巣癌に対するリンパ節郭清の有用性を検討したLION試験は2017年American Society of Clinical Oncology (ASCO)で報告された<sup>1)</sup>。本試験は、IIB-IV期の進行卵巣癌で、術前の画像診断にてリンパ節転移が疑われず、また、術中にリンパ節腫大も認められない症例を対象に、骨盤・傍大動脈リンパ節郭清を行う群と行わない群に割り付けたPhase III試験である。本試験では、640名の進行卵巣癌患者が対象となり、主要評価項目が

表1 手術療法に関する臨床試験

- 進行卵巣癌に対するリンパ節郭清の必要性に関する検討  
LION試験
- PDS vs IDS  
EORTC試験    CHORUS試験    SCORPION試験    JCOG 0602試験
- プラチナ製剤感受性再発卵巣癌に対する手術療法 vs 化学療法  
DESKTOP III試験    GOG 213試験

overall survival (OS) でリンパ節郭清の優越性が検討された。それまでの予想では、リンパ節郭清群で予後良好であろうと推定されていたが、リンパ節郭清群の median OS は 65.5 カ月であり、郭清なし群では 69.2 カ月とその差が認められなかった。さらに、リンパ節郭清群では 55.7% の患者に組織学的にリンパ節転移が認められたにもかかわらず、リンパ節郭清の有用性が示されなかった。本試験の結果より、今後、進行卵巣癌で初回に PDS が行われる際には、術前の画像診断や術中の触診にてリンパ節転移が認められない場合には、リンパ節郭清が省略されるものと思われる。また、本試験では両群とも 99% 以上の症例で残存腫瘍がない完全切除が行われており、その結果、OS も共に 65 カ月を超えている。本試験のもう一つの意義として、PDS を行う場合は残存腫瘍をゼロにすれば良好な OS が得られることを示したといえる。

PDS と IDS を比較した臨床試験として、EORTC 試験<sup>2)</sup>、CHORUS 試験<sup>3)</sup>、SCORPION 試験<sup>4)</sup>、JGOG 0602 試験<sup>5)</sup> があげられる表 2。これら 4 つの試験の中で、SCORPION 試験は IDS の優越性を示そうとしたが、PDS と IDS で差が認められなかった。EORTC 試験、CHORUS 試験では

表 2 PDS・IDS の比較試験

	EORTC 試験		CHORUS 試験		SCORPION 試験		JCOG 0602 試験	
	PDS (N=336)	IDS (N=334)	PDS (N=276)	IDS (N=274)	PDS (N=84)	IDS (N=87)	PDS (N=149)	IDS (N=152)
手術時間 (分)	165	180	120	120	461	253	240	302
Complete	61 (19%)	151(51%)	39 (17%)	79(39%)	40(48%)	57(77%)	17 (12%)	83(64%)
Optimal	131(42%)	238(81%)	96 (41%)	147(73%)	78(93%)	73(99%)	55 (37%)	107(82%)
PFS (月)	12	12	11	12	15	14	15	16
OS (月)	29	30	23	24	41	NR	49	44
HR for IDS in OS	0.98		0.87		1.06 (HR for IDS in PFS)		1.05	
CI	90%CI: 0.84-1.13		95%CI: 0.72-1.05		95%CI: 0.77-1.46		95%CI: 0.83-1.33	

PDSとIDSの非劣勢が証明されたが、JCOG 0602 試験では両群の非劣勢を証明できなかった。これら4つの臨床試験の中で、PDSの手術時間を比べてみると、SCORPION 試験では460分であるが、他は120～240分であり、これだけの短時間で十分なPDSが施行されていたか疑問が残る。したがって、IDSとPDSが同等との結論には至っていない。さらに、これら4つの臨床試験のPFSは11～16カ月、OSは23～49カ月であるが、LION 試験のPFSは26カ月、OSは65カ月であり、大きな差が認められる。LION 試験ではPDSによる完全切除率が99.4%であり、単純な比較はできないがPDSが可能な症例は、初回治療にて完全切除を行えば良好な予後が得られる可能性がある。

プラチナ製剤感受性再発卵巣癌症例を対象としたDESKTOP III 試験は重要である。本試験の前のDESKTOP II 試験では、①初回治療にて完全切除、②腹水が500mL以下、③PSがよい、の3つのクライテリア (AGO score) が満たされた場合、良好なOSが得られることが証明されている<sup>6)</sup>。そしてDESKTOP III 試験で、AGO score が満たされたプラチナ製剤感受性再発卵巣癌に対して手術療法群と化学療法群を比べたところ、手術療法群ではPFSを延長することが証明された。しかし、本試験の主要評価項目はOSであり、その結果はまだ出ていない。

GOG 213 試験<sup>7)</sup>では、プラチナ製剤感受性再発卵巣癌を対象に、主要評価項目をOSとして手術療法の有用性を検討したが、化学療法群と同等の予後であった。さらに、手術療法にて残存腫瘍をゼロにできた症例でも、最初から化学療法を施行した症例と比べて有意差が認められなかった。本試験の完全切除率は68%であり、DESKTOP III の完全切除率72.5%と比べて低い。GOG 213 試験では化学療法にベバシズマブが併用されていることが、手術による差を埋めた可能性が考えられた。プラチナ製剤感受性再発卵巣癌に対する手術療法に関しては、DESKTOP III 試験のOSが出るまでは結論が出ないものと思われる。

## 2 初回化学療法後の PARP inhibitor による維持療法 表 3

2018年10月 European Society for Medical Oncology (ESMO) meeting で SOLO-1 の結果が発表され、翌日には New England Journal of Medicine に掲載された<sup>8)</sup>。本試験は BRCA 陽性の III/IV 期の卵巣癌患者でプラチナ製剤にて CR または PR が維持されている症例を対象に、オラパリブの維持療法群とプラセボ群とを比較した Phase III 試験である。主要評価項目である PFS の中央値は、プラセボ群で 13.8 カ月、オラパリブ群ではまだ中央値には未到達であり、その hazard ratio (HR) は 0.30 (95% confidence interval (CI): 0.23-0.41) という結果であった。この結果により、本邦でも BRCA 遺伝子変異陽性の進行卵巣癌では、初回化学療法後に CR または PR を継続している場合には、その維持療法としてオラパリブの使用が 2019年6月より保険収載された。同時に BRCA 遺伝子変異を調べる体外診断薬も保険収載され、今後は、進行卵巣癌においては、積極的に BRCA 遺伝子変異が検索されるものと思われる。しかし、本試験では対象症例の 8割近くが手術療法により完全切除が得られ、また、ベバシズマブが併用されていない患者が対象であったことには注意が必要である。

2019年9月 ESMO にて、卵巣癌の初回治療として PARP inhibitor を用いた 3つの Phase III 試験が報告された。まず、PRIMA 試験では、初回卵巣癌治療後に Niraparib を維持療法として用いることの有用性が示され

表 3 PARP inhibitor を用いた臨床試験

●進行卵巣癌に対する初回維持療法			
SOLO-1 試験 (Olaparid)	PRIMA 試験 (Niraparib)	VELIA 試験 (Veliparib+TC)	PAOLA-1 試験 (Olaparid+Bev)
●プラチナ製剤感受性再発卵巣癌に対する維持療法			
SOLO-2 試験 (Olaparid)	NOVA 試験 (Niraparib)	ARIEL-2 試験 (Rucaparib)	
●プラチナ製剤感受性再発卵巣癌に対する治療			
SOLO-3 試験 (Olaparid)	QUADRA 試験 (Niraparib)	ARIEL-4 試験 (Rucaparib)	

た<sup>9)</sup>。SOLO-1 試験の対象者は *BRCA* 遺伝子変異陽性者に限られていたが、PRIMA 試験では *BRCA* 遺伝子変異に関わらず、Niraparib の維持療法としての有用性が示された。次に、VELIA 試験では、進行卵巣癌に対して TC 療法と Veliparib の併用療法の有用性が報告された<sup>10)</sup>。本試験では、進行卵巣癌では、*BRCA* 遺伝子変異、HRD に関係なく TC 療法に Veliparib を併用し、維持療法を行うことで化学療法に比べ優位な PFS を得ることができた。さらに、PAOLA-1 試験では、進行卵巣癌に対する初回治療として、TC 療法にベバシズマブを併用した後、その維持療法としてベバシズマブ単独とベバシズマブにオラパリブを併用した維持療法の比較検討が行われ、*BRCA* に関係なく、ベバシズマブとオラパリブの併用維持療法の有用性が認められた。しかし、本試験では HRD 陽性例では著明なオラパリブの併用効果が認められたものの、HRD 陰性例では両群間に差が認められなかった。

今後、進行卵巣癌に対する初回治療後の PARP inhibitor による維持療法としては、*BRCA* 陽性例には PARP inhibitor は必須であり、そして、HRD 陽性例にも積極的に使用されるものと思われる。しかし、HRD 陰性症例に対しては、PARP inhibitor がベバシズマブによる維持療法と比べどこまで有用かは不明である。

### 3 プラチナ製剤感受性再発卵巣癌に対しての PARP inhibitor による維持療法 表3

プラチナ製剤感受性再発卵巣癌に対する PARP inhibitor を用いた維持療法として重要な臨床試験は、オラパリブを用いた SOLO-2 試験<sup>11)</sup>、Rucaparib を用いた ARIEL-2 試験<sup>12)</sup>、Niraparib を用いた NOVA 試験<sup>13)</sup> である。3つの試験はプラチナ製剤感受性再発卵巣癌に対してプラチナ製剤の治療によって CR または PR が得られた症例を対象とし、その後の維持療法をプラセボ群と PARP inhibitor 群とで比べたものである。SOLO-2 試験のみ対象者が *BRCA* 陽性者に限られるが、ARIEL-2 試験、NOVA 試験は高