

臨床トピックス

卵巣がんにおける分子標的治療薬の現状と展望

梶山 広明*

内容紹介

近年、卵巣がんの発症件数は増加傾向にあり、50～60歳代の女性に好発することが知られている。卵巣がんは診断時に多くの症例で腹膜播種を伴っており、進行がんの状態で見られることが多い。

進行卵巣がんの初回治療の原則は、①切除可能なものはできるだけ切除し、その後に化学療法を追加する、②初回手術で摘出不能な場合は化学療法を先行させ、縮小後に摘出する、③初回手術で摘出不能な場合は化学療法を先行させ、手術に適さない場合は引き続き化学療法を継続する、などである。

進行卵巣がんであっても一連の集学的治療で完全寛解を達成できる場合が少なくないが、大多数はその後1～2年の間に再発する。卵巣がんは様々な治療薬の登場によって、以前よりなおいっそう「慢性病」のような位置づけになってきた。

本稿では主に血管新生阻害薬およびPARP (Poly [ADP-ribose] polymerase) 阻害薬に注目し、卵巣がんにおける分子標的治療薬の現状と展望について概説する。

はじめに

卵巣がんに対する治療戦略は、手術と化学療法を組み合わせることによって完治を目指す。それが難しければ慢性病として病勢をコントロールすることを目標とする。

近年の卵巣がん領域では、薬物療法の一環として分子標的治療薬が登場して久しい。分子標的治療薬とは、特定の分子の発現・変異や特徴的なゲノム異常をターゲットとする薬剤の総称である。同時にその効果を可能な限り予測し得るバイオマーカーの開発も並行して行われており、「コンパニオン診断」という用語も我々の臨床の現場に浸透してきた。卵巣がんでは2013年に分子標的治療薬として初めて、血管内皮細胞成長因子 (vascular endothelial growth factor : VEGF) を標的とする抗体薬ベバシズマブ(アバスチン[®])が承認された。以来、卵巣がん婦人科がんの中で最も分子標的治療薬が浸透した領域となっている。

以下、卵巣がんにおける分子標的治療薬の現状として、主に血管新生阻害薬およびPARP阻害薬にフォーカスを当てつつ、今後の展望を俯瞰する。

I. 血管新生阻害薬

1. ベバシズマブの有効性

腫瘍が発育・進展するためには十分な酸素と栄養分を確保しなければならず、それらの供給経路として血管新生が必要となる。血管新生の誘導には多様な因子が関与しており、特にVEGFが中

— Key words —

卵巣がん, 血管新生阻害薬, PARP 阻害薬

* Hiroaki Kajiyama : 名古屋大学大学院医学系研究科 産婦人科学

心的役割を果たすことが広く知られている。VEGF は腫瘍からだけでなく、その影響を受けた周辺環境を構成する様々な細胞からも生成される¹⁾。特に進行卵巣がんでは広範な腹膜播種を伴うがん性腹膜炎を伴う頻度が高く、この場合腹膜全体が VEGF の供給源となることが指摘されている²⁾。ベバシズマブは VEGF に対するモノクローナル抗体であり、多くのがん種に対する有効性が示されてきた。現在、ベバシズマブは進行・再発卵巣がん保険適用を有し、実臨床の場で抗がん剤との併用あるいは単独で広く使用されている。

進行卵巣がんの初回治療において、3 週間毎のパクリタキセル＋カルボプラチン(TC 療法)との併用、あるいはそれに引き続く維持療法として病勢増悪または最大 21 サイクルを目処に使用される。GOG218 試験は、初発進行卵巣がんにおけるベバシズマブの TC 療法への上乗せ効果を示した代表的なランダム化第Ⅲ相臨床試験である。本試験では初回腫瘍減量手術後の Stage ⅢおよびⅣの卵巣がん患者 1,873 例を対象に TC 療法と共にベバシズマブ(15mg/kg)が 21 サイクル投与され、TC＋プラセボ群と比較された。治療群では対照群と比較して無増悪生存期間(progression-free survival: PFS)の中央値で約 4 カ月の有意な延長を認めた(TC＋プラセボ群: 10.3 カ月 vs. TC＋ベバシズマブ群: 14.1 カ月; HR=0.717)³⁾。しかしながら、ベバシズマブの上乗せにより PFS は延長するものの、全生存期間(overall survival: OS)の延長は認められなかった。これは薬剤のクロスオーバーが行われたため、OS をパラメーターにすると長期の治療の間にその効果が薄まってしまうことが一因であると考えられた。別な海外トライアルである ICON7 試験でも、有意差をもって同様な結果が示された(TC＋プラセボ群: 17.3 カ月 vs. TC＋ベバシズマブ群: 19.0 カ月; HR=0.81)⁴⁾。

さらにベバシズマブは初発のみならず、再発卵巣がん患者の治療に有用であることが 2 種類の洗練された海外第Ⅲ相臨床試験(OCEANS 試験と AURELIA 試験)で確認された。OCEANS 試験お

よび AURELIA 試験は、それぞれプラチナ感受性再発卵巣がん、そしてプラチナ抵抗性再発卵巣がんを対象としてベバシズマブの併用効果を検討した試験である。両ランダム化比較試験において、化学療法単独に比べベバシズマブ併用群において有意な PFS の延長が確認された^{5,6)}。すなわち進行卵巣がんの場合は初発だけでなく再発後も病勢コントロールに寄与することが示された。

2. ベバシズマブの有害反応

一方で、ベバシズマブによる主な薬物有害反応には消化管穿孔、血栓塞栓症、高血圧、蛋白尿、創傷治癒遅延などが指摘されている。前述のようにベバシズマブの作用機序はその標的である VEGF を抑制することによって、がんの血管新生を阻むものである。しかしながら VEGF は全身に分布する血管内皮の恒常性維持に働き、正常血管の円滑な機能にも重要な役割を担っている。すなわち継続的な VEGF 阻害が血管内皮の修復や機能維持に負の影響を及ぼすことから上記有害反応の原因となり得る⁷⁾。特に高齢者では臓器予備能が少なく、そのような血管内皮障害に関連する合併症の頻度が高くなることが指摘されているため、十分な注意を払わなければならない⁸⁾。

卵巣がんでは長期的にベバシズマブを上手に使用することは治療戦略上重要であり、アクセル(投薬)とブレーキ(必要に応じた休薬)をうまく調整しながら全体のバランスを図る必要がある。

Ⅱ. PARP 阻害薬

1. PARP 阻害薬の作用

現在の卵巣がんにおけるトピックスの 1 つとして PARP 阻害薬があげられる。PARP は、DNA の一本鎖切断における主な修復機構である塩基除去修復に関与する酵素群の総称であり、それら酵素的にブロックする薬剤が PARP 阻害薬である。一般に DNA は一本鎖切断を修復する PARP と二本鎖切断を修復する相同組換え修復の 2 種類の修復機能で守られている。しかしながら、腫瘍では BRCA1/2 をはじめとする相同組換え修復機構がうまく機能していないことが多い。PARP の阻害によってそれら 2 種類の修復

機能が働かなければ結果的に細胞死が誘導される。特に進行卵巣がんでは最も頻度が多く見られる高異型度漿液性がんの約半数で、相同組換え修復欠損(homologous recombination deficiency: HRD)が認められており⁹⁾、本腫瘍でPARP阻害薬の効果が期待される理由である。

2. オラパリブ

現在、本邦で保険承認を受けたPARP阻害薬はオラパリブとニラパリブである。2018年1月にPARP阻害薬オラパリブ(リムパーザ[®])が「プラチナ製剤感受性の再発卵巣がんにおける維持療法」に対して承認された。その後2019年6月「BRCA遺伝子変異陽性卵巣がんの初回化学療法後の維持療法」にも追加承認され、さらに2020年12月「相同組換え修復機能欠損を有する卵巣がんにおけるベバシズマブを含む初回化学療法後の維持療法」へも適応が拡大された。オラパリブの適応のもとになった臨床研究は、国際共同第Ⅲ相試験SOLO-1試験やSOLO-2試験等である。

SOLO-1試験はBRCA遺伝子変異を有する総計391例の新規進行卵巣がん患者を対象として、プラチナ製剤を含む化学療法後の維持療法のオラパリブの有効性及び安全性を評価したランダム化多施設共同第Ⅲ相試験である。本試験の結果、オラパリブ投与群ではプラセボ投与群との比較で、病勢進行あるいは死亡のリスクを70%低減し(ハザード比0.30, $p<0.001$)、有意にPFSの延長を示した(PFS中央値: オラパリブ投与群、未到達、プラセボ投与群: 13.8カ月)¹⁰⁾。この結果を受けて、一次維持療法におけるオラパリブ使用に際しては、適応前にゲノムBRCA1/2の遺伝子変異の有無をコンパニオン診断プログラム(BRCAAnalysis[®]診断システム)を実施し、変異陽性の場合にのみ投与可能となる。この検査は生殖細胞系列の変異に関わるため、検査に際しては患者に対する十分な説明が必須であり、必要に応じて遺伝カウンセリングを実施できる体制の構築が望まれる。

3. ニラパリブ

さらに同じPARP阻害薬であるニラパリブ(ゼジューラ[®])も、2020年11月から卵巣がんに対して使用可能となった。本承認の契機となった

PRIMA試験において腫瘍のHRDの有無にかかわらず、PFSを有意に改善することが示された。したがって初発症例の維持療法として適応する場合、事前のコンパニオン診断を必ずしも必要としない。

4. PARP阻害薬を取り巻く状況

現在、PARP阻害薬とさまざまな薬剤との組み合わせの有効性と安全性を検証する臨床試験が全世界的に行われている。本邦でも2020年12月、HRDを有しベバシズマブを含む初回治療後を行った進行卵巣がんの維持療法として、オラパリブとベバシズマブとの併用治療が可能となった。詳細は紙数の関係で割愛するが、本適応拡大は国際共同第Ⅲ相試験のPAOLA-1試験の結果に基づいている。このように適切なバイオマーカーを選択しつつ、作用機序の異なる分子標的薬を組み合わせることによって、卵巣がんのさらなる予後向上が期待されている。

おわりに

卵巣がんはそうのように治療薬の登場によって、以前よりなおいっそう「慢性病」として位置づけられるようになった。分子標的薬がそれに寄与していることに誰も異論はない。現在、卵巣がんでは新しい免疫療法である免疫チェックポイント阻害薬の導入を目指した臨床試験も進んでおり、抗PD-1抗体ニボルマブ、ペムブロリズマブ、抗PD-L1抗体アベルマブなどが検討されている。過去の臨床試験の結果から卵巣がんに対する免疫チェックポイント阻害薬の奏効率は比較的低いことが示され¹¹⁾、他剤との併用治療に関する臨床試験が進行しており、同様に今後の結果が待たれる。しかしながら、分子標的治療薬を用いた患者には特有の有害事象が観察される場合がある。さらに高騰する医療費も我々の抱える大きな問題である。今後とも有益なバイオマーカーの開発や適切な有害事象管理とともに、確実な生存率の向上が認められる分子標的薬治療の確立が望まれる。

いずれにせよ慢性病として卵巣がんを考える場合、あたかも患者はマラソン走者で主治医はその横を伴走するコーチのような存在である。スター

トダッシュの勢いが良すぎると、そのうち疲れてしまってコースから脱落してしまう。長く走るからこそ、ランナーの身体的能力を判断してペース配分がポイントとなる。基本的に彼女たちは走り続けるが、時には歩いたり横になって休んだりすることを許容するくらいの方が長続きする。すなわちいくら拡大手術や薬物治療を技術的に遂行できたとしても、身体的に過剰な負担とならないか、今は治療すべきか休止すべきなのかを十分考えながら、側に寄り添いお互いコミュニケーションを取っていくことが重要である。卵巣がんにかかわらず、婦人科がんでは分子標的治療薬がこれまで以上に浸透していくものと思われるが、この基本姿勢は変わらない。

利益相反

本論文に関して、筆者が開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Li J, et al : Small extracellular vesicle-bound vascular endothelial growth factor secreted by carcinoma-associated fibroblasts promotes angiogenesis in a bevacizumab-resistant manner. *Cancer Lett* 2020 ; 492 : 71-83.
- 2) Fujikake K, et al : A novel mechanism of neovascularization in peritoneal dissemination via cancer-associated mesothelial cells affected by TGF-beta derived from ovarian cancer. *Oncol Rep* 2018 ; 39 : 193-200.
- 3) Burger RA, et al : Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 2473-2483.
- 4) Perren TJ, et al : A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 2484-2496.
- 5) Aghajanian C, 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.
- 6) Pujade-Lauraine E, 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.
- 7) Van Leeuwen MT, et al : Cardiovascular toxicity of targeted therapies for cancer : An overview of systematic reviews. *JNCI Cancer Spectr* 2020 ; 4 : pkaa076.
- 8) Eremina V, et al : VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 1129-1136.
- 9) Enomoto T, et al : The first Japanese nationwide multicenter study of BRCA mutation testing in ovarian cancer : CHARacterizing the cross-sectionaL approach to Ovarian cancer geneTic TEsting of BRCA (CHARLOTTE) . *Int J Gynecol Cancer* 2019 ; 29 : 1043-1049.
- 10) Moore K, et al : Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med* 2018 ; 379 : 2495-2505.
- 11) Liu YL, et al : Combination immune checkpoint blockade strategies to maximize immune response in gynecological cancers. *Curr Oncol Rep* 2018 ; 20 : 94.