

総 説

卵巣がん治療におけるベバシズマブの位置づけ
～初回治療から再発治療まで～

江渡 恒¹⁾, 庄子 忠宏³⁾, 竹下 亮輔²⁾, 齋藤 達憲²⁾, 曾田 剛史²⁾, 板持 広明³⁾, 馬場 長³⁾

八戸赤十字病院研修医¹⁾, 同婦人科²⁾, 岩手医科大学産婦人科³⁾

要 旨

本邦では GOG218 試験の結果に基づき 2013 年 11 月, 卵巣がん III 期以上にベバシズマブの保険収載が認められた. GOG218 試験, ICON7 試験では初回治療におけるベバシズマブの上乗せ効果が証明された. 現在, ROSiA 試験, BOOST 試験では初回治療でのベバシズマブの維持療法の有用性を検証中であり, ROSiA 試験では 36 サイクルまでの安全性が確認された. 再発治療ではプラチナ感受性再発には OCEANS 試験, プラチナ抵抗性再発には AURELIA 試験が行われ, ベバシズマブの上乗せ効果が証明された. 前治療にベバシズマブを使用したプラチナ感受性再発には MITO16B-MaNGO 試験, プラチナ抵抗性再発には JGOG3023 試験が進行中であり, その結果が期待されている. ベバシズマブは卵巣がんの初回治療のみならず再発治療にも有用な分子標的薬剤であることを, 臨床試験の結果をもとに概説した.

I. はじめに

近年, 腫瘍の増殖には血管内皮細胞増殖因子 (Vascular endothelial growth factor : VEGF) のほか, bFGF (Basic fibroblast growth factor) や TGF- β (Transforming growth factor- β) も関与することが明らかになっている¹⁻³⁾ (図 1).

ベバシズマブは VEGF に対するモノクローナル抗体である. VEGF に結合することで, VEGF の働きを阻害し, 血管新生を抑えたり腫瘍の増殖や転移を抑制する作用を持つ分子標的薬剤である.

本邦では 2013 年 11 月 22 日, 卵巣がん III 期以上にベバシズマブの保険収載が認められて以来, 現在は初回治療のみならず再発治療にも使用されるようになった. ベバシズマブは本邦における卵巣がん治療の成績向上に寄与している可能性がある.

本稿では卵巣がんに対するベバシズマブを用いた国内外の治療成績を概説するとともに, 我々の施設での治療成績についても紹介したい.

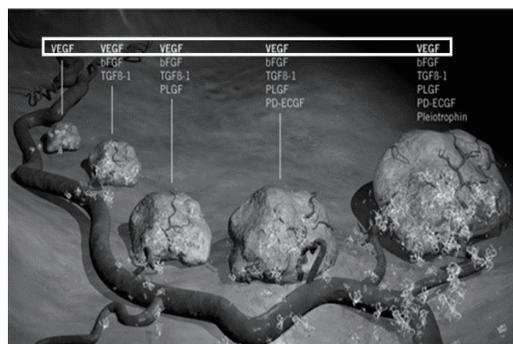


図 1 : VEGF is known to be expressed throughout the tumor life cycle (参考文献 4 より)

II. 初回治療におけるベバシズマブの有用性

海外では、卵巣がん分子標的治療薬をいかに導入できるかに焦点を当てた研究が行われた。初回化学療法にベバシズマブの上乗せ効果があるかについて、独立した2つのランダム化比較試験が行われ、2010年相次いでその結果が報告された。GOG218試験⁵⁾とICON7試験⁶⁾である。現在は維持療法としてベバシズマブの長期投与が予後改善に寄与するかを検証するROSiA試験⁷⁾、BOOST試験⁸⁾、術前化学療法にベバシズマブを用いることで予後改善効果があるのかを検証するANTHALYa試験⁹⁾などが報告されている。また日本人の治療成績と安全性を検討したJGOG3022試験の結果は2018年6月に公表された¹⁰⁾。

GOG218 試験

GOG218試験は卵巣がん領域で分子標的薬を用いた初の大規模ランダム化比較試験であり、日本からも医師主導治験(厚労科研費)として参加し、44例が登録された。対象は可視できる残存病巣を有するIII/IV期で、3アームの治

療を行い1次評価項目である無増悪生存期間(Progression-free survival: PFS)を比較するものである。アームIはパクリタキセル175mg/m²とカルボプラチンAUC6をday1に投与し3週毎に6サイクル行うこととし、プラセボは2サイクル以降はday1に併用とし21サイクルおこなった。アームIIはパクリタキセル175mg/m²とカルボプラチンAUC6をday1に投与し3週毎に6サイクル行い、ベバシズマブは15mg/kgを2~7サイクルに投与した。8サイクルからはベバシズマブをプラセボに変更し21サイクルまで継続した。アームIIIはパクリタキセル175mg/m²とカルボプラチンAUC6をday1に投与し3週毎に6サイクル行い、ベバシズマブは15mg/kgを2~22サイクルに投与した(図2)。アームIに比べ、アームIIIではPFSが3.8か月延長した(HR: 0.71, P<0.0001)⁵⁾。本邦からはアームIに20例、アームIIとIIIにはそれぞれ12例が登録され、このデータを根拠にベバシズマブが保険承認された経緯があり、非常に重要な臨床試験であった。

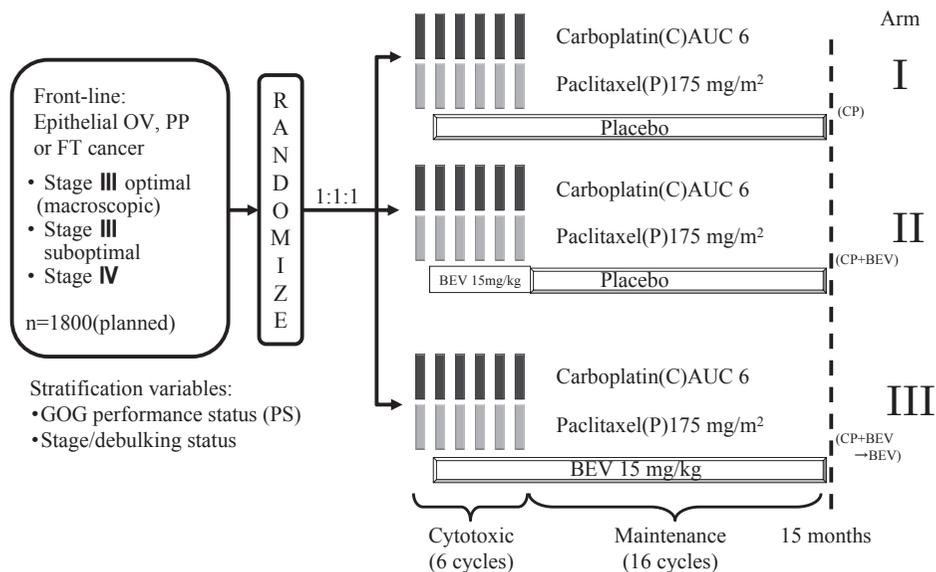


図2 : GOG-0218:Schema

ICON7 試験

ICON7 は、I-IV 期に対する類似の試験で、2 アームでの PFS を比較するランダム化比較試験であった。アーム I はパクリタキセル 175mg/m² とカルボプラチン AUC6 を day1 に投与し 3 週毎に 6 サイクル行うこととし、プラセボを 2 サイクル目から day1 に併用とし 18 サイクルおこなった。アーム II はパクリタキセル 175mg/m² とカルボプラチン AUC5～6 を day1 に投与し 3 週毎に 6 サイクル行い、ベバシズマブは 7.5mg/kg を 3 週毎に 2～18 サイクルに投与した。42 か月の観察期間までにアーム I の PFS は 22.4 か月、アーム II では 24.1 か月でありベバシズマブ併用群が 1.7 か月延長された (HR: 0.87, P=0.04)⁶⁾。この臨床試験を参考に、現在、本邦ではベバシズマブ 7.5mg/kg の 2 週毎投与の保険承認に向けて準備段階である。

ROSiA 試験

IIB～IV 期の上皮性卵巣がん、卵管がん、原発性腹膜がんまたは grade3 の明細胞癌、がん肉腫 I～IIA 期の 1021 例を対象とし、初回化学療法として 4～8 サイクルおこなった後維持療法としてベバシズマブを最大 36 サイクルまで投与し、安全性と有効性を検証する臨床第 II 相試験であった。治療はパクリタキセル 175mg/m² を 3 週毎または 80mg/m² を毎週投与、カルボプラチンは AUC 5 または 6 を 3 週毎投与、ベバシズマブは 15mg/kg を 3 週毎または 7.5mg/kg を 2 週毎投与とした。Grade3 以上の有害事象は全体の 53.8% に認められ、好中球減少 29.3%、発熱性好中球減少は 2.9%、高血圧は 24.7%、血小板減少症 9.8%、蛋白尿は 3.8%、血栓症は 2.9%、消化管穿孔 1.4%であった。興味あることは、これらの有害事象はすべてベバシズマブ投与 22 サイクル以内に発現して、それ以降は発現しなかったということである。ベバシズマブの長期投与による有害事象の特徴として高血圧や蛋白尿などが懸念される

が、それも 23 サイクル以降は認められなかったとしている。PFS 中央値は 25.5 か月、全生存期間 (overall survival: OS) は 50% のイベントが発生しておらず Not reached である。ベバシズマブの投与サイクル数中央値は 23 サイクルで、ベバシズマブの投与期間中央値は 15.5 か月であり、12 か月以上投与は 632 例 (62%)、15 か月以上投与は 537 例 (53%)、24 か月以上投与は 298 例 (29%) であった⁷⁾。

この試験の患者背景と初回化学療法のサイクル数や投与方法に違いはあるものの、他の報告に比べ有害事象の発生は同等であり PFS 中央値は良好であった。あらかじめベバシズマブ投与回数を設けるのではなく、可能な限り維持療法を継続することで卵巣がんの予後改善効果がある可能性を報告した臨床試験であった。

BOOST 試験

現在進行中の臨床試験であるが、その内容を簡単に紹介したい。対象は IIB～IV 期の上皮性卵巣がん、卵管がん、原発性腹膜がんである。治療はパクリタキセル 175mg/m² を 3 週毎投与、カルボプラチンは AUC 5 を 3 週毎投与しベバシズマブと併用し 6 サイクル行う。ベバシズマブは 15mg/kg を 3 週毎投与として、control arm は 22 サイクル、experimental arm は 44 サイクルとして PFS を比較する臨床第 III 相試験である。目標症例数を 800 例とし 2011 年 11 月から試験が開始され、2018 年 11 月で登録が終了する予定である⁸⁾。しかし登録終了後の観察期間は 3 年間で予定しているため、結果が報告されるまでにはかなり時間を要するが、ベバシズマブ維持療法を長期継続することで卵巣がんの予後改善効果が示される可能性を秘めた臨床試験である。

ANTHALYa 試験

術前化学療法にベバシズマブを併用することで腫瘍減量術 (interval debulking surgery: IDS) の完全切除率 (Complete resection rate:

CCR)が増加するのかを検証した非ランダム化臨床第II相試験である。IIIC～IV期の上皮性卵巣がん, 卵管がん, 原発性腹膜がんを対象とし, control armはパクリタキセル 175mg/m²を3週毎投与, カルボプラチンはAUC 5を3週毎投与, experimental armはパクリタキセル 175mg/m²を3週毎投与, カルボプラチンはAUC 5を3週毎投与, ベバシズマブは15mg/kgを3週毎とし1～4サイクル行った。Control armとexperimental armの割り付けは1:2としている。Control arm 37例のうち22例(60%)にIDSを行いCCRは51.4%であったのに対し, experimental armでは58例のうち49例(69%)にIDSを行いCCRは58.6%であった。術前化学療法にベバシズマブを併用するとCCRは上昇し, また手術合併症はベバシズマブを併用しなかった場合と同等であったと結論づけている⁹⁾。

JGOG3022 試験

Komiyamaらが報告したJGOG3023試験は前向き観察研究であり, 初めて日本人の治療成績を示した報告である。対象はIII～IV期の上皮性卵巣がん, 卵管がん, 原発性腹膜がん293例で, 治療はパクリタキセル 175mg/m²を3週毎投与, カルボプラチンはAUC6を3週毎として6サイクル行い, GOG218に準じてベバシズマブ 15mg/kgの投与回数は最大21サイクルとしている。GOG218とは違いIDSを許容したためなのか, PFS中央値は16.3か月であり,

GOG218の14.1か月より良好な成績であった。奏効率(ORR)は77.5%であったが, 注目すべきは明細細胞癌については63.6%であり, これまでの報告より良好であった。この試験の主要評価項目は有害事象の発現割合であったが, grade3以上の高血圧は23.2%, 蛋白尿は12.6%, 血栓症は1.4%, 腸管穿孔は0.3%であり, 高血圧と蛋白尿は海外のデータに比べ頻度が高くなる傾向を示している。しかし, いずれの有害事象も許容でき, ベバシズマブが日本人に安全に投与できることを証明した報告であった¹⁰⁾。

当院での卵巣がん初回治療成績

ここでベバシズマブが保険収載された2013年以降の当院と関連施設である岩手医科大学の卵巣がん, 卵管がん, 原発性腹膜がんの初回治療成績を紹介したい。

対象は2013年11月以降に, 2施設で初回手術を行い卵巣がん, 卵管がん, 原発性腹膜がんIII/IV期と診断された117例である。初回化学療法にベバシズマブを併用しなかった群(パクリタキセル+カルボプラチン群:TC群)とベバシズマブを併用した群(パクリタキセル+カルボプラチン+ベバシズマブ群:TC+BEV群)に分け後方視的にPFSとOSを比較検討した。BEV併用の定義は, パクリタキセル+カルボプラチン+ベバシズマブ療法が最低3サイクル以上行った症例とした。つまりパクリタキセル+カルボプラチン+ベバシズマブ療法に引き続

	0点	1点	5点
PS	0~1		2~3
年齢	65歳以下	65歳以上	
組織型	上皮性卵巣癌		非上皮性卵巣癌
化学療法治療歴	2レジメン以内	3レジメン以上	
放射線治療既往	無し		有り
本剤に対する過敏症既往	無し		有り
2.5ml以上の鮮血喀血既往	無し		有り
消化管病変(炎症性腸疾患)	無し	既往	現在
消化管病変, 腸管血流障害をきたす病変	無し		有り
腸閉塞	無し	既往	有り
血栓症既往	無し	既往	有り
抗凝固薬服用	無し	有り	
高血圧(*1)	無し	コントロール良好	コントロール不良
尿蛋白(*2)	UPCR<1.0		UPCR≥1.0
高侵襲手術	無し	術後28日以上	術後28日未満
十分なインフォームドコンセント	有り		無し
その他の注意事項	無し	有り	

4点以下:投与可
5点以上:投与不可

図3: 当院でのベバシズマブ投与規準

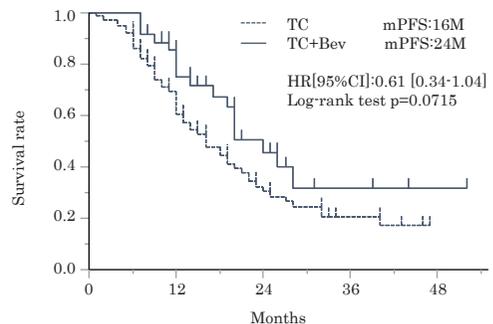


図4: Progression-free survival

きベバシズマブの維持療法に移行した症例、IDS 後からベバシズマブを併用し維持療法に移行した症例である。なお、ベバシズマブ投与はGOG218 と同様に最大 21 サイクルまでとしている。ベバシズマブの投与は図 3 の如く岩手医大で作成した規準を用い、各項目を点数化し 5 点以上の場合にはベバシズマブ投与不可とした。症例は八戸赤十字病院が 28 例、岩手医大が 89 例であり、治療は TC 群が 80 例、TC+BEV 群は 37 例であった。観察期間中央値は TC 群で 20.0 か月、TC+BEV 群では 21.3 か月であり、その他患者背景に両群間で差は認めなかった。TC 群の PFS は 16 か月、TC+BEV 群で 24 か月であり、有意差は認めなかったものの、TC+BEV 群で延長する傾向を認めた (HR : 0.61, P=0.071) (図 4)。非常に興味深いのは TC 群の OS は 45 か月、TC+BEV 群では 50

のイベントは発生しておらず Not reached であった (HR : 0.09, P=0.0035) (図 5)。TC+BEV 群の観察期間が短いものの、有意に OS の延長を認める結果であった。TC 群では 80 例中 50 例 (62.5%) が再発していたのに対し、TC+BEV 群では 37 例中 17 例 (45.9%) に留まっていた。表 1 にこれまで報告されたベバシズマブを併用した初回治療成績と 37 例ではあるが我々の治療成績を示した。我々のデータは後方視的検討であり症例数が少ないため、本来は比較し考察するべきではないのであるが、PFS および OS は同等またはそれ以上の治療成績であった。この理由として、我々は IDS を積極的に行っていること、あるいは人種差も関係があるのではないかと考えられた。我々のデータからは、初回治療にベバシズマブを併用することは卵巣がん、卵管がん、原発性腹膜がんの OS を延長させる可能性が示唆された。これらは 2 施設の治療成績であるため、より高いエビデンスレベルを得るため、今後は全国に働きかけ多施設共同研究として証明していく予定である。

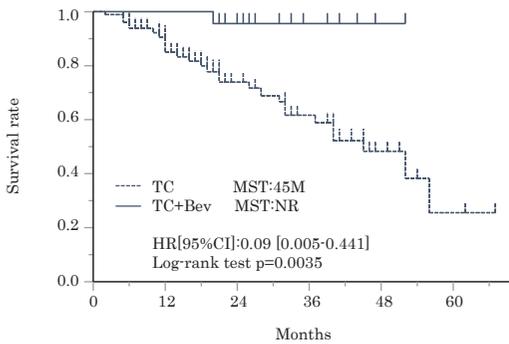


図 5 : Overall survival

表 1 : 初回治療に BEV を併用した臨床試験の成績

	Patients No.	Stage	BEV Cycles	PFS(Month)	OS(Month)
GOG218 ⁶⁾	623	III,IV	21	14.1	39.7
ICON7 ⁷⁾	764	I-IV	18	19.8	45.5
ROSA ⁸⁾	1021	IIB-IV	36	25.5	NR
JGOG3022 ¹⁰⁾	293	III,IV	21	16.3	NR
Our data	37	III,IV	21	24.0	NR

NR:Not Reached

III. 再発治療におけるベバシズマブの有用性

現在の日常診療では卵巣がんの再発治療にもベバシズマブを使用する施設が増加していると思われるが、これは海外で行われた 2 つの臨床試験の結果に基づいている。つまりプラチナ感受性再発症例を対象として行われた OCEANS¹¹⁾、プラチナ抵抗性再発症例を対象に行われた AURELIA 試験¹²⁾ であるが、いずれの再発様式にもベバシズマブの有用性を示した。プラチナ製剤感受性とは、プラチナ製剤の最終投与から再発までの期間 (Platinum Free Interval : PFI) が 6 か月以上の場合のことで、再発までの期間が 6 か月未満であればプラチナ製剤抵抗性と定義されている。

OCEANS 試験

OCEANS 試験はプラチナ感受性再発の上皮性卵巣がん、卵管がん、原発性腹膜がんの患者

484 例を対象に, 化学療法 (カルボプラチンとゲムシタビン) へのベバシズマブの上乗せを検証したランダム化臨床第 III 相試験である. 治療はゲムシタビン $1000\text{mg}/\text{m}^2$ (day1,8) を 3 週毎投与, カルボプラチンは AUC4 を 3 週毎投与とし 6 サイクル行った後, control arm はプラセボを 3 週毎, experimental arm はベバシズマブを $15\text{mg}/\text{kg}$ を 3 週毎とし病勢進行まで継続投与した. 主要評価項目である PFS は, 化学療法単剤群では中央値が 8.4 カ月, それに対してベバシズマブ併用群は 12.4 カ月, ハザード比は 0.484 (95% 信頼区間: 0.388-0.605), $P < 0.0001$ と, 統計的に有意な延長改善が認められた. 奏効率は 57.4% と 78.5% とベバシズマブ併用群が良好であった. しかし OS 中央値は化学療法単剤群が 33.7 カ月, ベバシズマブ併用群は 33.4 カ月であり, ハザード比は 0.960 (95% 信頼区間: 0.760-1.214), $P = 0.736$ と統計学的有意差は認めなかった. 非常に興味深いのは, サブグループ解析結果において, 初回治療終了後 6 ~ 12 カ月で再発した症例は, 12 ~ 24 カ月あるいは 24 カ月以上で再発した症例よりも, より良好な傾向が確認されたことである. そのため, プラチナ製剤感受性の症例には, 初回治療終了後 6 ~ 12 カ月以内に再発した症例, そして有症状の人が, ベバシズマブを投与する 1 つの目安になるのではないかと. 有害事象はベバシズマブ併用群において grade3 の高血圧は 17%, 蛋白尿は 9% に認められたが消化管穿孔は認められなかった¹¹⁾.

AURERIA 試験

AURELIA 試験は, プラチナ製剤をベースとした治療を 4 サイクル以上行った後, 6 カ月以内に病勢進行 (PD) した患者 361 人を対象に, 化学療法単剤群と化学療法単剤+ベバシズマブ群を検討したランダム化第 III 相臨床試験であった. 前化学療法歴は 1 または 2 レジメンまでと規定され, 治療はリポソーム化ドキシソルビシン (ドキシル), ノギテカン, パクリタキセルの 3

剤から, 試験担当医師が選択する形式となっていた. ドキシルは $40\text{mg}/\text{m}^2$ (day1) を 4 週毎, ノギテカンは $4\text{mg}/\text{m}^2$ (day1,8,15) を 4 週毎または $1.25\text{mg}/\text{m}^2$ (day1-5) を 3 週毎, パクリタキセルは $80\text{mg}/\text{m}^2$ (day1,8,15,22) を 4 週毎, ベバシズマブは $15\text{mg}/\text{kg}$ を 3 週毎または $7.5\text{mg}/\text{m}^2$ を 2 週毎に投与した. 主要評価項目である PFS の中央値は, 化学療法単剤群が 3.4 カ月に対し, ベバシズマブ併用群が 6.7 カ月, ハザード比は 0.48 (95% 信頼区間: 0.38-0.60), $P < 0.001$ と, ベバシズマブ併用群で有意に良好な結果とであった. 化学療法によるサブグループ解析では, ドキシル, トポテカン, パクリタキセルのいずれの薬剤でも, ベバシズマブ併用群が優れていた. ここで注目されたのはパクリタキセルとベバシズマブ併用群の治療成績である. サブグループ解析ではあるものの, PFS 中央値は 10.4 カ月, 奏効率も 51.7% とプラチナ抵抗性再発症例の成績とは思えないほど良好な結果を残している. また有害事象は, ベバシズマブ併用群では化学療法単剤群よりも高血圧や蛋白尿が多く認められ, grade2 以上の高血圧が化学療法単剤群は 6.6% に対し, ベバシズマブ併用群は 20.1%, 蛋白尿はそれぞれ 0.6% と 10.6% で, 消化管穿孔が 0% と 2.2% であった¹²⁾. この試験では腸閉塞など消化管穿孔のリスクが高い患者を除外していたため比較的に消化管穿孔が抑えられた結果になったと推察される.

IV. ベバシズマブ Beyond PD

最近, ベバシズマブ Beyond PD という概念が提唱されるようになった. そこでベバシズマブ Beyond PD について簡単に説明したい.

ある薬剤で PD (progression disease) となった後も, その薬剤を継続して使用することを「beyond PD」または「beyond progression」と呼ぶ. つまり効かなくなったはずの薬剤でも, 中止するより継続したほうが患者の利益が得られるという考えである.

実地臨床での化学療法の効果判定は RESIST

(response evaluation criteria in solid tumors)を用いるのが一般的である¹³⁾。しかしRESISTは固形腫瘍に対し、サイズの変化を客観的に評価するため定義されたものであり、個々の患者における治療継続の是非についての意思決定に用いられることは意図していない。つまりRESISTでPDと判定された場合、機械的にその治療を中止・変更することが、患者の生存期間の延長やQOLの維持・改善に必ずしも結びつくとは限らないのである。最近、ベバシズマブを含む多剤併用化学療法でPDとなった場合、すべての薬剤を変更するのではなく、ベバシズマブは継続して併用化学療法を変更する方が有用であることを示したランダム化比較試験が報告されている。

ベバシズマブを継続投与することで、大腸がんではOS、乳がんと肺がんではPFSが延長されることが証明された¹⁴⁻¹⁶⁾。再発卵巣がんに対してもベバシズマブ Beyond PDを検証する臨床試験が行われている。プラチナ感受性再発にはMITO16B-MaNGO試験、プラチナ抵抗性再発にはJGOG3023試験である。MITO16B-MaNGO試験の結果は2018年のASCOで発表されたので、それにつき解説したい。JGOG3023試験は現在進行中であるため、試験の概要を紹介したい。

MITO16B-MaNGO試験

この試験はベバシズマブによる前治療歴のあるプラチナ製剤感受性再発卵巣がん症例405例を対象としている。コントロールアームの化学療法はカルボプラチンをベースとし、もう一方をドキシル、ゲムシタピン、パクリタキセルの中から担当医が選択する併用療法である。ドキシル+カルボプラチン療法はドキシル30mg/m²、カルボプラチンAUC5をそれぞれday1に投与し4週間隔、ゲムシタピン+カルボプラチン療法はゲムシタピン1000mg/m²をday1.8に、カルボプラチンはAUC4をday1に投与し3週間隔、パクリタキセル+カルボプラチン療法はパクリタキセル175mg/m²、カルボプラチン

AUC5をそれぞれday1に投与し3週間隔で治療する。一方、ベバシズマブ併用群のベバシズマブは10mg/kg（ドキシル+カルボプラチン療法の場合）を2週間隔または15mg/kg（ゲムシタピン+カルボプラチン、パクリタキセル+カルボプラチン療法の場合）を3週間隔で投与することになっている。主要評価項目は無増悪生存期間、副次的評価項目は全生存期間、有害事象である。化学療法群のPFS中央値は8.8か月、ベバシズマブ併用化学療法群は11.8か月であり、ハザード比は0.51（95%信頼区間：0.41-0.65）、 $p < 0.001$ とベバシズマブ併用化学療法群のPFSは有意な延長を認めた。また化学療法群とベバシズマブ併用化学療法群のOS中央値はそれぞれ27.1か月、26.6か月であり有意差は認めなかった。化学療法群とベバシズマブ併用化学療法群間で有意差を認めたgrade3以上の有害事象は高血圧（0% vs 28.9%、 $P < 0.001$ ）、尿蛋白（0% vs 3.9%、 $P = 0.007$ ）、血小板減少（21.5% vs 30.3%、 $P = 0.04$ ）であった。興味あるのはサブグループ解析の結果である。前治療ではパクリタキセル+カルボプラチン療法が行われていたため、この試験の治療ではパクリタキセル+カルボプラチン療法の選択は避け、405例中363例（89.6%）がドキシル+カルボプラチン療法またはゲムシタピン+カルボプラチン療法を選択していた。しかし最もPFSを延長したのはパクリタキセル+カルボプラチン+ベバシズマブ療法であった¹⁷⁾。パクリタキセルは卵巣がんのKey drugであることを改めて証明した結果ではないかと思われる。

JGOG3023試験

この臨床試験は筆者らが研究代表者となり、本邦で現在進行中である。ベバシズマブによる前治療歴のあるプラチナ製剤抵抗性再発卵巣がん患者を対象に、化学療法単剤に対してベバシズマブ併用療法の有効性と安全性を検討する試験である。本試験の対象はベバシズマブ+プラ

チナ製剤併用化学療法を3サイクル以上施行し、化学療法施行中あるいはプラチナ製剤最終投与日から6か月未満に再発・増悪した症例である。主要評価項目はPFS、副次的評価項目は安全性、奏効割合、OS、腹水穿刺回数、CA125による奏効割合である。化学療法の種類は、化学療法単剤群ではドキシル単剤40mg/m²または50mg/m² (day1) を4週毎に投与する。ノギテカン単剤では1.25mg/m² (day1-5) を3週毎に、パクリタキセル単剤の場合は80mg/m² (day1,8,15) を3週毎に投与、ゲムシタピン単剤では1000mg/m² (day1,8) を3週毎に投与と規定されている。これらの中から担当医が化学療法の種類を選択できることになっている。ベバシズマブ併用療法群では前述の化学療法にベバシズマブ15mg/kgを3週間隔で併用し、それぞれ増悪するまで治療を継続することとしている¹⁸⁾。アバスチン適正使用ガイド卵巣癌版によると、ベバシズマブの投与は前治療レジメン数が2レジメンまでの症例としており、3レジメンの場合は慎重投与と記載されている。これは3レジメンの化学療法治療歴をもつ症例は腸管穿孔が高率に発症するというAVF2949g試験の結果¹⁹⁾を参考に行っている。JGOG3023試験では登録前の化学療法レジメン数は3レジメンも許容している。ベバシズマブによる腸管穿孔が前治療レジメン数に関連するのかわからないことも目的としているからで

ある。JGOG3023試験は、プラチナ製剤抵抗性再発卵巣がんに対する新たな治療法の確立につながることを期待されるとともに、卵巣がんの予後改善に繋がる可能性をもつ臨床試験である。本邦からのデータを世界に発信することの意義は非常に大きいと考えている。

おわりに

これまで行われた卵巣がんの初回治療にベバシズマブを併用した場合、また再発治療にベバシズマブを併用した場合の臨床試験の成績を概説した。また本邦で現在進行中のJGOG3023試験についても解説した。このようにベバシズマブは卵巣がんの予後向上に寄与する可能性を示した分子標的薬剤であり、現在は初回および再発治療において標準治療の1つとして位置づけられるようになった。次回の日本産科婦人科学会の婦人科腫瘍委員会報告の5年生存率が向上しているかどうか非常に興味深い。GOG218試験には本邦から44例が登録されが、おそらくこれらのほとんどは亡くなられていると思われる。44名が協力してくれたことで、本邦でベバシズマブの保険収載に至った経緯を考えると、彼女らに頭が下がる思いであり深く敬意を表したい。44名のためにも、さらなる卵巣がんの予後向上を目指して努力していくことが我々産婦人科医の役目である。

文 献

- 1) Folkman J. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. Vol 2. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:2865-2882.
- 2) Hanrahan V, Currie MJ, Gunningham SP, et al. The angiogenic switch for vascular endothelial growth factor (VEGF)-A, VEGF-B, VEGF-C, and VEGF-D in the adenoma-carcinoma sequence during colorectal cancer progression. *J Pathol*. 2003; 200:183-194.
- 3) Fontanini G, Vignati S, Boldrini L, et al. Vascular endothelial growth factor is associated with neovascularization and influences progression of non-small cell lung carcinoma. *Clin Cancer Res*. 1997;3:861-865.
- 4) <https://www.biooncology.com/pathways/cancer-tumor-targets/vegf/vegf-tumor-life-cycle.html>
- 5) Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011 Dec 29; 365 (26):2473-83
- 6) Perren TJ1, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011 Dec 29;365 (26)2484-2496.
- 7) Oza AM, Selle F, Davidenko I, et al. Efficacy and Safety of Bevacizumab-Containing Therapy in Newly Diagnosed Ovarian Cancer: ROSiA Single-Arm Phase 3B Study. *Int J Gynecol Cancer*. 2017 Jan; 27 (1):50-58.
- 8) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01462890>
- 9) Rouzier R, Sébastien G, Frédéric S, et al. Efficacy and safety of bevacizumab-containing neoadjuvant therapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: Results from the ANTHALYA trial. *Eur J Cancer*. 2017 Jan; 70: 133-142.
- 10) Komiyama S, Kato K, Inokuchi Y, et al. Bevacizumab combined with platinum-taxane chemotherapy as first-line treatment for advanced ovarian cancer: a prospective observational study of safety and efficacy in Japanese patients (JGOG3022 trial). *Int J Clin Oncol*. 2018 Jul 20. [Epub ahead of print]
- 11) Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, 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.
- 12) Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, 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.
- 13) E.A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228-247.
- 14) Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al; ML18147 Study Investigators. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:29-37.
- 15) von Minckwitz G, Puglisi F, Cortes J, Vrdoljak E, et al. Bevacizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone as second-line treatment for patients with HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer after first-line treatment with bevacizumab plus chemotherapy (TANIA): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:1269-1278.
- 16) Takeda M, Yamanaka T, Seto T, et al. Bevacizumab beyond disease progression after first-line treatment with bevacizumab plus chemotherapy in advanced nonsquamous non-small cell lung cancer (West Japan Oncology Group 5910L): An open-label, randomized, phase 2 trial. *Cancer*. 2016 Apr 1; 122 (7):1059..
- 17) Pignata S, Lorusso D, Joly F, et al. (2018) Chemotherapy plus or minus bevacizumab for platinum-sensitive ovarian cancer patients recurring after a bevacizumab containing first line treatment: the randomized phase 3 trial: MITO16B-MaNGO OV2B-ENGOT OV17. *J Clin Oncol* 36(suppl):abstr 5506
- 18) Shoji T, Komiyama S, Kigawa J, et al. An open-label, randomized, phase II trial evaluating the efficacy and safety of standard of care with or without bevacizumab in platinum-resistant epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer patients previously treated with bevacizumab for front-line or platinum-sensitive ovarian cancer: rationale, design, and methods of the Japanese Gynecologic Oncology Group study JGOG3023. *BMC Cancer*. 2018 Jul 31; 18 :771.
- 19) Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, 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.

