

39. Kubota K, Watanabe K, Kunitoh H, Noda K, Ichinose Y, Katakami N et al. Phase III randomized trial of docetaxel plus cisplatin versus vindesine plus cisplatin in patients with stage IV non-small-cell lung cancer: the Japanese Taxotere Lung Cancer Study Group. J Clin Oncol 22:254-61, 2004.
40. Lee SH, Kang WK, Park J, Kim HY, Kim JH, Lee SI et al. Combination chemotherapy with epirubicin, docetaxel and cisplatin (EDP) in metastatic or recurrent, unresectable gastric cancer. Br J Cancer 91:18-22, 2004.
41. Markman M, Kennedy A, Webster K, Peterson G, Kulp B, Belinson J. Combination chemotherapy with carboplatin and docetaxel in the treatment of cancers of the ovary and fallopian tube and primary carcinoma of the peritoneum. J Clin Oncol 19:1901-5, 2001.
42. Mavroudis D, Alexopoulos A, Malamos N, Ardavanis A, Kandylis C, Stavriniadis E et al. Salvage treatment of metastatic breast cancer with docetaxel and carboplatin. A multicenter phase II trial. Oncology 64:207-12, 2003.
43. Mitachi Y, Sakata Y, Ohtsu A, Hyodo I, Katsu K, Sairenji M et al. Docetaxel and cisplatin in patients with advanced or recurrent gastric cancer: a multicenter phase I/II study. Gastric Cancer 5:160-7, 2002.
44. Obata H, Aoki Y, Watanabe M, Matsushita H, Yahata T, Fujita K et al. Docetaxel and carboplatin combination chemotherapy for recurrent endometrial cancer. Int J Clin Oncol 8:53-5, 2003.
45. Pfisterer J, du BA, Wagner U, Quaas J, Blohmer JU, Wallwiener D et al. Docetaxel and carboplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced gynecological tumors. A phase I/II trial of the Arbeitsgemeinschaft Gynakologische Onkologie (AGO-OVAR) Ovarian Cancer Study Group. Gynecol.Oncol 92:949-56, 2004.
46. Ramalingam S, Dobbs TW, Einzig AI, Wojtowicz-Praga S, Cascino M, Bonomi P et al. Carboplatin and docetaxel in advanced non-small-cell lung cancer: results of a multicenter phase II study. Cancer Chemother Pharmacol 53:439-44, 2004.
47. Roth AD. European experience of docetaxel and cisplatin in advanced gastric cancer. Gastric Cancer 5 Suppl 1:27-9, 2002.
48. Saitoh S, Sakata Y. Docetaxel and cisplatin in patients with advanced gastric cancer: results of Japanese phase I/II study. Gastric Cancer 5 Suppl 1:23-6, 2002.
49. Sengelov L, Kamby C, Lund B, Engelholm SA. Docetaxel and cisplatin in metastatic urothelial cancer: a phase II study. J Clin Oncol 16:3392-7, 1998.
50. Specht L, Larsen SK, Hansen HS. Phase II study of docetaxel and cisplatin in patients with recurrent or disseminated squamous-cell carcinoma of the head and neck. Ann Oncol 11:845-9, 2000.

51. Vasey PA, Atkinson R, Coleman R, Crawford M, Cruickshank M, Eggleton P et al. Docetaxel-carboplatin as first line chemotherapy for epithelial ovarian cancer. Br J Cancer 84:170-8, 2001.
52. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, Gabra H, Coleman R, Atkinson R et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. J Natl Cancer Inst 96:1682-91, 2004.
53. Vorobiof DA, Rapoport BL, Chasen MR, Cohen GL, Mahomed R, Karime M. Phase II clinical trial of carboplatin and docetaxel in patients with metastatic ovarian cancer: active combination with low incidence of peripheral neuropathy. Int J Gynecol Cancer 13:287-91, 2003.
54. Wachtors FM, van Putten JW, Boezen HM, Groen HJ. Phase II study of docetaxel and carboplatin as second-line treatment in NSCLC. Lung Cancer 45:255-62, 2004.
55. Zalcberg J, Millward M, Bishop J, McKeage M, Zimet A, Toner G et al. Phase II study of docetaxel and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 16:1948-53, 1998.
56. Rose PG, Blessing JA, Ball HG, Hoffman J, Warshal D, DeGeest K et al. A phase II study of docetaxel in paclitaxel-resistant ovarian and peritoneal carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 88:130-5, 2003.
57. Markman M, Liu PY, Wilczynski S, Monk B, Copeland LJ, Alvarez RD et al. Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial. J Clin Oncol 21:2460-5, 2003.
58. Rose PG, Nerenstone SR., Monk BJ, Wenzel LB, and Small J. A Phase III Randomized Study of Cisplatin (NSC #119875) and Taxol (Paclitaxel) (NSC #125973) With Interval Secondary Cytoreduction Versus Cisplatin and Paclitaxel in Patients With Suboptimal Stage III Epithelial Ovarian Carcinoma. Proc of the Amer Assoc of Clin Oncol 21(1), 201a. 2002.
Ref Type: Abstract
59. Bast RC, Jr., Klug TL, St John E, Jenison E, Niloff JM, Lazarus H et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. N Engl J Med 309:883-7, 1983.
60. Guppy AE, Rustin GJ. CA125 response: can it replace the traditional response criteria in ovarian cancer? Oncologist 7:437-43, 2002.
61. Rustin GJ, Marples M, Nelstrop AE, Mahmoudi M, Meyer T. Use of CA-125 to define progression of ovarian cancer in patients with persistently elevated levels. J Clin Oncol 19:4054-7, 2001.
62. Rustin GJ. Use of CA-125 to Assess Response to New Agents in Ovarian Cancer Trials. J Clin Oncol 21:187-93, 2003.

63. Rustin GJ, Bast RC, Jr., Kelloff GJ, Barrett JC, Carter SK, Nisen PD et al. Use of CA-125 in clinical trial evaluation of new therapeutic drugs for ovarian cancer. Clin Cancer Res 10:3919-26, 2004.
64. Rustin GJ, Quinn M, Thigpen T, du BA, Pujade-Lauraine E, Jakobsen A et al. Re: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors (ovarian cancer). J Natl Cancer Inst 96:487-8, 2004.
65. Bamberger ES, Perrett CW. Angiogenesis in epithelial ovarian cancer. Mol Pathol 55:348-59, 2002.
66. Hata K, Osaki M, Dhar DK, Nakayama K, Fujiwaki R, Ito H et al. Evaluation of the anti angiogenic effect of Taxol in a human epithelial ovarian carcinoma cell line. Cancer Chemother Pharmacol 53:68-74, 2004.
67. Le T, Leis A, Pahwa P, Wright K, Ali K, Reeder B et al. Quality of life evaluations in patients with ovarian cancer during chemotherapy treatment. Gynecol Oncol 92:839-44, 2004.
68. Bezjak A, Tu D, Bacon M, Osoba D, Zee B, Stuart G et al. Quality of life in ovarian cancer patients: comparison of paclitaxel plus cisplatin, with cyclophosphamide plus cisplatin in a randomized study. J Clin Oncol 22:4595-603 2004.
69. du BA, Luck HJ, Meier W, Adams HP, Mobus V, Costa S et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. J Natl Cancer Inst 95:1320-9, 2003.
70. Wenzel L, Hurwitz H, Morin MJ, Ross R, and Chan JK. Quality of life comparisons in a phase III randomized study of cisplatin and paclitaxel with or without interval secondary cytoreduction in patients with suboptimal stage III epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. 2004.
Ref Type: Personal Communication
71. Basen-Engquist K, Bodurka-Bervers D, Fitzgerald MA, Webster K, Cella D, Hu S et al. Reliability and validity of the functional assessment of cancer therapy-ovarian. J Clin Oncol 19:1809-17, 2001.
72. Cain JM, Wenzel LB, Monk BJ, Cella D. Palliative care and quality of life considerations in the management of ovarian cancer. In: Gershenson DM, McGuire WP. Ovarian Cancer: Controversies in Management. New York: Churchill Livingstone 281-307, 1998.
73. Giatromanolaki A, Stathopoulos GP, Koukourakis MI, Rigatos S, Vrettou E, Kittas C et al. Angiogenesis and apoptosis-related protein (p53, bcl-2, and bax) expression versus response of gastric adenocarcinomas to paclitaxel and carboplatin chemotherapy. Am J Clin Oncol 24:222-6, 2001.
74. Liu W, Reinmuth N, Stoeltzing O, Parikh AA, Fan F, Ahmad SA et al. Anti angiogenic therapy targeting factors that enhance endothelial cell survival. Semin Oncol 29:96-103, 2002.

75. Chen CA, Cheng WF, Lee CN, Wei LH, Chu JS, Hsieh FJ et al. Cytosol vascular endothelial growth factor in endometrial carcinoma: correlation with disease-free survival. Gynecol Oncol 80:207-12, 2001.
76. Shen GH, Ghazizadeh M, Kawanami O, Shimizu H, Jin E, Araki T et al. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor expression in human ovarian carcinoma. Br J Cancer 83:196-203, 2000.
77. Tokumo K, Kodama J, Seki N, Nakanishi Y, Miyagi Y, Kamimura S et al. Different angiogenic pathways in human cervical cancers. Gynecol.Oncol 68:38-44, 1998.
78. Obermair A, Wasicky R, Kaider A, Preyer O, Losch A, Leodolter S et al. Prognostic significance of tumor angiogenesis in epithelial ovarian cancer. Cancer Lett 138:175-82, 1999.
79. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. Nature 403:503-11, 2000.
80. Golub TR, Slonim DK, Tamayo P, Huard C, Gaasenbeek M, Mesirov JP et al. Molecular classification of cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring. Science 286:531-7, 1999.
81. Lewohl JM, Wang L, Miles MF, Zhang L, Dodd PR, Harris RA. Gene expression in human alcoholism: microarray analysis of frontal cortex. Alcohol Clin Exp Res 24:1873-82, 2000.
82. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. N Engl J Med 309:1543-6, 1983.
83. Rodby RA, Rohde RD, Sharon Z, Pohl MA, Bain RP, Lewis EJ. The urine protein to creatinine ratio as a predictor of 24-hour urine protein excretion in type I diabetic patients with nephropathy. The Collaborative Study Group. Am J Kidney Dis 26:904-9, 1995.
84. Schwab SJ, Christensen RL, Dougherty K, Klahr S. Quantitation of proteinuria by the use of protein-to-creatinine ratios in single urine samples. Arch Intern Med 147:943-4, 1987.
85. Steinhauslin F, Wauters JP. Quantitation of proteinuria in kidney transplant patients: accuracy of the urinary protein/creatinine ratio. Clin Nephrol 43:110-5, 1995.
86. Wilson DM, Anderson RL. Protein-osmolality ratio for the quantitative assessment of proteinuria from a random urinalysis sample. Am J Clin Pathol 100:419-24, 1993.
87. Zelmanovitz T, Gross JL, Oliveira J, de Azevedo MJ. Proteinuria is still useful for the screening and diagnosis of overt diabetic nephropathy. Diabetes Care 21:1076-9, 1998.
88. Novotny W, Holmgren E, Griffing S, et al. Identification of squamous cell histology and central, cavitary tumors as possible risk factors for pulmonary hemorrhage in patients with advanced NSCLC receiving bevacizumab. Proc Am Soc Clin Oncol 20, A1318, 2001. **(1-16-06)**
89. Schilling et al. ASCO 2005. **(1-16-06)**

90. Han ES and Monk BJ. What is the risk of bowel perforation associated with bevacizumab therapy in ovarian cancer? Gynecol Oncol. 2007 Apr;105(1):3-6 (10/14/08)
91. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J Natl Cancer Inst 92:205-16, 2000.
92. Dunnett CW, A multiple comparison procedure for comparing several treatments with a control, JASA 50(272):1096-1121, 1955.
93. Basen-Engquist K, Bodurka-Bevers D, Fitzgerald MA, Webster K, Cella D, Hu S, Gershenson DM: Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian. J Clin Oncol 19 (6), 1809-1817, 2001.
94. Cain JM, Wenzel LB, Monk BJ, Cella D. Palliative care and quality of life considerations in the management of ovarian cancer. In Gershenson DM, McGuire WP. Ovarian Cancer: Controversies in Management New York: Churchill Livingstone, 281-307, 1998.
95. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Lloyd S, Linn E, Bonomi A, Silberman M, Yellen SB, Winicour P, Brannon J, Eckberg K, Purl S, Blendowski C, Goodman M, Barnicle M, Stewart I, McHale M, Bonomi P, Kaplan E, Taylor S, Thomas C, Harris J. The Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) Scale: Development and validation of the general measure. J Clin Oncol 11 (3), 570-579, 1993.
96. Park, DC, Hao, K, Bonome, T, Donninger, H, Brady, J, Randonovish, M, Barrett, JC, Koon, CE, Wong, WH, Lee, JY, Welch, WR, Berkowitz, RS, Mok, SC and Birrer, MJ, Identification of a gene signature that can predict long-term survival in patients with high-grade late stage serous ovarian cancer (unpublished manuscript).
97. Schadt, EE, Li, C, Su, C, and Wong, WH, Analyzing high-density oligonucleotide gene expression array data. J of Cell Biochem 80:192-202, 2002.
98. Li, C, and Wong WH, Model-based analysis of oligonucleotide arrays: Expression index computation and outlier detection. PNAS 98:31-36, 2001.
99. Durbin, BP, Hardin, JS and Hawkins, DM and Rocke DM, A variance-stabilization transformation for gene-expression microarray data. Bioinformatics 18(1):S105-S110, 2002.
100. Benjamini, Y; Hochberg, Y, Controlling the False Discovery Rate: a Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. JR Statist Soc B 289-300, 1995.
101. JHaegerty, PJ, Lumley, T and Pepe, MS, Time-dependent ROC curves for censored survival data and a diagnostic marker. Biometrics 56, 337-344, 2000.



GOG-0218

治験実施計画書 日本語概要

初発のステージⅢまたはⅣ期の未治療進行上皮性卵巣がん、腹膜がん、卵管がんに対する
「カルボプラチン/パクリタキセルに続くプラセボ投与」と
「カルボプラチン/パクリタキセル+同時併用ベバシズマブに続くプラセボ投与」と
「カルボプラチン/パクリタキセル+同時併用ベバシズマブに続く
ベバシズマブ単独投与」のランダム化第Ⅲ相試験

NCIによる薬剤提供:ベバシズマブ/プラセボ (NSC#704865, IND#7921) (06/26/06) (08/06/07) (10/14/08)

NCI 承認日 08/05/2008

最新版 10/14/2008 (改訂#1-#4 を含む)

治験実施計画書日本語概要

作成 2007年08月27日 Version1.0
改訂 2008年10月27日 Version2.0

Philip J. DiSaia, M.D.
Group Chair

Administrative Office
Four Penn Center
1600 JOHN F. KENNEDY BLVD, Suite 1020
Philadelphia, Pennsylvania 19103
Phone: 215-854-0770 FAX: 215-854-0716

Laura L. Reese
Executive Director of Operations

Larry J. Copeland, M.D.
Group Vice Chair

Finance/Development Office
2127 Espey Court
Suite 104
Crofton, Maryland 21114
Phone: 410-721-7126 Fax: 301-261-3972

Mary C. Sharp
Chief Financial Officer

GOG#218 研究実施計画書

初発のステージⅢまたはⅣ期の未治療進行上皮性卵巣がん、腹膜がん、卵管がんに対する
「カルボプラチン/パクリタキセルに続くプラセボ投与」と
「カルボプラチン/パクリタキセル+同時併用ベバシズマブに続くプラセボ投与」と
「カルボプラチン/パクリタキセル+同時併用ベバシズマブに続くベバシズマブ単独投与」の
ランダム化第Ⅲ相試験

NCI Version 08/05/2008

最新版 10/14/2008 (改訂#1-#4を含む)

ポイント:

Per Capita -30

メンバーシップ-6

主任研究者

ROBERT A. BURGER, M.D.
UCI MED CTR, IRVINE
CHAO FAM COMP CA CTR
DIVISION OF GYN ONC
BLDG. 56, RM. 264
(714) 456-7974
FAX: (866) 405-1856
E-MAIL: raburger@uci.edu

共同主任研究者

GINI FLEMING, M.D.
UNIVERSITY OF CHICAGO
SECT OF MED/ONC (MC 2115)
5841 S. MARYLAND AVE (RM I-211)
CHICAGO IL 60637
(773) 702-6712
FAX: (773) 702-0963
E-MAIL: gffleming@medicine.bsd.uchicago.edu

看護師連絡先(10/14/08)

HEESUN KIM-SUH
UNIVERSITY OF OKLAHOMA
HEALTH SCIENCE CENTER, OB/GYN
P.O. BOX 26901, WILLIAMS
PAVILION - ROOM WP-2470
OKLAHOMA CITY OK 73190
(405) 271-8707
FAX: (405) 271-2976
E-MAIL: heesun-kim@ouhsc.edu

開発治験 共同主任研究者

MICHAEL A. BOOKMAN, M.D.
"GOG WEBSITE DIRECTORY" 参照

トランスレーショナルリサーチ研究代表者

MICHAEL BIRRER, M.D., PH.D.

"GOG WEBSITE DIRECTORY" 参照

統計学担当

MARK F. BRADY, PH.D.
"GOG WEBSITE DIRECTORY" 参照

QUALITY OF LIFE 研究代表者

BRADLEY J. MONK, M.D.
"GOG WEBSITE DIRECTORY" 参照

トランスレーショナルリサーチ協力者

MICHAEL BIRRER, MD, PHD
NATIONAL CANCER INSTITUTE

トランスレーショナルリサーチ研究代表者

KATHLEEN M DARCY, PHD
TRANSLATIONAL RESEARCH SCIENTIST
"GOG WEBSITE DIRECTORY" 参照

ROBERT A. BURGER, MD
UNIVERSITY OF CALIFORNIA, IRVINE
JOHN P. FRUEHAUF, MD, PHD
UNIVERSITY OF CALIFORNIA, IRVINE

病理医

SHARON LIANG, M.D., PHD
"GOG WEBSITE DIRECTORY" 参照

このプロトコルは GOG によってデザイン・作成された。施設 IRB 承認を得て、試験への患者登録を行う目的として作成されている。他のいかなる目的での利用あるいは改変は認められない。同様に GOG はこのプロトコルの無許可の使用に対する責任を負わない。

本試験は、NCI Cancer Trial Support Unit (CTSU) による支援体制がある。(08/06/07) (10/14/08)
GOG 0218 に参加していない施設であっても CTSU の組織を活用して試験に参加することができるので、その手順について説明する。詳細については the CTSU logistical appendixを参照すること。

- ・ 試験プロトコル、および全ての関連するフォームと書類は、CTSU Member Web site(<https://members.ctsu.org>)のプロトコル別Webページからダウンロードしなくてはならない。
- ・ 施設登録書類(site registration documents)はCTSU Regulatory Officeへ送る。特定の指示を確認したり、症例報告書を提出する際にはCTSU logistical appendixを参照すること。
- ・ 被験者登録はCTSUによって実施される。特定の指示を確認したり、症例報告書を提出する際にはCTSU logistical appendixを参照すること。
- ・ データマネジメントはGOGによって実施される。プロトコルによって指示された場合を除いて、症例報告書(被験者登録用紙patient enrollment formsを除く)、臨床報告書、伝票類はGOGに送られなければならない。試験に関わるデータや症例報告書はCTSU Data Operationsに送ってはならない。
- ・ データに関するクエリーや遅延通知は、GOGのwebを基盤としたシステムを通じて、GOGによって登録施設に直接送られる。質問の回答や遅延していたデータは指示通りにGOGに送ること。CTSU Data Operationsに同じデータを送る必要はない。各施設には指名されたCTSU 管理者およびデータ管理者をおくべきであり、CTEP AMSアカウント の連絡先も最新のものにしておかななくてはならない。これは医療施設とGOG 統計データセンターの間のタイムリーなコミュニケーションを確実なものにするために必要である。

GOGと提携していない施設からの被験者登録は、NCI Cancer Trials Support Unit (CTSU)を通して実施される。また全てのデータは、CTSU logistical appendix に明記されている場合を除いて、CTSU Data Operationsに送られなければならない。CTSUは、GOGとNCIに報告する際やGOG 登録システムを通して被験者を登録する際に、必要に応じてGOG-0218の症例番号を使用する。CTSU参加者および施設は、全ての症例報告書にGOG-0218 の症例番号を使用するよう指示されている。

CANCER TRIALS SUPPORT UNIT (CTSU) の住所および連絡先 (08/06/07) (10/14/08)

施設登録書類の提出先： 被験者登録用：

CTSU Regulatory Office CTSU Patient Registration
1818 Market Street, Voice Mail : 1-888-462-3009
Suite 1100
Philadelphia, PA 19103 Fax : 1-888-691-8039
Phone : 1-888-823-5923 Hours: 8:00 AM - 8:00 PM Eastern Time,
Monday Friday (excluding holidays)
Fax: 1-215-569-0206

[CTSU 被験者登録を約1時間以内に完了するために、あるいは他の状況を軽減するために、301-704-2376 に電話すること。あらゆる他の CTSU 被験者登録については、電話番号 1-888-462-3009 を使用すること。]

試験データは、プロトコルに明記されている場合を除いて、代表研究グループに提出する：

GOG Statistical and Data Center
Roswell Park Cancer Institute, Elm and
Carlton Streets, Buffalo, NY 14263

電子データ提出用のユーザー名とパスワードの入手については、GOG User support (電話番号)716-845-7767 に電話すること。

試験データや症例報告書は CTSU Data Operations に送ってはならない。データを GOG に提出する際に CTSU に同じデータを送る必要はない。

被験者の適格性や治療に関する質問については、Coordinating group の Study chair に問い合わせること。
被験者の適格性、治療、データ提出に関わらない質問については、電話または e-mail で CTSU Help Desk に問い合わせること：

あらゆる他の質問(フォーム特有の質問を含む)は電話または e-mail で問い合わせること：

CTSU General Information Line - 1-888-823-5923 または ctscontact@westat.com

すべての電話と文書は、適切な CTSU 代表者に振り分けられる。

The CTSU Public Web site : www.ctsu.org

The CTSU Registered Member Web site : <http://members.ctsu.org>

CTSU の運用上の情報については Appendix VIII 参照のこと。(08/06/07)

適格条件

- ・上皮性卵巣がん 原発性腹膜がん または卵管がん
- ・FIGO Stage III期 (残存病変の大きさ、すなわち顕微鏡的残存あるいは触診可能な残存所見を問わない)
- または FIGO Stage IV期 (06/26/06)

ランダムマイゼーション (1 サイクル = 21 日):

I 群 (標準化学療法群)

フェーズ A 化学療法* は投与初日より 21 日ごとに 6 サイクル投与。
プラセボ (ベバシズマブに対する)** は投与初日より 21 日ごとに投与だが、
2 サイクル目より開始して計 5 サイクル投与。

↓

再登録

↓

フェーズ B プラセボ (ベバシズマブに対する)** 投与初日より 21 日ごとに、7 サイクル目から 22 サイクル目まで投与 (06/26/06)

II 群 (ベバシズマブ同時併用群)

フェーズ A 化学療法* は投与初日より 21 日ごとに 6 サイクル投与。
ベバシズマブ** は投与初日より 21 日ごとに投与だが、
2 サイクル目より開始して計 5 サイクル投与。

↓

再登録

↓

フェーズ B プラセボ (ベバシズマブに対する)** 投与初日より 21 日ごとに、7 サイクル目から 22 サイクル目まで投与 (06/26/06)

III 群 (ベバシズマブ同時併用かつ維持療法群)

フェーズ A 化学療法* は投与初日より 21 日ごとに 6 サイクル投与。
ベバシズマブ** は投与初日より 21 日ごとに投与だが、
2 サイクル目より開始して計 5 サイクル投与。

↓

再登録

↓

フェーズ B ベバシズマブ** 投与初日より 21 日ごとに、7 サイクル目から 22 サイクル目まで投与 (06/26/06)

*パクリタキセル 175mg/m² を 3 時間かけて静注し、その後カルボプラチン AUC6 を 30 分かけ、1 サイクル目から 6 サイクル目の初日のみに投与する。(注意: パクリタキセルに代えて、ドセタキセル 75mg/m² を 1 時間かけて静注する方法については[sections 2.65, 5.322, and 6.51]を参照すること。)

**ベバシズマブまたはプラセボ 15mg/kg の静注は、2 サイクル目の投与初日より開始する。

評価項目 (10/14/08)

- ・プライマリーエンドポイント：
 - －無増悪生存期間 (PFS)
- ・セカンダリーエンドポイント：
 - －全生存期間 (OS)
 - －有効率 (RR)
 - －毒性
 - －QOL
- －トランスレーショナルリサーチ本プロトコルにおける、組織検体の要件と手順については、Section 7.2、AppendixVI (Specimen Procedure)、AppendixVII (Laboratory Procedure)を参照のこと。

本臨床試験に参加した被験者は、本治験中または治験終了後のいかににかかわらず、その後の地固め療法や維持療法を評価するような臨床試験の適格条件を満たすことはできない。

治験実施計画書 (正本) の改訂履歴

- 被験者登録開始 9/26/2005
- 改訂 1/16/2006
- 改訂 6/26/2006
- 改訂 8/6/2007
- 改訂 10/14/2008

目次

1.0	目的
2.0	背景と正当性
3.0	患者の適格規準と除外規準
4.0	試験方法
5.0	治療計画および登録と無作為化割付手順
6.0	投与量の変更規定
7.0	調査項目
8.0	判定基準
9.0	研究継続期間
10.0	研究のモニタリングと報告方法
11.0	統計学的検討
12.0	参考文献
13.0	秘密保持に関する事項
Appendix I	
Appendix II	
Appendix III	
Appendix IV	
Appendix V	
Appendix VI	
Appendix VII	
Appendix VIII	

1.0 目的(10/14/08)

本研究はFIGO分類(International Federation of Gynecologic Oncology: FIGO, 付録 I) III期、IV期の上皮性卵巣がん、原発性腹膜がん、卵管がんに対する新しい治療法を評価するためのランダム化第III相試験である。(06/26/06) (08/06/07)

1.1 プライマリーエンドポイント

- 1.11 新規にIII期(肉眼的残存病変あり)、IV期と診断された上皮性卵巣がん、原発性腹膜がん、卵管がんの女性被験者に対し、標準的化学療法であるカルボプラチン、パクリタキセル併用療法6サイクル単独 [Arm I] と比較し、標準的化学療法6サイクル+同時併用ペバシズマブ5サイクル [Arm II] が無増悪生存期間 (PFS) を延長させるかどうかを検証する。(06/26/06) (08/06/07)
- 1.12 新規にIII期(肉眼的残存病変あり)、IV期と診断された上皮性卵巣がん、原発性腹膜がん、卵管がんの女性被験者に対し、標準的化学療法であるカルボプラチン、パクリタキセル併用療法6サイクル単独 [Arm I] と比較し、(06/26/06)標準的化学療法6サイクル+(06/26/06)同時併用ペバシズマブ5サイクル+ペバシズマブ16サイクル追加投与 [Arm III] が無増悪生存期間を延長させるかどうかを検証する。(06/26/06) (08/06/07)

1.2 セカンダリーエンドポイント(10/14/08)

- 1.21 Arm II、Arm III双方が、Arm Iよりも無増悪生存期間で上回っていた場合、Arm IIIがArm IIに比べて無増悪生存期間を延長させるかどうかを検証する。
- 1.22 Arm IIあるいはArm IIIが、Arm Iよりも全生存期間を延長させるかどうかを検証する。
- 1.23 重篤な有害事象や強い毒性の発現に関して、試験的治療であるArm II、Arm IIIをArm Iと比較する。
- 1.24 Arm I, Arm II, Arm IIIそれぞれのQuality of Life (QOL: FACT-O TOIにより測定) への影響を検証する。

1.3 トランスレーショナルリサーチの目的

- 1.31 殺細胞性標準的化学療法(パクリタキセル, カルボプラチン)単独、ペバシズマブ併用、ペバシズマブ併用あるいは追加投与に割り付けられた被験者における、血管新生マーカーと奏効率、無増悪生存期間、全生存期間を含む臨床的結果の関係を明らかにする。
- 1.32 ある一連の遺伝子の示す、III期(肉眼的残存病変あり)、IV期の上皮性卵巣がん、原発性腹膜がん、卵管がん患者の予後の予測値について評価を行う。(06/26/06) (08/06/07) (10/14/08)

2.0 背景と正当性

2.1 進行卵巣がん、上皮性原発性腹膜がんの標準療法

まず外科的に組織型、進行期の確認、手術（腫瘍減量手術）を行った後、進行上皮性卵巣がん、上皮性原発性腹膜がん患者に、標準的な初回全身化学療法として、白金製剤、taxane 系抗がん剤の併用療法^{1), 2)}（通常はカルボプラチン^{3) - 6)}、パクリタキセル）を行う。患者の治療において大きな進歩がみられる一方、依然として米国におけるすべての婦人科悪性腫瘍のなかでは最も高い死亡率である。

試算では、2004年には約25,580人が新たに患者と診断され、16,090人が死亡しているであろうとされる⁷⁾。この20年間で全体の5年生存率は、30%から50%にやや改善したが、進行がん患者の女性においては20%から25%とたった5%の改善を示したのみである。初回治療段階における改善が求められているのは明らかである。

2.2 予後を改善させるための治療戦略

GOG-0182-ICON5は、5つのArmによるランダム化臨床試験であり、標準的化学療法（カルボプラチン、パクリタキセル）群と、パクリタキセル、カルボプラチンにgemcitabine、topotecan, liposomal doxorubicinを併用または追加投与した4群を比較している。この臨床試験には主要な卵巣がん臨床試験グループである英国のMRC ICON、イタリアのEuropean Institute of Oncology、オーストラリア-ニュージーランドGOG Consortiumが参加している。国際協力により、この前向きランダム化比較試験に多くの患者が一斉に参加し、多くの項目を同時期に評価することができた。全国で年間1,200名を超える登録があり、4年以内に試験を終了することができた。

GOG-0182-ICON5の結果により、前治療のない進行卵巣がん、原発性腹膜がん患者に有効な化学療法が確立されたが、今後の臨床試験においては分子標的薬との併用が必要であることを示唆した。特に、最近では成長因子シグナル伝達阻害薬や血管新生阻害薬が、単独または殺細胞性抗がん剤との併用で第I相、II相試験が行われている。これらの薬剤の多くは細胞増殖抑制効果を示し、ヒト癌の実験モデルでは化学療法との相乗効果が示されている。加えて、このような生物学的製剤は維持療法に有効である可能性があるため、進行がんを対象とした第III相臨床試験では、生物学的製剤と標準的な殺細胞性抗がん剤の併用療法を実施し、さらに単剤による追加投与を行うあるいは行わない治療と標準的な殺細胞性抗がん剤による治療と比較して、有効な結果が得られるかが検討される必要がある。

2.3 血管新生を標的とした治療薬の理論的背景

固形がんが浸潤や転移を起こす基本的な過程の一つに血管新生がある。微小環境では腫瘍細胞がvascular endothelial growth factor (VEGF 血管内皮細胞増殖因子)に代表される血管新生因子を放出することにより、血管新生シグナル経路が活性化する。

卵巣がんの進行や予後に血管新生が中心的役割を果たしているということが数多く証明されている⁸⁾⁻¹³⁾。血管新生のバイオマーカーの発現と上皮性卵巣がんの性質に密接な関係があることから、薬剤による血管新生の阻害が、腫瘍の進行を抑制する可能性が示唆される¹⁴⁾⁻¹⁷⁾。抗VEGF中和モノ

クローナル抗体はさまざまな固形がんの前臨床試験において、治療の有効性が示されている^{18), 19)}。

2.4 上皮性卵巣がん、原発性腹膜がんにおける、抗 VEGF モノクローナル抗体 — ベバシズマブの役割 (10/14/08)

ベバシズマブはマウス抗ヒト VEGF モノクローナル抗体のヒト組み換え型抗体で、rhuMAb VEGF という。ベバシズマブは臨床的に単剤でも固形がん患者の腫瘍の増殖を阻害し、また、殺細胞性の抗がん剤との併用では転移性の固形がん患者の増悪までの期間を遅らせることが報告されている²⁰⁾。

再発上皮性卵巣がん、原発性腹膜がん患者に対する 2 つのベバシズマブ単剤試験の結果が発表された^{21), 22)}。GOG (GOG-0170-D) 試験では 2 つの有効性に関する主要評価項目：NCI RECIST による臨床的奏効と 6 ヶ月以上の無増悪生存率が用いられた。62 名の被験者は、臨床もしくは画像上で疾患の増悪または容認できない毒性発現のエビデンスが認められるまで、21 日ごとにベバシズマブ 15mg/kg の投与を受けた。これらの症例の初回治療時の特徴は再発卵巣がん患者としては典型的であり、患者の約 43% は主に白金製剤抵抗性であると考えられた。21% の奏効率が観察され、6 ヶ月以上の無増悪生存率は 40% であり、同様の臨床的特徴を有する集団で過去に否定的な結果が出た殺細胞性抗がん剤の第 II 相試験に基づいたヒストリカルコントロールの 1.8 ヶ月と比較して、PFS 中央値は 4.7 ヶ月であった。Genentech AVF2949 試験では、疾患の増悪および有害事象の可能性という点でより高いリスクプロファイルを有する患者が対象となった。すなわち、一次的もしくは二次的に白金製剤抵抗性であると見なされ、且つこれまでに殺細胞性抗がん剤を 2~3 回投与されたことがある患者を容認した。適格性におけるこのような相違は、最終的には AVF 試験の患者群において白金製剤耐性のレベルがより高い、これまで受けたレジメン数がより多い、そして PS プロファイルがわずかながらより悪いということにつながった。GOG 170-D 試験で使用されたのと同じ用量およびスケジュールで、44 名の患者にベバシズマブが投与された。7 例 (16%) の奏効が明らかになり、12 例 (27%) で少なくとも 6 ヶ月以上疾患の増悪が認められなかった。

これらの試験で観察された毒性のスペクトルと程度は、例えば動脈血栓症や腎血管性の副作用に関しては、予期せぬものではなかった。しかしながら、消化管の穿孔もしくは瘻孔については、全く観察されなかった GOG 170-D 試験とは異なり、AVF 2949 試験に登録された 44 名の患者では 5 例発生した；これらのイベントは結果的に 2005 年の AVF 2949 試験の早期終了および IND Action Letter へとつながった。AVF 試験参加者のより高いリスクプロファイルおよび前駆症状としての腸管壁肥厚の画像所見がこの観察結果の原因となっていることもあり得るが、これはあくまで推論である。つまり、これらのイベントのいくつかは疾患の増悪によるベバシズマブの投与中止後も発現しており、進行再発卵巣がん患者における消化管の穿孔および瘻孔の自然経過が十分に明らかにされておらず、対照試験を行わないで統計的な説明を云々することはできないのである。よって、Han らは最近、単独使用および殺細胞性抗がん剤との併用によるベバシズマブの第 II 相試験やオープンラベルでのベバシズマブの歴史的コホート研究で公表されたデータを検討した。それによると、308 症例において 5.2% の消化管穿孔発生率が明らかになったが、この値は他の固形腫瘍集団の約 2 倍であった。これらの消化管穿孔および瘻孔のすべてが開腹手術を必要としたわけではなく、またほと

んどの患者が回復したが、メカニズムおよびリスク因子を同定するためには前向きな非臨床および臨床研究が必要である。これは GOG 0218 の目的の一つである。

2.5 ベバシズマブと殺細胞性抗がん剤との併用療法について

他の固形癌腫における前臨床試験や近年の第Ⅱ、第Ⅲ相試験において、ベバシズマブとの併用は通常の殺細胞性抗がん剤の抗腫瘍効果に相乗的に影響することが示されている。例えば、DevoreらはⅢb期およびⅣ期の進行非小細胞肺癌 99 症例に対し、3 週毎投与によるカルボプラチン/パクリタキセル 単独あるいはベバシズマブ 7.5mg/kg 併用、またはベバシズマブ 15mg/kg 併用療法の 3 群によるランダム化第Ⅱ相試験を報告している²³⁾。奏効率は化学療法単独群の 31.3%(32 人中 10 人)と比較し、ベバシズマブ低用量では 21.9%(32 人中 7 人)、高用量では 42.9%(35 人中 14 人)であった。この患者群での第Ⅲ相試験が ECOG により行われ、最終解析中である。

より重要な試験として、最近報告された第Ⅲ相試験である AVF2107 は、800 症例を超える未治療の転移性大腸癌患者を対象に、主要評価項目を全生存期間の延長とし、ベバシズマブ 1 年+Saltz 療法 (5-FU/Leucovorin/CPT-11, IFL) あるいは Saltz 療法+placebo 1 年のランダム化比較試験を行った²⁴⁾。試験の成績は、目指したところを上回るものとなった。また、副次評価項目の無増悪生存期間と、奏効率、奏効期間もそれに見合う結果となった。

(表を下に示す)。

	IFL/bevacizumab (n=403)	IFL/placebo (n=412)	ハザード比 (p 値)
奏効率	44.9%	34.7%	(0.0029)
無増悪期間の中央値	10.6 か月	6.2 か月	(0.00001)
生存期間の中央値	20.3 か月	15.6 か月	0.65 (0.00003)

第Ⅱ相試験では、出血、血栓、無症候性蛋白尿、高血圧を認めたが、安全性に問題はなかった。ただ、この第Ⅲ相試験では Grade 3 の高血圧と動脈血栓症のみが明らかに増加した。

これより最近の、前治療を有する進行結腸直腸がんに対して行われた大規模ランダム化第Ⅲ相試験 (E3200) の予備結果によると、ベバシズマブ+FOLFOX4 (oxaliplatin, 5-fluorouracil, leucovorin) 併用群は FOLFOX4 単独群と比較し、有意に生存期間が延長した。

E3200 試験の効果安全性評価委員会は、ベバシズマブ併用群が主要評価項目である全生存期間を 17% 延ばしたことから、この中間解析を公表するように勧告した。具体的には、ベバシズマブ+FOLFOX4 併用群の全生存期間の中央値は 12.5 か月、FOLFOX4 単独群は 10.7 か月であった。ベバシズマブ+FOLFOX4 併用群は FOLFOX4 単独群に比べ、死亡のリスクを 26% (ハザード比 0.74) 減少させた。この試験における治療毒性は他のベバシズマブ+化学療法併用を行った臨床試験で観察されたものと同様であった。ベバシズマブ併用群ではより強い高血圧と出血を起こした²⁵⁾。

上記のような多くの第Ⅲ相試験で、従来のスケジュールと用量によるカルボプラチン、パクリタキセル併用療法にベバシズマブを併用した場合の安全性と認容性が示されている。

2.6 臨床試験デザインの正当性

再発卵巣がん、原発性腹膜がんに対するペバシズマブ単剤投与の第Ⅱ相試験(Section 2.4 参照)と転移性結腸直腸がんに対して行われた第Ⅲ相試験において、ペバシズマブ+標準的な殺細胞性化学療法併用群が標準化学療法単剤群よりも生存期間において有意性を示したことから、本研究でも標準化学療法の併用薬剤としてペバシズマブを採用することとした。ペバシズマブに無増悪期間や全生存期間の延長の作用メカニズムがあることにより、増悪まで単剤投与を継続する有意性があり得る。しかし、標準的期間の標準的初回治療を行う場合よりも、ペバシズマブ投与によって、これまで以上の有効性があるか否かについては明らかになっていない。

そこで、標準的殺細胞性抗がん剤との比較、およびカルボプラチン、パクリタキセルとの比較の2群を採用することとした。前者はペバシズマブ5サイクル併用し(ペバシズマブ併用群)、後者はカルボプラチン、パクリタキセルと化学療法を終了した後さらにペバシズマブを16サイクル追加投与し(ペバシズマブ追加投与群)、比較検討することとした。(06/26/06)

本試験は、薬効モニタリングの際での評価、増悪の評価判定、施設/後治療の決定に際して起こりうるバイアスによる無増悪期間と全生存期間の評価への影響をさけるため、プラセボ対照二重盲検第Ⅲ相試験とした。したがって、治験担当医師、被験者、研究者にも、ペバシズマブかプラセボのいずれが投与されていたか、知らされることはない。Intent-to-treat 解析を行うため、試験に参加し、後に参加不適格となった被験者に対しても、このルールを適用する。

重篤な有害事象が発生し、試験の責任者が被験者の安全のためには盲検を解除したほうが良いと判断した場合にのみ、ブラインドが解除される。たとえ増悪した後でもブラインドを保つことは、ブラインドを解除することによって予後が改善するというエビデンスがないことを根拠に正当化される。例えば、以前にペバシズマブを使用したことがあるからといって、次にペバシズマブやその他の VEGF 標的薬を使用しないほうが良いというエビデンスもない。(08/06/07)

2.6.1 対象集団

当初、この研究はⅢ期の Suboptimal 症例およびⅣ期症例を対象としていた。(06/26/06)その理由は、これらの症例は予後不良の進行がんであり、またペバシズマブ療法の生存に対する有効性を示す上で必要な症例数の確保が可能と考えたからである。しかし、当初 18 カ月間の登録は、予定した半分に満たなかった。試験参加施設を対象としたアンケート調査を行ったところ、上皮性卵巣がんや原発性腹膜がんの治療で手術を受けている患者のほとんどが Optimal 症例であり(最大残存病変の直径が 1cm を超えない)、このような患者群の除外が、試験への登録に対する大きな障害であったことがわかった。また、より多くの対象患者を含めることによって、この試験の結果が、上皮性卵巣がんおよび原発性腹膜がんの大規模集団をより適切に反映することが考えられる。よって初回手術の完了時点で肉眼的残存病変のみがあるⅢ期症例に限定し、組み入れを行うこととした。肉眼的残存もなく、触知もしない場合には、再発や死亡の危険性は低いと考えられるためである。(統計解析の項を参照)

(08/06/07) 卵管の Mullerian 腺癌は上皮性卵巣がんおよび原発性腹膜がんよりはるかに少ないが、治療および予後に対する反応が類似していることから、本疾患は米国国立癌研究所

(NCI)の試験においては、上皮性卵巣がんおよび原発性腹膜がんと同グループに分類されている。本試験ではこれらのがんも同様に評価する。(10/14/08)

2.62 目標症例数 (10/14/08)

無増悪生存期間 (PFS) を主要評価項目とし、また、全生存期間 (OS) との一貫性を保つためのステップを踏むために OS を副次評価項目として目標症例数を算出した。2004年9月にドイツの Black Forest で開催された 3rd International Ovarian Cancer Consensus Conference で、この集団の生存期間は無増悪期間で代用しうるとの合意に至っている²⁶⁾。

2.63 殺細胞性抗がん剤の最適投与回数

進行卵巣がんの第Ⅲ相試験では初回化学療法として6-8回が通常行われる。最適な投与回数については定義されていないが、4サイクルを超えた投与が、長期に予後を延ばすという証拠はない。白金製剤とパクリタキセル併用療法の治療期間についてはプロスペクティブな評価は行われていない。今までのデータから、臨床的に適当と考えられる範囲の6-8サイクルの投与が、長期の病気のコントロールを図るにあたり重要なインパクトをもつとはいえない、と結論付けるのは合理的である。現在のところ、dose intensity、蓄積投与量、治療サイクル数が、白金製剤とパクリタキセル併用の初回療法後の長期的な予後に与える影響を示すプロスペクティブなデータはない。しかしながら、白金製剤とパクリタキセル併用療法を従来の6サイクルを超えて施行すると、重篤な有害事象が増加することがわかっている。蓄積毒性による血小板減少や、カルボプラチンによる重篤な過敏症、パクリタキセルによるより重篤な末梢神経障害の発現も増加する。上記に示す総合的理由から、最近の臨床試験で導入化学療法は6サイクルに設定されている。

2.64 創傷治癒の問題について

2.641 ベバシズマブ初回投与の遅延

この臨床試験では、ベバシズマブによる、投与前より存在する創部への影響を考慮し、ベバシズマブ/プラセボ投与をカルボプラチンとパクリタキセル併用療法の2サイクル目から開始する。

2.642 治癒過程の切開創の管理

進行卵巣がん、原発性腹膜がんの初回手術から回復期にある患者が治癒過程に肉芽化した創部が癒合するのは珍しくない。そのような患者を除外することは差別的であり、この臨床研究の結論としては、この種の腫瘍のある集団に対し、正当に一般化することはできない。治癒過程で創傷治癒の合併症がない患者にベバシズマブを投与するのであれば、CTC Grade 3やGrade 4 (例：治癒をしないために行われる追加手術や再開腹、抗生剤の全身投与が必要な感染)につながるような治癒の中断が起こる可能性は少ないであろう。そのために、治癒過程において筋膜の離解や感染や瘻孔を形成することなく合併症なく離開した創部が癒合しつつある患者はこの臨床試験に参加でき、ベバシズマブ/プラセボを投与される。このような患者に対する追加の安全対策には完全に創が閉まるまで、詳細なカ

ルテと症例報告用紙を用いて、週単位で創の経過を見ていく。創部の悪化があれば、ペバシズマブ/プラセボの投与は継続されない。(06/26/06)

2.65 パクリタキセルの代用としてのドセタキセルの使用

GOG Protocol 0111²⁷⁾と European trial²⁸⁾の報告により、進行上皮性卵巣がんと原発性腹膜がんの標準初回治療はパクリタキセルとカルボプラチンが選択されるようになった。しかし、この臨床試験へ参加した適格患者の5%はパクリタキセルの継続が困難な末梢神経障害や対応できないような急性の過敏反応を示すことが予想される。

ドセタキセルは新しいタキサン系薬剤であり、パクリタキセルに比べ神経障害も軽い。また、パクリタキセルの再投与もうまくいかず、安全ではないような重症急性過敏症患者に対して、ドセタキセルはパクリタキセルの代用として安全に使用できる。

有効性の面からも、卵巣がんや原発腹膜患者の治療としてパクリタキセルと同等の治療であることが証明されている。ドセタキセルは多くの第II相試験、第III相試験でシスプラチンやカルボプラチンと併用されている。さまざまな種類の腫瘍（非小細胞性肺癌、乳がん、頭頸部がん、膀胱がん、胃がん、婦人科がん）で効果があり、安全に使用できることが証明されている^{29)~55)}。ドセタキセルは白金製剤抵抗性の卵巣がんに対しても効果があり⁵⁶⁾、卵巣がんの初回治療としても効果がある^{32), 45), 51), 53)}。進行上皮性卵巣がん患者に対するドセタキセル+カルボプラチン併用療法 vs パクリタキセル+カルボプラチン併用療法の第III相ランダム化試験 (SCOTROC) が最近報告された⁵²⁾。この臨床試験では、カルボプラチン AUC5+ドセタキセル 75mg/m² (1時間静脈内投与)、または +パクリタキセル 175mg/m² (3時間静脈内投与)であった。この臨床試験の結果はドセタキセル+カルボプラチン併用療法 vs パクリタキセル+カルボプラチン併用療法に無増悪生存期間 (15.0か月 vs 14.8か月)、2年間全生存率 (64.2% vs 68.9%)、奏効率 (58.7% vs 59.5%) で、中央値において有意な差はなかった。ドセタキセル+カルボプラチン併用療法はパクリタキセル+カルボプラチン併用療法に比べて好中球減少 (G3-4: ドセタキセル+カルボプラチンは94% vs パクリタキセル+カルボプラチン 84%, P<0.001) と好中球減少による合併症が多く、神経毒性 (G2以上の神経感覚障害: ドセタキセル+カルボプラチンは11% vs パクリタキセル+カルボプラチン 30%, P<0.001) が少なかった。

SCOTROCの結果をうけて、多くの腫瘍内科医が進行上皮性卵巣がんと原発性腹膜がんの初回化学療法のパクリタキセルの代わりにドセタキセルを使用するようになった。したがって、本臨床試験では全群で有効に殺細胞性抗がん剤治療を行うため、頻発しやすいプロトコル違反を減らし、各治療群におけるタキサン系薬剤の種類の不均衡を避け、末梢神経障害やパクリタキセルの過敏症によりパクリタキセルが継続不可能な場合には、ドセタキセルが代用されるだろう。(Section 6.51とSection 6.62を参照)

2.66 寛解後の治療 (10/14/08)

この臨床試験中投与されるどの化学療法レジメンでも奏効率は75%を超えることが期待される。しかし、臨床的に完全寛解したⅢ期、Ⅳ期の上皮性卵巣がん、原発性腹膜がん、卵巣がん患者の90%は結局再発し死亡する。(06/26/06)そこで、再発を遅らせ、再発を避けるためにいくつかの方法が検討中である。その中に、殺細胞性の抗がん剤、ホルモン剤や分子標的薬を‘地固め療法’として使用する方法が含まれる。例えば、最近のデータから月1回パクリタキセル単剤投与を12サイクル繰り返し使用することにより、無増悪生存期間を有意に延長することが明らかになった⁵⁷⁾。実際に臨床試験外の日常診療では臨床医の判断と患者の意向により、地固め療法はさまざまに行われており、病状が進行した時には、どの治療が生存期間を延ばすのに効果があったのかがはっきりしない。

地固め療法が全生存期間の延長と関連するというエビデンスがなく、また無増悪生存期間を保持するために、(10/14/08)本試験では、実験的治療アームの治療薬とともに研究者の評価バイアスを含めて地固め療法をコントロールすることとした。またこの目的を達成するために、プラセボ対照試験とした。ペバシズマブの作用メカニズムから考えても、継続使用が有効であると考えられるため、今回の臨床試験にはペバシズマブの継続使用群を入れた。さらには、最近行われたGOGの第Ⅲ相試験(Section11.0参照)のデータより、Ⅲ期(suboptimal)、Ⅳ期(06/26/06)の上皮性および原発性腹膜がんの無増悪期間の中央値は約15か月なので、継続治療を計22サイクルとした。(06/26/06)この試験の3群すべての全治療期間にプラセボ対照を置くことは重要であるが、同時に、15か月(06/26/06)を超える期間プラセボを継続するのは、現実的ではなく、非倫理的であり、経済的な負担であるとも考えられる。最後に、この試験で治療を受ける被験者は、本試験中や終了後にも、地固め療法や維持療法を評価する臨床試験には不適格であり、登録してはいけない。

2.67 二次的外科手術の役割

Second-look の外科的措置が卵巣がん患者の管理全般に寄与するかどうか、まだ不確実である。Second-look operation の推奨をしない医師や施設もあり、その一方で他の医師は、患者によっては、Second-look procedure により少量の残存腫瘍を発見し、追加治療を行う患者の特定に、有用であるかもしれないと感じている。

Second-look operation の有用性についてははっきりしていないので、最近の治療ガイドラインには、オプションとして指定されている(NCCN)。臨床試験外の臨床現場では、Second-look operation がされることは少なくなっている。Second-look surgery の適応は統一されていない、また(Second-look surgery は)sub-clinical な残存腫瘍見つける能力があるため、無増悪期間の決定という、この試験の主要評価項目をかく乱させてしまう可能性がある。

Second-look surgery の有用性が明らかではないため、今回の臨床試験では、臨床的に完全寛解している患者に対しては行ってはならないこととした。

GOG-0152 の結果では、初回治療で最大限の腫瘍減量手術が行われた場合に、二次的腫瘍減量