



## 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 05/18/2009

最新版 06/01/2009 (改訂#1-#6 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28日	Version2.0
改訂	2009年03月30日	Version3.0
改訂	2009年04月15日	Version3.1
改訂	2009年06月0X日	Version3.2

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 Espy 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、卵巣がんに対する  
「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 05/18//2009

最新版 06/01/2009 (改訂#1-#6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.  
FOX CHASE CANCER CENTER  
333 COTTMAN AVE  
PHILADELPHIA, PA 19111  
(215) 728-3150  
FAX: (215) 728-2773  
E-MAIL: Robert.a.burger@fccc.edu  
(03/16/09)

### 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: gfleming@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 (CTSUS) 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 CTSUS 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 CTSUS 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、CTSUS 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CTSUS 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CTSUS logistical appendixを参照すること。
- ・被験者登録はCTSUS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CTSUS 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CTSUS 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。CTSUS 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CTSUS 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 (CTSUS)を通して実施される。また全てのデータは、CTSUS logistical appendix に明記されている場合を除いて、CTSUS Data Operationsに送られなければならない。CTSUS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。CTSUS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 (CTSUS) 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:

CTSUS Regulatory Office  
 1818 Market Street,  
 Suite 1100  
 Philadelphia, PA 19103  
 Phone: 1-888-823-5923  
 Fax: 1-215-569-0206

CTSUS Patient Registration  
 Voice Mail: 1-888-462-3009  
 Fax: 1-888-691-8039  
 Hours: 8:00 AM - 8:00 PM Eastern Time,  
 Monday Friday (excluding holidays)  
 [CTSUS 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 CTSUS 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 CTSUS Data Operations に送ってはならない。データを GOG に提出する際に CTSUS 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 [ctsucontact@westat.com](mailto:ctsucontact@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](http://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/m<sup>2</sup> を 3 時間かけて静注し、その後カルボプラチン AUC 6 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/m<sup>2</sup> 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) (03/16/09)

- ・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。今後の研究のための全血のバンク保管については、ランダム化および治療にかかわらず、GOG-0218 に登録済みの患者を含み、同意が得られたすべての患者を対象とする。

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 (オリジナル) 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

改訂 3/16/2009

改訂 4/13/2009

改訂 6/1/2009

## 目次

ページ番号 (日本語概要)

1.0 目的 .....	8
2.0 背景と正当性 .....	9
3.0 患者の適格規準と除外規準 .....	23
4.0 試験方法 .....	27
5.0 治療計画および登録とランダムマイゼーション手順.....	43
6.0 投与量の変更規定 .....	49
7.0 調査項目 .....	59
8.0 判定基準 .....	68
9.0 研究継続期間 .....	74
10.0 研究のモニタリングと報告方法 .....	75
11.0 統計学的検討 .....	80
12.0 参考文献 .....	94
13.0 秘密保持に関する事項 .....	107
Appendix I .....	108
Appendix II .....	110
Appendix III .....	112
Appendix IV .....	114
Appendix V .....	116
Appendix VI .....	117
Appendix VII .....	141
Appendix VIII .....	153

## 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+同時併用ベバシズマブ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)同時併用ベバシズマブ5サイクル+ベバシズマブ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-0 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、ベバシズマブ併用、ベ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)



1.33 研究のために全血を保管する。(03/16/09)

1.34 WNK リジン欠乏タンパク質キナーゼ 1 (WNK1)、G タンパク質共役受容体キナーゼ 4 (GRK4) およびカリクレイン B (KLKB1) を含む本態性高血圧に関連する遺伝子の genetic variations (遺伝子変異) が、ベバシズマブによって誘発される高血圧を発症する可能性が高い患者を予測するかどうかを判断する。(03/16/09)

## 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<sup>1), 2)</sup>（通常はカルボプラチン<sup>3) -6)</sup>、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<sup>7)</sup>。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<sup>8)-13)</sup>。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<sup>14)-17)</sup>。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<sup>18), 19)</sup>。

### 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<sup>20)</sup>。

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<sup>21), 22)</sup>。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<sup>23)</sup>。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年のランダム化比較試験を行った<sup>24)</sup>。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<sup>25)</sup>。  
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ベバシズマブ単独投与の第Ⅱ相試験(Section2.4 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、ベバシズマブ+標準的な殺細胞性化学療法併用群が標準化学療法単独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ベバシズマブを採用することとした。(Section2.5 参照) ベ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、ベ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。前者はベバシズマブ5サイクル併用し(ベバシズマブ併用群)、後者はカルボプラチン、パクリタキセルeと化学療法を終了した後さらにベバシズマブを16サイクル追加投与し(ベ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、ベ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、以前にベバシズマブを使用したことがあるからといって、次にベ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)

### 2.61 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、またベ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3<sup>rd</sup> 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<sup>26)</sup>。

## 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

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、ベバシズマブ/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 0111<sup>27)</sup>と European trial<sup>28)</sup>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<sup>29)-55)</sup>。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<sup>56)</sup>、卵巣がんの初回治療としても効果がある<sup>32), 45), 51), 53)</sup>。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<sup>52)</sup>。この臨床試験では、カルボプラチン AUC5+ドセタキセル 75mg/m<sup>2</sup> (1時間静脈内投与)、または + パクリタキセル 175mg/m<sup>2</sup> (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。(Section6.51 と Section6.62 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、卵管がん患者の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<sup>57)</sup>。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。ベ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ベ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

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、二次的腫瘍減量術を行っても、無病生存期間や生存期間を延長させないとしている<sup>58)</sup>。そして、ベバシズマブを使用している時に大きな手術を行うと、創傷治癒が遅延し、手術合併症が増加する可能性があるために、今回の臨床試験では二次的腫瘍減量術は許容しないこととした。

## 2.68 病気の増悪の生物学的マーカーとしての CA-125

腫瘍関連の糖蛋白抗原である血清 CA125 値は、上皮性卵巣がんの 80% で上昇する<sup>59)</sup>。CA125 値は治療の効果判定や残存病変の確認や再発の早期診断として、しばしば測定される。しかし、CA125 値は完全に腫瘍特異性はなく、内膜症や子宮腺筋症や骨盤内炎症などの良性疾患でも上昇する。閉経前の女性では特にそうである。さらに、CA125 値は腫瘍の奏効と一致しないことがあり、偽陽性や偽陰性が起こりうる。また、(ベバシズマブのような)生物学的薬剤が CA125 の不確実性に及ぼす影響も明らかではない。それにもかかわらず、マーカーに比べて CT などの画像診断は病状の進行を発見するには感度が落ちるため、患者や臨床医が、治療後の CA125 の継続的上昇を再発や増悪と判断するのは通常であり、CA125 値のみが上昇したために治療を行うこともある。これまでのランダム化試験では臨床所見や画像診断により病状の進行を確認する前に、新しい治療を開始することにより、無増悪期間の評価が混乱していた。今回のランダム化試験では、(固形がんの標準的な評価に付け加え)血清 CA125 値の上昇による病状の進展の判断<sup>60)-64)</sup>を行うが、初回化学療法を完遂した場合のみに限定することとした。完全とは言えないが定義のしっかりしていない判断をするよりもきちんと定義された CA125 での評価を取り入れた方が望ましいと思われる。ただし、化学療法施行中の増悪の判断は、画像か臨床所見のみによることとした。

## 2.7 QOL (10/14/08)

本研究では上皮性卵巣がんや原発性腹膜がん不完全手術後に抗 VEGF 療法と標準化学療法の併用により生存期間や無病生存期間が延びるかを検討する。加えて、抗 VEGF 療法の適切なスケジュールも検討する。抗 VEGF 療法をパクリタキセル+カルボプラチン併用の標準療法に併用することにより患者の訴えも異なるかもしれない。特に、QOL を評価する一番の目的は抗 VEGF 療法を併用することにより、化学療法単独よりも、より速やかに症状を軽減し (QOL を上げ)、症状のない期間を延ばせるかどうかを検討する。さらに、QOL の評価の他の目的には、抗 VEGF 療法によりこれまで臨床医の観点からはつかみ切れていなかったような治療関連有害事象により QOL が変化するかを検討する。

GOG0170-D 試験のデータによると、ベバシズマブの奏効例では、通常の効果判定による腫瘍の縮小



だけではなく、腹水や胸水が減少することにより腹部膨満感や腹痛が減り、QOLが向上するとしている。実際、VEGFは血管の透過性を上げることに腹水を増加させる<sup>65)</sup>。したがって、1, 2回のベバシズマブ投与後には、VEGF活性が中和され、癌性腹水を減少させ、劇的にQOLが改善すると考えられる。さらに、タキサンは抗血管新生活性があるため、ベバシズマブとパクリタキセル併用により相乗効果を示す根拠となっている<sup>66)</sup>。残念なことに、GOG0170-DではQOLを綿密に評価しておらず、本試験のように卵巣がんに対するベバシズマブの効果を評価する臨床試験ではこの重要な目的を達成するために、QOL評価を行わなければならない<sup>67)</sup>。

ほとんどのⅢ期、Ⅳ期の上皮性卵巣がん、原発性腹膜がん(06/26/06)、卵管がん患者は病気が悪化し、また、多くのレジメンに同様の効果があるのであれば、QOLの違いが、適切な治療を決める指標となる。さらに、本研究に登録した患者のQOLの記録は、今後、試験参加者以外の患者が治療の選択をする際に、治療効果を予想するための情報となる。これまでに卵巣がんに対する最新の治療の検討を行った4つの第Ⅲ相試験にはスタディデザインにQOL評価を取り入れており、どの検証においてもQOLは最良のレジメンを決定するのに助けとなった。たとえば、OV.10試験では卵巣がん治療におけるパクリタキセルの有効性の検討<sup>28), 68)</sup>、AGOはカルボプラチンの有効性を<sup>69)</sup>、SCOTROCはドセタキセルの役割を検討しており<sup>52)</sup>、どの研究もQOLの向上が重要な目的となっている。さらに最近では、GOG-0152試験でGOGとして初めて、卵巣がんにおけるQOLの検討を行っている。この検討は本研究と類似した症例を含み、(06/26/06)本研究グループにおける患者集団から高い質のQOLデータを得ることが可能であることを示している<sup>70)</sup>。GOG-0152はQOL評価の重要性を明示している。この結果では、エンドポイントとしてQOLが有用であり、医師のみが評価するエンドポイントでは評価を誤ってしまう可能性があることを示している。例えば、この研究はQOLを評価することにより、レジメンによる神経毒性の重要な違いについて報告した。また、QOLの指標(FACT-0による評価)は生存期間の予後因子となることを明らかにした。本試験の直前に行われ最近終了したGOG-0182はQOLの評価をしなかった。この臨床試験で行われた6レジメンの間に抗腫瘍効果に違いがなければ、QOLを評価しなかったために、最高のレジメンを選べなかった。

本研究では、Trial Outcome Index of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovary(FACT-O TOI)を用い、QOLの評価を行った<sup>71), 72)</sup>。この26のスコアサマリーは身体状況(Physical Well Being)(7 items)、機能評価(Functional Well-Being)(7-items)、そして卵巣癌スケール(Ovarian Cancer Subscale)(12 item)からなるFACT-G QOLを評価する。これら3つの subscaleを組み合わせることにより、進行卵巣がんにおける痛みや全身倦怠感、腹部症状や機能についての身体症状のQOLの評価を確実に出来る。腹痛や腫張や腹部疝痛を示唆するGP4、01、03の質問の組み合わせにより、腹水などによる腹部症状を包括的に評価することができる。腹痛の評価はGOG172で事前に評価した腹痛モジュールを含んで行う。

QOL評価のタイミングはレジメン間の少しの違いを判断する上で、大変重要である。殺細胞性の治療で起こる、急性の反応はQOLを下げる原因となるなどして複雑である。ベバシズマブを使用した抗血管新生療法のQOLに対する早期の影響を評価するために、試験の早期に、評価をより重点的に

行うこととした。さらに、治療の最初の数回で消えてしまう症状もあるので、早期の評価が重要である。最終的には化学療法早期に出る有害事象での混乱を避けるため、質問は次サイクルの直前(最終投与から 21 日目)で行い、最終 7 日間の QOL に焦点を当てた。評価方法は次の通り。

1. 1 サイクル目の前 (t=0 週)
2. 4 サイクル目の前 (化学療法 3 サイクル、ベバシズマブ/プラセボ 2 サイクル後、t=9 週) QOL の中間の変化を評価する
3. 7 サイクル目の前 (化学療法 6 サイクル、ベバシズマブ/プラセボ 5 サイクル後、t=18 週) QOL の中間の変化を評価する
4. 13 サイクル目の前 (t=36 週) 化学療法 6 ヶ月後
5. 22 サイクル目の前 (t=60 週) 治療の終了時
6. 治療終了 6 ヶ月後 (t=84 週)

## 2.8 抗 VEGF 治療についてのトランスレーショナルリサーチ

### 2.8.1 血管新生のマーカー

血管新生は固形癌における浸潤や転移の主な過程のひとつである。19 以上の既知の血管新生増殖因子が、少なくとも 30 以上の既知の血管新生阻害因子がある。そして、300 以上の外因性血管新生阻害因子の存在が明らかとなっている。血管内皮細胞増殖因子：Vascular endothelial growth factor (VEGF) や塩基性線維芽細胞増殖因子：basic fibroblast growth factor (bFGF) はもっとも研究の進んだ血管成長因子である。血管内皮の表面に発現している蛋白である CD31 の抗体を用い、免疫組織学的に確認された腫瘍血管の微小血管濃度 (MVD) の量を見ることにより腫瘍内の血管新生を計測する。MVD でタキサンを使用した治療に対する胃がんの奏効率を予測した<sup>73)</sup>。MVD に加え、ほとんどの血管新生の研究は VEGF (血管新生を促進、内皮細胞を刺激する因子) を評価している<sup>74)</sup>。VEGF レベルは内膜や頸部では MVD に関連しているが、卵巣がんではそうではない<sup>76), 77)</sup>。卵巣がんでは MVD とは関係なく VEGF レベルが高いほど、有意に生存率が下がる<sup>76)</sup>。多変量解析では生存期間において、VEGF は独立した予後因子であり<sup>76)</sup>、卵巣がんでは MVD 単独では有意な予後因子とはなりえない<sup>76), 78)</sup>。

免疫組織学的検討により、未治療の初発、また、転移性腫瘍の組織から CD-31 や VEGF の発現がわかる。Tissue micro arrays (TMAs) に比べ、通常は染まらない腫瘍切片でこれらの血管新生マーカーが発現する。GOG0218 で行われた TMAs では、適切な場合、腫瘍組織における血管新生マーカーの発現と腫瘍の奏効率、無病生存期間、生存期間を含む臨床成果との相関が評価されるであろう。適切ではない場合は、通常为非染色性の組織切片が、本研究に参加した患者における血管新生マーカーと臨床成果との関係を検討するために使用される。血清や血漿中の VEGF を含む血管新生マーカーの濃度測定には免疫学的検定が用いられる。GOG-0218 では血漿が検体として追加された。それは GOG-0229B や GOG-0231B で治療前の血清でなく血漿中の VEGF の濃度が、持続したまたは再発した内膜癌や子宮肉腫の無増悪生存期間と生存期間と相関していたためである (論文準備中)。腫瘍中や血清のバイオマーカーを正確に評価す

ることは、この分野での進歩につながる。(06/26/06)

GOG は卵巣がんや子宮頸がんの奏効率や生存期間を含む臨床成果の予測因子として血管新生マーカーを計画的に測定するようにした。この計画の最初の段階として、第Ⅱ相試験 (GOG-0170D, GOG-0229B, GOG-0231-B)、第Ⅲ相試験 (GOG-0157, GOG0175, GOG0191)、pilot protocol (GOG-9911)、GOG Tissue Bank project に translational research を盛り込んだ。これらの試験の研究結果は分析され、近年報告される。この計画の次の段階はこの探索的な研究から、完全な translational research につなげる研究仮説に組み込むことである。GOG-0198, GOG-0212, GOG-0213, GOG-0218, GOG-0219 などの卵巣がんや子宮頸がんにおける、すでに終了したまたは進行中のランダム化第Ⅲ相試験により試され、検証されるものである。GOG-0218 における現行の translational research は、本研究で集められた検体によって検証される血管新生マーカーに関する translational research に組み入れるために修正がなされるであろう。関連する実験データがまとめられ、修正の背景や論理的根拠を確立させるために使われるであろう。

## 2.82 ゲノム解析

このプロトコルのゲノム研究の構成は遺伝子の refinement や確認を中心としている。その遺伝子発現は進行卵巣がん患者の生存を予測する。進行卵巣がん (Ⅲ, Ⅳ期) の 80% が手術や化学療法の初回治療で奏効するにもかかわらず、通常再発し、死亡する。

ほとんどの患者が診断後 2 年以内で死亡するが、臨床的にも形態学的にも判然としないが、卵巣がんとされた患者の中には治療しながら 5 年以上、生存する例もある。

進行の遅いがんの場合、進行の早い卵巣がんとは経過の見方も治療の仕方も変えなければならない。だが、診断がついた当初は、臨床医が臨床経過を予想することはできない。

Transcription profiling は膨大な遺伝子の発現解析に用いられる技術であり、さまざまな遺伝子の発現や生物学的な分子の特性を解析する<sup>79)-81)</sup>。過去 5 年間にマイクロアレイにより、600 以上ものがん関連遺伝子が報告され、腫瘍の生物学的な特性と臨床との関係を検討する上で有用である。がんの分子学的クラス分類は Goubt らによって解明された。彼らは急性白血病の遺伝子解析をマイクロアレイで行った<sup>80)</sup>。彼らのクラス分類はこれまでに解明されたクラス分類と強く関連していた。さらに、その後の研究により、遺伝子学的プロファイリング原則を明らかにしたと同時に新しい臨床学的知見をもたらした。リンパ球系の cDNA マイクロアレイを使用して、Alizadeh らは、びまん性 B 細胞性リンパ腫のプロファイリングを明らかにし、遺伝子学的分類が生存期間とも関連していることがわかった<sup>79)</sup>。

我々は Transcription profiling が予後が不良な卵巣がんの遺伝子学的特徴を明らかにしてくれると考える。また、新たな治療レジメンを示唆してくれるかもしれない。

このように新しいテクノロジーはⅢ期 (suboptimal)、Ⅳ期 (06/26/06) の卵巣がんの遺伝子学

的、生物学的特徴を明らかにしていくれるきっかけを与えてくれると思われる。

## 2.83 研究用の全血保管(03/16/09)

米国国立癌研究所(NCI)は、Gynecologic Oncology Groupを含むCooperative Clinical Trial Groups に対して、血液検体を臨床上の転帰データ(無増悪生存期間、全生存期間、奏効率および副作用)並びに治療に関する情報と関連付けて考えられるように、臨床試験に参加している女性の全血保管を奨励している。これは、ベバシズマブによって誘発される高血圧の遺伝子予測因子(Section 2.84参照)を詳しく調べるWNKリジン欠乏タンパク質キナーゼ1(WNK1)、Gタンパク質共役受容体キナーゼ4(GRK4)およびカリクレインB(KLK1)のハプロタイプタグ SNP (htSNP)解析のような、ゲノム薬理学および薬理遺伝学研究を含む研究を支援するためである。

本臨床試験の候補者のもしくはGOG-0218に登録済みの女性は、正常細胞DNAの調査研究のために10ml(小さじ2杯)の血液採取の承諾を求められる。また、GOGの標準的な今後の研究に関して以下の事項について承諾を求められる:今後の癌の研究に検体を使用すること、今後の癌以外の研究に検体を使用すること、検体を用いる今後の研究に臨床情報を使用すること、遺伝物質の今後の調査研究に検体を使用すること、および研究への参加の件で今後連絡をとること。同意書には具体的な文章が記載されており、家族内で受け継がれる変化または家族内で受け継がれないが自然発生的なもしくは環境および生活習慣に影響される変化を詳しく調べるために、遺伝物質が検査される可能性があることを説明している。これらの検査では、遺伝物質(DNA)の一部、つまり染色体に詰め込まれている遺伝物質、に焦点を合わせたり、全ゲノムと呼ばれる遺伝物質のすべてを検査したりすることができる。癌を含む疾病の発生に影響を及ぼす遺伝物質の変化、特定の治療の有効性、もしくは有害事象のリスクがあるかどうかを同定するために、後で結果を詳しく調べることができる。女性がどのような決断を下そうとも治療に影響を及ぼすことはない。今後の研究に検体の使用を認めない場合であっても、本GOG試験に参加することは可能である。

## 2.84 ベバシズマブ誘発性高血圧の遺伝子予測因子(03/16/09)

本態性高血圧は、心血管障害および腎疾患の主な原因として同定されており、西洋化した社会では成人集団の20%以上に発症する<sup>82)</sup>。家族および双子の研究によると、本態性高血圧の病因の20~40%に遺伝子が関与している。血圧調整におけるレニン-アンジオテンシン系(RAS)の役割は立証されている<sup>83)</sup>。刺激を与えるとアンジオテンシンIIを産生し、それによって血管収縮、アルドステロン分泌、および腎臓によるナトリウムと水の再吸収の増加が起こり、結果として血圧が上昇する。従って、RASの成分は、本態性高血圧を発症しやすくする可能性が高い候補遺伝子である。アンジオテンシノーゲン(AGT)、ブラジキニン(BK)、Gタンパク質β3サブユニット(GNB3)、β2アドレナリン受容体(ADRB2)、および上皮性ナトリウムチャンネルα(ENaCαもしくはSCNN1α)などはすべて、多くの研究において本疾病発生の