

epirubicin : 16%, etoposide : 10%, paclitaxel : 19%, irinotecan : 22%と CDDP は低値であったが, paclitaxel/ CDDP の同時添加では 25%を示した。

表1. 卵巣癌における抗癌剤感受性試験CD-DST測定結果(%)

	高感受性	中等度感受性	低感受性
CDDP (P)	-	1 / 22 (5)	21 / 22 (95)
Epirubicin	2 / 19 (11)	1 / 19 (5)	16 / 19 (84)
Etoposide	1 / 20 (5)	1 / 20 (5)	18 / 20 (90)
Paclitaxel (T)	1 / 22 (5)	3 / 22 (14)	18 / 22 (82)
Irinotecan (SN38)	2 / 18 (11)	2 / 18 (11)	14 / 18 (78)
T/P	1 / 20 (5)	4 / 20 (20)	15 / 20 (75)

薬剤処理群(T)と薬剤未処理群(C)の比T/C \leq 50%:高感受性, 50<T/C \leq 80%:中等度感受性, T/C>80%:低感受性

2. 組織型における抗癌剤感受性試験 CD-DST 測定結果 (表 2)

漿液性腺癌/類内膜腺癌 17 例における, 中等度感受性以上は CDDP : 0%, epirubicin : 20%, etoposide : 13%, paclitaxel : 19%, irinotecan: 30%で, paclitaxel/ CDDP を用いた同時添加による感受性検索では 27%に相乗効果が認められた。粘液性腺癌例のみに CDDP に中等度感受性, paclitaxel/ CDDP に相乗効果がみられた。一方, 明細胞腺癌では 1 例 (25%) に paclitaxel の中等度感受性がみられ, その他の全薬剤において低感受性で paclitaxel/ CDDP による相乗効果は全く認められなかった。

表2. 漿液性腺癌/類内膜腺癌におけるCD-DST測定結果(%)

	高感受性	中等度感受性	低感受性
CDDP (P)	-	-	17 / 17 (100)
Epirubicin	2 / 15 (13)	1 / 15 (7)	12 / 15 (80)
Etoposide	1 / 15 (7)	1 / 15 (6)	13 / 15 (87)
Paclitaxel (T)	1 / 17 (6)	2 / 17 (12)	14 / 17 (82)
Irinotecan (SN38)	2 / 13 (15)	2 / 13 (15)	9 / 13 (69)
T/P	1 / 15 (7)	3 / 15 (20)	11 / 15 (73)

薬剤処理群(T)と薬剤未処理群(C)の比T/C \leq 50%:高感受性, 50<T/C \leq 80%:中等度感受性, T/C>80%:低感受性

D. 考察

CD-DST は, 初代培養成功率が高く, 少ない細胞数での薬剤の評価が, 癌細胞のみの抗腫瘍効果の評価, 生理学的薬剤濃度での評価が可能で, 臨床効果とよく相関することなどの特徴を有している。膵・胆道癌, 大腸癌, 乳癌などで臨床応用されているが, 婦人科領域ではあまりされていない。今回, 卵巣癌における抗癌剤感受性分布を検討した。

卵巣癌における各薬剤の中等度感受性以上は 5-22%と低値であったが, CDDP の低感受性症例において paclitaxel/ CDDP による同時添加では, 相乗効果がみられ, 全体として 25%に認められた。CDDP の低感受性症例において paclitaxel/ CDDP の同時添加の相乗効果の組織型は主として漿液性腺癌であった。また, 明細胞腺癌で, paclitaxel における中等度感受性の 1 例を除いて全薬剤は低感受性であり, また同時添加の相乗効果は全く認められていない。

2 剤の同時添加による相乗効果がみられているので全く感受性のない症例に対してはいくらかの薬剤とともに同時添加による方法をあらかじめ検索することが望まれる。以上の成績から, 予後不良とされる明細胞腺癌の化学療法に対しては platinum を除いた併用療法などを考慮する必要があると考えられる。また, 固形癌の heterogeneity などの問題もあり, 薬剤の低感受性の評価については今後どのように取り扱うかは今後の課題である。

E. 結論

本法は治療前に有効な薬剤選択がある程度可能であり, 同時添加の検索では感受性の増加が認められ, 卵巣癌に対する化学療法の個別化を図った上で, 卵巣癌に対する今後の臨床応用の可能性が推察された。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 日浦昌道, 松元 隆, 三瀬裕子, 野河孝充: 子宮体癌の妊孕能温存療法. 産婦治療. 2010, 100(3):253-257.
- 2) 日浦昌道, 野河孝充: 高度癒着例に対する単純子宮全摘術. OGS NOW No.2 腹式単純子宮全摘術. 2010, pp132-144, メジカルビュー社, 東京.
- 3) 日浦昌道, 野河孝充: 1. 婦人科領域 Brenner 腫瘍, 未分化胚細胞腫, 絨毛癌, 侵入奇胎. アトラス 細胞診と病理診断. 2010, pp49-50, 53-54, 医学書院, 東京.
- 4) 野河孝充, 日浦昌道: 1. 婦人科領域 顆粒膜細胞腫, 胞状奇胎. アトラス 細胞診と病理診断. 2010, pp51-52, 医学書院, 東京.
- 5) Hiura M, Nogawa T, Matsumoto T, Yokoyama T, Shiroyama Y, Wroblewski J: Long-term survival in patients with para-aortic lymph node metastasis with systematic retroperitoneal lymphadenectomy followed by adjuvant chemotherapy in endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer. 2010; 20: 1000-5.
- 6) 日浦昌道, 野河孝充: 特集 胸水・腹水の病理 腹腔内洗浄細胞診の診断と臨床的意義 II. 婦人科悪性腫瘍. 病理と臨床. 2010, pp1171-5, 光文堂, 東京.
- 7) 日浦昌道, 野河孝充: 子宮体癌の診断と治療 5 子宮体癌の術後補助療法. 臨床婦人科産科 2010, pp1650-6, 医学書院, 東京.
- 8) 日本婦人科腫瘍学会 編: 患者さんにご家族のための子宮頸がん・子宮体がん・卵巣がん治療ガイドラインの解説. 2010, 金原出版, 東京.

2. 学会発表

- 1) Mannel R, Brady MF, Kohn EC, Hanjani P, Hiura M, Lee R, DeGeest K, Cohn DE, Monk BJ, Michael H: GOG 175: A randomized phase III trial of IV carboplatin (AUC 6) and paclitaxel 175 mg/m² Q21 days x 3 courses plus low dose paclitaxel 40 mg/m²/wk versus IV carboplatin (AUC6) and paclitaxel 175 mg/m² Q21 days x 3 courses plus observation in patients with early stage ovarian carcinoma. Society of Gynecologic Oncologists 41st Annual Meeting on Women's Cancer San Francisco, California, USA, March 14-17, 2010.
- 2) 島田宗昭, 西村隆一郎, 日浦昌道, 波多江正紀, 竹原和宏, 佐藤 章, 倉智博久, 水沼英樹, 八重樫伸生, 杉山 徹, 紀川純三: 子宮頸部腺癌に対する術後放射線治療法の意義: 三海婦人科スタディグループ/東北婦人科腫瘍研究会多施設共同研究. 第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会 2010 年 4 月 23-25 日, 東京.
- 3) 白山裕子, ウロブレスキ順子, 三瀬裕子, 松元 隆, 野河孝充, 日浦昌道: 子宮頸部腺癌手術症例の長期予後. 第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会 2010 年 4 月 23-25 日, 東京.
- 4) 白山裕子, 松元 隆, 横山 隆, 野河孝充, 日浦昌道: 子宮頸部腺癌手術症例の予後に関する検討. 第 49 回愛媛県産婦人科医会学術集談会 2010 年 5 月 22 日, 松山.
- 5) 松元 隆, 白山裕子, 横山 隆, 野河孝充, 日浦昌道: 上皮性卵巣癌における weekly (dose-dense) TP 療法の有効性と安全性に関する検討. 第

- 49 回愛媛県産婦人科医会学術集談会 2010年5月22日, 松山.
- 6) 松元 隆, 日浦昌道, 野河孝充, 白山裕子, ウロブレスキ順子, 寺本典弘, 西村理恵子, 山本珠美, 香川昭博, 森田佐智子: 頸部細胞診クラス IIIa 症例における高リスク HPV DNA の存在様式と組織診断との関連性. 第 51 回日本臨床細胞学会総会 (春期大会)2010年5月29-31日, 横浜.
- 7) 寺本典弘, 西村理恵子, 松元 隆, 森田佐智子, 山本珠美, 香川昭博, 白山裕子, ウロブレスキ順子, 野河孝充, 日浦昌道: 体腔液材料のセルブロック標本を使った原発巣推定の有用性. 第 51 回日本臨床細胞学会総会(春期大会)2010年5月29-31日, 横浜.
- 8) 野河孝充, ウロブレスキ順子, 白山裕子, 松元 隆, 日浦昌道, 山本珠美, 森田佐智子, 香川昭博, 西村理恵子, 寺本典弘: Ia 期悪性転化卵巣成熟奇形腫術後に腹壁創部内に再発した紡錘形細胞癌の 1 例. 第 51 回日本臨床細胞学会総会 (春期大会) 2010年5月29-31日, 横浜.
- 9) 松元 隆, 日浦昌道, 野河孝充, 白山裕子, ウロブレスキ順子, 横山 隆, 寺本典弘, 山本珠美: 子宮頸部病変における高リスク HPV DNA 存在様式の診断意義~HPV testing の pitfall~. 第 48 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 2010年7月8-10日, 筑波.
- 10) 日浦昌道: 教育講演 子宮体癌肉腫の新 FIGO 進行期分類について. 第 48 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 2010年7月8-10日, 筑波.
- 11) 喜多川亮, 木戸孝文, 濱野鉄太郎, 馬屋原健司, 平嶋泰之, 青木陽一, 田畑務, 日浦昌道, 角田新平, 村上明弘, 瀧澤 憲: ミニワークショップ 局所進行子宮頸癌に対する高線量率腔内照射による同時化学放射線療法の多施設第 II 相試験 (JGOG1066). 第 48 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 2010年7月8-10日, 筑波.
- 12) 野河孝充, 三瀬裕子, ウロブレスキ順子, 白山裕子, 松元 隆, 横山 隆, 日浦昌道, 寺本典弘: Ia 期悪性転化卵巣成熟奇形腫術後に腹壁創部内に再発した紡錘形細胞癌の 1 例. 第 48 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 2010年7月8-10日, 筑波.
- 13) 白山裕子, 松元 隆, ウロブレスキ順子, 横山 隆, 野河孝充, 日浦昌道: 子宮頸部扁平上皮癌手術症例の長期予後. 第 48 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 2010年7月8-10日, 筑波.
- 14) 寺本典弘, 西村理恵子, 大城由美, 松元 隆, 白山裕子, 横山 隆, 野河孝充, 日浦昌道: 外陰の類上皮肉腫の 1 例. 第 48 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 2010年7月8-10日, 筑波.
- 15) 松元 隆, 日浦昌道, 白山裕子, 横山隆, 野河孝充: 卵巣明細胞腺癌の予後改善のための手がかりの模索 第 43 回日本産科婦人科学会四国連合地方部会学術講演会 2010年7月17日, 松山.
- 16) 野河孝充, ウロブレスキ順子, 白山裕子, 松元 隆, 日浦昌道, 山本珠美, 森田佐智子, 香川昭博, 西村理恵子, 寺本典弘: Ia 期悪性転化卵巣成熟奇形腫術後に腹壁創部内に再発した紡錘形細胞癌の 1 例. 第 25 回日本臨床細胞学会中四国連合会総会・学術集会 2010年7月31日, 8月1日, 下関.
- 17) 香川昭博, 寺本典弘, 山本珠美, 森田佐智子, 西村理恵子, 松元 隆, 白山裕子, 野河孝充, 日浦昌道: シンポジウム 当院における atypical squamous cells (ASC) 症例の分析. 第 25 回日本臨床細胞学会中四国連合会総会・学術集会 2010年7月31日, 8月1日, 下関.
- 18) 松元 隆, 白山裕子, 野河孝充, 日浦

- 昌道, 寺本典弘, 山本珠美, 西村理恵子, 高畑浩之, 香川昭博, 森田佐智子: 上皮性卵巣悪性腫瘍における腹腔細胞診による組織型推定に関する検討. 第 19 回日本臨床細胞学会愛媛県支部総会ならびに学術集会 2010年8月8日, 松山.
- 19) 白山裕子, 松元 隆, 横山 隆, 野河孝充, 日浦昌道: 腫瘍Ⅲ 子宮頸部腺癌手術症例の治療成績-長期予後について. 第 63 回中国四国産科婦人科学会総会ならびに学術講演 2010年9月18-19日, 岡山.
- 20) Hiura M, Udagawa Y, Sugiyama T, Hatae M, Ochiai K: Evaluation of the need for red blood cell transfusion in anemic patients with gynecologic cancer receiving chemotherapy-A Japanese Gynecologic Oncology (JGOG) Study. 13th Biennial Meeting of the International Gynecological Cancer Society (IGCS 2010), Prague, Czech Republic, European Union, October 23-26, 2010.
- 21) 勝俣範之, 吉川裕之, 小林裕明, 斎藤敏章, 葛谷和夫, 水之江知哉, 日浦昌道, 笠松高弘, 柴田大朗, 嘉村敏治: シンポジウム 子宮頸がんの予防, 診断, そして治療: Cure and Care Bulky I/II期子宮頸がんに対する術前化学両方の評価; JGOG102 の成績について. 第 48 回日本癌治療学会学術集会 2010年10月28-30日, 京都.
- 22) 松元 隆, 寺元典弘, 山本珠美, 白山裕子, 横山 隆, 野河孝充, 日浦昌道: 子宮頸部病変における高リスク HPV DNA 存在様式診断と治療法個別化への応用. 第 48 回日本癌治療学会学術集会 2010年10月28-30日, 京都.
- 23) 白山裕子, 松元 隆, 野河孝充, 日浦昌道: 子宮頸癌手術症例の長期予後. 第 48 回日本癌治療学会学術集会 2010年10月28-30日, 京都.
- 24) 山口 聡, 西村隆一郎, 滝澤 憲, 竹島信弘, 片瀨秀隆, 大竹秀幸, 佐々木寛, 日浦昌道, 竹原和宏: 子宮頸がん I b2・II期を対象とした術前化学療法パクリタキセル+カルボプラチン試験. 第 48 回日本癌治療学会学術集会 2010年10月28-30日, 京都.
- 25) 日浦昌道: シンポジウム 子宮頸がん とヒトパピローマウイルス (Human Papilloma Virus; HPV) —主に HPV ワクチンについて—. 第 80 回日本感染症学会西日本地方会学術集会 2010年11月19-20日, 松山.
- 26) 松元 隆, 白山裕子, 野河孝充, 日浦昌道, 寺本典弘, 高畑浩之, 西村理恵子, 山本珠美, 香川昭博, 森田佐智子: 頸部細胞診断 ASC-US 症例における高リスク HPV DNA の存在様式と組織診断との関連性. 第 49 回日本臨床細胞学会秋期大会 2010年11月21-22日, 神戸.
- 27) 野河孝充, 白山裕子, 松元 隆, 日浦昌道, 山本珠美, 森田佐智子, 香川昭博, 西村理恵子, 寺本典弘: 筋腫子宮全摘6年後に卵巣・骨・肺転移し, 平滑筋肉腫を診断された1例. 第 49 回日本臨床細胞学会秋期大会 2010年11月21-22日, 神戸.
- 28) 松元 隆, 白山裕子, 横山 隆, 野河孝充, 日浦昌道: 腹腔細胞診による上皮性卵巣悪性腫瘍における組織型推定に関する検討. 第 50 回愛媛県産婦人科医会学術集談会 2010年12月11日, 松山.
- 29) 野河孝充, 白山裕子, 松元 隆, 横山隆, 日浦昌道: 婦人科癌の術後放射線照射野内再発に対する骨盤除臓術の経験. 第 33 回日本産婦人科手術学会 2011年2月12-13日, 岡山.
- 30) 上津孝太郎, 酒井伸也, 中島直美, 梶原 誠, 篠原秀一, 高橋忠章, 井上 武, 菅原敬文, 白山裕子, 日浦昌道, 高畑大典, 寺本典弘: 骨盤内腫瘍の1例.

第 12 回愛媛骨盤内臓器画像診断研究会 2011 年 2 月 17 日, 松山.

- 31) 白山裕子, 松元 隆, 横山 隆, 野河孝充, 日浦昌道: 円錐切除術後の頸管狭窄に対するピッグテール型ポリウレタンチューブを用いた保存的治療.
第 12 回愛媛県産婦人科手術研究会
2011 年 2 月 19 日, 松山.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定含)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし



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 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 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 (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,
 Fax:1-215-569-0206 Monday Friday (excluding holidays)

[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 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

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)

シエーマ (08/06/07) (10/14/08)

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 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/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) (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、ランダムマイゼーション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-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、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^{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+placebo1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 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

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 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。(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。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