

procurement and condition as well as patient eligibility, evaluation criteria, statistical considerations, and relevant clinical information.

For each shipment, the GOG Tissue Bank staff will need to e-mail the investigator and the GOG Statistical and Data Center an electronic file that includes an inventory of all specimens included in the shipment with the specimen specific identifiers as well as quantity and condition of the specimens being shipped. The GOG Statistical and Data Center will email the investigator an electronic file containing the specimen identifiers with relevant information regarding specimen condition, suitability for testing, eligibility/evaluability for a given component of the research study, and fields for the laboratory data. The investigator will need to use the specimen identifiers in the electronic file from the GOG Statistical and Data Center to avoid having to enter these identifiers thus reducing redundant data entry and minimizing the chance for errors when connecting the laboratory testing data to the clinical information for the GOG participating institutions.

The investigators performing the laboratory testing on any GOG-0213 specimens will not be given access to any personal identifiers. The investigators will be responsible for the direct supervision and oversight of the laboratory testing performed on these specimens. The individuals at the respective laboratories will be responsible for keeping accurate records of all laboratory testing performed on the GOG-0213 specimens, ensuring that the laboratory testing results are linked to the appropriate specimen-specific identifiers and transferring relevant laboratory data to the GOG Statistical and Data Center for analysis. The study chair will coordinate with the study co-chairs, scientific collaborators and the GOG Statistical and Data Center to analyze, report, and publish the study results.

A. Archival and Formalin-Fixed Tissue Specimens (Primary, Metastatic and/or Recurrent Tumor as well as Adjacent Normal Tissue)

When appropriate, the GOG Tissue Bank staff will be responsible for shipping a specified number of unstained sections from conventional paraffin blocks and/or the GOG-0213 TMAs to Dr. Michael Birrer at MGH Cancer Center and/or a CEM-approved investigator for biomarker, proteomic and genomic analyses. Laser-capture microdissection will be performed as need to examine cell type-specific expression profiles. The exact choice of the biomarkers and profiles to be evaluated and the assays to be performed in this specimen will be reevaluated based on evolving data in the field.

B. Frozen Recurrent Tumor and Normal Tissue

When appropriate, the GOG Tissue Bank staff will be responsible for shipping a specific quantity of frozen tumor tissue, frozen sections and/or scrolls from select GOG-0213 patients to Dr. Michael Birrer at MGH Cancer Center and/or a CEM-approved investigator for biomarker, proteomic and genomic analyses. Laser-capture microdissection will be performed as need to examine cell type-specific expression profiles. The exact choice of the biomarkers and profiles to be evaluated and the assays to be performed in these specimens will be reevaluated based on evolving data in the field.

C. Pre-Op Serum and Pre-Op Plasma

When appropriate, the GOG Tissue Bank staff will be responsible for shipping an aliquot of satisfactory pre-op serum and pre-op plasma from select GOG-0213 patients to Dr. Michael Birrer at MGH Cancer Center and/or a CEM-approved investigator for biomarker and proteomic analyses. The exact choice of the biomarkers and proteomic profiles to be evaluated and the assays to be performed in these specimens will be reevaluated based on evolving data in the field.

D. DNA from Whole Blood

When appropriate, the GOG Tissue Bank staff will be responsible for shipping an appropriate quantity of DNA with corresponding Q/C data to Dr. Michael Birrer at MGH Cancer Center and/or a CEM-approved investigator for whole genome SNP-associations studies and/or evaluation of individual SNPs.

XII. Distributing Specimens for Future Research

All of the residual tumor, tissue, serum and plasma specimens still remaining after completion of GOG-0213 and any whole blood collected from women on GOG-0213 will be banked in the GOG Tissue Bank and made available as needed for approved cancer or non-cancer research projects based on GOG Tissue Bank - Specimen Distribution Policies if the following condition is satisfied: Each study patient in question must have provided permission for the use of her specimens for cancer and/or non-cancer research. These responses (choices) will be documented on the informed consent document that the patient signs for the protocol and electronically when the staff at the treating GOG institution enters the patient's choices online using the Specimen Consent Application available on the GOG website.

The Specimen Consent Application also captures the patient's decision regarding (1) the use of her clinical information collected by the GOG as part of her participation in this trial for future research that uses her specimens, (2) the use of her specimens to be used for future research to study changes in genetic material (those passed on in families or that are not passed on in families but are either natural changes or influenced by environment and lifestyle), and (3) for someone at your institution such as a doctor or nurse to contact her in the future to ask her to take part in more research.

The specimens will be used for research purposes only until they are used up or until the patient changes her mind. The staff at the GOG treating institutions will use the Specimen Consent Application to amend the patient's choice(s) regarding the future use of her specimens if the patient changes her mind. This application shares information with the GOG Statistical and Data Center and the GOG Tissue Bank and has management, reporting, confirmation and validation features. If the patient does not give permission for the use of her specimens for future cancer or non-cancer research, the GOG Tissue Bank will be instructed to destroy (incinerate) any remaining specimens to insure that the patient's wishes are honored.

Chairs of the GOG Committee for Experimental Medicine and the GOG Tissue Utilization Subcommittee will coordinate to make decisions regarding when specimens will be distributed to approved investigators for approved laboratory testing. The GOG Statistical and Data Center and the GOG Tissue Bank will work together to coordinate the physical distribution of the specific specimens for select patients to the approved investigators for laboratory testing. Specimen selection will be based on information regarding specimen procurement and condition as well as patient eligibility, evaluation criteria, statistical considerations, and relevant clinical information. The GOG Statistical and Data Center will email the investigator an electronic file containing the specimen identifiers with relevant information regarding specimen condition, suitability for testing, eligibility/evaluability for a given component of the research study, and fields for the laboratory data if appropriate. For each shipment, the GOG Tissue Bank staff will e-mail the investigator and the GOG Statistical and Data Center an electronic file that includes an inventory of all specimens included in the shipment with the specimen specific identifiers as well as quantity and condition of the specimens being shipped.

The investigators performing approved research on any GOG-0213 specimens will not be given access to any personal identifiers. The investigators will be responsible for the direct supervision and oversight of the laboratory testing performed on these specimens. The individuals at the respective laboratories will be responsible for keeping accurate records of all laboratory testing performed in the GOG specimens, ensuring that the laboratory testing results are linked to the appropriate specimen-specific identifiers and transferring relevant laboratory data to the GOG Statistical and Data Center for analysis. The approved principal investigator (PI) will coordinate with co-PIs, scientific collaborators and the GOG Statistical and Data Center to analyze, report, and publish the research results. Any presentation or publication will comply with the GOG Publications Policy and acknowledge the National Cancer Institute grants to the GOG Administrative Office (CA 27469), the GOG Tissue Bank (CA 27469 and CA 11479) and the GOG Statistical and Data Center (CA 37517).

Appendix IV

NCI Standard Protocol Language (as of March 26, 1998) Standard Language to Be Incorporated into All Protocols Involving Agent(s) Covered by a Clinical Trials Agreement (CTA) or a Cooperative Research and Development Agreement (CRADA):

The agents (hereinafter referred to as “Agent”), **Bevacizumab**, used in this protocol are provided to the NCI under a Clinical Trials Agreement (CTA) or a Cooperative Research and Development Agreement (CRADA) between **Genentech, Inc.** (hereinafter referred to as “Collaborator”) and the NCI Division of Cancer Treatment, Diagnosis. Therefore, the following obligations/guidelines apply to the use of the Agent in this study:

1. Agent may not be used outside the scope of this protocol, nor can Agent be transferred or licensed to any party not participating in the clinical study. Collaborator data for Agent are confidential and proprietary to Collaborator and should be maintained as such by the investigators.

2. For a clinical protocol where there is an investigational Agent used in combination with (an)other investigational Agent(s), each the subject of different CTAs or CRADAs, the access to and use of data by each Collaborator shall be as follows (data pertaining to such combination use shall hereinafter be referred to as “Multi-Party Data.”):

- a. NCI must provide all Collaborators with written notice regarding the existence and nature of any agreements governing their collaboration with NIH, the design of the proposed combination protocol, and the existence of any obligations which would tend to restrict NCI’s participation in the proposed combination protocol.
- b. Each Collaborator shall agree to permit use of the Multi-Party Data from the clinical trial by any other Collaborator to the extent necessary to allow said other Collaborator to develop, obtain regulatory approval or commercialize its own investigational Agent.
- c. Any Collaborator having the right to use the Multi-Party Data from these trials must agree in writing prior to the commencement of the trials that it will use the Multi-Party Data solely for development, regulatory approval, and commercialization of its own investigational Agent.

3. The NCI encourages investigators to make data from clinical trials fully available to Collaborator for review at the appropriate time (see #5). Clinical trial data developed under a CTA or CRADA will be made available exclusively to Collaborator, the NCI, and the FDA, as appropriate.

4. When a Collaborator wishes to initiate a data request, the request should first be sent to the NCI, who will then notify the appropriate investigators (Group Chair for cooperative group studies, or PI for other studies) of Collaborator's wish to contact them.
5. Any data provided to the Collaborator must be in accordance with the guidelines and policies of the responsible Data Monitoring Committee (DMC), if there is a DMC for this clinical trial.
6. Any manuscripts reporting the results of this clinical trial should be provided to CTEP for immediate delivery to Collaborator for advisory review and comment prior to submission for publication. Collaborator will have 30 days from the date of receipt for review. An additional 30 days may be requested in order to ensure that confidential and proprietary data, in addition to Collaborator's intellectual property rights, are protected. Copies of abstracts should be provided to Collaborator for courtesy review following submission, but prior to presentation at the meeting or publication in the proceedings. Copies of any manuscript and/or abstract should be sent to:

Regulatory Affairs Branch, CTEP, DCTD, NCI
Executive Plaza North, Room 7111
Bethesda, Maryland 20892
FAX: (301) 402-1584

The Regulatory Affairs Branch will then distribute them to the Collaborator.

APPENDIX V

CARBOPLATIN DOSE CALCULATION INSTRUCTIONS

- 1) The Cockcroft-Gault formula will be used in GOG trials (not the Jelliffe formula).
- 2) Conversion of IDMS creatinine levels to “non-IDMS” values will not be permitted.
- 3) The carboplatin calculation tool on the GOG website has been updated. A legacy carboplatin calculator (using the Jelliffe formula and IDMS to “non-IDMS” conversion) is also available, if needed for dose modifications (see below).

Dosing of Carboplatin:

- 1) The carboplatin dose will be calculated to reach a target area under the curve (AUC) according to the Calvert formula using an estimated glomerular filtration rate (GFR) from the Cockcroft-Gault formula.
- 2) The initial dose of carboplatin must be calculated using GFR. In the absence of renal toxicity greater than or equal to CTCAE Grade 2 (serum creatinine >1.5 x ULN) or toxicity requiring dose modification, the dose of carboplatin **will not** need to be recalculated for subsequent cycles, but will be subject to dose modification for toxicity as noted in the protocol.
- 3) Carboplatin doses will be based on the subject’s weight at baseline and will remain the same throughout the study. However, the doses will be recalculated if the patient has a weight change of greater than or equal to 10% from baseline.
- 4) In patients with an abnormally low serum creatinine (less than 0.7 mg/dl), the creatinine clearance should be estimated using a **minimum value of 0.7 mg/dl**. If a patient is currently being dosed using a creatinine value less than 0.7 mg/dl, adjust dose with next planned treatment.
- 5) For trials where patients enter and are treated within less than or equal to 12 weeks of surgery: If a more appropriate (higher) baseline creatinine value is available from the pre-operative period (within 4 weeks of surgery date), that value may also be used for the initial estimation of GFR.

CALVERT FORMULA:

Carboplatin dose (mg) = target AUC x (GFR + 25)

NOTE: the GFR used in the Calvert formula should not exceed 125 ml/min.

Maximum carboplatin dose (mg) = target AUC (mg/ml x min) x 150 ml/min.

The maximum allowed doses of carboplatin are:

AUC 6 = 900 mg

AUC 5 = 750 mg

January 2011

AUC 4 = 600 mg

For the purposes of this protocol, the GFR is considered to be equivalent to the estimated creatinine clearance. The estimated creatinine clearance (ml/min) is calculated by the method of Cockcroft-Gault using the following formula:

$$\text{Creatinine Clearance (ml/min)} = \frac{[140 - \text{Age (years)}] \times \text{Weight (kg)} \times 0.85}{72 \times \text{serum creatinine (mg/dl)}}$$

Notes:

1) Weight in kilograms (kg):

- a. Body Mass Index (BMI) should be calculated for each patient. A BMI calculator is available at the following link: <http://www.nhlbisupport.com/bmi/>
- b. Actual weight should be used for estimation of GFR for patients with BMI of less than 25.
- c. **Adjusted weight** should be used for estimation of GFR for patients with BMI of **greater than or equal to 25**.
- d. Adjusted weight calculation:
Ideal weight (kg) = (((Height (cm))/2.54) – 60) x 2.3 + 45.5

Adjusted weight (kg) = ((Actual weight – Ideal weight) x 0.40) + Ideal weight
- e. If a patient with BMI of greater than or equal to 25 is currently being dosed using actual weight, adjust dose with next planned treatment.

2) The Cockcroft-Gault formula above is specifically for women (it includes the 0.85 factor).

At the time of a dose modification for toxicity:

- 1) If the creatinine at the time of a dose modification is lower than the creatinine used to calculate the previous dose, use the previous (higher) creatinine; if the creatinine at the time of a dose modification is higher than the creatinine used to calculate the previous dose, use the current (higher) creatinine. This will ensure that the patient is actually receiving a dose reduction.
- 2) If the dose of carboplatin (mg) at the time of dose modification, is higher than the previous dose due to the use of the Cockcroft-Gault formula [when the previous dose was calculated using the Jelliffe formula and IDMS to “non-IDMS” conversion (if applicable)], use the same method that was used to calculate the previous dose [Jelliffe formula and IDMS to “non-IDMS” conversion (if applicable)], to calculate the dose of carboplatin (mg) at the time of dose reduction. A legacy carboplatin calculator is available on the GOG website for this purpose. This will ensure that the patient is actually receiving a dose reduction.

January 2011

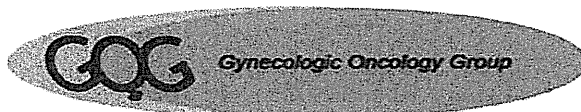
プロトコル文書

日本語版

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-0213 試験実施計画書

プラチナ感受性の再発卵巣癌、原発性腹膜癌および卵管癌に対する二次的腫瘍減量手術の有効性、およびカルボプラチンとパクリタキセル（またはゲムシタビン）の併用療法にベバシズマブを併用維持療法として使用した場合の有効性を検討するランダム化第Ⅲ相比較臨床試験
NCIによる薬剤提供：ベバシズマブ（NSC#704865, IND#113912）（12/19/2011）（10/01/2012）

NCI Version 08/09/2012

（改訂#1～10を含む）

ポイント：

一症例あたり - 14

メンバーシップ - 6、さらに手術適応に関するランダム化割付が行われる場合は6ポイント追加

主任研究者

ROBERT L. COLEMAN, MD
UT MD ANDERSON CANCER CENTER
DEPT OF GYN ONCOLOGY - Unit 1362
P. O. BOX 301439
HOUSTON, TX 77230-1439
(713) 745-3357
FAX: (713) 792-7586
EMAIL: rcoleman@mdanderson.org

共同主任研究者

NICOLA M. SPIRTOS, M.D.
“GOG Website Directory” 参照

共同主任研究者

DEBORAH ARMSTRONG, M.D.
“GOG Website Directory” 参照

共同主任研究者

THOMAS J. HERZOG, M.D.
“GOG Website Directory” 参照

QUALITY OF LIFE 研究代表者

KAREN BASEN-ENGQUIST, PhD
“GOG Website Directory” 参照

QUALITY OF LIFE 研究協力者

JOHN K. CHAN, MD
“GOG Website Directory” 参照

共同主任研究者

PAUL SABBATINI, M.D.
“GOG Website Directory” 参照

統計学担当

MARK BRADY, Ph.D.
“GOG Website Directory” 参照

病理医

RAHEELA ASHFAQ, 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

KATHLEEN M. DARCY, PhD
“GOG Website Directory” 参照

トランスレーショナルリサーチ協力者

MICHAEL BIRRER, M.D., PhD
“GOG Website Directory” 参照

看護師連絡先

MARIA JUNG, R.N.
(713) 745-3897
FAX: (713) 745-4480
EMAIL: mjung@mdanderson.org

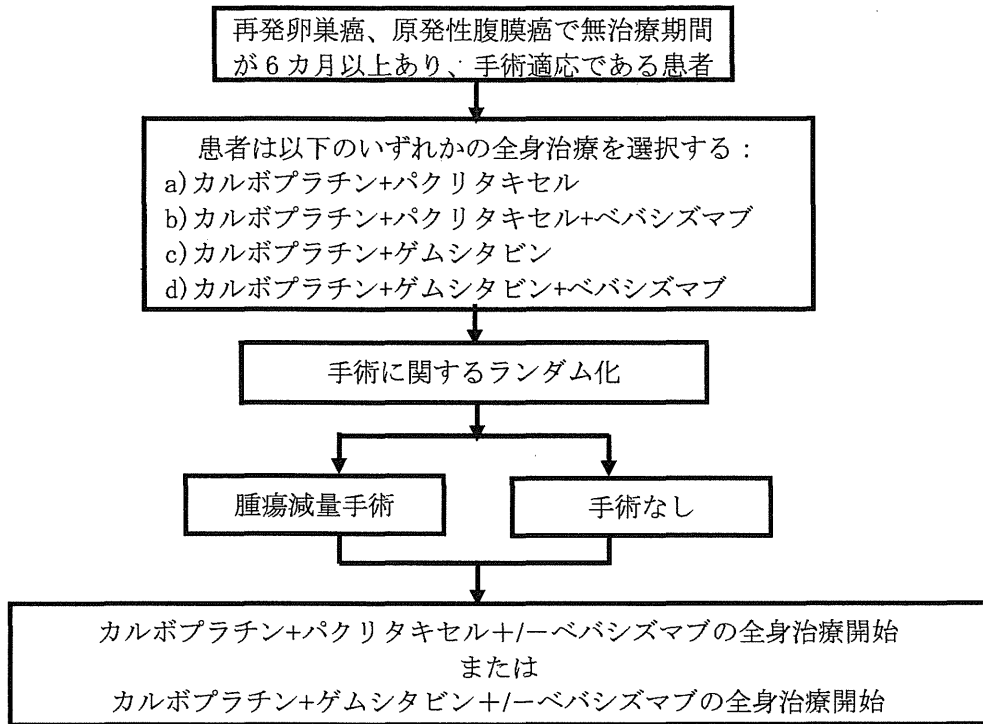
GOG : 患者登録開始 12/06/2007

改訂 08/4/2008
改訂 06/22/2009
改訂 03/15/2010
改訂 08/23/2010
改訂 01/03/2011
改訂 08/29/2011
改訂 09/26/2011
改訂 12/19/2011
改訂 10/01/2012

GOG-Japan : 作成	08/28/2009	Ver.1.0
改訂	04/02/2010	Ver.2.0
改訂	09/24/2010	Ver.3.0
改訂	01/21/2011	Ver.3.1
改訂	08/12/2011	Ver.6.1
改訂	09/06/2011	Ver.7.0
改訂	10/06/2011	Ver.8.0
改訂	01/18/2012	Ver.9.0
改訂	10/22/2012	Ver.10.0

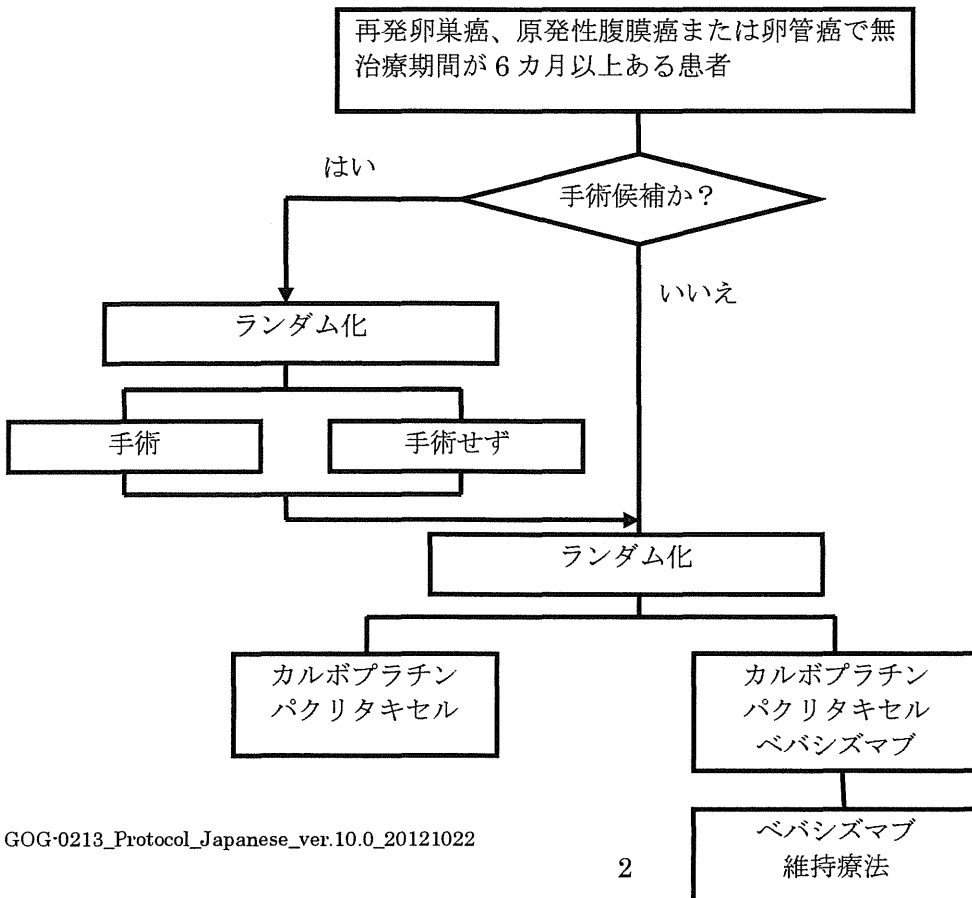
このプロトコルは GOG によってデザイン・作成された。施設 IRB 承認を得て、試験への患者登録を行う目的として作成されている。他のいかなる目的での利用あるいは改変は認められない。同様に GOG はこのプロトコルの無許可の使用に対する責任を負わない。

8/29/2011からのシエーマ (08/29/11) (12/19/11) (10/01/2012)



下記のシエーマは、12/6/2007 から 8/28/2011 までの間のものである。化学療法レジメンは目標症例登録数に達したためランダム化から削除し、手術に関するランダム化割付のみとする。(上記シエーマ参照)
(08/29/11) (12/19/11)

シエーマ (06/22/09)



本プロトコルにおける検体の必要条件および基礎的研究に関する詳細については、Section 7.32 および Appendix III（検体の手続き）を参照のこと。手術群にランダム化割付がされ、かつ、今回の調査研究に検体が提供され使用されることを承諾する患者からは、二次的腫瘍減量術で採取する保存用の腫瘍組織検体および試験管 2 本分の血液（血清および血漿用）の提出を求めることになっているが、本プロトコルには検体の必要条件が新たに一つ追加された。既に GOG-0213 に登録済みの患者を含め、ランダム化および治療にかかわらず、同意が得られるすべての患者を対象として全血採取を行うことである。GOG-0213 に登録済みの患者に対しては、改めて全採血の承諾を求める必要がある。患者の承諾が得られない場合は、「患者は、血液が今回の調査研究への提供・使用目的で採取されることを承諾しましたか」という質問に対してオンライン検体同意書で「いいえ」を選択し、検体が採取／提供されなかった理由として全血（WB01）用の SP Form item 5 に「患者の承諾が得られない」と入力する。

手術のランダム化後の治療オプションには、カルボプラチンとの併用化学療法として、パクリタキセルもしくはゲムシタビンが含まれる。試験担当医師の判断で、どちらの化学療法もベバシズマブの投与が可能である。もしベバシズマブが選択された場合、疾患進行するか、容認できない有害事象が発生するまで、ベバシズマブの維持療法が行われる。(10/01/2012)

1.0 目的	5
2.0 背景と理論的根拠	7
3.0 患者の適格規準と除外規準	16
4.0 試験のモダリティ	20
5.0 治療計画および登録とランダムマイゼーション	31
6.0 治療の変更	36
7.0 調査項目	44
8.0 評価基準	48
9.0 試験期間	51
10.0 研究のモニタリングと報告方法	52
11.0 統計学的検討	61
12.0 参考文献	69
13.0 秘密保持に関する事項	75
APPENDIX I	76
APPENDIX II	77
APPENDIX IV	78
APPENDIX V	80

Appendix III は GOG-Japan において関係のない箇所であるため日本語概要では省略する。

1.0 目的

1.1 本試験に関する仮説 (08/04/08)

プラチナ感受性の再発卵巣癌、原発性腹膜癌または卵管癌の患者を対象とする本ランダム化第Ⅲ相臨床試験では、2つの主要仮説に取り組む。

- 1.11 補助化学療法の前に手術による二次的腫瘍減量手術を実施することにより、プラチナ感受性の再発上皮性卵巣癌、原発性腹膜癌または卵管癌の患者の全生存期間が延長する。
- 1.12 Second line のパクリタキセルとカルボプラチン併用療法にベバシズマブの併用およびベバシズマブの維持療法を追加することにより、パクリタキセルとカルボプラチン併用療法単独の場合と比較して、プラチナ感受性の再発上皮性卵巣癌、原発性腹膜癌もしくは卵管癌の患者の全生存期間が延長する。

1.2 主要目的

- 1.21 補助化学療法に二次的腫瘍減量手術を加えることにより、プラチナ感受性の再発上皮性卵巣癌、原発性腹膜癌または卵管癌の患者の全生存期間が延長するか否かを判断する。
- 1.22 Second line にベバシズマブを併用、さらにベバシズマブの維持療法を行うことにより、パクリタキセルとカルボプラチン単独の second line 化学療法と比較して、プラチナ感受性の再発上皮性卵巣癌、原発性腹膜癌または卵管癌の患者の全生存期間が延長するか否かを判断する。

1.3 副次的目的 (08/04/08)

- 1.31 Second line にベバシズマブを併用、さらにベバシズマブの維持療法を行うことにより、パクリタキセルとカルボプラチン単独の second line 化学療法と比較して、プラチナ感受性の再発上皮性卵巣癌、原発性腹膜癌または卵管癌の患者の無増悪生存期間が延長するか否かを判断する。
- 1.32 再発初回治療としてカルボプラチンとパクリタキセルによる再治療を受ける患者の両剤に対する過敏症の発症率を前もって判断する。
- 1.33 補助化学療法に二次的腫瘍減量手術を加えることにより、プラチナ感受性の再発上皮性卵巣癌、原発性腹膜癌または卵管癌の患者の生活の質 (QOL) が向上するか否かを、FACT-O TOI (卵巣癌用の試験アウトカム指標) および Rand SF-36 (Rand 社による身体機能尺度) で測定して判断する。
- 1.34 Second line にベバシズマブを併用、さらにベバシズマブの維持療法を行うことにより、パクリタキセルとカルボプラチン単独の second line 化学療法と比較して、プラチナ感受性の再発上皮性卵巣癌、原発性腹膜癌または卵管癌の患者の QOL が向上するか否かを判断する。

1.4 トランスレーショナルリサーチの仮説 (08/04/08)

二次的腫瘍減量手術を受ける GOG-0213 患者から提供される組織および血清の検体において、以下のトランスレーショナルリサーチの仮説を検証する。

- 1.41 疾患の初回再発または死亡に至るまでの期間に関連する分子・生化学的プロファイルを同定することができる。
- 1.42 プラチナ感受性の再発卵巣癌、原発性腹膜癌または卵管癌の患者の、次の治療法に対する感受性/抵抗性を予測する分子決定因子を同定することができる:併用化学療法、併用化学療法にベバシズマブを追加した治療法、および併用化学療法にベバシズマブを追加した後のベバシズマブ維持療法。

1.5 トランスレーショナルリサーチの目的 (08/04/08)

二次的腫瘍減量手術を受ける GOG-0213 患者から提供される組織および血清の検体において、以下のトランスレーショナルリサーチの目的を評価する。

- 1.51 二次的腫瘍減量手術を実施または未実施にて、併用化学療法、併用化学療法にベバシズマブを追加した治療法、および併用化学療法にベバシズマブを追加した後のベバシズマブ維持療法を受けるプラチナ感受性の再発卵巣癌、原発性腹膜癌または卵管癌の患者の、無増悪生存期間に関連する分子・生化学的プロファイルを明らかにする。
- 1.52 カルボプラチンとパクリタキセルの併用化学療法、同併用化学療法にベバシズマブを追加した治療法、および同併用化学療法にベバシズマブを追加した後のベバシズマブ維持療法に対する感受性または抵抗性を予測する分子決定因子を同定する。
- 1.53 研究用に全血 DNA を保管し、一塩基多型 (SNPs) と全生存期間、無増悪生存期間および副作用を含む臨床転帰の評価基準との間の関連性を評価する。(06/22/09)

2.0 背景と理論的根拠

2.1 選択した方法および試験デザインの理論的根拠

卵巣癌は、依然として米国で最も致死率の高い原発性の婦人科悪性腫瘍である。今年には本疾患で 16,000 人以上の患者が死亡すると思われる。その主な理由は、疾患の再発および薬剤耐性の発現である。再発病変が認められる患者は、複数サイクルの多剤併用療法を受ける場合が多い。しかしながら、運良く化学療法に奏効する患者においても、治癒することは稀であり寛解期間は短いことが判明している。再び完全奏効が得られても、通常その期間は最初の無病期間よりも短くなる。再発治療に奏効しない患者の生存期間は 2 年未満である。疾患再発後の有効な治療法の開発は対応しなければならない課題の 1 つであるが、介入によって再発の自然経過が良い方向に変わったことはほとんどない。われわれは、前向きランダム化デザインにおいてこれまでにそのいずれも試験されていない重要な介入である手術と生物製剤を同時併用する集学的治療が生存期間に及ぼす影響を判断するために、この 2 つの介入を取り上げる。

2.2 手術の理論的根拠

新たに診断された進行上皮性卵巣癌患者の生存期間改善における腫瘍減量手術の有効性は、おおむね受け入れられている¹。しかしながら、再発病変が認められる患者に対する腫瘍減量手術の役割はまだ定まっていない²。Second line 化学療法開始前の腫瘍減量手術の重要性は、いくつもの小規模研究で実証されてきた^{1,3,4}。予備結果では、second line 療法前に明白な無病期間がある患者において生存期間延長効果が最大となることが示されている^{1,4,5}。「Optimal 腫瘍減量」に関するさまざまな基準を用いると、報告されている optimal 手術成績の発生頻度は小規模研究で 37%~83% に及んだ⁶。手術成績のばらつきを説明する際の研究コホート、姿勢、技術的手腕および経験の差に関する相対的な重要性は明らかになっていない。まだ発表されてはいないが最大規模の最近の研究では、患者の約 80% で完全摘出手術が行われた⁵。年齢中央値、無病期間中央値、前化学療法の用量、全身状態 (PS)、腹腔内疾患のサイズ、および疾患の位置などの臨床基準からは、その研究の対象患者の病態が少なくとも他の報告書と同程度に進行していることが示唆される^{1,3,4,7}。その調査により、二次的腫瘍減量手術とそれに続く salvage 化学療法によって生存期間が有意に改善されることがあらかじめ実証された。つい最近のシリーズにおける全生存期間中央値は、二次的手術から 34.4 カ月、再発から 35.9 カ月となり、salvage 化学療法に関する文献で一般的に報告されている期間を上回っている。この試験のもう一つの注目すべき結果は、二次的手術前に salvage 化学療法を受けなかった患者の再発診断後の生存期間中央値 (48.4 カ月) が、前治療を受けた患者の全生存期間中央値 (24.9 カ月) を大きく上回ったことであった。さらに、salvage 療法の実施前に手術を受けた患者のおよそ 40% が再発後 5 年以上生存したのに対し、前治療グループではわずか 15% であった。注目すべきは、最近再度受けたプラチナ含有製剤のコースに奏効した患者と二次的手術前に非プラチナ含有製剤の治療を受けた患者の両者とも生存期間は思わしくなく、salvage 化学療法前に二次的腫瘍減量手術を受けた全グループとはほど遠い結果であった。おそらく、その原因は salvage 化学療法による前治療が薬剤耐性を誘発することにあると思われる。とにかく、手術の役割を、二次的腫瘍減量手術を試みる前の複数の salvage 療法および salvage 化学療法による治療戦略に失敗した患者の症状緩和目的に限定することは、その後の生存のチャンスを大きく損なう可能性がある。多施設ランダム化試験の枠内でこの結果を裏付けることによって、再発上皮性卵巣癌患者の生存可能性を劇的に改善することになるかもしれない。

2.3 併用化学療法の理論的根拠 (10/01/12)

再発時に治療を受けることが医学的に適応とされるほとんどの患者は、化学療法を施されることになる。これまで、限られた数の薬剤 (エトポシド、リポゾーマル ドキソルビシン、トポテカンなど) についてこの治療下での投与が正式に承認されてきた。さらに、その他のいくつかの薬剤が研究されており臨床活性を有することが立証されている。これらの新規薬剤に加え初回治療下での標準療法として一般に使用されているタキサン製剤とプラチナ製剤が用いられる。効果をもたらす可能性がある化学療法薬が拡大していく中で、医師はより多くの患者に対してより多くの薬剤をより長期的に投与している。これにもかかわらず、この方法が生存期間の観点から患者にどの程度効果をもたらしているのかについては不明である。

さらなる課題は、再発病変が認められる患者に対して、どの薬剤または薬剤併用をいつ勧めるのかをどのように判断するかである。多くの臨床医は、決定の拠り所として患者の front-line 治療後の寛解期間を参考にしている。6 カ月以上無病の患者は、一般に、プラチナ製剤による再治療に感受性を示す可能性があると思なされる。この治療下でプラチナ単剤を用いる際の奏効性は、新規薬剤で治療を受ける患者に類似する結果をもたらしている。無病期間がより長期間に及ぶ患者に対しては、一次療法として受けた治療に類似するプラチナ製剤とタキサン製剤併用療法による治療が一般に行われる。このような治療理念がどの程度生存期間に影響を及ぼすのかは明らかになっていないが、限られた数のランダム化試験のデータからは以下の点が示唆される：

- トポテカン、ゲムシタビン、リポゾーマル ドキソルビシン、およびパクリタキセルなどの新規の非プラチナ製剤は、ランダム化第Ⅲ相試験のプラチナ製剤と比べて、奏効および生存期間の特徴が類似している。
- プラチナ感受性またはプラチナ耐性患者の間で、これらの新規薬剤における奏効の差は観察されなかった。しかしながら、プラチナ感受性疾患の患者の間で奏効効果が認められないトポテカンと比較して、リポゾーマル ドキソルビシンによる治療では生存期間延長効果が実証された⁸。この理由ははっきりしていないが、どちらかの内因性の薬剤活性または試験デザイン（トポテカンで効果が現れない場合リポゾーマル ドキソルビシンの利用が限定されている）に関連している可能性がある。
- プラチナ製剤、およびプラチナ製剤の併用は、プラチナ感受性患者に対して良好に奏効する^{9,10}。プラチナ製剤とタキサン製剤併用療法は少なくともプラチナ単剤と同程度の有効性があると思われ、ある大規模第Ⅲ相試験のデータでは臨床的に優れていることが示唆されている¹¹。その試験でランダム化割付された対象集団は米国内で一般に治療されている対象集団とは似ていなかったが、より精選された集団を対象としたもう一つのランダム化第Ⅱ相臨床試験では、実際の効果が実質的に確認された¹²。さらに、ゲムシタビンとカルボプラチンのランダム化臨床試験では、プラチナ感受性の患者における無増悪生存期間がカルボプラチン単剤より勝っていることが実証された¹³。生存期間延長効果はその試験のパワーが不足していたため示されなかった。
- 最近、ゲムシタビン、カルボプラチン、ベバシズマブはゲムシタビン、カルボプラチンと比較され、無増悪生存期間の延長（12.4 vs 8.4 カ月、ハザード比：0.48、95%信頼区間：0.39～0.61）、奏効率の向上（79% vs 57%、P 値<0.0001）、および奏功期間の延長（10.4 vs 7.4 カ月、95%信頼区間：0.41～0.70）が証明された。報告の時点では完全ではないが、記録された 50%近い事象において全生存期間延長は見られなかった⁷³。

これらの研究結果から、生存期間改善効果が最大になるのは、プラチナ（およびタキサン）感受性の可能性があると考えられる患者に対してプラチナベース併用化学療法にあると思われる。上記のようにこれらの患者においても手術による生存期間延長効果も期待される。併用療法に手術を追加することによってもたらされる生存期間への影響を検証するために、ランダム化試験を実施する必要がある。

2.31 ドセタキセル

タキサン製剤は、チューブリン重合体の束を安定化させることで微小管脱重合を特異的に阻害して殺細胞効果をもたらす種類の抗がん剤である^{14, 15}。パクリタキセルとドセタキセルの両薬剤はタキサファミリーに属し、従来の化学療法による治療に反応しない腫瘍に対して活性を示す。パクリタキセルは太平洋イチイ (*Taxus brevifolia*) の樹皮から得られるジテルベン化合物であり、ドセタキセルはヨーロッパイチイ (*Taxus baccata*) の針状葉から抽出される化合物、10-デアセチルバッカチンⅢの半合成誘導体である。パクリタキセルとドセタキセルの相対的有効性が臨床的に比較されたことはないが、ドセタキセルは、パクリタキセル

ル耐性腫瘍における臨床活性と同じく、in vitro で活性が増大する。

In Vitro 活性

パクリタキセルと比較したドセタキセルの殺細胞性を、複数のマウスおよびヒトの長期細胞培養系において評価した。ドセタキセルは概して殺細胞性がより強力である (1.3~12 倍) ことが判明したが、この結果は、達成可能な細胞内濃度がより高いこと、微小管に対する親和性がより高いこと、および細胞の流出がよりゆっくりしていることから説明できた¹⁴⁻²¹。さらに、ドセタキセルは、セントロメアの構築に影響を及ぼし、結果的に有糸分裂を停止させる²²。これらの細胞内で起こる事象が、パクリタキセルの場合と比べてドセタキセルの殺細胞性をより強力にする原因となっている可能性がある。その他の抗腫瘍剤との交差耐性に関しては、P388/DOX₃、CEM/VLB 1000 およびチャイニーズハムスター卵巣 AUXB1 系などの多剤耐性細胞株においてドセタキセルに対する交差耐性が認められた²³。しかしながら、低レベルのピンクリスチン耐性を発現するが P-糖タンパク質陽性を呈するチャイニーズハムスター卵巣細胞において、ドセタキセルに対する交差耐性は確認されなかった²³。つまり、多剤耐性表現型を発現するサブラインにおいて、ドセタキセルに対する交差耐性は明確には確認されなかったということになる²⁴。これらの所見は、ドセタキセルがパクリタキセル耐性細胞において活性であることを示す細胞株の研究と一致した¹⁶。加えて、特定の細胞株においてシスプラチンに対する交差耐性は見られなかった^{17,22}。

マウス腫瘍モデルにおける有効性

B16 メラノーマのマウス腫瘍モデルでは、ドセタキセルがパクリタキセルに対して明らかに優位に立っていることが実証され、殺細胞数の常用対数値はパクリタキセルの 2.7 倍を示した²⁵。ドセタキセル 100 mg/m² は、プラチナ耐性卵巣癌に対する second-line 治療として、23~40%の奏効率で有意な活性を示した²⁶⁻²⁸。つい最近、パクリタキセル耐性腫瘍におけるその活性についての研究が行われた。パクリタキセル耐性乳癌に対する 21 日毎のドセタキセル 100 mg/m² の投与では、評価可能な患者 41 人における奏効率は 17.5%であった²⁹。さらに、パクリタキセル耐性卵巣癌に対する同量のドセタキセル投与では、評価可能な患者 8 人において 37.5%の奏効率が最近明らかにされた³⁰。In vitro, in vivo および臨床データによると、ドセタキセルはプラチナ製剤とパクリタキセルの初回療法後に使用する薬剤として非常に有望である。8~48%の患者に発熱性好中球減少が発生し、血液毒性が用量制限毒性となる²⁶⁻²⁸。肝機能が低下するほど、血液毒性は明らかに重症となる³¹。ドセタキセル 100 mg/m² で治療を受ける肝機能障害がある患者とない患者に関する比較研究が最近報告された。SGOT もしくは SGPT が基準値上限の 1.5 倍以上またはアルカリフォスファターゼが基準値上限の 2.5 倍以上と定義される肝機能障害患者においては、発熱性好中球減少が 23.8% vs 12.9% (p=0.06) および毒性による死亡が 11.9% vs 1.7% (P=0.001) とより高い発生率が認められた。従って、この試験には肝機能に関する厳しい基準が必要である。

ヒトにおける有効性

複数の第 II 相試験および 1 件のランダム化第 III 相試験を実施し、原発性および再発卵巣癌に対するドセタキセルの臨床的有効性を評価した。GOG を代表して Rose らが報告し、プラチナおよびタキサン耐性再発病変 (初回療法完了から 6 カ月以内の進行と定義) が認められる患者 60 人において 22.4%の全奏効率 (完全奏効率 5%および部分奏効率 17%) を示した。この試験ではドセタキセル 100 mg/m² が投与された。この用量で患者の 75%に Grade 4 の血液毒性が確認された³²。同様に、Verschraegen らは、耐性がわずかに低い 30 人の評価可能な患者において奏効率 23%および 3.5 カ月の無増悪生存期間中央値を報告した。Grade 4 の顆粒球減少がプロトコルの患者の 72%に発現したが、Rose の試験と同様、高用量 (100 mg/m²) のドセタキセルの影響であった³⁰。Markman は、タキサン耐性卵巣癌患者 30 人においてドセタキセル (75 mg/m²) を評価した。この試験で、タキサン耐性はパクリタキセル療法から 3 カ月以内に進行する場合と定義された。パクリタキセル投与後の間隔がそれより長い患者に対しては、進行した場合、ドセタキセル投与前にパクリタキセルによる再治療が行われた。この試験において、3 人 (10%) の患者に客観的奏効率が認められた。投与量減少の影響と思わ

れるが、血液毒性は低下した (30%、Grade 4)³³。

これらの耐性患者コホートにおける客観的な臨床活性に基づいて、front-line の卵巣癌治療に対するタキサン製剤とプラチナ製剤併用療法を比較するランダム化臨床試験が実施され、最近報告された。Vasey らは、ドセタキセル/カルボプラチン併用療法を業界標準のパクリタキセル/カルボプラチンと比較し、類似する無増悪生存期間 (15.0 vs 14.8 カ月、ハザード比 : 0.97 (0.83~1.13)) および 24 カ月時点全生存率 (64.2% vs 68.9%、ハザード比 : 1.13 (0.92~1.39)) を報告した。1,077 人の患者を対象としたこの試験では毒性が著しく異なり、ドセタキセル併用ではより強力な血液毒性が見られ (Grade 3/4 の顆粒球減少は 94% vs 84%、 $P < 0.001$)、パクリタキセル/カルボプラチンでは感覚と運動の神経毒性がより強くより長く続いた (11% vs 30%、 $P < 0.001$)³⁴。これらの試験により、ドセタキセルの臨床的有効性および安全性が確立され、パクリタキセルとの交差耐性がない可能性が示唆される。ドセタキセルに対する明確な用量反応関係がないことから、われわれは試験開始時点の投与量を 75mg/m² とすることを提案する。

2.4 血管新生を標的とした治療の理論的根拠

血管新生は、固形腫瘍の浸潤および転移を引き起こす基本的な過程の一つである。腫瘍細胞および正常な内皮細胞から局所微小環境へ血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) などの血管新生促進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される可能性がある。卵巣癌の進行および予後に血管新生が中心的役割を果たしているという数多くの証拠がある³⁵⁻³⁸。血管新生のバイオマーカーの発現と上皮性卵巣癌の性質との間には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^{39,40}。抗 VEGF 中和モノクローナル抗体は、さまざまな前臨床固形腫瘍モデルにおいて治療の有効性を実証してきた⁴¹。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 と呼ばれる。ベバシズマブについては、固形腫瘍患者の腫瘍の増殖を阻害する単剤としての使用、および転移性固形腫瘍患者の疾患進行までの期間を遅らせる殺細胞性化学療法との併用による使用に向けて臨床開発が展開されてきた⁴²。プラチナ/タキサン抵抗性の再発上皮性卵巣癌および原発性腹膜癌の患者を対象としたベバシズマブ単剤による最近の第 II 相試験が、GOG (GOG-0170D) から報告された。この第 II 相試験には 62 人が登録され、17.7% の客観的奏効率が観察された⁴³。奏効期間は 10.3 カ月であった。単剤投与時に細胞増殖抑制作用が最大になると推定される化合物にしては、これは極端に異常な観察結果であった。乳癌、腎臓癌、肺癌および結腸癌などのその他の固形腫瘍でベバシズマブ併用時に観察される生存期間延長効果を考えると、卵巣癌患者においては化学療法との併用に関してさらなる調査が必要である。

2.5 殺細胞性薬剤と生物製剤併用療法の理論的根拠

他の固形腫瘍における前臨床研究ならびに最近の第 II および第 III 相臨床試験の証拠から、従来の殺細胞性療法の抗腫瘍活性はベバシズマブとの併用時に増強することが明らかになった。例えば、Devore らは、III B 期および IV 期の非小細胞肺癌患者 99 人に対して、疾患が進行するまで 21 日毎投与によるカルボプラチン/パクリタキセルの単独またはベバシズマブ (7.5mg/kg または 15mg/kg) との併用療法の 3 群によるランダム化第 II 相試験について報告した。奏効率は、化学療法単独群の 31.3% (32 人中 10 人) と比較し、ベバシズマブ併用群の低用量では 21.9% (32 人中 7 人)、高用量では 42.9% (35 人中 14 人) であった。この患者集団での第 II / III 相試験は ECOG により実施され、最終解析が待たれている。

より重要なことは、最近報告された、800 人を超える未治療の転移性大腸癌患者をベバシズマブ 1 年 + Saltz 化学療法による治療 (5-FU/ロイコポリン/CPT-11、IFL) もしくは Saltz 療法 + プラセボ 1 年のいずれかにランダム化割付された第 III 相試験 AVF2107 では、主要評価項目である全生存期間の延長が達成された。その効果のほどは、目指したところをはるかに上回るものとなった。その試験では、無増悪生存期間、奏効率、および奏効期間に関する副次的評価項目も達成された (次表参照)。

	IFL/ベバシズマブ (n=403)	IFL/プラセボ (n=412)	ハザード比 (p 値)
奏効率	44.9%	34.7%	(0.0029)
無増悪期間中央値	10.6 カ月	6.2 カ月	(0.00001)
生存期間中央値	20.3 カ月	15.6 カ月	0.65 (0.00003)

出血、血栓、無症候性蛋白尿および高血圧は第Ⅱ相試験では起こり得る安全性に問題ない症状として同定されたが、この第Ⅲ相試験ではグレード3の高血圧および動脈血栓症のみが明らかに増加した。

既治療の進行大腸癌患者を対象としたこれより最近の大規模ランダム化第Ⅲ相試験の予備結果によると、ベバシズマブと FOLFOX4 (オキサリプラチン、5-フルオロウラシルおよびロイコボリン) として知られているオキサリプラチン療法との併用群は、FOLFOX4 単独群と比較して、生存期間が有意に延長した。E3200 試験として知られているこの試験の効果安全性評価委員会は、全生存期間がベバシズマブ併用群において 17% 延びており、その主要評価項目である全生存期間の延長が達成されたことから、最近の中間解析の結果を公表するように勧告した。具体的に、全生存期間中央値は、FOLFOX4 単独群の 10.7 カ月に対して、ベバシズマブ+FOLFOX4 併用群では 12.5 カ月であった。この試験でベバシズマブ+FOLFOX4 併用治療を受けた患者の死亡リスクは、FOLFOX4 単独治療の患者に比べ、26% (ハザード比 0.74) 低下した。この試験で認められた治療毒性は、ベバシズマブと化学療法を併用した他の臨床試験で観察された有害事象と一致していた。治療毒性には高血圧および出血が含まれており、ベバシズマブ併用群ではより顕著であった。

上記のような多くの第Ⅰ-Ⅲ相試験において、従来のスケジュールおよび用量によるカルボプラチンとパクリタキセル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実証された。

2.6 消化管穿孔/瘻孔

消化管穿孔/瘻孔は稀であるが、ベバシズマブを含む治療ではその発生率が増加した。それらの多くは外科的介入を必要とし、致死的となることもあった。大腸癌を対象とした極めて重要な第Ⅲ相試験 (AVF2107) では、腸管穿孔は IFL のみの治療を受ける患者では 0.3% であったのに対して、IFL/ベバシズマブ治療群では 2% であり、5-FU/ベバシズマブ治療群では 4% であった。再発卵巣癌に対するベバシズマブのさまざまな第Ⅱ相試験シリーズにおいて、消化管穿孔の発生率は 0~14% の範囲であった。ベバシズマブの単独使用または化学療法との併用によるランダム化第Ⅲ相試験はこれまで実施されていない。卵巣癌を対象とするベバシズマブのオープンラベル第Ⅱ相試験において Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP) に報告された症例の検討では、この合併症のリスク因子を特異的に分離しなかったが、ほとんどの患者には大量に前治療が施されており、腹部腫瘍が認められた (2005 年 10 月 4 日、CTEP IND Action Letter)。消化管穿孔は、胃/食道癌、膵臓癌、または憩室炎および胃潰瘍などの併存する消化管疾患がある患者においても報告されている。ベバシズマブ投与を行っている患者に腹痛、原因不明の発熱、または直腸/腹腔内膿瘍が認められる場合は、鑑別診断に消化管穿孔を含めるべきである。

2.7 臨床試験デザインの理論的根拠 (10/01/12)

再発上皮性卵巣癌および原発性腹膜癌の患者から得た予備的な第Ⅱ相試験のベバシズマブ単独投与データ、ならびに標準化学療法単独群と比べてベバシズマブと標準的な殺細胞性化学療法との併用群が生存期間延長効果を示した転移性大腸癌患者を対象とする第Ⅲ相試験の結果に基づいて、標準化学療法との併用を評価するためにベバシズマブが採用された。最近、ゲムシタピンおよびカルボプラチンとベバシズマブの併用化学療法に続くベバシズマブの維持療法が、プラチナ感受性の再発卵巣癌患者の無増悪生存期間を延長させる証拠が観察された⁷³。ベバシズマブの作用機構により、この患者集団における無増悪生存期間または全生存期間の延長については、疾患が進行するまでの継続療法が効果をもたらす可能性がある。したがって、併用化学療法を、カルボプラチン/パクリタキセル/ベバシズマブ併用療法またはカルボプラチン/ゲムシタピン/ベバシズマブ併用療法に続くベバシズマブ維持療法と比較する。

2.8 過敏症評価の理論的根拠

再発病変の治療用としてプラチナおよびタキサン化合物の使用が拡大することにより、問題のある薬剤特異的な過敏反応 (HSRs) への意識が高まることとなった⁴⁴⁻⁴⁸。顔面紅潮、呼吸困難/気管支痙攣、背痛、胸部不快感、掻痒症、紅斑、悪心、低血圧そして時には徐脈/頻脈などの症状が現れ、患者にとっては深刻な問題となっている。プラチナ製剤に関しては1970年代に、パクリタキセルに関しては1980年代に既に報告されていたが、予防投与によって、担当医師がしばしば投与の中止を必要とするほど重篤であるとみなすこれらの反応を完全に根絶することはできていない。Markman は、カルボプラチンを投与した205人について報告し、24人(12%)に中央値で8コース後に過敏反応が発現したことを立証した。同氏の指摘によると、予防投与を行わない場合、同剤で再治療を受けた3人のうちの1人のみに投与を実施することができた⁴⁹。しかし、最近、何人かの医師から、小規模の単一施設試験において、カルボプラチンとパクリタキセルの両方またはその一方に過敏反応が現れる患者を対象とした再治療プログラムが成功したことが報告された。これらの治療法には、より時間をかけて行う投与、長期的に繰り返す前処置の予防投与および徐々に増量する投与などが含まれており、おおむね成功している。Brown らは、婦人科悪性腫瘍の治療中、32人に過敏反応が現れたことを報告した。23人は再発卵巣癌または腹膜癌であった。プラチナ製剤(シスプラチンとカルボプラチン)およびパクリタキセルに対する反応が観察された。17人に対して脱感作プロトコルを実施し、再治療を試みた。プラチナ過敏反応8人のうち7人およびパクリタキセル過敏反応10人のうち8人において、脱感作後の再治療に成功した。Lee らによる報告においても、脱感作プロトコルの使用により、57人(255コース)においてパクリタキセル、カルボプラチンまたはその両剤の再投与が成果を挙げた。患者の12%には、初回症状(index event)よりも程度が軽いとされる画期的な症状が認められており、これらの症状も良くコントロールされてその後の再治療が可能であった⁴⁸。

過敏症の発症率は、パクリタキセルとプラチナ製剤による再治療が極めて一般的なこの時代においてもほとんど分かっていない。推定される範囲は、パクリタキセルに対しては2~16%およびシスプラチンとカルボプラチンに対しては5~20%であり、後者の発症率が高いことが報告されている。これまでのところ、再発治療下でこの発症率を評価する前向き試験は行われていない。情報を入手し、投与によるこれらの深刻な合併症を回避するための再治療を予想または修正する対策を講じる必要がある。

2.9 QOL 評価の理論的根拠

本試験の生活の質(QOL)部分では次の2点に焦点を絞っている:腫瘍減量手術、およびsecond-lineのパクリタキセルとカルボプラチンにベバシズマブを追加し、さらに維持療法を行うことの影響を評価すること。

手術のランダム化に関する主なQOL問題は、腫瘍減量手術がその抗腫瘍効果によって生活の質を改善するかどうかである。腫瘍減量手術は腫瘍組織量を減少することで生存期間を延長し、QOLを改善する可能性があるが、手術による合併症の可能性および手術からの復帰がQOLに悪影響を及ぼすことがあるという理由から、この問題を評価することは重要である。このように、二次的腫瘍減量手術は、患者が手術や合併症から回復する間、当初は生活の質を低下させる可能性があり、その後腫瘍組織量の減少によって生活の質が改善される。

化学療法に関する主なQOL問題は、second-lineのカルボプラチンとパクリタキセルにベバシズマブを追加し、その後ベバシズマブによる維持療法を行うことが、カルボプラチンとパクリタキセル併用療法と比べて、生活の質をより良くするかどうかである。維持療法の追加によって、疲労感、皮疹、および下痢などの追加毒性が現れることがある⁵⁰⁻⁵²。これらの毒性は、生活の質のさまざまな領域に影響を及ぼす可能性がある。

生活の質は、卵巣癌患者に特有の懸念を測定する下位尺度に加え、身体的、機能的、社会的、および心理的健康感を測定する、37項目から成る質問票 the Functional Assessment of Cancer

Therapy-Ovarian (FACT-O)を用いて評価を行う。何らかの癌を患っている患者に対する使用が適するとされるFACT-G (General)は、身体的、機能的、社会的、および心理的健康感の下位尺度から構成される。FACT-Gのバージョン4は広く使用されており、心理測定テストを実施し、以前のバージョンで発表されたこれまでのデータと一貫する高い信頼性と妥当性を実証している。FACT-O (FACT-Gの下位尺度+卵巣癌に特有の下位尺度)のバリデーション検討では、全体の尺度および下位尺度は、質問項目一貫性に対する信頼性(0.74~0.92)および繰り返し再現性に対する信頼性(0.72~0.88)でvery goodからexcellentであった⁵³。FACT-Oの妥当性は、生活の質に関する他の測定値との相関関係から、ならびに全身状態(PS)、治療状況、および病期との関係から実証された。FACT-O、特に身体的健康感、機能的健康感、および卵巣癌の下位尺度は2~3カ月間の全身状態(PS)の変化に敏感であった。QOLに及ぼすベバシズマブ関連の副作用の影響を評価するために、FACIT測定システムから皮疹、外見に対する懸念、下痢、疲労感、および食欲に関連する質問を追加した(「追加懸念(TSE)」とする)。

生活の質に及ぼす手術の影響を評価するために、患者はRand 36-Item Short Form Health Survey (Rand SF-36)身体機能下位尺度のすべての項目に記入する。身体機能(PF)下位尺度は、あらゆる病状の患者の生活の質を評価するようにデザインされた、生活の質に関する国際的な質問票であるRand SF-36の中の10項目の下位尺度から成る⁵⁴⁻⁵⁶。

身体機能下位尺度は、日常生活動作に関する項目から構成される。歩行、階段を上ること、入浴、着替え、および身体活動を行うことである。各項目は、患者の健康状態による活動の制限について「制限されない」から「非常に制限される」までの3段階の尺度で評価される。身体機能下位尺度の質問項目一貫性はexcellentであり、 α 係数は0.89~0.92の範囲である⁵⁶。身体機能下位尺度は、他の身体機能測定値(Sickness Impact Profile [SIP], $r=0.67\sim0.78$; shortened Arthritis Impact Measurement Scale [sAIMS], $r=0.60$)と有意に相関することが判明した。身体機能下位尺度が病状の重い患者と軽い患者を識別したことによって、妥当性はさらに証明された⁵⁷。その上、身体機能下位尺度は、手術(非小細胞肺癌治療の胸部手術、腹部大動脈瘤修復、および完全股関節形成術⁵⁸)後の機能における変化に反応し、腹腔鏡手術と観血手術の間^{59,60}ならびに結腸手術後の硬膜外鎮痛と自己調節鎮痛の間⁵⁷の生活の質における違いに敏感であることが判明した。2,474人の調査対象者に基いて、身体活動が制限される患者に対しても、性別および年齢グループによってSF-36のすべての下位尺度に対して基準が作られた^{58,59}。

生活の質に関する術後特有の問題を測定するために8つの質問が含まれる(「追加懸念(S)」とする)。これらの質問では、疼痛、疲労感、術創に関する問題、および造瘻器具などの問題を取り扱う。同様の質問は、GOG-0152 (Suboptimal III期上皮性卵巣癌患者を対象とする、インターバル二次的腫瘍減量を伴うシスプラチンとタキソール[®] vs シスプラチンとパクリタキセルによるランダム化第III相試験)で使用された。いくつかの質問はFACIT生活の質測定システムの質問票から採用した⁶¹。他の質問はFACITの質問様式と類似するように作成した。

2.10 トランスレーショナルリサーチの背景と理論的根拠(08/04/08)

本プロトコルのトランスレーショナルリサーチの構成は、再発卵巣癌の分子・生化学的表現型に焦点を絞る。初回療法に奏効する進行卵巣癌患者の大部分が再発することはよく知られている。しかしながら、解析用に入手することが総体的に難しいことから、これらの再発腫瘍は本質的に分子の謎のままである。GOG Tissue Bank 概要では、卵巣癌の検体の5%未満はその組織源が原発腫瘍以外であることが明らかにされた。さらに、保管されている再発卵巣癌の検体で臨床データが添付されているのはわずか22検体であった。

本プロトコルは、これらの腫瘍を研究し、分子レベルで特徴付け、オリジナルの原発腫瘍と比較し、疾患再発および薬剤感受性変化の根拠を確定する最良の機会を提供する。過去5年間に、マイクロアレイ技術を用いた癌の発現プロファイリングに関する原稿が600以上も発表されており、これは、腫瘍生物学と臨床的相関に関する問題を模索する上でこの方法の有用性が認識されていることを示すものである。ヒト癌の分子的分類に適用されるようなクラス予測およびクラス発見の原則は、