

	試験 治療前	殺細胞性化学療法と ベバシズマブ/プラセボの 治療期間 (フェーズ A)			殺細胞性化学療法後 の、ベバシズマブ/ ラセボのみの 治療期間 (フェーズ B)		治療後
		毎 週	各サイ クル前	1サイク ルおきの 治療前	各サイ クル前	1サイク ルおきの 治療前	
観察と検査	新規 研究 治療前						2年間は3ヶ月毎、 3年間は6ヶ月毎、 その後は1年毎
聴力検査	10						
心電図 (EKG)	1						
画像診断	1, 11			12, 20		12, 20	12
胸部 X-Ray	1, 13						
血清 CA-125	1, 14		15, 20			15, 20	X
QOL Survey	X, 16			16		16	16
切創確認	X	17					

\* プロトロンビン時間国際標準比 \*\* 部分トロンボプラスチン時間

1. プロトコル治療開始の28日以内のもの。
2. ベバシズマブ/プラセボ療法の初回サイクルの間(通常は禁忌でない限りプロトコル治療の2サイクル目)、最低でも週1回血圧を測定する。
3. プロトコル治療開始の14日以内のもの。
4. プロトコル治療による次サイクル投与の4日前以内のもの。
5. 数値が最低値から回復するまで毎週。
6. 尿蛋白はUPCR(詳細は9.3.2参照)により判定。患者が本研究に参加可能であるためにはUPCR < 1.0が必要。
7. ベバシズマブ/プラセボを受けている患者は、ベバシズマブ/プラセボの1回おきの投与量の前の尿蛋白クレアチニン(UPC)比のため尿分析により観察。
  - UPC ratio < 3.5: ベバシズマブ/プラセボ継続
  - UPC ratio > 3.5: UPC 比 < 3.5 になるまでベバシズマブ/プラセボ延期。治療が蛋白尿のため2ヶ月を超えて延期となった場合には、ベバシズマブ/プラセボ中止。
  - Grade4 もしくはネフローゼ症候群: ベバシズマブ/プラセボ中止。
8. 臨床的に適応となる場合
9. 予防的あるいは治療的にワーファリンによる抗凝固療法を受けている患者では、PT INR は各治療の前に観察。予防的ワーファリンではPT INR > 1.5、極量のワーファリンが投与されている場合にはPT INR が治療域を超えると、治療は延期。
10. 聴力障害の既往がある患者は、臨床的に適応があれば検査を繰り返すこと。
11. 少なくとも腹部と骨盤を含む初回のCT、MRIは、術後残存病変の拡がり进行评估するために登録してプロトコル治療を開始するまでの4週以内に施行。
12. 病変の画像的経過観察。9.5.1(2)3)の基準による病変の進行がなければ、初期のCT、MRIで測定可能病変の有無に関わらず、初期の治療前評価と同じモダリティで同じフィールドを囲む画像診断を、以下のスケジュールで繰り返す。
  - a) フェーズAの3サイクル後(4サイクル目の前)
  - b) フェーズAの6サイクル後(ベバシズマブ/プラセボ、7サイクル目の前)
  - c) フェーズB治療中は次のとおり: 10サイクル(11サイクル前)、14サイクル(15サイクル前)、18サイクル(19サイクル前)、22サイクル(治療1日目の4週以内)
  - d) 全てのプロトコル治療の完了後、2年間は3ヶ月毎、3年間は6ヶ月毎、その後は1年毎。
  - e) 全てのプロトコル治療中あるいは完了後、9.5.1(2)3)による病勢進行の基準を満たしていない血清CA-125値の上昇を含む、病勢進行が臨床に疑われる場合。  
これらの評価の基づきレスポンスが(CRまたはPR)が確認された場合、RECIST基準による効果の維持期間を確認するために4週間後以上で3ヶ月以内に同じ方法での画像診断が必要。評価のレベル

の確定に関わらず、画像診断を上記のスケジュールで繰り返す。

9.5.1 (2) 3) のガイドラインに基づいて病勢進行が確定した場合、病勢進行が CA-125 基準のみにより定義された場合を除いて、どのような確定方法であっても、本プロトコルの一部としての画像評価は中止。その際、このような進行が報告されてから 2 週以内に初期の治療前評価と同じモダリティで同じフィールドを囲む画像を用いる。2/25/2010 以降のスケジュールについては、治験実施計画書 Section10.21 を参照のこと。

13. 胸部の CT または MRI が治療前に施行されていなければならない。
14. 治療前基準値が必要。可能な場合は手術前値も含む。
15. 殺細胞性化学療法完了後の期間中に限り、次の 3 つの条件のうち 1 つでも該当すれば、進行は血清 CA-125 で規定される。1、治療前に CA-125 が上昇していて CA-125 が正常化した患者は、少なくとも 1 週間あけて 2 回、CA-125 が正常上限の 2 倍以上であること、2、治療前に CA-125 が上昇していて CA-125 が正常化しなかった患者は、少なくとも 1 週間あけて 2 回、CA-125 の最低値の 2 倍以上であること、3、治療前に CA-125 が正常範囲の患者は、少なくとも 1 週間あけて 2 回、CA-125 が正常上限の 2 倍以上であること。病変進行が CA-125 基準のみにより定義された場合、このような進行が確認されてから (9.5.1 参照) 2 週以内に初期の治療前評価と同じモダリティで同じフィールドを囲む画像を用いる。CA-125 上昇に基づく病変の進行の基準を満たさない場合、CA-125 モニタリングはスケジュール通り行う。
16. 9.5.1(4) と治験実施計画書 Section 5.4 参照。QOL 調査は 6 回のポイントで行う。
  - ・ ベースラインは 1 サイクル開始前と定義
  - ・ プロトコルで指示された化学療法 4 サイクル目の前 (プロトコルで指示された化学療法をもう行わなくなった場合は、1 サイクル目の 1 日目から 9 週までに)
  - ・ 7 サイクル目の前 (プロトコルで指示された化学療法をもう行わなくなった場合は、1 サイクル目の 1 日目から 18 週までに)
  - ・ 13 サイクル目の前 (プロトコルで指示された化学療法をもう行わなくなった場合は、1 サイクル目の 1 日目から 36 週までに)
  - ・ 22 サイクル目の前 (プロトコルで指示された化学療法をもう行わなくなった場合は、1 サイクル目の 1 日目から 60 週までに)
  - ・ ベパシズマブ/プラセボ療法中止後 6 ヶ月 (22 サイクル目の治療前にプロトコルで指示された化学療法をもう行わなくなった場合は、1 サイクル目の 1 日目から 84 週までに)
17. 9.3.1 参照。筋膜の離開や損傷を認めない肉芽が形成している切開創の患者は適格だが、完全に閉鎖するまで毎週の創検査が必要。切開創に関連した筋膜の離開や損傷のどんな発生も、治験実施計画書 Section6.57 による治療変更のガイドラインに準拠して記載。
18. フェーズ B の終了後はじめて来院した際、UPCR をチェック。1 を超える場合のみ、引き続き治療後のフォローアップ間隔で UPCR をチェック。
19. 前の 1 週間以内で次サイクル開始時にできるだけ近く。
20. 進行がなかった患者は、9.4.5.5 でプロトコル治療を中止する患者も含み、腫瘍の状態を観察するために一貫した方法で追跡が必要。それゆえ、身体診察、CA-125 測定と画像診断による腫瘍の評価のスケジュールは、試験カレンダーのスケジュールに無関係に行う。2/25/2010 以降のスケジュールについては、治験実施計画書 Section10.21 を参照のこと。

## (1) 有効性の評価項目

本試験で PFS イベント発生率は、増悪、再発もしくは何らかの原因による死亡になどによって生じる患者の初めての治療中止イベントの決定が関与する。無増悪生存期間は、まず臨床試験担当医師によって、またそれとは別に X 線画像の独立したブラインド評価および臨床データによって決定される。独立した評価に関する詳細は別途記載する。各治療の効果を評価するための主要観察項目は、以下のとおりとする。

### 1) 主要有効性エンドポイント：

試験担当医師によって決定される無増悪生存期間 (PFS)

2) 副次的有効性エンドポイント：

全生存期間 (OS)

3) 探索的エンドポイント：

独立したブラインド評価者によって決定される PFS

(2) 有効性の判定基準

本研究における効果および増悪は固形がんの効果判定基準 Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)委員会により提案された新国際基準を用いて判定する<sup>25)</sup>。腫瘍病変の最長径（一次元測定）のみを RECIST criteria では使用する。注意：下記に示した基準を使用し、病変を測定可能か測定不能とする。測定可能かどうかに関して“評価可能”という用語は、それ以上の意義や正確性をもたらすわけではなく、使用しないこととする。

1) 定義

測定可能病変：

測定可能病変とは少なくとも一次的に正確に測定可能であり（最長径を測定）、従来の検査法（CT, MRI, X線写真）にて 20 mm 以上あるいはヘリカル CT にて 10 mm 以上の病変であること。すべての腫瘍測定はミリメートル（あるいは小数点のあるセンチメートル）にて記録しなければならない。

測定不能病変：

小さな病変（従来の検査法にて 20 mm 未満あるいはヘリカル CT にて 10 mm 未満）を含む、すべてのその他の病変（あるいは病変部位）は測定不能病変とみなす。骨病変、髄膜病変、炎症性乳房疾患、腹水、胸水・心嚢水、皮膚リンパ管炎・肺リンパ管症、腹部腫瘍（CT あるいは MRI にてフォローされていない）および嚢胞性病変はすべて測定不能である。

標的病変：

すべての病変のある臓器を代表して 1 臓器あたり最大 5 カ所、計 10 カ所までのすべての測定可能病変を標的病変として同定し、ベースライン時に記録・測定しなければならない。標的病変はその大きさ（病変の最長径）と繰り返し正確に測定することのできるという適合性（画像技術もしくは臨床的に）を元に選ばなければならない。全標的病変の最長径 (LD) の合計が計算され、ベースライン最長径の総和として報告される。ベースライン最長径の総和は、客観的な腫瘍反応特性をみる参考として使用される。

非標的病変：

すべてのその他の病変（あるいは病変部位）は非標的病変とみなし、ベースライン時に記録する。1 臓器あたりの病変数が 5 カ所を超えたり、合計の病変数が 10 カ所を

超え、標的病変とみなされなかった測定可能病変も、測定不能病変と同様に非標的病変に含める。経過観察期間を通じて、これらの病変の測定は必要ではないが、その有無については記載しなければならない。

## 2) 測定可能病変評価ガイドライン

### ①腫瘍測定の一般的注意事項

あらゆる測定は定規やノギスを用いたメートル法にて測定・記録すること。ベースライン時のすべての評価はできる限り治療開始に近い時期に行われるべきで、治療開始前4週間以内に実施されなければならない。

注意:放射線照射の既往のある領域に存在する腫瘍病変は測定可能とみなされる場合もあるし、みなされない場合もある。

ベースライン時および経過観察期間中、同定・報告された各々の病変を評価する際には、同一の評価法・検査法を使用しなければならない。画像による評価法と臨床的検査による評価法の両方が治療の抗腫瘍効果に用いられている時には、画像による評価を優先する。

### ②腫瘍測定の特異的方法

- ・臨床的病変： 表在性病変に限り臨床的病変は測定可能とみなされる（皮膚結節，触知可能なリンパ節）。皮膚病変においては病変の大きさが評価のために定規と一緒に撮影したカラー写真が推奨される。
- ・胸部 X 線写真： 胸部 X 線での病変は、境界明瞭でありかつ含気のある肺に周囲を囲まれていれば測定可能病変としてもかまわない。しかしながら、CT が望ましい。
- ・従来型の CT・MRI： スライス厚 10 mm 以下の連続断面で撮像すること。ヘリカル CT では 5 mm の連続再構成アルゴリズムを用いて撮像すること。これは胸部・腹部・骨盤部の腫瘍に適応される。頭頸部腫瘍および四肢の腫瘍では通常特殊な方法を必要とする。  
PET による情報は病変の増大や病変の測定に使用する根拠はない。PET-CT も技術的な要件を満たしていないだろう。使用された、いかなる CT でも RECIST による評価基準を使用すべきである。
- ・超音波： 研究のプライマリーエンドポイントが客観的な効果の評価である場合、超音波を腫瘍病変の測定に使用すべきではない。しかしながら、表在性の触知可能なリンパ節，皮下病変および甲状腺では、臨床的測定の替わりとして使用してもよい。また、通常臨床的診察により評価されていた表在性病変が完全に消失しているかどうかを確認するためには有用であろう。
- ・内視鏡・腹腔鏡： これらの技術の客観的な腫瘍の評価への応用に関してはいまだ十分に評価されていない。これらの使用には一部の専門施設にしかない先進機器と高度

の専門的知識を必要とする。それゆえ、これらの技術の客観的な腫瘍の効果への応用は専門施設での評価の目的に限定すべきである。しかしながら、生検が得られる場合はこのような技術が病理学的完全奏効の確認には有用である可能性がある。

- ・腫瘍マーカー： 腫瘍マーカー単独では効果の評価に使用できない。もし、マーカーが治療前に正常上限を超えていた場合、臨床的に完全奏効とみなすためにはそれらが正常化しなければならない。
- ・細胞診・組織診： これらの技術は特殊な場合（例えば、良性腫瘍が残存している可能性がある腫瘍〔例えば、胚細胞性腫瘍〕の残存病巣）において、部分奏効（PR）と完全奏効（CR）とを区別するために使用することができる。

測定可能な腫瘍が奏効または安定（SD）の基準を満たしている時に、治療中に出現あるいは増悪した体腔液が癌性のものであるかどうか細胞学的に確認することは、奏効か、安定か（体腔液は治療の副作用である可能性もある）、増悪かを区別するために必須である。

### 3) 効果判定基準

#### ①標的病変の評価

##### 完全奏効（CR）：

すべての標的病変の消失。

##### 部分奏効（PR）：

標的病変の最長径（LD）の総和がベースライン時と比較して少なくとも30%減少した場合

##### 進行（PD）：

標的病変の最長径の総和が治療開始後最小の最長径の総和と比較して少なくとも20%増加した場合、あるいは1つ以上の新病変が出現した場合。

##### 安定（SD）：

治療開始後最小の最長径の総和と比較して、PRとするだけの十分な縮小ではない場合あるいはPDとするだけの十分な増大ではない場合。

#### ②非標的病変の評価

##### 完全奏効（CR）：

すべての非標的病変の消失、および腫瘍マーカー値の正常化

注意：血清CA125値が治療前に正常上限以上であった場合、完全奏効とみなすためにはこれらが正常化する必要がある。

##### 不完全奏効：

##### 安定（SD）：

1つ以上の非標的可能病変の存在の持続かつ/または正常範囲を超える腫瘍マーカー

一値の持続

進行 (PD) :

1 つ以上の新病変の出現かつ/または既知の非標的病変の明らかな進行

「非標的病変」のみの明らかな増悪は例外的ではあるが、その様な状況下では治療医の意見を尊重すべきであり、その増悪の状態は後日効果判定委員会（あるいは主任研究者）によって確定されるべきである。

・血清 CA125 値にもとづく増悪

以下の 3 つの条件のうち 1 つを満たす場合は、殺細胞性化学療法の完了に引き続く期間に限り血清 CA125 値により増悪を判定することができる。

治療前の CA125 値が上昇しており、CA125 値の正常化がみられた患者では、少なくとも 1 週間の間隔において CA125 値が正常上限の 2 倍以上であることを 2 回示さなければならない。

または

治療前の CA125 値が上昇しており、CA125 値の正常化がみられなかった患者では、少なくとも 1 週間の間隔において 2 回 CA125 値が最低値の 2 倍以上であることを 2 回示さなければならない。

または

治療前の CA125 値が正常範囲であった患者では、少なくとも 1 週間の間隔において CA125 値が正常上限の 2 倍以上であることを 2 回示さなければならない。

CA125 判定基準単独で病変の増悪を決定する際には、その増悪の判定後 2 週間以内に治療前の評価時と同一の検査法と同一の撮像範囲を含む画像診断を施行しなければならない。

・腹水あるいは胸水の出現や増悪

腹水あるいは胸水の出現のみで増悪を疑う場合は細胞診にて確定しなければならない。

### ③最良総合効果の評価

最良総合評価は治療開始から病変の増悪・再発までに記録された最良の効果を指す (PD の判定には治療開始後記録された最小の測定値を比較の対照とする)。患者の最良効果の判定は病変の測定基準と効果の確定基準の両者によりなされる (3) ①および 4) ①参照)

標的病変	非標的病変	新病変	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	不完全奏効・SD	なし	PR

標的病変	非標的病変	新病変	総合効果
PR	PD 以外	なし	PR
SD	PD 以外	なし	SD
PD	いずれでも可	いずれでも可	PD
いずれでも可	PD	いずれでも可	PD
いずれでも可	いずれでも可	あり	PD

注意：

- 健康状態の全体的な悪化により増悪の客観的な証拠が得られないまま治療が中断せざるを得ない患者は「病状悪化」に分類する。ただし、治療中断後も客観的な増悪の証拠が得られるようにあらゆる努力を払うこと。
- 状況によっては、残存病変と正常組織の鑑別が困難な場合がある。完全奏効の評価がこの状況にある時は、完全奏効の状態であると確定する前に残存病変の精査（例えば、吸引細胞診・針生検）することが推奨される。
- 場合によっては、CA125 値の傾向と画像診断や理学検査から得られたデータの間には矛盾がみられることがある。その場合は、CT 又は MRI（及び理学検査）による病状が CA125 に優先されるものとする。例えば、CT、MRI、理学検査上で疾患の根拠が得られ、いずれの領域にも進行がみられない場合は、3) ②記載の CA125 値の上昇では疾患進行を判断するには不十分である。
- 奏効の評価が行われない患者は、試験登録時点で標的病変なし、早期死亡のため再評価なし、または不明（評価不能、データ不十分）のいずれかに分類されることになる。

4) 確定のための測定・奏効期間

①確定

患者が PR か CR の状態にあると決定するためには、最初に効果判定基準を満たしてから 4 週間以降に施行された再評価により腫瘍の測定値の変化を確認しなければならない。

②全奏効期間

全奏効期間とは、測定基準が CR あるいは PR（最初に記録されたのがどちらであっても）を満たした時点から、再発あるいは増悪が客観的に確認された最初の日までの期間をいう（PD の判定には治療開始後記録された最小の測定値を比較の対照とする）。完全奏効期間とは、測定基準が CR を満たした時点から再発が客観的に確認された最初の日までの期間をいう。

5) 客観的効果に関連しない評価に関する定義

全生存期間：

試験登録から死亡（原因が何であれ）または最終生存確認日までの観察生存期間をい

う。

無増悪生存期間：

試験登録から増悪、死亡または最終生存確認日までの期間をいう。

増悪までの時間は、試験担当医師および放射線画像診断の独立した評価 (independent review) によって決定される。独立した評価は Independent Review Facility (IRF) で行われ、放射線科医および腫瘍専門医による放射線診断のブラインド評価やその他の関連する臨床情報から成る。詳細については別途定める。

病変増悪の確定日は下記の決定の方法によって異なる。

- ・ 標的病変の画像診断や触診による最長径の総和が少なくとも 20%増加する、1つ以上の新規病変が発現する、非標的病変の明らかな増悪を認める病変が増悪するなどの場合、増悪日は、画像診断や触診によってこうした病変の進行が最初に発見された日と定義する。
- ・ 腹水や胸水の出現や悪化による病変の増悪の場合、増悪日は細胞診にて確定された日と定義する。
- ・ CA125 の判定基準単独による病変増悪の場合、増悪日は最低値または正常上限 (いずれでも該当するほう) の 2 倍以上の CA125 が測定された最初の日と定義する。確定のための (2 回目の) CA125 値を測定した 2 週間以内に、治療前の初回評価と同一の検査法と同一の撮像範囲を含む画像診断の撮影が必要であることを踏まえ、この画像診断が PD の評価基準を満たすならば、増悪日は画像診断の行われた日と定義する。

無再発生存期間 (測定可能病変を有さない患者の場合)：

試験登録から病変再発、死亡、最終生存確認日をいう。

PS、個々の症状、特有の症状、副作用を含む主観的なパラメータ：

CTCAE v3.0 に従ってグレーディングする。

(3) 安全性の評価項目

1) 安全性エンドポイント：

有害事象の頻度および重症度 (有害事象共通用語規準 (CTCAE) 第 3 版)

(4) 有害事象の報告

1) 有害事象の定義

有害事象とはベバシズマブ/プラセボ投与開始後に起こったあらゆる好ましくない若



しくは意図しない徴候（臨床検査値の異常変動も含む）、症状又は病気のことであり、当該治験薬との関連性は問わない。試験期間中に既存の疾患が憎悪した場合も含む。本試験では、初回治験薬投与開始前のCTCAE V3.0の基準に準じたGradeより、1段階以上悪化した場合を有害事象とする。また、病勢の進行又は新病変の出現は有害事象としては取り扱わない。

## 2) 臨床検査値の異常

以下に該当する臨床検査値異常は有害事象として取り扱う。

- ① 重篤な有害事象の定義に該当する場合
- ② 治験薬の変更に関連した場合（用量の変更、中断又は中止など）併用治療の変更に関連した場合（併用治療の追加、変更、中止など）
- ③ 臨床症状を伴う場合
- ④ その他、臨床的に問題があると判断された場合

## 3) 規制当局(国内)への報告義務のある有害事象

本治験では、薬事法による規定（薬事法 第80条の2および薬事法施行規則 第273条）に基づき、治験施行中に規制当局へ報告対象に該当する有害事象が発生した場合には所定の手順で規制当局へ報告を行う。

### ①重篤な有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象は重篤と判断する。

#### ・死亡

ベバシズマブ／プラセボ投与期間中の死亡：

化学療法との因果関係の有無は問わない。

化学療法終了後の死亡で化学療法との因果関係が否定できないもの：

化学療法による治療関連死の疑いのある死亡が該当。明らかな原病死は該当しない。

#### ・生命を脅かすもの

Grade 4の非血液毒性（CTCAE v3.0における血液/骨髄区分以外の有害事象）

#### ・治療のための入院または入院期間の延長が必要とされる事象

ただし、以下の目的で入院した場合は重篤な有害事象とは取り扱わないこととする。治験開始前に予定された入院、又は遠隔地からの受診のため、被験者の負担を軽減する目的等で事前に計画された入院

#### ・永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの

再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、二次がん等

#### ・後世代における先天性の疾病または異常

- ・その他の医学的に重要な状態

上記、「生命を脅かすもの」から「後世代における先天性の疾病または異常」に該当しないが、医学的に重要と考えられる状態を指す。

## ②ベバシズマブ/プラセボとの因果関係

ベバシズマブ/プラセボとの因果関係を次の5分類で判定する。

1. Unrelated
2. Unlikely
3. Possible
4. Probably
5. Definitely

当該有害事象とベバシズマブ/プラセボとの時間的関係を考慮し、または他の薬剤/治療の介入との因果関係について考慮して、ベバシズマブ/プラセボとの因果関係を判定する。

\*関連性が疑われないと判断した場合（前述1または2の場合）にはその判断理由をカルテに記載する。

## ③有害事象の重症度（grade）の判定

有害事象の重症度（grade）の判定には、CTCAE v3.0を用い、それぞれの事象の定義内容に最も近いものにgradingする。

## (5) QOL

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き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。

本治験では、生活の質（QOL）を評価するために、卵巣癌の評価のために開発されたFunctional Assessment of Cancer Therapy スケール（FACT-O TOI）を用いた。本スケールは、身体状況、機能状況、卵巣癌サブスケールの3つのサブスケールで構成され、患者の自己申告による判定である<sup>26)-28)</sup>。これらに加え腹部不快感についても調査する。調査時期を以下に示す。

1. 第1サイクル前
2. 第4サイクル前（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：  
治療開始後9週目）

3. 第7サイクル前（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：  
治療開始後18週目）
4. 第13サイクル前（化学療法6ヶ月後：治療開始後36週目）
5. 第22サイクル前（治療の終了時：治療開始後60週目）
6. 治療後6ヵ月（治療終了6ヶ月後：治療開始後84週目）

括弧内の時期（週目）は、全治験レジメンを終了していない患者を評価する時期を表す。

#### (6) 附随研究

治験実施計画書（オリジナル）に記載されている、血液・腫瘍組織を用いたトランスレーショナルリサーチには、日本の施設は参加しない。

### 9.5.2 測定項目の適切性

#### (1) 切創確認

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、ベバシズマブ/プラセボの投与は継続されない。

#### (2) 血清 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>29)</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>30)-34)</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。

### (3) QOL

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。

FACT-O TOI は、多角性があり包括的で、疾患に特異的な QOL 質問票として卵巣癌患者に対して選択されている。この質問票は、26 項目からなる自己申告による判定方法であり、特に癌患者用に開発され、臨床試験を含む様々な場面において使用できるように作成されている。FACT-O TOI は次の順に QOL の指標を表し、管理と採点の簡易性のために有用であると認められる：(1)FACT-G, (2)追加の関連事項：卵巣関連, (3)追加項目：胃痛 (GOG-0172 プロトコルより)。

### 9.5.3 有効性の主要評価項目

試験担当医師によって決定される無増悪生存期間 (PFS)。

### 9.5.4 薬物濃度の測定

該当なし。

### 9.6 データの品質保証

本試験では以下を実施することでデータの品質保証を行った。

(1) 試験の実施ならびにデータの作成、記録および報告が、試験実施計画書ならびに平成

9年3月27日付厚生省令第28号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(GCP) および平成15年7月30日付厚生労働省令第106号、平成16年12月21日付厚生労働省令第172号、平成18年3月31日付厚生労働省令第72号、また、平成20年2月29日付厚生労働省令第24号「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の一部を改正する省令」(改正GCP)を遵守して行われることをモニタリングおよび監査を通して確認する。

治験責任医師、治験分担医師および治験実施施設は、モニタリングおよび監査、規制当局による調査の際に、原資料等の本治験に関するすべての治験関連記録の直接閲覧に応じなければならない。

(2) 本治験の自ら治験を実施する者(治験責任医師)は、治験が適正に行われることを確保するため、且つ、改正GCP及び治験実施計画書、手順書に従って実施、記録及び報告されていることを保証するために、本治験の実施施設外の第三者にモニタリング業務を委託する。委託された者(モニター)は、別途定める標準業務手順書(SOP)に従ってモニタリングを行う。

(3) 本治験の自ら治験を実施する者(治験責任医師)は、本治験が治験実施計画書に従って実施され、データが記録、解析されていることの証明を目的とし、治験実施施設外の第三者に施設訪問監査を委託する。監査を委託された者は本治験の実施施設を訪問し、IRB承認文書の確認、被験者同意文書の確認、症例報告書記入データとカルテとの照合(原資料の直接閲覧)等を、別途定める標準業務手順書(SOP)に従って行う。

監査担当者は、監査で確認した事項を記録した監査報告書および監査が実施されたことを証明する監査証明書を作成し、これを治験責任医師および各治験実施施設の長に提出する。

通常の監査に加えて、本治験ではNCIの規定により、GOG Quality Assurance Audit Programの一環として実施する施設訪問監査を少なくとも3年に一度実施しなければならない。GOG-JapanのParent Institutionである鳥取大学医学部附属病院と埼玉医科大学国際医療センターの2施設では、米国GOGのGOG Quality Assurance Audit Committee代表者が監査を実施する。Affiliate Institutionと呼ばれるその他の本治験実施施設については、GOG-Japan参加施設の医師が監査チームを作り、ピアレビュー監査を実施しなければならない。ただし、自らが所属する施設の監査は実施することはできない。

(4) データマネジメントは、GOGのStatistical & Data Center(SDC)において実施する。また、SDCは中央モニタリングを実施する。中央モニタリングの結果は、少なくとも1年に2回Statistical Reportとして全治験責任医師・治験分担医師に報告される。本治験の症例登録状況および国内における重篤な有害事象の発生状況については、GOG-218 治験調整事務局においても定期的に確認する。

GOG-0218 治験調整事務局は、治験実施施設より電子的に報告されたデータおよび重篤な有害事象報告については、GOG へ送信された後に WEB 上より内容確認を行う。紙ベースの症例報告書については治験実施施設より GOG-0218 治験調整事務局へ集め、内容確認を行った後に米国 GOG へ郵送する。

## 9.7 治験実施計画書で計画された統計手法および症例数の決定

### 9.7.1 統計および解析計画

GOG データセンターで回収した全データ（目標登録数 1800 例、各治療群 600 例）を用いた解析計画を治験実施計画書 日本語概要 11.0 に記載した。

なお、日本人症例（目標登録数 約 90 例）のみを抽出した結果をまとめるにあたり、別途解析計画書を制定した。解析計画の概要を以下に示す。

#### (1) 被験者内訳

登録例数、FAS 例数、ESP 例数を治療群ごとに集計する。また登録例、FAS、ESP からの除外例については、例数を集計し、除外理由を治療群ごとに列挙する。

#### (2) 被験者背景

Full Analysis Set (FAS) を対象に被験者背景を治療群ごとに集計する。集計項目は、登録時年齢、体重、登録時 PS、臨床病期、組織型、組織学的進行度である。離散値に関しては例数を集計し割合を算出する。連続値に関しては例数を集計し、平均値、標準偏差、中央値、範囲(最小値-最大値)を算出する。

#### (3) 無増悪生存期間

FAS を対象に、イベント数、打ち切り数、無増悪生存期間中央値とその 95%信頼区間を治療群ごとにまとめる。無増悪生存関数及び無増悪生存期間中央値の推定には Kaplan-Meier 法を用いる。信頼区間の構成には Greenwood の方法を用いる。

#### (4) 全生存期間

FAS を対象に、イベント数、打ち切り数、生存期間中央値とその 95%信頼区間を治療群ごとにまとめる。生存関数及び生存期間中央値の推定には Kaplan-Meier 法を用いる。信頼区間の構成には Greenwood の方法を用いる。

#### (5) 有害事象

Exploratory Safety Population (ESP) を対象に、各有害事象について、Grade 別の発現例数を集計する。Grade3 以上の発現割合とその両側 95%信頼区間を治療群ごとに算出する。各有害事象の信頼区間は F 分布に基づいて構成する。

ESP を対象に、各有害事象について、Grade1 以上の発現割合とその両側 95%信頼区間を治療群ごとに算出し、治療群間の比較 (CT vs. CTB5 または CT vs. CTB+) を行い、集計する。各有害事象の信頼区間は F 分布に基づいて構成する。重篤な有害事象 (SAE) については一覧表にまとめる。

### 9.7.2 症例数の決定

予定登録症例数：約 90 例 (国内)

### 9.8 治験の実施または計画された解析に関する変更

#### (1) 治験実施計画書の変更

##### 1) 治験実施計画書

- ① 本治験の「治験実施計画書 (オリジナル)」は、米国 GOG が作成した英文の治験実施計画書とする。この治験実施計画書は、米国 NCI による承認を得ている。自ら治験を実施する者は、治験実施計画書の表紙に記載された NCI 承認日を確認し、常に最新版の治験実施計画書 (オリジナル) に則り本治験を実施する。
- ② 自ら治験を実施する者は、本治験の資料として「治験実施計画書 (日本語概要)」を作成し、IRB 審議および治験実施時の参考資料とする。
- ③ 自ら治験を実施する者は、本治験の資料として「Appendix for Japanese Institutions」を作成する。これは、日本において本治験を実施するために必要な事項についてまとめたものである。なお、この Appendix の内容はすべて英語に翻訳し、GOG に報告するものとする。
- ④ 日本国内において本治験を実施する際には明らかに関連性のない項目が治験実施計画書 (オリジナル) に記載されている場合は、治験実施計画書 (日本語概要) では省略することができる。
- ⑤ 治験実施計画書の中で、日本の参加施設に全く関係のない記載 (特にトランスレーショナルリサーチと CTSU に関する記載) については、オリジナル版および日本語概要共にグレーアウトして表示する。

本治験で行なわれた治験実施計画書の改訂については、以下の各版及び変更点一覧を付録 16.1.1 に添付した。

- ・ 治験実施計画書 (オリジナル)
- ・ 治験実施計画書 (日本語概要) / 別紙
- ・ Appendix for Japanese Institutions

## (2) 計画された解析の変更

治験実施計画書 日本語概要 11.0 に記載の解析計画から大きな変更はないが、日本人症例（目標登録数 約 90 例）のみを抽出した結果をまとめるにあたり、国内版の解析計画書を制定した（付録 16.1.9）。



## 10. 治験対象患者

### 10.1 患者の内訳

本治験に組み入れられた被験者の内訳を図 10.1-1 に示した。

本治験に登録された日本人被験者が 44 名（CT 20 名、CTB5 12 名、CTB+ 12 名）であり、計画時の 90 名には満たなかった。本治験では登録された 44 名すべての被験者に何らかの治療が施された。

登録・無作為化割付		
CT	CTB5	CTB+
20 名	12 名	12 名
未治療		
0 名	0 名	0 名

図 10.1-1 被験者の内訳

### 10.2 治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの逸脱症例の集計表を表 10.2-1 に示した。実施医療機関別の逸脱症例の集計を 14.1 章に、逸脱症例一覧を付録 16.2.2 に添付した。

治療群別の逸脱内容の内訳は、CT では「治療方法や用量に関する違反」が 6 名で最も多く、次いで「検査スケジュール違反」4 名、「併用療法違反」が 3 名の順で多かった。CTB5 及び CTB+ では「治療方法や用量に関する違反」が各 3 名で最も多かった。

これら逸脱のうち担当医師の判断による临床上必要な措置としての逸脱は、CT で 4 名（「併用療法違反」3 名、「治療方法や用量に関する違反（開始規準）」1 名）、CTB5 で 2 名（「併用療法違反」、「後治療違反」各 1 名）、CTB+ で 2 名（「併用療法違反」、「治療方法や用量に関する違反（その他プロトコル治療）」各 1 名）であった（付録 16.2.2）。

表 10.2-1 治験実施計画書からの逸脱症例

	逸脱症例数		
	CT	CTB5	CTB+
無作為化された被験者数	20	12	12
症例選択規準違反	0	0	0
プロトコル治療中止規準違反	2	1	0
治療方法や用量に関する違反			
開始規準	2	0	0
延期規準	2	0	1
減量規準	0	1	1
投与量	2	2	0

	逸脱症例数		
	CT	CTB5	CTB+
その他プロトコル治療	0	0	1
併用療法違反	3	1	1
後治療違反	1	1	0
検査スケジュール違反	4	0	1
その他	1	0	0

## 11. 有効性の評価

### 11.1 解析したデータセット

解析したデータセットを図 11.1-1 に示した。

なお、解析対象集団は解析計画書において以下のように定義した。

Full Analysis Set (FAS) :

試験治療が少なくとも 1 回以上行われ、その後も有効性に関する何らかの観察が行われたすべての被験者。ただし客観的な適格規準に違反している被験者はこの解析対象集団から除外する。

Exploratory Safety Population (ESP) :

無作為割付され、サイクル 1 以降に少なくとも 1 回、本試験のいずれかの薬剤の投与を受けた症例。実際に投与された治療に関わらず、割り付けられた治療群とする。

本試験には 44 名 (CT 20 名、CTB5 12 名、CTB+ 12 名) が登録された。登録された被験者のうち化学療法剤又は試験薬いずれかの薬剤の投与を受けた全 44 名を ESP とした。ESP44 名のうち病理中央診断により境界悪性腫瘍と判定された CT の 1 名を除く 43 名を FAS とした (CT 19 名、CTB5 12 名、CTB+ 12 名)。

登録・無作為化割付		
CT	CTB5	CTB+
20 名	12 名	12 名
Exploratory Safety Population (ESP)		
20 名	12 名	12 名
不適格		
1 名*	0 名	0 名
Full Analysis Set (FAS)		
19 名	12 名	12 名

\*不適格理由 : Central Pathological Review にて境界悪性腫瘍であると判定されたため

図 11.1-1 解析したデータセット

### 11.2 人口統計学および他の基準値の特性

被験者背景 (FAS) を表 11.2-1 に示した。

年齢は CT 56.37±9.42 歳 (平均値±標準偏差、以下同様)、CTB5 56.75±11.23 歳、CTB+ 56.67±9.66 歳、体重は CT 52.92±10.99 kg、CTB5 49.23±6.48 kg、CTB+ 49.17±7.78 kg

であった。

PS は CT 19 名中 1 名、CTB5 12 名中 3 名、CTB+ 12 名中 2 名が「1 or 2」であり、各治療群ともにその他の被験者はすべて「0」であった。臨床病期は、CT では 19 名中「Stage III Optimally Debulked」9 名、「Stage III Sub-optimally Debulked」6 名、「Stage IV」4 名、CTB5 では 12 名中「Stage III Optimally Debulked」5 名、「Stage III Sub-optimally Debulked」5 名、「Stage IV」2 名、CTB+では 12 名中「Stage III Optimally Debulked」、「Stage III Sub-optimally Debulked」及び「Stage IV」各 4 名であった。組織型は「Serous adenocarcinoma」が CT 19 名中 9 名、CTB5 12 名中 10 名、CTB+ 12 名中 10 名でいずれも最も多かった。組織学的進行度は、CT では「不明」を含む各区分が 19 名中 4~6 名でほぼ均等に分布したが、CTB5 では「2」、「3」及び「不明」、CTB+ では「3」及び「不明」がそれぞれ各 12 名中 11 名と大部分であった。

表 11.2-1 被験者背景 (FAS)

背景因子		治療群		
		CT (n=19)	CTB5 (n=12)	CTB+ (n=12)
年齢	平均値 (標準偏差)	56.37 (9.42)	56.75 (11.23)	56.67 (9.66)
	中央値 (範囲)	57.00 (35.00 - 68.00)	59.50 (38.00 - 72.00)	55.50 (43.00 - 73.00)
体重	平均値 (標準偏差)	52.92 (10.99)	49.23 (6.48)	49.17 (7.78)
	中央値 (範囲)	50.10 (42.70 - 89.00)	48.20 (38.25 - 58.00)	48.38 (38.00 - 62.00)

背景因子		治療群					
		CT (n=19)		CTB5 (n=12)		CTB+ (n=12)	
		対象症例数	%	対象症例数	%	対象症例数	%
PS	0	18	94.74	9	75.00	10	83.33
	1 or 2	1	5.26	3	25.00	2	16.67
臨床病期	Stage III Optimally Debulked	9	47.37	5	41.67	4	33.33
	Stage III Sub-optimally Debulked	6	31.58	5	41.67	4	33.33
	Stage IV	4	21.05	2	16.67	4	33.33
組織型	Serous adenocarcinoma	9	21.05	10	83.33	10	83.33
	Clear cell carcinoma	3	15.79	2	16.67	2	16.67
	Endometrioid adeno	2	10.53	0	0.00	0	0.00
	Mucinous adenocarcinoma	1	5.26	0	0.00	0	0.00
	Mixed epithelial carcinoma	3	15.79	0	0.00	0	0.00
	Adeno. Unspecified	1	5.26	0	0.00	0	0.00
	Other	0	0.00	0	0.00	0	0.00
組織学的進行度	1	4	21.05	1	8.33	0	0.00
	2	4	21.05	3	25.00	1	8.33
	3	5	26.32	4	33.33	6	50.00
	不明	6	31.58	4	33.33	5	41.67