

| | | |
|--------|--|-----------------|
| | for Adverse Events | |
| ESP | Exploratory Safety Population | - |
| FACT | Functional Assessment of Cancer Therapy | - |
| FAS | Full Analysis Set | - |
| FIGO | International Federation of Gynecologic Oncology | - |
| GFR | Glomerular Filtration Rate | 糸球体濾過量 |
| GOG | Gynecologic Oncology Group | 婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構 |
| OS | Overall Survival | 全生存期間 |
| PFS | Progression-Free Survival | 無増悪生存期間 |
| QOL | Quality of Life | 生活の質 |
| RECIST | Response Evaluation Criteria in Solid Tumors | 固形がんの効果判定基準 |
| TOI | Trial Outcome Index | - |
| VEGF | Vascular Endothelial Growth Factor | 血管内皮増殖因子 |

5. 倫理

5.1 治験審査委員会 (IRB)

治験実施計画書および被験者への説明文書は各治験実施施設の治験審査委員会（または IRB）で承認されなければならない。

また、治験中に治験実施計画書(オリジナル)もしくは説明同意文書の内容に改訂があった場合は、治験審査委員会（または IRB）の承認を得なければならない。

治験継続について、少なくとも年に1回以上は各治験実施施設の治験審査委員会（または IRB）の承認を受けなければならない。

治験の実施に先立ち、実施医療機関の IRB において治験実施計画書、症例報告書、患者への同意説明文書および同意書の見本ならびに治験実施の可否について審査され、すべての施設において承認を得た。

なお、以下の実施医療機関では初回審査において、審査結果が「承認（条件付）」または「修正の上で承認する」とされた。「修正の上で承認する」とされた実施医療機関では指示事項の対応後にいずれも承認された。

表 5.1 IRB 審議結果が「承認（条件付）」または「修正の上で承認」とされた実施医療機関

| 実施医療機関 | 審議事項／審査結果 | 指示事項 | 指示事項対応後の審議結果 |
|------------------------------|------------------------|--|--------------|
| 埼玉医科大学 国際医療センター | 治験の実施の可否／ 承認（条件付） | 指示・決定通知書（2007年9月12日）別紙記載の同意説明文書の改訂等 | - |
| 独立行政法人 国立病院機構 四国がんセンター | 治験の実施の可否／ 修正の上で承認する | 同意説明文書 p9. 7行目～9行目 「また、この治験では腫瘍組織そのもの・・・血液の提出はいたしません」の文章を削除。 | 承認する |
| 鹿児島市立病院 | 治験の実施の適否／ 修正の上で承認する | ①「補償制度の概要」の2.補償手続き1)健康被害が発生した場合の対応についての文中で、「必要な措置」とあるのを、「必要な処置」に修正すること。 ②「治験参加にかかる費用と補償」について、誤解の無いようきちんと説明して同意を得ること。 ③科研費の管理は診療科が責任を持って行い、監査を経営管理課で行うこと。 | 承認する |

各実施医療機関で実施された治験審査委員会一覧を付録 16. 1. 3 添付した。

5.2 治験の倫理的実施

本治験に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言に従って治験を実施する。

本治験は GCP (Good Clinical Practice) を遵守するとともに、米国の規制要件および関連通知にも準じて実施する (1. 標題ページ「GCP 遵守の陳述」参照)。

5.3 患者への情報および同意

(1) 被験者への説明

登録に先立って、治験責任医師または治験分担医師は、各治験実施施設の治験審査委員会の承認が得られた説明文書を被験者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

- ・病名、病期、推測される予後に関する説明
- ・本治験が厚生労働省へ医薬品の承認申請を目的とした治験であること
- ・臨床試験 (Clinical trial) と一般診療 (Clinical practice) との違い
- ・本治験のデザインおよび根拠 (意義、登録数、必要性、目的など)
- ・治験の内容

薬品名、投与方法、投与量、治療周期、治験薬の全体の投与期間など

- ・予期される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について
- ・費用負担と補償
ベバシズマブ/プラセボは NCI より無償で供給される。治験期間中の検査や画像診断 (CT や MRI など)、その他の薬や診療にかかる費用は、被験者の加入する健康保険で賄われる。また、健康被害が生じた場合の補償は医療の提供のみ行われ、一般診療での対処に準ずることを説明する。
- ・代替治療法
現在の標準治療法の内容、効果、毒性等
代替治療を選択した場合の利益と不利益
- ・治験に参加することで被験者に予想される利益と可能性のある不利益
- ・病歴の直接閲覧について
臨床試験の品質管理のため、モニター及び監査担当者 (任命された者) が施設長の許可を得て病歴等を直接閲覧すること等モニタリングおよび監査の受け入れに関する説明
- ・同意拒否と同意撤回
治験参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意した後の同意の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと

- ・人権保護

被験者名や個人情報を守秘されるための最大限の努力が払われること

- ・質問の自由

当該施設における治験責任医師の連絡先を文書で知らせ、治験や治療内容について自由に質問できること等を説明する。

(2) 同意

1) 治験についての説明を行い、被験者が治験の内容をよく理解したことを確認した上で、治験への参加について依頼する。被験者本人が治験参加に同意した場合、説明をした医師名、説明を受け同意した被験者名、同意を得た日付を同意書に記載し、医師、被験者各々が署名する。ただし、被験者が未成年（20歳未満）の場合は、被験者の親権者（又は実質的保護者）に治験の参加について同意を得なければならない。

同意文書は複写1部を被験者本人に手渡し、原本はカルテに保管する。

2) 本治験においては、「対訳版」「意識版」の二つの説明同意文書を用いて被験者に説明する。対訳版はGOGが推奨する説明同意文書（英語）を対訳したものを治験調整事務局が準備し、意識版は日本および各施設の状況を考慮して施設ごとに作成する。被験者への主たる説明は意識版を用いて行い、患者署名は意識版にしてもらうことを必須とする。ただし、意識版には対訳版を資料として患者に提供することについて記載されなければならない。対訳版への患者署名については各施設の取り決めに従う。

本治験への登録前に44名から患者から治験参加の同意を取得した。

患者への同意説明文書および同意文書の見本を付録16.1.3に添付した。

(3) プライバシーの保護と被験者識別

被験者の氏名は参加施設からGOGへ報告されない。

GOGにおける登録被験者の同定や照会は、登録時に発行される症例番号、被験者イニシャル、生年月日を用いて行われる。したがって、GOGはこれらすべての情報を症例報告書に記載することを求めている。本治験のすべての関係者は、被験者のプライバシーに配慮し、これらの情報の取り扱いには十分注意しなければならない。

なお、日本の治験参加施設のうち、被験者の同定には被験者識別番号のみを使用するという規定があり、被験者イニシャルの使用が許容されない施設においては、被験者に対して被験者識別番号と同様にダミーのイニシャルを振り当てることとする。被験者識別番号とイニシャルは施設において管理し、モニタリングや監査の担当者はその管理状況をあわせて確認する。

(4) 治験実施計画書の遵守

本治験を実施する者は、被験者の安全と人権を損なわない限りにおいて治験実施計画書を遵守する。

5.4 補償

治験薬に起因して被験者に重篤な健康被害があった場合には、各治験実施施設は、該当施設に法的責任が無くとも「被験者の補償に関わる標準業務手順書」に従って補償を行う。

補償原則は、被験者の損害賠償請求権を妨げるものではない。健康被害が、治験薬および治験目的のために治験実施計画書で使用することが定められた薬剤投与に因るもの、または治験実施計画書に定められた臨床上の介入、または手順に因るものであり、被験者が治験に参加していなければ起きなかったものであれば、その蓋然性も考慮の上補償する。

補償内容は医療の提供とする。

6. 治験責任医師等および治験管理組織

GOG-0218 は、米国においてはFDA(Food and Drug Administration)への承認申請を目的とした治験として実施される。同時に日本においても、GOG が実施する治験に日本の医療機関が参加する方法をとり、厚生労働省への承認申請を目的とした、多施設共同による「医師主導治験」として実施する。2011年2月28日にて本邦での医師主導治験は終了し、以降は臨床試験としてFollow-upを継続することとした。

以下、医師主導治験の終了時点（2011年2月28日）の情報を記載した。

治験責任医師および他の重要な治験参加者の一覧表を付録16.1.4に、自ら治験を実施する者（治験調整医師）の署名を付録16.1.5に添付した。

(1) 組織

1) 自ら治験を実施する者

勝俣 範之（国立がん研究センター中央病院 乳腺科・腫瘍内科 外来医長）

藤原 恵一（埼玉医科大学国際医療センター 婦人科腫瘍科 教授）

紀川 純三（鳥取大学医学部附属病院 がんセンター 教授）

杉山 徹（岩手医科大学附属病院 産婦人科 教授）

高野 忠夫（国立大学法人東北大学東北大学病院 産科 講師）

八重樫 伸生（国立大学法人東北大学東北大学病院 婦人科 科長）

（変更：2010年1月1日以降）

青木 大輔（慶應義塾大学病院 産婦人科 診療科部長）

日浦 昌道（独立行政法人国立病院機構四国がんセンター 婦人科 手術部長）

竹原 和宏（独立行政法人国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター
婦人科 科長）

波多江 正紀（鹿児島市立病院 産婦人科 部長）

竹内 聡（独立行政法人国立病院機構神戸医療センター 婦人科 医長）

（2008年9月16日の当該医療機関での治験中止の決定まで）

2) 治験調整医師

勝俣 範之

国立がんセンター中央病院 乳腺科・腫瘍内科 外来医長

〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1

TEL：03-3542-2511（内線7027）

FAX：03-3542-3815

E-mail：nkatsuma@ncc.go.jp

3) 治験調整事務局

北里大学臨床薬理研究所

臨床試験コーディネーティング部門

〒108-8642 東京都港区白金 5-9-1

担当者：青谷 恵利子、福谷 美紀、野中 美和、川上 温子、沼上 奈美、
石黒 裕子

4) GOG-Japan 連絡先

特定非営利活動法人 婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構 (JGOG)

〒162-0825 東京都新宿区神楽坂 6-22 小松ビル 4階

GOG-Japan 委員会 委員長 藤原 恵一

5) GOG 統計/データセンター

GOG Statistical & Data Center

Roswell Park Cancer Institute

Elm & Carlton Streets, Buffalo, NY 14263-0001 USA

6) 統計解析 (日本国内)

竹内 正弘、道前 洋史

北里大学薬学部臨床薬学研究・教育センター臨床医学

〒108-8642 東京都港区白金 5-9-1

(GOG Statistical & Data Center より入手した日本人データの統計解析を実施)

(2) 治験実施医療機関および治験責任医師

治験実施医療機関および治験責任医師の一覧を付録 16.1.4 に添付した。

(3) 外部委員会等の組織

1) 効果安全性評価委員会

委員：

大津 敦 (国立がんセンター東病院 臨床開発センター長)

有吉 寛 (医療法人丸茂病院 特別顧問)

磯西 成治 (東京慈恵会医科大学附属青戸病院 産婦人科 准教授)

齋藤 俊章 (独立行政法人国立病院機構九州がんセンター 婦人科部長)

渡部 洋 (近畿大学医学部附属病院 産婦人科 准教授)

渡利 英道 (北海道大学病院 婦人科 講師)

藤原 久也 (広島大学病院 産科婦人科 准教授)

(4) 治験に関連する業務受託機関

1) モニタリング業務受託機関 (日本国内)

北里大学臨床薬理研究所

臨床試験コーディネーティング部門

〒108-8642 東京都港区白金5-9-1

TEL : 03-5791-6398 FAX : 03-5791-6399

モニター :

青谷 恵利子、福谷 美紀、野中 美和、川上 温子、沼上 奈美、石黒 裕子

2) 監査業務受託機関 (日本国内)

・中外製薬株式会社

薬事監査部

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1

TEL : 03-3273-1096 FAX : 03-3273-6637

監査担当者 :

高橋 忠晴、藤田 智善、渡辺 園子、渋谷 孝満、島 修介、藤本 真紀子、
細川 恵

・GOG (ピアレビュー監査)

Quality Assurance Audit Committee

Four Penn Center, 1600 John F. Kennedy Blvd

Suite 1020, Philadelphia, PA 19103, USA

監査担当者 :

Frederick Stehman (GOG, Indiana University)

Bette Stonebraker (GOG, GOG Statistical & Data Center)

John Blessing (GOG, GOG Statistical & Data Center)

Sally Bialy (GOG, GOG Statistical & Data Center)

大西 義孝 (GOG-Japan, 鹿児島市立病院)

熊谷 晴介 (GOG-Japan, 岩手医科大学附属病院)

島田 宗昭 (GOG-Japan, 鳥取大学医学部附属病院)

進 伸幸 (GOG-Japan, 慶應義塾大学病院)

長尾 昌二 (GOG-Japan, 埼玉医科大学国際医療センター)

および自ら治験を実施する者

7. 緒言

(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年時点で約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) 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。

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⁸⁾。

分子標的薬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。

(3) 本治験計画の妥当性

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。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。

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。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）。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。

本治験は、平成19年度厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）研究課題名：がん領域における薬剤のエビデンスの確立を目的とした臨床研究（H19-がん臨床一般-030）、およびその後も継続的な厚生労働科学研究費補助金によるサポートを受け、日本国内では医師主導治験として実施する（米国 GOG データセンターに集約された全データから日本人症例のデータを抽出し、データの集計、統計解析を実施）。

8. 治験の目的

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。

8.1 プライマリーエンドポイント

- (1) 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。
- (2) 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+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。

8.2 セカンダリーエンドポイント

- (1) 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。
- (2) 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。
- (3) 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。
- (4) 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。

9. 治験の計画

9.1 治験の全般的デザインおよび計画

本治験は治験実施計画書に以下のように計画して実施した。

(1) 検討した治療法

被験者は表 9.1-1 に示す 3 つの Arm のうちいずれか 1 つの治療を受ける。

表 9.1-1 治療計画の概要

| Arm | フェーズ A レジメン | スケジュール | | フェーズ B レジメン | スケジュール |
|-----|----------------|-----------------------------------|----------|----------------|---------------------------|
| I | 化学療法 | 21日間隔6サイクル | 引き 続き | プラセボ | 21日間隔 7-22サイクル目 で投与 |
| | プラセボ | 21日間隔5サイクル 化学療法2-6サイクル目 で併用 | | | |
| II | 化学療法 | 21日間隔6サイクル | 引き 続き | プラセボ | 21日間隔 7-22サイクル目 で投与 |
| | ベバシズマブ | 21日間隔5サイクル 化学療法2-6サイクル目 で併用 | | | |
| III | 化学療法** | 21日間隔6サイクル | 引き 続き | ベバシズマブ | 21日間隔 7-22サイクル目 で投与 |
| | ベバシズマブ | 21日間隔5サイクル 化学療法2-6サイクル目 で併用 | | | |

注：1 サイクル目の投与はランダムイゼーションから 14 日以内に行う。

注：1 サイクル=21 日ごとの投与間隔、これには 6 サイクル目も含む。

注：フェーズ A は 7 サイクル目（フェーズ B の 1 サイクル目）が始まる時点で終了する。

注：Section 8.0 に規定する病変進行のない、あるいは Section 6.0 に規定する治療の変更を要する毒性が認められない場合にはプロトコル治療のフェーズ A からフェーズ B への移行はスケジュールどおり行わなければならない。これには Section 8.0 に規定する病変の進行はないが腫瘍が縮小していない被験者も含まれる。

注：フェーズ A からフェーズ B への移行には再登録が必要（治験実施計画書 5.1 参照）。

(2) 検討した患者母集団および計画された症例数

初発のステージⅢまたはⅣ期の上皮性卵巣がん、原発性腹膜がん、または卵管がん患者を対象とした。

予定登録症例数：約 90 例（国内）

(3) 盲検化の水準と手法

二重盲検試験

(4) 対照の種類および試験の構成

プラセボ対照 3 群比較試験

(5) 治験への割付け手法

被験者は表 9.1-1 に示す 3 つの治療群のいずれか 1 つに同じ比率で無作為に割り付けられる。

以下の因子を層別因子として、CT、CTB5、CTB+を 1:1:1 の割合で割り付ける動的割付け法を用いる。

1) 病期

- ・全ての残存腫瘍の最大径が 1cm 以下のⅢ期
- ・すべての残存腫瘍の最大径が 1cm 以上のⅢ期
- ・Ⅳ期

2) 治験開始時のパフォーマンスステータス (0 対 1 または 2)

中間および最終報告書には、適格／不適格、割り付けられた試験治療の遵守／不遵守にかかわらず、治験に登録したすべての患者の内訳を記載する。

(6) 治験期間の順序と長さ

日本における本治験予定期間は 2007 年 11 月 6 日より 2017 年 1 月 31 日とする。

(登録予定期間は 2007 年 11 月 21 日より 2010 年 10 月 30 日とする。)

すべての GOG 試験において、GOG より追跡調査終了のアナウンスがあるまで、または日本からの全登録症例が死亡に至るまで長期の追跡調査が必要となる。したがって、治験予定期間に変更があった場合には、速やかに全参加施設へ通知する。追跡調査は、治験薬の投与終了から 2 年間は 3 ヶ月に 1 回、その後 3 年目は半年に 1 回、その後は 1 年に 1 回追跡調査票を WEB より提出しなければならない。

(7) 安全性委員会、データモニタリング委員会または特別な運営・評価委員会

効果安全性評価委員会は、治験調整医師による国内で発生した重篤な有害事象の報告内容を検討し、国内施設からの登録継続の可否やプロトコル改訂に関する意見を含む今後の対応について治験調整医師に文書で勧告する。

効果安全性評価委員会のメンバーは、特定非営利活動法人 婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構 (JGOG) の効果安全性評価委員会に同じとする。

(8) 中間解析

中間解析は実施しなかった。

9.2 対照群の選択を含む治験デザインについての考察

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。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。

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。

9.3 治験対象母集団の選択

本試験の対象は、以下の選択基準に合致し、かつ除外基準に抵触しない患者とした。

9.3.1 選択基準

- (1) 初回の開腹手術により組織学的に診断された、残存病変のあるFIGOⅢ期（肉眼的確認あるいは触知可能）、またはFIGOⅣ期の上皮性卵巣がん、原発性腹膜がん、卵管がんと診断された患者である。少なくとも、病理診断のために組織の生検を行い、原発巣と進行期が確定している必要があり、さらには腫瘍の摘出を得ていることも望まれる。追加手術が行われる場合にはGOGの手術手技マニュアル (<https://www.gog.fccc.edu/manuals/pdf/surgman.pdf>)にのっとり、卵巣がんや原発性腹膜がんに適切な手術が行われなければならない。しかし、術者はGOG手術手技マニュアルのこのセクションにあることすべてを行わないといけないわけではない。Ⅲ期の中で、初回手術で残存病変の長径が1cm以下であるものを“optimal”、それを超えるものを”suboptimal”と定義している。術後画像診断での測定可能病変は適格要件ではない。
- (2) 以下の組織型の患者が適格である：
漿液性腺癌、類内膜腺癌、粘液性腺癌、未分化癌、明細胞腺癌、混合上皮癌、移行上皮癌、悪性ブレンナー腫瘍、その他の定義されていない腺癌（N.O.S.）。しかし、

組織学的に Mullerian 上皮発生の腺癌に合致していないといけない。疑わしい場合には、試験参加の前に治験担当医師はスライドを、この試験に関係していない病理医または必要があれば主任病理医に病理の確認を行うことが推奨される。原発浸潤性腫瘍が卵巣、腹膜、卵管であれば、卵管上皮内癌の合併があってもよい。

(3) 必要な検査所見：

①骨髄機能：好中球数（ANC）が $1,500/\mu\text{l}$ 以上（Common Toxicity Criteria for Adverse Events v3.0（CTCAE）Grade1 に相当）。ANC を、G-CSF 使用等によりコントロールしてはいけない。

②血小板数： $100,000/\mu\text{l}$ 以上（CTCAE Grade 0-1）。

③腎機能：クレアチニン：施設基準の上限値（ULN）の 1.5 倍以下（CTCAE Grade1）。

④肝機能：

・ビリルビン：施設基準の上限値（ULN）の 1.5 倍以下（CTCAE Grade1）。

・SGOT、ALP：施設基準の上限値（ULN）の 2.5 倍以下（CTCAE Grade1）。

⑤神経所見：神経障害（感覚と運動）は CTCAE Grade 1 以下。

⑥血液凝固因子：PT は INR1.5 以下（または肺血栓塞栓症を含む静脈血栓症に対してワーファリン治療を行われている場合には INR が 2-3）、APTT が上限の 1.2 倍未満。

(4) GOG Performance Status=0、1、2

(5) 診断と進行期の確認と腫瘍摘出のための初回手術を 1-12 週以内に行われていなければならない。

(6) 評価病変、もしくは非評価病変 [9.5.1 (2) 1) 参照] を有する。がん関連症状の有無は問わない。

(7) 治験実施計画書 Section7.0 で規定される登録参加前の検査を受けている。

(8) IRB で承認されたインフォームドコンセント（必須）と、個人の健康についての情報の公開の許諾についての同意書（GOG Japan は免除）、患者自身か保護者から署名を得ている。

(9) この研究に参加する患者はいつでも更年期症状に対して、必要最低限のエストロゲン+/-プロゲステロンの補充療法を受けることができる。しかし、試験参加中や病状が進行する前には食欲不振を改善するためにプロゲステロンを使用してはいけない。

9.3.2 除外基準

(1) 境界悪性上皮性卵巣腫瘍（低悪性度卵巣腫瘍であったもの）、もしくは（低悪性度の Ia 期、Ib 期の上皮性卵巣腫瘍や卵管腫瘍などで）手術のみが施行された後に再発した上皮性卵巣がんや原発性腹膜がんや卵管がんは除外される。過去に境界悪性上皮性卵巣腫瘍切除手術の既往があるが、今回それとは全く関係なく新しく進行上

皮性卵巣がんまたは原発性腹膜がんと診断された場合は適格である。どのような卵巣腫瘍に対しても化学療法の既往があってはならない。

- (2) 腹腔や骨盤腔のどの場所においても、放射線療法の既往がある場合には除外される。3年以上前に乳がんや頭頸部がんや皮膚がんに対して行われた局所的放射線療法の既往は容認される。しかし、再発や転移の可能性は否定されなければならない。
- (3) 卵巣がんや原発性腹膜がんや卵管がんに対して行われた術前化学療法を含めて、腹部や骨盤内腫瘍に対して化学療法がおこなわれた場合には除外される。3年より前に局所の乳がんに対して行われた術後補助化学療法は容認される。しかし、再発や転移の可能性は否定されなければならない。
- (4) 上皮性卵巣がんや原発性腹膜がんに対して、標的治療（ワクチンや抗体やチロシン・キナーゼ抑制剤などに限らず）やホルモン療法を受けた患者。
- (5) 内膜癌と同時発生の卵巣がんや子宮体がんの既往がある場合には除外される。しかし、以下の条件をすべて満たす場合にはその限りではない：病期 Ib 期以上ではなく、すなわち筋層侵潤が表層のみで、脈管、リンパ管侵襲がなく、漿液性や明細胞性腺癌やその他の FIGO Grade3 の病変を含み、低分化腺癌ではない。
- (6) メラノーマ以外の皮膚がんやその他上述のような特定のがん、5年以内に他の進行がん罹患した（あるいは、罹患している）患者、または既往のがんの治療が今回のプロトコルの規定に反する場合には除外される。
- (7) 急性肝炎患者または非経口抗生物質による治療が必要な感染症患者。
- (8) 重症の非治癒創傷、潰瘍または骨折患者。28日以内に腹部の瘻孔、胃や腸管の穿孔や腹腔内の膿瘍があった患者。筋膜の裂孔や感染を伴わない創傷治癒過程の肉芽の場合には容認される。しかし、週毎に創部を観察する必要がある（9.5.1 参照）。
- (9) 出血している患者、出血傾向や、凝固異常など病的状態のために出血の可能性が高い患者は除外される。
- (10) 治療初日より6か月以内に以下のような中枢神経障害の既往や症状がある場合には除外される。原発脳腫瘍や通常の治療ではコントロール不可能なけいれん、転移性脳腫瘍、脳血管障害の既往（CVA、脳卒中）、一過性脳虚血（TIA）、治療開始日6ヶ月以前に起こったクモ膜下出血。
- (11) 以下のような臨床的に重症の心血管障害があった場合。
 - ① コントロール不良の高血圧（心臓収縮期に 150mmHg を超える、または拡張期に 90mmHg を超える）
 - ② 登録前6か月以内に心筋梗塞や不安定な虚血があった場合。
 - ③ New York Heart Association (NYHA) Grade II 以上のうっ血心不全（治験実施計画書 Appendix II）。
 - ④ 治療が必要な重症不整脈。無症状または洞調律にコントロールされた心房細動の場合は容認される。
 - ⑤ CTCAE Grade 2 以上の末梢血管疾患（24時間未満の短時間でおさまりに、外科的処

置が不要で一過性の虚血症状の発現)。

⑥6 ヶ月以内の CVA の既往。

- (12) Chinese hamster ovary cell products やその他のヒトまたはヒト化抗体に対して過敏症のある患者。
- (13) 臨床的に有意な蛋白尿患者。尿たんぱくは、尿たんぱくークレアチニン比 (UPCR) によりスクリーニングされなければならない。UPCR は 24 時間畜尿の総たんぱく量を直接反映する値である⁹⁾⁻¹⁴⁾。特に UPCR1.0 は 24 時間畜尿で蛋白 1.0g に相当する。無菌容器に随時尿を少なくとも 4ml 採取すればよい(24 時間畜尿でなくてもよい)。尿たんぱくとクレアチニンレベルを測定するために検査室に送る[個々に依頼する]。検査室はたんぱく濃度 (mg/dL) とクレアチニン濃度 (mg/dL) を測定する。UPCR は次の項目から計算する: たんぱく濃度 (mg/dL) / クレアチニン濃度 (mg/dL)。この試験では UPCR<1.0 の場合に参加可能である。
- (14) 以下のような侵襲のある外科手術が行われた、あるいは行われる可能性がある場合:
- ①ベバシズマブ/プラセボ療法 (2 サイクル) 開始日前 28 日以内に大きな外科手術、開腹生検あるいは大きな外傷があった場合。
 - ②本研究の参加中に大きな手術の可能性がある場合。9.5.1 (2) 3) にあるような病状の進行前に行われた腹部の手術 (開腹、腹腔鏡)、たとえば人工肛門造設術、腸瘻還納術、中間のまたは 2 次的な腫瘍摘出術、あるいは second look operation などの手術が含まれるが、これだけに制限されるものではない。手術手技の分類についての質問は登録前に主任研究者へご相談いただきたい。
 - ③ベバシズマブ/プラセボ療法開始日 (2 サイクル目) の前 7 日以内に生検を行った場合 (2 サイクル)。
- (15) GOG Performance Grade 3 または 4 の患者
- (16) 妊娠中または授乳中の患者。今のところ、動物でも人間でも胎児に対する影響は調べられていない。胎児に対して有害である可能性がある。特にベバシズマブは発生時の血管新生に関与する VEGF を阻害する。また、抗体は胎盤を移行する。このため、ベバシズマブは妊娠中の女性に使用してはならない。胎児の発生に大きな危険が起こりうる。ベバシズマブの乳汁への移行については明確ではないが、多くの薬剤は乳汁へ移行するため、ベバシズマブは授乳中の女性には使用しないこととする。妊娠の可能性のある患者は、臨床試験の治療中、またはベバシズマブ療法終了後最低 6 カ月は避妊の手段を講じなければならない。
- (17) 18 才未満の患者。
- (18) ベバシズマブを含む、抗 VEGF 製剤を使用したことのある患者。
- (19) 腸閉塞の臨床症状や所見があり、点滴および/あるいは中心静脈栄養が必要な患者。
- (20) これまでに述べられていないが、既往歴や状態について、治験担当医師がこの臨床試験に参加するべきではないと判断した場合。この件に関しては試験の主任研究

者や共同主任研究者に相談すればよい。

9.3.3 被験者の登録

被験者登録は GOG Web Menu より行う。治験責任医師または分担医師は、候補患者がある場合はまず治験調整事務局に連絡する。登録票（Fast Fact Sheet）に必要事項を記載し、事前に治験調整事務局へFAXして一緒に適格性の再確認を行う。その後、治験責任医師または分担医師はWebより症例登録を行う。ランダム割付の結果は、Web上で確認することができる。

9.3.4 患者の治療または評価の打ち切り

(1) 治験の中止または中断

治験責任医師は、以下に示す規準に従い、日本国内で実施する本治験を中止または中断せざるを得なくなった場合は、治験実施施設の長および医薬品医療機器総合機構に連絡する。治験責任医師は、該当する施設の治験審査委員会（または IRB）に速やかにその旨を文書で通知し、詳細を説明する。

治験責任医師または治験分担医師は、被験者に速やかにその旨を説明し、的確な事後処理を行う。

(2) 中止または中断の規準

- 1) 治験薬投与の安全性または有効性に関する重要な情報が得られ、GOG が治験継続を不可能と判断した場合
- 2) GOG の Independent Monitoring Committee または日本国内における本治験の効果安全性評価委員会が試験継続を不当と判断した場合
- 3) その他、治験の途中で治験全体を中止または中断せざるを得ない理由が生じた場合

本治験では、独立行政法人国立病院機構神戸医療センターにおいて治験責任医師の異動を理由に IRB で治験中止が審議され、了承された（2008年9月17日）。

9.4 治療法

9.4.1 治療法

治療法の概要を表 9.1-1 に示した。

本治験の1サイクルは21日とする。

各治療群ともフェーズAレジメンでは、化学療法は投与初日から21日ごとの6サイクル投与、ベバシズマブ/プラセボは2サイクルから開始して21日ごとの計5サイクル投与と

する。フェーズBレジメンでは、ベバシズマブ/プラセボは21日ごとに7~22サイクルの投与とする。

化学療法はパクリタキセル 175 mg/m²の IV 3 時間投与に続いてカルボプラチン AUC=6 IV を 30 分で投与する（注:特別な場合に限りドセタキセル 75mg/m² IV 1 時間投与をパクリタキセルの代わりに用いる。パクリタキセルおよびカルボプラチンの投与量は 5mg 刻み、ドセタキセルの投与量は 1mg 刻みで最も近い値としてもよい。治療開始後、10%以上の体重の増減があった場合に限りパクリタキセルおよびドセタキセルの投与量を再計算するべきである。

ベバシズマブ/プラセボは 15mg/kg を IV 投与する。ベバシズマブ/プラセボの投与量は 5mg 刻みとし、最も近い値としてもよい。治療開始後、10%以上の体重の変化があった場合にはベバシズマブ/プラセボの投与量を再計算するべきである。

ベバシズマブ/プラセボは初回投与時には少なくとも 90 分かけて投与する。初回投与で副作用の発現がなければ、2 回目の投与は少なくとも 60 分を超えた時間をかけて行なう。2 回目の投与においても副作用の発現がなければ、それ以降の投与は最短 30 分を超えた時間をかけての投与とする。投与に関連する副作用が生じた場合、その後のすべての投与は、忍容性良好であったうちの最短の投与時間以上をかけて行なうこととする。

〔設定根拠〕

(1) 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^{15, 16)}。

(2) 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。

(3) ベバシズマブ初回投与の時期

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、