

4.0 試験のモダリティ

4.1 カルボプラチン (パラプラチン®、NSC #241240)

- 4.11 製剤組成：カルボプラチンは滅菌済みの凍結乾燥粉末として供給されており、カルボプラチン 50 mg、150 mg および 450 mg 入りの投与 1 回分の点滴静注用バイアルが入手可能である。各バイアルには、カルボプラチンおよびマンニトールが重量にして等量入っている。
- 4.12 溶液の調製：各バイアルの中身は、以下の一覧表に従って、使用直前に USP 注射用滅菌水、5%ブドウ糖液または注射用 USP 0.9%塩化ナトリウム溶液に溶解すること。

<u>バイアル中力価</u>	<u>希釈容量</u>
50 mg	5 ml
150 mg	15 ml
450 mg	45 ml

これらの希釈溶液は、いずれもカルボプラチン濃度 10 mg/mL になる。

注意：アルミニウムはカルボプラチンと反応し、沈殿物が生成して力価が低下する。このため、薬剤と接触する可能性があるアルミニウム部品を含む注射針または静注セットは、カルボプラチンの調製または投与に用いてはならない。

- 4.13 保管：カルボプラチンの未開封バイアルは、調整室温下で遮光保存した場合、包装に記載された有効期間中は安定である。
- 4.14 安定性：指示通りに調製した場合、カルボプラチン溶液は室温で 8 時間安定である。製剤には抗菌防腐剤が含まれていないため、カルボプラチン溶液は希釈した 8 時間後に廃棄することが推奨される。
- 4.15 供給元：ブリストル・マイヤーズ・スクイブ社が販売。

4.16 投与：Section 5.2 参照

4.17 有害反応：

血液：骨髄抑制

消化管：悪心、嘔吐、下痢、腹痛、便秘

神経：末梢神経障害、聴器毒性、視覚障害、味覚変化、中枢神経系症状

腎：腎機能検査値異常（血清クレアチニン、血中尿素窒素、クレアチニンクリアランスなど）

肝：肝機能検査異常（ビリルビン、SGOT、アルカリフォスファターゼなど）

電解質の変動：ナトリウム、カリウム、カルシウムおよびマグネシウムについて報告された血清電解質の異常低値

アレルギー反応：皮疹、蕁麻疹、紅斑、掻痒症、稀に気管支痙攣および低血圧

注射部位の反応：発赤、腫脹、疼痛、血管外漏出による壊死が報告されている。

その他：疼痛、無力症、脱毛。心血管系、呼吸器系、泌尿器系および粘膜系副作用が患者の 6%以下で認められている。心血管系事象（心不全、塞栓、脳血管発作）は 1%未満の患者で致死的であったが、化学療法との関連は認められなかった。稀に、癌に関連する溶血性尿毒症候群が報告されている。倦怠感、食欲不振および高血圧が市販後調査の一部で報告されている。

*カルボプラチンに関する有害事象の総合リストは、FDA 承認の添付文書を参照。

4.2 パクリタキセル (タキソール®、NSC #673089)

- 4.21 製剤組成：パクリタキセルは、太平洋イチイ (*Taxus brevifolia*) から抽出した難溶性の植物由来産物である。溶解性を向上させるため混合溶媒系で溶解し、さらに 0.9%塩化ナトリウム水溶液または 5%ブドウ糖液で希釈する。

パクリタキセルは、ポリオキシエチレンヒマシ油（クレモホール EL）50%および USP 無水アルコール 50%に溶解した 6 mg/mL の 5 mL バイアル（30 mg/バイアル）の滅菌濃縮液として供給される。バイアルの中身は臨床使用の直前に希釈すること。100 mg および 300 mg のバイアルも販売されている。

- 4.22 溶液の調製：パクリタキセルは適切な用量を USP 0.9%塩化ナトリウム注射液または USP 5%ブドウ糖注射液（D5W）500~1000 mL で希釈する（パクリタキセル単剤で使用の際は 500 mL が適当である）。パクリタキセルの可溶化の溶媒であるクレモホールによってポリ塩化ビニル（PVC）の輸液バッグおよび静脈チューブから可塑剤のフタル酸ジエチルヘキシル（DEHP）が浸出するため、パクリタキセルはガラスまたはポリオレフィンの容器で調製する。
注意：パクリタキセルの調製後には、溶液中にわずかな繊維生成（USP Particulate Matter Test for LVPs によって確立された許容範囲内）がみられている。このため、パクリタキセル溶液の投与ではインラインフィルターが必要である。インラインフィルターは、孔径 0.22 ミクロン以下の親水性の微小孔フィルター（例：IVEX-II、IVEX-HP またはその同等品）を薬液注入ポンプから遠位の静脈内輸液通路に取り付けて行うこととする。粒子生成は薬剤の力価低下を意味するものではないが、粒子状物質の生成が過剰に認められる溶液を用いてはならない。
- 4.23 保管：未開封のバイアルは温度 2~25°C（36~77° F）の範囲内で保管可能である。
- 4.24 安定性：市販のパクリタキセルには有効期限を記載したラベルが貼付されている。パクリタキセルは、上記の通り調製した場合でも、すべての溶液が薬剤濃度および調製後の経過時間と直接的に比例してわずかな混濁を呈するが、溶液（0.3~1.2 mg/mL）は物理的および化学的に 27 時間安定である。
- 4.25 供給元：ブリストル・マイヤーズ・スクイブ社が販売。
- 4.26 投与：パクリタキセルは適切な用量および希釈濃度で 3 時間連続の点滴静注にて投与する。パクリタキセルは、静注用ニトログリセリンに用いる静注セット（ポリエチレンまたはポリオレフィン）のような PVC フリーのチューブおよびコネクタを使用した点滴制御装置（ポンプ）により投与する。パクリタキセルを投与するラインからは、他のものは一切投与してはならない。Section 5.2 を参照のこと。
- 4.27 有害反応：血液：骨髄抑制
消化管：悪心および嘔吐、下痢、口内炎、粘膜炎、咽頭炎、盲腸炎、虚血性大腸炎、好中球減少性腸炎
心臓：不整脈、心ブロック、心室性頻脈、心筋梗塞（MI）、徐脈、心房性不整脈
肺：肺臓炎
血圧：低血圧、高血圧（併用薬デキサメタゾンと関連する可能性あり）
神経：味覚、末梢神経障害、痙攣、気分動揺、肝性脳症、脳症
皮膚：浸潤：紅斑、硬結、圧痛、稀に潰瘍、注射部位リコール反応、多形紅斑（例：Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死融解症）
アレルギー：アナフィラキシー様および蕁麻疹様反応（急性）、顔面紅潮、発疹、掻痒症
肝：SGOT、SGPT、ビリルビン、アルカリフォスファターゼおよびトリグリセリド高値、肝不全、肝壊死
その他：脱毛、疲労、関節痛、筋痛、ふらつき、ミオパシー、頭痛
その他、視覚：ちらつきの感覚、かすみ目、閃光性暗点

*パクリタキセルに関する有害事象の総合リストは、FDA 承認の添付文書を参照。

4.3 ベバシズマブ(NSC #704865, IND #113912)

すべての試験担当医師は本プロトコルのコピーを入手するとともに研究者用冊子 Investigator's Brochure (IB) も入手すること。IB は Pharmaceutical Management Branch, CTEP, DCTD, NCI で入手するか、IB Coordinator へのメールまたは電話で入手可能 (e-mail: ibcoordinator@mail.nih.gov, Tel: 301-496-5725)。

- 4.31 **概要**：ベバシズマブはヒト型抗 VEGF モノクローナル抗体（遺伝子組み換え）であり、93%はヒトの、7%はマウスのアミノ酸配列を含む。ヒト IgG 構造とマウス抗原結合補助部位からなる。ベバシズマブは血管内皮増殖因子 (VEGF: vascular endothelial growth factor) がレセプターに結合するのを阻害し、血管新生を抑制する。
- 4.32 **供給方法**：ベバシズマブは透明～わずかに乳白色の非経口投与用無菌液として供給され“ベバシズマブ”は、400mg 毎 (25mg/mL – 16mL) ガラス瓶 1 バイアル中に、リン酸塩、トレハロース、ポリソルベート 20 と注射用滅菌水が含まれる (USP)。
- 4.33 **保管と安定性**：本剤は翌日配達のため、保冷剤を入れて輸送する。受け取り後は冷蔵庫内に保存 (2°C~8°C) し、使用直前まで冷内におくこと。凍結や振盪はしないこと。保管期間に関する研究は進行中である。研究者はロット番号が期限切れの場合、申し出る。バイアルは 1 回使用目的であり抗菌剤は含まれていないので、開封後 8 時間以内に廃棄すること。
- 4.34 **調製**：バイアルには防腐剤が含まれておらず、使用は 1 回限りとする。算出した用量を 0.9% 塩化ナトリウム注射液 100 mL に入れる。いったん 0.9% 塩化ナトリウム注射液で希釈したベバシズマブ溶液は 8 時間以内に投与すること。
- 4.35 **投与**：本剤は点滴静脈内注射で投与する。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おこなう。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おこなうこととする。

ベバシズマブを全量完全に投与するため、静脈点滴ラインを 0.9% 塩化ナトリウム注射液でフラッシュする。以下に、ベバシズマブ静脈点滴ラインのフラッシュについて推奨される方法 2 種類を記載する。

1. ベバシズマブの点滴が完了したら、同薬の点滴バッグに 0.9% 塩化ナトリウム注射液 50 mL を追加する。チューブに残っている液量と同量の液が投与されるまで点滴を継続する。
 2. 空のベバシズマブ点滴バッグを 0.9% 塩化ナトリウム注射液の 50 mL 入りバッグと交換し、チューブに残っている液量と同量の液を点滴する。
- 注記：フラッシュの時間は推奨点滴時間の合計には含まれていない。

- 4.36 **ベバシズマブ (NSC#704865) に関する Comprehensive Adverse Events and Potential Risk List (CAEPR) (08/23/10) (12/19/11)**

The Comprehensive Adverse Event and Potential Risk list (CAEPR) は、薬剤毎に、報告された・あるいは薬剤使用に関連する予期される有害事象 (AE) を、生体システムのカテゴリーに分類し一定の形式で示した表である。包括的な表に加えて、サブセット として Specific Protocol Exceptions to Expedited Reporting (SPEER) が太文字・イタリック体で別カラムに示されている。これらの有害事象 (SPEER) のサブセットは AdEERS を介した NCI への急送報告対象外になるプロトコル固有の有害事象リストである。(以下の注意事項を除く)。より詳細な情報は ‘CTEP, NCI Guidelines: Adverse Event Reporting Requirements

《http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/aeguidelines.pdf》を参照。

注意: SPEER に該当する事象は SPEER 欄の事象名隣の括弧内に示す Grade を超える場合のみ、

急送報告すること。複数の Investigational agents を併用するプロトコルに記載されている CAEPR で、一つの有害事象が異なる SPEER にリストアップされている場合、その有害事象を急送報告するか否かの決定に際しては、より低い Grade を用いる。

Version 2.2, October 21, 2011¹

ベバシズマブ (rhuMab VEGF) と関連の可能性がある有害事象 (CTCAE 4.0 用語)			Specific Protocol Exceptions to Expedited Reporting (SPEER) (旧 : ASael)
Likely (>20%)	Less Likely (≤20%)	Rare but Serious (3%)	
血液およびリンパ系障害			
	貧血		貧血 (Gr. 3)
		血液およびリンパ系障害、 その他 (腎臓の血栓性微小 血管症)	
	発熱性好中球減少		発熱性好中球減少 (Gr. 3)
心臓障害			
		急性冠動脈症候群	
		心不全	
		左室収縮機能障害	
		心筋梗塞	
	上室性頻脈		上室性頻脈 (Gr. 3)
		心室性不整脈	
		心室細動	
耳および迷路障害			
	回転性めまい		
胃腸障害			
	腹痛		腹痛 (Gr. 3)
	大腸炎		大腸炎 (Gr. 3)
	便秘		便秘 (Gr. 3)
	下痢		下痢 (Gr. 3)
	消化不良		消化不良 (Gr. 2)
		胃腸管癒 ²	
	胃腸管出血 ³		胃腸管出血 ³ (Gr. 2)
	胃腸管閉塞 ⁴		
		胃腸管穿孔 ⁵	
		胃腸管潰瘍 ⁶	
	イレウス		
	口腔粘膜炎		口腔粘膜炎 (Gr. 3)
	悪心		悪心 (Gr. 3)
	嘔吐		嘔吐 (Gr. 3)
全身障害および投与局所様態			
	疲労		疲労 (Gr. 3)
	注入に伴う反応		注入に伴う反応 (Gr. 2)
	非心臓性胸痛		非心臓性胸痛 (Gr. 3)
	疼痛		疼痛 (Gr. 3)
免疫系障害			
	アレルギー反応		アレルギー反応 (Gr. 2)
		アナフィラキシー	
感染症および寄生虫症			

	感染症 ⁷		感染症 ⁷ (Gr. 3)
	感染症および寄生虫症、その他（直腸周囲膿瘍）		
傷害、中毒および処置合併症			
		胃吻合部漏出	
	創し開		創し開 (Gr. 2)
臨床検査			
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加		アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (Gr.3)
	アルカリフォスファターゼ増加		アルカリフォスファターゼ増加 (Gr. 3)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加(Gr. 3)
	血中ビリルビン増加		血中ビリルビン増加(Gr. 2)
	心筋トロポニンT増加		
	好中球数減少		好中球数減少(Gr. 3)
	体重減少		体重減少(Gr. 3)
	白血球減少		白血球減少(Gr. 3)
代謝および栄養障害			
	食欲不振		食欲不振(Gr. 3)
筋骨格系および結合組織障害			
	関節痛		関節痛(Gr. 3)
	筋骨格系および結合組織障害、その他（骨端軟骨異形成） ⁸		
	筋肉痛		筋肉痛(Gr. 3)
	顎骨壊死 ⁹		
神経系障害			
	浮動性めまい		浮動性めまい(Gr. 2)
	頭痛		頭痛(Gr. 3)
		頭蓋内出血	
		脳血管虚血	
	末梢性感覚ニューロパチー ¹⁰		
		可逆性後白質脳症症候群	
	失神		
腎および尿路障害			
		急性腎不全	
	血尿		血尿(Gr. 3)
	蛋白尿		蛋白尿(Gr. 2)
		腎および尿路障害、その他（ネフローゼ症候群）	
		尿瘻	
生殖系および乳房障害			
生殖系および乳房障害、その他（卵巣障害） ¹¹			
		膣瘻	
	膣出血		膣出血(Gr. 3)

呼吸器、胸郭および縦隔障害		
	アレルギー性鼻炎	アレルギー性鼻炎 (Gr. 3)
		気管支胸膜瘻
		気管支肺出血
	咳嗽	咳嗽 (Gr. 3)
	呼吸困難	呼吸困難 (Gr. 2)
	鼻出血	鼻出血 (Gr. 3)
	嗄声	嗄声 (Gr. 3)
		呼吸器、胸郭および縦隔障害、その他 (鼻中隔穿孔)
		呼吸器、胸郭および縦隔障害、その他 (気管食道瘻)
皮膚および皮下組織障害		
	掻痒症	掻痒症 (Gr. 2)
	斑状丘疹状皮疹	斑状丘疹状皮疹 (Gr. 2)
	蕁麻疹	蕁麻疹 (Gr. 2)
血管障害		
	高血圧	高血圧 (Gr. 3)
	血栓塞栓症	血栓塞栓症 (Gr. 3)
		血管障害、その他 (動脈血栓塞栓症) ¹²

¹ この表は、薬剤の有害事象記録に従い更新、改訂される。改訂度には、試験責任医師に最新版が配布される。最新版は PIO@CTEP.NCI.NIH.GOV への連絡により、入手可能である。電子メールに氏名、試験責任医師名、プロトコルおよび薬剤名を明記すること。

² 胃腸管瘻には、以下を含む：肛門瘻、腸瘻、十二指腸瘻、食道瘻、胃瘻、胃腸管瘻、直腸瘻、および胃腸障害 SOC 下のその他の部位。

³ 胃腸管出血には、以下を含む：結腸出血、十二指腸出血、食道出血、食道静脈瘤出血、胃出血、痔出血、腹腔内出血、口腔内出血、直腸出血、および胃腸障害 SOC 下のその他の部位。

⁴ 胃腸管閉塞には、以下を含む：結腸閉塞、十二指腸閉塞、食道閉塞、回腸閉塞、空腸閉塞、直腸閉塞、小腸閉塞、および胃腸障害 SOC 下のその他の部位。

⁵ 胃腸管穿孔には、以下を含む：結腸穿孔、十二指腸穿孔、食道穿孔、胃穿孔、空腸穿孔、直腸穿孔、小腸穿孔、および胃腸障害 SOC 下のその他の部位。

⁶ 胃腸管潰瘍には、以下を含む：十二指腸潰瘍、食道潰瘍、胃潰瘍、および胃腸障害 SOC 下のその他の部位。

⁷ 感染症には、感染症および寄生虫症 SOC 下の 75 の感染症を含む。

⁸ 骨端軟骨異形成は、骨端成長板が活動的な若い患者においてみられた。

⁹ ベバシズマブ治療を受けたがん患者のうち顎骨壊死 (ONJ) が報告された症例のうち、多数がビスフォスフォネートの静脈投与を過去または併用療法として受けていた。

¹⁰ 化学療法単独群と比較した試験において、ベバシズマブと化学療法を併用した群において、末梢性感覚ニューロパチー発症率の増加がみられた。

¹¹ 卵胞刺激ホルモン (FSH) 上昇 ($\geq 30\text{mIU/mL}$) を伴う 3 ヶ月以上の無月経と定義される卵巣障害は、術後のベバシズマブと mFOLFOX を受けた患者において mFOLFOX 単剤群と比較し増加した (34% vs 2%)。ベバシズマブの投与中止後、22%の女性において月経の回復および FSH レベル $< 30\text{mIU/mL}$ が認められた。ベバシズマブによる妊孕性への長期的な影響は不明である。

¹² 動脈血栓塞栓症には、内臓動脈虚血、末梢動脈虚血、心臓発作、および脳卒中を含む。

ベバシズマブ (rhuMAb VEGF) との関連は未だ不明だが、ベバシズマブ (rhuMAb VEGF) について報告されたその他の有害事象抜粋：

血液およびリンパ系障害 — 血液およびリンパ系障害、その他 (特発性血小板減少性紫斑病)；播種性血管内凝固

心臓障害 — 心嚢液貯留

全身障害および投与局所様態 — 歩行障害；突然死 NOS

肝胆道系障害 — 肝不全

感染症および寄生虫症—感染症および寄生虫症、その他 (無菌性髄膜炎)

臨床検査—血小板数減少

代謝および栄養障害—低ナトリウム血症

筋骨格系および結合組織障害 — 筋骨格系および結合組織障害、その他 (無腐性骨壊死)；筋骨格系および結合組織障害、その他 (重症筋無力症)

神経系障害 — 味覚異常；末梢性運動ニューロパチー；発作

精神障害 — 錯乱

呼吸器、胸郭および縦隔障害 — 成人呼吸窮迫症候群；肺臓炎；気胸；肺高血圧症

皮膚および皮下組織障害 — 手掌・足底発赤知覚不全症候群；皮膚潰瘍形成

注：ベバシズマブ (rhuMAb VEGF) を他剤と併用投与すると、現在まで知られている他剤による有害事象を悪化させる可能性がある。あるいは、他剤との併用療法では認められなかった有害事象が発生する可能性がある。

(より詳細な有害事象の報告リストは、Investigator' s Brochure を参照。)

4. 37 ベバシズマブの一般的な有害事象

ベバシズマブ単剤または他の化学療法との併用療法の臨床試験における、重症度に関わらず最も一般的な有害事象には、無力症、疼痛、頭痛、高血圧、下痢、口内炎、便秘、鼻出血、呼吸困難、皮膚炎、蛋白尿などがある。Grade3-4 の有害事象で最も多くみられるのは無力症、疼痛、高血圧、下痢ならびに白血球減少である。最も重篤な有害事象としては、生命に関わる、または致命的な出血や動脈血栓塞栓症、消化管穿孔ならびに創離開がある。これらの疾患はさほど多くはないが、プラセボ群や化学療法のコントロール群と比べて、発症すると速やかに進行する。

ベバシズマブの主な有害事象を以下に記述する。総括的な主な有害事象のリストであり、潜在的なリスク (CAEPR) が NCI-CTC v3.0 で、これに記述されている。研究者向けのパンフレットと FDA に参考文献を添付する。

(www.fda.gov/cder/foi/label/2004/1250851bl.pdf)

輸注反応：ベバシズマブの輸注反応は稀 (<3%) であり、重症例は少ない (0.2%)。投与に伴って起こる反応としては発赤、じん麻疹、発熱、硬直、高血圧、低血圧、喘鳴または低酸素があげられる。現在のところ、重症輸注反応が起こった被験者に対する、ベバシズマブによる再投与の安全性に関する情報は、十分に得られていない。

高血圧：高血圧はベバシズマブ投与中の被験者では高頻度にみられ、複数の試験を通して、20-30%の発現率であった。降圧薬の開始または増量が必要になる可能性があるが、ほとんどの場合、薬剤の定期的経口投与でコントロール可能である。しかしながら、高血圧による脳疾患や心臓血管系の後遺症といった重症例の発症が稀に報告されている。ベバシズマブ投与中は頻回に血圧測定をすべきであり、血圧コントロールの目安は一般的な治療に準ずることとする。ベバシズマブの使用はコントロール不能の高血圧患者には避けるべきである。

蛋白尿：蛋白尿はこれまでのところ、すべてのベバシズマブの試験においてみられており、重症度に関しては、無症候性の尿蛋白上昇（発生率は約 20%）から、まれにネフローゼ症候群 (0.5%) まで様々である。2 症例の腎生検による病理組織所見は増殖性の腎糸球体腎炎であった。NCI-CTCAE の grade3 の蛋白尿 (>3.5mg/24 時間尿) はまれであるが、進行腎細胞癌患者ではその危険性はより高くなる。腎細胞癌に対する第Ⅱ相のランダム化Ⅱ相試験において、登録した一部の被験者に対し、24 時間尿を回収したところ、10mg/kg 群 (37 症例中) の 4 症例、3mg/kg 群 (35 症例中) の 2 症例に grade3 蛋白尿が見つかり、placebo 群 (38 症例) にはみられなかった。中等度または重度の蛋白尿を示す患者へのベバシズマブの継続の安全性については十分には検証されていない。

出血：ベバシズマブ治療によって出血の発生率は増加する。鼻出血が一般的であり、20-40%の患者にみられるが、多くは軽症で治療を要することは希である。生命を脅かすような致命的な出血も観察されており、肺出血や中枢神経系出血、消化管出血も含まれる。肺小細胞癌の第Ⅱ相試験では、ベバシズマブと併用化学療法によって、生命に関わる咯血・吐血が 66 症例中 6 例で報告され、そのうち 4 例は死亡している⁹⁷⁾。進行大腸がんの、第Ⅲ相試験では、消化管出血（すべての Grade を含む）の割合は IFL 群で 6%であったのに対して、IFL/ベバシズマブ群は 24%であった。中でも grade3-4 の消化管出血は、IFL/ベバシズマブ群は 3.1%、IFL 群は 2.5%であった。重症の消化管出血も、膵臓癌患者や静脈癌患者へのベバシズマブ投与試験で観察されている。

動脈血栓塞栓症：動脈血栓塞栓症の発症の危険性がベバシズマブ治療によって増加し、それには脳梗塞、一過性脳虚血発作 (TIA)、心筋梗塞や他の末梢または腸管の動脈塞栓も含まれる。大腸癌 (AVF2107) で行われた試験では、IFL/ベバシズマブ群では 3%であったのに対して、IFL/プラセボ群での動脈血栓塞栓症の発現率は 1%であった。5 つのランダム化試験を集積し解析を行ったところ、その発現頻度は 2 倍であった (4.4% vs. 1.9%)。年齢や動脈虚血疾患の既往などの、患者の背景情報となる、ある特徴的な事項が、より危険をもたらすものと思われる⁹⁸⁾。ベバシズマブと併用化学療法の治療を行った 65 歳以上の患者の、動脈血栓塞栓症発現の割合はおよそ 8.5%であった。

消化管穿孔/瘻孔：消化管穿孔は稀であるが、ベバシズマブを含む治療によりその割合は増加した。それらの多くは外科的治療を必要とし、時に致命的となる。大腸癌での第Ⅲ相試験 (AVF2107) では、腸管穿孔は IFL のみの群では 0.3%であったのに対して、IFL/ベバシズマブ群では 2%であり、5-FU/ベバシズマブ群では 4%であった。消化管穿孔は胃・食道癌、膵臓癌、卵巣癌または憩室炎や胃潰瘍といった消化管疾患を合併している患者での発現が報告されている。ベバシズマブ投与を行っている患者において腹痛や原因不明の発熱、直腸・腹腔内膿瘍がみられる時は、消化管穿孔を鑑別診断として考慮するべきである。

創傷治癒合併症：ウサギの実験ではベバシズマブは創傷治癒を遅延させており、患者においても創傷治癒を阻害または遅延させる可能性がある。腸管吻合部の離開や皮膚縫合部の離開

がこれまでのベバシズマブの臨床試験において報告されている。創傷治癒障害の危険性を回避するために必要な、手術とベバシズマブ開始までの適切な間隔は未だ定まっていない。しかしながら、ベバシズマブに関するすべての臨床試験において、先行の主たる手術から最低 28 日間が必要であるとしている。進行性大腸癌の臨床試験の経験では、手術から 29-50 日後に投与開始することが創傷開の発生率の著明な低下と関連があると考えられる。ベバシズマブの中止と次の予定手術との適切な間隔もまた定まっていない。大腸癌の試験では、IFL/ベバシズマブ群のうち 40 人、IFL/プラセボ群で 25 人の患者が試験期間中に手術を行った。そのうち、IFL/ベバシズマブ群には術後出血または創部合併症が 40 人中 4 人と有意にみられた。IFL/プラセボ群では 25 人中一人も起こらなかった。待機手術の時期の決定の際はベバシズマブの半減期を考慮すべきである (平均 21 日、range は 11-50 日)。

うっ血性心不全: 左心室機能障害の危険性はアントラサイクリン系薬剤の治療の既往がある患者や、併用投与を行う患者において増加することがある。転移性乳癌の第Ⅲ相臨床試験 (AVF2119g) ではすべての患者にアントラサイクリン系薬剤の治療歴があり、うっ血性心不全 (CHF) や心筋症の発症は capecitabine 単剤群が 2 症例 (1%) であったのに対してベバシズマブ/capecitabine 群で 7 症例 (3%) にみられたと報告されている。大腸癌でのベバシズマブの IFL または 5-FU との併用試験ではうっ血性心不全 (CHF) の発症の増加はみられなかった。

静脈血栓症: 静脈血栓塞栓症の発生がベバシズマブの試験において報告されており、これには下肢静脈血栓症 (DVT) や肺塞栓、まれに腸間膜や門脈血栓症が含まれる。IFL とベバシズマブ (5mg/kg, q2w) の第Ⅲ相試験では Grade 3-4 のすべての静脈血栓塞栓症は 2 つの群で差はなかった (15.1 vs. 13.6%)。

受精と妊娠: 受精と妊娠に関するベバシズマブの急性または長期的な影響についての臨床データは無い。しかしながら、ベバシズマブは催奇形性と胎児発育に対する有害性が動物実験において知られている。さらに、ベバシズマブは体部の黄体期発育と内膜増殖を変化させる可能性があり、それによって受精に対して障害作用を示すと考えられる。IgG1 のように母乳中にも分泌される可能性がある。従って、生殖年齢の男性と女性はベバシズマブ治療試験中に適切な避妊法を行わなければならないし、女性は授乳を避けるべきである。ベバシズマブ終了後のそれらの予防措置の期間は半減期 (平均 21 日、range は 11-50 日) を考慮する必要がある。

免疫原性: 治療用たんぱく質と同様にベバシズマブに対する免疫抗原性を示す可能性がある。最近の、限定的な感受性内での分析では、およそ 500 人のベバシズマブ治療患者のなかには高濃度のヒト抗ベバシズマブ抗体は検出されなかった。

可逆性後白質脳症症候群 (RPLS) または類似の白質脳症症候群: RPLS/PRES は、白質の血管原性浮腫と関連する臨床症候群であり、ベバシズマブの投与と関連して稀に報告されている (1%未満)。臨床所見として、精神状態変化、痙攣および皮質盲などがみられる。診断には MRI 検査が必要であり、典型的な所見として後頭頂葉および後頭葉の白質の血管原性浮腫がみられ、頻度は低いが前頭葉および灰白質にも認められる。ベバシズマブに関連する RPLS では、全症例ではないが一部で軽度または重度の血圧上昇がみられている。原因不明の精神状態変化、視覚障害、痙攣または他の中枢神経系所見を呈する患者では、RPLS/PRES の鑑別診断を行わなければならない。MRI が診断の鍵である。この症候群は可逆性であるが、不可逆的な組織損傷を防ぐには、血圧コントロールおよび薬剤の投与中止など原因の是正が重要である。(06/22/09)

好中球減少症: ベバシズマブを化学療法と併用した場合、化学療法単独に比べて好中球減少症のリスクが上昇した。大腸癌を対象に IFL をベバシズマブの併用下および非併用下で検討した第Ⅲ相試験では、Grade 3~4 の好中球減少症がベバシズマブ+ IFL 群では 21% でみられ

たのに対し、IFL 群では 14%であった (Grade 4 の好中球減少症は 3% vs 2%)。NSCLC を対象にカルボプラチンおよびパクリタキセルをベバシズマブの併用下および非併用下で検討した第Ⅲ相試験では、ベバシズマブ併用群で Grade 4 の好中球減少症 (27% vs 17%)、発熱性好中球減少症 (5.4% vs 1.8%) の発現率が上昇し、好中球減少による感染リスクが上昇して (4.4% vs 2.0%)、ベバシズマブ+化学療法群では 3 例で致死的であったのに対し、化学療法による対照群では 0 例であった。(06/22/09)

4.38 薬剤の注文および薬剤の数量管理 (08/04/08)

NCI が供給する薬剤は、各参加施設の試験責任医師 (または任命された代理人) が要請する。Pharmaceutical Management Branch (PMB) の方針として、薬剤は患者が治療を受ける施設に直接発送する。PMB は、施設間の薬剤移送を許可しない (PMB から事前に承認を受けた場合を除く)。CTEP が供給するすべての試験薬の注文で、CTEP が割り当てたプロトコル番号を使用すること。各参加施設の試験担当医師を登録するには、毎年、FDA Form 1572 (研究者宣言書、Statement of Investigator)、履歴書 (Curriculum Vitae)、Supplemental Investigator Data Form (IDF) および Financial Disclosure Form (FDF) を CTEP、DCTD に提出しなければならない。一施設で複数の試験担当医師が参加する場合、CTEP が試験のため供給する試験薬は、当該施設の試験責任医師 1 名の名前で注文すること。

- 4.39 薬剤は、Clinical Drug Request (NIH-986) に記入して、Drug Management and Authorization Section, PMB, DCTD, NCI, 9000 Rockville Pike, EPN Room 7149, Bethesda, MD 20892-7422 に郵送するか、(301) 480-4612 にファックスを送信して要請してもよい。質問は、(301) 496-5725 まで電話すること。

薬剤在庫記録 - 試験担当医師またはその任命を受けた担当者は、DCTD から受領した全薬剤の在庫および処分について、NCI Drug Accountability Record (DAR) Form に注意深く記録して保管すること。(NCI Investigator's Handbook for Procedures for Drug Accountability and Storage を参照。)(6/22/09)

4.4 ドセタキセル (Taxotere® RP-56976, NSC #628503)

- 4.41 構成：ドセタキセルは無菌、発熱性物質を含まない、疎水性の粘稠性のある溶液として、20mg/0.5ml または 80mg/2ml のビンで供給されている。1ml 中に 40mg のドセタキセル (anhydrous) と 1,040mg のポリソルベート 80 を含む。
- 4.42 ドセタキセルは使用前に溶解する必要がある。無菌、発熱性物質を含まない、単量の希釈液はこのために使用する。ドセタキセルの希釈液は 13% (w/w) のエタノール水溶液であり、これをバイアル内に注入する。
- 4.43 保管：未開封のドセタキセルバイアルは 2~25°C の間での保管で、箱に表示された日までは安定している。遮光が必要である。
- 4.44 調合：ドセタキセルは添付されている希釈液と混合し (最終濃度は 10mg/ml)、使用前にさらに希釈しなければならない。ドセタキセルは輸液の際、0.9%NaCl (USP)、あるいは 5% グルコース (USP) の注入にて溶解し、最終濃度を 0.3 から 0.74ml/mL とすること。輸液に溶解したドセタキセルは 4 時間以内に使用すること (輸液時間を含める)。

注意：PVC バッグあるいは輸液セットによると思われる可塑剤 DEHP の患者への曝露を最小限にするために、この最終ドセタキセル希釈はボトル (ガラス、ポリプロピレン) またはプラスチックのバッグ (ポリプロピレン、ポリオレフィン) を使用し、ポリエチレンで内張りさ

れた輸液セットを用いて投与すること。
体液貯留の発生と重症度、また過敏反応の重症度を減少するため、すべての患者に対してドセタキセル投与1日目から開始し、3日間の経口ステロイド剤を前投与すること。

- 4.45 副作用：最新の完全な情報に関しては、添付文書を参照のこと。
- 4.46 提供者：商品はアベンティスより入手可能である。追加情報は、American Hospital Formulary Service Drug Information guide、Facts and Comparisons または添付文書を参照のこと。
- 4.5 ゲムシタビン (10/01/12)**
- 4.51 製剤組成：ゲムシタビンは滅菌済みの凍結乾燥粉末として供給されており、1バイアルあたり200 mg または1 g のゲムシタビン塩酸塩（遊離塩基として記載）、マンニトール、酢酸ナトリウムを含有する。
- 4.52 ゲムシタビンは使用前に溶解する必要がある。凍結乾燥粉末は、200 mg、および1 g 入りのバイアルあたりゲムシタビン 10 mg/mL または 40 mg/mL 以下の含有量となるよう生理食塩水に溶解して用いる。
- 4.53 保管：未開封のゲムシタビンバイアルは2～25℃の間での保管で、箱に表示された日までは安定している。一度薬剤が溶解された場合、管理された室温（20～25℃の間）で保管し、24時間以内に使用する。
- 4.54 調製：適切な用量の薬剤は調製したまま投与するか、もしくは、追加の生理食塩水 100 mL で希釈する。一度薬剤が溶解された場合、管理された室温（20～25℃の間）で保管し、24時間以内に使用する。
- 4.55 投与：ゲムシタビンは1時間以上かけて点滴注射する。
- 4.56 副作用：最新の完全な情報に関しては、添付文書を参照のこと。
- 4.57 提供者：商品はイーライリリーより入手可能である。追加情報は、American Hospital Formulary Service Drug Information guide、Facts and Comparisons または添付文書を参照のこと。

4.6 病理学的必要条件 (6/22/09)

- 4.61 適格患者：現時点で再発した上皮性卵巣癌、原発性腹膜癌または卵管癌の組織学的診断を受けている患者であること。組織学的に上皮性細胞型が次に該当する患者と適格とする：漿液性腺癌、類内膜腺癌、粘液性腺癌、未分化癌、明細胞腺癌、混合型上皮性悪性腫瘍、移行上皮癌、悪性ブレンナー腫瘍または他に特定されていない腺癌 (N. O. S.)。
- 4.62 不適格患者：上皮性卵巣癌、原発性腹膜癌または卵管癌以外の婦人科悪性腫瘍のある患者。
- 4.63 必要事項および指示：GOG Pathology Committee による中央判定でプロトコルの適格規準を満たしているかどうかを確認するため、染色した病理プレパラートが必要である。染色病理プレパラート、病理報告書および書式に関する具体的必要事項および指示については、Section 7.2 および 10.2 を参照のこと。

5.0 治療計画および登録とランダムマイゼーション

GOG-0213_Protocol_Japanese_ver.11.0_20130906

患者の組み入れを受け入れる前に、署名された CTSU IRB Certification Form および CTSU IRB/Regulatory Approval Transmittal Sheet (www.ctsu.org からダウンロード可能) が CTSU Regulatory Office によって受領されていなければならない。これらの書式はファックスで送信するか、以下の住所宛てに送付する。

CTSU Regulatory Office
Coalition of National Cancer Cooperative Groups
1818 Market Street, Suite 1100
Philadelphia, PA 19103
1-888-823-5923
FAX 215-569-0206

5.1 患者の組み入れおよび登録

プロトコルに則った組み入れに適した候補者が見つかった場合、以下の手順に従うこと。

5.11 患者またはその代諾者が、承認されたインフォームドコンセントおよび個人の健康情報の公開許諾に関する同意書に署名していること。FDA、NCI および施設内のインフォームドコンセントに関する現行規定に従うこと。

5.12 Section 3.0 の適格規準をすべて満たしていること。

5.13 Fast Fact Sheet のデータを収集すること。

5.14 ウェブを利用した登録および割り付けに関する指示は、GOG ウェブサイトのメニューページで” Start/finish a patient registration” を選択した後、ページ左側の” Directions” を選択することによって読むことができる。必要に応じて GOG 統計・データセンターに電話し (800-523-2917)、援助を求めることができる。

5.141 Pharmaceutical Management Branch (PMB) から試験薬を入手するには、試験担当医師が有効な NCI Investigator Number を所有していなければならない。試験担当医師の NCI Investigator Number が有効ではない場合、薬剤の注文は処理されない。NCI Investigator Number を取得または更新するには、CTEP の Investigator Registration のページ、<http://ctep.info.nih.gov/resources/investigator2.html> を確認のこと。

5.15 施設は患者の組み入れを証明するため、Log Book の該当箇所に患者の氏名、GOG 番号および割り付けた治療群を記入する。

5.2 治療計画 (06/22/09)

5.21 適格規準を満たした患者について、まず、本試験で手術に割り付けるかどうかを考慮する。二次的腫瘍減量手術が適切かどうかは、個々の患者の担当医が判断する。二次的腫瘍減量手術の候補となるかどうかを評価する上で考慮する事項に関するガイドラインは Section 5.211 に記載する。患者が適切な手術候補と考えられる場合は、Section 5.22 に記載した通り割り付ける。

(以下の二文は 8/28/2011 以降の登録患者には適用されない。) :患者が適切な手術候補と考えられない場合は、Section 5.23 に記載した化学療法群に割り付けることができる。手術に

割り付けた患者も、同時に化学療法に割り付ける。(08/29/11) (12/19/11)

5.211 二次的腫瘍減量手術に関するガイドライン：二次的腫瘍減量手術の目的は、すべての可視病変を完全に切除することである。個々の適格規準を全体的に示すことはできないが、手術で対応できない再発病変を有する患者を手術に割り付けてはならない。一般に、癌性腹膜炎、腹水のいずれか、または両方がある患者は、病変の広汎な分布によって完全に腫瘍を減量できないのが通常であり、手術候補になりにくい。同様に、実質臓器（例：肺、肝、膵臓、腎、骨など）に病変がある患者も、術前評価で切除不能と思われた場合は候補になりにくい。候補資格の評価は、身体所見（Physical Exam）、臨床検査および画像検査（MRI、PET/CT、CT）によって行う。無治療期間が長い患者は（術前に測定した腫瘍容積の拡大がわずかであるという特徴をもつため）、短い患者より手術候補になりやすいと認識されているが、本試験の手術では、この群に登録した全患者で手術による完全切除（可視残存病変がない）を原則とする。

5.22 ランダム化 I：手術：本試験で手術群に組み入れた患者は、登録から 4 週間以内に、Appendix II に概略を示した通り開腹手術による腫瘍減量手術を受ける。手術後は最長 6 週間の回復期間後に化学療法を受ける。術後 6 週間以内に化学療法を開始できない場合には、あらかじめスタディチェアに相談が必要である。(6/22/09) (03/15/10)

5.23 ランダム化 II：化学療法（12/6/2007 から 8/28/2011 の間に本試験に症例登録された患者は、以下の 4 つの治療群にランダム化割付がされた。8/29/2011 以降は、すべての患者が手術適応である必要があり、手術に関するランダム化割付のみが実施される。後者の患者への全身治療は、パクリタキセル+カルボプラチン（I および III 群）、またはゲムシタビン+カルボプラチン（V および VII 群）またはパクリタキセル+カルボプラチン+ベバシズマブ（II および IV 群）、またはゲムシタビン+カルボプラチン+ベバシズマブ（VI および VIII 群）のいずれかから試験への登録前に選択・決定される。(08/29/11) (12/19/11) (10/01/12)

患者は以下のいずれかの全身治療を選択する：

- a) カルボプラチン+パクリタキセルまたはゲムシタビン または
- b) カルボプラチン+パクリタキセルまたはゲムシタビン+ベバシズマブ

5.231 治療：(06/22/09) (10/01/12)

群	手術	化学療法*	投与スケジュール	維持療法
I	施行しない	パクリタキセル 175 mg/m ² ** カルボプラチン AUC 5	21 日毎 (Section 5.24)	なし
II	施行しない	パクリタキセル 175 mg/m ² ** ベバシズマブ 15 mg/kg カルボプラチン AUC 5	21 日毎 (Section 5.25)	進行するか、毒性によりそれ以降の治療が不可能となるまでベバシズマブ 15 mg/kg を 21 日毎

V	施行しない	ゲムシタビン 1000 mg/m ² (day1 および day8) カルボプラチン AUC 4(day1)	21 日毎 (Section 5.24)	なし
VI	施行しない	ゲムシタビン 1000 mg/m ² (day1 および day8) ベバシズマブ 15 mg/kg カルボプラチン AUC 4(day1)	21 日毎 (Section 5.25)	進行するか、毒性により それ以降の治療が不可能 となるまでベバシズマブ 15 mg/kg を 21 日毎
III	施行する	パクリタキセル 175 mg/m ² ** カルボプラチン AUC 5	21 日毎 (Section 5.24)	なし
IV	施行する	パクリタキセル 175 mg/m ² ** ベバシズマブ 15 mg/kg カルボプラチン AUC 5	21 日毎 (Section 5.25)	進行するか、毒性により それ以降の治療が不可能 となるまでベバシズマブ 15 mg/kg を 21 日毎
VII	施行する	ゲムシタビン 1000 mg/m ² (day1 および day8) カルボプラチン AUC 4(day1)	21 日毎 (Section 5.24)	なし
VIII	施行する	ゲムシタビン 1000 mg/m ² (day1 および day8) ベバシズマブ 15 mg/kg カルボプラチン AUC 4(day1)	21 日毎 (Section 5.25)	進行するか、毒性により それ以降の治療が不可能 となるまでベバシズマブ 15 mg/kg を 21 日毎

*別に指定がない限り、いずれの化学療法も投与日は第1日とする。腫瘍減量手術に割り付けた患者では、ベバシズマブは治療の2サイクル目から開始する。

**注意:パクリタキセルの代わりにドセタキセル 75 mg/m² を1時間かけて静脈内投与してもよい(Section 5.233 および 6.161 参照)。

5.232 疾患進行するか有害事象によりそれ以降の治療が不可能となるまで、維持療法を継続する。

5.233 薬剤投与の順序および時期：(08/04/08) (03/15/10) (08/29/11) (12/19/11)
(10/01/12)

- ・ パクリタキセルは3時間かけて点滴する。(パクリタキセルをドセタキセルで代用しなければならない場合の注意：ドセタキセルは、開始用量 75 mg/m² を1時間かけて点滴静注する。Section 6.161 および 6.167 参照。)
- ・ ベバシズマブは、パクリタキセルの投与後に短時間で点滴静注する。ベバシズマブの投与中は、アナフィラキシー反応が生じないかどうかを観察する。初回投与時は 90±15 分かけて投与する。有害反応（発熱、悪寒を含む）が起きなければ、2 回目は 60±10 分以上かけて投与する。2 回目の投与後に有害反応が起きなければ、それ以降はすべて 30 分以上で投与すること。
- ・ 術後患者では、ベバシズマブ投与に伴い創傷合併症および腸穿孔の増加がみられている。このため、ランダム化 I の手術を受けた後にランダム化 II のベバシズマブ投与を受ける患者には、初回サイクルでベバシズマブを投与しない。2 サイクル目で投与する。

- ・ **ゲムシタピン**は 21 日サイクルの day1 と day8 に 60 分以上かけて点滴する。投与前に、白血球百分率を含む全血球算定を測定すること。
- ・ **カルボプラチン**は 60 分かけて点滴する。他剤と併用する場合、カルボプラチンは他剤より後に投与する。カルボプラチンは、単独または併用のいずれでも、**デキサメタゾン**（静注または経口投与）、**ヒスタミン H1 ブロッカー**（ジフェンヒドラミンなど）および**ヒスタミン H2 ブロッカー**（シメチジン、ラニチジン、ファモチジンなど）を前投薬すること。

5.234 前投薬：(10/01/12)

パクリタキセルを投与する全サイクルにおいて、過敏反応によるリスクを低減するため、投与日の治療 1 時間前に前処置療法を採用することが推奨される。前処置療法では、**デキサメタゾン**（静注または経口投与）、**ヒスタミン H1 ブロッカー**（ジフェンヒドラミンなど）および**ヒスタミン H2 ブロッカー**（シメチジン、ラニチジン、ファモチジンなど）を投与する。

カルボプラチンおよびパクリタキセルをベバシズマブと投与するときは、これらの薬剤による過敏反応のリスクを低減するため、静脈内投与の場合は点滴の 30 分前に、経口投与の場合は 60 分前に上記の前処置療法を推奨する。

ベバシズマブによる過敏反応が現れた場合、次回以降の投与ではベバシズマブを投与する前に毎回予防療法を用いる（Section 5.2551）つまり、パクリタキセルの前およびベバシズマブの前に前投薬を行う。

ドセタキセルを投与するすべてのサイクルにおいて（Section 6.161 および 6.167 参照）、**デキサメタゾン** 8 mg を各回投与前夜、当日朝および投与後夕方に経口投与し（総用量 24 mg/週）、**ヒスタミン H1 ブロッカー**（ジフェンヒドラミン 25～50 mg を急速静脈内投与もしくは経口、または別の H1 ブロッカーとして同等用量のロラタジンまたはフェキソフェナジン）をドセタキセル投与の 1 時間前に投与する。

5.235 制吐療法 (10/01/12)

各治療法では悪心および嘔吐が重大な副作用として出現することが予想される。代表的な制吐療法として以下の薬剤を推奨する。

- ・ 化学療法の 30 分前にオンダンセトロン 8～32 mg を静脈内投与、**デキサメタゾン** 10～20 mg を静脈内投与。
- ・ 化学療法の 30 分前に、**ロラゼパム** 0.5～2.0 mg の静脈内投与併用下または非併用下で**グラニセトロン** 1 mg を静脈内投与（または 2 mg を経口投与）に加え、**デキサメタゾン** 10 mg を静脈内投与。
- ・ 遅発性の悪心および嘔吐の予防の為に処方を行う際は、施設のガイドライン/標準治療に従うこと。

5.236 パクリタキセルの投与 (06/22/09)

パクリタキセルの初回用量は 175 mg/m² とする。この用量の変更については Section 6.1612 に記載する。この記載から、体重が 10%以上変化した患者については、調整した体表面積に基づいて再計算する。

5.237 ベバシズマブの投与 (06/22/09) (03/15/10) (08/29/11)

ベバシズマブは 15 mg/kg で静脈内投与する。化学療法群に割り付けた患者については、スクリーニング時の体重から試験期間中に投与するベバシズマブの用量を算定する。二次的手術に割り付けた患者については、ベバシズマブの用量を算出するベースライン体重は術後体重とする。試験期間中に患者の体重が 10%以上変化した場合は、ベバシズマブの用量を再計算する。

5. 2371 ベバシズマブに関する補助療法ガイドライン

投与に伴う有害反応が起きた場合、次回以降はベバシズマブを投与する前に前投薬を行うが (Section 5. 234)、ベバシズマブの点滴時間は短縮してはならない。点滴時間 60 分で投与に伴う有害事象が現れた場合、次回以降の投与はすべて 90±15 分以上かけて行う。

5. 238 カルボプラチンの投与 (03/15/10) (08/23/10) (1/3/2011)

Appendix V 最新のカルボプラチン投与量の計算方法を参照

5. 239 ゲムシタビンの投与 (10/01/2012)

Section 5. 233 を参照

5. 24 投与期間 - パクリタキセルまたはゲムシタビンおよびカルボプラチン

(I 群、III 群、V 群、および VII 群) : (06/22/09) (10/01/12)

- 5. 241 測定可能病変のある患者が化学療法期に臨床的完全奏効 (CR) (身体所見 (Physical Exam) 異常なし、CT スキャンまたは MRI 異常なしおよび CA-125 正常) (CR については Section 8. 131) に達した場合、投与期間は最短 6 サイクルとするか、CR の判定後に 2 サイクル追加するか (最長 8 サイクル) のうち、いずれか長い方の期間を投与期間とする。
- 5. 242 認められた最良の効果が安定 (SD) または部分退縮 (PR) である場合、化学療法は最長 8 サイクル (Section 8. 15 参照) または有害反応が現れるまで (Section 6. 0 参照) 継続する。その後、患者を経過観察し、進行が認められるまで治療を中止する (Section 8. 14 参照) (08/04/08) (06/22/09)
- 5. 243 投与期間中に疾患の増悪 (PD) が認められた場合は治療を中止し、別の適切な化学療法により患者を治療する。
- 5. 244 試験治療を開始する前に CT スキャンで測定可能病変が認められない場合は、治療を 6 サイクル継続するか、CA-125 が正常化したときは正常化後 2 サイクル継続するかのうち、いずれか長い方の期間継続する。ただし、進行の基準 (Section 8. 14 参照) および薬物毒性による試験終了の基準 (Section 6. 0 参照) に適合した場合はその限りではない。治療開始時の CA-125 が正常値であった患者 (測定可能病変が認められない) では、化学療法を 6 サイクルで終了する。

5. 25 治療期間 - カルボプラチン、ベバシズマブおよびパクリタキセルまたはゲムシタビン

(II 群、IV 群、VI 群および VIII 群) : (06/22/09) (03/15/10) (10/01/12)

- 5. 251 化学療法期に測定可能病変のある患者が臨床的完全奏効 (CR : Section 8. 131) に達した場合、投与期間は最短 6 サイクルとするか、CR の判定後に 2 サイクル追加し (最長 8 サイクル)、その後、維持療法を開始する。維持療法フェーズは、進行が認められるか、有害反応によりその後の治療が不可能になるまで継

続する。

5. 252 認められた最良の効果が安定 (SD) または部分退縮 (PR)である場合は、最長 8 サイクル (最短 6 サイクル) まで治療を受け、その後、維持療法を開始する。維持療法フェーズは、進行が認められるか、有害反応によりその後の治療が不可能になるまで継続する。(08/04/08)
5. 253 いずれの群でも投与期間中に疾患の増悪 (PD)が認められた場合は、試験治療を中止し、別の適切な化学療法で治療を行う。
5. 254 試験治療を開始する前に CT スキャンで測定可能病変が認められない場合は、化学療法および生物薬剤の投与を 6 サイクル継続するか、CA-125 が正常化したときは正常化後 2 サイクル継続するかのうち、いずれか長い方の期間継続する。ただし、進行の基準 (Section 8. 15 参照) および薬物毒性による試験終了の基準 (Section 6. 0 参照) に適合した場合はその限りではない。治療開始時の CA-125 が正常値であった患者 (測定可能病変が認められない) では、化学療法を 6 サイクルで終了する。化学療法後に維持療法を開始し、進行が認められるか、有害反応によってそれ以降の治療が不可能になるまで治療を継続する。

5. 26 用量算出における生体計測の検討

用量算出に用いる最大体表面積は、GOG Chemotherapy Procedures Manual に従って 2. 0 m² とする。

5. 3 二次的腫瘍減量手術：(06/22/09)

本試験では、試験担当医により適切と判断された手術候補をランダム化によって割り付けて、二次的腫瘍減量手術の効果を評価する。本試験では、ランダム化割り付けによる手術群への参加は組み入れの必要条件ではない。組み入れ基準には適合するが、外科手術が適切と思われない再発患者は、ランダム化割り付けによる化学療法群に参加できる。治療担当医によって手術に適していると考えられる患者は、二次的腫瘍減量手術を受けるか否かのいずれかにランダムに割り付け、次に化学療法へ割り付ける。外科手術は、本試験への登録後 28 日以内に施行すること。

5. 31 二次的腫瘍減量手術の手順および目標は Appendix II に記載する。

5. 32 本プロトコルに関して採取する検体の必要条件および臨床検査の概要については、Section 7. 3 を参照すること。また、GOG-0213 における検体採取手順の詳細については Appendix III を慎重に検討すること。

6. 0 治療の変更

6. 1 用量変更：

再発した場合の化学療法は症状の緩和を主目的とするため、通常実施される増殖因子による支持療法は行わない。ある種の併用化学療法では血液毒性が加わり、別の併用療法では異なる血液毒性が現れる。このため、用量変更は、好中球減少 (ANC) または血小板減少 (PLT) のうち一方または両方につき用量制限の対象となる毒性 (DLT) が現れたかどうかを基準とし、以下の表に従って実施する。

用量制限が必要となった際は、ベースラインの体重および血清クレアチニンを用いて再計算を行う。(03/15/10)

6. 11 用量制限の対象となる好中球減少 (DLT-ANC) の定義は以下の通りとする。

- ・発熱性好中球減少：発熱の定義は、感染が認められるかどうかにかかわらず体温

- 38.5°C以上で、ANC 1000 cells/mm³未満
- Grade 4 の ANC が 7 日以上持続
- 合併症のない 7 日未満の Grade 4 の ANC は DLT ではない

6.12 用量制限の対象となる血小板減少 (DLT-PLT) の定義は以下の通りとする。

- Grade 4 血小板減少 (25,000/mm³未満)
- 合併症として出血、出血斑の出現傾向、点状出血を伴うか、血小板輸注 (Section 6.141 参照) を要する Grade3 の血小板減少 (25,000~50,000/mm³)
- 合併症を伴わない Grade3 の血小板減少は DLT ではない。

6.13 好中球減少および血小板減少に基づく用量制限のガイドライン：(最悪値)

表 A

DLT ANC †	DLT PLT §	初回出現	2 回目出現	3 回目出現
Yes	No	治療薬剤用量を表 B-1 の通り 1 レベル下げる*	骨髄増殖因子を追加し、かつ、他剤の用量を維持する	試験治療を中止し、経過観察を継続
Yes	Yes	治療薬剤用量を表 B-1 の通り 1 レベル下げる*	試験治療を中止し、経過観察を継続	
No	Yes	AUC を 1 ユニット下げ、かつ、他剤の用量を維持する*	試験治療を中止し、経過観察を継続	

† DLT-ANC：好中球減少による用量制限毒性 (Section 6.11)

§ DLT-PLT：血小板数減少による用量制限毒性 (Section 6.12)

* Section 6.161 および 6.167 のガイドラインに従って、パクリタキセルの代わりにドセタキセルを投与する患者の用量変更については表 B-2 に記載。

6.14 血液毒性に関する調整 (03/15/10)

6.141 **出血**：ベバシズマブの投与を受け、CTCAE V 3.0 Grade 3 の出血を来して抗凝固薬の全量投与を受けた患者は、試験治療を中止する。その他、CTCAE V 3.0 Grade 3 の出血を来した患者は、以下の基準すべてに適合するまでベバシズマブを中止する。(カルボプラチン、パクリタキセルは継続する)

- 出血が止まる。
- ヘモグロビン値が安定している (連続的に測定して変化が 10%未満)。
- 治療のリスクが高まる出血の素因がない。
- 出血再発のリスクが高まる解剖学的または病理学的条件がない。

上記の基準による回復が 3 週間超にわたり遅れた患者、Grade 3 の出血が再発した患者、または CTCAE V3.0 Grade 4 の出血を来した患者では、試験治療を中止する。

6.142 **血栓**：(03/15/10)

動脈血栓

CTCAE Grade 3 以上の動脈血栓事象 (脳血管虚血、一過性虚血発作、心臓虚血 / 心筋梗塞、末梢または内臓動脈虚血を含む) の場合、またはベバシズマブ投与の開始後に CTCAE Grade 2 の動脈血栓事象が新規発現もしくは悪化した患者は試験治療を中止する。

静脈血栓

CTCAE Grade 3 または無症候性の CTCAE Grade 4 の静脈血栓の場合はすべての治療 (カルボプラチン、パクリタキセル、およびベバシズマブ) を中断する。抗凝固療法を受けている患者については、ベバシズマブ投与期間中の PT INR

または PTT（適切な方）を綿密にモニターする。抗凝固薬の全量投与予定期間が 3 週間以下であれば、その期間が終了するまで治療を中断する。抗凝固薬の全量投与予定期間が 3 週間を超える場合は、以下の基準すべてを満たす期間の間は治療を再開してもよい（基準を満たさない場合は試験治療を中止する）。

- ・治療再開前に安定用量のワーファリン（もしくはその他の抗凝固薬）または安定用量のヘパリンの投与を受けて INR が一定の範囲内（通常 2～3）であること。
- ・出血リスクが高い（大血管浸潤を伴う腫瘍など）病理学的条件がないこと。
- ・試験期間中に出血事象が発現していないこと。
- ・治療のベネフィットがみられること（疾患進行の証拠がない）。

ベバシズマブの投与再開後の血栓塞栓事象が症候性の CTCAE Grade 4 であるか、再発／悪化した場合は、試験治療を中止する。

6. 143 **凝血異常**：CTCAE V3.0 Grade 3 または 4 の凝固障害については、PT が Grade 1 に回復するまですべての治療（カルボプラチン、パクリタキセル、およびベバシズマブ）を中断する。ワーファリンの投与中に PT/INR が治療域を超えた患者については、PT/INR が治療域内に収まるまで治療を中断する。上記の基準に適合しないため治療延期が 3 週間を超えた患者については試験を中止する。
(06/22/09) (03/15/10)

表 B-1 DLT (6. 11～6. 13)、血液毒性 (6. 141～6. 143) および遅発性の血液毒性 (6. 153) に関する治療法変更 (03/15/10)

群	薬剤	レベル-1	開始用量
I および III	パクリタキセル* カルボプラチン	135 mg/m ² AUC 4	175 mg/m ² AUC 5
II および IV	パクリタキセル* ベバシズマブ カルボプラチン	135 mg/m ² 15 mg/kg AUC 4	175 mg/m ² 15 mg/kg AUC 5

*Section 6. 161 および 6. 167 のガイドラインに従ってパクリタキセルの代わりにドセタキセルを投与した患者については、以下の表 B-2 参照。

表 B-2 ドセタキセルの用量*

群	薬剤	レベル-1	開始用量
I ～IV	ドセタキセル	65 mg/m ²	75 mg/m ²

*Section 6. 161 および 6. 167 のガイドラインに従ってパクリタキセルの代わりにドセタキセルを投与した患者に関する表。

6. 15 **遅発性の血液毒性**に関する全般的ガイドライン

6. 151 好中球の絶対数(ANC) 1,500/mcl 以上、血小板数 100,000/mcl 以上になるまで、次回以降の化学療法サイクルは開始しないこと。ベバシズマブ維持療法中のサイクルでは、ANC1,000/mcl 以上、かつ血小板数 75,000/mcl 以上となるまで治療を開始しないこと。(03/15/10)

6. 152 第 21 日までに数値に適切な回復がみられない場合は、十分な数値に回復する

まで次回以降の治療は延期すること。

- 6. 153 十分な数値に回復するまで（増殖因子の使用・不使用を問わない）1週間超～2週間以内の治療延期を要する患者の治療においては、それ以降の用量を1レベル減量する。7日間を超える治療延期が2回目である患者では、それ以降の全サイクルで骨髄増殖因子を使用しなければならない。2週間を超える治療延期を要する患者は、1レベル減量し、かつそれ以降の全サイクルに骨髄増殖因子を追加すること。(03/15/10)
- 6. 154 十分な数値に回復するまで（増殖因子の使用・不使用を問わない）3週間を超える治療延期を要した患者では試験治療を中止するが、経過観察は継続する。
- 6. 155 合併症のないWBCまたはANC最下点に基づく用量変更は実施しない。
- 6. 156 本試験では患者に血小板新生剤を予防的に投与しない。
 - 6. 1561 患者にエリスロポエチン（EPO）、鉄補給剤を投与したり、臨床的に貧血管理に必要とされた場合に輸血を行ったりすることがある。
 - 6. 1562 試験デザインで必要とされない限り、Amifostineまたは他の防護剤を投与してはならない。

6. 16 非血液毒性に関する調整

用量変更を余儀なくされる特定の非血液毒性には、個々の薬剤が関連している可能性がある。以下の表に用量変更の許容範囲を示す。

表C 非血液毒性に関する治療法の変更（以下に挙げた毒性の種類毎の用量調整を参照）

薬剤	-2 レベル	-1 レベル	開始用量
カルボプラチン	試験治療を中止	AUC 4	AUC 5
パクリタキセル	110 mg/m ²	135 mg/m ²	175 mg/m ²
ベバシズマブ	試験治療を中止	15 mg/kg	15 mg/kg
ドセタキセル*	55 mg/m ²	65 mg/m ²	75 mg/m ²

*Section 6. 161 および6. 167 のガイドラインに従って、パクリタキセルの代わりにドセタキセルを投与した患者に関するもの。

- 6. 161 **神経毒性**：Grade 2（またはそれ以上）の末梢神経障害の場合、パクリタキセルの用量を1レベル減量し、Grade1に回復するまで最長3週間にわたり次回以降の治療（すべての試験薬）を延期すること。末梢神経障害が治療を中断してから最長3週間の延期期間でGrade1に回復しなかった場合、次回以降の化学療法全サイクルでパクリタキセルを中止し、医学的禁忌事項がない限り、Section 5. 233に従って代わりにドセタキセルを投与する。(03/15/10)
Grade3-4の神経毒性が続くようであれば、試験を中止する。

パクリタキセルの代わりにドセタキセルを投与していた場合、ドセタキセル投与の初回サイクル中または初回サイクル後にCTCAE Grade 3または4の末梢神経障害が現れたときは、CTCAE Grade 2以下に回復するまで最長3週間、次回サイクル以降のドセタキセル投与を延期する。末梢神経障害が治療を中断してから最長3週間経過するまでにGrade 2以下に回復しなかった場合、当該患者については試験を中止する。(08/23/10)