

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

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

$$\text{Adjusted weight (kg)} = ((\text{Actual weight} - \text{Ideal weight}) \times 0.40) + \text{Ideal weight}$$

- 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.

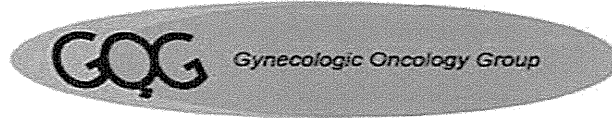
プロトコル文書

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

宛先： 全ての試験責任医師／看護師／データマネジャー

送付元： KIA NEFF
PROTOCOL SECTION

日付： 2014年9月29日

RE： PROTOCOL GOG-0213-REVISION #12

試験タイトル：“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）”

NCI Version June 23, 2014

スタディチェア： Robert L. Coleman, M.D., (713) 745-3357; email: rcoleman@mdanderson.org

IRB審査の推奨：

- 審査不要
- 迅速審査；ただし、施設IRBの要求を優先する
- 説明文書変更のため、審査を推奨

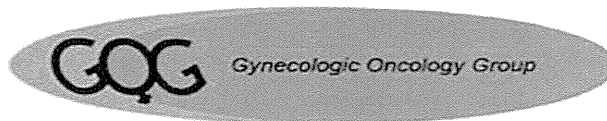
*ベバシズマブにおけるリスク情報が改訂されたが、追加されたリスクは旧版のCAEPRにすでに含まれていたものと非常に似通っている、もしくは関連のあるものであり、患者も同意書（ICD）ですでに目にしており、今回の場合でいうと、（1）流涙はアレルギー性鼻炎に関連する；（2）創合併症は創離開を含み、より一般的な用語である；（3）脱水は、その他の有害事象である大腸炎、悪心および嘔吐に関連する；（4）感染、その他（壊疽性筋膜炎）は既にリスクとして特定されている感染のタイプのひとつである；（5）好中球数減少の頻度が増し「Less likely」から「Likely」へ移行したが、このリスクは既に特定されている；（6）血小板数減少の頻度が増し、「因果関係は不明だが報告されているリスク」から「Less likely」に移動したが、既に反映した好中球数減少の頻度増加の骨髄抑制に関連するリスクである；

同意書にこれらの変更（すなわち、リスク関連情報の表記方法の変更や追記）があった場合、IRBにより改訂された同意書が審査、承認されるまでの間、新規の患者登録を中断する必要はない。このような同意書の改訂では、患者登録はIRB審議、承認前も継続可能だが、IRB承認が得られるまで改訂同意書を使用することはできない。アクションレターは発行されないことに注意されたい。

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

変更概要

The following changes are being submitted in response to an RA from Dr. Helen Chen (Helen.chen@nih.gov):

For Protocol Amendment #12 to:

NCI Protocol #: GOG-0213

Local Protocol #: GOG-0213

NCI Version Date: June 23, 2014

Protocol Date: June 23, 2014

#	セクション	ページ	変更
1	タイトルページ	1	NCT# 00565851が追加された。 NCI version dateが更新された。 Revision #1-12を含む。 Lead InstitutionおよびParticipating Organizationsが追加された。 トランスレーショナルリサーチ研究代表者がKatherine Darcyから Heather Lankesに変更された。
2	4.36	24-28	改訂版CAEPR(Versionn2.3, 2013/8/1)が追加された。 (本文参照)
3	5.1	33	OPENによる患者の組み入れおよび登録に伴い変更された。
4	10.1-10.3	53-59	プロトコルにおいての参照元AdEERSはCTEP-AERSへと変更された。
5	ICD		説明同意文書に追加の変更を行った。

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) NCT# 00565851

NCI Version 06/23/2014

(改訂#1~12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

Lead Institution: NRG/NRG Oncology

Participating Organizations

ALLIANCE / Alliance for Clinical Trials in Oncology
ECOG-ACRIN / ECOG-ACRIN Cancer Research Group
SWOG / SWOG

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

Heather Lanks, PhD, MPH
“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

Paula Rogers, R.N
(713)563-4598
FAX: (713)563-5592
EMAIL: pfrogers@mdanderson.org

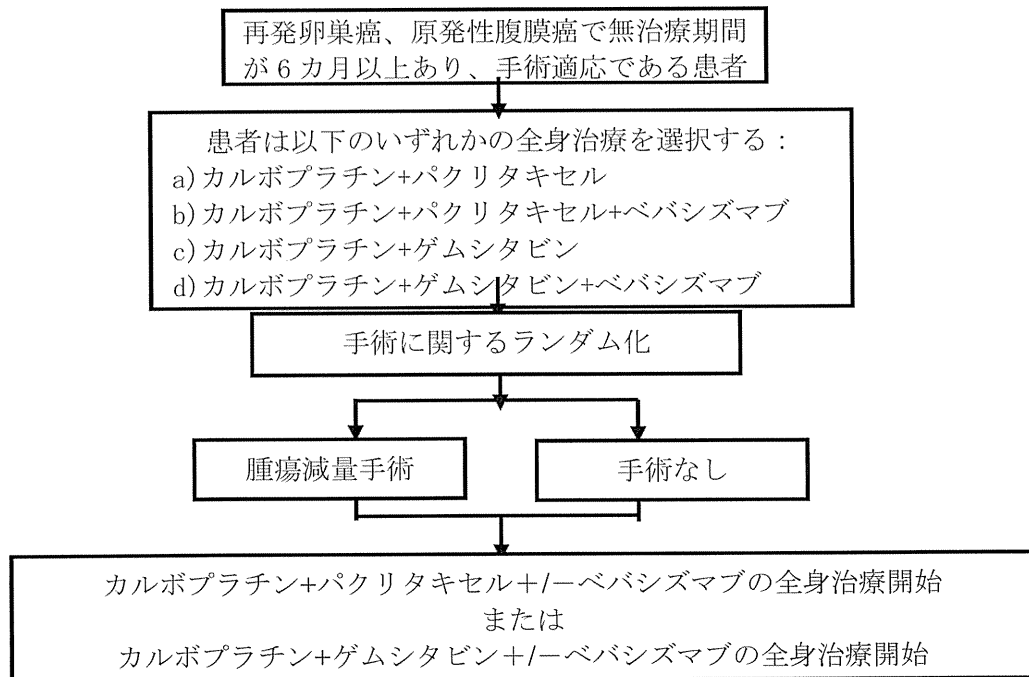
GOG : 患者登録開始 12/06/2007

- 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
- 改訂 08/19/2013
- 改訂 09/29/2014

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
改訂	09/06/2013	Ver.11.0
改訂	10/17/2014	Ver.12.0
改訂	11/14/2014	Ver.12.01

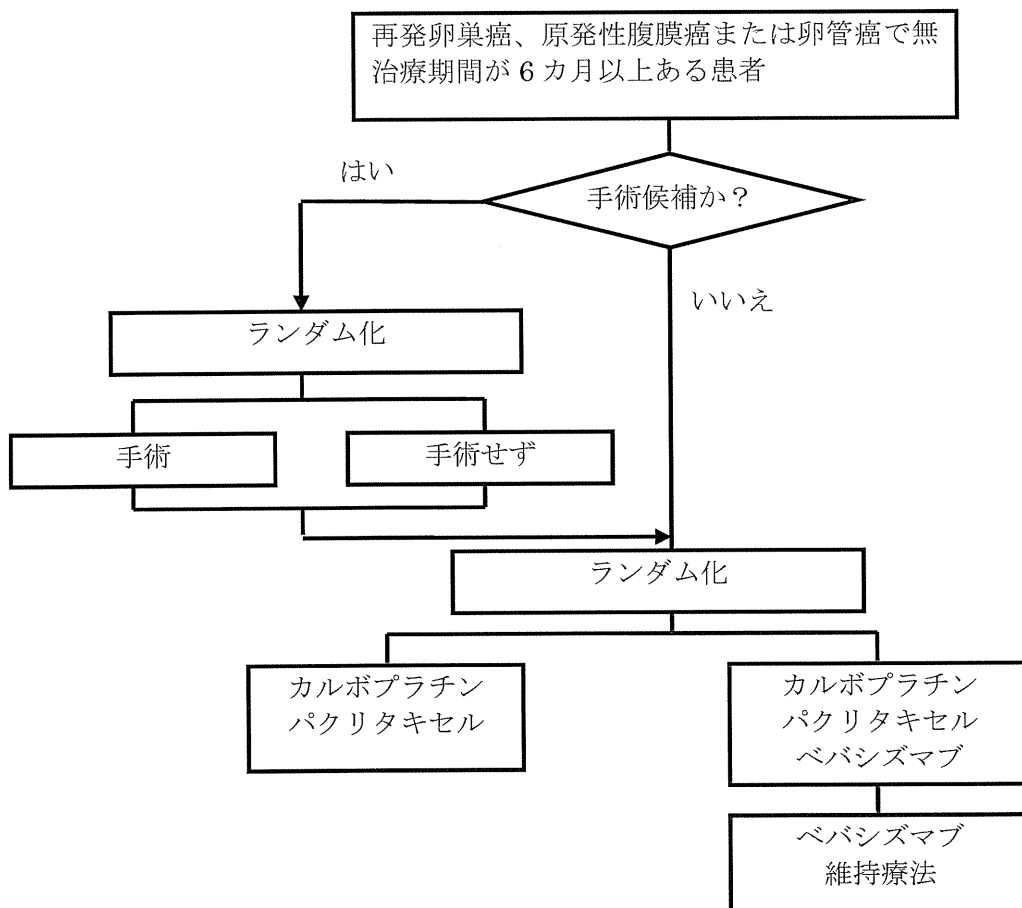
このプロトコルは GOG によってデザイン・作成された。施設 IRB 承認を得て、試験への患者登録を行う目的として作成されている。他のいかなる目的での利用あるいは改変は認められない。同様に GOG はこのプロトコルの無許可の使用に対する責任を負わない。

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	6
1.1	本試験に関する仮説 (08/04/08)	6
1.2	主要目的	6
1.3	副次的目的 (08/04/08)	6
1.4	トランスレーショナルリサーチの仮説 (08/04/08)	6
1.5	トランスレーショナルリサーチの目的 (08/04/08)	6
2.0	背景と理論的根拠	8
2.1	選択した方法および試験デザインの理論的根拠	8
2.2	手術の理論的根拠	8
2.3	併用化学療法 of 理論的根拠 (10/01/12)	8
2.4	血管新生を標的とした治療の理論的根拠	11
2.5	殺細胞性薬剤と生物製剤併用療法の理論的根拠	11
2.6	消化管穿孔/瘻孔	12
2.7	臨床試験デザインの理論的根拠 (10/01/12)	12
2.8	過敏症評価の理論的根拠	13
2.9	QOL 評価の理論的根拠	13
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)	14
2.11	研究用に全血 DNA を保管する理論的根拠(06/22/09)	15
2.12	一塩基多型 (SNPS) および SNP プロファイリング(06/22/09)	15
2.13	卵管癌 (FTCA) を組み入れる理論的根拠	15
2.14	女性およびマイノリティーの組み入れ	16
3.0	患者の適格規準と除外規準	17
3.1	適格規準	17
3.2	除外規準	18
4.0	試験のモダリティ	21
4.1	カルボプラチン (パラプラチン [®] 、NSC #241240)	21
4.2	パクリタキセル (タキソール [®] 、NSC #673089)	21
4.3	ベバシズマブ(NSC #704865, IND #113912)	22
4.4	ドセタキセル (TAXOTERE [®] RP-56976, NSC #628503)	31
4.5	ゲムシタビン (10/01/12)	31
4.6	病理学的必要条件 (6/22/09)	32
5.0	治療計画および登録とランダムマイゼーション	33
5.1	患者の組み入れおよび登録	33
5.2	治療計画 (06/22/09)	33
5.3	二次的腫瘍減量手術 : (06/22/09)	38

6.0	治療の変更.....	39
6.1	用量変更：	39
7.0	調査項目	46
7.1	観察と検査(08/04/08) (06/22/09) (03/15/10) (10/01/12)	46
7.2	プロトコルへの適格規準確認のための中央判定用の染色病理プレパラート (06/22/09)	48
7.3	トランスレーショナルリサーチ	48
7.4	生活の質 (QOL) : (08/04/08)	48
8.0	評価基準.....	50
8.1	効果判定- GOG RECIST 基準	50
9.0	試験期間.....	53
9.1	疾患進行または毒性により以降の治療を中止するか、患者が試験治療を拒否するまで、患者は計画された試験治療を継続する。	53
9.2	全患者について疾病進行または患者の同意撤回まで、追跡調査（症例報告書に全必要事項を記入）を行う。さらに、進行後は、患者の同意撤回がない限り 10 年間、GOG 統計・データセンターに提出する Q フォーム（予後調査票）を用いて遅発性の毒性および生存をモニターする。	53
10.0	研究のモニタリングと報告方法.....	54
10.1	手術を評価する試験における有害事象報告	54
10.2	試験薬の有害事象報告（8/28/2011 以降、ベバシズマブの使用を選択した患者）（12/19/11）	56
10.3	市販薬の有害事象報告（8/28/2011 以降、ベバシズマブの使用を選択しなかった患者）（08/29/11）（12/19/11）	58
10.4	GOG DATA MANAGEMENT FORMS (08/04/08)(06/26/06)(03/15/10).....	60
11.0	統計学的検討.....	63
11.1	ランダム化(10/01/12).....	63
11.2	有効性および安全性の測定.....	63
11.3	治療の有効性	64
11.4	QOL.....	67
11.5	トランスレーショナルリサーチの統計学的検討.....	69
11.6	本臨床試験の全身治療における患者の人種および民族性の予想分布.....	70
12.0	参考文献.....	71
	APPENDIX I	77
	APPENDIX II	78
	APPENDIX IV	79
	APPENDIX V	81

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ことが多い。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る、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ンファミリーに属し、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ペン化合物であり、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、低レベルのビ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より重症となる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の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 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 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（ $7.5\text{mg}/\text{kg}$ または $15\text{mg}/\text{kg}$ ）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／ロイコボリン／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、ゲムシタビ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/ゲムシタビン/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]、 $r=.67\sim.78$; shortened Arthritis Impact Measurement Scale [sAIMS]、 $r=.60$) 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づいて、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^R 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、

オリゴヌクレオチドマイクロアレイを用いて急性白血病の遺伝子発現をテストケースとしてモニターした Golub らによって例示された⁶²。クラス予測では、その発現がこれまでに解明されたクラスと強く関連する *informative genes* のサブセットが同定され検証された。さらに、その後の研究では、これらの方法を用いて「分子プロファイリングの原則」を実証し、同時に癌の臨床上の問題に対する新たな知見をもたらした。特殊なリンパ系細胞特異的な cDNA マイクロアレイを使用して、Alizadeh らは、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の発現プロファイリングを実施し、全生存期間と相関するこの悪性腫瘍の分子的に異なる 2 つの型を同定した⁶³。

さらに、薬剤耐性問題に関する最近の研究では、卵巣癌における薬剤耐性の発現に重要な意味を持つ可能性がある、複数の潜在的な生化学的機構が詳細に説明されている。例えば、DNA 修復酵素の発現レベルおよび膜輸送体はシスプラチン耐性に関わるとされており、その一方で、微小管変異はパクリタキセル感受性に影響することが示されている^{64,65}。これらの *in vitro* で確定された機構は、*in vivo* 由来の腫瘍検体で検査およびバリデーションを行う必要がある。

二次的腫瘍減量手術を受けるプラチン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 GOG-0213 患者は、再発卵巣癌の分子・生化学的表現型を定義づける永続的な情報資源を確立するために、ホルマリン固定パラフィン包埋で保存された原発または転移腫瘍、手術前の血清検体、手術前の血漿検体、ホルマリン固定再発腫瘍、凍結再発腫瘍、ホルマリン固定正常組織や凍結正常組織を提供することができる。手術前の血清および血漿は、二次的腫瘍減量手術の前に採取した血液から得られる。二次的腫瘍減量手術を受ける GOG-0213 患者のために、提出された組織、血清および血漿の検体において、評価すべきバイオマーカーおよびプロファイルならびに実施すべきアッセイの正確な選択をその領域で発展しつつあるデータに基づいて再評価する。

2.11 研究用に全血 DNA を保管する理論的根拠(06/22/09)

米国立癌研究所(NCI)は、Gynecologic Oncology Group を含む Cooperative Clinical Trial Groups に対して、血液検体を臨床上の転帰データ（無増悪生存期間、全生存期間、奏効率および有害反応）ならびに治療に関する情報と関連付けて考えられるように、臨床試験に参加している患者の全血保管を奨励している。これは、ゲノム薬理学および薬理遺伝学研究を含む研究を支援するためである。

本臨床試験の候補または GOG-0213 に登録済みの患者は、今回の調査研究および今後の研究のために 10mL の血液採取の承諾を求められる。患者がどのような決断を下そうとも治療に影響を及ぼすことはない。今回の調査研究や今後の研究のために血液の採取および使用を認めない場合であっても、本 GOG 試験に参加することは可能である。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。

2.12 一塩基多型 (SNPs) および SNP プロファイリング(06/22/09)

個々の一塩基多型 (SNPs) および SNP プロファイルが多くの癌における臨床的事項と関連していることはよく知られている。浸潤癌発生のリスク、癌再発のリスク、患者の生存期間および化学療法毒性などである。われわれは、患者の生存期間、疾患再発、奏効、および毒性を含むがこれらに限定されない、さまざまな臨床尺度と相関する SNPs を同定するために、ゲノムワイド SNP 関連研究および個々の SNP 解析を用いることを提案する。

2.13 卵管癌 (FTCA) を組み入れる理論的根拠

原発性卵管癌は、毎年百万人に約 3.3 人の割合で発症する女性生殖器の最も稀な悪性腫瘍の一つである。その希少性にもかかわらず、本疾患は、リスク因子（年齢および未経産）、ゲノム変化 (LOH 3q および 8q、1q、5p、7q、12p ならびに 20q)、遺伝子異常 (Her 2-neu、P53、および k-ras 変異)、自然経過（局部への腹膜転移）、化学療法に対する奏効、および病期による予想生存期間を含む多くの特徴を、卵巣癌および原発性腹膜癌と共有している⁶⁶⁻⁶⁸。後半部分の特徴は、原発性卵巣癌にも共通する。しかし、最も著しい点は、BRCA 遺伝子変異とそれに付随してベースラインよりも増大する卵管癌リスクとの関連である。BRCA 遺伝子に変異を持つ女性については、バックグラウンドと比較して生涯リスクが 120 倍になると報告されている。実際、FTCA と診断された女性は、卵巣癌と診断された女性よりも BRCA 遺伝子に変異を持つリスクが高い可能性がある。そのような