

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場合が多い。しかしながら、運良く化学療法に奏効する患者においても、治癒することは稀であり寛解期間は短いことが判明している。再び完全奏効が得られても、通常その期間は最初の無病期間よりも短くなる。再発治療に奏効しない患者の生存期間は 2 年未満である。疾患再発後の有効な治療法の開発は対応しなければならない課題の 1 つであるが、介入によって再発の自然経過が良い方向に変わったことはほとんどない。われわれは、前向きランダム化デザインにおいてこれまでにそのいずれも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<sup>1</sup>。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<sup>2</sup>。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<sup>1,3,4</sup>。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<sup>1,4,5</sup>。「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<sup>6</sup>。手術成績のばらつきを説明する際の研究コホート、姿勢、技術的手腕および経験の差に関する相対的な重要性は明らかになっていない。まだ発表されてはいないが最大規模の最近の研究では、患者の約 80%で完全摘出手術が行われた<sup>5</sup>。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<sup>1,3,4,7</sup>。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<sup>8</sup>。この理由を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<sup>9,10</sup>。プラチナ製剤とタキサン製剤併用療法は少なくともプラチナ単剤と同程度の有効性があると思われ、ある大規模第Ⅲ相試験のデータでは臨床的に優れていることが示唆されている<sup>11</sup>。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<sup>12</sup>。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<sup>13</sup>。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<sup>73</sup>。

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<sup>14, 15</sup>。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ベン化合物であり、ドセタキセルはヨーロッパイチイ (*Taxus baccata*) の針状葉から抽出される化合物、10-デアセチルバッカチンⅢの半合成誘導体である。パクリタキセルとドセタキセルの相対的有効性が臨床的に比較されたことはないが、ドセタキセルは、パクリタキセル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<sup>14-21</sup>。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<sup>22</sup>。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/DOX<sub>3</sub>、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<sup>23</sup>。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<sup>23</sup>。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<sup>24</sup>。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<sup>16</sup>。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<sup>17,22</sup>。

## 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<sup>25</sup>。ドセタキセル 100 mg/m<sup>2</sup> 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<sup>26-28</sup>。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/m<sup>2</sup> 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<sup>29</sup>。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<sup>30</sup>。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<sup>26-28</sup>。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<sup>31</sup>。ドセタキセル 100 mg/m<sup>2</sup> 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の有効性を評価した。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/m<sup>2</sup> 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<sup>32</sup>。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/m<sup>2</sup>) のドセタキセルの影響であった<sup>30</sup>。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/m<sup>2</sup>) 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)<sup>33</sup>。

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%、 $P<0.001$ ）<sup>34</sup>。これらの試験により、ドセタキセルの臨床的有効性および安全性が確立され、パクリタキセルとの交差耐性がない可能性が示唆される。ドセタキセルに対する明確な用量反応関係がないことから、われわれは試験開始時点の投与量を  $75\text{mg}/\text{m}^2$  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<sup>35-38</sup>。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<sup>39,40</sup>。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<sup>41</sup>。ベバシズマブはマウス抗ヒト VEGF モノクローナル抗体のヒト組み換え型抗体で、*rhuMAb VEGF* と呼ばれる。ベバシズマブについては、固形腫瘍患者の腫瘍の増殖を阻害する単剤としての使用、および転移性固形腫瘍患者の疾患進行までの期間を遅らせる殺細胞性化学療法との併用による使用に向けて臨床開発が展開されてきた<sup>42</sup>。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<sup>43</sup>。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、致命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<sup>73</sup>。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<sup>44-48</sup>。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<sup>49</sup>。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<sup>48</sup>。

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<sup>50-52</sup>。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<sup>53</sup>。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<sup>54-56</sup>。

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、 $\alpha$  係数は0.89~0.92の範囲である<sup>56</sup>。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<sup>57</sup>。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<sup>58</sup>) 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<sup>59,60</sup> ならびに結腸手術後の硬膜外鎮痛と自己調節鎮痛の間<sup>57</sup> 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<sup>58,59</sup>。

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<sup>R</sup> 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<sup>61</sup>。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<sup>62</sup>。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、同時に癌の臨床上的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<sup>63</sup>。

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<sup>64,65</sup>。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 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<sup>66-68</sup>。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

ことから、リスク軽減両側卵管卵巣摘出術（RRBSO）を受ける女性に対しては、卵管を可能な限り摘出し、卵巣で実施されるような step-sectioning を実施することが奨励される。

FTCA および卵巣癌に共通する一連の環境および遺伝子リスク因子があると思われることから、初回外科的切除と debulking または staging、プラチナ（およびタキサン）ベース補助化学療法、ならびにサーベイランスプロトコル（CA-125 を含む）などの、この2つの新生物に対する臨床的アプローチが類似していても驚くにはあたらない。これらの特徴ならびに卵巣、卵管および腹膜の主な本質を区別する正確な診断基準についての合意が得られていないことを踏まえて、この疾患範囲内で FTCA を検討するのが適切と思われる。

#### 2.14 女性およびマイノリティーの組み入れ

Gynecologic Oncology Group および GOG の参加施設は、被験者になる可能性のある患者の本試験またはいかなる試験への参加も、民族または社会経済的背景のみを基にして拒むことはない。参加施設で治療される、卵巣癌、卵管癌および原発性腹膜癌の全集団を代表する患者集団を対象に、適格規準を満たすすべての患者を本プロトコルに登録し、その研究目的に取り組むために最大限の努力を払う。

### 3.0 患者の適格規準と除外規準

#### 3.1 適格規準

3.10 8/28/2011 以降に登録する患者は、腫瘍減量手術の候補であり、外科治療をランダム化割付によって決定されることについて同意していなければならない。(08/29/11) (12/19/11)

3.11 患者は、現在再発している上皮性卵巣癌、原発性腹膜癌もしくは卵管癌の組織学的診断を受けていなければならない。

3.12 組織学的に、以下の上皮細胞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、またはその他の特定されていない腺癌 (N.O.S.)。

3.13 患者は、初回のプラチナ-タキサン療法 (3 サイクル以上) に対して完全奏効を示していなければならない。(08/04/08)

3.131 初回化学療法に対する完全奏効には以下の所見が含まれていなければならない：身体所見 (Physical Exam) 異常なし、内診異常なし、ベースラインで上昇していた場合は、CA125 の正常化。必要条件ではないが、初回療法 (3.133 で定義) 完了後に行われたいかなる X 線評価 (例：CT、MRI、PET/CT など) においても、陰性とみなされる必要がある。

3.132 すべての患者は、初回化学療法 (プラチナおよびタキサン両製剤) 完了後 6 カ月以上、進行の臨床的証拠がない無治療期間を経ていなくてはならない。初回療法に生物学的薬剤 (ベバシズマブ) が含まれていてもよい。

3.133 初回治療には、臨床的または病理学的完全奏効の後に維持療法が含まれることがある。しかしながら、殺細胞性化学療法による維持療法は、再発病変が立証される前の最低 6 カ月間は中断されていなければならない。生物学的薬剤による治療またはホルモン療法で維持療法を受けている患者は、初回殺細胞性化学療法完了後 6 カ月以上経過して再発が立証され、かつ、生物学的療法の最終投与から 4 週間以上経過していれば、適格である。(06/22/09)

3.14 患者は、この試験の目的のために臨床的に明らかな再発病変を有していなければならない。(08/29/11)

3.142 測定可能病変 (RECIST) は、少なくとも一次元で正確に測定できる (最長径が記録される) 1 つ以上の病変と定義される。各病変は、従来の検査法、MRI または CT で測定する場合は 20 mm 以上、ヘリカル CT で測定する場合は 10 mm 以上でなければならない。

3.15 必要な検査所見：

3.151 骨髄機能：好中球数 (ANC) は  $1,500/\text{mm}^3$  以上 (Common Toxicity Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) Grade 1 に相当)。

3.152 血小板数： $100,000/\text{mm}^3$  以上 (CTCAE Grade 0-1)。

3.153 腎機能：クレアチニン値 (non-IDMS) 基準値上限の 1.5 倍以下 (CTCAE Grade 1) (03/15/10) (08/23/10)

3.154 肝機能：

3.1541 総ビリルビンは基準値上限の 1.5 倍以下 (CTCAE Grade 1)。

3.1542 SGOT/AST およびアルカリフォスファターゼは、肝転移がない場合は基準値上限の 2.5 倍以下、肝転移がある場合は基準値上限の 5.0 倍未満。

3.155 この適格規準は 8/29/2011 より前に登録された患者と、この日付以降に登録されベバシズマブ GOG-0213\_Protocol\_Japanese\_ver.12.01\_20141114

ブの投与を選択した患者のみに適用される。(10/01/12)

患者の尿タンパク-クレアチニン比 (UPCR) は、1.0 mg/dL 未満でなければならない。UPCR は 24 時間畜尿のタンパク排泄量と直接関連している。具体的には、UPCR 1.0 は 24 時間畜尿でタンパク 1.0g に相当する。無菌容器に随時尿を 4mL 以上採取する (24 時間畜尿でなくてもよい)。尿タンパクおよびクレアチニンレベルを測定するために検査室へ送る [個々に依頼する]。検査室はタンパク濃度 (mg/dL) およびクレアチニン濃度 (mg/dL) を測定する。UPCR は次の関係から求められる: タンパク濃度 (mg/dL) / クレアチニン濃度 (mg/dL)。

- 3.16 (この適格規準は 8/28/2011 以降の登録患者には適用されない。)(08/29/11) (12/19/11) 腫瘍減量手術の候補でない患者は、化学療法へのランダム化割付に適格である。試験担当医師の判断で完全な腫瘍減量が不可能な場合または病弱のため検査および debulking が不可能な場合、患者は腫瘍減量手術の候補とはみなされない。
- 3.17 患者は、Section 7.0 で規定される登録前の必要条件を満たしていなければならない。
- 3.18 患者は、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ついての同意書に署名していなければならない。
- 3.19 患者の GOG パフォーマンスステータスは、0、1、または 2 でなければならない。
- 3.110 患者は、18 歳以上でなければならない。
- 3.2 除外規準
- 3.21 前化学療法を 2 レジメン以上受けている患者 (維持療法はカウントしない)。
- 3.22 併用免疫療法または放射線療法を受けている患者。
- 3.23 腹腔または骨盤への放射線療法の既往がある患者。
- 3.24 再発病変に対し既に二次的腫瘍減量手術を行っている患者は除外される。(08/29/11)
- 3.25 過去に境界悪性 (低悪性度) 上皮性癌 (Grade 0) の組織学的診断を受けて外科的に切除し、その後それとは関係なく新たに浸潤性上皮性卵巣癌または原発性腹膜癌を発症した患者は、Section 3.12 に記載した基準を満たしていれば、適格である。
- 3.26 水分および栄養分の非経口投与を必要とし、部分的腸閉塞または腸穿孔の証拠を有する患者。
- 3.27 腹部または骨盤内の腫瘍 (卵巣癌、卵管癌、および原発性腹膜癌以外) に対する化学療法の既往がある患者。(06/22/09) (03/15/10)
- 3.28 原発性子宮体癌の同時重複または既往がある患者。ただし、以下の条件をすべて満たす場合にはその限りではない: 病期は IB 期以下: 筋層浸潤が浅層にとどまり、脈管もしくはリンパ管侵襲がない; 乳頭状漿液性、明細胞性またはその他の FIGO Grade 3 の病変などの低分化亜型ではない。
- 3.29 コントロール不良の感染症を有する患者。
- 3.30 本試験の順守を大幅に制限するか、患者に重度のリスクまたは生存率の低下をもたらすと思われる、悪性腫瘍に関係のない重度の内科疾患を併発している患者。
- 3.31 Grade 2 以上の末梢神経障害がある患者。

3.32 カルボプラチンおよび／またはパクリタキセルもしくは化学的に類似する化合物にアレルギー反応の既往のある患者。ただし、これらの化学療法剤にアレルギー（過敏）反応がある患者が脱感作プログラムまたはプロトコル後の再治療に成功した場合は、除外しない。

3.33 この適格規準は 8/29/2011 より前に登録された患者と、この日付以降に登録されベバシズマブの投与を選択した患者のみに適用される。(10/01/12)

チャイニーズハムスター卵巣細胞の産物またはその他の組換えヒト抗体またはヒト化抗体に対して過敏症であることが判明している患者。

3.34 妊娠の可能性があり適切な避妊を行っていない患者、妊婦または授乳婦は本試験に不適格である。これまで、動物またはヒトの胎児に関する研究は行われたことがなく、胎児に害を及ぼす可能性がある。ベバシズマブは発生中の血管新生の形成に関与する VEGF を特異的に阻害し、抗体が胎盤を通過する可能性がある。したがって、ベバシズマブを妊婦に投与すべきではない。また、妊婦に対する化学療法剤投与に関しては、まだ判明していない即時のおよび長期的な影響がある。加えて、妊娠中にランダム化で割り付けられた外科的検査は、切迫した致命的な結果をもたらす可能性がある。さらに、ベバシズマブのヒト乳汁への排泄については明らかにされていない。多くの薬剤はヒト乳汁へ排泄されることから、ベバシズマブを授乳婦に投与すべきではない。患者に対しては、発育中の胎児に対する多大なリスクの可能性について通知する。

3.35 非メラノーマ皮膚癌を除くその他の浸潤性悪性腫瘍があり、過去 5 年以内にその他の癌の存在を示す証拠があった（もしくはある）、または以前の癌の治療が本プロトコルの治療に禁忌である患者。

3.36 この適格規準は 8/29/2011 より前に登録された患者と、この日付以降に登録されベバシズマブの投与を選択した患者のみに適用される。(10/01/12)

活動性の出血があるか、または出血障害、血液凝固異常もしくは大血管浸潤を伴う腫瘍など出血のリスクが高い病理学的条件を有する患者。

3.37 この適格規準は 8/29/2011 より前に登録された患者と、この日付以降に登録されベバシズマブの投与を選択した患者のみに適用される。(10/01/12)

本試験の治療初日より 5 年以内に、原発性脳腫瘍、標準的な薬物療法ではコントロール不可能な痙攣、脳転移、もしくは脳卒中の既往を含む中枢神経障害の既往または身体所見 (Physical Exam) での証拠がある患者。

3.38 この適格規準は 8/29/2011 より前に登録された患者と、この日付以降に登録されベバシズマブの投与を選択した患者のみに適用される。(10/01/12)

以下のような臨床的に重大な心血管疾患がある患者。

3.381 重大な心臓伝導障害がある患者、すなわち PR 間隔が 0.24 秒を超える、または 2 度もしくは 3 度の房室ブロックが認められる。

3.382 収縮期に 150mm Hg を超えるまたは拡張期に 90mm Hg を超える、コントロール不良の高血圧。

3.383 登録前 6 カ月未満の心筋梗塞、不整脈もしくは不安定狭心症。

3.384 New York Heart Association (NYHA) Grade 2 以上のうっ血性心不全。

- 3.385 投薬治療を必要とする重篤な不整脈。
- 3.386 Grade 2 以上の末梢血管疾患（ただし、外科的処置が不要で、かつ永久的な障害が残っていない、持続時間が 24 時間未満の虚血症状は除く）。(03/15/10)
- 3.387 6 カ月以内の脳血管障害（CVA）の既往。
- 3.39 この適格規準は 8/29/2011 より前に登録された患者と、この日付以降に登録されベバシズマブの投与を選択した患者のみに適用される。(10/01/12)

本試験の治療開始日前 28 日以内に大きな外科的処置、切開生検、抜歯もしくはその他の開放創をもたらす歯科的手術／処置、または重大な外傷を受けていたか、または本試験の期間中に大きな外科的処置の必要性が見込まれている患者。本試験の治療開始日前 7 日以内に血管内留置針もしくは生検が行われていた患者。

- 3.391 治療前の二次的腫瘍減量手術を行う患者は 2 サイクル目でベバシズマブの投与を受ける (Section 5.234 参照)。
- 3.392 腫瘍減量以外の目的で治療前に手術を受ける患者も、Section 3.1 の適格規準を満たしていれば、参加することができる。ベバシズマブを含む群にランダム化割付された患者については、その手術からプロトコル治療開始までに最低 28 日経過していなければならない。合併症なくポート設置の手術を受けた患者は、プロトコル治療開始までに最低でも 7 日経過していなければならない。(03/15/10)

#### 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。

バイアル中力価	希釈容量
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%未満の患者で致死性であったが、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](mailto: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) (09/29/14)**

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 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](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/aeguidelines.pdf)》を参照。頻度は 3540 例に基づき得られたものである。以下にベバシズマブ (rhuMAb VEGF)の CAEPR を示す。

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 2.3, August 1, 2013<sup>1</sup>

ベバシズマブ (rhuMAb VEGF)と関連の可能性のある有害事象 (CTCAE 4.0 用語) [n=3540 例]			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 <sup>2</sup>	
	心臓障害、その他 (上室性 不整脈) <sup>3</sup>		心臓障害、その他 (上室性 不整脈) <sup>3</sup> (Gr.3)
		心不全	
		左室収縮機能障害	
		心筋梗塞 <sup>2</sup>	
		心室性不整脈	
		心室細動	
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)
		胃腸管瘻 <sup>4</sup>	
	胃腸管出血 <sup>5</sup>		胃腸管出血 <sup>5</sup> (Gr.2)
	胃腸管閉塞 <sup>6</sup>		
		胃腸管穿孔 <sup>7</sup>	
		胃腸管潰瘍 <sup>8</sup>	
	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部位の状態			
	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 <sup>9</sup>		感染症 <sup>9</sup> (Gr.3)
		感染症および寄生虫症、そ の他 (壊疽性筋膜炎)	