

	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			
		傷害、中毒および処置合併症、その他（吻合部縫合不全） ¹⁰	
	創合併症		創合併症 (Gr.2)
	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 (Gr3)
	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)
	血小板数減少		血小板数減少 (Gr.4)
	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)
	脱水		脱水 (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） ¹¹		
	筋肉痛		筋肉痛(Gr.3)
	顎骨壊死 ¹²		
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 ²	
	末梢性感覚ニューロパチー ¹³		
		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) ¹⁴			
		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） ^{2,15}	

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 心虚血や中枢神経虚血などの動脈血栓症のリスクは糖尿病歴のある高齢患者において高くなる。

³ 上室性不整脈には、上室性頻拍症、心房細動および心房粗動を含む。

⁴ 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。

⁵ 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。

⁶ 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。

⁷ 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。

⁸ 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。

⁹ 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。

¹⁰ 吻合部縫合不全には、胃吻合部漏出、胃腸吻合部漏出、大腸吻合部漏出、直腸吻合部漏出、小腸吻合部漏出、ウロストミー部漏出、膣吻合部漏出を含む。

¹¹ 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。

¹² 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。

¹³ 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。

¹⁴ 卵巣刺激ホルモン (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。

¹⁵ 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)；骨髓細胞減少；播種性血管内凝固；溶血

心臓障害 — 完全房室ブロック；第一度房室ブロック；心停止；心筋炎；心嚢液貯留；拘束性心筋症；右室機能不全；

耳および迷路障害 — 耳および迷路障害、その他 (鼓膜穿孔)；聴覚障害；耳鳴；回転性めまい

内分泌障害 — 甲状腺機能亢進症；甲状腺機能低下症

眼障害 — 霧視；白内障；眼乾燥；外眼筋不全麻痺；眼障害、その他 (盲目)；眼障害、その他 (結膜出血)；眼障害、その他 (角膜上皮欠損)；眼障害、その他 (浮遊物)；眼障害、その他 (虚血型網膜中心静脈閉塞症)；眼障害、その他 (黄斑ひだ)；眼障害、その他 (一過性眼圧上昇 $\geq 30\text{mmHg}$)；眼障害、その他 (硝子体出血)；眼痛；角膜炎；視神経障害；羞明；網膜剥離；網膜裂孔；網膜症；流涙

胃腸障害 — 腹水；口唇炎；結腸狭窄；口内乾燥；嚥下障害；腸炎；食道痛；食道狭窄；鼓腸；胃腸障害、その他 (腹膜炎)；口腔内痛；痔炎；直腸炎；直腸粘膜炎；直腸狭窄；盲腸炎

全身障害および投与部位の状態 — 死亡 NOS；顔面浮腫；四肢浮腫；体幹浮腫；顔面痛；発熱；インフルエンザ様症状；歩行障害；注射部位反応；限局性浮腫；多臓器不全；突然死 NOS

肝胆道系障害 — 胆嚢炎；胆嚢壊死；胆嚢閉塞；肝不全；肝壊死

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)

傷害、中毒および処置合併症 — 動脈損傷；挫傷；熱傷；放射線性皮膚炎；骨折

臨床検査 — 活性化部分トロンボプラスチン時間延長；血中抗利尿ホルモン検査異常；CD4 リンパ球減少；CPK 増加；一酸化炭素拡散能減少；心電図 QT 補正間隔延長；努力呼気量減少；GGT 増加；INR 増加；リパーゼ増加；リンパ球数減少；血清アミラーゼ増加；体重増加代謝および栄養障害— アシドーシス；高カルシウム血症；高血糖；高カリウム血症；高マグネシウム血症；高ナトリウム血症；高トリグリセリド血症；高尿酸血症；低アルブミン血症；低カルシウム血症；低カリウム血症；低マグネシウム血症；低ナトリウム血症；低リン酸血症

筋骨格系および結合組織障害 — 関節炎；背部痛；骨痛；胸壁痛；深部結合組織線維化；全身筋力低下；頭部軟部組織壊死；関節滲出液；下肢筋力低下；上肢筋力低下；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）；筋骨格系および結合組織障害、その他（リウマチ性多発筋痛）；頸部痛；四肢痛；骨盤軟部組織壊死；下肢軟部組織壊死

良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） — 腫瘍疼痛

神経系障害 — くも膜炎；運動失調；中枢神経系壊死；脳脊髄液漏；認知障害；意識レベルの低下；異常感覚；味覚異常；不全失語症；脳症；錐体外路障害；顔面神経障害；水頭症；白質脳症；記憶障害；神経系障害、その他（頭蓋内圧上昇）；錯感覚；末梢性運動ニューロパチー；錐体路症候群；痙攣発作；傾眠；振戦；血管迷走神経性反応

精神障害 — 激越；不安；錯乱；うつ病；不眠症；リビドー減退；精神病

腎および尿路障害 — 膀胱痙攣；慢性腎臓病；非感染性膀胱炎；腎および尿路障害、その他（排尿困難）；腎および尿路障害、その他（尿管結石症）；腎出血；頻尿；尿失禁；尿閉；尿路閉塞；尿路痛

生殖系および乳房障害 — 乳房痛；勃起不全；不規則月経；骨盤痛；膣分泌物

呼吸器、胸郭および縦隔障害 — 成人呼吸窮迫症候群；無気肺；低酸素症；鼻閉；肺線維症；肺高血圧症；呼吸不全；呼吸器、胸郭および縦隔障害、その他（鼻乾燥）；呼吸器、胸郭および縦隔障害、その他（肺梗塞）

皮膚および皮下組織障害 — 脱毛症；皮膚乾燥；多汗症；爪脱落；皮膚疼痛；手掌・足底発赤知覚不全症候群；光線過敏症；紫斑；ざ瘡様皮疹；皮膚および皮下組織障害、その他（糖尿病性足部潰瘍）；皮膚および皮下組織障害、その他（皮膚の異常/褥瘡性潰瘍）；皮膚色素過剰；皮膚硬結；皮膚潰瘍形成；ステイブンス・ジョンソン症候群

血管障害 — 潮紅；ほてり；低血圧；リンパ嚢腫；静脈炎；血管炎

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。

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、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、時に致死的となる。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治癒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るべきである（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症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 Grade3-4 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 ゲムシタピン (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

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 (09/29/14)

すべての実施医療機関の担当者は OPEN システムを使用し、本試験に患者を登録する。OPEN システムには GOG ウェブメニューページで OPEN のリンクをクリックするとアクセスできる。

実施医療機関の担当者は OPEN システムにアクセスする前に以下の項目を確認すること：

- ・ プロトコルに記載されているすべての適格規準を満たしていることが規定の期間内に確認されていること。実施医療機関の担当者は適格性を確認するツールとして GOG ウェブサイトにある登録フォームを利用すること。
- ・ 適切な同意説明文書および HIPAA の許可書（該当する場合）に署名していること。

OPEN システムへのアクセス要件：

- ・ 実施医療機関の担当者は、CTEP に登録され、有効な CTEP-IAM のアカウントを持っていること。CTEP-IAM のアカウントは CTSU メンバー向けのウェブサイトで使用されるアカウント（ユーザーID 及びパスワード）と同一である。
- ・ 患者を登録するためには、実施医療機関の担当者は GOG または CTSU のロスターに ‘Registrar’ としての役割を割り当てられていなければならない。
- ・ 患者を登録するためには、参加する試験グループ（ただし、リードグループ）のロスターに ‘Registrar’ と同等な役割を持っていなければならない。役割の割り当てについては所属グループが行う。

注意：OPEN システムは登録および治療の情報についてプリント可能な確認画面を医療機関に提供する。記録のために確認ページをプリントしておくこと。

使用についての詳細は CTSU ウェブページの OPEN タブまたは OPEN URL 内に掲載されている。その他の質問については、CTSU Help Desk 1-888-823-5923 または ctsucontact@westat.com へ連絡すること。

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+ペバシズマブ (II および IV 群)、またはゲムシタビン+カルボプラチン+ペバシズマブ (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+ペバシズマブ

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。
- ・ ゲムシタビンは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後治療は実施しない (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

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 m^2 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℃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、Grade 1 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 Grade 1 に回復しなかった場合、次回以降の化学療法

法の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)

- 6.162 胃腸毒性：悪心、下痢または便秘に関して用量変更は実施しない。悪心および便秘の管理には、通常の医学的処置を採用するよう推奨する。
- 6.163 腎毒性：治療によって腎機能が悪化した場合は、根本原因について検査を実施すること。クレアチニンクリアランスの算出値または測定値が 40 mL/min 未満であるか、著しい腎機能の低下 (CrCl 算出値が 50%低下) がみられるときは、原因が特定されるか腎機能が改善するまで投与を中断すること。特に、疾患進行は除外しなければならない。このような患者ではクレアチニンクリアランスを週 1 回評価すること。治療を 2 週間延期した後も CrCl 算出値または測定値が 40 mL/min 未満であれば、スタディチェアに連絡する。CrCl 算出値または測定値が 40 mL/min 未満の患者には投与を実施しない。
- 6.164 タンパク尿：(06/22/09) ベバシズマブの投与を受けている患者については、投与 1 回おきに投与前に尿検査を実施して尿タンパク：クレアチニン (UPC) 比をモニターしなければならない。
UPC 比 3.5 以下 (CTCAE V3.0 Grade 0~2)、ベバシズマブ投与を継続。
UPC 比 3.5 超では、UPC 比が 3.5 以下に回復するまでベバシズマブ投与を中断する。ベバシズマブの中断が 3 週間を超えた場合、当該患者の試験を中止する。
Grade 4 またはネフローゼ症候群：当該患者の試験を中止する。
*Grade 3 のタンパク尿のためベバシズマブを中断した場合は、化学療法を実施してもよいことに留意すること。
- 6.165 肝毒性：本試験集団に対して各治療法の規定用量およびスケジュールを用いた場合、化学療法の直接的な合併症として肝毒性が現れることは考えにくい。しかし、SGOT (AST)、アルカリフォスファターゼまたはビリルビンが Grade 3 (以上) 上昇したときは、カルボプラチンを除いてすべての試験薬の用量を 1 レベル減量し、Grade 1 に回復するまで、それ以降の治療は最長 3 週間延期する。延期が 3 週間を超えた場合は、当該患者の試験を中止する。
- 6.166 脱毛については用量変更を実施しない。
- 6.167 パクリタキセルまたはベバシズマブに対する過敏反応：パクリタキセルまたはベバシズマブに対する過敏反応は、用量制限の対象となる毒性とはみなさない。過敏反応を予防するための治療薬を投与した後、全量で再投与しても

よい（再投与の30分前に、デカドロン20mgを静脈内投与およびジフェンヒドラミン50mgを静脈内投与）。初回は被疑薬の投与速度をゆっくりとし、反応がみられなければ徐々に標準的な速度にする（元来の静注溶液1ccを100mLに希釈して10分、次に5ccを100mLに希釈して10分、次に10ccを100mLに希釈して10分、最後に元来の溶液を元来の速度で投与）。しかし、このように安全策を講じても、誘因薬剤を再投与しようとするとう過敏反応が再発する場合、それ以降の試験では同薬剤を中止する。ベバシズマブに対してCTCAE Grade 3または4のアレルギー反応または輸注反応が起きた場合は、当該患者の試験を中止する。パクリタキセルに対して繰り返し過敏反応が発現した場合は、Section 5.233 および 6.161 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。

カルボプラチンに対する過敏反応：治療歴を有する本試験集団では、カルボプラチンに対する過敏反応が出現する場合がある。希釈濃度および投与スケジュールを変更した再投与が成功したとの報告がある^{45,46}。カルボプラチンに対する過敏反応が現れた患者における脱感作プロトコルとして、まず投与量を1:1000（0.1ccを100mL）に希釈することにより減量して1時間注入し、次に1:100（1.0ccを100mL）に希釈で1時間、次に1:10（10ccを100mL）に希釈で1時間、残りを1:1で注入することが推奨される。カルボプラチンに対して著しい過敏反応を来した患者について脱感作プログラムを試みるのが危険と思われる場合、治療担当医の判断で試験を中止してもよい。

(08/29/11)

- 6.168 **高血圧**：ベバシズマブ投与患者については、各投与の前に血圧を測定してモニターする。Grade 3の高血圧があるベバシズマブ投与患者の管理に用いる薬剤クラスとしては、ACE阻害剤、ベータブロッカー、利尿薬およびカルシウムチャンネルブロッカーが挙げられる。
- ・コントロール良好の高血圧、つまり収縮期150mmHg以下および拡張期90mmHg以下の患者については、治療を継続する。
 - ・コントロール不良の高血圧患者（収縮期150mmHg超または拡張期90mmHg超）またはCTCAE v3.0 Grade 4未満の症候性高血圧患者については、1週間すべての治療（カルボプラチン、パクリタキセル、およびベバシズマブ）を中断して降圧療法を開始または継続する。(03/15/10)
 - ・治療中断後3週間以内に高血圧がコントロールされ、症候性高血圧が回復した場合は、すべての治療を継続する。
 - ・治療中断から3週間後以降も依然として高血圧がコントロール不良であるか、CTCAE v3.0 Grade 4未満の症候性高血圧が持続する場合は、当該患者の試験を中止する。
 - ・CTCAE v3.0 Grade 4の高血圧が発現した患者については、試験を中止する。
- 6.169 **創傷離開**：治療または外科的介入を要する創傷離開を呈した患者については試験を中止する。
- 6.1610 **腸穿孔／閉塞／瘻孔／消化管リーク**：腸穿孔、腸管閉塞（部分または完全）、瘻孔または消化管リーク（Gradeを問わない）が新規に発現した患者については試験治療を中止する。

6.1611 その他の非血液毒性の場合、臓器機能に対して Grade 2（以上）の影響があるものによる変更については、共同試験統括者 1 名との協議を要する。

6.1612 **体重減少**：試験期間中に患者の体重が 10%以上変化した場合、パクリタキセルおよびベバシズマブの用量を再計算する。二次的腫瘍減量手術を受ける患者に投与するカルボプラチンおよびベバシズマブの用量を計算するためのベースライン体重は、患者の術後体重とする。(08/04/08)

6.1613 **RPLS（可逆性後白質脳症症候群）または PRES（Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome）**：RPLS/PRES を示唆する症状／徴候がみられた場合はベバシズマブを中断する。その後の管理では MRI スキャンおよび高血圧（HTN）のコントロールを行うこと。以下の基準に該当する場合を除き、RPLS/PRES と診断された時点でベバシズマブを中止する。(03/15/10)

注意：(06/22/09)

- ・ベバシズマブのベネフィットが認められた患者では、同薬の再開を考慮してもよい。ただし、RPLS が軽度であり、2～4 週間以内に臨床的および画像的に完全に消失した場合に限る。このような患者でベバシズマブを再開するかどうかはスタディチェアと協議のうえ、研究スポンサーの承認を得る。
- ・化学療法は、患者が投与を受けても医学的に安定と思われる場合は継続してもよい。

6.17 本試験では用量増量は実施しない。

6.18 ゲムシタビン／カルボプラチンの用量の変更(V、VI、VII、VIII群) (10/01/12)

6.181 カルボプラチンとゲムシタビン (day1)

各サイクルのカルボプラチンとゲムシタビンの投与は治療予定の 24 時間以内の好中球の絶対数 (ANC) が 1,500/mcl 未満、ヘモグロビンが 8.5 g/dL 未満、血小板数が 100,000/mcl 未満の場合は延期すること。数値が適切に回復するまで最長 3 週間の延期が可能である。3 週間以内に十分な数値に回復しなかった患者は (増殖因子の使用・不使用を問わない) プロトコルで規定された化学療法を中止するが、試験薬 (ベバシズマブまたは経過観察) のみの治療を受ける維持療法期に移行する。カルボプラチンおよびゲムシタビンが延期されている場合、カルボプラチン、ゲムシタビン、および試験薬 (選択した場合) を同日に投与するために、試験薬の投与は最長 3 週間の延期が可能である。

次サイクルでのカルボプラチン併用のゲムシタビンの用量調整は、前サイクルに観察された毒性に基づく。ゲムシタビンの用量は、以下に示す血液毒性のうちいずれかが発生した場合、800 mg/m² (day1 および day8) に減量される。

- ・5 日を超えて続く顆粒球数 $< 500 \times 10^6/L$
- ・3 日を超えて続く顆粒球数 $< 100 \times 10^6/L$
- ・発熱性好中球減少
- ・血小板 $< 25,000 \times 10^6/L$
- ・毒性による 1 週間を超える延期。もし、次サイクルでの初回の用量減量の後に上記の毒性のいずれかが再発した場合、ゲムシタビンは day1 のみに投与す