

実施計画書

KCOG-G2301

卵巣明細胞癌の初回再発・再燃例に対する Gemcitabine + Cisplatin + Bevacizumab 併用 (GPB) 療法の臨床第 II 相試験

A Phase II study of Gemcitabine, Cisplatin and Bevacizumab for the patients with first recurrent and refractory ovarian clear cell carcinoma

研究代表者

堀 謙輔

関西ろうさい病院 産婦人科

住所：660-8511 兵庫県尼崎市稲葉荘3丁目1番69号

TEL：06-6416-1221 FAX：06-6419-1870

E-mail：hori-kensuke@kansaih.johas.go.jp

第 1.0 版 2023.02.03 作成

第 2.0 版 2023.07.09 作成

第 2.1 版 2023.09.05 作成

第 2.2 版 2024.05.28 作成

特定非営利法人 関西臨床腫瘍研究会 (KCOG) 婦人科分科会



目次

0. 概要.....	4
0-1. シェーマ.....	4
0-2. 目的.....	4
0-3. 対象.....	4
0-3-1. 適格基準.....	4
0-3-2. 除外基準.....	5
0-4. 治療.....	6
0-5. 予定症例数と研究期間.....	6
1. 研究の背景及び目的.....	6
1-1. 目的.....	6
1-2. 背景.....	6
2. 対象.....	11
2-1. 適格症例.....	11
2-2. 除外基準.....	12
3. 試験計画.....	13
3-1. 試験デザイン.....	13
3-2. 評価指標.....	13
3-3. 評価指標の設定根拠.....	13
3-4. 予定登録症例数及び症例集積期間.....	13
3-5. 症例集積見込み.....	13
4. 登録.....	13
4-1. 登録の手順.....	13
4-2. 登録に際しての注意事項.....	14
4-3. 症例登録結果の連絡.....	14
4-4. 治療開始.....	14
5. 試験方法.....	14
5-1. 投与方法.....	14
5-2. 投与方法の実際.....	15
5-3. 1 サイクル目の day15 以降の投与開始基準.....	16
5-4 用量レベル.....	17
5-5 減量基準.....	18
5-6 G-CSF の投与.....	18
5-7 評価方法及び治療中止基準.....	18
6. 評価項目及びそのスケジュール.....	18

6-1. 登録前評価項目.....	18
6-2. 治療期間中の検査と評価.....	19
6-3. 追跡調査.....	21
6-4. スタディカレンダー.....	21
7. 薬剤情報及び予期される有害反応.....	22
7-1. 薬剤情報.....	22
7-2. 予期される有害反応.....	34
8. 評価方法及びその基準.....	35
8-1. 抗腫瘍効果：奏効率（RR：response rate）.....	35
8-2. 生存期間 OS（Overall survival）.....	37
8-3. 無増悪生存期間 PFS（Progression Free Survival）.....	38
9. データの収集.....	38
9-1. 記録用紙（Case Report Form:CRF）.....	38
9-1-2. 記録用紙の種類及び提出期限.....	38
9-1-3. 記録用紙の提出方法.....	38
10. 統計的事項.....	39
10-1. 主たる解析と判断基準.....	39
10-2. 中間解析と試験の早期中止.....	39
10-3. 予定登録症例数、登録期間、追跡期間.....	39
10-4. 解析対象集団.....	40
10-5. 最終解析.....	40
11. 有害事象の報告.....	40
11-1. 報告義務のある有害事象.....	40
11-2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順.....	41
11-3. 研究代表者、研究事務局の責務.....	41
11-4. 効果・安全性評価委員会での検討.....	42
12. 倫理的事項.....	42
12-1. 患者の保護.....	42
12-2. インフォームドコンセント.....	42
12-3. プライバシーの保護と患者の識別.....	43
12-5. プロトコールの遵守.....	44
12-6. 施設の倫理審査委員会の承認.....	44
12-8. モニタリング及び監査.....	45
12-9. プロトコールの内容変更について.....	45
12-10. 健康被害への補償について.....	45
13. モニタリング・監査.....	46

13-1. モニタリング.....	46
13-2. 監査.....	46
14. 試験組織.....	46
14-1. 研究代表者.....	46
14-2. 研究事務局.....	46
14-3. 効果安全性評価委員会.....	46
14-4. 統計解析責任者.....	46
14-5. 参加施設（参加施設名は別添資料による）.....	47
14-6. 資金源及び特定企業との利益相反関係について.....	47
15. 研究結果の発表.....	47
16. 参考文献.....	48

0. 概要

0-1. シェーマ

組織学的に卵巣明細胞癌と診断された初回再発・再燃例（化学療法未実施例を含まない）

↓

測定可能病変を有する

↓

Gemcitabine	1,000mg/m ²	(day1, 15)
Cisplatin	40mg/m ²	(day1, 15)
Bevacizumab	10mg/kg	(day1, 15)

4週を1サイクルとして6サイクルをプロトコール治療とし、病勢進行（PD）または毒性中止まで治療を継続する。

※本治療開始前に手術が行われている場合、Bevacizumabは術後4週を経過した後に投与開始すること。

※本治療開始前に化学療法が行われている場合、最終投与から4週間経過後に開始する。

※プロトコール治療終了後の後治療は規定しない。

0-2. 目的

卵巣明細胞癌の初回再発・再燃例に対する Gemcitabine + Cisplatin + Bevacizumab 併用 (GPB) 療法の有効性及び安全性を検証する。

0-3. 対象

0-3-1. 適格基準

- 1) 病理組織学的に卵巣明細胞癌（混合型を含む）と診断され、化学療法を含む初回治療後に再発をきたした未治療例および初回治療中に再燃をきたした症例。
- 2) 初回治療の内容は、手術と化学療法の併用または化学療法単独である。
- 3) 初回治療終了から再発までの期間は問わない（いわゆるプラチナ感受性、抵抗性いずれも適格とする）。
- 4) 初回化学療法で Gemcitabine を使用していない。
- 5) 評価可能病変を有する。
- 6) 年齢 20 歳から 75 歳。
- 7) PS (ECOG) 0-2。

- 8) 登録 2 週間以内の臨床検査値が以下の項目全てを満たす。
- ①好中球 1,500/mm³ 以上
 - ②血小板 10×10⁴/mm³ 以上
 - ③ヘモグロビン 9.0g/dl 以上 (9.0g/dl 以上を維持するための輸血は可)
 - ④T-Bil 1.5mg/dl 以下
 - ⑤AST 及び ALT 100U/l 以下
 - ⑥血清クレアチニン 1.5mg/dl 以下
 - ⑦eGFR 50ml/min/1.73 m²以上
 - ⑧PT-INR 1.5 以下 (ただし、ワルファリン内服中は 1.5≤PT-INR≤2.5)
 - ⑨蛋白尿 1+以下 (2+の場合は、24 時間蓄尿で 1.0g/日以下であること)
- 9) 登録開始日より 90 日以上生存が期待できる症例。
- 10) 文書によるインフォームドコンセントが得られている。

0-3-2. 除外基準

- 1) Gemcitabine, Cisplatin, Bevacizumab のいずれかが投与禁忌の症例
- 2) コントロール不良の心疾患、腎疾患、糖尿病を有する
- 3) 間質性肺炎、肺線維症のある患者 (CT 検査で確認を行う)
- 4) 腸管麻痺、腸閉塞を有する患者
- 5) 治療を要する感染症がある患者
- 6) 胸部または腹部に放射線治療歴のある患者
- 7) 活動性の重複癌 (上皮内癌は含めない) を有する患者
- 8) 重篤な薬物過敏症の既往を有する患者
- 9) サブイレウスを含む閉塞性腸疾患が関連する基礎疾患歴のある患者、憩室・腸痙・消化管穿孔・腹腔内膿瘍のある患者、骨盤内検査による明らかな直腸 S 状結腸浸潤・CT 検査による明らかな腸浸潤または腸閉塞の臨床症状を有する患者
- 10) 症状を有する中枢神経転移を有する患者
- 11) 妊娠または授乳中の患者、あるいは本プロトコール治療期間中に妊娠する可能性があり、避妊の意志がない患者
- 12) 下記疾患を有する患者
 - ①動脈・静脈血栓塞栓症 (プロトコール治療開始前 6 ヶ月以内に、脳血管障害・脳卒中、一過性虚血性発作またはくも膜下出血を来した患者を含む) ただし、動脈・静脈血栓塞栓症の既往については、抗凝固剤等にて良好なコントロールが得られていれば可とする
 - ②プロトコール治療開始前 6 ヶ月以内に、ニューヨーク心臓病学会 (NYHA) 分類 II 以上 (脳血管発作 (CVA) または心筋梗塞の既往、不安定狭心症・うっ血性心不全 (CHF) など)
 - ③薬物治療が必要な重篤な心不整脈 (心房細動または発作性上室性頻拍症を除く)
 - ④コントロール不十分な高血圧 (降圧剤による治療を行っても、収縮期血圧 150mgHg

以上および／または拡張期血圧 100mgHg 以上である場合)

⑤非治癒の創傷、潰瘍、骨折

⑥HBs 抗原、HBc 抗体、HBs 抗体のいずれかが陽性で、HBV-DNA 定量で 2.1 log copies/ml 以上

⑦明らかな HIV 感染

13) 現在または直近 (本プロトコル治療開始前 30 日以内) に、他の治験薬 (未承認薬含む) を投与中である、または投与された患者。

14) 試験責任医師あるいは分担医師が本試験への参加が不適当と判断した患者

0-4. 治療

Gemcitabine	1,000mg/m ²	(day1, 15)	
Cisplatin	40mg/m ²	(day1, 15)	
Bevacizumab	10mg/kg	(day1, 15)	4w 毎

6 サイクルをプロトコル治療とし、病勢進行 (PD) または毒性中止まで治療を継続する。

※プロトコル治療終了後の後治療は、維持療法を含め規定しない。

0-5. 予定症例数と研究期間

予定登録症例数 28 例 (10-3-1. 「予定登録症例数とその設定根拠」参照)

登録期間 : 2 年

登録終了後 : 2 年

1. 研究の背景及び目的

1-1. 目的

本試験は、卵巣明細胞癌の初回再発・再燃例に対する Gemcitabine + Cisplatin + Bevacizumab 併用 (GPB) 療法の有効性及び安全性を検証する臨床第 II 相試験である。

1-2. 背景

我が国の卵巣癌の 2019 年の罹患者数は 13388 人、2020 年の死亡者数は 4876 人¹⁾ と増加傾向にある。進行期が重要な予後因子であるが、自覚症状に乏しく、卵巣癌検診は確立されていないため、予後不良とされるⅢ、Ⅳ期での診断が約半数を占める。初回治療として手術療法の後、術後化学療法が行われることが大半であるが、これらが奏効しても半数以上が再発し、その際の治療は主に化学療法が行われる。

【組織型を明細胞癌に限定した臨床試験を行う理由】

卵巣癌には多彩な組織型が存在するが、上皮性卵巣癌の主な組織型としては漿液性癌、明細胞癌、類内膜癌、粘液性癌があげられる。その割合は、欧米では漿液性癌 70-80%、類内膜癌 10%、明細胞癌 10%、粘液性腺癌 3%の順に多い²⁾が、本邦では漿液性癌 35.7%、明細胞癌 24.8%、類内膜癌 17.5%、粘液性癌 9.6%の順で³⁾、明細胞癌の占める頻度が高いのが特徴である。

卵巣癌のキードラッグはプラチナ製剤とされ、初回化学療法においてはタキサン製剤との併用化学療法が最も有効とされる。現在、卵巣癌の世界的な標準化学療法は、GOG158 試験⁴⁾、AGO 試験⁵⁾、Danish-Dutch 試験⁶⁾で Cisplatin + Paclitaxel 療法と比べて有効性は同等で、安全性において優ると判断された Paclitaxel + Carboplatin (TC) 療法である。しかしながらこれらの試験の中に占める組織型は欧米に多い漿液性癌が圧倒的に多く、GOG158 試験で 90.2%、AGO 試験で 70.3%、Danish-Dutch 試験で 57.7%であり、明細胞癌の割合は、GOG158 試験で 5.3%、Danish-Dutch 試験で 3.4%であり、AGO 試験では漿液性腺癌以外 29.6%としか記載されておらず、明細胞癌に TC 療法を標準療法とするにはエビデンスの不足が否めない。

事実、TC 療法の奏効率は組織型により差異があり、Enomoto ら⁷⁾は前方視的試験で漿液性腺癌が 82%であったのに対し、明細胞癌では 18%でしかなかったと報告している。これらのことより、明細胞癌に対する TC 療法を上回る新規レジメン開発への取り組みはこれまでもなされており、日本発の国際共同研究として明細胞癌に対する初回化学療法としての Irinotecan hydrochloride+Cisplatin 併用療法 (CPT-P 療法) と TC 療法との第 III 相比較試験 (JGOG3017) が行われ、その結果は 2014 年の ASCO で報告⁸⁾された。しかし残念ながら、主評価項目の PFS および副次評価項目の OS で、CPT-P 療法は TC 療法に対する優位性を証明できなかった。そして、TC 療法とは有害事象の内容・程度が異なることから、CPT-P 療法は代替療法としての可能性が示されたのみに終わった。よって、現時点では依然、明細胞癌に対しても TC 療法が標準療法のままであり、実臨床ではこれに変わる有望な新規レジメンの開発が待ち望まれている。

【今回、初回再発・再燃例を対象とする臨床第 II 相試験を行う理由】

将来的には臨床第 III 相試験として、TC 療法に替わる初回治療として用いられる標準療法の開発を目指す。それに先立ち再発・再燃例に対する臨床第 II 相試験で新規レジメンの有効性と安全性を検証する必要があると考え、KCOG-G1601 (GIANT 試験)として卵巣明細胞癌の初回再発・再燃例に対する Gemcitabine + Cisplatin + Bevacizumab 併用 (GPB) 療法の臨床第 II 相試験を実施したところ、奏効率が 61%と良好な結果であった²⁹⁾。一方で、本邦において卵巣癌に対する化学療法に Bevacizumab を併用する場合の保険適応が 15 mg/kg/を 3 週ごとに投与する場合に限定していたため、研究開始当初より施設によって 15mg/kg の 3 週ごと投与と 10mg/kg の 2 週ごと投与のいずれかの選択を許容していた。その後、2018 年

4月より臨床研究法が施行されることとなり、Bevacizumabを10mg/kgの2週ごとに投与することは添付文書上の投与方法と異なるため、Bevacizumabを3週ごとに投与するプロトコル改訂を行った。そのためGemcitabineおよびCisplatinの2週ごととBevacizumabの3週ごとという投与間隔のずれが生じることで試験治療の実施が煩雑となることを忌避する施設が増えて新規症例登録が著しく悪化した。研究の実現可能性が失われたことから新規患者の登録を中止し、すでに登録された18例を解析することとなった。このKCOG-G1601試験の解析結果は前述のとおり奏効率が61%ときわめて高く、その後もこれを上回るような新規薬剤のエビデンスが出ていない。そして、2022年4月に卵巣癌に対してもBevacizumab10mg/kgを2週ごとに投与することが保険適応の対象となり、KCOG-G1601試験レジメンであるGemcitabine 1,000mg/m² + Cisplatin 40mg/m² + Bevacizumab 10mg/kg (day1, 15) 4週毎投与のレジメンに含まれる薬剤およびその用量・用法がすべて添付文書に沿った保険適応となり、KCOG-G1601試験について存在した障壁がなくなった。そこで我々は本レジメンの有効性をより明確にして第3相試験に移行するために、KCOG-G1601 (GIANT試験) で示された奏効率を参考にして、期待奏効率30%、検出力を90%と設定し直し、必要症例数が25例、脱落などを考慮して28例の目標症例数を目指して本研究を計画することとした。

【新規レジメンとしてGemcitabine + Cisplatinを用いる理由、いわゆるプラチナ抵抗性とされる症例も含める根拠】

Gemcitabineは、再発卵巣癌全体に対する単剤での奏効率は6-15%と報告⁹⁾¹⁰⁾されている薬剤である。最近、卵巣明細胞癌に対しては、Temsirrolims, EverolimsなどのmTOR阻害剤に期待が持たれているが、卵巣癌は保険適応にはないため実地臨床としては使用できず、また現在のところ臨床試験の目処は立っていない。そのような中、in vitroおよびin vivoで、GemcitabineがmTORの上流に位置するAktのリン酸化を抑制するという分子標的薬剤の側面を兼ね備えているというKawaguchi¹¹⁾らの報告があった。また、前述したようにCisplatinをはじめとするプラチナ製剤は卵巣癌のキードラッグであるが、Aktの不活化は卵巣癌細胞に対するCisplatinの感受性を増加させるというin vitroでの報告¹²⁾¹³⁾もある。さらに、GemcitabineはCisplatinとの相乗効果¹⁴⁾やCisplatinの耐性解除の可能性¹⁵⁾も報告されている。このようにGemcitabine + Cisplatin併用療法は明細胞癌に有効である可能性が高い。

再発卵巣癌における化学療法のレジメン選択において、卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドライン¹⁶⁾では、プラチナ製剤による治療終了後から再発までの期間(platinum free interval; PFI)が6か月未満では前回治療と交叉耐性のない単剤治療を、6ヶ月以上ではプラチナ製剤を含む多剤併用療法を推奨しているが、これは一般的にPFIが6か月未満の再発例にはプラチナ製剤の奏効率が低いことによっている。しかし、real-worldの後方視的研究では、PFIが6ヶ月未満の症例においてCA125を用いた奏効率は、プラチナ製剤を含

む治療で 51%、含まない治療で 21%と有意差 ($p < 0.001$) をもってプラチナ製剤を含む治療が優っていたとする報告もある。よって、今回、難治性と考えられる再発・再燃明細胞癌に、PFI が 6 か月以上のいわゆるプラチナ感受性再発ならびに 6 か月未満のいわゆるプラチナ抵抗性再発・再燃例を含めて再発までの期間を限定せずに Gemcitabine + Cisplatin 併用療法を行うことは、臨床試験として許容されると考える。

海外においてはすでに、Brewer ら¹⁷⁾ がプラチナ抵抗性卵巣癌患者 57 例に対し、Gemcitabine 750mg/m²+Cisplatin 30mg/m² を day1,8 に 4 週毎に投与し、奏効率 15.8% (4CR+5PR/57 例)、病勢制御率 70.2% (4CR+5PR+31SD/57 例) を示している。有害事象として好中球減少 (grade 3; 28.1%, grade 4; 38.6%)、血小板減少 (grade 3; 43.9%, grade 4; 15.8%)、貧血 (grade 3; 15.8%, grade 4; 3.5%) の血液毒性の他、grade 4 の非血液毒性として皮膚反応と消化管障害が各 1 例あった。しかし、この 57 例の中には明細胞癌は 3 例しか含まれていない。Bozas ら¹⁸⁾ は Paclitaxel 使用歴のあるプラチナ抵抗性の再発・再燃患者 50 例に対し、Gemcitabine 1,000mg/m²+Cisplatin 40mg/m² を day1,15 に 4 週毎に投与し、評価可能病変を有した 35 例において奏効率 31.4% (3CR+8PR/35 例)、病勢制御率 65.7% (3CR+8PR+12SD/35 例) を報告している。この 50 例の組織型は、42 例 (84%) が漿液性腺癌で、その他 8 例 (16%) とのみ記載されており、明細胞癌が何例含まれていたかどうかは不明である。この論文で特筆すべきは有害事象の低さであり、grade 3/4 の毒性が好中球減少 20%、血小板減少 6%、貧血 8%、嘔気・嘔吐 6%、腎毒性 0%、末梢神経障害 2%、発熱性好中球減少 2%と報告されている。day1,15 の biweekly の投与が、この効果を維持しつつ毒性の軽減に成功した要因と考えられる。先行試験の KCOG-G1601 でも、10%以上の症例に発現した grade 3/4 の毒性として好中球減少 22%、貧血 11%、高血圧 11%が挙げられ、血小板減少は 0%であった。

我が国でも、Tomita ら¹⁹⁾ がプラチナ感受性患者 10 例およびプラチナ抵抗性患者 8 例の計 18 例に Gemcitabine 750mg/m², Cisplatin 30mg/m² を day1,8 に 4 週毎に投与し、プラチナ感受性で奏効率 50% (5PR/10 例)、病勢制御率 50% (5PR+0SD/10 例) を、プラチナ抵抗性で奏効率 12.5% (1CR+0PR/8 例)、病勢制御率 50% (1CR+0PR+3SD/8 例) を報告している。有害事象として、好中球減少 (grade 3; 44.4%, grade 4; 11.1%)、血小板減少 (grade 3; 50%, grade 4; 22.2%)、貧血 (grade 3; 16.7%) が示されている。しかし、この 18 例の中には明細胞癌は 1 例しか含まれていない。

2019 年以降、明細胞がんで一般的な ARID1A などの SWI / SNF クロマチンリモデリング遺伝子の有害な変異が転写や DNA 修復などの複数の細胞プロセスを調節するため、SWI/SNF 欠損症の結果を利用する分子標的療法は、明細胞がんに対して臨床効果がある可能性があるという報告が散見されている。ARID1A 欠損症は、卵巣がんに対する Gemcitabine 投与のバイオマーカーとしての可能性を秘めている。^{30), 31)}

【今回の対象と同様の症例に対するこれまでのエビデンス】

明細胞癌患者のみを対象とし、再発・再燃時の初回治療での TC 療法を中心とした化学療法の有効性を、我が国の Takano ら²⁰⁾が 75 例の多施設共同の後方視的検討で検討しており、プラチナ感受性で奏効率 8.3% (2PR/24 例)、プラチナ抵抗性で奏効率 5.9% (3PR/51 例)、合わせて奏効率 6.7% (5PR/75 例)と、TC 療法を中心とした従来のレジメンでは効果が乏しいことを報告している。

【Bevacizumab を併用する根拠、2 週間隔で投与する理由】

近年、腫瘍の増殖における血管新生阻害の重要性が注目されているが、血管内皮増殖因子の抗体薬である Bevacizumab は、卵巣癌の初発および再発の各段階においての有用性が臨床第 III 相試験で証明されている。初回治療としては、GOG218 試験²¹⁾および ICON7 試験²²⁾で TC 療法との同時併用+維持療法で、TC 療法単独と比較して PFS を有意に延長した。プラチナ感受性再発治療としては、OCEANS 試験²³⁾で Gemcitabine+Carboplatin(GC)療法との併用療法で GC 単独療法と比較して PFS を有意に延長した。プラチナ抵抗性再発治療としては、AURELIA 試験²⁴⁾で Liposomal doxorubicine, Topotecan, weekly Paclitaxel のいずれかとの併用療法で化学療法単独よりも PFS を有意に延長した。これらはいずれの試験も海外の試験であり、明細胞癌が含まれる割合は少ないが、Bevacizumab がプラチナ抵抗性明細胞癌で有効とする in vivo の報告²⁵⁾もあり、化学療法への上乗せ効果が期待できる。

今回の試験のレジメンである Gemcitabine+Cisplatin(Carboplatin)+Bevacizumab の 3 剤併用療法に関しては、Richardson ら²⁶⁾がプラチナ感受性再発患者 28 例およびプラチナ抵抗性再発患者 7 例の計 35 例に対し、Gemcitabine 1,000mg/m², Cisplatin 30mg/m² or Carboplatin AUC3, Bevacizumab 10mg/kg を day1, 15 に 4 週毎に投与し、評価可能病変を有した 33 例においてプラチナ感受性で奏効率 90.5% (13CR+6PR/21 例)、病勢制御率 100% (13CR+6PR+2SD/21 例)を、プラチナ抵抗性で奏効率 58.3% (3CR+4PR/12 例)、病勢制御率 83.3% (3CR+4PR+3SD/12 例)と非常に高い効果を報告している。有害事象としては血液毒性が主体で、好中球減少 (grade 3; 22.9%, grade 4; 5.7%)、血小板減少 (grade 3; 11.4%, grade 4; 2.9%)であった。2 例 (5.7%)に消化管穿孔と 1 例 (2.9%)に小腸腔瘻が認められたがいずれも死亡には至っていない。しかし、これら 35 例の中には明細胞癌は 1 例 (2.9%)しか含まれていない。

Bevacizumab の半減期が約 2 週間であることから併用化学療法が 2 週または 4 週毎のレジメンであれば 2 週毎投与が望ましいと考えられる。実際に、先述のプラチナ抵抗性再発に対する AURELIA 試験²⁴⁾では Liposomal doxorubicine, Topotecan, weekly Paclitaxel のいずれかとの併用する際に、Bevacizumab は基本的に 10mg/kg の 2 週毎で投与されている。

上記より、今回計画したレジメンでは Gemcitabine 1,000mg/m²+Cisplatin 40mg/m²+Bevacizumab 10mg/kg を day1, 15 に 4 週毎投与するものとする。

【KCOG-G1601 の結果】

これらの背景を踏まえて行った、前述の KCOG-G1601 試験では 18 例の明細胞癌初回再発患者（年齢の中央値、56.5 歳）に Gem 1,000mg/m² + Cis 40mg/m² + Bev 10mg/kg (day1, 15) が実施された。3 例（有害事象中止 2 例、PD1 例）を除く 15 例（83.3%）に 6~10 サイクルの治療が完遂された。全奏効率（ORR）は 61.1%（CR3+PR8/15 例）で、病勢制御率（DCR）は 88.9%（CR3+PR8+SD5/15 例）であった。grade 3/4 の血液毒性はそれぞれ 16.7%、5.6% で、grade 3/4 非血液毒性はそれぞれ 27.8%、5.6% であった。その他、grade 4 の有害事象として漿液性網膜剥離が 1 例（6%）に発生したが、この症例は既往歴に白内障と視神経乳頭陥凹拡大があり、効果安全性委員会により、本レジメンとの直接の因果関係はなしと判定されている。

以上のように GPB 療法は、卵巣明細胞癌の新たな治療法となる可能性を有すると考えられ、その有効性と安全性を証明するために本試験の実施を計画した。²⁹⁾

2. 対象

2-1. 適格症例

- 1) 病理組織学的に卵巣明細胞癌（混合型を含む）と診断され、化学療法を含む初回治療後に再発をきたした未治療例および初回治療中に再燃をきたした症例。
- 2) 初回治療の内容は、手術と化学療法の併用または化学療法単独である。
- 3) 初回治療終了から再発までの期間は問わない（いわゆるプラチナ感受性、抵抗性いずれも適格とする）。
- 4) 初回化学療法で Gemcitabine を使用していない。
- 5) 評価可能病変を有する。
- 6) 年齢 20 歳から 75 歳。
- 7) PS (ECOG) 0-2。
- 8) 登録 2 週間以内の臨床検査値が以下の項目全てを満たす。
 - ①好中球 1,500/mm³ 以上
 - ②血小板 10×10⁴/mm³ 以上
 - ③ヘモグロビン 9.0g/dl 以上（9.0g/dl 以上を維持するための輸血は可）
 - ④T-Bil 1.5mg/dl 以下
 - ⑤AST 及び ALT 100U/l 以下
 - ⑥血清クレアチニン 1.5mg/dl 以下
 - ⑦eGFR 50 ml/min/1.73 m² 以上
 - ⑧PT-INR 1.5 以下（ただし、ワルファリン内服中は 1.5 ≤ PT-INR ≤ 2.5）
 - ⑨蛋白尿 1+ 以下（2+ の場合は、24 時間蓄尿で 1.0g/日以下であること）
- 9) 登録開始日より 90 日以上生存が期待できる症例。

10) 文書によるインフォームドコンセントが得られている。

2-2. 除外基準

- 1) Gemcitabine, Cisplatin, Bevacizumab のいずれかが投与禁忌の患者
- 2) コントロール不良の心疾患、腎疾患、糖尿病を有する
- 3) 間質性肺炎、肺線維症のある患者（CT 検査で確認を行う）
- 4) 腸管麻痺、腸閉塞を有する患者
- 5) 治療を要する感染症がある患者
- 6) 胸部または腹部に放射線治療歴のある患者
- 7) 活動性の重複癌（上皮内癌を含めない）を有する患者
- 8) 重篤な薬物過敏症の既往を有する患者
- 9) サブイレウスを含む閉塞性腸疾患が関連する基礎疾患歴のある患者、憩室・腸瘻・消化管穿孔・腹腔内膿瘍のある患者、骨盤内検査による明らかな直腸 S 状結腸浸潤・CT 検査による明らかな腸浸潤または腸閉塞の臨床症状を有する患者
- 10) 症状を有する中枢神経転移を有する患者
- 11) 妊娠または授乳中の患者、あるいは本プロトコル治療期間中に妊娠する可能性があり、避妊の意志がない患者
- 12) 下記疾患を有する患者
 - ①動脈・静脈血栓塞栓症（プロトコル治療開始前 6 ヶ月以内に、脳血管障害・脳卒中、一過性虚血性発作またはくも膜下出血を来した患者を含む）ただし、動脈・静脈血栓塞栓症の既往については、抗凝固剤等で良好なコントロールが得られていれば可とする。
 - ②プロトコル治療開始前 6 ヶ月以内に、ニューヨーク心臓病学会 (NYHA) 分類 II 以上（脳血管発作 (CVA) または心筋梗塞の既往、不安定狭心症・うっ血性心不全 (CHF) など）
 - ③薬物治療が必要な重篤な心不整脈（心房細動または発作性上室性頻拍症を除く）
 - ④コントロール不十分な高血圧（降圧剤による治療を行っても、収縮期血圧 150mgHg 以上および／または拡張期血圧 100mgHg 以上である場合）
 - ⑤非治療の創傷、潰瘍、骨折
 - ⑥HBs 抗原、HBc 抗体、HBs 抗体のいずれかが陽性で、HBV-DNA 定量で 2.1 log copies/ml 以上
 - ⑦明らかな HIV 感染
- 13) 現在または直近（本プロトコル治療開始前 30 日以内）に、他の治験薬（未承認薬含む）を投与中である、または投与された患者
- 14) 試験責任医師あるいは分担医師が本試験への参加が不適当と判断した患者

3. 試験計画

3-1. 試験デザイン

第 II 相試験 単アーム

3-2. 評価指標

主要評価指標

奏効率 RR (Response Rate)

副次評価指標

無増悪生存期間 PFS (Progression free survival)、全生存期間 OS (Overall survival)

病勢制御率 DCR (disease control rate)、有害事象 AE (Adverse events)

組織学的特徴と効果の関連 (Relationship between pathological findings and response)

がん遺伝子パネル検査を実施されている場合は、ARID1A、BRCA1/2、ATM、LOH スコア、TP53、PIK3CA、MSI、TMB、その他、相同組み換え (HR) に関与する遺伝子 (別紙「HR 関連遺伝子リスト」)³¹⁾

3-3. 評価指標の設定根拠

本試験は第 II 相試験であり、主要評価指標を奏効率、副次評価指標を無増悪生存期間、全生存期間、病勢制御率、有害事象、組織学的特徴と効果の関連とした。

3-4. 予定登録症例数及び症例集積期間

予定登録症例数；28 例 (10-3-1. 「予定登録症例数とその設定根拠」参照)

集積期間；令和 5 年 7 月 1 日から令和 7 年 6 月 30 日まで。

3-5. 症例集積見込み

KCOG 参加施設及び協力施設において、年間約 20 例の症例登録が可能であり、登録期間を 2 年間と設定した。

4. 登録

4-1. 登録の手順

患者の登録は、適格基準を満たし、かつ除外基準に該当しないことを確認し、文書による同意を得て、症例登録票に必要事項を全て記入の上、研究事務局に既定の CRF のデータ (エ

クセルまたはPDF)を暗号化(※)したうえで登録事務局まで送信する。

患者登録の連絡先と受付時間

【研究事務局】

関西ろうさい病院 産婦人科 堀 謙輔

〒660-8511 兵庫県尼崎市稲葉荘3丁目1番69号

TEL : 06-6416-1221 FAX : 06-6419-1870

E-mail : hori-kensuke@kansaih.johas.go.jp

月曜日~金曜日の8:15~17:00 (土日、祝祭日の対応は行わない)

4-2. 登録に際しての注意事項

- 1) 登録は、原則、既定のCRFのデータ(エクセルまたはPDF)を暗号化(※)したうえで登録事務局まで送信する。治療開始後の登録は受け付けない。
- 2) 症例登録票の記載が不十分な場合、全て満たされるまで登録は受け付けない。
- 3) 一度登録された患者の登録取り消しは行われぬ。重複登録の場合も初回登録情報を採用する。
- 4) 登録の誤りまたは重複が判明した際は、速やかに研究事務局に連絡する。
- 5) 体表面積及び薬剤投与量は事務局からも通知するが、ダブルチェックが目的であるので、必ず実施施設において計算及び確認を行う。

4-3. 症例登録結果の連絡

研究事務局において適格性を確認し、適格症例については症例登録番号を連絡する。

その連絡方法は既定のCRFのデータ(エクセルまたはPDF)を暗号化(※)したうえで登録した担当医師あるいは担当医の所属する施設の代表まで送信する。

4-4. 治療開始

研究事務局からの連絡を確認後、連絡当日より2週間以内に治療を開始する。

5. 試験方法

5-1. 投与方法

Gemcitabine 1000mg/m² 点滴静注 day1, 15

* 生食に溶解し、30分で点滴。

Cisplatin 40mg/m² 点滴静注 day1, 15

* 生食または5%ブドウ糖液に溶解し、60分で点滴。

Bevacizumab 10mg/kg 点滴静注 day1, 15

* 生食に溶解し、初回投与時は 90 分で点滴。忍容性が良好であれば 2 回目は 60 分、3 回目以降は 30 分で投与可。

以上、4 週を 1 サイクルとして 6 サイクルをプロトコール治療とし、病勢進行 (PD) または毒性中止まで治療を継続する。本プロトコール治療終了後の後治療は、維持療法を含め規定しない。

※ 投与日に関しては 1 サイクル目の day15 以降、投与日の前後 2 日の移動は許容する。

※本治療開始前に手術が行われている場合、Bevacizumab は術後 4 週を経過した後に投与開始すること。

※ポート留置後の初回投与においては、Bevacizumab 投与 skip も可とする。

5-2. 投与方法の実際

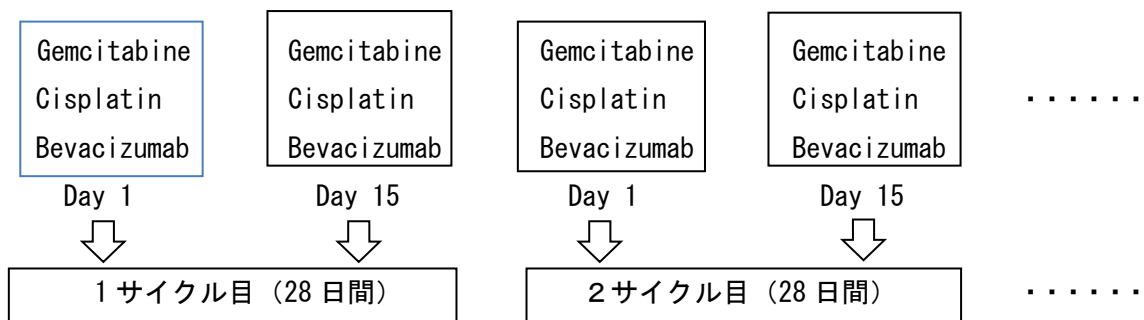
Gemcitabine, Cisplatin に関しては先発薬品の他、後発薬品の使用も許容する。

以下に投与方法の例を示す。

※補液に関しては、施設基準に合わせて行うこと。

※ショートハイドレーション法については、日本臨床腫瘍学会ガイドライン委員会作成のシスプラチン投与におけるショートハイドレーション法の手引^{2,8)}を必要に応じ参照のこと。

※制吐薬の使用に関しては、本邦の制吐薬適正使用ガイドラインに従い、本プロトコール治療を高度催吐性リスクとして、アプレピタント、5HT3 受容体拮抗薬、デキサメタゾンの 3 剤併用を義務付ける。



<day1, 15>

*前投薬開始前にアプレピタント 125mg の内服及び 1L (血管確保用の生食 250ml を含む) の飲水を行う。

①パロノセトロン (0.75mg) 1V

デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム 9.9mg

生食 100ml 1V 10分で点滴。

②ゲムシタビン 1000mg/m²

生食 100ml 30分で点滴

③維持液 500ml

硫酸マグネシウム 8mEq 60分で点滴。

④20%マンニトール 200ml 15分で点滴。

⑤シスプラチン 40mg/m²

生食 500ml 60分で点滴。

⑥ベバシズマブ 10mg/kg

生食 500ml 90分で点滴。2回目以降は60分で点滴。

⑦維持液 500ml

硫酸マグネシウム 4mEq 60分で点滴。

<day2, 3, 16, 17>

アプレピタント 80mg (分1 朝食後)、デキサメタゾン 8mg (分2 朝夕食後) 内服。

<day4, 18>

デキサメタゾン 8mg (分2 朝夕食後) 内服。

5-3. 1サイクル目の day15 以降の投与開始基準

Gemcitabine, Cisplatin の2剤と Bevacizumab の投与開始基準は異なる。

【Gemcitabine, Cisplatin, Bevacizumab の3剤を day1, 15 に4週毎に投与する場合】

Bevacizumab の投与は Gemcitabine および Cisplatin の投与日に一致させる。

すなわち、下記の開始基準に従い、1) Gemcitabine, Cisplatin, Bevacizumab の3剤が投与される場合と、2) Gemcitabine, Cisplatin の2剤のみが投与される場合があり得る。

1) Gemcitabine および Cisplatin の投与基準を満たさなければ、Gemcitabine, Cisplatin, Bevacizumab の3剤共に投与を1週間延期 (±2日の移動は許容) とする。

最大3週間の延期を行っても投与基準を満たさなければ、本プロトコール治療を中止する。

2) Bevacizumab の投与基準を満たさなければ、Gemcitabine, Cisplatin の2剤を投与し、2週間後の投与の際は、再度下記の基準に照らして判断する。

【Gemcitabine, Cisplatin の投与基準】

投与日の2日前から投与当日までに、以下のすべての基準を満たしていること

1) 好中球数 1,000/mm³ 以上

- 2) 血小板 $7.5 \times 10^4/\text{mm}^3$ 以上
- 3) PS 0-2
- 4) T-Bil 1.5mg/dl 以下
- 5) Cre 1.5mg/dl 以下
- 6) AST, ALT 100U/L 以下（肝転移がある場合は 200U/L 以下）
- 7) 上記以外の血液毒性・非血液毒性（悪心・嘔吐、食欲不振、疲労・倦怠感、高血圧、一時的な高血糖、脱毛、便秘、体重増減を除く）が grade2 以下
- 8) コントロール不良な高血圧を有しない
- 9) 体温（腋窩温） 38°C 未満

【Bevacizumab の投与基準】

投与日の 2 日前から投与日当日までに、以下のすべての基準を満たしていること

- 1) 出血 grade 1 以下
- 2) 蛋白尿 1+以下（2+で投与する場合は、24 時間蓄尿を行い $2.0\text{g}/\text{日}$ 以下であることを確認すること）
- 3) コントロール不良な高血圧を有しない
- 4) 血栓塞栓症を発症していない
- 5) 治療を要するイレウス・サブイレウスを発症していない

5-4 用量レベル

各薬剤の投与量は以下のレベル 0 で投与開始する。

5-5 で規定する減量基準に該当した場合は、Gemcitabine, Cisplatin を次回の投与より両薬剤ともに 20%減量のレベル 1 で投与する。ただし、Bevacizumab は減量しない。減量後の増量を行わない。また、一旦減量して投与した後に、再び減量基準に該当した場合は、本プロトコール治療を中止する。

薬剤	容量レベル	投与量
ゲムシタビン	レベル 0	$1000\text{mg}/\text{m}^2$
	レベル 1	$800\text{mg}/\text{m}^2$
	レベル 2	中止

薬剤	容量レベル	投与量
シスプラチン	レベル 0	$40\text{mg}/\text{m}^2$
	レベル 1	$32\text{mg}/\text{m}^2$
	レベル 2	中止

薬剤	容量レベル	投与量
ベバシズマブ	レベル 0	10mg/kg

5-5 減量基準

下記の症状が発現した際には、Gemcitabine, Cisplatin を共に 20%減量する(レベル 1)。

- 1) 7 日以上続く好中球減少 grade 4
- 2) 発熱性好中球減少症 (好中球数 $<1,000/\text{mm}^3$ で、かつ 1 回でも 38.3 度を超える、または 1 時間を超えて持続する 38 度以上の発熱)
- 3) 血小板減少 grade 4

5-6 G-CSF の投与

G-CSF の予防的投与は行わない。ただし、前サイクルで grade4 の好中球減少または発熱性好中球減少症を認めた場合は、次サイクル以降に G-CSF を保険適応の範囲で使用を許可する。

5-7 評価方法及び治療中止基準

2 サイクル終了毎に RESIST による効果判定を行う。治療効果判定において PD または、毒性の増強 (grade2 以上の聴覚毒性、grade3 以上の神経毒性、grade2 以上の腎毒性等) により、担当医が治療継続困難と判断した場合は、試験中止とする。

6. 評価項目及びそのスケジュール

6-1. 登録前評価項目

6-1-1. 登録時患者背景 (登録前 14 日以内)

症例番号 (各参加施設で連結可能匿名化する)、生年月、身長、体重、全身状態 (PS)、現病歴 (診断日、病理組織結果、FIGO (2014) 進行期、最終化学療法終了日及び前治療内容、再発確定日、無治療期間等) 既往歴、合併症、同意取得年月日

6-1-2. 自覚他覚症状 (登録前 14 日以内)

試験開始直前の状況を NCI-CTCAE v5.0 を用いて評価する。

6-1-3. 臨床検査 (登録前 14 日以内)

- 1) 血液学的検査：白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数、
- 2) 生化学的検査：総ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)、BUN、血清クレアチニン、eGFR、LDH
- 3) PT-INR
- 4) 尿蛋白
- 5) CA125

6-1-4. その他の検査（登録前 28 日以内）

- 1) 安静時 12 誘導心電図
- 2) 胸部単純 X 線
- 3) 病巣所見（CT 検査等）
- 4) HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体

6-1-5. がん遺伝子パネル検査

本研究の対象となる再発卵巣明細胞がんは予後不良であり、明確な医学的根拠のある標準治療は今なお探索中であることから、再発時あるいは初回診断時においても進行例であればがん遺伝子パネル検査を行うことも考慮しうるものとする。研究計画として本研究の登録時にがん遺伝子パネル検査の実施を義務付けるものではないが、各施設あるいは担当医の意向で患者同意の下、がん遺伝子パネル検査を実施した場合は、以下の遺伝子変異についても報告するものとする。なお、がん遺伝子パネル検査結果の以下の項目について匿名化したうえで本試験のデータセンターに報告することに関する同意については、本試験本体の同意書とは別に文書による同意をとるものとする。

- 1) ARID1A
- 2) BRCA1/2
- 3) ATM
- 4) LOH スコア（算出されている場合）
- 5) TP53
- 6) PIK3CA
- 7) MSI（マイクロサテライト不安定性）
- 8) TMB（Tumor mutation burden）
- 9) その他、相同組み換え（HR）に関与する遺伝子

6-2. 治療期間中の検査と評価

6-2-1. 一般所見

各サイクル開始前に、体重、全身状態（PS）を確認する。

6-2-2. 自覚他覚症状

本試験期間中に新たに発現または、増悪した自覚他覚症状は、その程度及び本試験薬剤との因果関係を症例報告書に記入して、当該症状が消失または治療開始前の状態に軽快するまで観察する。

特に以下の症状については、注意する。

- 1) 血液及びリンパ系障害：発熱性好中球減少症
- 2) 胃腸障害：便秘、下痢、口腔粘膜炎、悪心、嘔吐
- 3) 全身障害及び投与部位の状態：発熱、疲労、疼痛
- 4) 代謝及び栄養障害：体重減少、食欲不振
- 5) 神経系障害：末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー
- 6) 呼吸器、胸郭及び縦隔障害：間質性肺炎
- 7) 皮膚及び皮下組織障害：手足症候群、脱毛
- 8) 感染症
- 9) アレルギー反応

6-2-3. 臨床検査

6-4. スタディーカレンダーに従い下記の検査を実施する。

ただし、腫瘍マーカーは各サイクル day1（GEM+CDDP 投与開始時）またはその2日前までに測定する。

- 1) 血液学的検査：白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数
- 2) 生化学的検査：総ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)、BUN、血清クレアチニン、eGFR、LDH
- 3) 凝固系検査：PT-INR
- 4) 尿蛋白
- 5) 腫瘍マーカー：CA125
- 6) 血清マーカー：KL-6

6-2-4. 画像検査

1) CT または MRI 検査

治療開始後、少なくとも2サイクル（8週）毎（±1週間）に1回、CTあるいはMRI等により標的病変の計測、非標的病変の評価、新病変の出現の有無等を調査する。

CR in または PR in した場合は、その4週間後にも実施してCR または PR を確定する。

2) 胸部単純X線

登録前及び各サイクル day1 に必ず実施する。

6-2-5. その他の検査

以下については、適宜実施する。

安静時 12 誘導心電図

6-3. 追跡調査

プロトコールに基づく治療を受けた患者の有害事象については、原則として、プロトコール治療終了及び中止後 8 週間もしくは後治療開始まで観察し、症例報告書に記載する。

また、治療終了及び中止後も生存の有無、病状の増悪及び後治療の有無について、6 ヶ月毎に調査し、症例報告書に記載して報告する。

6-4. スタディカレンダー

下記に示した試験スケジュールに従って、上記観察、検査、評価を行う。

下記に示した試験スケジュールに従って、上記観察、検査、評価を行う。

			治療中		中止/終了 時	追跡時
			Day1	Day15		
身長		● ¹⁾				
体重・PS		● ¹⁾	● ³⁾			
臨床検査	血液検査	● ¹⁾	● ³⁾	● ³⁾		
	生化学検査	● ¹⁾	● ³⁾	● ³⁾		
	凝固系検査	● ¹⁾	● ³⁾			
	CA125	● ¹⁾	● ³⁾			● ⁴⁾
	KL-6	● ²⁾	● ^{3,8)}			
	HBs 抗原 HBs 抗体 HBc 抗体	● ²⁾				
	CT/MRI	● ²⁾	● ⁵⁾		● ⁷⁾	● ^{6,7)}
	胸部 X 線	● ²⁾	● ³⁾			

	安静時 12 誘導 心電図	● ²⁾	● ⁹⁾		
自覚及び他覚症状		● ¹⁾	● ⁹⁾	● ⁹⁾	● ⁹⁾

- 1) 登録 14 日前以内に行う。
- 2) 登録 28 日前以内に行う。
- 3) 投与 2 日前から投与当日までに行う。Bevacizumab を 15mg/kg 3 週毎で投与する場合は、この Day1 は Gemcitabine+Cisplatin 投与の 4 週サイクルの Day1 を指す。
- 4) 1 回/月の測定、加えて担当医の判断による。
- 5) 2 サイクル毎に実施 (CR in または PR in した場合は、その 4 週間後にも実施する)。
- 6) 最低でも 3 ヶ月毎、加えて担当医の判断による。
- 7) CT/MRI は治療開始前に効果判定の基準として用いた modality と同じもので行う。
- 8) 基準値 (KL-6 >=500 U/ml) を超えた場合は、間質性肺炎の存在を疑い、CT 検査を行うとともに呼吸器内科へのコンサルトを検討すること。
- 9) 治療期間を通じて適宜行う。

7. 薬剤情報及び予期される有害反応

7-1. 薬剤情報

(先発品情報を以下に提示するが、後発品を使用する際はその添付文書を参考にするこ
と、また各薬剤の詳細情報については、各々の添付文書で常に最新情報を確認するよう努
めること)

7-1-1. Gemcitabine

一般名：ゲムシタビン

商品名：ジェムザール®注射用

製造販売元：日本イーライリリー株式会社

作用機序

ゲムシタビンは、細胞内で代謝されて活性型のヌクレオチドである二リン酸化物及び三リン酸化物となり、これらが DNA 合成を直接的及び間接的に阻害することにより殺細胞作用を示す。直接的には、三リン酸化物がデオキシシチジン三リン酸と競合しながら DNA ポリメラーゼにより DNA 鎖に取り込まれた後、細胞死 (アポトーシス) を誘発、間接的には、二リン酸化物がリボヌクレオチドレダクターゼを阻害することにより、細胞内のデオキシシチジン三リン酸濃度を低下させるため、DNA 合成阻害が

増強される。

効能効果

がん化学療法後に増悪した卵巣癌、非小細胞肺癌、膵癌、胆道癌、尿路上皮癌、手術不能又は再発乳癌、再発又は難治性の悪性リンパ腫

用法用量

通常、成人には、ゲムシタビンとして1回 1000mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。患者の状態により適宜減量する。

薬物動態

非小細胞肺癌患者に本剤1回 800～1250 mg/m²を30分かけて点滴静注した際の消失半減期は、女性で40.9分であった。本剤は、シチジンデアミナーゼにより速やかに代謝され、その部位は肝、血液その他多くの組織と推定される。また排泄経路は、進行性癌患者に¹⁴C-ゲムシタビン塩酸塩 1000mg/m²を30分かけて点滴静注した際に、99%以上が尿から回収されたので、主な排泄経路は尿とされる。

重篤な副作用

- 1) 骨髄抑制：白血球減少 72.6% (2000/ μ L未満の減少は 17.5%)、好中球減少 69.2% (1000/ μ L未満の減少は 32.1%、血小板減少 41.4% (5万/ μ L未満の減少は 4.2%)
ヘモグロビン減少 66.5% (8.0g/ μ L未満の減少は 13.1%) 血液学的検査を適宜行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- 2) 間質性肺炎 (1.0%) 胸部X線検査等を行うなど、観察を十分に行うこと。間質性肺炎に起因したと考えられる死亡例の報告がある。
- 3) アナフィラキシー (0.2%)：観察を十分に行い、呼吸困難、血圧低下、発疹等の症状発現時には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 心筋梗塞 (0.2%)
- 5) うっ血性心不全
- 6) 肺水腫
- 7) 気管支痙攣
- 8) 成人呼吸促迫症候群 (ARDS)
- 9) 腎不全
- 10) 溶血性尿毒症症候群 (0.2%) 血小板減少、ビリルビン上昇、クレアチニン上昇、BUN上昇、LDH上昇を伴う急速なヘモグロビン減少等の微小血管症性溶血性貧血の兆候が認められた場合には、投与を中止すること。

- 11) 皮膚障害（頻度不明）紅斑、水泡、落屑等が現れることがある。
- 12) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP の上昇等の重篤な肝機能障害、黄疸が現れることがある。
- 13) 白質脳症（可逆性後白質脳症症候群を含む）：高血圧、痙攣、頭痛、視覚異常、意識障害の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

その他の副作用

- 循環器 1~10%未満：頻脈、血圧上昇
1%未満：血圧低下、狭心痛、動悸、心室性期外収縮、発作性上室性頻拍、心電図異常（ST 上昇）
- 呼吸器 1~10%未満：呼吸困難、高炭酸ガス血症、低酸素血、咳嗽
1%未満：PIE(好酸球浸潤)症候群、喘鳴、喀痰、息切れ
- 腎臓 10%以上または頻度不明：総蛋白低下、電解質異常、アルブミン低下
1~10%未満：BUN 上昇、蛋白尿、血尿、クレアチニン上昇
1%未満：乏尿
- 消化器 10%以上または頻度不明：食欲不振、悪心、嘔吐
1~10%未満：下痢、便秘、口内炎、胃部不快感
1%未満：歯肉炎
- 肝臓 10%以上または頻度不明：AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、LDH 上昇、ALP 上昇
1~10%未満：ビリルビン上昇、A/G 比低下、 γ -GTP 上昇、ウロビリニン尿
- 精神神経系 1~10%未満：頭痛、めまい、不眠、知覚異常
1%未満：嗜眠、しびれ
- 皮膚 10%以上または頻度不明：発疹
1~10%未満：脱毛、そう痒感
1%未満：蕁麻疹
- 注射部位 1~10%未満：注射部位反応（静脈炎、疼痛、紅斑）
- 血管障害 1~10%未満：末梢性血管炎
1%未満：末梢性壊疽
- その他 10%以上または頻度不明：疲労感、発熱、インフルエンザ様症状（倦怠感、無力症、発熱、頭痛、悪寒、筋痛、発汗、鼻炎等）放射線照射リコール反応、血小板増加
1~10%未満：体重減少、尿糖陽性、好酸球増多、関節痛、悪寒、味覚異常、鼻出血、倦怠感、浮腫、CRP 上昇、体重増加、疼痛、ほてり、胸部不快感
1%未満：眼底出血、体温低下、耳鳴り、眼脂、無力症、顔面浮腫

相互作用

併用禁忌

薬剤名等	臨床症状、措置方法	機序
胸部放射線	本剤投与と胸部への放射線療法を併用した際に、重篤な食道炎、肺臓炎が発現し、死亡に至った例が報告されている。併用時の至適用量は確立されていないので、同時併用は避けること。	基礎試験で、本剤は濃度依存的に放射線照射の効果を増強し、本剤による放射線感受性増加が認められている。

併用注意

薬剤名等	臨床症状、措置方法	機序
腹部放射線照射	本剤投与と腹部への放射線療法を併用した際に、重篤となる局所の合併症が発現することがある。	基礎試験で、本剤は濃度依存的に放射線照射の効果を増強し、本剤による放射線感受性増加が認められている。
他の抗悪性腫瘍剤 アルキル化剤 代謝拮抗剤 抗生物質 アルカロイド等	骨髄抑制が増強されることがある。	両剤とも骨髄抑制作用を有している。

禁忌

- 1) 高度な骨髄抑制のある患者
- 2) 胸部単純X線写真上、明らかで、かつ臨床症状のある間質性肺炎又は肺線維症のある患者
- 3) 胸部への放射線療法を施行している患者
- 4) 重症感染症を合併している患者
- 5) 本剤の成分に対し、重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 6) 妊娠または妊娠している可能性のある患者

7-1-2. Cisplatin

一般名：シスプラチン

商品名：ブリプラチン®注

製造販売元：ブリストル・マイヤーズ株式会社

作用機序

シスプラチンは、癌細胞内の DNA 鎖と結合し、DNA 合成及びそれに引き続く癌細胞の分裂を阻害し、殺細胞効果は、濃度依存的である。

効能効果

卵巣癌、睾丸腫瘍、膀胱癌、腎盂、尿管腫瘍、前立腺癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、食道癌、子宮頸癌、神経芽細胞腫、胃癌、小細胞肺癌、骨肉腫、胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）悪性胸膜中皮腫、胆道癌

以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

悪性骨腫瘍、子宮体癌（術後化学療法、転移、再発時化学療法）、再発・難治性悪性リンパ腫、

用法用量

卵巣癌

通常、成人には、シスプラチンとして、50~70mg/m²を1日1回投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

患者の状態により、シスプラチンとして、15~20mg/m²を1日1回、投与し、少なくとも3週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

または、シスプラチンとして、25~35mg/m²を1日1回投与し、少なくとも1週間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。

薬物動態

単回投与では、二相性に減少し、また、いずれの投与方法においても、β相の半減期は100時間前後であった。本剤は血漿中で、主にアルブミン、グロブリンと速やかに結合し、活性を失うと考えられている。主たる排泄経路は尿であるが、連日投与例では、最終投与後翌日までに総投与量の27.3%、単回投与例では、投与終了後4~5日目で約28%が尿中に回収されるに過ぎず、本剤の体内貯留が示唆される。

重篤な副作用

- 1) 急性腎不全（0.1%未満）BUN、血清クレアチニン等の異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。血尿や尿蛋白等が出現することがあるので十分に観察を行うこと。
- 2) 汎血球減少（0.1%未満）等の骨髄抑制：汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少等が出現することがあるので、血液学的検査を適宜行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。

- 3) ショック、アナフィラキシー様症状 (0.1%) : 観察を十分に行い、チアノーゼ、呼吸困難、血圧低下、発疹等の症状発現時には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 聴力低下、難聴 (1.4%) 高音域の聴力低下、難聴、耳鳴が出現することがある。投与量の増加に伴い、聴器障害の発現頻度が高くなり、特に1日投与量では、80mg/m²以上で、総投与量では、300mg/m²以上を超えるとその傾向は顕著となるので十分な観察を行い投与すること。
- 5) うっ血性乳頭、球後神経炎、皮質盲 (全て0.1%未満)
- 6) 脳梗塞 (0.1%未満)、一過性脳虚血発作 (0.1%未満) :
- 7) 溶血性尿毒症症候群 (0.2%) 血小板減少、ビリルビン上昇、クレアチニン上昇、BUN上昇、LDH上昇を伴う急速なヘモグロビン減少等の微小血管症性溶血性貧血の兆候が認められた場合には、投与を中止すること。
- 8) 心筋梗塞、狭心症、うっ血性心不全、不整脈 (全て0.1%未満) 胸痛、失神、息切れ、動悸、心電図異常等が出現した際には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 9) 溶血性貧血 (0.1%未満)
- 10) 間質性肺炎 (0.1%) 胸部X線検査等を行うなど、観察を十分に行い、副腎皮質) ホルモン剤の投与など適切な処置を行うこと。
- 11) 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (0.1%未満) 低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) が出現することがあるので、その際は、水分摂取の制限等の適切な処置を行うこと。
- 12) 劇症肝炎 (0.1%未満)、肝機能障害 (頻度不明)、黄疸 (0.1%未満)
- 13) 消化管出血、消化性潰瘍、消化管穿孔 (すべて0.1%未満)
- 14) 急性膵炎 (0.1%未満) 血清アミラーゼ値、血清リパーゼ値等に異常が認められた場合は投与を中止する事。
- 15) 高血糖 (0.1%未満)、糖尿病の悪化 (0.1%未満) 昏睡、ケトアシドーシスを伴う重篤な症例も報告されている。
- 16) 横紋筋融解症 (0.1%未満) CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 17) 白質脳症 (可逆性後白質脳症症候群を含む) (頻度不明) 歩行時のふらつき、舌のもつれ、痙攣、頭痛、錯乱、視覚障害等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 18) 静脈血栓塞栓症 (頻度不明)

その他の副作用

循環器 1%未満 : 動悸、頻脈、心電図異常、レイノー様症候群

消化器 10%以上または頻度不明 : 食欲不振、悪心、嘔吐

- 1~10%未満：下痢、口内炎、
 1%未満：イレウス、腹痛、便秘、腹部膨満感、口角炎
- 肝臓 1~10%未満：AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、LDH 上昇、ALP 上昇
 1~10%未満：ビリルビン上昇、 γ -GTP 上昇
- 精神神経系 1~10%未満：末梢神経障害（しびれ、麻痺等）
 1%未満：言語障害、頭痛、味覚障害、意識障害、見当識障害、痙攣、
 レールミッテ徴候
- 皮膚 10%以上または頻度不明：脱毛
 1%未満：掻痒、色素沈着、紅斑
- 過敏症 1%未満：発疹、ほてり
- 電解質 1~10%未満：血清ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、リン、マグネシウムの異常
 1%未満：テタニー様症状
- その他 10%以上または頻度不明：全身倦怠感、注射部位反応（発赤、腫脹、疼痛、壊死、硬結等）、血圧上昇
 1%未満：眩暈、疼痛、全身浮腫、血圧低下、吃逆、高尿酸血症、胸痛、
 脱水

相互作用

併用注意

薬剤名等	臨床症状	機序、危険因子
抗悪性腫瘍剤 放射線照射	骨髄抑制を増強することがあるの で、併用療法を行う場合は、患者の 状態を観察しながら、減量するなど 用量に注意すること。	ともに骨髄抑制作 用を有する。
放射線照射	胸部への放射線照射の併用療法を行 った場合に、重篤な皮膚炎、食道 炎、嚥下障害または肺臓炎が発現し たとの報告がある。併用療法を行う 場合には、患者の状態を観察しなが ら、肺陰影等が出現した場合には、 本剤の投与及び放射線照射を直ちに 中止し、適切な処置を行うこと。	機序は不明である が、動物試験（マ ウス）で本剤によ る放射線感受性増 加が認められてい る。
パクリタキセル	(1) 併用時、本剤をパクリタキ セルの前に投与した場合、逆の 順序で投与した場合より、骨髄	本剤をパクリタキ セルの前に投与し た場合、パクリタ

	<p>抑制が増強される恐れがある。併用療法を行う場合には、本剤をパクリタキセルの後に投与すること。</p> <p>(2) 併用により、末梢神経障害が増強する恐れがある。併用療法を行う場合には、患者の状態を観察しながら、減量するかまたは投与間隔を延長すること。</p>	<p>キセルのクリアランスが低下し、パクリタキセルの濃度が上昇する。</p> <p>共に、末梢神経障害を有する。</p>
<p>アミノグリコシド系抗生物質、バンコマイシン塩酸塩、注射用アムホテリシンB、フロセミド</p>	<p>腎障害が増強することがあるので、併用療法を行う場合は慎重に投与すること。</p>	<p>共に、腎障害を有する。</p>
<p>(1) 頭蓋内放射線照射 (2) アミノグリコシド系抗生物質、バンコマイシン塩酸塩、フロセミド、ピレタニド</p>	<p>聴器障害が増強することがあるので、併用療法を行う場合は慎重に投与すること。</p>	<p>(1) 機序は不明 (2) 共に、聴器障害を有する。</p>
<p>フェニトイン（抗てんかん薬）</p>	<p>フェニトインの血漿中濃度が低下したとの報告があるので、併用療法を行う場合は慎重に投与すること。</p>	<p>機序は不明。</p>

禁忌

- 1) 重篤な腎障害のある患者
- 2) 本剤または他の白金を含む薬剤に対し、過敏症の既往歴のある患者
- 3) 妊娠または妊娠している可能性のある患者

7-1-3. Bevacizumab

一般名：ベバシズマブ

商品名：アバスチン®点滴静注用

製造販売元：中外製薬株式会社

作用機序

ベバシズマブは、ヒト VEGF と特異的に結合することにより、VEGF と血管内皮細胞

上に発現している VEGF 受容体との結合を阻害する。ベバシズマブは、VEGF の生物活性を阻止することにより、腫瘍組織での血管新生を抑制し、腫瘍の増殖を阻害する。また、VEGF により亢進した血管透過性を低下させ、腫瘍組織で亢進した間質圧を軽減する。

効能効果

切除不能または進行・再発の結腸、直腸癌、扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、卵巣癌、手術不能または再発乳癌、悪性神経鞘腫

用法用量

< 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 >

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 5mg/kg（体重）又は 10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は 2 週間以上とする。

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 7.5mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は 3 週間以上とする。

< 扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌、進行又は再発の子宮頸癌 >

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 15mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は 3 週間以上とする。

< 手術不能又は再発乳癌 >

パクリタキセルとの併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 10mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は 2 週間以上とする。

< 悪性神経膠腫 >

通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として 1 回 10mg/kg（体重）を 2 週間間隔又は 1 回 15mg/kg（体重）を 3 週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。

< 卵巣癌 >

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回10mg/kg（体重）を2週間間隔又は1回15mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静脈内注射する。なお、患者の状態により投与間隔は適宜延長すること。

<切除不能な肝細胞癌>

アテゾリズマブ（遺伝子組換え）との併用において、通常、成人にはベバシズマブ（遺伝子組換え）として1回15mg/kg（体重）を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

薬物動態

結腸、直腸癌患者に、ベバシズマブ10mg/kgを90分間点滴静注した時の $t_{1/2}$ は、 11.68 ± 1.74 （day）と血清からの消失は緩やかで、AUCは投与量に比較して増加した。

非小細胞肺癌患者にカルボプラチン、パクリタキセル療法との併用により、ベバシズマブ15mg/kgの点滴静注を3週間間隔で繰り返した時の最高及び最低血中濃度は、投与4回目以降にほぼ一定の値を示した。

重篤な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー（1.9%）ショック、アナフィラキシー、インフュージョンリアクション（蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、咽頭浮腫等）が出現することがあるので、観察を十分に行い、症状発現時には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 消化管穿孔（0.9%）死亡例の報告がある。消化管穿孔と診断された場合は、投与を中止し、適切な処置を行う事。また、再発の恐れがあるので、再投与を行わない事。
- 3) 瘻孔（0.3%）消化管瘻（腸管皮膚瘻、腸管瘻、気管食道瘻等）が出現することがあり、死亡例が報告されている。瘻孔が認められた場合は、投与を中止し、適切な処置を行う事。また、気管食道瘻又は、重度の瘻孔が出現した際は、再投与を行わないこと。
- 4) 創傷治癒遅延 創傷治癒に影響を及ぼす可能性があり、治癒遅延による創し開（0.5%）及び術後出血（0.4%）等が出現することがある。その際は、創傷が治癒するまで本剤の投与を行わないこと。
- 5) 出血（19.4%）：腫瘍関連出血を含む、消化管出血（吐血、下血）（2.0%）、肺出血（血痰、喀痰）（1.2%）、脳出血（0.1%）」等が出現することがある。また、鼻出血

(15.3%)、歯肉出血(1.4%)、腔出血(0.1%未満)等の粘膜出血が出現することがある。重度の出血では、死亡例も報告されているため、重度の出血または肺出血が出現した際は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、このような出血が出現した患者には再投与を行わないこと。

- 6) 血栓塞栓症：脳血管発作(頻度不明)、一過性脳虚血発作(0.1%)、心筋梗塞(0.1%未満)、狭心症(0.1%)、脳虚血(頻度不明)、脳梗塞(0.2%)等の動脈血栓塞栓症、及び深部静脈血栓症(0.2%)、肺塞栓症(0.1%)等の静脈血栓塞栓症が出現することがあり、死亡例が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行い、これらの症状が出現した患者には再投与を行わないこと。
- 7) 高血圧脳症(頻度不明)、高血圧クライゼ(頻度不明)：コントロール不能の高血圧、高血圧脳症、高血圧性クライゼが出現した場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。このような患者には、再発の可能性があるので再投与を行わないこと。
- 8) 可逆性後白質脳症症候群(0.1%未満)：可逆性後白質脳症症候群(症状：痙攣発作、頭痛、精神状態変化、視覚異常、皮質盲等)が出現することがあり、高血圧を伴う例と伴わない例が報告されている。観察を十分に行い、上記のような症状が出現した際には、本剤の投与を中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行うこと。
- 9) ネフローゼ症候群(0.1%未満)：高度の蛋白尿等の異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10) 骨髄抑制：抗悪性腫瘍剤との併用において、汎血球減少症(0.1%未満)、好中球減少(24.7%)、白血球減少(24.5%)、貧血(8.7%)、血小板減少(10.5%)が出現することがあるので、定期的に血液検査を行うなど観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。他の抗悪性腫瘍剤を併用した群において、併用していない群と比較して、高度の好中球減少症、発熱性好中球減少症の発現頻度が高まることが報告されている。
- 11) 感染症(8.4%)：好中球減少の有無にかかわらず、肺炎(0.6%)、敗血症(0.2%)、壊死性筋膜炎(頻度不明)等の感染症が出現し、死亡に至る例が報告されている。壊死性筋膜炎については、創傷治癒遅延、消化管穿孔、瘻孔に続発した例が報告されている。
- 12) うっ血性心不全(0.1%未満)：乳癌を対象とした海外臨床試験では、グレード3以上の左室機能不全が2.2%の頻度で認められており、発現例の多くは、アンス

ラサイクリン系薬剤の投与歴、左胸壁への放射線治療歴等のある患者であったことが報告されている。

- 13) 間質性肺炎 (1.0%) 観察を十分に行うこと。
14) 血栓性微小血管症 (頻度不明) : 血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群等の血栓性微小血管症が出現することがある。破碎赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害が認められた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

その他の副作用

- 心、血管系 5%以上または頻度不明 : 高血圧 (17.9%)、上室性頻脈
1%未満 : 動悸、洞性頻脈
- 呼吸器 5%以上または頻度不明 : 肺高血圧症
1~5%未満 : しゃっくり、発声障害、咽頭喉頭痛、鼻漏
1%未満 : 咳嗽、呼吸困難、鼻炎、気管支炎、低酸素症
- 泌尿器 5%以上または頻度不明 : 尿蛋白陽性 (10.5%)
1~5%未満 : 尿中血陽性
1%未満 : BUN 増加、血中クレアチニン増加
- 消化器 5%以上または頻度不明 : 食欲減退 (14.8%)、悪心 (14.2%)、口内炎 (11.7%)
下痢、嘔吐、便秘、胃腸障害
1~5%未満 : 腹痛、歯肉炎、口唇炎、胃不快感
1%未満 : 歯周病、胃炎、消化不良、消化管潰瘍、歯痛、痔核、歯肉痛、齦齦腸炎、腸閉塞、逆流性食道炎、胃腸炎、舌炎、肛門周囲痛、歯の脱落
- 肝臓 5%以上または頻度不明 : 肝機能異常 (AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、LDH 上昇、 γ -GTP 上昇等)
1~5%未満 : 血中ビリルビン増加
- 精神神経系 5%以上または頻度不明 : 神経毒性 (末梢性感覚ニューロパシー、末梢性運動ニューロパシー、感覚神経障害等) (16.0%)
1~5%未満 : 味覚異常、不眠症、浮動性めまい
1%未満 : 神経痛、体位性めまい、不安、嗅覚錯誤、失神、構語障害
傾眠、痙攣
- 皮膚 5%以上または頻度不明 : 脱毛症 (10.9%)、発疹、皮膚変色、剥脱性皮膚炎
1~5%未満 : 色素沈着、手足症候群、爪の障害、掻痒症
1%未満 : 紅斑、蕁麻疹、皮膚乾燥、皮膚剝脱、皮膚炎、爪囲炎、爪色素沈着
過角化
- 血液、凝固 1~5%未満 : リンパ球数減少、フィブリンD ダイマー増加

1%未満：INR 増加、フィブリノーゲン増加、白血球数増加、APTT
延長、好中球数増加、プロトロンビン時間延長

筋、骨格 5%以上または頻度不明：関節痛
1~5%未満：筋痛、背部痛
1%未満：四肢痛、筋骨格硬直、筋骨格痛（肩部痛、臀部痛等）、筋力低下
側腹部痛

代謝：1~5%未満：血中コレステロール増加、血中アルブミン減少
1%未満：血中リン減少、血中ナトリウム減少、血中尿酸増加、高カリウム血症
総蛋白減少、高脂血症、血中カルシウム減少、尿中ブドウ糖陽性
高カルシウム血症、高血糖、血中クロール減少、高マグネシウム血症
低マグネシウム血症、血中ナトリウム増加、低カリウム血症

眼：5%以上または頻度不明：眼障害、
1%未満：結膜炎、流涙増加、霧視

その他 5%以上または頻度不明：疲労・倦怠感（15.4%）、発熱、鼻中隔穿孔
卵巣機能不全（無月経等）
1~5%未満：上気道感染（鼻咽頭炎等）、体重減少、ALP 上昇、末梢性浮腫
潮紅、CRP 上昇、注射部位反応（疼痛等）
1%未満：膀胱炎、無力症、ほてり、体重増加、胸痛、胸部不快感
カテーテル関連合併症（感染、炎症等）膿瘍、口腔ヘルペス、脱水
耳鳴、回転性めまい、毛包炎、顔面浮腫、熱感、静脈炎、帯状疱疹
感染性腸炎、耳不快感、不規則月経、疼痛、尿路感染

相互作用

併用禁忌、併用注意 該当なし。

禁忌

- 1) 本剤の成分に対し、重篤な過敏症の既往歴のある患者
- 2) 喀血（2.5ml 以上の鮮血の喀出）の既往のある患者

7-2. 予期される有害反応

本試験において予期される有害反応は以下の通りである。

7-2-1. 化学療法により予期される有害反応については、7-1 薬剤情報参照のこと。

7-2-2. 併用薬によって予期される有害反応

主なものを抜粋して掲載、詳細は各薬剤の添付文書参照のこと。

ONK₁ 受容体拮抗剤

便秘、食欲不振、吃逆、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、蛋白尿、BUN 上昇

○5HT₃ 受容体拮抗剤

便秘、頭痛、QT 延長、高ビリルビン血症、発疹、しゃっくり、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、 γ -GTP 上昇等

○副腎皮質ステロイド剤

下痢、悪心、嘔吐、胃痛、腹部膨満感、胃痛、不眠、頭痛、めまい、筋肉痛、関節痛
浮腫、血圧上昇、ざ瘡、脱毛、色素沈着、疲労感等

○マンニトール注射液

胸部圧迫感、頭痛、めまい、口渇、悪心、悪寒等

7-3. 有害事象、有害反応の評価

CTCAE v. 5.0 (Common Terminology Criteria for Advance Events) を用いて行う。

No reasonable possibility (合理的な可能性がない) : 当該事象をプロトコール治療との時間的關係から因果關係は考えにくい、もしくは他の薬剤/治療の介入、またはプロトコール治療との因果關係がない理由が十分説明できる。

Reasonable possibility (合理的な可能性がある) : 当該事象をプロトコール治療との時間的關係から因果關係が考えられ、かつ他の薬剤/治療の介入、またはプロトコール治療との因果關係がない理由が十分説明できない。

本試験における、予期される有害事象とそのおおよその頻度を以下に示す。(16), 24) の文献より推察)

予想される有害事象	grade3 以上の発生頻度
好中球減少	20-30%
貧血	8-11%
血小板減少	6-14%
発熱性好中球減少	2%
嘔気、嘔吐	6-9%
消化管穿孔	6%
末梢神経障害	2-9%
高血圧	6%

8. 評価方法及びその基準

8-1. 抗腫瘍効果 : 奏効率 (RR : response rate)

抗腫瘍効果の判定には、RESIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) Ver1.1 に基づいて評価を行う。

1) 測定可能/測定不能病変の定義

測定可能病変	<p>1) CT で最大径 10mm 以上の病変（スライス厚 ≤ 5mm）</p> <p>2) 胸部 X 線写真で最大径 20mm 以上かつ病変の輪郭が明瞭で空気を含む肺で囲まれている場合（胸部 CT の方が望ましい）</p> <p>3) リンパ節：短径 ≥ 15mm 以上の病変（CT のスライス厚 ≤ 5mm）</p> <p>4) 臨床的評価としての測径器による測定で 10mm 以上</p>
測定不能病変	<p>小病変（長径が 10mm 未満の腫瘍病変または、短径が 10mm 以上 15mm 以下のリンパ節病変）または軟膜髄膜病変、腹水、胸水または心嚢液</p>

2) 標的病変の選択及び治療中の評価

登録時に認められた全ての測定可能病変のうち、1 臓器につき 2 病変、合計 5 病変までを選択して、標的病変とする。

3) 治療 2 サイクル毎に治療前と同様の検査法で評価し、判定する。

4) 標的病変の効果判定基準

○CR (Complete Response) 完全奏功

全ての標的病変の消失。標的病変として選択した全てのリンパ節病変は、短径で 10mm 未満に縮小しなくてはならない。

○PR (Partial Response) 部分奏功

ベースライン径和に比して、標的病変の径和が 30% 以上減少。

○PD (Progressive Disease) 進行

経過中の最小の径和（ベースライン径和が経過中の最小の病変である場合、これを最小の径和とする）に比して、標的病変の径和が 20% 以上増加、かつ、径和が絶対値でも 5mm 以上増加。

○SD (Stable Disease) 安定

経過中の最小の径和に比して、PR に相当する縮小がなく PD に相当する増大がない。

○NE (Not Evaluable) 評価不能

何らかの理由で検査が行えなかった場合、またはいずれとも判定できない場合

#径和の縮小割合 = 治療前の径和 - 評価時の径和

$$\frac{\text{治療後の径和} - \text{治療前の径和}}{\text{治療前の径和}} \times 100$$

$$\# \text{径和の増大割合} = \frac{\text{評価時の径和} - \text{最小の径和}}{\text{最小の径和}} \times 100$$

5) 非標的病変の効果判定基準

○CR (Complete Response)

全ての非標的病変の消失かつ腫瘍マーカー値が基準値上限以下。全てのリンパ節は病的腫大とみなされないサイズ（短径が10mm未満）とならなければならない。

○非 CR/非 PD (Non-CR/Non-PD)

1つ以上の非標的病変の残存かつ/または腫瘍マーカー値が基準値上限を超える。

○PD (Progressive Disease) 進行

既存の非標的病変の明らかな増悪

6) 総合効果判定

標的病変を有する（非標的病変の有無にかかわらず）場合

標的病変	非標的病変	新病変	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	Non-CR/Non-PD	なし	PR
CR	評価なし	なし	PR
PR	Non-PDor 評価の欠損あり	なし	PR
SD	Non-PDor 評価の欠損あり	なし	SD
評価の欠損あり	Non-PD	なし	NE
PD	問わない	あり or なし	PD
問わない	PD	あり or なし	PD
問わない	問わない	あり	PD

8-2. 生存期間 OS (Overall survival)

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。

生存例では、最終確認日、追跡不能例では、追跡不能となる以前の最終確認日で打ち切りとする。

8-3. 無増悪生存期間 PFS (Progression Free Survival)

登録日を起算日とし、増悪と判断された日または、あらゆる原因による死亡日のうち、いずれか早い日。

9. データの収集

9-1. 記録用紙 (Case Report Form:CRF)

9-1-1. データの提出

本試験では、症例登録日を除き、データの提出は、既定の CRF のデータ (エクセルまたは PDF) を暗号化 (※) したうえで登録事務局まで送信する。担当医師は、本試験に登録された全ての症例を対象として、試験完了まで、試験の進捗にあわせて登録事務局までデータの提出を行う。提出するデータの内容、提出の手段、提出時期については以下の通りである。

※暗号化の方法については、送信するデータにパスワードでロックしたうえで送付し、パスワードは別途、送信する。

9-1-2. 記録用紙の種類及び提出期限

CRF	提出期限
症例登録票	治療開始予定日前に
治療前報告書	症例登録後速やかに
治療経過報告書	記載毎に速やかに
治療効果判定報告書 (治療中)	効果判定後速やかに
治療終了報告書	治療終了後速やかに
追跡調査表	記載された期限内に
登録確認書	(事務局より) 症例登録票到着後速やかに
KCOG-G2301 がん遺伝子パネル報告書	エキスパートパネル終了後速やかに

9-1-3. 記録用紙の提出方法

試験事務局により、各施設へ本試験の実施計画書、説明同意文書及び CRF を IRB 審査委員会前にあらかじめデータ (エクセルあるいは PDF、WORD 形式) として送信する。各施設における IRB 審査において承認され、適格症例に対し、文書による同意書を受け取った後に登録事務局へ症例登録表を既定の CRF のデータ (エクセルまたは PDF) を暗号化 (※) したうえで登録事務局まで送信する。

登録時の症例登録票及び登録確認書の送付は、迅速性を考慮し、既定の CRF のデータ (エクセルまたは PDF) を暗号化 (※) したうえで担当医師あるいは登録施設代表のメールアドレスまで送信する。

症例登録票を含め、担当医師は、CRF（エクセル）に必要データを記し、速やかに登録事務局に暗号化したデータ（エクセルあるいはPDF）として送付する。

追跡調査表は、最終解析の時期に合わせて行われる追跡調査の際、試験事務局より調査実施依頼及びデータの提出依頼がなされる。

10. 統計的事項

10-1. 主たる解析と判断基準

本試験の目的は、GPB 療法が再発卵巣明細胞癌に対して、有効性と安全性を有するかを検討し、第Ⅲ相試験の候補となり得るかを検討することである。観察された奏効率に基づいて「真の奏効率が、無効と判断する閾値奏効率以下である」という帰無仮説に対する検定を二項分布に基づく正確法（exact method）によって行う。帰無仮説が棄却されれば有効と判断し、棄却されなければ無効と判断する。区間推定には、二項分布に基づく正確法による信頼区間を用いる。

副次的評価項目の解析については、別途作成する統計解析計画書に記載する。

10-2. 中間解析と試験の早期中止

10-2-1. 中間解析

本試験では効果に関する中間解析は行わない。

10-2-2. 早期中止

重篤な有害事象の報告を受けた際は、KCOG 効果・安全性評価委員会は、試験継続の可否を検討し、試験の中止が必要と判断した場合は、その結果を研究代表者に勧告する。

10-3. 予定登録症例数、登録期間、追跡期間

10-3-1. 予定登録症例数とその設定根拠、解析対象集団

Takano らが本試験と同様の症例を対象とした再発・再燃卵巣明細胞腺癌に対する TC 療法を中心とした奏効率は 6.7% (95%CI:0.022-0.149) であった。また、臨床研究法の施行により研究中止となった結果、目標症例数の集積が及ばず 18 例の登録にとどまり本研究のパイロット試験となった KCOGG1601 試験の奏効率が 61%であったことを参考にして、閾値奏効率を 7%、本試験治療である GPB 療法の期待奏効率を 30%と設定し、有意水準片側 5%、検出力 90%の条件で二項分布に基づく正確法により必要症例数を算出すると 25 例となる。若干の脱落症例を見込んで 28 例を目標症例数とした。

10-3-2. 登録期間、追跡期間

登録期間：2 年

追跡期間：登録終了後 2 年

10-4. 解析対象集団

10-4-1. 登録例

本試験に登録された症例のうち、重複登録やご登録を除いた集団とする。

10-4-2. 有効性解析対象集団

登録例のうち、登録後に本試験の適格基準を満たしていない症例を除いた集団とする。

10-4-3. 安全性解析対象集団

登録例のうち、試験治療を一度でも受けた症例の集団とする。

10-5. 最終解析

登録期間終了後、最終調査により、データを確定した後に全てのエンドポイントに対する解析を行う。その結果は、研究代表者が最終解析レポートとしてまとめる。

研究代表者は、最終解析レポートの内容を総括し、試験全体の結論、問題点、結果の解釈と考察、今後の方針等を臨床的観点からまとめた総括報告書を作成し、試験終了とする。

11. 有害事象の報告

11-1. 報告義務のある有害事象

11-1-1. 急送報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象がその対象である。

- 1) プロトコール治療中、または最終プロトコール治療日から 30 日以内の全ての死亡
プロトコール治療との因果関係を問わない。
- 2) 予期されない grade4 の非血液毒性

11-1-2. 通常報告義務のある有害事象

以下のいずれかに該当する有害事象がその対象である。

- 1) 最終治療日から 31 日以降でプロトコール治療との因果関係が否定できない死亡
- 2) 予期される grade4 の非血液毒性
- 3) 予期されない grade2, 3 の有害事象
予期される有害事象及び薬剤添付文書のいずれにも記載のみられない grade2, 3 相当の有害事象
- 4) 永続的または顕著な障害

再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、二次癌等

5) その他有害な医学的事象

上記いずれにも該当しないが、参加施設で共有すべきと考えられる事象

11-2. 施設研究責任者の報告義務と報告手順

11-2-1. 急送報告

急送報告の対象となる有害事象が発生した場合、担当医は速やかに施設研究責任者に報告するが、研究責任者と連絡が取れない際は、担当医が施設研究責任者の責務を代行する。

1次報告：施設研究責任者は、有害事象発生を知ってから72時間以内に有害事象急送1次報告書に規定事項を記入し、研究事務局へ既定のCRFのデータ（エクセルまたはPDF）を暗号化（※）したうえで登録事務局まで送信及び電話連絡を行う。

2次報告：施設研究責任者は、有害事象報告書に所定事項を記載し、より詳細な情報を症例報告として作成し、両者を、有害事象発生を知ってから7日以内に研究事務局へ暗号化したデータ（エクセルあるいはPDF）として送信する。

3次報告：施設研究責任者は、有害事象報告書の未記載部分を全て記載し、有害事象発生を知ってから15日以内に暗号化したデータ（エクセルあるいはPDF）として送信する。剖検がなされた際は、剖検報告書も添付すること。

11-2-2. 通常報告

施設研究責任者は、有害事象報告書に所定事項を記載し、有害事象発生を知ってから15日以内に研究事務局へ暗号化したデータ（エクセルあるいはPDF）として送信する。

11-3. 研究代表者、研究事務局の責務

11-3-1. 登録停止と施設への緊急通知の必要性の有無の判断

施設研究責任者から報告を受けた研究代表者は、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度を判断し、必要に応じて登録の一部停止や参加施設への周知事項の緊急連絡などの対策を講ずる。施設への連絡においては、緊急度に応じて電話連絡も可能であるが、追って速やかに文書で通知する。

11-3-2. 効果・安全性委員会への報告

研究代表者は、施設からの急送報告または通常報告された有害事象が、報告義務のある有害事象と判断した際には、有害事象の発生を知りえてから15日以内に効果・安全性評価委員会に文書で報告し、同時に当該有害事象に対する研究代表者の見解と有害事象に対する対応の妥当性についての審理を依頼する。

その際、文書には施設から送付された有害事象急送一時報告書及び有害事象報告書に研究代表者としての検討結果や試験の継続、中止を含めた対策を含め、治療中または最終治療

から 30 日以内の死亡、31 日以降の治療関連死と判断される症例、重篤な有害事象が予期された範囲内か否かについて考察する。

11-3-3. 施設研究者への通知

研究代表者は、効果・安全性委員会への報告を行った際には、効果・安全性評価委員会の審査・勧告内容を試験参加全施設への施設研究責任者に文書で通知する。効果・安全性委員会への報告を行わなかった際も、報告を行った施設の施設研究責任者へ、研究代表者の判断を文書で通知する。

11-3-4. 定期モニタリングにおける有害事象の検討

定期モニタリングに際し、研究代表者は、研究事務局に送付されたデータでの有害事象報告を慎重に検討し、施設からの報告漏れがないことを確認する。

11-4. 効果・安全性評価委員会での検討

効果・安全性評価委員会は、報告内容を審査、検討し、登録の継続の可否、プロトコール改訂の要否を含む今後の対応について、研究代表者及び KCOG 代表者に文書で勧告する。

12. 倫理的事項

12-1. 患者の保護

本試験に関する全ての研究者は、ヘルシンキ宣言（日本医師会：[http:// www.med.or.jp/wma](http://www.med.or.jp/wma)）及び人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和 3 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号。令和 4 年 3 月 10 日一部改正）に従って本試験を実施する。

12-2. インフォームドコンセント

12-2-1. 説明内容

本試験への登録に先立って、担当医は、患者本人に施設の IRB 承認が得られた説明文書（付表の説明文書または施設で改変を加えた説明文書）を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

- 1) 病名、病期、推測される予後に関する説明
- 2) 本試験が臨床試験であること。
- 3) 本試験のデザイン及び根拠
- 4) プロトコール治療の内容
- 5) プロトコール治療で期待される効果

- 6) 予期される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について
- 7) 費用負担と補償
- 8) 試験に参加することによって患者に予想される利益と可能性のある不利益
- 9) 同意拒否と同意撤回
- 10) 人権保護
- 11) 質問の自由

登録前あるいは登録後にかん遺伝子パネル検査が実施された場合には、別途、がん遺伝子パネル検査で得られた情報の一部を提供することについて、以下の項目について説明する。

- 1) 本試験治療を評価するにあたりがん遺伝子パネル検査あるいはコンパニオン診断の一部を情報提供していただく背景・理由
- 2) 情報提供いただく項目
- 3) 情報提供は任意であること
- 4) 情報提供により期待される効果
- 5) 予期される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について
- 6) 費用負担と補償
- 7) 情報提供することによって患者に予想される利益と可能性のある不利益
- 8) 同意拒否と同意撤回
- 9) 情報管理
- 10) 人権保護
- 11) 質問の自由

12-2-2. 同意

試験についての説明を行った後、患者が試験の内容をよく理解したことを確認の上で、試験への参加について依頼する。患者本人が試験参加に同意した際には、付表の同意書をまたは施設で定められた書式の本試験の同意書を用いて、説明をした医師名、説明を受けて同意した患者名、同意を受けた日付を記載し、医師、患者各々が署名する。

12-3. プライバシーの保護と患者の識別

登録患者の氏名は、参加施設から研究事務局へ知らされることはない。登録患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号を用いて行われる。登録患者と登録番号を結びつける対応表は外部に漏れないように各施設で厳重に保管する。

研究代表者は、ネットワーク接続されていないコンピューターにデータを保存し、解析する。全ての研究者は、個人情報保護のため最大限の努力を行う。

12-4. 情報の保管及び廃棄の方法

患者情報は研究に用いられる情報に係る資料も含めて、研究代表者が鍵のかかる保管庫で管理する。またその情報や資料は、本試験が終了し論文化された後3年間は研究代表者が同様に管理し、その後にシュレッダーにかけて廃棄する。

12-5. プロトコールの遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究実施計画書を遵守する。

12-6. 施設の倫理審査委員会の承認

12-6-1. 試験参加時の承認

本試験への参加に際し、本研究実施計画書及び患者への説明文書が各施設の倫理審査委員会または IRB（機関審査委員会）で承認されなければならない。

IRB 承認が得られた際は、各施設の研究責任者は、IRB 承認文書を研究事務局へ既定の CRF のデータ（エクセルまたは PDF）を暗号化（※）したうえで登録事務局まで送信する。原本は研究責任者が保管し、データは研究事務局が保管する。

患者への説明文書は、施設毎に変更を加えたものを当該施設 IRB の承認を得て用いることができるが、プロトコールについては、施設毎の内容変更は許容されない。

全施設共通のプロトコールを用い、内容の変更を要する際は、全施設で用いるプロトコールとして改訂を行う。

12-6-2. IRB 承認の年次更新

本研究実施計画書及び患者への説明文書の各施設倫理審査委員会または IRB の審査承認の年次更新の有無は各施設の規定に従う。研究事務局としては、IRB の年次更新書の提出は求めない。

12-6-3. 試験終了の届け出

本臨床試験を終了した時は、速やかに各施設の倫理審査委員会または IRB にその旨及び結果の概要を報告する。

12-7 研究の登録

本臨床試験は、UMIN Clinical Trials Registry に登録し、臨床試験計画・実施・結果公表に関する情報公開を行う（UMIN ID R000057488）。

12-8. モニタリング及び監査

KCOG モニタリング委員会は、本試験が適正に遂行されているか定期的にモニタリングを行い、必要に応じて KCOG 監査委員会による監査を実施する。

12-9. プロトコールの内容変更について

12-9-1. プロトコールの内容変更の区分

プロトコール内容変更の際には、変更内容の実行に先立って、プロトコール改訂申請を効果・安全性委員会に提出し、承認を得なければならない。また、プロトコール内容の変更に該当しない補足説明の追加をメモランダムとして区別する。定義と取り扱いは以下の通りである。

1) 改正

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性のあるまたは試験の主評価指標に関連するプロトコールの部分的変更。効果・安全性評価委員会及び各施設 IRB の審査承認を要する。効果・安全性評価委員会への申請前に研究代表者の承認を要する。

2) 改訂

試験に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ試験の主評価指標にも関連しないプロトコールの変更。研究代表者の承認を要する。

施設 IRB の審査承認については、各施設の規定に従う。

カバーページに研究代表者の承認日を記載する。

3) メモランダム

プロトコールの内容変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らし、特に注意を喚起する等の目的で研究代表者/研究事務局から試験の関係者に配布するプロトコールの補足説明。書式は不問。

配布前に研究代表者の承認を要する。配布前または配布後速やかに効果・安全性評価委員会への報告を要する。カバーページへの記載は不要。

12-9-2. プロトコール改正・改訂時の施設 IRB 承認

試験中に効果・安全性評価委員会の承認を得て、本研究実施計画書又は患者への説明文書への改正がなされた際は、改正された研究実施計画書及び説明文書が各施設の倫理審査委員会または IRB で承認されなければならない。内容変更が改正ではなく、改訂の際に、各施設の倫理審査委員会または IRB の承認の要否は、各施設の規定に従う。

改正に対する IRB 承認が得られた際は、各施設の研究責任医師は、原本を保管し、コピーを研究事務局が保管する。

12-10. 健康被害への補償について

本試験への参加により発生する医療費は、健康保険制度の範囲でまかなわれる。

本試験の参加により、被験者になんらかの健康被害が生じた際は、適切な治療を行うが、医療費、医療手当等の金銭的補償は行わない。

13. モニタリング・監査

13-1. モニタリング

定期モニタリングは、別に添付する関西臨床腫瘍研究会（KCOG）が定めるモニタリング手順書に従い、KCOG モニタリング委員会により行うものとする。

13-2. 監査

施設監査は、別に添付する KCOG が定める施設監査手順書に従い、KCOG 臨床試験・施設監査委員会により行うものとする。

14. 試験組織

14-1. 研究代表者

関西ろうさい病院 産婦人科 堀 謙輔

住所：660-8511 兵庫県尼崎市稲葉荘3丁目1番69号

TEL：06-6416-1221 FAX：06-6419-1870

E-mail：hori-kensuke@kansaih.johas.go.jp

14-2. 研究事務局

関西ろうさい病院 産婦人科 堀 謙輔

住所：660-8511 兵庫県尼崎市稲葉荘3丁目1番69号

TEL：06-6416-1221 FAX：06-6419-1870

14-3. 効果安全性評価委員会

きよ女性クリニック 清塚康彦（委員長）

大阪赤十字病院呼吸器外科 園部 誠

14-4. 統計解析責任者

山口大学 大学院医学系研究科 医学統計学分野 下川元継

14-5. 参加施設（参加施設名は別添資料による）

関西ろうさい病院、KCOG 関連施設、Intergroup 関連施設、その他

14-6. 資金源及び特定企業との利益相反関係について

本研究は、関西臨床腫瘍研究会（KCOG）のみにより草案・実行されるものであり、KCOG の運営資金により運営される。本研究に対する資金援助は受けていない。また、本研究及び KCOG について、特定企業との利益相反は存在しない。

15. 研究結果の発表

主たる論文は、最終解析終了後、英文誌に投稿する。

ただし、研究代表者または研究事務局は、試験の主評価指標である奏効率の解析結果に関する学会、論文（総説）発表を研究グループの代表者の了承を得ておこなうことができる。その際、効果・安全性評価委員会に発表の要旨を報告する。

原則として、試験の主たる公表論文の著者は、筆頭を研究代表者とし、以下は、論文の投稿規定に従って、登録数の多い順に施設研究責任者を施設毎に共著者とする。

全ての共著者は、投稿前に論文をレビューし、発表内容に合意した者のみとする。

内容に関して、議論しても合意が得られない際は、研究代表者はグループ代表者の了承の上で、その研究者を共著者に含めないことができる。

16. 参考文献

- 1) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」
- 2) Lee K, Tavassoli FA, Prat J, et al. Tumors of the ovary and peritoneum. In: World Health Organization classification of tumours: Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs, IARC Press, p.117,2003.
- 3) 日本産婦人科学会婦人科腫瘍委員会報告 2014 年度患者年報. 日産婦誌 68(3):1117-1160, 2016.
- 4) Ozols RF, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 21:3194-3200, 2003
- 5) du Bois A, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. J Natl Cancer Inst 95 (17): 1320-1329, 2003
- 6) Neijt JP, et al. Exploratory Phase III Study of Paclitaxel and Cisplatin Versus Paclitaxel and Carboplatin in Advanced Ovarian Cancer. J Clin Oncol 18: 3084-3092, 2000
- 7) Enomoto et al. Is clear cell carcinoma and mucinous carcinoma of the ovary sensitive to combination chemotherapy with paclitaxel and carboplatin? ASCO MEETING ABSTRACTS 2003
- 8) T. Sugiyama. Et. Al. Randomized Phase III Trial of Irinotecan Plus Cisplatin Compared With Paclitaxel Plus Carboplatin As First-Line Chemotherapy for Ovarian Clear Cell Carcinoma: JGOG3017/GCIG Trial J Clin Oncol. 2016 Aug 20;34(24):2881-7.
- 9) Mutch DG, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. J Clin Oncol 25:2811-2818, 2007

- 10) Ferrandina G. et al. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 26:890–896, 2008
- 11) Kawaguchi et al. Gemcitabine as a molecular targeting agent that blocks Akt cascade in platinum-resistant ovarian cancer. *J Ovarian Res.* Apr 9;7:38, 2014
- 12) Hayakawa J, et al. : Inhibition of BAD phosphorylation either at serine 112 via extracellular signal-regulated protein kinase cascade or at serine 136 via Akt cascade sensitizes human ovarian cancer cells to cisplatin. *Cancer Res* 60:5988-5994, 2000
- 13) Arimoto-Ishida E, et al. : Inhibition of phosphorylation of a forkhead transcription factor sensitizes human ovarian cancer cells to cisplatin. *Endocrinology* 145:2014-2022, 2004
- 14) Nagourney RA, et al. : Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin repeating doublet therapy in previously treated, relapsed ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol* 88:35-39, 2003
- 15) Rose PG, et al. : Gemcitabine reverses cisplatin resistance: demonstration of activity in platinum- and multidrug-resistant ovarian and peritoneal carcinoma. *Gynecol Oncol* 88:17-21, 2003
- 16) 卵巣癌治療ガイドライン 2015年版 金原出版 p130-138
- 17) Brewer et al. Cisplatin plus gemcitabine in platinum-refractory ovarian or primary peritoneal cancer:A phase II study of the gynecologic oncology group. *Gynecol Oncol.* 103(2):446–50, 2006
- 18) Bozas et al. Biweekly gemcitabine and cisplatin in platinum-resistant/refractory, paclitaxel-pretreated, ovarian and peritoneal carcinoma. *Gynecol Oncol.* 104(3):580–5, 2007
- 19) Tomita et al. The safety and efficacy of cisplatin plus gemcitabine in recurrent ovarian cancer. *Int J Clin Oncol.* 19(4):662–6, 2014
- 20) Takano et al. Low response rate of second-line chemotherapy for recurrent of refractory clear cell carcinoma of the ovary: a retrospective Japan Clear Cell Carcinoma Study. *Int J Gynecol Cancer.* 18(5):937–42, 2008

- 21) Burger RA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 365:2473-2483, 2011
- 22) Perren TJ, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 365:2484-2496, 2011
- 23) Aghajanian C, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 30:2039-2045, 2012
- 24) Eric Pujade-Lauraine, et al. Bevacizumab Combined With Chemotherapy for Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: The AURELIA Open-Label Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 32:1302-1308, 2014
- 25) Mabuchi S et al. Vascular endothelial growth factor is a promising therapeutic target for the treatment of clear cell carcinoma of the ovary. *Mol Cancer Ther* 9(8): 2411-2422, 2010
- 26) Richardson et al. Combination gemcitabine, platinum and bevacizumab for the treatment of recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 111(3):461-6, 2008
- 27) 中川美生、他【ワークショップ 18 卵巣 6: 卵巣がんに対する新規治療法の開発】卵巣明細胞腺癌に対する gemcitabine+cisplatin+bevacizumab 併用療法の有効性. 第 53 回日本癌治療学会 京都 2015
- 28) 堀田 勝幸、他 日本臨床腫瘍学会ガイドライン委員会 シスプラチン投与におけるショートハイドレーション法の手引き 2015
- 29) Kimihiko Ito et al. Phase II study of gemcitabine, cisplatin, and bevacizumab for first recurrent and refractory ovarian clear cell carcinoma Kansai Clinical Oncology Group-G1601, *Anti-cancer drug* December 05, 2022. | DOI: 10.1097/
- 30) Kazuaki Takahashi et al. Treatment Strategies for ARID1A-Deficient Ovarian Clear Cell Carcinoma *Cancers (Basel)*. 2021 Apr 7;13(8):1769. doi: 10.3390/cancers13081769.
- 31) Takafumi Kuroda et al. Therapeutic preferability of gemcitabine for ARID1A-

deficient ovarian clear cell carcinoma Gynecol Oncol. 2019 Dec;155(3):489–498.