

- 5.111 インフォームドコンセントおよび施設が個人の健康に関する情報の提供を許可する文書（日本においては適応外）は患者本人もしくは親権者（又は実質的保護者）によって署名されなければならない。現在、インフォームドコンセントに関する FDA、NCI および施設の規則は以下のとおりである。
- 5.112 3.0 条項に記載されているすべての適格要件を満たしていることを確認すること。
- 5.113 Fast Fact Sheet (FFS) ファストファクトシートデータを集積する。
- 5.114 施設は Web 登録、あるいは必要であれば電話登録(電話：1-800-523-2917)によりプロトコルフェーズ A に被験者を登録し、GOG patient study ID を取得する。Web 登録と無作為化を行うには、GOG Web メニューページに入って、” Start/finish a patient registration” を選択し、次にページ左側の” Directions” を選択すればよい。問い合わせは GOG Statistical and Data Center (SDC)に電話 (1-800-523-2917)する。
- 5.115 被験者イニシャル（例：FML）、GOG patient study ID、割り当てられた治療レジメンを（ここではフェーズ A と記入する）日誌に記入し、フェーズ A に登録されていることを確認する。
この臨床試験はランダム化二重盲検臨床試験である。フェーズ A に Web 登録することにより GOG SDC が自動的に Drug Order / Reorder Application (DORA) を運用可能となり、その被験者に投与する試験薬剤（ベバシズマブの場合とプラセボの場合がある）がオンラインで NCI の Pharmaceutical Management Branch (PMB)、CTEP に請求される。フェーズ A の場合には通常 7 日から 10 日以内に各施設に薬剤が届く (Section 4.3 参照)。
- 5.12 フェーズ B - 化学療法の完了 / 再登録
6サイクル目の薬剤の投与が終了したらGOG Web メニューページ上のSDC Electronic Data Entry System (SEDES) に入る。そしてpatient forms schedule 内の“DORA02” を選択する。そしてDrug Order / Re-order Application (DORA)を記入する。
この臨床試験はランダム化二重盲検である。フェーズ Bへの再登録をWeb上で行うことによりGOG SDCは自動的にDrug Order / ReorderApplication (DORA) を運用可能となり、フェーズ Bへの再登録と同時に投与する試験薬剤（ベバシズマブの場合とプラセボの場合がある）がPharmaceutical Management Branch (PMB)にオンラインで請求される。フェーズ Bの場合は通常7日から10日以内に各施設に薬剤が届く。フェーズ Bの終了までに各施設は3回にわたって試験薬剤を再請求する必要がある (Section 4.372参照)。

5.2 国際協力施設での手順

本試験に国際協力として参加している施設では被験者登録あるいは無作為割付の方法について適切な別資料を作成する。

5.3 治療計画

5.3.1 治療プログラム

被験者は3つの治療群のいずれか1つに同じ比率で無作為に割り付けられる。

Arm	フェーズ A レジメン*	スケジュール		フェーズ B レジメン*	スケジュール
I	化学療法**	21日間隔6サイクル	引き続き	プラセボ***	21日間隔 7-22サイクル目 で投与
	プラセボ***	21日間隔5サイクル 化学療法2-6サイクル目 で併用			
II	化学療法**	21日間隔6サイクル	引き続き	プラセボ***	21日間隔 7-22サイクル目 で投与
	ベバシズマブ***	21日間隔5サイクル 化学療法2-6サイクル目 で併用			
III	化学療法**	21日間隔6サイクル	引き続き	ベバシズマブ***	21日間隔 7-22サイクル目 で投与
	ベバシズマブ***	21日間隔5サイクル 化学療法2-6サイクル目 で併用			

注：1サイクル=21日ごとの投与間隔、これには6サイクル目も含む。(08/06/07)

注：フェーズ Aは7サイクル目（フェーズ Bの1サイクル目）が始まる時点で終了する。(08/06/07)

注：Section 8.0に規定する病変進行のない、あるいはSection 6.0に規定する治療の変更を要する毒性が認められない場合にはプロトコル治療のフェーズ Aからフェーズ Bへの移行はスケジュールどおり行わなければならない。これにはSection 8.0に規定する病変の進行はないが腫瘍が縮小していない被験者も含まれる。(08/06/07)

注：フェーズ Aからフェーズ Bへの移行には再登録が必要 (Section 5.1参照)。

* すべての薬剤の投与は1日目に行う。

** パクリタキセル175 mg/m² IV 3時間投与に続いてカルボプラチンAUC=6 IVを30分で投与する（注：特別な場合に限りドセタキセル75mg/m² IV 1時間投与をパクリタキセルの代わりに用いる [Section 2.65, 5.322および6.51参照].）。パクリタキセルおよびカルボプラチンの投与量は5mg刻み、ドセタキセルの投与量は1mg刻みで最も近い値とする。治療開始後、10%以上の体重の増減があった場合にはパクリタキセルおよびドセタキセルの投与量を再計算するべきである。(08/06/07)

GOG0218_Protocol_Japanese_ver.1.0_20070827

*** ベバシズマブ/プラセボ 15mg/kg IV。ベバシズマブ/プラセボの投与量は5mg刻みとし、最も近い値とする。治療開始後、10%以上の体重の変化があった場合にはベバシズマブ/プラセボの投与量を再計算するべきである。(08/06/07)

この臨床試験はrandomized, double-blind trialである。その被験者に投与する試験薬剤 (bevacizumabの場合とplaceboの場合がある) はGOG Statistical and Data Center (SDC)からNCIのPharmaceutical Management Branch (PMB)に初期登録 / 無作為化割付の際(フェーズ A) および再登録の際(フェーズ B) に請求され、通常7から10日以内に各施設に届けられる(Section 4.3参照)。

5.32 化学療法薬剤および試験薬剤 (ベバシズマブ/プラセボ/プラセボ) の投与方法

5.321 投与量計算の際の生物学的配慮

5.3211 GOG 化学療法マニュアルにしたがい、パクリタキセルとドセタキセルの投与量計算に用いる最大の体表面積を最大で2.0 m²とする。

5.3212 BevacizumabあるいはPlaceboは15 mg/kgで投与量を算出し、最大投与量は設定しない。

5.322 投与順序および投与時期

・パクリタキセルは3時間で投与する。即時型で過敏症のアレルギー反応のリスクがあるためパクリタキセルは他の化学療法剤に先立って投与するべきである。(注: パクリタキセルの代わりにドセタキセルを投与する際には75mg/m²を1時間でIV投与する。Section 6.51およびSection 6.62参照)カルボプラチンはパクリタキセル(あるいはドセタキセル)に引き続いて30分でIV投与する。

・ベバシズマブ/プラセボはカルボプラチンの投与に引き続いてIV投与する。ベバシズマブ/プラセボの投与中はアナフィラキシー反応に対する警戒が必要である (Appendix V)。BOLUSで投与してはならない。初回の投与は90分かけて行う。問題なければ2回目は60分で投与可能である。2回目の投与でも問題なければその後は30分での投与が可能である。

5.323 前投薬

5.3231 パクリタキセル

パクリタキセル投与時のすべてのサイクルにおいて過敏反応の危険性を減らすために1時間前に前投薬治療を行うことが推奨される。前投薬治療は、デキサメタゾン (経静脈または経口) の投与、ヒスタミンH1ブロッカー (ジフェンヒドラミン25-50mg静注または経口、または同等薬剤) 投与、ヒスタミンH2ブロッカー標準量投与 (シメチジン、ラニチジン、ファモチジンなど) の投与である。

ベバシズマブ/プラセボによる過敏反応が観察された場合には次の5. 3232に示すような前投薬を考慮すべきである。

5. 3232 ベバシズマブ/プラセボによる過敏反応が観察された場合の前投薬

ベバシズマブ/プラセボによる過敏反応が観察された場合には次サイクルは90分以上かけて投与し、(08/06/07)再投与時には以下に示す前投薬が勧められる。

- ・ H1ブロッカー(ジフェンヒドラミン 25-50 mgを1時間前に経静脈あるいは経口投与、あるいはロラタジン10 mgかフェキソフェナジン 60 mg)
- ・ H2ブロッカー(ファモチジン20 mgを1時間前に経静脈あるいは経口投与、あるいは同量のH2ブロッカーの投与)
- ・ デキサメサゾン(10 mgをBevacizumab投与の12および6時間前に投与)

5. 3233 ドセタキセル

パクリタキセルの代わりにドセタキセルを投与する際には(06/26/06)・すべての投与サイクルにおいてデキサメサゾン8 mg経口投与を前日夕、当日朝、当日夕の3回(計24mg)、ヒスタミンH1ブロッカー(ジフェンヒドラミン25-50mg経静脈あるいは経口投与、あるいは他の同量のH1ブロッカー)をドセタキセル投与の1時間前に投与することが推奨される。ドセタキセルは初回投与量75mg/m²を1時間で静注する(セクション5. 322, 6. 51, 6. 62参照)

ベバシズマブ/プラセボによる過敏反応が観察された場合には前の5. 3232に示すような前投薬を考慮すべきである。

5. 324 制吐剤

それぞれのレジメンにおいて嘔気・嘔吐が出現することが予想される。次のような制吐剤の使用が考慮される。

- ・ オンダンセトロン8-32 mg経静脈投与およびデキサメサゾン10-20 mg経静脈投与を化学療法の30分前に行う。
- ・ または、グラニセトロン10 mcg/kg 経静脈投与(あるいは2 mg経口投与) + ロラゼパム0. 5-2. 0 mg経静脈投与を化学療法の30分前に行う。

5. 325 カルボプラチンの投与量

Jellife式からの予測GFR値を用いてカルバートの計算式にしたがって目標とするArea under the curve (AUC)値のカルボプラチン投与量を計算する。

カルボプラチンの初回投与量は予測GFRを用いて計算されなければならない。新規の尿路閉塞やその他のCTCAE Grade2(血清クレアチニン値 $>1.5 \times \text{ULN}$)以上の副作用がなければ、次サイクル以後のカルボプラチン投与量は再計算しないが、後に述べるような投与量の

変更には従うものとする。

蛋白摂取不良、筋肉量の少ない事などに起因する異常に低値な血清クレアチニン値 (0.6 mg/dl以下) を示す被験者では、0.6 mg/dlに補正してクレアチニンクリアランスを評価する。投与前4週間以内にもっと適切な (高い) 値が得られていた場合にはその値をGFRの推定に用いる。(08/06/07)

カルバートの計算式 Carboplatin dose (mg) = target AUC × (GFR + 25).

このプロトコルでは、GFRはクレアチニンクリアランスと同等であると考えられる。クレアチニンクリアランスは以下に示す式を用いた Jelliffe 法にて計算する。

$$\text{Ccr} = 0.9 \times \frac{\{98 - [0.8 (\text{age} - 20)]\}}{\text{Scr}}$$

Ccr : クレアチニンクリアランス (ml/min)

Age : 年齢 (from 20-80)

Scr : 血清クレアチニン (mg/dl)

5.326 ベバシズマブ/プラセボの投与量

ベバシズマブは15 mg/kgをIV投与する。投与量の計算にはスクリーニング時の際の体重を用い、試験治療中は投与量を変更しない。ただし、10%を超える体重の増減があった場合には再計算が必要である。

5.327 ベバシズマブ/プラセボに関する補助治療のガイドライン

輸注反応が起こった際には次サイクルは前投薬を行うべきである (Section 5.3232に示す前投薬を行っていない場合)。ベバシズマブ (あるいはプラセボ) の投与時間は次サイクルでは短縮しないほうがよい。前投薬を行うことによって次サイクルで特に問題なかった場合にはその後は前投薬を行いながら投与時間を30±10分に短縮しても良い。60分間投与で輸注反応が起こった際にはその後の投与は90±15分以上かけて行うべきである。同様に30±10分投与で輸注反応が起こった際にはその後の投与は60分以上かけて行うべきである。

5.33 併用禁止治療

病状の進行が認められる前に以下に示す治療を行うことは禁止する。

5.331 病変の再評価あるいは病変の切除を目的とした手術

5.332 たとえ適応があってもプロトコルに規定されていない抗腫瘍薬を用いることはできない。それらの薬剤には殺細胞性の薬剤、生物学的薬剤、ホルモン剤、放射線治療などが含まれ

る。

5.4 Quality of Life 評価の間隔

研究者は規定されたタイミングで毒性、腫瘍の自然経過を評価しなければならない。これらには研究で計画された7回の評価ポイントが含まれる。

- 5.41 ベースラインはサイクル1の前と規定する(t = 0 weeks)。これは治療開始前の評価である。
- 5.42 サイクル4の前 (t = 9 weeks, 3サイクルの化学療法と2サイクルのベバシズマブ/プラセボプラセボが投与された時点)は治療の短期の影響を調べるための2番目の評価点である。この評価は4サイクルの直前に行いたい投与の1週間前までであればよい。この評価は腹部症状をはじめとする抗血管新生薬のQOLに対する短期の影響を調べることを目的としている。また、この評価は治療効果の最初の評価であるため、QOLと抗腫瘍効果の関連を調べることも目的としている。
- 5.43 サイクル7の前 (t = 18 weeks, 6サイクルの化学療法と5サイクルのベバシズマブ/プラセボプラセボが投与された時点)は治療の短期の影響を調べるための最後の評価点である。この評価は7サイクル目の直前に行いたい投与の1週間前までであればよい。この評価は腹部症状をはじめとする抗血管新生薬のQOLに対する短期の影響を調べることを目的としている。
- 5.44 サイクル13の前(t = 36 weeks, 殺細胞性の化学療法が終了して6ヶ月の時点)はカルボプラチンとパクリタキセルの投与が終了して6ヶ月の評価点である。試験治療を早期に中止あるいは他の治療を受けている場合にもQOL評価を継続することが重要である。
- 5.45 22サイクルの途中 (t = 60 weeks)は化学療法終了後平均15ヶ月のベバシズマブ/プラセボプラセボの投与が終了する時点である。試験治療を早期に中止あるいは他の治療を受けている場合にもQOL評価を継続することが重要である。(06/26/06)
- 5.46 ベバシズマブ/プラセボプラセボの投与終了後6ヶ月 (t = 84 weeks)の時点。この最後のQOLの評価は治療の晩期の影響を調べることを目的としている。試験治療を早期に中止あるいは他の治療を受けている場合にもQOL評価を継続することが重要である。

6.0 投与量の変更規定

Dose-intensityと総投与量を維持するため投与量の減量や投与の遅延を最小限にする努力が必要である。投与の延期が必要になった場合には血液毒性と非血液毒性が軽快するまで1週間ごとの評価が必要である。この試験では投与量の再増量の規定はない。

6.1 治療の変更の実際

すべての変更は各レジメンの初期投与量に関連している。投与量変更の適用は特定のレジメンの項目を参照の事。適切な薬剤の投与レベルと指針は表A-Dにまとめている。

- ・血液毒性の一般的なガイドライン(Section 6.2)
- ・血液毒性の一般的なガイドライン(Section 6.2)
- ・血液検査値の最低値 Table A (Section 6.3)
- ・ドセタキセルの投与レベル Table B (Section 6.3)
- ・血液検査値の回復の遅延 Table C (Section 6.4)
- ・非血液毒性 Table D (Section 6.5)

6.2 血液毒性の一般的なガイドライン

6.21 最初の治療の変更は投与の遅延と、または指示された投与量の変更による。

6.22 薬剤投与の決定は白血球数ではなく好中球に基づいておこなう。

6.23 次サイクル投与にあたっての好中球および血小板数の最低値(08/06/07)

6.23.1 フェーズ A (殺細胞性の薬剤を併用している期間)

何らかの殺細胞性の薬剤(カルボプラチン、パクリタキセル、ドセタキセル)を含むフェーズ Aの期間には次サイクルの投与は好中球数が1500 cells/mm³(CTCAE Grade 1)、血小板数が100,000/mm³以上になるまで行わないこと。フェーズ Aにおける治療(ベバシズマブ / プラセボを含む)は上記の値を満たすまで最大で3週間延期する。3週間以内に好中球数あるいは血小板数が適切な値に回復しなかった場合には以後プロトコルに従った殺細胞性薬剤の投与は行わないが、ベバシズマブ / プラセボの投与のみの再開、あるいは Section 6.7に示すようなプロトコルに規定されていない殺細胞性薬剤の併用をサイクル 6 (フェーズ A) が終了するまで継続する。再登録後に (Section 5.12) フェーズ Bは規定どおり継続する。

●例外

- ・ 前サイクルでG-CSFの投与を行った場合には、一過性の好中球減少が起こりえるので、臨床的に適当と判断されれば好中球数1000 cells/mm³以上になった時点でプロトコル治療を開始しても構わない。
- ・ 前サイクルで7日を越える遅延があった場合には、次周期ではG-CSF投与を受けることになるので、臨床的に適当と判断されれば好中球数1000 cells/mm³以上になった時点でプロトコル治療を開始しても構わない(Section 6.241参照)。

6. 23. 2 フェーズAで殺細胞性薬剤の投与を中止した場合およびフェーズ B
フェーズAで殺細胞性薬剤の投与を中止し、ベバシズマブ / プラセボのみを投与している場合あるいはフェーズ Bでは次サイクルの投与は好中球数が1000 cells/mm³(CTCAE Grade 1)、血小板数が75,000/mm³以上になるまで行わないこと。ベバシズマブ / プラセボの投与はこれらの値に達するまで最大で3週間延期する。3週間以内に好中球数あるいは血小板数が適切な値に回復しなかった場合には以後プロトコルに従ったいずれの治療も行わない。(08/06/07)

6. 23. 3 プロトコルに規定された殺細胞性薬剤(プラチナ/タキサン)の投与がフェーズ Aの期間に腫瘍の進行以外の理由で中止された場合にはSection 6.7のガイドラインを参照のこと。(08/06/07)

6. 24 Hematopoietic CytokinesとProtectIVe Agents

Hematopoietic CytokinesとProtectIVe Agentsの使用は以下のように厳密に規定する。

6. 241 治療の遅延や投与量の変更を行ったにもかかわらず好中球減少を繰り返した場合以外では基本的にフィルグラスチム(G-CSF)やPEG-フィルグラスチム(ノイラスタ)、サルグラモスチム(GM-CSF)の予防的投与は認めない。特に血液増殖因子はプロトコルに規定された初回の治療の変更を避けるために使うべきではない。しかし、発熱性好中球減少の管理のために治療ガイドラインに従って血液増殖因子を投与することは構わない。もし予防投与が必要なら増殖因子は化学療法の翌日から開始し、最低10日間あるいは好中球が1000/mm³を超えるまで投与する。増殖因子は好中球が10,000/mm³を超えたら中止すべきであり、また、次の化学療法の72時間以内には用いるべきではない。

6. 242 治療の変更(延期及び減量)後にGrade4の好中球減少を繰り返した場合を除き、予防的にthrombopoietic agentsを投与すべきではない。

6. 243 貧血の管理に臨床的に必要ならエリスロポイエチン(EPO)や鉄剤、場合によっては輸血を行って構わない。治療を担当する医師は赤血球生成刺激剤(アラネस्प、エポゲン、プロクリットを含む)の最新の薬剤情報について熟知しておく必要がある。これらの薬剤は腫瘍の無増悪期間あるいは無病生存期間を短縮する潜在的なリスクが指摘されている。その投与は単に赤血球製剤の輸血を避ける目的でしかなく、倦怠感を軽減したり、活力を増進したりすることはない。また、これらの薬剤はコントロールできていない高血圧の患者に投与すべきではない。化学療法中の癌患者に対し血栓塞栓症のリスクを高める可能性がある。最新の添付文書を参照のこと。

<http://www.fda.gov/Medwatch/safety/2007/safety07.htm>(08/06/07)

6. 244 研究デザインで示されていないアミフォスチンや他の保護薬剤は用いない。

6.25 ベバシズマブの投与量の変更

ベバシズマブの投与量の変更規定はない。以下に示すような毒性が発生した場合には投与を休止あるいは中止すべきである。

6.26 パクリタキセルおよびドセタキセルの投与量の変更

血液毒性に基づいたパクリタキセルの投与量の変更は行わない。血液毒性に基づくドセタキセルの投与量の変更は（プロトコルの規定に基づいてパクリタキセルの代替薬として用いられている場合）以下の表A、表B、表Cの基準に従う。(08/06/07)

6.3 血液毒性に関する変更基準

6.31 投与量の変更を要するような好中球減少(DLC-ANC) (6.32に規定)や血小板減少(DLC-PLT) (6.33規定)が初めて認められた場合にはTable Aに従って取り扱い、Table Bによって投与量を変更する (06/26/06)。

6.32 投与量の変更を要する好中球減少(DLT-ANC) とは発熱性好中球減少の発生あるいは7日間以上持続するGrade4の好中球減少と規定する。合併症を伴わない7日未満持続したGrade4の好中球減少では投与量を変更しない。発熱性好中球減少とはCTCAEにあるように38.5度を超える発熱を伴った1,000/mm³未満の好中球減少を呈した場合で臨床的あるいは細菌学的に明らかな感染を認めるか否かは問わないと定義される。

6.33 投与量の変更を要する血小板減少(DLT-PLT)はGrade4の血小板減少(<25,000/mm³)および出血を伴うGrade3の血小板減少(25,000-50,000/mm³)と定義する。合併症を伴わないGrade3の血小板減少では投与量の変更を行わない。

表A: 血液毒性による投与量変更基準 (パクリタキセルの代わりにドセタキセルを投与している場合にはあわせて表Bも参照)				
DLT-ANC	DLT-PLT	事象の発生1回目	事象の発生2回目	事象の発生3回目
Yes	No	カルボプラチンを AUC=1減らす (ドセタキセルを1レベル下げる*)	G-CSFの投与を加える 薬剤の投与量は変えない	プロトコルに従った殺細胞性薬剤の投与を中止 **
Yes	Yes	カルボプラチンを AUC=1減らす (ドセタキセルを1レベル下げる*)	G-CSFの投与を加える さらにカルボプラチンをAUC=1減らす (さらにドセタキセルを1レベル下げる*)	プロトコルに従った殺細胞性薬剤の投与を中止 **

No	Yes	カルボプラチンを AUC=1減らす (ドセタキセルを1レ ベル下げる*)	カルボプラチンを AUC=1減らす (さらにドセタキセル を1レベル下げる*)	プロトコルに従 った殺細胞性薬 剤の投与を中止 **
----	-----	---	--	---

*Section 6.51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ている場合にはあわせて表Bも参照。

**中止の規定はプラチナ製剤/タキサンにのみ適用し、ベバシズマブ/プラセボには適用しない。このような状況下でのベバシズマブ/プラセボの投与継続についてのガイドラインはSection 6.231を参照のこと。また、プロトコル外の殺細胞性薬剤の投与の一般的ガイドラインについてはSection 6.7を参照。(08/06/07)

表B: ドセタキセルのDose Level		
開始Dose Level	Dose Level -1	Dose Level -2
75mg/m ²	65mg/m ²	55mg/m ²

6.4 血液所見の回復の遅れに関する次サイクル開始延期と投与量の変更

- 6.41 好中球減少による次サイクルの投与の延期(Delay-ANC)の基準は次サイクル投与予定24時間以内に測定した好中球数1,500 cells/mm³未満 (CTCAE Grade 2以上) あるいは前サイクルでG-CSFの投与を行った場合には1,000 cells/mm³未満とする。
- 6.42 血小板減少による次サイクル投与の延期(Delay-PLT)の基準は次サイクル投与24時間以内に測定した血小板数100,000 /mm³未満とする。
- 6.43 表に示す治療の変更は前述のDLT-ANCやDLT-PLTのような投与量の変更を必要とする事象を認めず、遅延のみを認めた場合に必要となる。言い換えるとDLT-ANCとDelay-ANCを同時に認めた場合にはDLT-ANCの治療の変更基準に従い、Delay-ANCによる治療の変更は行わない。

表C: 血液所見の回復の遅延による変更		
カテゴリー	遅延日数	変更内容
Delay-ANC	1-7	変更なし
	8-21	次サイクルでG-CSFを使用する
	> 21	試験治療中止**
Delay-PLT	1-7	変更なし
	8-21	カルボプラチンをAUC=1減らす(さらにドセタキセルを1レベル下げる*)
	> 21	試験治療中止**

*パクリタキセルの代わりにドセタキセルを投与している場合はSection 6. 51のガイドラインに従って変更する。

**プラチナ製剤/タキサン療法にのみ適用、ベバシズマブ/プラセボ投与には適用しない。このような状況下でのベバシズマブ/プラセボ投与の継続については6. 231のガイドラインを参照のこと。また、プロトコル外の細胞障害性薬剤の投与については6. 7の全般的なガイドラインを参照のこと。

(08/06/07)

6. 5 非血液毒性による調整

薬剤	レジメン Dose Level -2	レジメン Dose Level -1	レジメン 初期投与量
パクリタキセル	110 mg/m ²	135 mg/m ²	175 mg/m ²
カルボプラチン(AUC)	4. 0	5. 0	6. 0
ベバシズマブ/プラセボ	該当せず	該当せず	該当せず
ドセタキセル	55 mg/m ²	65 mg/m ²	75 mg/m ²

表Dの非血液毒性による投与量の変更は以下のセクションに特別に示すような状況でのみ適用する。

(08/06/07)

6. 51 Grade2 (あるいはそれ以上) の末梢神経毒性の出現時はパクリタキセルの投与レベルを1つ下げる。また、毒性のレベルがGrade1に軽減するまで最大で3週間次の予定されたすべてのプロトコル治療を延期する。3週間の治療の延期でも末梢神経毒性がGrade1に軽減しなかった場合には次のサイクルからパクリタキセルの投与を中止し、医学的な禁忌のない限りSection 5. 322に従ってパクリタキセルをドセタキセルに変更する。(08/06/07)

ドセタキセルに変更後の初回のサイクルでCTCAE Grade3ないし4の末梢神経毒性が認められた場合にはCTCAE Grade2以下に軽快するまで最大で3週間次の予定されたすべてのプロトコル治療を延期する。3週間延期しても末梢神経毒性がGrade2以下に軽快しない場合には次サイクル以降のドセタキセルの投与は中止する。

6. 52 高血圧: ベバシズマブ/プラセボの投与を受ける被験者は各投与前に血圧を測定しなければならない(Section 7. 0 Study Parameters参照)。ベバシズマブ/プラセボの投与を受ける患者でGrade3の高血圧を認める場合の治療に用いられる薬剤はアンジオテンシン阻害薬、ベータブロッカー、利尿薬、カルシウムチャンネルブロッカーなどがある。抗不安薬の降圧薬との併用は妨げない。(08/06/07)血圧コントロールの目標は一般的な臨床ガイドラインに従う(i. e. 通常は・140/90 mmHg、・糖尿病患者は130/80 mmHgが目標)。

収縮期血圧150 mm Hg以下かつ拡張期血圧90mm Hg以下に血圧のコントロールが良好な患者はベバシズマブ/プラセボ投与の継続が可能である。

6. 521 コントロール不良の高血圧(収縮期血圧150 mm Hg以下かつ拡張期血圧90mm Hg以上)あるいはCTCAE Grade4未満の臨床症状のある高血圧の患者においては、ベバシズマブ/プラセボの投与(およびフェーズ Aでは殺細胞性薬剤の投与を必要があれば1週間まで延期する、下記参照)(08/06/07)を保留し、6. 52に示す降圧薬を開始あるいは継続しなければならない。
- ベバシズマブ/プラセボ投与と化学療法を併用している期間において、治療保留後1週間以内に高血圧がコントロールされ、臨床症状が解消された場合は、すべての治療を継続する。
 - ベバシズマブ/プラセボ投与と化学療法を併用している期間において治療の保留後1週間たってもコントロール不良あるいは臨床症状を伴うCTCAE Grade4未満の高血圧が持続する場合、プロトコルの規定に従って適応可能であれば、次サイクルではベバシズマブ/プラセボを中止して、パクリタキセルおよびカルボプラチンのみを投与する。
 - 化学療法が終了した後の期間に、治療保留後3週間経ってもコントロール不良あるいは臨床症状を伴うCTCAE Grade4未満の高血圧が持続する場合には次サイクル以降のベバシズマブ/プラセボ治療を中止する。
 - CTCAE Grade4の高血圧を発症した患者においては残りの治療においてベバシズマブ/プラセボの投与を中止する。

6. 53 蛋白尿: ベバシズマブ/プラセボの投与を受ける患者は1回おきに投与前に尿蛋白/クレアチニン(UPC)比を測定しなければならない。

UPC比<3. 5	ベバシズマブ/プラセボ投与を継続。
UPC比≥3. 5	UPC比<3. 5になるまでベバシズマブ/プラセボの投与を保留する。 蛋白尿のために治療が2ヶ月を超えて保留になった場合にはベバシズマブ/プラセボの投与を中止する
Grade4の蛋白尿が出現した場合 又は ネフローゼ症候群を発症した場合	ベバシズマブ/プラセボの投与を中止する。

6. 54 出血: 最大投与量の抗凝固薬の投与を受けている患者にCTCAE Grade3の出血を認めた場合にはベバシズマブ/プラセボの投与を中止する。その他の患者にCTCAE Grade3の出血を認めた場合には次の条件をすべて満たすまでベバシズマブ/プラセボの投与を保留する。

- 6. 541 止血した。
- 6. 542 ヘモグロビンレベルが安定している。
- 6. 543 治療のリスクを高めるような出血性素因がない。
- 6. 544 再出血のリスクを高めるような解剖学的、病理学的な因子がない。

上記の条件を満たさないために3週間を超えて治療が延期した患者、Grade3の出血が再発した患者、Grade4の出血を認める患者においてはベバシズマブ/プラセボの治療は中止する。

6. 55 血栓症

6. 551 動脈血栓症

CTCAE Grade3以上の動脈血栓症（脳梗塞、一過性虚血性発作、心筋虚血/梗塞、末梢動脈やその他の臓器の梗塞を含む）、ベバシズマブ/プラセボの投与開始後に発症あるいは悪化したCTCAE Grade2の動脈血栓症を認めた場合にはベバシズマブ/プラセボの投与を中止する。

6. 552 静脈血栓症

CTCAE Grade3あるいは無症候性のCTCAE Grade4の静脈血栓症を認める場合（肺血栓塞栓症を含む）にベバシズマブ/プラセボ投与を保留する。抗凝固療法中の患者においてベバシズマブ/プラセボ投与中は頻回にPT-INRあるいはPTTをモニターすべきである。予定されたfull-doseの抗凝固療法が3週間未満の場合には治療が終了するまでベバシズマブ/プラセボの投与を保留する。予定されたfull-doseの抗凝固療法が3週間を超える場合には次の条件をすべて満たすまで治療を休止する（さもなければ投与を中止する）。

- 6. 5521 治療再開の前にワーファリン（あるいは他の抗凝固薬）投与量あるいはヘパリンの投与量が安定しかつINRが適切な範囲（通常2から3）に入っていること。
- 6. 5522 出血のリスクの高い病理学的な状況にないこと（腫瘍が主要な血管を巻き込んでいないことなど）。
- 6. 5523 試験治療中に出血が起きていないこと。
- 6. 5524 患者が治療を受けることによるメリットを有すること（腫瘍の進行を認めないこと）。

本試験に登録後、2サイクル目の投与前に臨床症状を伴うCTCAE Grade4の血栓塞栓を発症した患者はSection 6. 552に従って対応する。一方、ベバシズマブ/プラセボの投与開始以降に臨床症状を伴うCTCAE Grade4の血栓塞栓を発症した場合あるいは、ベバシズマブ/プラセボの投与を休止した後に繰り返したり、悪化したりする静脈血栓症を認める場合にはベバシズマブ/プラセボの投与を中止する。（08/06/07）

6. 56 血液凝固異常：凝固の指標が治療を必要とする範囲にあつたり、次に示す血液凝固異常を認める場合にはベバシズマブ/プラセボの投与を保留すべきである。CTCAE Grade3あるいは4の血液凝固異常を認める場合にはPT/PTTの異常がGrade1になるまで治療を延期する。ワーファリン治療施行中の患者においてPT/INRが治療域にない場合には治療域に入るまでベバシズマブ/プラセボの投与を保留する。上記の条件に抵触するために3週間を超えて治療が遅延した場合にはベバシズマブ/プラセボ療法を中止する。
6. 57 創部離開、腸管穿孔・ろう孔形成、あるいは消化管リーク (06/26/06)
次に示すような内科的あるいは外科的治療を必要とする創部離開、腸管穿孔あるいはろう孔形成を認める場合にはベバシズマブ/プラセボの治療を変更する。
6. 571 ベバシズマブ/プラセボ治療に先立ってGrade3あるいは4の事象を認める場合にはSection 6. 641(試験治療の特別な変更)に従う。(08/07/06)Section 7. 0. に規定されているように二次癒合で治癒する筋膜の離開あるいは感染を伴わない表在性の離開のみの場合にはベバシズマブ/プラセボの投与を開始し、完全な閉鎖が確認されるまで1週間ごとに創部の評価を行う。
6. 572 ベバシズマブ/プラセボ投与開始後にGradeに関わらず何らかの新しい事象が発生した場合にはベバシズマブ/プラセボの投与を中止する(1-16-06)
6. 58 今回の試験で計画した各レジメンに含まれる用量およびスケジュールを用いた未治療の患者集団では、腎毒性 (GFRの低下に関連する) が化学療法による直接の合併症として出現することは考えにくい。そのため腎毒性による投与量の変更は規定しない。しかし、血清クレアチニンが各施設の正常値の上限(ULN)の1. 5倍を超える (CTCAE Grade2以上) の腎機能不全が出現した場合には、カルボプラチンの投与量をサイクルごとに目標とするANCにあわせて再計算する。
6. 59 腸閉塞：CTCAE Grade3の毒性が発現した場合にはGrade1に軽快するまでベバシズマブ/プラセボの投与を保留する。Grade4の毒性が発現した場合には治療を中止する。腸閉塞の原因が腫瘍の増大によるものである可能性があるため、Section 8. 0に従い臨床的状态に応じて臨床情報、検査データ、画像検査などによる評価を行い、Section 8. 0の通り腫瘍の増大が示唆された場合にはプロトコル治療をすべて中止する。(08/06/07)
6. 60 肝毒性は今回の試験で計画した各レジメンに含まれる用量およびスケジュールを用いた未治療の患者集団では、化学療法による直接の合併症として出現することは考えにくい。しかし、SGOT(AST)、SGPT (ALT)、アルカリフォスファターゼあるいはビリルビンのGrade3 (あるいはそれ以上) の上昇を認めた場合にはパクリタキセルに投与量を1レベル下げることが必要であ

る。また、Grade 1 に軽快するまで次の治療を最大で3週間延期する。(08/06/07)

6.61 脱毛、嘔気、便秘あるいは下痢による投与量の変更は行わない。嘔気、便秘、下痢の管理のためにこれらの出現について日常的な観察がすすめられる。

6.62 可逆性後白質脳症(RPLS)の治療ガイドライン: RPLSを示唆する兆候が認められた場合には、精密検査や血圧コントロールを含む管理の間ベバシズマブを休止しなければならない。RPLSの診断がついた場合にはベバシズマブの投与を中止すべきである。

注: RPLSが軽症で2-4週間以内に臨床的、画像上完全に軽快した場合にはベバシズマブ投与によるメリットのある患者についてはその再開を考慮できる。このような患者のベバシズマブ投与の再開については主任研究者と相談し、スポンサーによる承認を得なければならない。

(Date 2006)

6.63 一般的にパクリタキセル、カルボプラチン、ベバシズマブ/プラセボあるいはドセタキセルに対する過敏反応はdose-limiting toxicityとみなされない。このような患者については投与速度の調整をし、予防的薬剤を投与した上で前回と同量で再投与する (Section 5.3232に示すベバシズマブ/プラセボの再投与のガイドラインを参照)。(08/06/07)しかし、このような安全措置にもかかわらず、投与を試みても過敏反応をきたした場合には以後の治療では原因薬剤の投与を中止すべきである。ベバシズマブ/プラセボに対するCTCAE Grade3ないし4のアレルギーあるいは投与反応の事象が発現した際には以後ベバシズマブ/プラセボの投与は中止する。パクリタキセルに対して繰り返して過敏反応を認めた場合にはSection 5.322および6.51のガイドラインに沿ってドセタキセルに代える。また、ベバシズマブ/プラセボに対する過敏反応が疑われる場合の管理に関するAppendix Vも参照されたい。

6.64 Section 6.641に示す以外のGrade2 (あるいはそれ以上) の臓器機能への影響を及ぼす非血液毒性が発現した際の治療の変更についてはstudy co-chairのうちの誰かと相談が必要である。(08/06/07)

6.641 試験治療の特別な変更

6.6411 何らかのCTCAE Grade3の非血液毒性 (管理可能な嘔気・嘔吐を除く) が少なくとも試験治療により発現したと考えられる場合には症状がCTCAE Grade1以下に軽快するまで試験治療を保留するべきである。CTCAE Grade3の毒性が3週間を超えて継続する場合や治療の再開後に再発する場合には主任研究者に相談の上試験治療を中止することを考慮する。(08/06/07)

6.6412 何らかのCTCAE Grade4の非血液毒性 (管理可能な嘔気・嘔吐を除く) が発現した場合には主任研究者に相談の上試験治療を中止することを考慮する。(08/06/07)

6.65 想定外の重大な外科的治療：想定外の（緊急事態での）重大な外科的治療が病状の進行や少なくともベバシズマブ/プラセボ投与と関連する可能性のある有害事象以外の理由で行われた場合には術後、28日を超えて保留し、他のSection 6.5 and 6.6の条件に当てはまらなければ再開する。（06/26/06）治療の延期は次のような小手術の場合には必要としない。a) 中心静脈カテーテル、腎盂カテーテル、尿管ステントの挿入や抜去、b) Section 8.3にあるような病状進行がない場合の胸水、腹水貯留による症状の軽減を目的とした穿刺。注：Section 8.3にあるような病状の進行を認める前に非緊急で行われた腹部手術（人工肛門の還納、intervalあるいはsecondary debulking surgeryやセカンドルック手術など）は重大なプロトコル違反とみなされる。（08/06/07）

6.7 フェーズ Aにおける殺細胞性薬剤のガイドライン、プロトコルに規定された殺細胞性薬剤の投与を中止後、腫瘍の進行を認めない場合（08/06/07）

この第Ⅲ相試験ではprogression-free survival、overall survivalといった全エンドポイントの解析は割り付けられた治療群に従って行う（intent-to-treatの原則）。安全性の見地からすべての群で毒性は継続的に評価し、過度の毒性が発生した場合には治療内容の修正、中止を考慮する。毒性、プロトコル違反、疾患、その他の原因で治療を中止した症例を除くことによるバイアスの発生を避けるためにintent-to-treatの原則に従った解析が必要である。この方針に従うと、すべての登録、割付の行われた患者が解析の対象になる。プロトコルに従った治療を受けられるかどうかに関わらず、すべての患者の取り扱いが解析に影響する。

よって、Section 8.0にしめすような腫瘍の増大を認めず、6サイクルのカルボプラチン/タキサン投与が終了していない状況では有害事象のためにプロトコル治療を中止（Section 6.0の基準に従って）した後もプラチナ製剤、タキサンあるいはそのコンビネーションを最高6サイクル投与するという最善の標準治療に従って殺細胞性薬剤の投与を続けることが勧められる。このような状況下での投与量の変更、検査結果、増殖因子の使用などについての特別な指針はない。このような状況においても治療に関するデータはD2R formを用いて送付すべきである。

7.0 調査項目

7.1 観察と検査(1-16-06) (06/26/06)

以下の観察と検査を行い、適切な用紙に記録する。研究のための必要標本に関しては、7.2に規定されている。

	試験治療前	細胞障害性化学療法とベバシズマブ/プラセボの治療期間 (フェーズA)			細胞障害性化学療法後の、ベバシズマブ/プラセボのみの治療期間 (フェーズB)		治療後
		毎週	各サイクル	1サイクルおきの	各サイクル前	1サイクルおきの	
観察と検査	新規研究治療前	毎週	各サイクル	1サイクルおきの	各サイクル前	1サイクルおきの	2年間は3ヶ月毎、3年間は6ヶ月毎、そ

			ル前	治療前		の治療前	の後は1年毎
現病歴	1		19, 20			19, 20	X
血圧	1	2	19		19		X
有害事象調査	3		X			X	X
血算/生化学/ 血小板	3	X	4			4	5
尿蛋白クレアチニン 比 (UPCR)	3, 6			7		7	18
血清クレアチニン	3		4			4	8
ビリルビン、SGOT、ALP	3		X			X	8
Ca/P04/Mg	3		8			8	8
血清妊娠試験 (妊娠の 可能性がある場合)	3						
PT/INR, PTT	3		9			9	8
聴力検査	10						
心電図 (EKG)	1						
画像診断	1, 11			12, 20		12, 20	12
胸部 X-Ray	1, 13						
血清 CA-125	1, 14		15, 20			15, 20	X
QOL Survey	X, 16			16		16	16
切創確認	X	17					

1. プロトコル治療開始の 28 日以内のもの。
2. ベバシズマブ/プラセボ療法の初回サイクルの間(通常は禁忌でない限りプロトコル治療の 2 サイクル目)、
(06/26/06)最低でも週 1 回血圧を測定する。
3. プロトコル治療開始の 14 日以内のもの。
4. プロトコル治療による次サイクル投与の 4 日前以内のもの。
5. 数値が最低値から回復するまで毎週。
6. 尿蛋白は UPCR(詳細は Section 3. 33 参照)により判定。患者が本研究に参加可能であるためには UPCR < 1.0
が必要。
7. ベバシズマブ/プラセボを受けている患者は、ベバシズマブ/プラセボの1回おきの投与量の前の尿蛋白クレ
アチニン(UPC)比のため尿分析により観察。

UPC ratio < 3.5	ベバシズマブ/プラセボ継続
UPC ratio ≥ 3.5	UPC 比 < 3.5 になるまでベバシズマブ/プラセボ延期。治療が蛋白尿のため 2 ヶ月を超えて延期となった場合には、ベバシズマブ/プラセボ中止。
Grade4 もしくはネフローゼ症候 群	ベバシズマブ/プラセボ中止。

8. 臨床的に適応となる場合
9. 予防的あるいは治療的に抗凝固療法を受けている患者では、PT INR は各治療の前に観察。予防的ワーファ
リンでは PT INR > 1.5、十分量のワーファリンの場合には治療域を超えると、治療は延期。
10. 聴力障害の既往がある患者は、臨床的に適応があれば検査を繰り返すこと。
11. 少なくとも腹部と骨盤を含む初回の CT、MRI は、術後残存病変の拡がり进行评估するために登録してプロト
コル治療を開始するまでの 4 週以内に施行。
12. 病変の画像的経過観察。Section 8.3 の基準による病変の進行がなければ、初期の CT、MRI で測定可能病
変の有無に関わらず、初期の治療前評価と同じモダリティで同じフィールドを囲む画像診断を、以下のス
ケジュールで繰り返す。(08/06/07)
 - a) フェーズ A の 3 サイクル後(4 サイクル目の前)
 - b) フェーズ A の 6 サイクル後(ベバシズマブ/プラセボ、7 サイクル目の前)
 - c) フェーズ B 治療中は次のとおり : 10 サイクル(11 サイクル前)、14 サイクル(15 サイクル前)、18 サイクル(19
サイクル前)、22 サイクル(治療 1 日目の 4 週以内) (06/26/06)
 - d) 全てのプロトコル治療の完了後、2 年間は 3 ヶ月毎、3 年間は 6 ヶ月毎、その後は 1 年毎 (06/26/06)。
 - e) 全てのプロトコル治療中あるいは完了後、Section 8.3 による病勢進行の基準を満たしていない血清
CA-125 値の上昇を含む、病勢進行が臨床上疑われる場合。

これらの評価の基づきレスポンスが(CR または PR)が確認された場合、RECIST 基準による効果の維持期間を確
認するために 4 週間後以上で 3 ヶ月以内に同じ方法での画像診断が必要。評価のレベルの確定に関わらず、画
像診断を上記のスケジュールで繰り返す。

Section 8.3 のガイドラインに基づいて病勢進行が確定した場合、病勢進行が CA-125 基準のみにより定義さ
れた場合を除いて、どのような確定方法であっても、本プロトコルの一部としての画像評価は中止。その際、
このような進行が報告されてから 2 週以内に初期の治療前評価と同じモダリティで同じフィールドを囲む画
像を用いる。

13. 胸部のCTまたはMRIが治療前に施行されていれば必要ではない。
14. 治療前基準値が必要。可能な場合は手術前値も含む。
15. 細胞障害性化学療法完了後の期間中に限り、次の3つの条件のうち1つでも該当すれば、進行は血清CA-125で規定される。1、治療前にCA-125が上昇していてCA-125が正常化した患者は、少なくとも1週間あけて2回、CA-125が正常上限の2倍以上であること、2、治療前にCA-125が上昇していてCA-125が正常化しなかった患者は、少なくとも1週間あけて2回、CA-125の最低値の2倍以上であること、3、治療前にCA-125が正常範囲の患者は、少なくとも1週間あけて2回、CA-125が正常上限の2倍以上であること。病変進行がCA-125基準のみにより定義された場合、このような進行が確認されてから(Section 7.1参照)2週以内に初期の治療前評価と同じモダリティで同じフィールドを囲む画像を用いる。CA-125上昇に基づく病変の進行の基準を満たさない場合、CA-125モニタリングはスケジュール通り行う。
16. Section 4.5と5.4参照。QOL調査は6回のポイントで行う。
- ベースラインは1サイクル開始前と定義
 - プロトコルで指示された化学療法4サイクル目の前(プロトコルで指示された化学療法をもう行わなくなった場合は、1サイクル目の1日目から9週までに)
 - 7サイクル目の前(プロトコルで指示された化学療法をもう行わなくなった場合は、1サイクル目の1日目から18週までに)
 - 13サイクル目の前(プロトコルで指示された化学療法をもう行わなくなった場合は、1サイクル目の1日目から36週までに)
 - 21サイクル目の前(プロトコルで指示された化学療法をもう行わなくなった場合は、1サイクル目の1日目から60週までに)
 - ベバシズマブ/プラセボ療法中止後6ヶ月(22サイクル目の治療前にプロトコルで指示された化学療法をもう行わなくなった場合は、1サイクル目の1日目から84週までに)(06/26/06)(08/06/07)
17. セッション3.28参照。筋膜の離開や損傷を認めない肉芽が形成している切開創の患者は適格だが、完全に閉鎖するまで毎週の創検査が必要。切開創に関連した筋膜の離開や損傷のどんな発生も、セッション6.57による治療変更のガイドラインとSection 10.3に準拠して記載。
18. フェーズBの終了後はじめて来院した際、UPCRをチェック。1を超える場合のみ、引き続き治療後のフォローアップ間隔でUPCRをチェック。
19. 前の1週間以内で次サイクル開始時にできるだけ近く。(08/06/07)
20. 進行がなかった患者は、Section 6.0でプロトコル治療を中止する患者も含み、腫瘍の状態を観察するために一貫した方法で追跡が必要。それゆえ、身体診察、CA-125測定と画像診断による腫瘍の評価のスケジュールは、試験カレンダーのスケジュールに無関係に行う。(08/06/07)

7.2 トランスレーショナルリサーチ (1-16-06) (06/26/06)

*日本での特記事項(追記): 日本の医療機関では、トランスレーショナルリサーチは実施しない

7.21 必要標本

標本を提出すること、またこの研究のために使用することを承諾した GPG-0218 患者の必要標本の要約は以下のとおり。GOG-0218 の標本作成手順の説明は Appendix VI を参照。

GOG-0218 の必要標本のクイックスキャン要約

必要標本 (Specimen Codes) ¹	Form SP Label in Forms Tracking System ²	GPG-0218 のために登録と 標本の使用を承諾した患者 の標本取得時期と必要案件	締め切りと勧告
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 第1選択: ブロック 第2選択: スライドとスク ロール -スライド: 10 マイクロの 未染スライド 15 枚 _スクロール: チューブ/バ イアルに入れた 50 マイク ロのスクロール	SP-FT01-0218	初回化学療法開始前に採取 US 内の GOG と CTSU 施設で 登録された患者は必須 US 以外の施設で登録され た患者は任意	研究登録の8週以内に各自の輸送 容器を用いて GOG Tissue Bank へ FT01 を発送。 FT01 の Form SP を研究登録の 8 週以内に SEDES を用いて、オンラ インで SDC へ提出。
原発または転移凍結腫瘍組 織: 簡易凍結あるいは OCT 包埋と凍結	SP-RT01-0218	初回化学療法開始前に採取 すべての患者に任意	研究登録の 8 週以内に Single-Chamber Specimen Kit を 用いて GOG Tissue Bank へ RT01 を発送。 RT01 の Form SP を研究登録の 8 週以内に SEDES を用いて、オンラ インで SDC へ提出。
治療前凍結血清	SP-SB01-0218	初回化学療法開始前に採取 血液は、先が赤色のプレー ンチューブに取り(もし可 能なら 10ml ほど)、血清は Appendix VI で記載されて いるように準備。	研究登録の 8 週以内に Single-Chamber Specimen Kit を 用いて GOG Tissue Bank へ SB01 を発送。 SB01 の Form SP を研究登録の 8 週以内に SEDES を用いて、オンラ