

		すべての患者に任意	インで SDC へ提出。
治療前凍結血漿	SP-PB01-0218	初回化学療法開始前に採取 血液は、EDTA 添加の先が紫色のチューブに取り(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。 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 PB01 を発送。 PB01 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。

¹ 各々の標本に、GOG プロトコル番号(GOG-0218)、GOG Bank ID (#### - ## - G ## #)、標本コード(上記参照)と採取日(mm/dd/yyyy)をラベルする。

² これら 4 標本の各々の Form SP を記入し、標本を Appendix VI で記載されているように GOG Tissue Bank に提出する際にコピーを同封する。(06/26/06)

CTSU を通じて患者登録を行う施設では、FT01、RT01、SB01、PB01 の SP Forms の提出に関する特別な指示のため Appendix VIII を参照。(06/26/06)

7.211 組織標本

7.2111 初期の front-line 化学療法前に採取された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組織は

- ・GOG と US 内の CTSU 施設で登録されたこの研究調査のために標本を提出、使用することに IC が得られた患者では必須条件である。
- ・US 以外の施設で登録されたこの研究調査のために標本を提出、使用することの IC が得られた患者は任意条件である。

腫瘍ブロックを必ず提供できるように計画する。永久的または一時的理由によりブロックが提供できない場合、予備のオプションとして「スライド+スクロール」15枚の未染切片、10 マイクロの厚さ、レーザーマイクロダイセクション用の清潔なオートクレーブ処理をしたガラスに載せ、RNA 抽出と遺伝子解析、50 マイクロの厚さの腫瘍スクロールを小型チューブか RNA 抽出や遺伝子解析に適した冷凍バイアルに入れたものを提供する。(06/26/06)

本研究に腫瘍ブロックを永久に提供できない施設の場合、病理部門に一時的に GOG Tissue Bank へ提出することを許可するように説得してください。この場合、FT01 の SP Form の field 15 にこの腫瘍ブロックは未染切片や中心となる部分が得られた後に

返却しなくてはならないことを記載する。

標本のタイプ(ブロックまたは切片)と腫瘍組織のタイプ(原発または転移)は、GOG-218 の FT01 用の specimen transmittal form (Form SP)に記入されなくてはならない。FT01 の条件に従いセクションとスクロールを提出する場合に、「セクション+スクロール」は、発送する品名として選択肢にはない(Form SP、field 9) ことに留意し、「その他」を選択して、「スライド+スクロール」と明記してください。(06/26/06)

もし1つ以上の固定腫瘍のタイプが提出された場合、原発腫瘍には FT01、転移腫瘍には FT02 を用いて順次腫瘍標本をラベルし、患者 form スケジュールに追加した FT02 の追加 SP Form があることを GOG Statistical and Data Center に連絡する。(06/26/06)

- 7.2112 初期の front-line 化学療法前に採取された凍結された原発または転移腫瘍組織は、腫瘍組織がこの研究のために提出、使用することの IC が得られた患者に対して任意要求とする。凍結腫瘍標本は簡易凍結または OCT 包埋してから凍結しなければならない。

GOG-218 consent form は、診断や手術進行期決定手技から得られた凍結腫瘍組織の収集は対象となっていない。むしろ、研究目的のために診断・手術進行期決定手技時に患者から得られた凍結腫瘍組織を保存する方法については、個々の施設にゆだねられている。GOG Specimen Banking protocol (GOG-0136)または個々の施設の貯蔵プロトコルは、凍結腫瘍組織を貯蔵に共通して容認される手段である。これらの手段には、術前に研究目的で患者の凍結腫瘍が貯蔵されることに同意するという IRB 承認の同意書に、患者が署名をすることが求められている。手術進行期が確定し、GOG-218 の候補としてふさわしいと判明したら、患者はこのプロトコルの IC 書類への署名と、以前の手術で得られた患者の凍結腫瘍を GOG-0218 のために提出・使用する特別な許可を求められる。

任意の凍結腫瘍標本を提出の可否に関わらず、正確な用紙群に割り当てられたケースであることを確認するために GOG-0218 に登録した各患者の Fast Fact Sheet に記入する。凍結腫瘍が提出されたら、標本のタイプ(簡易凍結組織片あるいは OCT 包埋)を GOG-0218 の RT01 に提出する specimen transmittal form (Form SP)に記入する。さらに、腫瘍が原発か転移かを Form SP の field 22 に、そして郵送する品目が OCT 包埋か簡易凍結腫瘍かどうかを Form SP の field 9 に表示する。もし両方送付する場合は、Other を選択して specify field に OCT-mold+piece と記入する。

もし1つ以上の固定腫瘍のタイプが提出された場合、原発腫瘍には RT01、転移腫瘍には RT02 を用いて順次腫瘍標本をラベルし、患者 form スケジュールに追加した RT02 の追加 SP Form があることを GOG Statistical and Data Center に連絡する。(06/26/06)

7.212 血液標本(06/26/06)

7.2121 血清標本

初期の front-line 化学療法前に採取された治療前血清標本は、本調査研究で使用するために血液から分離された血清の IC が得られた患者すべてに対して任意要求とする。

血液は、先端が赤色のプレイン採血管に取り(可能なら 10ml ほど)、血清は Appendix VI で記載されているように処理される。 (06/26/06)

任意の治療前血清標本を提出の可否に関わらず、正確な用紙群に割り当てられたケースであることを確認するために GOG-0218 に登録した各患者の Fast Fact Sheet に記入する。

7.2122 血漿標本(06/26/06)

初期の front-line 化学療法前に採取された治療前血漿標本は、本調査研究で使用するために血液から分離された血漿の IC が得られた患者すべてに対して任意要求とする。

血液は先端が紫色の EDTA 添加採血管に取り(可能なら 10ml ほど)、血清は Appendix VI で記載されているように処理される。

任意の治療前血漿標本を提出の可否に関わらず、正確な用紙群に割り当てられたケースであることを確認するために GOG-0218 に登録した各患者の Fast Fact Sheet に記入する。

7.22 組織マイクロアレイの作成

パラフィンブロックが提出された場合、GOG Tissue Bank は適切な標準的未染切片と、厚い切片のスライド、そして加熱滅菌済みのマイクロフュージチューブか滅菌クライオバイアルに入れた 50 マイクロの厚さの腫瘍スクロールを用意する。GOG Tissue Bank はまた、本試験の一連の組織マイクロアレイ (TMAs) を作成するために、適切な腫瘍ブロックから中心部分を取り出す。このプランは、本プロトコルのために 2 つのタイプの臨床結果 TMAs を作成する。一番目は、臨床的効果 (CR または PR)、SD または病変進行した患者からの腫瘍中心部分を含む。二番目は、短期生存、中期生存、長期生存の患者からの腫瘍中心部分を含む。作成できた TMAs の特有のタイプは、本プロトコルに提出された腫瘍ブロックとこれらの症例にみられた臨床結果に依存する。同じパラフィンブロックから取れる 3~4 個の中心部分が従来の組織切片で染色を反映するために必要であるため、臨床結果と TMAs は共に 4 倍の中心部分、2 セットで

生成する。各々の TMA は、200 人分の症例と 50 人分の対象群からなる 250 個の中心部分を含む。各々のセットは、200 人の別個の(独自の)ケースと 50 人のコントロールからなる。1 セットはスクリーニングまたは予備的な分析に使用され、他方は検証に使用される。これらの臨床結果に関連した十分なブロックが使える場合には、追加のセットが用意される。これらの TMA の各々に同一コントロールの混同は、確かな基準が満たされればアレイを越えて使用したと推察されても認められる。

Ⅲ期-suboptimal とⅣ期(06/26/06)の上皮性卵巣がんまたは原発性腹膜がんに対するこれらの臨床結果 TMA の作成は、GOG-0218 に提出された腫瘍ブロックの値を利用し、腫瘍反応のバイオマーカーや GOG-0218 に含まれる front-line 治療オプション後の生存を研究のための卵巣癌調査の永続的な情報資源を確立する。

7.23 実験室試験(06/26/06)

標準ブロックからの切片と GOG-0218 TMA は免疫組織分析とゲノム分析を用いる。特に、荷電スライド上の未染切片は、TMA と比べ従来の腫瘍組織切片において CD-31 と VEGF の免疫組織発現を比較するために University of California Irvine Medical Center の Dr. Robert Burger に配送する。加えて、50 マイクロの厚さの腫瘍スクロールの無菌スライド上の未染切片と、凍結された原発または転移腫瘍組織はゲノム解析のため National Cancer Institute の Dr. Michael Birrer へ一括配送する。凍結治療前血清と凍結治療前血漿は、University of California Irvine Medical Center の Dr. Robert Burger へ一括配送し、免疫学的検定は VEGF 濃度を定量化するために使用する。

評価されるバイオマーカーとプロフィールの正確な選択と、腫瘍組織標本(固定腫瘍組織と凍結腫瘍組織)と血液標本(血清と血漿)で行われた分析は、この分野で導き出されたデータに基づいて再評価される。

8.0 判定基準

本研究における効果および増悪は固形がんの効果判定基準 Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 委員会により提案された新国際基準を用いて判定する⁸⁰⁾。腫瘍病変の最長径(一次元測定)のみの変化を RECIST criteria では使用する。注意: 下記に示した基準を使用し、病変を測定可能か測定不能とする。測定可能かどうかに関して“評価可能”という用語は、それ以上の意義や正確性をもたらすわけではなく、使用しないこととする。

8.1 定義

8.11 測定可能病変

測定可能病変とは少なくとも一次的に正確に測定可能であり（最長径を測定）、従来の検査法（CT, MRI, X線写真）にて 20 mm 以上あるいはヘリカル CT にて 10 mm 以上の病変であること。すべての腫瘍測定はミリメートル（あるいは小数点のあるセンチメートル）にて記録しなければならない。

8.12 測定不能病変

小さな病変（従来の検査法にて 20 mm 未満あるいはヘリカル CT にて 10 mm 未満）を含む、すべてのその他の病変（あるいは病変部位）は測定不能病変とみなす。骨病変、髄膜病変、炎症性乳房疾患、腹水、胸水・心嚢水、皮膚リンパ管炎・肺リンパ管症、腹部腫瘍（CT あるいは MRI にてフォローされていない）および嚢胞性病変はすべて測定不能である。

8.13 標的病変

すべての病変のある臓器を代表して 1 臓器あたり最大 5 カ所、計 10 カ所までのすべての測定可能病変を標的病変として同定し、ベースライン時に記録・測定しなければならない。標的病変はその大きさ（病変の最長径）と繰り返し正確に測定することのできるという適合性（画像技術もしくは臨床的に）を元選ばなければならない。全標的病変の最長径（LD）の合計が計算され、ベースライン最長径の総和として報告される。ベースライン最長径の総和は、客観的な腫瘍反応特性をみる参考として使用される。

8.14 非標的病変

すべてのその他の病変（あるいは病変部位）は非標的病変とみなし、ベースライン時に記録する。1 臓器あたりの病変数が 5 カ所を超えたり、合計の病変数が 10 カ所を超え、標的病変とみなされなかった測定可能病変も、測定不能病変と同様に非標的病変に含める。経過観察期間を通じて、これらの病変の測定は必要ではないが、その有無については記載しなければならない。

8.2 測定可能病変評価ガイドライン

8.21 測定方法

8.211 腫瘍測定の一般的注意事項

あらゆる測定は定規やノギスを用いたメートル法にて測定・記録すること。ベースライン時のすべての評価はできる限り治療開始に近い時期に行われるべきで、治療開始前 4

週間以内に実施されなければならない。

注意：放射線照射の既往のある領域に存在する腫瘍病変は測定可能とみなされる場合もあるし、みなされない場合もある。

ベースライン時および経過観察期間中、同定・報告された各々の病変を評価する際には、同一の評価法・検査法を使用しなければならない。画像による評価法と臨床的検査による評価法の両方が治療の抗腫瘍効果に用いられている時には、画像による評価を優先する。

8.212 腫瘍測定の特異的方法

8.2121 臨床的病変：表在性病変に限り臨床的病変は測定可能とみなされる（皮膚結節，触知可能なリンパ節）。皮膚病変においては病変の大きさが評価のために定規と一緒に撮影したカラー写真が推奨される。

8.2122 胸部 X 線写真：胸部 X 線での病変は、境界明瞭でありかつ含気のある肺に周囲を囲まれていれば測定可能病変としてもかまわない。しかしながら、CT が望ましい。

8.2123 従来型の CT・MRI：スライス厚 10 mm 以下の連続断面で撮像すること。ヘリカル CT では 5 mm の連続再構成アルゴリズムを用いて撮像すること。これは胸部・腹部・骨盤部の腫瘍に適応される。頭頸部腫瘍および四肢の腫瘍では通常特殊な方法を必要とする。

PET による情報は病変の増大や病変の測定に使用する根拠はない。PET-CT も技術的な要件を満たしていないだろう。使用された、いかなる CT でも RECIST による評価基準を使用すべきである。

8.2124 超音波：研究のプライマリーエンドポイントが客観的な効果の評価である場合、超音波を腫瘍病変の測定に使用するべきではない。しかしながら、表在性の触知可能なリンパ節，皮下病変および甲状腺では、臨床的測定の替わりとして使用してもよい。また、通常の臨床的な診察により評価されていた表在性病変が完全に消失しているかどうかを確認するためには有用であろう。

8.2125 内視鏡・腹腔鏡：これらの技術の客観的な腫瘍の評価への応用に関してはいまだ十分に評価されていない。これらの使用には一部の専門施設にしかない先進機器と高度の専門的知識を必要とする。それゆえ、これらの技術の客観的な腫瘍の効果への応用は専門施設での評価の目的に限定すべきである。しかしながら、生検が得られる場

合はこのような技術が病理学的完全奏効の確認には有用である可能性がある。

8.2126 腫瘍マーカー：腫瘍マーカー単独では効果の評価に使用できない。もし、マーカーが治療前に正常上限を超えていた場合、臨床的に完全奏効とみなすためにはそれらが正常化しなければならない。

8.2127 細胞診・組織診：これらの技術は特殊な場合（例えば、良性腫瘍が残存している可能性がある腫瘍 [例えば、胚細胞性腫瘍] の残存病巣）において、部分奏効（PR）と完全奏効（CR）とを区別するために使用することができる。

測定可能な腫瘍が奏効または安定（SD）の基準を満たしている時に、治療中に出現あるいは増悪した体腔液が癌性のものであるかどうか細胞学的に確認することは、奏効か、安定か（体腔液は治療の副作用である可能性もある）、増悪かを区別するために必須である。

8.3 効果判定基準

8.31 標的病変の評価

8.311 完全奏効（CR）：すべての標的病変の消失。

8.312 部分奏効（PR）：標的病変の最長径（LD）の総和がベースライン時と比較して少なくとも30%減少した場合

8.313 進行（PD）：標的病変の最長径の総和が治療開始後最小の最長径の総和と比較して少なくとも20%増加した場合、あるいは1つ以上の新病変が出現した場合。

8.314 安定（SD）：治療開始後最小の最長径の総和と比較して、PRとするだけの十分な縮小ではない場合あるいはPDとするだけの十分な増大ではない場合。

8.32 非標的病変の評価

8.321 完全奏効（CR）：すべての非標的病変の消失、および腫瘍マーカー値の正常化

注意：血清 CA125 値が治療前に正常上限以上であった場合、完全奏効とみなすためにはこれらが正常化する必要がある。

8.322 不完全奏効

8.3221 安定 (SD) : 1 つ以上の非標的可能病変の存在の持続かつ/または正常範囲を超える腫瘍マーカー値の持続

8.3222 進行 (PD) : 1 つ以上の新病変の出現かつ/または既知の非標的病変の明らかな進行

「非標的病変」のみの明らかな増悪は例外的ではあるが、その様な状況下では治療医の意見を尊重すべきであり、その増悪の状態は後日効果判定委員会（あるいは主任研究者）によって確定されるべきである。

8.32221 血清 CA125 値にもとづく増悪

以下の 3 つの条件のうち 1 つを満たす場合は、細胞障害性化学療法の完了に引き続く期間に限り血清 CA125 値により増悪を判定することができる。

1. 治療前の CA125 値が上昇しており、CA125 値の正常化がみられた患者では、少なくとも 1 週間の間隔をおいて CA125 値が正常上限の 2 倍以上であることを 2 回示さなければならない。

または

2. 治療前の CA125 値が上昇しており、CA125 値の正常化がみられなかった患者では、少なくとも 1 週間の間隔をおいて 2 回 CA125 値が最低値の 2 倍以上であることを 2 回示さなければならない。

または

3. 治療前の CA125 値が正常範囲であった患者では、少なくとも 1 週間の間隔をおいて CA125 値が正常上限の 2 倍以上であることを 2 回示さなければならない。

CA125 判定基準単独で病変の増悪を決定する際には、その増悪の判定後 2 週間以内に治療前の評価時と同一の検査法と同一の撮像範囲を含む画像診断を施行しなければならない。

8.32222 腹水あるいは胸水の出現や増悪

腹水あるいは胸水の出現のみで増悪を疑う場合は細胞診にて確定しなければならない。

8.33 最良総合効果の評価

最良総合評価は治療開始から病変の増悪・再発までに記録された最良の効果を指す（PDの判定には治療開始後記録された最小の測定値を比較の対照とする）。患者の最良効果の判定は病変の測定基準と効果の確定基準の両者によりなされる（8.31 および 8.41 参照）。

標的病変	非標的病変	新病変	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	不完全奏効・SD	なし	PR
PR	PD 以外	なし	PR
SD	PD 以外	なし	SD
PD	いずれでも可	いずれでも可	PD
いずれでも可	PD	いずれでも可	PD
いずれでも可	いずれでも可	あり	PD

注意：

- X 健康状態の全体的な悪化により増悪の客観的な証拠が得られないまま治療が中断せざるを得ない患者は「病状悪化」に分類する。ただし、治療中断後も客観的な増悪の証拠が得られるようにあらゆる努力を払うこと。
- X 状況によっては、残存病変と正常組織の鑑別が困難な場合がある。完全奏効の評価がこの状況にある時は、完全奏効の状態であると確定する前に残存病変の精査（例えば、吸引細胞診・針生検）することが推奨される。
- X 場合によっては、CA125 値の傾向と画像診断や理学検査から得られたデータの間に矛盾がみられることがある。その場合は、CT 又は MRI（及び理学検査）による病状が CA125 に優先されるものとする。例えば、CT、MRI、理学検査上で疾患の根拠が得られ、いずれの領域にも進行がみられない場合は、Section 8.32221 記載の CA125 値の上昇では疾患進行を判断するには不十分である。（08/06/07）

8.4 確定のための測定・奏効期間

8.41 確定

患者が PR か CR の状態にあると決定するためには、最初に効果判定基準を満たしてから 4 週間以降に施行された再評価により腫瘍の測定値の変化を確認しなければならない。SD の場合は、試験登録後に最低 8 週間の期間を空けて少なくとも一度は経過観察の測定が SD の判定基準を満たしていなければならない（Section 8.33 参照）。

8.42 全奏効期間

全奏効期間とは、測定基準が CR あるいは PR（最初に記録されたのがどちらであっても）を満たした時点から、再発あるいは増悪が客観的に確認された最初の日までの期間をいう（PD の判定には治療開始後記録された最小の測定値を比較の対照とする）。

完全奏効期間とは、測定基準が CR を満たした時点から再発が客観的に確認された最初の日までの期間をいう。

8.5 客観的効果に関連しない評価に関する定義

8.51 全生存期間とは試験登録から死亡または最終生存確認日までの観察生存期間をいう。

8.52 無増悪生存期間（測定可能病変を対象とした試験の場合）とは試験登録から増悪、死亡または最終生存確認日までの期間をいう。

病変増悪の確定日は下記の決定の方法によって異なる：

8.521 標的病変の画像診断や触診による最長径の総和が少なくとも 20%増加する、1 つ以上の新規病変が発現する、非標的病変の明らかな増悪を認める病変が増悪するなどの場合、増悪日は、画像診断や触診によってこうした病変の進行が最初に発見された日と定義する。

8.522 腹水や胸水の出現や悪化による病変の増悪の場合、増悪日は細胞診にて確定された日と定義する。

8.523 CA125 の判定基準単独による病変増悪の場合、増悪日は最低値または正常上限（いずれでも該当するほう）の 2 倍以上の CA125 が測定された最初の日と定義する。確定のための（2 回目の）CA125 値を測定した 2 週間以内に、治療前の初回評価と同一の検査法と同一の撮像範囲を含む画像診断の撮影が必要であることを踏まえ、この画像診断が PD の評価基準を満たすならば、増悪日は画像診断の行われた日と定義する（Section 8.521 参照）。

8.53 無再発生存期間（測定不能病変を対象とした試験の場合）とは試験登録から病変再発、死亡、最終生存確認日をいう。

8.54 PS、個々の症状、特有の症状、副作用を含む主観的なパラメータは CTCAE v3.0 に従ってグレーディングする。

9.0 研究継続期間

- 9.1 患者は、疾患の増悪、プロトコル治療の中断を必要とする有害事象の発現、ペバシズマブ/プラセボ療法フェーズ B の完了のいずれか最初に生じる時点まで治療を受けることになる。これにはフェーズ A が完了し、Section 8.0 の記載に従って増悪していない持続する病変を有する患者も含まれる。患者は自発的にいつでも試験への参加をとりやめることができる。病変の増悪までは、患者の癌を標的とする治療は、本プロトコルで指定しているもの以外はいかなる治療も施行しない。
(06/26/06)
- 9.2 被験者全例について、死亡又は自発的な試験への参加の取りやめまで病変の状態と毒性を経過観察する（すべての症例報告書の完成を必要とする）。さらに、試験治療に引き続き、患者の同意の取り下げがない限り、遅発性の毒性を最初の 2 年間は 3 ヶ月毎、次の 3 年は 6 ヶ月毎、その後は 1 年毎（あるいは病変の増悪や死亡時）に GOG 統計・データセンターに提出する Q フォーム(予後調査票)を用いて患者をモニターする。(1/16/06)
- 9.3 毒性を評価するために必要な期間。毒性の評価に必要な臨床試験の最短期間は、(プロトコル)治療 1 クールを行い、毒性評価のなんらかの経過観察情報を得る期間と定義する。

10.0 研究のモニタリングと報告方法

10.1 市販薬の有害事象報告(1-16-06)

有害事象とは、医学的治療を行った患者に生ずる好ましからざる徴候、予期せぬ徴候（異常な検査データを含む）、症候、病気で、当該医療行為への関連性の有無を問わない。

本試験では、個々の有害事象の定義、グレーディングは、the Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0 (CTCAE v3.0)を用いる。CTCAE v3.0 のコピーは CTEP のホームページ (<http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html>) にてダウンロードできる。GOG CTCAE v3.0 マニュアルもまた GOG メンバーウェブサイト (<http://www.gog.org>) にて入手可能であり、本研究に患者を登録する各施設へは、請求に応じて郵送も可能である。

10.11 有害事象の定義

有害事象は、医療行為を施された患者に起こった、(検査異常値を含む)好ましくない且つ意図しない兆候、症状、疾患のこと示す。この事象が医療行為に関連しているかいないかは問わない。

本試験では有害事象の定義とグレードを Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0 (CTCAE v3.0)を用いて行う。CTCAE v3.0 は <http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html> からダウンロードできる。また、GOG CTCAE

v3.0 マニュアルも <http://www.gog.org> GOG メンバーサイト、MANUALS から入手できるが、請求があれば本試験参加施設への郵送も可能である。

10.12 有害事象の急送報告

試験のフェーズ、治験薬の使用、製薬会社の関与状態などによって方法は異なるが、有害事象の急送報告は、複数の箇所に提出する必要がある。GOG 臨床試験に参加する患者については、有害事象急送報告はすべて、CTEP の自動有害事象急送報告システム (AdEERS) を用いて報告する。全ての AdEERS は、CTEP に最終送付する前に GOG により照会される。AdEERS によって報告した有害事象は GOG への連絡も兼ね、GOG の要求をも満たす。有害事象はすべて、今後の対策のため直ちに主任研究者へ報告される。

有害事象報告を試験依頼者にタイムリーに行なうための要件については、Form FDA-1572 の Statement of Investigator に定められている。Form FDA-1572 に署名することにより、治験担当医師は有害事象を NCI へ報告することへの責任を負う。FDA 規定 21 CFR 312.64 に則り、有害事象は治験担当医師により報告されなければならない。

AdEERS 急送報告の「詳細」項目には、治験薬「ベバシズマブ/プラセボ (bevacizumab/placebo)」と記入すること。(08/06/07)

10.13 第Ⅱ相および第Ⅲ相試験に CTEP IND にもとづく治験薬を使用する場合：

試験薬の最終投与日から 30 日以内に生じた AdEERS に緊急報告を有する有害事象

	Grade 1		Grade 2		Grade 3				Grade 4 & 5	
	予期せぬ事象/ 既知の事象 (Unexpected and Expected)	予期せぬ事象 (Unexpected)	既知の事象 (Expected)	予期せぬ事象 (Unexpected)		既知の事象 (Expected)		予期せぬ事象 (Unexpected)	既知の事象 (Expected)	
				入院または入院の延期を要する (With Hospitalization)	入院または入院の延期を要さない (Without Hospitalization)	入院または入院の延期を要する (With Hospitalization)	入院または入院の延期を要さない (Without Hospitalization)			
関連性なし (Unrelated) おそらく関連なし (Unlikely)	不要	不要	不要	7日以内	不要	7日以内	不要	7日以内	7日以内	
関連の可能性あり (Possible) おそらく関連性あり (Probable) 明らかに関連性あり (Definite)	不要	7日以内	不要	7日以内	7日以内	7日以内	7日以内	不要	24時間; 3日以内	7日以内

第Ⅱ相および第Ⅲ相試験で試験薬の最終投与日から30日以内¹に生じた有害事象

1. CTEP INDにもとづく試験薬の最終投与より30日を越えて生じた、関連の可能性あり、おそらく関連性あり、明らかに関連性あり、の副作用の報告は以下に従う。

AdEERSにて 発生後24時間以内に通知、3日以内に完全報告書の提出を要するもの

- ・ Grade 4および5の予期せぬ事象

AdEERSにて 発生後7日以内に報告

- ・ Grade 3の予期しない入院を要する、または入院を延長させる事象
- ・ Grade 5の既知の事象

2. 病気の進行による死亡が明らかな事象に対しては、AdEERS 24時間報告は必要ないが、表に示された報告書は提出しなければならない。

“CTEP INDにもとづく試験薬使用による試験治療での第Ⅱ相、第Ⅲ相試験におけるAdEERS急送報告義務の追加指示あるいは例外”の項目に目を通してください。

注意：試験中の死亡はその原因に関わらず常に遅滞無い報告を要する。

また、治療との因果関係および他の死因についても報告しなければならない。

- 報告が義務付けられている副作用報告のタイムライン
 - “24 hours; 3 Calendar Days” - 試験担当医師は最初に副作用の事象発生を知り得てから24時間以内にAdEERS経由で報告すること。24時間以内の報告書から3日以内にAdEERS報告書を完成させること。
 - “7 Calendar Days” - 試験担当医師は、その事象の発生を知り得てから7日以内にAdEERS経由で副作用を報告しなければならない。
- CTCAEのGrade3、4、5に相当するいかなる入院を要する（あるいは入院の延長の原因となる）医学的事象は、その因果関係にかかわらず、またプロトコルにより個別に予期される事象として報告対象から除外されている例外をのぞき、それが予想可能性あるなしにかかわらず、必ず報告しなければならない。

例外：Grade3、4の骨髄抑制（好中球減少、貧血、血小板減少を含む）は、入院の必要性の有無を問わず、急送報告の対象から除外する。ただし、こうした事象は通常の毒性症例報告書には記載することとする。（08/06/07）
- 持続的あるいは顕著な機能障害／知能傷害、先天的異常、奇形を引き起こす事象がCTEP INDにもとづく試験薬使用の試験治療後に生じた場合は、いかなるものでもGOGに報告しなければならない。
- 試験登録期間中のすべての報告には、規定のNCIプロトコルナンバーとプロトコル固有の患者番号を用いること。

CTEP-IDにもとづく試験薬を用いた第Ⅱ相、第Ⅲ相試験のAdEERSによる報告についての追加指示お

よび例外

10.14 急送有害事象報告の方法

10.141 (AdEERS への報告):

<http://ctep.cancer.gov> にある AdEERS を用いて送信する。NCI ガイドラインの定める有害事象についてもそちらで確認可能である。続発性腫瘍 (AML や MDS など) の報告に関してもこのガイドラインを参照すること。

インターネットが接続できない状態では、有害事象報告は CTEP の Adverse Event Expedited Report-Single Agent or Multiple Agent ひながた (<http://ctep.cancer.gov> で入手可能) を用い、301-230-0159 へ FAX にて提出すること。24 時間報告では、インターネットが接続できない時のみ、301-897-7497 で電話によって CTEP へ報告する。インターネットの接続が回復したら、ひながたで報告した有害事象報告あるいは電話にて報告した 24 時間報告は、当該施設で最初に報告を行なった治験担当医師が AdEERS にて電子的に報告しなければならない。(06/26/06)

CTEP へ有害事象を迅速に報告するため、予期せぬ事象とは、薬剤特有有害事象リスト (ASAEL) には記載されていないものとする。ASAEL は包括的有害事象と潜在的リスクリスト (CAEPR) における有害事象の一部である。この事象リストは CTEP の薬剤臨床経験に基づくものであり、急送報告を免除される、入院を必要としない“既知の” Grade2・3 の有害事象と定義される。CAEPR は CTEP IND にもとづく治験薬使用による試験治療に関連する報告されたまたは/あるいは潜在的な有害事象のリスト一式である。ASAEL または CAEPR に関するご質問・コメントは AdEERS MD Help Desk (adeersmd@tech-res.com) までご連絡ください。

10.15 自動 CDUS 報告

治験薬使用の研究に対しては、GOG 統計・データセンター (SDC) は通常定期的に、有害事象報告を CTEP 臨床データアップデートシステム (CDUS バージョン 3.0) に電子的に報告している。SDC は四半期ごとにこうしたデータを提出している。AdEERS を通して行われる有害事象報告もこの 3 ヶ月ごとの CDUS 報告に含まれる。

10.2 GOG DATA MANAGEMENT FORMS (06/26/06)

下記のスケジュールに従い、以下の書式にもれなく記入し GOG 統計・データセンター (SDC) に提出しなければならない。F-form、BDRform Pathology report、Operative report、QOL report、QOL coversheet を除いた全ての書式は、GOG ウェブサイト (www.gogstats.org) にて利用可能な SDC 電子データ入力システム (SEDES) 経由で提出されなければならない。QOL 質問表は Scantron form に基づきもれなく記入し、郵便にて提出すること。病理検体 (F-form、病理報告書、スライド) はともに郵便にて提出すること。

Form	提出期限		コピー部 数*	備考
	週	時期		
Form R and OSO	4	登録	1	SEDES にて提出
Form MEDH	4	登録	1	SEDES にて提出
Form C	4	登録	1	SEDES にて提出
Operative Report	4	登録	2	郵送
Form DR	4	登録	1	SEDES にて提出
Form BDR	4	登録	2	郵送
Form D2M***	4	登録	1	SEDES にて提出
Primary disease				
Form F	6	登録	3	一緒に SDC へ郵送
Pathology Report	6	登録	3	
Pathology Slides	6	登録	**	
Form D2R-cycle 1	2	サイクル完了ごと	1	SEDES にて提出
Subsequent cycle	2		1	
Form D2M***	2	臨床効果判定時	1	SEDES にて提出
Drug Order/Re-order Application (DORA)	20	治療開始日	N/A	WEB で記入
Form T-PHRM1	2	継続サイクル開始時	1	SEDES にて提出
Form Q0	2	治療終了時、治療変更時	1	SEDES にて提出
Form Q	2	疾患増悪、死亡、治療終了後の通常の経過観察	1	最初の2年は年4回 次の3年は年2回報告 以降は年1回、SEDE にてS報告
Quality of Life Form and Coversheet	2	終了日 ****	1	カバーシートと Scantron form を 郵送
Specimen Consent Application	1	登録	N/A	WEB で記入
Form SP-FT01-0218 for archival formalin-fixed and paraffin-embedded primary or metastatic (FT01): 1 st choice:Block 2 nd choice:Slides+Scroll	8	登録	1	SEDES にて提出 患者の同意がある場合は米国内のGOG及びCTSU施設では必須。 米国外の施設では任意とする。

Form SP-RT01-0218 for frozen primary or metastatic tumor (piece of snap frozen tissue or frozen OCT mold)	8	登録	1	SEDESにて提出 すべての患者で任意とする*****
Form SP-SB01-0218 for frozen pre-treatment serum submitted in up to ten	8	登録	1	SEDESにて提出 すべての患者で任意とする*****
Form SP-PB01-0218 for frozen pre-treatment plasma submitted in up to ten cryogenic vials	8	登録	1	SEDESにて提出 すべての患者で任意とする*****
Surgical CRF	8	試験中に行なわれたあらゆる手術から 30 日後	2	SEDESにて提出

*SEDES を通じてオンラインで送られたものでない場合、SDC に送らなければならないオリジナル Form を含めた必要コピー数。

** 病理スライドは GOG 病理委員会の再検査を必要とする。原発浸潤性体癌組織と細胞の組織型がわかる HE 標本を少なくとも 1 枚以上、さらに、進行体癌症例であることを示す HE 標本を 1 枚以上送付すること。GOG の SDC に病理検体を提出する際、個々のスライドに GOG の患者 ID と患者のイニシャルのラベルを貼り、プラスチックスライドケースに入れなければならない。発送前にプラスチックスライドケースをテープで密封し、エアークッションまたはその代用品で梱包すること。病理スライドと病理 Form F・正式病理報告書のコピー 3 枚を直接以下の施設に発送すること。Pathology Materials Coordinator at the GOG Statistical and Data Center, Roswell Park Cancer Institute, Research Studies Center, Carlton and Elm Streets, Buffalo, New York, 14263; phone (716) 845-5702。GOG 患者 ID、患者のイニシャル、プロトコル番号を全ての病理報告書に記載し、患者名は伏せてください。(06/26/06)

*** Section 7.1 の脚注 12 を参照。

**** QOL は以下の時点で評価すること：無作為化前、4 サイクル（治療開始後 9 週目）の前、7 サイクル（治療開始後 18 週目）の前、13 サイクル（治療開始後 36 週目）の前、21 サイクル（治療開始後 60 週目）の前、研究治療終了後 6 ヶ月目（治療開始後 84 週目）。

括弧内の数字は、すべてのレジメンを完了する前に研究治療から離脱した患者についての期間である。

“GOG プロトコル 0218” の見出しにある Scantron フォームのみ使用。追加の QOL フォームは SDC に要請すれば可。表紙は Scantron フォームと一緒に提出すること。万が一評価が行われなかった場合もやはり表紙が必要であり、SEDES を通して提出することができる。

***** 全ての調査標本のための SP Form は、SEDES を用いて GOG の SDC にオンラインで提出すること。調査標本は付記 VI に定められる通り、SP Form のコピーと共にオハイオ州コロンバスにある GOG 組織バンク（以下の住所）に発送すること。GOG Tissue Bank/Protocol GOG-0218, Children's Hospital, 700 Children's Dr IVe, WA1340, Columbus OH 43205, Phone: (614) 722-2810, FAX: (614) 722-2897, E-mail: gogbank@pediatrics.ohio-state.edu. (06/26/06)

CTUS を通して患者を登録する施設に関しては、標本承認申込書と FT01、RT01、SB01、PB01 の SP Form を GOG の SDC に提出するための特記事項を記載してある付記 VIII を参照すること。(06/26/06)

本臨床試験は、簡易版 Clinical Data Update System (CDUS) Version 3.0 によりモニターされる。CDUS のデータは年 4 回、デジタルで CTEP に送付される。

11.0 統計学的検討

11.1 無作為化

本試験は、3 群比較二重盲検プラセボ対照ランダム化臨床試験である。試験に登録したすべての被験者に、6 サイクルのカルボプラチン+パクリタキセル (CT) からなる標準治療を行う。試験レジメンは、標準治療+5 サイクルのベバシズマブ (CTB5) と標準治療+5 サイクルのベバシズマブ+追加 16 サイクル (CTB+) の 2 種類とし、全治療期間は約 15 ヶ月とする (06/26/06)。以下の因子を層別因子として、CT、CTB5、CTB+を 1:1:1 の割合で割り付けるような動的割付法を用いる。

11.11 病期

- 11.11.1 全ての残存腫瘍の最大径が 1cm 以下のⅢ期
- 11.11.2 すべての残存腫瘍の最大径が 1cm 以上のⅢ期
- 11.11.3 IV期 (08/06/07)

11.12 試験開始時のパフォーマンスステータス (0 対 1 または 2)

患者が試験登録されるまで、割り付ける試験レジメンは明らかにしないこととする。中間および最終報告書には、適格/不適格、割り付けられた治療の遵守/不遵守にかかわらず、試験に登録したすべての患者の内訳を記載する。

11.2 有効性および毒性の評価項目

各治療の効果を評価するための主要観察項目は、以下のとおりとする。

- 11.21 主要有効性エンドポイント：全生存期間
- 11.22 副次的有効性エンドポイント：無増悪生存期間 (PFS)
- 11.23 安全性エンドポイント：有害事象の頻度および重症度 (有害事象共通用語規準 (CTCAE) 第 3 版)

11.3 登録数、登録率および試験期間 (08/06/07)

目標登録数は 2000 例とする。GOG 治療センターでは、年間 500 例以上の患者を登録できると予想される。(下記は、肉眼的に optimal に減量手術されたⅢ期の症例を適格基準に組み込むための改正)。

患者の 50%は、suboptimal な残存病変を持つⅢ期とⅣ期と予想され、残りの患者は 1cm 以下の残存病変を持つⅢ期と予想される。目標サンプル・サイズの登録予想期間は、試験開始から 5 年で、肉眼的に optimal に減量されたⅢ期の症例を適格基準に組み込むための改正が有効となってから 3, 4 年である。

本試験の第 1 の目的は、各試験レジメンを標準レジメンと比較することである。死亡率と登録率が

一定であると仮定すれば、これらの2つの比較で、治験開始から生存率が確定するまでの予想期間は6年強である。

これらの試験レジメンがいずれも標準レジメンよりも優れている場合、治験の第2の目的は、両試験レジメンを互いに比較することとなる。この比較では、治験開始から生存率が確定するまでの予想期間は約7年である。

標準治療の予想生存期間およびPFS期間の中央値

新たにⅢ期あるいはⅣ期の上皮性卵巣がんまたは原発性腹膜がんと診断され、プラチナ製剤 - タキサン製剤の標準的なレジメンで治療した女性の、予想される全生存期間と PFS（無増悪生存期間）の予想される中央値は、下記の表にまとめた通りである。

Patient stratum	予想 PFS 中央値 (月)	生存期間中央値予想値 (月)
Stage III gross disease > 1 cm or stage IV	13	31
Stage III with gross residual disease ≤ 1 cm	16	42

治療の有効性：初期仮説、タイプ I 全エラーおよび検出力

全生存期間の初期解析は、適格／不適格、割り付けられた治験レジメンの遵守／不遵守にかかわらず、治験に登録したすべての患者を対象とする。intention-to-treat (ITT) 解析のため、割り付けられた治療別に患者をグループ化する。

本治験の第1の目的は、ベバシズマブ (CTB5 または CTB+) が標準治療 (CT) と比べて、全死亡率を低下させるかどうかを検討することである。各帰無仮説 ($H_{01}: \Delta_{01} = \lambda_{CT} / \lambda_{CTB5} \leq 1$, $H_{02}: \Delta_{02} = \lambda_{CT} / \lambda_{CTB+} \leq 1$, $\lambda =$ 各治療群の死亡率) を個別に評価する。治療レジメンは、2種類の異なるログランク検定によって比較するが、それぞれのログランク検定は、病期 (残存腫瘍のないⅢ期、全ての残存腫瘍径が1cm以下のⅢ期 vs 残存腫瘍径が1cm以上のⅢ期 vs Ⅳ期および治験登録時のパフォーマンスステータス (0対1または2) 別に層化された、全登録患者を対象とする。治療の最初の6サイクル (治験開始後4.5ヵ月) のあいだ、CTB5治療レジメンとCTB+治療レジメンは同じであることから、各試験治療群と標準治療群との比較における統計学的検出力を高めるため、この期間は両群をひとつにまとめ、情報を共有することが可能である。具体的には、 H_{01} の解析はすべての患者を対象とするが、CTB+群に割り付けられ、生存期間が4.5ヵ月を超える患者では、リスク期間を4.5ヶ月で打ち切るものとする。同様に、 H_{02} を評価する際、CTB5群に割り付けられ、生存期間が4.5ヵ月を超える患者では、リスク期間を4.5ヵ月で打ち切るものとする。この治験デザインでは、これらの2つの比較におけるタイプ I 全エラーが2.5% (片側) に制限され、共通の基準群を用い、各試験レジメンの患者を共有することで、予定される中間解析と各比較の相関を誘導できることが説明され

る。推定ハザード比の相関を 0.50 と仮定すれば、各比較に割り付けられる片側タイプ I エラーは、中間解析により消費されるエラーを含めて 1.35%となる⁸⁷⁾。これらの試験レジメンのいずれかが死亡率を 23%低下させるという仮説が正しいとすれば、この治験デザインで、当該レジメンが標準レジメン (CT) よりも優れていると正確に分類できる確率は約 83%となる。

これらの試験レジメンがいずれも標準レジメンよりも優れていると考えられる場合には、両試験レジメン (CTB5 および CTB+) を比較する。適切な統計学的検出力を確保するため、 H_{01} および H_{02} を評価した後に追加のフォローアップが必要となる。病期(全ての残存腫瘍径が 1cm 以下の III 期 vs 全ての残存腫瘍径が 1cm 以上の III 期 vs IV 期) および治験開始時のパフォーマンスステータス (0 対 1 および 2) 別に層化したログランク検定によって、帰無仮説 ($H_{03}: \Delta_{03} = \lambda_{CTB5} / \lambda_{CTB+} \leq 1$) を評価する。この比較は、CTB5 群または CTB+群に割り付けられ、生存期間が 4.5 ヶ月を超える患者のみを対象とする。この仮説を検定するためのタイプ I エラーは 0.05 に制限される (片側検定)。ペバシズマブの長期レジメン (CTB+) が、死亡率を短期レジメン (CTB5) よりも 17%低下させるとすれば、この治験デザインで、CTB+レジメンが CTB5 レジメンよりも有効であると断定できる確率は 80%となる。

中間解析

全生存期間の中間解析は、2 回予定する。1 回目は標準レジメン群で 196 件以上の死亡を認めた時点、2 回目は標準レジメン群で 262 件以上の死亡を認めた時点で実施する。両試験レジメンが死亡率を 23%低下させるという対立仮説が正しいとすれば、これらはそれぞれ、生存解析における全調査期間 (全 3 群で 873 件の死亡) の約 60% (全 3 群で 520 件の死亡) と約 80% (全 3 群で 690 件の死亡) の時点であると予想される。脱落率および登録数が一定であると仮定すれば、1 回目と 2 回目の中間解析は、登録率に応じて (適格基準の拡大の改正から 34 ヶ月と 43 ヶ月)、治験を開始してから約 49 ヶ月、約 58 ヶ月後に実施されると予想される。厳密に必要な数の事象が報告された時点で中間解析を計画できない場合には、逐次検定に関する補正を行うため、オブライエン・フレミング様の群逐次境界関数を用いる。「死亡 327 件の全情報」に対する「中間解析の時点での標準レジメン群の死亡数」の情報の割合を計算し、この割合を Lan&DeMets (1983) によって報告された α 消費関数とともに用いる。

中間解析では、治療の有効性を評価する。たとえば、中間解析が正確に調査期間の 60%および 80%の時点で実施されるとすれば、前述の層別ログランク検定と 0.0014 (1 回目の中間解析)、0.0043 (2 回目の中間解析)、0.0078 (最終解析) に設定した α 値によって、各試験レジメンを標準レジメンと比較することとなる。治験が登録期間中で、これらの帰無仮説のいずれかが棄却された場合は、標準レジメンへの登録の終了を検討する。

中間解析では、無益性の評価も実施する。層別ログランク検定の結果、試験群の死亡率が標準群を上回ることが示された場合、その試験群への登録の終了を検討する。この無益性解析は、タイプ II 全エラーをわずかに増加させる。

中間解析の結果は、GOG データ監視委員会 (DMC) が年 2 回の会議で検討する予定である。この委員会は、毎年 1 月と 7 月に会議が開かれる。これらの会議の正確な日程は、有効性の結果を知らない職員によって、1 年以上前に設定される。各回の会議の 8 週間前に、進捗報告を作成するためデータベースをロックする。規定数の事象に達した場合は、中間解析の準備も行い、予定される次の会議で DMC に提示する。特定のレジメンへの登録を終了するかどうか判断する際には、毒性、服薬遵守、PFS、外部研究の結果などを考慮する。そのほか、GOG データ安全性監視委員会 (DSMB) は、毒性の累積要約とすべての重篤な有害事象 (SAE) 報告を継続的に検討する (有効性の結果は除く)。この委員会は、治験の治療が死亡の原因のひとつであると考えられるケースも検討する。DSMB は DMC に報告し、患者の安全性に関する治験の変更を勧告できる。

DMC が特定の治験レジメンへの登録を終了することを決定しても、統計学的有意性を評価するための限界は変更されない。

最終解析— (試験レジメン対標準レジメン)

最終解析における最初の検討項目は、標準群と各試験群との全生存期間の比較である。この解析は、標準レジメン群で 327 件以上の死亡がみられた場合に実施する。ベバシズマブが死亡率を 23% 低下させるという仮説が正しいとすれば、各ペアワイズ比較で予想される死亡数は 600 件 (各試験群: 273 件、標準群: 327 件) となる。

まず、前述のログランク検定と 1.35% に制限されたタイプ I エラー (中間解析で消費されたタイプ I エラーを含む) によって、各試験レジメンの死亡率を標準レジメンと比較する。

最終解析では、臨床的に測定可能な疾患の有無 (臨床的に測定可能なもの対測定不可能なもの)、原疾患の部位 (卵巣対卵巣外)、病期 (III 対 IV)、組織型 (乳頭状漿液性、粘液性、明細胞、その他の細胞型)、Grade (1 および 2 対 3)、年齢 (≤ 60 歳対 > 60 歳) 別に測定した各患者サブグループ間の治療効果について、一貫性を評価するため探索的解析も実施する。この探索的解析には、治験に適格であると判断された患者のみを対象とした、治療ハザード比の推定が含まれる。

最終解析— (短期投与対長期投与)

これらの試験レジメンがいずれも標準レジメンよりも優れていると判断された場合には、両試験レジメンを互いに比較する。この解析は、CTB5 群または CTB+ 群のいずれかに割り付けられ、生存期間が 4.5 カ月を超える患者において、死亡が 710 件以上に達した時点で実施する。これらの治療群は、前述の層別ログランク検定と 1.64 に設定した棄却限界値によって比較する (片側検定では $p = 0.05$)。

PFS 解析

標準レジメン群で 274 件以上の PFS が報告されたのち、PFS の解析を 1 回目の DMC 会議で実施する。