

い、また(Second-look surgery は)sub-clinical な残存腫瘍見つける能力があるため、無増悪期間の決定という、この試験の主要評価項目をかく乱させてしまう可能性がある。Second-look surgery の有用性が明らかではないため、今回の臨床試験では、臨床的に完全寛解している患者に対しては行ってはならないこととした。

GOG-0152 の結果では、初回治療で最大限の腫瘍減量手術が行われた場合に、二次的腫瘍減量術を行っても、無病生存期間や生存期間を延長させないとしている⁵⁸⁾。そして、ベバシズマブを使用している時に大きな手術を行うと、創傷治癒が遅延し、手術合併症が増加する可能性があるために、今回の臨床試験では二次的腫瘍減量術は許容しないこととした。

2.68 病気の増悪の生物学的マーカーとしての CA-125

腫瘍関連の糖蛋白抗原である血清 CA125 値は、上皮性卵巣がんの 80%で上昇する⁵⁹⁾。CA125 値は治療の効果判定や残存病変の確認や再発の早期診断として、しばしば測定される。しかし、CA125 値は完全に腫瘍特異性はなく、内膜症や子宮腺筋症や骨盤内炎症などの良性疾患でも上昇する。閉経前の女性では特にそうである。さらに、CA125 値は腫瘍の奏効と一致しないことがあり、偽陽性や偽陰性が起こりうる。また、(ベバシズマブのような)生物学的薬剤が CA125 の不確実性に及ぼす影響も明らかではない。それにもかかわらず、マーカーに比べて CT などの画像診断は病状の進行を発見するには感度が落ちるため、患者や臨床医が、治療後の CA125 の継続的上昇を再発や増悪と判断するのは通常であり、CA125 値のみが上昇したために治療を行うこともある。これまでのランダム化試験では臨床所見や画像診断により病状の進行を確認する前に、新しい治療を開始することにより、無増悪期間の評価が混乱していた。今回のランダム化試験では、(固形がんの標準的な評価に付け加え)血清 CA125 値の上昇による病状の進展の判断⁶⁰⁾⁻⁶⁴⁾を行うが、初回化学療法を完遂した場合のみに限定することとした。完全とは言えないが定義のしっかりしていない判断をするよりもきちんと定義された CA125 での評価を取り入れた方が望ましいと思われる。ただし、化学療法施行中の増悪の判断は、画像か臨床所見のみによることとした。

2.7 QOL (10/14/08)

本研究では上皮性卵巣がんや原発性腹膜がん不完全手術後に抗 VEGF 療法と標準化学療法の併用により生存期間や無病生存期間が延びるかを検討する。加えて、抗 VEGF 療法の適切なスケジュールも検討する。抗 VEGF 療法をパクリタキセル+カルボプラチン併用の標準療法に併用することにより患者の訴えも異なるかもしれない。特に、QOL を評価する一番の目的は抗 VEGF 療法を併用することにより、化学療法単独よりも、より速やかに症状を軽減し (QOL を上げ)、症状のない期間を延ばせるかどうかを検討する。さらに、QOL の評価の他の目的には、抗 VEGF 療法によりこれまで臨床医の観点からはつかみ切れていなかったような治療関連有害事象により QOL が変化するかを検討する。

GOG0170-D 試験のデータによると、ベバシズマブの奏効例では、通常の効果判定による腫瘍の縮小

だけではなく、腹水や胸水が減少することにより腹部膨満感や腹痛が減り、QOLが向上するとしている。実際、VEGFは血管の透過性を上げることに腹水を増加させる⁶⁵⁾。したがって、1, 2回のベバシズマブ投与後には、VEGF活性が中和され、癌性腹水を減少させ、劇的にQOLが改善すると考えられる。さらに、タキサンは抗血管新生活性があるため、ベバシズマブとパクリタキセル併用により相乗効果を示す根拠となっている⁶⁶⁾。残念なことに、GOG0170-DではQOLを綿密に評価しておらず、本試験のように卵巣がんに対するベバシズマブの効果を評価する臨床試験ではこの重要な目的を達成するために、QOL評価を行わなければならない⁶⁷⁾。

ほとんどのⅢ期、Ⅳ期の上皮性卵巣がん、原発性腹膜がん(06/26/06)、卵管がん患者は病気が悪化し、また、多くのレジメンに同様の効果があるのであれば、QOLの違いが、適切な治療を決める指標となる。さらに、本研究に登録した患者のQOLの記録は、今後、試験参加者以外の患者が治療の選択をする際に、治療効果を予想するための情報となる。これまでに卵巣がんに対する最新の治療の検討を行った4つの第Ⅲ相試験にはスタディデザインにQOL評価を取り入れており、どの検証においてもQOLは最良のレジメンを決定するのに助けとなった。たとえば、OV.10試験では卵巣がん治療におけるパクリタキセルの有効性の検討^{28), 68)}、AGOはカルボプラチンの有効性を⁶⁹⁾、SCOTROCはドセタキセルの役割を検討しており⁵²⁾、どの研究もQOLの向上が重要な目的となっている。さらに最近では、GOG-0152試験でGOGとして初めて、卵巣がんにおけるQOLの検討を行っている。この検討は本研究と類似した症例を含み、(06/26/06)本研究グループにおける患者集団から高い質のQOLデータを得ることが可能であることを示している⁷⁰⁾。GOG-0152はQOL評価の重要性を明示している。この結果では、エンドポイントとしてQOLが有用であり、医師のみが評価するエンドポイントでは評価を誤ってしまう可能性があることを示している。例えば、この研究はQOLを評価することにより、レジメンによる神経毒性の重要な違いについて報告した。また、QOLの指標(FACT-0による評価)は生存期間の予後因子となることを明らかにした。本試験の直前に行われ最近終了したGOG-0182はQOLの評価をしなかった。この臨床試験で行われた6レジメンの間に抗腫瘍効果に違いがなければ、QOLを評価しなかったために、最高のレジメンを選べなかった。

本研究では、Trial Outcome Index of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovary(FACT-O TOI)を用い、QOLの評価を行った^{71), 72)}。この26のスコアサマリーは身体状況(Physical Well Being)(7 items)、機能評価(Functional Well-Being)(7-items)、そして卵巣癌スケール(Ovarian Cancer Subscale)(12 item)からなるFACT-G QOLを評価する。これら3つのsubscaleを組み合わせることにより、進行卵巣がんにおける痛みや全身倦怠感、腹部症状や機能についての身体症状のQOLの評価を確実に出来る。腹痛や腫脹や腹部疝痛を示唆するGP4、01、03の質問の組み合わせにより、腹水などによる腹部症状を包括的に評価することができる。腹痛の評価はGOG172で事前に評価した腹痛モジュールを含んで行う。

QOL評価のタイミングはレジメン間の少しの違いを判断する上で、大変重要である。殺細胞性の治療で起こる、急性の反応はQOLを下げる原因となるなどして複雑である。ベバシズマブを使用した抗血管新生療法のQOLに対する早期の影響を評価するために、試験の早期に、評価をより重点的に

行うこととした。さらに、治療の最初の数回で消えてしまう症状もあるので、早期の評価が重要である。最終的には化学療法早期に出る有害事象での混乱を避けるため、質問は次サイクルの直前（最終投与から 21 日目）で行い、最終 7 日間の QOL に焦点を当てた。評価方法は次の通り。

1. 1 サイクル目の前 (t=0 週)
2. 4 サイクル目の前 (化学療法 3 サイクル、ベバシズマブ/プラセボ 2 サイクル後、t=9 週) QOL の中間の変化を評価する
3. 7 サイクル目の前 (化学療法 6 サイクル、ベバシズマブ/プラセボ 5 サイクル後、t=18 週) QOL の中間の変化を評価する
4. 13 サイクル目の前 (t=36 週) 化学療法 6 ヶ月後
5. 22 サイクル目の前 (t=60 週) 治療の終了時
6. 治療終了 6 ヶ月後 (t=84 週)

2.8 抗 VEGF 治療についてのトランスレーショナルリサーチ

2.8.1 血管新生のマーカー

血管新生は固形癌における浸潤や転移の主な過程のひとつである。19 以上の既知の血管新生増殖因子が、少なくとも 30 以上の既知の血管新生阻害因子がある。そして、300 以上の外因性血管新生阻害因子の存在が明らかとなっている。血管内皮細胞増殖因子：Vascular endothelial growth factor (VEGF) や塩基性線維芽細胞増殖因子：basic fibroblast growth factor (bFGF) はもっとも研究の進んだ血管成長因子である。血管内皮の表面に発現している蛋白である CD31 の抗体を用い、免疫組織学的に確認された腫瘍血管の微小血管濃度 (MVD) の量を見ることにより腫瘍内の血管新生を計測する。MVD でタキサンを使用した治療に対する胃がんの奏効率を予測した⁷³⁾。MVD に加え、ほとんどの血管新生の研究は VEGF (血管新生を促進、内皮細胞を刺激する因子) を評価している⁷⁴⁾。VEGF レベルは内膜や頸部では MVD に関連しているが、卵巣がんではそうではない^{75), 77)}。卵巣がんでは MVD とは関係なく VEGF レベルが高いほど、有意に生存率が下がる⁷⁶⁾。多変量解析では生存期間において、VEGF は独立した予後因子であり⁷⁶⁾、卵巣がんでは MVD 単独では有意な予後因子とはなりえない^{76), 78)}。

免疫組織学的検討により、未治療の初発、また、転移性腫瘍の組織から CD-31 や VEGF の発現がわかる。Tissue micro arrays (TMAs) に比べ、通常は染まらない腫瘍切片でこれらの血管新生マーカーが発現する。GOG0218 で行われた TMAs では、適切な場合、腫瘍組織における血管新生マーカーの発現と腫瘍の奏効率、無病生存期間、生存期間を含む臨床成果との相関が評価されるであろう。適切ではない場合は、通常の色調の組織切片が、本研究に参加した患者における血管新生マーカーと臨床成果との関係を検討するために使用される。血清や血漿中の VEGF を含む血管新生マーカーの濃度測定には免疫学的検定が用いられる。GOG-0218 では血漿が検体として追加された。それは GOG-0229B や GOG-0231B で治療前の血清でなく血漿中の VEGF の濃度が、持続したまたは再発した内膜癌や子宮肉腫の無増悪生存期間と生存期間と相関していたためである (論文準備中)。腫瘍中や血清のバイオマーカーを正確に評価す

ることは、この分野での進歩につながる。(06/26/06)

GOG は卵巣がんや子宮頸がんの奏効率や生存期間を含む臨床成果の予測因子として血管新生マーカーを計画的に測定するようにした。この計画の最初の段階として、第Ⅱ相試験 (GOG-0170D, GOG-0229B, GOG-0231-B)、第Ⅲ相試験 (GOG-0157, GOG0175, GOG0191)、pilot protocol (GOG-9911)、GOG Tissue Bank project に translational research を盛り込んだ。これらの試験の研究結果は分析され、近年報告される。この計画の次の段階はこの探索的な研究から、完全な translational research につなげる研究仮説に組み込むことである。GOG-0198, GOG-0212, GOG-0213, GOG-0218, GOG-0219 などの卵巣がんや子宮頸がんにおける、すでに終了したまたは進行中のランダム化第Ⅲ相試験により試され、検証されるものである。GOG-0218 における現行の translational research は、本研究で集められた検体によって検証される血管新生マーカーに関する translational research に組み入れるために修正がなされるであろう。関連する実験データがまとめられ、修正の背景や論理的根拠を確立させるために使われるであろう。

2.82 ゲノム解析

このプロトコルのゲノム研究の構成は遺伝子の refinement や確認を中心としている。その遺伝子発現は進行卵巣がん患者の生存を予測する。進行卵巣がん (Ⅲ, Ⅳ期) の 80% が手術や化学療法の初回治療で奏効するにもかかわらず、通常再発し、死亡する。ほとんどの患者が診断後 2 年以内で死亡するが、臨床的にも形態学的にも判然としないが、卵巣がんとされた患者の中には治療しながら 5 年以上、生存する例もある。進行の遅いがんの場合、進行の早い卵巣がんとは経過の見方も治療の仕方も変えなければならない。だが、診断がついた当初は、臨床医が臨床経過を予想することはできない。

Transcription profiling は膨大な遺伝子の発現解析に用いられる技術であり、さまざまな遺伝子の発現や生物学的な分子の特性を解析する⁷⁹⁾⁻⁸¹⁾。過去 5 年間にマイクロアレイにより、600 以上ものがん関連遺伝子が報告され、腫瘍の生物学的な特性と臨床との関係を検討する上で有用である。がんの分子学的クラス分類は Goubt らによって解明された。彼らは急性白血球の遺伝子解析をマイクロアレイで行った⁸⁰⁾。彼らのクラス分類はこれまでに解明されたクラス分類と強く関連していた。さらに、その後の研究により、遺伝子学的プロファイリング原則を明らかにしたと同時に新しい臨床学的知見をもたらした。リンパ球系の cDNA マイクロアレイを使用して、Alizadeh らは、びまん性 B 細胞性リンパ腫のプロファイリングを明らかにし、遺伝子学的分類が生存期間とも関連していることがわかった⁷⁹⁾。

我々は Transcription profiling が予後が不良な卵巣がんの遺伝子学的特徴を明らかにしてくれると考える。また、新たな治療レジメンを示唆してくれるかもしれない。

このように新しいテクノロジーはⅢ期 (suboptimal)、Ⅳ期 (06/26/06) の卵巣がんの遺伝子学

的、生物学的特徴を明らかにしていくけるきっかけを与えてくれると思われる。

2.83 研究用の全血保管(03/16/09)

米国国立癌研究所(NCI)は、Gynecologic Oncology Groupを含むCooperative Clinical Trial Groupsに対して、血液検体を臨床上の転帰データ(無増悪生存期間、全生存期間、奏効率および副作用)並びに治療に関する情報と関連付けて考えられるように、臨床試験に参加している女性の全血保管を奨励している。これは、ベバシズマブによって誘発される高血圧の遺伝子予測因子(Section 2.84参照)を詳しく調べるWNKリジン欠乏タンパク質キナーゼ1(WNK1)、Gタンパク質共役受容体キナーゼ4(GRK4)およびカリクレインB(KLKB1)のハプロタイプタグSNP(htSNP)解析のような、ゲノム薬理学および薬理遺伝学研究を含む研究を支援するためである。

本臨床試験の候補者のもしくはGOG-0218に登録済みの女性は、正常細胞DNAの調査研究のために10ml(小さじ2杯)の血液採取の承諾を求められる。また、GOGの標準的な今後の研究に関して以下の事項について承諾を求められる:今後の癌の研究に検体を使用すること、今後の癌以外の研究に検体を使用すること、検体を用いる今後の研究に臨床情報を使用すること、遺伝物質の今後の調査研究に検体を使用すること、および研究への参加の件で今後連絡をとること。同意書には具体的な文章が記載されており、家族内で受け継がれる変化または家族内で受け継がれないが自然発生的なもしくは環境および生活習慣に影響される変化を詳しく調べるために、遺伝物質が検査される可能性があることを説明している。これらの検査では、遺伝物質(DNA)の一部、つまり染色体に詰め込まれている遺伝物質、に焦点を合わせたり、全ゲノムと呼ばれる遺伝物質のすべてを検査したりすることができる。癌を含む疾病の発生に影響を及ぼす遺伝物質の変化、特定の治療の有効性、もしくは有害事象のリスクがあるかどうかを同定するために、後で結果を詳しく調べることができる。女性がどのような決断を下そうとも治療に影響を及ぼすことはない。今後の研究に検体の使用を認めない場合であっても、本GOG試験に参加することは可能である。

2.84 ベバシズマブ誘発性高血圧の遺伝子予測因子(03/16/09)

本態性高血圧は、心血管障害および腎疾患の主な原因として同定されており、西洋化した社会では成人集団の20%以上に発症する⁸²⁾。家族および双子の研究によると、本態性高血圧の病因の20~40%に遺伝子が関与している。血圧調整におけるレニン-アンジオテンシン系(RAS)の役割は立証されている⁸³⁾。刺激を与えるとアンジオテンシンIIを産生し、それによって血管収縮、アルドステロン分泌、および腎臓によるナトリウムと水の再吸収の増加が起こり、結果として血圧が上昇する。従って、RASの成分は、本態性高血圧を発症しやすくする可能性が高い候補遺伝子である。アンジオテンシノーゲン(AGT)、ブラジキニン(BK)、Gタンパク質β3サブユニット(GNB3)、β2アドレナリン受容体(ADRB2)、および上皮性ナトリウムチャンネルα(ENaCαもしくはSCNN1α)などはすべて、多くの研究において本疾病発生の

候補遺伝子として検討されてきた^{84)~89)}。

ベバシズマブは、腎細胞、結腸直腸、肺、膵臓、卵巣および乳房の癌を含む様々な腫瘍に対する抗血管新生療法として用いられてきた。抗がん剤としてのベバシズマブの有効性は、内皮細胞増殖、血管の透過性および血管新生を含む、VEGF の複数の作用を阻害することにある。ベバシズマブは、結腸直腸癌および非小細胞肺癌の治療用として現在FDAに承認されており、単独使用もしくは殺細胞性抗がん剤との併用においてその他さまざまな腫瘍に対して効果を示してきた。VEGF に対する遺伝子組み換えヒトモノクローナル抗体であるベバシズマブを用いた試験では、VEGF を阻害することが、患者によっては高血圧を誘発もしくは悪化させることになり、タンパク尿、血栓症、創傷治癒合併症、出血および消化管穿孔の原因になり得ることも明らかにされた。ベバシズマブの投与を受ける患者の 15-25% に、Grade 3 の高血圧が報告されている。より高用量の投与を受ける患者では、高血圧はより頻繁に発生する^{90), 91)}。低用量ベバシズマブを投与された患者の高血圧発生率は 2.7%~32%、高用量のベバシズマブ投与患者については 17.6%~36% であった。低用量投与により高血圧を発症する相対リスクは、3.0 (95%CI, 2.2~4.2; $p < 0.001$)、高用量投与では 7.5 (95%CI, 4.2~13.4; $p < 0.001$)⁸⁴⁾ と判明した。一般母集団で本態性高血圧を発症しやすくする遺伝子は、ベバシズマブ誘発性高血圧を発症する可能性も高めるようである。

国際 HapMap 計画は最近、ゲノム全体にわたる遺伝子変異の共通パターンを明らかにする Phase II のデータを完成し公開した⁹²⁾。この計画は、疾患関連研究の可能性および質の向上に貢献してきた。高血圧関連遺伝子に関しては、HapMap 計画並びにその他の研究^{84), 86), 87)} の双方でブロック構造およびハプロタイプタグ—塩基多型 (htSNPs) が同定されている。概して、特定のハプロタイプブロックには、病気に対する感受性にかかわる遺伝子の変化 (variants) が含まれていると考えられている^{93)~95)}。この解析法の下で、前立腺癌、乳癌、糖尿病および冠動脈疾患を含む、一般的な疾患に対する遺伝子関与の可能性を検査する一連の研究が発表された⁹⁶⁾。ハプロタイプ解析により、疾患に対する遺伝子素因を同定し腫瘍形成のメカニズムを解明することが可能となっている。この計画では、ベバシズマブ誘発性高血圧に関連する可能性がある上記候補遺伝子に対して、ハプロタイプ解析に基づいて取り組んでいく。

今日までに、Memorial Sloan Kettering Cancer Center の 6 件の臨床試験のうちの 1 件から、他の療法と併用してベバシズマブ治療を受けた固形腫瘍患者を同定した。国際 HapMap 計画を通じて、高血圧に関連する 10 個の候補遺伝子 (下記参照) のハプロタイプタグ (ht) SNPs を同定した。FFPE 正常組織から抽出した生殖細胞 DNA において、Sequenom 社の質量分析アッセイを用い 103 個の htSNPs を判定した。ベバシズマブの毒性については、共通毒性基準に従って、臨床試験報告から同定しグレード付けした。Bayesian の統計手法を用いて 2 倍体の遺伝子型判定データからハプロタイプを再配列した。標準的な両側検定を用いて、1 遺伝子座の遺伝子型およびハプロタイプ頻度を比較した。

候補系	候補遺伝子
レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系	アンジオテンシノーゲン (AGT) アンジオテンシンII受容体、タイプ I (AGTR1) アルドステロンシンターゼ (CYP11B2) アンジオテンシン I 変換酵素 (ACE)
ブラジキニン	ブラジキニン受容体 B1 (BDKRB1) カリクレイン B (KLKB1)
ナトリウム調節	WNK リジン欠乏タンパク質キナーゼ 1 (WNK1) G タンパク質共役受容体キナーゼ 4 (GRK4) ナトリウムチャネル、電位非依存性 1 アルファ (SCNN1A) G タンパク質、ベータ-3 サブユニット (GNB3)
血管の透過性	血管内皮細胞増殖因子 A (VEGF-A)

対象集団には以下の固形腫瘍患者 102 人が含まれた：乳癌 53 例；非小細胞肺癌 25 例；漿液性卵巣癌 11 例；その他 13 例。これらの患者のうち、グレード 1~4 のベバシズマブ誘発性高血圧は 28 例であった。高血圧に関連する 10 個の候補遺伝子のうち、WNK1 はベバシズマブ誘発性高血圧と最も強く関連していることが判明した。1 遺伝子座を検定することによって、22 個の WNK1 htSNPs のうちの 2 個、rs11064560 と rs2158501、を同定した。それらは、個々にベバシズマブ誘発性高血圧と関連していた（それぞれ $p=0.0026$ と $p=0.013$ ；傾向検定）。WNK1 のハプロタイプ解析では、ベバシズマブ誘発性高血圧に対する 3 つのリスクハプロタイプを同定した。これらのリスクハプロタイプのうちの少なくとも 1 つを持つ患者において、ベバシズマブ誘発性高血圧のリスクは高くなっていた (OR 4.7； $p=0.002$ ；95% CI、1.67-13.1)。また、ベバシズマブ誘発性高血圧と関連する GRK4 および KLKB1 において複数のマーカーも同定した。

GRK4 は、セリン/トレオニンタンパク質キナーゼファミリーのグアニンヌクレオチド結合タンパク質 (G タンパク質) 共役受容体キナーゼサブファミリーに属するメンバーをコードする。そのタンパク質は、G タンパク質共役受容体の活性型をリン酸化し、その不活性化を引き起こす。この遺伝子は、遺伝性および後天性高血圧の両方に関連している。WNK1 遺伝子は、遠位ネフロンに発現される細胞質のセリン/トレオニンキナーゼをコードする。KLKB1 は、強力な血管拡張物質ブラジキニンの放出を触媒するセリンプロテアーゼである。データによると、調べた遺伝子の中では、WNK1 の遺伝子変異がベバシズマブ誘発性高血圧と最も強く関連している。WNK1、GRK4 および KLKB1 は、血圧コントロールにおけるその役割から生物学的に格好のメディエーターである。ベバシズマブ誘発性高血圧に対する遺伝子素因は、治療開始前に患者のリスク層別化を行うのに役立つ。上記の所見は、2008 年の ASCO Annual Meeting²⁷⁾で

発表された。

プロトコルでは、WNK リジン欠乏タンパク質キナーゼ 1 (WNK1)、G タンパク質共役受容体キナーゼ 4 (GRK4) およびカリクレイン B (KLKB1) を含む本態性高血圧に関連する遺伝子の遺伝子変異がベバシズマブ誘発性高血圧を発症する可能性が高い患者を予測するかどうかを判断する上で、高血圧を調整する 3 つの遺伝子における自然変化を研究するために⁹⁸⁾⁻¹⁰¹⁾ トランスレーショナルリサーチの目的を 1 つ追加するように修正中である。

2.9 可逆性後白質脳症候群 (RPLS) などの白質脳症候群

稀ではあるが血管浮腫による RPLS などの白質脳症候群がベバシズマブ療法に関連して発症するという報告がある (<1%)。臨床症状は様々で、精神状態が変化したり、けいれんや皮質性の視野欠損を起こすこともある。高血圧は一般的な危険因子であり、ベバシズマブにより RPLS をおこした患者のほとんどが (全員ではないが) 高血圧状態である。MRI が診断の鍵となり、典型的には頭頂葉の後方や後頭葉の白質に血管浮腫 (T2 強調画像や FLAIR 画像で高信号、T1 強調画像で低信号) がみられる。まれに、前方や灰白質にも見られることがある。RPLS は突然の精神状態の変化や視覚障害やけいれんなどの中枢神経症状が起きた場合に鑑別診断に挙げなければならない。RPLS は可逆的ではあるが、進行や不可逆的な脳への障害を残すのを防ぐために、血圧のコントロールや薬剤の中止など、速やかに適切な対処を行うことが重要である。(2006)

2.10 女性やマイノリティーの組み入れ

Gynecologic Oncology Group、GOG の参加施設は倫理的、または、人種や社会経済的背景から、試験参加を妨げることはしない。参加施設においてはあらゆる試みがこのプロトコルの適格規準を満たす症例登録のために行われ、上皮性卵巣がん、卵管がん (03/16/09)、原発性腹膜がんの患者における研究目的のために取り組みされる。

3.0 患者の適格規準と除外規準

3.1 適格規準

- 3.11 初回の開腹手術により組織学的に診断された、残存病変のある FIGO III 期 (肉眼的確認あるいは触知可能)、または FIGO IV 期の上皮性卵巣がん、原発性腹膜がん、卵管がんと診断された患者である (Appendix I) (06/26/06)。少なくとも、病理診断のために組織の生検を行い、原発巣と進行期が確定している必要があり、さらには腫瘍の摘出を得ていることも望まれる。追加手術が行われる場合には GOG の手術手技マニュアル (<https://www.gog.fccc.edu/manuals/pdf/surgman.pdf>) にのっとり、卵巣がんや原発性腹膜がんに適切な手術が行われなければならない。しかし、術者は GOG 手術手技マニュアルのこのセクションにあることすべてを行わないといけないわけではない。III 期中で、初回手術で残存病変の長径が 1cm 以下であるものを “optimal”、それを超えるものを “suboptimal” と定義している。(08/06/07) 術後画像診断での測定可能病変は適格要件ではない。(10/14/08)

- 3.12 以下の組織型の患者が適格である：漿液性腺癌、類内膜腺癌、粘液性腺癌、未分化癌、明細胞腺癌、混合上皮癌、移行上皮癌、悪性ブレンナー腫瘍、その他の定義されていない腺癌 (N. O. S.)。しかし、組織学的に Mullerian 上皮発生の腺癌に合致していないといけない。疑わしい場合には、試験参加の前に治験担当医師はスライドを、この試験に関係していない病理医または必要があれば主任病理医に病理の確認を行うことが推奨される。原発浸潤性腫瘍が卵巣、腹膜、卵管であれば、卵管上皮内癌の合併があってもよい。(10/14/08)
- 3.13 必要な検査所見：
- 3.131 骨髓機能：好中球数 (ANC) が $1,500/\mu\text{l}$ 以上 (Common Toxicity Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) Grade 1 に相当)。ANC を、G-CSF 使用等によりコントロールしてはいけない。(08/06/07)
- 3.132 血小板数： $100,000/\mu\text{l}$ 以上 (CTCAE Grade 0-1)。
- 3.133 腎機能：クレアチニン：施設基準の上限値 (ULN) の 1.5 倍以下 (CTCAE Grade 1)。
- 3.134 肝機能：
- 3.1341 ビリルビン：施設基準の上限値 (ULN) の 1.5 倍以下 (CTCAE Grade 1)。
- 3.1342 SGOT、ALP：施設基準の上限値 (ULN) の 2.5 倍以下 (CTCAE Grade 1)。
- 3.135 神経所見：神経障害 (感覚と運動) は CTCAE Grade 1 以下。
- 3.136 血液凝固因子：PT は INR 1.5 以下 (または肺血栓塞栓症を含む静脈血栓症に対してワーファリン治療が行われている場合には INR が 2-3) (08/06/07)、APTT が上限の 1.2 倍未満。
- 3.14 GOG Performance Status=0、1、2
- 3.15 診断と進行期の確認と腫瘍摘出のための初回手術を 1-12 週以内に行われていなければならない。
- 3.16 評価病変 (Section 8.11 参照)、もしくは非評価病変 (Section 8.12 参照) を有する。がん関連症状の有無は問わない。
- 3.17 Section 7.0 で規定される登録参加前の検査を受けている。
- 3.18 IRB で承認されたインフォームドコンセント (必須) と、個人の健康についての情報の公開の許諾についての同意書 (GOG Japan は免除)、患者自身か保護者から署名を得ている。
- 3.19 この研究に参加する患者はいつでも更年期症状に対して、必要最低限のエストロゲン +/- プログステロンの補充療法を受けることができる。しかし、試験参加中や病状が進行する前には食欲不振を改善するためにプロゲステロンを使用してはいけない。(08/06/07)

3.2 除外規準

- 3.21 境界悪性上皮性卵巣腫瘍（低悪性度卵巣腫瘍であったもの）、もしくは（低悪性度の Ia 期、Ib 期の上皮性卵巣腫瘍や卵管腫瘍などで）手術のみが施行された後に再発した上皮性卵巣がんや原発性腹膜がんや卵管がんは除外される。過去に境界悪性上皮性卵巣腫瘍切除手術の既往があるが、今回それとは全く関係なく新しく進行上皮性卵巣がんまたは原発性腹膜がんと診断された場合は適格である。どのような卵巣腫瘍に対しても化学療法の既往があってはならない。(10/14/08)
- 3.22 腹腔や骨盤腔のどの場所においても、放射線療法の既往がある場合には除外される。3 年以上前に乳がんや頭頸部がんや皮膚がんに対して行われた局所的放射線療法の既往は容認される。しかし、再発や転移の可能性は否定されなければならない。
- 3.23 卵巣がんや原発性腹膜がんや卵管がんに対して行われた術前化学療法を含めて、腹部や骨盤内腫瘍に対して化学療法がおこなわれた場合には除外される。3 年より前に局所の乳がんに対して行われた術後補助化学療法は容認される。しかし、再発や転移の可能性は否定されなければならない。(08/06/07) (10/14/08)
- 3.24 上皮性卵巣がんや原発性腹膜がんに対して、標的治療（ワクチンや抗体やチロシン・キナーゼ抑制剤などに限らず）やホルモン療法を受けた患者。(06/26/06)
- 3.25 内膜癌と同時発生の卵巣がんや子宮体がんの既往がある場合には除外される。しかし、以下の条件をすべて満たす場合にはその限りではない：病期 Ib 期以上ではなく、すなわち筋層浸潤が表層のみで、脈管、リンパ管侵襲がなく、漿液性や明細胞性腺癌やその他の FIGO Grade3 の病変を含み、低分化腺癌ではない。
- 3.26 メラノーマ以外の皮膚がんやその他上述のような特定のがん、5 年以内に他の進行がん罹患した（あるいは、罹患している）患者、または既往のがんの治療が今回のプロトコルの規定に反する場合には除外される。(08/06/07)
- 3.27 急性肝炎患者または非経口抗生物質による治療が必要な感染症患者。
- 3.28 重症の非治癒創傷、潰瘍または骨折患者。28 日以内に腹部の瘻孔、胃や腸管の穿孔や腹腔内の膿瘍があった患者。筋膜の裂孔や感染を伴わない創傷治癒過程の肉芽の場合には容認される。しかし、週毎に創部を観察する必要がある (Section7.1 参照)。
- 3.29 出血している患者、出血傾向や、凝固異常など病的状態のために出血の可能性が高い患者は除外される。

- 3.30 治療初日より6か月以内に以下のような中枢神経障害の既往や症状がある場合には除外される。原発脳腫瘍や通常の治療ではコントロール不可能なけいれん、転移性脳腫瘍、脳血管障害の既往（CVA、脳卒中）、一過性脳虚血（TIA）、治療開始日6ヶ月以前に起こったクモ膜下出血。
- 3.31 以下のような臨床的に重症の心血管障害があった場合。
- 3.311 コントロール不良の高血圧（心臓収縮期に150mmHgを超える、または拡張期に90mmHgを超える）
- 3.312 登録前6か月以内に心筋梗塞や不安定な虚血があった場合。
- 3.313 New York Heart Association (NYHA) Grade II以上のうっ血心不全（Appendix II）。
- 3.314 治療が必要な重症不整脈。無症状または洞調律にコントロールされた心房細動の場合は容認される。（08/06/07）
- 3.315 CTCAE Grade 2以上の末梢血管疾患（24時間未満の短時間でおさまり、外科的処置が不要で一過性の虚血症状の発現）。
- 3.316 6ヵ月以内のCVAの既往。
- 3.32 Chinese hamster ovary cell products やその他のヒトまたはヒト化抗体に対して過敏症のある患者。
- 3.33 臨床的に有意な蛋白尿患者。尿たんぱくは、尿たんぱく-クレアチニン比（UPCR）によりスクリーニングされなければならない。UPCRは24時間畜尿の総たんぱく量を直接反映する値である¹⁰²⁾⁻¹⁰⁷⁾（03/16/09）。特にUPCR1.0は24時間畜尿で蛋白1.0gに相当する。無菌容器に随時尿を少なくとも4ml採取すればよい（24時間畜尿でなくてもよい）。尿たんぱくとクレアチニンレベルを測定するために検査室に送る[個々に依頼する]。検査室はたんぱく濃度（mg/dL）とクレアチニン濃度（mg/dL）を測定する。UPCRは次の項目から計算する：たんぱく濃度（mg/dL）/クレアチニン濃度（mg/dL）。この試験ではUPCR<1.0の場合に参加可能である。
- 3.34 以下のような侵襲のある外科手術が行われた、あるいは行われる可能性がある場合：
- 3.341 ベバシズマブ/プラセボ療法（2サイクル）開始日前28日以内に大きな外科手術、開腹生検あるいは大きな外傷があった場合。
- 3.342 本研究の参加中に大きな手術の可能性のある場合。Section 8.3にあるような病状の進行前に行われた腹部の手術（開腹、腹腔鏡）、たとえば人工肛門造設術、腸瘻還流術、中間の

または2次的な腫瘍摘出術、あるいはsecond look operationなどの手術が含まれるが、これだけに制限されるものではない。手術手技の分類についての質問は登録前に主任研究者へご相談いただきたい。(08/06/07)

3.343 ベバシズマブ/プラセボ療法開始日(2サイクル目)の前7日以内に生検を行った場合(2サイクル)。

3.35 GOG Performance Grade 3または4の患者

3.36 妊娠中または授乳中の患者。今のところ、動物でも人間でも胎児に対する影響は調べられていない。胎児に対して有害である可能性がある。特にベバシズマブは発生時の血管新生に関与するVEGFを阻害する。また、抗体は胎盤を移行する。このため、ベバシズマブは妊娠中の女性に使用してはならない。胎児の発生に大きな危険が起こりうる。ベバシズマブの乳汁への移行については明確ではないが、多くの薬剤は乳汁へ移行するため、ベバシズマブは授乳中の女性には使用しないこととする。妊娠の可能性のある患者は、臨床試験の治療中、またはベバシズマブ療法終了後最低6カ月は避妊の手段を講じなければならない。

3.37 18才未満の患者。

3.38 ベバシズマブを含む、抗VEGF製剤を使用したことのある患者。

3.39 腸閉塞の臨床症状や所見があり、点滴および/あるいは中心静脈栄養が必要な患者。
(06/26/06)

3.40 これまでに述べられていないが、既往歴や状態について、治験担当医師がこの臨床試験に参加するべきではないと判断した場合。この件に関しては試験の主任研究者や共同主任研究者に相談すればよい。(08/06/07)

4.0 試験方法

4.1 パクリタキセル(NSC #673089)

4.11 成分・含量 : パクリタキセルは6mg/mlの非水溶性の液体として複数の規格容量にて供給され、1バイアル5mL、16.7mL、50mL中にそれぞれパクリタキセル30mg、100mg、300mgを含有する。またパクリタキセル6mgに加えて、滅菌溶解液1mLごとに、527mgの精製したクレモール®EL(ポリオキシエチレンヒマシ油)と49.7%(v/v)無水エタノール—(USP)を含む。

4.12 保存 : 未開封のバイアルは20-25°C(68-77°F)で、包装に示された日付まで安定状態を保つ。要遮光。

4.13 薬剤の調製 : パクリタキセルは投与前に希釈しなければならない。本剤は0.9%生理食塩液、

5%ブドウ糖注射液および5%糖添加生理食塩液、または5%糖添加リンゲル液に混和し、最終濃度が0.3-1.2mg/mLとなるよう調製すること。本剤の溶解液は室温散光下（約25°C/77°F）において化学的に27時間まで安定であった。

注意：ポリ塩化ビニル製輸液バッグあるいは装置から溶出される可塑性DEHPの患者への影響を減少するため、希釈したパクリタキセル溶液は、ボトル（ガラス製、ポリプロピレン製）に保管し、ポリエチレンが内張りされた投与装置を通して投与すること。

本剤投与時には0.22ミクロン未満のメンブレンフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。PVCコートされたチューブのshort inletとout letを伴うIVEX2®やIVEX-HP®などのフィルター装置を使用することで、重大なDEHPの溶出にはいたらない。

本剤投与による重篤な過敏症状の発現を防止するため、本剤投与前に必ずコルチコステロイド、塩酸ジフェンヒドラミン、H2ブロッカーにより前投薬を行うこと。なお重篤な過敏症が出現した症例には、本剤を再投与しないこと。

4.14 副作用：製品に添付されている最新かつ完全な情報を参照すること。

4.15 供給元：商品としてはブリistol・マイヤーズ・スクイブ・オンコロジーとジェネリック製造者より入手可能。薬剤情報、副作用、添付文書、その他の情報についての問い合わせはAmerican Hospital Formulary Serviceまで。

4.2 カルボプラチン（パラプラチン-NSC #241240）

4.21 成分・含量：本剤は無菌で発熱性物質を含まない、10mg/mLの水溶液であり、1バイアル（5mL、15mL、45mL、60mL）中にカルボプラチンをそれぞれ50mg、150mg、450mg、600mg含有する。

4.22 保存：未開封バイアルは25°C（77°F）での保管で、包装に記載された日まで安定である。15°C-30°C（59-86°F）までの範囲は許容される。要遮光。各容量のバイアルは複数の針穿刺後、25°Cにおいて14日間までは細菌感染、化学的に、また物理的にも安定である。

4.23 薬剤の調製：5%ブドウ糖液または0.9%注射用生理食塩水に混和し、0.5mg/mLに調製する（USP）。このように調製した場合、カルボプラチン水溶液は室温（25°C/77°F）で8時間安定である。抗菌保存剤等は組成に含まれないので、希釈後8時間で廃棄することを推奨する。

Calvertの計算式：カルボプラチンの（AUC）投与量算出

$$\text{総投与量(mg)} = \text{目標 AUC (mg/mL/minute)} \times [\text{GFR(mL/minute)} + 25]$$

注意：アルミニウムはパラプラチンと反応し、沈殿物を形成し活性が低下する。したがって

薬剤に接触する可能性のある箇所にアルミニウムを含む注射針や点滴セット等を使用することは、投与準備過程およびカルボプラチン投与において避けなければならない。

4.24 副作用：製品に添付されている最新かつ完全な情報を参照すること。

4.25 供給元：商品としてプリストル・マイヤーズ・スクイブ・オンコロジーまたはジェネリック製造者より入手可能。その他の薬剤情報、副作用、添付文書についての問い合わせは American Hospital Formulary Service まで。

4.3 ベバシズマブ (NSC #704865, IND #7921) or プラセボ

すべての治験担当医師は本プロトコルのコピーを入手するとともに研究者用冊子 Investigator's Brochure (IB) も入手すること。IB は Pharmaceutical Management Branch, CTEP, DCTD, NCI で入手するか、IB Coordinator へのメールまたは電話で入手可能 (e-mail: ibcoordinator@mail.nih.gov, Tel: 301-496-5725)。

4.31 概要：ベバシズマブはヒト型抗 VEGF モノクローナル抗体 (遺伝子組み換え) であり、93% はヒトの、7% はマウスのアミノ酸配列を含む。ヒト IgG 構造とマウス抗原結合補助部位からなる。ベバシズマブは血管内皮増殖因子 (VEGF: vascular endothelial growth factor) がレセプターに結合するのを阻害し、血管新生を抑制する。

4.32 供給方法：ベバシズマブとプラセボは透明〜わずかに乳白色の非経口投与用無菌液として供給される。“ベバシズマブ” は、100mg ごと (25mg/mL-4mL) ガラス瓶 1 バイアル中に、リン酸塩、トレハロース、ポリソルベート 20 と注射用滅菌水が含まれる (USP)。“プラセボ” (0mg/mL-4mL) はガラス瓶 1 バイアル中にはリン酸塩、トレハロース、ポリソルベート 20 と注射用滅菌水を含む (USP)。

市販薬のベバシズマブあるいはアバスタチンは使用しないこと。

本研究において供給されるベバシズマブは研究用のみ使用され、販売用の薬剤ではない。販売用のベバシズマブはアバスタチン (Avastin) という商標で発売されている。研究用のベバシズマブと販売用のアバスタチンは別々の施設にて製造される可能性がある。研究用のベバシズマブとアバスタチンはほぼ同一であると期待されるが、多少差異がある可能性もある。その他の詳細や分子特性については、最新のベバシズマブ Investigator Brochure を参照すること。(06/26/06)

4.33 保存と安定性：本剤は翌日配達のため、保冷剤を入れて輸送する。受け取り後は冷蔵庫内に保存 (2°C~8°C) し、使用直前まで冷内におくこと。凍結や振盪はしないこと。保存期間に関する研究は進行中である。研究者はロット番号が期限切れの場合、申し出る。バイアルは 1 回使用目的であり抗菌剤は含まれていないので、開封後 8 時間以内に廃棄すること。

4. 34 薬剤の調製：医療者はベバシズマブを無菌状態で調製しなければならない。バイアルには保存液は含まれないので、1 回使用目的とする。ベバシズマブ投与量は、ベバシズマブの最終濃度が 1.4~16.5mg/ml（この濃度範囲であれば調製濃度が安定する）になるように、注射用生理食塩水（0.9%）で希釈したあとの総量を 100ml~250ml にする。注射用生理食塩水で希釈したベバシズマブ溶液は 8 時間以内に投与すること。非経口薬は、投与前に粒状物質や変色がないかをよく観察する必要がある。（08/06/07）
4. 35 投与：本剤は点滴静脈内注射で投与する。初回投与時には少なくとも 90 分かけて投与する。初回投与で副作用の発現がなければ、2 回目の投与は少なくとも 60 分を超えた時間をかけておこなう。2 回目の投与においても副作用の発現がなければ、それ以降の投与は最短 30 分を超えた時間をかけての投与とする。投与に関連する副作用が生じた場合、その後のすべての投与は、忍容性良好であったうちの最短の投与時間以上をかけておこなうこととする。
4. 36 治験薬の配布：ベバシズマブ (NSC 704865) とそのプラセボは Genetech より無償で提供され、Pharmaceutical Management Branch (PMB), Cancer therapy Evaluation Program (CTEP), Division of Cancer Treatment and Diagnosis (DCTD), National Cancer Institute (NCI) により配布される。
市販薬のベバシズマブあるいはアバスチンは使用しないこと。（08/06/07）

ベバシズマブとそのプラセボ薬は 4mL 入りバイアルで配布され、それぞれベバシズマブ 100mg（ベバシズマブ）と 0mg（プラセボ）を含有する薬剤を使用する。盲検化され患者に割り当てられたバイアルは、段ボール箱に密封して開封の痕跡が残るように封をする。

・フェーズ A（2~6 サイクル）、それぞれの外箱は以下のようにラベルに明記する。

- プロトコル No.（例，“GOG-0218”）
- 箱 No.（例，“Box 1/2” と “Box 2/2”）
- バイアル数（例，“48 vials”）
- 被験者 ID No.（例，“999-0218-001”；“999”は GOG が施設登録用の施設コード，“0218”はプロトコル No. を，“001”は施設での登録用の被験者通し番号を示す。）
- 被験者イニシャル（first name /middle name /last name [例，“FML”]）
- 薬剤識別番号（例，“フェーズ A- ベバシズマブ 100mg またはプラセボ”）
- 薬剤師が被験者名を書くための空欄
- 保存方法（例，“冷内保存(2-8℃)，凍結禁止，振盪禁止）
- 緊急連絡方法
- ユリウス通日（Julian Date）

化学療法 6 サイクル目終了後、残るすべてのフェーズ A の治験薬（ベバシズマブ/プラセボ）は Pharmaceutical Management Branch (PMB) に返却すること（下記“薬剤の返却”の項を参照）。フェー

ズ B 期間中にフェーズ A の治験薬を用いないこと。(10/14/08)

・フェーズ B (7~22 サイクル)、それぞれの外箱は以下のようにラベルに明記する。

- プロトコル No. (例, " GOG-0218")
- 箱 No. (例, " Box 1/2" と "Box 2/2")
- バイアル数 (例, " 48 vials")
- 被験者 ID No. (例, 999-0218-001" ; " 999" は GOG が施設登録用の施設コード, " 0218" はプロトコル No. を, " 001" は施設での登録用の被験者通し番号を示す。)
- 被験者イニシャル (first name/middle name/last name[例, " FML"])
- 薬剤識別番号 (例, " フェーズ B- ベバシズマブ 100mg またはプラセボ")
- 薬剤師が被験者名を書くための空欄
- 保存方法 (例, " 冷内保存(2-8℃), 凍結禁止, 振盪禁止)
- 緊急連絡方法
- ユリウス通日 (Julian Date)

ユリウス暦の日付は送付物がラベルされた日と送付された日を示し、西暦の末尾二桁と(例, 2005 = 05, 2006 = 06) と通し日数(例, 1月1日 = 001, 12月31日 = 365) で表現される。例えば箱が 2005 年 1 月 1 日にラベルされ送付された場合、ユリウス通日は' 05001' となる。また 2006 年 12 月 31 日にラベルされ送付された場合には、ユリウス通日は' 06365' となる。ユリウス通日はPMB がリコールを行う際に用いられる。ロット番号が期限切れであった場合、PMB は期限切れ製品が出荷された最終日を特定し、それまでに発送されたすべてのバイアル(ベバシズマブおよびプラセボ) を回収することで盲検が損なわれるのを防ぐ。

治験薬のオーダー、輸送、返却、説明責任についての質問は、PMB が電話で受け付ける。(月曜~金曜日, 東部時間で午前 8 時 30 分より午後 4 時 30 分, (301)-496-5725)。

4.37 薬剤のオーダーリング

注: ベバシズマブ/プラセボの供給は、割り当てられた患者 ID 番号にリンクした治験担当医師へ、PMB が送付する。PMB が発送する際は、治験担当医師が現在登録されている NCI 1572 フォームに記載されたアドレスを使用する。(08/06/07)

4.371 フェーズ A

フェーズ A-化学療法 2 サイクル目から始まって 6 サイクル目まで続く [化学療法の期間]。
フェーズ A の治療は 7 サイクル開始時に終了する。(08/06/07)

本フェーズ開始直後に使用しなければならない盲検化された治験薬はない。(盲検化治験薬は 2 サイクル目から使用される)。盲検下におかれた被験者用フェーズ A 治験薬は割付け時に登録医師に供給される。このランダム化は NY Buffalo の GOGstatistical and DATA

center (SDC)で行われる。割り当てられた被験者 ID 番号は、適切なバイアルの配布が行われるよう登録施設により記録されなければならない。GOG SDC にいったん被験者登録すると、GOG SDC が臨床試験薬の請求を電子的に PMB に伝達する。このリクエストは GOG SDC により被験者登録日に登録され、PMB により次の平日に処理され、さらにその翌平日に発送される。すべての送付物は保冷し FedEx にて (一般的に 1~2 日以内の配達) 送られる。つまり、月曜日に登録があった場合には、GOG は被験者用薬剤のオーダーを月曜日に行い、PMB はその依頼を火曜日に処理して、水曜日に発送する。アメリカ国内とカナダ国内では木曜日か金曜日には受け取りができると予想される。PMB は火曜日から金曜日の配達分を、冷却便で月曜から木曜までしか送れないことに注意する。つまり、水曜日に登録があった場合、その依頼は木曜日に処理され、発送は次の月曜日となり、配達は火曜日または水曜日となる。

フェーズ A における治療用配布物の請求—GOG SDC より提出される

5.11 に記載したようにフェーズ A への web 上登録をおこなうと、最初の登録/ランダム化の際に PMB へ自動的に依頼がおこなわれ、GOG 0218 試験フェーズ A における被験者専用の治験薬 (ベバシズマブ/プラセボ) が請求される。フェーズ A 治験供給品は臨床現場には登録後約 7 日から 10 日以内に届けられる。この輸送は GOG SDC から PMB へフェーズ A の依頼に基づいて、フェーズ A の 2 サイクル目から 6 サイクル目までの各被験者それぞれの必要量分を提供する。すべての薬剤は被験者を登録した治験担当医師に直接届けられる。

* 日本での注意 (追記) : 日本での取り扱いは治験薬の取り扱いに関するマニュアルを参照)

4.372 フェーズ B

フェーズ B—化学療法 7 サイクル目 (化学療法後の最初のサイクル) から始まって 22 サイクル目まで続く (06/26/06) (総治療期間約 15 ヶ月)。

フェーズ B における治験薬配布の請求をするにあたり、物流の事情により、被験者は 6 サイクル目すべての薬剤の投与終了後 (6 サイクルの終了時) に GOG SDC に再登録する必要がある (Section 5.12 を参照)。本フェーズ開始直後に使用しなければならない盲検化された治験薬はない。盲検下の被験者専用フェーズ B 治験薬は再登録時に治験担当医師に送付する。

この再登録は GOG SDC によりおこなわれる。被験者 ID 番号は変わらない。GOG SDC に再登録されると、その被験者用臨床治験薬の請求が電子的に PMB に伝達される。この請求は再登録された日に GOG SDC により伝達され、PMB により次の平日に処理され、さらにその翌日には発送される。すべての輸送物は保冷されて FedEx (一般的に 1~2 日で配達) により送付される。つまり、月曜日に再登録があった場合、GOG は被験者用薬剤のオーダーを月曜日に行い、PMB はその依頼を火曜日に処理し、水曜日には発送する。アメリカ国内とカナダ国内では木曜日か金曜日には受け取りができると予想される。ただ、PMB は火曜日から金

曜日の配達分を、月曜から木曜までしか冷却便で送れないことに注意する。つまり、水曜日に登録があった場合、その依頼は木曜日に処理され、発送は次の月曜日となり、火曜日または水曜日の配達となる。

フェーズ B における治験薬の初回の請求-GOG SDC より提出される。

5.12 に記載したようにフェーズ B のための web 上再登録をおこなうと、化学療法終了/登録の際に PMB へ自動的に依頼がおこなわれ、フェーズ B における盲検下の被験者用の治験薬 (ベバシズマブ/プラセボ) が請求される。フェーズ B 治験薬は臨床現場には再登録から約 7 日から 10 日以内に届けられる。フェーズ B でのこの最初の請求により、GOG SDC から PMB への依頼に基づいたフェーズ B の 7 サイクル目から 10 サイクル目までの、各患者それぞれの必要量の治験薬が提供される。すべての薬剤は被験者の再登録を行った担当医に直接届けられる。

CTSU を通じて被験者を登録する施設は、フェーズ B 終了/再登録用の手順を記した Appendix VIII を参照すること。

フェーズ B の治験薬の再オーダー依頼について一施設より提出される

施設はフェーズ B の終了時まで 3 回、治験薬の再請求が必要となる。NCI の Clinical Drug Request Form を記載し、PMB (301-480-4612) まで FAX する。NCI Clinical Drug RequestForm は CTEP のホームページ (<http://ctep.cancer.gov>) から、または PMB への電話 (301-496-5725) で入手可能。割り当てられた被験者 ID 番号 (例, "999-0218-001"), 患者イニシャル (例, "FML") 前回輸送分の残りバイアル数、そして被験者の体重(kg)を明記してオーダーする。施設から PMB へのフェーズ B 治験薬の再請求にしたがい、各被験者それぞれのフェーズ B の 4 サイクル完了までの必要量を提供する。

- 施設による PMB への最初の再請求は、10 サイクル目の投与終了後直ちにおこない、フェーズ B 11 サイクルから 14 サイクルでの各被験者それぞれの必要量を調達する。
- 施設による PMB への 2 回目の再請求は、14 サイクル目の投与終了後直ちにおこない、フェーズ B 15 サイクルから 18 サイクルでの各被験者それぞれの必要量を調達する。
- 施設による PMB への 3 回目の再請求は、18 サイクル目の投与終了後直ちにおこない、フェーズ B 19 サイクルから 22 サイクルでの各被験者それぞれの必要量を調達する。

GOG-0218 Shipment Schedule

GOG による被験者の割付け	GOG による初回 e-Order の登録	PMB による初回 e-Order の受領および承認	PMB による初回 Order の発送	初回 Order の施設での受領
月曜日	月曜日	火曜日	水曜日	木曜日

火曜日	火曜日	水曜日	木曜日	金曜日
水曜日	水曜日	木曜日	月曜日	火曜日
木曜日	木曜日	金曜日	月曜日	火曜日
金曜日	金曜日	月曜日	火曜日	水曜日

*おおよその受領タイミング/Federal Expressにて発送の場合

4. 38 **薬剤転用**：バイアルを一人の被験者から他の被験者へ、あるいは一つのプロトコルから他のプロトコルへ転用してはならない。その他、すべての変更（例：被験者が他の試験参加施設に転院した場合や、薬剤提供を受けた試験参加施設の治験責任者が変更となった場合）はPMBにより事前に承認されなければならない。変更の承認を得るためには、治験担当者がCTEPのホームページ（<http://ctep.cancer.gov>）から、あるいはPMBへの電話連絡(301-496-5725)により入手可能な“Transfer Investigational Agent Form”に記載し、PMB(Fax 番号 301-402-0429)に提出しなければならない。

プロトコル番号(すなわち“GOG-0218”)に加えて、被験者ID(例：999-0218-001)と被験者イニシャル(例：FML)を“ReceIved on NCI Protocol No.”と“Transferred to NCI Protocol No.”欄に記入する。

4. 39 **薬剤返却**：PMBに返却する薬剤は未溶解の薬剤のみとする。治験薬を返却する必要がある場合(例：被験者が6サイクルを完遂した時点で未使用のフェーズAバイアルが残っている場合、被験者が永久的にプロトコル治療を継続できなくなった時点で未使用のフェーズAあるいはフェーズBバイアルが残っている場合、有効期限切れのバイアルがPMBにより回収される場合)、治験担当医師はCTEPのホームページ（<http://ctep.cancer.gov>）から、あるいはPMBへの電話連絡(301-496-5725)により入手可能な“NCI Return Drug List”を用いて治験薬をPMBへ返却しなければならない。被験者ID(例：999-0218-001)と被験者イニシャル(例：FML)を“ロット番号”欄に記入する。返却の際には被験者ID毎に報告書が必要である。

4. 310 **薬剤管理**：治験担当医師あるいは治験担当医師が任命した治験薬管理チームは、PMBから入手した全薬剤の受領、廃棄、および返却に関する記録を、CTEPのホームページ（<http://ctep.cancer.gov>）から、あるいはPMBへの電話連絡(301-496-5725)により入手可能な“NCI Investigational Agent Accountability Record”を用いて慎重に管理しなければならない。“NCI Investigational Agent Accountability Record”は本プロトコルの被験者ID番号(例：“999-0218-001”)ごとに保管されなければならない。

4. 311 **緊急盲検解除**：緊急事態が発生した場合には、通常勤務時間中(米国東部標準時で月曜日から金曜日の午前9時から午後5時まで)に緊急事態が発生した場合は、GOG Statistical and Data Centerに電話連絡(番号 1-800-523-2917)する。それ以外の時間帯には、716-901-2853に電話連絡する。応答がない場合には、返信のための電話番号を含めたメッセージを残す。GOG Statistical and Data Centerのスタッフが折り返し連絡する。ご留

意願したいのは、この手順は緊急事態が発生した場合のみに使用するということである。治験担当医師が被験者の急変に対処するために、被験者がベバシズマブ投与群かプラセボ投与群なのかを知る必要がある場合に、治験担当医師がこの手順を講じる。被験者には、何か疑問点や症状がある場合、治験担当医師の施設に連絡しなければならない旨を、指示をすること。

GOG Statistical and Data Center が被験者を非盲検化するためには、プロトコルナンバー(すなわち GOG-0218), 被験者番号(例: 999-0218-001)および被験者イニシャル(例: FML)が必要である。

4.312 ベバシズマブ(NSC#704865)に関する Comprehensive Adverse Events and Potential Risk List(CAEPR) (1-16-06) (06/26/06) (10/14/08)

The Comprehensive Adverse Event and Potential Risk list (CAEPR) は、薬剤毎に、報告された・あるいは予期される薬剤使用に関連する有害事象 (AE)を、生体システムのカテゴリーに分類し一定の形式で示した表である。包括的な表に加えて、subset として the Agent Specific Adverse Event List (ASAEL) が太文字・イタリック体で別カラムに示されている。これらの有害事象 (ASAEL) の subset は“予期される”と見なされる有害事象の急送報告のみを目的としたものである。より詳細な情報は‘CTEP, NCI Guidelines: Adverse Event Reporting Requirements ‘<http://ctep.cancer.gov/reporting/adeers.html>》を参照。

CAEPR に頻度は記載されない；この情報に関しては Investigator’ s Brochure を参照。以下にベバシズマブの CAEPR を示す。

カテゴリー (Body System)	ベバシズマブと関連の可能性がある有害事象 (CTCAE v3.0用語)	Agent Specific Adverse Event List (ASAEL)
アレルギー/免疫		
	アレルギー反応/過敏症 (薬剤熱を含む)	アレルギー反応/過敏症 (薬剤熱を含む)
	アレルギー性鼻炎 (くしゃみ、鼻づまり、後鼻漏を含む)	アレルギー性鼻炎 (くしゃみ、鼻づまり、後鼻漏を含む)
血液/骨髄		
	ヘモグロビン	ヘモグロビン
	白血球 (total WBC)	白血球 (total WBC)
	好中球/顆粒球 (ANC/AGC)	好中球/顆粒球 (ANC/AGC)
不整脈		
	上室性不整脈-細分類不能	上室性不整脈-細分類不能
	心室細動	