

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の血栓塞栓を発生した患者は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の血栓塞栓を発生した場合あるいは、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・瘻孔形成、あるいは消化管リーク（06/26/06）（10/14/08）

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、腸管穿孔あるいは瘻孔形

成（気管食道瘻を含む）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）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AUC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) 膀胱鏡検査、b) 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、c) 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) (10/14/08)

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に示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。研究のための必要検体に関しては、7.2に規定されている。

観察と検査	試験治療前	殺細胞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)			殺細胞性化学療法後の、 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	各サイクル前	1サイクルおきの治療前	各サイクル前	1サイクルおきの治療前	
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/分画/ 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ワーファリンによる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、極量のワーファリンが投与されている場合には PT INR が治療域を超えると、治療は延期。(10/14/08)
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なければならない。

14. 治療前基準値が必要。可能な場合は手術前値も含む。

15. 殺細胞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)
- 22 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) (10/14/08)
- ベバシズマブ/プラセボ療法の中止後 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 必要検体

検体を提出すること、またこの研究のために使用することを承諾した GPG-0218 患者の必要検体の要約は以下のとおり。GOG Bank ID の取得、SP Forms の提出、並びに本プロトコルと今後の研究のための GOG-0218 検体の準備、発送、保管および配布に関する指示を含む (03/16/09)、GOG-0218 の検体作成手順の説明は Appendix VI を参照。

今後の研究のための全血保管については、ランダムマイゼーションおよび治療にかかわらず、GOG-0218 に登録済みの患者を含み、同意が得られるすべての患者を対象とする。(03/16/09)

#### GOG-0218 の必要検体のクイックスキャン要約

必要検体 (検体コード) <sup>1</sup>	Form SP Label in Forms Tracking System <sup>2</sup>	検体取得時期と必要案件	締め切りと勧告 <sup>2</sup>
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 (FT01) <sup>3</sup> 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。  同意する患者で US 内の GOG と CTSU 施設で登録された患者は必須。  同意する患者で US 以外の施設で登録された患者は任意。	試験登録から8週以内に施設側で準備した発送容器を用いて <u>GOG Tissue Bank</u> へ FT01 を発送 <sup>3</sup> 。  FT01 の SP Form は試験登録から8週以内に SEDES にてオンラインで SDC へ提出する必要がある。
原発または転移凍結腫瘍組織: 簡易凍結もしくは OCT 包埋と凍結 (RT01) <sup>4</sup>	SP-RT01-0218	初回化学療法開始前に採取。  同意するすべての患者に任意ではあるが優先度の高い要件。	試験登録から8週以内に Single-Chamber Specimen Kit を用いて GOG Tissue Bank へ RT01、SB01 および PB01 を発送 <sup>4</sup> 。
治療前凍結血清 (SB01) <sup>4</sup> 施設側で準備した無添加の赤蓋 Vacutainer® tube に 10ml 採血	SP-SB01-0218	初回化学療法開始前に採取。  同意するすべての患者に任意ではあるが優先度の高い	RT01、SB01 および PB01 の SP Forms は試験登録から8週以内に SEDES にてオンラインで SDC へ提出する必要がある。



治療前凍結血漿 (PB01) <sup>4</sup> 施設側で準備した EDTA 入りの紫蓋 Vacutainer® tube に 10ml 採血	SP-PB01-0218	要件。	
全血 (WB01) <sup>5</sup> 施設側で準備した EDTA 入りの紫蓋 Vacutainer® tube に 10ml 採血	SP-WB01-0218	初回化学療法開始の前もしくは後に、または経過観察期間中に採取。  同意するすべての患者に任意ではあるが優先度の高い要件。	採血当日に室温で GOG Tissue Bank へ WB01 を発送 <sup>5</sup> 。  WB01 の SP Form は採血当日に SEDES にてオンラインで SDC へ提出しなければならない。

\*患者が、本調査研究や今後の研究のために、腫瘍および血液の一部が GOG Tissue Bank へ提出されることを承諾する場合。

<sup>1</sup> 各々の検体に、GOG プロトコル番号 (GOG-0218)、GOG Bank ID (####-##-G###)、検体コード(上記参照)と採取日 (mm/dd/yyyy) を貼る。

<sup>2</sup> Appendix VI で記載されているように、GOG Tissue Bank に検体を提出する際には、これら 4 検体の各々の SP Form を記入し、コピーを同封する。(06/26/06)

<sup>3</sup> FFPE で保存した原発または転移腫瘍 (FT01) は、施設側で準備した発送容器に入れて施設側が費用を負担する USPS (米国郵便) で GOG Tissue Bank へ発送しなければならない。GOG Tissue Bank / Protocol GOG-0218、Nationwide Children's Hospital、700 Children's Drive、WA1340、Columbus、OH 43205、Phone: (614) 722-2865、Fax: (614) 722-2897、E-mail: [gogbank@nationwidechildrens.org](mailto:gogbank@nationwidechildrens.org)。GOG-0218 用に FFPE で保存した原発腫瘍検体を準備して GOG Tissue Bank へ発送するための重要な指示については、Appendix VI の Section IV および IX を参照すること。FT01 の要件を満たす切片およびスクロールを提出する際には、「切片およびスクロール」は発送項目の選択肢 (SP Form の field 9) にはないので、「その他」を選択して「スライド+スクロール」と明記すること。固定腫瘍を 2 個以上提出する場合は、原発腫瘍組織には FT01、転移腫瘍組織には FT02 のラベルを連番で貼り、GOG Statistical and Data Center に連絡して患者用スケジュール用紙に FT02 の SP Form を追加してもらう。FFPE で保存した腫瘍検体を提出することができない場合は、item 5 に検体を採取できなかった理由を付記し (例、患者の承諾が得られない、研究用の十分な腫瘍がない、施設から腫瘍が提出されない)、SEDES 経由で SP Form を提出する。(03/16/09)

<sup>4</sup> GOG-0218 用に凍結した原発もしくは転移腫瘍 (RT01)、血清 (SB01) および血漿 (PB01) は、該当する SP Form を添付し、十分なドライアイスを入れた Single-Chamber Specimen Kit を用いて、月曜から木曜発、火曜から金曜着で、GOG Tissue Bank の Federal Express Account Number (1290-2562-0) を使用して GOG Tissue Bank (上記の住所) へ発送しなければならない。GOG-0218 用に凍結した腫瘍、血清および血漿の検体を準備して GOG Tissue Bank へ発送するための重要な指示については、Appendix VI の Section V、VI および IX を参照すること。これらの検体のいずれかを提出することができない場合は、item 5 に検体を採取できなかった理由を付記し (例、患者の承諾が得られない、採血を試みたができない、研究用の凍結腫瘍を入手できない、もしくは米国以外の施設では物流管理上不可能)、SEDES 経由で SP Form を提出する。(03/16/09)

<sup>5</sup> GOG-0218 に以前登録していた女性に加え GOG-0218 に新たに参加する患者から、全血検体を採取する修正案

が承認された。GOG-0218 用の全血検体は、GOG Tissue Bank で受領時に直ちに処理されるように、採血当日に WB01 用の記入済み SP Form とともに室温で GOG Tissue Bank (上記の住所) へ発送しなければならない。全血は、月曜から金曜発、火曜から土曜着の *FedEx Priority Overnight* の翌日配達で、GOG Tissue Bank の Federal Express Account Number (1290-2562-0) を使用して GOG Tissue Bank へ発送する必要がある。GOG Tissue Bank は本プロトコル用に全血検体を提出する Shipping Kits を提供できないので、GOG-0218 用に全血検体を準備し GOG Tissue Bank へ発送するための重要な指示については、Appendix VI の Section VII および IX を参照すること。全血検体を提出することができない場合は、item 5 に検体を採取できなかった理由を付記し (例、患者の承諾が得られない、採血を試みたができない、もしくは米国以外の施設では物流管理上不可能)、SEDES 経由で SP Form を提出する。(03/16/09)

CTSU を通じて患者登録を行う施設は、FT01、RT01、SB01、PB01 および WB01 (03/16/09) の SP Forms の提出に関する特別な指示については、Appendix VIII を参照。(06/26/06)

## 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 は適切な標準的無染色切片と、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 TMAs 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 TMAs 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 全血から正常な DNA の抽出 (03/16/09)

全血が GOG-0218 用として提出されると、GOG Tissue Bank は、ベバシズマブ誘発性高血圧の遺伝子予測因子を詳しく調べる WNK1、GRK4 および KLKB1 のハプロタイプタグ SNP (htSNP) 解析を含む研究のために、受領後直ちに各検体から正常な DNA を抽出しその DNA を保管する。

#### 7.24 研究室試験(06/26/06) (03/16/09)

GOG Tissue Bank のスタッフは、GOG Committee for Experimental Medicine および Tissue Utilization Subcommittee の委員長並びに GOG Statistical and Data Center のスタッフと調整の上、本臨床試験の検査実施許可を受けた治験担当医師に適切な検体を配布する（詳細は Appendix VII および以下を参照）。GOG-0218 の研究主任は、必要に応じて、研究副主任、研究協力者および GOG Statistical and Data Center のメンバーと連携し、適切な統計分析を行い要約、プレゼンテーション、報告および原稿を作成する。

##### 7.241 血管新生マーカー(03/16/09)

標準ブロックおよび GOG-0218 TMA の切片は、CD-31 および VEGF を含む血管新生マーカーの免疫組織化学的発現を検査するために Dr. Robert Burger へ配布される。治療前凍結血清および治療前凍結血漿も、酵素結合免疫吸着法を用いて循環中の VEGF-A を含む血管新生因子の濃度を定量化するために Dr. Robert Burger へ一括して配布される。Dr. Burger は、以下の事項に責任を負う：(a) 血管新生マーカーの解析におけるすべての手順を監督する、(b) 正確な検体識別情報（プロトコルコード、Bank ID、検体コードおよび採取日）に関連する腫瘍、血清および血漿における血管新生マーカーのデータ並びにアッセイ分析の日付およびコントロールに関する必要情報の電子コピーを、解析のために GOG Statistical and Data Center へ提供する、並びに(c) 使用されなかった検体を正確な識別情報とともに GOG Tissue Bank へ返却する。

##### 7.242 ゲノム解析(03/16/09)

FFPE 腫瘍（無菌スライドガラス上の厚切り無染色切片と 50  $\mu$ m 厚のスクロール）および凍結腫瘍検体は、ゲノム解析のために Dr. Michael Birrer へ配布される。Dr. Birrer は、以下の事項に責任を負う：(a) ゲノム解析のすべてを監督する、(b) 正確な検体識別情報（プロトコルコード、Bank ID、検体コードおよび採取日）に関連する FFPE 腫瘍および凍結腫瘍のゲノムデータ並びにアッセイ分析の日付およびコントロールに関する必要情報の電子コピーを、解析のために GOG Statistical and Data Center へ提供する、並びに(c) 使用されなかった検体および副産物を正確な識別情報とともに GOG Tissue Bank へ返却する。

#### 7.243 ハプロタイプタグ SNP 解析 (03/16/09)

適切な Q/C データを添付した全血検体や FFPE 腫瘍から抽出した DNA は、ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) による DNA 増幅並びに WNK1、GRK4 および KLKB1 の遺伝子型判定のために、Dr. Douglas Levine へ配布される。これら 3 つの候補遺伝子における全遺伝子変異を適切に判断する上で、Sequenom 社の MALDI-TOF 質量分析アッセイもしくは Applied Biosystems 社の TaqMan 対立遺伝子識別アッセイを用いて 46 個のハプロタイプタグ SNPs (htSNPs) を判定する；WNK1 に 22 個、GRK4 に 16 個および KLKB1 に 8 個。

Dr. Levine は、以下の事項に責任を負う：(a) htSNP 解析のすべての手順を監督する、(b) 正確な検体識別情報（プロトコルコード、Bank ID、検体コードおよび採取日）に関連する遺伝子型判定データ並びにアッセイ分析の日付およびコントロールに関する必要情報の電子コピーを、解析のために GOG Statistical and Data Center へ提供する、並びに (c) 使用されなかった DNA を正確な識別情報とともに GOG Tissue Bank へ返却する。

#### 7.25 今後の研究 (03/16/09)

今後の研究のために GOG-0218 完了後に残っている残存腫瘍、血清、血漿および正常 DNA の保管並びに配布に関する重要な内容については、Appendix VI の Section VII を参照すること。

#### 7.3 GOG 病理委員会による Central Review でプロトコルの適格性を確認するために必要となる染色した病理材料 (03/16/09)

染色した病理スライドは、GOG 病理委員会による Central Review 用に必要である。原発部位、細胞の組織型、およびグレードがわかる代表的な H&E 染色スライドが少なくとも 1 枚、並びに最も進行した病変が認められる H&E 染色スライドが 1 枚必要となる。H&E 染色した病理材料を GOG Statistical and Data Center へ提出する際には、個々のスライドに GOG の患者番号、患者のイニシャル、並びに手術/病理受入番号（例：S08-2355）およびブロック識別情報（例：A6）を記したラベルが貼られていなければならない。スライドに、組織源（例：右卵巣、子宮内膜、頸部、左総腸骨リンパ節）もしくは採取日のラベルを貼る必要はない。スライドは GOG 患者番号および患者イニシャルのラベルを貼ったプラスチックスライドケースに入れ、スライドケースはテープで密封して気泡シートもしくはその他のクッション材で梱包する。染色した病理スライド、病理 Form F と正式病理報告書の両方のコピー 2 部を発送容器に入れ、郵便費用は施設側の負担で GOG Statistical and Data Center の Pathology Materials Coordinator に発送する：Roswell Park Cancer Institute, Research Studies Center, Carlton and Elm Streets, Buffalo, New York, 14263; phone (716) 845-5702。病理報告書の全頁の右上隅に、GOG の患者 ID、患者イニシャル、およびプロトコル番号を記載し、患者の氏名は黒く塗りつぶしておく。

## 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<sup>11)</sup> (03/16/09)。腫瘍病変の最長径（一次元測定）のみのを 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的な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, 殺細胞性化学療法 of 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 まれではあるが、CT、MRI または身体所見（フィジカルイグザミネーション）にて病変が確認されている場合に、CA125 値の推移と画像診断や身体所見（フィジカルイグザミネーション）から得られるデータとの間に不整合がみられることがある。

たとえば、CT、MRI または身体所見（フィジカルイグザミネーション）にて該当する病変が縮小しており、且つ新病変の出現がみられない場合は、Section 8.32221に規定された CA125 値の上昇のみで疾患増悪 (PD) を判断するには不十分である。  
(08/06/07) (06/01/09)

- X 奏効の評価が行われない患者は、試験登録時点で標的病変なし、早期死亡のため再評価なし、または不明（評価不能、データ不十分）のいずれかに分類されることになる。(10/14/08)

#### 8.4 確定のための測定・奏効期間(03/16/09)

##### 8.41 確定(10/14/08) (03/16/09)

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。

##### 8.42 全奏効期間(03/16/09)

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（原因が何であれ）または最終生存確認日までの観察生存期間をいう。(10/14/08)

- 8.52 無増悪生存期間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。

増悪までの時間は、試験担当医師および放射線画像診断の独立した評価（independent review）によって決定される。独立した評価は Independent Review Facility (IRF) で行われ、放射線科医および腫瘍専門医による放射線診断のブラインド評価やその他の関連する臨床情報から成る。詳細については別途定める。(10/14/08)

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（測定可能病変を有さない患者の場合）とは試験登録から病変再発、死亡、最終生存確認日をいう。（10/14/08）
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、ベバシズマブ/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） Study Chair もしくは GOG 統計・データセンターが疾病の増悪を確定した時点で、病変の増悪が認められる患者に対して割り付けられた治療群が明らかにされる。患者の情報は、試験参加施設の担当医師を通じて機密文書として伝えられる。（10/14/08）
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サイクルを行い、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