

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

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

	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)			
関連なし (Unrelated)	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	
おそらく関連なし (Unlikely)				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	
関連の可能性あり (Possible)	不要	7 日以内	不要	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	
おそらく関連あり (Probable)				7 日以内	7 日以内	7 日以内	不要			
明らかに関連あり (Definite)				7 日以内	7 日以内	7 日以内	不要			

- CTEP IND にもとづく治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、おそらく関連あり、明らかに関連あり、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
- 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 にもとづく治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” - 治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” - 治験担当医師は、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 にもとづく治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 にもとづく治験薬を用いた第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

Appendix VIII

中の臨床試験プログラムを持っていて、そのグループと提携のあるグループのいずれに対しても登録症例の credit を要求することができる。(たとえば、NSABP メンバーは乳癌または大腸癌に関連するプロトコルに対して credit を要求することが出来る。) 他の疾患を扱うプロトコルへの登録は、NSABP 活動に対しての credit を受け取ることはできないが、CTSU を通して登録できる。一人当たりの払い戻しは CTSU から直接発行される。

監査の評価項目、施設の選択、症例の選択、調査対象となる資料、施設の準備、調査と評価に対する施設の対処、結果の報告、フォローアップに関する詳細は CTSU Member Web site 内の CTSU Operations Manual からダウンロードして入手可能である。

Health Insurance Portability and Accountability Act of 1996 (HIPAA)

The HIPAA Privacy Rule は、保護された健康情報が、研究を目的として、この法律の適用をうける組織により使用・公開される可能性があるという状況を作り出した。研究については HHS 45 CFR 164.501 を参考にして Privacy Rule のなかで定義されている。NCI-U.S. HIPAA ガイドラインの定型用語については、CTSU website 上の HIPAA Authorization Form に掲載されている。

The HIPAA Privacy Rule は、米国外の参加者には適応されない。保護された健康情報を開示する権限については、米国外で臨床試験に登録した患者からの要請には応えることはできない。

Clinical Data Update System (CDUS) のモニタリング

この試験は Clinical Data Update System (CDUS) Version 3.0. によりモニターされる。蓄積された CDUS のデータは、電子媒体により 3 ヶ月ごとに CTEP へ提出する。スポンサーグループは試験独自の症例報告書で収集された CDUS データを CTEP へ電子的に移管する報告義務を遂行する。

Form F	6	登録	3	
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、SEDES にて報告
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 <i>f</i> ブロックもしくはスライド+スクロールをトランスレーショナルリサーチ用として FT01 の SP Form のコピー1部とともにオハイオ州コロンバスの GOG Tissue Bank へ発送 † (03/16/09)
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 <i>f</i> 凍結血清を SB01 および SB02 の SP Form のコピー1部とともにオハイオ州コロンバスの GOG Tissue Bank へ発送 † (03/16/09)
Form SP-SB01-0218 for frozen pre-treatment serum submitted in up to ten	8	登録	1	
Form SP-PB01-0218 for frozen pre-treatment plasma submitted in up to ten cryogenic vials	8	登録	1	
Form SP-WB01-0218 全血 (WB01) を採血当日に室温で発送 † † (03/16/09)	26	登録 (患者用スケジュール用紙に注記がなければ) (03/16/09)	1	SEDES にて提出 <i>f</i> 全血を WB01 の SP Form のコピー1部とともにオハイオ州コロンバスの GOG Tissue Bank へ発送 † † (03/16/09)
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。
- ** GOG 病理委員会による Central Review のために病理スライドが必要となる。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 染色した病理スライドが少なくとも 1 枚、並びに最も進行した病変を示す H&E 染色した病理スライドが 1 枚。郵送先については Section 7.3 を参照すること。(06/26/06) (03/16/09)
- *** 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 を通じて提出することができる。
- f SP Form は、検体が研究用として提出されるかどうかに関わらず、SEDES を用いて GOG の SDC にオンラインで提出しなければならない。(03/16/09)
- † FT01 を該当する SP Form とともに GOG Tissue Bank へ発送することに関する重要な情報については、プロトコル Section 7.21 早見表の脚注 3 および Appendix VI の Section IX を参照すること。(03/16/09)
- ‡ RT01、SB01 および PB01 の検体を該当する SP Forms とともに GOG Tissue Bank へ発送することに関する重要な情報については、プロトコル Section 7.21 早見表の脚注 4 および Appendix VI の Section IX を参照すること。(03/16/09)
- ‡‡ 該当する SP Form に記入して WB01 を GOG Tissue Bank へ発送することに関する重要な情報については、プロトコル Section 7.21 早見表の脚注 5 および Appendix VI の Section IX を参照すること。(10/14/08) (03/16/09)

CTUS を通じ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、WB01 (03/16/09) 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、電子媒体により CTEP へ提出する。

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 治験開始時のパフォーマンスステータス (0 対 1 または 2)

中間および最終報告書には、適格/不適格、割り付けられた試験治療の遵守/不遵守にかかわらず、治験に登録したすべての患者の内訳を記載する。

11.2 有効性および毒性の評価項目 (定義については Section 8 を参照)

本試験で PFS イベント発生率は、増悪、再発もしくは何らかの原因による死亡になどによって生じる患者の初めての治療中止イベントの決定が関与する。無増悪生存期間は、まず臨床試験担当医師によって、またそれとは別に X 線画像の独立したブラインド評価および臨床データによって決定される。独立した評価に関する詳細は別途記載する。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：試験担当医師によって決定される無増悪生存期間 (PFS)

11.22 副次的有効性エンドポイント：全生存期間 (OS)

11.23 探索的エンドポイント：独立したブラインド評価者によって決定される PFS

11.24 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) (10/14/08)

11.3 登録数、登録率および治験期間 (08/06/07) (10/14/08)

目標登録数は 1800 例 (各治療群に約 600 例) とする。GOG 参加施設では、年間 250 例以上の IV 期もしくは suboptimal に腫瘍減量手術が行えたⅢ期患者および年間 250 例の optimally に腫瘍減量手術が行えたがなお残存病変を有するⅢ期患者を登録できると予想される。目標サンプルサイズの登録予想期間は、試験開始から約 4.5 年、もしくは肉眼的に optimally debulked の残存病変 (最大径が 1cm 以下の残存病変) を有するⅢ期の症例を適格規準に組み込むための改訂が有効となつてから約 2.7 年である。

本治験の第 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。PFS イベント発生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 PFS が確定するまでの予想期間は 5 年弱である。

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、治験開始から無増悪生存期間が確定するまでの予想期間は約6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

無増悪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、PFS イベント発生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 PFS イベント発生率) 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 (全ての残存病変径もしくは肉眼的残存病変径が 1cm 以下のⅢ期 vs 残存病変径が 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 ヶ月) 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、無増悪生存期間が 4.5 ヶ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、無増悪生存期間が 4.5 ヶ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。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、共通の基準を用いることで、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⁹²⁾。これらの試験レジメンのいずれかが PFS イベント発生率を 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 90% 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、無増悪生存期間が 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、PFS イベント発生率を短期レジメン（CTB5）よりも 20%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 90%となる。

中間解析—（試験レジメン対標準レジメン）

無増悪生存期間の中間解析は、標準レジメン群で 281 件以上の増悪もしくは死亡を認めた時点で実施する予定である。両試験レジメンが PFS イベント発生率を 23%低下させるという対立仮説が正しいとすれば、これは、PFS 解析における全調査期間（全 3 群で 1045 件の PFS イベント）の約 75%の時点であると予想される。適格規準拡大の改訂前（年間 250 例）と後（年間 500 例）で脱落率および登録数が一定であると仮定すれば、中間解析は、実際の登録率に応じて、治験を開始してから約 4 年後（適格規準の拡大の改訂から 2.5 年後）に実施されると予想される。「標準レジメン群の PFS イベント 375 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 PFS イベント数」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オブライエン・フレミング様の 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 75%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 0.0044 に設定した片側 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。前述の層別ログランク検定の結果、試験群の PFS イベント発生率が標準群の PFS イベント発生率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—（ペバシズマブの短期投与対長期投与）

PFS イベント発生率に関して、これらの試験群がいずれも標準群よりも優れていると考えられる（ H_{01} および H_{02} は棄却される）場合に限り、両試験レジメンを比較する。前述の層別ログランク検定を用いて帰無仮説 H_{03} を評価する。Lan & DeMets（1983）によって報告されたオブライエン・フレミング様の α 消費関数を用いる。情報の割合は、PFS イベントが打ち切られず 4.5 ヶ月以上の CTB5 群

またはCTB+群の症例数を最終解析(710件のPFSイベント)に必要なイベント数で割って計算する。 H_{03} の中間評価は、 H_{01} および H_{02} の中間評価もしくは H_{01} および H_{02} の最終評価のいずれかの時点で且つこれらの仮説が両方とも棄却される場合に限って発生する。

H_{03} を評価する層別ログランク検定には、CTB5群またはCTB+群に割り付けられる患者を含むが、試験開始から4.5ヶ月以内に増悪もしくは死亡が認められた患者は除外する。 H_{01} 、 H_{02} および H_{03} が棄却された場合は、試験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、CTB+レジメンに割り付けられる患者で観察されたPFSイベント発生率がCTB5レジメンに割り付けられる患者のPFSイベント発生率を上回ることが示された場合、CTB+群への登録の終了を検討する。

中間解析では探索的解析も実施し、CA-125値の上昇だけで疾患が増悪したと見なされる被験者の増悪のリスク期間を打ち切る。これらの被験者のリスク期間は、CA-125値に基づく増悪以前の最新の疾病評価の時点で打ち切られる。

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。加えて、GOG DMCは必要に応じて会議のスケジュールをGOGの中間会議に合わせることもできる。後者の会議は毎年3月と10月に開催される。これらすべて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。年2回の会議の約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。規定数のイベントに達した場合は、中間解析の準備も行い、予定される次回の会議でDMCに提示する。グループの中間会議の8週間以上前にPFSイベントが規定数に達した場合は、グループの次回の中間会議に合わせて中間解析を準備し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、全生存期間、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無増悪生存期間の比較である。この解析は、標準レジメン群で375件以上のPFSイベントがみられた場合に実施する。ペバシズマブがPFSイベント発生率を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PFSイベント数は710件(各試験群:335件、標準群:375件)となる。最終解析の日程計画は、中間解析のsectionで前述したようにグループの年2回の会議および中間会議と同じである。

まず、前述のログランク検定と各試験で 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 PFS イベント発生率を標準レジメン CT と比較する。

最終解析では PFS 評価を実施し、生存して無増悪もしくは無再発と見なされる症例の最新 X 線画像の日付で PFS 期間を打ち切る。最終解析には、データが利用できる場合は、独立したブラインド評価（IRF）によって PFS 期間を決定する PFS 評価も含まれる。

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 optimal 対 III suboptimal 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 PFS に対する治療効果について、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。

前述と同様のログランク検定を用いて、ベバシズマブを含む各治療群に割り付けられた患者を比較し、その死亡率が標準レジメンに割り付けられた患者の死亡率と同程度であるかどうかを評価する。

最終解析—（ベバシズマブの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、無増悪生存期間が 4.5 ヶ月を超える患者において、PFS イベントが 710 件以上に達した時点で実施する。これらの治療群を前述の層別ログランク検定と比較し、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）を 0.05 に制限するために棄却限界値を設定する。

11.4 安全性解析

治療中に観察された毒性の分類には、米国国立癌研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）第 3 版を使用する。NCI CTCAE 3.0 のスケールに基づいて、各毒性の重症度を評価する。それらの最大重症度に従って、各器官系または基本語別に患者を集計する。

安全性解析データセットの患者を対象として、安全性エンドポイントを記述統計で要約する。安全性解析データセットには、治験に登録し、割り付けられた治療を一度でも受けたすべての患者を組み入れるものとし、割り付けられた治療別に患者をグループ化する。割り付けられた治療を一度も受けなかった患者は、これらの解析に組み入れない。

11.5 QOL 解析 (08/06/07)

本治験では、生活の質（QOL）を評価するために、卵巣癌患者に対する自己記入式 FACT-0 TOI を主

要評価項目として用いた。治験参加期間中の下記の時点で、患者に FACT-0 TOI に記入するよう求めた。

- 11.51 第 1 サイクル前
- 11.52 第 4 サイクル前 (治療開始後 9 週目)
- 11.53 第 7 サイクル前 (治療開始後 18 週目)
- 11.54 第 13 サイクル前 (治療開始後 36 週目)
- 11.55 第 22 サイクル前 (治療開始後 60 週目)
- 11.56 治療後 6 ヶ月 (治療開始後 84 週目)

括弧内の時期は、全治験レジメンを終了していない患者を評価する時期を表す。

構成および内容

卵巣癌の評価のために開発された Functional Assessment of Cancer Therapy スケール (FACT-0 TOI) は、全般的な QOL スコアを測定する手段である。このスケールは、身体的健康感 (7 項目)、機能的健康感 (7 項目)、卵巣癌サブスケール (12 項目) という 3 つのサブスケールで構成される⁹³⁾⁻⁹⁵⁾。

仮説および解析 (10/14/08)

QOL に関する重要な問題は、治療中の特定の時点で患者が報告した FACT-0 TOI スコアが、ランダム化された治療群から独立したものであるかどうかである。この問題は、各 1 対の治療群が関与する 3 つの別々の仮説 ($H_{01}: T_{CT} = T_{CTB5}$ 、 $H_{02}: T_{CT} = T_{CTB+}$ 、 $H_{03}: T_{CTB5} = T_{CTB+}$ 、 $T(.)$: 各治療レジメンを投与した患者において、特定の時点で評価された平均 TOI スコアのベクトル) にわけられる。主要解析では、治療前の TOI スコアと年齢を補正した上で、混合モデルでこれらの仮説を評価するが、本解析では、投与した治験薬の用量にかかわらず患者を検討するものとする。主要解析では、投与した治験薬ではなく、ランダム化された治療群別に患者を分類する。実際に投与した治療に従って患者を分類する解析は、探索的解析と考える。

$H_{01}: T_{CT} = T_{CTB5}$: CT 群と CTB5 群の自己記入式 TOI スコアを比較する主要解析では、第 4、第 7 サイクル前の評価スコアに着目する。ペバシズマブ投与が TOI スコアに及ぼす直接的な累積影響が存在するとすれば、この時点で既に明らかになっていると思われるため、これらの時点が適切であると考えられる。ペバシズマブ中止後に治療の影響が減少するのであれば、その後の評価時点も含めることで、これらの治療レジメンにおける初期の差を洗い出すことができる。第 7 サイクルより前に治験薬の投与を中止する患者は、比較的少ないと予想される。この仮説を評価する目的において、ペバシズマブを投与する 2 つのレジメンでの総用量はこれらの時点まで同一であるため、CTB5 群または CTB+ 群のいずれかに割り付けたすべての患者の平均スコアを合計し、標準レジメン (CT) と比較する。

$H_{02}: T_{CT} = T_{CTB+}$: CT 群と CTB+ 群の自己採点式 TOI スコアを比較する主要解析では、第 13、第 21 サイクル (最後の治療サイクル) 前の評価スコアに着目する。ペバシズマブ長期投与が TOI スコアに及ぼす累積影響が存在するとすれば、これらの時点で既に明らかになっていると思われるため、これら

の時点が適切であると考えられる。この比較では、投与した治験薬の用量にかかわらず、CT 群または CTB+群のいずれかに割り付けた患者のみを検討する。

$H_{03}: T_{CTB5} = T_{CTB+}$: CTB5 群と CTB+群の自己採点式 TOI スコアを比較する主要解析では、第 13、第 21 サイクル（最後の治療サイクル）前の評価スコアに着目する。ベバシズマブ長期投与が TOI スコアに及ぼす累積影響が存在するとすれば、この時点で既に明らかになっていると思われるため、これらの時点は適切であると考えられる。この比較では、投与した治験薬の用量にかかわらず、CTB5 群または CTB+群のいずれかに割り付けた患者のみを検討する。

転帰の多重性

上記 3 つの QOL 仮説 (H_{01} 、 H_{02} 、 H_{03}) のタイプ I 全エラーは、5%（両側）に制限される。複数の仮説を説明するため、タイプ I エラーを各仮説に均等に割り付ける。具体的には、治療群を比較する際、両側検定では有意水準を 0.0167 (0.05/3) に設定する。

情報の欠損

患者の死亡、服薬不遵守、非来院、患者の非識字は、情報の欠損をもたらすことがある。いかなる状況でも、個々の患者の 1 つあるいは複数の QOL 評価が欠損する可能性がある。特に患者を繰り返し評価するような研究では、情報の欠損は厄介な問題である。欠損データを減らすため、データ管理手法を用いる。この目的を達成するため、患者を本治験に登録し次第、各患者に必要な QOL 評価の日程を記載した予定表を、患者の担当医療機関に送付する。また、病院職員は、次の QOL 評価を忘れずに行うために、GOG のウェブフォーム追跡システムを利用する。

年 2 回のグループ会議では、データ管理者と看護師に本治験の目的を説明し、欠損のない完全な評価を得ることの重要性を強調するプレゼンテーションを行う。治験の連絡担当者は、治験全体を通じての質問に答える役割を担う。

FACT-0 は、スペイン語版と英語版がある。文章を読めない、または読むことが困難な女性は、本治験の QOL 調査に参加しなくてもよいものとする。また、本治験の QOL 調査への参加を希望しない女性は、治験の治療部分への適格性を維持したまま、QOL 調査への参加を拒否することができる。

TOI の採点

個々の評価において、1 つまたは複数の項目に答えなくてもよいものとする。半数を超えるサブスケール項目の回答が有効であれば、サブスケールスコアを計算する。項目番号 N_i のサブスケールスコア S_i を次式で計算する。

$$S_i = N_i * \frac{\sum_{j=1} (\delta_{ij} * s_{ij})}{\sum_{j=1} \delta_{ij}}$$

δ_{ij} は第 j 項目の回答が有効であれば 1、それ以外の場合は 0 で、 s_{ij} は第 j 項目の回答スコアである。FACT-0 TOI 総スコアは、サブスケールスコアの合計である。

統計学的検出力の検討

GOG は、進行卵巣癌 415 例にプラチナ製剤+パクリタキセルを 6 サイクル (21 日/サイクル) 投与する治験を終了した。女性被験者は、治療開始前、第 4 サイクル前、第 6 サイクル後とその後 6 ヶ月の時点で、自己評価式 FACT-0 を報告した (GOG-172)。治療開始前、FACT-0 TOI スコアの平均と標準偏差は、それぞれ 67.2、15.9 であった。第 4 サイクル前、第 6 サイクル後、第 6 サイクルの 12 ヶ月後の TOI スコアの平均と標準偏差は、それぞれ [66.6、15.3]、[71.7、15.6]、[82.7、14.4] であった。治療前と第 4 サイクル前および第 6 サイクル後の評価との相関は、約 0.4 であった。治療前と治療終了後 12 ヶ月の時点での評価との相関は、0.2 であった。

これらのデータを使用し、各評価時の患者の脱落を 10% と仮定する。この場合、第 4 サイクル前と第 7 サイクル前では、 H_{01} を評価する際、各治療群の平均 TOI スコアの真の差 2.5 を検出する検出力は、約 91% (10/14/08) と予想される。同様に、第 13 サイクル前と第 21 サイクル前の患者の脱落を 20% と仮定すれば、 H_{02} または H_{03} を評価する際、各治療群の平均 TOI スコアの真の差 3.5 を検出する検出力は、約 90% (10/14/08) と予想される。これらの検出力の計算は、1000 回のシミュレーションに基づいたものである。要請があれば、シミュレーションの SAS ソースコードを提供する。

11.6 ゲノムデータ解析(08/06/07)

概要

ゲノム解析の全体的目標は、まず長寿と関連する遺伝子を特定し、次にゲノムデータに基づいて予後指標を開発することである。また、ベバシズマブに有利に反応する患者を予測するゲノムマーカーが存在するかどうかを判断する。

一般に、この目的と関連する主要な課題は、a) 数多くの候補遺伝子から比較的少数の予後遺伝子を特定しなければならないこと、b) 候補遺伝子数に対して、実際に得られる組織サンプルが比較的少数であること、である。これらの課題を解決するため、この治験では、予後指標を開発するためのトレーニングデータセットと、それとは別の特徴的なバリデーションデータセットを利用する。また、この治験では、過去の治験で得られたエビデンスによって全生存期間との関連があることが示されている、比較的少数 (約 200 個) の遺伝子の発現にも着目する⁹⁶⁾。予後遺伝子やその他の遺伝子との関連も同様に評価するが、これらの解析は副次的解析の一部であると考えている。

トレーニングセットおよびバリデーションセット

本治験でランダム化したすべての患者から、組織を得ることが望ましい。とはいえ、この治験のランダム化解析に参加するために、患者は組織を提出しなくてもよいものとする。トレーニングセッ

トを構築するためには、この治験が連続的に登録した適格かつ評価可能な患者の標本を対象とし、100件以上の死亡が報告される必要がある。すなわち、年500例をこの治験のランダム化解析に登録し、そのうちの65%からこの治験のゲノム解析で解析できる組織が得られるとする。治験1年目に登録した325例(650*0.50)の集団をさらに1年以上フォローアップすると、死亡が100件以上に達し、トレーニングセットを構築できると予想される。トレーニングコホートの実際のサイズは、解析可能な組織が得られる患者の割合に応じて調節できるが、最小イベント数は固定する。

トレーニングコホートと同様の方法で、バリデーションコホートを導出する。すなわち、トレーニングコホートとバリデーションコホートは、連続的に登録し、適格で、解析可能な組織が得られる患者で構成され、一人の患者をトレーニングコホートとバリデーションコホートの両方に組み入れることはできないものとする。

ゲノム発現：スキャニング、イメージング、バックグラウンドおよびスポット強度の測定は、Affymetrix社のプロトコルに従って実施する。

予備解析：主要解析の前に予備解析を行う。予備解析の目的は、異常値を検出し、測定を標準化し、系統的错误を除去するための手順を特定することである⁹⁷⁻⁹⁹。

トレーニングデータセットの解析：これまでの研究(Park, DC, 未発表)では、高悪性度の末期卵巣癌患者において、全生存期間と相関しているというエビデンスが示された約200個の遺伝子が特定されている。この解析の主要目的は、この一連の遺伝子を精査し、精査した遺伝子に基づいて予後指標を提案することである。この目的を達成するため、各遺伝子の発現量を全生存期間に関連づける比例ハザードモデルを採用し、治験データに適用する。相関の可能性のあるマーカーを用いた多重検査に対応するためには、予後遺伝子である可能性が最も高いものを特定するため、偽発見率を制限した上で多変量順位法を利用する¹⁰⁰。具体的には、順位データセットを定義するため、トレーニングセットの各患者で観測された各リスク時間およびそれに対応する打ち切り指数を、そのトレーニングセットの発現プロファイルのいずれかに割り付ける。同様の方法で、複数の順位データセットを定義する。その後、これらの順位データセットを用いて、ランダム化された治療群別に層化した比例ハザードモデルを各遺伝子に適用する。p値の特定の棄却限界値、たとえば $\xi=0.01$ では、これらの順位データセットから偽陽性の平均数 u を計算できる。この場合、 η_ξ をp値が原データセットの ξ よりも小さい遺伝子の数とすると、平均偽発見率は u/η_ξ となる。平均偽発見率を規定値 γ 未満に制限するため、 ξ 値を変化させてもよい。

最終解析のイベント数を100件とし、 ξ を0.01に設定し、比例ハザードを仮定すると、この治験デザインでは、マーカー値が1SD異なる患者を比較する際、失敗率が正確に1.5倍増加する正規分布マーカーを検出する確率は、約92%となる。このデザインでは、ガンマ分布(形状パラメータ1~4、単位分散)として分布するマーカーを検出する確率は85~90%で、マーカー値が1SD異なる患者を比較する際の失敗率は正確に1.4倍増加する。

予後遺伝子の可能性がある遺伝子が複数特定された場合は、主成分分析 (PCA) (またはクラスタ分析) のような非検定分析を用いて、遺伝子発現データの次元を減少させる。PCA では、推定予後遺伝子の発現の全体的変動の大部分を捉える少数の変数 (主成分) を特定する。その後、これらの主成分とランダム化された治療群別に層化した多変量比例ハザードモデルを用いて、予測モデルを構築する。

予後指標のバリデーション: 主成分分析で得られた係数とトレーニングセットを用いて構築した層別多変量比例ハザードモデルを用いて、バリデーションデータセットの各患者の予後指標を計算する。予後指標と全生存期間との独立性は、バリデーションデータセットに適用した比例ハザードモデルで評価する。予後指標の比例ハザード係数は、理想的には 1.0 である。ところが、トレーニングデータの過適合の程度に応じて、この係数は 1.0 未満となる。この指標が予後指標であると考えられる場合には、指標と再発または死亡までの時間との関係を、マルチンゲール残差プロット、Schoenfeld 残差プロット、ROC 曲線、Kaplan-Meier プロットとして表示できる¹⁰¹⁾。

予測指標

疾患の経過が異なる患者のサブグループを識別するためには、真の予測指標を利用できる。予測指標は、その機能が治療特異的であること以外は、予後指標と同様に機能する。たとえば、乳癌における Her2/neu の発現は、ハーセプチンやタモキシフェンのような特定の薬剤に対する有利な反応を予測することから、予測マーカーであると考えられる。特定の治療に反応するために必要な生物学的経路を特定するようなバイオマーカーは、優れた予測マーカーである可能性がある。予測マーカーを特定する手順は、予後マーカーを特定する手順と同様である。だが、我々は、個々の転帰と関連するマーカーを特定するのではなく、特定の治療を適用したときのみ転帰と関連するマーカーの特定を試みる。言い換えれば、予測的なゲノムプロファイルを特定するため、治療と有意に相互作用する発現量に着目する。具体的には、各遺伝子について、比例ハザードモデルに発現量、ペバシズマブの指標、これらの変量の相互作用を表すための外積項を含める。有意な治療相互作用項を持つ遺伝子は、全体的な予測指標を定義する上で検討すべき予測バイオマーカーである可能性がある。トレーニング法、指標開発法、バリデーション法は、予後因子に関する前述の手順と同様である。ただし、予測マーカーを検出する統計学的検出力は予後マーカーよりも大幅に低いため、トレーニングデータおよびバリデーションデータの最小必要イベント数は増加する。

11.7 血管新生バイオマーカーの解析

治療デザインの概要

この治療のトランスレーショナルリサーチの目的は、1つまたは複数の生物学的血管新生マーカーが PFS または全生存期間のいずれかと関連するかどうかを判断し、予後指標および予測指標となりうる指標を開発することである。

予想される血管新生バイオマーカーには、CD-31、TSP-1、CD105、血管内皮増殖因子 (VEGF)、塩基

性線維芽細胞増殖因子 (bFGF)、アンジオゲニン、TGF- β 1、TIMP-1、TIMP-2、トロンボポエチン、VEGF-Dなどが含まれる。これらのマーカーの一部は、パラフィン包埋組織または血清、あるいはその両方で測定できる。本治験のこの部分で検討すべき血管新生バイオマーカーは、まだ完全に同定されていない。これらのバイオマーカーの発現量は、一部は定量的に評価し、その他は半定量的に評価される。

この治験の目的のひとつは、個々の血管新生バイオマーカーが PFS または全生存期間を予測するかどうか評価することである。本治験のこの部分では、具体的な仮説は提示しないものの、この目的に対する全般的デザインは説明できる。特定のバイオマーカーに対して、治験に登録した適格かつ評価可能な患者の副標本を特定する。患者の選択は、PFS や生存期間の転帰とは独立に行う（登録日までランダムまたは連続的に選択する）。一般に、副標本のサイズは、報告された 100 件以上の死亡（または PFS イベント）を検討する上で十分な大きさである。ただし、実際のイベント数は、検討する個々の仮説や研究費などの他の実際上の検討材料に応じて調節してもよい。比例ハザードを仮定し、解析のイベント数を 100 件とすると、マーカー値が 1SD 異なる患者を比較する際、失敗率を正確に 1.4 倍増加させる正規分布マーカーを検出する確率は約 92% で、両側検定ではタイプ I エラーが 5% に制限される。患者のバイオマーカー値が全生存期間（または PFS）と独立であるという仮説を、比例ハザードモデルで評価する。予想される交絡因子は、年齢、臨床的に測定可能な疾患、原疾患の部位、病期、組織細胞型、Grade などである。2 個または 3 個のバイオマーカーの同時評価が提案された場合には、そのデザインは個々の治験仮説に依存する。すなわち、バイオマーカーが独立であるとした場合には、個々の研究でタイプ I 全エラーを制御できる。たとえば、2 個または 3 個のバイオマーカーを対象とする研究（イベント 100 件）では、ボンフェローニ補正を用いて試験全体のタイプ I エラーを 5% 未満に制限すると、各バイオマーカーの統計学的検出力はそれぞれ 86%、78% に減少する。バイオマーカーが独立でないとした場合には、そのモデルと統計学的検定は個々の治験仮説に依存する。複数のバイオマーカーを同時に検討し、具体的な仮説が存在しない場合には、トレーニングとバリデーションの治験デザインを検討する。この手法は、以下で詳細に述べる。

この治験の第 2 の目的は、治験薬投与前に収集したサンプルから得られた複数のバイオマーカー測定値を利用して、予後指標を開発することである。もうひとつの目的は、予測指標を開発することである。予測指標は、ベバシズマブ投与を追加することで利益を受ける可能性が高い患者を特定することが望まれる。

この治験の全体的手法は、トレーニングデータセットからデータをモデリングすることで予後（および予測）指標を開発し、その後、独立したデータセットにおいて指標を検証する。予後指標を開発するためのモデリング手順を以下に記載する。予測指標を開発するための手順も同様である。

トレーニングデータセットおよびバリデーションデータセットの記述

本治験に登録した患者は、トレーニングデータセットまたはバリデーションデータセットのいずれ

かに割り付ける。トレーニングデータセットとバリデーションデータセットは、連続的に登録した適格かつ評価可能な患者のコホートで構成される。実際上の理由により、治験初期に登録した患者はトレーニングデータセットに、治験後期に登録した患者はバリデーションデータセットに割り付ける。

トレーニングデータセットは、連続的に登録した適格かつ評価可能な患者の最初のコホートで100件以上の死亡が報告された時点で、提案されたマーカーリストから予後指標を開発できる十分な成熟段階に達したと考える。

血管新生スクリーニングマーカー

これらのバイオマーカーを評価する最初の段階は、各バイオマーカーの分布とバイオマーカーペア間の相関を評価することである。極端な異常値を示すバイオマーカー値は、極端な値の原因を説明できる、検体の取扱いまたは処理の例外が存在するかどうか判断するために検討する。また、相関性の高いバイオマーカーは、モデリング法の例外をもたらす可能性があることから、特に注意する。

各バイオマーカー値と相対死亡率との単変量関係を視覚的に評価するためには、共変量としてバイオマーカーを含まない比例ハザードモデルからのマルチンゲール残差に対して、マーカー値をプロットする。区分的三次多項式、罰則付き曲線適合または局所重み付き平均のいずれかを用いて、マルチンゲール残差をバイオマーカー値に対して平滑化してもよい。これらのプロットを用いて、直線性からの逸脱を検出し、バイオマーカー値とログハザード比との関係を説明するためにより複雑なモデルが必要となる時点の評価する。検討すべき最大複雑度を判断するためには、クロスバリデーション、ブートストラッピングまたは罰則付き尤度関数を使用する。制限付き三次回帰スプラインを使用する場合、多くの関係をモデリングするためには、自由度4以下の関数が十分柔軟でなければならない。相関性の高い共変量ペアでは、これらのマーカーの関数変換の使用を検討する。たとえば、単純な方法では、比例ハザードモデルで各患者の相関性の高いバイオマーカーの合計と差を利用する（バイオマーカーペアの第1および第2主成分に対応するため）。

各患者が推定ログハザード比に及ぼす影響を評価するためには、 β 残差のプロットを使用する。これらのプロットは、異常に大きい影響を持つ患者の特定に利用できる。異常値の原因を説明できる、検体の取扱いまたは処理の例外が存在するかどうか判断するため、これらの患者を検討する。

多変量モデル

バイオマーカーのスクリーニング段階で生成したバイオマーカー値とログ相対ハザードとの関数関係を用いて、多変量モデルを構築する。いくつかの予測値を持つが過度に複雑ではない節約モデルを特定するため、バイオマーカーをモデルから削除する。クロスバリデーション、ブートストラッピング、罰則付き尤度関数を用いて、最節約性を判断する。

共変量相互作用

予後指標を構築する目的で、生物学的根拠を持つ1次共変量相互作用のみを検討する。すなわち、特定の分析法によって受容体が測定された場合に、予想されるリガンドとの相互作用のモデリングを検討する。この場合、リガンドの予後値は腫瘍中の受容体の存在に依存するとの予想が妥当である。この時点では、2次以上の相互作用は評価しないが、探索的解析（下記）で検討する。生物学的には、2種類の異なるリガンドが同じ受容体に対して競合し、一方が細胞増殖を活性化し他方が不活化するような場合に、2次相互作用が存在する。

共変量は、時間とも相互作用する。すなわち、エフェクトサイズはフォローアップ期間に依存する。時間に対する Schoenfeld 残差プロットは、このような種類の相互作用の特定に役立つ。区分的三次多項式、罰則付き尤度回帰または局所重み付き平均のいずれかで Schoenfeld 残差を時間に対して適合させることで、比例ハザードからの逸脱を視覚化できる。

欠損値

バイオマーカーの欠損値は少ないと予想される。とはいえ、部分的に欠損したバイオマーカー値により患者を除外することは、偏りが生じたりバイオマーカーの分散が人工的に減少したりする場合があるため、望ましくない。このため、欠損値を取り扱うための手順が必要である。特定のバイオマーカーの欠損値が10%以下である場合、測定された値から補完した数値を使用できる。特定のバイオマーカーの欠損値が10%超20%以下であれば、他のバイオマーカーとの相関を考慮した条件付き補完を検討する。最後に、特定のバイオマーカーの欠損値が20%以上であれば、不明値の代わりに補完値を組み込むことによるパラメータ推定値の追加的不確定性を明らかにするため、多重補完を使用できる。

外部バリデーション

バリデーションデータセットの各患者の予後スコアを、トレーニングデータセットのモデリングで得られたパラメータ推定値を用いて計算する。このスコアは、バリデーションデータセットの比例ハザードモデルでモデリングする。この後期モデルから推定された係数は、予後スコアの数値の不偏的基準となる。バリデーションデータセットの死亡（またはPFSイベント）が100件であれば、このサンプルサイズでは、指標値が1SD離れている患者で死亡率が1.4倍増加した際、指数を予測因子として正確に分類する確率は92%となる。

探索的解析

前述の予後スコアを構築する手順には柔軟性がある一方、トレーニングセットのデータの過適合を回避するため、若干制限もある。過適合は予測性の低下を導き、予後スコアの外部妥当性を低下させる。だが、最も優れた予後スコアを一貫して生成するモデリング戦略を考案することは不可能である。このため、より優れた予後スコアを特定するため、代替的なモデル構築戦略を用いて探索的解析を実施する。代替的モデリング手順のひとつは、まずクラスタ分析または主成分分析でデータの次元数を削減する。偏りを回避するためには、その後のデータモデリング手順にバリデーションデータセットからの情報を組み入れないことが重要である。その後のモデルで得られた予後スコア

を、提案される戦略で生成された予後スコアに対して評価する。バリデーションデータセットで計算される c-index を用いて、代替的な予後評価法を比較する。c-index とは、バリデーションデータセットからランダムに選択した 2 例の生存期間を、予後スコアに基づいて正確にランク付けできる確率である。c-index が 0.5 であれば予後指標は無意味で、1.0 であれば予後指標が完璧であることを示す。c-index は $D_{xy}=2*(c-index - 0.5)$ となるよう変換することがある。指数の範囲は 0 ~1 で、打ち切りデータに対する Somers 順位相関指数と類似する。

予測指標

特定の臨床イベントを経験するリスクが高い（または低い）患者を特定するためには、予測指標を使用する。予測指標は予後指標と似ているが、行われた治療にも依存する。たとえば、病期は乳癌患者の予後因子であるが、エストロゲン受容体状態は、ホルモン治療に反応しやすい、または反応しにくい患者を特定することから、予測因子である。この治験のもうひとつの目的は、血管新生マーカーから予測指標を開発することである。すなわち、解析の焦点は、患者にベバシズマブを投与した際に予後と関連するマーカーを決定することである。このため、予測指標を開発するには、前述のバイオマーカーとログ相対ハザードとの主な関連を評価するのではなく、比例ハザードモデルでバイオマーカーとベバシズマブ投与との相互作用を評価する。

12.0 参考文献

1. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. N Eng J Med 334:1-6, 1996.
2. Piccart MJ, Bertelsen K, James K, Cassidy J, Mangioni C, Simonsen E et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. J Natl Cancer Inst 92:699-708, 2000.
3. Alberts DS, Green S, Hannigan EV, O'Toole R, Stock-Novack D, Anderson P et al. Improved therapeutic index of carboplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin plus cyclophosphamide: final report by the Southwest Oncology Group of a phase III randomized trial in stages III and IV ovarian cancer. J Clin Oncol 10:706-17, 1992.
4. du Bois A, Luck HJ, Meier W, Adams HP, Mobus V, Costa S et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. J Natl Cancer Inst Sep. 3;95. (17):1320.-9. 95:1320, 2003.
5. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, Fowler JM, Clarke-Pearson D, Burger RA et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with

- optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 21:3194-200, 2003.
6. Swenerton K, Jeffrey J, Stuart G, Roy M, Krepart G, Carmichael J et al. Cisplatin-cyclophosphamide versus carboplatin-cyclophosphamide in advanced ovarian cancer: a randomized phase III study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 10:718-26, 1992.
 7. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E et al. Cancer statistics, 2004. CA Cancer J Clin 54:8-29, 2004.
 8. Yoneda J, Kuniyasu H, Crispens MA, Price JE, Bucana CD, Fidler IJ. Expression of angiogenesis-related genes and progression of human ovarian carcinomas in nude mice. J Natl Cancer Inst 90:447-54, 1998.
 9. Nakanishi Y, Kodama J, Yoshinouchi M, Tokumo K, Kamimura S, Okuda H et al. The expression of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-beta associates with angiogenesis in epithelial ovarian cancer. Int J Gynecol Pathol 16:256-62, 1997.
 10. Gasparini G, Bonoldi E, Viale G, Verderio P, Boracchi P, Panizzoni GA et al. Prognostic and predictive value of tumour angiogenesis in ovarian carcinomas. Int J Cancer 69:205-11, 1996.
 11. Hollingsworth HC, Kohn EC, Steinberg SM, Rothenberg ML, Merino MJ. Tumor angiogenesis in advanced stage ovarian carcinoma. Am J Pathol 147:33-41, 1995.
 12. Paley PJ, Staskus KA, Gebhard K, Mohanraj D, Twiggs LB, Carson LF et al. Vascular endothelial growth factor expression in early stage ovarian carcinoma. Cancer 80:98-106, 1997.
 13. Alvarez AA, Krigman HR, Whitaker RS, Dodge RK, Rodriguez GC. The prognostic significance of angiogenesis in epithelial ovarian carcinoma. Clin Cancer Res 5:587-91, 1999.
 14. Gasparini G. The rationale and future potential of angiogenesis inhibitors in neoplasia. Drugs 58:17-38, 1999.
 15. van Hinsbergh VW, Collen A, Koolwijk P. Angiogenesis and anti-angiogenesis: perspectives for the treatment of solid tumors. Ann Oncol 10 Suppl 4:60-3, 1999.