

### (3) 本治験計画の妥当性

再発卵巣がん、原発性腹膜がんに対するベバシズマブ単独投与の第Ⅱ相試験と転移性結腸直腸がんに対して行われた第Ⅲ相試験において、ベバシズマブ+標準的な殺細胞性化学療法併用群が標準化学療法単独群よりも生存期間において有意性を示したことから、本研究でも標準化学療法の併用薬剤としてベバシズマブを採用することとした。ベバシズマブに無増悪期間や全生存期間の延長の作用メカニズムがあることにより、増悪まで単剤投与を継続する有意性があり得る。しかし、標準的期間の標準的初回治療を行う場合よりも、ベバシズマブ投与によって、これまで以上の有効性があるか否かについては明らかになっていない。そこで、標準的殺細胞性抗がん剤との比較、およびカルボプラチン、パクリタキセルとの比較の2群を採用することとした。前者はベバシズマブ5サイクル併用し（ベバシズマブ併用群）、後者はカルボプラチン、パクリタキセルと化学療法を終了した後さらにベバシズマブを16サイクル追加投与し（ベバシズマブ追加投与群）、比較検討することとした。

当初、この研究はⅢ期の Suboptimal 症例およびⅣ期症例を対象としていた。その理由は、これらの症例は予後不良の進行がんであり、またベバシズマブ療法の生存に対する有効性を示す上で必要な症例数の確保が可能と考えたからである。しかし、当初18カ月間の登録は、予定した半分に満たなかった。試験参加施設を対象としたアンケート調査を行ったところ、上皮性卵巣がんや原発性腹膜がんの治療で手術を受けている患者のほとんどが Optimal 症例であり（最大残存病変の直径が1cmを超えない）、このような患者群の除外が、試験への登録に対する大きな障害であったことがわかった。また、より多くの対象患者を含めることによって、この試験の結果が、上皮性卵巣がんおよび原発性腹膜がんの大規模集団をより適切に反映することが考えられる。よって初回手術の完了時点で肉眼的残存病変のみがあるⅢ期症例に限定し、組み入れを行うこととした。肉眼的残存もなく、触知もしない場合には、再発や死亡の危険性は低いと考えられるためである。（統計解析の項を参照）。卵管の Mullerian 腺癌は上皮性卵巣がんおよび原発性腹膜がんよりはるかに少ないが、治療および予後に対する反応が類似していることから、本疾患は米国国立癌研究所(NCI)の試験においては、上皮性卵巣がんおよび原発性腹膜がんと同グループに分類されている。本試験ではこれらのがんも同様に評価する。

本治験は、平成19年度厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）研究課題名：がん領域における薬剤のエビデンスの確立を目的とした臨床研究（H19-がん臨床一般-030）、およびその後も継続的な厚生労働科学研究費補助金によるサポートを受け、日本国内では医師主導治験として実施する（米国 GOG データセンターに集約された全データから日本人症例のデータを抽出し、データの集計、統計解析を実施）。

## 8. 治験の目的

本研究はFIGO分類(International Federation of Gynecologic Oncology: FIGO, 付録 I) III期、IV期の上皮性卵巣がん、原発性腹膜がん、卵管がんに対する新しい治療法を評価するためのランダム化第III相試験である。

### 8.1 プライマリーエンドポイント

- (1) 新規にIII期（肉眼的残存病変あり）、IV期と診断された上皮性卵巣がん、原発性腹膜がん、卵管がんの女性被験者に対し、標準的化学療法であるカルボプラチン、パクリタキセル併用療法6サイクル単独 [Arm I] と比較し、標準的化学療法6サイクル+同時併用ベバシズマブ5サイクル [Arm II] が無増悪生存期間 (PFS) を延長させるかどうかを検証する。
- (2) 新規にIII期（肉眼的残存病変あり）、IV期と診断された上皮性卵巣がん、原発性腹膜がん、卵管がんの女性被験者に対し、標準的化学療法であるカルボプラチン、パクリタキセル併用療法6サイクル単独 [Arm I] と比較し、標準的化学療法6サイクル+同時併用ベバシズマブ5サイクル+ベバシズマブ16サイクル追加投与 [Arm III] が無増悪生存期間を延長させるかどうかを検証する。

### 8.2 セカンダリーエンドポイント

- (1) Arm II、Arm III双方が、Arm Iよりも無増悪生存期間で上回っていた場合、Arm IIIがArm IIに比べて無増悪生存期間を延長させるかどうかを検証する。
- (2) Arm IIあるいはArm IIIが、Arm Iよりも全生存期間を延長させるかどうかを検証する。
- (3) 重篤な有害事象や強い毒性の発現に関して、試験的治療であるArm II、Arm IIIをArm Iと比較する。
- (4) Arm I、Arm II、Arm IIIそれぞれの Quality of Life (QOL: FACT-O TOI により測定) への影響を検証する。

## 9. 治験の計画

### 9.1 治験の全般的デザインおよび計画

本治験は治験実施計画書に以下のように計画して実施した。

#### (1) 検討した治療法

被験者は表 9.1-1 に示す 3 つの Arm のうちいずれか 1 つの治療を受ける。

表 9.1-1 治療計画の概要

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

注：1 サイクル目の投与はランダムマイゼーションから 14 日以内に行う。

注：1 サイクル=21 日ごとの投与間隔、これには 6 サイクル目も含む。

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

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

注：フェーズ A からフェーズ B への移行には再登録が必要（治験実施計画書 5.1 参照）。

#### (2) 検討した患者母集団および計画された症例数

初発のステージⅢまたはⅣ期の上皮性卵巣がん、原発性腹膜がん、または卵管がん患者を対象とした。

予定登録症例数：約 90 例（国内）

#### (3) 盲検化の水準と手法

二重盲検試験

(4) 対照の種類および試験の構成

プラセボ対照 3 群比較試験

(5) 治験への割付け手法

被験者は表 9. 1-1 に示す 3 つの治療群のいずれか 1 つに同じ比率で無作為に割り付けられる。

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動的割付け法を用いる。

1) 病期

- ・全ての残存腫瘍の最大径が 1cm 以下のⅢ期
- ・すべての残存腫瘍の最大径が 1cm 以上のⅢ期
- ・Ⅳ期

2) 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。

(6) 治験期間の順序と長さ

日本における本治験予定期間は 2007 年 11 月 6 日より 2017 年 1 月 31 日とする。

(登録予定期間は 2007 年 11 月 21 日より 2010 年 10 月 30 日とする。)

すべての GOG 試験において、GOG より追跡調査終了のアナウンスがあるまで、または日本からの全登録症例が死亡に至るまで長期の追跡調査が必要となる。したがって、治験予定期間に変更があった場合には、速やかに全参加施設へ通知する。追跡調査は、治験薬の投与終了から 2 年間は 3 ヶ月に 1 回、その後 3 年目は半年に 1 回、その後は 1 年に 1 回追跡調査票を WEB より提出しなければならない。

(7) 安全性委員会、データモニタリング委員会または特別な運営・評価委員会

効果安全性評価委員会は、治験調整医師による国内で発生した重篤な有害事象の報告内容を検討し、国内施設からの登録継続の可否やプロトコル改訂に関する意見を含む今後の対応について治験調整医師に文書で勧告する。

効果安全性評価委員会のメンバーは、特定非営利活動法人 婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構 (JGOG) の効果安全性評価委員会に同じとする。

(8) 中間解析

中間解析は実施しなかった。

## 9.2 対照群の選択を含む治験デザインについての考察

再発卵巣がん、原発性腹膜がんに対するベバシズマブ単独投与の第Ⅱ相試験と転移性結腸直腸がんに対して行われた第Ⅲ相試験において、ベバシズマブ+標準的な殺細胞性化学

療法併用群が標準化学療法単独群よりも生存期間において有意性を示したことから、本研究でも標準化学療法の併用薬剤としてベバシズマブを採用することとした。ベバシズマブに無増悪期間や全生存期間の延長の作用メカニズムがあることにより、増悪まで単剤投与を継続する有意性があり得る。しかし、標準的期間の標準的初回治療を行う場合よりも、ベバシズマブ投与によって、これまで以上の有効性があるか否かについては明らかになっていない。そこで、標準的殺細胞性抗がん剤との比較、およびカルボプラチン、パクリタキセルとの比較の2群を採用することとした。前者はベバシズマブ5サイクル併用し（ベバシズマブ併用群）、後者はカルボプラチン、パクリタキセルと化学療法を終了した後さらにベバシズマブを16サイクル追加投与し（ベバシズマブ追加投与群）、比較検討することとした。

本試験は、薬効モニタリングの際での評価、増悪の評価判定、施設/後治療の決定に際して起こりうるバイアスによる無増悪期間と全生存期間の評価への影響をさけるため、プラセボ対照二重盲検第Ⅲ相試験とした。したがって、治験担当医師、被験者、研究者にも、ベバシズマブかプラセボのいずれが投与されていたか、知らされることはない。Intent-to-treat 解析を行うため、試験に参加し、後に参加不適格となった被験者に対しても、このルールを適用する。

### 9.3 治験対象母集団の選択

本試験の対象は、以下の選択基準に合致し、かつ除外基準に抵触しない患者とした。

#### 9.3.1 選択基準

- (1) 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FIGOⅢ期（肉眼的確認あるいは触知可能）、またはFIGOⅣ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。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期の中で、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。術後画像診断での測定可能病変は適格要件ではない。
- (2) 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。

(3) 必要な検査所見：

①骨髄機能：好中球数（ANC）が  $1,500/\mu\text{l}$  以上（Common Toxicity Criteria for Adverse Events v3.0（CTCAE）Grade1 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。

②血小板数： $100,000/\mu\text{l}$  以上（CTCAE Grade 0-1）。

③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 Grade1）。

④肝機能：

・ビリルビン：施設基準の上限値（ULN）の 1.5 倍以下（CTCAE Grade1）。

・SGOT、ALP：施設基準の上限値（ULN）の 2.5 倍以下（CTCAE Grade1）。

⑤神経所見：神経障害（感覚と運動）は CTCAE Grade 1 以下。

⑥血液凝固因子：PT は INR1.5 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）、APTT が上限の 1.2 倍未満。

(4) GOG Performance Status=0、1、2

(5) 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。

(6) 評価病変、もしくは非評価病変 [9.5.1 (2) 1) 参照] を有する。がん関連症状の有無は問わない。

(7) 治験実施計画書 Section7.0 で規定される登録参加前の検査を受けている。

(8) 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。

(9) 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+/-プロゲ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。

### 9.3.2 除外基準

(1) 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。

- (2) 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) 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。
- (4) 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。
- (5) 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、すなわち筋層侵潤が表層のみで、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。
- (6) 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。
- (7) 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。
- (8) 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（9.5.1 参照）。
- (9) 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。
- (10) 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。
- (11) 以下のような臨床的に重症の心血管障害があった場合。
  - ①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）
  - ②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。
  - ③New York Heart Association (NYHA) Grade II 以上のうっ血心不全（治験実施計画書 Appendix II）。
  - ④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。
  - ⑤CTCAE 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に、外科的処

置が不要で一過性の虚血症状の発現)。

⑥6 ヶ月以内の CVA の既往。

- (12) 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。
- (13) 臨床的に有意な蛋白尿患者。尿たんぱくは、尿たんぱくークレアチニン比 (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<sup>9)-14)</sup>。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。
- (14) 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:
- ①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。
  - ②本研究の参加中に大きな手術の可能性がある場合。9.5.1 (2) 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、腸瘻還納術、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。
  - ③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)。
- (15) GOG Performance Grade 3 または 4 の患者
- (16) 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 ヶ月は避妊の手段を講じなければならない。
- (17) 18 才未満の患者。
- (18) 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。
- (19) 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。
- (20) 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。

### 9.3.3 被験者の登録

被験者登録は GOG Web Menu より行う。治験責任医師または分担医師は、候補患者がある場合はまず治験調整事務局に連絡する。登録票（Fast Fact Sheet）に必要事項を記載し、事前に治験調整事務局へ FAX して一緒に適格性の再確認を行う。その後、治験責任医師または分担医師は Web より症例登録を行う。ランダム割付の結果は、Web 上で確認することができる。

### 9.3.4 患者の治療または評価の打ち切り

#### (1) 治験の中止または中断

治験責任医師は、以下に示す規準に従い、日本国内で実施する本治験を中止または中断せざるを得なくなった場合は、治験実施施設の長および医薬品医療機器総合機構に連絡する。治験責任医師は、該当する施設の治験審査委員会（または IRB）に速やかにその旨を文書で通知し、詳細を説明する。

治験責任医師または治験分担医師は、被験者に速やかにその旨を説明し、的確な事後処理を行う。

#### (2) 中止または中断の規準

- 1) 治験薬投与の安全性または有効性に関する重要な情報が得られ、GOG が治験継続を不可能と判断した場合
- 2) GOG の Independent Monitoring Committee または日本国内における本治験の効果安全性評価委員会が試験継続を不当と判断した場合
- 3) その他、治験の途中で治験全体を中止または中断せざるを得ない理由が生じた場合

本治験では、独立行政法人国立病院機構神戸医療センターにおいて治験責任医師の異動を理由に IRB で治験中止が審議され、了承された（2008 年 9 月 17 日）。

## 9.4 治療法

### 9.4.1 治療法

治療法の概要を表 9.1-1 に示した。

本治験の 1 サイクルは 21 日とする。

各治療群ともフェーズ A レジメンでは、化学療法は投与初日から 21 日ごとの 6 サイクル投与、ベバシズマブ/プラセボは 2 サイクルから開始して 21 日ごとの計 5 サイクル投与と

する。フェーズBレジメンでは、ベバシズマブ/プラセボは21日ごとに7~22サイクルの投与とする。

化学療法はパクリタキセル 175 mg/m<sup>2</sup>の IV 3時間投与に続いてカルボプラチン AUC=6 IV を30分で投与する（注:特別な場合に限りドセタキセル 75mg/m<sup>2</sup> IV 1時間投与をパクリタキセルの代わりに用いる。パクリタキセルおよびカルボプラチンの投与量は5mg刻み、ドセタキセルの投与量は1mg刻みで最も近い値としてもよい。治療開始後、10%以上の体重の増減があった場合に限りパクリタキセルおよびドセタキセルの投与量を再計算するべきである。

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

ベバシズマブ/プラセボは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行なう。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行なうこととする。

#### 〔設定根拠〕

##### (1) ベバシズマブと殺細胞性抗がん剤との併用療法について

他の固形癌腫における前臨床試験や近年の第II、第III相試験において、ベバシズマブとの併用は通常の殺細胞性抗がん剤の抗腫瘍効果に相乗的に影響することが示されている<sup>15, 16)</sup>。

##### (2) 殺細胞性抗がん剤の最適投与回数

進行卵巣がんの第III相試験では初回化学療法として6-8回が通常行われる。最適な投与回数については定義されていないが、4サイクルを超えた投与が、長期に予後を延ばすという証拠はない。白金製剤とパクリタキセル併用療法の治療期間についてはプロスペクティブな評価は行われていない。今までのデータから、臨床的に適当と考えられる範囲の6-8サイクルの投与が、長期の病気のコントロールを図るにあたり重要なインパクトをもつとはいえない、と結論付けるのは合理的である。現在のところ、dose intensity、蓄積投与量、治療サイクル数が、白金製剤とパクリタキセル併用の初回療法後の長期的な予後に与える影響を示すプロスペクティブなデータはない。しかしながら、白金製剤とパクリタキセル併用療法を従来の6サイクルを超えて施行すると、重篤な有害事象が増加することがわかっている。蓄積毒性による血小板減少や、カルボプラチンによる重篤な過敏症、パクリタキセルによるより重篤な末梢神経障害の発現も増加する。上記に示す総合的理由から、最近の臨床試験で導入化学療法は6サイクルに設定されている。

##### (3) ベバシズマブ初回投与の時期

この臨床試験では、ベバシズマブによる、投与前より存在する創部への影響を考慮し、

ベバシズマブ/プラセボ投与をカルボプラチンとパクリタキセル併用療法の 2 サイクル目から開始する。

#### (4) パクリタキセルの代用としてのドセタキセルの使用

GOG Protocol 0111<sup>17)</sup>と European trial<sup>18)</sup>の報告により、進行上皮性卵巣がんと原発性腹膜がんの標準初回治療はパクリタキセルとカルボプラチンが選択されるようになった。しかし、この臨床試験へ参加した適格患者の 5%はパクリタキセルの継続が困難な末梢神経障害や対応できないような急性の過敏反応を示すことが予想される。

ドセタキセルは新しいタキサン系薬剤であり、パクリタキセルに比べ神経障害も軽い。また、パクリタキセルの再投与もうまくいかず、安全ではないような重症急性過敏症患者に対して、ドセタキセルはパクリタキセルの代用として安全に使用できる。

有効性の面からも、卵巣がんや原発腹膜がん患者の治療としてパクリタキセルと同等の治療であることが証明されている<sup>19-24)</sup>。

### 9.4.2 治験薬の同定

#### (1) 治験薬

##### 1) パクリタキセル (NSC #673089)

##### 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 の精製したクレモホル<sup>®</sup>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。

##### 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。

##### 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。

供給元：

商品としてはブリストル・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。

2) カルボプラチン (パラプラチン-NSC #241240)

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。

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。

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。

供給元：

商品としてブリストル・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。

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

成分・含量：

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。

#### 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。

#### 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℃～8℃)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。

#### 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。

#### 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。

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。

## (2) 治験薬の外観

### 1) 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)

### 2) 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)

## (3) 治験薬の提供

1) ベバシズマブ/プラセボの提供は NCI が行う。

治験薬提供者：

Pharmaceutical Management Branch (PMB), Cancer therapy Evaluation Program (CTEP),  
Division of Cancer Treatment and Diagnosis (DCTD), National Cancer Institute (NCI)  
6130 Executive Blvd, Executive Plaza North  
Rockville, MD 20852 USA

2) 治験薬は、被験者登録を行った後に被験者単位で(原則として 1 被験者につき 2 回)、

NCI より各治験実施施設へ直接輸入される。輸入の手順を含む治験薬の取り扱いについては、別途定める標準業務手順書（SOP）に従って行う。

3) 各治験実施施設の治験薬管理者は、治験薬管理表を作成の上、ベバシズマブ／プラセボの使用状況および治験の進行状況を把握する。

4) ベバシズマブ／プラセボの使用済みのバイアル及び未使用のバイアルは、モニター立会いのもと各施設で破棄し、返却は不要とする。

#### (4) 治験薬の管理

##### 1) 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“NC II investigational Agent Accountability Record”を用いて慎重に管理しなければならない。“NC II 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。

##### 2) 薬剤転用の禁止

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。

##### 3) 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。

#### 9.4.3 治療群への患者の割付け方法

被験者は表 9.1-1 に示す 3 つの治療群のいずれか 1 つに同じ比率で無作為に割り付けられる。

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け法を用いる。

##### 1) 病期

- ・全ての残存腫瘍の最大径が 1cm 以下のⅢ期
- ・すべての残存腫瘍の最大径が 1cm 以上のⅢ期
- ・Ⅳ期

##### 2) 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。

#### 9.4.4 治験における用量の選択

パクリタキセル 175 mg/m<sup>2</sup> の IV 3 時間投与に続いてカルボプラチン AUC=6 IV を 30 分で投与する (注:特別な場合に限りドセタキセル 75mg/m<sup>2</sup> IV 1 時間投与をパクリタキセルの代わりに用いる。パクリタキセルおよびカルボプラチンの投与量は 5mg 刻み、ドセタキセルの投与量は 1mg 刻みで最も近い値としてもよい。治療開始後、10%以上の体重の増減があった場合に限りパクリタキセルおよびドセタキセルの投与量を再計算するべきである。ベバシズマブ/プラセボは 15mg/kg を IV 投与する。ベバシズマブ/プラセボの投与量は 5mg 刻みとし、最も近い値としてもよい。治療開始後、10%以上の体重の変化があった場合にはベバシズマブ/プラセボの投与量を再計算するべきである。

投与量の変更規定の詳細については治験実施計画書 Section 6.0-6.7 参照。

#### 9.4.5 各患者の用量の選択および投与時期

##### 9.4.5.1 投与量計算の際の生物学的配慮

GOG 化学療法マニュアルにしたがい、パクリタキセルとドセタキセルの投与量計算に用いる最大の体表面積を最大で 2.0 m<sup>2</sup> とする。

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

##### 9.4.5.2 カルボプラチンの投与量

Jellife 式からの予測 GFR 値 (注) を用いてカルバートの計算式 [Carboplatin dose (mg)



= target AUC × (GFR + 25)] にしたがって目標とする Area under the curve (AUC) 値のカルボプラチン投与量を計算する。

カルボプラチンの初回投与量は予測 GFR を用いて計算されなければならない。新規の尿路閉塞やその他の CTCAE Grade2(血清クレアチニン値>1.5×ULN)以上の副作用がなければ、次サイクル以後のカルボプラチン投与量は再計算しないが、9.4.5.5 に述べるような投与量の変更には従うものとする。

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

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

$$Ccr = 0.9 \times \{9.8 - [0.8 (age - 20)]\} / Scr$$

Ccr : クレアチニンクリアランス (ml/min)

Age : 年齢 (from 20-80)

Scr : 血清クレアチニン (mg/dl)

#### 9.4.5.3 ベバシズマブ/プラセボの投与量

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

#### 9.4.5.4 投与順序および投与時期

- ・パクリタキセルは 3 時間で投与する。即時型で過敏症のアレルギー反応のリスクがあるためパクリタキセルは他の化学療法剤に先立って投与するべきである。(注: パクリタキセルの代わりにドセタキセルを投与する際には 75mg/m<sup>2</sup> を 1 時間で IV 投与する)カルボプラチンはパクリタキセル(あるいはドセタキセル)に引き続いて 30 分で IV 投与する。
- ・ベバシズマブ/プラセボはカルボプラチンの投与に引き続いて IV 投与する。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。治験担当医師による薬剤投与指示には、患者氏名、患者の GOG ID 番号、フェーズ番号 (A もしくは B) およびサイクル番号が含まれていなければならない。各投与の前に、治験薬が治験実施計画書番号 GOG-218、患者 ID 番号およびフェーズ (A もしくは B) が専用のものであるかを確認すること。ベバシズマブ/プラセボの投与中はアナフィラキシー反応に対する警戒が必要である。BOLUS で投与してはならない。初回の投与は 90 分かけて行う。問題なければ 2 回目は 60 分で投与可能である。2 回目の投与でも問題なければその後は 30 分での投与が可能であ

る。

#### 9.4.5.5 投与量の変更規定

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

すべての変更は初期投与量に関連しており、適切な薬剤の投与レベルと指針は以下に従った。投与量の変更規定の詳細については治験実施計画書 Section 6.0-6.7 参照。

- ・ 血液毒性の一般的なガイドライン
- ・ 血液検査値の最低値
- ・ ドセタキセルの投与レベル
- ・ 血液検査値の回復の遅延
- ・ 非血液毒性

#### 9.4.6 盲検化

本試験は、薬効モニタリングの際での評価、増悪の評価判定、施設/後治療の決定に際して起こりうるバイアスによる無増悪期間と全生存期間の評価への影響をさけるため、プラセボ対照二重盲検第Ⅲ相試験とした。したがって、治験担当医師、被験者、研究者にも、ベバシズマブかプラセボのいずれが投与されていたか、知らされることはない。Intent-to-treat 解析を行うため、試験に参加し、後に参加不適格となった被験者に対しても、このルールを適用する。

重篤な有害事象が発生し、試験の責任者が被験者の安全のためには盲検を解除したほうが良いと判断した場合にのみ、ブラインドが解除される。たとえ増悪した後でもブラインドを保つことは、ブラインドを解除することによって予後が改善するというエビデンスがないことを根拠に正当化される。例えば、以前にベバシズマブを使用したことがあるからといって、次にベバシズマブやその他の VEGF 標的薬を使用しないほうが良いというエビデンスもない

#### 9.4.7 前治療および併用療法

##### (1) 前投薬

##### 1) パクリタキセル

パクリタキセル投与時のすべてのサイクルにおいて過敏反応の危険性を減らすために1時間前に前投薬治療を行うことが推奨される。前投薬治療は、デキサメタゾン（経静脈

または経口)の投与、ヒスタミンH1ブロッカー(ジフェンヒドラミン25-50mg 静注または経口、または同等薬剤)投与、ヒスタミンH2ブロッカー標準量投与(シメチジン、ラニチジン、ファモチジンなど)の投与である。

ベバシズマブ/プラセボによる過敏反応が観察された場合には次の2)に示すような前投薬を考慮すべきである。

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

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

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

#### 3) ドセタキセル

パクリタキセルの代わりにドセタキセルを投与する際にはすべての投与サイクルにおいてデキサメサゾン 8 mg 経口投与を前日夕、当日朝、当日夕の3回(計24mg)、ヒスタミンH1ブロッカー(ジフェンヒドラミン 25-50mg 経静脈あるいは経口投与、あるいは他の同量のH1ブロッカー)をドセタキセル投与の1時間前に投与することが推奨される。ドセタキセルは初回投与量  $75\text{mg}/\text{m}^2$  を1時間で静注する。

ベバシズマブ/プラセボによる過敏反応が観察された場合には2)に示すような前投薬を考慮すべきである。

#### 4) 制吐剤

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

- ・オンダンセトロン 8-32 mg 経静脈投与およびデキサメサゾン 10-20 mg 経静脈投与を化学療法の30分前に行う。
- ・または、グラニセトロン  $10\text{ mcg}/\text{kg}$  経静脈投与(あるいは2 mg 経口投与) + ロラゼパム 0.5-2.0 mg 経静脈投与を化学療法の30分前に行う。

### (2) 併用療法

#### 1) 併用禁止治療

病状の進行が認められる前に以下に示す治療を行うことは禁止する。

- ・病変の再評価あるいは病変の切除を目的とした手術
- ・たとえ適応があってもプロトコルに規定されていない抗腫瘍薬を用いることは

できない。それらの薬剤には殺細胞性の薬剤、生物学的薬剤、ホルモン剤、放射線治療などが含まれる。

#### 9.4.8 治療方法の遵守

各治験実施施設の治験薬管理者は、治験薬管理表を作成の上、ベバシズマブ/プラセボの使用状況および治験の進行状況を把握する。

ベバシズマブ/プラセボの使用済みのバイアル及び未使用のバイアルは、モニター立会いのもと各施設で破棄し、返却は不要とする。

#### 9.5 有効性および安全性の項目

##### 9.5.1 有効性および安全性の評価項目およびフローチャート

表 9.5-1 に示す観察と検査を行い、適切な用紙に記録する。

表 9.5-1 有効性および安全性の評価項目のフローチャート

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	
観察と検査	新規 研究 治療前						2年間は3ヶ月毎、 3年間は6ヶ月毎、 その後は1年毎
現病歴	1		19, 20			19, 20	X
血圧	1	2	19		19		X
有害事象調査	3		X			X	X
血算/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