

Form T (Common Toxicity Reporting Form)#	2	継続サイクル開始時	1	SEDES にて提出
Form D2M (Solid Tumor Evaluation Form)#	2	臨床効果判定時	1	SEDES にて提出
Form BMR (Biomarker Reporting Form) ±	2	手術前、サイクル前毎、フォローアップ時	1	SEDES にて提出
Facto-0**** (Scantron Form)	2	手術前	1	手術群へランダム割付された場合、オリジナルの Scantron Form を SDC へ郵送
Facto-0**** (Scantron Form)	2	1, 3, 6 サイクル開始前と化学療法開始後 6, 12 カ月	1	オリジナルの Scantron Form を SDC へ郵送
Form SRGSTAT (Surgical Status Form)	52	登録	1	SEDES にて提出
Form Q0 (Treatment Completion Form)	2	治療完了後		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

* SDC 電子データ入力システム (SEDES) 経由で提出しない場合の GOG 統計・データセンターに提出すべきコピー数 (原本を含む)。SEDES 経由で提出された Form のコピーは不要。SEDES 経由で提出する Form を郵便またはファックスで送らないこと。

** GOG 病理委員会による中央判定のために病理プレパラートが必要。詳細は Section 7.4 参照。

*** 腫瘍減量手術にランダム化した患者は手術後に提出する。

**** Scantron QOL Form の原本と表紙を GOG 統計・データセンターに提出する。腫瘍減量手術にランダム化割付された患者は手術前および化学療法開始前に評価を行う。

± 連続 CA-125 値は Form BMR に記録すること。

プロトコルに示された理由またはそれ以外の理由で個別の試験薬の用量変更または中止が必要になった場合、全試験薬の中止または他の抗がん療法の開始まで Form D2R、T および D2M を継続して提出する。

o 二次的腫瘍減量手術にランダム割付された患者のみ必要。

▽ 二次的腫瘍減量手術にランダム割付された患者に必要。Appendix III (08/04/08)

f 検体移管用書類 (SP Form) は、検体が研究用に提出されるかどうかに関わらず、SEDES を用いて GOG 統計・データセンターにオンラインで提出しなければならない。

† FT01 と記入済み SP フォームの GOG 組織バンクへの輸送、および患者フォームスケジュールに記載したオプションの FT02 の SP フォームの入手法の重要な詳細は、プロトコル Section 7.31 のクイックスキャン要約の脚注 3 および Appendix III の Section IX を参照。

‡ FR01、RR01 などの手術検体およびオプションの最優先検体 (FN01、RN01、SB01、PB01) とその SP フォームの GOG 組織バンクへの輸送の重要な詳細は、プロトコル Section 7.31 のクイックスキャン要約の脚注 6 および Appendix III の Section IX を参照。

‡‡ WB01 とその SP フォームの GOG 組織バンクへの輸送の重要な詳細は、プロトコル Section 7.31 のクイックスキャン要約の脚注 7 および Appendix III の Section IX を参照。

本試験は略称臨床データシステム (CDUS) Version 3.0 によりモニターされ、CDUS データは電子媒体により 3 カ月毎に CTEP に提出される。

本試験において、GOG CRF にて報告する有害事象については、定義およびグレーディングに Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0 (CTCAE v3.0) を使用する。GOG CTCAE v3.0 マニュアルは、GOG member web site (<https://gogmember.gog.org> のマニュアル下) より入手可能である。また、リクエストがあれば、この試験に患者登録をした施設へ郵送する。(09/26/11)

11.0 統計学的検討

11.1 ランダム化(10/01/12)

本試験に登録された患者は 2 種類の全身治療のいずれかに割り付けられ、また登録された患者の一部はランダムに外科的介入に割り付けられる。すなわち、全患者は以下の全身治療のひとつにランダムに割り付けられる。(8/28/2011 以降に登録されたすべての患者は、腫瘍減量手術を行うか否かをランダム化割付によって決定される。これらの患者は、試験に登録する前に以下に示す全身治療のいずれかを選択し、決定する。)(08/29/11) (12/19/11)

11.11 **CT** : 毒性または進行により治療の早期中止が必要にならない限り、21 日毎のカルボプラチン (AUC 5) + パクリタキセル (175 mg/m²) の標準治療を最大 8 サイクル。

11.12 **GC** : 毒性または進行により治療の早期中止が必要にならない限り、day1 のカルボプラチン (AUC 4) + day1 および day8 のゲムシタビン (1000 mg/m²) の標準治療を最大 8 サイクル。

11.13 **CTB** : 標準治療とベバシズマブの併用を最大 8 サイクルした後、進行または毒性により以降の治療を中止するまでベバシズマブ維持療法。

11.14 **GCB** : 標準治療とベバシズマブの併用を最大 8 サイクルした後、進行または毒性により以降の治療を中止するまでベバシズマブ維持療法。

二次的腫瘍減量手術の候補には、同意を得た後ランダム化された手術を行う。

11.15 腫瘍減量手術実施せず。

11.16 全身治療開始前に腫瘍減量手術を実施する。

治療が予後分類毎に同等に配分されるような手順を使用する。本試験の予後分類は初回の化学療法終了から本試験への登録までの期間 (6~12 カ月 vs 12 カ月超) で規定する。特に手術の候補でないか、手術を拒否した患者については、2 つのうち 1 つの全身治療が治療ブロック内で同じ確率で割り付けられる (この文章は、8/29/2011 以前に登録された患者に適用される。これ以降の患者は、CT、GC、GCB または CTB のいずれかを全身治療として選択する)。ランダム化割付された腫瘍減量手術に同意した患者には、手術の場合と同様に全身治療が治療ブロック内で同じ確率で割り付けられる。患者の試験への登録が完了するまで治療の割付けは伏せておく。中間報告書および最終報告書には、割り付けられた治療の遵守状況および試験への適格性にかかわらず登録した全患者を含める。(08/29/11)

11.2 有効性および安全性の測定

治療効果評価のための主要な観察項目は次のとおりである。

11.21 有効性の主要評価項目 : 全生存期間

11.22 有効性の副次的評価項目 : 無増悪生存期間 (PFS)

11.23 安全性の評価項目 : 有害事象の頻度および重症度 (有害事象共通用語規準 (Common Terminology Criteria for Adverse Events : CTCAE) v3.0)

11.3 治療の有効性

タイプ I 全エラー：本試験には 2 つの主要目的がある。第 1 の目的は、カルボプラチンとパクリタキセル単独に比較してベバシズマブの併用により全生存期間が延長するか否かを判定することである。第 2 の目的は、腫瘍減量手術が全生存期間を延長するか否かを判定することである。試験デザインでは中間解析における 2 つの目的それぞれの (片側) タイプ I エラーを 2.5% と設定している。

標準治療による生存期間の予想中央値：過去の試験で、減量手術を行わずプラチナ-タキサン療法で治療したプラチナ感受性患者の予想死亡率は 1 年当たり約 37.8% であることが示されている (生存期間中央値 = 22 カ月)。

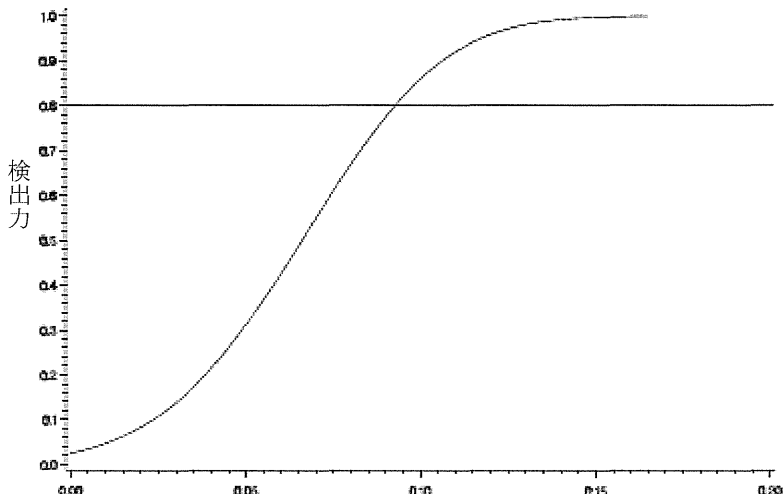
全身治療の有効性評価の目標患者数

試験のこの部分における目標患者数は 660 人とする。年間 240 人の適格患者が GOG 治療施設で登録できると予想される。したがって、目標患者数に到達する予想期間は 2.75 年である。予定数に到達後の追跡調査期間として追加の 1.5 年を予定している。

生物学的療法の有効性を評価する統計学的検出力：本試験の主要目的は、標準治療 (CT) に比較してベバシズマブ追加 (CTB) により全死亡率が低下するか否かを判断することである。帰無仮説： $H_{01} : \Delta_{01} = \lambda_{CTB} / \lambda_{CT} \geq 1$ を評価する。なお λ はそれぞれの治療法の死亡率である。ランダムに割り付けられた治療別に分類した全患者を対象にして、ログランク検定により治療法を比較する。この比較には、8/28/2011 以降に登録された患者は全身治療を選択しているため含まない。予定の中間解析におけるこの比較のタイプ I エラーは 2.5% (片側) までとする。ログランク検定は、二次的腫瘍減量手術の状況 (腫瘍減量手術群にランダム化 vs 二次的腫瘍減量手術を実施しない群にランダム化 vs 二次的腫瘍減量手術の候補ではないまたは同意しない群)、および本試験登録前の無治療期間 (6~12 カ月 vs 12 カ月超) で層別化する。(08/29/11) (12/19/11)

ベバシズマブ含有治療法により全死亡率が対照治療法に比較して 25% 低下した場合、臨床的意義があるとみなす。比例ハザードを仮定すると、この効果の大きさは、予想される 22 カ月 (中央値) 以上生存率の 9.5% 増加に相当する (50% vs 59.5%)。この効果の大きさを検出する可能性を 81% とするために、標準治療 (CT) に割り付けられた患者で報告される死亡が 214 人以上 (214/330=0.65) であれば、試験は全身治療法の最終解析に十分とみなす。対立仮説が正しければ、最終解析時の予想総死亡数は 394 人である。生物製剤含有療法を対照治療法と比較する検出力曲線を図 1 に示す。

全身治療：予想される 22 カ月以上生存率増加の検出力



予想される 22 カ月以上生存率の増加

図 1

統計学的検出力 - 腫瘍減量手術の有効性評価：腫瘍減量手術が全生存期間を改善しないという仮説 ($H_{02} : \Delta_{02} = \lambda_{\text{手術}} / \lambda_{\text{手術なし}} \geq 1$) を評価するために、手術候補とみなされランダム化された外科治療に同意した患者のみをこの解析の対象とする。腫瘍減量手術の有効性を評価するために、遵守状況または実際の腫瘍減量の程度にかかわらず、患者をランダムに割り付けられた外科治療別にグループ化する。化学療法/生物学的治療 (CT vs CTB vs CG vs CGB)、および本試験登録前の無治療期間 (6~12 カ月 vs 12 カ月超) で層別化して、ログランク検定によりこの仮説を評価する。タイプ I エラーは中間解析でのエラーを含め片側 2.5%までとする。(08/29/11) (10/01/12)

本試験で手術に登録 (ランダム化) された患者で死亡が 250 人以上報告されれば、本試験は腫瘍減量手術の仮説 H_{02} の解析に十分とみなす。腫瘍減量手術により実際に死亡率が 30%低下する場合、この目標患者数は 80%の検出力を示す。この治療効果の大きさは 22 カ月以上生存率の 11.5%上昇 (50%から 61.5%) に相当する。本試験目的の検出力曲線を図 2 に示す。このコンポーネントのために予想される全登録症例数は、本試験において 360 人である。(08/29/11)

本試験における手術群の組み入れ期間延長に伴う統計学的考察の補遺

11/1/2011 現在、114 症例が本試験の手術群へ登録され、17 名の患者が死亡している。予定していた手術群への合計登録症例数は 360 症例である。2010 年には 35 症例が登録され、2011 年には 34 症例が登録される計画である。すなわち、年間登録症例数が 35 症例/年であることが今後予想されるので、本試験は 7 年間 (2018 年 11 月) で目標症例数達成することが予測される。8/28/2011 以降に登録される患者は腫瘍縮小手術がランダム化割付により決定される。これらの患者は標準療法のカルボプラチン - パクリタキセルのレジメンを受け、ペバシズマブの追加をするかどうか選ぶことができる。

現時点での GOG-0213 のデータによると死亡に関する周辺ハザード率はおよそ 0.021/月である。ハザードが試験期間中で一定であると仮定すると、既に手術群に登録された 114 症例で登録終了の場合、予想される死亡者数は 97.4 名である。そして、今後登録される全患者の死亡率が同様であると仮定すると、シンプソンの法則 (Schoenfeld, Biometrics 1983) を利用し、今後 7 年間に登録され登録終了時に死亡している患者数を予測できる。(死亡例：130.1 名) 従って、目標症例数達成時の予測される死亡症例数は $97.4 + 130.1 = 227.5$ となる。さらに、目標症例数達成 9 ヶ月後の予測される死亡症例数は $100.2 + 150.0 = 250.2$ となり、最終解析に必要な死亡症例数に近い数値となる。

従って、本試験の手術群への登録達成予定日は 2018 年の秋となる。最終解析に必要となる死亡症例数 (死亡例：250 名) は、目標症例数達成から約 1 年後になると予想される。目標登録症例数達成前に最終解析に必要となる死亡症例数が確認された場合は、目標症例数達成前に登録は終了となる。上述の予定されていた解析および出力計算に関しては、本登録計画改訂による変更はない。(12/19/11)

手術仮説：予想される 22 カ月以上生存率増加の検出力

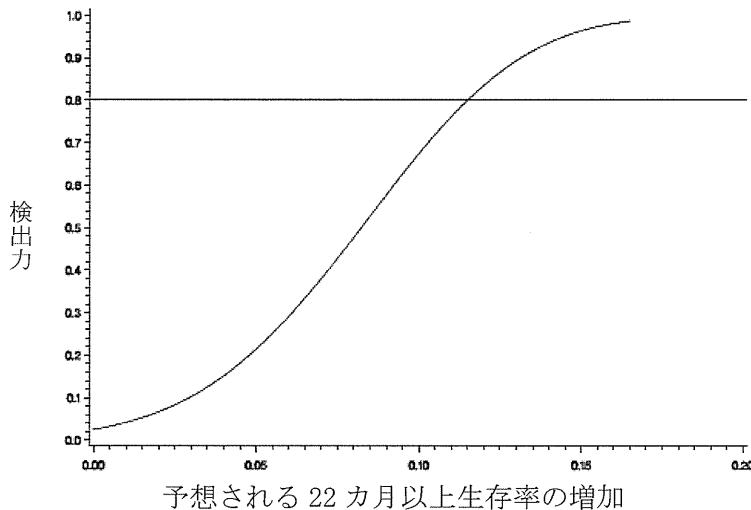


図 2

本試験の手術部分に参加する患者数は、手術の候補でランダム化割付された外科治療を受ける意志のある患者の割合に依存する。目的 1 の目標患者数 (660 人) が達成され、手術候補でないか手術に同意しない患者がごく少数であれば、(目的 2) 腫瘍減量手術へのランダム化のみを考慮すればよい。すなわち、患者の募集は継続するが、全身治療へのランダム化を中止し、外科的介入へのランダム化のみ継続し、その時点で補助化学療法について決定する。化学療法の目的が解明されている場合、その知見の「成功群」の治療法を選択する。これが不明の場合は、対照群のパクリタキセルとカルボプラチンにベバシズマブを併用または併用しない補助療法を行う。360 人以上の患者が本試験の手術部分に登録する必要があると予想される。(08/29/11)

中間解析: CT 治療に (8/29/2011 より前に) ランダム化割り付けされた全患者で 110 人以上の死亡 (本試験の全身治療部分の全情報の約 50%) が報告された時点で、中間解析を予定する。中間解析の実際の実施時期は必要事象数が発生後の直近に予定されるデータモニタリング委員会 (DMC) と同時に実施する。年に 2 回の DMC 会議は毎年 1 月と 7 月に開催される GOG Business Meeting に合わせて開催され、その具体的な日付は試験の結果情報のない状況で設定される。(10/01/12)

中間解析で治療の有効性評価を実施する。O'Brien と Fleming⁸³ らの逐次境界に似た Lan と DeMets⁸² が提案したアルファ消費関数を使用して、中間解析に使用する臨界値を計算する。中間解析時点で得られる情報の割合は、CT 治療にランダムに割り付けられた患者中の観察死亡数と最終解析に必要な総予定死亡数の比として計算する。例えば、情報時間の 55% の時点で中間解析が行われる場合、上記の層別ログランク検定を用い、中間解析の臨界 p 値を 0.0082、最終解析の臨界 p 値を 0.0475 に設定して H_{01} を評価する。(08/29/11)

H_{02} もこの中間解析で同様のエラー消費関数を用いて評価するが、この評価の臨界値は、試験のこの部分に登録される患者中の死亡報告数と最終解析に必要な総死亡数との比として計算される情報の割合に基づく。最後に、 H_{02} の 2 回目の中間解析は、予定死亡数の 50% 以上が報告された時点で実施する。この評価の臨界値は上記の中間解析における消費のタイプ I エラーであるエラー消費関数とこの中間解析時点で報告される実際の死亡の割合に基づく。

H_{01} (または H_{02}) の全情報時間の約 50% の時点で実施する中間解析では無益性解析も行う。試験の目的が全生存期間を延長する介入を特定することであるため、中間解析時点の補正ハザード比により試験的介入 (CTB または腫瘍減量手術) の生存期間が対照治療 (それぞれ CT、外科的介入なし) に比較して短いことが示された場合 ($\Delta_{01} > 1.0$ 、 $\Delta_{02} > 1.0$)、試験的介入へのランダム化の中止を考慮する。この中間期の決定規則により各対比較の統計学的検出力が 1% 未満減少する。

中間解析の結果を GOG データモニタリング委員会 (DMC) で検討する。ランダム化した特定の治療法の中止を決定する際は、有害作用、治療遵守状況、無増悪生存期間、他の試験結果を考慮する。

最終解析：試験は、標準治療 (CT) に割り付けられた患者で 214 人以上の死亡が報告された時点で、 H_{01} の最終評価に十分であるとみなす。また、試験の手術部分に登録 (ランダム化) された患者で 250 人以上の死亡が報告された時点で、 H_{02} の評価に十分であるとみなす。上記ロジック検定を実施し、対応する治療のハザード比を推定する。中間解析では帰無仮説を棄却する臨界値を、Lan および DeMets (1986) が提案した O^* Brien-Fleming 型に似たタイプ I エラー消費関数を用いて補正する。

補足的最終解析：生存データには比例ハザードモデルを当てはめる。ランダム化された治療とは別に、これらの患者では過去のベバシズマブ投与、組織型、初期の全身状態 (PS)、年齢などの他の因子が生存に影響を及ぼす証拠があるため、潜在的交絡因子としてモデルに含める。人種および民族性も評価するが、これらの因子と提案する治療法との相互作用に関する明確な仮説はない。

治療とこれらの交絡因子との相互作用に関する知見がないため、治療の主要な効果を評価する前に、相互作用はないという帰無仮説を検定して治療効果の均一性を評価する。相互作用の有無のモデルを比較して尤度比検定を行う。有意水準を 5% として均一性の帰無仮説が棄却されれば、各因子内の相対治療効果および蓄積推定値の慎重な解釈の報告を保証する十分な証拠とみなす。

安全性解析：GOG データ安全性監視委員会 (DSMB) は、蓄積している有害作用の概要、重篤な有害事象 (SAE) 報告および試験治療が死因に関連する可能性のある死亡について検討する。本委員会は有効性の結果については検討しない。DSMB は患者の安全性に関連する試験の変更について勧告を行う。

有害事象の Grade および分類は CTCAE v. 3.0 毒性規準に従う。主要解析では、試験治療中およびそれ以降に発現した少なくとも試験治療に関連があるかもしれない Grade 3 以上の有害作用の相対オッズを比較する。好中球減少、貧血、血小板減少症、高血圧、タンパク尿、皮疹、胃腸毒性は予想できないが試験治療でまれな副作用ではなく、その頻度に特に注意する。安全性解析では試験治療を行った患者に注目する。年齢などの潜在的交絡因子を補正したロジスティックモデルを用いて、ランダム化した両要素の Grade 3 以上の有害作用の相対オッズが推定できる。少なくとも部分的に治療に関連すると考えられる死亡は報告して要約する。試験治療を中止した理由 (例：患者の拒否、有害作用、進行、死亡) を報告する。

11.4 QOL

主に 3 つの QOL に注目する。

11.41 二次的腫瘍減量手術を実施した患者が手術後初期に QOL の低下を感じるか。

11.42 二次的腫瘍減量手術を実施した患者の手術治療後の QOL が手術を行わない患者に比較して良好か。

11.43 カルボプラチンとパクリタキセルのみの投与を受けた患者の QOL は、これにベバシズマブを併用した患者に比較して良好か。

本試験で生活の質 (QOL) の評価に使用した主な方法は、卵巣癌患者用自己記入式 FACT-O TOI および Rand-SF 36 の身体機能 (PF) 下位尺度である。各患者に試験参加中の以下の時点でこれ

らの質問票の記入を求める。

- i. 手術前（腫瘍減量手術を行う患者のみ）、
- ii. 1 サイクル目の前、
- iii. 3 サイクル目の前（全身治療開始から 6 週間後）、
- iv. 6 サイクル目の前（全身治療開始から 12 週間後）、
- v. 全身治療開始から 6 カ月後、
- vi. 全身治療開始から 12 カ月後。

括弧内の時点は試験治療をすべて終了しない患者の評価時点を示す。

構成および内容

卵巣癌用に開発された Functional Assessment of Cancer Therapy スケール (FACT-O TOI) は、全般的な QOL スコアを測定する手段であり、身体的健康感 (7 項目)、機能的健康感 (7 項目)、卵巣癌下位尺度 (12 項目) の 3 つの下位尺度で構成される⁴³。Rand-SF 36 の身体機能 (PF) 下位尺度はこの全般的 QOL 質問票の 10 項目のサブスケールである⁴⁴。

ベースライン時の QOL スコアの記述的解析

ベースライン時の QOL データの記述統計量を計算する。これには QOL スコアの分布 (平均値、標準偏差、中央値など) の記述が含まれる。腫瘍減量手術を実施する患者以外は 1 サイクル目の治療前に記入した質問票を用いて、腫瘍減量手術を実施する患者は手術前に記入した質問票を用いて、全患者のベースライン時のスコアを計算する。したがって、手術に割り付けられた患者を含む比較では手術により時間的な交絡が生じる。

CT および CTB を受けた患者間の FACT-TOI スコアの差 : GOG-172 から入手できるデータから、本試験の計画に使用できる部分的な推定値を得ることができる。GOG-172 試験では、進行卵巣癌の女性がプラチナ製剤-タキサンをベースにした治療を 6 サイクル受けた。ベースライン時の FACT-TOI スコアの平均値および分散はそれぞれ 67.2 および 15.9 であった。ベースライン時の FACT-TOI スコアと 6 サイクルの治療後 3~6 週間の同スコアとの相関性は 0.36 であった。本試験の目標患者数は試験目的 1 に基づき、660 人 (各群 330 人) である。患者の 90% が治療開始前と 6 サイクル目の治療前の FACT-TOI スコアを報告すると予想できる。ペバシズマブが実際に 6 サイクルの治療後に患者の FACT-TOI スコアを 4.0 ポイント変化させるとすれば、両側検定のタイプ I エラーを 5% とする場合、目標患者数は共分散分析で約 91% の検出力を有す。しかし、線形混合モデルは同一個人で反復測定を行うため、より効率的で、欠測値に対応し、相関性を明らかにするため、このデータの最終解析には線形混合モデルを使用する。ただし、この解析の実際の検出力は、未知の欠測値のパターンに依存する。

手術後の Rand SF-36 の身体機能 (PF) 下位尺度の差 : この解析は、手術の候補でランダムに割り付けられた外科的介入に同意した患者を対象に実施する。腫瘍減量手術にランダム化した患者でベースライン時の PF スコアと初回サイクル前の PF スコアに差がないという帰無仮説を、対応のある t-検定を用いて評価する。PF スコアが正規分布を示さない場合、中程度の患者数において対応のある t-検定は通常頑健である。GOG-2222 のデータを予定の目的に使用することができる。GOG-2222 試験で、新たに子宮内膜癌と診断された患者が試験治療開始前に SF-36 PF サブスケールを記入した。スコアのスケールを 0~100 に変換すると、平均値および標準偏差はそれぞれ 75.9 および 27.8 であった。360 人以上の患者が試験のこの部分に適格に参加に同意すると仮定すると、両側検定のタイプ I エラーを 5% とする場合、この患者数は実際の 9 ポイントの差を検出する 87% の検出力を有す。

腫瘍減量手術を行う患者と行わない患者間の FACT-TOI スコアの差 : この解析は、手術の候補でランダムに割り付けられた外科的介入に同意した患者を対象に実施する。患者が FACT-TOI スコアを報告する時点は、二次的腫瘍減量手術群にランダム化されるか否かにより 5 または 6 以下である。時間経過中の QOL スコア平均値に治療群間でどのような差が現れるかについて特別の

仮説はない。したがって、時間経過中の QOL スコア平均値の差を表すのに線形混合モデルを用いる。すなわち、二次的腫瘍減量手術 vs 非手術にランダム化された患者間、および 3 種類の全身治療間の QOL スコア平均値の差の比較に QOL スコア平均値をモデル化する。モデルについて、治療-時間相互作用の証拠があるか、治療群間の QOL スコア平均値の差は時間に対して直線的または二次関数的に変動するかを評価する。

11.5 トランスレーショナルリサーチの統計学的検討

概要

本試験のトランスレーショナルリサーチ部分の全体的な目標は、この患者集団のどの患者が反応し、より長期の生存期間を得るかを判定するのに有用な分子・生化学的プロファイルを見出すことである。事前に特別な仮説は提示しない。試験のこの部分に関連する主要な課題は、遺伝子マイクロアレイ試験の場合と同様に、何万もの潜在的バイオマーカーから有用なバイオマーカープロファイルを発見することの実用性である。この課題は入手できる生物検体が限られることから苛立たしいものである。これらの課題に対処するために本試験では、研修用データセットを利用してバイオマーカー測定値から予後指標を開発し、異なる個別のデータセットを利用して指標の予測値を評価する。本試験で使用する分子・生化学的プロファイル解明の段階は次のとおりである。

- a) 研修用データセットに含める個々のバイオマーカーの特定。
- b) 研修セットに含まれる分子マーカーデータおよび転帰データから指標の開発。
- c) 推定予後指標の信頼性の評価。
- d) 推定予後指標の検証。

トランスレーショナルリサーチのための予想患者数

本試験の全身治療にランダム化される目標患者数は 660 人である。その 30%~50% (約 198~330 人) が二次的腫瘍減量手術の候補でそれに同意すると予想される。その半数 (99~165 人) のみが腫瘍減量手術にランダム化され、そのほとんどの症例で腫瘍減量手術中に生組織が入手できると考えられる。また、手術前に採取する血清検体も入手できる。研修用データセットの大きさとバリデーションデータセットの大きさの比は 1 : 1~3 : 1 である。

したがって、ランダム化した全身治療と手術を受けた適格かつ評価可能患者 130 人から生物検体が入手できると仮定すると、研修セットの大きさは 65~98 人、バリデーションデータセットの大きさは 32~65 人になると予想される。

研修セットおよびバリデーションセット

トランスレーショナルリサーチの主要目的のための研修用データセットは、順次登録される適格かつ評価可能患者の検体から作製し、その中で 50 人以上の死亡が報告されるようにする。検体は次第に減少するため、この要件は追跡試験では緩和する必要があるかもしれない。バリデーションコホートも研修用コホートと同様に得る。すなわち、研修用コホートとバリデーションコホートは順次登録される適格かつ評価可能患者から構成される。各患者を研修用コホートとバリデーションコホートの両方に入れることはできない。

生物学的／分子的プロファイルの同定

分類指標を確立するために、特定の技術しか利用できないわけではない。実際いくつかの分類指標が同定される可能性があるが、バリデーション段階の前に試験の主要目的に対応する単一の分類指標が選択され「最終」分類指標とみなされる。バリデーションデータセットから得られるデータは「最終」分類指標の選択には使用されない。

信頼性

分類指標は同じ試験単位で同様の結果を示さなければならない。すなわち、予後指標スコアの

高い生物検体は再評価でも高い予後指標スコアを示す必要がある。再現できない指標スコアは試験-再試験信頼性を欠く。これは他に試験でコントロールできない検体間変動の原因がある場合に起こる。

信頼性を評価するために研修セットから一部の検体を選択して再評価を行う。再検査のために研修セットから無作為に検体を選択することが望ましいが、適切な生物材料の入手可能性により、研修セットのサブセットから無作為に選択せざるを得ない可能性がある。可能であれば、試験担当者がどの検体が再試験されたか同定できない方法で確認する。これらの検体ではそのバイオマーカー（遺伝子発現、血清マーカー）が2回評価されることになる。再試験の実施には費用がかかるため、コスト、実施可能性などを現実的に配慮し、試験手順に応じて、再試験用の検体数を1ダース～数ダースで変動させる。検証段階に進める前に、再試験した検体のデータを用いて推定した指標の信頼性を評価する。再現性は臨床的に有用な分類指標の必要条件である。

検証

検証段階に進む前に、「最終」分類指標を完全に文書化（コンピューター・プログラムまたは疑似コード）する。この文書を解析に参加しないGOG統計・データセンター（SDC）の職員が再検討する。この再検討の目的は、最終分類指標が明確に規定されているかを判定することである。

c-indexを分類指標の予測能力の測定に使用する。この指標は予測転帰と実際の転帰との順位相関の強さを評価する。分類指標が連続的な予後スコアを生成し、反応が二分される場合、c-indexはWilcoxonの2標本ランクスコアに相当する。これは、一方が反応し、もう一方が反応しないすべての可能な対を用いて計算できる。この場合、c-indexは反応者のほうが高い反応の確率を示す対の割合である。c-index値が0.5では分類指標として使用できないことを示し、1.0であれば完全に予測できることを示す。c-indexを0から1に直線的に変化するスケールにすれば、Somersの順位相関の指標となる。転帰を生存期間の途中で打ち切る場合に、c-indexを用いることができる。この場合、データセット中のすべての対の比を測定し、予想される失敗のリスクが低いほど生存期間が長いことが知られている。

転帰が失敗までの時間の場合のKaplan-Meier曲線や、転帰が二分される場合のROC曲線など、他の予測可能性の記述要約も考慮する。

本試験の主要目的の結果の公表時には最終分類指標の精度も記述する。他の分類指標も記述する場合があるが、最終分類指標は他の分類指標とは明確に区別する。最終分類指標を記述する文書について、他の試験担当医師は請求すればGOG統計・データセンターから入手できる。

試験目的の達成後、研修セット中の検体はなくなる可能性があるため、GOGは一部または全部のバリデーションデータセットを他の試験担当医師が入手できるように決定する場合がある。それ以降に開発された分類指標については、追加の裏付け外的証拠なしに独立してバリデーションされたと主張することはできない。

11.6 本臨床試験の全身治療における患者の人種および民族性の予想分布は次の通りである（全員女性）。

白人（ヒスパニックを除く）	584
黒人（ヒスパニックを除く）	39
ヒスパニック	14
アジア人	17
アメリカインディアンまたはアラスカ先住民	3
ハワイ先住民または他の太平洋諸島人	3

12.0 参考文献

1. Vaccarello L, Rubin SC, Vlamis V, Wong G, Jones WB, Lewis JL, et al. Cytoreductive surgery in ovarian carcinoma patients with a documented previously complete surgical response. *Gynecol Oncol* 1995; 57(1):61-5.
2. Bristow RE, Lagasse LD, Karlan BY. Secondary surgical cytoreduction for advanced epithelial ovarian cancer. Patient selection and review of the literature. *Cancer* 1996; 78(10):2049-62.
3. Berek JS, Hacker NF, Lagasse LD, Nieberg RK, Elashoff RM. Survival of patients following secondary cytoreductive surgery in ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1983; 61(2):189-93.
4. Janicke F, Holscher M, Kuhn W, von Hugo R, Pache L, Siewert JR, et al. Radical surgical procedure improves survival time in patients with recurrent ovarian cancer. *Cancer* 1992; 70(8):2129-36.
5. Eisenkop SM, Friedman RL, Spirtos NM. The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2000; 88(1):144-53.
6. Munkarah AR, Coleman RL. Critical evaluation of secondary cytoreduction in recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 95(2):273-80.
7. Morris M, Gershenson DM, Wharton JT, Copeland LJ, Edwards CL, Stringer CA. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1989; 34(3):334-
8. Gordon AN, Tonda M, Sun S, Rackoff W. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 95(1):1-8.
9. Dizon DS, Hensley ML, Poynor EA, Sabbatini P, Aghajanian C, Hummer A, et al. Retrospective analysis of carboplatin and paclitaxel as initial second-line therapy for recurrent epithelial ovarian carcinoma: application toward a dynamic disease state model of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(5):1238-47.
10. Goldberg JM, Piver MS, Hempling RE, Recio FO. Paclitaxel and cisplatin combination chemotherapy in recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1996; 63(3):312-7.
11. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, du Bois A, Delaloye JF, Kristensen GB, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003;361(9375):2099-106.
12. Gonzalez-Martin AJ, Calvo E, Bover I, Rubio MJ, Arcusa A, Casado A, et al. Randomized phase II trial of carboplatin versus paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive recurrent advanced ovarian carcinoma: a GEICO (Grupo Espanol de Investigacion en Cancer de Ovario) study. *Ann Oncol* 2005; 16(5):749-55.
13. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, du Bois A, Wagner U, Hirte H, et al. Gemcitabine/carboplatin (GC) vs. carboplatin (C) in platinum sensitive recurrent ovarian cancer (OVCA). Results of a Gynecologic Cancer Intergroup randomized phase III trial of the AGO OVAR, the NCIC CTG and the EORTC GCG. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 22(14S): Abstr#5005.

14. Gueritte-Voegelein F, G.D., Lavell F, et al., Relationships between the structure of Taxol analogues and their antimitotic activity. *J Med Chem*, 1991. **34**: p. 992-998.
15. Riou, J.F., A. Naudin, and F. Lavelle, Effects of Taxotere on murine and human tumor cell lines. *Biochem Biophys Res Commun*, 1992. **187**(1): p. 164-70.
16. Ringel, I. and S.B. Horwitz, Studies with RP 56976 (taxotere): a semisynthetic analogue of taxol. *J Natl Cancer Inst*, 1991. **83**(4): p. 288-91.
17. Kelland, L.R. and G. Abel, Comparative in vitro cytotoxicity of taxol and Taxotere against cisplatin-sensitive and -resistant human ovarian carcinoma cell lines. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1992. **30**(6): p. 444-50.
18. Aapro M, B.B., Dietel M, Hill B, Kelland L, Lelieveld P, Silvestrini R, Zoli W., Superior activity of Taxotere (Ter) over Taxol (tol) in vitro. *Proc Am Assoc Cancer Res*, 1992. **33**: p. 3086.
19. Hanauske, A.R., et al., Effects of Taxotere and taxol on in vitro colony formation of freshly explanted human tumor cells. *Anticancer Drugs*, 1992. **3**(2): p. 121-4.
20. Alberts DS, G.D., Fanta P, Liu D, Roe D, Salmon SE., Comparative cytotoxicities of Taxol and Taxotere in vitro against fresh human ovarian cancers. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1992. **aa**: p. 719.
21. Hennequin, C., N. Giocanti, and V. Favaudon, S-phase specificity of cell killing by docetaxel (Taxotere) in synchronized HeLa cells. *Br J Cancer*, 1995. **71**(6): p. 1194-8.
22. Diaz, J.F. and J.M. Andreu, Assembly of purified GDP-tubulin into microtubules induced by taxol and taxotere: reversibility, ligand stoichiometry, and competition. *Biochemistry*, 1993. **32**(11): p. 2747-55.
23. Hill, B.T., et al., Differential cytotoxic effects of docetaxel in a range of mammalian tumor cell lines and certain drug resistant sublines in vitro. *Invest New Drugs*, 1994. **12**(3): p. 169-82.
24. Garcia, P., et al., Comparative effects of taxol and Taxotere on two different human carcinoma cell lines. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1994. **34**(4): p. 335-43.
25. Bissery, M.C., et al., Experimental antitumor activity of taxotere (RP 56976, NSC 628503), a taxol analogue. *Cancer Res*, 1991. **51**(18): p. 4845-52.
26. Francis, P., et al., Phase II trial of docetaxel in patients with platinum-refractory advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 1994. **12**(11): p. 2301-8.
27. Kavanagh, J.J., et al., Phase II study of docetaxel in patients with epithelial ovarian carcinoma refractory to platinum. *Clin Cancer Res*, 1996. **2**(5): p. 837-42.
28. Piccart, M.J., et al., Docetaxel: an active new drug for treatment of advanced epithelial ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1995. **87**(9): p. 676-81.
29. Valero, V. Docetaxel as single-agent therapy in metastatic breast cancer: clinical efficacy. *GOG-0213_Protocol_Japanese_ver.11.0_20130906*

Semin Oncol. 1997 Aug; 24 (4 Suppl 13): S13-11-S13-18. Review.

30. Verschraegen C, K.A., Steger M, Edwards C, Kavanagh J. Randomized phase II study of two dose levels of docetaxel in patients with advanced epithelial ovarian cancer who have failed paclitaxel chemotherapy (Meeting abstract). in 1997 ASCO Annual Meeting. 1997.
31. Oulid-Aissa D, B.R., Lebecq A, Zukowski A, Sheiner L, Riva A. Taxotere safety in patients with impaired liver function (LF) (Meeting abstract). in 1996 ASCO Annual Meeting. 1996.
32. Rose PG, Blessing JA, Ball HG, Hoffman J, Warshal D, DeGeest K, Moore DH. A phase II study of docetaxel in paclitaxel-resistant ovarian and peritoneal carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. Gynecol Oncol. 2003 Feb; 88 (2): 130-5.
33. Markman, M Zanotti K, Webster K, Peterson G, Kulp B, Belinson J. Phase 2 trial of single agent docetaxel in platinum and paclitaxel-refractory ovarian cancer, fallopian tube cancer, and primary carcinoma of the peritoneum. Gynecol Oncol. 2003 Dec; 91 (3): 573-6.
34. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, Gabra H, Coleman R, Atkinson R, Parkin D, Paul J, Hay A, Kaye SB; Scottish Gynecological Cancer Trials Group. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel -carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. J Natl Cancer Inst. 2004 Nov 17; 96 (22): 1682-91.
35. Alvarez AA, Krigman HR, Whitaker RS, Dodge RK, Rodriguez GC. The prognostic significance of angiogenesis in epithelial ovarian carcinoma. Clin Cancer Res 1999;5(3):58791.
36. 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 1996; 69(3):205-11.
37. 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 1997; 16(3):256-62.
38. 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 1998; 90(6):447-54.
39. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. N Engl J Med 1971; 285(21):1182-6.
40. Malonne H, Langer I, Kiss R, Atassi G. Mechanisms of tumor angiogenesis and therapeutic implications: angiogenesis inhibitors. Clin Exp Metastasis 1999; 17(1):1-14.
41. Kim KJ, Li B, Winer J, Armanini M, Gillett N, Phillips HS, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo. Nature 1993; 362(6423):841-4.
42. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, Chisholm V, Meng YG, Krummen L, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. Cancer Res 1997; 57(20):4593-9.
43. Burger RA, Sill M, Monk BJ, Greer BE, Sorosky J. Phase II trial of bevacizumab in persistent GOG-0213_Protocol_Japanese_ver.11.0_20130906

or recurrent epithelial cancer or peritoneal primary cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23(14S): Abst#5009.

44. Zanutti KM, Rybicki LA, Kennedy AW, Belinson JL, Webster KD, Kulp B, Peterson G, Markman M: Carboplatin skin testing: a skin-testing protocol for predicting hypersensitivity to carboplatin chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001; 19:3126-3129.

45. Rose PG, Fusco N, Smrekar M, Mossbrugger K, Rodriguez M: Successful administration of carboplatin in patients with clinically documented carboplatin hypersensitivity. *Gynecol Oncol* 2003; 89:429-433.

46. Robinson JB, Singh D, Bodurka-Bevers DC, Wharton JT, Gershenson DM, Wolf JK: Hypersensitivity reactions and the utility of oral and intravenous desensitization in patients with gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol* 2001; 82:550-558.

47. Markman M: Hypersensitivity reactions to carboplatin. *Gynecol Oncol* 2002; 84:353-354.

48. Lee CW, Matulonis UA, Castells MC: Rapid inpatient/outpatient desensitization for chemotherapy hypersensitivity: Standard protocol effective in 57 patients for 255 courses. *Gynecol Oncol* 2005;

49. Markman M, Kennedy A, Webster K, Elson P, Peterson G, Kulp B, Belinson J: Clinical features of hypersensitivity reactions to carboplatin. *J Clin Oncol* 1999; 17:1141.

50. Shepherd FA, Pereir JR, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, Campos D, Maoleekoonpiroj S, Smylie M, Martins R, van Kooten M, Dediu M, Findlay B, Tu D, Johnston D, Bezjak A, Clark G, Santabarbara P, Seymour L for the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *The New England Journal of Medicine*, 353: 123-132, 2005.

51. Miller KD, Chap LI, Holmes FA, Cobleigh MA, Marcom K, Fehrenbacher L, Dickler M, Overmoyer BA, Reimann JD, Sing AP, Langmuir V, Rugo HS. Randomized Phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 23: 792-799, 2005.

52. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A, Griffing S, Holmgren E, Ferrara N, Fyfe G, Rogers B, Ross R, Kabbinavar F. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *The New England Journal of Medicine*, 350: 2335-2342, 2004.

53. Basen-Engquist K, Bodurka-Bevers D, Fitzgerald MA, Webster K, Cella D, Hu S, Gershenson DM. Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy - Ovarian (FACT-O). *J Clin Onc* 19(6): 1809-1817, 2001.

54. Stewart AL, Ware JE, Jr. Measuring functioning and well-being. Durham, NC: Duke University Press, 1992.

55. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short form health survey (SF36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Medical Care* 31:247-263, 1993.

56. Hays, RD. Rand-36 Health Status Inventory. San Antonio: The Psychological Corporation, Harcourt Brace & Company, 1998.
57. McHorney CA, Ware JE, Raczek AE. The MOS 36-item short form health survey (SF36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Medical Care* 30:247-263, 1993.
58. Mangione CM, Goldman L, Orav J, Marcantonio ER, Pedan A, Ludwig LE, Donaldson MC, Sugarbaker DJ, Poss R, Lee TH. Health-related quality of life after elective surgery. *Journal of General Internal Medicine* 12:686-697, 1997.
59. Nguyen NT, Goldman C, Rosenquist CJ, Arango A, Cole CJ, Lee SJ, Wolfe BM. Laparoscopic versus open gastric bypass: A randomized study of outcomes, quality of life, and costs. *Annals of Surgery* 234:279-291, 2001.
60. Velanovich V. Comparison of symptomatic and quality of life outcomes of laparoscopic versus open antireflux surgery. *Surgery* 126:782-789, 1999.
61. Cella D. Manual of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Scales. Evanston, IL: Center on Outcomes, Research and Education (CORE), Northwestern Healthcare and Northwestern University, 1997.
62. Golub TR, Slonim DK, Tamayo P, Huard C, Gaasenbeek M, Mesirov JP, Coller H, Loh ML, Downing JR, Caligiuri MA, Bloomfield CD, Lander ES. Molecular classification of cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring. *Science* 286(5439): p. 531-7, 1999.
63. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, Boldrick JC, Sabet H, Tran T, Yu X, Powell JJ, Yang L, Marti GE, Moore T, Hudson J Jr, Lu L, Lewis DB, Tibshirani R, Sherlock G, Chan WC, Greiner TC, Weisenburger DD, Armitage JO, Warnke R, Levy R, Wilson W, Grever MR, Byrd JC, Botstein D, Brown PO, Staudt LM. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 403(6769): p. 503-11, 2000.
64. Boulikas T, Vougiouka M. Cisplatin and platinum drugs at the molecular level (Review). *Oncol Rep* 10(6): p. 1663-82, 2003.
65. Orr GA, Verdier-Pinard P, McDaid H, Horwitz SB. Mechanisms of Taxol resistance related to microtubules (Review). *Oncogene* 22(47): p. 7280-95, 2003.
66. Crum CP, Drapkin R, Kindelberger D, et al: Lessons from BRCA: The Tubal Fimbria Emerges as an Origin for Pelvic Serous Cancer. *Clin Med Res* 5:35-44, 2007
67. Longacre TA, Oliva E, Soslow RA: Recommendations for the reporting of fallopian tube neoplasms. *Hum Pathol*, 2007
68. Pectasides D, Pectasides E, Economopoulos T: Fallopian tube carcinoma: a review. *Oncologist* 11:902-12, 2006
69. Pocock, SJ and Simon R. Sequential treatment assignment with balancing for prognostic factors in the controlled clinical trial. *Biometrics* 31:103-115 1975.

70. Dunnett, CW. A multiple comparison procedure for comparing several treatments with a control. *JASA* 50(272): 1096-1121 1955.
71. Lan KKG and MeMets DL. Discrete sequential boundaries for clinical trials. *Biometrika* 70:659-663 1983.
72. O' Brien PC and Fleming TR. A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics* 35:549-556 1979.
73. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al., OCEANS: A randomized, double-blind, placebocontrolled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012; Apr 23, ePub ahead of print

13.0 秘密保持に関する事項

GOG は、NCI (National Cancer Institute) を通じて DHHS (Department of Health and Human Services) より「秘密保持に関する承認書 (Certificate of Confidentiality)」を発行されている。この承認書は、研究者や GOG のような研究組織が個人を特定できるような個人情報を漏洩することを防止することにより、被験者のプライバシーを保護しようとするものである。これにより、研究のデータにアクセス可能な研究者は、国家・州・地方のいかなるレベルにおいても、また民事・刑事などの別にかかわらず、研究で得られた個人情報を提供することを拒否することができる。ここでいう個人情報とは、被験者の特定に直接的あるいは間接的にかかわる、ひとつまたは複数の事項と定義される。したがって、この承認書の有効期間中に本試験に参加する被験者の情報は、永久に保護される。

この承認書により保護される個人情報は、以下の条件においてはその限りではない。

- 1) 被験者自身による自発的な情報公開、または(例えば、保険会社や雇用主などに対して)被験者が書面により公開を認めた場合
- 2) 幼児虐待や報告義務のある感染症、自らまたは他者に危害を及ぼす恐れのあるものについて、研究者が自発的に公開する場合。あるいは、そのような自発的な公開について予め同意説明文書に記載されている場合
- 3) 感染性疾患など州の規定により報告義務のある事項について、研究者がその規定に従うことについて、同意説明文書または HIPPA 承諾書に明記されている場合
- 4) プログラム評価や研究の監査を目的とした DHHS に対する情報公開、または米国医薬食品化粧品法 (21 U. S. C. 301 等) に規定された事項により FDA に対する情報公開。

このような個人情報を複写あるいは監査する可能性のある組織には、以下の組織が含まれる。

Gynecologic Oncology Group
Cancer Trials Support Unit (CTSU) という NCI の下部組織
National Cancer Institute
Food and Drug Administration
その他の規制当局の代表者

個人を識別可能な情報には以下の項目を含む。氏名、郵便番号、ソーシャルセキュリティナンバー、その他の個人を特定可能な番号、写真、遺伝子情報と組織あるいはこれらの組み合わせデータにより、直接的あるいは間接的に被験者の特定が可能であると考えられるものをいう。

GOG 試験に参加する被験者のプライバシーを保護するために、個人の健康情報にアクセス可能な GOG の組織 (例えば、GOG 統計・データセンターや GOG 本部、組織バンクなど) で働いている従業員は、HIPPA に関するトレーニングを受け、また GOG の被験者保護に関する規定についても熟知していなければならない。

原発卵巣癌の FIGO 進行期分類
(1985 年)

進行期の決定は臨床的検査ならびに／あるいは、外科的探索に基づいて行う。進行期決定にあつては組織診を、また体腔滲出液については細胞学的診断を考慮すべきである。骨盤外の疑わしい箇所については生検して検索することが望ましい。

I 期：卵巣内限局発育

I a 期：腫瘍が一侧の卵巣に限局し、癌性腹水がなく、被膜表面への浸潤や被膜破綻の認められないもの。

I b 期：腫瘍が両側の卵巣に限局し、癌性腹水がなく、被膜表面への浸潤や被膜破綻の認められないもの。

I c 期*：腫瘍は一侧または両側の卵巣に限局するが、被膜表面への浸潤や被膜破綻が認められたり、腹水または洗浄の細胞診にて悪性細胞の認められるもの。

II 期：腫瘍が一侧または両側の卵巣に存在し、さらに骨盤内への進展を認めるもの

II a 期：進展ならびに／あるいは転移が、子宮ならびに／あるいは卵管に及ぶもの。

II b 期：他の骨盤内臓器に進展するもの。

II c 期*：腫瘍発育が II a または II b で、被膜表面への浸潤や被膜破綻が認められたり、腹水または洗浄の細胞診にて悪性細胞の認められるもの。

III 期：腫瘍が一侧または両側の卵巣に存在し、さらに骨盤外の腹膜播種ならびに／あるいは後腹膜、または鼠径部のリンパ節転移を認めるもの。

また腫瘍は小骨盤に限局しているが小腸や大網に組織学的転移を認めるものや、肝表面への転移があり組織学的に悪性であると確認されたものを III 期とする。

III a 期：リンパ節転移陰性で腫瘍は肉眼的には小骨盤に限局しているが、腹膜表面に顕微鏡的播種を組織学的に確認されたもの。

III b 期：腫瘍が一侧または両側の卵巣に存在し、リンパ節転移陰性で、組織学的に確認された直径 2 cm 以下の腹腔内播種を認めるもの。

III c 期：直径 2 cm をこえる腹腔内播種ならびに／あるいは後腹膜または鼠径リンパ節に転移が認められるもの。

IV 期：腫瘍が一侧または両側の卵巣に存在し、遠隔転移を伴うもの。

胸水の存在により IV 期とする場合には、組織学的検査で胸水中に悪性細胞を認めなければならぬ。また肝実質への転移は IV 期とする。

* I c 期あるいは II c 期症例において予後因子としての関連を評価するために、被膜破綻について下記の点を表記することが望ましい。

(a)：自然被膜破綻 (b)：手術操作による被膜破綻

(1)：腹腔洗浄液細胞診陽性 (2)：腹水細胞診陽性

二次的腫瘍減量手術の手順

目的：再発性卵巣癌を最大限切除する。

時期：試験組み入れ後 4 週間以内に手術を実施すること。

手順の内容：

- 1.0 腹壁は、腹腔内全域の検査に十分で腫瘍減量手術を安全に施行できるよう切開すること。垂直切開を推奨するが、必須ではない。
- 2.0 横隔膜下面、胃腸管全体の漿膜および間膜を含めた腹膜表面が観察できるようにし、転移性病変の存在の有無を視触診する。
- 3.0 腹腔内および骨盤内の可視転移性病変は、可能であれば完全に切除または焼灼する。
- 4.0 横隔膜の再発性病変は切除すること。電気焼灼（例：アルゴンビームコアギュレータ）でもよい。
- 5.0 初回の病期診断/debulking で骨盤および傍大動脈リンパ節領域を郭清していない場合は、術中評価により郭清すること。過去に不完全なリンパ節郭清歴がある場合、未郭清領域を郭清すること。
- 6.0 実質臓器（脾臓および肝臓）への転移巣は切除を考慮すること。ラジオ波焼灼（RFA）でもよい。

目標：腫瘍減量手術の目標は、残存病変をできる限り最小量まで減量することである（可視残存病変なし）。

報告：残存病変の大きさ（2次元）および位置を記録する。

Appendix IV

NCI プロトコル標準言語 (1998 年 3 月 26 日現在) 臨床試験契約 (CTA) または共同研究開発契約 (CRADA) に記載された薬剤を用いるすべてのプロトコルに採用される標準言語について

本プロトコルで使用されている薬剤ベバシズマブ (以下、「薬剤」という) は、Genentech, Inc. (以下、「協力者」という) と NCI Division of Cancer Treatment, Diagnosis との間で取り交わされた共同研究開発契約 (CRADA) または臨床試験契約 (CTA) に従って、NCI に供給される。したがって、本試験では薬剤の使用に関して以下の義務/ガイドラインを適用する。

1. 薬剤は、本プロトコルの範囲外で使用してはならず、本臨床試験に参加していないいかなる団体にも譲渡、または使用許諾を与えてはならない。薬剤に関する協力者のデータは機密であり、協力者の所有財産であるため、試験担当医師らはデータをそのように保管しなければならない。
2. 臨床プロトコルにおいて、試験用薬剤が他の試験用薬剤と併用されており、それぞれの薬剤に別々の CTA または CRADA が係わっている場合、各協力者によるデータアクセスおよび使用については以下の通りとする (このような併用に関するデータは、以下「複数団体のデータ」という)。
 - a. NCI はすべての協力者に対して、NIH との共同研究について定めた契約がある場合はいかなるものであってもその存在および性質を書面で通知する。また、予定している併用プロトコルのデザインと、併用プロトコルへの NCI の参加を制限する規定がある場合は、その存在を知らせる書面を送付する。
 - b. 各協力者は、他の協力者が自社の試験用薬剤の開発、規制当局の承認取得および販売のみを目的として必要とする限り、臨床試験から得られる複数団体のデータの使用を許可しなければならない。
 - c. これらの試験から得られる複数団体のデータについて使用权を有する協力者は、試験を開始する前に、自社の試験用薬剤の開発、規制当局の承認取得または販売のみを目的として複数団体のデータを使用することに書面で同意しなければならない。
3. NCI は試験担当医師に対し、協力者が臨床試験のデータを適切な時期 (5 参照) に検討できるように、全面的に協力者に公開するよう推奨する。CTA または CRADA のもとに収集された臨床試験のデータは、協力者、NCI および FDA のみが必要に応じて入手する。
4. 協力者がデータを要請するときは、その要請はまず NCI に送付し、NCI が適切な試験担当医師 (共同グループ試験ではグループチェア、他の試験では試験責任医師 (PI)) に対して協力者が連絡を希望する旨を伝える。
5. 協力者に提供されるデータは、臨床試験のデータモニタリング委員会 (DMC) が設置されている場合は当該委員会のガイドラインおよび方針に沿ったものとする。
6. 本臨床試験の結果に関するいかなる報告原稿も、発表のため提出する前に CTEP に提出し、ただちに協力者に送付して諮問機関の審査およびコメントを受ける。協力者は受領日から 30 日以内に審査する。協力者の機密および所有財産データ、ならびに知的所有権を確実に保護するため、さらに 30 日の期間を要請することができる。提出後は、学会発表または学会会報への掲載に先立ち、抄録のコピーを協力者に提供して確認してもらう。原稿および/または抄録のコピーは以下に送付する。

Regulatory Affairs Branch, CTEP, DCTD, NCI
Executive Plaza North, Room 7111
Bethesda, Maryland 20892
ファックス: (301) 402-1584

Regulatory Affairs Branch から協力者に配布する。