

すること。

- ・ 術後患者では、ベバシズマブ投与に伴い創傷合併症および腸穿孔の増加がみられている。このため、ランダム化Ⅰの手術を受けた後にランダム化Ⅱのベバシズマブ投与を受ける患者には、初回サイクルでベバシズマブを投与しない。2サイクル目で投与する。
- ・ ゲムシタピンは21日サイクルの day1 と day8 に60分以上かけて点滴する。投与前に、白血球百分率を含む全血球算定を測定すること。
- ・ カルボプラチンは60分かけて点滴する。他剤と併用する場合、カルボプラチンは他剤より後に投与する。カルボプラチンは、単独または併用のいずれでも、デキサメタゾン（静注または経口投与）、ヒスタミンH1ブロッカー（ジフェンヒドラミンなど）およびヒスタミンH2ブロッカー（シメチジン、ラニチジン、ファモチジンなど）を前投薬すること。

#### 5.234 前投薬：(10/01/12)

パクリタキセルを投与する全サイクルにおいて、過敏反応によるリスクを低減するため、投与日の治療1時間前に前処置療法を採用することが推奨される。前処置療法では、デキサメタゾン（静注または経口投与）、ヒスタミンH1ブロッカー（ジフェンヒドラミンなど）およびヒスタミンH2ブロッカー（シメチジン、ラニチジン、ファモチジンなど）を投与する。

カルボプラチンおよびパクリタキセルをベバシズマブと投与するときは、これらの薬剤による過敏反応のリスクを低減するため、静脈内投与の場合は点滴の30分前に、経口投与の場合は60分前に上記の前処置療法を推奨する。

ベバシズマブによる過敏反応が現れた場合、次回以降の投与ではベバシズマブを投与する前に毎回予防療法を用いる（Section 5.2551）つまり、パクリタキセルの前およびベバシズマブの前に前投薬を行う。

ドセタキセルを投与するすべてのサイクルにおいて（Section 6.161 および 6.167 参照）、デキサメタゾン 8 mg を各回投与の前夜、当日朝および投与後夕方に経口投与し（総用量 24 mg/週）、ヒスタミンH1ブロッカー（ジフェンヒドラミン 25～50 mg を急速静脈内投与もしくは経口、または別のH1ブロッカーとして同等用量のロラタジンまたはフェキソフェナジン）をドセタキセル投与の1時間前に投与する。

#### 5.235 制吐療法 (10/01/12)

各治療法では悪心および嘔吐が重大な副作用として出現することが予想される。代表的な制吐療法として以下の薬剤を推奨する。

- ・ 化学療法の30分前にオンダンセトロン 8～32 mg を静脈内投与、デキサメタゾン 10～20 mg を静脈内投与。
- ・ 化学療法の30分前に、ロラゼパム 0.5～2.0 mg の静脈内投与併用下または非併用下でグラニセトロン 1 mg を静脈内投与（または2 mg を経口投与）に加え、デキサメタゾン 10 mg を静脈内投与。
- ・ 遅発性の悪心および嘔吐の予防の為に処方を行う際は、施設のガイドライン/標準治療に従うこと。

#### 5.236 パクリタキセルの投与 (06/22/09)

パクリタキセルの初回用量は 175 mg/m<sup>2</sup> とする。この用量の変更については Section 6.1612 に記載する。この記載から、体重が 10%以上変化した患者につ

いては、調整した体表面積に基づいて再計算する。

#### 5.237 ベバシズマブの投与 (06/22/09) (03/15/10) (08/29/11)

ベバシズマブは 15 mg/kg で静脈内投与する。化学療法群に割り付けた患者については、スクリーニング時の体重から試験期間中に投与するベバシズマブの用量を算定する。二次的手術に割り付けた患者については、ベバシズマブの用量を算出するベースライン体重は術後体重とする。試験期間中に患者の体重が 10%以上変化した場合は、ベバシズマブの用量を再計算する。

##### 5.2371 ベバシズマブに関する補助療法ガイドライン

投与に伴う有害反応が起きた場合、次回以降はベバシズマブを投与する前に前投薬を行うが (Section 5.234)、ベバシズマブの点滴時間は短縮してはならない。点滴時間 60 分で投与に伴う有害事象が現れた場合、次回以降の投与はすべて 90±15 分以上かけて行う。

#### 5.238 カルボプラチンの投与 (03/15/10) (08/23/10) (1/3/2011)

Appendix V 最新のカルボプラチン投与量の計算方法を参照

#### 5.239 ゲムシタビンの投与 (10/01/2012)

Section 5.233 を参照

### 5.24 投与期間 – パクリタキセルまたはゲムシタビンおよびカルボプラチン

(I 群、III 群、V 群、および VII 群) : (06/22/09) (10/01/12)

5.241 測定可能病変のある患者が化学療法期に臨床的完全奏効 (CR) (身体所見 (Physical Exam) 異常なし、CT スキャンまたは MRI 異常なしおよび CA-125 正常) (CR については Section 8.131) に達した場合、投与期間は最短 6 サイクルとするか、CR の判定後に 2 サイクル追加するか (最長 8 サイクル) のうち、いずれか長い方の期間を投与期間とする。

5.242 認められた最良の効果が安定 (SD) または部分退縮 (PR) である場合、化学療法は最長 8 サイクル (Section 8.15 参照) または有害反応が現れるまで (Section 6.0 参照) 継続する。その後、患者を経過観察し、進行が認められるまで後治療は実施しない (Section 8.14 参照) (08/04/08) (06/22/09)

5.243 投与期間中に疾患の増悪 (PD) が認められた場合は治療を中止し、別の適切な化学療法により患者を治療する。

5.244 試験治療を開始する前に CT スキャンで測定可能病変が認められない場合は、治療を 6 サイクル継続するか、CA-125 が正常化したときは正常化後 2 サイクル継続するかのうち、いずれか長い方の期間継続する。ただし、進行の基準 (Section 8.14 参照) および薬物毒性による試験終了の基準 (Section 6.0 参照) に適合した場合はその限りではない。治療開始時の CA-125 が正常値であった患者 (測定可能病変が認められない) では、化学療法を 6 サイクルで終了する。

### 5.25 治療期間 – カルボプラチン、ベバシズマブおよびパクリタキセルまたはゲムシタビン

(II 群、IV 群、VI 群および VIII 群) : (06/22/09) (03/15/10) (10/01/12)

5.251 化学療法期に測定可能病変のある患者が臨床的完全奏効 (CR : Section 8.131) に達した場合、投与期間は最短 6 サイクルとするか、CR の判定後に 2 サイクル

ル追加し（最長 8 サイクル）、その後、維持療法を開始する。維持療法フェーズは、進行が認められるか、有害反応によりその後の治療が不可能になるまで継続する。

- 5.252 認められた最良の効果が安定 (SD) または部分退縮 (PR) である場合は、最長 8 サイクル（最短 6 サイクル）まで治療を受け、その後、維持療法を開始する。維持療法フェーズは、進行が認められるか、有害反応によりその後の治療が不可能になるまで継続する。(08/04/08)
- 5.253 いずれの群でも投与期間中に疾患の増悪 (PD) が認められた場合は、試験治療を中止し、別の適切な化学療法で治療を行う。
- 5.254 試験治療を開始する前に CT スキャンで測定可能病変が認められない場合は、化学療法および生物薬剤の投与を 6 サイクル継続するか、CA-125 が正常化したときは正常化後 2 サイクル継続するかのうち、いずれか長い方の期間継続する。ただし、進行の基準 (Section 8.15 参照) および薬物毒性による試験終了の基準 (Section 6.0 参照) に適合した場合はその限りではない。治療開始時の CA-125 が正常値であった患者（測定可能病変が認められない）では、化学療法を 6 サイクルで終了する。化学療法後に維持療法を開始し、進行が認められるか、有害反応によってそれ以降の治療が不可能になるまで治療を継続する。

#### 5.26 用量算出における生体計測の検討

用量算出に用いる最大体表面積は、GOG Chemotherapy Procedures Manual に従って 2.0 m<sup>2</sup> とする。

### 5.3 二次的腫瘍減量手術：(06/22/09)

本試験では、試験担当医により適切と判断された手術候補をランダム化によって割り付けて、二次的腫瘍減量手術の効果を評価する。本試験では、ランダム化割り付けによる手術群への参加は組み入れの必要条件ではない。組み入れ基準には適合するが、外科手術が適切と思われない再発患者は、ランダム化割り付けによる化学療法群に参加できる。治療担当医によって手術に適していると考えられる患者は、二次的腫瘍減量手術を受けるか否かのいずれかにランダムに割り付け、次に化学療法へ割り付ける。外科手術は、本試験への登録後 28 日以内に施行すること。

5.31 二次的腫瘍減量手術の手順および目標は Appendix II に記載する。

5.32 本プロトコルに関して採取する検体の必要条件および臨床検査の概要については、Section 7.3 を参照すること。また、GOG-0213 における検体採取手順の詳細については Appendix III を慎重に検討すること。

## 6.0 治療の変更

### 6.1 用量変更：

再発した場合の化学療法は症状の緩和を主目的とするため、通常実施される増殖因子による支持療法は行わない。ある種の併用化学療法では血液毒性が加わり、別の併用療法では異なる血液毒性が現れる。このため、用量変更は、好中球減少（ANC）または血小板減少（PLT）のうち一方または両方につき用量制限の対象となる毒性（DLT）が現れたかどうかを基準とし、以下の表に従って実施する。

用量制限が必要となった際は、ベースラインの体重および血清クレアチニンを用いて再計算を行う。  
(03/15/10)

### 6.11 用量制限の対象となる好中球減少（DLT-ANC）の定義は以下の通りとする。

- ・発熱性好中球減少：発熱の定義は、感染が認められるかどうかにかかわらず体温 38.5°C以上で、ANC 1000 cells/mm<sup>3</sup>未滿
- ・Grade 4 の ANC が 7 日以上持続
- ・合併症のない 7 日未滿の Grade 4 の ANC は DLT ではない

### 6.12 用量制限の対象となる血小板減少（DLT-PLT）の定義は以下の通りとする。

- ・Grade 4 血小板減少（25,000/mm<sup>3</sup>未滿）
- ・合併症として出血、出血斑の出現傾向、点状出血を伴うか、血小板輸注（Section 6.141 参照）を要する Grade3 の血小板減少（25,000～50,000/mm<sup>3</sup>）
- ・合併症を伴わない Grade3 の血小板減少は DLT ではない。

### 6.13 好中球減少および血小板減少に基づく用量制限のガイドライン：（最悪値）

表 A

DLT ANC‡	DLT PLT§	初回出現	2 回目出現	3 回目出現
Yes	No	治療薬剤用量を表 B-1 の通り 1 レベル下げる*	骨髄増殖因子を追加し、かつ、他剤の用量を維持する	試験治療を中止し、経過観察を継続
Yes	Yes	治療薬剤用量を表 B-1 の通り 1 レベル下げる*	試験治療を中止し、経過観察を継続	
No	Yes	AUC を 1 ユニット下げ、かつ、他剤の用量を維持する*	試験治療を中止し、経過観察を継続	

‡ DLT-ANC：好中球減少による用量制限毒性（Section 6.11）

§ DLT-PLT：血小板数減少による用量制限毒性（Section 6.12）

\* Section 6.161 および 6.167 のガイドラインに従って、パクリタキセルの代わりにドセタキセルを投与する患者の用量変更については表 B-2 に記載。

### 6.14 血液毒性に関する調整 (03/15/10)

6.141 **出血**：ベバシズマブの投与を受け、CTCAE V 3.0 Grade 3 の出血を来して抗凝固薬の全量投与を受けた患者は、試験治療を中止する。その他、CTCAE V 3.0 Grade 3 の出血を来した患者は、以下の基準すべてに適合するまでベバシズマブを中止する。（カルボプラチン、パクリタキセルは継続する）

- ・出血が止まる。
- ・ヘモグロビン値が安定している（連続的に測定して変化が 10%未滿）。
- ・治療のリスクが高まる出血の素因がない。
- ・出血再発のリスクが高まる解剖学的または病理学的条件がない。

上記の基準による回復が3週間超にわたり遅れた患者、Grade 3の出血が再発した患者、またはCTCAE V3.0 Grade 4の出血を来した患者では、試験治療を中止する。

6.142 **血栓：(03/15/10)**

動脈血栓

CTCAE Grade 3以上の動脈血栓事象（脳血管虚血、一過性虚血発作、心臓虚血／心筋梗塞、末梢または内臓動脈虚血を含む）の場合、またはベバシズマブ投与の開始後にCTCAE Grade 2の動脈血栓事象が新規発現もしくは悪化した患者は試験治療を中止する。

静脈血栓

CTCAE Grade 3または無症候性のCTCAE Grade 4の静脈血栓の場合はすべての治療（カルボプラチン、パクリタキセル、およびベバシズマブ）を中断する。抗凝固療法を受けている患者については、ベバシズマブ投与期間中のPT INRまたはPTT（適切な方）を綿密にモニターする。抗凝固薬の全量投与予定期間が3週間以下であれば、その期間が終了するまで治療を中断する。抗凝固薬の全量投与予定期間が3週間を超える場合は、以下の基準すべてを満たす期間の間は治療を再開してもよい（基準を満たさない場合は試験治療を中止する）。

- ・治療再開前に安定用量のワーファリン（もしくはその他の抗凝固薬）または安定用量のヘパリンの投与を受けてINRが一定の範囲内（通常2～3）であること。
- ・出血リスクが高い（大血管浸潤を伴う腫瘍など）病理学的条件がないこと。
- ・試験期間中に出血事象が発現していないこと。
- ・治療のベネフィットがみられること（疾患進行の証拠がない）。

ベバシズマブの投与再開後の血栓塞栓事象が症候性のCTCAE Grade 4であるか、再発／悪化した場合は、試験治療を中止する。

6.143 **凝血異常**：CTCAE V3.0 Grade 3または4の凝固障害については、PTがGrade 1に回復するまですべての治療（カルボプラチン、パクリタキセル、およびベバシズマブ）を中断する。ワーファリンの投与中にPT/INRが治療域を超えた患者については、PT/INRが治療域内に収まるまで治療を中断する。上記の基準に適合しないため治療延期が3週間を超えた患者については試験を中止する。  
(06/22/09) (03/15/10)

表 B-1 DLT (6.11～6.13)、血液毒性 (6.141～6.143) および遅発性の血液毒性 (6.153) に関する治療法変更 (03/15/10)

群	薬剤	レベル-1	開始用量
I および III	パクリタキセル* カルボプラチン	135 mg/m <sup>2</sup> AUC 4	175 mg/m <sup>2</sup> AUC 5
II および IV	パクリタキセル* ベバシズマブ カルボプラチン	135 mg/m <sup>2</sup> 15 mg/kg AUC 4	175 mg/m <sup>2</sup> 15 mg/kg AUC 5

\*Section 6.161 および 6.167 のガイドラインに従ってパクリタキセルの代わりにドセタキセルを投与した患者については、以下の表 B-2 参照。

表 B-2 ドセタキセルの用量\*

群	薬剤	レベル-1	開始用量
I～IV	ドセタキセル	65 mg/m <sup>2</sup>	75 mg/m <sup>2</sup>

\*Section 6.161 および 6.167 のガイドラインに従ってパクリタキセルの代わりにドセタキセルを投与した患者に関する表。

#### 6.15 遅発性の血液毒性に関する全般的ガイドライン

- 6.151 好中球の絶対数 (ANC) 1,500/mcl 以上、血小板数 100,000/mcl 以上になるまで、次回以降の化学療法サイクルは開始しないこと。ベバシズマブ維持療法中のサイクルでは、ANC1,000/mcl 以上、かつ血小板数 75,000/mcl 以上となるまで治療を開始しないこと。 (03/15/10)
- 6.152 第 21 日までに数値に適切な回復がみられない場合は、十分な数値に回復するまで次回以降の治療は延期すること。
- 6.153 十分な数値に回復するまで (増殖因子の使用・不使用を問わない) 1 週間超～2 週間以内の治療延期を要する患者の治療においては、それ以降の用量を 1 レベル減量する。7 日間を超える治療延期が 2 回目である患者では、それ以降の全サイクルで骨髄増殖因子を使用しなければならない。2 週間を超える治療延期を要する患者は、1 レベル減量し、かつそれ以降の全サイクルに骨髄増殖因子を追加すること。 (03/15/10)
- 6.154 十分な数値に回復するまで (増殖因子の使用・不使用を問わない) 3 週間を超える治療延期を要した患者では試験治療を中止するが、経過観察は継続する。
- 6.155 合併症のない WBC または ANC 最下点に基づく用量変更は実施しない。
- 6.156 本試験では患者に血小板新生剤を予防的に投与しない。
- 6.1561 患者にエリスロポエチン (EPO)、鉄補給剤を投与したり、臨床的に貧血管理に必要とされた場合に輸血を行ったりすることがある。
- 6.1562 試験デザインで必要とされない限り、Amifostine または他の防護剤を投与してはならない。

#### 6.16 非血液毒性に関する調整

用量変更を余儀なくされる特定の非血液毒性には、個々の薬剤が関連している可能性がある。以下の表に用量変更の許容範囲を示す。

表 C 非血液毒性に関する治療法の変更 (以下に挙げた毒性の種類毎の用量調整を参照)

薬剤	-2 レベル	-1 レベル	開始用量
カルボプラチン	試験治療を中止	AUC 4	AUC 5
パクリタキセル	110 mg/m <sup>2</sup>	135 mg/m <sup>2</sup>	175 mg/m <sup>2</sup>
ベバシズマブ	試験治療を中止	15 mg/kg	15 mg/kg
ドセタキセル*	55 mg/m <sup>2</sup>	65 mg/m <sup>2</sup>	75 mg/m <sup>2</sup>

\*Section 6.161 および 6.167 のガイドラインに従って、パクリタキセルの代わりにドセタキセルを投与した患者に関するもの。

- 6.161 **神経毒性** : Grade 2 (またはそれ以上) の末梢神経障害の場合、パクリタキセルの用量を 1 レベル減量し、Grade 1 に回復するまで最長 3 週間にわたり次回以降の治療 (すべての試験薬) を延期すること。末梢神経障害が治療を中断してから最長 3 週間の延期期間で Grade 1 に回復しなかった場合、次回以降の化学療法

法の全サイクルでパクリタキセルを中止し、医学的禁忌事項がない限り、Section 5.233 に従って代わりにドセタキセルを投与する。(03/15/10)  
Grade3-4 の神経毒性が続くようであれば、試験を中止する。

パクリタキセルの代わりにドセタキセルを投与していた場合、ドセタキセル投与の初回サイクル中または初回サイクル後に CTCAE Grade 3 または 4 の末梢神経障害が現れたときは、CTCAE Grade 2 以下に回復するまで最長 3 週間、次回サイクル以降のドセタキセル投与を延期する。末梢神経障害が治療を中断してから最長 3 週間経過するまでに Grade 2 以下に回復しなかった場合、当該患者については試験を中止する。(08/23/10)

- 6.162 **胃腸毒性**：悪心、下痢または便秘に関して用量変更は実施しない。悪心および便秘の管理には、通常の医学的処置を採用するよう推奨する。
- 6.163 **腎毒性**：治療によって腎機能が悪化した場合は、根本原因について検査を実施すること。クレアチンクリアランスの算出値または測定値が 40 mL/min 未満であるか、著しい腎機能の低下 (CrCl 算出値が 50%低下) がみられるときは、原因が特定されるか腎機能が改善するまで投与を中断すること。特に、疾患進行は除外しなければならない。このような患者ではクレチンクリアランスを週 1 回評価すること。治療を 2 週間延期した後も CrCl 算出値または測定値が 40 mL/min 未満であれば、スタディチェアに連絡する。CrCl 算出値または測定値が 40 mL/min 未満の患者には投与を実施しない。
- 6.164 **タンパク尿**：(06/22/09) ベバシズマブの投与を受けている患者については、投与 1 回おきに投与前に尿検査を実施して尿タンパク：クレアチニン (UPC) 比をモニターしなければならない。  
UPC 比 3.5 以下 (CTCAE V3.0 Grade 0~2)、ベバシズマブ投与を継続。  
UPC 比 3.5 超では、UPC 比が 3.5 以下に回復するまでベバシズマブ投与を中断する。ベバシズマブの中断が 3 週間を超えた場合、当該患者の試験を中止する。  
Grade 4 またはネフローゼ症候群：当該患者の試験を中止する。  
\*Grade 3 のタンパク尿のためベバシズマブを中断した場合は、化学療法を実施してもよいことに留意すること。
- 6.165 **肝毒性**：本試験集団に対して各治療法の規定用量およびスケジュールを用いた場合、化学療法の直接的な合併症として肝毒性が現れることは考えにくい。しかし、SGOT (AST)、アルカリフォスファターゼまたはビリルビンが Grade 3 (以上) 上昇したときは、カルボプラチンを除いてすべての試験薬の用量を 1 レベル減量し、Grade 1 に回復するまで、それ以降の治療は最長 3 週間延期する。延期が 3 週間を超えた場合は、当該患者の試験を中止する。
- 6.166 脱毛については用量変更を実施しない。
- 6.167 **パクリタキセルまたはベバシズマブに対する過敏反応**：パクリタキセルまたはベバシズマブに対する過敏反応は、用量制限の対象となる毒性とはみなさない。過敏反応を予防するための治療薬を投与した後、全量で再投与しても

よい（再投与の30分前に、デカドロン 20 mg を静脈内投与およびジフェンヒドラミン 50 mg を静脈内投与）。初回は被疑薬の投与速度をゆっくりとし、反応がみられなければ徐々に標準的な速度にする（元来の静注溶液 1 cc を 100 mL に希釈して 10 分、次に 5 cc を 100 mL に希釈して 10 分、次に 10 cc を 100 mL に希釈して 10 分、最後に元来の溶液を元来の速度で投与）。しかし、このように安全策を講じても、誘因薬剤を再投与しようとするとう過敏反応が再発する場合、それ以降の試験では同薬剤を中止する。ベバシズマブに対して CTCAE Grade 3 または 4 のアレルギー反応または輸注反応が起きた場合は、当該患者の試験を中止する。パクリタキセルに対して繰り返し過敏反応が発現した場合は、Section 5.233 および 6.161 のガイドラインに従って、パクリタキセルの代わりにドセタキセルを投与する。

**カルボプラチンに対する過敏反応**：治療歴を有する本試験集団では、カルボプラチンに対する過敏反応が出現する可能性がある。希釈濃度および投与スケジュールを変更した再投与が成功したとの報告がある<sup>45,46</sup>。カルボプラチンに対する過敏反応が現れた患者における脱感作プロトコルとして、まず投与量を 1:1000 (0.1 cc を 100 mL) に希釈することにより減量して 1 時間注入し、次に 1:100 (1.0 cc を 100 mL) に希釈で 1 時間、次に 1:10 (10 cc を 100 mL) に希釈で 1 時間、残りを 1:1 で注入することが推奨される。カルボプラチンに対して著しい過敏反応を来した患者について脱感作プログラムを試みるのが危険と思われる場合、治療担当医の判断で試験を中止してもよい。  
(08/29/11)

- 6.168 **高血圧**：ベバシズマブ投与患者については、各投与の前に血圧を測定してモニターする。Grade 3 の高血圧があるベバシズマブ投与患者の管理に用いる薬剤クラスとしては、ACE 阻害剤、ベータブロッカー、利尿薬およびカルシウムチャンネルブロッカーが挙げられる。
- ・コントロール良好の高血圧、つまり収縮期 150 mm Hg 以下および拡張期 90 mm Hg 以下の患者については、治療を継続する。
  - ・コントロール不良の高血圧患者（収縮期 150 mm Hg 超または拡張期 90 mm Hg 超）または CTCAE v3.0 Grade 4 未満の症候性高血圧患者については、1 週間すべての治療（カルボプラチン、パクリタキセル、およびベバシズマブ）を中断して降圧療法を開始または継続する。(03/15/10)
  - ・治療中断後 3 週間以内に高血圧がコントロールされ、症候性高血圧が回復した場合は、すべての治療を継続する。
  - ・治療中断から 3 週間後以降も依然として高血圧がコントロール不良であるか、CTCAE v3.0 Grade 4 未満の症候性高血圧が持続する場合は、当該患者の試験を中止する。
  - ・CTCAE v3.0 Grade 4 の高血圧が発現した患者については、試験を中止する。
- 6.169 **創傷離開**：治療または外科的介入を要する創傷離開を呈した患者については試験を中止する。
- 6.1610 **腸穿孔／閉塞／瘻孔／消化管リーク**：腸穿孔、腸管閉塞（部分または完全）、瘻孔または消化管リーク（Grade を問わない）が新規に発現した患者については試験治療を中止する。



6.1611 その他の非血液毒性の場合、臓器機能に対して Grade 2（以上）の影響があるものによる変更については、共同試験統括者 1 名との協議を要する。

6.1612 **体重減少**：試験期間中に患者の体重が 10%以上変化した場合、パクリタキセルおよびベバシズマブの用量を再計算する。二次的腫瘍減量手術を受ける患者に投与するカルボプラチンおよびベバシズマブの用量を計算するためのベースライン体重は、患者の術後体重とする。(08/04/08)

6.1613 **RPLS（可逆性後白質脳症症候群）または PRES（Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome）**：RPLS/PRES を示唆する症状／徴候がみられた場合はベバシズマブを中断する。その後の管理では MRI スキャンおよび高血圧（HTN）のコントロールを行うこと。以下の基準に該当する場合を除き、RPLS/PRES と診断された時点でベバシズマブを中止する。(03/15/10)

注意：(06/22/09)

- ・ベバシズマブのベネフィットが認められた患者では、同薬の再開を考慮してもよい。ただし、RPLS が軽度であり、2~4 週間以内に臨床的および画像的に完全に消失した場合に限る。このような患者でベバシズマブを再開するかどうかはスタディチェアと協議のうえ、研究スポンサーの承認を得る。
- ・化学療法は、患者が投与を受けても医学的に安定と思われる場合は継続してもよい。

6.17 本試験では用量増量は実施しない。

6.18 ゲムシタビン／カルボプラチンの用量の変更(V、VI、VII、VIII群) (10/01/12)

6.181 カルボプラチンとゲムシタビン (day1)

各サイクルのカルボプラチンとゲムシタビンの投与は治療予定の 24 時間以内の好中球の絶対数（ANC）が 1,500/mcl 未満、ヘモグロビンが 8.5 g/dL 未満、血小板数が 100,000/mcl 未満の場合は延期すること。数値が適切に回復するまで最長 3 週間の延期が可能である。3 週間以内に十分な数値に回復しなかった患者は（増殖因子の使用・不使用を問わない）プロトコルで規定された化学療法を中止するが、試験薬（ベバシズマブまたは経過観察）のみの治療を受ける維持療法期に移行する。カルボプラチンおよびゲムシタビンが延期されている場合、カルボプラチン、ゲムシタビン、および試験薬（選択した場合）を同日に投与するために、試験薬の投与は最長 3 週間の延期が可能である。

次サイクルでのカルボプラチン併用のゲムシタビンの用量調整は、前サイクルに観察された毒性に基づく。ゲムシタビンの用量は、以下に示す血液毒性のうちいずれかが発生した場合、800 mg/m<sup>2</sup> (day1 および day8) に減量される。

- ・5 日を超えて続く顆粒球数 < 500 x 10<sup>6</sup>/L
- ・3 日を超えて続く顆粒球数 < 100 x 10<sup>6</sup>/L
- ・発熱性好中球減少
- ・血小板 < 25,000 x 10<sup>6</sup>/L
- ・毒性による 1 週間を超える延期。もし、次サイクルでの初回の用量減量の後に上記の毒性のいずれかが再発した場合、ゲムシタビンは day1 のみに投与す

る (day8 は省略する)。

#### 6.182 治療サイクル内でのゲムシタビンの用量変更 (day8)

治療サイクル内での血液毒性によるゲムシタビンの用量調整は、次の表に示す通り、治療の day8 の顆粒球数と血小板数に基づく。

表：Day8 の血液毒性のためのゲムシタビン用量変更

顆粒球数(/mm <sup>3</sup> )		血小板(/mm <sup>3</sup> )	ゲムシタビン用量
≥1500	かつ	≥100,000	D1 用量の 100%
1000 - 1499	かつ/または	75,000 - 99,999	D1 用量の 50%
<1000	かつ/または	<75,000	D8 は省略する

患者に過敏反応が発現した場合は、スタディチェアに相談の上、プラチナ脱感作を実施することも可能である。非血液毒性によるその他の用量変更については、施設の規定や処方情報 (Section 6.16 にも記載) に従うこと。通常、悪心嘔吐を除く重度の (Grade 3 または 4) 非血液毒性の際のゲムシタビン治療は治療担当医の判断によっては延期または 50%用量減量する必要がある。毒性によりカルボプラチンまたはゲムシタビンが中止となった患者には 6 サイクル (試験担当医師が必要と判断し、それをスタディチェアが了承した場合は 7~10 サイクル) まで化学療法を中止する事なく試験薬を継続して投与すること。疾患進行が認められる前にカルボプラチンおよびゲムシタビン両薬剤の中止が必要な患者には、試験担当医師の決定を基に疾患進行または容認できない毒性を認めるまで試験薬の単剤投与を継続する。

## 7.0 調査項目

### 7.1 観察と検査(08/04/08) (06/22/09) (03/15/10) (10/01/12)

以下の観察と検査を行い、適切な用紙に記録する。GOG-0213 への適格性を示す染色病理プレパラートについては Section7.2、トランスレーショナルリサーチにおいて必要とされる検体については Section7.31 を確認のこと。

観察と検査	試験治療前		化学療法フェーズ			維持/観察フェーズ (II 群、IV、VI、および VIII 群の患者のみ)		
	手術前	化学療法開始前	毎週	各サイクル前 (3 週毎)	1 サイクルおきの治療前 (6 週毎)	各サイクル前 (3 週毎)	1 サイクルおきの治療前 (6 週毎)	3 カ月毎を 8 回、その後は 6 カ月毎すべての患者
現病歴	1	1		X			X	
血圧*	1	1	2	X		X	X	
有害事象調査				X			X	
血算/分画/血小板	3	3	X	4		4		
尿中妊娠検査 (出産の可能性のある女性)	3							
尿蛋白クレアチニン比 (UPCR) *	3,5	3,5			6		6	
血清クレアチニン	3	3		4			4	
ビリルビン、SGOT/AST、ALP	3	3		4			4	
Ca/PO4/Mg		3		7			7	
血清 CA-125	1	1		4,13			4,13	13
PT/PT INR/PTT*	3	3		8			8	
聴力検査		9						
心電図 (EKG)	1	1						
画像診断	1,10	1,10			脚注 11c),d) 参照			11
胸部 X-Ray	1,12	1,12						
QOL Survey	X,14	X,14			14		14	14
切創確認*		X	15					

\*8/29/2011 より前に登録された患者、およびこの日付以降に登録されベバシズマブの投与を選択した患者のみに適用される。

1. 初回投与前の 28 日以内に検査すること。腫瘍減量手術にランダム化割付をされた患者については化学療法開始前に再度実施する。
2. ベバシズマブ療法の 1 サイクル目の間は、血圧を週 1 回以上測定する。各投与前については、試験担当医師の判断で患者が家庭で血圧を測定してもよい。

3. 登録前 14 日以内に検査すること。腫瘍減量手術にランダム化割付をされた患者については、初回化学療法開始前 14 日以内に再度実施する。(06/22/09)
4. プロトコル治療の各サイクル開始の 4 日以内に検査する。
5. 尿蛋白は UPCR (詳細は Section 3.37 参照) により判定。UPCR < 1.0 であれば本試験に参加可能である。
6. ベバシズマブ投与を受ける患者は、1 回おきのベバシズマブ投与前に尿検査を行い尿蛋白：クレアチニン比 (UPC) をモニターする。
7. 臨床的に適応となる場合。
8. 予防的または治療目的で抗凝固剤の投与を受けている患者は、各治療前に PT INR を測定する。予防的ワルファリン投与では PT INR > 1.5 の場合、最高用量のワルファリンが投与されて PT INR が治療域を超える場合には治療を延期する。
9. 聴力障害の既往がある患者は、臨床的に必要であれば再検査を行う。
10. 化学療法開始前 28 日以内に、少なくとも腹部および骨盤の初期 CT スキャン (禁忌でなければ静脈内および経口投与の造影剤を使用) または MRI (禁忌でなければガドリニウムを使用し、脂肪抑制法で実施) を実施し、残存病変の範囲に関して術後ベースラインを確立する必要がある。  
(06/22/09) 術後の残存病変の範囲の確立に、上記 CT または MRI を併用せずに PET-CT 画像のみを使用することはできない。
11. 画像による経過観察 (測定可能病変の有無に関わらず実施)。初期の治療前評価と同じモダリティで同じフィールドの画像診断を、以下のスケジュールで実施する。
  - a) 初回投与前 28 日以内。
  - b) 腫瘍減量手術にランダム化割付をされた患者は、化学療法開始前 14 日以内に画像評価を再度行う。
  - c) 試験治療の 3 サイクル終了後 (4 サイクル目の前) (06/22/09)
  - d) 試験治療の 6 サイクル終了後 (06/22/09)
  - e) 試験治療の 8 サイクル終了後 (03/15/10)
  - f) 化学療法終了後の維持/観察フェーズ中は、3 カ月毎に 2 年間、その後は 6 カ月毎。  
Section 8.14 および 8.15 のガイドラインに従い疾患進行が確定した場合、本プロトコルの一部の画像評価を中止してもよい。ただし、疾患進行が CA-125 の上昇のみに基づく場合は、CA-125 による進行を認めた後 2 週間以内に画像診断を行わなければならない。(08/29/11)
12. 胸部の CT または MRI が治療前ベースライン時に実施されていれば不要。
13. 次の 3 つの条件のうち 1 つに該当すれば、血清 CA-125 に基づき進行の判定ができる。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、1 週間以上の間隔で 2 回、CA-125 が基準値上限の 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、1 週間以上の間隔で 2 回、CA-125 が最低値の 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、1 週間以上の間隔で 2 回、CA-125 が基準値上限の 2 倍以上であること。進行が CA-125 基準のみに基づく場合は、進行を認めてから 2 週間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の画像を得る (Section 7.1 参照)。CA-125 上昇に基づく疾患進行の基準を満たさない場合、CA-125 モニタリングをスケジュールどおり継続する。(06/22/09)
14. Section 7.3 参照。QOL は最大 6 時点で評価する。
  - a) 手術前 (腫瘍減量手術にランダム化割付された患者)。
  - b) 化学療法開始前。
  - c) 3 サイクル目の前 (化学療法開始から 6 週間後)。
  - d) 6 サイクル目の前 (化学療法開始から 15 週間後)。
  - e) 化学療法開始から 6 カ月後。
  - f) 化学療法開始から 12 カ月後。
15. 直接癒合により肉芽形成し筋膜の離開や感染を認めない患者は治療を開始できるが、完全に創傷が閉鎖するまで毎週検査が必要である。切開に関連する筋膜の離開または悪化に対しては、Section 6.1512 (治療の変更) および Section 10.3 (有害事象報告) のガイドラインに従って対処する。

## 7.2 プロトコルへの適格規準確認のための中央判定用の染色病理プレパラート (06/22/09)

プロトコルに対する適格規準を GOG 病理委員会による中央判定のための染色病理プレパラートが必要である。原発部位、細胞の組織型、グレードがわかる代表的な H&E 染色プレパラートが 1 枚以上と、最も進行した病期を示す H&E 染色プレパラートが 1 枚必要である。最も進行した病期が組織学的に立証できない場合、ステージを立証する方法 (例: CT、MRI など) を記載しなければならない。本プロトコルで再発患者または病変が遺残している患者の参加を認める場合、再発/遺残が組織学的/細胞学的にのみ確認される場合、そのプレパラートが必要である。

GOG 統計・データセンターに病理材料を提出する際は、各プレパラートに GOG 患者 ID、患者のイニシャル、手術/病理検査受入番号 (例: S08-2355)、ブロック識別情報 (例: A6) を表示すること。プレパラートに病変部位 (例: 右卵巣) および作製日は表示しない。

表示済みプレパラートをプラスチックプレパラートケースに収納する。プラスチックプレパラートケースをテープで閉じ、気泡シートまたは他のクッション材で梱包して発送する。GOG 患者 ID、患者のイニシャル、プロトコル番号を病理報告書の全頁に記載し、患者名は黒く塗りつぶすこと。病理プレパラートと、Form F (プロトコルで必要とする場合) と正式な病理報告書各 3 部を **GOG 統計・データセンターの Pathology Materials Coordinator (GOG Statistical and Data Center, Roswell Park Cancer Institute, Research Studies Center, Carlton and Elm Streets, Buffalo, New York, 14263、電話: (716) 845-5702)** 宛に郵送する (送料は発送者負担)。GOG Upload Application による SDC 電子データ入力システム (SEDES) への提出は、染色プレパラート、病理報告書、Form F の GOG 統計・データセンターへの提出の別法である。追加要件と説明は section 4.6 および 10.2 を参照のこと。

## 7.3 トランスレーショナルリサーチ

本セクションはすべてトランスレーショナルリサーチに関する記載であり、GOG-Japan において関係のない箇所であるため日本語概要では省略する。

## 7.4 生活の質 (QOL): (08/04/08)

7.41 二次的腫瘍減量手術群の患者は、手術前および 1 サイクル目の化学療法開始前に QOL 質問票 (FACT-O および RAND SF-36 身体機能質問票) に記入する。FACT-O はスペイン語およびフランス語でも利用できるため GOG 統計・データセンターに依頼する。非手術群の患者は、1 サイクル目の化学療法開始前に QOL 質問票に記入する。追跡調査質問票は 3 サイクル目開始前 (治療開始から約 6 週間後) および 6 サイクル目開始前 (治療開始から約 15 週間後) に記入する。追加の QOL 評価は化学療法開始後 6 カ月および 12 カ月に実施する。進行したか、試験治療を中止した場合、後治療にかかわらず可能であれば QOL 評価を予定通り継続する。QOL 質問票は、可能な限り来院時の診察前、かつ評価 (例: CA-125 や画像診断の結果など) の説明前に記入してもらう。来院時に質問票を記入しなかった場合は、代替法として電話または手紙で QOL データを収集してもよいが、電話によるデータ収集が望ましい。

7.42 各施設の QOL 連絡窓口 (看護師/データ管理者) が臨床試験の質問票管理の全責任を負う。

7.43 看護師/データ管理者が質問票に記載されている指示を患者に読み聞かせ、患者に指示を確実に理解させる。質問票の内容はすべて機密であり、医療チームに伝わることはなく、医療記録にも記載されないことを患者に保証することが重要である。

7.44 患者自身で質問票に記入できない場合 (例: 読み書き困難、高齢者など)、質問票の読解の援助が認められるが、患者の回答に影響を及ぼさないことが重要である。患者が援助を必要とした理由および援助の内容を記録すること。

- 7.45 質問されている症状または状態が癌または癌治療に関係するか否かにかかわらず、患者はすべての質問に答えなければならない。質問票記入中に家族が付き添わないか、患者の回答に影響を及ぼさないようにする。
- 7.46 終了前に質問票のすべての項目が記入されていることを確認する。
- 7.47 患者が各質問に対し複数の回答にマークを付けていた場合、どれが最も自分の感覚を反映しているかを尋ねる。
- 7.48 患者が質問を飛ばしていた場合、その質問に回答しないことを選択したのであれば、それを空白部分に記入させる。
- 7.49 Section 7.1 に示したスケジュールどおりに質問票記入を行うことが必須である。
- 7.410 いずれかの時点で患者が質問票への記入を拒否したか不可能であった場合、次回投与時に依頼すること。
- 7.411 いかなる理由でも患者はプロトコルの QOL 部分を中止できる。その理由を記録しなければならない。
- 7.412 QOL 連絡窓口担当者は半年に 1 度の GOG 会議で行われる研修会に参加する。

## 8.0 評価基準

### 8.1 効果判定-GOG RECIST 基準

8.11 測定可能病変とは、1 方向以上で正確に測定できる（最長径を記録）病変を 1 つ以上有すものと定義する。各病変は、触診、単純 X 線、CT、MRI などの通常の方法で測定した場合は 20 mm 以上、スパイラル CT で測定した場合は 10 mm 以上でなくてはならない。

8.12 「標的」および「非標的」病変のベースライン時の記録

1 臓器あたり最大 5 病変および病変を有す全臓器を代表する計 10 病変の測定可能病変を標的病変と同定して記録し、ベースライン時に測定する。標的病変は、大きさ（最長径を用いる）と、繰り返して正確に測定することに適しているか否か（画像診断または臨床診断のいずれか）に基づいて選択する。全標的病変の最長径（LD）の和を計算し、ベースライン最長径の和として記録する。ベースライン最長径和は、客観的な腫瘍縮小効果を評価するための比較対照となる。

標的病変以外のすべての病変（あるいは病変部位）は非標的病変とし、ベースラインにおいて記録する。フォローアップ期間を通じて非標的病変の測定は必要ではないが、各々の病変の有無は記録しなければならない。

病態のベースライン評価はすべて、治療開始前 4 週間以内の可能な限り開始近くに実施する。

8.13 最良効果

追跡調査では各病変の最長径の測定が必要である。最長径の和の変化により腫瘍の大きさの変化および治療効果の推定が可能になる。すべての疾患はベースラインと同じ方法で評価しなければならない。個々の症例においては試験登録以降に確認された**最良効果**で報告する。

8.131 **完全奏効**（CR）は、4 週間以上の間隔の 2 回の疾患評価ですべての標的病変および非標的病変が消失し、かつ新病変が認められないこととする。卵巣癌試験では、ベースライン時に CA125 を評価した場合、その正常化も必要である。

8.132 **部分奏効**（PR）は、ベースライン最長径和と比較して、標的病変の最長径（LD）の和が 30%以上減少した場合とする。非標的病変の明白な進行および新病変があってはならない。4 週間以上の間隔をあけ 2 回評価を行い確認が必要である。唯一の標的病変が画像上で測定不能であり、身体所見（Physical Exam）で測定できる単独の骨盤内腫瘍である場合、最長径の 50%の減少を必要とする。

8.133 **疾患増悪**は、標的病変の最長径の和が最長径の和の最小値を基準として 20%以上増加、または試験登録から 8 週間以内の新病変の出現とする。試験登録から 8 週間以内に治療担当医師が認めた既存の非標的病変の明白な進行（細胞学的に腫瘍由来である証拠のない胸水を除く）も疾患増悪とみなす（この場合説明を必要とする）。唯一の標的病変が画像上で測定不能であり、身体所見（Physical Exam）で測定できる単独の骨盤内腫瘍である場合、最長径の 50%の増加を必要とする。

8.134 **症状悪化**は、進行の客観的証拠は得られないが、治療の変更が必要な疾患による健康状態の全体的な悪化と定義する。

8.135 安定は、上記基準を満たさないすべての状態である。

8.136 反応評価不能は、疾病の症状または徴候に関連しない理由で試験治療開始後に再度腫瘍評価を行わない場合と定義する。

8.14 進行（測定可能病変）は以下のいずれかと定義する。

- 試験登録以降に記録した最長径の和の最小値を基準として、標的病変の最長径の和が20%以上増加した場合。
- 唯一の標的病変が画像上で測定不能であり、身体所見（Physical Exam）で測定できる単独の骨盤内腫瘍である場合は、試験登録以降に記録した最長径の和の最小値を基準として、最長径の50%増加が必要である。
- 1つ以上の新病変の出現。
- 疾患による死亡で、過去に進行の客観的記述のない場合。
- 進行の客観的証拠は得られないが、治療の変更が必要な疾患による健康状態の全体的な悪化。
- 治療担当医師が認めた既存の非標的病変の明白な進行（細胞学的に腫瘍由来である証拠のない胸水を除く）（この場合説明を必要とする）。(06/22/09)
- 血清 CA-125 に基づく進行
  - 治療前に CA-125 が上昇していて CA-125 が正常化した患者は、試験治療中に1週間以上の間隔で2回、基準値上限の2倍以上の CA-125 値を示す。  
-または-
  - 治療前に CA-125 が上昇していて試験治療中に正常化しなかった患者は、1週間以上の間隔で2回、最低値の2倍以上の CA-125 値を示す。  
-または-
  - CA-125 が正常範囲の患者は、1週間以上の間隔で2回、基準値上限の2倍以上の CA-125 値を示す。

疾患進行が CA-125 基準のみで規定された場合、進行が確認されてから2週間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の画像を得る（Section 7.1 参照）。画像でも疾患進行が確認されたのであれば、進行日は画像にて確認された日とする。そうでない場合には、CA-125 が最初に進行を示した日を進行日とする。(08/23/10)

進行（測定不能病変）は以下のいずれかと定義する。

- 試験登録以降に臨床的、放射線学的または組織学的に新しい病変が発生した場合。
- 再発の客観的証拠は得られないが、治療の変更が必要な疾患による健康状態の全体的な悪化。
- 疾患による死亡で、過去に再発の客観的記述のない場合。
- 血清 CA-125 に基づく進行
  - 治療前に CA-125 が上昇していて CA-125 が正常化した患者は、試験治療中に1週間以上の間隔で2回、基準値上限の2倍以上の CA-125 値を示す。  
-または-
  - 治療前に CA-125 が上昇していて試験治療中に正常化しなかった患者は、1週間以上の間隔で2回、最低値の2倍以上の CA-125 値を示す。  
-または-
  - CA-125 が正常範囲の患者は、1週間以上の間隔で2回、基準値上限の2倍以上の CA-125 値を示す。

疾患進行が CA-125 基準のみで規定された場合、進行が確認されてから2週間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の画像を得る（Section 7.1 参照）。画像でも疾患進行が確認されたのであれば、進行日は画像にて確認された日とする。そうでない場合には、CA-125 が最初に進行を示した日を進行日とする。(08/23/10)



- 8.15 再発（完全奏効後）は以下のいずれかと定義する。
- 試験登録以降に臨床的、放射線学的または組織学的に新しい病変が発生した場合。
  - 再発の客観的証拠は得られないが、治療の変更が必要な疾患による健康状態の全体的な悪化。
  - 疾患による死亡で、過去に再発の客観的記述のない場合。
  - 以下の血清 CA-125 値の上昇
    - CA-125 が正常範囲の患者が、1 週間以上の間隔で 2 回、基準値上限の 2 倍以上の CA-125 値を示す。
- 8.16 生存期間とは試験登録から死亡または最終生存確認日までの観察生存期間をいう。
- 8.17 無増悪生存期間（測定可能疾患試験）とは試験登録から進行、死亡または最終生存確認日までの期間をいう。
- 8.18 無再発生存期間（測定不能疾患試験）とは試験登録から疾患再発、死亡または最終生存確認日までの期間をいう。
- 8.19 全身状態（PS）、特異的症状、副作用などの主観的なパラメータは CTCAE v3.0 に従ってグレードをつける。

## 9.0 試験期間

- 9.1 疾患進行または毒性により以降の治療を中止するか、患者が試験治療を拒否するまで、患者は計画された試験治療を継続する。
- 9.2 全患者について疾患進行または患者の同意撤回まで、追跡調査(症例報告書に全必要事項を記入)を行う。さらに、進行後は、患者の同意撤回がない限り 10 年間、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) を用いて遅発性の毒性および生存をモニターする。

## 10.0 研究のモニタリングと報告方法

### 10.1 手術を評価する試験における有害事象報告 (09/29/14)

#### 10.11 有害事象の定義

有害事象は、薬剤の投与やプロトコル治療を施された患者に起こった、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。

#### 10.12 有害事象の急送報告

すべての CTCAE v3.0 の有害事象の急送報告は、GOG へ報告されなければならない。すべての有害事象の急送報告は、CTEP の有害事象報告システム (CTEP-AERS) を用いて報告される。CTEP-AERS 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。

#### 10.13 試験に関する手技から 30 日以内に生じた有害事象の急送報告

次の表は、手術から 30 日以内に生じた有害事象の急送報告に関する GOG の要求である。

手術から 30 日以内<sup>1</sup>に生じた有害事象の報告要件：

本試験開始から 9/30/2011 まで、CTEP-AERS system にて報告される有害事象の定義とグレーディングは Common Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE) version 3.0 (CTCAE v3.0) が利用されていた。(09/26/11)

10/1/2011 から、CTEP-AERS system にて報告される有害事象報告は NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE) v4.0 を使用する。CTCAE v4.0 は下記の CTEP ウェブサイト ([http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm).) にある。試験に関わるすべての部署は、CTCAE のこのバージョンのコピーを入手しなければならない。CTCAE v4.0 は GOG member web site でも入手可能である(<https://gogmember.gog.org> のマニュアルの下)。(09/26/11)

注意：試験中の死亡はその原因に関わらず通常および急送報告を要する。  
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。

	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)									
関連の可能性あり (Possible)									
おそらく関連あり (Probable)	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
明らかに関連あり (Definite)									

1. 手術後 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。

CTEP-AERS にて 発生後 7 日以内に報告

- ・ Grade 3 以上の入院を要する、または入院を延長させる事象
- ・ 持続的な事象、重大な機能障害/知能障害に至るもの

2. **Grade5**：手術から 30 日以内のすべての死亡は、因果関係に関わらず、7 日以内に急送報告にて報告しなければならない。

“手術の試験における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。

- 報告が義務付けられている副作用報告のタイムライン
  - “7 Calendar Days” – 試験担当医師は、その事象の発生を知り得てから 7 日以内に CTEP-AERS 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。
- 持続的あるいは重大な機能障害／知能障害、先天的異常、奇形を引き起こす事象が CTEP IND にもとづく試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 CTEP-AERS にて 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。

#### 手術の試験における CTEP-AERS による報告についての追加指示および例外

- この試験では、CTEP-AERS 急送報告要件に関する追加指示および例外はない。

#### 10.14 急送有害事象報告の方法

##### 10.141 CTEP-AERS への報告:

GOG-0213\_Protocol\_Japanese\_ver.12.01\_20141114