

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 ³)		血小板(/mm ³)	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。各投与間については、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 全患者について疾病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¹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.) 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)	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
おそらく関連あり (Probable)									
明らかに関連あり (Definite)									

- 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

- Grade 5** : 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 Grade 3、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

<http://ctep.cancer.gov> にある CTEP-AERS を用いて送信する。CTEP, NCI ガイドライン:急送有害事象報告の報告要件についてもそちらで確認可能である。

9/30/2011 までは、AML/MDS も（通常の有害事象報告の手順に加えて）CTEP-AERS にて報告が必要とされていた。CTCAE v3.0 では、“二次性悪性腫瘍-その他”として報告することが可能であった。（09/26/11）

10/1/2011 以降、CTCAE v4.0 を使用するようになったことにより、AML/MDS は（通常の有害事象報告の手順に加えて）CTEP-AERS を介して報告されることになる。CTCAE v4.0 において、事象は 1) がん化学療法に続発して起こる白血病、2) 骨髄異形成症候群、または 3) 治療に関連した二次がん、のいずれかとして報告する。（09/26/11）

インターネットが接続できない状態では、24 時間以内に GOG へ電話（215-854-0770）すること。インターネット接続が回復したら直ちに電子的に報告しなければならない。紙による CTEP-AERS Form の提出は、CTEP ウェブサイトから削除されたことに注意されたい。

10.2 試験薬の有害事象報告（8/28/2011 以降、ベバシズマブの使用を選択した患者）（12/19/11）

10.21 有害事象の定義

有害事象は、医療行為を施された患者に起こった、(検査異常値を含む)好ましくない且つ意図しない兆候、症状、疾患のこと示す。この事象が医療行為に関連しているかいないかは問わない。

10.22 有害事象の急送報告

試験のフェーズ、試験薬の使用、製薬会社の関与状態などによって方法は異なるが、有害事象の急送報告は、複数の箇所に提出する必要がある。GOG 臨床試験に参加する患者については、有害事象急送報告はすべて、CTEP の自動有害事象急送報告システム（CTEP-AERS）を用いて報告する。すべての CTEP-AERS は、CTEP に最終送付する前に GOG により照会される。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。有害事象はすべて、今後の対策のため直ちにスタディチェアへ報告される。

有害事象報告を試験依頼者にタイムリーに行なうための要件については、Form FDA-1572 の Statement of Investigator に定められている。Form FDA-1572 に署名することにより、試験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、有害事象は試験担当医師により報告されなければならない。

10.23 第 II 相および第 III 相試験に CTEP IND にもとづく試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 CTEP-AERS 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

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.) 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>.)のマニユ

アルの下)。(09/26/11)

	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	7日以内	不要	7日以内	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
明らかに関連あり (Definite)										

- CTEP IND にもとづく試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。
CTEP-AERS 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
 CTEP-AERS 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、CTEP-AERS 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 にもとづく試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 CTEP-AERS 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。

- 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” – 試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 CTEP-AERS 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 CTEP-AERS 報告書を完成させること。
 - “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、下記の例外を除き（Grade2-4 の骨髄抑制）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。
- 持続的あるいは顕著な機能障害／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 により 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-IND にもとづく試験薬を用いた第 II 相、第 III 相試験の CTEP-AERS による報告についての追加指示および例外

- CTEP-AERS を介した急送報告に関し、プロトコル固有の除外となる有害事象のサブセットは SPEER(Specific Protocol Exceptions to Expedited Report)を参照のこと。SPEER に該当する事象は SPEER 欄の事象名隣の括弧内に示す Grade を超える場合のみ、急送報告すること。複数の Investigational agents を併用するプロトコルに記載されている CAEPR で、一つの有害事象が異なる SPEER にリストアップされている場合、その有害事象を急送報告するか否かの決定に際しては、より低い Grade を用いる。SPEER または CAEPR に関する質問またはコメントは、CTEP-AERS MD Help Desk (CTEP-AERSmd@tech-res.com) に連絡すること。(12/19/11)
- すべての Grade 2-4 の骨髄抑制 (好中球減少症、貧血、血小板減少症を含む) の報告は入院の必要性に関わらず免除される。

10.24 急送有害事象報告の方法：(12/19/11)

10.241 (CTEP-AERS への報告):

<http://ctep.cancer.gov> にある CTEP-AERS 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。

9/30/2011 までは、AML/MDS も (通常の有害事象報告の手順に加えて) CTEP-AERS にて報告が必要とされていた。CTCAE v3.0 では、“二次性悪性腫瘍-その他”として報告することが可能であった。(09/26/11)

10/1/2011 以降、CTCAE v4.0 を使用するようになったことにより、AML/MDS は (通常の有害事象報告の手順に加えて) CTEP-AERS を介して報告されることになる。CTCAE v4.0 において、事象は 1) がん化学療法に続発して起こる白血病、2) 骨髄異形成症候群、または 3) 治療に関連した二次がん、のいずれかとして報告する。(09/26/11)

インターネットが接続できない状態では、24 時間以内に NCI へ電話 (301-897-7494) すること。インターネット接続が回復したら直ちに電子的に報告しなければならない。紙による CTEP-AERS Form の提出は、CTEP ウェブサイトから削除されたことに注意されたい。

10.25 自動 CDUS 報告

試験薬使用の研究に対しては、GOG 統計・データセンター (SDC) は通常定期的に、有害事象報告を CTEP 臨床データアップデートシステム (CDUS バージョン 3.0) に電子的に報告している。GOG 統計・データセンターは四半期毎にこうしたデータを提出している。CTEP-AERS を通して行われる有害事象報告もこの 3 カ月毎の CDUS 報告に含まれる。

10.3 市販薬の有害事象報告 (8/28/2011 以降、ベバシズマブの使用を選択しなかった患者) (08/29/11) (12/19/11)

10.31 市販薬を使用する第 II 相および第 III 相試験：

市販薬の最終投与日から 30 日以内に生じた CTEP-AERS に緊急報告を有する有害事象

第 II 相および第 III 相試験で市販薬の最終投与日から 30 日以内¹に生じた有害事象

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) 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)

	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 (Unex- pected)	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	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	
明らかに関連あり (Definite)										

- 市販薬の最終投与より 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。
CTEP-AERS 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
CTEP-AERS 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、CTEP-AERS 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。

“市販薬使用による試験治療での第 II 相、第 III 相試験における CTEP-AERS 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。

- 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”- 試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 CTEP-AERS 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 CTEP-AERS 報告書を完成させること。
 - “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。
- 持続的あるいは顕著な機能障害／知能障害、先天的異常、奇形を引き起こす事象が市販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。

市販薬を用いた第 II 相、第 III 相試験の CTEP-AERS による報告についての追加指示および例外

以下の事象は、CTEP-AERS 急送報告は免除されるが、通常の CRF にて報告する必要はある。

- 入院または入院延長の有無に関わらず Grade3 または 4 の骨髄抑制
- 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。

10.32 急送有害事象報告の方法：

10.321 CTEP-AERS への報告：

<http://ctep.cancer.gov> にある CTEP-AERS を用いて送信する。CTEP, NCI ガイドライン:急送有害事象報告の報告要件についてもそちらで確認可能である。

AML/MDS は（規定の有害事象報告手順に加えて）CTEP-AERS にて報告されなければならない。CTCAEv3.0 では“二次性悪性腫瘍-悪性腫瘍の治療によるものと思われるもの（具体的に記載）”として報告する。

インターネットが接続できない状態では、24 時間以内に GOG へ電話（215-854-0770）すること。インターネット接続が回復したら直ちに電子的に報告しなければならない。紙による CTEP-AERS Form の提出は、CTEP ウェブサイトから削除されたことに注意されたい。

10.33 自動 CDUS 報告

市販薬使用の研究に対しては、GOG 統計・データセンター（SDC）は通常定期的に、有害事象報告を CTEP 臨床データアップデートシステム（CDUS バージョン 3.0）に電子的に報告している。GOG 統計・データセンターは四半期毎にこうしたデータを提出している。CTEP-AERS を通して行われる有害事象報告もこの四半期毎の CDUS 報告に含まれる。

10.4 GOG DATA MANAGEMENT FORMS (08/04/08)(06/26/06)(03/15/10)

下記のスケジュールに従い、以下の書式にもれなく記入し GOG 統計・データセンター（SDC）に提出しなければならない。Form F、Form BDR、病理報告書、Operative report、QOL report を除いたすべての書式は、GOG ウェブサイト（www.gogstats.org）にて利用可能な SDC 電子データ入力システム（SEDES）経由で提出されなければならない。QOL 質問表は Scantron form に基づきもれなく記入し、郵便にて提出すること。病理検体（Form F、病理報告書、プレパレート）はともに郵便にて提出すること。

Form	提出期限		コピー部 数*	備考
	週	時期		
Form R (Registration Form)	2	登録	1	SEDESにて提出
Form OSR (Recurrent Gynecologic Cancer - On Study Form)	2	登録	1	SEDESにて提出
Specimen Consent Application	1	登録。	N/A	Webで記入
Form DR (Pretreatment Summary Form)	2	登録		SEDESにて提出
Form D2M (Solid Tumor Evaluation Form)#	2	登録	1	SEDESにて提出
Primary disease				
Form F (Pathology Form)	6	登録	3	一緒にSDCへ郵送
Pathology Report	6	登録	3	
Pathology Slides	6	登録	**	
Secondary Cytoreductive Surgery				
Form F (Pathology Form)	6	手術***	3	一緒にSDCへ郵送
Pathology Report	6	手術***	3	
Cytoreductive Surgery:				
Form C (Surgical Reporting Form)	6	手術***	1	SEDESにて提出 郵送 郵送
Operative Report	6		2	
Discharge Summary	6		2	
Form SP-FT01-0213 for archival formalin-fixed and paraffin-embedded primary or metastatic (FT01): 1 st choice: Block 2 nd choice: 16 Unstained Slides	8	登録		SEDESにて提出 <i>f</i> ブロックもしくは未染プレパラートをトランスレシヨ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↑ ▽
Form SP-SB01-0213 for frozen pre-op serum in ten cryotubes	1	手術***		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↑▽
Form SP-PB01-0213 for frozen pre-op plasma in ten cryotubes	1	手術***		
Form SP-FR01-0213 for fixed recurrent tumor in formalin jar or paraffin block	1	手術***		
Form SP-RR01-0213 for frozen recurrent tumor	1	手術***		
Form SP-FN01-0213 for fixed normal tissue in formalin jar or paraffin block	1	手術***		
Form SP-RN01-0213 for frozen normal tissue	1	手術***		
Form SP-WB01-0213 for whole blood (WB01) to be shipped at ambient temperature the day the blood is collected ††	26	登録 (患者用スケジュール用紙に注記がなければ)		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 ††
Form T (Common Toxicity Reporting Form)-post op***#	2	手術***	1	SEDESにて提出
Form D2R-Cycle Dose Drug Form#	2 2	サイクル完了毎	1	SEDESにて提出
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-O**** (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-O**** (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もみなす。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

