

## 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。

# Appendix I

## Appendix I

### 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ない。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

## Appendix I

(1) : 腹腔洗淨液細胞診陽性 (2) : 腹水細胞診陽性

## Appendix II

### Appendix II

#### 用語の解説

避妊方法として有効なもの：避妊手術、経口避妊薬、コンドームや殺精子作用ゼリーを用いたペッサリ一、IUD、避妊用ホルモン剤の植え込み

アナフィラキシー：カルボプラチンやパクリタキセル、治験薬であるベバシツマブもしくはプラセボ薬投与後 30 分以内の、アレルギーによると考えられる循環障害やショック（補液をおこなっても血圧が 90mmHg 以上に改善しない）。呼吸障害の既往の有無を問わない。皮膚所見として発疹、掻痒感、浮腫などの症状が含まれる。

末梢循環障害：

#### 慢性末梢虚血に関する臨床カテゴリー

Grade	カテゴリー	臨床所見	客観的診断基準
0	0	無症状－血液動態学的な問題がない	トレッドミル負荷検査：正常
I	1	軽度歩行障害	トレッドミル検査(毎時 2 マイルで 12%の上り坂 5 分間)：完遂 運動後 AP：50mmHg 未満だが、25mmHg を超え BP 未満
	2	中等度歩行障害	カテゴリー1 と 3 の間
	3	高度歩行障害	トレッドミル検査：完遂不可 運動後 AP：50mmHg 未満
II	4	虚血性安静時疼痛	安静時 AP：40mmHg 未満 足関節中足骨部 PVR：平坦またはほとんど拍動なし TP：30mmHg 未満
	5	軽度の組織欠損未治癒潰瘍； 瀰漫性の足虚血を伴う局所的壊疽	安静時 AP：60 mm Hg 未満 足関節中足骨部 PVR：平坦またはほとんど拍動なし TP：40 mm Hg 未満
III	6	重度の組織欠損で TM レベルを上回る； 足の機能は既になし	カテゴリー5 と同様

AP = 足関節血圧；BP = 血圧；PVR = 脈波図；TP = 足趾血圧；TM = 足根中根

参考:Pentecost MJ, Criqui MH, Dorros G, Goldstone J, Johnston KW, Martin EC et al. Guidelines GOG0218\_Protocol\_Japanese\_ver.1.0\_20070827

## Appendix II

for peripheral percutaneous transluminal angioplasty of the abdominal aorta and lower extremity vessels. Circulation 1994; 89: 511-31.

うっ血性心不全：

NYHA 心機能分類 (New York Heart Association Criteria)

Class	定義
Class I	身体活動に制限がない：通常身体活動では過度の疲労、動悸、あるいは息切れを生じない。
Class II	身体活動に軽度の制限を受ける：安静時は無症状であるが、通常身体活動が疲労、動悸、息切れ、または狭心痛の原因となる。
Class III	身体活動に高度の制限を受ける：安静時は無症状であるが、通常以下の身体活動で症状を引き起こす。
Class IV	いかなる身体活動も無症状では不可能：安静時においてもうっ血性心不全症状が存在することがある。身体活動によっても症状が増悪する。

参考：Criteria Committee, New York Heart Association, Inc. Diseases of the heart and blood vessels. Nomenclature and criteria for diagnosis. 6th ed. Boston, Little, Brown and Co, 1964:114.

## Appendix III

### Appendix III

NCI 標準プロトコル言語 (1998 年 3 月 26 日現在)

Clinical Trials Agreement (CTA) あるいは Cooperative Research and Development Agreement (CRADA) によってカバーされる薬剤を用いたすべてのプロトコルに使用される標準的言語：

このプロトコルで用いる試験薬剤 (以下 “本剤” と略す) ベバシズマブは、Genentech, Inc. (以下 “協力者” と略す) と NCI Division of Cancer Treatment, Diagnosis との間で交わされた Clinical Trials Agreement (CTA) あるいは Cooperative Research and Development Agreement (CRADA) に基づいて、NCI に提供される。したがって以下の契約/ガイドラインが 本研究における本剤使用に関して適応される。

1. 本剤は本研究プロトコル以外に用いてはいけない。また本研究に参加していない第三者に本剤を提供したり、使用することを許可してはならない。本剤に関するデータは部外秘であり、協力者の所有するものである。研究者はその点を認識して本剤を取り扱わなければならない。
2. 本剤が他の治験薬と併用して用いられる臨床プロトコルでは、それぞれ異なるCTAまたはCRADAの対象であり、各協力者がデータへアクセスしたり使用したりする場合、以下の取り決めによるものとする。(併用療法に属するデータは以下 “多団体データ” と略す)
  - a. NCIは全協力者に対し、NIHとの共同運営におけるすべての協定の存在と内容、提案されている併用試験プロトコルのデザイン、およびそのプロトコルへのNCIの参加を規制する可能性のある契約の存在について、書面で告知するものとする。
  - b. 各協力者は、他の協力者が所有する治験薬を開発、承認、商品化するために臨床研究を通じて得られた多団体データを他の協力者が使用をすることについて、合意するものとする。
  - c. 臨床研究を通じて得られた多団体データを使用する権利を有する各協力者は、各協力者が所有する治験薬の開発、承認、商品化に限って多団体データを使用することについて、試験開始前に書面で合意しなければならない。
3. NCIは協力者が適切な時期 (#5参照) にレビューできるように、治験担当医師が臨床試験データを準備しておくよう推奨している。CTAあるいはCRADAに準拠して得られた臨床試験データは、必要に応じて、協力者、NCI、FDAであれば使用可能である。
4. 協力者がデータ利用を求める場合は、まずNCIにリクエストする。NCIは要求に基づいて適当な医師(共同試験組織のGroup Chair、あるいは他試験の担当医師など) に協力者の要求を通知する。

## Appendix III

5. この臨床研究でデータモニタリング委員会（DMC）が設置されている場合は、協力者に開示されるデータは、DMCのガイドラインやポリシーに従って取り扱われなくてはならない。
  
6. この臨床研究成果を発表しようとする場合は、投稿する前に協力者の助言的レビューやコメントをもらうためにCTEPに原稿を送ること。協力者は受領後30日以内にレビューすること。ただし協力者は、保護されている協力者の知的財産権に加え、部外秘で占有的なデータを確実に保護するために、さらに30日の追加を要求することが出来る。抄録の送付後、ミーティングのプレゼンテーションや発表の前に、協力者に丁寧にレビューしてもらうために、抄録のコピーを協力者に提供しなくてはならない。原稿および/または抄録のコピーは以下に送付すること：

Regulatory Affairs Branch, CTEP, DCTD, NCI  
ExecutIVe Plaza North, Room 7111  
Bethesda, Maryland 20892  
FAX: (301) 402-1584

Regulatory Affairs Branch はその後研究結果を協力者に配布する。

## AppendixIV

### AppendixIV

#### 患者の電子登録とランダム化

##### A. 手順

電子登録により GOG 施設はインターネットを經由して GOG プロトコルに患者を登録することができる。指定された施設の担当者は、ウェブブラウザアプリケーションを使用して、プロトコルを選択し、Fast Fact Sheet (FFS) に記入する。この実行ではインターネットに接続している SSL (Secure Sockets Layer) を用いた暗号化可能な Web ブラウザが装備されたコンピュータを使用する必要がある。

登録/ランダム化には 2 ステップある。

STEP1 : GOG 関連ユーザーは、オンライン上で GOG FFS を記入すると、GOG " token" を付与される。" token" は、申請された登録を確認する、意味を有さない個別コードである。この時点では、まだ患者登録はされていない ; FFS はただ審査および処理のために、GOG の割付担当者に提出される。FFS が一旦承認されると、その患者は登録され、登録完了のお知らせが E メールで送られてくる。その後は step2 へすすむ。

STEP2 : Web の登録ページへ戻り、承認された token を選択する。一旦 Submit ボタンを押すと該当患者の " Forms Due Schedule" が表示される。患者が提携している親施設により登録されている場合、THE PATIENT FORMS DUE SCHEDULE WEB PAGE をその提携機関へ E メールはせず、プリントアウトして郵便あるいはファックスにて送付する。このような方法を採用するのは、患者情報の機密性を保護するために、貴施設のコンピュータと登録を実施した施設のコンピュータの間で、送信した内容を暗号化するためである。暗号化せずに E-mail で情報を送信すると、この秘密性と安全性が損なわれる。

この時点でユーザーは引き続き GOG Form A (試験中最初のフォーム) を記入できるが、承認された token を使用して後で記入してもよい。Web で登録した患者の Form A は Web 上でいずれ記入されなければならない。

各々の親施設は提携施設が自らその登録を行うのか、あるいは全登録手続きを親施設が行うのかを決めなくてはならない。また、Web 登録システムは、GOG 施設との連絡を E-mail で行うことが多くなるため、各施設はシナリオとして、次の 4 つのうち 1 つを選択すること。

- 登録を 1 人に限定し、" token" と登録完了を知らせる E メールがその人に届く
- Web 登録システムを使用する複数のユーザーを指定し、そのうちのユーザー宛に" token" と登録完了を知らせる E メールが届く。
- Web 登録システムを使用する複数のユーザーを指定し、施設リストに掲載された全員に、全て

## AppendixIV

の” token” と登録完了を知らせる E メールが届く

- Web 登録システムを使用する複数のユーザーを指定し、1つのアドレスに” token” と登録完了を知らせる E メールが届く。

### B. 最小限の必要条件

- インターネット接続が出来るコンピュータ。このインターネット接続は施設ネットワークあるいは I S P (Internet Service Provider ; AOL や Earth Link など) 接続のモデムに通したものであること。
- 1つ以上の有効な電子メールアドレス。
- JavaScript、Java と少なくとも 40bit の暗号をサポートする Microsoft Internet Explorer (MSIE) や Netscape Navigator のような web ブラウザ。MSIE、Netscape Navigator は、いずれも Version 4.0 あるいはそれ以上の Version で、セキュリティ設定がユーザーのコンピュータに cookies 使用可能に設定がしてあること。

### C. 連絡方法

GOG の登録/ランダム化の web site のアドレス ; <http://www.gogstats.org>.

GOG の登録/ランダム化の web site に接続出来ない場合には、電話かファックスでも患者の登録/ランダム化が可能。

割付け担当者への電話連絡先 (GOG Statistical and Data Center) ; (800) 523-2917

受付時間は月曜日から金曜日の午前 9 時から午後 5 時まで (Eastern Time)

ランダム化のファックス番号 ; (716) 845-8854

ランダム化に関してはメールでも問い合わせ可能 : [rando@gogstats.org](mailto:rando@gogstats.org) または [support@gogstats.org](mailto:support@gogstats.org)

## Appendix V

### Appendix V

#### アナフィラキシーに関する医薬品使用上の注意

##### 必要とされる道具

止血バンド

酸素

経口気管内エアウェイと挿管道具

エピネフリン 1:1000 倍希釈液（静脈注射または気管内注入用）

抗ヒスタミン剤

副腎皮質ステロイド

静脈注射用輸液、チューブ、カテーテル、テープ

手順- ベバシズマブ/プラセボ投与中、アナフィラキシー反応が疑われた場合：

1. ベバシズマブ/プラセボ投与の中止
2. ベバシズマブ/プラセボの吸収を遅くするために注射部位に止血バンドをはめる。手足の動脈血流を止めてはいけない。
3. 気道を十分に確保する。
4. 抗ヒスタミン薬、エピネフリン、またはその他の薬剤を患者の状態の必要に応じて投与し、主治医の指示に従う。
5. 患者の観察を継続し、所見を記録する。

# Appendix VI

## Appendix VI

### GOG-0218 における検体の手続き

章	目次	ページ
I.	GOG-0218 における検体の必要条件の早見表	-
II.	GOG プロトコルにおける GOG Bank ID の取得	-
III.	GOG-0218 における Single-Chamber Specimen Kits の請求	-
IV.	GOG-0218 へのホルマリン固定パラフィン包埋保存組織の提出	-
V.	GOG-0218 への凍結組織の提出	-
VI.	GOG-0218 における凍結血清と血漿の準備	-
VII.	GOG-0218 への SP Form の提出	-
VIII.	GOG-0218 への検体の発送	-
IX.	GOG-0218 における検体の保管	-
X.	GOG-0218 における研究室試験のための検体配布	-

#### I. GOG-0218 における検体の必要条件の早見表

必須の検体 (検体コード) <sup>1</sup>	フォーム追跡 システムにお ける SP Form ラベル <sup>2</sup>	GOG-0218 のために検体の 提出と使用を承諾した患 者の検体の収集時期と必 要条件	最終期限と推奨 <sup>2</sup>
原発巣または転移巣の ホルマリン固定パラフ イン包埋保存腫瘍 (FT01) :  選択肢 1: ブロック 選択肢 2: スライド+ス クロール スライド- 15枚の無染色 切片スライド スクロール- 50 μmのチ ューブ/バイアル	SP-FT01-0218	Front-line の化学療法開 始前に採取。  必須：アメリカ合衆国の 中で GOG と CTSU 機関で登 録される患者。  任意：アメリカ合衆国以 外の機関で登録される患 者。	試験登録から 8 週以内に、 施設側で準備した容器を 使用して GOG Tissue Bank へ FT01 を輸送する。  FT01 の SP Form は、試験 登録から 8 週以内に SDC Electronic Data Entry System (SEDES) によりオ ン ラ イ ン で GOG Statistical and Data Center (SDC) に提出する 必要がある。
原発巣または転移巣の 凍結腫瘍組織：急速凍結 または OCT 包埋凍結され	SP-RT01-0218	Front-line の化学療法開 始前に採取。	試験登録から 8 週以内に、 Single-Chamber Specimen Kit を使用して GOG

## Appendix VI

たもの (RT01)		全ての患者の任意要件。	Tissue Bank へ RT01 を郵送する。  RT01 の SP Form は、試験登録から 8 週以内に SEDES よりオンラインで SDC に提出する必要がある。
初回治療前の凍結血清 (SB01)	SP-SB01-0218	Front-line の化学療法開始前に採取。  血液を赤い蓋の無添加チューブで採血し、Appendix VI に記述されている方法で血清を準備すること。  全ての患者の任意要件。	試験登録から 8 週以内に Single-Chamber Specimen Kit を使用して GOG Tissue Bank へ SB01 を郵送する。  SB01 の SP Form は、試験登録から 8 週以内に SEDES よりオンラインで SDC に提出する必要がある。
初回治療前の凍結血漿 (PB01)	SP-PB01-0218	Front-line の化学療法開始前に採取。  血液は紫色の蓋の EDTA 入りのチューブで採血し、Appendix VI に記述されている方法で血漿を準備すること。  全ての患者の任意要件。	試験登録から 8 週以内に、Single-Chamber Specimen Kit を使用して GOG Tissue Bank へ PB01 を輸送すること。  PB01 の SP Form は試験登録から 8 週以内に SEDES よりオンラインで SDC に提出する必要がある。

<sup>1</sup> 各検体には、プロトコル番号 (GOG-0218)、GOG Bank ID (####-##-G###)、検体コード (上記参照) と採取日 (月/日/年-mm/dd/yyyy) を貼ること。

<sup>2</sup> この Appendix VII と VIII で記載されている通り、GOG Tissue Bank に検体を提出する際には、これらの検体それぞれに SP Form を記入し、コピーを同封すること。

CTSU を通して患者登録をする施設は、FT01、RT01、SB01、PB01 の SP Form の提出に関する特記事項が記載された Appendix VIII を参照すること。

## Appendix VI

### II. GOG プロトコルにおける GOG Bank ID の取得

GOG Bank ID (#### - ## - G###) は患者ひとりにひとつのみ割り当てられ、各々の患者の全ての検体とそれに付随する文書にこのコード化された部外秘の追跡番号がラベルされなければならない。GOG Bank ID は GOG Tissue Bank から通常の営業時間（月曜 - 金曜、午前 8 時 30 分 - 午後 5 時 00 分、Eastern Time）に電話（866-464-2262/866-GOG-BANC）または FAX（614-722-2897）で取得することができる。

GOG-0136 (specimen banking protocol) 以外で検体の必要条件のある GOG プロトコルでは、GOG patient study ID を取得した後、GOG Tissue Bank に連絡して GOG Bank ID を取得する。

GOG に参加している施設のスタッフは、このプロトコル上で登録される各々の患者に指定された GOG Bank ID の正確な記録を残さなければならない。ひとりの患者にひとつのみ GOG Bank ID が申請されていること、この GOG Bank ID を検体のラベルに使用していること、検体移管用書類（SP Form）が記載されていることを確認するために、記録をチェックする。割り当てた GOG Bank ID の確認を希望する場合は、記録確認用ファックスまたは確認用電子メールの受信を、GOG Tissue Bank に依頼することができる。オンラインアプリケーションは、Bank ID を管理し、GOG Patient Study ID を付与する Bank ID を調べ、Bank ID を付与する GOG Patient Study ID を調べる目的で GOG Statistical and Data Center で開発されている。それゆえサポートを必要とする場合は、GOG Statistical and Data Center の User Support 部、support@gogstats.org に連絡をするか、または 716-845-7767 に電話するとよい。

### III. GOG-0218 における Single-Chamber Specimen Kits の請求

#### A. GOG-0218 における Single-Chamber Specimen Kits の発注

1. 1 つの Single-Chamber Specimen Kit、すなわち GOG-0218 用の検体キットは、GOG Tissue Bank に通常営業時間（月曜 - 金曜、午前 8 時 30 分 - 午後 5 時 00 分、Eastern Time）内に電話 866-464-2262（866-GOG-BANC）で発注することができる。GOG Tissue Bank には連絡窓口を含み、適切な送付情報を提供し、送付物が適切な人員に配達されるようにする。また、いつでもキットを地上輸送できるよう、予め計画をたてる。このキットは GOG-0218 に登録された 1 人の患者から得られた凍結腫瘍、血清/血漿の提出にのみ使用する。ホルマリン固定腫瘍検体は、貴施設で準備した容器にて提出すること。発送に関する情報は、VIII 項を参照のこと。
2. キットの交換は、貴施設がこのプロトコルに登録された患者について提出できる凍結腫瘍組織、血清/血漿の数に基づいて必要に応じて発注できる。利用可能な予備のキットを常備するようにする。

#### B. GOG-0218 用の Single-Chamber Specimen Kits に供給される材料

GOG0218\_Protocol\_Japanese\_ver.1.0\_20070827

## Appendix VI

GOG-0218 用の各々の検体キットは、患者 2 人分までの凍結腫瘍組織や血清を輸送するのに適した single-chamber shipping container からなる。加えて、凍結組織検体を包むホイル、円錐型の OTC 鋳型、15ml のスクリュウキャップのポリプロピレン円錐チューブ 2 本、血清と血漿検体を混ぜるための使い捨てプラスチックピペット 2 本、少量の血清と血漿用の 1.8ml のスクリュウキャップ低温バイアル (cryotubes) 10 本組み 2 セット、ビニール製のジップロックバッグ、吸収力のある素材でできた 2 つめの輸送封筒、バイオハザード用の郵送用シール、ドライアイスラベル、UN3373 ラベル、Compliance Sticker と Federal Express 伝票 (予め GOG Tissue Bank に料金請求) が Single-Chamber kit に含まれる。

### C. GOG-0218 用の未使用の材料または未使用の Single-Chamber Specimen Kit

GOG-0218 用の未使用の材料または未使用の Single-Chamber Specimen Kit は、GOG Tissue Bank に返却する必要がある。未使用の材料の返却について質問がある場合は、GOG Tissue Bank に連絡すること。

## IV. GOG-218 へのホルマリン固定パラフィン包埋保存組織の提出

### A. 必要事項

Front-line の化学療法開始前に採取された 原発巣または転移巣のホルマリン固定パラフィン包埋保存組織は、

- この研究に腫瘍組織を提供、使用することの同意をし、アメリカ合衆国内で、GOG もしくは CTSU の施設において登録された患者については必須である。
- この研究に腫瘍組織を提供、使用することの同意をし、アメリカ合衆国以外の施設において登録された患者については、任意である。

可能な限り組織ブロックを提出する。永久もしくは一時的にブロックの提出が不可能な場合は、“スライド+スクロール”の提出でも良い。すなわち、laser capture microdissection や RNA 抽出、ゲノム解析に適した、清潔にオートクレーブされたスライドガラスにのせた 10  $\mu$ m の厚さの無染色切片 15 ケと、RNA 抽出やゲノム解析に適した小型遠心器用チューブや凍結バイアルに入れた 50  $\mu$ m の厚さのスクロール組織 1 ケを提出してもよい。貴施設がこの試験への組織ブロックの永久的な提供ができない場合は、GOG Tissue Bank に一時的にでも組織を提出できるように、貴施設の病理部の承諾が得られるよう働きかけること。何種類かの固定組織を提出する場合は、原発巣の組織には FT01、転移巣の組織には FT02 のラベルをつける。また、患者用スケジュール用紙に FT-02 のための SP Form を新たに追加する旨を GOG Statistical and Data Center に連絡する。

## Appendix VI

### B. 目的

GOG Tissue Bank は、この研究の一連の組織マイクロアレイ (TMA) を作成する目的でパラフィンブロックから得た試料を使用する予定である。詳細はプロトコルの 7.22 を参照すること。

通常のプロックから作成され標準的なスライドに固定された無染色切片と組織マイクロアレイは、腫瘍組織における CD-31 と血管内皮増殖因子 (VEGF) の免疫組織化学的な発現を解明するために、University of California Irvine Medical Center の Dr. Robert Burger に提供される。この検体を用いて評価・アッセイ分析される他の血管新生マーカーの厳密な選定は、将来的にこの領域で導き出されるデータを基に再考される予定である。

加えて、清潔で滅菌されたスライド上の無染色 (厚さ 10  $\mu$ m) 切片と、滅菌チューブ/バイアルに入れられた厚さ 50  $\mu$ m のスクロール組織は、RNA 抽出とゲノム解析のために National Cancer Institute の Dr. Michael Birrer のもとにそれぞれ送る。Laser-capture microdissection は腫瘍細胞の特異的 RNA 発現を調べるために必要に応じて実施される。

### C. 採取時期

原発巣または転移巣のホルマリン固定パラフィン包埋保存腫瘍組織は、Front-line の化学療法開始前に採取されていなくてはならない。

### D. 検体組織のラベルリングに関する方法

原発巣または転移巣のホルマリン固定パラフィン包埋保存腫瘍検体 (ブロック、スライド、チューブ/バイアル) に、GOG プロトコル番号 (GOG-0218)、GOG Bank ID (#####-##-G####)、検体コード (ホルマリン固定腫瘍組織は FT01) と、採取日 (月/日/年-mm/dd/yyyy) をラベルする。この検体には病理組織番号、ブロック識別子をラベルしなければならないが、個人識別情報はラベルしてはならない。

何種類かの固定組織を提出する場合は、次の順番に、原発巣の組織には FT01、転移巣の組織には FT02 のラベルをつける。また、患者用スケジュール用紙に FT-02 の SP Form を新たに追加する旨を GOG Statistical and Data Center に連絡する。

### E. ホルマリン固定パラフィン包埋保存組織の提出方法

1. 適切な検体の確認: 可能な限り組織ブロックを提出する。(永久的に組織ブロックを提出できない場合は、以下を参照すること) 永久もしくは一時的にブロックの提出が不可能な場合は、“スライド+スクロール” の提出でも良い。すなわち、均質化された腫瘍組織における RN

## Appendix VI

A抽出、腫瘍細胞特異的ゲノム解析用に適した、清潔にオートクレーブされたスライドガラスにのせた10 μmの厚さの無染色切片15ケと、小型遠心器用チューブや凍結組織チューブに入れた50 μmの厚さのスクロール組織1ケを提出してもよい。貴施設がこの試験への組織ブロックの提供を永久的に許可しない場合は、GOG Tissue Bankに一時的にでも組織を提出できるように、病理部の承諾が得られるよう働きかけること。この場合、腫瘍ブロックの無染色切片や主要部分を採取後にその腫瘍ブロックの返却が必要である旨を、FTO1用SP Formの15章に記載しなくてはならない。

2. 腫瘍検体のラベリング：腫瘍検体のラベリングに関しては、第IV章-Dに記載されている。
3. SP Formの記入：GOG Specimen Form (SP Form) の記載に関しては、第VII章に詳細が述べられている。GOG Tissue Bankに検体を郵送する際には、検体にSP Formのコピー添えて提出しなくてはならない。また、GOG Statistical and Data CenterにオンラインもしくはFaxでコピーを提出しなくてはならない。貴施設のファイルにもコピーを保存しておかなくてはならない。  
\*Item 22において、組織タイプが“原発巣の組織”または“転移巣の組織”のいずれかを必ずわかるようにしておくこと。また、Item 9において、送付した組織が“ブロック組織”または“スライド+スクロール”のいずれかわかるようにしておくこと。
4. 腫瘍検体の郵送：第VIII章に記載されている通り、貴施設で準備した容器に入れてGOG Tissue Bankに固定腫瘍検体を送付する。

### V. GOG-0218 への凍結組織の提出

#### A. 必要事項

Front-lineの化学療法開始前に採取された原発巣または転移巣の凍結腫瘍組織の使用に関しては、この試験に同意し組織の提出と使用を承諾した患者であっても、別に同意を必要とする。凍結腫瘍検体は、急速凍結あるいはOCT包埋凍結の組織でなければならない。

GOG-0218に登録する患者一人一人について、任意の凍結腫瘍検体提出が可能かどうかを明確にし、患者が適切な型のグループに帰属していることを確認するために、Fast Fact Sheetに記載する。

GOG-0218の同意文書は、診断的処置および／もしくは進行期決定のための外科的処置で得られた凍結組織を収集することについて網羅されていない。むしろ、各施設が診断的処置および／もしくは進行期決定のための外科的処置の時点で、研究目的のために患者から得た凍結組織を保管するかどうかの自由な選択が与えられている。GOG Specimen Banking プロトコル (GOG-0136) や各施設のbanking プロトコルは、凍結腫瘍組織の保存に適した手段をとっている。これらの手段の採用には以下の要件を満たす必要である。すなわち、研究目的で腫瘍組織を凍結保存することについての同意文書が治験審査委員会 (IRB) で承認され、その同意文書に患者から外科的切除を受

## Appendix VI

ける前にサイン（同意）を得ることで、研究目的での保存ができる。すでに外科的診断が済んでいるがその後に GOG-0218 の適切な候補者と考えられた場合、以前にうけた外科手術から採取され保存されている患者の凍結組織を GOG-0218 へ提出し使用することについて、具体的に承諾を患者から得て、このプロトコル用の同意説明文書にサイン（同意）を得る必要がある。

何種類かの凍結腫瘍を提出する場合は、連番で、原発巣の腫瘍組織には RT01、転移巣の腫瘍組織は RT02 のラベルをつける。また患者用スケジュール用紙に RT02 のための SP Form を新たに追加する旨を GOG Statistical and Data Center に連絡する。

### B. 目的

原発巣や転移巣の凍結腫瘍組織を、ゲノム解析のために NCI の Michael Birrer 医師にまとめて送付する。

### C. 採取時期

原発巣や転移巣の凍結腫瘍組織は、Front-line の化学療法前に採取されなくてはならない。

### D. 検体組織のラベルリングに関する方法

凍結腫瘍検体には、GOG プロトコル番号 (GOG-0218)、GOG 組織 Bank ID (#####-##-G####)、検体コード (凍結腫瘍組織は RT01)、採取日 (月/日/年-mm/dd/yyyy) をラベルする。何種類かの凍結腫瘍を提出する場合は、連番で、原発巣の腫瘍組織には RT01、転移巣の腫瘍組織は RT02 のラベルをつける。また患者用スケジュール用紙に RT02 のための SP Form を新たに追加する旨を GOG Statistical and Data Center に連絡する。

### E. 凍結腫瘍検体を準備する際の推奨方法

どの程度はやく凍結すべきなのか？ 腫瘍組織は患者から採取されてから 4 時間以内には必ず凍結されなければならないが、可能であれば 30 分から 60 分以内に凍結をするべきである。組織検体の凍結時間が早いほど、より高純度の RNA が抽出できる。これら腫瘍検体の処理をいかに迅速に行うことが大切であるか、外科や研究の会議等において、また臨床にかかわる方々に、強く伝えることが重要である。

どのようなタイプの凍結方法を用いるべきなのか？ 2つの方法を考慮すべきである。ひとつは第 V 章-F に記載してある急速凍結であり、もうひとつは第 V 章-G に記載してある OCT 包埋と凍結方法である。GOG-0218 の試験においては、原発巣や転移巣の検体を準備する際には、どちらの方法をとってもよい。

## Appendix VI

提出しなければならない凍結組織の量は？ この研究にはできるだけ多くの量の凍結組織の提出をお願いしている。1g 以上が望ましい。組織の量が多いことで、基礎研究を繰り返し行うことが可能であり、また、RT-PCR、ノーザンブロット法、原位置ハイブリッド形成法のような遺伝子発現をみる研究後の再現性確認も行える。

### F. 急速凍結組織の準備法

1. ジップロック式バッグのラベリング：GOG Tissue Bank から供給された Single-Chamber Specimen Kit のジップロック式バッグに、耐水性マーカーを用いて GOG プロトコル番号、GOG Bank ID、検体コード、採取日をラベルする。何種類かの凍結腫瘍を提出する場合は、連番で、原発巣の腫瘍組織には RT01、転移巣の腫瘍組織は RT02 のラベルをつける。また患者用スケジュール用紙に RT02 のための SP Form を新たに追加する旨を GOG Statistical and Data Center に連絡する。
2. 急速凍結組織：GOG Tissue Bank から供給された Single-Chamber Specimen Kit のアルミ箔に、ピンセットを用いて十分な組織検体を置き、検体が十分に隠れるようにアルミ箔で包み、組織が十分に凍結するまで、その包みを液体窒素またはその適切な代用品に浸す。
3. 急速凍結組織をジップロック式バッグに入れる：アルミ箔に包んだ凍結組織をピンセットを用いて、GOG Bank ID、適切な検体コード、採取日がラベルしてあるジップロック式バッグに入れる。
4. 急速凍結組織をすぐに保存する：GOG Tissue Bank に郵送するまでは超低温（ $-70^{\circ}\text{C}$ 以下）のフリーザーのような超低温保管場所や液体窒素（液体か気化状態）の中、または十分なドライアイスに直接入れ保管しなければならない。通常のフリーザー（ $-20^{\circ}\text{C}$ ）は適切ではない。また、低温保持装置も同様に適切でない。
5. SP Form の記入：第 VII 章で述べられている通り、GOG Specimen Form (SP Form) を記入する。GOG Tissue Bank に検体を郵送する際には、検体に SP Form のコピー添えて提出しなくてはならない。また、GOG Statistical and Data Center にオンラインもしくは Fax でコピーを提出しなくてはならない。貴施設のファイルにもコピーを保存しておかなくてはならない。  
\*Item 22 において、組織タイプが“原発巣の組織”または“転移巣の組織”のいずれかを必ずわかるようにしておくこと。また、Item 9 において、郵送した組織が急速凍結組織の“断片”とわかるようにしておくこと。
6. 組織検体の郵送：第 VIII 章で記載されている通り、Single-Chamber Specimen Kit にいれて GOG Tissue Bank に凍結組織検体を郵送すること。  
\*可能な限り、凍結腫瘍はこのプロトコル用に GOG Tissue Bank より供給された 1 つの Single-Chamber Specimen Kit に GOG-0218 の同一患者の血漿、血清の凍結チューブとともに梱包すること。1 つの Single-Chamber Specimen Kit には、最大 20 本の凍結チューブと凍結組織を梱包することができる。

## Appendix VI

### G. OCT 包埋凍結組織の準備方法

1. OCT 鋳型とジップロック式バッグのラベリング : cryomarker 油性マーカーをもちいて、GOG Tissue Bank から供給された Single-Chamber Specimen Kit のジップロック式バッグと円錐型の OCT 鋳型に GOG プロトコル番号、GOG Bank ID、検体コード、採取日をラベルする。0.75cm<sup>3</sup> 以上の組織を凍結できる場合、その組織を 2 つに分割し、各々に同じ検体コードをラベルする。何種類かの凍結腫瘍を提出する場合は、原発巣の腫瘍組織には RT01、転移巣の腫瘍組織は RT02 のラベルをつける。また患者用スケジュール用紙に RT02 のための SP Form を新たに追加する旨を GOG Statistical and Data Center に連絡する。
2. OCT 包埋凍結組織 : OCT 保存液を含有した OCT 鋳型の底を覆い、OCT が不透明な、もはや透明とはいえない状態になるまで、その型をピンセットで液体窒素の気化層（液体層ではない）または適切な代用品のなかに入れておく。その際、ゲルが冷凍固形物にならないようにする。ピンセットを使用し、適切な組織検体を型の底へ詰めて厚くなった OCT の中に入れる。組織が完全に覆われ、型の約 4 分の 3 を満たすまで、新たに OCT を追加する。ピンセットで型を持ち、OCT と組織が完全に固まるまで、液体窒素または適切な代用品に型全体を徐々に浸す。
3. OCT 包埋凍結組織をジップロック式バッグにうつす : ピンセットを用いて、OCT 包埋凍結組織を GOG Bank ID、適切な検体コード、採取日をラベルしたジップロック式バッグにうつす。
4. OCT 包埋凍結組織をすぐに保存する : OCT 包埋凍結組織を GOG Tissue Bank に発送するまでは、超低温フリーザー（-70℃以下）のような適切な超低温の保管場所や液体窒素（液体か気化状態）の中、または多目のドライアイスに直接入れ、保管しなければならない。通常のフリーザー（-20℃）は適切ではない。また、低温保持装置も同様に適切ではない。
5. SP Form の記入 : 第七章で述べている通りに、GOG Specimen Form (SP Form) を記入する。GOG Tissue Bank に検体を郵送する際には、検体に SP Form のコピー添えて提出しなければならない。また、GOG Statistical and Data Center にオンラインもしくは Fax でコピーを提出しなければならない。貴施設のファイルにもコピーを保管しておかなくてはならない。  
\*Item 22 において、組織タイプが“原発巣の組織”または“転移巣の組織”のいずれかを必ずわかるようにしておくこと。また、Item 9 において、発送した組織が“OCT 包埋凍結組織”とわかるようにしておくこと。
6. 組織検体の郵送 : 第七章に記載されている通りに、Single-Chamber Specimen Kit にいれて GOG Tissue Bank に凍結組織検体を郵送すること。  
\*可能な限り、凍結腫瘍はこのプロトコル用に GOG Tissue Bank より供給された 1 つの Single-Chamber Specimen Kit に GOG-0218 の同一患者の血漿、血清の凍結チューブとともに梱包すること。1 つの Single-Chamber Specimen Kit には、最大 20 本の凍結チューブと凍結組織を梱包することができる。

### VI. GOG-0218 における凍結血清と血漿の準備

## Appendix VI

### A. 必要事項と目的

治療前の血清と血漿の検体は、この研究への提出と使用を目的として、血清と血漿を準備するために採血されることの同意が得られた全ての患者について、任意の提出となる。

GOG-0218 に登録する患者が適切なグループに属しているかを確かめるために、任意の治療前血清および血漿の検体を提出することができるかどうかを Fast Fact Sheet に記載する。

血清検体を準備するには、赤色の蓋の無添加 Vacutainer® tube に 7-10ml の血液を下記の様に一度に採血しなくてはならない。血漿検体を準備するには、紫色の蓋の抗凝固剤 EDTA 入り Vacutainer® tube に 7-10ml の血液を採血しなくてはならない。これらは Front-line の化学療法開始前に行わなければならない。

血清と血漿は下記の手順で準備され、凍結の状態でおハイオ州コロンバスにある GOG Tissue Bank に郵送されなければならない。

分注された血清と血漿は、VEGF の循環量を定量するために UnIVersity of California Irvine Medical Center の承認された治験担当医師たちのもとにそれぞれ提出する。この検体上で評価・分析される他の血管新生マーカーの厳密な選定は、この領域で導き出されたデータを基に再評価される予定である。

### B. 採取時期

治療前の血清と血漿の検体は、Front-line の化学療法開始前に採取されていなくてはならない。

### C. 検体のラベリングに関する方法

血清検体には、GOG プロトコル番号 (GOG-0218)、GOG Bank ID (#####-##-G####)、検体コード (治療前血清は SB01)、採取日 (月/日/年-mm/dd/yyyy) をラベルする。

血漿検体には、GOG プロトコル番号 (GOG-0218)、GOG Bank ID (#####-##-G####)、検体コード (治療前血漿には PB01)、採取日 (月/日/年-mm/dd/yyyy) をラベルする。

### D. 血清と血漿の検体採取に必要な備品と供給品

GOG-0218 用 Single-Chamber Specimen Kits が供給する材料に加え、手袋、赤色の蓋の無添加 Vacutainer® tube、紫色の蓋の抗凝固剤 EDTA 入り Vacutainer® tube、試験管立て、色落ちしないマジック、ドライアイス、遠心分離機、冷蔵庫あるいは氷入りバケツ、血清検体を収集するための適切な凍結/保管スペースを各施設で用意しなければならない。赤色の蓋の無添加