

## Appendix VII

切断し、非粘着性の Superfrost Microscope Slides (Fisher Scientific, Pittsburgh, PA) に固定する。組織標本を $-80^{\circ}\text{C}$ から $-20^{\circ}\text{C}$ へ頻回に移動することによる RNA の変性を予防するため、十分な数(10)の切片を一度の凍結切片作業時に切断・固定する。研究を通じて、RNase-free technique を実践する。HistoGene LCM Frozen Section Staining Kit (Arcturus Bioscience, Inc., Mountain View, CA)を用いて、プラスチック容器で一回最大 4 枚まで凍結切片をフード内で染色する。二次的なコンタミネーションを避けるために、プラスチック容器内の溶液は毎回交換する。染色と脱水の手順は、スライドを 70%エタノール、蒸留水、100  $\mu\text{l}$  の HistoGene Staining Solution、水、70% エタノール、95% エタノール、100%エタノールに 30 秒浸漬後、キシレンにて 5 分間 incubate する。空気乾燥されたスライドは、microdissection の準備が出来るまで新しい乾燥剤の入った乾燥器にて保管し、microdissection は AutoPix Laser Capture Microdissection (LCM) System (Arcturus)を使って 2 時間以内に行う。大規模 LCM を迅速に処理するために、完全自動化された AutoPix が使用される。新しいシステムは、PixCell II System (Arcturus)と比較して、より正確な microdissection とより良い画質を保証している。代用として、凍結切片(7 $\mu\text{m}$ )を FRAME Slides (Leica, Germany)に貼り、70%アルコールに 30 秒固定後、1% methylgreen で染色し、水で洗浄後空気乾燥させる。その後、MD LMD laser microdissecting microscope (Leica, Germany)を用いて microdissection を行う。

Microdissection の前の検体の pathology review によって、高い割合の壊死や間質組織や浸潤癌のない切片などが確実に除外される。浸潤癌細胞の部分を顕微鏡で特定、標的とした後、レーザー光波が CapSure LCM Macro Cap (Arcturus)上のフィルムを活性化させる。約 3000 個の腫瘍細胞が AutoPix LCM もしくは MD LMD 装置によってそれぞれ得られる。LCM caps 上もしくはレーザー切離によって取り込まれた腫瘍細胞は 50 $\mu\text{l}$  抽出緩衝液に直ちに溶解され、Pico Pure RNA Isolation Kit (Arcturus)により製造者のプロトコルに従って RNA が抽出純化される。RNase-Free DNase Set (Qiagen, Valencia, CA)による DNase treatment step も行われる。各々の卵巣癌の検体の microdissection と平行して、間質や悪性上皮を含んだ凍結組織はスライドから剥がされ、品質管理目的で処理される。

マイクロアレイ解析の前に、RNA 6000 Pico LabChip on the Agilent 2100 Bioanalyzer Automated Analysis System (Agilent)を用いて、製造元の推奨により、精製した total RNA の質と濃度の評価が行われる。一サンプルあたり 200  $\text{pg}/\mu\text{l}$  の少量の RNA を含んだ 10 個の卵巣腫瘍サンプルと、それに加えて control RNA、an RNA ladder (RNA 6000) (Ambion, Austin, TX)がチップごとに詰め込まれる。凍結組織から得た尖った 18s と 28s の ribosomal peak が高品質の RNA が得られたことを示唆する。total RNA での RNase の変性は、RNA の分布が小さいフラグメントへ偏位したり ribosomal peak の蛍光シグナルが減少することによって、容易に見えてくる。変性した RNA を含んだサンプルは、その先の解析で除外される。また、Bioanalyzer は RNA を定量化し、確実に 2 サイクルの cDNA 合成開始時に RNA を 10 ng 以上にする。

## Appendix VII

### B. Affymetrix GeneChip Hybridization

ゲノム解析は、パラフィン包埋切片から RNA を効果的に抽出する X3P GeneChip array や凍結標本から RNA を効果的に抽出する Human U133 Plus 2.0 array を含む何種類かの遺伝子発現マイクロアレイチップを用いて行われる。また、このプロトコルのためにカスタムデザインされた Affymetrix GeneChip array が NCI と Affymetrix の共同で作られる。

原形を保持した分離は、Affymetrix による *in vitro* amplification procedure によって、cDNA と調和した線形増幅 2 サイクルを伴う。1st-strand DNA は、1 反応あたり 2  $\mu$ l の 5X 1st strand reaction mix 含有の 10  $\mu$ l 反応液、1  $\mu$ l の 0.1M DTT、0.5  $\mu$ l RNase 阻害剤、0.5  $\mu$ l 10mM dNTP、1  $\mu$ l の SuperScript II 逆転写酵素を含んだ Two-Cycle cDNA Synthesis Kit (Affymetrix, Santa Clara, CA) 試薬を用いて、25ng の totalRNA と 2  $\mu$ l の 5  $\mu$ M T7 オリゴ dT プライマーから合成される。これらの反応が一貫して incubate されていることを確実にするため、すべての incubate の段階で Perkin Elmer Gene Amp PCR System 9600 thermal cycler (Perkin Elmer Life Science, Boston, MA) を使用する。1st-strand DNA 合成は以下のプログラムで行われる。70°C、6 分間 (RNA とプライマーの incubation)  $\rightarrow$  4°C で反応液の混合  $\rightarrow$  42°C、1 時間 (1st-strand DNA 合成)  $\rightarrow$  70°C、10 分間 (酵素不活化)。1st-strand DNA 合成後直ちに、4.8  $\mu$ l の RNase-free 水、4  $\mu$ l の 17.5mM MgCl<sub>2</sub>、0.4  $\mu$ l の 10mM dNTP、0.2  $\mu$ l の RNase H、0.6  $\mu$ l の E. coli DNA Polymerase I を各々の反応液に加えて 16°C、2 時間 incubate し、つづいて第 1 サイクル、2 本鎖 cDNA を生じさせるために 75°C、10 分間の incubate を行う。T7 オリゴ (dT) プライマーと結合した非精製 2 本鎖 cDNA は、1 反応あたり全量 50  $\mu$ l に、5  $\mu$ l の 10X reaction buffer、5  $\mu$ l ATP 溶液、5  $\mu$ l CTP 溶液、5  $\mu$ l UTP 溶液、5  $\mu$ l GTP 溶液、5  $\mu$ l 酵素混合液を含んだ Ambion's MEGAscript T7 High Yield Transcription Kit (Ambion) を用いて、37°C、16 時間で第 1 ラウンド目の転写 (*in vitro* transcription: IVT) が行われる。第 1 サイクルの cRNA 生成物は、非結合ヌクレオシドを除去するために、GeneChip Sample Cleanup Module IVT column (Affymetrix) に通される。その溶出液は、2  $\mu$ l の 0.2  $\mu$ g/ $\mu$ l random hexamer プライマーと混和して 70°C、10 分間 incubate し、つづいて 42°C、1 時間の incubate に先立って、4  $\mu$ l の 5X 1st-strand reaction mix、2  $\mu$ l の 0.1M DTT、1  $\mu$ l の 10mM dNTP、1  $\mu$ l の Superscript II 逆転写酵素を添加後に 42°C、1 時間の incubate をする。1st-strand 合成の第 2 サイクルを完全にするため、1  $\mu$ l の RNase H を各々の反応液に添加し、37°C、20 分間 incubate する。2nd-strand 合成は、すぐに 4  $\mu$ l の 5  $\mu$ M T7 オリゴ (dT) プライマーの添加と 70°C、6 分間の incubate にすすみ、つづいて 88  $\mu$ l の RNase-free 水と 30  $\mu$ l の 5X 2nd-strand buffer、3  $\mu$ l 10mM dNTP、4  $\mu$ l の E. coli DNA polymerase I の存在下で 16°C、2 時間の incubation を行う。第 2 サイクルでは、2 本鎖 cDNA は GeneChip Sample Cleanup Module cDNA column (Affymetrix) で精製され、その溶出液には、4  $\mu$ l 10X IVT labeling buffer、12  $\mu$ l IVT labeling NTP mix、4  $\mu$ l の T7 IVT labeling enzyme mix を試薬とした GeneChip IVT Labeling Kit (Affymetrix) を含んだ 40  $\mu$ l の IVT 反応液が添加される。このラベリングの手順は、伸長反応の間、マイクロアレイの target 遺伝子の同定と定量を促進させるため、ビオチン化リボヌクレオシドを結合させる。最

## Appendix VII

最終的には第2サイクルのビオチン標識 cRNA は、GeneChip Sample Cleanup Module IVT column にて分離され、Beckman Coulter DU-65 UV spectrometer (Beckman Coulter, Fullerton, CA) で260nmの吸光度を用いて定量される。260nm/280nmの吸光度はまた、サンプルの純度の決定にも用いられる (吸光度 1.8~2.1 が許容範囲)。

最適な分析感度を得るために、15  $\mu$ g の増幅産物は 6  $\mu$ l の 5X fragmentation buffer (Affymetrix) を含んだ 30  $\mu$ l の反応液中で、94 $^{\circ}$ C、35 分間の熱とイオン加水分解により分解される。5  $\mu$ l の 3nM control oligonucleotide B2、15  $\mu$ l の 20X eukaryotic hybridization controls (bioB、bioC、bioD、cre)、3  $\mu$ l の 10mg/mL BSA、150  $\mu$ l の 2X Hybridization Buffer、30  $\mu$ l の DMSO、67  $\mu$ l の RNase-free 水を含んだ hybridization cocktail は各々の target に添加され、99 $^{\circ}$ C、5 分間 incubate し、つづいて次の 45 $^{\circ}$ C、5 分間の incubate を行う。Target hybridization cocktail は、GeneChip Hybridization Oven 640 (Affymetrix) により、47000 を上回る transcript や variant、38500 を上回る実証済みのヒトゲノムを含んだ Human U133 Plus 2.0 oligonucleotide array (Affymetrix) のような適切な GeneChip で 45 $^{\circ}$ C、16 時間で hybridize される。プローブを視覚化するために、製造元の推奨により、アレイは Fluidics Station 400 (Affymetrix) によって連続した染色サイクルを施される。要するにこのプロセスは、300  $\mu$ l の 2X Stain Buffer、24  $\mu$ l の 50mg/ml BSA、6  $\mu$ l の 1mg/ml SAPE、270  $\mu$ l の DI water を含んだ streptavidin phycoerythrin (Molecular Probes, Eugene OR) (SAPE) 溶液から始まり、ついで 300  $\mu$ l の 2X Stain Buffer、24  $\mu$ l の 50mg/ml BSA、10mg/ml goat IgG stock、3.6  $\mu$ l の 0.5mg/ml ビオチン標識抗体、266.4  $\mu$ l の DI water からなるビオチン標識抗 streptavidin 抗体 (Vector Laboratories, Burlingame CA) 溶液による染色が行われる。2 回目定分量の SAPE 溶液の使用で染色過程が完了する。

その後、染色されたマイクロアレイは、GeneChip Scanner 3000 (Affymetrix) でスキャンされ、その画像結果は GeneChip Operating Software (GCOS) version 1.0 (Affymetrix) で全体的な質についてレビューする。測定の際、特に注意する点は、1) 平均 background 値が 75 未満、2) スキャナー操作による電気的ノイズが原因のピクセル間の変動が、すべてのアレイで類似している、3) B2 hybridization control oligo は、各アレイにおける輝度の交互パターンがはっきりと立証されている、4) 細菌学的 oligo hybridization control の bioB、bioC、bioD、cre の spike は信号強度の上昇によって反応する、5) 内部制御遺伝子である GAPDH とアクチンが、各アレイにおいて 3' /5' ratio が 3 未満のときに反応する、6) 遺伝子の存在する割合がすべての解析サンプルで類似している、である。

### C. RNA 増幅と定量的ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR)

RNA の線形増幅は、製造元のプロトコルで解説されている通り、NuGEN Ovation Nanosample RNA Amplification System (NuGEN Technologies, Inc., San Carlos, CA) を用いて行われる。増幅された 1 本鎖 DNA は spectrometer で定量化される。mRNA の絶対量は、2 つの非標識遺伝子特異的 PCR プライマーと、FAM<sup>™</sup> 標識遺伝子特異的 TaqMan<sup>®</sup> MGB プローブと Applied Biosystems ABI PRISM<sup>®</sup> 7300

## Appendix VII

Sequence Detection Systems によって測定される。ノーマライゼーションは、house-keeping sequence cyclophilin を複合させて行われる。

### D. データ転送:

Dr. Birrer は、GOG-0218 のホルマリン固定と凍結の腫瘍検体を用いて行われたゲノム解析から得られたすべてのデータの電子コピーを、該当する検体の識別情報(GOG プロトコル番号、Bank ID、検体コード、採取日)とともに GOG Statistical Data Center に転送する責任がある。検体の識別情報に該当するゲノム情報は、臨床データと合致させ、GOG Statistical and Data Center とこのプロトコルの study chair、共同研究者らによって適正な統計解析が行われる。study chair と共同研究者らは、この研究の報告と論文を準備するために GOG Statistical and Data Center と連携する。

## IV. GOG-0218 における酵素免疫測定法 (ELISA)

### A. 血管新生マーカー:

酵素免疫測定法 (ELISA) は、GOG-0218 に参加する患者の治療前の血清と血漿中の VEGF の定量化のために、University of California Irvine Medical Center の Dr. Robert Burger の研究室にて行われる。治療前の血清と血漿を用いて評価される他の血管新生マーカーや実施される解析についての厳密な選択は、この領域で導き出されたデータを基に決定される予定である。

#### 1. VEGF ELISA:

市販の ELISA キットを用いて GOG-218 参加患者の血清、血漿の VEGF を定量する。

Biomarker	ELISA キット (R&D Systems, Inc.)	カタログコード
VEGF	Quantikine Human VEGF Immunoassay	DVE00

簡単に説明すると、R&D Systems, Inc. (Minneapolis, MN) で市販しているマイクロタイター用プレートは VEGF 特異的のモノクローナル抗体が塗布済みのもとなる。standard、control、検体はウェル内で incubate され、これらのサンプル中に含まれる VEGF の多くはその固定化抗体と結合する。個々のサンプルは複数希釈された複製で評価し、分析直前に溶解する。標準曲線は組み換え型ヒト VEGF の適正な希釈を使用して作成される。control、standard は各々の ELISA プレートに含まれている。非結合抗体は洗浄され、VEGF 特異的の酵素抗体はウェル内で incubate される。非結合抗体洗浄後、色素試薬または基質と増幅溶液をウェルに加える。ついで停止溶液は着色過程を終了させるために添加する。

## Appendix VII

### 2. データの取得と評価手順:

発光輝度は最初の段階で結合した VEGF の量に直接的に比例し、automatic microplate reader により 450nm で計測される。個々のサンプルは 4 回検討され、分析直前に溶解させる。標準曲線は 6 ケのコントロール蛋白(組み換え型ヒトアングリオジェニンまたは VEGF)の 2 倍希釈液を使用したそれぞれの分析結果から作成される。各々の standard、control、サンプルを、4 回測定して平均化し、それぞれから平均 background control が差し引かれる。各サンプル中の VEGF 濃度は各々の標準曲線にて補正される。さらに血清と血漿検体のサブセットについて、異なった量で測定を繰り返すことにより、分析法の信頼性を明確にできる。また、濃度がわかっている精製組み換え蛋白を、分析結果の直線性と再現性を確認するために、いくつかの血清と血漿の検体に加える。すなわちこれらの異なる測定により、このプロトコルで得られた血清と血漿の検体の使用において、分析内と分析間での精度、感度、特異度の裏づけができる。

### 3. データ転送:

Dr. Burger もしくはその代理人が、ELISA を施行した各々の検体と control を検討するために、VEGF の補正された ELISA の結果を適切な検体の識別情報 (GOG プロトコル番号、Bank ID、検体コード、採取日) とともに GOG Statistical and Data Center へ転送する。対応する検体の追跡情報を伴った Biomarker レベルのデータは、GOG Ingres relational database にダウンロードされ、各々のケースの臨床データと結合する。適正な統計解析が GOG Statistical and Data Center にて行われる。study chair はこの研究の報告と論文を準備するために GOG Statistical and Data Center と連携する。

## Appendix VIII

### Appendix VIII

#### CANCER TRIALS SUPPORT UNIT (CTSU)を通じて GOG0218 へ参加する手順

##### 登録/ランダム化

この試験に患者を募集する前に、治験担当医師はCTSUのメンバーとして登録されていなければならない。各治験担当医師はNC II investigator number を取得し、investigator registration packet (自筆サイン入りのFDA Form1572、現在の履歴書、サイン入り追加の治験担当医師データフォーム、自筆サイン入りの資産公開フォーム)を記載、提出してPharmaceutical Management Branch (PMB)、CTEP、DCTD、NCIに毎年提出することで、登録“可能”な治験担当医師の状態を維持しなくてはならない。これらのフォームは、CTSU registered member Web site あるいは Pharmaceutical Management Branch (TEL: 301-496-5725) (月曜から金曜、午前8:30から午後4:30、Eastern time) に電話をして入手する。

CTSU メンバー医師または医師のグループは、1つの臨床施設において、本プロトコルのIRBでの承認を得なければならない、すべてのIRBの承認通知書と支援書類を、患者登録前にCTSU Regulatory Officeに提出しなければならない。試験センターは、CTSU member web site (<http://members.ctsu.org>) 中のRegulatory Support System (RSS) siteの登録状況ページで、Registration packet の状況を確認することができる。

本試験に関するすべての記入用紙と文書はCTSU registered member Web site (<http://members.ctsu.org>)のGOG-0218 Web ページよりダウンロードできる。治療前の評価が完了し、すべての適格規準を満たし、試験施設がCTSU RSSに“承認=Approved”されて登録された後に、はじめて患者登録が可能となる。

##### GOG-0218 の施設登録の必要書類

- CTSU IRB Certification
- CTSU IRB/Regulatory Approval Transmittal Sheet
- CTSU Supply Request Form を記入し、CTSU Data Operations Center へファクスし、CTSU に GOG-0218 QOL Scantron form のハードコピーを請求する。この Request Form へのリンクは、Registration documents section の中の GOG-0218web ページにある。

##### GOG-0218 の患者登録の必要条件：

- 適格規準のすべてを満たし、除外規準のいずれにも該当しない患者である。
- 患者が、全ての適切な同意書と承認書に、署名と日付を記載している。
- 全てのベースライン臨床検査と試験前の評価がおこなわれている。

## Appendix VIII

- プロトコルの Appendix VI に記載されている通りに、オハイオ州コロンバスにある GOG Tissue Bank から GOG Bank ID を取得し、GOG-0218 用検体キットを請求する。

\*\*\*CTSU が GOG データベースに前もって入力できるように、新規施設は最初の患者登録の 24 時間以上前に CTSU に通知しなければならない。各施設は CTSU に以下の情報を提供しなければならない: (03/17/08)

- IRB による承認日
- 登録する施設の NCI Site Code
- 登録する施設の名称
- 登録する試験担当医師の氏名、電子メールアドレスおよび電話番号
- データ管理者の氏名、電子メールアドレスおよび電話番号
- 登録する試験担当医師の NCI Investigator number

### 患者登録に関する CTSU の手続き:

#### Phase A - 初回登録/ランダム化

1. CTSU Patient Registration Office へ電話 (1-888-462-3009) をする。近々、Phase A - 初回登録/ランダム化があることを CTSU Patient Registration Office に知らせるため、ボイスメールを残す。直ちに登録が必要な場合、例えば 1 時間以内に等、登録用携帯電話 1-301-704-2376 へ電話する。
  - CTSU Patient Enrollment Transmittal Form
  - GOG 0218 Fast Fact Sheet
  - GOG-0218 用 CTSU Specimen Consent Form
2. CTSU Patient Registrar (月曜から金曜、午前 9 時から午後 5 時 30 分、Eastern Time (祝祭日を除く)) にこれらのフォームをファクス (1-888-691-8039) する。CTSU 登録担当者は、規定された必要要件が全て満たされていることを保証するために、治験担当医師および施設情報を確認する。また、登録担当者はフォームが完全に記載されているか確認し、なにか矛盾があればそれを解決するために施設をフォローアップする。(03/17/08)
3. 治験担当医師の適格性が確認され、登録書類の整合性が確認された後、CTSU 登録担当者は GOG に連絡をする。CTSU 登録担当者は GOG オンライン登録システムにアクセスし、治療群の割り付けと患者固有の ID (この先のすべてのフォームおよび文書で使用される) を取得する。CTSU 登録担当者はファクスにより登録を確認する。

本試験はランダム化二重盲検試験である。Phase A の web 登録手順により、自動的に GOG SDC に Drug Order / Re-order Application (DORA) のロードが行われ、2 重盲検の患者個別に、臨床試験薬としての GOG-0218 用ペバシズマブもしくはプラセボを、初回患者登録/ランダム化時に PMB に対して電子的に提出される (Phase A)。Phase A 臨床試験薬等はランダム化から約 7-10 日以内に医療施設に到着する。請求された薬剤はすべて、患者登録をした医師宛に直接配送される。

## Appendix VIII

### Phase B - 化学療法の終了/再登録

1. 以下のフォームを記入する：
  - DrugOrder / Re-order Form (Form DORA)
2. Form DORA は、CTSU registered member Web site (<http://members.ctsu.org>)の Pharmacy Form の下にある、GOG-0218web よりダウンロードできる。6 サイクルの治療の day1 にすべての薬剤の投与が完了した後、Phase B - 化学療法の終了/再登録に際して、CTSU を通じて登録された施設は Form DORA を手書きで記入する。
3. GOG SDC (1-800-523-2917) (月曜から金曜、午前 9 時から午後 5 時、Eastern time (祝祭日を除く)) に電話をし、Phase B - 化学療法の終了/再登録が迫っていることを GOG SDC に知らせる。また、Form DORA を GOG SDC (716-845-8854) にファックスする。

### データの提出と修正

1. この試験に関する全ての症例報告書(CRF)は、CTSU registered member Web site (<https://members.ctsu.org>) の GOG-0218 web ページからダウンロードしなければならない。施設は最新バージョンの報告書を使用し、プロトコルに概説された注意事項と提出スケジュールを厳守すること。
2. すべての記入済み CRF (患者登録フォームを除く)、臨床報告書、伝票類は、直接 GOG (連絡窓口表を参照) に提出する。試験データは CTSU に送ってはならない。また CTSU-GOG カバーシートを全提出データに添付して郵送する。本プロトコルでは電子データによる提出が可能であり、強く推奨される。GOG User Support へ電話 (716-845-7767) して user name と password を入手し、GOG Statistical and Data Center Electronic Data Entry System (SEDES) をナビゲートする際の支援を得る。(3/17/08)
3. GOG Statistical and Data Center は修正を求めてクエリー通知と遅延報告を直接施設へ送付する。クエリーの回答と遅延したデータは GOG Statistical and Data Center へ指示通りに送付すること。「CTSU Data Operation」をコピーをしてはならない。各施設には指定された CTSU 管理者とデータ管理者を置き、彼らの CTEP AMS account contact の情報を常に最新版のものとする。これにより、試験施設と GOG Statistical and Data Center の間のタイムリーな連絡が可能となる。

### 特記事項

GOG0218\_Protocol\_Japanese\_ver.2.0\_20081027



## Appendix VIII

### 病理 (3/17/08)

- プロトコルに概説されている通りに検体を収集、準備、提出する。染色したスライドを直接 GOG Statistical and data center (Roswell park Cancer Institute, Elm and Carlton Streets, Buffalo, NY14263) に提出する (無染色スライドもしくは腫瘍ブロックを提出してはならない)。
- CTSU に検体、臨床参考書類、伝票類を送付してはならない。

### トランスレーショナルリサーチ

患者の同意が得られていることを条件として、米国内の CTSU 施設は、プロトコル Section 7.2 および Section 10.2 と Appendix VI (GOG-0218 の検体の手続き) に記載されているように、このプロトコルのトランスレーショナルリサーチに参加しなければならない。

- プロトコルに概説されている通りに検体を収集、準備、提出する。
- CTSU に検体、臨床参考書類、伝票類を送付してはならない。

### クオリティ・オブ・ライフ

QOL Scantron form のハードコピーを請求し、治療開始前に手元になければならない。医療施設は CTSU Supply Request Form に記入し、それを CTSU Data Operations Center にファクスすることで Scantron form を請求することができる。CTSU Supply Request Form へのリンクは、CTSU member site の GOG-0218 web ページの site registration documents の下にある。プロトコル Section 10.2 に概説されている全ての時点において、フォームを記入しなくてはならない。患者が質問票を完全に記載している、していないにかかわらず、すべての質問票のコピーを GOGSDC に郵送する。また、記載された質問票とフォームのコピーを貴施設で保管する。QOL Form を CTSU に送付してはならない。

### 重篤な有害事象 (AE) 報告 (Section 10.1)

1. CTSU 施設は、有害事象の文書作成および提出に関して、治験審査委員会 (IRB) の取り決めに従わなければならない。全ての報告すべき重篤な有害事象は、施設 IRB に通知されなければならない。
2. CTSU 施設はプロトコルに規定されたガイドラインとスケジュールに従って有害事象を評価し報告する。CTSU member ホームページ (<https://members.ctsu.org>) の Adverse Events tab から、または、protocol number Web ページのドロップダウンリスト内の document center から Adverse Event Reporting Form を選択することで、CTEP Adverse Event Expedited Report System (AdEERS) に進むことができる。

## Appendix VIII

3. Adverse Event Report は CTSU に送付してはならない。
4. 二次性の AML/MDS/ALL の報告: 二次性の AML, MDS, ALL の発生は、AdEERS の代わりに NCI/CTEP AML-MDS Report Form で報告する。プロトコルに記載されている通り、記入したフォームと参考書類を提出する。

### 薬剤の入手 (Section 4)

研究薬剤: ベパシズマブ、プラセボ

市販薬剤: カルボプラチン、パクリタキセル、ドセタキセル

1. 薬剤の剤形、入手方法、保存方法、作用、投与方法、潜在的毒性の情報はプロトコル Section 4.0 に記載されている。
2. GOG0218web ページのドロップダウンリスト内の document center から Pharmacy Forms を選択することで、Drug form に進むことができる。

### 規制とモニタリング

#### 試験の監査

Federal regulatory requirements (CFR21 の part 50, 54, 56, 312, 314 と HHS45 CFR46) を遵守していること、および、臨床試験実施と試験データの妥当性のため、National Cancer Institute (NCI)/ Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP) Clinical Trials Monitoring Branch (CTMB) のガイドラインを遵守していることを確認するために、CTSU を通して患者登録を行う、NCI/CTEP に承認された全てのプロトコルは監査を受ける。

監査の割り当てに対する責務は、共同研究グループあるいは CTEP に加盟した主施設により決定される。グループで行っている施設に対しては、CTSU を通して登録された患者の監査は、患者登録のクレジットを受けたグループの責任となる。CTSU Independent Clinical Research Sites (ICRS) に対しては、CTSU が全ての監査手順を調整する。

CTSU を通して登録された患者について、そのグループがプロトコルで扱っている主要疾患について進行中の臨床試験プログラムを持っていて、そのグループと提携のあるグループのいずれに対しても登録症例の credit を要求することができる。(たとえば、NSABP メンバーは乳癌または大腸癌に関連するプロトコルに対して credit を要求することが出来る。) 他の疾患を扱うプロトコルへの登録は、NSABP 活動に対

GOG0218\_Protocol\_Japanese\_ver.2.0\_20081027

## Appendix VIII

しての credit を受け取ることはできないが、CTSU を通して登録できる。一人当たりの払い戻しは CTSU から直接発行される。

監査の評価項目、施設の選択、症例の選択、調査対象となる資料、施設の準備、調査と評価に対する施設の対処、結果の報告、フォローアップに関する詳細は CTSU Member Web site 内の CTSU Operations Manual からダウンロードして入手可能である。

### Health Insurance Portability and Accountability Act of 1996 (HIPAA)

The HIPAA Privacy Rule は、保護された健康情報が、研究を目的として、この法律の適用をうける組織により使用・公開される可能性があるという状況を作り出した。研究については HHS 45 CFR 164.501 を参考にして Privacy Rule のなかで定義されている。NCI-U.S. HIPAA ガイドラインの定型用語については、CTSU website 上の HIPAA Authorization Form に掲載されている。

The HIPAA Privacy Rule は、米国外の参加者には適応されない。保護された健康情報を開示する権限については、米国外で臨床試験に登録した患者からの要請には応えることはできない。

### Clinical Data Update System (CDUS) のモニタリング

この試験は Clinical Data Update System (CDUS) Version 3.0. によりモニターされる。蓄積された CDUS のデータは、電子媒体により 3 ヶ月ごとに CTEP へ提出する。スポンサーグループは試験独自の症例報告書で収集された CDUS データを CTEP へ電子的に移管する報告義務を遂行する。

APPENDIX VIII GOG-0218  
**LOGISTICAL GUIDELINES FOR CTSU FOR GOG-0218**

**CANCER TRIALS SUPPORT UNIT (CTSU) PARTICIPATION PROCEDURES  
(03/17/08)**

**REGISTRATION/RANDOMIZATION (08/06/07)**

Prior to the recruitment of a patient for this study, investigators must be registered members of the CTSU. Each investigator must have an NCI investigator number and must maintain an "active" investigator registration status through the annual submission of a complete investigator registration packet (FDA Form 1572 with original signature, current CV, Supplemental Investigator Data Form with signature, and Financial Disclosure Form with original signature) to the Pharmaceutical Management Branch (PMB), CTEP, DCTD, NCI. These forms are available on the CTSU registered member Web site or by calling the Pharmaceutical Management Branch at 301-496-5725 Monday through Friday between 8:30 a.m. and 4:30 p.m. Eastern time.

Each CTSU investigator or group of investigators at a clinical site must obtain IRB approval for this protocol and submit all IRB approval and supporting documentation to the CTSU Regulatory Office before they can enroll patients. Study centers can check the status of their registration packets by querying the Regulatory Support System (RSS) site registration status page of the CTSU member web site at <http://members.ctsu.org>

All forms and documents associated with this study can be downloaded from the GOG-0218 Web page on the CTSU registered member Web site (<http://members.ctsu.org>). Patients can be registered only after pre-treatment evaluation is complete, all eligibility criteria have been met, and the study site is listed as 'approved' in the CTSU RSS.

**Requirements for GOG-0218 Site Registration:**

- CTSU IRB Certification
- CTSU IRB/Regulatory Approval Transmittal Sheet
- Order hardcopy GOG-0218 QOL Scantron forms from the CTSU by completing a CTSU Supply Request Form and faxing it to the CTSU Data Operations Center. A link to the request form is on the GOG-0218 web page under the site registration documents section.

**Requirements for Patient Enrollment on GOG-0218:**

- Patient must meet all inclusion criteria and no exclusion criteria should apply.
- Patient signed and dated all applicable consents and authorization forms.
- All baseline laboratory tests and pre-study evaluations performed.
- Obtain a GOG Bank ID and request a Specimen Kit for GOG-0218 from the GOG Tissue Bank in Columbus Ohio as described in Appendix VI of the protocol.

\*\*\*New institutions must notify CTSU 24 hours prior to enrollment of first patient in order that CTSU might pre-populate the GOG database. Each institution must supply the CTSU with the following information: (03/17/08)

- IRB Approval Date
- NCI Site Code for the enrolling institution
- Name of the enrolling institution
- Name, email address, and telephone number for the Enrolling Investigator

**LOGISTICAL GUIDELINES FOR CTSU FOR GOG-0218**

- Name, email address, and telephone number for the Data Administrator
- The Enrolling Investigator's NCI Investigator number

**CTSU Procedures for Patient Enrollment:****Phase A – Initial Registration / Randomization**

1. Contact the CTSU Patient Registration Office by calling 1-888-462-3009. Leave a voicemail to alert the CTSU Patient Registrar that Phase A – Initial Registration / Randomization is forthcoming. For immediate registration needs, e.g. within one hour, call the registrar cell phone at 1-301-704-2376. Complete the following forms:
  - CTSU Patient Enrollment Transmittal Form
  - GOG 0218 Fast Fact Sheet
  - CTSU Specimen Consent Form
  - for GOG-0218.
3. Fax these forms to the CTSU Patient Registrar at 1-888-691-8039 between the hours of 9:00 a.m. and 5:30 p.m., Mon-Fri, Eastern Time (excluding holidays). The CTSU registrar will check the investigator and site information to ensure that all regulatory requirements have been met. The registrar will also check that forms are complete and follow-up with the site to resolve any discrepancies. (03/17/08)
4. Once investigator eligibility is confirmed and enrollment documents are reviewed for compliance, the CTSU registrar will contact the GOG. The CTSU registrar will access the GOG's on-line registration system, to obtain assignment of a treatment arm and assignment of a unique patient ID (to be used on all future forms and correspondence). The CTSU registrar will confirm registration by fax.

**This is a randomized, double-blind trial.** The web registration process for Phase A will allow the GOG SDC to automatically load the Drug Order / Re-order Application (DORA) for the patient and submit an electronic request for the blinded, patient-specific clinical supplies of bevacizumab / placebo for Phase A of GOG-0218 to the PMB at the time of the initial registration / randomization (**Phase A**). Phase A clinical supplies should arrive at the clinical site within approximately seven to ten days of randomization. All drug orders will be shipped directly to the physician registering the patient.

**Phase B - Completion of Chemotherapy / Re-registration**

1. Complete the following form:
  - Drug Order / Re-order Form (Form DORA)
2. Form DORA can be downloaded from the GOG-0218 Web page located on the CTSU registered member Web site (<http://members.ctsu.org>) under the Pharmacy Forms section. After completing the administration of all drugs on day 1 of cycle 6 of treatment, Form DORA must be completed by hand by institutions enrolled through CTSU for Phase B – Completion of Chemotherapy / Re-registration.
3. Contact the GOG SDC by calling 1-800-523-2917 between the hours of 9:00 a.m. and 5:00 p.m., Mon-Fri, Eastern Time (excluding holidays) to alert the GOG SDC that a Phase B – Completion of Chemotherapy / Re-registration is forthcoming. Fax Form DORA to the GOG SDC at 716-845-8854.

**LOGISTICAL GUIDELINES FOR CTSU FOR GOG-0218****DATA SUBMISSION AND RECONCILIATION**

1. All case report forms (CRFs) associated with this study must be downloaded from the GOG 0218 Web page located on the CTSU registered member Web site (<https://members.ctsu.org>). Sites must use the current form versions and adhere to the instructions and submission schedule outlined in the protocol.
2. Submit all completed CRFs (with the exception of patient enrollment forms), clinical reports, and transmittals directly to the GOG (Please see contacts table). Do not send study data to the CTSU. A completed CTSU-GOG coversheet should accompany all data submissions sent via postal mail. Electronic data submission is available for this protocol and strongly encouraged. Please contact GOG User Support at 716-845-7767 to obtain a user name and password, as well as assistance in navigating the GOG Statistical and Data Center Electronic Data Entry System (SEDES). (3/17/08)
3. The GOG Statistical and Data Center will send query notices and delinquency reports directly to the site for reconciliation. Please send query responses and delinquent data to the GOG Statistical and Data Center as directed and do not copy the CTSU Data Operations. Each site should have a designated CTSU Administrator and Data Administrator and **must keep their CTEP AMS account contact information current.** This will ensure timely communication between the clinical site and the GOG Statistical and Data Center.

**SPECIAL MATERIALS OR SUBSTUDIES****Pathology (3/17/08)**

- Collect, prepare, and submit specimens as outlined in the protocol. Submit **stained** slides, (not unstained slides or blocks) directly to the GOG Statistical and Data Center, Roswell park Cancer Institute, Elm and Carlton Streets, Buffalo, NY 14263.
- Do not send specimens, supporting clinical reports, or transmittals to the CTSU

**Translational Research**

CTSU institutions in the United States will be required to participate in the translational research aspect of this protocol as described in Sections 7.2 and 10.2 of the protocol and Appendix VI (Specimen Procedures for GOG-0218) **provided that patient consent is obtained.**

Collect, prepare, and submit specimens as outlined in the protocol.

Do not send specimens, supporting clinical reports, or transmittals to the CTSU

**Quality of Life**

Hard copy QOL Scantron forms must be ordered and on hand prior to treatment start. Clinical sites may request the Scantron forms by completing a CTSU Supply Request Form and faxing it to the CTSU Data Operations Center. The link to the supply request form is on the GOG-0218 web page of the CTSU member site under 'site registration documents'. Complete forms at all time points outlined in section 10.2 of the protocol. Mail a copy of all questionnaires, whether the patient has completed them or not, to the GOG SDC. Keep a copy of the completed questionnaires and forms at your site. Do *not* send QOL forms to the CTSU

**LOGISTICAL GUIDELINES FOR CTSU FOR GOG-0218****SERIOUS ADVERSE EVENT (AE) REPORTING (SECTION 10.1)**

1. CTSU sites must comply with the expectations of their local Institutional Review Board (IRB) regarding documentation and submission of adverse events. Local IRBs must be informed of all reportable serious adverse reactions.
2. CTSU sites will assess and report adverse events according to the guidelines and timelines specified in the protocol. You may navigate to the CTEP Adverse Event Expedited Report System (AdEERS) from either the Adverse Events tab of the CTSU member homepage (<https://members.ctsu.org>) or by selecting Adverse Event Reporting Forms from the document center drop down list on the protocol number Web page.
3. Do not send adverse event reports to the CTSU.
4. Secondary AML/MDS/ALL reporting: Report occurrence of secondary AML, MDS, or ALL via the NCI/CTEP AML-MDS Report Form in lieu of AdEERS. Submit the completed form and supporting documentation as outlined in the protocol.

**DRUG PROCUREMENT (Section 4.0)**

Investigational agents: bevacizumab and matching placebo

Commercial agents: carboplatin, paclitaxel, docetaxel.

1. Information on drug formulation, procurement, storage and accountability, administration, and potential toxicities are outlined in section 4.0 of the protocol.
2. You may navigate to the drug forms by selecting Pharmacy Forms from the document center drop down list on the GOG 0218 Web page.

**REGULATORY AND MONITORING**Study Audit

To assure compliance with Federal regulatory requirements [CFR 21 parts 50, 54, 56, 312, 314 and HHS 45 CFR 46] and National Cancer Institute (NCI)/ Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP) Clinical Trials Monitoring Branch (CTMB) guidelines for the conduct of clinical trials and study data validity, all protocols approved by NCI/CTEP that have patient enrollment through the CTSU are subject to audit.

Responsibility for assignment of the audit will be determined by the site's primary affiliation with a Cooperative Group or CTSU. For Group-aligned sites, the audit of a patient registered through CTSU will become the responsibility of the Group receiving credit for the enrollment. For CTSU Independent Clinical Research Sites (CICRS), the CTSU will coordinate the entire audit process.

For patients enrolled through the CTSU, you may request the accrual be credited to any Group for which you have an affiliation provided that Group has an active clinical trials program for the primary disease type being addressed by the protocol. (e.g., NSABP members may only request credit for protocols pertaining to breast or colorectal cancers). Registrations to protocols for other disease sites may still take place through CTSU without receiving credit for your NSABP activities. Per capita reimbursement will be issued directly from CTSU.

APPENDIX VIII GOG-0218  
**LOGISTICAL GUIDELINES FOR CTSU FOR GOG-0218**

Details on audit evaluation components, site selection, patient case selection, materials to be reviewed, site preparation, on-site procedures for review and assessment, and results reporting and follow-up are available for download from the CTSU Operations Manual located on the CTSU Member Web site.

Health Insurance Portability and Accountability Act of 1996 (HIPAA)

The HIPAA Privacy Rule establishes the conditions under which protected health information may be used or disclosed by covered entities for research purposes. Research is defined in the Privacy Rule referenced in HHS 45 CFR 164.501. Templated language addressing NCI-U.S. HIPAA guidelines are provided in the HIPAA Authorization Form located on the CTSU website.

The HIPAA Privacy Rule does not affect participants from outside the United States. Authorization to release Protected Health Information is NOT required from patients enrolled in clinical trials at non-US sites.

Clinical Data Update System (CDUS) Monitoring

This study will be monitored by the Clinical Data Update System (CDUS) Version 3.0. Cumulative CDUS data will be submitted quarterly to CTEP by electronic means. The sponsoring Group fulfills this reporting obligation by electronically transmitting to CTEP the CDUS data collected from the study-specific case report forms.



## GOG-0218

初発のステージⅢまたはⅣ期の未治療進行上皮性卵巣がん、腹膜がん、卵管がん  
に対する

「カルボプラチン/パクリタキセルに続くプラセボ投与」と

「カルボプラチン/パクリタキセル+同時併用ペバシズマブに続くプラセボ投与」と

「カルボプラチン/パクリタキセル+同時併用ペバシズマブに続く

ペバシズマブ単独投与」のランダム化第Ⅲ相試験

## 別紙

別紙

作成 2008年10月28日 version 3.0

# 目次

1. 自ら治験を実施する者（治験責任医師）および国内の治験実施施設……………
2. GOG0218 治験調整事務局（日本国内）……………
3. GOG-Japan 連絡先……………
4. 効果安全性評価委員会（日本国内）……………
5. モニタリング業務受託機関（日本国内）……………
6. 監査業務受託機関（日本国内）……………

## 1. 自ら治験を実施する者（治験責任医師）および国内の治験実施施設

勝俣範之（国立がんセンター中央病院 臨床試験・治療開発部 薬物療法室医長）  
〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

藤原恵一（埼玉医科大学国際医療センター 婦人科腫瘍科 教授）  
〒350-1298 埼玉県日高市山根 1397-1

紀川純三（鳥取大学医学部附属病院 がんセンター 教授）  
〒683-8504 鳥取県米子市西町 36-1

杉山徹（岩手医科大学附属病院 産婦人科 教授）  
〒020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

高野忠夫（国立大学法人東北大学東北大学病院 産科 講師）  
〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1

青木大輔（慶應義塾大学病院 産婦人科 診療科部長）  
〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

日浦昌道（独立行政法人国立病院機構四国がんセンター 婦人科 手術部長）  
〒791-0280 愛媛県松山市南梅本町甲 160

竹原和宏（独立行政法人国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター 婦人科  
科長）  
〒737-0023 広島県呉市青山町 3 番 1 号

波多江正紀（鹿児島市立病院 産婦人科 部長）  
〒892-0846 鹿児島県鹿児島市加治屋町 20-17

## 2. GOG0218 治験調整事務局（日本国内）

調整事務局 担当者：

青谷恵利子、福谷美紀、野中美和、川上温子、沼上奈美、石黒裕子  
北里大学臨床薬理研究所 臨床試験コーディネーティング部門  
〒108-8642 東京都港区白金 5-9-1

## 3. GOG-Japan 連絡先

GOG-Japan 委員会 委員長 紀川純三  
特定非営利活動法人 婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構（JGOG）  
〒162-0825 東京都新宿区神楽坂 6-22 小松ビル 4 階

## 4. 効果安全性評価委員会（日本国内）

GOG0218\_別紙\_ver.3.0\_20081028

大津敦（国立がんセンター東病院 臨床開発センター長）  
〒277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

有吉寛（医療法人丸茂病院 特別顧問）  
〒465-0024 名古屋市名東区本郷二丁目 124 番地の 1

磯西成治（東京慈恵会医科大学附属青戸病院 産婦人科 准教授）  
〒125-8506 東京都葛飾区青戸 6-41-2

齋藤俊章（独立行政法人国立病院機構九州がんセンター 婦人科部長）  
〒811-1395 福岡県福岡市南区野多目 3-1-1

渡部洋（近畿大学医学部附属病院 産婦人科 准教授）  
〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2

渡利英道（北海道大学病院 婦人科 講師）  
〒060-8648 北海道札幌市北区北 14 条西 5 丁目

藤原久也（広島大学病院 産科婦人科 准教授）  
〒734-8551 広島県広島市南区霞 1-2-3

## 5. モニタリング業務受託機関（日本国内）

北里大学臨床薬理研究所  
臨床試験コーディネーティング部門  
住所： 〒108-8642 東京都港区白金 5-9-1  
TEL： 03-5791-6398 FAX： 03-5791-6399

モニター：

青谷恵利子、福谷美紀、野中美和、川上温子、沼上奈美、石黒裕子

## 6. 監査業務受託機関（日本国内）

### 1) 中外製薬株式会社

薬事監査部  
住所： 〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1  
TEL： 03-3273-1096 FAX： 03-3273-6637

監査担当者：

高橋忠晴 藤田智善 渡辺園子 渋谷孝満 島修介 藤本真紀子 細川恵

### 2) Gynecologic Oncology Group (GOG) (ピアレビュー監査)

GOG0218\_別紙\_ver.3.0\_20081028