

社団法人日本医師会 治験促進センター

〒113-0021 東京都文京区本駒込 2-28-8 文京グリーンコート 17 階

TEL : 03-5319-3781

22. 参考文献

1. 婦人科腫瘍委員会報告. 2009 年度卵巣腫瘍患者年報. 日産婦誌 61: 964-997, 2009
2. Sugiyama T, Kamura T, Kigawa J, Terakawa N, Kikuchi Y, Kita T, Suzuki M, Sato I, Taguchi K. Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy. *Cancer*. 2000;88:2584-9.
3. Enomoto T, Kuragaki C, Yamasaki M, et al. Is clear cell carcinoma and mucinous carcinoma of the ovary sensitive to combination chemotherapy with paclitaxel and carboplatin? *Proc Am Soc Clin Oncol* 22;447(#1797), 2003.
4. Winter WE 3rd, Maxwell GL, Tian C, Carlson JW, Ozols RF, Rose PG, Markman M, Armstrong DK, Muggia F, McGuire WP; Gynecologic Oncology Group Study. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2007;25(24):3621-7
5. Mackay HJ, Brady MF, Oza AM, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Swart AM, Siddiqui N, Colombo N, Bookman MA, Pfisterer J, du Bois A; Gynecologic Cancer InterGroup. Prognostic relevance of uncommon ovarian histology in women with stage III/IV epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2010;20:945-52. Review.
6. Burger RA, Brady MF, et al, for the Gynecologic Oncology Group. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. *NEJM* 2011;365:2473-2483.
7. Takano M, Sugiyama T, Yaegashi N, Sakuma M, Suzuki M, Saga Y, Kuzuya K, Kigawa J, Shimada M, Tsuda H, Moriya T, Yoshizaki A, Kita T, Kikuchi Y. Low response rate of second-line chemotherapy for recurrent or refractory clear cell carcinoma of the ovary: a retrospective Japan Clear Cell Carcinoma Study. *Int J Gynecol Cancer*. 2008;18:937-42.
8. Altomare DA, AKT and mTOR phosphorylation is frequently detected in ovarian cancer and can be targeted to disrupt ovarian tumor cell growth. *Oncogene*. 2004;23:5853-7.
9. Campbell IG, Russell SE, Choong DY, Montgomery KG, Ciavarella ML, Hooi CS, Cristiano BE, Pearson RB, Phillips WA. Mutation of the PIK3CA gene in ovarian and breast cancer. *Cancer Res*;2004;64:7678- 7681.
10. Kobayashi H, Kajiwarra H, Kanayama S, Yamada Y, Furukawa N, Noguchi T, Haruta S, Yoshida S, Sakata M, Sado T, Oi H. Molecular pathogenesis of endometriosis-associated clear cell carcinoma of the ovary (review). *Oncol Rep*. 2009;22:233-40. Review.
11. Miyazawa M, Yasuda M, Fujita M, Kajiwarra H, Hirabayashi K, Takekoshi S, Hirasawa T,

- Murakami M, Ogane N, Kiguchi K, Ishiwata I, Mikami M, Osamura RY. Therapeutic strategy targeting the mTOR-HIF-1 α -VEGF pathway in ovarian clear cell adenocarcinoma. *Pathol Int.* 2009;59:19-27.
12. Petrella BL, Brinckerhoff CE. PTEN suppression of YY1 induces HIF-2 activity in von-Hippel-Lindau-null renal-cell carcinoma. *Cancer Biol Ther* 8, 2009: 1389- 1401.
 13. Hashiguchi Y, Tsuda H, Inoue T, Berkowitz RS, Mok SC. PTEN expression in clear cell adenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 2006;101:71-75.
 14. Ho CM, Lin MC, Huang SH, Huang CJ, Lai HC, Chien TY, Chang SF. PTEN promoter methylation and LOH of 10q22-23 locus in PTEN expression of ovarian clear cell adenocarcinomas. *Gynecol Oncol* 2008;112: 307- 313.
 15. Mabuchi S, Kawase C, Altomare DA, Morishige K, Sawada K, Hayashi M, Tsujimoto M, Yamoto M, Klein-Szanto AJ, Schilder RJ, Ohmichi M, Testa JR, Kimura T. mTOR is a promising therapeutic target both in cisplatin-sensitive and cisplatin-resistant clear cell carcinoma of the ovary. *Clin Cancer Res.* 2009;15:5404-13.
 16. Zorn KK, Bonome T, Gangi L, Chandramouli GBR, Awtrey CS, Gardner GJ, Barrett JC, Boyd J, Birrer MJ. Gene Expression Profiles of Serous, Endometrioid, and Clear Cell Subtypes of Ovarian and Endometrial Cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:6422-6430.
 17. Jones S, Wang TL, Shih IM, Mao TL, Nakayama K, Roden R, Glas R, Slamon D, Diaz LA Jr, Vogelstein B, Kinzler KW, Velculescu VE, Papadopoulos N. Frequent mutations of chromatin remodeling gene ARID1A in ovarian clear cell carcinoma. *Science* 330.2010;228-31.
 18. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, Staroslawska E, Sosman J, McDermott D, Bodrogi I, Kovacevic Z, Lesovoy V, Schmidt-Wolf IG, Barbarash O, Gokmen E, O'Toole T, Lustgarten S, Moore L, Motzer RJ; Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007 31;356(22):2271-81.
 19. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Urbanowitz G, Berg WJ, Kay A, Lebwohl D, Ravaud A; RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*;2008: 372,449-456.
 20. Behbakht K, Sill MW, Darcy KM, Rubin SC, Mannel RS, Waggoner S, Schilder RJ, Cai KQ, Godwin AK, Alpaugh RK. Phase II trial of the mTOR inhibitor, temsirolimus and evaluation of circulating tumor cells and tumor biomarkers in persistent and recurrent epithelial ovarian and primary peritoneal malignancies: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2011;123: 19-26.

21. Takano M, Kikuchi Y, Kudoh K, Goto T, Furuya K, Kikuchi R, Kita T, Fujiwara K, Shiozawa T, Aoki D. Weekly administration of temsirolimus for heavily pretreated patients with clear cell carcinoma of the ovary: a report of six cases. *Int J Clin Oncol*. 2011;16(5):605-9.
22. Helle-Brit Fiebrich, Ester J.M. Siemerink, Adrienne H. Brouwers, Thera P. Links, Wouter S. Remkes, Geke A.P. Hospers, Elisabeth G. E. de Vries. Everolimus Induces Rapid Plasma Glucose Normalization in Insulinoma Patients by Effects on Tumor As Well As Normal Tissues. *J Clin Oncol* 2009;27:2697-2704
23. Mabuchi S, et al. Targetin Mabuchi S, et al. RAD001 inhibits human ovarian cancer cell proliferation, enhances cisplatin-induced apoptosis, and prolongs survival in an ovarian cancer model. *Clin Cancer Res*. 2007;13:4261-70. g mTOR signaling pathway in ovarian cancer. *Curr Med Chem*. 2011;18:2960-8.
24. Mabuchi S, et al. RAD001 inhibits human ovarian cancer cell proliferation, enhances cisplatin-induced apoptosis, and prolongs survival in an ovarian cancer model. *Clin Cancer Res*. 2007;13:4261-70.
25. Macaskill EJ, et al. The mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus (RAD001) in early breast cancer: results of a pre-operative study. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;128:725-34.
26. Anglesio MS, et al. IL6-STAT3-HIF signaling and therapeutic response to the angiogenesis inhibitor sunitinib in ovarian clear cell cancer. *Clin Cancer Res*. 2011;17:2538-48.
27. Coward J, et al. Interleukin-6 as a therapeutic target in human ovarian cancer. *Clin Cancer Res*. 2011;17:6083-96.
28. Tsuchiya A, et al. Expression profiling in ovarian clear cell carcinoma: identification of hepatocyte nuclear factor-1 beta as a molecular marker and a possible molecular target for therapy of ovarian clear cell carcinoma. *Am J Pathol*. 2003;163:2503-12.
29. Harasawa, et al. Analysis of mTOR inhibition-involved pathway in ovarian clear cell adenocarcinoma. *Acta Histochem Cytochem*. 2011;44: 113-8.
30. Nakayama K, et al. A BTB/POZ protein, NAC-1, is related to tumor recurrence and is essential for tumor growth and survival. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 18739-18744.
31. Karst AM et al, Stathmin 1, a marker of PI3K pathway activation and regulator of microtubule dynamics, is expressed in early pelvic serous carcinomas. *Gynecol Oncol*. 2011;123:5-12.
32. Mabuchi S, et al. Vascular endothelial growth factor is a promising therapeutic

target for the treatment of clear cell carcinoma of the ovary. *Mol Cancer Ther.* 2010;9:2411-22.

33. Kobayashi S, et al. Rapamycin, a specific inhibitor of the mammalian target of rapamycin, suppresses lymphangiogenesis and lymphatic metastasis. *Cancer Sci.* 2007;98:726-33.
34. Naing A, Phase I trial of cixutumumab combined with temsirolimus in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res.* 2011;17:6052-60.
35. Stone RL et al, Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:610-8.
36. Hasegawa K et al, The use of a tropism-modified measles virus in folate receptor-targeted virotherapy of ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2006;12:6170-8.

III. 同意説明文書

JGOG-3021
再発・再燃卵巣明細胞腺癌に対する
mTOR 阻害剤 (Everolimus) の
第Ⅱ相臨床試験について

説明文書・同意書

Version0.1	2012/11/8
Version0.2	2012/12/14

目次

1. この説明文書について	1
2. 治験とは	1
3. 治験への参加について	2
4. 参加対象となる患者さんの治療	3
5. この治験の目的	3
6. この治験に参加する予定の患者さんの人数と試験期間	3
7. 治験薬について	3
8. この治験の内容	4
9. 予測される副作用とその対策	10
10. 予測される利益と不利益	12
11. 治験参加中の費用	12
12. 補償について	13
13. 治験の中止について	13
14. 参加しない場合の治療法	14
15. 治験の実施および施設における審査について	14
16. 個人情報の保護	15
17. 治験に参加している間のお願い	15
18. 担当医師の連絡先および病院の相談窓口	16

患者さんへ

1. この説明文書について

この説明文書は、治験薬「エベロリムス」の効果や安全性を調べる治験「^{さいはつ}再発・^{さいねん}再燃
^{らんそうめいさいぼうせんがん}卵巣明細胞腺癌に対するエベロリムス（mTOR阻害剤）の第Ⅱ相臨床試験」について説明したものです。担当医師による説明を補い、あなたにより理解を深めていただくための資料として用意しました。

2. 治験とは

臨床試験とは、新しい薬や治療法が人に対して有効かどうか、安全かどうかを、実際に患者さんに協力していただいて研究することをいいます。そのため、臨床試験は研究的な側面が含まれます。中でも、厚生労働省の承認を得るための成績を集める試験であって、承認前の薬の有効性や安全性を調べたり、既に承認済みの薬について新たな適応症や用法・用量の有効性や安全性を調べる試験を「治験」といいます。ここで有効性と安全性が確かめられてはじめて「薬」として世に出ることになります。私たちが現在使用している薬や治療法は、このような治験によってその効果が確認されてきました。これは治験に参加していただいた患者さんのご協力のたまものであり、病気の治療方法が進歩するためには不可欠のものです。

治験にはいくつかの段階があります。第 1 段階は、少数の患者さんにご協力いただき、新しい薬や治療法の副作用と程度を調べ、治療に適切な投与量を検討するための試験で、第Ⅰ相試験といえます。第 2 段階は、通常数十名の患者さんにご協力頂き、第Ⅰ相試験で適切と確認された投与量での効果と副作用を検討するための試験で、第Ⅱ相試験といえます。第 3 段階は、多数の患者さんにご協力頂き、今まで行われていた標準的治療法と新しい治療法を比較する試験で、第Ⅲ相試験といえます。今回の治験は第Ⅱ相試験に該当します。

治験のうち、治験を行う医師が自ら計画を立て、製薬企業が製造した治験薬を用いて行うものを「医師主導治験」と言います。従来、治験は製薬企業が行っていましたが、近年、医師自らが治験を実施することができるようになりました。医師主導治験は、製薬企業が様々な理由により治験を実施しない場合に、医療の現場で必要性が高い薬をより早く患者さんが使用できるよう、厚生労働省への承認申請を目的として行われます。

3. 治験への参加について

あなたの病状はこの治験へ参加する規準にあてはまる可能性が高いので、この治験についてご説明します。この説明文書や、担当医師の説明でわからないことがあれば、いつでもお気軽に担当医師あるいは臨床研究コーディネーター（^{シーアールシー}CRC）に質問してください。

（1）同意について

あなたがこの治験に参加するかどうかは、担当医師がこの治験の内容を十分に説明した上でお伺いします。この治験への参加は、あなた自身の自由な意思でお決めください。家族やご友人に相談されるのもいいでしょう。この説明文書をよく読んで検討してください。

（2）この治験への参加に同意しなくても不利益を受けないこと

たとえこの治験への参加に同意されなくても、これからの治療や看護で不利益を受けることはありません。同意しないと、担当医師の機嫌を損ねてしまうのではないかと心配されるかもしれませんが、決してそのようなことはありません。

この治験に参加されない場合でも、担当医師があなたのご要望を伺いながら最善と思われる治療を行いますので、ご相談ください。

（3）同意はいつでも撤回できること

治験への参加はいつでもやめることができます。治験を開始してからでも、治療を続けたくないと思った場合は、どのような理由でもかまいませんので、遠慮なく担当医師にお話してください。治験中止の申し出をされた場合でも、その後の治療については責任を持って対応いたします。

（4）治験に関する情報提供

この治験にご協力いただいている間に、あなたが治験を続けるかどうかの意思に影響を与えるような、副作用報告などの新たな情報が得られた場合には、その内容を担当医師よりあなたにご説明し、治験への参加を続けるかどうかをお伺いします。

4. 参加対象となる患者さんの治療

卵巣がんの患者さんの多くが、卵巣の表面をおおう細胞ががんになった「上皮性卵巣がん」というタイプのがんです。上皮性卵巣がんはさらに数種類に分類されますが、そのひとつに「明細胞腺がん」があり、あなたのがんはこのタイプになります。あなたの卵巣明細胞腺がんは、前回の治療の後に再発した状態です。治療薬としては、イリノテカン、パクリタキセル、ドセタキセル、リポソーム化ドキソルビシン（以下ドキシルと略します。）、ジェムシタビン（ゲムシタビン）等が国内で承認されていますが、残念ながら治癒（がんが全て消失すること）が困難な状況にあります。そのため、症状をコントロールしながら『がんとの共存』を行うということになります。

『がんとの共存』とは、がんの進行を抑制し、症状を緩和しつつ日常生活を行うことになります。したがって、治療の大きな方針は、(1)がんの進行を抑制すること、(2)症状を緩和することになります。病状・症状・体力・臓器機能などを総合的に検討して、(1)と(2)のバランスを取りながら治療を行っていくことが重要になります。

5. この治験の目的

再発した卵巣明細胞腺がんの治療として、現在のところ十分な効果が得られる抗がん剤がなく、新しい治療の開発が期待されています。今回、再発した卵巣明細胞腺がんの患者さんを対象として、エベロリムスの卵巣がんへの効果と安全性を検討することを目的として、この治験が計画されました。

6. この治験に参加する予定の患者さんの人数と試験期間

この治験は、日本において、あなたと同じ症状の患者さん52人に参加していただく予定です。

試験全体の実施予定期間は、平成25年6月から約4年です。

7. 試験薬について

卵巣明細胞腺がんでは、がん細胞の増殖にかかわるmTOR（エムトール読みます）という分子が、他のがんに比べて活性化していることが明らかになっています。mTORは、ほかの分子に信号を送り、細胞を増殖させたり、細胞に栄養を送る血管を新しく作らせるなどの機能を持っており、がんの発生や進行の重要な役割を担っていると考えられています。

今回の治験薬であるエベロリムスは、mTORの機能を止めることにより、がんの細胞増殖や血管新生を抑制します。エベロリムスは、アメリカなど海外で腎臓がんやすい臓がん、^{しんけい ないぶんびつ しゅよう}神経内分泌腫瘍や乳がんに対しても使用が認められています。日本国内においても、2010年1月に『根治切除不能又は転移性の腎細胞がん』、2011年12月に『^{すい しんけい ないぶんびつ しゅよう}膵神経内分泌腫瘍』、2012年11月に『^{じんけつ かんきん しゅよう しゅ}腎血管筋脂肪腫』、『^{じょういかきよ}上衣下巨細胞性星細胞腫』を対象として厚生労働省が承認しています。

がんの種類は異なりますが、腎臓がんの約80%を占める腎臓^{たんめいさいぼう}淡明細胞がん、卵巣明細胞腺がんの細胞は、性質がかなり似ており、どちらの細胞でもmTORが過剰に活性化していることが分かってきました。このことから、エベロリムスが卵巣明細胞がんにも効果があるのではないかと期待されています。

8. この治験の内容

(1) 治験の流れ

この治験への参加に同意すると、今のあなたの体の状態が、この試験への参加に適しているかどうかを確認するために検査を受けていただきます。同意いただく前の検査で代用できる場合は、そちらの検査結果を治験のデータとして使わせていただくこともあります。ただし、これらの検査結果によっては、治験に参加できない場合もありますので、ご了承ください。

治験の終了後、約2年間は定期的に診察や検査を受けていただきます。

全ての患者さんのデータは、個人が特定できないような形でデータセンターへ集められて解析が行われます。

(2) この治験への参加条件

この治験への参加条件は以下のとおりです。

- 卵巣明細胞腺がんである方
- 試験参加前の検査結果が基準を満たしている方
- 初回化学療法を終了した後、再発もしくは病状が悪化した方
- 年齢が20歳以上の方
- 自分で身の回りの事がある程度できる位の健康状態を保っている方

※但し、以下に該当する方は参加いただけません。

- 他のがんにかかっている、または過去 5 年以内に他のがんにかかったことがある方
- 放射線治療を受けたことがある方
- 抗生物質での治療を必要とする感染症にかかっている方
- 過去に mTOR 阻害剤（シロリムス、テムシロリムス、エベロリムス）による治療を受けたことがある方
- 肺の病気がある方（間質性肺炎^{かんしつせいはいえん}または肺線維症^{はいせんいしょう}や肺の機能障害など）
- 過去に結核にかかったことのある方
- HBs 抗原（肝炎ウイルス）検査が陽性の方
- 肝炎や肝硬変などの重い肝機能障害がある方
- 症状の安定しない糖尿病や高脂血症がある方
- 心臓の病気がある方（心臓病、狭心症、不整脈など）
- 現在、エベロリムスの濃度を上昇もしくは低下させるおそれのある薬を使用している方。
- 妊婦中または授乳中の方
- 担当医師この治験へ参加することが好ましくないと判断した方

（3）治療の内容と方法

この治験では、治験薬のエベロリムスを 1 日 1 回 2 錠、毎日服用して頂きます。4 週間を 1 サイクルとして同じ治療を繰り返します。基本的には入院せずに外来にて実施します。なお、がんが大きくなったり副作用が現れた場合には、治験への参加を途中で中止したり、治験のスケジュールや治験薬の量を変更することがあります。

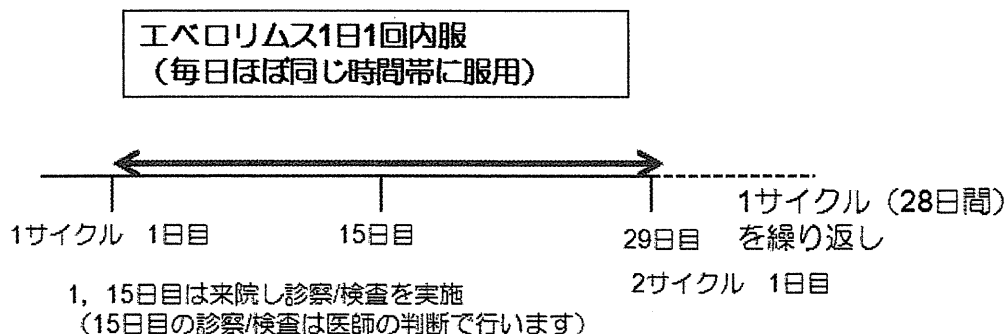


図2 治療の流れ

※内服時の注意

- 治験薬は毎日決まった時間帯に服用してください。
- 治験薬を飲み忘れた場合は服用予定の6時間以内であれば服用してください。それ以上経過していた場合は、その日は服用しないでください。翌日は同じ用量(2錠)を服薬してください。
- 病院へ診察に来る日(1日目, 15日目)は、その日の服用はせずに来院してください。
- グレープフルーツを含むジュースや食品、およびセイヨウオトギリソウ(セント・ジョーンズ・ワート)を含む健康食品を摂取しないでください。

(4) 検査内容とスケジュール

この治験に参加して頂く患者さんには、以下のようなスケジュールで検査を受けて頂きます。これは基本的なスケジュールを示したものですが、担当医師があなたの健康を確認するため必要と判断した場合など、予定されていない検査を実施することもありますのでご了承ください。副作用が起こるとこれらの検査回数が増える可能性があります。それ以外では、この治験に参加することによって、検査が極端に増えることはありません。治験に参加する前に実施した検査がある場合は、その検査結果を使用することがあります。また、治験終了後も定期的に診察や検査を受けていただきます。

<検査スケジュール>

項目	治療前	プロトコル治療中		終了時	経過観察期間※
		各サイクル			
		1 日目	15 日目		
身長	●				
体重、血圧、脈拍、体温	●	●		●	
血液検査※※	●	●	◎	●	
血液脂質/糖質検査 (空腹時コレステロール/トリグリセリド/血糖)	●	● 2 サイクル毎 1 日目に実施		●	
血液凝固検査：PT,INR	●	◎		◎	
尿検査※※	●	● 2 サイクル毎 1 日目に実施		●	
肺機能検査	◎	--必要に応じて行います--			
胸部画像検査 (レントゲンもしくはCT)	●	--必要に応じて行います--		●	
心電図	●				
感染症検査	●				
妊娠検査	●				
血液腫瘍マーカー	●	● 2 サイクル毎に実施		●	●
CT または MRI による腫瘍の確認	●	● 2 サイクル毎に実施		●	●
PET 検査/ TR 用採血：7m l	●	●第1サイクル開始後 14～28 日の間に 1 回実施			

●必ず実施する検査です。ただし、治療前の検査の一部は既に実施した検査を使用する事があります。

◎状況によって担当医師が決めます。

※あなたがこの治験薬の投与を終了した後も、この治験全体が終了するまでは、追跡調査として、CT や MRI の検査などを適宜実施致します。

※※1 回の採血量は約 13mL で、通常の診療での採血量とほぼ同じです。また、検査項目は下記となります。

血液	ヘモグロビン量、白血球数、白血球分画、血小板数、GOT (AST)、GPT (ALT)、Al-P、総ビリルビン、LDH、BUN、クレアチニン、総タンパク、アルブミン、Na、K、Cl、Ca、
尿	蛋白、糖、血尿

(5) バイオマーカーの探索的検討

本治験では、治験薬エベロリムスの効きやすさや副作用の発生しやすさに影響する因子（バイオマーカーと呼びます）の検討を行います。この検討には、手術の際に取り出されたあなたの卵巣がんの腫瘍組織の一部と、治験薬エベロリムスの投与開始前と開始後の2回、定期的な血液検査時期にあわせて各7mlの血液（合計で14ml）を採取して使用させていただきます。測定する項目は、PIK3CA、KRAS、BRAFなどといった項目です。これらの検討には遺伝子の解析を含みますが、この遺伝子解析において、患者さん個人の診断を行うことはありません。また治験薬エベロリムスの投与開始前と開始後の2回、PET 検査を行います。

組織や血液は、本治験が終了または中止となるまで、「組織バンク」という組織にて厳重に保存されます。組織や血液は、あなたの個人情報およびプライバシーを保護するために、組織バンクコードという特別な番号で取り扱われます。組織や血液が医療機関から組織バンクへ郵送される準備段階で、個人を特定できる情報（住所・氏名・年齢・カルテ番号・生年月日など）はすべて排除されて、特定の番号だけが使用されます。したがって、組織や血液の容器にはこの番号だけが書かれるため、輸送中に外部の人が見ても、この番号からあなたを特定することはできません。

組織バンクにて保存する組織や血液には、容器に組織バンクコードのみを書いたラベルを貼って保管します。これらの検体に触れることができるのは、組織バンクの担当者限定されており、専用の冷蔵庫および施錠された保管庫内で安全管理担当者の管理のもと厳重に管理されます。治験期間の終了時には、個人情報の漏洩のないよう十分に配慮し、組織バンク責任者立会いのもとで焼却処理によって廃棄致します。あなたのプライバシーと個人情報を保護するために可能な限りの手段を講じます。

なおこの試験で得られた結果は解析報告書としてまとめられ、その結果は学会や学術雑誌に発表することを予定しています。本治験に参加いただいた方の結果をすべてまとめた形で報告されますので、あなたのお名前などの個人を特定できる情報が公開されることはありません。

このバイオマーカーの検討によって、あなたが直接的な利益を得ることはありません。しかし、将来あなたと同じ卵巣明細胞癌に苦しむ人々の診断および治療法の開発に役立つ可能性があります。本治験への参加を同意された場合は、バイオマーカーの探索的検討にも同意いただいたことになります。

(6) 併用禁止療法・併用禁止薬

以下の薬や治療法は、治験に参加している間は使用しないでください。一緒に使うと、効果が弱くなったり、反対に強くなったりすることがあり、安全に影響を及ぼすことがあります。

- ・他の抗がん剤治療や免疫療法
- ・他の治験に参加して使用する薬
- ・セントジョーンズワート（セイヨウオトギリソウ）

現在使用している薬（市販薬・健康食品を含む）がある場合や、この治験に参加した後、新しく薬を使用する場合や、他の治療を受ける場合は、前もって担当医師にご相談ください。

(7) 将来的なトランスレーショナルリサーチ～「将来の研究での組織・血液の使用について」～

トランスレーショナルリサーチとは、卵巣明細胞腺がんの性質や治験薬エベロリムスに対する反応（病気の進行や予後と関連した検査項目の発見、および抗がん剤の効きやすさに影響する因子）についてもっと理解を深めるための研究です。

提供いただいた組織や血液を（5）での目的以外で使用する事はありませんが、薬剤の働きについて新たな臨床的・科学的な知見が得られた場合に、新たな研究を計画する可能性があります。そこで、「将来の研究での組織・血液の使用」について、あなたに同意いただけるかどうかご検討いただきます。

あなたの組織と血液を、本治験に限らず、将来の研究に使用することに同意していただける場合には、組織または血液を使いきるまで、組織バンクにて保管させていただきます。もちろん、将来の研究への提供には同意せず、本治験のみに参加することもできますので、同意書の中の選択肢をご確認ください。ただし、将来的なトランスレーショナルリサーチへの利用については、研究の詳しい計画書を新たに作成し、倫理審査委員会で承認を得た後でなければ、あなたの組織や血液サンプルを別の目的で使用する事はありません。なお、この追加研究は必ずしも実施されない場合があることをご承知おきください。

また、途中で気持ちが変わってあなたの組織や血液を将来の研究に使用してほしくなかった時には、たとえ一度同意した後でも、いつでも同意を撤回することが可能です。このような場合は、あなたの意思を担当医師に伝えてください。

9. 予測される副作用とその対策

(1) 個人差があること

副作用の出方は個人差が大きく、人により異なります。あなたにどのような副作用が出るかをあらかじめ予測することはできませんが、治療はあなたの体の状態を見ながら慎重に進められます。

(2) 副作用に対する予防と対応

副作用の出現を薬によって予防できると考えられる場合には、予防的に薬を使うことがあります。また、副作用が出た時は、一時的に治療を休んだり、薬の量を減らしたりして、副作用の回復を待ちます。多くの副作用は、通常その薬を止めると間もなく消えますが、個人差が大きく、ほとんど問題にならないかもしれませんし、生命を脅かすほどの重症になる可能性もあります。また、まだ知られていない副作用が起こる可能性もありますので、治験中は十分に注意して診察を行い、常に検査結果などからあなたの体の状態を把握するように努め、副作用が起こった場合には速やかに対応いたします。

もし何らかの異常を感じる事があれば、いつでも担当医師、看護師、または臨床研究コーディネーター（^{シーアールシー}CRC）にご相談ください。

(3) 主な副作用について

エベロリムスは、これまでに行われた治験や、腎細胞がんやすい臓がんでの診療経験の結果などからどのような副作用が起こりやすいかがわかってきています。

エベロリムスを使用することにより、次のような副作用が起こる可能性があります。

おこりやすい副作用（発生頻度：20%を越えるもの）

口内炎	主に口の中の粘膜が荒れて水泡ができたり、痛みが強く食事に支障が出ることもあります。予防的にうがい薬を用いたり、うがい薬に痛みを感じにくくするお薬を混ぜてうがいをしていきます。歯ブラシは柔らかいものを使用してください。また、こまめにうがいをして口のなかを清潔に保つようにしてください。
発疹、 ^{かゆみ} 痒み、皮膚乾燥	抗がん剤のアレルギー症状の1つとして、湿疹や蕁麻疹がでることがあります。症状が強く出る場合には皮膚科を受診して治療を行うことがあります。
貧血	体がだるい、疲れやすい、ふらふらするなどの症状が出ることがあります。症状が強い場合には、輸血をすることがあります。
疲労、倦怠感、無力症	疲れを感じる、体力欠如または消失、脱力感を感じる状態です。治療が終了すれば、徐々に改善していきます。

下痢	軽い場合は下痢止めで軽快しますが、下痢が頻回になると脱水状態となり、命にかかわることもあります。長く続く場合には点滴などの治療を行います。
食欲減退	食欲不振が長く続き、食事・水分摂取ができないときは点滴治療をすることがあります。

比較のおこりやすい副作用（発生頻度：10%を越えるもの）

感染症	病原体から体を守る白血球の数が減ると、感染症にかかりやすくなります。発熱や感染を起こした場合は、抗生剤などの治療を行います。
まっしょうせいふしゅ 末梢性浮腫	腎臓の機能が低下して尿の出が悪くなったり、または体内のたんぱく質が低下したなどの原因でむくむことがあります。症状によっては、利尿剤を使用して、むくみをとる治療を行います。
吐き気/嘔吐	個人差はありますが、吐き気止めの薬を使うことで症状を和らげることができます。
高脂血症（コレステロール、トリグリセリド）	定期的な血液検査を行い、悪化の傾向がないか確認していきます。症状によっては、血液中の脂質を下げる薬を使用しながら、エベロリムスの服用を継続する場合があります。
味覚異常	味覚の低下や変化を起こすことがあります。予防策や対処方法は特にありませんが、治療が終了すれば徐々に改善していきます。
鼻出血、体重減少、頭痛、爪のトラブル	

おこる頻度は多くないものの、注意が必要な重大な副作用

間質性肺炎	肺が何らかの原因により炎症を起こし、肺の機能が低下する病気です。はじめは、軽度の発熱、せき、呼吸の苦しさなどかぜとよく似た症状が起こることが多く、ただのかぜと見過ごされやすいことがあります。重症化すると生命に危険を及ぼす可能性がありますので、このような症状が少しでもあらわれたら、自分で判断せず、すぐに担当医師に相談してください。
B 型肝炎の悪化	以前にB型肝炎にかかったことのある方は、エベロリムスの服用によって再び悪化する場合があります。定期的な血液検査を行い、悪化の傾向がないか確認していきます。
高血糖、糖尿病	定期的な血液検査を行い、悪化の傾向がないか確認していきます。
好中球（白血球）減少	白血球（好中球）は病原体等から体を守る役割があるため、この数が減ると、感染症にかかりやすくなります。白血球の数が減っていても、ご自分では気がつかないことが多いので、血液検査をして調べます。減少の程度によっては、好中球（白血球）を増やす注射をすることがあります。
血小板減少（出血）	血小板の数が減ると血液が固まりにくくなるため、鼻血が出たり、歯ぐきから出血したり、青あざがでかたりします。血小板の数が減っていても、ご自分では気がつかないことが多いので、血液検査をして調べます。

腎不全	腎臓の働きが低下してしまう状態です。血液検査（クレアチニンなど）をして腎臓の機能を調べます。腎臓機能の低下が現れた場合は、エベロリムスの量を減らしたり、治療スケジュールを調節します。
肺塞栓/深部静脈血栓	動脈や静脈の中に血のかたまりができることで起こります。

表には特に知っておいていただきたい重大な副作用と起こりやすい副作用を記載しましたが、その他の副作用についてもお知りになりたい場合は、担当医師または臨床研究コーディネーター（^{シリアルシー}CRC）にお問い合わせください。

10. 予測される利益と不利益

この治験に参加することで、あなたに直接的な利益があるかどうかはわかりません。不利益としては、「9. 予測される副作用とその対策」に記載されている副作用が出る可能性があります。また、治験中に行う検査のうち、身体的なリスクの可能性としては、通常の診療時と同様です。血液を採取する際に、採血針による痛みがあるかもしれません。また、採血した部位が多少青あざになったり、採血部位が感染をおこすことも、非常にまれですが皆無ではありません。

利益としては、これまでに行われたエベロリムスの臨床試験の結果などから、卵巣明細胞癌に対しての腫瘍の縮小効果が期待されています。そのため、あなたが本治験に参加された場合に、一時的にがんの進行が止まる、遅くなる、症状が改善する可能性があります。しかし、これらはあくまでも小規模な臨床試験の結果や経験から考えられる「もしかしたら」という推測の範囲のものであり、利点／欠点のバランスをはっきりと解明するために、この治験を行います。

この治験で明らかになる効果や副作用の情報は、将来あなたと同じ病気に苦しむ多くの患者さんの治療へと役立てられます。

11. 治験参加中の費用

この治験で使用する治験薬エベロリムスは、無償で提供されます。また、エベロリムス服用開始後におこなう、PET 検査（2 回実施するうちの 1 回のみ）の費用は、病院で負担致します。その他の診察、検査、副作用の治療にかかる費用は、あなたが加入している健康保険で定められている自己負担分を負担していただきます

この他に、副作用などにより来院回数が増えたり、治療を行った場合は、その分の費用が増えます。費用の詳しいことについては、担当医師や臨床研究コーディネータ