

Chemotherapy Regimen*	Schedule	Maintenance Regimen
Paclitaxel 175 mg/m ² Carboplatin AUC 5 Bevacizumab 15mg/kg	Every 21 days until cancer goes away, gets worse or you experience unpleasant side effects up to 8 Total Treatments.	Bevacizumab 15 mg/kg every 21 days until progression or toxicity precludes further treatment.
Paclitaxel 175 mg/m ² Carboplatin AUC 5	Every 21 days up to 8 Total Treatments	None
Gemcitabine 1000 mg/m ² d1 & d8 Bevacizumab 15 mg/kg Carboplatin AUC 4 day 1	Every 21 days until cancer goes away, gets worse or you experience unpleasant side effects up to 8 Total Treatments.	Bevacizumab 15 mg/kg every 21days until progression or toxicity precludes further treatment.
Gemcitabine 1000 mg/m ² d1 & d8 Carboplatin AUC 4 day 1	Every 21 days up to 8 Total Treatments	None

化学療法*	スケジュール	維持療法
パクリタキセル 175 mg/m ² カルボプラチン AUC 5 ベバシズマブ 15mg/kg	癌がなくなる、癌が悪化する、または不快な副作用が出るまで、21日毎に最大で合計8回の治療	癌の進行もしくは有害作用によってそれ以降の治療が不可能となるまで、ベバシズマブ 15 mg/kg を21日毎
パクリタキセル 175 mg/m ² カルボプラチン AUC 5	21日毎に最大で合計8回の治療	なし
ゲムシタビン* ¹ 1000 mg/m ² (1日目と8日目) ベバシズマブ 15mg/kg カルボプラチン AUC 4 (1日目)	癌がなくなる、癌が悪化する、または不快な副作用が出るまで、21日毎に最大で合計8回の治療	癌の進行もしくは有害作用によってそれ以降の治療が不可能となるまで、ベバシズマブ 15 mg/kg を21日毎
ゲムシタビン* ¹ 1000 mg/m ² (1日目と8日目) カルボプラチン AUC 4 (1日目)	21日毎に最大で合計8回の治療	なし

HOW LONG WILL I BE IN THE STUDY? (08/29/11)

私はどのくらいの期間この研究に参加するのでしょうか？

You will receive chemotherapy as long as there is evidence that you are benefiting from the therapy and are not experiencing unacceptable side effects up to a total of 8 treatments. If you choose to receive bevacizumab, you will receive this therapy in combination with chemotherapy. If you appear to be benefiting from treatment and have reached a maximum of 8 cycles of chemotherapy, you will receive bevacizumab as long as there is evidence that you are benefiting from the therapy and are not experiencing unacceptable side effects. You will be followed by your study doctor for the rest of your life. You can withdraw from the study at any time.

この治療法の効果が現れ、かつ、許容できない副作用が出ていないことが明らかであれば、最大で合計 8 回まで継続して化学療法を受けることとなります。ベバシズマブの投与を受けることを選択した場合には、パクリタキセルとカルボプラチンの化学療法と併用して投与を受けることとなります。最大で合計 8 回の投与に達して治療の効果がみられている場合には、その治療法の効果がみられ、かつ、許容できない副作用が出ていない限り、あなたはベバシズマブを維持療法として継続して受けます。担当医師がこれからずっとあなたの経過観察を行います。あなたはいつでもこの試験を辞退することができます。

CAN I STOP BEING IN THE STUDY?

試験への参加を取りやめることができますか？

Yes. You can decide to stop at any time. Tell the study doctor if you are thinking about stopping or decide to stop. He or she will tell you how to stop safely.

はい。この試験への参加は、いつでもやめることができます。参加を取りやめたいと思われたとき、または、やめることを決めたときは、担当医師にご相談ください。担当医師より安全に試験を中止できるよう説明をいたします。

It is important to tell the study doctor if you are thinking about stopping so any side effects/risks from the treatment can be evaluated by your doctor. Another reason to tell your doctor that you are thinking about stopping is to discuss what follow-up care and testing could be most helpful for you.

試験への参加を取りやめたいと考えていることをあなたから担当医師に伝えるのは、治療により生じる副作用/不利益について担当医師が検討する上でとても重要です。また、中止後の次の治療法と検査について話し合うためにも大切なことです。

The study doctor may stop you from taking part in this study at any time if he/she thinks it is best for you; if you do not follow the study rules; or if the study is stopped.

それが最善だと思われるときは、担当医師の判断により、試験への参加をやめていただくこともあります。試験の決まりごとを守っていただけない場合や試験そのものが中止になった場合も同様です。

WHAT SIDE EFFECTS OR RISKS CAN I EXPECT FROM BEING IN THE STUDY?

(06/22/09)(10/01/12)

この試験に参加することで起こる副作用やリスクには、どのようなものがありますか？

You may have side effects while on the study. Everyone taking part in the study will be watched carefully for any side effects. However, doctors don't know all the side effects that may happen. Side effects may be mild or very serious. Your health care team may give you medicines to help lessen side effects. Many side effects go away soon after you stop taking carboplatin, paclitaxel, gemcitabine and, if applicable, bevacizumab. In some cases, side effects can be serious in that they can be long lasting, may never go away, may result in hospitalization, or may result in death.

投与中には、副作用が起こる可能性があります。担当医師が起こり得る全ての副作用を予測できるとは限りませんが、そのような事態に備えて、注意深く観察が行われます。副作用には、おだやかなものや重篤なものがあります。担当の医療スタッフが、副作用を軽減させるために予防的にお薬を使用することもあります。多くの副作用は、パクリタキセル、カルボプラチン、ゲムシタビン¹、またはベバシズマブの投与を止めるとすみやかに消失します。しかし、たいへんまれではありますが、長期間となったり、入院が必要となったり、永久的に続いたり、または死に至ることもあります。

You should talk to your study doctor about any side effects that you have while taking part in the study.

研究に参加している間に何らかの副作用がおこった場合には、あなたの担当医師と十分話し合うことが大切です。

Carboplatin:

カルボプラチン

Likely:

- Low white blood cell counts - this may make you more open to infection
- Low platelet count - this may make you bruise more easily and bleed longer if injured
- Low red blood cell count which may cause tiredness, shortness of breath or fatigue
- Fatigue
- Loss of appetite and weight loss
- Diarrhea, constipation, nausea and vomiting, and abdominal pain
- Skin rash
- Changes in taste
- Changes in electrolytes in the blood such as magnesium and potassium
- Decrease in kidney or liver function

- Hair loss

頻度の高い副作用

- 白血球数減少-感染が起こりやすくなります。
- 血小板数減少-アザができやすくなったり、傷からの出血が長引きます。
- 赤血球数減少-疲れやすくなったり、息切れがしたり、体のだるさを感じます。
- 疲労感
- 食欲減退、体重の減少
- 下痢、便秘、吐き気や嘔吐、腹痛
- 発疹
- 味覚の変化
- 血液中のミネラル異常（マグネシウムやカリウム）
- 腎機能、肝臓機能の低下
- 脱毛（全ての毛が抜け落ちることもある）

Less likely, but serious:

- Numbness or tingling in fingers or toes
- Ringing in the ears and hearing loss
- Allergic reactions
- Chills and fever with aches and pains
- Sores in mouth and throat (that can lead to difficulty swallowing and dehydration)
- Altered vision

頻度は低いが、重い副作用

- 手足の指のしびれ、ぴりぴり感
- 耳鳴り、聴力低下
- アレルギー反応
- 痛みを伴う寒気、発熱
- 口の中や喉の痛み（飲み込むことが困難となり脱水症状を起こすことがある）
- 視覚異常

Rare, but serious:

- Seizures
- Secondary cancers such as acute leukemia which may be fatal
- Kidney failure requiring dialysis
- Deafness
- Death

非常にまれだが、重い副作用

- けいれん
- 急性白血病など致死的なその他のがん
- 透析を必要とする腎不全

- 難聴
- 死亡

Paclitaxel (Taxol):
パクリタキセル

Likely:

- Low white blood cell counts - this may make you more open to infection
- Low platelet count - this may make you bruise more easily and bleed longer if injured
- Low red blood cell count which may cause tiredness, shortness of breath or fatigue
- Mild to severe allergic reaction which may be life-threatening with hives, wheezing and low blood pressure
- Numbness and pain of the hands and feet that sometimes worsens with additional treatment and may not disappear after the drug is stopped. This may lead to difficulty walking, buttoning clothes, etc.
- Hair loss
- Muscle weakness and muscle loss
- Muscle and joint aches
- Sores in the mouth or throat (that can lead to difficulty swallowing and dehydration)

頻度の高い副作用

- 白血球数減少-感染が起こりやすくなります。
- 血小板数減少-アザができやすくなったり、けがによる出血が長引きます。
- 赤血球数減少-疲れやすくなったり、息切れ、疲労感がしたりします。
- 軽症から重症のアレルギー反応-じんましん、喘鳴、低血圧を伴い、生命に関わる可能性があります。
- 手足のしびれや痛み-追加投与で悪化し、薬剤を中止しても症状が消失しないことがあります。これにより歩いたり、洋服のボタンを留めるのが難しくなるかもしれません。
- 脱毛
- 筋力低下、筋肉量の減少
- 筋肉痛、関節痛
- 口の中や喉の痛み（飲み込むことが困難となり脱水症状を起こすことがある）

Less likely, but potentially serious:

- A slowing of the heart rate (a slow pulse is not harmful; however if you should develop any other irregularities in heart rate during treatment, an EKG and other tests may be required.)
- Irregular heartbeats
- Heart attack
- Nausea and/or vomiting
- Diarrhea
- Fatigue
- Lightheadedness

- Headaches
- Kidney damage
- An increase in triglycerides (a blood lipid) levels which could increase risk of hardening of the arteries
- Liver damage
- Confusion; mood changes
- Skin tissue damage if some of the drug leaks from the vein while it is being given
- Changes in taste
- Irritation and swelling of the skin in an area previously treated with radiation therapy
- Rash
- Inflammation of the colon, pancreas or lungs
- Blurred vision or other changes in eyesight such as sensation of flashing lights or spots

頻度は少ないが、重症になる可能性がある副作用

- 心拍がゆっくりになる（脈がゆっくりになること自体は有害ではありませんが、投与期間中に他の不整脈がみられた場合には、心電図や他の検査を受ける必要があるかもしれません。）
- 不整脈
- 心臓発作
- 吐き気や嘔吐
- 下痢
- 疲労感
- ふらふら感
- 頭痛
- 腎機能の障害
- トリグリセライドという血液中の中性脂肪の値の上昇、および動脈硬化のリスクの上昇
- 肝臓の障害
- 精神的な混乱、気分の変動
- 皮膚障害（薬剤の投与中に薬剤が血管から漏れた場合）
- 味覚の変化
- 以前に放射線療法を受けた部位の皮膚の刺激症状やむくみ
- 発疹
- 大腸、すい臓や肺などの炎症
- 視覚変化-ぼやける、点滅する光や暗点が見えるような感覚など

Rare, but serious:

- Liver failure
- Swelling of the brain
- Seizures
- Death

非常にまれだが、重い副作用

- 肝不全
- 脳のむくみ
- けいれん発作
- 死亡

If you experience a severe allergic reaction to paclitaxel that cannot be overcome with standard anti-allergy medications, or numbness or tingling in your hands or feet which would cause discontinuation of paclitaxel, then the drug docetaxel (Taxotere) will be substituted for paclitaxel. Docetaxel has been found to be as effective in patients with ovarian and primary peritoneal cancer as paclitaxel. Docetaxel is from the same chemical family as paclitaxel and generally have the same types of side effects as paclitaxel with some important differences. When compared to paclitaxel, docetaxel has been found to cause less tingling and numbness in the hands and feet but has been found to cause lower white blood cell counts and higher risk of infection and a chance of severe fluid retention (see below). It has also been found that some patients who experience allergic reactions to paclitaxel do not demonstrate allergic reactions to docetaxel.

標準的な抗アレルギー薬を使用しても回復が困難なパクリタキセルに対する高度のアレルギー反応や、パクリタキセルの中止が必要となるような手足のうずきやしびれが発現した場合、ドセタキセル（タキソテール）をパクリタキセルの代わりに使用することがあります。ドセタキセルはパクリタキセルと同様、卵巣がんや原発性腹膜がんの患者さんに効果があることが分かっています。ドセタキセルはパクリタキセルと同じ種類の分類に属し、いくつかの違いはあるものの、一般的にはパクリタキセルと似かよった副作用があります。パクリタキセルと比較した時、ドセタキセルは手足のうずきやしびれを引き起こすことが少ない一方で、白血球数減少を引き起こすことがあり、感染症や重症の体液貯留のリスクが高いことが分かっています（下記参照）。また、患者さんでパクリタキセルに対するアレルギー反応を起こした方でも、ドセタキセルに対するアレルギー反応は起こさない方がいらっしゃる事が分かっています。

Docetaxel (Taxotere):

ドセタキセル

Likely:

- Low white blood cell counts - this may make you more open to infection
- Low platelet count - this may make you bruise more easily and bleed longer if injured
- Low red blood cell count which may cause tiredness, shortness of breath or fatigue
- Mild to severe allergic reaction which may be life-threatening with hives, wheezing and low blood pressure
- Numbness and pain of the hands and feet that sometimes worsens with additional treatment and may not disappear after the drug is stopped. This may lead to difficulty walking, buttoning clothes, etc.
- Hair loss

- Muscle weakness and muscle loss; muscle and joint aches
- shortness of breath
- skin irritation(including hives and itching if allergic reactions)
- low or high blood pressure
- nausea and/or vomiting
- diarrhea
- mouth and throat sores
- fatigue
- excessive tearing of the eyes
- chills; fever

頻度の高い副作用

- 白血球数減少-感染が起こりやすくなります。
- 血小板数減少-アザができやすくなったり、けがによる出血が長引きます。
- 赤血球数減少-疲れやすくなったり、息切れ、疲労感がしたりします。
- 軽症から重症のアレルギー反応-じんましん、喘鳴、低血圧を伴い、生命に関わる可能性があります。
- 手足のしびれや痛み-追加投与で悪化し、薬剤を中止しても症状が消失しないことがあります。これにより歩いたり、洋服のボタンを留めるのが難しくなるかもしれません。
- 脱毛
- 筋力低下、筋肉量の減少；筋肉痛、関節痛
- 息切れ
- 皮膚の刺激症状（アレルギー反応の場合は、じんましんや掻痒感を含む）
- 低血圧または高血圧
- 吐き気や嘔吐
- 下痢
- 口の中や喉の痛み
- 疲労感
- 涙の増加
- 寒気；発熱

Less likely, but serious:

- A slowing of the heart rate (a slow pulse is not harmful; however if you should develop any other irregularities in heart rate during treatment, an EKG and other tests may be required.)
- Fluid retention, in the form of weight gain, poorly tolerated swelling of the legs, arms, tissues beneath the skin, sometimes fluid collections in the chest causing shortness of breath and strain on the heart, and sometimes fluid collections in the abdomen (ascites) which can cause abdominal discomfort, distention and indigestion.
- Irregular heartbeats
- Heart attack
- Nausea and/or vomiting

- Diarrhea
- Sores in the mouth or throat (that can lead to difficulty swallowing and dehydration)
- Fatigue
- Lightheadedness
- Headaches
- Kidney damage
- An increase in triglycerides (a blood lipid) levels which could increase risk of hardening of the arteries
- Liver damage
- Confusion; mood changes
- Skin tissue damage if some of the drug leaks from the vein while it is being given
- Changes in taste
- Irritation and swelling of the skin in an area previously treated with radiation therapy
- Rash
- Inflammation of the colon, pancreas or lungs
- Blurred vision or other changes in eyesight such as sensation of flashing lights or spots
- Infection and/or bleeding complications as a result of decreased blood counts

頻度は低いが、重い副作用

- 心拍数が遅くなる（脈が遅くなることは有害ではありませんが、投与期間中に他の不整脈になった場合には、心電図や他の検査を受ける必要があるかもしれません。）
- 水分の貯留-苦痛を感じるほどの足や腕、皮下組織のむくみ、体重増加の形で現れる。時に肺に貯まって息切れや心臓への負担となり、時には腹部に貯まり（腹水）腹部不快感や腹満感、消化不良を引き起こす。
- 不整脈
- 心臓発作
- 嘔気/嘔吐
- 下痢
- 口の中や喉の痛み（飲み込む事が難しくなり、脱水につながる）
- 疲労感
- ふらふら感
- 頭痛
- 腎機能の障害
- トリグリセライドという血液中の中性脂肪の値の上昇、および動脈硬化のリスクの上昇
- 肝臓の障害
- 精神的な混乱、気分の変動
- 皮膚障害（薬剤が投与中に薬剤が血管から漏れた場合）
- 味覚の変化
- 以前に放射線療法を受けた部位の皮膚の刺激症状
- 発疹
- 大腸、すい臓や肺などの炎症

- 視覚変化-ぼやける、点滅する光や暗点が見えるような感覚など
- 血球減少によって引き起こされる感染症や出血

Rare, but serious:

- Liver failure
- Swelling of the Brain
- Seizures
- severe allergic reaction resulting in development of a rash, difficulty breathing , and low blood pressure

非常にまれだが、重症な副作用

- 肝不全
- 脳の肥大
- けいれん発作
- 皮疹、呼吸困難、低血圧を引き起こす重症なアレルギー反応

Gemcitabine: (10/01/12)

ゲムシタビン^{*1}

Likely:

- Low white blood cell counts that could lead to infection
- Low red blood cell counts that could cause anemia
- Mild nausea
- Fatigue
- Hair loss
- Numbness or tingling in the hands and/or feet

頻度の高い副作用

- 白血球数減少による感染
- 赤血球数減少による貧血
- 軽度の吐き気
- 疲労感
- 脱毛
- 手足のしびれ、ぴりぴり感

Less Likely

- Flu-like symptoms such as fatigue, muscle aches, fever lasting 1-2 days after gemcitabine treatments
- Infection requiring treatment with medicines
- Low platelets that could lead to bleeding
- Nausea and vomiting
- Diarrhea or constipation

- Mouth sores may occur; you will be given treatment to make them more tolerable. Mouth sores improve over time.
- Abnormalities in the blood tests that measure liver function
- Fluid retention in the feet, legs, and weight gain
- Kidney function abnormalities, with the appearance of protein or blood in the urine
- Rash may occur, involving the body and/or legs.
- Changes in taste, or a metallic taste

頻度の低い副作用

- ゲムシタビン¹投与後に1~2日つづく疲労感、筋肉痛、発熱のようなインフルエンザ様の症状
- 投薬治療が必要となる感染症
- 血小板減少による出血
- 吐き気や嘔吐
- 下痢や便秘
- 口内炎のできる可能性があり、痛みを抑えるための治療をすることもあります。口内炎の痛みは徐々に改善します。
- 血液検査での肝機能異常
- 脚足への水分貯留および体重増加
- 尿蛋白や血尿を伴う腎機能異常
- 胴体や脚足の発疹
- 味覚の変化や金属味を感じる

Rare but serious

- Confusion, hearing problems, heart failure, abnormal heart rhythms, high blood pressure, low blood pressure, blood clots in the legs or lungs, bowel obstruction, bleeding, severe infections leading to death. The relationship of these events to the administration of the chemotherapy drugs has not been proven, since all patients who have received these drugs have underlying cancer, which may cause some or all of these effects by itself.
- Rarely, severe lung damage has occurred in patients being treated with the combination of gemcitabine and docetaxel. In most cases the lungs got better when the treatments were stopped.
- Rarely, a condition affecting the blood and kidneys called hemolytic uremic syndrome has occurred. When this happens the kidney damage can sometimes be permanent.

非常にまれだが、重い副作用

- 精神的混乱、聴覚障害、心不全、不規則な心拍リズム、高血圧、低血圧、脚足や肺での血栓、腸閉塞、出血、死に至る重度の感染症。化学療法薬投与を受けているいずれの患者さんも基礎疾患の癌あり、その癌が前述の事象を引き起こす可能性があるため、事象と化学療法薬の投与との関係は証明されていません。
- まれにゲムシタビン¹とドセタキセル併用治療を実施した患者さんに重度の肺損傷が認められています。ほとんどの場合、治療を中止すると肺は改善されます。

- まれに溶血性尿毒症症候群と呼ばれる血液および腎臓を侵す疾患を引き起こすことがあります。この症状を認めると、時として生涯にわたって腎機能の障害が続く可能性があります。

Bevacizumab: (08/23/10) (12/19/11)

ベバシズマブ

Likely

- Loss of the normal functioning of the ovaries in a woman that can result in temporary or permanent menopause; the impact on fertility (temporary or permanent) is unknown
- High blood pressure

頻度の高い副作用

- 一時的または永続的に閉経となるような卵巣機能の消失；妊娠（一時的または永続的）への影響は不明
- 高血圧

Less Likely

- Lack of enough red blood cells (anemia)
- Fever associated with dangerously low levels of a type of white blood cell (neutrophils)
- Fast heartbeat usually originating in an area located above the ventricles
- Feeling of spinning or whirling
- Belly pain
- Inflammation (swelling and redness) of the large bowel (colon)
- Constipation
- Diarrhea
- Heartburn
- Bleeding in some organ(s) of the digestive tract
- Blockage in an organ(s)/part(s) of the digestive tract
- Partial or complete blockage of the small and/or large bowel. Ileus is a functional rather than actual blockage of the bowel.
- Irritation or sores in the lining of the mouth
- Nausea or the urge to vomit
- Vomiting
- Fatigue or tiredness
- Reaction that can occur during or following infusion of the drug. The reaction may include fever, chills, rash, low blood pressure, and difficulty breathing.
- Chest pain not heart-related
- Pain
- Allergic reaction by your body to the drug product that can occur immediately or may be delayed. The reaction may include hives, low blood pressure, wheezing, swelling of the throat, and difficulty breathing.
- Infection

- Infection (collection of pus) around the rectum
- Premature opening of a wound along surgical stitches after surgery
- Increased blood level of a liver enzyme (ALT/SGPT)
- Increased blood level of a liver or bone enzyme (alkaline phosphatase)
- Increased blood level of a liver enzyme (AST/SGOT)
- Increased blood level of a liver pigment (bilirubin) often a sign of liver problems
- Increased blood level of a heart muscle protein (troponin I) indicating damage to the heart muscle
- Decreased number of a type of white blood cell (neutrophil/granulocyte)
- Weight loss
- Decrease in the total number of white blood cells (leukocytes)
- Loss of appetite
- Joint pain
- Abnormal changes in the growth plate that may affect the growth of long bones in very young children. This side effect appeared to be reversible after the treatment was stopped but has not been assessed with long-term use of the bevacizumab drug.
- Muscle pain
- Destruction or death of jawbone
- Dizziness (or sensation of lightheadedness, unsteadiness, or giddiness)
- Headache or head pain
- Inflammation (swelling and redness) or degeneration of the peripheral nerves (those nerves outside of brain and spinal cord) causing numbness, tingling, burning
- Fainting
- Blood in the urine
- More protein leaking into the urine than usual, often a sign of kidney disease
- Bleeding in the vagina
- Stuffy or runny nose, sneezing
- Cough
- Shortness of breath
- Nose bleed
- Hoarseness
- Itching
- Skin rash with the presence of macules (flat discolored area) and papules (raised bump)
- Hives
- Formation of a blood clot that plugs the blood vessel; blood clots may break loose and travel to another place, such as the lung

頻度の低い副作用

- 赤血球数の減少（貧血）
- ある種の白血球（好中球）数が危険なレベルにまで減少することを伴う発熱
- 心室の上部で生じる心拍の異常
- 回転しているような感覚

- 腹痛
- 大腸の炎症（腫れや赤くなる）
- 便秘
- 下痢
- 胸やけ
- 消化管の出血
- 消化管の一部/臓器の閉塞
- 小腸・大腸の部分的または完全な閉塞。腸閉塞は実際に腸を塞ぐというよりは、機能的な原因で起こる。口の中の刺激や痛み
- 吐き気や嘔吐
- 嘔吐
- 疲労や疲れ
- 投与中または投与後におこる反応：発熱、寒気、発疹、血圧低下、呼吸困難
- 心臓に関係のない胸の痛み
- 痛み
- 投与直後または遅れておこる薬に対するアレルギー反応：じんましん、血圧低下、喘鳴、喉の腫れ、呼吸困難
- 感染症
- 直腸の周りの感染症（膿の蓄積）
- 術後の傷の縫合部が開いてしまう
- 肝臓の酵素（ALT/SGPT）の血中濃度増加
- 肝臓または骨の酵素（ALP）の血中濃度増加
- 肝臓の酵素（AST/SGOT）の血中濃度増加
- しばしば肝機能障害の兆候となる肝臓の色素（ビリルビン）の血中濃度増加
- 心筋障害を示す心筋のたんぱく質（トロポニン I）の血中濃度増加
- 白血球分画（好中球数/顆粒球数）の減少
- 体重減少
- 白血球数の減少
- 食欲減退
- 関節痛
- 幼児期の長骨の成長に影響を与える成長板の異変。この副作用は治療を中断すると回復する傾向にあるがペバシズマブの長期使用についての検証はなされていない。
- 筋肉痛
- 顎骨の破壊または壊死
- めまい（または浮遊感、不安定感、目がくらむ感覚）
- 頭痛
- 末梢神経（脳と脊髄以外の神経）の炎症（腫れや赤くなる）または変性により引き起こされる無感覚、チクチク感、ヒリヒリ感
- 失神
- 尿潜血
- しばしば腎臓病の兆候として見られる尿中へのタンパク質の流出

- 膣からの出血
- 鼻づまり、鼻水、くしゃみ
- 咳
- 息切れ
- 鼻血
- かすれ声
- かゆみ
- 斑（平らで変色した皮膚）や丘疹（皮膚の隆起）を伴う発疹
- じんましん
- 肺など他の場所へ飛んで血管をふさぐような血栓の生成

Rare, But Serious

- Damage of or clots in small blood vessels in the kidney that can cause complications, some of which are serious including abnormal destruction of red blood cells (hemolysis) or platelets (that help to clot blood) and kidney failure
- Collection of signs and symptoms that indicate sudden heart disease in which the heart does not get enough oxygen. Sudden symptoms such as chest pain, shortness of breath, or fainting could indicate heart disease and should be reported right away. Signs such as abnormal EKG and blood tests can confirm damage to the heart.
- Heart failure: inability of the heart to adequately pump blood to supply oxygen to the body
- Decrease in heart's ability to pump blood during the "active" phase of the heartbeat (systole)
- Heart attack caused by a blockage or decreased blood supply to the heart
- Irregular heartbeat resulting from an abnormality in the one of the lower chambers of the heart (ventricle)
- Ventricular fibrillation: irregular heartbeat that involves the lower chambers of the heart (ventricles) that results in uncoordinated contraction of the heart; life threatening and potentially fatal, needing immediate attention
- Gastrointestinal fistula: Abnormal hole between an organ of the digestive tract and another organ or tissue
- Gastrointestinal perforation : A tear or hole in the stomach or gut that can lead to serious complications and may require surgery to repair
- Sore (ulcer) somewhere in the digestive tract
- Serious, life-threatening allergic reaction requiring immediate medical treatment by your doctor. The reaction may include extremely low blood pressure, swelling of the throat, difficulty breathing, and loss of consciousness.
- Leakage from stomach due to breakdown of an anastomosis (surgical connection of two separate body structures)
- Bleeding in the brain
- Stroke caused by decreased blood flow to the brain
- Abnormal changes in the brain that can cause a collection of symptoms including headache, confusion, seizures, and vision loss associated with MRI imaging findings (RPLS)
- Sudden decrease of kidney function
- A condition in which the kidneys leak a large amount of protein into the urine that can cause complications including swelling and kidney failure

- Abnormal hole between part of the urinary system and another organ or tissue
- Abnormal hole between the vagina and another organ or tissue
- Abnormal hole between the lower breathing tube and the body cavity that surrounds the lungs
- Bleeding from the lungs
- Hole in the wall that separates the nostrils of the nose
- Abnormal hole between the breathing tube (windpipe) and the tube that goes from mouth to stomach through which food passes (esophagus). This is life-threatening and potentially fatal.
- Blockage or narrowing of a blood vessel (artery) that can cause damage or loss of function including a heart attack or stroke

非常にまれだが、重い副作用

- 赤血球の異常破壊（溶血）または血液凝固を助ける血小板の異常破壊や腎不全等の深刻な合併症を引き起こすことがある腎臓の微小血管の損傷または血栓の生成
- 酸素不足による急激な心疾患を示す症状。胸の痛み、息切れ、失神などの症状が出た場合は、すぐに連絡を下さい。心電図や血液検査（の異常値）から心臓のダメージを確認することができます。
- 心臓の機能障害：酸素供給のための血液を送れない
- 心臓の活動期（収縮期）の血液を送り出す力の低下
- 心臓への血液供給の遮断または減少による心臓発作
- 心臓の下側の1室（心室）の異常による不規則な心拍リズム
- 心室細動：心臓下側の1室（心室）の不規則な心拍リズムによって起こるバラバラな収縮であり、生命に関わり迅速な対応を要する
- 消化管瘻：消化管と他の臓器または組織との間の異常な穴
- 消化管穿孔：深刻な合併症を引き起こす可能性があり手術による修復が必要である胃または腸の裂け目または穴
- 消化管潰瘍：消化管に起こるただれ
- 極度の血圧低下、喉の腫れ、呼吸困難、意識消失を引き起こす重症で生命に関わり緊急治療を要するアレルギー反応
- 吻合部（手術でつないだ箇所）の破損による胃からの流出
- 脳内の出血
- 脳への血流が減少することにより引き起こされる脳卒中
- MRIの所見を伴う、頭痛、混乱、発作および失明のような症状を引き起こす脳の異常な変化（可逆性後白質脳症症候群：RPLS）
- 突然の腎機能低下
- むくみや腎機能低下を引き起こしかねないタンパク尿
- 泌尿器系とその他の臓器または組織の間にできた異常な穴
- 膈とその他の臓器または組織の間にできた異常な穴
- 気管支と肺の周りにある体腔との間にできた異常な穴
- 肺からの出血
- 鼻腔のあいだにできた異常な穴

- 生命に関わる、呼吸管（気管）と口から胃へ食べ物が通る管（食道）の間にできた異常な穴
- 心臓麻痺や心臓発作等の損傷や機能不全を引き起こす、血管（動脈）の閉塞または狭窄

Bevacizumab is an experimental drug. Possible side effects of bevacizumab listed above are based on studies of bevacizumab in humans. These side effects may be a minor inconvenience or could be severe enough to be life threatening or fatal. In addition, there is always the risk that you could experience other presently unknown side effects. You will be watched closely for any side effects and if serious side effects occur the drug will be stopped and you will be treated appropriately.

ベバシズマブは試験用薬剤です。上記にあげたベバシズマブの起こりうる副作用は、人で行われたベバシズマブの研究をもとにしています。これらの副作用は、ほとんど問題にならないかもしれませんが、生命を脅かすほどの重症なものになる可能性もあります。また、現在まだ知られていない他の副作用が発現する可能性も常にあります。あなたの副作用については詳しく観察され、もし重症の副作用が起こった場合には、そのお薬を中止し、適切な処置を受けていただきます。

Bevacizumab affects the growth of new blood vessels in the body. It is hoped that by stopping the growth of new blood vessels in your tumor, Bevacizumab will stop the growth and spread of the tumor itself. Bevacizumab may affect several organs (or parts) of your body, in addition to the possible effect it may have on your tumor. The following side effects have been seen in clinical studies and may be related to the drug: headache, protein in the urine which may indicate kidney damage, surface and deep vein blood clots and blood clots in the lungs, fever and chills, nose bleeds, high blood pressure.

ベバシズマブは、体内の新しい血管の増殖に影響を及ぼします。ベバシズマブが腫瘍の中で新しい血管の増殖を阻止することによって、腫瘍そのものの増殖と転移が抑制されると期待されています。腫瘍に効果をもたらす可能性があることに加え、ベバシズマブは、体内のいくつかの臓器（または部位）に影響を及ぼすことがあります。臨床試験では次のような副作用が認められており、この薬に関連している可能性があります：頭痛、腎臓障害の徴候を示す可能性があるタンパク尿、表面・深部静脈血栓と肺血栓、発熱と悪寒、鼻血、高血圧。

In other research studies using bevacizumab along with chemotherapy drugs, patients have experienced abnormal liver function, specifically reversible, marked increases in liver enzyme levels (bilirubin and transaminase). It is unclear what causes this abnormality. It is possible that when bevacizumab is administered with chemotherapy drugs that the risk of side effects involving the liver are increased; other additional side effects may also occur when bevacizumab is given with chemotherapy drugs. However, it cannot be ruled out at this time that bevacizumab administered alone may cause these abnormalities.

化学療法薬と併用してベバシズマブを用いている他の調査研究では、患者に肝機能異常が現れ、肝酵素値（ビリルビンとアミノ基転移酵素）で特に可逆的（正常に復帰すること）で著し

い上昇が見られました。この異常の原因ははっきりしていません。化学療法薬と併用してベバシズマブを投与する場合に、肝臓に関わる副作用のリスクが高まることが考えられます。また、ベバシズマブを化学療法薬と一緒に投与する際には、その他の付加的な副作用が現れることもあります。しかし、現段階ではベバシズマブの単独投与がこれらの異常を引き起こす可能性があることを除外することはできません。

A few patients have experienced “bowel perforation” and “bowel anastomotic dehiscence”. Bowel perforation occurs when an opening exists in the bowel wall allowing bowel contents to spill into the abdomen. Bowel anastomotic dehiscence is a breakdown in the surgical connection between two pieces of bowel. These events can be life-threatening. In addition, there have also been a few reports of surgical wounds healing slowly or poorly. We do not know at this time if these side effects are related to treatment with bevacizumab or if they are due to other factors such as worsening of the patient’s cancer, chemotherapy, or previous surgery or radiation.

少数の患者に「腸穿孔」や「腸吻合部の離開」が認められます。腸穿孔は、腸壁に穴が開いてしまうことですが、それによって腸の内容物が腹部にあふれ出てしまいます。腸吻合部の離開とは、腸の二つの部分を外科的につないだ箇所が破れてしまうことです。これらの事象は生死に関わることもあり得ます。さらに、手術創の治癒が遅いまたは不良という報告も数件あります。これらの副作用がベバシズマブによる治療に関係しているかどうか、または患者の癌が悪化していること、化学療法、もしくは以前の手術や放射線など、他の要因によるものかどうかは、現時点では分かっていません。

Patients treated with bevacizumab have experienced problems with internal bleeding. Usually this has occurred at the site of specific tumors, most notably lung. In rare cases, patients with lung cancer receiving treatment with bevacizumab began spitting blood which resulted from fatal bleeding in the lungs. If you note bleeding from your gums, in your stool or urine, or you develop nosebleeds, you must inform your doctor right away. You will be monitored with blood tests if indicated by any sign of bleeding, and your treatment with bevacizumab may be stopped if any significant bleeding occurs.

ベバシズマブで治療を受ける患者さんで、体内に出血が起こった報告があります。通常、内出血は特定の腫瘍の部位、特に肺で発症します。まれに、ベバシズマブの治療を受けている肺癌患者で、肺の致死的な出血から起こる喀血が始まる症例もありました。歯茎、便または尿中の出血に気付いたり、鼻血が出たりする場合は、直ちに担当医師に連絡してください。出血の徴候が認められる場合は血液検査で調べ、多量の出血がある場合はベバシズマブでの治療を中止することもあります。

Neutropenia (decrease in white blood cells) is a common side effect of chemotherapy drugs; the incidence of this event may be increase when bevacizumab is added to chemotherapy. In some clinical studies of bevacizumab plus chemotherapy, there was also an increase in neutropenia-related fever and infections, including rare incidents of infections with fatal outcomes.

好中球減少（白血球の減少）は化学療法薬によく見られる副作用ですが、ベバシズマブを化学療法に追加する場合、この事象の発症率が高くなることがあります。ベバシズマブと化学

療法を併用するいくつかの臨床試験では、好中球減少に関連する発熱と感染症も増加しており、まれに感染症によって死亡する事例も含まれていました。

Reproductive risks: You should not become pregnant while on this study because bevacizumab can affect an unborn baby. It is important you understand that you need to use birth control while on this study. Check with your study doctor about what kind of birth control methods to use and how long to use them. Some methods might not be approved for use in this study. Women should not breastfeed a baby while on this study because bevacizumab can affect infants. Also, because bevacizumab remains in your body for weeks to months, you should continue to avoid nursing a baby for at least six months after your last dose of bevacizumab.

妊娠に関連するリスク：ベバシズマブは胎児に影響を及ぼす可能性があるため、この試験期間中に妊娠してはいけません。この試験期間中は避妊する必要があることを理解することが重要です。どのような種類の避妊方法を使用するのか、どのくらいの期間使用するのかについては担当医師に確認してください。避妊方法によっては、この試験で使用することが承認されない可能性もあります。ベバシズマブは乳児に影響を及ぼす可能性があることから、この試験期間中に授乳してはいけません。また、ベバシズマブはあなたの体内に数週間から数カ月間とどまるので、ベバシズマブの最終投与後 6 カ月以上は引き続き乳児への授乳を避けるべきです。

Precautions will be taken to try to prevent side effects from occurring, and medicines are available to treat many side effects if they do occur. For example, you may develop signs of an allergic reaction during any given treatment with bevacizumab, which could be severe or life threatening. The symptoms of the allergic reaction may include: rash, sweating, swelling of the skin, itching, change in heart rate, difficulty breathing, low blood pressure and abdominal, back, arm or leg pain. If these symptoms develop, you will be treated promptly with medications to control the allergic reaction. You may need to be put into the hospital if the allergic reaction becomes severe or life threatening. For any further treatment with bevacizumab, you will receive three medications prior to each bevacizumab treatment to try to prevent an allergic reaction.

副作用を未然に防ぐために予防措置が取られます。もし副作用が出た場合でも、薬で多くの副作用を治療することができます。例えば、所定のベバシズマブによる治療期間中に、重症のまたは生死に関わる可能性のあるアレルギー反応の徴候が起きるかもしれません。アレルギー反応には次のような症状が含まれます：皮疹、発汗、皮膚のむくみ、かゆみ、心拍数の変化、呼吸困難、低血圧および腹部、背部、腕や脚足の痛み。これらの症状が現れる場合、アレルギー反応を抑える薬で速やかに治療を受けることになります。アレルギー反応が重症化するか、または生死に関わる事態になる場合は、入院する必要があるかもしれません。ベバシズマブによるそれ以降の治療のために、ベバシズマブによる各治療前にアレルギー反応を予防するための3つの薬が投与されます。

Although there are no planned major operative procedures specified in this protocol after initiating chemotherapy, surgery may be indicated if you develop certain conditions such as a bowel obstruction, abscess or other infections, or symptomatic tumor recurrence. Since bevacizumab affects the way new

blood vessels form, delayed, abnormal or incomplete healing may occur if you are taking this agent and you undergo surgery. Depending on type of wound healing complication, the recovery from these complications may take weeks to months and may require additional surgery. It is usually recommended that elective surgery be delayed in order for your body to clear this agent. However, this may not be possible based on your condition. Although little information is available to accurately determine the risk of wound complications from surgery once receiving chemotherapy and bevacizumab, it is generally considered increased above the risk assumed from surgery during chemotherapy alone. Your physician will inform you of these risks and the timing for intervention if necessary.

化学療法開始後にはこの試験の実施計画書に明記された大きな手術の予定はありませんが、腸閉塞、膿瘍、その他の感染症、症候性腫瘍の再発などの特定の病状が現れる場合は、手術が必要になることがあります。ベバシズマブは新しい血管の形成方法に影響を及ぼすことから、この薬の投与中に手術を受けると、創傷の治癒が遅れたり、うまくいかなかったり、不完全になったりする可能性があります。創傷治癒合併症のタイプによって、これらの合併症からの回復には数週間から数カ月かかることもあり、追加の手術が必要となる場合もあります。通常は、体内からこの薬がなくなるまで緊急性のない手術は延期することを勧めています。しかし、病状によっては延期することができない場合もあります。化学療法とベバシズマブの併用療法を受けたことがある場合、手術の創傷合併症のリスクの正確な割り出しに役立つ情報はほとんどありませんが、一般的に、そのリスクは化学療法単独期間中の手術で推定されるリスクを上回ると考えられています。必要な場合は、これらのリスクや手術を行なう時期について担当医師から説明があります。

ARE THERE BENEFITS TO TAKING PART IN THE STUDY? 臨床試験に参加すると何か有利なことがありますか？

There may or may not be direct medical benefits to you from taking part in this study. The potential benefit of taking part in the study is control of your disease but it is possible that your condition may worsen despite treatment. The benefit of the study to society may be the use of information gained on the toxicity and effectiveness of the study treatment for patients in the future.

この試験に参加することによって、直接医療上のメリットがあるかどうかは分かりません。この試験に参加することであなたの病気を抑えることができるかもしれませんが、治療を行ったにもかかわらず病状が悪化する可能性もあります。社会に対しては、試験治療の毒性や有効性について得た情報が将来の患者に役立つ可能性があるというメリットがあります。

WHAT OTHER CHOICES DO I HAVE IF I DO NOT TAKE PART IN THIS STUDY? (10/01/12)

もしこの試験に参加しなかったら、他にどんな選択肢がありますか？

Your other choices may include:

- Getting treatment or care for your cancer without being in a study. This could include treatment with the combination of carboplatin and paclitaxel or gemcitabine alone.
- Taking part in another study.