

## Appendix V

### カルボプラチン投与量計算方法

現在プロトコル治療中に患者については、再計算や減量を要するような有害事象が発生していない場合は、現在の投与量を変更せずに試験を継続する。この Appendix は、新たに登録された患者および新たに減量が必要となった患者が対象である。

- 1) GOG 試験においては、Jelliffe 式に代わり Cockcroft-Gault 式を使用する。
- 2) 今後は血清クレアチニン値について“IDMS”から“Non-IDMS”への変換は実施しない。
- 3) GOG ウェブサイトのカルボプラチン計算ツールは更新されている。投与量変更が必要な際(下記参照)は、従前のカルボプラチン投与量計算ツール (Jelliffe 式および“IDMS”から“Non-IDMS”への変換をする計算ツール) もウェブサイトにあるので使用可能である。

#### カルボプラチン投与量：

- 1) カルボプラチン投与量は、Cockcroft-Gault 式を用いて計算した GFR 値をカルバート式に代入して目標とする AUC になるように計算する。
- 2) カルボプラチンの初回投与量は GFR 値を用いて計算されなければならない。CTCAE Grade2 以上の腎毒性 (血清クレアチニン $>1.5\times$ ULN) またはプロトコルで規定された有害事象による投与量変更が必要な状況とならない限り、その後の毎サイクルにおいてカルボプラチン投与量の再計算を行う必要はない。
- 3) カルボプラチン投与量は、ベースラインの患者の体重に基づき、試験期間中を通して同量である。しかしながら、ベースラインから 10%以上の体重変動があった場合には再計算を行う。
- 4) 血清クレアチニン低値 (0.7mg/dl 未満) の患者は、最低値の 0.7mg/dl を使用してクレアチニクリアランスを推定しなければならない。
- 5) 術後 12 週以内に化学療法を開始する試験では、術前 (手術日より 4 週以内) の血清クレアチニン値の方がベースラインの値より妥当な値 (高い値) であった場合には、術前の血清クレアチニン値から計算した推定 GFR を用いることも可能である。

#### カルバート計算式：

$$\text{カルボプラチン投与量 (mg)} = \text{target AUC (mg/ml}\times\text{min)} \times (\text{GFR}+25)$$

注意：GFR は上記計算式により求められ、125ml/min を超えることは許容されない。

$$\text{最大カルボプラチン投与量 (mg)} = \text{target AUC (mg/ml}\times\text{min)} \times 150\text{ml/min}$$

最大カルボプラチン投与量/body は以下の通り：

AUC6=900mg

AUC5=750mg

AUC4=600mg

本プロトコルでは、GFR とクレアチニクリアランスを同等と考える。クレアチニクリアランス (ml/min) は、Cockcroft-Gault 式を用いて以下の式から計算する。

$$\text{クレアチニンクリアランス (ml/min)} = \frac{[140 - \text{年齢(歳)}] \times \text{体重(kg)} \times 0.85}{72 \times \text{血清クレアチニン値(mg/dl)}}$$

注意：

1) 体重の単位はキログラム (kg)

- a. それぞれの患者について、Body Mass Index (BMI) を計算しなければならない。BMI の計算式は以下の URL にて入手可能である。 <http://www.nhlbisupport.com/bmi/>
- b. BMI25 未満の患者においては、推定 GFR の算出に実測体重を使用すべきである。
- c. BMI25 以上の患者においては、推定 GFR の算出に調整体重を使用すべきである。
- d. 調整体重の計算式：  
理想体重 (kg) = (((身長 (cm) / 2.54) - 60) × 2.3) + 45.5  
調整体重 (kg) = ((実測体重 - 理想体重) × 0.40) + 理想体重
- e. BMI25 以上の患者が現在、実測体重を用いた投与量で投与している場合は、次回の予定治療より調整体重にて投与量変更するものとする。

2) 上記の Cockcroft-Gault 式は、女性に限定して使用する。(0.85 という女性用の係数が含まれているため)

毒性による投与量再計算時の注意点：

- 1) 投与量変更時の血清クレアチニン値が前回計算時に使用した血清クレアチニン値より低かった場合には、前回の血清クレアチニン値 (高い値) を採用する。一方、前回計算時に使用した血清クレアチニン値よりも高かった場合には、現在の血清クレアチニン値 (高い値) を採用する。これにより、患者に投与されるカルボプラチン量はより低用量となる。
- 2) 投与量変更により算出されたカルボプラチン投与量 (mg) が、Cockcroft-Gault 式で新たに算出したことにより、同一患者のこれまでのカルボプラチン投与量 [Jelliffe 式および IDMS から “non-IDMS” への変換 (適用される場合) にて算出したもの] より高くなった場合には、前回の投与量と同じ方法 [Jelliffe 式および IDMS から “non-IDMS” への変換 (適用される場合) ] を使用して投与量を再度計算する。この目的のために GOG ウェブサイトは従前のカルボプラチン投与量計算ツールも利用可能としている。これにより、患者に投与されるカルボプラチン量はより低用量となる。

### Ⅲ. 同意説明文書

# 同意説明文書

## 対訳版

**GYNECOLOGIC ONCOLOGY GROUP**  
**婦人科腫瘍学グループ (GOG)**  
**SUGGESTED PATIENT INFORMATION/INFORMED CONSENT**  
**(推奨版)患者用説明文書 / 同意書**

**TITLE OF RESEARCH PROJECT: A PHASE III RANDOMIZED CONTROLLED CLINICAL TRIAL OF CARBOPLATIN AND PACLITAXEL (OR GEMCITABINE) ALONE OR IN COMBINATION WITH BEVACIZUMAB (NSC #704865, IND #113912) FOLLOWED BY BEVACIZUMAB AND SECONDARY CYTOREDUCTIVE SURGERY IN PLATINUM-SENSITIVE, RECURRENT OVARIAN, FALLOPIAN TUBE AND PERITONEAL PRIMARY CANCER. NCI-SUPPLIED AGENTS: BEVACIZUMAB (NSC #704865, IND #113912) (10/01/12)**  
NCI Version 07/12/13

プラチナ感受性の再発卵巣癌、原発性腹膜癌および卵管癌に対する二次的腫瘍減量手術の有効性、およびカルボプラチンとパクリタキセル (またはゲムシタビン<sup>\*1</sup>) の併用療法にベバシズマブを併用維持療法として使用した場合の有効性を検討するランダム化第Ⅲ相比較臨床試験

NCI による薬剤提供：ベバシズマブ (NSC#704865, IND#113912) (10/01/2012)

NCI 承認日：07/12/13

**PRINCIPAL INVESTIGATOR:**

当院におけるこの研究の主任研究者： 藤原 恵一

<sup>\*1</sup> 日本での注意 (追記) : 日本の医療機関ではゲムシタビンは使用しません。

**GENERAL**  
一般的事項

This is a clinical trial, a type of research study. Your study doctor will explain the clinical trial to you. This consent form explains why this research study is being performed and what your role will be if you choose to participate. This form also describes the possible risks connected with being in this study. After reviewing this information with the person responsible for your enrollment, you should know enough to be able to make an informed decision on whether you want to participate in the study.

これは臨床試験という「研究」です。臨床試験の内容については、担当医師よりあなたに説明いたします。

この同意説明文書では、今回の研究の実施理由、そして参加する場合のあなたの役割について説明します。また、この試験参加に関連して起こり得るリスクについても説明します。あなたが臨床試験に参加するかどうかに関係する人とこの内容を確認し、試験に参加するかどうかについて詳細な情報を得た上で決断できるように、十分に理解する必要があります。

Clinical trials include only people who choose to take part. Please take your time to make your decision about taking part. You have also been told that you have the option not to participate. You may discuss your decision with your friends and family. You can also discuss it with your health care team. If you have any questions, you can ask your study doctor for more explanation.

GOG-0213\_IC 対訳版\_ver.7.0\_20130906

臨床試験は、試験への参加に同意された方のみを対象としています。参加されるかどうかは、時間をかけて検討して下さい。臨床試験には参加しないという選択もあります。ご友人やご家族、あるいは、治療にあっている医療スタッフに相談されるのもよいでしょう。もし質問がございましたら、担当医師までお尋ねください。

This study is being carried out under the sponsorship of the Gynecologic Oncology Group (GOG); an organization dedicated to clinical research in the field of gynecologic cancer. The GOG is funded by the Federal Government through the National Cancer Institute (NCI). The GOG will also receive support for this study from Genentech.

この研究は婦人科がん領域の臨床研究を専門に行なう、婦人科腫瘍グループ（GOG）が実施するものです。GOGは米国国立癌研究所（NCI）を通してアメリカ政府から資金援助を受けています。また、GOGはこの試験を実施するにあたりジェネンテックからも支援を受けています。

**You are being asked to take part in this study because you have ovarian, fallopian tube or peritoneal primary cancer that has come back after your original treatment.**

あなたは卵巣癌、卵管癌、または原発性腹膜癌の最初の治療を受けた後に病気が再発したことから、この試験への参加をお願いしています。

WHY IS THIS STUDY BEING DONE? (08/04/08) (06/22/09) (08/29/11) (12/19/11) (10/01/12)

**この研究は何のために行われるのですか？**

Standard treatment for your type of cancer usually consists of two chemotherapy drugs, carboplatin and paclitaxel or carboplatin and gemcitabine, which are given every three weeks for a total of six treatments. Chemotherapy is given to control the growth of your cancer and to lower the chance of it coming back. Treatment with chemotherapy has been found to be effective, but long-term cure is uncommon. Many patients will eventually develop recurrent cancer and need additional treatment.

あなたのような癌のタイプに対する標準的な治療では、通常、カルボプラチンとパクリタキセル、またはカルボプラチンとゲムシタビン<sup>1</sup>という2つの化学療法薬を3週ごとに計6回投与します。癌の増殖を抑え、その再発リスクを低下させる目的で化学療法を行います。化学療法による治療が有効であることはわかっていますが、それによって長期的な回復がもたらされることはまれです。多くの場合は、いずれ再発が確認され、追加の治療が必要になります。

A newer drug, called bevacizumab, has recently been approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) for use in combination with chemotherapy in patients with colon and lung cancer that has spread to distant sites in the body. The bevacizumab being provided in this study is for

investigational use only and is not the commercially marketed product. The commercially available bevacizumab is marketed under the name of Avastin.

ベバシズマブと呼ばれる新しい薬が、最近、米国食品医薬品局（FDA）の承認を受け、離れた部位に癌が転移している大腸癌および肺癌患者に対して、化学療法と併用して用いることができるようになりました。今回の試験で用意されているベバシズマブは研究目的に限って使用されるもので、市場で流通している商品ではありません。流通しているベバシズマブの商品名は、「アバスチン」です。

Bevacizumab is thought to work by blocking the effect of Vascular Endothelial Growth Factor, (VEGF) a protein made by tumors which can stimulate growth of tumor cells as well as blood vessels in and around tumors in some patients. Bevacizumab has been given alone on a clinical trial for patients with ovarian and primary peritoneal cancer whose tumors have recurred (come back). Approximately 18% of the 62 patients' tumors have shrunk, and 39% have not grown in at least six months.

ベバシズマブは、血管内皮細胞増殖因子（VEGF）の働きをじゃますることによって効果を発揮すると考えられています。VEGF は腫瘍によって作られるタンパク質の一種で、腫瘍やその周囲の血管だけでなく腫瘍細胞の増殖も促進することがあります。再発した卵巣癌や原発性腹膜癌患者を対象に実施された臨床試験では、ベバシズマブが単独で投与されました。腫瘍は、62人の患者のうち約18%で縮小し、39%では少なくとも6か月間以上増殖しませんでした。

In this study, you will be able to choose whether or not to receive bevacizumab with your paclitaxel and carboplatin or gemcitabine and carboplatin treatment. If you elect to receive bevacizumab, you will receive it every three weeks beginning with the second cycle of therapy and you will continue to receive bevacizumab alone after therapy every three weeks as long as there is no evidence that your tumor is growing or you experience unacceptable side effects.

この試験では、あなたはパクリタキセルとカルボプラチン、またはゲムシタビン<sup>1</sup>とカルボプラチンの化学療法に加え、ベバシズマブの投与を受けるかどうかを選択することができます。あなたがベバシズマブの治療を選択した場合には、癌が大きくなったり、許容できないような副作用が起きるまで、2サイクル目の治療から3週毎のパクリタキセルとカルボプラチンの化学療法に加えてベバシズマブを投与し、その後、維持療法としてベバシズマブ単独の投与を3週毎に受けることになります。

The primary purpose of this study is to determine if a second surgery to remove tumor followed by chemotherapy can increase the time that you remain disease free. If your doctors feel that you are a good candidate for the second surgery you will be randomized to have surgery or not.

この試験の主要な目的は、腫瘍を取り除く2回目の手術後に化学療法を行うことによって、あなたの無病期間を延長することができるかどうかを判断することです。2回目の手術の補であると担当医師が判断すると、「ランダム化」という方法によって、手術を受けるか受けないかのいずれかに割り付けられます。

Randomization means that you are put into a group by chance. A computer program will place you in one of the study groups. Neither you nor your doctor can choose the group you will be in. You will have an equal chance of being placed in either group. If you are randomized to receive the surgery it will be performed before you are given chemotherapy. Chemotherapy will not be given until you recover from the surgery which could take up to six weeks.

ランダム化とは、あるグループに自動的に割り付けることです。コンピューターのプログラムによって、試験グループのうちのいずれかに割り付けします。あなたがどのグループに入るかについては、あなたも担当医師も選ぶことができません。どのグループに割り付けられる可能性も同じです。ランダム化で手術を受けるようになった場合は、化学療法を受ける前に手術を行います。手術から回復するまでおおよそ 6 週間ほどかかりますが、それまで化学療法は行われません。

Another purpose of this study is to test samples of your blood, some of your tumor if left over from a previous surgery, and some of your tumor and normal tissue if left over from surgery performed as part of this study. The purpose of this research is to determine if this testing can be used in the future to determine which patients may respond to treatment, have side effects or have a good prognosis.

この試験のもう 1 つの目的は、血液、以前の手術で切除した腫瘍が残っている場合はその一部、この試験の一環として行う手術で採取する腫瘍と正常組織が残っている場合はその一部を検査することです。この研究の目的は、どの患者が治療に効果を示すか、副作用を生じるか、予後良好となるかを調べるために、これらの検査方法が将来利用できるかどうかを判断することにあります。<sup>\*2</sup>

<sup>\*2</sup> 日本での注意 (追記) : 日本の医療機関は、組織と血液を使用する部分の研究には参加しません。

#### HOW MANY PEOPLE WILL TAKE PART IN THE STUDY? (08/29/11) (12/19/11)

この試験に何人の人が参加するのですか？

About 360 people will take part in this study.

約 360 人<sup>\*3</sup>がこの試験に参加する予定です。

<sup>\*3</sup> 日本での追記 : この試験の対象となる「再発卵巣がん、原発性腹膜がんおよび卵管がん」の中で手術が治療の選択肢とならない患者さまの数は予定された人数に達しました。2011 年 8 月より、手術が治療の選択肢となる患者さまのみに参加が限定されました。ここに記載されている 360 人とは、手術が治療の選択肢となる患者さまの参加予定人数です。

#### WHAT WILL HAPPEN IF I TAKE PART IN THIS RESEARCH STUDY? (06/22/09)

この研究に参加すると、どんなことがあるのですか？

Before you begin the study

試験開始前



You will need to have the following exams, tests or procedures to find out if you can be in the study. These exams, tests or procedures are part of regular cancer care and may be done even if you do not join the study. If you have had some of them recently, they may not need to be repeated. This will be up to your study doctor.

次の検査を受けていただき、その結果によって、試験にご参加いただくための基準を満たしているかどうかを判断させていただきます。これらの検査はがん治療の一部として通常実施されているものであり、この試験への参加を問わず、実施されています。したがって、最近行った検査と重複している場合には、再度行う必要がない検査項目もあるかもしれません。この判断は担当医師が行います。

- History and physical examination which will include blood pressure measurement and may include pelvic examination.
  - Blood tests to assess blood cell counts; liver, kidney and blood clotting function; blood mineral levels; CA-125 levels.
  - Urine test sample for urine protein level.
  - If able to become pregnant, a urine test sample to make sure that you are not pregnant.
  - Electrocardiogram (EKG)
  - Chest X-Ray
  - CT scan or MRI scan will be obtained prior to treatment.
- 
- 病歴および身体検査（血圧測定が含まれます。内診が含まれることもあります）
  - 血液検査：血球数、肝臓・腎臓および血液凝固機能、血中電解質、CA-125を調べます
  - 尿検査：尿蛋白を調べます
  - 妊娠の可能性がある場合には、妊娠していないことを確認する血液検査を行います
  - 心電図（EKG）
  - 胸部X線
  - CTスキャンまたはMRIを治療開始前に行います

**During the study – Pre-Treatment (Prior to Surgery/Prior to Chemotherapy), During Chemotherapy Phase and During Maintenance/Surveillance Phase**

**試験の期間－治療前（手術前／化学療法前）、化学療法段階の期間、維持／監視段階の期間**

If the exams, tests and procedures show that you can be in the study, and you choose to take part, you will participate in the informed consent process. Your study doctor will answer any questions you may have and you and your doctor will sign and date the informed consent document (ICD). You will receive a signed copy of the ICD, and copies will be retained in your medical record and the study regulatory binder. Once the consent process is completed, then you will need the following tests and procedures before beginning treatment, and periodically during chemotherapy phase and maintenance/surveillance phase. They are part of regular cancer care.

診察、検査、処置によりあなたがこの試験に参加できることが判明し、参加の意思をもたれましたら、インフォームド・コンセント（十分な情報提供に基づいた上での同意）が重要になります。質問がある場合は担当医師がその質問にお答えし、最終的にあなたと担当医師は同意書（ICD）に署名し、日付を記入します。署名済み ICD の写しの 1 部はあなたが受領し、残りの写しはあなたの診療記録と試験ファイルに保管されます。

同意の手続きが完了した後、治療の開始前、および化学療法と維持療法および追跡期間中定期的に、以下の検査と処置が必要になります。これらは通常行われる癌治療の一部でもあります。

- Periodic history and physical examination which will include blood pressure measurement and may include pelvic examination.
- Electrocardiogram (EKG) and chest x-ray or CT scan or MRI scan. These observations will be repeated prior to chemotherapy, if you are randomized to surgery..
- Detectable tumor will be measured periodically by CT scan or MRI scan.
- Periodic blood testing for CA-125 level. CA-125 is a blood test that is generally performed for patients with your type of cancer to monitor the effectiveness of treatment.
- Periodic blood tests to assess blood cell counts; liver and kidney function; blood mineral levels.
- If you are on a blood thinner medication, then periodic blood tests to assess clotting function will be obtained along with other periodic blood tests listed above.
- If you have a history of hearing loss, then a hearing test will be performed before the first treatment and possibly during other times in the study if your physician feels it is necessary for monitoring your safety.
- If you agree to participate in the laboratory testing part of this study, at the time of your surgery your doctors will take a small piece of your tumor and a small blood sample that would not be needed for diagnosis.
- If you are randomized onto the surgical arm and have any opening in the skin such as an incision made for your recent cancer surgery, you will undergo an examination of the incision to make sure there is no evidence of infection or healing problem prior to chemotherapy.
- 定期的な病歴および身体検査（血圧測定が含まれており、内診を行うこともあります）。
- 心電図（EKG）および胸部 X 線、または CT スキャンもしくは MRI。無作為化によって手術群に割り付けられる場合は、化学療法前にこれらの観察をもう一度行います。
- 検出可能な腫瘍については、CT スキャンまたは MRI で定期的に測定します。
- CA-125 の定期的な血液検査。CA-125 は、治療の有効性を測定するためにあなたと同じ癌のタイプの患者に対して一般的に行われる血液検査です。
- 血球数、肝臓と腎臓の機能、血中電解質レベルを評価するための定期的な血液検査。
- 抗凝固剤の投薬を受けている場合は、上記の定期的な血液検査に加えて、凝固機能を評価するための定期的な血液検査を行います。
- 難聴の既往がある場合、担当医師が安全性を観察する必要があると判断すれば、試験の初回治療の前、場合によっては試験中の他の時点で聴力検査を実施します。

- この試験の臨床検査部門への参加に同意する場合は、手術の際に、担当医師は診断に必要なと思われる腫瘍小片と少量の血液サンプルを採取します。(この部分は日本では行なわれません)
- 無作為化によって手術群に割り付けられ、かつ、最近の癌の手術でできた切開創など皮膚に開口部がある場合は、化学療法の前に、感染症や治癒に問題がないことを確認するために、切開創の診察が行われます。

You will need these tests and procedures that are part of regular cancer care. They are being done more often because you are in this study. (10/01/12)

通常の癌治療としてこれらの検査や処置は行われています。この試験に参加しているということから、検査や処置は頻繁に実施されます。

- Blood pressure monitoring will occur immediately after the first treatment with bevacizumab for at least the first week. If and when weekly monitoring is necessary, you may do this at home and provide the results to the study doctor or study nurse if you wish, as long as the study doctor feels this is safe and practical.
- Periodic urine test samples for urine protein level.
- Toxicity Assessments.
- 血圧測定は、ベバシズマブの初回治療後直ちに実施し、少なくとも1週間は観察します。週1回の観察が必要な場合は、担当医師が安全でさしつかえないと判断すれば、あなたの希望で、自宅で血圧測定を行い、担当医師または担当看護師にその結果を伝えることもできます。
- 尿タンパク質を調べるための定期的な尿検査
- 副作用の評価

The two possible chemotherapy combinations are as follows:

2通りの化学療法併用療法について以下に説明します：

If you choose to receive bevacizumab, you will receive the standard treatment of carboplatin and paclitaxel or gemcitabine IV with the addition of an experimental drug called bevacizumab given every three weeks (IV). You will continue to receive this treatment for a total of six cycles as long as your cancer does not get worse and you do not experience unacceptable side effects. If your cancer goes away while you are receiving treatment you will be given two more cycles of treatment up to a possible total of eight cycles. Following this therapy, you will continue to receive the bevacizumab every three weeks as long as your cancer does not get worse and you do not experience unacceptable side effects.

ベバシズマブの投与を受けることを選択した場合には、あなたは静脈内投与によるカルボプラチンとパクリタキセルまたはゲムシタビン<sup>1</sup>の標準治療に加え、ベバシズマブと呼ばれる試験薬を3週毎に投与されます（静脈内投与）。癌が大きくなったり、許容できないような副作用が発生しない限り、合計6サイクルの治療を受けます。あなたが治療を受けている間

にあなたの癌が消えた場合には、最長 8 サイクルまでとして、2 サイクル追加します。この化学療法の後、あなたは、癌が大きくなったり、許容できないような副作用が発生するまで、ベバシズマブを 3 週毎に投与し続けます。

If you choose not to receive bevacizumab you will receive the standard treatment which is carboplatin and paclitaxel or gemcitabine given every three weeks IV (intravenous). The study drugs will be given every 21 days (one study cycle). (Gemcitabine will be given on day 1 and day 8 every 21 days.) You will continue to receive this treatment for a total of six cycles (18 weeks) as long as your cancer does not get worse and you do not experience unacceptable side effects. If your cancer goes away while you are receiving treatment you will be given two more cycles of treatment up to a possible total of eight cycles (24 weeks). After treatment is stopped you will be observed for signs or symptoms that your cancer has come back at which time your doctor will discuss with you the most appropriate next type of therapy.

ベバシズマブの投与を受けないことを選択した場合は、カルボプラチンとパクリタキセルまたはゲムシタビン<sup>1</sup>の 3 週毎の静脈内投与による標準治療を受けます。試験薬は、21 日（試験サイクル 1 回）毎に投与されます。（ゲムシタビン<sup>1</sup>は 21 日毎に 1 日目と 8 日目に投与されます。）癌が悪化しておらず、かつ、許容できないほどの副作用がなければ、この治療を合計 6 サイクル（18 週間）受け続けることとなります。治療中に癌が消滅すれば、合計 8 サイクル（24 週間）に達するまで、さらに 2 サイクルの追加治療を受けます。治療終了後は、癌が再発した徴候や症状が認められないか経過観察いたします。再発時には、次の段階の最も適した治療法について担当医師がご説明いたします。

You will be asked to give permission to provide two teaspoons of blood for this research study. This is not part of regular care and is being done only because you are in this study. You can still participate in this study if you do not give permission for your blood to be collected and used for this research study. If you are randomized onto the surgical arm you will be asked to give permission to provide additional specimens for this research study including four more teaspoons of blood, samples of your tumor if left over from a previous surgery, and some of your tumor and normal tissue if left over from surgery performed as part of this study. You can still participate in this study if you do not give permission for your specimens to be collected and used for this research study. For more information on this optional research, please see the last three sections of this document. One section provides general information about the collection and use of specimens for research. Another section describes specific information about the use of specimens for this research study. The last section focuses on issues regarding the use of your specimens for future research.

あなたは、この調査研究のためにスプーン 2 杯分の血液提供の承諾を求められます。これは通常の癌治療の一環ではなく、この試験に参加しているということで新たに依頼されるものです。この調査研究のために血液の採取や使用を承諾しなくても、この試験に参加することはできます。もしもあなたが、手術群にランダム化割付をされたら、この調査研究のために追加で検体提供についてお願いいたします：スプーン 4 杯分の血液、以前の手術で切除した腫瘍が残っている場合はその組織サンプル、この試験の一環として実施する手術で採取する腫瘍および正常組織が残っている場合はその一部。この調査研究のために検体の採取や使用

を承諾しなくても、この試験に参加することはできます。この付随研究に関する詳しい情報については、この説明書の最後の 3 章を参照してください。その最初の章では、研究のための検体採取とその使用についての一般的な情報を記載しています。次の章では、この調査研究のための検体使用についての具体的な情報を説明しています。最後の章では、将来の研究のためにあなたの検体の使用に関する問題を中心に説明しています。<sup>\*2</sup>

<sup>\*2</sup> 日本での注意 (追記) : 日本の医療機関は、組織と血液を使用する部分の研究には参加しません。

## QUALITY OF LIFE 生活の質

We want to know your view of how your life has been affected by cancer and its treatment. “Quality of life” looks at how you are feeling physically and emotionally during your cancer treatment. It also looks at how you are able to carry out your day-to-day activities.

癌とその治療によってあなたの生活がどのような影響を受けたのか意見を伺いたいと思います。「生活の質」の章では、癌の治療中、あなたが身体的・心理的にどのように感じているかに注目します。また、あなたが日常生活をどのように営むことができるのかについても調べます。

This information will help doctors better understand how patients feel during treatments and what effects the medicines are having. In the future, this information may help patients and doctors as they decide which medicines to use to treat cancer.

この情報によって、医師は、治療中に患者はどのように感じるのか、薬はどのような効果を及ぼしているのかについて、よりよく理解することになります。将来、患者と医師が癌の治療にどの薬を使用するか決める際に、この情報が役に立つことがあります。

You will be asked to complete a quality of life questionnaire at the following time points: prior to starting chemotherapy, prior to cycle 3 (6 weeks after starting chemotherapy), prior to cycle 6 (12 weeks after starting chemotherapy), 6 months after starting chemotherapy and 12 months after starting chemotherapy. In addition if you are randomized to the second tumor reductive surgery, you will be asked to complete this questionnaire before your surgery. It takes about 10-25 minutes to fill out each questionnaire.

あなたは、以下の時点で生活の質質問票のすべての項目に記入するように求められます：化学療法開始前、3 サイクル目の前（化学療法開始から 6 週間後）、6 サイクル目の前（化学療法開始から 12 週間後）、化学療法開始から 6 カ月後、化学療法開始から 12 カ月後。さらに、無作為化によって 2 回目の腫瘍細胞縮小手術に割り付けられる場合は、手術前にこの質問票のすべての項目に記入するように求められます。1 回の質問票の記入には、約 10～25 分ほどかかります。

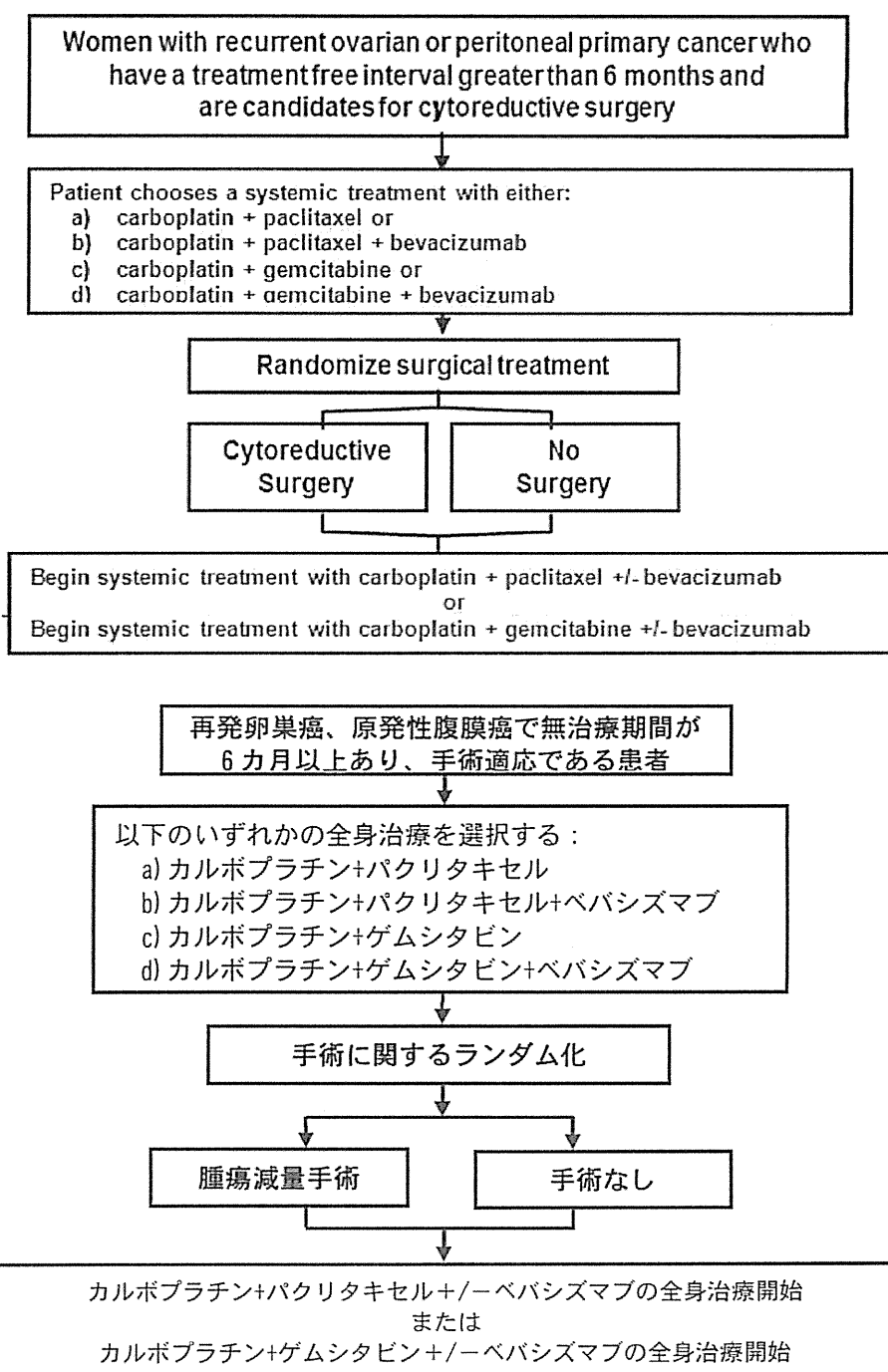
If any questions make you feel uncomfortable, you may skip those questions and not give an answer.

答えたくない質問がある場合は、その質問に答える必要はありませんので、次の質問に進んで下さい。

Study Plan (08/29/11)(10/01/12) (08/19/13)  
 試験計画

Another way to find out what will happen to you during the study is to read the chart below. Start reading at the top and read down the list, following the lines and arrows.

試験中あなたに何が起こるのかを知るもう一つの方法は、次のチャートを読むことです。一番上から読み始め、線と矢印に従って表の下に向かって読んでいきます。



<b><i>Chemotherapy Regimen*</i></b>	<b><i>Schedule</i></b>	<b><i>Maintenance Regimen</i></b>
Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> Carboplatin AUC 5	Every 21 days up to 8 Total Treatments	None
Gemcitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> 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 21 days until progression or toxicity precludes further treatment.
Gemcitabine 1000 mg/m <sup>2</sup> d1 & d8 Carboplatin AUC 4 day 1	Every 21 days up to 8 Total Treatments	None

<b>化学療法*</b>	<b>スケジュール</b>	<b>維持療法</b>
パクリタキセル 175 mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> 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
ゲムシタピン* <sup>1</sup> 1000 mg/m <sup>2</sup> (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
ゲムシタピン* <sup>1</sup> 1000 mg/m <sup>2</sup> (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<sup>†</sup>、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