

축적됩니다.

이 임상 실험에 대한 비용 연구 참여 여부를 스스로 결정해 주십시오.

이 임상 실험에 참여하기로 결정하는 경우, 다양한 검사 및 증상 관찰이 정기적으로 실시됩니다. 이 임상 실험에는 의사의 검진, 혈액 검사, 소변 검사, CT 및 MRI와 같은 영상 검사는 물론 삶의 질(QOL) 설문 조사 등이 포함됩니다. 이 모든 검사는 이러한 치료의 효과 및 안전성을 조사하기 위해 실시하는 것입니다. 삶의 질 설문 조사 이외의 검사들은 이 임상 실험에 참여하지 않는 경우라도 필요한 일반적 검사입니다. 임상 실험에서 혈액 검사나 영상 검사를 약간 더 자주 받을 수도 있는데, 이는 부작용이 발생하는 경우 이러한 검사를 더 자주 실시하기 때문입니다. 임상 실험 종료 후에는 일반적인 암 치료 후와 마찬가지로 장기간의 추적 관찰을 정기적으로 실시합니다.

이 실험은 수술로 절제한 조직 내에 상피성 난소암, 난관암, 또는 일차성 복막암이 있는 환자를 대상으로 합니다. 이러한 이유로 얇은 암 조직 절편을 슬라이드 형태로 제출하면 중앙 병리위원회의 전문가들이 진단을 다시 한 번 확인하게 됩니다.

5. 임상 실험이 중단되는 경우

부작용 또는 기타 장애로 인해 임상 실험을 계속할 수 없는 경우, 임상 실험 참여가 중단됩니다. 부작용으로 인해 임상 실험이 중단되는 경우, 부작용이 사라질 때까지 정기적 검사와 관찰이 시행됩니다. 또한 필요한 만큼 부작용에 대한 적절한 치료를 시행합니다. 종양에 대한 화학요법이 기대한 만큼 효과가 없을 수 있으며, 종양이 치료 중에 자랄 수도 있습니다. 그러한 경우 임상 실험이 중단되며 다른 적절한 치료를 시행합니다.

예상되는 부작용

암세포는 세포 증식 조절에 대한 이상 기능이며, 건강한 세포에 비해 더 빠르게 증식하는 특징이 있습니다. 항암 약물은 암세포의 이러한 특징을 이용해 암세포를 목표로 공격합니다. 그러나 일부 건강한 세포도 빠르게 성장할 수 있고, 이 경우 건강한 세포에 대한 항암 약물의 효과로 인해 부작용이 발생합니다. 일반적인 예는 골수의 조혈 세포와 모근의 세포입니다. 개별 환자에게서 부작용이 나타나는 방식은 매우 다양해서 그 전에 각 환자가 어떠한 부작용을 겪게 될지 미리 예측하는 것은 불가능합니다.

따라서 환자의 상태를 관찰하면서 조심스럽게 치료를 수행해야 합니다.

일반적으로 발생할 것으로 예상되는 주요한 부작용은 다음과 같습니다.

◆백혈구 및 호중구와 같은 혈액 세포 감소:

백혈구(또는 호중구)의 감소가 심한 경우 약물(G-CSF 제제)을 주입하여 백혈구(호중구)를 증가시킬 수 있습니다. 백혈구(또는 호중구)의 감소는 발열을 동반하거나 감염 위험 증가로 이어질 수 있습니다. 치료 기간 중 신체 변화(특히 열)를 겪는 경우에는 즉시 연락해 주십시오. 감염이 발생한 경우에는 항생제를 사용하게 됩니다.

◆빈혈 또는 혈소판 감소:

빈혈이 심각한 경우에는 무기력, 피로, 경미한 두통이 있을 수 있습니다. 또한 혈소판에는 혈액 응고 기능이 있기 때문에 혈소판이 감소하면 쉽게 출혈이 일어나게 됩니다. 이러한 증상이 심각한 경우에는 수혈이 필요할 수 있습니다.

◆탈모: 이는 사람에 따라 다양하지만 일부 환자는 가발이 필요할 정도로 탈모가 심해질 수 있습니다. 치료가 종료된 후에는 모발이 다시 자라게 됩니다.

◆식욕 감퇴, 전신 불쾌감, 흉조, 구역 및 구토가 발생할 수 있습니다. 이러한 증상은 투약을 중단한 후에 사라집니다. 그러나 구역 및 구토는 약물을 사용하여 완화할 수 있습니다.

◆또한, 간 기능 변화 및 신장 기능 저하가 발생할 수 있습니다.

◆항암 약물 치료는 급성 백혈병과 같은 2차 암을 발생시킬 위험을 증가시키는 것으로 알려져 있습니다.

또한 파클리탁셀의 부작용으로 근육통과 관절 통증이 발생할 수 있습니다. 이러한 부작용은 진통제로 호전될 수 있습니다. 또한 손가락과 발가락 끝의 무감각이 발생할 수 있습니다. 무감각에는 한약 제제(우차신기환 및 감조작약탕)를 사용할 수 있지만 이러한 증상이 일상 활동에 영향을 미치는 경우에는 파클리탁셀을 중단할 수 있습니다. 이러한 부작용은 상대적으로 종종 관찰됩니다. 또한 다음의 부작용은 발생 빈도는 낮지만 발생할 수 있습니다: 두드러기, 알레르기 반응, 부정맥과 같은 이상 맥박, 설사, 구내염, 미각 변화, 두통, 혈액 내 중성지방 증가, 감정 변화, 피부 장애(약물 용액 투여 중 혈관에서 썬 경우), 시각 변화(시야가 흐려짐 등), 뇌부종, 경련 등. 이 외에도 발생률은 알려지지 않았지만 간질성 폐렴이 발생할 수도 있습니다. 간질성 폐렴은 여러 약물로 유발되는 폐의 염증으로 치료 저항성인 경우가 많아 사망으로 이어질 수 있습니다. 임상 실험 기간 중 호흡 곤란 및 기침과 같은 증상에 대해 주의 깊게 관찰할 것입니다.

상대적으로 종종 관찰되는 카보플라틴의 부작용은 백혈구 및 호중구 감소와 빈혈입니다. 기타 가능한 부작용은 다음과 같습니다: 알레르기 반응, 식욕 감퇴, 설사, 변비, 구역, 복통, 피부 발진, 미각 변화, 시각 변화, 손/발 무감각, 경련, 귀울림(이명), 청력 감퇴, 청력 손실, 발열, 신장 또는 간 기능 저하, 구내염 등. 이 외에도 발생률은 높지 않지만 간질성 폐렴이 발생할 수 있습니다.

정맥 내 파클리탁셀 투여 및 복강 내 카보플라틴 투여 혼합 요법의 부작용으로 복부로 삽입하는 약물의 자극으로 인한 복통을 경험할 수 있습니다. 증상은 진통제로 억제할 수 있으나 증상이 심각할 경우에는 치료를 변경할 수 있습니다. 또한 매우 드문 경우이기는 하지만 복강 내 투여 장치 삽입으로 인한 복막염 또는 장 전공이 발생할 수 있습니다. 그러한 경우에는 즉시 적절한 조치를 실시하게 됩니다. 발생할 수 있는 다른 부작용에는 전에 개별 약물에 관해 열거한 내용이 포함됩니다.

복강 내 투여와 관련한 부작용에는 다음이 포함됩니다. 복강 내로 약물을 반복적으로 투여하기 위해 투여 장치라 불리는 장치를 피부 아래에 삽입하게 됩니다. 이는 복강 내 투여 그룹에 배정된 환자에게만 최초 수술 종료 직전에 삽입되게 됩니다. 삽입 기법은 어렵지 않지만 간혹 혈종이 생길 수도 있습니다. 이 외에도 복수, 또는 복강 내로 주입된 생리 식염수나 약물이 포트로 역류할 수 있습니다. 카보플라틴이 피하층으로 역류하거나 포트에서 새는 경우, 스테로이드 투여와 같은 조치를 취해야 할 수 있으나 심각한 문제로 되는 경우는 매우 드뭅니다.

투여 장치는 피하 지방에 삽입되기 때문에 삽입 부위가 약간 찌를 수 있습니다. 불편함이나 경미한 통증을 경험할 수 있으나 이는 시간이 흐르면서 사라졌습니다. 장치에 주사 바늘을 삽입할 때는 감염을 유발할 수 있기 때문에 조심스럽게 행해야 합니다. 장치 위치의 심한 통증 및 감염의 경우와 같이 신체 내부에 장치를 유지하는 적절하지 않을 경우에는 장치를 제거합니다.

투여 장치 끝의 카테터 주변에 장관이 달라붙어 복강 내 주입이 불가능해지는 경우도 있습니다. 카테터 주변에 달라붙어 수술이 필요한 경우는 극히 드물지만, 복강 내 투여는 중단됩니다. 또한 수술 위치에 카테터 끝이 닿아 창자나 질 맹관의 봉합 부위에 구멍(천공)이 형성될 가능성이 있지만 드문 일입니다. 이러한 상황이 발생할 경우에는 복강 내 투여가 중단되며, 필요한 개복술을 실시해 천공된 위치를 복구하게 됩니다.

투여 장치는 대부분의 경우 신체 내에 장치가 영구적으로 남아 있더라도 문제를 일으키지 않는 재질로 만들어져 있습니다. 그러나 임상 실험 치료 후에는 제거할 수 있습니다. 장치는 대개 장치 부위에 대한 절개와 함께

국소 마취 후 제거합니다. 그러나 부드럽게 제거되지 못하거나 카테터가 장에 들러붙어 있다는 의심이 들 경우에는 전신 마취 하에서 개복술을 수행해야 합니다. 투여 장치 제거는 적절한 비용이 발생합니다.

이러한 부작용은 현재까지 보고된 부작용이며, 모든 환자들이 이러한 부작용을 경험하는 것은 아닙니다. 또한 이 치료에 사용되는 약물의 특성으로 인해 예기치 않은 부작용이 발생할 가능성도 있습니다. 주치의는 이러한 부작용에 대해 주의 깊게 관찰하고 필요 시 가능한 적절한 조치를 수행하게 됩니다. 이 치료 중 이상 증세를 경험할 경우에는 언제든지 주치의나 간호사와 상의하십시오.

기타 치료 방법

이 임상 실험에 참여하지 않기로 한 경우에는 다음의 치료 방법을 이용할 수 있습니다. 난소암에 대한 표준 치료는 수술 후 3주에 한 번 파클리탁셀과 카보플라틴을 정맥 내로 투여하는 것입니다. 이 임상 실험에 참여하지 않고도 표준 치료를 받을 수 있습니다. 약물에 대한 다른 선택 사항에는 시스플라틴 및 도세탁셀이 포함되며, 치료는 알레르기 발생 및 기타 부작용에 따라 선택할 수 있습니다. 방사선요법은 일반적으로 선택하지 않으나 상태에 따라 채택할 수 있습니다. 면역 요법 또한 치료 방법으로 채택할 수 있습니다.

이 임상 실험 참여로 인한 이점 및 약점

이 임상 실험에 참여하여 직접적인 이점이 있는지 여부는 알려지지 않았습니니다. 귀하의 주치의는 이 임상 실험에서의 치료가 심각한 부작용 없이 양의 진행 및 재발을 억제할 것이라 예상하고 있으나 반드시 그럴 것이라고 약속할 수는 없습니다.

이 임상 실험과 관련한 치료에는 이점과 약점이 모두 있습니다. 두 약물을 정맥 내로 투여하는 것의 이점 중 하나는 이 치료가 더욱 자주 사용되었기 때문에 어떠한 종류의 부작용이 나타나게 될지 예측하기가 더 쉽다는 점입니다. 다른 한편으로는, 복강 내 투여가 더 많은 부작용을 유발할 수 있지만 이는 통제할 수 있으며 더 나은 치료 효과를 볼 수 있습니다. 그러나 복강 내 투여의 경우 환자가 부작용을 경험하게 될 가능성이 더 많으며, 이는 정맥 내 투여에서는 거의 발생하지 않는 부작용으로(복통 또는 복막염) 잠재적인 약점이 될 수 있습니다.

그러나 이는 소규모의 임상 실험 결과 및 과거의 경험으로 간주하는, 그럴 가능성이 있는 정도의 추정치입니다. 이 임상 실험은 이 치료의 이점과 약점의 균형을 명확히 하기 위해 실시하는 것입니다.

이 단계에서 명확한 이점을 보장할 수는 없지만 이 치료와 관련한 효과 및 부작용에 대해 이 임상 실험을 통해 얻을 수 있는 정보는 향후 귀하와 유사한

질환이 있는 수많은 환자를 위한 치료에 활용될 것입니다.

이 임상 실험이 준수하는 지침

이 임상 실험은 의료 윤리의 원칙을 제시하는 헬싱키 선언을 준수하여 실시됩니다. 이 임상 실험은 국내 임상 실험에 대한 관련 윤리 지침 또한 준수합니다.

임상 실험 참여와 관련해 참여에 동의하지 않는다고 해서 불이익으로 이어지지 않으며, 자발적으로 결정해 주실 것을 요청합니다. 동의하지 않더라도 향후 치료나 서비스에 있어서 불이익을 받지 않습니다. 임상 실험 참여에 동의하지 않을 경우 주치의가 불쾌하게 여기거나 충분한 치료를 받지 못할 수 있다고 우려하실 수 있지만, 그러한 사례는 없습니다. 이 임상 실험에 참여하지 않기로 한 경우라도 주치의는 다른 치료 방법에 대해 설명해 줄 것이니 주치의와 충분히 논의해 주십시오.

동의를 추후 언제든지 철회할 수 있음

귀하께서는 언제든지 이 임상 실험에 대한 참여를 철회할 수 있습니다. 치료가 시작된 후에도 어떤 이유로든(부작용을 견딜 수 없는 이유 등) 참여를 철회할 수 있습니다. 주저하지 말고 주치의에게 말씀해 주십시오. 임상 실험이 중단되더라도 다른 적절한 치료가 제공될 것입니다.

그러나 임상 실험 치료 및 지정된 병원 방문을 계속할 수 없는 경우에는 이전부터 이 시점까지 수집된 자료가 사용됩니다. 또한 치료가 중단된 경우에는 암 재발 여부에 대해 추적 관찰을 위해 병원에 방문해야 합니다.

임상 실험 관련 정보

이 임상 실험에 사용되는 약물은 둘 다 이미 시판되고 있습니다. 임상 실험 참여 중 새롭고 의미 있는 정보가 얻어진 경우에는 귀하께서 실험 참여를 유지하시는 동안 확인된 정보를 제공합니다.

임상 실험의 최종 결과는 몇 년 후에 알 수 있습니다. 결과가 마무리되면 주치의가 임상 실험의 최종 결과에 대해 설명할 것입니다.

개인 정보 보호

귀하의 의료 기록 일부는 iPocc 임상 실험 협력 센터(일본, 도쿄, 미나토구, 시로칸, 5-9-1, 기타사토 대학 임상 약학 연구 센터)로 보내지게 됩니다. 협력 센터의 임상 실험 연구원이 귀하의 의료 정보가 담긴 기록을 볼 수 있지만 이

기록에는 개인 정보가 담기지 않습니다.

이 임상 실험이 적절하게 수행되고 있다는 것을 확인하기 위해 감사 및 감시원과 같은 지정된 직원이 기록을 볼 수 있습니다. 아니면 일본 후생노동성(MHLW)과 같은 정부 당국 대표자가 임상 실험에 대해 조사할 수 있습니다. 이 모든 경우에서 귀하의 개인 정보 및 사생활을 보호하기 위해 최선의 노력을 기울일 것입니다.

이 임상 실험에서 얻은 결과는 시행된 치료의 안전성 및 효과를 확인하기 위해 사용될 것입니다. 임상 실험 결과는 발표될 계획이 있으며 의학 회의 및 학술 저널에 소개될 것입니다. 그러나 연구 결과는 약 746명의 환자를 합쳐 보고되므로 개인 정보는 공개되지 않습니다.

부작용의 경우

치료는 주의 깊게 시행할 것이지만 귀하가 받은 치료와 관련해 임상 실험 중이나 실험 종료 후에 건강상의 위험이 발생할 가능성이 있습니다. 항암 약물의 효과를 조사하는 다른 임상 실험과 마찬가지로 원칙적으로는 귀하는 금전적 보상을 받지 않습니다. 그러나 부작용이 발생할 경우 적절한 치료를 제공하게 됩니다. 그러한 상황으로 인해 발생하는 비용은 환자의 부분적 본인부담금 지급과 함께 건강 보험에서 보장합니다.

이 임상 실험은 일본의 임상 실험 보험으로 보장됩니다. 일부의 경우 임상 실험에 대한 절차를 지정한 임상 실험 계획서를 따르지 않은 결과로 인해 손상을 입은 경우에는 보험으로 보상을 받게 됩니다. 임상 실험에 참여하는 도중 및 임상 실험이 완료된 후라도 실험에 참여함으로 인해 부상을 입었다고 생각되는 경우에는 의사에게 이야기하는 것이 중요합니다.

임상 실험 참여 피험자에게 요구되는 사항

임상 실험 기간 중 귀하의 안전은 물론 치료에 대한 적절한 평가를 위해 필요한 필수 검사에 협조해 달라는 요청을 드립니다. 또한 신체적 이상 상태를 경험할 경우에는 가능한 한 빨리 주치의로부터 치료를 받으십시오. 다른 병원에 다녀야 할 경우에는 임상 실험에 참여하고 있다는 사실을 알리고 이 기관의 주치의에게 외부 의사의 진찰을 받았다는 점을 알려주십시오. 다른 약물 처치를 받는 경우(처방전 없이 살 수 있는 약물 및 보충제 포함) 주치의에게 반드시 말씀해 주십시오. 이 임상 실험에 대해 궁금한 사항이 있는 경우에는 주저하지 말고 어느 때든 주치의에게 물어보십시오.

복강 내 투여 장치가 삽입된 피험자에게 요구되는 사항

극히 드문 경우지만 공항의 게이트와 같은 장소에 설치된 금속 탐지기에

감지될 수 있습니다. 진단 서류뿐만 아니라 복강 내 투요 장치가 삽입되었음을 나타내는 진료카드를 소지할 것을 권장합니다. 장치가 삽입되어 있는 동안 X선/MRI/CT와 같은 검사를 받는 것은 안전합니다.

이 임상 실험에 대한 윤리적 평가

이 임상 실험은 많은 의료 전문가가 철저하게 조사했습니다. 또한 이 임상 실험은 피험자의 권리 및 안전에 대한 보호할 책임을 가지는 임상실험 윤리심의위원회(IRB) 승인을 받았습니다. 임상 실험에 관련된 기관의 직원 또한 이러한 사항을 보호하기 위해 행동할 것입니다. 피험자의 권리에 관해 궁금한 사항이 있는 경우에는 아래 세부 사항으로 문의해 주십시오.

임상 실험 심의위원회 정보:

이름: _____
책임자: _____
주소: _____
웹 URL: _____

임상 실험에 대한 책임자의 연락처 세부 사항은 다음과 같습니다.

책임자

이름: _____
연락처(소속): _____ (직위)
전화번호: _____

이 임상 실험과 관련한 불만 사항이 있는 경우에는 임상 실험과 직접적인 관련이 없는 사람에게 이야기할 수 있습니다. 주저하지 말고 아래의 사람에게 문의하십시오.

피험자 대리인

대리인 이름 _____
직원 소속 _____ (직위)
전화번호: _____

연구 기금 및 이해 충돌

이 임상 실험은 대부분 MLW의 보건 노동 과학 연구 기금(Health Labour Sciences Research Grant)에 기반을 두고 있으며 연구 비용은 GOTIC(부인종양 임상실험연구 컨소시엄, Gynecologic Oncology Trial and Investigation Consortium) 및 JGOC(일본 부인종양연구회, Japanese Gynecologic Oncology Group)에서 일부 충당합니다.

병원 이름: _____ 에서는 이 임상 실험에 직접적으로 관계된 모든 사람들이 이 임상 실험으로 인한 개인적인 이익을 얻을 수 있는 상태가 아니라는 것을 확인합니다(이는 이해 충돌이라고 합니다). 또한 다른 기관은 물론 iPocc 임상 실험 협력 센터 연구팀의 다른 구성원들은 관계 당사자에 의해 이 임상 실험에 관련된 이해 충돌에 관한 평가를 받았습니다.

공개화된 임상 실험 정보

이 임상 실험은 임상 실험 정보를 대중에게 공개할 목적으로 일본의 임상 실험 기록부 UMIN(대학병원 의료정보 네트워크, (University Hospital Medical Information Network) <http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>, 은 물론 영문으로는 <http://clinicaltrials.gov/>에 등록되어 있습니다. 임상 실험 방법, 진행 상황 및 결과와 같은 정보는 인터넷을 통해 누구나 볼 수 있습니다.

최종 정리

이 임상 실험에 참여하는 것은 귀하의 선택입니다. 이 임상 실험에 참여할지 여부를 선택할 수 있습니다. 명확하지 않은 것이 있을 경우에는 언제든지 주치의에게 물어보십시오.

면밀히 고려한 후 이 임상 실험에 참여하기로 결정한 경우에는 다음 페이지의 피험자 동의서에 날짜를 기입하고 서명한 다음 주치의에게 전달해 주십시오. 동의서는 사본을 만들어 귀하가 보관하게 됩니다.

피험자 동의서

(병원 이름)의 병원장 _____

설명일(일/월/연도)

정보를 제공한 의사

부서 이름 _____

의사 이름(서명) _____

본인은 이 동의서의 모든 XX(설명지 페이지 총 수) 페이지의 사본을 받았습니다. 삶의 질(QOL) 및 비용 조사를 포함한 임상 실험 정보에 대해 읽었습니다. 본인은 실험 정보에 대해 이해하고 있으며 모든 질문에 답변을 받았습니다. 본인은 이 임상 실험인 “상피성 난소암, 난관암 또는 일차성 복막암 여성에 대한 주 1회 파클리탁셀 정맥(IV) 투여 및 3주에 1회 카보플라틴 정맥(IV) 투여 요법과 주 1회 파클리탁셀 정맥(IV) 투여 및 3주에 1회 카보플라틴 복강 내(IP) 투여를 비교하는 무작위 2상/3상 임상 실험”에 참여할 것을 동의합니다.

- 본인은 삶의 질(QOL) 및 비용 조사를 포함한 임상 실험에 참여하겠습니다.
- 본인은 비용 조사를 제외한 임상 실험에 참여하겠습니다.

피험자 이름(서명)

날짜

법적 대리인 이름[필요 시]

날짜

피험자와의 관계

* 요구 시에만 기입(서명)

본인은 위와 같이 임상 실험에 대해 충분한 설명을 제공했고, 피험자로부터 동의를 얻었으며 환자 설명지와 피험자 동의서 사본을 전달했습니다.

주치의(서명)

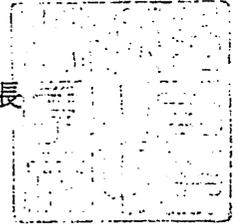
날짜

IV. 先進医療申請書

駿東郡長泉町下長窪1007番地

静岡県立静岡がんセンター
静岡県
静岡県知事 川勝 平太 様

東海北陸厚生局長



先進医療の届出の受理について（通知）

さきに届出のありましたこのことについて、下記のとおり受理したので通知します。

記

1 受理番号

（先177）第1号

2 受付年月日

平成25年 2月28日

3 算定開始年月日

平成25年 3月 1日

4 該当先進医療

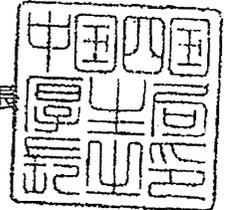
パクリタキセル静脈内投与（一週間に一回投与するものに限る。）及びカルボ
プラチン腹腔内投与（三週間に一回投与するものに限る。）の併用療法 上皮
性卵巣がん、卵管がん又は原発性腹膜がん



中厚発 0228 第 38 号
平成 25 年 2 月 28 日

鳥取大学医学部附属病院
開設者 殿

中国四国厚生局長



既に第 3 項先進医療として先進医療告示に定められている
医療技術（先進医療 B）に係る届出の受理について

標記について、下記のとおり受理しましたので通知します。
なお、保険医療機関及び保険医療養担当規則に基づき、院内掲示を行って下さい。

記

1 届出事項

先進医療の新規届

技術名：パクリタキセル静脈内投与（一週間に一回投与するものに限る。）及び
カルボプラチン腹腔内投与（三週間に一回投与するものに限る。）の併
用療法 上皮性卵巣がん、卵管がん又は原発性腹膜がん

2 受理番号

（先 177）第 2 号

3 算定開始年月日

平成 25 年 3 月 1 日





関厚発0327第107号

平成 25年 3月27日

松本市旭3-1-1

国立大学法人
信州大学医学部附属病院
大学長 山沢 清人 殿

関東信越厚生局長 安達 一彦



先進医療の届出の受理について（通知）

さきに届出のありましたこのことについて、下記のとおり受理したので通知します。

記

- | | |
|-----------|---|
| 1 受理番号 | (先177)第1号 |
| 2 算定開始年月日 | 平成25年 3月 1日 |
| 3 該当先進医療 | パクリタキセル静脈内投与（一週間に一回投与するものに限る。）及びカルボプラチン腹腔内投与（三週間に一回投与するものに限る。）の併用療法 上皮性卵巣がん、卵管がん又は原発性腹膜がん |



近厚発0331第1号
平成25年3月29日

吉田郡永平寺町松岡下合月23-3

福井大学医学部附属病院
国立大学法人
福井大学長 福田 優 様

近畿厚生局長



先進医療の届出の受理について（通知）

さきに届出のありましたこのことについて、下記のとおり受理をしたので通知します。

記

- | | |
|----------|---|
| 1 受理番号 | (先177) 第1号 |
| 2 受付年月日 | 平成25年 3月25日 |
| 3 算定年月日 | 平成25年 4月 1日 |
| 4 該当先進医療 | パクリタキセル静脈内投与(一週間に一回投与するものに限る。)及びカルボプラチン腹腔内投与(三週間に一回投与するものに限る。)の併用療法 上皮性卵巣がん、卵管がん又は原発性腹膜がん |



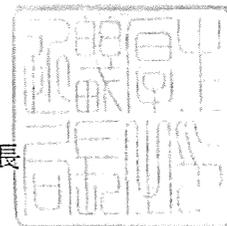


近厚発1031第63号
平成25年10月31日

京都府立医科大学附属病院

開設者 殿

近畿厚生局長



先進医療の届出の受理について（通知）

さきに届出のありましたこのことについて、下記のとおり受理したので通知します。

記

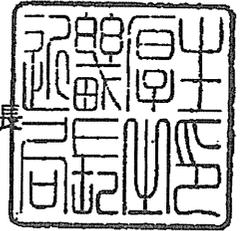
- | | |
|-----------|---|
| 1 受理番号 | (先177) 第1号 |
| 2 算定開始年月日 | 平成25年11月 1日 |
| 3 該当先進医療 | パクリタキセル静脈内投与（一週間に一回投与するものに限る。）及びカルボプラチン腹腔内投与（三週間に一回投与するものに限る。）の併用療法 上皮性卵巣がん、卵管がん又は原発性腹膜がん |



近厚発1129第83号
平成25年11月29日

兵庫県立がんセンター
開設者様

近畿厚生局長



先進医療の届出の受理について（通知）

さきに届出のありましたこのことについて、下記のとおり受理したので通知します。

記

受理番号	(先177)第3号
受付年月日	平成25年11月25日
算定開始年月日	平成25年12月 1日
該当先進医療	パクリタキセル静脈内投与（一週間に一回投与するものに限る。）及びカルボプラチン腹腔内投与（三週間に一回投与するものに限る。）の併用療法 上皮性卵巣がん、卵管がん又は原発性腹膜がん

V. 文献

EXPERT OPINION

1. Introduction
2. Basic concept of i.p. chemotherapy
3. Phase III trials of i.p. for ovarian cancer
4. Reasons why carboplatin was not used for i.p. chemotherapy
5. Reasons why we believe carboplatin will be suitable for i.p. chemotherapy
6. New evidence surrounding i.p. chemotherapy strategies since NCI Clinical Announcement 2006
7. Trial designs of currently ongoing i.p. chemotherapy trials
8. Future directions
9. Expert opinion

informa
healthcare

Principle and evolving role of intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer

Keiichi Fujiwara[†], Shoji Nagao, Eriko Aotani & Kosei Hasegawa

[†]*Saitama Medical University International Medical Center, Department of Gynecologic Oncology, Saitama, Japan*

Introduction: Intraperitoneal (i.p.) chemotherapy has been extensively studied in the ovarian cancer field. Despite the fact that three large randomized trials that were conducted in the United States showed survival benefit, meta-analysis also showed survival benefit and the National Cancer Institute (NCI) released a clinical announcement recommending i.p. chemotherapy for optimally debulked advanced stage ovarian cancer in 2006, i.p. chemotherapy has not been widely accepted by the gynecologic oncology community, mainly because of its toxicities.

Areas covered: In this review, previously available evidence, new evidence published since the NCI clinical announcement and ongoing clinical trials will be discussed.

Expert opinion: Three currently ongoing randomized Phase III trials will provide extremely important information about whether a less toxic i.p. regimen using carboplatin will be beneficial for patients with advanced ovarian cancer. They are important because it may be possible to solve many of the questions or unmet needs in i.p. chemotherapy by combining these three trials.

Keywords: bevacizumab, carboplatin, dose-dense chemotherapy, intraperitoneal chemotherapy, neoadjuvant chemotherapy, ovarian cancer

Expert Opin. Pharmacother. (2013) 14(13):1797-1806

1. Introduction

In spite of an enormous effort in the past few decades, improvement of the prognosis of epithelial ovarian cancer has been limited. One of the most characteristic features of ovarian cancer is the intraperitoneal (i.p.) spread of disease, even in the early occurrence. Therefore, it has been considered reasonable to administer anticancer agent directly into the i.p. cavity. This approach has been extensively investigated both preclinically and clinically.

The i.p. chemotherapy was first adopted for palliative purposes to control ascites of various intra-abdominal malignancies in the 1950s. Since 1978, i.p. chemotherapy has been used as a form of therapeutic intervention. After extensive Phase I and Phase II trials, three large Phase III trials have been conducted in the United States [1-3], and survival benefit was demonstrated by meta-analysis. However, i.p. chemotherapy has not been adopted as a standard chemotherapy yet.

In this review article, we will discuss the principles and clinical aspects and future perspectives of i.p. chemotherapy for ovarian cancer.

2. Basic concept of i.p. chemotherapy

The primary concept of i.p. chemotherapy is to directly expose the tumor tissue to an extremely high concentration of anticancer agent by perfusing inside the peritoneal cavity. However, some proportion of anticancer agent infused into peritoneal

Article highlights.

- Basic concept of i.p. chemotherapy is reviewed.
- Clinical Trials that showed superiority of i.p. chemotherapy are discussed.
- Pharmacological and clinical evidence to support i.p. carboplatin-based chemotherapy are provided.
- New evidence surrounding i.p. chemotherapy since 2006 are considered.
- Unanswered questions and clinical trial design for the future are discussed.

This box summarizes key points contained in the article.

cavity will go into the capillary blood vessels adjacent to the peritoneum and systemic circulation, and then return to the inner core of tumor tissue through tumor microcirculation [4]. The drug concentration in the inner core of the tumor depends on the drug pharmacokinetics.

The factors that determine the effect of i.p. chemotherapy are as follows [4]:

- 1) direct penetration of anticancer agent into the tumor tissue from the tumor surface;
- 2) diffusion of anticancer agent into the inner core of tumor tissue through systemic blood circulation; and most importantly
- 3) antitumor effect of the agent for ovarian cancer.

Based on these determinant factors, an ideal anticancer agent for i.p. chemotherapy is one that is very systemically effective against ovarian cancer, that penetrates deep into the tumor, and that stays in the peritoneal cavity for prolonged periods as this would result in a low incidence of systemic adverse effects, while providing satisfactory drug concentrations in the inner core of tumor tissue. However, things are not that easy because penetration of anticancer drugs from the tumor surface is limited to a few millimeters. Also, ensuring that the agent remains in the peritoneal cavity for a long time while maintaining a high concentration in the inner core of the tumor is a pharmacologically contradictory phenomenon.

In brief, because of the structure of mesothelium, larger or water-insoluble agents stay longer in the peritoneal cavity but concentration of the inner core of the tumor is low (Figure 1A), whereas smaller molecules or water-soluble agents can go into inner core of the tumor easily but stay for a shorter time in the peritoneal cavity (Figure 1B) [4].

Table 1 shows the list of anticancer agents for i.p. chemotherapy and their molecular mass, water solubility and (peritoneal cavity:plasma) ratio of drug levels. As shown in the Table 1, larger molecular mass and water insolubility correlate well with a larger peritoneal:plasma ratio. As for those agents showing a larger peritoneal:plasma ratio in spite of smaller molecular mass and good water solubility, such as 5-fluorouracil (5-FU), it suggests that those agents are metabolized in the liver through the portal vein.

Since penetration of anticancer agents from the tumor surface is limited, the indication for i.p. chemotherapy should be restricted to the small residual disease if the i.p. chemotherapy is considered to be a regional therapy in the peritoneal cavity. In this setting, the ideal chemotherapy agents are large molecules such as paclitaxel or mitoxantrone. As shown in Table 1, platinum agents, which are the most effective against ovarian cancer, do not stay long in the peritoneal cavity; therefore, these are not suitable for the 'genuine' i.p. chemotherapy. However, these agents can easily enter the systemic circulation and ultimately reach the inner core of tumor tissue. Therefore, i.p. chemotherapy using platinum agents can be hypothesized to be one route of systemic chemotherapy.

3. Phase III trials of i.p. for ovarian cancer

There are eight published comparative studies of i.p. versus intravenous (i.v.) administration for ovarian cancer. Among them, three randomized trials conducted in the United States are the most important because the size of the trials was large enough.

The first randomized trial conducted by South Western Oncology Group (SWOG) and Gynecologic Oncology Group (GOG) 104 was published in 1996 [1]. In this trial, patients with small residual disease (< 2 cm) were randomized to receive six cycles of i.v. cyclophosphamide (600 mg/m²) plus either i.p. or i.v. cisplatin. The dose of cisplatin was 100 mg/m² for both groups, and the treatment was repeated every 3 weeks for six cycles. In the 546 eligible patients, the estimated median survival was significantly longer in the i.p. group (49 months; 95% confidence interval [CI]: 42 – 56) compared to the i.v. group (41 months; 95% CI: 34 – 47). The hazard ratio (HR) for the risk of death was 0.76 (95% CI: 0.61 – 0.96; *p* = 0.02) in favor of i.p. therapy. Although moderate-to-severe abdominal pain was more frequent in the i.p. group, grade 3/4 granulocytopenia and tinnitus, clinical hearing loss and grade 2 – 4 neuromuscular toxic effects were significantly more frequent in the i.v. group.

At the same time, as this important result was published, the result of the GOG 111 trial was also published [5]. In this trial, it was shown that replacing cyclophosphamide with paclitaxel improved the median survival from 24 (95% CI: 21 – 30) to 38 (95% CI: 32 – 44) months (relative risk = 0.6; 95% CI: 0.5 – 0.8; *p* = 0.001) in advanced ovarian cancer. Therefore, the consensus at the time was that replacing cyclophosphamide with paclitaxel is more beneficial than applying i.p. administration of cisplatin.

The second i.p. trial was also conducted by GOG and SWOG, and the results were published in 2001 [2]. In this trial, the patients were randomized to either i.v. paclitaxel 135 mg/m² over 24 h followed by i.v. cisplatin 75 mg/m² every 3 weeks for six cycles, or i.v. carboplatin (area under the curve [AUC] = 9) every 28 days for two cycles, then i.v. paclitaxel 135 mg/m² over 24 h followed by i.p. cisplatin at 100 mg/m² every 3 weeks for six cycles. Improved

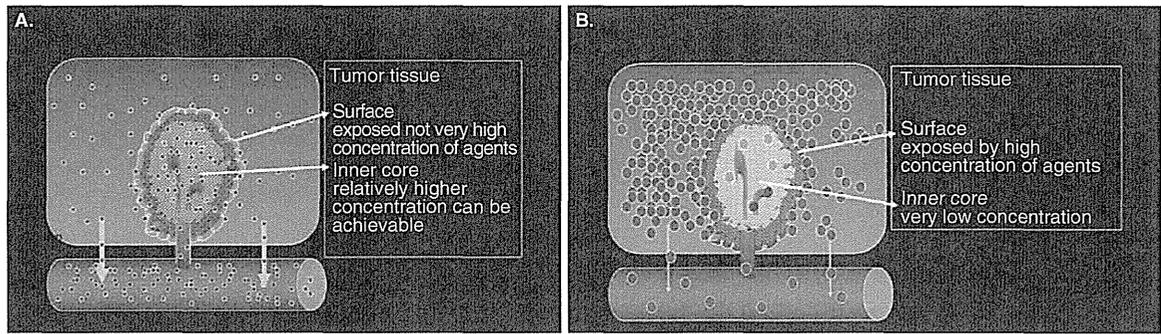


Figure 1. A. Schematic image of the distribution of chemotherapy agents with small molecular mass that was administered in the i.p. cavity. B. Schematic image of the distribution of chemotherapy agents with large molecular mass that was administered in the i.p. cavity.

Table 1. Ratio of drug level in peritoneal cavity:plasma by pharmacological characteristics of anticancer drugs.

Drug	Molecular mass	Water solubility	Ratio of drug level Peritoneal cavity:plasma	
			Peak	AUC
Cisplatin	300.05	+	20	12
Carboplatin	371.25	+	-	18
Mitomycin	334.33	±	71	-
Melphalan	305.20	-	93	65
Methotrexate	454.44	-	92	100
5-FU	130.08	±	298	367
Doxorubicin	543.53	±	474	-
Paclitaxel	853.92	-	-	1000
Mitoxantrone	517.40	-	-	1400

progression-free survival (PFS) (median: 28 vs 22 months; relative risk = 0.78; log rank $p < 0.01$, one tail) and overall survival (median: 63 vs 52 months; relative risk = 0.81; $p = 0.05$, one tail) of 426 assessable patients were observed in favor of the i.p. group. However, hematologic and non-hematologic toxicities \geq grade 3 were significantly more frequent in the i.p. group. As a result, 18% of the patients received less than two courses of i.p. therapy. In spite of the significant survival improvement in this study, the gynecologic oncology community did not accept i.p. chemotherapy to be the standard treatment for ovarian cancer because there was a possibility that the addition of two cycles of carboplatin treatment may contribute to the improvement of survival and that toxicity was excessive in the i.p. arm.

The third trial was conducted by GOG [3]. In this study, 417 patients with optimally debulked stage III ovarian cancer were randomized either to i.v. paclitaxel (135 mg/m²/24 h) followed by i.v. cisplatin (75 mg/m²), or to i.v. paclitaxel (135 mg/m²/24 h) followed by i.p. cisplatin (100 mg/m²), plus i.p. paclitaxel (60 mg/m²) on day 8. The relative risk of recurrence was 0.73 in the i.p. group as against i.v. group. The improvement in median overall survival was 15.9 months,

with a treatment HR of 0.75 (95% CI: 0.58 – 0.97) favoring the i.p. study arm. The magnitude of improvement in median overall survival associated with i.p./i.v. administration of chemotherapy is similar to that observed with the introduction of either cisplatin or paclitaxel. The median duration of survival for the i.p. arm of this trial (66 months) was 10 months longer than that for the current standard treatment schedule (i.v. paclitaxel plus i.v. carboplatin treatment) arm of the GOG 158 trial (57 months). However, this survival advantage could be due to the addition of day 8 paclitaxel and not due to the i.p. delivery of cisplatin and paclitaxel. In addition, there were significantly more patients with grade 3/4 hematologic and non-hematologic toxicities in the i.p. arm compared to the i.v. arm. Because of these toxicities and/or catheter problems, 48% of patients in the i.p. arm received three or fewer i.p. treatments and only 42% patients received the planned six cycles of i.p. therapy. As discussed by Cannistra [6], 'it is remarkable that such a clinically meaningful survival advantage was observed, despite the high attrition rate in the intraperitoneal group, suggesting that a substantial benefit from intraperitoneal chemotherapy may occur within the first several cycles of treatment', and this trial raised important