

- 手足のしびれやぴりぴり感：ひどくなると歩きにくくなったり、ボタンがとめられなくなったりすることがあります。治療が終わっても、この症状が続くことがあります。
- 脱毛
- 筋力低下、筋肉量の減少
- 筋肉痛、関節痛
- その他（徐脈、不整脈などの心拍数の異常（脈が極端に遅くなったり、不整脈があるようであれば、心電図やその他の検査を行います。たいへん稀な例ですが、心臓発作や心停止がおきることが報告されていますので、注意して診察いたします。）

吐き気、嘔吐、下痢、口内や喉の痛み（飲み込みづらくなり、脱水につながる可能性があります）、疲労感、ふらふら感、頭痛、腎機能・肝機能の障害、血液中の中性脂肪の値の上昇、動脈硬化になる危険性の上昇、精神的な混乱、気分の変動、皮膚障害（薬剤が投与中に血管から漏れた場合）、味覚の変化、大腸・すい臓・肺などの炎症、視覚変化（ぼやける、点滅光や暗点が見えるなど）、脳のむくみ、けいれん、肝不全、死亡など）

ドセタキセル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。

- 白血球数・血小板数・赤血球数の減少：これにより、感染症や出血を引き起こすことがあります。
- じんましん、喘鳴、低血圧を伴うアレルギー反応
- 手足のしびれや痛み
- 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

- 低血圧または高血圧
- 吐き気や嘔吐
- 下痢
- 口内や喉の痛み（飲み込みづらくなり、脱水につながる可能性があります）
- 疲労感
- 涙の増加
- 悪寒、発熱
- 立ちくらみやふらふら感
- その他（徐脈、不整脈、水分の貯留、心臓発作、頭痛、腎機能や肝機能の障害、肝不全、血液中の中性脂肪の値の上昇、精神的な混乱、気分変動、皮膚障害（薬剤が投与中に血管から漏れた場合）、以前に放射線療法を受けた部位の皮膚刺激症状、味覚の変化、皮膚の発疹、大腸・すい臓・肺などの炎症、視覚変化（ぼやける、点滅光や暗点が見えるなど）、脳のむくみ、けいれん、肝不全）

ベバシズマブ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。

- 鼻づまり、くしゃみ、鼻漏れ
- 咳、口の中や喉の痛み、声変わり、しゃがれ声、咽頭炎
- 息切れ
- 目の機能障害
- 手足のしびれや痛み、めまい、失神
- 体重減少、食欲減退、胸やけ、吐き気や嘔吐、便秘や下痢
- 寒気、発熱、悪寒
- 疲労感
- 全身の痛み、頭痛、胸痛、腹痛、筋肉痛、関節痛
- かゆみ、発疹、紅斑、皮膚がむける、脱毛、色素沈着、みみず腫れ、皮膚の潰瘍

- 赤血球数（ヘモグロビン値）の減少：貧血
- 白血球数・血小板数の減少：これにより、感染症や出血、生命に危険を及ぼすほどの発熱を引き起こすことがあります。
- 感染症
- 傷の治りが悪くなる（術後の傷の縫合部が開いてしまう、手術でつないだ吻合部の破損など）
- 出血：鼻・歯茎・便・尿・腫瘍・消化管・膣・肺・脳など
- 血圧上昇
- 静脈または動脈の血栓
- アレルギー反応（血圧低下、じんましん、皮膚のむくみ、発汗、喘鳴（呼吸をすると音が鳴る状態）、喉の腫れ、呼吸困難など）肝機能障害
- 大腸の炎症（腫れや赤くなる）
- 小腸や大腸などの臓器や、消化管の閉塞、腸穿孔（腸に穴があくこと）
- 胎児や乳児への影響の可能性（妊娠や授乳はしてはいけません）
- 幼児期の長骨の成長に影響を与える成長板の異変
- 卵巣機能が無くなる事による更年期障害の症状
- 顎の骨の壊死

頻度はたいへん稀だが重い副作用として、次のような副作用が報告されています。

- 急性の心疾患、心臓の機能障害（心拍リズム異常、心筋障害、心室細動）、うっ血性心不全
- 心臓や肺や脳その他の臓器に血液を供給する血管をふさぐ血栓、脳卒中
- 気管など管状<sup>くだ</sup>の器官や、大腸とその他の器官（膀胱や子宮、膣など）の間、尿路（膀胱や腎臓、尿管など）と消化管・膣・皮膚の間、鼻の中に穴があくこと

- 消化管潰瘍
- 生命に関わるような緊急治療を要すアレルギー反応
- ネフローゼ症候群等の腎機能障害や急性の腎不全、腎臓病の兆候として見られる尿中への蛋白質の流出、腎臓の微小血管の損傷または血栓の生成
- 頭痛、混乱、発作および失明などの症状を引き起こす脳の異常変化（可逆性後白質脳症症候群：RPLS）
- ショック、アナフィラキシー様症状
- 間質性肺炎

ベバシズマブは、卵巣がん、腹膜がん、卵管がんに対してはまだ承認されていません。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が、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、臨床試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、または臨床試験コーディネーター（CRC）にご相談ください。

#### 4. 臨床試験に参加することの利益と不利益

この臨床試験に参加されることで、あなたに直接的な利益があるかどうかはわかりません。担当医師はこの臨床試験の治療法によって、あなたに強い副作用が起こらずに、がんの進行が抑えられることを期待しているのですが、それはお約束できるものではありません。

この臨床試験のいずれの投与方法にも利点と欠点が考えられます。現在の標準療法であるカルボプラチン、パクリタキセルを使用する投与方法Ⅰ、Ⅲは、他の投与方法と比較すると、使用経験が多いのでどのような副作用が出現するか予測が立てやすく、副作用の程度も軽い

可能性があります。一方で、ベバシズマブを使用する投与法Ⅱ、Ⅳの方が薬剤を追加することにより更なる効果が期待できるかもしれません。

また、あなたの治療法として、手術が選択肢のひとつであると担当医師が判断していますが、GOG 統計・データセンターが「無作為割付の方法」で、手術を行わない投与法Ⅰまたは投与法Ⅱのグループにあなたを割りあてた場合は、腫瘍減量手術を受けられないこととなります。それによって、がんが消えるまでの期間が長くかかるのかもしれません。あるいは、手術の合併症（手術が原因となって起こる他の病気）の可能性が無くなることによってあなたの生活の質を低下させることなく過ごせるという利点があるのかもしれません。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、各投与法の利点と欠点のバランスをはっきりさせるために、この臨床試験を行います。

現時点ではあなたにとって明らかな利益を保証することはできませんが、この臨床試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まの治療へと役立てられます。

## 5. その他の治療法

この臨床試験に参加されない場合には、以下のいずれかの方法で治療を行います。治療法を選択するにあたっては、担当医師やご家族と十分に話し合った上で、あなたにとって最も良いと思われる治療法を決めてください。ご質問などがありましたら、いつでも担当医師または CRC にご相談ください。

- ① 現時点での標準的治療法と考えられている、カルボプラチンとパクリタキセルの併用療法をこの臨床試験に参加しないで受けることもできます。
- ② 他の抗がん剤を使用する治療方法もあります。
- ③ その他の臨床試験に参加して、別の化学療法を受けることもできます。
- ④ 化学療法による積極的な治療は行わないという選択もあります。

## 6. 臨床試験への参加に同意しなくても不利益を受けないこと

この臨床試験への参加は、あなたの自由な意思によって決めることができます。たとえ同意されなくても、治療を受ける上で不利益を受けることは一切ありません。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、これから十分な治療をしてもらえない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。

本臨床試験に参加されない場合においても、本臨床試験で実施する同様の治療法か、その他の治療法について担当医師より説明いたします。

## 7. いつでも同意撤回ができること

この臨床試験への参加はいつでもやめることができます。臨床試験を開始していても、副作用に耐えられないなど、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ください。臨床試験の中止の申し出をされた場合でも、その後の診療については責任を持って対応いたします。

ただし、途中で治療や定期的な診察を続けられなくなった場合でも、この臨床試験に関連して臨床試験を中止するまでに集められたあなたの診療と検査の記録については、資料として使用させていただくことをご了承ください。また、途中で臨床試験としての試験治療を中止した場合であっても、その後再発がおこっていないかどうかを定期的に調査させていただくことをご了承ください。

## 8. 臨床試験に関する情報提供

使用されるお薬（カルボプラチン・パクリタキセルまたはドセタキセル）および治療薬ベバシズマブはすでに日本で市販されているお薬です。この臨床試験にご協力いただいている間に、これらの薬に関する新たな重要な情報が得られた場合には、その都度その内容をあなたにご説明し、臨床試験への参加継続の意思を確認させていただきます。

この臨床試験の結果が最終的にわかるのは数年先になります。その際は、担当医師より最終的な臨床試験結果についてご説明させていただきます。

## 9. 臨床試験に関する情報の公開について

この臨床試験について、より詳細な研究計画および研究方法について知りたい場合は、他の参加者の個人情報保護やこの試験の独創性の確保に支障がない範囲内で資料を入手または閲覧することができます。ご希望の場合は、担当医師にご相談ください。

また、この試験は、国立大学附属病院会議が設置している大学病院医療情報ネットワーク研究センター（UMIN）に臨床試験登録をしています。下記の URL からアクセスし、この試験の経過と結果について調べる事ができます。この臨床試験の UMIN 登録番号は「UMIN000003682」です。

UMIN 臨床試験登録システム：<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>

さらに、この臨床試験の実施責任組織である GOG は、米国における臨床試験登録システム（Clinical Trials.gov）にこの臨床試験を登録しています。この臨床試験の ClinicalTrials.gov 番号は「NCT00565851」です。

ClinicalTrilas.gov：<http://clinicaltrials.gov/>（英語のサイトです）

なお、場合によってはこの試験の成果により特許権等が生み出される可能性があります、その場合の権利は GOG または研究者に属します。

## プライバシーの保護

埼玉医科大学国際医療センターは、ヘルシンキ宣言に則り、患者さまの人権を守ることに配慮して臨床試験を行います。臨床試験で得られたデータと診療記録の一部（病理診断報告書と手術経過報告書）は、GOG 本部（米国ペンシルベニア州フィラデルフィア）と GOG 統計データセンター（米国ニューヨーク州バッファロー）へ報告しますが、氏名などの個人を容易に特定できる情報は含まれていません。（ただし、イニシャル、カルテ番号、生年月日は

管理上必要な項目として報告されます。)

この臨床試験が適正に行なわれていることを確認する目的で、GOG-Japan コーディネーティングセンター（北里大学臨床研究機構 臨床試験コーディネーティング部：東京都港区白金 5-9-1）のこの臨床試験の担当者が報告書の内容を確認する場合、GOG 本部や NCI（米国立がん研究所）などの米国政府機関や日本の厚生労働省が臨床試験の実施状況に関する調査を行う場合、またはベバシズマブの製造会社であるジェネンテック社（Genentech）や日本での製造販売会社である中外製薬株式会社から指名された担当者が承認申請資料として使用する目的で施設調査を行う場合、あるいは GOG-Japan として指名された担当者が監査を実施する場合には、これらの担当者があなたの診療記録の一部を見ることがあります。いずれの場合においても、患者さまのプライバシーの保護については十分に配慮いたします。

この臨床試験の最終的な結果は米国の学会や医学会誌で公表される予定ですが、結果は患者さま約 900 人の情報をまとめた形で報告されます。したがって、あなたのお名前など個人を特定する情報が公開されることは決してありません。日本からこの臨床試験に参加していただく約 50 人の患者さまに関する結果が発表される時も同様に、あなたの個人情報も公開されることはありません。

しかしながら、あなたがこの同意書に署名することで、担当医師以外にも上記の人々があなたの診療記録等を見ることを許可することになります。この点についてはご了承ください。

### 臨床試験参加にかかる費用と補償について

この臨床試験に参加していただくことで、あなたに参加協力費として金銭的なお支払いをすることはありません。

ベバシズマブは、日本ではすでにアバスチンという名前で「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」や「扁平上皮癌を除く切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」などに対して厚生労働省の承認を受けて市販されていますが、「再発卵巣がん、原発性腹膜がんおよび卵



管がん」に対してはまだ適応承認が得られていません。承認されていない医薬品の使用を伴う医療技術については、原則として健康保険との併用が認められていません。しかし、これらの医療技術のうち、厚生労働省へあらかじめ申請して一定の条件の下に行われるものについては「先進医療」として認め、保険診療との併用が可能です。そこで、この臨床試験では「再発した卵巣がん、原発性腹膜がんおよび卵管がんに対して、ベバシズマブを併用維持療法として使用することについて」この制度を用いて研究を行います。

この臨床試験は、先進医療による臨床試験として実施されますので、通常健康保険を使用する医療費の計算方法とは異なります。ベバシズマブは、米国国立がん研究所（NCI）より無償で提供されますので、試験で使用するお薬代の一部は費用が発生しませんが、ベバシズマブを投与する際に必要な点滴注射の処置代金等は一部自費診療でご負担いただくこととなります。

検査料金とCTやMRIなどの画像診断や副作用に対する薬剤費、診察料や入院費は通常保険診療と同じ扱いとなります。化学療法（パクリタキセルまたはドセタキセルとカルボプラチン）の薬代についても、通常保険診療と同じです。したがって、この臨床試験に参加している期間のベバシズマブ以外の医療費・入院費の一部（通常30%）は、通常医療費の支払いと同様に自己負担となります。また、通院のための交通費などもご自身にご負担いただくこととなります。

この臨床試験によって身体や精神に障害がおきた場合、それに対する金銭的な補償は、原則として行われません。ただし、何らかの障害が起きた場合には、速やかに適切な処置と治療により対応させていただきます。その際の医療処置にかかる費用は、健康保険の適応となります。

### ベバシズマブの輸入について

あなたが投与法II、IVに割り付けられた場合に使用するベバシズマブは、この臨床試験の責任医師が、NCIより臨床試験用として輸入を行います。なお、輸入にかかる費用について

も前述のとおり無償です。

### この臨床試験の倫理的な審査について

この臨床試験の内容は、国内外の多くの医学専門家によって十分に検討されています。

病院内の臨床試験審査委員会において、患者さまの権利と健康を守ることへの配慮がなされていることが確認され、この臨床試験実施について承認を得ています。臨床試験に関わるすべての担当者は、患者さまの人権保護に十分に配慮して対応いたします。

なお、2009年4月1日以降開催される臨床試験審査委員会の手順書、委員名簿、委員会の議事録要旨等の情報はすべて公開されることになりましたので、お知りになりたい場合は、臨床試験管理室までお問い合わせください。なお、これらの情報については当院ホームページ上でも掲載しておりますのでご参照ください。

- ・名称：埼玉医科大学国際医療センター 臨床試験審査委員会
- ・設置者：病院長 小山 勇
- ・所在地：埼玉県日高市山根1397-1
- ・ホームページアドレス：[http:// www. saitama-med. ac. jp/kokusai/](http://www.saitama-med.ac.jp/kokusai/)

### この臨床試験の資金源と利益相反について

この臨床試験は、米国 GOG より研究資金の提供を受けています。その研究費は GOG-Japan として第三者的な管理がなされ、会議や監査など GOG-Japan 運営のために使用されており、担当医師や病院に対して個別に配分されるものではありません。2012年4月以降、日本国内では、厚生労働省より、厚生労働省科学研究費補助金として研究費の提供を受けています。この研究費は各病院に配分され、この臨床試験で必要な経費の一部に使用されます。

利益相反とは、公の立場での責務と、個人的な利益が対立する状況を言います。例えば、この臨床試験の担当医師はその責務として、ベバシズマブの有効性と安全性を公平な目で評価しなければなりません。担当医師がベバシズマブを製造・販売する製薬企業の株を大量

に保有したり、多額の寄付金を受けていたりする場合には、製薬会社の利益が医師自身の利益にもつながることになり、薬剤の評価に影響を与えるのではないかと疑われるおそれがあります。

病院の医師や GOG-Japan コーディネーティングセンターの担当者など、この臨床試験に関わるすべてのスタッフは、所属機関の規定に則り、利益相反審査委員会または倫理審査委員会などの審査を受け、上記のような問題となる利益相反の状態ではないことを確認されています。さらに、この臨床試験の結果を公表する際には、発表者となるすべての研究者の利益相反について、「この試験の結果が研究者の個人的な利益に結びつく状況にないか」という観点から、再度確認が行われます。

### 患者さまへ

この説明書の中に、わからない言葉や、もう一度詳しく聞きたいと思うことがありましたら、いつでも遠慮なく担当医師あるいは臨床試験コーディネーター（CRC）に質問してください。なお、GOG が作成した患者さま用の説明文書（英語）を翻訳した「対訳版」にも目を通していただき、わかりにくい点がありましたら、何でもお尋ねください。

この臨床試験の責任医師の連絡先は、次のとおりです。

#### 試験責任医師

氏名 藤原 恵一

連絡先（所属） 婦人科腫瘍科 （職名） 教授

電話番号 042-984-4111

患者さまの人権に関してご質問がある場合やこの臨床試験に関する不満がある場合、あるいはこの臨床試験による健康被害が発生した場合は、当院の患者さま対応窓口へご相談ください。

さい。

患者対応窓口

氏名 石井 正幸

連絡先（所属） 臨床試験支援センター

電話番号 042-984-4523

十分に考えた上で、この臨床試験に参加していただける場合には、GOG用と日本用の二種類の同意書に署名と日付を書いて担当医師にお渡してください。担当医師が署名した後に、あなたの控え用として同意書のコピーをお渡しいたします。

この説明書をよく読んでいただき、臨床試験に参加していただけるかどうか、ご検討いただければ幸いです。

## 同意書

埼玉医科大学国際医療センター  
病院長 殿

私は、  
プラチナ感受性の再発卵巣がん、原発性腹膜がんおよび卵管がん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）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  
に参加することに同意します。

以下の項目について口頭と文書により説明を受け、自らの意思でこの臨床試験に参加します。

1. この説明文書の目的
2. 臨床試験の説明
3. 臨床試験への参加は自由意思であること
4. 同意について
5. この臨床試験の目的
6. この臨床試験に参加する期間と予定の患者数
7. この臨床試験の内容（病気とその治療法について、ベバシズマブについて、投与方法の決め方について、臨床試験の内容について、臨床試験中の検査について、プレパラートの提出について、予期される副作用と対応）
8. 臨床試験に参加することの利益と不利益
9. 他の治療法
10. 臨床試験への参加に同意しなくても不利益を受けないこと
11. いつでも同意撤回ができること
12. 臨床試験に関する情報提供
13. 臨床試験に関する情報の公開について
14. プライバシーの保護
15. 臨床試験参加にかかる費用と補償

16. ベバシズマブは NCI より臨床試験用として輸入される薬剤であること
17. この臨床試験の倫理的な審査、臨床試験審査委員会に関する情報の公開
18. この臨床試験の資金源と利益相反について
19. 試験責任医師と患者さま対応窓口の連絡先
20. GOG が作成した説明文書 (英語) の翻訳版にも目を通すこと
21. 説明書ならびに同意書の写しをもらうこと
22. その他

年 月 日

---

患者さま氏名 (自署) 日付 (同意年月日)

年 月 日

---

代諾者 (又は法的代理人) 氏名 日付 (同意年月日) 患者との関係  
 [必要時のみ記載] (自署)

上記の試験について私が十分に説明を行ない、同意が得られたことを確認し、説明書ならびに同意書の写しをお渡ししました。

年 月 日

---

担当医師名 (自署) 日付 (説明年月日) 日付 (同意書受領年月日)

年 月 日

---

協力者名 日付 (説明年月日)  
 [補足説明時のみ記載] (自署)

## IV. 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<sup>†</sup>, Shoji Nagao, Eriko Aotani & Kosei Hasegawa

<sup>†</sup>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.

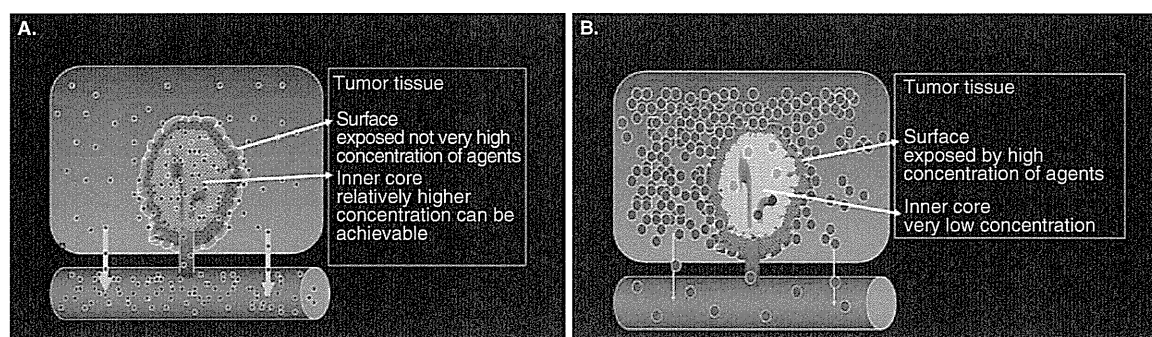
### 3. Phase III trials of i.p. for ovarian cancer

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/m<sup>2</sup>) plus either i.p. or i.v. cisplatin. The dose of cisplatin was 100 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> over 24 h followed by i.v. cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> over 24 h followed by i.p. cisplatin at 100 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>/24 h) followed by i.v. cisplatin (75 mg/m<sup>2</sup>), or to i.v. paclitaxel (135 mg/m<sup>2</sup>/24 h) followed by i.p. cisplatin (100 mg/m<sup>2</sup>), plus i.p. paclitaxel (60 mg/m<sup>2</sup>) 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

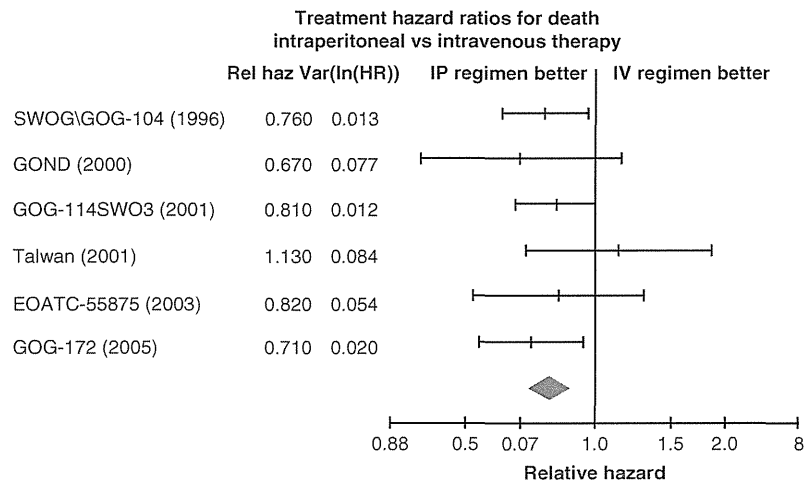


Figure 2. Result of meta-analysis for i.p. chemotherapy published as a NCI clinical announcement.

questions to be solved in the future because it is hypothesized that improving catheter complications may enhance the survival benefit by i.p. chemotherapy further.

Based on the results of these three large randomized trials and another five small studies, GOG and National Cancer Institute (NCI) conducted a meta-analysis and concluded that i.p. chemotherapy is beneficial for optimally debulked stage III ovarian cancer patients. This important information has been released as a clinical announcement from the NCI US in January 2006 [7]. As shown in Figure 2, i.p. therapy was associated with a 21.6% decrease in the risk of death (HR = 0.79; 95% CI: 0.70 – 0.89). The expected median duration of survival for women with optimally debulked ovarian cancer receiving standard treatment is ~ 4 years. Therefore, this size reduction in the overall death rate is expected to translate into about a 12-month increase in overall median survival.

Despite these promising results, i.p. chemotherapy has not been accepted as standard treatment for advanced ovarian cancer.

The most important drawback is the platinum agent used in the i.p. trials, which is cisplatin. As is well known, cisplatin is more toxic than carboplatin, which is the standard platinum agent when given intravenously. Therefore, it is reasonable to consider replacing cisplatin with carboplatin for i.p. use, but there have been two reasons why carboplatin was not used for i.p. chemotherapy for long time.

#### 4. Reasons why carboplatin was not used for i.p. chemotherapy

There are two reasons why carboplatin was not used for i.p. chemotherapy. One of them was an animal experiment which showed that ~ 6 to 10 times more carboplatin was required to

obtain equivalent tissue platinum concentration compared to cisplatin [8]. In this study, Los *et al.* measured platinum distribution in rat peritoneal tumors after i.p. treatment with equimolar doses of carboplatin and cisplatin and found that no platinum was detected 0.5 mm from the periphery after carboplatin treatment, whereas 14 ppm was detected after cisplatin treatment. They also measured the total platinum concentration in the tumor model after various doses of carboplatin and cisplatin were administered into the i.p. cavity of mice and found that 10 times more carboplatin than cisplatin had to be injected to obtain comparable platinum concentrations in the tumors. However, the tissue concentration has not been shown to be predictive of efficacy in this animal model.

Based on this result, Markman *et al.* retrospectively analyzed their clinical data of a small number of patients and showed that the response rate was better in the cisplatin-based regimen [9], concluding that carboplatin may be inferior to cisplatin when used intraperitoneally. However, these studies assume equivalency of dose between carboplatin and cisplatin. For example, in the Los *et al.* study, the dose of cisplatin and carboplatin administered to the mice was calculated based on weight. The dose of carboplatin that was required to achieve the equivalent tissue platinum concentration that was achieved by administering cisplatin at 5 mg/kg was between 30 and 49.2 mg/kg. By comparison, standard i. v. doses of platinum agents as designed in contemporary clinical trials with paclitaxel are: cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> and carboplatin AUC of 6 to 7.5 mg/mL min. Since carboplatin is principally cleared through the kidneys, more reliable toxicity and efficacy data have been gained through dosing based on renal function. Based on a Phase I study by Bookman *et al.*, the dose of carboplatin at AUC of 7.5 was equivalent to 471 mg/m<sup>2</sup> and AUC of 6 was equivalent to 400 mg/m<sup>2</sup>

[10]. Therefore, the dose of carboplatin must be at least 5 to 6 times more to achieve the equivalent clinical efficacy even when the cisplatin or carboplatin is administered intravenously. In the Markman *et al.* study, the dose of carboplatin was also too small (200 – 300 mg/m<sup>2</sup>), comparing it to a considerably high dose of cisplatin (100 mg/m<sup>2</sup>). The study also has another limitation because it was a retrospective analysis using a small number of patients. Therefore, an adequate evaluation of i.p. carboplatin using a reasonable dose and sample size is necessary.

## 5. Reasons why we believe carboplatin will be suitable for i.p. chemotherapy

### 5.1 Pharmacological analysis of i.p. carboplatin

Miyagi *et al.* published their pharmacological analysis of platinum concentrations in the serum and i.p. cavity after carboplatin was administered intravenously or intraperitoneally [11]. In this study, they demonstrated that 24 h platinum AUC in the serum was exactly the same regardless of i.p. or i.v. administration of carboplatin. However, 24 h platinum AUC in the peritoneal cavity was ~ 17 times higher when carboplatin was administered via the i.p. route.

Based on this result, they concluded that i.p. infusion of carboplatin is feasible, not only as an i.p. regional therapy but also as more reasonable route for systemic chemotherapy.

### 5.2 Clinical efficacy of i.p. carboplatin-based chemotherapy

Fujiwara *et al.* published the survival data of 165 patients with epithelial ovarian cancer who underwent i.p. carboplatin-based chemotherapy as a first-line treatment. They treated patients with stages I – IV epithelial ovarian cancer with either i.p. carboplatin alone (n = 22) or in combination with cyclophosphamide (n = 116) or paclitaxel (n = 27) [12]. In this retrospective analysis, the median survival of the patients with small (< 2 cm) residual disease was 51 months. Although the median survival of patients in this population treated with a dose of < 400 mg/m<sup>2</sup> carboplatin was 24.5 months, the median survival was not reached until 84 months when the carboplatin was dosed ≥ 400 mg/m<sup>2</sup>.

In the 90 stage III/IV patients, including both small and bulky residual disease, median survival was 25 months with carboplatin dosed under 400 mg/m<sup>2</sup>, whereas it was 51 months with carboplatin ≥ 400 mg/m<sup>2</sup> (p = 0.0137). The authors analyzed the potential reasons for the difference in outcome with different doses such as performance status, age and tumor grades between stage III/IV patients who received i.p. carboplatin ≥ 400 mg/m<sup>2</sup> and < 400 mg/m<sup>2</sup> and found that they were not significantly different. They concluded that the most significant prognostic factor by both univariate and multivariate analysis was carboplatin dosed above 400 mg/m<sup>2</sup>. Although this study is a retrospective analysis, it is reasonable

to argue that the data further support the prospective evaluation of i.p. carboplatin administration.

### 5.3 Toxicity of i.p. carboplatin plus i.v. paclitaxel

Two Japanese studies demonstrated toxicities with a combination of carboplatin and paclitaxel.

Fujiwara *et al.* performed a preliminary toxicity analysis of i.p. carboplatin in combination with i.v. paclitaxel [13]. In this study, a fixed dose of paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) was analyzed for toxicity with escalating doses of carboplatin ranging from AUC of 5 to 7.5. Dose-limiting toxicity (DLT) was primarily thrombocytopenia requiring platelet transfusion. Three of the six patients in the cohort of AUC 7.5 experienced DLT. One of the six patients in the cohort at AUC 7 showed grade 3 thrombocytopenia. The incidence of grade 4 neutropenia was 33.3% for both cohorts. Therefore, the recommended dose of i.p. carboplatin in combination with 3 h i.v. paclitaxel infusion at 175 mg/m<sup>2</sup> could be AUC of 6 – 7.

Based on this study, the GOG conducted a Phase I/feasibility study for i.p. carboplatin to determine the optimal dose with i.v. paclitaxel for future studies (GOG9917) [14]. In this study, they tried to find an appropriate dose for i.p. carboplatin in combination with fixed dose of paclitaxel at 175 mg/m<sup>2</sup>. Twenty-one patients were entered on the dose-escalating phase for first cycle. Maximum tolerated dose of carboplatin at AUC 8, was tolerated for the first cycle, although thrombocytopenia was the dose-limiting factor over multiple cycles. An additional 69 patients were treated in expanded cohorts to assess the toxicities over four cycles. Four-cycle DLT required de-escalation to a carboplatin AUC of 6, and even at that dose, there were 14 dose-limiting toxic effects in 40 patients (35%). Seven DLTs were due to neutropenia and 6 DLTs were due to grade 3/4 thrombocytopenia. Six cycles of therapy were completed in 75% of eligible patients but dose adjustments were required. Therefore, by using an i.p. carboplatin dose of AUC 6 in combination with paclitaxel, the regimen can be administered with a high completion rate over multiple cycles. Because neutropenia is a frequent DLT, the addition of hematopoietic growth factors may permit a high completion rate, while maintaining this dose. Only 5 of 90 (5.6%) patients discontinued treatment because of a port problem.

## 6. New evidence surrounding i.p. chemotherapy strategies since NCI Clinical Announcement 2006

### 6.1 Dose-dense weekly administration of chemotherapy

Japanese Gynecologic Oncology Group (JGOG) conducted a randomized Phase III trial to compare the therapeutic effect and safety of administering carboplatin every 3 weeks in combination with conventional administration of paclitaxel at 175 mg/m<sup>2</sup> every 3 week versus dose-dense weekly