

再発卵巣がんに対するリポソーム化ドキソルビシン  
単剤療法における口内炎予防のための  
サポーティブケアに関する検討

同意説明文書・同意書

第 1.0 版 : 2010 年 6 月 4 日

## 臨床試験へのご協力をお願い

患者さんへ

### 1. 臨床試験であること

当病院では、がんに対する最新・最善の医療を患者さんに提供するとともに、より良い診断法、治療法、予防法などを開発するための研究を行っています。新しく考えられた治療法や新しい薬剤が病気に対して有効であるか否か、また安全か否かを実際に患者さんにご協力頂いて試験を行うことを「臨床試験」といいます。

今回、あなたの病気である再発卵巣がんに対してリポソーム化ドキソルビシン（ドキシル® 以下、ドキシルと記載）を用いた治療を行うに際し、我々が進めている臨床試験「再発卵巣がんに対するリポソーム化ドキソルビシン単剤療法における口内炎予防のためのサポータティブケアに関する検討」について紹介させていただきます。

ドキシルは再発卵巣がんに対する抗がん剤として 2009 年 4 月に厚生労働省の認可を得た薬剤であり、2007 年版「卵巣がん治療ガイドライン」では、薬剤抵抗性再発卵巣がんに対する有効な抗がん剤のひとつとして推奨されています。しかしながら、ドキシルの主な副作用である手足症候群（手や足の皮膚が赤くなったり発疹ができたりする）や口内炎の発現率は約 80%と高く、手足症候群や口内炎は患者さんの **Quality of Life (QOL)** を低下させるだけでなく、治療の継続を妨げる因子となる可能性があります。したがって、ドキシル治療を安全に行うためには、手足症候群と口内炎に対する予防あるいは対処方法を確立させることが重要です。皮膚への圧力を回避する生活指導、ドキシル投与中の手足の冷却、皮膚の保湿およびビタミン B 製剤内服などにより手足症候群の管理は向上しつつあります。一方、ドキシル治療を受ける多くの患者さんに口内炎は発現しており、依然として口内炎に対する有効な予防法は明らかではありません。

本臨床試験では、ドキシル治療において、口内炎に有用とされているサポータティブケアを検討します。この臨床試験は、全国各地で婦人科悪性腫瘍の治療を積極的に行っている施設が共同で行う多施設共同研究です。以下に、この臨床試験の内容について説明しますので、担当医の説明と合わせ、臨床試験に参加をするか否かを検討して下さい。臨床試験に参加することに同意される場合には、同意書にご自身でご署名をお願いします。治療法の選択は患者さんの自

由意思で決定されるものです。他の治療法やケアの方法を選択しても、また一度選択した治療法やケア方法を途中で撤回しても、そのことによりあなたが不利益を被ることはありません。十分な時間をかけてお考えのうえ、ご判断下さい。また、わかりにくい点や疑問点などがありましたら、いつでもご遠慮なくお尋ね下さい。

## 2. 本試験の目的

この試験の目的は、本試験で定めたサポータティブケアが、ドキシルの主な副作用である口内炎を予防できるか否かを検討することです。

## 3. 本試験の対象

ドキシルは再発までの期間が 12 カ月未満の再発卵巣がんにも有効な薬剤のひとつとして推奨されています。本試験では 12 カ月未満で再発した上皮性卵巣がんを含む腹膜がんに対してドキシルによる治療を行う患者さんを対象とします。

## 4. 試験責任医師の氏名、職名および連絡先

研究代表者：紀川純三

所属および職名：鳥取大学医学部附属病院 がんセンター 教授

住所および連絡先：鳥取県米子市西町 36-1 TEL：0859-38-6292

## 5. 試験の方法と試験期間

ドキシルの投与 60 分前にアレルギー反応、嘔吐および手足症候群などの副作用を予防する点滴をします。治療第 1 日目に、ドキシルを約 90 分かけて静脈内投与（点滴注射）します。ドキシルの投与量は、患者さんの身長や体重によって決定します。治療後は 27 日間の休薬期間を設け、血液検査や全身状態の観察を適宜行い、副作用の有無を確認させていただきます。この治療（28 日間）を 1 コースとして、本試験では 4 コースの治療を行います。なお、手足症候群や口内炎、その他の副作用が認められた場合には、治療日程の延期やドキシルの減量を行います。

本試験での 4 コースの治療を終了した後でもドキシルの治療が有効であった場合には、さらにドキシルによる治療を継続します。一方、腫瘍が増大する兆しを認めた場合、あるいは安全に治療を受けることが難しいと考えられる場合にはドキシルによる治療を中止し、別の治療法を選択することもできます。

次にサポータティブケアについてご説明します。ドキシルの主な副作用である口内炎や手足症候群の予防あるいは症状軽減のために、日常生活において気を

つけて頂くこと（サポータティブケア）をドキシル治療開始前に説明させていただきます。予め配布させて頂く治療に関する説明資料をよく読んで、治療日誌に副作用をはじめ気になる症状を記載し、担当医の診察を受ける際に役立てて下さい。

口内炎による痛みは、摂食量、コミュニケーション機能や活動性を低下させ、患者さんの「生活の質」を著しく損ない闘病意欲を失う原因となります。尖った歯は口腔粘膜を傷つけ、口内炎の原因となります。虫歯（う蝕）や歯周病は発現した口内炎を悪くしたり、口内炎の回復を遅らせる原因となります。したがって、ドキシル治療前には、担当医と相談して口腔外科あるいは歯科を受診して尖った歯を丸めたり、虫歯や歯周病の治療を行って下さい。ブラッシングや口腔内保湿などの口腔セルフケアも重要です。ブラッシングに関しては、説明資料を用いて説明させていただきますので正しいブラッシング方法を身につけて下さい。本試験では、口腔粘膜への刺激を減らすために発泡剤を含まない歯磨き粉（歯磨剤）と口腔粘膜の保湿を目的とした保湿剤を「ティーアンドケー株式会社」から提供して頂き、本試験に参加するすべての患者さんに正しいブラッシングによる口腔内保清と口腔粘膜保湿に努めて頂きます。さらに、ドキシル治療中は口内炎予防のため、毎食後と眠前を含む1日数回のうがいを必ず行って下さい。また、口内炎予防および回復促進に有効とされる「ムコスタ」という胃薬とビタミンB製剤を毎食後に内服して頂きます。本試験では、指示されたサポータティブケアを患者さんにきちんと守って頂くことが重要になります。したがって、ドキシル治療後は患者治療日誌を記載して、口腔内や手足などの皮膚の状態を毎日観察し、口内炎や手足症候群の早期発見に努めて頂き、早期対応にご協力下さい。なお、手足症候群の予防のため、ドキシル点滴中は手首や足首を冷却することを推奨します。治療後は、保湿剤を用いて手足を中心に皮膚の保湿に努めて下さい。中等度の手足症候群が発現した場合には、次のドキシル治療に際して予防的にステロイド製剤を内服して頂きます。

本試験は2010年6月1日から開始し、約1年間に全国で42名の患者さんに参加頂く予定です。ドキシルの治療を終了した後8週間あるいは次の治療が開始されるまで、副作用の有無や副作用の程度を確認させていただきます。

ドキシルに関する詳しい情報は薬剤添付文書から得ることができます。薬剤添付文書は下記より検索することができます。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 医療用医薬品の添付文書情報  
[http:// www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu\\_tenpu\\_base.html](http://www.info.pmda.go.jp/psearch/html/menu_tenpu_base.html)

## 6. 予想される効果

ドキシルは、治療効果を増大させるためにドキソルビシン塩酸塩という抗がん剤を脂質（リポソーム）で包み込むことにより、腫瘍組織に高い薬剤蓄積率を示した点滴注射剤です。2007年版「卵巣がん治療ガイドライン」では、薬剤抵抗性再発卵巣がんに対する抗がん剤のひとつとして推奨されています。海外の試験の成績から、薬剤抵抗性再発卵巣がんに対するドキシルの奏効率（がんを縮小させる効果）は15-25%とされています。

国内第II相試験（臨床試験）における口内炎発現率は77%、摂食に影響を来すGrade2の口内炎は38%にみられました。口内炎の有効な予防法として、がん化学療法前の歯科受診による虫歯や歯周病の治療、適切なブラッシングや「うがい」による口腔内をきれいに保つこと、保湿剤を用いた口腔粘膜の保湿およびムコスタという胃薬やビタミンB2製剤の予防内服などが挙げられています。今回の試験で規定した口内炎予防法により、Grade2口内炎の発現率を20%まで低下することを期待しています。

口内炎と並んでドキシルの主たる副作用である手足症候群は国内第II相試験における発現率は78%、日常生活に支障を来すGrade2以上の手足症候群は35%にみられました。皮膚への圧力を回避する生活指導、皮膚の保湿、ドキシル治療中の手足冷却およびビタミンB6製剤を含む薬物療法などが手足症候群予防に有効と考えられており、手足症候群の管理は向上しつつあります。今回の臨床試験においても、上記に記す手足症候群の予防を患者さんにきちんと行って頂き、患者さんの「生活の質」を低下させる手足症候群の発症を出来るだけ少なくすることを期待します。

## 7. 予想されるドキシルの副作用

ドキシルはドキソルビシン塩酸塩という抗がん剤を脂質（リポソーム）で包み込んだ点滴注射剤であり、がん細胞においてドキソルビシン塩酸塩を緩徐に放出するため、正常組織への影響が少なく、心臓への毒性、脱毛、吐気・嘔吐などの副作用がドキソルビシン塩酸塩に比して軽減されます。一方、手足症候群、口内炎、インフージョンリアクション（急速輸注反応）などの副作用が多いことが知られており、国内第II相開発臨床試験では、手足症候群は79%に、口内炎は77%にみられました。

口内炎に対する確立した治療方法はありますが、歯の治療を含む口腔ケアをドキシルによる治療前に受けることにより、口内炎発症を低下あるいは症状を軽減します。

手足症候群により治療中止となった症例は74例中3例（4%）と少なかったものの、ドキシルの治療延期を要した症例は38例中20例（41%）、ドキシル

の投与量減量となった症例は24例中10例(39%)でした。手足症候群の予防や適切な対処方法はいまだ確立していませんが、ビタミンB6製剤内服やステロイド製剤の内服や外用剤の有効性が示されています。本試験でも手足症候群の副作用が発現した場合には、ビタミンB6製剤の内服やステロイド製剤の内服して頂きます。また、ドキシル点滴投与中の局所冷却(手首・足首)が手足症候群の発現率低下に有効であることが報告されており、本試験でも冷却を行います。海外ではドキシルの投与量を減量して手足症候群の発現率を低下させ、治療を継続する試みもなされています。

インフージョンリアクションは過敏症やアナフィラキシーと類似した症状で、薬剤特有の症状がみられます。インフージョンリアクションがみられた場合には、ドキシルの投与を中断、あるいは投与速度を遅くしますが、多くは経過観察のみで症状は改善します。国内第II相開発臨床試験では、19%(14例/74例)にインフージョンリアクションはみられたものの、治療中止に至った症例は1例のみであり、13例では点滴速度を遅くして治療を再開することができました。

その他、副作用として起こる可能性がある症状として、白血球減少/好中球減少、血小板減少および貧血(ヘモグロビン減少)などの血液毒性、アナフィラキシーなどの過敏症(のどの違和感、呼吸困難、かゆみなど)、悪心や嘔吐(はきけ)、下痢や便秘などの消化管症状、腎機能障害、肝機能障害、肺線維症などの肺障害(息切れなど)、脱毛、色素沈着、全身倦怠感(体のだるさなど)、冷たい空気やものなどで増悪する末梢神経障害(手足先のしびれなど)等が予想されます。

しかし、すべての方にこれらの副作用が現れるわけではありませんし、個人によって副作用の程度も異なります。時に予測できない副作用が起こることもありますので、副作用の早期発見と速やかな対応のためにどんなことでも構いませんので、何か異常があればいつでも申し出て下さい。

なお、他の薬との併用により副作用が強く現れることがありますので、感冒薬や痛み止めなどの薬を服用される場合にも必ず担当医にご報告下さい。

## 8. 本試験に参加する利益と不利益

本試験に参加することで、あなたに直接利益があるかどうかはわかりません。

担当医は、本試験で定めたサポータティブケアにより、副作用が起こらずにドキシルによる治療を受けることができ、病気の進行を抑えることを期待していますが、それを確約することはできません。しかし、本試験で明らかになる情報は、今後多くの再発卵巣がんの患者さんへの治療に役立てることができそうです。

副作用の程度や頻度には個人差があり、すべての患者さんに先に記載した副

作用がすべて現れるわけではありませんが、担当医師はできるだけ注意深く観察させて頂き、副作用が起こった場合には、できる限りの対応を行います。

#### 9. 本試験中に行われる検査など

本試験に参加してドキシルの治療を受けている間は、貧血や白血球の数を調べる血液検査、肝臓や腎臓機能の血液検査、X線検査や心電図、心機能エコー検査を適宜行います。また、本試験では規定していませんが、担当医の判断により、病気の状態を把握するためにCTなどの画像検査も適宜行われます。また、試験終了後も副作用の有無や程度を確認するために定期的に診察や検査（血液検査など）を受けて頂きます。これらは通常の治療を受けている時にも、必要時には適宜実施されるものです。副作用が起こるとこれらの検査回数が増える可能性があります。それ以外では、本試験に参加することによって検査が極端に増えることはありません。

ドキシル治療に関する説明資料などを用いて治療に際して日常生活で気をつけることを説明させて頂き、治療中は治療日誌に副作用の発現の有無や副作用の程度などを記録し、副作用の早期発見・早期対応に努めて頂きます。

#### 10. 他の再発卵巣がんに対する治療法の有無及び内容

ドキシル以外にも、初回化学療法終了後から再発までの期間が12カ月未満の再発卵巣がんに対して推奨されている抗がん剤がいくつかあります。2007年版「卵巣がん治療ガイドライン」では、パクリタキセル、イリノテカン、ドセタキセル、ジェムシタビン、エトポシド（経口）などの抗がん剤による治療が推奨されています。

初回化学療法終了後から再発までの期間が6カ月以上12カ月未満の患者さんに対しては、初回化学療法と同一あるいは類似した化学療法も治療の選択肢となり得ます。さらに、お体の状態によっては、抗がん剤を用いた治療を行わずに、痛みなどの症状緩和を目的とした対症療法を行うことも選択肢のひとつとなります。今回の臨床試験に参加されない場合には、担当医師があなたとよく相談したうえで、上記の治療を適宜選択します。

#### 11. 同意しない場合であっても不利益を受けないこと

この臨床試験に参加するか否かはあなたの自由な意思により決定されます。たとえお断りになっても、今後の治療に差し支えることは一切ありません。その際には別の治療法やケアを行うこととなります。

## 12. 同意した場合でも随時これを撤回できること

本試験に参加することに同意した後でも、あなたはいつでも本試験参加を辞退することができますので、その際には申し出て下さい。

## 13. 健康被害が発生した場合の対応

本試験に用いるドキシルは、再発卵巣がんに対する抗がん剤として厚生労働省の認可を得た薬剤です。本試験の試験実施計画を遵守して慎重に治療を行いますが、もしドキシルの治療により健康被害が生じた場合には、通常診療の範囲内で最善の治療を行います。その際の医療費は通常の保険診療の範囲内であり、あなたの加入している健康保険により支払われます。また、本試験に参加することにより発生した健康被害に対する医療費・医療手当等の金銭的な補償は一切行われません。

## 14. 人権保護に関する事項および試験結果の公表

本試験は、すべての試験参加施設内の倫理審査委員会において審査を受け、研究内容、方法が医学的に適切であり、患者さんの人権が守られていることが確認されたうえで病院長の承認を得ております。本試験の結果は、今後、ドキシルによる治療を行う再発卵巣がんの患者さんへの貴重な資料として使用させていただきます。また、本試験の結果は国内・国外の学会発表および論文発表させていただきますが、患者さんの個人情報には十分配慮し、個人を特定し得る情報が公開されることはありません。この同意書に署名されることにより、これらの情報の提出についてもご了承いただいたものとなります。

## 15. 本試験に関する利益相反について

本試験研究代表者の「本試験に係る利益相反」に関しては、研究者の自己申告書に基づき、各施設の利益相反審査委員会と倫理審査委員会において審査・承認を受けています。さらに、本試験の結果は第三者機関である効果・安全性委員会の評価を受けた後に、国内・国外の学会発表および論文紙上発表として公表されます。

## 16. 本試験に関する問い合わせ窓口

- ・ 試験実務担当者：島田宗昭
- ・ 所属および職名：鳥取大学医学部生殖機能医学 助教
- ・ 住所および連絡先：鳥取県米子市西町 36-1 TEL：0859-38-6647



この臨床試験に同意するか否かは、あなたの自由な意思にお任せします。何かわからないことがありましたら、いつでも遠慮なく担当医あるいは上記問い合わせ窓口にお尋ね下さい。この臨床試験の内容を十分に理解して納得されましたら同意書に署名し、担当医にお渡し下さい。

平成 年 月 日

施設名： \_\_\_\_\_

担当医師名： \_\_\_\_\_

緊急連絡先： \_\_\_\_\_

# 同意書

\_\_\_\_\_ 殿

説明年月日：平成 年 月 日

施設名：\_\_\_\_\_

科名：\_\_\_\_\_

説明医師名：\_\_\_\_\_

試験名：「再発卵巣がんに対するリポソーム化ドキソルビシン単剤療法における  
口内炎予防のためのサポータティブケアに関する検討」

## 説明・同意内容

1. 臨床試験であること
2. 本試験の目的
3. 本試験の対象
4. 試験責任医師の氏名、職名および連絡先
5. 試験の方法と試験期間
6. 予想される効果
7. 予想されるドキシルの副作用
8. 本試験に参加する利益と不利益
9. 本試験中に行われる検査など
10. 他の再発卵巣がんに対する治療法の有無及び内容
11. 同意しない場合であっても不利益を受けないこと
12. 同意した場合でも随時これを撤回できること
13. 健康被害が発生した場合の対応
14. 人権保護に関する事項および試験結果の公表
15. 本試験に関する利益相反について
16. 本試験に関する問い合わせ窓口

上記事項について、担当医師から詳細な説明を受け、理解し納得しましたので、  
この臨床試験に参加して治療およびケアを受けることに同意します。

同意年月日：平成 年 月 日

同意者住所：\_\_\_\_\_

同意者署名（自著）\_\_\_\_\_

## 同意撤回書

施設名：\_\_\_\_\_

科 名：\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ 殿

私は、臨床試験「再発卵巣がんに対するリポソーム化ドキソルビシン単剤療法における口内炎予防のためのサポータティブケアに関する検討」について担当医師から説明を受けて、平成 年 月 日に治療およびケアを受けることに同意しましたが、これを撤回します。

署名年月日：平成 年 月 日

患者本人署名：\_\_\_\_\_