

**F. 研究発表**

1. 論文発表

該当項目なし

2. 学会発表

該当項目なし

**G. 知的財産権の出願・登録状況**

なし

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）  
分担研究報告書

再発または子宮平滑筋肉腫に対する Gemcitabine と Docetaxel 併用化学療法の  
feasibility study

分担研究者 勝俣 範之 国立がんセンター中央病院 通院治療センター医長

研究要旨

再発又は切除不能子宮平滑筋肉腫(LMS)に対する、Gemcitabine (GEM)と Docetaxel (DTX)併用化学療法の feasibility を検討した。JCOG 肺がんグループの臨床試験で推奨用量とされた DTX:60mg/m<sup>2</sup>(Day8), GEM:800mg/m<sup>2</sup>(Day1,8)3 週毎、を用いて 2 コースごとに RECIST に準じて評価を行い、最大 6 コースまで治療した。2002 年 11 月から 2004 年 8 月まで 8 例を治療した。内 2 例は現在も治療中である。1 例を除き、全例全コース外来で治療を行った。効果は、PR2 例、NC2 例、PD2 例である。現時点では G3 以上の非血液毒性は認めていない。現時点で評価可能な症例 6 例中の奏効率は 33%である。単施設で第 2 相試験を遂行するのは症例集積困難と考えられる為、現在多施設共同臨床試験を計画中である。

A. 研究目的

再発又は切除不能子宮平滑筋肉腫 (LMS)に対する、Gemcitabine (GEM)と Docetaxel (DTX) 併用化学療法の feasibility を検討する。

B. 研究方法

背景

子宮平滑筋肉腫 (LMS) は、子宮悪性腫瘍の約 1 % を占める稀な組織型で、予後不良である。切除不能例や再発例の治療は他の肉腫の治療に準じて化学療法が行われる。単剤では Doxorubicin (DXR), Ifosfamide (IFM) などが用いられ、奏効率は 20% 前後である。併用では AI (DXR, IFM), MAID (mesna, DXR, IFM, dacarbazine (DIC)), CyVADIC (Cyclophosphamide, vincristine, DXR, DIC) などが用いられるが、

RCT にて DXR 単剤への優位性を示せなかった。2002 年、GEM+DTX の LMS に対する第 2 相試験の結果が発表された (J Clin Oncol; 20: 2824-31, 2000)。奏効率 53 % (18/34 例) と良好な奏効率を示したが、DTX の投与量が 100mg/m<sup>2</sup> であること、G-CSF を使用すること、毒性が強いことが問題点で、更なるレジメンの最適化が必要である。JCOG 肺がんグループにおいて GEM+DTX の第 1 相試験が施行されており、この試験で得られた推奨投与量にて feasibility study を行った。

適格条件

術後再発又は遠隔転移を有する、組織学的に平滑筋肉腫と診断の得られ

ている患者。前治療は問わず、PS0-2であることを条件とした。

#### 治療方法

GEM; 800mg/m<sup>2</sup> (80min.), D1, 8

DTX; 60mg/m<sup>2</sup> (60min.), D8

21日で1コース、6コースまで施行  
効果判定方法は、RECISTによる腫瘍縮小効果判定基準を使用した。

毒性規準は、NCI-CTC ver.2に従った。

#### 結果

2002年11月から2004年8月まで8例を治療した。患者背景は、年齢43-70(中央値54)、PS 0-2(中央値0)、前化学療法数 0、転移巣はlung 8, primary 4, skin 3, bone 2であった。

1例を除き、全例全コース外来で治療を行った。効果は、PR2例(奏効率38%、95%信頼区間4.0-71.0%)、NC2例、PD2例である。TTP(Time to progression)の中央値は5.5カ月、生存期間の中央値は6.5ヶ月であった。表に毒性を示す。

表

	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
白血球減少	2	3	1	1
好中球減少	2	1	2	2
貧血	3	2	0	1
血小板減少	0	0	0	0
脱毛	1	7	-	-
倦怠感	3	2	0	0
下痢	1	1	0	0
嘔気	1	1	0	-
嘔吐	0	1	0	0
口内炎	1	1	0	0
浮腫	2	0	0	0
爪の変化	2	0	0	-
発熱	2	0	0	0
間質性肺炎	0	0	1	0
便秘	2	0	0	0
関節痛	1	0	0	0
筋肉痛	1	0	0	0
発疹	1	0	0	0

血液毒性は白血球減少 Grade 3-4 が2例であったのに対し、好中球減少は4例に認められた。好中球 Grade 4 は2例に認められたが、G-CSFは投与されていない。貧血 Grade 4 が1例認められた。Grade 3以上の非血液毒性は認めていない。

#### D. 考察

本レジメンは1例を除いて全コース外来で施行可能であった。

奏効率も既存の併用療法と同等かそれ以上である可能性が高いと考えられる。

既存の併用療法より risk/benefit のバランスに優れる可能性が高い為、現在

第3相試験への準備として多施設共同  
第2相試験を計画中である。

#### E. 結論

再発又は切除不能子宮平滑筋肉腫  
(LMS)に対する、Gemcitabine (GEM)と  
Docetaxel (DTX)併用化学療法の  
feasibilityを検討した。外来での  
feasibility、また、毒性も feasible であ  
ると考えられ、今後 prospective study  
が検討されるべきと考えられる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Onda, T., Kamura, T., Ishizuka, N.,  
Katsumata, N., Fukuda, H.,  
Yoshikawa, H.; Japan Clinical  
Oncology Group Study JCOG0206:  
Feasibility study of neoadjuvant  
chemotherapy followed by interval  
cytoreductive surgery for stage  
III/IV ovarian, tubal and peritoneal  
cancers: Japan Clinical Oncology  
Group Study JCOG0206. *Jpn. J.  
Clin. Oncol.*, 34: 43-45, 2004
- 2) Shimizu, C., Hasegawa, T., Tani, Y.,  
Takahashi, F., Takeuchi, M.,  
Watanabe, T., Ando, M., Katsumata,  
N., Fujiwara, Y.: Expression of  
insulin-like growth factor 1 receptor  
in primary breast cancer:  
immunohistochemical analysis.  
*Hum. Pathol.*, 35: 1537-1542, 2004
- 3) 秋月晶子, 勝俣範之: 卵巣がん  
に対する初回化学療法. *産婦人科の  
実際*, 53: 11-18, 2004
- 4) 勝俣範之: 乳癌の EBM とコンセ  
ンサス. *別冊医学のあゆみ「乳腺  
疾患」*: 501, 2004
- 5) 勝俣範之: Dana-Farber Cancer  
Institute. *がん分子標的治療*, 2:  
50-54, 2004
- 6) 勝俣範之: 寛解後の維持化学療法  
の是非. *産科と婦人科*, 71,  
1179-1182, 2004
- 7) 山口裕之, 勝俣範之: 外来化学療  
法の現状. *コンセンサス癌治療*,  
3: 122-123, 2004
- 8) 山口裕之, 勝俣範之: 進行癌の急  
性増悪. *救急医学*, 28:1083-1087,  
2004
- 9) 山中康弘, 勝俣範之: 「weekly TJ  
療法」「DJ 療法」. *エビデンスに  
基づいた癌化学療法ハンドブッ  
ク*, 104-107, メディカルレビュー  
社, 大阪, 2004
- 10) 近藤俊輔, 勝俣範之: タキサン製  
剤 (パクリタキセル・ドセタキセ  
ル) 拡がる適応、新たな展開.  
*Mebio Oncology*, 1: 43-49, 2004
- 11) 後藤友子, 勝俣範之: What's going  
on 婦人科癌. *Mebio Oncology*, 1:  
76-78, 2004

## 2. 学会発表

- 1) Kitagawa, R., Katsumata, N., Yamanaka, Y., Ando, M., Fujiwara, Y., Kasamatsu, T., Onda, T., Yamada, T., Tsunematsu, R., Watanabe, T.: Phase II trial of paclitaxel (T) and carboplatin (C) in patients with recurrent or metastatic cervical carcinoma. American Society of Clinical Oncology Annual Meeting (ASCO), June 2004, New Orleans, U.S.A
- 2) 勝俣範之：シンポジウム：米国の臨床試験の現状. 第 36 回日本婦人科腫瘍学会（広島），2004，7
- 3) 勝俣範之：パネルディスカッション：医師主導型臨床試験の現状と今後の展開「婦人科がん臨床試験グループの現状と今後の展開」. 第 42 回日本癌治療学会総会（京都），2004，10

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

資料

## JGOG2041 子宮体がん研究

### 中間解析結果報告書

2005年 1月 21日

高橋 史朗  
北里大学 薬学部 臨床統計部門

---

2005年 1月 25日

データセンター責任者 竹内 正弘  
社団法人北里研究所臨床薬理研究所, 北里大学 薬学部 臨床統計部門

---

## 1. 試験実施計画書の概要

### 1) 目的

進行・再発子宮体癌患者を対象に併用化学療法を行い、各併用療法の有効性と安全性について検討する。併用化学療法としてはドセタキセル (docetaxel, DOC) + シスプラチン (cisplatin, CDDP) 併用療法、ドセタキセル (DOC) + カルボプラチン (carboplatin, CBDCA) 併用療法およびパクリタキセル (paclitaxel, PTX) + カルボプラチン (CBDCA) 併用療法の3群とする。

A 群 : DP 療法    DOC 70 mg/m<sup>2</sup> + CDDP 60 mg/m<sup>2</sup> day 1 q 3 weeks    3 コース以上

B 群 : DJ 療法    DOC 60 mg/m<sup>2</sup> + CBDCA AUC 6 day 1 q 3 weeks    3 コース以上

C 群 : TJ 療法    PTX 180 mg/m<sup>2</sup> + CBDCA AUC 6 day 1 q 3 weeks    3 コース以上

本臨床試験は、Taxane 系薬剤と白金製剤との併用療法の組み合わせのうち、今後計画される第 III 相臨床試験の最も有用な試験 arm を選定することを目的とする。その際には、3 群間の奏効率を基本とし、secondary endpoint である有害事象の発現率、完遂率、無増悪生存期間を考慮すると共に、背景因子による subanalysis も考慮に入れて臨床的見地から総合的に選定することとする。

### 2) 治療デザイン

目標症例数 : 各群 30 例

無作為割付 : 図 1 に示したとおり、前化学療法における Taxane 系薬剤治療歴の有無および既往放射線域の測定可能病変の有無を割付調整因子とし、最小化法により A 群, B 群, C 群に無作為割付を行う。

中間解析 : ある群において有効性が明らかに劣っていることが判明した場合に、その群を早期中止することを目的に中間解析を 1 度実施する。Simon の 2 段階法に基づき、各群 F A S 症例が 9 例に達した段階で中間解析を実施する。

### 3) 適格基準

- 1). 原発巣が子宮体癌 (肉腫、癌肉腫を除く) であることが組織学的に確認されている (内膜組織診または手術病理組織による) 進行 (Stage III, IV 期) または再発患者
- 2). 一般状態 (ECOG Performance Status, P.S.) が 0~2 の患者
- 3). CT, MRI で計測可能な最長径 (一方向) 20 mm 以上、またはヘリカル CT で計測可能な最長径 (一方向) 10 mm 以上の病変を有する患者 (病巣所見は登録日前 14 日以内)
- 4). 前治療からの休薬期間は以下の基準を満たす患者  
化学療法剤 : 最終投与から 6 ヶ月以上経過していること  
放射線療法 : 4 週間以上経過していること  
代謝拮抗剤 (経口フッ化ピリミジン系薬剤)、ホルモン療法、免疫療法 : 2 週間以上経過していること
- 5). 年齢 20 歳以上 75 歳未満の患者 (登録時)

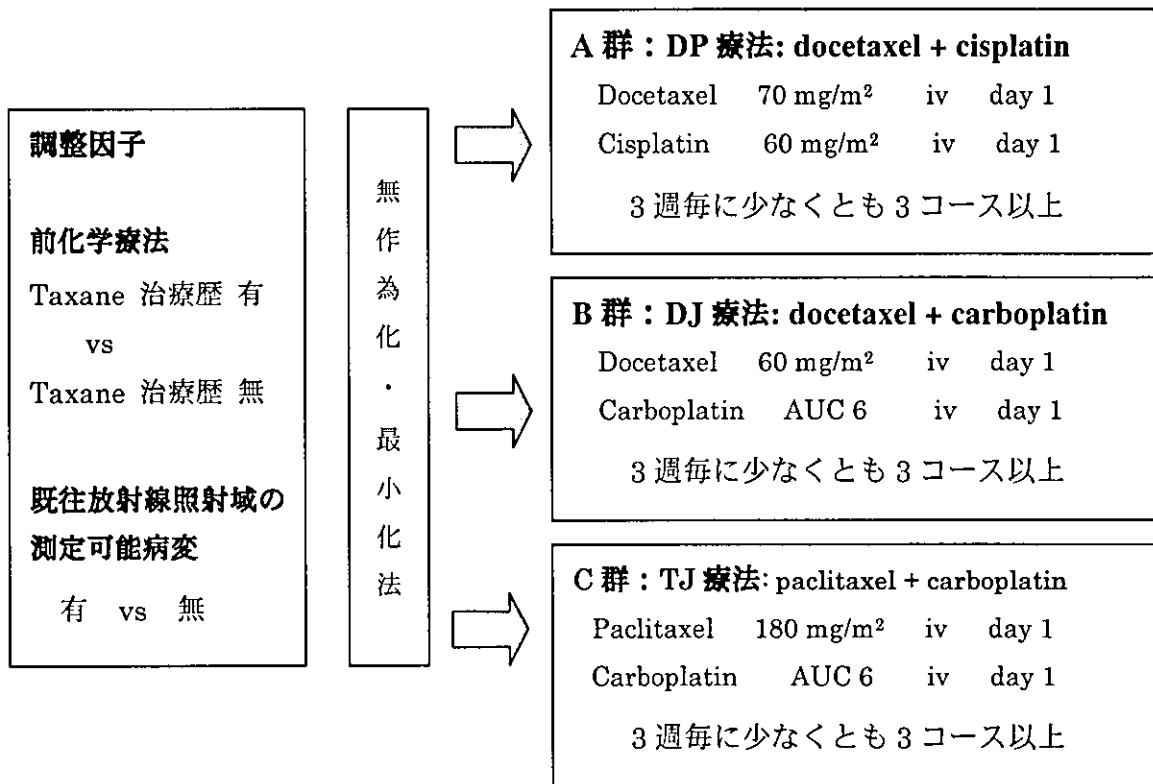


図 1 : 無作為割付

6). 主要臓器（骨髄、心、肝、腎など）の機能が保持されている患者

（臨床検査値は登録日前 7 日以内）

好中球数	2,000/mm <sup>3</sup> 以上
血小板数	10 万/mm <sup>3</sup> 以上
ヘモグロビン	9.0 g/dL 以上
AST (GOT)	100 U/L 以下
ALT (GPT)	100 U/L 以下

（ただし、AST, ALT ともに明らかな肝転移による肝機能異常の場合は、150 U/L までは可とする。）

総ビリルビン	1.5 mg/dL 以下
血清クレアチニン	1.2 mg/dL 以下（2 回以上の測定で確認することが望ましい）

（以下の検査は、登録日前 7 日以内または投与開始予定日 14 日以内）

クレアチニン クリアランス	60 mL/min 以上
心電図	心機能正常

7). 本試験の参加について文書による同意が本人より得られている患者



#### 4) 除外基準

- 1) 肉腫成分を含む患者
- 2) 明らかな感染症を有する患者
- 3) 重篤な合併症(心疾患、control不能な糖尿病、悪性高血圧、出血傾向等)を有する患者
- 4) 活動性の重複がんを有する患者
- 5) 胸部単純X線写真および CT で明らかな間質性肺炎または肺線維症を有する患者
- 6) 持続的な排液を必要とする胸水、腹水貯留患者
- 7) Grade 2以上の運動麻痺、末梢神経障害をきたしている患者あるいは浮腫のある患者(原疾患によって発生する障害は含まない)

神経障害 Grade 2:他覚的な知覚消失または知覚異常(疼きを含む)、機能障害はあるが日常生活には支障なし

浮腫 Grade 2:症状があり、治療を要する

- 8) ポリソルベート80含有製剤、ポリオキシエチレンヒマシ油(クレモホルEL®)含有製剤(シクロスポリンなど)および硬化ヒマシ油含有製剤(注射用ビタミン剤など)に対し過敏症の既往歴を有する患者
- 9) その他、施設責任医師が不相当と判断した場合

#### 5) エンドポイント

primary endpoint : 奏効率 (腫瘍縮小効果)  
secondary endpoints : 有害事象の Grade 別発現率  
完遂率 (feasibility)  
無増悪生存期間 (progression free survival, PFS)

## 2. 中間解析結果

### 2.1 使用するデータおよびその品質保証

本中間解析に用いるデータは、原則として 2004 年 12 月 16 日までに収集され、データベースに入力された CRF データに基づく(別添 1 参照)。試験が終了していないため、CRF を回収できていない最良総合効果判定、およびプロトコール規定の治療の完遂に関しては、電子メールにて確認した情報を用いている。これらの CRF が未回収であるデータに関しては、本中間解析報告書においては CRF が未回収であることを明示して用いている。また、有効性および安全性の節で明示するが、解析プログラムで欠測データや不完全データの一部を読み替えて集計解析を実施している。

本データは、標準業務手順書「治験データの取扱い」に従いダブルエントリーを行った。別添 1 に、現在の CRF データの状態を示した。別添 1 において、「○」の CRF は論理点検が行われたことを表し、「△」のものは標準業務手順書に従った論理点検は行われていないことを表している。しかしながら、目視の点検をとおして必要なクエリー発行を実施し、少なくとも本中間解析の結果に影響を及ぼす点に関しては品質を担保することに努めた。

## 2.2 中間解析対象患者

### 2.2.1 患者の内訳

2003年12月2日より登録が開始され、2004年7月29日までに31症例の登録票を受け取った。このうち治験実施計画書の適格基準もしくは除外基準に抵触し、割り付けられなかった症例は4例であった。従って、本中間解析は2004年7月29日までに登録された27症例（各群9例）を対象とする。

（図2参照）

2004年9月24日に「第1回モニタリング委員会」が開催され、2004年8月30日までに集積された24症例のCRFデータ（別添1参照）について、治験実施計画書からの重大な逸脱を検討した。次節に記述したとおり治験実施計画書からの逸脱は、4症例に認められ、延べ11件であった。いずれも重大な逸脱と判断されず、全24症例がFASおよびPPSに含まれることが決定した。なお、その後回収されたCRFデータに関してはモニタリング委員会による正式な判断がなされていないが、治験実施計画書からの重大な逸脱と判断されるであろうものは認められていない。

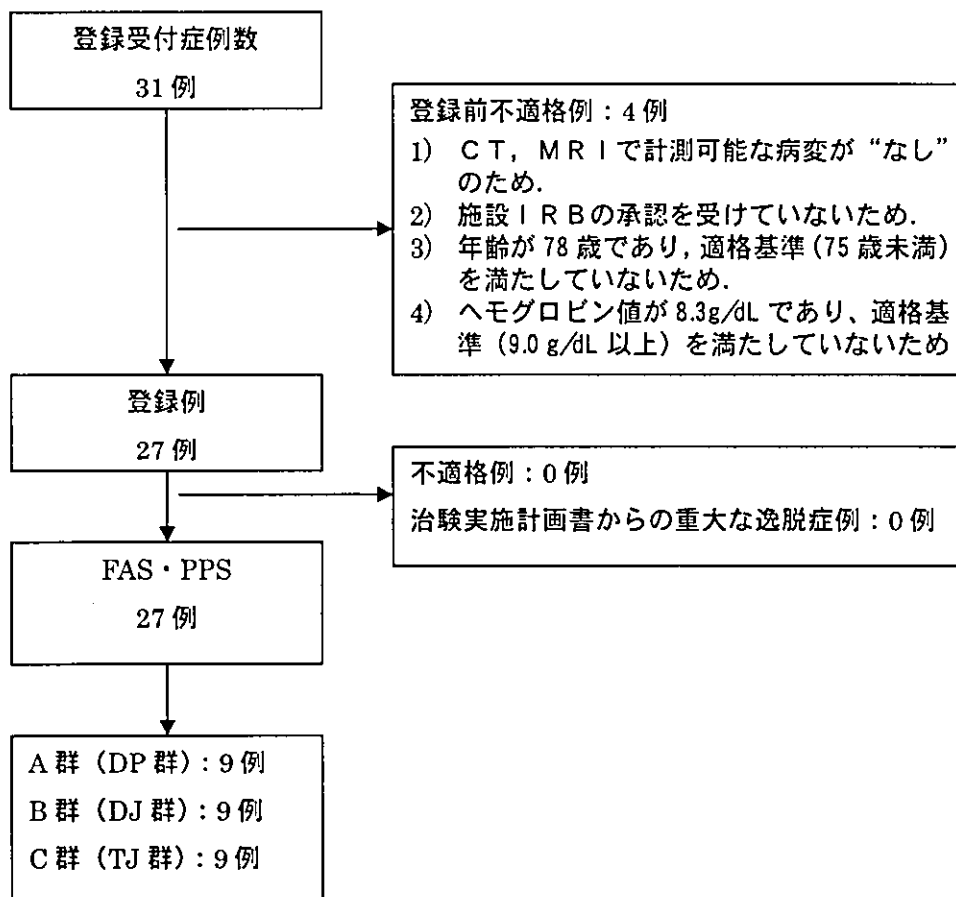


図2：登録受付症例の内訳

## 2.2.2 治験実施計画書からの逸脱

2004年9月24日に開催された「第1回モニタリング委員会」において、試験実施計画書からの逸脱項目と逸脱と判断された症例数、および括弧内に逸脱の延べ件数を表1に示した。いずれの症例も、治験実施計画書からの重大な逸脱とは判定されず、全登録症例を対象に解析を実施することに決定した。なお、試験実施計画書から逸脱した症例が多い施設に対しては、臨床検査の実施を徹底し、同様の逸脱が発生しないように電子メールで注意を喚起した。また、2004年11月5日に開催されたJGOG総会においても、全参加施設に対して同様の注意を喚起した。

表1：試験実施計画書からの逸脱

項目	A群	B群	C群
投与開始判断に関わる臨床検査 未実施	1(1)	1(1)	1(3)
開始基準を満たしていない		1(2)	
その他の臨床検査値 未実施	1(3)		

症例数 (延べ件数)

### 1) 投与開始を判断するために必要な検査の未実施

投与開始判断に必要な臨床検査値を検査せずに投与を開始した症例数は、各群1例(A-004, B-003, C-002)、合計3例であった。

A-004は、3コース投与開始時に好中球数の測定がなされていなかった。〔試験担当医師が、白血球数の測定値から臨床的に投与可能であると判断した。〕B-003は、4コース投与開始時のクレアチニン・クリアランスが測定されていなかった。〔患者が自宅で蓄尿しておらず、クレアチニン・クリアランスを計算することができなかった。血清クレアチニンは施設基準域内の値を示しており、臨床的に投与可能と試験担当医師は判断した。〕C-002は、2コース、3コースおよび4コース投与開始時のクレアチニン・クリアランスが測定されていなかった。〔血清クレアチニンは施設基準域内の値を示しており、臨床的に投与可能と試験担当医師が判断した。〕モニタリング委員会は、いずれの症例も代替指標から試験が安全に遂行されていたと臨床的に推察し、これらのデータをFAS・PPSに含み、本解析の対象とすると判断した。

### 2) 次コース投与開始基準を満たさずに投与を開始

投与開始基準を満たさずに投与を開始した症例数は、A群1例(A-008)およびB群1例(B-003)であった。

A-008は、3コース投与開始前のクレアチニン・クリアランスが59mL/minで、投与基準60mL/min未滿で投与が開始された。〔試験担当医師が、蓄尿が不十分でありデータの信頼性が低いこと、および血清クレアチニンの検査値が施設基準域内の値を示していたため、臨床的に投与可能であると判断した。〕モニタリング委員会は、1mL/minの違いは臨床的に許容できるものであると判断した。

B-003は、2コースおよび3コース投与開始前のクレアチニン・クリアランスが、それぞれ43.2mL/minと49mL/minであるにも関わらず、延期することなく投与が開始された。〔試験担当医師は、蓄尿が十分でなくデータの信頼性が低いこと、および血清クレアチニンからも腎機能に問題ない

と判断した。) モニタリング委員会は、A-008は「逸脱としない」と、B-003は「逸脱」と判断した。

### 3) その他の臨床検査の未実施

試験実施計画書で規定された観察項目の検査を実施しなかった症例は、A群1例(A-004)であった。A-004は、投与開始前から3コースまでBUNの測定を1度も実施しなかった。〔血清クレアチニンおよびクレアチニン・クリアランスが施設基準域内の値を示していること、および腎機能障害を疑わせる自他覚所見が認められていなかったことから、試験担当医師が腎機能に重大な問題はないと臨床的に判断した。〕モニタリング委員会は、BUNの検査が全く実施されていないことが、試験実施計画書からの重大な逸脱に該当するかどうかを議論した結果、その他の検査指標を用いて腎毒性に関して十分に留意した上で試験を遂行されていたことを確認し、有効性と安全性の評価は可能であるとの判断から、解析対象外となる試験実施計画書からの重大な逸脱ではなく、逸脱と判断した。本症例においては、施設に逸脱についての注意喚起する事との決定がモニタリング委員会にてなされ、データセンターよりメールにて注意喚起を行った。

### 4) 登録時割付調整因子の誤記

登録時割付調整因子の誤記が確認された症例が、A群1例(A-004)とC群1例(C-002)で認められた。A-004はタキサン系化学療法歴が「あり」として登録されたが、CRF回収後にタキサン系化学療法歴が「なし」であることが2004年9月10日に判明した。C-002は既往放射線照射域の測定病変が「あり」として登録されたが、CRF回収後に「なし」であることが2004年8月27日に判明した。いずれの症例も対象選択基準等を満たしており、試験実施計画書からの逸脱とは判断されなかった。しかしながら、これらの項目は無作為化に多大な影響を及ぼす間違いであるため、同様の誤記が発生しないように注意を喚起することとした。なお、本試験ではこれらの因子を層別因子とした最小化法を用いているため、誤記が判明した時点でデータを変更して割付を継続している。

## 2.3 解析に使用したデータセット

全27症例のデータを用い、有効性および安全性の検討を行う。

## 2.4 人口統計学的特性

表2に、割付調整因子、登録票に記載された病期、年齢、PS、組織型および施設の分布を示した。

表 2：患者背景

		A 群	B 群	C 群	合計
症例数		9	9	9	27
前 Taxane 系化学療法歴	なし	7	7	7	21
	あり	2	2	2	6
既往放射線領域の測定可能病変	なし	8	9	9	26
	あり	1	0	0	1
Stage (登録票)	Ⅲ期	1	2	1	4
	Ⅳ期	3	4	4	11
	再発	5	3	4	12
同意取得時年齢	中央値	64	67	58	64
	[Min-Max]	[44-67]	[53-70]	[51-71]	[44-74]
PS	0	8	7	4	19
	1	1	2	4	7
	2	0	0	1	1
組織型					
腺癌			1		1
類内膜腺癌		7	4	4	15
腺扁平上皮癌, 腺棘細胞癌		1	2	2	5
漿液性腺癌			1	2	3
明細胞癌			1		1
未分化癌		1			1
不明				1	1
慶應義塾大学病院		1	2	3	6
鹿児島市立病院		1	2	0	3
信州大学医学部付属病院		1	2	0	3
近畿大学附属病院		1	0	1	2
大阪市立総合医療センター病院		2	0	0	2
北海道大学病院		0	1	1	2
九州がんセンター		0	0	1	1
国立がんセンター中央病院		0	0	1	1
新潟県立がんセンター病院		1	0	0	1
四国がんセンター病院		0	1	0	1
東京歯科大学市川総合病院		0	0	1	1
藤田保健衛生大学病院		0	1	0	1
日鋼記念病院		1	0	0	1
福岡大学病院		1	0	0	1
市立砺波総合病院		0	0	1	1

## 2.5 試験薬の投与状況

### 2.5.1 投与量

投与量を減量した症例およびその理由をまとめた一覧表を別添 2 に示した。また、その集計結果を表 3 に示した。

表 3：減量状況

コース	A 群						B 群						C 群								
	例数	DOC Level			CDDP Level			例数	DOC Level			CBDCA Level			例数	PTX Level			CBDCA Level		
		0	1	2	0	1	2		0	1	2	0	1	2		0	1	2	0	1	2
2	8	7	1 <sup>1)</sup>		7	1 <sup>2)</sup>	7	7			6	1 <sup>2)</sup>		8	8				8		
3	8	6	1 <sup>1)</sup>	1 <sup>1)</sup>	7	1	4	4			4			7	7				7		
4	5	3	1	1	5		4	4			4			3	3				2	1 <sup>3)</sup>	
5	3	2	1		3		2	2			2			1	1					1	
6	2	1	1		2		2	2			2			1	1					1	
7	1		1		1		2	2			2										
8	1		1		1		2	2			2										
9	1		1		1		1	1			1										
10	1		1		1																

注 1)グレード 4 の好中球減少が 5 日以上継続したため。

注 2)CCr が低下したため。

注 3)グレード 3 の血小板減少による出血傾向および血小板輸血のため。

A 群では、ドセタキセルを Level-2 まで減量した症例が 1 例(A-007, 2,3 コース), Level-1 へ減量した症例が 1 例(A-002, 3 コース), シスプラチンを Level-1 へ減量した症例が 1 例(A-008, 2 コース), 合計 3 例の症例で減量が認められた。B 群では、カルボプラチンを Level-1 へ減量した症例が 1 例(B-005, 1 コース)であった。また、C 群でもカルボプラチンを Level-1 へ減量した症例が 1 例(C-006, 4 コース)であった。本治験実施計画書で規定された 3 コースまででは、A 群 3 例, B 群 1 例, C 群 0 例であった。A 群での減量症例が他の群のそれに比べて若干多い傾向が窺われるが、対象症例数が少なく統計学的な違いは認められていない。

#### 2.5.2 投与期間および投与延期

投与を延期もしくは短縮した症例、発現コース、投与間隔日数およびその理由をまとめた一覧表を別添 3 に示した。また、その集計結果を表 4 に示した。

治験実施計画書に規定された実施コース数 3 コースまでの投与期間の中央値は、いずれの群においても約 21 日であり、実施計画書の規定通りに投与が行われていることが確認された。4 コース以降の投与期間については、各群とも現時点では対象症例数が少ないため統計学的な違いをみる事はできないが、詳細は別添 3 を参照されたい。

表 4：投与期間および延期症例数

コ   ス	A 群				B 群				C 群			
	例 数	短縮 例数	延期 <sup>(*)</sup> 例数	中央値 [Min,max]	例 数	短縮 例数	延期 <sup>(*)</sup> 例数	中央値 [Min,max]	例 数	短縮 例数	延期 <sup>(*)</sup> 例数	中央値 [Min,max]
1→2	8		3(2)	21[21,28]	7 <sup>(**)</sup>	1	2(1)	21[20,28]	8		4(1 <sup>(***)</sup> )	21.5[21,41]
2→3	8		2(2)	21[21,42]	4		1(1)	21[21,36]	7		3(2)	21[21,41]
3→4	5	1	2(1 <sup>(***)</sup> )	21[20,23]	4		2(2)	24.5[21,30]	3		2(1 <sup>(***)</sup> )	21[21,34]
4→5	3		2(1)	22[21,23]	2		1(1)	24.5[21,28]	1		1(1)	29
5→6	2		1(1)	23.5[21,23]	2		1(1)	24.5[21,28]	1		1(1)	39
6→7	1			21	2		1(1)	25.5[21,30]				
7→9	1		1(1)	23	2		1(1)	23[21,25]				
8→9	1			21	1			21				
9→10	1		1(1)	25								

注 1(\*)：カッコ内の数字は患者もしくは医療現場の都合を除いた延期例数を示す。

注 2(\*\*)：B-005 は「投与延期あり」と記載されているが、実投与日の記載がないため、中央値等の計算からは除いている。

注 3(\*\*\*)：A-006 の第 3-4 投目、C-003 の第 3-4 投目および C-007 の第 1-2 投目は「投与延期なし」と記載されているが、延期理由は不明なため集計から除いた。

### 2.5.3 早期中止症例

治験実施計画書に規定された 3 コースの治療を完遂できず、本試験を中止した症例を早期中止症例と定義する。この早期中止症例の一覧表を別添 4 に示し、早期中止症例の理由別に集計した結果を表 5 に示した。

A 群においては、重篤な薬物有害反応（偽膜性大腸炎、発熱性好中球減少）の発現により 1 例(A-005,1 コース)であった。B 群においては、病勢の明らかな進行により 1 例(B-005,2 コース)、SD による中止 1 例 (B-006,2 コース)、重篤な薬物有害反応（肺血栓塞栓症、水腎症）の発現により 1 例(B-008,2 コース)、他の疾患（原疾患の悪化による骨盤内リンパ節転移病巣の動脈への浸潤・出血）により治療継続が困難と判断したために 1 例(B-004,1 コース)、計 4 例であった。C 群では患者希望により 1 例 (C-004,2 コース)であった。B 群の完遂率が他の群のそれに比べ低いことが窺われたが、対象例数が少なく統計学的な違いは窺われていない。

表 5：早期中止症例

投与群 中止理由*	A 群				B 群				C 群			
	(1)	(2)	(3)	(4)	(1)	(2)	(3)	(4)	(1)	(2)	(3)	(4)
1 コース終了		1					1					
2 コース終了						2		1				1
計		1				2	1	1				1

注 1(\*)：(1)病勢の明らかな進行および SD により中止。(2)重篤な薬物有害反応の発現により中止。

(3)その他疾患により治療継続が困難であるため中止。(4)患者希望。

## 2.6 有効性に関する成績

### 2.6.1 データの取扱い

有効性に関する集計解析を実施するために、データベースから抽出した SAS データセットから解析データセットを作成する際に行った修正を別添 5 に示す。

### 2.6.2 腫瘍縮小効果

#### 1) 有効症例について

別添 6 に各症例の腫瘍縮小効果の経過を示し、表 7 に各群の腫瘍縮小効果の分布を集計した結果を示した。最良総合効果が記載された CRF が回収された症例、A 群 6 例、B 群 4 例、C 群 2 例に加え、腫瘍縮小効果の経過が記載された CRF より把握される最良腫瘍縮小効果を示した。実際には、PD が確認される以前に PR が連続して規定の奏効期間を満たして 2 度以上確認された症例を PR 欄へ記載した。CR も同様とした。その他の効果が未確定の症例に関しては、PR を 1 度確認したが PR 期間が確認されていない症例とそうでない症例に分けた。なお、B-007 の腫瘍縮小効果に関しては、電子メールにて「SD」であることが確認された。

最良総合効果が記載された CRF が回収された症例のうち、PR と判定された症例数は、A 群 5 例、B 群 2 例、C 群 1 例である。最良効果判定が記載された CRF は未回収であるが、経過から PR が連続して 2 度以上確認された症例数は、A 群 1 例(A-009)、B 群 1 例(B-009)、C 群 1 例(C-006)であった。また、経過から CR が連続して 2 度以上確認された症例は C 群 1 例 (C-003) であった。**よって有効症例数は、A 群 6 例、B 群 3 例、C 群 3 例となる。**いずれの群においても有効症例数が 3 例以上となり、試験実施計画書に規定された Simon の 2 段階法の早期中止基準には抵触しなかった。すなわち、第 1 段階ではいずれの群も腫瘍縮小効果の低い治療法であるとは示唆されず、第 2 段階へ移行することが確認された。

#### 2) 無効症例 (PD) および SD 症例について

B 群においては、SD もしくは PD と確定した症例は 4 例(このうち 1 例(B-007)は、電子メールにて SD と確認された症例、他の 1 例(B-005)は、最良総合効果が記載された CRF は回収されていないが、PD として 2 コースで早期中止した症例)である。A 群および C 群では PD にて中止された症例は確認されていない。

表 7：腫瘍縮小効果の分布

	CR	PR	SD	PD	NE	効果未確定		計
						PR in	他	
A 群		6	1				2	9
B 群		3	2	2		1	1	9
C 群	1	2	2			2	2	9

## 2.7 安全性に関する成績

### 2.7.1 データの取扱い

安全性に関する集計解析を実施するために、データベースから抽出した SAS データセットから解析データセットを作成する際に行った修正を別添 7 に示す。



## 2.7.2 重大な副作用（関連性が否定できない Grade2 以上の有害事象）

薬剤との関連性が否定された Grade2 以上の有害事象を、試験実施計画書に規定された 3 コースまでのデータを用いた場合（表 9 参照）と全データを用いた場合（別添 8）の 2 通りで集計した。なお、コースごとの集計を投与群ごとに別添 9-1 から別添 9-3 に示した。なお、これ以降、関連性が否定できない有害事象を副作用と呼ぶことにする。

本試験薬の主たる副作用は、各群とも血液毒性である。白血球数および好中球数減少の副作用は全症例で認められた。

3 コースまでの集計において、Grade3 以上の血液毒性は、Hb 低下(A 群 0/8, B 群 3/8, C 群 3/8), 白血球減少 (A 群 8/9, B 群 6/8, C 群 5/8), 好中球減少 (A 群 7/9, B 群 7/8, C 群 6/8), 血小板数減少 (A 群 0/8, B 群 1/8, C 群 3/8) であった。発熱性好中球減少症は A 群 1 例, B 群 1 例に発現し, Grade3-4 の好中球減少を伴う感染は A 群 1 例, 好中球減少を伴わない感染が B 群 2 例に発現した。Grade2 以上の神経障害-運動および知覚は B 群で 1 例, C 群で 3 例であった。食欲不振, 悪心, 嘔気および脱毛を除く Grade3 以上の非血液毒性は, AST 増加, 低カリウム血症および低カルシウム血症が C 群 1 例, 下痢が A 群 2 例, 疲労が A 群 1 例, C 群 1 例, 偽膜性腸炎が A 群 1 例, 脱水が C 群 1 例に発現した。

3 コースまでの集計結果と全データ（最大投与 10 コース）の集計結果を比較したところ、投与回数が増加することによる重症度の増強や遅発性の有害事象は現段階認めていない。

本試験薬の主たる副作用が白血球減少および好中球減少であるため、表 10 に G-CSF 製剤の使用状況をまとめた。

表 9：薬剤との関連性が否定できないグレード 2 以上の有害事象発現状況（3 コースまで）

投与群	A			B			C		
	2	3	4	2	3	4	2	3	4
症例数	9			8			8		
Grade	2	3	4	2	3	4	2	3	4
Hb	5			3	3		4	1	2
白血球数	1	4	4	1	5	1	3	3	2
好中球数	2	2	5	1	4	3	2	2	4
血小板数				1	1				3
ビリルビン							1		
SGOT (AST)				1				1	
SGPT (ALT)				1			1		
Cr	1								
低 K 血症									1
低 Ca 血症								1	
低 Alb 血症							1		
食欲不振	4	2		3			2	2	
便秘				1			2		
下痢	3	1	1				1		
悪心	5	1		4			3	1	
口内炎/咽頭炎	1								
嘔吐	2			1			4		
神経障害-運動性				1					2

表 9：薬剤との関連性が否定できないグレード 2 以上の有害事象発現状況（3 コースまで）（つづき）

投与群	A			B			C		
症例数	9			8			8		
Grade	2	3	4	2	3	4	2	3	4
神経障害-知覚性							1	1	
筋痛							2		
発熱性好中球減少	1			1					
G3-4 好中球の感染	1								
感染						2			
浮腫					2				
脱毛	4			4			6		
疲労			1	2			2	1	
偽膜性腸炎	1								
脱水								1	

表 10：G-CSF 製剤投与状況

コース	A 群				B 群				C 群			
	例数	G3-4 wbc	G3-4 neu	使用例数	例数	G3-4 wbc	G3-4 neu	使用例数	例数	G3-4 wbc	G3-4 neu	使用例数
全	9	8	7	7	8	6	7	5	8	5	6	6
1	9	4	5	5	8	5	5	2	8	2	4	5
2	8	3	6	4	7	3	5	4	8	4	5	5
3	8	6	5	3	4	2	3	2	7	3	4	4
4	6	4	3	1	4	2	2	2	5	1	3	4

### 2.7.3 重篤な有害事象

重篤な有害事象は、A-005(偽膜性大腸炎、発熱性好中球減少)、B-008(肺血栓塞栓症、水腎症)および C-001(低カリウム血症)の計 3 例で発現した。症例ごとに経過および状況の詳細を別添 10 に示した。

## 3. 結果および結論

2004 年 12 月 16 日までに収集された CRF データおよび電子メールにて確認された情報に基づき、各群 9 例、全 27 症例を対象に中間解析を実施した。その結果を以下に示す。

### 3.1 有効性（腫瘍縮小効果）

最良総合効果が PR の症例は、A 群 6 例、B 群 3 例、C 群 3 例であった。いずれの群も、試験実施計画書に規定された Simon の二段階法の早期中止基準に抵触することがなかった。すなわち第 1 段階では、いずれの治療法も無効な治療法であるとは示唆されず、第 2 段階へ移行可能であると判断された。

なお、最良腫瘍縮小効果が確定していない症例のうち、一度は PR 判定できたが 28 日以上の奏効期間が確認されておらず、プロトコル治療継続中の症例は、C 群 2 例であった。また、CRF が未回収のため効果が全く判定されていない症例が、C 群で 1 例あった。現時点では A 群および C 群では無効症例が認められていないが、B 群においては 2 症例が PD 症例として確定している。

### 3.2 安全性

#### 1) 血液毒性について

本試験で発現した主たる副作用は血液毒性である。特に白血球数減少および好中球数減少は全症例で認められ、いずれかが Grade3 以上になった症例は A 群 8 例, B 群 7 例, C 群 6 例であった。Grade3 以上の Hb 低下は A 群では 0, B 群および C 群でそれぞれ 3 例であり, A 群に比べ発現頻度が多い傾向が窺われた。また, Grade3 以上の血小板数減少は C 群にのみ 3 例認められ, A 群および B 群に比べ発現頻度が多い傾向が窺われた。

#### 2) 非血液毒性について

Grade2 以上の神経毒性は C 群にのみ 3 例認められた。その他の副作用に関しては投与群間の違いは窺われていない。

#### 3) 重篤な有害事象について

重篤な有害事象は各群 1 例ずつに発現した。A 群では偽膜性大腸炎および発熱性好中球減少症が発症し, C 群では低カリウム血症が発現した。いずれの副作用も既知の有害事象であり, 適切な処置を施すことにより回復した。効果安全性委員会および研究事務局は「試験の中止が想定される重篤な有害事象ではない」と判断し, 試験の継続を決定した。B 群では原疾患増悪による水腎症が発症し, その後, 肺血栓塞栓症により死亡に至った。肺血栓塞栓症は 2 コース投与開始 30 日後に発症しており, 試験担当医師は試験薬との関連性を否定している。効果安全性委員会および研究事務局も, 試験薬との直接的な関連性は断定できず, 本研究を中止決定するのに十分な所見は得られていないと判断し, 試験の継続を決定した。

3 コースまでの副作用発現状況と全コースでの副作用発現状況の比較により, 投与回数が増加することによる重症度の増強は窺われなかった。A 群では減量基準に抵触する副作用が他の群に比べ多く (3 コースまででは, A 群 3 例, B 群 1 例, C 群 0 例) 発現している傾向が窺われた。以上より, 対象症例数が少なく, 予測の域を越えるものではないが, B 群に比べ A 群および C 群の方が重症度の高い副作用が発現している傾向が窺われた。

### 3.3 治療の実施可能性

試験実施計画書に規定された 3 コースの治療を完遂できなかったことが確認された症例数は, A 群 1 例(有害事象), B 群 4 例(原疾患の増悪 1 例, SD 中止 1 例, 有害事象 1 例, その他疾患により治療継続が困難であるため中止 1 例), C 群 1 例(患者希望)であった。3 コースまでの投与間隔日数の中央値は, いずれの群においても 21 日であった。各群において治療の実施可能性につき明確な差はみられなかった。

### 3.4 結論

以上の有効性および安全性の検討より, いずれの群も第 2 段階へ移行できるものと判断する。

別添1：CRF集積状況

症例番号	投与前			1		2		3		4		5		6		7		8		9		10		
	登録票	患者背景	手術病理	投与状況	有害事象	投与状況	有害事象	投与状況	有害事象	投与状況	有害事象	投与状況	有害事象	投与状況	有害事象	投与状況	有害事象	投与状況	有害事象	投与状況	有害事象	投与状況	有害事象	投与状況
A-001	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
A-002	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
A-003	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
A-004	○	○	△	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
A-005	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
A-006	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
A-007	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
A-008	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
A-009	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
B-001	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
B-002	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
B-003	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
B-004	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
B-005	△	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
B-006	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
B-007	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
B-008	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
B-009	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
C-001	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
C-002	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
C-003	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
C-004	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
C-005	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
C-006	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
C-007	△	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
C-008	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
C-009	△	△	△	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

○：2004年9月21日に開催された第1回モニタリング委員会において、検討されたCRFを示す。

△：検討後に集積もしくはデータ入力されたCRFを示す。