

別添2：投与量減量症例一覧

| 投与群 | 症例番号  | 減量コース | 薬剤(投与量)                            | 理由                      |
|-----|-------|-------|------------------------------------|-------------------------|
| A群  | A-002 | 3     | DOC(Level-1:60mg/m <sup>2</sup> )  | G4の好中球減少が5日以上継続         |
|     | A-007 | 2     | DOC(Level-1:60mg/m <sup>2</sup> )  | G4の好中球減少が5日以上継続         |
|     |       | 3     | DOC(Level-2:50mg/m <sup>2</sup> )  | G4の好中球減少が5日以上継続         |
| B群  | A-008 | 2     | CDDP(Level-1:50mg/m <sup>2</sup> ) | CCrの低下                  |
|     | B-005 | 2     | CBDCA(Level-1:AUC5.0)              | CCrの低下                  |
| C群  | C-006 | 4     | CBDCA(Level-1:AUC5.0)              | G3の血小板減少による出血傾向および血小板輸血 |

別添3：投与延期・短縮症例一覧

| 投与群   | 症例番号  | コース    | 投与間隔日数<br>(延期日数) | 好中球数 | 血小板数 | CCr | 発熱 | その他            | その他の内容または備考           |
|-------|-------|--------|------------------|------|------|-----|----|----------------|-----------------------|
| A群    | A-002 | 1→2    | 22(1)            | ○    |      |     |    |                |                       |
|       |       | 2→3    | 25(3)            | ○    |      |     |    |                |                       |
|       |       | 3→4    | 23(2)            | ○    |      |     |    |                |                       |
|       |       | 4→5    | 23(2)            | ○    |      |     |    |                |                       |
|       |       | 5→6    | 26(5)            | ○    |      |     |    |                |                       |
|       |       | 7→8    | 23(2)            | ○    |      |     |    |                |                       |
|       |       | 9→10   | 25(4)            | ○    |      |     |    |                |                       |
|       | A-003 | 1→2    | 22(1)            |      |      |     |    | ○              | ベッドの都合により             |
|       | A-006 | 1→2    | 28(7)            |      |      |     |    | ○              | B00P増悪、肺炎疑いも症状軽快      |
|       |       | 3→4    | 2                | 2(1) |      |     |    |                | CRFに「投与延期なし」と記載。理由不明。 |
| A-008 | 2→3   | 42(21) |                  |      | ○    |     |    |                |                       |
| A-009 | 3→4   | 20(-1) |                  |      |      |     |    |                |                       |
|       | 4→5   | 22(1)  |                  |      |      |     | ○  | 病棟(部屋)の空床状況の都合 |                       |

別添3：投与延期・短縮症例一覧（つづき）

| 投与群   | 症例番号  | コース    | 投与間隔日数<br>(延期日数) | 好中球数 | 血小板数 | CCr | 発熱 | その他 | その他の内容または備考           |
|-------|-------|--------|------------------|------|------|-----|----|-----|-----------------------|
| B群    | B-002 | 2→3    | 36(15)           | ○    | ○    |     |    |     |                       |
|       |       | 3→4    | 28(7)            | ○    |      |     |    |     |                       |
|       |       | 4→5    | 28(7)            | ○    |      |     |    |     |                       |
|       |       | 5→6    | 28(7)            | ○    |      |     |    |     |                       |
|       |       | 6→7    | 30(9)            | ○    |      |     |    |     |                       |
|       |       | 7→8    | 25(4)            | ○    |      |     |    |     |                       |
|       | B-005 | 1→2    | 2投目の投与日<br>記載無し  |      |      |     |    | ○   | 病床の都合にて               |
|       | B-006 | 1→2    | 20(-1)           |      |      |     |    |     |                       |
| B-008 | 1→2   | 28(7)  |                  | ○    | ○    |     |    |     |                       |
| B-009 | 3→4   | 30(9)  |                  | ○    |      |     |    |     |                       |
| C群    | C-001 | 2→3    | 41(20)           |      | ○    |     |    |     |                       |
|       | C-002 | 1→2    | 22(1)            |      |      |     |    | ○   | 病院の都合                 |
|       | C-003 | 1→2    | 41(20)           |      |      |     |    | ○   | 患者の都合                 |
|       |       | 2→3    | 25(4)            |      |      |     |    | ○   | 患者の都合                 |
|       |       | 3→4    | 4(3)             |      |      |     |    | ○   | CRFに「投与延期なし」と記載。理由不明。 |
|       | C-004 | 1→2    | 26(5)            |      | ○    |     |    |     |                       |
|       | C-006 | 2→3    | 32(11)           | ○    |      |     |    |     |                       |
|       | 3→4   | 34(13) | ○                |      |      |     |    |     |                       |
|       | 4→5   | 29(8)  |                  | ○    |      |     |    |     |                       |
|       | 5→6   | 33(12) | ○                |      |      |     |    |     |                       |
| C-007 | 1→2   | 2      | 2(1)             |      |      |     |    |     | CRFに「投与延期なし」と記載。理由不明。 |

別添 4：早期中止症例

| 群     | 症例<br>番号 | コース | 理由                                    | 医師コメント   |
|-------|----------|-----|---------------------------------------|--|
| A 群   | A-005    | 1   | 重篤な薬物有害反応が発現したため                      | 好中球数減少、発熱性好中球数減少、Grade3 以上の非血液毒性、偽膜性腸炎   |
| B 群   | B-004    | 1   | 新たな疾患の併発、または合併症に<br>より治療の継続が困難と判断したため | 骨盤内リンパ節転移病巣が左外腸骨動脈へ浸潤し、血管壁が破綻し出血し<br>たことから生じたと考えられるダグラス窩血腫、臍瘍が6月18日頃より出<br>現し、6月22日腔式にドレナージするも再出血を起し、出血性ショック<br>となり一時的にICU管理となった。現在 Vitalisign は安定しているものの<br>PSの改善なく、38℃台の発熱も時々認めらる。 |
| B-005 | 2        |     | 病勢の明らかな進行が認められた<br>患者が投与中止を希望した       |  |
| B-006 | 2        |     | その他                                   | RECISTでの評価はSDであるが、T1の病変の増大傾向が著しく臨床的PD<br>と判断したため   |
| B-008 | 2        |     | 重篤な薬物有害反応が発現したため                      |  |
| C 群   | C-004    | 2   | 患者が投与中止を希望した                          |  |

別添 5：有効性データに関するデータの変更

| 症例<br>番号 | 変更前                   | 変更後      | 備考  |
|----------|-----------------------|----------|---|
| A-007    | 非標的病変：「なし」            | 「あり」     | 投与前に非標的病変として肺がチェックされ、投与後にも評価されているため。  |
| B-001    | 評価病変「肝」の測定方<br>法：「CT」 | 「ヘリカルCT」 | クエリーによるCRFデータの修正に伴い変更した。  |
| B-007    | 非標的病変：「なし」            | 「あり」     | 投与前に非標的病変として肺、肝およびリンパ節がチェックされ、投与後にも評価されているため。<br>電子メールにて試験担当医師へ確認した結果を反映した。 |
| B-009    | 非標的病変：「なし」            | 「あり」     | 投与前に非標的病変として肺およびリンパ節がチェックされているため。   |
| C-001    | 標的病変：「肝」「肺」           | 削除       | クエリーによるCRFデータの修正に伴い変更した。  |
| C-002    | 非標的病変：「なし」            | 「あり」     | 投与前に非標的病変として腹水がチェックされ、投与後にも評価されているため。                                       |

別添6：腫瘍効果経過表

| 群     | 症例<br>番号 | 総合<br>効果 | 病変            | 評価方法   | 評価時期 |      |    |     |    |    | 新病変出現部位・備考 |   |        |
|-------|----------|----------|---------------|--------|------|------|----|-----|----|----|------------|---|--------|
|       |          |          |               |        | 前    | 1    | 2  | 3   | 4  | 5  |            | 6 |        |
| A群    | A-001    | PR       | 腫断端           | MRI    | 31   | 15   | 10 | 7   |    |    |            |   |        |
|       |          |          | 合計            |        | 31   | 15   | 10 | 7   |    |    |            |   |        |
|       |          |          | 標的病変効果        |        |      | PR   | PR | PR  |    |    |            |   |        |
|       |          |          | 効果判定          |        |      | PR   | PR | PR  |    |    |            |   |        |
| A-002 | PR       |          | 左ノ径リンパ節       | ヘリカルCT | 17   | 14.2 | 4  | 5.2 | 3  | 3  |            |   |        |
|       |          |          | 合計            |        | 17   | 14.2 | 4  | 5.2 | 3  | 3  |            |   |        |
|       |          |          | 標的病変効果        |        | SD   | PR   | PR | PR  | PR | PR |            |   |        |
|       |          |          | リンパ節(左鎖骨下)    | 実測     | あり   | あり   | あり | あり  | あり |    |            |   |        |
|       |          |          | 非標的病変評価       |        | SD   | SD   | SD | SD  | SD | PD |            |   |        |
|       |          |          | 新病変出現         |        |      |      |    |     |    | ○  |            |   | 左下肺野   |
|       |          |          | 効果判定          |        | SD   | PR   | PR | PR  | PR | PD |            |   |        |
| A-003 |          |          | 骨盤内(腫断端)      | CT     | 50.1 | 50   |    |     |    |    |            |   |        |
|       |          |          | 合計            |        | 50.1 | 50   |    |     |    |    |            |   |        |
|       |          |          | 標的病変効果        |        | SD   |      |    |     |    |    |            |   |        |
|       |          |          | 効果判定          |        | SD   |      |    |     |    |    |            |   |        |
| A-004 |          |          |               |        |      |      |    |     |    |    |            |   | CRF未回収 |
| A-005 | PR       |          | 肝(S3)         | CT     | 22   | 10   |    |     |    |    |            |   |        |
|       |          |          | 合計            |        | 22   | 10   |    |     |    |    |            |   |        |
|       |          |          | 標的病変効果        |        |      | PR   |    |     |    |    |            |   |        |
|       |          |          | 肺             | CT     | あり   | なし   |    |     |    |    |            |   |        |
|       |          |          | 肝             | CT     | あり   | あり   |    |     |    |    |            |   |        |
|       |          |          | リンパ節(腸管膜リンパ節) | 手術所見   | あり   |      |    |     |    |    |            |   |        |
|       |          |          | 骨盤内残存腫瘍       | CT     | あり   |      |    |     |    |    |            |   |        |
|       |          |          | 非標的病変評価       |        | SD   |      |    |     |    |    |            |   |        |
|       |          |          | 効果判定          |        | PR   |      |    |     |    |    |            |   |        |

別添 6: 腫瘍効果経過表 (つづき)

| 群     | 症例<br>番号 | 総合<br>効果 | 病変           | 評価方法   | 評価時期   |      |      |   |   |   | 新病変出現部位・備考 |   |  |
|-------|----------|----------|--------------|--------|--------|------|------|---|---|---|------------|---|--|
|       |          |          |              |        | 前      | 1    | 2    | 3 | 4 | 5 |            | 6 |  |
| A 群   | A-006    | PR       | 腋窩リンパ節(左)    | CT     | 28.3   | 3    | 3    |   |   |   |            |   |  |
|       |          |          | 腋窩リンパ節(右)    | CT     | 22.1   | 3    | 3    |   |   |   |            |   |  |
|       |          |          | 合計           |        | 50.4   | 6    | 6    |   |   |   |            |   |  |
|       |          |          | 標的病変効果       |        |        | PR   | PR   |   |   |   |            |   |  |
|       |          |          | 腹水           | CT     | ありなしあり |      |      |   |   |   |            |   |  |
|       |          |          | リンパ節(縦隔リンパ節) | CT     | ありありあり |      |      |   |   |   |            |   |  |
|       |          |          | 非標的病変評価      |        | SD     | SD   |      |   |   |   |            |   |  |
|       |          |          | 効果判定         |        | PR     | PR   |      |   |   |   |            |   |  |
| A-007 |          | PR       | 右肺           | ヘリカルCT | 15.5   | 6.8  | 0    |   |   |   |            |   |  |
|       |          |          | 右肺           | ヘリカルCT | 16.8   | 6.4  | 0    |   |   |   |            |   |  |
|       |          |          | 右肺           | ヘリカルCT | 13.4   | 7.5  | 5.7  |   |   |   |            |   |  |
|       |          |          | 左肺           | ヘリカルCT | 10.1   | 8.5  | 6    |   |   |   |            |   |  |
|       |          |          | 左肺           | ヘリカルCT | 10.8   | 4.7  | 0    |   |   |   |            |   |  |
|       |          |          | 合計           |        | 66.6   | 33.9 | 11.7 |   |   |   |            |   |  |
|       |          |          | 標的病変効果       |        |        | PR   | PR   |   |   |   |            |   |  |
|       |          |          | 肺(両側)        | CT     | ありありあり |      |      |   |   |   |            |   |  |
|       |          |          | 非標的病変評価      |        | SD     |      |      |   |   |   |            |   |  |
|       |          |          | 効果判定         |        | PR     | PR   |      |   |   |   |            |   |  |
| A-008 |          | PR       | 左外腸骨リンパ節     | CT     | 40     | 26.9 | 21.2 |   |   |   |            |   |  |
|       |          |          | 左傍大動脈リンパ節    | CT     | 34     | 18.7 | 15.2 |   |   |   |            |   |  |
|       |          |          | 右傍大動脈リンパ節    | CT     | 28.4   | 12.1 | 12.1 |   |   |   |            |   |  |
|       |          |          | 合計           |        | 102.4  | 57.7 | 48.5 |   |   |   |            |   |  |
|       |          |          | 標的病変効果       |        |        | PR   | PR   |   |   |   |            |   |  |
|       |          |          | 肺            | CT     | ありありあり |      |      |   |   |   |            |   |  |
|       |          |          | 非標的病変評価      |        | SD     | SD   |      |   |   |   |            |   |  |
|       |          |          | 効果判定         |        | PR     | PR   |      |   |   |   |            |   |  |

別添6：腫瘍効果経過表（つづき）

| 群         | 症例番号   | 総合効果 | 病変            | 評価方法  | 評価時期 |        |        |     |    |    | 新病変出現部位・備考 |    |    |    |  |
|-----------|--------|------|---------------|-------|------|--------|--------|-----|----|----|------------|----|----|----|--|
|           |        |      |               |       | 前    | 1      | 2      | 3   | 4  | 5  |            | 6  |    |    |  |
| A群        | A-009  | (PR) | 子宮体部          | MRI   | 90   | 60     | 30     | 30  |    |    |            |    |    |    |  |
|           |        |      | 左卵巣           | MRI   | 40   | 40     | 30     | 30  |    |    |            |    |    |    |  |
|           |        |      | 傍大動脈リンパ節(326) | CT    | 20   | 15     | 10     |     |    |    |            |    |    |    |  |
|           |        |      | 腹膜播腫(横行結腸)    | CT    | 30   | 15     | 5      |     |    |    |            |    |    |    |  |
|           |        |      | 合計            |       | 180  | 130    | 60     | 75  |    |    |            |    |    |    |  |
|           |        |      | 標的病変効果        |       |      | SD     | PR     | PR  |    |    |            |    |    |    |  |
|           |        |      | 腹水            |       | MRI  | あり     | あり     | あり  | なし |    |            |    |    |    |  |
|           |        |      | 非標的病変評価       |       |      | SD     | SD     | CR  |    |    |            |    |    |    |  |
|           |        |      | 効果判定          |       |      | SD     | PR     | PR  |    |    |            |    |    |    |  |
|           |        |      | B群            | B-001 | PR   | 肝      | ヘリカルCT | 18  | 14 | 13 | 17         | 17 | 12 | 14 |  |
| 肝         | ヘリカルCT | 13   |               |       |      | 13     | 11     | 12  | 12 | 5  | 15         |    |    |    |  |
| 肝         | ヘリカルCT | 13   |               |       |      | 10     | 9      | 0   | 0  | 0  | 12         |    |    |    |  |
| 子宮        | CT     | 41   |               |       |      | 36     | 31     | 25  | 25 | 29 | 23         |    |    |    |  |
| 合計        |        | 85   |               |       |      | 73     | 64     | 54  | 54 | 46 | 64         |    |    |    |  |
| 標的病変効果    |        |      |               |       |      | SD     | SD     | PR  | PR | PR | PR         | PD |    |    |  |
| リンパ節(左ノ径) |        | 肝    |               |       |      | ヘリカルCT | あり     | あり  | あり | あり | あり         | あり | あり | あり |  |
|           |        | リンパ節 |               |       |      | CT     | あり     | あり  | あり | あり | あり         | あり | あり | あり |  |
| 非標的病変評価   |        |      |               |       |      | SD     | SD     | SD  | SD | SD | SD         | SD | SD |    |  |
| 効果判定      |        |      |               |       |      | SD     | SD     | PR  | PR | PR | PR         | PR | PD |    |  |
| B群        | B-002  | PR   | 肝臓(右葉1)       | CT    | 53   | 56     | 43     | 38  | 30 |    |            |    |    |    |  |
|           |        |      | 肝臓(右葉2)       | CT    | 45   | 45     | 20     | 16  | 15 |    |            |    |    |    |  |
|           |        |      | 肝臓(左葉1)       | CT    | 38   | 23     | 18     | 17  | 11 |    |            |    |    |    |  |
|           |        |      | 肝臓(右葉3)       | CT    | 24   | 19     | 8      | 8   | 15 |    |            |    |    |    |  |
|           |        |      | 肝臓(右葉4)       | CT    | 24   | 27     | 23     | 26  | 21 |    |            |    |    |    |  |
|           |        |      | 合計            |       | 184  | 170    | 112    | 105 | 92 |    |            |    |    |    |  |
|           |        |      | 標的病変効果        |       |      | SD     | PR     | PR  | PR | PR |            |    |    |    |  |
|           |        |      | 効果判定          |       |      | SD     | PR     | PR  | PR | PR |            |    |    |    |  |

別添6：腫瘍効果経過表（つづき）

| 群          | 症例番号  | 総合効果 | 病変   | 評価方法   | 評価時期  |   |   |   |   |   | 新病変出現部位・備考 |   |                 |
|------------|-------|------|--|--|---|---|---|---|---|---|------------|---|-----------------|
|            |       |      |  |  | 前   | 1   | 2   | 3 | 4 | 5 |            | 6 |                 |
| B群         | B-003 | PD   | 子宮<br>傍大動脈リンパ節   | CT<br>CT   | 120   | 89  | 110   |   |   |   |            |   |                 |
|            |       |      | 合計   |  | 161   | 117   | 147   |   |   |   |            |   |                 |
|            |       |      | 標的病変効果   |  |   | SD  | PD  |   |   |   |            |   |                 |
|            |       |      | 効果判定   |  |   | SD  | PD  |   |   |   |            |   |                 |
| B-004      |       |      | 子宮体部<br>左鎖骨上高リンパ節<br>左骨盤内リンパ節<br>傍大動脈リンパ節                                    | MRI<br>CT<br>CT<br>CT  | 40  | 100   |   |   |   |   |            |   |                 |
|            |       |      | 合計   |  | 245   |   |   |   |   |   |            |   |                 |
|            |       |      | 標的病変効果   |  |   |   |   |   |   |   |            |   |                 |
|            |       |      | 効果判定   |  |   |   |   |   |   |   |            |   |                 |
| B-005 (PD) |       |      | 左上肺野<br>左上肺野<br>左上肺野<br>右肺中葉<br>右肺中葉<br>右肺下葉<br>左肺下葉<br>右肺下葉<br>右肺下葉<br>左肺下葉 | ヘリカルCT<br>ヘリカルCT<br>ヘリカルCT<br>ヘリカルCT<br>ヘリカルCT<br>ヘリカルCT<br>ヘリカルCT<br>ヘリカルCT<br>ヘリカルCT<br>ヘリカルCT | 20<br>22<br>29<br>24<br>20<br>20<br>21<br>6<br>12<br>30 | 19<br>18<br>20<br>21<br>20<br>22<br>14<br>4<br>16<br>36 | 22<br>20<br>29<br>20<br>18<br>24<br>20<br>2<br>12<br>20 |   |   |   |            |   |                 |
|            |       |      | 合計   |  | 204   | 190   | 187   |   |   |   |            |   |                 |
|            |       |      | 標的病変効果   |  |   | SD  | SD  |   |   |   |            |   |                 |
|            |       |      | 新病変出現  |  |   | ○   |   |   |   |   |            |   | 左下肺野に2cm下の新たな腫瘍 |
|            |       |      | 効果判定   |  |   | PD  | SD  |   |   |   |            |   |                 |

別添6：腫瘍効果経過表（つづき）

| 群     | 症例<br>番号 | 総合<br>効果 | 病変           | 評価方法   | 評価時期 |     |   |   |   |   | 新病変出現部位・備考 |   |
|-------|----------|----------|--------------|--------|------|-----|---|---|---|---|------------|---|
|       |          |          |              |        | 前    | 1   | 2 | 3 | 4 | 5 |            | 6 |
| B群    | B-006    | SD       | 肝            | ヘリカルCT | 61   | 91  |   |   |   |   |            |   |
|       |          |          | 肝            | ヘリカルCT | 33   | 10  |   |   |   |   |            |   |
|       |          |          | 合計           |        | 94   | 101 |   |   |   |   |            |   |
|       |          |          | 標的病変効果       |        |      | SD  |   |   |   |   |            |   |
|       |          |          | 腹水           | CT     | あり   |     |   |   |   |   |            |   |
|       |          |          | 肝            | CT     | あり   |     |   |   |   |   |            |   |
|       |          |          | 非標的病変評価      |        |      | CR  |   |   |   |   |            |   |
|       |          |          | 効果判定         |        |      | SD  |   |   |   |   |            |   |
| B-007 | (SD)     |          | 肺門リンパ節       | CT     | 25   |     |   |   |   |   |            |   |
|       |          |          | 傍大動脈リンパ節     | CT     | 22   |     |   |   |   |   |            |   |
|       |          |          | 合計           |        | 47   |     |   |   |   |   |            |   |
|       |          |          | 標的病変効果       |        |      |     |   |   |   |   |            |   |
|       |          |          | 肺(肺野)        | CT     | あり   |     |   |   |   |   |            |   |
|       |          |          | 肝            | CT     | あり   |     |   |   |   |   |            |   |
|       |          |          | リンパ節         | CT     | あり   |     |   |   |   |   |            |   |
|       |          |          | 非標的病変評価      |        |      |     |   |   |   |   |            |   |
|       |          |          | 効果判定         |        |      |     |   |   |   |   |            |   |
| B-008 |          |          | 子宮体部         | MRI    | 59   | 21  |   |   |   |   |            |   |
|       |          |          | 腹膜播腫(ダグラス窩)  | MRI    | 93   | 51  |   |   |   |   |            |   |
|       |          |          | 合計           |        | 152  | 72  |   |   |   |   |            |   |
|       |          |          | 標的病変効果       |        |      | PR  |   |   |   |   |            |   |
|       |          |          | 胸水           |        |      |     |   |   |   |   |            |   |
|       |          |          | リンパ節(傍大動脈LN) | CT     | あり   | あり  |   |   |   |   |            |   |
|       |          |          | 非標的病変評価      |        |      |     |   |   |   |   |            |   |
|       |          |          | 効果判定         |        |      | SD  |   |   |   |   |            |   |
|       |          |          |              |        |      | PR  |   |   |   |   |            |   |



別添6：腫瘍効果経過表（つづき）

| 群          | 症例<br>番号 | 総合<br>効果 | 病変                                | 評価方法   | 評価時期  |    |      |    |    |   | 新病変出現部位・備考 |   |  |  |
|------------|----------|----------|-----------------------------------|--------|-------|----|------|----|----|---|------------|---|--|--|
|            |          |          |                                   |        | 前     | 1  | 2    | 3  | 4  | 5 |            | 6 |  |  |
| C-009 (PR) | B-009    | PR)      | 子宮内腫                              | ヘリカルCT | 40    | 35 | 10   |    |    |   |            |   |  |  |
|            |          |          | 右閉鎖リンパ節                           | ヘリカルCT | 28    | 12 | 12   |    |    |   |            |   |  |  |
|            |          |          | 合計                                |        | 68    | 47 | 22   |    |    |   |            |   |  |  |
|            |          |          | 標的病変効果                            |        |       | PR | PR   |    |    |   |            |   |  |  |
|            |          |          | 肺(左右多数)                           | CT     | あり    | なし | なし   |    |    |   |            |   |  |  |
|            |          |          | リンパ節(傍大動脈)                        | CT     | あり    | なし | なし   |    |    |   |            |   |  |  |
|            |          |          | 非標的病変評価                           |        |       | CR | CR   |    |    |   |            |   |  |  |
|            |          |          | 効果判定                              |        |       | PR | PR   |    |    |   |            |   |  |  |
|            |          |          | 脾                                 | CT     | 45    | 32 | 20   | 18 |    |   |            |   |  |  |
|            |          |          | 合計                                |        | 45    | 32 | 20   | 18 |    |   |            |   |  |  |
| C-002 PR   | C-002    | PR       | 標的病変効果                            |        |       | SD |      |    |    |   |            |   |  |  |
|            |          |          | 肺                                 | CT     | あり    | あり | なし   | なし |    |   |            |   |  |  |
|            |          |          | 肝                                 | CT     | あり    | あり | あり   | あり |    |   |            |   |  |  |
|            |          |          | 非標的病変評価                           |        |       | SD | SD   | SD | SD |   |            |   |  |  |
|            |          |          | 効果判定                              |        |       | SD | SD   | PR | PR |   |            |   |  |  |
|            |          |          | 大網                                | CT     | 106.6 | 0  | 0    |    |    |   |            |   |  |  |
|            |          |          | 腹膜                                | CT     | 79.8  | 28 | 26.8 |    |    |   |            |   |  |  |
|            |          |          | 合計                                |        | 186.4 | 28 | 26.8 |    |    |   |            |   |  |  |
|            |          |          | 標的病変効果                            |        |       | PR | PR   |    |    |   |            |   |  |  |
|            |          |          | 腹水                                | CT     | あり    | あり | あり   |    |    |   |            |   |  |  |
| 非標的病変評価    |          |          | SD                                | SD     |       |    |      |    |    |   |            |   |  |  |
| 効果判定       |          |          | PR                                | PR     |       |    |      |    |    |   |            |   |  |  |
| C-003 (CR) | C-003    | CR)      | 右閉鎖リンパ節                           | MRI    | 20    | 0  | 0    |    |    |   |            |   |  |  |
|            |          |          | 左閉鎖リンパ節                           | MRI    | 25    | 0  | 0    |    |    |   |            |   |  |  |
|            |          |          | 合計                                |        | 45    | 0  | 0    |    |    |   |            |   |  |  |
|            |          |          | 標的病変効果                            |        |       | CR | CR   |    |    |   |            |   |  |  |
|            |          |          | 効果判定                              |        |       | CR | CR   |    |    |   |            |   |  |  |
|            |          |          | PR 入りが治療中止決定後のため、モニタリング委員会にてSDと決定 |        |       |    |      |    |    |   |            |   |  |  |

別添 6 : 腫瘍効果経過表 (つづき)

| 群          | 症例<br>番号 | 総合<br>効果 | 病変           | 評価方法   | 評価時期   |      |    |    |   |   | 新病変出現部位・備考 |   |
|------------|----------|----------|--------------|--------|--------|------|----|----|---|---|------------|---|
|            |          |          |              |        | 前      | 1    | 2  | 3  | 4 | 5 |            | 6 |
| C 群        | C-004    |          | 子宮内腔         | MRI    | 70     | 0    |    |    |   |   |            |   |
|            |          |          | 合計           |        | 70     | 0    |    |    |   |   |            |   |
|            |          |          | 標的病変効果       |        |        | CR   |    |    |   |   |            |   |
|            |          |          | 胸水           |        | CT X-P | ありなし |    |    |   |   |            |   |
|            |          |          | 非標的病変評価      |        |        | CR   |    |    |   |   |            |   |
|            |          |          | 効果判定         |        |        | CR   |    |    |   |   |            |   |
| C-005      |          |          | 骨盤内腫瘍(子宮を中心) | MRI    | 69     | 61   | 50 |    |   |   |            |   |
|            |          |          | 合計           |        | 69     | 61   | 50 |    |   |   |            |   |
|            |          |          | 標的病変効果       |        |        | SD   | SD |    |   |   |            |   |
|            |          |          | 腹膜播腫         |        | CT     | あり   |    |    |   |   |            |   |
|            |          |          | 大網転移         |        | CT     | あり   |    |    |   |   |            |   |
|            |          |          | 非標的病変評価      |        |        | SD   | CR |    |   |   |            |   |
|            | 効果判定     |          |              | SD     | SD     |      |    |    |   |   |            |   |
| C-006 (PR) |          |          | 傍大動脈リンパ節     | ヘリカルCT | 30     | 11   | 9  | 9  |   |   |            |   |
|            |          |          | 合計           |        | 30     | 11   | 9  | 9  |   |   |            |   |
|            |          |          | 標的病変効果       |        |        | PR   | PR | PR |   |   |            |   |
|            |          |          | 効果判定         |        |        | PR   | PR | PR |   |   |            |   |
|            |          |          | 右肺           |        | CT     | 20   | 10 |    |   |   |            |   |
|            |          |          | 左肺           |        | CT     | 15   | 10 |    |   |   |            |   |
| C-007      |          |          | 合計           |        | 35     | 20   |    |    |   |   |            |   |
|            |          |          | 標的病変効果       |        |        | PR   |    |    |   |   |            |   |
|            |          |          | 効果判定         |        |        | PR   |    |    |   |   |            |   |
|            |          |          | 大網           |        | ヘリカルCT | 40   | 35 | 21 |   |   |            |   |
|            |          |          | 合計           |        | 40     | 35   | 21 |    |   |   |            |   |
|            |          |          | 標的病変効果       |        |        | SD   | PR |    |   |   |            |   |
| C-008      |          |          | 腹水           |        | CT     | あり   | あり | なし |   |   |            |   |
|            |          |          | 大網           |        | CT     | あり   | あり | あり |   |   |            |   |
|            |          |          | 非標的病変評価      |        |        | SD   | CR |    |   |   |            |   |
|            |          |          | 効果判定         |        |        | SD   | PR |    |   |   |            |   |

別添 6：腫瘍効果経過表 (つづき)

| 群 | 症例<br>番号 | 総合<br>効果 | 病変                                    | 評価方法                                 | 評価時期 |   |   |   |   |   | 新病変出現部位・備考 |   |  |
|---|----------|----------|---------------------------------------|--------------------------------------|------|---|---|---|---|---|------------|---|--|
|   |          |          |                                       |                                      | 前    | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |            | 6 |  |
|   | C-009    |          | 右閉鎖節<br>左閉鎖節<br>左鎖骨上リンパ節<br>左傍大動脈リンパ節 | ヘリカルCT<br>ヘリカルCT<br>ヘリカルCT<br>ヘリカルCT | 45   |   |   |   |   |   |            |   |  |
|   |          |          | 合計                                    |                                      | 149  |   |   |   |   |   |            |   |  |
|   |          |          | 標的病変効果                                |                                      |      |   |   |   |   |   |            |   |  |
|   |          |          | 肝                                     | CT                                   | あり   |   |   |   |   |   |            |   |  |
|   |          |          | リンパ節(傍大動脈節、内腸骨閉鎖節)                    | CT                                   | あり   |   |   |   |   |   |            |   |  |
|   |          |          | 非標的病変評価                               |                                      |      |   |   |   |   |   |            |   |  |
|   |          |          | 効果判定                                  |                                      |      |   |   |   |   |   |            |   |  |

別添7：データの取扱い

| 症例<br>番号 | 有害事象 |         | Gr | 関連 | 変更内容（備考）   |
|----------|------|---------|----|----|--|
|          | コース  | 事象名     |    |    |  |
| B-005    | 1    | 脱毛      | 2  | 欠測 | 2 コースの浮腫の関連性を「あり」へ変更（1 コース目で関連性「あり」の浮腫 Gr2 が発現しているため）。それ以外の項目も「あり」へ変更（本薬剤において既知の「関連性あり」の有害事象であるため）。          |
|          | 2    | 浮腫      | 2  | 欠測 |  |
|          |      | 脱毛      | 2  | 欠測 |  |
|          |      | 疲労      | 2  | 欠測 |  |
| C-002    | 4    | 神経障害-知覚 | 1  | あり | グレード「2」へ変更(CRF修正クエリーに当該コースが「5 コース」と訂正されていたが、終了報告書において4コース目に発現した「神経障害-知覚」により本試験を中止しており、クエリーの記載が誤っていると判断したため）。 |
| C-005    | 4    | 脱毛      | 2  | 欠測 | 関連性を「あり」へ変更（当該コース以前にも「関連性あり」の脱毛 Gr2 が発現しているため）   |
| C-007    | 1    | 白血球数    | 2  | 欠測 | 全項目の関連性を「あり」へ変更（本薬剤において既知の「関連性あり」の有害事象であるため）。  |
|          |      | 好中球数    | 2  | 欠測 |  |
|          | 2    | 白血球数    | 2  | 欠測 |  |
|          |      | 好中球数    | 2  | 欠測 |  |
|          | 3    | Hb      | 2  | 欠測 |  |
|          |      | 白血球数    | 2  | 欠測 |  |
|          | 好中球数 | 2       | 欠測 |    |  |

別添 8：薬剤との関連性が否定されたグレード 2 以上の有害事象発現状況（全データ）

| 投与群         | DP |   |   |    | DJ |   |   |    | TJ |   |   |    |
|-------------|----|---|---|----|----|---|---|----|----|---|---|----|
|             | 2  | 3 | 4 | 合計 | 2  | 3 | 4 | 合計 | 2  | 3 | 4 | 合計 |
| 症例数         | 9  |   |   |    | 8  |   |   |    | 8  |   |   |    |
| Grade       | 2  | 3 | 4 | 合計 | 2  | 3 | 4 | 合計 | 2  | 3 | 4 | 合計 |
| Hb          | 5  |   |   | 5  | 3  |   |   | 3  | 4  | 1 |   | 5  |
| 白血球数        | 1  | 4 | 4 | 9  | 1  | 4 | 2 | 7  | 3  | 3 | 2 | 8  |
| 好中球数        | 2  | 2 | 5 | 9  | 1  | 4 | 3 | 8  | 2  | 2 | 4 | 8  |
| 血小板数        |    |   |   |    | 1  | 1 |   | 2  |    |   | 3 | 3  |
| ビリルビン       |    |   |   |    |    |   |   |    | 1  |   |   | 1  |
| SGOT (AST)  |    |   |   |    | 1  |   |   | 1  |    |   |   | 1  |
| SGPT (ALT)  |    |   |   |    | 1  |   |   | 1  |    |   |   | 1  |
| Cr          | 1  |   |   | 1  |    |   |   |    |    |   |   |    |
| 低 K 血症      |    |   |   |    |    |   |   |    |    |   |   | 1  |
| 低 Ca 血症     |    |   |   |    |    |   |   |    |    |   |   | 1  |
| 低 Alb 血症    |    |   |   |    |    |   |   |    | 1  |   |   | 1  |
| 食欲不振        | 4  | 2 |   | 6  | 3  |   |   | 3  | 2  |   |   | 5  |
| 便秘          |    |   |   |    | 1  |   |   | 1  | 2  |   |   | 3  |
| 下痢          | 3  | 1 | 1 | 5  |    |   |   |    | 1  |   |   | 2  |
| 悪心          | 5  | 1 |   | 6  | 4  |   |   | 4  | 3  | 1 |   | 7  |
| 口内炎/咽頭炎     | 1  |   |   | 1  |    |   |   |    |    |   |   | 1  |
| 嘔吐          | 2  |   |   | 2  | 2  |   |   | 4  |    |   |   | 6  |
| 神経障害-運動性    |    |   |   |    | 1  |   |   | 1  |    |   |   | 2  |
| 神経障害-知覚性    |    |   |   |    |    |   |   |    | 2  | 1 |   | 3  |
| 筋痛          |    |   |   |    |    |   |   |    | 2  |   |   | 2  |
| 発熱性好中球減少    |    |   |   |    | 1  |   |   | 1  |    |   |   | 2  |
| G3-4 好中球の感染 |    |   |   |    | 1  |   |   | 1  |    |   |   | 2  |
| 感染          |    |   |   |    |    |   |   |    | 2  |   |   | 2  |
| 浮腫          |    |   |   |    |    |   |   |    | 2  |   |   | 2  |
| 脱毛          |    |   |   |    | 4  |   |   | 4  |    | 6 |   | 10 |
| 疲労          |    |   |   |    |    | 1 |   | 1  | 2  |   |   | 3  |
| 偽膜性腸炎       |    |   |   |    | 1  |   |   | 1  |    |   |   | 2  |
| 脱水          |    |   |   |    |    |   |   |    |    |   |   | 1  |

別添9-1：A群において薬剤との関連性が否定されなかったグレード2以上の有害事象発現件数（コースごと）

| コース        | 1     | 2     | 3     | 4     | 5     | 6     | 7     | 8     | 9     | 10    |
|------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 症例数        | 9     | 8     | 8     | 5     | 3     | 2     | 1     | 1     | 1     | 1     |
| Grade      | 2 3 4 | 2 3 4 | 2 3 4 | 2 3 4 | 2 3 4 | 2 3 4 | 2 3 4 | 2 3 4 | 2 3 4 | 2 3 4 |
| Hb         | 2     | 3     | 4     | 1     |       |       |       |       |       |       |
| 白血球数       | 2 3 1 | 3 1 2 | 1 4 2 | 3 1 1 | 1 1   | 2     | 1     | 1     | 1     | 1     |
| 好中球数       | 1 1 4 | 4 2 1 | 2 3   | 3 1 1 | 1 1   | 1 1   | 1     | 1     | 1     | 1     |
| 血小板数       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| ビリルビン      |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| SGOT (AST) |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| SGPT (ALT) |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| Cr         | 1     |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 低 K 血症     |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 低 Ca 血症    |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 低 Alb 血症   |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 食欲不振       | 2     | 2     | 4     | 3     | 1     | 1     | 1     | 1     | 1     | 1     |
| 便秘         |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 下痢         | 1     | 1     | 1     | 3     | 2     |       |       |       |       |       |
| 悪心         | 3     | 1     | 2     | 4     | 3     | 1     | 1     | 1     | 1     | 1     |
| 口内炎/咽頭炎    | 1     |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 嘔吐         | 1     | 2     | 2     | 1     | 1     | 1     | 1     | 1     | 1     | 1     |
| 神経障害-運動性   |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 神経障害-知覚性   |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 筋肉痛        |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 発熱性好中球減少   | 1     |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| G3-4好中球の感染 | 1     |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 感染         |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 浮腫         |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 脱毛         | 1     | 3     | 3     | 2     | 1     | 1     |       |       |       |       |
| 疲労         |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 偽膜性腸炎      | 1     |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 脱水         |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |

別添9-2 : B群において薬剤との関連性が否定されたグレード2以上の有害事象発現件数 (コースごと)

| コース         | 1 |   | 2 |   | 3 |   | 4 |   | 5 |   | 6 |   | 7 |   | 8 |   | 9 |   | 10 |   |   |   |   |   |
|-------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|---|---|---|---|---|
|             | 2 | 3 | 4 | 2 | 3 | 4 | 2 | 3 | 4 | 2 | 3 | 4 | 2 | 3 | 4 | 2 | 3 | 4 | 2  | 3 | 4 |   |   |   |
| 症例数         | 8 | 7 | 4 | 4 | 4 | 4 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2  | 2 | 2 | 1 |   |   |
| Grade       | 2 | 3 | 4 | 2 | 3 | 4 | 2 | 3 | 4 | 2 | 3 | 4 | 2 | 3 | 4 | 2 | 3 | 4 | 2  | 3 | 4 | 2 | 3 | 4 |
| Hb          | 3 | 1 | 3 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2  | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| 白血球数        | 1 | 4 | 1 | 3 | 2 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1  | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 好中球数        | 3 | 2 | 2 | 3 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1  | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 血小板数        | 2 |   |   |   |   |   | 1 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |   |
| ビリルビン       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |   |
| SGOT (AST)  | 1 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |   |
| SGPT (ALT)  | 1 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |   |
| Cr          |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |   |
| 低 K 血症      |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |   |
| 低 Ca 血症     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |   |
| 低 Alb 血症    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |   |
| 食欲不振        | 3 | 1 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |   |
| 便秘          |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |   |
| 下痢          |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |   |
| 悪心          | 3 | 1 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |   |
| 口内炎/咽頭炎     |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |   |
| 嘔吐          | 1 | 1 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |   |
| 神経障害-運動性    | 1 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |   |
| 神経障害-知覚性    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |   |
| 筋痛          |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |   |
| 発熱性好中球減少    |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |   |
| G3-4 好中球の感染 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |   |
| 感染          | 1 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |   |
| 浮腫          | 1 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |   |
| 脱毛          | 1 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |   |
| 疲労          | 1 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |   |
| 偽膜性腸炎       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |   |
| 脱水          |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |   |   |   |   |   |

別添 9-3: C 群において薬剤との関連性が否定されたグレード 2 以上の有害事象発現件数 (コースごと)

| コース         | 1     | 2     | 3     | 4     | 5     | 6     | 7     | 8     | 9     | 10    |
|-------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 症例数         | 8     | 8     | 7     | 5     | 1     | 1     |       |       |       |       |
| Grade       | 2 3 4 | 2 3 4 | 2 3 4 | 2 3 4 | 2 3 4 | 2 3 4 | 2 3 4 | 2 3 4 | 2 3 4 | 2 3 4 |
| Hb          | 3     | 1 1 2 | 4 1 1 | 3 1   | 1     | 1     |       |       |       |       |
| 白血球数        | 4 2   | 3 2 2 | 3 1 2 | 2 1   | 1     | 1     |       |       |       |       |
| 好中球数        | 2 4   | 2 4 1 | 2 1 3 | 1 3   | 1     | 1     |       |       |       |       |
| 血小板数        | 2     | 1 2   | 2     | 1     | 1     | 1     |       |       |       |       |
| ビリルビン       |       |       | 1     |       |       |       |       |       |       |       |
| SGOT (AST)  | 1     |       | 1     |       |       |       |       |       |       |       |
| SGPT (ALT)  |       |       | 1     |       |       |       |       |       |       |       |
| Cr          |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 低 K 血症      |       |       |       |       |       |       |       |       |       | 1     |
| 低 Ca 血症     |       |       |       |       |       |       |       |       |       | 1     |
| 低 Alb 血症    |       |       |       |       |       |       |       |       |       | 1     |
| 食欲不振        | 3 1   | 2 1   | 1 2   |       |       |       |       |       |       |       |
| 便秘          | 2     | 2     | 2     |       |       |       |       |       |       |       |
| 下痢          | 1     | 1     | 1     |       |       |       |       |       |       |       |
| 悪心          | 3 1   | 2 1   | 2 1   |       |       |       |       |       |       |       |
| 口内炎/咽頭炎     |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 嘔吐          | 4     | 3     | 2     |       |       |       |       |       |       |       |
| 神経障害-運動性    |       | 1     | 1     |       |       |       |       |       |       |       |
| 神経障害-知覚性    | 1     | 1     | 1     |       |       |       |       |       |       | 1     |
| 筋痛          | 1     | 2     |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 発熱性好中球減少    |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| G3-4 好中球の感染 |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 感染          |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 浮腫          |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 脱毛          | 1     | 3     | 6     | 5     | 1     |       |       |       |       | 1     |
| 疲労          | 1     | 2     | 1 1   |       |       |       |       |       |       |       |
| 偽膜性腸炎       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| 脱水          |       |       |       |       |       |       |       |       |       | 1     |



別添 10

重篤な有害事象の詳細

1) A-005(偽膜性大腸炎, 発熱性好中球減少)

実施医療機関：福岡大学病院 産婦人科

試験責任医師／試験分担医師：蜂須賀徹／中山直美

重篤な有害事象：偽膜性大腸炎, 発熱性好中球減少

試験薬：ドセタキセル, シスプラチン

経過および状況：

| 日付 (時刻)            | 状況   |
|--------------------|--|
| 2004/05/21         | 白血球減少(300/ $\mu$ l), 好中球減少発現(測定不能), 発熱 (40 $^{\circ}$ C), CRP 上昇のため, ファーストシンおよび G-CSF の投与を開始した。<br>白血球は順調に回復したものの, その後下痢が続いた。  |
| 2004/05/24         | 偽膜性大腸炎の診断した。フラジール内服およびファーストシンの投与を中止した。その後, 回復傾向を認めた。   |
| 2004/05/26 (18:31) | 研究事務局に FAX にて有害事象を報告した。  |
| 2004/05/27 (20:15) | 研究事務局 (慶應義塾大学 青木大輔) から電話により福岡大学婦人科 (蜂須賀徹先生) に状況を確認した (以下要旨)。<br>経過を通じて偽膜性大腸炎による, 脱水やショック状態, 発熱性好中球減少による敗血症性ショック状態には陥っていないため, 試験担当医師は両有害事象共に Grade3 と判断した。なお, 現在患者は回復に向かっているとのことであった。 |

大腸炎は, シスプラチンの添付文書では報告されていないが, ドセタキセルの添付文書には記載されている。一方, 抗生物質投与による偽膜性大腸炎も既知の副作用である。本症例で投与されたファーストシンの添付文書にもその記載がある。試験担当医師は, 本症例で発現した偽膜性大腸炎は本試験薬との関連性を否定することはできず, 脱水やショック状態に陥っていないため Grade3 と判断した。発熱性好中球減少症も試験薬における既知の有害事象である。試験担当医師は, 敗血症性ショック状態に至っていないため, Grade3 (関連性あり) と判断した。子宮体がん委員長へ報告し, プロトコール委員および効果安全性委員会への報告の必要性を諮問した。子宮体がん委員長より, 「試験薬剤との関連性は否定できなが, 試験全体の中止が想定される重篤な有害事象には該当しないと思われる。実施医療機関への注意の喚起は必要である。」との回答を得たため, 研究事務局は本試験の継続を決定した。

2) B-008 (肺血栓塞症, 水腎症)  
 実施医療機関：四国がんセンター 婦人科  
 試験責任医師／試験分担医師：日浦昌道／大下孝史  
 重篤な有害事象：肺血栓塞症, 水腎症  
 試験薬：ドセタキセル, カルボプラチン  
 経過および状況：

| 日付 (時刻)             | 状況  |
|---------------------|---|
| 2004/08/20          | 2 コース目の投与を開始した。   |
| 2004/08/31          | 下肢浮腫, 低アルブミン血症が発現した。  |
| 2004/09/11          | 水腎症の増悪, 胸水貯留, 呼吸困難, 心不全 (心拡大). 3 コース目の投与を延期決定した。                  |
| 2004/09/13          | 処置として腎臓増設した。以後, 上記症状は軽快しつつあり。                                     |
| 2004/09/20 (0:20 頃) | 突然呼吸状態が悪化, 呼吸困難, チアノーゼ, 心停止. 蘇生するも死亡に至る(1:28). 剖検の結果, 肺血栓塞症が判明した。 |
| 2004/09/20 (13:26)  | 研究事務局にメールと FAX にて有害事象を報告した。                                       |
| 2004/09/21          | 担当医より院長に報告. 研究事務局から担当医へメールにて問合わせた。                                |
| 2004/09/22          | 本症例の経過についてメールにて回答を得る。   |

水腎症に関しては、「腹部の巨大な腫瘍 (剖検にて 5.2kg の子宮筋腫と判明) による圧迫が原因であり, 試験薬との関連性はないものと判断する」との試験担当医師からの見解を得た。呼吸困難, 胸水貯留, 心不全などの有害事象は、「第 2 コース投与開始後 12 日から 23 日目に出現しており, 腎後性に尿流出減少がその原因」との試験担当医師の見解であった。また, 肺血栓塞症についても同様に、「腹部腫瘍圧迫による慢性的な血流動態不良の関与が考えられ, 薬剤との因果関係はないと考える」との試験担当医師からの見解を得た。しかしながら, カルボプラチンおよびドセタキセルにも肺血栓塞症および血栓の副作用が報告されているため, 研究事務局としては試験薬剤との関連性は否定できないものと考えられた。その他の有害事象についても, 試験薬との関連性を完全に否定することは難しいものと考えられた。本有害事象は死亡にいたる重大な有害事象に該当するため, 2004 年 9 月 24 日に子宮体がん委員長より, 本試験を中止すべきかどうかを効果安全性委員会へ諮問するよう指示された。2004 年 9 月 27 日に効果安全性委員会へ本有害事象を報告し, 本試験の継続の可否に關して諮問した。2004 年 9 月 30 日に効果安全性委員長より、「死亡の原因は剖検によって肺血栓塞症と判断されている。この有害事象は本試験薬剤の既知の有害事象である。この場合は, 投与から短期間に出現することが多い。本症例では投与 1 ヶ月後に出現しており, 直接因果関係が誘発されたとは考えがたい。水腎症の増悪や胸水貯留,

心不全などによって二次的に誘発されることも推測される。そのため、浮腫、呼吸困難、胸水貯留、心不全が出現しており試験薬の影響が少なからずあったと考えられるものの、直接的な死亡原因とは断定できない。よって、本研究を中止決定するには充分な所見は得られていないと判断される。今後、安全性に関するさらなる注意を喚起することが必要である。Jとの見解を得た。同日に、研究会事務局として試験の継続を決定した。なお、現在のCRFでは、これらの重篤な有害事象の発現がコメント欄に記載されているのみであり、グレードおよび関連性がCRFに記載されていない。そのため、再度薬剤との関連性を試験担当医師へ問い合わせるとともに、CRFへの加筆を依頼する予定である。

### 3) C-001 (低カリウム血症)

実施医療機関：慶應義塾大学病院 産婦人科

試験責任医師/試験分担医師：青木 大輔/進 伸幸、平尾 健

重篤な有害事象：低カリウム血症

試験薬：パクリタキセル、カルボプラチン

経過および状況：

| 日付 (時刻)    | 状況  |
|------------|---|
| 2004/05/24 | 低カリウム血症(1.7mEq/L;Grade4)が発現した。他に自覚症状として、脱水(Grade3)、全身倦怠感(Grade3)、食欲不振(Grade3)が発現していた。処置として電解質輸液を開始した。試験担当医師より、上記有害事象に関し、研究事務局へ連絡がされた。 |
| 2004/05/25 | 電解質輸液を継続投与。   |
| 2004/05/26 | 血清カリウムは1.8 mEq/Lに改善傾向。電解質輸液を継続投与。   |
| 2004/05/28 | 電解質輸液を継続。血清カリウムは3.6 mEq/Lに回復した。   |
| 2004/05/31 | 低カリウム血症はGrade0 (4.0 mEq/L)に回復。電解質輸液を継続中。食欲不振も継続中。   |

カルボプラチンの添付文書にはカリウム異常の記載があり、試験薬剤との関連性は否定できない。本症例は、投与前より食欲不振を伴っており、試験中にも食欲不振が継続していることから、摂取不良による低カリウム血症が発現した可能性も否定できないとも考えられた。なお、本症例は原疾患によると思われるイレウス傾向を示すものの、低カリウム血症により発現すると想定される四肢麻痺、呼吸不全筋肉のけいれん、繊維束性収縮、呼吸低下、低血圧、テタニーの発現は認

められていない。本有害事象は既知の有害事象であり、輸液によって速やかに改善し、臨床的に「生命を脅かす」ほどの有害事象ではないとの担当医師からの見解を得た。子宮体がん委員長へ報告し、プロトコール委員および効果安全性委員会への報告の必要性を諮問した。子宮体がん委員長より、「試験薬剤との関連性は否定できなが、試験全体の中止が想定される重篤な有害事象ではない。実施医療機関への注意の喚起は必要である。」との回答により、研究事務局は本試験の継続を決定した。