

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 ¹⁾		7	1 ²⁾		7	7			6	1 ²⁾		8	8				8	
3	8	6	1 ¹⁾	1 ¹⁾	7	1		4	4			4			7	7				7	
4	5	3	1	1	5			4	4			4			3	3				2	1 ³⁾
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 ^(*) 例数	中央値 [Min,max]	例 数	短縮 例数	延期 ^(*) 例数	中央値 [Min,max]	例 数	短縮 例数	延期 ^(*) 例数	中央値 [Min,max]
1→2	8		3(2)	21[21,28]	7 ^(**)	1	2(1)	21[20,28]	8		4(1 ^{***})	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 ^{***})	21[20,23]	4		2(2)	24.5[21,30]	3		2(1 ^{***})	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がため、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		
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	効果
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。

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 ²)	G4の好中球減少が5日以上継続
	A-007	2	DOC(Level-1:60mg/m ²)	G4の好中球減少が5日以上継続
		3	DOC(Level-2:50mg/m ²)	G4の好中球減少が5日以上継続
B群	A-008	2	CDDP(Level-1:50mg/m ²)	CCrの低下
	B-005	2	CBDDCA(Level-1:AUC5.0)	CCrの低下
C群	C-006	4	CBDDCA(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 (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 (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(16)	○	○					
		3→4	28(7)	○						
		4→5	28(7)	○						
		5→6	28(7)	○						
		6→7	30(9)	○						
		7→8	25(4)	○						
		1→2	2投目の投与日 記載無し	○					○ 病床の都合にて	
		1→2	20(-1)							
B群	B-008	1→2	28(7)		○	○				
		3→4	30(9)	○						
		2→3	41(20)	○						
		1→2	22(1)					○ 病院の都合		
C群	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。	
		1→2	26(5)		○					
C群	C-006	2→3	32(11)	○						
		3→4	34(13)	○	○					
		4→5	29(8)		○					
		5→6	33(12)	○	○					
		1→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 番号	コ-ラ	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たことから生じたと考えられたこと、ダグラス窩血腫、膿瘍が6月18日頃より出現し、6月22日腔式にドレナージするも再出血を起し、出血性ショックとなり一時的にICU管理となった。現在 Vital sign は安定しているもののPSの改善なく、38°台の発熱も時々認める。
B-005	2		病勢の明らかな進行が認められた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、TIの病変の増大傾向が著しく臨床的PD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 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エックされ、投与後も評価されているため。
B-001	評価病変「肝」の測定方法：「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エックされ、投与後にも評価されているため。
	最良腫瘍効果：「欠測」	「SD」	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エックされているため。
C-001	標的病変：「肝」「肺」	「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エックされ、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 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-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		左ソ径リンパ節	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 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-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 左卵巣	MRI	90	60	30	30						
				MRI	40	40	30	30						
			傍大動脈リンパ節(326) 腹膜播腫(横行結腸)	CT	20	15	10							
				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
ヘリカルCT	13	13					11	12	12	5	15			
肝	ヘリカルCT	13				10	9	0	0	12				
	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	PD		
リンパ節(左ノ径)						ヘリカルCT	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり	
非標的病変評価						CT	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり	
効果判定							SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	
B-002	PR	PR				肝臓(右葉1)	CT	53	56	43	38	30		
			CT	45	45		20	16	15					
			肝臓(右葉2)	CT	38	23	18	17	11					
				CT	24	19	8	8	15					
			肝臓(左葉1)	CT	24	27	23	26	21					
				CT	184	170	112	105	92					
			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	CT	120	89	110						
			傍大動脈 リンパ節	CT	41	28	37						
			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	MRI	40								
			左鎖骨上窩リンパ節	CT	100								
			左骨盤内リンパ節	CT	85								
			傍大動脈リンパ節	CT	20								
			合計		245								
			標的病変効果										
			効果判定										
B-005 (PD)			左上肺野	ヘリカルCT	20	19	22						
			左上肺野	ヘリカルCT	22	18	20						
			左上肺野	ヘリカルCT	29	20	29						
			右肺中葉	ヘリカルCT	24	21	20						
			右肺中葉	ヘリカルCT	20	20	18						
			右肺下葉	ヘリカルCT	20	22	24						
			左肺下葉	ヘリカルCT	21	14	20						
			右肺下葉	ヘリカルCT	6	4	2						
			右肺下葉	ヘリカルCT	12	16	12						
			左肺下葉	ヘリカルCT	30	36	20						
			合計		204	190	187						
			標的病変効果		SD	SD							
			新病変出現		○								左下肺野に2 cm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）

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-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	CT	あり	あり						
		リンパ節(傍大動脈LN)	CT	あり	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 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		
C 群	C-001	PR	子宮内膜	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						
標的病変効果		SD	SD	PR	PR									
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									
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														
C-002	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	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									

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
C群	C-004		子宮内腔	MRI	70	0						
			合計		70	0						
			標的病変効果		CR							
			胸水		CTX-P	あり	なし					
			非標的病変評価 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						
C-006 (PR)			非標的病変評価 効果判定		SD	CR						
			膀大動脈リンパ節	ヘリカルCT	30	11	9	9				
			合計		30	11	9	9				
			標的病変効果		PR	PR	PR	PR				
			効果判定		PR	PR	PR	PR				
C-007			右肺	CT	20	10						
			左肺	CT	15	10						
			合計		35	20						
			標的病変効果		PR							
			効果判定		PR							
C-008			大網	ヘリカルCT	40	35	21					
			合計		40	35	21					
			標的病変効果		SD	PR						
			腹水		CT	あり	あり	なし				
			大網		CT	あり	あり					
	非標的病変評価 効果判定			SD	CR							
				SD	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	
	C-009		右閉鎖節	ヘリカルCT	45								
			左閉鎖節	ヘリカルCT	38								
			左鎖骨上リンパ節	ヘリカルCT	38								
			左傍大動脈リンパ節	ヘリカルCT	28								
			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													