

II. 資料

JGOG2041 子宮体がん研究

解析結果報告書

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/m² + CDDP 60 mg/m² day 1 q 3 weeks 3コース以上

B群：DJ療法 DOC 60 mg/m² + CBDCA AUC 6 day 1 q 3 weeks 3コース以上

C群：TJ療法 PTX 180 mg/m² + 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 FAS 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）

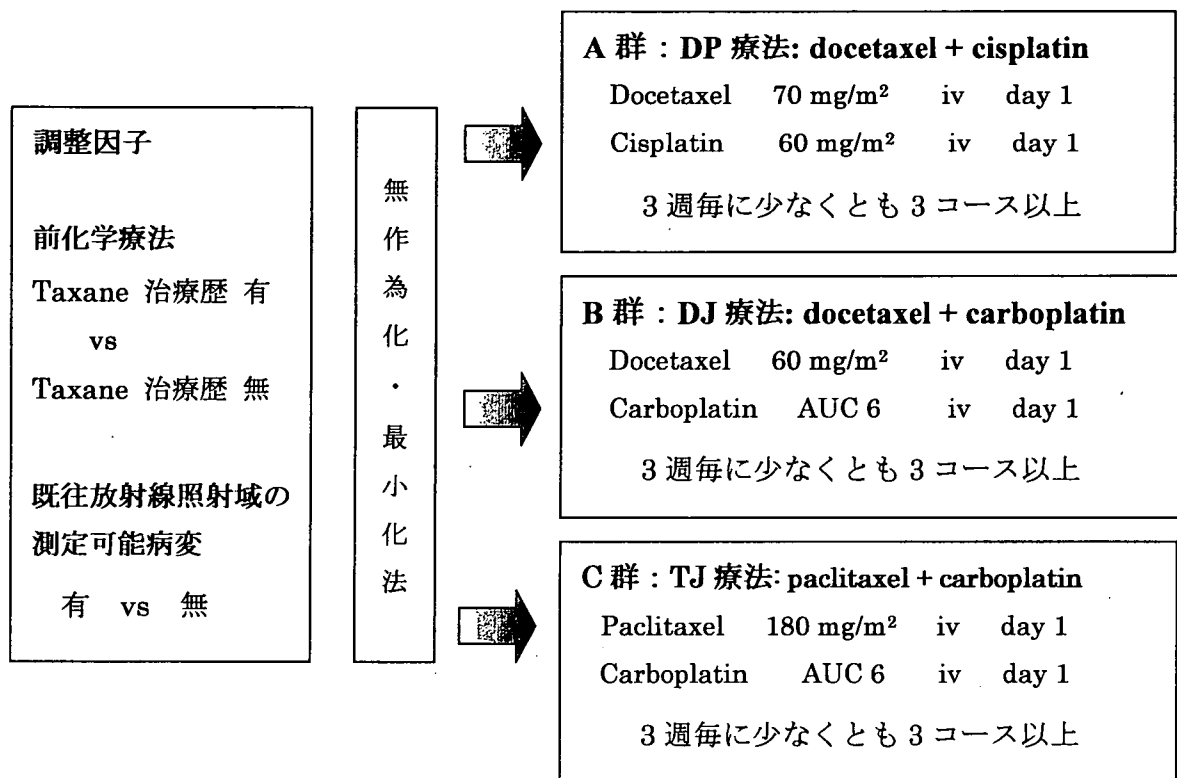


図 1 : 無作為割付

- 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 ³ 以上
血小板数	10 万/mm ³ 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（クレモホール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. 解析結果

2.1 使用するデータおよびその品質保証

本集計解析では、北里研究所 臨床薬理研究所 コーディネイティング部門が当該部門のデータマネジメント業務に関する SOP に準じた品質管理を実施し、2007年5月18日に最終固定されたデータを用いる。最終データ固定前には、国立がんセンター中央病院（3症例）、四国がんセンター（4症例）、東北大学病院（2症例）の3施設9症例について施設訪問監査を実施し、CRF データと原資料の整合性に関する品質保証も実施した。（なお、最終データ固定後も施設訪問監査は引き続き実施している。）統計解析結果に関しては、統計解析業務の SOP に準じて抜き取り検査を実施し、その品質管理および保証に努めた。

2.2 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、2005年5月27日までに95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5例であった。したがって、本集計解析は2005年5月27日までに登録された90症例（各群30例）を対象とする。

2004年9月24日に開催された第1回モニタリング委員会、2005年4月、2005年11月および2006

年 6 月にモニタリングレポートの回覧により実施されたモニタリング委員会において、治験実施計画書からの逸脱を検討した。次節に記述したとおり試験実施計画書からの逸脱は、43 例（DP 群 17 例，DJ 群 13 例，TJ 群 13 例）に認められた。このうち試験実施計画書からの重大な逸脱と判断された症例は 3 例（DP 群 2 例(A-020, A-025)，DJ 群 1 例(B-011)）であった。症例 A-020 および B-011 は、測定可能病変を有さないことが試験登録・割付後に判明し、試験実施計画書の適格基準「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」に抵触したため、FAS および PPS から除外されることになった。症例 A-025 は、2 コース目でドセタキセルを投薬されることを試験担当医師の間違えによりパクリタキセルを投薬された。本症例は 2 コース以降の腫瘍縮小効果が正しく判定できないため、有効性に関しては PPS からは除外することが決定した。ただし、FAS に含める場合には 2 コース以降の腫瘍縮小効果判定を評価不能として集計解析を実施することが決定した。いずれの 3 症例とも少なくとも 1 度以上の試験治療が実施されているため、割り付けられた群で安全性の集計解析を行うことが決定した。それ以外の症例における試験実施計画書からの逸脱は重大な逸脱とは判断されなかったため、FAS, PPS および安全性の集計解析に含めることが決定した。（図 2 参照）

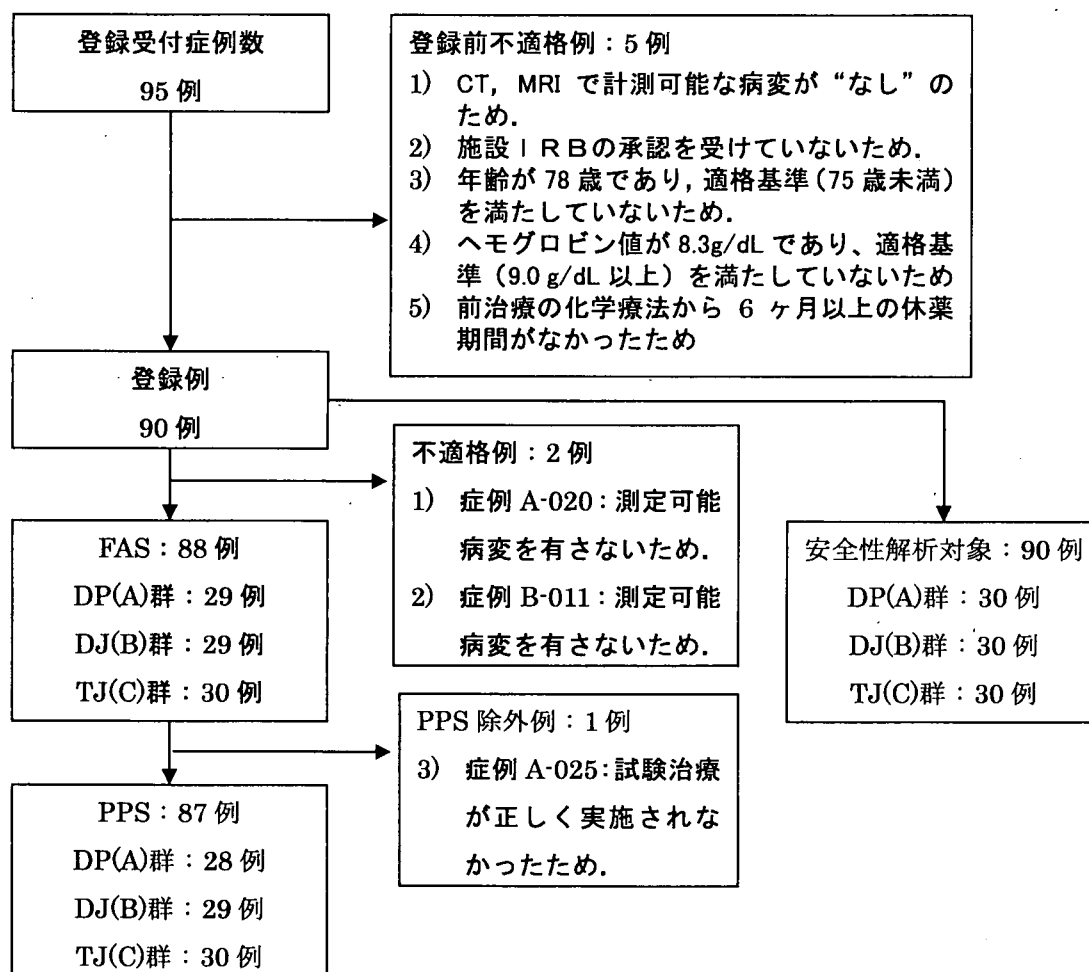


図 2：登録受付症例の内訳

2.2.2 治験実施計画書からの逸脱

4 回実施された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と判断された症例の逸脱状況、逸脱症例数および延べ逸脱件数を表 1 にまとめた。

表 1：試験実施計画書からの逸脱

項目		DP 群	DJ 群	TJ 群
症例適格基準	評価病変なし	1(1)	1(1)	
薬剤投与に関わる逸脱	異なるレジメンを実施	1(1)		
	登録日と初回投与の間隔	2		
投与開始判断に関わる逸脱	未実施	9(24)	8(24)	10(35)
	開始基準未達成	2(2)	2(3)	2(2)
減量基準に関わる逸脱	減量基準違反	2(2)	2(2)	1(1)
	体重減少に伴う投与量補正なし	2(3)	1(1)	1(1)
その他の検査項目に関する逸脱	未実施	2(4)	3(8)	1(1)
効果判定に関する逸脱	ベースライン評価が 21 日以前	1	1	3
	評価時点	3	3	2

1) 適格基準

前節で述べたとおり、DP 群 A-020 および DJ 群 B-011 において、測定可能病変を有さないことが試験登録・割付後に判明し、試験実施計画書の適格基準「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」に抵触したため、FAS および PPS から除外されることになった。

2) 異なるレジメンを実施

前節で述べたとおり、DP 群 A-025 は、2 コース目でドセタキセルを投薬されるところを試験担当医師の間違えによりパクリタキセルを投薬された。本症例は 2 コース以降の腫瘍縮小効果が正しく判定できないため、有効性に関しては PPS からは除外することが決定した。

3) 登録日と初回投与日の間隔の延期

DP 群 A-012 と DP 群 A-018 は登録日より 1 週間以内に初回投与が実施できなかったため、試験実施計画書からの逸脱と判断された。それぞれの延期期間は 4 日と 1 日であり、A-012 は、「PNS 閉塞のため入れ換えを行い、尿の流失、腎機能安定するのを待ったため」の延期、A-018 は「担当医により 1 日登録日が勘違いされたため」であり、試験実施計画書からの重大な逸脱とは判断されなかった。

4) 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試験治療を開始した症例は、DP 群 9 例(A-004,A-009, A-013, A-016, A-020, A-023, A-027, A-028, A-030), DJ 群 8 例(B-003, B-011, B-016, B-020, B-022, B-023,B-025, B-030), TJ 群 10 例(C-002, C-005, C-014, C-015, C-017, C-022,C-023, C-024, C-026, C-030)であった。

A-004 は、4 コース投与開始前の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ために生じた逸脱である。それ以外のすべての症例ではCCrが測定されていなかった。血清クレアチニン値の経時的な推移などにより、多くの試験責任/分担医師が投与可能性の有無を判断したことによる逸脱である。

モニタリング委員会は、いずれの症例においても代替指標から安全に試験が遂行されていたと臨床的に推察し、試験実施計画書からの逸脱であるが重大な逸脱ではないと判断した。

5) 次コース投与開始基準を満たさずに投与開始

投与開始基準を満たさずに投与を開始した症例数は、DP 群 2 例 (A-012, A-015), DJ 群 2 例 (B-003, B-007), TJ 群 2 例 (C-005, C-028) であった。

いずれの症例においてもクレアチニン・クリアランスが投与開始基準 60mL/min 未満で投与が開始された。いずれも蓄尿が十分でなく値の信頼性にかけることや、血清クレアチニンから腎機能に問題がないなどの理由から試験責任/分担医師が試験薬を投与したことによる逸脱である。

モニタリング委員会は、いずれの症例においても代替指標から安全に試験が遂行されていたと臨床的に推察し、試験実施計画書からの逸脱であるが重大な逸脱ではないと判断した。

6) 減量基準基準違反

有害事象により投与量を減少しなければならぬにも関わらず投与量を変更せずに投与した症例は、DP 群 2 例 (A-015, A-021), DJ 群 2 例 (B-019, B-020), TJ 群 1 例 (C-021) であった。

A-015 は 11 コース投与前のCCrが55.4mL/minであったが、CDDPが減量されなかった。A-021 は 2 コースでGrade4の好中球数減少が5日以上継続したが、DOCが減量されなかった。B-019 は 1 コースで発熱性好中球減少が発現したが、DOCが減量されなかった。B-020 は 1 コースでアレルギー反応過敏症および血栓症でGrade3が発現したが、次コースでDOCが減量されなかった。C-021 は 3 コースで発熱性好中球減少が発現したが、PTXが減量されなかった。

モニタリング委員会は、減量がなされずに投与が継続されていても、その後の安全性に大きな問題がなく投与続行が可能であった事より、試験実施計画書からの逸脱であるが重大な逸脱でない判断した。

7) 体重減少を伴う投与量補正

体重減少に伴う投与量の補正が実施されなかった症例は、DP 群 2 例(A-016, A-021), DJ 群 1 例(B-007), TJ 群 1 例 (C-018) であった。

モニタリング委員会は、体重減少が-7kg や-5.5kg と大幅な減少ではなかったこと、投与量の補正がなされずに投与が継続されていても、その後の安全性に大きな問題がなく投与続行が可能であった事より、試験実施計画書からの逸脱であるが重大な逸脱でない判断した。

8) その他の臨床検査の未実施

臨床検査や自他覚所見などの観察が行われなかった症例は、DP 群 2 例 (A-004, A-024), DJ 群 3 例 (B-019, B-022, B-023), TJ 群 1 例 (C-022) であった。

A-004 では開始前から 3 コースまで BUN の検査が実施されなかった。A-024 では 2 コース投与前の体重が測定されていなかった。B-019 では 2 コースでビリルビン, AST, ALT, BUN および Cr の検査が実施されなかった。B-022 では 6 コースですべての臨床検査が実施されなかった。B-023 では 5 コース, 7 コース, 8 コース, 9 コース, 10 コースの自他覚所見の一部および 8 コースの体重が測定されなかった。C-022 ではベースラインの BUN 検査が実施されなかった。

モニタリング委員会は、代替指標から安全性の確認が可能な項目もあること、前コースからの経過で臨症的に大きく問題となる自他覚症状などが見られていない事などの理由から、試験実施計画書からの逸脱であるが、重大な逸脱でないと判断した。

9) 効果判定ベースラインの評価が投与開始 21 日以前

効果判定ベースラインの評価が投与開始 21 日以前であった症例は、DP 群 1 例 (A-029), DJ 群 1 例 (B-025), TJ 群 3 例 (C-018, C-021, C-023) であった。

モニタリング委員会は、延期日数が 1-12 であり、抗腫瘍効果を評価する際には、厳しい評価となる逸脱に該当する事から、試験実施計画書からの逸脱であるが、重大な逸脱ではないと判断した。

10) 効果判定時期の違い

第 1 回の効果判定が正しく 2 コース終了時に行われなかった症例は、DP 群 3 例 (A-003, A-004, A-015), DJ 群 3 例 (B-012, B-017, B-021), TJ 群 2 例 (C-023, C-024) であった。

A-004 では 5 コース終了時に、A-015 では 4 コース終了時に、そしてそれ以外の症例では 3 コースの投与後に第 1 回目の効果判定が実施された。

モニタリング委員会は、いずれの症例も、以降の効果判定も合わせて評価項目である最良総合効果の評価が可能であるとの理由から、試験実施計画書からの逸脱であるが、重大な逸脱ではないと判断した。

11) 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、DP 群 2 例 (A-004, A-028) と TJ 群 1 例 (C-002) 認められた。A-004 はタキサン系化学療法歴が「あり」で登録されたが、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。A-028 は既往放射線域の測定可能病変が「あり」で登録された。放射線照射部位は「骨盤内」で、測定可能病変は「肝臓」であったため、既往放射線域に測定病変がないことが判明した。C-002 は既往放射線域の測定病変が「あり」で登録されたが、CRF 回収後に「なし」であることが 2004 年 8 月 27 日に判明した。いずれも試験実施計画書に記載された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。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。

2.4 人口統計学的特性

本試験に登録され本試験治療が施行された安全性対象集団における施設ごとの症例数を表 3 に示した。登録症例数が 10 症例を超えた施設は慶應義塾大学と国立がんセンター中央病院の 2 施設のみであり、半数以上の 22 施設では 1 症例のみの登録であった。

表 3：施設ごとの登録症例数

施設名	DP 群	DJ 群	TJ 群	合計
慶應義塾大学	3	5	5	13
国立がんセンター中央病院	3	3	6	12
近畿大学附属病院	2	2	3	7
信州大学	2	3	1	6
北里大学	4	1	0	5
鹿児島市立病院	2	2	1	5
四国がんセンター独法	0	2	2	4
鳥取大学	2	1	0	3
岩手医科大学	1	0	1	2
東北大学	0	1	1	2
大阪市立総合医療センター	2	0	0	2
北海道大学	0	1	1	2
福岡大学	2	0	0	2
大阪医科大学	0	2	0	2
宮城県立がんセンター	1	0	0	1
国立病院機構埼玉病院	0	1	0	1
昭和大学	1	0	0	1
聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院	1	0	0	1
埼玉社会保険病院	0	0	1	1
藤田保健衛生大学	0	1	0	1
愛知県がんセンター	0	0	1	1
盛岡赤十字病院	0	0	1	1
日鋼記念病院	1	0	0	1
旭川医科大学	0	1	0	1
大阪府立成人病センター	0	0	1	1
済生会吹田病院	0	1	0	1
釧路労災病院	0	1	0	1
市立砺波総合病院	0	0	1	1
福井大学	0	0	1	1
新潟大学	1	0	0	1
中国労災病院	0	1	0	1
県立がんセンター新潟病院	1	0	0	1
東京歯科大学市川総合病院	0	0	1	1
佐賀県立病院好生館	0	0	1	1
国立病院九州がんセンター	0	0	1	1
東京慈恵会医科大学附属第三病院	0	1	0	1
東京慈恵会医科大学附属青戸病院	1	0	0	1
合計	30	30	30	90

FAS および安全性解析対象集団を対象に、割付調整因子(Taxane 系前化学療法歴の生む、既往放射線領域の測定可能病変の有無)、登録票に記載された病期、PS、組織型、年齢および前治療（手術、放射線療法、薬物療法の有無）の分布を表 4 および表 5 に示した。いずれの対象集団においても、前化学療法の実施において、DP 群の前薬物療法（Anthracyclen/Platinum）施行者が少ないために若干の不均衡が示唆されている。しかしながら、割付因子であった Taxane 系前化学療法歴に関しては統計学的な不均衡は示唆されていない。

表 4：FAS を対象とした患者背景

背景因子		DP 群	DJ 群	TJ 群	合計	一様性検定
Taxane 系 前化学療法歴	なし	26	26	26	78	p=0.9161
	あり	3	3	4	10	
既往放射線領域 の測定可能病変	なし	28	27	29	84	p=0.7590
	あり	1	2	1	4	
病期（登録票）	Ⅲ期	9	6	5	20	p=0.2919
	Ⅳ期	9	6	13	28	
	再発	11	17	12	40	
PS	PS0	23	24	19	66	p=0.3717
	PS1	5	5	9	19	
	PS2	1	0	2	3	
組織型	Adenocarcinoma	1	2	1	4	p=0.5705
	Endometrioid	18	19	14	51	
	Endometrioidwithsquamous	4	3	5	12	
	Serousadenocarcinoma	2	2	6	10	
	Clearcelladenocarcinoma	0	2	0	2	
	Mucinousadenocarcinoma	0	0	1	1	
	Squamouscellcarcinoma	0	0	0	0	
	Mixedcarcinoma	2	1	2	5	
	Undifferentiatedcarcinoma	1	0	1	2	
Others	1	0	0	1		
同意取得時年齢	中央値	64.0	66.0	61.0	62.5	
	(最小値 - 最大値)	(39-74)	(51-73)	(49-74)	(39-74)	
手術	なし	8	9	11	28	p=0.7510
	あり	21	20	19	60	
放射線療法	なし	25	25	25	75	p=0.9372
	あり	4	4	5	13	
薬物療法	なし	24	16	19	59	p=0.0714
	あり	5	13	11	29	
薬物療法の内容 (重複集計)	Taxan/Platinum	2	3	4	9	
	Anthracyclen/Platinum	2	9	8	18	
	Taxan/Anthracyclin/Platinum	1	0	1	2	
	Platinum	0	2	0	2	
	Hormone	0	0	1	1	
その他	0	1	0	1		

表 5 : 安全性解析対象集団を対象とした患者背景

背景因子		DP 群	DJ 群	TJ 群	合計	一様性検定
Taxane 系 前化学療法歴	なし	27	27	26	80	p=0.8936
	あり	3	3	4	10	
既往放射線領域 の測定可能病変	なし	29	28	29	86	p=0.7698
	あり	1	2	1	4	
病期 (登録票)	Ⅲ期	9	7	5	21	p=0.2868
	Ⅳ期	9	6	13	28	
	再発	12	17	12	41	
PS	PS0	24	25	19	68	p=0.3313
	PS1	5	5	9	19	
	PS2	1	0	2	3	
組織型	Adenocarcinoma	1	2	1	4	p=0.5416
	Endometrioid	19	20	14	53	
	Endometrioidwithsquamous	4	3	5	12	
	Serousadenocarcinoma	2	2	6	10	
	Clearcelladenocarcinoma	0	2	0	2	
	Mucinousadenocarcinoma	0	0	1	1	
	Squamouscellcarcinoma	0	0	0	0	
	Mixedcarcinoma	2	1	2	5	
	Undifferentiatedcarcinoma	1	0	1	2	
Others	1	0	0	1		
同意取得時年齢	中央値	62.5	65.5	61.0	62.0	
	(最小値 - 最大値)	(39-74)	(51-73)	(49-74)	(39-74)	
手術	なし	8	9	11	28	p=0.6957
	あり	22	21	19	62	
放射線療法	なし	26	26	25	77	p=0.9140
	あり	4	4	5	13	
薬物療法	なし	25	17	19	61	p=0.0710
	あり	5	13	11	29	
薬物療法の内容 (重複集計)	Taxan/Platinum	2	3	4	9	
	Anthracyclen/Platinum	2	9	8	18	
	Taxan/Anthracyclin/Platinum	1	0	1	2	
	Platinum	0	2	0	2	
	Hormone	0	0	1	1	
	その他	0	1	0	1	

2.5 試験薬の投与状況

2.5.1 早期中止と完遂率

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付表1に示し、早期中止症例の理由別に集計した結果を表6に示した。

試験を早期に中止した症例はDP群で8例、DJ群で9例、そしてTJ群で3例であった。主な理由は病状の明らかな進行(計11例、DP群3例、DJ群7例、TJ群1例)であった。FASを対象とした完遂率(早期に試験を中止しなかった症例の割合)は、DP群で72.4%(52.8-87.3%)、DJ群で69.0%(49.2-84.7%)、TJ群で90.0%(73.5-97.9%)であった。TJ群の完遂率が他の治療群のそれに比べて高い傾向が窺われるが、両側有意水準5%で統計学的な有意な違いは検出されなかった。

表6：早期中止症例数と完遂率

投与群 中止理由*	DP群					DJ群					TJ群				
	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
1コース終了		1			1	1					1		1		
2コース終了	3	2			1	6	1		1						1
小計	3	3			2	7	1		1		1		1		1
合計					8					9					3
完遂率(FAS対象) [95%CI]					72.4%(21/29) [52.8%-87.3%]					69.0%(20/29) [49.2%-84.7%]					90.0%(27/30) [73.5%-97.9%]

注1(*)：(1)病勢の明らかな進行により中止
 (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、
 (5)その他

2.5.2 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を表7に示した。

DJ群およびTJ群において、タキサン系治療薬もしくはCBDCAのいずれかを減量した症例は、それぞれ1例であった。一方、DP群においては、高度な骨髄抑制もしくはCCrの低下によりDOCもしくはCDDPを減量した症例が7例であった。それらの症例のうち、DOCをさらにLevel-2まで減量した症例は2例であった。DP群の減量例数は他の群のそれに比べて多く、減量に至る高度な有害事象の発現がうかがわれた。

表7：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
DP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
	A-008	2	CDDP(Level-1:50mg/m ²)	CCrの低下
	A-012	2	CDDP(Level-1:50mg/m ²)	CCrの低下
	A-016	2	DOC(Level-1:60mg/m ²)	G4の好中球減少が5日
		3	DOC(Level-2:50mg/m ²) CDDP(Level-1:50mg/m ²)	G4の好中球減少が5日 骨髄抑制

A-021	2	DOC(Level-1:60mg/m2)	発熱性好中球減少症	
A-030	4	DOC(Level-1:60mg/m2) CDDP(Level-1:50mg/m2)	G4の好中球減少が5日 骨髄抑制	
DJ群	B-024	2	DOC(Level-1:50 mg/m2)	G3の非血液毒性
TJ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

2.5.3 投与期間および投与延期

投与を4日以上延期または2日以上短縮した症例を対象に、発現コース、投与間隔日数およびその理由を付表3に、投与間隔の分布を付表4にまとめた。また、試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分布を検討するために、図3および図4に1から2コースと2から3コースの投与間隔日数のヒストグラムを示した。

いずれのコースおよび群とも、投与間隔日数の中央値は約21日であり、試験実施計画書に規定された通りの投与を行うことができていた。ただし、2から3コースのTJ群において、他の群よりも投与間隔日数が長い傾向がうかがわれる。これは、TJ群がその他の2群に比べて2コースでの中止症例数が少ないことに起因すると考えられた。

3コース以降では試験責任・分担医師や患者の判断で試験を適宜に中止できるため、試験治療を投与コース数が増加するにつれて投与間隔日数が増加するといった傾向はうかがわれなかった。

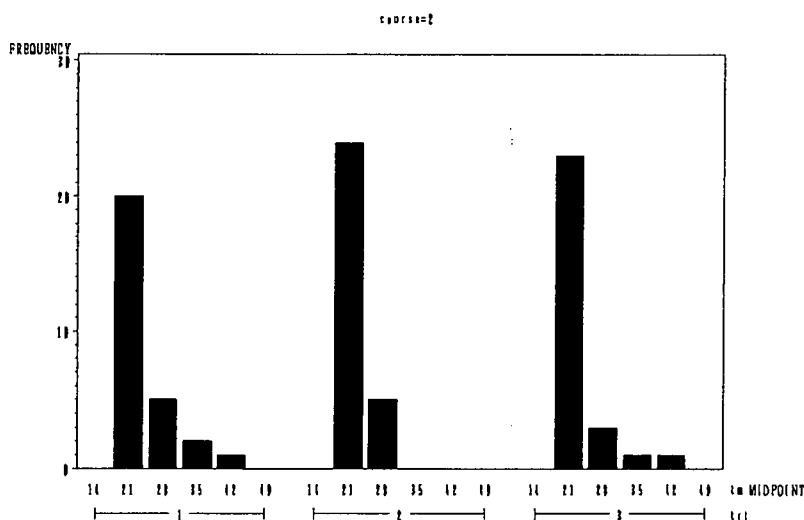


図3：1から2コースの投与間隔日数のヒストグラム

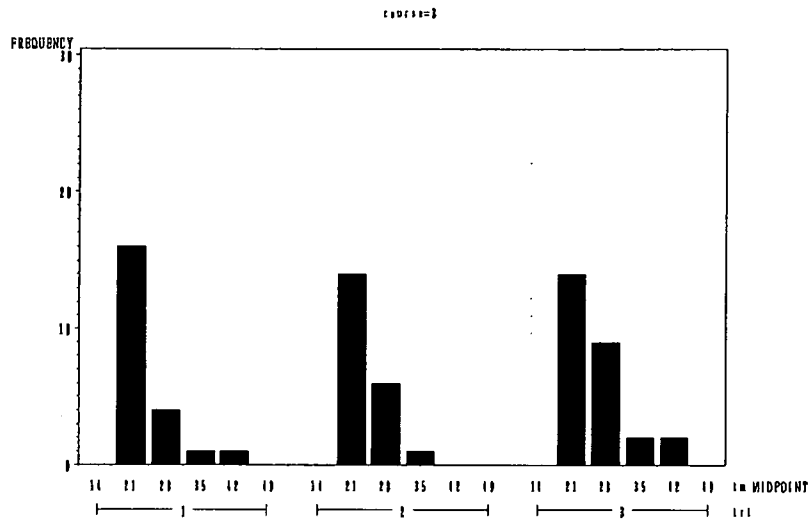


図4：2から3コースの投与間隔日数のヒストグラム

2.6 有効性に関する成績

腫瘍縮小効果，無増悪生存期間，生存期間を示した有効性データ一覧を付録4に示した。

2.6.1 試験責任・分担医師判定と中央判定委員会判定の一致度

2006年3月11日に実施された中央判定委員会により，第三者による統一的な腫瘍縮小効果の再判定を実施した。その結果，試験責任・分担医師による腫瘍縮小効果判定と中央判定委員会によるそれが一致しなかった症例は5例（A群1例(A-027)，B群2例(B-014,B-020)，C群2例(C-011,C-026)）であった。このうち，試験責任医師・分担医師によりCRと判定されたが，中央判定委員会ではPRと効果が低く判定された症例は2例（A-027,B-014）であった。同様にPRからSDへと判定が変更された症例が2例（B-020,C-026）であった。逆に，PRからCRへと判定された症例は1例（C-011）であった。試験責任・分担医師および中央判定委員会の腫瘍縮小効果判定を表8に示した。それらの一致係数（ κ 係数）は0.9183（95%CI：0.8485-0.9881）であった。なお，以下の節で示す腫瘍縮小効果判定に関する集計解析は，第三者による客観的な判定がなされている中央委員会判定を用いる。

表8：試験担当・分担医師と中央委員会による腫瘍縮小効果の一致度

		中央判定委員会判定					計
		CR	PR	SD	PD	NE	
試験 責任/ 分担 医師 判定	CR	5	2				7
	PR	1	39	2			42
	SD			16			16
	PD				16		16
	NE					7	7
	計	6	41	18	16	7	88

2.6.2 腫瘍縮小効果

2.6.2.1 試験実施計画書に規定された Simon の方法に基づく腫瘍縮小効果判定

本試験では Simon の optimal two satge design により試験が計画された。実際には、各群の FAS 症例が 9 例ずつ集積した段階で 1 度の中間解析が計画され、各群の FAS が 24 症例ずつ集積した段階で最終解析を実施することと計画された。

中間解析

2004 年 12 月 16 日までに集積されたデータにもとづき中間解析を実施した結果を表 9 に示した。いずれの群においても有効例数が 3 例以上であり、試験実施計画書に規定された早期中止基準に抵触せずに第 2 段階へ移行した。なお、中央判定委員会の判定に基づく腫瘍縮小効果判定においても、いずれの群の有効例数とも基準の 3 例以上であったことが確認された（表 10 参照）。

表 9：2004 年 12 月 16 日のデータに基づく中間解析時の腫瘍縮小効果

群	CR	PR	SD	PD	NE	効果未確定		計
						PR in	他	
DP 群		6	1				2	9
DJ 群		3	2	2		1	1	9
TJ 群	1	2	2			2	2	9

表 10：中央判定委員会に基づく中間解析時の腫瘍縮小効果

群	症例数	CR	PR	SD	PD	NE	MLE for RR (95%CI)
DP 群	9		6	2		1	66.7[29.9-92.5]
DJ 群	9		3	1	3	2	33.3[7.5-70.1]
TJ 群	9	1	5	2	1		66.7[29.9-92.5]

最終解析

各群の FAS が 24 症例となった最終解析時の結果を表 11 に示した。DP 群、DJ 群および TJ 群の有効例数は、それぞれ 12 例、11 例、15 例であった。試験実施計画書に規定された有効性の判断基準「FAS である 24 症例を対象として、有効例数が 9 症例以下の場合にはその療法は無効と判断する」にいずれの群も抵触しなかったため、いずれの療法とも無効な療法とは判断されなかった。

有効率の一樣最小分散不偏推定値およびその 95%信頼区間は、DP 群で 51.4%[29.3-71.2%]、DJ 群 48.1%[25.8-67.9%]、そして TJ 群で 62.6%[40.6-81.2%]であった。なお、中間解析を考慮に入れない有効率の最尤推定量は、DP 群 50.0%[29.1-70.9%]、DJ 群 45.8%[25.6-67.2%]、TJ 群 62.5%[40.6-81.2%]であった。

表 11：各群 24 症例での腫瘍縮小効果（中央判定委員会）

群	症例数	CR	PR	SD	PD	NE	UMVUE for RR [95% CI]	MLE for RR [95%CI]
DP 群	24		12	7	2	3	51.4[29.3-71.2]	50.0[29.1-70.9]
DJ 群	24	3	8	4	6	3	48.1[25.8-67.9]	45.8[25.6-67.2]
TJ 群	24	2	13	6	3		62.6[40.6-81.2]	62.5[40.6-81.2]

2.6.2.2 すべての FAS 症例を対象とした腫瘍縮小効果判定

FAS 全症例を対象とした腫瘍縮小効果，群ごとの有効割合とその 95%信頼区間，有効割合の一様性検定の p 値，そして治療群間のオッズ比とその 95%信頼区間を表 12 に示した。DP 群，DJ 群そして TJ 群の有効率の最尤推定値とその 95%信頼区間は，51.7%(15/19)[32.5-70.6%]，48.3%(14/29) [29.4-67.5%]，60.0%(18/30) [40.6-77.3%]であった。3 群の有効率がすべて同じであるという一様性の帰無仮説に対して，帰無仮説が成り立たないという対立仮説を，カイ 2 乗検定を用いて検定すると，p 値は 0.6492 であり，統計学的には 3 群の有効率が一様でないとは示唆されなかった。

表 12：FAS を対象とした腫瘍縮小効果（中央判定委員会）

群	症例数	CR	PR	SD	PD	NE	MEL for RR (95%CI)	一様性の検定	オッズ比 (95%CI)
DP 群	29		15	7	4	3	51.7 [32.5-70.6]	$\chi^2=0.8639$ p=0.6492	DPvsDJ 1.1480[0.4098-3.2156]
DJ 群	29	4	10	4	8	3	48.3 [29.4-67.5]		DPvsTJ 0.7143[0.2546-2.0038]
TJ 群	30	2	16	7	4	1	60.0 [40.6-77.3]		DJvsTJ 0.6222[0.2218-1.7455]

2.6.3 生存期間

2006 年 8 月に実施された全例追跡調査に基づき生存期間について検討した。なお，試験責任・分担医師もしくは患者の転院などにより追跡不能であった症例数は 3 例であった。

FAS を対象に Kaplan-Meier 法により推定された生存曲線を図 5 に描画した。黒線は DP 群，赤線は DJ 群，青線は TJ 群を表している。また，生存関数のパーセント点の点推定値およびその 95%信頼区間，3 群のハザードの一様性の検定，および DP 群に対する DJ 群または TJ 群のハザード比とその 95%信頼区間を表 13 に示した。

DP 群，DJ 群および TJ 群の 50%生存期間の点推定は，それぞれ 629 日，731 日，854 日であった。各群のハザードが同じであるという一様性の帰無仮説に対して，帰無仮説が成り立たないという対立仮説を，Logrank 検定を用いて検定すると，その p 値は 0.4495 となり，統計学的には 3 群のハザードが一様でないとは示唆されなかった。しかしながら，いずれの群においても約半数以上の症例においてイベントが確認されていないため，さらなる追跡調査が必要と考えられた。

表 13：Kaplan-Meier 法により推定された生存関数と Logrank 検定

群	例数	イベント	打ち切り	25%点 (95%CI)	50%点 (95%CI)	75%点 (95%CI)	LogRank ハザード比(95%CI)
DP 群	29	15	14	281.0 (203.0- 517.0)	629.0 (323.0-)	(755.0-)	LogRank : p=0.4495
DJ 群	29	13	16	214.0 (190.0- 490.0)	731.0 (365.0-)	(731.0-)	HR(DJ/DP) : 1.108(0.600-2.046)
TJ 群	30	10	20	357.0 (256.0- 854.0)	854.0 (-)	854.0 (-)	HR(TJ/DP) : 0.915(0.507-1.651)

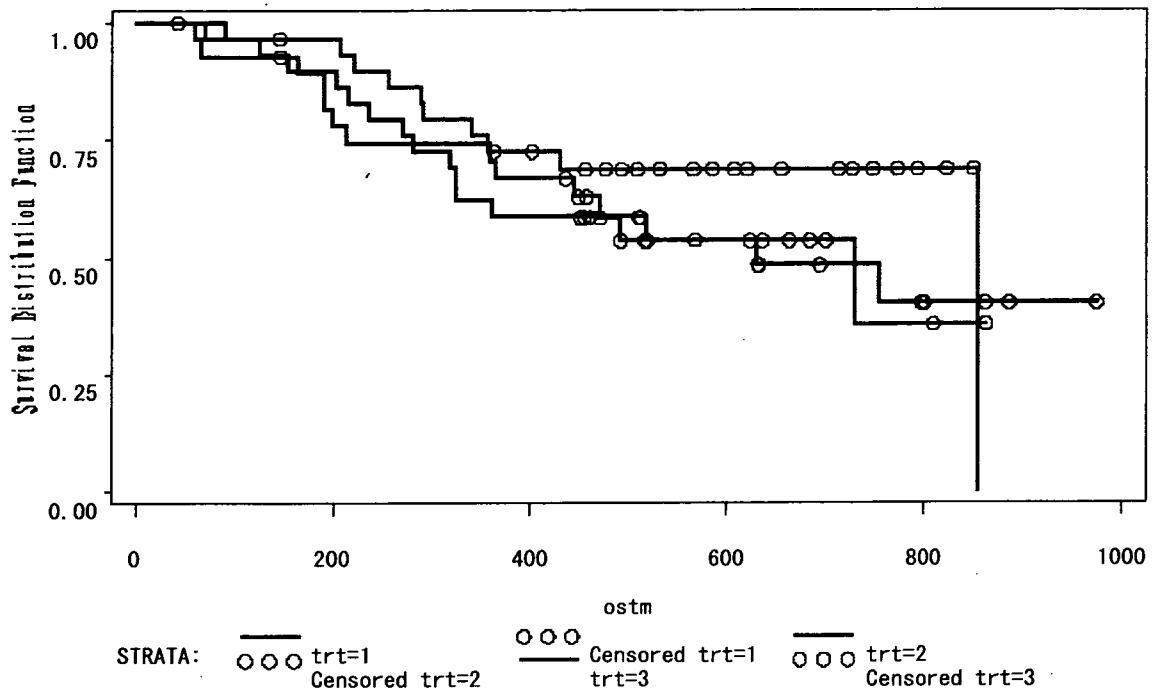


図 5 : Kaplan-Meier 法により推定された生存曲線

2.6.4 無増悪生存期間

2006年8月に実施された全例追跡調査に基づき無増悪生存期間について検討する。なお、試験責任・分担医師もしくは患者の転院などにより追跡不能であった症例数は3例であった。

FASを対象にKaplan-Meier法により推定された無増悪生存関数を図6に描画した。黒線はDP群、赤線はDJ群、青線はTJ群を表している。また、無増悪生存関数のパーセント点の点推定値およびその95%信頼区間、3群のハザードの一致性の検定およびDP群に対するDJ群もしくはTJ群のハザード比とその95%信頼区間を表14に示した。

表 14 : Kaplan-Meier 法により推定された無増悪生存関数と Logrank 検定

群	症例数	イベント	打ち切り	25%点 (95%CI)	50%点 (95%CI)	75%点 (95%CI)	LogRank ハザード比(95%CI)
DP群	29	21	8	95.0 (67.0- 158.0)	232.0 (142.0- 436.0)	518.0 (265.0-)	LogRank : p=0.8245
DJ群	29	21	8	70.0 (43.0- 188.0)	238.0 (82.0- 441.0)	478.0 (330.0-)	HR(DJ/DP) : 1.108(0.600-2.046)
TJ群	30	21	9	130.0 (75.0- 247.0)	289.0 (169.0- 428.0)	(362.0-)	HR(TJ/DP) : 0.915(0.507-1.651)

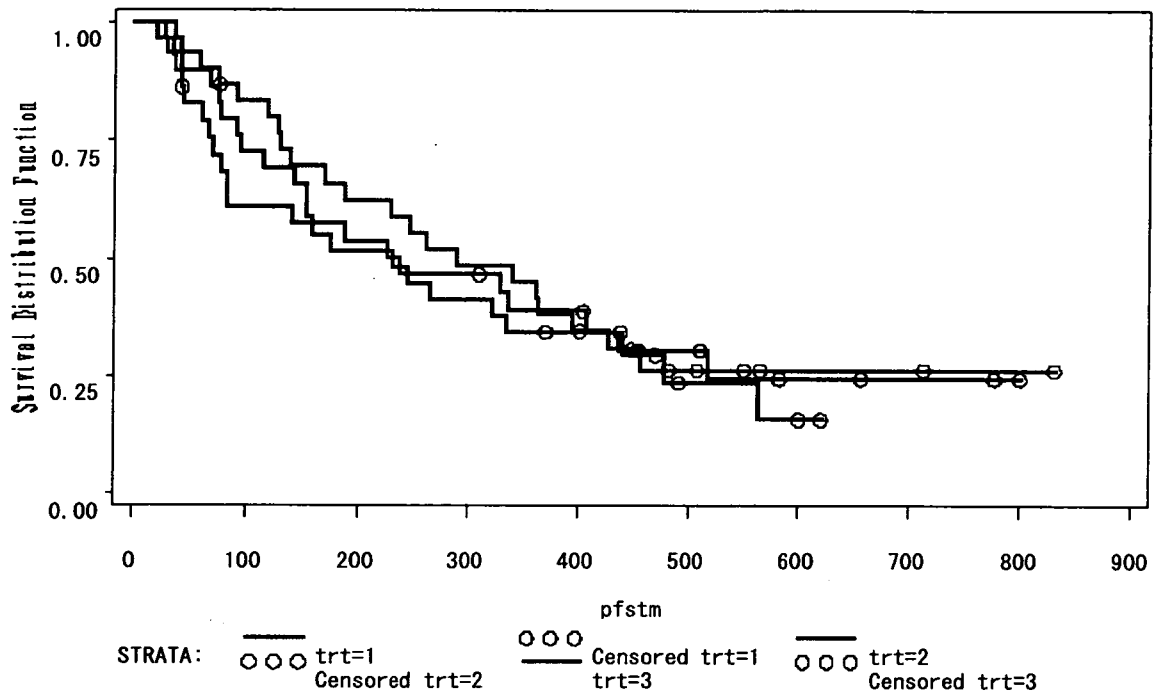


図 6：Kaplan-Meier 法により推定された無増悪生存関数

2.6.4 部分集団の検討

2.6.4.1 PPS を対象とした腫瘍縮小効果

試験実施計画書からの重大な逸脱を犯したと判断された A-025 を除いた 87 例（DP 群 28 例，DJ 群 29 例，TJ 群 30 例）の結果を表 15 に示した。A-025 の最良総合効果判定は NE であり，有効例数は変わらずに対象例数が 1 例減っただけであるため，主たる解析結果と同様の傾向を示した。

表 15：PPS を対象とした腫瘍縮小効果（中央判定委員会）

群	症例数	CR	PR	SD	PD	NE	MEL for RR (95%CI)	一様性の検定	オッズ比 (95%CI)
DP 群	28		15	7	4	2	53.6 [33.9-72.5]	$\chi^2=0.8194$ p=0.6638	DPvsDJ 1.2363[0.4369-3.4985]
DJ 群	29	4	10	4	8	3	48.3 [29.4-67.5]		DPvsTJ 0.7692[0.2714-2.1800]
TJ 群	30	2	16	7	4	1	60.0 [40.6-77.3]		DJvsTJ 0.6222[0.2218-1.7455]

2.6.4.2 FAS を対象とした腫瘍縮小効果に対する層別解析

割付因子であるタキサン系前化学療法歴の有無と既往放射線領域の測定可能病変の有無を層別因子とした腫瘍縮小効果を表 16 に示した。Taxan 系化学療法歴ありの症例および既往放射線領域の測定可能病変ありの症例が少ないため，主たる解析結果と同様の傾向を示した。なお，患者背景因子である前薬物療法歴の有無において前薬物治療歴が DP 群で少ない傾向がうかがわれていたが，本試験の主要

な治療薬はタキサン系であり、その使用歴は割付調整因子として制御されていたため、前治療歴の不均衡による影響は大きくないものと考える。

表 16：FAS を対象とした割付因子による層別解析

層別因子	群	症例数	CR	PR	SD	PD	NE	RR(95%CI)	
Taxane 系 前化学療法歴	なし	DP 群	26	0	13	7	3	3	50.0[29.9-70.1]
		DJ 群	26	4	8	4	7	3	46.2[26.6-66.6]
		TJ 群	26	2	12	7	4	1	53.8[33.4-73.4]
	あり	DP 群	3	0	2	0	1	0	66.7[9.4-99.2]
		DJ 群	3	0	2	0	1	0	66.7[9.4-99.2]
		TJ 群	4	0	4	0	0	0	100[39.8- 100]
既往放射線領域の 測定可能病変	なし	DP 群	28	0	14	7	4	3	50.0[30.6-69.4]
		DJ 群	27	4	9	4	7	3	48.1[28.7-68.1]
		TJ 群	29	2	16	6	4	1	62.1[42.3-79.3]
	あり	DP 群	1	0	1	0	0	0	100[2.5- 100]
		DJ 群	2	0	1	0	1	0	50.0[1.3-98.7]
		TJ 群	1	0	0	1	0	0	0.0[0.0-97.5]

2.7 安全性に関する成績

2.7.1 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、全コースのデータを用いた場合と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の 2 通りで集計した。それぞれの場合について、各グレードの発現頻度および Grade3 以上の発現割合とその 95%信頼区間を表 17、表 18 に示した。なお、神経障害（運動および知覚）に関しては Grade2 以上の発現割合とその 95%信頼区間を示している。さらに、Grade3 以上（神経障害に関しては Grade2 以上）の有害事象発現割合がいずれかの群で 10%以上の有害事象について、全コースにおける DP 群と DJ 群、DP 群と TJ 群、および DJ 群と TJ 群の対数オッズ比とその 95%信頼区間を図 7 から図 9 に示し、3 コースまでのものを図 10 から図 12 に示した。

本試験薬の主たる副作用は、各群とも血液毒性である。白血球数もしくは好中球数減少の副作用はほぼ全症例で認められ、G3 以上の副作用も 80%超の高頻度で発現した。発熱性好中球減少は DP 群で 4 例（13.3%）、DJ 群および TJ 群で各 2 例（6.7%）、G3-4 の好中球減少を伴う感染は DP 群で 2 例、TJ 群で 1 例であった。

Grade2 以上の神経障害運動は DP 群で 1 例（3.3%）、TJ 群で 5 例（16.7%）の発現を確認した。また神経障害知覚は TJ 群のみで 6 例（20.0%）の発現を確認した。統計学的に有意水準 5%で有意な違いは認められないものの、TJ 群において神経障害が他の群に比べて高頻度で発現する傾向がうかがわれた。

その他に高頻度で Grade3 以上の有害事象が発現した事象としては、消化器症状（食欲不振、下痢、悪心）があげられる。

全コースまでの集計結果と 3 コースまで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り新たに重大な有害事象の発現や重症度の増強はうかがわれなかった。ただし、3 コース以降では試験責任・分担医師や患者の判断で試験を適宜に中止できるため、本試験からこの仮説を検証することは当然不可能である。