

表 17：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（全コース）

投与群 対象例数	DP 群				DJ 群				TJ 群			
	30				30				30			
	Grade			G3-4 発現割合 (95%CI)	Grade			G3-4 発現割合 (95%CI)	Grade			G3-4 発現割合 (95%CI)
2	3	4	2		3	4	2		3	4		
Hb	15	2	1	10.0(2.1-26.5)	14	9	1	33.3(17.3-52.8)	15	5	4	30.0(14.7-49.4)
白血球数	5	16	8	80.0(61.4-92.3)	3	19	7	86.7(69.3-96.2)	9	13	3	53.3(34.3-71.7)
好中球数	3	7	19	86.7(69.3-96.2)	2	7	20	90.0(73.5-97.9)	2	9	15	80.0(61.4-92.3)
血小板数	1	1	1	6.7(0.8-22.1)	5	4		13.3(3.8-30.7)	5	8		26.7(12.3-45.9)
ビリルビン	2				2				1			
SGOT(AST)	1				3	1		3.3(0.1-17.2)	1			3.3(0.1-17.2)
SGPT(ALT)					2	2		6.7(0.8-22.1)	3			
Cr	1											
γ-GTP					1			3.3(0.1-17.2)				
低 K 血症									1			3.3(0.1-17.2)
低 Ca 血症									1			3.3(0.1-17.2)
低 Alb 血症									1			
アレルギー	1		1	3.3(0.1-17.2)	1	1		3.3(0.1-17.2)	1			3.3(0.1-17.2)
食欲不振	10	5		16.7(5.6-34.7)	7	3		10.0(2.1-26.5)	8	4		13.3(3.8-30.7)
便秘	2				2				4			
下痢	5	4	1	16.7(5.6-34.7)	1	1		3.3(0.1-17.2)	3			
悪心	11	4		13.3(3.8-30.7)	12	2		5.7(0.8-22.1)	6	4		13.3(3.8-30.7)
口内炎/咽頭炎	1				1							
嘔吐	7	1		3.3(0.1-17.2)	4	1		3.3(0.1-17.2)	8			
神経障害-運動性					1			3.3(0.1-17.2)	2	3		16.7(5.6-34.7)
神経障害-知覚性									4	2		20.0(7.7-38.6)
筋痛	1								6			
発熱性好中球減少		3	1	13.3(3.8-30.7)		2		6.7(0.8-22.1)		2		6.7(0.8-22.1)
G3-4 好中球の感染		4	1	16.7(5.6-34.7)						1		3.3(0.1-17.2)
感染	1	1		3.3(0.1-17.2)		2		6.7(0.8-22.1)	3			
浮腫	4				3	1		3.3(0.1-17.2)				
脱毛	18				20				21			
発疹/落屑					2				1			
疲労	1		1	3.3(0.1-17.2)	2				6	1		3.3(0.1-17.2)
ヘルペス感染症									1			
関節痛									1			
偽膜性腸炎		1		3.3(0.1-17.2)								
血管迷走神経症状									1			
血栓症/塞栓症					1			3.3(0.1-17.2)				
脱水									1			3.3(0.1-17.2)
爪の変化	1											
皮下膿瘍	1											

DP vs. DJ

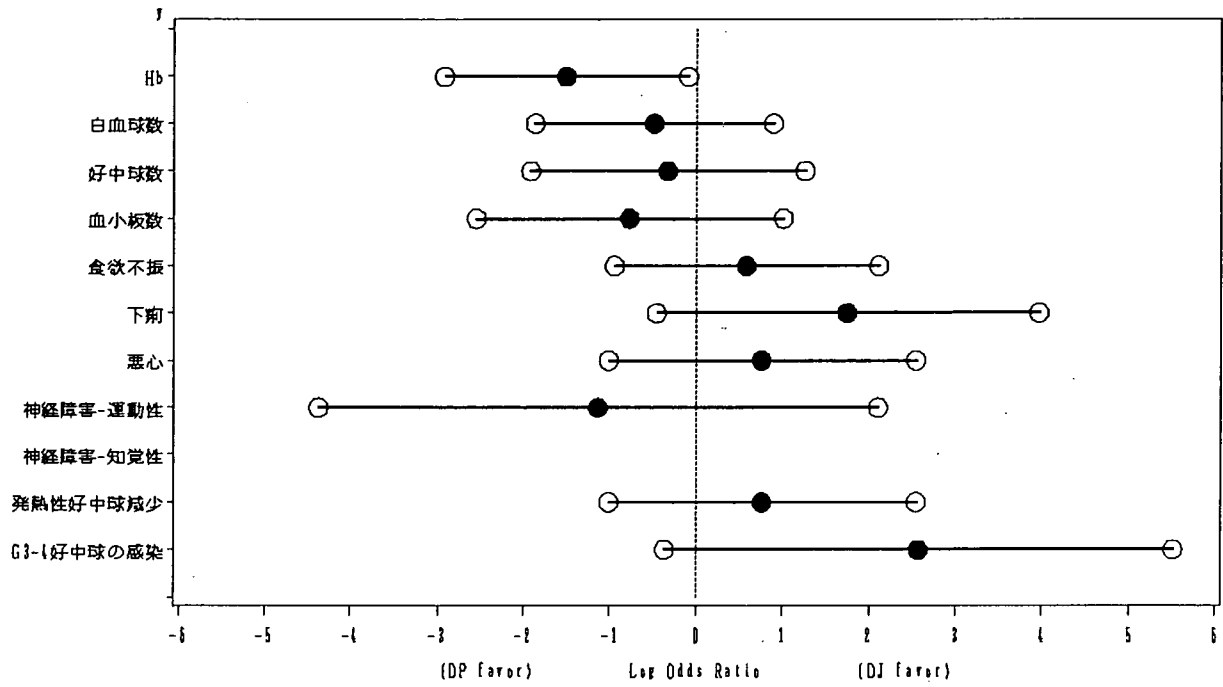


図 7: DP 群に対する DJ 群の Grade3 以上の有害事象発現の対数オッズ比とその 95%信頼区間(全コース)

DP vs. TC

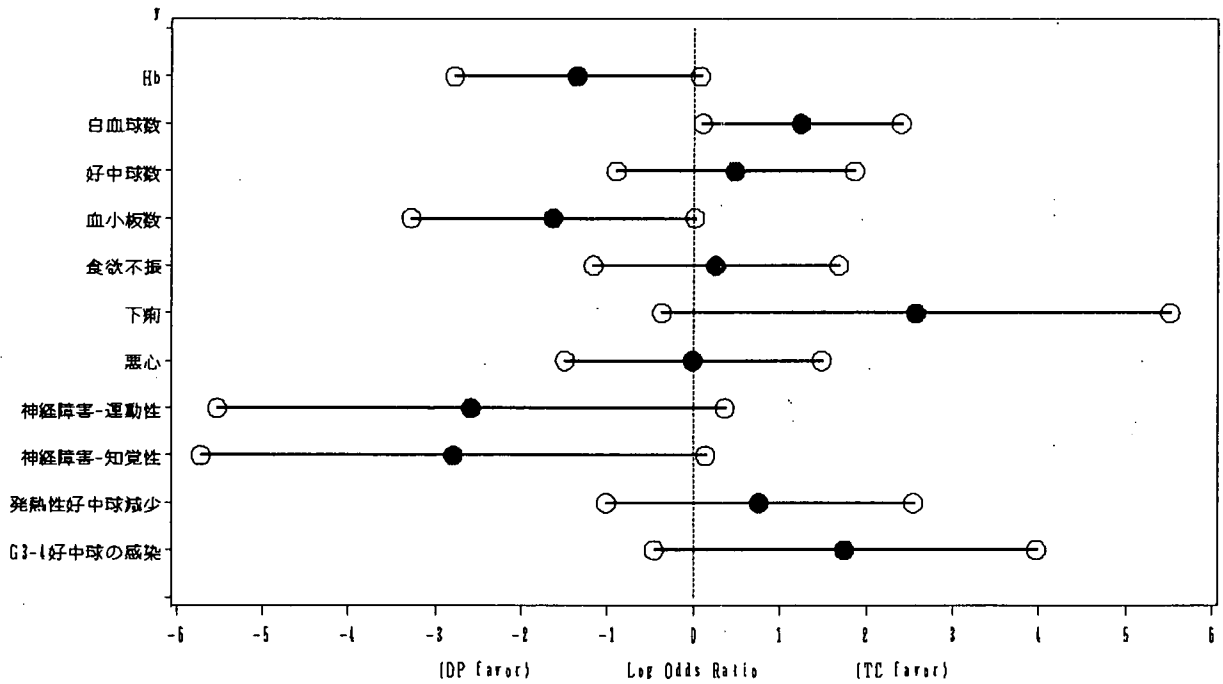


図 8 : DP 群に対する TJ 群の Grade3 以上の有害事象発現の対数オッズ比とその 95%信頼区間(全コース)

DJ vs. TC

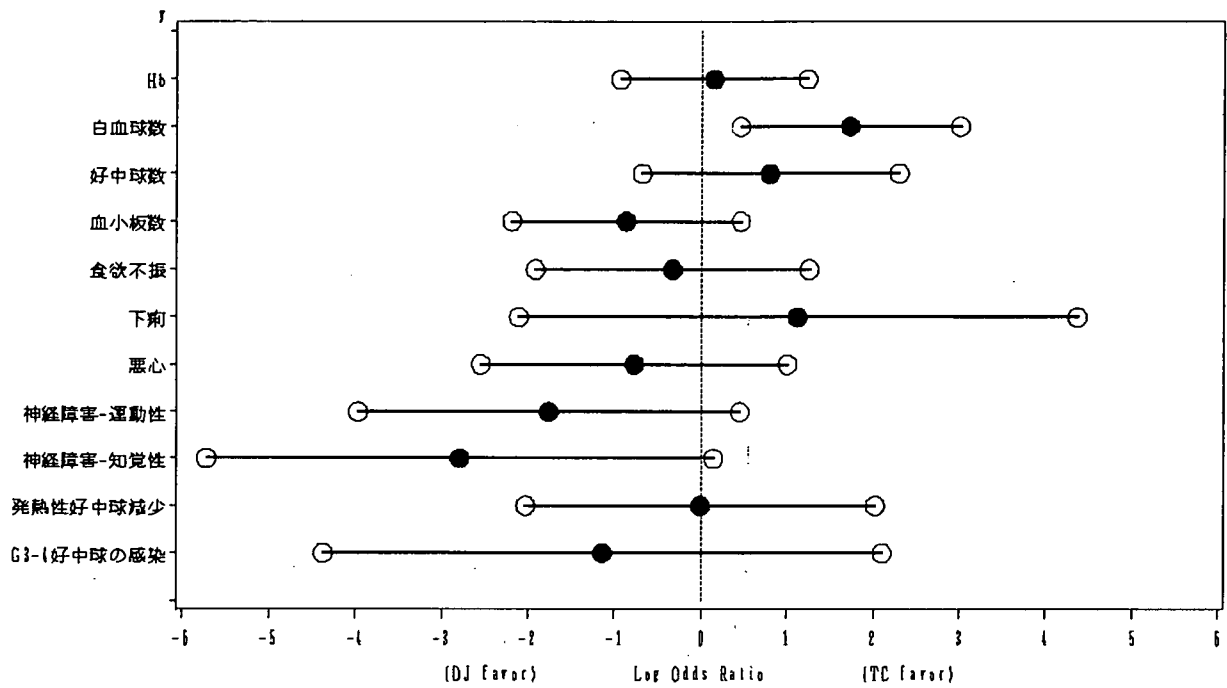


図 9: DJ 群に対する TJ 群の Grade3 以上の有害事象発現の対数オッズ比とその 95%信頼区間(全コース)

表 18: 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 症例数	DP 群				DJ 群				TJ 群			
	Grade			G3-4-発現割合 (95%CI)	Grade			G3-4-発現割合 (95%CI)	Grade			G3-4-発現割合 (95%CI)
有害事象名	2	3	4		2	3	4		2	3	4	
Hb	15		1	3.3(0.1-17.2)	13	5	1	16.7(5.6-34.7)	14	3	2	16.7(5.6-34.7)
白血球数	7	15	7	73.3(54.1-87.7)	3	21	5	86.7(69.3-96.2)	8	13	2	50.0(31.3-68.7)
好中球数	4	9	16	83.3(65.2-94.4)	2	8	19	90.0(73.5-97.9)	3	11	12	76.6(57.7-90.1)
血小板数	1	2		6.7(0.8-22.1)	4	3		10.0(2.1-26.5)	2	3		10.0(2.1-26.5)
ビリルビン	2				2				1			
SGOT(AST)	1				2	1		3.3(0.1-17.2)	1			3.3(0.1-17.2)
SGPT(ALT)					3	1		3.3(0.1-17.2)	3			
Cr	1											
γ-GTP					1			3.3(0.1-17.2)				
低 K 血症										1		3.3(0.1-17.2)
低 Ca 血症										1		3.3(0.1-17.2)
低 Alb 血症										1		
アレルギー	1		1	3.3(0.1-17.2)	1	1		3.3(0.1-17.2)				
食欲不振	10	5		16.7(5.6-34.7)	7	3		10.0(2.1-26.5)	6	3		10.0(2.1-26.5)
便秘	2				1				4			
下痢	6	3	1	13.3(3.8-30.7)	1	1		3.3(0.1-17.2)	2			
悪心	12	3		10.0(2.1-26.5)	12	2		6.7(0.8-22.1)	5	3		10.0(2.1-26.5)
口内炎/咽頭炎	1				1							
嘔吐	5	1		3.3(0.1-17.2)	3	1		3.3(0.1-17.2)	7			
神経障害-運動性					1					2		6.7(0.8-22.1)
神経障害-知覚性										3	1	13.3(3.8-30.7)

筋痛	1				5		
発熱性好中球減少	2	1	10.0(2.1-26.5)	2	6.7(0.8-22.1)	1	3.3(0.1-17.2)
G3-4 好中球の感染	3	1	13.3(3.8-30.7)				
感染	1	1	3.3(0.1-17.2)	2	6.7(0.8-22.1)	2	
浮腫	3			2	1	3.3(0.1-17.2)	
脱毛	16			18		20	
発疹/落屑				2		1	
疲労	1	1	3.3(0.1-17.2)	2		3	1
偽膜性腸炎		1	3.3(0.1-17.2)				
血栓症/塞栓症				1	3.3(0.1-17.2)		
脱水						1	3.3(0.1-17.2)
皮下膿瘍	1						

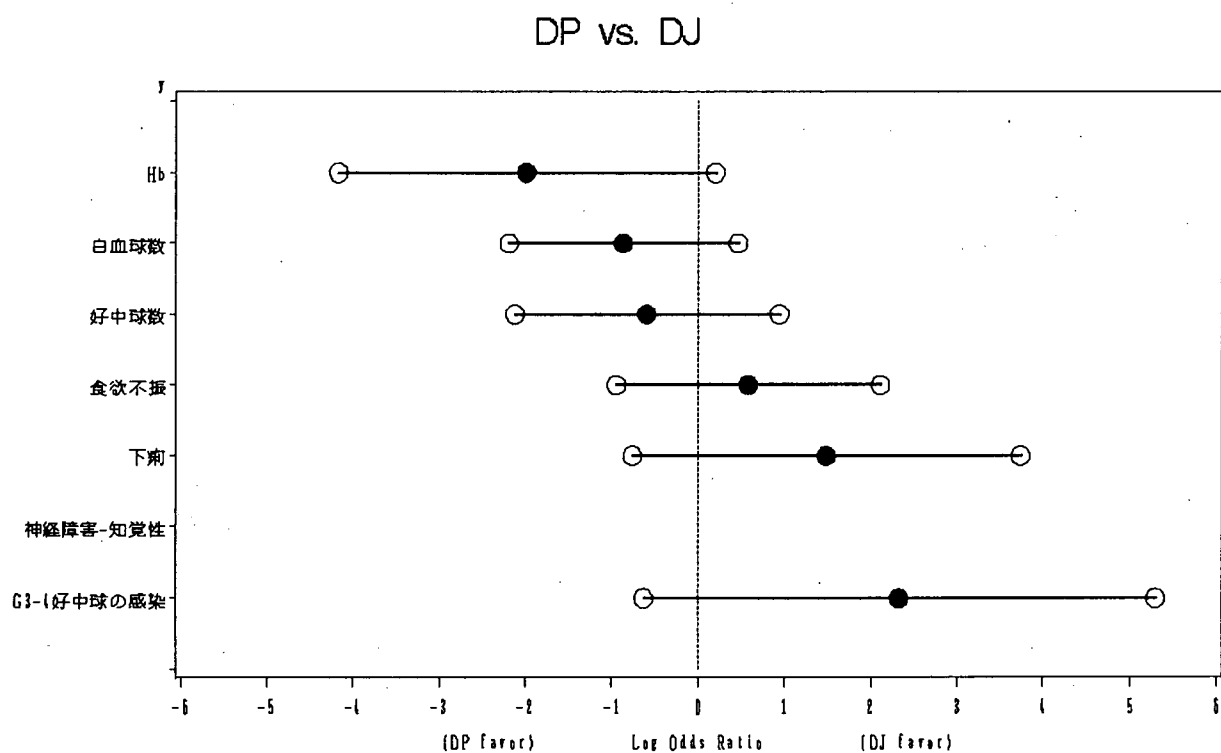


図 10: DP 群に対する DJ 群の Grade3 以上の有害事象発現の対数オッズ比とその 95%信頼区間(3 コースまで)

DP vs. TC

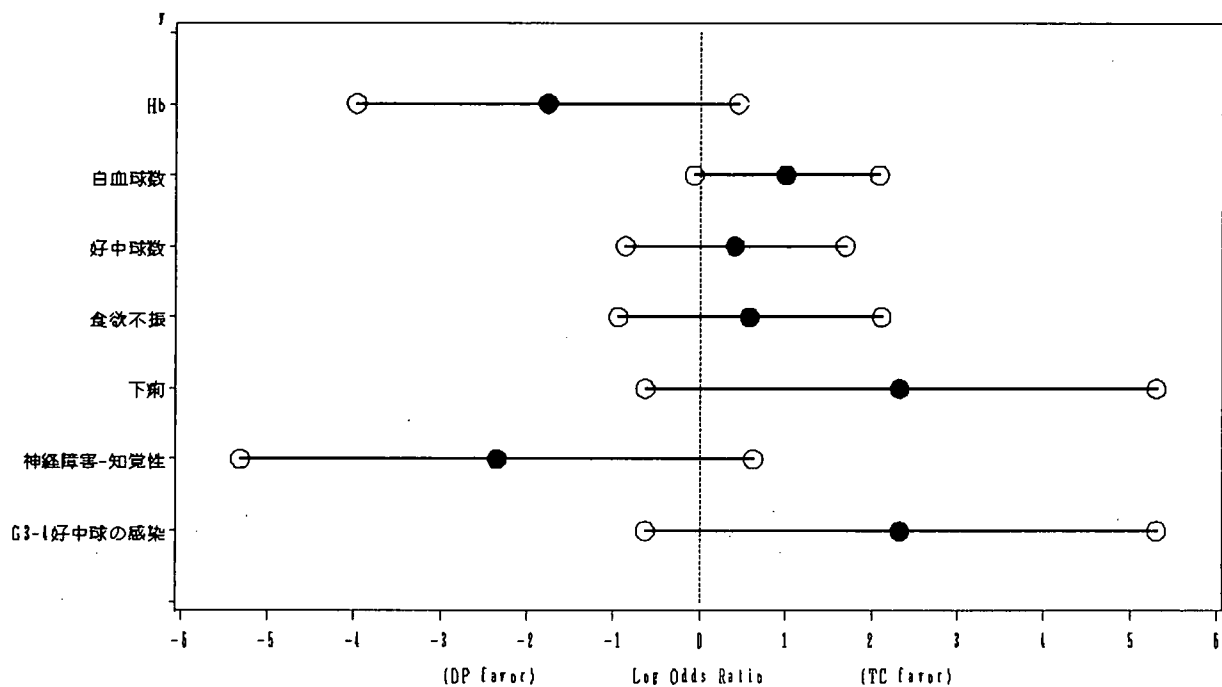


図 11 : DP 群に対する TJ 群の Grade3 以上の有害事象発現の対数オッズ比とその 95%信頼区間(3 コースまで)

DJ vs. TC

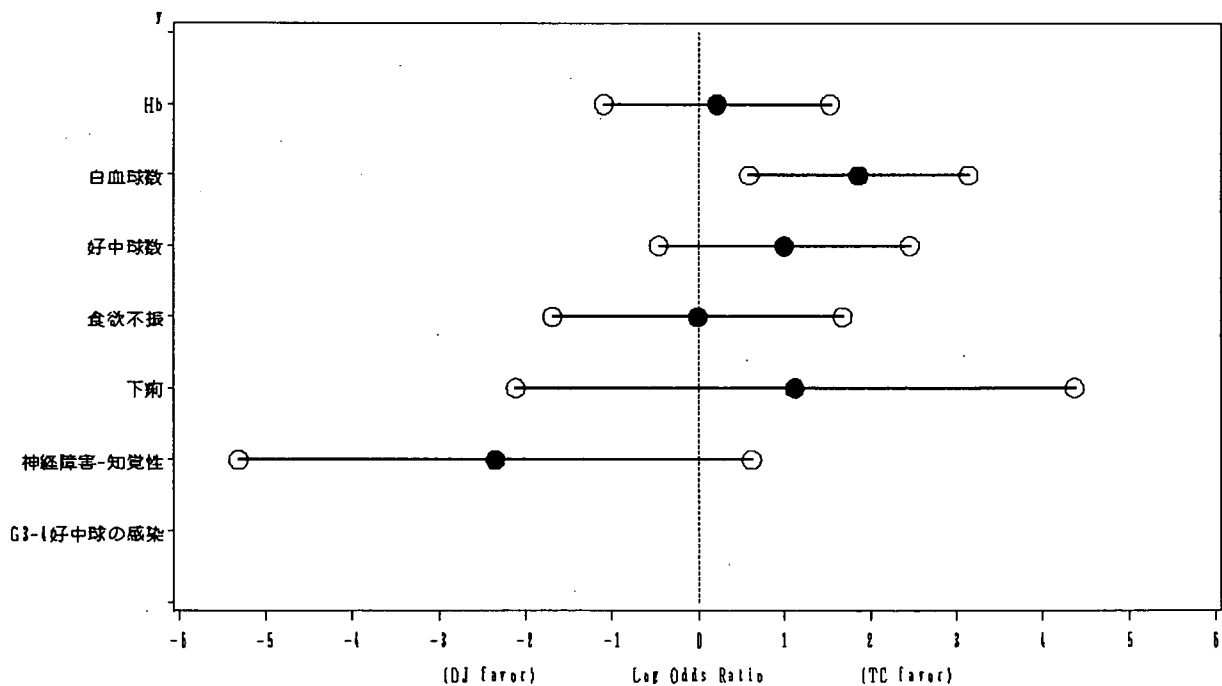


図 12 : DJ 群に対する TJ 群の Grade3 以上の有害事象発現の対数オッズ比とその 95%信頼区間(3 コースまで)

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)，A-011 (アレルギー反応/過敏症) の計4例で発現した。症例ごとに経過および状況の詳細を示した。

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/ μ l)，好中球減少発現(測定不能)，発熱(40°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。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)。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(肺血栓塞栓症，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：肺血栓塞栓症，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	処置として腎瘻増設した。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，肺血栓塞栓症が判明した。
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い合わせた。
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，肺血栓塞栓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塞栓および血栓の副作用が報告されているため，研究会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関しても，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に指示された。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関して諮問した。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栓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，直接因果関係があつて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つ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十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。」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。

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。他に自他覚症状として、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。

1) A-011(アレルギー反応/過敏症)

実施医療機関：鳥取大学病院 産婦人科

試験責任医師／試験分担医師：紀川純三

重篤な有害事象：アレルギー反応/過敏症

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
2004/09/24	2 コース目のドセタキセル投与直後（約 20mL 投与）11：20 より胸部拘拒感、呼吸苦、顔面紅潮、動悸出現。 ドセタキセル投与中止し、酸素投与、バイタルモニターし、経過観察。 症状は自然消失し、12：30 酸素投与終了した。

3. 結果および結論

3.1 患者背景

本試験では、前 Taxane 化学療法歴の有無および既往放射線領域の測定可能病変の有無を調整因子とした最小化法を用いて割付を行った。前化学療法既往の有無において若干の不均衡をうかがわれたが、割付調整因子および他の共変量に関しては、大きな不均衡は確認されなかった。

3.2 有効性

Simon の 2 段階試験法に従った FAS24 症例において、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。いずれの群においても有効例数が 10 例以上であり、本試験実施計画書に規定された 9 例以上の有効性判断基準を満たしたため、いずれの療法とも無効な療法とは判断されなかった。各群の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、それぞれ 51.4%[29.3-71.2%]、48.1%[25.8-67.9%]、そして 62.6%[40.6-81.2%]であった。全 FAS を対象とした DP 群 (29 例)、DJ 群 (29 例)、TJ 群 (30 例) の有効例数 (有効率) はそれぞれ 15 例 (51.7%)、14 例 (48.3%)、18 例 (60.0%) であった。割付調整因子による部分集団の検討を行ったが、前 Taxane 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を有する症例が少ないため、主たる結果と同様の結果を得た。患者背景の検討をとおして前化学療法歴に若干の不均衡がうかがわれたが、本試験の主要薬剤であるタキサン系薬剤使用歴は割付調整因子として取り扱われて群間で均衡を保っていたため、全ての化学療法を含む前化学療法歴の不均衡が本試験の主たる結果に与える影響は少なかった。なお、本試験は療法群間の処置効果を統計学的に比較することを目的としていないため、十分な検出力をもっていずれの群の奏効率が最も高いかを結論付けることは難しい。

2006 年 8 月に追跡調査が実施された。この時点で転院等により追跡が行えなかった症例は 3 例である。DP 群、DJ 群、TJ 群の生存期間の中央値は 629 日、731 日、854 例であった。約半数の症例が打ち切りであるため、より明確な結果を得るためには更なる追跡調査が必要と考えられた。無増悪生存期間の中央値は、それぞれ 232 日、238 日、289 日であった。

3.3 安全性

本試験の主たる副作用は汎血球減少などの骨髄抑制である。特に Grade3 以上の白血球数減少および好中球数減少が 80%超の割合で発現した。さらに発熱性好中球数減少および G3 以上の好中球数減少を伴う感染についても、いずれの群にも 20%以下の割合で発現した。TJ 群においては、Grade2 以上の神経障害—運動および知覚の発現頻度は、それぞれ 5 例 (16.7%) と 6 例 (20.0%) であり、他の群に比べて高頻度で発現する傾向がうかがわれた。Grade3 以上の有害事象が 10%以上の割合で発現したその他の有害事象は、消化器症状 (食欲不振、下痢、悪心) であった。

重篤な有害事象は中間解析実施以前に各群 1 例ずつ (DP 群 A-005 の偽膜性大腸炎と発熱性好中球減少、DJ 群 B-008 肺血栓塞栓症と水腎症 (早期死亡例)、TJ 群 C-001 低カリウム血症) の発現を認めた。

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症例数は、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た。3コースまでの投与間隔日数の中央値は概ね21日であった。

付表 1：早期中止理由一覧

投与群	症例 番号	中止 コース	中止理由	
DP	A-005	1	重篤な薬物有害反応が発現した(担当医師コメント：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)	
	A-011	2	重篤な薬物有害反応が発現した(担当医師コメント：ドセタキセル投与開始直後、ア ナフィラキシーを来したため)	
	A-012	2	前コース投与開始から6週間経過しても毒性の回復が確認できなかった	
	A-017	2	病勢の明らかな進行為認められた	
	A-019	2	担当医師が投与中止と判断した(担当医師コメント：治療効果は不変(NC)と判断し、 御本人と相談の上、別レジメンへの、変更を決定した。)	
	A-025	1	重大なプロトコル違反が判明した(担当医師コメント：2コース目において Docetaxelのところ間違えてPaclitaxelが投与されてしまった。※薬剤の誤投与が判 明した日は2005年5月30日)	
	A-028	2	病勢の明らかな進行為認められた	
	A-029	2	病勢の明らかな進行為認められた	
	DJ	B-004	1	病勢の明らかな進行為認められた
		B-005	2	病勢の明らかな進行為認められた
B-006		2	病勢の明らかな進行為認められた(担当医師コメント：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と判断したため)、患者が投与中止を希 望した	
B-008		2	重篤な薬物有害反応が発現した	
B-010		2	病勢の明らかな進行為認められた	
B-013		2	病勢の明らかな進行為認められた	
TJ	B-019	2	患者が投与中止を希望した	
	B-026	2	病勢の明らかな進行為認められた	
	B-029	2	病勢の明らかな進行為認められた	
	C-004	2	患者が投与中止を希望した	
	C-027	1	病勢の明らかな進行為認められた	
	C-029	1	骨盤内腫瘍を認め、汎発性腹膜炎となった為、(抗生剤でコントロール不能)開腹術 施行し、子宮摘出した。	

付表 2：延期日数・延期理由一覧

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	ALT	CCr	発熱	神経障害	その他	詳細
DP 群	A-002	2→3	25(4)	○							
		5→6	26(5)	○							
		9→10	25(4)	○							
	A-006	1→2	28(7)						○	B00P 増悪、肺炎疑いも症状軽快	
	A-008	2→3	42(21)				○				
	A-010	3→4	26(5)						○	病院都合	
	A-011	1→2	28(7)						○	イレウス、深部静脈血栓	
	A-012	1→2	29(8)				○				
	A-013	1→2	25(4)						○	病院都合	
	A-015	5→6	35(14)	○							
		8→9	27(6)				○				
		9→10	30(9)	○							
		10→11	41(20)				○				
	A-018	3→4	29(8)	○							
	A-020	1→2	40(19)	○							
		2→3	30(9)	○							
		3→4	32(11)	○							
		4→5	27(6)	○							
	A-021	1→2	28(7)						○	うつ病、齒周病の悪化のため。	
		2→3	32(11)	○				○			
	A-023	3→4	25(4)						○	病院都合	
		5→6	29(8)						○	患者都合	
	A-024	2→3	30(9)						○	GCSF 製剤中止後、白血球改善待ち。	
	A-027	5→6	26(5)						○	病院都合	
	A-028	1→2	34(13)						○	病院都合	
	A-030	1→2	33(12)						○	患者都合	
		2→3	28(7)						○	患者都合	
		3→4	44(23)	○							

DJ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-008	1→2	28(7)	○	○	
	B-009	3→4	30(9)	○		
	B-011	4→5	28(7)	○		
		5→6	30(9)	○		患者都合
	B-012	1→2	25(4)	○		
	B-014	2→3	26(5)	○		
		3→4	28(7)	○		
		4→5	42(21)	○		
	B-015	1→2	26(5)	○		週末/年末
		2→3	29(8)	○		週末/年末
		3→4	33(12)	○		
	B-016	2→3	28(7)	○		週末/年末
		4→5	35(14)	○		
	B-017	1→2	28(7)	○		患者都合
		2→3	28(7)	○		患者都合
	B-020	6→7	27(6)	○		患者都合
	B-022	4→5	28(7)	○		患者都合
	B-024	1→2	28(7)	○		
		2→3	28(7)	○		
	B-030	2→3	28(7)	○		
		3→4	25(4)	○		
		4→5	28(7)	○		
TJ群	C-001	2→3	41(20)	○		
	C-003	1→2	41(20)	○		患者都合
		2→3	25(4)	○		患者都合
		4→5	30(9)	○		患者都合

	5→6	26(5)	○	患者都合
C-004	1→2	26(5)	○	
C-006	2→3	32(11)	○	
	3→4	34(13)	○	
	4→5	29(8)	○	
	5→6	33(12)	○	
	6→7	42(21)	○	
	7→8	35(14)	○	
C-007	3→4	35(14)	○	grade3の悪心、食欲不振
C-009	6→7	28(7)	○	
	7→8	40(19)	○	患者都合
C-010	3→4	42(21)	○	
C-011	2→3	26(5)	○	
	9→10	25(4)	○	投与日当日に感冒症状あり
	11→12	25(4)	○	
	12→13	25(4)	○	
C-012	2→3	28(7)	○	患者都合
C-013	1→2	35(14)	○	
	2→3	42(21)	○	
C-014	3→4	27(6)	○	
	4→5	28(7)	○	
	5→6	29(8)	○	
C-015	2→3	29(8)	○	週末/年末
C-017	1→2	30(9)	○	週末/年末
	2→3	26(5)	○	患者都合
C-018	2→3	28(7)	○	
C-019	8→9	25(4)	○	
C-020	2→3	29(8)	○	
C-021	3→4	29(8)	○	食思不振、経口摂取減少
	4→5	36(15)	○	
C-022	4→5	32(11)	○	
C-023	4→5	28(7)	○	患者都合

5→6	25(4)	○
C-025	4→5	26(5) ○
C-026	2→3	28(7) ○ 帯状疱疹のため
	3→4	26(5) ○ 患者都合
C-028	1→2	27(6) ○
	2→3	33(12) ○
	5→6	26(5) ○
C-030	2→3	28(7) ○
	3→4	35(14) ○

付表3：コースごとの投与延期・短縮および投与間隔の分布

コ	DP群	DJ群				TJ群						
		例数	延期 4日以上	短縮 1日	中央値 [Min, Max]	例数	延期 4日以上	短縮 1日	中央値 [Min, Max]			
1→2	28	8(6)	1	2	21.0[21-40]	29	5(3)	2	21.0[20-28]	28	5(3)	21.0[21-41]
2→3	22	6(6)	1	2	21.0[20-42]	21	7(4)	1	21.0[20-36]	27	13(9)	23.0[21-42]
3→4	16	5(3)	1(1)	1	21.0[20-44]	17	5(5)	1	21.0[21-33]	22	7(6)	21.0[20-42]
4→5	12	2(1)	2	1	21.0[20-35]	13	6(5)	1	24.0[21-42]	16	7(5)	24.0[21-36]
5→6	9	4(2)	1	1	23.0[21-35]	10	2(1)	1	21.0[21-30]	16	5(4)	21.0[20-33]
6→7	3		1	1	21.0[21-23]	5	2(1)	1	21.0[21-30]	5	2(2)	24.0[21-42]
7→8	3		1	1	21.0[21-23]	4	1(1)	1	21.0[21-25]	5	2(2)	21.0[21-40]
8→9	2	1(1)			24.0[21-27]	2			21.0[21-21]	2	1(1)	23.0[21-25]
9→10	2	2(2)			27.5[25-30]	1			21.0	1	1(1)	25.0
10→11	1	1(1)			41.0	1				1	1	24.0
11→12						1				1	1(1)	25.0
12→13						1				1	1(1)	25.0

付表 4：有効性子ータ一覧

群	症例 番号	PFS	登録日	主治医 効果判定	委員会 効果判定	確認日	無増悪		理由	生存期間	打ち 切り	理由
							生存期間	打ち 切り				
DP 群	A-001		03-12-16	PR	PR	05-07-21	583	○		975	○	
	A-002		04-03-19	PR	PR	04-11-06	232	×	画像上の PD	887	○	
	A-003		04-04-22	SD	SD	04-06-28	67	×	画像上の PD	755	×	腫瘍死 (原病死)
	A-004		04-04-30	SD	SD	04-08-23	115	×	臨床的 PD	215	×	腫瘍死 (原病死)
	A-005		04-05-12	NE	NE	05-10-12	518	×	画像上の PD	863	○	
	A-006		04-05-26	PR	PR	06-07-13	778	○		798	○	
	A-007		04-05-27	PR	PR	05-01-27	245	×	画像上の PD	323	×	
	A-008		04-06-01	PR	PR	06-08-11	801	○		801	○	
	A-009		04-07-21	PR	PR	06-05-09	657	○		695	○	
	A-010		04-08-05	SD	SD	04-11-08	95	×	画像上の PD	318	×	
	A-011		04-08-26	NE	NE	05-01-26	153	×	死亡	153	×	腫瘍死 (原病死)
	A-012		04-09-02	SD	SD	04-12-02	91	×	死亡	91	×	腫瘍死 (原病死)
	A-013		04-09-22	PR	PR	05-08-10	322	×	画像上の PD	629	×	腫瘍死 (原病死)
	A-014		04-10-19	PR	PR	05-03-10	142	×	画像上の PD	281	×	腫瘍死 (原病死)
	A-015		04-11-02	PR	PR	06-01-12	436	×	画像上の PD	632	○	
	A-016		04-11-15	SD	SD	05-04-22	158	×	画像上の PD	633	○	
	A-017		04-12-02	PD	PD	05-01-14	43	×	画像上の PD	517	×	腫瘍死 (原病死)
	A-018		05-01-11	PR	PR	06-06-06	511	○		568	○	
	A-019		05-01-13	SD	SD	05-07-07	175	×	臨床的 PD	324	×	腫瘍死 (原病死)
	A-020	除外	05-01-28			05-07-12	165	×	臨床的 PD	559	○	
	A-021		05-02-22	PD	PD	05-05-09	76	×	画像上の PD	236	×	腫瘍死 (原病死)
	A-022		05-02-25	PR	PR	05-11-17	265	×	画像上の PD	360	×	腫瘍死 (原病死)
	A-023		05-03-09	PR	PR	06-08-03	512	○		512	○	
	A-024		05-03-24	SD	SD	05-06-07	75	×	画像上の PD	511	○	
	A-025		05-04-04	NE	NE	06-07-03	455	○		455	○	
	A-026		05-04-14	PR	PR	05-09-14	153	×	画像上の PD	270	×	腫瘍死 (原病死)
	A-027		05-04-27	CR	PR	06-03-27	334	×	画像上の PD	460	○	
	A-028		05-05-10	PD	PD	05-06-22	43	×	画像上の PD	126	×	腫瘍死 (原病死)
	A-029		05-05-16	PD	PD	05-06-21	36	×	画像上の PD	203	×	腫瘍死 (原病死)
	A-030		05-05-27	PR	PR	06-06-02	371	○		451	○	

DJ群	B-001	03-12-02	PR	PR	04-06-07	188	×	画像上のPD	05-02-10	436	○	
	B-002	04-04-05	PR	PR	05-05-18	408	×	画像上のPD	06-08-17	864	○	
	B-003	04-04-23	PD	PD	04-07-14	82	×	画像上のPD	05-08-07	471	×	腫瘍死(原病死)
	B-004	04-05-13	NE	NE	04-07-17	65	×	死亡	04-07-17	65	×	腫瘍死(原病死)
	B-005	04-05-25	PD	PD	04-08-10	77	×	画像上のPD	06-08-14	811	○	
	B-006	04-05-28	NE	NE	05-12-13	564	×	画像上のPD	06-05-29	731	×	腫瘍死(原病死)
	B-007	04-06-07	PD	PD	04-07-21	44	×	画像上のPD	04-12-14	190	×	腫瘍死(原病死)
	B-008	04-07-22	SD	SD	04-09-20	60	×	死亡	04-09-20	60	×	他病死
	B-009	04-07-29	PR	PR	05-03-24	238	×	画像上のPD	05-07-29	365	×	腫瘍死(原病死)
	B-010	04-08-25	PD	PD	04-10-07	43	×	画像上のPD	05-03-27	214	×	腫瘍死(原病死)
	B-011	除外			05-06-14	284	×	画像上のPD	06-08-21	717	○	
	B-012	04-09-09	SD	SD	06-05-23	621	○	画像上のPD	06-08-11	701	○	
	B-013	04-10-08	PD	PD	04-11-11	34	×	画像上のPD	05-03-21	164	×	腫瘍死(原病死)
	B-014	04-10-26	CR	PR	05-06-09	226	×	画像上のPD	06-08-21	664	○	
	B-015	04-11-11	PR	PR	06-01-26	441	×	画像上のPD	06-08-10	637	○	
	B-016	04-11-16	CR	CR	06-07-10	601	○	画像上のPD	06-10-02	685	○	
	B-017	04-12-07	PD	PD	05-02-15	70	×	画像上のPD	05-11-30	358	×	腫瘍死(原病死)
	B-018	04-12-14	CR	CR	05-10-21	311	○	画像上のPD	06-08-30	624	○	
	B-019	05-01-19	NE	NE	05-03-03	43	○	画像上のPD	05-03-03	43	○	
	B-020	05-01-19	PR	SD	05-12-15	330	×	画像上のPD	06-05-24	490	×	腫瘍死(原病死)
	B-021	05-02-14	PK	PK	05-07-05	141	×	画像上のPD	06-05-03	443	×	腫瘍死(原病死)
	B-022	05-02-22	PR	PR	06-06-29	492	○	画像上のPD	06-06-29	492	○	
	B-023	05-03-01	PR	PR	06-06-22	478	×	画像上のPD	06-07-31	517	○	
	B-024	05-03-18	SD	SD	05-06-09	83	×	画像上のPD	05-09-24	190	×	腫瘍死(原病死)
	B-025	05-03-28	CR	CR	06-07-12	471	○	画像上のPD	06-07-12	471	○	
	B-026	05-04-14	PD	PD	05-05-20	36	×	画像上のPD	05-10-29	198	×	腫瘍死(原病死)
	B-027	05-04-27	CR	CR	06-06-06	405	○	画像上のPD	06-09-28	519	○	
	B-028	05-05-10	PR	PR	06-04-12	337	×	画像上のPD	06-08-10	457	○	
	B-029	05-05-24	PD	PD	05-06-21	28	×	画像上のPD	05-10-18	147	○	
	B-030	05-05-26	PR	PR	06-08-08	439	○	画像上のPD	06-08-18	449	○	
TJ群	C-001	04-03-03	PR	PR	04-12-17	289	×	死亡	04-12-17	289	×	腫瘍死(原病死)
	C-002	04-04-14	PR	PR	04-09-30	169	×	画像上のPD	05-01-30	291	×	腫瘍死(原病死)
	C-003	04-04-22	CR	CR	05-03-28	340	×	画像上のPD	06-08-24	854	×	腫瘍死(原病死)

C-004	04-05-06	SD	SD	04-08-05	91	×	画像上のPD	06-08-08	824	○	
C-005	04-05-17	SD	SD	05-06-16	395	×	臨床的PD	06-06-30	774	○	
C-006	04-05-21	PR	PR	06-08-31	832	○		06-09-19	851	○	腫瘍死(原病死)
C-007	04-06-01	PD	PD	04-09-27	118	×	画像上のPD	04-12-24	206	×	
C-008	04-06-14	PR	PR	05-09-13	456	×	臨床的PD	06-08-17	794	○	
C-009	04-07-28	PR	PR	05-02-01	188	×	画像上のPD	06-08-16	749	○	
C-010	04-08-12	SD	SD	04-12-28	138	×	画像上のPD	06-08-10	728	○	
C-011	04-08-31	PR	OR	06-08-15	714	○		06-08-15	714	○	
C-012	04-09-17	PR	PR	04-12-02	76	○		05-02-10	146	○	
C-013	04-09-24	SD	SD	05-02-01	130	×	画像上のPD	05-11-27	429	×	腫瘍死(原病死)
C-014	04-10-28	PR	PR	05-06-14	229	×	画像上のPD	06-08-15	656	○	
C-015	04-11-12	SD	SD	05-11-10	363	×	画像上のPD	06-07-26	621	○	
C-016	04-12-01	PR	PR	06-06-05	551	○		06-08-01	608	○	
C-017	04-12-17	PR	PR	05-12-14	362	×	画像上のPD	06-07-26	586	○	
C-018	05-01-18	PD	PD	05-03-17	58	×	画像上のPD	06-01-10	357	×	腫瘍死(原病死)
C-019	05-01-28	PR	PR	06-08-17	566	○		06-08-17	566	○	
C-020	05-02-02	PD	PD	05-04-18	75	×	画像上のPD	05-10-16	256	×	腫瘍死(原病死)
C-021	05-02-15	SD	SD	05-06-23	128	×	画像上のPD	06-01-21	340	×	腫瘍死(原病死)
C-022	05-02-22	PR	PR	05-10-27	247	×	画像上のPD	06-02-20	363	○	
C-023	05-03-07	PR	PR	06-07-03	483	○		06-08-21	532	○	
C-024	05-03-11	PR	PR	06-08-02	509	○		06-08-02	509	○	
C-025	05-03-28	PR	PR	05-12-15	262	×	臨床的PD	06-08-03	493	○	
C-026	05-04-06	PR	SD	06-06-29	449	○		06-07-27	477	○	
C-027	05-04-20	PD	PD	05-05-20	30	×	臨床的PD	05-06-29	70	×	腫瘍死(原病死)
C-028	05-04-27	PR	PR	06-06-29	428	×	画像上のPD	06-07-27	456	○	
C-029	05-05-19	NE	NE	05-06-09	21	×	画像上のPD	05-12-27	222	×	腫瘍死(原病死)
C-030	05-05-27	PR	PR	06-07-03	402	○		06-07-03	402	○	



婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構

子宮体がん研究

JGOG 2043

実施計画書

子宮体がん 再発高危険群に対する術後化学療法としての
AP (Doxorubicin+Cisplatin)療法、
DP (Docetaxel+Cisplatin)療法、
TC (Paclitaxel+Carboplatin)療法の
ランダム化 第Ⅲ相試験

研究代表者: 慶應義塾大学医学部 産婦人科 青木大輔
住所: 〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35
TEL: 03-3353-1211 FAX: 03-3226-1667

特定非営利活動法人 婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構
子宮体がん委員会

実施計画書提案: 2006年3月31日
初版作成 Version 1.0: 2006年8月5日
Version 1.1: 2006年8月31日
Version 2.0: 2007年10月15日

JGOG2043 ver. 2.0

0. 実施計画書の要約

0.1 目的

本試験の主要な目的は、子宮体がん 再発高危険群を対象とし、術後化学療法としての AP療法(ドキシソルビシン(doxorubicin, ADM)+ シスプラチン(cisplatin, CDDP)併用療法)、DP療法(ドセタキセル(docetaxel, DOC)+ CDDP 併用療法)、TC療法*(パクリタキセル(paclitaxel, PTX)+ カルボプラチン(carboplatin, CBDCA)併用療法)の無増悪生存期間(Progression-free survival, PFS)を比較することである。

A群: AP療法 ADM 60 mg/m² + CDDP 50 mg/m² day 1 q 3 weeks 6コース

B群: DP療法 DOC 70 mg/m² + CDDP 60 mg/m² day 1 q 3 weeks 6コース

C群: TC療法 PTX 180 mg/m² + CBDCA AUC 6 day 1 q 3 weeks 6コース

Primary endpoint: 無増悪生存期間(PFS)

Secondary endpoints: 全生存期間(overall survival)

有害事象発生率

投与状況 (tolerability)

リンパ節郭清状況

* 従来、パクリタキセル(paclitaxel, PTX)+ カルボプラチン(carboplatin, CBDCA)併用療法を本邦では多くの場合 TJ療法と称されてきたが、今後の国際的協調を視野に入れ本試験ではTC療法と称することとする。

0.2 対象

手術が施行された子宮体がん再発高危険群

0.2.1 適格規準

- 1) 原発巣が子宮体がん(肉腫、がん肉腫を除く)であることが組織学的に確認されている患者
- 2) 少なくとも子宮全摘出術、両側付属器切除術と骨盤リンパ節郭清が施行され、残存腫瘍の長径が 2 cm 以下である患者
- 3) 原発巣からの摘出標本の病理組織診断によって下記のいずれかの条件を満たす子宮体がん患者
 - ・筋層浸潤 1/2 を超える手術進行期 I-II 期で、組織学的分化度 Grade 2 あるいは 3*
 - * 予後不良の組織型(漿液性、明細胞、未分化)についてはGrade3 として取扱う。
 - それ以外の組織型については、腺癌成分の形態または細胞異型によりGradeを判定すること。
 - ・手術進行期 III 期
 - ・腹腔を超えた部位への遠隔転移*を認めない手術進行期 IV 期
 - * 例) 胸腔、縦隔あるいは頸部リンパ節等への転移
- 4) 子宮体がんに対し、化学療法および放射線療法による前治療が行われていない患者