

有害事象名	治療群																	
	CT (n=20)						CTB5 (n=12)					CTB+ (n=12)						
	発現例数						発現例数					発現例数						
	G1	G2	G3	G4	G5	G3-5発現率 (95%CI)	G1	G2	G3	G4	G5	G3-5発現率 (95%CI)	G1	G2	G3	G4	G5	G3-5発現率 (95%CI)
下痢	3	1	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
便秘	6	2	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0
脱水	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	8.33 (0.21 - 38.48)	0	0	0	0	0	0
食欲不振	12	2	1	0	0	5.00 (0.13 - 24.87)	8	4	0	0	0	0	8	4	0	0	0	0
粘膜炎 (診察所見) - 口腔	3	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	4	1	0	0	0	0
粘膜炎 (機能/症状) - 口腔	1	1	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
麻痺性イレウス	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
味覚変化	4	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
大腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	8.33 (0.21 - 38.48)
胸やけ	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃炎	0	0	1	0	0	5.00 (0.13 - 24.87)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
歯科: 歯周 (歯根膜) 疾患	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
腹部膨満	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
消化管穿孔-結腸	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	8.33 (0.21 - 38.48)	0	0	0	0	0	0
胆嚢炎	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
点状出血	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
消化管出血-下部消化管-細分類不能	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
消化管出血-口腔	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
泌尿生殖器出血-卵巣	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肺出血-鼻腔	3	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0
出血-その他	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球	0	3	17	0	0	85.00 (62.11 - 96.79)	0	1	11	0	0	91.67 (61.52 - 99.79)	0	2	9	1	0	83.33 (51.59 - 97.91)
ヘモグロビン	4	11	4	1	0	25.00 (8.66 - 49.10)	2	5	4	1	0	41.67 (15.17 - 72.33)	0	7	5	0	0	41.67 (15.17 - 72.33)
血小板	8	11	1	0	0	5.00 (0.13 - 24.87)	5	2	3	2	0	41.67 (15.17 - 72.33)	4	2	4	1	0	41.67 (15.17 - 72.33)
好中球	0	1	1	18	0	95.00 (75.13 - 99.87)	0	0	1	11	0	100.00 (73.54 - 100.00)	0	0	2	10	0	100.00 (73.54 - 100.00)
発熱性好中球減少	0	0	1	0	0	5.00 (0.13 - 24.87)	0	0	1	0	0	8.33 (0.21 - 38.48)	0	0	2	0	0	16.67 (2.09 - 48.41)

有害事象名	治療群																						
	CT (n=20)						CTB5 (n=12)					CTB+ (n=12)											
	発現例数						発現例数					発現例数											
	G1	G2	G3	G4	G5	G3-5発現率 (95%CI)	G1	G2	G3	G4	G5	G3-5発現率 (95%CI)	G1	G2	G3	G4	G5	G3-5発現率 (95%CI)					
好中球数が正常または Grade 1-2 の好中球減少を伴う感染-口腔-歯肉	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0		
好中球数が正常または Grade 1-2 の好中球減少を伴う感染-骨盤-細分類不能	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	8.33 (0.21 - 38.48)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Grade3-4 の好中球減少を伴う感染-膀胱	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	8.33 (0.21 - 38.48)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Grade3-4 の好中球減少を伴う感染-上気道-細分類不能	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
好中球数が不明な感染-腹部-細分類不能	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
好中球数が不明な感染-口腔-歯肉	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
感染-その他 *	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	8.33 (0.21 - 38.48)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
浮腫: 頭頸部	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
浮腫: 四肢	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
関節機能	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
低マグネシウム血症	4	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
高カルシウム血症	1	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
高カリウム血症	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
高マグネシウム血症	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
低カルシウム血症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
高ナトリウム血症	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
血清コレステロール値上昇	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
高尿酸血症	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
低ナトリウム血症	2	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	8.33 (0.21 - 38.48)	1	0	1	0	0	8.33 (0.21 - 38.48)	0	0	0	0	0
低リン酸血症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
ビリルビン	0	1	1	0	0	5.00 (0.13 - 24.87)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
アルカリフォスファターゼ	5	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
AST	6	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	8.33 (0.21 - 38.48)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	

有害事象名	治療群																	
	CT (n=20)						CTB5 (n=12)						CTB+ (n=12)					
	発現例数						発現例数						発現例数					
	G1	G2	G3	G4	G5	G3-5発現率 (95%CI)	G1	G2	G3	G4	G5	G3-5発現率 (95%CI)	G1	G2	G3	G4	G5	G3-5発現率 (95%CI)
ALT	7	2	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	1	2	2	0	0	16.67 (2.09 - 48.41)
GGT	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	8.33 (0.21 - 38.48)	0	1	1	0	0	8.33 (0.21 - 38.48)
低アルブミン血症	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
糸球体ろ過率	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
クレアチニン	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
タンパク尿	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0
神経障害: 運動性	5	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
神経障害: 感覚性	17	2	0	0	0	0	11	1	0	0	0	0	9	3	0	0	0	0
神経障害: 脳神経-第VII 顔面の運動	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
めまい	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
気分変動-不安	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
視覚-ちらつき/飛蚊症	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼球/視覚-その他	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
疼痛-口腔-歯肉	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
疼痛-腹部-細分類不能	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
疼痛-歯科/歯/歯周	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
疼痛-胃	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
疼痛-関節	15	1	0	0	0	0	8	2	0	0	0	0	4	5	0	0	0	0
疼痛-筋肉	16	1	0	0	0	0	5	2	0	0	0	0	8	3	0	0	0	0
疼痛-背部	2	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
疼痛-四肢	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
疼痛-頭部/頭痛	1	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0
疼痛-咽喉/咽頭/喉頭	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
疼痛-胸壁	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感冒様症候群	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
静脈炎	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血栓症/血栓/塞栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	8.33 (0.21 - 38.48)	0	0	0	0	0	0

表 12.2-4 有害事象発現率の群間比較

有害事象名	治療群／有害事象発現率 (95%CI)			Fisher 正確検定の P 値 (両側)	
	CT (n=20)	CTB5 (n=12)	CTB+ (n=12)	CT vs. CTB5	CT vs. CTB+
外耳炎 (非感染性)	5.00 (0.13 - 24.87)	0	0	1.000	1.000
聴力: ベースラインのオーディオグラムを実施せず聴力障害評価プログラムに組み込んでいない患者	0	8.33 (0.21 - 38.48)	0	0.375	-
耳鳴	5.00 (0.13 - 24.87)	0	0	1.000	1.000
アレルギー反応/過敏症	5.00 (0.13 - 24.87)	25.00 (5.49 - 57.19)	8.33 (0.21 - 38.48)	0.136	1.000
アレルギー性鼻炎	5.00 (0.13 - 24.87)	0	0	1.000	1.000
血管炎	5.00 (0.13 - 24.87)	8.33 (0.21 - 38.48)	0	1.000	1.000
PTT	5.00 (0.13 - 24.87)	0	25.00 (5.49 - 57.19)	1.000	0.136
疲労	80.00 (56.34 - 94.27)	66.67 (34.89 - 90.08)	91.67 (61.52 - 99.79)	0.433	0.626
発熱	15.00 (3.21 - 37.89)	16.67 (2.09 - 48.41)	16.67 (2.09 - 48.41)	1.000	1.000
体重減少	10.00 (1.23 - 31.70)	0	16.67 (2.09 - 48.41)	0.516	0.620
発汗	5.00 (0.13 - 24.87)	0	0	1.000	1.000
悪寒戦慄	5.00 (0.13 - 24.87)	0	0	1.000	1.000
体重増加	5.00 (0.13 - 24.87)	0	0	1.000	1.000
不眠	20.00 (5.73 - 43.66)	16.67 (2.09 - 48.41)	16.67 (2.09 - 48.41)	1.000	1.000
高血圧	10.00 (1.23 - 31.70)	16.67 (2.09 - 48.41)	33.33 (9.92 - 65.11)	0.620	0.165
心悸亢進	5.00 (0.13 - 24.87)	0	8.33 (0.21 - 38.48)	1.000	1.000
低血圧	0	8.33 (0.21 - 38.48)	0	0.375	-
脱毛 (頭皮または全身)	100.00 (83.16 - 100.00)	100.00 (73.54 - 100.00)	100.00 (73.54 - 100.00)	-	-
蕁麻疹	0	8.33 (0.21 - 38.48)	8.33 (0.21 - 38.48)	0.375	0.375
掻痒症	10.00 (1.23 - 31.70)	16.67 (2.09 - 48.41)	16.67 (2.09 - 48.41)	0.620	0.620
皮疹: 多形紅斑	0	0	8.33 (0.21 - 38.48)	-	0.375
手足の皮膚反応	0	8.33 (0.21 - 38.48)	8.33 (0.21 - 38.48)	0.375	0.375
色素沈着	10.00 (1.23 - 31.70)	8.33 (0.21 - 38.48)	41.67 (15.17 - 72.33)	1.000	0.074

有害事象名	治療群／有害事象発現率 (95%CI)			Fisher 正確検定の P 値 (両側)	
	CT (n=20)	CTB5 (n=12)	CTB+ (n=12)	CT vs. CTB5	CT vs. CTB+
色素脱失	0	8.33 (0.21 - 38.48)	0	0.375	-
皮疹	45.00 (23.06 - 68.47)	41.67 (15.17 - 72.33)	58.33 (27.67 - 84.83)	1.000	0.716
爪の変化	5.00 (0.13 - 24.87)	16.67 (2.09 - 48.41)	25.00 (5.49 - 57.19)	0.540	0.136
口唇炎	15.00 (3.21 - 37.89)	8.33 (0.21 - 38.48)	8.33 (0.21 - 38.48)	1.000	1.000
ざ瘡	0	8.33 (0.21 - 38.48)	0	0.375	-
皮膚科/皮膚-その他	20.00 (5.73 - 43.66)	0	0	0.271	0.271
ほてり	10.00 (1.23 - 31.70)	25.00 (5.49 - 57.19)	0	0.338	0.516
内分泌-その他	0	0	8.33 (0.21 - 38.48)	-	0.375
悪心	75.00 (50.90 - 91.34)	100.00 (73.54 - 100.00)	100.00 (73.54 - 100.00)	0.130	0.130
嘔吐	40.00 (19.12 - 63.95)	50.00 (21.09 - 78.91)	58.33 (27.67 - 84.83)	0.718	0.467
下痢	45.00 (23.06 - 68.47)	50.00 (21.09 - 78.91)	58.33 (27.67 - 84.83)	1.000	0.716
便秘	50.00 (27.20 - 72.80)	50.00 (21.09 - 78.91)	50.00 (21.09 - 78.91)	1.000	1.000
脱水	0	8.33 (0.21 - 38.48)	0	0.375	-
食欲不振	80.00 (56.34 - 94.27)	100.00 (73.54 - 100.00)	100.00 (73.54 - 100.00)	0.271	0.271
粘膜炎 (診察所見) - 口腔	20.00 (5.73 - 43.66)	50.00 (21.09 - 78.91)	41.67 (15.17 - 72.33)	0.119	0.240
粘膜炎 (診察所見) - 咽頭	5.00 (0.13 - 24.87)	0	0	1.000	1.000
粘膜炎 (機能/症状) - 口腔	10.00 (1.23 - 31.70)	25.00 (5.49 - 57.19)	16.67 (2.09 - 48.41)	0.338	0.620
粘膜炎 (機能/症状) - 咽頭	10.00 (1.23 - 31.70)	0	0	0.516	0.516
麻痺性イレウス	5.00 (0.13 - 24.87)	0	0	1.000	1.000
味覚変化	20.00 (5.73 - 43.66)	16.67 (2.09 - 48.41)	8.33 (0.21 - 38.48)	1.000	0.626
大腸炎	0	0	8.33 (0.21 - 38.48)	-	0.375
胸やけ	5.00 (0.13 - 24.87)	0	8.33 (0.21 - 38.48)	1.000	1.000
胃炎	10.00 (1.23 - 31.70)	0	8.33 (0.21 - 38.48)	0.516	1.000
歯科: 歯周 (歯根膜) 疾患	10.00 (1.23 - 31.70)	25.00 (5.49 - 57.19)	8.33 (0.21 - 38.48)	0.338	1.000
歯科: 歯	5.00 (0.13 - 24.87)	0	0	1.000	1.000
腹部膨満	5.00 (0.13 - 24.87)	0	0	1.000	1.000
痔核	10.00 (1.23 - 31.70)	0	0	0.516	0.516
消化管閉塞-回腸	0	0	8.33 (0.21 - 38.48)	-	0.375

有害事象名	治療群／有害事象発現率 (95%CI)			Fisher 正確検定の P 値 (両側)	
	CT (n=20)	CTB5 (n=12)	CTB+ (n=12)	CT vs. CTB5	CT vs. CTB+
消化管穿孔-結腸	0	8.33 (0.21 - 38.48)	0	0.375	-
消化管-その他	5.00 (0.13 - 24.87)	0	0	1.000	1.000
胆嚢炎	10.00 (1.23 - 31.70)	0	8.33 (0.21 - 38.48)	0.516	1.000
腎/泌尿生殖器-その他	0	8.33 (0.21 - 38.48)	0	0.375	-
点状出血	0	8.33 (0.21 - 38.48)	8.33 (0.21 - 38.48)	0.375	0.375
消化管出血-肛門	5.00 (0.13 - 24.87)	0	0	1.000	1.000
消化管出血-下部消化管-細分類不能	0	8.33 (0.21 - 38.48)	0	0.375	-
消化管出血-口腔	10.00 (1.23 - 31.70)	8.33 (0.21 - 38.48)	8.33 (0.21 - 38.48)	1.000	1.000
消化管出血-人口肛門	0	8.33 (0.21 - 38.48)	0	0.375	-
泌尿生殖器出血-卵巣	0	8.33 (0.21 - 38.48)	0	0.375	-
泌尿生殖器出血-膣	10.00 (1.23 - 31.70)	0	8.33 (0.21 - 38.48)	0.516	1.000
肺出血-鼻腔	30.00 (11.89 - 54.28)	58.33 (27.69 - 84.83)	41.67 (15.17 - 72.33)	0.150	0.703
出血-その他	5.00 (0.13 - 24.87)	0	0	1.000	1.000
胆嚢炎	0	0	8.33 (0.21 - 38.48)	-	0.375
白血球	100.00 (83.16 - 100.00)	100.00 (73.54 - 100.00)	100.00 (73.54 - 100.00)	-	-
ヘモグロビン	100.00 (83.16 - 100.00)	100.00 (73.54 - 100.00)	100.00 (73.54 - 100.00)	-	-
血小板	100.00 (83.16 - 100.00)	100.00 (73.54 - 100.00)	91.67 (61.52 - 99.79)	-	0.375
好中球	100.00 (83.16 - 100.00)	100.00 (73.54 - 100.00)	100.00 (73.54 - 100.00)	-	-
発熱性好中球減少	5.00 (0.13 - 24.87)	8.33 (0.21 - 38.48)	16.67 (2.09 - 48.41)	1.000	0.540
好中球数が正常または Grade 1-2 の好中球減少を伴う感染-口腔-歯肉	0	0	8.33 (0.21 - 38.48)	-	0.375
好中球数が正常または Grade 1-2 の好中球減少を伴う感染-骨盤-細分類不能	0	8.33 (0.21 - 38.48)	0	0.375	-
Grade3-4 の好中球減少を伴う感染-外耳	0	0	8.33 (0.21 - 38.48)	-	0.375
Grade3-4 の好中球減少を伴う感染-中耳	0	0	8.33 (0.21 - 38.48)	-	0.375
Grade3-4 の好中球減少を伴う感染-膀胱	0	8.33 (0.21 - 38.48)	0	0.375	-

有害事象名	治療群／有害事象発現率 (95%CI)			Fisher 正確検定の P 値 (両側)	
	CT (n=20)	CTB5 (n=12)	CTB+ (n=12)	CT vs. CTB5	CT vs. CTB+
Grade3-4 の好中球減少を伴う感染 -上気道-細分類不能	10.00 (1.23 - 31.70)	0	0	0.516	0.516
好中球数が不明な感染 -腹部-細分類不能	5.00 (0.13 - 24.87)	0	0	1.000	1.000
好中球数が不明な感染 -口腔-歯肉	5.00 (0.13 - 24.87)	0	0	1.000	1.000
感染-その他 *	10.00 (1.23 - 31.70)	16.67 (2.09 - 48.41)	16.67 (2.09 - 48.41)	0.620	0.620
浮腫: 頭頸部	5.00 (0.13 - 24.87)	0	0	1.000	1.000
浮腫: 四肢	20.00 (5.73 - 43.66)	16.67 (2.09 - 48.41)	0	1.000	0.271
関節炎	5.00 (0.13 - 24.87)	0	0	1.000	1.000
上肢 (機能)	5.00 (0.13 - 24.87)	0	0	1.000	1.000
関節機能	0	25.00 (5.49 - 57.19)	8.33 (0.21 - 38.48)	0.044	0.375
低マグネシウム血症	25.00 (8.66 - 49.10)	25.00 (5.49 - 57.19)	0	1.000	0.130
高カルシウム血症	15.00 (3.21 - 37.89)	25.00 (5.49 - 57.19)	25.00 (5.49 - 57.19)	0.647	0.647
低血糖	0	8.33 (0.21 - 38.48)	0	0.375	-
低カリウム血症	0	8.33 (0.21 - 38.48)	0	0.375	-
高血糖	5.00 (0.13 - 24.87)	8.33 (0.21 - 38.48)	0	1.000	1.000
高カリウム血症	5.00 (0.13 - 24.87)	16.67 (2.09 - 48.41)	33.33 (9.92 - 65.11)	0.540	0.053
高マグネシウム血症	10.00 (1.23 - 31.70)	8.33 (0.21 - 38.48)	33.33 (9.92 - 65.11)	1.000	0.165
低カルシウム血症	5.00 (0.13 - 24.87)	8.33 (0.21 - 38.48)	0	1.000	1.000
高ナトリウム血症	5.00 (0.13 - 24.87)	0	0	1.000	1.000
アミラーゼ	5.00 (0.13 - 24.87)	0	0	1.000	1.000
血清コレステロール値上昇	20.00 (5.73 - 43.66)	25.00 (5.49 - 57.19)	8.33 (0.21 - 38.48)	1.000	0.626
高トリグリセリド血症	15.00 (3.21 - 37.89)	0	0	0.274	0.274
高尿酸血症	10.00 (1.23 - 31.70)	0	0	0.516	0.516
低ナトリウム血症	10.00 (1.23 - 31.70)	16.67 (2.09 - 48.41)	16.67 (2.09 - 48.41)	0.620	0.620
低リン酸血症	0	8.33 (0.21 - 38.48)	0	0.375	-
ビリルビン	25.00 (8.66 - 49.10)	8.33 (0.21 - 38.48)	16.67 (2.09 - 48.41)	0.370	0.683
アルカリフォスファターゼ	35.00 (15.39 - 59.22)	16.67 (2.09 - 48.41)	25.00 (5.49 - 57.19)	0.422	0.703

有害事象名	治療群／有害事象発現率 (95%CI)			Fisher 正確検定の P 値 (両側)	
	CT (n=20)	CTB5 (n=12)	CTB+ (n=12)	CT vs. CTB5	CT vs. CTB+
AST	40.00 (19.12 - 63.95)	25.00 (5.49 - 57.19)	33.33 (9.92 - 65.11)	0.465	1.000
ALT	55.00 (31.53 - 76.94)	33.33 (9.92 - 65.11)	41.67 (15.17 - 72.33)	0.291	0.716
GGT	5.00 (0.13 - 24.87)	16.67 (2.09 - 48.41)	16.67 (2.09 - 48.41)	0.540	0.540
低アルブミン血症	5.00 (0.13 - 24.87)	16.67 (2.09 - 48.41)	0	0.540	1.000
糸球体ろ過率	5.00 (0.13 - 24.87)	0	0	1.000	1.000
クレアチニン	5.00 (0.13 - 24.87)	8.33 (0.21 - 38.48)	0	1.000	1.000
タンパク尿	10.00 (1.23 - 31.70)	0	25.00 (5.49 - 57.19)	0.516	0.338
神経障害: 運動性	25.00 (8.66 - 49.10)	8.33 (0.21 - 38.48)	16.67 (2.09 - 48.41)	0.370	0.683
神経障害: 感覚性	95.00 (75.13 - 99.87)	100.00 (73.54 - 100.00)	100.00 (73.54 - 100.00)	1.000	1.000
神経障害: 脳神経-第 VII 顔面の運動	0	0	8.33 (0.21 - 38.48)	-	0.375
めまい	20.00 (5.73 - 43.66)	8.33 (0.21 - 38.48)	8.33 (0.21 - 38.48)	0.626	0.626
気分変動-興奮	0	8.33 (0.21 - 38.48)	0	0.375	-
気分変動-不安	5.00 (0.13 - 24.87)	0	0	1.000	1.000
視覚-ちらつき/飛蚊症	0	8.33 (0.21 - 38.48)	0	0.375	-
眼球乾燥	0	0	8.33 (0.21 - 38.48)	-	0.375
眼球/視覚-その他	0	16.67 (2.09 - 48.41)	8.33 (0.21 - 38.48)	0.133	0.375
咳	5.00 (0.13 - 24.87)	8.33 (0.21 - 38.48)	0	1.000	1.000
声の変化	0	8.33 (0.21 - 38.48)	8.33 (0.21 - 38.48)	0.375	0.375
鼻腔/副鼻腔の反応	5.00 (0.13 - 24.87)	0	8.33 (0.21 - 38.48)	1.000	1.000
肺-その他	5.00 (0.13 - 24.87)	0	0	1.000	1.000
疼痛-皮膚	5.00 (0.13 - 24.87)	0	0	1.000	1.000
疼痛-口腔-歯肉	0	0	8.33 (0.21 - 38.48)	-	0.375
疼痛-腹部-細分類不能	25.00 (8.66 - 49.10)	8.33 (0.21 - 38.48)	33.33 (9.92 - 65.11)	0.370	0.696
疼痛-歯科/歯/歯周	0	0	8.33 (0.21 - 38.48)	-	0.375
疼痛-胃	5.00 (0.13 - 24.87)	25.00 (5.49 - 57.19)	25.00 (5.49 - 57.19)	0.136	0.136
疼痛-関節	85.00 (62.11 - 96.79)	8.33 (0.21 - 38.48)	75.00 (42.81 - 94.51)	1.000	0.647
疼痛-筋肉	85.00 (62.11 - 96.79)	58.33 (27.67 - 84.83)	91.67 (61.52 - 99.79)	0.116	1.000
疼痛-背部	25.00 (8.66 - 49.10)	25.00 (5.49 - 57.19)	16.67 (2.09 - 48.41)	1.000	0.683



有害事象名	治療群／有害事象発現率 (95%CI)			Fisher 正確検定の P 値 (両側)	
	CT (n=20)	CTB5 (n=12)	CTB+ (n=12)	CT vs. CTB5	CT vs. CTB+
疼痛-四肢	0	0	8.33 (0.21 - 38.48)	-	0.375
疼痛-頸部	5.00 (0.13 - 24.87)	0	8.33 (0.21 - 38.48)	1.000	1.000
疼痛-頭部/頭痛	40.00 (19.12 - 63.95)	25.00 (5.49 - 57.19)	41.67 (15.17 - 72.33)	0.465	1.000
疼痛-神経痛	5.00 (0.13 - 24.87)	0	0	1.000	1.000
疼痛-喉頭	0	8.33 (0.21 - 38.48)	0	0.375	-
疼痛-咽喉/咽頭/喉頭	5.00 (0.13 - 24.87)	0	8.33 (0.21 - 38.48)	1.000	1.000
疼痛-胸壁	5.00 (0.13 - 24.87)	0	0	1.000	1.000
疼痛-その他	10.00 (1.23 - 31.70)	0	0	0.516	0.516
感冒様症候群	20.00 (5.73 - 43.66)	25.00 (5.49 - 57.19)	16.67 (2.09 - 48.41)	1.000	1.000
静脈炎	5.00 (0.13 - 24.87)	8.33 (0.21 - 38.48)	0	1.000	1.000
血栓症/血栓/塞栓症	0	8.33 (0.21 - 38.48)	0	0.375	-

\*次の2症例も含む

PATID 109-0218-002: 好中球数が正常または Grade 1-2 の好中球減少を伴う G3 の感染-骨盤

PATID 109-0218-021: 臨床的または微生物学的に確認された G3 の感染

## 12.2.4 患者ごとの有害事象の一覧表

被験者ごとの有害事象の一覧表を付録 16.2.7 に添付した。

## 12.3 死亡、その他の重篤な有害事象および他の重要な有害事象

### 12.3.1 死亡、その他の重篤な有害事象および他の重要な有害事象の一覧表

死亡、その他重篤な有害事象および中止に至った有害事象の一覧表を 14.3.2 章に添付した。

#### 12.3.1.1 死亡

本治験では、9.5.1 (4) 3) ①で定義した「ベバシズマブ/プラセボ投与期間中の死亡」又は「化学療法終了後の死亡で化学療法との因果関係が否定できないもの」に該当する死亡はなかった。

なお、本治験期間中に 11 名が死亡したが、いずれも上記以外に該当するものであった(原病死 10 名、原発不明の小細胞癌 1 名)。死亡例の治療群別の内訳は CT が 5 名、CTB5 及び CTB+ が各 3 名であった (表 14.3.2-1)。

#### 12.3.1.2 その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象一覧を表 12.3-1 に示した。

重篤な有害事象は 7 名に 14 件が発現し、治療群別の内訳は CT が 1 名 1 件、CTB5 が 2 名 8 件、CTB+ が 4 名 5 件であった。

重篤な有害事象の全 14 件がフェーズ A レジメン (1~6 サイクル) で発現し、4 名に発現した 5 件が CTCAE の大分類で「感染」に分類される事象であった。グレード別では G4 が 1 件 (CTB+ で発現した大腸炎)、G3 が 12 件、G2 が 1 件であった。転帰は G2 の 1 件 (CTB+ で発現した内分泌-その他: 原発性アルドステロン症) が「未回復 (治療中)」とされたが、その他の 13 件の転帰はいずれも「回復」であった。治験薬投与前 (サイクル 1) に発現した 3 件を除く 11 件の有害事象の治験薬 (ベバシズマブ) との因果関係別では、「治験薬との関連性が疑われない (Unrelated 又は Unlikely)」2 件、「治験薬との関連性を否定できない (Possible、Probably 又は Definitely)」9 件であった。

表 12.3-1 重篤な有害事象一覧

症例番号	治療群	発生時期 (サイクル)	事象名	Grade	転帰	治験薬との 因果関係
109-0218-002	CTB5	2	血栓症/血栓/塞栓症	3	回復	Possible
			好中球数が正常または Grade 1-2 の好中球減少を 伴う感染-骨盤-細分類不能	3	回復	Possible
			消化管穿孔-結腸	3	回復	Possible
109-0218-006	CT	2	発熱性好中球減少（臨床的ま たは微生物学的に感染が確 認されない感染巣不明の発 熱）（ANC<1.0×10 <sup>9</sup> /L, 発熱≥38.5℃）	3	回復	Probably
109-0218-021	CTB5	1	嘔吐	3	回復	-
			脱水	3	回復	-
			皮疹/落屑	3	回復	-
		3	発熱性好中球減少（臨床的ま たは微生物学的に感染が確 認されない感染巣不明の発 熱）（ANC<1.0×10 <sup>9</sup> /L, 発熱≥38.5℃）	3	回復	Probably
		5	Grade3-4 の好中球減少を 伴う感染（臨床的または微生 物学的に確認） （ANC<1.0×10 <sup>9</sup> /L） -膀胱	3	回復	Unrelated
109-0218-019	CTB+	3	消化管閉塞-回腸	3	回復	Unlikely
		5	発熱性好中球減少（臨床的ま たは微生物学的に感染が確 認されない感染巣不明の発 熱）（ANC<1.0×10 <sup>9</sup> /L, 発熱≥38.5℃）	3	回復	Possible
109-0218-032	CTB+	3	大腸炎	4	回復	Probably
109-0218-035	CTB+	6	胆嚢炎	3	回復	Possible
109-0218-044	CTB+	6	内分泌-その他：原発性アルド ステロン症	2	未回復 (Inter- vention for AE Continues)	Possible

### 12.3.1.3 他の重要な有害事象

中止に至った有害事象一覧を表 12.3-2 に示した。

中止に至った有害事象は 7 名に 8 件が発現し、治療群別の内訳は CT が 3 名 3 件、CTB5 が 2 名 2 件、CTB+ が 2 名 3 件であった。

中止に至った有害事象の 8 件のうち 6 件はフェーズ A レジメン（1~6 サイクル）で発現し、AST が 2 名 2 件で発現した以外は、各 1 名 1 件の発現であった。グレード別では G4 が 1 件（CTB+で発現し重篤な有害事象とされた大腸炎）、G3 が 4 件、G1 又は G2 が 3 件であった。転帰は G3 の 1 件（CTB5 で発現した AST）が「未回復」とされたが、その他の 7 件の転

帰はいずれも「回復」であった。治験薬（ベバシズマブ）との因果関係別では、8件いずれも「治験薬との関連性を否定できない（「Probably」5件、「Possible」3件）であった。

表 12.3-2 中止に至った有害事象一覧

症例番号	治療群	発生時期 (サイクル)	事象名	Grade	転帰	治験薬との 因果関係
109-0218-002	CTB5	2	消化管穿孔-結腸	3	回復	Possible
109-0218-011	CT	7	好中球	3	回復	Probably
109-0218-015	CT	3	ビリルビン	3	回復	Possible
109-0218-021	CTB5	3	AST	3	未回復	Probably
109-0218-023	CT	1	気分変動-不安	1	回復	Possible
109-0218-032	CTB+	3	大腸炎 *	4	回復	Probably
109-0218-035	CTB+	6	AST	2	回復	Probably
		17	ALT	2	回復	Probably

\*重篤な有害事象とされた大腸炎と同一事象

### 12.3.2 死亡、その他の重篤な有害事象および他のいくつかの重要な有害事象の叙述

重篤な有害事象の叙述を 14.3.3 章に添付した。

### 12.3.3 死亡、その他の重篤な有害事象および他の重要な有害事象の分析および考察

本治験では、9.5.1 (4) 3) ①で定義した「ベバシズマブ/プラセボ投与期間中の死亡」又は「化学療法終了後の死亡で化学療法との因果関係が否定できないもの」に該当する死亡はなかった。

重篤な有害事象は7名に14件が発現し、治療群別の内訳はCTが1名1件、CTB5が2名8件、CTB+が4名5件であった。7名に発現した14件のうち4名5件は好中球減少を伴う、CTCAEの大分類で「感染」に分類される事象であり、化学療法とベバシズマブを併用した過去の臨床試験でも報告されている事象であった。上記以外の重篤な有害事象のうち、因果関係判定により化学療法及び原疾患には起因せずベバシズマブに起因すると考えられた事象として、血栓症/血栓/塞栓症及び消化管穿孔-結腸（CTB5の1名）、大腸炎（CTB15+の1名）が発現したが、いずれも既知の事象であった。重篤な有害事象のうち重症度が最も高かったG4の大腸炎を発現したCTB+の1名は責任医師に判断により治験を中止したが、その後回復した。

中止に至った有害事象は7名に8件が発現し、治療群別の内訳はCTが3名3件、CTB5が2名2件、CTB+が2名3件であった。ASTが2名2件で発現した以外は、各1名1件の発現であった。CTB+1名に発現したG4の大腸炎が重篤な有害事象とされた。

## 12.4 臨床検査値の評価

臨床検査値データを 14.3.5 章に、被験者ごとの臨床検査値の一覧表を付録 16.2.8 に添付した。

### 12.4.1 患者ごとの個々の臨床検査異常値の一覧表

本治験では、初回の治験薬投与開始前の CTCAE V3.0 の基準に準じた Grade より、1 段階以上悪化した場合を有害事象とした。

有害事象として取り扱われた臨床検査異常値 [9.5.1 (4) 2) に記載の定義に該当]のうち、臨床上特に重要と思われる有害事象を 12.4.2.3 に記載した。

### 12.4.2 各臨床検査項目の評価

#### 12.4.2.1 治験期間を通しての臨床検査値

治療群ごと、サイクルごとの臨床検査値一覧及び推移図を表 14.3.5-1、図 14.3.5-1 に示した。

化学療法が施行されたフェーズ A レジメン期間中 (1~6 サイクル)、各治療群とも以下の血液学的検査値の一時的な低下が認められたものの、フェーズ B レジメン期間中 (7~22 サイクル) に各治療群ともいずれの検査値もベースライン値 (第 1 サイクル前)、又はその近くまで回復がみられた。

- ・ 顆粒球数
- ・ ヘマトクリット値
- ・ ヘモグロビン
- ・ 血小板数
- ・ 白血球数

#### 12.4.2.2 個々の患者の変化

被験者ごとの臨床検査値の一覧を付録 16.2.8 に添付した。

#### 12.4.2.3 個々の臨床的に重要な異常

中止に至った臨床検査値異常による有害事象を表 12.4-1 に示した (表 12.3-2 より臨床検査値異常による有害事象を抜粋)。

中止に至った有害事象のうち臨床検査値異常によるものは 4 名 5 件に発現し、治療群別の内訳は CT が 2 名 2 件、CTB5 が 1 名 1 件、CTB+ が 1 名 2 件であった。その内容は AST が 2

名2件、好中球、ビリルビン及びALTが各1名1件であった。グレード別では、G3が3件、G1又はG2が2件であった。転帰はG3の1件（CTB5で発現したASTが「未回復」とされたが、その他の4件の転帰はいずれも「回復」であった。

治験薬（ベバシズマブ）との因果関係別では、5件いずれも「治験薬との関連性を否定できない（「Probably」4件、「Possible」1件）」とされた。

表 12.4-1 中止に至った臨床検査値異常による有害事象

症例番号	治療群	発生時期 (サイクル)	事象名	Grade	転帰	治験薬との 因果関係
109-0218-011	CT	7	好中球	3	回復	Probably
109-0218-015	CT	3	ビリルビン	3	回復	Possible
109-0218-021	CTB5	3	AST	3	未回復	Probably
109-0218-035	CTB+	6	AST	2	回復	Probably
		17	ALT	2	回復	Probably

## 12.5 バイタルサイン、身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

有害事象とされた血圧の変化を表 12.5-1 に示した。被験者ごとの血圧の一覧を付録 16.2.9 に添付した。

表 12.2-2 でも示したように、本治験では有害事象として高血圧が8名（CT2名、CTB52名、CTB+4名）、低血圧がCTB5の1名に発現した。重症度別ではGrade1が6名、Grade2が1名、Grade3が2名（いずれも高血圧）であった。これら有害事象とされた血圧の変化のうち、重篤な有害事象又は中止に至った有害事象はなかった。

表 12.5-1 有害事象とされた血圧の変化

	治療群/症例数		
	CT	CTB5	CTB+
Grade1以上の血圧上昇を認めた症例数			
Grade0*→Grade1	2	1	2
Grade0*→Grade2	0	0	1
Grade0*→Grade3	0	1	1
Grade1以上の血圧低下を認めた症例数			
Grade0*→Grade1	0	1	0

\* 治験薬投与前の Grade

## 12.6 QOL の評価

卵巣癌患者に対する自己記入式 Functional Assessment of Cancer Therapy スケール (FACT-0 TOI) を副次的評価項目として用いた。FACT-0 TOI のサブスケールとして身体状況、機能評価、卵巣癌を用いた。これらに加え、腹部不快感についても調査した。

調査時期は以下の6ポイントとした [括弧内 (週目) は化学療法を行わなくなった患者を評価する場合の時期を表す]。

1. 第1サイクル前
2. 第4サイクル前 (化学療法3サイクル、ベバシズマブ/プラセボ2サイクル後:  
治療開始後9週目)
3. 第7サイクル前 (化学療法6サイクル、ベバシズマブ/プラセボ5サイクル後:  
治療開始後18週目)
4. 第13サイクル前 (化学療法6ヶ月後: 治療開始後36週目)
5. 第22サイクル前 (治療の終了時: 治療開始後60週目)
6. 治療後6ヵ月 (治療終了6ヶ月後: 治療開始後84週目)

各調査時期のQOLスコアを表12.6-1に、FACT-0 TOI及び腹部不快感の推移を図12.6-1及び図12.6-2に示した。

表 12.6-1 QOL スコア

治療群	評価時期	サブスケール (平均値±SD)			腹部不快感 (平均値±SD)	FACT-0 TOI* (平均値±SD)
		身体状況	機能評価	卵巣癌		
CT	1	21.8421 ±5.01402	14.6842 ±7.10284	29.1053 ±4.94295	13.6895 ±2.0811	65.6316 ±13.0988
	2	22.9444 ±4.15115	18.6667 ±7.18659	30.2778 ±4.56077	15.1889 ±1.04256	71.8889 ±11.7918
	3	21.8333 ±4.50163	18.4444 ±5.22688	31.9444 ±4.34501	15.0389 ±1.28344	72.2222 ±11.2017
	4	23.5556 ±3.55167	20.2222 ±6.07362	32.8222 ±5.76924	14.7059 ±1.87199	76.6 ±11.6678
	5	21.6154 ±6.15817	17.9231 ±6.84911	32.5385 ±5.15777	13.5462 ±2.96328	72.0769 ±14.517
	6	15.5± 8.45577	18.5 ±8.11788	27.8333 ±7.70498	12.6833 ±3.3427	61.8333 ±17.9935
CTB5	1	18.8333 ±6.96528	17.0833 ±5.07146	28.8083 ±4.48684	12.7833 ±2.75643	64.725 ±12.6167
	2	20.0833 ±6.41672	18.0833 ±4.96274	30.8333 ±4.26046	14.225 ±2.44991	69 ±12.7636
	3	19.3333 ±5.36543	18.8333 ±6.02771	32.4 ±4.70512	14.675 ±1.60574	70.5667 ±13.119
	4	24.1818 ±3.94508	22 ±3.63318	33.2727 ±3.1334	15.2727 ±2.01896	79.4545 ±8.722
	5	25.7143 ±1.38013	23.8571 ±3.80476	30.5714 ±5.62308	16 ±0	80.1429 ±9.335

治療群	評価 時期	サブスケール (平均値±SD)			腹部不快感 (平均値±SD)	FACT-O TOI* (平均値±SD)
		身体状況	機能評価	卵巣癌		
CTB+	6	26 ±1.73205	25 ±3	34.6667 ±5.03322	15.5667 ±0.75056	85.6667 ±5.1316
	1	17.2667 ±4.63374	13.5583 ±5.1852	27.6167 ±3.04805	12.7667 ±2.57058	58.4417 ±8.4689
	2	17.0833 ±7.37882	13.5 ±5.40202	28.1667 ±4.82104	13.225 ±3.57825	58.75 ±14.6419
	3	17.25 ±6.67594	15.9167 ±3.65459	30.25 ±3.86417	14.6667 ±1.6132	63.4167 ±13.3856
	4	19.8182 ±7.29134	19.4545 ±6.81709	31.2727 ±4.96167	14.3 ±2.001	70.5455 ±16.5491
	5	20 ±9.02774	15.2 ±6.30079	29.6 ±7.50333	12.54 ±4.5938	64.8 ±20.9452
	6	23	14	33	14.7	70

\* FACT-O TOI スコアは身体状況、機能状況、卵巣癌の各サブスケールの合計

### Overall FACT-O Trial Outcome Index

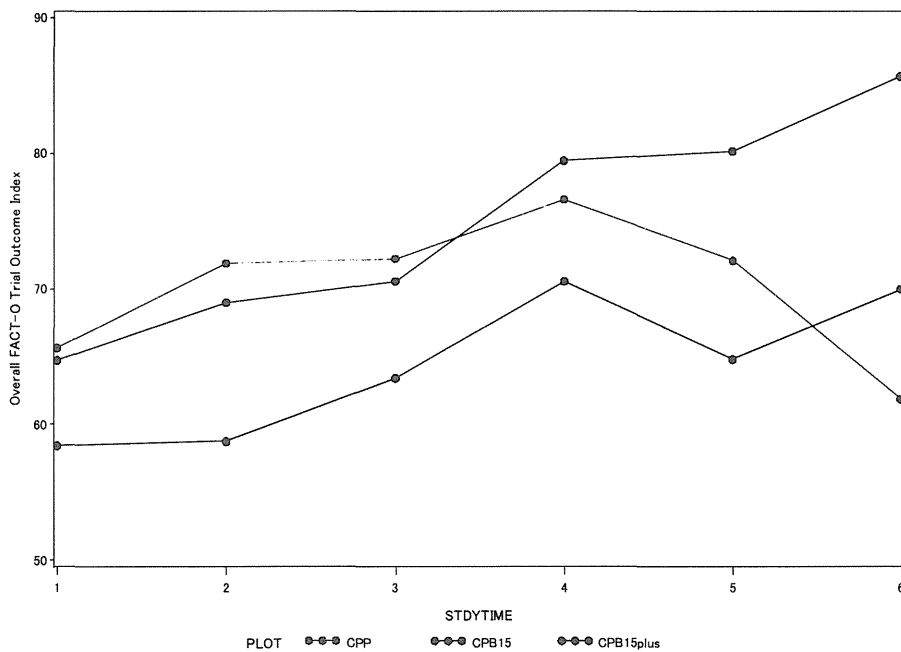


図 12.6-1 FACT-O TOI の推移

FACT-O TOI の平均スコアの推移は、上記の調査時期 2~4 ではいずれの治療群も調査時期 1 (第 1 サイクル前) と比べて微増傾向を示した。調査時期 6 (治療後 6 ヶ月) の平均スコアは、CTB5 及び CTB+ では調査時期 1 (第 1 サイクル前) を上回ったのに対し、CT では調査時期 1 (第 1 サイクル前) と比べ低値となった。以上、ベバシズマブが投与された CTB5 及び CTB+ では調査期間を通して QOL の改善傾向がみられた。



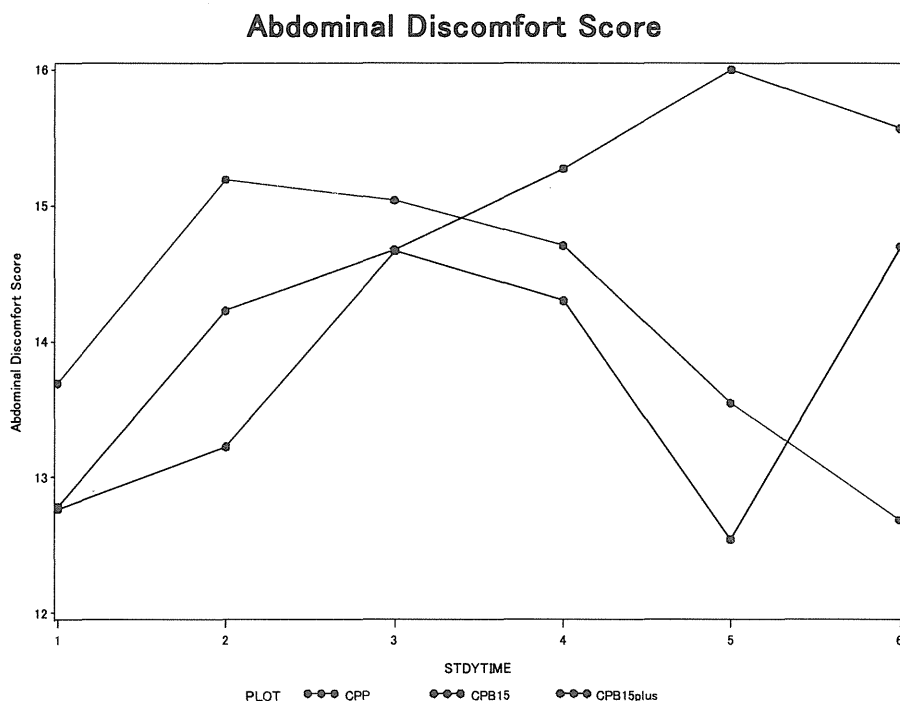


図 12.6-2 腹部不快感の推移

腹部不快感の調査時期 6（治療後 6 ヶ月）の平均スコアは、FACT-0 TOI 同様、CTB5 及び CTB+では調査時期 1（第 1 サイクル前）を上回ったのに対し、CT では調査時期 1（第 1 サイクル前）と比べ低値となった。

## 12.7 安全性の結論

安全性評価は ESP を解析対象集団として実施した。

### (1) 発現率の高い有害事象

いずれの治療群においても特に高い発現率（いずれも 75.00%以上）がみられた有害事象は、脱毛（頭皮または全身）、悪心、食欲不振、白血球、ヘモグロビン、血小板、好中球及び神経障害：感覚性であった。

### (2) グレード別の有害事象および副作用

G3-5 の有害事象は、いずれの治療群も白血球（CT 85.00%、CTB5 91.67%、CTB+ 83.33%）、好中球（CT 95.00%、CTB5 100.00%、CTB+ 100.00%）で発現率が高かった。G3-5 の副作用は、いずれの治療群も白血球（CT 85.00%、CTB5 91.67%、CTB+ 83.33%）、好中球（CT 95.00%、CTB5 100.00%、CTB+ 100.00%）で発現率が高かった。

### (3) 有害事象発現率の群間比較

Fisher の正確検定の結果、CT との群間で有害事象の発現率に有意差が認められたのは

関節機能 (CT vs. CTB5、 $p=0.044$ ) のみであった。

(4) 死亡及び重篤な有害事象

本治験では、9.5.1 (4) 3) ①で定義した「ベバシズマブ／プラセボ投与期間中の死亡」又は「化学療法終了後の死亡で化学療法との因果関係が否定できないもの」に該当する死亡はなかった。

重篤な有害事象は7名に14件が発現し、治療群別の内訳はCTが1名1件、CTB5が2名8件、CTB+が4名5件であった。重篤な有害事象のうち最も発現頻度が高かったのは、好中球減少を伴いCTCAEの大分類で「感染」に分類された事象で、4名5件 (CT 1名1件、CTB5 2名3件、CTB+ 1名1件) に発現した。これらは化学療法とベバシズマブを併用した過去の臨床試験でも報告されている事象であった。重篤な有害事象のうち重症度が最も高かったG4の大腸炎を発現したCTB+の1名は責任医師の判断により治験を中止したが、その後回復した。

(5) 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は7名に8件が発現し、治療群別の内訳はCTが3名3件、CTB5が2名2件、CTB+が2名3件であった。ASTが2名2件で発現した以外は各1名1件の発現であった。CTB+ 1名に発現したG4の大腸炎が重篤な有害事象とされた。

(6) 臨床的に重要な臨床検査値異常

中止に至った有害事象のうち臨床検査値異常によるものは4名5件に発現し、治療群別の内訳はCTが2名2件、CTB5が1名1件、CTB+が1名2件であった。その内容はASTが2名2件、好中球、ビリルビン及びALTが各1名1件であった。

(7) 有害事象とされた血圧の変化

有害事象として高血圧が8名 (CT 2名、CTB5 2名、CTB+ 4名)、低血圧がCTB5の1名に発現した。これら有害事象とされた血圧の変化のうち、重篤な有害事象又は中止に至った有害事象はなかった。

(8) QOL

FACT-0 TOI の平均スコアの推移から、ベバシズマブが投与されたCTB5及びCTB+では調査期間を通してQOLの改善傾向がみられた。

### 13. 考察と全般的結論

本治験は、FIGO 分類Ⅲ期、Ⅳ期の上皮性卵巣がん、原発性腹膜がん、卵管がんに対する新しい治療法を評価するためのランダム化第Ⅲ相試験である。デザインは3つの治療法[標準的化学療法 (CT)、ベバシズマブの化学療法との同時併用治療 (CTB5)、ベバシズマブの化学療法との同時併用治療+維持療法 (CTB+)]を比較する、プラセボ対照二重盲検試験とした。

本治験は、平成19年度厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)研究課題名:がん領域における薬剤のエビデンスの確立を目的とした臨床研究(H19-がん臨床-一般-030)、及びその後も継続的な厚生労働科学研究費補助金によるサポートを受け、日本国内では医師主導治験として実施した(本治験は2011年2月28日にて終了とした)。

本報告書は、米国GOGデータセンターに集約された全データから日本人症例のみを抽出し、その結果をまとめたものである。

本治験には44名(CT 20名、CTB5 12名、CTB+ 12名)が登録され、計画時の90名には満たなかった。登録された被験者のうち化学療法剤又は治験薬いずれかの薬剤の投与を受けた全44名をESPとした。ESP44名のうち病理中央診断により境界悪性腫瘍と判定されたCTの1名を除く43名をFASとした(CT 19名、CTB5 12名、CTB+ 12名)。

有効性評価において、Kaplan-Meier法により推定したPFSの中央値(月、95%CI)はCTでは17.45(7.92-17.45)であった。CTB5及びCTB+ではいずれも増悪の認められない割合が0.50に達しなかったため、中央値は得られなかった。同様に、Kaplan-Meier法により推定した生存期間の中央値(月)はいずれの群においても生存率が0.50に達しなかったため、中央値は得られなかった。なお、2011年12月に公表された日本人症例を含むGOG-0218試験全体(1873名)の結果では、PFSの中央値(月)はCT 10.3、CTB5 11.2及びCTB+ 14.1であり、CTと比較してCTB5及びCTB+でPFSの延長が認められている<sup>35)</sup>。

ベバシズマブ単剤または他の化学療法との併用による過去の臨床試験において最も一般的な有害事象は、無力症、疼痛、頭痛、高血圧、下痢、胃炎、便秘、鼻出血、呼吸困難、皮膚炎、蛋白尿などであった。最も多くみられたGrade3-4の有害事象として、無力症、疼痛、高血圧、下痢及び白血球減少が報告されている。重篤な有害事象として、出血や動脈血栓塞栓症、消化管穿孔及び創離開が報告されており、これらの発現頻度は高くはないもののプラセボ群や化学療法単独群と比べるとベバシズマブ投与群で高いことが知られている(治験実施計画書 日本語概要 4.3121)。

安全性評価の結果、本治験で高頻度でみられた有害事象の大部分はCT、CTB5及びCTB+の3群共通で発現し、これらは化学療法に起因するものと考えられた。これら3群共通に発

現した有害事象のうち G3-5 の発現率が特に高かったのは、白血球、好中球であった（発現率 83.33%~100.00%）。また、有害事象発現率の群間比較（Fisher の正確検定）で CT との群間に有意差が認められたのは、関節機能（CT vs. CTB5、 $p=0.044$ ）のみであったが、発現率は CT が 0%（ $n=20$ ）、CTB5 が 25.00%（ $n=12$ ）であることから、医学的に特に意味のある差ではないと考えられる。

本治験では、9.5.1（4）3）①で定義した「ベバシズマブ/プラセボ投与期間中の死亡」又は「化学療法終了後の死亡で化学療法との因果関係が否定できないもの」に該当する死亡はなかった。

重篤な有害事象は 7 名に 14 件が発現し、治療群別の内訳は CT が 1 名 1 件、CTB5 が 2 名 8 件、CTB+ が 4 名 5 件であった。重篤な有害事象のうち最も発現頻度が高かったのは、好中球減少を伴い CTCAE の大分類で「感染」に分類された事象で、4 名 5 件（CT 1 名 1 件、CTB5 2 名 3 件、CTB+ 1 名 1 件）に発現した。これらは化学療法とベバシズマブを併用した過去の臨床試験でも報告されている事象であった。上記以外の重篤な有害事象のうち、因果関係判定により化学療法及び原疾患には起因せずベバシズマブに起因すると考えられた事象として、血栓症/血栓/塞栓症及び消化管穿孔-結腸（CTB5 の 1 名）、大腸炎（CTB+ の 1 名）がそれぞれ発現したが、これらは既知の事象でありいずれも有害事象に対する治療が施された後に回復した。

中止に至った有害事象は 7 名に 8 件が発現し、治療群別の内訳は CT が 3 名 3 件、CTB5 が 2 名 2 件、CTB+ が 2 名 3 件であった。AST が 2 名 2 件で発現した以外は各 1 名 1 件の発現であった。中止に至った有害事象のうち CTB+ 1 名に発現した G4 の大腸炎（医師記載：虚血性大腸炎）が重篤な有害事象とされた。本事象は虚血を伴ったことから米国 GOG の指示により G4 とされたため米国では AdEERS による緊急報告を行ったが、発熱もなく治療は点滴と抗生剤のみであり生命を脅かすものではないとの調整医師の判断により（全責任医師が同意）、日本国内での当局報告は不要とされた。

FACT-0 TOI の平均スコアの推移から、ベバシズマブが投与された CTB5 及び CTB+ では調査期間を通して QOL の改善傾向がみられた。なお、2012 年 5 月に公表された日本人症例を含む GOG-0218 試験全体の結果では、CTB+ で CT と比較して統計学的に有意な健康関連 QOL の改善がみられたと報告されている<sup>36)</sup>。