

審議結果報告書

平成 27 年 9 月 4 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ヨンデリス点滴静注用0.25mg、同点滴静注用1mg
[一 般 名] トラベクテジン
[申 請 者 名] 大鵬薬品工業株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 1 月 5 日

[審 議 結 果]

平成 27 年 8 月 31 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも毒薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。
この訂正による審査結果の変更はない。

記

項	行	訂正後	訂正前
6	13	質量偏差試験	質量偏差試験 (HPLC)

(下線部削除)

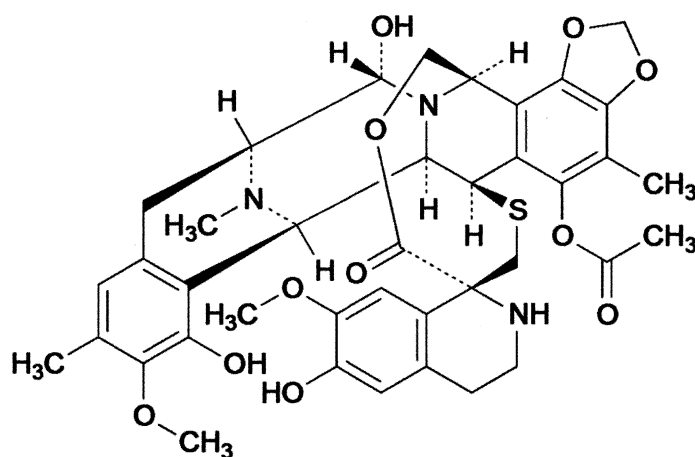
審査報告書

平成 27 年 8 月 20 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ヨンデリス点滴静注用 0.25mg、同点滴静注用 1mg
- [一 般 名] トラベクテジン
- [申 請 者 名] 大鵬薬品工業株式会社
- [申 請 年 月 日] 平成 27 年 1 月 5 日
- [剤 形 ・ 含 量] 1 バイアル中にトラベクテジン 0.25mg 又は 1mg を含有する用時溶解注射剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
- [化 学 構 造]



分子式 : $C_{39}H_{43}N_3O_{11}S$

分子量 : 761.84

化学名 :

(日本名) 酢酸(1'R,6R,6aR,7R,13S,14S,16R)-6',8,14-トリヒドロキシ-7',9-ジメトキシ-4,10,23-トリメチル-19-オキシノ-3',4',6a,7,12,13,14,16-オクタヒドロ-2'H,6H-スピロ[6,16-(エピチオプロパノオキシメタノ)-7,13-エピミノベンゾ[4,5]アゾシノ[1,2-b][1,3]ジオキシロ[4,5-h]イソキノリン-20,1'-イソキノリン]-5-イル

(英名) (1'R,6R,6aR,7R,13S,14S,16R)-6',8,14-Trihydroxy-7',9-dimethoxy-4,10,23-trimethyl-19-oxo-3',4',6a,7,12,13,14,16-octahydro-2'H,6H-spiro[6,16-(epithiopropanooxymethano)-7,13-epiminobenzo[4,5]azocino[1,2-b][1,3]dioxolo[4,5-h]isoquinolin-20,1'-isoquinolin]-5-yl acetate

[特 記 事 項]

希少疾病用医薬品（指定番号：(23 薬) 第 245 号、平成 23 年 6 月
10 日付け薬食審査発 0610 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管
理課長通知)

[審 査 担 当 部]

新薬審査第五部

審査結果

平成 27 年 8 月 20 日

[販 売 名] ヨンデリス点滴静注用 0.25mg、同点滴静注用 1mg

[一 般 名] トラベクテジン

[申 請 者 名] 大鵬薬品工業株式会社

[申請年月日] 平成 27 年 1 月 5 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本薬の悪性軟部腫瘍に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、肝不全・肝機能障害、骨髓抑制・発熱性好中球減少症及び横紋筋融解症については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 悪性軟部腫瘍

[用法・用量] 通常、成人にはトラベクテジンとして 1 回 $1.2\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 24 時間かけて点滴静注し、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 27 年 7 月 14 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ヨンデリス点滴静注用 0.25mg、同点滴静注用 1mg
[一 般 名]	トラベクテジン
[申 請 者 名]	大鵬薬品工業株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 1 月 5 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にトラベクテジン 0.25mg 又は 1mg を含有する用時溶解注射剤
[申請時効能・効果]	下記の組織型に該当する悪性軟部腫瘍 粘液型/円形細胞型脂肪肉腫、滑膜肉腫、胞巣型横紋筋肉腫、骨外性 Ewing 肉腫/未熟神経外胚葉性腫瘍、隆起性皮膚線維肉腫、低悪性度線維粘液性肉腫、胞巣状軟部肉腫、明細胞肉腫、類血管腫線維性組織球腫、線維形成性小細胞腫瘍、骨外性粘液型軟骨肉腫、間葉型軟骨肉腫、巨細胞性線維芽細胞腫、子宮内膜間質肉腫
[申請時用法・用量]	通常、成人にはトラベクテジンとして 1 回 1.2mg/m ² (体表面積) を 24 時間かけて点滴静注し、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

(1) 申請品目の概要

トラベクテジン（以下、「本薬」）は、スペイン Pharma Mar 社により創製された、ホヤの一種である *Ecteinascidia turbinata* から単離されたテトラヒドロイソキノリン骨格を有する化合物である。本薬は、DNA の副溝部分に結合し、ヌクレオチド除去修復機構を阻害すること等により、細胞死及び細胞周期停止を誘導し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

(2) 開発の経緯等

海外において、Pharma Mar 社により、1996 年 5 月から固形癌患者を対象とした第 I 相試験 (ET-A-002-95 試験) が実施された。また、2003 年 5 月から化学療法既治療で、切除不能な脂肪肉腫及び平滑筋肉腫患者を対象とした第 II 相試験 (以下、「ET-743-ST-201 試験」) が実施された。EU では、ET-743-ST-201 試験を主要な試験成績として、2006 年 7 月に本薬の承認申請が行われ、2007 年 9 月に「Yondelis is indicated for the treatment of adult patients with advanced soft tissue sarcoma, after failure of anthracyclines and ifosfamide, or who are unsuited to receive these agents.」を効能・効果として承認された。当該承認時、欧州医薬品庁より、本薬が最も効果を示す患者集団を探索することを指示されたことを受け、2008 年 11 月から化学療法未治療で、切除不能な、染色体転座を有することが報告されている組織型の悪性軟部腫瘍（以下、「STS」）患者を対象とした第 III 相試験（以下、「ET-C-002-07 試験」）が実施された。しかしながら、2012 年 8 月に実施された中間解析の結果、第 2 段階に必要な患者数が多くなることから、ET-C-002-07 試験は中止された。米国では、米国 Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development 社 (現 Janssen Research and Development 社)

により、2011 年 5 月から化学療法既治療で、切除不能な脂肪肉腫及び平滑筋肉腫患者を対象とした第Ⅲ相試験（ET743-SAR-3007 試験）が実施され、当該試験を主要な試験成績として、2014 年 11 月に STS に関する本薬の承認申請が行われ、現在、審査中である。

なお、2015 年 5 月時点において、本薬は STS に関する効能・効果にて、77 の国又は地域で承認されている。

本邦においては、申請者により、化学療法既治療で、切除不能な、染色体転座を有することが報告されている組織型の STS 患者を対象とした第Ⅱ相試験（以下、「10045030 試験」）が実施された。

今般、10045030 試験成績を主要な試験成績として、本薬の承認申請が行われた。

なお、本薬は「染色体転座を伴う悪性軟部腫瘍」を予定される効能・効果として、2011 年 6 月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：（23 薬）第 245 号）。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬のトラベクテジンは、[] 社により、MF 登録番号 [] として原薬等登録原簿に登録されている。

1) 特性

原薬は白色の粉末であり、性状、融点、溶解性、吸湿性、pH、解離定数、分配係数及び旋光度について検討されている。

原薬の化学構造は、元素分析、赤外吸収スペクトル（以下、「IR」）、核磁気共鳴スペクトル（¹H-及び ¹³C-NMR）、紫外可視吸収スペクトル（以下、「UV/VIS」）、質量スペクトル及び単結晶 X 線構造解析により確認されている。

2) 製造方法

別添のとおりである。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR）、旋光度、純度試験（[]、[]、[]、重金属、[]、類縁物質（高速液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」））及び残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）、水分、強熱残分、[] 及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は下表のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール： 3 ロット	-20±5℃	—	ガラスバイアル [] [] [] + 乾燥剤 [] [] 付きの容器	[] カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ガラスバイアルに入れて []

[] で封をし、乾燥剤 []

[] 付きの容器に入れ、-20℃±5℃で保存するとき、[] カ月と設定され

た。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1バイアル中に原薬 0.25mg 又は 1mg を含有する凍結乾燥注射剤である。製剤には、精製白糖、リン酸二水素カリウム、リン酸及び水酸化カリウムが添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、及び表示・包装からなる工程により製造される。重要工程として、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXが設定され、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (UV/VIS)、pH、純度試験 (溶状及び類縁物質 (HPLC))、水分、エンドトキシン、製剤均一性 (質量偏差試験 (HPLC))、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法 (HPLC) が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は下表のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール：3ロット	5±3℃	—	ガラスバイアル +ゴム栓+フリップ オフキャップ	60 カ月
加速試験	実生産スケール：3ロット	25±2℃	60±5%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ガラスバイアルに入れてゴム栓 (ブチルゴム) 及びフリップオフキャップ (ポリプロピレン/アルミニウム) で封をし、5℃±3℃で保存するとき 60 カ月と設定された。

<審査の概略>

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) 薬理学的特性

トラベクテジン (以下、「本薬」) は、DNA の副溝部分に結合すること (Biochemistry 1996; 35: 13303-9 等) により、以下の薬理作用等を示すことが報告されている。

- ・ 転写と共役したヌクレオチド除去修復機構を阻害すること (Nat Med 2001; 7: 961-6 等) により、細胞死及び細胞周期停止を誘導した (Cell Prolif 2007; 40: 885-904)。
- ・ 細胞増殖に関与する遺伝子群の転写制御 (Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97: 6775-9 等)、サイトカインの産生抑制 (Cancer Res 2005; 65: 2964-71)、腫瘍関連マクロファージを含む単核食細胞のアポトーシス誘導 (Cancer Res 2010; 70: 2235-44、Cancer Cell 2013; 23: 249-62) 等の作用を示した。
- ・ 染色体転座陽性のヒト悪性軟部腫瘍 (以下、「STS」) において発現が認められている

FUS-CHOP 及び EWS-FL11 タンパクの DNA への結合を阻害することにより、当該タンパクの転写因子としての機能を阻害し、CHOP、NR0B1 等のがん関連遺伝子の発現を抑制した (Mol Cancer Ther 2009; 8: 449-57、Neoplasia 2011; 13: 145-53)。

- ・ ヒト粘液型脂肪肉腫組織において、脂肪分化に関与する転写因子発現を上昇させ、正常脂肪組織への分化を誘導した (Mol Cancer Ther 2009; 8: 449-57 等)。

2) STS 由来細胞株に対する作用

i) *in vitro* (報告書 13SA01)

16 種類のヒト STS 由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用が検討され、IC₅₀ 値は下表のとおりであった。染色体転座陽性及び陰性の細胞株 (陽性: 7 株、陰性: 9 株) の IC₅₀ 値の幾何平均値はそれぞれ 0.325 及び 0.837nmol/L であり、IC₅₀ 値の幾何平均値比 [95%信頼区間] は、0.388 [0.172, 0.875] であった。

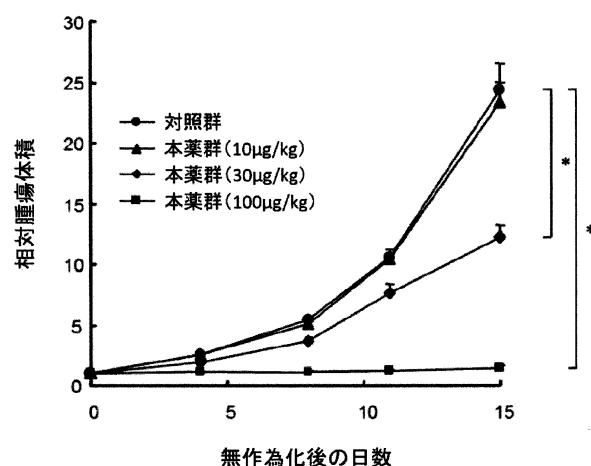
ヒト STS 由来細胞株に対する本薬の増殖抑制作用

染色体転座	細胞株名	組織型	IC ₅₀ 値 (nmol/L) [95%信頼区間]
陽性	SYO-1	滑膜肉腫	0.145 [0.131, 0.160]
	SK-ES-1	Ewing 肉腫	0.196 [0.179, 0.214]
	RD-ES	Ewing 肉腫	0.257 [0.184, 0.357]
	Aska-SS	滑膜肉腫	0.298 [0.259, 0.343]
	Yamato-SS	滑膜肉腫	0.403 [0.363, 0.448]
	SCCH-196	小円形細胞肉腫	0.642 [0.546, 0.754]
	SJCRH30	胞巣型横紋筋肉腫	0.683 [0.622, 0.750]
陰性	KYM-1	横紋筋肉腫	0.205 [0.195, 0.217]
	SW872	脂肪肉腫	0.380 [0.306, 0.471]
	Hs925.T	パジェット病様肉腫	0.457 [0.425, 0.491]
	SW982	滑膜肉腫	0.608 [0.497, 0.745]
	RD	横紋筋肉腫	0.867 [0.810, 0.927]
	SK-LMS-1	平滑筋肉腫	1.165 [1.070, 1.269]
	HT-1080	線維肉腫	1.688 [1.589, 1.794]
	RKN	平滑筋肉腫	1.929 [1.776, 2.094]
	SKN	平滑筋肉腫	2.846 [2.223, 3.644]

n=6

ii) *in vivo* (報告書 13TA01、13TA02、13TA03、13TA04、13TA05、13TA06)

ヒト滑膜肉腫由来 SYO-1 細胞株を皮下移植した胸腺欠損マウス (以下、「ヌードマウス」) を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後 9 日目 (腫瘍体積: 100~300mm³) に無作為化し、無作為化後 1、5 及び 9 日目に本薬 10、30 及び 100µg/kg が静脈内投与され、15 日目に腫瘍体積が算出された。その結果、対照群 (リン酸緩衝液) と比較して、30 及び 100µg/kg 群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制 ($p < 0.01$, Williams 検定) が認められた (下図)。



本薬の腫瘍増殖抑制作用

n=8、平均値±標準偏差（図では+のみ表記）、*：対照群に対して $p < 0.01$
 相対腫瘍体積 = （無作為化後 n 日目の腫瘍体積） / （無作為化日の腫瘍体積）

染色体転座陽性細胞株である SK-ES-1 及び SJCRH30 細胞株並びに染色体転座陰性細胞株である KHOS/NP、RD 及び SK-LMS-1 細胞株をそれぞれ皮下移植したヌードマウスを用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後 6 又は 10 日目（腫瘍体積：100～300mm³）に無作為化し、無作為化後 1、5 及び 9 日目に本薬 100µg/kg が静脈内投与され、15 日目に腫瘍体積が算出された。その結果、すべての細胞株において、対照群（リン酸緩衝液）と比較して、本薬群で統計学的に有意な腫瘍増殖抑制（ $p < 0.01$, Welch t 検定）が認められた（下表）。

本薬の腫瘍増殖抑制作用

染色体転座	細胞株名 (組織型)	群	相対腫瘍体積*1 (平均値±標準偏差)	腫瘍増殖抑制率*2 (%)
陽性	SK-ES-1 (Ewing 肉腫)	対照群	13.69±0.67	62.7
		本薬群	5.11±0.17	
	SJCRH30 (胞巣状横紋筋肉腫)	対照群	15.23±0.67	48.8
		本薬群	7.80±0.56	
陰性	KHOS/NP (骨肉腫)	対照群	19.85±0.58	73.6
		本薬群	5.24±0.56	
	RD (横紋筋肉腫)	対照群	9.52±0.44	56.0
		本薬群	4.19±0.26	
	SK-LMS-1 (平滑筋肉腫)	対照群	32.58±2.86	38.4
		本薬群	20.06±1.46	

n=8、*1：相対腫瘍体積 = （無作為化後 15 日目の腫瘍体積） / （無作為化日の腫瘍体積）

*2：腫瘍増殖抑制率 = [(対照群の相対腫瘍体積) - (本薬群の相対腫瘍体積)] / (対照群の相対腫瘍体積) × 100

(2) 副次的薬理試験 (Eur J Cancer 2002; 38: 1395-404 [参考資料])

ヒト骨髓細胞を用いて、造血前駆細胞に対する本薬の増殖抑制作用がコロニー形成アッセイ法により検討された。その結果、顆粒球マクロファージ系細胞 (CFU-GM)、赤芽球バースト形成細胞 (BFU-E)、巨核球コロニー形成細胞 (以下、「CFU-Meg」) 及び多能性前駆細胞 (CFU-Mix) における本薬 (24 時間処理) の IC₅₀ 値 (平均値±標準誤差) は、それぞれ 50±10、30±5、10±1 及び 40±15nmol/L であった。

他の造血前駆細胞と比較して CFU-Meg の本薬に対する感受性が高かったことから、本薬投与により血小板減少症が発現する可能性があり、血小板減少症について添付文書を用いて注意喚起を行う予定である、と申請者は説明している。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響 (報告書 ■■■)

ラット (雄 5 例/群) に本薬 12.5、25 及び 50µg/kg が単回静脈内投与され、一般状態及び行動に及ぼす本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与による影響は認められなかった。

2) 心血管系及び呼吸系に及ぼす影響

i) ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子カリウム電流に及ぼす影響 (報告書 ■■■ [非 GLP 試験、参考資料])

ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子 (以下、「hERG」) を導入したヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、hERG カリウム電流に及ぼす本薬の影響が検討された。その結果、0.01～3µmol/L の濃度範囲では本薬投与による影響は認められなかったものの、10µmol/L で約 10% の hERG カリウム電流の阻害を示した。

ii) 血圧、心電図等に及ぼす影響 (報告書 ■■■)

麻酔下のカンクイザル (雄 4 例/群) に本薬 90µg/kg を 1 時間かけて静脈内投与し、心拍数、心電図 (PR、QT 間隔等)、心拍出量、一回心拍出量、動脈血圧 (平均、収縮期及び拡張期) 並びに呼吸機能に及ぼす本薬の影響が検討された。その結果、本薬投与により動脈血圧 (平均、収縮期及び拡張期) の低下が認められた。

血圧低下について、麻酔下の動物において血圧が低下することが報告されている (J Auton Pharmacol 1986; 6: 9-14 等) ことから、麻酔に起因している可能性があり、本薬との因果関係を明確に判断することは困難である。しかしながら、上記の結果に加えて、海外の製造販売後調査においても、本薬投与により低血圧が認められたことから、低血圧について添付文書を用いて注意喚起を行う予定である、と申請者は説明している。

< 審査の概略 >

機構は、提出された資料及び以下の検討から、STS に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

本薬の作用機序及び有効性について

申請者は、STS に対する本薬の作用機序及び有効性について、以下のように説明している。

本薬は、DNA の副溝部分に結合し、ヌクレオチド除去修復機構を阻害すること等により細胞死及び細胞周期停止を誘導し (「< 提出された資料の概略 > (1) 1) 薬理学的特性」の項参照)、腫瘍の増殖を抑制すると考えられる。

また、本薬の作用機序、並びに非臨床試験において、本薬が染色体転座陽性及び陰性の複数の組織型のヒト STS 由来細胞株に対して増殖抑制作用を示したこと (「< 提出された資料の概略 > (1) 2) STS 由来細胞株に対する作用」の項参照) から、本薬は様々な組織型の STS に対して有効性を示すと期待できる。

さらに、本薬は、染色体転座により発現する融合タンパクの転写因子としての機能を阻害し、がん関連遺伝子の発現を抑制することが報告されていること (「< 提出された資料の概略 > (1) 1) 薬理学的特性」の項参照)、及び *in vitro* の検討において、染色体転座陰性細胞株と比較して染色体転座陽性細胞株に対して高い増殖抑制作用を示したこと (「< 提出された資料の概略 > (1) 2) i) *in vitro*」の項参照) から、染色体転座陰性の STS と比較して染色体転座陽性の STS に対して、本薬は高い有効性を示す可能性があると考えられる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、染色体転座の有無と本薬の有効性の関連について

ては、本薬の臨床使用時における有効性の予測や適切な患者選択といった観点から重要となる可能性があることから、今後も情報収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供することが望ましいと考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

薬物動態試験では、XXXXXXXXXXの本薬の他に、一部の薬物動態試験においてXXXXXXXXXX（以下、「XXXXXXXXXX」）本薬を用いて検討されている。薬物動態試験においては、特記しない限り、XXXXXXXXXXの本薬が用いられた。動物における本薬の薬物動態（以下、「PK」）は、マウス、ラット及びサルにおいて検討された。また、本薬の血漿タンパク結合、薬物代謝酵素、トランスポーター等に関する検討は、ヒト又は動物の生体試料を用いて行われた。

<提出された資料の概略>

(1) 吸収

1) 単回投与

雌雄マウスに本薬 200 μ g/kg を単回急速静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。本薬の PK に明確な性差は認められなかった。本薬の CL 及び V_z は、それぞれマウスの肝血流量（約 5.2~5.4 L/h/kg）の約 1/3 及び体液量（約 0.6 L/kg）の約 30 倍であった（Pharm Res 1993; 10: 1093-5、J Pharmacokinet Biopharm 1980; 8: 165-76、Am J Clin Nutr 1979; 32: 630-47、Am J Physiol Renal Physiol 2010; 299: F280-3）。 V_z を考慮すると、マウスにおいて本薬は組織及び血漿中に広く分布すると考えられる、と申請者は説明している。

本薬の PK パラメータ（雌雄マウス、単回急速静脈内投与）

性別	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h/kg)	V _z (L/kg)
雄	92.3	21.1	2.2	20.9
雌	140.2	20.3	1.5	13.4

測定時点ごとに異なるマウスから採血されたため、PK パラメータは各測定時点の血漿中本薬濃度の平均値に基づき算出、3 例/測定時点

雌雄ラットに本薬 50 μ g/kg を 3 又は 24 時間かけて単回静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。本薬の AUC_{0-t} は 3 時間かけて静脈内投与した際と 24 時間かけて静脈内投与した際で同程度であった。また、本薬の PK に明確な性差は認められなかった。

本薬の PK パラメータ（雌雄ラット、単回静脈内投与）

投与時間 (h)	性別	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)
3	雄	0.8	0.6	1.7
	雌	1.0	0.5	2.9
24	雄	0.1	23.2	2.8
	雌	0.2	22.9	3.7

測定時点ごとに異なるラットから採血されたため、PK パラメータは各測定時点の血漿中本薬濃度の平均値に基づき算出、2 例/測定時点

雌雄ラットにXXXXXXXXXX又はXXXXXXXXXXの本薬 50 μ g/kg を 3 時間かけて単回静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。本薬の C_{max} 及び AUC_{0-t} はXXXXXXXXXXとXXXXXXXXXXとの間で同程度であった。また、本薬の PK に明確な性差は認められなかった。

本薬の PK パラメータ (雌雄ラット、単回静脈内投与)

被験物質	性別	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h/kg)	V _{d,ss} (L/kg)
本薬 ()	雄	1.4	2.4	2.8	4.4	17.7	35.9
	雌	0.9	1.9	—	—	—	—
本薬 ()	雄	1.1	2.4	2.7	2.8	18.6	20.4
	雌	1.1	2.2	—	—	—	—

測定時点ごとに異なるラットから採血されたため、PK パラメータは各測定時点の血漿中本薬濃度の平均値に基づき算出、2 例/測定時点、—：算出せず

2) 反復投与

雌雄ラットに本薬 2.5～75μg/kg を 3 週間間隔で 3 回、3 時間かけて静脈内投与し、初回及び 3 回目投与後の血漿中本薬濃度が検討された (下表)。いずれの用量及び投与回数においても本薬の PK に明確な性差は認められなかった。また、反復投与に伴う本薬の顕著な蓄積は認められなかった。

本薬の PK パラメータ (雌雄ラット、反復静脈内投与)

投与回	性別	投与量 (μg/kg)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)
1	雄	10	0.9	3.2	0.9
		25	0.8	2.7	2.2
		50	1.6	0.7	4.8
		75	2.0	2.7	6.0
	雌	2.5	0.2	3.2	—
		10	0.5	3.0	0.6
		25	0.5	2.5	1.2
		50	1.3	2.5	3.3
3	雄	10	0.4	2.7	0.6
		25	1.3	3.2	2.2
		50	1.9	0.7	7.4
	雌	10	0.3	2.6	0.7
		25	1.0	3.1	2.2
		50	1.3	3.1	8.6

測定時点ごとに異なるラットから採血されたため、PK パラメータは各測定時点の血漿中本薬濃度の平均値に基づき算出、2 例/測定時点、—：算出せず

雌雄サルに①本薬 25、50 及び 75μg/kg を 3 週間間隔で 3 回、3 時間かけて静脈内投与した後、本薬 120、75 及び 100μg/kg をそれぞれ投与 4 回目に 3 時間かけて静脈内投与、並びに②本薬 75μg/kg を 3 週間間隔で 3 回、24 時間かけて静脈内投与した後、本薬 100μg/kg を投与 4 回目に 24 時間かけて静脈内投与し、血漿中本薬濃度が検討された (下表)。いずれの用量及び投与回数においても本薬の PK に明確な性差は認められなかった。本薬の CL 及び V_{d,ss} は、それぞれサルの肝血流量 (約 2.6～3.1L/h/kg) の約 1/2 及び体液量 (約 0.7L/kg) の約 120～780 倍であった (Pharm Res 1993; 10: 1093-5、J Pharmacokinet Biopharm 1980; 8: 165-76、Am J Clin Nutr 1979; 32: 630-47)。V_{d,ss} を考慮すると、サルにおいて本薬は組織及び血漿中に広く分布すると考えられる、と申請者は説明している。

本薬の PK パラメータ (雌雄サル、反復静脈内投与)

投与時間 (h)	投与回	性別	投与量 ($\mu\text{g/kg}$)	$C_{\max}$ (ng/mL)	AUC_{inf} ($\text{ng} \cdot \text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h/kg)	$V_{d,ss}$ (L/kg)
3	1	雄	25	0.8	7.79	41	3.2	142
			50	2.8	22.7	77	2.2	161
			75	3.2	30.3	74	2.5	176
		雌	25	0.8	10.9	81	2.3	197
			50	6.8	28.2	77	1.8	80.7
			75	2.6	26.9	96	2.8	287
	3	雄	25	0.8	6.80^{*3}	48	3.7	193
			50	5.3	—	173	—	—
			75	1.7	24.3	63	3.1	230
		雌	25	1.0	11.3	83	2.2	200
			50	2.9	—	229	—	—
			75	1.4	27.1^{*3}	231	2.8	534
	4 ^{*1}	雄	75	3.7	34.9	92	2.2	212
			100	—	—	62	—	—
			120	4.3	—	—	—	—
		雌	75	5.1	33.5	99	2.2	171
			100	5.6	—	—	—	—
			120	5.7	84.0	137	1.4	219
24	1	雄	75	1.8	51.6	109	1.5	106
		雌	75	1.0	—	—	—	—
	3	雄	75	1.8	—	—	—	—
		雌	75	1.7	—	—	—	—
	4 ^{*2}	雄	100	0.8	30.5	81	3.3	292
		雌	100	1.2	49.7	74	2.0	167

測定時点ごとに異なるサルから採血されたため、PK パラメータは各測定時点の血漿中本薬濃度の個別値に基づき算出、1 例/測定時点、—：算出せず、*1：投与 1～3 回までは本薬 25、50 及び 75 $\mu\text{g/kg}$ を 3 週間間隔、3 時間かけて静脈内投与し、4 回目の投与で投与量をそれぞれ 120、75 及び 100 $\mu\text{g/kg}$ に増量、*2：投与 1～3 回までは本薬 75 $\mu\text{g/kg}$ を 3 週間間隔で 3 回、24 時間かけて静脈内投与、*3： AUC_{0-t} からの推定値

(2) 分布

1) 組織分布

雄性アルビノラットに ^{14}C 標識した本薬 (以下、「 ^{14}C 標識体」) 61 $\mu\text{g/kg}$ を単回急速静脈内投与し、放射能の組織分布が検討された。放射能は広範な組織に分布し、放射能濃度は、ほとんどの組織では投与 7 分後に最大となった一方で、胸腺、下垂体及びリンパ節では、投与 48 時間後に最大となった。放射能の $AUC_{0-24\text{h}}$ が、血漿中 (10.8 $\text{ng Eq} \cdot \text{h/mL}$) と比較して高値を示した主な組織は、脾臓、甲状腺、肺、副腎及びリンパ節 (放射能の組織/血漿中 $AUC_{0-24\text{h}}$ 比はそれぞれ 656、598、494、416 及び 358、以下、同様) であった。一方、他の組織と比較して、眼球、腎周囲の脂肪組織、精巣及び脳 (それぞれ 31.8、27.8、4.4 及び 0.2*) の放射能の $AUC_{0-24\text{h}}$ は低値を示した。投与 24 時間後の血漿中放射能濃度は、投与直後の血漿中放射能濃度の約 3% まで低下した。また、投与 96 時間後において、胸腺では放射能の最高濃度の 85%、胸腺以外の組織では 10～64% の放射能濃度が検出された。

*：投与 7 分後の放射能の組織/血漿中 $AUC_{0-24\text{h}}$ 比

ヒト乳癌由来 MCF7 細胞株を雌性ヌードマウスに皮下移植し、増殖した腫瘍を乳腺に移植した雌性ヌードマウスに ^{14}C 標識体 200 $\mu\text{g/kg}$ を単回急速静脈内投与し、血漿、乳腺、乳腺に移植した腫瘍、肝臓、筋肉及び大腿骨について、放射能の組織分布が検討された。検討されたすべての組織において、放射能濃度は投与 1 時間後に最大となった。放射能の $AUC_{0-96\text{h}}$ が、血漿中 (143 $\text{ng Eq} \cdot \text{h/mL}$) と比較して、最も高値を示したのは肝臓 (放射能の

組織/血漿中 AUC_{0-96h} 比は 52、以下、同様)であり、次いで乳腺、乳腺に移植した腫瘍、大腿骨及び筋肉 (それぞれ 29、24、15 及び 7) であった。

野生型の雄性アルビノマウス (以下、「野生型マウス」) 並びに *mdr1a* 及び *mdr1b* 遺伝子を欠損させた雄性アルビノマウス (以下、「*mdr1a/1b* (-/-) マウス」) に ¹⁴C 標識体 150µg/kg を単回急速静脈内投与し、放射能の組織分布に及ぼす P-糖タンパク (以下、「P-gp」) の影響が検討された。その結果、*mdr1a/1b* (-/-) マウスの脳及び精巣における放射能の組織/血漿中 AUC_{0-96h} 比 (それぞれ 5.9 及び 4.0) は、野生型マウス (それぞれ 0.51 及び 2.2) と比較して、それぞれ約 11.6 及び 1.8 倍であったことから、本薬及び代謝物の組織分布に P-gp が関与すると考えられる、と申請者は説明している。

2) 血漿タンパク結合及び血球移行性

本薬 (130nmol/L、ヒトのみ 13 及び 130nmol/L) を雌雄マウス、雌雄ラット、雌性ウサギ、雄性イヌ、雄性サル及びヒト (男性) の血漿と 37℃で 4 時間インキュベートし、平衡透析法により本薬の血漿タンパク結合が検討された。その結果、本薬の血漿タンパク結合率は、雄性及び雌性マウスにおいてそれぞれ 98.9 及び 98.8%、雄性及び雌性ラットにおいてそれぞれ 95.3 及び 94.9%、雌性ウサギ、雄性イヌ及び雄性サルにおいてそれぞれ 90.0、99.0 及び 94.4%であった。本薬 13 及び 130nmol/L におけるヒト (男性) の血漿タンパク結合率は、それぞれ 97.8 及び 97.3%であり、本薬の濃度に依存しなかった。また、生理学的濃度に相当するヒト血清アルブミン及び α1-酸性糖タンパク (分子薬物動態学 第 1 版 (株式会社南山堂、2008 年)) と本薬 13nmol/L の結合率について、アルブミン 43g/L では 86.0%、α1-酸性糖タンパク 500 及び 1,000mg/L ではそれぞれ 90.1 及び 96.7%であった。

本薬 (4nmol/L) 並びにバルプロ酸ナトリウム (7~700µmol/L)、セフトジジム水和物 (10~1,000µmol/L)、クロキサシリンナトリウム水和物 (2.5~250µmol/L)、ジアゼパム (10~1,000nmol/L)、エリスロマイシン (1.5~150µmol/L)、ワルファリンカリウム (0.25~25µmol/L)、タモキシフェン (10~1,000nmol/L)、ジギトキシン (1~100nmol/L)、オンダンセトロン塩酸塩水和物 (10~1,000nmol/L)、パラセタモール (10~1,000µmol/L)、ジクロフェナクナトリウム (0.1~10µmol/L)、アセチルサリチル酸 (10~1,000µmol/L)、プロプラノロール塩酸塩 (50~5,000nmol/L) 及びフェニトインナトリウム (以下、「フェニトイン」) (4~400µmol/L) をヒトの血漿と 37℃で 1 時間インキュベートし、限外濾過法により本薬の血漿タンパク結合が検討された。その結果、血漿タンパク結合率について、本薬単独の場合には 94.4%であった。また、本薬とフェニトイン (400µmol/L) をインキュベートした場合には 92.9%であり、血漿タンパク結合率が低下した一方、本薬とフェニトイン以外の薬剤をインキュベートした場合には、本薬単独の場合と比較して血漿タンパク結合率に明確な差異は認められなかった。

本薬はヒトで主に肝代謝により消失すること (「4. (ii) <提出された資料の概略> (2) 3) 海外第 I 相試験」の項参照) 等を考慮すると、臨床使用時において、本薬の血漿タンパク結合率の変動は血中遊離型本薬濃度に影響を及ぼさないと考えられることから、本薬とフェニトインが血漿タンパク結合を介した薬物動態学的相互作用を発現する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

本薬 130nmol/L を雌雄マウス、雌雄ラット、雌性ウサギ、雄性イヌ及びヒト (男性) の全血と 37℃で 30 分間インキュベートし、本薬の血球移行性が検討された。その結果、血液/血漿中濃度比は、雄性及び雌性マウスにおいてそれぞれ 0.73 及び 0.69、雄性及び雌性ラットにおいてそれぞれ 1.51 及び 1.46、雌性ウサギ、雄性イヌ及びヒト (男性) においてそれぞれ 1.5、0.69 及び 0.89 であったことから、本薬が血球に一部移行することが示唆された、と申請者は説明している。

3) 胎盤通過性及び胎児移行性

妊娠 18 日目のラットに ^{14}C 標識体 $61\mu\text{g/kg}$ を単回急速静脈内投与し、母動物及び胎児における放射能の組織分布が検討された。投与 8 及び 24 時間後における母動物の血液中には放射能が検出されなかった一方、胎児中の放射能濃度はそれぞれ 2.4 及び 2.5ng Eq./mL であった。また、放射能の分布が検討された胎児の組織において、血液、脳、心臓及び腎臓ではすべての測定時間で放射能が検出されなかった一方、投与 8 及び 24 時間後における放射能濃度は、肺でそれぞれ 3.8 及び 3.2ng Eq./mL 、肝臓でそれぞれ 6.2 及び 7.0ng Eq./mL であった。

以上より、本薬及び代謝物が胎盤を通過することが示唆された、と申請者は説明している。

(3) 代謝

1) *in vitro* 代謝

^{14}C 標識体 $5\mu\text{mol/L}$ をヒト（男性）及び雄性サルの肝臓ホモジネートを遠心分離して得られた上清と 37°C で 120 分間インキュベートし、本薬の代謝物の生成が検討された。その結果、ヒト及びサルのいずれにおいても、本薬の代謝物として、ET-729（*N*-脱メチル体）、16c（*O*-脱メチル体）、8a（カルボン酸体）、16e（一酸化されたカルボン酸体）、11a（一酸化体）、16b（二酸化体）、9（脂肪族開環体）、4b 及び 6a（一酸化された脱メチル体）、並びに 4a、8c、16d 及び 6b（二酸化された脱メチル体）が検出された。

^{14}C 標識体（雄性マウス、雌性ラット及び雄性サル： $0.03\sim 300\text{nmol/L}$ 及び $2\mu\text{mol/L}$ 、並びに雄性ラット及びヒト（男女）： $1\sim 100\text{nmol/L}$ 及び $2\mu\text{mol/L}$ ）を雄性マウス、雌雄ラット、雄性サル及びヒト（男女）肝細胞と 37°C で 8 又は 24 時間インキュベートし、本薬の代謝物の生成が検討された。その結果、雄性マウス、雄性サル及びヒト（男女）において ET-729 及び ET-759A（カルボニル誘導体及び本薬の分解生成物）が検出された一方で、雌雄ラットにおいては ET-729 のみが検出された。

^{14}C 標識体 $5\mu\text{mol/L}$ をアラメチシンの存在下で、ウリジン二リン酸-グルクロン酸を添加したヒト及びサルの肝ミクロソームと 37°C で 120 分間インキュベートした結果、本薬のグルクロン酸抱合体は検出されなかった。

本薬 13nmol/L をシトクロム P450（以下、「CYP」）分子種（1A2、2A6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A）に対するそれぞれの阻害剤及び CYP 分子種（1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4）に対するそれぞれの抗体の存在下で、ヒトの肝ミクロソームと 37°C で 20 分間インキュベートした。その結果、本薬の残存率（インキュベート開始時点の本薬濃度に対する 20 分後の本薬濃度の%、以下、同様）について、ケトコナゾール及びトロレアンドマイシン（CYP3A 阻害剤）で処置した場合にはそれぞれ 82.3 及び 85.0%であった一方、その他の CYP 分子種に対する阻害剤で処置した場合には 10%未満であった。また、CYP3A4 に対する抗体で処置した場合には 73.9%であった一方、その他の CYP 分子種に対する抗体で処置した場合には 20%未満であった。

以上より、本薬の代謝には、主に CYP3A4 が関与すると考えられる、と申請者は説明している。

2) *in vivo* 代謝

ラットにおいて、本薬及び代謝物は主に胆汁を介して糞中に排泄されること（「(4) 1) 尿、糞及び胆汁中排泄」の項参照）から、胆管カニューレを施した雌雄ラットに ^{14}C 標識体 $80\mu\text{g/kg}$ を単回急速静脈内投与し、本薬の胆汁中代謝物を検討した結果、雌雄ともに主に ET-729 が検出された。

胆管カニューレを施した雌雄ラットに本薬 $250\mu\text{g/kg}$ を単回静脈内投与し、投与 2 時間後

の胆汁中代謝物を検討した結果、雌雄ともに胆汁中の未変化体及び ET-729 の排泄率はいずれも総投与量の 2%未満であった。また、雌性ラットの ET-729 の胆汁中排泄率（総投与量の 1.1%）は、雄性ラット（総投与量の 0.2%）と比較して高値を示した（Clin Cancer Res 2002; 8: 2952-62）。当該理由として、ラットにおける本薬の代謝には CYP2C 及び 3A が関与すると考えられ（Clin Cancer Res 2002; 8: 2952-62）、当該 CYP 分子種の発現量及び代謝活性が雌性ラットと比較して雄性ラットで高いこと（J Vet Med Sci 2010; 72: 471-9）が考えられる、と申請者は説明している。

（4）排泄

1) 尿、糞及び胆汁中排泄

雌雄ラットに ^{14}C 標識体 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回急速静脈内投与し、放射能の尿及び糞中排泄率（投与量に対する%）が検討された。投与 168 時間後までの放射能の総回収率は雄で 90.8%、雌で 93.0%であり、尿及び糞中排泄率は、それぞれ雄で 2.0 及び 71.0%、雌で 4.8 及び 43.4%であった。また、胆管カニューレを施した雌雄ラットに ^{14}C 標識体 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回急速静脈内投与し、放射能の胆汁中排泄率（投与量に対する%）が検討された。投与後 48 時間までの胆汁中排泄率は、雄及び雌でそれぞれ 38.6～48.8 及び 15.7～24.3%であった。雄と比較して雌で胆汁及び糞中排泄率が低値を示した理由について、雌性ラットで多く生成する ET-729（「(3) 2) *in vivo* 代謝」の項参照）に由来する肝毒性（「(iii) <提出された資料の概略> (1) 単回投与毒性試験」及び「(iii) <提出された資料の概略> (2) 反復投与毒性試験」の項参照）に起因した胆汁排泄の遅延が考えられる、と申請者は説明している。

以上より、ラットにおいて、本薬及び代謝物は主に胆汁を介して糞中に排泄され则认为られる、と申請者は説明している。

野生型マウス及び *mdr1a/1b* (-/-) マウスに ^{14}C 標識体 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回急速静脈内投与し、放射能の尿及び糞中排泄率（投与量に対する%）に及ぼす P-gp の影響が検討された。投与 96 時間後までの放射能の尿及び糞中排泄率は、野生型マウスでそれぞれ 2.3 及び 70.6%、*mdr1a/1b* (-/-) マウスでそれぞれ 2.2 及び 75.4%であり、野生型マウスと *mdr1a/1b* (-/-) マウスとの間で尿及び糞中排泄率に明確な差異は認められなかった。

以上より、本薬及び代謝物の排泄において P-gp の寄与は小さいと認められる、と申請者は説明している。

2) 腸肝循環

海外第 I 相試験（ET-A-013-01 試験）（「4. (ii) <提出された資料の概略> (2) 3) 海外第 I 相試験」の項参照）において、 ^{14}C 標識体の投与後 120 時間までに採取されたヒト糞抽出試料を β -グルクロニダーゼ処置した結果、 β -グルクロニダーゼ未処置の場合と比較して本薬の未変化体の放射能に明確な変化は認められなかった。なお、本薬の代謝物が腸肝循環する可能性については不明である。

以上より、本薬がグルクロン酸抱合体を介して腸肝循環する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

3) 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄に関する検討は行われていない。本薬の乳汁中排泄は不明であることから、本薬の投与期間中は授乳を避ける必要がある旨について添付文書を用いて注意喚起を行う予定である、と申請者は説明している。

（5）薬物動態学的相互作用

1) *in vitro* 酵素阻害

CYP 分子種（1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A）の基質を本薬（0.01

～5 μ mol/L) 存在下で、ヒト肝ミクロソームと 37℃で 10～30 分間インキュベートし、CYP 分子種に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、本薬は CYP3A の基質 (ミダゾラム) の代謝に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値は 1.5 μ mol/L (K_i 値 : 0.75 μ mol/L) であった。一方、CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 2E1 の基質の代謝に対する本薬の IC₅₀ 値は 5 μ mol/L 以上であった。なお、検討されたいずれの CYP 分子種に対しても、本薬は時間依存的な阻害作用を示さなかった。

日本人 STS 患者に本薬 1.2mg/m² を 24 時間かけて静脈内投与した際の C_{max} は 2.2nmol/L (1.7ng/mL) であること (「4. (ii) <提出された資料の概略> (1) 2) 国内第Ⅱ相試験」の項参照) を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP 分子種の阻害を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

2) *in vitro* 酵素誘導

ヒト肝細胞を本薬 (1、5 及び 10nmol/L) で 50 時間処置し、CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 及び 3A5 の mRNA 発現量が検討された。その結果、本薬 1、5 及び 10nmol/L で処置した場合に、CYP1A1 の mRNA 発現量がそれぞれ対照群の 1.1、2.2 及び 4.9 倍に増加した。一方で、検討されたその他の CYP 分子種について、本薬処置による mRNA 発現量の明確な増加は認められなかった。

日本人 STS 患者に本薬 1.2mg/m² を 24 時間かけて静脈内投与した際の C_{max} (非結合型濃度) は 0.06nmol/L (0.05ng/mL) であること (「(2) 2) 血漿タンパク結合及び血球移行性」及び「4. (ii) <提出された資料の概略> (1) 2) 国内第Ⅱ相試験」の項参照) を考慮すると、臨床使用時において、本薬による CYP 分子種の誘導を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

3) トランスポーター

申請者は、以下の試験成績を基に、本薬は P-gp の基質であることが示された、と説明している。

- ヒト及びマウスの P-gp を発現させたブタ腎臓由来 LLC-PK1 細胞株を用いて、P-gp を介した ¹⁴C 標識体 (218nmol/L) の輸送が検討された。その結果、頂側膜側から側底膜側に輸送される ¹⁴C 標識体の割合 (投与量に対する%) に対する側底膜側から頂側膜側に輸送される ¹⁴C 標識体の割合 (投与量に対する%) の比は、LLC-PK1 細胞株、並びにヒト及びマウスの P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞株において、それぞれ約 2.2、4.4 及び 8.0 であり、LY335979 (P-gp 阻害剤) 存在下では、それぞれ約 0.8、1.0 及び 1.0 であった。また、¹⁴C 標識体の細胞内放射能量は、LLC-PK1 細胞株、並びにヒト及びマウスの P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞株において、それぞれ約 0.051、0.015 及び 0.01ng/ μ g protein であり、LY335979 存在下では、非存在下と比較してそれぞれ約 1.7、6.4 及び 8.2 倍に増加した (Invest New Drugs 2006; 25: 1-7)。
- mdr1a/1b* (-/-) マウスの脳及び精巣における放射能の組織/血漿中 AUC_{0-96h} 比 (それぞれ 5.9 及び 4.0) は、野生型マウス (それぞれ 0.51 及び 2.2) と比較して、それぞれ約 11.6 及び 1.8 倍であった (「(2) 1) 組織分布」の項参照)。

また、申請者は、以下の点等を考慮すると、本薬と P-gp 阻害剤を併用した際に薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える、と説明している。

- 本薬は静脈内投与されることから、消化管に発現する P-gp が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考えること。
- 固形癌患者に ¹⁴C 標識体を静脈内投与した際の、放射能の尿中排泄率は総投与量の 5.8%であり、そのうち未変化体の割合は 1%未満であったこと (「4. (ii) <提出された資料の概略> (2) 3) 海外第Ⅰ相試験」の項参照) から、尿細管分泌に関与する P-gp の阻害が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考えること。

- 国内第Ⅰ相試験（10045020 試験）及び国内第Ⅱ相試験（10045030 試験）において、本薬とクラリスロマイシン（P-gp 阻害剤）との併用例が 1 例確認されたものの、当該症例において有害事象は認められなかったこと。

さらに、申請者は、下記の検討結果に加え、日本人 STS 患者に本薬 1.2mg/m² を 24 時間かけて静脈内投与した際の C_{max}（非結合型濃度）は 0.06nmol/L（0.05ng/mL）であること（「(2) 2) 血漿タンパク結合及び血球移行性」及び「4. (ii) <提出された資料の概略> (1) 2) 国内第Ⅱ相試験」の項参照）を考慮すると、臨床使用時において、本薬による P-gp、BCRP、ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド（以下、「OATP」）1B1 及び 1B3、有機アニオントランスポーター（以下、「OAT」）1、並びに有機カチオントランスポーター（以下、「OCT」）2 の阻害を介した薬物動態学的相互作用を発現する可能性は低いと考える、と説明している。

- ヒト P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞株、ヒト BCRP を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞株、OATP1B1 及び 1B3、OAT1、並びに OCT2 をそれぞれ発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、各トランスポーターを介した基質の輸送に対する本薬（30nmol/L）の阻害作用が検討された。なお、P-gp の基質として ³H 標識したベラパミル塩酸塩（0.2μmol/L）、BCRP の基質として ³H 標識したプラゾシン塩酸塩（7nmol/L）、OATP1B1 の基質として ³H 標識した硫酸エストロン（12nmol/L）、OATP1B3 の基質として ³H 標識したコレシストキニン-8（7nmol/L）、OAT1 の基質として ¹⁴C 標識した *p*-アミノ馬尿酸（2μmol/L）、OCT2 の基質として ¹⁴C 標識したテトラエチルアンモニウム（1μmol/L）が用いられた。その結果、本薬は P-gp、BCRP、OATP1B1 及び 1B3、OAT1、並びに OCT2 に対して明確な阻害作用を示さなかった。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本薬の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的相互作用に関する申請者の説明は受入れ可能と判断した。

組織分布について

申請者は、本薬の組織分布について、雄性アルビノラットを用いて検討されており（「<提出された資料の概略> (2) 1) 組織分布」の項参照）、有色動物を用いた検討を行っていないことから、本薬及び代謝物のメラニン含有組織への蓄積性については不明である旨を説明している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬のメラニン含有組織への分布に関する検討は行われておらず、本薬のメラニン親和性については不明である。また、国内臨床試験で検討された患者数が限られていることから、メラニン含有組織における本薬の安全性を評価することには限界があると考えられる。したがって、メラニン含有組織への分布に関連すると考えられる有害事象については引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

毒性試験においては、XXXXXXXXXX の本薬及び XXXXXXXXXX の本薬が用いられた。両被験物質間にはトキシコキネティクス（以下、「TK」）パラメータの差は認められないこと及び一般毒性に関して毒性の質及び程度に明確な差異は認められなかったことから、製剤中に含有される XXXXXXXXXX の本薬投与時の安全性評価をする上で、XXXXXXXXXX の本薬を用いた毒性試験も有用であると判断された。

<提出された資料の概略>

(1) 単回投与毒性試験

1) マウス単回急速投与毒性試験

MF1 マウス（雄 15～30 例/群）に [] の本薬 0（溶媒対照：生理食塩水）、100、150 及び 200µg/kg が単回急速静脈内投与され、投与 14、42 又は 56 日後に剖検された。

150µg/kg 群で 2/15 例が瀕死状態のため投与 22 又は 30 日後に切迫屠殺され、200µg/kg 群で投与翌日に 2/30 例が死亡し、8/30 例が瀕死状態のため投与 1～10 日後に切迫屠殺された。切迫屠殺又は死亡例において、骨髓細胞の減少、肝臓のうっ血及び凝固壊死、消化管の様々な部位の壊死、胸腺重量の減少、リンパ節及び脾臓におけるリンパ球壊死等が認められた。生存例において、100µg/kg 以上の群で尾（投与部位）の病変、ヘマトクリット値、平均赤血球容積（以下、「MCV」）及び血小板数の減少並びに平均赤血球ヘモグロビン濃度（以下、「MCHC」）の増加が認められた。200µg/kg 群で投与 14 日後の剖検で損傷の修復を示す有糸分裂像の増加、心筋壊死及び髄外造血が認められたが、投与 56 日後には心臓の所見は認められず、髄外造血は回復した。

以上より、概略の致死量は 100～150µg/kg と判断された。

2) ラット単回急速投与毒性試験

Fischer 344 ラット（雌雄各 10 例/群）に [] の本薬 0（溶媒対照：0.05mol/L リン酸カリウム溶液、pH4.0）、9、75 及び 90µg/kg が単回急速静脈内投与され、投与 8 又は 29 日後に剖検された。

75 及び 90µg/kg 群の雌 5 例/群が投与後 26 日以内に死亡又は瀕死により切迫屠殺された。

75µg/kg 以上の群で体重低値、赤血球数減少、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の減少、MCV 及び有核赤血球数の増加、白血球数減少、並びにアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）、総ビリルビン及び直接ビリルビンの増加が認められた。病理組織学的検査において、75µg/kg 以上の群で骨髓細胞の減少、結腸の炎症、腺拡張及び上皮過形成、肝臓の壊死及び炎症、胆管炎、腸間膜リンパ節及び脾臓の細胞減少、胸腺の萎縮等が認められた。

以上より、概略の致死量は雄で 90µg/kg 超、雌で 9～75µg/kg と判断された。

3) ラット単回 3 時間持続投与毒性試験（参考資料：非 GLP 試験）

SD ラット（雌 3 例/群）に [] の本薬（添加剤として [] を用いた製剤）50 及び 100µg/kg、SD ラット（雄 3 例/群）に [] の本薬 75 及び 100µg/kg が 3 時間かけて静脈内投与され、投与 14 日後に剖検された。なお、本試験に用いた本薬には不純物 A* が [] %含有されていた。

100µg/kg 群で全例が投与 4～7 日後に死亡又は切迫屠殺され、これらの個体において、脱水、肝臓及び副腎の腫脹、大腸の血様内容物、小腸壁の菲薄化、肝臓の類洞細胞の腫脹及び赤血球貪食、多巣性の肝細胞変性、腸管上皮の萎縮及び潰瘍等が認められ、主な死因は消化管障害と判断された。

50µg/kg 群（雌）で投与 4 日後に網状赤血球数、白血球数、好酸球数、単球数、リンパ球数及び好中球数の減少、クレアチニン及び血中尿素窒素（以下、「BUN」）の減少、総ビリルビン、トリグリセリド、アルカリホスファターゼ（以下、「ALP」）、AST、ALT 及びコレステロールの増加、投与 14 日後にヘマトクリット値、ヘモグロビン量、好酸球数及び血小板数の減少、MCV、平均赤血球ヘモグロビン量（以下、「MCH」）及び網状赤血球数の増加、BUN、総ビリルビン、トリグリセリド、ALP、AST、ALT 及びコレステロールの増加が認められ、これらの変化は 75µg/kg 群（雄）と比較して顕著であった。また、病理組織学的検査において、肝臓の限局性壊死が認められた。

75µg/kg 群（雄）で投与 4 日後に網状赤血球数、単球数及び好酸球数の減少、総タンパ

ク、クレアチニン及びアルブミンの減少、ALP の増加、投与 14 日後に網状赤血球数、MCV 及び MCH の増加、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、赤血球数、好酸球数及び血小板数の減少、総ビリルビン、トリグリセリド、ALP、AST 及び ALT の増加並びに BUN の減少が認められた。また、病理組織学的検査で肝臓の限局性壊死が認められた。

以上より、本試験における最大耐量（以下、「MTD」）は雄で 75µg/kg、雌で 50µg/kg、及び概略の致死量は雄で 75～100µg/kg、雌で 50～100µg/kg と判断された。

4) ラット単回 3 又は 24 時間持続投与毒性試験

SD ラット（雌雄各 10 例/群）に [] の本薬（添加剤として [] を用いた製剤）0（溶媒対照：生理食塩水）及び 50µg/kg が 3 又は 24 時間かけて静脈内投与され、投与 3 日又は 3 週間後に剖検された。なお、本試験に用いた本薬には不純物 A* が [] % 含有されていた。

50µg/kg 群でヘマトクリット値、血小板数及び白血球数の減少、骨髓細胞の減少、ALT、AST 及び ALP の増加、肝細胞壊死、急性胆管炎及び胆管過形成、血管壁の壊死を伴う投与部位の局所刺激性、脾臓の腫脹、並びに脾臓細胞の壊死が認められた。投与 3 週間後には骨髓細胞の減少は回復性が示されたが、肝臓の変化は回復性が認められなかった。また、投与 3 週間後には腎皮質尿細管の空胞化、脾臓細胞の細胞質内チモゲン顆粒の増加、及び脾臓の過形成が認められた。

肝毒性は雄と比較して雌で強く認められ、また、3 時間かけて静脈内投与した群では 24 時間かけて静脈内投与した群と比較して、主に骨髓への影響に関連した毒性が若干強く認められた。24 時間かけて静脈内投与した場合の本薬の C_{max} （雄 0.131ng/mL、雌 0.188ng/mL）と比較して、3 時間かけて静脈内投与した場合の本薬の C_{max} （雄 0.804ng/mL、雌 0.994ng/mL）が 5 倍以上の値であったことから、 C_{max} の増加により毒性が増強した可能性があると考えられている。

以上より、本試験における MTD は 50µg/kg、及び概略の致死量は雌雄とも 50µg/kg 超と判断された。

5) イヌ単回急速投与毒性試験

ビーグル犬（雌雄各 2 例/群）に [] の本薬 0（溶媒対照：0.05mol/L リン酸カリウム溶液、pH4.0）、10、27 及び 35µg/kg が急速静脈内投与され、投与 8 又は 29 日後に剖検された。死亡例は認められなかった。

27µg/kg 以上の群で摂餌量減少、体重減少、体重増加抑制、白血球数、赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、網状赤血球、血小板数及び分葉核好中球数の減少、ALP、ALT 及び AST の増加、肝臓の急性胆管炎、胆管過形成、慢性胆管炎、骨髓細胞の減少、脾臓におけるアポトーシス増加並びに脾臓細胞萎縮が認められた。投与 29 日後に、肝臓及び胆嚢の所見を除くいずれの所見も回復性が認められた。

以上より、本試験における MTD は 27µg/kg、及び概略の致死量は雌雄とも 35µg/kg 超と判断された。

(2) 反復投与毒性試験

1) マウス 5 日間反復投与毒性試験

CD₂F₁ マウス（雌雄各 10 例/群）に [] の本薬 0（溶媒対照：0.05mol/L リン酸カリウム溶液、pH4.0）、40、60 及び 80µg/kg が 1 日 1 回 5 日間急速静脈内投与され、初回投与から 8 又は 22 日後に剖検された。

投与 2～4 日後に 40µg/kg 群の 1/20 例、60µg/kg 群の 2/20 例及び 80µg/kg 群の 2/20 例、合計 5 例が死亡し、死亡例では骨髓の細胞減少が認められた。

40µg/kg 以上の群で投与直後に呼吸困難、運動失調、衰弱、痙攣等が認められた。40µg/kg 以上の群で赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、網状赤血球数及び絶対好中球

数の減少、60 μ g/kg 以上の群で絶対分葉核好中球数の減少、80 μ g/kg 群で骨髓の赤芽球系、骨髓球系細胞及び巨核球の顕著な減少並びに脾臓及び肝臓の髓外造血細胞数の減少が認められた。投与 22 日後には、血液学的検査項目の変化は正常又は対照群より高値となり、また、80 μ g/kg 群で骨髓過形成及び脾臓の髓外造血細胞の過形成が認められ、病理組織学的変化の回復性が認められた。

以上より、本試験における MTD は求められず、無毒性量は 40 μ g/kg/日未満と判断された。

2) ラット 3 サイクル反復投与毒性試験 (3 週間ごと 1 回投与)

SD ラット (雌 10 例/群) に XXXXXXXXXX の本薬 0 (溶媒対照：生理食塩水)、2.5、10、25 及び 50 μ g/kg が、SD ラット (雄 10 例/群) に本薬 0 (溶媒対照)、10、25、50 及び 75 μ g/kg が 3 週間ごとに 1 回を 1 サイクルとして、計 3 サイクル、3 時間かけて静脈内投与され、最終投与から 3 又は 21 日後に剖検された。

50 μ g/kg 群で投与期間中、試験 30~39 日に 6/20 例が死亡又は切迫屠殺され、投与終了後、試験 48~52 日に 3/20 例が切迫屠殺された。75 μ g/kg 群で投与期間中、試験 7~10 日に 6/10 例が死亡又は切迫屠殺され、投与終了後、試験 54 日に 1/10 例が死亡した。50 μ g/kg 群の死亡又は切迫屠殺例において、胃の上皮萎縮、単細胞壊死及び潰瘍、十二指腸潰瘍、肝細胞壊死、リンパ節、脾臓及び胸腺の萎縮、精巣の精上皮の変性並びに精子巨細胞の出現が認められ、雌では性周期の若干の遅延が認められた。

2.5 μ g/kg 以上の群で赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量及び MCHC の減少、アルブミン値の減少、網状赤血球増加、ALT の増加、肝細胞壊死、胆管の増殖及び炎症並びに投与部位の炎症及び壊死、10 μ g/kg 以上の群でクレアチニン増加、AST の増加並びにリンパ節及び胸腺の萎縮、25 μ g/kg 以上の群で体重減少、MCV の増加、総ビリルビン及び ALP の増加並びに骨髓細胞の減少、50 μ g/kg 以上の群で白血球数減少、脾臓の萎縮及び小腸の単細胞壊死、75 μ g/kg 群で精巣上体に細胞残屑が認められた。雄と比較して雌の毒性が強く認められた。

以上より、本試験における MTD は 25 μ g/kg/回、及び無毒性量は雌で 2.5 μ g/kg/回未満、雄で 10 μ g/kg/回未満と判断された。MTD における曝露量 (AUC 1.94ng $\cdot$ h/mL、遊離未変化体 AUC 0.09ng $\cdot$ h/mL) と臨床投与量における曝露量*を血漿タンパク結合率の種差を考慮して遊離未変化体で比較したとき、曝露量比は約 0.05 倍であった。

*：10045030 試験において日本人 STS 患者に本薬 1.2mg/m² を 24 時間かけて静脈内投与した際の AUC_{inf} は 66.0 ng $\cdot$ h/mL、遊離未変化体 AUC は 1.80ng $\cdot$ h/mL であった。血漿タンパク結合率はラット 95.3%、ヒト 97.3%であった。

3) イヌ 5 日間反復投与毒性試験 (参考資料：非 GLP 試験)

ビーグル犬 (雌雄各 2 例/群) に XXXXXXXXXX の本薬 0 (溶媒対照：0.05mol/L リン酸カリウム溶液、pH4.0)、5、8 及び 11 μ g/kg が 1 日 1 回 5 日間急速反復静脈内投与され、初回投与から 11 又は 36 日後 (回復期間 6 又は 31 日間) に剖検された。

5 μ g/kg 群で骨髓細胞減少、投与部位の出血及び浮腫、肝臓のグリコーゲン減少並びに胆管過形成、8 μ g/kg 以上の群で血小板減少、白血球数減少、ALP、ALT、AST、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ及びコレステロールの増加、総タンパク及びアルブミン減少、骨髓細胞の減少、胸腺及びリンパ節のリンパ球減少、肝臓の門脈周囲の亜急性炎症及び浮腫、並びに胆嚢の浮腫形成及び亜急性炎症、11 μ g/kg 群で体重及び摂餌量減少が認められた。

初回投与から 36 日後には 5 μ g/kg 以上の群で投与部位の変化及び 11 μ g/kg 群で脾臓房細胞萎縮が認められた。なお、リンパ節におけるリンパ球減少、骨髓細胞の減少及び肝臓の変化は回復傾向が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は 5 μ g/kg/日未満と判断された。

4) サル 3~4 サイクル反復投与毒性試験 (1 又は 3 週間に 1 回投与)

カニクイザル（雌雄各2例/群）に [] の本薬（添加剤として [] を用いた製剤）0（溶媒対照：生理食塩水）、10、20及び30 μ g/kgが週1回、3週間投与後、1週間休薬を1サイクルとして、計3サイクル、3時間かけて静脈内投与された。また、[] の本薬70 μ g/kgが3週間ごとに1回を1サイクルとして、計4サイクル、3時間かけて静脈内投与された。

70 μ g/kg群の1/4例が初回投与2時間以内に死亡し、さらに2/4例が初回投与後38及び66日に切迫屠殺された。死亡又は切迫屠殺例において、体温上昇、重度の貧血、白血球減少、フィブリノーゲンの増加、AST及びALTの増加、胸骨の骨髄細胞の減少、胸腺及びリンパ節のリンパ球減少、消化管の限局性潰瘍、十二指腸と他の腸管の癒着、盲腸粘膜の壊死/出血を伴う盲腸拡張、上皮の扁平化を伴う尿細管拡張等が認められた。

10 μ g/kg以上の群で貧血、骨髄性成分の減少及び赤芽球系成分の増加並びに骨髄性細胞/赤芽球の比の低下、最初の投与サイクル後にAST、ALT、クレアチンホスホキナーゼ（以下、「CPK」）及び乳酸脱水素酵素の一過性の増加が認められたが、その後、正常範囲内に回復した。20及び30 μ g/kg群で胸腺のリンパ球減少が認められた。

本試験において、30 μ g/kg/回の週1回投与は70 μ g/kg/回の3週間ごとの投与と比較して、より良好な忍容性が認められたと判断されている。

5) サル4サイクル反復投与毒性試験（3週間に1回投与）（参考資料：非GLP試験*）

カニクイザル（雌雄各3又は5例/群）に [] の本薬（添加剤として [] を用いた製剤）0（溶媒対照：生理食塩水）、25、50及び70 μ g/kgが3週間ごとに1回を1サイクルとして、計4サイクル、24時間かけて静脈内投与された。なお、サイクル3以降、切迫屠殺例が複数認められたこと、生存例においても投与部位の著しい変化が認められ、試験の続行が倫理的に不適切であると判断されたことから、当初は8サイクル投与される予定であったが、4サイクル投与終了から3週間後に試験終了とされた。

投与部位の重篤な壊死性変化のため、サイクル3以降に50 μ g/kg群の2/6例及び70 μ g/kg群の4/10例が切迫屠殺され、さらに一般状態悪化により70 μ g/kg群の1/10例が切迫屠殺された。生存例が少ないため、適切な毒性学的評価及びTK評価を行うことは困難であると判断された。

25 μ g/kg以上の群でフィブリノーゲン及び血小板数の増加、無機リンの減少、対照群と比較して発現頻度及び程度の高い投与部位の肥厚、硬結、静脈壁及び静脈周囲の炎症、変性及び壊死並びに胸骨の骨髄細胞の減少、50 μ g/kg以上の群で貧血、尿管拡張並びに腎臓の蒼白化及び腫大、70 μ g/kg群でBUN及びクレアチニンの増加、胸腺のリンパ球減少、胸腺の縮小化並びに未熟精巣が認められた。なお、腎臓の変化については本薬投与のためのカニューレを挿入した静脈で認められた重度の血栓性静脈炎による二次的なものと考察されている。

以上より、25 μ g/kg/回の4サイクル投与において忍容性が確認されたものと判断されている。

*：本試験はGLP適合下で実施されたが、 []

[] に明らかな逸脱がないことが確認された。

6) サル4～8サイクル反復投与毒性試験（3週間に1回投与）

カニクイザル（雌雄各3又は5例/群）に [] の本薬0（溶媒対照：生理食塩水）、25、50及び65 μ g/kgが3週間ごとに1回を1サイクルとして、計4又は8サイクル、大静脈の中心静脈カテーテルを用いて3時間かけて静脈内投与され、最終投与から3又は8週間後に剖検された。カテーテルは大腿静脈から腎臓近辺の下大静脈に留置された。なお、50及び65 μ g/kg群において死亡又は切迫屠殺例が複数認められたため、これらの群の生存例は4サイクル投与終了から8週間後に剖検された。さらに、対照群の一部の動物に35 μ g/kg

(雌雄各3例)が3週間ごとに1回を1サイクルとして、計6サイクル、大静脈の中心静脈カテーテルを用いて3時間かけて静脈内投与され、最終投与から144時間後に剖検された。

35 μ g/kg 群の1/6例が5回投与後(試験87日)に死亡した。また、50 μ g/kg 群で試験37～42日に2/6例及び4回投与後に1/10例が、65 μ g/kg 群で試験12日に1/10例及び4回投与後に7/10例が死亡又は切迫屠殺された。4回投与以前に死亡又は切迫屠殺された個体において、白血球減少、リンパ節及び骨髄の萎縮、並びに全身性の細菌感染が疑われる所見(細菌巣を伴う消化管の炎症、壊死及び出血並びに投与部位、肺、心臓及び肝臓等における細菌巣)が認められ、免疫抑制による細菌媒介性の病変が一般状態悪化の原因又は死因となったと考察されている。一方、4回投与時以降に死亡又は切迫屠殺された個体においては、白血球増多症、投与部位(腎臓近辺の下大静脈)の周辺(尿管、腎臓、肝臓、腹筋、横隔膜、血管、神経等)に及ぶ広範囲の炎症性、並びに線維性及び壊死性の変化が認められ、当該変化が一般状態悪化の原因又は死因となったと考察されている。

25 μ g/kg 群の最終投与後(サイクル8)に雄1例の左眼、並びに35 μ g/kg 群のサイクル4に雌1例の左眼及び最終投与後(サイクル6)に同じ個体の右眼に、それぞれ限局性の網膜浮腫が認められた。これらの所見は最終投与後に認められたことから回復性は評価されていない。

25 μ g/kg 以上の群で四肢の活動制限、筋緊張の低下、異常歩行を伴う四肢、指、泌尿生殖器側の腰部、腹部及び胸部領域の腫脹、投与部位(腎臓近辺の下大静脈)の周辺における血栓による血管腔の閉塞、広範囲の血管周囲炎及び線維化、血管及び血管周囲の壊死、投与部位周辺組織(尿管、腎臓、肝臓、腹筋、横隔膜、血管、神経等)からなる腫瘍形成、肝臓の類洞の貪食細胞及び炎症性細胞、腎臓の線維化を伴う間質の炎症、尿細管の好塩基性化及び拡張、腎盂拡張、皮下組織の真皮及び皮下の浮腫、並びに膵腺房細胞の脱顆粒が認められた。35 μ g/kg 以上の群でアルブミン減少が認められたことを考慮すると、四肢及び生殖器領域の腫脹は腎機能低下に伴う低アルブミン血症により生じた可能性が高いと考察されている。50 μ g/kg 以上の群でサイクル3終了後までに白血球数及び好中球数の減少、サイクル4終了後に白血球数及び好中球数の増加が認められ、また、投与期間中に貧血が認められたが、生存例においては、いずれの変化も回復期間終了時に回復した。

回復期間終了時においては、腎臓及び投与部位の病変が認められた。

以上より、本試験におけるMTDは25 μ g/kg/回、及び無毒性量は25 μ g/kg/回未満と判断された。MTDにおける曝露量(AUC 9.20ng $\cdot$ h/mL、遊離未変化体 AUC 0.52ng $\cdot$ h/mL)と臨床投与量における曝露量*を血漿タンパク結合率の種差を考慮して遊離未変化体で比較したとき、曝露量比は約0.29倍であった。

*: 10045030 試験において日本人 STS 患者に本薬 1.2mg/m² を 24 時間かけて静脈内投与した際の AUC_{inf} は 66.0ng $\cdot$ h/mL、遊離未変化体 AUC は 1.80ng $\cdot$ h/mL であった。血漿タンパク結合率はサル 94.4%、ヒト 97.3%であった。

(3) 遺伝毒性試験

■の本薬を用いた遺伝毒性試験が実施され、いずれの試験においても本薬の遺伝毒性が示唆された。

- ・ 細菌を用いた復帰突然変異試験において、ネズミチフス菌株 TA100 の代謝活性化存在下で陽性反応が認められた。
- ・ チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞を用いた染色体異常試験において、染色体構造異常の誘発能が陽性であることが示された。
- ・ マウスを用いた小核試験において、本薬 1.5～300 μ g/kg/日が急速静脈内投与され、骨髄における小核を有する多染性赤血球(以下、「MNPCE」)の出現率が評価された結果、75 μ g/kg/日以上群で MNPCE の増加及び 150 μ g/kg/日以上群で MNPCE の統計学的に有意な増加が認められた。なお、75 μ g/kg/日群の推定 AUC (34.6ng $\cdot$ h/mL、遊

離未変化体 AUC 0.38ng・h/mL) *1 は臨床投与量における曝露量*2 未満であったことから、本薬の臨床使用時に染色体異常を生じるリスクがあると判断されている。

*1：マウスに本薬 200µg/kg 単回投与時の AUC (92.3ng・h/mL) から推定した値。

*2：10045030 試験において日本人 STS 患者に本薬 1.2mg/m² を 24 時間かけて静脈内投与した際の AUC_{inf} は 66.0ng・h/mL、遊離未変化体 AUC は 1.80ng・h/mL であった。血漿タンパク結合率はマウス 98.9%、ヒト 97.3%であった。

(4) がん原性試験

本薬は STS の治療を目的として使用されるため、がん原性試験は実施されていない。なお、本薬は遺伝毒性試験結果（「(3) 遺伝毒性試験」の項参照）より遺伝毒性を有することが示唆されていることから、臨床において本薬投与による二次発がんのリスクがあると判断されている。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験として、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施された。本薬は STS の治療を目的として使用されるため、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施されていない。なお、ラットで本薬の胎盤通過が確認されている（「(ii) <提出された資料の概略> (2) 3) 胎盤通過性及び胎児移行性」の項参照）。

1) 受胎能への影響

受胎能及び初期胚発生に関する試験は実施されていないが、①ラット反復投与毒性試験（「(2) 2) ラット 3 サイクル反復投与毒性試験（3 週間ごと 1 回投与）」の項参照）において精巣の精上皮の変性、精子巨細胞の出現及び精巣上体に細胞残屑が認められていること、②雌ラットの性周期の遅延が認められていること、③実施したいずれの遺伝毒性試験においても陽性であったこと（「(3) 遺伝毒性試験」の項参照）、並びに④本薬は細胞傷害性を有することから、本薬投与により雌雄の生殖細胞形成及び雌雄受胎能に影響を及ぼす可能性が高いと判断されている。なお、サル反復投与毒性試験（「(2) 5) サル 4 サイクル反復投与毒性試験（3 週間に 1 回投与）」の項参照）で認められた未熟精巣は、当該試験で使用されたサルが 2 歳以上であったことから、性成熟前の個体に偶発的に認められた可能性もあると判断されている。また、サル反復投与毒性試験では性成熟前の個体を使用された可能性があることから、試験結果に基づく受胎能評価が適切にできない可能性があるとして申請者は説明している。

以上より、申請者は、本薬の臨床使用時には生殖能への影響に対して適切な注意が必要であり、男性患者では本薬投与期間中及び本薬投与後一定期間の避妊が必要である旨を説明している。

2) ラット胚・胎児発生に関する試験（参考資料：非 GLP 試験）

妊娠 SD ラット（25 例/群）に、妊娠 6～17 日まで [] の本薬 0（溶媒対照：生理食塩水）、0.1、0.5 及び 2.5µg/kg が 1 日 1 回急速静脈内投与された。母動物において、2.5µg/kg 群で体重減少（妊娠 10 日以降）及び摂餌量減少（妊娠 12 日以降）が認められ、胚・胎児において 0.5µg/kg 以上の群で軽度な体重低値が認められた。

以上より、本試験における無毒性量は、母動物に対して 0.5µg/kg/日及び胚・胎児発生に対して 0.1µg/kg/日と判断された。

3) ウサギ胚・胎児発生に関する試験（参考資料：非 GLP 試験）

妊娠ニュージーランドホワイト（以下、「NZW」）ウサギ（20 例/群）に、妊娠 7～20 日まで [] の本薬 0（溶媒対照：生理食塩水）、0.3、0.75 及び 2µg/kg が 1 日 1 回急速静脈内投与された。母動物において、0.75µg/kg 以上の群で投与部位の刺激性、2µg/kg 群で摂

餌量の減少が認められたが、胚・胎児発生への影響は認められなかった。

以上より、本試験における無毒性量は、母動物に対して 0.3µg/kg/日及び胚・胎児発生に対して 2µg/kg/日と判断された。

申請者は、以下のように説明している。

上記のラット及びウサギ胚・胎児発生に関する試験において、軽度な体重低値以外の催奇形性等の胚・胎児発生に対する毒性は認められなかったものの、当該試験の投与量及び曝露量は、母体の用量制限毒性のために臨床用量及び曝露量よりかなり低かったことから、これらの試験結果はヒトの妊娠における本薬の危険性を適切に評価できていない可能性が高い。本薬は、①DNA に結合し、細胞毒性を示すこと（「(i) <提出された資料の概略> (1) 1) 薬理学的特性」の項参照）、②遺伝毒性試験において陽性結果が示されていること（「(3) 遺伝毒性試験」の項参照）、及び③胎盤を通過し胎児に移行することが確認されていること（「(ii) <提出された資料の概略> (2) 3) 胎盤通過性及び胎児移行性」の項参照）から、本薬は胚・胎児毒性を示す可能性があるため、妊婦への投与を禁忌とする。

(6) 局所刺激性試験

1) ウサギ静脈内及び静脈傍投与試験

NZW ウサギ（雄 4 例/群）の耳介に [] の本薬（添加剤として [] を用いた製剤）2.5 及び 25µg/mL が静脈内（1.0mL）又は静脈傍組織内（0.3mL）投与された。静脈傍組織内投与後 72 時間以内に、投与部位の腫脹、紅斑、血腫、血管拡張、潰瘍、限局性の類線維素壊死、上皮壊死、亜急性炎症及び浮腫が認められた。静脈内投与では投与部位の腫脹及び紅斑が認められ、2.5µg/mL 群では 25µg/mL 群に比べてその程度は弱かった。25µg/mL 静脈内投与群では限局性の類線維素壊死、上皮壊死、亜急性炎症及び浮腫が認められた。

2) ウサギ局所刺激性・組織反応性試験

NZW ウサギ（雌 10 例/群）の周縁耳介静脈に [] の本薬（添加剤として [] を用いた製剤）及び [] の本薬（添加剤として [] を用いた製剤）を臨床濃度と同じ 7µg/mL 濃度で 0.3mL/kg 単回及び反復（週 1 回、4 週間）投与し、単回投与から 3 日後及び反復投与の最終投与から 3 日後に剖検し、局所刺激性及び組織反応性が評価された。反復投与した群において、[] 及び [] の本薬いずれの投与群でも周辺耳介静脈領域の軽度な紅斑、軽微から軽度の血管障害が認められた。製剤間の刺激性の差は認められなかった。

上記の 1) 及び 2) の試験並びにサル反復投与毒性試験（「(2) 6) サル 4～8 サイクル反復投与毒性試験（3 週間に 1 回投与）」の項参照）において、投与部位の局所刺激性が認められたことから、申請者は、本薬が静脈内腔から血管周囲組織に漏出した場合には、本薬の物理化学的特性に関連した組織障害以外に、組織内に本薬が滞留し DNA と結合することによる持続的な組織障害をもたらす可能性があると考えられるため、臨床使用時には血管外漏出に関連した有害事象の発現に留意する必要がある旨を説明している。

(7) その他の毒性試験

1) 肝毒性に関連した機序に関する研究

i) 4 種の動物の肝細胞を用いた本薬の細胞毒性に関する比較試験（参考資料：非 GLP 試験）

雄性マウス、雌雄ラット、雄性サル及びヒト（男女）から分離した肝細胞の初代培養に、[] の本薬 0.03nmol/L～2µmol/L の ¹⁴C 標識体を添加し、8 又は 24 時間後に細胞毒性が評価された。マウス及びヒトの肝細胞において本薬 10nmol/L 濃度で 24 時間後に細胞毒

性が認められ、一方、ラット及びサルの肝細胞においては本薬 100nmol/L 濃度で 24 時間後に細胞毒性が認められた。

ii) 肝細胞、肝癌及び肝癌以外の細胞株における本薬と代謝物 ET-729 の細胞毒性試験 (参考資料: 非 GLP 試験)

雄性マウス、雌雄ラット、雄性サル及びヒト (男女) から分離した肝細胞の初代培養並びにヒト肝癌由来 HepG2 細胞株に、[] の本薬又は代謝物 ET-729 を 1nmol/L~2µmol/L 濃度の範囲で添加し、24 時間後又は 24 時間後に被験物質をウオッシュアウトしてから 48 時間後に細胞毒性が評価された。本薬と ET-729 の細胞毒性に明らかな差は認められず、いずれの細胞においても 24 時間後と比較して、被験物質のウオッシュアウトから 48 時間後で細胞毒性が顕著に認められた。マウス及び雌性ラットの肝細胞は本薬及び ET-729 に対して最も感受性が高く、また、本薬及び ET-729 に対する感受性は雌性ラットの方が雄性ラットより高かった。

iii) ラットの肝毒性に対する高用量デキサメタゾンによる軽減作用 (参考資料: Cancer Res 2003; 63: 5902-08)

デキサメタゾン (以下、「DEX」) 前投与により本薬の肝毒性の発現を軽減できる可能性について検討された。Wistar ラット (雌 5 例/群) に本薬投与 24 時間前に DEX 10mg/kg を経口投与する群 (以下、「前投与群」) 及び DEX を前投与しない群に対して、[] の本薬 40µg/kg が急速静脈内投与された。DEX を前投与しない群で ALP、AST 及びビリルビン値の増加、並びに胆管上皮細胞の変性及び斑状の限局性壊死が認められたが、前投与群ではこれらの変化が軽減又は消失した。なお、本薬の血漿中濃度は両群で顕著な差は認められなかったが、本薬の肝臓中濃度は前投与群で 5pmol/g 組織を超えなかったのに対し、前投与しない群で 37pmol/g 組織であった。

以上より、ラットにおいて DEX の前投与が本薬による肝毒性を軽減することが示唆された。申請者は臨床において、DEX の前投与が本薬の肝毒性を軽減する可能性が考えられると考察している。

2) マウス単回投与による本薬及び ET-729 の MTD 比較試験 (参考資料: 非 GLP 試験)

CD-1 マウス (雌雄各 5 例/群) に [] の本薬 200、225、250 及び 300µg/kg 又は ET-729 75、100、125 及び 150µg/kg が急速静脈内投与された。本薬 250µg/kg 群で 1/10 例 (雄) 及び 300µg/kg 群で 5/10 例が投与 8~13 日後に死亡した。ET-729 125µg/kg 群で 5/10 例及び 150µg/kg 群で 9/10 例が死亡した。

以上より、本薬の MTD は雄で 225µg/kg、雌で 250µg/kg であり、ET-729 の MTD は 100µg/kg と判断された。

3) 不純物に関する安全性評価

安全性の確認が必要な閾値を超えて原薬に [] %含まれる不純物である不純物A*、不純物B*、不純物C*、不純物D*、不純物E* 及び不純物F* について、以下の検討により安全性は確認されていると判断された。

i) 不純物の一般毒性

不純物の一般毒性試験として以下の 3 試験が実施され、いずれの試験においても臨床における各々の不純物の 1 日最大摂取量以上の投与がなされた。

- 不純物B* ([] %) を [] の本薬と併用投与したラット単回静脈内投与毒性試験 ([] 試験)
- 不純物C* ([] %) 及び 不純物F* ([] %) を [] の本薬と併用投与したラット単回静脈内投与毒性試験*1 ([] 試験)

- 不純物D* (■%)、不純物E* (■%) 及び不純物A* (■%) を■の本薬にそれぞれ添加して投与したラット単回静脈内投与試験*2 (■試験)

1：本試験に用いた本薬には不純物A が ■% 含有されていた。

*2：本試験は GLP 適合下で実施されたが、■、明らかな逸脱がないことが確認されたことから評価資料として取り扱って差し支えないと判断された。

これらの試験結果より、不純物A* 以外の不純物の併用投与又は添加による毒性は、本薬単独投与による毒性と類似していたことから、不純物A* 以外の不純物の一般毒性について、安全性は確認されたと判断された。

■試験において、不純物A* (■%) 添加群では骨髄抑制及び局所刺激性による投与部位の変化が本薬単独投与群と比較して増悪し、さらに、本薬単独投与群では認められなかった、よろめき歩行や死亡例が認められた。しかし、以下の点を考慮すると、原薬における不純物A* の規格値 ■% までの安全性は確認されていると判断された。

- ラット単回持続投与毒性試験(「(1)3 ラット単回3時間持続投与毒性試験」及び「(1)4 ラット単回3又は24時間持続投与毒性試験」の項参照) 及び不純物C* 及びF* の毒性を検討した試験 (■試験) において用いられた原薬には、不純物A* がそれぞれ ■% 及び ■% 含有されており、当該試験における本薬 50µg/kg 群の不純物A* 投与量 (■µg/kg) は臨床1日最大摂取量 (■µg/kg) を上回ることを。
- ラット単回持続投与毒性試験(「(1)3 ラット単回3時間持続投与毒性試験」及び「(1)4 ラット単回3又は24時間持続投与毒性試験」の項参照) 及び不純物C* 及びF* の毒性を検討した試験 (■試験) において、本薬 50µg/kg 群では死亡例が認められず、■試験における本薬単独投与群 (50µg/kg) の毒性とこれらの単回投与毒性試験の毒性は類似していたこと。
- 試験における不純物A* の投与量は ■µg/kg であったのに対して、不純物A* の臨床1日最大摂取量は ■µg/kg であること。

ii) 不純物の遺伝毒性

不純物A*、不純物B*、不純物C*、不純物D*、不純物E* 及び不純物F* の遺伝毒性について、2種類の構造活性相関ソフト (Derek Nexus 及び MultiCASE) を用いた *in silico* 評価が実施され、いずれの不純物についても遺伝毒性のリスクは示唆されなかった。また、臨床における本薬1回投与時の当該6不純物の合計最大摂取量は 33.1µg であること及び本薬は3週間に1回の投与であることを考慮すると、本薬の臨床使用時に不純物の遺伝毒性の懸念はないと判断された。

4) ■ 及び ■ を用いた製剤比較のためのラット単回投与毒性試験 (参考資料：非 GLP 試験)

SD ラット (雌雄各 10 例/群) に ■ の本薬 (添加剤として ■ を用いた製剤)、■ の本薬 (添加剤として ■ を用いた製剤) 及び強制劣化させた ■ の本薬 (添加剤として ■ を用いた製剤) それぞれ 50µg/kg が 3 時間かけて静脈内投与され、投与 3 日又は 3 週間後に剖検された。

いずれの投与群においても貧血、リンパ球数及び単球数の減少、ビリルビン、コレステロール、トリグリセリド、AST 及び ALT の増加、尿潜血、尿中ビリルビン、肝臓及びリンパ節重量の増加、胸腺及び脾臓重量の減少、リンパ節の腫大を伴う投与部位の刺激性等が認められた。投与群間における毒性の大きな差は認められなかった。

*：本試験は GLP 適合下で実施されたが、■、明らかな逸脱がないことが確認された。

5) 光安全性評価

本薬の光吸収スペクトルでは290～700nmの波長に吸収極大はないことから、光毒性のリスクは低いと判断され、光毒性試験は実施されていない。なお、国内臨床試験（10045020試験、10045030試験及び10045040試験）において、本薬1.2mg/m²を3週間ごとに投与した患者（73例）に光過敏症や光アレルギーに起因すると判断された有害事象は認められなかった。また、EUにおいて本薬が承認された2007年9月から2014年9月までの製造販売後に報告された有害事象に光アレルギーを示唆する基本語は認められなかった。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、非臨床毒性の評価において本薬の臨床使用に関する問題は認められないと判断した。

網膜浮腫について

機構は、サル反復投与毒性試験で網膜浮腫が認められていること（「<提出された資料の概略>（2）6）サル4～8サイクル反復投与毒性試験（3週間に1回投与）」の項参照）から、本薬の臨床使用時における網膜に関連する有害事象の発現リスク等について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

サル反復投与毒性試験で認められた網膜浮腫について、下記の点を考慮すると、本薬投与との関連は否定できないと考える。

- ・ サルの網膜浮腫が自然発生する可能性は低いと考えること。
- ・ 本薬の眼への分布がラットで確認されていることから（「(ii) <提出された資料の概略>（2）1）組織分布」の項参照）、サルにおいても本薬が眼に分布する可能性があること。
- ・ 本薬が細胞毒性型の薬剤であること。

しかしながら、網膜浮腫を認めた個体において、腎臓の腎盂拡張、尿管の拡張及び皮下組織の浮腫が認められたことから、網膜浮腫が腎臓の機能低下に関連している可能性があると考ええる。

以上の点等より、本薬の臨床使用時に網膜に関連した有害事象が発現するリスクは低いと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

サル反復投与毒性試験で認められた網膜浮腫と本薬投与との関連は否定できないこと等から、本薬投与時に網膜に関連する有害事象を発現する潜在的リスクが存在する可能性があると考ええる。したがって、サル反復投与毒性試験において網膜浮腫が認められたことについて、添付文書を用いて注意喚起する必要があると考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

ヒト血漿中のトラベクテジン（以下、「本薬」）の定量は、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法により行われ、定量下限値は10～25pg/mLであった。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

がん患者における本薬の薬物動態（以下、「PK」）は、本薬単独投与時及び本薬とケトコナゾール（以下、「KCZ」）、リファンピシン（以下、「RFP」）又はデキサメタゾン（以下、「DEX」）との併用投与時について検討された。

(1) 国内臨床試験

1) 国内第Ⅰ相試験 (5.3.3.2.1 : 10045020 試験<2010年9月～2013年7月>)

化学療法既治療で、切除不能な悪性軟部腫瘍（以下、「STS」）患者15例（PK解析対象は15例）を対象に、本薬のPK等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、21日間を1サイクルとして、DEX 20mgの静脈内投与30分後以降に、本薬0.9、1.2又は1.5mg/m²を24時間かけて3週間間隔で静脈内投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。

検討された用量範囲において、本薬のC_{max}、AUC_{0-t}及びAUC_{inf}は用量比例性を示さなかった。当該理由について、個体間変動等に起因した可能性が考えられる、と申請者は説明している。

初回投与時における本薬のPKパラメータ

用量 (mg/m ²)	n	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	t _{max} *1 (h)	CL (L/h)	V _{d,ss} (L)
0.9	3	1.6 ±1.0	46.9 ±17.3	77.7 ±31.8	221 ±126	23.9 (1.5, 24.2)	21.0 ±11.7	3,790 ±1,810
1.2	9	2.1 ±3.0	53.9 ±25.3	74.9 ±42.7	124 ±35	24.0 (1.5, 26.9)	31.4 ±9.5	3,380 ±1,050
1.5	3	2.0 ±0.7	96.3 ±29.0	116、147*2	81.0、266*2	24.1 (1.5, 24.2)	18.2、24.0*2	1,940、5,660*2

平均値±標準偏差、*1：中央値（範囲）、*2：個別値（n=2）

2) 国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.1.1 : 10045030試験<2012年7月～実施中〔データカットオフ日：2014年2月8日〕>)

化学療法既治療で、切除不能な、染色体転座を有することが報告されている組織型のSTS（「(iii) <提出された資料の概略><評価資料> (1) 2) 国内第Ⅱ相試験」の項参照）患者76例（PK解析対象は37例）を対象に、本薬のPK等を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が実施された。

用法・用量は、21日間を1サイクルとして、DEX 20mgの静脈内投与30分後以降に、本薬1.2mg/m²を24時間かけて3週間間隔で静脈内投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。

初回投与時における本薬のPKパラメータ

n	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	t _{max} *1 (h)	CL (L/h)	V _{d,ss} (L)
37	1.7 ±1.7	57.6 ±39.7	66.0 ±24.7*2	107 ±29*2	24.3 (1.5, 27.2)	34.3 ±10.4*2	3,040 ±1,170*2

平均値±標準偏差、*1：中央値（範囲）、*2：n=33

また、本薬はα1-酸性糖タンパクと結合すること（「3. (ii) <提出された資料の概略> (2) 2) 血漿タンパク結合及び血球移行性」の項参照）から、血漿中α1-酸性糖タンパク濃度と国内第Ⅱ相試験（10045030試験）で得られた本薬のPKパラメータとの関連が検討された。その結果、血漿中α1-酸性糖タンパク濃度と本薬のC_{max}、AUC_{0-t}及びAUC_{inf}は正の相関を示した一方、本薬のCL及びV_{d,ss}は負の相関を示した。本薬は主に肝代謝により消失すること（「(2) 3) 海外第Ⅰ相試験」の項参照）等を考慮すると、臨床使用時において、α1-酸性糖タンパク濃度の変動は血中遊離型本薬濃度に影響を及ぼさないと考えられる、と申請者は説明している。

(2) 海外臨床試験

1) 海外第Ⅰ相試験 (5.3.3.2.2 : ET-A-002-95 試験<1996年5月～1999年6月>)

固形癌患者 52 例（PK 解析対象は 52 例）を対象に、本薬の PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、21 日間を 1 サイクルとして、本薬 0.05～1.8mg/m² を 24 時間かけて 3 週間間隔で静脈内投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。

検討された用量範囲において、本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} は用量比例性を示さなかった。当該理由について、個体間変動に起因した可能性が考えられる、と申請者は説明している。また、t_{1/2}、CL 及び V_z の平均値のばらつきが大きい理由について、低用量では血漿中本薬濃度が低かったため、最終相を正確に推定できなかったことに起因すると考えられる、と申請者は説明している。

本薬 1.2～1.8mg/m² の用量における C_{max}、AUC_{inf} 及び CL について、第 1 サイクルと第 2 サイクルとの間で明確な差異は認められなかった。

本薬の PK パラメータ

用量 (mg/m ²)	サイ クル	n	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	t _{max} *1 (h)	CL (L/h)	V _z (L)
0.05*2	1	3	0.06 ±0.04	1.2 ±0.7	8.9 ±10.6	24.0 (23.5, 24.5)	82.3 ±41.9	629 ±419
0.1*2		3	0.08 ±0.05	2.3 ±1.9	27.9 ±34.3	24.2 (6.1, 24.6)	110.5 ±73.7	2,165 ±1,320
0.2*2		3	0.2 ±0.08	3.8 ±1.5	26.4 ±18.2	24.3 (23.5, 24.9)	103.9 ±46.2	3,435 ±1,769
0.4*2		3	0.8 ±0.5	23.5 ±18.3	30.7 ±20.1	23.6 (23.5, 23.9)	41.5 ±21.8	1,425 ±180
0.6*2		3	0.6 ±0.2	12.0 ±4.5	20.6 ±14.0	24.4 (23.5, 25.1)	94.4 ±51.5	3,484 ±3,882
0.9*2		3	0.9 ±0.2	28.4 ±4.5	29.4 ±10.1	6.1 (2.3, 23.6)	62.0 ±10.4	2,546 ±541
1.2	1	5	1.4 ±0.6	33.5 ±14.0	36.8 ±17.0	23.7 (23.5, 24.1)	74.4 ±34.5	3,915 ±2,073
	2	4	1.4 ±0.9	34.6、44.5*3	55.9、35.1*3	6.0 (2.0, 23.6)	62.1、44.7*3	5,011、2,264*3
1.5	1	24*4	1.8 ±1.1*5	56.8 ±24.9	103.2 ±41.8	24.1 (2.0, 26.5) *5	54.7 ±23.5	7,509 ±3,412
	2	20	1.7 ±1.4	58.1 ±49.0	77.4 ±57.3	23.5 (2.0, 25.6)	71.0 ±51.2	5,655 ±3,142
1.8	1	4	2.8 ±1.4	60.2 ±24.5	91.8 ±27.9	24.3 (5.8, 24.7)	57.4 ±28.7	8,369 ±7,032
	2	4	1.1 ±0.07	65.7 ±24.5	126.0 ±46.9	23.4 (6.2, 23.5)	47.4 ±12.0	8,002 ±963

平均値±標準偏差、*1：中央値（範囲）、*2：第 1 サイクルのみ PK 解析を実施、*3：個別値（n=2）、

*4：血液サンプルの識別に問題が認められた 1 例を除外、*5：n=23

2) 海外第Ⅱ相試験（5.3.5.1.3：ET743-STS-201 試験＜2003 年 5 月～2008 年 4 月＞）

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びイホスファミド（以下、「IFM」）による化学療法既治療で、切除不能な平滑筋肉腫及び脂肪肉腫患者 270 例（PK 解析対象は 13 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が実施された。

用法・用量は、21 日間を 1 サイクルとして、DEX 20mg の静脈内投与 30 分後以降に、本薬 1.5mg/m² を 24 時間かけて 3 週間間隔で静脈内投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された（下表）。

その結果、第 1 サイクルと第 2 サイクルとの間で本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} に明確な差異は認められなかった。

本薬の PK パラメータ

サイクル	n	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h)	V _{d,ss} (L)	MRT (h)
1	7	1.2±0.5	65.0±37.8	138.3±109.2	51.4±25.1	4,981±2,754	131.0±107.2
2	6	1.4±0.6	63.9±23.1	121.9±38.5	44.3±17.9	4,706±1,896	116.0±43.4

平均値±標準偏差、MRT：平均滞留時間

海外第 I 相試験 (ET-A-002-095 試験) 及び海外第 II 相試験 (ET743-STS-201 試験) で得られた PK データに基づき、パワーモデル解析により本薬の用量比例性を検討した結果、検討された用量範囲 (0.05~1.8mg/m²) において、本薬の第 1 サイクルにおける C_{max} 及び AUC は用量比例性を示すと考えられる、と申請者は説明している。

3) 海外第 I 相試験 (5.3.3.3.1 : ET-A-013-01 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

固形癌患者 8 例 (PK 解析対象は 8 例) を対象に、本薬のマスバランス及び代謝プロファイルを検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、21 日間を 1 サイクルとして、第 1 サイクルでは第 1 日目に ¹⁴C 標識した本薬 (以下、「¹⁴C 標識体」) 1.1mg を 3 又は 24 時間かけて静脈内投与し、第 2 サイクル以降では第 1 日目に本薬 1.3mg/m² を 3 時間かけて又は 1.5mg/m² を 24 時間かけて静脈内投与することとされ、血漿中本薬濃度及び放射能濃度が検討された (下表)。

総放射能の AUC_{inf} に対する本薬の AUC_{inf} 比について、3 時間かけて静脈内投与した際の平均値は 0.082、24 時間かけて静脈内投与した際の個別値 (n=2) はそれぞれ 0.077 及び 0.086 であり、血漿中において、未変化体と比較して代謝物の占める割合が大きいことが示唆された、と申請者は説明している。

投与 240 時間後までの放射能の尿中排泄率*1 (投与放射能に対する%、以下、同様) 及び投与 408 時間後までの放射能の糞中排泄率*1 はそれぞれ 5.8 及び 57.6% であり、放射能は主に糞中に排泄されたが、未変化体は糞中にほとんど排泄されなかった。投与 408 時間後までの糞中において、主な代謝物として ET-745 (脱水酸化体)、ET-731 (脱水酸化及び脱メチル体)、ETM-217 (ETM259*2 の脱アセチル体)、ET-729 (N-脱メチル体)、ET-759A (カルボニル誘導体) 及び ETM-259*2 が認められた。また、投与 240 時間後までの未変化体の尿中排泄率は 1%未満であり、尿中代謝物として ET-745、ET-759A、ETM-259*2 及び ETM-204 (ピペラジン環の開裂体) が認められた。本薬のグルクロン酸抱合体は検出されなかった。

以上より、本薬の排泄における腎臓排泄の寄与は小さく、肝排泄の寄与が大きいと考える、と申請者は説明している。

*1：3 時間及び 24 時間かけて静脈内投与された患者 8 例の平均値。

*2：ラクトン環の水酸基及び硫黄原子と母骨格の結合部分の切断に加えて、ピペラジン環が開裂して生成した構造を有する。

本薬及び放射能の PK パラメータ

投与時間 (h)	測定 対象	n	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h)	V _{d,ss} (L)
3*1	本薬	6	4.1±1.0	21.6±10.3	28.1±17.3	53.4±5.5	42.7±17.3	1,715±466
	放射能	6	9.2±3.0	287±173	440±274	55.1±9.9	3.1±1.8	224±124
24*2	本薬	2	0.73、0.61	16.2、18.3	31.5、26.6	40.2、81.8	34.2、45.2	1,345、3,421
	放射能	2	9.69、4.89	210、213	454、345	22.6、68.9	2.37、3.48	82.7、310

*1：平均値±標準偏差、*2：個別値

4) 海外第 II 相試験 (5.3.3.4.3 : ET-B-010-99 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

化学療法既治療で、切除不能な STS (「(iii) <提出された資料の概略> <参考資料> (2)

4) 海外第 II 相試験」の項参照) 患者 41 例 (PK 解析対象は 38 例) を対象に、本薬と DEX

又はプラセボとの併用投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした2群2期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、21日間を1サイクルとして、第1日目に本薬1.3、1.5又は1.65mg/m²（それぞれ8、25及び8例）を3時間かけて静脈内投与するとともに、第1及び2群においてそれぞれDEX 4mg又はプラセボを1日2回、本薬の投与前日から4日間反復経口投与することとされ、血漿中本薬濃度が検討された。

本薬の $t_{1/2}$ 、CL及び $V_{d,ss}$ の平均値の比（DEX併用投与時/プラセボ併用投与時）[90%信頼区間（以下、「CI」）]はそれぞれ0.79 [0.66, 0.93]、1.28 [1.00, 1.64]及び0.99 [0.75, 1.31]であり、プラセボ併用投与と比較して、DEX併用投与でCLが増加し、 $t_{1/2}$ は低下した。

申請者は、上記の試験成績を基に、以下のように説明している。

- DEX併用投与で本薬のCLが増加し、 $t_{1/2}$ は低下した理由について、DEXによるシトクロムP450（以下、「CYP」）3A誘導作用により本薬の代謝が亢進した可能性が考えられる。なお、本薬は、臨床使用時において、CYP3Aに対する阻害作用を示す可能性は低いと考えること（「3.（ii）＜提出された資料の概略＞（5）1）*in vitro* 酵素阻害」の項参照）から、CYP3Aで代謝されるDEX（J Pharmacol Exp Ther 1996; 277: 105-12）のPKに本薬が影響を及ぼす可能性は低いと考える。
- 本薬の C_{max} 及び AUC_{0-48h} は0.05～1.8mg/m²の用量範囲で用量比例性を示すと考えられること（「（2）2）海外第Ⅱ相試験」の項参照）、並びに②用量比例性が認められる用量範囲内において、本薬の $t_{1/2}$ 、CL及び $V_{d,ss}$ は用量に依存しないことから、本薬1.3、1.5及び1.65mg/m²投与時のPKデータを併合して、DEX併用投与時とプラセボ併用投与時における本薬の $t_{1/2}$ 、CL及び $V_{d,ss}$ を比較することは可能と考える。

（3）薬物相互作用試験

1) RFP との薬物相互作用試験（5.3.3.4.1：ET743-OVC-1002 試験＜2011年1月～ 年 月＞）

固形癌患者12例（PK解析対象は8例）を対象に、本薬のPKに及ぼすRFP（CYP3A誘導剤）の影響を検討することを目的とした2群2期クロスオーバー試験が実施された。

本試験は、①本薬単独投与期及び②RFP併用投与期から構成され、用法・用量は、21日間を1サイクルとして、①では第1日目に本薬1.3mg/m²を3時間かけて静脈内投与、②では第1～6日目にRFP 600mgを1日1回反復経口投与するとともに、第6日目に本薬1.3mg/m²を3時間かけて静脈内投与し、本薬の①及び②の投与間隔は28日間とされた。また、本薬投与30分以上前にDEX 20mgを静脈内投与することとされた。

その結果、本薬単独投与時に対するRFP併用投与時の用量補正*した本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比[90%CI]は、それぞれ0.78 [0.71, 0.87]及び0.62 [0.51, 0.76]であった。また、本薬単独投与時及びRFP併用投与時における本薬の $t_{1/2}$ はそれぞれ105及び80.6時間、本薬のCLはそれぞれ39.6及び59.8L/hであった。

以上より、本薬とCYP3A誘導剤を併用投与した際に、本薬の曝露量が低下することが示されたことから、本薬とCYP3A誘導剤との併用は避ける必要がある旨を注意喚起する、と申請者は説明している。

*：本薬の投与量を1.1mg/m²に減量した患者2例をPK解析対象に含むため、用量補正したPKパラメータが用いられた。

2) KCZ との薬物相互作用試験（5.3.3.4.2：ET743-OVC-1003 試験＜2011年3月～ 年 月＞）

固形癌患者12例（PK解析対象は11例）を対象に、本薬のPKに及ぼすKCZ（CYP3A阻害剤）の影響を検討することを目的とした2群2期クロスオーバー試験が実施された。

本試験は、①本薬単独投与期及び②KCZ併用投与期から構成され、用法・用量は、21日間を1サイクルとして、①では第1日目に本薬1.3mg/m²を3時間かけて静脈内投与、②で

は第1日目に本薬0.2又は0.58mg/m² (PK解析対象はそれぞれ3又は8例)を3時間かけて静脈内投与するとともに、KCZ 200mgを1日2回、本薬の投与12時間前から12時間ごとにそれぞれ計6又は15回反復経口投与することとされた。また、本薬投与30分以上前にDEX 20mgを静脈内投与することとされた。

その結果、本薬単独投与時に対するKCZ併用投与時の用量補正した本薬のC_{max}及びAUC_{last}の幾何平均値の比[90%CI]は、それぞれ1.21 [0.77, 1.89]及び1.31 [0.96, 1.80] (本薬0.2mg/m²)、1.21 [0.96, 1.54]及び1.66 [1.23, 2.24] (本薬0.58mg/m²)であった。また、本薬単独投与時及びKCZ併用投与時における本薬のCLは、それぞれ21.1及び16.0L/h (本薬0.2mg/m²)、20.3及び12.7L/h (本薬0.58mg/m²)であった。

以上より、本薬とCYP3A阻害剤を併用投与した際に、本薬の曝露量が増加することが示されたことから、本薬とCYP3A阻害剤との併用は避ける必要がある旨を注意喚起する、と申請者は説明している。

(4) 本薬のPKに及ぼす腎機能低下の影響

腎機能障害患者を対象に、本薬のPKを検討する臨床試験は実施されていないものの、以下の点を考慮すると、腎機能の低下が本薬のPKに影響を及ぼす可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

- ¹⁴C標識体を静脈内投与した際の、放射能の尿中排泄率は総投与量の5.8%であり、そのうち未変化体の割合は1%未満であったこと(「(2)3 海外第I相試験」の項参照)。
- 母集団薬物動態解析(以下、「PPK」)解析の結果、クレアチニンクリアランス(以下、「CrCL」)は本薬のCLに対する有意な共変量として選択されなかったこと(「(6) PPK解析」の項参照)。

(5) 曝露量とQT/QTc間隔の変動との関係に関する検討(5.3.4.2.3 : ET743-OVC-1001試験<2008年10月~2009年12月>)

固形癌患者75例を対象に、プラセボを対照として、Fridericia法及びBazett法を用いて心拍数で補正したQT間隔(以下、それぞれ「QTcF」及び「QTcB」)に及ぼす本薬の影響を検討することを目的とした単盲検対照試験が実施された。

用法・用量は、第1及び2日目に、DEX 20mgの静脈内投与30分後以降に、本薬1.3mg/m²又はプラセボを3時間かけて静脈内投与することとされた。

ベースライン及びプラセボ投与時の結果で補正したQTcF(以下、「ΔΔQTcF」)及びQTcB(以下、「ΔΔQTcB」)の平均値の90%CIの上限値は、いずれの測定時点においても10msec未満であった。また、QTcF及びQTcBが500msecを超えた患者は認められなかった。さらに、血漿中本薬濃度とΔΔQTcF及びΔΔQTcBとの間に明確な関連は認められなかった。なお、本試験におけるC_{max}(9.2±3.8ng/mL)は、国内第I相試験(10045020試験)において本薬1.2mg/m²を24時間かけて静脈内投与した際のC_{max}(2.1±3.0ng/mL)(「(1)1 国内第I相試験」の項参照)と比較して高かった。

以上より、本薬1.2mg/m²を24時間かけて静脈内投与した際に、臨床的に問題となるQTcF及びQTcBの延長を示す可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

(6) PPK解析

海外第I相試験(ET-A-001-95試験、ET-A-002-95試験、ET-A-003-95試験及びET-A-005-99試験)及び海外第II相試験(ET-B-005-99試験、ET-B-008-98試験、ET-B-010-99試験、ET743-INT-3試験、ET743-INT-11試験、ET-B-001-99試験、ET-B-002-99試験、ET-B-013-99試験、ET-B-009-99試験及びET743-ST-201試験)で得られたPKデータ(603例、6,613測定時点)に基づき、非線形混合効果モデル法を用いたPPK解析が実施された(使用ソフトウェア:NONMEM Ver.V)。なお、本薬のPKは、中央コンパートメントからの線形消失を伴う4-コンパートメントモデルにより記述された。

本薬の CL 及び中央コンパートメント分布容積（以下、「Vc」）に対する共変量として、年齢、体重、性別、除脂肪体重、理想体重、体表面積、乳酸脱水素酵素、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）、アルカリホスファターゼ（以下、「ALP」）、総ビリルビン、CrCL、総タンパク、アルブミン、Eastern Cooperative Oncology Group performance status、肝転移の有無、試験及び DEX の併用の有無が検討された。その結果、CL に対する有意な共変量として DEX の併用が選択され、DEX 非併用投与時と比較して DEX 併用投与時では CL が 19%高値を示すことが推定された。また、Vc に対する有意な共変量として性別が選択され、女性と比較して男性では Vc が 16%高値を示すことが推定された。しかしながら、最終モデルで推定された本薬の CL 及び Vc の個体間変動の大きさ（変動係数としてそれぞれ 51 及び 34%）を考慮すると、DEX の併用及び性別が本薬の CL 及び Vc に及ぼす影響は臨床上重要ではないと考える、と申請者は説明している。

（7）曝露量と有効性及び安全性の関連

1) 曝露量と有効性との関連

国内第Ⅱ相試験（10045030 試験）の結果を基に、本薬の曝露量と有効性との関連が検討された。第 1 サイクルにおける本薬の AUC_{0-1} の中央値（50.4ng・h/mL）を基準として、高曝露量群（ AUC_{0-1} の中央値以上：19 例）及び低曝露量群（ AUC_{0-1} の中央値未満：18 例）の 2 群に分割した部分集団別に、独立画像評価機関判定に基づく奏効率及び無増悪生存期間（以下、「PFS」）を比較した。その結果、奏効率 [95%CI] (%) は高曝露量群及び低曝露量群でそれぞれ 15.8 [3.4; 39.6] 及び 5.6 [0.1; 27.3] であり、高曝露量群で奏効率が高かった。PFS (中央値) [95%CI] (カ月) は高曝露量群及び低曝露量群でそれぞれ 5.7 [1.9; 11.1] 及び 7.3 [2.8; 7.5]、Cox 比例ハザードモデルで算出された低曝露量群に対する高曝露量群の PFS のハザード比 [95%CI] は 0.68 [0.27, 1.73] であり、両群で明確な差異は認められなかった。

2) 曝露量と安全性との関連

臨床試験において Grade 2 以上の総ビリルビン増加が認められていることから、本薬の曝露量と総ビリルビン増加との関連が検討された。海外第Ⅰ相試験（ET-A-001-95 試験、ET-A-002-95 試験、ET-A-003-95 試験及び ET-A-005-99 試験）及び海外第Ⅱ相試験（ET-B-001-99 試験、ET-B-002-99 試験、ET-B-005-98 試験、ET-B-008-98 試験、ET-B-010-99 試験、ET-B-013-99 試験、ET743-INT-3 試験、ET743-INT-11 試験及び ET743-ST5-201 試験）の結果を基に、単変量及び多変量ロジスティック回帰分析を行った結果、第 1 サイクルにおける本薬の C_{max} 及び AUC と Grade 2 以上の総ビリルビン増加の発現率との関連が示唆された。

<審査の概略>

（1）本薬の PK の国内外差について

①国内第Ⅰ相試験（10045020 試験）（「<提出された資料の概略>（1）1）国内第Ⅰ相試験」の項参照）、②国内第Ⅱ相試験（10045030 試験）（「<提出された資料の概略>（1）2）国内第Ⅱ相試験」の項参照）及び③海外第Ⅱ相試験（ET743-ST5-201 試験）（「<提出された資料の概略>（2）2）海外第Ⅱ相試験」の項参照）で得られた第 1 サイクルにおける本薬の PK データを基に、本薬の PK における国内外差が検討された（下表）。

その結果、本薬の CL 及び $V_{d,ss}$ は、外国人と比較して日本人で低値を示す傾向が認められた。なお、日本人に本薬 1.2mg/m² を 24 時間かけて静脈内投与した際の本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} は、外国人に本薬 1.5mg/m² を 24 時間かけて静脈内投与した際の本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} と同程度であった。

日本人及び外国人における本薬の PK パラメータ

	試験名	用量 (mg/m ²)	n	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/h)	V _{d,ss} (L)
日本人	10045020	1.2	9	2.1 ±3.0	74.9 ±42.7	124 ±35	31.4 ±9.5	3,380 ±1,050
		1.5	3	2.0 ±0.7	116、 147* ¹	81.0、 266* ¹	18.2、 24.0* ¹	1,940、 5,660* ¹
	10045030	1.2	37	1.7 ±1.7	66.0 ±24.7* ²	107 ±29* ²	34.3 ±10.4* ²	3,040 ±1,170* ²
外国人	ET743-ST5-201	1.5	7	1.2 ±0.5	65.0 ±37.8	138.3 ±109.2	51.4 ±25.1	4,981 ±2,754

平均値±標準偏差、*1：個別値、*2：n=33

申請者は、日本人と外国人との間で本薬の PK に差異が認められた理由について、以下のように説明している。

本薬の代謝に関与する主な CYP 分子種である CYP3A（「3. (ii) <提出された資料の概略> (3) 1) *in vitro* 代謝」の項参照）の発現量及び活性には、国内外で明確な差異はないと報告されている（J Pharmacol Exp Ther 1994; 270: 414-23、Clin Pharmacol Ther 2008; 84: 347-61）。

また、国内第 I 相試験（10045020 試験）及び国内第 II 相試験（10045030 試験）と、海外第 II 相試験（ET743-ST5-201 試験）で得られた V_{d,ss}、体表面積及び体重を比較した。その結果、V_{d,ss}（平均値）は日本人（3,113L）と比較して外国人（4,981L）で有意に高かった一方、日本人と外国人との間で体表面積（日本人、外国人のいずれも 1.7m²）及び体重（日本人 64.7kg、外国人 68.4kg）に明確な差異は認められなかった。

加えて、PPK 解析の結果、体重、除脂肪体重、理想体重及び体表面積は本薬の CL 及び V_c に対する有意な共変量として選択されなかった（<提出された資料の概略>「(6) PPK 解析」の項参照）。

以上より、上記等の検討を行ったものの、現時点では日本人と外国人との間で本薬の PK に差異が認められた理由は不明である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の PK の個体間変動が大きいこと、並びに日本人及び外国人患者における本薬の PK は少数例での検討結果であることから、現在までに得られている試験成績を基に本薬の PK における国内外差について検討することは困難であると考ええる。したがって、今後も本薬の PK の国内外差を評価可能な情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(2) 肝機能低下が本薬の PK に及ぼす影響について

肝機能障害患者を対象に、本薬の PK を検討した臨床試験成績は得られていないものの、申請者は、肝機能の低下が本薬の PK に及ぼす影響等について、以下のように説明している。なお、肝機能障害患者を対象として本薬の PK 等を検討することを目的とした海外第 I / II 相試験（ET743-OVC-1004 試験）が実施中である。

本薬は主に肝代謝されること（「<提出された資料の概略> (2) 3) 海外第 I 相試験」の項参照）から、肝機能の低下に伴い本薬の CL が低下し、本薬の消失が遅延する可能性が考えられる。したがって、肝機能障害患者に対して本薬を投与する場合には、慎重に投与するとともに、本薬の減量を考慮する必要があると考えることから、当該内容を用法・用量に関連する使用上の注意の項において注意喚起する必要があると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

肝機能障害が本薬の PK に及ぼす影響及び肝機能障害患者に対して本薬を減量して投与した際の本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした臨床試験成績は現時点では得られていないことから、肝機能障害患者に対しては本薬を減量する旨を添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において注意喚起することは適切ではないと考える。しかしながら、①本薬は主に肝代謝されること（「＜提出された資料の概略＞（2）3）海外第Ⅰ相試験」の項参照）、並びに②国内臨床試験（10045020 試験、10045030 試験及び 10045040 試験）において肝機能障害患者は除外されており、当該患者に対する本薬の有効性及び安全性は不明であることを考慮すると、肝機能障害患者に対して本薬を慎重に投与する必要がある旨について、添付文書等を用いて注意喚起すべきと考える。

なお、ET743-OVC-1004 試験については、試験成績が得られ次第、医療現場に適切に情報提供するとともに、必要に応じて肝機能障害患者に対する注意喚起を行うことが必要と考える。

（iii）有効性及び安全性試験成績の概要 ＜提出された資料の概略＞

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内で実施された第Ⅰ相試験1試験及び第Ⅱ相試験2試験の計3試験が提出された。また、参考資料として、海外で実施された第Ⅰ相試験3試験、第Ⅰ／Ⅱ相試験3試験、第Ⅱ相試験9試験及び第Ⅲ相試験1試験の計16試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	10045020	I	化学療法既治療の STS 患者	15	本薬 0.9、1.2 又は 1.5mg/m ² を 24 時間かけて 3 週間間隔で静脈内投与	安全性 PK
		10045030	II	化学療法既治療で、染色体転座を有することが報告されている組織型の STS 患者	①39 ②37	① 本薬 1.2mg/m ² を 24 時間かけて 3 週間間隔で静脈内投与 ② BSC	有効性 安全性 PK
		10045040	II	10045030 試験の BSC 群の患者	31	本薬 1.2mg/m ² を 24 時間かけて 3 週間間隔で静脈内投与	安全性 有効性
参考	海外	ET-A-002-95	I	固形癌患者	52	本薬 0.05、0.1、0.2、0.4、0.6、0.9、1.2、1.5 又は 1.8mg/m ² を 24 時間かけて 3 週間間隔で静脈内投与	安全性 PK
		ET-A-006-00	I	肝機能障害を伴う固形癌患者	33	本薬 0.75、0.9 又は 1.1mg/m ² を 24 時間かけて 3 週間間隔で静脈内投与	安全性 PK
		ET-A-013-01	I	固形癌患者	8	本薬 1.1、1.3 又は 1.5mg/m ² を 3 又は 24 時間かけて 3 週間間隔で静脈内投与	安全性 PK
		ET743-OVC-1001	I / II	固形癌患者	75	単盲検パート： 第 1 日目にプラセボを 3 時間かけて静脈内投与、第 2 日目に本薬 1.3mg/m ² を 3 時間かけて静脈内投与 非盲検継続投与パート： 本薬 1.2 及び 1.5mg/m ² を 17～49 日間間隔で 24 時間かけて静脈内投与	安全性 PK

資料 区分	実施 地域	試験名	相	対象患者	登録 例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
		ET743-OVC-1002	I / II	固形癌患者	①6 ②6	① 第1～6日目にRFP 600mgを1日1回反復経口投与し、第6及び34日目に本薬 1.3mg/m ² を3時間かけて静脈内投与 ② 第1及び29日目に本薬 1.3mg/m ² を3時間かけて静脈内投与し、第24～29日目にRFP 600mgを1日1回反復経口投与	安全性 PK
		ET743-OVC-1003	I / II	固形癌患者	①8 ②4	① 第1及び22日目に本薬 0.2及び1.3mg/m ² を3時間かけて静脈内投与し、第1～3日目にKCZ 200mgを1日2回反復経口投与、又は第1及び22日目に本薬 0.58及び1.3mg/m ² を3時間かけて静脈内投与し、第1～8日目にKCZ 200mgを1日2回反復経口投与 ② 第1及び22日目に本薬 1.3及び0.58mg/m ² を3時間かけて静脈内投与し、第22～29日目にKCZ 200mgを1日2回反復経口投与	安全性 PK
		ET743-ST5-201	II	化学療法既治療の平滑筋肉腫及び脂肪肉腫患者	①134 ②136	① 本薬 0.58mg/m ² を3時間かけて4週間間隔で静脈内投与 ② 本薬 1.5mg/m ² を24時間かけて3週間間隔で静脈内投与	有効性 安全性
		ET-B-005-98	II	化学療法既治療のSTS患者	104	本薬 1.5mg/m ² を24時間かけて3週間間隔で静脈内投与	有効性 安全性
		ET-B-008-98	II	化学療法既治療のSTS患者	54	本薬 1.5mg/m ² を24時間かけて3週間間隔で静脈内投与	有効性 安全性
		ET-B-010-99	II	化学療法既治療のSTS患者	41	本薬 1.3、1.5又は1.65mg/m ² を24時間かけて3週間間隔で静脈内投与	有効性 安全性
		ET-B-016-99	II	化学療法未治療のSTS患者	36	本薬 1.5mg/m ² を24時間かけて3週間間隔で静脈内投与	有効性 安全性
		ET-B-017-99	II	化学療法既治療のSTS患者	37	本薬 1.5mg/m ² を24時間かけて3週間間隔で静脈内投与	有効性 安全性
		ET-B-022-00	II	化学療法既治療のSTS患者	69	本薬 1.5mg/m ² を3時間かけて3週間間隔で静脈内投与	有効性 安全性
		ET-B-023-00	II	化学療法歴既治療のSTS及び骨肉腫患者	75	本薬 1.5mg/m ² を3時間かけて3週間間隔で静脈内投与	有効性 安全性
		ET-B-028-06	II	化学療法未治療のMRCL患者	29	本薬 1.5mg/m ² を3時間かけて3週間間隔で静脈内投与	有効性 安全性
		ET-C-002-07	III	化学療法未治療の、染色体転座を有することが報告されている組織型のSTS患者	①61 ②60	① 本薬 1.5mg/m ² を24時間かけて3週間間隔で静脈内投与 ② DOX 75mg/m ² 単独投与、又はDOX 60mg/m ² とIFM 6～9g/m ² との併用投与を3週間間隔で静脈内投与	有効性 安全性

STS：悪性軟部腫瘍、PK：薬物動態、BSC：Best supportive care、MRCL：粘液型/円形細胞型脂肪肉腫、DOX：ドキソルビシン塩酸塩、KCZ：ケトコナゾール、IFM：イホスファミド、RFP：リファンピシン

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また PK に関する試験成績は、「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

<評価資料>

(1) 国内臨床試験

1) 国内第Ⅰ相試験 (5.3.3.2.1 : 10045020 試験<2010 年 9 月～2013 年 7 月>)

化学療法既治療で、切除不能な STS 患者（目標症例数：最大 36 例）を対象に、本薬の推奨用量、安全性及び PK を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 3 施設で行われた。

用法・用量は、本薬 0.9、1.2 又は 1.5mg/m² を 24 時間かけて 3 週間間隔で静脈内投与することとされた。

本試験に登録された 15 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

1.5mg/m² 群の 2/3 例において用量制限毒性（以下、「DLT」）が認められ（血中クレアチンホスホキナーゼ（以下、「CPK」）増加/食欲減退 1 例、血小板数減少 1 例）、本薬の最大耐量（以下、「MTD」）は 1.5mg/m²、推奨用量は 1.2mg/m² とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は本薬投与終了後 28 日以内の死亡は認められなかった。

2) 国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.1.1 : 10045030 試験<2012 年 7 月～実施中 [データカットオフ：2014 年 2 月 8 日] >)

化学療法既治療で、切除不能な、染色体転座を有することが報告されている組織型の STS 患者*（目標症例数：74 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を Best supportive care（以下、「BSC」）と比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、国内 12 施設で実施された。

*：以下の条件を満たす患者が組入れ可能とされた。

- ① 粘液型/円形細胞型脂肪肉腫、滑膜肉腫、及び骨外性 Ewing 肉腫/未熟神経外胚葉性腫瘍の各組織型については、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法に無効又は忍容性が認められない患者。
- ② 上記以外の組織型（胞巣型横紋筋肉腫、隆起性皮膚線維肉腫、低悪性度線維粘液性肉腫、胞巣状軟部肉腫、明細胞肉腫、類血管腫線維性組織球腫、線維形成性小細胞腫瘍、骨外性粘液型軟骨肉腫、間葉型軟骨肉腫、巨細胞性線維芽細胞腫、及び子宮内膜間質肉腫）については、各実施医療機関における標準的な化学療法に無効又は忍容性が認められない患者。

用法・用量は、本薬 1.2mg/m² を 24 時間かけて 3 週間間隔で静脈内投与することとされ、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 76 例（本薬群 39 例、BSC 群 37 例）のうち、中央病理組織診断により組入れ基準以外の組織型と診断された 3 例（本薬群 2 例、BSC 群 1 例）を除いた 73 例（本薬群 37 例、BSC 群 36 例）が Full Analysis Set（以下、「FAS」）として、有効性の解析対象とされた。また、本試験に登録された 76 例のうち、データカットオフ時点で第 1 サイクル目の期間が終了しておらず、安全性の評価を実施できなかった本薬群の 3 例を除いた 73 例（本薬群 36 例、BSC 群 37 例）が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は独立画像評価機関判定（以下、「中央判定」）による PFS と設定された。

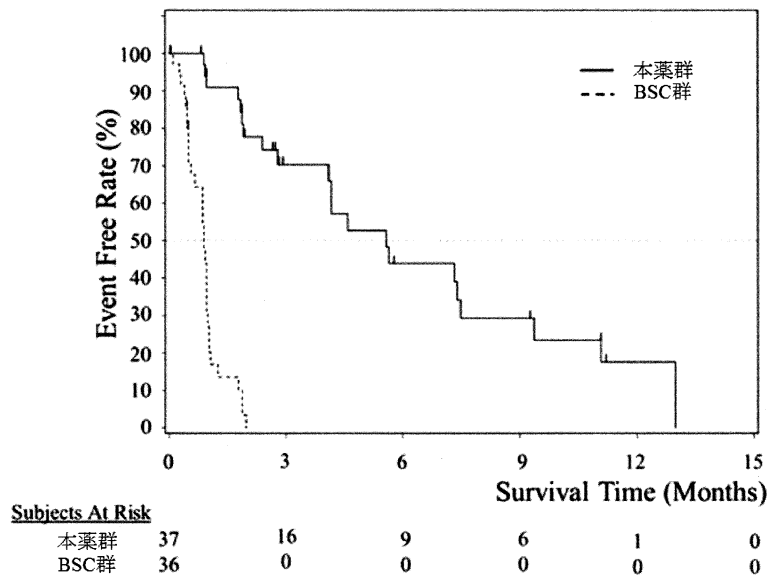
有効性について、本試験の PFS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ下表及び下図のとおりであった。

PFS の解析結果 (FAS、中央判定、2014 年 2 月 8 日データカットオフ)

	本薬群	BSC 群
例数	37	36
死亡又は増悪数 (%)	21 (56.8)	31 (86.1)
中央値 [90%CI] (カ月)	5.6 [4.2, 7.5]	0.9 [0.9, 1.0]
ハザード比 [90%CI] *1	0.07 [0.03, 0.14]	
p 値 (片側) *2	<0.0001	

*1: 層別因子 (組織型 (「粘液型/円形細胞型脂肪肉腫、滑膜肉腫、胞巣型横紋筋肉腫及び骨外性 Ewing 肉腫/未熟神経外胚葉性腫瘍に該当する組織型」、「該当しない組織型」)) により調整した Cox 回帰、

*2: 組織型 (「粘液型/円形細胞型脂肪肉腫、滑膜肉腫、胞巣型横紋筋肉腫及び骨外性 Ewing 肉腫/未熟神経外胚葉性腫瘍に該当する組織型」、「該当しない組織型」) を層別因子とした層別 log-rank 検定、有意水準片側 0.05



PFS の Kaplan-Meier 曲線 (FAS、中央判定、2014 年 2 月 8 日データカットオフ)

安全性について、本薬群における本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は、認められなかった。また、BSC 群における登録日から 30 日後までの死亡は、疾患進行 2/37 例 (5.4%) に認められた。

3) 国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.1 : 10045040 試験<2012 年 8 月～実施中 [データカットオフ : 2014 年 2 月 8 日] >)

10045030 試験において BSC 群に割り付けられた後、疾患進行が認められた患者 (目標症例数 : 37 例) を対象に、本薬の安全性等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 12 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 1.2mg/m² を 24 時間かけて 3 週間間隔で静脈内投与することとされ、疾患の進行又は治験中止基準に該当するまで継続することとされた。

本試験に登録された 31 例のうち、30 例に本薬が投与され、データカットオフ時点で第 1 サイクル目の期間が終了しておらず安全性の評価を実施できなかった 2 例を除外した 28 例が安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は投与終了後 28 日以内の死亡は疾患進行 1/28 例 (3.6%) に認められ、本薬との因果関係は否定された。

<参考資料>

(1) 臨床薬理試験

固形癌患者を対象とした以下の臨床薬理試験 6 試験が提出された。本薬投与期間中又は最終投与 30 日以内の死亡は 16 例に認められ (ET-A-002-95 試験 7 例、ET-A-006-00 試験 1 例、ET743-OVC-1001 試験 7 例、ET743-OVC-1003 試験 1 例)、死因は疾患進行 4 例、敗血症 2 例、安楽死、上部消化管出血/貧血、中咽頭癌、自殺既遂、骨肉腫、結腸癌、嘔吐/無力症、肝不全/腎不全/呼吸不全、播種性血管内凝固及び頭痛/無力症/悪心/嘔吐各 1 例であり、このうち肝不全/腎不全/呼吸不全及び敗血症各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

- 1) 海外第 I 相試験 (5.3.3.2.2 : ET-A-002-95 試験<1996 年 5 月~1999 年 6 月>)
- 2) 海外第 I 相試験 (5.3.3.3.2 : ET-A-006-00 試験<2001 年 8 月~2006 年 2 月>)
- 3) 海外第 I 相試験 (5.3.3.3.1 : ET-A-013-01 試験<■年 ■月~■年 ■月>)
- 4) 海外第 I / II 相試験 (5.3.4.2.3 : ET743-OVC-1001 試験<2008 年 10 月~2009 年 12 月>)
- 5) 海外第 I / II 相試験 (5.3.3.4.1 : ET743-OVC-1002 試験<2011 年 1 月~■年 ■月>)
- 6) 海外第 I / II 相試験 (5.3.3.4.2 : ET743-OVC-1003 試験<2011 年 3 月~■年 ■月>)

(2) 海外臨床試験

1) 海外第 II 相試験 (5.3.5.1.3 : ET743-STS-201 試験<2003 年 5 月~2008 年 4 月>)

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及び IFM による化学療法既治療で、切除不能な平滑筋肉腫及び脂肪肉腫患者 (目標症例数 : 260 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検用量比較試験が、海外 47 施設で行われた。

用法・用量は、4 週間を 1 サイクルとして、第 1、8 及び 15 日目に本薬 0.58mg/m² を 3 時間かけて静脈内投与 (以下、「QW-3h 群」)、又は 3 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に本薬 1.5mg/m² を 24 時間かけて静脈内投与 (以下、「Q3W-24h 群」) することとされた。

本試験に登録された 270 例 (QW-3h 群 134 例、Q3W-24h 群 136 例) のうち、本薬が投与されなかった 10 例 (QW-3h 群 4 例、Q3W-24h 群 6 例) を除く 260 例 (QW-3h 群 130 例、Q3W-24h 群 130 例) が有効性の解析対象とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目とされた中央判定による無増悪期間 (以下、「TTP」) の中央値 [95%CI] (カ月) は、QW-3h 群で 2.3 [2.0, 3.5]、Q3W-24h 群で 3.7 [2.1, 5.4] であった。

安全性について、本薬投与期間中又は本薬投与終了後 30 日以内の死亡は、QW-3h 群で 7/130 例 (5.4%)、Q3W-24h 群で 7/130 例 (5.4%) に認められた。死因は、QW-3h 群でリコール現象/放射線性肺臓炎/転移性平滑筋肉腫、水腎症、脳血管障害、播種性血管内凝固/多臓器不全、肺塞栓症、敗血症及び心肺停止/呼吸困難/意識レベルの低下/低血圧各 1 例、Q3W-24h 群で非心原性肺水腫、ショック/多臓器不全、肺炎/疾患進行/肺水腫、急性骨髄性白血病、敗血症性ショック、急性腎不全及び肉腫/呼吸不全各 1 例であった。このうち、QW-3h 群のリコール現象/放射線性肺臓炎、播種性血管内凝固/多臓器不全及び敗血症各 1 例、Q3W-24h 群の非心原性肺水腫、肺炎/疾患進行/肺水腫、急性骨髄性白血病及び急性腎不全各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

2) 海外第 II 相試験 (5.3.5.2.2 : ET-B-005-98 試験<1999 年 3 月~■年 ■月>)

化学療法既治療で、切除不能な STS 患者* (目標症例数 : 44 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 8 施設で行われた。

* : 悪性線維性組織球腫、脂肪肉腫、横紋筋肉腫、滑膜肉腫、悪性傍神経節腫、線維肉腫、平滑筋肉腫、血管周囲細胞腫を含む血管肉腫、神経原性肉腫、分類不能肉腫、及び子宮の混合性中胚葉腫瘍を含むその他の組織型の肉腫のいずれかの組織型に該当する患者が組入れ可能とされた。

本試験に登録された 104 例のうち、本薬が投与された 99 例が安全性の解析対象とされた。本薬投与期間中又は本薬投与終了後 30 日以内の死亡は 13/99 例 (13.1%) に認められ

た。疾患進行による死亡 6 例を除く患者の死因は、全身性浮腫、出血/肺水腫、脳出血、好中球減少性敗血症、腎不全/発熱性好中球減少症、腎不全/好中球減少症/敗血症及びカテーテル関連感染/敗血症各 1 例であった。このうち、全身性浮腫、出血/肺水腫、好中球減少性敗血症、腎不全/発熱性好中球減少症及び腎不全/好中球減少症/敗血症各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

3) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.3 : ET-B-008-98 試験< 年 月～ 年 月>)

化学療法既治療で、切除不能な STS 患者* (目標症例数：最大 54 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 4 施設で行われた。

*：線維肉腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、悪性線維性組織球腫、横紋筋肉腫、軟部組織の Ewing 肉腫、滑膜肉腫、血管周囲細胞腫を含む血管肉腫、悪性シュワン細胞腫、軟骨肉腫、及び分類不能の肉腫のいずれかの組織型に該当する患者が組入れ可能とされた。

本試験に登録された 54 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。本薬投与期間中又は本薬投与終了後 30 日以内の死亡は 4/54 例 (7.4%) に認められた。疾患進行による死亡 2 例を除く患者の死因は、肝硬変及び横紋筋融解/急性腎不全/発熱性好中球減少症/血小板減少症各 1 例であった。このうち、肝硬変及び横紋筋融解/急性腎不全/発熱性好中球減少症/血小板減少症各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

4) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.3.4.3 : ET-B-010-99 試験< 年 月～ 年 月>)

化学療法既治療で、切除不能な STS 患者* (目標症例数：64 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、海外 10 施設で行われた。

*：線維肉腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、悪性線維性組織球腫、横紋筋肉腫、滑膜肉腫、血管周囲細胞腫を含む血管肉腫、神経原性肉腫、悪性傍神経節腫、その他の肉腫、及び組織型が分類不能の肉腫のいずれかの組織型に該当する患者が組入れ可能とされた。

本試験に登録された 41 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。本薬投与期間中又は本薬投与終了後 30 日以内の死亡は 7/41 例 (17.1%) に認められた。疾患進行による死亡 2 例を除く患者の死因は、細菌性肺炎/疾患進行、敗血症性ショック/多臓器不全、心不全/腎不全/横紋筋融解、心不全及び心室細動/急性肺水腫各 1 例であった。このうち、敗血症性ショック/多臓器不全、心不全/腎不全/横紋筋融解、心不全及び心室細動/急性肺水腫各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

5) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.4 : ET-B-016-99 試験< 年 月～ 年 月>)

化学療法未治療で、切除不能な STS 患者* (目標症例数：35 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 3 施設で行われた。

*：線維肉腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、悪性線維性組織球腫、横紋筋肉腫 (多形型)、滑膜肉腫、血管周囲細胞腫を含む血管肉腫、悪性シュワン細胞腫、軟骨肉腫、及び組織型が分類不能の肉腫のいずれかの組織型に該当する患者が組入れ可能とされた。

本試験に登録された 36 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。本薬投与期間中又は本薬投与終了後 30 日以内の死亡は認められなかった。

6) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.5 : ET-B-017-99 試験<1999 年 9 月～ 年 月>)

化学療法既治療で、切除不能な STS 患者* (目標症例数：最大 35 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 3 施設で行われた。

*：線維肉腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、悪性線維性組織球腫、横紋筋肉腫、軟部組織の Ewing 肉腫、滑膜肉腫、血管周囲細胞腫を含む血管肉腫、悪性シュワン細胞腫、軟骨肉腫、及び組織型が分類不能の肉腫のいずれかの組織型に該当する患者が組入れ可能とされた。

本試験に登録された37例のうち、本薬が投与された36例が安全性の解析対象とされた。本薬投与期間中又は本薬投与終了後30日以内の死亡は2/36例（5.6%）に認められ、死因はいずれも疾患進行であり、本薬との因果関係が否定された。

7) 海外第Ⅱ相試験（5.3.5.2.6：ET-B-022-00 試験＜■■■■年■■月～■■■■年■■月＞）

化学療法既治療で、切除不能な STS*及び骨肉腫患者（目標症例数：56例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外3施設で行われた。

*：消化管間質腫瘍、ヒト免疫不全ウイルスに関連したカポジ肉腫、悪性中皮腫及び骨肉腫のいずれかの組織型以外の組織型の患者が組入れ可能とされた。

本試験に登録された69例のうち、本薬が投与された68例が安全性の解析対象とされた。本薬投与期間中又は本薬投与終了後30日以内の死亡は2/68例（2.9%）に認められ、死因は肺塞栓症及び呼吸不全各1例であり、いずれの事象も本薬との因果関係が否定された。

8) 海外第Ⅱ相試験（5.3.5.2.7：ET-B-023-00 試験＜■■■■年■■月～■■■■年■■月＞）

化学療法既治療で、切除不能な STS 患者及び骨肉腫患者（目標症例数：71例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外7施設で行われた。

本試験に登録された75例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。本薬投与期間中又は本薬投与終了後30日以内の死亡は3/75例（4.0%）に認められ、死因は転移性骨肉腫、肺水腫及び発熱性好中球減少症各1例であった。このうち、発熱性好中球減少症1例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

9) 海外第Ⅱ相試験（5.3.5.2.8：ET-B-028-06 試験＜2007年4月～2010年1月＞）

粘液型/円形細胞型脂肪肉腫患者（目標症例：31例）を対象に、本薬の術前補助化学療法としての有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外8施設で行われた。

本試験に登録された29例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

安全性について、本薬投与期間中又は本薬投与終了後30日以内の死亡は1/29例（3.4%）に認められ、死因は腎機能不全及び横紋筋融解症であり、本薬との因果関係が否定されなかった。

10) 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.2：ET-C-002-07 試験＜2008年11月～2012年8月＞）

化学療法未治療で、切除不能な、染色体転座を有することが報告されている組織型の STS 患者*（目標症例数：80例）を対象に、ドキソルビン塩酸塩（以下、「DOX」）を含む化学療法（以下、「DOX 群」）と本薬の単独投与（以下、「本薬群」）の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検対照試験が、海外22施設で行われた（「＜審査の概略＞（4）臨床的位置付け及び効能・効果について」の項参照）。

*：粘液型/円形細胞型脂肪肉腫、滑膜肉腫、胞巣状軟部肉腫、低悪性度線維粘液性肉腫、明細胞肉腫、類血管腫線維性組織球腫、線維形成性小細胞腫瘍、粘液型軟骨肉腫、及び低悪性度子宮内膜間質肉腫のいずれかの組織型に該当する患者が組入れ可能とされた。

本試験に登録された121例（本薬群61例、DOX 群60例）のうち、治験薬が投与された118例（本薬群61例、DOX 群57例）が安全性の解析対象とされた。本薬投与期間中又は本薬投与終了後30日以内の死亡は、本薬群5/61例（8.2%）、DOX 群1/57例（1.8%）に認

められた。本薬群の疾患進行 3 例を除く患者の死因は、本薬群で横紋筋融解症及び十二指腸穿孔各 1 例、DOX 群で肺炎 1 例であった。このうち、本薬群の横紋筋融解症、DOX 群の肺炎は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、提出された資料のうち、本薬の有効性及び安全性を評価する上で最も重要な臨床試験は、化学療法既治療で、切除不能な、染色体転座を有することが報告されている組織型の STS 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討した国内第Ⅱ相試験（10045030 試験）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、化学療法歴を有する局所進行又は再発の染色体転座が報告されている組織型の STS 患者を対象に、本薬の安全性を検討することを目的とした国内第Ⅱ相試験（10045050 試験）が実施中であり、本項では、現時点で得られている当該試験等の情報も含めて評価する方針とした。

(2) 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、10045030 試験の対象とされた、化学療法既治療で、切除不能な、染色体転座を有することが報告されている組織型の STS 患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

1) 対照群の設定について

申請者は、10045030 試験の試験計画時点において、化学療法既治療で、切除不能な、染色体転座を有することが報告されている組織型の STS 患者に対する標準的な治療法は確立していなかったことから、対照群として BSC を設定した旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

2) 有効性の評価項目について

機構は、10045030 試験の主要評価項目として PFS を設定したことの適切性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

STS の治療は手術による根治切除が中心である一方、切除不能な STS 患者に対して治療が期待できる治療法はなく、症状緩和等を目的とした化学療法が行われている（軟部腫瘍プラクティカルガイド（中山書店、2011 年）、最新整形外科学大系 第 20 巻 骨・軟部腫瘍および関連疾患（中山書店、2007 年））。上記の点を考慮すると、当該患者の PFS を延長させることには、腫瘍の増悪を抑制することにより腫瘍による疼痛及び肺転移による呼吸困難等の症状を安定化させることが期待できること等から、臨床的に意義があると考えられた。

以上より、10045030 試験の主要評価項目として PFS を設定したことは適切であったと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

切除不能な STS 患者に対する治療目的は延命であることから、10045030 試験の主要評価項目として全生存期間（以下、「OS」）を設定すべきであったと考える。しかしながら、腫瘍の増悪に起因する事象の発現時期を遅らせる等の理由から当該患者における PFS の延長には一定の臨床的意義がある旨の申請者の説明は理解可能であることから、副次評価項目とされた OS の結果についても確認した上で、PFS の結果に基づき本薬の有効性を評価することは可能と判断した。

3) 有効性の評価結果について

10045030 試験において、主要評価項目とされた中央判定による PFS の結果について、BSC 群に対する本薬群の優越性が示された（「＜提出された資料の概略＞＜評価資料＞（1）2）国内第Ⅱ相試験」の項参照）。

また、感度分析として実施された治験責任医師評価による PFS の結果は下表のとおりであった。

PFS の解析結果（FAS、治験責任医師評価、2014 年 2 月 8 日データカットオフ）

	本薬群	BSC 群
例数	37	36
死亡又は増悪数（%）	25（67.6）	33（91.7）
中央値 [90%CI]（カ月）	4.2 [1.9, 5.7]	0.9 [0.5, 1.0]
ハザード比 [90%CI] ^{*1}	0.13 [0.07, 0.24]	
p 値（片側） ^{*2}	<0.0001	

*1：層別因子（組織型（「粘液型/円形細胞型脂肪肉腫、滑膜肉腫、胞巣型横紋筋肉腫及び骨外性 Ewing 肉腫/未熟神経外胚葉性腫瘍に該当する組織型」、「該当しない組織型」）により調整した Cox 回帰、

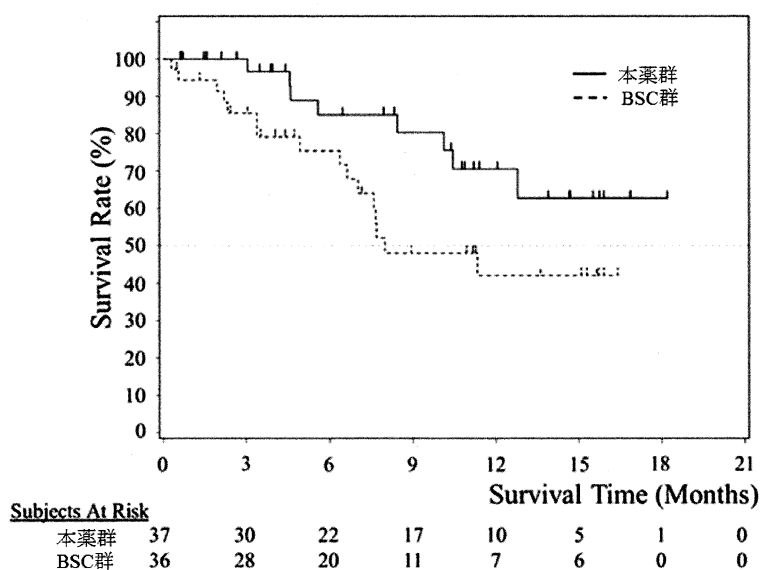
*2：層別 log-rank 検定（組織型（「粘液型/円形細胞型脂肪肉腫、滑膜肉腫、胞巣型横紋筋肉腫及び骨外性 Ewing 肉腫/未熟神経外胚葉性腫瘍に該当する組織型」、「該当しない組織型」）により層別）

さらに、副次評価項目の一つとされた OS の結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ下表及び下図のとおりであった。なお、OS の解析時には、BSC 群の 30/36 例（83.3%）が 10045040 試験に組み入れられ、そのうち 29/36 例（80.6%）に本薬が投与されていた。

OS の解析結果（FAS、2014 年 2 月 8 日データカットオフ）

	本薬群	BSC 群
例数	37	36
死亡数（%）	8（21.6）	16（44.4）
中央値 [95%CI]（カ月）	NE [12.8, NE]	8.0 [7.0, NE]
ハザード比 [95%CI] ^{*1}	0.42 [0.18, 0.98]	
p 値（片側） ^{*2}	0.019	

NE：推定不能、*1：非調整 Cox 回帰、*2：非層別 log-rank 検定



OS の Kaplan-Meier 曲線（FAS、2014 年 2 月 8 日データカットオフ）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

10045030 試験は、本薬の有効性の探索を目的として計画及び実施された試験であり、当該試験成績を基に本薬の有効性について評価することには限界があると考えられる。しかしな

がら、10045030 試験において、主要評価項目とされた中央判定による PFS の結果について、BSC 群に対する本薬群の優越性が示されたこと（「＜提出された資料の概略＞＜評価資料＞（1）2）国内第Ⅱ相試験」の項参照）に加えて、下記の点等を考慮すると、10045030 試験の対象とされた、化学療法既治療で、切除不能な、染色体転座を有することが報告されている組織型の STS 患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

- 主要評価項目とされた中央判定による PFS に加えて、治験責任医師判定による PFS についても本薬群の BSC 群に対する優越性が示され、その効果の大きさは臨床的意義がある結果であったこと。
- 副次評価項目とされた OS について、BSC 群と比較して本薬群で劣る傾向は認められていないこと。

4) 組織型別の有効性について

機構は、10045030 試験の対象患者における、組織型別の本薬の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

10045030 試験で組入れ対象とされた化学療法既治療で、切除不能な、染色体転座を有することが報告されている組織型の STS 患者の組織型別の有効性について、下記の i) 及び ii) の部分集団に分けて検討した。

i) 本薬群及び BSC 群のいずれにも組み入れられた組織型

10045030 試験において、本薬群及び BSC 群のいずれにも患者が組み入れられた組織型は粘液型/円形細胞型脂肪肉腫、胞巣型横紋筋肉腫、滑膜肉腫、胞巣状軟部肉腫、明細胞肉腫、間葉型軟骨肉腫及び骨外性 Ewing 肉腫/未熟神経外胚葉性腫瘍であり、組織型別の中央判定による PFS の結果は下表のとおりであった。いずれの組織型の部分集団解析においても、BSC 群と比較して本薬群で PFS の延長傾向が認められており、当該組織型の STS に対して本薬の有効性は期待できると考える。

組織型別の PFS の解析結果（中央判定、FAS、2014 年 2 月 8 日データカットオフ）

組織型（施設判定）	本薬群		BSC 群		ハザード比 [95%CI] *
	例数	中央値 [95%CI] (カ月)	例数	中央値 [95%CI] (カ月)	
粘液型/円形細胞型脂肪肉腫	14	7.3 [5.6, 11.1]	10	0.9 [0.5, 1.0]	0.03 [<0.01, 0.22]
胞巣型横紋筋肉腫	2	NE [1.8, NE]	3	0.6 [0.1, 0.9]	<0.01 [<0.01, NE]
滑膜肉腫	7	3.5 [1.8, 4.6]	11	0.9 [0.7, 1.1]	0.14 [0.03, 0.68]
胞巣状軟部肉腫	3	4.1 [1.0, 4.1]	2	1.6 [1.2, 1.9]	0.53 [0.05, 6.16]
明細胞肉腫	1	2.8 [NE, NE]	4	0.7 [0.3, 1.8]	<0.01 [<0.01, NE]
間葉型軟骨肉腫	3	NE [NE, NE]	3	1.0 [0.3, 1.0]	<0.01 [<0.01, NE]
骨外性 Ewing 肉腫/未熟神経外胚葉性腫瘍	3	2.5 [0.9, 4.2]	2	1.0 [0.9, 1.0]	0.62 [0.05, 7.00]

NE：推定不能、*：非層別 Cox 回帰

ii) 本薬群のみに組み入れられた組織型又は本薬が投与されなかった組織型

10045030 試験において、本薬群のみに患者が組み入れられた組織型は隆起性皮膚線維肉腫、類血管腫線維性組織球腫及び骨外性粘液型軟骨肉腫、また、本薬が投与されなかった組織型は低悪性度線維粘液性肉腫、巨細胞性線維芽細胞腫、子宮内膜間質肉腫及び線維形成性小細胞腫瘍であった。当該組織型に対する有効性について、本薬群と BSC 群で比較することはできないものの、10045030 試験において、本薬の有効性が上記 i) の本薬群及び BSC 群のいずれにも組み入れられた染色体転座を有することが報告されている組織型の STS の各組織型別の部分集団解析において期待できる結果であったこと等から、本薬群のみに患者が組み入れられた組織型又は本薬が投与されなかった組織型に対して本薬の有効性は期待できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記 i) の患者に対する申請者の説明については受入れ可能と考える。一方、上記 ii) の患者に対する本薬の有効性については、10045030 試験成績を基に検討することには限界があり、申請者の説明は推測に留まると考える（「(4) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項参照）。

(3) 安全性について（有害事象については、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、本薬投与時に注意を要する有害事象は、骨髄抑制及び発熱性好中球減少症、肝機能障害、消化管障害、横紋筋融解症、注射部位反応、過敏症、二次性悪性腫瘍並びに肺炎であり、本薬の使用にあたっては、これらの有害事象の発現に注意すべきと考える。

しかしながら、機構は、本薬の使用にあたって、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。ただし、現在得られている安全性情報は限られているため、製造販売後も継続的に情報収集を行う必要がある（「(6) 製造販売後の検討事項について」の項参照）。

1) 安全性プロファイル及びその国内外差について

申請者は、10045030 試験において認められた安全性情報を基に、化学療法既治療の STS 患者における本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

10045030 試験において、本薬群及び BSC 群の安全性の概要は下表のとおりであった。

	安全性の概要（10045030 試験）	
	例数（%）	
	本薬群 36 例	BSC 群 37 例
全有害事象	36 (100)	24 (64.9)
Grade 3 以上の有害事象	34 (94.4)	5 (13.5)
重篤な有害事象	12 (33.3)	4 (10.8)
死亡に至った有害事象	0	0
投与中止に至った有害事象	4 (11.1)	NA
投与延期に至った有害事象	26 (72.2)	NA
減量に至った有害事象	8 (22.2)	NA

NA：該当なし

BSC 群と比較して本薬群で発現率が 20%以上高かった有害事象は、全 Grade では、悪心（本薬群：88.9%、BSC 群：8.1%、以下、同順）、好中球数減少（83.3%、0%）、ALT 増加（66.7%、0%）、食欲減退（58.3%、5.4%）、便秘（58.3%、0%）、白血球数減少（55.6%、0%）、AST 増加（47.2%、0%）、倦怠感（44.4%、0%）、嘔吐（41.7%、0%）、血小板数減少（36.1%、0%）、貧血（30.6%、2.7%）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（以下、「GGT」）増加（27.8%、0%）、筋肉痛（27.8%、0%）、発熱（25.0%、2.7%）、下痢（22.2%、0%）及びリンパ球数減少（22.2%、0%）であった。BSC 群と比較して本薬群で発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少（66.7%、0%）、ALT 増加（61.1%、0%）、白血球数減少（55.6%、0%）、AST 増加（41.7%、0%）、GGT 増加（25.0%、0%）、リンパ球数減少（22.2%、0%）、貧血（19.4%、2.7%）、血小板数減少（16.7%、0%）及び発熱性好中球減少症（13.9%、0%）であった。

重篤な有害事象は、本薬群で 12/36 例 (33.3%)、BSC 群で 4/37 例 (10.8%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群では、発熱性好中球減少症 5 例 (13.9%) 及び血小板数減少 2 例 (5.6%) であり、BSC 群では認められなかった。

中止に至った有害事象は、本薬群の 4/36 例 (11.1%) に認められ、このうち 2 例以上に認められた事象は血小板数減少 2 例であった。

また、機構は、日本人 STS 患者における本薬の投与経験は限られることから、用量が異なる国内外の臨床試験成績に基づく安全性プロファイルの比較には限界があるものの、本薬投与による国内外の安全性プロファイルの差異について説明を求め、申請者は以下のよう

に回答した。
10045030 試験、10045040 試験及び 10045020 試験において、本薬の開始用量として 1.2mg/m² を投与された患者 73 例の統合解析（以下、「国内試験統合解析」）及び本薬の開始用量として 1.5mg/m² を投与された ET743-STIS-201 試験を比較した。

外国人患者と比較して日本人患者において、10%以上多く認められた有害事象は下表のとおりであった。

外国人と比較して日本人において 10%以上多く認められた有害事象
(国内試験統合解析及び ET743-STIS-201 試験)

基本語	例数 (%)			
	日本人患者 73 例		外国人患者 130 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
悪心	67 (91.8)	4 (5.5)	98 (75.4)	7 (5.4)
好中球数減少*	64 (87.7)	56 (76.7)	75 (57.7)	56 (43.1)
ALT 増加	52 (71.2)	49 (67.1)	72 (55.4)	52 (40.0)
白血球数減少	47 (64.4)	45 (61.6)	11 (8.5)	5 (3.8)
食欲減退	46 (63.0)	9 (12.3)	11 (8.5)	0
便秘	44 (60.3)	1 (1.4)	45 (34.6)	0
AST 増加	43 (58.9)	35 (47.9)	63 (48.5)	30 (23.1)
倦怠感	40 (54.8)	1 (1.4)	3 (2.3)	0
GGT 増加	28 (38.4)	25 (34.2)	5 (3.8)	2 (1.5)
血小板数減少	28 (38.4)	15 (20.5)	7 (5.4)	1 (0.8)
リンパ球数減少	20 (27.4)	17 (23.3)	2 (1.5)	1 (0.8)
発熱性好中球減少症	11 (15.1)	11 (15.1)	2 (1.5)	1 (0.8)
口内炎	11 (15.1)	0	4 (3.1)	0
腫瘍疼痛	10 (13.7)	2 (2.7)	0	0

各試験で用いた MedDRA のバージョンは、国内試験統合解析は MedDRA/J ver.16.1、ET743-STIS-201 試験は MedDRA/J ver.8.0 である、*: 外国人患者では、好中球数減少として好中球減少症の発現を含めた。

外国人と比較して日本人患者において、2%以上多く認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症（日本人患者：12.3%、外国人患者：0%、以下、同順）、血小板数減少 (5.5%、0%)、食欲減退 (5.5%、0%)、ALT 増加 (2.7%、0%)、AST 増加 (2.7%、0%) であった。

外国人と比較して日本人患者において、2%以上多く認められた減量に至った有害事象は、血小板数減少 (5.5%、0%) であった。また、2%以上多く認められた投与中止に至った有害事象は、血小板数減少 (2.7%、0%)、悪心 (2.7%、0%) 及び食欲減退 (2.7%、0%) であった。

さらに、日本人患者のみに認められた重篤な有害事象は、疾患進行 2/73 例 (2.7%)、大腸炎 1/73 例 (1.4%) 及び横紋筋融解症 1/73 例 (1.4%) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

10045030 試験において、BSC 群と比較して本薬群では Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現率が高いものの、死亡に至った有害事象は認められず、休薬、減量等の適切な処置により管理可能であったことから、本薬は休薬、減量、投与中止等の適切な対応により忍容可能と考える。ただし、BSC 群と比較して本薬群で Grade 3 以上の有害事象の発現率が高かった貧血、発熱性好中球減少症、ALT 増加、AST 増加、GGT 増加、リンパ球数減少、好中球数減少、血小板数減少、白血球数減少等については、本薬投与時に特に注意が必要であり、発現状況等を医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

また、用量が異なる国内外の臨床試験成績に基づく安全性プロファイルの比較には限界があるものの、外国人患者と比較して、日本人患者で発現率が高く、かつ Grade 3 以上の発現状況から注意が必要と考えられた事象は、悪心及び食欲減退を除き、10045030 試験結果より本薬投与時に特に注意が必要と判断した事象と同一であった。

以下の項では、本薬投与時に注意が必要と考える上記の事象に加え、海外における本薬の添付文書で注意喚起されている事象等について検討を行った。

2) 骨髄抑制及び発熱性好中球減少症

申請者は、本薬投与による骨髄抑制（好中球数減少、リンパ球数減少、血小板数減少及び貧血）及び発熱性好中球減少症について、以下のように説明している。

国内試験統合解析において、好中球数減少、リンパ球数減少、血小板数減少、貧血及び発熱性好中球減少症は、それぞれ 64/73 例 (87.7%)、20/73 例 (27.4%)、28/73 例 (38.4%)、24/73 例 (32.9%) 及び 11/73 例 (15.1%) に認められ、このうち Grade 3 以上の事象は、それぞれ 56/73 例 (76.7%)、17/73 例 (23.3%)、15/73 例 (20.5%)、16/73 例 (21.9%) 及び 11/73 例 (15.1%) であった。重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症 9 例、血小板数減少 4 例及び貧血 5 例に認められ、貧血 1 例を除き、本薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った有害事象は、血小板数減少 2 例及び発熱性好中球減少症 1 例に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。本薬の減量に至った有害事象は、好中球数減少 5 例、血小板数減少 3 例、貧血 2 例、発熱性好中球減少症 1 例に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

機構は、発熱性好中球減少症の発現時期及び感染症（発熱性好中球減少症を除く）の発現状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

国内試験統合解析における発熱性好中球減少症の発現時期について、第 2 サイクルまでに 7/11 例 (63.6%) で発現し、初回発現までの期間中央値は 44 日（範囲：7～403 日）であった。また、発熱性好中球減少症により死亡に至った例が、海外第Ⅱ相試験（ET-B-005-98 試験、ET-B-008-98 試験及び ET-B-023-00 試験）において、3 例（各試験 1 例ずつ）認められた。

国内試験統合解析における感染症については 25/73 例 (34.2%) に認められ、このうち Grade 3 以上の事象は肺炎 1/73 例 (1.4%) のみであった。また、敗血症性ショックについて、死亡に至った有害事象として、ET743-ST5-201 試験 2 例、ET-B-023-00 試験及び ET-B-010-99 試験各 1 例、計 4 例が認められている。

機構は、本薬の投与による発熱性好中球減少症について、臨床試験における顆粒球コロニー刺激因子（以下、「G-CSF」）製剤及び抗菌薬の予防的投与の状況、並びに発熱性好中球減少症を予防する方策について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

国内臨床試験（10045020 試験、10045030 試験及び 10045040 試験）では G-CSF 製剤の一次的予防投与は禁止されており、実際に、当該予防投与が実施された患者は認められなかったことから、本薬の投与による発熱性好中球減少症に対する G-CSF 製剤の一次的予防投与の有効性は不明である。しかしながら、国内試験統合解析において、本薬の投与による

発熱性好中球減少症は 15.1%であり、G-CSF 適正使用ガイドライン 2013 年版 日本癌治療学会編（金原出版株式会社、2013 年）（以下、「G-CSF ガイドライン」）において、高齢等の理由により発熱性好中球減少症の重症化が懸念される患者に、発熱性好中球減少症の発症率が 10～20%と予測される化学療法を行う場合には G-CSF 製剤の一次的予防投与を考慮すべきとされていることに基づくと、本薬を当該患者に投与する場合には、G-CSF 製剤の一次的予防投与は推奨され则认为る。

また、国内臨床試験（10045020 試験、10045030 試験及び 10045040 試験）では、抗菌薬の予防投与に関する規定はなく、抗菌薬の投与目的に関する情報を収集していなかったため、発熱性好中球減少症に対する抗菌薬の予防投与の有効性の評価は困難である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

国内臨床試験において、本薬群における骨髓抑制及び発熱性好中球減少症の発現率は高く、重篤な事象も認められていることから、本薬の投与に際して骨髓抑制及び発熱性好中球減少症に注意が必要と考える。また、海外臨床試験においては敗血症性ショックによる死亡例も認められており、感染症の発現についても注意が必要である。

以上より、臨床試験における骨髓抑制、発熱性好中球減少症等の発現状況について、医療現場に適切に情報提供するとともに、本薬投与時には定期的な血液学的検査を行い、骨髓抑制が発現した際に適切な対処が可能となるよう、臨床試験で規定された本薬の減量・休薬・中止の目安について、添付文書等を用いて適切に注意喚起する必要があると考える。

3) 肝機能障害

申請者は、本薬投与による肝機能障害について、以下のように説明している。

肝機能障害として、MedDRA 器官別大分類（以下、「SOC」）の「肝胆道系障害」に該当するすべての事象、並びに MedDRA 基本語（以下、「PT」）の ALT 増加、AST 増加、GGT 増加、血中アルカリホスファターゼ増加（以下、「血中 ALP 増加」）、血中ビリルビン増加、血中乳酸脱水素酵素増加及び血中コレステロール増加を集計した。

国内試験統合解析における肝機能障害の発現状況は下表のとおりであった。

基本語 (MedDRA/J Ver.16.1)	肝機能障害の発現状況 (国内試験統合解析)			
	例数 (%)			
	本薬群 73 例		BSC 群 37 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肝障害	54 (74.0)	52 (71.2)	0	0
ALT 増加	52 (71.2)	49 (67.1)	0	0
AST 増加	43 (58.9)	35 (47.9)	0	0
GGT 増加	28 (38.4)	25 (34.2)	0	0
血中 ALP 増加	11 (15.1)	2 (2.7)	0	0
血中ビリルビン増加	7 (9.6)	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (2.7)	0	0	0
血中コレステロール増加	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0

重篤な肝機能障害は、本薬群で ALT 増加/AST 増加が 2 例に認められた。肝機能障害により減量、休薬又は投与中止に至った患者は、本薬群でそれぞれ 1/73 例（1.4%）、22/73 例（30.1%）及び 1/73 例（1.4%）に認められた。

肝機能障害の初回発現までの期間（中央値）は 3.0 日（範囲：2～79 日）であった。

また、Hy's law（Guidance for industry. Drug-Induced Liver Injury: premarketing Clinical Evaluation. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. July 2009 に基づき定義）に該当する肝障害は認められなかった。

肝不全について、国内臨床試験統合解析では認められていないものの、海外第Ⅱ相試験（ET-B-028-06 試験）では1例が認められている。さらに、海外の製造販売後において、14例の肝不全が認められ、そのうち4例が死亡に至った有害事象として報告され、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の投与による肝機能障害については、Grade 3以上の発現率も高く、重篤例も認められている。また、海外の製造販売後においては肝不全による死亡例も認められていることから、本薬投与時には、注意が必要な事象であると考え。したがって、本薬投与中は定期的に肝機能検査値のモニタリングを行い、異常が認められた場合には、本薬の投与を中止する等の適切な対応がとられるよう、臨床試験で設定された肝機能検査の頻度及び本薬の休薬等の目安について、添付文書や資材を用いて適切に注意喚起する必要があると考え。また、臨床試験において肝機能障害が本薬投与から3日後と比較的早期に発現している患者も認められること等、臨床試験における肝機能障害の発現状況（発現時期、重症度、発現時の対応等）についても、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

4) 消化管障害

申請者は、本薬投与による消化管障害について、以下のように説明している。

消化管障害として、MedDRA SOCの「消化管障害」に該当する事象を集計した。

国内試験統合解析における消化管障害の発現状況は下表のとおりであった。

本薬群で発現率が2%以上の消化管障害の発現状況（国内試験統合解析）

基本語 (MedDRA/J Ver.16.1)	例数 (%)			
	本薬群 73 例		BSC 群 37 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
消化管障害	71 (97.3)	7 (9.6)	0 (0)	0 (0)
悪心	67 (91.8)	4 (5.5)	0	0
便秘	44 (60.3)	1 (1.4)	0	0
嘔吐	32 (43.8)	0	0	0
下痢	13 (17.8)	1 (1.4)	0	0
口内炎	11 (15.1)	0	0	0
腹部不快感	4 (5.5)	0	0	0
上腹部痛	3 (4.1)	0	0	0
消化不良	3 (4.1)	0	0	0
大腸炎	2 (2.7)	0	0	0

重篤な消化管障害は、本薬群で3/73例（4.1%：大腸炎、悪心及び亜イレウス各1例）に認められた。消化管障害により投与延期又は減量に至った患者は認められなかった。投与中止に至った患者は、本薬群で2/73例（2.7%：悪心及び悪心/嘔吐各1例）に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬の投与により、消化管障害の発現が多く認められ、重篤例も認められていることから、本薬投与による消化管障害について注意が必要である。したがって、臨床試験における消化管障害の発現状況について、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

5) 横紋筋融解症

申請者は、本薬投与による横紋筋融解症について、以下のように説明している。

国内臨床試験（10045020 試験、10045030 試験及び10045050 試験）において、横紋筋融解症を発現した患者は下表のとおりであった。いずれも重篤な有害事象であり、本薬の投

与中止に至った。なお、10045050 試験の 1 例では、横紋筋融解症の発現後に、Grade 3 のクレアチニン増加が認められた。

横紋筋融解症を発現した患者一覧 (10045020 試験、10045030 試験及び 10045050 試験)

試験	投与量 (mg/m ²)	性別	年齢 (歳)	ECOG PS	Grade	発現 時期 (日)	持続 期間 (日)	重篤性	転帰	本薬との 因果関係
10045020	1.5	男	55	0	3	36	29	重篤	回復	あり
10045030	1.2	男	37	1	4	36	23	重篤	回復	あり
10045050	1.2	男	53	1	4	36	104	重篤	未回復	あり

また、海外臨床試験及び海外製造販売後において、横紋筋融解症は 122 例に発現し、そのうち 34 例が死亡に至った有害事象として報告されている。

横紋筋融解症の発現時期について、国内外臨床試験及び海外製造販売後において、横紋筋融解症の発現時期に関する情報が得られている 83 例を対象に検討したところ、第 1 サイクル 16/83 例 (19.3%)、第 2 サイクル 48/83 例 (57.8%)、第 3 サイクル 12/83 例 (14.5%) 及び第 4 サイクル以降 7/83 例 (8.4%) であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与による横紋筋融解症について、国内臨床試験において重篤例が 3 例報告されており、また、海外臨床試験及び製造販売後において死亡に至った症例が報告されていることから、本薬投与時には横紋筋融解症の発現に注意が必要であると考え。したがって、臨床試験等における横紋筋融解症の発現状況について、医療現場に適切に情報提供するとともに、本薬投与中は患者の状態を慎重に観察するとともに、定期的に CPK 値のモニタリングを行い、異常が認められた場合には、本薬の投与を中止する等の適切な対応がとられるよう、添付文書等を用いて適切に注意喚起する必要があると考える。

6) 注射部位反応

申請者は、本薬投与による注射部位反応について、以下のように説明している。

注射部位反応として、MedDRA PT の投与部位疼痛、適用部位出血、適用部位紅斑、適用部位擦過傷、適用部位刺激感、適用部位浮腫、適用部位疼痛、カテーテル留置部位滲出液、カテーテル留置部位紅斑、カテーテル留置部位血腫、カテーテル留置部位出血、カテーテル留置部位炎症、カテーテル留置部位壊死、カテーテル留置部位浮腫、カテーテル留置部位疼痛、カテーテル留置部位静脈炎、カテーテル留置部位そう痒感、カテーテル留置部位発疹、カテーテル留置部位関連反応、化学療法剤血管外溢出の処置、溢出、埋込み部位壊死、注入部位内出血、注入部位びらん、注入部位紅斑、注入部位血管外漏出、注入部位肉芽腫、注入部位硬結、注入部位炎症、注入部位刺激感、注入部位腫瘍、注入部位壊死、注入部位浮腫、注入部位疼痛、注入部位腫脹、注入部位潰瘍、注射部位皮膚炎、注射部位不快感、注射部位びらん、注射部位紅斑、注射部位漏出、注射部位肉芽腫、注射部位出血、注射部位硬結、注射部位炎症、注射部位刺激感、注射部位関節滲出液、注射部位関節痛、注射部位関節腫脹、注射部位腫瘍、注射部位壊死、注射部位結節、注射部位浮腫、注射部位疼痛、注射部位静脈炎、注射部位そう痒感、注入部位反応、注射部位腫脹、注射部位潰瘍、皮膚壊死及び軟部組織壊死に該当する事象を集計した。

国内臨床試験統合解析において、Grade 1 の注射部位反応が 1/73 例 (1.4%) に認められた。また、海外臨床試験において、本薬を中心静脈から投与した患者のうち、重篤な注射部位反応が 5 例で認められた。さらに、海外の製造販売後において、本薬の血管外漏出による皮膚壊死を来とし、皮膚移植術を施行された 1 例が認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬投与による注射部位反応について、国内臨床試験統合解析では重篤例は報告されていないものの、海外の臨床試験及び製造販売後において皮膚移植術を施行された例が認められる等重篤例が報告されていることに加え、非臨床試験においても投与部位の局所刺激性が認められていること（「3. (iii) <提出された資料の概略> (6) 局所刺激性試験」の項参照）から、本薬投与時には注射部位反応の発現に注意が必要である。したがって、注射部位反応の発現状況について、医療現場に適切に情報提供するとともに、本薬投与中は定期的に本薬の投与部位の観察を行い、血管外漏出を認めた場合には適切な対応がなされるよう、資材等を用いて適切に注意喚起する必要があると考える。

7) その他

申請者は、海外における製造販売後の使用経験等から、本薬の投与により発現が懸念される i) 過敏症、ii) 二次性悪性腫瘍及び iii) 膵炎の発現状況について、以下のように説明している。

i) 過敏症

海外の製造販売後において、本薬の第 2 サイクルの投与開始直後（5 分以内）より顔面紅斑が出現し、その後脈拍欠損を伴う低血圧、気管支痙攣及び無呼吸を発現し、死亡に至った過敏症が 1 例報告されている。

ii) 二次性悪性腫瘍

海外の臨床試験及び製造販売後において、骨髄異形成症候群 12 例、急性骨髄性白血病 9 例、白血病 5 例、骨髄性白血病及び悪性黒色腫各 2 例、急性単球性白血病、急性白血病、食道扁平上皮癌、舌扁平上皮癌及び扁平上皮癌各 1 例が認められている。

iii) 膵炎

承認申請時に提出した臨床試験成績以外の海外の臨床試験において、膵炎 8 例、リパーゼ増加 6 例、アミラーゼ増加 4 例及び急性膵炎 2 例が認められている。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記 i) ～ iii) について、海外の臨床試験及び製造販売後において重篤例が報告されていることから、現時点で得られている情報を医療現場に適切に提供する必要があると考える。また、本邦での製造販売後において引き続き情報収集を行い、新たな安全性情報が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(4) 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、以下のように設定されていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、①本薬の化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない旨、②臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、適応患者の選択を行う旨が注意喚起されていた。

【効能・効果】

下記の組織型に該当する悪性軟部腫瘍

粘液型/円形細胞型脂肪肉腫、滑膜肉腫、胞巣型横紋筋肉腫、骨外性 Ewing 肉腫/未熟神経外胚葉性腫瘍、隆起性皮膚線維肉腫、低悪性度線維粘液性肉腫、胞巣状軟部肉腫、明細胞肉腫、類血管腫線維性組織球腫、線維形成性小細胞腫瘍、骨外性粘液型軟骨肉腫、間葉型軟骨肉腫、巨細胞性線維芽細胞腫、子宮内膜間質肉腫

機構は、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項、並びに以下に示す項における検討の結果、添付文書の臨床成績の項において、10045030 試験の対象となった病理組織型及び化学療法歴を記載し、効能・効果に関する使用上の注意の項で以下の旨を注

意喚起した上で、本薬の効能・効果を「悪性軟部腫瘍」と設定することが適切であると判断した。

- 化学療法未治療例における本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた病理組織型以外の患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

海外の診療ガイドライン及び国内外の臨床腫瘍学の代表的な教科書における本薬の記載については、以下の内容であった。

<診療ガイドライン>

- 米国 National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Soft Tissue Sarcoma (v.1.2015) : 切除不能な STS 患者を対象とした複数の海外第Ⅱ相試験の結果、本薬の投与により奏効例が認められた (J Clin Oncol. 2009; 27: 4188-96 等)。また、化学療法未治療で、切除不能な、染色体転座を有することが報告されている組織型の STS 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を DOX を含む化学療法と比較することを目的とした海外第Ⅲ相臨床試験 (ET-C-002-07 試験) の結果、本薬投与による PFS 及び OS の延長は示されなかった (Eur J Cancer 2014; 50: 1137-47)。
- 欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) の Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (Ann Oncol 2014; 25 Suppl 3: iii102-12) : 本薬は、化学療法既治療で、切除不能な STS 患者に対する治療選択肢の一つである。特に、平滑筋肉腫及び脂肪肉腫に対して有効性及び安全性が示されているが、平滑筋肉腫及び脂肪肉腫以外の組織型の STS に対しても臨床的有用性が認められている。

<教科書>

- DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 10th edition (Lippincott Williams & Wilkins 2014, PA, USA) : 切除不能な種々の組織型の STS 患者を対象とした複数の海外第Ⅱ相試験において、本薬投与により奏効が認められた (Future Oncol. 2007; 3: 381-92)。また、化学療法既治療で、切除不能な脂肪肉腫及び平滑筋肉腫患者を対象に、本薬の有効性及び安全性をダカルバジンと比較することを目的とした海外第Ⅲ相試験が実施中である。
- 新臨床腫瘍学 がん薬物療法専門医のために 改訂第 3 版 日本臨床腫瘍学会編 (南江堂、2012 年) : 化学療法既治療で、切除不能な STS 患者において、本薬投与による奏効例が認められている。また、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤による化学療法既治療で、切除不能な STS 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性をダカルバジンと比較することを目的とした海外第Ⅲ相試験が実施中である。

機構は、切除不能な STS における本薬の臨床的位置付け及び投与対象について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

10045030 試験の対象については、化学療法既治療で、切除不能な、染色体転座を有することが報告されている組織型の STS 患者に対して本薬が有効である旨が報告されていたこと (Lancet Oncol 2007; 8: 595-602 等) から、当該患者を設定した。その結果、本薬の臨床的有用性が示されたことから、本薬は 10045030 試験の対象患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

次に、機構は、①10045030 試験に組入れ対象とされた組織型のうち、10045030 試験の結果から本薬の有効性評価が困難であった組織型（隆起性皮膚線維肉腫、類血管腫線維性組織球腫及び骨外性粘液型軟骨肉腫、低悪性度線維粘液性肉腫、巨細胞性線維芽細胞腫、子宮内膜間質肉腫及び線維形成性小細胞腫瘍）の STS 患者、及び②10045030 試験の対象から除外された組織型の STS 患者に対する本薬の投与について説明を求め、申請者は以下のよう

に回答した。
下記の理由から、上記①の患者に対して本薬の投与は推奨されると考える。一方、上記②の患者に対しては、現時点で本薬の投与は推奨されないと考える。なお、非臨床試験において、脂肪肉腫、平滑筋肉腫等の STS 由来細胞株に対する本薬の腫瘍増殖抑制作用が認められていること等（「3. (i) <提出された資料の概略> (1) 2) STS 由来細胞株に対する作用」の項参照）から、10045030 試験の対象から除外された組織型を含む STS 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第Ⅲ相試験（ET743-SAR-3007 試験）が実施中であり、当該試験成績に基づいて、10045030 試験の対象とされなかった組織型の STS に対する本薬の開発計画を検討する予定である。

① 下記の点等を考慮すると、本薬の有効性は期待できると考えること。

- 10045030 試験に組み入れられた隆起性皮膚線維肉腫は 1 例における PFS は 1.9 カ月であり、当該患者における DOX による前治療の PFS が 1.0 カ月であったことを考慮すると、DOX と比較して本薬の有効性が劣る結果ではなかったと考えること。
- 類血管腫線維性組織球腫 1 例及び骨外性粘液型軟骨肉腫 2 例の各組織型の PFS の中央値は、それぞれ 7.5 カ月及び 10.2 カ月であり、10045030 試験の本薬群の PFS の中央値である 5.6 カ月を上回る結果であったこと。
- 線維形成性小細胞腫瘍について、本薬の投与により奏効例が認められたとの複数の報告があること（Anticancer Res 2014; 34: 3683-8, Clin Sarcoma Res 2014; 4: 3）。

② 10045030 試験の対象集団から除外された組織型の STS 患者における本薬の有効性を検討した臨床試験成績は限られており、現時点では、当該患者における本薬の有効性は不明と考えること。

さらに、機構は、DOX 等の化学療法既治療の STS 患者に対してパゾパニブ塩酸塩（以下、「パゾパニブ」）が承認されていることから、本薬とパゾパニブとの使い分けについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

パゾパニブの臨床的有用性を示した国際共同第Ⅲ相試験（VEG110727 試験）では、10045030 試験の対象とされた組織型の STS のうち、粘液型/円形細胞型脂肪肉腫、胞巣型横紋筋肉腫、骨外性 Ewing 肉腫/未熟神経外胚葉性腫瘍、隆起性皮膚線維肉腫、類血管腫線維性組織球腫、骨外性粘液型軟骨肉腫及び間葉型軟骨肉腫が組み入れられておらず、当該組織型に対するパゾパニブの臨床的有用性は不明であることから、当該組織型に対してはパゾパニブよりも本薬が優先されると考える。

一方、10045030 試験の対象とされた組織型の STS のうち、上記の組織型以外の STS に対しては、VEG110727 試験及び 10045030 試験のいずれにも組入れ対象とされており、現時点で、当該組織型の STS 患者を対象に本薬とパゾパニブの有効性及び安全性を比較した試験成績は得られていないことから、当該組織型の STS 患者に対しては個々の患者の状態等に応じて医師により本薬又はパゾパニブが選択されると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記①の組織型の STS 患者に対する本薬の有効性が期待できる旨の申請者の説明は推測に留まると考えるものの、下記の点等を考慮すると、本薬は当該組織型の STS 患者に対する治療選択肢の一つとなると考えることから、上記の申請者の説明を概ね了承した。

- STS の組織型の多様性や発生頻度の希少性を考慮すると、臨床試験においてすべての組織型ごとに本薬の有効性を評価することは困難であること。
- 当該組織型の STS 患者に対する治療選択肢は極めて限られていること。

以上に加えて、本薬はがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により使用される薬剤であることから、添付文書の臨床成績の項において、10045030 試験の対象となった病理組織型及び化学療法歴を記載し、効能・効果に関する使用上の注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「悪性軟部腫瘍」と設定することは可能と判断した。

- 化学療法未治療例における本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた病理組織型以外の患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

なお、上記②の組織型の STS 患者に対する本薬の臨床的有用性については、ET743-SAR-3007 試験の結果等により明確にされるものとする。

(5) 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「通常、成人にはトラベクテジンとして 1 回 1.2mg/m²（体表面積）を 24 時間かけて点滴静注し、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意において、以下の内容が設定されていた。

- 本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していないこと。
- 本薬による肝機能障害及び悪心、嘔吐を予防又は軽減させるため、本薬投与の 30 分前に DEX 及び選択的セロトニン受容体（以下、「5-HT₃ 受容体」）拮抗型制吐剤を投与すること。
- 本薬を中心静脈から投与すること。
- 肝機能障害患者では、本薬の減量を考慮すること。
- 副作用が発現した場合の本薬の休薬、減量、中止基準。

機構は、「(ii) <審査の概略> (2) 肝機能低下が本薬の PK に及ぼす影響について」の項及び以下に示す項における検討の結果、本薬の用法・用量を申請どおり「通常、成人にはトラベクテジンとして 1 回 1.2mg/m²（体表面積）を 24 時間かけて点滴静注し、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定し、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- 本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していないこと。
- 中心静脈より投与すること。
- 有害事象が発現した場合の本薬の投与、減量基準。

1) 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

下記の臨床試験成績を基に用法・用量を設定した 10045030 試験において本薬の臨床的有用性が示されたことから、10045030 試験の設定に基づき、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、中心静脈より投与する必要がある旨を注意喚起した上で、本薬の申請用法・用量を上記のように設定した。

- 海外第Ⅱ相試験（ET743-STIS-201 試験）の結果から、QW-3h 群と比較して、Q3W-24h 群で TTP の延長が認められており、3 時間かけて本薬を投与した際と比較して、24 時

間かけて本薬を投与した際の有効性がより期待できると考えられたこと（「＜提出された資料の概略＞＜参考資料＞（2）1）海外第Ⅱ相試験」の項参照）。

- 国内第Ⅰ相試験（10045020 試験）において、日本人 STS 患者に対する推奨用法・用量は、本薬 1.2mg/m² を 24 時間かけて 3 週間間隔投与とされたこと（「＜提出された資料の概略＞＜評価資料＞（1）1）国内第Ⅰ相試験」の項参照）。
- 国内臨床試験では本薬は中心静脈から投与するよう規定され、10045030 試験において Grade 1 の注射部位反応が 1/36 例（2.8%）に認められたのみであり、本薬の血管外漏出により組織障害は認められなかった。なお、海外第Ⅰ相試験（ET-A-001-95 試験）において、本薬を 3 時間かけて末梢静脈から投与した 12 例のうち、8 例（66.7%）に静脈炎が認められた。その結果に基づき、ET-A-001-95 試験以降に開始された本薬の臨床試験において、本薬は中心静脈から投与することが推奨され、海外の添付文書においても本薬は中心静脈から投与することが強く推奨されている。

機構は、申請者の説明を了承した。

2) 休薬・減量・中止基準について

申請者は、本薬の休薬、減量、中止の目安について、以下のように説明している。

10045030 試験では、休薬・減量・中止基準が具体的に設定され、当該基準に従うことにより本薬の忍容性が確認されたことから、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、10045030 試験における休薬・減量・中止基準に準じた投与開始・減量の目安を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本薬が、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって投与される薬剤であることを考慮すると、申請者の説明は了承可能であり、承認申請時に設定されていた休薬・減量・中止基準の目安を下記のように記載整備した上で、用法・用量に関連する使用上の注意の項に設定することが適切であると判断した。

- 本薬投与開始前の臨床検査値が「投与開始基準」の基準値を満たさない場合は、本薬を投与しない又は基準値に回復するまで投与を延期すること。

投与開始基準

項目	基準値
好中球数	1,500/mm ³ 以上
ヘモグロビン	9.0g/dL 以上
血小板数	10×10 ⁴ /mm ³ 以上
アルブミン	2.5g/dL 以上
総ビリルビン	1.5mg/dL 以下
AST (GOT)	施設基準値上限の 2.5 倍以下
ALT (GPT)	
ALP ^{*1}	
CK (CPK)	
クレアチニンクリアランス ^{*2}	30mL/min 以上

*1：原疾患に起因する場合を除く。

*2：計算値は Cockcroft-Gault 式を用いて算出。実測した場合は、実測値にて本基準を満たすこと。

- 「減量基準」に該当する副作用が発現した場合は、1 段階ごとに減量すること。ただし、最低投与量は 0.8mg/m² とする。

減量基準

項目	減量基準
好中球数	500/mm ³ 未満が6日間以上持続する。 又は500/mm ³ 未満で発熱、感染を伴う。
血小板数	2.5×10 ⁴ /mm ³ 未満
総ビリルビン	1.5mg/dLを超える
AST (GOT)	投与後21日目以降に施設基準値上限の2.5倍を超える。
ALT (GPT)	
ALP	施設基準値上限の2.5倍を超える。
非血液毒性	Grade 3*以上

* : CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.0 に準じる

減量の目安

減量段階	投与量
通常投与量	1.2mg/m ²
1段階減量	1.0mg/m ²
2段階減量	0.8mg/m ²

3) DEX 及び 5-HT₃ 受容体拮抗型制吐剤の前投与について

申請者は、以下の①及び②に示す検討の結果、DEX 及び 5-HT₃ 受容体拮抗型制吐剤の前投与により、本薬による肝機能障害及び悪心・嘔吐の発現を予防することが期待できることから、当該前投与について用法・用量に関連する使用上の注意の項において注意喚起する予定である旨を説明している。

i) DEX の前投与による肝機能障害の予防について

海外第Ⅱ相試験 (ET-B-010-99 試験) において、第1サイクルに DEX、第2サイクルにプラセボを前投与された群 (以下、「Dexa-Plac 併用群」)、第1サイクルにプラセボ、第2サイクルに DEX を前投与する群 (以下、「Plac-Dexa 併用群」) 及び第1サイクル及び第2サイクルともに DEX の前投与が行われた群 (以下、「All-Dexa 群」) における、第1サイクル及び第2サイクルにおける本薬投与による血中ビリルビン増加、AST 増加及び ALT 増加の発現率が検討された。

その結果、Dexa-Plac 併用群では Grade 2 以上の血中ビリルビン増加 (第1サイクル: 5.3%、第2サイクル: 12.5%、以下、同順)、Grade 3 以上の AST 増加 (31.6%、68.8%) 及び Grade 3 以上の ALT 増加 (47.4%、75.0%) であり、いずれの事象もプラセボが前投与された第2サイクルで高かった。一方、Plac-Dexa 併用群では Grade 2 以上の血中ビリルビン増加 (37.5%、0%)、Grade 3 以上の AST 増加 (55.6%、16.7%) 及び Grade 3 以上の ALT 増加 (55.6%、16.7%) であり、いずれの事象もプラセボが前投与された第1サイクルで高かった。さらに、All-Dexa 群では Grade 2 以上の血中ビリルビン増加 (23.1%、11.1%)、Grade 3 以上の AST 増加 (38.5%、11.1%) 及び Grade 3 以上の ALT 増加 (69.2%、33.3%) であり、プラセボと比較して、DEX が前投与された際の各事象の発現率が低くなると考えられた。

また、切除不能な STS 患者を対象とした海外 Compassionate use program において、DEX 8~20mg の前投与が本薬の安全性に及ぼす影響が検討され、Grade 3 又は 4 の AST 増加及び ALT 増加が、DEX の前投与がある群で 1/31 例 (3.2%) に認められた一方、DEX の前投与がない群で 16/23 例 (69.6%) に認められたことから、DEX の前投与は本薬による肝機能障害の発現率を低下させることが報告されている (Eur J Cancer 2006; 42: 1484-90)。

以上より、DEX の前投与は、本薬投与による肝機能障害の発現予防に有用と考える。

ii) DEX 及び 5-HT₃ 受容体拮抗型制吐剤の前投与による悪心・嘔吐の予防について

国内臨床試験では DEX 及び 5-HT₃ 受容体拮抗型制吐剤の前投与を行うことを必須とした結果、全 Grade の悪心・嘔吐の発現率は高いものの、Grade 3 以上の事象の発現率は低く（「(2) 安全性について」の項参照）、DEX 及び 5-HT₃ 受容体拮抗型制吐剤の前投与は悪心・嘔吐の重篤化の予防に有用と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

ET-B-010-99 試験の All-Dexa 群においても肝機能障害が高率に発現しており、DEX の投与が肝機能障害の発現を予防する旨の申請者の説明は推測の域にとどまると考える。

また、本薬を含む抗悪性腫瘍剤の投与に際しては、催吐性のリスクに応じて制吐剤の投与を行うことが推奨されており（制吐薬適正使用ガイドライン 第 1.2 版 日本癌治療学会編（2014 年））、本薬を投与する際に DEX 及び 5-HT₃ 受容体拮抗型制吐剤の予防的投与は、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師にとって一般的な内容と考える。

以上より、国内臨床試験において、肝機能障害及び悪心・嘔吐に対して DEX 及び 5-HT₃ 受容体拮抗型制吐剤の予防投与が実施されていた旨については、資料を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考えるものの、用法・用量に関連する使用上の注意の項において注意喚起する必要性は乏しいと判断した。

4) 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与について

申請者は、本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の有効性及び安全性に関する臨床試験成績は得られていないことから、添付文書において、他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起する予定である旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了解した。

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与されたすべての STS 患者を対象とした全例調査方式の製造販売後調査（以下、「本調査」）を計画している。

本調査の重点調査項目については、国内臨床試験等における副作用の発現状況に基づき、肝機能障害、骨髄抑制、重篤な過敏症、横紋筋融解症及び CPK 増加、並びに注射部位反応を設定した。加えて、本薬は肝代謝されると考えられる（「(ii) <提出された資料の概略> (2) 3 海外第 I 相試験」の項参照）ものの、肝機能障害患者での安全性情報が限られており、肝機能障害の有無別の本薬の安全性は不明であることから、本薬投与前の肝機能障害の有無も重点調査項目として設定した。

調査予定症例数については、国内試験統合解析における副作用の発現状況に基づき、150 例と設定した。

観察期間については、本薬の平均治療期間（平均サイクル数）が 10045030 試験では 18.9 週（6.3 サイクル）、10045040 試験では 17.0 週（5.7 サイクル）であったこと、及び国内試験統合解析において、すべての副作用が本薬の投与開始から 45 週間（15 サイクル目）までに発現したことから、48 週間（最長 16 サイクル）と設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

日本人 STS 患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は限られていることから、製造販売後には全例調査を実施し、安全性情報を迅速かつ偏りなく収集するとともに、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供する必要があると考える。

本調査では、肝機能障害及び骨髄抑制について、国内外の臨床試験において Grade 3 以上の事象の発現割合が高くかつ死亡に至った重篤例も認められること等から、当該事象に

関するリスク因子を検討できる調査計画とすることを考慮する必要があると考える。本調査の重点調査項目については、臨床試験の結果から本薬投与時に特に注意を要すると考えられる有害事象である肝不全及び発熱性好中球減少症についても確実に情報収集できるような設定とすべきと考える。一方、重篤な過敏症及び注射部位反応に関しては、国内臨床試験において、重篤な症例が認められていないこと等を考慮し、本調査において当該事象の発現状況について収集を行う必要はあるものの、敢えて重点調査項目として設定する必要性は乏しいと考える。調査予定症例数及び観察期間については、リスク因子の検討や再検討した重点調査項目の発現状況も考慮して再検討する必要があると考える。

(7) 小児における開発について

機構は、STS を対象とした本薬の小児用法・用量に関する開発状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

小児（1 歳～21 歳）STS 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（COG-ADVL0221 試験）において、50 例の STS 患者*が組み入れられたが、有効性が評価可能であった 40 例のうち奏効が認められたのは横紋筋肉腫 1 例（2.5%）のみであった（Eur J Cancer 2012; 48: 579-85）。現在、国内外において本薬の小児 STS 患者に対する開発は計画されていない。

*：横紋筋肉腫 23 例、Ewing 肉腫 16 例、胞巣状軟部肉腫 2 例、滑膜肉腫 2 例、紡錘型肉腫 2 例、未分化型肉腫 2 例、線維形成性小細胞腫瘍 1 例、分類不能な肉腫 1 例及び詳細不明 1 例

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

STS に対して小児用法・用量が承認されている薬剤が限られている状況を考慮すると、小児患者に対する開発要望に関する情報を収集・分析するとともに、国内外での本薬の小児患者に対する開発計画の情報等について遅滞なく入手した上で、日本人小児患者に対する用法・用量の開発について、申請者は適切な対策を講じるべきであると考ええる。

(iv) 臨床試験において認められた有害事象等

提出された臨床試験成績のうち、死亡については「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

(1) 国内第Ⅰ相試験（10045020 試験）

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、下表のとおりであった。

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.16.1)	いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象					
	例数 (%)					
	0.9mg/m ² 群 3 例		1.2mg/m ² 群 9 例		1.5mg/m ² 群 3 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	3 (100)	3 (100)	9 (100)	9 (100)	3 (100)	3 (100)
血液及びリンパ系障害						
貧血	0	0	6 (66.7)	2 (22.2)	2 (66.7)	2 (66.7)
胃腸障害						
便秘	2 (66.7)	0	6 (66.7)	0	3 (100)	0
悪心	2 (66.7)	0	9 (100)	0	3 (100)	1 (33.3)
口内炎	0	0	2 (22.2)	0	0	0
嘔吐	2 (66.7)	0	6 (66.7)	0	2 (66.7)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態						
倦怠感	1 (33.3)	0	6 (66.7)	1 (11.1)	3 (100)	0
発熱	1 (33.3)	0	4 (44.4)	0	2 (66.7)	0
感染症及び寄生虫症						
鼻咽頭炎	0	0	3 (33.3)	0	0	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.16.1)	例数 (%)					
	0.9mg/m ² 群 3 例		1.2mg/m ² 群 9 例		1.5mg/m ² 群 3 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
上気道感染	0	0	2 (22.2)	0	0	0
臨床検査						
ALT 増加	2 (66.7)	1 (33.3)	9 (100)	8 (88.9)	3 (100)	3 (100)
AST 増加	2 (66.7)	1 (33.3)	8 (88.9)	5 (55.6)	3 (100)	3 (100)
血中 CPK 増加	1 (33.3)	0	3 (33.3)	1 (11.1)	2 (66.7)	2 (66.7)
血中クレアチニン増加	0	0	1 (11.1)	0	2 (66.7)	0
心電図 QT 延長	0	0	2 (22.2)	0	1 (33.3)	1 (33.3)
GGT 増加	0	0	6 (66.7)	4 (44.4)	3 (100)	2 (66.7)
リンパ球数減少	0	0	6 (66.7)	3 (33.3)	3 (100)	1 (33.3)
好中球数減少	2 (66.7)	1 (33.3)	8 (88.9)	8 (88.9)	3 (100)	2 (66.7)
血小板数減少	0	0	4 (44.4)	3 (33.3)	3 (100)	3 (100)
白血球数減少	0	0	8 (88.9)	6 (66.7)	3 (100)	2 (66.7)
血中 ALP 増加	0	0	2 (22.2)	0	1 (33.3)	0
代謝及び栄養障害						
低アルブミン血症	2 (66.7)	0	1 (11.1)	0	0	0
低カリウム血症	0	0	1 (11.1)	0	2 (66.7)	1 (33.3)
食欲減退	1 (33.3)	0	5 (55.6)	1 (11.1)	3 (100)	2 (66.7)
筋骨格系及び結合組織障害						
筋肉痛	0	0	2 (22.2)	0	2 (66.7)	0
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)						
腫瘍疼痛	0	0	2 (22.2)	0	0	0
神経系障害						
頭痛	0	0	4 (44.4)	0	0	0

ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、CPK: クレアチンホスホキナーゼ、GGT: γ -グルタミルトランスフェラーゼ、ALP: アルカリホスファターゼ

重篤な有害事象は、0.9mg/m² 群の 1/3 例 (33.3%)、1.2mg/m² 群の 2/9 例 (22.2%)、1.5mg/m² 群の 3/3 例 (100%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、0.9mg/m² 群で医療機器関連感染 1 例 (33.3%)、1.2mg/m² 群で血小板数減少 2 例 (22.2%)、発熱性好中球減少症、食欲減退及び貧血各 1 例 (11.1%)、1.5mg/m² 群で心電図 QT 延長、食欲減退、横紋筋融解症、血小板数減少、血中 CPK 増加及び骨髄機能不全各 1 例 (33.3%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、1.2mg/m² 群の 1/9 例 (11.1%)、1.5mg/m² 群の 2/3 例 (66.7%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、1.2mg/m² 群で好中球減少症 1 例 (11.1%)、1.5mg/m² 群で横紋筋融解症及び血小板数減少各 1 例 (33.3%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

(2) 国内第Ⅱ相試験 (10045030 試験)

有害事象は、本薬群 36/36 例 (100%)、BSC 群 24/37 例 (64.9%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群 36/36 例 (100%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.16.1)	例数 (%)			
	本薬群 36 例		BSC 群 37 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	36 (100)	34 (94.4)	24 (64.9)	5 (13.5)
血液及びリンパ系障害				
貧血	11 (30.6)	7 (19.4)	1 (2.7)	1 (2.7)
胃腸障害				
便秘	21 (58.3)	0	0	0
下痢	8 (22.2)	1 (2.8)	0	0
悪心	32 (88.9)	3 (8.3)	3 (8.1)	0
嘔吐	15 (41.7)	0	0	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
倦怠感	16 (44.4)	0	0	0
発熱	9 (25.0)	0	1 (2.7)	0
臨床検査				
ALT 増加	24 (66.7)	22 (61.1)	0	0
AST 増加	17 (47.2)	15 (41.7)	0	0
GGT 増加	10 (27.8)	9 (25.0)	0	0
リンパ球数減少	8 (22.2)	8 (22.2)	0	0
好中球数減少	30 (83.3)	24 (66.7)	0	0
血小板数減少	13 (36.1)	6 (16.7)	0	0
白血球数減少	20 (55.6)	20 (55.6)	0	0
代謝及び栄養障害				
食欲減退	21 (58.3)	3 (8.3)	2 (5.4)	0
筋骨格系及び結合組織障害				
筋肉痛	10 (27.8)	0	0	0

ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、GGT: γ -グルタミルトランスフェラーゼ

重篤な有害事象は、本薬群の 12/36 例 (33.3%)、BSC 群の 4/37 例 (10.8%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、本薬群で発熱性好中球減少症 5 例 (13.9%)、血小板数減少 2 例 (5.6%)、深部静脈血栓症、食欲減退、肺炎、呼吸困難、貧血、亜イレウス、大腸炎、医療機器関連感染、ALT 増加、AST 増加及び横紋筋融解症各 1 例 (2.8%)、BSC 群で腫瘍疼痛、関節炎、イレウス及び疾患進行各 1 例 (2.7%) であった。このうち、本薬群の発熱性好中球減少症 5 例、血小板数減少 2 例、食欲減退、肺炎、貧血、大腸炎、ALT 増加、AST 増加及び横紋筋融解症各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群の 4/36 例 (11.1%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、血小板数減少 2 例 (5.6%)、疲労、横紋筋融解症、発熱性好中球減少症及び血中 ALP 増加各 1 例 (2.8%) であった。このうち、血小板数減少 2 例、横紋筋融解症、発熱性好中球減少症及び血中 ALP 増加各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(3) 国内第Ⅱ相試験 (10045040 試験)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 27/28 例 (96.4%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率が 20%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.16.1)	例数 (%)	
	28 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	28 (100)	26 (92.9)
血液及びリンパ系障害		
貧血	7 (25.0)	7 (25.0)
胃腸障害		
便秘	17 (60.7)	1 (3.6)
悪心	26 (92.9)	1 (3.6)
嘔吐	11 (39.3)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
倦怠感	18 (64.3)	0
発熱	6 (21.4)	0
臨床検査		
ALT 増加	19 (67.9)	19 (67.9)
AST 増加	18 (64.3)	15 (53.6)
GGT 増加	12 (42.9)	12 (42.9)
リンパ球数減少	6 (21.4)	6 (21.4)
好中球数減少	26 (92.9)	24 (85.7)
血小板数減少	11 (39.3)	6 (21.4)
白血球数減少	19 (67.9)	19 (67.9)
血中 ALP 増加	6 (21.4)	0
代謝及び栄養障害		
食欲減退	20 (71.4)	5 (17.9)

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、GGT：γ-グルタミルトランスフェラーゼ、ALP：アルカリホスファターゼ

重篤な有害事象は、9/28 例 (32.1%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、発熱性好中球減少症及び貧血各 3 例 (10.7%)、疾患進行及び食欲減退各 2 例 (7.1%)、腫瘍出血、胸水、脱水、ALT 増加、AST 増加及び悪心各 1 例 (3.6%) であった。このうち、発熱性好中球減少症 3 例、貧血及び食欲減退各 2 例、腫瘍出血、脱水、ALT 増加、AST 増加及び悪心各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、2/28 例 (7.1%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、食欲減退及び悪心各 2 例 (7.1%)、AST 増加、ALT 増加、倦怠感及び嘔吐各 1 例 (3.6%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

(4) 海外第 I 相試験 (ET-A-002-95 試験)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、0.05mg/m² 群 1/3 例 (33.3%)、0.1mg/m² 群 2/3 例 (66.7%)、0.2mg/m² 群 1/3 例 (33.3%)、0.4mg/m² 群 2/3 例 (66.7%)、0.6mg/m² 群 3/3 例 (100%)、0.9mg/m² 群 3/3 例 (100%)、1.2mg/m² 群 5/5 例 (100%)、1.5mg/m² 群 25/25 例 (100%)、1.8mg/m² 群 4/4 例 (100%) に認められた。

各群で 3 例以上に発現が認められた有害事象は、0.05mg/m² 群で貧血 3 例 (100%)、0.2mg/m² 群で貧血 3 例 (100%)、0.4mg/m² 群で貧血 3 例 (100%)、0.6mg/m² 群で悪心 3 例 (100%)、0.9mg/m² 群で悪心、ALT 増加及び AST 増加各 3 例 (100%)、1.2mg/m² 群で貧血、白血球減少症、嘔吐、ALT 増加及び AST 増加各 5 例 (100%)、好中球減少症 4 例 (80.0%)、悪心及び血中ビリルビン増加各 3 例 (60.0%)、1.5mg/m² 群で貧血、ALT 増加及び AST 増加各 25 例 (100%)、白血球減少症 22 例 (88.0%)、好中球減少症及び悪心各 19 例 (76.0%)、嘔吐 16 例 (64.0%)、血小板減少症 15 例 (60.0%)、無力症及び血中ビリルビン増加各 13 例 (52.0%)、発熱 9 例 (36.0%)、血中クレアチニン増加 6 例 (24.0%)、腹痛、下痢及び呼吸

困難各 5 例 (20.0%)、1.8mg/m² 群で貧血、白血球減少症、好中球減少症、悪心、嘔吐、ALT 増加及び AST 増加各 4 例 (100%)、血小板減少症、無力症及び血中ビリルビン増加各 3 例 (75.0%) であった。このうち、0.05、0.2 及び 0.4mg/m² 群の貧血各 1 例、0.9mg/m² 群の ALT 増加及び AST 増加各 1 例、1.2mg/m² 群の貧血 3 例、ALT 増加及び AST 増加各 2 例、嘔吐 1 例、1.5mg/m² 群の AST 増加 16 例、好中球減少症及び ALT 増加各 13 例、白血球減少症 12 例、血中ビリルビン増加 9 例、貧血及び血小板減少症各 7 例、悪心及び嘔吐各 4 例、無力症 3 例、腹痛、血中クレアチニン増加及び呼吸困難各 1 例、1.8mg/m² 群の白血球減少症及び好中球減少症各 4 例、ALT 増加及び AST 増加各 3 例、貧血及び血小板減少症各 2 例、血中ビリルビン増加 1 例は Grade 3 以上であった。

重篤な有害事象は、0.05、0.1、0.2、0.4 及び 0.9mg/m² 群の各 1/3 例 (33.3%)、1.2mg/m² 群の 4/5 例 (80.0%)、1.5mg/m² 群の 12/25 例 (48.0%)、1.8mg/m² 群の 1/4 例 (25.0%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、1.5mg/m² 群で発熱 5 例 (20.0%)、血小板減少症及び好中球減少症各 3 例 (12.0%)、呼吸困難、頭痛、悪心、悪寒及び疾患進行各 2 例 (8.0%)、1.8mg/m² 群で血小板減少症及び好中球減少症各 2 例 (50.0%) であった。このうち、1.5mg/m² 群の血小板減少症及び好中球減少症各 3 例、発熱 1 例、1.8mg/m² 群の血小板減少症及び好中球減少症各 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、1.5mg/m² 群の 1/25 例 (4.0%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、血小板減少症及び好中球減少症各 1 例 (4.0%) であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(5) 海外第 I 相試験 (ET-A-006-00 試験)

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、肝機能障害が軽度の 1.1mg/m² 群 3/3 例 (100%)、1.3mg/m² 群 13/13 例 (100%)、中等度の 0.9mg/m² 群 3/4 例 (75.0%)、1.1mg/m² 群 3/3 例 (100%)、1.3mg/m² 群 3/5 例 (60.0%)、重度の 0.75mg/m² 群 3/3 例 (100%)、0.9mg/m² 群 1/2 例 (50.0%) に認められた。

各群で発現率が 60%以上の有害事象は、肝機能障害が軽度の 1.1mg/m² 群で疲労及び腫瘍疼痛各 3 例 (100%)、嘔気、食欲不振、末梢性感覚ニューロパシー、咳嗽及び呼吸困難各 2 例 (66.7%)、1.3mg/m² 群で疲労 12 例 (92.3%)、嘔気 11 例 (84.6%)、中等度の 0.9mg/m² 群で腫瘍疼痛 4 例 (100%)、便秘及び疲労各 3 例 (75.0%)、1.1mg/m² 群で嘔気、疲労、食欲不振及び末梢性感覚ニューロパシー各 3 例 (100%)、下痢及び嘔吐各 2 例 (66.7%)、1.3mg/m² 群で疲労 5 例 (100%)、上腹部痛、食欲不振各 3 例 (60.0%)、重度の 0.75mg/m² 群で疲労及び食欲不振各 3 例 (100%)、便秘、嘔気、嘔吐及び筋痛各 2 例 (66.7%)、0.9mg/m² 群で嘔気、疲労及び食欲不振各 2 例 (100%) であった。このうち、肝機能障害が軽度の 1.1mg/m² 群の疲労 1 例 (33.3%)、1.3mg/m² 群の疲労 2 例 (15.4%)、嘔気 1 例 (7.7%)、中等度の 0.9mg/m² 群の便秘 1 例 (25.0%)、1.3mg/m² 群の疲労 2 例 (40.0%)、食欲不振 1 例 (20.0%)、重度の 0.75mg/m² 群の嘔気及び嘔吐各 1 例 (33.3%)、0.9mg/m² 群の疲労 1 例 (50.0%) は Grade 3 以上であった。

重篤な有害事象は、肝機能障害が軽度の 1.3mg/m² 群の 6/13 例 (46.2%)、中等度の 0.9mg/m² 群の 1/4 例 (25.0%)、1.3mg/m² 群の 2/5 例 (40.0%)、重度の 0.75mg/m² 群の 2/3 例 (66.7%)、0.9mg/m² 群の 1/2 例 (50.0%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、肝機能障害が軽度の 1.3mg/m² 群で心タンポナーデ、呼吸困難、心肥大、低血圧、錯乱状態、頭痛、嘔気、嘔吐、筋痛、不安、無気肺、水気胸、発熱性好中球減少症、血小板減少症、腎不全、うっ血性心不全、無力症、疾患進行、GGT 増加、腸管閉塞、痔核、肛門周囲痛、便秘、亜イレウス及び腹痛各 1 例 (7.7%)、中等度の 0.9mg/m² 群で腸管閉塞及び疾患進行各 1 例 (25.0%)、1.3mg/m² 群で上部消化管出血、貧血、好中球減少症及び血小板減少症各 1 例 (20.0%)、重度の 0.75mg/m² 群で腺癌、血中 CPK 増加、発熱及び高カルシウム血症が各 1 例 (33.3%)、0.9mg/m² 群で大腸菌性菌血症 1 例 (50.0%) であった。このうち、肝機能障害が軽度の 1.3mg/m² 群で腎不全、GGT 増加、発熱性好中球減少症及び血小板減少症各 1 例、中等度の

1.3mg/m²群の好中球減少症及び血小板減少症各1例、重度の0.75mg/m²群の血中CPK増加1例、0.9mg/m²群の大腸菌性菌血症の1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、肝機能障害が重度の0.9mg/m²群の1例(50.0%)に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、トランスアミナーゼ上昇を伴う肝機能の悪化1例であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(6) 海外第I相試験 (ET-A-013-01 試験)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、第1サイクル(1.1mg/m²)で7/8例(87.5%)、第2サイクル(1.3mg/m²6例及び1.5mg/m²2例)で8/8例(100%)に認められた。

各群で発現率が30%以上の有害事象は、第1サイクルで悪心6例(75.0%)、疲労4例(50.0%)、便秘、嘔吐及び呼吸困難各3例(37.5%)、第2サイクルで疲労及び呼吸困難各5例(62.5%)、悪心4例(50.0%)であった。このうち、第1サイクルの呼吸困難1例(12.5%)、第2サイクルの呼吸困難4例(50.0%)、疲労2例(25.0%)はGrade3以上であった。

重篤な有害事象は、6/8例(75.0%)に認められた。認められた重篤な有害事象は、呼吸困難2例(25.0%)、カテーテル合併症、安楽死、イレウス、脱水、疾患進行、発熱、貧血、好中球減少症、大腸菌感染、狭心症及び呼吸困難増悪各1例(12.5%)であった。このうち、好中球減少症及び大腸菌感染各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、2/8例(25.0%)に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、呼吸困難2例(25.0%)であり、いずれも治験薬との因果関係が否定された。

(7) 海外第I/II相試験 (ET743-OVC-1001 試験)

有害事象は74/75例(98.7%)に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は70/75例(93.3%)に認められた。発現率が20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率が20%以上の有害事象		
器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.11.1)	例数 (%)	
	75 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	74 (98.7)	59 (78.7)
胃腸障害		
悪心	39 (52.0)	4 (5.3)
嘔吐	33 (44.0)	5 (6.7)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
無力症	27 (36.0)	5 (6.7)
疲労	17 (22.7)	1 (1.3)
血液及びリンパ系障害		
好中球減少症	32 (42.7)	26 (34.7)
貧血	24 (32.0)	12 (16.0)
血小板減少症	16 (21.3)	10 (13.3)
肝胆道系障害		
肝機能異常	35 (46.7)	25 (33.3)
代謝及び栄養障害		
食欲不振	18 (24.0)	2 (2.7)

重篤な有害事象は、33/75例(44.0%)に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、好中球減少症6例(8.0%)、発熱性好中球減少症5例(6.7%)、血小板減少症、無力症、発熱及び嘔吐各4例(5.3%)、横紋筋融解3例(4.0%)、貧血、悪心、腎不全、肝機能異常及び食欲減退各2例(2.7%)であった。このうち、好中球減少症6例、発熱性好中

球減少症 5 例、血小板減少症 4 例、横紋筋融解及び嘔吐各 3 例、悪心、肝機能異常、食欲減退、無力症及び腎不全各 2 例、発熱及び貧血各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、6/75 例（8.0%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、好中球減少症、横紋筋融解及び肝機能異常各 2 例（2.7%）、血小板減少症、白血球減少症、高ビリルビン血症及び発熱性好中球減少症各 1 例（1.3%）であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

(8) 海外第 I / II 相試験 (ET743-OVC-1002 試験)

有害事象は、投与順序 1（本薬及び RFP 併用投与後、本薬単独投与）で 5/5 例（100%）、投与順序 2（本薬単独投与後、本薬及び RFP 併用投与）で 6/6 例（100%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 4/5 例（80.0%）及び 6/6 例（100%）に認められた。いずれかの群で発現率が 30%以上の有害事象は下表のとおりであった。

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver15.0)	例数 (%)			
	投与順序 1 5 例		投与順序 2 6 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	5 (100)	5 (100)	6 (100)	4 (66.7)
血液及びリンパ系障害				
貧血	2 (40.0)	1 (20.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
白血球減少症	3 (60.0)	3 (60.0)	1 (16.7)	1 (16.7)
好中球減少症	2 (40.0)	1 (20.0)	2 (33.3)	2 (33.3)
血小板減少症	2 (40.0)	2 (40.0)	2 (33.3)	2 (33.3)
胃腸障害				
下痢	0	0	3 (50.0)	0
口内乾燥	0	0	2 (33.3)	0
悪心	5 (100)	0	5 (83.3)	1 (16.7)
嘔吐	3 (60.0)	0	3 (50.0)	2 (33.3)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	2 (40.0)	0	3 (50.0)	0
発熱	0	0	3 (50.0)	0
肝胆道系障害				
肝機能異常	3 (60.0)	2 (40.0)	3 (50.0)	3 (50.0)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	2 (40.0)	0	1 (16.7)	0
筋骨格系及び結合組織障害				
背部痛	2 (40.0)	1 (20.0)	1 (16.7)	0
神経系障害				
浮動性めまい	1 (20.0)	0	2 (33.3)	0
頭痛	0	0	3 (50.0)	0

重篤な有害事象は、投与順序 1 の 2/5 例（40.0%）、投与順序 2 の 2/6 例（33.3%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、投与順序 1 で腹水及び背部痛各 1 例（20.0%）、投与順序 2 で肝機能異常及び腎盂腎炎各 1 例（16.7%）であった。このうち、投与順序 2 の肝機能異常 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、投与順序 2 の 1/6 例（16.7%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は好中球減少症 1 例（16.7%）であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(9) 海外第 I / II 相試験 (ET743-OVC-1003 試験)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。

各群で3例以上に発現が認められた有害事象は、パートA（本薬 0.2mg/m² 及び KCZ 併用投与後、本薬 1.3mg/m² 単独投与）で悪心及び疲労各3例（75.0%）、パートBの投与順序1（本薬 0.58mg/m² 及び KCZ 併用投与後、本薬 1.3mg/m² 単独投与）で悪心及び嘔吐各4例（100%）、貧血及び食欲減退各3例（75.0%）、投与順序2（本薬 1.3mg/m² 単独投与後、本薬 0.58mg/m² 及び KCZ 併用投与）で貧血、好中球減少症、血小板減少症、便秘、下痢、無力症、発熱、低マグネシウム血症及び肝機能異常各3例（75.0%）であった。このうち、パートBの投与順序1の貧血1例（25.0%）、投与順序2の貧血及び血小板減少症各2例（50.0%）、好中球減少症及び肝機能異常各1例（25.0%）はGrade3以上であった。

重篤な有害事象は、パートAの3/4例（75.0%）、パートBの投与順序1の2/4例（50.0%）、投与順序2の3/4例（75.0%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、パートAで発熱性好中球減少症、腹痛、好中球減少症、四肢痛、発熱及び肝機能異常各1例（25.0%）、パートBの投与順序1で腎機能障害、無力症、安楽死及び好中球減少症各1例（25.0%）、投与順序2で血小板減少症、発熱及び脱水各2例（50.0%）、急性冠動脈症候群、好中球減少症、下痢、筋骨格痛、血尿、膀胱炎、発熱性好中球減少症各1例（25.0%）であった。このうち、パートAの発熱性好中球減少症、腹痛、好中球減少症、発熱及び肝機能異常各1例、パートBの投与順序1の無力症及び好中球減少症各1例、投与順序2の血小板減少症2例、好中球減少症及び発熱性好中球減少症各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(10) 海外第Ⅱ相試験 (ET-743-STS-201 試験)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、QW-3h 群 117/130 例（90.0%）、Q3W-24h 群 122/130 例（93.8%）に認められた。いずれかの群で発現率が30%以上の有害事象は下表のとおりであった。

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver8.0)	いずれかの群で発現率が30%以上の有害事象 例数 (%)			
	QW-3h 群 130 例		Q3W-24h 群 130 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	130 (100)	93 (71.5)	130 (100)	111 (85.4)
血液及びリンパ系障害				
貧血	45 (34.6)	8 (6.2)	42 (32.3)	2 (1.5)
好中球減少症	48 (36.9)	31 (23.8)	75 (57.7)	56 (43.1)
胃腸障害				
便秘	47 (36.2)	2 (1.5)	45 (34.6)	0
悪心	77 (59.2)	5 (3.8)	98 (75.4)	7 (5.4)
嘔吐	37 (28.5)	4 (3.1)	57 (43.8)	7 (5.4)
全身障害及び投与局所様態				
疲労	73 (56.2)	9 (6.9)	76 (58.5)	8 (6.2)
臨床検査				
ALT 増加	56 (43.1)	21 (16.2)	72 (55.4)	52 (40.0)
AST 増加	43 (33.1)	13 (10.0)	63 (48.5)	30 (23.1)
血中 ALP 増加	40 (30.8)	3 (2.3)	40 (30.8)	3 (2.3)
神経系障害				
頭痛	39 (30.0)	2 (1.5)	37 (28.5)	1 (0.8)

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALP：アルカリホスファターゼ

重篤な有害事象は、QW-3h 群の 51/130 例 (39.2%)、Q3W-24h 群の 58/130 例 (44.6%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、QW-3h 群で平滑筋肉腫 7 例 (5.4%)、発熱 6 例 (4.6%)、疼痛 4 例 (3.1%)、小腸閉塞、転移性脂肪肉腫、肺塞栓症、敗血症、うっ血性心不全、脱水、転移性平滑筋肉腫、肺炎、嘔吐、腹痛及び悪心各 3 例 (2.3%)、貧血、脊髄圧迫、腸管閉塞、脂肪肉腫、外科手術、悪性新生物進行、呼吸困難及び心筋梗塞各 2 例 (1.5%)、Q3W-24h 群で肺炎 7 例 (5.4%)、腹痛及び嘔吐各 6 例 (4.6%)、肉腫 5 例 (3.8%)、小腸閉塞、胸水、悪性新生物進行、発熱及び深部静脈血栓症各 4 例 (3.1%)、悪心、転移性脂肪肉腫、平滑筋肉腫、肺塞栓症、鎖骨下静脈血栓症、低血圧、疾患進行及び気胸各 3 例 (2.3%)、カテーテル関連感染、腸管閉塞、敗血症、腫瘍出血、呼吸困難、転移性平滑筋肉腫、心房細動、血小板減少症、肺高血圧症、頻脈、急性腎不全、背部痛及び貧血各 2 例 (1.5%) であった。このうち、QW-3h 群の肺炎、嘔吐及び悪心各 2 例、敗血症、うっ血性心不全、脱水、転移性平滑筋肉腫、腹痛及び貧血各 1 例、Q3W-24h 群の嘔吐 4 例、悪心及び深部静脈血栓症各 3 例、腹痛及び血小板減少症各 2 例、肺炎、小腸閉塞、肺塞栓症、低血圧、疾患進行、心房細動、肺高血圧症、急性腎不全及び貧血各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、QW-3h 群の 13/130 例 (10.0%)、Q3W-24h 群の 13/130 例 (10.0%) に認められた。2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、QW-3h 群で ALP 増加 2 例 (1.5%)、Q3W-24h 群で好中球減少症 3 例 (2.3%)、ALP 増加 2 例 (1.5%) であった。このうち、QW-3h 群の ALP 増加 1 例 (0.8%)、Q3W-24h 群の好中球減少症 3 例 (2.3%)、ALP 増加 2 例 (1.5%) は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(11) 海外第Ⅱ相試験 (ET-B-005-98 試験)

有害事象は、95/99 例 (96.0%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、87/99 例 (87.9%) に認められた。発現率が 30%以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率が 30%以上の有害事象		
器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver5.0)	例数 (%)	
	99 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	95 (96.0)	52 (52.5)
胃腸障害		
便秘	35 (35.4)	2 (2.0)
悪心	68 (68.7)	8 (8.1)
嘔吐	45 (45.5)	9 (9.1)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	78 (78.8)	15 (15.2)
代謝及び栄養障害		
食欲不振	33 (33.3)	5 (5.1)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
呼吸困難	32 (32.3)	12 (12.1)

重篤な有害事象は、42/99 例 (42.4%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、疾患進行 9 例 (9.1%)、嘔吐 7 例 (7.1%)、血小板減少症 6 例 (6.1%)、悪心 5 例 (5.1%)、発熱性好中球減少症 4 例 (4.0%)、敗血症、状態悪化、汎血球減少症、食欲不振及び下気道感染各 3 例 (3.0%)、肝酵素上昇、心不全、急性腎不全、脱水、好中球減少症、腹痛、心原性ショック、腎不全、血中クレアチニン増加、呼吸困難、発熱、感染、胸痛及び疲労各 2 例 (2.0%) であった。このうち、血小板減少症及び嘔吐各 6 例、悪心及び発熱性好中球減少症各 4 例、疾患進行、食欲不振及び汎血球減少症各 3 例、心原性ショック、

脱水、好中球減少症、腎不全、敗血症、血中クレアチニン増加、発熱、疲労各2例、腹痛、状態悪化、肝酵素上昇、胸痛、心不全及び急性腎不全各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、12/99例(12.1%)に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、腎不全及び好中球減少症各3例(3.0%)、肝酵素異常2例(2.0%)、出血、肺水腫、好中球減少性敗血症、錯乱、発熱性好中球減少症、ALP増加及び血小板減少症各1例(1.0%)であり、治験薬との因果関係は不明であった。

(12) 海外第Ⅱ相試験 (ET-B-008-98 試験)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、グループ1で25/26例(96.2%)、グループ2で26/28例(92.9%)に認められた。いずれかの群で発現率が30%以上の有害事象は下表のとおりであった。

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.5.0)	例数 (%)			
	グループ 1 26 例		グループ 2 28 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	26 (100)	9 (34.6)	28 (100)	12 (42.9)
胃腸障害				
便秘	13 (50.0)	0	7 (25.0)	0
悪心	22 (84.6)	2 (7.7)	23 (82.1)	2 (7.1)
嘔吐	13 (50.0)	3 (11.5)	20 (71.4)	2 (7.1)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	20 (76.9)	5 (19.2)	27 (96.4)	4 (14.3)
発熱	6 (23.1)	1 (3.8)	10 (35.7)	0
神経系障害				
頭痛	8 (30.8)	0	7 (25.0)	1 (3.6)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
呼吸困難	7 (26.9)	1 (3.8)	13 (46.4)	3 (10.7)

重篤な有害事象は、グループ1の8/26例(30.8%)、グループ2の7/28例(25.0%)に認められた。各群で2例以上に認められた重篤な有害事象は、グループ1で発熱性好中球減少症及び血小板減少症各3例(11.5%)、疾患進行及び横紋筋融解各2例(7.7%)、グループ2で発熱3例(10.7%)、嘔吐及び腎不全各2例(7.1%)であった。このうち、グループ1の発熱性好中球減少症及び血小板減少症各3例、横紋筋融解2例、グループ2の嘔吐及び腎不全各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、グループ1の4/26例(15.4%)、グループ2の2/28例(7.1%)に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、グループ1で疲労、肝硬変、横紋筋融解、急性腎不全、発熱性好中球減少症、血小板減少症及び疾患進行各1例(3.8%)、グループ2で嘔吐及び疾患進行各1例(3.6%)であった。このうち、グループ1の疲労、肝硬変、横紋筋融解、急性腎不全、発熱性好中球減少症及び血小板減少症各1例、グループ2の嘔吐1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(13) 海外第Ⅱ相試験 (ET-B-010-99 試験)

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は、1.65mg/m²群8/8例(100%)、1.5mg/m²群25/25例(100%)、1.3mg/m²群7/8例(87.5%)に認められた。

各群で発現率が30%以上の有害事象は、1.65mg/m²群で疲労及び疼痛各7例(87.5%)、食欲不振及び嘔気各6例(75.0%)、嘔吐5例(62.5%)、便秘4例(50.0%)、発熱3例(37.5%)、1.5mg/m²群で疲労22例(88.0%)、嘔吐16例(64.0%)、疼痛15例(60.0%)、嘔気及び呼吸困難各13例(52.0%)、注射部位反応12例(48.0%)、便秘9例(36.0%)、食欲不振8例

(32.0%)、1.3mg/m²群で嘔気6例(75.0%)、疲労及び嘔吐各5例(62.5%)、疼痛4例(50.0%)、食欲不振及び便秘各3例(37.5%)であった。このうち、1.65mg/m²群の嘔吐3例(37.5%)、疼痛2例(25.0%)、1.5mg/m²群の嘔吐7例(28.0%)、疲労5例(20.0%)、嘔気及び呼吸困難各4例(16.0%)、食欲不振及び疼痛各1例(4.0%)、1.3mg/m²群の疲労及び嘔吐各2例(25.0%)はGrade 3以上であった。

重篤な有害事象は、1.65mg/m²群の5/8例(62.5%)、1.5mg/m²群の13/25例(52.0%)、1.3mg/m²群の4/8例(50.0%)に認められた。各群で2例以上に認められた重篤な有害事象は、1.5mg/m²群で発熱性好中球減少症5例(20.0%)、嘔吐、呼吸困難、腎不全及び疲労各4例(16.0%)、嘔気、呼吸不全、発熱及び心不全各2例(8.0%)であった。このうち、発熱性好中球減少症5例、嘔吐、腎不全及び疲労各4例、嘔気、発熱及び心不全各2例、呼吸不全1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、1.5mg/m²群の3/25例(12.0%)、1.3mg/m²群の1/8例(12.5%)に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、1.5mg/m²群で発熱性好中球減少症3例(12.0%)、1.3mg/m²群でビリルビン増加1例(12.5%)であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

(14) 海外第Ⅱ相試験 (ET-B-016-99 試験)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は34/36例(94.4%)に認められた。

発現率が30%以上の有害事象は、疲労30例(83.3%)、悪心26例(72.2%)、便秘24例(66.7%)、その他の疼痛及び呼吸困難各13例(36.1%)であった。このうち、悪心5例(13.9%)、疲労4例(11.1%)、その他の疼痛及び呼吸困難各2例(5.6%)はGrade 3以上であった。

重篤な有害事象は、13/36例(36.1%)に認められた。認められた重篤な有害事象は、発熱、悪心及び嘔吐各2例(5.6%)、血液培養陽性、肺塞栓症、静脈障害、収縮期高血圧、貧血、脱水、低血糖症、心タンポナーデ、胸部不快感、水分過負荷、呼吸困難、肺炎、湿性咳嗽、小腸閉塞、外科手術、注射部位感染、伝導障害及び注射部位血栓各1例(2.8%)であった。このうち、悪心及び嘔吐各2例、発熱、脱水、低血糖症、呼吸困難、肺炎及び注射部位感染各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、2/36例(5.6%)に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、疲労2例(5.6%)、食欲不振、腹部膨満、腹痛、悪心、嘔吐、発熱及び体重減少各1例(2.8%)であった。このうち、疲労2例、食欲不振、悪心、嘔吐、発熱及び体重減少各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(15) 海外第Ⅱ相試験 (ET-B-017-99 試験)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は31/36例(86.1%)に認められた。

発現率が30%以上の有害事象は、疲労26例(72.2%)、悪心22例(61.1%)、便秘19例(52.8%)、疼痛及び呼吸困難各12例(33.3%)であった。このうち、悪心3例(8.3%)、疲労及び呼吸困難各2例(5.6%)、便秘及び疼痛各1例(2.8%)はGrade 3以上であった。

重篤な有害事象は、12/36例(33.3%)に認められた。認められた重篤な有害事象は、呼吸困難4例(11.1%)、疾患進行3例(8.3%)、深部静脈血栓症及び発熱性好中球減少症各2例(5.6%)、カテーテル合併症、胸水、肺塞栓症、腹痛、上大静脈閉塞、発熱、咳嗽、血栓症、悪心、嘔吐、便秘、骨髄性白血病、頭痛、倦怠感、腎不全、肝機能異常及び腋窩腫瘍各1例(2.8%)であった。このうち、発熱性好中球減少症2例、腹痛、悪心、嘔吐及び便秘各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、2/36 例 (5.6%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、急性骨髄性白血病及び疲労各 1 例 (2.8%) であった。このうち、疲労 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(16) 海外第Ⅱ相試験 (ET-B-022-00 試験)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 62/68 例 (91.2%) に認められた。

発現率が 30%以上の有害事象は、疲労 57 例 (83.8%)、嘔気 40 例 (58.8%)、便秘 30 例 (44.1%)、腫瘍疼痛 27 例 (39.7%)、嘔吐 24 例 (35.3%)、呼吸困難 23 例 (33.8%)、食欲不振 22 例 (32.4%) であった。このうち、疲労及び呼吸困難各 5 例 (7.4%)、嘔気 3 例 (4.4%)、嘔吐及び腫瘍疼痛各 2 例 (2.9%)、便秘及び食欲不振各 1 例 (1.5%) は Grade 3 以上であった。

重篤な有害事象は、21/68 例 (30.9%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、発熱 5 例 (7.4%)、発熱性好中球減少症 4 例 (5.9%)、呼吸困難 3 例 (4.4%)、好中球減少症 2 例 (2.9%) であった。このうち、発熱性好中球減少症 4 例、発熱 3 例、好中球減少症 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、3/68 例 (4.4%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、血小板減少症 3 例 (4.4%)、好中球減少症 2 例 (2.9%)、貧血 1 例 (1.5%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

(17) 海外第Ⅱ相試験 (ET-B-023-00 試験)

有害事象は 64/75 例 (85.3%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 60/75 例 (80.0%) に認められた。

発現率が 30%以上の有害事象は、疲労 46 例 (61.3%)、嘔気 39 例 (52.0%)、嘔吐 26 例 (34.7%) であった。このうち、疲労 5 例 (6.7%)、嘔吐 4 例 (5.3%)、嘔気 3 例 (4.0%) は Grade 3 以上であった。

重篤な有害事象は、17/75 例 (22.7%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、血小板減少症 4 例 (5.3%)、発熱性好中球減少症 3 例 (4.0%)、嘔気、嘔吐、肝酵素上昇、心不全、血中クレアチニン増加、無力症及び好中球減少症各 2 例 (2.7%) であった。このうち、血小板減少症 4 例、発熱性好中球減少症 3 例、嘔気、嘔吐、肝酵素上昇、心不全、血中クレアチニン増加、無力症及び好中球減少症各 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、14/75 例 (18.7%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、血小板減少症 4 例 (5.3%)、好中球減少症及び肝毒性各 2 例 (2.7%)、肺水腫、髄膜炎、発熱性好中球減少症、ALT 増加、貧血、疲労、血中クレアチニン増加、心不全及び消化不良各 1 例 (1.3%) であった。このうち、血小板減少症 4 例、好中球減少症及び肝毒性各 2 例、発熱性好中球減少症、ALT 増加、貧血、疲労、血中クレアチニン増加、心不全及び消化不良各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(18) 海外第Ⅱ相試験 (ET-B-028-06 試験)

有害事象は 28/29 例 (96.6%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は 28/29 例 (96.6%) に認められた。

発現率が 20%以上の有害事象は、悪心 22 例 (75.9%)、疲労 19 例 (65.5%)、嘔吐及び発熱 8 例 (27.6%)、便秘 7 例 (24.1%)、癌疼痛 6 例 (20.7%) であった。このうち、疲労 5 例 (17.2%)、悪心及び嘔吐各 2 例 (6.9%)、便秘 1 例 (3.4%) は Grade 3 以上であった。

重篤な有害事象は、6/29 例 (20.7%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、無力症、悪心、ALT 増加、AST 増加、腎機能不全、横紋筋融解、肝不全、虚血性大腸炎、口内

炎、肝機能検査値異常及び便秘各 1 例（3.4%）であった。このうち、無力症、悪心、ALT 増加、AST 増加、腎機能不全、横紋筋融解、肝不全、口内炎、肝機能検査値異常及び便秘各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、1/29 例（3.4%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、ALT 増加 1 例（3.4%）であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(19) 海外第Ⅲ相試験 (ET-C-002-07 試験)

有害事象は全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬群 55/61 例（90.2%）、DOX 群 52/57 例（91.2%）に認められた。いずれかの群で発現率が 20% 以上の有害事象は下表のとおりであった。

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver11.0)	いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象 例数 (%)			
	本薬群 61 例		DOX 群 57 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	61 (100)	42 (68.9)	57 (100)	28 (49.1)
胃腸障害				
腹痛	15 (24.6)	1 (1.6)	12 (21.1)	2 (3.5)
便秘	26 (42.6)	1 (1.6)	16 (28.1)	0
下痢	14 (23.0)	0	15 (26.3)	1 (1.8)
悪心	47 (77.0)	1 (1.6)	39 (68.4)	0
嘔吐	28 (45.9)	1 (1.6)	16 (28.1)	0
全身障害及び投与局所状態				
疲労	44 (72.1)	5 (8.2)	43 (75.4)	1 (1.8)
粘膜の炎症	4 (6.6)	1 (1.6)	15 (26.3)	4 (7.0)
末梢性浮腫	18 (29.5)	0	5 (8.8)	0
発熱	13 (21.3)	0	12 (21.1)	0
代謝及び栄養障害				
食欲不振	20 (32.8)	2 (3.3)	15 (26.3)	0
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）				
腫瘍疼痛	35 (57.4)	5 (8.2)	32 (56.1)	2 (3.5)
神経系障害				
頭痛	13 (21.3)	0	14 (24.6)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
呼吸困難	13 (21.3)	1 (1.6)	6 (10.5)	0
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	2 (3.3)	0	25 (43.9)	0

重篤な有害事象は、本薬群の 24/61 例（39.3%）、DOX 群の 16/57 例（28.1%）に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群でカテーテル関連感染 4 例（6.6%）、発熱、注射部位血管外漏出及び医療機器関連感染各 3 例（4.9%）、貧血、好中球減少症、血小板減少症、嘔吐、疼痛及び深部静脈血栓症各 2 例（3.3%）、DOX 群で発熱性好中球減少症 7 例（12.2%）、腹痛 3 例（5.3%）、好中球減少症、発熱、肺炎及び肺塞栓症各 2 例（3.5%）であった。このうち、本薬群の注射部位血管外漏出 3 例、貧血、好中球減少症、血小板減少症及び嘔吐各 2 例、発熱 1 例、DOX 群の発熱性好中球減少症 7 例、好中球減少症 2 例、腹痛、発熱及び肺炎各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、副作用のみ集計され*、本薬群の 10/61 例（16.4%）、DOX 群の 6/57 例（10.5%）に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で ALT 増加 4 例（6.6%）、AST 増加及び血小板減少症各 3 例（4.9%）、GGT 増加 2 例（3.3%）、横紋筋融解、好中球減少症、血中ビリルビン増加、血中 ALP 増加、血中

CPK 増加及び肝損傷各 1 例 (1.6%)、DOX 群で駆出率減少 2 例 (3.5%)、肺炎、血小板減少症、粘膜の炎症及び発熱性好中球減少症各 1 例 (1.8%) であった。

*: 本試験において、副作用以外の有害事象の投与中止に関わる情報はなかった。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本薬の悪性軟部腫瘍に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、DNA の副溝部分に結合し、ヌクレオチド除去修復機構を阻害すること等により腫瘍の増殖を抑制する新有効成分含有医薬品であり、悪性軟部腫瘍に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また機構は、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 27 年 8 月 18 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	ヨンデリス点滴静注用 0.25mg、同点滴静注用 1mg
〔一 般 名〕	トラベクテジン
〔申 請 者 名〕	大鵬薬品工業株式会社
〔申請年月日〕	平成 27 年 1 月 5 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 4. (iii) <審査の概略> (2) 有効性について」の項における検討の結果、化学療法既治療で、切除不能な、染色体転座を有することが報告されている組織型の悪性軟部腫瘍（以下、「STS」）患者を対象とした国内第 II 相試験（10045030 試験）において、Best supportive care 群と比較してトラベクテジン（以下、「本薬」）群で、主要評価項目とされた独立画像評価機関判定による無増悪生存期間について優越性が示されたこと等から、当該患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(2) 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 4. (iii) <審査の概略> (3) 安全性について」の項における検討の結果、本薬の使用に際しては、骨髄抑制及び発熱性好中球減少症、肝機能障害、消化管障害、横紋筋融解症、注射部位反応、過敏症、二次性悪性腫瘍並びに肺炎に特に注意が必要であると判断した。

また、機構は、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員からは、以下の意見が出された。

- 一般に、抗悪性腫瘍剤による横紋筋融解症の発現率は低く、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師による横紋筋融解症の診療経験は限られていると考える。本薬投与時には定期的なクレアチンホスホキナーゼ（以下、「CPK」）値のモニタリング等が行われるよう注意喚起すること（審査報告 (1) 「II. 4. (iii) <審査の概略> (3) 5) 横紋筋融解症」の項参照）に加えて、横紋筋融解症を発現した患者の臨床経過についても、横紋筋融解症を早期発見等する際の参考になると考えることから、医療現場に適切に情報提供されることが望ましい。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

専門協議における議論から、国内臨床試験において横紋筋融解症を発現した患者の臨床経過について、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

機構は、上記について適切に対応するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「Ⅱ. 4. (iii) <審査の概略> (4) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、10045030 試験の対象患者に対して本薬の臨床的有用性が示されたことから、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「悪性軟部腫瘍」と設定することが適切であると判断した。

- 臨床試験に組み入れられた病理組織型以外の患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 本薬の化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(4) 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「Ⅱ. 4. (iii) <審査の概略> (5) 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量に関連する使用上の注意の項に以下の旨を設定した上で、本薬の用法・用量を、申請どおり「通常、成人にはトラベクテジンとして1回1.2mg/m²（体表面積）を24時間かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定することが適切であると判断した。

- 本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していないこと。
- 中心静脈より投与すること。
- 副作用が発現した場合の本薬の休薬、減量、中止基準。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、以下のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

<用法・用量>

通常、成人にはトラベクテジンとして1回1.2mg/m²（体表面積）を24時間かけて点滴静注し、少なくとも20日間休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1. 本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 薬液が漏出した場合、重度の組織障害を起こすおそれがあるので、中心静脈から投与すること。
3. 本薬の投与時には生理食塩液（点滴静注用0.25mg：5mL、点滴静注用1mg：20mL）により溶解して本薬0.05mg/mLの濃度にした後、必要量を注射筒で抜き取り、500mL以上の生理食塩液で希釈すること。
4. 本薬の投与にあたっては、以下の基準を参考に必要に応じて、休薬又は減量すること。

- (1) 本薬投与開始前の臨床検査値が「投与開始基準」の基準値を満たさない場合は、本薬を投与しない又は基準値に回復するまで投与を延期すること。

投与開始基準

項目	基準値
好中球数	1,500/mm ³ 以上
ヘモグロビン	9.0g/dL 以上
血小板数	10×10 ⁴ /mm ³ 以上
アルブミン	2.5g/dL 以上
総ビリルビン	1.5mg/dL 以下
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	施設基準値上限の 2.5 倍以下
アラニンアミノトランスフェラーゼ	
アルカリホスファターゼ ^{*1}	
CPK	
クレアチニンクリアランス ^{*2}	30mL/min 以上

*1：原疾患に起因する場合を除く。

*2：計算値は Cockcroft-Gault 式を用いて算出。実測した場合は、実測値にて本基準を満たすこと。

- (2) 「減量基準」に該当する副作用が発現した場合は、1 段階ごとに減量すること。ただし、最低投与量は 0.8mg/m² とする。

減量基準

項目	減量基準
好中球数	500/mm ³ 未満が 6 日間以上持続する。 又は 500/mm ³ 未満で発熱、感染を伴う。
血小板数	2.5×10 ⁴ /mm ³ 未満
総ビリルビン	1.5mg/dL を超える。
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	投与後 21 日目以降に施設基準値上限の 2.5 倍を超える。
アラニンアミノトランスフェラーゼ	
アルカリホスファターゼ	施設基準値上限の 2.5 倍を超える。
非血液毒性	Grade 3 [*] 以上

*：CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）version 4.0 に準じる。

減量の目安

減量段階	投与量
通常投与量	1.2mg/m ²
1 段階減量	1.0mg/m ²
2 段階減量	0.8mg/m ²

(5) 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、本薬が投与されたすべての STS 患者を対象とした、目標症例数 150 例、観察期間 48 週間（最長 16 サイクル）の全例調査（以下、「本調査」）を計画している。また、本調査の重点調査項目としては、肝機能障害、骨髄抑制、重篤な過敏症、横紋筋融解症及び CPK 増加、注射部位反応、並びに本薬投与前の肝機能障害の有無を設定することを計画している。

機構は、審査報告（1）の「Ⅱ. 4. (iii) <審査の概略>（6）製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的とした全例調査を実施する必要があると判断した。また、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 本調査では、肝機能障害及び骨髄抑制に関するリスク因子を検討できる調査計画とす

る必要がある。

- 重点調査項目については、肝不全・肝機能障害、骨髄抑制・発熱性好中球減少症及び横紋筋融解症を設定することが適切である。また、重篤な過敏症及び注射部位反応については、重点調査項目として設定する必要性は乏しいと考える。
- 調査予定症例数及び観察期間については、上記のリスク因子に関する検討や重点調査項目に設定された各事象の臨床試験における発現状況を踏まえて再検討する必要がある。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、上記の内容に基づき、本調査の計画を再検討するよう指示し、申請者は以下のように回答した。

- 本調査について、肝機能障害及び骨髄抑制の発現に関するリスク因子の検討を主な目的とした調査計画とする。検討するリスク因子として、性別、年齢、合併症、肝転移の有無、ベースラインの Performance Status（以下、「PS」）、前治療のレジメン数、ベースラインの肝機能、本薬の初回投与量及びベースラインの好中球数*を設定し、多変量ロジスティック回帰モデルを用いて肝機能障害及び骨髄抑制の発現に関するリスク因子の解析を行う。
- 調査予定症例数について、肝機能障害及び骨髄抑制の発現に関するリスク因子が検討可能となる例数として 140 例と設定する。
- 観察期間について、10045030 試験等における肝機能障害及び骨髄抑制の発現時期を考慮して、24 週間と設定する。
- 重点調査項目について、機構の指示どおりに変更する。なお、本薬投与前の肝機能障害の有無については、患者の背景情報として、CPK 増加については、横紋筋融解症に関連する臨床検査値異常として情報収集する。

*：骨髄抑制の発現に関するリスク因子として検討。

機構は、申請者の説明を了承した。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、下表のとおり、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- 肝不全・肝機能障害 - 骨髄抑制・発熱性好中球減少症・感染症 - 横紋筋融解症 - 血管外漏出による組織障害	- 二次性悪性腫瘍 - 肺炎 - 重篤な過敏症	肝機能障害患者への投与
有効性に関する検討事項		
使用実態下における STS に対する有効性		

医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
- 市販直後調査 - 製造販売後調査（全例調査、計画の骨子案は下表参照） - 製造販売後臨床試験（10045050 試験の切替え試験）	- 市販直後調査による情報提供 - 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供

製造販売後調査計画の骨子（案）

目 的	① 肝機能障害及び骨髄抑制の発現に関するリスク因子を検討すること ② 使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	全例調査方式
対象患者	STS 患者
観察期間	24 週間
予定症例数	140 例
主な調査項目	重点調査項目：肝不全・肝機能障害、骨髄抑制・発熱性好中球減少症、横紋筋融解症 上記以外の主な調査項目：患者背景（性別、年齢、合併症、肝転移の有無、ベースラインの PS、前治療のレジメン数、ベースラインの肝機能、ベースラインの好中球数等）、本薬の投与状況、併用薬剤及び併用療法、有害事象等

Ⅲ. 機構における承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.3.2.1、5.3.5.1.1、5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、申請者（治験依頼者）に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

治験依頼者

- ・ 実施医療機関の長に対する安全性情報に係る定期報告の遅延

Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬は希少疾病用医薬品であることから再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも毒薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

〔効能・効果〕

悪性軟部腫瘍

〔用法・用量〕

通常、成人にはトラベクテジンとして 1 回 1.2mg/m²（体表面積）を 24 時間かけて点滴静注し、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

〔承認条件〕

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、

本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

〔警告〕

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

〔禁忌〕

1. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

〔効能・効果に関連する使用上の注意〕

1. 本剤の化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない。
2. 臨床試験に組み入れられた病理組織型以外の患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
3. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕

1. 本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 薬液が漏出した場合、重度の組織障害を起こすおそれがあるので、中心静脈から投与すること。
3. 本剤の投与時には生理食塩液（点滴静注用 0.25mg : 5mL、点滴静注用 1mg : 20mL）により溶解してトラベクテジン 0.05mg/mL の濃度にした後、必要量を注射筒で抜き取り、500mL 以上の生理食塩液で希釈すること。
4. 本剤の投与にあたっては、以下の基準を参考に必要に応じて、休薬又は減量すること。
 - (1) 本剤投与開始前の臨床検査値が「投与開始基準」の基準値を満たさない場合は、本剤を投与しない又は基準値に回復するまで投与を延期すること。

＜投与開始基準＞

項目	基準値
好中球数	1,500/mm ³ 以上
ヘモグロビン	9.0g/dL 以上
血小板数	10×10 ⁴ /mm ³ 以上
アルブミン	2.5g/dL 以上
総ビリルビン	1.5mg/dL 以下
AST (GOT)	施設基準値上限の 2.5 倍以下
ALT (GPT)	
ALP ^{*1}	
CK (CPK)	
クレアチニンクリアランス ^{*2}	30mL/min 以上

*1：原疾患に起因する場合を除く。

*2：計算値は Cockcroft-Gault 式を用いて算出。実測した場合は、実測値にて本基準を満たすこと。

- (2) 「減量基準」に該当する副作用が発現した場合は、1 段階ごとに減量すること。
ただし、最低投与量は 0.8mg/m² とする。

<減量基準>

項目	減量基準
好中球数	500/mm ³ 未満が6日間以上持続する。 又は500/mm ³ 未満で発熱、感染を伴う。
血小板数	2.5×10 ⁴ /mm ³ 未満
総ビリルビン	1.5mg/dLを超える。
AST (GOT)	投与後21日目以降に施設基準値上限の2.5倍を超える。
ALT (GPT)	
ALP	施設基準値上限の2.5倍を超える。
非血液毒性	Grade 3*以上

* : CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.0 に準じる。

<減量の目安>

減量段階	投与量
通常投与量	1.2mg/m ²
1段階減量	1.0mg/m ²
2段階減量	0.8mg/m ²