ヨンデリス点滴静注用 0.25 mg

ヨンデリス点滴静注用 1 mg

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.2　緒言

大鵬薬品工業株式会社

目次

2.2 緒言.....4

略号一覧表

略号	内容
BSC	best supportive care：支持療法
IFM	ifosfamide：イホスファミド
RD	recommended dose：推奨用量
STS	soft tissue sarcoma：悪性軟部腫瘍

2.2 緒言

悪性軟部腫瘍（STS）は国内での発生率は 10 万人に 2 人位であり，すべての悪性腫瘍のうち 1%未満の稀な疾患である．

トラベクテジン（以下，本剤）は，Pharma Mar, S.A.により創製されたカリブ海産のホヤの一種 *Ecteinascidia turbinata* から単離されたトリス，テトラヒドロイソキノリン化合物である．現在は，微生物で産生されたシアノサフラシン B を用いた合成法が確立されている．

本剤の抗腫瘍効果発現に関する複雑な機序は完全には解明されていないが，本剤が DNA の副溝部分と結合することが抗腫瘍作用を発揮するための最も重要な薬理作用であると考えられる．本剤は DNA と結合し，ヌクレオチド除去修復機構及び相同組み換え経路の制御だけでなく，染色体転座陽性のヒト悪性骨軟部腫瘍細胞で認められる融合タンパク質をはじめとする様々な転写因子の機能を阻害することから，細胞増殖に関与する遺伝子群の転写制御を行うことが示唆された．本剤は，*in vitro* において種類の異なる多くのヒト腫瘍細胞に対して高い増殖抑制効果を示しているが，特に染色体転座陽性のヒト悪性骨軟部細胞株に対しては，染色体転座陰性のヒト悪性骨軟部細胞株より高い増殖抑制効果を示した．*In vivo* においては染色体転座陽性のヒト悪性骨軟部細胞株を含むヒト腫瘍細胞株のヌードマウス皮下移植モデルにおいて本剤の抗腫瘍効果を認めた．

海外では，3 週間ごと 24 時間の投与法を用いて既治療の進行性又は転移性 STS 患者を対象とした 3 つの第 II 相試験（ET-B-005-98，ET-B-008-98 及び ET-B-017-99 試験）及びアントラサイクリン系薬剤及びイホスファミド（IFM）の投与後に増悪した脂肪肉腫及び平滑筋肉腫の患者を対象としたランダム化第 II 相試験（ET743-STS-201 試験）を実施した．これら 4 試験の成績に基づき，2007 年 9 月 17 日にアントラサイクリン系薬剤及び IFM に無効，又はこれらの薬剤の投与に適さない進行 STS の治療を適応として，European Medicines Agency より exceptional circumstances で承認を取得した．なお，本剤は 2013 年 9 月 17 日時点で欧州を中心に米国を除いた世界 75 ヵ国において承認されている．現在，米国においてアントラサイクリン系薬剤及び IFM の投与後に増悪した脂肪肉腫及び平滑筋肉腫患者を対象に，全生存期間を主要評価項目とした本剤とダカルバジンの第 III 相比較試験（ET743-SAR-3007 試験）が進行中である．

国内では，大鵬薬品工業株式会社（以下，大鵬）が 2009 年 [redacted] 月より開発を開始した．STS の希少性及び STS のうち，染色体転座が報告されている組織型の STS 患者に対する効果が高いことが報告されていたことを踏まえ，染色体転座が報告されている組織型の STS 患者を対象とした希少疾病用医薬品の指定制度下における臨床開発の可能性を検討し，2011 年 6 月に予定効能効果を「染色体転座を伴う悪性軟部腫瘍」として希少疾病用医薬品の指定を受けた．

大鵬は，STS 患者を対象に 24 時間投与法における国内の推奨用量（RD）を検討した第 I 相試験（10045020 試験）を実施し，本剤の海外承認用量である 1.5 mg/m^2 とは異なる 1.2 mg/m^2 を RD と決定した．その後，染色体転座が報告されている組織型の STS 患者を対象に本剤を投与した ET-743 投与群と best supportive care（BSC）群の有効性を比較したランダム化第 II 相試験（10045030 試験）及び 10045030 試験の BSC 群に割付けられた後，病勢進行が確認され試験を中止した患者を対象とした第 II 相試験（10045040 試験）を実施した．その結果，本剤は BSC と比べ極めて高い有効性を示し，減量，休薬及び対症療法などの適切な処置により副作用は十分コントロール可能であったため，高い臨床的有用性が示唆された．

これらの開発計画及び試験結果から，「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成 17 年 11 月 1 日，薬食審査発第 1101001 号），「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドラインに関する質疑応答集（Q&A）について」（平成 18 年 3 月 1 日，厚生労働省医薬食品局審査管

理課）を参照し，本剤は使用可能な化学療法に無効又は不適応となった染色体転座が報告されている組織型の STS に対して，第 II 相試験の結果で国内での承認申請が可能と考えた．

現在，国内で STS の適応を持つ薬剤は，一次化学療法として主に使用されるドキソルビシン，IFM 及びパゾパニブの 3 剤のみであるが，STS は組織型ごとに化学療法に対する感受性が異なることが知られていることから，その治療には多くの化学療法の選択肢が必要と考える．パゾパニブは，STS に対する二次化学療法の治療選択肢の一つであるが，臨床試験で得られた STS の組織型ごとの有効性等も考慮した上で，適応となる患者を選択する旨の注意喚起が添付文書に記載されている．したがって，染色体転座が報告されているがパゾパニブの有効性が臨床試験から得られていない組織型のうち，10045030 試験において有効性を認めた組織型の患者においては，本剤が二次化学療法としての第一治療選択肢となりえると考えた．以上のことから，国内で適応を持つ薬剤に無効，不適応となった患者又はパゾパニブの臨床成績に基づくベネフィット・リスクの情報が十分ではない組織型の患者に対し，新たな治療選択肢がないことが問題点であり，本剤が国内の臨床現場に導入されれば，現在満たされていない医療ニーズにこたえることができると考えた．

これらのことから，国内の臨床試験成績に基づき，以下の効能・効果及び用法・用量にて製造販売承認申請を行うこととした．

・ 効能・効果（案）

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

・ 用法・用量（案）

通常，成人にはトラベクテジンとして 1 回 1.2 mg/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．