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）

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

大鵬薬品工業株式会社

目次

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1　背景及び概観 4
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 5
2.7.1.2.1　生物薬剤学の概要 5
2.7.1.2.2　分析法の概要 5
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 8
2.7.1.4　付録 8

表一覧

表 2.7.1.1-1　薬物動態を検討した臨床試験に用いた分析方法の概要 4

略号一覧表

略号	内容
IS	internal standard：内部標準
LC/MS/MS	liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
LLOQ	lower limit of quantification：定量下限
QC	quality control：品質管理
trabectedin-d_3	Stable isotope labeled trabectedin：安定同位体で標識したトラベクテジン

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

本剤は静脈内投与製剤であるため，バイオアベイラビリティ，生物学的同等性など固形製剤で行われる生物薬剤学試験は実施していない．生体試料中のトラベクテジン濃度定量法については，臨床試験で使用した分析法を示した．

2.7.1.1　背景及び概観

トラベクテジンの臨床試験における血漿中薬物濃度測定では，異なる施設で確立された複数の分析法が用いられた．

- 安定同位体で標識したトラベクテジン（trabectedin-d_3）を内部標準（IS）として用いる液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC/MS/MS）法［分析施設：大鵬薬品工業株式会社（以下，大鵬）及び［redacted］］
- IS としてトラベクテジンの脱メチル体（ET-729）を用いる初期の LC/MS/MS 法と，IS を trabectedin-d_3 に変更した LC/MS/MS 法（分析施設：［redacted］）
- trabectedin-d_3 を IS として用いる LC/MS/MS 法（分析施設：［redacted］）

表 2.7.1.1-1 に，薬物動態を検討した臨床試験に用いた分析方法の概要を示した．

表 2.7.1.1-1　薬物動態を検討した臨床試験に用いた分析方法の概要

臨床試験番号	試料	分析対象	分析施設	分析法	定量範囲 (pg/mL)	Validation report （CTD 番号）
10045020	plasma	trabectedin	大鵬	LC/MS/MS	25-2500	[redacted] （5.3.1.4.1） （5.3.1.4.2）
10045030			大鵬	LC/MS/MS	25-2500	[redacted] （5.3.1.4.1） （5.3.1.4.2）
			[redacted]			[redacted] （5.3.1.4.3） （5.3.1.4.4）
ET-A-002-95			[redacted]	LC/MS/MS[a)]	10-2500	[redacted] （5.3.1.4.5）
ET-A-006-00				LC/MS/MS	25-2500	
ET-B-005-98				LC/MS/MS[a)]	10-2500	
ET-B-008-98						
ET-B-010-99				LC/MS/MS	25-2500	
ET-743-STS-201						
ET-743-OVC-1001						
ET-743-OVC-1002			[redacted]	LC/MS/MS	0.0250-25.0[b)]	[redacted] （5.3.1.4.6）
ET-743-OVC-1003						[redacted] （5.3.1.4.7）

[redacted]

a) This assay used ET-729 as the internal standard
b) ng/mL

国内にて実施した臨床試験（10045030 試験）におけるトラベクテジンの血漿中濃度測定については，試験実施中に測定施設を大鵬から［redacted］に変更したことから，両施設でクロスバリデーション試験（第 5.3.1.4.4 項）を実施し，両施設間の定量性に違いがないことを確認した．

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1　生物薬剤学の概要

該当なし.

2.7.1.2.2　分析法の概要

2.7.1.2.2.1　LC/MS/MS法（大鵬薬品工業株式会社）

[redacted]で行われた LC/MS/MS 法を一部改変してバリデーションすることにより，信頼性の高い血漿中トラベクテジン濃度定量法を確立した（第 5.3.1.4.1 項及び第 5.3.1.4.2 項）.

2.7.1.2.2.1.1　試料調製及び測定

200 μL の血漿に IS（trabectedin-d_3）を添加し，固相抽出カートリッジを用いてトラベクテジンを抽出した．抽出物を濃縮乾固した後，再溶解した．クロマトグラフィーは逆相カラムで行い，定量は LC/MS/MS 法にて実施した．以下にバリデーション結果について示した.

2.7.1.2.2.1.2　定量下限及び定量範囲

定量下限（LLOQ）は 25 pg/mL，定量範囲は 25～2500 pg/mL であった.

2.7.1.2.2.1.3　選択性

6 名より採取したブランク血漿を用いて検討したが，いずれの個体においても定量の妨げとなるピークを認めなかった.

2.7.1.2.2.1.4　真度及び精度

3 濃度（50，200，2000 pg/mL）の品質管理（QC）試料を用いて，日内変動（QC 試料を 5 回測定）及び日間変動（QC 試料を 1 回ずつ 5 日間測定）として，その真度及び精度を評価した．また，LLOQ として 25 pg/mL の QC 試料を用いて日内変動における真度及び精度を評価した．日内変動における真度は 4.0～10.5%，精度は 2.1～6.2%であり，日間変動における真度は 1.3～9.4%，精度は 4.7～5.7%であった．LLOQ における真度は 1.5%，精度は 8.4%であった．10 倍の希釈測定の真度は 4.9%，精度は 4.2%であった．これらの結果はすべて評価基準を満たした.

2.7.1.2.2.1.5　安定性

トラベクテジンの標準原液（10 μg/mL）及び内標準原液（10 μg/mL）を-80°C で 94 日間及び室温で 24 時間保存した場合のいずれにおいても安定であった．また，血漿中トラベクテジンは，3 回の凍結融解を繰り返した場合，室温で 4.5 時間保存した場合，-20°C で 95 日間保存した場合及び-80°C で 184 日間保存した場合のいずれにおいても安定であった．前処理した試料を 10°C で 48 時間保存した場合においても安定であった.

2.7.1.2.2.1.6　その他の項目

マトリックス効果及びキャリーオーバーは測定上の問題とはならなかった.

2.7.1.2.2.2　LC/MS/MS法（[redacted]）

本分析法は大鵬で確立した血漿中トラベクテジンの定量法とほぼ同じ方法であり，試験施設の変更に伴い，安定性を除く項目（選択性，LLOQ，検量線，日内変動，日間変動，希釈測定，マトリックス効果，キャリーオーバー）について JCL で部分的なバリデーション試験を実施した（第 5.3.1.4.3 項）.

2.7.1.2.2.2.1　　試料調製及び測定

第 2.7.1.2.2.1.1 項とほぼ同じ方法により実施した.

2.7.1.2.2.2.2　　定量下限及び定量範囲

LLOQ は 25 pg/mL，定量範囲は 25～2500 pg/mL であった.

2.7.1.2.2.2.3　　選択性

6 名より採取したブランク血漿を用いて検討した結果，いずれの個体においても定量の妨げとなるピークを認めなかった.

2.7.1.2.2.2.4　　真度及び精度

3 濃度（50，200，2000 pg/mL）の QC 試料を用いて，日内変動（QC 試料を 5 回測定）及び日間変動（QC 試料を 5 回ずつ 3 日間測定）として，その真度及び精度を評価した．また，LLOQ として 25 pg/mL の QC 試料を用いて日内変動における真度及び精度を評価した．日内変動における真度は-6.5～-2.5%，精度は 0.5～3.4%であり，日間変動における真度は-4.0～1.5%，精度は 3.9～7.0%であった. LLOQ における真度は-9.2%, 精度は 2.2%であった. 10 倍の希釈測定の真度は 1.0%, 精度は 4.0%であった．これらの結果はすべて評価基準を満たした.

2.7.1.2.2.2.5　　その他の項目

マトリックス効果及びキャリーオーバーは測定上の問題とはならなかった.

2.7.1.2.2.3　　LC/MS/MS法（[redacted]）

本法は，トラベクテジンの脱メチル体（ET-729）を IS としてバリデーションされた血漿中トラベクテジン濃度測定方法であり，trabectedin-d_3 を IS に用いる際は真度及び精度，選択性，安定性について部分的バリデーション試験を実施した（第 5.3.1.4.5 項）.

2.7.1.2.2.3.1　　試料調製及び測定

IS にトラベクテジンの脱メチル体（ET-729）を用いた方法として，固相抽出カートリッジを用いて 600 µL の血漿からトラベクテジンを抽出した．抽出物を濃縮乾固した後， ET-729 の IS 溶液で再溶解した．クロマトグラフィーは逆相カラムで行い，定量は LC/MS/MS 法にて実施した.

trabectedin-d_3 を IS に用いた方法として，血漿に IS を添加し，固相抽出カートリッジを用いてトラベクテジンを抽出した．抽出物を濃縮乾固した後，再溶解した．クロマトグラフィーは逆相カラムで行い，定量は LC/MS/MS 法にて実施した．以下にバリデーション結果について示した.

2.7.1.2.2.3.2　　定量下限及び定量範囲

ET-729 を IS として用いた方法において，LLOQ は 10 pg/mL で，定量範囲は 10～2500 pg/mL であった.

trabectedin-d_3 を IS として用いた方法では LLOQ は 25 pg/mL で，定量範囲は 25～2500 pg/mL であった.

2.7.1.2.2.3.3　　選択性

6 名より採取したブランク血漿を分析して本分析法の選択性を検証した．ET-729 を IS として用いた場合，トラベクテジン濃度定量に問題となる内因性ピークを認めなかった．更に，トラベクテジンの投与を受けた複数の患者の血漿試料を分析した結果，IS として用いた代謝物 ET-729 は検出されなかった．また，トラベクテジンと併用する可能性がある薬剤［アセトアミノフェン

（20 μg/mL），デキサメタゾン（100 ng/mL），オンダンセトロン（40 ng/mL），ドンペリドン（500 ng/mL），メトクロプラミド（50 ng/mL），オメプラゾール（200 ng/mL）及びモルヒネ（50 ng/mL）］を添加した血漿試料においても，トラベクテジンの定量を妨害するピークを認めなかった.

trabectedin-d_3 を IS として用いた場合の部分的なバリデーションにおいて, 別個体 6 名のブランク血漿とこれら 6 名の個体別に調製した LLOQ 添加試料のピークとを比較した. その結果, LLOQ シグナルの 20%を超える妨害シグナルを検出しなかった.

2.7.1.2.2.3.4　　真度及び精度

ET-729 を IS に用いた場合には，3 濃度（25，1000，2500 pg/mL）の QC 試料を用いて，日内変動（QC 試料を 6 回測定）及び日間変動（QC 試料を 6 回ずつ 3 日間測定）として，その真度及び精度を評価した．また，LLOQ として 10 pg/mL の QC 試料を用いて日内変動における真度及び精度を評価した．日内変動における真度は-8.34～8.07%，精度は 4.03～10.0%であり，日間変動における真度は-3.50～3.09%, 精度は 6.22～9.33%であった. LLOQ における真度は-1.67%, 精度は 10.5%であった．これらの結果はすべて評価基準を満たした.

trabectedin-d_3 を IS として用いた場合の部分的なバリデーションの際は，3 濃度（107，1070，2140 pg/mL）の QC 試料を用いて，日間変動（QC 試料を 2 回ずつ 3 日間測定）として，その真度及び精度を評価した．日間変動における真度は-6.70～-3.32%，精度は 2.59～5.15%であった．これらの結果はすべて評価基準を満たした.

2.7.1.2.2.3.5　　安定性

トラベクテジンの標準原液（2 mg/mL）を-20°C で 22 ヶ月間，また，標準原液（10 μg/mL）を室温で 24 時間保存した場合のいずれにおいても安定であった．また，トラベクテジンは血液中において 37°C で 5 分間又は冷蔵（2～8°C）で 2 時間安定であった. 血漿試料中のトラベクテジンは，3 回の凍結（-20°C）融解を繰り返した場合，室温で 24 時間保存した場合，4°C で 5 日間保存した場合，-20°C で 25 ヶ月間保存した場合のいずれの条件でも安定であった．分析用試料中では，室温で 24 時間安定であった.

2.7.1.2.2.4　　LC/MS/MS法（[redacted]）

[redacted]で行われた LC/MS/MS 法を一部改変してバリデーションすることにより，同様に信頼性の高い血漿中トラベクテジン濃度定量法を確立した（第 5.3.1.4.6 項）.

2.7.1.2.2.4.1　　試料調製及び測定

200 μL の血漿に IS（trabectedin-d_3）を添加し，固相抽出カートリッジを用いてトラベクテジンを抽出した．抽出物を濃縮乾固した後，再溶解した．クロマトグラフィーは逆相カラムを用いてグラジエントにより行い，定量は LC/MS/MS 法にて実施した．以下にバリデーション結果を示した.

2.7.1.2.2.4.2　　定量下限及び定量範囲

LLOQ は 0.0250 ng/mL で，定量範囲は 0.0250～25.0 ng/mL であった.

2.7.1.2.2.4.3　　選択性

6 名より採取したブランク血漿を分析して本分析法の選択性を検証した．トラベクテジン濃度定量に問題となる内因性ピークを検出しなかった.

2.7.1.2.2.4.4 真度及び精度

3 濃度（0.0750，1.25，20.0 ng/mL）の QC 試料を用いて，日内変動（QC 試料を 6 回測定）及び日間変動（QC 試料を 6 回ずつ 3 日間測定）として，その真度及び精度を評価した．また，LLOQ として 0.0250 ng/mL の QC 試料を用いて日内変動における真度及び精度を評価した．日内変動における真度は-7.5～3.5%，精度は 2.9～4.0%であり，日間変動における真度は-2.9～-1.4%，精度は 1.8～5.6%であった．LLOQ における真度は-8.7～10.3%，精度は 4.0%であった．10 倍の希釈測定の真度は-12.0～-6.9%，精度は 3.0%であった．これらの結果はすべて評価基準を満たした．

2.7.1.2.2.4.5 安定性

トラベクテジンのメタノール標準原液（20 µg/mL）を冷凍庫で 6 ヶ月間，また冷蔵庫で 1 ヶ月間，室温で 3 日間保存した場合のいずれにおいても安定であった．また，トラベクテジンは血液中において冷蔵庫で 24 時間又は室温で 2 時間安定であった．血漿試料中のトラベクテジンは，3 回の凍結（-20°C）融解を繰り返した場合，室温で 4 時間保存した場合のいずれの条件でも安定であった（第 5.3.1.4.7 項）．分析用試料中では，10°C で 141 時間安定であった（第 5.3.1.4.6 項）．

2.7.1.2.2.4.6 その他の項目

マトリックス効果及びキャリーオーバーは測定上の問題とはならなかった．

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし．

2.7.1.4 付録

該当なし．

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）

2.7.2　臨床薬理試験

大鵬薬品工業株式会社

目次

2.7.2 臨床薬理試験.....7
2.7.2.1 背景及び概観.....7
2.7.2.2 個々の試験結果の要約.....8
2.7.2.2.1 国内患者での薬物動態.....8
2.7.2.2.2 外国人を対象とした臨床薬理試験.....11
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....24
2.7.2.3.1 薬物動態プロファイル.....24
2.7.2.3.2 癌患者を対象とした母集団薬物動態解析.....31
2.7.2.3.3 薬物動態/薬力学解析.....35
2.7.2.3.4 特別な集団.....47
2.7.2.4 特別な試験.....48
2.7.2.5 付録.....48

図一覧

図 2.7.2.2.1.1-1 悪性軟部腫瘍患者におけるトラベクテジンの平均血漿中濃度推移（10045020 試験）.....9
図 2.7.2.2.1.2-1 染色体転座を伴う悪性軟部腫瘍患者における トラベクテジンの平均血漿中濃度推移（10045030 試験）.....10
図 2.7.2.2.2.2-1 ^{14}C-トラベクテジン.....13
図 2.7.2.2.2.2-2 ^{14}C-トラベクテジン 1 mg（2.5 MBq）を 3 時間点滴静注した際の トラベクテジン及び放射能の平均血漿中濃度推移.....14
図 2.7.2.2.2.2-3 ヒトにおけるトラベクテジンの *in vivo* 推定代謝経路.....15
図 2.7.2.2.2.3-1 ミダゾラムの経口クリアランス（CL/F）とトラベクテジンの CL との相関.....16
図 2.7.2.2.2.5-1 q3wk 24-h 群（1.5 mg/m^2，左）及び qwk 3-h 群（0.58 mg/m^2，右）の トラベクテジンの平均血漿中濃度推移.....18
図 2.7.2.2.2.6-1 リファンピンを併用又は非併用投与時の用量補正した トラベクテジンの平均血漿中濃度推移.....20
図 2.7.2.2.2.7-1 ケトコナゾールを併用又は非併用投与時の用量補正したトラベクテジンの平均血漿中濃度推移.....21
図 2.7.2.2.2.8-1 トラベクテジンの平均血漿中濃度推移.....23
図 2.7.2.2.2.8-2 個々の ΔΔQTcF 値及びトラベクテジンの血漿中濃度.....23
図 2.7.2.3.1.1-1 本剤を 24 時間点滴静注した患者における C_{max}（左）及び AUC_{48h}（右）と用量の関係.....25
図 2.7.2.3.1.4-1 ヒトにおけるトラベクテジンの推定代謝経路（*in vivo*）.....29
図 2.7.2.3.2-1 癌患者におけるトラベクテジンの血漿中濃度推移を表す 線形消失を伴う 4-コンパートメント PK モデル.....32
図 2.7.2.3.3.1-1 トラベクテジンが投与された癌患者における 肝細胞中及び血清中 ALT 濃度の経時変化を検討するために用いた PK/PD モデル.....36

図 2.7.2.3.3.1-2 ALT 増加の可能性がある患者母集団における本剤とデキサメタゾン併用投与後の ALT 増加に関するモデルに基づくシミュレーション.38
図 2.7.2.3.3.1-3 ALT に基づくトラベクテジン減量アルゴリズム 40
図 2.7.2.3.3.3-1 トラベクテジン投与後の好中球減少に関する PK/PD モデル 43
図 2.7.2.3.3.3-2 投与法別の本剤投与後の好中球数の経時変化シミュレーション.....46

表一覧

表 2.7.2.1-1 日本における臨床薬理試験の概略.....7
表 2.7.2.1-2 外国における臨床薬理試験の概略.....8
表 2.7.2.2.1.1-1 トラベクテジンの薬物速度論的パラメータ（10045020 試験）.....9
表 2.7.2.2.1.1-2 直線回帰分析による線形性の評価（10045020 試験）.....9
表 2.7.2.2.1.2-1 トラベクテジンの薬物速度論的パラメータ（10045030 試験）.....11
表 2.7.2.2.1.2-2 一元配置分散分析によるトラベクテジンの薬物速度論的パラメータの 試験間の比較.....11
表 2.7.2.2.1.2-3 血漿中 AGP 濃度とトラベクテジンの薬物速度論的パラメータとの相関（10045030 試験）.....11
表 2.7.2.2.2.1-1 トラベクテジンの薬物速度論的パラメータ（ET-A-002-95 試験）...12
表 2.7.2.2.2.1-2 トラベクテジン 1.5 mg/m^2 を 3 週間ごとに 24 時間かけて点滴静注した際のサイクル 1 とサイクル 2 の C_{max} 及び AUC_{48h} の比較（ET-A-002-95 試験）.....13
表 2.7.2.2.2.3-1 肝障害患者にトラベクテジンを 3 時間かけて点滴静注した際の薬物速度論的パラメータ（サイクル 1）.....16
表 2.7.2.2.2.4-1 トラベクテジン（1.1～1.65 mg/m^2，3 時間点滴静注）とデキサメタゾン 又はプラセボを併用投与した際のトラベクテジンの CL，Vd_{ss} 及び $t_{1/2}$ の比較.....17
表 2.7.2.2.2.5-1 q3wk 24-h 群（1.5 mg/m^2）のサイクル 1 及びサイクル 2 の 薬物速度論的パラメータ.....18
表 2.7.2.2.2.5-2 qwk 3-h 群（0.58 mg/m^2）のサイクル 1 及びサイクル 2 の 薬物速度論的パラメータ.....19
表 2.7.2.2.2.5-3 トラベクテジンの用量で補正した C_{max}，AUC_{48h} 及び $AUC_{0-\infty}$ の 幾何平均及びサイクル 2/サイクル 1 の比.....19
表 2.7.2.2.2.6-1 リファンピンを併用又は非併用投与時のトラベクテジンの 薬物速度論的パラメータ.....20
表 2.7.2.2.2.6-2 リファンピンを併用又は非併用投与時のトラベクテジンの 薬物速度論的パラメータ比較.....20
表 2.7.2.2.2.7-1 ケトコナゾールを併用又は非併用投与時のトラベクテジンの 薬物速度論的パラメータの比較.....22
表 2.7.2.2.2.8-1 QTc 間隔のベースラインからの変動のトラベクテジン投与とプラセボ投与との差及びトラベクテジン血漿中濃度の関係.....24

表 2.7.2.2.2.8-2 QTc 間隔のベースラインからの変動のトラベクテジン投与と プラセボ投与との差の予測値 24
表 2.7.2.3.2-1 癌患者におけるトラベクテジンの PPK パラメータ推定値 33
表 2.7.2.3.2-2 最終モデルの母集団薬物動態推定値と標準誤差.....34
表 2.7.2.3.3.1-1 本剤が点滴静注された癌患者における血清中及び肝細胞中 ALT 濃度の経時変化に関する PK/PD モデルのパラメータ推定値 37
表 2.7.2.3.3.2-1 グレード 2 以上の総ビリルビン毒性の発現率の予測 42
表 2.7.2.3.3.3-1 循環血中の好中球数の経時変化に関する PK/PD のモデルパラメータの推定値.....44

略号一覧表

略号	内容
AGP	alpha1- acid glycoprotein：α1-酸性糖蛋白
ALP	alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase：アラニン・アミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve：血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{0-t}/AUC_{last}	area under the concentration-time curve from time 0 up to the time at the last observable concentration：投与 0 時間から最終測定可能な濃度の時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$/AUC_{inf}	area under the concentration-time curve from time 0 up to infinity：投与 0 時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_t	area under the concentration-time curve from time 0 up to t：投与 0 時間から t 時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積
BSA	body surface area：体表面積
CI	confidence interval：信頼区間
CL	total body clearance：全身クリアランス
CL/F	oral clearance：経口クリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration：最高血漿中薬物濃度
CV	coefficient of variance：変動率
CYP	cytochrome P450：チトクローム P450
EC_{50}	half maximal effective concentration：最大効果の 50%を示す濃度
ECG	electrocardiogram：心電図
IC_{50}	inhibitory concentration 50：50%阻害濃度
ke_0	effect- site elimination rate constant：一次速度定数
LC/MS/MS	liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
LDH	lactate dehydrogenase：乳酸脱水素酵素
MTT	mean transit time：平均移行時間
P-gp	P-glycoprotein：P 糖蛋白
PK/PD	pharmacokinetics/pharmacodynamics：薬物動態/薬力学
PPK	population pharmacokinetics：母集団薬物動態
PS	performance status：（全身状態）
q3wk 24-h	24-hour infusion every 3 weeks：3 週間ごと 24 時間投与
QTcB	Bazett’s corrected QT：Bazett 補正式を用いた QT
QTcF	Fridericia's corrected QT：Fridericia 補正式を用いた QT
qwk 3-h	3-hour infusion every week for 3 weeks followed by 1 week of rest：毎週 3 時間-3 週投与 1 週休薬
RD	recommended dose：推奨用量

略号	内容
STS	soft tissue sarcoma：悪性軟部腫瘍
SXR	steroid and xenobiotic receptor：ステロイド及び生体異物受容体
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life：最終相の消失半減期
ULN	upper limit of normal：基準値上限
Vc	volume of the central compartment：中央コンパートメント分布容積
Vd_{ss}	volume of distribution at steady state：定常状態分布容積
V_z	volume of distribution related to the terminal-phase elimination rate constant：最終相における見かけの分布容積
λ_z	terminal elimination rate constant：最終相の消失速度定数

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

日本国内では, 悪性軟部腫瘍（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）及び染色体転座が報告されている組織型の STS 患者を対象としたランダム化第 II 相試験（10045030 試験）の 2 試験でトラベクテジン（以下，本剤）の薬物動態を検討した．また，外国人患者を対象とした以下の臨床薬理試験，及びそれらの臨床成績に基づいた母集団薬物動態（PPK）解析及び薬物動態/薬力学（PK/PD）解析を実施した．

- 第 I 相試験及び第 II 相試験：ノンコンパートメント法による薬物動態解析
  第 I 相試験のうち 1 試験は，放射性標識トラベクテジン（^{14}C-トラベクテジン）を用いたマスバランス試験
- 特殊患者での試験：肝機能障害患者における薬物動態検討
- PPK 解析：本剤の第 I 相単回投与試験及び第 II 相単剤投与試験における患者背景と薬物濃度から，薬物動態のモデル化，PPK パラメータの推定とその変動要因を検討
- PK/PD 解析：毒性［血清アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）及び総ビリルビンの増加，好中球数の減少］と全身曝露量との関係の検討
- その他の試験：リファンピン又はケトコナゾールとの薬物相互作用に関する検討，QT/QTc 試験における薬物動態

以上の臨床薬理試験の概略を表 2.7.2.1-1 及び表 2.7.2.1-2 に示した．

表 2.7.2.1-1 日本における臨床薬理試験の概略

CTD Number（Study Number）	Dose (mg/m^2)	Duration of Trabectedin Infusion (h)	Number of subjects[a)]
			Full PK Sampling
Phase I Study in Subjects with Soft Tissue Sarcoma			
5.3.3.2.1 (10045020)	0.9, 1.2, 1.5	24	15
Phase II Study in Subjects with Soft Tissue Sarcoma			
5.3.5.1.1 (10045030)	1.2	24	37

a) The number of subjects with pharmacokinetic assessment of trabectedin

表 2.7.2.1-2　外国における臨床薬理試験の概略

CTD Number（Study Number）	Dose (mg/m^2)	Duration of Trabectedin Infusion (h)	Number of subjects[a)] Full PK Sampling
Phase **1** Studies in Subjects with Solid Tumors (Non-compartment PK and Mass Balance)			
5.3.3.2.2 (ET-A-002-95[b)])	0.05 to 1.8	24	52
5.3.3.3.1 (ET-A-013-01[c)])	1 (mg/body)	24	2
	1 (mg/body)	3	6
Special Populations (Subjects with Hepatic Impairment)			
5.3.3.3.2 (ET-A-006-00[d)])	0.75 to 1.3	3	31
Phase II Studies in Subjects with Solid Tumors			
5.3.3.4.3 (ET-B-010-99[b)])	1.3 to 1.65	3	38
5.3.5.1.3 (ET743-STS-201[b)])	0.58	3	6
	1.5	24	7
Other Studies (Drug-Drug Interaction and Thorough QT)			
5.3.4.2.3 (ET743-OVC-1001[e)])	1.3	3	73
5.3.3.4.1 (ET743-OVC-1002[f)])	1.3	3	8
5.3.3.4.2 (ET743-OVC-1003[g)])	1.3[h)] 0.2 to 0.58[i)]	3	11

a) The number of subjects with pharmacokinetic assessment of trabectedin
b) Studies included in the population pharmacokinetic analyses of trabectedin
c) Human mass balance study using ^{14}C-radiolabeled trabectedin
d) In study ET-A-006-00, subjects were stratified on the basis of serum alkaline phosphatase concentrations
e) Thorough QT study of trabectedin
f) Trabectedin was coadministered with or without rifampin (CYP3A inducer).
g) Trabectedin was coadministered with or without ketoconazole (CYP3A inhibitor)
h) Trabectedin administration alone
i) Trabectedin co-administration with ketoconazole

Note: The bioanalytical assay used to measure drug concentrations during each study is provided in Module 2.7.1 except for ET-A-013-01.

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　国内患者での薬物動態

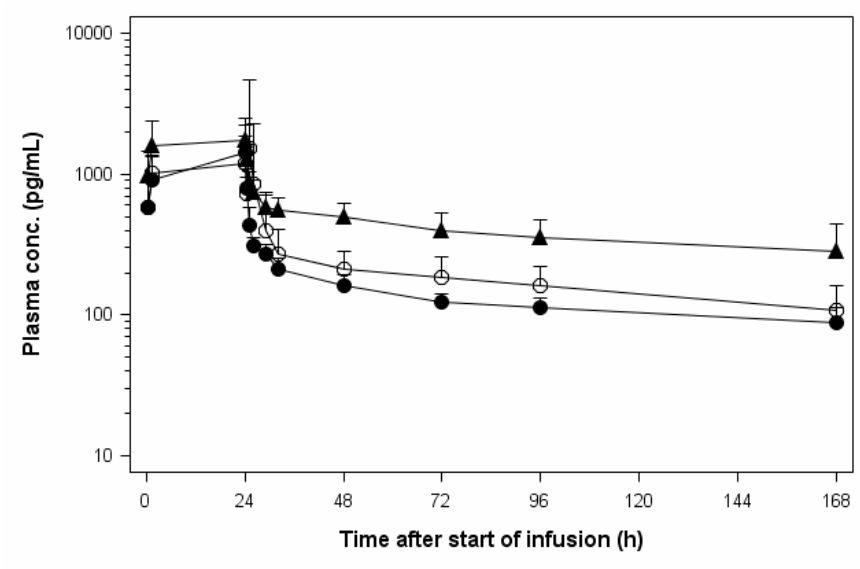
2.7.2.2.1.1　悪性軟部腫瘍患者を対象とした第I相試験（10045020 試験）

日本人の STS 患者に本剤（0.9，1.2，1.5 mg/m^2）を 24 時間かけて点滴静注した後のトラベクテジンの血漿中濃度から薬物速度論的パラメータを算出し，STS 患者における薬物動態を明らかにした．

薬物動態を評価した患者は 15 名（男性 8 名/女性 7 名）であり，用量別では 0.9 及び 1.5 mg/m^2 が各 3 名，1.2 mg/m^2 が 9 名であった．各用量での平均年齢は 38～53 歳，平均身長は 155.8～166.8 cm，平均体重は 56.0～66.0 kg，平均体表面積（BSA）は 1.544～1.726 m^2 であった．

STS 患者におけるトラベクテジンの血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.1.1-1 に，薬物速度論的パラメータを表 2.7.2.2.1.1-1 に示した．STS 患者におけるトラベクテジンの血漿中濃度は，点滴投与終了時に最高血漿中薬物濃度（C_{max}）に達した後急速に，その後緩やかな消失を示した．

1.5 mg/m^2 の用量で，最終相の消失速度定数（λ_z），投与 0 時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{inf}），最終相の消失半減期（$t_{1/2}$），全身クリアランス（CL）及び定常状態分布容積（Vd_{ss}）については，パラメータが算出できた 2 名の平均値を示した．1.2 mg/m^2 の用量において，1 名に極端に高い血漿中濃度（C_{max} = 9900 pg/mL）を認めた．この高い血漿中濃度を認めた原因は不明であるが，この症例のデータを含めて解析した．



●：0.9 mg/m^2（n=3），○：1.2 mg/m^2（n=9），▲：1.5 mg/m^2（n=3），平均+標準偏差
第 5.3.3.2.1 項 10045020 薬物動態報告書（No.[redacted]）図 3 抜粋

図 2.7.2.2.1.1-1　悪性軟部腫瘍患者におけるトラベクテジンの平均血漿中濃度推移（10045020 試験）

表 2.7.2.2.1.1-1　トラベクテジンの薬物速度論的パラメータ（10045020 試験）

用量 (mg/m^2)	n	C_{max} (pg/mL)	AUC_{0-t} (ng･h/mL)	AUC_{inf} (ng･h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	Vd_{ss} (L)
0.9	3	1570 ± 997	46.9 ± 17.3	77.7 ± 31.8	221 ± 126	21.0 ±11.7	3790 ± 1810
1.2	9	2070 ± 2950	53.9 ± 25.3	74.9 ± 42.7	124 ± 35	31.4 ± 9.5	3380 ± 1050
1.5	3	1990 ± 652	96.3 ± 29.0	132* (116, 147)	174* (81.0, 266)	21.1* (18.2, 24.0)	3800* (1940, 5660)

平均±標準偏差，*：2 名の平均値を示した．（ ）内の値は個別値を示した．
第 5.3.3.2.1 項 10045020 薬物動態報告書（No.[redacted]）表 5.1～表 5.3 抜粋

トラベクテジンの C_{max}，投与 0 時間から最終測定可能な濃度の時間までの AUC（AUC_{0-t}）及び AUC_{inf} と用量との直線回帰分析の結果から，いずれのパラメータにおいても明らかな直線関係が認められず，1.2 mg/m^2 投与で前述の極端に高い C_{max} の症例のため，個体間差が他の用量よりも大きくなったこと，少数例（15 名）での検討であったこと，検討された用量範囲が狭かったことから，本剤の用量に対する C_{max}, AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} の線形性については十分に評価できなかった（表 2.7.2.2.1.1-2）．

表 2.7.2.2.1.1-2　直線回帰分析による線形性の評価（10045020 試験）

薬物速度論的			LOF	切片			傾き		
パラメータ	n	r^2	p 値	推定値	95%信頼区間	p 値	推定値	95%信頼区間	p 値
C_{max}	15	0.0036	0.8251	1126.93	-7313.20 ～ 9567.07	0.7775	692.22	-6254.92 ～ 7639.37	0.8329
AUC_{0-t}	15	0.3011	0.2023	-37.87	-129.24 ～ 53.50	0.3869	82.39	7.18 ～ 157.60	0.0341
AUC_{inf}	14	0.1168	0.2099	-6.95	-165.37 ～ 151.47	0.9254	76.84	-56.08 ～ 209.75	0.2318

LOF：Lack of fit，モデル適合度検定，r^2:決定係数
第 5.3.3.2.1 項 10045020 薬物動態報告書（No.[redacted]）表 6

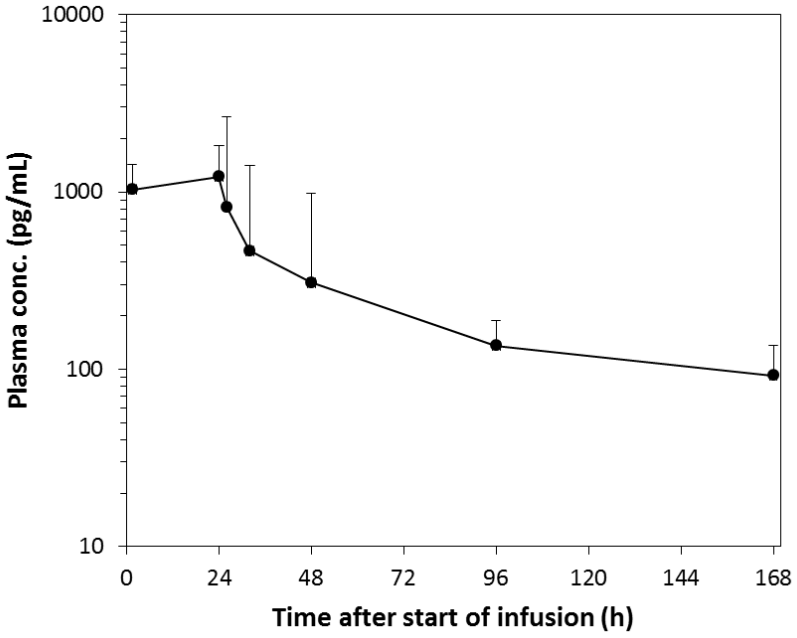
2.7.2.2.1.2　染色体転座が報告されている組織型の悪性軟部腫瘍患者を対象とした第II相試験（10045030 試験）

染色体転座が報告されている組織型の STS 患者に本剤を RD である 1.2 mg/m^2 の用量で 24 時間かけて点滴静注した後のトラベクテジンの血漿中濃度から薬物速度論的パラメータを算出し，薬物動態プロファイルを明らかにし，血漿中 α1-酸性糖蛋白（AGP）濃度との関連性を検討した．

薬物動態を評価した患者は 37 名（男性 21 名/女性 16 名）であり，平均年齢は 44 歳，平均身長は 165.9 cm，平均体重は 65.3 kg，平均 BSA は 1.721 m^2 であった．

得られたトラベクテジンの血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.1.2-1 に，薬物速度論的パラメータを表 2.7.2.2.1.2-1 に示した．

本剤を 1.2 mg/m^2 で 24 時間かけて点滴静注した後の血漿中濃度は，C_{max} が 1660 ± 1720 pg/mL となり，点滴終了後に速やかに減少した．その後，$t_{1/2}$ が 107 ± 29 h で緩やかに消失した．AUC_{inf} は 66.0 ± 24.7 ng･h/mL であった．CL は 34.3 ± 10.4 L/h，Vd_{ss} は 3040 ± 1170 L であった．本試験で得られた C_{max} 及び AUC_{inf} を日本国内第 I 相試験（10045020 試験）で 1.2 mg/m^2 を投与した患者の C_{max} 及び AUC_{inf} と比較した一元配置分散分析の結果，有意な差が検出されなかった．また，海外における推奨用量 1.5 mg/m^2 で投与された患者における C_{max} 及び AUC_{inf} とも有意な差はなかった（表 2.7.2.2.1.2-2）．



平均+標準偏差（n=37）

第 5.3.5.1.1 項 10045030 薬物動態報告書（No. [redacted]）図 1 抜粋

図 2.7.2.2.1.2-1　染色体転座を伴う悪性軟部腫瘍患者におけるトラベクテジンの平均血漿中濃度推移（10045030 試験）

表 2.7.2.2.1.2-1　トラベクテジンの薬物速度論的パラメータ（10045030 試験）

用量 (mg/m^2)	n	C_{max} (pg/mL)	AUC_{0-t} (ng･h/mL)	AUC_{inf} (ng･h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (L/h)	Vd_{ss} (L)
1.2	37	1660 ± 1720	57.6 ± 39.7	66.0 ± 24.7	107 ± 29	34.3 ± 10.4	3040 ± 1170

平均±標準偏差，AUC_{inf}，$t_{1/2}$，CL 及び Vd_{ss} は n=33
第 5.3.5.1.1 項 10045030 薬物動態報告書（No.[redacted]）表 3 改変

表 2.7.2.2.1.2-2　一元配置分散分析によるトラベクテジンの薬物速度論的パラメータの試験間の比較

パラメータ	試験番号	用量 (mg/m^2)	n	幾何平均値	95%信頼区間	*p* 値
C_{max}	10045030	1.2	37	1310	1080 ～ 1590	0.8093
	10045020	1.2	9	1370	752 ～ 2480	
	ET743-STS-201	1.5	7	1140	771 ～ 1670	
AUC_{inf}	10045030	1.2	33	62.1	54.9 ～ 70.2	0.6510
	10045020	1.2	9	68.2	49.6 ～ 93.8	
	ET743-STS-201	1.5	7	56.9	34.3 ～ 94.3	

常用対数に変換した値で解析
第 5.3.5.1.1 項 10045030 薬物動態報告書（No.[redacted]）表 6

血漿中 AGP 濃度は薬物動態を評価した期間の平均値を用いてトラベクテジンの薬物速度論的パラメータとの相関を評価した．その結果，血漿中 AGP 濃度は C_{max} と低い正の相関が認められ，AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} とも正の相関が認められた．血漿中 AGP 濃度の増加に伴いトラベクテジンの血漿中濃度は増加することが示唆された．一方，CL は AUC_{inf} と反比例の関係であるため，血漿中 AGP 濃度と負の相関を示し，Vd_{ss} 及び最終相における見かけの分布容積（V_z）も血漿中 AGP 濃度と負の相関を示した．以上のことから，血漿中 AGP 濃度はトラベクテジンの血漿中濃度に影響を与え，個体間差の要因の 1 つであると考えられた（表 2.7.2.2.1.2-3）．

表 2.7.2.2.1.2-3　血漿中 AGP 濃度とトラベクテジンの薬物速度論的パラメータとの相関（10045030 試験）

パラメータ	自由度	相関係数	*p* 値
C_{max} (pg/mL)	35	0.3283	0.0473
AUC_{0-t} (ng･h/mL)	35	0.4350	0.0071
AUC_{inf} (ng･h/mL)	31	0.5264	0.0016
CL (L/h)	31	-0.4671	0.0061
V_z (L)	31	-0.4085	0.0183
Vd_{ss} (L)	31	-0.4403	0.0103
$t_{1/2}$ (h)	31	0.0455	0.8013

血漿中 AGP 濃度及び薬物速度論的パラメータは常用対数に変換した値で解析
第 5.3.5.1.1 項 10045030 薬物動態報告書（No.[redacted]）表 5

2.7.2.2.2　外国人を対象とした臨床薬理試験

2.7.2.2.2.1　固形癌患者を対象とした第I相試験（ET-A-002-95 試験）

目的：本試験では，固形癌患者を対象に 3 週間ごとに 24 時間かけて点滴静注する投与法での本剤の最大耐用量を検討した．

方法：患者には少なくとも本剤を 2 サイクル投与した．サイクル 1 では 0.050～1.8 mg/m^2 までの用量で，サイクル 2 では 1.2，1.5 及び 1.8 mg/m^2 の用量を投与された患者について，投与前，投与開始後 2，6 時間，投与終了前 30 分，投与終了後 5，10，15，30，60 分，2，4，6，9，12 及び 24 時間の時点で，血漿試料を採取した．

結果：平均 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は，本剤の用量の増加に従って上昇した（表 2.7.2.2.2.1-1）．投与した用量範囲において，トラベクテジンの CL の平均値は 41.4～110.5 L/h, V_z の平均値は 629～8369 L であった．$t_{1/2}$ の平均値は 8.88～126.0 h の範囲であり，ばらつきが大きかった．CL，V_z 及び $t_{1/2}$ の平均値のばらつきは，低用量ではトラベクテジンの血漿中濃度が低く，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た．

表 2.7.2.2.2.1-1　トラベクテジンの薬物速度論的パラメータ（ET-A-002-95 試験）

Dose (mg/m^2)	Cycle	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	CL (L/h)	V_z (L)	$t_{1/2}$ (h)
0.05	1	n=3 0.06 ± 0.04	n=3 1.18 ± 0.69	n=3 82.3 ± 41.9	n=3 629 ± 419	n=3 8.88 ± 10.6
0.1	1	n=3 0.08 ± 0.05	n=3 2.29 ± 1.89	n=3 110.5 ± 73.7	n=3 2165 ± 1320	n=3 27.9 ± 34.3
0.2	1	n=3 0.19 ± 0.08	n=3 3.82 ± 1.54	n=3 103.9 ± 46.2	n=3 3435 ± 1769	n=3 26.4 ± 18.2
0.4	1	n=3 0.76 ± 0.49	n=3 23.5 ± 18.3	n=3 41.5 ± 21.8	n=3 1425 ± 180	n=3 30.7 ± 20.1
0.6	1	n=3 0.56 ± 0.22	n=3 12.0 ± 4.53	n=3 94.4 ±51.5	n=3 3484 ± 3882	n=3 20.6 ± 14.0
0.9	1	n=3 0.95 ± 0.20	n=3 28.4 ± 4.48	n=3 62.0 ± 10.4	n=3 2546 ± 541	n=3 29.4 ± 10.1
1.2	1	n=5 1.45 ± 0.65	n=5 33.5 ± 14.0	n=5 74.4 ± 34.5	n=5 3915 ± 2073	n=5 36.8 ± 17.0
	2	n=4 1.43 ± 0.91	n=2 34.6, 44.5[a)]	n=2 62.1, 44.7[a)]	n=2 5011, 2264[a)]	n=2 55.9, 35.1[a)]
1.5	1	n=23 1.84 ± 1.12	n=24 56.8 ± 24.9	n=24 54.7 ± 23.5	n=24 7509 ± 3412	n=24 103.2 ± 41.8
	2	n=20 1.72 ± 1.44	n=20 58.1 ± 49.0	n=20 71.0 ± 51.2	n=20 5655 ± 3142	n=20 77.4 ± 57.3
1.8	1	n=4 2.82 ± 1.40	n=4 60.2 ± 24.5	n=4 57.4 ± 28.7	n=4 8369 ± 7032	n=4 91.8 ± 27.9
	2	n=4 1.10 ± 0.07	n=4 65.7 ± 24.5	n=4 47.4 ± 12.0	n=4 8002 ± 963	n=4 126.0 ± 46.9

a) Individual values provided
Note: Results provided as mean ± standard deviation
第 5.3.3.2.2 項 ET-A-002-95 CSR Pharmacokinetic Report Annex 7 Table1～8, 10～11, 13, 14 抜粋

サイクル 1 の薬物速度論的パラメータ及び BSA で補正した用量の対数変換した値を用いて回帰分析を実施し，0.4～1.8 mg/m^2 までの本剤の薬物動態の線形性をパワーモデルで評価した．その結果，べき乗数の推定値［95%信頼区間（CI）］は C_{max} で 0.7914（95% CI : 0.3097～1.273），AUC_{last} で 1.0512（95% CI : 0.6784～1.4241），$AUC_{0-\infty}$で 0.8876（95% CI : 0.4489～1.3262）であった．C_{max}，AUC_{last} 及び $AUC_{0-\infty}$の決定係数（r^2）はそれぞれ 0.247，0.361 及び 0.322 であった．これらのことから，各パラメータに大きな個体間差が認められ，本剤の薬物動態の用量比例性について本試験では十分評価できなかった．

1.2～1.8 mg/m^2 の用量について，本剤のサイクル 1 とサイクル 2 における薬物動態を比較した．トラベクテジンの C_{max}，$AUC_{0-\infty}$及び CL は両サイクルにおいて同程度であった（表 2.7.2.2.2.1-1）．

1.5 mg/m^2 投与群の患者 19 名のサイクル 1 とサイクル 2 のトラベクテジンの C_{max} 及び AUC_{48h} について，それらの比の推定値及びそれぞれの 90% CI を比較した．平均値では，サイクル 1 に対

するサイクル 2 の比率は C_{max} が 89.5%, AUC_{48h} は 99.1%であり, 90% CI に 100%を含むことから, サイクル 1 とサイクル 2 の全身曝露に大きな違いはなく，3 週間ごとの間欠投与により本剤の薬物動態に大きな変動はないと考えられた（表 2.7.2.2.2.1-2）.

表 2.7.2.2.2.1-2　トラベクテジン 1.5 mg/m^2 を 3 週間ごとに 24 時間かけて点滴静注した際のサイクル 1 とサイクル 2 の C_{max} 及び AUC_{48h} の比較（ET-A-002-95 試験）

	Geometric Means			
Parameter	Cycle 1 (n=19)	Cycle 2 (n=19)	Estimated Ratio (%)	90% Confidence Intervals (%)
C_{max} (ng/mL)	1.56	1.40	89.5	66.3-120.7
AUC_{48h} (ng·h/mL)	26.4	26.2	99.1	86.9-113.1

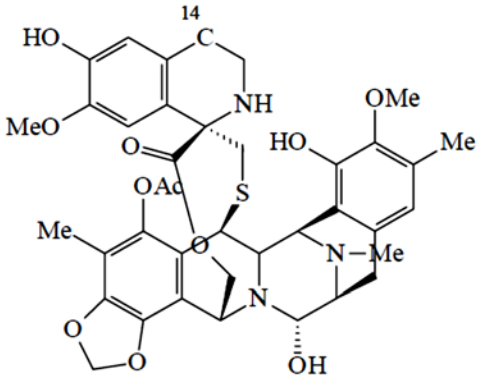
第 5.3.3.2.2 項 ET-A-002-95 CSR Pharmacokinetic Report Annex 8 Table 2 改変

2.7.2.2.2.2　ヒトマスバランス試験（ET-A-013-01 試験）

目的：本試験では，固形癌患者を対象にトラベクテジンの排泄経路及び代謝物プロファイルを明らかにすることを目的とした.

方法：2 名の患者には，本剤を約 1 mg/body の用量で 3 週間ごとに 24 時間かけて中心静脈より点滴静注した．6 名の患者には，本剤を約 1 mg/body の用量で 3 週間ごとに 3 時間かけて中心静脈より点滴静注した. サイクル 1 のみ ^{14}C-トラベクテジン（図 2.7.2.2.2.2-1）を投与（約 2.5 MBq/body）し，血液，尿及び糞便を採取してマスバランスを検討した.

投与前，投与期間中及び投与終了後に所定の時間に採血した．その後可能な限り 24 時間毎に毎朝追加採血した．また，尿試料は本剤投与後 10 日後まで所定の間隔で採取した．糞便試料は 24 時間点滴静注した 2 名では投与 10 日後まで採取し，3 時間点滴静注した 6 名では投与 17 日後まで採取した.



第 5.3.3.3.1 項 ET-A-013-01 CSR ANNEX 2 Final Report [redacted] Appendix 1

図 2.7.2.2.2.2-1　^{14}C-トラベクテジン

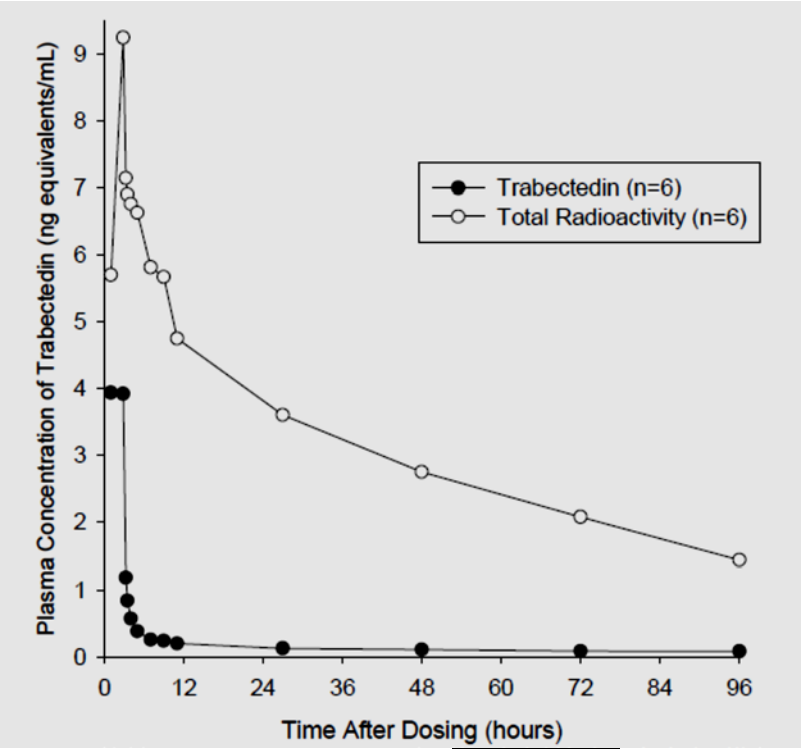
液体シンチレーションカウンターを用いて，血液，血漿，尿及び糞便中の放射能を測定した. また，トラベクテジンの血漿中濃度及び尿中濃度は，バリデーションされた液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC/MS/MS）法により測定した．トラベクテジンの未変化体及び代謝物の尿中濃度及び糞便中濃度は，ラジオ高速液体クロマトグラフィー法及び LC/MS/MS 法により評価した．糞便及び尿中のトラベクテジンのグルクロン酸抱合代謝物は，β-グルクロニダーゼ処理によって確認した.

結果：トラベクテジンの血漿中薬物速度論的パラメータは，これまでの試験で認められたものと同様であった．CL 及び Vd_{ss} は，それぞれ 17.1～59.5 L/h 及び 1299～3421 L であった．$t_{1/2}$ は 40.2～81.8 h であった．放射能の血漿中/血中濃度比が 1 より少し大きく，トラベクテジン及び（又は）その代謝物の血球への分布は高くなかった．

3 時間点滴静注の開始後 1 時間におけるトラベクテジンの濃度は血漿中総放射能の約 70%を占め，投与終了直前には約 40%であった（図 2.7.2.2.2.2-2）．また，投与終了 0.25 時間後～93 時間後では，2.1～21.5%であった．24 時間点滴静注した患者においても同様の結果であった．トラベクテジン/総放射能の AUC 比は平均 8.2 ± 1.9%（n = 8）であり，血漿中では代謝物の占める割合が大きいことが示唆された．

投与した放射能の大部分は糞便中に排泄されたものの（57.6 ± 16.6%），未変化体はほとんど認められなかった．尿中に排泄された放射能（5.80 ± 1.73%）に対する未変化体の割合は 1%未満であった．

全症例の投与開始から 17 日までの放射能の総排泄率は平均 63.4 ± 16.2%であった．ラットに ^{14}C-トラベクテジンを投与した非臨床試験においても投与後 7 日間における放射能排泄率は低く（第 2.6.4.6.1 項），ヒトにおいても同様に体内からの消失が遅いと考えられた．

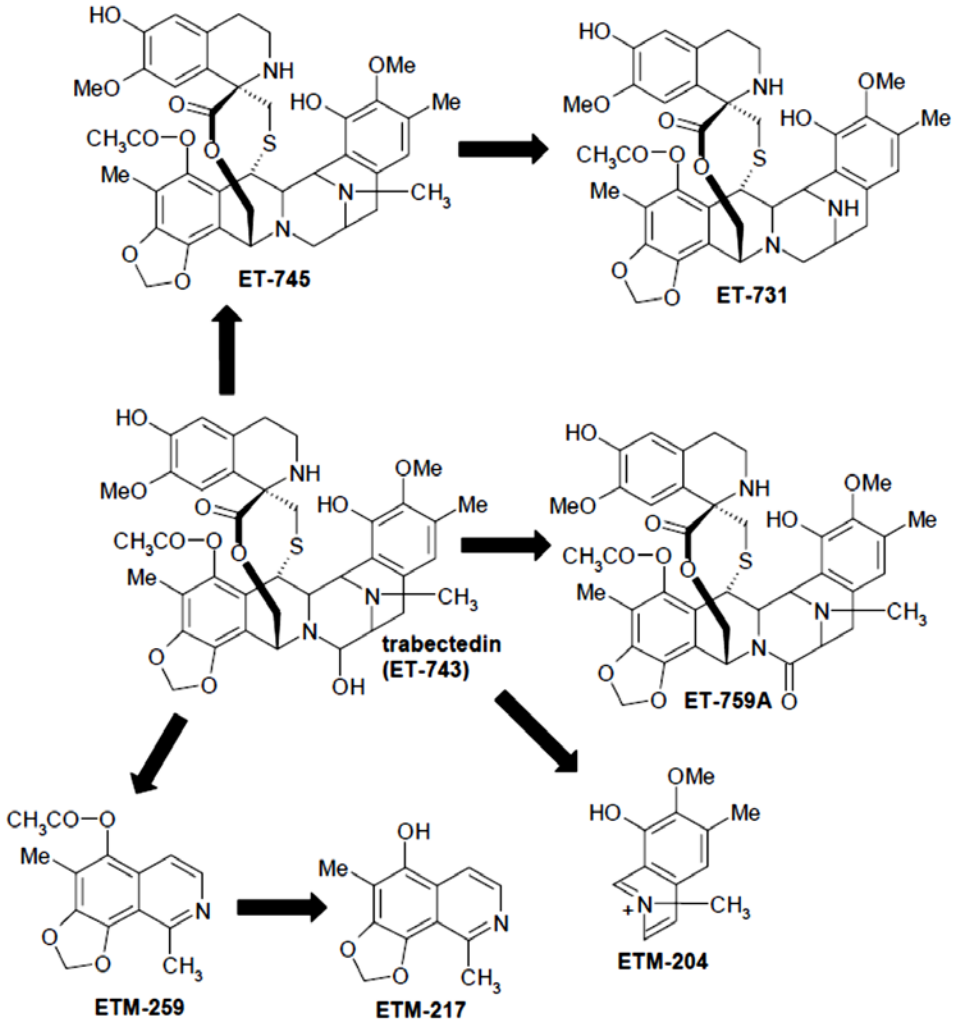


第 5.3.3.3.1 項 ET-A-013-01 CSR ANNEX 1 Final Report [redacted] Appendix 32 改変

図 2.7.2.2.2.2-2　^{14}C-トラベクテジン 1 mg（2.5 MBq）を 3 時間点滴静注した際のトラベクテジン及び放射能の平均血漿中濃度推移

本試験で ^{14}C-トラベクテジンを 3 時間又は 24 時間かけて単回点滴静注した癌患者から採取した尿及び糞便を用いて，トラベクテジンの代謝物を検索した．トラベクテジンは多くの代謝物に代謝され，糞便中には，トラベクテジン，ET-745，ET-731，ETM-217，ET-729，ET-759A 及び ETM-259 が検出され，トラベクテジンのグルクロン酸抱合体は検出されなかった．尿中に排泄された代謝物は ET-745，ET-759A，ETM-259 及び ETM-204 であった．トラベクテジンのグルクロン酸抱合体

が確認されなかった結果は，ヒト肝試料を用いた *in vitro* 代謝のデータ（第 2.6.4.5 項）とも一致した．ヒトにおける *in vivo* での推定代謝経路を図 2.7.2.2.2.2-3 に示した．



第 5.3.3.3.1 項 ET-A-013-01 CSR ANNEX 2 Final Report [redacted] Appendix 23

図 2.7.2.2.2.2-3　ヒトにおけるトラベクテジンの *in vivo* 推定代謝経路

2.7.2.2.2.3　肝機能障害を伴う進行癌患者を対象とした第I相試験（ET-A-006-00 試験）

目的：本剤を 3 週間ごと 3 時間点滴静注したときの，肝障害を有する進行悪性固形癌患者における最大耐量を決定する試験に合わせ，肝障害と本剤の薬物動態との関連性を確認した．なお，トラベクテジンの主たる代謝酵素がチトクローム P450（CYP）3A4 であることを確認する目的で CYP3A の *in vivo* プローブ薬であるミダゾラムを同じ患者に投与して，ミダゾラムの経口クリアランス（CL/F）とトラベクテジンの CL との相関を解析した．

方法：被験者は，以下に示すように本剤の初回投与前 6 日以内に測定した血清中アルカリホスファターゼ（ALP）活性によりグループ化した．各グループで異なる初回投与量を設定した．

グループ I（初回投与量 1.1 mg/m^2）　：　ALP：基準値上限（ULN）～≦1.5×ULN
グループ II（初回投与量 0.9 mg/m^2）　：　ALP：1.5×ULN～≦2.5×ULN
グループ III（初回投与量 0.75 mg/m^2）：　ALP：＞2.5×ULN

患者の肝機能に関する適格基準は，血清ビリルビン，血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及び血清 ALT に関しては ULN の 2.5 倍未満，血清アルブミンに関しては＞2.5 g/dL とした．

すべての患者に，本剤投与 24 時間，12 時間前にデキサメタゾン 4 mg を経口投与し，本剤投与直前には，デキサメタゾン 10 mg を静脈内投与した．本剤投与の 12 時間後から 12 時間ごとに 5 回デキサメタゾン 4 mg を経口投与した．31 名の患者から本剤初回投与開始後 6～7 日後まで血液を採取した．ミダゾラム 7.5 mg（CYP3A 活性のプローブ基質）は本剤初回投与前 7 日から，デキサメタゾンを投与する前日までに単回経口投与し，投与後 5 時間までの血漿中濃度を測定した．

結果：各グループにおけるトラベクテジンの薬物速度論的パラメータを以下に示した（表 2.7.2.2.2.3-1）．グループ I と比較し，グループ II 及びグループ III の薬物速度論的パラメータに有意な差は検出されなかった．ALP 活性に基づいた肝障害の程度による本剤の薬物動態について，グループ I での個体間差が広いことと，グループ III の症例数が少ないことから，統計的に結論することができなかった．

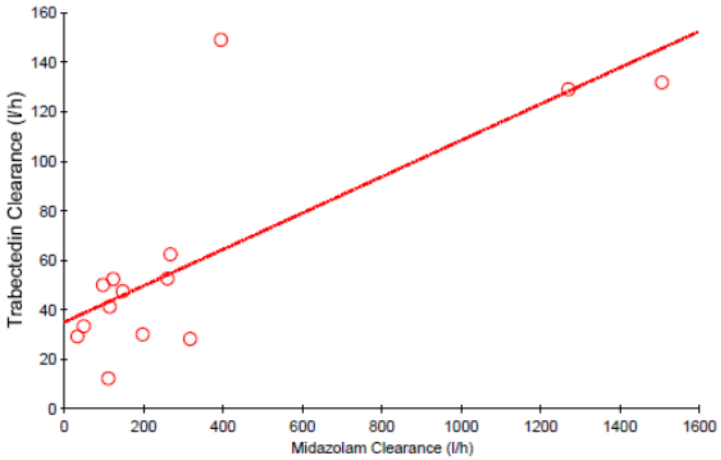
表 2.7.2.2.2.3-1　肝障害患者にトラベクテジンを 3 時間かけて点滴静注した際の薬物速度論的パラメータ（サイクル 1）

Stratum	CL (L/h)	Vd_{ss} (L)	$t_{1/2}$ (h)
I (n=14)	64.0 ± 62.1	4215 ± 2691	127 ± 141
II (n=12)	59.7 ± 41.9	3660 ± 2187	105 ± 102
III (n=5)	37.2 ± 7.12	2629 ± 652	75.4 ± 8.64

Note: Results presented as mean ± standard deviation
第 5.3.3.3.2 項 ET-A-006-00 CSR Table 56 改変

グループ I の患者 14 名を対象として，トラベクテジンの主たる代謝酵素である CYP3A に関し，トラベクテジンの CL とミダゾラムの CL/F との相関解析を実施した．

トラベクテジンの CL はミダゾラムの CL/F と相関が認められた（r＝0.64，p＝0.013，Spearman 検定）．これは，CYP3A がトラベクテジンの代謝に関与していることを示唆した（図 2.7.2.2.2.3-1）．



第 5.3.3.3.2 項 ET-A-006-00 CSR Figure 9 抜粋

図 2.7.2.2.2.3-1　ミダゾラムの経口クリアランス（CL/F）とトラベクテジンの CL との相関

2.7.2.2.2.4 デキサメタゾン予防投与の影響を評価した試験（ET-B-010-99 試験）

目的：STS 患者に投与した本剤の有効性を検討した．また，本試験の副次目的として，本剤の薬物動態に対する経口デキサメタゾンの影響を評価した．

方法：本剤の投与量は 1.5 mg/m^2 及び 1.3 mg/m^2 とした．患者を無作為に割付け，サイクル 1 に本剤投与前日から 4 日間デキサメタゾン 4 mg を 1 日 2 回投与して，サイクル 2 にデキサメタゾンの代わりにプラセボを投与するか，又はその逆の投与順序で投与した．サイクル 1 及びサイクル 2 で，本剤の 3 時間の点滴終了後 72 時間まで採血し血漿中濃度推移を比較した．

結果：サイクル 2 で減量した患者があったため，検討した本剤の用量範囲は 1.1 mg/m^2 から 1.65 mg/m^2 であった．デキサメタゾンの代わりにプラセボを併用投与した場合，トラベクテジンの薬物速度論的パラメータ及びそれらの個体間差の程度は，本剤のみを投与した以前の報告と同程度であった（表 2.7.2.2.2.4-1）．

経口デキサメタゾン併用時のトラベクテジンの血漿中濃度は，プラセボ併用時に比べて低かった．平均値では，デキサメタゾン併用時にはプラセボ併用時よりトラベクテジンの CL が 28.2% 高く，$t_{1/2}$ は 21.3%短かった．

表 2.7.2.2.2.4-1 トラベクテジン（1.1～1.65 mg/m^2，3 時間点滴静注）とデキサメタゾン又はプラセボを併用投与した際のトラベクテジンの CL，Vd_{ss} 及び $t_{1/2}$ の比較

Parameter	Dexamethasone (n=32[a])	Placebo (n=22)	Dexamethasone vs. Placebo[b] Point Estimate (90% CI)[c] (n=17)
CL (L/h)	67.8 ± 28.7	46.1 ± 21.3	128.2% (100.1-164.3%)
Vd_{ss} (L)	2421 ± 1001	2379 ± 1149	99.3% (75.4-130.6%)
$t_{1/2}$ (h)	45.8 ± 14.9	62.2 ± 28.6	78.7% (66.4-93.2%)

Note (1): Results presented as mean ± standard deviation
Note (2): Arithmetic means are provided in the first 2 columns (instead of geometric means which were presented in study reports).
a) Five subjects received dexamethasone during both Cycles 1 and 2. The average of their respective pharmacokinetic parameters were calculated prior to performing the descriptive statistical analyses.
b) Point estimate for the ratio of test (dexamethasone) vs. reference (placebo) and the 90% confidence interval of the respective ratios with consideration of the sequence and period effects
c) The 90% confidence intervals were represented in the parentheses.
第 5.3.3.4.3 項 ET-B-010-99 CSR Pharmacokinetic Report Annex 3 及び Annex 4 改変

2.7.2.2.2.5 脂肪肉腫及び平滑筋肉腫患者を対象としたランダム化第II相試験（ET743-STS-201 試験）

目的：本試験では，脂肪肉腫又は平滑筋肉腫の患者を対象とした有効性及び安全性評価に合わせて，これらの患者における薬物動態を検討した．

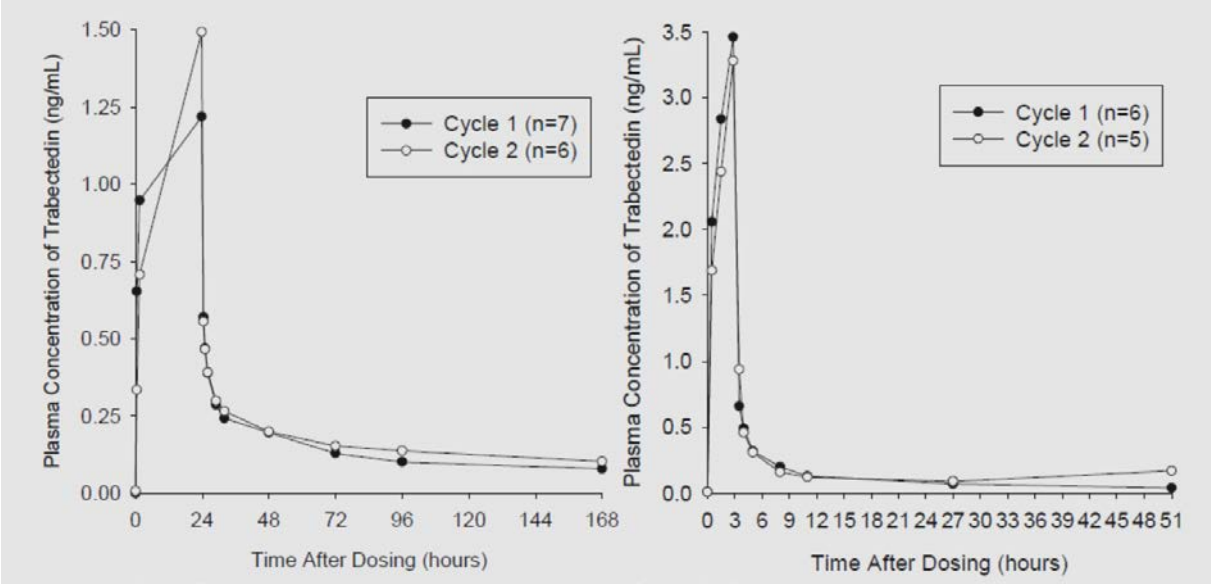
方法：投与スケジュールを 2 つ設定した．本剤 1.5 mg/m^2 を 3 週間ごと 24 時間点滴静注（21 日サイクルの 1 日目）する方法（q3wk 24-h 群），及び本剤 0.58 mg/m^2 を毎週 3 時間点滴静注-3 週投与 1 週休薬（28 日サイクルの 1，8，15 日目）する方法（qwk 3-h 群）の 2 つの群に患者をランダムに割り付けた．q3wk 24-h 群では本剤投与の 30 分前にデキサメタゾン 20 mg を，qwk 3-h 群では本剤投与の 30 分前にデキサメタゾン 10 mg を前投与した．

各投与群においてサイクル 1 及びサイクル 2 にフルサンプリング法を用いて本剤の薬物動態プロファイルを検討した．

結果：サイクル 1 及びサイクル 2 のトラベクテジンの血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.2.5-1 に示した．サイクル 1 では，トラベクテジンの平均 AUC は用量にほぼ比例して増加した［0.58 mg/m^2

投与の AUC_{48h}，（13.4 ng·h/mL），1.5 mg/m^2 投与の AUC_{48h}（31.6 ng·h/mL）］（表 2.7.2.2.2.5-1 及び表 2.7.2.2.2.5-2）.

各サイクルにおける C_{max} 値，AUC_{48h} 値，$AUC_{0-\infty}$ 値（q3wk 24-h 群及び qwk 3-h 群）の幾何平均及びサイクル 2／サイクル 1 の比を表 2.7.2.2.2.5-3 にまとめた．q3wk 24-h 群及び qwk 3-h 群においてサイクル 2 とサイクル 1 の比率は, トラベクテジンの C_{max} がそれぞれ 110%及び 119%, AUC_{0-inf} がそれぞれ 101%及び 100%であった．これらの値はトラベクテジンの薬物速度論的パラメータの患者間変動の範囲内［C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の変動率（CV）：15%～58%］であった．1.5 mg/m^2 の用量の 3 週間ごと 24 時間投与法及び 0.58 mg/m^2 の用量の毎週 3 時間投与法において, 反復投与により本剤の薬物動態に大きな変動はないと考えられた.



Note: Different scale used for x- and y-axes
第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR（Interim Study Report）Appendix 16.7（Annex 1）グラフ化

図 2.7.2.2.2.5-1　q3wk 24-h 群（1.5 mg/m^2，左）及び qwk 3-h 群（0.58 mg/m^2，右）のトラベクテジンの平均血漿中濃度推移

表 2.7.2.2.2.5-1　q3wk 24-h 群（1.5 mg/m^2）のサイクル 1 及びサイクル 2 の薬物速度論的パラメータ

Parameter	Cycle 1 (n=7)	Cycle 2 (n=6)
C_{max} (ng/mL)	1.22 ± 0.48	1.36 ± 0.59
AUC_{48h} (ng·h/mL)	31.6 ± 13.2	30.2 ± 9.58
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	65.0 ± 37.8	63.9 ± 23.1
CL (L/h)	51.4 ± 25.1	44.3 ± 17.9
Vd_{ss} (L)	4981 ± 2754	4706 ± 1896
$t_{1/2}$ (h)	138.3 ± 109.2	121.9 ± 38.5

Note: Results presented as mean ± standard deviation
第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR（Interim Study Report）Table 69, Table 70

表 2.7.2.2.2.5-2　qwk 3-h 群（0.58 mg/m^2）のサイクル 1 及びサイクル 2 の薬物速度論的パラメータ

Parameter	Cycle 1 (n=6)	Cycle 2 (n=5)
C_{max} (ng/mL)	3.67 ± 1.71	3.58 ± 0.90
AUC_{48h} (ng·h/mL)	13.4 ± 4.54	13.9 ± 3.04
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	19.7 ± 9.71	16.5 ± 2.49
CL (L/h)	59.9 ± 20.4	63.3 ± 11.5
Vd_{ss} (L)	2728 ± 2598	1870 ± 739
$t_{1/2}$ (h)	66.0 ± 86.9	31.3 ± 9.47

Note: Results presented as mean ± standard deviation
第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR（Interim Study Report）Table 67, Table 68

表 2.7.2.2.2.5-3　トラベクテジンの用量で補正した C_{max}，AUC_{48h} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均及びサイクル 2/サイクル 1 の比

		Geometric Means		Estimated Ratio
Dosage Group	Parameter	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 2 /Cycle 1 (95% CI)[a]
q3wk 24-h (n=6)	C_{max} (ng/mL)	1.13	1.25	1.10 (0.52 - 2.34)
	AUC_{48h} (ng·h/mL)	29.95	28.83	0.96 (0.59 - 1.57)
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	60.01	60.48	1.01 (0.70 - 1.45)
qwk 3-h (n=5)	C_{max} (ng/mL)	2.92	3.48	1.19 (0.66 - 2.16)
	AUC_{48h} (ng·h/mL)	11.71	13.66	1.17 (0.72 - 1.89)
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	16.33	16.31	1.00 (0.57 - 1.75)

a: The 95% confidence intervals were represented in the parentheses.
第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR（Interim Study Report）Table 71

2.7.2.2.2.6　リファンピン（CYP3A誘導剤）との薬物動態学的相互作用試験（ET743-OVC-1002 試験）

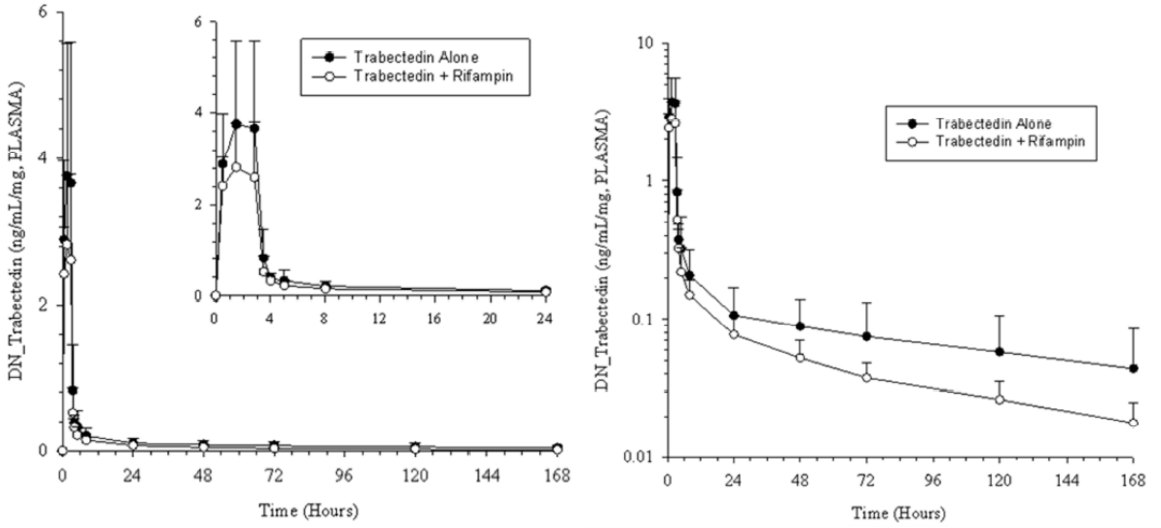
目的：本試験では，進行悪性腫瘍の患者を対象として本剤の薬物動態に対するリファンピンの影響を評価した．

方法：本剤 1.3 mg/m^2 を単独で 3 時間かけて点滴静注する場合と，リファンピン 600 mg（経口投与）を併用投与する場合の 2 つのサイクルを設定した．更に，併用投与を先行させるグループ（投与順序 1）と単独投与を先行させるグループ（投与順序 2）を設定した．各サイクルの開始日（Day 1）の間隔は 28 日とし，サイクル 2 の本剤最終投与後 30 日間を観察期間とした．リファンピンは本剤投与前に 1 日 1 回 5 日間反復経口投与し，併用投与日（Day 1）には本剤投与直前に投与した（計 6 回）．薬物速度論的パラメータは用量で補正して示した．8 名で薬物動態を評価可能であった．

結果：トラベクテジンの平均血漿中濃度推移は，リファンピンとの併用投与時が単独投与時よりも低かった（図 2.7.2.2.2.6-1）．トラベクテジンの C_{max} 及び AUC の平均値は，併用投与が単独投与よりも低い値を示した．トラベクテジンの CL は，単独投与での 39.6 L/h からリファンピンとの併用投与により 59.8 L/h に増加した．トラベクテジンの $t_{1/2}$ は単独投与の 105 h から併用投与により 80.6 h と短くなった（表 2.7.2.2.2.6-1）．

用量補正したトラベクテジンの C_{max}，AUC_{last} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値は，リファンピンとの併用投与で，それぞれ約 22%，約 31%及び約 38%減少した．トラベクテジンの曝露量（C_{max}，AUC_{last} 及び $AUC_{0-\infty}$）に関する患者内の CV は約 11～21%であった（表 2.7.2.2.2.6-2）．

以上のように，本剤と強力な CYP3A 誘導剤であるリファンピンを併用投与した場合，本剤の薬物動態が影響を受け，トラベクテジンの C_{max} 及び AUC_{last} が減少することが明らかとなった.



Left: linear-linear plot, right: log-linear plot，平均+標準偏差（n=8）
Note: The graph has only positive error bars displayed to facilitate clear visualization of the plot.
第 5.3.3.4.1 項 ET743-OVC-1002 CSR Figure 1

図 2.7.2.2.2.6-1 リファンピンを併用又は非併用投与時の用量補正した
トラベクテジンの平均血漿中濃度推移

表 2.7.2.2.2.6-1 リファンピンを併用又は非併用投与時のトラベクテジンの
薬物速度論的パラメータ

PK Parameters	Mean(SD)	
	TrabectedinAlone (n=8)	Trabectedin+Rifampin (n=8)
DN_C_{max}, ng/mL/mg	3.98 (1.75)	3.05 (0.970)
t_{max}, h*	2.83 (1.50-2.88)	2.23 (0.50-2.85)
DN_AUC_{48h}, ng·h/mL/mg	17.0(8.65)	12.3 (4.12)
DN_AUC_{last}, ng·h/mL/mg	24.5 (14.5)	15.8 (5.16)
DN_$AUC_{0-\infty}$, ng·h/mL/mg	32.6 (24.8)	18.1 (6.10)
$t_{1/2}$, h	105 (34.3)	80.6 (18.7)
CL, L/h	39.6 (14.5)	59.8 (15.3)
V_z, L	5462 (1693)	6786 (1886)

* Median, (min, max) values reported for t_{max}
DN = dose-normalized; $t_{1/2}$ = terminal half-life
第 5.3.3.4.1 項 ET743-OVC-1002 CSR Table 13 改変

表 2.7.2.2.2.6-2 リファンピンを併用又は非併用投与時のトラベクテジンの
薬物速度論的パラメータ比較

Parameter	Treatment	N	Geometric Mean	Ratio(%) Combination/Alone	90% Confidence Interval (%)	Intra-Subject CV (%)
DN_C_{max} (ng/mL/mg)	Alone	8	3.743	78.48	(70.65, 87.17)	10.85
	Combination	8	2.937			
DN_AUC_{last} (ng·h/mL/mg)	Alone	8	22.178	68.51	(60.57, 77.49)	12.73
	Combination	8	15.194			
DN_$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL/mg)	Alone	8	27.800	62.32	(50.79, 76.46)	21.29
	Combination	8	17.323			

DN = dose-normalized，alone：トラベクテジン単独投与，combination：トラベクテジン＋リファンピン併用
第 5.3.3.4.1 項 ET743-OVC-1002 CSR Table 14 改変

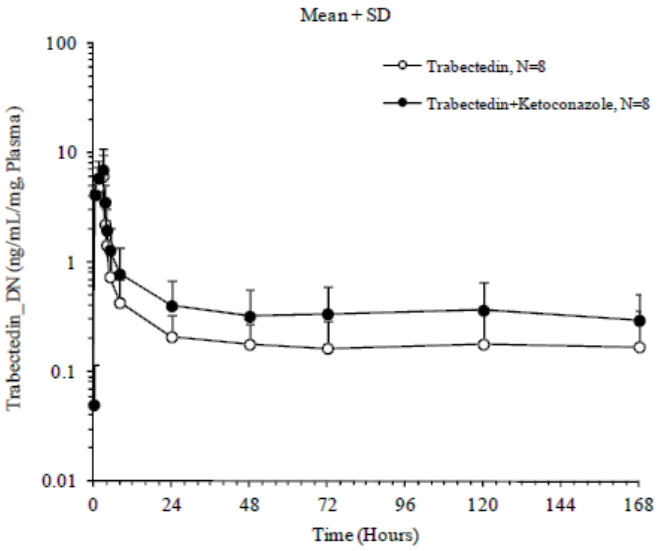
2.7.2.2.2.7　ケトコナゾール（CYP3A阻害剤）との薬物動態学的相互作用試験（ET743-OVC-1003 試験）

目的：本試験では，進行悪性腫瘍の患者を対象として本剤の薬物動態に対するケトコナゾールの影響を評価した．

方法：本剤 1.3 mg/m^2 を単独で 3 時間かけて点滴静注した．ケトコナゾールとの併用投与では本剤 0.58 mg/m^2 を 3 時間かけて点滴静注した．ケトコナゾールの投与は 200 mg を本剤投与の 12 時間前及び直前に経口投与し，その後，12 時間ごとに 1 日 2 回，計 15 回反復投与した．単独投与から開始するグループと，併用投与から開始するグループに各 4 名の被験者をそれぞれ割り付け，クロスオーバー法により実施した．併用投与では本剤の用量を 0.58 mg/m^2 に設定したため，薬物速度論的パラメータは用量補正して示した．

本試験の予備検討として，3 名の被験者に本剤 1.3 mg/m^2 を単独で 3 時間かけて点滴静注したときの本剤の血漿中濃度推移を，ケトコナゾールとの併用で本剤 0.2 mg/m^2 を 3 時間かけて点滴静注したときと比較した．ケトコナゾールの投与は 200 mg を本剤投与の 12 時間前及び直前に経口投与した後，12 時間ごとに 1 日 2 回，計 6 回反復投与した．この時の用量補正した C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値の比［90% CI (%)］は，それぞれ 120.65［77.11，188.77］及び 131.49［96.29，179.57］であった．

結果：トラベクテジンの血漿中濃度推移は単独投与より併用投与で高く推移した（図 2.7.2.2.2.7-1）．トラベクテジンの C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値は，単独投与でそれぞれ 5.163 ng/mL/mg 及び 41.512 ng·h/mL/mg であったことに対し，併用投与ではそれぞれ 6.270 ng/mL/mg 及び 68.857 ng·h/mL/mg と高い値を示した．トラベクテジンの C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均値は，併用投与が単独投与に比べそれぞれ約 21%及び約 66%増加した（表 2.7.2.2.2.7-1）．



第 5.3.3.4.2 項 ET743-OVC-1003 CSR Figure 3 抜粋

図 2.7.2.2.2.7-1　ケトコナゾールを併用又は非併用投与時の用量補正したトラベクテジンの平均血漿中濃度推移

表 2.7.2.2.2.7-1 ケトコナゾールを併用又は非併用投与時のトラベクテジンの薬物速度論的パラメータの比較

Parameter	Treatment	n	Geometric Mean	Ratio(%): Combination/Alone	90% Confidence Interval (%)	Intra-Subject CV (%)
DN_C_{max} (ng/mL/mg)	Alone	8	5.163	121.45	(95.95, 153.73)	24.62
	Combination	8	6.270			
DN_AUC_{last} (ng·h/mL/mg)	Alone	8	41.512	165.87	(122.70, 224.23)	31.79
	Combination	8	68.857			

DN = dose-normalized，alone：トラベクテジン単独投与，combination：ケトコナゾール併用
第 5.3.3.4.2 項 ET743-OVC-1003 CSR Table 15 改変

以上の結果から，本剤と強力な CYP3A 阻害剤のケトコナゾールを併用投与した場合，本剤の薬物動態が影響を受け， AUC_{last} が増加することが明らかになった.

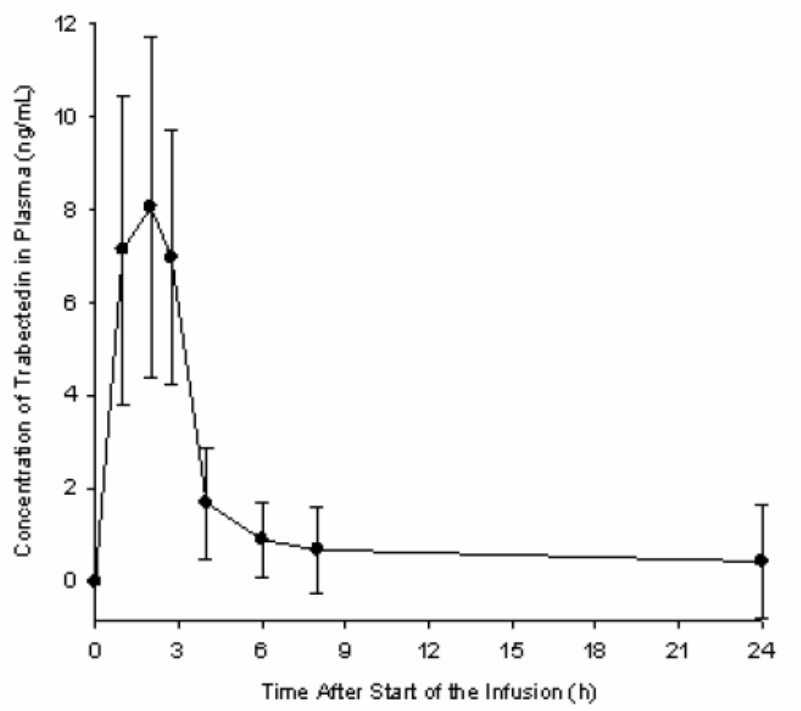
2.7.2.2.2.8 QT/QTc間隔への影響を評価した試験（ET743-OVC-1001 試験）

目的：本試験では，進行固形癌患者を対象として本剤を治療量で投与したときの QT/QTc 間隔延長の可能性を評価した.

方法：Day 1 にプラセボ（生理食塩液）を 3 時間点滴静注し，Day 2 に本剤（1.3 mg/m^2）を 3 時間点滴静注した. プラセボ投与時の 24 時間のベースライン期（Day 1）及び Day 2 の心電図（ECG）及びトラベクテジンの血漿中濃度を測定した．ECG 記録は連続 3 回行い，ECG 収集期間中の感情的興奮による影響を避けるため, 薬物動態解析用の採血は ECG 測定終了後（5 分以内）に行った. 2 日間の投与期間を通じて，プラセボ又は本剤の投与，ECG 測定及び採血はタイミングを合わせて行った．QT 間隔に対しては，Bazet 補正式を用いた QT（QTcB），Fridericia 補正式を用いた QT（QTcF）を算出した．QTc，QTcB 及び QTcF 間隔のベースラインからの変動をそれぞれ ΔQTc, ΔQTcB 及び ΔQTcF とし, ΔQTc, ΔQTcB 及び ΔQTcF の本剤投与とプラセボ投与との差を ΔΔQTc, ΔΔQTcB 及び ΔΔQTcF とした.

結果：トラベクテジンの平均血漿中濃度推移を図 2.7.2.2.2.8-1 に，ΔΔQTcF 及び血漿中のトラベクテジンの濃度を図 2.7.2.2.2.8-2 に示した.

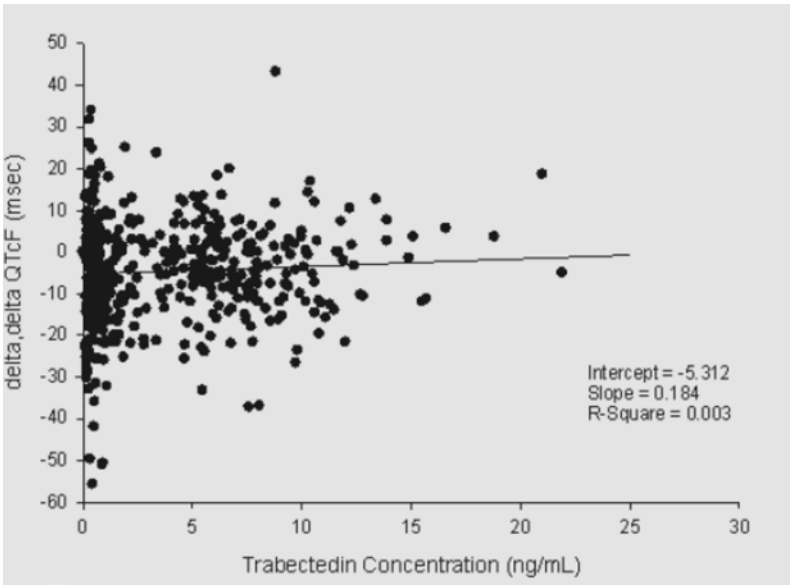
個々の ΔΔQTc 値及び対応する血漿中のトラベクテジンの濃度の間には，非常に低いものの相関関係を認めた．血漿中でのトラベクテジンの濃度の上昇に伴い，個々の ΔΔQTcF 値は増加したが，ΔΔQTcB 値は減少した．ΔΔQTc 値の範囲は非常に広かった.



Mean (SD) of 67 to 73 subjects represented at each time point

第 5.3.4.2.3 項 ET743-OVC-1001 CSR Figure 1

図 2.7.2.2.2.8-1 トラベクテジンの平均血漿中濃度推移



第 5.3.4.2.3 項 ET743-OVC-1001 CSR Figure 7

図 2.7.2.2.2.8-2 個々の ΔΔQTcF 値及びトラベクテジンの血漿中濃度

ΔΔQTc 及びトラベクテジンの血漿中濃度の関係を表 2.7.2.2.2.8-1 に示した．入手できたトラベクテジンの濃度（外れ値を含む）を用いて回帰分析を行った結果，トラベクテジンの濃度と ΔΔQTc 値の間に相関を認めなかった．

表 2.7.2.2.2.8-1　QTc 間隔のベースラインからの変動のトラベクテジン投与とプラセボ投与との差及びトラベクテジン血漿中濃度の関係

QTcF	Point Estimate (90% Confidence Interval)	p-value
Intercept	-6.01(-7.97, -4.05)	<0.0001
Plasma concentration (μg/mL)	0.38(0.20, 0.55)	0.0004
QTcB	Point Estimate (90% Confidence Interval)	p-value
Intercept	1.59(-0.88, 4.06)	0.2877
Plasma concentration (μg/mL)	-0.25(-0.45, -0.04)	0.0483

第 5.3.4.2.3 項 ET743-OVC-1001 CSR Table 22

ΔΔQTc 値を表 2.7.2.2.2.8-2 に示した．血漿中のトラベクテジンの濃度の外れ値を除外して回帰分析を行った結果，トラベクテジンの C_{max} の平均値が 9.2 ng/mL のときに予測される ΔΔQTcF は –2.53 ms，ΔΔQTcB は–0.68 ms であった．

表 2.7.2.2.2.8-2　QTc 間隔のベースラインからの変動のトラベクテジン投与とプラセボ投与との差の予測値

Correction Methods	C_{max} (ng/mL)	Estimate ΔΔQTc value (ms)	Standard Error	90% Confidence Interval
QTcF	9.2	-2.53	1.25	(-4.59, -0.46)
QTcB	9.2	-0.68	1.57	(-3.26, 1.90)

第 5.3.4.2.3 項 ET743-OVC-1001 CSR Table 23

解析できたすべての薬物動態データ及び ΔΔQTc データに基づくトラベクテジンの C_{max} の実測平均値は 25.0 ng/mL であった．この値に基づいて予測される ΔΔQTcF の平均値は–4.18 ms（90% CI：–6.00～–2.36），ΔΔQTcB の平均値は 0.69 ms（90% CI：–1.66～3.05）であった．

本試験結果は QT/QTc 評価基準を満たしており，進行固形癌患者に治療用量の本剤を投与した場合に，QTc 間隔の延長は生じなかった．本試験における本剤の薬物動態プロファイルは，過去の試験と同様であった．催不整脈作用の可能性を示唆する有害事象も報告されなかった．

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本剤の薬物動態プロファイル（吸収，分布，代謝及び排泄）について，ヒト試料を用いた *in vitro* 試験結果を併せて要約した．

癌患者を対象とした計 14 の臨床試験（第 I 相試験 4 試験と第 II 相試験 10 試験）において得られたトラベクテジンの血漿中濃度を用いて，PPK 解析を実施した．構築した薬物動態モデルを用いて，有害事象（血清 ALT の増加，総ビリルビン濃度増加及び好中球減少）と本剤の PK/PD 解析の結果をまとめた．

また，薬物動態学的相互作用及び特別な集団（性別，高齢者，肝機能障害及び腎機能障害）での薬物動態の結果をまとめた．

2.7.2.3.1　薬物動態プロファイル

2.7.2.3.1.1　吸収

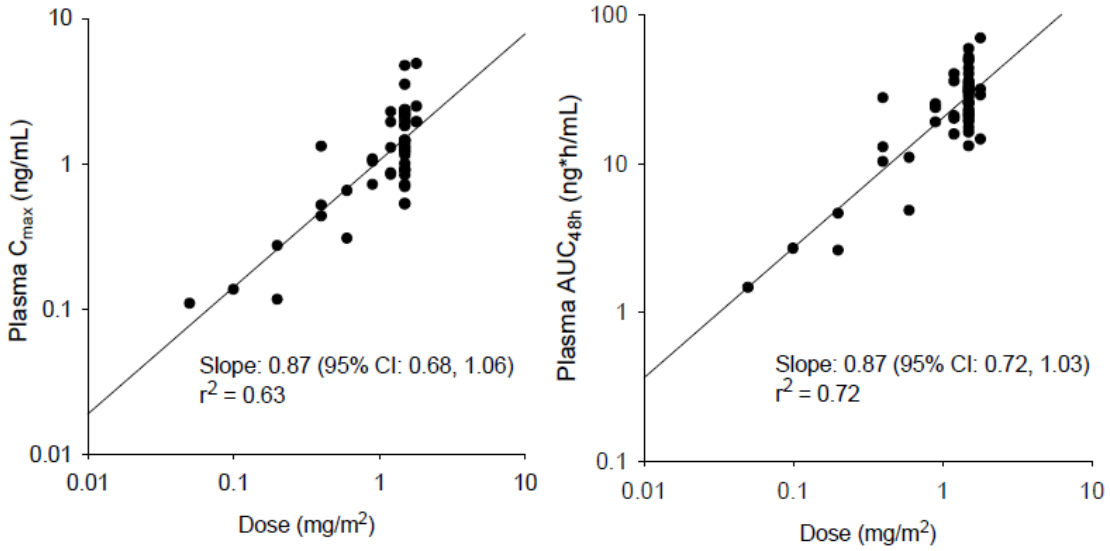
2.7.2.3.1.1.1　用量比例性

24 時間点滴静注により，日本及び海外で実施した臨床試験で得られたトラベクテジンの C_{max} 及び AUC を用いて，用量比例性を検討した．外国人の試験結果から，解析に用いた用量範囲で

C_{max} 及び AUC は用量に比例して増加することが明らかとなった．一方，日本人でのトラベクテジンの曝露に関して，用量比例性は十分な評価ができなかった．

24 時間点滴静注試験による統合解析

ET-A-002-95 試験及び ET743-STS-201 試験のサイクル 1 の血漿中トラベクテジン濃度からノンコンパートメント解析法によって算出した C_{max} 及び AUC を用いて，パワーモデルにより本剤の薬物動態の用量比例性を評価した．評価に用いた AUC は，点滴静注終了後の血漿採取時間が短かったこと，又は低用量を投与した場合に消失相の血漿中トラベクテジン濃度が定量下限未満となり，消失速度定数を正確に算出できなかったことから，$AUC_{0-\infty}$ ではなく AUC_{48h} を用いた．0.05 mg/m^2～1.8 mg/m^2（n=51）の用量の対数変換値を C_{max} 及び AUC_{48h} の対数変換値に対してパワーモデル解析を実施した．その結果，帰無仮説（すなわち回帰直線の勾配が 1）が棄却されなかったことから，24 時間点滴静注した場合，トラベクテジンの薬物速度論的パラメータは用量に比例すると判断した．回帰直線の勾配，その 95%CI 及び寄与率の値を図 2.7.2.3.1.1-1 に示した．



Note: Both the X- and Y-axes are on the logarithmic scale

第 5.3.3.2.2 項 ET-A-002-95 CSR Pharmacokinetic Report ANNEX 6 及び第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR（Interim Study Report）Appendix 16.7 Annex 1 のトラベクテジン血漿中濃度より算出した C_{max}，AUC_{48h} と投与量を用いて作図及び解析

図 2.7.2.3.1.1-1　本剤を 24 時間点滴静注した患者における C_{max}（左）及び AUC_{48h}（右）と用量の関係

日本人の用量比例性の検討（10045020 試験）

STS 患者に本剤（0.9～1.5 mg/m^2）を 24 時間点滴静注した後のトラベクテジンの血漿中濃度から薬物速度論的パラメータを算出し，用量比例性を検討した．C_{max}，AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} と用量との直線回帰分析では，いずれのパラメータにおいても明らかな直線関係を認めなかった．1.2 mg/m^2 の個体間差が他の用量よりも大きかったこと，少数例（15 名）での検討であったこと，検討された用量範囲が狭かったことから，日本人の用量比例性について十分な評価ができなかった（表 2.7.2.2.1.1-2）．

2.7.2.3.1.2 日本人と外国人の薬物動態の比較

日本人の STS 患者を対象とした 10045020 試験（用量 0.9～1.5 mg/m^2）において，トラベクテジンの血漿中濃度推移は，外国人と同様に点滴投与終了時に C_{max} に達した後急速に低下し，その後，緩除な消失を示した（図 2.7.2.2.1.1-1）．この 10045020 試験の成績と，外国で実施した臨床薬理試験の中で, 血液採取時間が一致している第 II 相試験（ET743-STS-201 試験）における 1.5 mg/m^2 の用量で 24 時間かけて投与された薬物動態の成績を比較した.

その結果，10045020 試験において，トラベクテジンの CL は 21.0～31.4 L/h，Vd_{ss} は 3380～3800 L であり，ET743-STS-201 試験の成績（CL：51.4 L/h，Vd_{ss}：4981 L）と比較して，CL 及び Vd_{ss} ともに日本人が低かった．本剤の薬物動態の日本人と外国人における差の要因について以下の点から考察した.

（1） トラベクテジンは主に CYP3A4 によって代謝されることが明らかになっており（第 2.6.4.5.1 項），CYP3A4 には民族差がないと報告されている [1, 2] ことから，代謝が民族差の原因ではないと考えられた.

（2） トラベクテジンは P 糖蛋白（P-gp）の基質であることが明らかになっている．P-gp の遺伝子多型についてはいくつかの報告 [3] があるが，明かな民族差の存在を示した報告はない．*mdr1a/1b*(-/-)マウスでは野生型マウスと比べトラベクテジン及び（又は）代謝物の脳及び精巣中濃度が高いものの，血漿中濃度推移及び尿・糞中排泄に差はなかった．このことから，動物においてではあるが，P-gp はトラベクテジンの一部の組織分布に関与するものの，血漿中濃度推移や排泄を規定するほどの寄与はないと考えられた．これらのことから，日本人と外国人の血漿中濃度推移の違いに P-gp が関与している可能性は低いと考えた.

（3） トラベクテジンのヒト血漿蛋白結合率が 97.28～97.77%（10 及び 100 ng/mL）と高く，血漿分画であるアルブミン（86.03%）に加えて，AGP に対する結合率（50 mg/dL で 90.06%，100 mg/dL で 96.67%）も高かった．一方，STS 患者においては炎症などにより AGP 濃度が上昇しており, 日本で実施した第 II 相試験（10045030 試験）で得た AGP 濃度の個体間差は 47.0 mg/dL から 217.7 mg/dL であり，AGP 濃度とトラベクテジンの AUC は正の相関を示して変動することが明らかとなっている．AGP 濃度には民族差が知られている [4, 5, 6]．が，例えば中国人と白人の AGP 濃度の違い [6]（中国人，62 ± 16 mg/dL，白人，77 ± 20 mg/dL）は，日本での STS 患者間での AGP 濃度の個体間差に比べて極めて小さく，外国人（主に白人）と比較して日本人でトラベクテジンの AUC が高かったことを，民族間の AGP 濃度差から説明することはできないと考えた.

（4） 体格の違いの観点から，日本における第 I 相試験（10045020 試験）及び第 II 相試験（10045030 試験）で得た Vd_{ss}，BSA 及び体重を外国で実施した第 II 相試験（ET743-STS-201 試験）と比較（対数変換値を検定）した結果，Vd_{ss}［外国人（4981 ± 2754），日本人（3113 ± 1143）: *p* 値（0.0312）］に有意な差を認めたものの，BSA［外国人（1.756 ± 0.169），日本人（1.716 ± 0.180）: *p* 値（0.5606）］及び体重［外国人（68.4± 10.7），日本人（64.7 ± 12.1）: *p* 値（0.3997）］には差を認めなかった．PPK 解析の結果も同様にトラベクテジンの血中濃度推移を表現するモデルに体格が共変量パラメータとはならなかった．このことから，体格の違いにより外国人と日本人のトラベクテジンの AUC の差を説明することはできないと考えた.

以上のことから，外国人と日本人での本剤の薬物動態の差を代謝（CYP3A4），トランスポー

ター（P-gp），血漿蛋白濃度（AGP）及び体格の観点からは説明できないと考え，トラベクテジンの CL と Vd_{ss} の日本人と外国人における差の要因は明らかにできなかった.

2.7.2.3.1.2.1 日本人と外国人の推奨用量での全身曝露

本剤投与後の全身曝露について，日本と外国の推奨用量で比較した．海外での RD 1.5 mg/m^2 に対して，日本では，STS 患者を対象とした第 I 相試験（10045020 試験）において，用量 1.5 mg/m^2 の 2 例に用量制限毒性を認めたため，RD を 1.2 mg/m^2 に設定した.

日本の RD 1.2 mg/m^2 投与時の薬物動態は第 I 相試験成績（10045020 試験）及び第 II 相試験（10045030 試験）の 2 試験で得られており，これらの試験におけるトラベクテジンの C_{max} 及び AUC_{inf} を，海外の 1.5 mg/m^2 投与での試験成績（ET743-STS-201 試験）と比較した結果，全身曝露に試験間で差はないと判断した（表 2.7.2.2.1.2-2）.

前項（第 2.7.2.3.1.2 項）で考察したように，日本人のトラベクテジンの血漿中濃度が外国人と比較し，同用量（1.5 mg/m^2）で高く推移する要因は明らかではないが，日本人の推奨用量 1.2 mg/m^2 における全身曝露は，外国人の推奨用量である 1.5 mg/m^2 の全身曝露と大きな違いがないと考えた.

2.7.2.3.1.2.2 24 時間点滴静注の反復投与後の薬物動態

海外で実施した 3 週間ごと 24 時間点滴静注で本剤を投与した 2 試験におけるサイクル 1 とサイクル 2 の薬物動態を比較し，トラベクテジンの蓄積及び投与時期における薬物動態の変動について検討した．加えて，PPK 解析を行い同様の評価を行った.

ET-A-002-95 試験において，1.2～1.8 mg/m^2 の用量範囲のトラベクテジンの C_{max}，AUC 及び CL は両サイクルにおいて同程度であった（表 2.7.2.2.2.1-1）.

また，1.5 mg/m^2 投与の患者 19 名のサイクル 1 とサイクル 2 の C_{max} 及び AUC_{48h} について，それらの比の推定値及びそれぞれの 90% CI を比較した. サイクル 1 に対するサイクル 2 の比率の平均値は C_{max} が 89.5%であり，AUC_{48h} は 99.1%であり，両パラメータとも 90% CI に 100%を含むことから，サイクル 1 とサイクル 2 の全身曝露に大きな違いはないと考えた（表 2.7.2.2.2.1-2）.

同様に ET743-STS-201 試験において，6 名の患者に 1.5 mg/m^2 を投与した場合の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ も，サイクル 1 に対するサイクル 2 の比率はそれぞれ 110%及び 101%であり，全身曝露に大きな違いはないと考えた（表 2.7.2.2.2.5-3）.

また，PPK モデルを用いて，3 週間ごと 24 時間点滴静注でのトラベクテジンの血漿中濃度推移をシミュレーションした結果，トラベクテジンの血漿中濃度推移はサイクル間でほぼ一致すると推定した.

以上のことから，本剤の 3 週間ごと 24 時間点滴静注では，サイクル間の本剤の薬物動態に変動はなく，蓄積や投与時期による影響はないと考えた.

2.7.2.3.1.3 分布

2.7.2.3.1.3.1 分布容積

PPK 解析からトラベクテジンの Vd_{ss} は，4930～6040 L の範囲であった.

2.7.2.3.1.3.2 蛋白結合

In vitro 平衡透析法によるトラベクテジンのヒト血漿蛋白結合率は高く，トラベクテジン濃度 10 ng/mL 及び 100 ng/mL での結合率はそれぞれ 97.77%及び 97.28%であった．また，トラベクテジンの濃度依存的な結合率の変化を認めなかった．ヒト血漿蛋白質画分である AGP に対するトラ

ベクテジンの結合率は AGP 濃度 50 mg/dL 及び 100 mg/dL においてそれぞれ 90.06%及び 96.67%であり，アルブミンに対しては 4.3 g/dL のアルブミン濃度で 86.03%であった．この結果からトラベクテジンは主として AGP 及びアルブミンに結合していると考えた（第 2.6.4.4.3 項）.

2.7.2.3.1.3.3 血液/血漿比

In vitro 試験で検討したトラベクテジンの血液/血漿中濃度比は 0.89 であり，トラベクテジンは血液中で血漿及び血球に分布すると考えた（第 2.6.4.4.3 項）.

2.7.2.3.1.3.4 トランスポーター（P-gp）

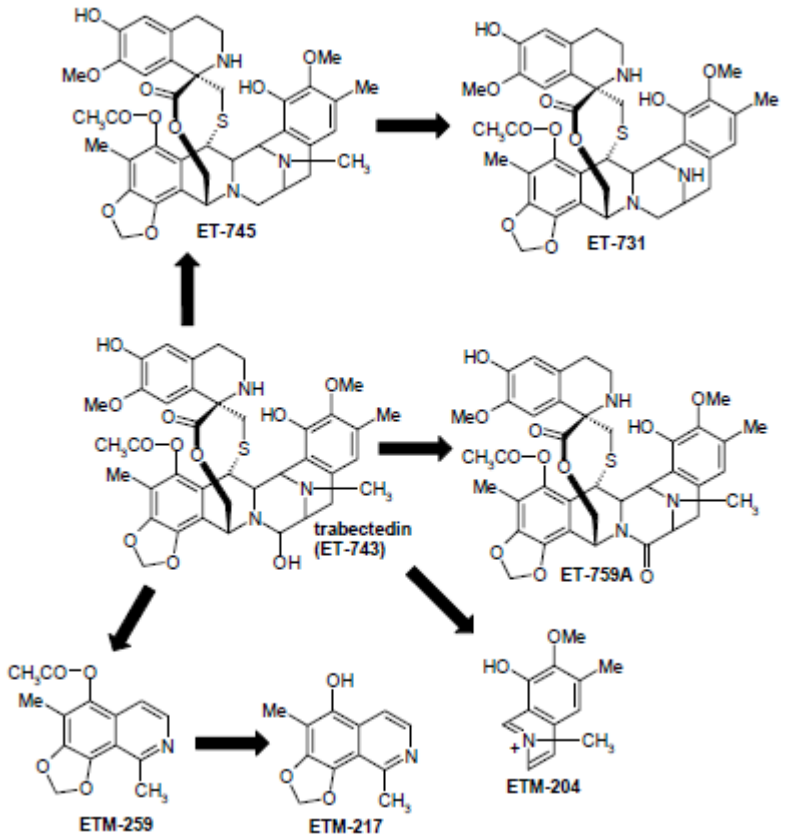
トラベクテジンが P-gp の基質であることは非臨床試験において示されている（第 2.6.4.4.1 項）. すなわち，^{14}C-トラベクテジンを投与した *mdr1a/1b*(-/-)マウスにおける脳組織内放射能濃度は野生型マウスより 13 倍高く，*mdr1a/1b*(-/-)マウスの精巣，小腸，心臓における放射能濃度も野生型マウスより高いことが示されている．この時両マウスの血漿中濃度推移及び尿中排泄率に差はなかったことから，P-gp はトラベクテジンの一部の組織分布に関与するものの，血漿中濃度推移や排泄を規定するほどの寄与はないと考えた.

2.7.2.3.1.4 代謝

ヒトの *in vivo* 試験結果から推定されたトラベクテジンの代謝経路を図 2.7.2.3.1.4-1 に示した.

^{14}C-トラベクテジンを 3 時間又は 24 時間点滴静注した癌患者から採取した尿及び糞を用いてトラベクテジンの代謝を検討した（第 5.3.3.3.1 項）. 糞抽出物のラジオクロマトグラムでは ET-745, ET-731 及び ETM-217 を含む複数の代謝物を確認した．尿からは代謝物として ET-745，ET-759A, ETM-259 及び ETM-204 を確認した．トラベクテジンのグルクロン酸抱合体は確認されなかった．この結果は，グルクロン酸抱合体が生成しなかったヒト肝試料を用いた *in vitro* 代謝で得られた結果（第 2.6.4.5 項）とも一致した.

第 I 相及び第 II 相の 6 試験（本剤の 3 時間又は 24 時間点滴静注）に参加した患者 14 名から採取した検体において, ET-729 の血漿中濃度は定量下限（0.1 ng/mL）未満であった（第 5.3.2.3.2 項）.



第 5.3.3.3.1 項 ET-A-013-01 CSR ANNEX 2 Final Report [redacted] Appendix 23

図 2.7.2.3.1.4-1　ヒトにおけるトラベクテジンの推定代謝経路（*in vivo*）

ヒト肝試料を用いた *in vitro* 試験において，トラベクテジンはいくつもの経路で代謝され，複数の代謝物を生成した（図 2.6.4.5.1-2）.

臨床濃度［13 nmol/L（10 ng/mL）］でトラベクテジンをプールされたヒト肝ミクロソームとともに反応させ，各 CYP によるトラベクテジンの代謝に対する選択的阻害剤及び中和抗体の影響を検討した．トラベクテジンの代謝は，CYP3A 阻害剤（ケトコナゾール，トロレアンドマイシン）及び CYP3A4 の選択的中和抗体のみによって強く阻害された．また，他の CYP 酵素に対する阻害剤や抗体による影響を認めなかった．これらの結果より，臨床濃度でのトラベクテジンの酸化代謝には，主に CYP3A4 が関与していると考えた．

2.7.2.3.1.5　排泄

固形癌の患者に ^{14}C-トラベクテジンを約 1 mg の用量で 3 時間又は 24 時間点滴静注後，^{14}C-トラベクテジン及び（又は）代謝物由来の放射能は糞中に投与量の 57.6%が投与後 17 日間までに排泄され，また，尿中には投与後 10 日間までに 5.8%が排泄された（第 5.3.3.3.1 項）．トラベクテジン（未変化体）の尿及び糞便中排泄率は投与量の 1%未満と低かった．したがって，トラベクテジンの体内からの消失は，主に代謝によるものと考えた．

2.7.2.3.1.6　薬物相互作用

2.7.2.3.1.6.1　本剤の薬物動態に対する影響

<u>血漿蛋白結合に対する併用薬の影響</u>

血漿蛋白と結合したトラベクテジンに対するアルブミンの結合部位特異的なリガンド又はAGPのリガンドである典型的な薬剤による置換について, *in vitro* 試験で検討した（第2.6.4.7.1項）. その結果，検討した薬剤（バルプロ酸，セフタジジム，クロキサシリン，ジアゼパム，エリスロマイシン，ワルファリン，タモキシフェン，ジギトキシン，オンダンセトロン，パラセタモール，ジクロフェナック，アセチルサリチル酸，プロプラノロール及びフェニトイン）は，それぞれの臨床濃度において，トラベクテジンの蛋白結合率に有意な影響を及ぼさなかった．したがって，血漿蛋白に結合したトラベクテジンが併用薬により置換されることによる薬物相互作用の可能性は非常に低いと考えた.

CYP阻害物質又は誘導物質の影響

トラベクテジンはCYP3A4により代謝されることが示されている（第2.6.4.7.2項）．CYP3Aの強い阻害剤であるケトコナゾール又は誘導剤であるリファンピンと本剤を併用投与した臨床薬物相互作用試験の結果，トラベクテジン曝露量はそれぞれ増加又は減少した（第2.7.2.2.2.6項及び第2.7.2.2.2.7項）．したがって，強力なCYP3A阻害剤又は誘導剤との併用により血漿中トラベクテジン濃度が影響を受けると考えた.

2.7.2.3.1.6.2　　他の併用薬の薬物動態に対する本剤の影響

併用薬の血漿蛋白結合に対する影響

トラベクテジンの血漿中濃度はC_{max}であっても13 nmol/Lであり，アルブミン及びAGPの生理的濃度と比較して極めて低いため，血漿蛋白と結合した他の薬物に影響を及ぼす可能性は低いと推察した.

CYPの阻害

CYP1A2，2A6，2B6，2C8，2C19，2D6又は2E1の酵素活性の指標となる典型的なプローブ基質の代謝に対して，トラベクテジンは5 µmol/Lの濃度においてわずかな阻害活性しか示さなかった．CYP3A4によるミダゾラムの1’-水酸化代謝を除いて［50%阻害濃度（IC_{50}）：1.5 µmol/L］，トラベクテジンによる他のCYP分子種の阻害のIC_{50}はすべて5 µmol/L以上と高いことが推定された（第4.2.2.6.1項）.

トラベクテジン5 µmol/Lは，患者に本剤を24時間点滴静注した際のC_{max}である13 nmol/Lより高濃度であることから，トラベクテジンがCYP酵素活性を阻害する可能性は低いと考えた

CYPの誘導

ヒト肝細胞を10 nmol/Lまでのトラベクテジン濃度で培養したところ，mRNA含量が約5倍に増加したCYP1A1を除いて，主要CYPのmRNAs（CYP1A2，2A6，2B6，2C9，2C19，2D6，2E1，3A4及び3A5）に対する誘導作用を認めなかった．これらの結果から，主要なヒトCYP分子種に対してトラベクテジンが誘導を引き起こす可能性は低いと考えた（第2.6.4.7.2項）.

ステロイド及び生体異物受容体（SXR）を介する影響

トラベクテジンは，ヒト肝細胞においてSXR阻害作用によるCYP3A4及びMDR1活性阻害作用を示した（第2.6.4.4.1項）. この現象は, 臨床用量のトラベクテジンの血漿中濃度で認められた. これら試験結果の臨床的意味は不明であるが，SXRによって制御されている薬物代謝酵素（CYPなど）又はトランスポーター（P-gpなど）の活性に対する本剤投与の影響は否定できない．トラベクテジンはCYP3A4の基質であるが，本剤を3週間（1サイクル）ごとに投与したときの各サイクルにおけるトラベクテジン血漿中濃度に変動がないことから，この投与方法ではトラベクテジンのSXR阻害作用は，トラベクテジン自身の血漿中濃度に影響しないと考えた.

2.7.2.3.2　癌患者を対象とした母集団薬物動態解析

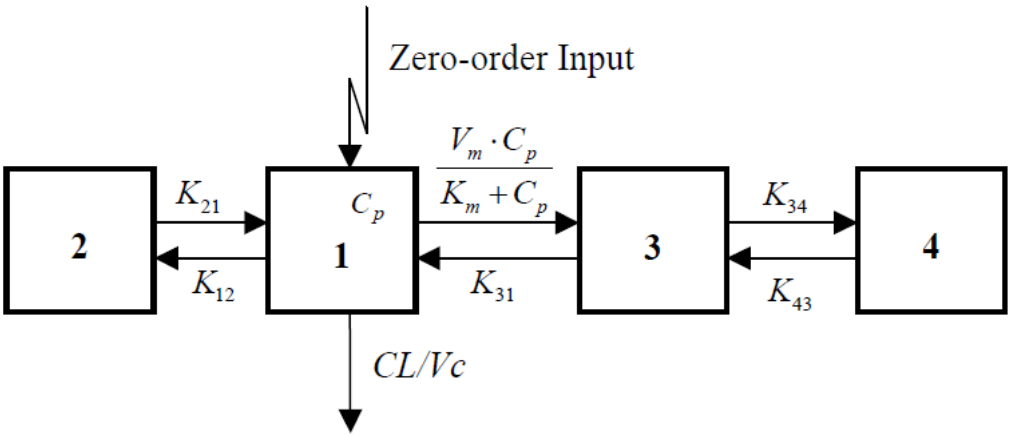
目的：PPK 解析は，1）本剤の PPK モデルを構築し，各患者の薬物速度論的パラメータを推定すること，2）本剤の薬物速度論的パラメータの個体間変動及び個体内変動を推定すること，3）本剤の薬物動態に及ぼす変動要因を検討することを主目的とした（第 5.3.3.5.1 項）．また，様々な投与法による本剤投与後の血漿中濃度推移をシミュレーションし，薬物速度論的パラメータを比較することで，本剤投与方法の薬物動態へ及ぼす影響を考察した．

母集団薬物動態解析の対象データ

PPK 解析は，癌患者を対象とした計 14 の臨床試験（第 I 相試験 4 試験と第 II 相試験 10 試験）から得たトラベクテジンの血漿中濃度－時間データを用いて実施した．これらの試験では，患者に本剤を 0.024～1.8 mg/m^2 の用量範囲で点滴静注し，用いられた投与法は，3 週間ごとに 1 時間，3 時間又は 24 時間点滴静注する投与法，毎週 1 時間又は 3 時間点滴静注－3 週投与 1 週休薬する投与法，又は 3 週間ごとに連続 5 日間 1 時間点滴静注する投与法のいずれかであった．インデックスデータ・サブセット及びテストデータ・サブセットを作成し，それぞれ PPK モデルの構築及び評価に使用した．インデックスデータ・サブセットは，データが豊富な 3 つの第 I 相試験（ET-A-001-95 試験，ET-A-002-95 試験，ET-A-003-95 試験）と 5 つの第 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）から作成した．モデルを評価するために用いたテストデータ・サブセットは，1 つの第 I 相試験（ET-A-005-99 試験で検討した 3 時間点滴投与法及び 1 時間点滴投与法）及び 5 つの第 II 相試験（ET-B-001-99 試験，ET-B-002-99 試験，ET-B-013-99 試験，ET-B-009-99 試験，ET743-STS-201 試験）から作成した．トラベクテジンの薬物速度論的パラメータの母集団推定値は，インデックスデータ・サブセット及びテストデータ・サブセットから算出した．最終的には，患者 603 名から得た 6613 時点の血漿中トラベクテジン濃度から最終データセットを作成した．

母集団薬物動態解析モデルの作成

種々の薬物動態モデルの適合性を統計学的基準に基づいて検討し，本剤の薬物動態を最もよく表現できる PPK モデルを構築した．構築した PPK モデルは線形消失を伴う 4-コンパートメントモデルであり，異なる投与スケジュール及び投与時間で投与した本剤の血漿中濃度推移を最も良く表現できたことから，最終モデルとして選択した（図 2.7.2.3.2-1）．本モデルは中央血漿コンパートメント（中央コンパートメント：コンパートメント 1）と 3 つの末梢コンパートメントから構成された．トラベクテジンについて，中央コンパートメントから末梢コンパートメントへの分布に線形分布過程（コンパートメント 2）及び非線形分布過程（コンパートメント 3）を設定した．更に，本モデルにはコンパートメント 3 から分かれたコンパートメント 4 を設定した．血漿クリアランス，中央コンパートメント分布容積（Vc），中央コンパートメントからコンパートメント 2 への分布速度定数（K_{12}）及びコンパートメント 3 から中央コンパートメントへの移行速度定数（K_{31}）について個体間変動を推定した．また，CL，Vc 及び K_{12} では個体内変動も推定した．



第 5.3.3.5.1 項 PPK Analysis（[redacted]）Figure A-1

図 2.7.2.3.2-1　癌患者におけるトラベクテジンの血漿中濃度推移を表す線形消失を伴う 4-コンパートメント PK モデル

上述のモデルは PPK の基本モデルとして，トラベクテジンの薬物速度論的パラメータに対する共変量を検討した．解析に用いた共変量は，背景因子（年齢及び性別），体格（全体重，除脂肪体重，理想体重及び BSA），肝機能・腎機能の検査値，performance status（PS）及び肝転移とした．デキサメタゾン併用投与はカテゴリー変数として，PPK モデルのパラメータに共変量として組み込み評価した．

共変量については，共変量に対して薬物速度論的パラメータのベイズ推定値と母集団推定値の差をプロットした目視検査及び共変量と薬物速度論的パラメータについて段階的に行う線形回帰の結果に基づき，モデルへの組み込みを判断した．要因として抽出された共変量は，変数増加法及び変数減少法により最終モデルへの組み込みを検討した．固定効果パラメータに共変量を組み込んだ後，パラメータの分散の改善について評価した．

母集団薬物動態解析パラメータの推定値

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は，トラベクテジンの血漿中濃度推移をよく表現でき，デキサメタゾン非併用下での癌患者におけるトラベクテジンの PPK パラメータ推定値を表 2.7.2.3.2-1 に示した．

表 2.7.2.3.2-1　癌患者におけるトラベクテジンの PPK パラメータ推定値

Parameter[a)]	Typical Value (Male/Female)	Inter-Subject Variability (CV%)	Inter-Ocasion Variability (CV%)
CL (L/h)	31.5 / 31.5	51.0	27.8
Vc (L)	16.1 / 13.9	34.1	29.7
Vd_{ss} (L) [b)]	6070 / 5240	-	-
Plasma Half-life (h)[b)]			
- Alpha	0.196 / 0.233	-	-
- Beta	6.00 / 6.42	-	-
-Gamma	181/168	-	-

a) Single-agent trabectedin (no concomitant dexamethasone), b) For a 3-h intravenous infusion regimen
第 5.3.3.5.1 項 PPK Analysis（[redacted]）Table 39 及び Table 42 改変

24 時間の点滴静注後，血漿中トラベクテジン濃度は，約 0.2 時間（約12 分間）の分布相半減期（α 相）とそれに続く半減期が約 6 時間（β 相）及び男性と女性においてそれぞれ 181 時間と 168 時間の長期相（γ 相）で推移すると推定された．長時間の消失半減期を示すにもかかわらず，1.5 mg/m^2 で 3 週間ごと 24 時間点滴静注，1.3 mg/m^2 で 3 週間ごと 3 時間点滴静注及び 0.58 mg/m^2 で毎週 3 時間点滴静注-3 週投与 1 週休薬の場合，シミュレーションした血漿中トラベクテジン濃度推移から，繰り返し投与によるトラベクテジンの蓄積はわずかであると推察された．これらの結果は，ノンコンパートメント解析法によって得られた薬物動態の結果（第 2.7.2.3.1.2.2 項）と一致した．

男性の場合，トラベクテジンの CL 及び Vc の推定値はそれぞれ 31.5 L/h 及び 16.1 L であった．Vd_{ss}（6070 L）に比較し，Vc の分布容積に占める割合は小さかった．また，女性におけるこれら薬物速度論的パラメータの値も同様であった（表 2.7.2.3.2-1 及び表 2.7.2.3.2-2）．

トラベクテジンの PPK パラメータにおける推定値の変動について，CL 及び Vc の個体間変動は，それぞれ 51.0%及び 34.1%であった．また，CL 及び Vc の個体内変動は，個体間変動より小さいと推定した．

表 2.7.2.3.2-2　最終モデルの母集団薬物動態推定値と標準誤差

Parameter	Population Mean		Magnitude of Interindividual Variability (%CV)	
	Final Estimate	% SEM	Final Estimate	% SEM
CL (L/hr)	31.5	7.6	50.99	13.1
Vc (L)	13.9	7.8	34.06	17.4
K_{12} (hr^{-1})	4.04	8.0	38.99	20.7
K_{21} (hr^{-1})	0.0115	7.9	——	——
V_m (μg/hr)	3420	7.8	——	——
K_m (ng/mL)	40.07	FIXED	——	——
K_{31} (hr^{-1})	1.03	7.1	28.64	32.9
K_{34} (hr^{-1})	0.497	4.6	——	——
K_{43} (hr^{-1})	0.156	6.5	——	——
Additive increase on Vc for males[a)]	2.22	31.6	——	——
Additive increase on CL for taking Dexamethasone[b)]	6.05	34.4	——	——
Additive increase on CL for unknown dexamethasone status	4.60	54.1	——	——
IOV CL (%CV)	27.80	24.5	——	——
IOV Vc (%CV)	29.72	21.6	——	——
IOV K_{12} (%CV)	27.13	27.9	——	——
RV Fraction	0.634	5.6		
RV – Subpopulation 1 (SD)	0.18	10.3	——	——
RV – Subpopulation 2 (SD)	0.53	13.3	——	——
Minimum Value of Objective Function = –5906.466				

a)　Relative increase on Vc is approximately 16.0%.
b)　Relative increase on CL is approximately 19.2%.
—— Not calculated
第 5.3.3.5.1 項 PPK Analysis（[redacted]）Table 39

<u>共変量解析</u>

トラベクテジンの全身クリアランス：トラベクテジンの CL の分散と，性別，年齢（範囲，19～83 歳），体重（範囲，36～148 kg）又は BSA（範囲，0.9～2.8 m^2）との間に関連は認められなかった．また，肝機能の検査マーカー［AST：0.15～3.49×ULN，ALT：0.03～4.76×ULN，ALP：0.17～6.82×ULN，乳酸脱水素酵素（LDH）：0.25～20.38×ULN，総ビリルビン：0.08～4.00×ULN］とトラベクテジンの CL の間の分散にも関連は認められなかった．更に，PS 及び肝転移の存在もトラベクテジンの CL の分散に影響しなかった．これらの結果から，トラベクテジンの CL に対して上記の共変量は変動要因とはならなかった．

トラベクテジンの分布容積：男性及び女性における Vc の推定値は，それぞれ 16.1 L 及び 13.9 L であった．このように，Vc の変動要因として性差が検出されたが，Vc が Vd_{ss} のごく一部（1%未満）にすぎず，患者間変動（34.1%）が推定された性差を上回ることから，Vc の変動要因として検出された性差がトラベクテジンの血漿中濃度に及ぼす影響は小さいと考えられた．更に，BSA 当たりの用量で本剤を投与した時，男性と女性においてシミュレーションした血漿中トラベクテジン濃度推移はほぼ一致しており，C_{max} 及び AUC も男女間でほぼ同様であった．以上のことから，Vc の変動要因として性差が検出されたものの，トラベクテジンの血漿中濃度に及ぼす性差の影響は小さく，それ以外にトラベクテジンの分布容積の変動要因は検出されなかった．

デキサメタゾン併用投与の影響：トラベクテジンの CL にデキサメタゾンの併用が共変量としてモデルに組み込まれ，デキサメタゾン併用投与の CL は非併用投与に比べて 19.2%大きかったが有意なものではなかった（χ^2 test，自由度 2，α=0.005，p=0.068）．

また，トラベクテジンの CL の平均値は，単剤投与（デキサメタゾン非併用投与）では 34.4 L/h（n＝58），デキサメタゾンを 1～3 日間の短期投与法で併用した時には 40.3 L/h（n＝445），3 日間を超える長期投与法でデキサメタゾンを併用した時には 41.8 L/h（n＝77）であった．トラベクテジンの CL に対するデキサメタゾン短期間併用投与の影響は統計的に有意ではなかったが（p=0.04），長期投与法で併用した時のトラベクテジンの CL は，トラベクテジン単剤投与に比べて有意に大きかった（p=0.002）．この結果は，本剤の CL はデキサメタゾンの投与期間に依存して変動し，短期間投与では影響はなく，長期間投与により増加することを示している．なお，デキサメタゾンの長期間投与による本剤の CL の有意な増加は，約 50%の大きな個体間変動を示す本剤の CL の個体間変動の範囲内であることから大きな影響を及ぼすものではないと考えた．

以上のことから，本剤の薬物動態を表現する 4 コンパートメントモデルを基本とした PPK モデルを構築した．構築した PPK モデルに基づき，母集団パラメータ及び本剤の個体間変動及び個体内変動を推定した．また，共変量の検討から，Vc に対しては性差，CL に対してはデキサメタゾンの併用が変動要因として検出された．しかし，Vc は Vd_{ss} に占める割合が極めて小さく，患者間変動（34.1%）が推定された性差を上回ることから，Vc の変動要因として検出された性差がトラベクテジンの血漿中濃度に及ぼす影響は小さいと考えた．一方，CL はデキサメタゾンの併用により有意に増加することから併用に際しては注意が必要であると考えた．また，様々な投与法による本剤投与後の血漿中濃度推移をシミュレーションし，3 週間ごとに反復投与した場合，投与時間によらず，トラベクテジンの蓄積はわずかであると推察された．

2.7.2.3.3　薬物動態/薬力学解析

本項では，毒性に関連した事象とトラベクテジンの全身曝露量の関連性を要約する．血清トランスアミナーゼ及びビリルビン濃度増加（第 5.3.4.2.1 項），並びに好中球減少症（第 5.3.4.2.2 項）の特性解析を行うため，PK/PD モデルを開発した．本解析には本剤を様々なスケジュール及び点滴速度にて投与した臨床薬理試験データを用いた．

2.7.2.3.3.1　血清ALTの薬物動態/薬力学解析

本剤投与後の血清 ALT 濃度の経時変化に関する PK/PD 解析は，NONMEM ソフトウェアを用いて行った．本剤投与後の血清中 ALT 濃度の変動と血清中 AST 濃度の変動が有意に相関したことから（r^2=0.877），この解析では ALT のみを肝逸脱酵素の代表的指標として，トラベクテジン曝露量と肝機能障害（ALT 増加）の経時変化との関連性の検討に用いた（第 5.3.4.2.1 項）．

目的：本解析の主目的は，1）癌患者への本剤静脈内投与後の血清中 ALT 濃度の経時変化を説明する PK/PD モデルを開発すること，2）ALT ターンオーバー及び本剤の効果の特性を説明できるような PD パラメータを推定すること，3）全身関連パラメータ（ALT の血漿及び肝細胞内の初期濃度と消失速度定数）及び薬物関連パラメータ（ALT 増加が見られる患者の割合及び ALT 遊離促進の係数）の個体間変動の程度を定量化すること，4）本剤による肝機能障害（血清中 ALT 濃度の増加）における変動要因としての患者関連共変量及び投与関連共変量の影響を評価することであった．

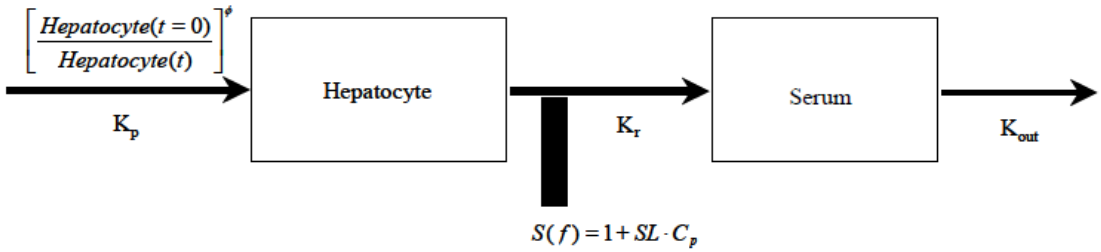
また，シミュレーションを行い，臨床試験で検討した種々の用法による本剤投与後の血清中 ALT 濃度の予想経時変動を比較し，グレード 3 又は 4 の ALT 増加の発現率に対する有意な共変量の影響を評価し，ET743-STS-201 試験（第 5.3.5.1.3 項）で実施した減量法の効果を評価した．

<u>解析に用いたデータ</u>

癌患者を対象とした 13 件の臨床試験で得られた本剤単剤を 0.024～1.8 mg/m^2 用量で投与した後のトラベクテジン濃度推移と血清中 ALT 濃度を用いて PK/PD 解析を実施した. 投与スケジュールは 3 週間ごとに 1 時間，3 時間又は 24 時間点滴静注する投与法，毎週 1 時間又は 3 時間点滴静注－3 週投与 1 週休薬する投与法，又は 3 週間ごとに連続 5 日間 1 時間点滴静注する投与法のいずれかであった．インデックスデータ・サブセット及びテストデータ・サブセットを作成し，それぞれ PK/PD モデルの構築及び評価に使用した．インデックスデータ・サブセットは，データ量が豊富な 4 つの第 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）と 8 つの第 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 試験及び ET743-INT-11 試験）から作成した．モデルを評価するために用いたテストデータ・サブセットは，第 II 相試験（ET743-STS-201 試験）のデータから作成した．構築した最終モデルと統合データ（インデックスデータ・サブセット+テストデータ・サブセット）を用いて，全身関連及び薬物関連パラメータの母集団推定値を解析した．データセットは，癌患者 711 名における血清中 ALT 濃度 14827 時点から作成した.

PK/PD モデル開発

本剤を様々なレジメンによって投与した際の血清中 ALT 濃度の経時変化を最もよく説明できる PD モデルとして，前駆体依存的な間接反応 PD モデルを選択した（図 2.7.2.3.3.1-1）．この PD モデルは，ALT の肝細胞内濃度と血清中濃度を表す 2 つのコンパートメントによって構成し，トラベクテジンが存在しない場合はゼロ次生成速度（K_p）によって連続的な安定した ALT 生成が肝細胞で行われると仮定した．肝細胞中の ALT は，K_r によって記述される一次速度に従って血清に遊離され，ALT は，K_{out} によって記述される一次速度に従って血清から消失するとした.



第 5.3.4.2.1 項 PK/PD Analysis of Liver Toxicity（[redacted]） Figure 1

図 2.7.2.3.3.1-1　トラベクテジンが投与された癌患者における肝細胞中及び血清中 ALT 濃度の経時変化を検討するために用いた PK/PD モデル

更に, 肝細胞中の ALT 濃度が低くなると K_p が上昇するというフィードバック機序によって K_p が影響を受けるモデルとした．このフィードバック機序については，観測時点における肝細胞中 ALT 濃度｛*Hepatocyte(t)*，ALT[H]｝に対するベースラインにおける肝細胞中 ALT 濃度｛*Hepatocyte(t=0)*，$ALT[H]_0$｝の比率の関数としてモデル化した．フィードバック関数の指数（ϕ）は，K_p に対するフィードバック機序の影響の程度を示す．トラベクテジン濃度によって ALT の肝細胞から血清への遊離速度（K_r）が促進されるモデルを仮定した．すなわち，トラベクテジンの ALT 遊離速度に対する促進作用［*S(f)*］は血漿中トラベクテジン濃度 C_p に比例し，その比例係数を SL とした.

最初に, 先に構築した PPK モデルを用いて患者ごとにベイズ推定した薬物速度論的パラメータに基づいて，血漿中トラベクテジン濃度を推定した.

フィードバック関数の指数を除いて，すべての PK/PD パラメータは対数正規分布を仮定した. 個体間変動は, ALT の血清からの一次消失速度定数(K_{out}), ベースライン血清中 ALT 濃度(ALT_0), ベースラインにおける肝細胞中 ALT 濃度（$ALT[H]_0$）及び ALT 遊離速度に対する促進作用［$S(f)$］における血漿中トラベクテジン濃度 C_p に対する比例係数（SL）について対数誤差モデルで推定した．しかし，患者の中には本剤投与後に血清中 ALT 濃度が増加しない患者がいたため，SL の母集団平均値が異なる 2 つのサブ集団［本剤投与後に ALT が増加した患者（SL>0）と増加しなかった患者(SL=0)］に分類し, トラベクテジン投与による ALT 増加の見られる患者の割合を population of subjects として解析した.

上述のモデルにより，多様な投与スケジュール及び点滴速度によって本剤を反復投与した際に観察される血清中 ALT 濃度の増加強度の減衰を予測できた.

本解析で得られた PK/PD モデルを基本モデルとして，PD パラメータに対する共変量の影響を評価した．本モデルの共変量として，人口統計学的因子（年齢及び性別），体格測定値（体重，除脂肪体重，理想体重及び BSA），PS，癌腫，肝転移の有無及びデキサメタゾン併用投与の有無を用いて検討した．有意な共変量の特定においては，PPK モデルの構築と同様の手順を用いた.

結果：構造的モデルパラメータ推定値を表 2.7.2.3.3.1-1 に示した.

表 2.7.2.3.3.1-1　本剤が点滴静注された癌患者における血清中及び肝細胞中 ALT 濃度の経時変化に関する PK/PD モデルのパラメータ推定値

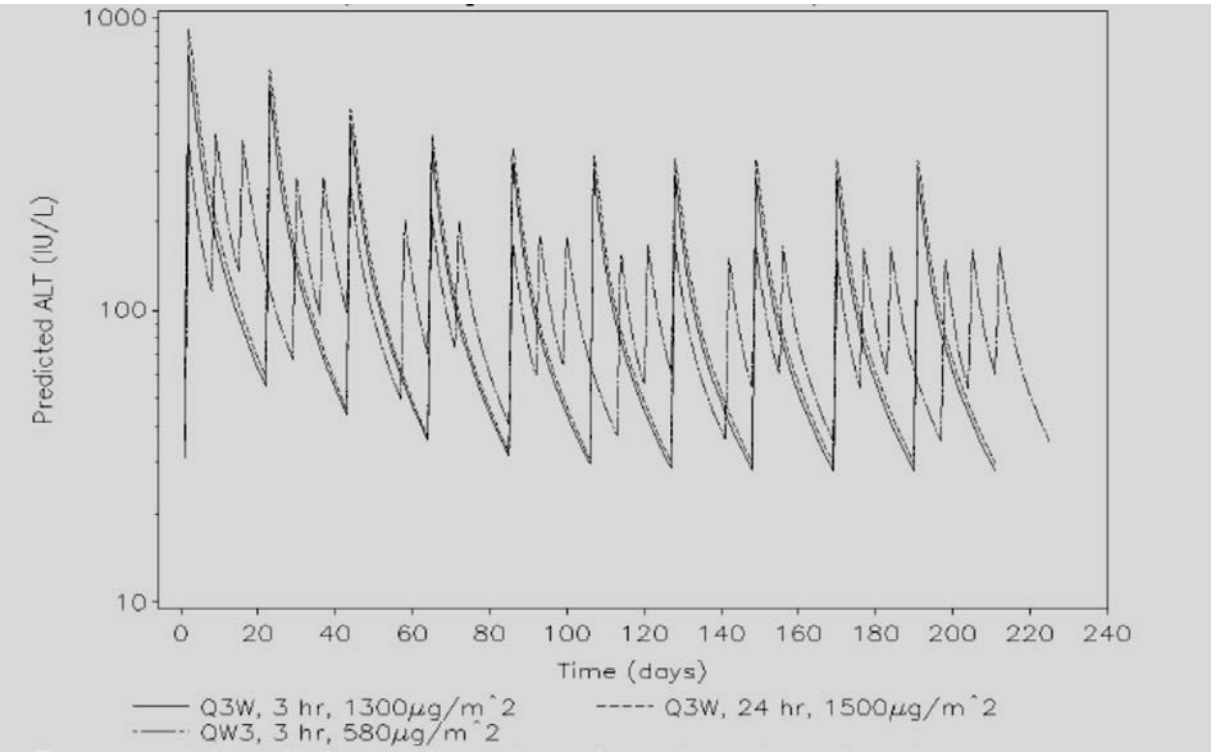
	Population Mean		Interindividual Variability (%)	
Model Parameters	**Estimate**	**RSE[b] (%)**	**Estimate**	**RSE[b] (%)**
System-Related Parameters				
ALT_0 (IU/L)	33.0	5.5	51.87[a]	11.2
Additive effect in DXM use (IU/L)	- 6.98	39.8		
K_{out} (hr^{-1})	0.0212	12.5	77.07	54.2
$ALT[H]_0$ (IU/L)	6750	17.6	170.29	39.3
Φ	0.882	26.6	-	-
Drug-Related Parameters for Subjects with ALT elevation				
Proportion of Subjects (%)	65.6	3.7		
SL (mL/pg)	0.114	18.6	137.48[a]	17.2
Additive effect in DXM use (mL/pg)	- 0.0722	28.0		
Residual Variability				
Proportion (%)	53.01	11.8		

a) Correlation coefficient (r^2) estimated to be 0.313, b) RSE = Relative Standard Error of the mean, expressed as percentage
-: Not estimated
DXM：Dexamethasone
第 5.3.4.2.1 項 PK/PD Analysis of Liver Toxicity（[redacted]）Table 19 改変

ALT_0 の推定値は，デキサメタゾン併用投与により変化があるが，いずれも正常基準値内であった．この値は，$ALT[H]_0$ の約 200 分の 1 であった．また，肝細胞から血清へ ALT が遊離する速度は，ベースラインでは 0.7 IU/(L·h)と推定された．血清中 ALT の半減期は 1.4 日と推定され，これは報告されている約 0.9 日とほぼ同様な値であった.

本モデルを用いたシミュレーションでは血清中 ALT 濃度の増加が一過性であることが示された．更に，本剤を 1.5 mg/m^2 と 1.3 mg/m^2 で 3 週間ごとに投与した場合，点滴静注時間（それぞれ 24 時間及び 3 時間）の違いがあるにもかかわらず，血清中 ALT 濃度の増加の程度は同様であった（図 2.7.2.3.3.1-2）．本剤 1.5 mg/m^2 を 3 週間ごとに 24 時間点滴静注の投与法では，0.58 mg/m^2 を

毎週3時間3週間点滴静注-3週投与1週間休薬の投与法より血清中ALT濃度の最高値は高かった．しかし，3週間におけるALTのAUCは同程度となった．



第5.3.4.2.1項 PK/PD Analysis of Liver Toxicity（[redacted]）Figure 40 抜粋

図 2.7.2.3.3.1-2　ALT増加の可能性がある患者母集団における本剤とデキサメタゾン併用投与後のALT増加に関するモデルに基づくシミュレーション

本剤の投与サイクルを継続すると血清中ALT濃度の増加強度が小さくなる現象が認められた．PK/PDモデルから，この現象は本剤投与後の肝細胞内ALTの枯渇又は肝細胞数減少によると推察されたが，その機序は明確ではない．本モデルを用いたシミュレーションによって，この現象は，用量，投与間隔及び本剤点滴静注速度を問わず，投与後3ヶ月に消失すると考えられた．また，投与間隔を長くすると肝細胞の本剤の毒性からの回復率が高くなった．

PK/PDモデルは，肝細胞内ALTの枯渇又は肝細胞数減少が，肝細胞におけるALT生成速度又は新しい肝細胞増殖速度に対する促進性フィードバックになると仮定し，その関数を指数関数としたが，このフィードバック関数の指数が1に近いため，この促進性フィードバックは観測時点の肝細胞内ALTに対するベースライン時点の肝細胞内ALTの比に比例すると考えられた．

モデルパラメータ［ALT_0，$ALT[H]_0$，K_{out}及びSL］の変動は大きく，個体間変動は52%～170%と推定された．個体内変動を含む残差変動は53%と推定された．

<u>共変量解析</u>

本モデルの共変量として，人口統計学的因子（年齢及び性別），体格測定値（体重，除脂肪体重，理想体重及びBSA），PS，癌腫，肝転移の有無及びデキサメタゾン併用投与の有無を用いて検討した．デキサメタゾンを併用しなかった場合を除き，検討した共変量では，本モデルの全身関連パラメータ［ALT_0（ALTの血清中初期濃度），$ALT[H]_0$（肝細胞内の初期濃度）及びK_{out}（消失速度定数）］及び薬物関連パラメータ［population of subjects（ALT増加が見られる患者の割合），

SL（ALT 遊離促進の係数）及び血清中 ALT 濃度測定値］の個体間変動との間に統計学的に有意な相関を認めなかった．更に，肝転移の存在，PS 又は癌腫は，本モデルにおけるトラベクテジンの全身関連又は薬物関連パラメータに影響を及ぼさなかった．

血清中 ALT 濃度増加に対する共変量は，デキサメタゾンの併用投与のみであった（表 2.7.2.3.3.1-1）．デキサメタゾンの使用は ALT_0 に影響した．また，デキサメタゾンを併用した場合，肝細胞から血清への ALT 遊離速度に対するトラベクテジンの促進作用は約 60%減少したことから，デキサメタゾン併用は，肝細胞から血清中へ ALT の遊離の促進度を反映するパラメータである SL の変動に対して最も有意に関連する因子であった．

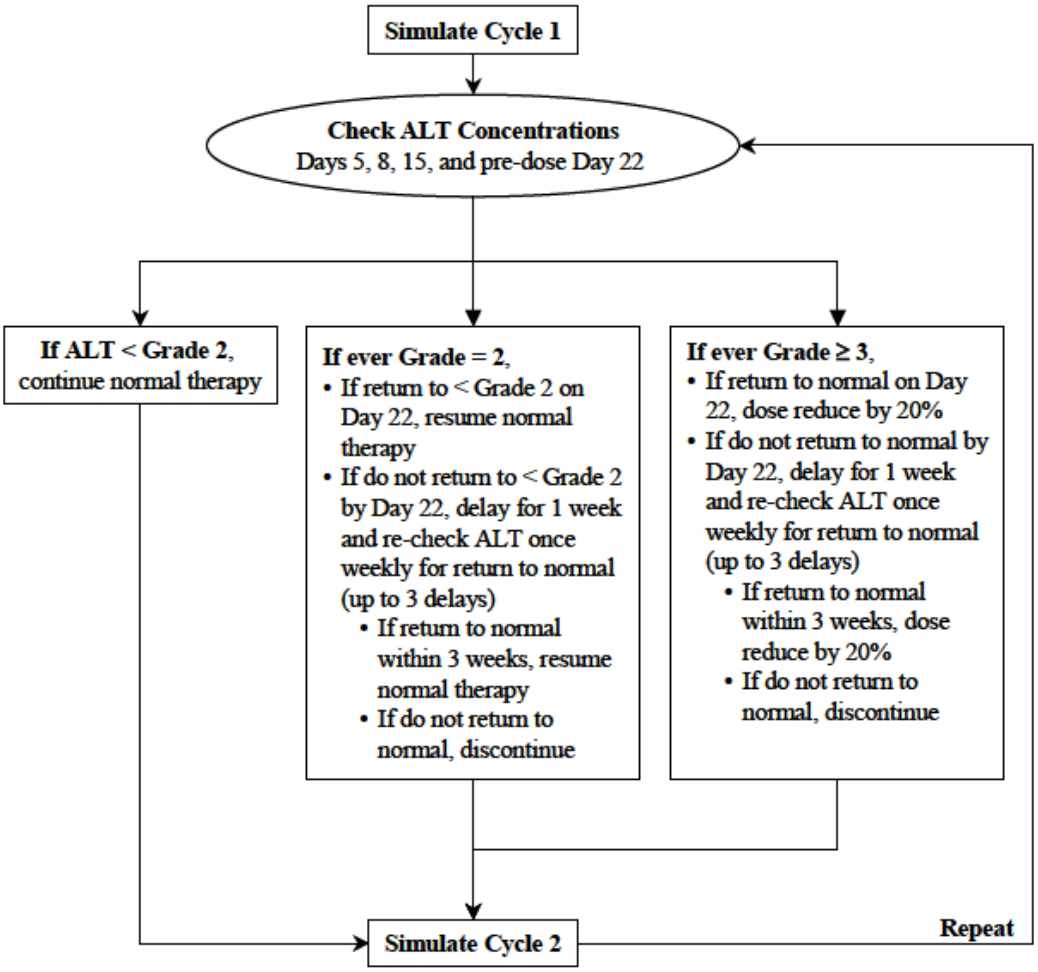
本モデルを用いたシミュレーションにおいて，デキサメタゾンを本剤と併用すると，トラベクテジンのレジメンに関係なく，上昇する血清中 ALT 濃度の増加ピークが低下した．1.5 mg/m^2 の 3 週間ごと 24 時間点滴静注におけるグレード 4 の血清中 ALT 濃度増加は，初回サイクルにデキサメタゾンが併用されなかった患者では約 73%に発現し，一方，デキサメタゾンが併用された患者では約 55%に発現すると予測された．更に，シミュレーションによって，1.5 mg/m^2 の 3 週間ごと 24 時間点滴静注では，デキサメタゾン併用により本剤投与開始後 12 週間以内のグレード 4 の毒性の発現が 32%減少することが推定された．

上記の結果は，デキサメタゾン併用が ALT の遊離促進の係数（SL）を低くする変動要因であることから，本剤と併用投与したデキサメタゾンの肝保護効果が，デキサメタゾン併用による血漿中トラベクテジン濃度の低下のみによるものではないことを示した．したがって，本剤による癌治療において，肝機能の有害事象の軽減に対して，デキサメタゾンを併用することが有益であることを示した．

<u>高トランスアミナーゼ血症に対するトラベクテジン減量の効果</u>

血清中 ALT 濃度に関する PK/PD モデルの最終パラメータ推定値を用いてシミュレーションを実施し，本剤減量法（図 2.7.2.3.3.1-3）の有効性を ET743-STS-201 試験で評価した．本剤は 1.5 mg/m^2 を 3 週間ごとに 24 時間かけて点滴静注した成績を用いた．

シミュレーションの結果から，血清中 ALT 濃度の増加のため，17.6%の患者が 1 回の減量，45.5%の患者が 2 回の減量を必要とし，34%の患者が次サイクルの投与開始の延期を少なくとも 1 回は経験すると推定された．各サイクルにおけるグレード 3 以上の肝機能障害の最大発現率は各サイクルの本剤投与後の最初の採血日（5 日目又は 8 日目）に認められ，一過性の血清中 ALT 濃度の増加から予想されるように，その後の採血日には発現率が減少した．



第 5.3.4.2.1 項 PK/PD Analysis of Liver Toxicity（[redacted]）Figure 3

図 2.7.2.3.3.1-3　ALT に基づくトラベクテジン減量アルゴリズム

同じ患者母集団におけるグレード 3 及び 4 の ALT 増加の発現率を比較するために，減量を組み込まずに同様のシミュレーションを行った．これらのシミュレーションでは，減量を組み込んだ治療と比較してすべてのサイクルでグレード 3 及び 4 の ALT 増加の発現率が高かった．サイクル 4 の 5 日目におけるグレード 3 以上の肝機能障害の発現率は，減量を行わない場合の 41%から減量を行った場合の 15%に減少した．したがって，減量の効果は 4 サイクル投与後にグレード 3 以上の肝機能障害の発現率が 63%以上減少したことから明らかであった．更に，減量方針によって患者は本剤の治療を継続することができることが推察された．

最後に，本剤 1.5 mg/m^2 の 3 週間ごと 24 時間点滴静注を評価した第 II 相試験から実際に得られた生化学検査値とシミュレーションデータの間で減量実施後の肝機能障害のグレードの発現率を比較した．本モデルを用いたグレード 3 以上の ALT 増加の発現率の推定値は実際の発現率と同程度であった（どちらも約 50%）．更に，シミュレーションによって得られたグレード 3 又は 4 の毒性の発現率も実際の発現率と同様であった．

以上のことから癌患者への本剤静脈内投与後の血清中 ALT 濃度の経時変化を説明する PK/PD モデルを構築し，ALT ターンオーバー及び本剤の効果の特性を説明できるような PD パラメータ（全身関連パラメータ及び薬物関連パラメータ）を推定した．全身関連パラメータ及び薬物関連パラメータの個体間変動，個体内変動を含む残差変動は 50%以上と大きかった．デキサメタゾン

の併用は本剤による血清中 ALT 濃度の増加における変動要因であり，本剤投与により生じた肝機能関連の有害事象に対して，デキサメタゾンの併用が有益であることを示した．また，シミュレーションにより，肝機能関連の有害事象が発症した場合においても，減量によって患者は本剤による治療を継続することができることが推察された.

2.7.2.3.3.2　総ビリルビン増加とトラベクテジンの全身曝露量との関係

目的：トラベクテジンの曝露量と総ビリルビン増加との関連性を検討することを目的とした.

解析に用いたデータ

外国で実施した第 I 相及び第 II 相臨床試験の成績（ET-A-001-95 試験，ET-A-002-95 試験，ET-A-003-95 試験，ET-A-005-99 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-STS-201 試験）から 673 名のデータによって構成された．本剤を 0.030～1.8 mg/m^2 用量範囲で 3 週間ごとに 1 時間，3 時間又は 24 時間点滴静注若しくは毎週 1 時間又は 3 時間点滴静注-3 週投与 1 週休薬として単剤投与した.

PK/PD モデル作成

個別の患者における薬物速度論的パラメータのベイズ推定値からサイクル 1 におけるトラベクテジンの AUC 及び C_{max} 値を算出した（第 2.7.2.3.2 項）．個別の患者について，試験中の観察時点で得られた総ビリルビン増加は NCI Common Toxicity Criteria バージョン 2.0（NCI CTC）に基づきグレード 2，グレード 3 又はグレード 4 の毒性として定義した．総ビリルビン増加の発現との関連の可能性を検討するため，AUC と C_{max} について各々ロジスティック回帰モデルを作成した．年齢，体重，性別，用量（BSA によって補正），点滴静注時間，用法，デキサメタゾン併用投与の有無，ベースライン値についても総ビリルビン増加の発現率と関連する可能性がある因子として評価した．モデルの構築において，変数減少法を用いて単変量及び多変量モデルを検討した.

結果：グレード 2 以上の総ビリルビン増加の発現率は 11%未満であった．単変量及び多変量ロジスティック回帰分析の結果から，トラベクテジンの曝露量（AUC 及び C_{max}），投与スケジュール及び性別と，グレード 2 以上の総ビリルビン増加の発現との関連性が示唆された．Receiver operating characteristic（ROC）曲線下面積が大きいことを指標として検討したところ，C_{max} よりも AUC は，グレード 2 以上の総ビリルビン毒性発現に関して，良い予測因子であった．このモデルは，本剤用量を 20%減量した場合，グレード 2 以上の総ビリルビン増加のリスクが 11%低下することを示した. 総ビリルビン増加の発現率が低いことから，一般に，癌患者に本剤を投与する際，総ビリルビン増加を抑制するために曝露量を指標として用量調整を行う必要はないと考えた.

0.58 mg/m^2 で毎週 3 時間点滴静注-3 週投与 1 週休薬, 1.3 mg/m^2 で 3 週間ごと 3 時間点滴静注及び 1.5 mg/m^2 で 3 週間ごと 24 時間点滴静注の各投与法におけるグレード 2 以上の総ビリルビン増加の発現はそれぞれ約 2%，11%及び 8%であった．本モデルによるグレード 2 以上の総ビリルビン増加の予測された発現率（95% CI）は，それぞれ 5%（2～13%），8%（4～16%）及び 9%（4～19%）であった（表 2.7.2.3.3.2-1）.

表 2.7.2.3.3.2-1　グレード 2 以上の総ビリルビン毒性の発現率の予測

Dosing Regimen		Model-Predicted Incidence (95% CI)	Observed Incidence
QW3	0.58 mg/m^2	0.05 (0.0185, 0.127)	0.0189
Q3W	1.3 mg/m^2	0.08 (0.0416, 0.156)	0.1136
	1.5 mg/m^2	0.09 (0.044, 0.186)	0.0813

AUC was fixed to the median by dosing regimen for males.
第 5.3.4.2.1 項 PK/PD Analysis of Liver Toxicity（[redacted]）Table 57

1.3 mg/m^2 用法と 1.5 mg/m^2 用法の点滴静注時間が異なっていたにもかかわらず，グレード 2 以上の総ビリルビン増加の発現率は同様であった．対照的に，0.58 mg/m^2 の毎週 3 時間点滴静注-3 週投与 1 週休薬におけるグレード 2 以上の総ビリルビン増加の発現率は有意に低かった．これらの結果は，多変量解析で確認されたように，総ビリルビン増加の発現が投与スケジュールに依存することを示唆していた．

共変量解析

男性患者はグレード 2 以上の総ビリルビン増加を経験する確率が女性より約 89%高かった．しかし，今回解析に用いた試験において，総ビリルビン増加の発現割合が低いことから，この性差が臨床的に重要な違いである可能性は低く，用量調節が必要となる可能性も低いと考えた．

総ビリルビン増加に対する減量の影響

グレード 2 以上の総ビリルビン増加の発現率に対するトラベクテジン AUC の影響の程度から，本剤を 20%減量することによってグレード 2 以上の総ビリルビン増加のリスクが 11%低下すると予測した．しかし総ビリルビン増加の発現率は低いため，一般に，癌患者に本剤を投与する際，総ビリルビン増加を抑制するために曝露量を指標として用量調整を行う必要はないと考えられる．

2.7.2.3.3.3　好中球減少症の薬物動態/薬力学解析

目的：本 PK/PD 解析の主目的は，1）本剤が投与された癌患者における好中球数の経時変化を説明するモデルを構築すること及び個体間変動を定量化すること，2）STS 患者における PD（全身関連及び薬物関連）パラメータの推定値を得ること，3）PD パラメータに対する患者の背景因子及び他の共変量の影響の可能性を評価することであった. 更に, シミュレーション法を用いて，グレード 3 及び 4 の好中球減少症の発現率に対する投与法の影響を推定した．

解析に用いたデータ

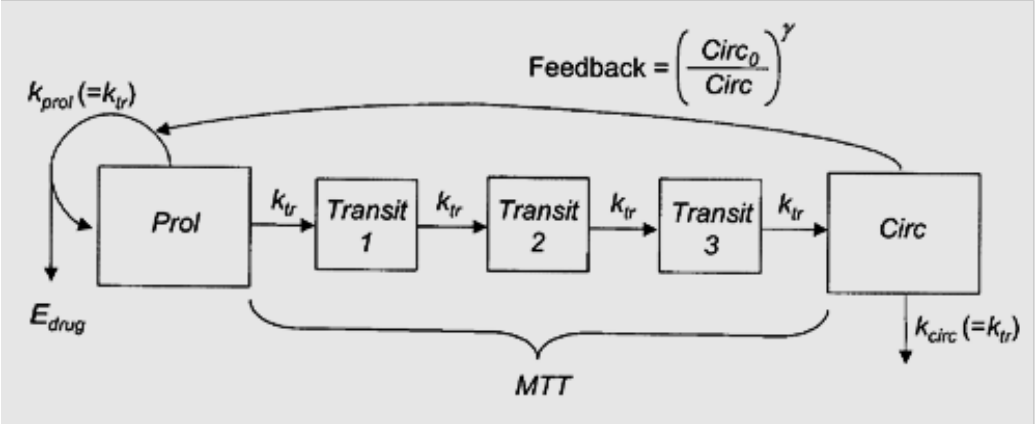
癌患者を対象とした計 13 の臨床試験における本剤投与後の好中球数測定値を用いて，PK/PD 解析を実施した．これらの試験では，本剤（用量範囲：0.030～1.8 mg/m^2）単剤を 3 週間ごとに 1 時間，3 時間又は 24 時間かけて点滴静注する投与法，毎週 1 時間又は 3 時間点滴静注-3 週投与 1 週休薬する投与法, 3 週間ごとに連続 5 日間 1 時間点滴静注する投与法のいずれかで投与された．

3 つの第 I 相試験（ET-A-001-95 試験，ET-A-002-95 試験，ET-A-003-95 試験）及び 5 つの第 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 試験及び ET743-INT-11 試験）の 8 試験における好中球数を含むインデックスデータセットを作成し，PPK/PD モデルを構築及び評価に使用した．このモデルを評価するために用いたテストデータ・サブセットは，1 つの第 I 相試験［ET-A-005-99 試験（1 時間点滴静注群のみ）］と 4 つの第 II 相試験（ET-B-001-99 試験，ET-B-002-99 試験，ET-B-013-99 試験及び ET743-STS-201 試験）から作成した．最終統合データセットには癌患者 704 名における 12340 時点の好中球数測定値が用いられた．

PK/PD モデルの作成

NONMEM ソフトウェアを用いて PK/PD モデル構築を行った．最終の PD モデルを選択する際には，目的関数値の減少を指標にした．考慮した各モデルについて，重み付け残差の分布の形，パラメータ推定値の精度及び個体間変動の程度も検討した．PPK モデルからの濃度を用いて，効果コンパートメントを介する PD モデルを構築した（第 2.7.2.3.2 項）．

5 つのコンパートメントによって構成される生理学的移行モデルを用いて顆粒球生成プロセスを組み込んだモデルを構築した（図 2.7.2.3.3.3-1）．このモデルは，トラベクテジン感受性の増殖コンパートメント，成熟プロセスである 3 つの移行コンパートメント，血中循環好中球のコンパートメント及び血中循環好中球から増殖コンパートメントへのフィードバックがかかるシステムで構成された. 全身関連パラメータとして, 好中球数ベースライン値（$Circ_0$）, 平均移行時間（MTT）及びフィードバックパラメータ（γ）を推定した．血漿から骨髄へのトラベクテジンの分布（効果コンパートメント）は一次速度定数（ke_0）によって記述された．効果コンパートメントにおけるトラベクテジン濃度－時間プロファイルは，最大効果の 50%を示すトラベクテジン濃度（EC_{50}），最大効果（E_{max}）及び S 字性因子（Hill coefficient）の 3 つの薬物関連パラメータを特徴とする阻害シグモイド E_{max} モデルによって前駆細胞の増殖に及ぼす効果を表現した．



Prol: proliferating compartment, Transit1-3: compartments of maturation process
Circ: compartment of circulating neutrophils in blood
MTT: mean transit time
第 5.3.4.2.2 項 PPK/PD Analysis of Neutropenia（[redacted]）Figure 1

図 2.7.2.3.3.3-1　トラベクテジン投与後の好中球減少に関する PK/PD モデル

上記 PK/PD モデルは，生理学的モデルであり，トラベクテジンの PD パラメータに対する共変量の影響を評価するために使用した．トラベクテジンによる好中球減少症の個体間変動に寄与する因子として評価した共変量は, 年齢, 性別, 体格測定値（体重, 除脂肪体重, 理想体重及び BSA），アルブミン，総蛋白，PS，肝転移の有無，癌腫及びデキサメタゾン併用投与の有無であった．共変量モデルは，ステップワイズ法による重回帰分析及び変量効果と共変量のベイズ推定値のグラフを目視検査して構築した．明瞭な傾向が認められた効果を母集団モデルに組み入れる際は，変数増加法及び変数減少法により検証した．共変量の有意な固定効果をモデルに組み入れた後に変量効果間の相関関係を検討した．

結果：患者におけるトラベクテジンのモデルパラメータ推定値を表 2.7.2.3.3.3-1 に示した．

表 2.7.2.3.3.3-1　循環血中の好中球数の経時変化に関する PK/PD のモデルパラメータの推定値

Model Parameters	Typical Value	Between Subjects Variability (%)
System-related parameter		
$Circ_0$ ($\times 10^9$/L)	4.46 (1.70)	37.9 (7.8)
MTT (h)	96.0 (8.05)	37.7 (24)
γ	0.219 (5.94)	41.1 (27)
ke_0 (h^{-1})	2.08 (10.1)	78.1 (21)
Drug-related parameter		
EC_{50} (ng/mL)	23.4 (63.7)	68.0 (19)
E_{max}	106 (53.2)	-
Hill	1.26 (5.60)	-
Covariate Effects		
Phase I studies effect on MTT	0.983 (8.11)	
ke_0 shift for females	-0.286 (28.5)	
EC_{50} weight exponent	0.480 (27.1)	
Residual Error	0.396 (3.31)	

* Results expressed as parameter (RSE: relative standard error of parameter estimate, %).
-: Not estimated
第 5.3.4.2.2 項 PK/PD Analysis of Neutropenia（[redacted]）Table 18 改変

本剤 1.5 mg/m^2 を 3 週間ごと 24 時間かけて点滴静注した際の好中球数の変化をシミュレーションした結果を図 2.7.2.3.3.3-2 に示した．本剤投与により，短い期間（14～16 日）で，好中球数は最も少ない値に達した. その後好中球数は回復するものの, ベースライン値より低い値であった. しかし，3 サイクル以降の投与前好中球数は安定しており，蓄積毒性がないことを示唆した.

好中球減少症の重篤度と持続期間は本剤の用量及び AUC と相関した. 3 週間ごとに本剤を 1.7, 1.3 及び 0.9 mg/m^2 の 3 時間点滴静注した後に得られた好中球数の最低値は，それぞれ 0.580，1.22 及び 2.17×10^9 /L であった．同様に，0.76，0.58 及び 0.4 mg/m^2 の用量で毎週 3 時間点滴静注-3 週投与 1 週間休薬するレジメンにおいて，好中球数の最低値は，80 日目においてそれぞれ 0.594, 1.25 及び 2.22×10^9 /L であった.

PK/PD 解析によって，投与頻度も好中球減少症の重症度に影響を及ぼすことを示した．総累積投与量が同じであっても投与頻度の多い用法により好中球減少症の重症度が低くなる可能性がある．用量が高く頻度の少ない用法（例えば，3 週間ごと）によって効果コンパートメントにおけるトラベクテジンの最高濃度は高くなり，最低濃度が低くなり，このような濃度変動が好中球数の変化として現れる．したがって，高い用量を少ない頻度で投与すると重症度の高い好中球減少症が発現する．このことは，本剤 1.5 mg/m^2 の 3 週間ごと 24 時間点滴静注，1.3 mg/m^2 の 3 週間ごと 3 時間点滴静注及び 0.58 mg/m^2 の毎週 3 時間点滴静注-3 週投与 1 週休薬の投与法間で好中球数の減少を比較すると明らかである（図 2.7.2.3.3.3-2）．本モデルを用いたグレード 3 以上及び 4 の好中球減少症の発現割合推定値は，実際に認められた発現割合と一致した.

本剤点滴静注時間の違いによる好中球減少症の重症度に与える影響は無視できる程度であった．1.5 mg/m^2 の 3 週ごと 1 時間，3 時間及び 24 時間点滴静注した場合のシミュレーションで得た好中球数は，投与後 56 日目でそれぞれ 0.863，0.863 及び 0.868×10^9 /L であった．これらの結果により，好中球減少症がトラベクテジンの C_{max} 値に依存しないことが示唆された.

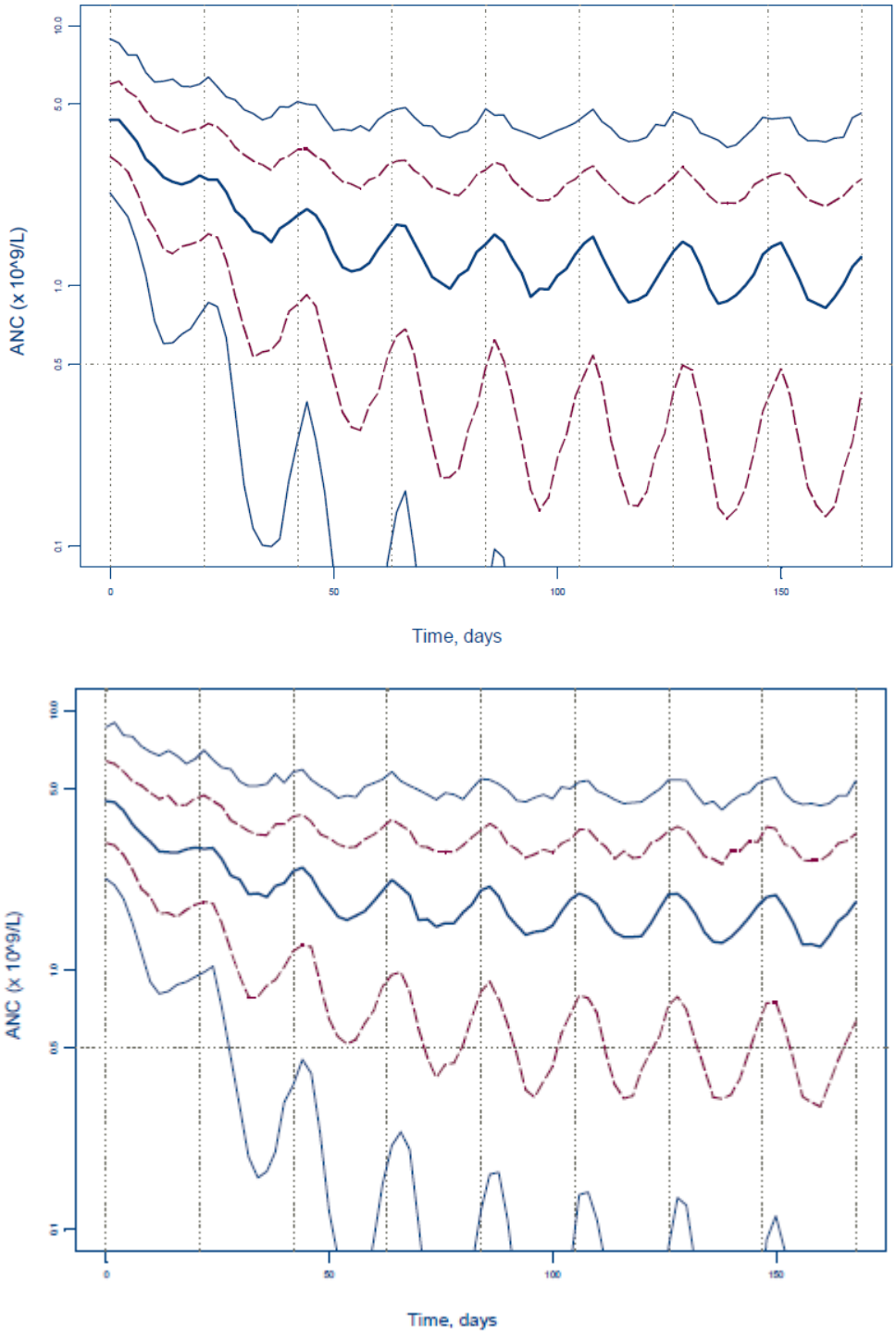
構築したモデルは，癌患者への各投与法による本剤点滴静注後の好中球数と薬物濃度の関係を表すことに適していると考えた.

共変量解析

年齢，アルブミン，総蛋白，PS，肝転移の有無及びデキサメタゾン併用投与の有無と全身関連パラメータ及び薬物関連パラメータ（表 2.7.2.3.3.3-1）との統計学的に有意な関連は認められなかった．

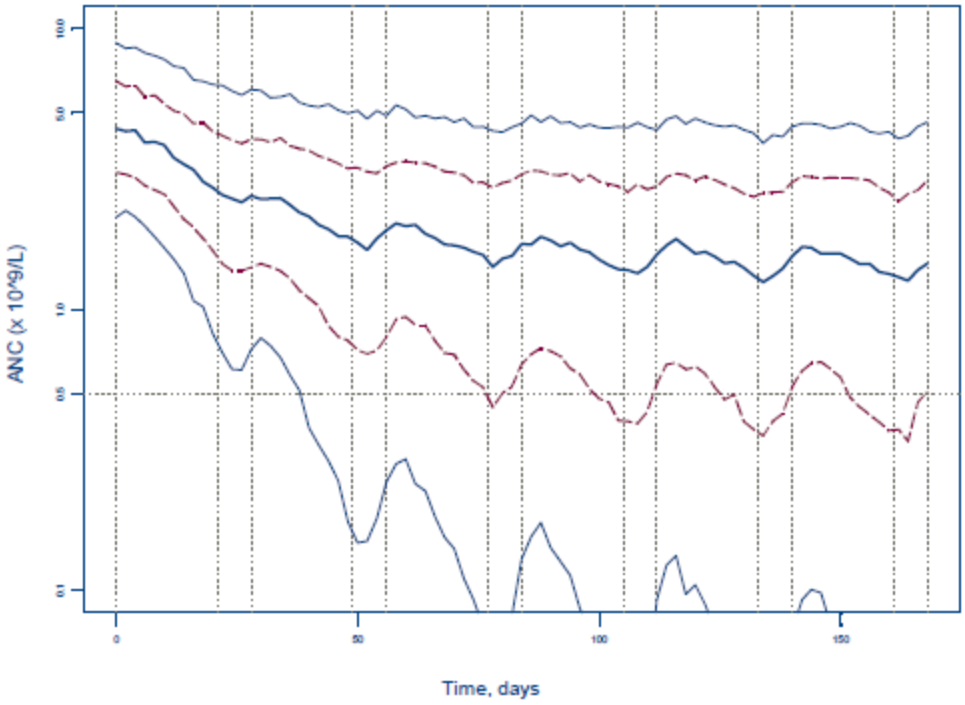
体重と EC_{50}，性別，血漿から骨髄へのトラベクテジンの分布に対する ke_0，試験のタイプと MTT に統計学的に有意な関連を認めた．体重 50 kg, 75 kg 及び 100 kg の患者の EC_{50} の標準値は，それぞれ 15.0，18.2 及び 20.9 ng/mL であった．しかし，個体間変動（68%）が推定体重差より大きいことから，この結果の臨床的な意義は低いと考えた．同様に，ke_0 の標準値は男性で 2.08，女性で 1.49 h^{-1} であった．しかし，効果コンパートメントへの分布が平均移行時間（4 日）より比較的速やかなプロセスであり，ke_0 の個体間変動（78%）が推定性差より大きいことから，この結果の臨床的な意義は低いと考えた．MTT に対して第 I 相試験が要因として検出されたが，MTT への 2%以下の寄与と少ないため，シミュレーションに試験タイプの要因は使用しなかった．

以上のように，本剤が投与された癌患者における好中球数の経時変化を説明するモデルを構築し，STS 患者における PD（全身関連及び薬物関連）パラメータを推定した．体重と EC_{50}，性別と ke_0，試験のタイプと MTT が変動要因として検出されたが，EC_{50}，ke_0 共に体重あるいは性別の差よりも個体間変動が大きく，臨床的な意義が低いものと考えられた．シミュレーションの結果から，総累積投与量が同じであっても投与頻度の多い用法により好中球減少症の重篤度が軽くなる可能性があることが示唆された．



Population median (bold blue line), 10th (lower blue line), 25th (lower broken red line),
75th (upper blue line) and 90th (upper blue line) percentiles are shown
1.5 mg/m^2 の 3 週間ごと 24 時間点滴静注（上），1.3 mg/m^2 の 3 週間ごと 3 時間点滴静注（下）
第 5.3.4.2.2 項 PK/PD Analysis of Neutropenia（[redacted]）Attachment 26 抜粋

図 2.7.2.3.3.3-2　投与法別の本剤投与後の好中球数の経時変化シミュレーション



Population median (bold blue line), 10th (lower blue line), 25th (lower broken red line),
75th (upper blue line) and 90th (upper blue line) percentiles are shown
0.58 mg/m^2 の毎週 3 時間点滴静注-3 週投与 1 週休薬
第 5.3.4.2.2 項 PK/PD Analysis of Neutropenia（[redacted]） Attachment 26 抜粋

図 2.7.2.3.3.3-2　投与法別の本剤投与後の好中球数の経時変化シミュレーション（続き）

2.7.2.3.4　特別な集団

性別

PPK 解析の結果，性別と CL に相関を認めなかった（第 2.7.2.3.2 項）．Vc の推定値は男性で 16.1 L，女性で 13.9 L であったが，定常状態での分布容積にしめる割合は小さく（1%未満），また，個体間変動（34.1%）が推定性差（15.8%）より大きかったことから，Vc の性差の臨床的な意義は低いと考えた．更に，BSA あたりの用量で本剤を投与した場合，シミュレーションによって得られた男性と女性における血漿中トラベクテジン濃度推移がよく一致した．

したがって，本剤の薬物動態特性の性差に基づく本剤の用量調整は必要ないと考えた．

高齢者

PPK 解析の結果から，本剤の CL 及び Vd_{ss} が患者の年齢（範囲，19～83 歳）による影響を受けないことが示された（第 2.7.2.3.2 項）．

したがって，年齢に基づく本剤の用量調整を行う必要はないと考えた．

肝機能障害

ET-A-006-00 試験では，本剤初回投与前の血清中 ALP 活性により各肝障害度で弱い順からグループ I ～ III に層別化し，薬物動態を検討したが，グループ I（ULN＜ALP≦1.5×ULN）と比較し，グループ II（1.5×ULN＜ALP≦2.5×ULN）及びグループ III（2.5×ULN＜）の薬物速度論的パラメータに有意な差は検出されなかった．ALP 活性に基づいた肝障害の程度による本剤の薬物動態に

ついて，グループ I での個体間差が広いことと，グループ III の患者数が少ないことから，統計的に結論することができなかった.

PPK 解析では, 血清中肝機能酵素濃度（範囲, AST : 0.15～3.49×ULN, ALT : 0.03～4.76×ULN, ALP：0.17～6.82×ULN，LDH：0.25～20.38×ULN）及び総ビリルビン濃度（0.08～4.00×ULN）とトラベクテジンの CL の相関関係を認めなかった.

しかし，この結果にかかわらず，本剤は肝機能障害の患者では慎重に使用すべきであると考える．肝機能障害の患者ではトラベクテジンの全身曝露量が増加する可能性があり，毒性モニタリングが必要である.

腎機能障害

本剤の薬物動態に対する腎障害の影響を評価することを目的とした臨床試験は実施していないが，PPK 解析ではクレアチニンクリアランス（範囲，34.3～222 mL/min）とトラベクテジンの CL の間に相関関係を認めなかった.

したがって，腎障害を有する患者における用量調整は必要ないと考える．ただし，重度の腎障害患者（糸球体ろ過率 30 mL/min 未満）に本剤を投与した経験はない.

2.7.2.4 特別な試験

該当なし.

2.7.2.5 付録

該当なし.

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）

2.7.3　臨床的有効性

大鵬薬品工業株式会社

目次

2.7.3 臨床的有効性....9
2.7.3.1 背景及び概観....9
2.7.3.1.1 10045030 試験....14
2.7.3.1.2 10045040 試験....19
2.7.3.1.3 10045020 試験....22
2.7.3.1.4 レトロスペクティブ統合解析....24
2.7.3.1.5 ET743-STS-201 試験....25
2.7.3.1.6 ET-C-002-07 試験....27
2.7.3.1.7 ET-B-028-06 試験....31
2.7.3.2 個々の試験結果の要約....34
2.7.3.2.1 10045030 試験....34
2.7.3.2.2 10045040 試験....36
2.7.3.2.3 10045020 試験....38
2.7.3.2.4 レトロスペクティブ統合解析....40
2.7.3.2.5 ET743-STS-201 試験....41
2.7.3.2.6 ET-C-002-07 試験....44
2.7.3.2.7 ET-B-028-06 試験....57
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析....62
2.7.3.3.1 試験対象集団....62
2.7.3.3.2 有効性試験の結果の比較検討....93
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較....119
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析....128
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性....130
2.7.3.6 付録....131
2.7.3.6.1 10045030 試験で解析対象とした染色体転座....131
2.7.3.6.2 Choi 規準による各時点での総合効果の判定規準....132

図一覧

図 2.7.3.2.7-1 中央病理組織診断による病理学的完全奏効及び RECIST に基づく部分奏効を示した患者番号 608（右腓腹の 8.5 cm の粘液型脂肪肉腫）でのトラベクテジンの 4 サイクル投与後の腫瘍密度の変化（ET-B-028-06 試験）....59
図 2.7.3.2.7-2 中央病理組織診断による病理学的完全奏効及び RECIST に基づく部分奏効を示した患者番号 608 での病理組織学的検査の結果（ET-B-028-06 試験）....59
図 2.7.3.2.7-3 腫瘍径の減少（RECIST に基づく部分奏効）を示した患者番号 112 （左大腿部の 9 cm の MRCL）でのトラベクテジンの 6 サイクル投与後の腫瘍密度の変化 （ET-B-028-06 試験）....60

図 2.7.3.2.7-4 腫瘍径の減少（RECIST に基づく部分奏効）を示した患者番号 112 での病理組織学的検査の結果（ET-B-028-06 試験）.....61
図 2.7.3.3.2.1.1.1-1 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（90%信頼区間）（独立画像評価機関：FAS）（10045030 試験）.....94
図 2.7.3.3.2.1.1.2-1 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（95%信頼区間）（独立画像評価機関：FAS）（10045030 試験）.....95
図 2.7.3.3.2.1.1.2-2 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（90%信頼区間）（治験責任医師：FAS）（10045030 試験）.....96
図 2.7.3.3.2.1.1.2-3 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（90%信頼区間）（独立画像評価機関：転座陽性例）（10045030 試験）.....97
図 2.7.3.3.2.1.1.2-4 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（90%信頼区間）（独立画像評価機関：PPS）（10045030 試験）.....98
図 2.7.3.3.2.1.1.3-1 Choi 規準による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（95%信頼区間）（独立画像評価機関：FAS）（10045030 試験）.....99
図 2.7.3.3.2.1.1.3-2 検査日を読み替えた無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（90%信頼区間）（独立画像評価機関：FAS）（10045030 試験）.....100
図 2.7.3.3.2.1.2.1-1 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（95%信頼区間）（独立画像評価機関：FAS）（10045040 試験）.....101
図 2.7.3.3.2.1.2.1-2 Choi 規準による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（95%信頼区間）（独立画像評価機関：FAS）（10045040 試験）.....102
図 2.7.3.3.2.1.2.2-1 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（95%信頼区間）（治験責任医師：FAS）（10045040 試験）.....103
図 2.7.3.3.2.1.3-1 組織型別に並べた染色体転座が報告されている組織型の STS 患者ごとの無増悪生存期間（レトロスペクティブ統合解析）.....104
図 2.7.3.3.2.1.4-1 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ランダム化された患者集団：独立画像評価機関）（ET743-STS-201 試験）.....105
図 2.7.3.3.2.2.1-1 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS）（10045030 試験）.....107
図 2.7.3.3.2.2.2-1 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（10045040 試験）.....108
図 2.7.3.3.2.2.4-1 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ランダム化された患者集団）（ET743-STS-201 試験）.....109
図 2.7.3.3.3.1.2-1 すべての組織型の患者（81 名），滑膜肉腫患者（45 名）及び 粘液型/円形細胞型脂肪肉腫患者（27 名）の無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（レトロスペクティブ統合解析）.....123
図 2.7.3.3.3.2.2-1 すべての組織型の患者（81 名），滑膜肉腫患者（45 名）及び 粘液型/円形細胞型脂肪肉腫患者（27 名）の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（レトロスペクティブ統合解析）.....127

表一覧

表 2.7.3.1-1 有効性の評価に用いた臨床試験一覧.....10
表 2.7.3.1-2 試験デザイン及び有効性評価の概略（国内試験）.....12

表 2.7.3.1-3 試験デザイン及び有効性評価の概略（文献報告及び海外試験）.....13
表 2.7.3.1.1-1 有効性の解析対象集団と定義（10045030 試験）.....16
表 2.7.3.1.2-1 有効性の解析対象集団と定義（10045040 試験）.....20
表 2.7.3.1.2-2 有害事象発現割合の 95%信頼区間の一覧（10045040 試験）.....21
表 2.7.3.1.3-1 トラベクテジンの投与 Level（10045020 試験）.....23
表 2.7.3.1.7-1 評価可能例 22 名の pCR 率及び 95%CI（ET-B-028-06 試験）.....33
表 2.7.3.2.1-1 有効性の主な結果（10045030 試験）.....36
表 2.7.3.2.2-1 有効性の主な結果（10045040 試験）.....38
表 2.7.3.2.3-1 有効性の主な結果（10045020 試験）.....39
表 2.7.3.2.4-1 有効性の主な結果（レトロスペクティブ統合解析）.....40
表 2.7.3.2.5-1 有効性の主な結果（ET743-STS-201 試験）.....43
表 2.7.3.2.6-1 投与中止理由（ET-C-002-07 試験）.....45
表 2.7.3.2.6-2 有効性及び安全性解析対象集団（ET-C-002-07 試験）.....45
表 2.7.3.2.6-3 人口統計学的特性（ET-C-002-07 試験）.....46
表 2.7.3.2.6-4 ベースライン時の悪性軟部腫瘍の特性（ET-C-002-07 試験）.....47
表 2.7.3.2.6-5 悪性軟部腫瘍の病変部位（ET-C-002-07 試験）.....48
表 2.7.3.2.6-6 前治療（ET-C-002-07 試験）.....48
表 2.7.3.2.6-7 治験薬の投与サイクル数（ET-C-002-07 試験）.....49
表 2.7.3.2.6-8 治験薬の投与状況（ET-C-002-07 試験）.....49
表 2.7.3.2.6-9 治験薬の減量状況（ET-C-002-07 試験）.....50
表 2.7.3.2.6-10 次サイクルの投与延期状況（ET-C-002-07 試験）.....51
表 2.7.3.2.6-11 有効性の主な結果（ET-C-002-07 試験）.....52
表 2.7.3.2.6-12 打ち切り理由の内訳（ET-C-002-07 試験）.....53
表 2.7.3.2.6-13 無増悪生存期間及び全生存期間の追加解析結果 （データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（ET-C-002-07 試験）.....54
表 2.7.3.2.6-14 無増悪生存期間及び全生存期間の追加解析結果 （データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（ET-C-002-07 試験）.....55
表 2.7.3.2.6-15 STS に対する一次化学療法の有効性.....57
表 2.7.3.2.7-1 トラベクテジンの術前補助療法後の病理学的治療効果（ET-B-028-06 試験）.....58
表 2.7.3.2.7-2 RECIST に基づく奏効率（ET-B-028-06 試験）.....60
表 2.7.3.3.1.1.1-1 患者の内訳（10045030 試験）.....62
表 2.7.3.3.1.1.4-1 患者の内訳（ET743-STS-201 試験）.....63
表 2.7.3.3.1.2.1-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（10045030 試験）.....65
表 2.7.3.3.1.2.1-2 疾患の特性（10045030 試験）.....67
表 2.7.3.3.1.2.1-3 前治療（10045030 試験）.....70
表 2.7.3.3.1.2.2-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（10045040 試験）.....72
表 2.7.3.3.1.2.2-2 疾患の特性（10045040 試験）.....74
表 2.7.3.3.1.2.2-3 前治療（10045040 試験）.....77
表 2.7.3.3.1.2.3-1 人口統計学的特性及びその他の特性（レトロスペクティブ統合解析）.....78

表 2.7.3.3.1.2.4-1 人口統計学的特性（ET743-STS-201 試験）.....79
表 2.7.3.3.1.2.4-2 悪性軟部腫瘍の組織型及び原発部位（ET743-STS-201 試験）.....80
表 2.7.3.3.1.2.4-3 病変部位（ET743-STS-201 試験）.....81
表 2.7.3.3.1.2.4-4 前治療（ET743-STS-201 試験）.....82
表 2.7.3.3.1.2.4-5 進行性/転移性腫瘍に対する全身療法の前治療（ET743-STS-201 試験）.....83
表 2.7.3.3.1.3.1-1 総投与回数及び総投与量（10045030 試験）.....85
表 2.7.3.3.1.3.1-2 治療期間（10045030 試験）.....85
表 2.7.3.3.1.3.1-3 減量・投与中断・次サイクルの投与延期の有無（10045030 試験）.....86
表 2.7.3.3.1.3.1-4 サイクルごとの患者数及び最終サイクル数（10045030 試験）.....86
表 2.7.3.3.1.3.1-5 Dose Intensity（10045030 試験）.....87
表 2.7.3.3.1.3.2-1 総投与回数及び総投与量（10045040 試験）.....87
表 2.7.3.3.1.3.2-2 治療期間（10045040 試験）.....88
表 2.7.3.3.1.3.2-3 減量・投与中断・次サイクルの投与延期の有無（10045040 試験）.....88
表 2.7.3.3.1.3.2-4 サイクルごとの患者数及び最終サイクル数（10045040 試験）.....89
表 2.7.3.3.1.3.2-5 Dose Intensity（10045040 試験）.....89
表 2.7.3.3.1.3.4-1 患者ごとの投与サイクル数（ET743-STS-201 試験）.....90
表 2.7.3.3.1.3.4-2 Dose Intensity（ET743-STS-201 試験）.....91
表 2.7.3.3.1.3.4-3 患者ごとの減量回数（ET743-STS-201 試験）.....91
表 2.7.3.3.1.3.4-4 次サイクルの投与延期回数及び患者ごとの次サイクルの投与延期回数（ET743-STS-201 試験）.....92
表 2.7.3.3.1.3.4-5 最長の次サイクルの投与延期期間（日）（ET743-STS-201 試験）.92
表 2.7.3.3.2.1.4-1 独立画像評価機関による PFS（ランダム化された患者集団）（ET743-STS-201 試験）.....105
表 2.7.3.3.2.2.1-1 死亡例数，打ち切り例数（10045030 試験）.....106
表 2.7.3.3.2.2.2-1 死亡例数，打ち切り例数（10045040 試験）.....107
表 2.7.3.3.2.2.4-1 全生存期間（ランダム化された患者集団）（ET743-STS-201 試験）.....109
表 2.7.3.3.2.3.1.1-1 RECIST による奏効率及び病態制御率（独立画像評価機関：FAS）（10045030 試験）.....110
表 2.7.3.3.2.3.1.1-2 Choi 規準による奏効率及び病態制御率（独立画像評価機関：FAS）（10045030 試験）.....111
表 2.7.3.3.2.3.1.2-1 RECIST による奏効率及び病態制御率（治験責任医師：FAS）（10045030 試験）.....111
表 2.7.3.3.2.3.2.1-1 RECIST による奏効率及び病態制御率（独立画像評価機関：FAS）（10045040 試験）.....112
表 2.7.3.3.2.3.2.1-2 Choi 規準による奏効率及び病態制御率（独立画像評価機関：FAS）（10045040 試験）.....112

表 2.7.3.3.2.3.2.2-1 RECIST による奏効率及び病態制御率（治験責任医師：FAS）（10045040 試験）.....113
表 2.7.3.3.2.3.3-1 染色体転座が報告されている組織型の STS 患者（81 名）の抗腫瘍効果 （レトロスペクティブ統合解析）.....113
表 2.7.3.3.2.3.3-2 組織型別の抗腫瘍効果（レトロスペクティブ統合解析）.....114
表 2.7.3.3.2.3.4-1 独立画像評価機関による最良総合効果及び奏効率 （ランダム化された患者集団）（ET743-STS-201 試験）.....115
表 2.7.3.3.2.4.1-1 10045030 試験及び 10045040 試験の有効性の比較.....117
表 2.7.3.3.2.4.2-1 10045030 試験，レトロスペクティブ統合解析，ET743-STS-201 試験の有効性の比較.....118
表 2.7.3.3.3.1.1-1 無増悪生存期間（背景因子別）（独立画像評価機関）（10045030 試験）.....120
表 2.7.3.3.3.2.1-1 全生存期間（背景因子別）（10045030 試験）.....124
表 2.7.3.3.3.3-1 組織型別の無増悪生存期間及び全生存期間の結果 （10045030 試験及びレトロスペクティブ統合解析）.....128
表 2.7.3.6.1-1 解析対象とした染色体転座（10045030 試験）.....131
表 2.7.3.6.2-1 Choi 規準による総合効果の判定規準（10045030 試験及び 10045040 試験）.....132

略号一覧表

略号	内容
$5\text{-}HT_3$	5-hydroxytryptamine-3 (serotonin)：セロトニン
ALT	alanine aminotransferase：アラニン・アミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC_{inf}	area under the concentration-time curve from time 0 to infinity : 投与 0 時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積
BSC	best supportive care：支持療法
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use：（欧州医薬品委員会）
CI	confidence interval：信頼区間
CR	complete response：完全奏効
C_{max}	maximum plasma concentration：最高血漿中薬物濃度
DLT	dose-limiting toxicity：用量制限毒性
DOX	doxorubicin：ドキソルビシン
DXCT	doxorubicin-based chemotherapy：ドキソルビシンベースの化学療法
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group：（米国東部癌治療協同研究グループ）
EMA	European Medicines Agency：（欧州医薬品庁）
EORTC STBSG	European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group：（欧州癌研究治療機関の骨軟部肉腫グループ）
ET-743	trabectedin：トラベクテジン
FAS	full analysis set：最大の解析対象集団
FISH	fluorescence *in situ* hybridization：蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション
HR	hazard ratio：ハザード比
IDMC	Independent Data Monitoring Committee：独立データモニタリング委員会
IFM	ifosfamide：イホスファミド
L-sarcoma	liposarcoma and leiomyosarcoma：脂肪肉腫及び平滑筋肉腫
MRCL/MRC-L	myxoid/round cell liposarcoma：粘液型/円形細胞型脂肪肉腫
MTD	maximum tolerated dose：最大耐量
NE	not evaluable：評価不能
nr	not reached：未到達
OS	overall survival：全生存期間
pCR	pathological complete response：病理学的完全奏効
PD	progressive disease：病勢進行
PFS	progression-free survival：無増悪生存期間
PGx	pharmacogenomics：薬理ゲノミクス
PNET	primitive neuroectodermal tumor：未熟神経外胚葉性腫瘍
PPS	per-protocol set
PR	partial response：部分奏効
PS	performance status：（全身状態）

略号	内容
q3wk 24-h	24-hour infusion every 3 weeks：3 週間ごと 24 時間投与
qwk 3-h	3-hour infusion every week for 3 weeks followed by 1 week of rest : 毎週 3 時間-3 週投与 1 週休薬
RD	recommended dose：推奨用量
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors：（固形癌の治療効果判定規準）
SD	stable disease：病勢安定
STS	soft tissue sarcoma：悪性軟部腫瘍
TTP	time to progression：無増悪期間
WHO	World Health Organization：（世界保健機関）

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

本申請におけるトラベクテジン（以下，本剤）の有効性については，2 つの国内第 II 相試験を評価資料とし，国内で実施した第 I 相試験，海外で実施した試験を統合しレトロスペクティブ解析を実施した文献報告[7]及び海外で実施した 3 試験を参考資料として評価した．

評価資料とした国内第 II 相試験は，染色体転座が報告されている組織型の悪性軟部腫瘍（STS）患者を対象に本剤を投与した ET-743 投与群と支持療法（BSC）群の有効性を比較したランダム化第 II 相試験（10045030 試験）を中心とし，この他，10045030 試験の BSC 群に割り付けられた後，病勢進行が確認され試験を中止した患者を対象に実施した第 II 相試験（10045040 試験）である．

参考資料とした国内試験は，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）である．文献報告は，海外で実施した第 II 相の 8 試験（ET-B-005-98 試験，ET-B-008-98 試験，ET-B-010-99 試験，ET-B-016-99 試験，ET-B-017-99 試験，ET-B-022-00 試験，ET-B-023-00 試験及び ET743-STS-201 試験）のうち染色体転座が報告されている組織型の STS 患者のみを抽出したレトロスペクティブ統合解析である．なお，8 試験の個々の試験結果の概要は第 2.7.6 項に示した．このほか参考資料とした海外試験は，脂肪肉腫及び平滑筋肉腫患者を対象に二次療法以降として本剤の 3 時間投与法と 24 時間投与法の有効性を比較したランダム化第 II 相試験（ET743-STS-201 試験），染色体転座陽性の STS 患者を対象に一次化学療法としてアントラサイクリン系薬剤を含む化学療法と本剤の有効性を比較した第 III 相試験（ET-C-002-07 試験），限局性粘液型/円形細胞型脂肪肉腫（MRCL）患者を対象に術前補助療法として本剤の病理学的完全奏効（pCR）率を検討した第 II 相試験（ET-B-028-06 試験）である．

これらの試験及び文献報告の概略を表 2.7.3.1-1 に示した．

表 2.7.3.1-1　有効性の評価に用いた臨床試験一覧

資料区分	地域	試験番号（CTD 番号）	試験デザイン	対象患者	用法・用量（mg/m^2）	主目的	有効性解析対象例数
評価	日本	10045030（5.3.5.1.1）	第 II 相 ランダム化 非盲検 対照	染色体転座が報告されている組織型の STS	トラベクテジン 1.2 mg/m^2 を 3 週間ごとに 24 時間点滴静注	有効性	本剤：37 名 BSC：36 名
評価	日本	10045040（5.3.5.2.1）	第 II 相 非盲検 単群	染色体転座が報告されている組織型の STS	トラベクテジン 1.2 mg/m^2 を 3 週間ごとに 24 時間点滴静注	安全性	29 名
参考	日本	10045020（5.3.3.2.1）	第 I 相 非盲検 単群	STS	トラベクテジン 0.9, 1.2, 1.5 mg/m^2 を 3 週間ごとに 24 時間点滴静注	安全性	15 名 a)
参考	海外	レトロスペクティブ統合解析（5.4.7）	第 II 相 非盲検	染色体転座が報告されている組織型の STS	・トラベクテジン 1.5 mg/m^2 を 3 週間ごとに 24 時間点滴静注 ・トラベクテジン 1.65/1.5/1.3 mg/m^2 を 3 週間ごとに 3 時間かけて点滴静注 ・トラベクテジン 0.58 mg/m^2 を毎週 3 時間点滴静注 3 週投与 1 週間休薬	有効性	81 名
参考	海外	ET743-STS-201（5.3.5.1.3）	第 II 相 ランダム化 非盲検 対照	平滑筋肉腫, 脂肪肉腫	・トラベクテジン 0.58 mg/m^2 を毎週 3 時間点滴静注 3 週投与 1 週休薬（qwk 3-h） ・トラベクテジン 1.5 mg/m^2 を 3 週間ごとに 24 時間点滴静注（q3wk 24-h）	有効性	270 名
参考	海外	ET-C-002-07（5.3.5.1.2）	第 III 相 ランダム化 非盲検 対照	染色体転座陽性の STS	・トラベクテジン 1.5 mg/m^2 を 3 週間ごとに 24 時間点滴静注 ・DOX 75 mg/m^2 又は DOX 60 mg/m^2＋IFM 6～9 g/m^2 を 3 週間ごとに静脈内投与	有効性	88 名
参考	海外	ET-B-028-06（5.3.5.2.8）	第 II 相 非盲検 単群	限局性 MRCL	トラベクテジン 1.5 mg/m^2 を 3 週間ごとに 24 時間点滴静注	有効性	23 名

a)　国内推奨用量 1.2 mg/m^2 を投与した患者は 9 名

評価資料とした 10045030 試験は，染色体転座が報告されている組織型の STS 患者を対象に ET-743 投与群と BSC 群の有効性を比較したランダム化第 II 相試験であり，本申請の有効性評価における主要な試験と考えた．本試験は，計画時点における海外での開発状況及び新たに得られた知見に基づき，試験デザイン及び対象患者を設定した．STS 患者を対象に実施した第 II 相試験を含む複数のレトロスペクティブ統合解析から，STS 患者の中でも染色体転座が報告されている組織型の患者で本剤のより高い有効性が示された [7, 8, 9]．また非臨床試験からも，染色体転座の結果生じる融合遺伝子産物の多くが転写因子として機能することが認められ，本剤はこれらの一部の転写因子の機能を阻害することで，結果として細胞増殖に関わる遺伝子群の発現を制御することが報告されている [10, 11]．これらのことから，本試験の対象患者を，染色体転座が報告されている組織型の STS とした．先行して実施した第 I 相試験（10045020 試験）により決定した用法・用量で，主要評価項目の無増悪生存期間（PFS）について BSC 群を対照として比較することを目的とした．本試験では，最大の解析対象集団（FAS）（ET-743 投与群 37 名及び BSC 群 36 名，以降同順），転座陽性例（31 名及び 32 名）及び per-protocol set（PPS）（37 名及び 34 名）の患者集団におけるそれぞれの有効性を評価した．

10045040 試験は，10045030 試験の BSC 群に割り付けられた後，病勢進行が確認され試験を中止した患者を対象に実施した第 II 相試験であり，安全性評価を主目的とした非対照試験である．10045030 試験と同じ染色体転座が報告されている組織型の STS 患者 29 名について有効性を評価した．

10045030 試験に先行して実施した 10045020 試験は, STS 患者を対象に 24 時間投与法における国内の RD を検討した用量漸増の第 I 相試験である．本試験における安全性と薬物動態解析の結果，国内 RD は海外 RD（1.5 mg/m^2）より低い 1.2 mg/m^2 に決定した．本試験では，RD を投与した 9 名について有効性を評価した．

参考資料とした文献報告[7]，ET-C-002-07 試験及び ET-B-028-06 試験は，いずれも 10045030 試験の試験デザイン及び対象患者の選択の根拠となった試験であり，欧州の承認申請におけるピボタル試験の位置付けであった ET743-STS-201 試験と合わせて，これらは本剤の有効性を支持すると考えた．

文献報告[7]は, 海外で実施した第 II 相の 8 試験（ET-B-005-98 試験, ET-B-008-98 試験, ET-B-010-99 試験, ET-B-016-99 試験, ET-B-017-99 試験, ET-B-022-00 試験, ET-B-023-00 試験及び ET743-STS-201 試験）で本剤を単剤で投与した 771 名の STS 患者のうち，染色体転座が報告されている組織型の STS 患者 81 名を抽出し，レトロスペクティブに統合解析したものである．

ET743-STS-201 試験は，STS のうち脂肪肉腫及び平滑筋肉腫の組織型を対象とし二次療法以降として本剤の至適投与法（3 時間投与法又は 24 時間投与法）の検討を目的に主要評価項目の無増悪期間（TTP）を比較した非盲検ランダム化多施設共同第 II 相試験である．本試験では 3 時間投与法 134 名及び 24 時間投与法 136 名について有効性を評価した．

ET-C-002-07 試験は，染色体転座陽性の STS 患者を対象に一次療法としてのドキソルビシン（DOX）ベースの化学療法（DXCT）と本剤を主要評価項目の PFS について比較した非盲検ランダム化多施設共同第 III 相試験である．flexible adaptive デザインを採用した本試験では，第 1 段階でランダム化された 121 名のうち有効性の解析対象は 88 名（トラベクテジン群 51 名及び DXCT 群 37 名）であり，治験実施計画書で想定した中間解析時のイベント数（45 件）を大きく下回ったが，独立評価による PFS イベント数が計 26 件に達した時点で中間解析を実施した．その結果, 独立データモニタリング委員会（IDMC）は，PFS は高い打ち切り率による検出力不足であることから有効性を検証することが不可能であったこと，加えて第 2 段階に必要な患者数を再算出したところ 480 名となり極めて長い試験期間となると結論づけ，治験依頼者である Pharma Mar, S.A. に本試験を第 1 段階で終了するよう勧告した．本試験はその時点で患者登録を終了した．詳細は第 2.7.3.2.6 項に示した．

ET-B-028-06 試験は, 染色体転座が報告されている組織型の STS の一つである限局性 MRCL 患者を対象に術前補助療法として本剤の pCR 率を検討した第 II 相試験である．本試験では，23 名について有効性を評価した．

全試験を通しての結果の比較と解析（第 2.7.3.3 項）では，前治療歴のある患者を対象とした 10045030 試験，10045040 試験，レトロスペクティブ統合解析及び ET743-STS-201 試験の結果に基づき評価した．

各試験の試験デザイン，有効性の評価の概略を表 2.7.3.1-2 及び表 2.7.3.1-3 に示した．

表 2.7.3.1-2　試験デザイン及び有効性評価の概略（国内試験）

	10045030 試験（評価）	10045040 試験（評価）	10045020 試験（参考）
試験 デザイン	第 II 相，ランダム化，非盲検，BSC 対照（割付比 1：1）	第 II 相，非盲検，単群	第 I 相，非盲検，単群
対象患者	染色体転座が報告されている組織型の STS ・MRCL ・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（PNET） ・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	10045030 試験で BSC 群に割り付けられた患者	STS
前治療の規定	MRCL，滑膜肉腫，骨外性 Ewing 肉腫/ PNET については，アントラサイクリン系薬剤を含む化学療法に無効又は忍容性がない．その他の組織型は，使用可能な標準化学療法に無効又は忍容性がない． 抗悪性腫瘍薬による全身療法の前治療歴が 4 レジメンまで（併用療法は 3 レジメンまで）である（術前又は術後化学療法，維持療法，ホルモン療法及び免疫療法は前治療歴として数えない）	10045030 試験に準ずる	アントラサイクリン系薬剤を含む最大 4 レジメンまでの全身療法の前治療歴があり，当該療法に無効又は忍容性が認められない．ただし，併用療法の前治療歴は 2 レジメンまで，術前・術後化学療法及び維持療法は前治療とみなさない（アントラサイクリン系薬剤を含む術前・術後化学療法及び維持療法に無効又は忍容性が認められない場合はこの限りではない）．
登録時の病勢進行	登録時とその前 6 ヶ月以内に実施した評価と比較して，RECIST ver. 1.1 に従った病勢進行が確認されている（術前又は術後化学療法のみの前治療歴を有する患者は前 12 ヶ月以内の評価と比較して病勢進行が確認されている）	10045030 試験の登録前 14 日以内に実施した画像評価と比較して RECIST ver. 1.1 に従った病勢進行が確認されている	規定なし
病変の規定	測定可能病変を有する	病変を有する	病変を有する （標的病変の有無は不問）
年齢	19 歳以上	19 歳以上	18 歳以上
ECOG PS	0 又は 1	0 又は 1	0 又は 1
主要評価項目	PFS	安全性	DLT
副次評価項目	奏効率，病態制御率，3 ヶ月/6 ヶ月無増悪生存率，OS，Choi 規準による評価，安全性，薬物動態	奏効率，病態制御率，3 ヶ月/6 ヶ月無増悪生存率，PFS，OS，Choi 規準による評価	奏効率，Clinical benefit rate，安全性，薬物動態
有効性の 評価規準	RECIST ver. 1.1 Choi 規準（副次評価）	RECIST ver. 1.1 Choi 規準（副次評価）	RECIST ver. 1.1
独立画像評価の有無	あり	あり	なし
有効性の 評価時期	登録日を起点に 4 週ごと，12 週後以降は 6 週ごと，24 週後以降は 8 週ごとに評価を実施	登録日を起点に 6 週ごと，24 週後以降は 8 週ごとに評価を実施	サイクル 1 投与日を起点に 6 週後，12 週後，18 週後，24 週後，以降は 9 週ごとに評価を実施
PFS の定義	登録日を起算日とし，増悪判定日又はあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間． 増悪が確認される前に，後治療が開始された場合は，最後に無増悪が確認された日を打ち切りとした．解析時点で，無増悪で生存している場合は，最後に無増悪が確認された時点で打ち切りとした．	10045030 試験と同じ	－
OS の定義	登録日を起算日とし，あらゆる理由による死亡日までの期間．解析時点で生存している場合は，最後に生存が確認された時点で打ち切りとした．	10045030 試験と同じ	－

表 2.7.3.1-3　試験デザイン及び有効性評価の概略（文献報告及び海外試験）

	文献報告（参考）	ET743-STS-201 試験(参考)	ET-C-002-07 試験（参考）	ET-B-028-06 試験（参考）
試験 デザイン	第 II 相，レトロスペクティブ統合解析，非盲検	第 II 相，ランダム化，非盲検，対照	第 III 相，ランダム化，非盲検，実薬対照	第 II 相，非盲検，単群
対象患者	・MRCL ・滑膜肉腫 ・胞巣状軟部肉腫 ・明細胞肉腫 ・子宮内膜間質肉腫	・平滑筋肉腫 ・脂肪肉腫	・MRCL ・滑膜肉腫 ・粘液型軟骨肉腫 ・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 ・線維形成小細胞腫瘍 ・低悪性度子宮内膜間質肉腫	限局性 MRCL
前治療の規定	［各試験の規定による（第 2.7.6 項）］	併用投与法又は順次投与法のいずれかで投与したアントラサイクリン系薬剤及び IFM 治療後に再発又は PD を示した	化学療法の前治療歴を有していない	化学療法及び放射線治療（術後の補助放射線治療を除く）による前治療歴なし
登録時の病勢進行	［各試験の規定による（第 2.7.6 項）］	組織学的に切除不能な進行性又は転移性である	登録前に切除不能な局所進行又は転移病変を認める	局所進行性（臨床病期 III 期）及び非転移性腫瘍であることが臨床的に確認されている（初回手術後の局所再発病変を含む）
病変の規定	［各試験の規定による（第 2.7.6 項）］	測定可能病変を有する（唯一の評価病変が以前に放射線照射を受けた部位にあった場合，再発を生検により確認する）	測定可能病変を有する（標的病変が 1 つの場合，過去にその病変に対する放射線治療を受けた場合は不可）	測定可能病変を有する
年齢	［各試験の規定による（第 2.7.6 項）］	18 歳以上	18 歳以上	18 歳以上
ECOG-PS	0 又は 1	0 又は 1	0～2	0～2
主要評価項目	抗腫瘍効果	TTP	PFS	pCR 率
副次評価項目	PFS，OS，安全性	奏効率，奏効期間，PFS，OS，安全性，薬物動態	6 ヶ月無増悪生存率，奏効率，奏効期間，Choi 規準を用いた CT 評価，組織型別の PFS，奏効率及び OS の比較，安全性，PGx	奏効率，腫瘍縮小効果と放射線画像による腫瘍密度及び病理組織学的変化の比較，安全性，PGx 解析
有効性の 評価規準	WHO 規準又は RECIST ver. 1.0	RECIST ver. 1.0	RECIST ver. 1.0 Choi 規準（副次評価）	RECIST ver. 1.0
独立画像評価の有無	なし	なし	あり	なし （中央病理組織診断による病理学的消失の確認あり）
有効性の 評価時期	［各試験の規定による（第 2.7.6 項）］	ランダム化から 8 週間ごとに増悪が確認されるまで実施	最初の 9 ヶ月間はランダム化から 6 週間ごと，その後の治療中は PD が認められない場合，可能な限り 9 週間ごとに実施	画像検査は，投与開始から 6 週間ごとに実施. 手術は，最終サイクルから 3 週間後に実施
PFS の定義	［各試験の規定による（第 2.7.6 項）］	ランダム化日から PD 又は死亡（原因を問わない）が最初に確認された日までの期間	ランダム化日から PD 又は死亡（原因を問わない）が最初に確認された日までの期間	－
OS の定義	［各試験の規定による（第 2.7.6 項）］	ランダム化日から死亡日までの期間	ランダム化日から死亡日又は最終連絡日（この場合，生存をその日付で打ち切りとした）までの期間	－

2.7.3.1.1 10045030 試験

（1） 試験デザイン

本試験は，BSC 群を対照とした多施設共同非盲検ランダム化第 II 相試験であった.

（2） 目的

主目的は，染色体転座が報告されている組織型の STS 患者を対象に ET-743 投与群の PFS について, BSC 群を対照として比較することであった. 副次目的は, ET-743 投与群の有効性［奏効率, 病態制御率，3 ヶ月及び 6 ヶ月無増悪生存率，全生存期間（OS）及び Choi 規準による評価］，安全性について BSC 群を対照として比較すること，及び ET-743 投与群を対象に薬物動態の検討を行うことであった.

（3） 患者の選択

主な適格基準は以下のとおりであった.

各治験実施医療機関（又は前医）における病理組織診断により，下記の軟部腫瘍であることが確認され，中央病理組織診断及び遺伝子診断のため，標本提供が可能である患者とした.

MRCL, 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（PNET），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

このうち，MRCL，滑膜肉腫，骨外性 Ewing 肉腫/ PNET については，アントラサイクリン系薬剤を含む化学療法に無効である又は忍容性が認められない患者とし，これら以外の組織型については，使用可能な標準化学療法に無効である又は忍容性が認められない患者とした.

前治療歴は，抗悪性腫瘍薬による全身療法が 4 レジメンまで（併用療法は 3 レジメンまで）とした．なお，術前又は術後化学療法，維持療法，ホルモン療法及び免疫療法は前治療歴として数えないこととした.

登録前 14 日以内の客観資料で Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）ver. 1.1 の測定可能病変が確認され，その前 6 ヶ月以内（術前又は術後化学療法のみの前治療歴を有する患者は前 12 ヶ月以内）に実施した評価と比較して，RECIST ver. 1.1 に従った病勢進行が確認されている患者とした.

Eastern Cooperative Oncology Group - performance status（ECOG-PS）は 0 又は 1 の患者とした.

本試験開始当初の年齢の規定は 16 歳以上としていたが，試験実施中に，海外の小児 STS 患者を対象に実施した第 I/II 相臨床試験において，本剤 1.5 mg/m^2 を 3 週間ごとに 24 時間かけて点滴静注した小児 STS 患者（4～24 歳）に対して有効でない可能性が示されたため，本剤を 18 歳以下に投与すべきではないと判断した．このため，治験実施計画書を改訂（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）し，10045030 試験の選択基準の同意取得時年齢を 16 歳以上から 19 歳以上に変更した.

この小児 STS 患者を対象とした試験の有効性評価では，RECIST ver. 1.0 に基づく PR が 20 名のうち 3 名未満の場合，有効性がなく更なる試験を不要とする設定であったが，結果は有効性評価対象例 40 名のうち PR が 1 名であった [12].

（4） 割付方法

登録された患者は, 中央登録方式により, 組織型を割付調整因子として ET-743 投与群又は BSC 群のいずれかに 1 : 1 の比で割り付けた．割付調整因子は，組織型別の化学療法に対する感受性が治療効果の評価に影響を与えることを考慮し設定した．割付は，外部委託の登録事務局において動的ランダム化割付で実施した．

割付調整因子

- MRCL，滑膜肉腫，胞巣型横紋筋肉腫，骨外性 Ewing 肉腫/PNET
- その他の染色体転座が報告されている組織型の STS

（5） 投与方法

ET-743 投与群

Day 1 の本剤の投与前にデキサメタゾン 20 mg 及びセロトニン（5-HT_3）受容体拮抗型制吐剤を静脈内投与した．デキサメタゾンの投与終了から約 30 分後に，生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液により 500 mL 以上に希釈した本剤（初回投与量 1.2 mg/m^2）の溶解溶液を，24 時間以上，25 時間以内で中心静脈より点滴投与した．その後 Day 21 までの 20 日間（最大 42 日間）観察した．これを 1 サイクルとし，投与を繰り返した．1 サイクルを 21 日間（最大 42 日間）とし，治験継続が困難な有害事象又は臨床的に明らかな病勢の進行（画像上，RECIST の PD とは必ずしも一致する必要はない）がみられず，治験担当医師によって治療の継続が望ましいと判断される限り，投与を継続した．

BSC 群

症状の緩和及び quality of life を改善する処置のみを許容し，抗癌療法（手術療法，放射線療法，温熱療法，化学療法，免疫療法，ホルモン療法，抗体療法等）は禁止した．

（6） 有効性の評価項目及び評価方法

有効性の主要評価項目は PFS とし，副次評価項目は奏効率［最良総合効果が完全奏効（CR）及び部分奏効（PR）の症例の割合］，3 ヶ月及び 6 ヶ月無増悪生存率，病態制御率［最良総合効果が CR，PR 又は病勢安定（SD）の症例の割合］，OS，Choi 規準による評価とした．

有効性の評価のために CT 又は MRI 検査を実施した．登録前 14 日以内の検査をベースラインとし，その後は登録日を起点に 4 週ごと，12 週後以降は 6 週ごと，24 週後以降は 8 週ごとに実施した．

抗腫瘍効果は，RECIST ver. 1.1 及び Choi 規準（表 2.7.3.6.2-1）に従い，治験実施医療機関及び独立画像評価機関において判定した．

（7） 解析方法

解析実施時期及び解析対象集団

本申請に用いた主要評価時点の解析は，独立画像評価機関の評価データを用いた増悪又は死亡のイベント数が，両群併せて 52 名に確認された時点で実施することとし，データのカットオフ日は 2014 年 2 月 8 日とした．

有効性の解析対象集団と定義を表 2.7.3.1.1-1 に示した．

表 2.7.3.1.1-1　有効性の解析対象集団と定義（10045030 試験）

解析対象集団	定　　義
Full Analysis Set（FAS）	治験薬投与例のうち，選択基準［各治験実施医療機関（又は前医）における病理組織診断により，規定の軟部腫瘍であることが確認されている］に合致した被験者で中央病理組織診断により染色体転座が報告されている組織型の STS と診断され，有効性に関する評価（主要評価項目，副次評価項目を問わず）が治験薬投与後（BSC 群は登録後）に 1 項目でも実施された被験者の集団.
転座陽性例	FAS のうち，染色体転座解析施設による解析にて，転座陽性と診断された被験者の集団.
Per-Protocol Set（PPS）	FAS のうち，すべての選択・除外基準を満たし併用禁止薬を使用しなかった被験者の集団.

第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 表 9.8.1.2-1 改変

主要評価項目の解析

PFS は，登録日を起算日とし，増悪判定日又はあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間とした．増悪が確認される前に，後治療が開始された場合は，最後に無増悪が確認された日を打ち切りとした．なお，解析時点で，無増悪で生存している場合は，最後に無増悪が確認された時点で打ち切りとした．

主解析は，FAS を対象とし，ET-743 投与群と BSC 群の PFS の差を，割付調整因子を層とした層別ログランク検定で比較した．イベントの判定には，独立画像評価機関による抗腫瘍効果の判定を用いた．検定の有意水準は片側 5%とした．片側 p 値が 5%以下であった時，ET-743 投与群は BSC 群に対して PFS を延長すると判断することとした．

主解析の感度分析は，FAS，転座陽性例及び PPS を対象とし，割付調整因子を考慮せず，ログランク検定により治療群間を比較した．また，治験責任医師の評価によるデータを用いて同様の解析を行った．

副次解析は，FAS を対象に以下の解析を行った．それぞれ独立画像評価機関及び治験責任医師の評価データを用いて解析した．

1) 治療群別に，Kaplan-Meier 法を用いて独立画像評価機関により評価された PFS 曲線を推定するとともに，PFS 中央値及びその 95%信頼区間（CI）を表示した．併せて，3 ヶ月ごとの at risk の症例数及び累積 Event Free Rate を表示した．
2) 層を調整しない場合のハザード比及び 95%CI を推定した．
3) 割付調整因子による層ごとに，治療群別に，Kaplan-Meier 法により PFS 曲線を推定するとともに，PFS 中央値及びその 95%CI を推定した．併せて，3 ヶ月ごとの at risk の症例数及び累積 Event Free Rate を表示した．特に，3 ヶ月及び 6 ヶ月時点の累積 Event Free Rate を無増悪生存率として示した．更に，ハザード比及びその 95%CI を表示した．
4) 患者背景の偏りが見られた因子，重要な予後因子及び割付調整因子の効果を調整した治療群の効果の推定を比例ハザードモデルにより行った．また，探索的に，交互作用を含めたモデルによる調整解析も実施した．

副次評価項目の解析

FAS，転座陽性例及び PPS を対象として，独立画像評価機関及び治験責任医師の評価データを用いて以下の解析を行った．

1)　奏効率及び病態制御率

治療群別に，RECIST の抗腫瘍効果（最良総合効果）の頻度集計を行い，奏効率及び病態制御率，並びにその 95%CI を算出するとともに，Fisher の直接確率法により治療群間の違いを比較した．同様の解析を Choi 規準でも実施した．

2) OS

治療群別に，Kaplan-Meier 法により生存曲線を推定するとともに，生存期間中央値及びその 95%CI，並びに 3 ヶ月ごとの at risk の症例数及び累積生存率を表示した．割付調整因子を考慮しないログランク検定により比較した．

目標症例数と設定根拠

目標登録例数は 74 名（ET-743 投与群 37 名，BSC 群 37 名），FAS として 70 名（ET-743 投与群 35 名，BSC 群 35 名）とした．

本剤が BSC に対して，増悪又は死亡のリスクを 50%減少させる（PFS のハザード比が 0.5）ことを期待し，Schoenfeld の方法を用いて必要イベントを算出した．有意水準を片側 5%，検出力を 80%，割付比を ET-743 投与群：BSC 群＝1：1 としたとき，必要な死亡又は増悪イベントの数は 52 となった．また，PFS のイベント数に関して，主治医評価から独立画像評価機関の判定で 15%の減少があると仮定し，独立画像評価機関の PFS として 52 イベント以上を観察するために必要な主治医評価のイベント数を 60 とした．登録期間を 18 ヶ月，最終症例の登録からの追跡期間を 6 ヶ月，PFS の中央値を海外第 II 相臨床試験の染色体転座が報告されている組織型の STS 患者 81 名における統合解析結果の 4.1 ヶ月 [7] を参考に ET-743 投与群で 4 ヶ月，European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group（EORTC-STBSG）の解析において二次化学療法として無効であった薬剤の PFS 中央値 1.7 ヶ月を参照 [13] に BSC 群で 2 ヶ月と想定した場合，必要イベント数 60 を観察するために必要な登録例数は 66 となった．

検定における帰無仮説及び対立仮説は次のとおりとした．

帰無仮説　　H_0：$\log\frac{\lambda_A}{\lambda_B}=0$

対立仮説　　H_1：$\log\frac{\lambda_A}{\lambda_B}<0$

λ_A：ET-743 投与群のハザード

λ_B：BSC 群のハザード

有害事象中止等による増悪イベントが観察不能な症例の割合を 5%，更に FAS 不採用を 5%加えることを考慮して，FAS として 70 名（ET-743 投与群：35 名，BSC 群：35 名），目標登録症例数として 74 名（ET-743 投与群：37 名，BSC 群：37 名）と設定した．

（8） 試験デザインの考察

対照群について

本試験では，本剤の有効性及び安全性をより適切に評価するため，対照群を設定することとした．しかし，染色体転座が報告されている組織型の STS に対する一次化学療法後の治療法は確立しておらず，標準治療とされる適切な実薬対照群を設定できないと判断した.

本剤は 24 時間かけて中心静脈より点滴投与する．その中心静脈からの投与に際してポートあるいはカテーテルの留置が必要となるため，プラセボを設定した場合でも，同じく侵襲性の高い手技を用いる必要があった．また，その投与のための拘束時間も問題となった．これらの中心静脈内投与に伴う侵襲性や更には合併症のリスクを考慮し，対照群にプラセボを設定することは倫理的でないと判断した.

また，医師選択の救済的な化学療法の使用を対照群で許容することも検討したが，本剤の有効性及び安全性を適切に評価することは困難であると判断した. したがって, 症状の緩和及び quality of life を改善する処置のみを許容する BSC を対照群に設定した.

盲検性について

上述のとおり，対照群にプラセボを設定することは倫理的でないと判断し，BSC としたことから，本試験は非盲検下で実施した.

対象とした組織型の診断について

本試験の対象は, 染色体転座が報告されている組織型の STS 患者とし, 各治験実施医療機関（又は前医）における病理組織診断により確認され，中央病理組織診断及び遺伝子診断のため，標本提供が可能である患者とした.

本試験では中央病理組織診断及び染色体転座解析を実施した．これは各治験実施医療機関の病理診断で染色体転座が報告されている組織型の STS と確認され登録に至った患者を対象に，病理学的評価及び遺伝子学的評価を統一した方法で適正に行い，解析対象となる組織型の確定を目的として実施した．実施手順書に従い中央病理組織診断施設による病理学的評価を行った後，付録表 2.7.3.6.1-1 の組織型に対応するプローブを用い，染色体転座解析施設において蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション（FISH）解析を実施した．なお，中央病理組織診断にて染色体転座が報告されている組織型の STS と診断されなかった場合は，中央病理組織診断施設が染色体転座解析施設での FISH 法による遺伝子学的評価の必要性を判断した. 治験実施医療機関で確認された組織型と中央病理組織診断及び染色体転座解析で確認された組織型の結果が異なる際には，治験実施医療機関から得た病理診断及び遺伝子診断の解析結果を考慮の上，中央病理組織診断施設が最終的に組織型を決定した.

評価項目の設定について

「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）に「第 II 相試験における臨床的意義のある治療効果とは，通常，一定の規準で評価される腫瘍縮小効果を指す.」と記載されているが，STS 領域では正確な腫瘍径の計測が困難となる部位に病変が発生する場合や，抗悪性腫瘍薬投与後に腫瘍組織が壊死性又は線維性病変に置き換わる場合などにより，腫瘍縮小効果は評価項目として適切ではないとの報告がある [14]．RECIST において，奏効率が抗腫瘍効果を評価する方法として最適でない場合に，PFS が代替指標として

記載されていることから，本試験ではPFSを主要評価項目とした比較試験とし，本剤の臨床的有用性をより適切に評価するために，有意水準を設定した優越性を検定することとした．

その他の有効性と安全性を評価することを目的として，奏効率，病態制御率，3ヶ月及び6ヶ月無増悪生存率，有害事象及びOSを副次評価項目として設定した．

3ヶ月，6ヶ月無増悪生存率は，登録から3ヶ月，6ヶ月で無増悪の症例の割合である．STSについてはLong SDがPRと同様な予後を示す報告[14]があり，RECISTによると奏効率が最適な指標ではない場合，PFSやある特定の時点での無増悪生存割合（proportion progression-free）が新規薬剤の生物学的効果に関する最初の結果を示すのに適切な代替指標となる可能性がある，と記載されている．これらの報告から，3ヶ月，6ヶ月無増悪生存率は薬剤の有効性評価において有用であると考え，副次評価項目として設定した．

また，STS患者に対する抗悪性腫瘍剤の治療効果判定時に，腫瘍径の変化がなくても，腫瘍内の血流低下，嚢胞化，線維化，壊死などにより治療効果が得られ造影効果の低下が見られている場合や腫瘍径の変化がなくても造影効果の増強がみられることがある．そのため，腫瘍の大きさの変化と腫瘍の造影濃度の変化を加味したChoi規準による評価[15]も副次エンドポイントとして設定した．

2.7.3.1.2 10045040 試験

（1） 試験デザイン

本試験は，単群の多施設共同非盲検第II相試験であった．

（2） 目的

主目的は，染色体転座が報告されている組織型のSTS患者を対象に本剤の安全性を評価すること，副次目的は有効性を評価することであった．

（3） 患者の選択

主な適格基準は以下のとおりであった．

比較試験（10045030試験）でBSC群に割り付けられた後，10045030試験において登録前14日以内に実施した画像評価と比較してRECIST ver. 1.1に従った病勢進行が確認され，10045030試験を中止した患者とした．

また，10045030試験の終了後から登録までに他の抗癌療法（手術，薬物療法又は放射線療法等）を受けていない患者とした．

同意取得時の年齢が19歳以上（10045030試験と同様に治験実施計画書の改訂後）で，ECOG-PSは0又は1とした．

（4） 投与方法

Day 1の本剤の投与前にデキサメタゾン20 mg及び5-HT_3受容体拮抗型制吐剤を静脈内投与することとした．デキサメタゾンの投与終了から約30分後に，生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液により500 mL以上に希釈した本剤（初回投与量1.2 mg/m^2）の溶解溶液を，24時間以上，25時間以内で中心静脈より点滴投与した．その後Day 21までの20日間（最大42日間）観察した．これを1サイクルとし，投与を繰り返した．1サイクルを21日間（最大42日間）とし，治験継続が困難な有害事象又は臨床的に明らかな病勢の進行（画像上，RECISTのPDとは必ずしも一致する

必要はない）がみられず，治験担当医師によって治療の継続が望ましいと判断される限り，投与を継続した.

（5） 有効性の評価項目及び評価方法

有効性の評価項目は奏効率（最良総合効果が CR 及び PR の症例の割合），PFS，3 ヶ月及び 6 ヶ月無増悪生存率，病態制御率（最良総合効果が CR，PR 又は SD の症例の割合），OS，Choi 規準による評価とした.

有効性の評価のために CT 又は MRI 検査を実施した．登録前 14 日以内の検査をベースラインとし，その後は登録日を起点に 6 週ごと，24 週後以降は 8 週ごとに実施した.

抗腫瘍効果は，RECIST ver. 1.1 及び Choi 規準（表 2.7.3.6.2-1）に従い，治験実施医療機関及び独立画像評価機関において判定した.

（6） 解析方法

解析実施時期及び解析対象集団

10045030 試験の主解析のためのカットオフ時点のデータを用いて解析を行うこととし, カットオフ日は 2014 年 2 月 8 日とした.

有効性の解析対象集団と定義を表 2.7.3.1.2-1 に示した.

表 2.7.3.1.2-1　有効性の解析対象集団と定義（10045040 試験）

解析対象集団	定　　義
Full Analysis Set（FAS）	治験薬投与例のうち，10045030 試験の選択基準［各治験実施医療機関（又は前医）における病理組織診断により，規定の軟部腫瘍であることが確認されている］に合致した被験者で中央病理組織診断により染色体転座が報告されている組織型の STS と診断され, 有効性に関する評価が治験薬投与後に 1 項目でも実施された被験者の集団.
転座陽性例	FAS のうち，10045030 試験の染色体転座解析施設による解析にて，転座陽性と診断された被験者の集団.

第 5.3.5.2.1 項 10045040 CSR 表 9.8.1.2-1 改変

評価項目の解析

FAS 及び転座陽性例（FAS と異なる場合）を対象に有効性の解析を実施した．抗腫瘍効果に関連する評価項目は，独立画像評価機関及び治験責任医師の評価データを用いて解析を行うこととした.

1)　奏効率

抗腫瘍効果（最良総合効果）の頻度集計を行い，奏効率（CR 及び PR の患者の割合）及びその 95%CI を算出した．CI の推定方法には，F 分布に基づく正確な方法を用いた.

Choi 規準の抗腫瘍効果に基づき，同様に奏効率を算出した.

2) 病態制御率

最良総合効果に基づき，病態制御率（CR，PR 及び SD の患者の割合）を算出することとした.

Choi 規準の抗腫瘍効果に基づき，同様に病態制御率を算出した.

3) PFS

登録日を起算日とし，増悪判定日又はあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間とした．増悪が確認される前に，後治療が開始された場合は，最後に無増悪が確認された日を打ち切りとした．なお，解析時点で，無増悪で生存している場合は，最後に無増悪が確認された時点で打ち切りとした．

Kaplan-Meier 法を用いて PFS 曲線を作成し，PFS 中央値及び 95%CI を算出するとともに，3 ヶ月ごとの at risk の症例数及び累積 Event Free Rate を表示した．特に，3 ヶ月及び 6 ヶ月時点の累積 Event Free Rate を無増悪生存率として結果を示した．

Choi 規準の抗腫瘍効果に基づき，同様に PFS 曲線の作成及び PFS 中央値を推定した．

4) OS

登録日を起算日とし，あらゆる理由による死亡日までの期間とし，解析時点で生存している場合は，最後に生存が確認された時点で打ち切りとした．

Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線を作成し，生存期間中央値及び 95%CI を算出するとともに，3 ヶ月ごとの at risk の症例数及び累積生存率を表示した．

目標症例数と設定根拠

目標登録症例数は 10045030 試験における BSC 群の登録例数を最大とした．

本試験は，10045030 試験の BSC 群に割り付けられて治験を中止した後，本剤の投与を希望する患者を対象として安全性を評価する試験であった．

よって，10045030 試験における BSC 群の登録例数を，本試験における目標登録症例数の最大例数とすることとした. なお, 10045030 試験における BSC 群の登録例数は 37 名を計画していた．

五刻みで症例数及び有害事象発現例数を変化させた場合の，有害事象発現割合及びその 95%CI の一覧を表 2.7.3.1.2-2 に示した．CI の推定方法には，F 分布に基づく正確な方法を用いた．

表 2.7.3.1.2-2　有害事象発現割合の 95%信頼区間の一覧（10045040 試験）

有害事象発現例数	治験薬投与例の症例数		
	25	30	35
5	20% [6.8, 40.7]	16.7% [5.6, 34.7]	14.3% [4.8, 30.3]
10	40% [21.1, 61.3]	33.3% [17.3, 52.8]	28.6% [14.6, 46.3]
15	60% [38.7, 78.9]	50% [31.3, 68.7]	42.9% [26.3, 60.6]
20	80% [59.3, 93.2]	66.7% [47.2, 82.7]	57.1% [39.4, 73.7]
25	100% [86.3, 100.0]	83.3% [65.3, 94.4]	71.4% [53.7, 85.4]
30	-	100% [88.4, 100.0]	85.7% [69.7, 95.2]
35	-	-	100% [90.0, 100.0]

第 5.3.5.2.1 項 10045040 CSR 表 9.8.4.2-1

(7) 試験デザインの考察

試験デザインの妥当性

本試験は，「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」を参考とした．

本試験は，国内第 I 相試験（10045020 試験）により決定した用法・用量に従った．国内における染色体転座が報告されている組織型の STS 患者数が少ないことから，10045030 試験で BSC 群に割り付けられた後，病勢進行が確認された患者を対象として，本剤の安全性，有効性を評価するために実施した．

評価項目の設定について

本剤は，本試験を開始した 2011 年の時点で，進行性悪性腫瘍を有する約 7900 名の患者に，単剤又は他の化学療法剤との併用下で投与されていた．そのうち 600 名を超える患者に，本剤単剤で 1.5 mg/m^2 の投与量で 3 週間ごと 24 時間投与法が用いられた. 国内で実施された 10045020 試験の結果に基づき本投与法を用いた国内 RD は 1.2 mg/m^2 と決定されたが，現在のところ，日本人における本初回投与量における安全性データの蓄積は 9 名のみであり，10045030 試験の実施を考慮しても 50 名に満たない. したがって国内において更に安全性のデータを蓄積する必要があると判断し，本治験は有害事象の評価を主目的に設定した.

また，有効性を評価することを目的として，奏効率，病態制御率，3 ヶ月及び 6 ヶ月無増悪生存率，PFS，OS 及び Choi 規準による評価を副次評価項目として設定した.

2.7.3.1.3 10045020 試験

（1） 試験デザイン

本試験は，多施設共同非盲検第 I 相試験であった.

（2） 目的

主目的は，STS 患者を対象に 21 日を 1 サイクルとして本剤を 1 日目に 1 回，24 時間かけて静脈内投与したときの，国内 RD を決定することであった．副次目的は，薬物動態学的検討，並びに安全性，探索的な有効性の評価を行うことであった.

（3） 患者の選択

主な適格基準は以下のとおりであった.

STS［World Health Organization（WHO）分類 2002 年 [16] 又は悪性軟部腫瘍取り扱い規約 2002 年 [17]「悪性軟部腫瘍の病理」の項に規定される組織型］であることが組織診により確認されている患者とした．アントラサイクリン系薬剤を含む最大 4 レジメンまでの全身療法の前治療歴があり，当該療法に無効である又は忍容性が認められない場合とした．ただし，併用療法の前治療歴は 2 レジメンまでとし，術前・術後化学療法及び維持療法は前治療とみなさない（アントラサイクリン系薬剤を含む術前・術後化学療法及び維持療法に無効又は忍容性が認められない場合はこの限りではない）ものとした．本剤の投与において中心静脈ラインからの点滴投与が可能であり，登録前 28 日以内の客観資料で病変が確認されている（標的病変の有無は不問）こととした.

同意取得時の年齢が 18 歳以上であり，ECOG-PS が 0 又は 1 の患者とした.

（4） 投与方法

Level の移行手順及び RD の決定手順については，第 2.7.6.1.1 項に記載した.

投与量の Level

本剤の投与量の Level を表 2.7.3.1.3-1 のとおり設定した. 本剤は Level 1 より投与を開始し, Level 2 及び Level 3 へ 1 Level ずつ増量した．最大用量は Level 3（1.5 mg/m^2 ; 海外 RD）とした.

表 2.7.3.1.3-1 トラベクテジンの投与 Level（10045020 試験）

Level	トラベクテジン投与量
Level 1	0.9 mg/m^2
Level 2	1.2 mg/m^2
Level 3	1.5 mg/m^2（海外 RD）

第 5.3.3.2.1 項 10045020 CSR（治験終了時）9.4.4.1

投与方法

本剤の投与前にデキサメタゾン 20 mg 及び 5-HT$_3$受容体拮抗型制吐剤を静脈内投与した．デキサメタゾンの投与終了から 30 分以上経過した後に本剤を投与した．調製した本剤の溶解溶液を，バイアルから生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液の入った点滴バッグに注入して 500 mL 以上とし，24 時間以上，25 時間以内で，中心静脈より点滴投与した．その後 Day 21 までの 20 日間（最大 42 日間）観察した．これを 1 サイクルとし，投与を繰り返した．1 サイクルを 21 日間（最大 42 日間）とし，治験継続が困難な有害事象又は臨床的に明らかな病勢の進行（画像上，RECIST の PD とは必ずしも一致する必要はない）がみられず，治験担当医師によって治療の継続が望ましいと判断される限り，投与を継続した．

（5） 有効性の評価項目及び評価方法

有効性の評価項目は，副次評価項目として最良総合効果及び Clinical benefit rate を設定した．

有効性の評価のために CT 又は MRI 検査を実施した．登録前 28 日以内の検査をベースラインとし，その後はサイクル 1 投与日を起点に 6 週後，12 週後，18 週後，24 週後，以降 9 週ごとに実施した．

抗腫瘍効果は，RECIST ver. 1.1 に従い，治験実施医療機関において判定した．

（6） 解析方法

解析実施時期及び解析対象集団

有効性の解析は，すべての患者の治験参加期間が終了した時点で実施した．

有効性の解析対象集団は FAS とし，治験薬投与例のうち登録前の情報に基づき選択基準の「STS であることが組織診により確認されている」に該当しないことが判明した症例を除いた集団と定義した．

有効性の解析

FAS を対象に，抗腫瘍効果（最良総合効果）の頻度集計を行い，Clinical benefit rate（最良総合効果判定で CR，PR，SD 又は Non-CR/Non-PD と判定され SD 又は Non-CR/Non-PD が 24 週以上継続する患者の割合）及びその 95%CI を算出することとした．

計画された症例数と設定根拠

計画された症例数は最大 36 名とした．各 Level にて 3 名に本剤を投与し，3 名中 1 名に用量制限毒性（DLT）が認められた場合は当該 Level に更に 3 名追加した．RD と推定される Level では計 6 名の投与を実施した．なお，治験責任医師及び治験依頼者の協議により症例数を追加することが必要と判断された場合，及び DLT 評価対象外の症例が認められた場合には，その Level における症例の追加を検討した．ただし，各 Level での最大症例数は登録例として 12 名とした．

本治験においては統計的に症例数を設定することはせず，「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」及び「抗悪性腫瘍薬の第 I 相試験のガイドライン」[18]において，現実的な増量計画として示されている伝統的方法の症例数を参考として設定した．

（7） 試験デザインの考察

治験デザインの妥当性

本試験は，「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」及び「抗悪性腫瘍薬の第 I 相試験のガイドライン」[18]における RD を決定する手順を参考とした．

本治験においては統計的要素で症例数を設定することはせず，上記ガイドラインにおいて，現実的な増量計画として示されている伝統的方法の症例数及び増量判断基準を参考としてデザインを設定した．本法についてはガイドラインにおいて「科学的に不完全」，「不確実性を専門医/研究者の学識経験で補う方法である」と記載されている．よって本治験においても DLT が認められた場合，Level の移行の是非は治験責任医師及び治験依頼者の協議により判定されることとした．また安全性の面から症例の追加が必要であると治験責任医師及び治験依頼者の協議により判断された場合には，その Level において症例を適宜追加することができるように設定した．

評価項目の設定について

主要評価項目は，「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」及び「抗悪性腫瘍薬の第 I 相試験ガイドライン」[18]に規定されている RD を決定するための一般的な指標として，DLT を用いた．

副次評価項目に関しても同様にガイドラインを参考に，本治験薬の薬物動態学的検討，並びに安全性，探索的な有効性の評価を行うことを目的に設定した．

本治験では探索的な有効性の評価ではあるものの，Clinical benefit rate，最良総合効果を副次評価項目として設定した. EORTC STBSG からの報告によると, 前治療歴を有し, 無効な薬剤（Inactive agent）の治療を受けた STS 患者で，6 ヶ月時点で無増悪生存であった患者の割合は 8%と低いことから [13]，6 ヶ月時点での無増悪生存は臨床的に有用であると考えた．開始当初の ET743-STS-201 試験の主要エンドポイントでもあったことから，本治験では SD と判定され 24 週以上継続する症例を Clinical benefit rate に含めた．

2.7.3.1.4　　レトロスペクティブ統合解析

（1） 試験デザイン

海外で実施した第 II 相の 8 試験（ET-B-005-98 試験，ET-B-008-98 試験，ET-B-010-99 試験，ET-B-016-99 試験，ET-B-017-99 試験，ET-B-022-00 試験，ET-B-023-00 試験，ET743-STS-201 試験）のうち染色体転座が報告されている組織型の STS 患者のみを抽出し，本剤の有効性及び安全性について，レトロスペクティブに統合解析した．

（2） 目的

本統合解析の目的は, 染色体転座が報告されている複数の組織型の STS 患者の有効性及び安全性を検討することであった．

（3） 患者の選択

Pharma Mar, S.A.のデータベースを使用し，海外で実施した第 II 相の 8 試験で本剤単剤を投与した 771 名の STS 患者のうち，10.5%にあたる 81 名の染色体転座が報告されている患者を抽出した．主な適格基準は以下のとおりであった．

染色体転座が報告されている組織型の STS であることが組織学的に確認されている，3 ヶ月以上の生存が期待できる，ECOG-PS が 0 又は 1，臨床検査値に基づき十分な腎機能，肝機能及び骨髄機能を保持していることが確認できる，前治療の影響がない患者とした．

（4） 投与方法

投与方法は以下のいずれかであった．

1）本剤 1.5 mg/m^2 を 3 週間ごとに 24 時間の点滴静注

2）本剤 1.65，1.5 又は 1.3 mg/m^2 を 3 週間ごとに 3 時間の点滴静注

3）本剤 0.58 mg/m^2 を毎週 3 時間の点滴静注，それを 3 週間繰り返し 1 週間休薬

（5） 有効性の評価項目及び評価方法

主要評価項目は抗腫瘍効果であった．その他に PFS，OS を評価した．抗腫瘍効果及び PFS は，WHO 規準又は RECIST ver. 1.0 による判定を基に評価した．

（6） 解析方法

染色体転座が報告されている組織型の STS 患者（81 名）について，主解析として全奏効率及び組織型別の奏効率を集計した．副次解析として最悪グレード別の有害事象を集計した．

その他，病態制御率，Kaplan-Meier 法による PFS 曲線及び OS 曲線とその 95%CI，6 ヶ月無増悪生存率及び 24 ヶ月生存率を推定した．また組織型別（滑膜肉腫，MRCL）の PFS 曲線及び OS 曲線とその 95%CI，6 ヶ月無増悪生存率及び 24 ヶ月生存率を推定した．

2.7.3.1.5 ET743-STS-201 試験

（1） 試験デザイン

本試験は，非盲検ランダム化多施設共同第 II 相試験であった．

（2） 目的

主目的は，アントラサイクリン系薬剤及びイホスファミド（IFM）の前治療歴のある脂肪肉腫及び平滑筋肉腫（L-sarcoma）患者を対象として 2 とおりの投与スケジュールで投与した本剤治療後の TTP を比較することであった．副次目的は，各投与スケジュールの最良総合効果（CR 及び PR）の奏効率及び持続時間を推定すること，各投与スケジュール間で PFS と OS をそれぞれ比較すること，安全性プロファイルの特性を明らかにすること，及び本剤の薬物動態を推定することであった．

（3） 患者の選択

主な適格基準は以下のとおりであった．

組織学的に切除不能な進行性又は転移性脂肪肉腫又は平滑筋肉腫と診断されている患者とし，腫瘍の病理検査検体を中央判定のために提供できることとした．

併用投与法又は順次投与法のいずれかで投与したアントラサイクリン系薬剤及び IFM 治療後に再発又は PD を示し，RECIST で規定した進行性測定可能病変を有する患者とした．なお，唯一の評価病変が以前に放射線照射を受けた部位にあった場合，再発を生検により確認した．

細胞傷害性化学療法による前治療が 3 レジメン以上ある患者は除外した．ただし，ランダム化の 18 ヶ月より前に終了した補助療法は前治療のレジメンとみなさなかった．

年齢が 18 歳以上であり，ECOG-PS が 0 又は 1 の患者とした．

（4） 割付方法

患者は 1 : 1 の比率で 2 つの投与法にランダムに割り付けた．投与前の ECOG-PS の 0 か 1 により層別し，ランダム化には置換ブロック法を用いた．

（5） 投与方法

qwk 3-h 群

4 週間を 1 サイクルとして本剤を初回投与量 0.58 mg/m^2 で毎週 3 時間点滴静注-3 週投与 1 週休薬（28 日サイクルの 1，8，15 日目）した．

q3wk 24-h 群

本剤を初回投与量 1.5 mg/m^2 で 3 週間ごと 24 時間点滴静注（21 日サイクルの 1 日目）した．

両群ともに明らかな病勢進行，許容できない毒性，又は患者の同意撤回がない限り，治療を継続した．患者の CR が確認された後に試験治療を更に 2 サイクル受けて，治療を中止した．最初に割り当てられた投与群での治療中に増悪を示した患者は，治験責任医師の判断でもう一方の投与群に変更することを許容とした．

（6） 有効性の評価項目及び評価方法

試験計画書の改訂 3 により，最終的に本試験の主要評価項目は TTP，副次評価項目は奏効率，奏効期間，PFS 及び OS とした．TTP はランダム化から PD 又は PD による死亡の最初の記録までの期間，PFS はランダム化から PD 又は死亡（原因を問わない）の最初の記録までの期間，OS はランダム化日から死亡までの期間と定義した．

腫瘍評価は，すべての患者でランダム化の最長 30 日前に実施し，その後はランダム化から 8 週間ごとに増悪が確認されるまで行った．投与群間での PD に基づく転帰の対称性を確保するために，評価時期は実際の治療日の如何にかかわらずすべての患者で同一とした．

奏効率の判定は RECIST ver. 1.0 に従った．

（7） 解析方法

解析実施時期及び解析対象集団

試験開始当初の計画書では，増悪イベント数が 150 の時点で中間解析を予定した．この中間解析においては，医学的なレビューを目的としており，第 1 種の過誤を補正することは必須としていなかった．

この中間解析後の試験計画書改訂 3 により，TTP の解析を 2 回，OS の解析を 3 回予定した．TTP の解析は増悪イベント数が 150 及び増悪と死亡イベント数が 217 の時点とし，OS の解析は TTP の解析時点に加え，更に死亡イベント数が 234 の時点で実施することとした．

第 2.7.3.2 項以降における試験結果は，TTP 及び OS はそれぞれの最終結果を示した．

主な有効性解析は，すべてのランダム化された患者を対象とし，独立画像評価機関の判定に基づいて実施した．

この他，副次解析として，登録例（本剤投与を受けたかどうかにかかわらず 2 つの投与群のいずれかにランダム化されたすべての患者），評価可能例（ランダム化された患者のうち，L-sarcoma と診断され，本剤投与を少なくとも 1 回受け，ベースライン後の治療効果評価を少なくとも 1 回受けたすべての患者），投与例（本剤の投与を少なくとも 1 回受けたすべての患者），L-Sarcoma の確定診断例（中央病理組織診断で L-sarcoma と診断されたすべての患者）を対象に実施した．

評価項目の解析

TTP 及び OS は，全体の有意水準を 5%とした．規定した α 消費関数及び認められたイベント数に基づいて算定した p 値が有意水準以下の場合，有効性があると判断することとした．腫瘍縮小効果については，奏効率の正確な 95%CI 下限が 5%より高ければ有効性があると判断することとした．

連続変数は平均値，標準偏差，中央値及び範囲からなる要約統計値を示し，まとめた．カテゴリー変数は度数分布表にまとめた．TTP 及びその他のイベント発生までの時間に関する評価項目の推定値は，投与群ごとに Kaplan-Meier 法により算出した．

OS の最終解析では，ランダム化された症例を主たる解析対象とした．感度分析として，治療例を対象に解析を行った．生存期間の推定は Kaplan-Meier 法を用いた．また，イベント数，打ち切り数，中央値及び 95%CI を算出した．これらの結果は Kaplan-Meier プロットにて図示した．投与群間の生存期間を比較するため，層別しないログランク検定を実施した．

2.7.3.1.6 ET-C-002-07 試験

本試験は，本剤が 2007 年 9 月に「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」を適応症として，exceptional circumstances で European Medicines Agency（EMA）より承認を受けた際，「本剤の治療でより高いベネフィットが得られる STS の患者集団を特定すること」を義務付けられ，実施した第 III 相試験である．承認時点において，EMA の Committee for Medicinal Products for Human Use（CHMP）では，脂肪肉腫のサブタイプである粘液型脂肪肉腫の患者 51 名（compassionate- use program に参加した 5 施設の患者）での本剤の高い有効性を認めた報告[8]について議論され，Pharma Mar. S.A.は，染色体転座陽性の患者における本剤の有効性を探索するために本試験の実施を決定した．

（1） 試験デザイン

本試験は，一次化学療法としてのトラベクテジン単剤と DXCT の有効性及び安全性を比較した多施設共同非盲検ランダム化第 III 相試験であった．対象とした染色体転座陽性の STS 患者に対する一次化学療法の治療効果に関する情報がなかったことから，本試験は症例数の再設計を伴うアダプティブデザインを採用した．第 1 段階において中間解析を実施し，得られたハザード比で

は十分な検出力が得られなかった場合，必要であれば，症例数を追加して第 2 段階へ移行することとした.

（2） 目的

主目的は進行性の染色体転座陽性の STS 患者を対象に, 一次化学療法としての本剤と標準的な DXCT の PFS を比較することであった．副次目的は 6 ヶ月無増悪生存率，RECIST ver. 1.0 による奏効率及び奏効期間，探索的に Choi 規準を用いた CT 評価，組織型（MRCL vs. その他の染色体転座陽性の STS）により層別化した患者サブグループでの PFS，奏効率及び OS 並びに安全性を比較すること，融合蛋白型・変異体及び DNA 修復マーカーと臨床転帰の相関を検討するための探索的薬理ゲノミクス（PGx）試験を実施することであった.

（3） 患者の選択

主な適格基準は以下のとおりであった.

病理診断（治験実施施設での評価）により染色体転座が報告されている以下の組織型の STS と診断された患者とした.

> MRCL，滑膜肉腫，粘液型軟骨肉腫，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，線維形成小細胞腫瘍，低悪性度子宮内膜間質肉腫（ホルモン療法による前治療は認める）

また，中央病理組織診断のために十分な腫瘍検体が提供可能な患者とした.

化学療法の前治療歴を有する患者は除外した．また，標的病変（すなわち，測定可能）が 1 つのみの場合，過去にその病変に対する放射線治療を受けた患者も除外した.

年齢が 18 歳以上であり，ECOG-PS が 0～2 の患者とした.

（4） 割付方法

ECOG-PS が 0 又は 1～2, 組織型が MRCL 又はその他の染色体転座陽性の STS により層別化し，トラベクテジン群又は DXCT 群に 1：1 の割合でランダムに割り付けた．組織型の割付調整因子は，本剤を投与した MRCL 患者のレトロスペクティブ解析において，高い有効性が報告された [8] ことを考慮し設定した.

（5） 投与方法

<u>トラベクテジン群</u>

本剤 1.5 mg/m^2 を 3 週間ごとに 24 時間点滴静注した. 1 日目の本剤の投与前 30 分以内にデキサメタゾン 20 mg（又はその同等薬剤）を静脈内投与した．治験責任医師の判断に従ってルーチンの予防的制吐剤投与を行った.

PD 又は許容できない副作用の発現がない限り本剤の投与を継続した.

<u>DXCT 群</u>

DOX 75 mg/m^2 の 3 週間ごと静脈内投与又は DOX 60 mg/m^2 と IFM（範囲 6～9 g/m^2）を 3 週間ごとに静脈内投与し，併せて十分な水分補給及びメスナ投与を行った.

PD 又は許容できない副作用がなく，施設の基準に従って最大累積投与量に達するまで，又は心機能低下によって左室駆出率が施設基準値未満に低下するまで DXCT 療法を継続した．併用療

法にて DOX を中止した場合には治験責任医師の判断によって IFM の投与を中止してよいこととした.

（6） 有効性の評価項目及び評価方法

主要評価項目は PFS とし，副次評価項目は 6 ヶ月無増悪生存率，RECIST ver. 1.0 の奏効率，奏効期間，Choi 規準による探索的 CT 評価及び OS であった.

有効性の評価のために CT 又は MRI 検査を実施した. ランダム化前 4 週間以内の検査をベースラインとし，最初の 9 ヶ月間はランダム化から 6 週間ごと，その後の治療中は PD が認められない場合，可能な限り 9 週間ごとに実施した.

抗腫瘍効果は RECIST ver. 1.0 及び Choi 規準に従い判定した．投与群を知らされていない独立画像評価機関が，画像評価及びすべての関連臨床情報の評価に基づき，患者ごとの PD 又は打ち切りの日付を決定した.

（7） 解析方法

解析実施時期及び解析対象集団

本試験の第 1 段階で，H_0（ハザード比＝1）を棄却するための主要評価項目（PFS）の中間解析を予定した．中間解析を実施するために必要な独立画像評価機関による PFS イベント数を約 45 件とした.

有効性の解析対象集団は，「中央病理組織診断による病理・遺伝子診断に基づき，適格性基準に規定された組織型の STS で，染色体転座陽性であることが確認され，いずれかの投与群にランダムに割り付けられたすべての患者」と定義した．胞巣状軟部肉腫については，FISH 検査を実施するための利用可能なプローブがないため，中央病理組織診断による病理組織診断で本組織型が確定された患者を有効性解析対象集団に含むこととした.

主要評価項目の解析

PFS は，ランダム化した日から PD 又は死亡（原因を問わない）が最初に確認された日までを算出した．トラベクテジン群と DXCT 群に認められた PFS の比較には，層別ログランク検定を用いた．イベントの判定には，独立画像評価機関による抗腫瘍効果の判定を用いた.

副次評価項目の解析

time-to-event に関する副次評価項目での両群の差（すなわち，組織型で層別化した患者サブグループの PFS，OS，奏効期間の比較）の評価では，非層別ログランク検定を用いた．リスク減少（PFS，OS 及び奏効期間）の算出，並びにランダム化変数及び他の潜在的予後因子が有効性の time-to-event 評価項目におよぼす影響の評価には Cox 回帰を用いた.

奏効率（RECIST ver. 1.0 及び Choi 規準による探索的評価）について，計数及び百分率並びに正確な 95%CI を算出した．トラベクテジン群と DXCT 群の奏効率の比較には，Fisher の直接確率法を用いた.

1) 6 ヶ月無増悪生存率

6 ヶ月時点で増悪及び死亡が認められない確率の Kaplan-Meier 推定値として算出した．最良の客観的効果は，ランダム化の少なくとも 6 週間後に RECIST ver. 1.0 に準拠して実施した評価で得られた最良効果として算出した.

2) 奏効期間

治療効果（CR 又は PR のいずれか早い時点）を最初に確認した日から PD を確認した日又は死亡日までを算出した.

3) 探索的 CT 評価

Choi 規準に従って実施し，RECIST ver. 1.0 による評価との相関を検討した.

4) OS

ランダム化日から死亡（死亡イベント）日又は最終連絡日（この場合，生存をその日付で打ち切りとした）までを算出した.

目標症例数と設定根拠

DXCT 群の PFS 中央値が 11 ヶ月として，トラベクテジン群で 55%のリスク減少（ハザード比=0.45）であった場合，両側 5%の有意水準で，少なくとも 80%の検出力をもつと想定した．第 1 段階で約 80 名が登録され，独立画像評価機関による PFS が約 45 イベント発生した時点で中間解析を実施し，第 2 段階の目標症例数を決定することとした．IDMC がデータをレビューし，スポンサーに試験の実施について勧告することとした.

（8） 試験デザインの考察

本試験の計画にあたり，Pharma Mar, S.A.は CHMP の Protocol Assistance（第 5.3.5.1.2 項 総括報告書）を受けた.

2 段階デザインとした根拠

EMA のガイドライン [19, 20] では，「症例数設計における不確かさが，先行する研究の不十分な調査によるものではないという十分な正当化がされる場合は，進行中の試験の結果に基づく症例数の再設計は選択肢の 1 つである」と記載されている．Protocol Assistance で CHMP より回答された「染色体転座が報告されている組織型の STS 患者に対する化学療法の使用は比較的新しく，既存の化学療法が奏効率や PFS をどの程度改善するかは十分に知られていない」及び「これはスポンサーの提案する症例数設計を伴う柔軟なアダプティブデザインを使用することの理由になり得る」という意見を踏まえ，PFS に対する治療効果の差が不確かであったことを根拠として，症例数の再設計が可能なアダプティブデザインを選択した.

優越性デザインとした根拠

Protocol Assistance で CHMP より回答された「30%のリスク減少は臨床的意義があると考えられる」という意見を踏まえ，本試験を優越性デザインの試験とした.

対照群について

DOX は，STS の標準治療として確立している薬剤である．一方で IFM も同様に STS に対し汎用される薬剤であるが，投与スケジュールが様々であり，特に高用量ではその毒性が懸念される [21]．Cochrane グループは，メタ解析の結果，DOX と他の化学療法剤の併用よりも DOX 単剤の方が奏効率は高いが毒性も同様に高くなり，また OS では改善を認めなかった，と報告している [22]．DOX と他の化学療法剤の併用療法は，早期に病勢進行を認める患者には緩和的に用いられることが推奨されることもある．これらの状況から，本試験では，各医療機関の治療方針に従うこととし，DOX 単剤又は IFM との併用を選択できることとした．なお，試験開始前に，医療機関ごと

に治療方針［DXCT 群となった患者に，1）全患者に DOX 単剤を投与する，2）全患者に DOX＋IFM 併用を投与する，3）患者の病状によりランダム化前にいずれかを選択する，のいずれか］を予め決定し，試験を実施した.

対象とした組織型の診断について

本試験への登録に際しては，各治験実施医療機関において日常診療で FISH 検査が実施されないことから必須とせず，病理組織診断にて対象となる組織型を確認することとした．そのため，中央病理組織診断のために十分な腫瘍検体が提供可能な患者を登録することとした.

中央病理組織診断では FISH 検査を実施し, 染色体転座陽性の STS であるかを診断した. なお, 本試験の有効性の解析は，中央病理組織診断で転座が陽性であることが確認された患者を対象とした.

これについて，CHMP の Protocol Assistance では，対象とした組織型の多くは特異的な転座がほぼ認められるが，検出頻度が低い組織型では，両群で染色体転座陽性の患者数に不均衡が生じるリスクを指摘したうえで，中央病理組織診断を登録後に実施する方法を受入れることは可能であるとの見解が示された.

胞巣状軟部肉腫については，FISH 検査を実施するための利用可能なプローブがないため，中央病理組織診断による病理組織診断で本組織型が確定された患者を有効性解析対象集団に含むこととした.

主要評価項目の設定について

本試験では，主要評価項目を PFS に設定した．STS の病勢進行は，しばしば腫瘍の増大から生じる疼痛などの症状悪化と関連する．病勢進行の遅延により患者の臨床的ベネフィットをもたらすことがある．過去に実施した粘液型脂肪肉腫の試験において，PFS が 14 ヶ月，6 ヶ月無増悪生存率が 88%，奏効率が 51%という結果であった [8]．しかしながら，奏効率は，肉腫の領域で臨床的なベネフィットを評価するサロゲートエンドポイントとしては脆弱であることが報告されている [14, 23]．その理由として，1）奏効率は，腫瘍の深さや広がり及び薬剤の効果発現期間を測定することが出来ず，効果を過小評価することがある，2）また逆に奏効率は，感受性が高いが持続的でない作用発現を示すことにより，効果を過大評価することがある，3）肉腫はしばしば，極めて大きな腫瘍に薬剤が作用し線維性病変になるが，結果としてこれは画像上では示されず偽陰性所見となることがある，としている．このように，薬剤の評価において画像判定に基づく奏効率は，その効果を正しく評価しないことが示されている．このような中で肉腫の領域では抗悪性腫瘍剤の評価においては主要評価項目として PFS が提唱されている [13] ことから，本試験でも PFS を選択した.

2.7.3.1.7　ET-B-028-06 試験

（1） 試験デザイン

術前補助療法としての本剤の多施設共同非盲検第 II 相試験であり，本試験は，Simon の 2 段階デザイン（最小化規準）を採用した.

（2） 目的

主目的は，限局性 MRCL 患者を対象として本剤による pCR 率を検討することであった．副次目的は，RECIST に基づく奏効率を評価し，腫瘍縮小効果と放射線画像による腫瘍密度及び病理組織学的変化を比較すること，本患者集団での有害事象の発現割合及び重症度を評価すること，患者の検体での分子的パラメータと臨床転帰（pCR）を関連づけるための仮説生成型 PGx 解析を探索的に行うことであった．

（3） 患者の選択

主な適格基準は以下のとおりであった．

病理診断により MRCL と診断された患者で，中央病理組織診断及び PGx 解析のために病理標本の提供が可能である患者とした．また，局所進行性（臨床病期 III 期）及び非転移性腫瘍であることが臨床的に確認されている（初回手術後の局所再発病変を含む）こと，RECIST に基づく測定可能病変を有すること，化学療法及び放射線治療（術後の補助放射線治療を除く）による前治療歴がないこととした．

年齢が 18 歳以上であり，ECOG-PS が 0～2 の患者とした．

（4） 投与方法

本剤 1.5 mg/m^2 を 3 週間ごとに 24 時間かけて点滴静注した．悪心嘔吐予防として，1 日目の本剤の投与前にデキサメタゾン 20 mg の静脈内投与及び投与前日にステロイド剤及び 5-HT$_3$ 阻害剤の経口又は静脈内投与を推奨した．また，治験責任医師の判断でロラゼパム，プロクロルペラジン又はジフェンヒドラミンなどの他の制吐剤も使用可能とした．

患者は，許容できない毒性又は PD が認められない場合，根治手術前に最小 3 サイクル，最大 6 サイクル本剤を投与した．治験依頼者及び治験責任医師が患者にとって最善であると判断した場合，例外的に根治手術前の本剤の投与サイクルを追加可能とした．

（5） 有効性の評価項目及び評価方法

主要評価項目は，腫瘍の手術標本を用いた中央病理組織診断による pCR 率とした．本剤の急性の副作用が適切に回復した場合，本剤の最終サイクルから手術までの期間は 3 週間（2 週間の許容範囲あり）とした．試験期間中でも治験責任医師の判断で早期に腫瘍の手術を実施可能とした．いずれの場合でも，患者にとって最善の時期に手術を行うこととした．

副次評価項目は，RECIST に基づく奏効率，並びに RECIST に基づく腫瘍縮小効果と放射線画像による腫瘍密度及び病理組織学的変化との探索的な比較であった．病変の評価は，奏効（CR 又は PR）が認められた場合，その 4 週間以上後に再評価し確認した．抗腫瘍効果は，RECIST ver. 1.0 に従い判定した．

（6） 解析方法

解析実施時期及び解析対象集団

第 1 段階として 9 名で本剤の有効性を検討し，pCR が認められなかった場合は本試験を終了（患者登録を中止）することとした．この解析のデータカットオフ日は，9 人目の評価可能例が本剤の術前補助療法の終了後に手術/生検を受けた時点とした．第 2 段階まで進んだ場合は，計 22 名の評価可能例を解析することとした．

主要評価項目の評価可能例は，中央病理組織診断により FISH 検査陽性の MRCL と診断され，本剤を少なくとも 1 回投与され，手術標本（又は手術不能な患者では新たな生検検体）を用いて病理学的治療効果の中央評価を受けた患者とした．

副次評価項目の RECIST による治療効果は，本剤を少なくとも 1 サイクル投与され，ベースライン後の病変評価を少なくとも 1 回受けた患者を対象とした．

主要評価項目の解析

pCR は，分子学的及び細胞遺伝学的に腫瘍細胞が完全消失することとした．

中央病理組織診断による pCR 率の評価は，二項分布の正確な推定量及び 95%CI を算出した．

副次評価項目の解析

奏効率は，二項分布の正確な推定量及び 95%CI を算出した．

RECIST に基づく腫瘍縮小効果と放射線画像による腫瘍密度及び病理組織学的検査結果の変化との比較は，標準化された解析方法がないため，得られた所見の記述のみを行うこととした．

目標症例数と設定根拠

早期中止確率を 0.630 と仮定し，対立仮説 p≧0.300 に対して帰無仮説 p≦0.050 を検定するために，Simon の 2 段階デザイン（最小化規準）を採用した．本剤が実際には有効でなかった場合，有効であると結論する確率は 0.02 であった（目標 α＝0.05）．本剤が実際に有効であった場合，有効でないと結論する確率は 0.091 であった（目標 β＝0.1）．第 1 段階として 9 名で本剤の有効性を検討し，pCR が認められなかった場合は本試験を終了（患者登録を中止）することとした．この解析のカットオフ日は，9 人目の評価可能例が本剤の術前補助療法の終了後に手術/生検を受けた時点とした．本試験の第 2 段階では，計 22 名の評価可能例を評価することとした．pCR を示した患者数の合計が 3 名以下の場合，本試験の条件下で追加の試験は行わないこととした．

評価可能例を 22 名とした場合，表 2.7.3.1.7-1 で示す pCR 率及び 95%CI が得られる．

表 2.7.3.1.7-1　評価可能例 22 名の pCR 率及び 95%CI（ET-B-028-06 試験）

Patients with pCR	Lower 95% CI	pCR rate	Upper 95% CI
2	1%	9%	29%
3	3%	14%	35%
4	5%	18%	40%
5	8%	23%	45%
6	11%	27%	50%
7	14%	32%	55%
8	17%	36%	59%
9	21%	41%	64%
10	24%	45%	68%
11	28%	50%	72%

Sample size = 22 evaluable patients.

第 5.3.5.2.8 項 ET-B-028-06 CSR Table 7

（7） 試験デザインの考察

Simon の二段階デザイン（最小化規準）を選択した根拠

本試験は術前補助療法における本剤の治療効果が不確かであったことを根拠として，試験の途中で試験の継続又は中止を判断できる Simon の二段階デザイン（最小化規準）[24] を採用した．

主要評価項目について

pCR 率は，術前補助療法における新規薬剤の臨床試験で汎用されている評価項目であることから設定した．

対象とした組織型の診断について

本試験への登録に際しては，各治験実施医療機関において FISH 検査は必須としなかった．

中央病理組織診断では t(12;16)(q13;p11)及び t(12;22)(q13;q12)の染色体転座は，パラフィン包埋組織を用いて FISH 法により判定した．FUS-CHOP 融合蛋白変異体の分析は，新鮮凍結又は RNAlater®保存組織から抽出した RNA のポリメラーゼ連鎖反応増幅及び塩基配列決定により検討した．なお，本試験の有効性の解析は，中央病理組織診断で FISH 検査陽性の MRCL であることが確認された患者を対象とした．

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 10045030 試験

登録例は 76 名であった．中央病理組織診断により染色体転座が報告されている組織型の STS と診断されなかったため ET-743 投与群で 2 名，BSC 群で 1 名が FAS 対象外となり，FAS は 73 名（ET-743 投与群 37 名，BSC 群 36 名）であった．中央病理組織診断の結果から転座陽性例は 63 名（ET-743 投与群 31 名，BSC 群 32 名），PPS は 71 名（ET-743 投与群 37 名，BSC 群 34 名）であった．

中央病理組織診断では，ET-743 投与群で肉腫様癌，悪性末梢神経鞘腫瘍と診断された患者がそれぞれ 1 名，BSC 群で悪性末梢神経鞘腫瘍と診断された患者が 1 名であった．これらの患者は治験実施医療機関では滑膜肉腫と診断されていた．これら 3 名以外に中央病理組織診断で染色体転座が陰性又は判定不能と確認された患者は，ET-743 投与群で 6 名，BSC 群で 4 名であった．

ET-743 投与群では登録例のすべてが治験薬を投与されたため治験薬投与例は 39 名，BSC 群では登録例と同一としたため 37 名であった．

なお，治験実施医療機関と中央病理組織診断の組織型診断の一致率については第 2.7.3.3.1.2.5 項で考察した．

データカットオフ時点で治験継続中の患者は ET-743 投与群で 10 名（27.0%），BSC 群で 1 名（2.8%）であった．主な終了又は中止理由は「臨床的に明らかな病勢の進行又は併発疾患により，治験を遂行できない又は投与の継続が被験者の不利益になると判断したため」であり，ET-743 投与群で 22 名，BSC 群で 35 名であった．

年齢の中央値は ET-743 投与群で 39.0 歳（範囲 21～77 歳），BSC 群で 39.0 歳（範囲 25～72 歳），65 歳以上の患者数は ET-743 投与群で 5 名（13.5%），BSC 群で 1 名（2.8%）であった．初回診断時の年齢の中央値は，ET-743 投与群で 35.0 歳（範囲 17～77 歳），BSC 群で 37.0 歳（範囲 20～65 歳）であった．

PS 1 の患者は ET-743 投与群で 15 名（40.5%），BSC 群で 11 名（30.6%）であった．両群で問題となる偏りはなかった．

治験実施医療機関において診断された組織型は MRCL が ET-743 投与群で 14 名（37.8%），BSC 群で 10 名（27.8%），滑膜肉腫が ET-743 投与群で 7 名（18.9%），BSC 群で 11 名（30.6%）の順に多く，組織学的悪性度は多くの患者で高悪性度であり，ET-743 投与群で 23 名（62.2%），BSC 群で 24 名（66.7%）であった．染色体転座解析で陽性と判定された患者は ET-743 投与群で 31 名（83.8%），BSC 群で 32 名（88.9%）であった．

手術歴は ET-743 投与群で 35 名（94.6%），BSC 群で 31 名（86.1%）の患者が有していた．化学療法の前治療歴はすべての患者が有しており，アントラサイクリン系薬剤を含んだ前治療歴は ET-743 投与群で 33 名（89.2%），BSC 群で 35 名（97.2%）であった．術前化学療法を実施した患者は ET-743 投与群で 10 名（27.0%），BSC 群で 10 名（27.8%），術後化学療法を実施した患者は ET-743 投与群で 13 名（35.1%），BSC 群で 7 名（19.4%），進行・再発病変に対する全身化学療法を実施した患者は ET-743 投与群で 29 名（78.4%），BSC 群で 32 名（88.9%）であった．進行・再発病変に対する全身化学療法の前治療レジメン数の中央値は ET-743 投与群で 1.0 レジメン（範囲 0～3 レジメン），BSC 群で 2.0 レジメン（範囲 0～4 レジメン）であった．直近の前治療の増悪確認日から登録日までの期間が 3 ヶ月未満の患者は ET-743 投与群で 19 名（51.4%），BSC 群で 24 名（66.7%）であった．

ET-743 投与群の総投与回数及び総投与量の中央値は，それぞれ 3.0 回（範囲 1～19 回）及び 6.0900 mg（範囲 1.240～49.830 mg）であった．サイクル 1 の投与開始日を起点とした ET-743 投与群の治療期間の中央値は 88.0 日（範囲 2～473 日），BSC 群の登録日を起点とした観察期間の中央値は 26.5 日（範囲 3～88 日）であった．

Relative Dose Intensity の中央値は 82.78%であり，13 名（35.1%）が 90%以上であったが，本剤の減量及び投与延期が影響し，15 名（40.5%）が 80%未満であった．

有効性の主な結果を表 2.7.3.2.1-1 に示した．

主解析である独立画像評価機関による PFS の中央値は ET-743 投与群で 5.6 ヶ月（90%CI：4.2 ヶ月～7.5 ヶ月），BSC 群で 0.9 ヶ月（90%CI：0.9 ヶ月～1.0 ヶ月），有意確率は $p < 0.0001$ であった．Cox 比例ハザードモデルによる BSC 群に対する ET-743 投与群のハザード比は 0.07（90%CI：0.03～0.14）であり，ET-743 投与群では BSC 群に対して増悪又は死亡のリスクが有意に減少した．

主解析の感度分析として，転座陽性例及び PPS を対象とした解析，割付調整因子を考慮しないログランク検定による解析，画像検査日を読み替えた解析及び治験責任医師判定による PFS の解析を実施した．画像検査日を読み替えた解析は，本試験が非盲検試験であることから原疾患に起因する症状の発現による規定外の検査により，画像検査の時期にバイアスが発生することが想定されたため，規定の実施時期の登録後から 4 週後±3 日（許容範囲）より更に前に実施した画像検査日を 4 週と読み替えて評価した．

また，独立画像評価機関及び治験責任医師の画像評価による PFS のイベント数は，それぞれ ET-743 投与群で 21 名及び 25 名，BSC 群で 31 名及び 33 名であり，判定結果に大きな差は認めなかった．これらの感度分析の結果は，主解析結果と同様の傾向を認めた．

RECIST による独立画像評価機関判定の奏効率及び病態制御率は ET-743 投与群で BSC 群と比較し高い結果であった．

Choi 規準による評価は，ベースラインから標的病変を MRI で評価している症例及び造影濃度が低い病変が含まれていたことから評価可能例数は RECIST 評価と比べ少なかったが，独立画像

評価機関判定の PFS は主解析結果と同様の傾向を認め，奏効率及び病態制御率は ET-743 投与群で BSC 群と比較し高い結果であった．

3 ヶ月及び 6 ヶ月無増悪生存率は，それぞれ 40%及び 20%以上であった．

OS は，ET-743 投与群が BSC 群に対して死亡のリスクを有意に減少させることが示された．

これらの結果から，現在使用可能な標準治療後の治療選択肢のない染色体転座が報告されている組織型の STS 患者に対して本剤は有用な治療法であると考えた．

表 2.7.3.2.1-1　有効性の主な結果（10045030 試験）

	ET-743 投与群	BSC 群	ハザード比	p 値
PFS：独立画像評価機関，RECIST				
N（FAS） Median（M）［90%CI］	37 5.6［4.2-7.5］	36 0.9［0.9-1.0］	0.07［0.03-0.14］	<0.0001[a]
N（転座陽性例） Median（M）［90%CI］	31 4.6［4.1-7.3］	32 0.9［0.9-1.0］	0.07［0.03-0.15］	<0.0001[a]
N（PPS） Median（M）［90%CI］	37 5.6［4.2-7.5］	34 0.9［0.9-1.0］	0.07［0.03-0.14］	<0.0001[a]
PFS：独立画像評価機関，Choi 規準				
N（FAS） Median（M）［95%CI］	37 4.2［0.9-9.4］	36 0.9［0.5-1.0］	0.23［0.09-0.57］	0.0004[b]
PFS：独立画像評価機関，RECIST，検査日読み替え				
N（FAS） Median（M）［90%CI］	37 5.7［4.2-7.5］	36 1.0［1.0-1.0］	0.08［0.04-0.17］	<0.0001[a]
PFS：治験責任医師，RECIST				
N（FAS） Median（M）［90%CI］	37 4.2［1.9-5.7］	36 0.9［0.5-1.0］	0.13[0.07,0.24]	<0.0001[a]
OS				
N（FAS） Median（M）［95%CI］	37 nr［12.8-nr］	36 8.0［7.0-nr］	0.42［0.18-0.98］	0.038[b]
奏効率：独立画像評価機関，RECIST				
N（FAS） CR+PR　N（%）［95%CI］	37 3（8.1）[1.7-21.9]	36 0（0.0）[0.0-9.7]	-	0.240[c]
病態制御率：独立画像評価機関，RECIST				
N（FAS） CR+PR+SD　N（%）［95%CI］	37 24（64.9）[47.5-79.8]	36 0（0.0）[0.0-9.7]	-	<0.0001[c]

nr：未到達
a：Stratified logrank test
b：Logrank test
c：Fisher's exact test
第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 図 11.4.1.1.1-1，図 11.4.1.2.1-1，図 11.4.1.2.1-2，図 11.4.1.2.1-4，図 11.4.1.2.1-5，図 11.4.1.2.2-1，図 11.4.1.3.2-1，表 11.4.1.3.1.1-1 抜粋

2.7.3.2.2　10045040 試験

登録例は 2014 年 2 月 8 日のデータカットオフ時点で 31 名であった．1 名が治験薬を投与されず，別の 1 名は中央病理組織診断により染色体転座が報告されている組織型の STS と診断されなかったため，FAS は 29 名であった．中央病理組織診断の結果から転座陽性例は 25 名であった．

10045030 試験の中央病理組織診断で染色体転座が報告されている組織型の STS と診断されなかった患者は，悪性末梢神経鞘腫瘍と診断された 1 名であった．この患者は治験実施医療機関では滑膜肉腫と診断されていた．また中央病理組織診断で染色体転座が陰性又は判定不能と確認された患者は 4 名であった．これらの患者の組織型は MRCL（1 名），滑膜肉腫（1 名），間葉型軟骨肉腫（2 名）であった．

登録例 31 名のうち 1 名が登録後投与前に原疾患の進行により死亡したため治験薬投与例は 30 名であった.

データカットオフ時点で治験継続中の患者は 8 名（27.6%）であった．主な終了又は中止理由は「臨床的に明らかな病勢の進行又は併発疾患により，治験を遂行できない又は投与の継続が被験者の不利益になると判断したため」であり 17 名であった.

年齢の中央値は 38.0 歳（範囲 25～60 歳）であり，すべての患者が 65 歳未満であった．初回診断時の年齢の中央値は，36.0 歳（範囲 20～55 歳）であった.

PS 1 の患者は 13 名（44.8%），既往歴を有する患者は 3 名（10.3%），合併症を有する患者は 19 名（65.5%）であった.

治験実施医療機関において診断された組織型は滑膜肉腫が 10 名（34.5%），MRCL が 8 名（27.6%）の順に多く，組織学的悪性度は多くの患者で高悪性度であり 18 名（62.1%）であった．登録時に染色体転座が陽性と確認されていた患者は 25 名（86.2%）であった.

手術歴は 25 名（86.2%）の患者が有していた．化学療法の前治療歴はすべての患者が有しており，すべての患者がアントラサイクリン系薬剤を含んだ前治療歴を有していた.

術前化学療法を実施した患者は 9 名（31.0%），術後化学療法を実施した患者は 6 名（20.7%），進行・再発病変に対する全身化学療法を実施した患者は 25 名（86.2%）であった.

進行・再発病変に対する全身化学療法の前治療レジメン数の中央値は 2.0 レジメン（範囲 0～4 レジメン）であった．直近の前治療の増悪確認日から登録日までの期間が 3 ヶ月未満の患者は 16 名（55.2%）であった.

本剤の総投与回数及び総投与量の中央値は，それぞれ 4.0 回（範囲 1～14 回）及び 7.1000 mg（範囲 1.630～24.990 mg）であった．サイクル 1 の投与開始日を起点とした治療期間の中央値は 86.0 日（範囲 2～429 日）であった.

Relative Dose Intensity の中央値は 80.41%であり，11 名（37.9%）が 90%以上であったが，本剤の減量及び投与延期が影響し，14 名（48.3%）が 80%未満であった.

有効性の主な結果を表 2.7.3.2.2-1 に示した.

FAS を対象とした PFS の中央値は 7.3 ヶ月であった．独立画像評価機関及び治験責任医師による判定結果は PFS のイベント数がそれぞれ 15 名及び 17 名であり，大きな差を認めなかった.

なお画像検査の間隔が異なるものの，RECIST による独立画像評価機関の判定結果を用いた奏効率，病態制御率，PFS の結果は，10045030 試験の ET-743 投与群と同様の傾向を認めた.

最良総合効果が PR の患者は 4 名であり，組織型別には MRCL が 3 名及び滑膜肉腫が 1 名であった.

Choi 規準での奏効率は評価困難と判断したが，その理由はベースラインから標的病変を MRI で評価している症例又は CT の造影濃度が低く評価不能な患者が多く，結果的に評価不能（NE）と評価された例数が 50%を超えたためであった.

本試験の OS の中央値は 10.3 ヶ月と 10045030 試験の ET-743 投与群より短い傾向であった．ただし，データカットオフ時点では 18 名が生存していること及び観察期間が短く十分な転帰を確認できていない患者が多いことから，本剤の OS への寄与は引き続き検討する必要がある.

これらの結果から，現在使用可能な標準治療後の治療選択肢のない染色体転座が報告されている組織型の STS 患者に対して本剤は有用な治療法であると考えた.

表 2.7.3.2.2-1　有効性の主な結果（10045040 試験）

	N=29
PFS：独立画像評価機関，RECIST Median（M）［95%CI］	7.3 ［2.9-9.1］
PFS：独立画像評価機関，Choi規準 Median（M）［95%CI］	nr ［2.5-nr］
PFS：治験責任医師，RECIST Median（M）［95%CI］	5.3 ［2.9-7.5］
OS Median（M）［95%CI］	10.3 ［6.6-nr］
奏効率：独立画像評価機関，RECIST N （%）［95%CI］	4 （13.8） ［3.9-31.7］
病態制御率：独立画像評価機関，RECIST N （%）［95%CI］	20 （69.0） ［49.2-84.7］

Analysis Set: FAS
nr：未到達
第 5.3.5.2.1 項 10045040 CSR 表 11.4.1.1.1-1，図 11.4.1.2.1-1，図 11.4.1.2.1-2，図 11.4.1.2.2-1，図 11.4.1.3-1 抜粋

2.7.3.2.3　10045020 試験

本試験は第 I 相試験であり，有効性に関する結果は奏効率及び Clinical benefit rate であることから，本項にのみ記載した．

登録例数は Level 1（0.9 mg/m^2），Level 2（1.2 mg/m^2），Level 3（1.5 mg/m^2）でそれぞれ 3 名，9 名，3 名であり計 15 名であった．15 名すべての患者が FAS であり，また DLT 評価対象例であった．

中止理由は，「臨床的に明らかな病勢の進行又は併発疾患により，治験を遂行できない又は投与の継続が被験者の不利益になると治験責任（分担）医師が判断したため」が 10 名と最も多かった．

組織型は平滑筋肉腫（5 名，33.3%），滑膜肉腫（3 名，20.0%），脱分化型脂肪肉腫（2 名，13.3%）の順に多く，組織学的悪性度は多くの患者（10 名，66.7%）で高悪性度であった．遺伝子診断を実施した患者（5 名，33.3%）に，融合変異遺伝子 EWS-CHOP1（1 名），EWS 変異（1 名），SYT-SSX1（2 名）又は SYT-SSX2（1 名）が検出されたが，染色体転座が確認されていた患者はいなかった（なし：1 名，不明：4 名）．これらの組織型のうち，染色体転座が報告されている組織型の STS は，滑膜肉腫（3 名），粘液型脂肪肉腫，骨外性ユーイング肉腫，胞巣状軟部肉腫（各 1 名）であった．

原発巣の部位は，後腹膜（4 名，26.7%），子宮（3 名，20.0%），腹部/骨盤その他，下肢（各 2 名，13.3%）の順に多く，登録時の病巣の部位（1 名に複数の場合あり）は，その他（5 名，33.3%）以外に，肺，軟部組織（各 4 名，26.7%），肝臓（2 名，13.3%），リンパ節（1 名，6.7%）であった．

ほとんどの患者（14 名，93.3%）は手術歴を有しており，手術回数の中央値（範囲）は 3.0 回（0～9 回）であった．術前・術後化学療法，維持療法を含む前治療レジメン数の中央値（範囲）は 3.0 レジメン（1～12 レジメン）であり，進行性病変に対する前治療レジメン数の中央値（範囲）は 2.0 レジメン（1～10 レジメン）であった．

直近の前治療の増悪確認日から登録日までの期間が，3 週間以上の患者は 9 名（60.0%），3 週間未満の患者は 2 名（13.3%）であった．

総投与回数及び総投与量の中央値は，それぞれ 5.0 回（範囲 1～19 回）及び 9.0950 mg（範囲 1.399～36.214 mg）であった．サイクル 1 の投与開始日を起点とした治療期間の中央値は 130.0 日（範囲 21～673 日）であった．Level 3 は他の Level と比べ，投与回数及び投与量が少なく，かつ治療期間が短かった．

Relative Dose Intensity は Level 1 の 3 名中 3 名，Level 3 の 3 名中 2 名が 90%以上であったが，国内 RD となった Level 2 では治験薬の投与延期が影響し，9 名中 8 名が 80%未満であった．

本試験ではサイクル 1 で Level 3 の 3 名のうち 2 名に，グレード 3 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加，グレード 3 の食欲減退，グレード 4 の血小板数減少の DLT が発現した．これらのうち，血小板数減少は重篤な有害事象として報告された．Level 2 及び Level 1 では DLT の発現はなかった．有害事象及び薬物動態の結果から，本剤の最大耐量（MTD）は Level 3 の 1.5 mg/m^2，国内 RD は Level 2 の 1.2 mg/m^2 と決定した．

有効性の主な結果を表 2.7.3.2.3-1 に示した．

FAS 15 名の奏効率は 20.0%，病態制御率（CR，PR，SD 又は Non-CR/non-PD の患者の割合）は 86.7%, Clinical Benefit Rate（CR, PR, SD 又は Non-CR/Non-PD と判定され SD 又は Non-CR/Non-PD が 24 週以上継続する患者の割合）は 40.0%であった．Level 1，Level 2，Level 3 の奏効率はそれぞれ 0%，33.3%，0%，病態制御率はそれぞれ 66.7%，100.0%，66.7%，Clinical Benefit Rate はそれぞれ 33.3%，55.6%，0.0%であった．PR と判定された Level 2 の 3 名の組織型は，粘液型脂肪肉腫，滑膜肉腫及び骨外性ユーイング肉腫であった．

例数が限られているものの本試験で病態制御率は 15 名で 86.7%，Level 2 の 9 名で 100.0%であったことから，前治療歴のある日本人の STS 患者に対する本剤の有効性が示された．

表 2.7.3.2.3-1　有効性の主な結果（10045020 試験）

	Level 1 (N= 3)	Level 2 (N= 9)	Level 3 (N= 3)	Total (N= 15)
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
CR	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PR	0 (0.0)	3 (33.3)	0 (0.0)	3 (20.0)
SD	2 (66.7)	4 (44.4)	1 (33.3)	7 (46.7)
non-CR/non-PD	0 (0.0)	2 (22.2)	1 (33.3)	3 (20.0)
PD	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (33.3)	2 (13.3)
NE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Response Rate (CR+PR)	0 (0.0)	3 (33.3)	0 (0.0)	3 (20.0)
95%CI (%)	[0.0, 70.8]	[7.5, 70.1]	[0.0, 70.8]	[4.3, 48.1]
Disease Control Rate (CR+PR+SD+Non-CR/non-PD)	2 (66.7)	9 (100.0)	2 (66.7)	13 (86.7)
95%CI (%)	[9.4, 99.2]	[66.4,100.0]	[9.4, 99.2]	[59.5, 98.3]
CR	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
PR	0 (0.0)	3 (33.3)	0 (0.0)	3 (20.0)
SD*	1 (33.3)	2 (22.2)	0 (0.0)	3 (20.0)
non-CR/non-PD*	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Clinical Benefit Rate†	1 (33.3)	5 (55.6)	0 (0.0)	6 (40.0)
95%CI(%)	[0.8, 90.6]	[21.2, 86.3]	[0.0, 70.8]	[16.3, 67.7]

Analysis Set: FAS

*: Greater than or equal to 24 weeks

†: CR + PR + SD or Non-CR/non-PD greater than or equal to 24 weeks

第 5.3.3.2.1 項 10045020 CSR（治験終了時） 表 11.4.1.1-1 及び表 11.4.1.2-1 改変

2.7.3.2.4　　レトロスペクティブ統合解析

本解析の対象は海外で実施した第 II 相試験（8 試験）で本剤を単剤で投与した 771 名の STS 患者のうち，組織学的診断にて染色体転座が報告されている組織型の STS 患者 81 名とした．

解析対象とした患者の性別は男性が 42 名（52%），女性が 39 名（48%）であり，年齢の中央値は 43 歳（範囲 17～76 歳）であった．前治療歴のある患者は 1 名を除く 80 名（99%）であり，ほとんどの患者に前治療歴があった．なお，本剤を 2 次治療で投与した患者は 30 名（37%），3 次治療以降で投与した患者は 50 名（62%）であった．

組織型の内訳は，滑膜肉腫が 45 名（56%），MRCL が 27 名（33%），胞巣状軟部肉腫が 4 名（5%），子宮内膜間質肉腫が 3 名（4%），明細胞肉腫が 2 名（3%）であった．

PS 1 の患者は 32 名（40%）であった．手術及び放射線療法の治療歴を有する患者は 79 名（98%）及び 57 名（70%）と多くの患者に施行されていた．

本剤の投与レジメンは 3 種類であった．レジメンごとの患者内訳は，本剤 1.5 mg/m^2 を 3 週間ごとに 24 時間の点滴静注する方法が 43 名，本剤 1.65，1.5 又は 1.3 mg/m^2 を 3 週間ごとに 3 時間かけて投与する方法が 24 名，本剤 0.58 mg/m^2 を 3 時間かけて投与し，それを 3 週間繰り返し 1 週間休薬する方法が 14 名であった．

投与サイクルの中央値は 4 サイクル，Dose Intensity は 0.40 mg/m^2/week であった．

治療期間の中央値は 14 週間であり，治療中止となった患者内訳は，病勢進行が 53 名（65%），有害事象によるものが 7 名（9%），その他が 21 名（26%）であった．

有効性の主な結果を表 2.7.3.2.4-1 に示した．

8 名に PR が認められ，奏効率は 10%であった．SD が 40 名，PD が 30 名，NE が 3 名であった．PFS の中央値は 4.1 ヶ月であった．患者数の多かった滑膜肉腫（45 名）及び MRCL（27 名）の PFS の中央値は，それぞれ 3.0 ヶ月及び 9.0 ヶ月であった．

OS の中央値は 17.4 ヶ月であった．

以上より，染色体転座が報告されている組織型の STS 患者に対し，本剤は有効な治療法であると考えられた．

表 2.7.3.2.4-1　有効性の主な結果（レトロスペクティブ統合解析）

PFS：WHO 規準又は RECIST	Median（M）［95%CI］
染色体転座が報告されている組織型の STS（N=81）	4.1［2.8 - 6.1］
滑膜肉腫（N=45）	3.0［1.6 - 4.1］
MRCL（N=27）	9.0［5.6 - 11.9］
OS	Median（M）［95%CI］
染色体転座が報告されている組織型の STS（N=81）	17.4［11.1 - 23.2］
滑膜肉腫（N=45）	13.9［7.2 - 19.4］
MRCL（N=27）	18.3［10.5 - 33.6］
奏効率：WHO 規準又は RECIST	N（%）
染色体転座が報告されている組織型の STS（N=81）	8（10）
滑膜肉腫（N=45）	3（7）
MRCL（N=27）	4（15）

第 5.4.7 項 参考文献 Le Cesne A, et al. 3.3 Efficacy から数値化

2.7.3.2.5 ET743-STS-201 試験

OS を除く本項で示す結果のデータカットオフ日は 2006 年 5 月 31 日であり（独立画像評価機関に基づき TTP 事象が 217 件となることが予想された日），OS のデータカットオフ日は 2008 年 4 月 23 日であった．

2006 年 5 月 31 日のデータカットオフ時点で，qwk 3-h 群又は q3wk 24-h 群へのランダム割付のための適格性スクリーニングを受けたのは 291 名であった．そのうち 21 名はランダム化されず，1 名は 2 度のランダム化の後に qwk 3-h 群に割り付けられた．すなわち，ランダム化された患者集団は 270 名（qwk 3-h 群：134 名，q3wk 24-h 群：136 名）であった．ランダム化後，10 名（qwk 3-h 群：4 名，q3wk 24-h 群：6 名）に本剤が投与されなかった．本剤が投与されなかった最も多い理由はスクリーニング不適格であった．

カットオフ時点で試験を中止した患者は qwk 3-h 群で 130 名，q3wk 24-h 群で 122 名であった．主な中止理由は病勢の進行であり，qwk 3-h 群で 93 名（71.5%），q3wk 24-h 群で 88 名（67.7%）であった．

試験対象集団の患者背景は qwk 3-h 群と q3wk 24-h 群の 2 群間で同様であった．ランダム化された患者集団の年齢の中央値は 53 歳（範囲：20～80 歳）で，63.0%が女性であった．ECOG PS は 0 及び 1 がほぼ同じ割合であった．

治験実施施設の病理報告書（治験責任医師の評価）によりランダム化されたすべての患者が L-Sarcoma と確定診断された．内訳は，平滑筋肉腫が 177 名（65.6%），脂肪肉腫が 93 名（34.4%）であった．

なお，治験実施医療機関と中央病理組織診断の組織型診断の一致率については第 2.7.3.3.1.2.5 項で考察した．TTP 最終解析のカットオフ日（2006 年 5 月 31 日）時点で，ランダム化された 270 名中 236 名（87.4%）が中央病理組織診断により病理評価された（34 名は病理標本が入手できなかった）．中央病理組織診断により 213 名（78.9%）が L-sarcoma と確定診断された．内訳は，平滑筋肉腫が 270 名中 138 名（51.1%），脂肪肉腫が 75 名（27.8%）であった．脂肪肉腫と確定診断された患者数は，q3wk 24-h 群（22.1%）より qwk 3-h 群（33.6%）の方が多かった．

最も多くみられた原発部位は後腹膜（270 名のうち 23.0%），子宮（22.2%），及び下肢（21.1%）であった．大部分の患者（93.0%）が転移性病変を有していた．

患者ごとの病変部位数の中央値はいずれの群も 2 ヶ所（範囲 1～7；qwk 3-h 群，1～6；q3wk 24-h 群）であった．86 名（31.9%）で 2 ヶ所を超える病変部位を認めた．最も多く報告された病変部位は肺（41.7%），肝（15.7%），腹部（11.3%），骨盤（9.6%）及び胸郭（6.9%）であった．

大部分の患者（qwk 3-h 群：65.7%，q3wk 24-h 群：68.1%）は，巨大病変（直径 50 mm 以上の病変と定義）を有していた．両群間に有意な差は認められず，病変転移部位及び巨大病変に関して，両群は同様であった．

大部分の患者（96.7%）には手術歴（手術回数の中央値は各群で 3 回）があり，患者の約半数が放射線治療を受けていた．治験実施計画書で規定したとおり，すべての患者が全身抗癌療法の前治療を受けていた．全身療法の前治療回数の中央値は各群で 2 回，薬剤数の中央値は各群で 3 剤であった．大部分の患者（99.3%）はアントラサイクリン系薬剤及び IFM の治療歴があった．最後の化学療法による前治療からランダム化までの期間の中央値は 3.2 ヶ月，化学療法による前治療で PD が記録された時点からランダム化までの期間の中央値は 1.3 ヶ月であった．大多数の患者（ランダム化された患者 270 名中 227 名，84.1%）では，ランダム化前 6 ヶ月以内に PD が認め

られていた．更に，患者の 2/3 以上（69.6%）で，ランダム化前 3 ヶ月以内に PD が認められていた．いずれの期間でも，2 群間で有意な差は認められなかった．

治験薬が投与された 260 名において本剤投与サイクル数の合計は 1473 サイクルであり, qwk 3-h 群では 523 サイクル，q3wk 24-h 群では 950 サイクルであった．患者ごとの投与サイクル数の中央値は，qwk 3-h 群では 2 サイクル（範囲：1～21 サイクル），q3wk 24-h 群では 5 サイクル（範囲：1～37 サイクル）であった．47 名の患者が 10 サイクル以上投与を継続した．内訳は，qwk 3-h 群が 8 名（6.2%），q3wk 24-h 群が 39 名（30.0%）であった．

治療期間の中央値は 13.1 週間（範囲：2.0～140.9 週間）であり，qwk 3-h 群では 11.5 週間（範囲：2.0～89.4 週間），q3wk 24-h 群では 15.4 週間（範囲：3.0～140.9 週間）であった．治療期間の最大値は，qwk 3-h 群で 89.4 週間（20.6 ヶ月），q3wk 24-h 群で 140.9 週間（32.4 ヶ月）であった．

Dose Intensity の中央値は両群で 0.4 mg/m^2/week, Relative Dose Intensity の中央値は qwk 3-h 群で 85.9%（範囲：30.5%～133.3%），q3wk 24-h 群で 81.4%（範囲：49.1%～120.0%）であった．

有効性の主な結果を表 2.7.3.2.5-1 に示した．

ランダム化された患者 270 名の有効性の結果は以下のとおりであった．

両群間で増悪の追跡調査期間の中央値に有意差はなく，それぞれ 10.8 ヶ月（95%CI：6.0 ヶ月～11.6 ヶ月）及び 14.7 ヶ月（95%CI：10.9 ヶ月～22.5 ヶ月）であった（p=0.0549）．独立画像評価機関により 206 件の PD が確定し，これに基づいて TTP の最終解析を実施した．その結果，TTP の中央値は，qwk 3-h 群で 2.3 ヶ月（95%CI：2.0 ヶ月～3.5 ヶ月），q3wk 24-h 群で 3.7 ヶ月（95%CI：2.1 ヶ月～5.4 ヶ月），有意確率は p=0.0302 であり，qwk 3-h 群と比べ q3wk 24-h 群で進行のリスクは 26.6%低下し，統計学的に有意であった（ハザード比 0.734）．

PFS の中央値は，qwk 3-h 群で 2.3 ヶ月（95%CI：2.0 ヶ月～3.4 ヶ月），q3wk 24-h 群で 3.3 ヶ月（95%CI：2.1 ヶ月～4.6 ヶ月），有意確率は p=0.0418 であり，q3wk 24-h 群で PFS のリスクはハザード比で 24.5%低下した（ハザード比 0.755）．

2008 年 4 月 23 日のデータカットオフ時点で死亡した患者は 235 名であり，最終 OS 解析では患者の 13.0%が打ち切りとされた．追跡調査期間の中央値は，qwk 3-h 群で 41.4 ヶ月（95%CI：35.5 ヶ月～48.9 ヶ月），q3wk 24-h 群で 41.3 ヶ月（95%CI：37.0 ヶ月～54.6 ヶ月）であった．OS の中央値は，qwk 3-h 群で 11.8 ヶ月（95%CI：9.9 ヶ月～14.9 ヶ月），q3wk 24-h 群で 13.9 ヶ月（95%CI：12.5 ヶ月～18.6 ヶ月），有意確率は p=0.1920 であり，qwk 3-h 群と比べ q3wk 24-h 群で死亡のリスクは 15.7%低下した（ハザード比 0.843）．12 ヶ月時点での生存率は，qwk 3-h 群で 50.0%，q3wk 24-h 群で 60.3%であった．

独立画像評価機関による奏効率は qwk 3-h 群で 1.5%（95%CI：0.2%～5.3%），q3wk 24-h 群で 5.1%（95%CI：2.1%～10.3%），有意確率は p=0.1724 であった．

試験開始時の主要評価項目であった Clinical benefit rate（CR，PR 及び 24 週以上の SD の患者の割合）は，q3wk 24-h 群で 38.9%（95%CI：29.9%～48.6%），qwk 3-h 群で 24.3%（95%CI：16.7%～33.4%）であり，q3wk 24-h 群の方が有意に高かった（p=0.0218）．

表 2.7.3.2.5-1　有効性の主な結果（ET743-STS-201 試験）

	qwk 3-h 群	q3wk 24-h 群	HR	P value
TTP ：独立画像評価機関				
N（ランダム化例） Median（M）［95%CI］	134 2.3［2.0-3.5］	136 3.7［2.1-5.4］	0.734	0.0302[a]
N（L-Sarcoma 例） Median（M）［95%CI］	111 2.3［1.9-3.5］	102 3.9［2.3-6.2］	0.647	0.0076[a]
N（治験薬投与例） Median（M）［95%CI］	130 2.3［2.0-3.5］	130 3.9［2.3-5.8］	0.717	0.0208[a]
TTP ：治験責任医師				
N（ランダム化例） Median（M）［95%CI］	134 2.5［2.1-3.5］	136 4.2［2.6-6.5］	0.668	0.0042[a]
PFS ：独立画像評価機関				
N（ランダム化例）	134	136		
Median（M）［95%CI］	2.3［2.0-3.4］	3.3［2.1-4.6］	0.755	0.0418[a]
OS				
N（ランダム化例） Median（M）［95%CI］	134 11.8［9.9-14.9］	136 13.9［12.5-18.6］	0.843	0.1920[a]
奏効率：独立画像評価機関				
N（ランダム化例） CR+PR　N（%）	134 2（1.5）	136 7（5.1）	-	0.1724[b]
N（評価可能例）	123	125		
CR+PR　N（%）	2（1.6）	7（5.6）	-	0.1718[b]

a：Logrank test
b：Fisher's exact test
第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR (Final TTP Analysis) Table 25, Table 26, Table 27, Table 28, Table 35, Table 41, CSR (Final OS Analysis) Table 3 抜粋

本試験の主要評価項目である TTP の最終解析では, q3wk 24-h 投与群の増悪のリスクが qwk 3-h 投与群よりも 26.6%低下し, 有意な TTP の延長を認めた. PFS, OS 等の副次評価項目においても, 一貫して q3wk 24-h 投与群の良好な傾向を認めた．また，本試験では，EORTC STBSG が規定した 3 ヶ月及び 6 ヶ月無増悪生存率の閾値（それぞれ 39%及び 14%[13]）を q3wk 24-h 投与群（それぞれ 51.5%及び 35.5%）のみならず qwk 3-h 投与群（それぞれ 44.7%及び 27.5%）でも上回っていた．生存成績についても，前治療歴を有する STS 患者を対象とした文献データの IFM，ダカルバジン及びエトポシドの OS の中央値が 5.9～7.5 ヶ月（第 5.3.5.1.3 項 CSR Final TTP Analysis Table 104）と報告されている一方で，本剤の OS の中央値は 11.8～13.9 ヶ月と非常に長く，これらの薬剤と比べて有効性が劣る可能性は低く，本剤が有望であると考えた.

試験デザインが変更されたことに関する考察

本試験は，当初，製造承認を取得することを目的とした試験ではなく，2 つの投与法を比較検討するための探索的な非盲検試験として計画されており，主要エンドポイントは，Clinical benefit rate（CR，PR 及び 24 週以上の SD の患者の割合）であった．また，投与群間の統計的な比較を当初は計画しておらず，目標症例数は投与群当たりの評価可能例数として 45 名としたランダム化（1：1）デザインであった.

試験実施中の 2004 年 6 月の American Society of Clinical Oncology において, 121 名の preliminary data による，責任医師評価に基づく TTP と OS の結果が発表され，q3wk 24-h 投与法が qwk 3-h 投与法よりも良好である可能性が示唆された [25]．本試験の登録は目標症例数の 133 名が集積された時点である 2004 年 6 月 11 日に一時中断し，その後，本試験の位置づけを承認申請目的の試験と変更するため，計画書（改訂 3）における目標症例数を 260 名に，主要評価項目を TTP に変更し，

投与群間における TTP の比較を追加し，また独立画像判定の評価方法を事前に取り決めて，同年 9 月に試験を再開した．

本試験では, 計画書変更前後の患者における TTP に関して, 統計学的に有意差を認めなかった．この変更前後における患者数は，変更前 133 名，変更後 137 名とほぼ同数であり，また TTP のハザード比は同程度（0.729 対 0.738）であり，270 名のランダム化例におけるハザード比 0.734 と一致していた［第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR（Final TTP Analysis）11.4.2.9.2］．Cox 回帰解析において，q3wk 24-h 群における効果が有意であることが確認された．変更前後の症例における副次エンドポイントの PFS の感度分析も一貫して q3wk 24-h 群の方が有効であることを示した．本計画書の変更に関する潜在的なバイアスは，主要エンドポイントである TTP あるいは副次エンドポイントの PFS の評価において，独立画像評価機関による判定を用いることにより，最小に抑えられていると推察した．OS の評価においては，IDMC の勧告により実施された qwk 3-h 群から q3wk 24-h 群へのクロスオーバーが交絡因子となった可能性がある．しかしながら OS においても, q3wk 24-h 群が優れた成績を示しており，本試験の対象となった患者集団において，本剤の q3wk 24-h 群が臨床的に有用であることを示唆している．

2.7.3.2.6 ET-C-002-07 試験

本試験は本剤を一次化学療法として投与した試験であることから，有効性に関する結果は本項にのみ記載した．なお，治験実施医療機関と中央病理組織診断の組織型診断の一致率について第 2.7.3.3.1.2.5 項で考察した．

本試験の第 1 段階では計 121 名が登録され，トラベクテジン群に 61 名，DXCT 群に 60 名がランダムに割り付けられた．治験実施計画書で規定された中間解析の結果に基づき，IDMC は治験依頼者に本試験を第 1 段階で終了するよう勧告した．

投与中止理由を表 2.7.3.2.6-1 に示した．中間解析の時点でトラベクテジン群の 5 名（8.2%）が投与継続中であった．両群合計で最も多かった投与中止理由は，PD 及び治験責任医師の判断（各 32 名，27.1%）であった．

表 2.7.3.2.6-1 投与中止理由（ET-C-002-07 試験）

	Treatment arm				Total (n=118)	
	Arm A (trabectedin, n=61)		Arm B (DXCT, n=57)			
	n	%	n	%	n	%
Ongoing	5	8.2	.	.	5	4.2
Treatment discontinued due to						
Death	3*	4.9	.	.	3	2.5
Investigator's decision	16	26.2	16	28.1	32	27.1
Other causes**	6	9.8	17	29.8	23	19.5
Patient refusal	3	4.9	4	7.0	7	5.9
Progressive disease	18	29.5	14	24.6	32	27.1
Treatment-related AEs***	10	16.4	6	10.5	16	13.6

Data shown for all treated patients.
*Two deaths due to malignant disease (patients #184012 and #232023) and one death due to duodenal perforation related with the disease under study.
**Other causes are detailed per patient in Section 14, Table 14.4. In Arm B, 15 patients discontinued DXCT because they had reached the maximum cumulative dose according to institutional standards.
***Treatment-related AEs are detailed per patient in Section 14, Table 14.3.
AE, adverse event; DXCT, doxorubicin-based chemotherapy. SAP Source: Tables 10.2.1 and 10.2.3.

第 5.3.5.1.2 項 ET-C-002-07 CSR Table 9

有効性及び安全性解析対象集団を表 2.7.3.2.6-2 に示した.

ランダム化された患者 121 名のうち，治験実施計画書の有効性の主要評価項目が評価可能であった 88 名を有効性解析対象集団とした．内訳は，トラベクテジン群 51 名（83.6%），DXCT 群 37 名（61.7%）であった.

表 2.7.3.2.6-2 有効性及び安全性解析対象集団（ET-C-002-07 試験）

	Arm A (trabectedin)		Arm B (DXCT)		Total	
	n	%	n	%	n	%
Randomized patients	61	100	60	100	121	100
Efficacy population	51	83.6	37	61.7	88	72.7
Safety population	61	100	57	95.0	118	97.5

DXCT, doxorubicin-based chemotherapy.

第 5.3.5.1.2 項 ET-C-002-07 CSR Table 10

人口統計学的特性を表 2.7.3.2.6-3 に示した.

ランダム化された患者 121 名のうち，患者の大部分（88.4%）が白人で，61.2%が男性であり，年齢の中央値は 47 歳（範囲 : 19～78 歳）で，大部分（98.3%）の ECOG PS スコアは 0～1 であり，両群で偏りはなかった.

表 2.7.3.2.6-3　人口統計学的特性（ET-C-002-07 試験）

Characteristic		Arm A (trabectedin, n=61)		Arm B (DXCT, n=60)		Total (n=121)	
		n	%	n	%	n	%
Race	Caucasian	53	86.9	54	90.0	107	88.4
	Black	3	4.9	4	6.7	7	5.8
	Asian/oriental	2	3.3	.	.	2	1.7
	Other	2	3.3	2	3.3	4*	3.3
Gender	Male	36	59.0	38	63.3	74	61.2
	Female	25	41.0	22	36.7	47	38.8
Age (years)	Median	47		49		47	
	Range	19-78		19-78		19-78	
	18-49	33	54.1	30	50.0	63	52.1
	50-65	19	31.1	21	35.0	40	33.1
	≥65	9	14.8	9	15.0	18	14.9
ECOG PS	0	28	45.9	29	48.3	57	47.1
	1	32	52.5	30	50.0	62	51.2
	2	1	1.6	1	1.7	2	1.7

Data shown for all randomized patients.
Data shown are n of patients (%) except for median and range.
*Hispanic (n=3), North African and unknown.
ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; DXCT, doxorubicin-based chemotherapy.

第 5.3.5.1.2 項 ET-C-002-07 CSR Table 11

ランダム化された患者 121 名のベースライン時の悪性軟部腫瘍の特性を表 2.7.3.2.6-4 に示した．中央病理組織診断により，染色体転座が報告されている組織型の STS と診断されなかった患者又は転座が証明できなかった患者は全体で 33 名（27.3%）であった．したがって，中央病理組織診断において染色体転座陽性の STS と診断された 88 名（72.7%）が有効性解析対象集団であり，その内訳は MRCL 患者が 40 名（33.1%），その他の染色体転座陽性の STS 患者が 48 名（39.7%）であった．両群の間で有効性の評価可能例数に不均衡が認められ，評価可能例はトラベクテジン群で 61 名中 51 名（83.6%），DXCT 群で 60 名中 37 名（61.7%）であった．評価可能例での MRCL 患者の割合は，トラベクテジン群で 51 名中 23 名（45.1%），DXCT 群で 37 名中 17 名（45.9%）であった．

原発腫瘍の好発部位は，両群とも下肢であった．転移病変を有する患者の割合は，DXCT 群（78.3%）に比べてトラベクテジン群（70.5%）でやや低かった．

表 2.7.3.2.6-4　ベースライン時の悪性軟部腫瘍の特性（ET-C-002-07 試験）

Characteristic		Arm A (trabectedin, n=61)		Arm B (DXCT, n=60)		Total (n=121)	
		n	%	n	%	n	%
Time from diagnosis to randomization (months)	Median	10.3		8.2		9.2	
	Range	0.5-186.8		0.1-309.7		0.1-309.7	
Tumor diagnosis (investigator)*	MRCL	28	45.9	28	46.7	56	46.3
	Other TRS	33	54.1	32	53.3	65	53.7
Tumor diagnosis (external pathology review)*	MRCL	23	37.7	17	28.3	40	33.1
	Other TRS	28	45.9	20	33.3	48	39.7
	Synovial sarcoma	15	24.6	9	15.0	24	19.8
	Extraskeletal myxoid chondrosarcoma	5	8.2	2	3.3	7	5.8
	Clear cell sarcoma	3	4.9	4	6.7	7	5.8
	Alveolar soft part sarcoma	2	3.3	2	3.3	4	3.3
	Low grade endometrial stromal sarcoma	2	3.3	2	3.3	4	3.3
	Desmoplastic small round cell tumor	1	1.6	1	1.7	2	1.7
	Not confirmed	10	16.4	23	38.3	33	27.3
Primary tumor site	Lower extremity	39	63.9	37	61.7	76	62.8
	Trunk/abdominal wall	2	3.3	10	16.7	12	9.9
	Upper extremity	8	13.1	1	1.7	9	7.4
	Face and neck	2	3.3	1	1.7	3	2.5
	Other	10	16.4	11	18.3	21	17.4
Disease at study entry	Locally advanced	18	29.5	13	21.7	31	25.6
	Metastatic	43	70.5	47	78.3	90	74.4
Tumor stage at diagnosis	I	3	4.9	4	6.7	7	5.8
	II	9	14.8	10	16.7	19	15.7
	III	13	21.3	14	23.3	27	22.3
	IV	21	34.4	18	30.0	39	32.2
	Unknown	15	24.6	14	23.3	29	24.0
Time from unresectable locally advanced disease to randomization (months)	Median	0.7		0.8		0.7	
	Range	0.0-6.4		0.0-2.3		0.0-6.4	
Time from metastatic disease to randomization (months)	Median	2.2		1.6		1.8	
	Range	0.0-50.7		0.1-249.6		0.0-249.6	
Time from last progression date before study to randomization (months)	Median	0.7		0.6		0.7	
	Range	0.0-3.2		0.0-3.1		0.0-3.2	

Data shown for all randomized patients.
Data shown are n of patients (%) except for median and range.
*A comparison of tumor diagnosis per central pathology review compared to per investigators' classification is shown in Section 14.1, Table 14.5.
DXCT, doxorubicin-based chemotherapy; MRCL, myxoid/round cell liposarcoma; TRS, translocation-related sarcomas.

第 5.3.5.1.2 項 ET-C-002-07 CSR Table 12

悪性軟部腫瘍の病変部位を表 2.7.3.2.6-5 に示した.

患者ごとの病変部位数の中央値は両群とも 2 ヶ所であった. 主な病変部位は軟部組織（54.5%）及び肺（47.9%）であった.

表 2.7.3.2.6-5 悪性軟部腫瘍の病変部位（ET-C-002-07 試験）

Characteristic		Arm A (trabectedin, n=61)		Arm B (DXCT, n=60)		Total (n=121)	
		n	%	n	%	n	%
No. of sites	Median	2		2		2	
	Range	1-8		1-5		1-8	
Sites of disease at baseline*	Soft tissue	33	54.1	33	55.0	66	54.5
	Lung	29	47.5	29	48.3	58	47.9
	Lymph node	17	27.9	11	18.3	28	23.1
	Other**	32	52.5	32	52.3	64	52.9

Data shown for all randomized patients.
Data shown are n of patients (%) except for median and range.
*Disease sites detailed per patient are shown in Section 14.1, Table 14.6.
**Other frequent sites included bone (n=22, 18.2%) and peritoneum (n=15; 12.4%).
DXCT, doxorubicin-based chemotherapy.

第 5.3.5.1.2 項 ET-C-002-07 CSR Table 13

前治療を表 2.7.3.2.6-6 に示した.

トラベクテジン群の患者は，DXCT 群より手術歴（根治及び症状緩和目的）を有する割合が低かった.

表 2.7.3.2.6-6 前治療（ET-C-002-07 試験）

Characteristic		Arm A (trabectedin, n=61)		Arm B (DXCT, n=60)		Total (n=121)	
		n	%	n	%	n	%
Radiotherapy		24	39.3	21	35.0	45	37.2
Surgery	Radical	32	52.5	36	60.0	68	56.2
	Palliative	5	8.2	12	20.0	17	14.0
Anticancer therapy		1*	1.6	5**	8.3	6	5.0

Data shown for all randomized patients.
*Patient #184005 with endometrial stromal sarcoma had previously received hormonal therapy.
**Three patients (patients #234030, #72011 and #73004) were previously treated with chemotherapy; these three cases were considered protocol deviations (see Appendix 16.2.2). The other two cases consisted of one patient with endometrial stromal sarcoma (patient #224033) who had previously received hormonal therapy, and one patient with clear cell sarcoma (patient #63025) who had previously received melphalan as locoregional therapy.
DXCT, doxorubicin-based chemotherapy.

第 5.3.5.1.2 項 ET-C-002-07 CSR Table 14

ランダム化された患者 121 名のうち 61 名がトラベクテジン群, 60 名が DXCT 群でこのうち 36 名が DOX 単剤投与, 21 名が DOX＋IFM 併用投与, 1 名が DXCT の代わりにエピルビシンを投与, 2 名が未投与であった.

有効性解析対象集団 88 名のうち 51 名がトラベクテジン群，35 名が DXCT 群でこのうち 19 名が DOX 単剤投与，16 名が DOX＋IFM 併用投与，1 名が DXCT の代わりにエピルビシンを投与, 1 名が未投与であった.

治験薬の投与サイクル数を表 2.7.3.2.6-7 に示した.

トラベクテジン群では，計 441 サイクルの本剤が投与され，サイクル数の中央値は 5（範囲：1～31）であり，約 4 分の 1 の患者が 10 サイクル以上の投与を受けた．DXCT 群では，計 264 サイクルの DXCT が投与され，サイクル数の中央値は 6（範囲：1～8）であった.

表 2.7.3.2.6-7　治験薬の投与サイクル数（ET-C-002-07 試験）

	Treatment arm			
	Arm A (trabectedin)		Arm B (DXCT)	
	n	%	n	%
No. of treated patients	61	100	57	100
No. of cycles	441		264	
No. of cycles per patient, median (range)	5 (1-31)		6 (1-8)	
1	4	6.6	3	5.3
2	14	23.0	9	15.8
3	3	4.9	3	5.3
4	7	11.5	11	19.3
5-9	18	29.5	31	54.3
≥10	15	24.5	.	.

Data shown are n of patients (%) except for No. of cycles and median/range.
DXCT, doxorubicin-based chemotherapy.

第 5.3.5.1.2 項 ET-C-002-07 CSR Table 31

治験薬の投与状況を表 2.7.3.2.6-8 に示した.

Relative Dose Intensity は，トラベクテジン群が 87.9%，DXCT 群が 96.9～100%であり，投与量の減量や投与の延期によりトラベクテジン群の Relative Dose Intensity が DXCT 群より約 10%低かった.

表 2.7.3.2.6-8　治験薬の投与状況（ET-C-002-07 試験）

	Treatment arm							
	Arm A (trabectedin, n=61)		Arm B (DXCT, n=57)					
			Doxorubicin single agent (n=36)		Doxorubicin plus ifosfamide (n=21)			
					Doxorubicin		Ifosfamide	
	Median	Range	Median	Range	Median	Range	Median	Range
Time on treatment (weeks)*	19.3	2.4-101.7	19.2	4.1-25.6	14.3	4.3-26.3	14.3	4.3-26.3
Cumulative dose (mg/m^2)	6.7	1.5-45.0	420	75-480	270	60-470	36	9-72
Dose intensity (mg/m^2/week)	0.4	0.3-0.5	25	18.8-26.3	19.5	15.3-28.6	2.9	2.3-3.1
Relative dose intensity (%)	87.9	57.7-102.1	100	75.0-105.0	96.9	76.4-104.3	99.2	76.4-101.6

*Last infusion date minus first infusion date plus 30 days or date of death, whichever occurred first.
DXCT, doxorubicin-based chemotherapy.

第 5.3.5.1.2 項 ET-C-002-07 CSR Table 32

治験薬の減量状況を表 2.7.3.2.6-9 に示した.

トラベクテジン群では，61 名中 24 名（39.3%）が治験薬と関連のある理由のため本剤を減量した．主な減量理由は非血液毒性（29 サイクル，82.9%）であり，主に一過性のトランスアミナーゼ増加による減量であった．DXCT 群では，57 名中 6 名（10.5%）が治験薬と関連のある理由のため DXCT を減量した.

表 2.7.3.2.6-9　治験薬の減量状況（ET-C-002-07 試験）

		Treatment arm			
		Arm A (trabectedin)		Arm B (DXCT)	
		n	%	n	%
Total cycles		441		264	
Cycles susceptible to have dose reduced*		380	100	207	100
Cycles with dose reduced	Total†	37	9.7	7	3.4
	Treatment-related††	35	94.6	7	100
	Other reasons††	2	5.4	.	.
Patients with treatment-related dose reduction		24	39.3	6	10.5
Number of treatment-related dose reductions per patient	1	14	23.0	5	8.8
	2	9	14.8	1	1.8
	3	1	1.6	.	.
Reasons for treatment-related dose reductions†††	Hematological toxicity	3	8.6	4	57.1
	Non-hematological toxicity	29	82.9	2	28.6
	Both	3	8.6	1	14.3

* Excluding first cycle of each treated patient.
† Denominator was the number of cycles susceptible to have dose reduced (n=380, Arm A, and n=207, Arm B).
†† Denominator was the number of cycles with dose reduced (n=138, Arm A, and n=33, Arm B).
†††Denominator was the number of treatment-related cycles with dose reduced (n=35, Arm A, and n=7, Arm B).
DXCT, doxorubicin-based chemotherapy.

第 5.3.5.1.2 項 ET-C-002-07 CSR Table 34

次サイクルの投与延期状況を表 2.7.3.2.6-10 に示した.

トラベクテジン群では，61 名中 32 名（52.5%）が治験薬と関連のある理由のため次サイクルの投与を延期し, それは全 380 サイクル中 94 サイクル（24.7%）であった. これら 32 名の大部分（65.6%）では，延期したサイクル数は 1～2 サイクルであった．治験薬と関連のある理由による次サイクル延期期間の中央値は 8 日（範囲：1～35 日）であった.

DXCT 群では，57 名中 8 名（14.0%）が 207 サイクル中 17 サイクル（8.2%）を治験薬と関連のある理由のため延期した．これら 8 名の大部分（75.0%）では，延期したサイクル数は 1～2 サイクルであった.

表 2.7.3.2.6-10　次サイクルの投与延期状況（ET-C-002-07 試験）

		Treatment arm			
		Arm A (trabectedin)		Arm B (DXCT)	
		n	%	n	%
Total cycles		441		264	
Cycles susceptible to be delayed*		380	100	207	100
Cycles delayed	Total†	138	36.3	33	15.9
	Treatment-related††	94	68.1	17	51.5
	Other reasons††	44	31.9	16	48.5
Patients with treatment-related dose delay		32	52.5	8	14.0
Number of treatment-related dose delays per patient	1	9	14.8	4	7.0
	2	12	19.7	2	3.5
	3	3	4.9	.	.
	>3	8	13.1	2	3.5
Duration of treatment-related delays (days)	Median	8		7	
	Range	1-35		3-28	
	≤ 7 days†††	44	46.8	13	76.5
	8-14 days†††	40	42.6	3	17.6
	> 14 days†††	10	10.6	1	5.9
Reasons for treatment-related delays†††	Hematological toxicity	66	70.2	15	88.2
	Non-hematological toxicity	20	21.3	2	11.8
	Both	8	8.5	.	.

* Excluding first cycle of each treated patient. One patient could have had more than one dose delay and due to different reasons.
† Denominator was the number of cycles susceptible to be delayed (n=380, Arm A, and n=207, Arm B).
†† Denominator was the number of cycles delayed (n=138, Arm A, and n=33, Arm B).
†††Denominator was the number of treatment-related cycles delayed (n=94, Arm A, and n=17, Arm B).
DXCT, doxorubicin-based chemotherapy.

第 5.3.5.1.2 項 ET-C-002-07 CSR Table 33

有効性の主な結果を表 2.7.3.2.6-11 に示した.

主要評価項目である PFS は，両群とも多くの患者が打ち切りとなったため（トラベクテジン群で 68.6%，DXCT 群で 73.0%）主解析は検出力不足となった．高い打ち切り率には，一次療法という位置付けで本試験を行ったことが大きく関与しており，両群とも，数回の投与サイクル後に手術可能となった患者は外科的病巣切除を受け，増悪せずに DXCT 投与を終了した多くの患者は新たな治療を受けた.

PFS の追跡期間の中央値は両群で同程度であった（トラベクテジン群で 5.1 ヶ月，DXCT 群で 5.9 ヶ月）．独立画像評価機関によるイベント数は 26 件であり，治験実施計画書で想定した中間解析時のイベント数（45 件）を大きく下回った．PFS の中央値はトラベクテジン群では 18.8 ヶ月（95%CI : 5.7 ヶ月～未到達）であり，DXCT 群では到達しなかった（95%CI : 7.1 ヶ月～未到達）．層別ログランク検定で p=0.4879 であり，統計学的に有意ではなかった．ハザード比は 1.116 であった.

6 ヶ月無増悪生存率は，トラベクテジン群で 66.4%（95%CI : 50.3%～82.5%），DXCT 群で 80.8%（95%CI : 67.0%～94.6%）であった（p＝0.1840）.

OS は，2012 年 8 月 20 日のデータカットオフ時点では打ち切り率が高く，追跡期間の中央値は両群で約 20～22 ヶ月であった．両群で OS は中央値に到達しなかった．ハザード比は 0.739 であった（p＝0.4482）.

最良総合効果の PR はトラベクテジン群で 3 名，DXCT 群で 10 名に認められ，RECIST に基づく奏効率はトラベクテジン群で 5.9%（95%CI : 1.2%～16.2%），DXCT 群で 27.0%（95%CI : 13.8%～44.1%）であった（p＝0.0123）．病態制御率はトラベクテジン群（80.4%）と DXCT 群（86.5%）で同程度であった．

組織型別の PFS は, MRCL 患者では両群で PFS は中央値に到達しなかった. ハザード比は 0.782 であった（p=0.6197）．その他の染色体転座陽性の STS 患者の PFS の中央値は，トラベクテジン群で 5.5 ヶ月（95%CI : 2.3 ヶ月～18.8 ヶ月），DXCT 群で 8.2 ヶ月（95%CI : 2.8 ヶ月～未到達）であった．ハザード比は 1.199 であった．（p=0.4229）

組織型別の奏効率は，MRCL 患者のトラベクテジン群で 8.7%（95%CI : 1.1%～28.0%），DXCT 群で 29.4%（95%CI : 10.3%～56.0%），その他の染色体転座陽性の STS 患者のトラベクテジン群で 3.6%（95%CI : 0.1%～18.3%），DXCT 群で 25.0%（95%CI : 8.7%～49.1%）であった．

本試験の結果から, 染色体転座陽性の STS の一次療法として 2 つの治療法のいずれかの優越性を確認することはできなかった．

表 2.7.3.2.6-11　有効性の主な結果（ET-C-002-07 試験）

	トラベクテジン群	DXCT 群	ハザード比	P 値
PFS：独立画像評価機関，RECIST				
N（染色体転座陽性例） Median（M）［95%CI］	51 18.8［5.7- nr］	37 nr［7.1- nr］	1.116	0.4879[a]
PFS：独立画像評価機関，RECIST				
N（MRCL 例） Median（M）［95%CI］	23 nr［9.2- nr］	17 nr［7.0- nr］	0.782	0.6197[b]
PFS：独立画像評価機関，RECIST				
N(他の染色体転座陽性の STS 例) Median（M）［95%CI］	28 5.5［2.3-18.8］	20 8.2［2.8- nr］	1.199	0.4229[b]
PFS：治験責任医師，RECIST				
N（ランダム化例） Median（M）［95%CI］	61 17.2［5.5-nr］	60 8.8［5.5-12.7］	0.807	0.4716[b]
OS				
N（染色体転座陽性例） Median（M）［95%CI］	51 nr［25.6- nr］	37 nr［21.2- nr］	0.739	0.4482[b]
奏効率：独立画像評価機関，RECIST				
N（染色体転座陽性例） CR+PR　N（%）	51 3（5.9）	37 10（27.0）	-	0.0123[c]
奏効率：独立画像評価機関，Choi 規準				
N（染色体転座陽性例） CR+PR　N（%）	51 19（37.3）	37 17（45.9）	-	0.5109[c]
奏効率：治験責任医師，RECIST				
N（ランダム化例） CR+PR　N（%）	61 5（8.2）	60 13（21.7）	-	0.0437[c]

nr：未到達
a：Stratified logrank test
b：Logrank test
c：Fisher's exact test
データカットオフ日：2012年8月20日
第 5.3.5.1.2 項 ET-C-002-07 CSR Table 15, Table 16, Table 17, Table 18, Table 19, Table 21, Table 22, Table 23 抜粋

IDMC の結論

本試験計画では，有効性評価対象例 80 名の登録に約 20 ヶ月，独立画像評価機関による PFS が 45 イベントに達するまで約 30 ヶ月を見込んでいた．しかし，実際には，2008 年 11 月 20 日の初回登録から 3 年 3 ヶ月（39 ヶ月）後にようやく有効性評価対象例が 88 名に到達した．登録に時

間がかかったことを考慮して，PFS のイベント数に満たないと想定されたものの，IDMC はデータカットオフを 2012 年 8 月，IDMC の開催を 2012 年 12 月と事前に決定した．

独立した統計家によって中間解析を実施し，IDMC によって必要な修正を行った．IDMC は，中間解析結果に基づき第 2 段階における目標症例数を再計算したところ，試験を継続するのに現実的な期間を大幅に超える多くの症例数（480 名）が必要と判断した．したがって，IDMC は第 1 段階で本試験を中止するようにスポンサーに勧告した．

試験が中止されたこと及び優越性が検証できなかったことに関する考察

本試験は，多くが PFS イベントに到達することなく打ち切りとなり，当初計画した中間解析時のイベント数 45 名を大きく下回り 26 名となったことから検出力不足となった．あらかじめ計画した中間解析の計画に基づき，症例数再設計を行った結果，いずれかの群の優越性が示されるために必要な症例数は 480 名であると計算された．この結果を受け，IDMC は，本試験を継続することにより，帰無仮説（ハザード比が 1）を棄却するためには，現実的な期間を大幅に超える多くの症例数が必要であり実現不可能であると判断し，本試験を中止するようにスポンサーに勧告した．IDMC の勧告を受け，Pharma Mar, S.A.は本試験を中止した．

したがって，本試験の中間解析結果では，染色体転座陽性の STS 患者に対する一次化学療法として 2 つの治療法のいずれかの優越性を検証するまでに至っていない．

独立画像評価機関において確定した 62 名の打ち切り理由の内訳を表 2.7.3.2.6-12 に示した．トラベクテジン群では薬剤投与後の外科的切除への移行が最も多い理由であった．化学療法及び放射線療法による打ち切りは，両群で同程度であった（トラベクテジン群：17.7%, DXCT 群 21.6%）．また，DXCT 群においては，DOX の累積投与量が規定に達した患者の多くが PD 確認前に他治療へ移行した．

以上より，打ち切り例数は両群において同程度であったこと，PD 確認前に腫瘍切除に至った割合はほぼ同じであったことから，両治療法の臨床的有用性は同様であると考えた．

表 2.7.3.2.6-12　打ち切り理由の内訳（ET-C-002-07 試験）

Censoring reason	**Treatment arm**			
	Arm A (trabectedin, n=51)		**Arm B (DXCT, n=37)**	
	N	**%**	**N**	**%**
Surgery	12	23.5	5	13.5
Chemotherapy	6	11.8	6	16.2
Radiotherapy	3	5.9	2	5.4
Last tumor assessment *	11	21.6	9	24.3
No tumor assessment **	2	3.9	2	5.4
Other ***	1	2.0	3	8.1
Total	35	68.6	27	73

* Off study due to toxicity/refusal/new treatment out of study window. Discrepancy between investigator's assessment and independent review. Tumor assessment after cutoff.
** Censored at randomization (e.g., untreated).
*** Withdrawn due to unrelated AE, refusal before treatment onset.
DXCT, doxorubicin-based chemotherapy.
データカットオフ日：2012 年 8 月 20 日
第 5.3.5.1.2 項 ET-C-002-07 CSR Table 14.22

安全性の検討では，DXCT 群に比べ，トラベクテジン群で副作用による投与延期及び減量が多く発現していたが，副作用により試験を中止した患者は両群で同程度であった．また，本剤及び

DXCT の安全性上の問題は予測の範囲内であり，新たな安全性シグナルの報告はなかったことから，管理可能な安全性プロファイルを示しており，試験中止には影響しなかった．

PFS 及び OS に関する追加解析結果

Pharma Mar, S.A.が本試験の総括報告書（データカットオフ日：2012 年 8 月 20 日）を CHMP へ提出したところ，CHMP は本試験データが早期のデータカットオフであることを考慮し，PFS 及び OS については追加解析の実施を要求した．CHMP に提出したこれらの追加解析結果を以下に示す．

（1） データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

追加解析結果を表 2.7.3.2.6-13 に示した．

PFS の有効性解析対象集団では新たにトラベクテジン群で 3 イベントを確認したが，総括報告書のデータと同様に打ち切り率は高かった（トラベクテジン群：68.6%，DXCT 群：64.9%）．PFS は統計的に有意な差を認めず（ハザード比=0.86，p=0.6992），いずれかの群の PFS の優越性を証明することができなかった．

同様に OS についても，新たにトラベクテジン群で 2 イベント，DXCT 群で 4 イベントを確認したが，依然として打ち切り率は高かった（トラベクテジン群：70.6%，DXCT 群：56.8%）．OS についても統計的に有意な差を認めなかった（ハザード比=0.58，p=0.1338）．

CHMP は，PFS と OS に関してトラベクテジンで良好となる可能性があり，より長期間にわたる追跡調査をする価値はある，との見解を示した．なお，本時点では依然打ち切り例が多かったことから，総括報告書のデータカットオフ日から[redacted]年後の[redacted]年[redacted]月[redacted]日の再解析を提案し，Pharma Mar. S.A.は了承した．

表 2.7.3.2.6-13　無増悪生存期間及び全生存期間の追加解析結果
（データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（ET-C-002-07 試験）

	Arm A (trabectedin)	Arm B (DXCT)	LR (p-value) HR (95% CI) (p-value)
PFS, months (efficacy population, independent review)			
n of patients	51	37	.
Number of events, n (%)	16 (31.4%)	13 (35.1%)	.
Censored	35 (68.6%)	24 (64.9%)	.
Median (95% CI)	18.8 (5.7-nr)	8.3 (7.1-25.0)	p=0.9573[a] HR[b]: 0.86 95% CI (0.4-1.8) (p=0.6992)
PFS, months (all randomised patients, investigators' assessment)			
n of patients	61	60	
Number of events, n (%)	29 (47.5%)	26 (43.3%)	
Censored	32 (52.5%)	34 (56.7%)	
Median (95% CI)	16.1 (5.5-21.9)	8.8 (5.5-12.7)	p=0.5533[c] HR[b]: 0.85 95% CI (0.5-1.5) (p=0.5551)
OS, months (efficacy population, independent review)			
n of patients	51	37	.
Number of events, n (%)	15 (29.4%)	16 (43.2%)	.
Censored	36 (70.6%)	21 (56.8%)	.
Median (95% CI)	38.9 (26.7-nr)	33.1 (21.2-39.6)	p=0.1293[a] HR[b]: 0.58 95% CI (0.29-1.18) (p=0.1338)

[a] Stratified log rank test.

[b] HR: Arm A (trabectedin) compared to Arm B (DXCT). HR and p-value determined by Cox regression.

[c] Unstratified log rank test.

第5.3.5.1.2項 ET-C-002-07 EMA提出資料 Response Document to Rapporteur's Assessment Report for Specific Obligation Table 15, Table 16 抜粋

（2） データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

総括報告書のデータカットオフ日から[redacted]年後にデータカットオフした追加解析結果を表 2.7.3.2.6-14 に示した.

[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点から，PFS の有効性解析対象集団では新たにトラベクテジン群で 4 イベントを確認したが，総括報告書及び[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点のデータと同様に打ち切り率は高かった（トラベクテジン群：60.8%，DXCT 群：64.9%）.

PFS は統計的に有意な差を認めず（ハザード比=0.88，p=0.7276），本試験の最終結論として，いずれかの群の PFS の優越性を証明することができなかった.

同様に OS についても[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点から，新たにトラベクテジン群で 9 イベント，DXCT 群で 3 イベントを確認したが，依然として打ち切り率は高かった（トラベクテジン群：52.9%，DXCT 群：48.6%）．解析の結果，OS は統計的に有意な差を認めなかった（ハザード比=0.78，p=0.4337）ものの，この長期追跡により，本剤は一次化学療法として標準的な DOX ベースの化学療法と同様の OS データを示したことから，本剤が染色体転座陽性の STS 患者に対し有用である可能性が高いと考えた.

表 2.7.3.2.6-14　無増悪生存期間及び全生存期間の追加解析結果
（データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）（ET-C-002-07 試験）

	Arm A (trabectedin)	Arm B (DXCT)	LR (p-value) HR (95% CI) (p-value)
PFS, months (efficacy population, independent review)			
n of patients	51	37	
Number of events, n (%)	20 (39.2%)	13 (35.1%)	
Censored	31 (60.8%)	24 (64.9%)	
Median (95% CI)	19.6 (5.7-32.3)	8.3 (7.1-25.0)	p=0.8391[a] HR[b]= 0.88; 95% CI (0.43-1.82) (p=0.7276)
PFS, months (all randomised patients, investigators' assessment)			
n of patients	61	60	
Number of events, n (%)	34 (55.7%)	29 (48.3%)	
Censored	27 (44.3%)	31 (51.7%)	
Median (95% CI)	16.1 (5.5-22.3)	8.8 (5.5-12.7)	p=0.2524[c] HR[b]= 0.74; 95% CI (0.43-1.25) (p=0.2555)
OS, months (efficacy population, independent review)			
n of patients	51	37	
Number of events, n (%)	24 (47.1%)	19 (51.4%)	
Censored	27 (52.9%)	18 (48.6%)	
Median (95% CI)	46.6 (27.5-nr)	33.5 (21.6-nr)	p=0.4337[c] HR[b]= 0.78; 95% CI (0.43-1.44) (p=0.4348)

[a] Stratified log rank test.
[b] HR: Arm A (trabectedin) compared to Arm B (DXCT). HR and p-value determined by Cox regression.
[c] Unstratified log rank test.
第5.3.5.1.2項 ET-C-002-07 EMA提出資料 Annex 1 to Clinical Overview Table 1, Table 2 抜粋

本剤の薬効に関する考察

STS に対する一次化学療法の有効性を検討した主な報告を表 2.7.3.2.6-15 に示した.

DOX 又は DOX を含む化学療法の PFS 中央値は約 2.5 ヶ月～10 ヶ月であり，本試験の DXCT 群の PFS 中央値は 8.3 ヶ月，トラベクテジン群の PFS 中央値は 19.6 ヶ月であった．また，DOX 又は DOX を含む化学療法の OS 中央値は約 8 ヶ月～19 ヶ月程度であり，本試験の DXCT 群の OS

中央値は 33.5 ヶ月，トラベクテジン群の OS 中央値は 46.6 ヶ月であり，PFS 及び OS のいずれについても，本試験のトラベクテジン群の成績は過去の DOX を含む化学療法の成績と比べて良好であった．

また，DOX を含む化学療法と DOX を含まない化学療法を比較した試験が 2 試験[28, 30]あり，被験治療は IFM 又はドセタキセルであった．IFM と DOX との比較試験[28]では，PFS に関して DOX 投与群を対照に IFM 分割投与群（3 週間ごとに 3 g/m^2 の 3 時間点滴静注を 3 日間）と IFM 持続投与群（3 週間ごとに 9 g/m^2 を 3 日間かけて持続点滴静注）とをそれぞれ比較した．PFS の中央値は DOX 投与群の 2.52 ヶ月に対し，IFM 分割投与群は 2.16 ヶ月，IFM 持続投与群は 3 ヶ月であり，DOX 投与群に対するハザード比はそれぞれ 1.083（95% CI：0.829～1.415）及び 0.856（95% CI：0.653～1.122）と明らかな差はなかった．ドセタキセルと DOX との比較試験[30]では，ドセタキセル投与群の TTP 中央値が 7 週であるのに対し，DOX 投与群の TTP 中央値は 24 週であり，ドセタキセル投与群が DOX 投与群よりも明らかに劣っていた（ログランク検定：p=0.014）．現時点で本試験のトラベクテジン群の PFS は DXCT 群と明らかな差を認めていないことから，IFM と DOX との比較試験の成績に近いと考える．

したがって，対象集団及び試験の実施背景が異なるが，既承認薬である DOX 及び IFM を含む過去の臨床試験成績と比べて本試験で得られた本剤の PFS 及び OS の結果は良好な傾向であり，染色体転座陽性の STS 患者に対する一次化学療法として，本剤が既承認薬に近い有効性を示す可能性があると考える．

表 2.7.3.2.6-15　STS に対する一次化学療法の有効性

薬剤 用法・用量	患者数	Median PFS	HR	P value	Median OS	HR	P value	文献 番号
DOX 75 mg/m²/3 weeks IFM 10 g/m² /3 weeks	227	7.4 months	0.74	0.003	14.3 months	0.83	0.076	26
DOX 75 mg/m²/3 weeks	228	4.6 months			12.8 months			
DOX 60 mg/m^2/3 weeks IFM 7.5 g/m^2/3 weeks Dacarbazine 900 mg/m^2/3 weeks given for 6 cycles	74	42 weeks [a)]	-	0.79	76 weeks	-	0.75	27
DOX 75 mg/m^2/3 weeks IFM 9 g/m^2/3 weeks Dacarbazine 1200 mg/m^2/3 weeks given for 5 cycles	71	39 weeks [a)]			74 weeks			
DOX 75 mg/m²/3 weeks.	110	2.52 months			12.00 months			28
IFM 3×3 g/m^2/3 weeks	109	2.16 months	1.083 [b)]	0.56 [b)]	10.92 months	1.291 [b)]	0.076 [b)]	
IFM 9 g/m^2/3 weeks	107	3.0 months	0.856 [b)]	0.26 [b)]	10.92 months	1.12 [b)]	0.43 [b)]	
IFM 5 g/m^2/3 weeks	49	11 weeks [c)]	-	-	52 weeks	-	-	29
IFM 3×3 g/m^2/3 weeks	49	14 weeks [c)]			44 weeks			
DOX 75 mg/m^2/3 weeks	43	24 weeks [c)]	-	0.014	53 weeks	-	-	30
Docetaxel 100 mg/m^2/3 weeks	43	7 weeks [c)]			42 weeks			
DOX 75 mg/m^2/3 weeks	45	82 days [c)]	-	-	246 days	-	-	31
Pegylated liposomal doxorubicin 50 mg/m^2/4 weeks	50	65 days [c)]			320 days			
Pegylated liposomal doxorubicin 50 mg/m^2/4 weeks	15	1.9 months [c)]	-	-	12.3 months	-	-	32
Gemcitabine 3750 mg/m^2 /3 weeks followed by 1-week of rest	25	13 months	-	-	15 months	-	-	33

a)Event-free survival
b)DOX と比較
c)Time to progression

2.7.3.2.7　　ET-B-028-06 試験

本試験は本剤を術前補助療法として投与した試験であることから，有効性に関する結果は本項にのみ記載した．なお，治験実施医療機関と中央病理組織診断の組織型診断の一致率については第 2.7.3.3.1.2.5 項で考察した．

第 1 段階及び第 2 段階で計 29 名が登録され，本剤の投与を受けた．29 名すべてが安全性解析対象となり，23 名が有効性の主要評価項目（中央病理組織診断による pCR 率）の解析対象とされた．

最も多かった中止理由は，術前補助療法の終了（25 名，86.2%）であった．続いて，その他の理由（治験実施計画書違反）（2 名，6.9%），死亡（副作用：横紋筋融解及び腎不全による）及び毒性［アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）増加］（各 1 名，3.4%）であった．

登録された患者の大部分（96.6%）が白人で，過半数（55.2%）が男性であり，年齢の中央値は 47 歳（範囲：23～75 歳）で，大部分（79.3%）の ECOG PS は 0 であった．

円形細胞を伴う粘液型脂肪肉腫の患者は 12 名（41.4%）であった．腫瘍の原発部位は下肢（23 名，79.3%）が最も多く，その部位は多くは深層（T2B：23 名，79.3%）であった．臨床病期は III 期（25 名，86.2%）が最も多く，腫瘍径はほとんどの患者（27 名，93.1%）で 5 cm 以上であった．

患者ごとの病変部位数の中央値は 1（範囲：1～2）で，主な病変部位は大腿部（14 名，48.3%）であった．

すべての患者（29 名，100.0%）に手術歴があり，ほとんどは診断/検査のための手術（生検は 1 名を除くすべての患者で実施された）であった．1 名が手術（部分的切除）後に右大腿部に外部放射線治療を受けた．

29 名で計 148 サイクル投与され，サイクル数の中央値は 6（範囲：1～8）であった．

投与期間の中央値は 19.7 週（範囲：4.3～33.1 週）であった．累積投与量の中央値は 7.6 mg/m^2（範囲：1.5～12.1 mg/m^2），Dose Intensity の中央値は 0.44 mg/m^2/week（範囲：0.32～0.51 mg/m^2/week），Relative Dose Intensity の中央値は 87.6%（範囲：63.1%～102.0%）であった．

有効性の結果は以下のとおりであった．

病理学的治療効果を表 2.7.3.2.7-1 に示した．

中央病理組織診断による pCR 及び RECIST に基づく PR を示した患者番号 608 での腫瘍密度の変化を図 2.7.3.2.7-1 に，病理組織学的検査の結果を図 2.7.3.2.7-2 に示した．

有効性の主解析では，評価可能例 23 名中 3 名（13.0%，95%CI：2.8%～33.6%）が中央病理組織診断により pCR［腫瘍組織の分子レベルでの完全な消失（FUS-CHOP 転座を伴う細胞の消失）］を示した．

pCR を認めた 3 名のうち，2 名は粘液型脂肪肉腫患者，1 名は円形細胞を伴う粘液型脂肪肉腫患者であった．これらの患者に根治手術の既往はなく，腫瘍は下肢（それぞれ，下腿，腓腹及び膝）に存在し，腫瘍径は 5～10 cm で，本剤の投与期間は 4 サイクル（2 名）又は 6 サイクル（1 名）であった．

その他の 20 名では，中央病理組織診断による組織学的治療効果として，非常に良好な効果を 2 名に，中程度の効果を 10 名に認めたが，7 名では効果は低く，1 名では効果は認めなかった．悪性度の高い（円形細胞成分を伴う）腫瘍を有する一部の患者でも，組織学的治療効果として，腫瘍細胞の脂肪芽細胞への成熟を認めた．

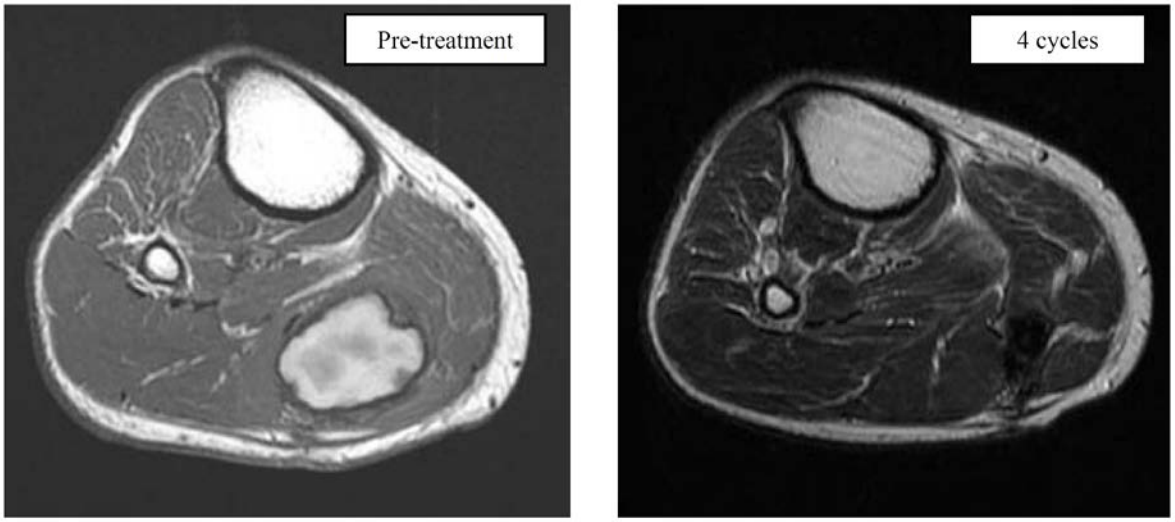
治験責任医師の評価による病理学的奏効（程度を問わない腫瘍の細胞成分及び血管成分の減少）は 10 名（41.7%，95%CI：22.1%～63.4%）に認めた．ただし，このうち 1 名では粘液型脂肪肉腫の診断を確認することができなかった．

表 2.7.3.2.7-1　トラベクテジンの術前補助療法後の病理学的治療効果（ET-B-028-06 試験）

	n	95% binomial exact estimator (CI)
pCR per central pathology review (primary efficacy endpoint)	3*	13.0% (2.8-33.6%)
Pathological response per Investigator (supportive analysis)	10**	41.7% (22.1-63.4%)

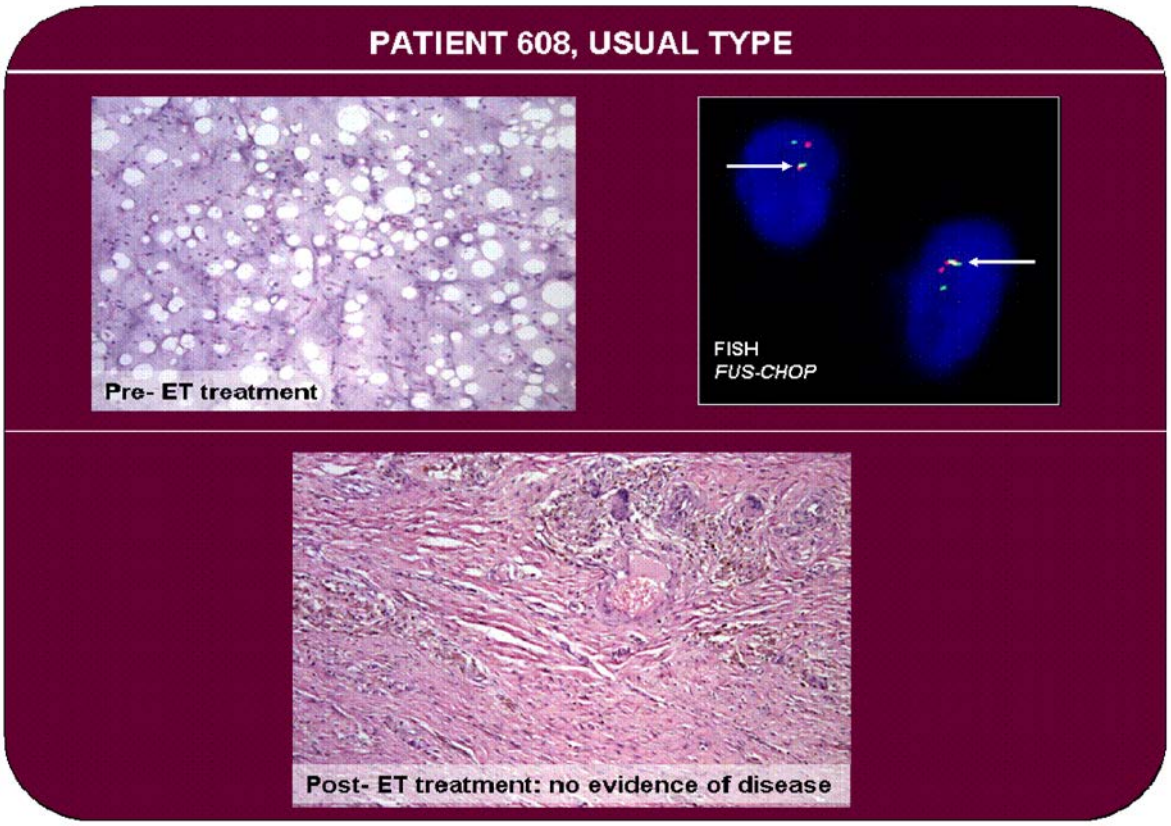
*Patients #608, #616 and #1028.
**Patients #101, #507, #608, #616, #718, #719, #724, #815, #1026 and #1028.
CI, confidence interval; pCR, pathological complete response.

第 5.3.5.2.8 項 ET-B-028-06 CSR Table 18



第 5.3.5.2.8 項 ET-B-028-06 CSR Figure 2

図 2.7.3.2.7-1　中央病理組織診断による病理学的完全奏効及び RECIST に基づく部分奏効を示した患者番号 608（右腓腹の 8.5 cm の粘液型脂肪肉腫）でのトラベクテジンの 4 サイクル投与後の腫瘍密度の変化（ET-B-028-06 試験）



第 5.3.5.2.8 項 ET-B-028-06 CSR Figure 3

図 2.7.3.2.7-2　中央病理組織診断による病理学的完全奏効及び RECIST に基づく部分奏効を示した患者番号 608 での病理組織学的検査の結果（ET-B-028-06 試験）

RECIST に基づく奏効率を表 2.7.3.2.7-2 に示した．腫瘍径の減少（RECIST に基づく PR）を示した患者番号 112 での腫瘍密度の変化を図 2.7.3.2.7-3 に，病理組織学的検査の結果を図 2.7.3.2.7-4 に示した．

PR を 7 名に認め，奏効率は 24.1%（95%CI : 10.3%～43.5%）であった．SD を 21 名に認めたが PD は認めなかった．腫瘍増殖抑制率（PR＋3 ヶ月以上の SD）は 72.4%（95%CI : 52.8%～87.3%）であった．

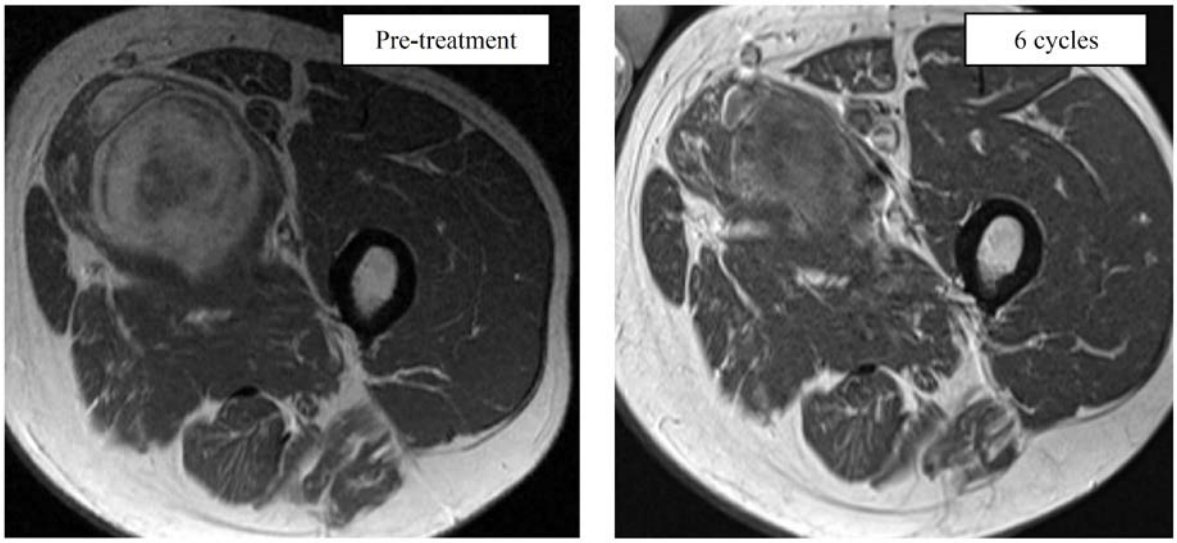
中央病理組織診断による pCR を示した 3 名中 2 名（3 人目については該当データなし）及び RECIST に基づく PR を示した 7 名中 5 名（残り 2 名のうち 1 名では該当データなし）の放射線画像では，腫瘍密度の減少を認めた．

表 2.7.3.2.7-2　RECIST に基づく奏効率（ET-B-028-06 試験）

	n	%	95% binomial exact estimator (CI)
PR	7	24.1	
SD	21	72.4	
NE	1*	3.4	
Total	29	100.0	
Response rate			24.1% (10.3-43.5%)
Tumor growth control**			72.4% (52.8-87.3%)

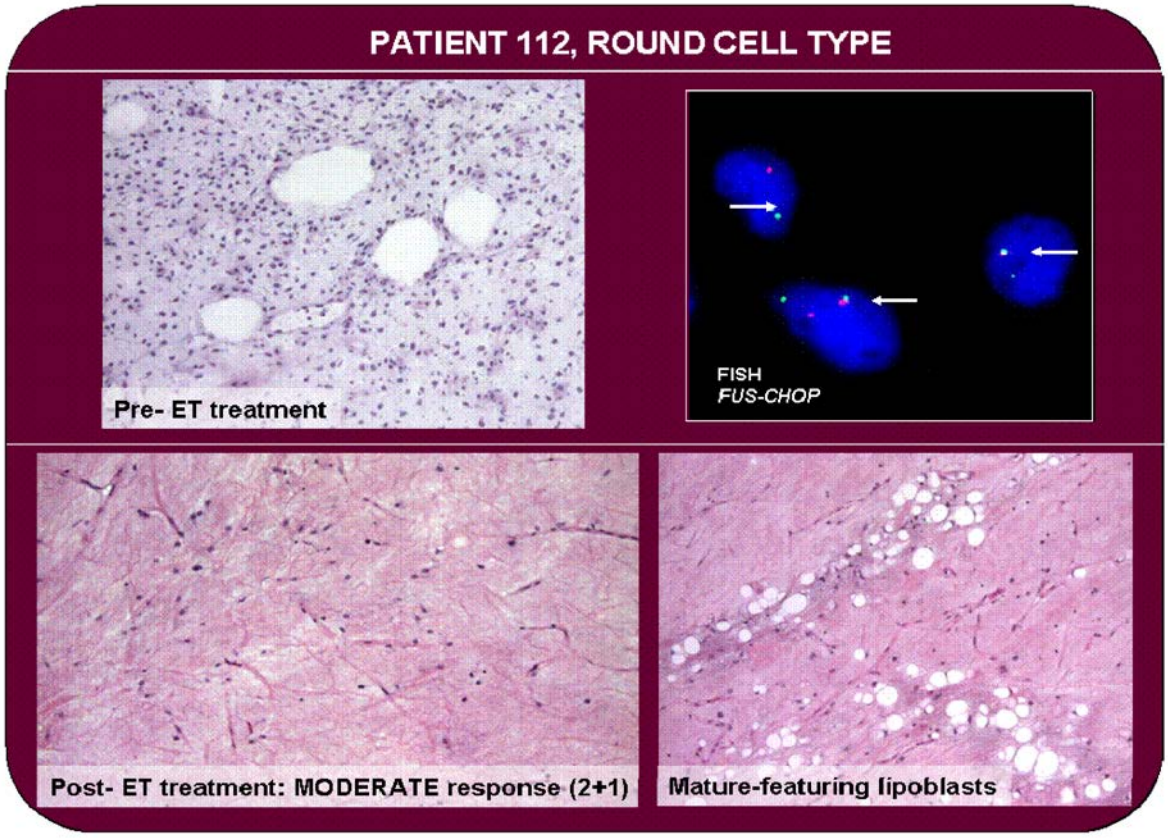
*Patient #203 was non-evaluable per RECIST because radiological tumor assessment could not be done due to the patient's death. He died after two trabectedin cycles due to renal failure, with concomitant fatigue, hepatic failure and rhabdomyolysis.
**PR + SD longer than three months.
NE, non-evaluable; PR, partial response; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD, stable disease.

第 5.3.5.2.8 項 ET-B-028-06 CSR Table 19



第 5.3.5.2.8 項 ET-B-028-06 CSR Figure 4

図 2.7.3.2.7-3　腫瘍径の減少（RECIST に基づく部分奏効）を示した患者番号 112（左大腿部の 9 cm の MRCL）でのトラベクテジンの 6 サイクル投与後の腫瘍密度の変化（ET-B-028-06 試験）



第 5.3.5.2.8 項 ET-B-028-06 CSR Figure 5

図 2.7.3.2.7-4 腫瘍径の減少（RECIST に基づく部分奏効）を示した患者番号 112 での病理組織学的検査の結果（ET-B-028-06 試験）

以上より，本剤は，MRCL 患者の術前補助療法の重要な選択肢となりうると考えた.

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では，前治療歴のある患者を対象とした 10045030 試験，10045040 試験，レトロスペクティブ統合解析及び ET743-STS-201 試験の結果に基づき評価した.

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 患者の内訳

2.7.3.3.1.1.1 10045030 試験

登録例 76 名のうち，中央病理組織診断により染色体転座が報告されている組織型の STS と診断されなかったため ET-743 投与群で 2 名，BSC 群で 1 名が FAS 対象外となり，FAS は 73 名であった. 中央病理組織診断の結果から転座陽性例は 63 名, PPS は 71 名であった（表 2.7.3.3.1.1.1-1）.

中央病理組織診断では，ET-743 投与群で肉腫様癌，悪性末梢神経鞘腫瘍と診断された患者がそれぞれ 1 名，BSC 群で悪性末梢神経鞘腫瘍と診断された患者が 1 名であった．これらの患者は治験実施医療機関では滑膜肉腫と診断されていた．また，これら 3 名以外に中央病理組織診断で染色体転座が陰性又は判定不能と確認された患者は, ET-743 投与群で 6 名, BSC 群で 4 名であった. これらの患者の組織型は ET-743 投与群で MRCL（1 名），滑膜肉腫（1 名），間葉型軟骨肉腫（1 名），骨外性 Ewing 肉腫（1 名），骨外性粘液型軟骨肉腫（1 名），胞巣型横紋筋肉腫（1 名），BSC 群で MRCL（1 名），滑膜肉腫（1 名），間葉型軟骨肉腫（2 名）であった．また，ET-743 投与群に登録された類血管腫線維性組織球腫の 1 名において EWSR1 遺伝子を標的とした FISH 検査では陽性であったが，FUS 遺伝子を標的とした FISH 検査では陰性であった.

表 2.7.3.3.1.1.1-1 患者の内訳（10045030 試験）

	ET-743 投与群	BSC 群	合計
登録例	39 名	37 名	76 名
FAS	37 名	36 名	73 名
転座陽性例	31 名	32 名	63 名
PPS	37 名	34 名	71 名

第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 10.1.1 より作表

データカットオフ時点で FAS のうち治験継続中の患者は ET-743 投与群で 10 名（27.0%），BSC 群で 1 名（2.8%）であった．主な終了又は中止理由は「臨床的に明らかな病勢の進行又は併発疾患により, 治験を遂行できない又は投与の継続が被験者の不利益になると判断したため」であり, ET-743 投与群で 22 名，BSC 群で 35 名であった.

2.7.3.3.1.1.2 10045040 試験

登録例は 31 名であった．1 名が治験薬を投与されず, 別の 1 名は中央病理組織診断により染色体転座が報告されている組織型の STS と診断されなかったため，FAS は 29 名であった．中央病理組織診断の結果から転座陽性例は 25 名であった.

10045030 試験の中央病理組織診断で染色体転座が報告されている組織型の STS と診断されなかった患者は，悪性末梢神経鞘腫瘍と診断された 1 名であった．この患者は治験実施医療機関では滑膜肉腫と診断されていた．また中央病理組織診断で染色体転座が陰性又は判定不能と確認された患者は 4 名であった．これらの患者の組織型は MRCL（1 名），滑膜肉腫（1 名）間葉型軟骨肉腫（2 名）であった.

データカットオフ時点で治験継続中の患者は 8 名（27.6%）であった．主な終了又は中止理由は「臨床的に明らかな病勢の進行又は併発疾患により，治験を遂行できない又は投与の継続が被験者の不利益になると判断したため」であり 17 名であった．

2.7.3.3.1.1.3 レトロスペクティブ統合解析

本解析の対象は海外で実施した第 II 相試験（8 試験）に参加した 771 名のうち，組織学的診断にて染色体転座が報告されている組織型の STS 患者（81 名）とした．

本剤の投与レジメンは 3 種類であった．レジメンごとの患者内訳は，1.5 mg/m^2 を 3 週間ごとに 24 時間の点滴静注する方法が 43 名，1.65，1.5 又は 1.3 mg/m^2 を 3 週間ごとに 3 時間かけて投与する方法が 24 名，0.58 mg/m^2 を 3 時間かけて投与し，それを 3 週間繰り返し 1 週間休薬する方法が 14 名であった．

投与中止となった理由別の内訳は，病勢進行が 53 名（65%），有害事象が 7 名（9%），その他が 21 名（26%）であった．

2.7.3.3.1.1.4 ET743-STS-201 試験

患者の内訳を表 2.7.3.3.1.1.4-1 に示した．

本試験では 2003 年 5 月 12 日に最初のランダム化を行い，患者に治験薬を投与した．本項で示された結果のカットオフ日は 2006 年 5 月 31 日である（独立画像評価機関に基づき TTP 事象が 217 件となることが予想された日）．カットオフ日時点で，qwk 3-h 群又は q3wk 24-h 群へのランダム割付のための適格性スクリーニングを受けたのは 291 名であった．そのうち 21 名はランダム化されず，1 名は 2 度のランダム化の後に qwk 3-h 群に割り付けられた．すなわち，ランダム化された患者集団は 270 名（qwk 3-h 群：134 名，q3wk 24-h 群：136 名）であった．ランダム化後，10 名（qwk 3-h 群：4 名，q3wk 24-h 群：6 名）に本剤が投与されなかった．本剤が投与されなかった最も多い理由はスクリーニング不適格であった．

試験を中止した患者は qwk 3-h 群で 130 名，q3wk 24-h 群で 122 名であった．主な中止理由は病勢の進行であり，qwk 3-h 群 93 名（71.5%），q3wk 24-h 群 88 名（67.7%）であった．

表 2.7.3.3.1.1.4-1 患者の内訳（ET743-STS-201 試験）

		qwk 3-h	q3wk 24-h	Total
Randomized*	**Yes**	134 (99.3%)**	136 (100.0%)	270 (92.5%)
Treated	**No**	4 (3.0%)	6 (4.4%)	10 (3.7%)
	Yes	130 (97.0%)	130 (95.6%)	260 (96.3%)

Data shown are n (%).
*Twenty-one patients were screened but not randomized.
**One patient in the qwk 3-h group was randomized twice as patient #059 and #060.
第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR (Final TTP Analysis) Table 3

2.7.3.3.1.2 人口統計学的特性

2.7.3.3.1.2.1 10045030 試験

FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3.1.2.1-1 に示した.

年齢の中央値は ET-743 投与群で 39.0 歳（範囲 21～77 歳）, BSC 群で 39.0 歳（範囲 25～72 歳）, 65 歳以上の患者数は ET-743 投与群で 5 名（13.5%），BSC 群で 1 名（2.8%）であった．初回診断時の年齢の中央値は，ET-743 投与群で 35.0 歳（範囲 17～77 歳），BSC 群で 37.0 歳（範囲 20～65 歳）であった.

PS 1 の患者は ET-743 投与群で 15 名（40.5%），BSC 群で 11 名（30.6%）であった．既往歴を有する患者は ET-743 投与群で 12 名（32.4%）, BSC 群で 6 名（16.7%）, 合併症を有する患者は ET-743 投与群で 23 名（62.2%），BSC 群で 23 名（63.9%）であり，両群で問題となる偏りはなかった.

表 2.7.3.3.1.2.1-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（10045030 試験）

		ET-743(N= 37)		BSC(N= 36)		
		N	(%)	N	(%)	P Value *
Gender						F:0.813
	Male	21	(56.8)	22	(61.1)	
	Female	16	(43.2)	14	(38.9)	
Age(years)						t:0.402
	N	37		36		
	Mean(S.D.)	44.1(15.3)		41.4(11.6)		
	Median	39.0		39.0		
	Range[Min , Max]	[21 , 77]		[25 , 72]		
Age Category1(years)						F:0.199
	<65	32	(86.5)	35	(97.2)	
	65-<	5	(13.5)	1	(2.8)	
Age Category2(years)						W:0.596
	<40	19	(51.4)	18	(50.0)	
	40-<50	5	(13.5)	9	(25.0)	
	50-<60	6	(16.2)	7	(19.4)	
	60-<70	4	(10.8)	1	(2.8)	
	70-<	3	(8.1)	1	(2.8)	
Age at the First Diagnosis(years)						t:0.427
	N	37		36		
	Mean(S.D.)	40.2(15.5)		37.6(12.1)		
	Median	35.0		37.0		
	Range[Min , Max]	[17 , 77]		[20 , 65]		
Age Category at the First Diagnosis(years)						F:1.000
	<20	1	(2.7)	0	(0.0)	
	20-<	36	(97.3)	36	(100.0)	
Height(cm)						t:0.623
	N	37		36		
	Mean(S.D.)	165.95(9.09)		166.96(8.33)		
	Median	165.90		166.45		
	Range[Min , Max]	[151.3 , 183.5]		[148.3 , 182.7]		
Weight(kg)						t:0.912
	N	37		36		
	Mean(S.D.)	65.35(12.45)		65.02(13.23)		
	Median	62.00		64.00		
	Range[Min , Max]	[46.8 , 106.6]		[41.3 , 102.0]		
BSA(m^2)						t:0.957
	N	37		36		
	Mean(S.D.)	1.7224(0.1833)		1.7247(0.1894)		
	Median	1.6840		1.7240		
	Range[Min , Max]	[1.459 , 2.229]		[1.341 , 2.207]		
BSA Category(m^2)						W:0.673
	1.250-<1.500	3	(8.1)	4	(11.1)	
	1.500 -<	34	(91.9)	32	(88.9)	
PS						F:0.465
	0	22	(59.5)	25	(69.4)	
	1	15	(40.5)	11	(30.6)	
Anamnesis						F:0.175
	No	25	(67.6)	30	(83.3)	
	Yes	12	(32.4)	6	(16.7)	
Complications						F:1.000
	No	14	(37.8)	13	(36.1)	
	Yes	23	(62.2)	23	(63.9)	

Analysis Set: FAS

* F: Fisher's exact test, t: t test, W: Wilcoxon's rank sum test

第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 表 11.2-1

疾患の特性を表 2.7.3.3.1.2.1-2 に示した.

治験実施医療機関において診断された組織型は MRCL が ET-743 投与群で 14 名（37.8%），BSC 群で 10 名（27.8%），滑膜肉腫が ET-743 投与群で 7 名（18.9%），BSC 群で 11 名（30.6%）の順に多く，組織学的悪性度は多くの患者で高悪性度であり，ET-743 投与群で 23 名（62.2%），BSC 群

で 24 名（66.7%）であった．染色体転座解析で陽性と判定された患者は ET-743 投与群で 31 名（83.8%），BSC 群で 32 名（88.9%）であった．

原発巣の部位は，下肢が ET-743 投与群で 21 名（56.8%），BSC 群で 18 名（50.0%）と最も多く，治験担当医師の評価による登録時の病巣の部位（1 名に複数部位の場合あり）は，軟部組織が ET-743 投与群で 25 名（67.6%），BSC 群で 24 名（66.7%），肺が ET-743 投与群で 25 名（67.6%），BSC 群で 23 名（63.9%），骨が ET-743 投与群で 12 名（32.4%），BSC 群で 8 名（22.2%）の順に多かった．一方で，独立画像評価機関が評価した登録時の病巣の部位（1 名に複数部位の場合あり）は肺が ET-743 投与群で 25 名（67.6%），BSC 群で 20 名（55.6%），腹膜が ET-743 投与群で 12 名（32.4%），BSC 群で 13 名（36.1%），リンパ節が ET-743 投与群で 11 名（29.7%），BSC 群で 9 名（25.0%），骨が ET-743 投与群で 11 名（29.7%），BSC 群で 4 名（11.1%）の順に多かった．

表 2.7.3.3.1.2.1-2 疾患の特性（10045030 試験）

		ET-743(N= 37)		BSC(N= 36)		
		N	(%)	N	(%)	P Value *
Histological Type by Investigator						C:0.537
	粘液型/円形細胞型脂肪肉腫	14	(37.8)	10	(27.8)	
	隆起性皮膚線維肉腫	1	(2.7)	0	(0.0)	
	類血管腫線維性組織球腫	1	(2.7)	0	(0.0)	
	胞巣型横紋筋肉腫	2	(5.4)	3	(8.3)	
	滑膜肉腫	7	(18.9)	11	(30.6)	
	胞巣状軟部肉腫	3	(8.1)	2	(5.6)	
	明細胞肉腫	1	(2.7)	4	(11.1)	
	骨外性粘液型軟骨肉腫	2	(5.4)	0	(0.0)	
	間葉型軟骨肉腫	3	(8.1)	3	(8.3)	
	骨外性Ewing肉腫/PNET	3	(8.1)	2	(5.6)	
	線維形成性小細胞腫瘍	0	(0.0)	1	(2.8)	
Histological Type by Central Pathology Review						C:0.537
	粘液型/円形細胞型脂肪肉腫	14	(37.8)	10	(27.8)	
	隆起性皮膚線維肉腫	1	(2.7)	0	(0.0)	
	類血管腫線維性組織球腫	1	(2.7)	0	(0.0)	
	胞巣型横紋筋肉腫	2	(5.4)	3	(8.3)	
	滑膜肉腫	7	(18.9)	11	(30.6)	
	胞巣状軟部肉腫	3	(8.1)	2	(5.6)	
	明細胞肉腫	1	(2.7)	4	(11.1)	
	骨外性粘液型軟骨肉腫	2	(5.4)	0	(0.0)	
	間葉型軟骨肉腫	3	(8.1)	3	(8.3)	
	骨外性Ewing肉腫/PNET	3	(8.1)	2	(5.6)	
	線維形成性小細胞腫瘍	0	(0.0)	1	(2.8)	
Type of Diagnostics						C:0.572
	組織診	35	(94.6)	35	(97.2)	
	細胞診	2	(5.4)	1	(2.8)	
Histological Grade						C:0.493
	低悪性度	2	(5.4)	0	(0.0)	
	中悪性度	8	(21.6)	9	(25.0)	
	高悪性度	23	(62.2)	24	(66.7)	
	評価不能	1	(2.7)	2	(5.6)	
	情報未入手	3	(8.1)	1	(2.8)	
Tumor Depth						C:0.501
	表在性	2	(5.4)	1	(2.8)	
	深在性	32	(86.5)	34	(94.4)	
	不明	3	(8.1)	1	(2.8)	
Genetic Test						F:0.815
	無	15	(40.5)	16	(44.4)	
	有	22	(59.5)	20	(55.6)	
Translocation						C:0.787
	陰性	2	(5.4)	1	(2.8)	
	陽性	31	(83.8)	32	(88.9)	
	判定不能	4	(10.8)	3	(8.3)	
Primary Lesion						C:0.613
	上肢	1	(2.7)	2	(5.6)	
	下肢	21	(56.8)	18	(50.0)	
	顔面	1	(2.7)	4	(11.1)	
	頸部	2	(5.4)	1	(2.8)	
	その他	3	(8.1)	3	(8.3)	
	胸壁	1	(2.7)	1	(2.8)	
	胸郭内	3	(8.1)	0	(0.0)	
	その他 (胸部)	1	(2.7)	0	(0.0)	
	後腹膜	1	(2.7)	2	(5.6)	
	消化管	0	(0.0)	1	(2.8)	
	その他(腹部／骨盤)	3	(8.1)	4	(11.1)	

表2.7.3.3.1.2.1-2 疾患の特性（10045030試験）（続き）

		ET-743(N= 37)		BSC(N= 36)		
		N	(%)	N	(%)	P Value *
Primary Lesion at enrollment						F:0.345
	無	33	(89.2)	29	(80.6)	
	有	4	(10.8)	7	(19.4)	
Site by Investigator†						
	肺	25	(67.6)	23	(63.9)	
	肝臓	2	(5.4)	3	(8.3)	
	リンパ節	8	(21.6)	7	(19.4)	
	骨	12	(32.4)	8	(22.2)	
	軟部組織	25	(67.6)	24	(66.7)	
	その他	7	(18.9)	4	(11.1)	
Liver Metastatic by Investigator						F:0.674
	No	35	(94.6)	33	(91.7)	
	Yes	2	(5.4)	3	(8.3)	
Lung Metastatic by Investigator						F:0.808
	No	12	(32.4)	13	(36.1)	
	Yes	25	(67.6)	23	(63.9)	
Lymph Metastatic by Investigator						F:1.000
	No	29	(78.4)	29	(80.6)	
	Yes	8	(21.6)	7	(19.4)	
Sum of the Diameters of Target Lesion by Investigator (mm)						t:0.461
	N	37		36		
	Mean(S.D.)	104.0(96.5)		121.0(99.7)		
	Median	85.0		93.0		
	Range[Min , Max]	[10 , 405]		[14 , 386]		
Category of Sum of the Diameters of Target Lesion by Investigator (mm)						W:0.659
	<50	12	(32.4)	12	(33.3)	
	50<- <100	12	(32.4)	8	(22.2)	
	100-<	13	(35.1)	16	(44.4)	
Site by Independent Radiologic Image Assessment†						
	リンパ節	11	(29.7)	9	(25.0)	
	肝臓	2	(5.4)	3	(8.3)	
	胸水	1	(2.7)	1	(2.8)	
	胸壁	1	(2.7)	0	(0.0)	
	胸膜	11	(29.7)	7	(19.4)	
	筋	9	(24.3)	9	(25.0)	
	甲状腺	1	(2.7)	0	(0.0)	
	硬膜	1	(2.7)	0	(0.0)	
	骨	11	(29.7)	4	(11.1)	
	腎臓	1	(2.7)	2	(5.6)	
	脳	1	(2.7)	1	(2.8)	
	肺	25	(67.6)	20	(55.6)	
	皮膚	2	(5.4)	0	(0.0)	
	副腎	1	(2.7)	0	(0.0)	
	腹水	0	(0.0)	3	(8.3)	
	腹壁	0	(0.0)	1	(2.8)	
	腹膜	12	(32.4)	13	(36.1)	
	膵臓	3	(8.1)	0	(0.0)	
Liver Metastatic by Independent Radiologic Image Assessment						F:0.674
	No	35	(94.6)	33	(91.7)	
	Yes	2	(5.4)	3	(8.3)	
Lung Metastatic by Independent Radiologic Image Assessment						F:0.341
	No	12	(32.4)	16	(44.4)	
	Yes	25	(67.6)	20	(55.6)	

表2.7.3.3.1.2.1-2　疾患の特性（10045030試験）（続き）

		ET-743(N= 37)		BSC(N= 36)		
		N	(%)	N	(%)	P Value *
Lymph Metastatic by Independent Radiologic Image Assessment						F:0.794
	No	26	(70.3)	27	(75.0)	
	Yes	11	(29.7)	9	(25.0)	
Sum of the Diameters of Target Lesion by Independent Radiologic Image Assessment (mm)						t:0.773
	N	37		36		
	Mean(S.D.)	110.20(98.56)		116.36(82.03)		
	Median	91.70		93.95		
	Range[Min , Max]	[10.0 , 443.9]		[16.5 , 305.0]		
Category of Sum of the Diameters of Target Lesion by Independent Radiologic Image Assessment (mm)						W:0.486
	<50	12	(32.4)	9	(25.0)	
	50<- <100	10	(27.0)	10	(27.8)	
	100-<	15	(40.5)	17	(47.2)	
Time from Initial Diagnosis to Enrolled Date (Months)						t:0.822
	N	37		36		
	Mean(S.D.)	47.92(46.62)		45.58(41.54)		
	Median	31.50		35.40		
	Range[Min , Max]	[3.4 , 225.0]		[2.5 , 166.7]		
Time Category from Initial Diagnosis to Enrolled Date (Months)						F:0.624
	<24	11	(29.7)	13	(36.1)	
	24-<	26	(70.3)	23	(63.9)	

Analysis Set: FAS

*　F: Fisher's exact test, W: Wilcoxon's rank sum test, C: Chi-square test, t: t test

†: Multiple answers allowed

第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 表 11.2-2

前治療の内容を表 2.7.3.3.1.2.1-3 に示した.

手術歴は ET-743 投与群で 35 名（94.6%），BSC 群で 31 名（86.1%）の患者が有していた．化学療法の前治療歴はすべての患者が有しており，アントラサイクリン系薬剤を含んだ前治療歴は ET-743 投与群で 33 名（89.2%），BSC 群で 35 名（97.2%）であった．術前化学療法を実施した患者は ET-743 投与群で 10 名（27.0%），BSC 群で 10 名（27.8%），術後化学療法を実施した患者は ET-743 投与群で 13 名（35.1%），BSC 群で 7 名（19.4%），進行・再発病変に対する全身化学療法を実施した患者は ET-743 投与群で 29 名（78.4%），BSC 群で 32 名（88.9%）であった.

進行・再発病変に対する全身化学療法の前治療レジメン数の中央値は ET-743 投与群で 1.0 レジメン（範囲 0～3 レジメン），BSC 群で 2.0 レジメン（範囲 0～4 レジメン）であった．直近の前治療の増悪確認日から登録日までの期間が 3 ヶ月以上の患者は, ET-743 投与群で 6 名（16.2%）, BSC 群で 5 名（13.9%），3 ヶ月未満の患者は ET-743 投与群で 19 名（51.4%），BSC 群で 24 名（66.7%）であった.

表 2.7.3.3.1.2.1-3 前治療（10045030 試験）

	ET-743(N= 37)		BSC(N= 36)		
	N	(%)	N	(%)	P Value *
Prior Therapy History					F:0.543
進行・再発	29	(78.4)	31	(86.1)	
術前又は術後補助化学療法のみ	8	(21.6)	5	(13.9)	
Time from start date of first systemic anticancer agents to PD (Weeks)					t:0.165
N	18		20		
Mean(S.D.)	23.67(22.70)		45.87(62.73)		
Median	13.90		22.80		
Range[Min , Max]	[1.1,71.1]		[3.1,275.1]		
Surgical History					F:0.261
No	2	(5.4)	5	(13.9)	
Yes	35	(94.6)	31	(86.1)	
Radiotherapy					F:0.482
No	14	(37.8)	17	(47.2)	
Yes	23	(62.2)	19	(52.8)	
Neoadjuvant Chemotherapy					F:1.000
No	27	(73.0)	26	(72.2)	
Yes	10	(27.0)	10	(27.8)	
Postoperative Adjuvant Chemotherapy					F:0.190
No	24	(64.9)	29	(80.6)	
Yes	13	(35.1)	7	(19.4)	
Maintenance Therapy					F:0.493
No	37	(100.0)	35	(97.2)	
Yes	0	(0.0)	1	(2.8)	
Systemic Anticancer Agents					F:0.345
No	8	(21.6)	4	(11.1)	
Yes	29	(78.4)	32	(88.9)	
Anthracycline for Anticancer Agents†					F:0.358
No	4	(10.8)	1	(2.8)	
Yes	33	(89.2)	35	(97.2)	
Time from PD in last prior treatment to Enrolled Date(Months)					C:0.373
<3	19	(51.4)	24	(66.7)	
3-<	6	(16.2)	5	(13.9)	
Not Applicable	12	(32.4)	7	(19.4)	
Number of Regimen of Prior Systemic Anticancer Agents					W:0.0024
0	8	(21.6)	4	(11.1)	
1	18	(48.6)	10	(27.8)	
2	10	(27.0)	11	(30.6)	
3	1	(2.7)	9	(25.0)	
4以上	0	(0.0)	2	(5.6)	
N	37		36		
Mean(S.D.)	1.1(0.8)		1.9(1.1)		
Median	1.0		2.0		
Range[Min , Max]	[0,3]		[0,4]		
Number of Prior Systemic Anticancer Agents					W:0.0005
0	8	(21.6)	4	(11.1)	
1	8	(21.6)	1	(2.8)	
2	9	(24.3)	5	(13.9)	
3	4	(10.8)	6	(16.7)	
4	4	(10.8)	4	(11.1)	
5	2	(5.4)	5	(13.9)	
6	1	(2.7)	4	(11.1)	
7	0	(0.0)	4	(11.1)	
8	0	(0.0)	3	(8.3)	
10以上	1	(2.7)	0	(0.0)	
N	37		36		
Mean(S.D.)	2.2(2.3)		4.1(2.4)		
Median	2.0		4.0		
Range[Min , Max]	[0,12]		[0,8]		

Analysis Set: FAS

* F: Fisher's exact test, W: Wilcoxon's rank sum test, C: Chi-square test, t: t test

† Anthracycline includes Doxorubicin, Adriamycin, Epirubicin, Pirarubicin, Pinorubin and Therarubicin

第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 表 11.2-3

2.7.3.3.1.2.2 10045040 試験

FAS の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3.1.2.2-1 に示した.

年齢の中央値は 38.0 歳（範囲 25～60 歳）であり，すべての患者が 65 歳未満であった．初回診断時の年齢の中央値は，36.0 歳（範囲 20～55 歳）であった.

PS 1 の患者は 13 名（44.8%），既往歴を有する患者は 3 名（10.3%），合併症を有する患者は 19 名（65.5%）であった.

表 2.7.3.3.1.2.2-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（10045040 試験）

		(N= 29)	
		N	(%)
Gender			
	Male	17	(58.6)
	Female	12	(41.4)
Age (years)			
	N	29	
	Mean(S.D.)	39.5(10.6)	
	Median	38.0	
	Range[Min , Max]	[25 , 60]	
Age Category1 (years)			
	<65	29	(100.0)
Age Category2 (years)			
	<40	16	(55.2)
	40-<50	8	(27.6)
	50-<60	4	(13.8)
	60-<70	1	(3.4)
Age at the First Diagnosis (years)			
	N	29	
	Mean(S.D.)	35.3(11.1)	
	Median	36.0	
	Range[Min , Max]	[20 , 55]	
Age Category at the First Diagnosis (years)			
	20-<	29	(100.0)
Height (cm)			
	N	29	
	Mean(S.D.)	167.16(8.80)	
	Median	167.60	
	Range[Min , Max]	[148.1 , 181.2]	
Weight (kg)			
	N	29	
	Mean(S.D.)	63.48(13.66)	
	Median	63.00	
	Range[Min , Max]	[42.1 , 100.2]	
BSA (m^2)			
	N	29	
	Mean(S.D.)	1.7081(0.1946)	
	Median	1.7160	
	Range[Min , Max]	[1.361 , 2.190]	
BSA Category (m^2)			
	1.250-<1.500	5	(17.2)
	1.500 -<	24	(82.8)
PS			
	0	16	(55.2)
	1	13	(44.8)
Anamnesis			
	No	26	(89.7)
	Yes	3	(10.3)
Complications			
	No	10	(34.5)
	Yes	19	(65.5)

Analysis Set: FAS

第 5.3.5.2.1 項 10045040 CSR 表 11.2-1

疾患の特性を表 2.7.3.3.1.2.2-2 に示した.

治験実施医療機関において診断された組織型は滑膜肉腫が 10 名（34.5%）, MRCL が 8 名（27.6%）の順に多く，組織学的悪性度は多くの患者で高悪性度であり 18 名（62.1%）であった.

登録時の染色体転座解析で陽性と判定された患者は 25 名（86.2%）であった.

原発巣の部位は，下肢が 15 名（51.7%）と最も多く，治験担当医師の評価による登録時の病巣の部位（1 名に複数部位の場合あり）は，肺が 20 名（69.0%），軟部組織が 19 名（65.5%）の順に多かった．このほかリンパ節及び骨が各 7 名（24.1%），肝臓が 3 名（10.3%）であった．一方で，独立画像評価機関が評価した登録時の病巣の部位（1 名に複数部位の場合あり）は肺が 18 名（62.1%），腹膜が 10 名（34.5%），リンパ節が 9 名（31.0%）の順に多かった.

表 2.7.3.3.1.2.2-2 疾患の特性（10045040 試験）

		(N= 29)	
		N	(%)
Histological Type by Investigator			
	粘液型/円形細胞型脂肪肉腫	8	(27.6)
	胞巣型横紋筋肉腫	3	(10.3)
	滑膜肉腫	10	(34.5)
	胞巣状軟部肉腫	1	(3.4)
	明細胞肉腫	1	(3.4)
	間葉型軟骨肉腫	3	(10.3)
	骨外性Ewing肉腫/PNET	2	(6.9)
	線維形成性小細胞腫瘍	1	(3.4)
Histological Type by Central Pathology Review			
	粘液型/円形細胞型脂肪肉腫	8	(27.6)
	胞巣型横紋筋肉腫	3	(10.3)
	滑膜肉腫	10	(34.5)
	胞巣状軟部肉腫	1	(3.4)
	明細胞肉腫	1	(3.4)
	間葉型軟骨肉腫	3	(10.3)
	骨外性Ewing肉腫/PNET	2	(6.9)
	線維形成性小細胞腫瘍	1	(3.4)
Type of Diagnostics			
	組織診	29	(100.0)
Histological Grade			
	中悪性度	8	(27.6)
	高悪性度	18	(62.1)
	評価不能	2	(6.9)
	情報未入手	1	(3.4)
Tumor Depth			
	表在性	1	(3.4)
	深在性	27	(93.1)
	不明	1	(3.4)
Genetic Test			
	無	12	(41.4)
	有	17	(58.6)
Translocation			
	陰性	1	(3.4)
	陽性	25	(86.2)
	判定不能	3	(10.3)
Primary Lesion			
	上肢	1	(3.4)
	下肢	15	(51.7)
	顔面	4	(13.8)
	頸部	1	(3.4)
	その他	1	(3.4)
	胸壁	1	(3.4)
	後腹膜	2	(6.9)
	その他(腹部/骨盤)	4	(13.8)
Primary Lesion at enrollment			
	無	23	(79.3)
	有	6	(20.7)
Site by Investigator†			
	肺	20	(69.0)
	肝臓	3	(10.3)
	リンパ節	7	(24.1)
	骨	7	(24.1)
	軟部組織	19	(65.5)
	その他	5	(17.2)

表 2.7.3.3.1.2.2-2 疾患の特性（10045040 試験）（続き）

		(N= 29) N	(%)
Liver Metastatic by Investigator			
	No	26	(89.7)
	Yes	3	(10.3)
Lung Metastatic by Investigator			
	No	9	(31.0)
	Yes	20	(69.0)
Lymph Metastatic by Investigator			
	No	22	(75.9)
	Yes	7	(24.1)
Sum of the Diameters of Target Lesion by Investigator (mm)			
	N	29	
	Mean(S.D.)	159.4(118.4)	
	Median	137.0	
	Range[Min , Max]	[30 , 427]	
Category of Sum of the Diameters of Target Lesion by Investigator (mm)			
	<50	5	(17.2)
	50<- <100	7	(24.1)
	100-<	17	(58.6)
Site by Independent Radiologic Image Assessment†			
	リンパ節	9	(31.0)
	肝臓	3	(10.3)
	胸水	2	(6.9)
	胸膜	8	(27.6)
	筋	7	(24.1)
	骨	5	(17.2)
	腎臓	1	(3.4)
	肺	18	(62.1)
	腹水	3	(10.3)
	腹壁	1	(3.4)
	腹膜	10	(34.5)
Liver Metastatic by Independent Radiologic Image Assessment			
	No	26	(89.7)
	Yes	3	(10.3)
Lung Metastatic by Independent Radiologic Image Assessment			
	No	11	(37.9)
	Yes	18	(62.1)
Lymph Metastatic by Independent Radiologic Image Assessment			
	No	20	(69.0)
	Yes	9	(31.0)
Sum of the Diameters of Target Lesion by Independent Radiologic Image Assessment (mm)			
	N	29	
	Mean(S.D.)	149.34(104.62)	
	Median	134.20	
	Range[Min , Max]	[25.7 , 422.7]	
Category of Sum of the Diameters of Target Lesion by Independent Radiologic Image Assessment (mm)			
	<50	6	(20.7)
	50<- <100	7	(24.1)
	100-<	16	(55.2)
Time from Initial Diagnosis to Enrolled Date (Months)			
	N	29	
	Mean(S.D.)	48.29(43.94)	
	Median	36.60	
	Range[Min , Max]	[2.7 , 167.3]	
Time Category from Initial Diagnosis to Enrolled Date (Months)			
	<24	9	(31.0)
	24-<	20	(69.0)

Analysis Set: FAS
†: Multiple answers allowed

第 5.3.5.2.1 項 10045040 CSR 表 11.2-2

前治療の内容を表 2.7.3.3.1.2.2-3 に示した.

手術歴は 25 名（86.2%）の患者が有していた．化学療法の前治療歴はすべての患者が有しており，すべての患者がアントラサイクリン系薬剤を含んだ前治療歴を有していた.

術前化学療法を実施した患者は 9 名（31.0%），術後化学療法を実施した患者は 6 名（20.7%），進行・再発病変に対する全身化学療法を実施した患者は 25 名（86.2%）であった.

進行・再発病変に対する全身化学療法の前治療レジメン数の中央値は 2.0 レジメン（範囲 0～4 レジメン）であった．直近の前治療の増悪確認日から登録日までの期間が 3 ヶ月以上の患者は，6 名（20.7%），3 ヶ月未満の患者は 16 名（55.2%）であった.

表 2.7.3.3.1.2.2-3 前治療（10045040 試験）

		(N= 29) N	(%)
Prior Therapy History			
	進行・再発	25	(86.2)
	術前又は術後補助化学療法のみ	4	(13.8)
Time from start date of first systemic anticancer agents to PD (Weeks)			
	N	15	
	Mean(S.D.)	47.97(71.21)	
	Median	14.30	
	Range[Min , Max]	[3.1,275.1]	
Surgical History			
	No	4	(13.8)
	Yes	25	(86.2)
Radiotherapy			
	No	14	(48.3)
	Yes	15	(51.7)
Neoadjuvant Chemotherapy			
	No	20	(69.0)
	Yes	9	(31.0)
Postoperative Adjuvant Chemotherapy			
	No	23	(79.3)
	Yes	6	(20.7)
Maintenance Therapy			
	No	29	(100.0)
Systemic Anticancer Agents			
	No	4	(13.8)
	Yes	25	(86.2)
Anthracycline for Anticancer Agents†			
	Yes	29	(100.0)
Time from PD in last prior treatment to Enrolled Date (Months)			
	<3	16	(55.2)
	3-<	6	(20.7)
	Not Applicable	7	(24.1)
Number of Regimen of Prior Systemic Anticancer Agents			
	0	4	(13.8)
	1	7	(24.1)
	2	9	(31.0)
	3	7	(24.1)
	4以上	2	(6.9)
	N	29	
	Mean(S.D.)	1.9(1.2)	
	Median	2.0	
	Range[Min , Max]	[0,4]	
Number of Prior Systemic Anticancer Agents			
	0	4	(13.8)
	2	4	(13.8)
	3	5	(17.2)
	4	3	(10.3)
	5	4	(13.8)
	6	2	(6.9)
	7	4	(13.8)
	8	3	(10.3)
	N	29	
	Mean(S.D.)	4.1(2.5)	
	Median	4.0	
	Range[Min , Max]	[0,8]	

Analysis Set: FAS

† Anthracycline includes Doxorubicin, Adriamycin, Epirubicin, Pirarubicin, Pinorubin and Therarubicin

第 5.3.5.2.1 項 10045040 CSR 表 11.2-3

2.7.3.3.1.2.3 レトロスペクティブ統合解析

染色体転座が報告されている組織型の STS 患者（81 名）の，主な人口統計学的特性を表 2.7.3.3.1.2.3-1 に示した.

性別は男性が 42 名（52%），女性が 39 名（48%）であり，年齢の中央値は 43 歳（範囲 17～76 歳）であった．PS 1 の患者は 32 名（40%），PS 0 の患者は 49 名（60%）であった.

組織型別の内訳は，滑膜肉腫が 45 名（56%），MRCL が 27 名（33%），胞巣状軟部肉腫が 4 名（5%），子宮内膜間質肉腫が 3 名（4%），明細胞肉腫が 2 名（3%）であった．前治療歴のある患者は 1 名を除く 80 名（99%）であった．前治療レジメン数の中央値は 2 レジメン（範囲 0～4 レジメン）であり，2 レジメン以下の患者が 66 名（82%），3 レジメン以上の患者が 15 名（18%）であった. また前治療レジメンに使用された薬剤にはアントラサイクリン系薬剤のみが 6 名（7%），IFM のみが 1 名（1%），アントラサイクリン系薬剤＋IFM 併用が 73 名（90%）であった.

なお, 本剤を二次治療で投与した患者は 30 名（37%）, 三次治療以降で投与した患者は 50 名（62%）であった.

手術及び放射線療法の治療歴を有する患者は 79 名（98%）及び 57 名（70%）と多くの患者に施行されていた.

表 2.7.3.3.1.2.3-1 人口統計学的特性及びその他の特性（レトロスペクティブ統合解析）

	N	%
Age, median (range)	43 (17–76)	
Gender		
Male	42	52
Female	39	48
ECOG performance status		
0	49	60
1	32	40
Primary tumour		
Synovial sarcoma	45	56
MRC-L-sarcoma	27	33
Alveolar soft part sarcoma	4	5
Endometrial stromal sarcoma	3	4
Clear cell sarcoma	2	3
Prior chemotherapy	80	99
Regimens (median, range)	2 (0–4)	
Number of prior regimens		
≤2	66	82
≥2	15	18
Prior surgery	79	98
Prior radiotherapy	57	70

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group
MRC-L-sarcoma, myxoid-round cell liposarcoma.
第 5.4.7 項 参考文献 Le Cesne A, et al. Table 1 抜粋

2.7.3.3.1.2.4 ET743-STS-201 試験

人口統計学的特性を表 2.7.3.3.1.2.4-1 に示した.

試験対象集団の患者背景は qwk 3-h 群と q3wk 24-h 群の 2 群間で同様であった．ランダム化された患者集団の年齢の中央値は 53 歳（範囲：20～80 歳）で，63.0%が女性であった．ECOG PS は 0 及び 1 がほぼ同じ割合であった.

表 2.7.3.3.1.2.4-1　人口統計学的特性（ET743-STS-201 試験）

		qwk 3-h (n=134)	q3wk 24-h (n=136)	Total (n=270)	p-value*
Geographic region	USA/CAN	103 (76.9%)	102(75.0%)	205 (75.9%)	0.7765
	Other	31(23.1%)	34(25.0%)	65 (24.1%)	
Gender	Female	78 (58.2%)	92 (67.6%)	170 (63.0%)	0.1305
	Male	56 (41.8%)	44 (32.4%)	100 (37.0%)	
Race	Asian	3 (2.2%)	3 (2.2%)	6 (2.2%)	0.5801
	Black	4 (3.0%)	9 (6.6%)	13 (4.8%)	
	Other**	2 (1.5%)	3 (2.2%)	5 (1.9%)	
	White	125 (93.3%)	121 (89.0%)	246 (91.1%)	
Age (years)	Median	54	53	53	0.5069
	Range	23-77	20-80	20-80	
	18-64	114 (85.1%)	120 (88.2%)	234 (86.7%)	0.4780
	≥65	20 (14.9%)	16 (11.8%)	36 (13.3%)	
ECOG performance status	0	67 (50.0%)	70 (51.5%)	137 (50.7%)	0.9031
	1	67 (50.0%)	66 (48.5%)	133 (49.3%)	
Body mass index (kg/m^2)	Median	25.9	26.3	26.1	0.6345
	Range	17.0-44.2	15.8-49.5	15.8-49.5	
	<30	103 (76.9%)	94 (69.1%)	197 (73.0%)	0.1716
	≥30	31 (23.1%)	42 (30.9%)	73 (27.0%)	
Height (cm)	Median	168	168	168	0.5403
	Range	151-189	137-193	137-193	
Weight (kg)	Median	73.5	76.2	75.1	0.7182
	Range	42.3-133.6	41.0-148.2	41.0-148.2	
Body surface area (m^2)	Median	1.8	1.8	1.8	0.9145
	Range	1.3-2.5	1.4-2.7	1.3-2.7	
Age at initial diagnosis (years)	Median	51	49	50	0.6891
	Range	20-74	17-76	17-76	
Time from initial diagnosis to randomization (months)	Median	31.5	30.2	31.0	0.4825
	Range	4.4-171.8	1.6-175.7	1.6-175.7	
	<24	56 (41.8 %)	56 (41.2 %)	112 (41.5%)	1.0000
	≥24	78 (58.2 %)	80 (58.8 %)	158 (58.5%)	
Time from diagnosis to first metastasis (months)	NK	2 (1.5%)	0 (0%)	2 (0.7%)	
	≤12	66 (49.6 %)	69 (51.1 %)	135 (50.4%)	1.0000
	>12	65 (48.9 %)	66 (48.9 %)	131 (48.9%)	
Time from PD in last prior treatment to randomization (months)	Median	1.3	1.2	1.3	0.8964
	Range	0.1-38.8	0.1-42.8	0.1-42.8	
	<3	98 (73.1 %)	90 (66.2 %)	188 (69.6%)	0.2350
	≥3	36 (26.9 %)	46 (33.8 %)	82 (30.4%)	

Data shown are n (%) except for median and range.
* Fisher's exact test (for categorical variables) and Wilcoxon's test (for continuous variables) qwk 3-h *vs.* q3wk 24-h.
**Three Hispanic, one Lebanese, and one from the Maghreb.
NK, not known.

第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR (Final TTP Analysis) Table 12

悪性軟部腫瘍の組織型及び原発部位を表 2.7.3.3.1.2.4-2 に示した.

治験実施施設の病理報告書（治験責任医師の評価）によりランダム化されたすべての患者が L-sarcoma と確定診断された．内訳は，平滑筋肉腫が 270 名中 177 名（65.6%），脂肪肉腫が 93 名（34.4%）であった.

TTP 最終解析のカットオフ日（2006 年 5 月 31 日）時点で，ランダム化された 270 名中 236 名（87.4%）が中央病理組織診断により病理評価された（34 名は病理標本が入手できなかった）．中央病理組織診断により 213 名（78.9%）が L-sarcoma と確定診断された．内訳は，平滑筋肉腫が 270 名中 138 名（51.1%），脂肪肉腫が 75 名（27.8%）であった．脂肪肉腫と確定診断された患者数は，q3wk 24-h 群より qwk 3-h 群のほうが多かった．最も多くみられた原発部位は後腹膜（23.0%），子宮（22.2%），及び下肢（21.1%）であった.

大部分の患者（93.0%）が転移性病変を有していた.

表 2.7.3.3.1.2.4-2 悪性軟部腫瘍の組織型及び原発部位（ET743-STS-201 試験）

		qwk 3-h (n=134)	q3wk 24-h (n=136)	Total (n=270)	p-value*
Diagnosis	Soft Tissue Sarcoma	134 (100.0%)	136 (100.0%)	270 (100.0%)	
Histology (investigator)	Leiomyosarcoma	85 (63.4%)	92 (67.6%)	177 (65.6%)	0.5224
	Liposarcoma	49 (36.6%)	44 (32.4%)	93 (34.4%)	
Histology (independent central histopathological review)	Leiomyosarcoma§	66 (49.3%)	72 (52.9%)	138 (51.1%)	0.1208
	Liposarcoma§	45 (33.6%)	30 (22.1%)	75 (27.8%)	
	Other†	8 (6.0%)	15 (11.0%)	23 (8.5%)	
	Missing††	15 (11.2%)	19 (14.0%)	34 (12.6%)	
Histopathological grade**	G1: Well differentiated	16 (11.9 %)	13 (9.6 %)	29 (10.7%)	0.4374
	G2: Moderately differentiated	32 (23.9 %)	35 (25.7 %)	67 (24.8%)	
	G3: Poorly differentiated	81 (60.4 %)	77 (56.6 %)	158 (58.5%)	
	Unknown	5 (3.7 %)	11 (8.1 %)	16 (5.9%)	
Primary tumor site at initial diagnosis	Abdomen/pelvis, other	13 (9.7%)	20 (14.7%)	33 (12.2%)	0.7818 (Extremities vs. other)
	Abdominal/pelvic wall	8 (6.0%)	7 (5.1%)	15 (5.6%)	
	Chest wall	2 (1.5%)	4 (2.9%)	6 (2.2%)	
	Chest, other	3 (2.2%)	2 (1.5%)	5 (1.9%)	
	Face	3 (2.2%)	3 (2.2%)	6 (2.2%)	
	Gastrointestinal tract	3 (2.2%)	5 (3.7%)	8 (3.0%)	
	Intrathoracic	4 (3.0%)	.	4 (1.5%)	
	Lower extremity	28 (20.9%)	29 (21.3%)	57 (21.1%)	
	Neck	1 (0.7%)	.	1 (0.4%)	
	Retroperitoneal	33 (24.6%)	29 (21.3%)	62 (23.0%)	
	Upper extremity	8 (6.0%)	5 (3.7%)	13 (4.8%)	
	Uterus	28 (20.9%)	32 (23.5%)	60 (22.2%)	
Extent of disease	Metastatic	129 (96.3%)	122 (89.7%)	251 (93.0%)	0.0422
	Locally advanced	4 (3.0%)	13 (9.6%)	17 (6.3%)	
	Unknown	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)†††	

Data shown are n (%).
* Fisher's exact test (for categorical variables) and Wilcoxon's test (for continuous variables) qwk 3-h vs. q3wk 24-h.
**The grades reported here correspond to available data from the independent review.
† A listing of the 23 patients with histology other than L-sarcoma is shown in Section 14.1, Table 14.4.
†† A listing of the 34 patients with non-available slides is shown in Section 14.1, Table 14.5.
††† Patient #189 (qwk 3-h group) has not information on extent of disease because the patient withdrew consent early. Patient #259 (q3wk 24-h group) was randomized by error. The patient expired and therefore date of metastatic disease could not be obtained.
§ The characteristics of the 213 patients with confirmed L-sarcoma according to the independent central histopathological review are shown in Section 14.1, Table 14.17.

第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR (Final TTP Analysis) Table 13

病変部位を表 2.7.3.3.1.2.4-3 に示した.

患者ごとの病変部位数の中央値はいずれの群も 2 ヶ所（範囲 1～7 ; qwk 3-h 群, 1～6 ; q3wk 24-h 群）であった. 86 名（31.9%）で 2 ヶ所を超える病変部位を認めた. 最も多く報告された病変部位は肺（41.7%), 肝（15.7%), 腹部（11.3%), 骨盤（9.6%）及び胸郭（6.9%）であった.

大部分の患者（qwk 3-h 群：65.7%, q3wk 24-h 群：68.1%）は, 巨大病変（直径 50 mm 以上の病変と定義）を有していた. 両群間に有意な差は認められず, 病変転移部位及び巨大病変に関して, 両群は同様であった.

表 2.7.3.3.1.2.4-3　病変部位（ET743-STS-201 試験）

		qwk 3-h	q3wk 24-h	Total	*p-value**
Location of lesions at baseline	n**	588	592	1180	
	Abdomen	78 (13.3%)	55 (9.3%)	133 (11.3%)	*0.8031 (lung vs. liver vs. other)*
	Bone	10 (1.7%)	14 (2.4%)	24 (2.0%)	
	Extremity	12 (2.0%)	18 (3.0%)	30 (2.5%)	
	Gastrointestinal tract	11 (1.9%)	5 (0.8%)	16 (1.4%)	
	Liver	92 (15.6%)	93 (15.7%)	185 (15.7%)	
	Lung	240 (40.8%)	252 (42.6%)	492 (41.7%)	
	Lymph node	14 (2.4%)	13 (2.2%)	27 (2.3%)	
	Pelvis	58 (9.9%)	55 (9.3%)	113 (9.6%)	
	Retroperitoneum	22 (3.7%)	25 (4.2%)	47 (4.0%)	
	Skin	10 (1.7%)	11 (1.9%)	21 (1.8%)	
	Soft tissue	5 (0.9%)	4 (0.7%)	9 (0.8%)	
	Thorax	36 (6.1%)	46 (7.8%)	82 (6.9%)	
	Thyroid	.	1 (0.2%)	1 (0.1%)	
Number of sites	n***	134	135†	269	
	Median	2	2	2	
	Range	1-7	1-6	1-7	*0.4545*
	1	37 (27.6%)	48 (35.6%)	85 (31.6%)	
	2	54 (40.3%)	44 (32.6%)	98 (36.4%)	*1.0000 (>2 vs. ≤2)*
	3	28 (20.9%)	27 (20.0%)	55 (20.4%)	
	4	12 (9.0%)	9 (6.7%)	21 (7.8%)	
	5	2 (1.5%)	6 (4.4%)	8 (3.0%)	
	6	.	1 (0.7%)	1 (0.4%)	
	7	1 (0.7%)	.	1 (0.4%)	
Sum of lesion diameters (mm)	n***	134	135†	269	
	Median	139	159	143	*0.5154*
	Range	10-616	15-552	10-616	
	<100	44 (32.8 %)	47 (34.8 %)	91 (33.8%)	*0.7969*
	≥100	90 (67.2 %)	88 (65.2 %)	178 (66.2%)	
Largest lesion (mm)	Median	68	66	67	*0.6477*
	Range	10-331	13-400	10-400	
Diameter of largest lesion	<50 mm (non-bulky)	46 (34.3%)	43 (31.9%)	89 (33.1%)	*0.6987*
	≥50 mm (bulky)	88 (65.7%)	92 (68.1%)	180 (66.9%)	

Data shown are n (%) except for median and range.
** Fisher's exact test (for categorical variables) and Wilcoxon's test (for continuous variables) qwk 3-h vs. q3wk 24-h.*
***n=total number of lesions evaluated (several lesions can be evaluated in one site and all are taken into account).*
****n=patients randomized with lesions evaluated.*
† Lesions were not evaluated at baseline in patient #058 (q3wk 24-h group)

第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR (Final TTP Analysis) Table 14

前治療を表 2.7.3.3.1.2.4-4 に，進行性/転移性腫瘍に対する全身療法の前治療を表 2.7.3.3.1.2.4-5 に示した．

大部分の患者（96.7%）には手術歴（手術回数の中央値は各群で 3 回）があり，患者の約半数が放射線治療を受けていた．治験実施計画書で規定したとおり，すべての患者が全身抗癌療法の前治療を受けていた．全身療法の前治療回数の中央値は各群で 2 レジメン，薬剤数の中央値は各群で 3 剤であった．大部分の患者（99.3%）はアントラサイクリン系薬剤及び IFM の治療歴があった．2 名（0.7%）ではアントラサイクリン系薬剤及び他の薬剤が併用投与されており，IFM の治療歴はなかった．最も多く投与されたアントラサイクリン系薬剤は DOX（93.3%）であった．アントラサイクリン系薬剤及び IFM 以外で最も多く投与された抗癌剤は，ゲムシタビン（ランダム化された患者の 31.9%），ドセタキセル（24.1%）及びダカルバジン（20.4%）であった．最後の化学療法による前治療からランダム化までの期間の中央値は 3.2 ヶ月，化学療法による前治療で PD が記録された時点からランダム化までの期間の中央値は 1.3 ヶ月であった．大多数の患者（ランダム化された患者 270 名中 227 名，84.1%）では，ランダム化前 6 ヶ月以内に PD が認められていた．更に，患者の 2/3 以上（69.6%）で，ランダム化前 3 ヶ月以内に PD が認められていた．いずれの期間でも，2 群間で有意な差は認められなかった．

表 2.7.3.3.1.2.4-4 前治療（ET743-STS-201 試験）

	qwk 3-h (n=134)	q3wk 24-h (n=136)	Total (n=270)	p-value*
Surgery (procedures)				
Median	3	3	3	0.9561
Range	0-9	0-10	0-10	
0	2 (1.5%)	7 (5.1%)	9 (3.3%)	0.1724
1	27 (20.1%)	22 (16.2%)	49 (18.1%)	(yes *vs.* no)
2	32 (23.9%)	36 (26.5%)	68 (25.2%)	
3	39 (29.1%)	35 (25.7%)	74 (27.4%)	
4	16 (11.9%)	11 (8.1%)	27 (10.0%)	
≥5	18 (13.4%)	25 (18.4%)	43 (15.9%)	
Radiotherapy	68 (50.7%)	71 (52.2%)	139 (51.5%)	0.9031 (yes *vs.* no)
Systemic therapy**				.
Number of lines				
Median	2	2***	2	0.6313
Range	1-5	1-6	1-6	
1	46 (34.3%)	50 (37.0%)	96 (35.7)	0.703
2	70 (52.2%)	69 (51.1%)	139 (51.7%)	(1 *vs.* >1)
3	16 (11.9%)	11 (8.1%)	27 (10.0%)	
4	1 (0.7%)	3 (2.2%)	4 (1.5%)	
≥5	1 (0.7%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)	
Number of agents				
Median	3	3	3	0.4311
Range	2-10	2-6	2-10	
2	58 (43.3%)	47 (34.6%)	105 (38.9%)	0.1697
3	28 (20.9%)	37 (27.2%)	65 (24.1%)	(2 *vs.* >2)
4	29 (21.6%)	36 (26.5%)	65 (24.1%)	
5	10 (7.5%)	12 (8.8%)	22 (8.1%)	
6	5 (3.7%)	4 (2.9%)	9 (3.3%)	
7	1 (0.7%)	.	1 (0.4%)	
8	2 (1.5%)	.	2 (0.7%)	
10	1 (0.7%)	.	1 (0.4%)	

Data shown are n (%) except for median and range.
* Fisher's exact test (for categorical variables) and Wilcoxon's test (for continuous variables) qwk 3-h *vs.* q3wk 24-h.
**Includes all systemic anticancer therapy excluding hormonal therapy. Adjuvant therapy completed more than 18 months before randomization was not considered a regimen (third exclusion criteria).
***Data for 135 patients (not available for patient #309).

第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR (Final TTP Analysis) Table 15

表 2.7.3.3.1.2.4-5　進行性/転移性腫瘍に対する全身療法の前治療（ET743-STS-201 試験）

	qwk 3-h (n=134)	q3wk 24-h (n=135)	Total (n=269)
Advanced anticancer therapy (number of lines)			
Median	1	1	1
Range	0-5	0-6	0-6
0	8 (6.0%)	11 (8.1%)	19 (7.1%)*
1	63 (47.0%)	58 (43.0%)	121 (45.0%)
2	50 (37.3%)	56 (41.5%)	106 (39.4%)
3	11 (8.2%)	6 (4.4%)	17 (6.3%)
4	1 (0.7%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)
≥5	1 (0.7%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)

Data shown are n (%) except for median and range.
*Nineteen patients (7.1% of 269 randomized) received chemotherapy only in the adjuvant/neoadjuvant setting. In this group of 19 patients, 78.9% of them were treated with one line of adjuvant therapy and the 31.6% with one line of neoadjuvant therapy, with a median of 2 agents. Some patients could have neoadjuvant and adjuvant therapies.

第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR (Final TTP Analysis) Table 16

2.7.3.3.1.2.5　治験実施医療機関及び中央病理組織診断の組織型診断の一致率について

本項では，中央病理組織診断を実施した 10045030 試験，ET743-STS-201 試験，ET-C-002-07 試験及び ET-B-028-00 試験について，治験実施医療機関と中央病理組織診断の組織型診断の一致率について考察した．

10045030 試験

登録例 76 名のうち 73 名（FAS）の患者で，治験実施医療機関の病理組織診断の結果と中央病理組織診断の組織型とが一致し，一致率は 96%（73/76 名）であった．

また，登録例 76 名のうち，検体不良が推察され染色体転座解析で判定不能であった検体が 7 名であり，染色体転座解析に適切な検体が提供されたのは 69 名であった．このうち，染色体転座陰性は 6 名であることから組織型の診断と染色体転座解析結果は 91%（63/69 名）で一致した．したがって，本試験で実施した染色体転座解析の陽性頻度は Miura らの報告 [34] と同様に高かったことから染色体転座の検出に十分な精度が確保されていたと判断した．

判定不能であった 7 名は検体のホルマリン過固定脱灰操作等による DNA の品質不良，組織切片作製不良が疑われた．染色体転座陰性と判定された 6 名のうち，治験実施医療機関の診断や中央病理組織診断の特殊染色の結果により最終的に染色体転座が報告されている組織型の STS と診断されたのは 3 名であり，組織型は胞巣型横紋筋肉腫，骨外性粘液型軟骨肉腫及び滑膜肉腫が各 1 名であった．染色体転座陰性となったその他の 3 名は治験実施医療機関では滑膜肉腫と診断された患者であったが，中央病理組織診断で染色体転座が報告されていない悪性末梢神経鞘腫瘍（2 名），又は肉腫様癌（1 名）と診断され，10045030 試験の対象外の組織型であった．

以上より，国内の各医療機関における病理組織学的診断の信頼性は十分に高かった．また，これは ET-743 投与群及び BSC 群で偏りはなかった．

この診断の一致率は，本試験と同様に染色体転座陽性の患者を対象とした ET-C-002-07 試験の一致率と同様に高い確率であった．

ET743-STS-201 試験

治験責任医師に平滑筋肉腫と診断された患者のうち，78%が中央病理組織診断でも同様に診断され，治験責任医師に脂肪肉腫と診断された患者のうち，81%が中央病理組織診断でも同様に診断された．

ET-C-002-07 試験

治験実施医療機関で染色体転座が報告されている規定の組織型と診断されランダム化された患者 121 名に対し，中央病理組織診断において染色体転座陽性の STS と診断された患者（有効性解析対象集団）は 88 名であり，その割合は 72.7%と低かった．有効性解析対象集団に含まれなかった患者のうち，13 名（10.7%）において治験実施医療機関と中央病理組織診断による組織型の不一致がみられ，更に 15 名（12.4%）において中央病理組織診断で診断に必要な材料を入手できなかったことが主な原因であった．また，ランダム化例に対する有効性解析対象集団の割合はトラベクテジン群では 83.6%，DXCT 群では 61.7%と群間差を認めた．

ET-B-028-06 試験

治験実施医療機関で MRCL と診断された患者 29 名が登録され，このうち 1 名が治験開始後に MRCL でなかったことが判明したが，その他すべての患者については中央病理組織診断でも MRCL と診断された．

2.7.3.3.1.3 治験薬の投与状況

2.7.3.3.1.3.1 10045030 試験

総投与回数, 総投与量及び治療期間（BSC 群は BSC 観察期間）の要約をそれぞれ表 2.7.3.3.1.3.1-1 及び表 2.7.3.3.1.3.1-2 に示した.

ET-743 投与群の総投与回数及び総投与量の中央値は, それぞれ 3.0 回（範囲 1～19 回）及び 6.0900 mg（範囲 1.240～49.830 mg）であった. サイクル 1 の投与開始日を起点とした ET-743 投与群の治療期間の中央値は 88.0 日（範囲 2～473 日）, BSC 群の登録日を起点とした観察期間の中央値は 26.5 日（範囲 3～88 日）であった.

表 2.7.3.3.1.3.1-1 総投与回数及び総投与量（10045030 試験）

		ET-743
Total Number of Dosing		
	N	37
	Mean(S.D.)	4.9(4.3)
	Median	3.0
	Range[Min , Max]	[1 , 19]
Cumulative Dose(mg)		
	N	37
	Mean(S.D.)	9.9936(9.8512)
	Median	6.0900
	Range[Min , Max]	[1.240 , 49.830]

Analysis Set: FAS
第5.3.5.1.1項 10045030 CSR 表11.3.1.1-1

表 2.7.3.3.1.3.1-2 治療期間（10045030 試験）

		ET-743 (N= 37) (Days)	BSC (N= 36) (Days)
Duration of Treatment*			
	N	37	36
	Mean(S.D.)	132.5(125.5)	27.5(18.9)
	Median	88.0	26.5
	Range[Min , Max]	[2 , 473]	[3 , 88]

Analysis Set: FAS
* Duration of Treatment (Days) = (date decided to completion/discontinuation) - (start date of administration in cycle 1) + 1 (ET-743群) = (date decided to completion/discontinuation) - (enrollment date) + 1 (BSC群)
第5.3.5.1.1項 10045030 CSR 表11.3.1.1-2

ET-743 投与群の減量，中断及び次サイクルの投与延期の有無の集計を表 2.7.3.3.1.3.1-3 に示した．本剤を減量した患者は 7 名（18.9%），投与中断した患者は 2 名（5.4%），休薬期間を延長した患者は 28 名（75.7%）であった.

表 2.7.3.3.1.3.1-3　減量・投与中断・次サイクルの投与延期の有無（10045030 試験）

	Dose Reduction*		Drug Interruption†		Cycle Delay‡	
	No	Yes	No	Yes	No	Yes
	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
ET-743(N=37)						
	30(81.1)	7(18.9)	35(94.6)	2(5.4)	9(24.3)	28(75.7)

Analysis Set: FAS

* Dose Reduction

No : The case who did not conduct drug reduction even once.

Yes : The case who conducted the drug reduction in one or more of each cycle.

† Drug Interruption

No : The case who did not conduct drug interruption even once.

Yes : The case who conducted the drug interruption in one or more of each cycle.

‡ Cycle Delay

No : The case who did not extended rest period from the previous cycle.

Yes : The case who extended rest period from the previous cycle.

第5.3.5.1.1項 10045030 CSR 表11.3.1.2-1

サイクルごとの患者数及び最終サイクル数を表 2.7.3.3.1.3.1-4 に示した.

本剤は 24 時間の点滴静注にて投与を行うが，投与を中断した患者はサイクル 1 で 2 名であった．また本剤を減量した患者はサイクル 2～7 に 1～4 名，サイクル 8 に 1 名おり，本剤の投与を継続した患者の多くは有害事象及び患者の来院都合のため投与を延期した.

なお，最終サイクルの中央値（範囲）は 3.0 サイクル（1～19 サイクル）であった.

表 2.7.3.3.1.3.1-4　サイクルごとの患者数及び最終サイクル数（10045030 試験）

		ET-743(N=37)	
		N	(%)
Number of Patients in each Cycle			
	1	37	(100.0)
	2	29	(78.4)
	3	22	(59.5)
	4	17	(45.9)
	5	13	(35.1)
	6	12	(32.4)
	7	10	(27.0)
	8	10	(27.0)
	9	8	(21.6)
	10	8	(21.6)
	11	4	(10.8)
	12	3	(8.1)
	13	2	(5.4)
	14	1	(2.7)
	15	1	(2.7)
	16	1	(2.7)
	17	1	(2.7)
	18	1	(2.7)
	19	1	(2.7)
	Total Cycle	181	
Final Cycle of each Patients			
	N	37	
	Mean(S.D.)	4.9(4.3)	
	Median	3.0	
	Range[Min , Max]	[1 , 19]	

Analysis Set: FAS

第5.3.5.1.1項 10045030 CSR 表11.3.1.3-1

本剤の Dose Intensity を表 2.7.3.3.1.3.1-5 に示した.

Relative Dose Intensity の中央値は 82.78%であり，13 名（35.1%）が 90%以上であったが，本剤の減量及び投与延期が影響し，15 名（40.5%）が 80%未満であった.

表 2.7.3.3.1.3.1-5 Dose Intensity（10045030 試験）

		ET-743(N=37) N (%)
Actual Dose Intensity (mg/m^2/week)*		
	N	37
	Mean(S.D.)	0.3259 (0.0620)
	Median	0.3311
	Range[Min , Max]	[0.209 , 0.400]
Relative Dose Intensity (%)†		
	N	37
	Mean(S.D.)	81.48 (15.51)
	Median	82.78
	Range[Min , Max]	[52.1 , 100.0]
Relative Dose Intensity Category (%)		
	< 80%	15 (40.5)
	80% -< 90%	9 (24.3)
	90% -<	13 (35.1)

Analysis Set: FAS
* ET-743 : Actual Dose Intensity (mg/m^2/week) = (Cumulative Dose During the Study[mg] / BSA[m^2]) / (((Start Date of Administration in Final Cycle - Start Date of Administration in Cycle 1) + 21) / 7)
† ET-743 Relative Dose Intensity (%) = Actual Dose Intensity[mg/m^2/week] / (1.2[mg/m^2] / 3[week]) × 100
第5.3.5.1.1項 10045030 CSR 表11.3.1.4-1

2.7.3.3.1.3.2 10045040 試験

総投与回数，総投与量及び治療期間の要約をそれぞれ表 2.7.3.3.1.3.2-1 及び表 2.7.3.3.1.3.2-2 に示した.

本剤の総投与回数及び総投与量の中央値は，それぞれ 4.0 回（範囲 1～14 回）及び 7.1000 mg（範囲 1.630～24.990 mg）であった．サイクル 1 の投与開始日を起点とした治療期間の中央値は 86.0 日（範囲 2～429 日）であった.

表 2.7.3.3.1.3.2-1 総投与回数及び総投与量（10045040 試験）

		(N=29)
Total Number of Dosing		
	N	29
	Mean(S.D.)	4.4(3.4)
	Median	4.0
	Range[Min , Max]	[1 , 14]
Cumulative Dose(mg)		
	N	29
	Mean(S.D.)	8.8688(6.6784)
	Median	7.1000
	Range[Min , Max]	[1.630 , 24.990]

Analysis Set: FAS
第 5.3.5.2.1 項 10045040 CSR 表 11.3.1.1-1

表 2.7.3.3.1.3.2-2 治療期間（10045040 試験）

		(N= 29) (Days)
Duration of Treatment*		
	N	29
	Mean(S.D.)	119.3(106.5)
	Median	86.0
	Range[Min , Max]	[2 , 429]

Analysis Set: FAS
* Duration of Treatment (Days) = (date decided to completion/discontinuation) - (start date of administration in cycle 1) + 1
第 5.3.5.2.1 項 10045040 CSR 表 11.3.1.1-2

本剤の減量，中断及び次サイクルの投与延期の有無の集計を表 2.7.3.3.1.3.2-3 に示した．本剤を減量した患者は 3 名（10.3%），投与中断した患者は該当がなく，次サイクルの投与を延期した患者は 22 名（75.9%）であった．

表 2.7.3.3.1.3.2-3 減量・投与中断・次サイクルの投与延期の有無（10045040 試験）

	Dose Reduction*		Drug Interruption†		Cycle Delay‡	
	No	Yes	No	Yes	No	Yes
N	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)
29	26(89.7)	3(10.3)	29(100.0)	0(0.0)	7(24.1)	22(75.9)

Analysis Set: FAS
* Dose Reduction
No : The case who did not conduct drug reduction even once.
Yes : The case who conducted the drug reduction in one or more of each cycle.
† Drug Interruption
No : The case who did not conduct drug interruption even once.
Yes : The case who conducted the drug interruption in one or more of each cycle.
‡ Cycle Delay
No : The case who did not extended rest period from the previous cycle.
Yes : The case who extended rest period from the previous cycle.
第 5.3.5.2.1 項 10045040 CSR 表 11.3.1.2-1

サイクルごとの患者数及び最終サイクル数を表 2.7.3.3.1.3.2-4 に示した．

本剤は 24 時間の点滴静注にて投与を行うが，投与を途中で中断した患者はいなかった．また，本剤を減量した患者はサイクル 2～4 で各 1 名おり，本剤の投与を継続した患者の多くは有害事象及び患者の来院都合のため本剤の投与を延期した．なお最終サイクルの中央値（範囲）は 4.0 サイクル（1～14 サイクル）であった．

表 2.7.3.3.1.3.2-4 サイクルごとの患者数及び最終サイクル数（10045040 試験）

		(N=29)	
		N	(%)
Number of Patients in each Cycle			
	1	29	(100.0)
	2	22	(75.9)
	3	18	(62.1)
	4	15	(51.7)
	5	10	(34.5)
	6	9	(31.0)
	7	8	(27.6)
	8	6	(20.7)
	9	4	(13.8)
	10	2	(6.9)
	11	1	(3.4)
	12	1	(3.4)
	13	1	(3.4)
	14	1	(3.4)
	Total Cycle	127	
Final Cycle of each Patients			
	N	29	
	Mean(S.D.)	4.4(3.4)	
	Median	4.0	
	Range[Min , Max]	[1 , 14]	

Analysis Set: FAS
第 5.3.5.2.1 項 10045040 CSR 表 11.3.1.3-1

本剤の Dose Intensity を表 2.7.3.3.1.3.2-5 に示した.

Relative Dose Intensity の中央値は 80.41%であり，11 名（37.9%）が 90%以上であったが，本剤の減量及び投与延期が影響し，14 名（48.3%）が 80%未満であった.

表 2.7.3.3.1.3.2-5 Dose Intensity（10045040 試験）

	(N=29)	
	N	(%)
Actual Dose Intensity (mg/m^2/week)*		
N	29	
Mean(S.D.)	0.3281 (0.0546)	
Median	0.3216	
Range[Min , Max]	[0.230 , 0.400]	
Relative Dose Intensity (%)†		
N	29	
Mean(S.D.)	82.02 (13.65)	
Median	80.41	
Range[Min , Max]	[57.4 , 100.0]	
Relative Dose Intensity Category (%)		
< 80%	14 (48.3)	
80% -< 90%	4 (13.8)	
90% -<	11 (37.9)	

Analysis Set: FAS
* Actual Dose Intensity (mg/m^2/week) = (Cumulative Dose During the Study[mg] / BSA[m^2])
/ (((Start Date of Administration in Final Cycle - Start Date of Administration in Cycle 1) + 21) / 7)
† Relative Dose Intensity (%) = Actual Dose Intensity[mg/m^2/week] / (1.2[mg/m^2] / 3[week]) × 100
第 5.3.5.2.1 項 10045040 CSR 表 11.3.1.4-1

2.7.3.3.1.3.3　　レトロスペクティブ統合解析

染色体転座が報告されている組織型の STS 患者（81 名）について，投与サイクルの中央値は 4 サイクル（範囲：1～48 サイクル）であった．

Dose Intensity は 0.40 mg/m^2/week（範囲：0.15～0.50 mg/m^2/week）であり，6 サイクル以上投与した患者は 32 名（40%），10 サイクル以上投与した患者は 16 名（20%）であった．

治療期間の中央値は 14 週間（範囲：3～181 週間）であった．

2.7.3.3.1.3.4　　ET743-STS-201 試験

患者ごとの投与サイクル数を表 2.7.3.3.1.3.4-1 に示した．

カットオフ日までの本剤投与サイクル数の合計は 1473 サイクルであり，qwk 3-h 群では 523 サイクル，q3wk 24-h 群では 950 サイクルであった．患者ごとの投与サイクル数の中央値は，qwk 3-h 群では 2 サイクル（範囲 : 1～21 サイクル），q3wk 24-h 群では 5 サイクル（範囲 : 1～37 サイクル）であった．2 群間の有効性に差がないと仮定した場合，投与サイクル数は q3wk 24-h 群の方が 33% 多いことになる（1 サイクルあたりの日数の比を 28 : 21 として）．しかし，実際の投与サイクル数の差はそれよりも著しく大きかった（82%）．

47 名の患者が 10 サイクル以上投与を継続した．内訳は，qwk 3-h 群が 8 名（6.2%），q3wk 24-h 群が 39 名（30.0%）であった．

表 2.7.3.3.1.3.4-1　患者ごとの投与サイクル数（ET743-STS-201 試験）

		qwk 3-h (n=130)	q3wk 24-h (n=130)	Total (n=260)
Total number of cycles	**n**	523	950	1473
Number of cycles per patient	**Median**	2	5	3
	Range	1-21	1-37	1-37
	1-4	90 (69.2%)	64 (49.2%)	154 (59.2%)
	5-9	32 (24.6%)	27 (20.8%)	59 (22.7%)
	≥10	8 (6.2%)	39 (30.0%)	47 (18.1%)

第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR (Final TTP Analysis) Table 77

Dose Intensity を表 2.7.3.3.1.3.4-2 に示した．

治療期間の中央値は 13.1 週間（範囲：2.0～140.9 週間）であり，qwk 3-h 群では 11.5 週間（範囲：2.0～89.4 週間），q3wk 24-h 群では 15.4 週間（範囲：3.0～140.9 週間）であった．治療期間の最大値は，qwk 3-h 群で 89.4 週間（20.6 ヶ月），q3wk 24-h 群で 140.9 週間（32.4 ヶ月）であった．

Dose Intensity の中央値は両群で 0.4 mg/m^2/week, Relative Dose Intensity の中央値は qwk 3-h 群で 85.9%（範囲：30.5%～133.3%），q3wk 24-h 群で 81.4%（範囲：49.1%～120.0%）であった．

表 2.7.3.3.1.3.4-2　Dose Intensity（ET743-STS-201 試験）

Schedule Code		n (patients)	n (cycles)	Median	Min	Max	Mean	SDev
qwk 3-h	Treatment duration (weeks)	130	523	11.5	2.0	89.4	17.1	14.0
	Number of cycles			2.0	1.0	21.0	4.0	3.3
	Cumulative dose (mg/m^2)			3.5	0.6	24.2	6.1	4.9
	Dose intensity (mg/m^2/wk)			0.4	0.1	0.6	0.4	0.1
	Relative dose intensity (%)*			85.9	30.5	133.3**	83.4	17.1
q3wk 24-h	Treatment duration (weeks)	130	950	15.4	3.0	140.9	26.0	26.3
	Number of cycles			5.0	1.0	37.0	7.3	7.0
	Cumulative dose (mg/m^2)			5.7	1.3	49.3	9.7	9.3
	Dose intensity (mg/m^2/wk)			0.4	0.2	0.6	0.4	0.1
	Relative dose intensity (%)*			81.4	49.1	120.0***	81.2	14.8
Total	Treatment duration (weeks)	130	1473	13.1	2.0	140.9	21.6	21.5
	Number of cycles			3.0	1.0	37.0	5.7	5.7
	Cumulative dose (mg/m^2)			4.5	0.6	49.3	7.9	7.6
	Dose intensity (mg/m^2/wk)			0.4	0.1	0.6	0.4	0.1
	Relative dose intensity (%)			83.7	30.5	133.3	82.3	16.0

*Some patients exceeded 100% due to the treatment being advanced to an earlier date than that originally scheduled.
**In the case of patient #341 (qwk 3-h group), a relative dose intensity of 133.3% was reported. This patient received two infusions in the two first weeks of treatment, and immediately later crossed over to the other treatment arm (q3wk 24-h).
***In the case of patient #021 (q3wk 24-h group), a relative dose intensity of 120.0% was reported. This patient received a single infusion of trabectedin 2.7 mg. Its BSA was 1.5 m^2 and, therefore, trabectedin 1.8 mg/ m^2 was administered (120% of recommended dose in the q3wk 24-h group, i.e., 1.5 mg/m^2).
SDev, standard deviation.

第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR (Final TTP Analysis) Table 78

患者ごとの減量回数を表 2.7.3.3.1.3.4-3 に示した.

TTP 最終解析で評価した試験期間中に，大部分の患者（特に qwk 3-h 群）は減量を必要としなかった．最も多かった減量理由は一過性のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加又は ALT 増加であり，次いでアルカリホスファターゼ増加であった.

表 2.7.3.3.1.3.4-3　患者ごとの減量回数（ET743-STS-201 試験）

	qwk 3-h	q3wk 24-h	Total
n	130	130	260
Median	0	1	0
Range	0-2	0-2	0-2
0	100 (76.9%)	58 (44.6%)	158 (60.8%)
1	23 (17.7%)	45 (34.6%)	68 (26.2%)
2	7 (5.4%)	27 (20.8%)	34 (13.1%)

第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR (Final TTP Analysis) Table 82

次サイクルの投与延期回数及び患者ごとの次サイクルの投与延期回数を表 2.7.3.3.1.3.4-4 に示した.

TTP 最終解析で評価した試験期間中のいずれかの時点で，162 名（62.3%）が次サイクルを延期した．内訳は，qwk 3-h 群で 66 名（50.8%），q3wk 24-h 群で 96 名（73.8%）であった．最も多かった延期のサイクル数は 1 サイクル（qwk 3-h 群 33 名，q3wk 24-h 群 38 名）であった.

患者ごとの次サイクルの投与延期回数の中央値は, qwk 3-h 群で 1 回（範囲：0～6 回）, q3wk 24-h 群で 1 回（範囲：0～33 回）であった.

表 2.7.3.3.1.3.4-4　次サイクルの投与延期回数及び患者ごとの次サイクルの投与延期回数（ET743-STS-201 試験）

		qwk 3-h	q3wk 24-h	Total
Total cycles	**n**	523	950	1473
Cycles susceptible to be delayed*	**n**	393	820	1213
Cycles delayed	**n (%)**	128 (32.6%)	423 (51.6%)	551 (45.4%)
Number of delays per patient	**n**	130	130	260
	0	64 (49.2%)	34 (26.2%)	98 (37.7%)
	1	33 (25.4%)	38 (29.2%)	71 (27.3%)
	2	17 (13.1%)	7 (5.4%)	24 (9.2%)
	3	9 (6.9%)	10 (7.7%)	19 (7.3%)
	4	2 (1.5%)	10 (7.7%)	12 (4.6%)
	≥ 5	5 (3.8%)	31 (23.8%)	36 (13.9%)
Number of delays per patient	**n**	130	130	260
	Median	1	1	1
	Range	0-6	0-33	0-33

*Excluding first cycle of each treated patient.

第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR (Final TTP Analysis) Table 79

最長の次サイクルの投与延期期間を表 2.7.3.3.1.3.4-5 に示した.

患者ごとの最長の次サイクルの投与延期期間の中央値は両群で同程度であり, qwk 3-h 群では 7 日間（範囲：1～49 日間），q3wk 24-h 群では 8 日間（範囲：1～91 日間）であった．最も多かった次サイクルの投与延期の理由は，両群ともに血液学的事象であった.

表 2.7.3.3.1.3.4-5　最長の次サイクルの投与延期期間（日）（ET743-STS-201 試験）

	qwk 3-h	q3wk 24-h	Total
n*	66	96	162
Median	7	8	7
Range	1-49	1-91	1-91
n*	66	96	162
1-4 days	19 (28.8%)	15 (15.6%)	34 (21.0%)
5-7 days	23 (34.8%)	27 (28.1%)	50 (30.9%)
8-14 days	10 (15.2%)	28 (29.2%)	38 (23.5%)
≥15 days	14 (21.2%)	26 (27.1%)	40 (24.7%)

*Number of patients with any cycle delay.

第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR (Final TTP Analysis) Table 80

2.7.3.3.2 有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 無増悪生存期間

2.7.3.3.2.1.1 10045030 試験

PFS は登録日を起算日とし，RECIST 又は Choi 規準によるそれぞれの増悪判定日又はあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間とした.

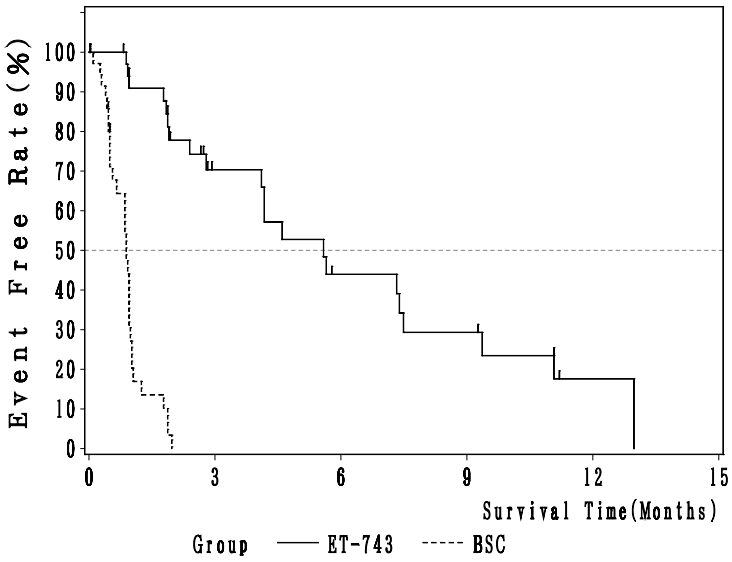
2.7.3.3.2.1.1.1 PFSの主解析

FAS を対象とし，ET-743 投与群と BSC 群の PFS の差を，割付調整因子を層とした層別ログランク検定で比較した．検定の有意水準は片側 5%とし，片側 p 値が 5%以下であった時，ET-743 投与群は BSC 群に対して PFS を延長すると判断することとした.

FAS を対象とした RECIST による PFS の Kaplan-Meier 曲線と，層別ログランク検定での p 値，ハザード比及び 90%CI を図 2.7.3.3.2.1.1.1-1 に示した.

PFS の中央値は ET-743 投与群で 5.6 ヶ月（90%CI：4.2 ヶ月～7.5 ヶ月），BSC 群で 0.9 ヶ月（90%CI : 0.9 ヶ月～1.0 ヶ月），有意確率は $p < 0.0001$ であり，Cox 比例ハザードモデルによる BSC 群に対する ET-743 投与群のハザード比は 0.07（90%CI：0.03～0.14）であった．ET-743 投与群では BSC 群に対して増悪又は死亡のリスクが有意に減少した.

ET-743 投与群の 3 ヶ月及び 6 ヶ月無増悪生存率はそれぞれ 70.3%及び 44.0%，BSC 群では全例が 3 ヶ月以内に PD であった.



Group	Time (Months)	0	3	6	9	12
ET-743	Number of Patient At Risk	37	16	9	6	1
	Cumulative Event Free Rate (%)	100.0	70.3	44.0	29.3	17.6
BSC	Number of Patient At Risk	36	-	-	-	-
	Cumulative Event Free Rate (%)	100.0	-	-	-	-

Stratification Variables : Histological Type(0:Category B, 1:Category A)

			PFS(Months)		Stratified logrank test	
Group	N	Event	Median	90% CI	Statistics	P Value
ET-743	37	21	5.6	[4.2 , 7.5]	Chi-square=52.010	< 0.0001
BSC	36	31	0.9	[0.9 , 1.0]	df=1	

		Parameter	Standard		Hazard Ratio*		Chi-		
Variable	N	Estimate	Error	Unit	HR	90% CI	square	df	P Value
Group(1 : ET-743 , 0 : BSC)	73	-2.696	0.448	1	0.07	[0.03 , 0.14]	36.226	1	< 0.0001
Histological Type(1:Category A , 0:Category B)†	73	0.242	0.311	1	1.27	[0.76 , 2.13]	0.605	1	0.437

Analysis Set: FAS
If confidence interval could not be calculated,'-' is indicated.
Months in the Figure indicate the survival days divided by 30.4375.
1 year corresponds to 12 months.
* : Covariate adjusted hazard ratio
†:Category A = Histological Type includes Myxoid-Round Cell Liposarcomas, Alveolar Rhabdomyosarcoma, Synovial Sarcoma, and Extraskeletal Ewing's Sarcoma/Peripheral Primitive Neuroectodermal Tumor.
Category B = TRS other than Category A

第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 図 11.4.1.1.1-1

図 2.7.3.3.2.1.1.1-1 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（90%信頼区間）
（独立画像評価機関：FAS）（10045030 試験）

2.7.3.3.2.1.1.2　　PFSの感度分析

主解析の PFS の感度分析として 4 つ解析を実施した.

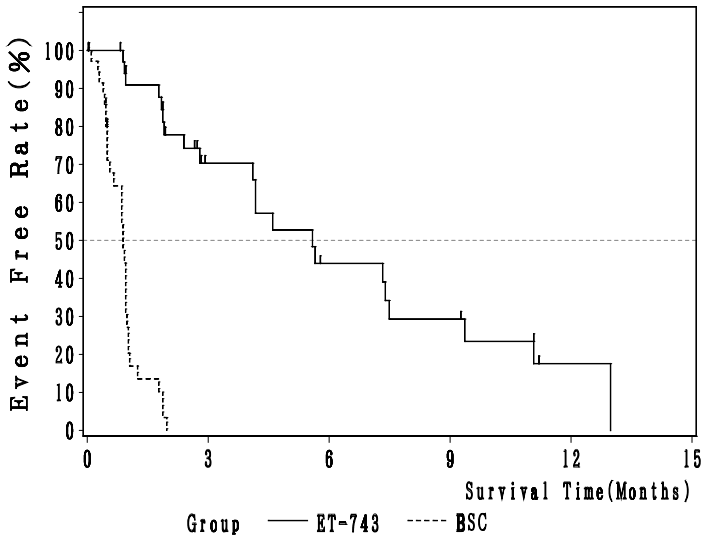
（1）割付調整因子を考慮しないログランク検定

第 1 の感度分析は，FAS を対象とし，割付調整因子を考慮せず，ログランク検定により治療群間を比較した.

FAS を対象とした RECIST による PFS の Kaplan-Meier 曲線と，ログランク検定での p 値，ハザード比及び 95%CI を図 2.7.3.3.2.1.1.2-1 に示した.

PFS の中央値は ET-743 投与群で 5.6 ヶ月（95%CI：4.1 ヶ月～7.5 ヶ月），BSC 群で 0.9 ヶ月（95%CI : 0.7 ヶ月～1.0 ヶ月），有意確率は $p < 0.0001$ であり，Cox 比例ハザードモデルによる BSC 群に対する ET-743 投与群のハザード比は 0.07（95%CI：0.03～0.16）であった.

ET-743 投与群の 3 ヶ月及び 6 ヶ月無増悪生存率はそれぞれ 70.3%及び 44.0%，BSC 群では全例が 3 ヶ月以内に PD であった.



Group	Time (Months)	0	3	6	9	12
ET-743	Number of Patient At Risk	37	16	9	6	1
	Cumulative Event Free Rate (%)	100.0	70.3	44.0	29.3	17.6
BSC	Number of Patient At Risk	36	-	-	-	-
	Cumulative Event Free Rate (%)	100.0	-	-	-	-

			PFS(Months)		Hazard ratio		logrank test	
Group	N	Event	Median	95% CI	HR	95% CI	Statistics	P Value
ET-743	37	21	5.6	[4.1 , 7.5]	0.07	[0.03 , 0.16]	Chi-square=54.750	< 0.0001
BSC	36	31	0.9	[0.7 , 1.0]			df=1	

Analysis Set: FAS

If confidence interval could not be calculated,'-' is indicated.

Months in the Figure indicate the survival days divided by 30.4375.

1 year corresponds to 12 months.

第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 図 11.4.1.2.1-3

図 2.7.3.3.2.1.1.2-1　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（95%信頼区間）（独立画像評価機関：FAS）（10045030 試験）

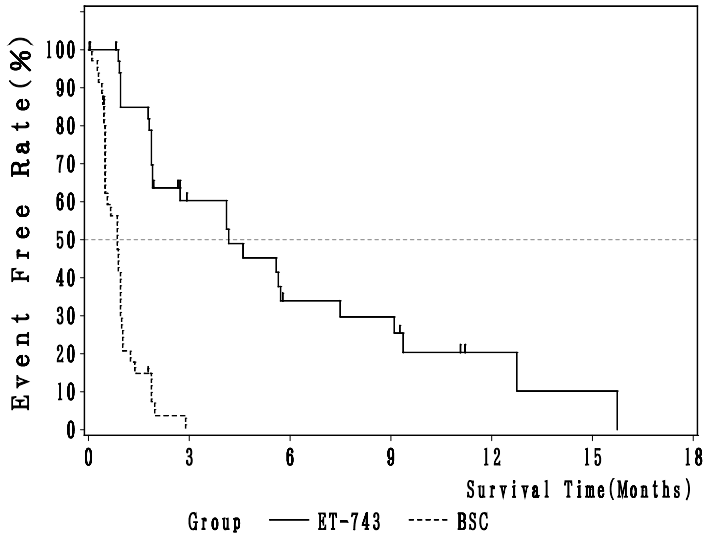
（2）治験責任医師評価

第 2 の感度分析は，治験責任医師の評価によるデータを用いて，主解析と同様の解析を実施した．

FAS を対象とした RECIST による層別ログランク検定での PFS の Kaplan-Meier 曲線と 90%CI を図 2.7.3.3.2.1.1.2-2 に示した．

PFS の中央値は ET-743 投与群で 4.2 ヶ月（90%CI：1.9 ヶ月～5.7 ヶ月），BSC 群で 0.9 ヶ月（90%CI : 0.5 ヶ月～1.0 ヶ月），有意確率は $p < 0.0001$ であり，Cox 比例ハザードモデルによる BSC 群に対する ET-743 投与群のハザード比は 0.13（90%CI：0.07～0.24）であった．

ET-743 投与群の 3 ヶ月及び 6 ヶ月無増悪生存率はそれぞれ 60.3%及び 33.9%，BSC 群では全例が 3 ヶ月以内に PD であった．



Group	Time (Months)	0	3	6	9	12	15
ET-743	Number of Patient At Risk	37	16	8	7	2	1
	Cumulative Event Free Rate (%)	100.0	60.3	33.9	29.7	20.3	10.2
BSC	Number of Patient At Risk	36	-	-	-	-	-
	Cumulative Event Free Rate (%)	100.0	-	-	-	-	-

Stratification Variables : Histological Type(0:Category B, 1:Category A)

			PFS(Months)		Stratified logrank test	
Group	N	Event	Median	90% CI	Statistics	P Value
ET-743	37	25	4.2	[1.9 , 5.7]	Chi-square=40.617	< 0.0001
BSC	36	33	0.9	[0.5 , 1.0]	df=1	

		Parameter	Standard		HazardRatio*		Chi-		
Variable	N	Estimate	Error	Unit	HR	90%CI	square	df	P Value
Group(1:ET-743,0:BSC)	73	-2.020	0.351	1	0.13	[0.07,0.24]	33.198	1	<0.0001
HistologicalType(1:CategoryA, 0:CategoryB)†	73	0.295	0.304	1	1.34	[0.81,2.22]	0.940	1	0.332

Analysis Set: FAS

If confidence interval could not be calculated,'-' is indicated.

Months in the Figure indicate the survival days divided by 30.4375.

1 year corresponds to 12 months.

* : Covariate adjusted hazard ratio

†:Category A = Histological Type includes Myxoid-Round Cell Liposarcomas, Alveolar Rhabdomyosarcoma, Synovial Sarcoma, and Extraskeletal Ewing's Sarcoma/Peripheral Primitive Neuroectodermal Tumor.

Category B = TRS other than Category A

第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 図 11.4.1.2.2-1

図 2.7.3.3.2.1.1.2-2　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（90%信頼区間）
（治験責任医師：FAS）（10045030 試験）

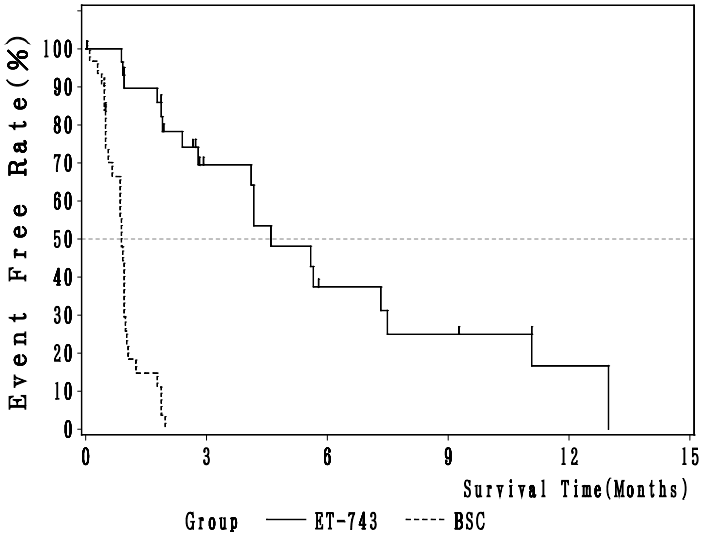
（3）転座陽性例を対象とした解析

第 3 の感度分析は，転座陽性例を対象とし，主解析と同様の解析を実施した.

転座陽性例（63 名）を対象とした RECIST による PFS の Kaplan-Meier 曲線と，層別ログランク検定での p 値，ハザード比及び 90%CI を図 2.7.3.3.2.1.1.2-3 に示した.

PFS の中央値は ET-743 投与群で 4.6 ヶ月（90%CI：4.1 ヶ月～7.3 ヶ月），BSC 群で 0.9 ヶ月（90%CI : 0.9 ヶ月～1.0 ヶ月），有意確率は $p < 0.0001$ であり，Cox 比例ハザードモデルによる BSC 群に対する ET-743 投与群のハザード比は 0.07（90%CI：0.03～0.15）であった.

ET-743 投与群の 3 ヶ月及び 6 ヶ月無増悪生存率はそれぞれ 69.5%及び 37.4%，BSC 群では全例が 3 ヶ月以内に PD であった.



Group	Time (Months)	0	3	6	9	12
ET-743	Number of Patient At Risk	31	13	6	4	1
	Cumulative Event Free Rate (%)	100.0	69.5	37.4	25.0	16.6
BSC	Number of Patient At Risk	32	-	-	-	-
	Cumulative Event Free Rate (%)	100.0	-	-	-	-

Stratification Variables : Histological Type(0:Category B, 1:Category A)

			PFS(Months)		Stratified logrank test	
Group	N	Event	Median	90% CI	Statistics	P Value
ET-743	31	18	4.6	[4.1 , 7.3]	Chi-square=44.254	< 0.0001
BSC	32	28	0.9	[0.9 , 1.0]	df=1	

Variable	N	Parameter Estimate	Standard Error	Unit	Hazard Ratio* HR	90% CI	Chi-square	df	P Value
Group(1 : ET-743 , 0 : BSC)	63	-2.668	0.480	1	0.07	[0.03 , 0.15]	30.902	1	< 0.0001
Histological Type(1:Category A , 0:Category B)†	63	0.168	0.334	1	1.18	[0.68 , 2.05]	0.252	1	0.615

Analysis Set: TPS

If confidence interval could not be calculated,'-' is indicated.

Months in the Figure indicate the survival days divided by 30.4375.

1 year corresponds to 12 months.

* : Covariate adjusted hazard ratio

†:Category A = Histological Type includes Myxoid-Round Cell Liposarcomas, Alveolar Rhabdomyosarcoma, Synovial Sarcoma, and Extraskeletal Ewing's Sarcoma/Peripheral Primitive Neuroectodermal Tumor.

Category B = TRS other than Category A

第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 図 11.4.1.2.1-1

図 2.7.3.3.2.1.1.2-3　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（90%信頼区間）
（独立画像評価機関：転座陽性例）（10045030 試験）

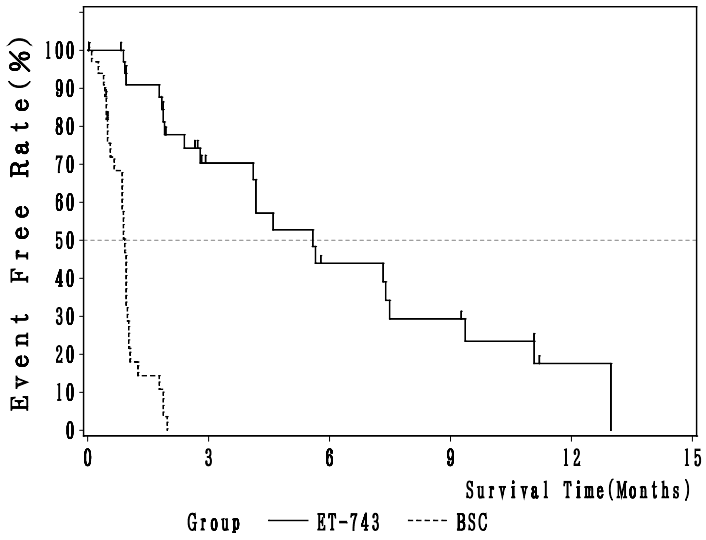
（4）PPS を対象とした解析

第 4 の感度分析は，PPS を対象とし，主解析と同様の解析を実施した.

PPS（71 名）を対象とした RECIST による PFS の Kaplan-Meier 曲線と，層別ログランク検定での p 値，ハザード比及び 90%CI を図 2.7.3.3.2.1.1.2-4 に示した.

PFS の中央値は ET-743 投与群で 5.6 ヶ月（90%CI：4.2 ヶ月～7.5 ヶ月），BSC 群で 0.9 ヶ月（90%CI : 0.9 ヶ月～1.0 ヶ月），有意確率は $p < 0.0001$ であり，Cox 比例ハザードモデルによる BSC 群に対する ET-743 投与群のハザード比は 0.07（90%CI：0.03～0.14）であった.

ET-743 投与群の 3 ヶ月及び 6 ヶ月無増悪生存率は 70.3%及び 44.0%，BSC 群では全例が 3 ヶ月以内に PD であった.



Group	Time (Months)	0	3	6	9	12
ET-743	Number of Patient At Risk	37	16	9	6	1
	Cumulative Event Free Rate (%)	100.0	70.3	44.0	29.3	17.6
BSC	Number of Patient At Risk	34	-	-	-	-
	Cumulative Event Free Rate (%)	100.0	-	-	-	-

Stratification Variables : Histological Type(0:Category B, 1:Category A)

			PFS(Months)		Stratified logrank test	
Group	N	Event	Median	90% CI	Statistics	P Value
ET-743	37	21	5.6	[4.2 , 7.5]	Chi-square=50.314	< 0.0001
BSC	34	29	0.9	[0.9 , 1.0]	df=1	

Variable	N	Parameter Estimate	Standard Error	Unit	HazardRatio* HR	90%CI	Chi-square	df	P Value
Group(1:ET-743,0:BSC)	71	-2.673	0.450	1	0.07	[0.03,0.14]	35.271	1	<0.0001
HistologicalType(1:CategoryA, 0:CategoryB)†	71	0.301	0.320	1	1.35	[0.80,2.29]	0.880	1	0.348

Analysis Set: PPS
If confidence interval could not be calculated,'-' is indicated.
Months in the Figure indicate the survival days divided by 30.4375.
1 year corresponds to 12 months.
* : Covariate adjusted hazard ratio
†:Category A = Histological Type includes Myxoid-Round Cell Liposarcomas, Alveolar Rhabdomyosarcoma, Synovial Sarcoma, and Extraskeletal Ewing's Sarcoma/Peripheral Primitive Neuroectodermal Tumor.
Category B = TRS other than Category A

第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 図 11.4.1.2.1-2

図 2.7.3.3.2.1.1.2-4　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（90%信頼区間）
（独立画像評価機関：PPS）（10045030 試験）

以上の感度分析の結果から，いずれも BSC 群に対する ET-743 投与群の PFS は，主解析の結果と同様の傾向を認めたことから，主解析の結果には頑健性があると考えた.

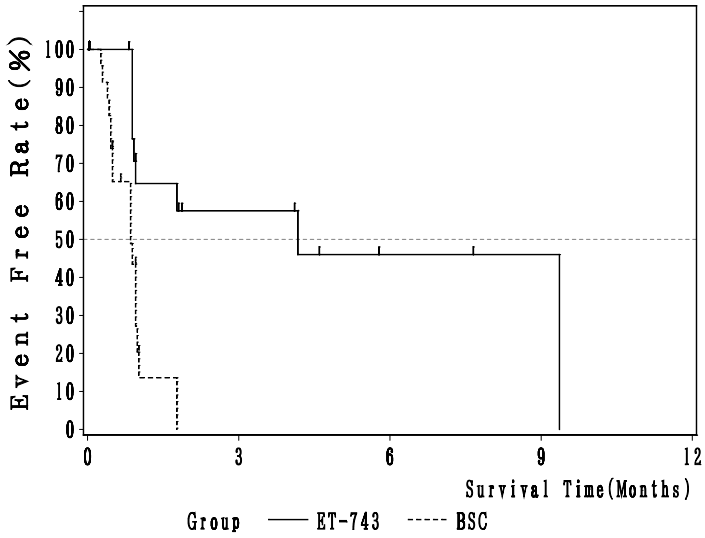
2.7.3.3.2.1.1.3　　PFSの副次解析

副次解析として，Choi 規準による解析，画像検査日を読み替えた［登録後から 4 週後±3 日（許容範囲）より更に前に実施した画像検査日を 4 週とした］解析を実施した.

FAS を対象とした Choi 規準による PFS の Kaplan-Meier 曲線と，ログランク検定での p 値，ハザード比及び 95%CI を図 2.7.3.3.2.1.1.3-1 に示した.

PFS の中央値は ET-743 投与群で 4.2 ヶ月（95%CI：0.9 ヶ月～9.4 ヶ月），BSC 群で 0.9 ヶ月（95%CI : 0.5 ヶ月～1.0 ヶ月），有意確率は p＝0.0004 であり，Cox 比例ハザードモデルによる BSC 群に対する ET-743 投与群のハザード比は 0.23（95%CI：0.09～0.57）であった.

ET-743 投与群の 3 ヶ月及び 6 ヶ月無増悪生存率はそれぞれ 57.5%及び 46.0%，BSC 群では全例が 3 ヶ月以内に PD であった.



Group	Time (Months)	0	3	6	9
ET-743	Number of Patient At Risk	37	6	2	1
	Cumulative Event Free Rate (%)	100.0	57.5	46.0	46.0
BSC	Number of Patient At Risk	36	-	-	-
	Cumulative Event Free Rate (%)	100.0	-	-	-

			PFS(Months)		Hazard ratio		logrank test	
Group	N	Event	Median	95% CI	HR	95% CI	Statistics	P Value
ET-743	37	9	4.2	[0.9 , 9.4]	0.23	[0.09 , 0.57]	Chi-square=12.680	0.0004
BSC	36	18	0.9	[0.5 , 1.0]			df=1	

Analysis Set: FAS

If confidence interval could not be calculated,'-' is indicated.

Months in the Figure indicate the survival days divided by 30.4375.

1 year corresponds to 12 months.

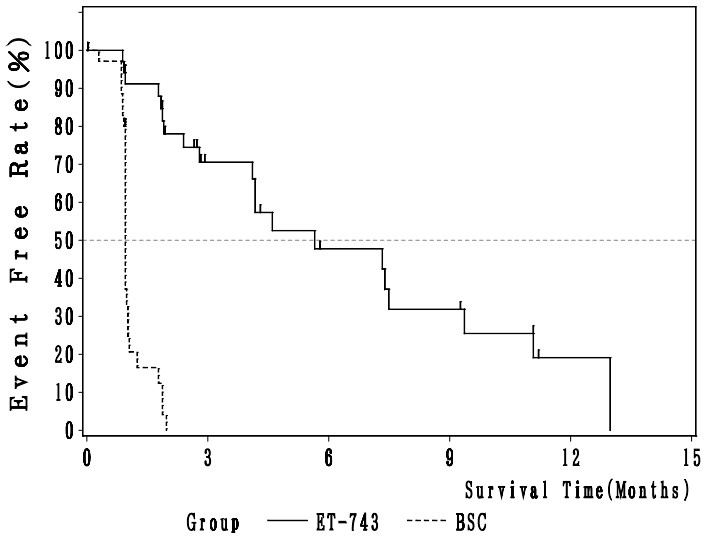
第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 図 11.4.1.2.1-4

図 2.7.3.3.2.1.1.3-1　Choi 規準による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（95%信頼区間）（独立画像評価機関：FAS）（10045030 試験）

FAS を対象とした RECIST による画像検査日を読み替えた［登録後から 4 週後±3 日（許容範囲）より更に前に実施した画像検査日を 4 週とした］PFS の Kaplan-Meier 曲線と，層別ログランク検定での p 値，ハザード比及び 90%CI を図 2.7.3.3.2.1.1.3-2 に示した.

PFS の中央値は ET-743 投与群で 5.7 ヶ月（90%CI：4.2 ヶ月～7.5 ヶ月），BSC 群で 1.0 ヶ月（90%CI : 1.0 ヶ月～1.0 ヶ月），有意確率は $p < 0.0001$ であり，Cox 比例ハザードモデルによる BSC 群に対する ET-743 投与群のハザード比は 0.08（90%CI：0.04～0.17）であった.

ET-743 投与群の 3 ヶ月及び 6 ヶ月無増悪生存率はそれぞれ 70.5%及び 47.8%，BSC 群では全例が 3 ヶ月以内に PD であった.



Group	Time (Months)	0	3	6	9	12
ET-743	Number of Patient At Risk	37	16	9	6	1
	Cumulative Event Free Rate (%)	100.0	70.5	47.8	31.8	19.1
BSC	Number of Patient At Risk	36	-	-	-	-
	Cumulative Event Free Rate (%)	100.0	-	-	-	-

Stratification Variables : Histological Type(0:Category B, 1:Category A)

			PFS(Months)		Stratified logrank test	
Group	N	Event	Median	90% CI	Statistics	P Value
ET-743	37	20	5.7	[4.2 , 7.5]	Chi-square=38.625	< 0.0001
BSC	36	31	1.0	[1.0 , 1.0]	df=1	

Variable	N	Parameter Estimate	Standard Error	Unit	HazardRatio* HR	90%CI	Chi-square	df	P Value
Group(1:ET-743,0:BSC)	73	-2.518	0.460	1	0.08	[0.04,0.17]	29.966	1	<0.0001
HistologicalType(1:CategoryA, 0:CategoryB)†	73	0.224	0.312	1	1.25	[0.75,2.09]	0.516	1	0.473

Analysis Set: FAS

If confidence interval could not be calculated,'-' is indicated.

Months in the Figure indicate the survival days divided by 30.4375.

1 year corresponds to 12 months.

* : Covariate adjusted hazard ratio

†:Category A = Histological Type includes Myxoid-Round Cell Liposarcomas, Alveolar Rhabdomyosarcoma, Synovial Sarcoma, and Extraskeletal Ewing's Sarcoma/Peripheral Primitive Neuroectodermal Tumor.

Category B = TRS other than Category A

第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 図 11.4.1.2.1-5

図 2.7.3.3.2.1.1.3-2　検査日を読み替えた無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（90%信頼区間）（独立画像評価機関：FAS）（10045030 試験）

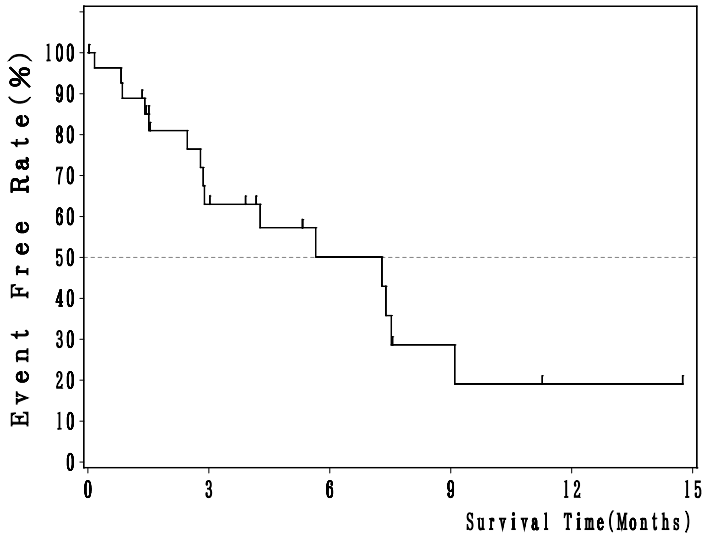
2.7.3.3.2.1.2 10045040 試験

PFS は登録日を起算日とし，RECIST 又は Choi 規準によるそれぞれの増悪判定日又はあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間とした.

2.7.3.3.2.1.2.1 独立画像評価機関判定

FAS を対象とした RECIST による PFS の Kaplan-Meier 曲線を推定し，PFS の中央値と 95%CI を図 2.7.3.3.2.1.2.1-1 に示した.

PFS の中央値は 7.3 ヶ月（95%CI : 2.9 ヶ月～9.1 ヶ月）であった．3 ヶ月及び 6 ヶ月無増悪生存率は 63.0%及び 50.1%であった.



Time (Months)	0	3	6	9	12
Number of Patient At Risk	29	14	7	3	1
Cumulative Event Free Rate (%)	100.0	63.0	50.1	28.6	19.1

		PFS(Months)	
N	Event	Median	95% CI
29	15	7.3	[2.9 , 9.1]

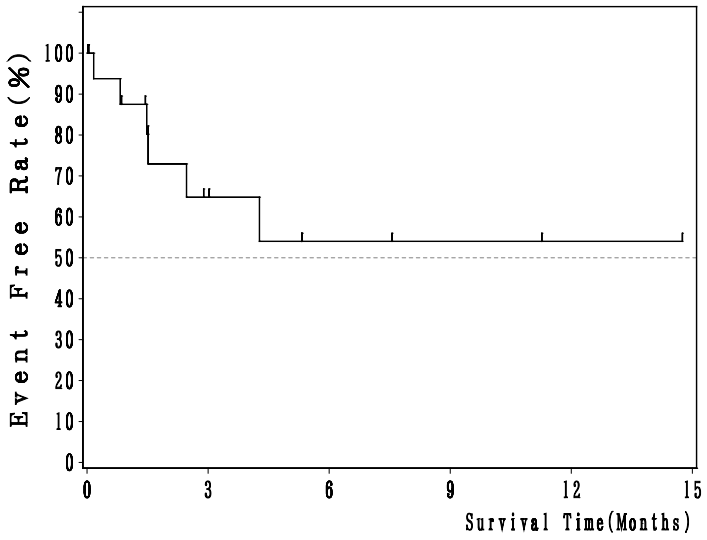
Analysis Set: FAS
If confidence interval could not be calculated,'-' is indicated.
Months in the Figure indicate the survival days divided by 30.4375.
1 year corresponds to 12 months.

第 5.3.5.2.1 項 10045040 CSR 図 11.4.1.2.1-1

図 2.7.3.3.2.1.2.1-1 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（95%信頼区間）（独立画像評価機関：FAS）（10045040 試験）

FAS を対象とした Choi 規準による PFS の Kaplan-Meier 曲線を推定し，PFS の中央値と 95%CI を図 2.7.3.3.2.1.2.1-2 に示した.

PFS の中央値は到達しなかった．3 ヶ月及び 6 ヶ月無増悪生存率は 64.8%及び 54.0%であった.



Time (Months)	0	3	6	9	12
Number of Patient At Risk	29	7	3	2	1
Cumulative Event Free Rate (%)	100.0	64.8	54.0	54.0	54.0

		PFS(Months)	
N	Event	Median	95% CI
29	6	-	[2.5 , -]

Analysis Set: FAS

If confidence interval could not be calculated,'-' is indicated.

Months in the Figure indicate the survival days divided by 30.4375.

1 year corresponds to 12 months.

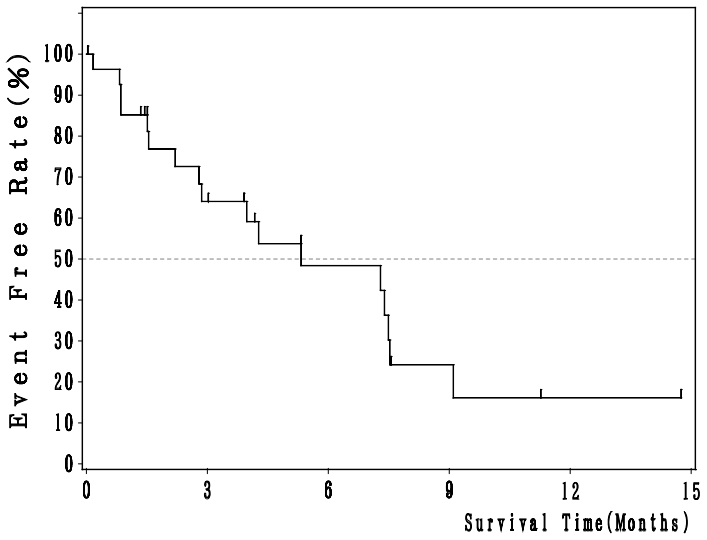
第 5.3.5.2.1 項 10045040 CSR 図 11.4.1.2.1-2

図 2.7.3.3.2.1.2.1-2 Choi 規準による無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（95%信頼区間）（独立画像評価機関：FAS）（10045040 試験）

2.7.3.3.2.1.2.2 治験責任医師判定

FAS を対象とした RECIST による PFS の Kaplan-Meier 曲線を推定し，PFS の中央値と 95%CI を図 2.7.3.3.2.1.2.2-1 に示した.

PFS の中央値は 5.3 ヶ月（95%CI：2.9 ヶ月～7.5 ヶ月）であった．3 ヶ月及び 6 ヶ月無増悪生存率は 64.0%及び 48.4%であった.



Time (Months)	0	3	6	9	12
Number of Patient At Risk	29	15	8	3	1
Cumulative Event Free Rate (%)	100.0	64.0	48.4	24.2	16.1

		PFS(Months)	
N	Event	Median	95% CI
29	17	5.3	[2.9 , 7.5]

Analysis Set: FAS

If confidence interval could not be calculated,'-' is indicated.

Months in the Figure indicate the survival days divided by 30.4375.

1 year corresponds to 12 months.

第 5.3.5.2.1 項 10045040 CSR 図 11.4.1.2.2-1

図 2.7.3.3.2.1.2.2-1 無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（95%信頼区間）（治験責任医師：FAS）（10045040 試験）

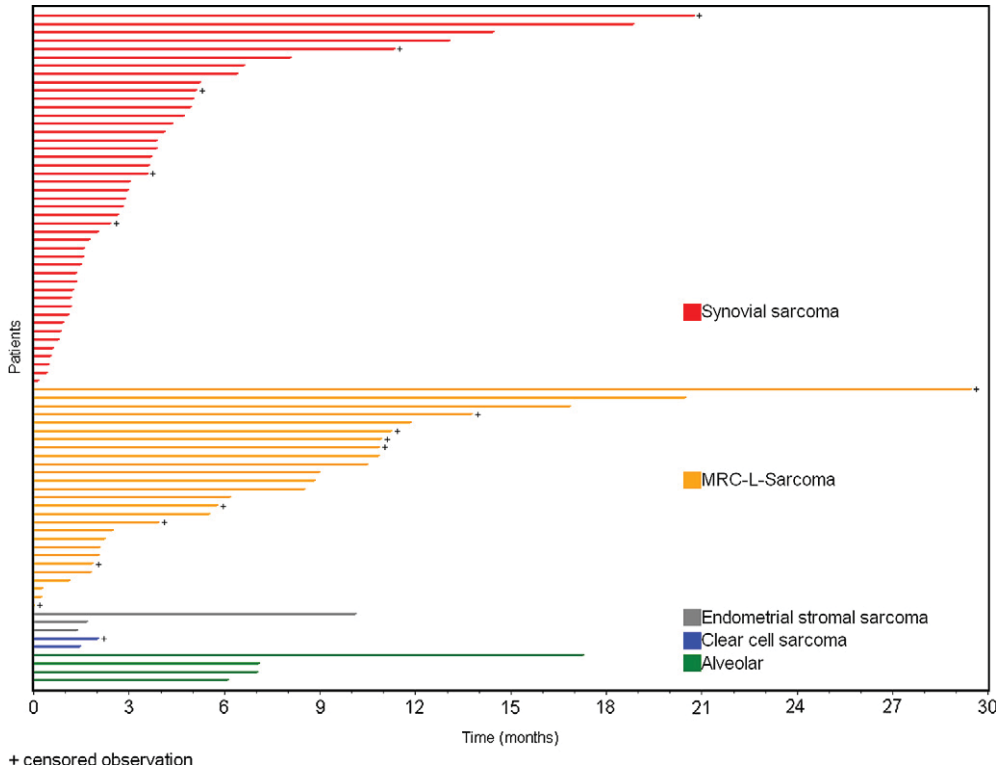
2.7.3.3.2.1.3　　レトロスペクティブ統合解析

PFS は WHO 規準又は RECIST ver.1.0 による判定に基づき評価した.

染色体転座が報告されている組織型の STS 患者（81 名）の PFS の中央値は 4.1 ヶ月（95%CI：2.8 ヶ月～6.1 ヶ月）であった.

染色体転座が報告されている組織型の STS 患者（81 名）の患者ごとの PFS を図 2.7.3.3.2.1.3-1 に示した.

統計学的検定は実施していないが，これらの結果より染色体転座が報告されている組織型の STS 患者は本剤に対して感受性が高いと推察された.



Synovial sarcoma：滑膜肉腫　MRC-L Sarcoma：粘液型/円形細胞型脂肪肉腫
Endometrial stromal sarcoma：子宮内膜間質肉腫　Clear cell sarcoma：明細胞肉腫
Alveolar：胞巣状軟部肉腫

第 5.4.7 項 参考文献 Le Cesne A, et al. Fig 1

図 2.7.3.3.2.1.3-1　組織型別に並べた染色体転座が報告されている組織型の STS 患者ごとの無増悪生存期間（レトロスペクティブ統合解析）

2.7.3.3.2.1.4　　ET743-STS-201 試験

独立画像評価機関による PFS を表 2.7.3.3.2.1.4-1 に, PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.2.1.4-1 に示した.

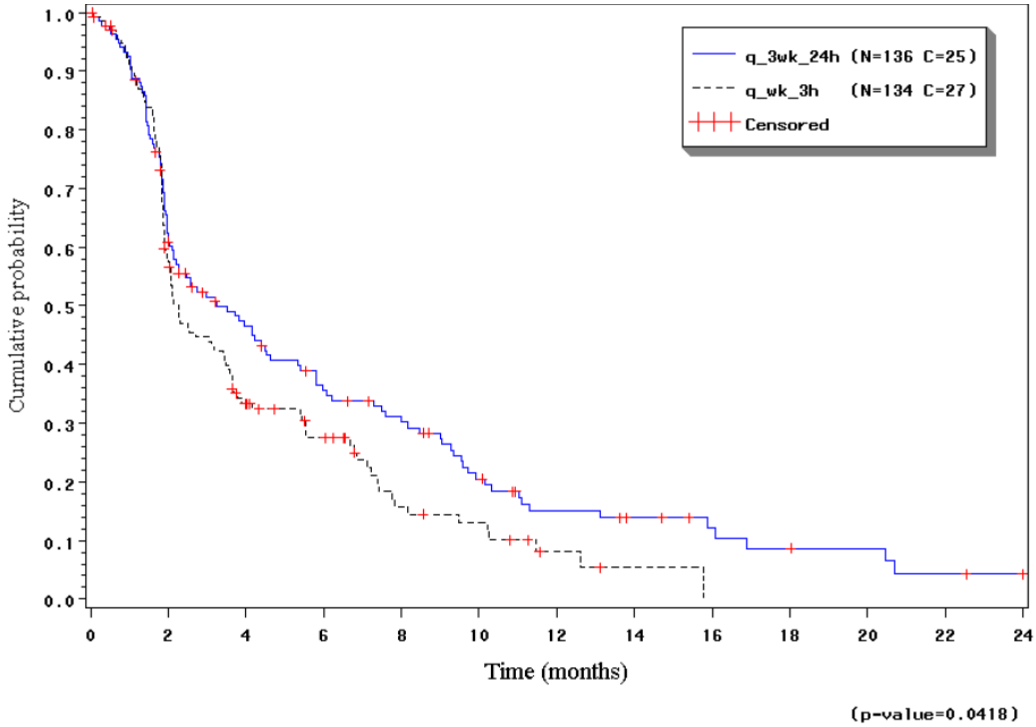
q3wk 24-h 群で PFS のリスクはハザード比で 24.5%低下した（ハザード比 0.755）. PFS の中央値は，qwk 3-h 群で 2.3 ヶ月（95%CI：2.0 ヶ月～3.4 ヶ月），q3wk 24-h 群で 3.3 ヶ月（95%CI：2.1 ヶ月～4.6 ヶ月），有意確率は p=0.0418 であり，q3wk 24-h 群で PFS の中央値が 43.5%増加した.

表 2.7.3.3.2.1.4-1　独立画像評価機関による PFS（ランダム化された患者集団）（ET743-STS-201 試験）

	qwk 3-h	q3wk 24-h	Total	Parameter	p-value
n	134	136	270	.	.
Number of events	107 (79.9%)	111 (81.6%)	218 (80.7%)	.	.
Censored	27 (20.1%)	25 (18.4%)	52 (19.3%)	.	.
Median (95% CI)	2.3 (2.0-3.4)	3.3 (2.1-4.6)	2.6 (2.1-3.6)	Log-rank: 4.144 HR*: 0.755 95%CI (0.574 -0.992)	LR:0.0418 HR*:0.0438
PFS at 3 months (95% CI)	44.7% (36.0-53.3%)	51.5% (43.0-60.1%)	48.1% (42.1-54.2%)	Diff: 6.8%	0.2685
PFS at 6 months (95% CI)	27.5% (19.4-35.5%)	35.5% (27.1-43.9%)	31.4% (25.6-37.3%)	Diff: 8.0%	0.1739

Data shown are % except for median (months).
*HR: q3wk 24-h compared to qwk 3-h group. HR and p-value as determined by Cox regression.
CI, confidence interval; Diff, difference between q3wk 24-h and qwk 3-h; HR, hazard ratio; LR, unstratified log-rank.

第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR (Final TTP Analysis) Table 41



N, number of patients; C, number of censored patients.

第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR (Final TTP Analysis) Figure 17

図 2.7.3.3.2.1.4-1　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ランダム化された患者集団：独立画像評価機関）（ET743-STS-201 試験）

2.7.3.3.2.2 全生存期間

2.7.3.3.2.2.1 10045030 試験

OS は登録日を起算日とし，あらゆる理由による死亡日までの期間とした．データカットオフ時点で生存している場合は，最後に生存を確認した時点で打ち切りとした．

FAS を対象とした両群の死亡例数と打ち切り例数を表 2.7.3.3.2.2.1-1 に示した．

死亡例数は ET-743 投与群で 8 名（21.6%），BSC 群で 16 名（44.4%），打ち切り例数は ET-743 投与群で 29 名（78.4%），BSC 群で 20 名（55.6%）であった．すべての死亡理由が原疾患であった．なお転帰不明の患者はいなかった．

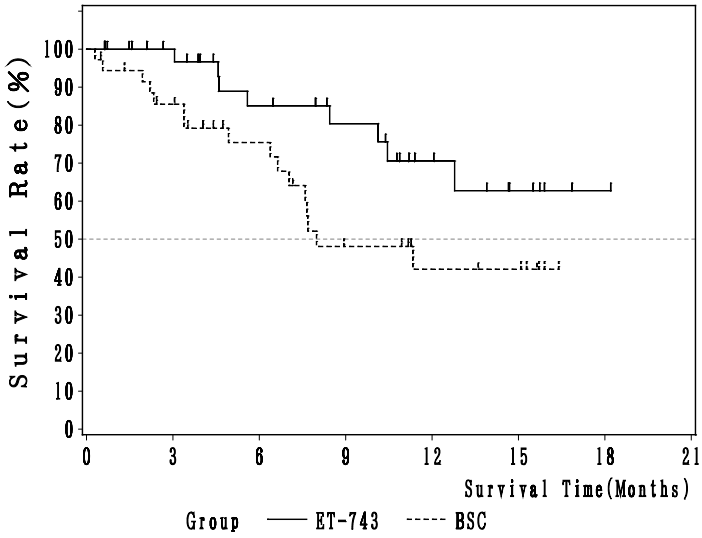
表 2.7.3.3.2.2.1-1 死亡例数，打ち切り例数（10045030 試験）

		ET-743(N=37)		BSC(N=36)	
		N	(%)	N	(%)
Died		8	(21.6)	16	(44.4)
	Death by Primary Disease	8	(100.0)	16	(100.0)
	Death by Other Disease	0	(0.0)	0	(0.0)
	Other	0	(0.0)	0	(0.0)
	Unknown	0	(0.0)	0	(0.0)
Censored		29	(78.4)	20	(55.6)
	Survival	29	(100.0)	20	(100.0)
	Lost to Follow-Up	0	(0.0)	0	(0.0)

Analysis Set: FAS
第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 表 11.4.1.3.2-1

FAS を対象とした OS の Kaplan-Meier 曲線と OS の中央値を図 2.7.3.3.2.2.1-1 に示した．

OS の中央値は ET-743 投与群では未到達（95%CI：12.8 ヶ月～未到達），BSC 群は 8.0 ヶ月（95%CI：7.0 ヶ月～未到達）であった．ログランク検定における有意確率は p＝0.038 であった．また Cox 比例ハザードモデルによる，BSC 群に対する ET-743 投与群のハザード比は 0.42（95%CI：0.18～0.98）であった．



Group	Time (Months)	0	3	6	9	12	15	18
ET-743	Number of Patient At Risk	37	30	22	17	10	5	1
	Cumulative survival(%)	100.0	100.0	85.1	80.3	70.6	62.7	62.7
BSC	Number of Patient At Risk	36	28	20	11	7	6	-
	Cumulative survival(%)	100.0	85.5	75.4	48.1	42.1	42.1	-

			OS(Months)		Hazard ratio		logrank test	
Group	N	Event	Median	95% CI	HR	95% CI	Statistics	P Value
ET-743	37	8	-	[12.8 , -]	0.42	[0.18 , 0.98]	Chi-square=4.324	0.038
BSC	36	16	8.0	[7.0 , -]			df=1	

Analysis Set: FAS
If confidence interval could not be calculated,'-' is indicated.
Months in the Figure indicate the survival days divided by 30.4375.
1 year corresponds to 12 months.

第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 図 11.4.1.3.2-1

図 2.7.3.3.2.2.1-1 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（FAS）（10045030 試験）

2.7.3.3.2.2.2 10045040 試験

OS は登録日を起算日とし，あらゆる理由による死亡日までの期間とした．データカットオフ時点で生存している場合は，最後に生存を確認した時点で打ち切りとした．

FAS を対象とした死亡例数と打ち切り例数を表 2.7.3.3.2.2.2-1 に示した．

死亡例数は 11 名（37.9%），打ち切り例数は 18 名（62.1%）であった．すべての死亡理由が原疾患であった．なお転帰不明の患者はいなかった．

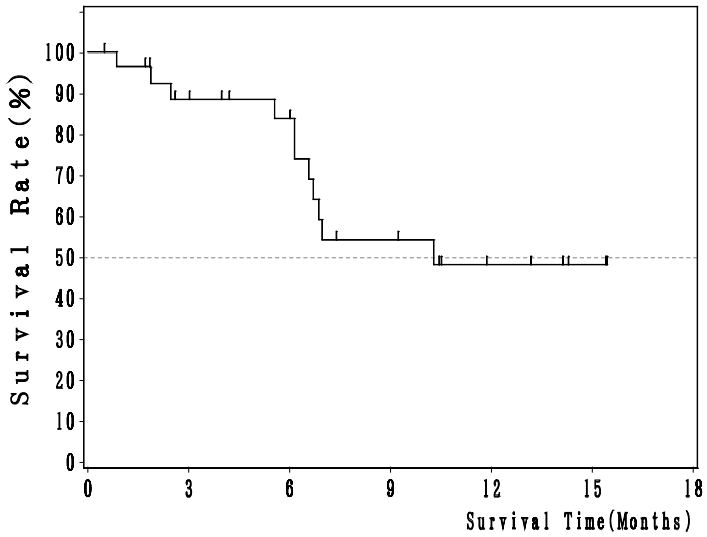
表 2.7.3.3.2.2.2-1 死亡例数，打ち切り例数（10045040 試験）

		(N=29)	
		N	(%)
Died		11	(37.9)
	Death by Primary Disease	11	(100.0)
	Death by Other Disease	0	(0.0)
	Other	0	(0.0)
	Unknown	0	(0.0)
Censored		18	(62.1)
	Survival	18	(100.0)
	Lost to Follow-Up	0	(0.0)

Analysis Set: FAS
第 5.3.5.2.1 項 10045040 CSR 表 11.4.1.3-1

FAS を対象とした OS の Kaplan-Meier 曲線と OS の中央値を図 2.7.3.3.2.2.2-1 に示した.

OS の中央値は 10.3 ヶ月（95%CI：6.6 ヶ月～未到達）であった.



Time (Months)	0	3	6	9	12	15
Number of Patient At Risk	29	22	18	10	5	2
Cumulative survival(%)	100.0	88.7	84.0	54.4	48.3	48.3

		OS(Months)	
N	Event	Median	95% CI
29	11	10.3	[6.6 , -]

Analysis Set: FAS
If confidence interval could not be calculated,'-' is indicated.
Months in the Figure indicate the survival days divided by 30.4375.
1 year corresponds to 12 months.

第 5.3.5.2.1 項 10045040 CSR 図 11.4.1.3-1

図 2.7.3.3.2.2.2-1 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（10045040 試験）

2.7.3.3.2.2.3 レトロスペクティブ統合解析

染色体転座が報告されている組織型の STS 患者（81 名）の OS の中央値は 17.4 ヶ月（95%CI：11.1 ヶ月～23.2 ヶ月）であった．治療開始からの 2 年生存率は 35%であった.

2.7.3.3.2.2.4 ET743-STS-201 試験

2008 年 4 月 23 日のデータカットオフ時点での情報に基づく OS の結果を表 2.7.3.3.2.2.4-1 に，OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.2.2.4-1 に示した.

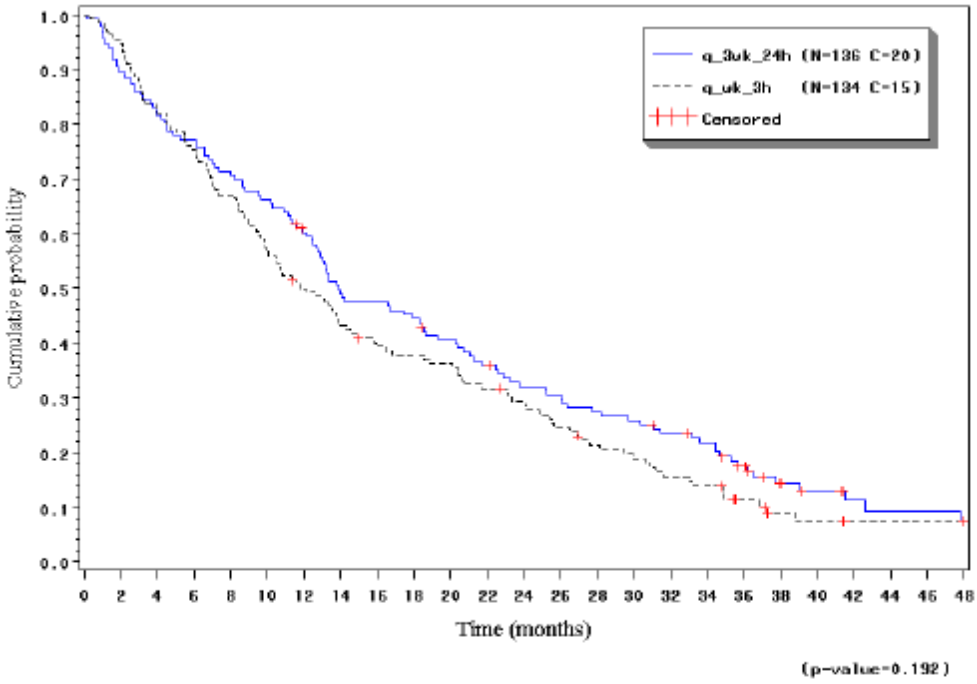
死亡した患者数 235 名であり，最終 OS 解析では患者の 13.0%が打ち切りとされた．追跡調査期間の中央値は，qwk 3-h 群で 41.4 ヶ月（95%CI：35.5 ヶ月～48.9 ヶ月），q3wk 24-h 群で 41.3 ヶ月（95%CI：37.0 ヶ月～54.6 ヶ月）であり，有意差は認めなかった．q3wk 24-h 群で死亡の相対リスクはハザード比で 15.7%低下した（ハザード比 0.843）．OS の中央値は，qwk 3-h 群で 11.8 ヶ月（95%CI：9.9 ヶ月～14.9 ヶ月），q3wk 24-h 群で 13.9 ヶ月（95%CI：12.5 ヶ月～18.6 ヶ月）であった（p=0.1920）．12 ヶ月での全生存率は，qwk 3-h 群で 50.0%，q3wk 24-h 群で 60.3%であった.

表 2.7.3.3.2.2.4-1　全生存期間（ランダム化された患者集団）（ET743-STS-201 試験）

	qwk 3-h	q3wk 24-h	Total	Parameter	p-value
N	134	136	270	.	.
Number of events	119 (88.8%)	116 (85.3%)	235 (87.0%)	.	.
Censored	15 (11.2%)	20 (14.7%)	35 (13.0%)	.	.
Median (95% CI)	11.8 (9.9-14.9)	13.9 (12.5-18.6)	13.3 (11.6-15.8)	Log-rank: 1.702 HR*: 0.843 95%CI (0.653 -1.090)	LR:0.1920 HR*:0.1931
OS at 6 months (95% CI)	75.4% (68.1-82.7)	77.2% (70.2-84.3)	76.3% (71.2%-81.4%)	Diff: 1.8%	0.7233
OS at 12 months (95% CI)	50.0% (41.5-58.4)	60.3% (52.0-68.5)	55.2% (49.2%-61.1%)	Diff: 10.3%	0.0877
OS at 24 months (95% CI)	29.3% (21.5-37.0)	32.1% (24.2-40.1)	30.7% (25.1%-36.3%)	Diff: 2.8%	0.6142

Data shown are % except for median (months).
*HR: q3wk 24-h compared to qwk 3-h group. HR and p-value as determined by Cox regression.
CI, confidence interval; Diff, difference between q3wk 24-h and qwk 3-h; HR, hazard ratio; LR, unstratified log-rank; OS, overall survival.

第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR (Final OS Analysis) Table 3



N, number of patients; C, number of censored patients.
第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR (Final OS Analysis) Figure 1.

図 2.7.3.3.2.2.4-1　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ランダム化された患者集団）（ET743-STS-201 試験）

2.7.3.3.2.3 奏効率

2.7.3.3.2.3.1 10045030 試験

奏効率は RECIST 又は Choi 規準に従い判定した．また最良総合効果が CR，PR 及び SD と判定された患者の割合を病態制御率と定義した．

2.7.3.3.2.3.1.1 独立画像評価機関判定

FAS を対象とした RECIST による奏効率及び病態制御率を表 2.7.3.3.2.3.1.1-1 に示した．

いずれの群でも CR と判定された患者はいなかった．PR と判定された患者は ET-743 投与群で 3 名，BSC 群では該当がなく，奏効率は ET-743 投与群で 8.1%（95%CI：1.7%～21.9%），BSC 群で 0.0%（95%CI：0.0%～9.7%）であった．また両群を Fisher の直接確率法により検定したところ有意確率は p＝0.240 であった．PR と判定された 3 名の患者の組織型はすべて MRCL であった．

病態制御率は ET-743 投与群で 64.9%（95%CI：47.5%～79.8%），BSC 群で 0.0%（95%CI：0.0%～9.7%）であった．また両群を Fisher の直接確率法により検定したところ有意確率は p < 0.0001 であった．

なお FAS 対象外であるが，ET-743 投与群において悪性末梢神経鞘腫瘍の患者 1 名が PR と判定された．

表 2.7.3.3.2.3.1.1-1 RECIST による奏効率及び病態制御率（独立画像評価機関：FAS）（10045030 試験）

	ET-743(N= 37)		BSC(N= 36)		
	N	(%)	N	(%)	P Value *
CR	0	(0.0)	0	(0.0)	
PR	3	(8.1)	0	(0.0)	
SD	21	(56.8)	0	(0.0)	
PD	7	(18.9)	30	(83.3)	
NE	6	(16.2)	6	(16.7)	
Response Rate(CR+PR)	3	(8.1)	0	(0.0)	0.240
95%CI(%)		[1.7, 21.9]		[0.0, 9.7]	
Disease Control Rate(CR+PR+SD)	24	(64.9)	0	(0.0)	<0.0001
95%CI(%)		[47.5, 79.8]		[0.0, 9.7]	

Analysis Set: FAS
*:Fisher's Exact Test
第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 表 11.4.1.3.1.1-1

FAS を対象とした Choi 規準による奏効率及び病態制御率を表 2.7.3.3.2.3.1.1-2 に示した．

いずれの群でも CR と判定された患者はいなかった．PR と判定された患者は ET-743 投与群で 4 名，BSC 群は該当がなく，奏効率は ET-743 投与群で 10.8%（95%CI：3.0%～25.4%），BSC 群で 0.0%（95%CI：0.0%～9.7%）であった．また両群を Fisher の直接確率法により検定したところ有意確率は p＝0.115 であった．PR と判定された 4 名の患者の組織型は MRCL が 3 名，胞巣状軟部肉腫が 1 名であった．

病態制御率は ET-743 投与群で 18.9%（95%CI：8.0%～35.2%），BSC 群で 0.0%（95%CI：0.0%～9.7%）であった．また両群を Fisher の直接確率法により検定したところ有意確率は p＝0.011 であった．

表 2.7.3.3.2.3.1.1-2　Choi 規準による奏効率及び病態制御率（独立画像評価機関：FAS）（10045030 試験）

	ET-743(N= 37)		BSC(N= 36)		
	N	(%)	N	(%)	P Value *
CR	0	(0.0)	0	(0.0)	
PR	4	(10.8)	0	(0.0)	
SD	3	(8.1)	0	(0.0)	
PD	7	(18.9)	17	(47.2)	
NE	23	(62.2)	19	(52.8)	
Response Rate(CR+PR)	4	(10.8)	0	(0.0)	0.115
95%CI(%)		[3.0, 25.4]		[0.0, 9.7]	
Disease Control Rate(CR+PR+SD)	7	(18.9)	0	(0.0)	0.011
95%CI(%)		[8.0, 35.2]		[0.0, 9.7]	

Analysis Set: FAS
*:Fisher's Exact Test
第5.3.5.1.1項 10045030 CSR 表11.4.1.3.1.1-2

2.7.3.3.2.3.1.2　治験責任医師判定

FAS を対象とした RECIST による奏効率及び病態制御率を表 2.7.3.3.2.3.1.2-1 に示した．

いずれの群でも CR と判定された患者はいなかった．PR と判定された患者は ET-743 投与群で 1 名，BSC 群は該当がなく，奏効率は ET-743 投与群で 2.7%（95%CI：0.1%～14.2%），BSC 群で 0.0%（95%CI：0.0%～9.7%）であった．また両群を Fisher の直接確率法により検定したところ有意確率は p＝1.000 であった．PR と判定された 1 名の患者の組織型は MRCL であった．

病態制御率は ET-743 投与群で 56.8%（95%CI：39.5%～72.9%），BSC 群で 5.6%（95%CI：0.7%～18.7%）であった．また両群を Fisher の直接確率法により検定したところ有意確率は p < 0.0001 であった．

なお FAS 対象外ではあるが，ET-743 投与群において悪性末梢神経鞘腫瘍の患者 1 名が CR と判定された．

表 2.7.3.3.2.3.1.2-1　RECIST による奏効率及び病態制御率（治験責任医師：FAS）（10045030 試験）

	ET-743(N= 37)		BSC(N= 36)		
	N	(%)	N	(%)	P Value *
CR	0	(0.0)	0	(0.0)	
PR	1	(2.7)	0	(0.0)	
SD	20	(54.1)	2	(5.6)	
PD	12	(32.4)	31	(86.1)	
NE	4	(10.8)	3	(8.3)	
Response Rate(CR+PR)	1	(2.7)	0	(0.0)	1.000
95%CI(%)		[0.1, 14.2]		[0.0, 9.7]	
Disease Control Rate(CR+PR+SD)	21	(56.8)	2	(5.6)	<0.0001
95%CI(%)		[39.5, 72.9]		[0.7, 18.7]	

Analysis Set: FAS
*:Fisher's Exact Test
第5.3.5.1.1項 10045030 CSR 表11.4.1.3.1.2-1

2.7.3.3.2.3.2　10045040 試験

奏効率は RECIST 又は Choi 規準に従い判定した．また最良総合効果が CR，PR 及び SD と判定された患者の割合を病態制御率と定義した．

2.7.3.3.2.3.2.1 独立画像評価機関判定

FAS を対象とした RECIST による奏効率及び病態制御率を表 2.7.3.3.2.3.2.1-1 に示した.

CR と判定された患者はいなかった．PR と判定された患者は 4 名，奏効率は 13.8%（95%CI：3.9%～31.7%）であった．PR と判定された 4 名の患者の組織型は MRCL が 3 名及び滑膜肉腫が 1 名であった.

病態制御率は 69.0%（95%CI：49.2%～84.7%）であった.

表 2.7.3.3.2.3.2.1-1 RECIST による奏効率及び病態制御率（独立画像評価機関：FAS）（10045040 試験）

	(N= 29)	
	N	(%)
CR	0	(0.0)
PR	4	(13.8)
SD	16	(55.2)
PD	4	(13.8)
NE	5	(17.2)
Response Rate(CR+PR)	4	(13.8)
95%CI(%)		[3.9, 31.7]
Disease Control Rate(CR+PR+SD)	20	(69.0)
95%CI(%)		[49.2, 84.7]

Analysis Set: FAS
第 5.3.5.2.1 項 10045040 CSR 表 11.4.1.1.1-1

FAS を対象とした Choi 規準による奏効率及び病態制御率を表 2.7.3.3.2.3.2.1-2 に示した.

CR と判定された患者はいなかった．PR と判定された患者は 5 名，奏効率は 17.2%（95%CI：5.8%～35.8%）であった．PR と判定された 5 名の患者の組織型はいずれも MRCL であった.

病態制御率は 34.5%（95%CI：17.9%～54.3%）であった.

表 2.7.3.3.2.3.2.1-2 Choi 規準による奏効率及び病態制御率（独立画像評価機関：FAS）（10045040 試験）

	(N= 29)	
	N	(%)
CR	0	(0.0)
PR	5	(17.2)
SD	5	(17.2)
PD	4	(13.8)
NE	15	(51.7)
Response Rate(CR+PR)	5	(17.2)
95%CI(%)		[5.8, 35.8]
Disease Control Rate(CR+PR+SD)	10	(34.5)
95%CI(%)		[17.9, 54.3]

Analysis Set: FAS
第5.3.5.2.1項 10045040 CSR 表11.4.1.1.1-2

2.7.3.3.2.3.2.2　治験責任医師判定

FAS を対象とした RECIST による奏効率及び病態制御率を表 2.7.3.3.2.3.2.2-1 に示した.

CR と判定された患者はいなかった．PR と判定された患者は 3 名，奏効率は 10.3%（95%CI：2.2%～27.4%）であった．PR と判定された 3 名の患者の組織型は MRCL が 2 名，滑膜肉腫が 1 名であった.

病態制御率は 69.0%（95%CI：49.2%～84.7%）であった.

表 2.7.3.3.2.3.2.2-1　RECIST による奏効率及び病態制御率（治験責任医師：FAS）（10045040 試験）

		(N= 29)
	N	(%)
CR	0	(0.0)
PR	3	(10.3)
SD	17	(58.6)
PD	5	(17.2)
NE	4	(13.8)
Response Rate(CR+PR)	3	(10.3)
95%CI(%)		[2.2, 27.4]
Disease Control Rate(CR+PR+SD)	20	(69.0)
95%CI(%)		[49.2, 84.7]

Analysis Set: FAS
第5.3.5.2.1項 10045040 CSR 表11.4.1.1.2-1

2.7.3.3.2.3.3　レトロスペクティブ統合解析

奏効率は WHO 規準又は RECIST ver.1.0 に従い判定した.

染色体転座が報告されている組織型の STS 患者（81 名）の抗腫瘍効果を表 2.7.3.3.2.3.3-1 に示した.

奏効率は 10%（95%CI：4%～19%）であり，最良総合効果は PR が 8 名（10%），SD が 40 名（49%），PD が 30 名（37%），NE が 3 名（4%）であった．病態制御率（PR＋SD）は 59%であった.

表 2.7.3.3.2.3.3-1　染色体転座が報告されている組織型の STS 患者（81 名）の抗腫瘍効果（レトロスペクティブ統合解析）

Best objective response	n	%
Overall results (n = 81)		
PR	8	10
SD	40	49
PD	30	37
NE	3	4

第 5.4.7 項 参考文献 Le Cesne A, et al. Table 2 抜粋

組織型別の抗腫瘍効果を表 2.7.3.3.2.3.3-2 に示した.

滑膜肉腫患者（45 名）では PR を 3 名に認め奏効率は 7%，MRCL 患者（27 名）では PR を 4 名に認め奏効率は 15%，子宮内膜間質肉腫患者（3 名）では 1 名に PR を認め奏効率は 33%であった.

なお，MRCL 患者のすべての PR（4 名）は 24 時間の点滴静注による投与法において確認された.

最良総合効果が SD の患者は，滑膜肉腫で 21 名（47%），MRCL 患者で 14 名（52%），胞巣状軟部肉腫で 4 名（100%），明細胞肉腫で 1 名（50%）であった.

SD が 4 ヶ月以上持続した患者は 27 名（33%），SD が 6 ヶ月以上持続した患者は 20 名（25%）であった.

表 2.7.3.3.2.3.3-2　組織型別の抗腫瘍効果（レトロスペクティブ統合解析）.

Best objective response	n	%
滑膜肉腫 (n = 45)		
PR	3	7
SD	21	47
PD	19	42
NE	2	4
MRCL (n = 27)		
PR	4	15
SD	14	52
PD	8	30
NE	1	4
胞巣状軟部肉腫 (n = 4)		
SD	4	100
子宮内膜間質肉腫 (n = 3)		
PR	1	33
PD	2	67
明細胞肉腫 (n = 2)		
SD	1	50
PD	1	50

第 5.4.7 項 参考文献 Le Cesne A, et al. Table 2 抜粋

2.7.3.3.2.3.4　ET743-STS-201 試験

独立画像評価機関による最良総合効果及び奏効率を表 2.7.3.3.2.3.4-1 に示した.

ランダム化された患者集団の 270 名のうち 22 名が，独立画像評価機関が不能であった．これらの患者の約半数には治験薬が投与されなかった．独立画像評価機関による最良総合効果は PR が 9 名（qwk 3-h 群 2 名，q3wk 24-h 群 7 名）であった．したがって，独立画像評価機関による奏効率は qwk 3-h 群で 1.5%（95%CI：0.2%～5.3%），q3wk 24-h 群で 5.1%（95%CI：2.1%～10.3%）であった（Fisher の検定 p 値=0.1724）．また，SD が 118 名［qwk 3-h 群 52 名（38.8%），q3wk 24-h 群 66 名（48.5%）］に認められた．PD 率は qwk 3-h 群で 51.5%，q3wk 24-h 群で 38.2%であった.

全評価対象例を用いた解析では，qwk 3-h 群の奏効率は 1.6%（95%CI : 0.2%～5.8%），q3wk 24-h 群の奏効率は 5.6%（95%CI：2.3%～11.2%）であった（Fisher の検定 p 値=0.1718）.

なお，試験開始時の主要評価項目は Clinical benefit rate（CR，PR 及び 24 週以上の SD の患者の割合）であったが，ET743-STS-201 INT-3 への改訂後，TTP に変更された．独立画像評価機関による評価対象例での Clinical benefit rate は，q3wk 24-h 群（38.9%，95%CI：29.9%～48.6%）のほうが qwk 3-h 群（24.3%，95%CI：16.7%～33.4%）より有意に高かった（p=0.0218）.

表 2.7.3.3.2.3.4-1　独立画像評価機関による最良総合効果及び奏効率
（ランダム化された患者集団）（ET743-STS-201 試験）

		qwk 3-h	q3wk 24-h	Total	
All randomized patients					
	n	134	136	270	
Overall best response	**PR**	2 (1.5%)	7 (5.1%)	9 (3.3%)	
	SD	52 (38.8%)	66 (48.5%)	118 (43.7%)	
	PD	69 (51.5%)	52 (38.2%)	121 (44.8%)	
	NE	11 (8.2%)	11 (8.1%)	22 (8.1%)	**p-value***
Objective response (95% CI)		2 (1.5%) (0.2-5.3%)	7 (5.1%) (2.1-10.3%)	9 (3.3%) (1.5-6.2%)	0.1724
All evaluable patients					
	n	123	125	248	
Overall best response	**PR**	2 (1.6%)	7 (5.6%)	9 (3.6%)	
	SD	52 (42.3%)	66 (52.8%)	118 (47.6%)	
	PD	69 (56.1%)	52 (41.6%)	121 (48.8%)	**p-value***
Objective response (95% CI)		2 (1.6%) (0.2-5.8%)	7 (5.6%) (2.3-11.2%)	9 (3.6%) (1.7-6.8%)	0.1718

Data shown are n (%) except for objective response where 95% CI is also specified.
*Fisher's test.
NE, non-evaluable; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease.

第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR (Final TTP Analysis) Table 35

2.7.3.3.2.4　試験結果の比較検討

本申請における有効性の評価試験である 10045030 試験及び 10045040 試験について，また，10045030 試験と 10045030 試験の試験デザイン及び対象患者の選択の根拠となったレトロスペクティブ統合解析，及び欧州での承認申請における pivotal 試験となった ET743-STS-201 試験について，有効性の結果を比較検討した．

2.7.3.3.2.4.1　10045030 試験と 10045040 試験の有効性結果の比較検討

10045040 試験は，10045030 試験の BSC 群に割り付けられ病勢進行のため試験を中止した患者を対象として実施したため，両試験ともに染色体転座が報告されている組織型の患者が登録された．

また，両試験ともに独立画像評価機関による評価を実施し，抗腫瘍効果の判定は RECIST ver. 1.1 に基づいて実施した．

有効性の評価のための画像検査は，登録前 14 日以内の検査をベースラインとし，その後は 10045030 試験では登録日を起点に 4 週ごと，12 週後以降は 6 週ごと，24 週後以降は 8 週ごとに，10045040 試験では登録日を起点に 6 週ごと，24 週後以降は 8 週ごとに実施した．

10045030 試験の ET-743 投与群の患者と 10045040 試験の患者の人口統計学的因子はおおむね同様であった．疾患の背景因子では，10045040 試験では，独立画像評価機関の判定による登録時の腫瘍径の中央値が約 50 mm 大きかったこと（10045030 試験の ET-743 投与群：85 mm，10045040 試験：137 mm，以下同順），前治療レジメン数（中央値で 1.0，2.0）及び薬剤数（中央値で 2.0，4.0）が多かったこと以外は，10045030 試験の ET-743 投与群と同様であった．治験薬の投与状況においても，減量した患者数，休薬した患者数，Dose Intensity 及び Relative Dose Intensity も両試験で同程度であった．

10045030 試験及び 10045040 試験の有効性の結果を表 2.7.3.3.2.4.1-1 に示した．

10045030 試験では PFS の中央値は ET-743 投与群で 5.6 ヶ月，BSC 群で 0.9 ヶ月であった［Cox 比例ハザードモデル，ハザード比 0.07（90%CI：0.03～0.14），p < 0.0001］．10045040 試験の PFS の中央値は 7.3 ヶ月であり，10045030 試験の ET-743 投与群と同様の傾向を認めた．

OS は両試験ともに，登録日を起算日とし，あらゆる理由による死亡日までの期間とした．

10045030 試験では OS の中央値は ET-743 投与群で未到達，BSC 群で 8.0 ヶ月であった［ログランク検定，ハザード比：0.42（95%CI：0.18～0.98），p＝0. 038］．10045040 試験の OS の中央値は 10.3 ヶ月であり，10045040 試験の OS は 10045030 試験より短い傾向であった．両試験ともに死亡した患者は全例が原疾患の進行による死亡と判定された．10045040 試験における FAS 29 名と 10045030 試験の BSC 群の FAS 36 名は患者数が異なるため直接的な比較はできないものの，登録時の腫瘍径（独立画像評価判定）の中央値を比較すると 10045040 試験の登録時に約 40 mm 病変が増大していた．10045040 試験の OS が短い傾向であった理由として，本試験の登録患者は，10045030 試験の ET-743 投与群と比べ治療開始時期が遅いことから病勢進行による原疾患悪化のため本剤の治療効果を十分に得られなかった可能性がある．したがって，早期に本剤を投与することが延命の点からも望ましいと考えた．ただし，データカットオフ時点では 10045030 試験の ET-743 投与群では 29/37 名（78.4%），10045040 試験では 18/29 名（62.1%）が生存していること及び観察期間が短く十分な転帰を確認できていない患者が多いことから，本剤の OS への寄与は引き続き検討する必要がある．

奏効率は 10045030 試験では ET-743 投与群で 8.1%，BSC 群で 0.0%であった．PR を示した患者の組織型はすべて MRCL であった．10045040 試験の奏効率は 13.8%（PR：4 名）であり，PR を示した患者の組織型の内訳は，MRCL が 2 名，滑膜肉腫が 1 名，間葉型軟骨肉腫が 1 名であった．

病態制御率は 10045030 試験では ET-743 投与群で 64.9%，BSC 群で 0.0%，10045040 試験では 69.0%であった．

以上より，10045030 試験の ET-743 投与群の有効性の結果を 10045040 試験で支持しており，両試験を実施したことで本剤の高い有効性を確認した．

表 2.7.3.3.2.4.1-1　10045030 試験及び 10045040 試験の有効性の比較

	10045030 試験		**10045040 試験** （N=29）
	ET-743 投与群 （N=37）	BSC 群 （N=36 ）	
PFS			
Median（M）	5.6 ［90%CI：4.2 – 7.5］	0.9 ［90%CI：0.9 – 1.0］	7.3 ［95%CI：2.9 - 9.1］
HR［90%CI］	0.07［0.03-0.14］		－
p value	<0.0001[a]		－
OS			
Median（M）	nr ［95%CI：12.8 - nr］	8.0 ［95%CI：7.0 - nr］	10.3 ［95%CI：6.6 - nr］
HR［95%CI］	0.42［0.18～0.98］		－
p value	0. 038[b]		－
最良総合効果			
PR（%）	8.1	0.0	13.8
SD（%）	56.8	0.0	55.2
PD（%）	18.9	83.3	13.8
NE（%）	16.2	16.7	17.2

nr：未到達
a：Stratified logrank test
b：Logrank test
第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 図 11.4.1.1.1-1，図 11.4.1.3.2-1，表 11.4.1.3.1.1-1，第 5.3.5.2.1 項 10045040 CSR 図 11.4.1.2.1-1，図 11.4.1.3-1，表 11.4.1.1.1-1 抜粋

2.7.3.3.2.4.2　10045030 試験とレトロスペクティブ統合解析及び ET743-STS-201 試験の有効性結果の比較検討

10045030 試験とレトロスペクティブ統合解析では, 染色体転座が報告されている組織型の患者を対象とし，ET-743-STS-201 試験では L-sarcoma 患者を対象とした.

登録された患者の組織型は，10045030 試験では MRCL 及び滑膜肉腫が過半数を占め，レトロスペクティブ統合解析ではこれらの組織型の患者が 90%を占めた．ET743-STS-201 試験では，平滑筋肉腫患者（52.9%）の方が脂肪肉腫患者（22.1%）よりも多かった. 主な原発巣の部位は, 10045030 試験では下肢，ET743-STS-201 試験では下肢，後腹膜及び子宮がそれぞれ同程度であった．主な病変部位は，10045030 試験及び ET743-STS-201 試験で肺が最も多かった（レトロスペクティブ統合解析は情報なし）．独立画像評価機関による評価は 10045030 試験及び ET743-STS-201 試験で採用された．抗腫瘍効果の判定は 10045030 試験では RECIST ver. 1.1 であったが，レトロスペクティブ統合解析では WHO 規準又は RECIST ver. 1.0，ET743-STS-201 試験では RECIST ver. 1.0 に基づいて実施した.

有効性の評価のための画像検査は，10045030 試験では登録前 14 日以内の検査をベースラインとし，その後は登録日を起点に 4 週ごと，12 週後以降は 6 週ごと，24 週後以降は 8 週ごとに実施し，ET743-STS-201 試験では，ランダム化の最長 30 日前に実施し，その後はランダム化から 8 週ごとに実施した.

上記のように試験の実施背景が異なるが，これらの患者背景及び有効性の結果について比較検討した.

前治療レジメン数の中央値は，（以降，10045030 試験の ET-743 投与群，レトロスペクティブ統合解析のすべての投与法，ET-743-STS-201 試験の q3wk 24-h 群の順に），1 レジメン，2 レジメン，1 レジメンであり，レトロスペクティブ統合解析が他の 2 試験と比べて多かった．

治験薬の投与状況で本剤の総投与回数（サイクル数）の中央値は 3 回，4 回，5 回であった．10045030 試験が最も少ないが，これはデータカットオフ時点で投与回数が少ない患者が含まれていることが影響している．Dose Intensity の中央値は 0.3311 mg/m^2/week，0.4 mg/m^2/week，0.4 mg/m^2/week であり，国内外の RD の違いを反映していた．

有効性の結果を表 2.7.3.3.2.4.2-1 に示した．

PFS の中央値は 5.6 ヶ月, 4.1 ヶ月, 3.3 ヶ月であり, 10045030 試験の結果が最も良好であった．

OS の中央値は未到達，17.4 ヶ月，13.9 ヶ月であった．10045030 試験の OS の解析については，観察期間が短かったことから適切な評価が困難ではあったが，登録日から 18 ヶ月時点の累積生存率は 62.7%であることから，他の 2 試験よりも良好であると期待された．

奏効率は，8.1%，10%，5.1%であり，患者数の違いを考慮すると 10045030 試験の結果はレトロスペクティブ統合解析の結果と同程度と考えた．

以上より，10045030 試験の結果は，10045030 試験計画時に参考としたレトロスペクティブ統合解析の結果と同程度かそれ以上であり，欧州の承認申請における pivotal 試験の位置付けの ET743-STS-201 試験よりも良好であった．

表 2.7.3.3.2.4.2-1　10045030 試験，レトロスペクティブ統合解析，ET743-STS-201 試験の有効性の比較

	染色体転座が報告されている組織型の STS		**脂肪肉腫及び平滑筋肉腫**
	国内	**海外**	
	10045030 試験 ET-743 投与群 （N=37）	**レトロスペクティブ統合解析** （N=81）	**ET743-STS-201 試験** q3wk 24-h 群 （N=136）
PFS			
Median（M）	5.6 ［90%CI：4.2 – 7.5］	4.1 ［95%CI：2.8 -6.1］	3.3 ［95%CI：2.1 - 4.6］
OS			
Median（M）	nr ［95%CI：12.8 - nr］	17.4 ［95%CI：11.1 - 23.2］	13.9 ［95%CI：12.5 - 18.6］
最良総合効果			
PR（%）	8.1	10	5.1
SD（%）	56.8	49	48.5
PD（%）	18.9	37	38.2
NE（%）	16.2	4	8.1

nr：未到達
第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 図 11.4.1.1.1-1，図 11.4.1.3.2-1，表 11.4.1.3.1.1-1 抜粋
第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR (Final TTP Analysis) Table 41，CSR (Final OS Analysis) Table 3，CSR (Final TTP Analysis) Table 35 抜粋
第 5.4.7 項 参考文献 Le Cesne A, et al. 3.3 Efficacy より数値化及び Table 2 抜粋

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 背景因子別の無増悪生存期間

2.7.3.3.3.1.1 10045030 試験

FAS を対象とした独立画像評価機関の判定による PFS を用いて，Forest Plot により背景因子別に治療群間のハザード比の CI を表 2.7.3.3.3.1.1-1 に示した.

多くの背景因子においてハザード比は 0.1 以下であり，ET-743 投与群で増悪又は死亡のリスクを減少させる傾向を認めた.

登録が最も多かった組織型の MRCL 患者においては，PFS の中央値は ET-743 投与群（14 名）で 7.3 ヶ月，BSC 群（10 名）で 0.9 ヶ月であり，ハザード比は 0.03（95%CI：<0.01～0.22）であった．次いで登録が多かった滑膜肉腫患者においては，PFS の中央値は ET-743 投与群（7 名）で 3.5 ヶ月，BSC 群（11 名）で 0.9 ヶ月であり，ハザード比は 0.14（95%CI：0.03～0.68）であった.

進行・再発病変に対する全身化学療法の前治療薬剤数及びレジメン数の中央値は，ET-743 投与群の方が BSC 群よりも少なかったが（第 2.7.3.3.1.2.1 項），薬剤数別及びレジメン数別にみた個々の背景因子の PFS のハザード比は一貫して主解析結果と同様に ET-743 投与群で増悪のリスクを減少させる傾向を示したことから，前治療歴に関する背景因子の違いが有効性評価へ与えた影響はないと考えた.

表 2.7.3.3.3.1.1-1　無増悪生存期間（背景因子別）（独立画像評価機関）（10045030 試験）

	ET-743			BSC			Hazard Ratio		Interaction
	N	Median PFS (Months)	95%CI	N	Median PFS (Months)	95%CI	HR	95%CI	P Value
Gender									0.569
Male	21	4.6	[4.1 , 9.4]	22	0.9	[0.5 , 1.0]	0.06	[0.02 , 0.21]	
Female	16	5.6	[2.8 , 13.0]	14	0.9	[0.7 , 1.0]	0.09	[0.03 , 0.28]	
Age Category1(years)									0.592
<65	32	5.7	[4.1 , 9.4]	35	0.9	[0.7 , 1.0]	0.07	[0.03 , 0.17]	
65-<	5	5.6	[1.9 , 7.3]	1	0.5	[- , -]	<0.01	[<0.01 , -]	
Age Category2(years)									0.964
<40	19	4.2	[2.8 , 11.1]	18	0.9	[0.6 , 1.0]	0.06	[0.02 , 0.22]	
40-<50	5	9.4	[0.9 , -]	9	0.9	[0.9 , 1.0]	0.11	[0.01 , 0.95]	
50-<60	6	4.6	[4.2 , 13.0]	7	0.5	[0.4 , 1.0]	0.08	[<0.01 , 0.66]	
60-<70	4	5.6	[1.9 , 7.4]	1	-	[- , -]	-	[- , -]	
70-<	3	4.6	[1.9 , 7.3]	1	0.5	[- , -]	<0.01	[<0.01 , -]	
Age Category at the First Diagnosis(years)									-
<20	1	-	[- , -]	0	-	[- , -]	-	[- , -]	
20-<	36	5.6	[4.1 , 7.5]	36	0.9	[0.7 , 1.0]	0.07	[0.03 , 0.17]	
BSA Category(m^2)									0.815
1.250-<1.500	3	-	[2.8 , -]	4	1.0	[0.9 , 1.9]	<0.01	[<0.01 , -]	
1.500 -<	34	5.6	[4.1 , 7.5]	32	0.9	[0.6 , 1.0]	0.07	[0.03 , 0.17]	
PS									0.678
0	22	4.1	[1.9 , 7.3]	25	0.9	[0.5 , 1.0]	0.11	[0.05 , 0.28]	
1	15	7.4	[5.6 , 9.4]	11	1.0	[0.9 , 1.8]	<0.01	[<0.01 , -]	
Anamnesis									0.950
No	25	5.6	[4.1 , 9.4]	30	0.9	[0.9 , 1.0]	0.07	[0.03 , 0.20]	
Yes	12	4.2	[1.9 , 11.1]	6	0.4	[0.3 , 1.9]	0.04	[<0.01 , 0.40]	
Complications									0.086
No	14	4.2	[1.9 , 11.1]	13	1.0	[0.9 , 1.1]	0.13	[0.04 , 0.41]	
Yes	23	7.3	[4.2 , 9.4]	23	0.9	[0.5 , 1.0]	0.04	[0.01 , 0.16]	
Histological Type by Investigator									0.080
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]	
隆起性皮膚線維肉腫	1	1.9	[- , -]	0	-	[- , -]	-	[- , -]	
類血管腫線維性組織球腫	1	7.5	[- , -]	0	-	[- , -]	-	[- , -]	
胞巣型横紋筋肉腫	2	-	[1.8 , -]	3	0.6	[0.1 , 0.9]	<0.01	[<0.01 , -]	
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	[- , -]	4	0.7	[0.3 , 1.8]	<0.01	[<0.01 , -]	
骨外性粘液型軟骨肉腫	2	10.2	[7.4 , 13.0]	0	-	[- , -]	-	[- , -]	
間葉型軟骨肉腫	3	-	[- , -]	3	1.0	[0.3 , 1.0]	<0.01	[<0.01 , -]	
骨外性Ewing肉腫/PNET	3	2.5	[0.9 , 4.2]	2	1.0	[0.9 , 1.0]	0.62	[0.05 , 7.00]	
線維形成性小細胞腫瘍	0	-	[- , -]	1	0.5	[- , -]	-	[- , -]	
Histological Type by Central Pathology Review									0.080
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]	
隆起性皮膚線維肉腫	1	1.9	[- , -]	0	-	[- , -]	-	[- , -]	
類血管腫線維性組織球腫	1	7.5	[- , -]	0	-	[- , -]	-	[- , -]	
胞巣型横紋筋肉腫	2	-	[1.8 , -]	3	0.6	[0.1 , 0.9]	<0.01	[<0.01 , -]	
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	[- , -]	4	0.7	[0.3 , 1.8]	<0.01	[<0.01 , -]	
骨外性粘液型軟骨肉腫	2	10.2	[7.4 , 13.0]	0	-	[- , -]	-	[- , -]	
間葉型軟骨肉腫	3	-	[- , -]	3	1.0	[0.3 , 1.0]	<0.01	[<0.01 , -]	
骨外性Ewing肉腫/PNET	3	2.5	[0.9 , 4.2]	2	1.0	[0.9 , 1.0]	0.62	[0.05 , 7.00]	
線維形成性小細胞腫瘍	0	-	[- , -]	1	0.5	[- , -]	-	[- , -]	
Type of Diagnostics									-
組織診	35	5.6	[4.2 , 7.5]	35	0.9	[0.7 , 1.0]	0.07	[0.03 , 0.18]	
細胞診	2	-	[4.1 , -]	1	-	[- , -]	-	[- , -]	
Histological Grade									0.669
低悪性度	2	-	[1.9 , -]	0	-	[- , -]	-	[- , -]	
中悪性度	8	6.5	[4.6 , 9.4]	9	0.9	[0.5 , 1.0]	<0.01	[<0.01 , -]	
高悪性度	23	4.2	[2.4 , 7.5]	24	0.9	[0.6 , 1.0]	0.08	[0.03 , 0.24]	
評価不能	1	13.0	[- , -]	2	1.5	[1.0 , 2.0]	<0.01	[<0.01 , -]	
情報未入手	3	-	[1.0 , -]	1	0.9	[- , -]	<0.01	[<0.01 , -]	
Tumor Depth									0.831
表在性	2	4.6	[1.9 , 7.4]	1	1.0	[- , -]	<0.01	[<0.01 , -]	
深在性	32	5.6	[4.1 , 9.4]	34	0.9	[0.6 , 1.0]	0.08	[0.03 , 0.19]	
不明	3	-	[2.8 , -]	1	1.0	[- , -]	<0.01	[<0.01 , -]	

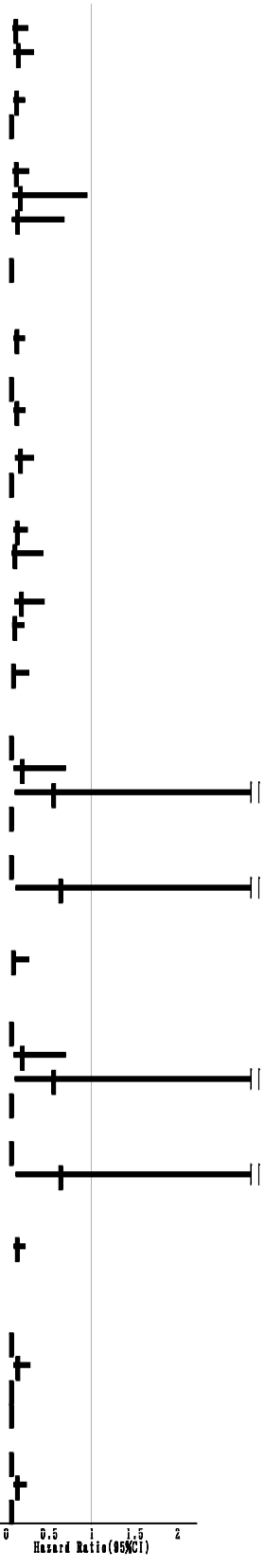


表 2.7.3.3.3.1.1-1　無増悪生存期間（背景因子別）（独立画像評価機関）（10045030 試験）（続き）

	ET-743			BSC			Hazard Ratio		Interaction
	N	Median PFS (Months)	95%CI	N	Median PFS (Months)	95%CI	HR	95%CI	P Value
Genetic Test									0.941
無	15	5.6	[4.2 , 7.3]	16	1.0	[0.5 , 1.0]	0.05	[0.01 , 0.24]	
有	22	5.7	[2.8 , 9.4]	20	0.9	[0.6 , 1.0]	0.07	[0.02 , 0.23]	
Translocation									0.275
陰性	2	4.6	[1.8 , 7.4]	1	0.4	[- , -]	<0.01	[<0.01 , -]	
陽性	31	4.6	[4.1 , 7.5]	32	0.9	[0.7 , 1.0]	0.07	[0.03 , 0.18]	
判定不能	4	-	[9.4 , -]	3	1.0	[0.3 , 1.0]	<0.01	[<0.01 , -]	
Primary Lesion									0.053
上肢	1	7.3	[- , -]	2	0.9	[- , -]	<0.01	[<0.01 , -]	
下肢	21	5.7	[4.2 , 7.5]	18	1.0	[0.9 , 1.1]	0.04	[<0.01 , 0.17]	
顔面	1	-	[- , -]	4	0.6	[0.1 , 0.9]	<0.01	[<0.01 , -]	
頸部	2	-	[- , -]	1	1.0	[- , -]	<0.01	[<0.01 , -]	
その他	3	-	[2.8 , -]	3	0.7	[0.4 , 1.8]	<0.01	[<0.01 , -]	
胸壁	1	-	[- , -]	1	0.3	[- , -]	-	[- , -]	
胸郭内	3	1.8	[1.0 , 4.2]	0	-	[- , -]	-	[- , -]	
その他 (胸部)	1	-	[- , -]	0	-	[- , -]	-	[- , -]	
後腹膜	1	1.9	[- , -]	2	1.0	[- , -]	<0.01	[<0.01 , -]	
消化管	0	-	[- , -]	1	0.3	[- , -]	-	[- , -]	
その他(腹部／骨盤)	3	1.8	[0.9 , -]	4	0.7	[0.4 , 0.9]	<0.01	[<0.01 , -]	
Primary Lesion at enrollment									0.649
無	33	5.6	[4.1 , 7.5]	29	0.9	[0.7 , 1.0]	0.05	[0.02 , 0.14]	
有	4	-	[1.0 , -]	7	1.0	[0.6 , 1.9]	0.33	[0.06 , 1.71]	
Site by Investigator‡									0.644
肺	25	4.6	[4.1 , 11.1]	23	1.0	[0.9 , 1.1]	0.06	[0.02 , 0.20]	
肝臓	2	9.4	[- , -]	3	0.9	[0.5 , 1.0]	<0.01	[<0.01 , -]	
リンパ節	8	4.2	[2.8 , 5.6]	7	0.9	[0.5 , 1.0]	0.05	[<0.01 , 0.41]	
骨	12	7.4	[5.6 , -]	8	1.0	[0.5 , 1.9]	0.10	[0.02 , 0.50]	
軟部組織	25	7.3	[4.2 , 11.1]	24	0.9	[0.5 , 1.0]	0.05	[0.02 , 0.16]	
その他	7	-	[0.9 , -]	4	0.7	[0.3 , 1.8]	0.11	[0.01 , 1.04]	
Liver Metastatic by Investigator									0.276
No	35	4.6	[4.1 , 7.4]	33	0.9	[0.7 , 1.0]	0.08	[0.03 , 0.18]	
Yes	2	9.4	[- , -]	3	0.9	[0.5 , 1.0]	<0.01	[<0.01 , -]	
Lung Metastatic by Investigator									0.488
No	12	5.6	[1.9 , 9.4]	13	0.9	[0.5 , 1.0]	0.04	[<0.01 , 0.30]	
Yes	25	4.6	[4.1 , 11.1]	23	1.0	[0.9 , 1.1]	0.06	[0.02 , 0.20]	
Lymph Metastatic by Investigator									0.343
No	29	7.3	[4.1 , 11.1]	29	0.9	[0.7 , 1.0]	0.08	[0.03 , 0.21]	
Yes	8	4.2	[2.8 , 5.6]	7	0.9	[0.5 , 1.0]	0.05	[<0.01 , 0.41]	
Category of Sum of the Diameters of Target Lesion by Investigator (mm)									0.647
<50	12	5.7	[2.4 , 7.4]	12	0.9	[0.6 , 1.0]	0.05	[<0.01 , 0.22]	
50<- <100	12	4.2	[1.0 , -]	8	0.9	[0.4 , 1.0]	0.19	[0.05 , 0.64]	
100-<	13	9.4	[4.1 , 13.0]	16	1.0	[0.5 , 1.0]	0.03	[<0.01 , 0.26]	
Site by Independent Radiologic Image Assessment‡									0.798
肝臓	2	9.4	[- , -]	3	0.9	[0.5 , 1.0]	<0.01	[<0.01 , -]	
胸水	1	-	[- , -]	1	1.0	[- , -]	-	[- , -]	
胸壁	1	4.2	[- , -]	0	-	[- , -]	-	[- , -]	
胸膜	11	5.6	[1.8 , -]	7	0.9	[0.5 , 0.9]	0.14	[0.03 , 0.57]	
骨	11	7.4	[1.9 , -]	4	1.0	[1.0 , 1.0]	0.10	[<0.01 , 1.06]	
腎臓	1	-	[- , -]	2	1.4	[1.0 , 1.8]	<0.01	[<0.01 , -]	
脳	1	-	[- , -]	1	0.5	[- , -]	<0.01	[<0.01 , -]	
硬膜	1	-	[- , -]	0	-	[- , -]	-	[- , -]	
肺	25	4.6	[4.1 , 11.1]	20	1.0	[0.9 , 1.2]	0.07	[0.02 , 0.21]	
副腎	1	4.1	[- , -]	0	-	[- , -]	-	[- , -]	
腹水	0	-	[- , -]	3	0.5	[0.3 , 1.0]	-	[- , -]	
腹壁	0	-	[- , -]	1	0.5	[- , -]	-	[- , -]	
リンパ節	11	4.6	[2.8 , 11.1]	9	0.9	[0.5 , 1.0]	0.07	[0.01 , 0.33]	
皮膚	2	11.1	[- , -]	0	-	[- , -]	-	[- , -]	
膵臓	3	-	[4.2 , -]	0	-	[- , -]	-	[- , -]	
筋	9	11.1	[5.7 , -]	9	1.0	[0.5 , 1.0]	<0.01	[<0.01 , -]	
甲状腺	1	1.8	[- , -]	0	-	[- , -]	-	[- , -]	
腹膜	12	7.3	[1.9 , 11.1]	13	1.0	[0.5 , 1.0]	0.09	[0.02 , 0.34]	

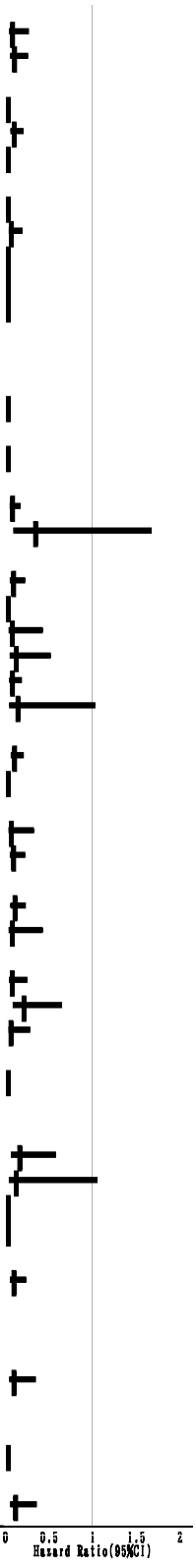
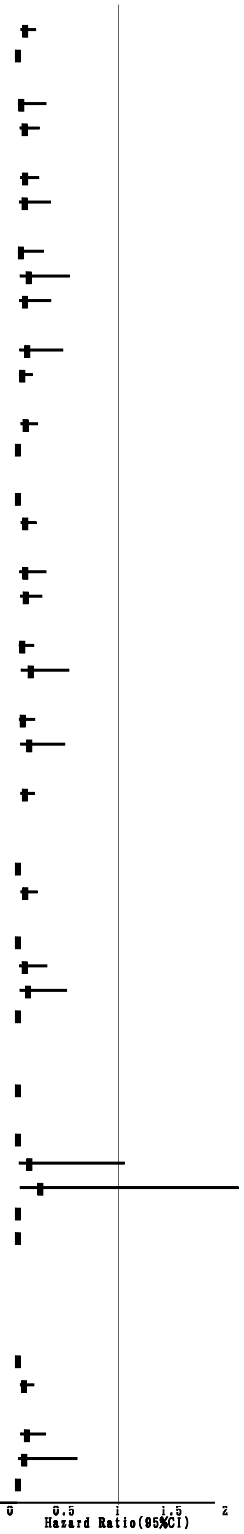


表 2.7.3.3.3.1.1-1 無増悪生存期間（背景因子別）（独立画像評価機関）（10045030 試験）（続き）

	ET-743			BSC			Hazard Ratio		Interaction
	N	Median PFS (Months)	95%CI	N	Median PFS (Months)	95%CI	HR	95%CI	P Value
Liver Metastatic by Independent Radiologic Image Assessment									0.475
No	35	5.6	[4.1 , 7.5]	33	0.9	[0.7 , 1.0]	0.07	[0.03 , 0.18]	
Yes	2	9.4	[- , -]	3	0.9	[0.5 , 1.0]	<0.01	[<0.01 , -]	
Lung Metastatic by Independent Radiologic Image Assessment									0.302
No	12	5.6	[1.9 , 9.4]	16	0.6	[0.5 , 0.9]	0.04	[<0.01 , 0.28]	
Yes	25	4.6	[4.1 , 11.1]	20	1.0	[0.9 , 1.2]	0.07	[0.02 , 0.21]	
Lymph Metastatic by Independent Radiologic Image Assessment									0.790
No	26	5.7	[4.1 , 9.4]	27	0.9	[0.7 , 1.0]	0.07	[0.03 , 0.21]	
Yes	11	4.6	[2.8 , 11.1]	9	0.9	[0.5 , 1.0]	0.07	[0.01 , 0.33]	
Category of Sum of the Diameters of Target Lesion by Independent Radiologic Image Assessment (mm)									0.915
<50	12	5.7	[2.8 , 7.5]	9	0.9	[0.6 , 1.0]	0.03	[<0.01 , 0.26]	
50<- <100	10	3.0	[1.0 , 4.6]	10	0.9	[0.4 , 1.0]	0.11	[0.02 , 0.51]	
100-<	15	9.4	[4.1 , 13.0]	17	1.0	[0.5 , 1.8]	0.07	[0.02 , 0.33]	
Time Category from Initial Diagnosis to Enrolled Date(Months)									0.046
<24	11	4.2	[2.4 , 7.4]	13	1.0	[0.9 , 1.8]	0.09	[0.02 , 0.45]	
24-<	26	7.3	[4.1 , 13.0]	23	0.9	[0.5 , 0.9]	0.05	[0.01 , 0.15]	
Prior Therapy History									0.289
進行・再発	29	4.6	[2.8 , 7.4]	31	0.9	[0.6 , 1.0]	0.08	[0.03 , 0.20]	
術前又は術後補助化学療法のみ	8	7.5	[5.7 , -]	5	0.9	[0.3 , 1.0]	<0.01	[<0.01 , -]	
Surgical History									0.989
No	2	-	[- , -]	5	1.0	[0.5 , 1.8]	<0.01	[<0.01 , -]	
Yes	35	5.6	[4.1 , 7.4]	31	0.9	[0.7 , 1.0]	0.08	[0.03 , 0.18]	
Radiotherapy									0.899
No	14	4.6	[2.8 , 11.1]	17	0.9	[0.9 , 1.0]	0.08	[0.02 , 0.28]	
Yes	23	5.7	[4.2 , 9.4]	19	0.9	[0.5 , 1.0]	0.08	[0.03 , 0.24]	
Neoadjuvant Chemotherapy									0.402
No	27	7.3	[4.1 , 9.4]	26	0.9	[0.5 , 1.0]	0.05	[0.01 , 0.16]	
Yes	10	4.6	[1.8 , -]	10	1.0	[0.9 , 1.1]	0.13	[0.03 , 0.51]	
Postoperative Adjuvant Chemotherapy									0.145
No	24	7.3	[4.1 , 13.0]	29	0.9	[0.5 , 1.0]	0.05	[0.01 , 0.17]	
Yes	13	4.2	[1.8 , 7.5]	7	0.9	[0.7 , 1.2]	0.11	[0.03 , 0.47]	
Maintenance Therapy									-
No	37	5.6	[4.1 , 7.5]	35	0.9	[0.7 , 1.0]	0.07	[0.03 , 0.17]	
Yes	0	-	[- , -]	1	0.5	[- , -]	-	[- , -]	
Systemic Anticancer Agents									0.482
No	8	7.5	[5.7 , -]	4	0.9	[0.7 , 1.0]	<0.01	[<0.01 , -]	
Yes	29	4.6	[2.8 , 7.4]	32	0.9	[0.6 , 1.0]	0.08	[0.03 , 0.19]	
Number of Regimen of Prior Systemic Anticancer Agents									0.775
0	8	7.5	[5.7 , -]	4	0.9	[0.7 , 1.0]	<0.01	[<0.01 , -]	
1	18	7.3	[2.8 , 11.1]	10	1.0	[0.5 , 1.8]	0.07	[0.02 , 0.29]	
2	10	4.6	[2.4 , -]	11	0.9	[0.5 , 1.1]	0.10	[0.02 , 0.49]	
3	1	4.2	[- , -]	9	0.9	[0.5 , 1.0]	<0.01	[<0.01 , -]	
4以上	0	-	[- , -]	2	1.0	[1.0 , 1.0]	-	[- , -]	
Number of Prior Systemic Anticancer Agents									0.789
0	8	7.5	[5.7 , -]	4	0.9	[0.7 , 1.0]	<0.01	[<0.01 , -]	
1	8	7.3	[1.9 , 7.4]	1	-	[- , -]	-	[- , -]	
2	9	4.1	[2.8 , 13.0]	5	1.0	[0.5 , 1.8]	<0.01	[<0.01 , -]	
3	4	4.4	[0.9 , -]	6	0.9	[0.3 , 1.1]	0.12	[0.01 , 1.06]	
4	4	4.0	[0.9 , -]	4	1.9	[0.5 , 1.9]	0.23	[0.02 , 2.19]	
5	2	-	[- , -]	5	1.0	[0.4 , 2.0]	<0.01	[<0.01 , -]	
6	1	-	[- , -]	4	0.5	[0.4 , 0.9]	<0.01	[<0.01 , -]	
7	0	-	[- , -]	4	0.7	[0.1 , 1.0]	-	[- , -]	
8	0	-	[- , -]	3	1.0	[0.9 , 1.0]	-	[- , -]	
10以上	1	4.2	[- , -]	0	-	[- , -]	-	[- , -]	
Anthracycline for Anticancer Agents†									0.024
No	4	13.0	[1.0 , 13.0]	1	0.3	[- , -]	<0.01	[<0.01 , -]	
Yes	33	5.6	[4.1 , 7.5]	35	0.9	[0.7 , 1.0]	0.06	[0.02 , 0.16]	
Time from PD in last prior treatment to Enrolled Date(Months)									0.434
<3	19	4.6	[2.4 , 7.3]	24	0.9	[0.5 , 1.0]	0.09	[0.03 , 0.28]	
3-<	6	7.6	[4.1 , 13.0]	5	1.2	[0.4 , 1.9]	0.06	[<0.01 , 0.59]	
Not Applicable	12	7.5	[2.8 , -]	7	0.9	[0.7 , 1.0]	<0.01	[<0.01 , -]	



Analysis Set: FAS

A hazard ratio 1 indicates no difference of treatment efficacy between two group, less than 1 favors the ET-743 group and more than 1 favors the BSC group.

‖ : A hazard ratio exceeds 3.

† Anthracycline includes Doxorubicin, Adriamycin, Epirubicin, Pirarubicin, Pinorubin and Therarubicin

‡ Multiple answers allowed

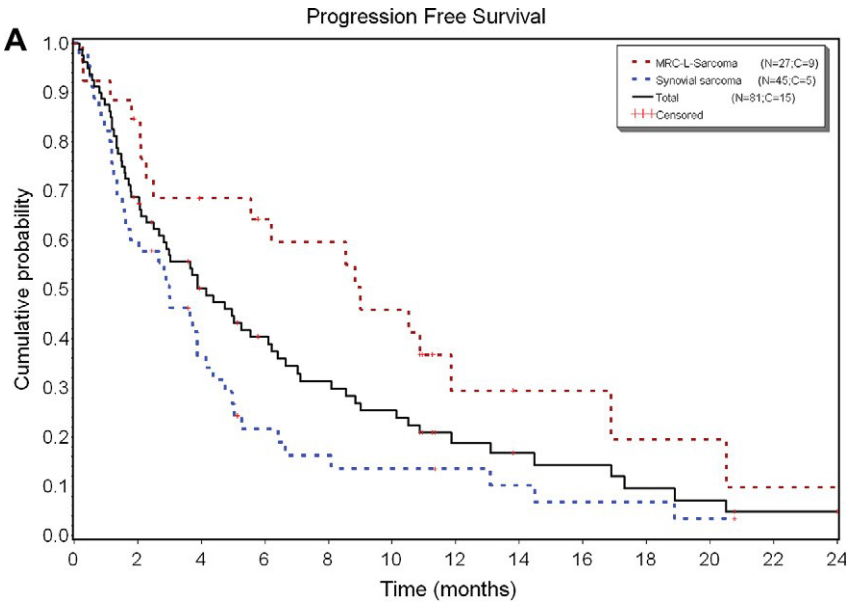
第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 表 11.4.2.8-1

2.7.3.3.3.1.2　　レトロスペクティブ統合解析

染色体転座が報告されている組織型の STS 患者（81 名）のうち，患者数の多かった滑膜肉腫患者（45 名），MRCL 患者（27 名）を対象として組織型別の PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.3.1.2-1 に示した.

組織型別の PFS の中央値は滑膜肉腫患者で 3.0 ヶ月（95%CI : 1.6 ヶ月～4.1 ヶ月），MRCL 患者で 9.0 ヶ月（95%CI : 5.6 ヶ月～11.9 ヶ月）であった.

6 ヶ月無増悪生存率は滑膜肉腫患者で 22%（95%CI : 9%～34%），MRCL 患者で 64%（95%CI : 45%～83%）であった.



･･･ MRC-L Sarcoma：粘液型/円形細胞型脂肪肉腫（27 名）
･･･ Synovial sarcoma：滑膜肉腫（45 名）
ー Total：染色体転座が確認されている STS 患者（81 名）
第 5.4.7 項 参考文献 Le Cesne A, et al. Fig 2 抜粋

図 2.7.3.3.3.1.2-1　すべての組織型の患者（81 名），滑膜肉腫患者（45 名）及び粘液型/円形細胞型脂肪肉腫患者（27 名）の無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線（レトロスペクティブ統合解析）

また，MRCL 患者の投与法別の PFS の中央値は，3 週間ごとに 24 時間の点滴静注による投与法（13 名）で 11.9 ヶ月（95%CI : 8.5 ヶ月～20.5 ヶ月），毎週 3 時間の点滴静注を 3 週間繰り返し 1 週間休薬する投与法（14 名）で 5.6 ヶ月（95%CI : 2.1 ヶ月～10.5 ヶ月）であり，3 週間ごとに 24 時間の点滴静注による投与法の方が良好な結果であった.

2.7.3.3.3.2　　背景因子別の全生存期間

2.7.3.3.3.2.1　　10045030 試験

FAS を対象として，Forest Plot により背景因子別に治療群間の OS のハザード比の CI を表 2.7.3.3.3.2.1-1 に示した.

ET-743 投与群でおおむね死亡のリスクを減少させる傾向を認めた.

表 2.7.3.3.3.2.1-1　全生存期間（背景因子別）（10045030 試験）

	ET-743			BSC			Hazard Ratio		Interaction
	N	MST (Months)	95%CI	N	MST (Months)	95%CI	HR	95%CI	P Value
Gender									0.038
Male	21	-	[- , -]	22	7.7	[6.6 , -]	0.15	[0.03 , 0.69]	
Female	16	12.8	[10.1 , -]	14	-	[- , -]	1.37	[0.34 , 5.53]	
Age Category1(years)									0.055
<65	32	-	[12.8 , -]	35	8.0	[7.0 , -]	0.42	[0.17 , 1.03]	
65-<	5	-	[5.6 , -]	1	0.6	[- , -]	<0.01	[<0.01 , -]	
Age Category2(years)									0.376
<40	19	-	[- , -]	18	7.7	[6.4 , -]	0.09	[0.01 , 0.73]	
40-<50	5	12.8	[3.1 , -]	9	11.3	[7.7 , -]	1.28	[0.25 , 6.59]	
50-<60	6	-	[4.6 , -]	7	-	[2.2 , -]	0.57	[0.09 , 3.47]	
60-<70	4	10.4	[5.6 , -]	1	-	[- , -]	>999.99	[<0.01 , -]	
70-<	3	-	[- , -]	1	0.6	[- , -]	<0.01	[<0.01 , -]	
Age Category at the First Diagnosis(years)									-
<20	1	-	[- , -]	0	-	[- , -]	-	[- , -]	
20-<	36	-	[10.4 , -]	36	8.0	[7.0 , -]	0.43	[0.19 , 1.02]	
BSA Category(m^2)									1.000
1.250-<1.500	3	-	[- , -]	4	-	[- , -]	-	[- , -]	
1.500 -<	34	-	[10.4 , -]	32	7.7	[6.6 , -]	0.41	[0.18 , 0.97]	
PS									0.557
0	22	-	[- , -]	25	11.3	[7.0 , -]	0.29	[0.08 , 1.04]	
1	15	12.8	[8.4 , -]	11	7.6	[3.4 , -]	0.51	[0.15 , 1.77]	
Anamnesis									0.966
No	25	-	[12.8 , -]	30	11.3	[7.0 , -]	0.38	[0.14 , 1.08]	
Yes	12	10.4	[8.4 , -]	6	7.6	[3.4 , -]	0.38	[0.07 , 1.88]	
Complications									0.646
No	14	-	[- , -]	13	7.7	[7.6 , -]	0.31	[0.06 , 1.63]	
Yes	23	-	[10.1 , -]	23	8.0	[6.4 , -]	0.49	[0.18 , 1.32]	
Histological Type by Investigator									1.000
粘液型/円形細胞型脂肪肉腫	14	-	[8.4 , -]	10	11.3	[6.6 , -]	0.65	[0.15 , 2.93]	
隆起性皮膚線維肉腫	1	-	[- , -]	0	-	[- , -]	-	[- , -]	
類血管腫線維性組織球腫	1	-	[- , -]	0	-	[- , -]	-	[- , -]	
胞巣型横紋筋肉腫	2	-	[- , -]	3	7.7	[- , -]	<0.01	[<0.01 , -]	
滑膜肉腫	7	12.8	[4.6 , -]	11	-	[7.0 , -]	1.21	[0.20 , 7.37]	
胞巣状軟部肉腫	3	-	[10.1 , -]	2	-	[7.6 , -]	0.58	[0.04 , 9.30]	
明細胞肉腫	1	-	[- , -]	4	3.6	[0.3 , 8.0]	<0.01	[<0.01 , -]	
骨外性粘液型軟骨肉腫	2	-	[10.4 , -]	0	-	[- , -]	-	[- , -]	
間葉型軟骨肉腫	3	-	[- , -]	3	6.4	[3.4 , -]	<0.01	[<0.01 , -]	
骨外性Ewing肉腫/PNET	3	-	[4.6 , -]	2	-	[- , -]	>999.99	[<0.01 , -]	
線維形成性小細胞腫瘍	0	-	[- , -]	1	2.3	[- , -]	-	[- , -]	
Histological Type by Central Pathology Review									1.000
粘液型/円形細胞型脂肪肉腫	14	-	[8.4 , -]	10	11.3	[6.6 , -]	0.65	[0.15 , 2.93]	
隆起性皮膚線維肉腫	1	-	[- , -]	0	-	[- , -]	-	[- , -]	
類血管腫線維性組織球腫	1	-	[- , -]	0	-	[- , -]	-	[- , -]	
胞巣型横紋筋肉腫	2	-	[- , -]	3	7.7	[- , -]	<0.01	[<0.01 , -]	
滑膜肉腫	7	12.8	[4.6 , -]	11	-	[7.0 , -]	1.21	[0.20 , 7.37]	
胞巣状軟部肉腫	3	-	[10.1 , -]	2	-	[7.6 , -]	0.58	[0.04 , 9.30]	
明細胞肉腫	1	-	[- , -]	4	3.6	[0.3 , 8.0]	<0.01	[<0.01 , -]	
骨外性粘液型軟骨肉腫	2	-	[10.4 , -]	0	-	[- , -]	-	[- , -]	
間葉型軟骨肉腫	3	-	[- , -]	3	6.4	[3.4 , -]	<0.01	[<0.01 , -]	
骨外性Ewing肉腫/PNET	3	-	[4.6 , -]	2	-	[- , -]	>999.99	[<0.01 , -]	
線維形成性小細胞腫瘍	0	-	[- , -]	1	2.3	[- , -]	-	[- , -]	
Type of Diagnostics									1.000
組織診	35	-	[10.4 , -]	35	8.0	[7.0 , -]	0.45	[0.19 , 1.06]	
細胞診	2	-	[- , -]	1	-	[- , -]	-	[- , -]	
Histological Grade									0.592
低悪性度	2	-	[- , -]	0	-	[- , -]	-	[- , -]	
中悪性度	8	-	[8.4 , -]	9	-	[7.7 , -]	1.04	[0.21 , 5.21]	
高悪性度	23	-	[12.8 , -]	24	7.6	[4.9 , -]	0.27	[0.09 , 0.83]	
評価不能	1	-	[- , -]	2	-	[11.3 , -]	<0.01	[<0.01 , -]	
情報未入手	3	-	[10.1 , -]	1	-	[- , -]	>999.99	[<0.01 , -]	
Tumor Depth									0.999
表在性	2	-	[10.4 , -]	1	11.3	[- , -]	0.71	[0.04 , 11.79]	
深在性	32	-	[12.8 , -]	34	7.7	[6.6 , -]	0.47	[0.19 , 1.17]	
不明	3	-	[- , -]	1	8.0	[- , -]	<0.01	[<0.01 , -]	
Genetic Test									0.098
無	15	12.8	[8.4 , -]	16	-	[6.4 , -]	0.91	[0.28 , 2.97]	
有	22	-	[- , -]	20	7.7	[4.9 , -]	0.20	[0.06 , 0.75]	

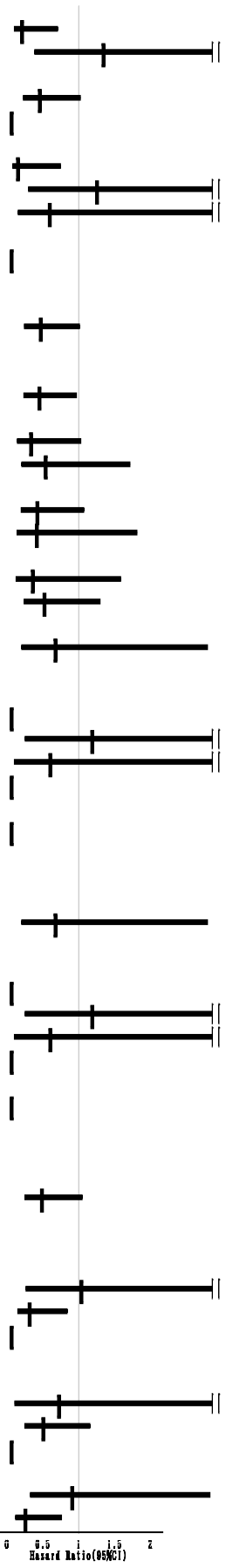


表 2.7.3.3.3.2.1-1　全生存期間（背景因子別）（10045030 試験）（続き）

	ET-743			BSC			Hazard Ratio		Interaction
	N	MST (Months)	95%CI	N	MST (Months)	95%CI	HR	95%CI	P Value
Translocation									1.000
陰性	2	10.4	[- , -]	1	-	[- , -]	-	[- , -]	
陽性	31	-	[10.1 , -]	32	8.0	[7.0 , -]	0.41	[0.17 , 1.02]	
判定不能	4	-	[- , -]	3	-	[6.4 , -]	<0.01	[<0.01 , -]	
Primary Lesion									0.984
上肢	1	-	[- , -]	2	-	[- , -]	-	[- , -]	
下肢	21	-	[10.4 , -]	18	-	[7.6 , -]	0.77	[0.26 , 2.30]	
顔面	1	-	[- , -]	4	-	[7.7 , -]	-	[- , -]	
頸部	2	-	[- , -]	1	-	[- , -]	-	[- , -]	
その他	3	-	[- , -]	3	4.9	[3.4 , -]	<0.01	[<0.01 , -]	
胸壁	1	-	[- , -]	1	6.4	[- , -]	-	[- , -]	
胸郭内	3	10.1	[- , -]	0	-	[- , -]	-	[- , -]	
その他 (胸部)	1	-	[- , -]	0	-	[- , -]	-	[- , -]	
後腹膜	1	-	[- , -]	2	-	[3.4 , -]	<0.01	[<0.01 , -]	
消化管	0	-	[- , -]	1	0.3	[- , -]	-	[- , -]	
その他(腹部／骨盤)	3	-	[4.6 , -]	4	5.0	[1.9 , 7.7]	0.21	[0.02 , 2.17]	
Primary Lesion at enrollment									0.768
無	33	-	[12.8 , -]	29	8.0	[7.0 , -]	0.41	[0.16 , 1.02]	
有	4	-	[10.1 , -]	7	7.7	[4.9 , -]	0.53	[0.05 , 5.20]	
Site by Investigator‡									0.730
肺	25	-	[12.8 , -]	23	8.0	[7.0 , -]	0.43	[0.14 , 1.28]	
肝臓	2	-	[- , -]	3	3.4	[2.3 , 7.7]	<0.01	[<0.01 , -]	
リンパ節	8	8.4	[5.6 , -]	7	7.6	[3.4 , 8.0]	0.26	[0.05 , 1.35]	
骨	12	10.4	[10.1 , -]	8	7.6	[3.4 , 11.3]	0.45	[0.12 , 1.63]	
軟部組織	25	-	[12.8 , -]	24	7.7	[4.9 , -]	0.31	[0.11 , 0.86]	
その他	7	-	[- , -]	4	4.2	[2.2 , 6.4]	0.09	[0.01 , 0.85]	
Liver Metastatic by Investigator									0.991
No	35	-	[10.4 , -]	33	11.3	[7.0 , -]	0.53	[0.22 , 1.27]	
Yes	2	-	[- , -]	3	3.4	[2.3 , 7.7]	<0.01	[<0.01 , -]	
Lung Metastatic by Investigator									0.881
No	12	-	[5.6 , -]	13	11.3	[2.3 , -]	0.41	[0.11 , 1.58]	
Yes	25	-	[12.8 , -]	23	8.0	[7.0 , -]	0.43	[0.14 , 1.28]	
Lymph Metastatic by Investigator									0.814
No	29	-	[12.8 , -]	29	-	[6.6 , -]	0.42	[0.14 , 1.20]	
Yes	8	8.4	[5.6 , -]	7	7.6	[3.4 , 8.0]	0.26	[0.05 , 1.35]	
Category of Sum of the Diameters of Target Lesion by Investigator (mm)									0.458
<50	12	-	[10.4 , -]	12	-	[7.7 , -]	0.35	[0.06 , 1.95]	
50<- <100	12	12.8	[4.6 , -]	8	-	[6.4 , -]	0.87	[0.19 , 3.92]	
100-<	13	-	[- , -]	16	7.6	[4.9 , -]	0.25	[0.05 , 1.14]	
Site by Independent Radiologic Image Assessment‡									0.886
肝臓	2	-	[- , -]	3	3.4	[2.3 , 7.7]	<0.01	[<0.01 , -]	
胸水	1	-	[- , -]	1	3.4	[- , -]	<0.01	[<0.01 , -]	
胸壁	1	8.4	[- , -]	0	-	[- , -]	-	[- , -]	
胸膜	11	12.8	[4.6 , 12.8]	7	7.0	[6.4 , -]	1.10	[0.27 , 4.45]	
骨	11	10.4	[5.6 , -]	4	11.3	[8.0 , -]	1.24	[0.21 , 7.22]	
腎臓	1	-	[- , -]	2	4.2	[3.4 , 4.9]	<0.01	[<0.01 , -]	
脳	1	-	[- , -]	1	2.2	[- , -]	<0.01	[<0.01 , -]	
硬膜	1	-	[- , -]	0	-	[- , -]	-	[- , -]	
肺	25	-	[12.8 , -]	20	-	[7.6 , -]	0.58	[0.18 , 1.90]	
副腎	1	-	[- , -]	0	-	[- , -]	-	[- , -]	
腹水	0	-	[- , -]	3	2.3	[0.3 , 3.4]	-	[- , -]	
腹壁	0	-	[- , -]	1	-	[- , -]	-	[- , -]	
リンパ節	11	-	[- , -]	9	7.6	[3.4 , -]	0.25	[0.05 , 1.28]	
皮膚	2	-	[3.1 , -]	0	-	[- , -]	-	[- , -]	
膵臓	3	-	[8.4 , -]	0	-	[- , -]	-	[- , -]	
筋	9	-	[- , -]	9	-	[3.4 , -]	0.24	[0.03 , 2.17]	
甲状腺	1	-	[- , -]	0	-	[- , -]	-	[- , -]	
腹膜	12	-	[- , -]	13	6.6	[2.3 , -]	0.24	[0.05 , 1.12]	

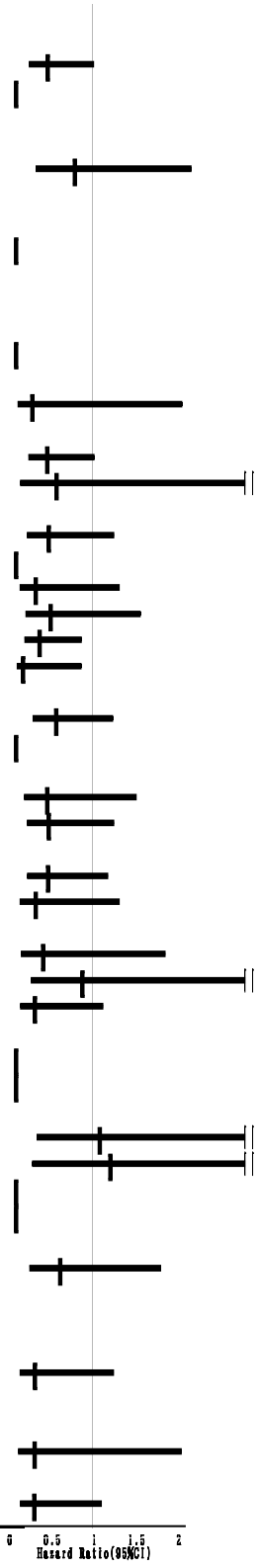
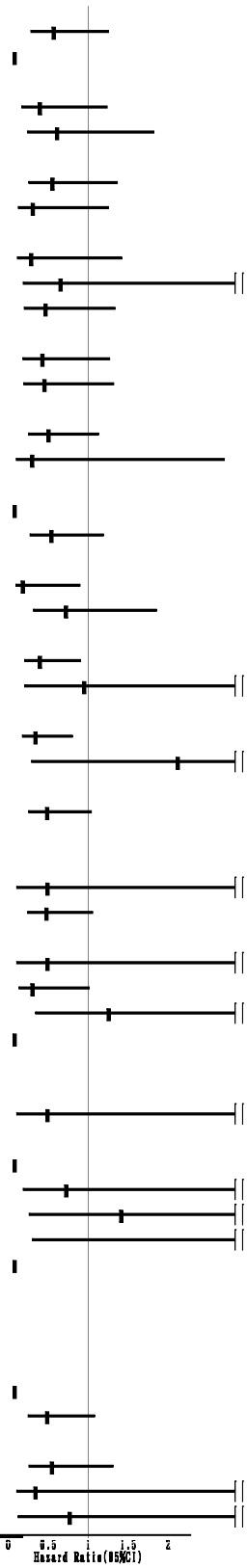


表 2.7.3.3.3.2.1-1 全生存期間（背景因子別）（10045030 試験）（続き）

	ET-743			BSC			Hazard Ratio		Interaction
	N	MST (Months)	95%CI	N	MST (Months)	95%CI	HR	95%CI	P Value
Liver Metastatic by Independent Radiologic Image Assessment									0.991
No	35	-	[10.4 , -]	33	11.3	[7.0 , -]	0.53	[0.22 , 1.28]	
Yes	2	-	[- , -]	3	3.4	[2.3 , 7.7]	<0.01	[<0.01 , -]	
Lung Metastatic by Independent Radiologic Image Assessment									0.505
No	12	-	[5.6 , -]	16	7.0	[2.3 , -]	0.35	[0.09 , 1.26]	
Yes	25	-	[12.8 , -]	20	-	[7.6 , -]	0.58	[0.18 , 1.90]	
Lymph Metastatic by Independent Radiologic Image Assessment									0.398
No	26	-	[10.4 , -]	27	11.3	[7.0 , -]	0.52	[0.19 , 1.40]	
Yes	11	-	[- , -]	9	7.6	[3.4 , -]	0.25	[0.05 , 1.28]	
Category of Sum of the Diameters of Target Lesion by Independent Radiologic Image Assessment (mm)									0.842
<50	12	-	[10.4 , -]	9	8.0	[7.7 , -]	0.23	[0.04 , 1.46]	
50<- <100	10	-	[4.6 , -]	10	-	[6.4 , -]	0.62	[0.11 , 3.42]	
100-<	15	-	[12.8 , -]	17	7.6	[4.9 , -]	0.42	[0.13 , 1.37]	
Time Category from Initial Diagnosis to Enrolled Date(Months)									0.879
<24	11	10.4	[8.4 , -]	13	7.6	[4.9 , 8.0]	0.38	[0.11 , 1.30]	
24-<	26	-	[12.8 , -]	23	-	[7.0 , -]	0.41	[0.12 , 1.35]	
Prior Therapy History									0.631
進行・再発	29	-	[10.1 , -]	31	8.0	[7.0 , -]	0.46	[0.19 , 1.14]	
術前又は術後補助化学療法のみ	8	-	[12.8 , -]	5	-	[0.3 , -]	0.24	[0.02 , 2.85]	
Surgical History									0.993
No	2	-	[- , -]	5	4.9	[2.3 , 7.7]	<0.01	[<0.01 , -]	
Yes	35	-	[10.4 , -]	31	11.3	[7.0 , -]	0.50	[0.21 , 1.21]	
Radiotherapy									0.123
No	14	-	[- , -]	17	7.7	[6.4 , -]	0.11	[0.01 , 0.89]	
Yes	23	12.8	[8.4 , -]	19	11.3	[6.6 , -]	0.70	[0.25 , 1.93]	
Neoadjuvant Chemotherapy									0.398
No	27	-	[10.1 , -]	26	7.7	[6.4 , -]	0.35	[0.13 , 0.90]	
Yes	10	-	[12.8 , -]	10	-	[7.0 , -]	0.95	[0.13 , 6.78]	
Postoperative Adjuvant Chemotherapy									0.111
No	24	-	[10.4 , -]	29	7.7	[6.6 , -]	0.28	[0.10 , 0.79]	
Yes	13	-	[4.6 , -]	7	-	[- , -]	2.22	[0.23 , 21.43]	
Maintenance Therapy									-
No	37	-	[12.8 , -]	35	8.0	[7.0 , -]	0.44	[0.19 , 1.05]	
Yes	0	-	[- , -]	1	0.6	[- , -]	-	[- , -]	
Systemic Anticancer Agents									0.935
No	8	-	[12.8 , -]	4	-	[3.4 , -]	0.45	[0.02 , 8.05]	
Yes	29	-	[10.1 , -]	32	7.7	[6.6 , -]	0.43	[0.18 , 1.06]	
Number of Regimen of Prior Systemic Anticancer Agents									0.404
0	8	-	[12.8 , -]	4	-	[3.4 , -]	0.45	[0.02 , 8.05]	
1	18	-	[10.4 , -]	10	7.0	[4.9 , -]	0.24	[0.06 , 1.02]	
2	10	-	[4.6 , -]	11	-	[7.7 , -]	1.28	[0.28 , 5.74]	
3	1	-	[- , -]	9	7.6	[3.4 , 8.0]	<0.01	[<0.01 , -]	
4以上	0	-	[- , -]	2	-	[- , -]	-	[- , -]	
Number of Prior Systemic Anticancer Agents									0.655
0	8	-	[12.8 , -]	4	-	[3.4 , -]	0.45	[0.02 , 8.05]	
1	8	-	[10.1 , -]	1	-	[- , -]	-	[- , -]	
2	9	-	[- , -]	5	9.2	[4.9 , -]	<0.01	[<0.01 , -]	
3	4	-	[4.6 , -]	6	7.7	[6.4 , -]	0.70	[0.12 , 4.27]	
4	4	5.6	[4.6 , -]	4	-	[2.2 , -]	1.45	[0.19 , 10.79]	
5	2	3.1	[- , -]	5	-	[2.3 , -]	3.87	[0.24 , 63.34]	
6	1	-	[- , -]	4	5.0	[0.6 , 6.6]	<0.01	[<0.01 , -]	
7	0	-	[- , -]	4	-	[7.7 , -]	-	[- , -]	
8	0	-	[- , -]	3	8.0	[1.9 , -]	-	[- , -]	
10以上	1	-	[- , -]	0	-	[- , -]	-	[- , -]	
Anthracycline for Anticancer Agents†									-
No	4	-	[10.1 , -]	1	0.3	[- , -]	<0.01	[<0.01 , -]	
Yes	33	-	[12.8 , -]	35	8.0	[7.0 , -]	0.44	[0.18 , 1.09]	
Time from PD in last prior treatment to Enrolled Date(Months)									0.935
<3	19	10.4	[5.6 , -]	24	7.7	[6.4 , 11.3]	0.51	[0.19 , 1.34]	
3-<	6	-	[8.4 , -]	5	-	[4.9 , -]	0.28	[0.03 , 3.21]	
Not Applicable	12	-	[12.8 , -]	7	-	[- , -]	0.75	[0.05 , 11.99]	



Analysis Set: FAS

A hazard ratio 1 indicates no difference of treatment efficacy between two group, less than 1 favors the ET-743 group and more than 1 favors the BSC group.

‖ : A hazard ratio exceeds 3.

† Anthracycline includes Doxorubicin, Adriamycin, Epirubicin, Pirarubicin, Pinorubin and Therarubicin

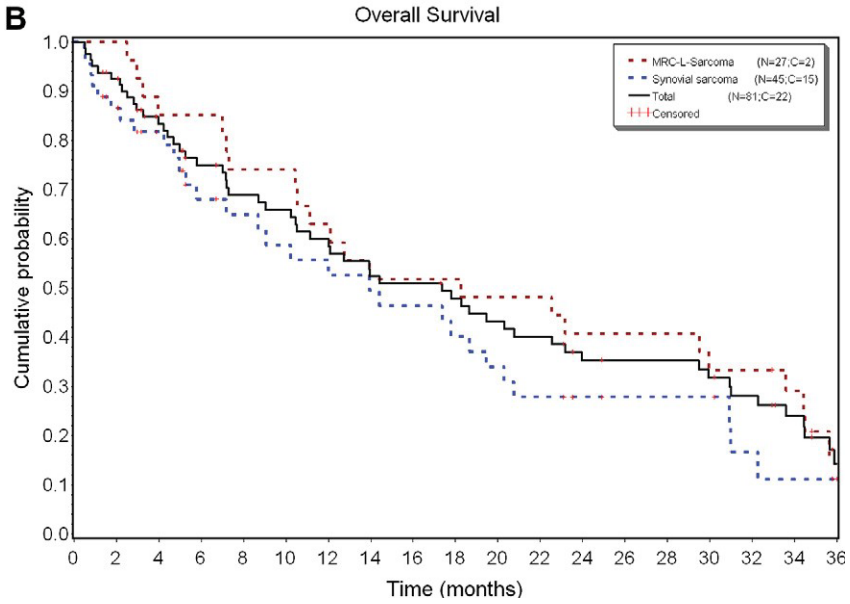
‡ Multiple answers allowed

第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 表 11.4.2.8-2

2.7.3.3.3.2.2　　レトロスペクティブ統合解析

染色体転座が報告されている組織型の STS 患者（81 名）のうち，患者数の多かった滑膜肉腫患者（45 名），MRCL 患者（27 名）を対象として組織型別の OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.3.3.3.2.2-1 に示した．

OS の中央値は滑膜肉腫患者で 13.9 ヶ月（95%CI：7.2 ヶ月～19.4 ヶ月），MRCL 患者で 18.3 ヶ月（95%CI：10.5 ヶ月～33.6 ヶ月）であった．1 年生存率は滑膜肉腫患者で 28%（95%CI：13%～43%），MRCL 患者で 41%（95%CI：22%～59%）であった．



⋯ MRC-L Sarcoma：粘液型/円形細胞型脂肪肉腫（27 名）
⋯ Synovial sarcoma：滑膜肉腫（45 名）
― Total：染色体転座が報告されている組織型の STS 患者（81 名）
第 5.4.7 項 参考文献 Le Cesne A, et al. Fig 2 抜粋

図 2.7.3.3.3.2.2-1　すべての組織型の患者（81 名），滑膜肉腫患者（45 名）及び粘液型/円形細胞型脂肪肉腫患者（27 名）の全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（レトロスペクティブ統合解析）

また，MRCL 患者の投与法別の OS の中央値は，3 週間ごとに 24 時間の点滴静注による投与法（13 名）で 34.4 ヶ月（95%CI：18.3 ヶ月～37.8 ヶ月）．毎週 3 時間の点滴静注を 3 週間繰り返し 1 週間休薬する投与法（14 名）で 10.5 ヶ月（95%CI：4.0 ヶ月～23.2 ヶ月）であり，PFS と同様に 3 週間ごとに 24 時間の点滴静注による投与法の方が良好な結果であった．

2.7.3.3.3.3　　組織型別の無増悪生存期間及び全生存期間の試験間の比較検討

第 2.7.3.3.2.4.2 項で示したとおり試験の実施背景が異なるが，10045030 試験及びレトロスペクティブ統合解析の登録例数の多かった MRCL 及び滑膜肉腫について組織型別の有効性の結果を表 2.7.3.3.3.3-1 に示した．

MRCL 患者の PFS 及び OS の中央値は，10045030 試験でそれぞれ 7.3 ヶ月及び未到達，レトロスペクティブ統合解析でそれぞれ 9.0 ヶ月及び 18.3 ヶ月であった．PFS の中央値は，レトロスペクティブ統合解析の結果が良好であり，OS については 10045030 試験の観察期間が短かったことから適切な評価が困難であった．

滑膜肉腫患者の PFS 及び OS の中央値は，10045030 試験でそれぞれ 3.5 ヶ月及び 12.8 ヶ月，レトロスペクティブ統合解析でそれぞれ 3.0 ヶ月及び 13.9 ヶ月であり同程度であった.

以上より，比較した患者数は少ないものの 10045030 試験の結果は，1004030 試験計画時に参考としたレトロスペクティブ統合解析の結果と同様な傾向がみられた.

表 2.7.3.3.3.3-1　組織型別の無増悪生存期間及び全生存期間の結果
（10045030 試験及びレトロスペクティブ統合解析）

		染色体転座が報告されている組織型の STS	
		国内	海外
		10045030 試験 （ET-743 投与群）	レトロスペクティブ統合解析
MRCL	**N**	14	27
	PFS		
	Median（M）［95%CI］	7.3［5.6 – 11.1］	9.0［5.6 – 11.9］
	OS		
	Median（M）［95%CI］	nr［8.4 - nr］	18.3［10.5 – 33.6］
滑膜肉腫	**N**	7	45
	PFS		
	Median（M）［95%CI］	3.5［1.8 – 4.6］	3.0［1.6- 4.1］
	OS		
	Median（M）［95%CI］	12.8［4.6 - nr］	13.9［7.2 – 19.4］

nr：未到達

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤の推奨用法・用量は国内臨床試験成績に基づいて設定した.

本剤は海外で，初回投与量 1.5 mg/m^2 の 3 週間ごと 24 時間投与法で承認されていることから，国内でも STS に対して同一の投与方法で開発を進めることとした.

国内で第 I 相試験である 10045020 試験を実施し，ET743-STS-201 試験で至適投与スケジュールと考えられた投与法（3 週間ごと 24 時間投与法）による日本人の MTD 及び RD を検討した.

合計 15 名（0.9 mg/m^2 : 3 名，1.2 mg/m^2 : 9 名，1.5 mg/m^2 : 3 名）に本剤を投与した結果，1.5 mg/m^2 の 3 名のうち 2 名に DLT が発現した（1 名に発現したグレード 3 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加及びグレード 3 の食欲減退，他の 1 名に発現したグレード 4 の血小板数減少）．1.2 mg/m^2 及び 0.9 mg/m^2 では DLT の発現はなかった. DLT を発現した 1.5 mg/m^2 の 2 名では，重度（2000 IU/L 以上）の ALT 及び AST 増加をサイクル 1 の投与開始 3～4 日後に認め，その 7～12 日後にグレード 2 以下に回復した．この AST 及び ALT 増加は可逆的であり，いずれの患者でも肝障害の兆候はみられず，また DLT には該当しなかったが，海外の ET743-STS-201 試験で報告されていた肝機能検査値（最高値で ALT：1304 IU/L，AST：736.7 IU/L）よりも高い値であった．また，DLT 発現例の薬物動態では，最高血漿中薬物濃度（C_{max}），血漿中濃度－時間曲線下面積は海外の 1.5 mg/m^2 を投与した患者と比べて明らかに高値であり，クリアランスが低い傾向が示唆された．更に，1.5 mg/m^2 の 3 名すべてに重篤な有害事象を認めた．1.5 mg/ m^2 で発現した有害事象は，海外試験又は 1.2 mg/m^2 までの国内データからおおむね予測可能なものであった．しかしながら，1.5 mg/m^2 は 1.2 mg/m^2 と比べ，有害事象，副作用共に重症度及び発現割合が高くなる傾向があり，日本人患者

では 1.2 mg/m^2 の方が 1.5 mg/m^2 より安全性は高く，また，DLT の発現状況にも示されている様に忍容性があると考えた.

また，薬物動態の結果から 1.2 mg/m^2 投与後の日本人患者の投与 0 時間から無限大時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{inf}）（74.9±42.7 ng･h/mL）は海外臨床試験で 1.5 mg/m^2 を投与された患者の AUC_{inf}（64.99±37.78 ng･h/mL）に類似すると推察された.

以上のことから，MTD は 1.5 mg/m^2，国内 RD は 1.2 mg/m^2 と決定した.

その後に国内で実施した 10045030 試験では，ET-743 投与群では BSC 群よりも優れた有効性を示した．本試験では使用可能な化学療法に無効又は忍容性がない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 1.2 mg/m^2 を 3 週ごとに 24 時間かけて点滴静注したときの PFS について評価したところ，BSC に対して増悪又は死亡のリスクを有意に減少させ，OS についても BSC に対して死亡のリスクを減少させることを示した．また，10045030 試験の BSC 群に割り付けられ病勢進行のため試験を中止した患者を対象として実施した 10045040 試験の PFS の中央値は 10045030 試験の ET-743 投与群と同程度であった．10045040 試験の OS の中央値は，10045030 試験の ET-743 投与群より短い傾向であった. この理由として, 10045040 試験の登録患者は, 10045030 試験の ET-743 投与群と比べ治療開始時期が遅いことから病勢進行による原疾患悪化のため本剤の治療効果を十分に得られなかった可能性があると考えた.

これらの試験から本剤の高い有効性が示された.

また，10045030 試験及び 10045040 試験の安全性については，本剤で多く認めた有害事象は骨髄抑制，肝機能検査値異常，消化管毒性，倦怠感及び食欲減退であった．このうち，骨髄抑制及び肝機能検査値異常はグレード 3 以上に至った割合が高かった．更に，重篤な副作用の多くは骨髄抑制に関連した事象であったが，投与の延期又は抗生剤や顆粒球コロニー刺激因子製剤の投与等の適切な処置により回復しており，また，副作用による死亡も認めていないことから，本剤による骨髄抑制は重篤化した場合でも適切な処置により対処可能であると考えた．本剤に特徴的な AST 増加及び ALT 増加は，本剤投与後 1 週間以内に増加し，その後，速やかに減少する一過性の発現パターンを示した．また，横紋筋融解症の発現はまれであった.

10045030 試験及び 10045040 試験では，本剤の投与量を減量した患者はそれぞれ 7 名（18.9%）及び 3 名（10.3%），投与を延期した患者はそれぞれ 28 名（75.7%）及び 22 名（75.9%）であった．本剤投与後は定期的な血液検査の実施及び有害事象の前駆症状等に留意し患者観察を適切に行い，有害事象が発現した場合には，本剤の減量及び投与の延期等の適切な処置により重症化を防ぐことは可能であると考え，本剤 1.2 mg/m^2 の 3 週間ごと 24 時間投与法の安全性は十分忍容できると考えた.

また，10045030 試験で実施した本剤の薬物動態の解析では，これまで得られた血漿中濃度推移と同様であった. 本試験で得られた C_{max} 及び AUC_{inf} は 10045020 試験で得られた 1.2 mg/m^2 の用量での C_{max} 及び AUC_{inf} と比較して有意な差が検出されず，また，海外で実施した 1.5 mg/m^2 を投与した患者の C_{max} 及び AUC_{inf} とも大きな違いがなかった.

以上より，国内において実施した臨床試験の成績に基づき，推奨用法・用量（案）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.」とした.

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

10045030 試験及び 10045040 試験では，臨床的に明らかな病勢の進行，有害事象の発現により治験継続が困難となった場合などの「被験者の治験参加中止基準」のいずれかに該当するまで治験薬を投与した．患者の多く（10045030 試験の ET-743 投与群：22/37 名，10045040 試験：17/29 名）は病勢の進行のために治験薬の投与を中止した.

10045030 試験の ET-743 投与群では，サイクル 1 の投与開始日を起点とした治療期間の中央値は 88.0 日, 最終サイクルの中央値は 3.0 サイクルであり, 6 サイクル継続できた患者が 12 名（32.4%）, 10 サイクル継続できた患者が 8 名（21.6%）であり，最長 19 サイクル継続した患者が 1 名いた.

10045040 試験では，サイクル 1 の投与開始日を起点とした治療期間の中央値は 86.0 日，最終サイクルの中央値は 4.0 サイクルであり，6 サイクル継続できた患者が 9 名（31.0%），10 サイクル継続できた患者が 2 名（6.9%）であり，最長 14 サイクル継続した患者が 1 名いた.

本剤の効果の持続は，100450430 試験の BSC 群に対する ET-743 投与群の PFS の延長により示されており, PFS の中央値は ET-743 投与群で 5.6 ヶ月, BSC 群で 0.9 ヶ月であった. また, 10045040 試験での PFS の中央値は 7.3 ヶ月であり，10045030 試験と類似する結果であった.

2.7.3.6 付録

2.7.3.6.1 10045030 試験で解析対象とした染色体転座

10045030 試験で解析対象とした染色体転座を表 2.7.3.6.1-1 に示した.

表 2.7.3.6.1-1 解析対象とした染色体転座（10045030 試験）

組織型	染色体転座	融合遺伝子	プローブ
Myxoid/round cell liposarcoma （粘液型/円形細胞型脂肪肉腫）	t(12;16)(q13;p11) t(12;22)(q13;q12)	FUS–CHOP EWS–CHOP	DDIT3
Low-grade fibromyxoid sarcoma （低悪性度線維粘液性肉腫）	t(7;16)(q33;p11)	FUS–CREB3L	FUS
Giant cell fibroblastoma （巨細胞性線維芽細胞腫） Dermatofibrosarcoma protuberans （隆起性皮膚線維肉腫）	t(17;22)(q22;q13)	COL1A1-PFGFB	PDGFB
Angiomatoid fibrous histiocytoma （類血管腫線維性組織球腫）	t(12;12)(q13;q21)	EWS-ATF1	EWSR1 FUS
Alveolar rhabdomyosarcoma （胞巣型横紋筋肉腫）	t(2;13)(q35;q14) t(1;13)(p36;q14) t(2;2)(q35;p23)	PAX3-FOXO1 PAX7-FOXO1 PAX3-NCOA1	FOXO1
Synovial sarcoma （滑膜肉腫）	t(X;18)(p11.23;q11) t(X;18)(p11.21;q11) t(X;18)(p11;q11) t(X;20)(p11;q13.3)	SS18-SSX1 SS18-SSX2 SS18-SSX4 SS18L1-SX1	SS18
Alveolar soft part sarcoma （胞巣状軟部肉腫）	t(X;17)(p11;q25)	TFE3-ASPL	TFE3
Clear cell sarcoma （明細胞肉腫）	t(12;12)(q13;q21)	EWS-ATF1	EWSR1
Extraskeletal myxoid chondrosarcoma （骨外性粘液型軟骨肉腫）	t(9;22)(q22;q12)	EWS-CHN	NR4A3
Mesenchymal Chondrosarcoma （間葉型軟骨肉腫）	del(8)(q13.3;q21.1)	HEY1-NCOA2	HEY1-NCOA2
Extraskeletal Ewing sarcoma/ Primitive neuroectodermal tumor（PNET） （骨外性 Ewing 肉腫/ 未熟神経外胚葉性腫瘍）	t(11;22)(q24;q12) t(21;22)(q22;q12) t(7;22)(p22;q12) t(2;22)(q33;q12) t(2;22)(q33;q12) t(17;22)(q12;q12)	EWS-FLI1 EWS-ERG EWS-ETV1 EWS-E1AF EWS-FEV EWS-ETV4	EWSR1
Desmoplastic small round cell tumor （線維形成性小細胞腫瘍）	t(11;22)(p13;q12)	EWS-WT1	EWSR1
Endometrial stromal sarcoma （子宮内膜間質肉腫）	t(7;17)(p15;q21)	JAZF1-JJAZ1	JAZF1

第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 表 9.5.11.2 1

2.7.3.6.2 Choi規準による各時点での総合効果の判定規準

Choi 規準による各時点での総合効果の判定規準は表 2.7.3.6.2-1 に示す 5 段階とした.

表 2.7.3.6.2-1 Choi 規準による総合効果の判定規準（10045030 試験及び 10045040 試験）

CR	すべての病変が消失し，新病変がない.
PR	腫瘍径が 10%以上の減少又は腫瘍の CT 値が 15%以上の低下を示し，新病変はなく，計測困難な病変にも明らかな進行がない.
SD	CR，PR，PD の基準を満たさず，腫瘍の進行によると思われる症状の悪化がない.
PD	腫瘍径の 10%以上の増大があり，腫瘍の CT 値の変化が PR の定義を満たさない．新病変がある．新たな腫瘍内結節の出現，又はすでにあった腫瘍内結節の径の増大がみられる.
NE	なんらかの理由で検査が行えなかった場合，もしくは CR，PR，SD，PD のいずれとも判定できない場合

第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 9.5.3.2.4.3 より作表