

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)

2.7.6 個々の試験のまとめ

大鵬薬品工業株式会社

目次

2.7.6	個々の試験のまとめ	24
2.7.6.1	10045020 試験	26
2.7.6.1.1	試験方法の概略	26
2.7.6.1.2	治験対象患者	31
2.7.6.1.3	治験薬の投与状況	37
2.7.6.1.4	薬物動態解析	39
2.7.6.1.5	用量制限毒性, 最大耐量及び第 II 相試験の推奨用量	45
2.7.6.1.6	有効性の評価	46
2.7.6.1.7	安全性の評価	47
2.7.6.1.8	結論	72
2.7.6.2	ET-A-002-95 試験	73
2.7.6.2.1	試験方法の概略	73
2.7.6.2.2	治験対象患者	75
2.7.6.2.3	治験薬の投与状況	78
2.7.6.2.4	薬物動態解析	81
2.7.6.2.5	最大耐量の決定	84
2.7.6.2.6	有効性の評価	85
2.7.6.2.7	安全性の評価	87
2.7.6.2.8	結論	92
2.7.6.3	ET-A-013-01 試験	93
2.7.6.3.1	試験方法の概略	93
2.7.6.3.2	治験対象患者	95
2.7.6.3.3	治験薬の投与状況	95
2.7.6.3.4	薬物動態解析	96
2.7.6.3.5	有効性の評価	100
2.7.6.3.6	安全性の評価	101
2.7.6.3.7	結論	105
2.7.6.4	ET-A-006-00 試験	106
2.7.6.4.1	試験方法の概略	106
2.7.6.4.2	治験対象患者	109
2.7.6.4.3	治験薬の投与状況	113
2.7.6.4.4	薬物動態解析	115
2.7.6.4.5	有効性の評価	119
2.7.6.4.6	安全性の評価	120
2.7.6.4.7	結論	132
2.7.6.5	ET743-OVC-1002 試験	133
2.7.6.5.1	試験方法の概略	133
2.7.6.5.2	治験対象患者	136
2.7.6.5.3	治験薬の投与状況	139

2.7.6.5.4	薬物動態.....	141
2.7.6.5.5	有効性の評価.....	146
2.7.6.5.6	安全性の評価.....	147
2.7.6.5.7	結論.....	156
2.7.6.6	ET743-OVC-1003 試験.....	157
2.7.6.6.1	試験方法の概略.....	157
2.7.6.6.2	治験対象患者.....	161
2.7.6.6.3	治験薬の投与状況.....	164
2.7.6.6.4	薬物動態.....	165
2.7.6.6.5	有効性.....	173
2.7.6.6.6	安全性.....	173
2.7.6.6.7	結論.....	185
2.7.6.7	ET-B-010-99 試験.....	186
2.7.6.7.1	試験方法の概略.....	186
2.7.6.7.2	治験対象患者.....	188
2.7.6.7.3	治験薬の投与状況.....	192
2.7.6.7.4	薬物動態.....	194
2.7.6.7.5	有効性の評価.....	200
2.7.6.7.6	安全性の評価.....	203
2.7.6.7.7	結論.....	213
2.7.6.8	ET743-OVC-1001 試験.....	215
2.7.6.8.1	試験方法の概略.....	215
2.7.6.8.2	治験対象患者.....	220
2.7.6.8.3	治験薬の投与状況.....	224
2.7.6.8.4	薬物動態解析.....	225
2.7.6.8.5	薬力学.....	226
2.7.6.8.6	安全性の評価.....	231
2.7.6.8.7	結論.....	241
2.7.6.9	10045030 試験.....	242
2.7.6.9.1	試験方法の概略.....	242
2.7.6.9.2	治験対象患者.....	247
2.7.6.9.3	治験薬の投与状況.....	255
2.7.6.9.4	有効性の評価.....	259
2.7.6.9.5	薬物動態解析.....	269
2.7.6.9.6	薬力学解析.....	277
2.7.6.9.7	安全性の評価.....	278
2.7.6.9.8	結論.....	324
2.7.6.10	ET-C-002-07 試験.....	325
2.7.6.10.1	試験方法の概略.....	325
2.7.6.10.2	治験対象患者.....	329
2.7.6.10.3	治験薬の投与状況.....	333

2.7.6.10.4	有効性の評価	336
2.7.6.10.5	安全性の評価	342
2.7.6.10.6	結論	356
2.7.6.11	ET743-ST5-201 試験	357
2.7.6.11.1	試験方法の概略	357
2.7.6.11.2	治験対象患者	361
2.7.6.11.3	治験薬の投与状況	368
2.7.6.11.4	有効性の評価	371
2.7.6.11.5	薬物動態	376
2.7.6.11.6	安全性の評価	380
2.7.6.11.7	結論	395
2.7.6.12	10045040 試験	397
2.7.6.12.1	試験方法の概略	397
2.7.6.12.2	治験対象患者	400
2.7.6.12.3	治験薬の投与状況	408
2.7.6.12.4	有効性の評価	412
2.7.6.12.5	安全性の評価	417
2.7.6.12.6	結論	459
2.7.6.13	ET-B-005-98 (STS) 試験	460
2.7.6.13.1	試験方法の概略	460
2.7.6.13.2	治験対象患者	462
2.7.6.13.3	治験薬の投与状況	467
2.7.6.13.4	有効性の評価	469
2.7.6.13.5	安全性の評価	472
2.7.6.13.6	結論	487
2.7.6.14	ET-B-008-98 (STS) 試験	488
2.7.6.14.1	試験方法の概略	488
2.7.6.14.2	治験対象患者	490
2.7.6.14.3	治験薬の投与状況	495
2.7.6.14.4	薬物動態	497
2.7.6.14.5	有効性の評価	497
2.7.6.14.6	安全性の評価	500
2.7.6.14.7	結論	511
2.7.6.15	ET-B-016-99 試験	512
2.7.6.15.1	試験方法の概略	512
2.7.6.15.2	治験対象患者	514
2.7.6.15.3	治験薬の投与状況	518
2.7.6.15.4	薬物動態解析	519
2.7.6.15.5	有効性の評価	520
2.7.6.15.6	安全性の評価	522
2.7.6.15.7	結論	528

2.7.6.16	ET-B-017-99 試験.....	529
2.7.6.16.1	試験方法の概略.....	529
2.7.6.16.2	治験対象患者.....	531
2.7.6.16.3	治験薬の投与状況.....	537
2.7.6.16.4	薬物動態解析.....	538
2.7.6.16.5	有効性の評価.....	539
2.7.6.16.6	安全性の評価.....	541
2.7.6.16.7	結論.....	547
2.7.6.17	ET-B-022-00 試験.....	548
2.7.6.17.1	試験方法の概略.....	548
2.7.6.17.2	治験対象患者.....	550
2.7.6.17.3	治験薬の投与状況.....	555
2.7.6.17.4	薬物動態.....	557
2.7.6.17.5	有効性の評価.....	557
2.7.6.17.6	安全性の評価.....	559
2.7.6.17.7	結論.....	567
2.7.6.18	ET-B-023-00 試験.....	568
2.7.6.18.1	試験方法の概略.....	568
2.7.6.18.2	治験対象患者.....	570
2.7.6.18.3	治験薬の投与状況.....	576
2.7.6.18.4	有効性の評価.....	578
2.7.6.18.5	安全性の評価.....	580
2.7.6.18.6	結論.....	595
2.7.6.19	ET-B-028-06 試験.....	596
2.7.6.19.1	試験方法の概略.....	596
2.7.6.19.2	治験対象患者.....	600
2.7.6.19.3	治験薬の投与状況.....	603
2.7.6.19.4	有効性の評価.....	605
2.7.6.19.5	安全性の評価.....	610
2.7.6.19.6	結論.....	617

図一覧

図 2.7.6.1.2.1-1	患者の内訳.....	32
図 2.7.6.1.4.2-1	血漿中濃度推移 (Level 1 : 0.9 mg/m ²).....	42
図 2.7.6.1.4.2-2	血漿中濃度推移 (Level 2 : 1.2 mg/m ²).....	42
図 2.7.6.1.4.2-3	血漿中濃度推移 (Level 3 : 1.5 mg/m ²).....	43
図 2.7.6.1.4.2-4	直線回帰分析による解析結果 : ET-743 の C _{max}	44
図 2.7.6.1.4.2-5	直線回帰分析による解析結果 : ET-743 の AUC _{0-t}	45
図 2.7.6.1.4.2-6	直線回帰分析による解析結果 : ET-743 の AUC _{inf}	45

図 2.7.6.3.4-1	[¹⁴ C]トラベクテジン 3 時間点滴投与時 (n=6) の尿中, 糞中及び総放射能回収率.....	97
図 2.7.6.3.4-2	[¹⁴ C]トラベクテジン 3 時間点滴投与時 (n=6) の血漿中のトラベクテジン及び総放射能濃度	98
図 2.7.6.3.4-3	[¹⁴ C]トラベクテジン 3 時間点滴投与時 (n=6) の全血中と血漿中の放射能の比及び血漿中のトラベクテジンと総放射能の比.....	98
図 2.7.6.3.4-4	トラベクテジンのヒトでの推定代謝経路	100
図 2.7.6.4.4.2-1	グループ別のトラベクテジン CL, t _{1/2} 及び V _{ss} の箱ひげ図.....	119
図 2.7.6.5.4.2-1	リファンピン併用時及び非併用時の用量補正したトラベクテジンの平均 (SD) 血漿中濃度推移 (8 名) (薬物動態解析対象集団)	144
図 2.7.6.5.4.2-2	リファンピン併用時及び非併用時の用量補正した血漿中トラベクテジン 薬物速度論的パラメータ (C _{max} , AUC _{last} 及び AUC _{0-∞}) の個々の値及び平均値 (8 名) (薬物動態解析対象集団)	145
図 2.7.6.6.4.2.1-1	Part A のケトコナゾールとの併用時及び非併用時での用量補正した平均 (SD) 血漿中トラベクテジン濃度推移 (薬物動態解析対象集団)	167
図 2.7.6.6.4.2.1-2	Part A のケトコナゾールとの併用時及び非併用時での用量補正した血漿中トラベクテジン薬物速度論的パラメータ (C _{max} 及び AUC _{last}) の個々の値及び平均値 (薬物動態解析対象集団)	168
図 2.7.6.6.4.2.3-1	Part B のケトコナゾールとの併用時及び非併用時での用量補正した平均 (SD) 血漿中トラベクテジン濃度推移 (薬物動態解析対象集団)	170
図 2.7.6.6.4.2.3-2	Part B のケトコナゾールとの併用時及び非併用時での用量補正した血漿中トラベクテジン薬物速度論的パラメータ (C _{max} 及び AUC _{last}) の個々の値及び平均値 (薬物動態解析対象集団)	171
図 2.7.6.7.5-1	無増悪生存期間.....	202
図 2.7.6.7.5-2	全生存期間	202
図 2.7.6.8.4-1	トラベクテジンの血漿中濃度推移.....	226
図 2.7.6.8.5.1-1	QTcF 間隔の変動.....	227
図 2.7.6.8.5.1-2	QTcF 間隔のベースラインからの変動 (ΔQTcF)	228
図 2.7.6.8.5.3-1	個々の ΔΔQTcF 値及び血漿中トラベクテジン濃度.....	230
図 2.7.6.9.2.1-1	患者の内訳 (有効性)	247
図 2.7.6.9.4.1-1	PFS の Kaplan-Meier 曲線 (90%信頼区間) (独立画像評価機関: FAS)	260
図 2.7.6.9.4.1-2	PFS の Kaplan-Meier 曲線 (90%信頼区間) (独立画像評価機関: 転座陽性例)	261
図 2.7.6.9.4.1-3	PFS の Kaplan-Meier 曲線 (90%信頼区間) (独立画像評価機関: PPS)	262
図 2.7.6.9.4.1-4	PFS の Kaplan-Meier 曲線 (95%信頼区間) (独立画像評価機関: FAS)	263

図 2.7.6.9.4.1-5	Choi 規準による PFS の Kaplan-Meier 曲線 (95%信頼区間) (独立画像評価機関 : FAS)	264
図 2.7.6.9.4.1-6	検査日を読み替えた PFS の Kaplan-Meier 曲線 (90%信頼区間) (独立画像評価機関 : FAS)	265
図 2.7.6.9.4.2-1	PFS の Kaplan-Meier 曲線 (90%信頼区間) (治験責任医師 : FAS)	266
図 2.7.6.9.4.5-1	OS の Kaplan-Meier 曲線	269
図 2.7.6.9.5.2-1	平均血漿中濃度推移	272
図 2.7.6.10.4.1-1	無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (独立画像評価機関)	337
図 2.7.6.10.4.3-1	MRCL 患者での無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (独立画像評価機関)	339
図 2.7.6.10.4.3-2	その他の染色体転座陽性の STS 患者での無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (独立画像評価機関)	340
図 2.7.6.10.4.4-1	全生存期間の Kaplan-Meier 曲線	342
図 2.7.6.11.2.1-1	患者の内訳 (カットオフ日 : 2006 年 5 月 31 日, TTP 最終解析)	362
図 2.7.6.11.4.1-1	TTP 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)	372
図 2.7.6.11.4.4-1	PFS 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)	375
図 2.7.6.11.4.5-1	全生存期間の Kaplan-Meier 曲線 (ランダム化された患者集団)	376
図 2.7.6.12.2.1-1	患者の内訳 (有効性)	401
図 2.7.6.12.4.3-1	PFS の Kaplan-Meier 曲線 (95%信頼区間) (独立画像評価機関 : FAS)	414
図 2.7.6.12.4.3-2	Choi 規準による PFS の Kaplan-Meier 曲線 (95%信頼区間) (独立画像評価機関 : FAS)	415
図 2.7.6.12.4.4-1	PFS の Kaplan-Meier 曲線 (95%信頼区間) (治験責任医師 : FAS)	416
図 2.7.6.12.4.5-1	OS の Kaplan-Meier 曲線	417
図 2.7.6.13.2.1-1	患者の内訳	463
図 2.7.6.13.4.2-1	無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線	471
図 2.7.6.13.4.3-1	全生存期間の Kaplan-Meier 曲線	472
図 2.7.6.14.2.1-1	患者の内訳	491
図 2.7.6.14.5.2-1	無増悪生存期間	499
図 2.7.6.14.5.3-1	全生存期間	500
図 2.7.6.15.5.2-1	無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線	521
図 2.7.6.15.5.2-2	全生存期間の Kaplan-Meier 曲線	522
図 2.7.6.16.2.1-1	患者の内訳	532
図 2.7.6.16.5.2-1	無増悪生存期間	540
図 2.7.6.16.5.3-1	全生存期間	541
図 2.7.6.17.5.2-1	無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線	558

図 2.7.6.17.5.2-2	全生存期間の Kaplan-Meier 曲線	559
図 2.7.6.18.4.2-1	無増悪期間の Kaplan-Meier 曲線	579
図 2.7.6.18.4.3-1	無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線.....	580
図 2.7.6.19.4.1-1	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.....	606
図 2.7.6.19.4.1-2	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.....	607
図 2.7.6.19.4.2-1	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	608
図 2.7.6.19.4.2-2	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.....	609

表一覧

表 2.7.6-1	臨床試験一覧表	25
表 2.7.6.1.2.1-1	継続, 終了 (中止) 例数及び中止理由	33
表 2.7.6.1.2.2-1	人口統計学的及び他の基準値の特性	33
表 2.7.6.1.2.2-2	疾患の特性	34
表 2.7.6.1.2.2-3	前治療.....	36
表 2.7.6.1.3-1	総投与回数及び総投与量	37
表 2.7.6.1.3-2	次サイクルの投与延期, 治験薬の減量	38
表 2.7.6.1.3-3	Dose Intensity	39
表 2.7.6.1.4.1-1	患者背景 (人口統計学情報)	40
表 2.7.6.1.4.2-1	ET-743 の血漿中濃度 (Level 1 : 0.9 mg/m ²)	40
表 2.7.6.1.4.2-2	ET-743 の血漿中濃度 (Level 2 : 1.2 mg/m ²)	41
表 2.7.6.1.4.2-3	ET-743 の血漿中濃度 (Level 3 : 1.5 mg/m ²)	41
表 2.7.6.1.4.2-4	薬物速度論的パラメータ (Level 1 : 0.9 mg/m ²)	43
表 2.7.6.1.4.2-5	薬物速度論的パラメータ (Level 2 : 1.2 mg/m ²)	43
表 2.7.6.1.4.2-6	薬物速度論的パラメータ (Level 3 : 1.5 mg/m ²)	44
表 2.7.6.1.5-1	用量制限毒性	46
表 2.7.6.1.6.1-1	最良総合効果, 奏効率, 病態制御率.....	47
表 2.7.6.1.6.1-2	Clinical Benefit Rate.....	47
表 2.7.6.1.7.1-1	有害事象及び副作用.....	48
表 2.7.6.1.7.2-1	有害事象 (Level 1)	50
表 2.7.6.1.7.2-2	有害事象 (Level 2)	51
表 2.7.6.1.7.2-3	有害事象 (Level 3)	52
表 2.7.6.1.7.3-1	副作用 (Level 1)	53
表 2.7.6.1.7.3-2	副作用 (Level 2)	54
表 2.7.6.1.7.3-3	副作用 (Level 3)	55

表 2.7.6.1.7.5-1	重篤な有害事象.....	56
表 2.7.6.1.7.6-1	有害事象による中止例.....	61
表 2.7.6.1.7.7.1-1	臨床検査値の変動の要約統計量（白血球数）.....	62
表 2.7.6.1.7.7.1-2	臨床検査値の変動の要約統計量（好中球数）.....	63
表 2.7.6.1.7.7.1-3	臨床検査値の変動の要約統計量（ヘモグロビン量）.....	64
表 2.7.6.1.7.7.1-4	臨床検査値の変動の要約統計量（血小板数）.....	65
表 2.7.6.1.7.7.2-1	臨床検査値の変動の要約統計量（AST）.....	66
表 2.7.6.1.7.7.2-2	臨床検査値の変動の要約統計量（ALT）.....	67
表 2.7.6.1.7.7.2-3	臨床検査値の変動の要約統計量（ γ -GTP）.....	68
表 2.7.6.1.7.7.2-4	臨床検査値の変動の要約統計量（ALP）.....	69
表 2.7.6.1.7.7.2-5	臨床検査値の変動の要約統計量（T-Bil）.....	70
表 2.7.6.1.7.7.2-6	臨床検査値の変動の要約統計量（CPK）.....	71
表 2.7.6.2.2.1-1	患者の内訳.....	76
表 2.7.6.2.2.1-2	投与患者の中止理由.....	76
表 2.7.6.2.2.2-1	人口統計学的特性及びベースライン時の疾患の特性.....	77
表 2.7.6.2.2.2-2	前治療.....	78
表 2.7.6.2.3-1	治験薬の投与サイクル数及び投与状況.....	79
表 2.7.6.2.3-2	減量及び減量の理由.....	80
表 2.7.6.2.3-3	次サイクルの投与延期状況.....	80
表 2.7.6.2.3-4	次サイクルの投与延期理由.....	81
表 2.7.6.2.4-1	薬物動態解析対象集団の人口統計学的特性及びベースライン時のその他の特性.....	82
表 2.7.6.2.4-2	トラベクテジンの薬物速度論的パラメータの要約.....	84
表 2.7.6.2.5-1	用量制限毒性の発現頻度（サイクル数）.....	85
表 2.7.6.2.5-2	用量制限毒性の発現頻度（患者数）.....	85
表 2.7.6.2.6.1-1	奏効率.....	86
表 2.7.6.2.6.1-2	奏効率（肉腫及び乳癌患者）.....	86
表 2.7.6.2.6.2-1	無増悪期間.....	86
表 2.7.6.2.7.1-1	血液毒性（グレード別発現割合）.....	88
表 2.7.6.2.7.1-2	肝毒性（副作用，グレード別発現割合）.....	89
表 2.7.6.2.7.1-3	その他の主な副作用（血液毒性，肝毒性以外）.....	90
表 2.7.6.2.7.3-1	重篤な有害事象（副作用）.....	91
表 2.7.6.2.7.3-2	重篤な有害事象（治験薬と関連なし）.....	91
表 2.7.6.2.7.5-1	臨床検査値の異常変動.....	92
表 2.7.6.3.2.2-1	人口統計学的特性.....	95
表 2.7.6.3.4-1	[¹⁴ C]トラベクテジン投与時の尿中，糞中及び総放射能回収率.....	96
表 2.7.6.3.4-2	[¹⁴ C]トラベクテジン 24 時間（患者 1～2）及び 3 時間（患者 3～8）点滴投与時のトラベクテジン及び総放射能の血漿中薬物速度論的パラメータ.....	99
表 2.7.6.3.5-1	RECIST に基づく最良総合効果.....	100
表 2.7.6.3.6.1-1	サイクル 1～2（計 16 サイクル）に発現した有害事象.....	102

表 2.7.6.3.6.1-2	サイクル 1~2 (計 16 サイクル) に発現した副作用	103
表 2.7.6.3.6.3-1	重篤な有害事象.....	103
表 2.7.6.3.6.5-1	サイクル 1~2 (計 16 サイクル) に発現した血液学的検査値異常のグレード別発現割合	104
表 2.7.6.3.6.5-2	サイクル 1~2 (計 16 サイクル) に発現した生化学的検査値異常のグレード別発現割合	104
表 2.7.6.4.2.1-1	患者の内訳	109
表 2.7.6.4.2.1-2	有効性解析対象から除外された患者	110
表 2.7.6.4.2.2-1	人口統計学的特性.....	111
表 2.7.6.4.2.2-2	悪性腫瘍の原発部位及び組織型.....	112
表 2.7.6.4.2.2-3	前治療.....	113
表 2.7.6.4.3-1	患者ごとの投与サイクル数	113
表 2.7.6.4.3-2	Dose intensity.....	114
表 2.7.6.4.3-3	患者ごとの減量回数.....	114
表 2.7.6.4.3-4	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	115
表 2.7.6.4.4.1-1	トラベクテジンの投与情報.....	116
表 2.7.6.4.4.2-1	サイクル 1 の血漿中トラベクテジン薬物速度論的パラメータ	117
表 2.7.6.4.4.2-2	グループ別に要約したサイクル 1 の主なトラベクテジン 薬物速度論的パラメータ	118
表 2.7.6.4.5-1	最良効果	120
表 2.7.6.4.6.1-1	サイクル 1 で報告された用量制限毒性	121
表 2.7.6.4.6.2.1-1	患者ごとの副作用のグレード別発現割合 (グループ I)	122
表 2.7.6.4.6.2.1-2	患者ごとの副作用のグレード別発現割合 (グループ II)	123
表 2.7.6.4.6.2.1-3	患者ごとの副作用のグレード別発現割合 (グループ III)	124
表 2.7.6.4.6.3-1	死亡例の一覧.....	125
表 2.7.6.4.6.4-1	重篤な副作用の一覧.....	126
表 2.7.6.4.6.5-1	病勢進行以外の中止理由一覧.....	127
表 2.7.6.4.6.6.1-1	血液学的検査のグレード別発現割合 (グループ I)	128
表 2.7.6.4.6.6.1-2	血液学的検査のグレード別発現割合 (グループ II)	129
表 2.7.6.4.6.6.1-3	血液学的検査のグレード別発現割合 (グループ III)	129
表 2.7.6.4.6.6.2-1	生化学的検査のグレード別発現割合 (グループ I)	130
表 2.7.6.4.6.6.2-2	生化学的検査のグレード別発現割合 (グループ II)	131
表 2.7.6.4.6.6.2-3	生化学的検査のグレード別発現割合 (グループ III)	132
表 2.7.6.5.2.1-1	解析対象集団 (投与順序別)	137
表 2.7.6.5.2.1-2	患者の内訳	137
表 2.7.6.5.2.2-1	人口統計学的特性 (治験薬投与集団)	138
表 2.7.6.5.2.2-2	前治療 (治験薬投与集団)	139
表 2.7.6.5.3-1	治験薬の投与状況 (治験薬投与集団)	140
表 2.7.6.5.4.2-1	リファンピン併用時及び非併用時の用量補正した 血漿中トラベクテジン薬物速度論的パラメータの要約 (薬物動態解析対象集団)	146

表 2.7.6.5.4.2-2	用量補正したトラベクテジン薬物速度論的パラメータの リファンピ ン併用時及び非併用時の比較 (各パラメータの幾何平均値比及び 90% 信頼区間)	146
表 2.7.6.5.5.1-1	生存解析 (治験薬投与集団)	147
表 2.7.6.5.6.1-1	投与期間別の有害事象の発現割合	149
表 2.7.6.5.6.1-2	投与順序別の有害事象の一覧発現割合	151
表 2.7.6.5.6.3-1	重篤な有害事象の発現割合.....	152
表 2.7.6.5.6.4.1-1	投与期間別の血液学的検査のグレード別発現割合 (治験薬投与集団)	154
表 2.7.6.5.6.4.1-2	投与順序別の血液学的検査のグレード別発現割合 (治験薬投与集団)	155
表 2.7.6.5.6.4.2-1	投与期間別の生化学的検査のグレード別発現割合 (治験薬投与集団)	155
表 2.7.6.5.6.4.2-2	投与順序別の生化学的検査のグレード別発現割合 (治験薬投与集団)	156
表 2.7.6.6.2.1-1	解析対象集団 (投与順序別)	161
表 2.7.6.6.2.1-2	患者の内訳	162
表 2.7.6.6.2.1-3	投与期間別の患者の内訳 (パート B)	162
表 2.7.6.6.2.2-1	人口統計学的特性 (治験薬投与集団)	163
表 2.7.6.6.2.2-2	前治療 (治験薬投与集団)	164
表 2.7.6.6.4.2.1-1	Part A のケトコナゾールとの併用時及び非併用時での用量補正した 平均 (SD) 血漿中トラベクテジン薬物速度論的パラメータの要約 (薬 物動態解析対象集団)	169
表 2.7.6.6.4.2.3-1	Part B のケトコナゾールとの併用時及び非併用時での用量補正した 平均 (SD) 血漿中トラベクテジン薬物速度論的パラメータの要約 (薬 物動態解析対象集団)	172
表 2.7.6.6.4.2.3-2	Part B での用量補正したトラベクテジン薬物速度論的パラメータの ケトコナゾール併用時と非併用時との比較 : 各パラメータの幾何平均 値比及び 90%信頼区間 (薬物動態解析対象集団)	172
表 2.7.6.6.5.1-1	生存解析 (治験薬投与集団)	173
表 2.7.6.6.6.1-1	Part B の投与期間別の有害事象の発現割合	175
表 2.7.6.6.6.1-2	Part A 及び Part B の投与順序別の有害事象の発現割合	177
表 2.7.6.6.6.3-1	重篤な有害事象の発現割合.....	179
表 2.7.6.6.6.4.1-1	投与期間別の血液学的検査のグレード別発現割合 (Part B のみ, 治 験薬投与集団)	182
表 2.7.6.6.6.4.1-2	投与順序別の血液学的検査のグレード別発現割合 (治験薬投与集団)	182
表 2.7.6.6.6.4.2-1	投与期間別の生化学的検査のグレード別発現割合 (Part B のみ, 治 験薬投与集団)	184
表 2.7.6.6.6.4.2-2	投与順序別の生化学的検査のグレード別発現割合 (治験薬投与集団)	184

表 2.7.6.7.2.1-1	患者の内訳	189
表 2.7.6.7.2.2-1	人口統計学的特性.....	189
表 2.7.6.7.2.2-2	悪性軟部腫瘍の組織型及び原発部位	190
表 2.7.6.7.2.2-3	病変部位	191
表 2.7.6.7.2.2-4	前治療	191
表 2.7.6.7.3-1	患者ごとの投与サイクル数（投与群別）	192
表 2.7.6.7.3-2	患者ごとの投与サイクル数（初回投与量別）	192
表 2.7.6.7.3-3	治験薬の投与状況（投与群別）	193
表 2.7.6.7.3-4	治験薬の投与状況（初回投与量別）	193
表 2.7.6.7.3-5	患者ごとの減量回数.....	193
表 2.7.6.7.3-6	患者ごとの次サイクルの投与延期回数	194
表 2.7.6.7.4.1-1	トラベクテジンの投与情報.....	195
表 2.7.6.7.4.2-1	ノンコンパートメント解析による各患者でのトラベクテジン PK パ ラメータ及びその要約（デキサメタゾン併用）	197
表 2.7.6.7.4.2-2	ノンコンパートメント解析による各患者でのトラベクテジン PK パ ラメータ及びその要約（プラセボ併用）	198
表 2.7.6.7.4.2-3	共変量の有無による生物学的同等性の解析結果.....	199
表 2.7.6.7.4.2-4	共変量の有無による生物学的同等性の解析結果（p 値）	200
表 2.7.6.7.5-1	治験責任医師の効果判定	201
表 2.7.6.7.5-2	無増悪生存期間及び全生存期間.....	201
表 2.7.6.7.6.1-1	患者ごとの有害事象のグレード別発現割合.....	204
表 2.7.6.7.6.2-1	患者ごとの副作用のグレード別発現割合	208
表 2.7.6.7.6.3-1	治験薬の最終投与後 30 日以内に発現した死亡例の一覧	209
表 2.7.6.7.6.4-1	重篤な副作用の発現割合	210
表 2.7.6.7.6.6.1-1	血液学的毒性のグレード別発現割合	211
表 2.7.6.7.6.6.2-1	肝機能検査値異常のグレード別発現割合.....	212
表 2.7.6.7.6.7-1	副作用による死亡，発熱性好中球減少症，横紋筋融解及び腎不全の 前投与及びトラベクテジン用量ごとの発現割合	213
表 2.7.6.8.2.1-1	患者の内訳（単盲検治療期間）	221
表 2.7.6.8.2.1-2	患者の内訳（オープン継続投与期間を含む）	221
表 2.7.6.8.2.2-1	人口統計学的特性.....	222
表 2.7.6.8.2.2-2	ベースラインの疾患特性	223
表 2.7.6.8.2.2-3	前治療	224
表 2.7.6.8.3-1	投与サイクル	225
表 2.7.6.8.5.1-1	QTcF 間隔の平均値及びベースライン（投与前）からの変動.....	227
表 2.7.6.8.5.2-1	QTc 間隔の平均値のベースラインからの変動（最小二乗平均及び 90%信頼区間）	229
表 2.7.6.8.5.3-1	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	230
表 2.7.6.8.5.3-2	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	230

表 2.7.6.8.6.1-1	有害事象（単盲検治療期間）	232
表 2.7.6.8.6.1-2	5%以上の患者にみられた有害事象（オープン継続投与期間終了時まで）	235
表 2.7.6.8.6.2-1	2%以上の患者にみられた副作用（単盲検治療期間）	236
表 2.7.6.8.6.2-2	2%以上の患者にみられた副作用（オープン継続投与期間終了時まで）	237
表 2.7.6.8.6.4-1	重篤な有害事象（単盲検治療期間）	238
表 2.7.6.8.6.4-2	重篤な有害事象（オープン継続投与期間終了時まで）	239
表 2.7.6.8.6.7-1	臨床検査値の異常変動（オープン継続投与期間終了時まで）	241
表 2.7.6.9.2.1-1	終了又は中止理由の一覧表	247
表 2.7.6.9.2.2-1	人口統計学的及び他の基準値の特性	249
表 2.7.6.9.2.2-2	疾患の特性	251
表 2.7.6.9.2.2-3	前治療	254
表 2.7.6.9.3-1	総投与回数及び総投与量	255
表 2.7.6.9.3-2	治療期間	255
表 2.7.6.9.3-3	サイクルごとの投与状況	256
表 2.7.6.9.3-4	サイクルごとの患者数及び最終サイクル	258
表 2.7.6.9.3-5	Dose Intensity	259
表 2.7.6.9.4.3-1	奏効率及び病態制御率（独立画像評価機関：FAS）	267
表 2.7.6.9.4.3-2	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）	267
表 2.7.6.9.4.4-1	奏効率及び病態制御率（治験責任医師：FAS）	268
表 2.7.6.9.5.1-1	患者背景（薬物動態評価対象例）	270
表 2.7.6.9.5.2-1	ET-743 の血漿中濃度	271
表 2.7.6.9.5.2-2	ET-743 の薬物速度論的パラメータ	273
表 2.7.6.9.5.3-1	AGP 血漿中濃度	276
表 2.7.6.9.5.3-2	血漿中 AGP 濃度と ET-743 の薬物速度論的パラメータとの相関	277
表 2.7.6.9.6-1	C_{max} と薬力学解析に用いた臨床検査値の Spearman の順位相関係数及びその 95%信頼区間の一覧	277
表 2.7.6.9.6-2	AUC_{0-t} と薬力学解析に用いた臨床検査値の Spearman の順位相関係数及びその 95%信頼区間の一覧	277
表 2.7.6.9.7.1-1	有害事象及び副作用	279
表 2.7.6.9.7.2-1	有害事象	282
表 2.7.6.9.7.3-1	副作用	287
表 2.7.6.9.7.4-1	治験期間中の死亡例	288
表 2.7.6.9.7.5-1	重篤な有害事象	289
表 2.7.6.9.7.8-1	有害事象による中止例	299
表 2.7.6.9.7.8-2	次サイクル開始基準を満たさず中止した症例	299
表 2.7.6.9.7.9.1-1	サイクルごとの白血球数変動の要約統計量（単位： μL ）	301
表 2.7.6.9.7.9.1-2	サイクルごとの好中球数変動の要約統計量（単位： μL ）	303
表 2.7.6.9.7.9.1-3	サイクルごとのリンパ球数変動の要約統計量（単位： μL ）	305

表 2.7.6.9.7.9.1-4	サイクルごとのヘモグロビン量変動の要約統計量 (単位: g/dL)	307
表 2.7.6.9.7.9.1-5	サイクルごとの血小板数変動の要約統計量 (単位: $\times 10^4/\mu\text{L}$)	309
表 2.7.6.9.7.9.2-1	サイクルごとの AST 変動の要約統計量 (単位: IU/L)	312
表 2.7.6.9.7.9.2-2	サイクルごとの ALT 変動の要約統計量 (単位: IU/L)	314
表 2.7.6.9.7.9.2-3	サイクルごとの γ -GTP 変動の要約統計量 (単位: IU/L)	316
表 2.7.6.9.7.9.2-4	サイクルごとの ALP 変動の要約統計量 (単位: IU/L)	318
表 2.7.6.9.7.9.2-5	サイクルごとの総ビリルビン変動の要約統計量 (単位: mg/dL)	320
表 2.7.6.9.7.9.2-6	サイクルごとの CPK 変動の要約統計量 (単位: IU/L)	322
表 2.7.6.10.2.1-1	患者の内訳	330
表 2.7.6.10.2.1-2	投与中止理由	330
表 2.7.6.10.2.1-3	有効性及び安全性解析対象集団	331
表 2.7.6.10.2.2-1	人口統計学的特性	331
表 2.7.6.10.2.2-2	ベースライン時の悪性軟部腫瘍の特性	332
表 2.7.6.10.2.2-3	悪性軟部腫瘍の病変部位	333
表 2.7.6.10.2.2-4	前治療	333
表 2.7.6.10.3-1	治験薬の投与サイクル数	334
表 2.7.6.10.3-2	治験薬の投与状況	334
表 2.7.6.10.3-3	治験薬の減量状況	335
表 2.7.6.10.3-4	次サイクルの投与延期状況	336
表 2.7.6.10.4.1-1	無増悪生存期間 (独立画像評価機関)	337
表 2.7.6.10.4.2-1	RECIST に基づく奏効率 (独立画像評価機関)	338
表 2.7.6.10.4.2-2	Choi 基準に基づく奏効率 (独立画像評価機関)	338
表 2.7.6.10.4.3-1	MRCL 患者での無増悪生存期間 (独立画像評価機関)	339
表 2.7.6.10.4.3-2	その他の染色体転座陽性の STS 患者での無増悪生存期間 (独立画像評価機関)	340
表 2.7.6.10.4.3-3	MRCL 及びその他の染色体転座陽性の STS 患者での RECIST に基づく奏効率 (独立画像評価機関)	341
表 2.7.6.10.4.4-1	全生存期間	341
表 2.7.6.10.5.1-1	有害事象	343
表 2.7.6.10.5.2-1	発現割合 5%以上の副作用	350
表 2.7.6.10.5.3-1	試験期間中の死亡	351
表 2.7.6.10.5.4-1	重篤な副作用	352
表 2.7.6.10.5.5-1	副作用による投与中止	353
表 2.7.6.10.5.6-1	血液学的検査値異常のグレード別発現割合	355
表 2.7.6.10.5.6-2	生化学的検査値異常のグレード別発現割合	356
表 2.7.6.11.2.1-1	患者の内訳 (カットオフ日: 2006 年 5 月 31 日, TTP 最終解析)	361
表 2.7.6.11.2.2-1	人口統計学的特性	363
表 2.7.6.11.2.2-2	悪性軟部腫瘍の組織型及び原発部位	364

表 2.7.6.11.2.2-3	病変部位	365
表 2.7.6.11.2.2-4	前治療	366
表 2.7.6.11.2.2-5	進行性／転移性腫瘍に対する全身療法の前治療	367
表 2.7.6.11.2.2-6	前治療での抗悪性腫瘍薬	367
表 2.7.6.11.2.2-7	最後の化学療法による前治療からの経過時間	368
表 2.7.6.11.3-1	患者ごとの投与サイクル数	369
表 2.7.6.11.3-2	Dose intensity	369
表 2.7.6.11.3-3	患者ごとの減量回数	370
表 2.7.6.11.3-4	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	370
表 2.7.6.11.3-5	最長の次サイクルの投与延期期間（日）	371
表 2.7.6.11.4.1-1	独立画像評価機関による無増悪期間（ランダム化された患者集団）	372
表 2.7.6.11.4.2-1	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）	373
表 2.7.6.11.4.3-1	独立画像評価機関による奏功期間（ランダム化された患者集団）	374
表 2.7.6.11.4.4-1	独立画像評価機関による PFS（ランダム化された患者集団）	374
表 2.7.6.11.4.5-1	全生存期間（ランダム化された患者集団）	375
表 2.7.6.11.5-1	投与情報	377
表 2.7.6.11.5-2	薬物速度論的パラメータの個々の値及び要約（qw _k 3-h 群，サイクル 1）	378
表 2.7.6.11.5-3	薬物速度論的パラメータの個々の値及び要約（qw _k 3-h 群，サイクル 2）	378
表 2.7.6.11.5-4	薬物速度論的パラメータの個々の値及び要約（q3wk 24-h 群，サイクル 1）	379
表 2.7.6.11.5-5	薬物速度論的パラメータの個々の値及び要約（q3wk 24-h 群，サイクル 2）	379
表 2.7.6.11.6.1-1	有害事象を発現した患者数	380
表 2.7.6.11.6.1-2	有害事象	381
表 2.7.6.11.6.2-1	副作用	383
表 2.7.6.11.6.3-1	カットオフ日（2006年5月31日）までに報告された死亡	384
表 2.7.6.11.6.3-2	カットオフ日（2006年5月31日）までに報告された副作用による死亡	385
表 2.7.6.11.6.3-3	死亡例	385
表 2.7.6.11.6.4-1	重篤な副作用（qw _k 3-h 群）	386
表 2.7.6.11.6.4-2	重篤な副作用（q3wk 24-h 群）	387
表 2.7.6.11.6.5-1	中止に至った有害事象	388
表 2.7.6.11.6.6-1	血液毒性のグレード別発現割合	391
表 2.7.6.11.6.6-2	グレード 3/4 の血液毒性の時間経過と回復時期	391
表 2.7.6.11.6.6-3	生化学的毒性の最高グレード	393

表 2.7.6.11.6.6-4	グレード 3/4 の肝機能障害の時間経過と回復時期	394
表 2.7.6.12.2.1-1	終了又は中止理由の一覧表.....	401
表 2.7.6.12.2.2-1	人口統計学的及び他の基準値の特性	402
表 2.7.6.12.2.2-2	疾患の特性	404
表 2.7.6.12.2.2-3	前治療.....	407
表 2.7.6.12.3-1	総投与回数及び総投与量	408
表 2.7.6.12.3-2	治療期間	408
表 2.7.6.12.3-3	サイクルごとの投与状況	409
表 2.7.6.12.3-4	サイクルごとの患者数及び最終サイクル	411
表 2.7.6.12.3-5	Dose Intensity.....	412
表 2.7.6.12.4.1-1	奏効率及び病態制御率（独立画像評価機関：FAS）	412
表 2.7.6.12.4.1-2	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）	413
表 2.7.6.12.4.2-1	奏効率及び病態制御率（治験責任医師：FAS）	413
表 2.7.6.12.5.1-1	有害事象及び副作用.....	418
表 2.7.6.12.5.2-1	有害事象	421
表 2.7.6.12.5.3-1	副作用	425
表 2.7.6.12.5.4-1	試験期間中の死亡例.....	427
表 2.7.6.12.5.5-1	重篤な有害事象.....	428
表 2.7.6.12.5.8-1	有害事象による中止例	435
表 2.7.6.12.5.9.1-1	サイクルごとの白血球数変動の要約統計量（単位：/ μ L）	436
表 2.7.6.12.5.9.1-2	サイクルごとの好中球数変動の要約統計量（単位：/ μ L）	438
表 2.7.6.12.5.9.1-3	サイクルごとのリンパ球数変動の要約統計量（単位：/ μ L）	440
表 2.7.6.12.5.9.1-4	サイクルごとのヘモグロビン量変動の要約統計量（単位：g/dL）	442
表 2.7.6.12.5.9.1-5	サイクルごとの血小板数変動の要約統計量（単位： $\times 10^4$ / μ L）	444
表 2.7.6.12.5.9.2-1	サイクルごとの AST 変動の要約統計量（単位：IU/L）	447
表 2.7.6.12.5.9.2-2	サイクルごとの ALT 変動の要約統計量（単位：IU/L）	449
表 2.7.6.12.5.9.2-3	サイクルごとの γ -GTP 変動の要約統計量（単位：IU/L）	451
表 2.7.6.12.5.9.2-4	サイクルごとの ALP 変動の要約統計量（単位：IU/L）	453
表 2.7.6.12.5.9.2-5	サイクルごとの総ビリルビン変動の要約統計量（単位：mg/dL）	455
表 2.7.6.12.5.9.2-6	サイクルごとの CPK 変動の要約統計量（単位：IU/L）	457
表 2.7.6.13.2.2-1	人口統計学的特性.....	464
表 2.7.6.13.2.2-2	悪性軟部腫瘍の組織型及び原発部位	465
表 2.7.6.13.2.2-3	病変部位	466
表 2.7.6.13.2.2-4	前治療.....	467
表 2.7.6.13.3-1	患者ごとの投与サイクル数	468
表 2.7.6.13.3-2	Dose intensity	468
表 2.7.6.13.3-3	治験薬の減量状況.....	469

表 2.7.6.13.3-4	次サイクルの投与延期状況	469
表 2.7.6.13.4.1-1	腫瘍評価（独立画像評価機関，ITT 集団）	470
表 2.7.6.13.4.2-1	無増悪生存期間	470
表 2.7.6.13.4.3-1	全生存期間	471
表 2.7.6.13.5.1-1	有害事象（A 群，n=44）	473
表 2.7.6.13.5.1-2	有害事象（C 群，n=55）	475
表 2.7.6.13.5.2-1	副作用（A 群，n=44）	478
表 2.7.6.13.5.2-2	副作用（C 群，n=55）	480
表 2.7.6.13.5.4-1	重篤な有害事象	482
表 2.7.6.13.5.6-1	血液毒性のグレード別発現割合	486
表 2.7.6.13.5.6-2	肝毒性のグレード別発現割合	487
表 2.7.6.14.2.2-1	人口統計学的特性	492
表 2.7.6.14.2.2-2	悪性軟部腫瘍の組織型及び原発部位	493
表 2.7.6.14.2.2-3	悪性軟部腫瘍の病変部位	494
表 2.7.6.14.2.2-4	前治療	495
表 2.7.6.14.3-1	治験薬の投与サイクル数	496
表 2.7.6.14.3-2	治験薬の投与状況	496
表 2.7.6.14.3-3	治験薬の減量状況	497
表 2.7.6.14.3-4	次サイクルの投与延期状況	497
表 2.7.6.14.5.1-1	奏効率（独立画像評価機関，ITT 集団）	498
表 2.7.6.14.5.2-1	無増悪生存期間（独立画像評価機関）	498
表 2.7.6.14.5.3-1	全生存期間	499
表 2.7.6.14.6.1-1	有害事象（グレード別発現割合，グループ 1，n=26）	501
表 2.7.6.14.6.1-2	有害事象（グレード別発現割合，グループ 2，n=28）	504
表 2.7.6.14.6.2-1	副作用（グレード別発現割合，グループ 1）	506
表 2.7.6.14.6.2-2	副作用（グレード別発現割合，グループ 2）	507
表 2.7.6.14.6.4-1	重篤な有害事象	508
表 2.7.6.14.6.6-1	血液毒性（グレード別発現割合）	510
表 2.7.6.14.6.6-2	肝毒性（グレード別発現割合）	511
表 2.7.6.15.2.1-1	患者の内訳	514
表 2.7.6.15.2.2-1	人口統計学的特性	515
表 2.7.6.15.2.2-2	悪性軟部腫瘍の組織型及び原発部位	516
表 2.7.6.15.2.2-3	悪性軟部腫瘍の病変部位	517
表 2.7.6.15.2.2-4	前治療	517
表 2.7.6.15.2.2-5	前治療の化学療法	518
表 2.7.6.15.3-1	治験薬の投与サイクル数	518
表 2.7.6.15.3-2	治験薬の減量状況	519
表 2.7.6.15.3-3	次サイクルの投与延期状況	519
表 2.7.6.15.4-1	ノンコンパートメント解析による薬物速度論的パラメータ	520
表 2.7.6.15.5.1-1	奏効率（ITT 集団）	520
表 2.7.6.15.5.2-1	無増悪生存期間と全生存期間	521

表 2.7.6.15.6.1-1	有害事象	523
表 2.7.6.15.6.2-1	副作用	526
表 2.7.6.15.6.6-1	血液毒性のグレード別発現割合	527
表 2.7.6.15.6.6-2	肝毒性のグレード別発現割合	527
表 2.7.6.16.2.2-1	人口統計学的特性	533
表 2.7.6.16.2.2-2	悪性軟部腫瘍の組織型及び原発部位	534
表 2.7.6.16.2.2-3	悪性軟部腫瘍の病変部位	535
表 2.7.6.16.2.2-4	前治療	536
表 2.7.6.16.3-1	治験薬の投与サイクル数	537
表 2.7.6.16.3-2	治験薬の投与状況	537
表 2.7.6.16.3-3	治験薬の減量状況	538
表 2.7.6.16.3-4	次サイクルの投与延期状況	538
表 2.7.6.16.4-1	トラベクテジンの薬物速度論的パラメータ	538
表 2.7.6.16.5.1-1	独立画像評価機関による奏効率 (ITT 集団)	539
表 2.7.6.16.5.2-1	無増悪生存期間 (独立画像評価機関)	539
表 2.7.6.16.5.3-1	全生存期間	540
表 2.7.6.16.6.1-1	有害事象 (グレード別発現割合)	542
表 2.7.6.16.6.2-1	副作用 (グレード別発現割合)	545
表 2.7.6.16.6.4-1	重篤な有害事象	546
表 2.7.6.16.6.7-1	血液毒性のグレード別発現割合	547
表 2.7.6.16.6.7-2	肝毒性のグレード別発現割合	547
表 2.7.6.17.2.1-1	患者の内訳	550
表 2.7.6.17.2.1-2	中止理由	551
表 2.7.6.17.2.2-1	人口統計学的特性	552
表 2.7.6.17.2.2-2	ベースライン時の悪性軟部腫瘍の特性	553
表 2.7.6.17.2.2-3	病変部位及び病変部位数	554
表 2.7.6.17.2.2-4	前治療	554
表 2.7.6.17.2.2-5	前治療の化学療法及び生物療法	555
表 2.7.6.17.3-1	治験薬の投与サイクル数	556
表 2.7.6.17.3-2	治験薬の投与状況	556
表 2.7.6.17.3-3	治験薬の減量状況	556
表 2.7.6.17.3-4	次サイクルの投与延期状況	557
表 2.7.6.17.5.1-1	抗腫瘍効果 (治験責任医師評価)	557
表 2.7.6.17.5.2-1	無増悪生存期間及び全生存期間の要約	558
表 2.7.6.17.6.1-1	有害事象	560
表 2.7.6.17.6.2-1	副作用	564
表 2.7.6.17.6.3-1	最終投与後 30 日未満の死亡例	565
表 2.7.6.17.6.4-1	重篤な副作用	565
表 2.7.6.17.6.6-1	血液毒性のグレード別発現割合	566
表 2.7.6.17.6.6-2	肝毒性のグレード別発現割合	567
表 2.7.6.18.2.1-1	患者の内訳	570

表 2.7.6.18.2.1-2	投与中止理由.....	571
表 2.7.6.18.2.2-1	人口統計学的特性.....	571
表 2.7.6.18.2.2-2	原発部位.....	572
表 2.7.6.18.2.2-3	組織学的悪性度.....	573
表 2.7.6.18.2.2-4	ベースライン時の病変部位.....	574
表 2.7.6.18.2.2-5	ベースライン時の病変部位数.....	575
表 2.7.6.18.2.2-6	手術歴.....	575
表 2.7.6.18.2.2-7	放射線治療歴.....	575
表 2.7.6.18.2.2-8	化学療法歴.....	576
表 2.7.6.18.3-1	治験薬の投与サイクル数.....	577
表 2.7.6.18.3-2	治験薬の投与状況.....	577
表 2.7.6.18.3-3	次サイクルの投与延期状況.....	578
表 2.7.6.18.4.1-1	治験責任医師評価の最良効果及び算出した最良効果.....	578
表 2.7.6.18.4.2-1	3ヶ月時点及び6ヶ月時点の無増悪率.....	579
表 2.7.6.18.4.3-1	3ヶ月時点及び6ヶ月時点の無増悪生存率.....	580
表 2.7.6.18.5.1-1	有害事象.....	582
表 2.7.6.18.5.2-1	副作用.....	588
表 2.7.6.18.5.3-1	死亡例.....	591
表 2.7.6.18.5.4-1	重篤な有害事象.....	592
表 2.7.6.18.5.6.1-1	血液毒性のグレード別発現割合.....	594
表 2.7.6.18.5.6.2-1	肝毒性のグレード別発現割合.....	595
表 2.7.6.19.2.1-1	患者の内訳.....	600
表 2.7.6.19.2.1-2	投与中止理由.....	601
表 2.7.6.19.2.2-1	人口統計学的特性.....	601
表 2.7.6.19.2.2-2	原発部位.....	602
表 2.7.6.19.2.2-3	病変部位.....	603
表 2.7.6.19.2.2-4	前治療.....	603
表 2.7.6.19.3-1	治験薬の投与サイクル数.....	604
表 2.7.6.19.3-2	治験薬の投与状況.....	604
表 2.7.6.19.3-3	次サイクルの投与延期状況.....	605
表 2.7.6.19.4.1-1	トラベクテジンの術前補助療法後の病理学的治療効果.....	606
表 2.7.6.19.4.2-1	RECISTに基づく奏効率.....	608
表 2.7.6.19.5.1-1	有害事象.....	610
表 2.7.6.19.5.2-1	副作用.....	613
表 2.7.6.19.5.3-1	試験期間中の死亡.....	614
表 2.7.6.19.5.4-1	重篤な有害事象.....	615
表 2.7.6.19.5.6-1	血液学的検査値異常のグレード別発現割合.....	616
表 2.7.6.19.5.6-2	生化学的検査値異常のグレード別発現割合.....	617

略号一覧表

略号	内容
5-HT ₃	5-hydroxytryptamine-3 (serotonin) : セロトニン
AE	adverse events : 有害事象
AGP	alpha 1-acid glycoprotein : α1-酸性糖蛋白
ALP/AP	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
ANC	absolute neutrophil count : 絶対好中球数
ANOVA	analysis of variance : 分散分析
ASCO	American Society of Clinical Oncology : (米国臨床腫瘍学会)
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 ₀₋₄₈	area under the concentration versus time curve from time 0 to 48 hours : 投与 0 時間から投与後 48 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-t}	area under the concentration-time curve from time zero 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-∞} /AUC _{1as} _t	area under the concentration versus 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
AUC _{ext}	extrapolated part of the area under the curve : 外挿部分の血漿中濃度-時間曲線下面積
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
β-hCG	beta-human chorionic gonadotropin : β-ヒト絨毛性ゴナドトロピン
BMI	body mass index : 肥満指数
BSA	body surface area : 体表面積
BSC	best supportive care : 支持療法
Ccr	creatinine clearance : クレアチニンクリアランス
CI	confidence interval : 信頼区間
CL	total body clearance : 全身クリアランス
CL _{norm}	total body clearance normalised for body surface area : 体表面積で補正した全身クリアランス
C _{max}	maximum plasma concentration : 最高血漿中薬物濃度
CPK	creatine phosphokinase : クレアチンホスホキナーゼ
CR	complete response : 完全奏効
CRE	creatinine : クレアチニン
CT	computed tomography : コンピュータ断層撮影
CTC	Common Toxicity Criteria : (共通用語規準)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events : (有害事象共通用語規準)

CV%	coefficient of variation : 変動係数
CYP	cytochrome P450 : チトクローム P450
DLT	dose-limiting toxicity : 用量制限毒性
DXCT	doxorubicin-based chemotherapy : ドキソルビシンベースの化学療法
ECG	electrocardiogram : 心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group : (米国東部癌治療協同研究グループ)
EFT	Ewing's family tumors : Ewing ファミリー腫瘍
EOE	extra-osseus Ewing's : 骨外性 Ewing 腫瘍
ETB	Ewing's tumors of bone : 骨 Ewing 腫瘍
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer : (欧州癌研究治療機関)
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)
EU	European Union : 欧州連合
FAS	full analysis set : 最大の解析対象集団
FISH	fluorescence <i>in situ</i> hybridization : 蛍光 <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション
GCP	good clinical practice : 医薬品の臨床試験の実施の基準
G-CSF	granulocyte colony stimulating factor : 顆粒球コロニー刺激因子
GIST	gastrointestinal stromal cell tumor : 消化管間質腫瘍
GM-CSF	granulocyte macrophage colony stimulating factor : 顆粒球マクロファージコロニー刺激因子
γ -GTP/GGT	Gamma-glutamyltransferase : γ -グルタミルトランスフェラーゼ
GST	glutathione S-transferase : グルタチオン S-トランスフェラーゼ
HBs	hepatitis B virus surface : B 型肝炎ウイルス表面
HBsAg	hepatitis B surface antigen : B 型肝炎表面抗原
HCV	hepatitis C virus : C 型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus : ヒト免疫不全ウイルス
HLT	high level term : 高位語
ICH	International Conference on Harmonization : 日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IDMC	Independent Data Monitoring Committee : 独立データモニタリング委員会
ITT	intent-to-treat
IVRS	interactive voice response system : 対話式音声応答システム
JCOG	Japan Clinical Oncology Group : 日本臨床腫瘍研究グループ
J&JPRD	Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development
LC/MS/MS	liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry : 液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法
LDH	lactate dehydrogenase : 乳酸脱水素酵素
LLOQ	lower limit of quantification : 定量下限
L-sarcoma	liposarcoma and leiomyosarcoma : 脂肪肉腫及び平滑筋肉腫
LVEF	left ventricular ejection fraction : 左室駆出率

MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities : (ICH 国際医薬用語集)
MR	minor response : やや奏効
MRCL	myxoid/round cell liposarcoma : 粘液型/円形細胞型脂肪肉腫
MRI	magnetic resonance imaging : 核磁気共鳴画像法
MTD	maximum tolerated dose : 最大耐量
MUGA	multigated acquisition : マルチゲート収集法
NCI	National Cancer Institute : (国立癌研究所)
NCI-CTC	National Cancer Institute- Common Toxicity Criteria
NE	not evaluable : 評価不能
NEC	not elsewhere classified
NYHA	New York Heart Association : ニューヨーク心臓協会
OCB	objective clinical benefit : 客観的な臨床的有用率
OS	overall survival : 全生存期間
pCR	pathological complete response : 病理学的完全奏効
PD	pharmacodynamics : 薬力学
PD	progressive disease : 病勢進行
PFI	progression-free-interval : 無増悪期間
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
PK	pharmacokinetics : 薬物動態
PP	per-protocol
PPS	per-protocol set
PR	partial response : 部分奏効
PS	performance status : (全身状態)
PT	preferred term : 基本語
q3wk; 24-h/ 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
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
Δ QTc	the difference in the change from predose : ベースラインからの QTc 値の変動
Δ QTcB	mean QTcB intervals and changes from baseline : QTcB 間隔のベースラインからの変動
Δ QTcF	mean QTcF intervals and changes from baseline : QTcF 間隔のベースラインからの変動
$\Delta\Delta$ QTc	the difference in Δ QTc between trabectedin and placebo : トラベクテジン投与とプラセボ投与との Δ QTc の差
$\Delta\Delta$ QTcB	mean-placebo corrected changes from baseline in QTcB : トラベクテジン投与とプ

	ラセボ投与との ΔQ_{TcB} の差
$\Delta\Delta Q_{TcF}$	mean-placebo corrected changes from baseline in Q_{TcF} : トラベクテジン投与とプラセボ投与との ΔQ_{TcF} の差
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)
SAS	Statistical Analysis Software™
SET	study evaluation team : 試験評価チーム
SD	stable disease : 病勢安定
SOC	system organ class : 器官別大分類
STS	soft tissue sarcoma : 悪性軟部腫瘍
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life : 最終相の消失半減期
T-Bil	total bilirubin : 総ビリルビン
T_{last}	time when last quantifiable sample was obtained : 濃度測定可能な最終時点
t_{max}	time to maximum plasma concentration : 最高血漿中濃度到達時間
TTP	time to progression : 無増悪期間
ULN	upper limit of normal : 基準値上限
V	volume of distribution : 分布容積
V_{norm}	volume of distribution normalised for body surface area : 体表面積で補正した分布容積
$V_{d_{ss}}/V_{ss}$	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
WHO	World Health Organization : (世界保健機関)
λ_z	elimination rate constant : 消失速度定数

2.7.6 個々の試験のまとめ

臨床試験一覧表を表 2.7.6-1 に示した.

表 2.7.6-1 臨床試験一覧表

地域	試験番号	資料区分	相	試験の目的	試験デザイン	用法*	登録例数	対象癌腫	試験時期	添付場所
国内	10045020	評価	I	推奨用量の決定, 薬物動態, 安全性, 有効性の検討	非盲検 非対照	a	15	STS	2010.9.10- 2013.7.9	5.3.3.2.1
海外	ET-A-002-95	参考	I	最大耐量, 推奨用量の決定, 安全性, 薬物動態, 有効性の検討	非盲検 非対照	a	52	固形癌	1996.5.13- 1999.6.15	5.3.3.2.2
海外	ET-A-013-01	参考	I	マスバランス, 代謝物の同定, 代謝物の体液中濃度, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, UGT1A1 の遺伝子多型の体内動態への関連性の検討	非盲検 非対照	a, b	8	固形癌		5.3.3.3.1
海外	ET-A-006-00	参考	I	肝機能障害を伴う患者の最大耐量, 推奨用量の決定, 安全性, 薬物動態/薬力学, 有効性の検討	非盲検 非対照	b	33	固形癌	2001.8.3- 2006.2.20	5.3.3.3.2
海外	ET743-OVC-1002	参考	I/IIa	リファンピンを併用投与した場合の薬物動態, 安全性, 有効性の検討	無作為化 非盲検 クロスオーバー	b	12	固形癌	2011.1.11- 2012.10.23	5.3.3.4.1
海外	ET743-OVC-1003	参考	I/IIa	ケトコナゾールを併用投与した場合の薬物動態, 安全性, 有効性の検討	無作為化 非盲検 クロスオーバー	b	12	固形癌	2011.3.2- 2012.11.28	5.3.3.4.2
海外	ET-B-010-99	参考	II	有効性, デキサメタゾンを予防投与した場合の安全性, 薬物動態, 有効性の検討	非盲検 非対照	b	41	STS		5.3.3.4.3
海外	ET743-OVC-1001	参考	I/IIa	QT/QTc 間隔延長の潜在的可能性の評価, 薬物動態, 有効性, 安全性の検討	単盲検 対照	b	75	固形癌	2008.10.14- 2009.12.14	5.3.4.2.3
国内	10045030	評価	II	有効性, 安全性, 薬物動態の検討	無作為化 非盲検対照	a	76	染色体転座が報告されている組織型の STS	2012.7.11- 継続中	5.3.5.1.1
海外	ET-C-002-07	参考	III	有効性, 安全性, ファーマコゲノミクスの検討	無作為化 非盲検対照	a	121	染色体転座が陽性の STS	2008.11.18- 2012.8.20	5.3.5.1.2
海外	ET743-ST-201	参考	II	有効性, 安全性, 薬物動態の検討	無作為化 非盲検対照	a, c	270	脂肪肉腫, 平滑筋肉腫	2003.5.12- 2008.4.23	5.3.5.1.3
国内	10045040	評価	II	安全性, 有効性の検討	非盲検 非対照	a	31	染色体転座が報告されている組織型の STS	2012.8.20- 継続中	5.3.5.2.1
海外	ET-B-005-98	参考	II	有効性, 安全性の検討	非盲検 非対照	a	104	STS	1999.3.10- 2003.2.18	5.3.5.2.2
海外	ET-B-008-98	参考	II	有効性, 薬物動態, 安全性の検討	非盲検 非対照	a	54	STS		5.3.5.2.3
海外	ET-B-016-99	参考	II	有効性, 安全性, 薬物動態/薬力学の検討	非盲検 非対照	a	36	STS		5.3.5.2.4
海外	ET-B-017-99	参考	II	有効性, 安全性, 薬物動態/薬力学の検討	非盲検 非対照	a	37	STS	1999.9.20- 	5.3.5.2.5
海外	ET-B-022-00	参考	II	有効性, 安全性, 薬物動態/薬力学の検討	非盲検 非対照	b	69	STS		5.3.5.2.6
海外	ET-B-023-00	参考	II	有効性, 安全性の検討	非盲検 非対照	b	75	STS, 骨肉腫		5.3.5.2.7
海外	ET-B-028-06	参考	II	有効性, 安全性, ファーマコゲノミクスの検討	非盲検 非対照	a	29	限局性粘液型/円形細胞型脂肪肉腫	2007.4.16- 2010.1.12	5.3.5.2.8

STS: 悪性軟部腫瘍

*用法 a: 3週間ごと 24時間投与, b: 3週間ごと 3時間投与, c: 毎週 3時間 3週投与-1週休薬

2.7.6.1 10045020 試験

2.7.6.1.1 試験方法の概略

項目	内容								
表題	悪性軟部腫瘍患者を対象とした 24 時間投与方法における ET-743 の第 I 相臨床試験								
実施国	日本								
実施期間	最初の患者登録日：2010 年 9 月 10 日 最後の患者の後観察終了日 2013 年 7 月 9 日								
公表文献	Ueda T, Kakunaga S, Ando M, Yonemori K, Sugiura H, Yamada K, et al. Phase I and pharmacokinetic study of trabectedin, a DNA minor groove binder, administered as a 24-h continuous infusion in Japanese patients with soft tissue sarcoma. Invest New Drugs. 2014;32:691-699.								
開発段階	第 I 相								
目的	主目的：悪性軟部腫瘍（STS）患者を対象に，21 日を 1 サイクルとして ET-743（以下，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，国内推奨用量（RD）を決定する。 副次目的：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，薬物動態学的検討並びに安全性及び探索的な有効性の評価を行う。								
試験方法	<p>多施設共同非盲検試験</p> <p>投与量のレベル</p> <p>本剤の投与量の Level を下記のように設定した。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/m²；海外 RD）とすることとした。</p> <p>本剤の投与レベル</p> <table border="0"> <tr> <td>Level</td> <td>本剤投与量</td> </tr> <tr> <td>Level 1</td> <td>0.9 mg/m²</td> </tr> <tr> <td>Level 2</td> <td>1.2 mg/m²</td> </tr> <tr> <td>Level 3</td> <td>1.5 mg/m²（海外 RD）</td> </tr> </table> <p>各レベルでの症例数</p> <p>各 Level にて 3 例に本剤を投与することとした。3 例中 1 例に DLT が認められた場合は当該 Level に更に 3 例追加することとした。RD と推定される Level では計 6 例の投与を実施することとした。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することとした。ただし，各 Level での最大症例数は登録例として 12 例とすることとした。</p> <p>レベル移行手順</p>	Level	本剤投与量	Level 1	0.9 mg/m ²	Level 2	1.2 mg/m ²	Level 3	1.5 mg/m ² （海外 RD）
Level	本剤投与量								
Level 1	0.9 mg/m ²								
Level 2	1.2 mg/m ²								
Level 3	1.5 mg/m ² （海外 RD）								

	<p>各 Level において、当該 Level に登録された DLT 評価対象例のサイクル 1 終了時点までの副作用発現状況に基づいて、治験責任医師及び治験依頼者の協議により次の Level への移行を決定することとした。</p> <table border="1" data-bbox="518 295 1273 607"> <thead> <tr> <th>DLT 発現例数 DLT 評価対象例数</th> <th>各 Level での増量, 例数追加, MTD の判断</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0/3</td> <td>1 Level 増量</td> </tr> <tr> <td>1/3</td> <td>更に 3 例を追加</td> </tr> <tr> <td>2/3 以上</td> <td>MTD と判断</td> </tr> <tr> <td>1/6</td> <td>1 Level 増量</td> </tr> <tr> <td>2/6 以上</td> <td>MTD と判断</td> </tr> </tbody> </table> <p>RD の決定手順</p> <p>サイクル 1 の副作用の発現状況等に基づき最大耐量 (MTD) の推定を行うこととした。</p> <p>MTD は DLT 発現割合が 33%点を越えた最小用量 Level とすることとした。</p> <p>RD は原則として MTD と判断された Level の 1 つ下の Level とし、最終的にはサイクル 2 以降のデータも鑑み決定することとした。Level 3 が MTD と判断されなかった場合、Level 3 を RD とすることとした。RD が Level 1 より下と考えられる場合、治験責任医師及び治験依頼者で協議の上、必要に応じて効果安全性評価委員会に諮問し、治験実施計画書変更の是非を検討することとした。</p>	DLT 発現例数 DLT 評価対象例数	各 Level での増量, 例数追加, MTD の判断	0/3	1 Level 増量	1/3	更に 3 例を追加	2/3 以上	MTD と判断	1/6	1 Level 増量	2/6 以上	MTD と判断
DLT 発現例数 DLT 評価対象例数	各 Level での増量, 例数追加, MTD の判断												
0/3	1 Level 増量												
1/3	更に 3 例を追加												
2/3 以上	MTD と判断												
1/6	1 Level 増量												
2/6 以上	MTD と判断												
<p>患者数</p>	<p>計画時：登録例として最大 36 名</p> <p>解析時：登録例として 15 名 (Level 1 : 3 名, Level 2 : 9 名, Level 3 : 3 名)</p>												
<p>選択基準</p>	<p>本治験の対象患者は、登録時に以下の基準をすべて満たすこととした。なお、少なくともサイクル 1 の Day 1 より Day 21 まで入院とした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本治験の被験者となることについて、本人又は代諾者より文書での同意が得られている 2. STS*であることが組織診により確認されている <ul style="list-style-type: none"> * WHO 分類 2002 年又は悪性軟部腫瘍取り扱い規約 2002 年 (「悪性軟部腫瘍の病理」の項) に規定される組織型 3. 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。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)。 4. 本剤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る 5. 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) 6. Eastern Cooperative Oncology Group - performance status (ECOG-PS) が 0~1 である 7. 登録前 7 日以内のデータにより、以下の骨髄・肝・腎機能を有する <ul style="list-style-type: none"> ・ 好中球数 $\geq 1500 /\mu\text{L}$ ・ ヘモグロビン $\geq 9.0 \text{ g/dL}$ ・ 血小板数 $\geq 10 \times 10^4 /\mu\text{L}$ ・ アルブミン $\geq 2.5 \text{ g/dL}$ 												

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 総ビリルビン (T-Bil) ≤ 1.5 mg/dL ・ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) $\leq 2.5 \times$ 施設基準値上限 ・ アルカリホスファターゼ (ALP) $\leq 2.5 \times$ 施設基準値上限 ・ クレアチンホスホキナーゼ (CPK) $\leq 2.5 \times$ 施設基準値上限 ・ クレアチンクリアランス (Ccr ; 計算値*又は実測値) ≥ 30 mL/min (実測値を測定した場合は、実測値にて本基準を満たすこと) <p>* Ccr の計算値については、Cockcroft-Gault の式を用いて適格性を判断した。</p> $\text{Ccr (mL/min)} = \text{体重 (kg)} \times (140 - \text{年齢}) / [72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}]$ <p>(女性は得られた値に 0.85 を乗じた)</p> <p>8. 同意取得時の年齢が 18 歳以上である</p> <p>9. 投与開始から 90 日以上生存が期待される</p>
<p>除外基準</p>	<p>登録時に以下のいずれかの基準に該当する患者を本試験の対象から除外することとした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. デキサメタゾン製剤又はセロトニン (5-HT₃) 受容体拮抗型制吐剤に過敏症又はその既往を有する 2. 造影剤に対する過敏症又はその既往を有する 3. 重篤な合併症 (肺線維症又は間質性肺炎, 腎不全, 肝不全, 脳血管障害, 輸血を必要とする潰瘍, コントロールが困難な糖尿病等) を有する 4. 臨床上問題となる心電図異常が認められているか, 又は以下に示す臨床上問題となる心疾患を有する うっ血性心不全, 活動性冠動脈疾患, 薬物でコントロール不良な不整脈, 登録前 1 年以内に発症した心筋梗塞 5. 登録前 4 週間以内に全身麻酔を要する手術を受けた (ただし, 試験開胸又は試験開腹は 2 週間以内に受けた場合とする) 6. 登録前 3 週間以内に抗癌療法 (化学療法, 分子標的薬剤, 生物学的製剤等) を受けた (マイトマイシン C 及びカルボプラチンは 6 週間以内, ホルモン療法は 2 週間以内) 7. 登録前 3 週間以内に放射線療法を受けた 8. 過去に造血骨髄の 30% 以上に放射線治療を受けた 9. 過去に骨髄移植又は幹細胞移植を受けた 10. 前治療の副作用が Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) グレード 2 以上で継続している (脱毛を除く) 11. 全身性の治療が必要な活動性の感染症を有する (感染症に起因する 38°C 以上の発熱を認める等) 12. 登録前 3 ヶ月以内のヒト免疫不全ウイルス (HIV) 抗体, 又は登録前 28 日以内の B 型肝炎ウイルス表面 (HBs) 抗原, C 型肝炎ウイルス (HCV) 抗体のいずれかが陽性である。なお HCV 抗体が陽性であった場合でも, HCV-RNA を測定し陰性であれば登録可能とした。 13. 症状がある又は治療を要する脳転移を有する 14. 他の悪性新生物の既往を有する (切除又は放射線治療等で根治とみなされる上皮内癌

	<p>及び基底細胞癌，又は根治治療術施行後5年を経過した場合を除く)</p> <p>15. 体腔液排水を要する胸水，腹水又は心嚢液貯留を有する</p> <p>16. ステロイド製剤の継続的な全身投与（内服又は静脈内）を受けている</p> <p>17. 同意取得に影響を及ぼすと思われる精神障害を有する</p> <p>18. サイクル1期間中にアルコールを摂取しないことに同意しない</p> <p>19. 妊婦，授乳婦又は以下の避妊期間中に避妊することに同意しない男性又は女性</p> <p> 避妊期間：</p> <p> 男性：治験期間及び治験薬最終投与後5ヶ月間</p> <p> 女性：治験期間及び治験薬最終投与後3ヶ月間</p> <p> 妊娠の可能性のある女性（閉経前の女性又は最終月経後1年未満の女性，ただし永久的な避妊術を受けた場合は除く）に対しては，十分に問診するとともに，登録前に妊娠検査を実施し，陰性であることを確認することとした。</p> <p> また，妊娠可能な女性患者又は男性患者が性交渉を行う場合は，パートナーと共に適切な方法（避妊薬，避妊具等）による避妊を徹底させ，避妊を遵守していることを確認することとした。</p> <p>20. 登録前4週間以内に他の治験薬の投与を受けた</p> <p>21. 本剤の投与歴がある</p> <p>22. 治験責任（分担）医師が本治験の対象として不相当と判断した</p>
<p>用法・用量 使用薬剤</p>	<p>被験薬</p> <p>本剤は白色～灰白色の粉末又は塊の注射剤（凍結乾燥製剤）である。1バイアル中にトラベクテジンとして1mgを含有する。</p> <p>投与方法</p> <p>本剤の投与前にデキサメタゾン20mg及び5-HT₃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30分以上経過した後に本剤の投与を行うこととした。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500mL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することとした。その後Day21までの20日間（最大42日間）観察することとした。これを1サイクルとし，投与を繰り返すこととした。</p> <p>ロット番号</p> <p>S09C04，S09C04A及びS10613（1mgバイアル）を使用した。</p>
<p>治療期間</p>	<p>1サイクルを21日間（最大42日間）とし，「個々の被験者の中止基準」に該当するまで投与を繰り返すこととした。</p>
<p>評価基準</p>	<p>有効性</p> <p>(1) 最良総合効果（Best Overall Response）</p> <p>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）guideline version1.1に従い，抗腫瘍効果の判定を行うこととした。ベースラインにて撮影した画像について，腫瘍の測定可能性を考慮し「標的」及び「非標的」病変を記録，測定することとした。また，治療期間又は追跡調査期間中に撮影した画像の時点効果を判定し，最終的に最良総合効果を判定することとした。</p> <p>(2) Clinical benefit rate</p>

	<p>最良総合効果判定で部分奏効 (PR) 又は完全奏効 (CR) と判定された症例, 又は最良総合効果判定で病勢安定 (SD) 又は Non-CR/Non-PD*と判定され SD 又は Non-CR/Non-PD が 24 週以上継続する症例の割合として定義した.</p> <p>*PD : 病勢進行</p> <p>薬物動態</p> <p>薬物動態評価対象例について, 本剤初回投与の血漿中未変化体 (ET-743) 濃度をバリデートされた手法を用いて測定し, 薬物動態を評価することとした.</p> <p>安全性</p> <p>(1) 有害事象</p> <p>有害事象[本治験に参加する被験者に生じたすべての好ましくない又は意図しない徴候(臨床検査値の異常を含む), 症状又は病気で, 治験薬との因果関係の有無は問わない]を確認することにより, 安全性の評価を行うこととした. CTCAE Ver4.0 日本語訳日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) 版に従って有害事象の判定を行った. 有害事象名は, Medical Dictionary for Regulatory Activities 日本語版 (MedDRA/J) (Ver 16.0) を用いて読み替えた. 本治験開始から後観察期間終了までに発現したすべての有害事象を収集することとした. ただし, 副作用である場合には, 後観察期間以降に認められた場合であっても収集することとした. また, 本治験においては原疾患の進行 (PD) が確認された後の原疾患進行による有害事象は収集対象とはしないこととした.</p> <p>本剤との因果関係は, 「合理的な可能性がある」「合理的な可能性がない」の 2 段階で判定することとした.</p> <p>有害事象のうち, 本剤との因果関係が「合理的な可能性がある」と治験責任 (分担) 医師又は治験依頼者により判定された事象を本治験の副作用とした.</p> <p>(2) 用量制限毒性 (DLT)</p> <p>サイクル 1 における以下の副作用を DLT と定義した. 下記グレードは, CTCAE Ver. 4.0, 日本語訳 JCOG 版に従うものとした.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 輸血を要するグレード 3 (<50000/μL) 又はグレード 4 (<25000/μL) の血小板数減少 2) 6 日間以上持続するグレード 4 (<500/μL) の好中球数減少 3) 38.5°C 以上の発熱を伴うグレード 4 (<500/μL) の好中球数減少 4) Day 28 を超えて施設基準値上限の 2.5 倍以下に軽快しない, 施設基準値上限の 5.0 倍を超える AST 又は ALT の増加 5) その他のグレード 3 以上の非血液毒性 [ただし, グレード 3 の ALP, γ-グルタミルトランスフェラーゼ (γ-GTP) の増加及び一過性の電解質異常は除く.] 悪心, 嘔吐, 下痢, 食欲不振は最大限の支持療法を行ったにもかかわらず継続してグレード 3 が認められた場合に DLT とした. <p>DLT として取り扱うか否かは, 治験責任医師及び治験依頼者で協議の上, 必要に応じて効果安全性評価委員会に諮問し決定することとした.</p>
<p>解析方法</p>	<p>解析の実施時期は, 最終症例のサイクル 2 終了時, サイクル 4 終了時, 治験期間終了時に行うこととし, 主解析はサイクル 4 終了時に行うこととした.</p>

	<p>主解析</p> <p>DLT 評価対象例を対象とし、各 Level の DLT の内容について一覧表を作成し、DLT の発現率を算出することとした。</p> <p>副次解析</p> <p>(1) 安全性の解析</p> <p>治験薬投与例を対象に、以下の集計及び解析を実施することとした。</p> <p>有害事象及び副作用</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験薬投与開始以降に発現した有害事象及び副作用に関し、Level ごと、症例ごとの最高グレードについてグレード別の例数、発現率を算出することとした。 ・ 治験薬投与開始以降に発現した有害事象及び副作用に関し、Level ごとに、事象名、グレード、発現時期、発現期間、因果関係、経過、治療内容の一覧表を作成することとした。 <p>臨床検査値</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 臨床検査値に関し、Level ごと、症例ごとの測定値の推移をグラフで示すこととした。また、Level ごとに最悪値を示すまでの期間、回復に要する期間の中央値、サイクルごと症例ごとの最低値又は最高値を特定しその平均値及び中央値を算出することとした。 <p>(2) 有効性の解析</p> <p>最大の解析対象集団（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 及びその 95%信頼区間（CI）を算出することとした。</p> <p>(3) 薬物動態の解析</p> <p>解析対象は、治験薬投与例のうち薬物速度論的パラメータを算出するために必要な採血ポイントを満たした症例とすることとした。</p> <p>薬物速度論的パラメータの算出</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 血漿中未変化体濃度から、薬物速度論的パラメータを算出することとした。最高血漿中薬物濃度（C_{max}）及び最高血漿中濃度到達時間は実測値から、血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-t}、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}）等のパラメータはノンコンパートメント法により算出することとした。薬物速度論解析ソフトは WinNonlin®（Pharsight Corporation）を用いることとした。 <p>線形性の解析</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 3用量以上投薬された時は、C_{max} 及び AUC と投与量との間の回帰直線を算出し、直線性と切片の 95%CI から線形性を検討することとした。統計解析ソフトは Statistical Analysis Software™（SAS）（SAS Institute inc）を用いることとした。
--	--

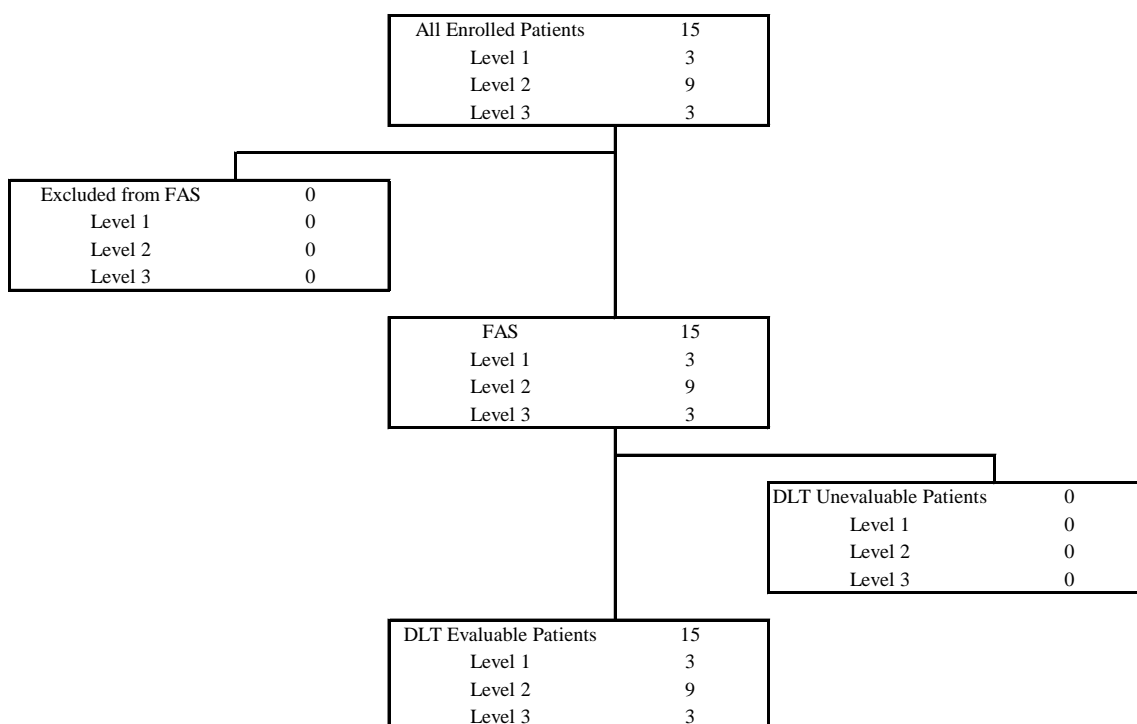
2.7.6.1.2 治験対象患者

2.7.6.1.2.1 患者の内訳

患者の内訳を図 2.7.6.1.2.1-1 に示した。

登録例数は Level 1、Level 2、Level 3 でそれぞれ 3 名、9 名、3 名であり計 15 名であった。

開始用量である Level 1 (0.9 mg/m²) に 3 例の患者が登録され、この 3 例に DLT は認めなかった。このため、Level 2 (1.2 mg/m²) へ移行し、3 例の患者が登録された。この 3 例にも DLT は認めなかったため、Level 3 (1.5 mg/m²) へ移行し、3 例の患者が登録された。この 3 例のうち 2 例に DLT の発現を認め、医学専門家及び治験責任医師と協議の結果、Level 2 の安全性及び薬物動態の更なる検討が必要と考えたため、Level 2 に 3 例を追加した。その結果、この 3 例に DLT は認められなかった (Level 2 として 0/6 例)。この時点で、医学専門家及び治験責任医師との協議の結果、国内 RD が海外 RD と異なっており、Level 2 の薬物動態の追加検討が必要と考えたため、Level 2 に更に 3 例が登録された。この 3 例にも DLT は認められなかった (Level 2 として 0/9 例) ことから、患者登録を終了した。登録された 15 名全例が FAS であり、また DLT 評価対象例であった。



Analysis Set: All Enrolled Patients

第 5.3.3.2.1 項 10045020 CSR (治験終了時) 図 10.1.2-1

図 2.7.6.1.2.1-1 患者の内訳

継続、終了 (中止) 例数及び中止理由を表 2.7.6.1.2.1-1 に示した。

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。

表 2.7.6.1.2.1-1 継続, 終了 (中止) 例数及び中止理由

Dosage Level	Number of Patients		Reason for Completion/Discontinuation	N	(%)
Level 1	3	継続		0	(0.0)
		終了(中止)		3	(100.0)
			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	2	
			被験者から治験中止の申し出があったため	1	
Level 2	9	継続		0	(0.0)
		終了(中止)		9	(100.0)
			Day43 までに次サイクルを開始できないため	1	
			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	8	
Level 3	3	継続		0	(0.0)
		終了(中止)		3	(100.0)
			投与継続が困難な有害事象が発現したため	1	
			Day43 までに次サイクルを開始できないため	1	
		被験者から治験中止の申し出があったため	1		

Analysis Set: FAS

第 5.3.3.2.1 項 10045020 CSR (治験終了時) 表 10.1.3-1

2.7.6.1.2.2 人口統計学的特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.1.2.2-1 に示した。

性別は男性 8 名 (53.3%), 女性 7 名 (46.7%), 年齢の中央値は 40.0 歳ですべての患者が 20 歳以上 65 歳未満であり, 多くの患者 (14 名, 93.3%) が PS 0 であった。

表 2.7.6.1.2.2-1 人口統計学的及び他の基準値の特性

		Level 1 (N=3)		Level 2 (N=9)		Level 3 (N=3)		Total (N=15)	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Gender	Male	1	(33.3)	5	(55.6)	2	(66.7)	8	(53.3)
	Female	2	(66.7)	4	(44.4)	1	(33.3)	7	(46.7)
Age(years)	N	3		9		3		15	
	Mean(S.D.)	53.3(11.7)		37.8(13.5)		52.7(11.7)		43.9(14.3)	
	Median	58.0		33.0		55.0		40.0	
	Range[Min , Max]	[40 , 62]		[21 , 59]		[40 , 63]		[21 , 63]	
Age Category (years)	<65	3	(100.0)	9	(100.0)	3	(100.0)	15	(100.0)
Height(cm)	N	3		9		3		15	
	Mean(S.D.)	155.77(8.90)		166.77(8.40)		165.23(6.10)		164.26(8.75)	
	Median	155.50		169.00		168.50		164.80	
	Range[Min , Max]	[147.0 , 164.8]		[153.0 , 180.2]		[158.2 , 169.0]		[147.0 , 180.2]	
Weight(kg)	N	3		9		3		15	
	Mean(S.D.)	55.97(5.49)		62.36(8.68)		66.03(11.11)		61.81(8.74)	
	Median	57.10		56.50		68.80		57.10	
	Range[Min , Max]	[50.0 , 60.8]		[55.1 , 75.4]		[53.8 , 75.5]		[50.0 , 75.5]	
BSA(m ²)	N	3		9		3		15	
	Mean(S.D.)	1.5440(0.1279)		1.6961(0.1382)		1.7263(0.1692)		1.6717(0.1478)	
	Median	1.5550		1.7180		1.7880		1.6660	
	Range[Min , Max]	[1.411 , 1.666]		[1.516 , 1.859]		[1.535 , 1.856]		[1.411 , 1.859]	

表 2.7.6.1.2.2-1 人口統計学的及び他の基準値の特性 (続き)

		Level 1 (N=3)		Level 2 (N=9)		Level 3 (N=3)		Total (N=15)	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
BSA Category(m ²)	1.250 < 1.500	1	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.7)
	1.500 <	2	(66.7)	9	(100.0)	3	(100.0)	14	(93.3)
PS	0	3	(100.0)	9	(100.0)	2	(66.7)	14	(93.3)
	1	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(33.3)	1	(6.7)
Anamnesis	No	3	(100.0)	7	(77.8)	2	(66.7)	12	(80.0)
	Yes	0	(0.0)	2	(22.2)	1	(33.3)	3	(20.0)
Complications	No	3	(100.0)	6	(66.7)	3	(100.0)	12	(80.0)
	Yes	0	(0.0)	3	(33.3)	0	(0.0)	3	(20.0)
Concomitant Medication	Yes	3	(100.0)	9	(100.0)	3	(100.0)	15	(100.0)
Hospitalization	Yes	3	(100.0)	9	(100.0)	3	(100.0)	15	(100.0)

Analysis Set: FAS

第 5.3.3.2.1 項 10045020 CSR (治験終了時) 表 11.2-1

疾患の特性を表 2.7.6.1.2.2-2 に示した。

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, ET20-2-01 の胞巣状軟部肉腫, ET20-2-07 の粘液型脂肪肉腫, ET20-2-03, ET20-2-06, ET20-3-03 の滑膜肉腫, ET20-2-08 の骨外性ユーイング肉腫であった。

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。

表 2.7.6.1.2.2-2 疾患の特性

		Level 1 (N=3)		Level 2 (N=9)		Level 3 (N=3)		Total (N=15)	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Histological Type	平滑筋肉腫	2	(66.7)	2	(22.2)	1	(33.3)	5	(33.3)
	滑膜肉腫	0	(0.0)	2	(22.2)	1	(33.3)	3	(20.0)
	骨外性ユーイング肉腫	0	(0.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	1	(6.7)
	脱分化型脂肪肉腫	0	(0.0)	2	(22.2)	0	(0.0)	2	(13.3)
	粘液型脂肪肉腫	0	(0.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	1	(6.7)
	孤在性線維性腫瘍	1	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.7)
	悪性紡錘型肉腫	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(33.3)	1	(6.7)
	胞巣状軟部肉腫	0	(0.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	1	(6.7)
Time from Initial Diagnosis to Enrolled Date(Weeks)	12<	3	(100.0)	9	(100.0)	3	(100.0)	15	(100.0)
Histological Grade	低悪性度	0	(0.0)	2	(22.2)	0	(0.0)	2	(13.3)
	高悪性度	2	(66.7)	5	(55.6)	3	(100.0)	10	(66.7)
	評価不能	1	(33.3)	2	(22.2)	0	(0.0)	3	(20.0)
Tumor Depth	表在性	1	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.7)
	深在性	2	(66.7)	9	(100.0)	3	(100.0)	14	(93.3)

表 2.7.6.1.2.2-2 疾患の特性（続き）

		Level 1 (N=3)		Level 2 (N=9)		Level 3 (N=3)		Total (N=15)	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Genetic Test	未実施	3	(100.0)	5	(55.6)	2	(66.7)	10	(66.7)
	実施	0	(0.0)	4	(44.4)	1	(33.3)	5	(33.3)
	Fusion Gene†								
	EWS-CHOP 1	0	(0.0)	1	(25.0)	0	(0.0)	1	(20.0)
	EWS 変異	0	(0.0)	1	(25.0)	0	(0.0)	1	(20.0)
	SYT-SSX 1	0	(0.0)	2	(50.0)	0	(0.0)	2	(40.0)
	SYT-SSX 2	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(100.0)	1	(20.0)
Chromosomal Translocation†									
無	0	(0.0)	1	(25.0)	0	(0.0)	1	(20.0)	
不明	0	(0.0)	3	(75.0)	1	(100.0)	4	(80.0)	
Primary Lesion	上肢	0	(0.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	1	(6.7)
	下肢	0	(0.0)	1	(11.1)	1	(33.3)	2	(13.3)
	顔面	1	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.7)
	胸郭内	0	(0.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	1	(6.7)
	胸部その他	0	(0.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	1	(6.7)
	後腹膜	0	(0.0)	4	(44.4)	0	(0.0)	4	(26.7)
	子宮	2	(66.7)	0	(0.0)	1	(33.3)	3	(20.0)
	腹部／骨盤その他	0	(0.0)	1	(11.1)	1	(33.3)	2	(13.3)
Number of Sites	0	0	(0.0)	2	(22.2)	1	(33.3)	3	(20.0)
	1	1	(33.3)	1	(11.1)	2	(66.7)	4	(26.7)
	2	2	(66.7)	3	(33.3)	0	(0.0)	5	(33.3)
	3	0	(0.0)	2	(22.2)	0	(0.0)	2	(13.3)
	4	0	(0.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	1	(6.7)
Site*	肺	1	(33.3)	3	(33.3)	0	(0.0)	4	(26.7)
	肝臓	0	(0.0)	2	(22.2)	0	(0.0)	2	(13.3)
	リンパ節	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(33.3)	1	(6.7)
	軟部組織	1	(33.3)	3	(33.3)	0	(0.0)	4	(26.7)
	その他	1	(33.3)	3	(33.3)	1	(33.3)	5	(33.3)

Analysis Set: FAS

* : Multiple answers allowed.

† : Percentage is calculated as a proportion to the number of patients who received genetic test.

第 5.3.3.2.1 項 10045020 CSR（治験終了時） 表 11.2-2

前治療を表 2.7.6.1.2.2-3 に示した。

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。

表 2.7.6.1.2.2-3 前治療

		Level 1 (N=3)		Level 2 (N=9)		Level 3 (N=3)		Total (N=15)	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Surgical History	No	0	(0.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	1	(6.7)
	Yes	3	(100.0)	8	(88.9)	3	(100.0)	14	(93.3)
Number of Surgery	0	0	(0.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	1	(6.7)
	1	0	(0.0)	3	(33.3)	0	(0.0)	3	(20.0)
	2	1	(33.3)	1	(11.1)	1	(33.3)	3	(20.0)
	3	0	(0.0)	2	(22.2)	2	(66.7)	4	(26.7)
	5	2	(66.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(13.3)
	7	0	(0.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	1	(6.7)
	9	0	(0.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	1	(6.7)
	N	3		9		3		15	
Mean(S.D.)	4.0 (1.7)		3.0 (3.0)		2.7 (0.6)		3.1 (2.4)		
Median	5.0		2.0		3.0		3.0		
Range[Min , Max]	[2 , 5]		[0 , 9]		[2 , 3]		[0 , 9]		
Radiotherapy	No	2	(66.7)	6	(66.7)	2	(66.7)	10	(66.7)
	Yes	1	(33.3)	3	(33.3)	1	(33.3)	5	(33.3)
Systemic Therapy	Yes	3	(100.0)	9	(100.0)	3	(100.0)	15	(100.0)
Number of Systemic Anticancer Agents	1	0	(0.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	1	(6.7)
	2	1	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.7)
	3	0	(0.0)	2	(22.2)	0	(0.0)	2	(13.3)
	4	0	(0.0)	2	(22.2)	0	(0.0)	2	(13.3)
	5	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(66.7)	2	(13.3)
	6	2	(66.7)	2	(22.2)	0	(0.0)	4	(26.7)
	16	0	(0.0)	1	(11.1)	1	(33.3)	2	(13.3)
	31	0	(0.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	1	(6.7)
N	3		9		3		15		
Mean(S.D.)	4.7 (2.3)		8.2 (9.6)		8.7 (6.4)		7.6 (7.8)		
Median	6.0		4.0		5.0		5.0		
Range[Min , Max]	[2 , 6]		[1 , 31]		[5 , 16]		[1 , 31]		
Number of Prior Lines	1	0	(0.0)	2	(22.2)	0	(0.0)	2	(13.3)
	2	1	(33.3)	2	(22.2)	1	(33.3)	4	(26.7)
	3	1	(33.3)	3	(33.3)	1	(33.3)	5	(33.3)
	4	1	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.7)
	6	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(33.3)	1	(6.7)
	7	0	(0.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	1	(6.7)
	12	0	(0.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	1	(6.7)
	N	3		9		3		15	
Mean(S.D.)	3.0 (1.0)		3.8 (3.6)		3.7 (2.1)		3.6 (2.8)		
Median	3.0		3.0		3.0		3.0		
Range[Min , Max]	[2 , 4]		[1 , 12]		[2 , 6]		[1 , 12]		

表 2.7.6.1.2.2-3 前治療（続き）

		Level 1 (N=3)		Level 2 (N=9)		Level 3 (N=3)		Total (N=15)	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of Prior Lines for Advanced Therapy	1	0	(0.0)	3	(33.3)	1	(33.3)	4	(26.7)
	2	2	(66.7)	3	(33.3)	1	(33.3)	6	(40.0)
	3	1	(33.3)	2	(22.2)	0	(0.0)	3	(20.0)
	4	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(33.3)	1	(6.7)
	10	0	(0.0)	1	(11.1)	0	(0.0)	1	(6.7)
	N	3		9		3		15	
	Mean(S.D.)	2.3 (0.6)		2.8 (2.8)		2.3 (1.5)		2.6 (2.2)	
	Median	2.0		2.0		2.0		2.0	
	Range[Min , Max]	[2 , 3]		[1 , 10]		[1 , 4]		[1 , 10]	
Time from PD after the Initial Treatment by the Anthracycline Series to Enrolled Date(Weeks)	3-<	3	(100.0)	6	(66.7)	2	(66.7)	11	(73.3)
	Not Applicable	0	(0.0)	3	(33.3)	1	(33.3)	4	(26.7)
Time from PD in last prior treatment to Enrolled Date(Weeks)	<3	0	(0.0)	1	(11.1)	1	(33.3)	2	(13.3)
	3-<	3	(100.0)	5	(55.6)	1	(33.3)	9	(60.0)
	Not Applicable	0	(0.0)	3	(33.3)	1	(33.3)	4	(26.7)

Analysis Set: FAS

第 5.3.3.2.1 項 10045020 CSR（治験終了時） 表 11.2-3

2.7.6.1.3 治験薬の投与状況

総投与回数及び総投与量を表 2.7.6.1.3-1 に示した。

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。

表 2.7.6.1.3-1 総投与回数及び総投与量

	Level 1	Level 2	Level 3	Total
Total Number of Dosing (Number of Times)				
N	3	9	3	15
Mean(S.D.)	4.0(3.0)	8.4(5.8)	1.7(0.6)	6.2(5.4)
Median	4.0	6.0	2.0	5.0
Range[Min , Max]	[1 , 7]	[3 , 19]	[1 , 2]	[1 , 19]
Cumulative Dose (mg)				
N	3	9	3	15
Mean(S.D.)	5.6560 (4.5747)	16.8867 (11.9511)	4.1993 (1.6573)	12.1031 (11.0455)
Median	5.0760	10.4680	4.9320	9.0950
Range[Min , Max]	[1.399 , 10.493]	[5.625 , 36.214]	[2.302 , 5.364]	[1.399 , 36.214]

Analysis Set: All Treated Patients

第 5.3.3.2.1 項 10045020 CSR（治験終了時） 表 11.3.1.1-1

次サイクルの投与延期、治験薬の減量を表 2.7.6.1.3-2 に示した。

サイクル2に移行した患者のうち Level 1 の 2/2 名, Level 2 の 9/9 名, Level 3 の 1/2 名でサイクル2の投与が Day 22 以降に延期された。また, Level 2 の 2 名, Level 3 の 1 名が, 減量規定に該当し, Level 2 の 1 名は副作用発現のため, サイクル5以降, 治験薬を減量して投与した。

表 2.7.6.1.3-2 次サイクルの投与延期, 治験薬の減量

Dosage Level		Cycle 1 N (%)	Cycle 2 N (%)	Cycle 3 N (%)	Cycle 4 N (%)	Cycle 5 N (%)	Cycle 6 N (%)	Cycle 7 N (%)	Cycle 8 N (%)	Cycle 9 N (%)	Cycle 10 N (%)
Level 1 (N=3)	Number of Patients	3	2	2	2	1	1	1			
	Dose 0.9mg/m ²	3(100.0)	2(100.0)	2(100.0)	2(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)			
	Extension of Dosing Interval between Successive Cycles (Cycle 2 or more) : No Extension of Dosing Interval between Successive Cycles (Cycle 2 or more) : Yes Dose Reduction from the Previous Cycle : No		1(50.0) 2(66.7) 2(100.0)								
Level 2 (N=9)	Number of Patients	9	9	9	7	7	5	4	3	3	3
	Dose 1.2mg/m ² 0.9mg/m ²	9(100.0)	9(100.0)	8(88.9) 1(11.1)	6(85.7) 1(14.3)	5(71.4) 2(28.6)	4(80.0) 1(20.0)	4(100.0)	3(100.0)	3(100.0)	3(100.0)
	Extension of Dosing Interval between Successive Cycles (Cycle 2 or more) : No Extension of Dosing Interval between Successive Cycles (Cycle 2 or more) : Yes Dose Reduction from the Previous Cycle : No Dose Reduction from the Previous Cycle : Yes		1(11.1) 8(88.9) 9(100.0)				1(20.0) 3(60.0) 5(100.0)	1(25.0) 2(50.0) 4(100.0)	1(33.3) 2(66.7) 3(100.0)		
Level 3 (N=3)	Number of Patients	3	2								
	Dose 1.5mg/m ² 1.2mg/m ²	3(100.0)	1(50.0) 1(50.0)								
	Extension of Dosing Interval between Successive Cycles (Cycle 2 or more) : No Extension of Dosing Interval between Successive Cycles (Cycle 2 or more) : Yes Dose Reduction from the Previous Cycle : No Dose Reduction from the Previous Cycle : Yes		1(33.3) 1(33.3) 1(50.0) 1(50.0)								
Total (N=15)	Number of Patients	15	13	11	9	8	6	5	3	3	3
	Dose 1.5mg/m ² 1.2mg/m ² 0.9mg/m ²	3(20.0) 9(60.0) 3(20.0)	1(7.7) 10(76.9) 2(15.4)	8(72.7) 3(27.3)	6(66.7) 3(33.3)	5(62.5) 3(37.5)	4(66.7) 2(33.3)	4(80.0) 1(20.0)	3(100.0)	3(100.0)	3(100.0)
	Extension of Dosing Interval between Successive Cycles (Cycle 2 or more) : No Extension of Dosing Interval between Successive Cycles (Cycle 2 or more) : Yes Dose Reduction from the Previous Cycle : No Dose Reduction from the Previous Cycle : Yes		1(6.7) 12(80.0) 12(92.3) 1(7.7)	2(15.4) 9(69.2) 10(90.9) 1(9.1)				1(16.7) 4(66.7) 6(100.0)	1(20.0) 2(40.0) 5(100.0)	1(33.3) 2(66.7) 3(100.0)	
Dosage Level		Cycle 11 N (%)	Cycle 12 N (%)	Cycle 13 N (%)	Cycle 14 N (%)	Cycle 15 N (%)	Cycle 16 N (%)	Cycle 17 N (%)	Cycle 18 N (%)	Cycle 19 N (%)	
Level 1 (N=3)	Number of Patients										
	Dose 0.9mg/m ²										
	Successive Cycles (Cycle 2 or more) : No Successive Cycles (Cycle 2 or more) : Yes Dose Reduction from the Previous Cycle : No										
Level 2 (N=9)	Number of Patients	3	3	3	2	2	1	1	1	1	
	Dose 1.2mg/m ² 0.9mg/m ²	3(100.0)	3(100.0)	3(100.0)	2(100.0)	2(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	
	Successive Cycles (Cycle 2 or more) : No Successive Cycles (Cycle 2 or more) : Yes Dose Reduction from the Previous Cycle : No Dose Reduction from the Previous Cycle : Yes		1(33.3) 2(66.7) 3(100.0)		2(66.7) 2(100.0)	1(50.0) 2(100.0)	1(100.0) 1(100.0)	1(100.0) 1(100.0)	1(100.0) 1(100.0)		
Level 3 (N=3)	Number of Patients										
	Dose 1.5mg/m ² 1.2mg/m ²										
	Successive Cycles (Cycle 2 or more) : No Successive Cycles (Cycle 2 or more) : Yes Dose Reduction from the Previous Cycle : No Dose Reduction from the Previous Cycle : Yes										
Total (N=15)	Number of Patients	3	3	3	2	2	1	1	1	1	
	Dose 1.5mg/m ² 1.2mg/m ² 0.9mg/m ²	3(100.0)	3(100.0)	3(100.0)	2(100.0)	2(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	
	Successive Cycles (Cycle 2 or more) : No Successive Cycles (Cycle 2 or more) : Yes Dose Reduction from the Previous Cycle : No Dose Reduction from the Previous Cycle : Yes		1(33.3) 2(66.7) 3(100.0)		2(66.7) 2(100.0)	1(50.0) 2(100.0)	1(100.0) 1(100.0)	1(100.0) 1(100.0)	1(100.0) 1(100.0)		

Analysis Set: DLT Evaluable Patients

Dose Intensity を表 2.7.6.1.3-3 に示した.

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, 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.

表 2.7.6.1.3-3 Dose Intensity

	Level 1 (N=3)	Level 2 (N=9)	Level 3 (N=3)	Total (N=15)
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Actual Dose Intensity (mg/m ² /week)*				
N	3	9	3	15
Mean (S.D.)	0.286(0.013)	0.268(0.049)	0.442(0.100)	0.307(0.088)
Median	0.283	0.246	0.500	0.300
Range [Min , Max]	[0.27 , 0.30]	[0.20 , 0.32]	[0.33 , 0.50]	[0.20 , 0.50]
Relative Dose Intensity (%)†				
N	3	9	3	15
Mean (S.D.)	95.17(4.43)	67.11(12.27)	88.43(20.03)	76.99(17.54)
Median	94.20	61.50	100.00	79.70
Range [Min , Max]	[91.3 , 100.0]	[51.1 , 80.8]	[65.3 , 100.0]	[51.1 , 100.0]
Relative Dose Intensity Category (%)				
< 80%	0 (0.0)	8 (88.9)	1 (33.3)	9 (60.0)
80% -< 90%	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (6.7)
90% -<	3 (100.0)	0 (0.0)	2 (66.7)	5 (33.3)

Analysis Set: DLT Evaluable Patients

* Actual Dose Intensity (mg/m²/week) = (Cumulative Dose During the Study[mg/m²])

/ (((Start Date of Administration in Final Cycle - Start Date of Administration in Cycle 1) + 21) / 7)

† Relative Dose Intensity (%) = (Actual Dose Intensity[mg/m²/week]) /

((Dose Defined by the Protocol[mg/m²] / 3[week]) × 100

第 5.3.3.2.1 項 10045020 CSR (治験終了時) 表 12.1.3-1

2.7.6.1.4 薬物動態解析

2.7.6.1.4.1 解析したデータセット

薬物動態評価対象例の患者背景を表 2.7.6.1.4.1-1 に示した.

薬物動態評価対象例の 15 名の体表面積 (BSA) の平均値は, Level 1, Level 2 及び Level 3 で, それぞれ 1.544 m², 1.696 m² 及び 1.726 m² であった.

表 2.7.6.1.4.1-1 患者背景（人口統計学情報）

Level	投与量	症例番号	性別	年齢 (歳)	身長 (cm)	体重 (kg)	BSA (m ²)
1	0.9 mg/m ²	ET20-1-01	F	40	155.5	57.1	1.555
		ET20-1-02	F	58	147.0	50.0	1.411
		ET20-1-03	M	62	164.8	60.8	1.666
		平均	M : 1 例	53	155.8	56.0	1.544
		標準偏差	F : 2 例	12	8.9	5.5	0.128
		n		3	3	3	3
2	1.2 mg/m ²	ET20-2-01	M	27	180.2	56.5	1.723
		ET20-2-02	M	54	171.0	61.4	1.718
		ET20-2-03	M	36	171.0	73.5	1.855
		ET20-2-04	F	51	153.0	55.3	1.516
		ET20-2-05	M	59	169.0	75.4	1.859
		ET20-2-06	F	32	163.0	55.1	1.585
		ET20-2-07	F	21	161.7	56.2	1.589
		ET20-2-08	M	33	173.5	71.9	1.857
		ET20-2-09	F	27	158.5	55.9	1.563
		平均	M : 5 例	38	166.8	62.4	1.696
		標準偏差	F : 4 例	14	8.4	8.7	0.138
n		9	9	9	9		
3	1.5 mg/m ²	ET20-3-01	F	40	158.2	53.8	1.535
		ET20-3-02	M	55	169.0	68.8	1.788
		ET20-3-03	M	63	168.5	75.5	1.856
		平均	M : 2 例	53	165.2	66.0	1.726
		標準偏差	F : 1 例	12	6.1	11.1	0.169
		n		3	3	3	3

M: 男性, F: 女性

第 5.3.3.2.1 項 10045020 CSR (サイクル 4 終了時) 表 11.4.4.1.1-1

2.7.6.1.4.2 薬物動態解析

ET-743 のレベル別の血漿中濃度を表 2.7.6.1.4.2-1～表 2.7.6.1.4.2-3 に、レベル別の血漿中濃度推移図を図 2.7.6.1.4.2-1～図 2.7.6.1.4.2-3 に、レベル別の薬物速度論的パラメータを表 2.7.6.1.4.2-4～表 2.7.6.1.4.2-6 に示した。

表 2.7.6.1.4.2-1 ET-743 の血漿中濃度 (Level 1 : 0.9 mg/m²)

症例番号	Concentration of ET-743 in plasma (pg/mL)												
	Pre	30 min	1.5 h	24 h	24.5 h	25 h	26 h	29 h	32 h	48 h	72 h	96 h	168 h
ET20-1-01	BQL	668	982	2680	1140	602	357	316	241	196	127	120	82.7
ET20-1-02	BQL	839	1300	832	664	364	302	275	229	152	138	128	114
ET20-1-03	BQL	251	458	744	567	323	280	216	165	136	106	94.1	67.2
平均	0	586	913	1420	790	430	313	269	212	161	124	114	88.0
標準偏差	0	302	425	1090	307	151	40	50	41	31	16	18	23.8
CV(%)	NC	51.6	46.6	77.1	38.8	35.1	12.7	18.7	19.3	19.3	13.1	15.5	27.1
中央値	0	668	982	832	664	364	302	275	229	152	127	120	82.7
最低値	0	251	458	744	567	323	280	216	165	136	106	94.1	67.2
最高値	0	839	1300	2680	1140	602	357	316	241	196	138	128	114
N	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3

BQL : 定量下限 (25 pg/mL) 未満値, NC : Not calculated.

第 5.3.3.2.1 項 10045020 CSR (サイクル 4 終了時) 表 11.4.4.1.2-1

表 2.7.6.1.4.2-2 ET-743 の血漿中濃度 (Level 2 : 1.2 mg/m²)

症例番号	Concentration of ET-743 in plasma (pg/mL)												
	Pre	30 min	1.5 h	24 h	24.5 h	25 h	26 h	29 h	32 h	48 h	72 h	96 h	168 h
ET20-2-01	BQL	115	756	708	665	452	314	300	197	169	116	123	84.2
ET20-2-02	BQL	869	1040	1060	934	588	488	356	296	280	234	199	130
ET20-2-03	BQL	990	1370	904	809	508	421	348	343	225	193	153	91.9
ET20-2-04	BQL	698	1130	804	574	522	400	268	236	166	158	145	98.9
ET20-2-05	BQL	900	1700	2800	1080	9900	4710	1310	590	350	346	292	235
ET20-2-06	BQL	550	860	1030	902	553	394	276	259	245	221	205	118
ET20-2-07	BQL	313	948	960	613	417	281	217	169	161	121	100	55.2
ET20-2-08	BQL	344	644	1620	460	400	370	300	200	179	144	125	74.4
ET20-2-09	BQL	429	716	844	553	357	285	206	171	115	114	114	76.0
平均	0	579	1020	1190	732	1520	851	398	273	210	183	162	107
標準偏差	0	303	341	657	208	3140	1449	346	132	72	76	61	53
CV(%)	NC	52.4	33.5	55.1	28.4	206.5	170.1	86.9	48.3	34.5	41.4	37.6	49.6
中央値	0	550	948	960	665	508	394	300	236	179	158	145	91.9
最低値	0	115	644	708	460	357	281	206	169	115	114	100	55.2
最高値	0	990	1700	2800	1080	9900	4710	1310	590	350	346	292	235
N	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9

BQL : 定量下限 (25 pg/mL) 未満値, NC : Not calculated.

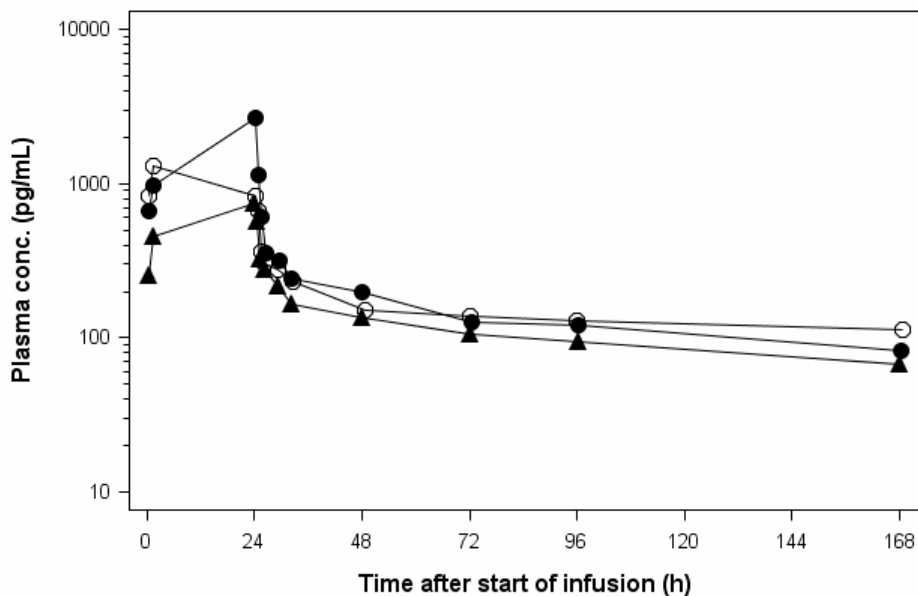
第 5.3.3.2.1 項 10045020 CSR (サイクル 4 終了時) 表 11.4.4.1.2-2

表 2.7.6.1.4.2-3 ET-743 の血漿中濃度 (Level 3 : 1.5 mg/m²)

症例番号	Concentration of ET-743 in plasma (pg/mL)												
	Pre	30 min	1.5 h	24 h	24.5 h	25 h	26 h	29 h	32 h	48 h	72 h	96 h	168 h
ET20-3-01	BQL	1450	2480	1750	1610	963	850	669	666	590	518	484	472
ET20-3-02	BQL	507	1020	1250	912	651	561	427	423	359	261	261	207
ET20-3-03	BQL	951	1320	2240	1260	978	827	644	563	535	411	324	179
平均	0	969	1610	1750	1260	864	746	580	551	495	397	356	286
標準偏差	0	472	771	495	349	185	161	133	122	121	129	115	162
CV(%)	NC	48.7	48.0	28.3	27.7	21.4	21.5	22.9	22.1	24.4	32.5	32.3	56.5
中央値	0	951	1320	1750	1260	963	827	644	563	535	411	324	207
最低値	0	507	1020	1250	912	651	561	427	423	359	261	261	179
最高値	0	1450	2480	2240	1610	978	850	669	666	590	518	484	472
n	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3

BQL : 定量下限 (25 pg/mL) 未満値, NC : Not calculated.

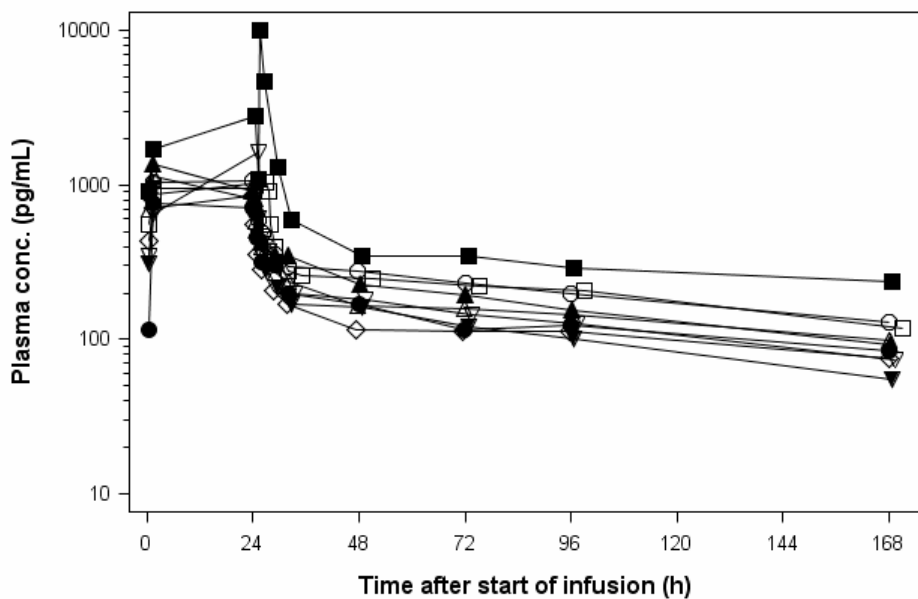
第 5.3.3.2.1 項 10045020 CSR (サイクル 4 終了時) 表 11.4.4.1.2-3



● : ET20-1-01, ○ : ET20-1-02, ▲ : ET20-1-03

第 5.3.3.2.1 項 10045020 CSR (サイクル 4 終了時) 図 11.4.4.1.2-1

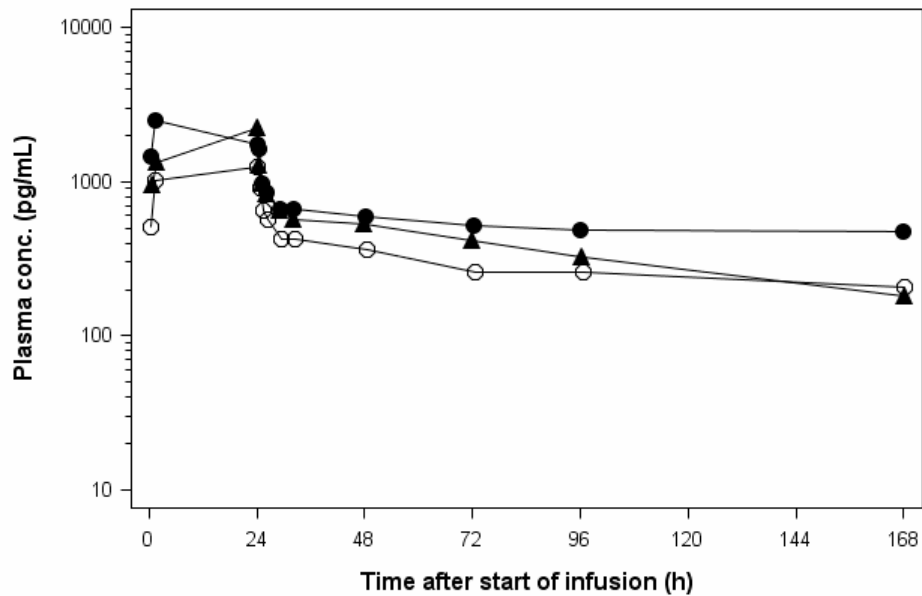
図 2.7.6.1.4.2-1 血漿中濃度推移 (Level 1 : 0.9 mg/m²)



● : ET20-2-01, ○ : ET20-2-02, ▲ : ET20-2-03, △ : ET20-2-04, ■ : ET20-2-05,
□ : ET20-2-06, ▼ : ET20-2-07, ▽ : ET20-2-08, ◇ : ET20-2-09

第 5.3.3.2.1 項 10045020 CSR (サイクル 4 終了時) 図 11.4.4.1.2-2

図 2.7.6.1.4.2-2 血漿中濃度推移 (Level 2 : 1.2 mg/m²)



● : ET20-3-01, ○ : ET20-3-02, ▲ : ET20-3-03

第 5.3.3.2.1 項 10045020 CSR (サイクル 4 終了時) 図 11.4.4.1.2-3

図 2.7.6.1.4.2-3 血漿中濃度推移 (Level 3 : 1.5 mg/m²)

表 2.7.6.1.4.2-4 薬物速度論的パラメータ (Level 1 : 0.9 mg/m²)

症例番号	t _{max} (h)	C _{max} (pg/mL)	λ _z (1/h)	t _{1/2} (h)	AUC ₀₋₄₈ (ng·h/mL)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	CL (L/h/m ²)	Vd _{ss} (L/m ²)	V _z (L/m ²)	CL (L/h)	Vd _{ss} (L)	V _z (L)
ET20-1-01	24.2	2680	0.0046	149	50.0	64.2	82.1	11.0	1100	2360	17.0	1710	3680
ET20-1-02	1.47	1300	0.0019	367	31.2	46.7	107	8.40	3370	4450	11.8	4750	6280
ET20-1-03	23.9	744	0.0047	147	18.6	29.7	43.9	20.5	2950	4330	34.1	4920	7220
平均	16.5	1570	0.0037	221	33.3	46.9	77.7	13.3	2470	3710	21.0	3790	5730
標準偏差	13.0	997	0.0016	126	15.8	17.3	31.8	6.4	1210	1170	11.7	1810	1830
CV(%)	78.9	63.3	42.5	57.2	47.5	36.8	40.9	47.9	48.8	31.6	55.6	47.6	32.0
中央値	23.9	1300	0.0046	149	31.2	46.7	82.1	11.0	2950	4330	17.0	4750	6280
最低値	1.47	744	0.0019	147	18.6	29.7	43.9	8.40	1100	2360	11.8	1710	3680
最高値	24.2	2680	0.0047	367	50.0	64.2	107	20.5	3370	4450	34.1	4920	7220
n	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3

第 5.3.3.2.1 項 10045020 CSR (サイクル 4 終了時) 表 11.4.4.1.3-1

表 2.7.6.1.4.2-5 薬物速度論的パラメータ (Level 2 : 1.2 mg/m²)

症例番号	t _{max} (h)	C _{max} (pg/mL)	λ _z (1/h)	t _{1/2} (h)	AUC ₀₋₄₈ (ng·h/mL)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	CL (L/h/m ²)	Vd _{ss} (L/m ²)	V _z (L/m ²)	CL (L/h)	Vd _{ss} (L)	V _z (L)
ET20-2-01	1.53	756	0.0059	118	22.5	36.3	50.6	23.7	2810	4030	40.9	4840	6940
ET20-2-02	24.0	1060	0.0061	114	33.2	56.4	77.8	15.4	1790	2540	26.5	3080	4360
ET20-2-03	1.50	1370	0.0075	92.1	34.9	52.9	65.1	18.4	1460	2450	34.2	2710	4540
ET20-2-04	1.48	1130	0.0050	139	28.9	45.2	65.1	18.4	2450	3710	28.0	3710	5620
ET20-2-05	25.7	9900	0.0035	197	83.2	118	185	6.48	1160	1840	12.0	2160	3420
ET20-2-06	26.9	1030	0.0058	120	31.4	54.5	74.9	16.0	1900	2760	25.4	3010	4380
ET20-2-07	24.8	960	0.0082	84.6	27.8	39.5	46.2	25.9	1660	3170	41.2	2640	5030
ET20-2-08	25.4	1620	0.0073	95.5	33.3	47.8	58.1	20.7	1610	2850	38.4	2980	5290
ET20-2-09	23.8	844	0.0045	153	22.6	34.9	51.7	23.2	3390	5130	36.3	5300	8020
平均	17.2	2070	0.0060	124	35.3	53.9	74.9	18.7	2030	3160	31.4	3380	5290
標準偏差	11.8	2950	0.0015	35	18.5	25.3	42.7	5.8	716	989	9.5	1050	1420
CV(%)	68.7	142.0	25.3	28.5	52.4	46.8	56.9	31.0	35.4	31.3	30.1	31.0	26.8
中央値	24.0	1060	0.0059	118	31.4	47.8	65.1	18.4	1790	2850	34.2	3010	5030
最低値	1.48	756	0.0035	84.6	22.5	34.9	46.2	6.48	1160	1840	12.0	2160	3420
最高値	26.9	9900	0.0082	197	83.2	118	185	25.9	3390	5130	41.2	5300	8020
n	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9	9

第 5.3.3.2.1 項 10045020 CSR (サイクル 4 終了時) 表 11.4.4.1.3-2

表 2.7.6.1.4.2-6 薬物速度論的パラメータ (Level 3 : 1.5 mg/m²)

症例番号	t _{max} (h)	C _{max} (pg/mL)	λ _z (1/h)	t _{1/2} (h)	AUC ₀₋₄₈ (ng·h/mL)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	CL (L/h/m ²)	Vd _{ss} (L/m ²)	V _z (L/m ²)	CL (L/h)	Vd _{ss} (L)	V _z (L)
ET20-3-01	1.52	2480	NA	NA	66.6	126	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
ET20-3-02	24.2	1250	0.0026	266	37.3	68.0	147	10.2	3170	3900	18.2	5660	6980
ET20-3-03	24.1	2240	0.0086	81.0	56.6	94.9	116	13.0	1040	1510	24.0	1940	2810
平均	16.6	1990	0.0056	174	53.5	96.3	132	11.6	2110	2710	21.1	3800	4900
標準偏差	13.1	652	NC	NC	14.9	29.0	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
CV(%)	78.7	32.8	NC	NC	27.8	30.1	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
中央値	24.1	2240	0.0056	174	56.6	94.9	132	11.6	2110	2710	21.1	3800	4900
最低値	1.52	1250	0.0026	81.0	37.3	68.0	116	10.2	1040	1510	18.2	1940	2810
最高値	24.2	2480	0.0086	266	66.6	126	147	13.0	3170	3900	24.0	5660	6980
n	3	3	2	2	3	3	2	2	2	2	2	2	2

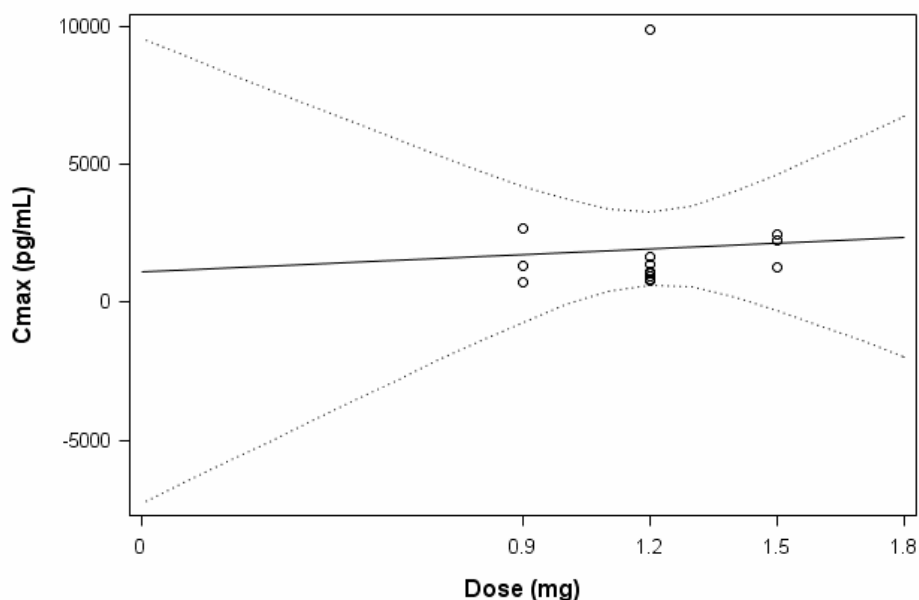
NA : Not analyzed., NC : Not calculated.

第 5.3.3.2.1 項 10045020 CSR (サイクル 4 終了時) 表 11.4.4.1.3-3

3 用量以上投薬されたため、C_{max}、AUC_{0-t}及び AUC_{inf}と投与量との関係を図 2.7.6.1.4.2-4～図 2.7.6.1.4.2-6 に示し、直線回帰分析から、切片の 95%CI に 0 が含まれることを指標に ET-743 の線形性を検討した。C_{max} 及び AUC_{0-t} に関しては、15 名で解析し、AUC_{inf} に関しては、算出できなかった患者 (症例番号 ET20-3-01) を除き 14 名にて解析した。

C_{max} と投与量との間の直線回帰分析から、切片の 95%CI に 0 が含まれたものの CI は広く、直線の傾きは有意ではなかった。AUC_{0-t} との関係において、切片の 95%CI に 0 が含まれ、傾きも有意 (P=0.0341) であったが、切片及び傾きともに CI は広く、決定係数も低く (R²=0.3011) 直線関係を評価することが困難であった。AUC_{inf} との関係において、切片の 95%CI に 0 が含まれたものの CI は広く、直線の傾きは有意ではなかった。

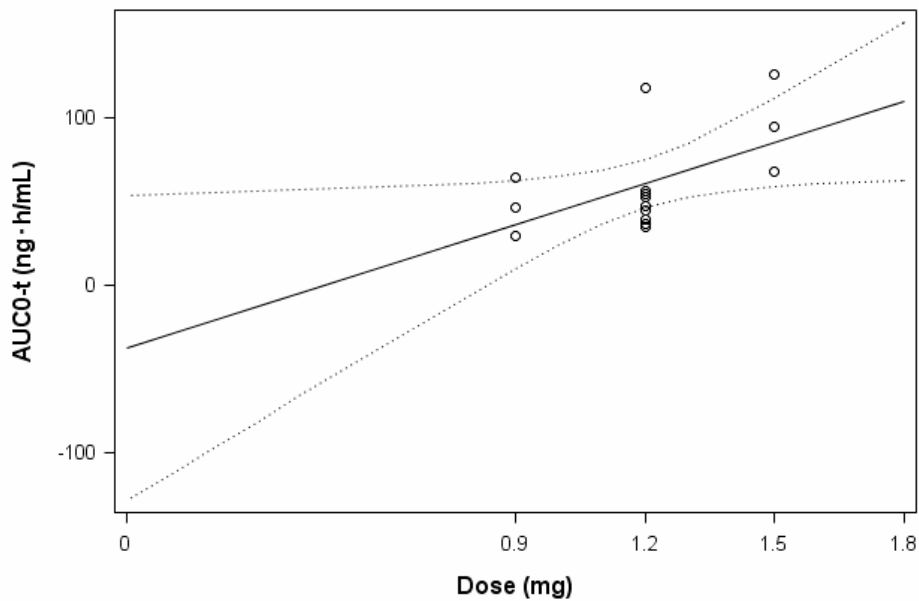
上記の結果より、いずれのパラメータにおいても明らかな直線関係は認められなかった。



○ : 観測値, 実線 : 回帰直線, 点線 : 95%CI

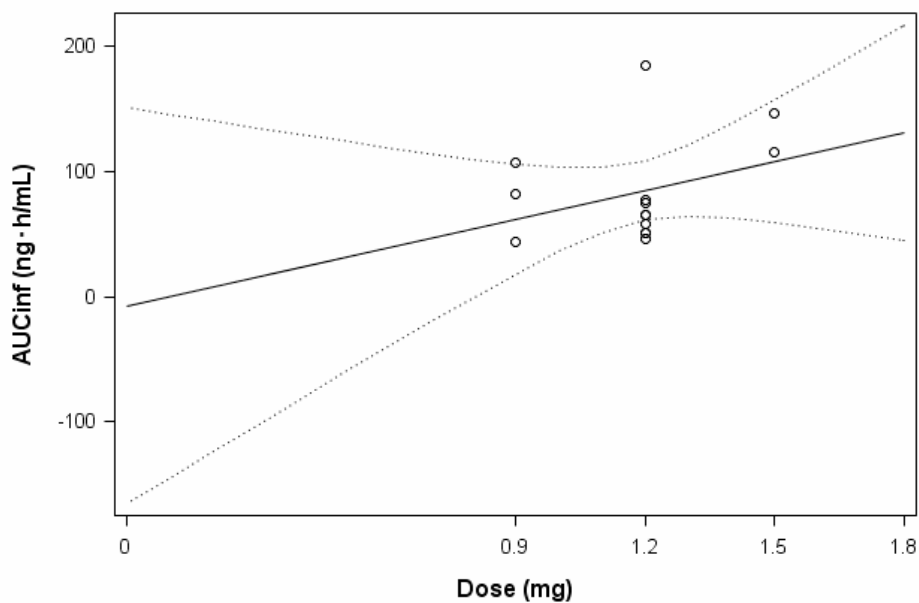
第 5.3.3.2.1 項 10045020 CSR (サイクル 4 終了時) 表 11.4.4.1.4-1

図 2.7.6.1.4.2-4 直線回帰分析による解析結果 : ET-743 の C_{max}



第 5.3.3.2.1 項 10045020 CSR (サイクル4 終了時) 表 11.4.4.1.4-2

図 2.7.6.1.4.2-5 直線回帰分析による解析結果 : ET-743 の AUC_{0-t}



第 5.3.3.2.1 項 10045020 CSR (サイクル4 終了時) 表 11.4.4.1.4-3

図 2.7.6.1.4.2-6 直線回帰分析による解析結果 : ET-743 の AUC_{inf}

2.7.6.1.5 用量制限毒性, 最大耐量及び第II相試験の推奨用量

本試験で発現した DLT を表 2.7.6.1.5-1 に示した.

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 CPK 増加及びグレード 3 の食欲減退 (ET20-3-01), グレード 4 の血小板数減少 (ET20-3-03) の DLT が発現した. Level 2 及び Level 1 では DLT の発現はなかった.

DLT を発現した Level 3 の 2 名では, 重度 (2000 IU/L 以上) の ALT 及び AST 増加がサイクル 1 の投与開始 3~4 日後に認められ, 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

ったが、これまでに海外臨床試験（ET743-ST5-201 試験：第 5.3.5.4.1 項）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 C_{max}，AUC は海外の 1.5 mg/m² 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，Level 3 の 3 名すべてに重篤な有害事象が認められた

（ET20-3-01：心電図 QT 延長，ET20-3-02：食欲減退及び横紋筋融解症，ET20-3-03：CPK 増加及び血小板数減少）。Level 3 で発現した有害事象は，海外試験又は Level 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，Level 3 は Level 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 Level 2 の方が Level 3 より安全性は高く，また，DLT の発現状況にも示されているように忍容性があると考えられた。

Level 2 のサイクル 2～サイクル 4 までの有害事象の発現状況について医学専門家と協議した結果，血液毒性，肝機能値異常などグレードが高くなるものもあるが，特に問題となる有害事象の発現及び悪化はないと判断した。

また，薬物動態の結果から 1.2 mg/m² 投与後の日本人患者の AUC_{inf} (74.9 ± 42.7 ng・h/mL) は海外臨床試験（ET743-ST5-201 試験：第 5.3.5.4.1 項）で 1.5 mg/m² 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 Level 3 の 1.5 mg/m²，国内 RD は Level 2 の 1.2 mg/m² と決定した。

表 2.7.6.1.5-1 用量制限毒性

Dosage Level	Patient Number	ET-743 Dose (mg/body)	Cycle	Dose Limiting Toxicity	Grade	Number of Patients Experienced DLT / DLT Evaluable Patients	Incidence Rate*	
							(%)	95% CI (%)
Level 3	ET20-3-01	2.302	1	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	2/3	66.7	9.4~99.2
		2.302	1	食欲減退	3			
	ET20-3-03	2.784	1	血小板数減少	4			

Analysis Set: DLT Evaluable Patients

*:Incidence Rate(%) = (Number of patients experienced DLT) / (Number of DLT Evaluable Patients in each dosage level) × 100

第 5.3.3.2.1 項 10045020 CSR (サイクル 4 終了時) 表 12.2.3.4-1

2.7.6.1.6 有効性の評価

2.7.6.1.6.1 最良総合効果

最良総合効果，奏効率，病態制御率を表 2.7.6.1.6.1-1 に，Clinical Benefit Rate を表 2.7.6.1.6.1-2 に示した。

Level 2 の 3 名に PR (ET20-2-06：滑膜肉腫，ET20-2-07：粘液型脂肪肉腫，ET20-2-08：骨外性ユーイング肉腫) が認められ，FAS 15 名の奏効率は 20.0%，SD 及び Non-CR/non-PD を含めた病態制御率は 86.7%，Clinical Benefit Rate 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。

表 2.7.6.1.6.1-1 最良総合効果, 奏効率, 病態制御率

	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]	

Analysis Set: FAS

第 5.3.3.2.1 項 10045020 CSR (治験終了時) 表 11.4.1.1-1

表 2.7.6.1.6.1-2 Clinical Benefit Rate

	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*	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 11.4.1.2-1

2.7.6.1.7 安全性の評価

2.7.6.1.7.1 有害事象及び副作用の発現割合

本試験で発現した有害事象及び副作用を表 2.7.6.1.7.1-1 に示した。

治験薬投与例の 15 名全例に何らかの有害事象及び何らかの副作用を認めた。すべての Level で悪心・嘔吐、便秘といった消化器症状、好中球数減少等の血液毒性及び ALT 増加、AST 増加といった肝機能検査値異常に関する有害事象が発現していた。また、すべての Level で発現した有害事象の多くは、治験責任医師により副作用と判断された。

表 2.7.6.1.7.1-1 有害事象及び副作用

MedDRA(ver.16.1) System Organ Class	Preferred Term	Adverse Event						Adverse Drug Reaction					
		Level1(N=3)		Level2(N=9)		Level3(N=3)		Level1(N=3)		Level2(N=9)		Level3(N=3)	
		Incidence Rate* N (%)	>=G3 N (%)	Incidence Rate* N (%)	>=G3 N (%)	Incidence Rate* N (%)	>=G3 N (%)	Incidence Rate* N (%)	>=G3 N (%)	Incidence Rate* N (%)	>=G3 N (%)	Incidence Rate* N (%)	>=G3 N (%)
何らかの有害事象または副作用		3(100.0)	3(100.0)	9(100.0)	9(100.0)	3(100.0)	3(100.0)	3(100.0)	3(100.0)	9(100.0)	9(100.0)	3(100.0)	3(100.0)
血液およびリンパ系障害		0(0.0)	0(0.0)	6(66.7)	2(22.2)	3(100.0)	3(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	6(66.7)	2(22.2)	3(100.0)	3(100.0)
	貧血	0(0.0)	0(0.0)	6(66.7)	2(22.2)	2(66.7)	2(66.7)	0(0.0)	0(0.0)	6(66.7)	2(22.2)	2(66.7)	2(66.7)
	発熱性好中球減少症	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	1(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	1(11.1)	0(0.0)	0(0.0)
	骨髄機能不全	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(33.3)	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(33.3)	1(33.3)
心臓障害		0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	1(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	心不全	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	1(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
眼障害		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)
	網膜症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)
胃腸障害		3(100.0)	0(0.0)	3(100.0)	0(0.0)	3(100.0)	1(33.3)	2(66.7)	9(100.0)	0(0.0)	3(100.0)	1(33.3)	1(33.3)
	大腸炎	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	便秘	2(66.7)	0(0.0)	6(66.7)	0(0.0)	3(100.0)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	6(66.7)	0(0.0)	3(100.0)	0(0.0)
	真菌	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	下痢	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	胃炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)
	口腔内出血	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	悪心	2(66.7)	0(0.0)	9(100.0)	0(0.0)	3(100.0)	1(33.3)	2(66.7)	9(100.0)	0(0.0)	3(100.0)	1(33.3)	1(33.3)
	口内炎	0(0.0)	0(0.0)	2(22.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(22.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	嘔吐	2(66.7)	0(0.0)	6(66.7)	0(0.0)	2(66.7)	0(0.0)	2(66.7)	0(0.0)	6(66.7)	0(0.0)	2(66.7)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態		2(66.7)	0(0.0)	7(77.8)	1(11.1)	3(100.0)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	6(66.7)	1(11.1)	3(100.0)	0(0.0)
	医療機器リーク	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	疲労	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)
	倦怠感	1(33.3)	0(0.0)	6(66.7)	1(11.1)	3(100.0)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	6(66.7)	1(11.1)	3(100.0)	0(0.0)
	末梢性浮腫	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)
	発熱	1(33.3)	0(0.0)	4(44.4)	0(0.0)	2(66.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(33.3)	0(0.0)	2(66.7)	0(0.0)
	医療機器位置異常	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
感染症および寄生虫症		1(33.3)	1(33.3)	6(66.7)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	1(33.3)	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)
	鼻咽頭炎	0(0.0)	0(0.0)	3(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	爪囲炎	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	肺炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)
	上気道感染	0(0.0)	0(0.0)	2(22.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	医療機器関連感染	1(33.3)	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(33.3)	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
臨床検査		3(100.0)	2(66.7)	9(100.0)	9(100.0)	3(100.0)	3(100.0)	3(100.0)	2(66.7)	9(100.0)	9(100.0)	3(100.0)	3(100.0)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2(66.7)	1(33.3)	9(100.0)	8(88.9)	3(100.0)	3(100.0)	2(66.7)	1(33.3)	8(88.9)	8(88.9)	3(100.0)	3(100.0)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2(66.7)	1(33.3)	8(88.9)	5(55.6)	3(100.0)	3(100.0)	2(66.7)	1(33.3)	8(88.9)	5(55.6)	3(100.0)	3(100.0)
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(33.3)	0(0.0)	3(33.3)	1(11.1)	2(66.7)	2(66.7)	1(33.3)	0(0.0)	3(33.3)	1(11.1)	2(66.7)	2(66.7)
	血中クレアチニン増加	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	0(0.0)	2(66.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	0(0.0)	2(66.7)	0(0.0)
	心電図QT延長	0(0.0)	0(0.0)	2(22.2)	0(0.0)	1(33.3)	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	2(22.2)	0(0.0)	1(33.3)	1(33.3)
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	6(66.7)	4(44.4)	3(100.0)	2(66.7)	0(0.0)	0(0.0)	6(66.7)	4(44.4)	3(100.0)	2(66.7)
	ヘモグロビン減少	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)
	リンパ球数減少	0(0.0)	0(0.0)	6(66.7)	3(33.3)	3(100.0)	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	6(66.7)	3(33.3)	3(100.0)	1(33.3)
	好中球数減少	2(66.7)	1(33.3)	8(88.9)	8(88.9)	3(100.0)	2(66.7)	2(66.7)	1(33.3)	8(88.9)	8(88.9)	3(100.0)	2(66.7)
	血小板数減少	0(0.0)	0(0.0)	4(44.4)	3(33.3)	3(100.0)	3(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	4(44.4)	3(33.3)	3(100.0)	3(100.0)
	体重減少	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)
	体重増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)
	白血球数減少	0(0.0)	0(0.0)	8(88.9)	6(66.7)	3(100.0)	2(66.7)	0(0.0)	0(0.0)	8(88.9)	6(66.7)	3(100.0)	2(66.7)
	血中アルカリホスファターゼ増加	0(0.0)	0(0.0)	2(22.2)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(22.2)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)

表 2.7.6.1.7.1-1 有害事象及び副作用（続き）

MedDRA(ver.16.1) System Organ Class	Preferred Term	Adverse Event						Adverse Drug Reaction						
		Level1(N=3)		Level2(N=9)		Level3(N=3)		Level1(N=3)		Level2(N=9)		Level3(N=3)		
		Incidence Rate* N (%)	>=G3 N (%)	Incidence Rate* N (%)	>=G3 N (%)	Incidence Rate* N (%)	>=G3 N (%)	Incidence Rate* N (%)	>=G3 N (%)	Incidence Rate* N (%)	>=G3 N (%)	Incidence Rate* N (%)	>=G3 N (%)	
代謝および栄養障害	高血糖	3(100.0)	0(0.0)	5(55.6)	1(11.1)	3(100.0)	3(100.0)	2(66.7)	0(0.0)	5(55.6)	1(11.1)	3(100.0)	3(100.0)	
	高カリウム血症	1(33.3)	0(0.0)	1(11.1)	1(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	低アルブミン血症	2(66.7)	0(0.0)	1(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	1(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	低血糖症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	
	低カリウム血症	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	0(0.0)	2(66.7)	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(66.7)	1(33.3)	
	低ナトリウム血症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	
	食欲減退	1(33.3)	0(0.0)	5(55.6)	1(11.1)	3(100.0)	2(66.7)	1(33.3)	0(0.0)	5(55.6)	1(11.1)	3(100.0)	2(66.7)	
	筋骨格系および結合組織障害	0(0.0)	0(0.0)	2(22.2)	0(0.0)	3(100.0)	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	2(22.2)	0(0.0)	3(100.0)	1(33.3)	
関節痛	関節痛	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	
	背部痛	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	筋肉痛	0(0.0)	0(0.0)	2(22.2)	0(0.0)	2(66.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(22.2)	0(0.0)	2(66.7)	0(0.0)	
	横紋筋融解症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(33.3)	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(33.3)	1(33.3)	
	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0(0.0)	0(0.0)	2(22.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
腫瘍疼痛	腫瘍疼痛	0(0.0)	0(0.0)	2(22.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	神経系障害	味覚異常	1(33.3)	0(0.0)	4(44.4)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	4(44.4)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)
		頭痛	0(0.0)	0(0.0)	4(44.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	4(44.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
		神経痛	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
傾眠		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	
精神障害	不眠症	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
	腎および尿路障害	血尿	1(33.3)	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
生殖系および乳房障害		陰部そう痒症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	
	呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	1(33.3)	0(0.0)	2(22.2)	1(11.1)	2(66.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	1(11.1)	1(33.3)	0(0.0)
呼吸困難		0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	1(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	1(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	
鼻出血		0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	
喀痰増加		0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
上気道の炎症		1(33.3)	0(0.0)	1(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	
皮膚および皮下組織障害	湿疹	1(33.3)	0(0.0)	1(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)		
	そう痒症	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)		
血管障害	リンパ浮腫	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	

第 5.3.3.2.1 項 10045020 CSR（治験終了時）表 12.2.3.1-1, 表 12.2.3.1-2, 表 12.2.3.1-3, 表 12.2.3.3-1, 表 12.2.3.3-2 及び表 12.2.3.3-3 改変

2.7.6.1.7.2 有害事象のグレード分析

レベル別の有害事象を表 2.7.6.1.7.2-1～表 2.7.6.1.7.2-3 に示した。

各 Level で対象となる患者数が異なるが、Level ごとに、グレード別の発現件数をみると Level 1 及び Level 2 で発現した有害事象は、グレード 2～4 と比べグレード 1 の発現件数が多かった。Level 3 ではグレード 1～4 の発現件数に大きな違いは無く、Level 1 及び Level 2 と比べグレード 4 の発現割合が高かった。いずれの Level でもグレード 3 以上の有害事象として ALT 増加、AST 増加といった肝機能検査値異常及び血液毒性である好中球数減少が認められ、これらの肝機能検査値異常や血液毒性に関連した有害事象の発現割合の増加やグレードの悪化は用量依存的であった。また、Level 3 ではこれらの有害事象以外のグレード 3 以上の事象として悪心といった消化器症状、食欲減退等の代謝・栄養障害及び横紋筋融解症、血中 CPK 増加等の筋骨格系・結合組織障害に関連する有害事象も発現していた。

表 2.7.6.1.7.2-1 有害事象 (Level 1)

MedDRA(ver.16.0) System Organ Class Preferred Term	Level 1 (N=3)									
	G1	G2	G3	G4	G5	Incidence Rate*		>=G2	>=G3	
	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	95%CI(%)	N(%)	N(%)	
何らかの有害事象	3(100.0)					3(100.0)	[29.2, 100.0]	3(100.0)	3(100.0)	
胃腸障害	3(100.0)					3(100.0)	[29.2, 100.0]			
便秘	2(66.7)					2(66.7)	[9.4, 99.2]			
悪心	2(66.7)					2(66.7)	[9.4, 99.2]			
嘔吐	2(66.7)					2(66.7)	[9.4, 99.2]			
一般・全身障害および投与部位の状態	1(33.3)	1(33.3)				2(66.7)	[9.4, 99.2]	1(33.3)		
医療機器リーク		1(33.3)				1(33.3)	[0.8, 90.6]	1(33.3)		
倦怠感	1(33.3)					1(33.3)	[0.8, 90.6]			
発熱	1(33.3)					1(33.3)	[0.8, 90.6]			
医療機器位置異常		1(33.3)				1(33.3)	[0.8, 90.6]	1(33.3)		
感染症および寄生虫症			1(33.3)			1(33.3)	[0.8, 90.6]	1(33.3)	1(33.3)	
医療機器関連感染			1(33.3)			1(33.3)	[0.8, 90.6]	1(33.3)	1(33.3)	
臨床検査		1(33.3)	2(66.7)			3(100.0)	[29.2, 100.0]	3(100.0)	2(66.7)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(33.3)		1(33.3)			2(66.7)	[9.4, 99.2]	1(33.3)	1(33.3)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(33.3)		1(33.3)			2(66.7)	[9.4, 99.2]	1(33.3)	1(33.3)	
血中クレアチンホスホキナーゼ増加		1(33.3)				1(33.3)	[0.8, 90.6]	1(33.3)		
好中球数減少		1(33.3)	1(33.3)			2(66.7)	[9.4, 99.2]	2(66.7)	1(33.3)	
代謝および栄養障害	1(33.3)	2(66.7)				3(100.0)	[29.2, 100.0]	2(66.7)		
高カリウム血症		1(33.3)				1(33.3)	[0.8, 90.6]	1(33.3)		
低アルブミン血症	1(33.3)	1(33.3)				2(66.7)	[9.4, 99.2]	1(33.3)		
食欲減退	1(33.3)					1(33.3)	[0.8, 90.6]			
神経系障害	1(33.3)					1(33.3)	[0.8, 90.6]			
味覚異常	1(33.3)					1(33.3)	[0.8, 90.6]			
腎および尿路障害			1(33.3)			1(33.3)	[0.8, 90.6]	1(33.3)	1(33.3)	
血尿			1(33.3)			1(33.3)	[0.8, 90.6]	1(33.3)	1(33.3)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(33.3)					1(33.3)	[0.8, 90.6]			
上気道の炎症	1(33.3)					1(33.3)	[0.8, 90.6]			
皮膚および皮下組織障害	1(33.3)					1(33.3)	[0.8, 90.6]			
そう痒症	1(33.3)					1(33.3)	[0.8, 90.6]			

Analysis Set: All Treated Patients

*:Incidence Rate(%) = (Number of patients experienced adverse events in each category(Preferred Term, System Organ Class or Any Events)) / (Number of patients in each dosage level) × 100

If a patient is reported to have the same toxicity more than once, then that patient is only counted once for the summary of that toxicity, using the most severe intensity.

第 5.3.3.2.1 項 10045020 CSR (治験終了時) 表 12.2.3.1-1

表 2.7.6.1.7.2-2 有害事象 (Level 2)

MedDRA(ver.16.0) System Organ Class Preferred Term	Level 2 (N=9)								
	G1 N(%)	G2 N(%)	G3 N(%)	G4 N(%)	G5 N(%)	Incidence Rate* N(%) 95%CI(%)		>=G2 N(%)	>=G3 N(%)
何らかの有害事象			3(33.3)	6(66.7)		9(100.0)	[66.4, 100.0]	9(100.0)	9(100.0)
血液およびリンパ系障害	2(22.2)	2(22.2)	1(11.1)	1(11.1)		6(66.7)	[29.9, 92.5]	4(44.4)	2(22.2)
貧血	2(22.2)	2(22.2)	1(11.1)	1(11.1)		6(66.7)	[29.9, 92.5]	4(44.4)	2(22.2)
発熱性好中球減少症			1(11.1)			1(11.1)	[0.3, 48.2]	1(11.1)	1(11.1)
心臓障害			1(11.1)			1(11.1)	[0.3, 48.2]	1(11.1)	1(11.1)
心不全			1(11.1)			1(11.1)	[0.3, 48.2]	1(11.1)	1(11.1)
胃腸障害	6(66.7)	3(33.3)				9(100.0)	[66.4, 100.0]	3(33.3)	
大腸炎		1(11.1)				1(11.1)	[0.3, 48.2]	1(11.1)	
便秘	6(66.7)					6(66.7)	[29.9, 92.5]		
齲歯	1(11.1)					1(11.1)	[0.3, 48.2]		
下痢	1(11.1)					1(11.1)	[0.3, 48.2]		
口腔内出血	1(11.1)					1(11.1)	[0.3, 48.2]		
悪心	8(88.9)	1(11.1)				9(100.0)	[66.4, 100.0]	1(11.1)	
口内炎	2(22.2)					2(22.2)	[2.8, 60.0]		
嘔吐	5(55.6)	1(11.1)				6(66.7)	[29.9, 92.5]	1(11.1)	
一般・全身障害および投与部位の状態	5(55.6)	1(11.1)	1(11.1)			7(77.8)	[40.0, 97.2]	2(22.2)	1(11.1)
倦怠感	5(55.6)		1(11.1)			6(66.7)	[29.9, 92.5]	1(11.1)	1(11.1)
発熱	2(22.2)	2(22.2)				4(44.4)	[13.7, 78.8]	2(22.2)	
感染症および寄生虫症	6(66.7)					6(66.7)	[29.9, 92.5]		
鼻咽頭炎	3(33.3)					3(33.3)	[7.5, 70.1]		
爪囲炎	1(11.1)					1(11.1)	[0.3, 48.2]		
上気道感染	2(22.2)					2(22.2)	[2.8, 60.0]		
臨床検査			3(33.3)	6(66.7)		9(100.0)	[66.4, 100.0]	9(100.0)	9(100.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		1(11.1)	7(77.8)	1(11.1)		9(100.0)	[66.4, 100.0]	9(100.0)	8(88.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		3(33.3)	5(55.6)			8(88.9)	[51.8, 99.7]	8(88.9)	5(55.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2(22.2)			1(11.1)		3(33.3)	[7.5, 70.1]	1(11.1)	1(11.1)
血中クレアチニン増加	1(11.1)					1(11.1)	[0.3, 48.2]		
心電図QT延長	2(22.2)					2(22.2)	[2.8, 60.0]		
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(11.1)	1(11.1)	4(44.4)			6(66.7)	[29.9, 92.5]	5(55.6)	4(44.4)
リンパ球数減少	2(22.2)	1(11.1)	1(11.1)	2(22.2)		6(66.7)	[29.9, 92.5]	4(44.4)	3(33.3)
好中球数減少			2(22.2)	6(66.7)		8(88.9)	[51.8, 99.7]	8(88.9)	8(88.9)
血小板数減少	1(11.1)		1(11.1)	2(22.2)		4(44.4)	[13.7, 78.8]	3(33.3)	3(33.3)
体重減少		1(11.1)				1(11.1)	[0.3, 48.2]	1(11.1)	
白血球数減少	1(11.1)	1(11.1)	4(44.4)	2(22.2)		8(88.9)	[51.8, 99.7]	7(77.8)	6(66.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(11.1)	1(11.1)				2(22.2)	[2.8, 60.0]	1(11.1)	
代謝および栄養障害	4(44.4)		1(11.1)			5(55.6)	[21.2, 86.3]	1(11.1)	1(11.1)
高血糖			1(11.1)			1(11.1)	[0.3, 48.2]	1(11.1)	1(11.1)
高カリウム血症	1(11.1)					1(11.1)	[0.3, 48.2]		
低アルブミン血症		1(11.1)				1(11.1)	[0.3, 48.2]	1(11.1)	
低カリウム血症	1(11.1)					1(11.1)	[0.3, 48.2]		
食欲減退	4(44.4)		1(11.1)			5(55.6)	[21.2, 86.3]	1(11.1)	1(11.1)
筋骨格系および結合組織障害	2(22.2)					2(22.2)	[2.8, 60.0]		
関節痛	1(11.1)					1(11.1)	[0.3, 48.2]		
背部痛	1(11.1)					1(11.1)	[0.3, 48.2]		
筋肉痛	2(22.2)					2(22.2)	[2.8, 60.0]		
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	2(22.2)					2(22.2)	[2.8, 60.0]		
腫瘍疼痛	2(22.2)					2(22.2)	[2.8, 60.0]		
神経系障害	4(44.4)					4(44.4)	[13.7, 78.8]		
頭痛	4(44.4)					4(44.4)	[13.7, 78.8]		
神経痛	1(11.1)					1(11.1)	[0.3, 48.2]		
精神障害	1(11.1)					1(11.1)	[0.3, 48.2]		
不眠症	1(11.1)					1(11.1)	[0.3, 48.2]		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(11.1)		1(11.1)			2(22.2)	[2.8, 60.0]	1(11.1)	1(11.1)
咳嗽	1(11.1)					1(11.1)	[0.3, 48.2]		
呼吸困難			1(11.1)			1(11.1)	[0.3, 48.2]	1(11.1)	1(11.1)
喀痰増加	1(11.1)					1(11.1)	[0.3, 48.2]		
上気道の炎症	1(11.1)					1(11.1)	[0.3, 48.2]		
皮膚および皮下組織障害	1(11.1)					1(11.1)	[0.3, 48.2]		
湿疹	1(11.1)					1(11.1)	[0.3, 48.2]		
血管障害	1(11.1)					1(11.1)	[0.3, 48.2]		
リンパ浮腫	1(11.1)					1(11.1)	[0.3, 48.2]		

Analysis Set: All Treated Patients

*:Incidence Rate(%) = (Number of patients experienced adverse events in each category(Preferred Term, System Organ Class or Any Events)) / (Number of patients in each dosage level) × 100

If a patient is reported to have the same toxicity more than once, then that patient is only counted once for the summary of that toxicity, using the most severe intensity.

第 5.3.3.2.1 項 10045020 CSR (治験終了時) 表 12.2.3.1-2

表 2.7.6.1.7.2-3 有害事象 (Level 3)

MedDRA(ver.16.0) System Organ Class Preferred Term	Level 3 (N=3)								
	G1	G2	G3	G4	G5	Incidence Rate*		>=G2	>=G3
	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	95%CI(%)	N(%)	N(%)
何らかの有害事象				3(100.0)		3(100.0)	[29.2, 100.0]	3(100.0)	3(100.0)
血液およびリンパ系障害			1(33.3)	2(66.7)		3(100.0)	[29.2, 100.0]	3(100.0)	3(100.0)
貧血			1(33.3)	1(33.3)		2(66.7)	[9.4, 99.2]	2(66.7)	2(66.7)
骨髄機能不全				1(33.3)		1(33.3)	[0.8, 90.6]	1(33.3)	1(33.3)
眼障害	1(33.3)					1(33.3)	[0.8, 90.6]		
網膜症	1(33.3)					1(33.3)	[0.8, 90.6]		
胃腸障害		2(66.7)	1(33.3)			3(100.0)	[29.2, 100.0]	3(100.0)	1(33.3)
便秘	2(66.7)	1(33.3)				3(100.0)	[29.2, 100.0]	1(33.3)	
胃炎		1(33.3)				1(33.3)	[0.8, 90.6]	1(33.3)	
悪心	1(33.3)	1(33.3)	1(33.3)			3(100.0)	[29.2, 100.0]	2(66.7)	1(33.3)
嘔吐	2(66.7)					2(66.7)	[9.4, 99.2]		
一般・全身障害および投与部位の状態		3(100.0)				3(100.0)	[29.2, 100.0]	3(100.0)	
疲労		1(33.3)				1(33.3)	[0.8, 90.6]	1(33.3)	
倦怠感	1(33.3)	2(66.7)				3(100.0)	[29.2, 100.0]	2(66.7)	
末梢性浮腫		1(33.3)				1(33.3)	[0.8, 90.6]	1(33.3)	
発熱	1(33.3)	1(33.3)				2(66.7)	[9.4, 99.2]	1(33.3)	
感染症および寄生虫症		1(33.3)				1(33.3)	[0.8, 90.6]	1(33.3)	
肺炎		1(33.3)				1(33.3)	[0.8, 90.6]	1(33.3)	
臨床検査				3(100.0)		3(100.0)	[29.2, 100.0]	3(100.0)	3(100.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加			1(33.3)	2(66.7)		3(100.0)	[29.2, 100.0]	3(100.0)	3(100.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			1(33.3)	2(66.7)		3(100.0)	[29.2, 100.0]	3(100.0)	3(100.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加			1(33.3)	1(33.3)		2(66.7)	[9.4, 99.2]	2(66.7)	2(66.7)
血中クレアチニン増加	1(33.3)	1(33.3)				2(66.7)	[9.4, 99.2]	1(33.3)	
心電図QT延長			1(33.3)			1(33.3)	[0.8, 90.6]	1(33.3)	1(33.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		1(33.3)	2(66.7)			3(100.0)	[29.2, 100.0]	3(100.0)	2(66.7)
ヘモグロビン減少		1(33.3)				1(33.3)	[0.8, 90.6]	1(33.3)	
リンパ球数減少		2(66.7)		1(33.3)		3(100.0)	[29.2, 100.0]	3(100.0)	1(33.3)
好中球数減少		1(33.3)		2(66.7)		3(100.0)	[29.2, 100.0]	3(100.0)	2(66.7)
血小板数減少			1(33.3)	2(66.7)		3(100.0)	[29.2, 100.0]	3(100.0)	3(100.0)
体重減少		1(33.3)				1(33.3)	[0.8, 90.6]	1(33.3)	
体重増加		1(33.3)				1(33.3)	[0.8, 90.6]	1(33.3)	
白血球数減少		1(33.3)		2(66.7)		3(100.0)	[29.2, 100.0]	3(100.0)	2(66.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(33.3)					1(33.3)	[0.8, 90.6]		
代謝および栄養障害			3(100.0)			3(100.0)	[29.2, 100.0]	3(100.0)	3(100.0)
高カリウム血症	1(33.3)					1(33.3)	[0.8, 90.6]		
低血糖症		1(33.3)				1(33.3)	[0.8, 90.6]	1(33.3)	
低カリウム血症		1(33.3)	1(33.3)			2(66.7)	[9.4, 99.2]	2(66.7)	1(33.3)
低ナトリウム血症	1(33.3)					1(33.3)	[0.8, 90.6]		
食欲減退		1(33.3)	2(66.7)			3(100.0)	[29.2, 100.0]	3(100.0)	2(66.7)
筋骨格系および結合組織障害	2(66.7)		1(33.3)			3(100.0)	[29.2, 100.0]	1(33.3)	1(33.3)
関節痛	1(33.3)					1(33.3)	[0.8, 90.6]		
筋肉痛	2(66.7)					2(66.7)	[9.4, 99.2]		
横紋筋融解症			1(33.3)			1(33.3)	[0.8, 90.6]	1(33.3)	1(33.3)
神経系障害		1(33.3)				1(33.3)	[0.8, 90.6]	1(33.3)	
傾眠		1(33.3)				1(33.3)	[0.8, 90.6]	1(33.3)	
生殖系および乳房障害	1(33.3)					1(33.3)	[0.8, 90.6]		
陰部そう痒症	1(33.3)					1(33.3)	[0.8, 90.6]		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(66.7)					2(66.7)	[9.4, 99.2]		
咳嗽	1(33.3)					1(33.3)	[0.8, 90.6]		
鼻出血	1(33.3)					1(33.3)	[0.8, 90.6]		

Analysis Set: All Treated Patients

*:Incidence Rate(%) = (Number of patients experienced adverse events in each category(Preferred Term, System Organ Class or Any Events)) / (Number of patients in each dosage level) × 100

If a patient is reported to have the same toxicity more than once, then that patient is only counted once for the summary of that toxicity, using the most severe intensity.

第 5.3.3.2.1 項 10045020 CSR (治験終了時) 表 12.2.3.1-3

2.7.6.1.7.3 副作用のグレード分析

レベル別の副作用を表 2.7.6.1.7.3-1～表 2.7.6.1.7.3-3 に示した。

発現した有害事象の多くは治験責任医師により副作用として判断されていることから、副作用のグレード別による発現傾向も有害事象と同じであった。

表 2.7.6.1.7.3-1 副作用 (Level 1)

MedDRA(ver.16.0) System Organ Class Preferred Term	Level 1 (N=3)								
	G1 N(%)	G2 N(%)	G3 N(%)	G4 N(%)	G5 N(%)	Incidence Rate*		>=G2 N(%)	>=G3 N(%)
何らかの副作用	3(100.0)					3(100.0)	[29.2, 100.0]	3(100.0)	3(100.0)
胃腸障害	2(66.7)					2(66.7)	[9.4, 99.2]		
便秘	1(33.3)					1(33.3)	[0.8, 90.6]		
悪心	2(66.7)					2(66.7)	[9.4, 99.2]		
嘔吐	2(66.7)					2(66.7)	[9.4, 99.2]		
一般・全身障害および投与部位の状態	1(33.3)					1(33.3)	[0.8, 90.6]		
倦怠感	1(33.3)					1(33.3)	[0.8, 90.6]		
感染症および寄生虫症			1(33.3)			1(33.3)	[0.8, 90.6]	1(33.3)	1(33.3)
医療機器関連感染			1(33.3)			1(33.3)	[0.8, 90.6]	1(33.3)	1(33.3)
臨床検査		1(33.3)	2(66.7)			3(100.0)	[29.2, 100.0]	3(100.0)	2(66.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(33.3)		1(33.3)			2(66.7)	[9.4, 99.2]	1(33.3)	1(33.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(33.3)		1(33.3)			2(66.7)	[9.4, 99.2]	1(33.3)	1(33.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(33.3)					1(33.3)	[0.8, 90.6]		
好中球数減少		1(33.3)	1(33.3)			2(66.7)	[9.4, 99.2]	2(66.7)	1(33.3)
代謝および栄養障害	2(66.7)					2(66.7)	[9.4, 99.2]		
低アルブミン血症	1(33.3)					1(33.3)	[0.8, 90.6]		
食欲減退	1(33.3)					1(33.3)	[0.8, 90.6]		
神経系障害	1(33.3)					1(33.3)	[0.8, 90.6]		
味覚異常	1(33.3)					1(33.3)	[0.8, 90.6]		

Analysis Set: All Treated Patients

*:Incidence Rate(%) = (Number of patients experienced adverse drug reactions in each category(Preferred Term, System Organ Class or Any Events)) / (Number of patients in each dosage level) × 100

If a patient is reported to have the same toxicity more than once, then that patient is only counted once for the summary of that toxicity, using the most severe intensity.

第 5.3.3.2.1 項 10045020 CSR (治験終了時) 表 12.2.3.3-1

表 2.7.6.1.7.3-2 副作用 (Level 2)

MedDRA(ver.16.0) System Organ Class Preferred Term	Level 2 (N=9)								
	G1 N(%)	G2 N(%)	G3 N(%)	G4 N(%)	G5 N(%)	Incidence Rate* N(%) 95%CI(%)		>=G2 N(%)	>=G3 N(%)
何らかの副作用			3 (33.3)	6 (66.7)		9(100.0)	[66.4, 100.0]	9(100.0)	9(100.0)
血液およびリンパ系障害	2(22.2)	2(22.2)	1(11.1)	1(11.1)		6(66.7)	[29.9, 92.5]	4(44.4)	2(22.2)
貧血	2(22.2)	2(22.2)	1(11.1)	1(11.1)		6(66.7)	[29.9, 92.5]	4(44.4)	2(22.2)
発熱性好中球減少症			1(11.1)			1(11.1)	[0.3, 48.2]	1(11.1)	1(11.1)
胃腸障害	7(77.8)	2(22.2)				9(100.0)	[66.4, 100.0]	2(22.2)	
便秘	6(66.7)					6(66.7)	[29.9, 92.5]		
下痢	1(11.1)					1(11.1)	[0.3, 48.2]		
悪心	8(88.9)	1(11.1)				9(100.0)	[66.4, 100.0]	1(11.1)	
口内炎	2(22.2)					2(22.2)	[2.8, 60.0]		
嘔吐	5(55.6)	1(11.1)				6(66.7)	[29.9, 92.5]	1(11.1)	
一般・全身障害および投与部位の状態	4(44.4)	1(11.1)	1(11.1)			6(66.7)	[29.9, 92.5]	2(22.2)	1(11.1)
倦怠感	5(55.6)		1(11.1)			6(66.7)	[29.9, 92.5]	1(11.1)	1(11.1)
発熱	2(22.2)	1(11.1)				3(33.3)	[7.5, 70.1]	1(11.1)	
臨床検査			3(33.3)	6(66.7)		9(100.0)	[66.4, 100.0]	9(100.0)	9(100.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		1(11.1)	7(77.8)	1(11.1)		9(100.0)	[66.4, 100.0]	9(100.0)	8(88.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		3(33.3)	5(55.6)			8(88.9)	[51.8, 99.7]	8(88.9)	5(55.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2(22.2)			1(11.1)		3(33.3)	[7.5, 70.1]	1(11.1)	1(11.1)
血中クレアチニン増加	1(11.1)					1(11.1)	[0.3, 48.2]		
心電図QT延長	2(22.2)					2(22.2)	[2.8, 60.0]		
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(11.1)	1(11.1)	4(44.4)			6(66.7)	[29.9, 92.5]	5(55.6)	4(44.4)
リンパ球数減少	2(22.2)	1(11.1)	1(11.1)	2(22.2)		6(66.7)	[29.9, 92.5]	4(44.4)	3(33.3)
好中球数減少			2(22.2)	6(66.7)		8(88.9)	[51.8, 99.7]	8(88.9)	8(88.9)
血小板数減少	1(11.1)		1(11.1)	2(22.2)		4(44.4)	[13.7, 78.8]	3(33.3)	3(33.3)
体重減少		1(11.1)				1(11.1)	[0.3, 48.2]	1(11.1)	
白血球数減少	1(11.1)	1(11.1)	4(44.4)	2(22.2)		8(88.9)	[51.8, 99.7]	7(77.8)	6(66.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(11.1)	1(11.1)				2(22.2)	[2.8, 60.0]	1(11.1)	
代謝および栄養障害	4(44.4)		1(11.1)			5(55.6)	[21.2, 86.3]	1(11.1)	1(11.1)
高カリウム血症	1(11.1)					1(11.1)	[0.3, 48.2]		
低アルブミン血症		1(11.1)				1(11.1)	[0.3, 48.2]	1(11.1)	
食欲減退	4(44.4)		1(11.1)			5(55.6)	[21.2, 86.3]	1(11.1)	1(11.1)
筋骨格系および結合組織障害	2(22.2)					2(22.2)	[2.8, 60.0]		
背部痛	1(11.1)					1(11.1)	[0.3, 48.2]		
筋肉痛	2(22.2)					2(22.2)	[2.8, 60.0]		
神経系障害	4(44.4)					4(44.4)	[13.7, 78.8]		
頭痛	4(44.4)					4(44.4)	[13.7, 78.8]		
呼吸器、胸郭および縦隔障害			1(11.1)			1(11.1)	[0.3, 48.2]	1(11.1)	1(11.1)
呼吸困難			1(11.1)			1(11.1)	[0.3, 48.2]	1(11.1)	1(11.1)
血管障害	1(11.1)					1(11.1)	[0.3, 48.2]		
リンパ浮腫	1(11.1)					1(11.1)	[0.3, 48.2]		

Analysis Set: All Treated Patients

*:Incidence Rate(%) = (Number of patients experienced adverse drug reactions in each category(Preferred Term, System Organ Class or Any Events)) / (Number of patients in each dosage level) × 100

If a patient is reported to have the same toxicity more than once, then that patient is only counted once for the summary of that toxicity, using the most severe intensity.

第 5.3.3.2.1 項 10045020 CSR (治験終了時) 表 12.2.3.3-2

表 2.7.6.1.7.3-3 副作用 (Level 3)

MedDRA(ver.16.0) System Organ Class Preferred Term	Level 3 (N=3)								
	G1 N(%)	G2 N(%)	G3 N(%)	G4 N(%)	G5 N(%)	Incidence Rate* N(%) 95%CI(%)		>=G2 N(%)	>=G3 N(%)
何らかの副作用				3(100.0)		3(100.0)	[29.2, 100.0]	3(100.0)	3(100.0)
血液およびリンパ系障害			1(33.3)	2(66.7)		3(100.0)	[29.2, 100.0]	3(100.0)	3(100.0)
貧血			1(33.3)	1(33.3)		2(66.7)	[9.4, 99.2]	2(66.7)	2(66.7)
骨髄機能不全				1(33.3)		1(33.3)	[0.8, 90.6]	1(33.3)	1(33.3)
眼障害	1(33.3)					1(33.3)	[0.8, 90.6]		
網膜症	1(33.3)					1(33.3)	[0.8, 90.6]		
胃腸障害		2(66.7)	1(33.3)			3(100.0)	[29.2, 100.0]	3(100.0)	1(33.3)
便秘	2(66.7)	1(33.3)				3(100.0)	[29.2, 100.0]	1(33.3)	
胃炎		1(33.3)				1(33.3)	[0.8, 90.6]	1(33.3)	
悪心	1(33.3)	1(33.3)	1(33.3)			3(100.0)	[29.2, 100.0]	2(66.7)	1(33.3)
嘔吐	2(66.7)					2(66.7)	[9.4, 99.2]		
一般・全身障害および投与部位の状態		3(100.0)				3(100.0)	[29.2, 100.0]	3(100.0)	
疲労		1(33.3)				1(33.3)	[0.8, 90.6]	1(33.3)	
倦怠感	1(33.3)	2(66.7)				3(100.0)	[29.2, 100.0]	2(66.7)	
末梢性浮腫		1(33.3)				1(33.3)	[0.8, 90.6]	1(33.3)	
発熱	1(33.3)	1(33.3)				2(66.7)	[9.4, 99.2]	1(33.3)	
感染症および寄生虫症		1(33.3)				1(33.3)	[0.8, 90.6]	1(33.3)	
肺炎		1(33.3)				1(33.3)	[0.8, 90.6]	1(33.3)	
臨床検査				3(100.0)		3(100.0)	[29.2, 100.0]	3(100.0)	3(100.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加			1(33.3)	2(66.7)		3(100.0)	[29.2, 100.0]	3(100.0)	3(100.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			1(33.3)	2(66.7)		3(100.0)	[29.2, 100.0]	3(100.0)	3(100.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加			1(33.3)	1(33.3)		2(66.7)	[9.4, 99.2]	2(66.7)	2(66.7)
血中クレアチニン増加	1(33.3)	1(33.3)				2(66.7)	[9.4, 99.2]	1(33.3)	
心電図QT延長			1(33.3)			1(33.3)	[0.8, 90.6]	1(33.3)	1(33.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		1(33.3)	2(66.7)			3(100.0)	[29.2, 100.0]	3(100.0)	2(66.7)
ヘモグロビン減少		1(33.3)				1(33.3)	[0.8, 90.6]	1(33.3)	
リンパ球数減少		2(66.7)		1(33.3)		3(100.0)	[29.2, 100.0]	3(100.0)	1(33.3)
好中球数減少		1(33.3)		2(66.7)		3(100.0)	[29.2, 100.0]	3(100.0)	2(66.7)
血小板数減少			1(33.3)	2(66.7)		3(100.0)	[29.2, 100.0]	3(100.0)	3(100.0)
体重減少		1(33.3)				1(33.3)	[0.8, 90.6]	1(33.3)	
体重増加		1(33.3)				1(33.3)	[0.8, 90.6]	1(33.3)	
白血球数減少		1(33.3)		2(66.7)		3(100.0)	[29.2, 100.0]	3(100.0)	2(66.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(33.3)					1(33.3)	[0.8, 90.6]		
代謝および栄養障害			3(100.0)			3(100.0)	[29.2, 100.0]	3(100.0)	3(100.0)
高カリウム血症	1(33.3)					1(33.3)	[0.8, 90.6]		
低血糖症		1(33.3)				1(33.3)	[0.8, 90.6]	1(33.3)	
低カリウム血症		1(33.3)	1(33.3)			2(66.7)	[9.4, 99.2]	2(66.7)	1(33.3)
低ナトリウム血症	1(33.3)					1(33.3)	[0.8, 90.6]		
食欲減退		1(33.3)	2(66.7)			3(100.0)	[29.2, 100.0]	3(100.0)	2(66.7)
筋骨格系および結合組織障害	2(66.7)		1(33.3)			3(100.0)	[29.2, 100.0]	1(33.3)	1(33.3)
関節痛	1(33.3)					1(33.3)	[0.8, 90.6]		
筋肉痛	2(66.7)					2(66.7)	[9.4, 99.2]		
横紋筋融解症			1(33.3)			1(33.3)	[0.8, 90.6]	1(33.3)	1(33.3)
神経系障害		1(33.3)				1(33.3)	[0.8, 90.6]	1(33.3)	
傾眠		1(33.3)				1(33.3)	[0.8, 90.6]	1(33.3)	
生殖系および乳房障害	1(33.3)					1(33.3)	[0.8, 90.6]		
陰部そう痒症	1(33.3)					1(33.3)	[0.8, 90.6]		
呼吸器・胸郭および縦隔障害	1(33.3)					1(33.3)	[0.8, 90.6]		
鼻出血	1(33.3)					1(33.3)	[0.8, 90.6]		

Analysis Set: All Treated Patients

*:Incidence Rate(%) = (Number of patients experienced adverse drug reactions in each category(Preferred Term, System Organ Class or Any Events)) / (Number of patients in each dosage level) × 100

If a patient is reported to have the same toxicity more than once, then that patient is only counted once for the summary of that toxicity, using the most severe intensity.

第 5.3.3.2.1 項 10045020 CSR (治験終了時) 表 12.2.3.3-3

2.7.6.1.7.4 死亡例

本試験の試験期間中に、死亡した患者はいなかった。

2.7.6.1.7.5 重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.1.7.5-1 に示した。重篤な有害事象は 6 名 (Level 1 : 1/3 名, Level 2 : 2/9 名, Level 3 : 3/3 名) に計 13 件発現した。2 名以上に認められた重篤な有害事象は、血小板数減少 (Level 2 : 2 名, Level 3 : 1 名) と食欲減退 (Level 2 : 1 名, Level 3 : 1 名) であった。

表 2.7.6.1.7.5-1 重篤な有害事象

Adverse Events Preferred Term	Patient Number	Starting Dose (mg/m ²)	Gender	Age	Onset Date Days * (Cycle Day)	Duration (Days †)	Relationship	Highest Grade	Serious / Non-Serious	Action Taken	Outcome
貧血	ET20-2-06	1.2	女	32	92 (Cycle 3 Day 9)	27	合理的な可能性がある	3	重篤	治療	回復
					129 (Cycle 4 Day 4)	35	合理的な可能性がある	3	重篤	治療, 減量, 次サイクル開始延長	軽快
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	ET20-3-03	1.5	男	63	50 (Cycle 2 Day 14)	22	合理的な可能性がある	4	重篤	治療	回復
心電図 QT 延長	ET20-3-01	1.5	女	40	31 (Cycle 1 Day 31)	21	合理的な可能性がある	3	重篤	治療	回復
発熱性好中球減少症	ET20-2-05	1.2	男	59	45 (Cycle 2 Day 17)	5	合理的な可能性がある	3	重篤	治療	回復
血小板数減少	ET20-2-05	1.2	男	59	36 (Cycle 2 Day 8)	154	合理的な可能性がある	4	重篤	治療, 次サイクル開始延長	軽快
	ET20-2-06	1.2	女	32	133 (Cycle 4 Day 8)	31	合理的な可能性がある	4	重篤	治療, 減量, 次サイクル開始延長	回復
	ET20-3-03	1.5	男	63	5 (Cycle 1 Day 5)	31	合理的な可能性がある	4	重篤	治療, 減量, 次サイクル開始延長	回復
骨髄機能不全	ET20-3-03	1.5	男	63	178 (Cycle 2 Day 142)	252	合理的な可能性がある	4	重篤	治療	軽快
横紋筋融解症	ET20-3-02	1.5	男	55	36 (Cycle 2 Day 15)	29	合理的な可能性がある	3	重篤	治療, 中止	回復
食欲減退	ET20-2-05	1.2	男	59	36 (Cycle 2 Day 8)	42	合理的な可能性がある	3	重篤	治療	回復
	ET20-3-02	1.5	男	55	26 (Cycle 2 Day 5)	39	合理的な可能性がある	3	重篤	治療	回復
医療機器関連感染	ET20-1-03	0.9	男	62	139 (Cycle 7 Day 4)	30	合理的な可能性がある	3	重篤	治療	軽快

Analysis Set: All Treated Patients

* : (Onset Date) - (Start date of the administration) + 1

† : (Date recovered/resolved or recovered/resolving) - (Onset Date)

第 5.3.3.2.1 項 10045020 CSR (治験終了時) 表 12.3.1.2-1

2.7.6.1.7.5.1 重篤な有害事象の叙述

重篤な有害事象の叙述を以下に示した。

(1) Level 1

【症例番号：ET20-1-03 (ET110099)】

重篤な有害事象 (MedDRA PT)：医療機器関連感染

重篤な有害事象 (担当医報告名)：中心静脈ポート感染 (右鎖骨下)

62歳、男性。孤在性線維性腫瘍に対して、本剤 0.9 mg/m² (q3wk; 24h) の投与開始。病歴は報告されていない。本剤サイクル6投与後に、中心静脈ポートの反転があり調整を行った。本剤サイクル7投与から3日後に中心静脈挿入部位に腫脹、滲出液を伴う紅斑が認められた。体温は37°C。その4日後、投与開始から142日後に緊急外来を受診し、中心静脈ポート感染のため入院となった。中心静脈ポートは抜去され、血液培養により嫌気性グラム陽性球菌が認められた。抗生剤の静注及び軟膏の塗布により治療。入院から8日後に患者は退院した。中心静脈ポート感染は入院から26日後に軽快と治験責任医師によって判断された。治験責任医師は本剤との因果関係を「合理的な可能性がある」と評価し、治験依頼者も治験責任医師に同意した。

有害事象 (非重篤)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加, 血中クレアチンホスホキナーゼ増加, 便秘, 医療機器リーク, 高カリウム血症, 低アルブミン血症, 倦怠感, 好中球数減少, そう痒症, 医療機器位置異常
初発の重篤な有害事象発現前日までに使用した併用薬	リドカイン, セフジニル, ラクトミン, センノシド, ペンタゾシン, ジアゼパム

(2) Level 2

【症例番号：ET20-2-05 (ET110302)】

重篤な有害事象 (MedDRA PT)：食欲減退, 血小板数減少, 発熱性好中球減少症

重篤な有害事象 (担当医報告名)：食欲不振, 血小板数減少, 発熱性好中球減少症

60歳、男性。分化型脂肪肉腫に対して本剤 1.2 mg/m² [3週間ごと24時間投与 (q3wk; 24-h)] の投与開始。既往歴は虫垂炎、合併症は高血圧である。初回投与から2日後に食欲不振 (グレード1) を発現したが、発現から3日後に回復した。サイクル2の投与から7日後に食欲不振及び血小板数減少と診断された。その診断から8日後に食欲不振 (グレード3)、血小板数減少 (0.3×10⁴ /μL, グレード4) の悪化を認め、入院。輸液、10単位の血小板輸血にて治療を開始した。翌日、体温は38.5°Cに上昇し、発熱性好中球減少症と診断され、FILGRASTIM, CEFEPIME DIHYDROCHLORIDE HYDRATEにより治療された。その後、食物摂取が開始され、食欲不振は発現から34日後に回復した。発熱性好中球減少症は、発現から5日後に回復した。血小板数減少に対し発現から14日後、21日後にも10単位の血小板輸血の治療を実施し、その発現から32日後に軽快したと判断された。軽快したためサイクル3の本剤の投与を開始し、最終的にサイクル5において治験中止となり、その発現から154日後においても軽快と判断された。治験責任医師は食欲不振、血小板数減少及び発熱性好中球減少症を「入院又は入院期間の延長」に該当する重篤な有害事象と判断した。治験責任医師はこれらの事象と本剤との因果関係を「合理的な可能性がある」と評価し、治験依頼者も治験責任医師に同意した。

有害事象 (非重篤)	悪心, 食欲減退, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加, アラニンアミノトランスフェラーゼ増加, リンパ球数減少, 低アルブミン血症, 貧血, 便秘, γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加, 好中球数減少, 白血球数減少, 血小板数減少, 下痢, 発熱, 血中アルカリホスファターゼ増加, 倦怠感, 嘔吐, 呼吸困難, 血中クレアチンホスホキナーゼ増加, 不眠症, 口腔内出血, 低カリウム血症, 心不全, 体重減少, 咳嗽, 喀痰増加, 腫瘍疼痛, 高血糖
初発の重篤な有害事象発現前日までに使用した併用薬	ロキソプロフェンナトリウム, エチゾラム, アテノロール, 硝酸イソソルビド, レバミピド, パンテチン, プロクロルペラジンマレイン酸塩, センノシド, ピコスルファートナトリウム, デキサメタゾン, メチルジゴキシン, インダパミド, 酸化マグネシウム

【症例番号 : ET20-2-06 (ET110391, ET110417)】

重篤な有害事象 (MedDRA PT) : 貧血, 血小板数減少, 貧血

重篤な有害事象 (担当医報告名) : 貧血, 血小板数減少, 貧血

32歳, 女性. 滑膜肉腫に対して本剤 1.2 mg/m² (q3wk; 24-h) の投与開始. 病歴は報告されていない. サイクル3の投与から8日後に貧血 (Hb : 7.9 g/dL, グレード3) を発現した. サイクル3の投与から21日後に患者が疲労及び風邪の症状を訴え, 患者の要望により入院. 入院から4日後に貧血 (Hb : 6.9 g/dL, グレード3) の持続を認め, MAP4単位の輸血による治療を実施. 発現から5日後に患者は退院し, 退院から5日後に貧血は一旦回復した. その後, サイクル4の投与開始から3日後に貧血を発現した. その14日後, 貧血 (Hb : 6.6 g/dL, グレード3) の悪化が認められ, MAP4単位の輸血による治療を実施. 貧血は発現から35日後に軽快したと判断された. また, サイクル4の投与開始から7日後に血小板数減少 (10.5×10⁴ / μ L, グレード1) を発現した. その7日後に血小板数減少 (1.3×10⁴ / μ L, グレード4) の悪化が認められ, 15単位の血小板輸血にて治療を開始. 血小板数減少は発現から31日後に回復した. 治験責任医師は貧血及び血小板数減少を「入院又は入院期間の延長」に該当する重篤な有害事象と判断した. 治験責任医師はこれらの事象と本剤との因果関係を「合理的な可能性がある」と評価し, 治験依頼者も治験責任医師に同意した.

有害事象 (非重篤)	便秘, 悪心, アラニンアミノトランスフェラーゼ増加, リンパ球数減少, 白血球数減少, 好中球数減少, 頭痛, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加, 鼻咽頭炎, 嘔吐, 腫瘍疼痛
初発の重篤な有害事象発現前日までに使用した併用薬	フィルグラスチム (遺伝子組換え), センノシド, 十全大補湯, 塩酸ラモセトロン, レノグラスチム (遺伝子組換え), マレイン酸プロクロルペラジン, ブドウ糖, 酸化マグネシウム, ロキソプロフェンナトリウム, デキサメタゾン

(3) Level 3

【症例番号 : ET20-3-01 (ET110195)】

重篤な有害事象 (MedDRA PT) : 心電図 QT 延長

重篤な有害事象 (担当医報告名) : 心電図 QT 補正間隔延長

41歳, 女性. 平滑筋肉腫に対して本剤 1.5 mg/m² (q3wk; 24-h) の投与開始. 病歴は報告されていない. 投与前のQTcは456 ms, 心機能は正常であった. 投与から2日後に倦怠感 (グレード2), 食欲不振, 悪心, 嘔吐 (いずれもグレード1) が発現し, AST (1238 IU/L) 及びALT (1034 IU/L) の増加を認めた. その翌日には食欲不振が悪化 (グレード2) し, 輸液にて治療を行った. しかし本剤の初回投与から約2週間後に低血糖 (グレード2) が発現し, 食欲不振は更に悪化 (グレード3) したため, 治験責任医師は食欲不振をDLTと判断した. 輸液及び50%ブドウ糖液の投与

が行われた。その2日後CPK (783 IU/L) の増加を認め、更にその3日後にはCPKが997 IU/L (グレード3) まで増加したため、治験責任医師はCPK増加についてもDLTと判断した。輸液及び50%ブドウ糖液による治療は終了し、初回投与から20日後に患者は本試験を中止した。臨床検査値はASTが35 IU/L, ALTが58 IU/L, CPKが493 IU/Lとなった。初回投与から30日後、グレード3の心電図QT補正間隔延長 (QTc: 524 ms) 及び、低カリウム血症 (3.0 mgEq/L) を認め、塩化カリウムの投与を開始した。事象の発現から21日後にQTcは452 msとなり心電図QT補正間隔延長は回復したと診断された。治験責任医師は心電図QT補正間隔延長を「医学的に重要」に該当する重篤な有害事象と判断した。治験責任医師は本剤との因果関係を「合理的な可能性がある」と評価し、治験依頼者も治験責任医師に同意した。

有害事象 (非重篤)	傾眠, アラニンアミノトランスフェラーゼ増加, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加, 倦怠感, 悪心, 発熱, 嘔吐, 血中クレアチニン増加, 低ナトリウム血症, 食欲減退, 筋肉痛, 体重増加, 貧血, γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加, 高カリウム血症, 便秘, リンパ球数減少, 血小板数減少, 陰部そう痒症, 胃炎, 網膜症, 低血糖症, 好中球数減少, 白血球数減少, 血中アルカリホスファターゼ増加, 血中クレアチンホスホキナーゼ増加, 低カリウム血症
初発の重篤な有害事象発現前日までに使用した併用薬	カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物, クロタミトン, 塩酸オキシコドン水和物, アセトアミノフェン, グリセリン, オランザピン, アルプラゾラム, 維持液 (3), トラネキサム酸, マレイン酸プロクロルペラジン, 硫酸鉄 (3), ブドウ糖, メトクロプラミド, センノシド, 酒石酸ゾルピデム, ケトプロフェン, ピコスルファートナトリウム, 乳酸リンゲル液, ランソプラゾール, 吉草酸ベタメタゾン・硫酸ゲンタマイシン, 炭酸水素Na・無水リン酸二水素Na, ロキソプロフェンナトリウム, 人赤血球濃厚液, 大建中湯

【症例番号 : ET20-3-02 (ET110194, ET110209)】

重篤な有害事象 (MedDRA PT) : 食欲減退, 横紋筋融解症

重篤な有害事象 (担当医報告名) : 食欲不振, 横紋筋融解症

55歳, 男性。紡錘型肉腫に対して, 本剤 1.5 mg/m² (q3wk; 24-h) の投与開始。病歴は報告されていない。初回投与から3日後, 食欲不振 (グレード1) を発現し, 1週間後に回復した。サイクル2の投与から4日後再び食欲不振を発現し, 翌日, 疲労及び脱水を伴う食欲不振 (グレード3) の治療のため入院。治療のためブドウ糖を含む輸液及びCALCIUM GLUCONATE HYDRATE, FAMOTIDINE, PANTHENOLの投与を開始した。サイクル2投与開始から14日後に重度の全身疲労を訴え, CPKの増加 (グレード4) を認めたため横紋筋融解症と診断された。横紋筋融解症の治療のためSODIUM BICARBONATEの投与が実施された。横紋筋融解症の発現から4日後に患者は集中治療室に移動され, 本試験を中止した。発現時の腎機能検査値はわずかに悪化していたが, 尿量は十分であり, 黒変は認められなかった。翌日, 筋肉痛はわずかに改善が認められ, 横紋筋融解症の発現から11日後にCPK値はグレード3へ改善し, 患者は一般病棟に戻った。その後, 食欲不振及び横紋筋融解症は改善し良好な全身状態となったため, 食欲不振の発現から28日後, 横紋筋融解症の発現から18日後に患者は退院し, 退院から10日後に両事象は回復したと治験責任医師に判断された。治験責任医師は, 食欲不振は「入院又は入院期間の延長」, 横紋筋融解症は「医学的に重要」に該当する重篤な有害事象と判断した。治験責任医師は本剤との因果関係を「合理的な可能性がある」と評価し, 治験依頼者も治験責任医師に同意した。

有害事象 (非重篤)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加, アラニンアミノトランスフェラーゼ増加, 倦怠感, 悪心, 白血球数減少, 好中球数減少, 便秘, 疲労, 肺炎, 血中クレアチニン
------------	--

	増加, γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加, 末梢性浮腫, 貧血, リンパ球数減少, 鼻出血, 血小板数減少
初発の重篤な有害事象発現前日までに使用した併用薬	ウルソデスオキシコール酸, ファモチジン, フィルグラスチム (遺伝子組換え), 塩酸チザニジン, デキサメタゾン, エチゾラム, グリチルリチン・グリシン・システイン, メトクロプラミド, センノシド, レバミピド, ロキソプロフェンナトリウム, リン酸コデイン, プロチゾラム

【症例番号 : ET20-3-03 (ET110191, ET110242, ET110356)】

重篤な有害事象 (MedDRA PT) : 血小板数減少, 血中クレアチンホスホキナーゼ増加, 骨髄機能不全

重篤な有害事象 (担当医報告名) : 血小板数減少, CPK 増加, 骨髄無形成

63歳, 男性. 滑膜肉腫に対して, 本剤 1.5 mg/m² (q3wk-24h) の投与開始. 病歴は報告されていない. 初回投与から4日後に血小板数減少 (7.5×10⁴/μL, グレード1) を発現した. 初回投与から7日後, 血小板数減少 (1.2×10⁴/μL, グレード4) の悪化を認め, 15単位の血小板輸血にて治療を開始. また, 採血部位に皮下出血が認められた. その後も治療のため15-30単位の血小板輸血を実施. 発現から31日後に血小板数減少は回復したと判断された. 血小板数減少回復後, 本剤の投与量を1.2 mg/m² (q3wk-24h) に減量し, サイクル2の投与開始. サイクル2の投与から11日後に肩胛部及び肩の関節痛と筋肉痛が認められた. サイクル2の投与から13日後にCPKの増加を認め (1493 IU/L), 発現から2日後, CPK値は更に悪化 (3184 IU/L, グレード4) したが, 褐色尿は認められなかった. ACETATED RINGER'S SOLUTIONにて治療が行われ, CPK値は徐々に減少. CPK増加発現から9日後に患者は退院し, 22日後に回復したと判断された. サイクル3の投与前に治験は中止. 本剤のサイクル2の投与から141日後, 貧血を訴え受診し入院. Hb : 4.5 g/dL, RBC : 136×10⁴/μL. 翌日, Hb : 3.6 g/dL, RBC : 109×10⁴/μL. 精査の結果, 骨髄穿刺で異常は認められず, 出血の可能性も否定されたことから, 治験責任医師は骨髄無形成と診断した. その後, 輸血による治療を実施し, 貧血の症状は改善したため, 発現から17日後に患者は退院した. 外来移行後はDARBEPOETIN ALFA, EPOETIN BETA PEGOL及び輸血にて治療を継続したところ, 発現から252日後に臨床検査結果に改善傾向が認められたため (Hb : 12.7 g/dL, RBC : 406×10⁴/μL), 軽快したと判断された. 治験責任医師は血小板数減少, CPK増加及び骨髄無形成を「入院又は入院期間の延長」に該当する重篤な有害事象と判断した. また, 治験責任医師は血小板数減少及びCPK増加と本剤との因果関係を「合理的な可能性がある」と評価し, 骨髄無形成についても, 本剤投与後に血液学的パラメータが徐々に悪化してきていることから, 過去の化学療法の影響も否定できないものの, 本剤との相加作用による可能性があるとして, 本剤との因果関係を「合理的な可能性がある」と評価した. 治験依頼者は, 骨髄無形成の診断について, 骨髄穿刺の詳細結果が得られておらず, また白血球数の減少がなかったことからその理由は明確で無いと考えた. しかしながら, 当該事象が最終投与から約4.5ヶ月後に重篤と報告されたものの, 本剤投与後より徐々に赤血球やHb値が減少していたことより, 本剤投与による骨髄細胞への影響の可能性は否定できないと考え, 血小板数減少及びCPK増加と同様に治験責任医師に同意し, 本剤との因果関係を「合理的な可能性がある」と評価した.

有害事象 (非重篤)	便秘, 悪心, アラニンアミノトランスフェラーゼ増加, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加, γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加, リンパ球数減少, 倦怠感, 嘔吐, 食欲減退, ヘモグロビン減少, 白血球数減少, 好中球数減少, 発熱, 低カリウム血症, 咳嗽, 体重減少, 関節痛, 筋肉痛
------------	--

初発の重篤な有害事象発現前日まで に使用した併用薬	酢酸リンゲル, グルタチオン, リン酸デキサメタゾンナトリウム, ラモセトロン塩酸塩, グリチルリチン・グリシン・システイン, プロチゾラム, 酸化マグネシウム
------------------------------	---

2.7.6.1.7.6 中止に至った有害事象

有害事象による中止例を表 2.7.6.1.7.6-1 に示した。

横紋筋融解症は重篤な有害事象として報告されたが（第 2.7.6.1.7.5.1 項），好中球数減少及び血小板数減少は非重篤と判断された。

表 2.7.6.1.7.6-1 有害事象による中止例

Dosage Level	Patient Number	Cycle Discontinued	Preferred Term	Grade	Relationship
Level 2	ET20-2-09	3	好中球数減少	4	関係あり
Level 3	ET20-3-02	2	横紋筋融解症	3	関係あり
	ET20-3-03	2	血小板数減少	4	関係あり

Analysis Set: All Treated Patients

第 5.3.3.2.1 項 10045020 CSR（治験終了時） 表 12.3.1.3.1-1

2.7.6.1.7.7 臨床検査値の異常変動

2.7.6.1.7.7.1 血液毒性

白血球数，好中球数，ヘモグロビン量，血小板数の最低値，最低値までの期間，最低値を示したサイクルの要約統計量を表 2.7.6.1.7.7.1-1～表 2.7.6.1.7.7.1-4 に示した。

いずれの検査項目でも Level 3 は Level 1 及び Level 2 と比べ，投与後の最低値は低く，最低値までの期間が短かった。また，Level 2 が Level 1 及び Level 3 と比べ，最低値までの期間が長かったが，Level 2 に比べ，他の Level では投与継続性が低かったことより，投与継続による検査値の変化の推移が明らかとなるデータが得られていないため，一律にデータを比較できないと考える。

なお，サイクル 1 での最低値までの期間は，白血球数では，すべての Level で投与開始からおおよそ 14 日であった。好中球数では，Level 1 が投与開始からおおよそ 14 日，Level 2 が投与開始からおおよそ 14-21 日，Level 3 が投与開始からおおよそ 14 日であった。ヘモグロビンでは，Level 1 が投与開始からおおよそ 14-21 日，Level 2 が投与開始からおおよそ 14 日，Level 3 が投与開始からおおよそ 21 日であった。血小板数では，Level 1 が投与開始からおおよそ 7 日，Level 2 が投与開始からおおよそ 7-14 日，Level 3 が投与開始からおおよそ 14 日であった。

臨床検査は，サイクル 1 とサイクル 2 以降ではプロトコールで規定している検査スケジュールが異なることから，サイクルごとの最低値までの期間を単純に比較することはできないが，サイクル 1 とサイクル 2 以降ともにおおよそ 14 日と同様の傾向であった。

表 2.7.6.1.7.7.1-1 臨床検査値の変動の要約統計量（白血球数）

White Blood Cells(μL)							
Dosage Level		Before	The Nadir During the Study	Dosage Level		Before	The Nadir During the Study
Level 1	N	3	3	Level 3	N	3	3
	Mean	5466.7	3266.7		Mean	8666.7	1080.0
	S.D.	665.8	1171.9		S.D.	1701.0	883.9
	Median	5300.0	2800.0		Median	8600.0	600.0
	Range[Min , Max]	[4900 , 6200]	[2400 , 4600]		Range[Min , Max]	[7000 , 10400]	[540 , 2100]
	Days to the Nadir*				Days to the Nadir*		
	N	-	3		N	-	3
	Mean	-	36.0		Mean	-	20.3
	S.D.	-	21.0		S.D.	-	11.0
	Median	-	36.0		Median	-	15.0
	Range[Min , Max]	-	[15 , 57]		Range[Min , Max]	-	[13 , 33]
	Cycle of the Nadir†				Cycle of the Nadir†		
	N	-	3		N	-	3
	Mean	-	2.0		Mean	-	1.3
S.D.	-	1.0	S.D.	-	0.6		
Median	-	2.0	Median	-	1.0		
Range[Min , Max]	-	[1 , 3]	Range[Min , Max]	-	[1 , 2]		
Level 2	N	9	9	Total	N	15	15
	Mean	4658.9	1548.9		Mean	5622.0	1798.7
	S.D.	1365.7	1042.8		S.D.	2032.3	1241.7
	Median	4250.0	1190.0		Median	4900.0	1380.0
	Range[Min , Max]	[3000 , 7900]	[470 , 3900]		Range[Min , Max]	[3000 , 10400]	[470 , 4600]
	Days to the Nadir*				Days to the Nadir*		
	N	-	9		N	-	15
	Mean	-	93.2		Mean	-	67.2
	S.D.	-	56.4		S.D.	-	54.9
	Median	-	72.0		Median	-	44.0
	Range[Min , Max]	-	[40 , 212]		Range[Min , Max]	-	[13 , 212]
	Cycle of the Nadir†				Cycle of the Nadir†		
	N	-	9		N	-	15
	Mean	-	3.7		Mean	-	2.9
S.D.	-	2.2	S.D.	-	2.0		
Median	-	3.0	Median	-	2.0		
Range[Min , Max]	-	[2 , 9]	Range[Min , Max]	-	[1 , 9]		

Analysis Set: All Treated Patients

* Days to the Nadir : Days from the start date of administration to the date of the first appearance of the Nadir.

† Cycle of the Nadir : The cycle in which the Nadir appeared.

第 5.3.3.2.1 項 10045020 CSR（治験終了時） 表 12.4.2.1.1-1

表 2.7.6.1.7.7.1-2 臨床検査値の変動の要約統計量（好中球数）

Neutrophils(μL)							
Dosage Level		Before	The Nadir During the Study	Dosage Level		Before	The Nadir During the Study
Level 1	N	3	3	Level 3	N	3	3
	Mean	3488.43	1821.33		Mean	6012.40	550.53
	S.D.	177.06	1409.87		S.D.	1796.02	752.88
	Median	3523.10	1223.60		Median	6183.40	234.00
	Range[Min , Max]	[3296.6 , 3645.6]	[808.8 , 3431.6]		Range[Min , Max]	[4137.0 , 7716.8]	[7.6 , 1410.0]
	Days to the Nadir*				Days to the Nadir*		
	N	-	3		N	-	3
	Mean	-	36.0		Mean	-	22.0
	S.D.	-	21.0		S.D.	-	12.1
	Median	-	36.0		Median	-	15.0
	Range[Min , Max]	-	[15 , 57]		Range[Min , Max]	-	[15 , 36]
	Cycle of the Nadir†				Cycle of the Nadir†		
	N	-	3		N	-	3
	Mean	-	2.0		Mean	-	1.3
S.D.	-	1.0	S.D.	-	0.6		
Median	-	2.0	Median	-	1.0		
Range[Min , Max]	-	[1 , 3]	Range[Min , Max]	-	[1 , 2]		
Level 2	N	9	9	Total	N	15	15
	Mean	2988.04	544.35		Mean	3692.99	800.98
	S.D.	1233.49	531.13		S.D.	1678.08	897.22
	Median	2737.00	363.00		Median	3286.00	411.40
	Range[Min , Max]	[1848.0 , 6027.7]	[177.6 , 1898.4]		Range[Min , Max]	[1848.0 , 7716.8]	[7.6 , 3431.6]
	Days to the Nadir*				Days to the Nadir*		
	N	-	9		N	-	15
	Mean	-	113.7		Mean	-	79.8
	S.D.	-	103.7		S.D.	-	90.0
	Median	-	72.0		Median	-	43.0
	Range[Min , Max]	-	[16 , 306]		Range[Min , Max]	-	[15 , 306]
	Cycle of the Nadir†				Cycle of the Nadir†		
	N	-	9		N	-	15
	Mean	-	4.1		Mean	-	3.1
S.D.	-	3.6	S.D.	-	3.0		
Median	-	3.0	Median	-	2.0		
Range[Min , Max]	-	[1 , 12]	Range[Min , Max]	-	[1 , 12]		

Analysis Set: All Treated Patients

* Days to the Nadir : Days from the start date of administration to the date of the first appearance of the Nadir.

† Cycle of the Nadir : The cycle in which the Nadir appeared.

第 5.3.3.2.1 項 10045020 CSR (治験終了時) 表 12.4.2.1.1-2

表 2.7.6.1.7.7.1-3 臨床検査値の変動の要約統計量（ヘモグロビン量）

Hemoglobin(g/dL)									
Dosage Level		Before	The Nadir During the Study	Dosage Level		Before	The Nadir During the Study		
Level 1	N	3	3	Level 3	N	3	3		
	Mean	13.27	9.47		Mean	12.87	7.20		
	S.D.	1.46	1.33		S.D.	2.95	1.08		
	Median	13.10	8.80		Median	14.10	7.50		
	Range[Min , Max]	[11.9 , 14.8]	[8.6 , 11.0]		Range[Min , Max]	[9.5 , 15.0]	[6.0 , 8.1]		
	Days to the Nadir*				Days to the Nadir*				
	N	-	3		N	-	3		
	Mean	-	43.0		Mean	-	39.7		
	S.D.	-	21.0		S.D.	-	17.5		
	Median	-	43.0		Median	-	40.0		
	Range[Min , Max]	-	[22 , 64]		Range[Min , Max]	-	[22 , 57]		
	Cycle of the Nadir†				Cycle of the Nadir†				
	N	-	3		N	-	3		
	Mean	-	2.0		Mean	-	1.7		
S.D.	-	1.0	S.D.	-	0.6				
Median	-	2.0	Median	-	2.0				
Range[Min , Max]	-	[1 , 3]	Range[Min , Max]	-	[1 , 2]				
Level 2	N	9	9	Total	N	15	15		
	Mean	12.83	9.29		Mean	12.93	8.91		
	S.D.	1.39	2.00		S.D.	1.64	1.87		
	Median	12.90	9.40		Median	13.10	8.80		
	Range[Min , Max]	[11.2 , 15.5]	[6.2 , 12.2]		Range[Min , Max]	[9.5 , 15.5]	[6.0 , 12.2]		
	Days to the Nadir*				Days to the Nadir*				
	N	-	9		N	-	15		
	Mean	-	177.4		Mean	-	123.0		
	S.D.	-	139.6		S.D.	-	126.5		
	Median	-	143.0		Median	-	64.0		
	Range[Min , Max]	-	[45 , 406]		Range[Min , Max]	-	[22 , 406]		
	Cycle of the Nadir†				Cycle of the Nadir†				
	N	-	9		N	-	15		
	Mean	-	6.0		Mean	-	4.3		
S.D.	-	4.2	S.D.	-	3.8				
Median	-	4.0	Median	-	3.0				
Range[Min , Max]	-	[2 , 13]	Range[Min , Max]	-	[1 , 13]				

Analysis Set: All Treated Patients

* Days to the Nadir : Days from the start date of administration to the date of the first appearance of the Nadir.

† Cycle of the Nadir : The cycle in which the Nadir appeared.

第 5.3.3.2.1 項 10045020 CSR（治験終了時） 表 12.4.2.1.1-3

表 2.7.6.1.7.7.1-4 臨床検査値の変動の要約統計量（血小板数）

Platelets(x10 ⁴ /μL)									
Dosage Level		Before	The Nadir During the Study	Dosage Level		Before	The Nadir During the Study		
Level 1	N	3	3	Level 3	N	3	3		
	Mean	23.37	18.57		Mean	26.23	1.40		
	S.D.	3.89	7.87		S.D.	3.86	1.56		
	Median	21.80	16.00		Median	25.20	0.60		
	Range[Min , Max]	[20.5 , 27.8]	[12.3 , 27.4]		Range[Min , Max]	[23.0 , 30.5]	[0.4 , 3.2]		
	Days to the Nadir*				Days to the Nadir*				
	N	-	3		N	-	3		
	Mean	-	41.0		Mean	-	20.7		
	S.D.	-	39.7		S.D.	-	13.4		
	Median	-	30.0		Median	-	15.0		
	Range[Min , Max]	-	[8 , 85]		Range[Min , Max]	-	[11 , 36]		
	Cycle of the Nadir†				Cycle of the Nadir†				
	N	-	3		N	-	3		
	Mean	-	2.0		Mean	-	1.3		
S.D.	-	1.7	S.D.	-	0.6				
Median	-	1.0	Median	-	1.0				
Range[Min , Max]	-	[1 , 4]	Range[Min , Max]	-	[1 , 2]				
Level 2	N	9	9	Total	N	15	15		
	Mean	26.59	9.74		Mean	25.87	9.84		
	S.D.	9.78	7.25		S.D.	7.79	8.42		
	Median	21.70	10.90		Median	22.80	10.90		
	Range[Min , Max]	[16.6 , 42.1]	[0.3 , 23.8]		Range[Min , Max]	[16.6 , 42.1]	[0.3 , 27.4]		
	Days to the Nadir*				Days to the Nadir*				
	N	-	9		N	-	15		
	Mean	-	96.2		Mean	-	70.1		
	S.D.	-	123.1		S.D.	-	100.3		
	Median	-	38.0		Median	-	36.0		
	Range[Min , Max]	-	[8 , 365]		Range[Min , Max]	-	[8 , 365]		
	Cycle of the Nadir†				Cycle of the Nadir†				
	N	-	9		N	-	15		
	Mean	-	3.7		Mean	-	2.9		
S.D.	-	3.7	S.D.	-	3.1				
Median	-	2.0	Median	-	2.0				
Range[Min , Max]	-	[1 , 11]	Range[Min , Max]	-	[1 , 11]				

Analysis Set: All Treated Patients

* Days to the Nadir : Days from the start date of administration to the date of the first appearance of the Nadir.

† Cycle of the Nadir : The cycle in which the Nadir appeared.

第 5.3.3.2.1 項 10045020 CSR（治験終了時） 表 12.4.2.1.1-4

2.7.6.1.7.7.2 生化学的検査

肝機能検査項目（AST, ALT, γ-GTP, ALP, T-Bil）及び CPK の最高値、最高値までの期間、最高値を示したサイクルの要約統計量を表 2.7.6.1.7.7.2-1～表 2.7.6.1.7.7.2-6 に示した。

いずれの検査項目でも、投与前と比べ本剤投与後では用量依存的に最高値が高くなる傾向がみられた。AST 及び ALT は、Level 3 ではサイクル 1 で最高値となる傾向があり、Level 1 及び Level 2 では、サイクル 2 までの比較的早い時期に最高値となる傾向があった。また、投与継続性の高い Level 2 では、投与回数の増加に伴い、各サイクルでの AST 及び ALT の最高値が低くなる傾向がみられた。なお、CPK は用量が高いほうが最高値までの期間が短かった。

サイクル 1 での最高値までの期間は、AST では、すべての Level で投与開始からおおよそ 3 日であった。ALT では、Level 1 が投与開始からおおよそ 3 日、Level 2 が投与開始からおおよそ 3-7 日、Level 3 が投与開始からおおよそ 3 日であった。γ-GTP では、すべての Level で投与開始から

おおよそ7日であった。CPKについては、Level 1及びLevel 2ではCPKの上昇は認められず、Level 3ではサイクル1の投与開始からおおよそ14日であった。

臨床検査は、サイクル1とサイクル2以降ではプロトコールで規定している検査スケジュールが異なることから、サイクルごとの最高値までの期間を単純に比較することはできないが、いずれの検査項目もサイクル1とサイクル2以降では同様の傾向が認められた。

表 2.7.6.1.7.2-1 臨床検査値の変動の要約統計量 (AST)

AST(IU/L)							
Dosage Level		Before	The Maximum Value During the Study	Dosage Level		Before	The Maximum Value During the Study
Level 1	N	3	3	Level 3	N	3	3
	Mean	27.0	138.7		Mean	25.7	1930.0
	S.D.	8.7	105.4		S.D.	11.2	1320.0
	Median	22.0	104.0		Median	30.0	2425.0
	Range[Min , Max]	[22 , 37]	[55 , 257]		Range[Min , Max]	[13 , 34]	[434 , 2931]
	Days to the Maximum Value*				Days to the Maximum Value*		
	N	-	3		N	-	3
	Mean	-	27.3		Mean	-	15.7
	S.D.	-	23.5		S.D.	-	21.1
	Median	-	29.0		Median	-	4.0
	Range[Min , Max]	-	[3 , 50]		Range[Min , Max]	-	[3 , 40]
	Cycle of the Maximum Value†				Cycle of the Maximum Value†		
	N	-	3		N	-	3
	Mean	-	2.0		Mean	-	1.3
S.D.	-	1.0	S.D.	-	0.6		
Median	-	2.0	Median	-	1.0		
Range[Min , Max]	-	[1 , 3]	Range[Min , Max]	-	[1 , 2]		
Level 2	N	9	9	Total	N	15	15
	Mean	20.2	226.3		Mean	22.7	549.5
	S.D.	5.2	155.9		S.D.	7.3	881.0
	Median	20.0	175.0		Median	22.0	181.0
	Range[Min , Max]	[13 , 28]	[88 , 582]		Range[Min , Max]	[13 , 37]	[55 , 2931]
	Days to the Maximum Value*				Days to the Maximum Value*		
	N	-	9		N	-	15
	Mean	-	38.3		Mean	-	31.6
	S.D.	-	39.5		S.D.	-	33.5
	Median	-	32.0		Median	-	29.0
	Range[Min , Max]	-	[3 , 129]		Range[Min , Max]	-	[3 , 129]
	Cycle of the Maximum Value†				Cycle of the Maximum Value†		
	N	-	9		N	-	15
	Mean	-	2.0		Mean	-	1.9
S.D.	-	1.0	S.D.	-	0.9		
Median	-	2.0	Median	-	2.0		
Range[Min , Max]	-	[1 , 4]	Range[Min , Max]	-	[1 , 4]		

Analysis Set: All Treated Patients

* Days to the Maximum Value : Days from the start date of administration to the date of the first appearance of the maximum value.

† Cycle of the Maximum Value : The cycle in which the maximum value appeared.

第 5.3.3.2.1 項 10045020 CSR (治験終了時) 表 12.4.2.1.2-1

表 2.7.6.1.7.7.2-2 臨床検査値の変動の要約統計量 (ALT)

ALT(U/L)							
Dosage Level		Before	The Maximum Value During the Study	Dosage Level		Before	The Maximum Value During the Study
Level 1	N	3	3	Level 3	N	3	3
	Mean	27.7	199.7		Mean	26.7	1718.0
	S.D.	16.8	115.6		S.D.	22.1	1090.6
	Median	24.0	218.0		Median	24.0	2132.0
	Range[Min , Max]	[13 , 46]	[76 , 305]		Range[Min , Max]	[6 , 50]	[481 , 2541]
	Days to the Maximum Value*				Days to the Maximum Value*		
	N	-	3		N	-	3
	Mean	-	27.7		Mean	-	10.7
	S.D.	-	23.0		S.D.	-	12.4
	Median	-	29.0		Median	-	4.0
	Range[Min , Max]	-	[4 , 50]		Range[Min , Max]	-	[3 , 25]
	Cycle of the Maximum Value†				Cycle of the Maximum Value†		
	N	-	3		N	-	3
	Mean	-	2.0		Mean	-	1.3
S.D.	-	1.0	S.D.	-	0.6		
Median	-	2.0	Median	-	1.0		
Range[Min , Max]	-	[1 , 3]	Range[Min , Max]	-	[1 , 2]		
Level 2	N	9	9	Total	N	15	15
	Mean	19.3	391.7		Mean	22.5	618.5
	S.D.	13.7	301.6		S.D.	15.3	744.0
	Median	15.0	268.0		Median	16.0	286.0
	Range[Min , Max]	[10 , 54]	[136 , 1080]		Range[Min , Max]	[6 , 54]	[76 , 2541]
	Days to the Maximum Value*				Days to the Maximum Value*		
	N	-	9		N	-	15
	Mean	-	42.4		Mean	-	33.1
	S.D.	-	36.8		S.D.	-	32.3
	Median	-	36.0		Median	-	29.0
	Range[Min , Max]	-	[8 , 130]		Range[Min , Max]	-	[3 , 130]
	Cycle of the Maximum Value†				Cycle of the Maximum Value†		
	N	-	9		N	-	15
	Mean	-	2.1		Mean	-	1.9
S.D.	-	0.9	S.D.	-	0.9		
Median	-	2.0	Median	-	2.0		
Range[Min , Max]	-	[1 , 4]	Range[Min , Max]	-	[1 , 4]		

Analysis Set: All Treated Patients

* Days to the Maximum Value : Days from the start date of administration to the date of the first appearance of the maximum value.

† Cycle of the Maximum Value : The cycle in which the maximum value appeared.

第 5.3.3.2.1 項 10045020 CSR (治験終了時) 表 12.4.2.1.2-2

表 2.7.6.1.7.7.2-3 臨床検査値の変動の要約統計量 (γ-GTP)

γ-GTP(IU/L)							
Dosage Level		Before	The Maximum Value During the Study	Dosage Level		Before	The Maximum Value During the Study
Level 1	N	3	3	Level 3	N	3	3
	Mean	35.3	103.0		Mean	23.7	317.0
	S.D.	19.6	48.0		S.D.	10.2	108.3
	Median	24.0	105.0		Median	28.0	378.0
	Range[Min , Max]	[24 , 58]	[54 , 150]		Range[Min , Max]	[12 , 31]	[192 , 381]
	Days to the Maximum Value*				Days to the Maximum Value*		
	N	-	3		N	-	3
	Mean	-	62.0		Mean	-	28.7
	S.D.	-	56.3		S.D.	-	16.6
	Median	-	30.0		Median	-	31.0
	Range[Min , Max]	-	[29 , 127]		Range[Min , Max]	-	[11 , 44]
	Cycle of the Maximum Value†				Cycle of the Maximum Value†		
	N	-	3		N	-	3
	Mean	-	3.0		Mean	-	1.7
	S.D.	-	2.6		S.D.	-	0.6
Median	-	2.0	Median	-	2.0		
Range[Min , Max]	-	[1 , 6]	Range[Min , Max]	-	[1 , 2]		
Level 2	N	9	9	Total	N	15	15
	Mean	33.6	285.6		Mean	31.9	255.3
	S.D.	20.7	201.0		S.D.	18.3	177.4
	Median	33.0	261.0		Median	28.0	205.0
	Range[Min , Max]	[8 , 75]	[31 , 641]		Range[Min , Max]	[8 , 75]	[31 , 641]
	Days to the Maximum Value*				Days to the Maximum Value*		
	N	-	9		N	-	15
	Mean	-	155.0		Mean	-	111.1
	S.D.	-	127.9		S.D.	-	114.3
	Median	-	77.0		Median	-	71.0
	Range[Min , Max]	-	[37 , 435]		Range[Min , Max]	-	[11 , 435]
	Cycle of the Maximum Value†				Cycle of the Maximum Value†		
	N	-	9		N	-	15
	Mean	-	5.2		Mean	-	4.1
	S.D.	-	3.6		S.D.	-	3.3
Median	-	3.0	Median	-	3.0		
Range[Min , Max]	-	[2 , 13]	Range[Min , Max]	-	[1 , 13]		

Analysis Set: All Treated Patients

* Days to the Maximum Value : Days from the start date of administration to the date of the first appearance of the maximum value.

† Cycle of the Maximum Value : The cycle in which the maximum value appeared.

第 5.3.3.2.1 項 10045020 CSR (治験終了時) 表 12.4.2.1.2-3

表 2.7.6.1.7.2-4 臨床検査値の変動の要約統計量 (ALP)

ALP(U/L)							
Dosage Level		Before	The Maximum Value During the Study	Dosage Level		Before	The Maximum Value During the Study
Level 1	N	3	3	Level 3	N	3	3
	Mean	298.7	357.3		Mean	267.7	503.0
	S.D.	165.9	216.4		S.D.	53.5	94.9
	Median	235.0	262.0		Median	270.0	484.0
	Range[Min , Max]	[174 , 487]	[205 , 605]		Range[Min , Max]	[213 , 320]	[419 , 606]
	Days to the Maximum Value*				Days to the Maximum Value*		
	N	-	3		N	-	3
	Mean	-	56.3		Mean	-	41.3
	S.D.	-	51.6		S.D.	-	33.3
	Median	-	60.0		Median	-	33.0
	Range[Min , Max]	-	[3 , 106]		Range[Min , Max]	-	[13 , 78]
	Cycle of the Maximum Value†				Cycle of the Maximum Value†		
	N	-	3		N	-	3
Mean	-	3.0	Mean	-	1.7		
S.D.	-	2.0	S.D.	-	0.6		
Median	-	3.0	Median	-	2.0		
Range[Min , Max]	-	[1 , 5]	Range[Min , Max]	-	[1 , 2]		
Level 2	N	9	9	Total	N	15	15
	Mean	245.0	493.2		Mean	260.3	468.0
	S.D.	59.3	360.1		S.D.	82.7	292.2
	Median	257.0	312.0		Median	257.0	419.0
	Range[Min , Max]	[138 , 322]	[155 , 1295]		Range[Min , Max]	[138 , 487]	[155 , 1295]
	Days to the Maximum Value*				Days to the Maximum Value*		
	N	-	9		N	-	15
	Mean	-	198.6		Mean	-	138.7
	S.D.	-	198.7		S.D.	-	170.0
	Median	-	115.0		Median	-	78.0
	Range[Min , Max]	-	[37 , 673]		Range[Min , Max]	-	[3 , 673]
	Cycle of the Maximum Value†				Cycle of the Maximum Value†		
	N	-	9		N	-	15
Mean	-	6.3	Mean	-	4.7		
S.D.	-	5.6	S.D.	-	4.8		
Median	-	4.0	Median	-	3.0		
Range[Min , Max]	-	[2 , 19]	Range[Min , Max]	-	[1 , 19]		

Analysis Set: All Treated Patients

* Days to the Maximum Value : Days from the start date of administration to the date of the first appearance of the maximum value.

† Cycle of the Maximum Value : The cycle in which the maximum value appeared.

第 5.3.3.2.1 項 10045020 CSR (治験終了時) 表 12.4.2.1.2-4

表 2.7.6.1.7.2-5 臨床検査値の変動の要約統計量 (T-Bil)

T-Bil(mg/dL)							
Dosage Level		Before	The Maximum Value During the Study	Dosage Level		Before	The Maximum Value During the Study
Level 1	N	3	3	Level 3	N	3	3
	Mean	0.67	0.83		Mean	0.53	1.17
	S.D.	0.15	0.12		S.D.	0.12	0.25
	Median	0.70	0.90		Median	0.60	1.20
	Range[Min , Max]	[0.5 , 0.8]	[0.7 , 0.9]		Range[Min , Max]	[0.4 , 0.6]	[0.9 , 1.4]
	Days to the Maximum Value*				Days to the Maximum Value*		
	N	-	3		N	-	3
	Mean	-	13.3		Mean	-	15.3
	S.D.	-	13.8		S.D.	-	11.5
	Median	-	8.0		Median	-	15.0
	Range[Min , Max]	-	[3 , 29]		Range[Min , Max]	-	[4 , 27]
	Cycle of the Maximum Value†				Cycle of the Maximum Value†		
	N	-	3		N	-	3
	Mean	-	1.3		Mean	-	1.3
S.D.	-	0.6	S.D.	-	0.6		
Median	-	1.0	Median	-	1.0		
Range[Min , Max]	-	[1 , 2]	Range[Min , Max]	-	[1 , 2]		
Level 2	N	9	9	Total	N	15	15
	Mean	0.56	1.01		Mean	0.57	1.01
	S.D.	0.15	0.49		S.D.	0.14	0.40
	Median	0.60	0.90		Median	0.60	0.90
	Range[Min , Max]	[0.3 , 0.8]	[0.7 , 2.3]		Range[Min , Max]	[0.3 , 0.8]	[0.7 , 2.3]
	Days to the Maximum Value*				Days to the Maximum Value*		
	N	-	9		N	-	15
	Mean	-	154.1		Mean	-	98.2
	S.D.	-	213.6		S.D.	-	176.5
	Median	-	44.0		Median	-	29.0
	Range[Min , Max]	-	[8 , 673]		Range[Min , Max]	-	[3 , 673]
	Cycle of the Maximum Value†				Cycle of the Maximum Value†		
	N	-	9		N	-	15
	Mean	-	4.8		Mean	-	3.4
S.D.	-	5.7	S.D.	-	4.7		
Median	-	2.0	Median	-	2.0		
Range[Min , Max]	-	[1 , 19]	Range[Min , Max]	-	[1 , 19]		

Analysis Set: All Treated Patients

* Days to the Maximum Value : Days from the start date of administration to the date of the first appearance of the maximum value.

† Cycle of the Maximum Value : The cycle in which the maximum value appeared.

第 5.3.3.2.1 項 10045020 CSR (治験終了時) 表 12.4.2.1.2-5

表 2.7.6.1.7.2-6 臨床検査値の変動の要約統計量 (CPK)

CPK(U/L)							
Dosage Level		Before	The Maximum Value During the Study	Dosage Level		Before	The Maximum Value During the Study
Level 1	N	3	3	Level 3	N	3	3
	Mean	44.7	288.3		Mean	65.3	4484.7
	S.D.	18.5	401.6		S.D.	29.8	4196.6
	Median	45.0	61.0		Median	81.0	3315.0
	Range[Min , Max]	[26 , 63]	[52 , 752]		Range[Min , Max]	[31 , 84]	[997 , 9142]
	Days to the Maximum Value*				Days to the Maximum Value*		
	N	-	3		N	-	3
	Mean	-	102.0		Mean	-	37.3
	S.D.	-	69.6		S.D.	-	18.1
	Median	-	107.0		Median	-	40.0
	Range[Min , Max]	-	[30 , 169]		Range[Min , Max]	-	[18 , 54]
	Cycle of the Maximum Value†				Cycle of the Maximum Value†		
	N	-	3		N	-	3
	Mean	-	4.0		Mean	-	1.7
S.D.	-	3.0	S.D.	-	0.6		
Median	-	4.0	Median	-	2.0		
Range[Min , Max]	-	[1 , 7]	Range[Min , Max]	-	[1 , 2]		
Level 2	N	9	9	Total	N	15	15
	Mean	73.9	442.3		Mean	66.3	1220.0
	S.D.	30.2	683.7		S.D.	28.9	2380.1
	Median	70.0	158.0		Median	63.0	205.0
	Range[Min , Max]	[33 , 113]	[59 , 2220]		Range[Min , Max]	[26 , 113]	[52 , 9142]
	Days to the Maximum Value*				Days to the Maximum Value*		
	N	-	9		N	-	15
	Mean	-	89.8		Mean	-	81.7
	S.D.	-	32.7		S.D.	-	43.6
	Median	-	84.0		Median	-	72.0
	Range[Min , Max]	-	[45 , 140]		Range[Min , Max]	-	[18 , 169]
	Cycle of the Maximum Value†				Cycle of the Maximum Value†		
	N	-	9		N	-	15
	Mean	-	3.3		Mean	-	3.1
S.D.	-	1.0	S.D.	-	1.6		
Median	-	3.0	Median	-	3.0		
Range[Min , Max]	-	[2 , 5]	Range[Min , Max]	-	[1 , 7]		

Analysis Set: All Treated Patients

* Days to the Maximum Value : Days from the start date of administration to the date of the first appearance of the maximum value.

† Cycle of the Maximum Value : The cycle in which the maximum value appeared.

第 5.3.3.2.1 項 10045020 CSR (治験終了時) 表 12.4.2.1.2-6

2.7.6.1.7.8 バイタルサイン及び心電図

本試験で、臨床的に問題があると治験責任医師により判断されたバイタルサイン及び心電図異常は有害事象として報告されている。心電図異常の有害事象に関し、副作用と判断されたのは心電図 QT 延長 (Level 2 : 2 名, Level 3 : 1 名) であり、重症度は Level 2 では 2 名ともにグレード 1, Level 3 の 1 名はグレード 3 であった。なお、Level 3 で認められた 1 名は重篤と判断された (第 2.7.6.1.7.5.1 項)。QT 延長を発現した患者はいずれも回復した。

2.7.6.1.8 結論

海外 RD である Level 3 の 1.5 mg/m^2 は日本人の MTD となり、国内の RD は 1.2 mg/m^2 に決定した。

本試験期間中に得られた 1.2 mg/m^2 の用量は忍容性が高く、認められた有害事象は海外臨床試験で報告されているものからおおむね予測可能なものであった。本剤の投与中に重症度の高い有害事象がみられるが、いずれも可逆的であり、また適切な処置及び投与の延期を行うことで対処可能であると考えた。本剤は細胞傷害性の強い薬剤であることから、抗癌剤治療に熟練した医師の監督下で投与する必要がある、有害事象の発現に十分注意し、定期的な血液検査の実施や有害事象の前駆症状等に気を付け患者観察を適切に行うことで、発現した有害事象の重症化を防ぐことは可能であると考えた。また、有効性の検討では、 1.2 mg/m^2 を投与した患者 9 名の最良総合効果は 3 名（ET20-2-06：滑膜肉腫、ET20-2-07：粘液型脂肪肉腫、ET20-2-08：骨外性ユーイング肉腫）に PR、4 名に SD、2 名に non-CR/ non-PD が認められており、海外 RD よりも低い用量であるが抗腫瘍効果が期待できると考えた。更に、薬物動態の結果から 1.2 mg/m^2 投与後の日本人患者の AUC_{inf} は海外臨床試験で 1.5 mg/m^2 を投与された患者の AUC_{inf} に類似すると推察された。

2.7.6.2 ET-A-002-95 試験

2.7.6.2.1 試験方法の概略

項目	内容																																																																		
表題	固形癌患者を対象とした 21 日ごと 24 時間静脈内投与法によるトラベクテジンの安全性を検討する第 I 相薬物動態試験																																																																		
実施国	フランス																																																																		
実施期間	最初の患者の投与日：1996 年 5 月 13 日 カットオフ日：1999 年 6 月 15 日																																																																		
公表文献	Taamma A, Misset JL, Riofrio M et al. Phase I and pharmacokinetic study of ecteinascidin-743, a new marine compound, administered as a 24-hour continuous infusion in patients with solid tumors. J Clin Oncol. 2001;19:1256-1265.																																																																		
開発段階	第 I 相																																																																		
目的	主目的： トラベクテジン（以下、本剤）を 21 日ごとに 24 時間静脈内投与した際の最大耐量（MTD）を決定する。 第 II 相試験の推奨用量（RD）を決定する。 副次目的： 本剤の毒性を定性的及び定量的に評価し、本投与法による副作用の予測可能性、持続期間、強度、発現傾向、可逆性、及び用量相関性を検討する。 異なる用量での本剤の薬物動態を検討する。 抗腫瘍効果を検討する。																																																																		
試験方法	本試験は、用量漸増、非盲検、単アーム第 I 相試験であった。21 日ごとに、本剤を 24 時間かけて点滴静注した。患者内での増量はせず、各用量レベルで観察された毒性に従い、以下の方法で増量することとした。初回用量（starting dose）50 µg/m ² より開始して、毒性が認められない場合は 100%の増量、グレード 1 の毒性が認められた場合は 50%の増量、グレード 2 の毒性が認められた場合は 33%の増量とした。無毒性の各用量レベルに少なくとも 3 名を登録することとした。次の用量レベルに増量する前に、3 名の患者すべてが 1 サイクル以上の投与を受けて急性毒性に関して 2 週間以上観察されていることとした。また、3 名のうち 1 名は、2 サイクル以上の投与を受けて急性毒性に関して各サイクル 2 週間以上観察されていることとした。3 名の患者のうち 1 名が用量制限毒性（DLT）を発現した場合は、更に 3 名まで患者を同用量レベルに追加することとした。																																																																		
患者数	各用量レベルに 3 名を登録し、DLT が 1 名に認められた場合は 3 名まで追加することとした。RD 候補のレベルでは、本剤の安全性及び薬物動態／薬力学的プロファイルを検討するために、登録患者数を増やす規定を設けた。 最終的に合計 52 名が下表に示すように各用量レベルに登録された。																																																																		
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Dose level</th> <th>I</th> <th>II</th> <th>III</th> <th>IV</th> <th>V</th> <th>VI</th> <th>VII</th> <th>VIII</th> <th>IX</th> <th>Total</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Included</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>5</td> <td>25</td> <td>4</td> <td>52</td> </tr> <tr> <td>Treated</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>5</td> <td>25</td> <td>4</td> <td>52</td> </tr> <tr> <td>Still on treatment</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>1</td> <td>-</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Evaluable for safety</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>5</td> <td>25</td> <td>4</td> <td>52</td> </tr> <tr> <td>Evaluable for efficacy</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>5</td> <td>25</td> <td>3</td> <td>50</td> </tr> </tbody> </table>	Dose level	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	Total	Included	3	3	3	3	3	3	5	25	4	52	Treated	3	3	3	3	3	3	5	25	4	52	Still on treatment	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	Evaluable for safety	3	3	3	3	3	3	5	25	4	52	Evaluable for efficacy	3	3	3	2	3	3	5	25	3	50
Dose level	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	Total																																																									
Included	3	3	3	3	3	3	5	25	4	52																																																									
Treated	3	3	3	3	3	3	5	25	4	52																																																									
Still on treatment	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1																																																									
Evaluable for safety	3	3	3	3	3	3	5	25	4	52																																																									
Evaluable for efficacy	3	3	3	2	3	3	5	25	3	50																																																									
選択基準	1. 組織学的又は細胞学的に固形癌であることが確認され、標準的治療に適さない。																																																																		

	<ol style="list-style-type: none"> 2. 年齢 18 歳以上 75 歳以下. 3. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) が 2 以下. 4. 毒性を評価するための十分な経過観察のため, 3 ヶ月以上の生存が期待される. 5. 規制要件に基づいた文書により, 本人の同意が得られている. 6. 好中球数 $\geq 2.5 \times 10^9/L$, 血小板数 $\geq 100 \times 10^9/L$, ヘモグロビン $\geq 10 \text{ g}/100 \text{ mL}$. 7. 次の正常な肝機能を有する: ビリルビン $< 25 \mu\text{mol}/L$ (1.5 mg/dL), トランスアミナーゼ, アルカリホスファターゼ (ALP) 及び胆汁酸 \leq 基準値上限 (ULN). 8. 正常な腎機能を有する: 血清クレアチニン $\leq 120 \mu\text{mol}/L$ (1.4 mg/dL). 9. 心電図が正常である. 10. 前の手術の影響から回復している. 																				
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 登録前 4 週間以内に放射線, 化学療法, 免疫療法, 増殖因子又は生物製剤による治療歴 (ニトロソウレア系薬剤, マイトマイシン C 及び高用量カルボプラチンは 6 週間以内) がある. 2. 骨髄の 26% を超える部分に対する放射線治療歴がある. 3. 骨髄移植又は幹細胞移植を伴う大量化学療法歴がある. 4. 肝・腎・心又は肺毒性が明らかな併用療法を施行している. 5. 妊娠又は授乳中の女性 (妊娠可能な女性は適切な避妊を行うことに同意すること). 6. 活動性の細菌感染, 開放膿瘍又は瘻を有する. 7. 悪性腫瘍以外に, 治験責任医師が治験実施計画書に不適合と判断した合併症を有する. 8. National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) グレード 2 以上の神経毒性が認められている. 9. 十分な経過観察に適さない, アルコール, 薬物依存症又は精神障害の既往を有する. 10. 肝疾患 (慢性活動性肝炎, 肝硬変など) の既往を有する. 11. 脳転移又は軟膜・髄膜疾患が確認されている又は症状がある. 12. 心筋梗塞又は狭心症の既往がある. 13. 他の治験薬による治療を受けている, 又は他の臨床試験に参加している. 																				
用法・用量 使用薬剤	<p>本剤は 1 バイアル中に 40 又は 250 μg のトラベクテジンを含む無菌凍結乾燥製剤であった.</p> <p>1 又は 5 mL の注射用無菌水を加えて溶解し, その後, 250 mL 以上の生理食塩水で更に希釈し, 24 時間かけて点滴静注した. 各用量レベルの投与量は以下となった.</p> <table border="1" data-bbox="355 1496 1353 1563"> <thead> <tr> <th>Dose level</th> <th>I</th> <th>II</th> <th>III</th> <th>IV</th> <th>V</th> <th>VI</th> <th>VII</th> <th>VIII</th> <th>IX</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Trabectedin dose ($\mu\text{g}/\text{m}^2$)</td> <td>50</td> <td>100</td> <td>200</td> <td>400</td> <td>600</td> <td>900</td> <td>1200</td> <td>1500</td> <td>1800</td> </tr> </tbody> </table> <p>40 μg バイアルロット番号: PME-001</p> <p>250 μg バイアルロット番号: 906-23-21785</p>	Dose level	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	Trabectedin dose ($\mu\text{g}/\text{m}^2$)	50	100	200	400	600	900	1200	1500	1800
Dose level	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX												
Trabectedin dose ($\mu\text{g}/\text{m}^2$)	50	100	200	400	600	900	1200	1500	1800												
治療期間	<p>患者は少なくとも 2 サイクルの投与を受けることとし, 臨床的に有用であると認められた場合は更に継続することとした. 病勢進行 (PD), 許容できない毒性の発現又は患者が拒否した場合に中止することとした.</p>																				
評価基準	<p>薬物動態:</p> <p>ノンコンパートメント法により次のパラメータを求めた. 最高血漿中薬物濃度 (C_{max}), 最高血漿中濃度到達時間 (t_{max}), 血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC), 投与 0 時間から最終測定可能な濃度の時間までの AUC (AUC_{last}), 外挿部分の AUC (AUC_{ext}), 消失半減期 ($t_{1/2}$), 消失速度定数 (λ_z), 全身クリアランス (CL), 分布容積 (V), 体表面積で補正した CL (CL_{nom}) 及び体表面積で補正した V (V_{nom}).</p>																				

	<p>薬物動態採血: サイクル1(すべての患者)及びサイクル2(用量レベル 1200, 1400 及び 1800 $\mu\text{g}/\text{m}^2$) の薬物動態を評価した. サイクル6 (1200 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ の 1 名) 及びサイクル5 (1500 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ の 5 名) にも検体を採取した. 下記の時間に採血を実施した.</p> <p>投与前, 投与開始後 2 及び 6 時間, 投与終了 30 分前, 投与終了後 5, 10, 15, 30, 60 分, 2, 4, 6, 9, 12 及び 24 時間</p> <p>MTD の決定 :</p> <p>MTD は 3 名中 2 名以上又は 6 名中 2 名を超える患者に DLT が認められた用量とした. DLT は, グレード 3 の毒性 (嘔吐を除く); グレード 4 の毒性 (脱毛及び好中球減少症を除く); グレード 3 及び 4 のトランスアミナーゼ, ビルルビン, ALP, ULN の 3 倍以上の胆汁酸のうち, 21 日目までにグレード 0 に回復せず, 28 日目時点で未回復の場合; 5 日間を超えて持続するグレード 4 の好中球減少症又は発熱性好中球減少症 (感染源の有無にかかわらず, 好中球数 $0.5 \times 10^9/\text{L}$ 未満かつ発熱 38.5°C 以上) とした.</p> <p>有効性 :</p> <p>初回投与から少なくとも 6 週間にわたり病変が評価された患者を有効性解析対象とした.</p> <p>有効性評価項目: World Health Organization (WHO) 基準に従った奏効率, 奏効期間, 病勢安定 (SD), 無増悪期間.</p> <p>安全性 :</p> <p>少なくとも 1 サイクルの治療を受けた患者を安全性解析対象とした.</p> <p>安全性評価項目: DLT の発現, 致命的又は非致命的な重篤な有害事象, 有害事象 [NCI-CTC に従いグレード (軽度, 中等度, 高度, 生命を脅かす) を評価した].</p>
<p>解析方法</p>	<p>薬物動態 :</p> <p>薬物速度論的パラメータは記述統計値を用いた. C_{max}, AUC, CL の線形性については, サイクル1 のデータを用いて, 400~1800 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ の範囲で, 回帰分析により評価した. また, CL 及び V については, 1200~1800 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ の範囲で, 分散分析 (ANOVA) によりサイクル1 とサイクル2 を比較した. 更に, CL 及び V に対する性別の影響については, サイクル1 のデータを自然対数に変換した値を用いて, ANOVA により探索的に検討した.</p> <p>患者及び疾患背景, 安全性及び有効性 :</p> <p>患者及び疾患背景, 安全性及び有効性については記述統計値を用い, 時間に関連する有効性評価項目の中央値の算出には Kaplan-Meier 法を用いた.</p>

2.7.6.2.2 治験対象患者

2.7.6.2.2.1 患者の内訳

患者の内訳を表 2.7.6.2.2.1-1 に示した.

52 名が登録され, 本剤の投与を受けた. 安全性評価の対象は 52 名, 有効性評価の対象は, 早期死亡 1 名及び腫瘍の評価がされなかった 1 名を除く 50 名であった.

表 2.7.6.2.2.1-1 患者の内訳

Dose level	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	Total
ET-743 dose (µg/m ²)	50	100	200	400	600	900	1,200	1,500	1,800	
Included	3	3	3	3	3	3	5	25	4	52
Treated	3	3	3	3	3	3	5	25	4	52
Evaluable for safety	3	3	3	3	3	3	5	25	4	52
Evaluable for efficacy	3	3	3	2	3	3	5	25	3	50

第 5.3.3.2.2 項 ET-A-002-95 CSR Table 5

投与患者の中止理由を表 2.7.6.2.2.1-2 に示した。

データカットオフ（1999 年 6 月 15 日）時までに 51 名が中止した。最も多い中止理由は疾患進行（死亡を含む、46/51 名、90%）であり、1 名が副作用（グレード 4 の血小板減少症及び好中球減少症の遷延）により中止した。データカットオフ時までに中止した患者 51 名のうち 32 名（63%）がサイクル 2 までに投与を中止しており、そのうちの 29 名が疾患進行（死亡を含む）によるものであった。登録患者 52 名のうち 9 名（17%）が 6 サイクル以上の投与を受けた。1 名はデータカットオフ時点で投与継続中であった。

表 2.7.6.2.2.1-2 投与患者の中止理由

Reason for Discontinuation	Cy 1	Cy 2	Cy 3	Cy 4	Cy 5	Cy 6	Cy 7	Cy 8	Total
Progressive disease	6	21	3	4	4	5	-	1	44
Investigator's decision	-	1	-	-	-	1	-	1	3
Death	2	-	-	-	-	-	-	-	2
Patient refusal	1	-	-	-	-	-	-	-	1
Toxicity	-	1	-	-	-	-	-	-	1
Still on treatment	-	-	-	-	-	1	-	-	1
Total	9	23	3	4	4	7	-	2	52

第 5.3.3.2.2 項 ET-A-002-95 CSR Table 11

2.7.6.2.2.2 人口統計学的特性

人口統計学的特性及びベースライン時の疾患の特性を表 2.7.6.2.2.2-1 に示した。

性別に大きな偏りはなく、年齢の中央値は 58 歳であった。

主な原発部位は結腸直腸（25%）及び軟部組織（25%）であった。悪性軟部腫瘍は成人の固形癌の中では比較的少ないが、悪性軟部腫瘍に対する有効性に注目していたために悪性軟部腫瘍患者が優先的に登録され、軟部組織も主な原発部位となった。

転移は 90% の患者にみられた。病変部位は他の第 I 相試験と同様であったが、肝転移（18/52 名、35%）はレベル VIII（1500 µg/m²、10/25 名）で特に多くみられた。これは、レベル VIII が RD となる可能性があったことから本剤の薬力学をレベル VIII の患者集団で評価しようとしたためである。

表 2.7.6.2.2.2-1 人口統計学的特性及びベースライン時の疾患の特性

Dose level	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	Total	
Number of patients	3	3	3	3	3	3	5	25	4	52	100%
Sex											
Male	1	-	2	2	1	2	4	11	1	24	46%
Female	2	3	1	1	2	1	1	14	3	28	54%
Age (years)											
Median	45	64	48	61	58	52	60	58	57	58	-
Range	28-	54-	41-	54-	58-	28-	47-	19-	43-	19-	-
ECOG PS											
0	2	1	2	2	-	2	2	13	3	27	52%
1	-	2	1	1	3	1	3	10	1	22	42%
2	1	-	-	-	-	-	-	2	-	3	6%
Primary tumor											
Bladder	-	-	-	1	-	-	-	-	-	1	2%
Breast	1	-	-	-	1	-	-	4	2	8	15%
Colon/Rectum	1	-	-	-	2	1	1	8	-	13	25%
Gastric	-	-	1	-	-	-	-	-	1	2	4%
Head and neck	-	-	1	-	-	-	-	-	-	1	2%
Ovary	-	1	1	1	-	1	-	2	-	6	12%
Renal	1	1	-	1	-	-	-	-	-	3	6%
Osteosarcoma	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	2%
Soft tissue	-	-	-	-	-	1	3	8	1	13	25%
Unknown primary	-	1	-	-	-	-	-	1	-	2	4%
Other	-	-	-	-	-	-	1*	1**	-	2	4%
Tumor extension at											
Locally	-	-	1	1	-	-	-	3	-	5	10%
Metastatic	3	3	2	2	3	3	5	22	4	47	90%
Number of organs											
Median	1	2	1	1	1	2	2	2	2	2	4%
Range	1-4	1-2	1-5	1-2	1-2	1-3	1-3	1-8	2-4	1-8	-
1	1	1	1	2	2	1	1	5	-	14	27%
2	-	2	1	1	1	1	3	8	3	20	38%
3	-	-	-	-	-	1	1	3	-	5	10%
> 3	2	-	1	-	-	-	-	9	1	13	25%
Sites of disease at											
Lymph nodes	1	2	3	1	1	-	-	21	3	32	62%
Lung	1	1	2	1	2	2	1	9	1	20	38%
Liver	-	-	1	1	-	2	3	10	1	18	35%
Pelvis	-	1	1	1	1	1	2	4	1	12	23%
Abdomen	2	-	-	-	-	-	2	6	1	11	21%
Pleura	-	1	-	-	-	-	-	6	1	8	15%
Bone	1	-	-	-	-	-	-	2	-	3	6%

* urothelial carcinoma; ** malignant melanoma

第 5.3.3.2.2 項 ET-A-002-95 CSR Table 12

前治療を表 2.7.6.2.2.2-2 に示した。

すべての患者が前治療として化学療法を受けており、前治療レジメン数の中央値は 3 レジメン（範囲：1~9 レジメン）であった。主な化学療法は、白金系薬剤（92%）、アントラサイクリン／アントラセンジオン系薬剤（90%）、及び 5-フルオロウラシル系薬剤（62%）であった。

表 2.7.6.2.2.2-2 前治療

Dose level	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	Total	
	Nb pts	Nb pts	Nb pts	Nb pts	Nb pts	Nb pts	Nb pts	Nb pts	Nb pts	Nb pts	%
Radiotherapy	2	2	3	1	1	2	1	11	2	25	48%
Surgery	3	3	3	3	3	3	5	23	4	50	96%
Prior chemotherapy	3	3	3	3	3	3	5	25	4	52	100%
Nb lines of chemotherapy											
median	7	4	3	4	5	3	2	4	2.5	3	-
range	1-8	2-6	3-6	1-9	3-7	1-7	1-4	1-9	1-5	1-9	-
1	1	-	-	1	-	1	1	5	1	10	19%
2	-	1	-	-	-	-	2	4	1	8	15%
≥ 3	2	2	3	2	3	2	2	16	2	34	65%
Chemotherapeutic agents											
Platinum compound	2	3	4	4	3	3	3	25	1	48	92%
Anthracyclines/anthracenediones	2	3	4	4	1	3	4	19	7	47	90%
5-FU	2	3	3	1	3	2	1	14	3	32	62%
Taxanes	1	2	2	1	2	2	1	9	2	22	42%
Topoisomerase I inhibitors	1	1	1	1	2	2	-	11	-	19	37%
Ifosfamide	-	-	1	1	-	1	3	9	1	16	31%
Cyclophosphamide	1	2	-	1	1	1	-	6	1	13	25%

第 5.3.3.2.2 項 ET-A-002-95 CSR Table 13

2.7.6.2.3 治験薬の投与状況

治験薬の投与サイクル数及び投与状況を表 2.7.6.2.3-1 に示した。

本剤は計 158 サイクル投与され、サイクル数の中央値は 2 (範囲: 1~8) であった。Relative dose intensity は、レベル IX (1800 µg/m²) を除き、90%~100% であった。

表 2.7.6.2.3-1 治験薬の投与サイクル数及び投与状況

Dose level	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	Total
Nb cycles	5	16	8	7	6	8	19	73	16	158
Nb cycles administered per patient										
1	1	-	1	1	-	-	1	5	-	9
2	2	1	1	1	3	2	2	10	1	23
3	-	-	-	-	-	-	-	2	1	3
4	-	-	-	1	-	1	-	2	-	4
5	-	-	1	-	-	-	-	2	1	4
6	-	1	-	-	-	-	1	4*	1	7
7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
8	-	1	-	-	-	-	1	-	-	2
median	2	6	2	2	2	2	2	2	4	2
range	1-2	1-8	1-5	1-4	1-2	1-4	1-8	1-6	1-6	1-8
Nb patients	3	3	3	3	3	3	5	25	4	52
Cumulative dose (mg/m²)										
median	0.1	0.6	0.4	0.8	1.2	1.8	2.4	3	6.75	3
range	0.05-0.1	0.2-0.8	0.2-1	0.4-1.6	1.2-1.2	1.8-3.6	1.2-9.6	1.5-9	3.6-10.5	0.05-10.5
Dose intensity (µg/m²/w)										
median	16	32	67	133	200	293	360	494	489	406
range	16-16.5	28-33	65-67	126-133	200-205	286-307	305-400	361-500	392-600	16-600
Relative dose intensity (%)										
median	98	97	100	100	100	98	90	99	81	98
range	95-100	86-100	98-100	94-100	100-102	95-102	76-100	72-100	65-100	65-102

* One patient still on treatment.

第 5.3.3.2.2 項 ET-A-002-95 CSR Table 22

減量及び減量の理由を表 2.7.6.2.3-2 に示した。

本剤を減量したのは 4 名 (8%) であった。減量の理由は、血液毒性及び非血液毒性のためがレベル VIII (1500 µg/m²) で 1 名、グレード 2~4 の血小板減少症を伴うグレード 4 の好中球減少症のためがレベル IX (1800 µg/m²) で 3 名であった。

表 2.7.6.2.3-2 減量及び減量の理由

	Levels I to VIII		Level VIII		Level IX		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Nb patients with dose reductions	-	-	1	4	3	75	4	8
Nb of dose reduction	-	-	1	1.5	3	19	4	2.5
Study drug related adverse event	-	-	1		3		4	
Hematological reason	-	-	1*		3		4	
Non hematological reason	-	-	1*		-	-	1	
Liver toxicity	-	-	-		-	-	-	-
Non study drug related	-	-	-		-	-	-	-

* Patient # 52 experienced both hematological and non hematological toxicities requiring dose reduction.

第 5.3.3.2.2 項 ET-A-002-95 CSR Table 26

次サイクルの投与延期状況を表 2.7.6.2.3-3 に示した。

登録患者 52 名のうち 1 回以上次サイクルの投与が延期された患者は 28 名（54%）であり、2 サイクル以上の投与を受けた患者（43 名）の 65%であった。

表 2.7.6.2.3-3 次サイクルの投与延期状況

Dose level	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	Total
	%	%	%	%	%	%	%	N %	%	N %
	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Nb of patients (≥ 2 cycles)	2 100	3 100	2 100	2 100	3 100	3 100	4 100	20 100	4 100	43 100
Nb patients with no cycle delayed	0 -	1 33	1 50	1 50	3 100	1 33	1 25	6 30	1 25	15 35
Nb patients with at least 1 cycle delayed	2 100	2 67	1 50	1 50	- -	2 67	3 75	14 70	3 75	28 65
1 cycle delayed	2 100	- -	1 50	- -	- -	1 33	1 25	8 40	1 25	14 33
2 cycles delayed	- -	2 67	- -	1 50	- -	1 33	- -	3 15	- -	7 16
≥ 3 cycles delayed	- -	-	- -	- -	- -	- -	2 50	3 15	2 50	7 16

第 5.3.3.2.2 項 ET-A-002-95 CSR Table 23

次サイクルの投与延期理由を表 2.7.6.2.3-4 に示した。

治験薬と関連のある次サイクルの投与延期は、ほとんどがレベル VIII とレベル IX に認められ、主な延期理由は血液毒性であった。

表 2.7.6.2.3-4 次サイクルの投与延期理由

Dose level	I		II		III		IV		V		VI		VII		VIII		IX		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Total Nb delays	2		4		1		2		0		3		7	4	23		10		52	49
Study drug related adverse event	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	14	8	35	8		17	33
Hematological toxicity	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	14	8*	35	8		17	33
Non-hematological toxicity	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1*	4	-	-	1	2
Liver toxicity	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Non study drug related adverse event							1	50					2		4	17	-		7	13
Other	2	100	4	100	1	100	1	50	-		3	100	4	57	11	48	2		28	54

Note that each patient may have several different reasons for delay, corresponding to different delayed cycles.

* patient # 52 had both reasons for cycle 4 delay.

第 5.3.3.2.2 項 ET-A-002-95 CSR Table 25

2.7.6.2.4 薬物動態解析

薬物動態解析対象集団の人口統計学的特性及びベースライン時のその他の特性を表 2.7.6.2.4-1 に示した。

52 名が登録され、男性は 24 名、女性は 28 名であり、年齢の中央値は 58 歳（範囲：19～74 歳）であった。

表 2.7.6.2.4-1 薬物動態解析対象集団の人口統計学的特性及び
ベースライン時のその他の特性

ET-743 dose level ($\mu\text{g}/\text{m}^2$)	50	100	200	400	600
# of patients	3	3	3	3	3
Sex:					
Male	1	-	2	2	1
Female	2	3	1	1	2
Age:					
Median	45	64	48	61	58
Range	28-61	54-67	41-61	54-62	58-70
ECOG PS					
0	2	1	2	2	-
1	-	2	1	1	3
2	1	-	-	-	-
Height (cm)					
Median	159	162	170	165	165
Range	155-173	158-172	167-174	160-173	156-166
Weight (kg)					
Median	50	60	60	72	54
Range	42-70	49-83	58-79	66-75	47-78
Body surface area (m^2)					
Median	1.50	1.61	1.68	1.77	1.50
Range	1.36-1.84	1.50-1.96	1.68-1.92	1.70-1.90	1.50-1.86
ET-743 dose level ($\mu\text{g}/\text{m}^2$)	900	1200	1500	1800	Total
# of patients	3	5	25	4	52
Sex:					
Male	2	4	11	1	24
Female	1	1	14	3	28
Age:					
Median	52	60	58	57	58
Range	28-62	47-65	19-74	43-72	19-74
ECOG PS					
0	2	2	13	3	27
1	1	3	10	1	22
2	-	-	2	-	3
Height (cm)					
Median	175	173	164	157	165
Range	170-185	161-180	144-197	150-172	144-197
Weight (kg)					
Median	78	64	67	59	64.5
Range	62-85	57-85	41-89	50-80	41.0-89.0
Body surface area (m^2)					
Median	1.90	1.78	1.75	1.62	1.75
Range	1.82-2.00	1.60-2.00	1.33-2.05	1.49-1.78	1.33-2.05

第 5.3.3.2.2 項 ET-A-002-95 CSR (PK report) Table 4

本剤の薬物速度論的パラメータの要約を表 2.7.6.2.4-2 に示した。

一般的にみられるように、本剤の C_{max} は点滴静注終了の直前にみられ、その後、血漿中濃度は多次指数関数的に低下した。最初に血漿中濃度が急速に低下し、その後、長時間の分布相及び最終相がみられた。また、用量増加に伴い、 C_{max} 及び AUC の平均値は増加した。

本剤の CL は高く、平均値の範囲は 41.4～110.5 L/h であった。V の平均値の範囲は 629～8369 L、 $t_{1/2}$ の平均値の範囲は 8.88～126.0 時間であった。CL、V 及び $t_{1/2}$ の平均値に大きな幅がみられたのは、低用量では点滴静注終了後すぐに、本剤の血漿中濃度が定量限界まで低下し、最終相が正確に評価できなかったためと考えられる。 C_{max} 及び AUC の患者間変動の変動係数は 6%～84% であった。

薬物速度論的パラメータの線形性については、サイクル 1 のデータを用いて、400～1800 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ の範囲で、薬物速度論的パラメータと体表面積で補正した用量との回帰分析により評価した。 C_{max} 、 AUC_{last} 及び AUC の決定係数 r^2 は、それぞれ 0.247、0.361 及び 0.322 であった。

C_{max} 及び AUC について、1200～1800 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ の範囲で、サイクル 1 とサイクル 2 を視覚的に比較したところ、系統的な差はみられず、また、CL の平均値はサイクル 1 とサイクル 2 とで同様であった。V に統計学的に有意な差がみられたが、データのばらつきを考慮すると、臨床的意義は不明である。

すべての薬物速度論的パラメータについて、統計学的に有意な性別の差はみられなかった。

表 2.7.6.2.4-2 トラベクテジンの薬物速度論的パラメータの要約

Dose μg/m ²	Cycle		C _{max} (pg/mL)	AUC (μg*h/L)	CL (L/h)	V (L)	t _{1/2} (h)
50	1	n	3	3	3	3	3
		mean	60.9	1.18	82.3	629	8.88
		std	42.6	0.685	41.9	419	10.6
100	1	n	3	3	3	3	3
		mean	77.2	2.29	110.5	2165	27.9
		std	51.8	1.89	73.7	1320	34.3
200	1	n	3	3	3	3	3
		mean	185.6	3.82	103.9	3435	26.4
		std	80.2	1.54	46.2	1769	18.2
400	1	n	3	3	3	3	3
		mean	761.3	23.5	41.4	1425	30.7
		std	489.4	18.3	21.8	180	20.1
600	1	n	3	3	3	3	3
		mean	562.0	12.0	94.4	3484	20.6
		std	222.2	4.53	51.5	3882	14.0
900	1	n	3	3	3	3	3
		mean	949.1	28.4	62.0	2546	29.4
		std	195.9	4.48	10.4	541	10.1
1200	1	n	5	5	5	5	5
		mean	1448.4	33.5	74.4	3915	36.8
		std	647.0	14.0	34.4	2073	17.0
	2	n	4	2	2	2	2
1500	1	n	23	24	24	24	24
		mean	1840.3	56.8	54.7	7509	103.2
		std	1121.1	24.9	23.4	3412	41.8
1500	2	n	20	20	20	20	20
		mean	1724.0	58.1	71.0	5655	77.4
		std	1435.8	48.9	51.2	3142	57.3
1500	5	n	4	4	4	4	4
		mean	993.0	31.7	81.0	4698	45.1
		std	228.4	8.96	19.7	2604	36.4
1800	1	n	4	4	4	4	4
		mean	2817.3	60.2	57.4	8369	91.8
		std	1403.6	24.5	28.7	7032	27.9
	2	n	4	4	4	4	4
1800	2	mean	1100.0	65.7	47.4	8002	126.0
		std	68.5	24.4	12.0	963	46.9

^aIndividual parameter values presented due to the small sample size

第 5.3.3.2.2 項 ET-A-002-95 CSR Overall Synopsis

2.7.6.2.5 最大耐量の決定

DLT の発現頻度をサイクル数で要約したものを表 2.7.6.2.5-1 に、患者数で要約したものを表 2.7.6.2.5-2 に示した。

MTD の決定にどのサイクルを検討すべきか治験実施計画書では規定されていなかったが、末期の標準治療抵抗性患者の薬剤選択の多様性を考慮し、最初の 2 サイクルに発現する DLT について検討した。MTD は 1800 μg/m² (レベル IX) であり、第 II 相試験の RD は 1500 μg/m² (レベル VIII) に決定した。DLT は好中球減少症及び血小板減少症であった。すべての DLT はレベル VIII 及び IX で認められた。

表 2.7.6.2.5-1 用量制限毒性の発現頻度（サイクル数）

	Dose Level I-VII			Dose Level VIII			Dose Level IX		
	Cy 1	Cy 2	all Cy	Cy 1	Cy 2	all Cy	Cy 1	Cy 2	all Cy
Number of cycles administered	23	19	69	25	20	73	4	4	16
Number of cycles with DLTs	-	-	-	4	5	13	-	3	6
Grade 4 neutropenia for > 5 days	-	-	-	2	3	8	-	3	4
Febrile neutropenia	-	-	-	-	-	-	-	1	1
Grade 3 thrombocytopenia	-	-	-	2	2	4	-	-	1
Grade 4 thrombocytopenia	-	-	-	-	2	4	-	2	3

第 5.3.3.2.2 項 ET-A-002-95 CSR Table 16

表 2.7.6.2.5-2 用量制限毒性の発現頻度（患者数）

Dose limiting toxicities	Dose Level I-VII	Dose Level VIII	Dose Level IX
Nb patients treated	23	25	4
Nb patients with DLTs	-	10	3
Grade 4 neutropenia for > 5 days	-	6	3
Febrile neutropenia	-	-	1
Grade 3 thrombocytopenia	-	3	1
Grade 4 thrombocytopenia	-	4	2
Grade 3-4 AST > baseline grade on day 21 and still present at day 28	-	1	-
Grade 3-4 ALT > baseline grade on day 21 and still present at day 28	-	2	-

第 5.3.3.2.2 項 ET-A-002-95 CSR Table 17

2.7.6.2.6 有効性の評価

2.7.6.2.6.1 奏効率

すべての患者の奏効率を表 2.7.6.2.6.1-1 に、肉腫及び乳癌患者の奏効率を表 2.7.6.2.6.1-2 に示した。

PR が認められたのは 52 名中 3 名 [6%, 95%信頼区間 (CI) : 1%~16%] であり、その内訳はレベル VIII (1500 µg/m²) の 2 名 (骨肉腫及び脂肪肉腫)、レベル IX (1800 µg/m²) の 1 名 (乳癌) であった。SD を示したのは 16 名 (31%) であり、3 ヶ月を超えて SD が持続したのは 7 名 (13.5%) であった。

表 2.7.6.2.6.1-1 奏効率

	Level I	Level II	Level III	Level IV	Level V	Level VI	Level VII	Level VIII	Level IX	Total Nb %
Nb pts	3	3	3	3	3	3	5	25	4	52
CR	-	-	-	-	-	-	-	-	-	- -
PR	-	-	-	-	-	-	-	2	1	3 6
SD	1	2	1	1	-	1	2	7	1	16 31
PD	2	1	2	1	3	2	3	16	1	31 60
NE	-	-	-	1	-	-	-	-	1	2 4
ORR (%)	-	-	-	-	-	-	-	8%	25%	6%
95% CI	-	-	-	-	-	-	-	1-26	1-81	1-16
SD > 3 months	0	2	1	0	0	0	2	1	1	7

第 5.3.3.2.2 項 ET-A-002-95 CSR Table 39

表 2.7.6.2.6.1-2 奏効率（肉腫及び乳癌患者）

	Sarcoma	Breast cancer
Nb pts	14	8
CR	-	-
PR	2	1
SD	5	1
PD	7	6
NE0	0	0
ORR (%)	14%	13%
95% CI	2 - 43	0 - 53
SD > 3 months	4	0

第 5.3.3.2.2 項 ET-A-002-95 CSR Table 40

2.7.6.2.6.2 無増悪期間

無増悪期間を表 2.7.6.2.6.2-1 に示した。

すべての患者の無増悪期間の中央値は 1.63 ヶ月（95% CI : 1.13~2.13 ヶ月）であり、レベル VIII (1500 µg/m²) 及びレベル IX (1800 µg/m²) の患者の無増悪期間の中央値は 1.97 ヶ月（95% CI : 1.19~2.74 ヶ月）であった。

表 2.7.6.2.6.2-1 無増悪期間

	TTP	
	All patients	Level VIII and IX
Nb events/Nb censored	47/5	27/2
median	1.63	1.97
95% CI	1.13-2.13	1.19-2.74

第 5.3.3.2.2 項 ET-A-002-95 CSR Table 42

2.7.6.2.7 安全性の評価

2.7.6.2.7.1 有害事象

有害事象と治験薬の因果関係は「関係あり」、「多分関係あり」、「可能性あり」、「多分関係なし」、「関係なし」の5段階で判定し、このうち治験責任医師が因果関係を「関係あり」、「多分関係あり」、「可能性あり」と判断した有害事象を本試験の副作用とした。

血液毒性（グレード別発現割合）を表 2.7.6.2.7.1-1 に示した。

最も多く発現した血液毒性は好中球減少症であり、高度（グレード3又は4）の好中球減少症はレベル VIII（ $1500 \mu\text{g}/\text{m}^2$ ）及びレベル IX（ $1800 \mu\text{g}/\text{m}^2$ ）でのみ、それぞれ13/25名（52%）、4/4名（100%）に発現した。高度の好中球減少症の持続期間の中央値は7日間（範囲：1～25日間）であった。好中球数が最低値を示した日の中央値は13日目（範囲：0～20日目）、グレード1へ回復した日の中央値は22日目（範囲：6～34日目）であり、レベル VIII とレベル IX で同様であった。

グレード4の発熱性好中球減少症はレベル IX で1名（25%）に発現した。

高度の血小板減少症はレベル VIII の7名（28%）、レベル IX の2名（50%）で発現した。高度の血小板減少症の持続期間の中央値は、レベル IX では3日間だったが、レベル VIII ではレベル IX よりも長く10日間であった。

グレード3の貧血はレベル I（ $50 \mu\text{g}/\text{m}^2$ ）～VI（ $900 \mu\text{g}/\text{m}^2$ ）の4名（22%）、レベル VII（ $1200 \mu\text{g}/\text{m}^2$ ）の3名（60%）、レベル VIII の7名（28%）、レベル IX の2名（50%）で発現したが、グレード4を発現した患者はいなかった。

表 2.7.6.2.7.1-1 血液毒性（グレード別発現割合）

	Dose level	Nb of Patients	grade 0		grade 1		grade 2		grade 3		grade 4		Grade 3-4	
			Nb	%	Nb	%	Nb	%	Nb	%	Nb	%	Nb	%
Leukopenia	I-VI	18	12	66	3	17	3	17	-	-	-	-	-	-
	VII	5	-	-	2	40	3	60	-	-	-	-	-	-
	VIII	25	3	12	4	16	6	24	4	16	8	32	12	48
	IX	4	-	-	-	-	-	-	1	25	3	75	4	100
Neutropenia	I-VI	18	12	67	4	22	2	11	-	-	-	-	-	-
	VII	5	-	-	3	60	2	40	-	-	-	-	-	-
	VIII	25	6	24	2	8	4	16	2	8	11	44	13	52
	IX	4	-	-	-	-	-	-	-	-	4	100	4	100
Febrile neutropenia	I-VI	18	18	100					-	-	-	-	-	-
	VII	5	5	100					-	-	-	-	-	-
	VIII	25	25	96					-	-	-	-	-	-
	IX	4	3	75					-	-	1	25	1	25
Anemia	I-VI	18	3	17	7	39	4	22	4	22	-	-	4	22
	VII	5	-	-	-	-	2	40	3	60	-	-	3	60
	VIII	25	-	-	5	20	13	52	7	28	-	-	7	28
	IX	4	-	-	1	25	1	25	2	50	-	-	2	50
Thrombocytopenia	I-VI	18	16	89	2	11	-	-	-	-	-	-	-	-
	VII	5	4	80	1	20	-	-	-	-	-	-	-	-
	VIII	25	10	40	7	28	1	4	3	12	4	16	7	28
	IX	4	1	25	-	-	1	25	-	-	2	50	2	50

第 5.3.3.2.2 項 ET-A-002-95 CSR Table 27

肝毒性（副作用）を表 2.7.6.2.7.1-2 に示した。

トランスアミナーゼ増加 [アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加] はレベル VI (900 µg/m²) 以降のすべての患者で発現した。高度のトランスアミナーゼ増加はレベル VIII (1500 µg/m²) の 17 名 (68%)，レベル IX (1800 µg/m²) の 3 名 (75%) に発現し，このうちレベル IX ではすべてグレード 4 であった。高度のトランスアミナーゼ増加の持続期間の中央値は，AST 増加が 5 日間（範囲：1～26 日間），ALT 増加が 7 日間（範囲：2～16 日間）であった。AST が最高値を示した日の中央値は 2 日目（範囲：2～6 日目），ALT が最高値を示した日の中央値は 2.5 日目（範囲：1～7 日目）であった。グレード 1 へ回復した日の中央値は，AST が 12 日目（範囲：3～34 日目），ALT が 14.5 日目（範囲：6～34 日目）であった。

ビリルビン増加の発現はトランスアミナーゼ増加よりも少なく，高度のビリルビン増加はレベル VIII 及びレベル IX でそれぞれ 8 名 (32%) 及び 1 名 (25%) に発現した。

表 2.7.6.2.7.1-2 肝毒性（副作用，グレード別発現割合）

	Dose level	Nb of Patients	grade 0		grade 1		grade 2		grade 3		grade 4		grade 3-4	
			N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Transaminase	I-V	15	8	53	7	47	-	-	-	-	-	-	-	-
	VI	3	-	-	1	33	1	33	1	33	-	-	1	33
	VII	5	-	-	2	40	1	20	2	40	-	-	2	40
	VIII	25	-	-	3	12	5	20	12	48	5	20	17	68
	IX	4	-	-	-	-	1	25	-	-	3	75	3	75
Alkaline phosphatase	I-V	15	14	93	1	7	-	-	-	-	-	-	-	-
	VI	3	3	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	VII	5	5	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	VIII	25	22	88	-	-	2	8	1	4	-	-	1	4
	IX	4	4	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bilirubin	I-V	15	15	100			-	-	-	-	-	-	-	-
	VI	3	2	67			1	33	-	-	-	-	-	-
	VII	5	3	60			2	40	-	-	-	-	-	-
	VIII	25	13	52			4	16	3	12	5	20	8	32
	IX	4	1	25			2	50	1	25	-	-	1	25

第 5.3.3.2.2 項 ET-A-002-95 CSR Table 30

その他の主な副作用（血液毒性，肝毒性以外）を表 2.7.6.2.7.1-3 に示した。

悪心は 35/52 名（67%），嘔吐は 27/52 名（52%），無力症は 17/52 名（33%）に発現した。ほとんどの副作用は軽度又は中等度であり，グレード 4 の副作用はなかった。グレード 3 の悪心及びグレード 3 の嘔吐はそれぞれ 4/52 名（8%）に発現したが，それ以外でグレード 3 の副作用の発現割合は低かった。

表 2.7.6.2.7.1-3 その他の主な副作用（血液毒性，肝毒性以外）

NCI grade	Levels I to VI		Level VII		Level VIII		Level IX		Total			
	gr 1-3	gr 3	gr 1-3	gr 3	gr 1-3	gr 3	gr 1-3	gr 3	gr 1-3	gr 3		
	Nb Pt		Nb Pt		Nb Pt		Nb Pt		Nb Pt			
Toxicity type												
Number of patients	18		5		25		4		52			
Gastrointestinal toxicity												
Abdominal pain	-	-	-	-	1	1	-	-	1	1	2	2
Diarrea	-	-	-	-	2	-	1	-	3	-	6	-
Nausea	9	2	3	-	19	2	4	-	35	4	67	8
Vomiting	4	-	5	1	14	3	4	-	27	4	52	8
Constipation	1	-	-	-	-	-	-	-	1	-	2	-
Mucositis	1	-	-	-	1	-	-	-	2	-	4	-
Neurotoxicity												
Headache	-	-	-	-	1	-	-	-	1	-	2	-
Paresthesia	1	1	-	-	-	-	-	-	1	1	2	2
Other toxicities												
Asthenia	2	-	-	-	12	2	3	-	17	2	33	4
Cutaneous signs	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	2	-
Fever in absence of infection or grade $\frac{3}{4}$ neutropenia	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Muscle contractions	1	-	-	-	-	-	-	-	1	-	2	-

第 5.3.3.2.2 項 ET-A-002-95 CSR Table 34

2.7.6.2.7.2 死亡例

副作用による死亡がレベル VIII (1500 $\mu\text{g}/\text{m}^2$) の 1 名に認められた。患者は結腸腺癌及び肝転移を有する 74 歳女性であり，最終サイクル投与の 22 日後に，呼吸不全，肝不全及び腎不全により死亡した。本患者の直接の死因の大部分は疾患進行によるものと考えられたが，死因の一つとして治験薬が影響したことが考えられたため，治験薬との因果関係は「可能性あり」と判断された。

治験薬と関連のない死亡は 6 名 (12%) に認められた。死亡理由の内訳は，疾患進行が 4 名，敗血症が 1 名，播種性血管内凝固症候群が 1 名であった。

2.7.6.2.7.3 重篤な有害事象

重篤な有害事象（副作用）を表 2.7.6.2.7.3-1 に，重篤な有害事象（治験薬と関連なし）を表 2.7.6.2.7.3-2 に示した。

重篤な有害事象が発現したのは 18 名 (20 件) であり，その重篤性区分は入院が 19 件，投与量の間違いが 1 件であった。投与量の間違いの 1 件を除き，重篤な副作用はレベル VIII (1500 $\mu\text{g}/\text{m}^2$) 及びレベル IX (1800 $\mu\text{g}/\text{m}^2$) で発現した。

重篤な副作用は 5 名に 7 件発現した。このうち 5 件が好中球減少症と血小板減少症であり，この 5 件中 3 件が他の重篤な副作用を伴っていた。

表 2.7.6.2.7.3-1 重篤な有害事象（副作用）

Event	SAE type	Dose level	Patient # (cycle)
neutropenia, thrombocytopenia	hospitalization	IX	29 (3)
+ bronchitis	hospitalization	VIII	50 (2)
+ dehydration, renal failure	hospitalization	VIII	25 (4)
+ anemia, fever during infusion, edema, cutaneous infiltrate, renal failure	hospitalization	IX	29 (2)
	hospitalization	VIII	52 (3)
incorrect dose rate	incorrect dose rate	VII	19 (5)
Fever	hospitalization	VIII	25 (2)

第 5.3.3.2.2 項 ET-A-002-95 CSR Table 36

表 2.7.6.2.7.3-2 重篤な有害事象（治験薬と関連なし）

Event	SAE type	Dose level	Patient # (cycle)
Pain	hospitalization	III	7 (1)
abdominal pain	hospitalization	I	1 (1)
abdominal pain, diarrhea	hospitalization	VII	23 (1)
fever and shivering	hospitalization	II	6 (2)
fever and chills	hospitalization	VIII	37 (1)
fever, chills, transaminitis	hospitalization	VIII	39 (1)
fever, infection	hospitalization	VIII	51 (1)
Septicemia	hospitalization	VII	21 (1)
catheter infection	hospitalization	VIII	24 (4)
venous thrombosis	hospitalization	VII	20 (1)
hypovolemic shock	hospitalization	VIII	26 (1)
dyspnea, ataxia, cephalgia, visual problems, and nausea	hospitalization	VIII	34 (2)
dyspnea, edema	hospitalization	VIII	41 (2)

第 5.3.3.2.2 項 ET-A-002-95 CSR Table 37

2.7.6.2.7.4 中止に至った有害事象

レベル VIII (1500 µg/m²) の 1 名が副作用（グレード 4 の血小板減少症）のため治験薬の投与を中止した。

2.7.6.2.7.5 臨床検査値の異常変動

臨床検査値の異常変動を表 2.7.6.2.7.5-1 に示した。

レベル VIII (1500 $\mu\text{g}/\text{m}^2$) 及びレベル IX (1800 $\mu\text{g}/\text{m}^2$) の 5 名 (10%) で、乳酸脱水素酵素 (LDH), γ -グルタミルトランスペプチダーゼ又はクレアチニンについてグレード 1 以上の治験薬と関連のある異常変動がみられた。

表 2.7.6.2.7.5-1 臨床検査値の異常変動

	Level I	Level II	Level III	Level IV	Level V	Level VI	Level VII	Level VIII	Level IX	Total
	tota TR	tota TR	tota TR	tota TR	tota TR	tota TR	tota TR	tota TR	tota TR	tota TR
	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
LDH	3 -	2 -	1 -	- -	2 -	2 -	5 -	23 1	4 1	42 2
γ GT	3 -	1 -	2 -	2 -	1 -	2 -	5 -	22 1	4 -	42 1
Calcium elevated	- -	1 -	1 -	1 -	- -	- -	1 -	- -	- -	4 -
Calcium reduced	2 -	3 -	2 -	3 -	3 -	3 -	4 -	23 -	4 -	47 -
Hyperkalemia	1 -	- -	- -	2 -	- -	1 -	- -	4 -	- -	8 -
Hypokalemia	- -	2 -	- -	1 -	- -	1 -	4 -	18 -	3 -	29 -
cCreatinine	- -	- -	- -	- -	- -	- -	- -	6 1	1 1	7 2

TR: Treatment related severe laboratory abnormalities.

第 5.3.3.2.2 項 ET-A-002-95 CSR Table 38

2.7.6.2.8 結論

本剤の 24 時間投与方法での MTD は 1800 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ であり、DLT として、持続性又は高度な血小板減少症及び好中球減少症が認められた。血液毒性及び肝毒性は可逆的で蓄積性は認められなかった。一過性の肝機能異常は DLT ではなかったが、RD 及び MTD では、高頻度にグレード 3 又は 4 の事象が認められ、血液毒性の併発と関連していた。前治療が少ないか中程度で肝機能異常が認められない患者では、第 II 相試験の RD は 1500 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ とされた。投与前に軽度の肝機能異常が認められる患者は、用量調節又は次サイクルの投与延期を要する DLT や高度な血液毒性を発現する可能性が高いと考えられた。

本試験で得られた薬物速度論的パラメータの値は、これまでの試験結果の範囲内であった。採血時期が点滴静注終了後 24 時間までと短いために、CL は高めに、V 及び $t_{1/2}$ は低めに推定された可能性もある。薬物動態の用量線形性については、患者間変動が大きいために結論には至らなかった。C_{max}, AUC 及び CL の平均値は、サイクル 1 とサイクル 2 とで同様であった。CL 及び V に、統計学的に有意な性別の差はみられなかった。

2.7.6.3 ET-A-013-01 試験

2.7.6.3.1 試験方法の概略

項目	内容
表題	進行癌患者を対象としたトラベクテジンの3時間又は24時間静脈内投与のマスバランス試験
実施国	オランダ
実施期間	最初の患者の登録日：■■■年■■■月■■■日 最後の患者の終了日：■■■年■■■月■■■日
公表文献	Beumer JH, Rademaker-Lakhai JM, Rosing H, Lopez-Lazaro L, Beijnen JH, Schellens JH. Trabectedin (Yondelis, formerly ET-743), a mass balance study in patients with advanced cancer. Invest New Drugs. 2005;23:429-436.
開発段階	第I相
目的	主目的： 1. 成人固形癌患者でのトラベクテジン（以下、本剤）のマスバランスを求める。 2. 成人固形癌患者での本剤の代謝物を同定する。 副次目的： 1. 可能であれば、本剤代謝物の体液中の濃度を求める。 2. 可能であれば、患者のチトクローム P450 (CYP) 2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 及びウリジングルクロノシルトランスフェラーゼ 1A1 の遺伝子多型が本剤の体内動態の主たる変化に関連するかどうかを評価する。
試験方法	オープン、非ランダム化試験
患者数	合計で8名が最低2サイクルの治療を受けることとした。 計画時：8名 登録時：8名 完了時：8名 有効性解析対象：8名 安全性解析対象：8名
選択基準	1. 組織学的又は細胞学的に悪性腫瘍であると診断されており、根治又は緩和が合理的に期待できる標準治療がない男性又は女性。 2. 年齢18歳以上。 3. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) 0又は1。 4. 下記に示す臓器機能を満たす。 ・ 好中球数： $1.5 \times 10^9/L$ 以上 ・ 血小板数： $100 \times 10^9/L$ 以上 ・ ヘモグロビン：5.6 mmol/L (9 g/dL) 以上 ・ アルブミン ≥ 25 g/L ・ 血清クレアチニン $\leq 1.25 \times$ 基準値上限 (ULN) ・ 血清ビリルビン \leq ULN ・ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 又はアラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) $\leq 2.5 \times$ ULN ・ アルカリホスファターゼ (ALP) \leq ULN. ALP>ULNの場合、肝型 ALP \leq ULN

	<ol style="list-style-type: none"> 5. 本試験に規定された手順を開始する前に、治療及び経過観察の実施について文書による同意を取得している。 6. 中枢神経系の転移の既往を有する患者は適格であるが、画像検査により、試験開始前に増悪していないことが確認されており、副腎皮質ステロイドの投与が不要で、腫瘍周辺の浮腫及び中枢神経系の症状が悪化していないこと。中枢神経系腫瘍原発の患者は対象外とする。 7. 中心静脈カテーテルでの投与が可能である。
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 急性又は慢性の白血病を有する。 2. 多発性骨髄腫を有する。 3. 悪性腫瘍以外の重篤な全身疾患のために医療上のリスクが高い患者及びコントロール不良の活動性感染を有する。本剤の投与前6ヶ月以内の心筋梗塞、不安定狭心症、又は非代償性うっ血性心不全を有する。 4. 本剤の投与前4週間以内の化学療法、放射線治療又は生物学的療法歴（マイトマイシンC、ニトロソウレア系薬剤、テモゾロミド及び他のマイナーグループ結合薬剤の場合はウォッシュアウト期間を6週とする）がある。 5. 本剤の投与前12ヶ月以内の広範囲（骨髄予備能の25%以上）の放射線治療歴（骨盤への照射は骨髄予備能の25%とした）がある。 6. 同種、同系若しくは自家骨髄移植、又は幹細胞移植の既往がある。 7. ヒト免疫不全ウイルス陽性又は後天性免疫不全症候群関連疾患であることが確認されている。 8. 男性又は妊娠可能な女性で適切な避妊を行わない患者。許容できる避妊方法は、子宮内避妊器具、経口避妊薬、経皮埋め込み型及び2重バリア（避妊スポンジ又は避妊坐薬とコンドームの併用）とした。妊娠可能な女性は本剤の投与前24時間に妊娠検査が陰性であることを確認することとした。 9. 授乳中である。 10. 消化管又は消化管付近に作用し胃腸通過部の完全又は部分閉塞を誘発するような腫瘍性又はその他の病変を有する。 11. 炎症性腸疾患又は消化管瘻孔の合併又は既往を有する。 12. 高度の便秘（2日に1回未満の排便又は下剤を要する状態）を有する。 13. 臨床的に明確な尿路閉塞につながるような状態である。
用法・用量 使用薬剤	<p>本剤は24時間又は3時間かけて点滴静注された。すべての患者はサイクル1に本剤を1100 µg 投与された。その後のサイクルでは、24時間及び3時間の投与でそれぞれ1500 µg/m²及び1300 µg/m²投与することとした。投与は3週間ごとに予定された。</p> <p>ロット番号：01L13, 03G08, 02A31</p>
治療期間	<p>治験薬は病勢進行（PD）又は中止を要する毒性が発現するまで継続した。中止を要する毒性でなければ、治験薬の投与延期又は減量を可能とした。</p>
評価基準	<p>薬物動態： サイクル1の期間中の決められた間隔で、血液、尿及び便を収集し、本剤のマスバランス及び排泄経路を評価し、本剤由来の代謝物を同定した。</p> <p>有効性： 本試験に登録したすべての患者を腫瘍反応の評価対象とした。評価可能病変は完全奏効（CR）、</p>

	部分奏効 (PR), 病勢安定 (SD) 又は PD のいずれかで効果判定し最良総合効果を求めた。 安全性： 毒性は National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) version 2.0 に従いグレード判定し、記述的に解析した。重篤な有害事象は NDDO Oncology 経由で直ちに治験依頼者に報告された。すべての患者が安全性解析の対象であった。
解析方法	本剤の安全性、臨床検査及び薬物動態データの要約には記述統計値を用いた。

2.7.6.3.2 治験対象患者

2.7.6.3.2.1 患者の内訳

本試験では計 8 名が登録され、治験薬の投与を受けた。試験終了時には、すべての患者が PD 又は症状悪化のため治験薬の投与を中止していた。

8 名全員を薬物動態、有効性及び安全性の解析対象とした。

2.7.6.3.2.2 人口統計学的特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.3.2.2-1 に示した。

登録例のうち、男性は 5 名、女性は 3 名であり、年齢の中央値は 57 歳（範囲：37～75 歳）であった。

組織型は、非小細胞肺癌が 4/8 名（50%）、悪性軟部腫瘍が 2/8 名（25%）、腎肉腫様腫瘍が 1/8 名、消化管類上皮肉腫が 1/8 名（12.5%）であった。

前治療については、3 名に手術歴があった。すべての患者が全身療法を受けており、レジメン数の範囲は 1～5 レジメンであった。全身療法を 5 レジメン受けていた患者は生物学的療法も受けていた。別の 1 名は 2 レジメンの化学療法に加えて遺伝子療法を受けていた。2 名は放射線治療を受けていた。

表 2.7.6.3.2.2-1 人口統計学的特性

Total No. of patients	N=8	%
Gender		
Male	5	62.5
Female	3	37.5
Age		
Minimum	37	
Median	57	
Maximum	75	

第 5.3.3.3.1 項 ET-A-013-01 CSR Table 3

2.7.6.3.3 治験薬の投与状況

すべての患者が本剤を少なくとも 2 サイクル投与された。サイクル 1 では 1100 µg の固定用量が投与された。最初の 2 名は 24 時間の点滴投与、その他の 6 名は 3 時間の点滴投与を受けた。サイクル 2 以降の用量は、24 時間点滴投与の 2 名は 1500 µg/m²、3 時間点滴投与の 6 名は 1300 µg/m² であった。

投与サイクル数は、2サイクルが6名、4サイクルが1名、5サイクルが1名であった。

2.7.6.3.4 薬物動態解析

薬物動態解析は、 $[^{14}\text{C}]$ トラベクテジン約 2.5 MBq (70 μCi) の 24 時間点滴投与を受けた 2 名 (患者 1~2) 及び 3 時間点滴投与を受けた 6 名 (患者 3~8) を対象に行った。

$[^{14}\text{C}]$ トラベクテジン投与時の尿中、糞中及び総放射能回収率を表 2.7.6.3.4-1 及び図 2.7.6.3.4-1 に示した。

$[^{14}\text{C}]$ トラベクテジン 3 時間点滴投与時の平均総放射能回収率は 61.4% であり、そのうち糞中回収率は 55.5%、尿中回収率は 5.9% であった。

表 2.7.6.3.4-1 $[^{14}\text{C}]$ トラベクテジン投与時の尿中、糞中及び総放射能回収率

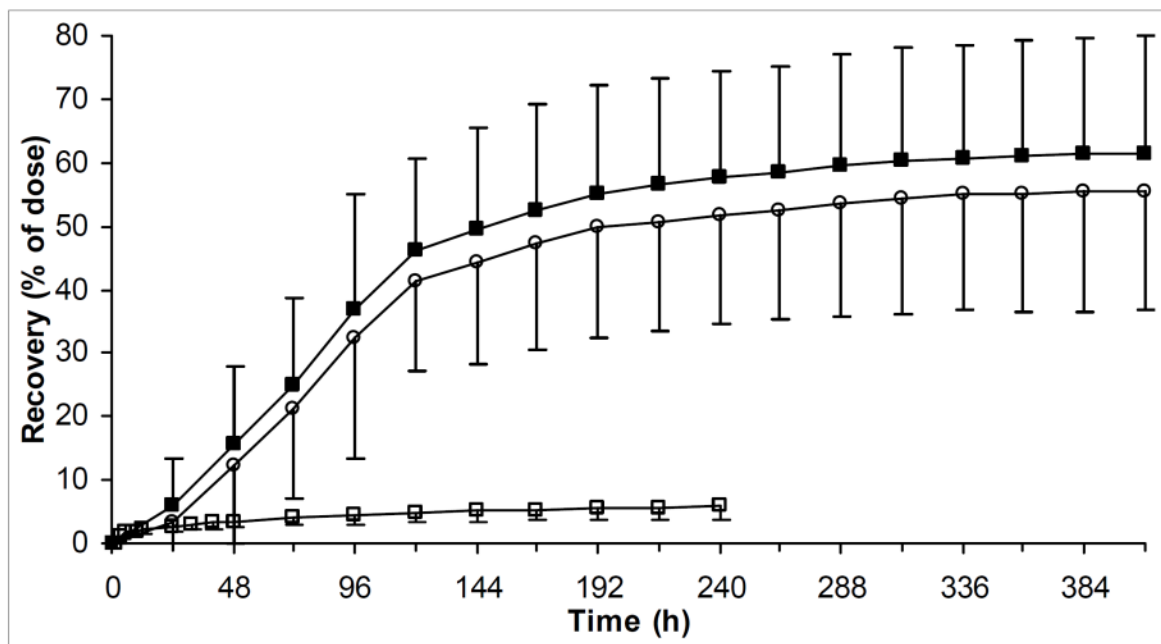
Patient	Infusion (h)	Dose (MBq)	Recovery urine (%)	Recovery Faeces (%)	Recovery total (%)	U/F ratio ³
1	24	2.67	5.21	68.33	73.54	0.08
2	24	2.98	6.06	59.45	65.51	0.10
3	3	2.54	3.75	81.29	85.03	0.05
4	3	2.51	4.60	72.03	76.63	0.06
5	3	2.61	8.75	58.24	66.99	0.15
6	3	2.39	4.78	32.17	36.94	0.15
7	3	2.35	5.22	39.32	44.54	0.13
8	3	2.12	8.02	50.16	58.18	0.16
Min (all)	-	2.12	3.75	32.17	36.94	0.05
Median (all)	-	2.53	5.22	58.85	66.25	0.12
Max (all)	-	2.98	8.75	81.29	85.03	0.16
Mean (all)	-	2.54	5.80	57.62	63.42	0.11
Sd (all)	-	0.25	1.73	16.58	16.24	0.04
Rsd (%) (all)	-	10.0	29.9	28.8	25.6	40
Min (no pat 8) ¹	-	2.35	3.75	32.17	36.94	0.05
Median (no pat 8) ¹	-	2.54	5.21	59.45	66.99	0.10
Max (no pat 8) ¹	-	2.98	8.75	81.29	85.03	0.15
Mean (no pat 8) ¹	-	2.58	5.48	58.69	64.17	0.10
Sd (no pat 8) ¹	-	0.21	1.60	17.61	17.39	0.04
Rsd (%) (no pat 8) ¹	-	8.1	29.3	30.0	27.1	41
Min (pat 3-8) ²	-	2.35	3.75	32.17	36.94	0.05
Median (pat 3-8) ²	-	2.45	5.00	54.20	62.59	0.14
Max (pat 3-8) ²	-	2.61	8.75	81.29	85.03	0.15
Mean (pat 3-8) ²	-	2.42	5.85	55.53	61.39	0.12
Sd (pat 3-8) ²	-	0.18	2.03	18.87	18.52	0.05
Rsd (%) (pat 3-8) ²	-	7.3	40.0	34.0	30.2	42

1 Sample collection of patient 8 was stopped (at 192 h) before the intended end of study, due to clinical deterioration.

2 Patients 3-8 represent the 3-h administration schedule.

3 Ratio of urinary recovery to faecal recovery

第 5.3.3.3.1 項 ET-A-013-01 CSR Annex 1 : Appendix 22

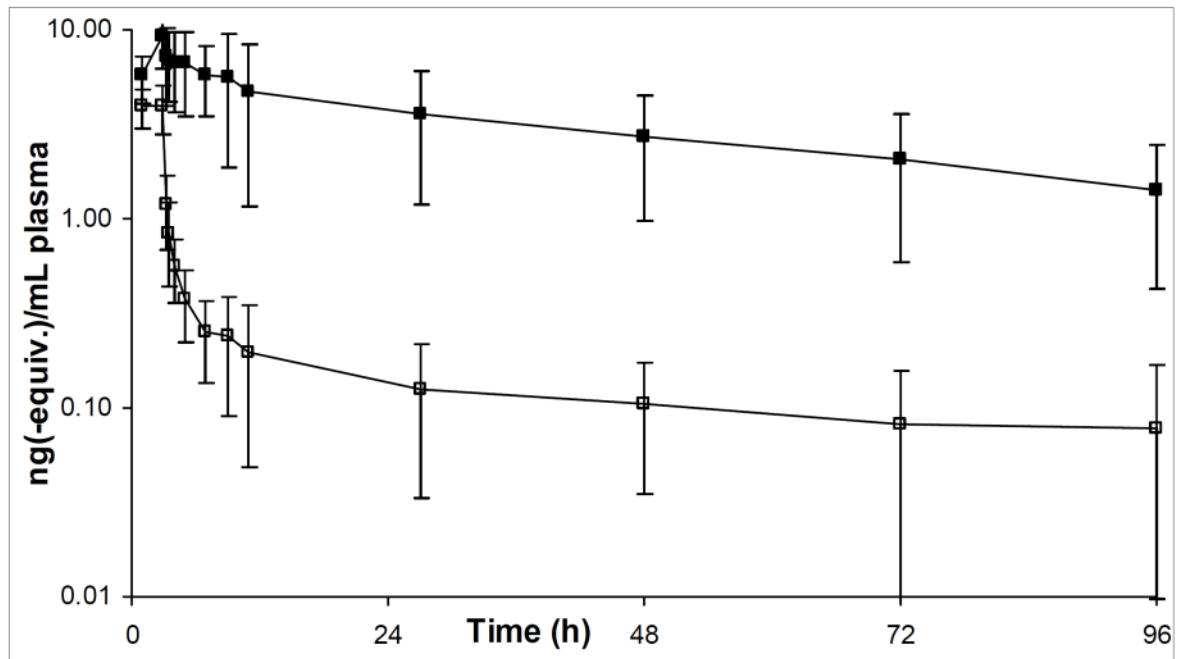


平均値 ± 標準偏差, □ : 尿中放射能回収率, ○ : 糞中放射能回収率, ■ : 総放射能回収率
 第 5.3.3.3.1 項 ET-A-013-01 CSR Annex 1 : Appendix 23

図 2.7.6.3.4-1 $[^{14}\text{C}]$ トラベクテジン 3 時間点滴投与時 (n=6) の尿中, 糞中及び総放射能回収率

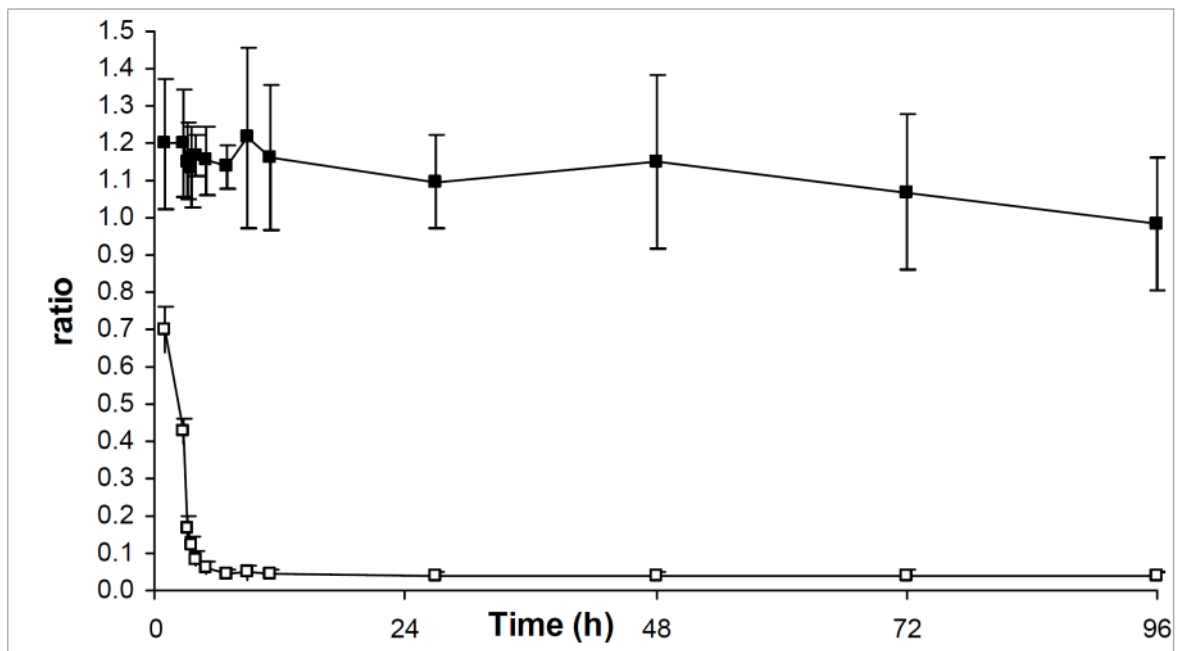
$[^{14}\text{C}]$ トラベクテジン 3 時間点滴投与時の血漿中の本剤及び総放射能濃度を図 2.7.6.3.4-2 に, 全血中と血漿中の放射能の比及び血漿中の本剤と総放射能の比を図 2.7.6.3.4-3 に示した.

血漿中の本剤の濃度は, 3 時間点滴投与開始 1 時間後で総放射能の約 70%, 投与終了時で総放射能の約 40% であり, 投与終了 3 時間後から最終測定時 (投与開始 96 時間後) まで総放射能の約 4%~5% で推移した.



平均値 ± 標準偏差, □: 本剤, ■: 総放射能
第 5.3.3.3.1 項 ET-A-013-01 CSR Annex 1 : Appendix 32

図 2.7.6.3.4-2 $[^{14}\text{C}]$ トラベクテジン 3 時間点滴投与時 (n=6) の血漿中のトラベクテジン及び総放射能濃度



平均値 ± 標準偏差, ■: 全血中と血漿中の放射能の比, □: 血漿中の本剤と総放射能の比
第 5.3.3.3.1 項 ET-A-013-01 CSR Annex 1 : Appendix 33

図 2.7.6.3.4-3 $[^{14}\text{C}]$ トラベクテジン 3 時間点滴投与時 (n=6) の全血中と血漿中の放射能の比及び血漿中のトラベクテジンと総放射能の比

本剤及び総放射能の血漿中薬物速度論的パラメータを表 2.7.6.3.4-2 に示した。

予測されたとおり、24 時間点滴投与時の本剤の最高血漿中薬物濃度 (C_{\max}) は、3 時間点滴投与時と比べて低かった。本剤未変化体の血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は、総放射能の AUC の約 8%であった。

表 2.7.6.3.4-2 $[^{14}\text{C}]$ トラベクテジン 24 時間（患者 1~2）及び 3 時間（患者 3~8）点滴投与時のトラベクテジン及び総放射能の血漿中薬物速度論的パラメータ

Nr ¹	Trabectedin										radioactivity (trabectedin equivalents)								AUC ratio ³
	Dose ² (mg)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng.h/mL)	AUC _{inf} (ng.h/mL)	t _{1/2} (h)	Cl (L/h)	V _{ss} (L)	V _z (L)	MRT (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng.h/mL)	AUC _{inf} (ng.h/mL)	t _{1/2} (h)	Cl (L/h)	V _{ss} (L)	V _z (L)	MRT (h)		
1	1.08	0.73	16.2	31.5	40.2	34.2	1345	1986	39.3	9.69	210	454	22.6	2.37	82.7	77.3	34.8	0.077	
2	1.2	0.61	18.3	26.6	81.8	45.2	3421	5340	75.6	4.89	213	345	68.9	3.48	310	346	89.0	0.086	
3	1.02	4.5	21.8	25.1	43.4	40.8	1309	2552	32.1	10.31	277	433	68.9	2.36	216	235	91.5	0.079	
4	1.01	3.12	14.9	17.2	52.2	58.7	2002	4422	34.1	7.93	172	237	53.4	4.28	291	330	68.2	0.087	
5	1.05	5.59	41.3	61.6	58.7	17.1	1299	1450	75.9	13.49	595	825	51	1.28	91.1	94.0	71.3	0.069	
6	0.96	2.83	13.5	16.2	54	59.5	2465	4634	41.4	5.37	117	167	53.1	5.78	426	443	73.7	0.115	
7	0.95	3.78	15.7	18.2	54.4	52	1807	4082	34.7	7.11	202	259	40.8	3.66	207	215	56.6	0.078	
8	0.86	4.66	22.3	30.5	57.7	28.1	1409	2336	50.2	11.21	360	720	63.5	1.19	110	109	92.9	0.062	
X ⁴	0.98	4.08	21.6	28.1	53.4	42.7	1715	3246	44.7	9.24	287	440	55.1	3.09	224	238	75.7	0.082	
SD ⁴	0.07	1.04	10.3	17.3	5.5	17.3	466	1307	16.6	2.98	173	274	9.9	1.81	124	133	14.1	0.019	

1 Subjects 1, 4 and 8 were female

2 Calculated from the radioactive dose using a specific radioactivity of 2.48 MBq/mg.

3 Trabectedin to total radioactivity AUC_{0-inf}-ratio

4 Mean and standard deviations calculated from patients 3-8 (3 hours schedule).

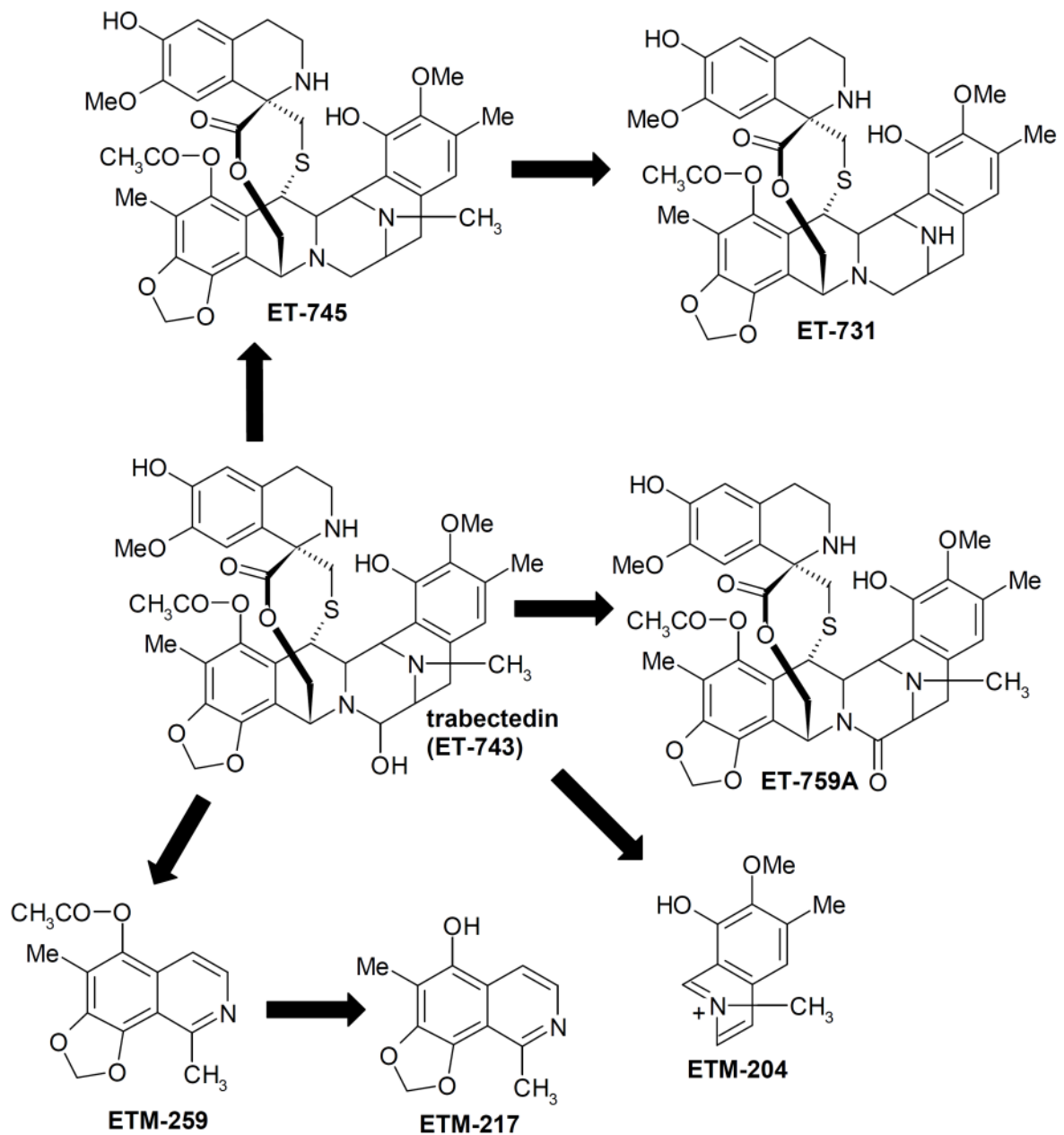
第 5.3.3.3.1 項 ET-A-013-01 CSR Annex 1 : Appendix 34

患者から得られた遺伝子型では、CYP の低代謝能を示す遺伝子は認められなかった。患者 1, 3, 6 ではグルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST) の M1 遺伝子の変異が認められた (患者 5 では検出不能)。GST の T1 及び P1 遺伝子はすべての患者で野生型であった。

本剤の代謝について、抽出した後の糞又は尿のサンプルを用いて検討した。本剤のヒトでの推定代謝経路を図 2.7.6.3.4-4 に示した。

$[^{14}\text{C}]$ トラベクテジンは複数の放射性代謝物へ代謝され、これらの代謝物はいずれも未変化体より前に溶出された。グルクロン酸抱合体は尿中に存在することが示された。糞中では液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法 (LC/MS/MS) により多くの代謝物が検出され、未変化体、代謝物 ET-745, ET-731 及び ETM-217 は中性条件を含む様々な条件下で検出されたが、代謝物 ET-729, ET-759A 及び ETM-259 は酸性条件下でのみ検出された。尿中では LC/MS/MS により未変化体、代謝物 ET-745, ETM-259, ET-759A 及び ETM-204 が検出された。

$[^{14}\text{C}]$ トラベクテジンは、*in vivo* ではグルクロン酸抱合体を含む多くの極性代謝物へ代謝された。既知の代謝物も多く検出されたものの、大部分の本剤の代謝物は同定されなかった。*in vivo* の代謝物の分析は、本剤の臨床用量の低さ、代謝部位の多さ及び代謝物の濃度の低さなどの多くの要因や、糞中サンプルの抽出回収率の低さ、安定性の問題及び代謝物の検索が既知の代謝物に限られている点などの分析方法の制限によって困難になっている。



第 5.3.3.3.1 項 ET-A-013-01 CSR Annex 2 : Appendix 23

図 2.7.6.3.4-4 トラベクテジンのヒトでの推定代謝経路

2.7.6.3.5 有効性の評価

Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) に基づく最良総合効果を表 2.7.6.3.5-1 に示した。

全 8 名のうち、SD が 4 名、PD が 4 名に認められた。

表 2.7.6.3.5-1 RECIST に基づく最良総合効果

Best Response to Therapy	N	%
SD	4	50
PD	4	50
Total	8	100

第 5.3.3.3.1 項 ET-A-013-01 CSR Table 4

2.7.6.3.6 安全性の評価

2.7.6.3.6.1 有害事象

治験責任医師が治験薬と有害事象の因果関係を「可能性あり」、「多分関係あり」、「関係あり」と判断した有害事象を本試験の副作用とした。

サイクル1~2(計16サイクル)に発現した有害事象を表2.7.6.3.6.1-1に、副作用を表2.7.6.3.6.1-2に示した。

有害事象の多くは軽度から中等度であり、本剤と関連なしと判断された。16サイクル中5サイクル以上に発現した有害事象は、便秘、悪心、嘔吐、疲労及び呼吸困難であった。悪心はいずれも副作用と判断されたが、呼吸困難はいずれも副作用とは判断されなかった。

サイクル1~2にグレード3の有害事象が12件、グレード4の有害事象が1件認められた。グレード3の有害事象のうち、2件はサイクル1に発現し、10件はサイクル2に発現した。このうち疲労(1件)のみが副作用と判断された。グレード4の有害事象として、サイクル2に呼吸困難が1件認められた。

表 2.7.6.3.6.1-1 サイクル 1~2 (計 16 サイクル) に発現した有害事象

		Cycle#								
		1				2				
		Grade				Grade				
		1	2	3	4	1	2	3	4	
Adverse Event	Adverse Event									Total
CARDIAC DISORDERS	ANGINA PECTORIS	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	SINUS TACHYCARDIA	0	0	0	0	0	0	1	0	1
EAR AND LABYRINTH DISORDERS	EAR PAIN	1	0	0	0	0	0	0	0	1
GASTROINTESTINAL DISORDERS	ABDOMINAL PAIN	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	CONSTIPATION	3	0	0	0	2	0	0	0	5
	DIARRHEA	2	0	0	0	2	0	0	0	4
	DRY MOUTH	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	DYSPHAGIA	0	1	0	0	1	0	0	0	2
	ILEUS	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	NAUSEA	4	2	0	0	4	0	0	0	10
	VOMITING	3	0	0	0	2	0	0	0	5
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION CONDITIONS	CATHETER RELATED COMPLICATION	1	1	0	0	0	0	0	0	2
	FATIGUE	1	3	0	0	1	2	2	0	9
	PAIN	0	0	0	0	0	0	1	0	1
	PERFORMANCE DECREASED STATUS	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	PYREXIA	0	1	0	0	0	1	0	0	2
INVESTIGATIONS	WEIGHT DECREASED	0	0	0	0	1	0	0	0	1
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	ANOREXIA	0	0	0	0	1	1	0	0	2
	DEHYDRATION	0	0	0	0	0	1	0	0	1
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	ARTHRALGIA	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	MUSCULOSKELETAL DISCOMFORT	1	0	0	0	0	0	0	0	1
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	DEPRESSED LEVEL OF CONSCIOUSNESS	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	NEUROPATHY	1	0	0	0	0	0	0	0	1
PSYCHIATRIC DISORDERS	ANXIETY	0	1	0	0	0	1	0	0	2
	INSOMNIA	0	0	0	0	0	1	0	0	1
RENAL AND URINARY DISORDERS	RENAL PAIN	0	0	0	0	1	0	0	0	1
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	COUGH	0	1	0	0	0	1	0	0	2
	DYSPNEA	0	2	1	0	1	0	3	1	8
	HICCUPS	0	0	0	0	0	1	0	0	1
	HYPOXIA	0	0	0	0	0	0	2	0	2
	PHARYNGOLARYNGEAL PAIN	0	0	0	0	1	0	0	0	1
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	HYPERHIDROSIS	1	0	0	0	1	0	0	0	2

第 5.3.3.3.1 項 ET-A-013-01 CSR Table 5

表 2.7.6.3.6.1-2 サイクル 1~2 (計 16 サイクル) に発現した副作用

		Cycle#								
		1				2				
		Grade				Grade				
		1	2	3	4	1	2	3	4	
Adverse Event	Adverse Event									Total
GASTROINTESTINAL DISORDERS	CONSTIPATION	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	DRY MOUTH	0	0	0	0	1	0	0	0	1
	NAUSEA	4	2	0	0	4	0	0	0	10
	VOMITING	3	0	0	0	1	0	0	0	4
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION CONDITIONS	FATIGUE	0	2	0	0	0	1	1	0	4
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	ANOREXIA	0	0	0	0	1	1	0	0	2

第 5.3.3.3.1 項 ET-A-013-01 CSR Table 6

2.7.6.3.6.2 死亡例

試験期間中の死亡は認められなかった。試験中止後に 2 名が死亡した。うち 1 名は中止 15 日後に安楽死のため、別の 1 名は中止 20 日後に疾患進行のため死亡した。

2.7.6.3.6.3 重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.3.6.3-1 に示した。

重篤な有害事象は 6 名 (8 サイクル) に認められ、そのうち 1 名のサイクル 5 に発現した好中球減少症及び大腸菌感染は本剤と多分関係ありと判断された。これらの事象は本剤の既知の副作用であった。

表 2.7.6.3.6.3-1 重篤な有害事象

Pt ID	Age	Sex	Dose (mg/m ²)	Cycle No	Infusion date	Event Term (MedDRA PT)	Onset date	End date	Severity (NCI-CTC)	Seriousness	Action taken	Outcome	Causality
3201	51	F				Catheter related complication	17/12/02	18/12/02	2	Hospitalization	Tx delayed	Recovered	Not related
3201	52	F	1.5	2	07/01/03	Euthanasia	11/02/03	11/02/03	5	Death	None	Death	Not related
3202	75	M	1.5	2	28/01/03	Ileus Dehydration	09/02/03	12/02/03 17/02/03	3 2	Hospitalization	None	Recovered	Unlikely
3204	42	F	1.3	2	17/03/03	Dyspnea Disease progression	21/03/03	Ongoing 23/04/03	4	Hospitalization Life threatening Death	None Withdrawn	Not recovered Death	Unlikely Not related
3205	63	M	1.1 mg	1	14/04/03	Dyspnea Pyrexia Anemia Dyspnea	14/04/03 14/04/03 16/04/03 17/04/03	16/04/03 19/04/03 22/04/03 Ongoing	3 2 2 2	Hospitalization	None	Recovered Recovered Recovered Not recovered	Unlikely Unlikely Unlikely Not related
3207	38	M	1.3	5	02/12/03	Neutropenia Escherichia infection	11/12/03	19/12/03	4 3	Hospitalization	None	Recovered	Probable
3208	41	F	1.1 mg	1	09/09/03	Angina pectoris	17/09/03	20/09/03	3	Hospitalization	None	Recovered	Unlikely
3208	41	F	1.3	2	08/10/03	Dyspnea exacerbated	21/10/03	Ongoing	3	Hospitalization	Withdrawn	Not recovered	Not related

第 5.3.3.3.1 項 ET-A-013-01 CSR Table 7

2.7.6.3.6.4 中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象として、呼吸困難が2名に認められ、いずれも本剤と関連なしと判断された。

2.7.6.3.6.5 臨床検査値の異常変動

サイクル1~2（計16サイクル）に発現した血液学的検査値異常のグレード別発現割合を表2.7.6.3.6.5-1に、生化学的検査値異常のグレード別発現割合を表2.7.6.3.6.5-2に示した。

臨床検査に関する毒性の多くが血液学的検査値異常であり、サイクル2までにグレード3の白血球減少症及び好中球減少症が各2名に認められた。本剤と関連ありと判断された生化学的検査値異常は、1名に発現したグレード3のAST増加及びALT増加のみであった。

表 2.7.6.3.6.5-1 サイクル1~2（計16サイクル）に発現した血液学的検査値異常のグレード別発現割合

Item	Grades				Total number of courses with G1 to G4
	1	2	3	4	
Anemia	6	5	0	0	11
Leucopenia	1	2	2	0	5
Lymphopenia	4	9	0	0	13
Neutropenia	2	1	2	0	5
Thrombocytopenia	1	1	0	0	2

第5.3.3.3.1項 ET-A-013-01 CSR Table 8

表 2.7.6.3.6.5-2 サイクル1~2（計16サイクル）に発現した生化学的検査値異常のグレード別発現割合

Item	Grades				Total number of courses with G1 to G4
	1	2	3	4	
Serum creatinine	4	0	0	0	4
Hyponatremia	3	0	3	0	6
Hyperkalemia	2	1	0	0	3
Hypokalemia	2	0	0	0	2
Hypocalcemia	4	0	0	0	4
Hypoalbuminia	4	1	0	0	5
Bilirubin	5	1	0	0	6
Alk phosphatase	8	0	0	0	8
ASAT (SGOT)	4	1	1	0	6
ALAT (SGPT)	4	0	2	0	6
Gamma-GT	6	3	2	0	11
CPK	1	0	0	0	1
Hypophosphatemia	1	6	1	0	8

第5.3.3.3.1項 ET-A-013-01 CSR Table 9

2.7.6.3.7 結論

投与された放射性同位体の総量の回収率は比較的低かった(投与量の約3分の2)。これはDNAに非可逆的に結合する他の抗癌剤でも排泄物中の回収率が低いことからある程度予想されたことであった。

本剤は広く代謝され、主に糞中に排泄されることも明らかとなった。本剤の放射性同位体が糞中で多く回収され、尿中の未変化体の回収が少ないことから、本剤の排泄に関する最も重要な組織は肝臓であった。更に、本剤は分布容積が大きいことから、末梢組織まで広く吸収されることが示唆された。

8名全員が有効性の評価対象でもあった。最良総合効果として、4名がSDを示し、4名はPDであった。

本剤はコントロール困難な高度又は生命を脅かすような毒性を伴うことなく投与された。本剤の副作用のほとんどは軽度から中等度であった。

2.7.6.4 ET-A-006-00 試験

2.7.6.4.1 試験方法の概略

表題	肝機能障害を伴う進行癌患者を対象とした3時間静脈内投与法によるトラベクテジンの第I相臨床薬理試験
実施国	スペイン
実施期間	最初の患者の同意日：2001年8月3日 最後の患者の同意日：■■■年■■月■■日 最後の投与日：■■■年■■月■■日 最後の観察日：2006年2月20日
公表文献	Pardo B, Salazar R, Ciruelos E, Cortés-Funes H, García M, Majem M, et al. Phase I and pharmacokinetic study of trabectedin 3-hour infusion every three weeks in patients with advanced cancer and alteration of hepatic function. Med Oncol. 2012;29:2240-2250.
開発段階	第I相
目的	主目的： 肝機能障害の程度で層別された固形癌患者にトラベクテジン（以下、本剤）を3週ごと3時間静脈内投与した際の最大耐量（MTD）の決定。 副次目的： 1. 肝機能障害の程度別の第II相試験の推奨用量（RD）の確立。付随する安全性及び毒性プロファイルの同定。 2. 本投与法における本剤の薬物動態／薬力学（PK/PD）への肝機能障害の影響とその評価方法の確立。 3. 毒性プロファイルとPKとの関係の検討。 4. 奏効率に基づくRDにおける有効性の確認。
試験方法	オープン、多施設、非ランダム化、層別化、用量漸増、第I相、PK試験 治療は、本剤の3週ごと3時間静脈内投与（1サイクルは3週間）とし、患者はベースライン時の肝機能（登録前3日以内の検査）に基づき次の3つのグループに分類された。 グループI： アルカリホスファターゼ（ALP）が基準値上限（ULN）を超えて1.5倍以内 グループII： ALPがULNの1.5倍を超えて2.5倍以内 グループIII： ALPがULNの2.5倍を超える （すべてのグループで、ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）はULNの2.5倍未満、アルブミンは2.5 g/dLを越える） 本剤の開始用量は1.1 mg/m ² （グループI）、0.9 mg/m ² （グループII）、0.75 mg/m ² （グループIII）とし、各グループで2段階まで減量できることとした。
患者数	用量漸増コホートの目標患者数は最大で40名であった。最終的に、33名がベースライン時の肝機能に基づき各グループに登録され治療を受けた：グループI（2用量、16名）、グループII（3用量、12名）、グループIII（2用量、5名）。

	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th colspan="2">I</th> <th colspan="3">II</th> <th colspan="2">III</th> <th rowspan="2">Total</th> </tr> <tr> <th>Dose (mg/m²)</th> <th>1.1</th> <th>1.3</th> <th>0.9</th> <th>1.1</th> <th>1.3</th> <th>0.75</th> <th>0.9</th> </tr> <tr> <th></th> <th>n</th> <th>n</th> <th>n</th> <th>n</th> <th>n</th> <th>n</th> <th>n</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <th>Total</th> <td>3</td> <td>13</td> <td>4</td> <td>3</td> <td>5</td> <td>3</td> <td>2</td> <td>33</td> </tr> </tbody> </table>								Group	I		II			III		Total	Dose (mg/m ²)	1.1	1.3	0.9	1.1	1.3	0.75	0.9		n	n	n	n	n	n	n	Total	3	13	4	3	5	3	2	33
	Group	I		II			III		Total																																	
	Dose (mg/m ²)	1.1	1.3	0.9	1.1	1.3	0.75	0.9																																		
		n	n	n	n	n	n	n																																		
Total	3	13	4	3	5	3	2	33																																		
	<p>グループ II 及び III の登録は、試験実施施設の 2 施設で中等度から重度肝機能障害（計画に規定したベースライン時の ALP による）を伴う固形癌患者を見つけることが難しかったため、早期に中止された。</p>																																									
選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 治験開始前に本人より文書で同意が得られている。 2. 組織学的又は細胞学的に悪性腫瘍であることが確認されている。 3. 少なくとも 1 つの測定可能又は測定不能病変が開始前 4 週以内に適切な方法で確認されている。 4. 有効性が期待される治療法が存在しない進行癌である。 5. 前治療（放射線療法、化学療法）の副作用から回復している。グレード 2 以下の症候性の末梢性ニューロパチーは許容する。 6. 年齢が 18 歳以上 70 歳以下。 7. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) が 2 以下。 8. 3 ヶ月以上の生存が期待される。 9. 下記を満たす十分な腎・骨髄機能を有する（登録前 3 日以内に評価）。 好中球数 $\geq 1.5 \times 10^9/L$, 血小板数 $\geq 100 \times 10^9/L$, ヘモグロビン $\geq 9 \text{ g/dL}$, クレアチニン $\leq 132 \mu\text{mol/L}$ (1.5 mg/dL) 又はクレアチニンクリアランス $\geq 40 \text{ mL/min}$。 10. 本試験で規定する次のグループに該当する十分な肝機能を有する（登録前 3 日以内に評価）。 グループ I: $ULN < ALP \leq 1.5 \times ULN$, 及びビリルビン $< 2.5 \times ULN$ グループ II: $1.5 \times ULN < ALP \leq 2.5 \times ULN$, 及びビリルビン $< 2.5 \times ULN$ グループ III: $ALP > 2.5 \times ULN$, 及びビリルビン $< 2.5 \times ULN$ 11. 静脈内投与が可能であるか、中心静脈内カテーテルが使用可能である。 																																									
除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 妊娠又は授乳中の女性（本剤の初回投与前 72 時間以内に実施した妊娠検査を基に妊娠の有無を判断すること）、適切な避妊を行うことに同意しない女性又は男性。 2. 有症状の脳障害を有する。 3. 骨転移又はパジェット病であることが判明している。 4. ジルベール症候群又は臨床的に有意な溶血が認められる。 5. 他の比較的重篤な疾患又は臨床状態にある；例として、うっ血性心不全又は狭心症（臨床的にコントロールされているものも含む）、登録前 1 年以内の心筋梗塞、コントロール不良の高血圧、臨床的に明らかな不整脈、明らかな神経学的又は精神医学的疾患の既往、活動性感染症、又は明らかな進行性肝疾患（肝硬変、活動性慢性肝炎）。 6. 多発性骨髄腫又は白血病（急性又は慢性）を有する。 7. 登録前 4 週間以内に化学療法、放射線、生物学的製剤による治療を受けた（マイトマイシン C、又はニトロソウレア系薬剤、テモゾロミドは登録前 6 週間以内とする）。 8. 登録前 30 日以内に他の治験に参加、又は治験薬の投与を受けた。 																																									
用法・用量 使用薬剤	<p>本剤は静注溶解用の無菌粉末として提供された。製剤のバイアルには本剤 0.25 mg 又は 1 mg が封入されていた。0.25 mg バイアル及び 1 mg バイアルは、それぞれ 5 mL 又は 20 mL の無菌注射用</p>																																									

	<p>水にて溶解した。溶解液は、無色透明で粒子が含まれないことを目視にて確認後、速やかに使用することとした。溶解液は更に 500 mL 又は 1000 mL の生理食塩水（0.9%塩化ナトリウム注射液）に希釈し、それぞれ末梢静脈又は中心静脈から投与することとした。</p> <p>ロット番号</p> <p>0.25 mg : 00J18, 01H07, 03G08 及び 04C03</p> <p>1 mg : 01L13, 02A31 及び 04C04</p>
<p>治療期間</p>	<p>各患者に、忍容性及び有効性を考慮しながら 1~6 サイクル投与することとした（中央値予測：3 サイクル）。腫瘍評価は 2 サイクルごとに実施した。早期（2 サイクル終了前）に増悪が確認された場合は、治療を中止した。病勢安定（SD）の場合は、少なくとも 2 サイクル継続し、担当医の判断によりその後も継続できることとした。部分奏効（PR）の場合は、全 6 サイクル又は増悪まで継続することとした。完全奏効（CR）の場合は、CR が確定（30 日以降の再評価）した後、少なくとも 2 サイクル継続し、その後増悪まで経過観察を実施することとした。全体として、6 サイクル終了後も臨床的な有用性が認められる場合は Pharma Mar 社の合意を得て治療を継続することとした。</p>
<p>評価基準</p>	<p>主要評価項目</p> <p>用量制限毒性（DLT）は下記のとおり定義した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ グレード 4 の好中球減少症（5 日を超えて継続）又は発熱性好中球減少症（体温 > 38.5°C） ・ グレード 4 の血小板減少症 ・ 肝毒性： <ul style="list-style-type: none"> - グレード 3/4 の AST/ALT で直近の本剤投与 21 日後にベースライン値に回復しない - ビリルビン増加： <ul style="list-style-type: none"> ・ ベースラインのビリルビン ≤ 1.5 × ULN の場合： <ul style="list-style-type: none"> ・ グレード 3 のビリルビン増加 ・ グレード 2 のビリルビン増加でベースライン値に回復しない ・ ベースラインのビリルビン > 1.5 × ULN の場合： <ul style="list-style-type: none"> ・ ベースライン値から 50% を超える増加，回復の有無は問わない ・ ベースライン値から 50% 以内の増加でベースライン値に回復しない - ALP 増加： <ul style="list-style-type: none"> ・ ベースライン値が基準値内の場合：基準値を超える増加 ・ ベースライン値が基準値を超えていた場合：ベースライン値の 2 倍を超える増加 ・ グレード 3 を超えるその他の非血液学的毒性 <p>サイクル 1 で、6 名中少なくとも 2 名に DLT が認められた場合はその用量を MTD とした。</p> <p>副次評価項目</p> <p>RD は、初回サイクルにおける DLT 発現患者が 6 名中 2 名未満であった用量のうちの、最も高い用量とした。第 II 相試験の用量レベルにおける毒性プロファイルを更に検討するために、各グループの RD で少なくとも 6 名を追加することとした。</p> <p>毒性は National Cancer Institute– Common Toxicity Criteria（NCI-CTC）version 2.0 に基づいてグレードを判定した。</p> <p>PK は、各グループについて、標準的なノンコンパートメント法を用いて評価した。</p>

	奏効率は、World Health Organization (WHO) 規準に従った。
解析方法	<p>安全性及び有効性データについては、正式な推測統計手法による解析を行わないこととした。主要評価は安全性に関する記述的統計値及びグラフ等に基づいて実施した。表はグループ及び本剤の初回用量レベルにより層別した。解析対象集団は次の2つとした。</p> <p>治療例：少なくとも1回本剤を投与されたすべての患者とした。この解析対象集団は安全性解析に用いることとし、DLT、MTD及びRDの解析に用いた。</p> <p>評価対象例：少なくとも2サイクル（6週間）本剤を投与され、有効性評価が少なくとも1回実施された（登録後4週）患者とした。WHO規準に基づく有効性評価が少なくとも1回実施され、早期に増悪が認められた患者も有効性解析対象集団に含めることとした。</p> <p>有害事象は器官大分類別及び全体でまとめた。Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 4.0を用いて有害事象をコーディングし、重症度はNCI-CTC第2.0版により評価した。</p>

2.7.6.4.2 治験対象患者

2.7.6.4.2.1 患者の内訳

患者の内訳を表 2.7.6.4.2.1-1 に示した。

本試験では33名が登録された。治験実施計画書の規定に従いすべての患者をベースライン時の肝機能に基づき3つのグループ [グループ I (16名, 2用量), グループ II (12名, 3用量) 及びグループ III (5名, 2用量)] のいずれかに登録した。

なお、グループ II 及び III に該当するベースライン時の肝機能の基準が厳しかったため、これらのグループに該当する固形癌患者を組み入れることは困難であった。そのため、グループ II 及び III への組入れは早期に中止された。

表 2.7.6.4.2.1-1 患者の内訳

	Stratum I (n=16)				Stratum II (n=12)						Stratum III (n=5)				Total
	1.1 mg/m ²		1.3 mg/m ²		0.9 mg/m ²		1.1 mg/m ²		1.3 mg/m ²		0.75 mg/m ²		0.9 mg/m ²		
	Included	Treated	Included	Treated	Included	Treated	Included	Treated	Included	Treated	Included	Treated	Included	Treated	
Hospital 12 de Octubre	1	1	2	2	1	1	-	-	-	-	1	1	-	-	5
Patient No.	#1105		#1115, #1118		#2106						#3104				*
Instituto Catalán de Oncología	2	2	11	11	3	3	3	3	5	5	2	2	2	2	28
Patient No.	#1201, #1208		#1209, #1210, #1211, #1214, #1216, #1223, #1225, #1227, #1228, #1229, #1231		#2202, #2203, #2207		#2212, #2213, #2217		#2219, #2224, #2226, #2230, #2233		#3220, #3221		#3222, #3232		*
Total	3	3	13	13	4	4	3	3	5	5	3	3	2	2	33

*See patient's numbers in each dose level.

第 5.3.3.3.2 項 ET-A-006-00 CSR Table 9

全33名が治験薬を投与され、DLT及び安全性の評価対象とされた。

グループ II の3名 [患者 2207 (0.9 mg/m²), 患者 2219 及び 2230 (1.3 mg/m²)] 及びグループ III の1名 [患者 3222 (0.9 mg/m²)] は、有効性解析対象から除外された (表 2.7.6.4.2.1-2)。除外された理由は、病勢進行に伴い治療が1サイクルのみであり WHO 規準による腫瘍評価を受けなかったこと (2名)、グレード3のトランスアミナーゼ上昇が2週間以内に回復しなかったこと (1

名), 及び肝機能低下を伴う毒性 (グレード2のトランスアミナーゼ上昇) (1名) であった. したがって, 有効性解析対象例は29名であった. カットオフ日に投与継続中の患者はいなかった.

表 2.7.6.4.2.1-2 有効性解析対象から除外された患者

Stratum	Dose level (mg/m ²)	Patient	Last cycle	First administration date	Last administration date	Death	Death date	Off-study reason
II	0.9	#2207	1	20/02/2002	20/02/2002	No	.	PD
	1.3	#2219	1	21/01/2003	21/01/2003	Yes	04/08/2004	Delay > 2 weeks due to grade 3 transaminase increase
	1.3	#2230	1	14/07/2005	14/07/2005	Yes	06/08/2005	PD
III	0.9	#3222	1	28/10/2003	28/10/2003	No	.	Toxicity (deterioration of hepatic function, grade 2 transaminases)

PD, progressive disease.

第 5.3.3.3.2 項 ET-A-006-00 CSR Table 50

大部分の患者 (30名, 90.9%) が病勢進行のために治験薬の投与を中止した.

1名 (グループ II, 1.1 mg/m²) は8サイクル投与後に治療を拒否した. 1名 (グループ III, 0.9 mg/m²) は1サイクル投与後に毒性 (グレード2のトランスアミナーゼ上昇を伴う肝機能の悪化) のため試験を中止した. また, 1名 (グループ II, 1.3 mg/m²) は, グレード3のトランスアミナーゼ上昇が2週間以内に回復しなかったため, 1サイクル投与後に試験を中止した.

2.7.6.4.2.2 人口統計学的特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.4.2.2-1 に示した.

登録された33名の内訳は男性13名 (39.4%), 女性20名 (60.6%) であった. 年齢の中央値は54歳 (範囲: 27~76歳) であった. すべての患者が白人であった. ECOG PSは大部分の患者 (81.8%) がPS1であり, PS2は2名 [患者1209 (グループ I) 及び患者2233 (グループ II)] であった. 33名中23名に行われた超音波ドップラー法での肝血流量の中央値は737 mL/min であった (範囲: 44~2702 mL/min).

表 2.7.6.4.2.2-1 人口統計学的特性

Patient characteristic	Strata														Total (n=33)							
	Stratum I				Stratum II				Stratum III						n	%						
	Dose level		Total (n=16)	Dose level			Total (n=12)	Dose level		Total (n=5)												
	1.1 mg/m ² (n=3)	1.3 mg/m ² (n=13)		0.9 mg/m ² (n=4)	1.1 mg/m ² (n=3)	1.3 mg/m ² (n=5)		0.75 mg/m ² (n=3)	0.9 mg/m ² (n=2)		n	%	n	%	n	%						
Gender	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%				
Male	2	66.7	5	38.5	7	43.8	2	50.0	1	33.3	3	60.0	6	50.0	13	39.4		
Female	1	33.3	8	61.5	9	56.3	2	50.0	2	66.7	2	40.0	6	50.0	3	100.0	2	100.0	5	100.0	20	60.6
Age (years)																						
Median	54		51		52		55		63		48		55		56		62		57		54	
Range	45-64		34-63		34-64		50-65		39-76		27-75		27-76		45-59		57-66		45-66		27-76	
18-49	1	33.3	5	38.5	6	37.5	.	.	1	33.3	3	60.0	4	33.3	1	33.3	.	.	1	20.0	11	33.3
50-69	2	66.7	8	61.5	10	62.5	4	100.0	1	33.3	1	20.0	6	50.0	2	66.7	2	100.0	4	80.0	20	60.6
≥70	1	33.3	1	20.0	2	16.7	2	6.1
ECOG PS																						
0	.	.	3	23.1	3	18.8	1	50.0	1	20.0	4	12.1		
1	3	100.0	9	69.2	12	75.0	4	100.0	3	100.0	4	80.0	11	91.7	3	100.0	1	50.0	4	80.0	27	81.8
2	.	.	1	7.7	1	6.3	1	20.0	1	8.3	2**	6.1
BSA (m²)																						
Median	2.0		1.8		1.8		1.8		1.7		1.7		1.7		1.6		1.7		1.6		1.8	
Range	1.8-2.1		1.5-2.1		1.5-2.1		1.7-2.0		1.6-1.8		1.7-2.5		1.6-2.5		1.5-1.6		1.7-1.8		1.5-1.8		1.5-2.5	
BMI (kg/m²)																						
Median	31.1		27.4		27.7		25.3		31.3		24.5		25.3		27.5		23.6		24.1		26.2	
Range	20.4-45.3		22.6-34.4		20.4-45.3		24.4-27.5		19.8-32.0		22.2-37.2		19.8-37.2		20.3-27.6		23.1-24.1		20.3-27.6		19.8-45.3	
Doppler echography (hepatic flow, ml/min)*																						
Median	1335		532		751		1690		768		159		1181		412		851		736		737	
Range	868-1802		70-1129		70-1802		1181-2702		128-1407		44-1915		44-2702		86-737		735-966		86-966		44-2702	

Data shown are n (%) of patients except for median and range.

All patients were Caucasian and had adequate contraceptive measures.

*Ten patients had no baseline Doppler echography: stratum I (n=6; patient #1105, #1115, #1118, #1228, #1229 and #1231), stratum II (n=3; patient #2106, #2213 and #2226) and stratum III (patient #3104).

** Patient #1209 (stratum I) and patient #2233 (stratum II) had baseline ECOG PS of 2.

BMI, body mass index; BSA, body surface area; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status.

第 5.3.3.3.2 項 ET-A-006-00 CSR Table 14

悪性腫瘍の原発部位及び組織型を表 2.7.6.4.2.2-2 に示した。

主な癌腫は卵巣癌 (10 名, 30.3%), 肉腫 (6 名, 18.2%), 大腸癌 (5 名, 15.2%) 及び胆管癌 (3 名, 9.1%) であった。主な組織型は腺癌 (16 名, 48.6%) であり, 癌腫の約 2/3 (60.6%) は中～高分化癌であった。大部分の患者 (30 名, 90.9%) はベースライン時に転移部位が確認され, 転移部位数の中央値は 2 ヶ所 (範囲: 1~5 ヶ所) であり, 3 名 (9.1%) が局所進行型であった。初回診断から本剤の初回投与までの期間の中央値は 19.4 ヶ月 (範囲: 6.2~125.2 ヶ月) であった。

表 2.7.6.4.2.2-2 悪性腫瘍の原発部位及び組織型

Disease characteristic	Strata																		Total (n=33)		
	Stratum I						Stratum II						Stratum III						n	%	
	Dose level		Total (n=16)	Dose level		Total (n=12)	Dose level		Total (n=5)	Dose level		Total (n=5)	n	%							
	1.1 mg/m ² (n=3)	1.3 mg/m ² (n=13)		0.9 mg/m ² (n=4)	1.1 mg/m ² (n=5)		1.3 mg/m ² (n=5)	0.75 mg/m ² (n=3)		0.9 mg/m ² (n=2)	n				%						
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%				
Primary tumor																					
Cholangiocarcinoma							1	20.0	1	8.3	1	33.3	1	50.0	2	40.0	3	9.1			
Colorectal		2	15.4	2	12.5	1	25.0	1	20.0	2	16.7	1	33.3	1	20.0	5	15.2				
Endometrium							1	33.3			1	8.3					1	3.0			
Esophagus							1	33.3			1	8.3					1	3.0			
Liver		1	7.7	1	6.3												1	3.0			
Melanoma		1	7.7	1	6.3												1	3.0			
NSCLC		1	7.7	1	6.3												1	3.0			
Ovary	1	33.3	6	46.2	7	43.8	1	25.0	1	33.3			1	50.0	1	20.0	10	30.3			
Pancreas	1	33.3	1	7.7	2	12.5											2	6.1			
Sarcoma	1	33.3	1	7.7	2	12.5	2	50.0			2	40.0	4	33.3			6	18.2			
Stomach												1	33.3			1	20.0	1	3.0		
Testicular								1	20.0	1	8.3						1	3.0			
Histological grade																					
Low	1	33.3	2	15.4	3	18.8							1	50.0	1	20.0	4	12.1			
Moderate			3	23.1	3	18.8			2	40.0	2	16.7	1	33.3		1	20.0	6	18.2		
High	1	33.3	5	38.5	6	37.5	2	50.0	3	100.0	2	40.0	7	58.3		1	50.0	14	42.4		
NA	1	33.3	3	23.1	4	25.0	2	50.0			1	20.0	3	25.0	2	66.7		2	40.0		
Histological type																					
Adenocarcinoma	2	66.7	8	61.5	10	62.2	1	25.0	2	66.7	1	20.0	4	33.4	2	66.7		2	40.0		
Cystoadenocarcinoma*		1	7.7	1	6.3									1	50.0	1	20.0	2	6.1		
Cholangiocarcinoma									1	20.0	1	8.3	1	33.3	1	50.0	2	40.0			
Fusocellular sarcoma									1	20.0	1	8.3						1	3.0		
Hemangiopericytoma						1	25.0					1	8.3					1	3.0		
Hepatocarcinoma		1	7.7	1	6.3													1	3.0		
Leiomyosarcoma						1	25.0		1	20.0	2	16.8						2	6.1		
Malignant fibrous histiocytoma	1	33.3			1	6.3												1	3.0		
Melanoma		1	7.7	1	6.3													1	3.0		
Müllerian mixed tumor						1	25.0				1	8.3						1	3.0		
NSCLC carcinoma		1	7.7	1	6.3													1	3.0		
Sarcomatoid carcinoma		1	7.7	1	6.3													1	3.0		
Serous carcinoma							1	33.3			1	8.3						1	3.0		
Teratocarcinoma									1	20.0	1	8.3						1	3.0		
Tumor extension at baseline																					
Locally advanced		2	15.4	2	12.5			1	33.3			1	8.3					3	9.1		
Metastatic	3	100.0	11	84.6	14	87.5	4	100.0	2	66.7	5	100.0	11	91.7	3	100.0	2	100.0	5	100.0	
No. of sites involved																					
Median	2	2	2	2	2	2	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2		
Range	2-2	1-5	1-5	1-3	1-2	1-4	1-4	2-3	1-3	1-3	1-3	1-3	1-3	1-3	1-3	1-3	1-3	1-5	1-5		
1		1	7.7	1	6.3	2	50.0	1	33.3	1	20.0	4	33.3		1	50.0	1	20.0	6	18.2	
2	3	100.0	7	53.9	10	62.4	1	25.0	2	66.7	1	20.0	4	33.3	2	66.7		2	40.0	16	48.5
3		1	7.7	1	6.3	1	25.0			2	40.0	3	25.0	1	33.3	1	50.0	2	40.0	6	18.2
≥3		4	30.7	4	25.0					1	20.0	1	8.4						5	15.2	
Time from first diagnosis to first trabectedin infusion (months)																					
Median	10.1	18.2	18.1	54.4	10.1	29.1	30.6	15.9	40.5	15.9	19.4										
Range	8.2-21.5	6.2-67.1	6.2-67.1	11.7-125.2	8.3-43.9	19.4-54.9	8.3-125.2	12.0-26.9	13.1-67.9	12.0-67.9	6.2-125.2										

Data shown are n (%) of patients except for median and range.
 *Including mixed (n=1) and serous (n=1) cystoadenocarcinoma.
 NA, not available/not applicable; NSCLC, non small cell lung cancer.

第 5.3.3.3.2 項 ET-A-006-00 CSR Table 15

前治療を表 2.7.6.4.2.2-3 に示した。

前治療として 31 名 (93.9%) に手術歴, 8 名 (24.2%) に放射線治療歴, 1 名 (3.0%) にホルモン療法による治療歴, 1 名 (3.0%) に生物学的製剤による治療歴があった。

肝細胞癌の 1 名を除くすべての患者 (97.0%) に化学療法の治療歴があり, レジメン数の中央値は 2 レジメン (範囲: 0~6 レジメン), 1 名あたりの使用薬剤数の中央値は 2 剤 (範囲: 0~9 剤) であった。化学療法のレジメン数は 1~2 レジメンが 19 名 (57.6%), 3 レジメン以上が 13 名 (39.4%) であった。グループ II 及び III では前治療のレジメン数及び使用薬剤数が多かった (レジメン数の中央値は 3 レジメン, 使用薬剤数の中央値は 3~4 剤)。大部分の患者 (81.8%) が前治療の化学療法を進行癌に対する治療として受けており, 続いて術後補助化学療法 (42.4%), 術前補助化学療法 (18.2%) の順であった。化学療法剤で最も多く使用されていたのはプラチナ製剤 (69.7%) であり, 続いてピリミジン系薬剤 (51.5%), アントラサイクリン系薬剤 (30.3%), ナイトロジェンマスタード系薬剤 (30.3%), タキサン系薬剤 (30.3%) であった。

表 2.7.6.4.2.2-3 前治療

Prior anticancer therapy	Strata															Total (n=33)						
	Stratum I					Stratum II					Stratum III					n	%					
	Dose level		Total (n=16)	Dose level			Total (n=12)	Dose level		Total (n=5)	Dose level		Total (n=5)									
	1.1 mg/m ² (n=3)	1.3 mg/m ² (n=13)		0.9 mg/m ² (n=4)	1.1 mg/m ² (n=3)	1.3 mg/m ² (n=5)		0.75 mg/m ² (n=3)	0.9 mg/m ² (n=2)													
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%							
Surgery	3	100.0	12	92.3	15	93.8	4	100.0	2	66.7	5	100.0	11	91.7	3	100.0	2	100.0	5	100.0	31	93.9
Radiotherapy	.	.	4	30.8	4	25.0	1	25.0	1	33.3	1	20.0	3	25.0	.	.	1	50.0	1	20.0	8	24.2
Hormone therapy	.	.	1*	7.7	1	6.3	1	3.0
Biological therapy	1**	33.3	.	.	1	6.3	1	3.0
Chemotherapy	3	100.0	12	92.3	15	93.8	4	100.0	3	100.0	5	100.0	12	100.0	3	100.0	2	100.0	5	100.0	32***	97.0

*Patient #1210 had received tamoxifen for the treatment of ovarian adenocarcinoma in the advanced setting (best response was PD). Previously, this patient had received carboplatin combined with paclitaxel (best response was SD).
 **Patient #1105 had received one cycle of an investigational biological therapy (non-defined) for the treatment of pancreas adenocarcinoma (best response was PD). Previously, this patient had received oxaliplatin combined with gemcitabine in the advanced setting (best response was SD).
 ***One patient (patient #1228) had not received prior chemotherapy or systemic therapy (evaluated as minor protocol deviation). This patient had metastatic hepatocarcinoma, and prior treatments only consisted of surgery (right hepatectomy plus cholecystectomy).
 PD, progressive disease; SD, stable disease.

第 5.3.3.3.2 項 ET-A-006-00 CSR Table 16

2.7.6.4.3 治験薬の投与状況

患者ごとの投与サイクル数を表 2.7.6.4.3-1 に示した。

全 33 名の投与サイクル数の合計は 72 サイクルであり、患者ごとの投与サイクル数の中央値は 2 サイクル（範囲：1～8 サイクル）であった。投与サイクル数は大半（57.6%）が 2 サイクルであり、次いで 1 サイクル（30.3%）が多かった。投与サイクル数が 3 サイクル以上であったのは、4 名であった。

表 2.7.6.4.3-1 患者ごとの投与サイクル数

Cycles	Strata										Total (n=33)											
	Stratum I			Stratum II				Stratum III			n	%										
	Dose level		Total (n=16)	Dose level			Total (n=12)	Dose level		Total (n=5)												
	1.1 mg/m ² (n=3)	1.3 mg/m ² (n=13)		0.9 mg/m ² (n=4)	1.1 mg/m ² (n=3)	1.3 mg/m ² (n=5)		0.75 mg/m ² (n=3)	0.9 mg/m ² (n=2)													
No. of cycles	4	34	38	6	12	8	26	5	3	8	72											
No. of cycles per patient																						
Median	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2											
Range	1-2	1-6	1-6	1-2	2-8	1-2	1-8	1-2	1-2	1-2	1-8											
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%										
1	2	66.7	2	15.4	4	25.0	2	50.0	.	.	2	40.0	4	33.3	1	33.3	1	50.0	2	40.0	10	30.3
2	1	33.3	8	61.5	9	56.3	2	50.0	2	66.7	3	60.0	7	58.4	2	66.7	1	50.0	3	60.0	19	57.6
≥3*	.	.	3	23.1	3	18.7	.	.	1	33.3	.	.	1	8.3	4	12.1

Data shown are n (%) of patients except for median and range.

*Four cycles were administered to one patient: patient #1210 (stratum I, dose level 1.3 mg/m²). Six cycles were administered to two patients: patients #1209 and #1211 (stratum I, dose level 1.3 mg/m²). Finally, eight cycles were administered to one patient: patient #2213 (stratum II, dose level 1.1 mg/m²).

第 5.3.3.3.2 項 ET-A-006-00 CSR Table 21

Dose intensity を表 2.7.6.4.3-2 に示した。

本剤の累積投与量の中央値は 2.2 mg/m²（範囲：0.75～8.80 mg/m²）であった。Dose intensity の中央値は 0.37 mg/m²/week（範囲：0.20～0.43 mg/m²/week），Relative dose intensity の中央値は 100.0%（範囲：67.5%～100.0%）であった。累積投与量及び Dose intensity はグループ III で最も低かった（それぞれ 1.25 mg/m² 及び 0.25 mg/m²/week）。

表 2.7.6.4.3-2 Dose intensity

Dose intensity	Strata										Total (n=33)
	Stratum I			Stratum II				Stratum III			
	Dose level		Total (n=16)	Dose level			Total (n=12)	Dose level		Total (n=5)	
1.1 mg/m ² (n=3)	1.3 mg/m ² (n=13)	0.9 mg/m ² (n=4)		1.1 mg/m ² (n=3)	1.3 mg/m ² (n=5)	0.75 mg/m ² (n=3)		0.9 mg/m ² (n=2)			
Cumulative dose (mg/m²)											
Median	1.10	2.60	2.40	1.28	2.20	2.60	2.00	1.25	1.35	1.25	2.20
Range	1.10-2.20	1.30-6.80	1.10-6.80	0.90-1.80	2.20-8.80	1.30-2.60	0.90-8.80	0.75-1.25	0.90-1.80	0.75-1.80	0.75-8.80
Dose intensity (mg/m²/week)											
Median	0.37	0.40	0.38	0.28	0.33	0.43	0.35	0.21	0.30	0.25	0.37
Range	0.37-0.37	0.34-0.43	0.34-0.43	0.20-0.30	0.31-0.37	0.42-0.43	0.20-0.43	0.20-0.25	0.30-0.30	0.20-0.30	0.20-0.43
Relative dose intensity (%)											
Median	100.0	92.3	100.0	92.9	88.9	100.0	98.8	83.3	100.0	100.0	100.0
Range	100.0-100.0	79.0-100.0	79.0-100.0	67.5-100.0	85.7-100.0	97.7-100.0	67.5-100.0	81.4-100.0	100.0-100.0	81.4-100.0	67.5-100.0

第 5.3.3.3.2 項 ET-A-006-00 CSR Table 22

患者ごとの減量回数を表 2.7.6.4.3-3 に示した。

10 名が非血液毒性（主に ALP 増加又はビリルビン増加）により各 1 回本剤を減量した。次サイクルの投与延期及び減量が同時に行われたのは 5 サイクル（12.8%）であった。

表 2.7.6.4.3-3 患者ごとの減量回数

Dose reductions	Strata										Total (n=33)
	Stratum I			Stratum II				Stratum III			
	Dose level		Total (n=16)	Dose level			Total (n=12)	Dose level		Total (n=5)	
1.1 mg/m ² (n=3)	1.3 mg/m ² (n=13)	0.9 mg/m ² (n=4)		1.1 mg/m ² (n=3)	1.3 mg/m ² (n=5)	0.75 mg/m ² (n=3)		0.9 mg/m ² (n=2)			
No. of patients with dose reductions*	.	7 [§]	7 (43.8%)	1 ^{§§}	.	.	1 (8.3%)	2 ^{§§§}	.	2 (40%)	10 (30.3%)
No. of cycles with dosing delay and dose reduction (%)**	.	4	4 (18.2%)	1	.	.	1 (7.1%)	.	.	.	5 (12.8%)

*All ten patients only had one dose reduction each, and in all cases due to non-hematological toxicity.

**The denominator was the number of cycles susceptible of dosing delays.

§Dose reduction of 15.38%.

§§Dose reduction of 16.67%.

§§§Dose reduction of 33.33%.

第 5.3.3.3.2 項 ET-A-006-00 CSR Table 26

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 2.7.6.4.3-4 に示した。

次サイクルの投与延期が 9 名で 14 サイクル（投与延期可能な 39 サイクルの 35.9%）に認められた。内訳は、グループ I（1.3 mg/m²）が 5 名（6 サイクル）、グループ II（0.9 及び 1.1 mg/m²）が 4 名（8 サイクル）であった。グループ III では次サイクルの投与を延期した患者はいなかった。14 サイクルの投与延期の理由は、血液毒性が 8 サイクル、非血液毒性が 3 サイクル [グレード 2 のトランスアミナーゼ上昇（患者 1228, サイクル 2）、50%を超える ALP 増加（患者 2202, サイクル 2）、詳細不明の生化学的障害（患者 2203, サイクル 2）]、その他の理由が 3 サイクル [腸閉塞（患者 1209, サイクル 2）、錯乱及び頭痛による入院（患者 1210, サイクル 4）、腸壅閉塞（患者 2212, サイクル 2）] であった。

投与延期期間の中央値は、6 日間（範囲：2～15 日間）であった。2 名では投与延期期間が 7 日間を上回った。患者 1209（グループ I, 1.3 mg/m²）は腸閉塞のためにサイクル 2 の投与を 8 日間延期した。患者 2202（グループ II, 0.9 mg/m²）はベースライン値の 50%を超える ALP 増加がサイクル 1 の 2 週間後までに回復せず、次サイクルの投与を 15 日間延期した。なお、患者 2202 は病勢進行のため次サイクルの投与を受けずに試験を中止した。

表 2.7.6.4.3-4 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

Dosing delays	Strata									Total (n=33)	
	Stratum I			Stratum II			Stratum III				
	Dose level		Total (n=16)	Dose level			Total (n=12)	Dose level			Total (n=5)
1.1 mg/m ² (n=3)	1.3 mg/m ² (n=13)	0.9 mg/m ² (n=4)		1.1 mg/m ² (n=3)	1.3 mg/m ² (n=5)	0.75 mg/m ² (n=3)		0.9 mg/m ² (n=2)			
No. of patients with dosing delays	.	5	5 (31.3%)	2	2	.	4 (33.3%)	.	.	.	9 (27.3%)
No. of patients with:											
1 cycle delayed	.	4	4 (25.0%)	2	1	.	3 (25.0%)	.	.	.	7 (21.2%)
2 cycles delayed	.	1	1 (6.3%)	1 (3.0%)
5 cycles delayed	1**	.	1 (8.3%)	.	.	.	1 (3.0%)
Total cycles	4	34	38	6	12	8	26	5	3	8	72
No. of cycles susceptible of dosing delays†	1	21	22	2	9	3	14	2	1	3	39
No. of cycles with dosing delay (%)*	.	6	6 (27.3%)	2	6	.	8 (57.1%)	.	.	.	14 (35.9%)

Data shown are n (%) of patients.

†Excluding the first cycle administered to each patient.

*The denominator was the number of cycles susceptible of dosing delays.

**Patient #2213 had five cycles delayed due to hematological toxicity.

第 5.3.3.3.2 項 ET-A-006-00 CSR Table 23

2.7.6.4.4 薬物動態解析

2.7.6.4.4.1 解析したデータセット

本剤の投与情報を表 2.7.6.4.4.1-1 に示した。

治験薬が投与された 33 名中 31 名は、ノンコンパートメント解析によるサイクル 1 の PK 評価が可能であった。サイクル 2 で投与された 23 名中 8 名及びサイクル 3 で投与された 4 名中 1 名でも PK データが得られた。

表 2.7.6.4.4.1-1 トラベクテジンの投与情報

Stratum	Dose level (mg/m ²)	Patient No.	Cycle	BSA (m ²)	Total dose (mg)	Infusion length (h)
I	1.1	#1105	1	1.84	2.024	3.32
		#1201	1	2.03	2.233	2.95
		#1208	1	2.10	2.178	3.07
	1.3*	#1209	1	1.82	2.319	3.18
			2	1.82	1.962	3.07
		#1210	1	1.52	1.994	3.13
			3	1.52	1.691	3.08
		#1211	1	1.76	2.302	3.02
			2	1.76	1.952	2.98
		#1214	1	1.72	2.222	3.10
			2	1.72	1.880	3.22
		#1216	1	1.76	2.275	3.05
		#1223	1	1.66	2.158	3.37
			2	1.66	1.838	3.25
		#1225	1	1.95	2.530	3.08
		#1227	1	1.79	2.236	3.23
			2	1.79	1.892	3.25
		#1228	1	1.93	2.513	3.32
			2	1.93	2.126	3.35
		#1229	1	2.14	2.783	3.13
#1231	1	1.73	2.244	3.27		
II	0.9	#2106	1	2.00	1.800	3.33
		#2202	1	1.68	1.512	3.13
			2	1.68	1.260	3.33
		#2203	1	1.86	1.678	3.20
		#2207	1	1.71	1.548	3.00
	1.1	#2212	1	1.68	1.840	3.10
		#2213	1	1.78	1.957	2.98
		#2217	1	1.58	1.745	3.17
	1.3	#2219	1	1.72	2.236	3.00
		#2224	1	1.82	2.373	3.15
		#2226	1	1.70	2.211	3.15
		#2230	1	2.46	3.199	3.23
		#2233	1	1.74	2.262	3.35
III	075	#3104	1	1.56	1.170	3.42
		#3220	1	1.48	1.110	3.03
		#3221	1	1.56	1.202	3.12
			2	1.56	0.802	3.25
	0.9	#3222	1	1.68	1.479	3.25
		#3232	1	1.76	1.584	3.22

*Patients #1115 and #1118 had no pharmacokinetic samples.
BSA, body surface area; h, hours.

第 5.3.3.3.2 項 ET-A-006-00 CSR Table 54

2.7.6.4.4.2 薬物動態解析

サイクル 1 で評価可能な血漿中濃度推移が得られたすべての患者について、ノンコンパートメント解析による本剤の各薬物速度論的パラメータを表 2.7.6.4.4.2-1 に、グループごとに要約した薬物速度論的パラメータを表 2.7.6.4.4.2-2 に示した。

濃度測定可能な最終時点 (T_{last}) は患者によって様々であり、8 名の T_{last} が投与後 100 時間以内であった。そのうち 5 名では、休日であったことや抽出が技術的に困難であったことなどのために追加の検体が得られなかった。他の 3 名では T_{last} の後に採取した PK 検体濃度は定量下限 (LLOQ) 未満であった。ノンコンパートメント解析で得られるパラメータは、プロファイルの最終付近のデータに大きく影響される可能性がある。そのため、すべての患者を評価対象とした場合及び投

与後 100 時間以降の検体がなかった患者を評価対象から除外した場合について、それぞれグループ別に主な薬物速度論的パラメータを要約した。

すべての患者を評価対象とした場合、本剤の全身クリアランス (CL) 平均値は、グループ I が 64.0 L/h、グループ II が 59.7 L/h、グループ III が 37.2 L/h であった。投与後 100 時間以降の検体が得られなかった患者を除外して評価した場合、CL 平均値はグループ I が 48.4 L/h、グループ II が 62.5 L/h、グループ III が 38.9 L/h であった。消失半減期 ($t_{1/2}$) 及び定常状態分布容積 (V_{ss}) は、いずれの場合でもグループ I、II 及び III の順に減少した。

表 2.7.6.4.4.2-1 サイクル 1 の血漿中トラベクテジン薬物速度論的パラメータ

Stratum	Patient No.	Dose level (mg/m ²)	Total dose (mg)	C _{max} (ng/ml)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-∞} (hr ² ng/ml)	AUC (hr ² ng/ml)	t _{1/2} (h)	CL (l/h)	V _{ss} (l)	MRT (h)	
Stratum I (n=14)	#1201*	1.1	2.233	10.2	69.92	42.27	47.11	28.71	47.40	1010	21.3	
	#1105	1.1	2.024	5.49	191.57	45.31	164.38	565.31	12.31	9173	745.0	
	#1208	1.1	2.178	5.9	141.18	31.68	41.52	102.68	52.46	4688	89.4	
	#1209	1.3	2.319	7.05	143.12	41.48	82.01	203.56	28.28	6621	234.1	
	#1210**	1.3	1.994	4.45	27.15	14.26	15.12	10.94	131.93	618	4.7	
	#1211	1.3	2.302	4.87	118.85	31.27	55.79	145.24	41.27	6680	161.9	
	#1214	1.3	2.222	8.86	142.82	47.13	66.57	98.35	33.38	3489	104.5	
	#1216	1.3	2.275	5.98	143.10	25.00	33.14	114.40	68.65	6485	94.5	
	#1223*	1.3	2.158	5.93	69.92	24.39	35.10	61.85	61.49	3551	57.8	
	#1225*	1.3	2.530	3.17	8.08	9.30	9.93	2.27	254.88	415	1.6	
	#1227	1.3	2.236	11.6	140.73	72.03	76.47	39.42	29.24	960	32.8	
	#1228	1.3	2.513	6.88	164.07	59.43	113.92	193.67	22.06	5247	237.8	
	#1229	1.3	2.783	6.5	143.07	35.89	43.92	77.98	63.37	4457	70.3	
	#1231	1.3	2.244	6.17	144.33	32.77	45.41	138.17	49.41	5623	113.8	
Stratum II (n=12)	#2202	0.9	1.512	5.86	141.43	26.20	28.72	59.37	52.64	2020	38.4	
	#2203**	0.9	1.678	3.1	27.20	10.09	11.25	14.09	149.14	1113	7.5	
	#2106*	0.9	1.800	6.29	93.83	39.49	61.48	80.19	29.28	2644	90.3	
	#2207**	0.9	1.548	3.54	27.40	11.39	11.98	10.76	129.21	763	5.9	
	#2212	1.1	1.840	4.96	142.60	24.88	29.35	76.30	62.70	3768	60.1	
	#2213	1.1	1.957	4.82	142.75	30.95	39.03	73.92	50.14	3950	78.8	
	#2217	1.1	1.745	4.83	142.40	28.66	43.81	119.08	39.82	5146	129.2	
	#2219	1.3	2.236	4.14	142.42	22.91	28.14	71.53	79.45	5703	71.8	
	#2224	1.3	2.373	5.3	142.63	38.49	101.46	271.08	23.38	8094	346.1	
	#2226	1.3	2.211	6.74	164.87	59.38	179.03	349.94	12.35	5738	464.5	
	#2230	1.3	3.199	14.6	167.43	98.69	114.69	73.92	27.90	1849	66.3	
	#2233	1.3	2.262	5.67	138.00	32.95	37.52	57.05	60.29	3131	51.9	
	Stratum III (n=5)	#3104*	0.75	1.170	5.32	73.00	24.73	38.89	77.88	30.09	2271	75.5
		#3220	0.75	1.110	4.25	141.65	18.89	23.12	87.81	48.01	3368	70.1
#3221		0.75	1.202	4.5	141.80	29.80	38.19	75.25	31.47	2602	82.7	
#3222		0.9	1.479	6.87	119.38	32.83	38.12	64.26	38.79	1759	45.3	
#3232		0.9	1.584	4.91	115.22	30.23	42.32	71.64	37.43	3147	84.1	

* Last sample was obtained within 100 hours after the start of the infusion.

** Patient with some sample obtained beyond 100 hours, but which values were below the lower limit of quantification (LLOQ).

AUC, area under the plasma concentration-time curve; CL, total body clearance; C_{max}, maximum plasma concentration; MRT, mean residence time; t_{1/2}, terminal half-life; V_{ss}, volume of distribution at steady-state.

第 5.3.3.3.2 項 ET-A-006-00 CSR Table 55

表 2.7.6.4.4.2-2 グループ別に要約したサイクル1の主なトラベクテジン
薬物速度論的パラメータ

Stratum		All patients			Patients with $T_{last} > 100$ h		
		$t_{1/2}$ (h)	CL (l/h)	V_{ss} (l)	$t_{1/2}$ (h)	CL (l/h)	V_{ss} (l)
Stratum I	n	14	14	14	11	11	11
	Mean	127	64.0	4215	154	48.4	4913
	SDev	141	62.1	2691	148	32.7	2523
	Min	2.27	12.3	415	10.9	12.3	618
	Median	101	48.4	4573	114	41.3	5247
	Max	565	255	9173	565	132	9173
	CV%	110.5	97	63.8	96.6	67.5	51.3
Stratum II	N	12	12	12	11	11	11
	Mean	105	59.7	3660	107	62.5	3752
	SDev	102	41.9	2187	106	42.7	2269
	Min	10.8	12.4	763	10.8	12.4	763
	Median	73.9	51.4	3449	73.9	52.6	3768
	Max	350	149	8094	350	149	8094
	CV%	97.1	70.1	59.8	99.4	68.4	60.5
	p value [‡]	0.9964	0.3107	0.9927	0.8256	0.4399	0.4327
Stratum III	N	5	5	5	4	4	4
	Mean	75.4	37.2	2629	74.7	38.9	2719
	SDev	8.64	7.12	652	9.84	6.84	716
	Min	64.3	30.1	1759	64.3	31.5	1759
	Median	75.3	37.4	2602	73.5	38.1	2874
	Max	87.8	48.0	3368	87.8	48.0	3368
	CV%	11.5	19.2	24.8	13.2	17.6	26.4
	p value [‡]	0.9105	0.2857	0.7089	0.7599	0.9012	0.3762

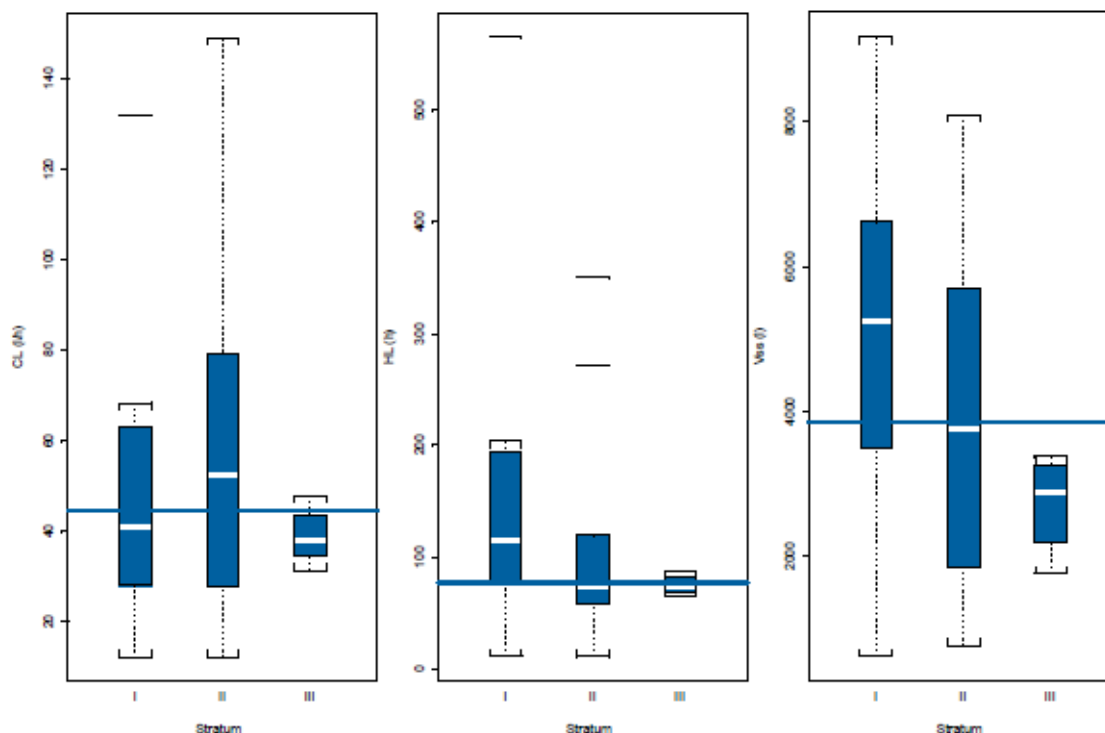
[‡], Analysis of variance (ANOVA) considering stratum I as the reference.

CL, total body clearance; CV%, coefficient of variation; $t_{1/2}$, terminal half-life; SDev, standard deviation; T_{last} , time when last quantifiable sample was obtained; V_{ss} , volume of distribution at steady-state.

第 5.3.3.3.2 項 ET-A-006-00 CSR Table 56

薬物速度論的パラメータの箱ひげ図をグループ別に図 2.7.6.4.4.2-1 に示した。

表 2.7.6.4.4.2-2 に示したように、評価した薬物速度論的パラメータについて、グループ I とその他のグループとの間に統計的有意差は認められなかった。



第 5.3.3.3.2 項 ET-A-006-00 CSR Figure 8

図 2.7.6.4.4.2-1 グループ別のトラベクテジン CL, t_{1/2} 及び V_{ss} の箱ひげ図

用量を減量した患者の薬物速度論的パラメータは、サイクル 1 での本剤の CL 平均値 (SD) は、50.4 (35.4) L/h であった。用量の減量後は、CL 平均値 (SD) は 56.0 (36.2) L/h とわずかに増加した。いずれの患者も用量減量の理由は肝機能検査値の上昇であった。

様々な共変量（プロトロンビン時間、肝酵素、ビリルビン、クレアチニン、クレアチニンクリアランス、総タンパク、アルブミン）と血漿中 CL, V_{ss} 及び t_{1/2} との相関関係について、直線回帰分析を行った。

ベースライン時の肝機能検査値（ビリルビン、AST、ALT、ALP、γ-グルタミルトランスフェラーゼ (γ-GTP) 及びプロトロンビン時間）と薬物速度論的パラメータとの間に確定的な相関関係は認められなかった。性別を含む人口学的特性についても薬物速度論的パラメータへの統計学的に有意な影響は認められなかった。

2.7.6.4.5 有効性の評価

グループ及び用量別の WHO 規準に基づく最良効果を表 2.7.6.4.5-1 に示した。

33 名が本剤の投与を受けた。グループ II の 3 名 [患者 2207 (0.9 mg/m²), 患者 2219 及び 2230 (1.3 mg/m²)] 及びグループ III の 1 名 [患者 3222 (0.9 mg/m²)] はサイクル 1 で試験を中止し、WHO 規準に従った腫瘍評価が行われなかったため、有効性の解析対象集団から除外された。試験を中止した理由は病勢進行 (PD) が 2 名、2 週間以内に回復しないグレード 3 のトランスアミナーゼ上昇が 1 名及び肝機能の悪化を伴うグレード 2 のトランスアミナーゼ上昇が 1 名であった。したがって、有効性解析対象集団は 29 名であった。

PR がグループ II で 1.1 mg/m² を投与された 1 名 (患者 2213, 3.4%) に認められた。本患者は高グレードの転移性漿液性卵巣癌を有しており、過去に進行癌に対するプラチナベースの化学療法を受けていた。本患者では、サイクル 4 に肝臓の 2 ヶ所の病巣で PR が認められ、3.2 ヶ月持続した。また、サイクル 6 に肝臓の 2 ヶ所の病巣で 100% の腫瘍縮小が認められたが、本患者がサイクル 8 の後に治療を拒否し試験を中止したため (試験中止時に発現していたグレード不明の継続的な疲労及び感覚ニューロパチーのため)、CR は確定できなかった。

病勢安定 (SD) が 3 名 [患者 1209, 1210 及び 1211 (いずれもグループ I, 1.3 mg/m²), 10.3%] に認められた。3 名とも卵巣腺癌を有しており、前治療として進行癌に対するプラチナベースの化学療法を受けていた。患者 1211 及び 1210 はカルボプラチンとパクリタキセルの併用療法を受け、最良効果は CR 及び SD で、それぞれプラチナ感受性 [無増悪期間 (PFI) >6 ヶ月] 及びプラチナ非感受性 (PFI < 6 ヶ月) であった。他の 1 名 (患者 1209) は、シクロホスファミド、トポテカン、パクリタキセルなどの化学療法剤の他に、単剤療法としてシスプラチン及びその後にカルボプラチンの投与を受け、PD 及び最良効果として SD が認められた。最後にプラチナベースの化学療法を受けたときの PFI は 6 ヶ月を上回っており、プラチナ感受性であった。3 名での本剤投与後に得られた SD の期間は 3 ヶ月未満であり、それぞれ患者 1209 が 1.8 ヶ月、患者 1210 が 1.2 ヶ月、患者 1211 が 2.5 ヶ月であった。3 名とも試験期間中に病勢が進行し、悪性腫瘍により死亡した。

残りの 25 名 (86.2%) の治療の最良効果は PD であった。

表 2.7.6.4.5-1 最良効果

Best tumor response	Strata								Total (n=33)			
	Stratum I		Stratum II			Stratum III						
	Dose Level		Dose Level			Dose Level						
	1.1 mg/m ² (n=3)	1.3 mg/m ² (n=13)	0.9 mg/m ² (n=4)	1.1 mg/m ² (n=3)	1.3 mg/m ² (n=5)	0.75 mg/m ² (n=3)	0.9 mg/m ² (n=2)	n	%			
PR	.	.	.	1*	33.3	1	3.4	
SD	.	3	23.1	3	10.3	
PD	3	100.0	10	76.9	3	100.0	2	66.7	3	100.0	3	100.0

* Patient #2213.

PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease.

第 5.3.3.3.2 項 ET-A-006-00 CSR Table 52

2.7.6.4.6 安全性の評価

2.7.6.4.6.1 用量制限毒性、最大耐量及び第II相臨床試験用の推奨用量

サイクル 1 で報告された DLT を表 2.7.6.4.6.1-1 に要約した。

治験薬を投与されたすべての患者 (33 名) を DLT の評価対象とした。MTD を決定するため、本試験ではサイクル 1 で 6 名中 2 名以上に DLT が発現するまで用量を漸増した。

本試験でサイクル 1 中に報告された DLT は下記のとおりであった。

- グループ I
 - 投与 21 日後の時点でベースライン値に回復しないグレード 3 の ALT 増加 (患者 1209, 1.3 mg/m²)
 - 発熱性好中球減少症 / 5 日間を超えて持続するグレード 4 の好中球減少症 (患者 1228, 1.3 mg/m²)

- グループ II
 - 投与21日後の時点でベースライン値に回復しないグレード3のAST増加(患者2219, 1.3 mg/m²)
- グループ III
 - ベースライン値の2倍を超えるALP増加(患者3222, 0.9 mg/m²)

グループ I (ベースライン時に軽度のALP増加)のMTD及びRDは1.3 mg/m²と判断された。最初の6名にDLTが1件認められた。6名中2名以上には達しなかったが、本用量は固形癌患者を対象とした本剤の毎週3時間投与方法における通常用量であり、これ以上の増量は推奨されなかった。

グループ II 及び III への組入れは途中で中止された。これらの2グループには、肝機能障害がより重度な患者として、ベースライン時に中程度又は重度のALP増加を認める患者を組み入れる予定であった。ただし、この適格基準は癌患者を対象とした一般的な試験よりも厳しく、また、本試験が2施設のみで実施していたことから、適切な期間内に必要な患者数を組み入れることは困難であった。そのため、試験開始から5年後に、治験依頼者はグループ II 及びグループ III の組入れについて、MTDを確認することなく中止することを治験責任医師と合意した。したがって、グループ II 及びグループ III のRDは決定されなかった。

表 2.7.6.4.6.1-1 サイクル1で報告された用量制限毒性

Stratum*	Dose level (mg/m ²)	Escalation factor	n	Patients with DLT***	Patient	Reason
I	1.1**	1.0	3	0		
	1.3	1.2	13	2	#1209 #1228	Grade 3 ALT increase not recovered to baseline value 21 days after drug infusion. Febrile neutropenia and grade 4 neutropenia lasting for more than five days.
II	0.9**	1.0	4	0		
	1.1	1.2	3	0		
	1.3	1.4	5	1	#2219	Grade 3 AST increase not recovered to baseline value 21 days after drug infusion.
III	0.75**	1.0	3	0		
	0.9	1.2	2	1	#3222	AP increase more than twice the baseline value.

*Stratification was done according to liver function as defined by baseline AP values (tested ≤ three days previous to study inclusion). For all strata, bilirubin was < 2.5 x ULN.

**Starting dose level.

***Almost all patients had grade 3 GGT and patients #1118 and 1210 (stratum I, dose level 1.3 mg/m²) had grade 3 LDH in the first cycle. These toxicities were not taken into consideration when defining DLTs. ALT, alanine aminotransferase; AP, alkaline phosphatase; AST, aspartate aminotransferase; DLT, dose-limiting toxicities; GGT, gamma glutamyltransferase; LDH, lactate dehydrogenase.

第 5.3.3.3.2 項 ET-A-006-00 CSR Table 27

2.7.6.4.6.2 有害事象及び副作用

2.7.6.4.6.2.1 有害事象

有害事象と治験薬の因果関係は「関係あり」、「多分関係あり」、「可能性あり」、「多分関係なし」、「関係なし」の5段階で判定し、治験責任医師が治験薬と有害事象の因果関係を「多分関係なし」、「可能性あり」、「多分関係あり」、「関係あり」と判断した有害事象を本試験の副作用とした。

3グループに認められた主な副作用は、グレード1又は2の疲労、嘔気、食欲不振及び嘔吐であった。重症度がグレード4の副作用は発現せず、グレード3の副作用は、グループIの7名(43.8%)、グループIIの2名(16.7%)及びグループIIIの2名(40.0%)に発現した。グループIで認められたグレード3の有害事象は、便秘(2名, 12.5%)、無気肺、呼吸困難、疲労、痔核、腸閉塞、筋痛、嘔気、肛門周囲痛及び嘔吐(各1名, 6.3%)であった。グループIIで認められたグレード3の有害事象は、疲労、注射部位反応及び食欲不振(各1名, 8.3%)であった。グループIIIで認め

られたグレード3の有害事象は、疲労、大腸菌による菌血症及び高カルシウム血症(各1名, 20.0%)であった。

グループ I (ALP が ULN を超えて 1.5 倍以内) での患者ごとの副作用のグレード別発現割合を表 2.7.6.4.6.2.1-1 に示した。

グループ I には 16 名が組み入れられ、本剤 1.1 及び 1.3 mg/m² の 2 用量で合計 38 サイクルが投与された。グループ I ではグレード 4 の副作用は発現しなかった。

表 2.7.6.4.6.2.1-1 患者ごとの副作用のグレード別発現割合 (グループ I)

Stratum I	Dose level																	
	1.1 mg/m ² (n=3)				1.3 mg/m ² (n=13)				Total (n=16)									
	Grade			Grade			Grade			Grade								
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3						
MedDRA SOC PT	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Gastrointestinal disorders																		
Abdominal pain upper	1	7.7	.	.	.	1	6.3	.	.	.		
Constipation	.	.	.	1	33.3	2	15.4	1	7.7	1	7.7	2	12.5	1	6.3	2	12.5	
Diarrhea NOS	2	15.4	2	12.5	
Dyspepsia	1	7.7	1	6.3	
Hemorrhoids	1	7.7	1	6.3	
Intestinal obstruction NOS	1	7.7	1	6.3	
Nausea	1	33.3	1	33.3	.	.	6	46.2	3	23.1	1	7.7	7	43.8	4	25.0	1	6.3
Proctalgia	1	7.7	1	6.3	
Stomatitis	.	.	.	1	33.3	1	7.7	2	12.5	
Vomiting NOS	1	33.3	.	.	.	2	15.4	3	23.1	1	7.7	3	18.8	3	18.8	1	6.3	
General disorders and administration site conditions																		
Fatigue	.	.	2	66.7	1	33.3	.	.	7	53.8	.	.	.	9	56.3	1	6.3	
Injection site reaction NOS	1	7.7	2	15.4	.	.	1	6.3	2	12.5	.	.	
Pyrexia	1	7.7	1	6.3	
Metabolism and nutrition disorders																		
Anorexia	.	.	1	33.3	.	.	2	15.4	2	15.4	.	.	2	12.5	3	18.8	.	.
Musculoskeletal and connective tissue disorders																		
Arthralgia	1	7.7	.	.	.	1	6.3	.	.	
Myalgia	1	33.3	.	.	.	2	15.4	.	.	1	7.7	3	18.8	.	.	1	6.3	
Nervous system disorders																		
Dysgeusia	1	33.3	1	6.3	
Headache NOS	1	7.7	.	.	1	6.3	.	.		
Peripheral sensory neuropathy	1	7.7	1	6.3	
Psychiatric disorders																		
Anxiety	1	7.7	1	6.3	
Insomnia	1	7.7	1	6.3	
Renal and urinary disorders																		
Renal failure NOS	1	7.7	1	6.3	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders																		
Atelectasis	1	7.7	1	6.3	
Dyspnea NOS	1	7.7	1	7.7	.	.	1	6.3	1	6.3	
Skin and subcutaneous tissue disorders																		
Night sweats	1	7.7	1	6.3	
Vascular disorders																		
Phlebitis NOS	2	15.4	.	.	.	2	12.5	.	.	.	

No trabectedin-related grade 4 AEs occurred in this stratum.

MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; NOS, not otherwise specified; PT, preferred term; SOC, system organ class.

第 5.3.3.3.2 項 ET-A-006-00 CSR Table 28

グループ II (ALP が ULN の 1.5 倍を超えて 2.5 倍以内) での患者ごとの副作用のグレード別発現割合を表 2.7.6.4.6.2.1-2 に示した。

グループ II には 12 名が組み入れられ、本剤 0.9, 1.1 及び 1.3 mg/m² の 3 用量で合計 26 サイクルが投与された。グループ II ではグレード 4 の副作用は発現しなかった。

表 2.7.6.4.6.2.1-2 患者ごとの副作用のグレード別発現割合（グループ II）

Stratum II	Dose level																							
	0.9 mg/m ² (n=4)						1.1 mg/m ² (n=3)						1.3 mg/m ² (n=5)						Total (n=12)					
	Grade						Grade						Grade						Grade					
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3						
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%			
Gastrointestinal disorders																								
Constipation	.	.	1	25.0	1	33.3	2	16.7			
Hiccups	1	20.0	1	8.3			
Nausea	1	25.0	1	33.3	2	66.7	.	.	1	20.0	3	25.0				
Stomatitis	1	20.0	1	8.3				
Vomiting NOS	1	33.3	.	.	1	20.0	1	8.3	1	8.3			
General disorders and administration site conditions																								
Fatigue	1	25.0	1	25.0	3	100.0	.	.	1	20.0	.	.	1	20.0	2	16.7				
Injection site phlebitis	1	33.3	1	8.3				
Injection site reaction NOS	1	33.3	1	20.0	.	1	8.3				
Nervous system disorders																								
Somnolence	1	25.0	1	8.3				
Peripheral sensory neuropathy	1	33.3	1	8.3				
Metabolism and nutrition disorders																								
Anorexia	2	66.7	1	33.3	1	20.0	2	16.7	1	8.3				
Musculoskeletal and connective tissue disorders																								
Musculoskeletal pain	1	33.3	1	8.3				
Myalgia	1	33.3	1	8.3				
Pain in limb	1	20.0	1	8.3					
Vascular disorders																								
Phlebitis NOS	1	33.3	1	8.3				

No trabectedin-related grade 4 AEs occurred in this stratum.

MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; NOS, not otherwise specified; PT, preferred term; SOC, system organ class.

第 5.3.3.3.2 項 ET-A-006-00 CSR Table 30

グループ III（ALP が ULN の 2.5 倍を超える）での患者ごとの副作用のグレード別発現割合を表 2.7.6.4.6.2.1-3 に示した。

グループ III には 5 名が組み入れられ、本剤 0.75 及び 0.9 mg/m² の 2 用量が合計 8 サイクル投与された。グループ III ではグレード 4 の副作用は発現しなかった。

表 2.7.6.4.6.2.1-3 患者ごとの副作用のグレード別発現割合（グループ III）

Stratum III MedDra SOC PT	Dose level																	
	0.75 mg/m ² (n=3)						0.9 mg/m ² (n=2)						Total (n=5)					
	Grade						Grade						Grade					
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3			
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%			
Gastrointestinal disorders																		
Aerophagia	1	50.0	1	20.0	.	.			
Nausea	1	33.3	1	50.0	.	.	1	20.0	1	20.0			
Rectal hemorrhage	1	50.0	1	20.0	.	.			
Vomiting NOS	1	33.3	.	.	.	1	50.0	2	40.0	.	.			
General disorders and administration site conditions																		
Fatigue	.	.	3	100.0	1	50.0	.	.	3	60.0	1	20.0		
Edema NOS	1	33.3	1	20.0	.	.			
Pyrexia	1	33.3	1	20.0	.	.			
Hepatobiliary disorders																		
Hepatotoxicity NOS	1	33.3	1	20.0	.	.			
Infections and infestations																		
<i>Escherichia</i> bacteremia	1	50.0	1	20.0		
Metabolism and nutrition disorders																		
Anorexia	1	33.3	1	33.3	.	.	1	50.0	.	.	.	2	40.0	1	20.0			
Hypercalcaemia	1	33.3	1	20.0		
Musculoskeletal and connective tissue disorders																		
Muscle weakness NOS	1	33.3	1	20.0	.	.			
Myalgia	1	33.3	1	20.0	.	.			
Nervous system disorders																		
Dysphonia	1	50.0	1	20.0	.	.			
Peripheral sensory neuropathy	1	33.3	1	20.0	.	.			
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders																		
Epistaxis	1	50.0	1	20.0	.	.			
Skin and subcutaneous tissue disorders																		
Night sweats	.	.	1	33.3	1	20.0	.	.		
Vascular disorders																		
Phlebitis NOS	.	.	1	33.3	1	20.0	.	.		

No trabectedin-related grade 4 AEs occurred in this stratum.

MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; NOS, not otherwise specified; PT, preferred term; SOC, system organ class.

第 5.3.3.3.2 項 ET-A-006-00 CSR Table 32

2.7.6.4.6.3 死亡例

死亡例の一覧を表 2.7.6.4.6.3-1 に示した。

試験期間中に 21 名が死亡した。内訳はグループ I が 11 名、グループ II が 8 名、グループ III が 2 名であった。いずれも死因は悪性腫瘍の疾患進行であった。本剤の最終投与後 30 日以内に死亡した患者は 1 名のみ [患者 2230 (グループ II, 1.3 mg/m²)] であり、疾患進行によるものであった。

表 2.7.6.4.6.3-1 死亡例の一覧

Stratum	Dose level (mg/m ²)	Patient	Last cycle	Last administration date	Death date	Cause	Time on study (weeks)*	Time from last infusion date (days)
I	1.1	#1105	1	10/10/2001	18/11/2001	Malignant disease	3.0	39
		#1201	2	28/08/2001	08/10/2001	Malignant disease	6.0	41
	1.3	#1118	1	16/12/2002	12/03/2003	Malignant disease	3.0	86
		#1209	6	27/08/2002	11/12/2002	Malignant disease	19.0	106
		#1210	4	23/09/2002	15/11/2002	Malignant disease	12.9	53
		#1211	6	19/11/2002	07/01/2003	Malignant disease	19.9	49
		#1214	2	05/11/2002	07/08/2003	Malignant disease	6.0	275
		#1223	2	21/09/2004	09/12/2005	Malignant disease	7.0	444
		#1227	2	23/03/2005	28/04/2005	Malignant disease	6.1	36
		#1228	2	18/04/2005	13/11/2005	Malignant disease	6.9	209
#1229	1	11/05/2005	20/08/2005	Malignant disease	3.0	101		
II	0.9	#2106	1	03/12/2001	15/04/2002	Malignant disease	3.0	133
		#2202	2	26/09/2001	02/01/2002	Malignant disease	8.1	98
		#2203	2	26/09/2001	20/11/2001	Malignant disease	7.0	55
	1.1	#2212	2	15/10/2002	02/05/2003	Malignant disease	7.0	199
		#2217	2	31/12/2002	28/02/2003	Malignant disease	6.0	59
	1.3	#2219	1	21/01/2003	04/08/2004	Malignant disease	3.0	561
		#2224	2	22/12/2004	02/03/2005	Malignant disease	6.0	70
		#2230**	1	14/07/2005	06/08/2005	Malignant disease	3.0	23
III	0.75	#3104	2	29/10/2001	16/12/2001	Malignant disease	6.0	48
		#3220	1	11/03/2003	12/05/2003	Malignant disease	3.0	62

*Off-study was considered as last trabectedin infusion plus three weeks.

**Patient #2230 died within 30 days after the last infusion. This patient had testicular teratocarcinoma, received one trabectedin cycle, was off study at Day 21 due to disease progression and died two days later.

第 5.3.3.3.2 項 ET-A-006-00 CSR Table 34

2.7.6.4.6.4 重篤な有害事象

重篤な副作用の一覧を表 2.7.6.4.6.4-1 に示した。

重篤な副作用が 33 名中 5 名 (15.2%, グループ I が 2 名, グループ II が 1 名及びグループ III が 2 名) に 8 件発現した。2 名以上に発現した重篤な副作用は, グレード 3 又は 4 の血小板減少症 (2 名) のみであった。その他の重篤な副作用として, グレード 1 の腎不全を伴うグレード 3 の γ -GTP 増加, 発熱性好中球減少症及びグレード 4 の好中球減少症 (いずれもグレード 3 以上の血小板減少症を伴った), 血中クレアチンホスホキナーゼ (CPK) 増加並びに大腸菌陽性の菌血症が報告された。

重篤な副作用はいずれも入院に至ったが, すべて後遺症なく回復した。発熱性好中球減少症及びグレード 4 の血小板減少症が発現した患者 [患者 1228 (グループ I, 1.1 mg/m²)] では, 本剤の投与が延期された。重篤な副作用のうち, 治験薬との関連が疑われる予測できない重篤な副作用と判定されたものはなかった。

表 2.7.6.4.6.4-1 重篤な副作用の一覧

Patient	Age	Gender	Dose (mg/m ²)	Cycle	Infusion date	Event Term (MedDRA PT)	Onset date	End date	Severity (NCI-CTC)	Seriousness	Action taken	Outcome	Causality
Stratum I													
#1118	63	Male	1.3	1	16/12/02	Renal failure	19/12/02	26/12/02	1			Resolved	Possible
						Cardiac failure congestive	21/12/02	03/01/03	2			Resolved	Not related
						Asthenia	28/12/02	31/12/02	2	Hospitalization	None	Resolved	Unlikely
						Disease progression	-	-	NA			Not resolved	Not related
						GGT increased	19/12/02	23/12/02	3			Resolved	Probable
						GGT increased	28/12/02	08/01/03	3			Not resolved	Unlikely
#1228	51	Male	1.1	2	18/04/05	Febrile neutropenia	03/05/05	17/05/05	4	Hospitalization	Delayed*	Resolved	Probable
						Thrombocytopenia		09/05/05	4			Resolved	Probable
Stratum II													
#2226	75	Male	1.3	2	08/03/05	Neutropenia	19/03/05	27/03/05	4	Hospitalization	None	Resolved	Probable
						Thrombocytopenia			3			Resolved	Probable
Stratum III													
#3104	56	Male	0.75	1	08/10/01	Adenocarcinoma	-	-	NA	Death**	None	Death	Not related
						Blood CPK increased	09/10/01	13/10/01	2	Hospitalization		Resolved	Possible
						Pyrexia	09/10/01	15/10/01	1	Hospitalization		Resolved	Unlikely
#3232	66	Female	0.9	2	23/11/05	Escherichia bacteremia	06/12/05	14/12/05	3	Hospitalization	None	Resolved	Definitive

*The investigator decided to delay the next cycle but finally this patient was withdrawn after receiving only two treatment cycles due to disease progression.

**Patient #3104 died on 16/12/01 due to malignant disease 48 days after receiving the second treatment cycle.

No patients had Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (SUSARs).

In bold, SAEs related to trabectedin treatment.

CPK, creatine phosphokinase; GGT, gamma-glutamyltransferase; MedDRA PT, Medical Dictionary for Regulatory Activities Preferred Term; NCI-CTC, National Cancer Institute Common Toxicity Criteria; NA, not applicable.

第 5.3.3.3.2 項 ET-A-006-00 CSR Table 35

2.7.6.4.6.5 中止に至った有害事象

病勢進行以外の中止理由一覧を表 2.7.6.4.6.5-1 に示した。

大部分の患者（30 名，90.9%）が病勢進行のために治験薬の投与を中止した。3 名が下記の理由により治験を中止し，毒性のため治験を中止したのは 1 名であった。

- 患者 2213（グループ II，1.1 mg/m²）は 8 サイクル投与後に治療を拒否した。
- 患者 3222（グループ III，0.9 mg/m²）は 1 サイクル投与後に毒性（グレード 2 のトランスアミナーゼ上昇を伴う肝機能の悪化）のため試験を中止した。
- 患者 2219（グループ II，1.3 mg/m²）は，グレード 3 のトランスアミナーゼ上昇が 2 週間以内に回復しなかったため，1 サイクル投与後に試験を中止した。

表 2.7.6.4.6.5-1 病勢進行以外の中止理由一覧

Stratum	Dose level (mg/m ²)	Patient	Reason	Comments	Last cycle
II	1.1	#2213	Refusal	.	8
	1.3	#2219	Other	Infusion delay longer than 2 weeks. Before, the patient showed grade 3 transaminitis. Transaminitis grade 3 (beginning 10/02/03, ending 12/02/03), transaminitis grade 2 (beginning 13/02/03, ending 17/03/03).	1
III	0.9	#3222	Toxicity	Deterioration of hepatic function (grade 2 transaminases)*	1

*Patient with liver metastases and persistent grade 2 transaminase increase: first cycle was administered on 28/10/2003 and ALT was 2.60 x ULN and AST was 3.64 x ULN on 1/12/2003.

第 5.3.3.3.2 項 ET-A-006-00 CSR Table 11

2.7.6.4.6.6 臨床検査値の異常変動

2.7.6.4.6.6.1 血液毒性

発現したグレード 3 又は 4 の血液毒性は，いずれのグループでも主にリンパ球減少症及び好中球減少症であった。それ以外のグレード 3 又は 4 の血液毒性（貧血，白血球減少症及び血小板減少症）の発現数は少なかった（各グループ 1 名又は 2 名）。しかし，一部のグループでは患者の組入れが早期に中止され（グループ III は患者数 5 名）ており，データが不十分であった。本試験で観察された重度の血液毒性は，概ねグレード 3 かつ一過性（1 サイクル以上持続しない）のものであった。血液毒性が臨床徴候として現れた患者は少なく，1 名に発現したグレード 4 の好中球減少症及び別の 1 名に発現した発熱性好中球減少症（いずれもグレード 3 以上の血小板減少症を伴って発現）のみが重篤な副作用として報告された。発熱性好中球減少症の発現はまれであったが（グループ I，1.3 mg/m² の 1 名のみ），DLT と判定された。治療として顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）又は顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）を投与された患者はいなかった。4 名（グループ I の 2 名及びグループ II の 2 名）が輸血を受け，グループ I の 1 名が血小板輸血を受けた。

グループ I (ALP が ULN を超えて 1.5 倍以内)

グループ I で観察された患者ごとの血液毒性のグレード別発現割合を表 2.7.6.4.6.6.1-1 に示した。

グレード 3 又は 4 の血液毒性は，いずれも 1.3 mg/m² の用量で認められた。ほとんどが一過性であり，1 サイクルしか持続しなかった。

最も多く報告されたグレード 3 又は 4 の血液毒性は，グレード 3 のリンパ球減少症であった（5 名，31.3%）。グレード 4 のリンパ球減少症は報告されなかった。

次に多く報告されたグレード3又は4の血液毒性は好中球減少症であった（4名，25.0%）。グレード4の好中球減少症及び発熱性好中球減少症が1名（患者1228）にサイクル1で発現しており，1件のDLTと判定された（表2.7.6.4.6.1-1）。また，グレード3の好中球減少症が別の3名に発現した。

RD（1.3 mg/m²）で認められたグレード3又は4の好中球減少症に関して，発現日の中央値は13日目（範囲：12～14日目），回復日（グレード2以下となった日）の中央値は20日目（範囲：19～29日目）であり，グレード3又は4の持続期間の中央値は7日間（範囲：7～15日間）であった。

グレード3又は4の白血球減少症が2名（12.5%）に発現した。そのうち，グレード4が1名に，グレード3が1名にそれぞれ発現した。

グレード3の貧血が2名に，グレード4の血小板減少症が1名に発現した。

1.3 mg/m²の2名が各1サイクルで輸血を受け，1名が1サイクルで血小板輸血を受けた。

表 2.7.6.4.6.1-1 血液学的検査のグレード別発現割合（グループI）

Stratum I	Dose level																			
	1.1 mg/m ² (n=3)				1.3 mg/m ² (n=13)				Total (n=16)											
	Grade		Grade		Grade		Grade		Grade		Grade									
Hematological toxicity	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%						
Anemia	2	66.7	.	.	6	46.2	4	30.8	2	15.4	.	.	8	50.0	4	25.0	2	12.5	.	.
Leukopenia	4	30.8	5	38.5	1	7.7	1	7.7	4	25.0	5	31.3	1	6.3	1	6.3
Lymphopenia	.	.	2	66.7	1	7.7	5	38.5	5	38.5	.	.	1	6.3	7	43.8	5	31.3	.	.
Neutropenia	3	23.1	3	23.1	3	23.1	1	7.7	3	18.8	3	18.8	3	18.8	1	6.3
Thrombocytopenia	1	33.3	.	.	3	23.1	1	7.7	4	25.0	1	6.3

Toxicity was graded per NCI-CTC, v.2.0.
 NCI-CTC, National Cancer Institute Common Toxicity Criteria

第 5.3.3.3.2 項 ET-A-006-00 CSR Table 36

グループ II（ALP が ULN の 1.5 倍を超えて 2.5 倍以内）

グループ II で観察された患者ごとの血液毒性のグレード別発現割合を表 2.7.6.4.6.1-2 に示した。

グレード3又は4の血液毒性は，いずれも 1.1 及び 1.3 mg/m²の用量で本剤を投与した患者に認められた（グレード4の血液毒性は本剤を 1.3 mg/m²で投与した1名にのみ発現した）。ほとんどが一過性であり，1サイクルしか持続しなかった。また，血液毒性のDLTは認められなかった。

最も多く報告されたグレード3又は4の血液毒性は，グレード3のリンパ球減少症（4名，33.3%）であり，1.1 及び 1.3 mg/m²で投与した患者各2名に報告された。グレード4のリンパ球減少症は報告されなかった。

グレード3又は4の好中球減少症が2名（各用量につき1名）に発現した。内訳は，グレード4の好中球減少症が1名（1.3 mg/m²）及びグレード3の好中球減少症が1名（1.1 mg/m²）であった。グループ II では発熱性好中球減少症は発現しなかった。2件のグレード3又は4の好中球減少症の経過はグループ I で RD を投与した場合と類似しており，発現日の中央値は14.5日目（範囲：11～18日目），回復日（グレード2以下となった日）の中央値は22日目（範囲：19～25日目）であり，グレード3又は4の持続期間の中央値は7.5日間（範囲：7～8日間）であった。

グレード3の貧血が 1.3 mg/m²で本剤を投与した2名（16.7%）に発現した。

グレード4の白血球減少症及びグレード3の血小板減少症が1名（1.3 mg/m²， 8.3%）に各1サイクルで発現した。

2名 (1.3 mg/m²) が各1サイクルで輸血を受けた。

表 2.7.6.4.6.6.1-2 血液学的検査のグレード別発現割合 (グループ II)

Stratum II	Dose level																									
	0.9 mg/m ² (n=4)				1.1 mg/m ² (n=3)				1.3 mg/m ² (n=5)				Total (n=12)													
	Grade		Grade		Grade		Grade		Grade		Grade		Grade		Grade											
	1	2	1	2	3	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4									
Hematological toxicity	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%								
Anemia	1	25.0	3	75.0	3	100.0	.	.	.	2	40.0	1	20.0	2	40.0	.	.	6	50.0	4	33.3	2	16.7	.	.	
Leukopenia	.	.	1	25.0	2	66.7	1	33.3	2	40.0	.	.	1	20.0	2	16.7	4	33.3	.	.	1	8.3
Lymphopenia	.	.	4	100.0	.	.	1	33.3	2	66.7	.	.	2	40.0	2	40.0	.	.	7	58.3	4	33.3
Neutropenia	.	.	1	25.0	1	33.3	1	20.0	1	20.0	.	.	1	20.0	1	8.3	2	16.7	1	8.3	1	8.3
Thrombocytopenia	1	25.0	.	.	2	66.7	2	40.0	.	.	1	20.0	.	.	5	41.7	.	.	1	8.3	.	.

Toxicity was graded per NCI-CTC, v.2.0.
 NCI-CTC, National Cancer Institute Common Toxicity Criteria

第 5.3.3.3.2 項 ET-A-006-00 CSR Table 40

グループ III (ALP が ULN の 2.5 倍を超える)

グループ III で観察された患者ごとの血液毒性のグレード別発現割合を表 2.7.6.4.6.6.1-3 に示した。

グレード 4 の血液毒性は発現しなかった。グレード 3 の血液毒性 (貧血, リンパ球減少症, 白血球減少症, 好中球減少症及び血小板減少症) が本剤を 0.90 mg/m² で投与した 1 名に発現した。輸血を受けた患者はいなかった。

表 2.7.6.4.6.6.1-3 血液学的検査のグレード別発現割合 (グループ III)

Stratum (III)	Dose level															
	0.75 mg/m ² (n=3)				0.9 mg/m ² (n=2)				Total (n=5)							
	Grade		Grade		Grade		Grade		Grade		Grade					
	1	2	1	2	3	1	2	3	1	2	3	3				
Hematological toxicity	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Anemia	1	33.3	2	66.7	.	.	1	50.0	1	50.0	1	20.0	3	60.0	1	20.0
Lymphopenia	.	.	2	66.7	.	.	1	50.0	1	50.0	.	.	3	60.0	1	20.0
Leukopenia	1	50.0	1	20.0
Neutropenia	1	50.0	1	20.0
Thrombocytopenia	1	50.0	.	.	1	50.0	1	20.0	.	.	1	20.0

Toxicity was graded per NCI-CTC, v.2.0.
 NCI-CTC, National Cancer Institute Common Toxicity Criteria

第 5.3.3.3.2 項 ET-A-006-00 CSR Table 42

2.7.6.4.6.6.2 生化学的検査

発現割合が高かったグレード 3 又は 4 の生化学的毒性は、いずれのグループでも γ -GTP 増加及びトランスアミナーゼ増加 (特に ALT) であった。ベースライン時の ALP 値が高いグループではグレード 3 又は 4 の γ -GTP 増加の発現数は多く、発現割合はグループ I で 50%, グループ II で 66.7%, グループ III で 100% であった。また、ベースライン時の ALP 値が高いグループほどグレード 3 又は 4 のトランスアミナーゼ増加 (ALT など) の発現数は少なく、発現割合はグループ I で 56.3%, グループ II で 33.3%, グループ III で 0% であった。しかし、一部のグループでは患者の組入れが早期に中止され (グループ III は患者数 5 名であった), データが不十分であった。その他のグレード 3 又は 4 の生化学的毒性 (ALP 又は AST 増加) の発現割合は低く、一部の項目 (クレアチニン又は総ビリルビン) ではグレード 3 又は 4 の増加は認められなかった。生化学的毒性が臨床徴候として現れた患者は少なく、グループ I の 1 名に発現したグレード 3 の γ -GTP 増加のみが重篤

な副作用として報告された。2名に発現したグレード3のトランスアミナーゼ増加（ALT及びAST増加）は本剤投与後21日目でもベースライン時の値に回復せず、それぞれグループI及びIIでDLTと判定された。また、グループIIの1名に発現したALP増加（ベースライン値の2倍を上回った）もDLTと判定された。

グループI（ALPがULNを超えて1.5倍以内）

グループIで観察された患者ごとのグレード別発現割合の生化学的毒性を表2.7.6.4.6.6.2-1に示した。

本剤を1.1 mg/m²で投与した患者では、グレード4の生化学的毒性は発現しなかった。

グループIの患者に多く報告されたグレード3又は4の生化学的毒性は、ALT増加（9名、56.3%）及びγ-GTP増加（8名、50.0%）であった。グレード4のALT増加及びγ-GTP増加が、本剤を1.3 mg/m²で投与した各1名（6.3%）に発現した。グレード4のγ-GTP増加はサイクル3及び4の2サイクルで発現し、グレード4のALT増加はサイクル2で発現した。グレード3のALT増加を発現した1名（1.3 mg/m²）が本剤投与後21日目でもベースライン時の値に回復せず、DLTと判定された（表2.7.6.4.6.1-1）。グループIでは、他のグレード4の生化学的毒性は発現しなかった。

グレード3のAST増加が4名（25.0%）に発現し、グレード3のALP増加が1名（6.3%）に発現した。

グレード3又は4のALT増加及びグレード3又は4のAST増加について、発現日の中央値はそれぞれ6日目（範囲：2～20日目）及び3日目（範囲：2～6日目）、回復日（グレード2以下となった日）の中央値はそれぞれ10日目（範囲：5～13日目）及び13日目（範囲：16～20日目）であり、グレード3又は4の持続期間の中央値はそれぞれ6日間及び7日間であった。

更に、グレード3の乳酸脱水素酵素（LDH）増加が2名（1.3 mg/m²、12.5%）に発現した。他の生化学的パラメータ（クレアチニン及び総ビリルビン）については、グレード3に達する毒性は認められなかった。

表 2.7.6.4.6.6.2-1 生化学的検査のグレード別発現割合（グループI）

Stratum I	Dose level																				
	1.1 mg/m ² (n=3)						1.3 mg/m ² (n=13) *						Total (n=16)								
	Grade						Grade						Grade								
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	4	1	2	3	4							
Biochemical toxicity	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%					
ALT	.	.	1	33.3	2	66.7	2	15.4	3	23.1	6	46.2	1	7.7	2	12.5					
AP	2	66.7	.	.	1	33.3	12	92.3	1	7.7	.	.	.	14	87.5	1	6.3				
AST	2	66.7	1	33.3	.	.	4	30.8	5	38.5	4	30.8	.	.	6	37.5	6	37.5			
Creatinine	1	33.3	2	15.4	3	23.1	.	.	.	3	18.8	3	18.8	.	.		
GGT	.	.	2	66.7	1	33.3	3	23.1	2	15.4	6	46.2	1	7.7	3	18.8	4	25.0	7	43.8	
Total bilirubin	.	.	1	33.3	.	.	4	30.8	4	30.8	.	.	.	4	25.0	5	31.3

*Patients #1118 and #1210 (dose level 1.3 mg/m²) also had grade 3 LDH increase in the first cycle.

Toxicity was graded per NCI-CTC, v.2.0.

ALT, alanine aminotransferase; AP, alkaline phosphatase; AST, aspartate aminotransferase; GGT, gamma-glutamyltransferase; LDH, lactate dehydrogenase; NCI-CTC, National Cancer Institute Common Toxicity Criteria.

第 5.3.3.3.2 項 ET-A-006-00 CSR Table 44

グループII（ALPがULNの1.5倍を超えて2.5倍以内）

グループIIで観察された患者ごとの生化学的毒性のグレード別発現割合を表2.7.6.4.6.6.2-2に示した。

グレード4の生化学的毒性は発現しなかった。グループIIの患者に多く報告されたグレード3の生化学的毒性は、γ-GTP増加（8名、66.7%）及びトランスアミナーゼ増加（ALT増加又はAST

増加, 各 4 名, 33.3%) であった. 1 名 (1.3 mg/m²) に発現したグレード 3 の AST 増加が, 本剤投与後 21 日目になってもベースライン時の値に回復せず, DLT と判定された (表 2.7.6.4.6.1-1). グレード 3 又は 4 の AST 増加及び ALT 増加について, 発現日の中央値はそれぞれ 4.5 日目 (範囲: 2~20 日目) 及び 3 日目 (範囲: 2~5 日目), 回復日 (グレード 2 以下となった日) の中央値はそれぞれ 11.5 日目及び 8 日目 (範囲: 5~23 日目) であり, グレード 3 又は 4 の持続期間の中央値はいずれも 5 日間であった. 他の生化学的パラメータ (ALP, クレアチニン及び総ビリルビン) については, グレード 3 に達する毒性は認められなかった.

表 2.7.6.4.6.2-2 生化学的検査のグレード別発現割合 (グループ II)

Stratum II	Dose level																											
	0.9 mg/m ² (n=4)						1.1 mg/m ² (n=3)						1.3 mg/m ² (n=5)						Total (n=12)									
	Grade						Grade						Grade						Grade									
	1		2		3		1		2		3		1		2		3		1		2		3					
Biochemical toxicity	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
ALT	1	25.0	1	25.0	3	100.0	2	40.0	2	40.0	1	20.0	3	25.0	3	25.0	4	33.3
AP	2	50.0	2	50.0	.	.	1	33.3	2	66.7	.	.	1	20.0	4	80.0	.	.	4	33.3	8	66.7
AST	2	50.0	1	25.0	1	33.3	2	66.7	1	20.0	2	40.0	2	40.0	3	25.0	4	33.3	4	33.3
Creatinine	2	66.7	1	20.0	1	20.0	.	.	3	25.0	1	8.3
GGT	4	100.0	.	.	2	66.7	1	33.3	.	.	2	40.0	3	60.0	.	.	4	33.3	8	66.7
Total bilirubin	1	25.0	1	33.3	1	20.0	.	.	2	16.7	1	8.3

Toxicity was graded per NCI-CTC, v.2.0.

ALT, alanine aminotransferase; AP, alkaline phosphatase; AST, aspartate aminotransferase; GGT, gamma-glutamyltransferase; NCI-CTC, National Cancer Institute Common Toxicity Criteria.

第 5.3.3.3.2 項 ET-A-006-00 CSR Table 46

グループ III (ALP が ULN の 2.5 倍を超える)

グループ III で観察された患者ごとの生化学的毒性のグレード別発現割合を表 2.7.6.4.6.2-3 に示した.

グループ III ではすべての患者でグレード 3 (3 名, 60%) 又はグレード 4 (2 名, 40%) の γ -GTP 増加が発現した. グレード 4 に達した生化学的毒性は γ -GTP 増加のみであった.

次いで多く報告された生化学的毒性は, グレード 3 の ALP 増加であった (4 名, 80%). 1 名 (20.0%, 0.9 mg/m²) に発現した ALP 増加はベースライン値の 2 倍を上回り, DLT と判定された (表 2.7.6.4.6.1-1).

グレード 3 の AST 増加は 1 名にのみ発現した. 他の生化学的パラメータ (ALT, クレアチニン及び総ビリルビン) については, グレード 3 に達する毒性は認められなかった.

表 2.7.6.4.6.6.2-3 生化学的検査のグレード別発現割合（グループ III）

Stratum III	Dose level																			
	0.75 mg/m ² (n=3)								0.9 mg/m ² (n=2) *				Total (n=5)							
	Grade								Grade				Grade							
	1		2		3		4		2		3		1		2		3		4	
Biochemical toxicity	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%
ALT	2	66.7	1	33.3	2	100.0	.	.	2	40.0	3	60.0
AP	.	.	1	33.3	2	66.7	2	100.0	.	.	1	20.0	4	80.0	.	.
AST	.	.	2	66.7	1	33.3	.	.	2	100.0	4	80.0	1	20.0	.	.
Creatinine	1	50.0	1	20.0
GGT	1	33.3	2	66.7	.	.	2	100.0	3	60.0	2	40.0
Total bilirubin	1	33.3	1	50.0	.	.	1	20.0	1	20.0

*One case of grade 2 CPK increase (patient #3104) was reported as a trabectedin-related SAE.

Toxicity was graded per NCI-CTC, v.2.0.

ALT, alanine aminotransferase; AP, alkaline phosphatase; AST, aspartate aminotransferase; CPK, creatine phosphokinase; GGT, gamma-glutamyltransferase;

NCI-CTC, National Cancer Institute Common Toxicity Criteria.

第 5.3.3.3.2 項 ET-A-006-00 CSR Table 48

2.7.6.4.7 結論

固形癌患者を対象とした本剤の 3 週ごと 3 時間静脈内投与法の MTD 及び RD (1.3 mg/m²) は、グループ I（ベースライン時の ALP 増加が軽度の患者）でのみ決定された。本試験は適格基準が厳しく、試験を実施した 2 施設では患者を選択することが困難であったために登録が進まず、グループ II 及び III の登録は早期に中止された。そのため、グループ II 及び III では MTD 及び RD は決定されなかった。本試験で用いた、ベースライン時の ALP 値に基づく患者の層別では、患者を肝機能障害の程度に応じて分類することはできなかった。ALP 以外の生化学的検査データ（ビリルビン、AST 及び ALT）はグループ間で同程度であった。更に、ビリルビン及びトランスアミナーゼのベースライン値は、公表された第 I 相試験の肝機能障害患者が示す値よりも明らかに低値であった。そのため、本試験のグループ間では本剤の薬物速度論的パラメータに統計学的有意差が認められなかったと考えられる。本試験以外の最近の母集団 PK 解析の結果からは、本剤の薬物速度論的パラメータと ALP 又はトランスアミナーゼとの相関は認められていない。有効性の結果から、前治療歴のある卵巣癌患者でも本剤の効果が確認されたほか、用量調節を行った場合でも、本試験で用いた投与方法による抗腫瘍効果が維持されると推察された。

2.7.6.5 ET743-OVC-1002 試験

2.7.6.5.1 試験方法の概略

表題	進行悪性腫瘍の患者を対象としてトラベクテジンの薬物動態に対するリファンピンの影響の可能性を評価するオープン、多施設共同試験
実施国	米国
実施期間	最初の患者の登録日：2011年1月11日 最後の患者の最終観察記録日：2012年10月23日 データベースロック日：■■■■年■■月■■日
公表文献	Machiels JP, Staddon A, Herremans C, Keung C, Bernard A, Phelps C, et al. Impact of cytochrome P450 3A4 inducer and inhibitor on the pharmacokinetics of trabectedin in patients with advanced malignancies: open-label, multicenter studies. <i>Cancer Chemother Pharmacol.</i> 2014;74:729-737.
開発段階	第 I/IIa 相
目的	主目的は、進行悪性腫瘍の患者を対象としてトラベクテジンの薬物動態 (PK) に対するリファンピンの潜在的影響を評価することであった。副次目的は、リファンピンを併用投与した場合のトラベクテジンの安全性及び生存期間を評価することであった。
試験方法	<p>本試験は進行悪性腫瘍の男女の患者を対象とした多施設共同、ランダム割付、オープン、二元クロスオーバー、薬物相互作用試験であった。試験1日目の前14日以内に本試験参加の適格性を評価するために、患者をスクリーニングすることとした。本試験の治療期間は、トラベクテジン単回投与2サイクル (リファンピン併用1サイクル及び非併用1サイクル)、次いで第2サイクルのトラベクテジン最終投与後30日間の追跡調査期間 (第2サイクル31日目に終了) からなった。</p> <p>患者は、リファンピンの併用/非併用の投与順序 (Sequence) 別に、以下のいずれかの群にランダムに1:1の比で割り付け、投与することとした。</p> <p>《投与順序1》</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 1サイクル：リファンピン (1日1回6日間) + トラベクテジン (単回：6日目) ・ 2サイクル：トラベクテジン (単回：1日目) <p>《投与順序2》</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 1サイクル：トラベクテジン (単回：1日目) ・ 2サイクル：リファンピン (1日1回6日間) + トラベクテジン (単回：6日目) <p>全試験期間を通じて安全性をモニタリングし、治験実施計画書に指定した時点でPK解析のための連続末梢静脈血検体を採取することとした。</p> <p>治療期間での用量調節及び治験早期中止の決定は、第三者の専門家、治験統括医師、医学専門家及び治験依頼者の臨床薬理学者からなる試験評価チーム (SET) が行うこととした。必要に応じて、治験依頼者の統計解析担当者に相談することとした。</p>
患者数	<p>(計画時) 少なくとも8名の患者が、十分かつ解釈可能なPK評価の収集を含むすべての試験手順を終了することとした。</p> <p>(解析時) 12名の患者を本試験に登録し、ランダムに割り付けた。このうち11名が投与を受け、安全性解析対象集団の対象となった。5名を投与順序1に、6名を投与順序2に割り付けた。9名が両治療サイクルを終了し、8名がPK評価可能であった。</p>
選択基準	1. 18歳以上の男女

	<ol style="list-style-type: none"> 2. 局所進行病変又は転移病変を有する固形癌と診断されている（肝細胞癌を除く、肝転移は適格とする） 3. 登録前に、化学療法による標準治療を受けた後に再発若しくは病勢進行を示した又は過去に受けた化学療法による標準治療に対し不耐容である 4. 過去に投与されたアントラサイクリンの累積投与量が 260 mg/m^2 を上回る場合、登録前の 6 週間以内にマルチゲート収集法（MUGA）スキャン又は断層心エコー検査を受け、左室駆出率が治験実施施設により規定された基準値の範囲内であることが確認された 5. スクリーニング時に Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）が 2 以下 6. 下記の血液学的検査値又は生化学的検査値を示し、十分な臓器機能を有する： <ul style="list-style-type: none"> - ヘモグロビン値が 9 g/dL 以上 - 絶対好中球数（ANC）が $1500/\mu\text{L}$ 以上 - 血小板数が $100000/\mu\text{L}$ 以上 - 血清クレアチニン値が 1.5 mg/dL（$132.6 \mu\text{mol/L}$）以下 - クレアチンホスホキナーゼ（CPK）値が基準値上限（ULN）以下 7. 下記の肝機能検査値を示す： <ul style="list-style-type: none"> - 総ビリルビン値が ULN 以下。総ビリルビン値が ULN を上回る場合、直接ビリルビン値を測定し、ジルベール症候群である可能性について検討すること（直接ビリルビン値が基準値の範囲内であれば、適格とみなす） - 総アルカリホスファターゼ（ALP）値が ULN の 1.5 倍以下、又は ALP 値が ULN の 1.5 倍を上回る場合は、肝 ALP 値又は 5'ヌクレオチダーゼ値が ULN 以下 - アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）値が ULN の 2.5 倍以下 8. トラベクテジンの初回投与予定日までに、手術から十分回復している、ホルモン療法の最終投与から 2 週間以上経過している、化学療法若しくは生物製剤療法の最終投与から 3 週間以上経過している、放射線治療を受けてから 3 週間以上経過している、他の試験治療の最終投与から 4 週間以上若しくは薬物半減期の 5 倍の期間のうちいずれか長いほうが経過している、又はニトロソウレア系製剤若しくはマイトマイシン C の最終投与から 6 週間以上経過している。ただし、これらの治療によるすべての副作用が、National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria（NCI-CTCAE）が定めるグレード 1 以下まで回復していること。 9. デキサメタゾン又はその類似薬の投与を受けることができる 10. 女性の場合は、試験参加前に閉経後である（2 年以上自発性の月経がない）、手術により不妊である（子宮摘出術、両側卵巣摘出術、卵管結紮術などにより妊娠できない）、性交を自制している（治験責任医師の自由裁量による）、又は妊娠可能な場合は有効な避妊法〔処方ホルモン避妊薬、子宮内避妊器具、二重バリア法 {コンドーム及び閉塞ペッサリー（膜状ペッサリー又は子宮頸部／膣円蓋ペッサリーなど）と殺精子用フォーム、クリーム、ゼリー、フィルム及び坐剤の併用など}、男性パートナーの不妊手術など〕を講じていることに加え、試験期間中及び試験終了後 3 ヶ月間にわたって同一の避妊法を継続使用することに同意していること 11. 妊娠可能な女性の場合は、妊娠検査が陰性である 12. 男性の場合は、試験期間中及びトラベクテジンの最終投与後 5 ヶ月まで、治験責任医師が適
--	---

	<p>切と認める避妊法（精管切除術，二重バリア法，パートナーが有効な避妊法を講じているなど）を使用すること及び精子を提供しないことに同意した</p> <p>13. 本試験の目的及び試験処置を理解した上で同意説明文書に署名した。リスク，ベネフィット，起こりうる有害事象及び試験参加以外の選択肢を完全に理解したうえで同意書を提出し，入院に同意している患者のみ登録する。</p>
<p>除外基準</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. トラベクテジンの投与歴がある 2. 中枢神経系に転移がある 3. 肝硬変や活動性肝炎など，既知の肝疾患を有する（B型肝炎表面抗原陽性又はC型肝炎抗体陽性の場合，活動性肝炎に対する抗ウイルス療法を受けていない場合に登録を許可した） 4. 登録前の6ヶ月以内に心筋梗塞，ニューヨーク心臓協会（NYHA）クラスII以上の心不全，コントロール不良の狭心症，重度でコントロール不良の心室性不整脈，臨床的に重要な心膜疾患，又は心電図から急性虚血性心疾患若しくは活動性の伝導系異常の徴候が認められた 5. その他の不安定な疾患を有する。例として下記の疾患が挙げられる： <ul style="list-style-type: none"> - コントロール不良の糖尿病 - 治験実施計画書の遵守を妨げるおそれがある精神疾患（認知症を含む） - コントロール不良の発作 - 新たに発生した深部静脈血栓症で，抗凝固薬の静脈内投与又は皮下投与を要するもの（ワルファリンの長期投与又はヘパリン若しくは低分子量ヘパリンの予防的皮下投与は許可する） - 試験処置又は試験結果に干渉する可能性が高いと考えられる活動性の全身感染症 6. 中心静脈カテーテルの設置に同意しないか又は設置できない 7. 治験責任医師の判断により，患者の健康又は試験の遂行を損なうおそれがある 8. サイクル1のトラベクテジン投与前の3週間以内にチトクローム P450（CYP）3A4の強力な誘導剤又は阻害剤を使用した 9. 治験薬（トラベクテジン，デキサメタゾン又はリファンピン）又はそれらの医薬品添加物に対し，既知のアレルギー又は過敏症を示す 10. ヘパリンに対する既知のアレルギー又はヘパリン誘発性の血小板減少症の既往がある 11. トラベクテジンの初回投与前の3ヶ月以内に献血した，血液成分を提供した若しくは大量（500 mLを上回る）に出血した又は試験期間中若しくは試験終了後1ヶ月以内に献血若しくは血液成分を提供する意思がある 12. 固形の経口製剤をそのままの状態，水と一緒に飲み込めない（リファンピンの経口製剤をかむ，分割する，水に溶解させる又は破砕することは禁止する） 13. 妊娠中，授乳中又は試験期間中に妊娠予定の女性 14. 本試験の実施を妨げるおそれのある手術又は処置の予定がある 15. 治験責任医師又は治験実施施設の指示によって本試験又はその他の試験に直接関与する，治験責任医師又は治験実施施設の被雇用者並びに治験責任医師又は被雇用者の家族である 16. 試験の要件を満たすこと又は遂行することができず，治験実施計画書を遵守できない又はその疑いがある 17. 禁止及び制限事項の項に記された基準を満たすことができない

<p>用法・用量 使用薬剤</p>	<p>トラベクテジンは無菌凍結乾燥粉末（1 バイアル 1.0 mg）として供給された。トラベクテジンは溶解，希釈し，開始用量 1.3 mg/m² で 3 時間かけて点滴静注した。</p> <p>リファンピンは経口投与用 300 mg カプセルとして供給された。リファンピンは用量 600 mg を 1 日 1 回 6 日間連続で経口投与した。</p> <p>ロット番号</p> <p>トラベクテジン：363076, 363132 及び 366024</p> <p>リファンピン：363077, T137732 及び T144721</p>
<p>治療期間</p>	<p>治療期間の第 1 サイクル 1 日目と第 2 サイクル 1 日目は 28 日間の間隔をおくこととした。全試験期間（スクリーニング期間を含む）は，投与順序 1 に組み入れられた患者では 78 日間，投与順序 2 に組み入れられた患者では 73 日間とした。</p>
<p>評価基準</p>	<p>薬物動態：血漿中トラベクテジン濃度測定のために，末梢静脈血検体を投与中及び投与後に採取することとした。トラベクテジンの血漿中薬物速度論的パラメータ [最高血漿中濃度 (C_{max})，最高血漿中濃度到達時間 (t_{max})，血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC)，消失半減期 (t_{1/2})，全身クリアランス (CL) 及び最終相における見かけの分布容積 (V_d)] を患者ごとに算出した。</p> <p>安全性：安全性は有害事象の評価，臨床検査（血液学的検査及び生化学的検査），バイタルサイン測定（体温，脈拍及び血圧），臨床所見及び 12 誘導心電図 (ECG) によって評価した。</p>
<p>解析方法</p>	<p>薬物動態：トラベクテジンの薬物速度論的パラメータ推定に提供できる十分かつ解釈可能なデータが収集された患者を PK の解析対象とした。最小二乗平均及び患者内変動を推定するために，治療，期間及び投与順序を固定効果とし，患者（投与順序）を変量効果とした混合効果モデルを用いた。正式な統計解析では，評価項目である AUC_{0-∞}，AUC_{last}，AUC₀₋₄₈ 及び C_{max} を対数変換した。リファンピン併用時と非併用時の平均 C_{max} 及び平均 AUC の比率と対応する 90% 信頼区間 (CI) を対数変換した薬物速度論的パラメータの混合効果モデル化による最小二乗平均推定値及び患者内 SD を用いて推定した。対数変換薬物速度論的パラメータは，投与順序，期間，治療を固定効果とし，患者（投与順序）を変量効果とした線形混合効果モデルによりモデル化した。すべてのトラベクテジン薬物速度論的パラメータについて記述統計値 [幾何平均，算術平均，SD，変動係数 (CV%)] を示した。結果の解釈を補助するために，薬物速度論的パラメータの幾何平均値の 90% CI を用いた。血漿中リファンピン濃度を要約した。</p> <p>安全性：トラベクテジンの安全性は，同意書への署名から試験終了/早期中止評価まで有害事象の発現割合，重症度，治験薬との因果関係及び種類；臨床検査結果；臨床所見及びバイタルサイン測定値；12-誘導 ECG を検討して評価した。データは記述統計値を用いて要約した。</p> <p>有害事象は器官大分類別及び全体でまとめた。ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) version 15.0 を用いて有害事象をコーディングし，重症度は NCI-CTC 第 4.0 版により評価した。</p>

2.7.6.5.2 治験対象患者

2.7.6.5.2.1 患者の内訳

解析対象集団を表 2.7.6.5.2.1-1 に，患者の内訳を表 2.7.6.5.2.1-2 に示した。

本試験では 12 名をランダムに割り付け，11 名にトラベクテジンを投与した。なお，投与順序 1 に割り付けられた 1 名（患者 002019）は，重篤な有害事象であるグレード 4 の気管閉塞のため，治験薬の投与前に試験を中止した。

5名が投与順序1(トラベクテジン+リファンピン併用投与, 次いでトラベクテジン単独投与), 6名が投与順序2(トラベクテジン単独投与, 次いでトラベクテジン+リファンピン併用投与)で治験薬を投与された。

トラベクテジンを投与された11名中9名が試験を完遂した。患者002103(投与順序1)が20日目に病勢進行(PD)のため、患者002002(投与順序2)が85日目にグレード3の好中球減少症の有害事象のために試験を中止した。PKの評価が可能であったのは8名であった。

任意に参加できる継続投与期間に移行したのは5名(患者002001, 002002, 002004, 002017及び002104)であった。

表 2.7.6.5.2.1-1 解析対象集団 (投与順序別)

	Sequence 1	Sequence 2	Total
Analysis set			
Randomized	6	6	12
Treated	5 (83.3%)	6 (100.0%)	11 (91.7%)
PK evaluable	4 (80.0%)	4 (66.7%)	8 (72.7%)
Sequence 1: Rifampin 600 mg, QD 6X + Trabectedin 1.3 mg/m ² followed by Trabectedin alone 1.3 mg/m ²			
Sequence 2: Trabectedin alone 1.3 mg/m ² followed by Rifampin 600 mg, QD 6X + Trabectedin 1.3 mg/m ²			

第 5.3.3.4.1 項 ET743-OVC-1002 CSR Table 6

表 2.7.6.5.2.1-2 患者の内訳

	Sequence 1	Sequence 2	Total
Randomized	6	6	12
Treated	5 (100.0%)	6 (100.0%)	11 (100.0%)
PK evaluable	4 (80.0%)	4 (66.7%)	8 (72.7%)
Withdrawn	1 (25.0%)	0	1 (14.3%)
Progressive Disease	1 (25.0%)	0	1 (14.3%)
Note: Percentages calculated with the number of subjects in treated group as denominator.			
Sequence 1: Rifampin 600 mg, QD 6X + Trabectedin 1.3 mg/m ² followed by Trabectedin alone 1.3 mg/m ²			
Sequence 2: Trabectedin alone 1.3 mg/m ² followed by Rifampin 600 mg, QD 6X + Trabectedin 1.3 mg/m ²			

第 5.3.3.4.1 項 ET743-OVC-1002 CSR Table 7.

2.7.6.5.2.2 人口統計学的特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.5.2.2-1 に示した。

本試験では11名(男性1名, 女性10名)に治験薬が投与された。患者の大半(54.5%)は白人であった。年齢の中央値は58歳であった。ベースライン時の疾患病期は、患者の大部分(11名中9名, 81.8%)でステージIV期であった。ECOG PSは0が11名中6名(54.5%), 1が5名(45.5%)であった。初回診断からトラベクテジンの初回投与までの期間の中央値は40.5ヶ月であった。最後のPDからトラベクテジンの初回投与までの期間の中央値は1.9ヶ月であった。ベースライン時の患者の癌腫は、肉腫が9名(82%), 非小細胞肺癌及び卵巣癌が各1名(9%)であった。

表 2.7.6.5.2.2-1 人口統計学的特性（治験薬投与集団）

	Sequence 1	Sequence 2	Total
Analysis set: treated subjects	5	6	11
Age (years)			
N	5	6	11
Mean (SD)	57.4 (8.11)	54.3 (15.00)	55.7 (11.89)
Median	58.0	54.0	58.0
Range	(48; 68)	(35; 72)	(35; 72)
≤65	4 (80.0%)	4 (66.7%)	8 (72.7%)
>65	1 (20.0%)	2 (33.3%)	3 (27.3%)
Sex			
N	5	6	11
Female	5 (100.0%)	5 (83.3%)	10 (90.9%)
Male	0	1 (16.7%)	1 (9.1%)
Race			
N	5	6	11
White	2 (40.0%)	4 (66.7%)	6 (54.5%)
Black or African American	2 (40.0%)	0	2 (18.2%)
Not Reported	1 (20.0%)	1 (16.7%)	2 (18.2%)
American Indian or Alaska Native	0	1 (16.7%)	1 (9.1%)
Ethnicity			
N	5	6	11
Not Hispanic or Latino	4 (80.0%)	5 (83.3%)	9 (81.8%)
Hispanic or Latino	1 (20.0%)	0	1 (9.1%)
Not Reported	0	1 (16.7%)	1 (9.1%)
Weight (kg)			
N	4	6	10
Mean (SD)	85.28 (22.708)	80.98 (22.383)	82.70 (21.333)
Median	83.65	78.30	81.40
Range	(59.2; 114.6)	(52.7; 119.6)	(52.7; 119.6)
Height (cm)			
N	4	6	10
Mean (SD)	163.98 (4.628)	166.82 (7.955)	165.68 (6.667)
Median	165.40	164.35	165.40
Range	(157.5; 167.6)	(159.5; 177.5)	(157.5; 177.5)
BSA (m ²)			
N	5	6	11
Mean (SD)	1.87 (0.280)	1.92 (0.281)	1.90 (0.267)
Median	1.91	1.89	1.89
Range	(1.6; 2.3)	(1.5; 2.4)	(1.5; 2.4)
BMI (kg/m ²)			
N	4	6	10
Mean (SD)	31.48 (7.172)	29.02 (7.584)	30.00 (7.121)
Median	30.45	27.50	28.65
Range	(23.9; 41.1)	(20.3; 42.6)	(20.3; 42.6)
Tumor type			
N	5	6	11
Sarcoma	4 (80.0%)	5 (83.3%)	9 (81.8%)
Non-Small-Cell Lung Cancer	1 (20.0%)	0	1 (9.1%)
Ovarian	0	1 (16.7%)	1 (9.1%)
ECOG Per. Status			
N	5	6	11
0	2 (40.0%)	4 (66.7%)	6 (54.5%)
1	3 (60.0%)	2 (33.3%)	5 (45.5%)

表 2.7.6.5.2.2-1 人口統計学的特性（治験薬投与集団）（続き）

	Sequence 1	Sequence 2	Total
Stage of Disease			
N	5	6	11
IV	4 (80.0%)	5 (83.3%)	9 (81.8%)
II	0	1 (16.7%)	1 (9.1%)
III	1 (20.0%)	0	1 (9.1%)
Time from initial diagnosis to first dose of trabectedin (months)			
N	5	6	11
Mean (SD)	33.0 (17.69)	71.3 (47.53)	53.9 (40.69)
Median	33.6	66.3	40.5
Range	(13; 58)	(20; 140)	(13; 140)
Time from latest progressive disease to first dose of trabectedin (months)			
N	5	6	11
Mean (SD)	3.4 (3.75)	5.9 (8.46)	4.8 (6.56)
Median	1.2	3.3	1.9
Range	(1; 9)	(0; 23)	(0; 23)

Sequence 1: Rifampin 600 mg, QD 6X + Trabectedin 1.3 mg/m² followed by Trabectedin alone 1.3 mg/m²
 Sequence 2: Trabectedin alone 1.3 mg/m² followed by Rifampin 600 mg, QD 6X + Trabectedin 1.3 mg/m²
 SD = standard deviation; BSA = body surface area; BMI = body mass index; = ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

第 5.3.3.4.1 項 ET743-OVC-1002 CSR Table 8

前治療を表 2.7.6.5.2.2-2 に示した。

すべての患者に手術歴があり、進行／転移性疾患に対する前治療として化学療法を受けていた。また、前治療として 36.4%の患者が放射線治療、72.7%の患者がアントラサイクリン系薬剤による化学療法を受けていた。

表 2.7.6.5.2.2-2 前治療（治験薬投与集団）

	Sequence 1	Sequence 2	Total
Treated subjects	5	6	11
Subjects with prior therapies	5 (100.0%)	6 (100.0%)	11 (100.0%)
Irradiation	2 (40.0%)	2 (33.3%)	4 (36.4%)
Surgery	5 (100.0%)	6 (100.0%)	11 (100.0%)
Chemotherapy	5 (100.0%)	6 (100.0%)	11 (100.0%)
Advanced/Metastatic	5 (100.0%)	6 (100.0%)	11 (100.0%)
Adjuvant	3 (60.0%)	5 (83.3%)	8 (72.7%)
Subjects with prior anthracycline	3 (60.0%)	5 (83.3%)	8 (72.7%)

Sequence 1: Rifampin 600 mg, QD 6X + Trabectedin 1.3 mg/m² followed by Trabectedin alone 1.3 mg/m²
 Sequence 2: Trabectedin alone 1.3 mg/m² followed by Rifampin 600 mg, QD 6X + Trabectedin 1.3 mg/m²

第 5.3.3.4.1 項 ET743-OVC-1002 CSR Table 10

2.7.6.5.3 治験薬の投与状況

患者ごとの投与サイクル数を表 2.7.6.5.3-1 に示した。

すべての患者（11 名中 11 名）にトラベクテジンが 1 サイクル以上投与された。2 サイクル投与されたのは以下の患者を除く 81%（11 名中 9 名）であった。

- 患者 002002（投与順序 2）は、第 1 サイクルにトラベクテジンを 1 回投与された。更に、第 1 サイクル終了時までリファンピンを 5 回投与されたが、好中球減少症のために最終のリファンピン及び第 2 サイクル 1 日目のトラベクテジンを投与されなかった。
- 患者 002103（投与順序 1）は、第 1 サイクルにリファンピンを全 6 回及びトラベクテジンを投与されたが、PD のために第 2 サイクルのトラベクテジンを投与されなかった。

表 2.7.6.5.3-1 治験薬の投与状況（治験薬投与集団）

	Sequence 1	Sequence 2	Total
Analysis set: treated subjects	5	6	11
Total no. of cycles			
N	5	6	11
1	5 (100.0%)	6 (100.0%)	11 (100.0%)
2	4 (80.0%)	5 (83.3%)	9 (81.8%)
Mean (SD)	1.800 (0.4472)	1.833 (0.4082)	1.818 (0.4045)
Median	2.000	2.000	2.000
Range	(1.00; 2.00)	(1.00; 2.00)	(1.00; 2.00)
Treatment duration, weeks			
N	5	6	11
Mean (SD)	10.371 (5.4065)	9.405 (1.3951)	9.844 (3.5945)
Median	9.429	9.000	9.000
Range	(4.43; 19.14)	(8.43; 12.14)	(4.43; 19.14)
Cumulative dose Trabectedin (mg/m ²)			
N	5	6	11
Mean (SD)	2.335 (0.5824)	2.308 (0.5044)	2.320 (0.5129)
Median	2.596	2.475	2.574
Range	(1.29; 2.61)	(1.30; 2.61)	(1.29; 2.61)
Cumulative dose Rifampin (mg/m ²)			
N	5	6	11
Mean (SD)	1953.930 (276.8270)	1854.633 (276.7237)	1899.768 (267.6384)
Median	1884.817	1817.766	1884.817
Range	(1565.22; 2236.02)	(1525.42; 2337.66)	(1525.42; 2337.66)
Dose intensity Trabectedin (mg/m ² per Cycle)			
N	5	6	11
Mean (SD)	1.297 (0.0069)	1.262 (0.0513)	1.278 (0.0408)
Median	1.298	1.286	1.297
Range	(1.29; 1.30)	(1.19; 1.31)	(1.19; 1.31)
Dose intensity Rifampin (mg/m ² per Cycle)			
N	5	6	11
Mean (SD)	1165.446 (424.8551)	1070.174 (342.8316)	1113.479 (365.2985)
Median	1104.294	954.914	957.447
Range	(782.61; 1884.82)	(762.71; 1714.29)	(762.71; 1884.82)
Dose intensity Trabectedin (mg/m ² per Week)			
N	5	6	11
Mean (SD)	0.324 (0.0017)	0.315 (0.0128)	0.319 (0.0102)
Median	0.325	0.322	0.324
Range	(0.32; 0.33)	(0.30; 0.33)	(0.30; 0.33)
Dose intensity Rifampin (mg/m ² per Week)			
N	5	6	11
Mean (SD)	291.362 (106.2138)	267.543 (85.7079)	278.370 (91.3246)
Median	276.074	238.728	239.362
Range	(195.65; 471.20)	(190.68; 428.57)	(190.68; 471.20)
Relative dose intensity Trabectedin (%)			
N	5	6	11
Mean (SD)	99.748 (0.5279)	97.074 (3.9458)	98.289 (3.1377)
Median	99.857	98.945	99.780
Range	(99.00; 100.36)	(91.91; 100.53)	(91.91; 100.53)
Relative dose intensity Rifampin (%)			

表 2.7.6.5.3-1 治験薬の投与状況（治験薬投与集団）（続き）

	Sequence 1	Sequence 2	Total
N	5	6	11
Mean (SD)	64.747 (23.6031)	59.454 (19.0462)	61.860 (20.2944)
Median	61.350	53.051	53.191
Range	(43.48; 104.71)	(42.37; 95.24)	(42.37; 104.71)

Sequence 1: Rifampin 600 mg, QD 6X + Trabectedin 1.3 mg/m² followed by Trabectedin alone 1.3 mg/m²
 Sequence 2: Trabectedin alone 1.3 mg/m² followed by Rifampin 600 mg, QD 6X + Trabectedin 1.3 mg/m²
[TSIEXP01.rtf] [JNJ-17027907.OVC1002.DBR_CSR\CSR\TSIEXP01.sas] 04FEB2013, 13:02

第 5.3.3.4.1 項 ET743-OVC-1002 CSR Attachment Table TSIEXP01

トラベクテジンを減量したのは以下の 2 名であった。

- 患者 002005（投与順序 2）は、第 1 サイクルにトラベクテジンを 1 回投与された。しかし、重篤な有害事象であるグレード 4 の肝機能異常が第 1 サイクル 3 日目に発現したため、第 2 サイクル 1 日目のトラベクテジンの投与量を 1.1 mg/m² に減量した。
- 患者 002120（投与順序 2）は、第 1 サイクルにトラベクテジンを 1 回投与された。しかし、重篤な有害事象であるグレード 3 の肝機能異常が第 1 サイクル 8 日目に発現したため、第 2 サイクル 1 日目のトラベクテジンの投与量を 1.1 mg/m² に減量した。

次サイクルの投与を延期したのは以下の 3 名であった。

- 患者 002001（投与順序 1）は、リファンピンを全 6 回投与され、第 1 サイクルにトラベクテジンを 1 回投与された。しかし、グレード 1 の血小板減少症が第 1 サイクル 15 日目に発現したため、第 2 サイクル 1 日目のトラベクテジンの投与を延期した。
- 患者 002004（投与順序 1）は、リファンピンを全 6 回投与され、第 1 サイクルにトラベクテジンを 1 回投与された。しかし、グレード 1 の血小板減少症が第 1 サイクル 8 日目に、グレード 2 の好中球減少症が第 1 サイクル 29 日目に、更にグレード 3 の白血球減少症が第 1 サイクル 29 日目に発現したため、第 2 サイクル 1 日目のトラベクテジンの投与を延期した。
- 患者 002005（投与順序 2）は、第 1 サイクル 1 日目にトラベクテジンを 1 回投与された。しかし、来院時期が調整できなかったため、次サイクルの投与を延期し、試験 36 日目に第 2 サイクルとしてトラベクテジンを投与された。

好中球減少症のために 6 回目のリファンピンが投与されなかった患者 002002 を除き、治験薬を投与されたすべての患者がリファンピンを 6 回投与された。

2.7.6.5.4 薬物動態

2.7.6.5.4.1 解析したデータセット

本試験で治験薬が投与された 11 名中 10 名がトラベクテジン単独投与期間にトラベクテジンを投与され、10 名がトラベクテジン+リファンピン併用投与期間にトラベクテジンとリファンピンを投与された。トラベクテジン単独投与期間及びトラベクテジン+リファンピン併用投与期間に、トラベクテジンの投与開始から 168 時間まで、トラベクテジン濃度測定用の PK 検体を採取した。また、トラベクテジン+リファンピン併用投与期間 1 日目のトラベクテジン投与開始後 1.5 時間に、リファンピン濃度測定用の PK 検体を 1 回採取した。

本試験での PK の主解析では、両投与期間の PK 評価可能患者を対象に薬物相互作用を解析した。PK の副次解析は、いずれかの投与期間で PK データが得られた患者を対象とし、統計解析は行わなかった。

PK の主解析については、11 名中 8 名が評価可能と判断された。下記の 3 名は、いずれかの投与期に投与されなかった、又は治験実施計画書で規定された PK 検体が採取されなかったため、両投与期間の PK 解析から除外された。

- ・ 患者 002002 は、トラベクテジンを単独投与されたが、好中球減少症の有害事象のために、トラベクテジンとリファンピンの併用投与開始前に試験を中止した。
- ・ 患者 002103 は、トラベクテジン及びリファンピンを併用投与されたが、PD のためにトラベクテジンの単独投与開始前に試験を中止した。
- ・ 患者 002020 は、トラベクテジン+リファンピン併用投与期間に治験実施計画書で規定された投与後 168 時間の PK 検体が採取されなかった。このため、トラベクテジン+リファンピン併用投与期間の AUC_{last} を正確に推定することができず、本患者では薬物相互作用を検討することができなかった。なお、本患者ではトラベクテジン単独投与期間でのトラベクテジンの曝露量が、同投与期間の他の患者よりも高かった。

患者 002120 は、トラベクテジン単独投与期間に治験実施計画書に規定された投与後 4 時間の PK 検体が採取されなかった。これは治験実施計画書からの重大な逸脱と考えられた。しかし、この検体の採取予定時点はトラベクテジンの点滴静注終了後であったため、トラベクテジンの血漿中濃度推移及び総曝露量には影響しなかった。薬物濃度は点滴静注終了後に急速に低下すると予測されており、この採取時点の直前及び直後（投与後 3.5 時間及び 5 時間）には、トラベクテジンの濃度測定用に PK 検体が採取されていた。更に、感度分析の結果から、本患者を除外しても全体の曝露量の解析には影響しないことが示された。そのため、本患者のデータを PK の主解析及び副次解析のいずれにも含めた。

PK の副次解析については、11 名中 9 名を対象とした。

- ・ 患者 002020 は、トラベクテジン+リファンピン併用投与期間に投与後 168 時間の PK 検体が採取されなかったため、両投与期間の PK 解析から除外した。トラベクテジン+リファンピン併用投与期間の AUC_{last} を正確に推定することができず、本患者では薬物相互作用を検討することができなかった。なお、本患者ではトラベクテジン単独投与期間でのトラベクテジンの曝露量が、同投与期間の他の患者よりも高かった。
- ・ 患者 002002 及び 002103 は、治療が終了していた投与期間（患者 002002 はトラベクテジン単独投与期間、患者 002103 はトラベクテジン+リファンピン併用投与期間）だけを PK の副次解析の対象に含めた。

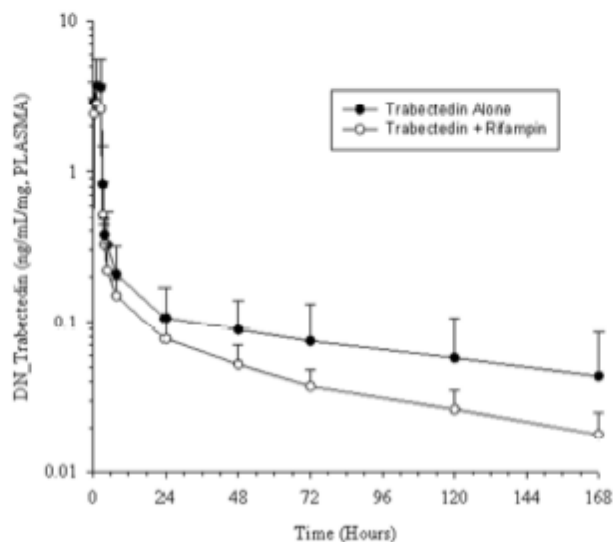
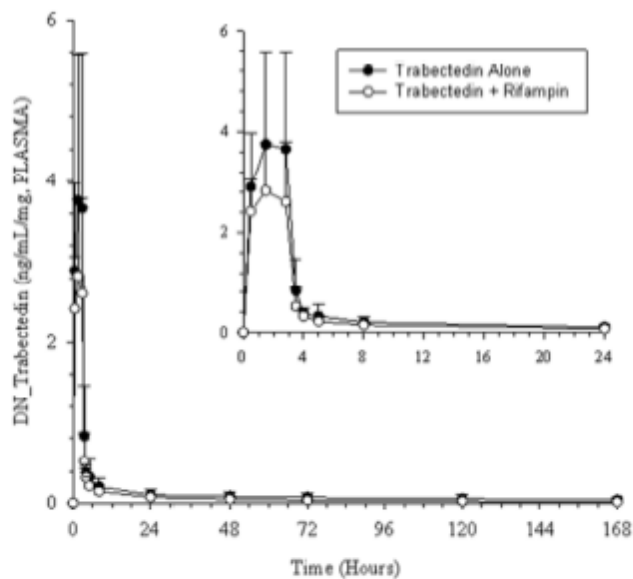
2.7.6.5.4.2 薬物動態結果

リファンピンとの併用時及び非併用時のトラベクテジンの平均 (SD) 血漿中濃度推移 (線形 - 線形軸及び対数 - 線形軸で表記) を図 2.7.6.5.4.2-1 に、用量補正したトラベクテジンの C_{max} , AUC_{last} 及び $AUC_{0-\infty}$ について、各投与期間の個々の値及び平均値をグラフ上で比較したものを図 2.7.6.5.4.2-2 に、用量補正したトラベクテジンの薬物速度論的パラメータの要約を表 2.7.6.5.4.2-1 に示した。

リファンピン 600 mg 投与後の平均血漿中濃度は 10.9 µg/mL (範囲 : 4.7~19.4 µg/mL) であり、この値はリファンピンの添付文書に記載されたピーク値 (7 µg/mL, 範囲 : 4~32 µg/mL) と同程度であった。

トラベクテジン+リファンピン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は、トラベクテジン単独投与時よりも低かった (図 2.7.6.5.4.2-1)。用量補正したトラベクテジンの曝露量 (C_{max} 及び AUC) もトラベクテジン+リファンピン併用投与時の方が低かった (図 2.7.6.5.4.2-2)。

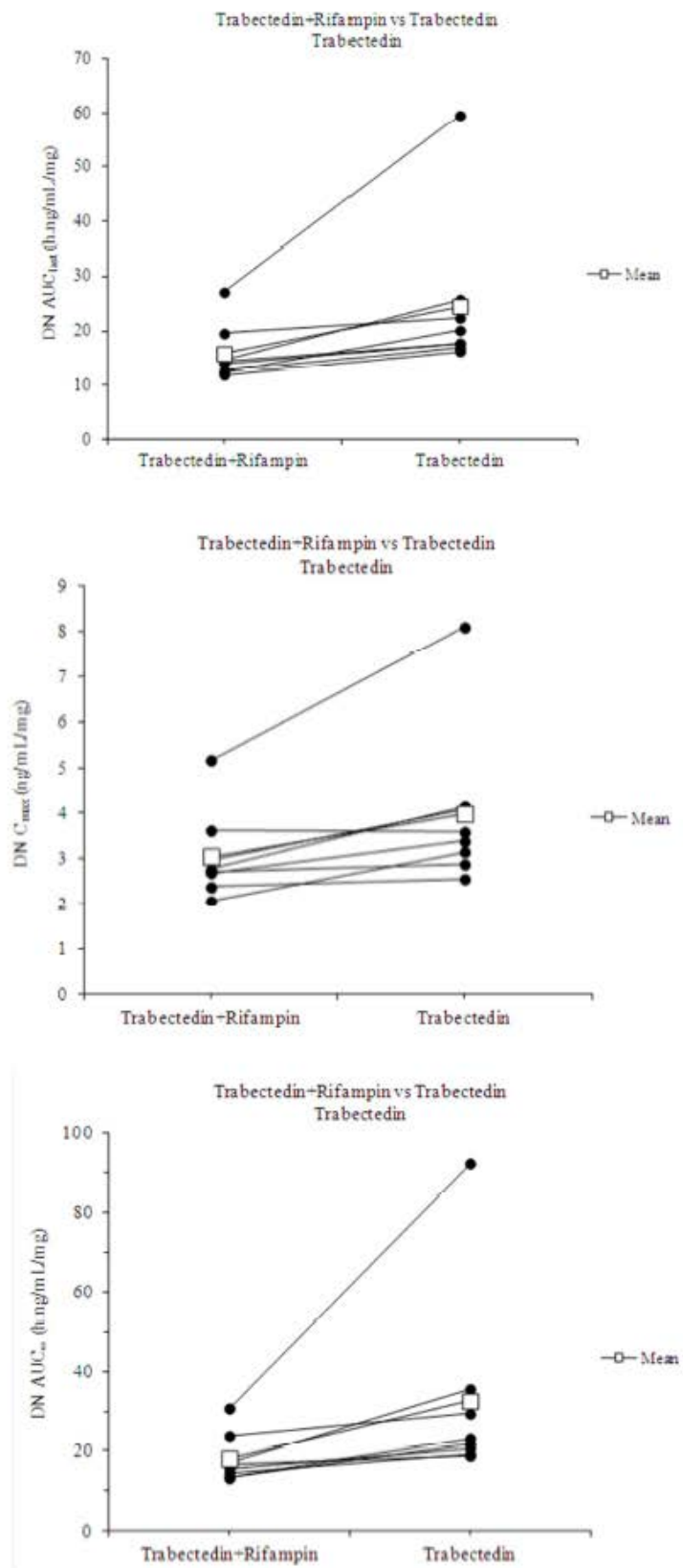
PK 評価可能患者で、トラベクテジン+リファンピン併用投与時のトラベクテジンの CL は、トラベクテジン単独投与時よりも増加した。一方、トラベクテジン+リファンピン併用投与時の V_dz はトラベクテジン単独投与時と同程度であったことから、トラベクテジンは組織中に広範に分布することが示唆された。また、トラベクテジン+リファンピン併用投与時のトラベクテジンの $t_{1/2}$ は、トラベクテジン単独投与時よりも 23%短かった (表 2.7.6.5.4.2-1)。



Note: The lower 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 2.7.6.5.4.2-1 リファンピン併用時及び非併用時の用量補正したトラベクテジンの平均 (SD) 血漿中濃度推移 (8 名) (薬物動態解析対象集団)



第 5.3.3.4.1 項 ET743-OVC-1002 CSR Figure 2

図 2.7.6.5.4.2-2 リファンピン併用時及び非併用時の用量補正した血漿中トラベクテジン薬物速度論的パラメータ (C_{max}, AUC_{last} 及び AUC_{0-∞}) の個々の値及び平均値 (8名) (薬物動態解析対象集団)

表 2.7.6.5.4.2-1 リファンピン併用時及び非併用時の用量補正した
血漿中トラベクテジン薬物速度論的パラメータの要約（薬物動態解析対象集団）

PK Parameters	Mean (SD)	
	Trabectedin Alone (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 _∞ , ng·h/mL/mg	32.6 (24.8)	18.1 (6.10)
t _{1/2term} , h	105 (34.3)	80.6 (18.7)
CL, L/h	39.6 (14.5)	59.8 (15.3)
Vd _z , L	5462 (1693)	6786 (1886)

*Median, (min, max) values reported for t_{max}

DN = dose-normalized; PK = pharmacokinetic; C_{max} = maximum plasma concentration; t_{max} = time to reach the maximum plasma concentration; AUC_{48h} = area under the plasma concentration-time curve 48 h after the start of trabectedin infusion; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve to last quantifiable concentration; AUC_∞ = area under the plasma concentration-time curve to infinite time; t_{1/2term} = terminal half-life; CL = total clearance of drug after IV administration; Vd_z = apparent volume of distribution; SD = standard deviation
Table includes subjects who completed both treatment periods.

第 5.3.3.4.1 項 ET743-OVC-1002 CSR Table 13

用量補正したトラベクテジンの C_{max}, AUC_{last} 及び AUC_{0-∞} の値について、統計解析によって両投与時で比較した結果を表 2.7.6.5.4.2-2 に示した。

幾何平均値の比に基づいて、用量補正したトラベクテジンの C_{max} は、トラベクテジン+リファンピン併用投与時で約 22% 低かった。また、トラベクテジンの AUC_{last} 及び AUC_{0-∞} は、トラベクテジン+リファンピン併用投与時でそれぞれ約 31% 及び 38% 減少した。AUC の幾何平均値比の 90%CI は、同等と考えられる範囲（80%～125%）の下限よりも低かった。曝露パラメータの患者内 CV% は約 11%～21% であった。AUC_{0-∞} の算出には t_{1/2} を用いるため、このパラメータを正確に算出できなかった。したがって、トラベクテジンの PK を統計学的に比較するために適切なパラメータは C_{max} 及び AUC_{last} であった。

表 2.7.6.5.4.2-2 用量補正したトラベクテジン薬物速度論的パラメータの
リファンピン併用時及び非併用時の比較（各パラメータの幾何平均値比及び 90%信頼区間）

Parameter	Treatment	N	Geometric Mean	Ratio: Test/	90% Confidence Interval (%) ^a	Intra-Subject CV
				Reference (%)		
DN_C _{max} (ng/mL/mg)	Trabectedin	8	3.743	78.48	(70.65, 87.17)	10.85%
	Trabectedin + Rifampin	8	2.937			
DN_AUC _{last} (ng·h/mL/mg)	Trabectedin	8	22.178	68.51	(60.57, 77.49)	12.73%
	Trabectedin + Rifampin	8	15.194			
DN_AUC _∞ (ng·h/mL/mg)	Trabectedin	8	27.800	62.32	(50.79, 76.46)	21.29%
	Trabectedin + Rifampin	8	17.323			

^a Ratio of parameter means (expressed as percent), transformed back to the linear scale. Trabectedin was used as a reference. DN = dose-normalized; C_{max} = maximum plasma concentration, AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve to last quantifiable concentration; AUC_∞ = area under the plasma concentration-time curve to infinite time; CV = coefficient of variation

第 5.3.3.4.1 項 ET743-OVC-1002 CSR Table 14

2.7.6.5.5 有効性の評価

2.7.6.5.5.1 生存の追跡調査

生存解析を表 2.7.6.5.5.1-1 に示した。

治療期間中又は治験薬の最終投与後 30 日以内に死亡した患者はいなかった。11 名中 4 名が試験開始から 6 ヶ月以内に死亡し、3 名が治療期間の 6 ヶ月～12 ヶ月以内に死亡した。

表 2.7.6.5.5.1-1 生存解析 (治験薬投与集団)

Treatment Duration (months)*	Number of Subjects Alive at Start of Interval	Number of Subjects Deaths during Interval	Number of Censored Interval
0 - 6	11	4	1
>6 - 12	6	3	2
>12 - 18	1	0	1
>18 - 24	0	0	0
>24 - 30	0	0	0
>30 - 36	0	0	0
>36	0	0	0

*Treatment duration between the date of the first dose of trabectedin (C1D1) and the event (date of death due to any cause) or the censoring time.

[TSFSV01.rtf] [JNJ-17027907\OVC1002\DBR_CSR\CSR\TSFSV01.sas] 29MAR2013, 10:50

第 5.3.3.4.1 項 ET743-OVC-1002 CSR Attachment Table TSFSV01.

2.7.6.5.6 安全性の評価

2.7.6.5.6.1 有害事象

有害事象と治験薬の因果関係は「関係あり」、「多分関係あり」、「可能性あり」、「多分関係なし」、「関係なし」の 5 段階で判定し、治験責任医師が治験薬と有害事象の因果関係を「可能性あり」、「多分関係あり」、「関係あり」と判断した有害事象を本治験の副作用とした。

投与期間別の安全性解析対象集団はトラベクテジン単独投与期間では 10 名、トラベクテジン＋リファンピン併用投与期間では 11 名であった。

治験薬を投与されたすべての患者に有害事象が発現し、そのうち 10 名 (90.9%) に副作用が発現した。グレード 3 以上の有害事象は 9 名 (81.8%) に発現し、投与期間別の発現数は、トラベクテジン単独投与期間 8 名 (80.0%)、トラベクテジン＋リファンピン併用投与期間 5 名 (45.5%) でトラベクテジン単独投与期間のほうが多かった。

発現割合の高かった有害事象は、下記の器官別大分類 (SOC) に属するものであった。

- ・ 胃腸障害 (10 名, 90.9%) : 悪心 (10 名, 90.9%), 嘔吐 (6 名, 54.5%) 及び下痢 (3 名, 27.3%) .
- ・ 血液およびリンパ系障害 (6 名, 54.5%) : 白血球減少症, 好中球減少症, 血小板減少症 (いずれも 4 名, 36.4%) 及び貧血 (3 名, 27.3%) .
- ・ 一般・全身障害および投与部位の状態 (6 名, 54.5%) : 疲労 (5 名, 45.5%) 及び発熱 (3 名, 27.3%) .
- ・ 肝胆道系障害 (6 名, 54.5%) : 肝機能異常 (6 名, 54.5%) .
- ・ 神経系障害 (6 名, 54.5%) : 浮動性めまい (4 名, 36.4%) 及び頭痛 (4 名, 36.4%) .
- ・ 代謝および栄養障害 (4 名, 36.4%) : 食欲減退 (3 名, 27.3%) .
- ・ 筋骨格系および結合組織障害 (3 名, 27.3%) : 背部痛 (3 名, 27.3%) .

- ・ 呼吸器，胸郭および縦隔障害（3名，27.3%）：咳嗽，呼吸困難，咯血及び鼻閉（いずれも1名，9.1%）。

投与期間別の有害事象の発現割合を表 2.7.6.5.6.1-1 に示した。

血液およびリンパ系障害の発現割合はトラベクテジン単独投与期間のほうがトラベクテジン+リファンピン併用投与期間より高く，特に顕著なのは白血球減少症 [トラベクテジン単独投与期間4名（40%）に対してトラベクテジン+リファンピン併用投与期間1名（10.0%）] 及び好中球減少症 [トラベクテジン単独投与期間4名（40.0%）に対してトラベクテジン+リファンピン併用投与期間2名（20.0%）] であった。また，肝胆道系障害の発現割合もトラベクテジン単独投与期間のほうが高かった [トラベクテジン単独投与期間6名（60.0%）に対してトラベクテジン+リファンピン併用投与期間1名（10.0%）]。

投与期間別のグレード3以上の副作用は，トラベクテジン単独投与期間では貧血（グレード3：1名），白血球減少症（グレード3：2名），好中球減少症（グレード3及び4：各1名），血小板減少症（グレード3：4名），嘔吐（グレード3：1名），肝機能異常（グレード3：1名，グレード4：1名）であり，トラベクテジン+リファンピン併用投与期間では貧血（グレード3：1名），白血球減少症（グレード3：1名），好中球減少症（グレード3：1名，グレード4：2名），血小板減少症（グレード3：3名），悪心（グレード3：1名），肝機能異常（グレード3：1名）であった。

表 2.7.6.5.6.1-1 投与期間別の有害事象の発現割合

	Trabectedin + Rifampin (Test)	Trabectedin (Reference)	Total
Analysis set: treated subjects	11	10	11
Total no. subjects with adverse events	10 (100.0%)	9 (90.0%)	11 (100.0%)
AE system-organ class			
AE preferred term			
Gastrointestinal disorders	9 (90.0%)	7 (70.0%)	10 (90.9%)
Nausea	6 (60.0%)	7 (70.0%)	10 (90.9%)
Vomiting	6 (60.0%)	3 (30.0%)	6 (54.5%)
Diarrhoea	3 (30.0%)	0	3 (27.3%)
Constipation	1 (10.0%)	1 (10.0%)	2 (18.2%)
Dry mouth	0	2 (20.0%)	2 (18.2%)
Ascites	1 (10.0%)	0	1 (9.1%)
Eructation	0	1 (10.0%)	1 (9.1%)
Retching	0	1 (10.0%)	1 (9.1%)
Blood and lymphatic system disorders	4 (40.0%)	5 (50.0%)	6 (54.5%)
Leukopenia	1 (10.0%)	4 (40.0%)	4 (36.4%)
Neutropenia	2 (20.0%)	4 (40.0%)	4 (36.4%)
Thrombocytopenia	3 (30.0%)	4 (40.0%)	4 (36.4%)
Anaemia	2 (20.0%)	2 (20.0%)	3 (27.3%)
General disorders and administration site conditions	5 (50.0%)	4 (40.0%)	6 (54.5%)
Fatigue	5 (50.0%)	2 (20.0%)	5 (45.5%)
Pyrexia	1 (10.0%)	2 (20.0%)	3 (27.3%)
Oedema peripheral	0	1 (10.0%)	1 (9.1%)
Hepatobiliary disorders	1 (10.0%)	6 (60.0%)	6 (54.5%)
Hepatic function abnormal	1 (10.0%)	6 (60.0%)	6 (54.5%)
Nervous system disorders	5 (50.0%)	4 (40.0%)	6 (54.5%)
Dizziness	3 (30.0%)	1 (10.0%)	4 (36.4%)
Headache	3 (30.0%)	2 (20.0%)	4 (36.4%)
Dysgeusia	0	1 (10.0%)	1 (9.1%)
Metabolism and nutrition disorders	2 (20.0%)	2 (20.0%)	4 (36.4%)
Decreased appetite	2 (20.0%)	1 (10.0%)	3 (27.3%)
Enzyme abnormality	0	1 (10.0%)	1 (9.1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (20.0%)	1 (10.0%)	3 (27.3%)
Back pain	2 (20.0%)	1 (10.0%)	3 (27.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (20.0%)	2 (20.0%)	3 (27.3%)
Cough	1 (10.0%)	1 (10.0%)	1 (9.1%)
Dyspnoea	0	1 (10.0%)	1 (9.1%)
Haemoptysis	1 (10.0%)	0	1 (9.1%)
Nasal congestion	0	1 (10.0%)	1 (9.1%)
Ear and labyrinth disorders	1 (10.0%)	2 (20.0%)	2 (18.2%)
Vertigo	1 (10.0%)	1 (10.0%)	2 (18.2%)
Ear pain	0	1 (10.0%)	1 (9.1%)
Eye disorders	2 (20.0%)	0	2 (18.2%)
Diplopia	1 (10.0%)	0	1 (9.1%)
Eye pain	1 (10.0%)	0	1 (9.1%)
Infections and infestations	1 (10.0%)	1 (10.0%)	2 (18.2%)
Pyelonephritis	1 (10.0%)	0	1 (9.1%)
Urinary tract infection	0	1 (10.0%)	1 (9.1%)

表 2.7.6.5.6.1-1 投与期間別の有害事象の発現割合（続き）

	Trabectedin + Rifampin (Test)	Trabectedin (Reference)	Total
Psychiatric disorders	2 (20.0%)	0	2 (18.2%)
Insomnia	2 (20.0%)	0	2 (18.2%)
Anxiety	1 (10.0%)	0	1 (9.1%)
Confusional state	1 (10.0%)	0	1 (9.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (10.0%)	1 (10.0%)	2 (18.2%)
Onychomadesis	0	1 (10.0%)	1 (9.1%)
Petechiae	1 (10.0%)	0	1 (9.1%)
Pruritus	1 (10.0%)	0	1 (9.1%)
Vascular disorders	0	2 (20.0%)	2 (18.2%)
Flushing	0	1 (10.0%)	1 (9.1%)
Hypotension	0	1 (10.0%)	1 (9.1%)
Cardiac disorders	1 (10.0%)	0	1 (9.1%)
Palpitations	1 (10.0%)	0	1 (9.1%)
Tachycardia	1 (10.0%)	0	1 (9.1%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (10.0%)	0	1 (9.1%)
Tumour haemorrhage	1 (10.0%)	0	1 (9.1%)

Note: Incidence was based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.

{Note: MedDRA version 15.0 was used}

Note: If an AE occurred after taking study drug (trabectedin or rifampin) in cycle x and prior to taking the study drug (trabectedin or rifampin) in cycle x+1 (or up to the end of study), this AE will be accounted for under the treatment given in cycle x.

第 5.3.3.4.1 項 ET743-OVC-1002 CSR Table 17

投与順序別の有害事象の発現割合を表 2.7.6.5.6.1-2 に示した。

血液およびリンパ系障害の発現割合は投与順序 1 のほうが投与順序 2 より高く、特に顕著なのは白血球減少症 [投与順序 1 の 3 名 (60.0%) に対して投与順序 2 は 1 名 (16.7%)] であるが、投与順序 1 で白血球減少症を発現した 3 名中 2 名は第 2 サイクルのトラベクテジン単独投与期間にも白血球減少症を発現した。投与順序 2 で白血球減少症を発現した 1 名 (16.7%) はトラベクテジン単独投与期間 (第 1 サイクル) に発現した。

投与順序別のグレード 3 以上の副作用は、投与順序 1 では白血球減少症 (グレード 3 : 2 名)、好中球減少症 (グレード 4 : 1 名)、血小板減少症 (グレード 3 : 2 名)、肝機能異常 (グレード 3 : 2 名) であり、投与順序 2 では貧血 (グレード 3 : 1 名)、白血球減少症 (グレード 3 : 1 名)、好中球減少症 (グレード 4 : 2 名)、血小板減少症 (グレード 3 : 2 名)、悪心 (グレード 3 : 1 名)、嘔吐 (グレード 3 : 2 名)、肝機能異常 (グレード 3 : 1 名、グレード 4 : 1 名) であった。

表 2.7.6.5.6.1-2 投与順序別の有害事象の発現割合

	Sequence 1	Sequence 2	Total
Analysis set: treated subjects	5	6	11
Total no. subjects with treatment-emergent adverse events	5 (100.0%)	6 (100.0%)	11 (100.0%)
AE system-organ class			
AE preferred term			
Gastrointestinal disorders	5 (100.0%)	5 (83.3%)	10 (90.9%)
Nausea	5 (100.0%)	5 (83.3%)	10 (90.9%)
Vomiting	3 (60.0%)	3 (50.0%)	6 (54.5%)
Diarrhoea	0	3 (50.0%)	3 (27.3%)
Constipation	1 (20.0%)	1 (16.7%)	2 (18.2%)
Dry mouth	0	2 (33.3%)	2 (18.2%)
Ascites	1 (20.0%)	0	1 (9.1%)
Eructation	1 (20.0%)	0	1 (9.1%)
Retching	0	1 (16.7%)	1 (9.1%)
Blood and lymphatic system disorders	4 (80.0%)	2 (33.3%)	6 (54.5%)
Leukopenia	3 (60.0%)	1 (16.7%)	4 (36.4%)
Neutropenia	2 (40.0%)	2 (33.3%)	4 (36.4%)
Thrombocytopenia	2 (40.0%)	2 (33.3%)	4 (36.4%)
Anaemia	2 (40.0%)	1 (16.7%)	3 (27.3%)
General disorders and administration site conditions	2 (40.0%)	4 (66.7%)	6 (54.5%)
Fatigue	2 (40.0%)	3 (50.0%)	5 (45.5%)
Pyrexia	0	3 (50.0%)	3 (27.3%)
Oedema peripheral	0	1 (16.7%)	1 (9.1%)
Hepatobiliary disorders	3 (60.0%)	3 (50.0%)	6 (54.5%)
Hepatic function abnormal	3 (60.0%)	3 (50.0%)	6 (54.5%)
Nervous system disorders	2 (40.0%)	4 (66.7%)	6 (54.5%)
Dizziness	1 (20.0%)	2 (33.3%)	3 (27.3%)
Headache	0	3 (50.0%)	3 (27.3%)
Dysgeusia	1 (20.0%)	0	1 (9.1%)
Metabolism and nutrition disorders	3 (60.0%)	1 (16.7%)	4 (36.4%)
Decreased appetite	2 (40.0%)	1 (16.7%)	3 (27.3%)
Enzyme abnormality	1 (20.0%)	0	1 (9.1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (40.0%)	1 (16.7%)	3 (27.3%)
Back pain	2 (40.0%)	1 (16.7%)	3 (27.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (40.0%)	1 (16.7%)	3 (27.3%)
Cough	1 (20.0%)	0	1 (9.1%)
Dyspnoea	0	1 (16.7%)	1 (9.1%)
Haemoptysis	1 (20.0%)	0	1 (9.1%)
Nasal congestion	1 (20.0%)	0	1 (9.1%)
Ear and labyrinth disorders	1 (20.0%)	1 (16.7%)	2 (18.2%)
Vertigo	1 (20.0%)	1 (16.7%)	2 (18.2%)
Ear pain	0	1 (16.7%)	1 (9.1%)
Eye disorders	2 (40.0%)	0	2 (18.2%)
Diplopia	1 (20.0%)	0	1 (9.1%)
Eye pain	1 (20.0%)	0	1 (9.1%)
Infections and infestations	0	2 (33.3%)	2 (18.2%)
Pyelonephritis	0	1 (16.7%)	1 (9.1%)
Urinary tract infection	0	1 (16.7%)	1 (9.1%)
Psychiatric disorders	1 (20.0%)	1 (16.7%)	2 (18.2%)
Anxiety	0	1 (16.7%)	1 (9.1%)
Confusional state	1 (20.0%)	0	1 (9.1%)
Insomnia	0	1 (16.7%)	1 (9.1%)

表 2.7.6.5.6.1-2 投与順序別の有害事象の発現割合（続き）

	Sequence 1	Sequence 2	Total
Vascular disorders	1 (20.0%)	1 (16.7%)	2 (18.2%)
Flushing	1 (20.0%)	0	1 (9.1%)
Hypotension	0	1 (16.7%)	1 (9.1%)
Cardiac disorders	0	1 (16.7%)	1 (9.1%)
Palpitations	0	1 (16.7%)	1 (9.1%)
Tachycardia	0	1 (16.7%)	1 (9.1%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (20.0%)	0	1 (9.1%)
Tumour haemorrhage	1 (20.0%)	0	1 (9.1%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (20.0%)	0	1 (9.1%)
Petechiae	1 (20.0%)	0	1 (9.1%)
Pruritus	1 (20.0%)	0	1 (9.1%)

Note: Incidence was based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.

{Note: MedDRA version 15.0 was used}

Sequence 1: Rifampin 600 mg, QD 6X + Trabectedin 1.3 mg/m² followed by Trabectedin alone 1.3 mg/m²

Sequence 2: Trabectedin alone 1.3 mg/m² followed by Rifampin 600 mg, QD 6X + Trabectedin 1.3 mg/m²

第 5.3.3.4.1 項 ET743-OVC-1002 CSR Table 18

2.7.6.5.6.2 死亡例

治療期間中又は治験薬の最終投与後 30 日以内に死亡した患者はいなかった。

2.7.6.5.6.3 重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合を表 2.7.6.5.6.3-1 に示した。

重篤な有害事象が 11 名中 4 名（36.4%）に少なくとも 1 件以上発現した。器官別大分類及び基本語別では、それぞれ 1 件（胃腸障害：腹水，肝胆道系障害：肝機能障害，感染症および寄生虫症：腎盂腎炎，筋骨格系および結合組織障害：背部痛）であった。そのうち 1 名（9.1%）に発現した重篤な有害事象（肝機能障害）は副作用と判断された。

表 2.7.6.5.6.3-1 重篤な有害事象の発現割合

	Sequence 1	Sequence 2	Total
Analysis set: treated subjects	5	6	11
Total no. subjects with serious adverse events	2 (40.0%)	2 (33.3%)	4 (36.4%)
AE system-organ class			
AE preferred term			
Gastrointestinal disorders	1 (20.0%)	0	1 (9.1%)
Ascites	1 (20.0%)	0	1 (9.1%)
Hepatobiliary disorders	0	1 (16.7%)	1 (9.1%)
Hepatic function abnormal	0	1 (16.7%)	1 (9.1%)
Infections and infestations	0	1 (16.7%)	1 (9.1%)
Pyelonephritis	0	1 (16.7%)	1 (9.1%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (20.0%)	0	1 (9.1%)
Back pain	1 (20.0%)	0	1 (9.1%)

Note: Incidence was based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.

{Note: MedDRA version 15.0 is used}

Sequence 1: Rifampin 600 mg, QD 6X + Trabectedin 1.3 mg/m² followed by Trabectedin alone 1.3 mg/m²

Sequence 2: Trabectedin alone 1.3 mg/m² followed by Rifampin 600 mg, QD 6X + Trabectedin 1.3 mg/m²

第 5.3.3.4.1 項 ET743-OVC-1002 CSR Table 19

2.7.6.5.6.3.1 中止に至った副作用

1名が副作用によりトラベクテジンの投与を中止した。

- 患者 002002 にグレード 3 の好中球減少症が発現し、第 1 サイクル 49 日目に投与中止に至った。治験責任医師は、この有害事象とトラベクテジンとの因果関係は関係あり、リファンピンとの因果関係は関係なしと判定した。リファンピンは、好中球減少症が観察される以前の第 1 サイクル 45 日目に投与開始され、第 1 サイクル 49 日目まで継続されたが、6 回目のリファンピン及び第 2 サイクルのトラベクテジンはいずれも投与されなかった。

2.7.6.5.6.3.2 減量に至った副作用

治療期間中に 2 名が副作用のためにトラベクテジンの投与量を減量した。

- 患者 002005 には、重篤な有害事象として、第 1 サイクル 3 日目にグレード 4 の肝機能異常が発現した。同日、グレード 4 の ALT 増加 (ALT : 3170 U/L) 及び AST 増加 (AST : 2678 U/L) が発現した。高トランスアミナーゼ血症 (AST 増加及び ALT 増加) は、第 1 サイクル 8 日目に回復した。治験責任医師は、高トランスアミナーゼ血症とトラベクテジンとの因果関係を関係ありと判定した。治験実施計画書の規定に従い、第 2 サイクル 1 日目にトラベクテジンの投与量を 1.1 mg/m² に減量した。
- 患者 002120 には、第 1 サイクル 8 日目にグレード 3 の肝機能異常が発現した。同日、グレード 3 の ALT 増加 (ALT : 380 U/L) 及びグレード 2 の AST 増加 (AST : 160 U/L) が発現した。有害事象の肝機能異常、AST 増加及び ALT 増加は第 1 サイクル 28 日目に回復した。治験責任医師は、この有害事象とトラベクテジンとの因果関係を関係ありと判定した。治験実施計画書の規定に従い、第 2 サイクル 1 日目にトラベクテジンの投与量を 1.1 mg/m² に減量した。

2.7.6.5.6.3.3 次サイクルの投与延期に至った副作用

2名が副作用のために次サイクルの投与を延期した。

- 患者 002001 には、第 1 サイクル 15 日目にグレード 1 の血小板減少症が発現した。治験責任医師は、この有害事象とトラベクテジンとの因果関係を関係あり、リファンピンとの因果関係を関係なしと判定した。その後、第 2 サイクル 14 日目までに血小板減少症は回復したと報告された。第 2 サイクルのトラベクテジン投与は試験 36 日目まで延期された。
- 患者 002004 には、第 1 サイクル 8 日目にグレード 1 の血小板減少症、第 1 サイクル 29 日目にグレード 2 の好中球減少症及びグレード 3 の白血球減少症がそれぞれ発現した。治験責任医師は、これらの有害事象とトラベクテジンとの因果関係を関係あり、リファンピンとの因果関係を関係なしと判定した。その後、第 1 サイクル 42 日目までに血小板減少症は回復したと報告された。白血球減少症及び好中球減少症は、いずれも第 1 サイクル 37 日目までに回復したと報告された。第 2 サイクルのトラベクテジン投与は試験 43 日目まで延期された。

2.7.6.5.6.3.4 継続投与期間の有害事象

継続投与期間に移行したのは5名であった。このうち1名（患者 002017）にグレード3以上の重篤な有害事象（グレード3の腸球菌性菌血症）が発現し、13日後に回復した。

グレード2以下の有害事象が2名に認められた。

- ・ 患者 002002 に血小板減少症が発現し、未回復であった。
- ・ 患者 002017 にグレード1の咳嗽（未回復）、グレード2の低酸素症（5日間で回復）、グレード1の精神状態変化（1日で回復）が認められた。

継続投与期間中に報告された有害事象はトラベクテジンとの因果関係なしと判断され、トラベクテジンの投与を中止した有害事象もなかった。

2.7.6.5.6.4 臨床検査値の異常変動

2.7.6.5.6.4.1 血液学的検査

投与期間別の血液学的検査のグレード別発現割合を表 2.7.6.5.6.4.1-1 に示した。

- ・ トラベクテジン単独投与期間では、グレード3の血小板数減少が4名、グレード4の好中球数減少が3名に認められた。
- ・ トラベクテジン+リファンピン併用投与期間では、グレード3の血小板数減少が2名、グレード4の好中球数減少が2名に認められた。

表 2.7.6.5.6.4.1-1 投与期間別の血液学的検査のグレード別発現割合（治験薬投与集団）

	Trabectedin + Rifampin (Test)					Trabectedin (Reference)						
	Total	Grade, N				Total	Grade, N					
	N (%)	0	1	2	3	4	N (%)	0	1	2	3	4
Analysis set: treated subjects	11						10					
Hematology	11 (100.0%)	3	0	5	1	2	10 (100.0%)	1	3	2	1	3
Hemoglobin	11 (100.0%)	3	3	4	1	0	10 (100.0%)	2	5	3	0	0
Neutrophils	11 (100.0%)	7	0	1	1	2	10 (100.0%)	5	0	2	0	3
Platelets	11 (100.0%)	7	1	1	2	0	10 (100.0%)	4	2	0	4	0
Prothrombin Intl. Normalized Ratio	11 (100.0%)	11	0	0	0	0	10 (100.0%)	10	0	0	0	0

Note: NCI CTCAE version 4.0 is used

A severity grade of 0 was assigned when the value was within normal range or did not meet the NCI Toxicity Criteria.

Subject 2002 received rifampin in Cycle 2 only

第 5.3.3.4.1 項 ET743-OVC-1002 CSR Table 21

投与順序別の血液学的検査のグレード別発現割合を表 2.7.6.5.6.4.1-2 に示した。

- ・ 投与順序1ではグレード3の血小板数減少が2名、グレード4の好中球数減少が2名に認められた。
- ・ 投与順序2ではグレード3のヘモグロビン減少が1名、グレード3の血小板数減少が2名、グレード4の好中球数減少が2名に認められた。

表 2.7.6.5.6.4.1-2 投与順序別の血液学的検査のグレード別発現割合（治験薬投与集団）

	Sequence 1					Sequence 2						
	Total	Grade, N					Total	Grade, N				
	N (%)	0	1	2	3	4	N (%)	0	1	2	3	4
Analysis set: treated subjects	5						6					
Hematology	5 (100.0%)	0	0	3	0	2	6 (100.0%)	1	1	2	0	2
Hemoglobin	5 (100.0%)	0	3	2	0	0	6 (100.0%)	2	0	3	1	0
Neutrophils	5 (100.0%)	2	0	1	0	2	6 (100.0%)	4	0	0	0	2
Platelets	5 (100.0%)	2	1	0	2	0	6 (100.0%)	3	1	0	2	0
Prothrombin Intl. Normalized Ratio	5 (100.0%)	5	0	0	0	0	6 (100.0%)	6	0	0	0	0

Note: NCI CTCAE version 4.0 was used

A severity grade of 0 was assigned when the value was within normal range or did not meet the NCI Toxicity Criteria.

Sequence 1: Rifampin 600 mg, QD 6X + Trabectedin 1.3 mg/m² followed by Trabectedin alone 1.3 mg/m²

Sequence 2: Trabectedin alone 1.3 mg/m² followed by Rifampin 600 mg, QD 6X + Trabectedin 1.3 mg/m²

第 5.3.3.4.1 項 ET743-OVC-1002 CSR Table 22

2.7.6.5.6.4.2 生化学的検査

グレード 1 以上の主な生化学的検査値変動は ALT 増加 10 名 (90.9%), AST 増加 7 名 (63.6%) であった。AST 増加は投与順序 2 (5 名, 83.3%) のほうが投与順序 1 (2 名, 40%) より発現割合が高かった。

投与期間別の生化学的検査のグレード別発現割合を表 2.7.6.5.6.4.2-1 に示した。

- ・ トラベクテジン単独投与期間では、グレード 3 の ALT 増加が 4 名、グレード 4 の ALT 増加及びグレード 4 の AST 増加が各 1 名に認められた。
- ・ トラベクテジン+リファンピン併用投与期間では、グレード 3 の ALT 増加及びグレード 3 の AST 増加が各 1 名に認められた。

表 2.7.6.5.6.4.2-1 投与期間別の生化学的検査のグレード別発現割合（治験薬投与集団）

	Trabectedin + Rifampin (Test)					Trabectedin (Reference)						
	Total	Grade, N					Total	Grade, N				
	N (%)	0	1	2	3	4	N (%)	0	1	2	3	4
Analysis set: treated subjects	11						10					
Chemistry	11 (100.0%)	6	4	0	1	0	10 (100.0%)	0	3	2	4	1
Alanine Aminotransferase	11 (100.0%)	8	2	0	1	0	10 (100.0%)	0	3	2	4	1
Alkaline Phosphatase	11 (100.0%)	10	1	0	0	0	10 (100.0%)	8	2	0	0	0
Aspartate Aminotransferase	11 (100.0%)	10	0	0	1	0	10 (100.0%)	3	5	1	0	1
Bilirubin	11 (100.0%)	10	1	0	0	0	10 (100.0%)	10	0	0	0	0
Creatine Kinase	11 (100.0%)	10	1	0	0	0	10 (100.0%)	10	0	0	0	0
Creatinine	11 (100.0%)	10	1	0	0	0	10 (100.0%)	10	0	0	0	0

Note: NCI CTCAE version 4.0 is used

A severity grade of 0 was assigned when the value was within normal range or did not meet the NCI Toxicity Criteria.

Subject 2002 received rifampin in Cycle 2 only

第 5.3.3.4.1 項 ET743-OVC-1002 CSR Table 24

投与順序別の生化学的検査のグレード別発現割合を表 2.7.6.5.6.4.2-2 に示した。

- ・ 投与順序 1, 2 ともにグレード 3 の ALT 増加が認められた。
- ・ 投与順序 2 ではグレード 3 の ALT 増加が 2 名、グレード 4 の ALT 増加が 1 名、グレード 4 の AST 増加が 1 名に認められた。

表 2.7.6.5.6.4.2-2 投与順序別の生化学的検査のグレード別発現割合（治験薬投与集団）

	Sequence 1						Sequence 2					
	Total	Grade, N					Total	Grade, N				
	N (%)	0	1	2	3	4	N (%)	0	1	2	3	4
Analysis set: treated subjects	5						6					
Chemistry	5 (100.0%)	1	1	1	2	0	6 (100.0%)	0	2	1	2	1
Alanine Aminotransferase	5 (100.0%)	1	1	1	2	0	6 (100.0%)	0	2	1	2	1
Alkaline Phosphatase	5 (100.0%)	4	1	0	0	0	6 (100.0%)	5	1	0	0	0
Aspartate Aminotransferase	5 (100.0%)	3	2	0	0	0	6 (100.0%)	1	3	1	0	1
Bilirubin	5 (100.0%)	5	0	0	0	0	6 (100.0%)	5	1	0	0	0
Creatine Kinase	5 (100.0%)	5	0	0	0	0	6 (100.0%)	5	1	0	0	0
Creatinine	5 (100.0%)	5	0	0	0	0	6 (100.0%)	5	1	0	0	0

Note: NCI CTCAE version 4.0 was used

A severity grade of 0 was assigned when the value was within normal range or did not meet the NCI Toxicity Criteria.

Sequence 1: Rifampin 600 mg, QD 6X + Trabectedin 1.3 mg/m² followed by Trabectedin alone 1.3 mg/m²

Sequence 2: Trabectedin alone 1.3 mg/m² followed by Rifampin 600 mg, QD 6X + Trabectedin 1.3 mg/m²

第 5.3.3.4.1 項 ET743-OVC-1002 CSR Table 25

2.7.6.5.7 結論

C_{max} 及び AUC_{last} の結果から、リファンピン併用投与時のトラベクテジンの全身曝露量は、単独投与時よりも減少した。トラベクテジンの代謝 CL は、強力な CYP3A4 誘導剤と併用投与したときに増加することが示された。トラベクテジンの単独投与及びリファンピンとの併用投与で新たな安全性シグナルは検出されなかった。

2.7.6.6 ET743-OVC-1003 試験

2.7.6.6.1 試験方法の概略

表題	進行悪性腫瘍の患者を対象としてトラベクテジンの薬物動態に対するケトコナゾールの影響の可能性を評価するオープン、多施設共同試験
実施国	ベルギー
実施期間	最初の患者の登録日：2011年3月2日 最後の患者の最終観察記録日：2012年11月28日 データベースロック日：■■■■年■■月■■日
公表文献	Machiels JP, Staddon A, Herremans C, Keung C, Bernard A, Phelps C, et al. Impact of cytochrome P450 3A4 inducer and inhibitor on the pharmacokinetics of trabectedin in patients with advanced malignancies: open-label, multicenter studies. <i>Cancer Chemother Pharmacol.</i> 2014;74:729-737.
開発段階	第 I/IIa 相
目的	主目的は、進行悪性腫瘍の患者を対象としてトラベクテジンの薬物動態 (PK) に対するケトコナゾールの潜在的影響を評価することであった。副次目的は、ケトコナゾールを併用投与した場合のトラベクテジンの安全性及び生存期間を評価することであった。
試験方法	<p>本試験は、進行悪性腫瘍の男女の患者を対象とした多施設共同、ランダム割り付け、オープン、二元クロスオーバー、薬物相互作用試験であった。試験1日目の前14日以内に本試験参加の適格性を評価するために、すべての患者をスクリーニングすることとした。本試験の治療期間は、トラベクテジン単回投与2サイクル (ケトコナゾール併用1サイクル及び非併用1サイクル)、次いで第2サイクル31日目のトラベクテジン最終投与後30日間の追跡調査期間とした。本試験は Part A と Part B の2部で構成された。Part A では患者4名を投与順序1に逐次登録し、その後 Part B では患者8名を登録し、投与順序1又は投与順序2にランダムに割り当てることとした。</p> <p>《投与順序1》</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 1サイクル：ケトコナゾール+トラベクテジン ・ 2サイクル：トラベクテジン <p>《投与順序2》</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 1サイクル：トラベクテジン ・ 2サイクル：ケトコナゾール+トラベクテジン <p>トラベクテジンとケトコナゾールの併用投与サイクル中では、トラベクテジン投与12時間前からケトコナゾールを12時間ごとに投与した。ケトコナゾールの投与回数は、Part A に登録された患者には6回、Part B に登録された患者には15回であった。</p> <p>全試験期間を通じて安全性をモニタリングし、治験実施計画書に指定した時点でPK解析のための連続末梢静脈血検体を採取した。</p> <p>安全性の検討と治療期間での用量調節及び治験早期中止の決定は、第三者の専門家、治験統括医師、医療モニター及び治験依頼者の臨床薬理学者からなる試験評価チーム (SET) が行った。治験依頼者の統計解析担当者には、必要に応じて相談することとした。</p>
患者数	<p>(計画時) 少なくとも11名の患者 (Part A に3名、Part B に8名) が、十分かつ解釈可能なPKデータ評価の収集を含むすべての試験手順を終了することとした。</p> <p>(解析時) 12名の患者が本試験に登録され、治験薬投与を受けた (Part A に4名、Part B に8名)。12名が2サイクルとも投与を終了したが、1名は試験を終了しなかった。11名がPK評価可能で</p>

	<p>あった.</p>
<p>選択基準</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 18歳以上の男女 2. 局所進行病変又は転移病変を有する固形癌と診断されている（肝細胞癌を除く、肝転移は適格とする） 3. 登録前に、化学療法による標準治療を受けた後に再発若しくは病勢進行を示した又は過去に受けた化学療法による標準治療に対し不耐容である 4. 過去に投与されたアントラサイクリンの累積投与量が 260 mg/m² を上回る場合、登録前の 6 週間以内にマルチゲート収集法（MUGA）スキャン又は断層心エコー検査を受け、左室駆出率が治験実施施設により規定された基準値の範囲内であることが確認された 5. スクリーニング時に Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）が 2 以下 6. 下記の血液学的検査値又は生化学的検査値を示し、十分な臓器機能を有する： <ul style="list-style-type: none"> - ヘモグロビン値が 9 g/dL 以上 - 絶対好中球数（ANC）が 1500/μL 以上 - 血小板数が 100000/μL 以上 - 血清クレアチニン値が 1.5 mg/dL（132.6 μmol/L）以下 - クレアチンホスホキナーゼ（CPK）値が基準値上限（ULN）以下 7. 下記の肝機能検査値を示す： <ul style="list-style-type: none"> - 総ビリルビン値が ULN 以下。総ビリルビン値が ULN を上回る場合、直接ビリルビン値を測定し、ジルベール症候群である可能性について検討すること（直接ビリルビン値が基準値の範囲内であれば、適格とみなす） - 総アルカリホスファターゼ（ALP）値が ULN の 1.5 倍以下又は ALP 値が ULN の 1.5 倍を上回る場合は、肝 ALP 値又は 5'ヌクレオチダーゼ値が ULN 以下 - アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）値が ULN の 2.5 倍以下 8. トラベクテジンの初回投与予定日までに、手術から十分回復している、ホルモン療法の最終投与から 2 週間以上経過している、化学療法若しくは生物製剤療法の最終投与から 3 週間以上経過している、放射線治療を受けてから 3 週間以上経過している、他の試験治療の最終投与から 4 週間以上若しくは薬物半減期の 5 倍の期間のうちいずれか長いほうが経過している、又はニトロソウレア系製剤若しくはマイトマイシン C の最終投与から 6 週間以上経過している。ただし、これらの治療によるすべての副作用が、National Cancer Institute–Common Terminology Criteria of Adverse Events（NCI-CTCAE）が定めるグレード 1 以下まで回復していること。 9. デキサメタゾン又はその類似薬の投与を受けることができる 10. 女性の場合は、試験参加前に閉経後である（2年以上自発性の月経がない）、手術により不妊である（子宮摘出術、両側卵巣摘出術、卵管結紮術などにより妊娠できない）、性交を自制している（治験責任医師の自由裁量による）、又は妊娠可能な場合は有効な避妊法〔処方ホルモン避妊薬、子宮内避妊器具、二重バリア法 {コンドーム及び閉塞ペッサリー（膜状ペッサリー又は子宮頸部／膣円蓋ペッサリーなど）と殺精子用フォーム、クリーム、ゼリー、フィルム及び坐剤の併用など}、男性パートナーの不妊手術など〕を講じていることに加え、

	<p>試験期間中及び試験終了後3ヶ月間にわたって同一の避妊法を継続使用することに同意していること</p> <p>11. 妊娠可能な女性の場合は、妊娠検査が陰性である</p> <p>12. 男性の場合は、試験期間中及び本剤の最終投与後5ヶ月まで、治験責任医師が適切と認める避妊法（精管切除術、二重バリア法、パートナーが有効な避妊法を講じているなど）を使用すること及び精子を提供しないことに同意した</p> <p>13. 本試験の目的及び試験処置を理解した上で同意説明文書に署名した。リスク、ベネフィット、起こりうる有害事象及び試験参加以外の選択肢を完全に理解したうえで同意書を提出し、入院に同意している患者のみ登録する。</p>
<p>除外基準</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. トラベクテジンの投与歴がある 2. 中枢神経系に転移がある 3. 肝硬変や活動性肝炎など、既知の肝疾患を有する（B型肝炎表面抗原陽性又はC型肝炎抗体陽性の場合、活動性肝炎に対する抗ウイルス療法を受けていない場合に登録を許可した） 4. 登録前の6ヶ月以内に心筋梗塞、ニューヨーク心臓協会（NYHA）クラスII以上の心不全、コントロール不良の狭心症、重度でコントロール不良の心室性不整脈、臨床的に重要な心膜疾患、又は心電図から急性虚血性心疾患若しくは活動性の伝導系異常の徴候が認められた 5. その他の不安定な疾患を有する。例として下記の疾患が挙げられる： <ul style="list-style-type: none"> - コントロール不良の糖尿病 - 治験実施計画書の遵守を妨げるおそれがある精神疾患（認知症を含む） - コントロール不良の発作 - 新たに発生した深部静脈血栓症で、抗凝固薬の静脈内投与又は皮下投与を要するもの（ワルファリンの長期投与又はヘパリン若しくは低分子量ヘパリンの予防的皮下投与は許可する） - 試験処置又は試験結果に干渉する可能性が高いと考えられる活動性の全身感染症 6. 中心静脈カテーテルの設置に同意しないか又は設置できない 7. 治験責任医師の判断により、患者の健康又は試験を損なうおそれがある 8. サイクル1の本剤投与前の3週間以内にチトクロームP450（CYP）3A4の強力な誘導剤又は阻害剤を使用した 9. 治験薬（トラベクテジン、デキサメタゾン又はケトコナゾール）又はそれらの医薬品添加物に対し、既知のアレルギー又は過敏症を示す 10. ヘパリンに対する既知のアレルギー又はヘパリン誘発性の血小板減少症の既往がある 11. 本剤の初回投与前の3ヶ月以内に献血した、血液成分を提供した、又は大量（500 mLを上回る）に出血した、若しくは試験期間中又は試験終了後1ヶ月以内に献血又は血液成分を提供する意思がある 12. 固形の経口製剤をそのままの状態、水と一緒に飲み込めない（ケトコナゾールの経口製剤をかむ、分割する、水に溶解させる又は破碎することは禁止する） 13. 妊娠中、授乳中又は試験期間中に妊娠予定の女性 14. 本試験の実施を妨げるおそれのある手術又は処置の予定がある 15. 治験責任医師又は治験実施施設の指示によって本試験又はその他の試験に直接関与する、治

	<p>験責任医師又は治験実施施設の被雇用者並びに治験責任医師又は被雇用者の家族である</p> <p>16. 試験の要件を満たすこと又は遂行することができず、治験実施計画書を遵守できない又はその疑いがある</p> <p>17. 禁止及び制限事項の項に記された基準を満たすことができない</p>
<p>用法・用量 使用薬剤</p>	<p>トラベクテジンは無菌凍結乾燥粉末（1 バイアル 1.0 mg）として供給された。トラベクテジンは溶解、希釈し、単独投与時には用量 1.3 mg/m² を 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時には、トラベクテジンを初回投与量として Part A で 0.2 mg/m²、最終用量として Part B で 0.58 mg/m² を 3 時間点滴静注として投与した。ケトコナゾール（Nizoral[®]）は経口投与用 200 mg 錠として供給され、1 日総量が 400 mg となるよう 1 日 2 回投与した。</p> <p>ロット番号</p> <p>トラベクテジン：363132 及び 365340</p> <p>ケトコナゾール：364190</p>
<p>治療期間</p>	<p>治療期間の第 1 サイクル 1 日目と第 2 サイクル 1 日目は 21 日間の間隔をおくこととした。全治験期間（スクリーニング期間を含む）は、66 日間とした。</p>
<p>評価基準</p>	<p>薬物動態：血漿中トラベクテジン濃度の測定のために、末梢静脈血検体をトラベクテジン投与前、投与中及び投与後に採取した。トラベクテジンの血漿中薬物速度論的パラメータ [最高血漿中濃度 (C_{max})、最高血漿中濃度到達時間 (t_{max})、血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC)、見かけの最終相の消失半減期 (t_{1/2})、全身クリアランス (CL) 及び最終相における見かけの分布容積 (V_z)] を患者ごとに算出した。</p> <p>生存状況：患者の生存期間を評価した。</p> <p>安全性：安全性は有害事象の評価、臨床検査（血液学的検査及び生化学的検査）、バイタルサイン測定（体温、脈拍、血圧）、臨床所見及び 12-誘導心電図 (ECG) によって評価した。</p>
<p>解析方法</p>	<p>薬物動態：トラベクテジンの薬物速度論的パラメータを推定するために十分かつ解釈可能なデータが収集された患者を PK 解析の対象とした。治療、期間及び投与順序を固定効果とし、患者（投与順序）を変量効果とした混合効果モデルを用いて、最小二乗平均及び患者内変動を推定した。</p> <p>正式な統計解析では、評価項目である AUC_{0-∞}、AUC_{last}、AUC₀₋₄₈ 及び C_{max} を対数変換した。個々の時点での濃度の要約統計値では、定量下限を下回る濃度は 0 とみなした。幾何平均（及び幾何 CV%）の計算では、少なくとも 1 つの濃度値が 0 であった場合、その幾何平均及び幾何 CV% は欠測とした。各時点の血漿中トラベクテジン濃度及び薬物速度論的パラメータを、治療（ケトコナゾール併用時と非併用時）別に要約した。対数変換した薬物速度論的パラメータの混合効果モデルによる推定最小二乗平均値及び推定患者内 SD を用いて、ケトコナゾール併用時と非併用時の平均 C_{max} 及び平均 AUC の比率と対応する 90% 信頼区間 (CI) を推定した。対数変換薬物速度論的パラメータは、投与順序、期間、治療を固定効果とし、患者（投与順序）を変量効果とした線形混合効果モデルによりモデル化した。すべてのトラベクテジン薬物速度論的パラメータについて記述統計値（幾何平均、算術平均、SD、CV%）を示した。結果の解釈に役立つように、薬物速度論的パラメータの幾何平均値の 90% CI を用いた。血漿中ケトコナゾール濃度も要約した。</p> <p>安全性：トラベクテジンの安全性は、同意書への署名から試験終了又は早期中止時評価まで有害事象の発現率・重症度・治験薬との因果関係・種類、臨床的に重要な臨床検査結果、臨床所見、バイタルサイン測定値及び 12-誘導 ECG 所見を検討して評価した。データは記述統計値を用いて要約した。有害事象は器官別大分類 (SOC) 及び基本語でまとめた。Medical Dictionary for Regulatory</p>

Activities (MedDRA) version 15.1 を用いて有害事象をコーディングし、重症度は NCI-CTCAE 第 4.0 版により評価した。
--

2.7.6.6.2 治験対象患者

2.7.6.6.2.1 患者の内訳

解析対象集団を表 2.7.6.6.2.1-1 に、患者の内訳を表 2.7.6.6.2.1-2 及び表 2.7.6.6.2.1-3 (パート B の投与期間別) に示した。

本試験では 12 名が登録され、すべての患者にトラベクテジンが投与された。

- Part A に 4 名を割り付け、初めにトラベクテジン 0.2 mg/m² 及びケトコナゾール 200 mg を併用投与し、次にトラベクテジン 1.3 mg/m² を単独投与した。
- Part B の投与順序 1 に 4 名をランダムに割り付け、初めにトラベクテジン 0.58 mg/m² 及びケトコナゾール 200 mg を併用投与し、次にトラベクテジン 1.3 mg/m² を単独投与した。
- Part B の投与順序 2 に 4 名をランダムに割り付け、初めにトラベクテジン 1.3 mg/m² を単独投与し、次にトラベクテジン 0.58 mg/m² 及びケトコナゾール 200 mg を併用投与した。

Part A に割り付けた 1 名 (患者 003101) は、3 回分の PK 検体が末梢静脈からではなく中心静脈カテーテルから採取されたため、PK 評価可能の基準を満たさなかった。

12 名中 11 名が本試験を完了した (表 2.7.6.6.2.1-2)。患者 003112 (Part B) は患者の申し出による安楽死 (グレード 5 の有害事象) によって試験を中止した。なお、本患者は治験実施計画書で規定されたすべての投与を完了していた。患者 003003, 003013, 003102 及び 003113 の 4 名は、任意で参加できる継続投与期間に移行した。

Part A 及び Part B に割り付けられたすべての患者が、トラベクテジンとケトコナゾールとの併用投与、トラベクテジンの単独投与の両方を受けた (表 2.7.6.6.2.1-3)。

表 2.7.6.6.2.1-1 解析対象集団 (投与順序別)

	Part A	Part B		Total
		Seq 1	Seq 2	
Analysis set				
Randomized	4	4	4	12
Treated	4 (100.0%)	4 (100.0%)	4 (100.0%)	12 (100.0%)
PK evaluable	3 (75.0%)	4 (100.0%)	4 (100.0%)	11 (91.7%)

Keto = Ketoconazole; Trab = Trabectedin; PK = Pharmacokinetic

Part A: Keto 200 mg, BID X 6 doses + Trab 0.2 mg/m² followed by Trab alone 1.3 mg/m²

Part B/Seq 1: Keto 200 mg, BID X 15 doses + Trab 0.58 mg/m² followed by Trab alone 1.3 mg/m²

Part B/Seq 2: Trab alone 1.3 mg/m² followed by Keto 200 mg, BID X 15 doses + Trab 0.58 mg/m²

第 5.3.3.4.2 項 ET743-OVC-1003 CSR Table 6

表 2.7.6.6.2.1-2 患者の内訳

	Part A	Part B		Total
		Seq 1	Seq 2	
Randomized	4	4	4	12
Treated	4 (100.0%)	4 (100.0%)	4 (100.0%)	12 (100.0%)
PK evaluable	3 (75.0%)	4 (100.0%)	4 (100.0%)	11 (91.7%)
Withdrawn	0	1 (25.0%)	0	1 (8.3%)
Adverse event	0	1 (25.0%)	0	1 (8.3%)

Keto = Ketoconazole; Trab = Trabectedin; PK = Pharmacokinetic

Part A: Keto 200 mg, BID X 6 doses + Trab 0.2 mg/m² followed by Trab alone 1.3 mg/m²

Part B/Seq 1: Keto 200 mg, BID X 15 doses + Trab 0.58 mg/m² followed by Trab alone 1.3 mg/m²

Part B/Seq 2: Trab alone 1.3 mg/m² followed by Keto 200 mg, BID X 15 doses + Trab 0.58 mg/m²

第 5.3.3.4.2 項 ET743-OVC-1003 CSR Table 7

表 2.7.6.6.2.1-3 投与期間別の患者の内訳 (パート B)

	Part B		Total
	Trabectedin + Ketoconazole (Test)	Trabectedin (Reference)	
Randomized	8	8	8
Treated	8 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)
PK evaluable	8 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)
Withdrawn	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)
Adverse event	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)

Keto = Ketoconazole; Trab = Trabectedin; PK = Pharmacokinetic

第 5.3.3.4.2 項 ET743-OVC-1003 CSR Table 8

2.7.6.6.2.2 人口統計学的特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.6.2.2-1 に示した。

本試験では男性 4 名及び女性 8 名が登録され、治験薬が投与された。患者はいずれも白人であり、年齢の中央値は 64 歳であった。Part B の投与順序 1 に割り付けられた患者はいずれも女性であった。ベースライン時の疾患病期は、患者の大部分 (12 名中 11 名, 91.7%) がステージ IV 期であった。ECOG PS は、12 名中 PS 0 が 4 名 (33.3%), PS 1 が 7 名 (58.3%), PS 2 が 1 名 (8.3%) であった。初回診断からトラベクテジンの初回投与までの期間の中央値は 36.6 ヶ月であった。最後の病勢進行からトラベクテジンの初回投与までの期間の中央値は 0.9 ヶ月であった。ベースライン時の患者の癌腫は、肉腫 1 名 (8.3%), 卵巣癌 3 名 (25%) 及びその他 8 名 (66.7%) であった。

表 2.7.6.6.2.2-1 人口統計学的特性（治験薬投与集団）

	Part A	Part B		Total
		Seq 1	Seq 2	
Analysis set: treated subjects	4	4	4	12
Age (years)				
N	4	4	4	12
Mean (SD)	67.0 (5.48)	63.5 (5.00)	62.8 (7.63)	64.4 (5.88)
Median	67.0	63.0	61.0	64.0
Range	(61; 73)	(58; 70)	(56; 73)	(56; 73)
≤65	2 (50.0%)	3 (75.0%)	3 (75.0%)	8 (66.7%)
>65	2 (50.0%)	1 (25.0%)	1 (25.0%)	4 (33.3%)
Sex				
N	4	4	4	12
Female	3 (75.0%)	4 (100.0%)	1 (25.0%)	8 (66.7%)
Male	1 (25.0%)	0	3 (75.0%)	4 (33.3%)
Race				
N	4	4	4	12
White	4 (100.0%)	4 (100.0%)	4 (100.0%)	12 (100.0%)
Ethnicity				
N	4	4	4	12
Not Hispanic or Latino	4 (100.0%)	4 (100.0%)	4 (100.0%)	12 (100.0%)
Weight (kg)				
N	4	4	4	12
Mean (SD)	73.40 (19.473)	69.90 (10.405)	73.53 (13.129)	72.28 (13.529)
Median	73.20	71.60	76.70	71.60
Range	(52.6; 94.6)	(55.7; 80.7)	(56.0; 84.7)	(52.6; 94.6)
Height (cm)				
N	4	4	4	12
Mean (SD)	163.75 (6.898)	162.50 (5.568)	176.88 (6.957)	167.71 (8.986)
Median	164.50	161.50	178.75	167.00
Range	(155.0; 171.0)	(157.0; 170.0)	(167.0; 183.0)	(155.0; 183.0)
BSA (m ²)				
N	4	4	4	12
Mean (SD)	1.82 (0.283)	1.77 (0.150)	1.89 (0.151)	1.83 (0.192)
Median	1.83	1.81	1.93	1.85
Range	(1.5; 2.1)	(1.6; 1.9)	(1.7; 2.0)	(1.5; 2.1)
BMI (kg/m ²)				
N	4	4	4	12
Mean (SD)	27.05 (5.086)	26.45 (3.508)	23.75 (5.722)	25.75 (4.646)
Median	26.95	26.40	23.95	25.00
Range	(21.9; 32.4)	(22.6; 30.4)	(16.7; 30.4)	(16.7; 32.4)
Tumor type				
N	4	4	4	12
Other ^a	2 (50.0%)	3 (75.0%)	3 (75.0%)	8 (66.7%)
Ovarian	1 (25.0%)	1 (25.0%)	1 (25.0%)	3 (25.0%)
Sarcoma	1 (25.0%)	0	0	1 (8.3%)
ECOG per. status				
N	4	4	4	12
1	2 (50.0%)	3 (75.0%)	2 (50.0%)	7 (58.3%)
0	1 (25.0%)	1 (25.0%)	2 (50.0%)	4 (33.3%)
2	1 (25.0%)	0	0	1 (8.3%)
Stage of disease				
N	4	4	4	12
IV	4 (100.0%)	3 (75.0%)	4 (100.0%)	11 (91.7%)
II	0	1 (25.0%)	0	1 (8.3%)
Time from initial diagnosis to first dose of trabectedin (months)				
N	3	4	4	11
Mean (SD)	35.1 (23.59)	42.7 (26.59)	45.7 (26.95)	41.7 (23.69)
Median	32.4	46.3	43.7	36.6
Range	(13; 60)	(8; 70)	(21; 74)	(8; 74)
Time from latest progressive disease to first dose of trabectedin (months)				
N	4	4	4	12
Mean (SD)	1.1 (1.04)	0.9 (0.48)	1.4 (0.60)	1.1 (0.71)
Median	0.8	0.7	1.2	0.9
Range	(0; 3)	(0; 2)	(1; 2)	(0; 3)

Keto = Ketoconazole; Trab = Trabectedin.

Part A: Keto 200 mg, BID X 6 doses + Trab 0.2 mg/m² followed by Trab alone 1.3 mg/m²

Part B/Seq 1: Keto 200 mg, BID X 15 doses + Trab 0.58 mg/m² followed by Trab alone 1.3 mg/m²

Part B/Seq 2: Trab alone 1.3 mg/m² followed by Keto 200 mg, BID X 15 doses + Trab 0.58 mg/m²

^aOther tumor types include adenocarcinoma of the endometrium, adenocarcinoma of the sigmoides, pancreatic adenocarcinoma, endometrium (biphasic sarcomatoid carcinoma), pancreas (invasive adenocarcinoma), epidermoid carcinoma of the epiglottis, bladder (transitional cell carcinoma), bladder (papillary transitional cell carcinoma, non invasive)

前治療を表 2.7.6.6.2.2-2 に示した。

前治療として、すべての患者に進行／転移性疾患に対する化学療法歴があり、92%の患者に手術歴、42%の患者に放射線治療歴があった。Part B の投与順序2に割り付けられた4名中3名(75%)が放射線治療を受けており、Part A 及び Part B の投与順序1では各1名(25%)が放射線治療を受けていた。また、42%の患者が試験登録以前にアントラサイクリン系薬剤による化学療法を受けていた。

表 2.7.6.6.2.2-2 前治療（治験薬投与集団）

	Part A	Part B		Total
		Seq 1	Seq 2	
Treated subjects	4	4	4	12
Subjects with prior therapies	4 (100.0%)	4 (100.0%)	4 (100.0%)	12 (100.0%)
Irradiation	1 (25.0%)	1 (25.0%)	3 (75.0%)	5 (41.7%)
Surgery	3 (75.0%)	4 (100.0%)	4 (100.0%)	11 (91.7%)
Chemotherapy	4 (100.0%)	4 (100.0%)	4 (100.0%)	12 (100.0%)
Advanced/Metastatic	4 (100.0%)	4 (100.0%)	4 (100.0%)	12 (100.0%)
Neo-Adjuvant	1 (25.0%)	0	2 (50.0%)	3 (25.0%)
Adjuvant	1 (25.0%)	0	1 (25.0%)	2 (16.7%)
Subjects with prior anthracycline	2 (50.0%)	2 (50.0%)	1 (25.0%)	5 (41.7%)

Keto = Ketoconazole; Trab = Trabectedin

Part A: Keto 200 mg, BID X 6 doses + Trab 0.2 mg/m² followed by Trab alone 1.3 mg/m²

Part B/Seq 1: Keto 200 mg, BID X 15 doses + Trab 0.58 mg/m² followed by Trab alone 1.3 mg/m²

Part B/Seq 2: Trab alone 1.3 mg/m² followed by Keto 200 mg, BID X 15 doses + Trab 0.58 mg/m²

第 5.3.3.4.2 項 ET743-OVC-1003 CSR Table 11

2.7.6.6.3 治験薬の投与状況

Part B でのトラベクテジンの適切な用量を決定することを目的として、Part A では4名に順次治験薬を投与し、ケトコナゾールと併用投与したときのトラベクテジンの安全性及び薬物動態を評価した。Part A の患者にトラベクテジン 0.2 mg/m² 及びケトコナゾールを併用投与したときのトラベクテジンの全身曝露量は、トラベクテジン 1.3 mg/m² 単独投与サイクルと比較して増加しなかった。また、トラベクテジン 0.2 mg/m² をケトコナゾールと併用投与した場合、用量制限毒性は認められなかった。そのため、SET は Part B で併用投与時のトラベクテジンの用量を 0.2 mg/m² から 0.58 mg/m² へ増量することを承認した。

トラベクテジン又はケトコナゾールの用量を減量した患者はいなかったが、以下の6名が次サイクル（第2サイクル）の投与を延期した。

Part A

- 患者 003101 はグレード2の好中球減少症が第1サイクル21日目に発現したため、第2サイクル1日目のトラベクテジンの投与サイクルを延期した。

Part B, 投与順序1

- 患者 003113 はグレード3の好中球減少症が第1サイクル21日目に発現したため、第2サイクル1日目のトラベクテジンの投与サイクルを延期した。
- 患者 003129 は、治験実施施設で病床を確保することができず、第2サイクル1日目のトラベクテジンの投与サイクルを2日間延期した。

Part B, 投与順序2

- ・ 患者 003013 はグレード 4 の血小板減少症が第 1 サイクル 11 日目に発現したため、第 2 サイクル 1 日目のトラベクテジン+ケトコナゾールの投与サイクルを延期した。
- ・ 患者 003015 はグレード 1 の血小板減少症及びグレード 1 の発熱がそれぞれ第 1 サイクル 13 日目及び 22 日目に発現したため、第 2 サイクル 1 日目のトラベクテジン+ケトコナゾールの投与サイクルを延期した。
- ・ 患者 003111 はグレード 1 の好中球減少症が第 1 サイクル 21 日目に発現したため、第 2 サイクル 1 日目のトラベクテジン+ケトコナゾールの投与サイクルを延期した。

2.7.6.6.4 薬物動態

2.7.6.6.4.1 解析したデータセット

Part A

Part A では 3 名を逐次登録する予定であったが、1 名（患者 003101）の採血方法が重大な治験実施計画書からの逸脱であったため、本患者の PK データを評価不能とみなして PK 解析から除外した。除外した患者 003101 の代替として、患者 003102 を PK 評価に追加することとした。最終的に、Part A の PK 解析には治験実施計画書に規定した 3 名分のデータを確保するため、合計 4 名を Part A に登録した。トラベクテジン単独投与サイクルでは 4 名全員にトラベクテジンを投与し、トラベクテジン+ケトコナゾール併用投与サイクルでは 4 名全員にトラベクテジン及びケトコナゾールを投与した。治験実施計画書に従い、Part A では統計解析を実施しなかった。

Part B

Part B では合計 8 名に治験薬を投与した。トラベクテジン単独投与サイクル及びトラベクテジン+ケトコナゾール併用投与サイクルで、それぞれ 8 名全員に規定どおり薬剤を投与した。患者 003012 で、トラベクテジン単独投与サイクル中の投与後 2 時間 50 分及び 3 時間 30 分に採取した PK 検体が、溶血が原因と考えられる内部標準の反応性の顕著な低下を示したため、最終的に、この 2 検体のトラベクテジン濃度は測定できなかった。治験実施計画書に従い、Part B の両投与サイクルを終了し、測定可能な薬物速度論的パラメータが得られた 8 名全員を対象として、ケトコナゾールがトラベクテジンの PK に及ぼす影響を統計的に比較した。

患者 003012 を除外した場合と除外しない場合の PK を感度分析により比較した。薬物濃度は投与終了後（投与後 2 時間 50 分の PK 検体）にピークに達し、その後急速に低下する（投与後 3 時間 30 分の PK 検体）ことが予測されるため、これらの時点で薬物濃度の欠測値があるとトラベクテジンの曝露量パラメータの推定に影響が生じる可能性がある。しかし、感度分析の結果、患者 003012 を除外してもトラベクテジン及びケトコナゾールを併用投与したときの薬物相互作用の全体的な傾向は変化しなかった。そのため、SET の勧告に従い、患者 003012 を PK の主解析及び統計解析の対象に含めた。

Part A 及び Part B

トラベクテジン単独投与サイクル及びトラベクテジン+ケトコナゾール併用投与サイクルでは、トラベクテジンの投与開始から 168 時間までのトラベクテジン濃度測定用の PK 検体を採取した。また、血漿中ケトコナゾール濃度測定用に、トラベクテジン+ケトコナゾール併用投与サイクルでのトラベクテジンの投与開始後 1.5 時間の時点のみ、PK 検体を採取した。

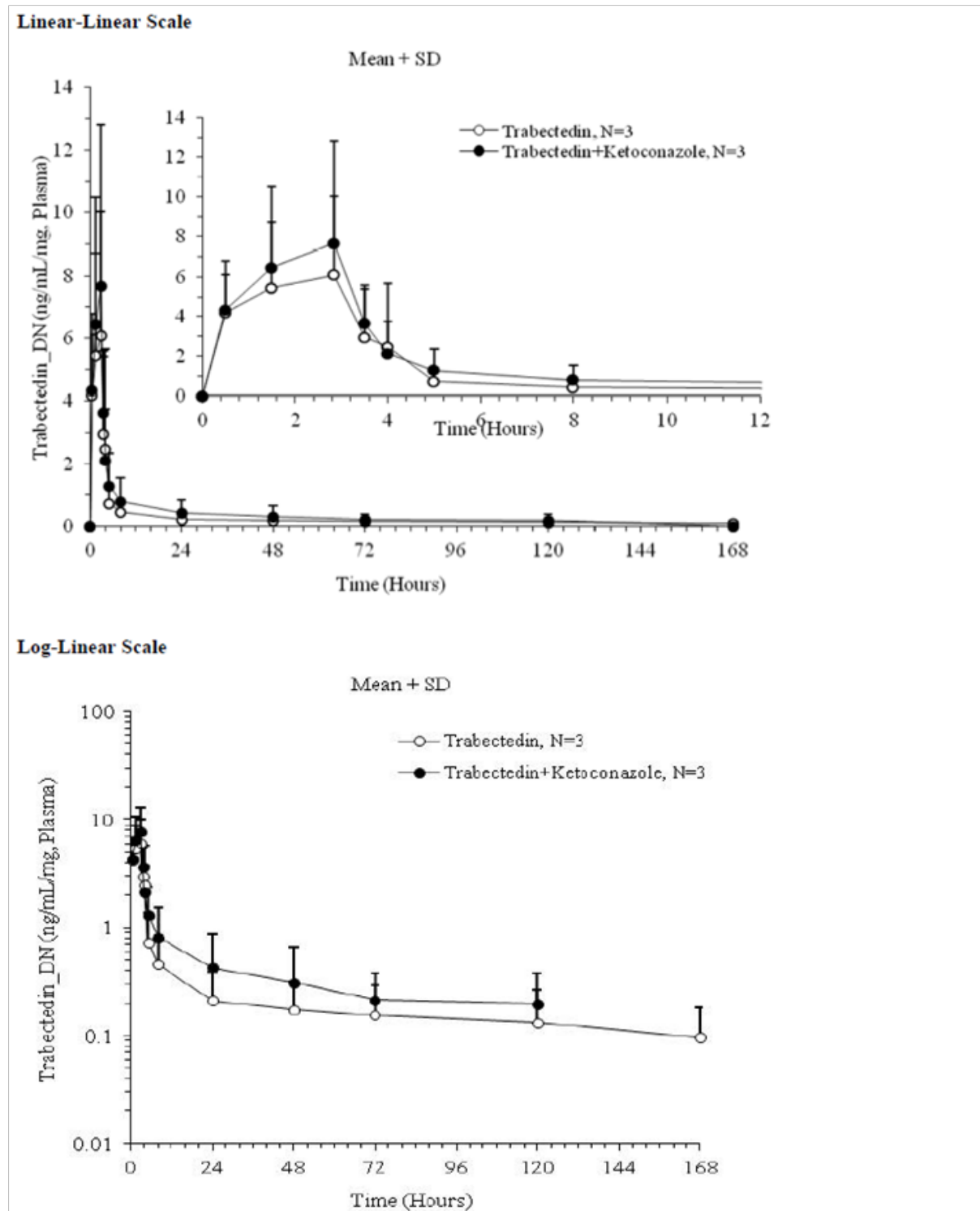
2.7.6.6.4.2 薬物動態結果

2.7.6.6.4.2.1 Part A : 用量補正したPK解析結果

Part A のケトコナゾール併用時及び非併用時での用量補正したトラベクテジンの平均 (SD) 血漿中濃度推移 (線形 - 線形軸及び対数 - 線形軸で表記) を図 2.7.6.6.4.2.1-1 に、用量補正したトラベクテジンの C_{max} 及び AUC_{last} について、各投与時の個体ごとの値及び平均値をグラフ上で比較したものを図 2.7.6.6.4.2.1-2 に、薬物速度論的パラメータの要約を表 2.7.6.6.4.2.1-1 に示した。

Part A のトラベクテジン+ケトコナゾール併用投与時の投与後 1.5 時間の平均血漿中ケトコナゾール濃度は 2067 ng/mL であり (範囲 : 154~5800 ng/mL)、この値は Nizoral® の添付文書に報告されたピーク値と同程度であった。トラベクテジン+ケトコナゾール併用投与サイクル中に患者 003101 のケトコナゾール濃度 (154 ng/mL) が低く、この患者での吸収及び代謝に異常がある可能性があった。

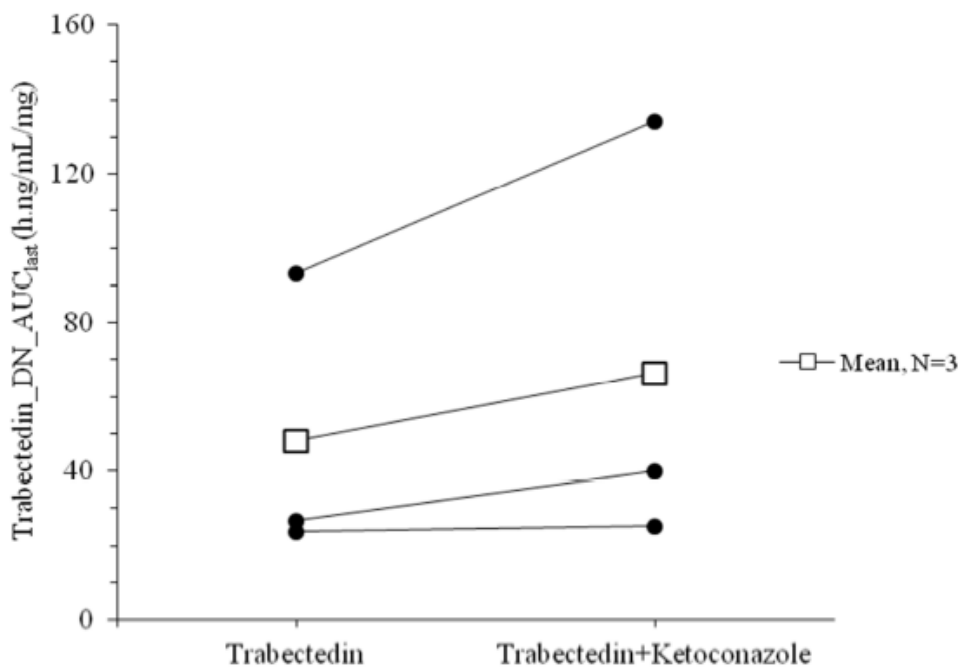
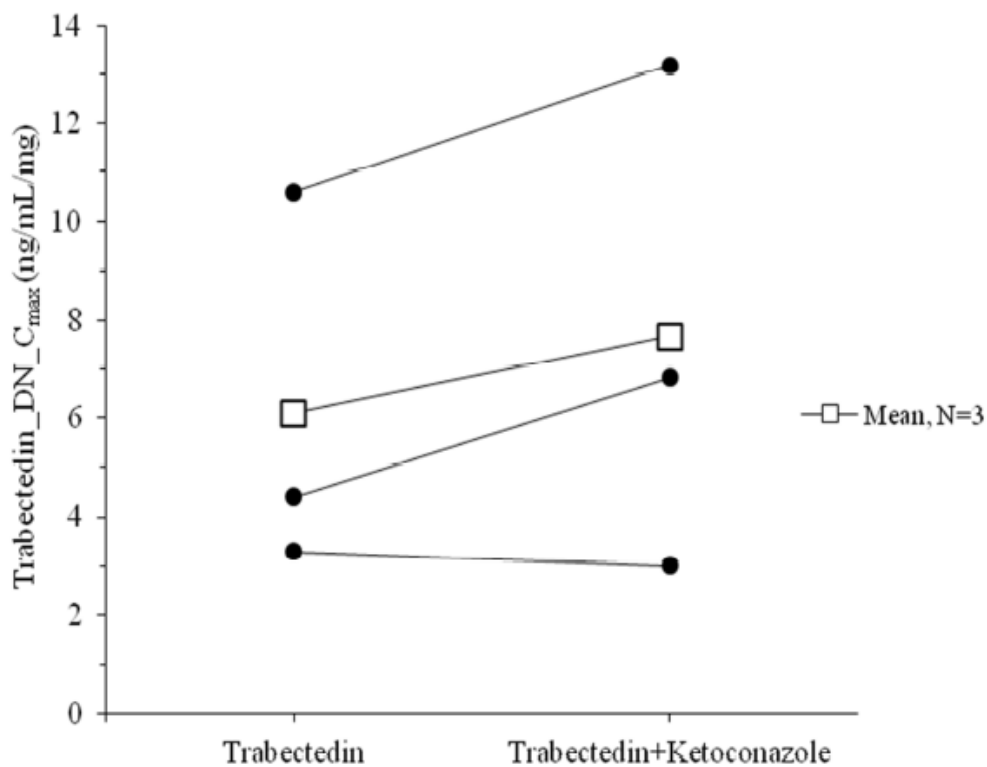
用量補正したトラベクテジンの血漿中濃度推移の形状は両投与サイクル間で概ね同様であったが、併用投与時で血漿中濃度推移が高かった (図 2.7.6.6.4.2.1-1)。用量補正したトラベクテジンの曝露量パラメータ (C_{max} 及び AUC_{last}) の値は、トラベクテジンをケトコナゾールと併用投与したときの方が若干高かった (図 2.7.6.6.4.2.1-2)。算術平均値に基づき、トラベクテジンの用量補正 C_{max} は、トラベクテジン単独投与サイクルでは 6.10 ng/mL/mg、トラベクテジン+ケトコナゾール併用投与サイクルでは 7.67 ng/mL/mg であった。算術平均値に基づき、トラベクテジンの用量補正 AUC_{last} は、トラベクテジン単独投与サイクルでは 47.9 h.ng/mL/mg、トラベクテジン+ケトコナゾール併用投与サイクルでは 66.4 h.ng/mL/mg であった (表 2.7.6.6.4.2.1-1)。治験実施計画書に従い、Part A に関して統計解析は実施しなかった。



Note: The negative error bars have been omitted from the upper and lower graphs to permit clear visualization of the plot.

第 5.3.3.4.2 項 ET743-OVC-1003 CSR Figure 1

図 2.7.6.6.4.2.1-1 Part A のケトコナゾールとの併用時及び非併用時での用量補正した平均 (SD) 血漿中トラベクテジン濃度推移 (薬物動態解析対象集団)



第 5.3.3.4.2 項 ET743-OVC-1003 CSR Figure 2

図 2.7.6.6.4.2.1-2 Part A のケトコナゾールとの併用時及び非併用時での用量補正した血漿中トラベクテジン薬物速度論的パラメータ (C_{max} 及び AUC_{last}) の個々の値及び平均値 (薬物動態解析対象集団)

表 2.7.6.6.4.2.1-1 Part A のケトコナゾールとの併用時及び非併用時での用量補正した平均 (SD) 血漿中トラベクテジン薬物速度論的パラメータの要約 (薬物動態解析対象集団)

PK Parameters	Mean (SD)	
	Trabectedin Alone (N=3)	Trabectedin + Ketoconazole (N=3)
DN_C _{max} , ng/mL/mg	6.10 (3.94)	7.67 (5.15)
t _{max} , h*	2.88 (2.80-2.92)	2.85 (2.82-2.88)
DN_AUC _{48h} , ng·h/mL/mg	31.6 (24.0)	44.8 (35.3)
DN_AUC _{last} , ng·h/mL/mg	47.9 (39.3)	66.4 (59.1)
CL, L/h	21.1 (12.4)	16.0 (9.06)

*Median, (min, max) values reported for t_{max}

AUC_{48h} = area under the plasma concentration-time curve 48 hours after the start of trabectedin infusion; AUC_∞ = area under the plasma concentration-time curve to infinite time; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve to last quantifiable concentration; CL = total clearance of drug after IV administration; C_{max} = maximum plasma concentration; DN = dose-normalized t_{max} = time to reach the maximum plasma concentration; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; t_{1/2term} = terminal half-life

Table included subjects who completed both treatment cycles.

第 5.3.3.4.2 項 ET743-OVC-1003 CSR Table 13

予備的解析結果：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。

2.7.6.6.4.2.2 Part A：用量補正しないPK解析結果

用量補正しない場合、トラベクテジン単独投与サイクルのトラベクテジンの曝露量 (平均 C_{max} : 12.7 ng/mL, 平均 AUC_{last} : 97.8 h.ng/mL) は、トラベクテジン+ケトコナゾール併用投与サイクルの曝露量 (平均 C_{max} : 2.49 ng/mL, 平均 AUC_{last} : 21.0 h.ng/mL) よりも大きかった。

2.7.6.6.4.2.3 Part B：用量補正したPK解析結果

Part B のケトコナゾール併用時及び非併用時での用量補正したトラベクテジンの平均 (SD) 血漿中濃度推移 (線形 - 線形軸及び対数 - 線形軸で表記) を図 2.7.6.6.4.2.3-1 に、用量補正したトラベクテジンの C_{max} 及び AUC_{last} について、各投与期間での個々の値及び平均値をグラフ上で比較したものを図 2.7.6.6.4.2.3-2 に、薬物速度論的パラメータの要約を表 2.7.6.6.4.2.3-1 に示した。

Part B のトラベクテジン+ケトコナゾール併用投与サイクルでの投与後 1.5 時間の平均血漿中ケトコナゾール濃度は 2049 ng/mL であり (範囲 : 131~5190 ng/mL), Nizoral® の添付文書に報告されたピーク値と同程度であった。

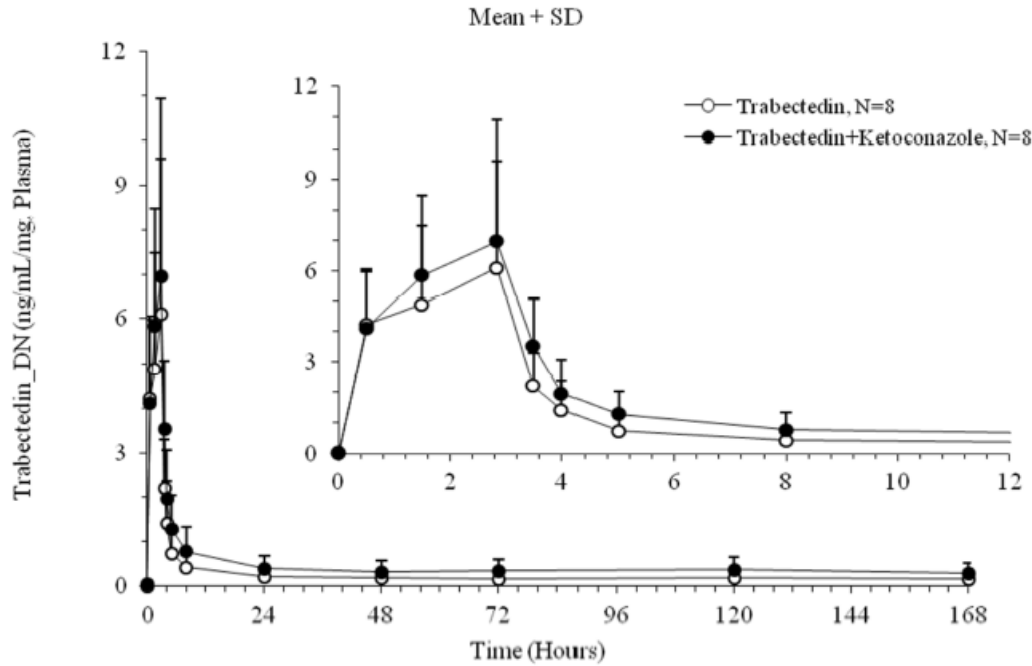
1 名 (患者 003112) では、投与後 1.5 時間のケトコナゾール濃度が低かった (131 ng/mL)。これは、本患者がプロトンポンプ阻害剤エソメプラゾールを併用投与していたこと並びに進行悪性腫瘍患者では吸収及び代謝に異常が生じていることを反映している可能性があった。

患者 003112 でのトラベクテジンの曝露量は、トラベクテジン+ケトコナゾール併用投与サイクル中の方が、トラベクテジン単独投与サイクル中よりも低かった。患者 003112 での用量補正したトラベクテジンの C_{max} は、トラベクテジン単独投与サイクルで 5.59 ng/mL/mg, トラベクテジン+ケトコナゾール併用投与サイクルで 4.38 ng/mL/mg であり、用量補正したトラベクテジンの AUC_{last} は、トラベクテジン単独投与サイクルで 58.0 h.ng/mL/mg, トラベクテジン+ケトコナゾール併用投与サイクルで 48.5 h.ng/mL/mg であった。

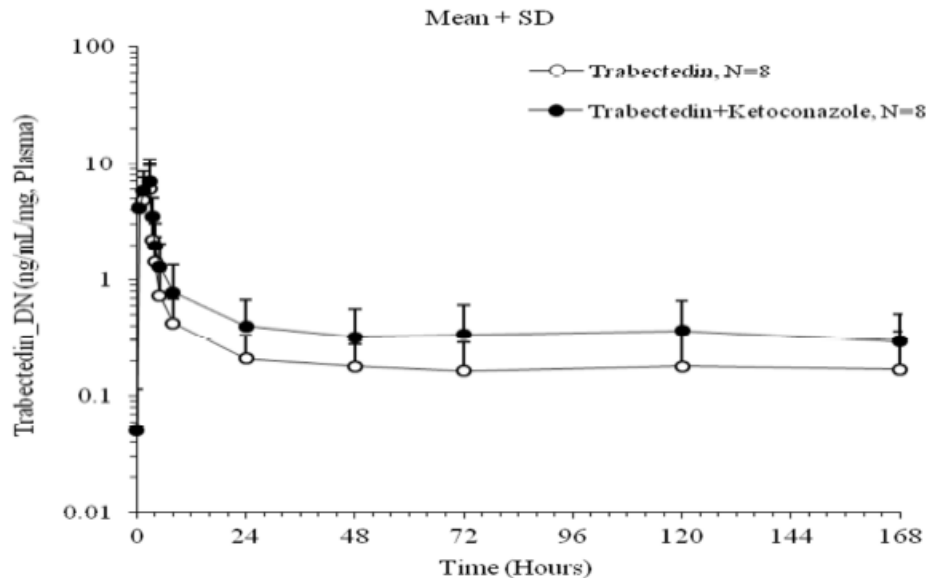
トラベクテジン+ケトコナゾール併用投与時の用量補正したトラベクテジンの平均血漿中濃度推移は、トラベクテジン単独投与時よりも高かった (図 2.7.6.6.4.2.3-1)。トラベクテジン+ケトコナゾール併用投与時の用量補正したトラベクテジンの曝露量パラメータ (C_{max} 及び AUC) の値も、トラベクテジン単独投与時よりも高かった (図 2.7.6.6.4.2.3-2)。用量補正したトラベクテジン

の C_{max} の算術平均値は、トラベクテジン単独投与サイクルで 5.80 ng/mL/mg、トラベクテジン+ケトコナゾール併用投与サイクルで 7.03 ng/mL/mg であった。用量補正したトラベクテジンの AUC_{last} の算術平均値は、トラベクテジン単独投与サイクルで 49.2 h.ng/mL/mg、トラベクテジン+ケトコナゾール併用投与サイクルで 82.9 h.ng/mL/mg であった (表 2.7.6.6.4.2.3-1)。

Linear-Linear Scale



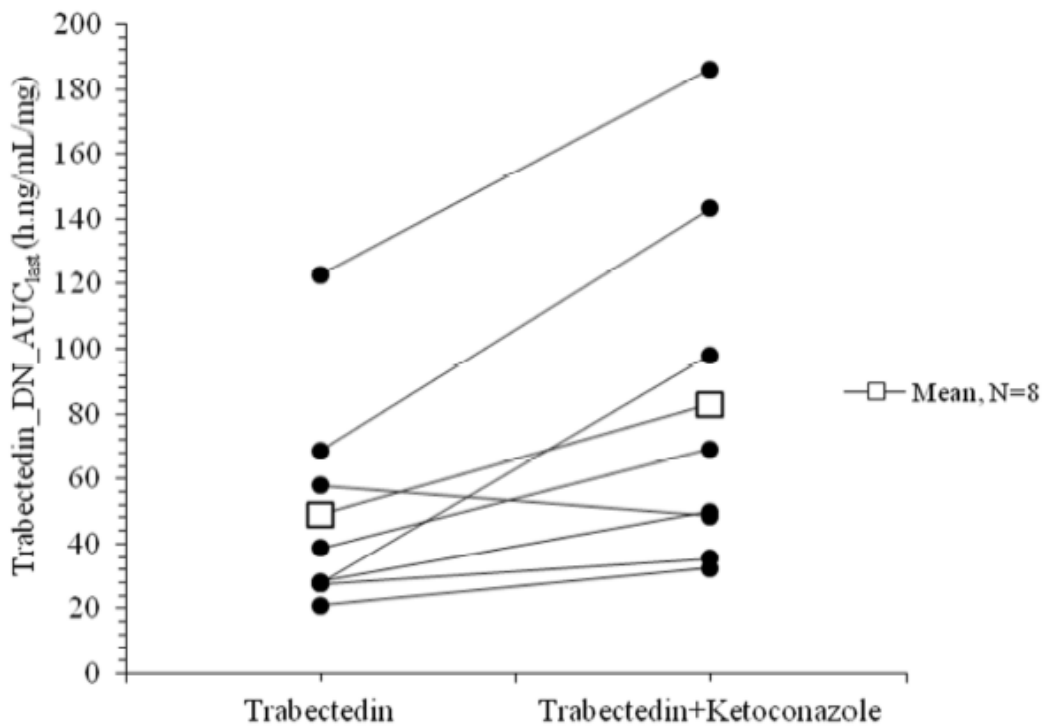
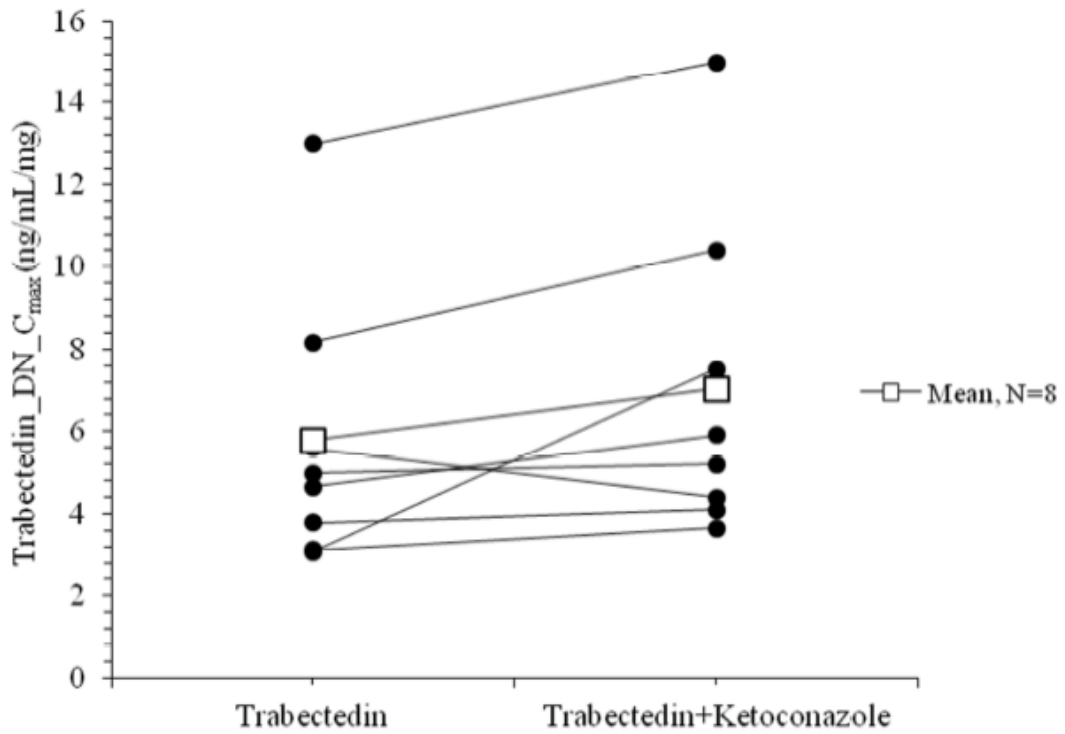
Log-Linear Scale



Note: The negative error bars have been omitted from the upper and lower graphs to permit clear visualization of the plot.

第 5.3.3.4.2 項 ET743-OVC-1003 CSR Figure 3

図 2.7.6.6.4.2.3-1 Part B のケトコナゾールとの併用時及び非併用時での用量補正した平均 (SD) 血漿中トラベクテジン濃度推移 (薬物動態解析対象集団)



第 5.3.3.4.2 項 ET743-OVC-1003 CSR Figure 4

図 2.7.6.6.4.2.3-2 Part B のケトコナゾールとの併用時及び非併用時での用量補正した血漿中トラベクテジン薬物速度論的パラメータ (C_{max} 及び AUC_{last}) の個々の値及び平均値 (薬物動態解析対象集団)

表 2.7.6.6.4.2.3-1 Part B のケトコナゾールとの併用時及び非併用時での用量補正した平均 (SD) 血漿中トラベクテジン薬物速度論的パラメータの要約 (薬物動態解析対象集団)

PK Parameters	Mean (SD)	
	Trabectedin Alone (N=8)	Trabectedin + Ketoconazole (N=8)
DN_C _{max} , ng/mL/mg	5.80 (3.34)	7.03 (3.90)
t _{max} , h*	2.83 (0.50-2.87)	2.83 (1.50-2.87)
DN_AUC _{48h} , ng·h/mL/mg	28.6 (15.8)	42.3 (24.6)
DN_AUC _{last} , ng·h/mL/mg	49.2 (34.1)	82.9 (55.8)
CL, L/h	20.3 (13.1)	12.7 (7.46)

* Median, (min, max) values reported for t_{max}
 AUC_{48h} = area under the plasma concentration-time curve 48 hours after the start of trabectedin infusion; AUC_∞ = area under the plasma concentration-time curve to infinite time; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve to last quantifiable concentration; CL = total clearance of drug after IV administration; C_{max} = maximum plasma concentration; DN = dose-normalized; PK = pharmacokinetic; SD = standard deviation; t_{1/2term} = terminal half-life; t_{max} = time to reach the maximum plasma concentration

Table included subjects who completed both treatment cycles.

第 5.3.3.4.2 項 ET743-OVC-1003 CSR Table 14

両投与サイクルの用量補正したトラベクテジンの C_{max} 及び AUC_{last} を幾何平均値で比較した結果を表 2.7.6.6.4.2.3-2 に示した。

トラベクテジン+ケトコナゾール併用投与サイクルでのトラベクテジンの用量補正した C_{max} は、トラベクテジン単独投与サイクルよりも幾何平均値比で約 21% 高かった。また、トラベクテジン+ケトコナゾール併用投与サイクルでのトラベクテジンの用量補正した AUC_{last} は、トラベクテジン単独投与サイクルよりも幾何平均値比で約 66% 大きかった。AUC の幾何平均値比の 90%CI は、同等とされる範囲 (80%~125%) の上限よりも高く、両投与サイクルの値には統計学的な差があることが示唆された。トラベクテジンの曝露パラメータの患者内変動係数は、C_{max} が約 25%、AUC_{last} が約 32% であり、過去に報告された値と同程度であった。

表 2.7.6.6.4.2.3-2 Part B での用量補正したトラベクテジン薬物速度論的パラメータのケトコナゾール併用時と非併用時との比較：各パラメータの幾何平均値比及び 90%信頼区間 (薬物動態解析対象集団)

Parameter	Treatment	N	Geometric Mean	Ratio: Test/Reference (%)	90% Confidence Interval (%) ^a	Intra-Subject CV
DN_C _{max} (ng/mL/mg)	Trabectedin	8	5.163	121.45	(95.95, 153.73)	24.62%
	Trabectedin + Ketoconazole	8	6.270			
DN_AUC _{last} (ng·h/mL/mg)	Trabectedin	8	41.512	165.87	(122.70, 224.23)	31.79%
	Trabectedin + Ketoconazole	8	68.857			

^a Based on an analysis of variance (ANOVA) with treatment, cycle (period) and sequence a fixed effects and subject (sequence) as a random effect in the model. A natural log transformation for AUCs and C_{max} was used prior to the ANOVA. Geometric means, ratio of the geometric means, and its 90% CI were back-transformed to the original scale.

AUC_∞ = area under the plasma concentration-time curve to infinite time; AUC_{last} = area under the plasma concentration-time curve to last quantifiable concentration; C_{max} = maximum plasma concentration; CV = coefficient of variation; DN = dose-normalized; Reference= Trabectedin Alone; Test = Trabectedin + Ketoconazole

第 5.3.3.4.2 項 ET743-OVC-1003 CSR Table 15

2.7.6.6.4.2.4 Part B : 用量補正しないPK解析結果

トラベクテジン単独投与サイクルでの用量補正しないトラベクテジンの曝露量（平均 C_{max} : 13.7 ng/mL, 平均 AUC_{last} : 116 h.ng/mL）は、トラベクテジン+ケトコナゾール併用投与サイクルの曝露量（平均 C_{max} : 7.34 ng/mL, 平均 AUC_{last} : 87.3 h.ng/mL）よりも高かった。

2.7.6.6.5 有効性

2.7.6.6.5.1 生存の追跡調査

生存解析の結果を表 2.7.6.6.5.1-1 に示した。

試験期間中に 1 名が死亡した（患者 003112, 患者希望による安楽死）。更に、試験開始後 6 ヶ月以内に 4 名, 12 ヶ月以内に 7 名が死亡した。

表 2.7.6.6.5.1-1 生存解析（治験薬投与集団）

Treatment Duration (months)*	Number of Subjects Alive at Start of Interval	Number of Subjects Deaths during Interval	Number of Subjects Censored during Interval
0 - 6	12	5	0
>6 - 12	7	7	0
>12 - 18	0	0	0
>18 - 24	0	0	0
>24 - 30	0	0	0
>30 - 36	0	0	0
>36	0	0	0

*Treatment duration between the date of the first dose of trabectedin (C1D1) and the event (date of death due to any cause) or the censoring time.

第 5.3.3.4.2 項 ET743-OVC-1003 CSR Attachment TSFSV01

2.7.6.6.6 安全性

2.7.6.6.6.1 有害事象

有害事象と治験薬の因果関係は「関係あり」, 「多分関係あり」, 「可能性あり」, 「多分関係なし」, 「関係なし」の 5 段階で判定し、治験責任医師が治験薬と有害事象の因果関係を「可能性あり」, 「多分関係あり」, 「関係あり」と判断した有害事象を本治験の副作用とした。

本試験の安全性は Part B の治療期間別（トラベクテジン単独投与及びトラベクテジン+ケトコナゾール併用投与）に評価した。8 名のすべての患者が両治療期間の安全性評価が可能であった。

Part B ではすべての患者に、トラベクテジン単独投与期間及びトラベクテジン+ケトコナゾール併用投与期間の両方で少なくとも 1 件の有害事象及び副作用が発現した。グレード 3 以上の有害事象は 6 名（75.0%）に発現し、投与期間別では、トラベクテジン単独投与期間 5 名（62.5%）, トラベクテジン+ケトコナゾール併用投与期間 3 名（37.5%）でトラベクテジン単独投与期間の発現割合が高かった。

Part B の投与期間別の有害事象の発現割合を表 2.7.6.6.6.1-1 に示した。

発現割合の高かった有害事象は、下記の SOC に属するものであった。

- ・ 血液およびリンパ系障害 (7名, 87.5%) : 貧血 (6名, 75%), 好中球減少症 (5名, 62.5%), 血小板減少症 (5名, 62.5%).
- ・ 胃腸障害 (7名, 87.5%) : 悪心 (6名, 75%), 嘔吐 (6名, 75%), 下痢 (5名, 62.5%), 便秘 (3名, 37.5%).
- ・ 代謝および栄養障害 (7名, 87.5%) : 食欲減退 (4名, 50%), 低マグネシウム血症 (4名, 50%), 酵素異常 (3名, 37.5%), 低リン酸血症 (3名, 37.5%).
- ・ 一般・全身障害および投与部位の状態 (6名, 75%) : 無力症 (4名, 50%), 疲労 (3名, 37.5%), 発熱 (3名, 37.5%).
- ・ 肝胆道系障害 (5名, 62.5%) : 肝機能異常 (5名, 62.5%).

代謝および栄養障害の発現割合はトラベクテジン単独投与期間のほうがトラベクテジン+ケトコナゾール併用投与期間より高く、特に顕著なのは食欲減退 [トラベクテジン単独投与期間の4名 (50.0%) に対してトラベクテジン+ケトコナゾール併用投与期間では1名 (12.5%)] 及び低マグネシウム血症 [トラベクテジン単独投与期間の4名 (50.0%) に対してトラベクテジン+ケトコナゾール併用投与期間では0名] であった。ただし、注意すべき点として、血中マグネシウム濃度の測定は治験実施計画書に規定されておらず、そのためベースライン時又は試験期間中にすべての患者の血中マグネシウム濃度が測定されたわけではない。また、肝胆道系障害である肝機能異常の発現割合も、トラベクテジン単独投与期間のほうが高かった [トラベクテジン単独投与期間の5名 (62.5%) に対してトラベクテジン+ケトコナゾール併用投与期間では0名]。

表 2.7.6.6.1-1 Part B の投与期間別の有害事象の発現割合

	Part B		Total
	Trabectedin + Ketoconazole (Test)	Trabectedin (Reference)	
Analysis set: treated subjects	8	8	8
Total no. subjects with adverse events	8 (100.0%)	8 (100.0%)	8 (100.0%)
AE system-organ class			
AE preferred term			
Blood and lymphatic system disorders	5 (62.5%)	5 (62.5%)	7 (87.5%)
Anaemia	4 (50.0%)	4 (50.0%)	6 (75.0%)
Neutropenia	3 (37.5%)	4 (50.0%)	5 (62.5%)
Thrombocytopenia	4 (50.0%)	4 (50.0%)	5 (62.5%)
Febrile neutropenia	0	2 (25.0%)	2 (25.0%)
Leukopenia	1 (12.5%)	2 (25.0%)	2 (25.0%)
Gastrointestinal disorders	7 (87.5%)	7 (87.5%)	7 (87.5%)
Nausea	5 (62.5%)	4 (50.0%)	6 (75.0%)
Vomiting	4 (50.0%)	4 (50.0%)	6 (75.0%)
Diarrhoea	4 (50.0%)	5 (62.5%)	5 (62.5%)
Constipation	2 (25.0%)	1 (12.5%)	3 (37.5%)
Abdominal pain	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (25.0%)
Abdominal distension	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)
Anal ulcer	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)
Ascites	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)
Mucous stools	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)
Stomatitis	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)
Metabolism and nutrition disorders	3 (37.5%)	6 (75.0%)	7 (87.5%)
Decreased appetite	1 (12.5%)	4 (50.0%)	4 (50.0%)
Hypomagnesaemia	0	4 (50.0%)	4 (50.0%)
Enzyme abnormality	2 (25.0%)	1 (12.5%)	3 (37.5%)
Hypophosphataemia	1 (12.5%)	2 (25.0%)	3 (37.5%)
Dehydration	0	2 (25.0%)	2 (25.0%)
Hyperuricaemia	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)
Hypoalbuminaemia	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)
Polydipsia	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)
General disorders and administration site conditions	1 (12.5%)	5 (62.5%)	6 (75.0%)
Asthenia	1 (12.5%)	3 (37.5%)	4 (50.0%)
Fatigue	0	3 (37.5%)	3 (37.5%)
Pyrexia	1 (12.5%)	2 (25.0%)	3 (37.5%)
Oedema peripheral	0	2 (25.0%)	2 (25.0%)
Euthanasia	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)
Hepatobiliary disorders	0	5 (62.5%)	5 (62.5%)
Hepatic function abnormal	0	5 (62.5%)	5 (62.5%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (37.5%)	2 (25.0%)	4 (50.0%)
Back pain	2 (25.0%)	0	2 (25.0%)
Musculoskeletal pain	0	2 (25.0%)	2 (25.0%)
Muscle spasms	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)
Renal and urinary disorders	3 (37.5%)	2 (25.0%)	4 (50.0%)
Renal impairment	2 (25.0%)	1 (12.5%)	2 (25.0%)
Azotaemia	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)
Haematuria	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)
Pollakiuria	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)
Renal failure	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)
Investigations	1 (12.5%)	2 (25.0%)	3 (37.5%)
Weight decreased	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (25.0%)
Lymphocyte count decreased	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)
Psychiatric disorders	3 (37.5%)	0	3 (37.5%)
Hallucination	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)
Insomnia	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)
Nervousness	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)

表 2.7.6.6.6.1-1 Part B の投与期間別の有害事象の発現割合（続き）

	Part B		Total
	Trabectedin + Ketoconazole (Test)	Trabectedin (Reference)	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (12.5%)	2 (25.0%)	3 (37.5%)
Dyspnoea	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (25.0%)
Cough	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)
Productive cough	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)
Infections and infestations	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (25.0%)
Cystitis	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)
Pneumonia	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)
Nervous system disorders	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (25.0%)
Tremor	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (25.0%)
Cardiac disorders	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)
Acute coronary syndrome	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)
Ear and labyrinth disorders	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)
Vertigo	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)
Fall	1 (12.5%)	0	1 (12.5%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)
Dry skin	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)

Note: Incidence was based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events. (Note: MedDRA version 15.1 was used)

第 5.3.3.4.2 項 ET743-OVC-1003 CSR Table 19

Part A 及び Part B の投与順序別の有害事象の発現割合を表 2.7.6.6.6.1-2 に示した。

Part A 及び Part B の投与順序別では、12 名のすべての患者で有害事象が発現した。グレード 3 以上の副作用は 9 名（75.0%）に発現した。

発現割合の高かった有害事象は、下記の SOC に属するものであった。

- ・ 胃腸障害（11 名，91.7%）：悪心（9 名，75.0%），嘔吐（8 名，66.7%），下痢（6 名，50.0%），便秘（5 名，41.7%）。
- ・ 一般・全身障害および投与部位の状態（10 名，83.3%）：疲労（6 名，50.0%），無力症（5 名，41.7%），発熱（5 名，41.7%），末梢性浮腫（3 名，25.0%）。
- ・ 血液およびリンパ系障害（9 名，75.0%）：血小板減少症（7 名，58.3%），貧血（6 名，50.0%），好中球減少症（6 名，50.0%），発熱性好中球減少症（3 名，25.0%）。
- ・ 代謝および栄養障害（7 名，58.3%）：食欲減退（4 名，33.3%），低マグネシウム血症（4 名，33.3%），酵素異常（3 名，25.0%），低リン酸血症（3 名，25.0%）。
- ・ 筋骨格系および結合組織障害（5 名，41.7%）：背部痛，筋骨格痛及び四肢痛（各 2 名，16.7%）。
- ・ 呼吸器，胸郭および縦隔障害（5 名，41.7%）：呼吸困難（3 名，25.0%）。
- ・ 肝胆道系障害（7 名，58.3%）：肝機能異常（7 名，58.3%）

代謝および栄養障害は Part B の発現割合が高かった [Part A の 0 名に対して Part B は 7 名（58.3%）]。有害事象の発現割合は、Part A と Part B で大きな違いはなく、投与順序 1 と投与順序 2 でも大きな違いはなかった。

表 2.7.6.6.1-2 Part A 及び Part B の投与順序別の有害事象の発現割合

	Part A	Part B		Total
		Seq 1	Seq 2	
Analysis set: treated subjects	4	4	4	12
Total no. subjects with treatment-emergent adverse events	4 (100.0%)	4 (100.0%)	4 (100.0%)	12 (100.0%)
AE system-organ class				
AE preferred term				
Gastrointestinal disorders	4 (100.0%)	4 (100.0%)	3 (75.0%)	11 (91.7%)
Nausea	3 (75.0%)	4 (100.0%)	2 (50.0%)	9 (75.0%)
Vomiting	2 (50.0%)	4 (100.0%)	2 (50.0%)	8 (66.7%)
Diarrhoea	1 (25.0%)	2 (50.0%)	3 (75.0%)	6 (50.0%)
Constipation	2 (50.0%)	0	3 (75.0%)	5 (41.7%)
Abdominal pain	1 (25.0%)	1 (25.0%)	1 (25.0%)	3 (25.0%)
Abdominal distension	0	1 (25.0%)	0	1 (8.3%)
Abdominal pain upper	1 (25.0%)	0	0	1 (8.3%)
Anal ulcer	0	0	1 (25.0%)	1 (8.3%)
Ascites	0	1 (25.0%)	0	1 (8.3%)
Dyspepsia	1 (25.0%)	0	0	1 (8.3%)
Mucous stools	0	1 (25.0%)	0	1 (8.3%)
Stomatitis	0	0	1 (25.0%)	1 (8.3%)
General disorders and administration site conditions	4 (100.0%)	2 (50.0%)	4 (100.0%)	10 (83.3%)
Fatigue	3 (75.0%)	2 (50.0%)	1 (25.0%)	6 (50.0%)
Asthenia	1 (25.0%)	1 (25.0%)	3 (75.0%)	5 (41.7%)
Pyrexia	2 (50.0%)	0	3 (75.0%)	5 (41.7%)
Oedema peripheral	1 (25.0%)	1 (25.0%)	1 (25.0%)	3 (25.0%)
Euthanasia	0	1 (25.0%)	0	1 (8.3%)
Malaise	1 (25.0%)	0	0	1 (8.3%)
Blood and lymphatic system disorders	2 (50.0%)	3 (75.0%)	4 (100.0%)	9 (75.0%)
Thrombocytopenia	2 (50.0%)	2 (50.0%)	3 (75.0%)	7 (58.3%)
Anaemia	0	3 (75.0%)	3 (75.0%)	6 (50.0%)
Neutropenia	1 (25.0%)	2 (50.0%)	3 (75.0%)	6 (50.0%)
Febrile neutropenia	1 (25.0%)	1 (25.0%)	1 (25.0%)	3 (25.0%)
Leukopenia	0	0	2 (50.0%)	2 (16.7%)
Hepatobiliary disorders	2 (50.0%)	2 (50.0%)	3 (75.0%)	7 (58.3%)
Hepatic function abnormal	2 (50.0%)	2 (50.0%)	3 (75.0%)	7 (58.3%)
Metabolism and nutrition disorders	0	3 (75.0%)	4 (100.0%)	7 (58.3%)
Decreased appetite	0	3 (75.0%)	1 (25.0%)	4 (33.3%)
Hypomagnesaemia	0	1 (25.0%)	3 (75.0%)	4 (33.3%)
Enzyme abnormality	0	1 (25.0%)	2 (50.0%)	3 (25.0%)
Hypophosphataemia	0	1 (25.0%)	2 (50.0%)	3 (25.0%)
Dehydration	0	0	2 (50.0%)	2 (16.7%)
Hyperuricaemia	0	0	1 (25.0%)	1 (8.3%)
Hypoalbuminaemia	0	0	1 (25.0%)	1 (8.3%)
Polydipsia	0	0	1 (25.0%)	1 (8.3%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (25.0%)	2 (50.0%)	2 (50.0%)	5 (41.7%)
Back pain	0	1 (25.0%)	1 (25.0%)	2 (16.7%)
Musculoskeletal pain	0	1 (25.0%)	1 (25.0%)	2 (16.7%)
Pain in extremity	1 (25.0%)	0	1 (25.0%)	2 (16.7%)
Muscle spasms	0	0	1 (25.0%)	1 (8.3%)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (50.0%)	1 (25.0%)	2 (50.0%)	5 (41.7%)
Dyspnoea	1 (25.0%)	0	2 (50.0%)	3 (25.0%)
Cough	1 (25.0%)	0	1 (25.0%)	2 (16.7%)
Dysphonia	1 (25.0%)	0	0	1 (8.3%)
Productive cough	0	1 (25.0%)	0	1 (8.3%)
Infections and infestations	2 (50.0%)	0	2 (50.0%)	4 (33.3%)
Cystitis	0	0	1 (25.0%)	1 (8.3%)
Device related infection	1 (25.0%)	0	0	1 (8.3%)
Escherichia bacteraemia	1 (25.0%)	0	0	1 (8.3%)
Oesophageal candidiasis	1 (25.0%)	0	0	1 (8.3%)
Pneumonia	0	0	1 (25.0%)	1 (8.3%)

表 2.7.6.6.1-2 Part A 及び Part B の投与順序別の有害事象の発現割合 (続き)

	Part A	Part B		Total
		Seq 1	Seq 2	
Renal and urinary disorders	0	1 (25.0%)	3 (75.0%)	4 (33.3%)
Renal impairment	0	1 (25.0%)	1 (25.0%)	2 (16.7%)
Azotaemia	0	0	1 (25.0%)	1 (8.3%)
Haematuria	0	0	1 (25.0%)	1 (8.3%)
Pollakiuria	0	0	1 (25.0%)	1 (8.3%)
Renal failure	0	0	1 (25.0%)	1 (8.3%)
Investigations	0	0	3 (75.0%)	3 (25.0%)
Weight decreased	0	0	2 (50.0%)	2 (16.7%)
Lymphocyte count decreased	0	0	1 (25.0%)	1 (8.3%)
Psychiatric disorders	0	2 (50.0%)	1 (25.0%)	3 (25.0%)
Hallucination	0	0	1 (25.0%)	1 (8.3%)
Insomnia	0	1 (25.0%)	0	1 (8.3%)
Nervousness	0	1 (25.0%)	0	1 (8.3%)
Nervous system disorders	0	1 (25.0%)	1 (25.0%)	2 (16.7%)
Tremor	0	1 (25.0%)	1 (25.0%)	2 (16.7%)
Vascular disorders	2 (50.0%)	0	0	2 (16.7%)
Flushing	1 (25.0%)	0	0	1 (8.3%)
Haematoma	1 (25.0%)	0	0	1 (8.3%)
Hypotension	1 (25.0%)	0	0	1 (8.3%)
Cardiac disorders	0	0	1 (25.0%)	1 (8.3%)
Acute coronary syndrome	0	0	1 (25.0%)	1 (8.3%)
Ear and labyrinth disorders	0	1 (25.0%)	0	1 (8.3%)
Vertigo	0	1 (25.0%)	0	1 (8.3%)
Injury, poisoning and procedural complications	0	0	1 (25.0%)	1 (8.3%)
Fall	0	0	1 (25.0%)	1 (8.3%)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (25.0%)	0	0	1 (8.3%)
Tumour pain	1 (25.0%)	0	0	1 (8.3%)
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	0	1 (25.0%)	1 (8.3%)
Dry skin	0	0	1 (25.0%)	1 (8.3%)

Keto = Ketoconazole; Trab = Trabectedin.

Note: Incidence was based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.

Part A: Keto 200 mg, BID X 6 doses + Trab 0.2 mg/m² followed by Trab alone 1.3 mg/m²

Part B/Seq 1: Keto 200 mg, BID X 15 doses + Trab 0.58 mg/m² followed by Trab alone 1.3 mg/m²

Part B/Seq 2: Trab alone 1.3 mg/m² followed by Keto 200 mg, BID X 15 doses + Trab 0.58 mg/m²

第 5.3.3.4.2 項 ET743-OVC-1003 CSR Table 20

2.7.6.6.2 死亡例

トラベクテジンの最終投与から 30 日以内に 1 名が死亡した。これは患者 003112 で治療期間中 (試験 36 日目) に発現した重篤な有害事象であるグレード 5 の安楽死 (患者希望) による死亡であった。治験責任医師は、本患者の死亡とトラベクテジン及びケトコナゾールとの因果関係を関係なしと判断した。

2.7.6.6.3 重篤な有害事象

重篤な有害事象の発現割合を表 2.7.6.6.3-1 に示した。

治療期間中、Part A 及び Part B の 12 名中 8 名に重篤な有害事象が発現した。ランダム化した投与順序別に発現した主な SOC 別の有害事象は以下の通りであった。

- ・ 血液およびリンパ系障害 (5 名, 41.7%) : 好中球減少症 (3 名, 25.0%), 発熱性好中球減少症 (2 名, 16.7%) 及び血小板減少症 (2 名, 16.7%) が主に報告された。
- ・ 全身障害および投与局所様態 (4 名, 33.3%) : 発熱 (3 名, 25.0%) が主に報告された。

Part A 及び Part B で重篤な有害事象の発現割合に顕著な差はなかった。なお、Part B の投与順序 2 では 4 名中 2 名に血小板減少症, 2 名に脱水が発現したのに対し、Part B の投与順序 1 ではこれらの重篤な有害事象は発現しなかった。

表 2.7.6.6.3-1 重篤な有害事象の発現割合

	Part A	Part B		Total
		Seq 1	Seq 2	
Analysis set: treated subjects	4	4	4	12
Total no. subjects with treatment-emergent serious adverse events	3 (75.0%)	2 (50.0%)	3 (75.0%)	8 (66.7%)
AE system-organ class				
AE preferred term				
Blood and lymphatic system disorders	2 (50.0%)	1 (25.0%)	2 (50.0%)	5 (41.7%)
Neutropenia	1 (25.0%)	1 (25.0%)	1 (25.0%)	3 (25.0%)
Febrile neutropenia	1 (25.0%)	0	1 (25.0%)	2 (16.7%)
Thrombocytopenia	0	0	2 (50.0%)	2 (16.7%)
General disorders and administration site conditions	1 (25.0%)	1 (25.0%)	2 (50.0%)	4 (33.3%)
Pyrexia	1 (25.0%)	0	2 (50.0%)	3 (25.0%)
Asthenia	0	1 (25.0%)	0	1 (8.3%)
Euthanasia	0	1 (25.0%)	0	1 (8.3%)
Gastrointestinal disorders	1 (25.0%)	0	1 (25.0%)	2 (16.7%)
Abdominal pain	1 (25.0%)	0	0	1 (8.3%)
Diarrhoea	0	0	1 (25.0%)	1 (8.3%)
Metabolism and nutrition disorders	0	0	2 (50.0%)	2 (16.7%)
Dehydration	0	0	2 (50.0%)	2 (16.7%)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (25.0%)	0	1 (25.0%)	2 (16.7%)
Musculoskeletal pain	0	0	1 (25.0%)	1 (8.3%)
Pain in extremity	1 (25.0%)	0	0	1 (8.3%)
Renal and urinary disorders	0	1 (25.0%)	1 (25.0%)	2 (16.7%)
Haematuria	0	0	1 (25.0%)	1 (8.3%)
Renal impairment	0	1 (25.0%)	0	1 (8.3%)
Cardiac disorders	0	0	1 (25.0%)	1 (8.3%)
Acute coronary syndrome	0	0	1 (25.0%)	1 (8.3%)
Hepatobiliary disorders	1 (25.0%)	0	0	1 (8.3%)
Hepatic function abnormal	1 (25.0%)	0	0	1 (8.3%)
Infections and infestations	0	0	1 (25.0%)	1 (8.3%)
Cystitis	0	0	1 (25.0%)	1 (8.3%)

Keto = Ketoconazole; Trab = Trabectedin.

Note: Incidence was based on the number of subjects experiencing at least one adverse event, not the number of events.

Part A: Keto 200 mg, BID X 6 doses + Trab 0.2 mg/m² followed by Trab alone 1.3 mg/m²

Part B/Seq 1: Keto 200 mg, BID X 15 doses + Trab 0.58 mg/m² followed by Trab alone 1.3 mg/m²

Part B/Seq 2: Trab alone 1.3 mg/m² followed by Keto 200 mg, BID X 15 doses + Trab 0.58 mg/m²

第 5.3.3.4.2 項 ET743-OVC-1003 CSR Table 21

2.7.6.6.3.1 中止に至った副作用

中止に至った副作用は発現しなかった。

2.7.6.6.3.2 減量に至った副作用

用量調節に至った副作用は発現しなかった。

2.7.6.6.3.3 次サイクルの投与延期に至った副作用

次サイクルの投与を延期した 6 名のうち 5 名が有害事象によるものであった。

- 患者 003101 (Part A, 投与順序 1) に第 1 サイクル 21 日目にグレード 2 の好中球減少症が発現した。治験責任医師は、この有害事象とトラベクテジンとの因果関係を関係あり、ケトコナゾールとの因果関係を関係なしと判定した。好中球減少症は試験 34 日目に回復した。第 2 サイクルのトラベクテジン投与は試験 34 日目まで 13 日間延期された。
- 患者 003113 (Part B, 投与順序 1) に第 1 サイクル 21 日目にグレード 3 の好中球減少症が発現した。治験責任医師は、この有害事象とトラベクテジンとの因果関係を関係あり、ケトコナゾールとの因果関係を関係なしと判定した。好中球減少症は試験 35 日目に回復した。第 2 サイクルのトラベクテジン投与は試験 35 日目まで 14 日間延期された。

- ・ 患者 003013 (Part B, 投与順序 2) に第 1 サイクル 11 日目にグレード 4 の血小板減少症が発現した。治験責任医師は、この有害事象とトラベクテジンとの因果関係を関係あり、ケトコナゾールとの因果関係を関係なしと判定した。血小板減少症は試験 27 日目に回復した。有害事象発現後のケトコナゾール投与は試験 36 日目まで 15 日間延期され、第 2 サイクルのトラベクテジン投与は試験 37 日目まで 16 日間延期された。
- ・ 患者 003015 (Part B, 投与順序 2) に第 1 サイクル 13 日目にグレード 1 の血小板減少症、第 1 サイクル 22 日目にグレード 1 の発熱が発現した。治験責任医師は、この有害事象とトラベクテジンとの因果関係を関係あり、ケトコナゾールとの因果関係を関係なしと判定した。血小板減少症は試験 34 日目に、発熱は試験 23 日目に回復した。有害事象発現後のケトコナゾール投与は試験 35 日目まで 14 日間延期され、第 2 サイクルのトラベクテジン投与は試験 36 日目まで 15 日間延期された。
- ・ 患者 003111 (Part B, 投与順序 2) に第 1 サイクル 21 日目にグレード 1 の好中球減少症が発現した。治験責任医師は、この有害事象とトラベクテジンとの因果関係を関係あり、ケトコナゾールとの因果関係を関係なしと判定した。好中球減少症は試験 29 日目に回復した。有害事象発現後のケトコナゾール投与は試験 28 日目まで 7 日間延期され、第 2 サイクルのトラベクテジン投与は試験 29 日目まで 8 日間延期された。

2.7.6.6.6.3.4 継続投与期間の有害事象

継続投与期間に有害事象は報告されなかった。

2.7.6.6.6.4 臨床検査値の異常変動

2.7.6.6.6.4.1 血液学的検査

Part B での血液学的検査のグレード別発現割合を表 2.7.6.6.6.4.1-1 に、投与順序別の血液学的検査のグレード別発現割合 (グレード 3 以上) を表 2.7.6.6.6.4.1-2 に示した。

Part B での投与期間別中の血液学的検査のグレード別発現割合 (グレード 3 以上) を以下に示した。

- ・ トラベクテジン単独投与サイクル
 - ・ グレード 3 のヘモグロビン減少 (1 名, 12.5%)
 - ・ グレード 4 の白血球数減少 (1 名, 12.5%)
 - ・ グレード 4 のリンパ球数減少 (1 名, 12.5%)
 - ・ グレード 3 の好中球数減少 (2 名, 25.0%), グレード 4 の好中球数減少 (4 名, 50.0%)
 - ・ グレード 3 及びグレード 4 の血小板数減少 (各 2 名, 25.0%)
- ・ トラベクテジン+ケトコナゾール併用投与サイクル
 - ・ グレード 3 のヘモグロビン減少 (2 名, 25.0%)
 - ・ グレード 4 の白血球数減少 (1 名, 12.5%)
 - ・ グレード 3 及びグレード 4 の好中球数減少 (各 1 名, 12.5%)
 - ・ グレード 4 の血小板数減少 (1 名, 12.5%)

投与順序別の血液学的検査のグレード別発現割合 (グレード 3 以上) を以下に示した。

Part A

- ・ グレード4の好中球数減少 (2名, 50.0%)
- ・ グレード3及びグレード4の血小板数減少 (各1名, 25.0%)

Part B, 投与順序1

- ・ グレード3のヘモグロビン減少 (1名, 25.0%)
- ・ グレード3の好中球数減少 (1名, 25.0%), グレード4の好中球数減少 (2名, 50.0%)
- ・ グレード3の血小板数減少 (2名, 50.0%), グレード4の血小板数減少 (1名, 25.0%)

Part B, 投与順序2

- ・ グレード3のヘモグロビン減少 (2名, 50.0%)
- ・ グレード4の白血球数減少 (1名, 25.0%)
- ・ グレード4のリンパ球数減少 (1名, 25.0%)
- ・ グレード3の好中球数減少 (1名, 25.0%), グレード4の好中球数減少 (2名, 50.0%)
- ・ グレード4の血小板数減少 (2名, 50.0%)

表 2.7.6.6.4.1-1 投与期間別の血液学的検査のグレード別発現割合 (Part B のみ, 治験薬投与集団)

	Total N (%)	Trabectedin + Ketoconazole (Test)					Total N (%)	Trabectedin (Reference)				
		Grade, N	0	1	2	3		4	Grade, N	0	1	2
Analysis set: treated subjects	8						8					
Hematology	8 (100.0%)	0	2	3	2	1	8 (100.0%)	0	2	0	2	4
Hemoglobin	8 (100.0%)	0	2	4	2	0	8 (100.0%)	0	3	4	1	0
Leukocytes	1 (12.5%)	0	0	0	0	1	2 (25.0%)	0	0	1	0	1
Lymphocytes	0	0	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	0	0	0	1
Neutrophils	8 (100.0%)	5	0	1	1	1	8 (100.0%)	2	0	0	2	4
Platelets	8 (100.0%)	2	3	2	0	1	8 (100.0%)	2	2	0	2	2
Prothrombin Intl. Normalized Ratio	8 (100.0%)	7	1	0	0	0	8 (100.0%)	7	1	0	0	0

Note: NCI CTCAE version 4.0 was used.

A severity grade of 0 was assigned when the value was within normal range or did not meet the NCI Toxicity Criteria.

第 5.3.3.4.2 項 ET743-OVC-1003 CSR Table 25

表 2.7.6.6.4.1-2 投与順序別の血液学的検査のグレード別発現割合 (治験薬投与集団)

	Total N (%)	Part A					Total N (%)	Seq 1					Part B					
		Grade, N						Grade, N					Seq 2					
		0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	Total N (%)	Grade, N					
		0	1	2	3	4	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4		
Analysis set: treated subjects	4						4						4					
Hematology	4 (100.0%)	0	1	1	0	2	4 (100.0%)	0	0	1	1	2	4 (100.0%)	0	0	0	2	2
Hemoglobin	4 (100.0%)	0	1	3	0	0	4 (100.0%)	0	0	3	1	0	4 (100.0%)	0	1	1	2	0
Leukocytes	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (50.0%)	0	0	1	0	1
Lymphocytes	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	0	1
Neutrophils	4 (100.0%)	1	0	1	0	2	4 (100.0%)	1	0	0	1	2	4 (100.0%)	0	0	1	1	2
Platelets	4 (100.0%)	1	1	0	1	1	4 (100.0%)	1	0	0	2	1	4 (100.0%)	0	1	1	0	2
Prothrombin Intl. Normalized Ratio	4 (100.0%)	4	0	0	0	0	4 (100.0%)	4	0	0	0	0	4 (100.0%)	2	2	0	0	0

Keto = Ketoconazole; Trab = Trabectedin.

Note: NCI CTCAE version 4.0 was used.

A severity grade of 0 was assigned when the value was within normal range or did not meet the NCI Toxicity Criteria.

Part A: Keto 200 mg, BID X 6 doses + Trab 0.2 mg/m² followed by Trab alone 1.3 mg/m²

Part B/Seq 1: Keto 200 mg, BID X 15 doses + Trab 0.58 mg/m² followed by Trab alone 1.3 mg/m²

Part B/Seq 2: Trab alone 1.3 mg/m² followed by Keto 200 mg, BID X 15 doses + Trab 0.58 mg/m²

第 5.3.3.4.2 項 ET743-OVC-1003 CSR Table 26

2.7.6.6.4.2 生化学的検査

グレード1以上の主な生化学的検査の異常変動はALT増加(11名, 91.7%), AST増加(9名, 75.0%), ALP増加(6名, 50.0%), クレアチニン増加(5名, 41.7%)であった。

Part Bでの生化学的検査のグレード別発現割合を表2.7.6.6.4.2-1に、投与順序別の生化学的検査のグレード別発現割合を表2.7.6.6.4.2-2に示した。

Part B投与期間別の生化学的検査のグレード別発現割合(グレード3以上)を以下に示した。

- トラベクテジン単独投与サイクル
 - ・ グレード3及びグレード4のALT増加(各1名, 12.5%)
 - ・ グレード4のAST増加(1名, 12.5%)
 - ・ グレード3の γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加(1名, 12.5%)
 - ・ グレード3のリン酸塩減少(2名, 25.0%)
- トラベクテジン+ケトコナゾール併用投与サイクル
 - ・ グレード3のリン酸塩減少(1名, 12.5%)

投与順序別の生化学的検査のグレード別発現割合(グレード3以上)を以下に示した。

Part A

- ・ グレード4のALT増加(2名, 50.0%)
- ・ グレード3のALP増加(1名, 25.0%)
- ・ グレード4のAST増加(2名, 50.0%)

Part B, 投与順序1

- ・ グレード3及びグレード4のALT増加(各1名, 25.0%)
- ・ グレード4のAST増加(1名, 25.0%)
- ・ グレード3のリン酸塩減少(1名, 25.0%)

Part B, 投与順序2

- ・ グレード3の γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加(1名, 25.0%)
- ・ グレード3のリン酸塩減少(2名, 50.0%)

表 2.7.6.6.4.2-1 投与期間別の生化学的検査のグレード別発現割合 (Part B のみ, 治験薬投与集団)

	Trabectedin + Ketoconazole (Test)						Trabectedin (Reference)					
	Total N (%)	Grade, N					Total N (%)	Grade, N				
		0	1	2	3	4		0	1	2	3	4
Analysis set: treated subjects	8						8					
Chemistry	8 (100.0%)	1	4	2	1	0	8 (100.0%)	0	2	2	3	1
Alanine Aminotransferase	8 (100.0%)	6	2	0	0	0	8 (100.0%)	1	3	2	1	1
Albumin	0	0	0	0	0	0	1 (12.5%)	0	0	1	0	0
Alkaline Phosphatase	8 (100.0%)	4	4	0	0	0	8 (100.0%)	5	3	0	0	0
Aspartate Aminotransferase	8 (100.0%)	5	3	0	0	0	8 (100.0%)	2	5	0	0	1
Bilirubin	8 (100.0%)	8	0	0	0	0	8 (100.0%)	8	0	0	0	0
Creatine Kinase	8 (100.0%)	8	0	0	0	0	7 (87.5%)	7	0	0	0	0
Creatinine	8 (100.0%)	6	1	1	0	0	8 (100.0%)	4	3	1	0	0
Gamma Glutamyl Transferase	1 (12.5%)	0	1	0	0	0	2 (25.0%)	0	0	1	1	0
Magnesium	3 (37.5%)	3	0	0	0	0	4 (50.0%)	0	4	0	0	0
Phosphate	2 (25.0%)	0	0	1	1	0	2 (25.0%)	0	0	0	2	0

Note: NCI CTCAE version 4.0 was used.
A severity grade of 0 was assigned when the value was within normal range or did not meet the NCI Toxicity Criteria.

第 5.3.3.4.2 項 ET743-OVC-1003 CSR Table 30

表 2.7.6.6.4.2-2 投与順序別の生化学的検査のグレード別発現割合 (治験薬投与集団)

	Total N (%)	Part A					Part B											
		Grade, N					Seq 1					Seq 2						
		0	1	2	3	4	Total N (%)	Grade, N				Total N (%)	Grade, N					
								0	1	2	3	4		0	1	2	3	4
Analysis set: treated subjects	4						4						4					
Chemistry	4 (100.0%)	0	2	0	0	2	4 (100.0%)	0	0	2	1	1	4 (100.0%)	0	1	0	3	0
Alanine Aminotransferase	4 (100.0%)	0	2	0	0	2	4 (100.0%)	0	1	1	1	1	4 (100.0%)	1	2	1	0	0
Albumin	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0%)	0	0	1	0	0
Alkaline Phosphatase	4 (100.0%)	2	1	0	1	0	4 (100.0%)	3	1	0	0	0	4 (100.0%)	1	3	0	0	0
Aspartate Aminotransferase	4 (100.0%)	2	0	0	0	2	4 (100.0%)	0	3	0	0	1	4 (100.0%)	1	3	0	0	0
Bilirubin	4 (100.0%)	4	0	0	0	0	4 (100.0%)	4	0	0	0	0	4 (100.0%)	4	0	0	0	0
Creatine Kinase	4 (100.0%)	4	0	0	0	0	4 (100.0%)	4	0	0	0	0	4 (100.0%)	4	0	0	0	0
Creatinine	4 (100.0%)	3	1	0	0	0	4 (100.0%)	2	1	1	0	0	4 (100.0%)	2	2	0	0	0
Gamma Glutamyl Transferase	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (50.0%)	0	0	1	1	0
Magnesium	0	0	0	0	0	0	1 (25.0%)	0	1	0	0	0	3 (75.0%)	0	3	0	0	0
Phosphate	0	0	0	0	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	1	0	2 (50.0%)	0	0	0	2	0

Keto = Ketoconazole; Trab = Trabectedin.
Note: NCI CTCAE version 4.0 was used.
A severity grade of 0 was assigned when the value was within normal range or did not meet the NCI Toxicity Criteria.
Part A: Keto 200 mg, BID X 6 doses + Trab 0.2 mg/m² followed by Trab alone 1.3 mg/m²
Part B/Seq 1: Keto 200 mg, BID X 15 doses + Trab 0.58 mg/m² followed by Trab alone 1.3 mg/m²
Part B/Seq 2: Trab alone 1.3 mg/m² followed by Keto 200 mg, BID X 15 doses + Trab 0.58 mg/m²

第 5.3.3.4.2 項 ET743-OVC-1003 CSR Table 31

2.7.6.6.7 結論

トラベクテジンの血漿中曝露量 (AUC_{last}) は、強力な CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールを併用投与したときに増加した。トラベクテジン単独投与時及びケトコナゾールとの併用投与時に、新たな安全性の問題はなかった。

2.7.6.7 ET-B-010-99 試験

2.7.6.7.1 試験方法の概略

表題	進行期及び／又は転移性悪性軟部腫瘍患者を対象とした二次療法又は三次療法としてのトラベクテジンの第 II 相臨床試験												
実施国	スペイン												
実施期間	開始（最初の患者の投与日）：■■■■年■■月■■日 終了（カットオフ日）：■■■■年■■月■■日												
公表文献	Paz-Ares L, López-Pousa A, Poveda A, Balañá C, Ciruelos E, Bellmunt J, et al. Trabectedin in pre-treated patients with advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a phase II study evaluating co-treatment with dexamethasone. Invest New Drugs. 2012;30:729-740.												
開発段階	第 II 相												
目的	主目的：用量 1300 µg/m ² を 3 週間ごと 3 時間静脈内点滴投与したトラベクテジン（以下、本剤）の有効性（奏効率）を検討する。 副次目的：デキサメタゾンの予防的投与を伴う本剤の 1300 µg/m ² の 3 週間ごと 3 時間静脈内点滴投与の毒性及び薬物動態パラメータを評価する。 標準的治療後に増悪した悪性軟部腫瘍（STS）患者での奏効期間、無増悪期間及び生存期間並びに 6 ヶ月時点の無増悪割合を評価する。												
試験方法	試験開始時の治験実施計画書では、本試験は本剤とデキサメタゾンを併用した際の薬物動態及び安全性を評価するため、以下の投与順序のクロスオーバー法を用いた多施設、二重盲検、ランダム化、第 II 相試験であった。 <div style="text-align: center;"> <p>< 試験開始時の試験方法 ></p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">《Dexa-Plac 群》</td> <td style="text-align: center;">《Plac-Dexa 群》</td> </tr> <tr> <td>サイクル 1:</td> <td style="text-align: center;">デキサメタゾン+トラベクテジン</td> <td style="text-align: center;">トラベクテジン+プラセボ</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">↓</td> <td style="text-align: center;">↓</td> <td style="text-align: center;">↓</td> </tr> <tr> <td>サイクル 2:</td> <td style="text-align: center;">トラベクテジン+プラセボ</td> <td style="text-align: center;">デキサメタゾン+トラベクテジン</td> </tr> </table> </div> <p>第 1 段階で 28 名の患者を登録した時点で、評価可能であった 23 名の患者データにより安全性の中間解析を実施した。その結果、3 名がプラセボ併用後に治験薬と関連のある死亡に至ったため、治験実施計画書を改訂した（改訂 2, ■■■■年■■月■■日）。本改訂後の第 2 段階では、多施設、オープン試験とし、全例にデキサメタゾン投与を義務付けた（All Dexa 群）。</p>		《Dexa-Plac 群》	《Plac-Dexa 群》	サイクル 1:	デキサメタゾン+トラベクテジン	トラベクテジン+プラセボ	↓	↓	↓	サイクル 2:	トラベクテジン+プラセボ	デキサメタゾン+トラベクテジン
	《Dexa-Plac 群》	《Plac-Dexa 群》											
サイクル 1:	デキサメタゾン+トラベクテジン	トラベクテジン+プラセボ											
↓	↓	↓											
サイクル 2:	トラベクテジン+プラセボ	デキサメタゾン+トラベクテジン											
患者数	計画時の患者数： 本試験では当初、Simon の 2 段階デザインにより第 1 段階では 29 名、第 2 段階では 35 名を登録することとした。安全性の中間解析後、治験実施計画書改訂 2 で目標患者数を修正し、第 1 段階では評価対象例を 23 名とし、治療効果が少なくとも 1 名に認められれば、更に 16 名を組み入れることとした。合計 39 名の評価対象例で 4 名以上の治療効果が認められれば、本剤は更なる評価の対象とみなすこととした。本デザインでは期待奏効率を 15%、閾値奏効率を 4% と仮定し、 $\alpha = 0.05$, $\beta = 0.15$ を用いた。 解析時の患者数： 最終的に計 41 名を本試験に組み入れ、すべての患者に治験薬が投与された。28 名をランダム化終了前に組み入れ、デキサメタゾンの影響についての中間安全性解析後は 13 名を組み入れた。すべての患者は安全性、治療効果と時間に関連した有効性パラメータについて評価可能であっ												

	<p>た.</p>
<p>選択基準</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 本試験登録前に文書による同意を取得している. 2. 切除不能な進行性又は転移性 STS であることが組織学的に診断されている. 次の STS の組織型を対象とする: 線維肉腫, 平滑筋肉腫, 脂肪肉腫, 悪性線維性組織球腫, 横紋筋肉腫, 滑膜肉腫, 血管肉腫/血管周囲細胞腫, 神経原性肉腫, 悪性傍神経節腫, その他の肉腫, 分類不能肉腫. 次の肉腫は対象外とする: 骨肉腫, 消化管間質腫瘍, 癌肉腫 (ミューラー管混合腫瘍を含む), カボジ肉腫, 悪性中皮腫, ユーイング肉腫, 軟骨肉腫. 3. 進行性又は転移性病変に対する化学療法の前治療 1 又は 2 レジメンを本試験登録の少なくとも 4 週間前に終了している. Doxorubicin や他の薬剤による単剤又は併用の一次治療歴を許容し, 術後化学療法については, 6 ヶ月以内に病勢進行があった場合は一次治療とみなす 4. 組入れ前 4 週間以内に適切に測定された, コンピュータ断層撮影 (CT) /X 線検査上少なくとも一方向で径 20 mm 以上の測定可能病変が非照射部位に 1 つ以上ある. 5. National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) グレード 2 未満の症候性末梢性ニューロパシーを除き, 前治療 (放射線治療, 化学療法, 免疫療法) の毒性から完全に回復している. 6. 年齢 18 歳以上. 7. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) ≤1. 8. 3 ヶ月以上の生存が期待される. 9. 十分な骨髄予備能, 腎・肝機能 (試験登録前 7 日間で測定): 好中球数$\geq 1.5 \times 10^9/L$; 血小板数$\geq 100 \times 10^9/L$; ヘモグロビン$\geq 9 \text{ g/dL}$, クレアチニン値$\leq 1.5 \text{ mg/dL}$ 又はクレアチニンクリアランス$\geq 40 \text{ mL/分}$; 血清ビリルビン及び総アルカリホスファターゼ (ALP) \leq 基準値上限 (ULN). 総 ALP が ULN を上回る場合は, 肝型 ALP 及び 5' -ヌクレオチダーゼは ULN 以下でなければならない; アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST), アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) $< ULN$ の 2.5 倍; アルブミン$> 2.5 \text{ g/L}$, 左室駆出率 (LVEF) が ULN 内, 妊娠検査陰性.
<p>除外基準</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. 治療効果を評価する唯一の測定可能病変に放射線治療による前治療がある場合. ただし, その他の病変への姑息的放射線治療は可とした. 2. 妊婦, 授乳婦又は適切な避妊法を用いていない患者 (男性/女性). 3. 他の腫瘍性疾患の病歴を有する場合 (切除した非黒色腫皮膚癌又は子宮頸部上皮内癌を除く). 4. 症候性の (又は既存の) 脳又は軟膜・髄膜転移を認める場合. 5. 他の重篤な疾患: <ul style="list-style-type: none"> ・ うっ血性心不全又は狭心症, 試験登録前 1 年以内の心筋梗塞, コントロール不良の動脈性高血圧又は不整脈. ・ 重大な神経疾患又は精神障害の病歴. ・ 活動性感染症. 6. 試験組入れ前 30 日以内の他の臨床試験への参加又は何らかの治験薬の併用.
<p>用法・用量 使用薬剤</p>	<p>製剤: 本剤は XXXXXXXXXX, リン酸一カリウム及びリン酸とともにトラベクテジン 250 µg を含む I 型ガラスバイアルで供給し, 注射用水 5 mL を添加して溶解した. 溶解後, すべてのバイアルの本剤総量を注射用 9 mg/mL (9%) 塩化ナトリウム溶液 100~1000 mL (一般に 500 mL) で希釈し</p>

	<p>た。薬剤投与は中心静脈より3時間持続点滴で行った。</p> <p>試験開始当初、本剤は初回投与量 1650 µg/m²を3週間ごとに3時間点滴投与した。特定の毒性が発現した場合には用量を1100 µg/m²に減量し、その毒性が再発した場合には更に900 µg/m²に減量した。その後、他の第II相試験の結果から治験実施計画書改訂1（■■■■年■■月■■日）で初回投与量を1500 µg/m²に減量し、次いで改訂3（■■■■年■■月■■日）で1300 µg/m²に減量した。</p> <p>ロット番号：00F15, 00I22, 00J18, 00A10, 01B26, 01D13</p>
治療期間	<p>患者は約6サイクル又は病勢の進行、許容できない毒性、患者の拒否、治験実施計画書違反若しくは2週間を超える投与延期が認められるまで治療を受けるものとした。</p>
評価基準	<p>有効性：最低2サイクルの治療を受け（すなわち、試験期間6週間）、病変評価を少なくとも1回（少なくとも4週間後）受けた患者を治療効果について評価可能とみなした。更に、早期増悪が認められた患者もすべて治療効果について評価可能とみなした。奏効率 [World Health Organisation (WHO) 規準]、無増悪生存期間 (PFS) 及び全生存期間 (OS) を評価した。</p> <p>安全性：本剤の投与を少なくとも1回受けた患者は安全性について評価可能とみなした。有害事象を発現した患者は、転帰の確定又は完全な回復まで追跡調査した。</p> <p>薬物動態：薬物動態評価の目的は、デキサメタゾンの予防的投与が影響を及ぼす可能性を評価することであった。本剤の薬物動態評価はノンコンパートメント法を用いて行った。</p>
解析方法	<p>正式な仮説検定は予定していなかった。患者背景因子 [中央値、標準偏差及び95%信頼区間 (CI)、範囲] 及び奏効率 (95% CI、範囲) の解析には記述統計値を用いた。PFS 及び OS は Kaplan-Meier 法により解析した。</p> <p>有害事象は器官大分類別及び全体でまとめた。Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 4.0 を用いて有害事象をコーディングし、重症度は NCI-CTC 第 2.0 版により評価した。</p>

2.7.6.7.2 治験対象患者

2.7.6.7.2.1 患者の内訳

患者の内訳を表 2.7.6.7.2.1-1 に示した。

本試験では■■■■年■■月■■日から■■■■年■■月■■日までの間に、41名が登録され、本剤が投与された。有効性及び安全性データ収集のカットオフ日は■■■■年■■月■■日であった。41名全例が有効性及び安全性の解析対象となった。

カットオフ日の時点で投与を継続中の患者はいなかった。

主な試験の中止理由は疾患進行 27名 (66%) であった。副作用による中止は8名 (20%) であり、このうち4名 (10%) が副作用により死亡した。

表 2.7.6.7.2.1-1 患者の内訳

	Number of Patients							
	Dexa-Plac		Plac-Dexa		All Dexa		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Randomised	19	100	9	100	13	100	41	100
Treated	19	100	9	100	13	100	41	100
Evaluable for efficacy	19	100	9	100	13	100	41	100
Evaluable for safety	19	100	9	100	13	100	41	100

第 5.3.3.4.3 項 ET-B-010-99 CSR Table 8

2.7.6.7.2.2 人口統計学的特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.7.2.2-1 に示した。

女性 19 名（46%）と男性 22 名が投与を受けた。試験登録時の年齢の中央値は 51 歳（範囲：24～73 歳）であった。登録時の ECOG PS はすべての患者で 0 又は 1 であった。

表 2.7.6.7.2.2-1 人口統計学的特性

	Dexa-Plac		Plac-Dexa		All Dexa		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
No. patients	19	100	9	100	13	100	41	100
Sex								
Male	12	63	2	22	8	62	22	54
Female	7	37	7	78	5	38	19	46
ECOG Performance Status								
0	7	37	6	67	6	46	19	46
1	12	63	3	33	7	54	22	54
Age at study entry (years)								
Median	54		49		48		51	
Range	28 - 72		24 - 66		31 - 73		24 - 73	
[19-40] years	6	32	4	44	3	23	13	32
[40-50] years	1	5	2	22	4	31	7	17
[50-60] years	4	21	2	22	3	23	9	22
[60-70] years	5	26	1	11	1	8	7	17
> 70 years	3	16			2	15	5	12
Body Mass Index								
Median	27		25.1		24.8		26.7	
Range	19.9 - 32.5		21.9 - 41.9		17.6 - 34.6		17.6 - 41.9	
Body Surface Area								
Median	1.7		1.7		1.9		1.8	
Range	1.5 - 2.2		1.5 - 2.1		1.4 - 2.1		1.4 - 2.2	
Height (cm)								
Median	164		156		169		165	
Range	150 - 185		148 - 178		145 - 186		145 - 186	
Weight (kg)								
Median	71.5		62		79		71.5	
Range	51 - 94		50 - 102		46.5 - 89.5		46.5 - 102	

第 5.3.3.4.3 項 ET-B-010-99 CSR Table 14

STS の組織型及び原発部位を表 2.7.6.7.2.2-2, 病変部位を表 2.7.6.7.2.2-3 に示した。

STS の組織型は平滑筋肉腫が 10 名 (24%), 悪性線維性組織球腫が 8 名 (20%), 滑膜肉腫が 6 名 (15%) であった. 病変部位数の中央値は 1 ヶ所 (範囲: 1~6 ヶ所) であった. 試験登録時に 25 名 (61%) に肺転移が認められた.

表 2.7.6.7.2.2-2 悪性軟部腫瘍の組織型及び原発部位

	Dexa-Plac		Plac-Dexa		All Dexa		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Number of patients	19	100	9	100	13	100	41	100
Histology								
Leiomyosarcoma	5	26	4	44	1	8	10	24
Non-uterine	4	21	3	33			7	17
Uterine	1	5	1	11	1	8	3	7
Malignant fibrous histiocytoma	2	11			6	46	8	20
Synovial sarcoma	3	16	2	22	1	8	6	15
Liposarcoma	2	11	1	11	1	8	4	10
Rhabdomyosarcoma	2	11					2	5
Sarcoma unclassified	1	5			1	8	2	5
Neurogenic sarcoma-schwannoma					1	8	1	2
Angiosarcoma or haemangiopericytoma					1	8	1	2
Fibrosarcoma	1	5					1	2
Miscellaneous*	3	16	2	22	1	8	6	15
Primary Tumour Location								
Lower limb	8	42	2	22	4	31	14	34
Visceral intra-abdominal	2	11	1	11	3	23	6	15
Trunk	3	16	1	11	2	15	6	15
Retroperitoneal	3	16	1	11			4	10
Uterine	1	5	1	11	1	8	3	7
Thoracic parietal (no breast)	1	5	1	11	1	8	3	7
Upper limb	1	5			1	8	2	5
Limb NOS			1	11			1	2
Brain**					1	8	1	2
Head and neck			1	11			1	2
Grade								
Could not be assessed	3	16	3	33	3	23	9	22
Well differentiated	2	11	3	33			2	5
Moderately differentiated	1	5	1	11	2	15	6	15
Poorly differentiated	6	32	2	22	7	54	14	34
Undifferentiated	7	37	9	100	1	8	10	24
Time from diagnosis to ET-743 therapy (months)								
Median		18.3		35.4		25.9		23.6
Range		6.1 – 194.1		7.7 – 90.5		11.4 – 88.7		6.1 – 194.1
< 1 year	6	32	2	22	2	15	10	24
1 – 2 years	5	26	2	22	4	31	11	27
> 2 years	8	42	5	56	7	54	20	49

* Granular cell sarcoma, thoracic wall sarcoma (Askin tumour), clear cell sarcoma, myxoid sarcoma, pleomorphic, and alveolar sarcoma.

** Primary brain angiosarcoma.

第 5.3.3.4.3 項 ET-B-010-99 CSR Table 15

表 2.7.6.7.2.2-3 病変部位

	Dexa-Plac		Plac-Dexa		All Dexa		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Number of patients	19	100	9	100	13	100	41	100
Number of sites involved								
Median	1		1		2		1	
Range	1-6		1-2		1-4		1-6	
1	11	58	5	56	5	38	21	51
2	6	32	4	44	5	38	15	37
≥ 3	2	11			3	23	5	12
Sites of disease at baseline								
Lung	11	58	5	56	9	69	25	61
Soft tissue	7	37	3	33	8	62	18	44
Liver	4	21	1	11	4	31	9	22
Lymph nodes	1	5	-	-	2	15	3	7
Pleural	1	5	1	11	1	8	3	7
Bone	1	5	-	-	-	-	1	2
Skin	1	5	-	-	-	-	1	2
Abdominal	4	21	1	11	1	8	6	15
Mediastinum	1	5	1	11	-	-	2	5
Inguinal	-	-	1	11	-	-	1	2
Retroperitoneum	1	5	-	-	-	-	1	2
Time from diagnosis to metastases (years)								
Median (n)	17.6 (14)		6.7 (8)		11.9 (13)		12.9	
Range	0-143.3		0-35.1		0.1-79.1		0-143.4	
< 1 year	6	32	4	44	7	54	17	41
1-2 years	4	21	2	22	1	8	7	17
> 2 years	4	21	2	22	5	38	11	27
Data not available	5	26	1	11			6	15

第 5.3.3.4.3 項 ET-B-010-99 CSR Table 16

前治療を表 2.7.6.7.2.2-4 に示した。

前治療は手術が 38 名 (93%)、放射線治療が 20 名 (49%) であり、すべての患者が化学療法を受けていた。術前/術後補助化学療法及び緩和療法を含め、患者ごとの前治療の中央値は 2 レジメン (範囲: 1~4 レジメン) であった。

イホスファミドの投与歴があったのは 33 名 (80%) であった。前治療薬はドキソルビシンが最も多く (34 名, 83%)、次いでエピルビシン (6 名, 15%) 及びリポソーム化ドキソルビシン (1 名, 2%) であった。前治療薬の最終投与から本剤投与までの期間の中央値は 3.4 ヶ月 (範囲: 0.8~28.2 ヶ月) であった。

表 2.7.6.7.2.2-4 前治療

	Dexa-Plac		Plac-Dexa		All Dexa		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Radiotherapy	10	53	3	33	7	54	20	49
Surgery	17	89	8	89	13	100	38	93
Chemotherapy and Biological Therapy	19	100	9	100	13	100	41	100
Type of prior therapy								
Adjuvant	3	16			2	15	5	12
Advanced	14	74	8	89	9	69	31	76
Advanced and adjuvant/neoadjuvant	2	11	1	11	2	15	5	12

第 5.3.3.4.3 項 ET-B-010-99 CSR Table 17

2.7.6.7.3 治験薬の投与状況

患者ごとの投与サイクル数を表 2.7.6.7.3-1（投与群別）及び表 2.7.6.7.3-2（初回投与量別）に示した。

41 名の投与サイクル数の合計は 134 サイクル、患者ごとの投与サイクル数の中央値は 2 サイクルであった。3 サイクル以上投与されたのは 16 名（39%）であり、患者の 20% が 6 サイクル以上投与された。

表 2.7.6.7.3-1 患者ごとの投与サイクル数（投与群別）

Cycles administered per patient	Dexa-Plac		Plac-dexa		All dexa		Total			
	N pts	%	N pts	%	N pts	%	N pts	%	N cyps	%
1	3	16	3	33	4	31	10	24	10	7
2	8	42			7	54	15	37	30	22
3	2	11	1	11			3	7	9	7
4	2	11	2	22	1	8	5	12	20	15
6	2	11	1	11	1	8	4	10	24	18
8			2	22			2	5	16	12
10	1	5					1	2	10	7
15	1	5					1	2	15	11
Total	19	100	9	100	13	100	41	100	134	100

第 5.3.3.4.3 項 ET-B-010-99 CSR Table 34

表 2.7.6.7.3-2 患者ごとの投与サイクル数（初回投与量別）

Cycles administered per patient	1650		1500		1300		Total	
	N patients	%	N patients	%	N patients	%	N patients	%
1	1	13	6	24	3	38	10	24
2	3	38	8	32	4	50	15	37
3	1	13	2	8			3	7
4			4	16	1	13	5	12
6	1	13	3	12			4	10
8	1	13	1	4			2	5
10			1	4			1	2
15	1	13					1	2
Total	8	100	25	100	8	100	41	100

第 5.3.3.4.3 項 ET-B-010-99 CSR Table 35

治験薬の投与状況を表 2.7.6.7.3-3（投与群別）及び表 2.7.6.7.3-4（初回投与量別）に示した。

Dose intensity の中央値は 433 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{week}$ （範囲：259～550 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{week}$ ）と理論上の dose intensity の 93.3% に相当した。Relative dose intensity の中央値は、All Dexa 群（97.7%）のほうが Dexa-Plac 群（85.2%）又は Plac-Dexa 群（85.7%）よりも大きかった。初回投与量別に治験薬の投与状況を比較したところ、初回投与量の増加に伴って Relative dose intensity の中央値は減少した。

表 2.7.6.7.3-3 治験薬の投与状況（投与群別）

	Dexa-Plac		Plac-Dexa		All Dexa		Total	
	Median	Range	Median	Range	Median	Range	Median	Range
Cycles administered/patient	2	1 - 15	4	1 - 8	2	1 - 6	2.0	1.0 - 15.0
Dose intensity (µg/m ² /week)	430	331 - 550	436	282 - 550	433	259 - 500	433	259 - 550
Cumulative dose (µg/m ²)	3000	1500 - 22800	5400	1500 - 13200	2600	1300 - 7200	3000	1300 - 22800
Relative dose intensity (%)	85.2	66.3 - 103.3	85.7	56.1 - 100	97.7	59.7 - 100	93.3	56.1 - 103.3

第 5.3.3.4.3 項 ET-B-010-99 CSR Table 36

表 2.7.6.7.3-4 治験薬の投与状況（初回投与量別）

	1300 n=8		1500 n=25		1650 n=8		Total	
	Median	Range	Median	Range	Median	Range	Median	Range
Cycles administered/patient	2	1 - 4	2	1 - 10	2.5	1 - 15	2	1 - 15
Dose intensity (µg/m ² /week)	428	259 - 433	467	282 - 516	433	308 - 550	433	259 - 550
Cumulative dose (µg/m ²)	2500	1300 - 4400	3000	1500 - 15000	3775	1650 - 22800	3000	1300 - 22800
Relative dose intensity (%)	98.8	59.7 - 100	93.3	56.4 - 103.3	78.7	56.1 - 100	93.3	56.1 - 103.3

第 5.3.3.4.3 項 ET-B-010-99 CSR Table 37

患者ごとの減量回数を表 2.7.6.4.3-3 に示した。

15 名（2 サイクル以上投与を受けた患者の 48%）が本剤の投与量を減量し、そのうち 2 名が各 2 回減量した。減量の理由はいずれも治験薬と関連するものであった。非血液毒性による減量回数は 12 回であり、そのうち 10 回は肝毒性（ALP 増加が 3 回、トランスアミナーゼ上昇が 5 回、ビリルビン増加が 2 回）によるものであった。その他に、グレード 4 の嘔吐及びグレード 3 の無力症による減量が各 1 回認められた。減量を 2 回行ったのは 2 名であった。患者 205 はグレード 1 の好中球減少症のために減量し、更にグレード 4 のトランスアミナーゼ上昇のため 2 回目の減量をした。また、患者 601 は ALP 増加のために減量し、更にビリルビン増加のために 2 回目の減量をした。

表 2.7.6.7.3-5 患者ごとの減量回数

	Dexa-Plac		Plac-Dexa		All Dexa		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Number of patients included	19		9		13		41	
Number of cycles (excluding first cycle)	51		27		15		93	
Number of patients with 2 cycles	16	84	6	67	9	69	31	76
Number of patients with:								
0 dose reduction	12	63	6	67	8	62	26	63
1 dose reduction	7	37	3	33	3	23	13	32
2 dose reduction					2	15	2	5

第 5.3.3.4.3 項 ET-B-010-99 CSR Table 42

患者ごとの次サイクルの投与延期回数を表 2.7.6.7.3-6 に示した。

治験薬を2サイクル以上投与した31名中21名(68%)で43サイクル(46%)の投与が延期された。次サイクルの投与延期の理由はほとんど(38サイクル, 88%)が副作用であった。投与の延期日数は7日間未満が22サイクル(51%), 14日間超が6サイクル(14%)であった。6サイクルの長期延期のうち, 5サイクルの延期理由は好中球減少症の未回復であった。副作用による延期期間の中央値は8日間(範囲: 4~21日間)であった。

非血液毒性による投与延期の理由は, 下痢及び無力症が各1回, 肝毒性の未回復が5回であった。肝毒性の未回復による投与延期の内訳は, ALP増加が2回, トランスアミナーゼ上昇が2回, γ -グルタミルトランスフェラーゼ(γ -GTP)増加が1回であった。

治験薬の投与と関連がない投与延期が5回認められた。内訳は, 脊椎の手術が1回, 事務的な理由が4回であった。

表 2.7.6.7.3-6 患者ごとの次サイクルの投与延期回数

	Dexa-Plac		Plac-Dexa		All Dexa		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
No. patients with at least 2 cycles	16	84	6	67	9	69	31	76
No. patients with:								
0 cycle delayed	7	37	4	44	9	69	20	49
1 cycle delayed	8	42	1	11	3	23	12	29
2 cycles delayed	2	11	1	11	1	8	4	10
≥ 3 cycles delayed	2	11	3	33	0	0	5	12

第 5.3.3.4.3 項 ET-B-010-99 CSR Table 39

2.7.6.7.4 薬物動態

2.7.6.7.4.1 解析したデータセット

本試験では, 本剤を初回投与量 $1650 \mu\text{g}/\text{m}^2$ で3週間ごとに3時間点滴投与し, その後3週間ごとに $1500 \mu\text{g}/\text{m}^2$, 次いで $1300 \mu\text{g}/\text{m}^2$ に減量した。

サイクル1及びサイクル2では, 本剤と併用して, デキサメタゾン(本剤投与日を0日目として-1日目から+3日目まで, 4 mg を1日2回経口投与)又はプラセボを, ランダムに割り付けた投与順序に従って, クロスオーバー法を用いて二重盲検下で投与した。その後のサイクルでは, 患者及び治験責任医師がいずれかの併用薬(投与順序及び盲検化コードによって識別)を選んで本剤と併用投与した。

試験期間中に多くの死亡が認められたため, 安全性の中間解析を実施し盲検性を解除したところ, 死亡が認められたのはプラセボの投与コースであった。そのため治験実施計画書を改訂し, デキサメタゾン投与を義務付けた。その後に登録されたすべての患者にデキサメタゾンを投与したところ, 薬剤に関連した毒性のために死亡した患者は1名のみ(患者番号718)であった。

サイクル1及びサイクル2では, 投与前, 投与開始後90分, 投与終了時, 投与終了後30分, 1時間, 2時間, 6時間, 24時間及び72時間の時点で薬物動態評価用の血漿検体を採取した。

本剤の投与情報を表 2.7.6.7.4.1-1 に示した。

表 2.7.6.7.4.1-1 トラベクテジンの投与情報

Patient number	Course	Concomitant therapy	BSA (m ²)	Dose per m ² (mcg)	Total dose (mcg)	Length of infusion (hr)
101	1	Dexamethasone	1.68	1650	2772	2.92
101	2	Placebo	1.68	1650	2772	3.00
116	1	Dexamethasone	2.15	1650	3547	3.00
116	2	Placebo	2.18	1300	2834	3.00
117	1	Placebo	1.68	1500	2520	3.00
117	2	Dexamethasone	1.68	1500	2520	3.00
118	1	Dexamethasone	2.00	1500	3000	3.00
118	2	Dexamethasone	2.00	1300	2600	3.00
201	1	Dexamethasone	1.88	1650	3100	3.00
201	2	Placebo	1.88	1650	3100	3.17
202	1	Dexamethasone	1.62	1650	2670	3.00
202	2	Placebo	1.59	1300	2067	3.00
203	1	Placebo	1.78	1650	2937	3.08
203	2	Dexamethasone	1.78	1300	2314	3.00
204	1	Dexamethasone	1.68	1500	2522	3.50
205	1	Dexamethasone	2.00	1500	3000	3.00
205	2	Dexamethasone	2.00	1300	2600	3.00
206	1	Dexamethasone	1.80	1300	2340	3.00
216	1	Dexamethasone	2.08	1500	3120	3.07
216	2	Placebo	2.08	1500	3120	3.25
217	1	Dexamethasone	1.94	1300	2522	2.78
217	2	Dexamethasone	1.94	1300	2522	3.17
301	1	Placebo	1.56	1650	2574	3.00
301	2	Dexamethasone	1.58	1300	2060	3.00
401	1	Placebo	1.52	1650	2500	3.00
402	1	Dexamethasone	1.72	1500	2580	3.30
402	2	Placebo	1.72	1500	2580	3.33
403	1	Dexamethasone	2.00	1500	3000	2.97
403	2	Placebo	2.00	1500	3000	3.50
501	1	Dexamethasone	1.69	1500	2535	3.00
502	1	Dexamethasone	1.77	1300	2301	3.00
516	1	Dexamethasone	1.63	1500	2445	3.00
516	2	Placebo	1.63	1500	2445	3.00
601	1	Dexamethasone	1.77	1300	2305	3.10
601	2	Dexamethasone	1.77	1100	1950	3.00
616	1	Dexamethasone	1.51	1500	2265	3.07
701	1	Placebo	1.46	1650	2409	3.00
701	2	Dexamethasone	1.46	1650	2404	3.00

表 2.7.6.7.4.1-1 トラベクテジンの投与情報 (続き)

Patient number	Course	Concomitant therapy	BSA (m ²)	Dose per m ² (mcg)	Total dose (mcg)	Length of infusion (hr)
702	1	Dexamethasone	1.59	1500	2385	3.25
702	2	Placebo	1.59	1300	2067	4.00
703	1	Dexamethasone	1.50	1500	2250	3.17
703	2	Placebo	1.50	1500	2250	3.42
704	1	Placebo	1.88	1500	2820	4.00
705	1	Dexamethasone	2.18	1500	3270	3.17
707	1	Dexamethasone	1.59	1300	2067	3.08
708	1	Dexamethasone	1.43	1300	1859	3.58
716	1	Dexamethasone	1.72	1500	2580	3.50
716	2	Placebo	1.72	1500	2580	2.92
717	1	Placebo	2.10	1500	3150	3.25
720	1	Dexamethasone	1.50	1300	1950	3.42
801	1	Dexamethasone	1.82	1500	2730	3.00
901	1	Placebo	1.99	1500	2985	3.00
901	2	Dexamethasone	1.96	1300	2548	3.00
902	1	Dexamethasone	1.71	1500	2565	3.00
902	2	Placebo	1.71	1500	2565	3.17
903	1	Dexamethasone	1.81	1500	2715	3.00
903	2	Placebo	1.81	1500	2715	3.00
904	1	Placebo	1.56	1500	2340	3.00
904	2	Dexamethasone	1.56	1500	2340	3.00
916	1	Dexamethasone	2.05	1500	3075	3.00
916	2	Placebo	2.04	1300	2652	3.00
1001	1	Dexamethasone	2.00	1300	2600	3.00
1001	2	Dexamethasone	2.00	1300	2600	3.00

第 5.3.3.4.3 項 ET-B-010-99 CSR Table 28

2.7.6.7.4.2 薬物動態結果

ノンコンパートメント解析による各患者での本剤の PK パラメータ及びその要約について、デキサメタゾン併用投与したサイクルの結果を表 2.7.6.7.4.2-1 に、プラセボ併用投与したサイクルの結果を表 2.7.6.7.4.2-2 に示した。

患者番号 201 のサイクル 1 及び患者番号 301 のサイクル 2 では最終時点の検体がなく、最終相の消失半減期 ($t_{1/2}$) が極端に短く算出されたため、これらのデータを解析から除外した。また、患者番号 702 はサイクル 2 で多臓器不全を発現しており、このことが $t_{1/2}$ が 9715.4 時間と極端に長く算出された要因と考えられた。そのため、患者番号 702 のサイクル 2 のデータも解析から除外した。更に、患者番号 801 のサイクル 1 では最終時点及びその前の時点の 2 検体がなく、 $t_{1/2}$ が過度に短く算出されたため、これらのデータも解析から除外した。

本剤の全身クリアランス (CL) の平均値 (SD) は、デキサメタゾン併用時 [37.7 (16.4) L/hr/m²] の方がプラセボ併用時 [26.8 (13.5) L/hr/m²] よりも高かった。同様に、本剤の $t_{1/2}$ の平均値 (SD) はプラセボ併用時 [62.2 (28.6) 時間] の方がデキサメタゾン併用時 [46.0 (14.9) 時間] よりも

長かった。定常状態分布容積 (V_{dss}) の平均値 (SD) は、デキサメタゾン併用時では 1365.6 (584.2) L/m^2 、プラセボ併用時では 1363.2 (702.8) L/m^2 と同程度であった。

表 2.7.6.7.4.2-1 ノンコンパートメント解析による各患者でのトラベクテジン PK パラメータ及びその要約 (デキサメタゾン併用)

Patient number	Course	HL (hr)	Cmax (pg/ml)	AUClast (hr*mcg/l)	AUC (hr*mcg/l)	Vz (l/m ²)	Cl (l/hr/m ²)	MRT (hr)	Vss (l/m ²)
101	1	28.0	15676	34.27	36.98	1803	44.6	17.5	780
116	1	41.9	4604	21.41	25.19	3957	65.5	30.5	2000
117	2	23.9	4221	28.88	32.16	1607	46.6	25.0	1168
118	1	42.1	11480	54.70	66.28	1373	22.6	35.3	798
118	2	36.9	30860	100.69	117.17	590	11.1	28.6	318
202	1	25.5	7848	38.38	42.52	1426	38.8	21.1	819
203	2	56.6	2686	21.93	32.34	3283	40.2	64.1	2578
204	1	31.5	4548	24.11	26.86	2541	55.8	22.2	1240
205	1	43.8	9733	61.02	75.92	1248	19.8	41.9	828
205	2	58.2	8368	37.49	50.59	2157	25.7	51.4	1322
206	1	41.8	4462	20.02	23.55	3331	55.2	29.5	1626
216	1	39.8	8198	35.60	41.22	2088	36.4	28.0	1018
217	1	73.5	7543	37.76	68.07	2025	19.1	91.0	1737
217	2	35.1	21878	68.60	78.04	844	16.7	25.0	416
402	1	70.8	7855	67.15	109.94	1394	13.6	82.1	1121
403	1	47.5	6499	33.02	41.60	2469	36.1	40.7	1467
501	1	31.2	3993	22.61	25.26	2672	59.4	23.9	1419
502	1	32.2	5907	33.65	38.12	1583	34.1	27.6	941
516	1	43.5	5010	19.59	23.50	4002	63.8	31.8	2030
601	1	59.2	3795	17.52	24.15	4601	53.8	50.2	2704
601	2	46.0	2587	16.22	19.37	3773	56.8	40.9	2323
616	1	79.7	9187	44.69	57.74	2987	26.0	67.8	1760
701	2	38.7	7880	36.57	42.96	2147	38.4	30.1	1156
702	1	50.9	10048	55.05	73.85	1493	20.3	47.0	955
703	1	72.1	6767	37.21	47.15	3307	31.8	65.6	2086
705	1	76.9	13094	80.15	113.17	1470	13.3	74.5	987
707	1	37.2	3878	16.27	18.86	3698	68.9	24.6	1693
708	1	45.0	4490	22.93	27.64	3052	47.0	31.4	1476
716	1	40.6	6928	31.08	36.18	2431	41.5	25.7	1066
720	1	35.8	4750	26.14	30.71	2190	42.3	27.5	1164
901	2	34.8	8456	50.83	59.42	1099	21.9	29.3	641
902	1	44.9	13334	72.07	89.87	1082	16.7	38.3	640
903	1	69.5	7709	40.47	62.52	2407	24.0	72.3	1734
904	2	32.1	4819	22.29	25.55	2723	58.7	26.4	1551
916	1	53.7	4511	23.99	31.96	3638	46.9	49.0	2299
1001	1	40.0	6569	26.75	32.34	2320	40.2	33.6	1352
1001	2	41.0	5505	26.18	31.75	2420	40.9	32.1	1313
Mean		46.0				2358	37.7	40.1	1366
SD		14.9				994	16.4	18.8	584
Min		23.9				590	11.1	17.5	318
Median		41.9				2320	38.8	31.8	1313
Max		79.7				4601	68.9	91.0	2704

表 2.7.6.7.4.2-2 ノンコンパートメント解析による各患者でのトラベクテジン PK パラメータ及びその要約（プラセボ併用）

Patient number	Course	HL (hr)	Cmax (pg/ml)	AUClast (hr ² mcg/l)	AUC (hr ² mcg/l)	Vz (l/m ²)	Cl (l/hr/m ²)	MRT (hr)	Vss (l/m ²)
101	2	22.1	6696	37.00	39.81	1320	41.4	17.7	734
116	2	39.2	9037	112.07	127.80	576	10.2	34.9	355
117	1	44.9	2697	19.97	26.13	3722	57.4	45.7	2625
201	2	91.5	10682	68.54	136.02	1602	12.1	113.3	1374
202	2	39.4	6538	33.82	40.87	1810	31.8	33.5	1067
203	1	62.3	6157	37.62	54.41	2725	30.3	62.7	1900
216	2	44.9	10411	43.48	52.33	1855	28.7	33.3	954
301	1	24.5	17927	69.63	75.95	769	21.7	20.7	450
401	1	69.6	5430	26.00	41.05	4036	40.2	74.7	3004
402	2	36.1	8041	43.31	50.71	1541	29.6	29.2	864
403	2	95.5	7966	49.33	84.72	2439	17.7	98.0	1735
516	2	41.3	10881	38.98	43.27	2063	34.7	18.8	650
701	1	41.8	6381	33.03	40.19	2474	41.1	34.1	1400
703	2	78.6	7573	37.48	50.62	3360	29.6	66.8	1979
704	1	134.3	7844	91.73	242.19	1200	6.2	172.8	1070
716	2	81.0	7749	33.91	49.51	3540	30.3	70.2	2126
717	1	85.0	14487	83.15	156.20	1177	9.6	100.4	964
901	1	48.6	9757	60.48	80.39	1310	18.7	47.7	891
902	2	68.0	19201	109.65	167.47	879	9.0	70.8	634
903	2	109.0	8219	51.39	106.33	2219	14.1	129.1	1821
904	1	49.0	6041	28.45	35.33	3001	42.5	38.5	1636
916	2	62.0	6550	28.58	38.55	3016	33.7	52.1	1758
Mean		62.2				2120	26.8	62.0	1363
SD		28.6				1013	13.5	39.9	703
Min		22.1				576	6.2	17.7	355
Median		55.5				1959	29.6	49.9	1222
Max		134.3				4036	57.4	172.8	3004

第 5.3.3.4.3 項 ET-B-010-99 CSR Table 31

共変量の有無による生物学的同等性の解析結果を表 2.7.6.7.4.2-3（幾何平均比及び 90%CI）及び表 2.7.6.7.4.2-4（p 値）に示した。

本試験はランダム化クロスオーバー方式を採用し、2 薬剤を 2 種類の投与順序（デキサメタゾン - プラセボ及びプラセボ - デキサメタゾン）で投与した。デキサメタゾン併用時及びプラセボ併用時の本剤の薬物速度論的パラメータの差異を適切に評価するため、CL、V_{ss} 及び t_{1/2}（対数変換データ）を従属変数、薬剤（デキサメタゾン又はプラセボ）、投与順序及びそれらの交互作用を固定効果、投与順序にネスト化した患者を変量効果とした線形混合効果モデルによる解析を行った。この生物学的同等性評価型の方法には、デキサメタゾン又はプラセボをそれぞれ本剤と併用した薬物動態プロファイルが得られている 17 名のデータを使用した。投与順序及び投与順序 - 薬剤間の交互作用は薬物速度論的パラメータに有意な影響を及ぼさなかった。薬剤の要因は t_{1/2} に有意な効果を示したが、CL 又は V_{ss} には有意な効果を示さなかった。上述の要因の効果を解析に含め、関心のあるパラメータについてデキサメタゾン/プラセボの幾何平均比の 90% CI を算出した。それぞれの 90% CI は CL が 100.09~164.28、V_{ss} が 75.44~130.63 及び t_{1/2} が 66.45~93.19 であった。

上記のモデルに対する追加解析として、得られた結果に影響を及ぼす可能性がある他の変量（ALP, ALT, AST, ビリルビン, 総蛋白, アルブミン及びクレアチニン）を加えた。すべての変量を要因（異常値/正常値）及びリグレッサー共変量としてモデルに含めた。クレアチニン及びアルブミンは、いずれの値も正常範囲内であったため、要因分析は行わなかった。上記の共変量をモデルに加えた結果、90% CIに有意な変化は認められなかった。ビリルビン, 総蛋白及びアルブミンをリグレッサー共変量としてモデルに加えたところ、 $t_{1/2}$ に認められていた有意な効果が消失した。

表 2.7.6.7.4.2-3 共変量の有無による生物学的同等性の解析結果

	Clearance		Vss		Half-life	
	Point estimate	90% CI	Point estimate	90% CI	Point estimate	90% CI
BEQ	128.23	100.09-164.28	99.28	75.44-130.63	78.69	66.45-93.19
ALP (25-9)	128.22	99.74-164.84	99.16	75.15-130.84	78.63	66.23-93.34
ALT (27-7)	128.56	99.77-165.66	98.47	73.98-131.06	78.18	65.55-93.23
AST (31-2)	127.32	98.35-164.81	97.39	73.07-129.79	78.41	65.76-93.49
BILI (33-1)	126.92	97.20-165.74	91.52	68.76-121.79	75.43	62.84-90.55
PRT (31-3)	128.56	100.01-165.25	98.45	74.35-130.36	78.12	65.71-92.87
CREA**	126.18	97.58-163.15	97.43	73.47-129.20	78.29	66.07-92.76
ALP**	127.29	97.88-165.54	95.64	71.76-127.45	77.12	64.84-91.72
ALT**	126.86	97.21-165.56	93.68	69.51-126.24	75.59	63.52-89.96
AST**	126.81	98.09-163.96	96.33	73.16-126.83	77.65	65.41-92.18
BILI**	126.06	92.86-171.15	98.10	72.28-133.15	81.63	66.99-99.48
PRT**	124.61	93.07-166.85	95.25	69.53-130.48	80.76	67.37-96.82
ALB**	125.26	94.10-166.73	97.99	72.86-131.78	80.92	67.85-96.52

* Included in the model as factor (normal-abnormal values). The number of profiles of both groups are indicated between parentheses.

** Included in the model as regressor covariate.

Second row (labelled BEQ) shows results of the bioequivalence analysis without covariates.

Rows 3 to 14 show results after the introduction of the covariate defined in the first column.

Columns 2 to 7 show point estimates and 90% CI for the geometric mean ratio dexamethasone/placebo of Cl, Vss and HL respectively.

第 5.3.3.4.3 項 ET-B-010-99 CSR Table 32

表 2.7.6.7.4.2-4 共変量の有無による生物学的同等性の解析結果 (p 値)

	p-value covar CI	p-value dexa CI	p-value covar Vss	p-value dexa Vss	p-value covar HL	p-value dexa HL
BEQ		0.0988		0.9636		0.0253
ALP (25-9)*	0.9826	0.1032	0.7514	0.9580	0.7603	0.0267
ALT (27-7)*	0.8611	0.1027	0.6003	0.9256	0.5459	0.0272
AST (31-2)*	0.8121	0.1216	0.4087	0.8734	0.5373	0.0286
BILI (33-1)*	0.8387	0.1382	0.1281	0.5951	0.2465	0.0162
PRT (31-3)*	0.8511	0.0998	0.5534	0.9236	0.4848	0.0244
CREA**	0.1694	0.1334	0.1239	0.8736	0.5949	0.0231
ALP**	0.9920	0.1280	0.4598	0.7886	0.3651	0.0193
ALT**	0.9204	0.1378	0.2224	0.7061	0.1023	0.0129
AST**	0.5984	0.1256	0.1243	0.8142	0.1260	0.0208
BILI**	0.3670	0.2023	0.1062	0.9137	0.6009	0.0921
PRT**	0.3768	0.2053	0.0386	0.7895	0.1919	0.0567
ALB**	0.3355	0.1873	0.0869	0.9057	0.1735	0.0528

* Included in the model as factor (normal-abnormal values). The number of profiles of both groups are indicated between parentheses.

** Included in the model as regressor covariate.

Shaded cells are those with p<0.05.

Second row (labelled BEQ) shows results of the bioequivalence analysis without covariates.

Rows 3 to 14 show results after the introduction of the covariate defined in the first column.

Columns 2, 4 and 6 indicate p-value of the covariate included (1st column) in the models for CI, Vss and HL respectively.

Columns 3, 5 and 7 indicate p-value of the treatment effect (dexamethasone/placebo) after inclusion of the covariate defined in the first column being the dependent variable CI, Vss and HL respectively.

第 5.3.3.4.3 項 ET-B-010-99 CSR Table 33

2.7.6.7.5 有効性の評価

試験期間中に評価対象例 41 名中 1 名に腫瘍縮小効果が認められ、奏効率は 2%であった。患者番号 701 (左鼠径部の平滑筋肉腫) では、6 サイクル投与後に部分奏効 (PR) が認められ、右肺中葉の測定可能病変が完全に消失した。しかし、8 サイクル後に測定不能病変が進行し、複数の新たな肝病変及び胸水が生じた。

合計 14 名 (治験薬が投与された患者の 34%) が病勢安定 (SD) を示し、そのうち 10 名では SD が 3 ヶ月を超えて持続した。

投与後の腫瘍評価を実施できなかったため 6 名は評価不能 (NE) であった。

表 2.7.6.7.5-1 治験責任医師の効果判定

Response	Dexa-Plac		Plac-Dexa		All Dexa		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
No. of patients	19	100	9	100	13	100	41	100
Complete Response (CR)								
Partial Response (PR)			1	11			1	2
Partial Response not confirmed					1	8	1	2
Minor response			1	11			1	2
Minor response not confirmed	2	11					2	5
Stable Disease (SD) (≥28 days)	7	37	4	44	3	23	14	34
Progressive Disease (PD)	8	42	1	11	7	54	16	39
Not Evaluated (NE)	2	11	2	22	2	15	6	15

第 5.3.3.4.3 項 ET-B-010-99 CSR Table 24

各投与順序のPFS中央値を表2.7.6.7.5-2に、PFS及びOSのKaplan-Meierプロットを図2.7.6.7.5-1及び図2.7.6.7.5-2に示した。

最も長いPFSは、左腰筋に多形性肉腫を有していた患者番号903の32ヶ月であった。

カットオフ日の時点での追跡調査期間の中央値は21.15ヶ月(範囲:0.33~35.79ヶ月)であり、25名(61%)が死亡していた。OSの中央値は10.2ヶ月(95%CI:7.0~16.4ヶ月)であった。

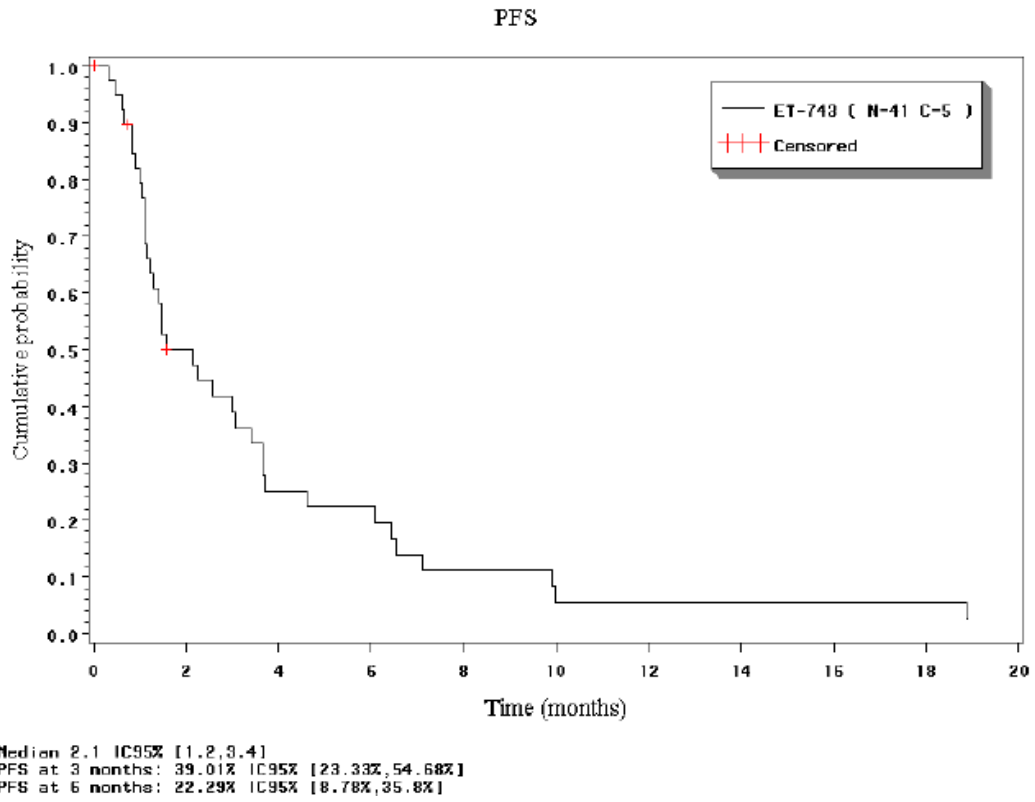
表 2.7.6.7.5-2 無増悪生存期間及び全生存期間

	Parameter	Censored patients	Outcome	CI 95 %
Dexa-Plac (N=19)	PFS at 3 months (%)		33	
	PFS at 6 months (%)		22	
	Median PFS	2	1.86	1.12 – 3.65
	Median TTP	4	2.57	1.12 – 4.61
	Median OS	6	10.99	7.89 – 23.95
	OS at 12 months (%)		39	
Plac-Dexa (N=9)	PFS at 3 months (%)		65	
	PFS at 6 months (%)		52	
	Median PFS	1	6.09	2.27 – 9.97
	Median TTP	2	6.09	2.27 – 9.97
	Median OS	4	14.64	7.04 - NR
	OS at 12 months (%)		67	
All Dexa (N=13)	PFS at 3 months (%)		33	
	PFS at 6 months (%)		0	
	Median PFS	2	1.32	1.05 – 3.42
	Median TTP	3	1.22	0.92 – 3.65
	Median OS	6	6.88	2.27 – 10.07
	OS at 12 months (%)		0	
All patients (N=41)	PFS at 3 months (%)		39	
	PFS at 6 months (%)		22	
	Median PFS	5	2.1	1.2 – 3.4
	Median TTP	9	2.6	1.2 – 3.7
	Median OS	16	10.2	7.0 – 16.4
	OS at 12 months (%)		41	

NR: not reached

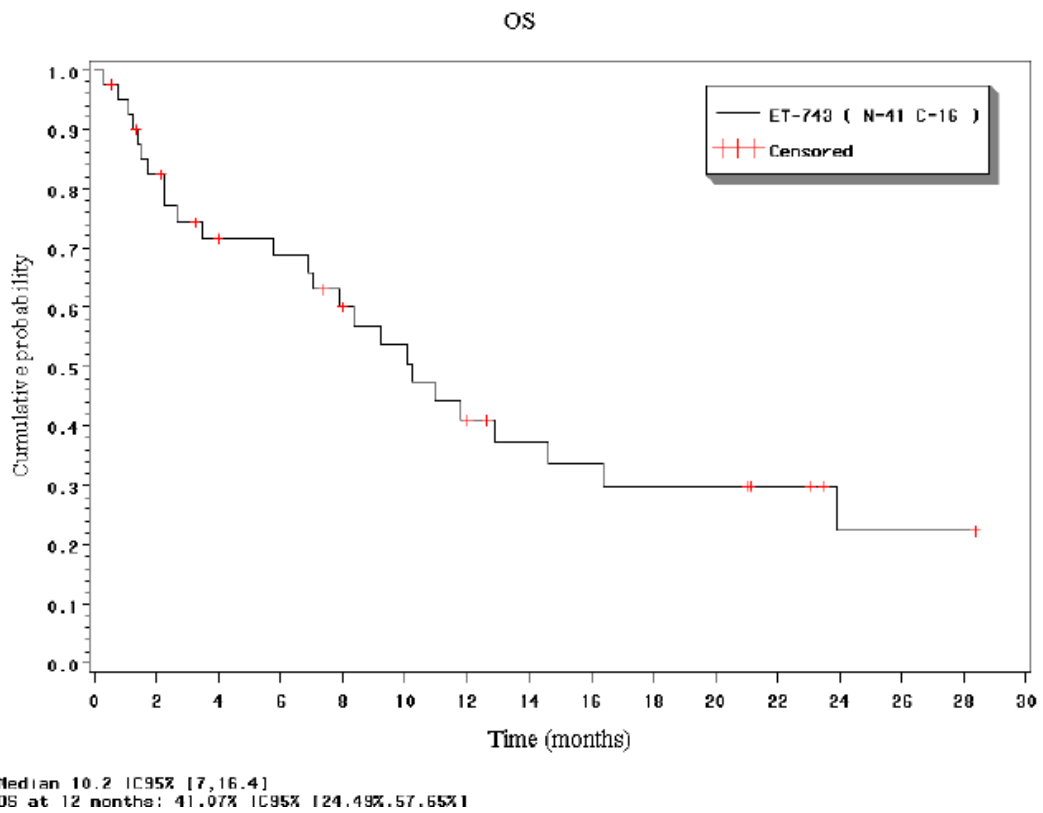
PFS at 3 months, PFS at 6 months, and OS at 12 months are Kaplan-Meier estimations

第 5.3.3.4.3 項 ET-B-010-99 CSR Table 25



第 5.3.3.4.3 項 ET-B-010-99 CSR Figure 1

図 2.7.6.7.5-1 無増悪生存期間



第 5.3.3.4.3 項 ET-B-010-99 CSR Figure 2

図 2.7.6.7.5-2 全生存期間

2.7.6.7.6 安全性の評価

2.7.6.7.6.1 有害事象

有害事象と治験薬の因果関係は「関係あり」、「多分関係あり」、「可能性あり」、「多分関係なし」、「関係なし」の5段階で判定し、治験責任医師が治験薬と有害事象の因果関係を「可能性あり」、「多分関係あり」、「関係あり」と判断した有害事象を本治験の副作用とした。

患者ごとの有害事象のグレード別発現割合を表 2.7.6.7.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.7.6.1-1 患者ごとの有害事象のグレード別発現割合

	1		2		3		4		1-4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Blood and lymphatic disorders										
Neutropenia			2	5	1	2			3	7
Cardiovascular disorders										
Arrhythmia NOS			1	2					1	2
Cardiac failure NOS					1	2	1	2	2	5
Deep vein thrombosis NOS					1	2			1	2
Face oedema	1	2							1	2
Oedema lower limb	1	2	2	5	1	2			4	10
Oedema NOS	3	7	1	2					4	10
Oedema peripheral	1	2							1	2
Oedema upper limb			1	2					1	2
Orbital oedema	1	2							1	2
Palpitations	1	2							1	2
Peripheral vascular disorder NOS	1	2							1	2
Phlebitis NOS			2	5					2	5
Pulmonary embolism							1	2	1	2
Pulmonary oedema NOS			1	2					1	2
Ischaemic cardiomyopathy							1	2	1	2
Malleolus oedema	3	7							3	7
Endocrine disorders										
Amenorrhoea NOS	1	2			1	2			2	5
Flu-like symptoms										
Confusion	1	2							1	2
Fatigue	14	34	13	32	5	12	2	5	34	83
Pyrexia	9	22							9	22
Weight decreased	1	2							1	2
Gastrointestinal disorders										
Abdominal wall operation NOS			1	2					1	2
Anorexia	5	12	11	27	1	2			17	41
Constipation	9	22	7	17					16	39
Dehydration			1	2					1	2
Diarrhoea NOS	3	7	2	5	1	2			6	15
Dysgeusia	2	5							2	5
Dyspepsia	3	7	1	2					4	10
Dysphagia			1	2					1	2
Gastroenteritis viral NOS	1	2							1	2
Gastrointestinal haemorrhage NOS							1	2	1	2
Hiccups	1	2							1	2
Mouth ulceration	1	2							1	2
Nausea	9	22	12	29	4	10			25	61
Stomatitis	2	5	4	10					6	15
Vomiting NOS	7	17	7	17	10	24	2	5	26	63
Other Galactophoritis	1	2							1	2
Genito-urinary disorders										
Choluria	1	2							1	2
Dysuria	1	2							1	2

表 2.7.6.7.6.1-1 患者ごとの有害事象のグレード別発現割合（続き）

	1		2		3		4		1-4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Myoglobin urine			1	2					1	2
Myoglobinuria							1	2	1	2
Renal failure NOS			1	2			3	7	4	10
Urinary tract infection NOS			1	2					1	2
Hemorrhagic disorders										
Epistaxis	1	2							1	2
Haematuria	1	2							1	2
Haemoptysis	2	5							2	5
Haemorrhagic disorder	1	2							1	2
Haemorrhagic stroke							1	2	1	2
Haemorrhoids	1	2							1	2
Hepatic disorders										
Alanine aminotransferase increased					1	2			1	2
Aspartate aminotransferase increased			1	2					1	2
Bile duct obstruction NOS					1	2			1	2
Blood alkaline phosphatase NOS					1	2			1	2
Blood bilirubin increased					1	2			1	2
Gamma-glutamyltransferase increased							1	2	1	2
Hepatotoxicity NOS							1	2	1	2
Jaundice NOS	1	2							1	2
Infection										
Aspergillosis					1	2			1	2
Febrile neutropenia					2	5	4	10	6	15
Herpes zoster	1	2							1	2
Infection NOS					1	2			1	2
Influenza	2	5	1	2					3	7
Influenza-like illness	3	7							3	7
Pneumonia bacterial NOS							1	2	1	2
Musculo-skeletal disorders										
Rhabdomyolysis							1	2	1	2
Road traffic accident	1	2							1	2
Spinal fracture NOS					1	2			1	2
Nervous system disorders										
Anxiety NEC	2	5			1	2			3	7
Depression NOS	3	7							3	7
Dizziness (excl vertigo)	2	5							2	5
Insomnia	2	5							2	5
Peripheral motor neuropathy	1	2	1	2	1	2			3	7
Peripheral sensory neuropathy			1	2	1	2			2	5
Tremor	1	2							1	2
Vertigo	1	2							1	2
Weakness	1	2							1	2
Ocular disorders										
Conjunctivitis NOS	1	2							1	2
Other Flocula vitreo	1	2							1	2
Other										

表 2.7.6.7.6.1-1 患者ごとの有害事象のグレード別発現割合（続き）

	1		2		3		4		1-4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Other Instrumental fixation					1	2			1	2
Pain										
Abdominal pain NOS			1	2					1	2
Abdominal pain upper	2	5							2	5
Arthralgia			1	2					1	2
Back pain			1	2					1	2
Chest pain			2	5					2	5
Eye pain	1	2							1	2
Headache NOS	4	10	1	2					5	12
Myalgia	3	7	1	2					4	10
Pain in limb	1	2	1	2					2	5
Pain NOS	12	29	11	27	3	7			26	63
Pleuritic pain	1	2							1	2
Tumour pain			1	2	1	2			2	5
Pulmonary disorders										
Cough	6	15	2	5					8	20
Dyspnoea NOS	5	12	7	17	5	12			17	41
Nasopharyngitis	3	7							3	7
Pneumonia aspergilla					1	2			1	2
Pneumothorax NOS			1	2					1	2
Respiratory failure (excl neonatal)			1	2	2	5			3	7
Rhinorrhoea	1	2							1	2
Sputum expectoration difficult	2	5							2	5
Skin disorders										
Alopecia	1	2	3	7					4	10
Erythema	1	2							1	2
Exanthem	1	2							1	2
Injection site reaction NOS	6	15	9	22					15	37
Petechiae	1	2							1	2
Pruritus NOS	3	7							3	7
Sweating increased	1	2							1	2
Other Porth-a-cath implantation	1	2							1	2

第 5.3.3.4.3 項 ET-B-010-99 CSR Table 74

2.7.6.7.6.2 副作用

患者ごとの副作用のグレード別発現割合を表 2.7.6.7.6.2-1 に示した。試験期間中にグレード 4 の副作用として、発熱性好中球減少症が 4 名（10%）、腎不全が 3 名（7%）、嘔吐が 2 名（5%）、疲労、横紋筋融解、心不全、肺塞栓症、虚血性心筋症、ミオグロビン尿及び肝毒性が各 1 名（2%）に発現した。

グレード 3 の副作用としては、嘔吐が 9 名（22%）、嘔気及び疲労が各 4 名（10%）、発熱性好中球減少症が 2 名（5%）、心不全、深部静脈血栓症及び呼吸不全が各 1 名（2%）に発現した。

発熱性好中球減少症が 6 名に 9 件発現した。腹部に滑膜肉腫を有する 44 歳男性の患者番号 118 では、サイクル 1 及び 2（いずれもデキサメタゾンを併用投与）に発熱性好中球減少症が発現し、2 回目の発現により試験を中止した。左大腿に滑膜肉腫を有する 70 歳男性の患者番号 201 では、

サイクル2（プラセボを併用投与）に発熱性好中球減少症が発現し、入院中に死亡した。平滑筋肉腫を有する63歳女性の患者番号702では、サイクル2（プラセボを併用投与）に発現した発熱性好中球減少症のため死亡した。右大腿に粘液性肉腫を有する34歳男性の患者番号717は、サイクル1（プラセボを併用投与）に発熱性好中球減少症を発現し入院した。腹膜後部に悪性線維性組織球腫を有する70歳男性の患者番号902では、サイクル2、3及び5（いずれも本剤とプラセボを併用投与）に発熱性好中球減少症が3件発現した。左腸腰筋に多形性肉腫を有する62歳男性の患者番号903では、サイクル2（プラセボを併用投与）に発熱性好中球減少症の副作用が発現し、試験を中止した。

表 2.7.6.7.6.2-1 患者ごとの副作用のグレード別発現割合

	Pts	Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grade 3-4	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Blood and lymphatic system											
Febrile neutropenia	41					2	5	4	10	6	15
Gastrointestinal disorders											
Abdominal pain upper	41	1	2								
Constipation	41	1	2	2	5						
Diarrhoea NOS	41	1	2	2	5						
Dysgeusia	41	2	5								
Dyspepsia	41	2	5	1	2						
Mouth ulceration	41	1	2								
Nausea	41	6	15	11	27	4	10			4	10
Stomatitis	41	2	5	4	10						
Vomiting	41	8	20	7	17	9	22	2	5	11	27
General disorders											
Anorexia	41	3	7	8	20						
Pain NOS	41			1	2						
Fatigue	41	12	29	13	32	4	10	1	2	5	12
Pyrexia	41	5	12								
Musculoskeletal and connective tissue disorders											
Rhabdomyolysis	41							1	2	1	2
Myalgia	41	3	7	1	2						
Nervous system disorders											
Dizziness excl. vertigo	41	1	2								
Weakness	41	1	2								
Peripheral motor neuropathy	41	1	2								
Cardiovascular disorders											
Arrhythmia NOS	41			1	2						
Cardiac failure NOS	41					1	2	1	2	2	5
Deep venous thrombosis NOS	41					1	2			1	2
Oedema lower limb	41	1	2								
Oedema NOS	41	2	5	1	2						
Phlebitis NOS	41			2	5						
Pulmonary embolism	41							1	2	1	2
Pulmonary oedema NOS	41			1	2						
Ischaemic cardiomyopathy	41							1	2	1	2
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders											
Cough	41	1	2								
Dyspnoea NOS	41			1	2						
Respiratory failure	41					1	2			1	2
Epistaxis	41	1	2								
Skin and subcutaneous tissue											
Erythema	41	1	2								
Injection site reaction	41	5	12	9	22						
Porth-a-cath implantation	41	1	2								
Alopecia	41										
Other											
Amenorrhoea NOS	41	1	2								
Myoglobinuria	41			1	2			1	2	1	2
Renal failure NOS	41			1	2			3	7	3	7
Haematuria	41	1	2								
Hepatotoxicity NOS	41							1	2	1	2

第 5.3.3.4.3 項 ET-B-010-99 CSR Table 45

2.7.6.7.6.3 死亡例

治験薬の最終投与後 30 日以内に発現した死亡例の一覧を表 2.7.6.7.6.3-1 に示した。

カットオフ日までに 25 名が死亡した。死因は病勢進行が 20 名、副作用が 4 名、広範な壊死を伴う腸管穿孔が 1 名（患者番号 716）であった。

副作用により死亡した4名は、いずれも治験薬の最終投与後30日以内に発現したものであった。そのうち2名（患者番号201及び702）は、いずれもサイクル2で発現した発熱性好中球減少症のため死亡した。発熱性好中球減少症はデキサメタゾンの併用なしに本剤を投与した後に発現した（Dexa-Plac群）。なお、患者番号702は横紋筋融解に伴う心不全及び腎不全を併発していた。その他の副作用による死亡の2名は、患者番号704がサイクル1（デキサメタゾン非併用サイクル）でミオグロビン尿及び血中クレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加に伴う腎不全及び心不全を発現したため、患者番号718がサイクル2（デキサメタゾン併用サイクル、All Dexa群）で腎不全が発現したために死亡した。

表 2.7.6.7.6.3-1 治験薬の最終投与後30日以内に発現した死亡例の一覧

Pt	Treatment group	Last cycle	Dose (µg/m ²) and treatment	Last infusion date	Death date	Days from last infusion to death	Causal event
116	Dexa-Plac	2	1300, PLAC	19/09/2000	15/10/2000	26	Malignant disease
201	Dexa-Plac	2	1650, PLAC	25/07/2000	07/08/2000	13	Treatment-related AE
401	Plac-Dexa	1	1650, PLAC	11/08/2000	04/09/2000	24	Malignant disease
702	Dexa-Plac	2	1300, PLAC	22/02/2001	11/03/2001	17	Treatment-related AE
704	Plac-Dexa	1	1500, PLAC	06/02/2001	16/02/2001	10	Treatment-related AE
718	All Dexa	2	1500, DEXA	03/09/2001	25/09/2001	22	Treatment-related AE
801	Dexa-Plac	2	1300, PLAC	16/01/2001	29/01/2001	13	Malignant disease

第 5.3.3.4.3 項 ET-B-010-99 CSR Table 47

2.7.6.7.6.4 重篤な有害事象

重篤な副作用の一覧を表 2.7.6.7.6.4-1 に示した。

重篤な副作用が14名（34%）に19件発現した。発熱性好中球減少症が6名（14%）に発現した。投与量別では、1650 µg/m²を投与した患者で1件（5%）、1500 µg/m²を投与した患者で14件（74%）、1300 µg/m²を投与した患者で4件（21%）発現した。

表 2.7.6.7.6.4-1 重篤な副作用の発現割合

Pt	Treatment group	Dose and treatment	Cyc	Event	Event Type	Concomitant Adverse Events
Definitely related to treatment						
118	All dexa	1500, Dexa	1	Febrile neutropenia	Hospitalized	-
118	All dexa	1300, Dexa	2	Febrile neutropenia	Hospitalized	-
403	Dexa-Plac	1500, Dexa	1	Injection site reaction NOS	None	-
702	Dexa-Plac	1500, Dexa	1	Pyrexia	None	-
702	Dexa-Plac	1300, Plac	2	Febrile neutropenia	Hospitalized and death	Fatigue (x3), vomiting (x3), renal failure, cardiac failure, rhabdomyolysis, pulmonary oedema, myoglobinuria, ischaemic cardiomyopathy
717	Plac-dexa	1500, Plac	1	Febrile neutropenia	Hospitalized	Vomiting, renal failure, respiratory failure
720	All dexa	1300, Dexa	1	Vomiting NOS	Hospitalized	Myalgia, nausea (x2), vomiting
902	Dexa-Plac	1300, Plac	5	Febrile neutropenia	Hospitalized	Febrile neutropenia
903	Dexa-Plac	1500, Plac	2	Febrile neutropenia	Hospitalized	-
Probably related to treatment						
201	Dexa-Plac	1650, Plac	2	Febrile neutropenia	Hospitalized and death	-
216	Dexa-Plac	1500, Dexa	3	Deep venous thrombosis NOS	None	-
705	Dexa-Plac	1500, Dexa	1	Neutropenia	Hospitalized	Fatigue
718	All dexa	1500, Dexa	2	Renal failure NOS (x2)	Hospitalized	Nausea, vomiting, fatigue
901	Plac-dexa	1500, Plac	1	Vomiting NOS	Hospitalized	Nausea
902	Dexa-Plac	1500, Plac	2	Febrile neutropenia	Hospitalized	-
Possibly related to treatment						
204	Dexa-Plac	1500, Dexa	1	Pulmonary embolism	Hospitalized	-
216	Dexa-Plac	1500, Dexa	1	Deep venous thrombosis NOS	None	-
704	Plac-dexa	1500, Plac	1	Cardiac failure NOS	Death	Hepatotoxicity, renal failure, myoglobinuria
902	Dexa-Plac	1500, Dexa	1	Diarrhoea NOS	Hospitalized	-

第 5.3.3.4.3 項 ET-B-010-99 CSR Table 48

2.7.6.7.6.5 重要な有害事象

非致死的な副作用のために 4 名（10%）が試験を中止した。そのうち発熱性好中球減少症が 3 名、血中ビリルビン増加が 1 名に発現した。滑膜肉腫を有する 44 歳男性の患者番号 118 は、本剤 1300 µg/m²とデキサメタゾンを併用投与したサイクル 2 で発熱性好中球減少症を発現した。右大腿に粘性性肉腫を有する 34 歳男性の患者番号 717 は、本剤 1500 µg/m²とプラセボを併用投与したサイクル 1 で発熱性好中球減少症を発現した。左腸腰筋に多形性肉腫を有する 62 歳男性の患者番号 903 は、本剤 1500 µg/m²とプラセボを併用投与したサイクル 2 で発熱性好中球減少症を発現した。血管肉腫を有する 44 歳男性の患者番号 601 は、サイクル 4（本剤 900 µg/m²とデキサメタゾンを併用投与）の後に血中ビリルビン増加の副作用のため試験を中止した。なお、この患者に投与された本剤は試験で使用した最低用量であった。

2.7.6.7.6.6 臨床検査値の異常変動

2.7.6.7.6.6.1 血液学的毒性

患者ごとの血液学的毒性のグレード別発現割合を表 2.7.6.7.6.6.1-1 に示した。

グレード 3 又は 4 の好中球減少症が 21 名 (51%) に 50 サイクル (37%) 発現し、うち 10 名 (24%) の好中球減少症はグレード 4 であった。グレード 3 又は 4 の好中球減少症のうち、9 件が発熱、2 件が感染を伴った。顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 製剤が 13 名の 20 サイクルで使用された (投与前から治療のため G-CSF 製剤投与を受けていた 1 名を含む)。うち 8 名では、治療目的ではなく予防目的で G-CSF 製剤が使用された。

グレード 3 又は 4 の血小板減少症が 9 名 (22%) に 12 サイクル (9%) 発現し、うち 5 名が血小板輸血を受けた。グレード 3 の貧血が 6 名 (15%) に 9 サイクル (7%) 発現した。グレード 4 の貧血は 3 名 (7%) に 3 サイクルでのみ発現した。血液学的毒性の特性はサイクル 1 とそれ以降のサイクルの間で類似していた。グレード 3 又は 4 の好中球減少症及び血小板減少症の発現日の中央値は、それぞれ 15 日目及び 11.5 日目であった。好中球減少症がグレード 1 に、血小板減少症が投与前の状態に回復するまでの期間の中央値は、それぞれ 28 日及び 31.5 日であった。

表 2.7.6.7.6.6.1-1 血液学的毒性のグレード別発現割合

	Pts	Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grade 3-4	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Leukopenia	41	6	15	14	34	7	17	9	22	16	39
Anaemia	41	16	39	13	32	6	15	3	7	9	22
Thrombocytopenia	41	7	17	2	5	5	12	4	10	9	22
Neutropenia	41	5	12	8	20	11	27	10	24	21	51
Lymphopenia	41	1	2	16	39	21	51			21	51

第 5.3.3.4.3 項 ET-B-010-99 CSR Table 49

2.7.6.7.6.6.2 肝機能検査

患者ごとの肝機能検査値異常のグレード別発現割合を表 2.7.6.7.6.6.2-1 に示した。

グレード 3 又は 4 の ALT 増加及び AST 増加が、それぞれ 27 名 (66%) 及び 23 名 (56%) に発現した。グレード 3 のビリルビン増加が 2 名 (5%) に、グレード 1 の ALP 増加が 23 名 (56%) に発現した。

グレード 3 又は 4 の肝機能検査値異常はサイクル 2 以降に減少する傾向であった。サイクル 1 ではグレード 3 又は 4 の AST 増加が患者の 16 名 (39%) に、グレード 3 又は 4 の ALT 増加が患者の 23 名 (56%) に発現し、サイクル 2 でも発現割合は同程度であった。しかし、サイクル 3 ではグレード 3 の肝機能検査値異常の発現件数は大幅に減少し、サイクル 3 以降は新たなグレード 4 の事象は発現しなかった。ただし、肝機能検査値異常の発現割合の低下は、サイクル 3 で本剤の用量が減量された患者の割合が高かったことが影響している可能性がある。グレード 3 又は 4 のトランスアミナーゼ上昇及びグレード 1~4 の ALP 増加は早期に発現し、発現日の中央値はそれぞれ 4 日目及び 8 日目であった。トランスアミナーゼ上昇がグレード 1 に回復するまでの期間の中央値は、AST に関しては 8 日、ALT に関しては 15 日であった。ALP 増加がグレード 0 に回復するまでの期間の中央値は、22 日であった。

表 2.7.6.7.6.6.2-1 肝機能検査値異常のグレード別発現割合

	Pts	Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grades 3-4	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
AP	41	23	56	1	2						
Bilirubin	41	7	17	8	20	2	5			2	5
AST	41	6	15	8	20	16	39	7	17	23	56
ALT	41	3	7	9	22	16	39	11	27	27	66

第 5.3.3.4.3 項 ET-B-010-99 CSR Table 54

2.7.6.7.6.7 デキサメタゾンの予防的投与の安全性への影響

本試験では副次的目的として、デキサメタゾンの予防的投与が本剤の毒性及び有効性に与える影響を検討した。

治験期間中、2回の安全性の中間解析が行われた。

初回の中間解析では、3名が治療に関連して死亡したことから、患者の組入れを中止し、盲検性を解除して解析を行った。その結果、いずれもプラセボを投与したサイクルの後に死亡していた。デキサメタゾンの併用を伴わない本剤の投与は、重篤な有害事象及び治療に関連した死亡のリスクを上昇させ、血液学的毒性及びグレード4の肝毒性の発現も増加すると考えられた。この中間解析の後に治験実施計画書を改訂（第2版）し、すべての患者にデキサメタゾンの予防的投与を行うことが定められ、ランダム化は中止された。

2回目の中間解析では、臨床試験9試験に参加した256名のうち、治療に関連して死亡した6名を評価した。その結果、グレード3又は4の好中球減少症の発現頻度が45%、グレード3又は4のトランスアミナーゼ上昇の発現頻度が50%であり、サイクル2以上投与された患者の dose intensity は約80%であった。2回目の中間解析の後に治験実施計画書を改訂（第3版）し、初回投与量を1500 mg/m²から1300 mg/m²に減量し、本剤の投与30分前にデキサメタゾン20 mgの静脈内投与を追加することとした。

本試験では、9名がサイクル1でプラセボ、サイクル2でデキサメタゾンを投与され、19名が逆の順序で投与された。どちらの投与順序でも、3名がサイクル1で終了した。その他、治験実施計画書改訂第2版の後に参加した13名は、すべての投与サイクルでデキサメタゾンを投与された。最初の2サイクル終了後、患者はデキサメタゾン又はプラセボのいずれか希望するものを選択することとされた。3サイクル以上投与を継続し、どちらか選択可能であった14名のうち11名（79%）がデキサメタゾンの前投与を選択した。

試験期間中、4名が副作用により死亡し、うち3名はプラセボを投与したサイクル後に死亡した。発熱性好中球減少症が9サイクルで発現し、発熱性好中球減少症の副作用により2名が死亡し、3名が投与を中止した。発熱性好中球減少症の発現は、9名のうち7名がプラセボを投与したサイクル、2名がデキサメタゾンを投与したサイクルであった。好中球減少性感染が1名に2件発現したが、いずれもデキサメタゾンを投与したサイクルでの発現であった。

副作用のために4名が投与を中止した。そのうち2名（いずれも発熱性好中球減少症の副作用）は本剤とプラセボを併用投与したサイクルで投与を中止し、他の2名（発熱性好中球減少症1名、ビリルビン増加1名）は本剤とデキサメタゾンを併用投与したサイクルで投与を中止した。

副作用としての死亡、発熱性好中球減少症、横紋筋融解及び腎不全に着目し、デキサメタゾンの前投与の有無及び本剤の用量ごとの発現割合を表2.7.6.7.6.7-1に示した。

最初の2サイクルで着目した副作用（死亡，発熱性好中球減少症，横紋筋融解及び腎不全）が8名（20%）の合計9サイクルで各1件以上発現した。1名はサイクル1及び2の両方で発熱性好中球減少症を発現した。サイクル1では，着目した副作用の発現とプラセボ投与の間には明らかな関連性が認められ，本剤1500～1650 µg/m²とプラセボの併用投与を受けた9名のうち22%にこれらの副作用が発現したのに対し，同用量で本剤とデキサメタゾンの併用投与を受けた場合の発現割合は4%であった。サイクル1で本剤1300 µg/m²を投与した患者には，着目した副作用は発現しなかった。サイクル2では，本剤1500～1650 µg/m²を投与した場合，デキサメタゾン併用患者とプラセボ併用患者の間で着目した副作用の発現割合は同程度であった。一方，着目した副作用の発現割合は，本剤1100～1300 µg/m²を投与した患者のほうが低かった。なお，サイクル2で本剤1300 µg/m²の投与後に着目した副作用が発現した患者は，両者ともサイクル1で本剤1500 µg/m²の投与後に重篤な副作用が発現した患者であった。デキサメタゾン併用患者での重要な副作用の発現割合は7%のみであるのに対し，プラセボ併用患者では20%～25%であったことから，サイクル1又は2で発現した事象に対するデキサメタゾンの有用性は明らかであった。

表 2.7.6.7.6.7-1 副作用による死亡，発熱性好中球減少症，横紋筋融解及び腎不全の前投与及びトラベクテジン用量ごとの発現割合

Pretreatment in cycle	Dexamethasone				Placebo			
	1500-1650		1300-1100		1500-1650		1300	
Dose in cycle	N	%	N	%	N	%	N	%
Cycle 1								
N patients	24		8		9		-	
N patients with related death, FN, rhabdomyolysis, renal failure	1	4%	-		2	22%		
Cycle 2								
N patients	4		11		11		5	
N patients with related death, FN, rhabdomyolysis, renal failure	1	25%	1	9%	3	27%	1	20%
Cycles 1 or 2								
N patients	27*		14*		20		5	
N patients with related death, FN, rhabdomyolysis, renal failure	2	7%	1	7%	5	25%	1	20%

Patients experiencing more than one event in one cycle are only counted once.

* Patients, and their events, were only counted once for evaluation of 'cycles 1 or 2' if they had received 1500-1650 or 1100-1300 µg/m², respectively, with dexamethasone in both cycles 1 and 2.

第 5.3.3.4.3 項 ET-B-010-99 CSR Table 71

最初の安全性中間解析の結果，本剤と併用してデキサメタゾンを投与しない場合に致死的な副作用が発現するリスクが増加したため，デキサメタゾンの予防的併用投与を必須とした。本試験の最終的な結果もこの結論を裏付けている。

2.7.6.7.7 結論

本試験は前治療歴のある STS 患者を対象とする本剤単剤の第 II 相試験であり，PR が 1 名，わずかな奏効が 1 名に認められた。また，未確定の PR が 1 名及び SD が 16 名（SD が 14 名及び未確定のわずかな奏効が 2 名）も認められ，うち 11 名では 3 ヶ月を超える長期間 SD が持続した。重要な毒性として発熱性好中球減少症及び投与中止を要する副作用が認められたが，患者の 39% で 3 サイクル以上投与が継続された。本試験の結果，デキサメタゾンの前投薬が副作用による死亡，重篤な有害事象，発熱性好中球減少症，横紋筋融解，腎不全を含む毒性のリスクを軽減する

ことが示された。今後は、ステロイド剤前投薬を伴う本剤の3時間投与がSTS患者に果たす役割を明確にする必要がある。