2.7.6.8　ET743-OVC-1001 試験

2.7.6.8.1　試験方法の概略

表題	トラベクテジン単回投与による心電図の QT 間隔延長の潜在的可能性を評価する単盲検，多施設共同，プラセボ対照，逐次デザイン試験
実施国	米国，ベルギー，フランス，スペイン，ロシア連邦，韓国，インド
実施期間	最初の患者の組入れ日：2008 年 10 月 14 日 最後の患者の観察日：2009 年 12 月 14 日
公表文献	Thertulien R, Manikhas GM, Dirix LY, Vermorken JB, Park K, Jain MM, et al. Effect of trabectedin on the QT interval in patients with advanced solid tumor malignancies. Cancer Chemother Pharmacol. 2012: 69: 341-350.
開発段階	第 I/IIa 相
目的	単盲検治療期間 主目的：進行固形癌患者を対象として治療量で投与したトラベクテジン（以下，本剤）による心電図（ECG）で測定した QT/QTc 間隔延長の潜在的可能性を評価する． 副次目的：生存時間，本剤の安全性及び薬物動態を評価する． オープン継続投与期間 主目的：本剤投与患者の安全性を評価する
試験方法	本試験は，2 通りの逐次単回投与からなる治療期を含む単盲検，多施設共同，プラセボ対照，逐次デザイン試験であった．本試験はスクリーニング期（1 日目の治験薬初回投与前 21 日以内）とそれに続く 2 日間の単盲検治療期間からなっていた．単盲検治療期間を終了した患者では，オープン継続投与期間として，臨床的有用性が認められる限り本剤の投与を最低 6 サイクル継続することができた．患者は−1 日目（少なくとも治験薬投与 10 時間前）に治験実施施設に入院し，2 日目の本剤投与後に 24 時間の薬物動態用血液検体採取を終了するまで観察した．治験責任医師の判断で例外を認め，患者に外来で投与する場合もあった． 連続 3 回の 12 誘導 ECG 記録を，薬物動態用採血直前に患者ごとに実施した．ECG 収集期間中の感情的興奮を避けるため，ECG 測定時点ごとの連続 3 回の最終測定後，約 5 分以内に薬物動態解析用の採血をした．投与の 2 日間を通じて，治験薬投与，ECG 記録及び薬物動態用採血は時間を一致させた． 患者は，投与を開始する少なくとも 30 分前に間食を食べ終えることとした．食事は投与開始の 4.5 時間後に提供し，次回 ECG 記録を行う少なくとも 30 分前に終えることとした． 本剤の薬物動態又は安全性に影響を及ぼす可能性がある顕著な薬剤性 QT/QTc 間隔変動が認められた場合に必要に応じてイオンチャネロパチーに関連した突然変異の遺伝的評価を実施できるように，薬理ゲノミクス用血液検体（10 mL）を 1 日目の投与前に採取することとした．薬理ゲノム学的研究への参加は任意とした．
患者数	計画時：少なくとも 52 名の患者が確実に本試験を終了するために，約 60 名登録する． 解析時：75 名が登録され，74 名を主解析の評価対象とした．
選択基準	1. 18 歳～65 歳の男女 2. 全身化学療法の前治療歴が 3 レジメン以下の局所進行性又は転移性固形癌 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（LVEF）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. 仰臥位を 10 分間保った後の収縮期血圧が 90～140 mmHg かつ拡張期血圧が 90 mmHg 以下 6. 12 誘導 ECG 記録が下記の結果を示し，心伝導及び心機能が正常である： - 洞調律 - 脈拍数 45～90 bpm - QTc 間隔が 500 ミリ秒（ms）以下［スクリーニング時に記録した 3 波形の平均値（Fridericia 補正値）に基づく］ - QRS 間隔が 110 ms 未満 - PR 間隔が 200 ms 未満 - 健康な心伝導及び心機能の波形 7. 非喫煙者（治験薬投与前の 6 ヶ月以上たばこ製品を使用していない） 8. Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status が 0～1 9. 1 日目より前の 7 日間以内に，下記の血液学的検査値又は血液生化学検査値を示し，十分な臓器機能を有する： - 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，そうでない場合は 24 時間蓄尿クレアチニンクリアランス値が 50 mL/min 以上 - クレアチンホスホキナーゼ（CPK）値が基準値上限（ULN）以下 10. 下記の肝機能検査値を示す： - 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，間接ビリルビン値を測定し，ジルベール症候群でないことを確認すること（間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 - AST 値及び ALT 値が ULN の 2.5 倍以下 11. 本剤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，他の試験的抗癌治療の最終投与から 4 週間以上若しくは薬物半減期の 10 倍の期間（約 75 日）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 for Adverse Events（NCI-CTCAE）第 3 版が定めるグレード 1 以下まで回復していること． 12. 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 13. 女性の場合は，試験参加前及び試験期間中に，閉経後である（2 年以上自発性の月経がない），手術により不妊となった，性交を自制している，又は性的に活発な場合は有効な避妊法（処方経口避妊薬，避妊薬注射，子宮内避妊器具，二重バリア法，避妊パッチ，男性パートナー

	の不妊手術など）を講じている患者 14. 妊娠可能な女性の場合は，スクリーニング時にβ-ヒト絨毛性ゴナドトロピン（β-hCG）妊娠検査陰性であり，なおかつ投与期間-1 日目に尿妊娠検査が陰性である 15. 男性の場合は，試験期間中及び本剤の最終投与後 40 日間まで，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 16. 本試験の目的及び試験方法を理解した上で同意説明文書に署名し，試験参加の意思がある．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することができ，自発的に同意書を提出し，入院に同意する場合のみ登録する． 17. 本試験の任意選択の薬理ゲノム研究部分について詳細な説明を受けた．上記とは別の薬理ゲノム研究部分の同意説明文書に署名した場合は，薬理ゲノム研究部分に参加することができる．
除外基準	1. 化学療法の治療歴（術後補助療法を含む）が 3 レジメンを上回る 2. 本剤の投与歴がある 3. 中枢神経系に転移がある 4. 本剤の静脈内投与製剤の成分又はデキサメタゾンに対し既知の過敏症がある 5. 心拍障害，T 波及び U 波（存在する場合）の異常形態又は基準値から逸脱した血圧を示す．心不全，心筋梗塞若しくは心筋症の既往又はトルサード ド ポアンのさらなる危険因子の既往（心不全，電解質異常又は QT 延長症候群の家族歴など）を有する 6. 心電図測定用の電極の設置を妨げる可能性がある皮膚疾患を有する又は電気伝導の異常を引き起こす可能性がある乳房インプラント若しくは胸郭手術の既往を有する 7. スクリーニング時に QT 間隔を延長することが知られている薬剤又はチトクローム P450（CYP）3A4 の阻害剤若しくは誘導剤を投与中．これらの投与を受けていた場合は，薬剤半減期の 5 倍以上の期間が経過していなければならない． 8. 次に挙げる疾患を含む（ただしそれらに限定されない）臨床的に重大な既往又は現疾患を有する；うっ血性心不全，狭心症若しくは他の心疾患，コントロール不良の高血圧若しくはコントロール不良の不整脈，症候性の脳転移若しくは軟膜・髄膜疾患，気管支痙攣を含む重大な肺疾患，コントロール不良の糖尿病，腎若しくは肝不全，甲状腺疾患，神経若しくは精神疾患，感染症，B 型肝炎表面抗原（HBsAg）若しくは C 型肝炎抗体の血清検査陽性，又は治験責任医師がそのために患者を除外すべきと判断したか若しくは試験結果の解釈を妨げる可能性がある他の疾患 9. 中心静脈カテーテルの設置に同意しない又は設置できない 10. 治験薬投与前の 6 ヶ月以内に違法な薬物の使用歴又はアルコール乱用歴がある 11. 女性の場合，授乳中又は試験期間中に妊娠予定 12. 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 13. 治験責任医師又は治験実施施設の指示によって申請書中の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
用法・用量使用薬剤	本剤は静注製剤として提供された．1 バイアル中にトラベクテジン粉末 0.25 mg 又は 1 mg を含有し，それぞれ滅菌注射用蒸留水 5 mL 又は 20 mL により溶解した．溶解溶液は，点滴用生理食塩液（塩化ナトリウム 9 mg/mL；0.9%）500 mL により希釈した．プラセボ静注製剤は生理食塩液

	500 mL とした. 単盲検治療期間の投与量及び投与方法： ・ 単盲検治療期間では，すべての患者が以下の手順で投与を受けた： ・ プラセボ（1 日目）及び本剤（2 日目）投与の約 30 分前にデキサメタゾン 20 mg（又は同等薬剤）を静脈内投与した. ・ 1 日目及び 2 日目の制吐剤投与は可能であれば同じ治療法を用い, デキサメタゾン投与後に投与することとした．例えば，グラニセトロンをプラセボ（1 日目）及び本剤（2 日目）投与開始の約 30 分前に投与した．または，オンダセトロンをプラセボ（1 日目）及び本剤（2 日目）投与開始の約 30 分前に投与した. 制吐剤の用量及び投与経路は治験責任医師の判断に従った. ・ 1 日目：プラセボを 3 時間点滴静注で投与 ・ 2 日目：本剤 1.3 mg/m^2 を 3 時間点滴静注で投与 2 日目の投与は 1 日目の投与と同時刻に行うこととした．プラセボ及び本剤は，中心静脈より 3 時間の定速点滴静注として投与した．本剤の投与量（mg 単位）は，体表面積（BSA）によって決定した. オープン継続投与期間の投与量及び投与方法： 第 1 サイクルは，単盲検治療期間終了 21 日後に開始した．肉腫患者では 17～49 日間を 1 サイクルとして 1 日目に 1.5 mg/m^2 を 24 時間点滴静注し，卵巣癌及び乳癌患者の場合には 17～49 日間を 1 サイクルとして 1 日目に 1.3 mg/m^2 を 3 時間点滴静注した．その他の癌患者には，治験責任医師の判断により上記投与法のいずれかとした. ロット番号：6J210，7J106A
治療期間	単盲検治療期間は 2 日間であった. 単盲検治療期間を終了した患者は，オープン継続投与期間として，臨床的有用性が認められる限り本剤の投与を最低 6 サイクル継続できることとした.
評価基準	薬物動態： 本剤の 1.3 mg/m^2 3 時間点滴静注での血漿中濃度を, バリデーションされた液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（LC/MS/MS）法により測定した．1 日目のプラセボ投与後に測定可能なトラベクテジンが存在しないことを確認するために，プラセボ（静注生理食塩液）投与 2 時間 45 分後にのみ血漿検体を採取し，解析した．投与前及び 2 日目の本剤投与後に採取した検体はすべて解析した. 薬力学： すべてのデジタル ECG 記録は，間隔測定，異常の診断及び ECG 波形の形態評価のために第三者機関の中央心電図検査施設に送付した. QT 補正法 QT は以下の補正法を用いて心拍数で補正した： ・ 主解析：Fridericia 補正式を用いた QTc（QTcF） ・ 副次解析：Bazett 補正式を用いた QTc（QTcB） 薬力学的評価項目 各患者，治療及び各投与後測定時点で，ベースライン QTc 間隔は同日の投与前に得た QTc 値とした．ベースラインからの QTc 値の変動（ΔQTc）はこのベースラインを用いて算出した. 本剤投与とプラセボ投与との ΔQTc の差（ΔΔQTc）は，各測定時点で同じ時刻の値を用いて投与

	後（ベースライン後）の各時点で算出した．すなわち， ・ t 時間での ΔΔQTc：t 時間での本剤投与とプラセボ投与との ΔQTc の差 薬力学的な主要評価項目は，各時点での ΔΔQTc とした．ΔΔQTc 及び ΔQTc を要約した．この場合，QTc は QTcF 補正法及び QTcB 補正法を用いて求めるため，QTc はいずれかの方法を用いた補正 QT の一般表記となった． 薬理ゲノミクス：必要に応じて，薬理ゲノム研究を可能にするため，1 日目の投与前に薬理ゲノミクス用血液検体（約 10 mL）を採取した． 安全性：安全性はすべての試験期間（すなわち，スクリーニング，単盲検治療期間，オープン継続投与期間及び試験終了／早期中止評価）を通じてモニタリングした．安全性評価の内訳は，有害事象モニタリング，臨床検査評価（血液学的検査及び血液生化学検査），12 誘導 ECG，バイタルサイン測定及び身体所見であった． 有効性： 治療効果判定及び生存時間などの最小限の有効性データを収集した．治験責任医師の判断による，投与後の治療効果判定を記録した．腫瘍評価はスクリーニング時のみ必要であった．
解析方法	統計手法：統計解析は，本試験の単盲検治療期間のデータについてのみ行った．QT/QTc 間隔に対する本剤投与とプラセボ投与の影響の比較では，非劣位限界を 10 ms とした． 症例数の決定： QTcF 間隔のベースラインからの変動（ΔQTcF）の患者内標準偏差を 10 ms と仮定した．標準偏差を 10 ms として，症例数が 52 名（試験完了例）の場合，平均値の真の差が 5 ms であれば，各時点での本剤投与とプラセボ投与との平均 ΔQTc の差（ΔΔQTc）の両側 90%信頼区間（CI；片側 95%CI）の上限が 10 ms を下回る確率は 80%と推定された． 薬物動態： 血漿中トラベクテジン濃度，個々の最高血漿中濃度（C_{max}）及び最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は，記述統計解析を用いて要約した． 薬力学： 本試験の主目的は，ΔQTc に対する本剤投与の影響を測定することであった．主要評価項目は各時点での本剤投与（2 日目）とプラセボ投与（1 日目）との ΔQTc の差であった．2 日目の投与前時点は，1 日目の 24 時間時点でもあった．本剤がプラセボに対して非劣性であることを確認するために，非劣性基準を 10 ms とした．両投与を終了したすべての患者が，主解析の対象となった．混合効果分散分析（ANOVA）モデルは，ΔQTc を従属変数，治療（本剤，プラセボ），測定時点及び治療と測定時点との交互作用を固定効果，患者を変量効果とした．このモデルから得た推定最小二乗平均及び患者内変動を用いて，各時点での ΔΔQTc について両側 90%CI を算出した．各時点で両側 90%CI の上限が 10 ms を下回る場合，非劣性であると結論づけられることとした． 個々の ECG パラメータ（QT，QTc，RR，心拍数，QRS 及び PR）及び対応する ΔQTc を治療別及び時点別に表示して，記述的に要約した．更に，ΔΔQTc も時点別に要約した．平均 ΔΔQTc の最大値を報告した．時点に対する個々の QTc 及び個々の ΔQTc のプロットを作成した．更に，治療ごとに平均 QTc 及び投与前からの平均 QTc 変動も時点に対してプロットした． 薬物動態／薬力学的解析： 薬物動態／薬力学的評価は 12 誘導 ECG 記録から収集したデータに基づいた．本剤の濃度-効果関係を検討するために，本剤の血漿中濃度に対する個々の QTc 及び個々の ΔQTc のプロットを示し

	た．プラセボ投与日のデータを濃度値ゼロとしてこれらのプロットに加えた．ΔΔQTc を本剤の血漿中濃度に対してプロットした．両投与を終了する前に中止した患者でも，薬物動態パラメータ及び薬力学的パラメータを推定できる場合は，これらのプロットに加えた． 線形混合効果モデルは，濃度を予測因子とし，患者を変量効果（ランダム切片・ランダム傾きモデル）として，本剤投与での ΔΔQTc データを用いて解析した．切片項が有意でない場合，モデルは切片項なしで再設定した．ΔΔQTc の予測値（90%CI を伴う）は，本剤の平均 C_{max} で推定した． 安全性： 単盲検治療期間は，治験薬投与患者について下記の期間を解析対象とした． 開始日：単盲検治療期間の 1 日目（プラセボ投与日）とした． 終了日： ・ オープン継続投与期間に移行しない患者は治験薬の最終投与日（2 日目）から 30 日後 ・ オープン継続投与期間に移行した患者はオープン継続投与期間のサイクル 1 の 1 日目の前日． オープン継続投与期間は，単盲検治療期間とオープン継続投与期間の全体を解析対象とした． 有害事象は器官別大分類（SOC）及び全体でまとめた．ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 11.1 を用いて有害事象をコーディングし，重症度は NCI-CTC 第 3.0 版により評価した．

2.7.6.8.2　治験対象患者

2.7.6.8.2.1　患者の内訳

単盲検治療期間の患者の内訳を表 2.7.6.8.2.1-1 に示した．

単盲検治療期間に登録された全患者（75 名）に治験薬が投与された．そのうち 72 名が終了時の来院を完了し，3 名が治験薬の投与から 30 日以内に死亡した．評価可能解析対象集団に含まれた患者は 74 名であった．1 名（患者 101502）は，プラセボより先に本剤が投与されたため，治験薬投与集団には含めたが，評価可能解析対象集団からは除外した．評価可能解析対象集団の 74 名のうち 71 名が単盲検治療期間を終了し，3 名が治験薬の投与後 30 日以内に死亡した．オープン継続投与期間に移行したのは 66 名であった．

表 2.7.6.8.2.1-1　患者の内訳（単盲検治療期間）

Analysis Set End of Treatment Visit Reason for Incompletion	Total (N=75) n (%)
Treated	75 (100)
Completed	72 (96)
Not Completed[b]	3 (4)
Death	3 (4)
Evaluable[a]	74 (99)
Completed[b]	71 (95)
Not Completed[c]	3 (4)
Death	3 (4)

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as denominator.
[a] Subject 101502 received placebo and study medication in reversed order. This subject was excluded from evaluable analysis set.
[b] Completed means that the subject completed the single-blind phase of the study
[c] Three subjects (101504, 910104, 320303) died within 30 days after study treatment

第 5.3.4.2.3 項 ET743-OVC-1001 CSR Table 6

オープン継続投与期間を含めた患者の内訳を表 2.7.6.8.2.1-2 に示した．

75 名に治験薬が投与された．オープン継続投与期間終了時までに 49 名（65%）が試験を中止した．中止理由の内訳は，病勢進行（PD ; 31 名，41%），有害事象（6 名，8%），死亡（4 名，5%），治験責任医師の判断（4 名，5%）及び患者の選択（4 名，5%）であった．単盲検治療期間又はオープン継続投与期間を完了したのは 26 名（35%）であった．単盲検治療期間を完了した患者のうち 3 名が，治験薬の最終投与後 30 日以内に死亡した．死因は疾患進行が 1 名，「その他」（医師による幇助自殺）が 2 名であった．

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）

Analysis Set Completion/withdrawal Reason	Total (N=75) n (%)
Treated	75 (100)
Reason for Termination [a]	49 (65)
Death	4 (5)
Consequence of Adverse Events	6 (8)
Progressive Disease	31 (41)
Investigator Decision	4 (5)
Subject Choice	4 (5)
Completed [b]	26 (35)
Death W/T 30 Days-Progressive Disease	1 (1)
Death W/T 30 Days-Other	2 (3)

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as denominator.
[a] Subjects entered into Open Label Extension phase.
[b] Three subjects (101504, 320303, 320304) died within 30 days after Single Blind phase study treatment.

第 5.3.4.2.3 項 ET743-OVC-1001 CSR Table 30

2.7.6.8.2.2　人口統計学的特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.8.2.2-1 に示した．

本試験に登録された 75 名は，男性 24 名（32%）及び女性 51 名（68%）であった．人種は白人 51 名（68%），アジア人 23 名（31%）及びその他 1 名（1%）であった．年齢の中央値は 52.0 歳，ベースライン時の体重及び身長の中央値は，それぞれ 66.0 kg 及び 165.0 cm であった．

表 2.7.6.8.2.2-1　人口統計学的特性

	---------- Total ---------- (N=75)
Sex, n (%)	
Female	51 (68)
Male	24 (32)
Race, n (%)	
White	51 (68)
Asian	23 (31)
Other	1 (1)
Age (Years)	
Mean (SD)	50.1 (11.03)
Median	52.0
Range	(22;68)
Baseline Weight (Kg)	
Mean (SD)	69.8 (16.34)
Median	66.0
Range	(38;111)
Height (Cm)	
Mean (SD)	164.9 (9.62)
Median	165.0
Range	(143;192)
Baseline ECOG Performance Status, n (%)	
0	31 (41)
1	44 (59)
Baseline BMI (kg/m^2)	
Mean (SD)	25.6 (5.45)
Median	24.8
Range	(14;42)
Baseline BSA (m^2)	
Mean (SD)	1.8 (0.22)
Median	1.7
Range	(1;2)

第 5.3.4.2.3 項 ET743-OVC-1001 CSR Table 7

ベースラインの疾患特性を表 2.7.6.8.2.2-2 に示した．

主な癌腫は肉腫（25 名，33%）及び卵巣癌（23 名，31%）であった．

表 2.7.6.8.2.2-2 ベースラインの疾患特性

	---- Total ---- (N=75)
Tumor Type, n (%)	
Sarcoma	25 (33)
Breast	11 (15)
Ovarian	23 (31)
Other	16 (21)
Stage of Disease, n (%)	
II	8 (11)
III	15 (20)
IV	51 (68)
N/A	1 (1)
Number of Site Involvement at Baseline	
Category, n (%)	
1 - 3	69 (92)
> 3	6 (8)
Mean (SD)	1.8 (1.37)
Median	1.0
Range	(1;10)
Site Involvement at Baseline, n (%)	
Abdomen	7 (9)
Breast	1 (1)
Colon	2 (3)
Head, neck and thyroid	5 (7)
Kidney	1 (1)
Liver	23 (31)
Lung	25 (33)
Lymphnode	16 (21)
Pelvic	13 (17)
Peritoneum	8 (11)
Soft tissue	5 (7)
Others	20 (27)

第 5.3.4.2.3 項 ET743-OVC-1001 CSR Table 8

前治療を表 2.7.6.8.2.2-3 に示した.

1 名の患者（320304）を除く 74 名（99%）が抗癌剤の前治療を受けていた．患者 320304 は, ステージ IV 期の肺肉腫の一次診断を受けていた.

表 2.7.6.8.2.2-3 前治療

Previous Systemic Therapeutic ATC Class	Total (N=75) n (%)
Total number of subjects with Previous Chemotherapy	74 (99)
Antineoplastic Agents	74 (99)
All Other Therapeutic Products	4 (5)
Endocrine Therapy	4 (5)
Antipsoriatics	3 (4)
Cough and Cold Preparations	3 (4)
Antianemic Preparations	2 (3)
Sex Hormones and Modulators of the Genital System	1 (1)

Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as denominator.

第 5.3.4.2.3 項 ET743-OVC-1001 CSR Table 9

2.7.6.8.3 治験薬の投与状況

単盲検治療期間からオープン継続投与期間終了時までの患者ごとの投与サイクル数を表 2.7.6.8.3-1 に示した.

試験期間全体での治療期間の中央値は 9.71 週（範囲：4.1-39.7 週）であり，投与サイクル数の中央値は 2.0 サイクル（範囲：1.0-10.0 サイクル）であった．66 名がオープン継続投与期間に移行し，オープン継続投与期間の投与サイクルの中央値は 2.5 サイクル（範囲：1.0-10.0 サイクル）であった.

表 2.7.6.8.3-1　投与サイクル

	STUDY MEDICATION (N=75)
Total Treatment Duration (Weeks)[a]	
N	75
Mean (SD)	13.78 (8.867)
Median	9.71
Range	(4.1;39.7)
Total Number of Cycles Received[b]	
N	75
Category, n (%)	
1 CYCLE	34 (45)
2 CYCLES	8 (11)
3-4 CYCLES	12 (16)
5-6 CYCLES	13 (17)
7-10 CYCLES	8 (11)
Mean (SD)	3.04 (2.539)
Median	2.00
Range	(1.0;10.0)
Total Number of Cycles Received for Subjects Entered OLE[c]	
N	66
Category, n (%)	
1 CYCLE	25 (38)
2 CYCLES	8 (12)
3-4 CYCLES	12 (18)
5-6 CYCLES	13 (20)
7-10 CYCLES	8 (12)
Mean (SD)	3.32 (2.585)
Median	2.50
Range	(1.0;10.0)
Cumulative Dose (mg/m^2)	
N	75
Mean (SD)	4.75 (3.010)
Median	3.89
Range	(1.2;13.0)
Dose Intensity (mg/m^2 per cycle)	
N	75
Mean (SD)	0.35 (0.048)
Median	0.33
Range	(0.2;0.5)

[a] Treatment Duration is defined as: [(The last cycle end date)-(the first Trabectedin dosing date)+1].
[b] The total number of cycles received was based on the entire study (including SB and OLE phase). CYCLE 1 is defined as single blind phase (SB) (DAY 1 of SB to the last day of the study for subjects in the SB phase only and to the day just prior to the 1st dose day at OLE for subjects entering OLE). CYCLE k+1 is defined as CYCLE k recorded on CRF (k=1, 2, …).
[c] OLE is defined as Open Label Extension.

第 5.3.4.2.3 項 ET743-OVC-1001 CSR Table 31

2.7.6.8.4　薬物動態解析

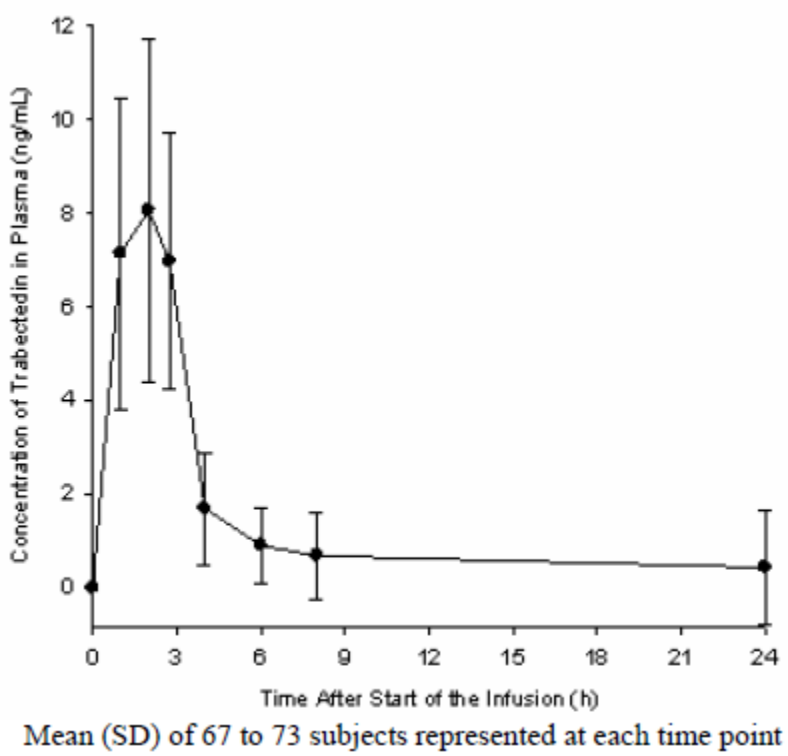
本剤の血漿中濃度推移を図 2.7.6.8.4-1 に示した.

1 日目（プラセボ投与）

1 日目のプラセボ投与開始後，2 時間 45 分までに採取した血漿検体での本剤の濃度は，いずれも検出限界未満であった.

2 日目（本剤投与）

本剤の血漿中濃度の平均値は，本剤の静脈内投与開始後に経時的に上昇した．t_{max} の平均値（SD）は 2.22 時間（0.65 時間），C_{max} の平均値（SD）は 9.24 ng/mL（3.75 ng/mL）であった．静脈内投与終了後，本剤の濃度は急速に減少し，その後は緩慢な減少が認められた．



第 5.3.4.2.3 項 ET743-OVC-1001 CSR Figure 1

図 2.7.6.8.4-1　トラベクテジンの血漿中濃度推移

2.7.6.8.5　薬力学

2.7.6.8.5.1　QTc間隔及びQTc間隔のベースラインからの変動

QTcF 間隔の平均値及びベースラインからの変動（Fridericia 補正）を表 2.7.6.8.5.1-1 に，QTcF 間隔の変動を図 2.7.6.8.5.1-1 に示した．

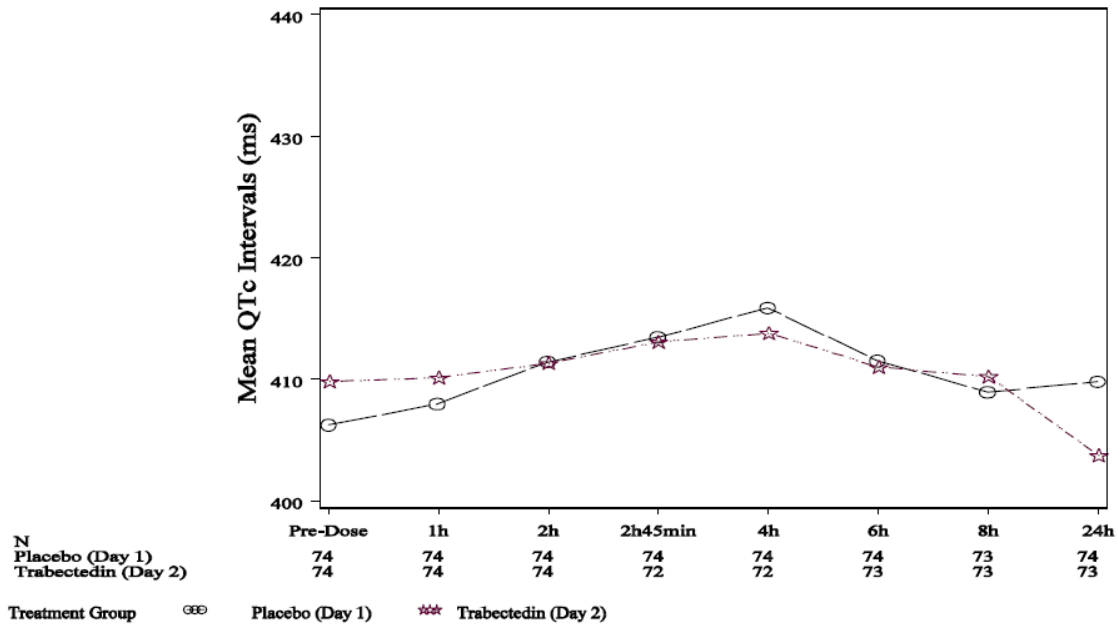
QT/QTc 間隔に対する本剤の影響を評価するため，各測定時点での ΔQTcF について，本剤投与及びプラセボ投与を比較した．ベースライン（治験薬投与前）の QTcF 間隔の平均値は，プラセボ投与前（406.2 ms）及び本剤投与前（409.8 ms）で同程度であった．プラセボ又は本剤のいずれを投与した場合でも，投与開始後 4 時間以内は平均 QTcF 間隔が延長した．その後，QTcF 間隔は徐々に短縮し，投与後 8 時間の ECG 評価ではほぼ投与前の値に回復した．

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

	---------- Placebo (Day 1) ----------				---- Trabectedin 1.3 mg/m^2 (Day 2) ----			
	N	Mean	SD	95% CI	N	Mean	SD	95% CI
QTcF interval (ms)								
Pre-dose	74	406.2	18.41	(402.0; 410.5)	74	409.8	17.33	(405.8; 413.8)
1h	74	408.0	18.80	(403.6; 412.3)	74	410.1	18.71	(405.8; 414.5)
2h	74	411.4	19.38	(406.9; 415.9)	74	411.3	19.16	(406.9; 415.8)
2h45min	74	413.4	19.04	(409.0; 417.9)	72	413.1	19.49	(408.5; 417.7)
4h	74	415.9	18.95	(411.5; 420.3)	72	413.8	17.26	(409.7; 417.9)
6h	74	411.5	19.20	(407.1; 416.0)	73	411.0	16.71	(407.1; 414.9)
8h	73	408.9	17.81	(404.8; 413.1)	73	410.2	17.79	(406.1; 414.4)
24h	74	409.8	17.33	(405.8; 413.8)	73	403.7	18.45	(399.4; 408.0)
Change from baseline (ms)								
1h	74	1.7	7.26	(0.1; 3.4)	74	0.3	8.76	(-1.7; 2.4)
2h	74	5.2	8.32	(3.2; 7.1)	74	1.5	9.91	(-0.8; 3.8)
2h 45min	74	7.2	8.37	(5.3; 9.1)	72	2.7	9.05	(0.6; 4.8)
4h	74	9.7	10.09	(7.3; 12.0)	72	3.8	9.74	(1.5; 6.1)
6h	74	5.3	9.34	(3.1; 7.4)	73	1.0	10.20	(-1.3; 3.4)
8h	73	2.5	9.52	(0.3; 4.8)	73	0.3	11.00	(-2.3; 2.8)
24h	74	3.6	10.08	(1.2; 5.9)	73	-6.2	10.65	(-8.7; -3.8)

Note: Change from Pre-dose at t = QTcF Interval at t - QTcF Interval at Pre-dose.
Data presented as the mean (SD) from 72 to 74 subjects as indicated

第 5.3.4.2.3 項 ET743-OVC-1001 CSR Table 12

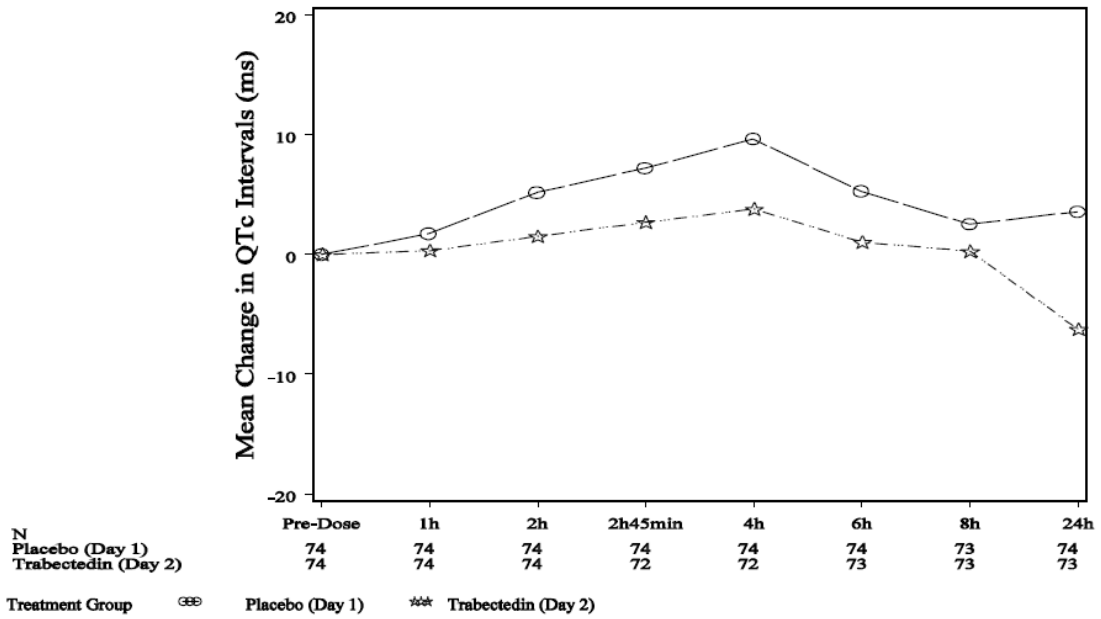


第 5.3.4.2.3 項 ET743-OVC-1001 CSR Figure 3

図 2.7.6.8.5.1-1　QTcF 間隔の変動

QTcF 間隔のベースラインからの変動を図 2.7.6.8.5.1-2 に示した．

ΔQTcF は，投与後の大部分の測定時点で，本剤投与の方がプラセボ投与よりも小さかった．1 日目のプラセボ投与後，ΔQTcF の平均値の範囲は 1.7（投与後 1 時間）～9.7 ms（投与後 4 時間）であった．2 日目の本剤投与後，ΔQTcF の平均値の範囲は–6.2（投与後 24 時間）～3.8 ms（投与後 4 時間）であった．



第 5.3.4.2.3 項 ET743-OVC-1001 CSR Figure 4

図 2.7.6.8.5.1-2 QTcF 間隔のベースラインからの変動（ΔQTcF）

QT/QTc 間隔に対する本剤の影響を更に評価するため，各測定時点での QTcB 間隔の平均値及びベースラインからの変動（ΔQTcB）についても，本剤投与とプラセボ投与を比較した．ベースライン（治験薬投与前）の QTcB 間隔の平均値は，プラセボ投与前（426.3 ms）と本剤投与前（426.4 ms）で同程度であった．

QTcB 間隔の平均値はプラセボ又は本剤のいずれを投与した場合でも，投与開始後にわずかに短縮した後，開始後 4 時間まで延長したが，その後ほぼベースライン値に回復した．1 日目のプラセボ投与後の ΔQTcB の平均値の範囲は–1.2（投与後 1 時間）～9.2 ms（投与後 6 時間）であった．2 日目の本剤投与後，ΔQTcB の平均値の範囲は–2.6（投与後 1 時間）～12.5 ms（投与後 4 時間）であった．

2.7.6.8.5.2 本剤投与とプラセボ投与とのQTc間隔の差

QTc 間隔の平均値のベースラインからの変動を表 2.7.6.8.5.2-1 に示した．

QTcF 間隔の平均値のベースラインからの変動について，本剤投与とプラセボ投与との差（ΔΔQTcF）を算出したところ，投与後のほとんどの測定時点でわずかな負の値を示した．投与後 24 時間までの ΔΔQTcF の範囲は，–1.4（投与後 1 時間）～–9.8 ms（投与後 24 時間）であった．

QTcB 間隔の平均値のベースラインからの変動について，本剤投与とプラセボ投与との差（ΔΔQTcB）を算出したところ，両投与の差は ΔΔQTcF よりもおおむね小さく，すべてが負の値になるわけではなかった．投与後 24 時間までの ΔΔQTcB の範囲は，–2.0（投与後 2 時間）～3.4 ms（投与後 4 時間）であった．

いずれの測定時点でも，ΔΔQTcF 及び ΔΔQTcB の平均値に対する 90%CI の上限は，10 ms 未満（実際は 6.65 ms 以下）であった．ΔΔQTcF の平均値の 90%CI の下限は，–12.65（投与後 24 時間）～–3.35 ms（投与後 1 時間）であった．ΔΔQTcB の平均値の 90%CI の下限は，–4.83（投与後 24 時間）～0.56 ms（投与後 6 時間）であった．以上より，QTc 間隔延長に関して，本剤はプラセボに対して非劣性であると結論することができた．

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）

	Trabectedin 1.3 mg/m^2 (Day 2) Minus ------- Placebo (Day 1) ------ L.S.Means[a] SE 90% CI		
QTc Interval (ms)-Friderica Correction			
1h	-1.4	1.16	(-3.35; 0.51)
2h	-3.7	1.22	(-5.68; -1.63)
2h45min	-4.5	1.25	(-6.55; -2.40)
4h	-5.8	1.42	(-8.19; -3.45)
6h	-4.2	1.21	(-6.26; -2.22)
8h	-2.3	1.52	(-4.82; 0.26)
24h	-9.8	1.71	(-12.65; -6.99)
QTc Interval (ms)-Bazetts Correction			
1h	-1.4	1.58	(-4.04; 1.23)
2h	-2.0	1.59	(-4.65; 0.65)
2h45min	-0.1	1.55	(-2.66; 2.50)
4h	3.4	1.98	(0.07; 6.65)
6h	3.2	1.61	(0.56; 5.92)
8h	2.6	1.80	(-0.38; 5.63)
24h	-1.6	1.98	(-4.83; 1.72)

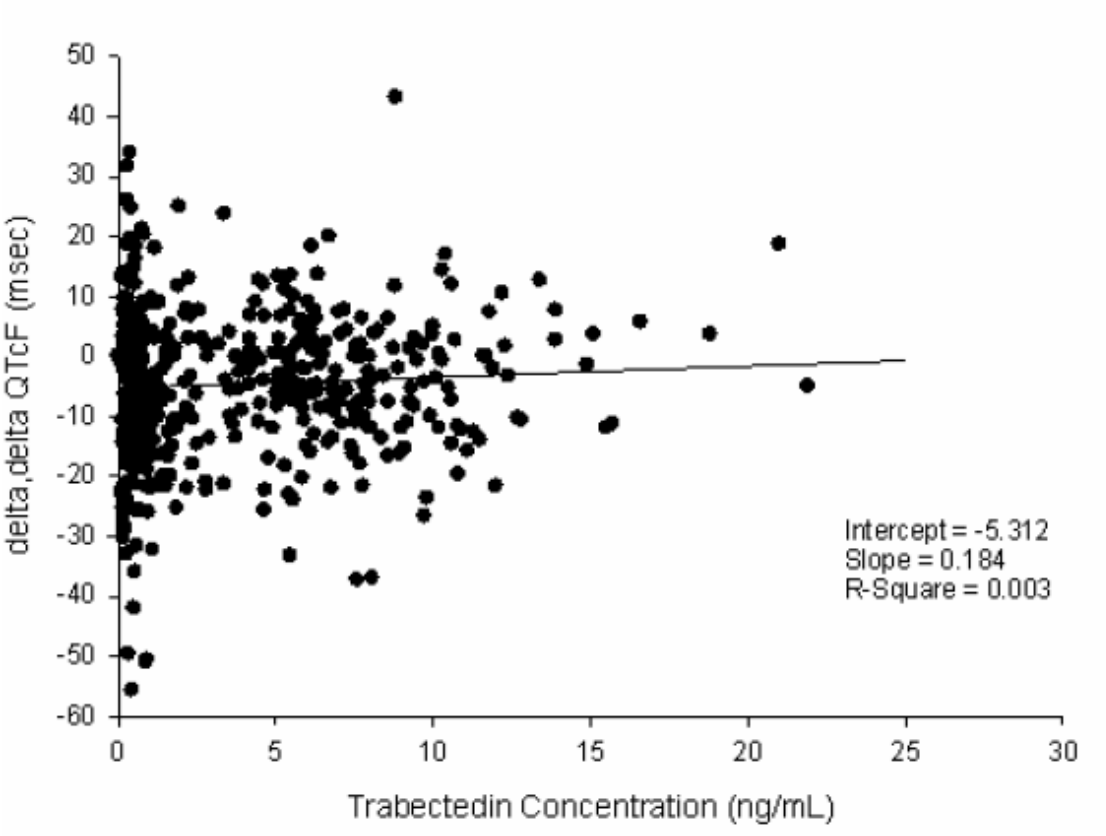
[a] L.S. Mean = Least Square Mean

第 5.3.4.2.3 項 ET743-OVC-1001 CSR Table 14

2.7.6.8.5.3　QTc間隔のベースラインからの変動の本剤投与とプラセボ投与との差（ΔΔQTc）及び本剤の最高血漿中薬物濃度の関係

個々の ΔΔQTcF 値及び血漿中の本剤の濃度を図 2.7.6.8.5.3-1 に，QTc 間隔のベースラインからの変動の本剤投与とプラセボ投与との差及び本剤の血漿中濃度の関係を表 2.7.6.8.5.3-1 に示した．

個々の ΔΔQTc 値及び対応する血漿中の本剤の濃度の間には，非常に弱い相関関係が認められた．血漿中での本剤の濃度の上昇に伴い，個々の ΔΔQTcF 値は増加したが，ΔΔQTcB 値は減少した．いずれの解析でも，回帰直線の周辺にデータが拡散しており，ΔΔQTc 値の範囲は非常に広かった．入手した本剤の濃度（外れ値を含む）を用いて回帰分析を行った結果，本剤の濃度と ΔΔQTc 値の間に相関は認められなかった．



第 5.3.4.2.3 項 ET743-OVC-1001 CSR Figure 7

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

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

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

第 5.3.4.2.3 項 ET743-OVC-1001 CSR Table 22

QTc 間隔のベースラインからの変動の本剤投与とプラセボ投与との差の予測値を表 2.7.6.8.5.3-2 に示した.

血漿中の本剤の濃度の外れ値を除外して回帰分析を行った結果，本剤の最高血漿中薬物濃度の平均値が 9.2 ng/mL のときに予測される ΔΔQTcF は–2.53 ms，ΔΔQTcB は–0.68 ms であった.

表 2.7.6.8.5.3-2　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

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

第 5.3.4.2.3 項 ET743-OVC-1001 CSR Table 23

入手したすべての薬物動態データ及びΔΔQTcデータに基づく本剤の最高血漿中薬物濃度の実測平均値は25.0 ng/mLであった．この値に基づいて予測されるΔΔQTcFの平均値は–4.18 ms（90% CI：–6.00～–2.36），ΔΔQTcBの平均値は0.69 ms（90% CI：–1.66～3.05）であった．

2.7.6.8.6 安全性の評価

2.7.6.8.6.1 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．

単盲検治療期間の有害事象を表2.7.6.8.6.1-1に，オープン継続投与期間終了時までに5%以上の患者にみられた有害事象を表2.7.6.8.6.1-2に示した．

単盲検治療期間に有害事象が発現した患者は75名中71名（95%）であった．SOCごとの主な有害事象は，胃腸障害（54/75名，72%）の悪心（41/75名，55%）及び嘔吐（39/75名，52%），全身障害および投与局所様態（37/75名，49%）の無力症（20/75名，27%）及び疲労（12/75名，16%），血液およびリンパ系障害（20/75名，27%）の好中球減少症（12/75名，16%），貧血（7/75名，9%），白血球減少症（5/75名，7%）であった．

オープン継続投与期間終了時までに有害事象が発現した患者は75名中74名（99%）であった．SOCごとの主な有害事象は，胃腸障害（57/75名，76%）の悪心（39/75名，52%）及び嘔吐（33/75名，44%）であり，これらより発現割合がやや低いものとして全身障害および投与局所様態（52/75名，69%）の無力症（27/75名，36%）及び疲労（17/75名，23%），血液およびリンパ系障害（47/75名，63%）の好中球減少症（32/75名，43%），貧血（24/75名，32%），血小板減少症（16/75名，21%）及び白血球減少症（9/75名，12%）であった．

オープン継続投与期間終了時までに発現したグレード3～4の主な有害事象は，好中球減少症［グレード3：9/75名（12%），グレード4：17/75名（22.7%）］，肝機能異常［グレード3：20/75名（26.7%），グレード4：5/75名（6.7%）］，無力症［グレード3：5/75名（6.7%）］，嘔吐［グレード3：5/75名（6.7%）］及び悪心［グレード3：4/75名（5.3%）］であった．

表 2.7.6.8.6.1-1 有害事象（単盲検治療期間）

MedDRA SOC Term MedDRA Preferred Term	TOTAL (N=75) Total n (%)	Toxicity Grade[a] 1	2	3	4	5
Total number of subjects with TEAE by Toxicity Grade	**71 (95)**					
Gastrointestinal disorders	**54 (72)**	**28**	**19**	**6**	**1**	**0**
Nausea	41 (55)	26	12	3	0	0
Vomiting	39 (52)	23	12	4	0	0
Constipation	7 (9)	4	3	0	0	0
Diarrhoea	3 (4)	2	1	0	0	0
Abdominal pain	2 (3)	0	1	1	0	0
Stomatitis	2 (3)	1	1	0	0	0
Abdominal discomfort	1 (1)	1	0	0	0	0
Abnormal faeces	1 (1)	0	1	0	0	0
Dental caries	1 (1)	1	0	0	0	0
Dry mouth	1 (1)	1	0	0	0	0
Dyspepsia	1 (1)	1	0	0	0	0
Dysphagia	1 (1)	0	0	0	1	0
Gastrointestinal obstruction	1 (1)	0	1	0	0	0
Gastrooesophageal reflux disease	1 (1)	1	0	0	0	0
Upper gastrointestinal haemorrhage	1 (1)	0	0	1	0	0
General disorders and administration site conditions	**37 (49)**	**14**	**20**	**3**	**0**	**0**
Asthenia	20 (27)	3	14	3	0	0
Fatigue	12 (16)	7	5	0	0	0
Pain	4 (5)	4	0	0	0	0
Pyrexia	4 (5)	4	0	0	0	0
Chest discomfort	1 (1)	1	0	0	0	0
Local swelling	1 (1)	0	1	0	0	0
Mucosal inflammation	1 (1)	1	0	0	0	0
Oedema	1 (1)	1	0	0	0	0
Ulcer	1 (1)	1	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	**24 (32)**	**5**	**2**	**13**	**4**	**0**
Hepatic function abnormal	24 (32)	5	2	14	3	0
Hypertransaminasaemia	1 (1)	0	0	0	1	0
Metabolism and nutrition disorders	**23 (31)**	**13**	**5**	**5**	**0**	**0**
Anorexia	15 (20)	8	5	2	0	0
Enzyme abnormality	5 (7)	4	0	1	0	0
Decreased appetite	1 (1)	1	0	0	0	0
Hypoalbuminaemia	1 (1)	0	1	0	0	0
Hypocalcaemia	1 (1)	0	0	1	0	0
Hyponatraemia	1 (1)	0	0	1	0	0
Blood and lymphatic system disorders	**20 (27)**	**4**	**6**	**6**	**4**	**0**
Neutropenia	12 (16)	0	4	4	4	0
Anaemia	7 (9)	4	1	2	0	0
Leukopenia	5 (7)	1	2	2	0	0
Thrombocytopenia	3 (4)	1	0	2	0	0
Lymphadenopathy	1 (1)	1	0	0	0	0

[a] Toxicity Grade: NCI common toxicity criteria, version 3.0 (CTC, v3.0). NS=not specified (continued)

表 2.7.6.8.6.1-1 有害事象（単盲検治療期間）（続き）

MedDRA SOC Term MedDRA Preferred Term	TOTAL (N=75) Total n (%)	Toxicity Grade[a] 1	2	3	4	5
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**10 (13)**	**7**	**2**	**1**	**0**	**0**
Cough	6 (8)	5	1	0	0	0
Dyspnoea	2 (3)	1	1	0	0	0
Epistaxis	1 (1)	1	0	0	0	0
Obstructive airways disorder	1 (1)	0	0	1	0	0
Oropharyngeal pain	1 (1)	1	0	0	0	0
Rhinitis allergic	1 (1)	1	0	0	0	0
Nervous system disorders	**8 (11)**	**8**	**0**	**0**	**0**	**0**
Dizziness	5 (7)	5	0	0	0	0
Dysgeusia	2 (3)	2	0	0	0	0
Lethargy	1 (1)	1	0	0	0	0
Infections and infestations	**7 (9)**	**2**	**3**	**2**	**0**	**0**
Administration site infection	1 (1)	0	0	1	0	0
Gingival infection	1 (1)	0	1	0	0	0
Infection	1 (1)	0	0	1	0	0
Lung infection	1 (1)	0	1	0	0	0
Penile infection	1 (1)	1	0	0	0	0
Upper respiratory tract infection	1 (1)	1	0	0	0	0
Wound infection	1 (1)	0	1	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**6 (8)**	**5**	**0**	**1**	**0**	**0**
Myalgia	4 (5)	3	0	1	0	0
Back pain	1 (1)	1	0	0	0	0
Musculoskeletal chest pain	1 (1)	1	0	0	0	0
Myopathy	1 (1)	0	0	1	0	0
Pain in extremity	1 (1)	1	0	0	0	0
Investigations	**3 (4)**	**3**	**0**	**0**	**0**	**0**
Blood creatine increased	1 (1)	1	0	0	0	0
Blood creatine phosphokinase	1 (1)	1	0	0	0	0
Weight decreased	1 (1)	1	0	0	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	**3 (4)**	**2**	**1**	**0**	**0**	**0**
Erythema	1 (1)	0	1	0	0	0
Rash generalized	1 (1)	1	0	0	0	0
Skin lesion	1 (1)	1	0	0	0	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**2 (3)**	**0**	**0**	**1**	**0**	**1**
Bladder neoplasm	1 (1)	0	0	1	0	0
Oropharyngeal cancer stage unspecified	1 (1)	0	0	0	0	1
Renal and urinary disorders	**2 (3)**	**1**	**1**	**0**	**0**	**0**
Bladder pain	1 (1)	0	1	0	0	0
Haematuria	1 (1)	1	0	0	0	0

[a] Toxicity Grade: NCI common toxicity criteria, version 3.0 (CTC, v3.0). NS=not specified (continued)

表 2.7.6.8.6.1-1 有害事象（単盲検治療期間）（続き）

	TOTAL (N=75)					
MedDRA SOC Term	Total	Toxicity Grade[a]				
MedDRA Preferred Term	n (%)	1	2	3	4	5
Eye disorders	**1 (1)**	**0**	**1**	**0**	**0**	**0**
Uveitis	1 (1)	0	1	0	0	0
Psychiatric disorders	**1 (1)**	**1**	**0**	**0**	**0**	**0**
Anxiety	1 (1)	1	0	0	0	0
Vascular disorders	**1 (1)**	**0**	**0**	**1**	**0**	**0**
Iliac artery occlusion	1 (1)	0	0	1	0	0

[a] Toxicity Grade: NCI common toxicity criteria, version 3.0 (CTC, v3.0). NS=not specified

第 5.3.4.2.3 項 ET743-OVC-1001 CSR Table 25

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）

MedDRA SOC Term MedDRA Preferred Term	TOTAL (N=75) Total n (%)	--- Toxicity Grade[a] --- 1	2	3	4
Total subjects with TEAE by Toxicity Grade	**74 (99)**				
Gastrointestinal disorders	**57 (76)**	**25**	**21**	**10**	**1**
Nausea	39 (52)	23	12	4	0
Vomiting	33 (44)	16	12	5	0
Constipation	8 (11)	4	4	0	0
Abdominal pain	6 (8)	1	3	2	0
Diarrhoea	5 (7)	3	2	0	0
Abdominal pain upper	4 (5)	4	0	0	0
General disorders and administration site conditions	**52 (69)**	**17**	**24**	**8**	**3**
Asthenia	27 (36)	5	17	5	0
Fatigue	17 (23)	9	7	1	0
Pyrexia	11 (15)	7	1	2	1
Mucosal inflammation	4 (5)	2	1	0	1
Oedema peripheral	4 (5)	3	1	0	0
Pain	4 (5)	4	0	0	0
Blood and lymphatic system disorders	47 (63)	3	6	19	19
Neutropenia	32 (43)	2	4	9	17
Anaemia	24 (32)	4	8	12	0
Thrombocytopenia	16 (21)	3	3	1	9
Leukopenia	9 (12)	2	1	4	2
Febrile neutropenia	5 (7)	0	0	4	1
Hepatobiliary disorders	**37 (49)**	**6**	**6**	**19**	**6**
Hepatic function abnormal	35 (47)	4	6	20	5
Metabolism and nutrition disorders	**32 (43)**	**13**	**10**	**7**	**2**
Anorexia	18 (24)	7	9	2	0
Enzyme abnormality	8 (11)	4	1	3	0
Hypocalcaemia	6 (8)	1	2	2	1
Nervous system disorders	20 (27)	16	3	1	0
Dizziness	12 (16)	9	3	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**15 (20)**	**8**	**1**	**4**	**2**
Myalgia	4 (5)	3	0	1	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**14 (19)**	**8**	**5**	**1**	**0**
Cough	8 (11)	6	2	0	0
Dyspnoea	5 (7)	3	2	0	0

Note: Adverse events reported any time from the first treatment dose to within 30 days of last treatment dose are included.
Note: Incidence is based on the number of subjects, not the number of events.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as denominator.
[a] Toxicity Grade: NCI common toxicity criteria, version 3.0 (NCI_CTCAE, Version 3). NS=not specified

第 5.3.4.2.3 項 ET743-OVC-1001 CSR Table 33

2.7.6.8.6.2　副作用

単盲検治療期間に 2%以上の患者にみられた副作用を表 2.7.6.8.6.2-1 に，オープン継続投与期間終了時までの副作用を表 2.7.6.8.6.2-2 に示した．

単盲検治療期間にグレードを問わず発現した副作用は，悪心［41/75 名（55%），グレード 3 又は 4：3/75 名（4%）］及び嘔吐［39/75 名（52%），グレード 3 又は 4：3/75 名（4%）］であり，こ

れらより発現割合がやや低いものとして無力症[15/75名(20%), グレード3又は4:1/75名(1.3%)], 及び疲労［12/75 名（16%），すべてグレード 1 又は 2］が認められた.

オープン継続投与期間終了時までにグレードを問わず発現した副作用は，悪心（36 名，48%，グレード 3 又は 4：4 名，5.3%），肝機能異常（33 名，44%，グレード 3 又は 4：24 名，32.0%），好中球減少症（31 名，41%，グレード 3 又は 4：25 名，33.3%）及び嘔吐（28 名，37%，グレード 3 又は 4:4 名，5.3%）であり，これらより発現割合がやや低いものとして無力症（22 名，29%，グレード 3 又は 4：2 名，2.7%），貧血（19 名，25%，グレード 3 又は 4：8 名，10.7%），食欲不振（18 名，24%，グレード 3 又は 4：2 名，2.7%）及び疲労（15 名，20%，すべてグレード 1 又は 2）が認められた．オープン継続投与期間終了時までに発現したグレード 3 及び 4 の主な副作用は，肝機能異常（24 名，32%）及び好中球減少症（25 名，33.3%）であった.

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）

MedDRA SOC Term MedDRA Preferred Term	--------- TOTAL --------- (N=75) Total n (%)	-- Category[a] -- 1	2	3	4
Total number of subjects with TEAE relation to drug	**71 (95)**				
Gastrointestinal disorders	**54 (72)**	**32**	**18**	**4**	**0**
Nausea	41 (55)	26	12	3	0
Vomiting	39 (52)	25	11	3	0
Constipation	3 (4)	2	1	0	0
Diarrhoea	2 (3)	2	0	0	0
General disorders and administration site conditions	**28 (37)**	**9**	**18**	**1**	**0**
Asthenia	15 (20)	1	13	1	0
Fatigue	12 (16)	7	5	0	0
Hepatobiliary disorders	**23 (31)**	**5**	**2**	**12**	**4**
Hepatic function abnormal	23 (31)	5	2	13	3
Metabolism and nutrition disorders	**21 (28)**	**12**	**5**	**4**	**0**
Anorexia	15 (20)	8	5	2	0
Enzyme abnormality	4 (5)	3	0	1	0
Blood and lymphatic system disorders	**17 (23)**	**2**	**6**	**5**	**4**
Neutropenia	12 (16)	0	4	4	4
Anaemia	5 (7)	3	1	1	0
Leukopenia	5 (7)	1	2	2	0
Thrombocytopenia	3 (4)	1	0	2	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**4 (5)**	**3**	**0**	**1**	**0**
Myalgia	3 (4)	3	0	0	0
Nervous system disorders	**3 (4)**	**3**	**0**	**0**	**0**
Dizziness	2 (3)	2	0	0	0

[a] Toxicity Grade: NCI common toxicity criteria, version 3.0 (CTC, v3.0).

第 5.3.4.2.3 項 ET743-OVC-1001 CSR Table 26

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）

MedDRA SOC Term MedDRA Preferred Term	TOTAL (N=75) Total n (%)	 -- Category[a] -- 1	 2	 3	 4
Total no. subjects with TEAE relation to drug	70 (93)				
Gastrointestinal disorders	45 (60)	21	18	6	0
Nausea	36 (48)	21	11	4	0
Vomiting	28 (37)	13	11	4	0
Constipation	4 (5)	2	2	0	0
Diarrhoea	3 (4)	2	1	0	0
Blood and lymphatic system disorders	44 (59)	3	6	17	18
Neutropenia	31 (41)	2	4	9	16
Anaemia	19 (25)	3	8	8	0
Thrombocytopenia	14 (19)	3	2	1	8
Leukopenia	9 (12)	2	1	4	2
Febrile neutropenia	5 (7)	0	0	4	1
General disorders and administration site conditions	40 (53)	11	25	2	2
Asthenia	22 (29)	2	18	2	0
Fatigue	15 (20)	8	7	0	0
Pyrexia	5 (7)	4	0	0	1
Mucosal inflammation	2 (3)	1	0	0	1
Hepatobiliary disorders	35 (47)	6	5	18	6
Hepatic function abnormal	33 (44)	4	5	19	5
Hyperbilirubinaemia	3 (4)	3	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	29 (39)	14	9	4	2
Anorexia	18 (24)	8	8	2	0
Enzyme abnormality	7 (9)	4	1	2	0
Hypocalcaemia	3 (4)	1	1	0	1
Hypokalaemia	2 (3)	0	0	1	1
Hypophosphataemia	2 (3)	2	0	0	0
Nervous system disorders	11 (15)	9	2	0	0
Dizziness	8 (11)	6	2	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	7 (9)	3	0	2	2
Myalgia	3 (4)	3	0	0	0
Rhabdomyolysis	3 (4)	0	0	1	2
Investigations	4 (5)	4	0	0	0
Weight decreased	2 (3)	2	0	0	0
Renal and urinary disorders	2 (3)	0	0	0	2
Renal failure	2 (3)	0	0	0	2

Note: Adverse events reported any time from the first treatment dose to within 30 days of last treatment dose are included.
Note: Incidence is based on the number of subjects, not the number of events.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as denominator.
[a] Toxicity Grade: NCI common toxicity criteria, version 3.0 (NCI_CTCAE, Version 3).

第 5.3.4.2.3 項 ET743-OVC-1001 CSR Table 34

2.7.6.8.6.3　死亡例

単盲検治療期間に本剤投与日（2 日目）から 30 日以内の死亡が 3 名報告された．そのうち 1 名（患者 101504）は疾患進行，1 名（患者 910104）は有害事象（嘔吐及び無力症），1 名（患者 320303）は医師の幇助による死亡であった．死亡に至った有害事象（嘔吐及び無力症）と本剤との因果関係は多分関係なしと判断された．

オープン継続投与期間中に 4 名の死亡が報告された. そのうち 2 名（患者 101507 及び 320202）は疾患進行による死亡であった．また，患者 320304 はステージ IV 期の脂肪肉腫患者であり，疾患進行後に医師の幇助により自殺した．患者 910101 はステージ III 期の卵巣癌患者であり，副作用（敗血症）により死亡した.

2.7.6.8.6.4　重篤な有害事象

単盲検治療期間の重篤な有害事象を表 2.7.6.8.6.4-1 に，オープン継続投与期間終了時までの重篤な有害事象を表 2.7.6.8.6.4-2 に示した.

単盲検治療期間に重篤な有害事象が 75 名中 14 名（19%）に発現した．2 名以上で発現した重篤な有害事象は嘔吐，悪心，無力症，肝機能異常及び食欲不振であった.

オープン継続投与期間終了時までに重篤な有害事象が 75 名中 31 名（41%）に発現した．2 名以上で発現した重篤な有害事象は好中球減少症，発熱性好中球減少症，血小板減少症，貧血，無力症，発熱，嘔吐，悪心，横紋筋融解，腎不全，肝機能異常及び食欲不振であった.

表 2.7.6.8.6.4-1　重篤な有害事象（単盲検治療期間）

	TOTAL (N=75)				
MedDRA SOC Term	Total	--- Toxicity Grade [a] ---			
MedDRA Preferred Term	n (%)	1	2	3	4
Total no. subjects with Serious TEAE	**14 (19)**				
Gastrointestinal disorders	6 (8)	0	1	5	0
Vomiting	4 (5)	0	1	3	0
Nausea	2 (3)	0	0	2	0
Abdominal pain	1 (1)	0	0	1	0
Upper gastrointestinal haemorrhage	1 (1)	0	0	1	0
General disorders and administration site conditions	**4 (5)**	**0**	**1**	**2**	**0**
Asthenia	3 (4)	0	1	2	0
Adverse event	1 (1)	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	**3 (4)**	**0**	**0**	**1**	**2**
Hepatic function abnormal	2 (3)	0	0	1	1
Hypertransaminasaemia	1 (1)	0	0	0	1
Metabolism and nutrition disorders	**2 (3)**	**0**	**0**	**2**	**0**
Anorexia	2 (3)	0	0	2	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)	**2 (3)**	**0**	**0**	**1**	**0**
Bladder neoplasm	1 (1)	0	0	1	0
Oropharyngeal cancer stage unspecified	1 (1)	0	0	0	0
Infections and infestations	**1 (1)**	**0**	**1**	**0**	**0**
Wound infection	1 (1)	0	1	0	0
Vascular disorders	**1 (1)**	**0**	**0**	**1**	**0**
Iliac artery occlusion	1 (1)	0	0	1	0

[a] Toxicity Grade: NCI common toxicity criteria, version 3.0 (CTC, v3.0).

第 5.3.4.2.3 項 ET743-OVC-1001 CSR Table 27

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）

MedDRA SOC Term MedDRA Preferred Term	TOTAL (N=75) Total n (%)	--- Toxicity Grade [a] --- 1	2	3	4
Total subjects with Serious TEAE	31 (41)				
Blood and lymphatic system disorders	12 (16)	0	0	5	6
Neutropenia	6 (8)	1	0	0	5
Febrile neutropenia	5 (7)	0	0	3	1
Thrombocytopenia	4 (5)	0	0	1	3
Anaemia	2 (3)	0	0	2	0
Febrile bone marrow aplasia	1 (1)	0	0	1	0
Leukopenia	1 (1)	0	0	0	1
General disorders and administration site conditions	9 (12)	1	2	3	3
Asthenia	4 (5)	0	2	2	0
Pyrexia	4 (5)	1	1	1	1
Disease progression	1 (1)	0	0	0	1
Mucosal inflammation	1 (1)	0	0	0	1
Gastrointestinal disorders	8 (11)	0	3	5	0
Vomiting	4 (5)	0	1	3	0
Nausea	2 (3)	0	0	2	0
Abdominal pain	1 (1)	0	0	1	0
Haematochezia	1 (1)	0	1	0	0
Subileus	1 (1)	0	1	0	0
Upper gastrointestinal haemorrhage	1 (1)	0	0	1	0
Infections and infestations	5 (7)	0	1	3	1
Cellulitis	1 (1)	0	0	0	1
Infection	1 (1)	0	0	1	0
Oral fungal infection	1 (1)	0	0	1	0
Sepsis	1 (1)	0	0	1	0
Wound infection	1 (1)	0	1	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	5 (7)	0	0	3	2
Rhabdomyolysis	3 (4)	0	0	1	2
Back pain	1 (1)	0	0	1	0
Soft tissue haemorrhage	1 (1)	0	0	1	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	5 (7)	0	0	3	0
Bladder neoplasm	1 (1)	0	0	1	0
Bone sarcoma	1 (1)	0	0	0	0
Oropharyngeal cancer stage unspecified	1 (1)	0	0	0	0
Ovarian cancer	1 (1)	0	0	1	0
Tumour haemorrhage	1 (1)	0	0	1	0
Renal and urinary disorders	4 (5)	0	1	1	2
Renal failure	2 (3)	0	0	0	2
Hydronephrosis	1 (1)	0	1	0	0
Renal impairment	1 (1)	0	0	1	0
Hepatobiliary disorders	3 (4)	0	0	1	2
Hepatic function abnormal	2 (3)	0	0	1	1
Hypertransaminasaemia	1 (1)	0	0	0	1

(continued)

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）（続き）

MedDRA SOC Term MedDRA Preferred Term	TOTAL (N=75) Total n (%)	--- Toxicity Grade [a] --- 1	2	3	4
Vascular disorders	3 (4)	0	1	1	1
Capillary leak syndrome	1 (1)	0	0	0	1
Embolism	1 (1)	0	0	1	0
Iliac artery occlusion	1 (1)	0	0	1	0
Vena cava thrombosis	1 (1)	0	1	0	0
Metabolism and nutrition disorders	2 (3)	0	0	2	0
Anorexia	2 (3)	0	0	2	0
Injury, poisoning and procedural complications	1 (1)	0	0	1	0
Tibia fracture	1 (1)	0	0	1	0
Nervous system disorders	1 (1)	0	0	1	0
Syncope	1 (1)	0	0	1	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (1)	0	1	0	0
Pneumothorax	1 (1)	0	1	0	0

Note: Adverse events reported any time from the first treatment dose to within 30 days of last treatment dose are included.
Note: Incidence is based on the number of subjects, not the number of events.
Note: Percentages calculated with the number of subjects in each group as denominator.
[a] Toxicity Grade: NCI common toxicity criteria, version 3.0 (NCI_CTCAE, Version 3). NS=not specified

第 5.3.4.2.3 項 ET743-OVC-1001 CSR Table 35

2.7.6.8.6.5　重要な有害事象

2.7.6.8.6.5.1　心障害

単盲検期間中に心障害は認められなかった.

オープン継続投与期間の本剤投与の第 2 サイクル中に，治験薬と関連のない非重篤な有害事象であるグレード 1 の頻脈が 1 名の患者（101502）に発現した.

2.7.6.8.6.5.2　バイタルサイン

単盲検期間にバイタルサイン測定値が正常範囲から逸脱した患者の内訳は，収縮期血圧の高値が 3 名，収縮期血圧の低値が 1 名であった

オープン継続投与期間にバイタルサイン測定値が正常範囲から逸脱した患者の内訳は，収縮期血圧の高値が 14 名，収縮期血圧の低値が 2 名及び心拍数増加が 2 名であった.

2.7.6.8.6.6　中止に至った有害事象

本試験に登録された 75 名のうち，オープン継続投与期間終了時までに 6 名が有害事象のため投与を中止した（表 2.7.6.8.2.1-2　）.

2.7.6.8.6.7　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の臨床検査値の異常変動を表 2.7.6.8.6.7-1 に示した.

グレード 3 又は 4 の臨床検査値異常が認められた主な血液学的検査項目は，好中球数（37 名，49.3%）及びヘモグロビン（11 名，14.7%）であった. グレード 1～4 の異常が認められた血液生化学検査項目は，アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT ; 48 名，64.0%，グレード 3 又は 4 : 25 名，33.3%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST ; 50 名，66.7%，グレード 3 又は 4 : 13 名，17.3%）であった.

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）

		STUDY MEDICATION (N=75)				
Lab Type	Total	GRADE, n (%)				
Lab Test Name	n (%)	0	1	2	3	4
Hematology	74 (99)	3 (4)	13 (18)	17 (23)	19 (26)	22 (30)
Hemoglobin	74 (99)	5 (7)	31 (42)	27 (36)	11 (15)	0
Neutrophils	74 (99)	23 (31)	5 (7)	9 (12)	15 (20)	22 (30)
Platelets	74 (99)	38 (51)	21 (28)	3 (4)	2 (3)	10 (14)
Chemistry	72 (96)	4 (6)	21 (29)	15 (21)	25 (35)	7 (10)
Albumin (Low)	39 (52)	25 (64)	8 (21)	6 (15)	0	0
Alkaline Phosphatase	72 (96)	34 (47)	30 (42)	8 (11)	0	0
ALT (SGPT)	72 (96)	24 (33)	14 (19)	9 (13)	22 (31)	3 (4)
AST (SGOT)	72 (96)	22 (31)	24 (33)	13 (18)	10 (14)	3 (4)
Bicarbonate	38 (51)	35 (92)	3 (8)	0	0	0
Bilirubin	72 (96)	60 (83)	11 (15)	0	1 (1)	0
Calcium (High)	44 (59)	41 (93)	1 (2)	0	0	2 (5)
Calcium (Low)	44 (59)	38 (86)	4 (9)	2 (5)	0	0
Creatine Kinase	60 (80)	48 (80)	8 (13)	0	2 (3)	2 (3)
Creatinine	72 (96)	61 (85)	6 (8)	3 (4)	2 (3)	0
Glucose (High)	69 (92)	25 (36)	33 (48)	11 (16)	0	0
Glucose (Low)	69 (92)	64 (93)	4 (6)	1 (1)	0	0
Hypophosphatemia	34 (45)	32 (94)	1 (3)	1 (3)	0	0
Magnesium (High)	32 (43)	30 (94)	2 (6)	0	0	0
Magnesium (Low)	32 (43)	21 (66)	11 (34)	0	0	0
Potassium (High)	72 (96)	67 (93)	5 (7)	0	0	0
Potassium (Low)	72 (96)	53 (74)	15 (21)	0	2 (3)	2 (3)
Sodium (High)	72 (96)	65 (90)	6 (8)	1 (1)	0	0
Sodium (Low)	72 (96)	55 (76)	14 (19)	0	3 (4)	0

Note: Percentages in 'Total' column for each group calculated with the number of subjects in each group as denominator.
Percentages of grade sub-groups calculated with the number of subjects per lab test name as denominator.

第 5.3.4.2.3 項 ET743-OVC-1001 CSR Table 36

2.7.6.8.7　　結論

進行固形癌患者に治療用量の本剤を投与し，ECG を測定したところ，QTc 間隔の延長は認められなかった．本試験の結果は，QT/QTc 評価試験が陰性である基準を満たしていた．本剤の安全性及び薬物動態プロファイルは，過去の試験と同様であった．催不整脈作用の潜在的可能性を示唆する有害事象は報告されなかった．オープン継続投与期間に新たに生じた安全性の問題はなかった．

2.7.6.9　10045030 試験

2.7.6.9.1　試験方法の概略

項目	内容
表題	染色体転座を伴う悪性軟部腫瘍患者を対象とした ET-743 の第 II 相臨床試験
実施国	日本
実施期間	最初の患者登録日：2012 年 7 月 11 日 継続中（2014 年 6 月 30 日現在）
公表文献	なし
開発段階	第 II 相
目的	主目的 染色体転座が報告されている組織型の悪性軟部腫瘍（STS）患者を対象に，トラベクテジン（以下，本剤）を投与する ET-743 投与群の無増悪生存期間（PFS）について，支持療法（BSC）群を対照として比較する． 副次目的 染色体転座が報告されている組織型の STS 患者を対象に ET-743 投与群の有効性・安全性について，BSC 群を対照として比較する． ET-743 投与群を対象に薬物動態学的検討を行う．
試験方法	多施設共同非盲検ランダム化並行群間比較試験
患者数	（計画時）登録例として 74 名（各群 37 名），Full Analysis Set （FAS）として 70 名（各群 35 名） （解析時）登録例として 76 名［ET-743 投与群（A 群）39 名，BSC 群（B 群）37 名］，FAS として 73 名（A 群 37 名，B 群 36 名）
選択基準	本試験の対象患者は，登録時に以下の基準をすべて満たすこととした．なお，A 群に割付けられた被験者は少なくともサイクル 1 の Day 1 より Day 8 まで入院とした． 1. 本試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[*1] 2. 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 3. 各治験実施医療機関（又は前医）における病理組織診断により，下記の軟部腫瘍であることが確認されている ・ 粘液型/円形細胞型脂肪肉腫 ・ 滑膜肉腫 ・ 胞巣型横紋筋肉腫 ・ 骨外性 Ewing 肉腫/未熟神経外胚葉性腫瘍（PNET） ・ 隆起性皮膚線維肉腫 ・ 骨外性粘液型軟骨肉腫 ・ 低悪性度線維粘液性肉腫 ・ 胞巣状軟部肉腫 ・ 明細胞肉腫 ・ 類血管腫線維性組織球腫 ・ 巨細胞性線維芽細胞腫 ・ 間葉型軟骨肉腫

	・ 線維形成性小細胞腫瘍 ・ 子宮内膜間質肉腫 4. 中央病理組織診断及び遺伝子診断のため，標本提供が可能である 5. 粘液型/円形細胞型脂肪肉腫，滑膜肉腫，骨外性 Ewing 肉腫/ PNET については，アントラサイクリン系薬剤を含む化学療法に無効である又は忍容性が認められない 6. 粘液型/円形細胞型脂肪肉腫，滑膜肉腫，骨外性 Ewing 肉腫/ PNET 以外の染色体転座が報告されている組織型の STS については，各実施医療機関において使用可能な標準化学療法に無効である又は忍容性が認められない 7. 抗悪性腫瘍薬による全身療法の前治療歴が 4 レジメンまで（併用療法は 3 レジメンまで）である（術前又は術後化学療法，維持療法，ホルモン療法及び免疫療法は前治療歴として数えない） 8. 登録前 14 日以内の客観資料で固形癌の治療効果判定規準（RECIST）[*2] の測定可能病変が確認されている 9. 登録前 14 日以内の画像検査において，その前 6 ヶ月以内に実施した評価と比較して，RECIST[*2] に従った病勢進行が確認されている（術前又は術後化学療法のみの前治療歴を有する患者は前 12 ヶ月以内の評価と比較して病勢進行が確認されている） 10. Eastern Cooperative Oncology Group - performance status （ECOG-PS）が 0～1 である 11. 登録前 14 日以内のデータにより，以下の骨髄・肝・腎機能を有する ・ 好中球数 ≧1500 /μL ・ ヘモグロビン ≧9.0 g/dL ・ 血小板数 ≧10×10^4 /μL ・ アルブミン ≧2.5 g/dL ・ 総ビリルビン ≦1.5 mg/dL ・ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST） ≦2.5×施設基準値上限 ・ アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT） ≦2.5×施設基準値上限 ・ アルカリホスファターゼ（ALP） ≦2.5×施設基準値上限* *原疾患に起因する場合を除く. ・ クレアチンホスホキナーゼ（CPK） ≦2.5×施設基準値上限 ・ クレアチニンクリアランス（Ccr）（計算値[*3] 又は実測値）≧30 mL/min 実測した場合は，実測値にて本基準を満たすこと 12. 同意取得時の年齢が 19 歳以上である 13. 投与開始から 90 日以上の生存が期待される *1：被験者が未成年の場合，文書による代諾者の同意及び被験者本人からの署名を得るものとする. *2：RECIST ver.1.1 *3：Ccr の計算値については，Cockcroft-Gault の式を用いて適格性を判断する. Ccr（mL/min）＝体重（kg）×（140－年齢）／（72×血清クレアチニン値（mg/dL）） 女性は得られた値に 0.85 を乗じる
除外基準	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. 1. デキサメタゾン製剤又は 5-HT_3 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［単純核磁気共鳴画像法（MRI）を用いて評価が可能な病巣を有する患者は除く］ 3. 重症の合併症（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している 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 28 日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登録前 14 日以内に受けた場合とする．また，ポート及びカテーテル留置のための手術は除く．） 6. 登録前に下記の抗癌療法を受けた ・マイトマイシン C 及びカルボプラチン：登録前 42 日以内 ・ホルモン療法：登録前 14 日以内 ・その他の抗癌療法（化学療法，分子標的薬剤，生物学的製剤等）：登録前 21 日以内 7. 登録前 21 日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（自家末梢血幹細胞移植を除く） 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ィルス（HIV）抗体，又は登録前 28 日以内の B 型肝炎ウィルス表面（HBs）抗原，C 型肝炎ウィルス（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する． 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） 15. 体腔液排液を要する胸水，腹水又は心嚢液貯留を有する 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 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 18. 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 避妊期間： 男性：治験期間及び治験薬最終投与後 5 ヶ月間 女性：治験期間及び治験薬最終投与後 3 ヶ月間 妊娠の可能性がある女性（閉経前の女性，最終月経後 1 年未満の女性又は薬剤投与などの医学的理由により 1 年以上月経のない女性，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． 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． 19. 登録前 28 日以内に他の治験薬の投与を受けた 20. 本剤の投与歴がある

<table>
<tr><td></td><td>21. 治験責任医師又は治験分担医師が本試験の対象として不適当と判断した</td></tr>
<tr><td>用法・用量
使用薬剤</td><td>被験薬
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 1.0 mg を含有する．
投与量
本剤の初回投与量として 1.2 mg/m^2 を投与した．
投与方法
Day 1 の本剤の投与前にデキサメタゾン 20 mg 及び 5-HT$_3$受容体拮抗型制吐剤を静脈内投与することとした．デキサメタゾンの投与終了から約 30 分後に，生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液により 500 mL 以上に希釈した本剤（初回投与量 1.2 mg/m^2）の溶解溶液を，24 時間以上，25 時間以内で中心静脈より点滴投与することとした．その後 Day 21 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．
ロット番号
1 mg バイアル：S09C04A，S10613</td></tr>
<tr><td>治療期間</td><td>治療期間（A 群）：
1 サイクルを 21 日間（最大 42 日間）とし，「被験者の治験参加中止基準」に該当しない限り，投与を継続することとした．
治療期間（B 群）：
「被験者の治験参加中止基準」に該当しない限り，BSC で経過観察を行うこととした．</td></tr>
<tr><td>評価基準</td><td>有効性
RECIST guideline version1.1 に従い，治験実施医療機関及び独立画像評価機関において抗腫瘍効果の判定を行うこととした．
安全性
本試験に登録された症例を対象に有害事象の頻度及び重症度を評価することとした．CTCAE（Ver.4.03 日本語訳 JCOG 版）に従って有害事象の判定を行うこととした．
薬物動態
治験薬を投与されたすべての症例を対象に本剤の薬物動態を評価することとした．
サイクル 1 の Day 1，Day 2，Day 3，Day 5 及び Day 8 に 1 回あたり約 4 mL を採血することとした．</td></tr>
<tr><td>解析方法</td><td>統計解析の実施時期
有効性の主要評価時点及び転帰調査終了時点の二時点で統計解析を行うこととした．主要評価時点は，独立画像評価機関の評価データを用いた増悪又は死亡のイベント数が，両群併せて 52 例に確認された時点とした．データのカットオフ日は，試験途中のモニタリング情報により，目標とするイベント数が得られる時期が予想された時点で，治験依頼者及び医学専門家で協議し設定した．有効性の評価項目では，カットオフ日までの情報を解析に使用し，安全性の解析は，回収されたすべてのデータを解析に使用した．

解析対象集団
<table>
<tr><th>解析対象集団</th><th>定　　義</th></tr>
<tr><td>治験薬投与例</td><td>登録例のうち，治験薬が 1 回でも投与された被験者の集団．B 群については，登録例と同一とする．</td></tr>
<tr><td>Full Analysis Set（FAS）</td><td>治験薬投与例のうち，選択基準（3）に合致した被験者で中央病理組織診断により染色体転座が報告されている組織型の STS と診断され，有効性に関する評価（主要評価項目，副次評価項目を問わず）が治験</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

	薬投与後（B 群は登録後）に 1 項目でも実施された被験者の集団.
転座陽性例	FAS のうち，染色体転座解析施設による解析にて，転座陽性と診断された被験者の集団.
Per Protocol Set（PPS）	FAS のうち，すべての選択・除外基準を満たし併用禁止薬を使用しなかった被験者の集団.
薬物動態評価対象例	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被験者の集団.

主要評価項目の解析

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

副次評価項目の解析

(1) 有効性の副次評価項目

FAS，転座陽性例及び PPS（FAS と転座陽性例及び PPS が異なる場合）を対象として，独立画像評価機関及び治験責任医師の評価データを用いて以下の解析を行うこととした．

1) 奏効率及び病態制御率

- 治療群別に，RECIST 基準の抗腫瘍効果（最良総合効果）の頻度集計を行い，奏効率及び病態制御率［完全奏効（CR），部分奏効（PR）又は安定（SD）の被験者の FAS 症例に対する割合］，並びにその 95%信頼区間（CI）を算出するとともに，Fisher の直接確率法により治療群間の違いを比較することとした．同様の解析を Choi 規準でも実施することとした．

2) OS

- 治療群別に，Kaplan-Meier 法により生存曲線を推定するとともに，生存期間中央値及びその 95%CI を表示することとした． 併せて，3 ヶ月ごとの at risk の症例数及び累積生存率を表示することとした．
- 割り付け調整因子を考慮せず，ログランク検定により比較することとした．
- 比例ハザードモデルにより，層を調整しないハザード比及び 95%CI を推定することとした．

(2) 安全性の解析

治験薬投与例を対象に，有害事象及び副作用の解析（発現症例割合，並びに各被験者の有害事象項目ごとの最高グレードについてグレード別の症例数及び発現率を算出）をすることとした．臨床検査値については，主たる血液毒性（リンパ球数，好中球数，ヘモグロビン量，血小板数）及び肝毒性（AST，ALT）について，被験者ごとの測定値の推移をグラフで示すこととした．

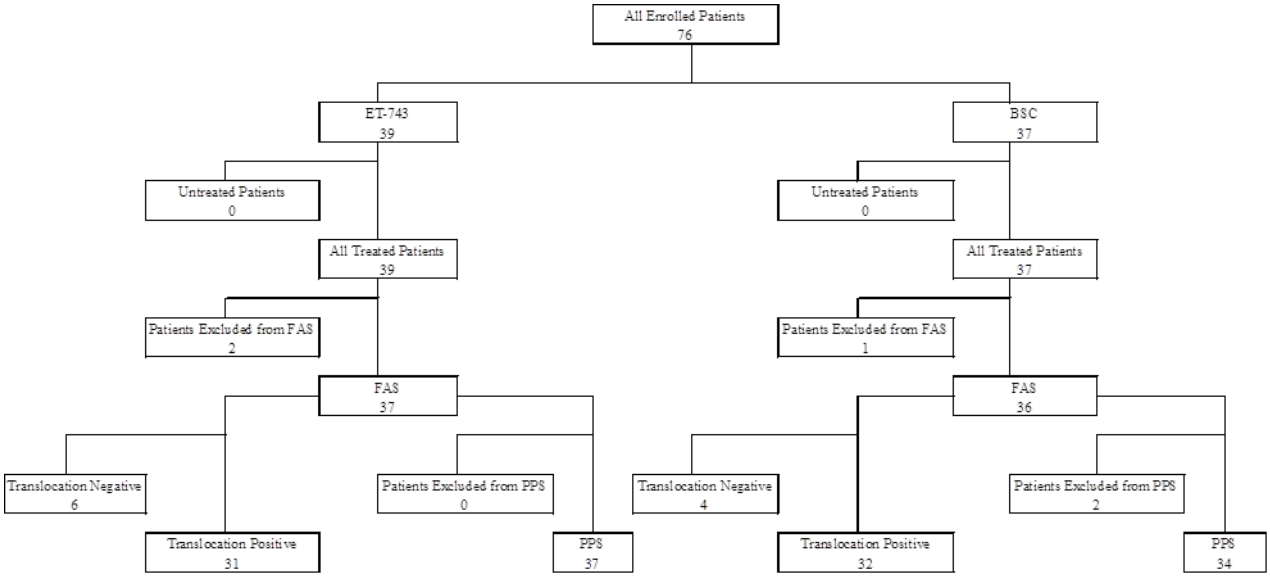
(3) 薬物動態解析

血漿中未変化体濃度から，薬物速度論的パラメータをノンコンパートメント法により算出（薬物速度論解析ソフトは Phoenix WinNonlin Professional：Pharsight Corporation を使用）することとした．また，薬力学解析として，薬物速度論的パラメータと主たる血液毒性（リンパ球数，好中球数，ヘモグロビン量，血小板数）及び肝毒性（AST，ALT）との関係を評価することとした．

2.7.6.9.2 治験対象患者

2.7.6.9.2.1 患者の内訳

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



第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 図 10.1.1-1

図 2.7.6.9.2.1-1 患者の内訳（有効性）

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

表 2.7.6.9.2.1-1 終了又は中止理由の一覧表

Group	Number of Patients			N	(%)
ET-743	37	継続		10	(27.0)
		終了(中止)		27	(73.0)
			有害事象の発現により治験継続が困難なため	2	
			被験者（又は代諾者）から同意撤回の申し出があったため（その他）	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判断したため	22	
			Day 43までに次サイクルを開始できない場合	2	
BSC	36	継続		1	(2.8)
		終了(中止)		35	(97.2)
			臨床的に明らかな病勢の進行又は併発疾患により，治験を遂行できない又は投与の継続が被験者の不利益になると判断したため	35	

Analysis Set: FAS

第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 表 10.1.2-1

2.7.6.9.2.2 人口統計学的特性

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

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

表 2.7.6.9.2.2-1　人口統計学的及び他の基準値の特性

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

Analysis Set: FAS

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

第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 表 11.2-1

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

名（62.2%），BSC 群で 24 名（66.7%）であった．登録時の染色体転座解析で陽性と判定された患者は ET-743 投与群で 31 名（83.8%），BSC 群で 32 名（88.9%）であった．

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

表 2.7.6.9.2.2-2 疾患の特性

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

表2.7.6.9.2.2-2 疾患の特性（続き）

		ET-743(N= 37)		BSC(N= 36)		P Value *
		N	(%)	N	(%)	
Primary Lesion at enrollment						F:0.345
	無	33	(89.2)	29	(80.6)	
	有	4	(10.8)	7	(19.4)	
Site by Investigator†						
	肺	25	(67.6)	23	(63.9)	
	肝臓	2	(5.4)	3	(8.3)	
	リンパ節	8	(21.6)	7	(19.4)	
	骨	12	(32.4)	8	(22.2)	
	軟部組織	25	(67.6)	24	(66.7)	
	その他	7	(18.9)	4	(11.1)	
Liver Metastatic by Investigator						F:0.674
	No	35	(94.6)	33	(91.7)	
	Yes	2	(5.4)	3	(8.3)	
Lung Metastatic by Investigator						F:0.808
	No	12	(32.4)	13	(36.1)	
	Yes	25	(67.6)	23	(63.9)	
Lymph Metastatic by Investigator						F:1.000
	No	29	(78.4)	29	(80.6)	
	Yes	8	(21.6)	7	(19.4)	
Sum of the Diameters of Target Lesion by Investigator (mm)						t:0.461
	N	37		36		
	Mean(S.D.)	104.0(96.5)		121.0(99.7)		
	Median	85.0		93.0		
	Range[Min , Max]	[10 , 405]		[14 , 386]		
Category of Sum of the Diameters of Target Lesion by Investigator (mm)						W:0.659
	<50	12	(32.4)	12	(33.3)	
	50<- <100	12	(32.4)	8	(22.2)	
	100-<	13	(35.1)	16	(44.4)	
Site by Independent Radiologic Image Assessment†						
	リンパ節	11	(29.7)	9	(25.0)	
	肝臓	2	(5.4)	3	(8.3)	
	胸水	1	(2.7)	1	(2.8)	
	胸壁	1	(2.7)	0	(0.0)	
	胸膜	11	(29.7)	7	(19.4)	
	筋	9	(24.3)	9	(25.0)	
	甲状腺	1	(2.7)	0	(0.0)	
	硬膜	1	(2.7)	0	(0.0)	
	骨	11	(29.7)	4	(11.1)	
	腎臓	1	(2.7)	2	(5.6)	
	脳	1	(2.7)	1	(2.8)	
	肺	25	(67.6)	20	(55.6)	
	皮膚	2	(5.4)	0	(0.0)	
	副腎	1	(2.7)	0	(0.0)	
	腹水	0	(0.0)	3	(8.3)	
	腹壁	0	(0.0)	1	(2.8)	
	腹膜	12	(32.4)	13	(36.1)	
	膵臓	3	(8.1)	0	(0.0)	
Liver Metastatic by Independent Radiologic Image Assessment						F:0.674
	No	35	(94.6)	33	(91.7)	
	Yes	2	(5.4)	3	(8.3)	
Lung Metastatic by Independent Radiologic Image Assessment						F:0.341
	No	12	(32.4)	16	(44.4)	
	Yes	25	(67.6)	20	(55.6)	

表2.7.6.9.2.2-2　疾患の特性（続き）

		ET-743(N= 37)		BSC(N= 36)		P Value *
		N	(%)	N	(%)	
Lymph Metastatic by Independent Radiologic Image Assessment						F:0.794
	No	26	(70.3)	27	(75.0)	
	Yes	11	(29.7)	9	(25.0)	
Sum of the Diameters of Target Lesion by Independent Radiologic Image Assessment (mm)						t:0.773
	N	37		36		
	Mean(S.D.)	110.20(98.56)		116.36(82.03)		
	Median	91.70		93.95		
	Range[Min , Max]	[10.0 , 443.9]		[16.5 , 305.0]		
Category of Sum of the Diameters of Target Lesion by Independent Radiologic Image Assessment (mm)						W:0.486
	<50	12	(32.4)	9	(25.0)	
	50<- <100	10	(27.0)	10	(27.8)	
	100-<	15	(40.5)	17	(47.2)	
Time from Initial Diagnosis to Enrolled Date (Months)						t:0.822
	N	37		36		
	Mean(S.D.)	47.92(46.62)		45.58(41.54)		
	Median	31.50		35.40		
	Range[Min , Max]	[3.4 , 225.0]		[2.5 , 166.7]		
Time Category from Initial Diagnosis to Enrolled Date (Months)						F:0.624
	<24	11	(29.7)	13	(36.1)	
	24-<	26	(70.3)	23	(63.9)	

Analysis Set: FAS

*　F: Fisher's exact test, W: Wilcoxon's rank sum test, C: Chi-square test, t: t test

†: Multiple answers allowed

第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 表 11.2-2

手術歴は ET-743 投与群で 35 名（94.6%），BSC 群で 31 名（86.1%）の患者が有していた．化学療法の前治療歴はすべての患者が有しており，アントラサイクリン系薬剤を含んだ前治療歴は ET-743 投与群で 33 名（89.2%），BSC 群で 35 名（97.2%）であった．術前化学療法を実施した患者は ET-743 投与群で 10 名（27.0%），BSC 群で 10 名（27.8%），術後化学療法を実施した患者は ET-743 投与群で 13 名（35.1%），BSC 群で 7 名（19.4%），進行・再発病変に対する全身化学療法を実施した患者は ET-743 投与群で 29 名（78.4%），BSC 群で 32 名（88.9%）であった．進行・再発病変に対する全身化学療法の前治療レジメン数の中央値は ET-743 投与群で 1.0 レジメン（範囲 0～3 レジメン），BSC 群で 2.0 レジメン（範囲 0～4 レジメン）であった．直近の前治療の増悪確認日から登録日までの期間が 3 ヶ月以上の患者は，ET-743 投与群で 6 名（16.2%），BSC 群で 5 名（13.9%），3 ヶ月未満の患者は ET-743 投与群で 19 名（51.4%），BSC 群で 24 名（66.7%）であった．

表 2.7.6.9.2.2-3 前治療

	ET-743(N= 37) N	(%)	BSC(N= 36) N	(%)	P Value *
Prior Therapy History					F:0.543
進行・再発	29	(78.4)	31	(86.1)	
術前又は術後補助化学療法のみ	8	(21.6)	5	(13.9)	
Time from start date of first systemic anticancer agents to PD (Weeks)					t:0.165
N	18		20		
Mean(S.D.)	23.67(22.70)		45.87(62.73)		
Median	13.90		22.80		
Range[Min , Max]	[1.1, 71.1]		[3.1, 275.1]		
Surgical History					F:0.261
No	2	(5.4)	5	(13.9)	
Yes	35	(94.6)	31	(86.1)	
Radiotherapy					F:0.482
No	14	(37.8)	17	(47.2)	
Yes	23	(62.2)	19	(52.8)	
Neoadjuvant Chemotherapy					F:1.000
No	27	(73.0)	26	(72.2)	
Yes	10	(27.0)	10	(27.8)	
Postoperative Adjuvant Chemotherapy					F:0.190
No	24	(64.9)	29	(80.6)	
Yes	13	(35.1)	7	(19.4)	
Maintenance Therapy					F:0.493
No	37	(100.0)	35	(97.2)	
Yes	0	(0.0)	1	(2.8)	
Systemic Anticancer Agents					F:0.345
No	8	(21.6)	4	(11.1)	
Yes	29	(78.4)	32	(88.9)	
Anthracycline for Anticancer Agents†					F:0.358
No	4	(10.8)	1	(2.8)	
Yes	33	(89.2)	35	(97.2)	
Time from PD in last prior treatment to Enrolled Date(Months)					C:0.373
<3	19	(51.4)	24	(66.7)	
3-<	6	(16.2)	5	(13.9)	
Not Applicable	12	(32.4)	7	(19.4)	
Number of Regimen of Prior Systemic Anticancer Agents					W:0.0024
0	8	(21.6)	4	(11.1)	
1	18	(48.6)	10	(27.8)	
2	10	(27.0)	11	(30.6)	
3	1	(2.7)	9	(25.0)	
4以上	0	(0.0)	2	(5.6)	
N	37		36		
Mean(S.D.)	1.1(0.8)		1.9(1.1)		
Median	1.0		2.0		
Range[Min , Max]	[0, 3]		[0, 4]		
Number of Prior Systemic Anticancer Agents					W:0.0005
0	8	(21.6)	4	(11.1)	
1	8	(21.6)	1	(2.8)	
2	9	(24.3)	5	(13.9)	
3	4	(10.8)	6	(16.7)	
4	4	(10.8)	4	(11.1)	
5	2	(5.4)	5	(13.9)	
6	1	(2.7)	4	(11.1)	
7	0	(0.0)	4	(11.1)	
8	0	(0.0)	3	(8.3)	
10以上	1	(2.7)	0	(0.0)	
N	37		36		
Mean(S.D.)	2.2(2.3)		4.1(2.4)		
Median	2.0		4.0		
Range[Min , Max]	[0, 12]		[0, 8]		

Analysis Set: FAS

* F: Fisher's exact test, W: Wilcoxon's rank sum test, C: Chi-square test, t: t test

† Anthracycline includes Doxorubicin, Adriamycin, Epirubicin, Pirarubicin, Pinorubin and Therarubicin

第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 表 11.2-3

2.7.6.9.3 治験薬の投与状況

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

表 2.7.6.9.3-1 総投与回数及び総投与量

		ET-743
Total Number of Dosing		
	N	37
	Mean(S.D.)	4.9(4.3)
	Median	3.0
	Range[Min , Max]	[1 , 19]
Cumulative Dose(mg)		
	N	37
	Mean(S.D.)	9.9936(9.8512)
	Median	6.0900
	Range[Min , Max]	[1.240 , 49.830]

Analysis Set: FAS

第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 表 11.3.1.1-1

表 2.7.6.9.3-2 治療期間

		ET-743 (N= 37) (Days)	BSC (N= 36) (Days)
Duration of Treatment*			
	N	37	36
	Mean(S.D.)	132.5(125.5)	27.5(18.9)
	Median	88.0	26.5
	Range[Min , Max]	[2 , 473]	[3 , 88]

Analysis Set: FAS

* Duration of Treatment (Days) = (date decided to completion/discontinuation) - (start date of administration in cycle 1) + 1 (ET-743群) = (date decided to completion/discontinuation) - (enrollment date) + 1 (BSC群)

第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 表 11.3.1.1-2

本剤を減量した患者は 7 名（18.9%），投与中断した患者は 2 名（5.4%），休薬期間を延長した患者は 28 名（75.7%）であった.

表 2.7.6.9.3-3 サイクルごとの投与状況

Group		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 (%)
ET-743(N=37)	Number of Patients	37	29	22	17	13	12	10	10	8	8
	Dose										
	1.2 mg/m^2	37(100.0)	28(96.6)	17(77.3)	14(82.4)	10(76.9)	9(75.0)	7(70.0)	7(70.0)	5(62.5)	5(62.5)
	1.0 mg/m^2	0(0.0)	1(3.4)	5(22.7)	3(17.6)	3(23.1)	3(25.0)	2(20.0)	2(20.0)	2(25.0)	2(25.0)
	0.8 mg/m^2	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(10.0)	1(10.0)	1(12.5)	1(12.5)
	Drug Interruption in the Cycle : No	35(94.6)	29(100.0)	22(100.0)	17(100.0)	13(100.0)	12(100.0)	10(100.0)	10(100.0)	8(100.0)	8(100.0)
	Drug Interruption in the Cycle : Yes	2(5.4)	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)
	有害事象のため	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)
	その他	2(100.0)	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)
	Dose Change from the Previous Cycle : No		28(96.6)	18(81.8)	16(94.1)	12(92.3)	12(100.0)	9(90.0)	10(100.0)	8(100.0)	8(100.0)
	Dose Reduction from the Previous Cycle		1(3.4)	4(18.2)	1(5.9)	1(7.7)	0(0.0)	1(10.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	有害事象のため		1(100.0)	4(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	0(0.0)	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	その他		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)
	Dose Change from the Previous Cycle : No		29(100.0)	22(100.0)	17(100.0)	13(100.0)	12(100.0)	10(100.0)	10(100.0)	8(100.0)	8(100.0)
	Dose Increase from the Previous Cycle		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)
	有害事象のため		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)
	その他		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)
	Cycle Delay : No	10(27.0)	10(34.5)	7(31.8)	6(35.3)	4(30.8)	2(16.7)	2(20.0)	3(30.0)	1(12.5)	4(50.0)
	Cycle Delay	27(73.0)	19(65.5)	15(68.2)	11(64.7)	9(69.2)	10(83.3)	8(80.0)	7(70.0)	7(87.5)	4(50.0)
	有害事象のため	15(55.6)	15(78.9)	14(93.3)	7(63.6)	8(88.9)	8(80.0)	6(75.0)	6(85.7)	5(71.4)	4(100.0)
	来院都合	12(44.4)	5(26.3)	2(13.3)	4(36.4)	1(11.1)	2(20.0)	2(25.0)	1(14.3)	2(28.6)	0(0.0)
	その他	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)

Analysis Set: FAS

表 2.7.6.9.3-3 サイクルごとの投与状況（続き）

Group		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 (%)
ET-743(N=37)	Number of Patients	4	3	2	1	1	1	1	1	1
	Dose									
	1.2 mg/m^2	2(50.0)	2(66.7)	1(50.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)
	1.0 mg/m^2	1(25.0)	1(33.3)	1(50.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	0.8 mg/m^2	1(25.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	Drug Interruption in the Cycle : No	4(100.0)	3(100.0)	2(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)
	Drug Interruption in the Cycle : Yes	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)
	有害事象のため	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)
	その他	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)
	Dose Change from the Previous Cycle : No	4(100.0)	3(100.0)	2(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)
	Dose Reduction from the Previous Cycle	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)
	有害事象のため	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)
	その他	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)
	Dose Change from the Previous Cycle : No	4(100.0)	3(100.0)	2(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)
	Dose Increase from the Previous Cycle	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)
	有害事象のため	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)
	その他	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)
	Cycle Delay : No	1(25.0)	0(0.0)	1(50.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	0(0.0)	1(100.0)
	Cycle Delay	3(75.0)	3(100.0)	1(50.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(100.0)	0(0.0)
	有害事象のため	3(100.0)	2(66.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	来院都合	0(0.0)	1(33.3)	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	その他	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(100.0)	0(0.0)

Analysis Set: FAS

第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 表 11.3.1.3-2

本剤は 24 時間の点滴静注にて投与を行うが，投与を中断した患者はサイクル 1 で 2 名であった．また本剤を減量した患者はサイクル 2～7 に 1～4 名，サイクル 8 に 1 名おり，本剤の投与を継続した患者の多くは有害事象及び患者の来院都合のため投与を延期した．

なお，最終サイクルの中央値（範囲）は 3.0 サイクル（1～19 サイクル）であった．

表 2.7.6.9.3-4　サイクルごとの患者数及び最終サイクル

		ET-743(N=37)	
		N	(%)
Number of Patients in each Cycle			
	1	37	(100.0)
	2	29	(78.4)
	3	22	(59.5)
	4	17	(45.9)
	5	13	(35.1)
	6	12	(32.4)
	7	10	(27.0)
	8	10	(27.0)
	9	8	(21.6)
	10	8	(21.6)
	11	4	(10.8)
	12	3	(8.1)
	13	2	(5.4)
	14	1	(2.7)
	15	1	(2.7)
	16	1	(2.7)
	17	1	(2.7)
	18	1	(2.7)
	19	1	(2.7)
	Total Cycle	181	
Final Cycle of each Patients			
	N	37	
	Mean(S.D.)	4.9(4.3)	
	Median	3.0	
	Range[Min , Max]	[1 , 19]	

Analysis Set: FAS

第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 表 11.3.1.3-1

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

表 2.7.6.9.3-5 Dose Intensity

		ET-743(N=37) N (%)
Actual Dose Intensity (mg/m^2/week)*		
	N	37
	Mean(S.D.)	0.3259 (0.0620)
	Median	0.3311
	Range[Min , Max]	[0.209 , 0.400]
Relative Dose Intensity (%) †		
	N	37
	Mean(S.D.)	81.48 (15.51)
	Median	82.78
	Range[Min , Max]	[52.1 , 100.0]
Relative Dose Intensity Category (%)		
	< 80%	15 (40.5)
	80% -< 90%	9 (24.3)
	90% -<	13 (35.1)

Analysis Set: FAS

* ET-743 : Actual Dose Intensity (mg/m^2/week) = (Cumulative Dose During the Study[mg] / BSA[m^2]) / (((Start Date of Administration in Final Cycle - Start Date of Administration in Cycle 1) + 21) / 7)

† ET-743 Relative Dose Intensity (%) = Actual Dose Intensity[mg/m^2/week] / (1.2[mg/m^2] / 3[week]) × 100

第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 表 11.3.1.4-1

2.7.6.9.4 有効性の評価

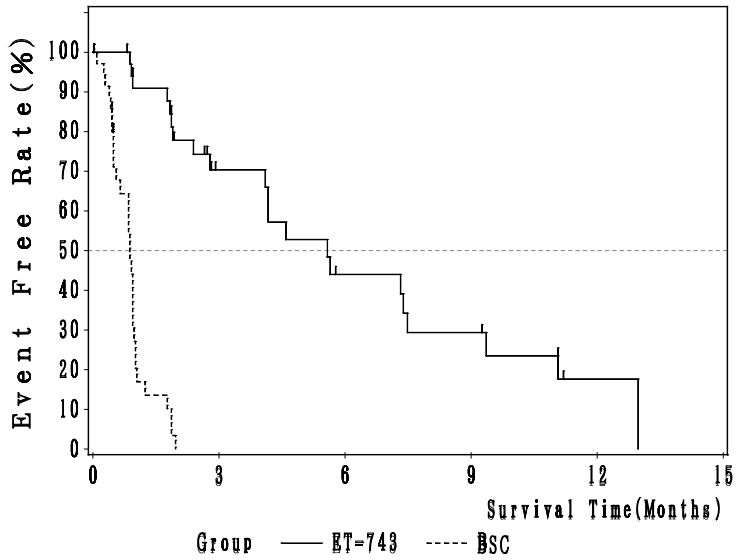
FAS，転座陽性例及び PPS を対象として有効性の解析を実施した．データカットオフ日は 2014 年 2 月 8 日とした．

2.7.6.9.4.1 無増悪生存期間（独立画像評価機関判定）

FAS を対象とした RECIST による PFS の Kaplan-Meier 曲線と，層別ログランク検定での p 値，ハザード比及び 90%CI を図 2.7.6.9.4.1-1 に示した．

PFS の中央値は ET-743 投与群で 5.6 ヶ月（90%CI：4.2 ヶ月～7.5 ヶ月），BSC 群で 0.9 ヶ月（90%CI：0.9 ヶ月～1.0 ヶ月）であった．Cox 比例ハザードモデルによる BSC 群に対する ET-743 投与群のハザード比は 0.07（90%CI：0.03～0.14），有意確率は $p < 0.0001$ であった．

ET-743 投与群の 3 ヶ月及び 6 ヶ月 PFR はそれぞれ 70.3%及び 44.0%, BSC 群では全例が 3 ヶ月以内に PD であった．



Group	Time (Months)	0	3	6	9	12
ET-743	Number of Patient At Risk	37	16	9	6	1
	Cumulative Event Free Rate (%)	100.0	70.3	44.0	29.3	17.6
BSC	Number of Patient At Risk	36	-	-	-	-
	Cumulative Event Free Rate (%)	100.0	-	-	-	-

Stratification Variables : Histological Type(0:Category B, 1:Category A)

			PFS(Months)		Stratified logrank test	
Group	N	Event	Median	90% CI	Statistics	P Value
ET-743	37	21	5.6	[4.2 , 7.5]	Chi-square=52.010	< 0.0001
BSC	36	31	0.9	[0.9 , 1.0]	df=1	

		Parameter	Standard		Hazard Ratio*		Chi-		
Variable	N	Estimate	Error	Unit	HR	90% CI	square	df	P Value
Group(1 : ET-743 , 0 : BSC)	73	-2.696	0.448	1	0.07	[0.03 , 0.14]	36.226	1	< 0.0001
Histological Type(1:Category A , 0:Category B)†	73	0.242	0.311	1	1.27	[0.76 , 2.13]	0.605	1	0.437

Analysis Set: FAS
If confidence interval could not be calculated,'-' is indicated.
Months in the Figure indicate the survival days divided by 30.4375.
1 year corresponds to 12 months.
* : Covariate adjusted hazard ratio
†:Category A = Histological Type includes Myxoid-Round Cell Liposarcomas, Alveolar Rhabdomyosarcoma, Synovial Sarcoma, and Extraskeletal Ewing's Sarcoma/Peripheral Primitive Neuroectodermal Tumor.
Category B = TRS other than Category A

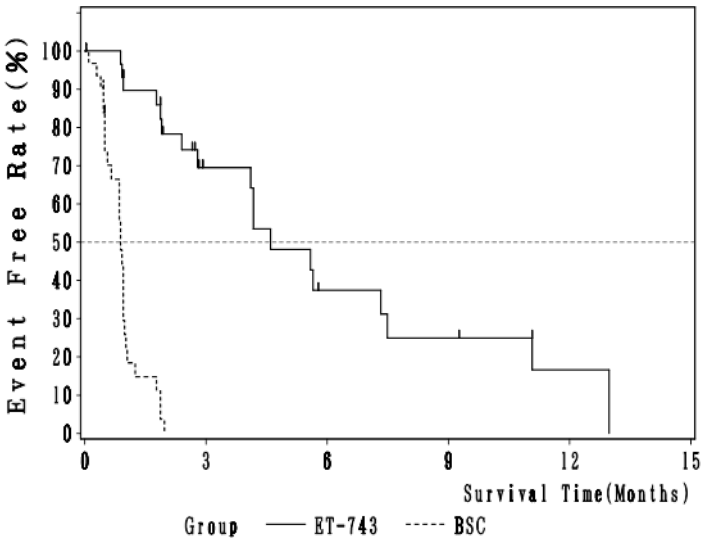
第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 図 11.4.1.1.1-1

図 2.7.6.9.4.1-1　PFS の Kaplan-Meier 曲線（90%信頼区間）（独立画像評価機関：FAS）

転座陽性例（63 名）を対象とした RECIST による PFS の Kaplan-Meier 曲線と，層別ログランク検定での p 値，ハザード比及び 90%CI を図 2.7.6.9.4.1-2 に示した.

PFS の中央値は ET-743 投与群で 4.6 ヶ月（90%CI：4.1 ヶ月～7.3 ヶ月），BSC 群で 0.9 ヶ月（90%CI：0.9 ヶ月～1.0 ヶ月）であった．Cox 比例ハザードモデルによる BSC 群に対する ET-743 投与群のハザード比は 0.07（90%CI：0.03～0.15），有意確率は $p < 0.0001$ であった.

ET-743 投与群の 3 ヶ月及び 6 ヶ月 PFR はそれぞれ 69.5%及び 37.4%, BSC 群では全例が 3 ヶ月以内に PD であった.



Group	Time (Months)	0	3	6	9	12
ET-743	Number of Patient At Risk	31	13	6	4	1
	Cumulative Event Free Rate (%)	100.0	69.5	37.4	25.0	16.6
BSC	Number of Patient At Risk	32	-	-	-	-
	Cumulative Event Free Rate (%)	100.0	-	-	-	-

Stratification Variables : Histological Type(0:Category B，1:Category A)

			PFS(Months)		Stratified logrank test	
Group	N	Event	Median	90% CI	Statistics	P Value
ET-743	31	18	4.6	[4.1 , 7.3]	Chi-square=44.254	< 0.0001
BSC	32	28	0.9	[0.9 , 1.0]	df=1	

Variable	N	Parameter Estimate	Standard Error	Unit	Hazard Ratio* HR	90% CI	Chi-square	df	P Value
Group(1 : ET-743 ， 0 : BSC)	63	-2.668	0.480	1	0.07	[0.03 , 0.15]	30.902	1	< 0.0001
Histological Type(1:Category A ， 0:Category B)†	63	0.168	0.334	1	1.18	[0.68 , 2.05]	0.252	1	0.615

Analysis Set: TPS

If confidence interval could not be calculated,'-' is indicated.

Months in the Figure indicate the survival days divided by 30.4375.

1 year corresponds to 12 months.

* : Covariate adjusted hazard ratio

†:Category A = Histological Type includes Myxoid-Round Cell Liposarcomas, Alveolar Rhabdomyosarcoma, Synovial Sarcoma, and Extraskeletal Ewing's Sarcoma/Peripheral Primitive Neuroectodermal Tumor.

Category B = TRS other than Category A

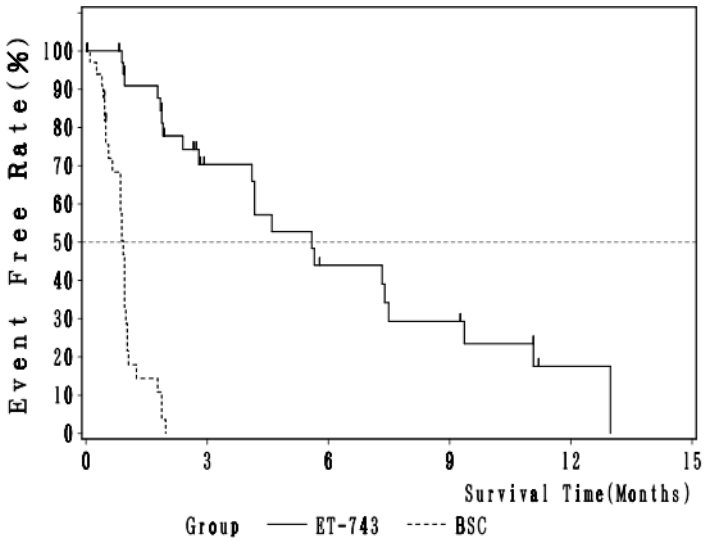
第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 図 11.4.1.2.1-1

図 2.7.6.9.4.1-2　PFS の Kaplan-Meier 曲線（90%信頼区間）（独立画像評価機関：転座陽性例）

PPS（71 名）を対象とした RECIST による PFS の Kaplan-Meier 曲線と，層別ログランク検定での p 値，ハザード比及び 90%CI を図 2.7.6.9.4.1-3 に示した.

PFS の中央値は ET-743 投与群で 5.6 ヶ月（90%CI：4.2 ヶ月～7.5 ヶ月），BSC 群で 0.9 ヶ月（90%CI：0.9 ヶ月～1.0 ヶ月）であった．Cox 比例ハザードモデルによる BSC 群に対する ET-743 投与群のハザード比は 0.07（90%CI：0.03～0.14），有意確率は $p < 0.0001$ であった.

ET-743 投与群の 3 ヶ月及び 6 ヶ月 PFR は 70.3%及び 44.0%，BSC 群では全例が 3 ヶ月以内に PD であった.



Group	Time (Months)	0	3	6	9	12
ET-743	Number of Patient At Risk	37	16	9	6	1
	Cumulative Event Free Rate (%)	100.0	70.3	44.0	29.3	17.6
BSC	Number of Patient At Risk	34	-	-	-	-
	Cumulative Event Free Rate (%)	100.0	-	-	-	-

Stratification Variables : Histological Type(0:Category B, 1:Category A)

			PFS(Months)		Stratified logrank test	
Group	N	Event	Median	90% CI	Statistics	P Value
ET-743	37	21	5.6	[4.2 , 7.5]	Chi-square=50.314	< 0.0001
BSC	34	29	0.9	[0.9 , 1.0]	df=1	

Variable	N	Parameter Estimate	Standard Error	Unit	HazardRatio* HR	90%CI	Chi-square	df	P Value
Group(1:ET-743,0:BSC)	71	-2.673	0.450	1	0.07	[0.03,0.14]	35.271	1	<0.0001
HistologicalType(1:CategoryA, 0:CategoryB)†	71	0.301	0.320	1	1.35	[0.80,2.29]	0.880	1	0.348

Analysis Set: PPS

If confidence interval could not be calculated,'-' is indicated.

Months in the Figure indicate the survival days divided by 30.4375.

1 year corresponds to 12 months.

* : Covariate adjusted hazard ratio

†:Category A = Histological Type includes Myxoid-Round Cell Liposarcomas, Alveolar Rhabdomyosarcoma, Synovial Sarcoma, and Extraskeletal Ewing's Sarcoma/Peripheral Primitive Neuroectodermal Tumor.

Category B = TRS other than Category A

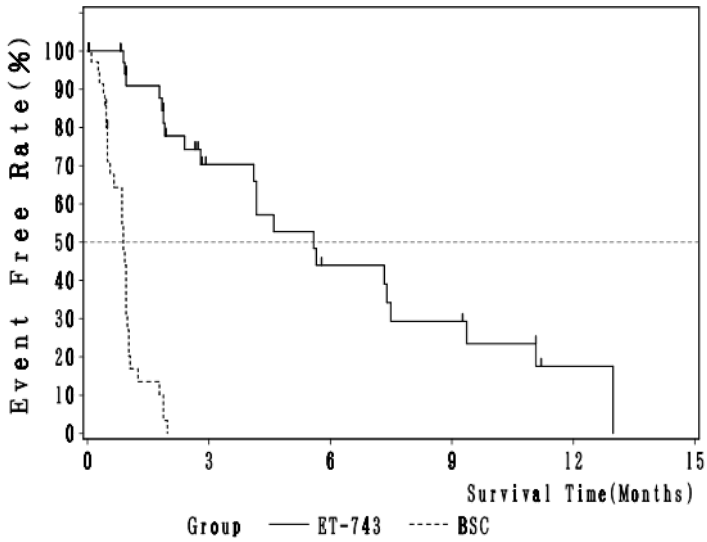
第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 図 11.4.1.2.1-2

図 2.7.6.9.4.1-3　PFS の Kaplan-Meier 曲線（90%信頼区間）（独立画像評価機関：PPS）

FAS を対象とした RECIST による PFS の Kaplan-Meier 曲線と，ログランク検定での p 値，ハザード比及び 95%CI を図 2.7.6.9.4.1-4 に示した.

PFS の中央値は ET-743 投与群で 5.6 ヶ月（95%CI：4.1 ヶ月～7.5 ヶ月），BSC 群で 0.9 ヶ月（95%CI：0.7 ヶ月～1.0 ヶ月）であった．Cox 比例ハザードモデルによる BSC 群に対する ET-743 投与群のハザード比は 0.07（95%CI：0.03～0.16），有意確率は $p < 0.0001$ であった.

ET-743 投与群の 3 ヶ月及び 6 ヶ月 PFR はそれぞれ 70.3%及び 44.0%, BSC 群では全例が 3 ヶ月以内に PD であった.



Group	Time (Months)	0	3	6	9	12
ET-743	Number of Patient At Risk	37	16	9	6	1
	Cumulative Event Free Rate (%)	100.0	70.3	44.0	29.3	17.6
BSC	Number of Patient At Risk	36	-	-	-	-
	Cumulative Event Free Rate (%)	100.0	-	-	-	-

			PFS(Months)		Hazard ratio		logrank test	
Group	N	Event	Median	95% CI	HR	95% CI	Statistics	P Value
ET-743	37	21	5.6	[4.1 , 7.5]	0.07	[0.03 , 0.16]	Chi-square=54.750	< 0.0001
BSC	36	31	0.9	[0.7 , 1.0]			df=1	

Analysis Set: FAS

If confidence interval could not be calculated,'-' is indicated.

Months in the Figure indicate the survival days divided by 30.4375.

1 year corresponds to 12 months.

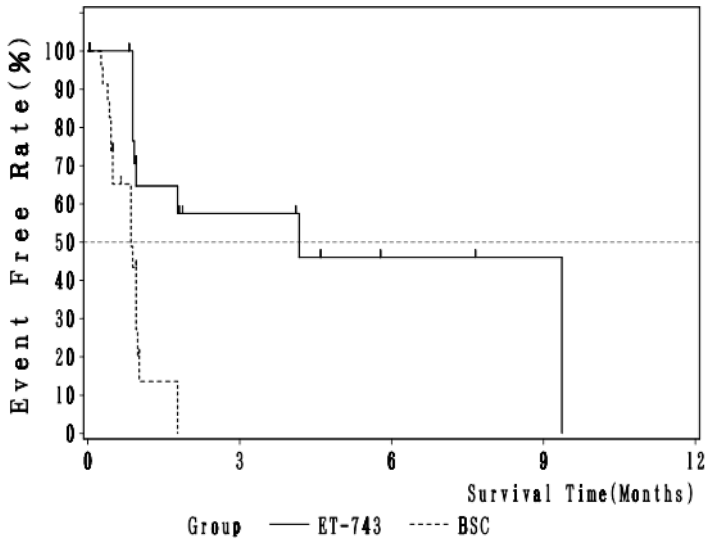
第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 図 11.4.1.2.1-3

図 2.7.6.9.4.1-4 PFS の Kaplan-Meier 曲線（95%信頼区間）（独立画像評価機関：FAS）

FAS を対象とした Choi 規準による PFS の Kaplan-Meier 曲線と，層別ログランク検定での p 値，ハザード比及び 95%CI を図 2.7.6.9.4.1-5 に示した.

PFS の中央値は ET-743 投与群で 4.2 ヶ月（95%CI：0.9 ヶ月～9.4 ヶ月），BSC 群で 0.9 ヶ月（95%CI：0.5 ヶ月～1.0 ヶ月）であった．Cox 比例ハザードモデルによる BSC 群に対する ET-743 投与群のハザード比は 0.23（95%CI：0.09～0.57），有意確率は p＝0.0004 であった.

ET-743 投与群の 3 ヶ月及び 6 ヶ月 PFR はそれぞれ 57.5%及び 46.0%, BSC 群では全例が 3 ヶ月以内に PD であった.



Group	Time (Months)	0	3	6	9
ET-743	Number of Patient At Risk	37	6	2	1
	Cumulative Event Free Rate (%)	100.0	57.5	46.0	46.0
BSC	Number of Patient At Risk	36	-	-	-
	Cumulative Event Free Rate (%)	100.0	-	-	-

			PFS(Months)		Hazard ratio		logrank test	
Group	N	Event	Median	95% CI	HR	95% CI	Statistics	P Value
ET-743	37	9	4.2	[0.9 , 9.4]	0.23	[0.09 , 0.57]	Chi-square=12.680	0.0004
BSC	36	18	0.9	[0.5 , 1.0]			df=1	

Analysis Set: FAS
If confidence interval could not be calculated,'-' is indicated.
Months in the Figure indicate the survival days divided by 30.4375.
1 year corresponds to 12 months.

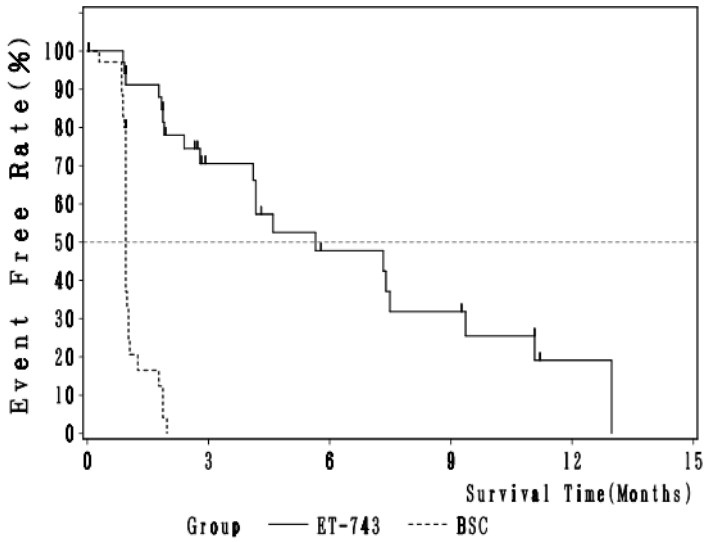
第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 図 11.4.1.2.1-4

図 2.7.6.9.4.1-5　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）

FAS を対象とした RECIST による画像検査日を読み替えた（登録後から 4 週後-3 日を 4 週とした）PFS の Kaplan-Meier 曲線と，層別ログランク検定での p 値，ハザード比及び 90%CI を図 2.7.6.9.4.1-6 に示した.

PFS の中央値は ET-743 投与群で 5.7 ヶ月（90%CI：4.2 ヶ月～7.5 ヶ月），BSC 群で 1.0 ヶ月（90%CI：1.0 ヶ月～1.0 ヶ月）であった．Cox 比例ハザードモデルによる BSC 群に対する ET-743 投与群のハザード比は 0.08（90%CI：0.04～0.17），有意確率は $p < 0.0001$ であった.

ET-743 投与群の 3 ヶ月及び 6 ヶ月 PFR はそれぞれ 70.5%及び 47.8%, BSC 群では全例が 3 ヶ月に PD であった.



Group	Time (Months)	0	3	6	9	12
ET-743	Number of Patient At Risk	37	16	9	6	1
	Cumulative Event Free Rate (%)	100.0	70.5	47.8	31.8	19.1
BSC	Number of Patient At Risk	36	-	-	-	-
	Cumulative Event Free Rate (%)	100.0	-	-	-	-

Stratification Variables : Histological Type(0:Category B, 1:Category A)

			PFS(Months)		Stratified logrank test	
Group	N	Event	Median	90% CI	Statistics	P Value
ET-743	37	20	5.7	[4.2 , 7.5]	Chi-square=38.625	< 0.0001
BSC	36	31	1.0	[1.0 , 1.0]	df=1	

Variable	N	Parameter Estimate	Standard Error	Unit	HazardRatio* HR	90%CI	Chi-square	df	P Value
Group(1:ET-743,0:BSC)	73	-2.518	0.460	1	0.08	[0.04,0.17]	29.966	1	<0.0001
HistologicalType(1:CategoryA, 0:CategoryB)†	73	0.224	0.312	1	1.25	[0.75,2.09]	0.516	1	0.473

Analysis Set: FAS

If confidence interval could not be calculated,'-' is indicated.

Months in the Figure indicate the survival days divided by 30.4375.

1 year corresponds to 12 months.

* : Covariate adjusted hazard ratio

†:Category A = Histological Type includes Myxoid-Round Cell Liposarcomas, Alveolar Rhabdomyosarcoma, Synovial Sarcoma, and Extraskeletal Ewing's Sarcoma/Peripheral Primitive Neuroectodermal Tumor.

Category B = TRS other than Category A

第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 図 11.4.1.2.1-5

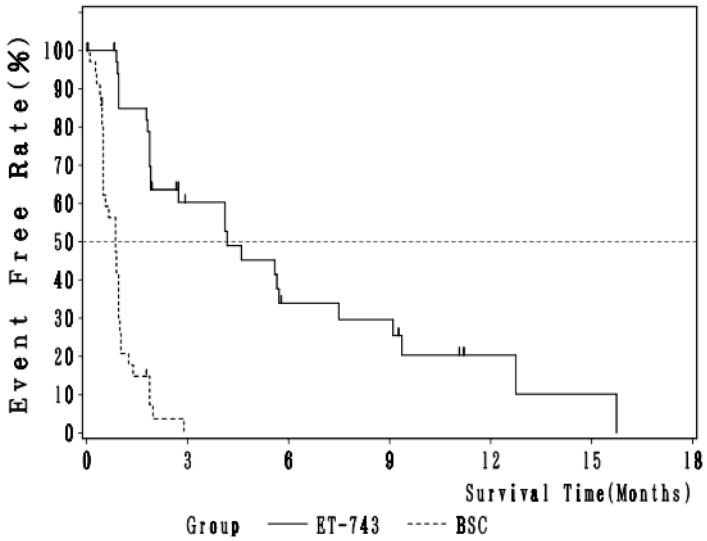
図 2.7.6.9.4.1-6　検査日を読み替えた PFS の Kaplan-Meier 曲線（90%信頼区間）（独立画像評価機関：FAS）

2.7.6.9.4.2　　無増悪生存期間（治験責任医師判定）

FAS を対象とした RECIST による層別ログランク検定での PFS の Kaplan-Meier 曲線と 90%CI を図 2.7.6.9.4.2-1 に示した.

PFS の中央値は ET-743 投与群で 4.2 ヶ月（90%CI：1.9 ヶ月～5.7 ヶ月），BSC 群で 0.9 ヶ月（90%CI：0.5 ヶ月～1.0 ヶ月）であった．Cox 比例ハザードモデルによる BSC 群に対する ET-743 投与群のハザード比は 0.13（90%CI：0.07～0.24），有意確率は $p < 0.0001$ であった.

ET-743 投与群の 3 ヶ月及び 6 ヶ月 PFR はそれぞれ 60.3%及び 33.9%, BSC 群では全例が 3 ヶ月に PD であった.



Group	Time (Months)	0	3	6	9	12	15
ET-743	Number of Patient At Risk	37	16	8	7	2	1
	Cumulative Event Free Rate (%)	100.0	60.3	33.9	29.7	20.3	10.2
BSC	Number of Patient At Risk	36	-	-	-	-	-
	Cumulative Event Free Rate (%)	100.0	-	-	-	-	-

Stratification Variables : Histological Type(0:Category B, 1:Category A)

			PFS(Months)		Stratified logrank test	
Group	N	Event	Median	90% CI	Statistics	P Value
ET-743	37	25	4.2	[1.9 , 5.7]	Chi-square=40.617	< 0.0001
BSC	36	33	0.9	[0.5 , 1.0]	df=1	

Variable	N	Parameter Estimate	Standard Error	Unit	HazardRatio* HR	90%CI	Chi-square	df	P Value
Group(1:ET-743,0:BSC)	73	-2.020	0.351	1	0.13	[0.07,0.24]	33.198	1	<0.0001
HistologicalType(1:CategoryA, 0:CategoryB)†	73	0.295	0.304	1	1.34	[0.81,2.22]	0.940	1	0.332

Analysis Set: FAS

If confidence interval could not be calculated,'-' is indicated.

Months in the Figure indicate the survival days divided by 30.4375.

1 year corresponds to 12 months.

* : Covariate adjusted hazard ratio

†:Category A = Histological Type includes Myxoid-Round Cell Liposarcomas, Alveolar Rhabdomyosarcoma, Synovial Sarcoma, and Extraskeletal Ewing's Sarcoma/Peripheral Primitive Neuroectodermal Tumor.

Category B = TRS other than Category A

第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 図 11.4.1.2.2-1

図 2.7.6.9.4.2-1　PFS の Kaplan-Meier 曲線（90%信頼区間）（治験責任医師：FAS）

2.7.6.9.4.3　奏効率及び病態制御率（独立画像評価機関判定）

奏効率は RECIST 又は Choi 規準に従い判定した．また最良総合効果が CR，PR 及び SD と判定された患者の割合を病態制御率と定義した．

FAS を対象とした RECIST による奏効率及び病態制御率を表 2.7.6.9.4.3-1 に示した．いずれの群でも CR と判定された患者はいなかった．PR と判定された患者は ET-743 投与群で 3 名，BSC 群では該当がなく，奏効率は ET-743 投与群で 8.1%（95%CI：1.7%～21.9%），BSC 群で 0.0%（95%CI：0.0%～9.7%）であった．また両群を Fisher の直接確率法により検定したところ有意確率は p＝0.240 であった．PR と判定された 3 名の患者の組織型はすべて粘液型/円形細胞型脂肪肉腫であった．

病態制御率は ET-743 投与群で 64.9%（95%CI：47.5%～79.8%），BSC 群で 0.0%（95%CI：0.0%～9.7%）であった．また両群を Fisher の直接確率法により検定したところ有意確率は $p < 0.0001$ であった．

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）

	ET-743(N= 37)		BSC(N= 36)		
	N	(%)	N	(%)	P Value *
CR	0	(0.0)	0	(0.0)	
PR	3	(8.1)	0	(0.0)	
SD	21	(56.8)	0	(0.0)	
PD	7	(18.9)	30	(83.3)	
NE	6	(16.2)	6	(16.7)	
Response Rate(CR+PR)	3	(8.1)	0	(0.0)	0.240
95%CI(%)		[1.7, 21.9]		[0.0, 9.7]	
Disease Control Rate(CR+PR+SD)	24	(64.9)	0	(0.0)	<0.0001
95%CI(%)		[47.5, 79.8]		[0.0, 9.7]	

Analysis Set: FAS

*:Fisher's Exact Test

第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 表 11.4.1.3.1.1-1

FAS を対象とした Choi 規準による奏効率及び病態制御率を表 2.7.6.9.4.3-2 に示した．

いずれの群でも CR と判定された患者はいなかった．PR と判定された患者は ET-743 投与群で 4 名，BSC 群は該当がなく，奏効率は ET-743 投与群で 10.8%（95%CI：3.0%～25.4%），BSC 群で 0.0%（95%CI：0.0%～9.7%）であった．また両群を Fisher の直接確率法により検定したところ有意確率は $p=0.115$ であった．PR と判定された 4 名の患者の組織型は粘液型/円形細胞型脂肪肉腫が 3 名，胞巣状軟部肉腫が 1 名であった．

病態制御率は ET-743 投与群で 18.9%（95%CI：8.0%～35.2%），BSC 群で 0.0%（95%CI：0.0%～9.7%）であった．また両群を Fisher の直接確率法により検定したところ有意確率は $p=0.011$ であった．

表 2.7.6.9.4.3-2　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）

	ET-743(N= 37)		BSC(N= 36)		
	N	(%)	N	(%)	P Value *
CR	0	(0.0)	0	(0.0)	
PR	4	(10.8)	0	(0.0)	
SD	3	(8.1)	0	(0.0)	
PD	7	(18.9)	17	(47.2)	
NE	23	(62.2)	19	(52.8)	
Response Rate(CR+PR)	4	(10.8)	0	(0.0)	0.115
95%CI(%)		[3.0, 25.4]		[0.0, 9.7]	
Disease Control Rate(CR+PR+SD)	7	(18.9)	0	(0.0)	0.011
95%CI(%)		[8.0, 35.2]		[0.0, 9.7]	

Analysis Set: FAS

*:Fisher's Exact Test

第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 表 11.4.1.3.1.1-2

2.7.6.9.4.4　奏効率及び病態制御率（治験責任医師判定）

FAS を対象とした RECIST による奏効率及び病態制御率を表 2.7.6.9.4.4-1 に示した．

いずれの群でも CR と判定された患者はいなかった．PR と判定された患者は ET-743 投与群で 1 名，BSC 群は該当がなく，奏効率は ET-743 投与群で 2.7%（95%CI：0.1%～14.2%），BSC 群で 0.0%（95%CI：0.0%～9.7%）であった．また両群を Fisher の直接確率法により検定したところ有意確率は p＝1.000 であった．PR と判定された 1 名の患者の組織型は粘液型/円形細胞型脂肪肉腫であった．

病態制御率は ET-743 投与群で 56.8%（95%CI：39.5%～72.9%），BSC 群で 5.6%（95%CI：0.7%～18.7%）であった．また両群を Fisher の直接確率法により検定したところ有意確率は p < 0.0001 であった．

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）

	ET-743(N= 37)		BSC(N= 36)		
	N	(%)	N	(%)	P Value *
CR	0	(0.0)	0	(0.0)	
PR	1	(2.7)	0	(0.0)	
SD	20	(54.1)	2	(5.6)	
PD	12	(32.4)	31	(86.1)	
NE	4	(10.8)	3	(8.3)	
Response Rate(CR+PR)	1	(2.7)	0	(0.0)	1.000
95%CI(%)		[0.1, 14.2]		[0.0, 9.7]	
Disease Control Rate(CR+PR+SD)	21	(56.8)	2	(5.6)	<0.0001
95%CI(%)		[39.5, 72.9]		[0.7, 18.7]	

Analysis Set: FAS
*:Fisher's Exact Test

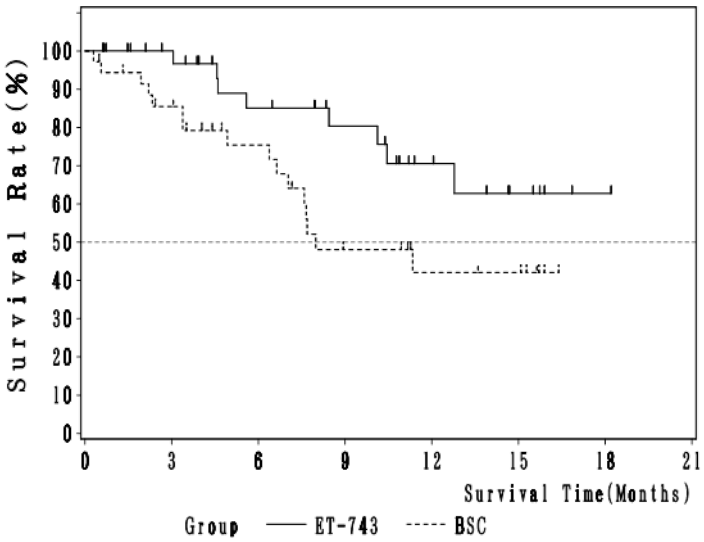
第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 表 11.4.1.3.1.2-1

2.7.6.9.4.5　全生存期間

死亡例数は ET-743 投与群で 8 名（21.6%），BSC 群で 16 名（44.4%），打ち切り例数は ET-743 投与群で 29 名（78.4%），BSC 群で 20 名（55.6%）であった．すべての死亡理由が原疾患であった．なお転帰不明の患者はいなかった．

FAS を対象とした OS の Kaplan-Meier 曲線と OS の中央値を図 2.7.6.9.4.5-1 に示した．

OS の中央値は ET-743 投与群では未到達（95%CI：12.8 ヶ月～未到達），BSC 群は 8.0 ヶ月（95%CI：7.0 ヶ月～未到達）であった．ログランク検定における有意確率は p＝0.038 であった．また Cox 比例ハザードモデルによる, BSC 群に対する ET-743 投与群のハザード比は 0.42（95%CI：0.18～0.98）であった．



Group	Time (Months)	0	3	6	9	12	15	18
ET-743	Number of Patient At Risk	37	30	22	17	10	5	1
	Cumulative survival(%)	100.0	100.0	85.1	80.3	70.6	62.7	62.7
BSC	Number of Patient At Risk	36	28	20	11	7	6	-
	Cumulative survival(%)	100.0	85.5	75.4	48.1	42.1	42.1	-

			OS(Months)		Hazard ratio		logrank test	
Group	N	Event	Median	95% CI	HR	95% CI	Statistics	P Value
ET-743	37	8	-	[12.8 , -]	0.42	[0.18 , 0.98]	Chi-square=4.324	0.038
BSC	36	16	8.0	[7.0 , -]			df=1	

Analysis Set: FAS

If confidence interval could not be calculated,'-' is indicated.

Months in the Figure indicate the survival days divided by 30.4375.

1 year corresponds to 12 months.

第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 図 11.4.1.3.2-1

図 2.7.6.9.4.5-1 OS の Kaplan-Meier 曲線

2.7.6.9.5 薬物動態解析

2.7.6.9.5.1 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 2.7.6.9.5.1-1 に示した.

表 2.7.6.9.5.1-1　患者背景（薬物動態評価対象例）

症例番号	性別	年齢（歳）	身長（cm）	体重（kg）	体表面積（m^2）
ET30-01	M	37	183.5	88.0	2.108
ET30-03	F	34	171.9	58.0	1.684
ET30-04	M	68	161.7	68.7	1.731
ET30-06	M	56	171.0	87.1	1.994
ET30-09	M	40	177.1	106.6	2.229
ET30-11	F	52	167.8	68.2	1.772
ET30-13	M	56	172.2	72.5	1.854
ET30-17	M	37	177.9	68.7	1.855
ET30-22	F	73	157.6	67.8	1.689
ET30-23	M	48	172.1	61.2	1.724
ET30-24	F	60	159.8	82.2	1.852
ET30-25	M	60	172.0	58.0	1.684
ET30-29	M	48	170.1	62.3	1.722
ET30-31	F	28	158.3	50.5	1.495
ET30-32	F	54	154.3	67.2	1.657
ET30-33	M	32	171.7	69.8	1.820
ET30-36	M	47	179.4	80.5	1.996
ET30-37	F	27	160.0	46.8	1.459
ET30-41	F	22	162.8	62.0	1.665
ET30-42	M	36	173.5	55.0	1.657
ET30-44	F	55	152.6	42.9	1.359
ET30-45	M	34	168.5	68.8	1.784
ET30-49	M	29	180.7	89.0	2.094
ET30-50	F	30	151.6	51.6	1.463
ET30-52	F	67	156.0	60.6	1.599
ET30-53	F	28	152.3	54.9	1.507
ET30-54	F	56	151.3	59.8	1.555
ET30-56	M	21	177.2	64.0	1.795
ET30-59	M	57	163.8	56.9	1.613
ET30-62	F	71	157.5	54.5	1.539
ET30-64	M	31	165.9	62.5	1.694
ET30-66	M	37	155.2	57.9	1.562
ET30-68	F	33	163.7	61.5	1.666
ET30-70	M	29	173.5	57.0	1.683
ET30-71	F	34	156.8	57.3	1.567
ET30-73	M	66	164.9	67.3	1.740
ET30-75	M	39	173.0	67.0	1.799
平均	M：21 例	44	165.9	65.3	1.721
標準偏差	F：16 例	15	9.2	12.9	0.190
n	37	37	37	37	37

M: 男性，F: 女性

第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 表 11.4.4.1.1-1

2.7.6.9.5.2 薬物動態解析

本剤を 1.2 mg/m^2 の用量で 24 時間かけて点滴静脈内投与した後の血漿中 ET-743 濃度は，投与終了後，速やかに減少し，その後緩除に消失した．投与終了から 48 時間までの ET-743 の血漿中濃度には大きな個体差を認めた．

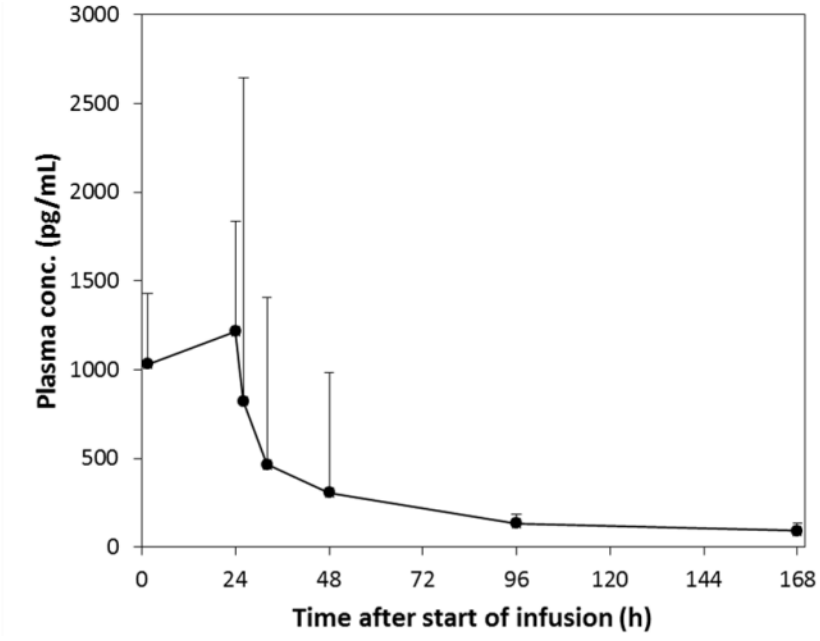
表 2.7.6.9.5.2-1 ET-743 の血漿中濃度

	Concentration of ET-743 in plasma (pg/mL)							
症例番号	Pre	1.5 h	24 h	26 h	32 h	48 h	96 h	168 h
ET30-01	BQL	1040	1260	458	276	197	138	104
ET30-03	BQL	805	856	225	121	110	85.3	46.3
ET30-04	BQL	1080	1300	503	319	211	178	109
ET30-06	BQL	1180	1290	474	305	232	128	106
ET30-09	BQL	1620	2000	726	458	338	242	160
ET30-11	BQL	1610	656	468	319	267	168	117
ET30-13	BQL	721	688	9770	5400	4280	106	74.8
ET30-17	BQL	863	860	222	155	128	97.4	57.3
ET30-22	BQL	731	708	284	184	153	109	72.8
ET30-23	BQL	780	928	6520	2870	183	132	87.4
ET30-24	BQL	761	492	249	200	159	91.9	122
ET30-25	BQL	1320	1200	476	319	225	169	99.0
ET30-29	BQL	1920	2230	582	379	211	116	57.2
ET30-31	BQL	943	1170	376	194	185	118	66.6
ET30-32	BQL	749	1080	292	235	160	95.1	63.1
ET30-33	BQL	1980	2100	823	461	403	288	274
ET30-36	BQL	922	1120	374	276	251	146	82.2
ET30-37	BQL	907	1570	371	293	202	126	62.6
ET30-41	BQL	1600	3800	672	360	280	207	121
ET30-42	BQL	512	777	244	174	150	103	79.2
ET30-44	BQL	635	746	237	159	151	101	61.1
ET30-45	BQL	1450	1750	536	259	173	135	63.5
ET30-49	BQL	897	1410	466	267	175	131	109
ET30-50	BQL	887	805	339	188	161	98.7	57.6
ET30-52	BQL	1210	1100	477	327	215	152	115
ET30-53	BQL	685	711	202	143	97.2	55.3	30.8
ET30-54	BQL	1490	1630	458	338	271	219	109
ET30-56	BQL	905	987	258	152	129	106	65.4
ET30-59	BQL	1780	1980	638	363	292	248	194
ET30-62	BQL	1120	1340	505	267	264	162	111
ET30-64	BQL	641	955	289	183	148	96.5	67.7
ET30-66	BQL	743	1120	498	309	225	139	97.0
ET30-68	BQL	681	657	188	138	111	69.7	67.0
ET30-70	BQL	588	840	206	123	133	92.5	63.0
ET30-71	BQL	795	839	247	182	112	95.3	51.0
ET30-73	BQL	617	1050	491	314	234	163	110
ET30-75	BQL	1020	1020	317	184	164	104	70.9
平均	0	1030	1220	823	465	308	135	92.0
標準偏差	0	400	620	1820	942	675	52	44.8
CV(%)	NC	38.5	50.7	221.3	202.8	219.3	38.2	48.7
中央値	0	905	1080	458	267	185	126	79.2
最低値	0	512	492	188	121	97.2	55.3	30.8
最高値	0	1980	3800	9770	5400	4280	288	274
n	37	37	37	37	37	37	37	37

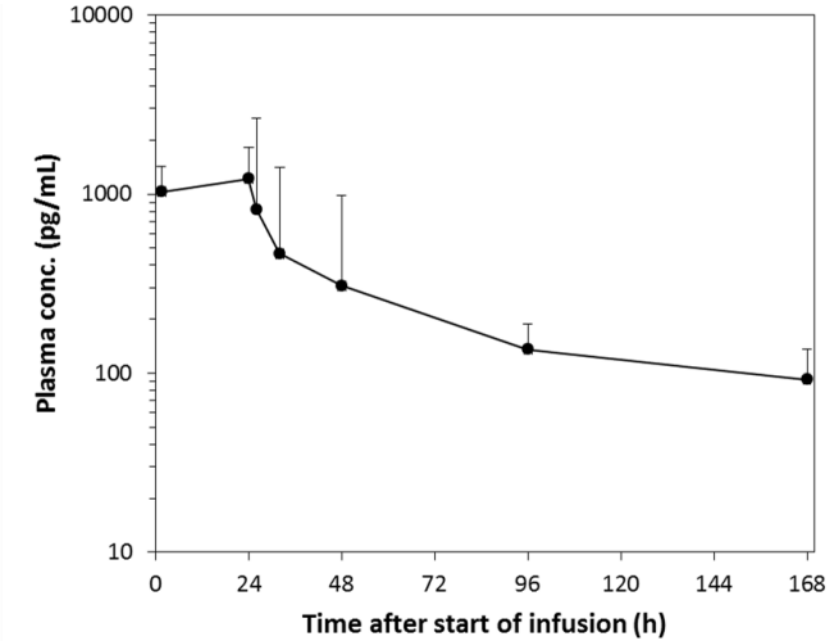
BQL：定量下限（25 pg/mL）未満値，NC：Not calculated

第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 表 11.4.4.1.2-1

ノーマルスケール



対数スケール



平均+標準偏差（n=37）

第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 図 11.4.4.1.2-1

図 2.7.6.9.5.2-1　平均血漿中濃度推移

ET-743 の薬物速度論的パラメータを表 2.7.6.9.5.2-2 に示した.

1.2 mg/m^2 の用量における血漿中 ET-743 濃度は C_{max} が 1660 ± 1720 pg/mL となり, 投与終了後に速やかに減少し，その後，$t_{1/2}$ が 107 ± 29 h で消失し，AUC_{inf} は 66.0 ± 24.7 ng･h/mL であった．また，CL は 34.3 ± 10.4 L/h, Vdss は 3040 ± 1170 L であった．投与終了から 48 時間までの ET-743 の血漿中濃度の大きな個体差を反映し，C_{max}，$AUC_{0\text{-}48}$ 及び $AUC_{0\text{-}t}$ の変動係数（CV）値は 60%以上を示し，他のパラメータに比べ大きかった.

表 2.7.6.9.5.2-2 ET-743 の薬物速度論的パラメータ

症例番号	t_{max} (h)	C_{max} (pg/mL)	λz (1/h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-48} (ng･h/mL)	AUC_{0-t} (ng･h/mL)	AUC_{inf} (ng･h/mL)	$CL_{_sm}$ (L/h/m^2)	$Vdss_{_sm}$ (L/m^2)	$Vz_{_sm}$ (L/m^2)	CL (L/h)	Vdss (L)	Vz (L)
ET30-01	24.0	1260	0.0052	133	34.3	51.1	71.1	16.9	2040	3240	35.5	4290	6810
ET30-03	22.7	856	0.0073	94.8	22.3	31.6	38.0	31.6	2270	4320	53.2	3810	7280
ET30-04	23.8	1300	0.0056	124	35.9	55.5	75.0	16.0	1790	2850	27.7	3100	4940
ET30-06	25.1	1290	0.0062	111	38.1	55.4	72.4	16.6	1610	2660	33.1	3210	5310
ET30-09	24.0	2000	0.0062	112	54.6	82.9	109	11.0	1110	1780	24.6	2470	3970
ET30-11	1.48	1610	0.0067	103	34.1	54.6	72.0	16.7	1640	2480	29.5	2910	4390
ET30-13	26.1	9770	NC	NC	149	261	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
ET30-17	1.55	863	0.0067	103	25.1	36.2	44.7	26.9	2180	3980	49.8	4030	7390
ET30-22	1.50	731	0.0061	113	21.9	34.8	46.6	25.7	2750	4190	42.9	4590	6990
ET30-23	27.2	6520	0.0061	113	80.4	96.2	111	10.9	689	1770	18.1	1150	2950
ET30-24	1.48	761	NC	NC	19.6	33.3	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
ET30-25	1.50	1320	0.0069	101	37.8	56.9	71.3	16.8	1440	2440	28.3	2430	4110
ET30-29	25.0	2230	0.0108	64.1	60.4	74.7	79.9	15.0	503	1390	25.8	866	2390
ET30-31	25.2	1170	0.0085	81.8	31.8	45.9	53.8	22.3	1440	2630	33.3	2140	3930
ET30-32	24.8	1080	0.0076	91.1	27.8	39.7	48.0	25.0	1840	3290	41.4	3050	5440
ET30-33	24.9	2100	NC	NC	62.6	99.8	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
ET30-36	27.2	1120	0.0092	75.1	33.7	52.2	61.2	19.6	1290	2130	37.6	2480	4080
ET30-37	24.0	1570	0.0098	71.0	36.9	51.7	58.1	20.7	1100	2120	30.1	1600	3090
ET30-41	24.3	3800	0.0070	98.8	75.4	99.0	116	10.3	683	1470	17.2	1140	2450
ET30-42	25.4	777	0.0052	133	20.5	33.3	48.5	24.7	3340	4760	39.2	5290	7530
ET30-44	24.6	746	0.0075	92.5	21.0	33.0	41.2	29.1	2460	3890	39.6	3340	5280
ET30-45	24.5	1750	0.0085	81.3	46.0	60.6	68.0	17.6	893	2070	31.5	1590	3690
ET30-49	24.1	1410	0.0038	181	34.4	50.4	78.9	15.2	2610	3970	31.8	5450	8300
ET30-50	1.50	887	0.0085	81.3	26.5	38.6	45.4	26.4	1710	3100	38.6	2500	4520
ET30-52	1.50	1210	0.0051	136	35.7	54.3	76.9	15.6	1980	3060	25.0	3160	4900
ET30-53	25.6	711	0.0094	73.6	21.1	28.0	31.3	38.4	1840	4080	57.8	2770	6140
ET30-54	24.1	1630	0.0078	89.0	45.7	69.2	83.2	14.4	1070	1850	22.4	1660	2880
ET30-56	24.1	987	0.0057	121	26.8	38.6	50.0	24.0	2350	4180	42.0	4110	7320
ET30-59	24.0	1980	0.0034	203	54.6	83.5	140	8.55	1730	2510	13.8	2790	4040
ET30-62	24.8	1340	0.0071	97.6	37.8	58.0	73.7	16.3	1450	2290	24.4	2170	3440
ET30-64	24.6	955	0.0064	109	24.2	36.0	46.6	25.7	2470	4030	43.5	4180	6820
ET30-66	24.4	1120	0.0068	101	30.0	47.4	61.6	19.5	1890	2850	29.2	2840	4280
ET30-68	1.50	681	NC	NC	20.1	29.6	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

NC：Not calculated

表 2.7.6.9.5.2-2 ET-743 の薬物速度論的パラメータ（続き）

症例番号	t_{max} (h)	C_{max} (pg/mL)	λz (1/h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-48} (ng･h/mL)	AUC_{0-t} (ng･h/mL)	AUC_{inf} (ng･h/mL)	$CL_{_sm}$ (L/h/m^2)	$Vdss_{_sm}$ (L/m^2)	$Vz_{_sm}$ (L/m^2)	CL (L/h)	Vdss (L)	Vz (L)
ET30-70	24.4	840	0.0062	113	20.8	31.9	42.1	28.5	2930	4630	47.5	4880	7710
ET30-71	25.9	839	0.0067	103	25.0	35.5	43.1	27.8	2130	4140	43.6	3340	6490
ET30-73	25.1	1050	0.0062	111	28.2	47.8	65.5	18.3	2100	2940	31.9	3650	5120
ET30-75	1.47	1020	0.0069	101	29.7	42.5	52.9	22.7	1860	3310	40.8	3340	5960
平均	19.1	1660	0.0069	107	38.6	57.6	66.0	20.4	1790	3040	34.3	3040	5150
標準偏差	10.2	1720	0.0016	29	24.1	39.7	24.7	6.8	670	970	10.4	1170	1690
CV(%)	53.2	104.0	23.3	26.7	62.3	68.9	37.5	33.3	37.2	31.8	30.3	38.6	32.8
中央値	24.3	1170	0.0067	103	33.7	50.4	61.6	19.5	1840	2940	33.1	3050	4940
最低値	1.47	681	0.0034	64.1	19.6	28.0	31.3	8.55	503	1390	13.8	866	2390
最高値	27.2	9770	0.0108	203	149	261	140	38.4	3340	4760	57.8	5450	8300
n	37	37	33	33	37	37	33	33	33	33	33	33	33

NC：Not calculated

第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 表 11.4.4.1.3.1-1

2.7.6.9.5.3　血漿中AGP濃度とET-743 の薬物速度論的パラメータとの関連性の検討

各患者の血漿中 α1-酸性糖蛋白（AGP）濃度及び平均値を表 2.7.6.9.5.3-1 に，各薬物速度論的パラメータとの相関係数と p 値を表 2.7.6.9.5.3-2 に示した．血漿中 AGP 濃度と C_{max} は低い正の相関関係を示し，AUC_{0-t} 及び AUC_{inf} とも正の相関関係を示した．一方，AUC_{inf} と反比例の関係にある CL，Vz 及び Vdss では負の相関関係を認めた．また，$t_{1/2}$ では，相関関係を認めなかった．

表 2.7.6.9.5.3-1　AGP 血漿中濃度

症例番号	測定日	AGP (mg/dL)	平均値 (mg/dL)	症例番号	測定日	AGP (mg/dL)	平均値 (mg/dL)
ET30-01	投与前	139		ET30-42	投与前	84	
	Day 3	106	111.7		Day 3	72	76.7
	Day 8	90			Day 8	74	
ET30-03	投与前	88		ET30-44	投与前	51	
	Day 3	82	85.0		Day 3	44	47.0
	Day 8	85			Day 8	46	
ET30-04	投与前	91		ET30-45	投与前	168	
	Day 3	71	75.3		Day 3	147	150.0
	Day 8	64			Day 8	135	
ET30-06	投与前	91.0		ET30-49	投与前	82	
	Day 3	73.6	76.8		Day 3	78	86.0
	Day 8	65.9			Day 8	98	
ET30-09	投与前	155		ET30-50	投与前	119	
	Day 3	153	141.0		Day 3	103	104.7
	Day 8	115			Day 8	92	
ET30-11	投与前	55		ET30-52	投与前	78	
	Day 3	58	55.0		Day 3	78	73.7
	Day 8	52			Day 8	65	
ET30-13	投与前	65		ET30-53	投与前	99	
	Day 3	63	66.0		Day 3	83	88.3
	Day 8	70			Day 8	83	
ET30-17	投与前	110		ET30-54	投与前	173.2	
	Day 3	93	97.7		Day 3	137.4	132.7
	Day 8	90			Day 8	87.4	
ET30-22	投与前	76		ET30-56	投与前	61	
	Day 3	66	69.3		Day 3	61	61.3
	Day 8	66			Day 8	62	
ET30-23	投与前	91		ET30-59	投与前	207	
	Day 3	76	78.7		Day 3	171	183.3
	Day 8	69			Day 8	172	
ET30-24	投与前	54		ET30-62	投与前	113	
	Day 3	53	63.0		Day 3	98	101.0
	Day 8	82			Day 8	92	
ET30-25	投与前	140		ET30-64	投与前	80	
	Day 3	125	120.0		Day 3	75	73.3
	Day 8	95			Day 8	65	
ET30-29	投与前	203		ET30-66	投与前	76	
	Day 3	167	180.7		Day 3	69	68.7
	Day 8	172			Day 8	61	
ET30-31	投与前	75		ET30-68	投与前	55	
	Day 3	58	63.7		Day 3	55	53.3
	Day 8	58			Day 8	50	
ET30-32	投与前	86		ET30-70	投与前	63	
	Day 3	69	79.3		Day 3	58	63.0
	Day 8	83			Day 8	68	
ET30-33	投与前	254		ET30-71	投与前	87	
	Day 3	198	217.7		Day 3	66	74.0
	Day 8	201			Day 8	69	
ET30-36	投与前	79		ET30-73	投与前	70	
	Day 3	73	72.0		Day 3	58	62.0
	Day 8	64			Day 8	58	
ET30-37	投与前	57		ET30-75	投与前	104	
	Day 3	60	54.0		Day 3	76	79.7
	Day 8	45			Day 8	59	
ET30-41	投与前	91.4					
	Day 3	143.0	119.5				
	Day 8	124.0					

第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 表 11.4.4.1.3.2-1 改変

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

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

第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 表 11.4.4.1.3.2-2

2.7.6.9.6　　薬力学解析

薬物動態評価対象例を対象に解析することとしていたが，そのうち 2 名が 2014 年 2 月 8 日のデータカットオフ時点までにサイクル 1 を終了しておらず，薬力学評価に必要な血液・生化学的検査のデータが不足していた．したがって，この 2 名を除いた 35 名における薬力学を評価した．

薬物速度論的パラメータ（C_{max}，AUC_{00-t}）と薬力学解析に用いた臨床検査値（リンパ球数，好中球数，ヘモグロビン量，血小板数の変化率，AST，ALT の変化量）について，Spearman の順位相関係数及びその 95%CI の一覧を表 2.7.6.9.6-1 及び表 2.7.6.9.6-2 に示した．

これらの結果より，薬物速度論的パラメータ（C_{max}，AUC_{0-t}）と主たる血液毒性（リンパ球数，好中球数，ヘモグロビン量，血小板数）の変化率，並びに薬物速度論的パラメータ（C_{max}，AUC_{0-t}）と主たる肝毒性（AST，ALT）の変化量の間に，明らかな相関を示さなかった．

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

Laboratory tests	Correlation Coefficient [95% CI]
リンパ球数	-0.040 [-0.368,0.298]
好中球数	-0.412 [-0.652,-0.085]
ヘモグロビン量	-0.182 [-0.484,0.164]
血小板数	0.042 [-0.296,0.370]
AST	0.355 [0.020,0.612]
ALT	0.360 [0.026,0.616]

Analysis Set: PK Evaluable Patients

第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 表 11.4.4.1.4-1

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

Laboratory tests	Correlation Coefficient [95% CI]
リンパ球数	-0.050 [-0.377,0.288]
好中球数	-0.435 [-0.668,-0.113]
ヘモグロビン量	-0.217 [-0.511,0.128]
血小板数	0.004 [-0.329,0.337]
AST	0.371 [0.037,0.623]
ALT	0.387 [0.056,0.635]

Analysis Set: PK Evaluable Patients

第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 表 11.4.4.1.4-2

2.7.6.9.7 安全性の評価

2014 年 2 月 8 日のデータカットオフ時点までに，本剤を投与した患者は 39 名であった．しかし, このうち ET-743 投与群の 3 名がデータカットオフ時点でサイクル 1 の期間を終了しておらず, 安全性の評価を実施できなかった．したがって，本項ではこの 3 名を除いた ET-743 投与群 36 名及び BSC 群 37 名の安全性を評価した．なお，重篤な有害事象及び重要な有害事象は，データカットオフ時点までに入手した情報に基づき評価した.

2.7.6.9.7.1 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 2.7.6.9.7.1-1 に示した.

表 2.7.6.9.7.1-1　有害事象及び副作用

	Adverse Event				Adverse Drug Reaction			
	ET-743(N=36)		BSC(N=37)		ET-743(N=36)		BSC(N=37)	
MedDRA(ver.16.1)	Incidence Rate*	>=G3	Incidence Rate*	>=G3	Incidence Rate*	>=G3	Incidence Rate*	>=G3
System Org Preferred Term	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
何らかの有害事象または副作用	36(100.0)	34(94.4)	24(64.9)	5(13.5)	36(100.0)	33(91.7)	0(0.0)	0(0.0)
血液およびリンパ系障害	11(30.6)	9(25.0)	1(2.7)	1(2.7)	11(30.6)	9(25.0)	0(0.0)	0(0.0)
貧血	11(30.6)	7(19.4)	1(2.7)	1(2.7)	11(30.6)	7(19.4)	0(0.0)	0(0.0)
発熱性好中球減少症	5(13.9)	5(13.9)	0(0.0)	0(0.0)	5(13.9)	5(13.9)	0(0.0)	0(0.0)
心臓障害	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心不全	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
耳および迷路障害	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
回転性めまい	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
眼障害	1(2.8)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
結膜炎	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
視力障害	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
胃腸障害	34(94.4)	5(13.9)	5(13.5)	1(2.7)	34(94.4)	4(11.1)	0(0.0)	0(0.0)
腹部不快感	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腹部膨満	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腹痛	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
上腹部痛	3(8.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
大腸炎	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
便秘	21(58.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	17(47.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
下痢	8(22.2)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	6(16.7)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)
消化不良	3(8.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(8.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
食中毒	1(2.8)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
歯肉出血	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
イレウス	1(2.8)	0(0.0)	1(2.7)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
悪心	32(88.9)	3(8.3)	3(8.1)	0(0.0)	32(88.9)	3(8.3)	0(0.0)	0(0.0)
口腔内不快感	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
口内炎	6(16.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	6(16.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
嘔吐	15(41.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	14(38.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
亜イレウス	1(2.8)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
口蓋障害	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心窩部不快感	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	30(83.3)	1(2.8)	2(5.4)	1(2.7)	26(72.2)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)
胸痛	3(8.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
疲労	7(19.4)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	6(16.7)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)
低体温	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
注射部位反応	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
倦怠感	16(44.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	16(44.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
浮腫	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
末梢性浮腫	5(13.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	4(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
疼痛	2(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
発熱	9(25.0)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)	6(16.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
疾患進行	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
埋込み部位疼痛	4(11.1)	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	13(36.1)	1(2.8)	4(10.8)	0(0.0)	3(8.3)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)
蜂巣炎	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
膀胱炎	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
歯肉炎	1(2.8)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
帯状疱疹	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
鼻咽頭炎	4(11.1)	0(0.0)	3(8.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
外耳炎	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
爪囲炎	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肺炎	1(2.8)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)
鼻炎	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
上気道感染	3(8.3)	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(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
口腔ヘルペス	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	1(2.8)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
凍瘡	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
処置による疼痛	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
臨床検査	36(100.0)	34(94.4)	1(2.7)	0(0.0)	36(100.0)	33(91.7)	0(0.0)	0(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	24(66.7)	22(61.1)	0(0.0)	0(0.0)	24(66.7)	22(61.1)	0(0.0)	0(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	17(47.2)	15(41.7)	0(0.0)	0(0.0)	17(47.2)	15(41.7)	0(0.0)	0(0.0)
血中ビリルビン増加	4(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	4(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血中コレステロール増加	1(2.8)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6(16.7)	2(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	4(11.1)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.6.9.7.1-1 有害事象及び副作用（続き）

	Adverse Event				Adverse Drug Reaction			
	ET-743(N=36)		BSC(N=37)		ET-743(N=36)		BSC(N=37)	
MedDRA(ver.16.1)	Incidence Rate*	>=G3	Incidence Rate*	>=G3	Incidence Rate*	>=G3	Incidence Rate*	>=G3
System Org/Preferred Term	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Ｃ－反応性蛋白増加	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心電図ＱＴ延長	2(5.6)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	2(5.6)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	10(27.8)	9(25.0)	0(0.0)	0(0.0)	10(27.8)	9(25.0)	0(0.0)	0(0.0)
リンパ球数減少	8(22.2)	8(22.2)	0(0.0)	0(0.0)	8(22.2)	8(22.2)	0(0.0)	0(0.0)
好中球数減少	30(83.3)	24(66.7)	0(0.0)	0(0.0)	30(83.3)	24(66.7)	0(0.0)	0(0.0)
血小板数減少	13(36.1)	6(16.7)	0(0.0)	0(0.0)	13(36.1)	6(16.7)	0(0.0)	0(0.0)
体重減少	2(5.6)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
体重増加	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
白血球数減少	20(55.6)	20(55.6)	0(0.0)	0(0.0)	20(55.6)	20(55.6)	0(0.0)	0(0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	3(8.3)	2(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	3(8.3)	2(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
代謝および栄養障害	21(58.3)	6(16.7)	2(5.4)	0(0.0)	21(58.3)	2(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
高血糖	3(8.3)	3(8.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
低カリウム血症	1(2.8)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)
食欲減退	21(58.3)	3(8.3)	2(5.4)	0(0.0)	21(58.3)	2(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	14(38.9)	1(2.8)	2(5.4)	1(2.7)	7(19.4)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)
関節痛	2(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
関節炎	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
背部痛	2(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
筋力低下	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
筋骨格痛	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
筋肉痛	10(27.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	5(13.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
四肢痛	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
横紋筋融解症	1(2.8)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)
腱鞘炎	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
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）	4(11.1)	1(2.8)	8(21.6)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腫瘍性塞栓症	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腫瘍疼痛	3(8.3)	1(2.8)	7(18.9)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腫瘍熱	1(2.8)	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	11(30.6)	0(0.0)	2(5.4)	0(0.0)	9(25.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脱髄	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
浮動性めまい	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
味覚異常	5(13.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	5(13.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
頭痛	6(16.7)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)	3(8.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
不全単麻痺	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
末梢性ニューロパチー	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
傾眠	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脳浮腫	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
精神障害	5(13.9)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
不眠症	5(13.9)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腎および尿路障害	1(2.8)	0(0.0)	1(2.7)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血尿	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
頻尿	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6(16.7)	2(5.6)	5(13.5)	0(0.0)	2(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
咳嗽	0(0.0)	0(0.0)	3(8.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
呼吸困難	1(2.8)	1(2.8)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
喀血	1(2.8)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
しゃっくり	2(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
低酸素症	1(2.8)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
口腔咽頭痛	1(2.8)	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	6(16.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脱毛症	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
接触性皮膚炎	2(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
湿疹	2(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
発疹	2(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血管障害	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
深部静脈血栓症	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

Analysis Set: All Treated Patients

*:Incidence Rate(%) = (Number of patients experienced adverse events or adverse drug reaction in each category(Preferred Term, System Organ Class or Any Events)) / (Number of Patients in each group) × 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 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 表 12.2.2-1，表 12.2.2-2 改変

2.7.6.9.7.2 有害事象のグレード分析

有害事象を表 2.7.6.9.7.2-1 に示した.

有害事象の集計は症例報告書に記載された有害事象名を，ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）（Ver 16.1）を用いて読み替え，MedDRA/J の器官別大分類（SOC）別に基本語（PT）にて表示した．ET-743 投与群では，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」と判断された事象を本試験の副作用とした．一方，BSC 群については，本剤との因果関係は判定せず，治験期間中に発現した事象をすべて有害事象として集計した.

表 2.7.6.9.7.2-1　有害事象

MedDRA(ver.16.1)	ET-743(N=36)									BSC(N=37)								
System Organ Class	G1	G2	G3	G4	G5	Incidence Rate*		≥G2	≥G3	G1	G2	G3	G4	G5	Incidence Rate*		≥G2	≥G3
Preferred Term	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	95%CI(%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	95%CI(%)	N (%)	N (%)
何らかの有害事象	0(0.0)	2(5.6)	20(55.6)	14(38.9)	0(0.0)	36(100.0)	[90.3,100.0]	36(100.0)	34(94.4)	13(35.1)	6(16.2)	4(10.8)	0(0.0)	1(2.7)	24(64.9)	[47.5,79.8]	11(29.7)	5(13.5)
血液およびリンパ系障害	0(0.0)	2(5.6)	8(22.2)	1(2.8)	0(0.0)	11(30.6)	[16.3,48.1]	11(30.6)	9(25.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	[0.1,14.2]	1(2.7)	1(2.7)
貧血	0(0.0)	4(11.1)	7(19.4)	0(0.0)	0(0.0)	11(30.6)	[16.3,48.1]	11(30.6)	7(19.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	[0.1,14.2]	1(2.7)	1(2.7)
発熱性好中球減少症	0(0.0)	0(0.0)	4(11.1)	1(2.8)	0(0.0)	5(13.9)	[4.7,29.5]	5(13.9)	5(13.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
心臓障害	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
心不全	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
耳および迷路障害	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
回転性めまい	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
眼障害	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	[0.1,14.2]	0(0.0)	0(0.0)
結膜炎	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
視力障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.7]	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	[0.1,14.2]	0(0.0)	0(0.0)
胃腸障害	13(36.1)	16(44.4)	5(13.9)	0(0.0)	0(0.0)	34(94.4)	[81.3,99.3]	21(58.3)	5(13.9)	3(8.1)	1(2.7)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	5(13.5)	[4.5,28.8]	2(5.4)	1(2.7)
腹部不快感	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
腹部膨満	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.7]	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	[0.1,14.2]	0(0.0)	0(0.0)
腹痛	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
上腹部痛	3(8.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(8.3)	[1.8,22.5]	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
大腸炎	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
便秘	15(41.7)	6(16.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	21(58.3)	[40.8,74.5]	6(16.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
下痢	7(19.4)	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	8(22.2)	[10.1,39.2]	1(2.8)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
消化不良	1(2.8)	2(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(8.3)	[1.8,22.5]	2(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
食中毒	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	1(2.8)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
歯肉出血	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
イレウス	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	[0.1,14.2]	1(2.7)	1(2.7)
悪心	20(55.6)	9(25.0)	3(8.3)	0(0.0)	0(0.0)	32(88.9)	[73.9,96.9]	12(33.3)	3(8.3)	2(5.4)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(8.1)	[1.7,21.9]	1(2.7)	0(0.0)
口腔内不快感	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
口内炎	5(13.9)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	6(16.7)	[6.4,32.8]	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
嘔吐	13(36.1)	2(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	15(41.7)	[25.5,59.2]	2(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
亜イレウス	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	1(2.8)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
口蓋障害	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
心窩部不快感	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	20(55.6)	9(25.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	30(83.3)	[67.2,93.6]	10(27.8)	1(2.8)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	2(5.4)	[0.7,18.2]	2(5.4)	1(2.7)
胸痛	3(8.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(8.3)	[1.8,22.5]	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
疲労	4(11.1)	2(5.6)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	7(19.4)	[8.2,36.0]	3(8.3)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
低体温	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.6.9.7.2-1　有害事象（続き）

MedDRA(ver.16.1)	ET-743(N=36)									BSC(N=37)								
System Organ Class	G1	G2	G3	G4	G5	Incidence Rate*		≥G2	≥G3	G1	G2	G3	G4	G5	Incidence Rate*		≥G2	≥G3
Preferred Term	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	95%CI(%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	95%CI(%)	N (%)	N (%)
注射部位反応	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
倦怠感	14(38.9)	2(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	16(44.4)	[27.9,61.9]	2(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
浮腫	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
末梢性浮腫	4(11.1)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	5(13.9)	[4.7,29.5]	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
疼痛	2(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(5.6)	[0.7,18.7]	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
発熱	6(16.7)	3(8.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	9(25.0)	[12.1,42.2]	3(8.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	[0.1,14.2]	1(2.7)	0(0.0)
疾患進行	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.7]	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	1(2.7)	[0.1,14.2]	1(2.7)	1(2.7)
埋込み部位疼痛	4(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	4(11.1)	[3.1,26.1]	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
感染症および寄生虫症	6(16.7)	6(16.7)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	13(36.1)	[20.8,53.8]	7(19.4)	1(2.8)	3(8.1)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	4(10.8)	[3.0,25.4]	1(2.7)	0(0.0)
蜂巣炎	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
膀胱炎	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
歯肉炎	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	[0.1,14.2]	1(2.7)	0(0.0)
帯状疱疹	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
鼻咽頭炎	4(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	4(11.1)	[3.1,26.1]	0(0.0)	0(0.0)	3(8.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(8.1)	[1.7,21.9]	0(0.0)	0(0.0)
外耳炎	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
爪囲炎	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
肺炎	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	1(2.8)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
鼻炎	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
上気道感染	1(2.8)	2(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(8.3)	[1.8,22.5]	2(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
医療機器関連感染	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
口腔ヘルペス	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
傷害，中毒および処置合併症	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	[0.1,14.2]	0(0.0)	0(0.0)
凍瘡	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
処置による疼痛	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.7]	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	[0.1,14.2]	0(0.0)	0(0.0)
臨床検査	0(0.0)	2(5.6)	20(55.6)	14(38.9)	0(0.0)	36(100.0)	[90.3,100.0]	36(100.0)	34(94.4)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	[0.1,14.2]	0(0.0)	0(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	2(5.6)	17(47.2)	5(13.9)	0(0.0)	24(66.7)	[49.0,81.4]	24(66.7)	22(61.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	2(5.6)	12(33.3)	3(8.3)	0(0.0)	17(47.2)	[30.4,64.5]	17(47.2)	15(41.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
血中ビリルビン増加	0(0.0)	4(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	4(11.1)	[3.1,26.1]	4(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
血中コレステロール増加	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	1(2.8)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0(0.0)	4(11.1)	2(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	6(16.7)	[6.4,32.8]	6(16.7)	2(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
C-反応性蛋白増加	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.6.9.7.2-1　有害事象（続き）

MedDRA(ver.16.1)	ET-743(N=36)									BSC(N=37)								
心電図QT延長	1(2.8)	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	2(5.6)	[0.7,18.7]	1(2.8)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	1(2.8)	8(22.2)	1(2.8)	0(0.0)	10(27.8)	[14.2,45.2]	10(27.8)	9(25.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
リンパ球数減少	0(0.0)	0(0.0)	7(19.4)	1(2.8)	0(0.0)	8(22.2)	[10.1,39.2]	8(22.2)	8(22.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
好中球数減少	0(0.0)	6(16.7)	11(30.6)	13(36.1)	0(0.0)	30(83.3)	[67.2,93.6]	30(83.3)	24(66.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
血小板数減少	4(11.1)	3(8.3)	4(11.1)	2(5.6)	0(0.0)	13(36.1)	[20.8,53.8]	9(25.0)	6(16.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
体重減少	0(0.0)	2(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(5.6)	[0.7,18.7]	2(5.6)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	[0.1,14.2]	0(0.0)	0(0.0)
体重増加	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
白血球数減少	0(0.0)	0(0.0)	11(30.6)	9(25.0)	0(0.0)	20(55.6)	[38.1,72.1]	20(55.6)	20(55.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(2.8)	0(0.0)	2(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	3(8.3)	[1.8,22.5]	2(5.6)	2(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
代謝および栄養障害	12(33.3)	3(8.3)	6(16.7)	0(0.0)	0(0.0)	21(58.3)	[40.8,74.5]	9(25.0)	6(16.7)	2(5.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(5.4)	[0.7,18.2]	0(0.0)	0(0.0)
高血糖	0(0.0)	0(0.0)	3(8.3)	0(0.0)	0(0.0)	3(8.3)	[1.8,22.5]	3(8.3)	3(8.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
低カリウム血症	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	1(2.8)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
食欲減退	14(38.9)	4(11.1)	3(8.3)	0(0.0)	0(0.0)	21(58.3)	[40.8,74.5]	7(19.4)	3(8.3)	2(5.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(5.4)	[0.7,18.2]	0(0.0)	0(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	11(30.6)	2(5.6)	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	14(38.9)	[23.1,56.5]	3(8.3)	1(2.8)	1(2.7)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(5.4)	[0.7,18.2]	1(2.7)	1(2.7)
関節痛	2(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(5.6)	[0.7,18.7]	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
関節炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.7]	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	[0.1,14.2]	1(2.7)	1(2.7)
背部痛	1(2.8)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(5.6)	[0.7,18.7]	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
筋力低下	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
筋骨格痛	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.7]	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	[0.1,14.2]	0(0.0)	0(0.0)
筋肉痛	9(25.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	10(27.8)	[14.2,45.2]	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
四肢痛	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
横紋筋融解症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	1(2.8)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
腱鞘炎	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
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）	1(2.8)	2(5.6)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	4(11.1)	[3.1,26.1]	3(8.3)	1(2.8)	5(13.5)	2(5.4)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	8(21.6)	[9.8,38.2]	3(8.1)	1(2.7)
腫瘍性塞栓症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.7]	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	[0.1,14.2]	0(0.0)	0(0.0)
腫瘍疼痛	1(2.8)	1(2.8)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	3(8.3)	[1.8,22.5]	2(5.6)	1(2.8)	4(10.8)	2(5.4)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	7(18.9)	[8.0,35.2]	3(8.1)	1(2.7)
腫瘍熱	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
神経系障害	9(25.0)	2(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	11(30.6)	[16.3,48.1]	2(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	2(5.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(5.4)	[0.7,18.2]	2(5.4)	0(0.0)
脱髄	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
浮動性めまい	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
味覚異常	5(13.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	5(13.9)	[4.7,29.5]	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)

表 2.7.6.9.7.2-1 有害事象（続き）

MedDRA(ver.16.1)	ET-743(N=36)									BSC(N=37)								
頭痛	5(13.9)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	6(16.7)	[6.4,32.8]	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	[0.1,14.2]	1(2.7)	0(0.0)
不全単麻痺	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
末梢性ニューロパチー	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
傾眠	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
脳浮腫	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.7]	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	[0.1,14.2]	1(2.7)	0(0.0)
精神障害	4(11.1)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	5(13.9)	[4.7,29.5]	1(2.8)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	[0.1,14.2]	0(0.0)	0(0.0)
不眠症	4(11.1)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	5(13.9)	[4.7,29.5]	1(2.8)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	[0.1,14.2]	0(0.0)	0(0.0)
腎および尿路障害	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	[0.1,14.2]	1(2.7)	1(2.7)
血尿	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.7]	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	[0.1,14.2]	1(2.7)	1(2.7)
頻尿	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3(8.3)	1(2.8)	2(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	6(16.7)	[6.4,32.8]	3(8.3)	2(5.6)	4(10.8)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	5(13.5)	[4.5,28.8]	1(2.7)	0(0.0)
咳嗽	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.7]	0(0.0)	0(0.0)	2(5.4)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(8.1)	[1.7,21.9]	1(2.7)	0(0.0)
呼吸困難	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	1(2.8)	1(2.8)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	[0.1,14.2]	0(0.0)	0(0.0)
喀血	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.7)	[0.1,14.2]	0(0.0)	0(0.0)
しゃっくり	1(2.8)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(5.6)	[0.7,18.7]	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
低酸素症	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	1(2.8)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
口腔咽頭痛	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
皮膚および皮下組織障害	5(13.9)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	6(16.7)	[6.4,32.8]	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
脱毛症	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
接触性皮膚炎	2(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(5.6)	[0.7,18.7]	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
湿疹	2(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(5.6)	[0.7,18.7]	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
発疹	2(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(5.6)	[0.7,18.7]	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
血管障害	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)
深部静脈血栓症	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	[0.0,9.5]	0(0.0)	0(0.0)

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 group) × 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 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 表 12.2.2-1

2.7.6.9.7.3 副作用のグレード分析

副作用を表 2.7.6.9.7.3-1 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は有害事象と同じであった.

表 2.7.6.9.7.3-1 副作用

MedDRA(ver.16.1)	ET-743(N=36)								
System Organ Class	G1	G2	G3	G4	G5	Incidence Rate*		≥G2	≥G3
Preferred Term	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	95%CI(%)	N(%)	N(%)
何らかの副作用	0(0.0)	3(8.3)	19(52.8)	14(38.9)	0(0.0)	36(100.0)	[90.3,100.0]	36(100.0)	33(91.7)
血液およびリンパ系障害	0(0.0)	2(5.6)	8(22.2)	1(2.8)	0(0.0)	11(30.6)	[16.3,48.1]	11(30.6)	9(25.0)
貧血	0(0.0)	4(11.1)	7(19.4)	0(0.0)	0(0.0)	11(30.6)	[16.3,48.1]	11(30.6)	7(19.4)
発熱性好中球減少症	0(0.0)	0(0.0)	4(11.1)	1(2.8)	0(0.0)	5(13.9)	[4.7,29.5]	5(13.9)	5(13.9)
心臓障害	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	1(2.8)	0(0.0)
心不全	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	1(2.8)	0(0.0)
耳および迷路障害	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	0(0.0)	0(0.0)
回転性めまい	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	0(0.0)	0(0.0)
胃腸障害	14(38.9)	16(44.4)	4(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	34(94.4)	[81.3,99.3]	20(55.6)	4(11.1)
上腹部痛	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	0(0.0)	0(0.0)
大腸炎	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	1(2.8)	0(0.0)
便秘	11(30.6)	6(16.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	17(47.2)	[30.4,64.5]	6(16.7)	0(0.0)
下痢	5(13.9)	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	6(16.7)	[6.4,32.8]	1(2.8)	1(2.8)
消化不良	1(2.8)	2(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(8.3)	[1.8,22.5]	2(5.6)	0(0.0)
悪心	20(55.6)	9(25.0)	3(8.3)	0(0.0)	0(0.0)	32(88.9)	[73.9,96.9]	12(33.3)	3(8.3)
口腔内不快感	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	0(0.0)	0(0.0)
口内炎	5(13.9)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	6(16.7)	[6.4,32.8]	1(2.8)	0(0.0)
嘔吐	12(33.3)	2(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	14(38.9)	[23.1,56.5]	2(5.6)	0(0.0)
心窩部不快感	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	1(2.8)	0(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	19(52.8)	6(16.7)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	26(72.2)	[54.8,85.8]	7(19.4)	1(2.8)
胸痛	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	0(0.0)	0(0.0)
疲労	4(11.1)	1(2.8)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	6(16.7)	[6.4,32.8]	2(5.6)	1(2.8)
注射部位反応	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	0(0.0)	0(0.0)
倦怠感	14(38.9)	2(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	16(44.4)	[27.9,61.9]	2(5.6)	0(0.0)
浮腫	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	1(2.8)	0(0.0)
末梢性浮腫	3(8.3)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	4(11.1)	[3.1,26.1]	1(2.8)	0(0.0)
発熱	4(11.1)	2(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	6(16.7)	[6.4,32.8]	2(5.6)	0(0.0)
感染症および寄生虫症	1(2.8)	1(2.8)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	3(8.3)	[1.8,22.5]	2(5.6)	1(2.8)
歯肉炎	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	0(0.0)	0(0.0)
爪囲炎	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	0(0.0)	0(0.0)
肺炎	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	1(2.8)	1(2.8)
口腔ヘルペス	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	1(2.8)	0(0.0)
臨床検査	0(0.0)	3(8.3)	19(52.8)	14(38.9)	0(0.0)	36(100.0)	[90.3,100.0]	36(100.0)	33(91.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	2(5.6)	17(47.2)	5(13.9)	0(0.0)	24(66.7)	[49.0,81.4]	24(66.7)	22(61.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	2(5.6)	12(33.3)	3(8.3)	0(0.0)	17(47.2)	[30.4,64.5]	17(47.2)	15(41.7)
血中ビリルビン増加	0(0.0)	4(11.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	4(11.1)	[3.1,26.1]	4(11.1)	0(0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0(0.0)	3(8.3)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	4(11.1)	[3.1,26.1]	4(11.1)	1(2.8)
心電図QT延長	1(2.8)	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	2(5.6)	[0.7,18.7]	1(2.8)	1(2.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0(0.0)	1(2.8)	8(22.2)	1(2.8)	0(0.0)	10(27.8)	[14.2,45.2]	10(27.8)	9(25.0)
リンパ球数減少	0(0.0)	0(0.0)	7(19.4)	1(2.8)	0(0.0)	8(22.2)	[10.1,39.2]	8(22.2)	8(22.2)
好中球数減少	0(0.0)	6(16.7)	11(30.6)	13(36.1)	0(0.0)	30(83.3)	[67.2,93.6]	30(83.3)	24(66.7)
血小板数減少	4(11.1)	3(8.3)	4(11.1)	2(5.6)	0(0.0)	13(36.1)	[20.8,53.8]	9(25.0)	6(16.7)
体重減少	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	1(2.8)	0(0.0)
白血球数減少	0(0.0)	0(0.0)	11(30.6)	9(25.0)	0(0.0)	20(55.6)	[38.1,72.1]	20(55.6)	20(55.6)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(2.8)	0(0.0)	2(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	3(8.3)	[1.8,22.5]	2(5.6)	2(5.6)
代謝および栄養障害	15(41.7)	4(11.1)	2(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	21(58.3)	[40.8,74.5]	6(16.7)	2(5.6)
低カリウム血症	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	1(2.8)	1(2.8)
食欲減退	15(41.7)	4(11.1)	2(5.6)	0(0.0)	0(0.0)	21(58.3)	[40.8,74.5]	6(16.7)	2(5.6)
筋骨格系および結合組織障害	5(13.9)	1(2.8)	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	7(19.4)	[8.2,36.0]	2(5.6)	1(2.8)
関節痛	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	0(0.0)	0(0.0)
背部痛	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	1(2.8)	0(0.0)
筋肉痛	5(13.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	5(13.9)	[4.7,29.5]	0(0.0)	0(0.0)
横紋筋融解症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	1(2.8)	1(2.8)

表2.7.6.9.7.3-1　副作用（続き）

MedDRA(ver.16.1)	ET-743(N=36)								
System Organ Class	G1	G2	G3	G4	G5	Incidence Rate*		≥G2	≥G3
Preferred Term	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	95%CI(%)	N(%)	N(%)
神経系障害	8(22.2)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	9(25.0)	[12.1,42.2]	1(2.8)	0(0.0)
脱髄	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	1(2.8)	0(0.0)
浮動性めまい	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	0(0.0)	0(0.0)
味覚異常	5(13.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	5(13.9)	[4.7,29.5]	0(0.0)	0(0.0)
頭痛	2(5.6)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(8.3)	[1.8,22.5]	1(2.8)	0(0.0)
末梢性ニューロパチー	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	0(0.0)	0(0.0)
末梢性感覚ニューロパチー	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	0(0.0)	0(0.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1(2.8)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(5.6)	[0.7,18.7]	1(2.8)	0(0.0)
しゃっくり	1(2.8)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(5.6)	[0.7,18.7]	1(2.8)	0(0.0)
皮膚および皮下組織障害	1(2.8)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(5.6)	[0.7,18.7]	1(2.8)	0(0.0)
脱毛症	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	1(2.8)	0(0.0)
発疹	1(2.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(2.8)	[0.1,14.5]	0(0.0)	0(0.0)

Analysis Set: All Treated Patients

*:Incidence Rate(%) = (Number of patients experienced adverse drug reaction in each category(Preferred Term, System Organ Class or Any Events)) / (Number of Patients in each group) × 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 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 表 12.2.2-2

2.7.6.9.7.4　死亡例

治験期間中の死亡例を表 2.7.6.9.7.4-1 に示した．原疾患の進行による死亡を BSC 群で 1 名に認めた．なお，ET-743 投与群では有害事象による死亡は認めなかった．

表 2.7.6.9.7.4-1　治験期間中の死亡例

Group	Patient Number	Starting Dose (mg/m^2)	Gender	Age	Adverse Events Preferred Term	Onset Date (Days *)	Duration (Days †)
BSC	ET30-40		Female	51	疾患進行	7	2

Relationship	Highest Grade	Serious / Non-Serious	Action Taken Study treatment	Adverse Events	Outcome
合理的な可能性なし	5	重篤	無	処置薬	死亡

Analysis Set: All Treated Patients

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

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

第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 表 12.2.6.1-1

2.7.6.9.7.5　重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.9.7.5-1 に示した．

重篤な有害事象は，ET-743 投与群及び BSC 群の全体（73 名）で 16 名 23 件に発現し，そのうち ET-743 投与群（36 名）は 12 名 19 件，BSC 群（37 名）は 4 名 4 件であった．ET-743 投与群で，2 名以上に発現した重篤な有害事象は発熱性好中球減少症及び血小板数減少であった．

表 2.7.6.9.7.5-1 重篤な有害事象

Group	Patient Number	Starting Dose (mg/m^2)	Gender	Age	Adverse Events Preferred Term	Onset Date (Days *)	Duration (Days †)	Relationship	Highest Grade	Serious / Non-Serious	Action Taken Study treatment	Action Taken Adverse Events	Outcome
ET-743	ET30-01	1.2	Male	37	深部静脈血栓症	86	33	合理的な可能性なし	2	重篤	無	処置薬	回復
	ET30-04	1.2	Male	68	発熱性好中球減少症	202	9	合理的な可能性あり	3	重篤	無	処置薬	回復
	ET30-09	1.2	Male	40	食欲減退	24	27	合理的な可能性あり	3	重篤	無	処置薬	軽快
	ET30-11	1.2	Female	52	発熱性好中球減少症	403	6	合理的な可能性あり	3	重篤	延期	処置薬	回復
					肺炎	403	18	合理的な可能性あり	3	重篤	延期	処置薬	回復
	ET30-24	1.2	Female	60	呼吸困難	270	12	合理的な可能性なし	3	重篤	無	処置薬	軽快
	ET30-29	1.2	Male	48	貧血	10	13	合理的な可能性あり	3	重篤	無	処置薬	回復
					亜イレウス	10	13	合理的な可能性なし	3	重篤	無	処置薬	軽快
	ET30-33	1.2	Male	32	大腸炎	6	7	合理的な可能性あり	2	重篤	無	処置薬	回復
	ET30-41	1.2	Female	22	発熱性好中球減少症	147	8	合理的な可能性あり	3	重篤	無	処置薬	回復
						243	4	合理的な可能性あり	3	重篤	無	処置薬	回復
					医療機器関連感染	121	20	合理的な可能性なし	2	重篤	無	処置薬	回復
	ET30-52	1.2	Female	67	血小板数減少	3	39	合理的な可能性あり	4	重篤	減量,延期	処置薬	回復
	ET30-54	1.2	Female	56	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	18	合理的な可能性あり	4	重篤	無	処置薬	回復
					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	18	合理的な可能性あり	4	重篤	無	処置薬	回復
	ET30-59	1.2	Male	57	発熱性好中球減少症	40	3	合理的な可能性あり	4	重篤	減量	処置薬	回復
	ET30-66	1.2	Male	37	発熱性好中球減少症	34	11	合理的な可能性あり	3	重篤	治験中止	処置薬	回復
					血小板数減少	31	25	合理的な可能性あり	4	重篤	治験中止	処置薬	回復
					横紋筋融解症	36	23	合理的な可能性あり	4	重篤	治験中止	処置薬	回復
BSC	ET30-10		Male	57	腫瘍疼痛	5	11	合理的な可能性なし	3	重篤	無	処置薬	軽快
	ET30-18		Male	26	関節炎	25	20	合理的な可能性なし	3	重篤	無	処置薬	回復
	ET30-38		Male	38	イレウス	9	24	合理的な可能性なし	3	重篤	無	処置薬	軽快
	ET30-40		Female	51	疾患進行	7	2	合理的な可能性なし	5	重篤	無	処置薬	死亡

Analysis Set: All Treated Patients

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

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

第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 表 12.2.6.2-1

2.7.6.9.7.6 重要な有害事象

本試験では重要な有害事象を「グレード 4 の AST 増加，グレード 4 の ALT 増加，グレード 4 の CPK 増加及び横紋筋融解症」と定義した．

重要な有害事象は ET-743 投与群（36 名）で 5 名 10 件に発現し，その内訳はグレード 4 の AST 増加が 3 名 3 件，グレード 4 の ALT 増加が 5 名 6 件及び横紋筋融解症が 1 名 1 件で，グレード 4 の CPK 増加は認めなかった．なお，これらのうち，グレード 4 の AST 増加及び ALT 増加，横紋筋融解症の各 1 件は重篤な有害事象として報告された．

2.7.6.9.7.7 死亡，その他の重篤な有害事象及び他のいくつかの重要な有害事象の叙述

2.7.6.9.7.7.1 死亡例の叙述

治験期間中の死亡は BSC 群で 1 名に認め，ET-743 投与群では認めなかった．本項では，BSC 群で発現した死亡例について叙述した．

【症例番号：ET30-40（ET130101）】

重篤な有害事象（MedDRA PT）：疾患進行

重篤な有害事象（担当医報告名）：原疾患の進行

51 歳，女性．本試験の参加同意後，B 群（BSC 群）に割り付けられた．原疾患は明細胞肉腫．既往歴は花粉症である．合併症は報告されていない．併用薬はビタミン B1／糖／電解質／アミノ酸液（ビーフリード），フロセミド，人血清アルブミン，ヒドロキシジン，ハロペリドール，高カロリー輸液用総合ビタミン剤（ネオラミン・マルチ V），高カロリー輸液用微量元素製剤（ミネリック-5），高カロリー輸液用基本液（ハイカリック RF），静注用脂肪乳剤（イントラリポス）及び腎不全用総合アミノ酸注射液（ネオアミユー）である．割り付け当日，腹水による症状の改善及び経口摂取困難のため，フロセミド及び人血清アルブミンの静脈内投与を開始．割り付けの 6 日後，急性腎不全，敗血症及び原疾患の進行が認められ，意識レベルは低下し，その翌日，疾患進行のため治験は中止となり，更にその翌日，原疾患の進行のため死亡した．

2.7.6.9.7.7.2 重篤な有害事象の叙述

重篤な有害事象が ET-743 投与群で 12 名 19 件，BSC 群で 4 名 4 件に認めた．本項では，発現した重篤な有害事象の概要のうち，第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR に記載した BSC 群の 1 名（症例番号 ET30-40）を除く 15 名について叙述した．

(1) ET-743 投与群

【症例番号：ET30-01（ET120353）】

重篤な有害事象（MedDRA PT）：深部静脈血栓症

重篤な有害事象（担当医報告名）：大腿静脈血栓

37 歳，男性．本試験に参加し，粘液型脂肪肉腫に対して本剤 1.2 mg/m^2 の投与開始．既往歴は気胸．合併症は報告されていない．サイクル 4 の投与から 2 日後に左脚の疼痛を認めた．その 12 日後，左脚前部の発赤及び D-ダイマー高値（5.7 μg/mL）を認め，大腿静脈血栓と診断．頓用でロキソプロフェン及びレバミピドによる治療を開始．その後，サイクル 5 の投与のため入院し，本剤投与開始．入院当日，左脚に顕著な腫張が認められ，超音波検査を実施したところ，急性～亜急性期の血栓が認められ，左総大腿静脈を閉塞していた．また，腸骨静脈領域の中枢側に腫瘤による圧迫が確認された. 超音波検査による診断の結果, 左下肢中枢型深部静脈血栓症と診断され，

左脚の腫張は左大腿静脈血栓によるリンパ浮腫と判断し，重篤と評価した．フロセミド，フォンダパリヌクス，ワルファリンカリウムによる治療を開始．浮腫は徐々に改善し，その後患者は退院．D-ダイマーは大腿静脈血栓の発現から 33 日後に正常値を認め，大腿静脈血栓は回復．治験責任医師は，大腿静脈血栓を「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，血栓は左外腸骨動脈及び静脈を圧迫していた左骨盤内の腫瘍（原疾患）による影響が考えられることから，本剤との因果関係を「合理的な可能性がない」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，嘔吐，悪心，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，腹部不快感，四肢痛，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，発熱，好中球数減少，筋肉痛，上気道感染，味覚異常，頭痛
初発の重篤な有害事象発現前日までに使用した併用薬	ワルファリンカリウム，グリチルリチン酸一アンモニウム・グリシン・DL－メチオニン配合剤，グルタチオン，アスコルビン酸，オンジ，コウジン，シコン，ジュウヤク，ソウジュツ，テンモンドウ，ドベッコウ，ヨクイニン，人参養栄湯，ロキソプロフェンナトリウム水和物，セフジニル，ブロマゼパム，グラニセトロン塩酸塩，メトクロプラミド，アプレピタント，デキサメサゾン，ファモチジン，ケトプロフェン，レバミピド

【症例番号：ET30-04（ET130093）】

重篤な有害事象（MedDRA PT）：発熱性好中球減少症

重篤な有害事象（担当医報告名）：発熱性好中球減少症

68 歳，男性．本試験に参加し，滑膜肉腫に対して本剤 1.2 mg/m^2 の投与開始．既往歴は難聴及び虫垂炎．合併症は痛風，慢性閉塞性肺疾患，左肩の脂肪腫，高血圧症，便秘及び不眠症．サイクル 8 投与前（投与当日）の好中球数：1614 /μL（グレード 1）．サイクル 8 の投与から 7 日後に発熱及び咳嗽を認め，翌日，体温は 39° C となり，近医を受診し，セフカペンピボキシル，アセトアミノフェン 及び乳酸リンゲル液が処方される．その翌日も発熱は持続し，サイクル 8 の投与から 9 日後，好中球数減少（796 /μL，グレード 3），CRP 4.33 mg/dL を認め，発熱性好中球減少症と診断され，近医に入院．メロペネム，スルピリン，ヒドロコルチゾン，ジクロフェナク，フィルグラスチム及び輸液による治療を開始．入院から 3 日後には発熱は改善し，その翌日に患者は退院．近医退院の翌日，治験実施医療機関を受診し，血液検査の結果，好中球数は 837 /μL（グレード 3）で回復していなかったことから，ガレノキサシン 及びフィルグラスチムによる治療を実施．発現から 9 日後に好中球数 2061 /μL，CRP 1.13 mg/dL と改善傾向を認め，発熱性好中球減少症は回復．治験責任医師は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．治験責任医師は発熱性好中球減少症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，しゃっくり，倦怠感，好中球数減少，白血球数減少，食欲減退，鼻咽頭炎，血小板数減少，発熱，貧血
初発の重篤な有害事象発現前日までに使用した併用薬	ゾルピデム酒石酸塩，カンデサルタン　シレキセチル，アムロジピンベシル酸塩，レバミピド，ランソプラゾール，酸化マグネシウム，ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩，ロキソプロフェンナトリウム水和物，ヘパリン類似物質，アロプリノール，メトクロプラミド，パップ剤，芍薬甘草湯，フィルグラスチム（遺伝子組換え），炭酸水素ナトリウム・無水リン酸二水素ナトリウム，ポビドンヨード，アセトアミノフェン，乳酸リンゲル液（マルトース加），セフカペン　ピボキシル塩酸塩水和物

【症例番号：ET30-09（ET120328）】

重篤な有害事象（MedDRA PT）：食欲減退

重篤な有害事象（担当医報告名）：食欲不振

40 歳，男性．本試験に参加し，滑膜肉腫に対して本剤 1.2 mg/m^2 の投与開始．合併症は咳及び腫瘍痛．既往歴は報告されていない．初回投与から 2 日後，食欲不振（グレード 2）を発現し，発現から 12 日後に回復．サイクル 2 の投与が開始され，投与の 2 日後に再び食欲不振（グレード 3）を発現．その 5 日後，症状の改善は認められず，入院となり，補液による治療を開始．食欲不振（グレード 3）の発現から 7 日後，水分及び食物摂取が改善し，食欲不振はグレード 2 に軽快したことから，患者は退院．その後，食欲不振は発現から 27 日後にグレード 1 に軽快した．治験責任医師は，食欲不振を「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．治験責任医師は食欲不振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）	低酸素症，悪心，食欲減退，嘔吐，疲労，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，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，発熱，血中ビリルビン増加，末梢性感覚ニューロパチー，好中球数減少，白血球数減少
初発の重篤な有害事象発現前日までに使用した併用薬	リドカイン，プロクロルペラジンマレイン酸塩，メトクロプラミド，ブドウ糖-電解質液，アセトアミノフェン，アルプラゾラム

【症例番号：ET30-11（ET130388）】

重篤な有害事象（MedDRA PT）：発熱性好中球減少症，肺炎

重篤な有害事象（担当医報告名）：発熱性好中球減少症，肺炎

53 歳，女性．本試験に参加し，骨外性粘液型軟骨肉腫に対して本剤 1.2 mg/m^2 の投与開始．合併症は糖尿病，高脂血症及び便秘．既往歴は報告されていない．サイクル 2 で CPK の上昇を認める．サイクル 3 より 1.0 mg/m^2 にて投与開始．サイクル 11 まで同投与量にて投与継続．サイクル 12 の投与から 14 日後に 38.9°C の発熱を認め，自宅にてアセトアミノフェンを服用．その 2 日後，治験実施医療機関を受診し，好中球数減少（208 /μL），CRP 19.69 mg/dL，38.4°C の発熱，咳，痰及び軽度の喘鳴を認め，胸部単純 CT を実施．発熱性好中球減少症，肺炎と診断され，入院．発熱性好中球減少症に対してフィルグラスチム，肺炎に対してスルバクタム／アンピシリン（スルバシリン）にて治療を開始．入院から 3 日後，体温は 37°C へ軽快．しかし，その 2 日後に再び 38.1°C の発熱と熱苦を認めた．血液培養の結果，1 種がβラクタマーゼ産生を示したため抗生剤をスルバクタム／アンピシリン（スルバシリン）からタゾバクタム／ピペラシリン（ゾシン）に変更．その翌日，発熱は持続していたものの，好中球数の増加（5183 /μL）が認められたため，発熱性好中球減少症は回復したと判断された．その 4 日後，37°C 未満に解熱し，翌日 CRP は 1.73 mg/dL まで低下．自覚症状の改善が認められ，入院から 11 日後に患者は退院．退院から 7 日後，発現から 18 日後に肺炎は回復したと判断された．治験責任医師は発熱性好中球減少症及び肺炎を「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．治験責任医師は本剤投与からの時間的関連性より，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，治験依頼者もサイクル 12 の投与から 16 日後の発現であることから，治験責任医師に同意した．

有害事象（非重篤）	悪心，食欲減退，白血球数減少，好中球数減少，血小板数減少，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，倦怠感，味覚異常，背部痛，筋肉痛，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，末梢性浮腫，高血糖，口内炎，不眠症，発疹，浮動性めまい，腱鞘炎，末梢性ニューロパチー，便秘，発熱，血中ビリルビン増加，貧血

初発の重篤な有害事象発現前日までに使用した併用薬	エスシタロプラムシュウ酸塩，ピタバスタチンカルシウム，酸化マグネシウム，インスリン　アスパルト（遺伝子組換え），インスリン　グラルギン（遺伝子組換え），センノシド，ピコスルファートナトリウム水和物，グリセリン，炭酸水素ナトリウム・無水リン酸二水素ナトリウム，プロクロルペラジンマレイン酸塩，メトクロプラミド，アルプラゾラム，レノグラスチム（遺伝子組換え），ランソプラゾール，デキサメタゾン，アセトアミノフェン，トクホン

【症例番号：ET30-24（ET130301）】

重篤な有害事象（MedDRA PT）：呼吸困難

重篤な有害事象（担当医報告名）：呼吸困難

60 歳，女性．本試験に参加し，骨外性粘液型軟骨肉腫に対して本剤 1.2 mg/m^2 の投与開始．既往歴は心不全及び肝機能障害．合併症は左脚ブロック及び高血圧．サイクル 8 の投与から 30 日後，呼吸苦と尿量低下が認められ，CT にて新病変（胸膜播種及び胸水）が確認されたことから，治験を中止．その 2 日後，臥位を取れないとの患者の訴えがあり，X 線検査を実施したところ，右胸水貯留の増加が確認された．また，呼吸困難症状の悪化が認められたことから，入院加療が必要と判断．その後，フロセミド，酸素療法，胸水ドレナージによる治療を実施．呼吸困難の発現から 12 日後に呼吸状態は改善を認め，SpO_2 は 98%前後で安定したことから，呼吸困難は軽快．治験責任医師は呼吸困難を「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，呼吸困難を原疾患の増悪（右胸膜播種による癌性胸水貯溜）による影響と考え，本剤との因果関係を「合理的な可能性がない」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）	蜂巣炎，好中球数減少，爪囲炎，血小板数減少，心不全，消化不良 ，発疹，心電図 QT 延長，末梢性浮腫
初発の重篤な有害事象発現前日までに使用した併用薬	スピロノラクトン，フロセミド，カルベジロール，カンデサルタン　シレキセチル，酸化マグネシウム，アルファカルシドール，乳酸カルシウム水和物，デノスマブ（遺伝子組換え），白色ワセリン，ゲンタマイシン硫酸塩，デキサメタゾン，プロクロルペラジンマレイン酸塩，塩酸シプロフロキサシン，ロキソプロフェンナトリウム水和物，テプレノン，ランソプラゾール，ファモチジン，沈降炭酸カルシウム・コレカルシフェロール・炭酸マグネシウム

【症例番号：ET30-29（ET130040）】

重篤な有害事象（MedDRA PT）：亜イレウス，貧血

重篤な有害事象（担当医報告名）：サブイレウス，貧血

48 歳，男性．本試験に参加し，粘液型/円形細胞型脂肪肉腫に対して本剤 1.2 mg/m^2 の投与開始．既往歴は胃潰瘍．合併症は貧血，腫瘍疼痛及び便秘．初回投与から 2 日後，軽度の悪心，嘔吐及び食欲不振を発現．その後，腹部膨満，便秘を認めたものの，悪心は改善し，初回投与から 7 日後に規定通り退院．退院から 2 日後，腹痛（腫瘍による膨満）及び嘔吐に起因する脱水を発現し，腸管安静のため近医に入院．また，グレード 3 の貧血を認めた．経口投与されていた薬剤は点滴静注又は経皮パッチに変更され，貧血に対しては濃厚赤血球 2 単位の輸血を 2 日間投与．入院から 5 日後に患者は退院．退院の翌日に治験実施医療機関を受診したところ，巨大な腹部腫瘍に起因するサブイレウスが疑われた．入院から 13 日後に，悪心，嘔吐及び食欲不振は改善し，腹痛はコントロール可能となったことから，サブイレウスは軽快と判断され，貧血も入院から 13 日後，グレード 2 で安定したことから回復と判断された．治験責任医師は，サブイレウス及び貧血を「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，原疾患として巨大な腹部腫瘍を有しており，治験開始前に腹痛の治療のため入院していたことがあることから，

サブイレウスは原疾患に起因すると判断し，本剤との因果関係を「合理的な可能性がない」と評価し，治験依頼者も治験責任医師に同意した．また，治験責任医師は貧血と本剤との因果関係を時間的関連性から「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）	上腹部痛，悪心，嘔吐，食欲減退，便秘，倦怠感，白血球数減少
初発の重篤な有害事象発現前日までに使用した併用薬	ファモチジン，メトクロプラミド，オキシコドン塩酸塩水和物，ベタメタゾン，ロキソプロフェンナトリウム水和物，デキサメタゾン，センノシド，ピコスルファートナトリウム水和物，酸化マグネシウム

【症例番号：ET30-33（ET130061）】

重篤な有害事象（MedDRA PT）：大腸炎

重篤な有害事象（担当医報告名）：大腸炎

32 歳，男性．本試験に参加し，骨外性 Ewing 肉腫に対して本剤 1.2 mg/m^2 の投与開始．合併症は腫瘍疼痛，外痔核及び腫瘍熱．既往歴は報告されていない．初回投与から 5 日後，腹部の顕著な疼痛及び冷汗を認めたため，腹部 X 線を実施．Free air 及びニボー像は認めず，便及び結腸ガスが認められた．身体所見上，疼痛は軽減していたため，アセトアミノフェン の投与にて経過観察とした．その翌日，ガスに加え血便を認めたため，腹部 CT を実施．腹部 CT 所見の結果，下行結腸壁に腸管浮腫（浮腫状の肥厚）が確認され，臨床症状から虚血性大腸炎が疑われた．白血球数は 9000 /μL．腸管安静（絶食及び点滴）を必要とし，入院延長による重篤と判断された．治療のため，ペンタゾシン，ヒドロキシジン 及び輸液を開始．その後の観察にて虚血の所見は認められず，大腸付近に浮腫が認められたことから大腸炎と診断．CD トキシンは陰性．症状は徐々に改善し，大腸炎は発現から 7 日後に回復と判断され，患者は退院．治験責任医師は，大腸炎を「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．治験責任医師は大腸炎発現時に発熱していたが，明らかに感染を示す臨床症状や画像所見は認められず，また，以前も腫瘍増大スピードが速いときに発熱しやすい傾向があったことから，感染による発熱ではなく，全身状態も比較的保たれていたことから腫瘍熱と考えた．また，治験責任医師は，大腸炎の原因は不明であるが，本剤投与開始 6 日後の発現であることから，本剤との因果関係を「合理的な可能性がある」と評価した．治験依頼者は大腸炎について，絶食，点滴及び排便にて回復したこと，外痔核などの患者素因及び併用薬の可能性も考えられるが，時間的な関連から本剤による影響も否定できないと考え，治験責任医師に同意した．

有害事象（非重篤）	悪心，筋肉痛，便秘，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，腫瘍熱
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水和物，レバミピド，オキシコドン塩酸塩水和物，ポビドンヨード，デキサメタゾン，メトクロプラミド，大腸菌死菌・ヒドロコルチゾン，アセトアミノフェン

【症例番号：ET30-41（ET130258，ET130288，ET130411）】

重篤な有害事象（MedDRA PT）：医療機器関連感染，発熱性好中球減少症，発熱性好中球減少症

重篤な有害事象（担当医報告名）：カテーテル感染，発熱性好中球減少症，発熱性好中球減少症

23 歳，女性．本試験に参加し，粘液型脂肪肉腫に対して本剤 1.2 mg/m^2 の投与開始．病歴は報告されていない．サイクル 4 投与前（投与 7 日前）の白血球数 3400 /μL 及び好中球数 1700 /μL．サイクル 4 の投与から 14 日後，白血球数減少（1400 /μL），好中球数減少（400 /μL）及び CRP 0.15

mg/dL を認めた．その 8 日後，治験実施医療機関を受診した際に，中心静脈カテーテルのヘパフラッシュ後，悪寒を伴う発熱を認め，緊急入院．セフタジジムによる治療を開始．白血球数（2700 /μL）及び好中球数（1200 /μL）は前回検査時より軽快傾向．翌日，血液培養よりグラム陰性桿菌が検出され，カテーテル感染と判断．その翌日，CRP 5.24 mg/dL を認めた．その後，解熱したことから入院から 16 日後に患者は退院し，CRP が 0.25 mg/dL と改善したことから，カテーテル感染は発現から 20 日後に回復したと判断された．また，サイクル 5 の投与から 12 日後，自宅にて 39°C の発熱を認めたため，ロキソプロフェンを服用．翌日も 38°C の発熱を認め，治験実施医療機関を受診．血液検査の結果，白血球数減少（500 /μL），好中球数減少（80 /μL），CRP 増加（1.66 mg/dL）が確認され，発熱性好中球減少症と診断され，緊急入院となる．入院後，輸液，レノグラスチム，セフェピム，セフタジジム及びミノサイクリンによる治療を実施．発熱性好中球減少症は発現から 8 日後に回復し，患者は退院．その後，患者はサイクル 7 の投与から 24 日後に 38.5°C の発熱を認め，入院．その 3 日後，白血球数 1900 /μL，好中球数 543 /μL 及び CRP 2.28 mg/dL を認め，G-CSF を投与．再度発熱性好中球減少症と診断された．翌日，体温：36.9°C，白血球数 7900 /μL，好中球数 6044 /μL，CRP 1.17 mg/dL と改善傾向を認め，血液培養検査も陰性であり，発熱性好中球減少症は回復と判断された．治験責任医師はカテーテル感染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．治験責任医師はカテーテル感染と本剤との因果関係を本剤投与から 22 日後の発現であり，時間的関連性から「合理的な可能性がない」と評価した．治験依頼者はカテーテル感染が発現する 8 日前にグレード 4 の好中球減少が認められているが，その際には CRP は上昇していなかったことから，好中球数減少の軽快後にカテーテル留置に関連する感染が発現した可能性が考えられ，治験責任医師の因果関係判定に同意した．また，治験責任医師は発熱性好中球減少症と本剤との因果関係を時間的関連性から「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）	嘔吐，倦怠感，悪心，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，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 ，好中球数減少，発熱，白血球数減少，便秘，血小板数減少，リンパ球数減少，貧血，頭痛
初発の重篤な有害事象発現前日までに使用した併用薬	ワルファリンカリウム，アスピリン，ジクロフェナクナトリウム，レバミピド，リドカイン，酢酸リンゲル，セファゾリンナトリウム，デキサメタゾン，セレコキシブ，テプレノン，ラモセトロン塩酸塩，デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム，維持液，ゲンタマイシン硫酸塩，レノグラスチム（遺伝子組換え）

【症例番号：ET30-52（ET130267）】

重篤な有害事象（MedDRA PT）：血小板数減少

重篤な有害事象（担当医報告名）：血小板数減少

67 歳，女性．本試験に参加し，粘液型脂肪肉腫に対して本剤 1.2 mg/m^2 の投与開始．合併症は癌性疼痛，便秘症及び腓骨神経麻痺．既往歴は報告されていない．初回投与から 7 日後に血小板数減少（3.5×10^4 /μL，グレード 3）を認めたが，出血及び感染の徴候はなく，治療は不要と判断された．その 2 日後の再検査にて，血小板数減少は悪化（2.3×10^4 /μL，グレード 4）し，経過観察のため，入院期間の延長が必要と判断された．その 3 日後，血小板数は更に悪化（1.0×10^4 /μL）したため，10 単位の濃厚血小板輸血にて治療を実施．血小板輸血から 3 日後，血小板数は 2.2×10^4 /μL となり，患者は退院．血小板数減少の発現から 34 日後に血小板数は 10.8×10^4 /μL となり，回復と判断された．治験責任医師は血小板数減少を「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．治験責任医師は血小板数減少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）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，食欲減退，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，貧血，倦怠感，白血球数減少，嘔吐，好中球数減少，背部痛，下痢，血小板数減少，末梢性浮腫
初発の重篤な有害事象発現前日までに使用した併用薬	プレガバリン，酸化マグネシウム，オキシコドン塩酸塩水和物，センノシド，ドンペリドン

【症例番号：ET30-54（ET130298）】

重篤な有害事象（MedDRA PT）：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

重篤な有害事象（担当医報告名）：AST 増加，ALT 増加

56 歳，女性．本試験に参加し，骨外性 Ewing 肉腫に対して本剤 1.2 mg/m^2 の投与開始．病歴は報告されていない. 初回投与から 2 日後にグレード 4 の AST 増加（2557 IU/L）及び ALT 増加（1837 IU/L）を発現（重篤と判断）．翌日，AST：2822 IU/L 及び ALT：3183 IU/L を認めた．発現から 18 日後，AST は 34 IU/L（グレード 1），ALT は 39 IU/L（グレード 1）に改善し，回復と判断された．治験責任医師は AST 増加及び ALT 増加を「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 AST 増加及び ALT 増加と本剤との因果関係を時間的関連性から「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）	嘔吐，リンパ球数減少，悪心，倦怠感，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，血中アルカリホスファターゼ増加，胸痛
初発の重篤な有害事象発現前日までに使用した併用薬	プレガバリン

【症例番号：ET30-59（ET130400）】

重篤な有害事象（MedDRA PT）：発熱性好中球減少症

重篤な有害事象（担当医報告名）：発熱性好中球数減少症

57 歳，男性．本試験に参加し，粘液型脂肪肉腫に対して本剤 1.2 mg/m^2 の投与開始．合併症は心筋症．既往歴は報告されていない．サイクル 2 の投与から 9 日後，グレード 3 の白血球数減少（1280 /μL），グレード 4 の好中球数減少（461 /μL）及び CRP 5.73 mg/dL を認め，フィルグラスチム及び抗生物質の予防投与を開始．その 2 日後，白血球数（470 /μL）及び好中球数（42 /μL）は更に減少し，38°C 以上の発熱及び CRP 7.52 mg/dL を認め，発熱性好中球減少症と診断され，入院. 入院から 3 日後, 体温は 37.1°C と低下傾向を認め, 白血球数（3290 /μL）及び好中球数（2533 /μL）は改善し，発熱性好中球減少症は回復．治験責任医師は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，貧血，白血球数減少，不眠症，悪心，食欲減退，嘔吐，好中球数減少，イレウス，疲労，筋肉痛，心電図 QT 延長，血中クレアチンホスホキナーゼ増加
初発の重篤な有害事象発現前日までに使用した併用薬	ウルソデオキシコール酸，肝臓加水分解物配合剤，ブロチゾラム，グリチルリチン酸一アンモニウム・グリシン・L－システイン配合剤，レボフロキサシン水和物，フィルグラスチム（遺伝子組換え），アモキシシリン水和物・クラブラン酸カリウム，塩

	酸シプロフロキサシン，メトクロプラミド

【症例番号：ET30-66（ET130446）】

重篤な有害事象（MedDRA PT）：血小板数減少，発熱性好中球減少症，横紋筋融解症

重篤な有害事象（担当医報告名）：血小板減少，発熱性好中球減少症，横紋筋融解症

37 歳，男性．本試験に参加し，粘液型脂肪肉腫に対して本剤 1.2 mg/m^2 の投与開始．合併症は放射線性皮膚炎．既往歴は報告されていない．サイクル 2 の投与から 7 日後，グレード 2 の血小板数減少（7.1×10^4 /μL）を発現し，その 2 日後，血小板数減少（2.9×10^4/μL，グレード 3）の悪化を認め，濃厚血小板輸血（10～15 単位）にて治療を実施．また，グレード 4 の白血球数減少（500 /μL），好中球数減少（230 /μL）及び CRP 0.23 mg/dL を認め，フィルグラスチムによる治療を開始．感染症状は認めなかった．翌日，38.0°C の発熱を認め，発熱性好中球減少症と判断され，発熱に対してはアセトアミノフェンにて治療開始．サイクル 2 の投与開始から 12 日後，CPK 増加（423 IU/L，グレード 1）を認め，横紋筋融解症と判断された．その 3 日後，CPK 増加（4039 IU/L，グレード 4）及びトロポニン I 増加（1916 Pg/mL）を認め，循環器科を受診．何らかの心筋障害の可能性，虚血性心疾患の潜在が懸念されたが，心エコー上，心機能は良好（駆出率：81%）であり，進行性の急性心筋梗塞の可能性は低いと判断された．翌日，尿潜血（3+），CK-MB：95.9 ng/mL，ミオグロビン（血中）：1800 ng/mL を認めた．3 日後，筋肉痛が出現したが，乏尿及び腎機能障害は認めなかった．その 2 日後，再度循環器科を受診し，駆出率：76%で，循環維持可能な心機能状態であることが確認されたが，CPK は 22130 IU/L と更に上昇．治療のため，フロセミド 20 mg を開始．また，生理食塩水 500 mL を追加し，補液は計 1500 mL に増量．体温は 37.5°C と低下傾向を認め，白血球数（4400 /μL）及び好中球数（3740 /μL）は改善し，発熱性好中球減少症は回復．血小板減少は発現から 25 日後に 17.7×10^4 /μL となり，回復．また，横紋筋融解症は発現から 23 日後にトロポニン I：15.6 Pg/mL，CPK：174 IU/L と改善し，筋肉痛も消失していたことから，回復と判断された．治験責任医師は発熱性好中球減少症及び血小板減少を「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，横紋筋融解症を「入院又は入院期間の延長」及び「医学的に重要」に該当する重篤な有害事象と判断した．治験責任医師は発熱性好中球減少症，血小板減少及び横紋筋融解症はいずれも本剤では知られている副作用であることから，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）	食欲減退，悪心，疲労，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，血中ビリルビン増加，リンパ球数減少，白血球数減少，好中球数減少，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，しゃっくり，消化不良，貧血，低カリウム血症，浮腫
初発の重篤な有害事象発現前日までに使用した併用薬	アセトアミノフェン，ランソプラゾール，メトクロプラミド，グリチルリチン酸一アンモニウム・グリシン・L－システイン配合剤，ウルソデオキシコール酸，乳酸リンゲル液，アミノ酸・糖・電解質・ビタミン，オランザピン，フィルグラスチム（遺伝子組換え），テプレノン，アプレピタント，デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム，クロルプロマジン塩酸塩，デキサメタゾン，グリチルリチン酸一アンモニウム・グリシン・DL－メチオニン配合剤，ブロチゾラム

(2) BSC 群

【症例番号：ET30-10（ET120313）】

重篤な有害事象（MedDRA PT）：腫瘍疼痛

重篤な有害事象（担当医報告名）：腫瘍痛（右大腿部）

57 歳，男性．本試験の参加同意後，B 群（BSC 群）に割り付けられた．原疾患は明細胞肉腫．合併症は腰痛．既往歴は報告されていない．併用薬はオキシコドン，ベタメタゾン及び酸化マグネシウム．割り付けの 4 日後，腫瘍痛と診断され，右大腿部，腹部及び背部の腫瘍痛に対してオキシコドンが処方．その 9 日後，右大腿部の腫瘍痛が増悪し，治験実施医療機関に緊急入院．フェンタニルの持続静注及びオキシコドンによる治療を実施．腫瘍痛（右大腿部）は発現から 11 日後に軽快．治験責任医師は腫瘍痛（右大腿部）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．治験責任医師は本剤未投与であることから，腫瘍痛（右大腿部）と本剤との因果関係を「合理的な可能性がない」と評価し，治験依頼者も治験責任医師に同意した．

【症例番号：ET30-18（ET120363）】
重篤な有害事象（MedDRA PT）：関節炎
重篤な有害事象（担当医報告名）：急性破壊性関節炎
26 歳，男性．本試験の参加同意後，B 群（BSC 群）に割り付けられた．原疾患は滑膜肉腫．病歴は報告されていない．併用薬はメコバラミン，ロキソプロフェン，スルファメトキサゾール／トリメトプリム（バクタ），炭酸水素ナトリウム／無水リン酸二水素ナトリウム配合剤（新レシカルボン）である．割り付けの 24 日後，右膝の腫張により装具が適合せず，治験実施医療機関（整形外科）を受診．X 線及び血液検査にて大腿骨顆部の破壊及び炎症所見が認められ，腐骨の除去及び装具の抜去のため外科手術が予定された．その 3 日後，右膝の外科的治療のため，入院．翌日，全身麻酔下にて病巣掻爬，腐骨の除去及び装具の抜去を実施．その後，セファゾリン，バンコマイシン，セレコキシブ，フルルビプロフェン，メコバラミン，エソメプラゾール及び輸液による治療を実施．術後の経過は良好であり，急性破壊性関節炎は発現から 20 日後に回復．治験責任医師は急性破壊性関節炎を「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．治験責任医師は本剤未投与であることから，急性破壊性関節炎と本剤との因果関係を「合理的な可能性がない」と評価し，治験依頼者も治験責任医師に同意した．

【症例番号：ET30-38（ET130096）】
重篤な有害事象（MedDRA PT）：イレウス
重篤な有害事象（担当医報告名）：閉塞性腸閉塞
38 歳，男性．本試験の参加同意後，B 群（BSC 群）に割り付けられた．原疾患は粘液型/円形細胞型脂肪肉腫．既往歴は肺塞栓である．合併症は会陰部痛，しびれ及び耳鳴り．併用薬は報告されていない．割り付けから 10 日後，患者より 2 日前から下腹部痛，黒色便が認められ，食事ができないとの連絡を受け，患者は翌日に外来を受診．胃腸出血が疑われ，CT 検査を実施したところ，明らかな出血は認めず，消化管腔内への腫瘍の露出の可能性が認められ，閉塞性腸閉塞と診断．その 3 日後，腹痛は回復せず，緊急手術（空腸及び上行結腸バイパス術，空腸人工肛門造設術）を実施．その後，腹部膨満は認められず，腹痛は軽快し，閉塞性腸閉塞は発現から 24 日後に軽快したと判断された．治験責任医師は閉塞性腸閉塞を「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．治験責任医師は本剤未投与であることから，閉塞性腸閉塞と本剤との因果関係を「合理的な可能性がない」と評価し，治験依頼者も治験責任医師に同意した．

2.7.6.9.7.8 中止に至った有害事象

有害事象による中止例及び次サイクル開始基準を満たさず中止した症例を表 2.7.6.9.7.8-1 及び表 2.7.6.9.7.8-2 に示した.

有害事象により試験を中止した患者を ET-743 投与群（36 名）では 4 名に認めたが，BSC 群（37 名）では認めなかった．中止に至った有害事象は，血小板数減少が 2 名 2 件，疲労，発熱性好中球数減少，横紋筋融解症及び血中 ALP 増加が各 1 名 1 件であった．これらの事象について治験責任医師は疲労を除き本剤との関連を「合理的な可能性がある」と判断し，血小板数減少（1 件），発熱性好中球減少症及び横紋筋融解症は重篤，疲労，血中 ALP 増加及び血小板数減少（1 件）は非重篤と判断した.

表 2.7.6.9.7.8-1 有害事象による中止例

Group	Patient Number	Cycle Discontinued	MedDRA(ver.16.1) Preferred Term	Highest Grade	Relationship
ET-743	ET30-59	3	疲労	2	合理的な可能性なし
	ET30-66	2	横紋筋融解症	4	合理的な可能性あり
			血小板数減少	4	合理的な可能性あり
			発熱性好中球減少症	3	合理的な可能性あり

第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 表 12.2.6.3.2-1

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

Group	Patient Number	Cycle Discontinued	MedDRA(ver.16.1) Preferred Term	Highest Grade	Relationship
ET-743	ET30-49	2	血中アルカリホスファターゼ増加	3	合理的な可能性あり
	ET30-52	3	血小板数減少	3	合理的な可能性あり

第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 表 12.2.6.3.2-2

2.7.6.9.7.9 臨床検査値の異常変動

2.7.6.9.7.9.1 血液毒性

ET-743 投与群（36 名）で，サイクルごとに臨床検査値（白血球数，好中球数，リンパ球数，ヘモグロビン量及び血小板数）の最低値を特定し，投与前値，最低値，投与前値から最低値までの変化量及び最低値を示すまでの期間の要約統計量並びに最低値のグレード別分類を表 2.7.6.9.7.9.1-1～表 2.7.6.9.7.9.1-5 に示した.

各臨床検査値は，異常値が 1 名で 10%を超えないサイクル 8 までの結果を用いて検討した.

白血球数及び好中球数は，グレード 3 又はグレード 4 の異常値を各サイクルの 20%以上の患者に認め，グレード 4 の異常値が多かったサイクル数はサイクル 2 であった．また，リンパ球数は，多くのサイクルでグレード 3 の異常値を 20%以上の患者に認め，グレード 4 の異常値はサイクル 2 及びサイクル 4 で各 1 名に認めた．白血球数，好中球数及びリンパ球数の各サイクルでの最低値までの期間（中央値）は 15.0 日～17.0 日であった.

ヘモグロビン量では，グレード 3 の異常値をサイクル 3 で 3 名に認めたものの，グレード 4 に相当する貧血は認めず，多くはグレード 2 以下であった．また，各サイクルでの最低値までの期間（中央値）は 15.0 日～18.0 日であった.

血小板数では，グレード 4 の異常値をサイクル 1 及びサイクル 2 で各 1 名に認めたが，多くはグレード 2 以下であった．また，各サイクルでの最低値までの期間（中央値）は 9.0 日～17.0 日であった．

いずれの臨床検査値も，各サイクルの最低値及び投与前値からの変化量に投与サイクル数に依存した増悪傾向は認めなかった．

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）

ET-743 (N = 36)

	Before	Cycle 1*	Cycle 2*	Cycle 3*	Cycle 4*	Cycle 5*	Cycle 6*	Cycle 7*	Cycle 8*	Cycle 9*
N	36	36	31	24	19	15	14	12	11	9
Mean	5354.7	2554.4	1872.3	2245.8	2283.2	2116.7	2198.6	2265.0	2587.3	2370.0
S.D.	1927.3	1108.0	1059.0	1117.8	694.3	873.5	871.7	1116.0	1148.9	1269.4
Median	4750.0	2500.0	1580.0	2195.0	2300.0	2000.0	2225.0	1920.0	2180.0	2300.0
Range[Min , Max]	[2900 , 9310]	[740 , 5700]	[200 , 5050]	[700 , 5700]	[800 , 3400]	[500 , 4100]	[900 , 4500]	[1000 , 4800]	[1000 , 4830]	[700 , 4200]
Change from Baseline										
N	-	36	31	24	19	15	14	12	11	9
Baseline Mean	-	5354.7	5405.5	5168.3	5266.8	4850.7	4789.3	4912.5	5090.9	5200.0
Mean Change from Baseline	-	2800.3	3533.2	2922.5	2983.7	2734.0	2590.7	2647.5	2503.6	2830.0
S.D.	-	1606.9	1707.3	1753.5	1528.8	1509.0	1718.1	1533.4	1360.7	1653.1
Median	-	2530.0	3170.0	2360.0	2600.0	2200.0	2100.0	2100.0	2400.0	2300.0
Range[Min , Max]	-	[-1200 , 6200]	[1370 , 7900]	[-400 , 6380]	[1200 , 6420]	[900 , 6380]	[400 , 7480]	[800 , 5720]	[300 , 4480]	[600 , 5560]
Days to the Nadir†										
N	-	36	31	24	19	15	14	12	11	9
Mean	-	16.6	16.0	17.1	15.8	14.7	17.1	17.5	17.2	15.2
S.D.	-	4.1	3.5	4.6	4.8	2.6	3.7	8.5	7.0	1.5
Median	-	15.5	15.0	16.0	16.0	15.0	16.5	15.0	16.0	16.0
Range[Min , Max]	-	[8 , 23]	[8 , 24]	[8 , 29]	[3 , 24]	[7 , 17]	[13 , 25]	[11 , 44]	[2 , 31]	[13 , 17]
CTCAE Grade										
0	28(77.8)	4(11.1)	2(6.5)	1(4.2)	0(0.0)	1(6.7)	1(7.1)	2(16.7)	1(9.1)	2(22.2)
1	6(16.7)	7(19.4)	3(9.7)	4(16.7)	2(10.5)	1(6.7)	0(0.0)	1(8.3)	4(36.4)	1(11.1)
2	2(5.6)	15(41.7)	7(22.6)	9(37.5)	11(57.9)	6(40.0)	7(50.0)	3(25.0)	3(27.3)	2(22.2)
3	0(0.0)	8(22.2)	14(45.2)	7(29.2)	5(26.3)	6(40.0)	5(35.7)	6(50.0)	3(27.3)	2(22.2)
4	0(0.0)	2(5.6)	5(16.1)	3(12.5)	1(5.3)	1(6.7)	1(7.1)	0(0.0)	0(0.0)	2(22.2)

Analysis Set: All Treated Patients

*: The Worst Value in each Cycle

†: (Date firstly appeared the lowest value) - (Start date of the cycle) + 1

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）（続き）

ET-743 (N = 36)

	Cycle 10*	Cycle 11*	Cycle 12*	Cycle 13*	Cycle 14*	Cycle 15*	Cycle 16*	Cycle 17*	Cycle 18*	Cycle 19*
N	8	4	3	2	1	1	1	1	1	1
Mean	2596.3	2380.0	1880.0	3315.0	3140.0	2860.0	3010.0	3460.0	3380.0	5270.0
S.D.	1068.5	1099.4	1133.3	21.2	-	-	-	-	-	-
Median	2700.0	2360.0	1780.0	3315.0	3140.0	2860.0	3010.0	3460.0	3380.0	5270.0
Range[Min , Max]	[900 , 3900]	[1200 , 3600]	[800 , 3060]	[3300 , 3330]	[3140 , 3140]	[2860 , 2860]	[3010 , 3010]	[3460 , 3460]	[3380 , 3380]	[5270 , 5270]
Change from Baseline										
N	8	4	3	2	1	1	1	1	1	1
Baseline Mean	5266.3	6457.5	6710.0	7905.0	9310.0	9310.0	9310.0	9310.0	9310.0	9310.0
Mean Change from Baseline	2670.0	4077.5	4830.0	4590.0	6170.0	6450.0	6300.0	5850.0	5930.0	4040.0
S.D.	1512.0	2065.3	2002.2	1965.8	-	-	-	-	-	-
Median	2295.0	3935.0	5700.0	4590.0	6170.0	6450.0	6300.0	5850.0	5930.0	4040.0
Range[Min , Max]	[1100 , 5570]	[2100 , 6340]	[2540 , 6250]	[3200 , 5980]	[6170 , 6170]	[6450 , 6450]	[6300 , 6300]	[5850 , 5850]	[5930 , 5930]	[4040 , 4040]
Days to the Nadir†										
N	8	4	3	2	1	1	1	1	1	1
Mean	16.3	18.5	11.0	15.5	14.0	3.0	2.0	14.0	14.0	2.0
S.D.	3.7	7.2	7.2	2.1	-	-	-	-	-	-
Median	15.0	16.0	13.0	15.5	14.0	3.0	2.0	14.0	14.0	2.0
Range[Min , Max]	[13 , 25]	[13 , 29]	[3 , 17]	[14 , 17]	[14 , 14]	[3 , 3]	[2 , 2]	[14 , 14]	[14 , 14]	[2 , 2]
CTCAE Grade										
0	1(12.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(100.0)
1	3(37.5)	1(25.0)	1(33.3)	2(100.0)	1(100.0)	0(0.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	0(0.0)
2	1(12.5)	1(25.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
3	2(25.0)	2(50.0)	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
4	1(12.5)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

Analysis Set: All Treated Patients
*: The Worst Value in each Cycle
†: (Date firstly appeared the lowest value) - (Start date of the cycle) + 1

第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 表 12.3.2.1.1-1

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）

ET-743 (N = 36)

	Before	Cycle 1*	Cycle 2*	Cycle 3*	Cycle 4*	Cycle 5*	Cycle 6*	Cycle 7*	Cycle 8*	Cycle 9*
N	36	36	31	24	19	15	14	12	11	9
Mean	3618.0	1296.1	845.6	1173.2	1226.0	1086.8	1170.2	1287.4	1509.9	1370.8
S.D.	1622.5	711.5	702.8	954.5	593.1	688.6	731.6	1012.4	1081.7	1016.3
Median	3015.5	1256.0	620.0	967.5	1299.0	900.0	1113.0	908.0	1003.0	1005.0
Range[Min , Max]	[1528 , 7727]	[234 , 3152]	[0 , 3282]	[96 , 4535]	[256 , 2384]	[82 , 2665]	[319 , 3190]	[260 , 3729]	[640 , 4033]	[256 , 2906]
Change from Baseline										
N	-	36	31	24	19	15	14	12	11	9
Baseline Mean	-	3618.0	3640.5	3511.7	3542.9	3286.9	3216.3	3274.3	3433.0	3570.7
Mean Change from Baseline	-	2321.9	2794.8	2338.5	2316.9	2200.1	2046.1	1986.8	1923.1	2199.9
S.D.	-	1387.0	1427.1	1634.6	1176.4	1226.5	1379.9	1324.2	966.0	1329.4
Median	-	1878.5	2445.0	1873.0	2061.0	1859.0	1531.0	1506.0	1890.0	1628.0
Range[Min , Max]	-	[-511 , 5837]	[1105 , 6294]	[-1673 , 6069]	[551 , 5343]	[879 , 5943]	[1087 , 6434]	[795 , 5383]	[62 , 3694]	[974 , 5110]
Days to the Nadir†										
N	-	36	31	24	19	15	14	12	11	9
Mean	-	17.5	17.1	18.2	16.5	15.3	19.1	18.6	19.2	15.6
S.D.	-	4.2	3.2	5.2	4.6	3.3	5.4	8.7	8.7	1.9
Median	-	16.0	16.0	16.5	16.0	15.0	17.0	15.0	17.0	16.0
Range[Min , Max]	-	[8 , 24]	[12 , 24]	[8 , 30]	[3 , 24]	[7 , 23]	[15 , 34]	[14 , 44]	[2 , 35]	[13 , 19]
CTCAE Grade										
0	36(100.0)	9(25.0)	4(12.9)	5(20.8)	5(26.3)	3(20.0)	1(7.1)	4(33.3)	4(36.4)	3(33.3)
1	0(0.0)	1(2.8)	0(0.0)	1(4.2)	1(5.3)	1(6.7)	1(7.1)	0(0.0)	1(9.1)	1(11.1)
2	0(0.0)	13(36.1)	7(22.6)	6(25.0)	7(36.8)	1(6.7)	8(57.1)	2(16.7)	1(9.1)	1(11.1)
3	0(0.0)	9(25.0)	11(35.5)	7(29.2)	3(15.8)	8(53.3)	1(7.1)	4(33.3)	5(45.5)	2(22.2)
4	0(0.0)	4(11.1)	9(29.0)	5(20.8)	3(15.8)	2(13.3)	3(21.4)	2(16.7)	0(0.0)	2(22.2)

Analysis Set: All Treated Patients
*: The Worst Value in each Cycle
†: (Date firstly appeared the lowest value) - (Start date of the cycle) + 1

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）（続き）

ET-743 (N = 36)

	Cycle 10*	Cycle 11*	Cycle 12*	Cycle 13*	Cycle 14*	Cycle 15*	Cycle 16*	Cycle 17*	Cycle 18*	Cycle 19*
N	8	4	3	2	1	1	1	1	1	1
Mean	1496.6	1165.0	1029.7	2321.0	2226.0	2211.0	1857.0	2300.0	2524.0	4679.0
S.D.	842.7	741.2	920.9	118.8	-	-	-	-	-	-
Median	1440.5	1178.5	856.0	2321.0	2226.0	2211.0	1857.0	2300.0	2524.0	4679.0
Range[Min , Max]	[243 , 2667]	[480 , 1823]	[208 , 2025]	[2237 , 2405]	[2226 , 2226]	[2211 , 2211]	[1857 , 1857]	[2300 , 2300]	[2524 , 2524]	[4679 , 4679]
Change from Baseline										
N	8	4	3	2	1	1	1	1	1	1
Baseline Mean	3680.3	4429.8	4823.3	5917.5	7727.0	7727.0	7727.0	7727.0	7727.0	7727.0
Mean Change from Baseline	2183.6	3264.8	3793.7	3596.5	5501.0	5516.0	5870.0	5427.0	5203.0	3048.0
S.D.	1327.6	1982.4	1963.7	2677.8	-	-	-	-	-	-
Median	1749.0	2847.5	3900.0	3596.5	5501.0	5516.0	5870.0	5427.0	5203.0	3048.0
Range[Min , Max]	[1136 , 5196]	[1460 , 5904]	[1779 , 5702]	[1703 , 5490]	[5501 , 5501]	[5516 , 5516]	[5870 , 5870]	[5427 , 5427]	[5203 , 5203]	[3048 , 3048]
Days to the Nadir†										
N	8	4	3	2	1	1	1	1	1	1
Mean	14.9	18.5	14.3	15.5	14.0	14.0	14.0	14.0	14.0	2.0
S.D.	1.2	7.2	2.3	2.1	-	-	-	-	-	-
Median	15.0	16.0	13.0	15.5	14.0	14.0	14.0	14.0	14.0	2.0
Range[Min , Max]	[13 , 17]	[13 , 29]	[13 , 17]	[14 , 17]	[14 , 14]	[14 , 14]	[14 , 14]	[14 , 14]	[14 , 14]	[2 , 2]
CTCAE Grade										
0	4(50.0)	2(50.0)	1(33.3)	2(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)
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)	0(0.0)
2	2(25.0)	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)
3	1(12.5)	1(25.0)	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
4	1(12.5)	1(25.0)	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

Analysis Set: All Treated Patients
*: The Worst Value in each Cycle
†: (Date firstly appeared the lowest value) - (Start date of the cycle) + 1

第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 表 12.3.2.1.1-2

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）

ET-743 (N = 36)

	Before	Cycle 1*	Cycle 2*	Cycle 3*	Cycle 4*	Cycle 5*	Cycle 6*	Cycle 7*	Cycle 8*	Cycle 9*
N	36	36	31	24	19	15	14	12	11	9
Mean	1135.3	744.8	630.3	704.6	660.8	672.9	675.0	697.4	686.1	625.2
S.D.	445.3	373.8	321.2	302.4	315.3	239.9	278.6	140.3	250.2	237.7
Median	1075.5	758.5	580.0	686.0	702.0	650.0	742.5	710.5	705.0	617.0
Range[Min , Max]	[391 , 2115]	[247 , 2125]	[84 , 1574]	[210 , 1432]	[19 , 1344]	[318 , 1082]	[218 , 1037]	[440 , 885]	[270 , 1190]	[308 , 914]
Change from Baseline										
N	-	36	31	24	19	15	14	12	11	9
Baseline Mean	-	1135.3	1135.1	1088.4	1155.5	1067.2	1068.4	1160.3	1171.1	1124.9
Mean Change from Baseline	-	390.5	504.8	383.8	494.7	394.3	393.4	462.8	485.0	499.7
S.D.	-	317.0	316.3	387.5	512.5	485.0	386.8	418.0	496.8	520.6
Median	-	375.0	469.0	405.5	491.0	292.0	508.0	470.0	549.0	511.0
Range[Min , Max]	-	[-203 , 1143]	[-92 , 1200]	[-470 , 1368]	[-340 , 1829]	[-480 , 1344]	[-509 , 890]	[-443 , 1214]	[-784 , 1140]	[-508 , 1091]
Days to the Nadir†										
N	-	36	31	24	19	15	14	12	11	9
Mean	-	15.3	13.7	17.0	15.7	13.5	15.9	15.7	15.4	17.8
S.D.	-	7.1	7.3	8.7	7.2	7.2	6.5	6.5	7.8	9.6
Median	-	15.5	15.0	16.0	16.0	16.0	17.0	15.5	16.0	16.0
Range[Min , Max]	-	[3 , 29]	[2 , 31]	[3 , 43]	[2 , 29]	[2 , 24]	[2 , 26]	[2 , 31]	[2 , 31]	[2 , 35]
CTCAE Grade										
0	24(66.7)	10(27.8)	4(12.9)	5(20.8)	3(15.8)	5(33.3)	5(35.7)	3(25.0)	2(18.2)	2(22.2)
1	2(5.6)	6(16.7)	3(9.7)	3(12.5)	2(10.5)	1(6.7)	1(7.1)	0(0.0)	1(9.1)	1(11.1)
2	8(22.2)	10(27.8)	12(38.7)	9(37.5)	8(42.1)	5(33.3)	4(28.6)	7(58.3)	6(54.5)	2(22.2)
3	2(5.6)	10(27.8)	11(35.5)	7(29.2)	5(26.3)	4(26.7)	4(28.6)	2(16.7)	2(18.2)	4(44.4)
4	0(0.0)	0(0.0)	1(3.2)	0(0.0)	1(5.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

Analysis Set: All Treated Patients
*: The Worst Value in each Cycle
†: (Date firstly appeared the lowest value) - (Start date of the cycle) + 1

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）（続き）

ET-743 (N = 36)

	Cycle 10*	Cycle 11*	Cycle 12*	Cycle 13*	Cycle 14*	Cycle 15*	Cycle 16*	Cycle 17*	Cycle 18*	Cycle 19*
N	8	4	3	2	1	1	1	1	1	1
Mean	650.9	559.3	485.7	594.0	296.0	286.0	322.0	338.0	409.0	305.0
S.D.	231.5	216.1	214.2	144.2	-	-	-	-	-	-
Median	690.0	615.0	416.0	594.0	296.0	286.0	322.0	338.0	409.0	305.0
Range[Min , Max]	[367 , 992]	[256 , 751]	[315 , 726]	[492 , 696]	[296 , 296]	[286 , 286]	[322 , 322]	[338 , 338]	[409 , 409]	[305 , 305]
Change from Baseline										
N	8	4	3	2	1	1	1	1	1	1
Baseline Mean	1103.9	1373.3	1335.3	1452.5	1033.0	1033.0	1033.0	1033.0	1033.0	1033.0
Mean Change from Baseline	453.0	814.0	849.7	858.5	737.0	747.0	711.0	695.0	624.0	728.0
S.D.	491.7	391.9	552.4	449.0	-	-	-	-	-	-
Median	376.5	799.0	718.0	858.5	737.0	747.0	711.0	695.0	624.0	728.0
Range[Min , Max]	[-249 , 1105]	[350 , 1308]	[375 , 1456]	[541 , 1176]	[737 , 737]	[747 , 747]	[711 , 711]	[695 , 695]	[624 , 624]	[728 , 728]
Days to the Nadir†										
N	8	4	3	2	1	1	1	1	1	1
Mean	18.0	20.0	11.0	8.5	3.0	3.0	2.0	2.0	2.0	2.0
S.D.	9.7	13.1	7.2	7.8	-	-	-	-	-	-
Median	16.5	22.0	13.0	8.5	3.0	3.0	2.0	2.0	2.0	2.0
Range[Min , Max]	[2 , 32]	[3 , 33]	[3 , 17]	[3 , 14]	[3 , 3]	[3 , 3]	[2 , 2]	[2 , 2]	[2 , 2]	[2 , 2]
CTCAE Grade										
0	1(12.5)	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)
1	1(12.5)	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)
2	3(37.5)	3(75.0)	1(33.3)	1(50.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
3	3(37.5)	1(25.0)	2(66.7)	1(50.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)
4	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)

Analysis Set: All Treated Patients
*: The Worst Value in each Cycle
†: (Date firstly appeared the lowest value) - (Start date of the cycle) + 1

第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 表 12.3.2.1.1-3

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）

ET-743 (N = 36)

	Before	Cycle 1*	Cycle 2*	Cycle 3*	Cycle 4*	Cycle 5*	Cycle 6*	Cycle 7*	Cycle 8*	Cycle 9*
N	36	36	31	24	19	15	14	12	11	9
Mean	12.49	10.91	10.32	10.09	10.37	10.19	10.59	10.69	10.65	10.38
S.D.	1.55	1.60	1.77	1.69	1.67	1.48	1.52	1.48	1.32	1.69
Median	12.50	10.95	10.30	10.10	10.20	10.60	10.50	10.50	10.70	10.80
Range[Min , Max]	[9.0 , 15.1]	[7.0 , 14.2]	[5.4 , 13.4]	[6.1 , 13.4]	[7.6 , 14.2]	[7.4 , 13.1]	[8.0 , 13.5]	[9.0 , 14.2]	[8.9 , 13.7]	[7.8 , 13.0]
Change from Baseline										
N	-	36	31	24	19	15	14	12	11	9
Baseline Mean	-	12.49	12.66	12.51	12.52	12.61	12.51	12.88	12.98	12.94
Mean Change from Baseline	-	1.58	2.34	2.42	2.14	2.42	1.92	2.18	2.34	2.57
S.D.	-	0.86	1.68	1.35	1.59	1.47	1.36	0.75	0.71	0.85
Median	-	1.45	2.20	2.50	2.10	2.50	2.25	2.40	2.50	2.30
Range[Min , Max]	-	[-0.1 , 3.4]	[-1.4 , 6.4]	[-1.5 , 5.7]	[-2.2 , 4.9]	[-0.9 , 4.3]	[-1.4 , 3.7]	[0.4 , 3.1]	[0.9 , 3.2]	[1.5 , 3.9]
Days to the Nadir†										
N	-	36	31	24	19	15	14	12	11	9
Mean	-	15.4	17.6	16.8	17.2	12.9	14.2	12.0	15.8	16.2
S.D.	-	8.2	7.2	7.7	7.7	7.8	7.7	9.1	10.3	10.8
Median	-	15.5	18.0	16.5	16.0	16.0	15.0	15.5	16.0	16.0
Range[Min , Max]	-	[3 , 37]	[2 , 29]	[3 , 29]	[2 , 30]	[2 , 23]	[2 , 31]	[2 , 28]	[2 , 35]	[2 , 37]
CTCAE Grade										
0	19(52.8)	6(16.7)	4(12.9)	2(8.3)	3(15.8)	1(6.7)	2(14.3)	2(16.7)	1(9.1)	0(0.0)
1	15(41.7)	22(61.1)	16(51.6)	11(45.8)	10(52.6)	7(46.7)	7(50.0)	6(50.0)	5(45.5)	5(55.6)
2	2(5.6)	6(16.7)	9(29.0)	8(33.3)	4(21.1)	6(40.0)	5(35.7)	4(33.3)	5(45.5)	3(33.3)
3	0(0.0)	2(5.6)	2(6.5)	3(12.5)	2(10.5)	1(6.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)

Analysis Set: All Treated Patients
*: The Worst Value in each Cycle

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）（続き）

ET-743 (N = 36)

	Cycle 10*	Cycle 11*	Cycle 12*	Cycle 13*	Cycle 14*	Cycle 15*	Cycle 16*	Cycle 17*	Cycle 18*	Cycle 19*
N	8	4	3	2	1	1	1	1	1	1
Mean	10.83	10.65	9.23	10.05	11.00	10.90	10.10	10.00	10.20	10.10
S.D.	1.80	1.13	1.36	0.64	-	-	-	-	-	-
Median	10.50	10.40	9.40	10.05	11.00	10.90	10.10	10.00	10.20	10.10
Range[Min , Max]	[8.5 , 13.3]	[9.7 , 12.1]	[7.8 , 10.5]	[9.6 , 10.5]	[11.0 , 11.0]	[10.9 , 10.9]	[10.1 , 10.1]	[10.0 , 10.0]	[10.2 , 10.2]	[10.1 , 10.1]
Change from Baseline										
N	8	4	3	2	1	1	1	1	1	1
Baseline Mean	13.10	12.90	12.33	12.45	12.80	12.80	12.80	12.80	12.80	12.80
Mean Change from Baseline	2.28	2.25	3.10	2.40	1.80	1.90	2.70	2.80	2.60	2.70
S.D.	0.89	0.31	1.06	0.14	-	-	-	-	-	-
Median	2.00	2.35	2.70	2.40	1.80	1.90	2.70	2.80	2.60	2.70
Range[Min , Max]	[1.3 , 4.0]	[1.8 , 2.5]	[2.3 , 4.3]	[2.3 , 2.5]	[1.8 , 1.8]	[1.9 , 1.9]	[2.7 , 2.7]	[2.8 , 2.8]	[2.6 , 2.6]	[2.7 , 2.7]
Days to the Nadir†										
N	8	4	3	2	1	1	1	1	1	1
Mean	17.5	17.8	13.7	8.5	3.0	14.0	2.0	2.0	14.0	2.0
S.D.	9.4	11.0	11.0	7.8	-	-	-	-	-	-
Median	15.5	19.5	13.0	8.5	3.0	14.0	2.0	2.0	14.0	2.0
Range[Min , Max]	[2 , 35]	[3 , 29]	[3 , 25]	[3 , 14]	[3 , 3]	[14 , 14]	[2 , 2]	[2 , 2]	[14 , 14]	[2 , 2]
CTCAE Grade										
0	1(12.5)	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)
1	4(50.0)	2(50.0)	1(33.3)	1(50.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)
2	3(37.5)	2(50.0)	1(33.3)	1(50.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
3	0(0.0)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

Analysis Set: All Treated Patients
*: The Worst Value in each Cycle
†: (Date firstly appeared the lowest value) - (Start date of the cycle) + 1

第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 表 12.3.2.1.1-4

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：×10^4/μL）

ET-743 (N = 36)

	Before	Cycle 1*	Cycle 2*	Cycle 3*	Cycle 4*	Cycle 5*	Cycle 6*	Cycle 7*	Cycle 8*	Cycle 9*
N	36	36	31	24	19	15	14	12	11	9
Mean	23.38	17.52	14.01	14.90	16.13	15.42	15.01	14.76	15.89	15.09
S.D.	7.37	6.84	6.55	6.16	7.07	5.82	6.11	6.29	6.30	7.21
Median	22.15	16.30	15.40	15.90	15.70	17.80	14.65	14.15	15.60	16.60
Range[Min , Max]	[10.1 , 46.0]	[1.0 , 32.9]	[0.8 , 26.2]	[4.6 , 29.6]	[5.4 , 29.6]	[5.5 , 25.2]	[4.5 , 25.7]	[7.7 , 26.4]	[4.0 , 26.1]	[5.2 , 24.3]
Change from Baseline										
N	-	36	31	24	19	15	14	12	11	9
Baseline Mean	-	23.38	23.77	22.70	23.49	22.14	22.15	22.73	22.90	22.29
Mean Change from Baseline	-	5.86	9.76	7.80	7.36	6.72	7.14	7.97	7.01	7.20
S.D.	-	4.84	7.11	7.53	6.20	7.32	6.36	6.24	7.66	7.62
Median	-	5.65	8.00	5.50	5.70	6.30	6.75	8.35	6.00	6.70
Range[Min , Max]	-	[-2.4 , 19.8]	[-1.4 , 28.9]	[0.1 , 26.3]	[-3.8 , 19.4]	[-2.1 , 27.7]	[-2.4 , 18.5]	[-0.9 , 17.5]	[-1.3 , 20.1]	[-4.2 , 18.9]
Days to the Nadir†										
N	-	36	31	24	19	15	14	12	11	9
Mean	-	11.2	12.4	16.4	15.6	17.5	18.9	19.5	17.6	19.9
S.D.	-	4.8	3.8	4.4	4.5	4.8	6.4	8.4	6.8	7.4
Median	-	9.0	13.0	16.0	15.0	16.0	17.0	16.0	16.0	17.0
Range[Min , Max]	-	[3 , 23]	[2 , 21]	[7 , 29]	[8 , 30]	[13 , 30]	[13 , 33]	[14 , 40]	[11 , 37]	[14 , 35]
CTCAE Grade										
0	35(97.2)	28(77.8)	16(51.6)	15(62.5)	10(52.6)	9(60.0)	8(57.1)	6(50.0)	6(54.5)	5(55.6)
1	1(2.8)	7(19.4)	10(32.3)	6(25.0)	7(36.8)	5(33.3)	5(35.7)	6(50.0)	4(36.4)	3(33.3)
2	0(0.0)	0(0.0)	1(3.2)	2(8.3)	2(10.5)	1(6.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)
3	0(0.0)	0(0.0)	3(9.7)	1(4.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(7.1)	0(0.0)	1(9.1)	0(0.0)
4	0(0.0)	1(2.8)	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

Analysis Set: All Treated Patients
*: The Worst Value in each Cycle
†: (Date firstly appeared the lowest value) - (Start date of the cycle) + 1

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：×10^4/μL）（続き）

ET-743 (N = 36)

	Cycle 10*	Cycle 11*	Cycle 12*	Cycle 13*	Cycle 14*	Cycle 15*	Cycle 16*	Cycle 17*	Cycle 18*	Cycle 19*
N	8	4	3	2	1	1	1	1	1	1
Mean	17.61	18.30	15.63	15.90	18.00	20.30	21.80	23.60	19.70	35.10
S.D.	6.37	6.41	6.61	6.79	-	-	-	-	-	-
Median	18.75	20.60	15.30	15.90	18.00	20.30	21.80	23.60	19.70	35.10
Range[Min , Max]	[9.3 , 26.1]	[9.2 , 22.8]	[9.2 , 22.4]	[11.1 , 20.7]	[18.0 , 18.0]	[20.3 , 20.3]	[21.8 , 21.8]	[23.6 , 23.6]	[19.7 , 19.7]	[35.1 , 35.1]
Change from Baseline										
N	8	4	3	2	1	1	1	1	1	1
Baseline Mean	22.06	21.83	21.90	22.10	22.50	22.50	22.50	22.50	22.50	22.50
Mean Change from Baseline	4.45	3.53	6.27	6.20	4.50	2.20	0.70	-1.10	2.80	-12.60
S.D.	5.67	6.26	6.20	6.22	-	-	-	-	-	-
Median	4.70	1.40	6.20	6.20	4.50	2.20	0.70	-1.10	2.80	-12.60
Range[Min , Max]	[-3.2 , 11.8]	[-1.2 , 12.5]	[0.1 , 12.5]	[1.8 , 10.6]	[4.5 , 4.5]	[2.2 , 2.2]	[0.7 , 0.7]	[-1.1 , -1.1]	[2.8 , 2.8]	[-12.6 , -12.6]
Days to the Nadir†										
N	8	4	3	2	1	1	1	1	1	1
Mean	19.3	18.5	14.3	15.5	14.0	14.0	14.0	14.0	14.0	2.0
S.D.	7.8	7.2	2.3	2.1	-	-	-	-	-	-
Median	15.5	16.0	13.0	15.5	14.0	14.0	14.0	14.0	14.0	2.0
Range[Min , Max]	[11 , 31]	[13 , 29]	[13 , 17]	[14 , 17]	[14 , 14]	[14 , 14]	[14 , 14]	[14 , 14]	[14 , 14]	[2 , 2]
CTCAE Grade										
0	5(62.5)	3(75.0)	2(66.7)	1(50.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)
1	3(37.5)	1(25.0)	1(33.3)	1(50.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
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)	0(0.0)
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)
4	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)

Analysis Set: All Treated Patients
*: The Worst Value in each Cycle
†: (Date firstly appeared the lowest value) - (Start date of the cycle) + 1

第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 表 12.3.2.1.1-5

2.7.6.9.7.9.2 生化学的検査

ET-743 投与群（36 名）で，サイクルごとに臨床検査値（AST，ALT，γ-GTP，ALP，総ビリルビン及び CPK）の最高値を特定し，投与前値，最高値，投与前値から最高値までの変化量及び最高値を示すまでの期間の要約統計量並びに最高値のグレード別分類を表 2.7.6.9.7.9.2-1～表 2.7.6.9.7.9.2-6 に示した.

各臨床検査値は，異常値が 1 名で 10%を超えないサイクル 8 までの結果を用いて検討した.

AST は，グレード 4 の異常値をサイクル 1～3 で各 1 名に認め，グレード 3 の異常値もサイクル 1～3 でそれぞれ 12 名（33.3%），6 名（19.4%）及び 2 名（8.3%）に認めたが，その後のサイクルではグレード 3 の異常値がサイクル 6 まで各 1 名と，AST の異常値の発現は，投与サイクル数に依存して減少傾向を認めた．また，ALT は，グレード 4 の異常値をサイクル 1～2 で各 3 名に認め，グレード 3 の異常値もサイクル 1～3 でそれぞれ 15 名（41.7%），9 名（29.0%）及び 4 名（16.7%）に認めたが，その後のサイクルではグレード 3 の異常値がサイクル 4 で 3 名，サイクル 5 及びサイクル 6 で各 1 名と，ALT の異常値の発現の傾向は AST と同様であった． 更に AST，ALT 共に，各サイクルの最高値及び投与前値からの変化量は，投与サイクル数に依存して減少傾向を認めた．なお，各サイクルでの最高値までの期間（中央値）は，AST は 3.0 日～8.0 日，ALT は 3.0 日～15.0 日であった.

γ-GTP は，すべてのサイクルでグレード 3 以上の異常値を認めた．また，各サイクルでの最高値までの期間（中央値）は 10.0 日～16.5 日であった.

ALP，総ビリルビン及び CPK の異常値の多くはグレード 1 であり，また，その他の検査値については特筆すべきことはなかった.

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）

ET-743 (N = 36)

	Before	Cycle 1*	Cycle 2*	Cycle 3*	Cycle 4*	Cycle 5*	Cycle 6*	Cycle 7*	Cycle 8*	Cycle 9*
N	36	36	31	24	19	15	14	12	11	9
Mean	20.8	238.3	143.5	95.8	74.6	61.9	59.6	44.5	53.4	45.6
S.D.	5.7	465.3	158.8	129.3	50.6	62.1	51.0	16.6	29.2	28.2
Median	20.5	123.0	90.0	42.5	65.0	39.0	42.5	38.5	53.0	32.0
Range[Min , Max]	[11 , 35]	[23 , 2822]	[19 , 862]	[17 , 621]	[17 , 187]	[19 , 258]	[22 , 216]	[29 , 84]	[26 , 117]	[26 , 102]
Change from Baseline										
N	-	36	31	24	19	15	14	12	11	9
Baseline Mean	-	20.8	20.2	20.0	20.0	18.7	18.9	19.8	19.6	20.3
Mean Change from Baseline	-	-217.6	-123.3	-75.7	-54.6	-43.3	-40.7	-24.7	-33.7	-25.2
S.D.	-	466.5	158.8	128.9	50.7	64.2	53.3	18.7	30.7	26.1
Median	-	-96.0	-69.0	-21.5	-37.0	-18.0	-19.0	-17.0	-29.0	-11.0
Range[Min , Max]	-	[-2809 , -1]	[-842 , -5]	[-596 , 1]	[-172 , 1]	[-247 , -5]	[-205 , -4]	[-73 , -7]	[-106 , -7]	[-77 , -7]
Days to the Maximum Value†										
N	-	36	31	24	19	15	14	12	11	9
Mean	-	5.3	8.3	11.4	6.6	8.1	8.7	10.8	11.0	13.9
S.D.	-	2.4	7.2	9.2	6.1	5.9	8.5	10.1	11.3	7.5
Median	-	4.5	7.0	8.0	3.0	4.0	3.5	5.5	4.0	14.0
Range[Min , Max]	-	[3 , 9]	[2 , 37]	[2 , 30]	[2 , 21]	[2 , 17]	[2 , 31]	[2 , 31]	[2 , 39]	[3 , 28]
CTCAE Grade										
0	35(97.2)	2(5.6)	2(6.5)	7(29.2)	4(21.1)	7(46.7)	5(35.7)	5(41.7)	3(27.3)	5(55.6)
1	1(2.8)	12(33.3)	15(48.4)	11(45.8)	10(52.6)	5(33.3)	7(50.0)	7(58.3)	6(54.5)	3(33.3)
2	0(0.0)	9(25.0)	7(22.6)	3(12.5)	4(21.1)	2(13.3)	1(7.1)	0(0.0)	2(18.2)	1(11.1)
3	0(0.0)	12(33.3)	6(19.4)	2(8.3)	1(5.3)	1(6.7)	1(7.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
4	0(0.0)	1(2.8)	1(3.2)	1(4.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

Analysis Set: All Treated Patients

*: The Worst Value in each Cycle

†: (Date firstly appeared the lowest value) - (Start date of the cycle) + 1

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）（続き）

ET-743 (N = 36)

	Cycle 10*	Cycle 11*	Cycle 12*	Cycle 13*	Cycle 14*	Cycle 15*	Cycle 16*	Cycle 17*	Cycle 18*	Cycle 19*
N	8	4	3	2	1	1	1	1	1	1
Mean	47.8	59.5	66.0	43.0	63.0	66.0	36.0	33.0	37.0	25.0
S.D.	23.7	27.7	9.2	24.0	-	-	-	-	-	-
Median	45.0	54.0	68.0	43.0	63.0	66.0	36.0	33.0	37.0	25.0
Range[Min , Max]	[27 , 100]	[32 , 98]	[56 , 74]	[26 , 60]	[63 , 63]	[66 , 66]	[36 , 36]	[33 , 33]	[37 , 37]	[25 , 25]
Change from Baseline										
N	8	4	3	2	1	1	1	1	1	1
Baseline Mean	20.5	22.0	21.0	19.5	17.0	17.0	17.0	17.0	17.0	17.0
Mean Change from Baseline	-27.3	-37.5	-45.0	-23.5	-46.0	-49.0	-19.0	-16.0	-20.0	-8.0
S.D.	22.0	26.2	5.6	27.6	-	-	-	-	-	-
Median	-24.5	-33.5	-46.0	-23.5	-46.0	-49.0	-19.0	-16.0	-20.0	-8.0
Range[Min , Max]	[-75 , -8]	[-73 , -10]	[-50 , -39]	[-43 , -4]	[-46 , -46]	[-49 , -49]	[-19 , -19]	[-16 , -16]	[-20 , -20]	[-8 , -8]
Days to the Maximum Value†										
N	8	4	3	2	1	1	1	1	1	1
Mean	15.6	12.5	8.3	24.0	3.0	3.0	14.0	2.0	2.0	2.0
S.D.	15.4	11.7	9.2	29.7	-	-	-	-	-	-
Median	13.5	10.0	3.0	24.0	3.0	3.0	14.0	2.0	2.0	2.0
Range[Min , Max]	[3 , 48]	[3 , 27]	[3 , 19]	[3 , 45]	[3 , 3]	[3 , 3]	[14 , 14]	[2 , 2]	[2 , 2]	[2 , 2]
CTCAE Grade										
0	3(37.5)	1(25.0)	0(0.0)	1(50.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(100.0)	0(0.0)	1(100.0)
1	4(50.0)	2(50.0)	3(100.0)	1(50.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	0(0.0)	1(100.0)	0(0.0)
2	1(12.5)	1(25.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
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)
4	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)

Analysis Set: All Treated Patients

*: The Worst Value in each Cycle

†: (Date firstly appeared the lowest value) - (Start date of the cycle) + 1

第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 表 12.3.2.1.2-1

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）

ET-743 (N = 36)

	Before	Cycle 1*	Cycle 2*	Cycle 3*	Cycle 4*	Cycle 5*	Cycle 6*	Cycle 7*	Cycle 8*	Cycle 9*
N	36	36	31	24	19	15	14	12	11	9
Mean	18.3	324.0	235.4	105.4	96.9	94.4	84.6	57.8	76.2	59.9
S.D.	9.9	542.1	231.7	116.1	92.3	129.3	100.4	31.0	51.4	51.5
Median	17.0	164.0	124.0	67.0	60.0	40.0	51.5	43.0	61.0	43.0
Range[Min , Max]	[6 , 57]	[17 , 3183]	[27 , 916]	[18 , 523]	[17 , 360]	[19 , 518]	[17 , 405]	[23 , 107]	[30 , 182]	[28 , 193]
Change from Baseline										
N	-	36	31	24	19	15	14	12	11	9
Baseline Mean	-	18.3	18.0	17.4	17.7	14.9	15.2	16.3	16.7	17.9
Mean Change from Baseline	-	-305.6	-217.4	-88.0	-79.2	-79.5	-69.4	-41.4	-59.5	-42.0
S.D.	-	543.7	229.4	114.9	91.1	129.9	101.0	28.7	52.4	48.7
Median	-	-141.0	-110.0	-45.0	-50.0	-29.0	-34.5	-27.5	-37.0	-23.0
Range[Min , Max]	-	[-3177 , -5]	[-896 , -15]	[-499 , -8]	[-351 , -7]	[-509 , -9]	[-396 , -7]	[-86 , -11]	[-173 , -15]	[-169 , -17]
Days to the Maximum Value†										
N	-	36	31	24	19	15	14	12	11	9
Mean	-	6.7	7.5	11.3	7.5	11.1	11.9	9.6	12.7	14.1
S.D.	-	1.9	3.5	5.8	5.4	5.7	6.6	6.4	5.5	4.3
Median	-	8.0	8.0	14.0	3.0	14.0	15.0	11.0	15.0	16.0
Range[Min , Max]	-	[3 , 9]	[3 , 21]	[3 , 21]	[3 , 16]	[3 , 17]	[3 , 21]	[2 , 17]	[3 , 20]	[3 , 17]
CTCAE Grade										
0	35(97.2)	1(2.8)	1(3.2)	5(20.8)	3(15.8)	5(33.3)	3(21.4)	3(25.0)	2(18.2)	3(33.3)
1	1(2.8)	9(25.0)	8(25.8)	13(54.2)	11(57.9)	6(40.0)	8(57.1)	7(58.3)	6(54.5)	5(55.6)
2	0(0.0)	8(22.2)	10(32.3)	2(8.3)	2(10.5)	3(20.0)	2(14.3)	2(16.7)	2(18.2)	0(0.0)
3	0(0.0)	15(41.7)	9(29.0)	4(16.7)	3(15.8)	1(6.7)	1(7.1)	0(0.0)	1(9.1)	1(11.1)
4	0(0.0)	3(8.3)	3(9.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

Analysis Set: All Treated Patients

*: The Worst Value in each Cycle

†: (Date firstly appeared the lowest value) - (Start date of the cycle) + 1

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）（続き）

ET-743 (N = 36)

	Cycle 10*	Cycle 11*	Cycle 12*	Cycle 13*	Cycle 14*	Cycle 15*	Cycle 16*	Cycle 17*	Cycle 18*	Cycle 19*
N	8	4	3	2	1	1	1	1	1	1
Mean	63.6	55.3	58.0	46.0	60.0	61.0	79.0	41.0	39.0	23.0
S.D.	42.4	35.1	20.5	25.5	-	-	-	-	-	-
Median	43.0	44.0	59.0	46.0	60.0	61.0	79.0	41.0	39.0	23.0
Range[Min , Max]	[25 , 143]	[27 , 106]	[37 , 78]	[28 , 64]	[60 , 60]	[61 , 61]	[79 , 79]	[41 , 41]	[39 , 39]	[23 , 23]
Change from Baseline										
N	8	4	3	2	1	1	1	1	1	1
Baseline Mean	18.5	18.0	16.0	18.5	17.0	17.0	17.0	17.0	17.0	17.0
Mean Change from Baseline	-45.1	-37.3	-42.0	-27.5	-43.0	-44.0	-62.0	-24.0	-22.0	-6.0
S.D.	39.0	30.8	16.0	27.6	-	-	-	-	-	-
Median	-24.0	-25.5	-42.0	-27.5	-43.0	-44.0	-62.0	-24.0	-22.0	-6.0
Range[Min , Max]	[-119 , -14]	[-82 , -16]	[-58 , -26]	[-47 , -8]	[-43 , -43]	[-44 , -44]	[-62 , -62]	[-24 , -24]	[-22 , -22]	[-6 , -6]
Days to the Maximum Value†										
N	8	4	3	2	1	1	1	1	1	1
Mean	10.1	12.5	9.0	8.5	3.0	3.0	14.0	14.0	14.0	2.0
S.D.	6.0	11.7	10.4	7.8	-	-	-	-	-	-
Median	13.5	10.0	3.0	8.5	3.0	3.0	14.0	14.0	14.0	2.0
Range[Min , Max]	[3 , 16]	[3 , 27]	[3 , 21]	[3 , 14]	[3 , 3]	[3 , 3]	[14 , 14]	[14 , 14]	[14 , 14]	[2 , 2]
CTCAE Grade										
0	3(37.5)	1(25.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)
1	3(37.5)	2(50.0)	3(100.0)	2(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
2	2(25.0)	1(25.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
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)
4	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)

Analysis Set: All Treated Patients

*: The Worst Value in each Cycle

†: (Date firstly appeared the lowest value) - (Start date of the cycle) + 1

第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 表 12.3.2.1.2-2

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）

ET-743 (N = 36)

	Before	Cycle 1*	Cycle 2*	Cycle 3*	Cycle 4*	Cycle 5*	Cycle 6*	Cycle 7*	Cycle 8*	Cycle 9*
N	36	36	31	24	19	15	14	12	11	9
Mean	27.55	93.17	188.96	180.98	161.23	250.40	214.29	247.50	260.91	284.22
S.D.	23.47	73.12	208.56	328.60	221.48	493.05	385.37	440.97	465.38	512.06
Median	20.50	69.50	121.00	84.50	112.00	115.00	90.00	122.00	133.00	125.00
Range[Min , Max]	[9.0 , 144.0]	[17.0 , 333.0]	[27.0 , 974.0]	[24.0 , 1658.0]	[23.0 , 1016.0]	[22.0 , 1997.0]	[22.0 , 1515.0]	[31.0 , 1616.0]	[25.0 , 1645.0]	[25.0 , 1627.0]
Change from Baseline										
N	-	36	31	24	19	15	14	12	11	9
Baseline Mean	-	27.55	28.32	22.74	22.63	22.27	22.79	23.92	23.82	25.67
Mean Change from Baseline	-	-65.62	-160.64	-158.24	-138.60	-228.13	-191.50	-223.58	-237.09	-258.56
S.D.	-	59.11	198.44	325.36	216.59	488.16	380.10	435.70	459.91	506.56
Median	-	-45.50	-92.00	-66.00	-94.00	-97.00	-75.50	-92.00	-111.00	-77.00
Range[Min , Max]	-	[-200.0 , 2.0]	[-954.0 , -2.0]	[-1621.0 , -10.0]	[-979.0 , -9.0]	[-1960.0 , -8.0]	[-1478.0 , -8.0]	[-1579.0 , -10.0]	[-1608.0 , -13.0]	[-1590.0 , -13.0]
Days to the Maximum Value†										
N	-	36	31	24	19	15	14	12	11	9
Mean	-	14.4	13.0	14.5	13.9	14.6	16.1	15.5	14.2	15.2
S.D.	-	5.5	6.9	4.0	4.7	2.6	5.5	7.2	4.1	1.5
Median	-	15.0	10.0	15.0	15.0	15.0	16.5	15.0	16.0	16.0
Range[Min , Max]	-	[8 , 24]	[6 , 38]	[3 , 21]	[2 , 22]	[8 , 17]	[3 , 29]	[3 , 34]	[3 , 17]	[13 , 17]
CTCAE Grade										
0	34(94.4)	11(30.6)	5(16.1)	4(16.7)	3(15.8)	3(20.0)	2(14.3)	1(8.3)	1(9.1)	2(22.2)
1	1(2.8)	19(52.8)	11(35.5)	13(54.2)	8(42.1)	5(33.3)	6(42.9)	5(41.7)	4(36.4)	4(44.4)
2	1(2.8)	5(13.9)	8(25.8)	4(16.7)	6(31.6)	3(20.0)	4(28.6)	4(33.3)	4(36.4)	1(11.1)
3	0(0.0)	1(2.8)	7(22.6)	2(8.3)	1(5.3)	3(20.0)	1(7.1)	1(8.3)	1(9.1)	1(11.1)
4	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(4.2)	1(5.3)	1(6.7)	1(7.1)	1(8.3)	1(9.1)	1(11.1)

Analysis Set: All Treated Patients

*: The Worst Value in each Cycle

†: (Date firstly appeared the lowest value) - (Start date of the cycle) + 1

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）（続き）

ET-743 (N = 36)

	Cycle 10*	Cycle 11*	Cycle 12*	Cycle 13*	Cycle 14*	Cycle 15*	Cycle 16*	Cycle 17*	Cycle 18*	Cycle 19*
N	8	4	3	2	1	1	1	1	1	1
Mean	315.75	440.50	68.67	53.50	127.00	124.00	243.00	167.00	151.00	80.00
S.D.	506.67	767.20	34.78	45.96	-	-	-	-	-	-
Median	86.00	75.50	56.00	53.50	127.00	124.00	243.00	167.00	151.00	80.00
Range[Min , Max]	[22.0 , 1442.0]	[21.0 , 1590.0]	[42.0 , 108.0]	[21.0 , 86.0]	[127.0 , 127.0]	[124.0 , 124.0]	[243.0 , 243.0]	[167.0 , 167.0]	[151.0 , 151.0]	[80.0 , 80.0]
Change from Baseline										
N	8	4	3	2	1	1	1	1	1	1
Baseline Mean	22.88	22.75	18.00	18.50	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00
Mean Change from Baseline	-292.88	-417.75	-50.67	-35.00	-102.00	-99.00	-218.00	-142.00	-126.00	-55.00
S.D.	498.38	757.47	28.36	36.77	-	-	-	-	-	-
Median	-63.00	-54.50	-39.00	-35.00	-102.00	-99.00	-218.00	-142.00	-126.00	-55.00
Range[Min , Max]	[-1405.0 , -10.0]	[-1553.0 , -9.0]	[-83.0 , -30.0]	[-61.0 , -9.0]	[-102.0 , -102.0]	[-99.0 , -99.0]	[-218.0 , -218.0]	[-142.0 , -142.0]	[-126.0 , -126.0]	[-55.0 , -55.0]
Days to the Maximum Value†										
N	8	4	3	2	1	1	1	1	1	1
Mean	14.9	16.0	16.3	15.5	14.0	14.0	14.0	14.0	14.0	2.0
S.D.	1.2	2.6	5.8	2.1	-	-	-	-	-	-
Median	15.0	16.0	13.0	15.5	14.0	14.0	14.0	14.0	14.0	2.0
Range[Min , Max]	[13 , 17]	[13 , 19]	[13 , 23]	[14 , 17]	[14 , 14]	[14 , 14]	[14 , 14]	[14 , 14]	[14 , 14]	[2 , 2]
CTCAE Grade										
0	2(25.0)	2(50.0)	1(33.3)	1(50.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
1	4(50.0)	1(25.0)	2(66.7)	1(50.0)	1(100.0)	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(100.0)
2	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	0(0.0)
3	1(12.5)	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)
4	1(12.5)	1(25.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

Analysis Set: All Treated Patients
*: The Worst Value in each Cycle
†: (Date firstly appeared the lowest value) - (Start date of the cycle) + 1

第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 表 12.3.2.1.2-3

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）

	Before	Cycle 1*	Cycle 2*	Cycle 3*	Cycle 4*	Cycle 5*	Cycle 6*	Cycle 7*	Cycle 8*	Cycle 9*
N	36	36	31	24	19	15	14	12	11	9
Mean	260.1	319.9	404.6	372.8	330.4	371.4	337.1	333.2	356.4	374.6
S.D.	127.5	151.9	333.5	335.7	164.6	273.6	184.8	201.1	202.1	220.9
Median	232.0	285.0	302.0	293.5	307.0	303.0	287.5	267.5	285.0	304.0
Range[Min , Max]	[107 , 688]	[110 , 779]	[157 , 1889]	[170 , 1847]	[171 , 771]	[157 , 1230]	[183 , 798]	[159 , 829]	[180 , 877]	[156 , 884]
Change from Baseline										
N	-	36	31	24	19	15	14	12	11	9
Baseline Mean	-	260.1	270.1	271.5	260.2	260.2	263.6	253.3	264.0	279.0
Mean Change from Baseline	-	-59.8	-134.5	-101.3	-70.3	-111.2	-73.6	-79.9	-92.4	-95.6
S.D.	-	81.7	313.8	344.5	132.4	262.5	159.6	184.6	207.8	239.8
Median	-	-40.0	-50.0	-36.5	-42.0	-52.0	-30.5	-33.0	-57.0	-42.0
Range[Min , Max]	-	[-425 , 26]	[-1675 , 62]	[-1670 , 263]	[-594 , 42]	[-1053 , 21]	[-621 , 3]	[-652 , 33]	[-700 , 95]	[-707 , 151]
Days to the Maximum Value†										
N	-	36	31	24	19	15	14	12	11	9
Mean	-	19.5	17.4	17.7	18.1	18.6	15.6	19.1	16.6	21.0
S.D.	-	7.0	9.6	8.6	8.5	11.2	9.4	6.7	7.3	8.6
Median	-	21.5	19.0	16.5	15.0	15.0	16.0	16.5	16.0	17.0
Range[Min , Max]	-	[8 , 34]	[2 , 38]	[2 , 30]	[2 , 38]	[2 , 38]	[2 , 34]	[14 , 34]	[3 , 30]	[14 , 34]
CTCAE Grade										
0	32(88.9)	25(69.4)	19(61.3)	15(62.5)	13(68.4)	8(53.3)	9(64.3)	9(75.0)	8(72.7)	5(55.6)
1	4(11.1)	11(30.6)	10(32.3)	8(33.3)	6(31.6)	6(40.0)	5(35.7)	3(25.0)	3(27.3)	4(44.4)
2	0(0.0)	0(0.0)	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(6.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
3	0(0.0)	0(0.0)	1(3.2)	1(4.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

Analysis Set: All Treated Patients

*: The Worst Value in each Cycle

†: (Date firstly appeared the lowest value) - (Start date of the cycle) + 1

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）（続き）

ET-743 (N = 36)

	Cycle 10*	Cycle 11*	Cycle 12*	Cycle 13*	Cycle 14*	Cycle 15*	Cycle 16*	Cycle 17*	Cycle 18*	Cycle 19*
N	8	4	3	2	1	1	1	1	1	1
Mean	359.1	450.0	313.3	237.5	288.0	337.0	358.0	327.0	313.0	216.0
S.D.	294.3	391.8	25.5	38.9	-	-	-	-	-	-
Median	301.5	303.0	315.0	237.5	288.0	337.0	358.0	327.0	313.0	216.0
Range[Min , Max]	[146 , 1060]	[166 , 1028]	[287 , 338]	[210 , 265]	[288 , 288]	[337 , 337]	[358 , 358]	[327 , 327]	[313 , 313]	[216 , 216]
Change from Baseline										
N	8	4	3	2	1	1	1	1	1	1
Baseline Mean	232.4	254.8	280.7	251.0	335.0	335.0	335.0	335.0	335.0	335.0
Mean Change from Baseline	-126.8	-195.3	-32.7	13.5	47.0	-2.0	-23.0	8.0	22.0	119.0
S.D.	310.3	438.3	76.9	79.9	-	-	-	-	-	-
Median	-22.0	1.0	-3.0	13.5	47.0	-2.0	-23.0	8.0	22.0	119.0
Range[Min , Max]	[-883 , 55]	[-851 , 68]	[-120 , 25]	[-43 , 70]	[47 , 47]	[-2 , -2]	[-23 , -23]	[8 , 8]	[22 , 22]	[119 , 119]
Days to the Maximum Value†										
N	8	4	3	2	1	1	1	1	1	1
Mean	20.9	23.3	13.0	31.0	14.0	14.0	14.0	14.0	14.0	2.0
S.D.	9.3	11.6	10.0	19.8	-	-	-	-	-	-
Median	15.0	21.0	13.0	31.0	14.0	14.0	14.0	14.0	14.0	2.0
Range[Min , Max]	[13 , 35]	[13 , 38]	[3 , 23]	[17 , 45]	[14 , 14]	[14 , 14]	[14 , 14]	[14 , 14]	[14 , 14]	[2 , 2]
CTCAE Grade										
0	7(87.5)	3(75.0)	3(100.0)	2(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)
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)	0(0.0)
2	1(12.5)	1(25.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
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)

Analysis Set: All Treated Patients

*: The Worst Value in each Cycle

†: (Date firstly appeared the lowest value) - (Start date of the cycle) + 1

第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 表 12.3.2.1.2-4

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）

ET-743 (N = 36)

	Before	Cycle 1*	Cycle 2*	Cycle 3*	Cycle 4*	Cycle 5*	Cycle 6*	Cycle 7*	Cycle 8*	Cycle 9*
N	36	36	31	24	19	15	14	12	11	9
Mean	0.595	0.805	0.924	0.681	0.695	0.648	0.678	0.649	0.777	0.761
S.D.	0.212	0.313	0.616	0.372	0.285	0.389	0.294	0.216	0.328	0.341
Median	0.595	0.800	0.800	0.600	0.600	0.560	0.545	0.600	0.800	0.700
Range[Min , Max]	[0.30 , 1.10]	[0.30 , 1.60]	[0.30 , 3.60]	[0.20 , 1.97]	[0.30 , 1.30]	[0.20 , 1.80]	[0.40 , 1.20]	[0.20 , 1.00]	[0.30 , 1.40]	[0.20 , 1.30]
Change from Baseline										
N	-	36	31	24	19	15	14	12	11	9
Baseline Mean	-	0.595	0.614	0.608	0.632	0.640	0.644	0.668	0.637	0.601
Mean Change from Baseline	-	-0.210	-0.310	-0.073	-0.064	-0.008	-0.034	0.018	-0.140	-0.160
S.D.	-	0.277	0.579	0.363	0.291	0.393	0.253	0.265	0.334	0.324
Median	-	-0.200	-0.170	0.000	-0.100	0.000	0.000	0.010	-0.100	-0.140
Range[Min , Max]	-	[-0.90 , 0.50]	[-2.60 , 0.50]	[-1.17 , 0.50]	[-0.70 , 0.40]	[-1.20 , 0.50]	[-0.50 , 0.50]	[-0.50 , 0.50]	[-1.00 , 0.30]	[-0.80 , 0.40]
Days to the Maximum Value†										
N	-	36	31	24	19	15	14	12	11	9
Mean	-	10.6	10.5	12.8	12.9	7.9	14.5	7.3	13.1	21.1
S.D.	-	10.0	5.9	9.2	11.1	6.2	9.5	8.5	10.9	18.8
Median	-	8.0	9.0	14.5	15.0	3.0	15.5	3.0	14.0	16.0
Range[Min , Max]	-	[3 , 52]	[3 , 26]	[2 , 29]	[2 , 38]	[2 , 17]	[2 , 31]	[2 , 29]	[2 , 35]	[2 , 59]
CTCAE Grade										
0	36(100.0)	32(88.9)	25(80.6)	22(91.7)	18(94.7)	14(93.3)	14(100.0)	12(100.0)	10(90.9)	8(88.9)
1	0(0.0)	3(8.3)	4(12.9)	1(4.2)	1(5.3)	1(6.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)
2	0(0.0)	1(2.8)	2(6.5)	1(4.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(9.1)	0(0.0)

Analysis Set: All Treated Patients

*: The Worst Value in each Cycle

†: (Date firstly appeared the lowest value) - (Start date of the cycle) + 1

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）（続き）

ET-743 (N = 36)

	Cycle 10*	Cycle 11*	Cycle 12*	Cycle 13*	Cycle 14*	Cycle 15*	Cycle 16*	Cycle 17*	Cycle 18*	Cycle 19*
N	8	4	3	2	1	1	1	1	1	1
Mean	0.688	0.800	1.100	0.700	0.800	0.800	0.800	0.700	0.700	0.700
S.D.	0.275	0.216	0.872	0.000	-	-	-	-	-	-
Median	0.700	0.850	0.700	0.700	0.800	0.800	0.800	0.700	0.700	0.700
Range[Min , Max]	[0.40 , 1.10]	[0.50 , 1.00]	[0.50 , 2.10]	[0.70 , 0.70]	[0.80 , 0.80]	[0.80 , 0.80]	[0.80 , 0.80]	[0.70 , 0.70]	[0.70 , 0.70]	[0.70 , 0.70]
Change from Baseline										
N	8	4	3	2	1	1	1	1	1	1
Baseline Mean	0.613	0.575	0.633	0.750	0.700	0.700	0.700	0.700	0.700	0.700
Mean Change from Baseline	-0.075	-0.225	-0.467	0.050	-0.100	-0.100	-0.100	0.000	0.000	0.000
S.D.	0.225	0.250	0.723	0.071	-	-	-	-	-	-
Median	0.000	-0.100	-0.100	0.050	-0.100	-0.100	-0.100	0.000	0.000	0.000
Range[Min , Max]	[-0.50 , 0.20]	[-0.60 , -0.10]	[-1.30 , 0.00]	[0.00 , 0.10]	[-0.10 , -0.10]	[-0.10 , -0.10]	[-0.10 , -0.10]	[0.00 , 0.00]	[0.00 , 0.00]	[0.00 , 0.00]
Days to the Maximum Value†										
N	8	4	3	2	1	1	1	1	1	1
Mean	11.6	10.0	11.0	3.0	3.0	3.0	2.0	2.0	2.0	2.0
S.D.	13.6	8.2	7.2	0.0	-	-	-	-	-	-
Median	3.0	9.0	13.0	3.0	3.0	3.0	2.0	2.0	2.0	2.0
Range[Min , Max]	[2 , 35]	[3 , 19]	[3 , 17]	[3 , 3]	[3 , 3]	[3 , 3]	[2 , 2]	[2 , 2]	[2 , 2]	[2 , 2]
CTCAE Grade										
0	8(100.0)	3(75.0)	2(66.7)	2(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)
1	0(0.0)	1(25.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
2	0(0.0)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

Analysis Set: All Treated Patients

*: The Worst Value in each Cycle

†: (Date firstly appeared the lowest value) - (Start date of the cycle) + 1

第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 表 12.3.2.1.2-5

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）

ET-743 (N = 36)

	Before	Cycle 1*	Cycle 2*	Cycle 3*	Cycle 4*	Cycle 5*	Cycle 6*	Cycle 7*	Cycle 8*	Cycle 9*
N	36	36	31	24	19	15	14	12	11	9
Mean	106.57	99.59	896.16	261.13	125.58	251.80	153.00	241.08	202.73	322.89
S.D.	82.43	110.60	3951.16	483.88	96.77	350.47	107.02	237.17	134.14	315.54
Median	68.50	75.00	79.00	108.50	95.00	162.00	127.00	155.50	177.00	179.00
Range[Min , Max]	[36.0 , 318.0]	[29.0 , 693.0]	[34.0 , 22130.0]	[31.0 , 2115.0]	[30.0 , 344.0]	[27.0 , 1349.0]	[40.0 , 375.0]	[33.0 , 854.0]	[32.0 , 442.0]	[70.0 , 1051.0]
Change from Baseline										
N	-	36	31	24	19	15	14	12	11	9
Baseline Mean	-	106.57	104.18	106.75	117.47	112.87	117.07	123.42	125.55	142.67
Mean Change from Baseline	-	6.98	-791.99	-154.38	-8.11	-138.93	-35.93	-117.67	-77.18	-180.22
S.D.	-	79.95	3942.55	482.30	76.98	347.95	106.39	216.08	96.63	322.89
Median	-	6.00	-8.00	-9.00	6.00	-33.00	-12.00	-28.50	-84.00	-67.00
Range[Min , Max]	-	[-375.0 , 156.0]	[-21989.0 , 159.0]	[-1989.0 , 109.0]	[-232.0 , 133.0]	[-1269.0 , 189.0]	[-315.0 , 96.0]	[-607.0 , 111.0]	[-247.0 , 73.0]	[-971.0 , 82.0]
Days to the Maximum Value†										
N	-	36	31	24	19	15	14	12	11	9
Mean	-	18.8	19.5	21.0	23.3	17.4	21.9	18.4	20.5	22.7
S.D.	-	10.0	5.9	6.4	8.0	8.1	8.5	7.8	10.9	11.2
Median	-	19.5	21.0	19.0	22.0	17.0	18.5	17.0	16.0	28.0
Range[Min , Max]	-	[3 , 56]	[2 , 29]	[13 , 34]	[14 , 38]	[2 , 32]	[13 , 41]	[2 , 31]	[2 , 39]	[3 , 36]
CTCAE Grade										
0	32(88.9)	34(94.4)	25(80.6)	18(75.0)	15(78.9)	10(66.7)	10(71.4)	7(58.3)	7(63.6)	5(55.6)
1	4(11.1)	1(2.8)	2(6.5)	4(16.7)	4(21.1)	3(20.0)	4(28.6)	4(33.3)	2(18.2)	2(22.2)
2	0(0.0)	1(2.8)	2(6.5)	1(4.2)	0(0.0)	1(6.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(18.2)	2(22.2)
3	0(0.0)	0(0.0)	1(3.2)	1(4.2)	0(0.0)	1(6.7)	0(0.0)	1(8.3)	0(0.0)	0(0.0)
4	0(0.0)	0(0.0)	1(3.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

Analysis Set: All Treated Patients

*: The Worst Value in each Cycle

†: (Date firstly appeared the lowest value) - (Start date of the cycle) + 1

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）（続き）

ET-743 (N = 36)

	Cycle 10*	Cycle 11*	Cycle 12*	Cycle 13*	Cycle 14*	Cycle 15*	Cycle 16*	Cycle 17*	Cycle 18*	Cycle 19*
N	8	4	3	2	1	1	1	1	1	1
Mean	299.00	255.25	482.33	239.50	154.00	200.00	289.00	227.00	215.00	116.00
S.D.	276.81	118.33	501.39	54.45	-	-	-	-	-	-
Median	191.50	210.50	227.00	239.50	154.00	200.00	289.00	227.00	215.00	116.00
Range[Min , Max]	[77.0 , 851.0]	[174.0 , 426.0]	[160.0 , 1060.0]	[201.0 , 278.0]	[154.0 , 154.0]	[200.0 , 200.0]	[289.0 , 289.0]	[227.0 , 227.0]	[215.0 , 215.0]	[116.0 , 116.0]
Change from Baseline										
N	8	4	3	2	1	1	1	1	1	1
Baseline Mean	149.38	220.00	266.67	252.50	258.00	258.00	258.00	258.00	258.00	258.00
Mean Change from Baseline	-149.63	-35.25	-215.67	13.00	104.00	58.00	-31.00	31.00	43.00	142.00
S.D.	288.76	122.57	517.52	46.67	-	-	-	-	-	-
Median	-37.00	-21.50	68.00	13.00	104.00	58.00	-31.00	31.00	43.00	142.00
Range[Min , Max]	[-791.0 , 56.0]	[-179.0 , 81.0]	[-813.0 , 98.0]	[-20.0 , 46.0]	[104.0 , 104.0]	[58.0 , 58.0]	[-31.0 , -31.0]	[31.0 , 31.0]	[43.0 , 43.0]	[142.0 , 142.0]
Days to the Maximum Value†										
N	8	4	3	2	1	1	1	1	1	1
Mean	19.4	21.5	15.0	31.0	14.0	14.0	2.0	14.0	2.0	2.0
S.D.	13.4	8.9	3.5	19.8	-	-	-	-	-	-
Median	20.0	21.0	13.0	31.0	14.0	14.0	2.0	14.0	2.0	2.0
Range[Min , Max]	[2 , 37]	[13 , 31]	[13 , 19]	[17 , 45]	[14 , 14]	[14 , 14]	[2 , 2]	[14 , 14]	[2 , 2]	[2 , 2]
CTCAE Grade										
0	5(62.5)	2(50.0)	1(33.3)	1(50.0)	1(100.0)	1(100.0)	0(0.0)	1(100.0)	1(100.0)	1(100.0)
1	1(12.5)	1(25.0)	1(33.3)	1(50.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(100.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
2	1(12.5)	1(25.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
3	1(12.5)	0(0.0)	1(33.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
4	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)

Analysis Set: All Treated Patients

*: The Worst Value in each Cycle

†: (Date firstly appeared the lowest value) - (Start date of the cycle) + 1

第 5.3.5.1.1 項 10045030 CSR 表 12.3.2.1.2-6

2.7.6.9.7.10 バイタルサイン及び心電図

本試験では，治験責任医師は臨床的に問題があると判断したバイタルサイン及び心電図異常を有害事象として報告している．

バイタルサインでは，体重，血圧，体温ともに特に注目すべき変動は認めなかった．

心電図では，ET-743 投与群（36 名）で有害事象として報告されたのは，心電図 QT 延長が 2 名 3 件，心不全が 1 名 1 件であった．そのうちの 1 名（症例番号 : ET30-24）は，合併症に左脚ブロック及び高血圧，既往歴に心不全を有しており，また，投与前を含めすべての心電図検査で異常を認めていた．当該患者は本剤サイクル 3 投与後にグレード 2 の心不全を発現し，約 3 ヶ月後に回復した．本剤の投与は心不全の発現後も継続しており，回復した後のサイクルでは発現しなかった．また，サイクル 7 及びサイクル 8 投与後にグレード 3 の心電図 QT 延長を認めたが，治験責任医師はこのうちのサイクル 8 投与後に発現した異常のみを原疾患によるものと判断し，本剤との因果関係を否定した．残りの 1 名（症例番号 : ET30-59）は，合併症に心筋症を有する患者であり，本剤サイクル 3 投与後にグレード 1 の心電図 QT 延長を認め，2 週間後には回復したが，患者は他の有害事象（疲労）によって試験を中止した．

2.7.6.9.8 結論

中央病理組織診断と各医療機関での病理組織診断結果がほとんどの患者で一致し，遺伝子解析による染色体転座の陽性率も他の報告と同様に高かったことから，医療現場では遺伝子診断は必ずしも必要ではなく，各医療機関での病理組織診断で染色体転座が報告されている組織型の STS と診断することは妥当と考えた．

有効性の検討では，ET-743 投与群では BSC 群に対して増悪又は死亡のリスクが有意に減少した．

副次評価項目である OS，RECIST ver. 1.1 による奏効率，病態制御率及び Choi 規準による評価においても，一貫して ET-743 投与群は BSC 群と比べ良好な結果であった．

薬物動態パラメータの検討において，本試験の染色体転座が報告されている組織型の STS 患者の C_{max} 及び AUC_{inf} は，10045020 試験で 1.2 mg/m^2 の 24 時間投与法を受けた患者及び ET743-STS-201 試験で 1.5 mg/m^2 の 24 時間投与法を受けた患者で得られた結果と大きな違いがなかったため，薬物動態の観点から有効性は十分であると推察した．薬力学的解析については，薬物動態パラメータと本剤の特徴的な毒性で有意な相関関係は認められず，鋭敏な因子はないと考えた．

安全性の検討では，本剤で多く認めた有害事象は適切な処置により対処可能であり，本剤 1.2 mg/m^2 の 3 週間ごと 24 時間投与法の安全性は十分忍容できると考えた．

2.7.6.10　ET-C-002-07 試験

2.7.6.10.1　試験方法の概略

項目	内容
表題	染色体転座陽性の悪性軟部腫瘍患者を対象に一次療法としてのトラベクテジンとドキソルビシンベースの化学療法を比較するランダム化，多施設共同，第 III 相試験
実施国	米国，フランス，英国，ドイツ，イタリア，スペイン
実施期間	最初の患者の同意書署名：2008 年 11 月 18 日 最後の患者の同意書署名：2012 年 2 月 6 日 最初の患者のランダム化：2008 年 11 月 20 日 最後の患者のランダム化：2012 年 2 月 20 日 初回サイクル初回投与：2008 年 11 月 21 日 最終サイクル初回投与：2012 年 8 月 20 日 最終追跡調査：2012 年 8 月 20 日
公表文献	Blay JY, Leahy MG, Nguyen BB, Patel SR, Hohenberger P, Santoro A, et al. Randomised phase III trial of trabectedin versus doxorubicin-based chemotherapy as first-line therapy in translocation-related sarcomas. Eur J Cancer. 2014;50:1137-1147.
開発段階	第 III 相
目的	主目的： 進行性の染色体転座陽性の悪性軟部腫瘍（STS）患者を対象に，一次化学療法としてのトラベクテジン（以下，本剤）と標準的なドキソルビシンベースの化学療法（DXCT）の無増悪生存期間（PFS）を比較する． 副次目的： ・ 6 ヶ月無増悪生存率を比較する． ・ Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）（version 1.0）により奏効率及び奏効期間を比較する． ・ 探索的に Choi 基準を用いたコンピュータ断層撮影（CT）評価を比較する． ・ 組織型［粘液型/円形細胞型脂肪肉腫（MRCL）vs. その他の染色体転座陽性の STS］により層別化した患者サブグループで PFS 及び奏効率を比較する． ・ 全生存期間（OS）を比較する． ・ 各投与群の安全性プロファイルを比較する． ・ 融合蛋白型・変異体及び DNA 修復マーカーと臨床転帰の相関を検討するための探索的薬理ゲノミクス（PGx）試験を実施する．
試験方法	本試験は，病理学的に確認された切除不能の局所進行又は転移性の染色体転座陽性の STS 患者に対する一次化学療法としての本剤単剤と DXCT を比較する多施設共同，ランダム化，第 III 相臨床試験であった．適格性基準をすべて満たす患者を，Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）の Performance Status（PS）（0 vs. 1～2），組織型（MRCL vs. その他）により層別化し，本剤群（A 群）又は DXCT 群（B 群）に 1：1 の割合でランダムに割り付けた．
患者数	計画時： 本第 III 相臨床試験に採用した flexible adaptive デザインでは，患者数に関する事前制約（第 1 段階）があり，必要があれば第 2 段階で拡大することとした．事前の仮定は，DXCT での PFS 中央

	値を 11 ヶ月とし，試験群（A 群）での増悪又は死亡の相対リスク減少 55%（ハザード比＝0.45），検出力 80%以上として，有意水準は両側 5%とした．推定事前分布に従って，20 ヶ月の間に染色体転座陽性の STS と確定診断された患者約 80 名（1 ヶ月当たり約 4 名）をランダムに割り付けるよう計画した. 本試験の第 1 段階で, H_0（ハザード比＝1）を棄却するための主要評価項目（PFS）の中間解析を予定した．中間解析を実施するために必要な独立画像評価機関による PFS イベント数を約 45 件とした. 解析時： 計 121 名をランダムに割り付け，そのうち有効性解析対象集団は 88 名であった（A 群 51 名及び B 群 37 名）．独立画像評価機関による PFS イベントが 26 件（A 群 16 件及び B 群 10 件）に達した 2012 年 8 月 20 日に，治験実施計画書で規定された中間解析を独立した統計学者が実施し，独立データモニタリング委員会（IDMC）が検討した．投与群間の比較は有意水準を実測イベント数から定め，α 消費関数を Pocock 境界によって定義した層別ログランク検定で行った．この中間解析の結果に基づき，IDMC は治験依頼者に本試験をランダム化された患者が計 121 名（A 群 61 名及び B 群 60 名）の第 1 段階で終了するよう勧告した．IDMC は，中間解析の結果により第 2 段階に必要な患者数を再算出すると，患者数が多くなりすぎる（すなわち，極めて長期間で 480 名を登録することになる）と結論づけた．このため，本項ではカットオフ日 2012 年 8 月 20 日時点の第 1 段階で得られた結果を示す.
選択基準	1. 試験独自の手順を実施する前に同意書に署名した. 2. 成人患者（年齢 18 歳以上）である. 3. 病理診断（治験実施施設での評価）により染色体転座が報告されている組織型の STS と診断された患者．ただし，胞巣状軟部肉腫，類血管腫線維性組織球腫，明細胞肉腫，線維形成小細胞腫瘍，低悪性度子宮内膜間質肉腫（ホルモン療法による前治療は認める），低悪性度線維粘液性肉腫，粘液型軟骨肉腫，MRCL，滑膜肉腫に限定する．中央病理組織診断のために十分な腫瘍検体が提供可能であること. 4. 登録前に切除不能な局所進行又は転移病変を認める. 5. 放射線画像（CT スキャン及び磁気共鳴画像検査）にて RECIST（v. 1.0）の測定可能病変を有する. 6. ECOG PS が 0～2 である. 7. 十分な心機能を有する［心エコー検査又はシンチグラフィ（マルチゲートスキャン）によって測定された左室駆出率（LVEF）が施設基準値内である］. 8. 血液学的検査項目が下記の基準を満たす. (a) ヘモグロビン≧9 g/dL (b) 好中球絶対数≧1500/μL（1.5×10^9/L） (c) 血小板数≧100000/μL（100×10^9/L） 9. 血液生化学的検査項目が下記の基準を満たす. (d) 血清クレアチニン（CRE）≦1.5 mg/dL (e) クレアチンホスホキナーゼ（CPK）≦2.5×基準値上限（ULN） 10. 肝機能検査項目が下記の基準を満たす. (a) 総ビリルビン（T-Bil）≦ULN，ただし Gilbert 症候群の場合を除く (b) 総アルカリホスファターゼ（ALP）≦2.5×ULN，又は 2.5×ULN を超える場合は，ALP

	肝分画及び／又はγ-グルタミルトランスペプチダーゼ（γ-GTP）及び／又は5'ヌクレオチダーゼ≦ULN (c) 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）≦2.5×ULN (d) アルブミン≧25 g/L
除外基準	1. 本剤又は対照薬の静注製剤の成分に対する過敏症の既往を有する. 2. 化学療法の前治療歴を有する. 3. 標的病変（すなわち，測定可能）が1つしかない場合，過去にその病変に対する放射線治療を受けた. 4. 妊婦，授乳婦又は有効な避妊法（以下の1つ又はそれ以上）を用いない男性及び妊娠可能な女性. (a) 治験薬投与2週間前から試験期間中及び試験終了又は早期中止後少なくとも6ヶ月間（治験薬の消失を考慮）にわたる完全な性交禁止 (b) 患者又はそのパートナーの物理的不妊手術 (c) 女性患者又は男性患者の女性パートナーの場合，以下のいずれか1つ ・ 体内植込み型レボノルゲストレル ・ プロゲストゲン注射剤 ・ 経口避妊薬（合剤又はプロゲストゲン単剤；経口避妊薬服用患者はスクリーニング前2ヶ月以上にわたり安定した治療法を受けていること） ・ 最低予想失敗率が年1%未満であることを示す公表データのある子宮内避妊器具（すべての子宮内避妊器具がこの基準を満たすとは限らない） ・ 二重バリア法（2種類の物理的バリア又は1種類の物理的バリア＋殺精子剤） ・ 最低予想失敗率が年1%未満であるという公表データのある他の避妊法 5. 5年以上寛解状態にある場合を除き，別の腫瘍性疾患（適切に治療した基底細胞癌又は子宮頸部上皮内癌を除く）の病歴を有する. 6. 脳転移及び／又は軟膜・髄膜転移を有する（治療済みのものを含む）. 7. 以下の他の重篤な疾患. (a) うっ血性心不全又は狭心症，登録前1年以内の心筋梗塞，コントロール不良な動脈性高血圧［世界保健機関（WHO）基準による］，不整脈又はLVEF異常 8. 治験実施計画書の遵守を妨げる精神障害又は他の個人的事情を有する. 9. 活動性のウィルス性肝炎又は慢性肝疾患を有する. 10. 活動性の感染症を有する. 11. 他の不安定な医学的状態を有する. 12. 治験実施計画書を遵守することができないか，又はその意思がない. 13. 試験登録前30日以内に治験薬投与／治験的治療を受けた.
用法・用量 使用薬剤	A群： 本剤1.5 mg/m^{2}を3週間ごとに24時間点滴静注した．すべての対象患者が，次のスケジュールに従って前投薬を受けた．1日目の本剤の投与前30分以内にデキサメタゾン20 mg（又はその同等薬剤）を静脈内投与した．治験責任医師の判断に従ってルーチンの予防的制吐剤投与を行った．本剤は点滴用濃縮液の無菌凍結乾燥粉末として，0.25 mg又は1 mgの2つの力価のバイアルで治

	験依頼者から供給された．医薬品ガイドラインに従ってバイアルを保存し，本剤を投与した． ・ 0.25-mg バイアルロット：07A19，08026，08094，08A16，09J14，10G09，10K14，11B22，20111 ・ 1-mg バイアルロット：08F19，08K18，08D24，09042，09A14，09C11，09K03，09J09，09J20，09J28，09K217A，09L17，91104，91107，91109，10510，10613，10A22，10B16，10C24，10C31，20114，20205，20403 B 群： ドキソルビシン 75 mg/m^2 の 3 週間ごと静脈内投与；又はドキソルビシン 60 mg/m^2 とそれに続くイホスファミド（範囲 6～9 g/m^2）を 3 週間ごとに静脈内投与し，併せて十分な水分補給及びメスナ投与を行った．
治療期間	A 群： 本剤の投与は，病勢進行（PD）又は許容できない副作用の発現がない限り継続した． B 群： PD 又は許容できない副作用がなく，施設の基準に従って最大累積投与量に達するまで，又は心機能低下によって LVEF が施設基準値未満に低下するまでドキソルビシン療法を継続した．併用療法にてドキソルビシンを中止した場合には治験責任医師の判断によってイホスファミドの投与を中止してよいこととした． 両群とも，PD が認められた場合，治験責任医師の判断によって試験中止時の投与群の治療を継続できることとした．PD 又は PD 後の最初の抗癌療法の開始のいずれか早い時点から，最初 2 年間は約 3 ヶ月ごとに，その後は約 6 ヶ月ごとにすべての投与患者の生存を追跡調査した．追跡調査は最後の評価可能例の登録 2 年後（2014 年 2 月 20 日）まで継続する．
評価基準	有効性： 有効性の主解析は，「中央病理組織診断による病理・遺伝子診断に基づき，適格性基準に規定された組織型の STS で，染色体転座陽性であることが確認され，いずれかの投与群にランダムに割り付けられたすべての患者」と定義された有効性解析対象集団を対象に，独立画像評価機関による PFS データ（主要評価項目）に基づいて行われた．胞巣状軟部肉腫については蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション検査を実施するための利用可能なプローブがないため，中央病理組織診断による病理診断で本組織型が確定された患者を有効性解析対象集団に含むこととした． 有効性は，各投与群の PFS を比較することにより評価した．投与群を知らされていない独立画像評価機関が，画像評価及びすべての関連臨床情報の評価に基づき，各患者の PD 又は打ち切りの日付を決定した．画像評価はランダム化前 4 週間以内，最初の 9 ヶ月間はランダム化から 6 週間ごと，その後の治療中は PD が認められない場合，可能な限り 9 週間ごとに実施した．IDMC は本試験の実施について検討し，治験依頼者に助言した． 有効性の副次評価項目は 6 ヶ月無増悪生存率，RECIST v. 1.0 の奏効率，奏効期間，Choi 基準による探索的 CT 評価及び OS であった． 安全性： 少なくとも 1 回治験薬を投与したすべての患者を安全性評価対象とした．安全性はバイタルサインを含む診察，有害事象評価，臨床検査項目（血球数，肝機能検査を含む血液生化学検査）の変動及び他の必要と考えられる検査により評価した． 解析可能な 12 誘導心電図を，スクリーニング時及び投与終了時又は早期中止の時点で評価した．

	LVEF スキャンは登録前 6 週間以内に実施し，施設基準値内であることを確認した．追加でマルチゲートスキャン又は二次元心エコーをドキソルビシンの累積投与量が 375 mg/m^2 となった時点とその後 2 サイクルごとに実施した． PGx： 仮説に基づく PGx 解析を，本試験の探索的な副次評価項目とした．
解析方法	有効性： ・ 主要評価項目：PFS は，ランダム化日から PD 又は死亡（原因を問わない）が最初に確認された日までを算出した．A 群と B 群に認められた PFS 値の比較には，層別ログランク検定を用いた． ・ 副次評価項目： − 6 ヶ月無増悪生存率は，6 ヶ月時点で増悪及び死亡が認められない確率の Kaplan-Meier 推定値として算出した． − 最良の客観的効果は，ランダム化の少なくとも 6 週間後に RECIST v. 1.0 に準拠して実施した評価で得られた最良効果として算出した． − 奏効期間は，治療効果［完全奏効（CR）又は部分奏効（PR）のいずれか早い時点］を最初に確認した日から PD を確認した日又は死亡日までを算出した． − 探索的 CT 評価は Choi 基準に従って実施し，RECIST v. 1.0 による評価との相関を検討した． − OS は，ランダム化日から死亡（死亡イベント）日又は最終連絡日（この場合，生存をその日付で打ち切りとした）までを算出した． 奏効率（RECIST v. 1.0 及び Choi 基準による探索的評価）について，計数及び百分率と対応する正確な 95%信頼区間（CI）を算出した．A 群と B 群の奏効率の比較には，Fisher の直接確率法を用いた． time-to-event に関する副次評価項目での両群の差（すなわち，組織型で層別化した患者サブグループの PFS, OS, 奏効期間の比較）の評価では，非層別ログランク検定を用いた．リスク減少（PFS, OS 及び奏効期間）の算出，並びにランダム化変数及び他の潜在的予後因子が有効性の time-to-event 評価項目におよぼす影響の評価には Cox regression を用いた． PGx： カテゴリカル変数には度数分布表を作成し，連続変数には中央値，最小値及び最大値を算出した． 安全性： 有害事象，重篤な有害事象，臨床検査結果，死亡及び有害事象による試験中止を記述的に集計した．カテゴリカル変数には計数及び百分率を用い，連続変数には要約表（中央値及び範囲を記載）を用いた．有害事象の重症度は National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events（NCI-CTCAE）v. 3.0 に従って分類した．有害事象及び重篤な有害事象は Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）version 11.0 に従ってコーディングした．

2.7.6.10.2　治験対象患者

2.7.6.10.2.1　患者の内訳

患者の内訳を表 2.7.6.10.2.1-1 に示した．

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

表 2.7.6.10.2.1-1　患者の内訳

	Treatment arm					
	Arm A (trabectedin)		Arm B (DXCT)		Total*	
	n	%	n	%	n	%
Randomized patients	61	100	60	100	121	100
Treated patients	61	100	57**	95.0	118	97.5

*Based on the results of a per protocol interim analysis, the IDMC advised the Sponsor to end the study after completion of the first stage.
**Two patients (patients #222006 and #232008) were never treated and one patient (patient #91022) was treated with epirubicin instead of DXCT.
IDMC, Independent Data Monitoring Committee; DXCT, doxorubicin-based chemotherapy.

第 5.3.5.1.2 項 ET-C-002-07 CSR Table 8

投与中止理由を表 2.7.6.10.2.1-2 に示した．

中間解析の時点で A 群の 5 名が投与継続中であった. 両群合計で最も多かった投与中止理由は，PD 及び治験責任医師の判断（各 32 名）であった．

表 2.7.6.10.2.1-2　投与中止理由

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

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

第 5.3.5.1.2 項 ET-C-002-07 CSR Table 9

有効性及び安全性解析対象集団を表 2.7.6.10.2.1-3 に示した．

ランダム化された患者 121 名のうち，治験実施計画書の有効性の主要評価項目が評価可能であった 88 名を有効性解析対象集団とした．内訳は，A 群 51 名，B 群 37 名であった．

ランダム化された患者 121 名のうち，少なくとも 1 回以上治験薬を投与した 118 名を安全性解析対象集団とした．内訳は，A 群 61 名，B 群 57 名であった．

表 2.7.6.10.2.1-3　有効性及び安全性解析対象集団

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

DXCT, doxorubicin-based chemotherapy.

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

2.7.6.10.2.2　人口統計学的特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.10.2.2-1 に示した.

患者の大部分（88.4%）が白人で，61.2%が男性であり，年齢の中央値は 47 歳（範囲：19～78 歳）で，大部分（98.3%）の ECOG PS スコアは 0～1 であった.

表 2.7.6.10.2.2-1　人口統計学的特性

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

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

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

ランダム化された患者 121 名のベースライン時の悪性軟部腫瘍の特性を表 2.7.6.10.2.2-2 に示した.

中央病理組織診断により, 染色体転座が報告されている組織型の STS と診断されなかった患者及び／又は転座が証明できなかった患者は 33 名であった．したがって，治験実施計画書に基づく有効性解析対象集団は 88 名であり，その内訳は MRCL 患者が 40 名（33.1%），その他の染色体転座陽性の STS 患者が 48 名（39.7%）であった．投与群間で有効性の評価可能例数に不均衡が認められ，評価可能例は A 群で 51 名（83.6%），B 群で 37 名（61.7%）であった．評価可能例での MRCL 患者の割合は，A 群で 51 名中 23 名（45.1%），B 群で 37 名中 17 名（45.9%）であった.

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

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

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

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

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

悪性軟部腫瘍の病変部位を表 2.7.6.10.2.2-3 に示した.

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

表 2.7.6.10.2.2-3　悪性軟部腫瘍の病変部位

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

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

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

前治療を表 2.7.6.10.2.2-4 に示した.

A 群の患者は，B 群より手術歴（根治及び症状緩和目的）を有する割合が低かった.

表 2.7.6.10.2.2-4　前治療

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

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

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

2.7.6.10.3　治験薬の投与状況

ランダム化された患者 121 名のうち 61 名が A 群で本剤，57 名が B 群で DXCT（ドキソルビシン単剤投与 36 名及びドキソルビシン＋イホスファミド併用投与 21 名），1 名が DXCT の代わりにエピルビシンの投与を受け，2 名は未投与であった.

有効性解析対象集団 88 名のうち 51 名が A 群で本剤，35 名が B 群で DXCT（ドキソルビシン単剤投与 19 名及びドキソルビシン＋イホスファミド併用投与 16 名），1 名が DXCT の代わりにエピルビシンの投与を受け，1 名は未投与であった.

治験薬の投与サイクル数を表 2.7.6.10.3-1 に示した.

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

表 2.7.6.10.3-1 治験薬の投与サイクル数

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

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

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

治験薬の投与状況を表 2.7.6.10.3-2 に示した.

表 2.7.6.10.3-2 治験薬の投与状況

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

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

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

治験薬の減量状況を表 2.7.6.10.3-3 に示した.

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

表 2.7.6.10.3-3　治験薬の減量状況

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

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

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

次サイクルの投与延期状況を表 2.7.6.10.3-4 に示した.

A 群では, 61 名中 32 名(52.5%)が治験薬と関連のある理由のため次サイクルの投与を延期し, それは全 380 サイクル中 94 サイクル（24.7%）であった．これら 32 名の大部分（65.6%）では, 延期したサイクル数は 1～2 サイクルであった．主な延期理由は血液毒性のみ［66 サイクル（治験薬と関連のある理由で延期したサイクルのうちの 70.2%)，29 名（47.5%)］又は血液毒性と非血液毒性の併発［8 サイクル（治験薬と関連のある理由で延期したサイクルのうちの 8.5%)，7 名（11.5%)］であった．延期を要した血液毒性のうち最も多かったのは好中球減少症のみ［54 サイクル（治験薬と関連のある理由で延期したサイクルのうちの 57.4%)］又は好中球減少症と血小板減少症，トランスアミナーゼ増加，他の原因の併発［65 サイクル（治験薬と関連のある理由で延期したサイクルのうちの 69.1%)］であった．非血液毒性のうち最も多かったのは，一過性のトランスアミナーゼ増加のみ［8 サイクル（治験薬と関連のある理由で延期したサイクルのうちの 8.5%)］又は一過性のトランスアミナーゼ増加と好中球減少症，他の原因の併発［16 サイクル（治験薬と関連のある理由で延期したサイクルのうちの 17.0%)］であった．治験薬と関連のある理由による次サイクル延期期間の中央値は 8 日（範囲：1～35 日）であった.

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

表 2.7.6.10.3-4 次サイクルの投与延期状況

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

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

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

2.7.6.10.4 有効性の評価

2.7.6.10.4.1 無増悪生存期間

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

独立画像評価機関による PFS を表 2.7.6.10.4.1-1 及び図 2.7.6.10.4.1-1 に示した．

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

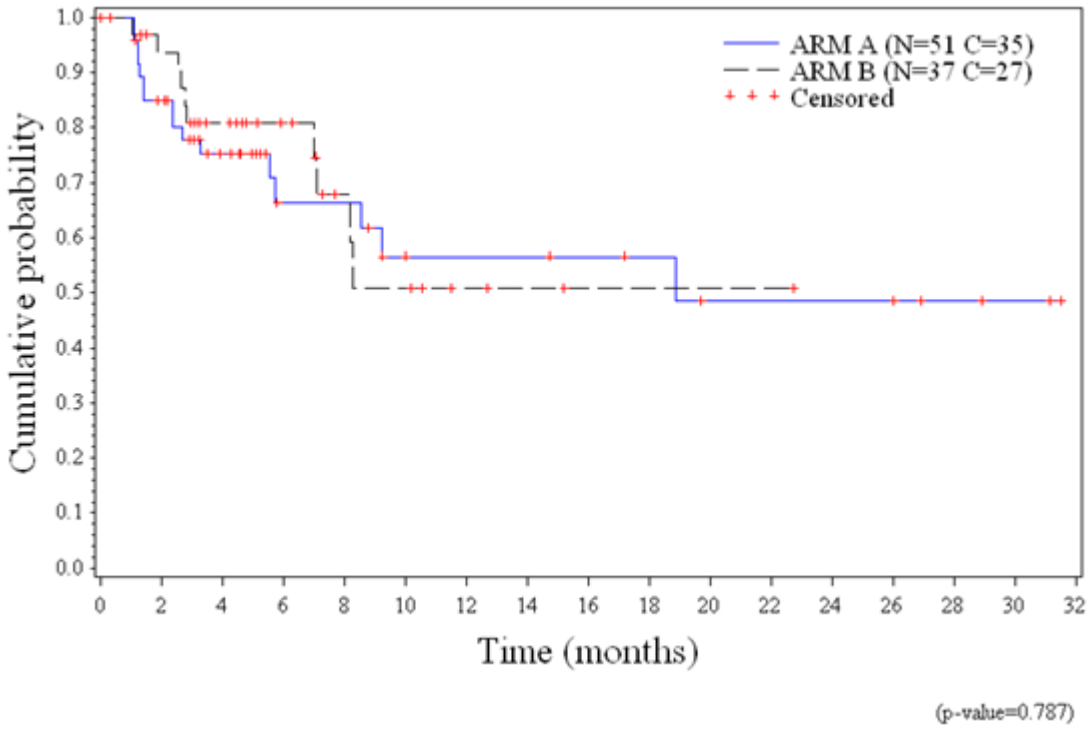
6 ヶ月無増悪生存率は，A 群で 66.4%（95% CI，50.3%～82.5%），B 群で 80.8%（95% CI，67.0%～94.6%）であった（p＝0.1840）．

表 2.7.6.10.4.1-1　無増悪生存期間（独立画像評価機関）

	Arm A (trabectedin)	Arm B (DXCT)	Parameter	p-value
n	51	37	.	.
Median follow-up (95% CI)	5.1 (4.3-9.2)	5.9 (3.5-7.7)	.	.
Number of events	16 (31.4%)	10 (27.0%)	.	.
Censored[§]	35 (68.6%)	27 (73.0%)	.	.
Median (95% CI)	18.8 (5.7-nr)	nr (7.1-nr)	LR: 0.073 HR*: 1.116 95% CI (0.502-2.480)	LR:0.7870 LR**:0.4879 HR*:0.7873
PFS at 6 months (95% CI)	66.4% (50.3-82.5%)	80.8% (67.0-94.6%)	Diff:-14.4%	0.1840

Data shown are % except for medians (months).
*HR: Arm A (trabectedin) compared to Arm B (DXCT). HR and p-value determined by Cox regression.
**Stratified log rank test.
[§]Reasons for censoring are shown in Section 14.2, Table 14.22.
CI, confidence interval; DXCT, doxorubicin-based chemotherapy; HR, hazard ratio; LR, log rank; nr, not reached; PFS, progression-free survival.

第 5.3.5.1.2 項 ET-C-002-07 CSR Table 15



N, number of patients; C, number of censored patients.
第 5.3.5.1.2 項 ET-C-002-07 CSR Figure 3

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）

2.7.6.10.4.2　奏効率

RECIST に基づく奏効率（独立画像評価機関）を表 2.7.6.10.4.2-1 に示した.

PR は A 群で 3 名，B 群で 10 名に認められた．したがって，RECIST に基づく奏効率は A 群で 5.9%（95% CI，1.2%～16.2%），B 群で 27.0%（95% CI，13.8%～44.1%）であった（p＝0.0123）. Disease control rate は A 群（80.4%）と B 群（86.5%）で同程度であった.

奏効期間が評価可能な患者は両群で各 1 名のみであったため，意味のある所見は得られなかった．

表 2.7.6.10.4.2-1　RECIST に基づく奏効率（独立画像評価機関）

		Arm A (trabectedin, n=51)		Arm B (DXCT, n=37)		p-value*
		n	%	n	%	
Best objective response (RECIST)	PR	3**	5.9	10***	27.0	
	SD	38	74.5	22	59.5	
	PD	6	11.8	1	2.7	
	NE	4	7.8	4	10.8	
Objective response rate (95% CI)		5.9% (1.2-16.2%)		27.0% (13.8-44.1%)		0.0123

*Fisher's exact test.
**PRs were observed in two patients with MRCL (patients #182003 and #21021) and in one patient with synovial sarcoma (patient #103013).
***PRs were observed in five patients with MRCL (patients #191006, #221011, #71020, #71026 and #72011), four patients with synovial sarcoma (patients #184025, #33014, #44016 and #103008), and one patient with desmoplastic small round cell tumor (patient #14034).
DXCT, doxorubicin-based chemotherapy; MRCL, myxoid/round cell liposarcoma; NE, not evaluable; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease.

第 5.3.5.1.2 項 ET-C-002-07 CSR Table 16

Choi 基準に基づく奏効率（独立画像評価機関）を表 2.7.6.10.4.2-2 に示した．

Choi 基準に基づく奏効率は A 群で 37.3%（95% CI，24.1%～51.9%），B 群で 45.9%（95% CI，29.5%～63.1%）であった（p＝0.5109）．

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）

		Arm A (trabectedin, n=51)		Arm B (DXCT, n=37)		p-value*
		n	%	n	%	
Best response (Choi criteria)	PR	19	37.3	17	45.9	
	SD	4	7.8	2	5.4	
	PD	5	9.8	1	2.7	
	NE	23	45.1	17	45.9	
Response rate (95% CI)		37.3% (24.1-51.9%)		45.9% (29.5-63.1%)		0.5109

*Fisher's exact test.
DXCT, doxorubicin-based chemotherapy; NE, not evaluable; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease. SAP Source: Tables 11.4.2.41, 11.4.2.42 and 11.4.2.43.

第 5.3.5.1.2 項 ET-C-002-07 CSR Table 17

2.7.6.10.4.3　サブグループ解析（MRCL及びその他の染色体転座陽性のSTS患者）

MRCL 患者での PFS（独立画像評価機関）を表 2.7.6.10.4.3-1 及び図 2.7.6.10.4.3-1 に示した．

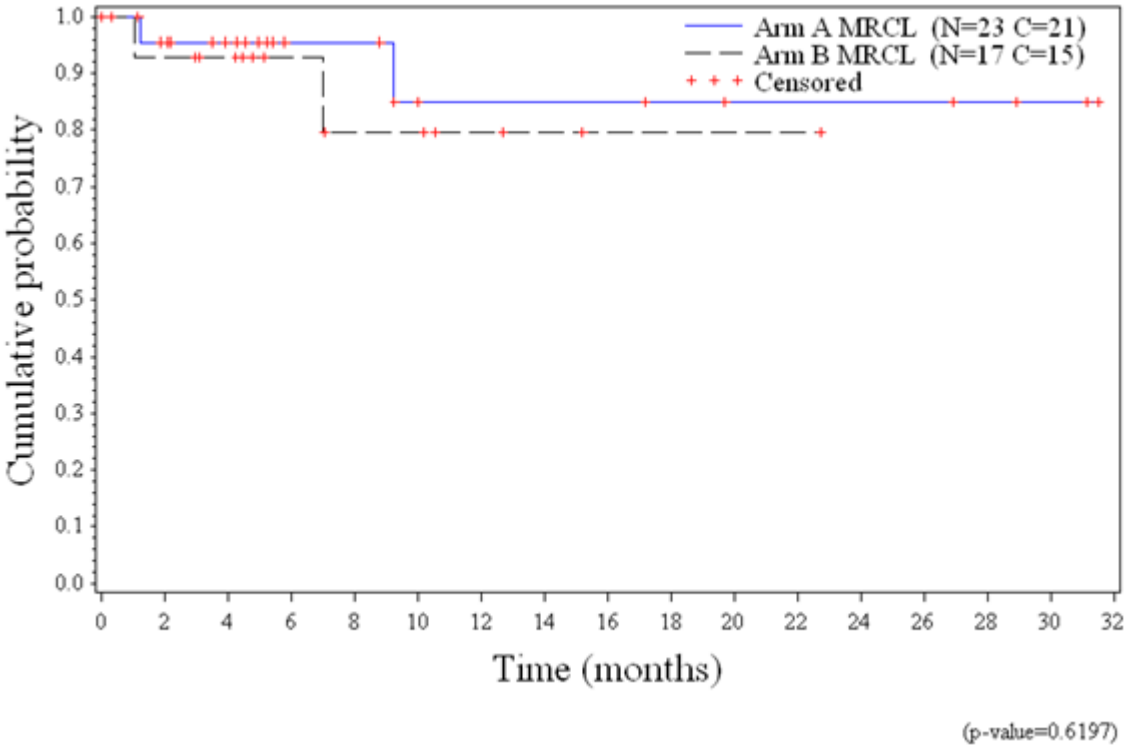
MRCL 患者では，両群で PFS は中央値に到達しなかった．

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）

	Arm A (trabectedin)	Arm B (DXCT)	Parameter	p-value
n	23	17		
Number of events	2 (8.7%)	2 (11.8%)		
Censored	21 (91.3%)	15 (88.2%)		
Median (95% CI)	nr (9.2-nr)	nr (7.0-nr)	LR: 0.246 HR: 0.782 95% CI (0.293-2.085)	LR:0.6197 HR:0.6232

Data shown are % except for medians (months).
*HR: Arm A (trabectedin) compared to Arm B (DXCT). HR and p-value determined by Cox regression.
CI, confidence interval; DXCT, doxorubicin-based chemotherapy; HR, hazard ratio; LR, log rank; nr, not reached.

第 5.3.5.1.2 項 ET-C-002-07 CSR Table 18



N, number of patients; C, number of censored patients.
第 5.3.5.1.2 項 ET-C-002-07 CSR Figure 4

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）

その他の染色体転座陽性の STS 患者での PFS（独立画像評価機関）を表 2.7.6.10.4.3-2 及び図 2.7.6.10.4.3-2 に示した.

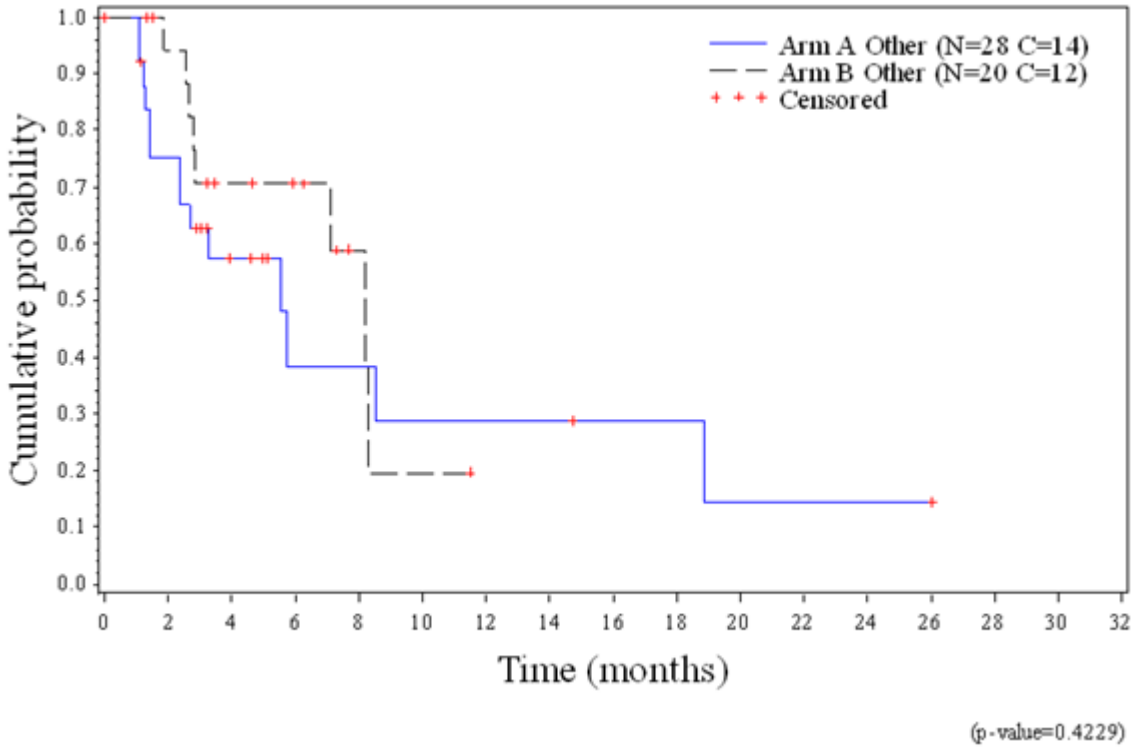
その他の染色体転座陽性の STS 患者では，PFS の中央値は A 群で 5.5 ヶ月，B 群で 8.2 ヶ月であった.

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）

	Arm A (trabectedin)	Arm B (DXCT)	Parameter	p-value
n	28	20		
Number of events	14 (50.0%)	8 (40.0%)		
Censored	14 (50.0%)	12 (60.0%)		
Median (95% CI)	5.5 (2.3-18.8)	8.2 (2.8-nr)	LR: 0.642 HR: 1.199 95% CI (0.767-1.872)	LR:0.4229 HR:0.4258

Data shown are % except for medians (months).
*HR: Arm A (trabectedin) compared to Arm B (DXCT). HR and p-value determined by Cox regression.
CI, confidence interval; DXCT, doxorubicin-based chemotherapy; HR, hazard ratio; LR, log rank; nr, not reached.

第 5.3.5.1.2 項 ET-C-002-07 CSR Table 19



N, number of patients; C, number of censored patients.
第 5.3.5.1.2 項 ET-C-002-07 CSR Figure 5

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）

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）を表 2.7.6.10.4.3-3 に示した.

RECIST に基づく奏効率は MRCL 患者で A 群が 8.7%（95% CI，1.1%～28.0%），B 群が 29.4%（95% CI，10.3%～56.0%），その他の染色体転座陽性の STS 患者で A 群が 3.6%（95% CI，0.1%～18.3%），B 群が 25.0%（95% CI，8.7%～49.1%）であった.

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）

		Arm A (trabectedin)				Arm B (DXCT)				p-value*
		MRCL (n=23)		Other (n=28)		MRCL (n=17)		Other (n=20)		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Best objective response (RECIST)	PR	2	8.7	1	3.6	5	29.4	5	25.0	
	SD	19	82.6	19	67.9	9	52.9	13	65.0	
	PD	1	4.3	5	17.9	.	.	1	5.0	
	NE	1	4.3	3	10.7	3	17.6	1	5.0	
Objective response rate (95% CI)		8.7% (1.1-28.0%)		3.6% (0.1-18.3%)		29.4% (10.3-56.0%)		25.0% (8.7-49.1%)		0.1134** 0.0692***

*Fisher's exact test.
**MRCL: Arm A (trabectedin) *vs.* Arm B (DXCT).
***Other TRS: Arm A (trabectedin) *vs.* Arm B (DXCT).
DXCT, doxorubicin-based chemotherapy; MRCL, myxoid/round-cell liposarcoma; NE, not evaluable; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease; TRS, translocation-related sarcomas.

第 5.3.5.1.2 項 ET-C-002-07 CSR Table 20

2.7.6.10.4.4　全生存期間

OS を表 2.7.6.10.4.4-1 及び図 2.7.6.10.4.4-1 に示した.

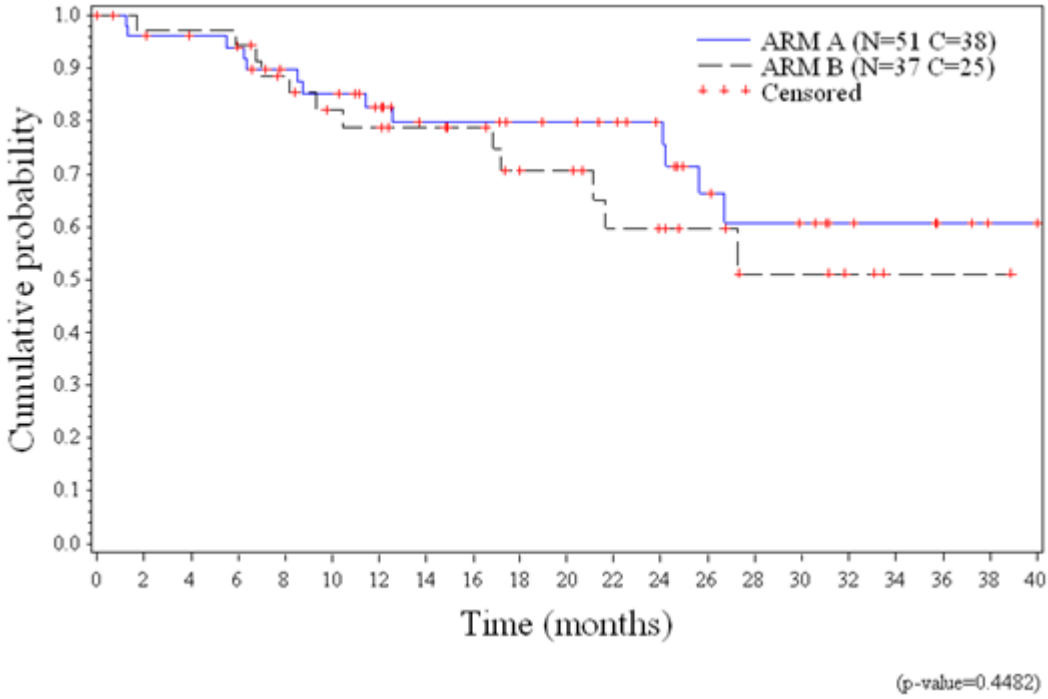
カットオフ時点（2012 年 8 月 20 日）では打ち切り率が高く，追跡期間の中央値は両群で約 20～22 ヶ月であった．両群で OS は中央値に到達しなかった．ハザード比は 0.739 であった（p＝0.4482）.

表 2.7.6.10.4.4-1　全生存期間

	Arm A (trabectedin)	Arm B (DXCT)	Parameter	p-value
n	51	37	.	.
Median follow-up (95% CI)	22.5 (17.2-29.9)	20.7 (14.9-26.7)	.	.
Number of events	13 (25.5%)	12 (32.4%)	.	.
Censored	38 (74.5%)	25 (67.6%)	.	.
Median (95% CI)	nr (25.6-nr)	nr (21.2-nr)	LR: 0.575 HR*: 0.739 95% CI (0.337-1.621)	LR:0.4482 HR*:0.4499
OS at 12 months (95% CI)	82.6% (71.6-93.6%)	78.9% (64.9-92.8%)	Diff: 3.7%	0.6821

Data shown are % except for medians (months).
*HR: Arm A (trabectedin) compared to Arm B (DXCT). HR and p-value determined by Cox regression.
CI, confidence interval; DXCT, doxorubicin-based chemotherapy; HR, hazard ratio; LR, log rank; nr, not reached; OS, overall survival.

第 5.3.5.1.2 項 ET-C-002-07 CSR Table 21



N, number of patients; C, number of censored patients.
第 5.3.5.1.2 項 ET-C-002-07 CSR Figure 6

図 2.7.6.10.4.4-1 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線

2.7.6.10.4.5 薬理ゲノミクス解析

PGx の解析対象とされた患者は少なく，有効性評価項目の打ち切り率が高かったため，多くの PGx 解析の部分集団は非常に小規模であった．多重性の調整（第 I 種の過誤の調整）は行わなかったため，一部の検定で認められた差は，過誤又は偶然の結果と考えられた．いずれの PGx マーカーも本剤の投与を受けた染色体転座陽性の STS 患者では，より良好な転帰との相関は認められなかった．

2.7.6.10.5 安全性の評価

2.7.6.10.5.1 有害事象

すべての有害事象を表 2.7.6.10.5.1-1 に示した．

A 群では，発現割合が高かった有害事象は悪心（77.0%），疲労（72.1%），腫瘍疼痛（57.4%），嘔吐（45.9%），便秘（42.6%），食欲不振（32.8%），末梢性浮腫（29.5%），腹痛（24.6%），下痢（23.0%），呼吸困難（21.3%），発熱（21.3%）及び頭痛（21.3%）であった．発現割合が高かったグレード 3 以上の有害事象は，グレード 3 又は 4 の疲労（5 名，8.2%），グレード 3 の腫瘍疼痛（5 名，8.2%）及びグレード 3 のカテーテル関連感染（4 名，6.6%）であった．

B 群では，発現割合が高かった有害事象は疲労（75.4%），悪心（68.4%），腫瘍疼痛（56.1%），脱毛症（43.9%），便秘（28.1%），嘔吐（28.1%），下痢（26.3%），粘膜の炎症（26.3%），食欲不振（26.3%），頭痛（24.6%），腹痛（21.1%）及び発熱（21.1%）であった．発現割合が高かったグレード 3 以上の有害事象は，グレード 3 又は 4 の発熱性好中球減少症（7 名，12.3%）及びグレード 3 又は 4 の粘膜の炎症（4 名，7.0%）であった．

表 2.7.6.10.5.1-1 有害事象

MedDRA SOC/PT*	Treatment arm																			
	Arm A (trabectedin, n=61)										Arm B (DXCT, n=57)									
	NCI-CTCAE grade										NCI-CTCAE grade									
	1		2		3		4		Total		1		2		3		4		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Blood and lymphatic system disorders																				
Febrile neutropenia	.	.	.	.	.	.	1	1.6	1	1.6	.	.	.	.	4	7.0	3	5.3	7	12.3
Lymphadenopathy	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Cardiac disorders																				
Aortic valve incompetence	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Arrhythmia	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Atrial fibrillation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Atrioventricular block first degree	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Cardiac failure congestive	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Left atrial dilatation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Mitral valve incompetence	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Myocardial infarction	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Palpitations	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	2	3.5	.	.	.	.	.	.	2	3.5
Pericardial effusion	2	3.3	.	.	.	.	.	.	2	3.3	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Pulmonary valve incompetence	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	2	3.5	.	.	.	.	.	.	2	3.5
Sinus bradycardia	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Sinus tachycardia	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Tachycardia	3	4.9	.	.	.	.	.	.	3	4.9	4	7.0	.	.	.	.	.	.	4	7.0
Tricuspid valve incompetence	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Ventricular extrasystoles	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Ear and labyrinth disorders																				
Deafness	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	1	1.8
Ear pain	2	3.3	.	.	.	.	.	.	2	3.3	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Hypoacusis	.	.	1	1.6	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Tinnitus	.	.	1	1.6	.	.	.	.	1	1.6	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Vertigo	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Endocrine disorders																				
Adrenal insufficiency	.	.	1	1.6	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Eye disorders																				
Conjunctivitis	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	2	3.5	.	.	.	.	.	.	2	3.5
Diplopia	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Dry eye	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Eye allergy	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Eye irritation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	3	5.3	.	.	.	.	.	.	3	5.3
Eye pruritus	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Keratoconjunctivitis sicca	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	1	1.8
Lacrimation increased	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Myopia	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Panophthalmitis	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Vision blurred	2	3.3	.	.	.	.	.	.	2	3.3	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Vitreous detachment	.	.	1	1.6	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

表 2.7.6.10.5.1-1 有害事象（続き）

MedDRA SOC/PT*	Treatment arm																	
	Arm A (trabectedin, n=61)										Arm B (DXCT, n=57)									
	NCI-CTCAE grade										NCI-CTCAE grade									
	1		2		3		4		Total		1		2		3		4		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Gastrointestinal disorders																				
Abdominal discomfort	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Abdominal distension	4	6.6	.	.	.	.	.	.	4	6.6	1	1.8	.	.	1	1.8	.	.	2	3.5
Abdominal mass	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Abdominal pain	9	14.8	5	8.2	1	1.6	.	.	15	24.6	7	12.3	3	5.3	2	3.5	.	.	12	21.1
Abdominal tenderness	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Anal fissure	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	1	1.8
Cheilitis	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Constipation	20	32.8	5	8.2	1	1.6	.	.	26	42.6	16	28.1	.	.	.	.	.	.	16	28.1
Diarrhea	13	21.3	1	1.6	.	.	.	.	14	23.0	12	21.1	2	3.5	1	1.8	.	.	15	26.3
Dry mouth	2	3.3	.	.	.	.	.	.	2	3.3	3	5.3	.	.	.	.	.	.	3	5.3
Duodenal perforation	.	.	.	.	.	.	1	1.6	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Dyspepsia	7	11.5	1	1.6	.	.	.	.	8	13.1	7	12.3	.	.	.	.	.	.	7	12.3
Dysphagia	2	3.3	.	.	.	.	.	.	2	3.3	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Esophageal discomfort	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Flatulence	2	3.3	1	1.6	.	.	.	.	3	4.9	2	3.5	.	.	.	.	.	.	2	3.5
Gastrointestinal disorder**	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Gastrointestinal pain	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Gastroesophageal reflux disease	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	2	3.5	.	.	.	.	.	.	2	3.5
Gingival pain	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Gingivitis	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Hematochezia	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Hemorrhoids	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	4	7.0	.	.	.	.	.	.	4	7.0
Hypoesthesia oral	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Mouth ulceration	1	1.6	1	1.6	.	.	.	.	2	3.3	2	3.5	.	.	.	.	.	.	2	3.5
Nausea	34	55.7	12	19.7	1	1.6	.	.	47	77.0	28	49.1	11	19.3	.	.	.	.	39	68.4
Oral pain	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	8	14.0	2	3.5	.	.	.	.	10	17.5
Palatal disorder	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Proctalgia	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	1	1.8
Rectal fissure	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Rectal ulcer	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Sensitivity of teeth	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Stomach discomfort	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Stomatitis	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	3	5.3	2	3.5	1	1.8	.	.	6	10.5
Tongue coated	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Toothache	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	1	1.8
Vomiting	19	31.1	8	13.1	1	1.6	.	.	28	45.9	13	22.8	3	5.3	.	.	.	.	16	28.1

表 2.7.6.10.5.1-1 有害事象（続き）

MedDRA SOC/PT*	Treatment arm																			
	Arm A (trabectedin, n=61)										Arm B (DXCT, n=57)									
	NCI-CTCAE grade										NCI-CTCAE grade									
	1		2		3		4		Total		1		2		3		4		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
General disorders and administration site conditions																				
Catheter related complication**	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Catheter site inflammation	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Catheter site pain	2	3.3	.	.	.	.	.	.	2	3.3	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Chest discomfort	.	.	1	1.6	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Chest pain	2	3.3	1	1.6	.	.	.	.	3	4.9	2	3.5	2	3.5	.	.	.	.	4	7.0
Chills	3	4.9	.	.	.	.	.	.	3	4.9	1	1.8	1	1.8	.	.	.	.	2	3.5
Drug withdrawal syndrome	.	.	1	1.6	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Edema**	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	2	3.5	.	.	.	.	.	.	2	3.5
Face edema	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Fatigue**	24	39.3	15	24.6	4	6.6	1	1.6	44	72.1	27	47.4	15	26.3	1	1.8	.	.	43	75.4
Feeling hot	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Gait disturbance	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	1	1.8	.	.	.	.	2	3.5
General physical health deterioration	.	.	1	1.6	.	.	.	.	1	1.6	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Hypothermia	.	.	1	1.6	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Influenza-like illness	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Infusion site erythema	2	3.3	.	.	.	.	.	.	2	3.3	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Infusion site pain	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Injection site extravasation	.	.	2	3.3	1	1.6	.	.	3	4.9	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Injection site inflammation	.	.	1	1.6	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Injection site necrosis	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Injection site pain	.	.	1	1.6	.	.	.	.	1	1.6	.	.	1	1.8	.	.	.	.	1	1.8
Injection site reaction	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	1	1.8	.	.	2	3.5
Injection site swelling	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Localized edema	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Mass**	9	14.8	.	.	1	1.6	.	.	10	16.4	5	8.8	.	.	.	.	.	.	5	8.8
Mucosal inflammation	3	4.9	.	.	1	1.6	.	.	4	6.6	5	8.8	6	10.5	3	5.3	1	1.8	15	26.3
Pain	.	.	4	6.6	.	.	.	.	4	6.6	2	3.5	1	1.8	.	.	.	.	3	5.3
Pelvic mass	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Peripheral coldness	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Peripheral edema	15	24.6	3	4.9	.	.	.	.	18	29.5	4	7.0	1	1.8	.	.	.	.	5	8.8
Pyrexia	7	11.5	6	9.8	.	.	.	.	13	21.3	10	17.5	2	3.5	.	.	.	.	12	21.1
Swelling	1	1.6	1	1.6	.	.	.	.	2	3.3	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Hepatobiliary disorders																				
Cholestasis	.	.	.	.	1	1.6	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Hepatic pain	.	.	1	1.6	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Hepatocellular injury	.	.	.	.	.	.	1	1.6	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Jaundice	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Liver injury	.	.	.	.	.	.	1	1.6	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Immune system disorders																				
Hypersensitivity	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Seasonal allergy	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Infections and infestations																				
Abscess limb	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	1	1.8
Acute sinusitis	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

表 2.7.6.10.5.1-1 有害事象（続き）

MedDRA SOC/PT*	Treatment arm																	
	Arm A (trabectedin, n=61)										Arm B (DXCT, n=57)									
	NCI-CTCAE grade										NCI-CTCAE grade									
	1		2		3		4		Total		1		2		3		4		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Bacteremia	.	.	.	.	1	1.6	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Bronchitis	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	1	1.8	.	.	.	.	2	3.5
Bronchitis viral	.	.	.	.	1	1.6	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Candidiasis	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	2	3.5	.	.	.	.	3	5.3
Catheter related infection	.	.	2	3.3	4	6.6	.	.	6	9.8	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Cellulitis	.	.	1	1.6	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Central line infection	.	.	1	1.6	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Cystitis	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	1	1.8	.	.	.	.	2	3.5
Device related infection	.	.	1	1.6	3	4.9	.	.	4	6.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Empyema	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	1	1.8
Erysipelas	.	.	.	.	1	1.6	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Escherichia urinary tract infection	.	.	1	1.6	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Genital herpes	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Hepatitis C	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Herpes zoster	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Hordeolum	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Infection	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	1	1.8
Infusion site infection	.	.	1	1.6	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Laryngitis	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	1	1.8
Lower respiratory tract infection	.	.	.	.	1	1.6	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Nasopharyngitis	3	4.9	.	.	.	.	.	.	3	4.9	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Onychomycosis	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Oral herpes	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Pharyngitis	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Pneumococcal bacteremia	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	1	1.8
Pneumonia	.	.	1	1.6	.	.	1	1.6	2	3.3	.	.	.	.	2	3.5	.	.	2	3.5
Respiratory tract infection	.	.	.	.	.	.	1	1.6	1	1.6	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Rhinitis	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	2	3.5	.	.	.	.	.	.	2	3.5
Sepsis	.	.	.	.	1	1.6	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Upper respiratory tract infection	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Urinary tract infection	1	1.6	1	1.6	.	.	.	.	2	3.3	2	3.5	1	1.8	.	.	.	.	3	5.3
Vaginal infection	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Injury, poisoning and procedural complications																		
Contusion	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Humerus fracture	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Muscle strain	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Wound	.	.	1	1.6	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Investigations																		
Blood iron decreased	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Blood lactate dehydrogenase increased	.	.	1	1.6	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Blood magnesium decreased	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	2	3.5	.	.	.	.	.	.	2	3.5
Blood pressure increased	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Blood testosterone decreased	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	1	1.8
Breath sounds abnormal	3	4.9	.	.	.	.	.	.	3	4.9	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Ejection fraction decreased	.	.	1	1.6	.	.	.	.	1	1.6	.	.	2	3.5	.	.	.	.	2	3.5
Liver function test abnormal	1	1.6	.	.	1	1.6	.	.	2	3.3	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Urine color abnormal	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Weight decreased	2	3.3	1	1.6	1	1.6	.	.	4	6.6	3	5.3	5	8.8	.	.	.	.	8	14.0
Metabolism and nutrition disorders																		
Anorexia	16	26.2	2	3.3	2	3.3	.	.	20	32.8	12	21.1	3	5.3	.	.	.	.	15	26.3
Decreased appetite	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Dehydration	3	4.9	.	.	.	.	.	.	3	4.9	1	1.8	3	5.3	.	.	.	.	4	7.0
Fluid retention	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Hypocalcemia	.	.	3	4.9	.	.	.	.	3	4.9	3	5.3	1	1.8	.	.	.	.	4	7.0
Hypokalemia	1	1.6	.	.	.	.	1	1.6	2	3.3	2	3.5	1	1.8	1	1.8	.	.	4	7.0
Hypomagnesemia	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Hyponatremia	.	.	.	.	1	1.6	.	.	1	1.6	2	3.5	.	.	.	.	.	.	2	3.5
Hypophosphatemia	.	.	.	.	1	1.6	.	.	1	1.6	.	.	.	.	1	1.8	.	.	1	1.8

表 2.7.6.10.5.1-1 有害事象（続き）

MedDRA SOC/PT*	Treatment arm																	
	Arm A (trabectedin, n=61)										Arm B (DXCT, n=57)									
	NCI-CTCAE grade										NCI-CTCAE grade									
	1		2		3		4		Total		1		2		3		4		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Obesity	.	.	.	.	1	1.6	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Musculoskeletal and connective tissue disorders																				
Arthralgia	4	6.6	.	.	1	1.6	.	.	5	8.2	5	8.8	1	1.8	1	1.8	.	.	7	12.3
Back pain	5	8.2	2	3.3	1	1.6	.	.	8	13.1	8	14.0	1	1.8	.	.	.	.	9	15.8
Bone pain	.	.	1	1.6	1	1.6	.	.	2	3.3	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Chest wall mass	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Fistula	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	1	1.8
Flank pain	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Groin pain	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Joint range of motion decreased	4	6.6	.	.	.	.	.	.	4	6.6	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Joint swelling	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Lower extremity mass	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Muscle atrophy	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Muscle spasms	1	1.6	1	1.6	.	.	.	.	2	3.3	2	3.5	1	1.8	.	.	.	.	3	5.3
Muscle tightness	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Muscular weakness	3	4.9	1	1.6	.	.	.	.	4	6.6	2	3.5	.	.	.	.	.	.	2	3.5
Musculoskeletal chest pain	1	1.6	2	3.3	.	.	.	.	3	4.9	2	3.5	.	.	.	.	.	.	2	3.5
Musculoskeletal pain	3	4.9	1	1.6	.	.	.	.	4	6.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Musculoskeletal stiffness	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Myalgia	7	11.5	.	.	1	1.6	.	.	8	13.1	1	1.8	1	1.8	.	.	.	.	2	3.5
Neck pain	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	1	1.8	1	1.8	.	.	.	.	2	3.5
Pain in extremity	3	4.9	3	4.9	.	.	.	.	6	9.8	3	5.3	.	.	.	.	.	.	3	5.3
Pain in jaw	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Rhabdomyolysis	.	.	.	.	.	.	1	1.6	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)																				
Tumor necrosis	.	.	1	1.6	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Tumor pain	18	29.5	12	19.7	5	8.2	.	.	35	57.4	21	36.8	9	15.8	2	3.5	.	.	32	56.1
Nervous system disorders																				
Aphonia	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Ataxia	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Dizziness	5	8.2	.	.	.	.	.	.	5	8.2	7	12.3	.	.	.	.	.	.	7	12.3
Dysesthesia**	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Dysgeusia	3	4.9	.	.	.	.	.	.	3	4.9	6	10.5	.	.	.	.	.	.	6	10.5
Dyspraxia	.	.	1	1.6	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Headache	11	18.0	2	3.3	.	.	.	.	13	21.3	11	19.3	3	5.3	.	.	.	.	14	24.6
Hypoesthesia	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Lethargy	1	1.6	1	1.6	.	.	.	.	2	3.3	.	.	1	1.8	.	.	.	.	1	1.8
Memory impairment	1	1.6	1	1.6	.	.	.	.	2	3.3	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Neuropathy peripheral	4	6.6	.	.	.	.	.	.	4	6.6	.	.	1	1.8	.	.	.	.	1	1.8
Neurotoxicity	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Paresthesia	2	3.3	.	.	.	.	.	.	2	3.3	3	5.3	.	.	.	.	.	.	3	5.3
Parosmia	2	3.3	.	.	.	.	.	.	2	3.3	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Peripheral sensory neuropathy	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Presyncope	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Sensory disturbance	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	1	1.8
Syncope vasovagal	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	1	1.8
Tremor	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	3	5.3	.	.	.	.	.	.	3	5.3
Psychiatric disorders																				
Agitation	2	3.3	.	.	.	.	.	.	2	3.3	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Anxiety	3	4.9	3	4.9	.	.	.	.	6	9.8	3	5.3	1	1.8	.	.	.	.	4	7.0
Confusional state	.	.	1	1.6	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Depression	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Hallucination	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Hallucination, visual	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Insomnia**	11	18.0	1	1.6	.	.	.	.	12	19.7	6	10.5	.	.	.	.	.	.	6	10.5
Mental disorder	1	1.6	1	1.6	1	1.6	.	.	3	4.9	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Mood altered	1	1.6	1	1.6	.	.	.	.	2	3.3	1	1.8	1	1.8	.	.	.	.	2	3.5
Renal and urinary disorders																				

表 2.7.6.10.5.1-1 有害事象（続き）

MedDRA SOC/PT*	Treatment arm																	
	Arm A (trabectedin, n=61)										Arm B (DXCT, n=57)									
	NCI-CTCAE grade										NCI-CTCAE grade									
	1		2		3		4		Total		1		2		3		4		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Bladder pain	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Chromaturia	2	3.3	.	.	.	.	.	.	2	3.3	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Hematuria	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Hemorrhage urinary tract	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Ketonuria	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Oliguria	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Pollakiuria	2	3.3	.	.	.	.	.	.	2	3.3	2	3.5	.	.	.	.	.	.	2	3.5
Proteinuria	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Renal failure	.	.	1	1.6	1	1.6	.	.	2	3.3	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Renal failure acute	.	.	.	.	1	1.6	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Renal impairment	.	.	.	.	1	1.6	.	.	1	1.6	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Urinary incontinence	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	1	1.8	.	.	.	.	2	3.5
Urinary retention	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	1	1.8	.	.	.	.	2	3.5
Reproductive system and breast disorders																				
Amenorrhea	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Breast mass	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Breast pain	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Dyspareunia	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	1	1.8
Scrotal swelling	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Vaginal discharge	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Vaginal hemorrhage	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Vaginal pain	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	1	1.8
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders																				
Allergic sinusitis	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Cough	9	14.8	1	1.6	.	.	.	.	10	16.4	8	14.0	2	3.5	.	.	.	.	10	17.5
Dysphonia	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Dyspnea	9	14.8	3	4.9	.	.	1	1.6	13	21.3	3	5.3	3	5.3	.	.	.	.	6	10.5
Dyspnea exertional	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	2	3.5	.	.	.	.	.	.	2	3.5
Epistaxis	2	3.3	.	.	.	.	.	.	2	3.3	2	3.5	.	.	.	.	.	.	2	3.5
Hemoptysis	2	3.3	1	1.6	.	.	.	.	3	4.9	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Hiccups	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	4	7.0	.	.	.	.	.	.	4	7.0
Hypoxia	.	.	.	.	1	1.6	.	.	1	1.6	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Nasal congestion	3	4.9	.	.	.	.	.	.	3	4.9	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Nasal mucosal disorder	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Obstructive airways disorder	.	.	1	1.6	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Orthopnea	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Pharyngolaryngeal pain	4	6.6	1	1.6	.	.	.	.	5	8.2	2	3.5	.	.	.	.	.	.	2	3.5
Productive cough	2	3.3	.	.	.	.	.	.	2	3.3	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Pulmonary embolism	.	.	.	.	.	.	1	1.6	1	1.6	1	1.8	.	.	1	1.8	1	1.8	3	5.3
Pulmonary hypertension	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Pulmonary edema	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Respiratory failure	.	.	.	.	1	1.6	1	1.6	2	3.3	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Rhinorrhea	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Sneezing	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Skin and subcutaneous tissue disorders																				
Acne	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	3	5.3	.	.	.	.	.	.	3	5.3
Alopecia	2	3.3	.	.	.	.	.	.	2	3.3	11	19.3	14	24.6	.	.	.	.	25	43.9
Cold sweat	.	.	1	1.6	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Dermatitis	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Dry skin	2	3.3	.	.	.	.	.	.	2	3.3	2	3.5	.	.	.	.	.	.	2	3.5
Eczema	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	1	1.8
Erythema**	2	3.3	.	.	.	.	.	.	2	3.3	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Hyperhidrosis	1	1.6	1	1.6	.	.	.	.	2	3.3	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Nail discoloration	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	2	3.5	.	.	.	.	.	.	2	3.5
Nail disorder	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	1	1.8	.	.	.	.	2	3.5
Night sweats	2	3.3	.	.	.	.	.	.	2	3.3	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Pain of skin	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	2	3.5	.	.	.	.	.	.	2	3.5
Palmar-plantar erythrodysesthesia	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	1	1.8

表 2.7.6.10.5.1-1　有害事象（続き）

MedDRA SOC/PT*	Treatment arm																	
	Arm A (trabectedin, n=61)										Arm B (DXCT, n=57)							
	NCI-CTCAE grade										NCI-CTCAE grade							
	1		2		3		4		Total		1		2		3		4		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
syndrome																				
Periorbital edema	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Petechiae	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Plantar erythema	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	1	1.8
Pruritus	2	3.3	.	.	.	.	.	.	2	3.3	1	1.8	1	1.8	.	.	.	.	2	3.5
Rash	1	1.6	3	4.9	.	.	.	.	4	6.6	5	8.8	1	1.8	.	.	.	.	6	10.5
Scar**	4	6.6	.	.	.	.	.	.	4	6.6	2	3.5	.	.	.	.	.	.	2	3.5
Skin ulcer	2	3.3	.	.	.	.	.	.	2	3.3	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Swelling face	2	3.3	.	.	.	.	.	.	2	3.3	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Urticaria	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Vascular disorders																				
Deep vein thrombosis	2	3.3	4	6.6	.	.	.	.	6	9.8	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Flushing	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Hemorrhage	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Hot flush	3	4.9	.	.	.	.	.	.	3	4.9	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Hypertension	5	8.2	1	1.6	1	1.6	.	.	7	11.5	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Hypotension	1	1.6	1	1.6	.	.	.	.	2	3.3	2	3.5	1	1.8	.	.	.	.	3	5.3
Lymphangiectasia	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Lymphedema	.	.	1	1.6	.	.	.	.	1	1.6	1	1.8	1	1.8	.	.	.	.	2	3.5
Phlebitis	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Thrombophlebitis superficial	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Thrombosis	.	.	1	1.6	.	.	.	.	1	1.6	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8

*Events related to laboratory values are shown in Section 12.4.
** Arm A (trabectedin): one case each of amenorrhea, edema, Erythema, insomnia, mass and scar were uncoded.
**Arm B (DXCT): one case of catheter related complication, dysesthesia, fatigue and gastrointestinal disorder were uncoded.
For the shake of simplicity when reading this table, Grade 5 was collapsed to Grade 4.
AP, alkaline phosphatase; DXCT, doxorubicin-based chemotherapy; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI-CTCAE, National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria for Adverse Events; PT, preferred term; SOC, System Organ Class.
第 5.3.5.1.2 項 ET-C-002-07 CSR Table 14.51

2.7.6.10.5.2　副作用

いずれかの群で発現割合が 5%以上の副作用を表 2.7.6.10.5.2-1 に示した.

治験責任医師が有害事象の因果関係を「治験薬と関連あり」又は「不明」と判断した有害事象を本試験の副作用とした.

A 群の器官別大分類（SOC）別では胃腸障害, 全身障害および投与局所様態が多く, 基本語（PT）別では悪心 43 名（70.5%）, 疲労 39 名（63.9%）, 嘔吐 27 名（44.3%）及び食欲不振 15 名（24.6%）の順に多かった. 発現割合が高かったグレード 3 以上の副作用は, グレード 3 又は 4 の疲労（4 名, 6.6%）であった.

B 群の SOC 別では胃腸障害, 全身障害および投与局所様態, 皮膚および皮下組織障害が多く, PT 別では悪心 37 名（64.9%）, 疲労 36 名（63.2%）, 脱毛症 25 名（43.9%）, 粘膜の炎症 15 名（26.3%）, 嘔吐 15 名（26.3%）及び食欲不振 12 名（21.1%）の順に多かった. 発現割合が高かったグレード 3 以上の副作用は, グレード 3 又は 4 の発熱性好中球減少症（7 名, 12.3%）及びグレード 3 又は 4 の粘膜の炎症（4 名, 7.0%）であった.

表 2.7.6.10.5.2-1　発現割合 5%以上の副作用

MedDRA SOC/PT*	Treatment arm																			
	Arm A (trabectedin, n=61)										Arm B (DXCT, n=57)									
	NCI-CTCAE grade										NCI-CTCAE grade									
	1		2		3		4		Total		1		2		3		4		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Blood and lymphatic system disorders																				
Febrile neutropenia	.	.	.	.	.	.	1	1.6	1	1.6	.	.	.	.	4	7.0	3	5.3	7	12.3
Gastrointestinal disorders																				
Abdominal pain	3	4.9	3	4.9	1	1.6	.	.	7	11.5	2	3.5	.	.	1	1.8	.	.	3	5.3
Constipation	10	16.4	2	3.3	.	.	.	.	12	19.7	8	14.0	.	.	.	.	.	.	8	14.0
Diarrhea	8	13.1	1	1.6	.	.	.	.	9	14.8	8	14.0	2	3.5	1	1.8	.	.	11	19.3
Dry mouth	2	3.3	.	.	.	.	.	.	2	3.3	3	5.3	.	.	.	.	.	.	3	5.3
Dyspepsia	4	6.6	1	1.6	.	.	.	.	5	8.2	4	7.0	.	.	.	.	.	.	4	7.0
Nausea	32	52.5	10	16.4	1	1.6	.	.	43	70.5	27	47.4	10	17.5	.	.	.	.	37	64.9
Oral pain	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	7	12.3	1	1.8	.	.	.	.	8	14.0
Stomatitis	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	3	5.3	2	3.5	1	1.8	.	.	6	10.5
Vomiting	18	29.5	8	13.1	1	1.6	.	.	27	44.3	13	22.8	2	3.5	.	.	.	.	15	26.3
General disorders and administration site conditions																				
Fatigue**	20	32.8	15	24.6	3	4.9	1	1.6	39	63.9	21	36.8	14	24.6	1	1.8	.	.	36	63.2
Mucosal inflammation	3	4.9	.	.	1	1.6	.	.	4	6.6	5	8.8	6	10.5	3	5.3	1	1.8	15	26.3
Pyrexia	1	1.6	3	4.9	.	.	.	.	4	6.6	6	10.5	1	1.8	.	.	.	.	7	12.3
Infections and infestations																				
Candidiasis	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	2	3.5	.	.	.	.	3	5.3
Investigations																				
Weight decreased	2	3.3	1	1.6	1	1.6	.	.	4	6.6	1	1.8	5	8.8	.	.	.	.	6	10.5
Metabolism and nutrition disorders																				
Anorexia	12	19.7	2	3.3	1	1.6	.	.	15	24.6	9	15.8	3	5.3	.	.	.	.	12	21.1
Dehydration	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	.	.	3	5.3	.	.	.	.	3	5.3
Musculoskeletal and connective tissue disorders																				
Myalgia	5	8.2	.	.	1	1.6	.	.	6	9.8	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Nervous system disorders																				
Dizziness	3	4.9	.	.	.	.	.	.	3	4.9	3	5.3	.	.	.	.	.	.	3	5.3
Dysgeusia	3	4.9	.	.	.	.	.	.	3	4.9	6	10.5	.	.	.	.	.	.	6	10.5
Headache	6	9.8	2	3.3	.	.	.	.	8	13.1	7	12.3	1	1.8	.	.	.	.	8	14.0
Psychiatric disorders																				
Insomnia	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	4	7.0	.	.	.	.	.	.	4	7.0
Skin and subcutaneous tissue disorders																				
Alopecia	1	1.6	.	.	.	.	.	.	1	1.6	11	19.3	14	24.6	.	.	.	.	25	43.9
Rash	1	1.6	3	4.9	.	.	.	.	4	6.6	3	5.3	.	.	.	.	.	.	3	5.3

*Events related to laboratory values are shown in Section 12.4.
**One case of fatigue in Arm B (DXCT) was uncoded.
AP, alkaline phosphatase; DXCT, doxorubicin-based chemotherapy; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI-CTCAE, National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria for Adverse Events; PT, preferred term; SOC, System Organ Class.

第 5.3.5.1.2 項 ET-C-002-07 CSR Table 36

2.7.6.10.5.3　死亡例

試験期間中の死亡を表 2.7.6.10.5.3-1 に示した.

A 群では，死亡した 22 名中 20 名（90.9%）が悪性腫瘍によるものであり，副作用による死亡が 1 名（横紋筋融解），治験薬と関連のない有害事象による死亡が 1 名（十二指腸穿孔）に認められた.

B 群では，死亡した 24 名中 21 名（87.5%）が悪性腫瘍によるものであり，副作用による死亡が 1 名（肺炎）に認められた.

表 2.7.6.10.5.3-1　試験期間中の死亡

	Treatment arm				Total	
	Arm A (trabectedin)		Arm B (DXCT)			
	n	%	n	%	n	%
Malignant disease	20	90.9	21	87.5	41	89.1
Toxicity*	1*	4.5	1§	4.2	2	4.3
Other**	1**	4.5	2§§	8.3	3	6.5
Total	22	100	24	100	46	100

*Patient #174011died due to treatment-related grade 5 rhabdomyolysis.
**Patient #34008 died due to grade 5 duodenal perforation related to the disease under study.
§Patient #184019 died due to pneumonia
§§Patient #221009 died due to murder, and patient #32012 died due to post-operative complication for another cancer.
A listing detailing deaths per patient is shown in Section 14.3.2, Table 14.53
DXCT, doxorubicin-based chemotherapy.

第 5.3.5.1.2 項 ET-C-002-07 CSR Table 37

2.7.6.10.5.4　重篤な有害事象

重篤な副作用を表 2.7.6.10.5.4-1 に示した.

A 群では，重篤な副作用は 11 名（18.0%）に認められた．発現割合が高かった重篤な副作用は注射部位血管外漏出（3 名，4.9%）であった．その他の重篤な副作用はいずれも 2 名以下であった．また，重篤な副作用のうち横紋筋融解（1 名）が死亡に至り，グレード 4 の肝損傷（1 名）が治験薬の投与中止を要した.

B 群では，重篤な副作用は 11 名（19.3%）に認められた．発現割合が高かった重篤な副作用は発熱性好中球減少症（7 名，12.3%）であった.

表 2.7.6.10.5.4-1　重篤な副作用

MedDRA SOC/PT	Treatment arm																			
	Arm A (trabectedin, n=61)										Arm B (DXCT, n=57)									
	NCI-CTCAE grade										NCI-CTCAE grade									
	1		2		3		4		Total		1		2		3		4		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Blood and lymphatic system disorders*																				
Anemia	.	.	.	.	2	3.3	.	.	2	3.3	.	.	1	1.8	.	.	.	.	1	1.8
Febrile neutropenia	.	.	.	.	.	.	1	1.6	1	1.6	.	.	.	.	4	7.0	3	5.3	7	12.3
Leukopenia	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	1	1.8
Neutropenia	.	.	.	.	.	.	2	3.3	2	3.3	.	.	.	.	1	1.8	1	1.8	2	3.5
Thrombocytopenia	.	.	.	.	.	.	2	3.3	2	3.3	.	.	.	.	.	.	1	1.8	1	1.8
Gastrointestinal disorders																				
Abdominal pain	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	1	1.8
Nausea	.	.	.	.	1	1.6	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Vomiting	.	.	1	1.6	1	1.6	.	.	2	3.3	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
General disorders and administration site conditions																				
Fatigue	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	1	1.8
Injection site extravasation	.	.	2	3.3	1	1.6	.	.	3	4.9	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Pyrexia	.	.	1	1.6	.	.	.	.	1	1.6	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Hepatobiliary disorders																				
Liver injury	.	.	.	.	.	.	1	1.6	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Infections and infestations																				
Infusion site infection	.	.	1	1.6	.	.	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Pneumococcal bacteremia	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	1	1.8
Pneumonia	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	1	1.8
Respiratory tract infection	.	.	.	.	.	.	1	1.6	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Sepsis	.	.	.	.	1	1.6	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Investigations																				
Blood CPK increased	.	.	.	.	.	.	1	1.6	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Liver function test abnormal	.	.	.	.	1	1.6	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Musculoskeletal and connective tissue disorders																				
Myalgia	.	.	.	.	1	1.6	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Rhabdomyolysis	.	.	.	.	.	.	1	1.6	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Psychiatric disorders																				
Mental disorder	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1	1.8	.	.	.	.	.	.	1	1.8
Renal and urinary disorders																				
Renal impairment	.	.	.	.	1	1.6	.	.	1	1.6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

* On 23 August 2012 (i.e., after the cutoff date of 20 August 2012 and therefore not summarized in this table), patient #223026, a 59-year-old male with extraskeletal myxoid chondrosarcoma of the right thigh previously treated with radical external radiotherapy (50 Gy) and surgery, presented in Cycle 21 grade 4 myelodysplastic syndrome and grade 4 acute myeloid leukemia reported both as treatment-related SAEs in Arm A (trabectedin). This patient had received pegfilgastrim as concomitant therapy in 13 cycles.
For the shake of simplicity when reading this table, Grade 5 was collapsed to Grade 4.
Note: per protocol, laboratory disorders reported as SAES are included in this table.
AP, alkaline phosphatase; DXCT, doxorubicin-based chemotherapy; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI-CTCAE, National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria for Adverse Events; PT, preferred term; SOC, System Organ Class.

第 5.3.5.1.2 項 ET-C-002-07 CSR Table 38

2.7.6.10.5.5　　中止に至った有害事象

副作用による投与中止を表 2.7.6.10.5.5-1 に示した.

副作用による投与中止は A 群で 10 名（16.4%），B 群で 6 名（10.5%）に認められ，A 群でやや多かった.

表 2.7.6.10.5.5-1 副作用による投与中止

Treatment arm	Patient	Cycles received	Adverse event (PT)	NCI-CTCAE grade
Arm A (trabectedin)	#174011	2	Rhabdomyolysis	5
	#21021	14	Neutropenia	2
			Thrombocytopenia	4
			GGT increased	3
	#222010	4	Blood bilirubin increased	2
	#23029	5	Thrombocytopenia	1
	#232009	1	ALT increased	3
	#234014	4	ALT increased	3
			AST increased	3
	#251027	5	Thrombocytopenia	3
	#31008	5	GGT increased	4
			AST increased	2
			ALT increased	2
			AP increased	2
	#322017	4	ALT increased	2
			AST increased	2
			Blood CPK increased	2
	#91001	3	Liver injury	4
Arm B (DXCT)	#104017	6	Ejection fraction decreased	2
	#184019	1	Pneumonia	3
	#211003	5	Ejection fraction decreased	2
	#224033	4	Thrombocytopenia	4
	#32012	4	Mucosal inflammation	3
	#44021	3	Febrile neutropenia	4

ALT, alanine aminotransferase; AP, alkaline phosphatase, CPK, creatine phosphokinase; DXCT, doxorubicin-based chemotherapy; GGT, gamma-glutamyltransferase; NCI-CTCAE, National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events; PT, preferred term.

第 5.3.5.1.2 項 ET-C-002-07 CSR Table 14.3

2.7.6.10.5.6 臨床検査値の異常変動

血液学的検査値異常のグレード別発現割合を表 2.7.6.10.5.6-1 に示した.

好中球減少症は両群でよくみられた血液学的検査値異常であり，投与延期の主な理由であった. グレード 3 又は 4 の好中球減少症の発現割合は A 群（55.0%）と比べて B 群（75.0%）で高く，B 群では全体的に顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）（患者の 61.4%に投与）により管理可能であった．一方，A 群ではグレード 3 又は 4 の好中球減少症は好中球数が回復するまで投与を延期することによって管理可能である場合が多かった（患者の 49.2%に G-CSF を投与した）. 好中球減少症の発現割合又は重症度は本剤の投与期間が最も長い患者でも悪化はみられず，本試験で用いた用量調整方法は妥当と考えられた．本剤と関連のある好中球減少症は予測可能かつ可逆的な経過を示し, 発熱又は感染を伴うことはほとんどなかった. 発熱性好中球減少症は, A 群で 1 名（1.6%），B 群で 7 名（12.3%）に認められた.

A 群でみられた血液学的検査値異常

最も多く認められた血液学的検査値異常は貧血 56 名（91.8%）であり, このうち 10 名（16.4%）がグレード 3 又は 4 であった．ただし，14 名（23.0%）ではベースライン時にグレード 1 又は 2 の貧血を有していた．白血球減少症は 48 名（78.7%）に認められ，このうち 18 名（29.5%）はグレード 3 又は 4 であった．リンパ球減少症は 34 名（56.7%）に認められ，このうち 14 名（23.3%）はグレード 3 又は 4 であった．貧血，白血球減少症及びリンパ球減少症のほとんどは，治験薬投与の変更（次サイクルの投与延期，減量又は投与中止）を必要としなかった.

好中球減少症は 48 名（80.0%）に認められ，このうち 33 名（55.0%）はグレード 3 又は 4 であった．投与開始からグレード 3 又は 4 の好中球減少症の発現までの期間の中央値は 15 日（範囲：5～26 日）であり，ほとんどの事象（77 件中 57 件，74.0%）は投与開始から 28 日目までにグレード 2 以下になり，持続期間はほとんどの事象（90.9%）で 15 日以下であった．試験期間中に 30 名（49.2%）が G-CSF の投与を受け，このうちほとんど（30 名中 21 名）は予防的投与であった．血小板減少症は 26 名（42.6%）に認められ，このうち 10 名（16.4%）はグレード 3 又は 4 であった．血小板減少症に伴う出血は認められなかった．投与開始からグレード 3 又は 4 の血小板減少症の発現までの期間の中央値は 15 日（範囲：8～22 日）であり，持続期間は多くの事象（40.0%）で 15 日以下であった（7 件ではデータが入手できなかった）．試験期間中に 3 名（4.9%）が血小板輸血を受けた．

<u>B 群でみられた血液学的検査値異常</u>

最も多く認められた血液学的検査値異常は貧血 51 名（91.1%）であり，このうち 9 名（16.1%）はグレード 3 であった．ただし，20 名（33.3%）ではベースライン時からグレード 1 又は 2 の貧血がみられていた．試験期間中に 11 名（19.3%）が赤血球輸血を受け，5 名（8.8%）がエリスロポエチンの投与を受けた．白血球減少症は 50 名（89.3%）に認められ，このうち 33 名（58.9%）はグレード 3 又は 4 であった．リンパ球減少症は 41 名（73.2%）に認められ，このうち 24 名（42.9%）はグレード 3 又は 4 であった．

好中球減少症は 48 名（85.7%）に認められ，このうち 42 名（75.0%）はグレード 3 又は 4 であった．投与開始からグレード 3 又は 4 の好中球減少症の発現までの期間の中央値は 15 日（範囲：8～33 日）であり，ほとんどの事象（119 件中 113 件，95.0%）は投与開始から 28 日目までにグレード 2 以下になり，持続期間はほとんどの事象（98.3%）で 15 日以下であった．試験期間中に 35 名（61.4%）が G-CSF の投与を受け，このうちほとんど（35 名中 20 名）は予防的投与であったが，12 名では予防的投与の他に治療のための投与も行われた．

血小板減少症の発現割合は血液学的検査値異常の中では比較的低く，28 名（50.0%）に認められ，このうち 8 名（14.3%）はグレード 3 又は 4 であった．血小板減少症に伴う出血は認められなかった．投与開始からグレード 3 又は 4 の血小板減少症の発現までの期間の中央値は 13 日（範囲：8～15 日）であり，持続期間は多くの事象（93.8%）で 15 日以下であった．試験期間中に血小板輸血は行われなかった．

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

		NCI-CTCAE grade								Total	
		1		2		3		4			
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Arm A (trabectedin)	**Anemia** (n=61)	33	54.1	13	21.3	9	14.8	1	1.6	56	91.8
	Leukopenia (n=61)	9	14.8	21	34.4	12	19.7	6	9.8	48	78.7
	Lymphopenia (n=60)*	11	18.3	9	15.0	11	18.3	3	5.0	34	56.7
	Neutropenia (n=60)*	4	6.7	11	18.3	18	30.0	15	25.0	48	80.0
	Thrombocytopenia (n=61)	11	18.0	5	8.2	5	8.2	5	8.2	26	42.6
Arm B (DXCT)	**Anemia** (n=56)**	26	46.4	16	28.6	9	16.1	.	.	51	91.1
	Leukopenia (n=56)**	4	7.1	13	23.2	20	35.7	13	23.2	50	89.3
	Lymphopenia (n=56)**	6	10.7	11	19.6	21	37.5	3	5.4	41	73.2
	Neutropenia (n=56)**	1	1.8	5	8.9	13	23.2	29	51.8	48	85.7
	Thrombocytopenia (n=56)**	18	32.1	2	3.6	6	10.7	2	3.6	28	50.0

*Missing data for patient #73020.
**Missing data for patient #34002.
DXCT, doxorubicin-based chemotherapy; NCI-CTCAE, National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events.

第 5.3.5.1.2 項 ET-C-002-07 CSR Table 39

生化学的検査値異常のグレード別発現割合を表 2.7.6.10.5.6-2 に示した.

A 群で発現割合が高かった生化学的検査値異常はトランスアミナーゼ増加であったが，B 群での発現割合は低かった．A 群ではグレード 3 又は 4 の ALT 増加の発現割合は 53.3%，AST 増加の発現割合は 33.3%であったが，B 群ではともに 1.9%であった．これらの事象は本剤の投与延期の 2 番目に多かった理由であり，A 群の 4 名（6.6%）では投与中止に至った．これまでの試験と同様に，高度のトランスアミナーゼ増加は一過性の経過（各サイクルの 8 日目に最悪値に達し，22 日目より前にグレード 1 未満まで回復）を示し，後続の投与サイクルでは明らかな減少傾向を示した．肝胆道系有害事象の発現割合は低く，グレード 4 の肝損傷，グレード 3 の胆汁うっ滞及びグレード 2 の肝臓痛（各 1 名）のみが認められた．以上より，本剤による肝機能検査値異常は主に一過性かつ非累積的であり，多くの場合，臨床症状を伴わないことが示された.

A 群でみられた生化学的検査値異常

最も多く認められた生化学的検査値異常は ALT 増加 56 名（93.3%）であり, このうち 32 名（53.3%）がグレード 3 又は 4 であった．次に多く認められたのは，AST 増加 51 名（85.0%）であり，20 名（33.3%）がグレード 3 又は 4 であった．投与開始からグレード 3 又は 4 の ALT 又は AST 増加の発現までの期間の中央値は 8 日（範囲：3～15 日）であり，ほとんどの事象（ALT 増加の 55.2%及び AST 増加の 74.2%）は投与開始から 22 日目より前にグレード 1 になり，持続期間はほとんどの事象（ALT 増加の 70.1%及び AST 増加の 87.1%）で 15 日以下であった.

その他の生化学的検査値異常（ALP，CPK，CRE，T-Bil）の発現割合は比較的低かった.

B 群でみられた生化学的検査値異常

主な生化学的検査値異常は ALT 増加, AST 増加及び ALP 増加であり, いずれも 21 名（38.9%）に認められた．このうち 1 名にグレード 3 の ALT 増加及び AST 増加が認められたが，グレード 3 又は 4 の ALP 増加は認められなかった.

その他の生化学的検査値異常（CPK，CRE，T-Bil）の発現割合は比較的低かった.

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

		NCI-CTCAE grade								Total	
		1		2		3		4			
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Arm A (trabectedin)†	ALT increase (n=60)*	8	13.3	16	26.7	26	43.3	6	10.0	56	93.3
	AP increase (n=60)*	31	51.7	3	5.0	3	5.0	.	.	37	61.7
	AST increase (n=60)*	17	28.3	14	23.3	18	30.0	2	3.3	51	85.0
	CPK increase (n=58)**	16	27.6	4	6.9	3	5.2	2	3.4	25	43.1
	Creatinine increase (n=61)	9	14.8	2	3.3	3	4.9	1	1.6	15	24.6
	Total bilirubin increase (n=60)*	9	15.0	3	5.0	1	1.7	.	.	13	21.7
Arm B (DXCT)	ALT increase (n=54) §	16	29.6	4	7.4	1	1.9	.	.	21	38.9
	AP increase (n=54) §	19	35.2	2	3.7	.	.	.	.	21	38.9
	AST increase (n=54) §	18	33.3	2	3.7	1	1.9	.	.	21	38.9
	CPK increase (n=49) §§	4	8.2	.	.	2	4.1	.	.	6	12.2
	Creatinine increase (n=54) §	2	3.7	2	3.7	.	.	1	1.9	5	9.3
	Total bilirubin increase (n=54) §	5	9.3	2	3.7	.	.	.	.	7	13.0

*Missing data for patient #73020.
**Missing data for patients #34008, #41010 and #73020.
§Missing data for patients #21023, #34002 and #53012.
§§Missing data for patients #11030, #21023, #33014, #34002, #34027, #44021, #53012 and #92024.
†GGT was not routinely measured (only in case of abnormal AP values). Three patients treated with trabectedin had grade 4, two patients had grade 3 and one patient had grade 2 treatment-related GGT increases reported as AEs (SAP Source: Table 12.2.2.2). Effects of these GGT increases on the study treatment are discussed in Sections 12.1.3.1, 12.4.2.1.1 and 12.4.2.2.1.
AE, adverse events. ALT, alanine aminotransferase; AP, alkaline phosphatase; AST, aspartate aminotransferase; CPK, creatine phosphokinase; DXCT, doxorubicin-based chemotherapy; GGT, gamma-glutamyltransferase; NCI-CTCAE, National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events.

第 5.3.5.1.2 項 ET-C-002-07 CSR Table 40

2.7.6.10.6 結論

本試験は, PFS に関する打ち切り率が高かったため, 検出力不足であった. 本試験の結果では, 染色体転座陽性の STS の一次療法として 2 つの治療法のいずれかの優越性を確認することはできなかった．打ち切り率は投与群間で十分つり合いがとれており，最も多い理由は増悪前の手術であった．両群で一次療法後に手術を施行した患者の割合はほぼ同じであったため，両治療法の臨床的有用性は同様であることが示唆された．Disease control rate に違いがなかったことも，この所見を裏付けた．Choi 基準による評価でも奏効率に有意差は認められなかった．カットオフ日に，A 群及び B 群にランダム化された患者のそれぞれ 67.2%及び 65.0%が生存しており，OS 曲線に有意差は認められなかった．両群で有意に良好な予後因子となる変数は，MRCL のみであった．小規模なデータサブセット及び高い打ち切り率により，いずれの薬理ゲノムマーカーも本剤の投与を受けた染色体転座陽性の STS 患者では，より良好な転帰との相関は認められなかった．本剤及び DXCT の安全性上の問題は予測の範囲内であり，新たな安全性シグナルの報告はなかった．本試験の限界を考慮しても，本剤は今回の患者集団及び設定で有効性及び管理可能な安全性プロファイルを示した.

2.7.6.11　ET743-STS-201 試験

2.7.6.11.1　試験方法の概略

表題	アントラサイクリン系薬剤及びイホスファミドによる治療を受けた後の局所進行性又は転移性脂肪肉腫及び平滑筋肉腫患者を対象とした 2 とおりの投与スケジュール（3 週間毎週投与/1 週休薬と 3 週間ごと投与）におけるトラベクテジンのランダム化多施設共同オープン試験
実施国	米国
実施期間	最初の患者の組入れ日／投与日：2003 年 5 月 12 日 主要評価項目 TTP 最終解析のためのカットオフ日：2006 年 5 月 31 日 OS の最終解析のためのカットオフ日：2008 年 4 月 23 日
公表文献	Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M, Ritch P, Baker LH, Blay JY, et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. J Clin Oncol. 2009;27:4188-4196.
開発段階	第 II 相
目的	主目的： アントラサイクリン系薬剤及びイホスファミドの前治療歴のある脂肪肉腫及び平滑筋肉腫（L-Sarcoma）患者を対象として 2 とおりの投与スケジュールで投与したトラベクテジン（以下，本剤）治療後の無増悪期間（TTP）を比較すること． 副次目的： ・ 各投与スケジュールの最良総合効果［完全奏効（CR）及び部分奏効（PR)］の奏効率及び持続時間を推定すること． ・ 各投与スケジュール間で無増悪生存期間（PFS）と全生存期間（OS）をそれぞれ比較すること． ・ 安全性プロファイルの特性を明らかにすること． ・ 本剤の薬物動態を推定すること．
試験方法	本試験は，オープン，ランダム化，多施設，第 II 相試験であり，アントラサイクリン系薬剤及びイホスファミドによる併用投与又は順次投与の治療後に再発したか抵抗性を示した局所進行性又は転移性 L-Sarcoma 患者を対象として，2 とおりの投与スケジュールで投与した本剤の有効性及び安全性を評価することを目的とした． 本剤は，初回投与量 0.58 mg/m^2 で毎週 3 時間-3 週投与 1 週休薬（qwk 3-h スケジュール）か初回投与量 1.5 mg/m^2 で 3 週間ごと 24 時間投与（q3wk 24-h スケジュール）のいずれかで中心静脈より投与した．本剤の各点滴 30 分前にデキサメタゾンを静脈内投与した． 患者は 1:1 の比率で 2 つの投与法にランダムに割り付けた．投与前の Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG） performance status（PS）の 0 か 1 により層別し，ランダム化には置換ブロック法を用いた．ランダム化コードは治験依頼者が作成し，試験治療の開始前に対話式音声応答システム（IVRS）により適格患者に割り当てた．
患者数	計画時の患者数： 本試験は，最初は各投与スケジュールで 20%以上の Clinical benefit rate（5%有意水準）を示すことを主目的として計画した．Clinical benefit rate は CR＋PR＋24 週間以上持続した病勢安定（SD）の割合と定義した．予定患者数は各群の評価可能例 45 名とし，当初はスケジュール間での有効

	性評価項目の比較を予定していなかった．しかし，American Society of Clinical Oncology（ASCO）の 2004 年年次集会で公表された有望な予備データに基づき，対象疾患がまれであること，標的集団が小規模であること，患者集積が困難なこと，本患者集団のために利用できる治療が他にないことから，本剤の治療効果をより適切に評価するために治験デザインを変更することとした．この変更では，各群にランダムに割り付ける患者数を 130 名以上に増加し，TTP を主要評価項目とした．また，独立データモニタリング委員会（IDMC）を設けた．TTP 及び奏効期間の評価での対称性を確認するための指標を採用した. 未来院の取扱いと X 線による測定不能病変及び評価不能病変に対する打ち切り・補完規則を規定した. 評価可能な 260 名のランダム割り付け及び増悪又は疾患進行による死亡のいずれかの TTP イベントが 217 件観察されたとき，本試験では両側 5%有意水準で最低 60%の TTP 中央値の改善を検出する検定力が 90%を超えると計画された. IDMC では本試験の実施をモニターし，投与患者の安全性をモニターするため，2 投与スケジュール間での有効性及び安全性の差が明らかであったかどうかを決定するため，また治験実施に関する助言を治験依頼者に提供するために初回中間解析の結果を検討した．治験実施計画書に基づき，初回中間解析は 150 イベント時点（予定したカットオフ日，2005 年 5 月 31 日）で予定された．最終の TTP 解析は 217 イベントの TTP が確認された時点の 2006 年 5 月 31 日に予定された． 解析時の患者数： 2003 年 5 月 12 日からカットオフ日までに 270 名をランダムに割り付け，260 名が治療を受け，251 名（独立画像評価機関では 248 名）が治療効果について評価可能であり，q3wk 24-h 群の 8 名が試験実施中であった.
選択基準	1. 文書による同意を取得している. 2. 18 歳以上の男女. 3. 組織学的に切除不能な進行性又は転移性脂肪肉腫又は平滑筋肉腫と診断されている．消化管間質腫瘍（GIST）の患者は対象外とした. 4. 腫瘍の病理検査検体を中央判定のために提供できること. 5. 併用投与法又は順次投与法のいずれかで投与したアントラサイクリン系薬剤及びイホスファミド治療後に再発又は病態進行（PD）を示した. 6. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）ガイドラインで規定した進行性測定可能病変を有する．唯一の評価病変が以前に放射線照射を受けた部位にあった場合，再発を生検により確認した. 7. 前治療の毒性が National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria（NCI-CTC）グレード 1 以下までに回復していること. 8. ECOG PS が 0 又は 1 であること. 9. 血液学的検査項目：ヘモグロビン≥ 9 g/dL，好中球数≥ 1500/μL，血小板数≧100000/μL. 10. 血清クレアチニン≦基準値上限. 11. 肝機能検査項目：総ビリルビン≦基準値上限；アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）≦基準値上限の 2.5 倍；総血中アルカリホスファターゼ（ALP）≦基準値上限，基準値上限を上回る場合には肝型 ALP 又は 5’ヌクレオチダーゼ≦基準値上限及びアルブミン≧2.5 g/dL とした.

除外基準	1. 妊婦，授乳婦又は適切な避妊法を用いていない男女．使用できる避妊法は子宮内避妊器具，経口避妊薬，皮下植込み剤，避妊スポンジ又は坐薬を併用したコンドームとした． 2. 本剤投与歴がある． 3. 細胞傷害性化学療法による前治療が 3 レジメン以上ある．ただし，ランダム化の 18 ヶ月より前に終了した補助療法は前治療のレジメンとみなさなかった． 4. 全身性細胞傷害性治療，放射線治療又は何らかの治験薬による治療の最終投与から 4 週間未満である． 5. グレード 2 以上の末梢性ニューロパチーを認める． 6. 基底細胞癌又は適切に治療した子宮頸部上皮内癌を除く他の腫瘍性疾患の病歴を有する．ただし，病変が 5 年以上寛解期にあった場合を除く． 7. 中枢神経系転移を認める． 8. 活動性ウィルス性肝炎又は慢性肝疾患を認める． 9. うっ血性心不全又は狭心症などの不安定な心疾患，登録前 1 年以内の心筋梗塞，コントロール不良な動脈性高血圧又は不整脈を認める． 10. 活動性感染症を認める．
用法・用量使用薬剤	本剤は溶解・点滴用無菌凍結乾燥粉末入りバイアルとして提供された．1 バイアルには，トラベクテジン 0.25 mg 及び[redacted]250 mg，又はトラベクテジン 1.0 mg 及び[redacted]1,000 mg を含有する白色～淡黄色の非晶質粉末が含まれていた．凍結乾燥前に pH を調整するのに十分量のリン酸一カリウム及びリン酸を処理溶液に添加した． 本剤は 500 mL 以上の容量まで希釈し，中心静脈カテーテルより投与した．肥満指数（BMI）＞ 30 の患者では，体表面積（BSA）を当該患者の理想体重を用いて算出した．ベースラインから 10%を超える体重変化があった患者では，BSA の再計算を行った． qwk 3-h 群：4 週間を 1 サイクルとして初回投与量 0.58 mg/m^2 で毎週 3 時間点滴静注-3 週投与 1 週休薬（28 日サイクルの 1，8，15 日目）を行った． q3wk 24-h 群：初回投与量 1.5 mg/m^2 で 3 週間ごと 24 時間点滴静注（21 日サイクルの 1 日目）を行った． 使用したロット番号： ・ 01D13，01H07，02F12，02I06，03G08 及び 04C03（20 mL バイアルあたり 0.25 mg，トラベクテジン凍結乾燥粉末／製剤）． ・ 02F13，02J09，03H27，04C04，04J08 及び 4D001A（100 mL バイアルあたり 1.0 mg，トラベクテジン凍結乾燥粉末／製剤）．
治療期間	明らかな病勢進行，許容できない毒性，又は患者の同意撤回がない限り，治療を継続した．患者の CR が確認された後に試験治療を更に 2 サイクル受けて，治療を中止した．最初に割り当てられた投与群での治療中に増悪を示した患者は，治験責任医師の判断でもう一方の投与群に変更することを許容とした．
評価基準	有効性：TTP は，ランダム化から病勢進行（PD）又は PD による死亡の最初の記録までの期間と定義した．有効性の副次評価項目は奏効率，奏効期間，PFS 及び OS であった（計画書の改訂 3（INT-3）による）． 奏効率の評価には Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）を用いた．腫瘍評価は，すべての患者でランダム化の最長 30 日前に実施し，その後はランダム化から 8 週間ごとに増悪

	が確認されるまで行った．投与群間での PD に基づく転帰の対称性を確保するために，評価時期は実際の治療日の如何にかかわらずすべての患者で同一とした．臨床的に必要があれば，追加の腫瘍評価を可能とした． 主な有効性解析は，すべてのランダム化された患者の転帰について，独立画像評価機関の判定に基づいて実施した．その内訳は有効性の主要評価項目の TTP と有効性の副次評価項目の奏効率，PFS，OS であった．奏効期間は腫瘍縮小を示した評価可能な患者で算出した．感度分析は投与患者を対象として行った．補足的解析は，治験責任医師の評価に基づいて行った． 計画書で定められた 234 イベント時点で最終の生存期間解析を実施した．OS は副次評価項目であり，割り付けから死亡までの期間と定義した．死亡理由に関わらず，死亡をイベントとした．試験終了前に経過観察不可能となった場合，又は試験を中止した場合は，最終観察時点で打ち切りとした．本試験の治療中の患者は，直近で生存が確認された時点で打ち切りとした． 安全性：安全性評価の内訳は有害事象（AE），臨床検査データ，臨床所見・バイタルサイン所見及び死亡であった． 薬物動態：最初の 2 サイクルの期間中，特定の治験実施施設で各群 10 名から，規定した全時点で末梢静脈血を採取し，本剤の詳細な薬物動態プロファイルを評価することとした．各投与群のその他の患者からは，一部の時点で薬物動態検体を採取し，患者の同意が得られた場合，スクリーニング期間中に薬理ゲノミクス解析用の血液検体を採取した．患者が上述の 2 つの検体採取のどちらにも同意しなかった場合でも，その患者は本試験に参加可能であった．
解析方法	最終の TTP 解析（217 イベント）のカットオフはあらかじめ 2006 年 5 月 31 日とした．「登録例」の解析対象集団は，本剤投与を受けたかどうかにかかわらず 2 つの投与群のいずれかにランダム化されたすべての患者とした．「評価可能例」の解析対象集団は，ランダム化された患者のうち，L-Sarcoma と診断され，本剤投与を少なくとも 1 回受け，ベースライン後の治療効果評価を少なくとも 1 回受けたすべての患者とした．「投与例」の解析対象患者は，本剤投与を少なくとも 1 回受けたすべての患者とした（デキサメタゾンの投与のみを受けた患者は除外した）．「L-Sarcoma の確定診断例」の解析対象集団は，独立中央病理判定で L-Sarcoma と診断されたすべての患者とした． TTP 及び OS については，全体の有意水準を 5%とした．規定した α 消費関数及び認められたイベント数に基づいて算定した p 値が有意水準以下の場合，有効性の有意性ありと判定した．腫瘍縮小効果については, 奏効率の正確な 95%CI 下限が 5%より高ければ有効性の有意性を検討した．連続変数は平均値，標準偏差（SDev），中央値及び範囲からなる要約統計値を示し，まとめた．カテゴリー変数は度数分布表にまとめた．TTP 及びその他のイベント発生までの時間に関する評価項目の推定値は，投与群ごとに Kaplan-Meier 法により算出した． OS の最終解析には標準の Statistical Analysis Software™（SAS, version 8.02）を使用し，ランダム化された症例を主たる解析対象とした．感度分析として，治療例を対象に解析を行った．生存期間の推定は Kaplan-Meier 法を用いた．イベント数，打ち切り数．中央値及び 95%信頼区間（CI）を算出した．これらの結果は Kaplan-Meier プロットにて図示した．投与群間の生存期間を比較するため，層別しない両側 log-rank 検定を実施した． 有害事象は器官大分類別及び全体でまとめた．欠測の補完規則は解析計画書（SAP）に示した．

	Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）version 8.0 を用いて有害事象を分類し，重症度は National Cancer Institute Common Toxicity Criteria （NCI-CTC）第 2.0 版により分類した.

2.7.6.11.2　治験対象患者

2.7.6.11.2.1　患者の内訳

患者の内訳を表 2.7.6.11.2.1-1 及び図 2.7.6.11.2.1-1 に示した.

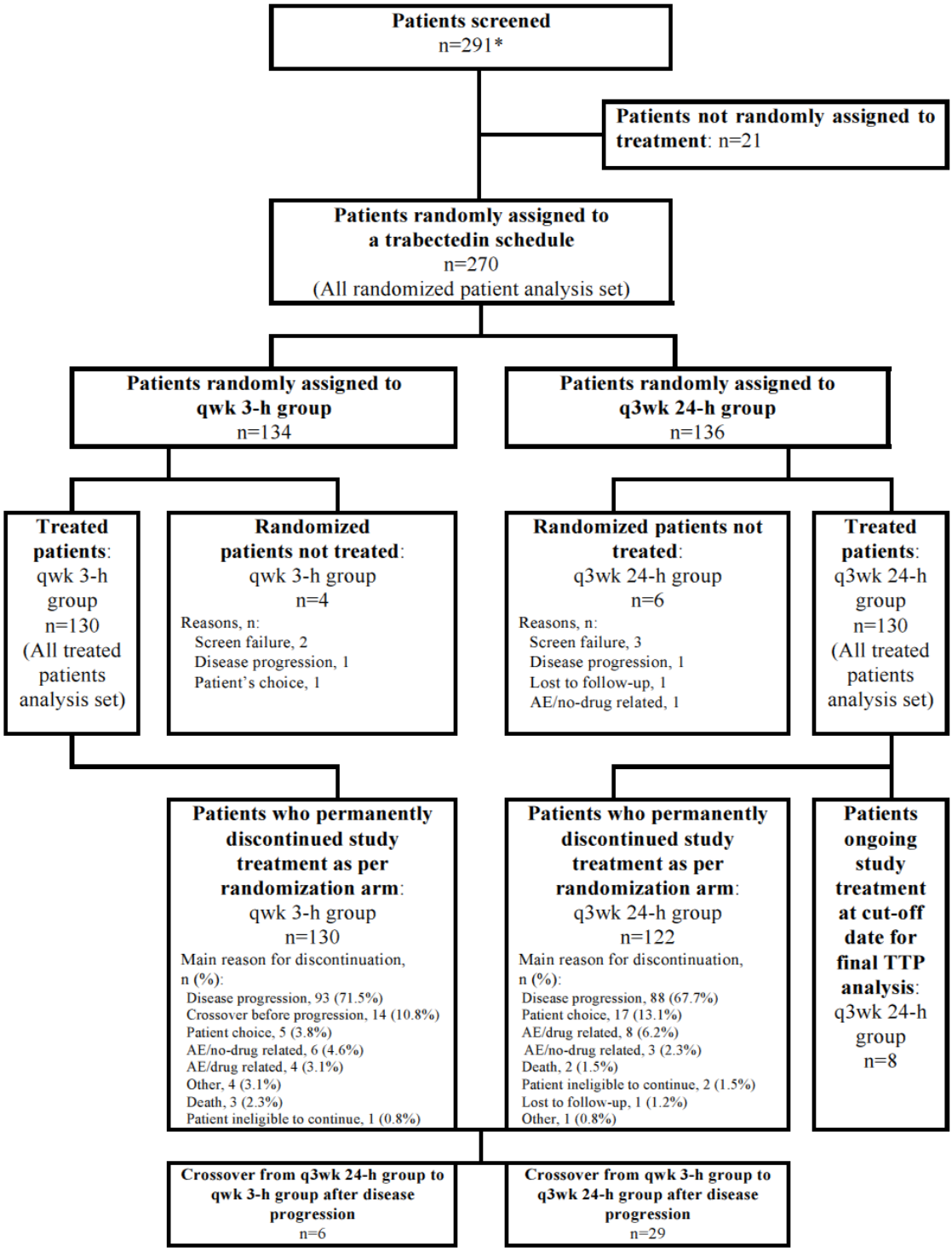
本試験では 2003 年 5 月 12 日に最初のランダム化を行い，患者に治験薬を投与した．本項で示された結果のカットオフ日は 2006 年 5 月 31 日である（独立画像評価機関の判定に基づき TTP 事象が 217 件となることが予想された日）．カットオフ日時点で，qwk 3-h 群又は q3wk 24-h 群へのランダム割り付けのための適格性スクリーニングを受けたのは 291 名であった. そのうち 21 名はランダム化されず，1 名は 2 度のランダム化の後に qwk 3-h 群に割り付けられた．すなわち，ランダム化された患者集団は 270 名（qwk 3-h 群：134 名，q3wk 24-h 群：136 名）であった．ランダム化された 270 名が登録された治験実施施設は，米国（181 名），ロシア（28 名），カナダ（24 名），フランス（17 名），イタリア（8 名），オーストラリア（4 名），ベルギー（3 名），スペイン（3 名）及びドイツ（2 名）であった．ランダム化後，10 名（qwk 3-h 群：4 名，q3wk 24-h 群：6 名）に本剤が投与されなかった. 本剤が投与されなかった最も多い理由はスクリーニング不適格であった.

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

表 2.7.6.11.2.1-1　患者の内訳（カットオフ日：2006 年 5 月 31 日，TTP 最終解析）

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

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



*One patient was screened twice.

第5.3.5.1.3項 ET743-STS-201 CSR (Final TTP Analysis) Figure 3

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）

2.7.6.11.2.2 人口統計学的特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.11.2.2-1 に示した．

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

表 2.7.6.11.2.2-1　人口統計学的特性

		qwk 3-h (n=134)	q3wk 24-h (n=136)	Total (n=270)	p-value*
Geographic region	USA/CAN	103 (76.9%)	102(75.0%)	205 (75.9%)	0.7765
	Other	31(23.1%)	34(25.0%)	65 (24.1%)	
Gender	Female	78 (58.2%)	92 (67.6%)	170 (63.0%)	0.1305
	Male	56 (41.8%)	44 (32.4%)	100 (37.0%)	
Race	Asian	3 (2.2%)	3 (2.2%)	6 (2.2%)	0.5801
	Black	4 (3.0%)	9 (6.6%)	13 (4.8%)	
	Other**	2 (1.5%)	3 (2.2%)	5 (1.9%)	
	White	125 (93.3%)	121 (89.0%)	246 (91.1%)	
Age (years)	Median	54	53	53	0.5069
	Range	23-77	20-80	20-80	
	18-64	114 (85.1%)	120 (88.2%)	234 (86.7%)	0.4780
	≥65	20 (14.9%)	16 (11.8%)	36 (13.3%)	
ECOG performance status	0	67 (50.0%)	70 (51.5%)	137 (50.7%)	0.9031
	1	67 (50.0%)	66 (48.5%)	133 (49.3%)	
Body mass index (kg/m^2)	Median	25.9	26.3	26.1	0.6345
	Range	17.0-44.2	15.8-49.5	15.8-49.5	
	<30	103 (76.9%)	94 (69.1%)	197 (73.0%)	0.1716
	≥30	31 (23.1%)	42 (30.9%)	73 (27.0%)	
Height (cm)	Median	168	168	168	0.5403
	Range	151-189	137-193	137-193	
Weight (kg)	Median	73.5	76.2	75.1	0.7182
	Range	42.3-133.6	41.0-148.2	41.0-148.2	
Body surface area (m^2)	Median	1.8	1.8	1.8	0.9145
	Range	1.3-2.5	1.4-2.7	1.3-2.7	
Age at initial diagnosis (years)	Median	51	49	50	0.6891
	Range	20-74	17-76	17-76	
Time from initial diagnosis to randomization (months)	Median	31.5	30.2	31.0	0.4825
	Range	4.4-171.8	1.6-175.7	1.6-175.7	
	<24	56 (41.8 %)	56 (41.2 %)	112 (41.5%)	1.0000
	≥24	78 (58.2 %)	80 (58.8 %)	158 (58.5%)	
Time from diagnosis to first metastasis (months)	NK	2 (1.5%)	0 (0%)	2 (0.7%)	
	≤12	66 (49.6 %)	69 (51.1 %)	135 (50.4%)	1.0000
	>12	65 (48.9 %)	66 (48.9 %)	131 (48.9%)	
Time from PD in last prior treatment to randomization (months)	Median	1.3	1.2	1.3	0.8964
	Range	0.1-38.8	0.1-42.8	0.1-42.8	
	<3	98 (73.1 %)	90 (66.2 %)	188 (69.6%)	0.2350
	≥3	36 (26.9 %)	46 (33.8 %)	82 (30.4%)	

Data shown are n (%) except for median and range.
* Fisher's exact test (for categorical variables) and Wilcoxon's test (for continuous variables) qwk 3-h *vs.* q3wk 24-h.
**Three Hispanic, one Lebanese, and one from the Maghreb.
NK, not known.

第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR (Final TTP Analysis) Table 12

悪性軟部腫瘍の組織型及び原発部位を表 2.7.6.11.2.2-2 に示した.

治験実施施設の病理報告書（治験責任医師の評価）によりランダム化されたすべての患者が L-Sarcoma と確定診断された．内訳は，平滑筋肉腫が 270 名中 177 名（65.6%），脂肪肉腫が 93 名（34.4%）であった.

TTP 最終解析のカットオフ日（2006 年 5 月 31 日）時点で，ランダム化された 270 名中 236 名（87.4%）が独立中央病理判定により病理評価された（34 名は病理標本が入手できなかった）．独立中央病理判定により 213 名（78.9%）が L-Sarcoma と確定診断された．内訳は，平滑筋肉腫が 270 名中 138 名（51.1%），脂肪肉腫が 75 名（27.8%）であった．脂肪肉腫と確定診断された患者数は, q3wk 24-h 群より qwk 3-h 群のほうが多かった. 最も多くみられた原発部位は後腹膜（23.0%），子宮（22.2%），及び下肢（21.1%）であった.

大部分の患者（93.0%）が転移性病変を有していた.

表 2.7.6.11.2.2-2　悪性軟部腫瘍の組織型及び原発部位

		qwk 3-h (n=134)	q3wk 24-h (n=136)	Total (n=270)	p-value*
Diagnosis	Soft Tissue Sarcoma	134 (100.0%)	136 (100.0%)	270 (100.0%)	
Histology (investigator)	Leiomyosarcoma	85 (63.4%)	92 (67.6%)	177 (65.6%)	0.5224
	Liposarcoma	49 (36.6%)	44 (32.4%)	93 (34.4%)	
Histology (independent central histopathological review)	Leiomyosarcoma§	66 (49.3%)	72 (52.9%)	138 (51.1%)	0.1208
	Liposarcoma§	45 (33.6%)	30 (22.1%)	75 (27.8%)	
	Other†	8 (6.0%)	15 (11.0%)	23 (8.5%)	
	Missing††	15 (11.2%)	19 (14.0%)	34 (12.6%)	
Histopathological grade**	G1: Well differentiated	16 (11.9 %)	13 (9.6 %)	29 (10.7%)	0.4374
	G2: Moderately differentiated	32 (23.9 %)	35 (25.7 %)	67 (24.8%)	
	G3: Poorly differentiated	81 (60.4 %)	77 (56.6 %)	158 (58.5%)	
	Unknown	5 (3.7 %)	11 (8.1 %)	16 (5.9%)	
Primary tumor site at initial diagnosis	Abdomen/pelvis, other	13 (9.7%)	20 (14.7%)	33 (12.2%)	0.7818 (Extremities vs. other)
	Abdominal/pelvic wall	8 (6.0%)	7 (5.1%)	15 (5.6%)	
	Chest wall	2 (1.5%)	4 (2.9%)	6 (2.2%)	
	Chest, other	3 (2.2%)	2 (1.5%)	5 (1.9%)	
	Face	3 (2.2%)	3 (2.2%)	6 (2.2%)	
	Gastrointestinal tract	3 (2.2%)	5 (3.7%)	8 (3.0%)	
	Intrathoracic	4 (3.0%)	.	4 (1.5%)	
	Lower extremity	28 (20.9%)	29 (21.3%)	57 (21.1%)	
	Neck	1 (0.7%)	.	1 (0.4%)	
	Retroperitoneal	33 (24.6%)	29 (21.3%)	62 (23.0%)	
	Upper extremity	8 (6.0%)	5 (3.7%)	13 (4.8%)	
	Uterus	28 (20.9%)	32 (23.5%)	60 (22.2%)	
Extent of disease	Metastatic	129 (96.3%)	122 (89.7%)	251 (93.0%)	0.0422
	Locally advanced	4 (3.0%)	13 (9.6%)	17 (6.3%)	
	Unknown	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)†††	

Data shown are n (%).
* Fisher's exact test (for categorical variables) and Wilcoxon's test (for continuous variables) qwk 3-h vs. q3wk 24-h.
**The grades reported here correspond to available data from the independent review.
† A listing of the 23 patients with histology other than L-sarcoma is shown in Section 14.1, Table 14.4.
†† A listing of the 34 patients with non-available slides is shown in Section 14.1, Table 14.5.
††† Patient #189 (qwk 3-h group) has not information on extent of disease because the patient withdrew consent early. Patient #259 (q3wk 24-h group) was randomized by error. The patient expired and therefore date of metastatic disease could not be obtained.
§ The characteristics of the 213 patients with confirmed L-sarcoma according to the independent central histopathological review are shown in Section 14.1, Table 14.17.

第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR (Final TTP Analysis) Table 13

病変部位を表 2.7.6.11.2.2-3 に示した．

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

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

表 2.7.6.11.2.2-3　病変部位

		qwk 3-h	q3wk 24-h	Total	*p-value**
Location of lesions at baseline	n**	588	592	1180	
	Abdomen	78 (13.3%)	55 (9.3%)	133 (11.3%)	*0.8031 (lung vs. liver vs. other)*
	Bone	10 (1.7%)	14 (2.4%)	24 (2.0%)	
	Extremity	12 (2.0%)	18 (3.0%)	30 (2.5%)	
	Gastrointestinal tract	11 (1.9%)	5 (0.8%)	16 (1.4%)	
	Liver	92 (15.6%)	93 (15.7%)	185 (15.7%)	
	Lung	240 (40.8%)	252 (42.6%)	492 (41.7%)	
	Lymph node	14 (2.4%)	13 (2.2%)	27 (2.3%)	
	Pelvis	58 (9.9%)	55 (9.3%)	113 (9.6%)	
	Retroperitoneum	22 (3.7%)	25 (4.2%)	47 (4.0%)	
	Skin	10 (1.7%)	11 (1.9%)	21 (1.8%)	
	Soft tissue	5 (0.9%)	4 (0.7%)	9 (0.8%)	
	Thorax	36 (6.1%)	46 (7.8%)	82 (6.9%)	
	Thyroid	.	1 (0.2%)	1 (0.1%)	
Number of sites	n***	134	135†	269	
	Median	2	2	2	
	Range	1-7	1-6	1-7	*0.4545*
	1	37 (27.6%)	48 (35.6%)	85 (31.6%)	
	2	54 (40.3%)	44 (32.6%)	98 (36.4%)	*1.0000 (>2 vs. ≤2)*
	3	28 (20.9%)	27 (20.0%)	55 (20.4%)	
	4	12 (9.0%)	9 (6.7%)	21 (7.8%)	
	5	2 (1.5%)	6 (4.4%)	8 (3.0%)	
	6	.	1 (0.7%)	1 (0.4%)	
	7	1 (0.7%)	.	1 (0.4%)	
Sum of lesion diameters (mm)	n***	134	135†	269	
	Median	139	159	143	*0.5154*
	Range	10-616	15-552	10-616	
	<100	44 (32.8 %)	47 (34.8 %)	91 (33.8%)	*0.7969*
	≥100	90 (67.2 %)	88 (65.2 %)	178 (66.2%)	
Largest lesion (mm)	Median	68	66	67	*0.6477*
	Range	10-331	13-400	10-400	
Diameter of largest lesion	<50 mm (non-bulky)	46 (34.3%)	43 (31.9%)	89 (33.1%)	*0.6987*
	≥50 mm (bulky)	88 (65.7%)	92 (68.1%)	180 (66.9%)	

Data shown are n (%) except for median and range.
** Fisher's exact test (for categorical variables) and Wilcoxon's test (for continuous variables) qwk 3-h vs. q3wk 24-h.*
***n=total number of lesions evaluated (several lesions can be evaluated in one site and all are taken into account).*
****n=patients randomized with lesions evaluated.*
† Lesions were not evaluated at baseline in patient #058 (q3wk 24-h group)

第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR (Final TTP Analysis) Table 14

前治療を表 2.7.6.11.2.2-4 に，進行性／転移性腫瘍に対する全身療法の前治療を表 2.7.6.11.2.2-5 に，前治療での抗悪性腫瘍薬を表 2.7.6.11.2.2-6 に，最後の化学療法による前治療からの経過時間を表 2.7.6.11.2.2-7 に示した．

大部分の患者（96.7%）には手術歴（手術回数の中央値は各群で 3 回）があり，患者の約半数が放射線治療を受けていた．治験実施計画書で規定したとおり，すべての患者が全身抗癌療法の前治療を受けていた．全身療法の前治療の中央値は各群で 2 レジメン，薬剤数の中央値は各群で 3 剤であった．大部分の患者（99.3%）はアントラサイクリン系薬剤及びイホスファミドの治療歴があった．2 名（0.7%）ではアントラサイクリン系薬剤及び他の薬剤が併用投与されており，イホスファミドの治療歴はなかった．最も多く投与されたアントラサイクリン系薬剤はドキソルビシン（93.3%）であった．アントラサイクリン系薬剤及びイホスファミド以外で最も多く投与された抗癌剤は，ゲムシタビン（ランダム化された患者の 31.9%），ドセタキセル（24.1%）及びダカルバジン（20.4%）であった．最後の化学療法による前治療からランダム化までの経過時間の中央値は 3.2 ヶ月，化学療法による前治療で PD が記録された時点からランダム化までの経過時間の中央値は 1.3 ヶ月であった．大多数の患者（ランダム化された患者 270 名中 227 名，84.1%）では，ランダム化前 6 ヶ月以内に PD が認められていた．更に，患者の 2/3 以上（69.6%）で，ランダム

化前 3 ヶ月以内に PD が認められていた．いずれの経過時間でも，2 群間で有意な差は認められなかった．

表 2.7.6.11.2.2-4 前治療

	qwk 3-h (n=134)	q3wk 24-h (n=136)	Total (n=270)	p-value*
Surgery (procedures)				
Median	3	3	3	0.9561
Range	0-9	0-10	0-10	
0	2 (1.5%)	7 (5.1%)	9 (3.3%)	0.1724
1	27 (20.1%)	22 (16.2%)	49 (18.1%)	(yes *vs.* no)
2	32 (23.9%)	36 (26.5%)	68 (25.2%)	
3	39 (29.1%)	35 (25.7%)	74 (27.4%)	
4	16 (11.9%)	11 (8.1%)	27 (10.0%)	
≥5	18 (13.4%)	25 (18.4%)	43 (15.9%)	
Radiotherapy	68 (50.7%)	71 (52.2%)	139 (51.5%)	0.9031 (yes *vs.* no)
Systemic therapy**				.
Number of lines				
Median	2	2***	2	0.6313
Range	1-5	1-6	1-6	
1	46 (34.3%)	50 (37.0%)	96 (35.7)	0.703
2	70 (52.2%)	69 (51.1%)	139 (51.7%)	(1 *vs.* >1)
3	16 (11.9%)	11 (8.1%)	27 (10.0%)	
4	1 (0.7%)	3 (2.2%)	4 (1.5%)	
≥5	1 (0.7%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)	
Number of agents				
Median	3	3	3	0.4311
Range	2-10	2-6	2-10	
2	58 (43.3%)	47 (34.6%)	105 (38.9%)	0.1697
3	28 (20.9%)	37 (27.2%)	65 (24.1%)	(2 *vs.* >2)
4	29 (21.6%)	36 (26.5%)	65 (24.1%)	
5	10 (7.5%)	12 (8.8%)	22 (8.1%)	
6	5 (3.7%)	4 (2.9%)	9 (3.3%)	
7	1 (0.7%)	.	1 (0.4%)	
8	2 (1.5%)	.	2 (0.7%)	
10	1 (0.7%)	.	1 (0.4%)	

Data shown are n (%) except for median and range.
* Fisher's exact test (for categorical variables) and Wilcoxon's test (for continuous variables) qwk 3-h *vs.* q3wk 24-h.
**Includes all systemic anticancer therapy excluding hormonal therapy. Adjuvant therapy completed more than 18 months before randomization was not considered a regimen (third exclusion criteria).
***Data for 135 patients (not available for patient #309).

第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR (Final TTP Analysis) Table 15

表 2.7.6.11.2.2-5　進行性／転移性腫瘍に対する全身療法の前治療

	qwk 3-h (n=134)	q3wk 24-h (n=135)	Total (n=269)
Advanced anticancer therapy (number of lines)			
Median	1	1	1
Range	0-5	0-6	0-6
0	8 (6.0%)	11 (8.1%)	19 (7.1%)*
1	63 (47.0%)	58 (43.0%)	121 (45.0%)
2	50 (37.3%)	56 (41.5%)	106 (39.4%)
3	11 (8.2%)	6 (4.4%)	17 (6.3%)
4	1 (0.7%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)
≥5	1 (0.7%)	2 (1.5%)	3 (1.1%)

Data shown are n (%) except for median and range.
*Nineteen patients (7.1% of 269 randomized) received chemotherapy only in the adjuvant/neoadjuvant setting. In this group of 19 patients, 78.9% of them were treated with one line of adjuvant therapy and the 31.6% with one line of neoadjuvant therapy, with a median of 2 agents. Some patients could have neoadjuvant and adjuvant therapies.

第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR (Final TTP Analysis) Table 16

表 2.7.6.11.2.2-6　前治療での抗悪性腫瘍薬

Agent*	qwk 3-h (n=134)		q3wk 24-h (n=136)		Total (n=270)	
	n	%	n	%	n	%
Anthracyclines**	134	100.0	136	100.0	270	100.0
Ifosfamide	132	98.5	136	100.0	268	99.3
Gemcitabine	40	29.9	46	33.8	86	31.9
Docetaxel	29	21.6	36	26.5	65	24.1
Dacarbazine	23	17.2	32	23.5	55	20.4
Cisplatin	16	11.9	8	5.9	24	8.9
Cyclophosphamide	9	6.7	7	5.1	16	5.9
Vincristine	9	6.7	7	5.1	16	5.9
Etoposide	7	5.2	7	5.1	14	5.2
5-Fluorouracil	2	1.5	3	2.2	5	1.9
Imatinib	1	0.7	4	2.9	5	1.9
Temozolomide	2	1.5	2	1.5	4	1.5
ABT-510	3	2.2	.	.	3	1.1
Methotrexate	1	0.7	2	1.5	3	1.1
Paclitaxel	2	1.5	1	0.7	3	1.1
Sirolimus	2	1.5	1	0.7	3	1.1
Thalidomide	3	2.2	.	.	3	1.1
Imatinib mesylate	2	1.5	.	.	2	0.7
Vinblastine	2	1.5	.	.	2	0.7
Vinorelbine	2	1.5	.	.	2	0.7
Bleomycin	1	0.7	.	.	1	0.4
Carboplatin	.	.	1	0.7	1	0.4
Chlormethine hydrochloride	1	0.7	.	.	1	0.4
Cytarabine	1	0.7	.	.	1	0.4

表 2.7.6.11.2.2-6 前治療での抗悪性腫瘍薬（続き）

Agent*	qwk 3-h (n=134)		q3wk 24-h (n=136)		Total (n=270)	
	n	%	n	%	n	%
Flavopiridol	1	0.7	.	.	1	0.4
Hydroxycarbamide	.	.	1	0.7	1	0.4
Interferon alfa-2B	1	0.7	.	.	1	0.4
Melphalan	.	.	1	0.7	1	0.4
Perifosine	1	0.7	.	.	1	0.4
Procarbazine	1	0.7	.	.	1	0.4
Trofosfamide	.	.	1	0.7	1	0.4
Vaccines	.	.	1	0.7	1	0.4

By order of frequency.
*All systemic anticancer agents excluding hormonal therapy.
**Includes 251 patients previously treated with doxorubicin, 16 patients with epirubicin, 2 patients with anthracyclines not specified and one patient with both doxorubicin and epirubicin.

第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR (Final TTP Analysis) Table 17

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

		qwk 3-h	q3wk 24-h	Total	p-value*
Time from last chemotherapy to randomization (months)	n	134	136	270	
	Median	2.9	3.5	3.2	0.9366
	Range	0.5-50.8	0.5-113.0	0.5-113.0	
	0-6	89 (66.4%)	85 (62.5%)	174 (64.4%)	0.6262
	6-12	20 (14.9%)	29 (21.3%)	49 (18.1%)	(≤3 *vs.* >3)
	12-18	13 (9.7%)	8 (5.9%)	21 (7.8%)	
	18-24	4 (3.0%)	8 (5.9%)	12 (4.4%)	
	≥24	8 (6.0%)	6 (4.4%)	14 (5.2%)	
Time from last PD to randomization (months)	n	134	136	270	
	Median	1.3	1.2	1.3	0.8964
	Range	0.1-38.8	0.1-42.8	0.1-42.8	
	0-3	98 (73.1%)	90 (66.2%)	188 (69.6%)	0.2350
	3-6	15 (11.2%)	24 (17.6%)	39 (14.4%)	(≤3 *vs.* >3)
	6-12	11 (8.2%)	13 (9.6%)	24 (8.9%)	
	≥12	10 (7.5%)	9 (6.6%)	19 (7.0%)	

Data shown are n (%) except for median and range.
* Fisher's exact test (for categorical variables) and Wilcoxon's test (for continuous variables) qwk 3-h *vs.* q3wk 24-h.
PD, progressive disease.

第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR (Final TTP Analysis) Table 18

2.7.6.11.3 治験薬の投与状況

患者ごとの投与サイクル数を表 2.7.6.11.3-1 に示した.

カットオフ日までの本剤投与サイクル数の合計は 1473 サイクルであり，qwk 3-h 群では 523 サイクル，q3wk 24-h 群では 950 サイクルであった．患者ごとの投与サイクル数の中央値は，qwk 3-h 群では 2 サイクル（範囲 : 1～21 サイクル），q3wk 24-h 群では 5 サイクル（範囲 : 1～37 サイクル）であった．2 群間の有効性に差がないと仮定した場合，投与サイクル数は q3wk 24-h 群の方が 33%多いことになる（1 サイクルあたりの投与日数の比を 28：21 として）．しかし，実際の投与サイクル数の差はそれよりも著しく大きかった（82%）.

47 名の患者が 10 サイクル以上投与を継続した．内訳は，qwk 3-h 群が 8 名（6.2%），q3wk 24-h 群が 39 名（30.0%）であった．

表 2.7.6.11.3-1　患者ごとの投与サイクル数

		qwk 3-h (n=130)	q3wk 24-h (n=130)	Total (n=260)
Total number of cycles	n	523	950	1473
Number of cycles per patient	Median	2	5	3
	Range	1-21	1-37	1-37
	1-4	90 (69.2%)	64 (49.2%)	154 (59.2%)
	5-9	32 (24.6%)	27 (20.8%)	59 (22.7%)
	≥10	8 (6.2%)	39 (30.0%)	47 (18.1%)

第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR (Final TTP Analysis) Table 77

Dose intensity を表 2.7.6.11.3-2 に示した．

治療期間の中央値は 13.1 週間（範囲：2.0～140.9 週間）であり，qwk 3-h 群では 11.5 週間（範囲：2.0～89.4 週間），q3wk 24-h 群では 15.4 週間（範囲：3.0～140.9 週間）であった．治療期間の最大値は，qwk 3-h 群で 89.4 週間（20.6 ヶ月），q3wk 24-h 群で 140.9 週間（32.4 ヶ月）であった．Dose intensityの中央値は両群で0.4 mg/m^2/week，Relative dose intensityの中央値はqwk 3-h群で85.9%（範囲：30.5%～133.3%），q3wk 24-h群で81.4%（範囲：49.1%～120.0%）であった．

表 2.7.6.11.3-2　Dose intensity

Schedule Code		n (patients)	n (cycles)	Median	Min	Max	Mean	SDev
qwk 3-h	Treatment duration (weeks)	130	523	11.5	2.0	89.4	17.1	14.0
	Number of cycles			2.0	1.0	21.0	4.0	3.3
	Cumulative dose (mg/m^2)			3.5	0.6	24.2	6.1	4.9
	Dose intensity (mg/m^2/wk)			0.4	0.1	0.6	0.4	0.1
	Relative dose intensity (%)*			85.9	30.5	133.3**	83.4	17.1
q3wk 24-h	Treatment duration (weeks)	130	950	15.4	3.0	140.9	26.0	26.3
	Number of cycles			5.0	1.0	37.0	7.3	7.0
	Cumulative dose (mg/m^2)			5.7	1.3	49.3	9.7	9.3
	Dose intensity (mg/m^2/wk)			0.4	0.2	0.6	0.4	0.1
	Relative dose intensity (%)*			81.4	49.1	120.0***	81.2	14.8
Total	Treatment duration (weeks)	130	1473	13.1	2.0	140.9	21.6	21.5
	Number of cycles			3.0	1.0	37.0	5.7	5.7
	Cumulative dose (mg/m^2)			4.5	0.6	49.3	7.9	7.6
	Dose intensity (mg/m^2/wk)			0.4	0.1	0.6	0.4	0.1
	Relative dose intensity (%)			83.7	30.5	133.3	82.3	16.0

*Some patients exceeded 100% due to the treatment being advanced to an earlier date than that originally scheduled.
**In the case of patient #341 (qwk 3-h group), a relative dose intensity of 133.3% was reported. This patient received two infusions in the two first weeks of treatment, and immediately later crossed over to the other treatment arm (q3wk 24-h).
***In the case of patient #021 (q3wk 24-h group), a relative dose intensity of 120.0% was reported. This patient received a single infusion of trabectedin 2.7 mg. Its BSA was 1.5 m^2 and, therefore, trabectedin 1.8 mg/ m^2 was administered (120% of recommended dose in the q3wk 24-h group, i.e., 1.5 mg/m^2).
SDev, standard deviation.

第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR (Final TTP Analysis) Table 78

患者ごとの減量回数を表 2.7.6.11.3-3 に示した．

TTP 最終解析で評価した試験期間中に，大部分の患者（特に qwk 3-h 群）は減量を必要としなかった．最も多かった減量理由は一過性の AST 増加又は ALT 増加であり，次いで ALP 増加であった．

表 2.7.6.11.3-3　患者ごとの減量回数

	qwk 3-h	q3wk 24-h	Total
n	130	130	260
Median	0	1	0
Range	0-2	0-2	0-2
0	100 (76.9%)	58 (44.6%)	158 (60.8%)
1	23 (17.7%)	45 (34.6%)	68 (26.2%)
2	7 (5.4%)	27 (20.8%)	34 (13.1%)

第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR (Final TTP Analysis) Table 82

次サイクルの投与延期回数及び患者ごとの次サイクルの投与延期回数を表 2.7.6.11.3-4 に示した．

TTP 最終解析で評価した試験期間中のいずれかの時点で，162 名（62.3%）が次サイクルを延期した．内訳は，qwk 3-h 群で 66 名（50.8%），q3wk 24-h 群で 96 名（73.8%）であった．最も多かった延期のサイクル数は 1 サイクル（qwk 3-h 群 33 名，q3wk 24-h 群 38 名）であった．

患者ごとの次サイクルの投与延期回数の中央値は, qwk 3-h 群で 1 回（範囲：0～6 回）, q3wk 24-h 群で 1 回（範囲：0～33 回）であった．

表 2.7.6.11.3-4　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

		qwk 3-h	q3wk 24-h	Total
Total cycles	n	523	950	1473
Cycles susceptible to be delayed*	n	393	820	1213
Cycles delayed	n (%)	128 (32.6%)	423 (51.6%)	551 (45.4%)
Number of delays per patient	n	130	130	260
	0	64 (49.2%)	34 (26.2%)	98 (37.7%)
	1	33 (25.4%)	38 (29.2%)	71 (27.3%)
	2	17 (13.1%)	7 (5.4%)	24 (9.2%)
	3	9 (6.9%)	10 (7.7%)	19 (7.3%)
	4	2 (1.5%)	10 (7.7%)	12 (4.6%)
	≥ 5	5 (3.8%)	31 (23.8%)	36 (13.9%)
Number of delays per patient	n	130	130	260
	Median	1	1	1
	Range	0-6	0-33	0-33

*Excluding first cycle of each treated patient.

第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR (Final TTP Analysis) Table 79

最長の次サイクルの投与延期期間を表 2.7.6.11.3-5 に示した．

患者ごとの最長の次サイクルの投与延期期間の中央値は両群で同程度であり, qwk 3-h 群では 7 日間（範囲：1～49 日間），q3wk 24-h 群では 8 日間（範囲：1～91 日間）であった．最も多かった次サイクルの投与延期の理由は，両群ともに血液学的事象であった．

表 2.7.6.11.3-5　最長の次サイクルの投与延期期間（日）

	qwk 3-h	q3wk 24-h	Total
n*	66	96	162
Median	7	8	7
Range	1-49	1-91	1-91
n*	66	96	162
1-4 days	19 (28.8%)	15 (15.6%)	34 (21.0%)
5-7 days	23 (34.8%)	27 (28.1%)	50 (30.9%)
8-14 days	10 (15.2%)	28 (29.2%)	38 (23.5%)
≥15 days	14 (21.2%)	26 (27.1%)	40 (24.7%)

*Number of patients with any cycle delay.

第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR (Final TTP Analysis) Table 80

2.7.6.11.4　有効性の評価

2.7.6.11.4.1　無増悪期間（TPP）

TTP 最終解析のカットオフ日（2006 年 5 月 31 日）時点でのデータに基づく結果

独立画像評価機関による TTP を表 2.7.6.11.4.1-1 に, TTP の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.11.4.1-1 に示した．

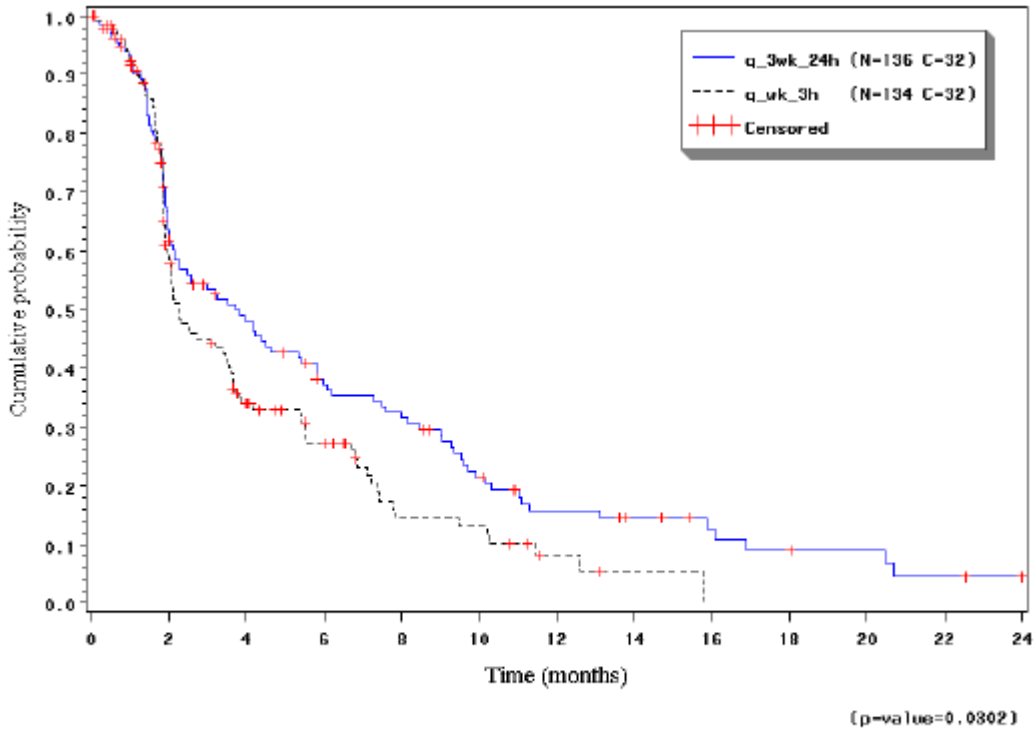
両群間で進行の追跡調査期間の中央値に有意差はなく，それぞれ 10.8 ヶ月（95%CI：6.0 ヶ月～11.6 ヶ月）及び 14.7 ヶ月（95%CI：10.9 ヶ月～22.5 ヶ月）であった（p=0.0549）．独立画像評価機関により 206 件の PD が確定され，これに基づいて TTP 最終解析を行った．進行の相対リスクのハザード比は q3wk 24-h 群で 26.6%低下した（ハザード比=0.734，p=0.032）．TTP の中央値は，qwk 3-h 群で 2.3 ヶ月（95%CI：2.0～3.5 ヶ月），q3wk 24-h 群で 3.7 ヶ月（95%CI：2.1～5.4 ヶ月）であり（log-rank p=0.0302），q3wk 24-h 群で TTP 中央値が 61%増加した．TTP 最終解析の 206 件の PD について，消費 α 調整後の統計学的有意性を確保するために必要な有意水準は 0.0340 であった．すなわち，本解析での両群間の TTP の差は統計学的に有意であった．

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）

	qwk 3-h	q3wk 24-h	Total	Parameter	p-value
n	134	136	270	.	.
Number of events	102 (76.1%)	104 (76.5%)	206 (76.3%)	.	.
Censored	32 (23.9%)	32 (23.5%)	64 (23.7%)	.	.
Median **(95% CI)**	2.3 (2.0-3.5)	3.7 (2.1-5.4)	2.7 (2.1-3.6)	Log-rank: 4.698 HR*: 0.734 95%CI (0.554 - 0.974)	LR:0.0302[§] HR*:0.0320
No PD at 3 months **(95% CI)**	45.1% (36.3-53.9%)	53.4% (44.6-62.2%)	49.2% (43.0-55.5%)	Diff: 8.3%	0.1895
No PD at 6 months **(95% CI)**	27.3% (19.0-35.6%)	37.2% (28.4-46.0%)	32.2% (26.1-38.3%)	Diff: 9.9%	0.1098

Data shown are % except for median (months).
*HR: q3wk 24-h compared to qwk 3-h group. HR and p-value as determined by Cox regression.
[§]Significant *vs.* target 0.0340 in the protocol-specified final analysis of the primary endpoint (TTP).
CI, confidence interval; Diff, difference between q3wk 24-h and qwk 3-h; HR, hazard ratio; LR, unstratified log-rank.

第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR (Final TTP Analysis) Table 25



N, number of patients; C, number of censored patients.

第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR (Final TTP Analysis) Figure 8

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）

2.7.6.11.4.2　最良総合効果及び奏効率

独立画像評価機関による最良総合効果及び奏効率を表 2.7.6.11.4.2-1 に示した．

ランダム化された患者集団の 270 名のうち 22 名が，独立画像評価機関による判定が不能であった．これらの患者の約半数には治験薬が投与されなかった．独立画像評価機関による最良総合効果は PR が 9 名（qwk 3-h 群 2 名，q3wk 24-h 群 7 名）であった．したがって，独立画像評価機関による奏効率は qwk 3-h 群で 1.5%（95%CI：0.2%～5.3%），q3wk 24-h 群で 5.1%（95%CI：2.1%～10.3%）であった（Fisher の検定 p 値=0.1724）．また，SD が 118 名［qwk 3-h 群 52 名（38.8%），

q3wk 24-h 群 66 名（48.5%）］に認められた．PD 率は qwk 3-h 群で 51.5%，q3wk 24-h 群で 38.2%であった．

全評価対象例を用いた解析では，qwk 3-h 群の奏効率は 1.6%（95%CI : 0.2%～5.8%），q3wk 24-h 群の奏効率は 5.6%（95%CI：2.3%～11.2%）であった（Fisher の検定 p 値=0.1718）．

なお，試験開始時の主要評価項目は Clinical benefit rate（CR+PR+24 週以上の SD の割合）であったが，ET743-STS-201 INT-3 への改訂後，TTP に変更された．独立画像評価機関による評価対象例での Clinical benefit rate は，q3wk 24-h 群（38.9%，95%CI：29.9%～48.6%）のほうが qwk 3-h 群（24.3%，95%CI：16.7%～33.4%）より有意に高かった（p=0.0218）．

表 2.7.6.11.4.2-1　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）

		qwk 3-h	q3wk 24-h	Total	
All randomized patients					
	n	134	136	270	
Overall best response	**PR**	2 (1.5%)	7 (5.1%)	9 (3.3%)	
	SD	52 (38.8%)	66 (48.5%)	118 (43.7%)	
	PD	69 (51.5%)	52 (38.2%)	121 (44.8%)	
	NE	11 (8.2%)	11 (8.1%)	22 (8.1%)	**p-value***
Objective response (95% CI)		2 (1.5%) (0.2-5.3%)	7 (5.1%) (2.1-10.3%)	9 (3.3%) (1.5-6.2%)	0.1724
All evaluable patients					
	n	123	125	248	
Overall best response	**PR**	2 (1.6%)	7 (5.6%)	9 (3.6%)	
	SD	52 (42.3%)	66 (52.8%)	118 (47.6%)	
	PD	69 (56.1%)	52 (41.6%)	121 (48.8%)	**p-value***
Objective response (95% CI)		2 (1.6%) (0.2-5.8%)	7 (5.6%) (2.3-11.2%)	9 (3.6%) (1.7-6.8%)	0.1718

Data shown are n (%) except for objective response where 95% CI is also specified.
*Fisher's test.
NE, non-evaluable; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease.

第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR (Final TTP Analysis) Table 35

2.7.6.11.4.3　奏功期間

独立画像評価機関による奏功期間を表 2.7.6.11.4.3-1 に示した．

qwk 3-h 群で 2 名のデータが利用可能であり，191 番の患者の奏効持続期間は 7.8 ヶ月，203 番の患者では 3.4 ヶ月であった．q3wk 24-h 群では，奏効期間の中央値は 7.5 ヶ月であった．

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）

	qwk 3-h	q3wk 24-h	Total
n	2	7	9
Censored	1 (50.0%)	2 (28.6%)	3 (33.3%)
Median **(95% CI)**	. (3.4-.)	7.5 (6.1-7.8)	7.6 (5.3-.)
Data per patient	#191=7.8+ #203=3.4	#005=7.8 #020=5.3 #061=6.1 #103=3.7+ #228=7.6 #236=7.5 #252=11.3+	#005=7.8 #020=5.3 #061=6.1 #103=3.7+ #191=7.8+ #203=3.4 #228=7.6 #236=7.5 #252=11.3+
Duration of response at 3 months **(95% CI)**	100.0% (100.0-100.0%)	100.0% (100.0-100.0%)	100.0% (100.0-100.0%)
Duration of response at 6 months **(95% CI)**	50.0% (0.0-100%)	83.3% (53.5-100.0%)	76.2% (47.2-100.0%)

Data shown are n except for median and data per patient (months).
Duration of response calculated from first documentation of response. Kaplan-Meier estimation of response duration was used to account for censored patients with ongoing response.
+, response ongoing; CI, confidence interval.

第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR (Final TTP Analysis) Table 38

2.7.6.11.4.4 無増悪生存期間（PFS）

独立画像評価機関による PFS を表 2.7.6.11.4.4-1 に，PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.11.4.4-1 に示した.

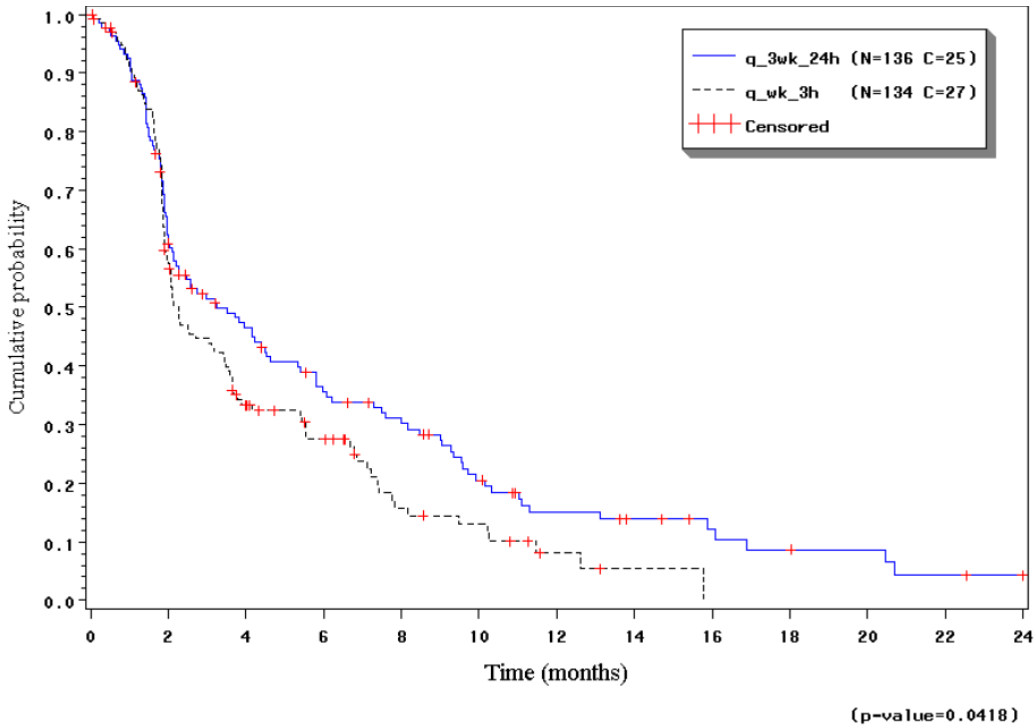
q3wk 24-h 群で PFS のリスクはハザード比で 24.5%低下した（ハザード比=0.755，p=0.0438）. PFS の中央値は，qwk 3-h 群で 2.3 ヶ月（95%CI : 2.0～3.4 ヶ月），q3wk 24-h 群で 3.3 ヶ月（95%CI : 2.1～4.6 ヶ月）であり，q3wk 24-h 群で PFS の中央値が 43.5%増加した.

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）

	qwk 3-h	q3wk 24-h	Total	Parameter	p-value
n	134	136	270	.	.
Number of events	107 (79.9%)	111 (81.6%)	218 (80.7%)	.	.
Censored	27 (20.1%)	25 (18.4%)	52 (19.3%)	.	.
Median **(95% CI)**	2.3 (2.0-3.4)	3.3 (2.1-4.6)	2.6 (2.1-3.6)	Log-rank: 4.144 HR*: 0.755 95%CI (0.574 -0.992)	LR:0.0418 HR*:0.0438
PFS at 3 months **(95% CI)**	44.7% (36.0-53.3%)	51.5% (43.0-60.1%)	48.1% (42.1-54.2%)	Diff: 6.8%	0.2685
PFS at 6 months **(95% CI)**	27.5% (19.4-35.5%)	35.5% (27.1-43.9%)	31.4% (25.6-37.3%)	Diff: 8.0%	0.1739

Data shown are % except for median (months).
*HR: q3wk 24-h compared to qwk 3-h group. HR and p-value as determined by Cox regression.
CI, confidence interval; Diff, difference between q3wk 24-h and qwk 3-h; HR, hazard ratio; LR, unstratified log-rank.

第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR (Final TTP Analysis) Table 41



N, number of patients; C, number of censored patients.

第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR (Final TTP Analysis) Figure 17

図 2.7.6.11.4.4-1　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）

2.7.6.11.4.5　全生存期間（OS）

[redacted]年[redacted]月[redacted]日カットオフ時点でのデータに基づく OS の結果

OS を表 2.7.6.11.4.5-1 に，OS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.11.4.5-1 に示した．

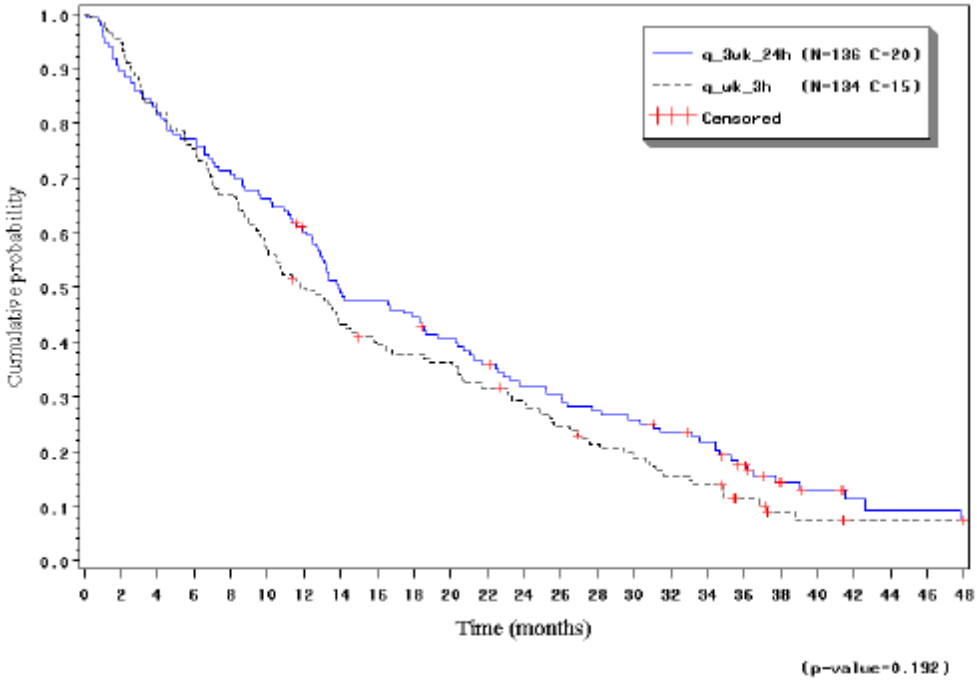
死亡した患者数 235 名であり，最終 OS 解析では患者の 13.0%が打ち切りとされた．追跡調査期間の中央値は，qwk 3-h 群で 41.4 ヶ月（95%CI：35.5～48.9 ヶ月），q3wk 24-h 群で 41.3 ヶ月（95%CI：37.0～54.6 ヶ月）であり，有意差は認められなかった．q3wk 24-h 群で死亡の相対リスクはハザード比で 15.7%低下した（ハザード比=0.843，p=0.1931）．OS の中央値は，qwk 3-h 群で 11.8 ヶ月（95%CI：9.9～14.9 ヶ月），q3wk 24-h 群で 13.9 ヶ月（95%CI：12.5～18.6 ヶ月）であった（log-rank p=0.1920）．12 ヶ月での全生存率は，qwk 3-h 群で 50.0%，q3wk 24-h 群で 60.3%であった．

表 2.7.6.11.4.5-1　全生存期間（ランダム化された患者集団）

	qwk 3-h	q3wk 24-h	Total	Parameter	p-value
N	134	136	270	.	.
Number of events	119 (88.8%)	116 (85.3%)	235 (87.0%)	.	.
Censored	15 (11.2%)	20 (14.7%)	35 (13.0%)	.	.
Median (95% CI)	11.8 (9.9-14.9)	13.9 (12.5-18.6)	13.3 (11.6-15.8)	Log-rank: 1.702 HR*: 0.843 95%CI (0.653 -1.090)	LR:0.1920 HR*:0.1931
OS at 6 months (95% CI)	75.4% (68.1-82.7)	77.2% (70.2-84.3)	76.3% (71.2%-81.4%)	Diff: 1.8%	0.7233
OS at 12 months (95% CI)	50.0% (41.5-58.4)	60.3% (52.0-68.5)	55.2% (49.2%-61.1%)	Diff: 10.3%	0.0877
OS at 24 months (95% CI)	29.3% (21.5-37.0)	32.1% (24.2-40.1)	30.7% (25.1%-36.3%)	Diff: 2.8%	0.6142

Data shown are % except for median (months).
*HR: q3wk 24-h compared to qwk 3-h group. HR and p-value as determined by Cox regression.
CI, confidence interval; Diff, difference between q3wk 24-h and qwk 3-h; HR, hazard ratio; LR, unstratified log-rank; OS, overall survival.

第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR (Final OS Analysis) Table 3



N, number of patients; C, number of censored patients.

第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR (Final OS Analysis) Figure 1.

図 2.7.6.11.4.5-1　全生存期間の Kaplan-Meier 曲線（ランダム化された患者集団）

2.7.6.11.5　　薬物動態

投与情報を表 2.7.6.11.5-1 に示した.

本試験では 13 名の患者からすべての薬物動態検体を採取した．このうち，薬物動態解析対象となった患者はサイクル 1 で 13 名，サイクル 2 で 11 名であった.

表 2.7.6.11.5-1 投与情報

Patient ID.	Cycle no.	Dose per m^2 (µg)	Total dose (µg)	Length of infusion (h)
qwk 3-h				
#19	1	580	1000	3.3
#19	2	580	1000	3.13
#56	1	580	1040	3.12
#56	2	580	1060	3
#100	1	580	1040	3.13
#100	2	580	1040	3
#102	1	580	1180	2.97
#166	1	580	985	3
#166	2	580	985	3
#172	1	580	930	3
#172	2	580	785	3
q3wk 24-h				
#20	1	1500	2930	24.08
#20	2	1500	2930	24.17
#46	1	1500	2400	24.17
#52	1	1500	2600	24.03
#52	2	1500	2600	24
#53	1	1500	2330	23.97
#53	2	1500	2330	24.03
#55	1	1500	2880	24.42
#55	2	1500	2910	24.13
#161	1	1500	2460	24
#161	2	1500	1970	24
#173	1	1500	2805	24
#173	2	1500	2244	24

第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR (Interim Report) Table 66

すべての薬物動態検体がある患者についてノンコンパートメント薬物速度論的パラメータの個々の値及び要約を, サイクルごと及び投与群ごとに表 2.7.6.11.5-2, 表 2.7.6.11.5-3, 表 2.7.6.11.5-4 及び表 2.7.6.11.5-5 に示した.

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（qwk 3-h 群，サイクル 1）

Patient ID.	Dose (μg/m²)	Dose (μg)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-48} (ng·h/mL)	AUC (ng·h/mL)	Points to calculate λ_z	$t_{½}$ (h)	CL (L/h)	V_z (L)	V_{ss} (L)	MRT (h)
#019	580	1000	1.65	7.74	19.75	3	59.11	50.63	4318	5665	111.88
#056	580	1040	3.94	17.01	20.64	3	34.63	50.38	2517	1108	22.00
#100	580	1040	3.94	15.73	15.85	3	7.88	65.62	746	297	4.53
#102	580	1180	6.65	18.83	37.96	3	239.65	31.09	10747	6230	200.43

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（qwk 3-h 群，サイクル 1）（続き）

Patient ID.	Dose (μg/m²)	Dose (μg)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-48} (ng·h/mL)	AUC (ng·h/mL)	Points to calculate λ_z	$t_{½}$ (h)	CL (L/h)	V_z (L)	V_{ss} (L)	MRT (h)
#166	580	985	2.45	8.78	11.00	3	37.71	89.52	4871	2386	26.65
#172	580	930	3.38	12.14	12.84	3	16.71	72.42	1745	680	9.39
n			6	6	6		6	6	6	6	6
Mean			3.67	13.37	19.67		65.95	59.94	4157	2728	62.48
SDev			1.71	4.54	9.71		86.94	20.37	3581	2598	78.19
Min			1.65	7.74	11.00		7.88	31.09	746	297	4.53
Max			6.65	18.83	37.96		239.65	89.52	10747	6230	200.43
CV%			46.71	33.93	49.38		131.83	33.97	86.13	95.23	125.15

第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR (Interim Report) Table 67

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（qwk 3-h 群，サイクル 2）

Patient no.	Dose (μg/m²)	Dose (μg)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-48} (ng·h/mL)	AUC (ng·h/mL)	Points to calculate λ_z	$t_{½}$ (h)	CL (L/h)	V_z (L)	V_{ss} (L)	MRT (h)
#019	580	1000	3.02	13.97	17.86	3	34.43	55.99	2781	1527	27.27
#056	580	1060	2.43	11.49	13.26	3	29.34	79.92	3383	1422	17.80
#100	580	1040	3.52	14.99	18.91	3	42.02	54.99	3334	1556	28.30
#166	580	985	4.63	10.74	15.81	3	19.45	62.28	1747	2974	47.75
#172	580	785	4.28	18.38	-	-	-	-	-	-	-
n			5	5	4		4	4	4	4	4
Mean			3.58	13.91	16.46		31.31	63.30	2811	1870	30.28
SDev			0.90	3.04	2.49		9.47	11.54	760	739	12.57
Min			2.43	10.74	13.26		19.45	54.99	1747	1422	17.8
Max			4.63	18.38	18.91		42.02	79.92	3383	2974	47.75
CV%			25.14	21.88	15.13		30.25	18.24	27.04	39.50	41.52

第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR (Interim Report) Table 68

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）

Patient ID	Dose (μg/m²)	Dose (μg)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-48} (ng·h/mL)	AUC (ng·h/mL)	Points to calculate λ_z	$t_{½}$ (h)	CL (L/h)	V_z (L)	V_{ss} (L)	MRT (h)
#020	1500	2930	1.22	30.59	81.35	3.00	232.78	36.02	12096	8384	232.77
#046	1500	2400	1.15	27.73	41.34	3.00	90.69	58.06	7596	3322	57.22
#052	1500	2600	1.31	30.65	46.54	4.00	58.18	55.87	4690	2414	43.20
#053	1500	2330	0.92	25.51	35.21	4.00	39.74	66.17	3794	1953	29.51
#055	1500	2880	0.53	16.19	30.60	4.00	31.37	94.12	4259	6201	65.88
#161	1500	2460	1.29	31.63	84.58	3.00	303.61	29.09	12740	8583	295.10
#173	1500	2805	2.11	58.90	135.31	3.00	212.03	20.73	6341	4013	193.59
n			7	7	7		7	7	7	7	7
Mean			1.22	31.60	64.99		138.34	51.44	7359	4981	131.04

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）（続き）

Patient ID	Dose (μg/m²)	Dose (μg)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-48} (ng·h/mL)	AUC (ng·h/mL)	Points to calculate λ_z	$t_{½}$ (h)	CL (L/h)	V_z (L)	V_{ss} (L)	MRT (h)
SDev			0.48	13.15	37.78		109.18	25.11	3695	2754	107.16
Min			0.53	16.19	30.60		31.37	20.73	3794	1953	29.51
Max			2.11	58.90	135.31		303.61	94.12	12740	8583	295.10
CV%			39.32	41.60	58.14		78.92	48.81	50.21	55.28	81.77

第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR (Interim Report) Table 69

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）

Patient ID	Dose (μg/m²)	Dose (μg)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-48} (ng·h/mL)	AUC (ng·h/mL)	Points to calculate λ_z	$t_{½}$ (h)	CL (L/h)	V_z (L)	V_{ss} (L)	MRT (h)
#020	1500	2930	0.70	20.94	56.48	3	153.26	51.88	11470	8277	159.56
#052	1500	2600	1.39	28.47	58.01	5	97.69	44.82	6317	4360	97.27
#053	1500	2330	0.71	17.35	34.25	5	77.36	68.02	7592	5231	76.90
#055	1500	2910	2.27	35.74	53.83	4	88.93	54.06	6936	3411	63.09
#161	1500	1970	1.56	37.92	80.86	4	145.06	24.36	5099	3219	132.14
#173	1500	2244	1.53	40.92	100.17	3	168.96	22.40	5461	3736	166.79
n			6	6	6		6	6	6	6	6
Mean			1.36	30.22	63.93		121.88	44.26	7146	4706	115.96
SDev			0.59	9.58	23.12		38.45	17.85	2309	1896	43.40
Min			0.70	17.35	34.25		77.36	22.40	5099	3219	63.09
Max			2.27	40.92	100.17		168.96	68.02	11470	8277	166.79
CV%			43.64	31.70	36.17		31.55	40.33	32.31	40.29	37.42

第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR (Interim Report) Table 70

2.7.6.11.6 安全性の評価

2.7.6.11.6.1 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， 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.

有害事象を発現した患者数の概要を表 2.7.6.11.6.1-1，有害事象を表 2.7.6.11.6.1-2 に示した.

全体として大部分の患者（99.2%）が，少なくとも 1 件の有害事象（因果関係に関わらない）を発現した．本剤の有害事象の大部分は軽度又は中等度（グレード 1 又は 2）で，大部分の患者は試験を継続した．発現割合が高かったグレード 3 又は 4 の有害事象は疲労，呼吸困難，腹痛であった.

表 2.7.6.11.6.1-1 有害事象を発現した患者数

	qwk 3-h (n=130)	q3wk 24-h (n=130)	Total (n=260)
Any AE	129 (99.2%)	129 (99.2%)	258 (99.2%)
Any drug-related AE	104 (80.0%)	113 (86.9%)	217 (83.5%)
Any grade 3/4 AE	55 (42.3%)	76 (58.5%)	131 (50.4%)
Any grade 3/4 drug-related AE	21 (16.2%)	42 (32.3%)	63 (24.2%)
Hospitalizations associated with AEs	31 (23.8%)	39 (30.0%)	70 (26.9%)
Hospitalizations associated with drug-related AEs	6 (4.6%)	7 (5.4%)	13 (5.0%)
Discontinuations associated with AEs	10 (7.7%)	11 (8.5%)	21 (8.1%)
Discontinuations associated with drug-related AEs	4 (3.1%)	8 (6.2%)	12 (4.6%)
Deaths associated with AEs	6 (4.6%)	6 (4.6%)	12 (4.6%)
Deaths associated with drug-related AEs	3 (2.3%)	2 (1.5%)	5 (1.9%)
Deaths associated with drug-related SAEs	3 (2.3%)	4 (3.1%)*	7 (2.7%)

Data shown are n (%). Drug-related AEs=possibly, probably or very likely related to the study drug.
*Two patients (patient #209 and #378) had in the Pharmacovigilance database death associated to drug-related SAEs that were not reported as drug-related AE in the clinical study database.

第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR (Final TTP Analysis) Table 83

表 2.7.6.11.6.1-2 有害事象

	qwk 3h (n=130)								q3wk 24-h (n=130)								Total (n=260)							
	1		2		3		4		1		2		3		4		1		2		3		4	
Adverse Event. Preferred term	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
GASTROINTESTINAL DISORDERS	58	45	33	25	13	10	.	.	41	32	50	38	17	13	4	3	99	38	83	32	30	12	4	2
Abdominal pain	14	11	13	10	6	5	.	.	12	9	9	7	5	4	1	<1	26	10	22	8	11	4	1	<1
Constipation	31	24	11	8	2	2	.	.	25	19	20	15	.	.	.	.	56	22	31	12	2	<1	.	.
Diarrhea	25	19	3	2	.	.	.	.	25	19	5	4	1	<1	.	.	50	19	8	3	1	<1	.	.
Nausea	52	40	12	9	3	2	.	.	53	41	37	28	7	5	.	.	105	40	49	19	10	4	.	.
Vomiting	19	15	11	8	2	2	.	.	25	19	25	19	7	5	.	.	44	17	36	14	9	3	.	.
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	48	37	41	32	13	10	2	2	53	41	44	34	14	11	3	2	101	39	85	33	27	10	5	2
Fatigue	42	32	38	29	9	7	.	.	49	38	38	29	9	7	1	<1	91	35	76	29	18	7	1	<1
Pyrexia	13	10	7	5	1	<1	.	.	29	22	3	2	.	.	1	<1	42	16	10	4	1	<1	1	<1
INFECTIONS AND INFESTATIONS	15	12	15	12	7	5	1	<1	18	14	20	15	15	12	2	2	33	13	35	13	22	8	3	1
INVESTIGATIONS	13	10	3	2	3	2	.	.	10	8	5	4	9	7	.	.	23	9	8	3	12	5	.	.
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	29	22	7	5	4	3	.	.	31	24	16	12	3	2	1	<1	60	23	23	9	7	3	1	<1
Anorexia	15	12	6	5	.	.	.	.	19	15	9	7	1	<1	.	.	34	13	15	6	1	<1	.	.
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	38	29	22	17	10	8	.	.	33	25	13	10	12	9	.	.	71	27	35	13	22	8	.	.
Back Pain	14	11	7	5	4	3	.	.	13	10	2	2	4	3	.	.	27	10	9	3	8	3	.	.
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	38	29	15	12	4	3	4	3	47	36	12	9	5	4	1	<1	85	33	27	10	9	3	5	2
Dizziness	8	6	5	4	.	.	.	.	16	12	1	<1	1	<1	.	.	24	9	6	2	1	<1	.	.
Dysgeusia	8	6	.	.	.	.	.	.	13	10	.	.	.	.	.	.	21	8	.	.	.	.	.	.
Headache	26	20	7	5	1	<1	.	.	28	22	8	6	1	<1	.	.	54	21	15	6	2	<1	.	.
PSYCHIATRIC DISORDERS	21	16	9	7	.	.	.	.	29	22	7	5	2	2	1	<1	50	19	16	6	2	<1	1	<1
Insomnia	13	10	3	2	.	.	.	.	17	13	3	2	.	.	.	.	30	12	6	2	.	.	.	.
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	30	23	15	12	9	7	3	2	27	21	13	10	8	6	3	2	57	22	28	11	17	7	6	2
Cough	18	14	3	2	1	<1	.	.	19	15	4	3	.	.	.	.	37	14	7	3	1	<1	.	.
Dyspnea	15	12	13	10	8	6	.	.	11	8	6	5	4	3	1	<1	26	10	19	7	12	5	1	<1
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	22	17	7	5	.	.	.	.	25	19	8	6	1	<1	1	<1	47	18	15	6	1	<1	1	<1
VASCULAR DISORDERS	8	6	4	3	3	2	.	.	16	12	7	5	10	8	3	2	24	9	11	4	13	5	3	1

第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR (Final TTP Analysis) Table 84

2.7.6.11.6.2 副作用

副作用を表 2.7.6.11.6.2-1 に示した.

本剤を投与された 260 名中 63 名（24.2%）がグレード 3 又は 4 の副作用を発現し，内訳は qwk 3-h 群 21 名（16.2%）及び q3wk 24-h 群 42 名（32.3%）であった．臨床検査値異常を除くグレード 3/4 の副作用で最も多く認められたのは疲労，悪心及び嘔吐で，各々患者の 5%未満（疲労 5.4%を除く）に発現した．q3wk 24-h 群の 1 名の 1 サイクルに発現した疲労がグレード 4 の副作用であった以外は，いずれもグレード 3 の事象であった．一般的な抗悪性腫瘍化学療法剤の典型的な副作用である脱毛症，粘膜炎，皮膚／爪毒性，神経毒性，心毒性又は他の重大な器官毒性などの発現はまれであった．特に，STS で最も多く用いられる薬剤であるドキソルビシンとは対照的に，本剤では蓄積毒性は認められなかった.

重篤な副作用が 54 件報告された．重篤な副作用の内訳は qwk 3-h 群で 12 名（9.2%）に 23 件，q3wk 24-h 群では 18 名（13.8%）に 31 件であった．両群に最も多くみられた重篤な副作用は嘔吐及び悪心であった.

副作用により本剤の投与を中止した患者は 12 名（4.6%）のみであり，内訳は qwk 3-h 群 4 名（3.1%）及び q3wk 24-h 群 8 名（6.2%）であった．副作用により入院した患者は 13 名（5.0%）であり，内訳は，qwk 3-h 群 6 名（4.6%）及び q3wk 24-h 群 7 名（5.4%）であった.

表 2.7.6.11.6.2-1 副作用

	qwk 3h (n=130)								q3wk 24h (n=130)								Total (n=260)							
	1		2		3		4		1		2		3		4		1		2		3		4	
Adverse Event. Preferred term	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
GASTROINTESTINAL DISORDERS	58	45	20	15	5	4	.	.	43	33	46	35	9	7	.	.	101	39	66	25	14	5	.	.
Constipation	22	17	1	<1	.	.	.	.	16	12	8	6	.	.	.	.	38	15	9	3	.	.	.	.
Diarrhea	15	12	3	2	.	.	.	.	15	12	4	3	.	.	.	.	30	12	7	3	.	.	.	.
Nausea	49	38	11	8	3	2	.	.	53	41	35	27	5	4	.	.	102	39	46	18	8	3	.	.
Vomiting	16	12	10	8	2	2	.	.	24	18	24	18	3	2	.	.	40	15	34	13	5	2	.	.
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	35	27	27	21	6	5	1	<1	43	33	39	30	7	5	2	2	78	30	66	25	13	5	3	1
Fatigue	31	24	26	20	6	5	.	.	41	32	36	28	7	5	1	<1	72	28	62	24	13	5	1	<1
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	15	12	5	4	1	<1	.	.	25	19	13	10	2	2	.	.	40	15	18	7	3	1	.	.
Anorexia	12	9	4	3	.	.	.	.	18	14	6	5	1	<1	.	.	30	12	10	4	1	<1	.	.
Decreased appetite	2	2	.	.	.	.	.	.	7	5	1	<1	.	.	.	.	9	3	1	<1	.	.	.	.
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	16	12	5	4	1	<1	.	.	20	15	3	2	4	3	.	.	36	14	8	3	5	2	.	.
Myalgia	6	5	2	2	1	<1	.	.	10	8	1	<1	2	2	.	.	16	6	3	1	3	1	.	.
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	16	12	7	5	1	<1	.	.	24	18	6	5	3	2	.	.	40	15	13	5	4	2	.	.
Dysgeusia	5	4	.	.	.	.	.	.	11	8	.	.	.	.	.	.	16	6	.	.	.	.	.	.
Headache	8	6	3	2	1	<1	.	.	15	12	4	3	1	<1	.	.	23	9	7	3	2	<1	.	.
PSYCHIATRIC DISORDERS	3	2	1	<1	.	.	.	.	7	5	3	2	.	.	.	.	10	4	4	2	.	.	.	.
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	9	7	5	4	2	2	.	.	7	5	4	3	2	2	1	<1	16	6	9	3	4	2	1	<1
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	10	8	2	2	.	.	.	.	10	8	2	2	.	.	1	<1	20	8	4	2	.	.	1	<1
VASCULAR DISORDERS	4	3	.	.	1	<1	.	.	7	5	5	4	2	2	1	<1	11	4	5	2	3	1	1	<1

第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR (Final TTP Analysis) Table 86

2.7.6.11.6.3　　死亡例

カットオフ日（2006 年 5 月 31 日）までに報告された死亡を表 2.7.6.11.6.3-1 に示した.

カットオフ日までに 167 名（全投与患者の 64.2%）が死亡した. 内訳は qwk 3-h 群で 88 名（67.7%），q3wk 24-h 群で 79 名（60.8%）であった．最も多い死因は両群とも疾患進行であった．治療関連死は 7 名に認められ，本試験での治療関連死亡割合は qwk 3-h 群で 2.3%（3 名），q3wk 24-h 群で 3.1%（4 名）であった.

本剤の最終投与後 30 日以内に 17 名（投与患者 260 名の 6.5%）が死亡した．内訳は，qwk 3-h 群 8 名，q3wk 24-h 群 9 名であった．これら 17 名の死因は 5 名が疾患進行，11 名が有害事象であった．ランダム化後 60 日以内に 17 名（投与患者 260 名の 6.5%）が死亡した．両群での最も多い死因は有害事象及び疾患進行であった.

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

		qwk 3-h (n=130)	q3wk 24-h (n=130)	Total* (n=260)
Survival status	**Alive**	42 (32.3%)	51 (39.2%)	93 (35.8%)
	Dead	88 (67.7%)	79 (60.8%)	167 (64.2%)†
Cause of death	**PD**	79 (60.8%)	70 (53.8%)	149 (57.3%)
	AEs	6 (4.6%)	6 (4.6%)	12 (4.6%)
	Other	3 (2.3%)**	3 (2.3%)***	6 (2.3%)
Cause of death occurred within 30 days from last trabectedin dose	**AEs**	6 (4.6%)	5 (3.8%)	11 (4.2%)
	PD	2 (1.5%)	3 (2.3%)	5 (1.9%)
	Other	.	1 (0.8%)§	1 (0.4%)
Cause of death occurred within 60 days from randomization	**AEs**	4 (3.1%)	5 (3.8%)	9 (3.5%)
	PD	2 (1.5%)	5 (3.8%)	7 (2.7%)
	Other	.	1 (0.8%)§	1 (0.4%)

*Number of treated patients.
**Causes of death classified as other in the qwk 3-h group: myocardial infarction (patient #047), death while being treated in a further phase I study with another drug (patient #069), and impairment of cerebral circulation (patient #170).
***Causes of death classified as other in the q3wk 24-h group: clinical deterioration (patient #004), acute myeloid leukemia possibly related to the study drug (patient #209), and stroke (patient #281).
§ Clinical deterioration (patient #004).
† A total of 167 deaths occurred in treated patients. Eight untreated patients died during the study period and they are included in the OS analysis for all randomized patients (total deaths, n=175).
AEs, adverse events; PD, progressive disease.

第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR (Final TTP Analysis) Table 88

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を表 2.7.6.11.6.3-2，死亡例の一覧を表 2.7.6.11.6.3-3 に示した.

全体として，有害事象による死亡が 12 名（各群 6 名）に 12 件報告された．治験薬との因果関係は「可能性あり」以上が 5 名（qwk 3-h 群 3 名，q3wk 24-h 群 2 名）に 5 件報告された．内訳は，グレード 4 の放射線性肺臓炎（102 番の患者，qwk 3-h 群），グレード 3 の溶血性貧血及びグレード 4 の多臓器不全（179 番の患者，qwk 3-h 群），グレード 4 の敗血症（253 番の患者，qwk 3-h 群），グレード 4 の非心原性肺水腫（057 番の患者，q3wk 24-h 群），及びグレード 3 の肺炎（168 番の患者，q3wk 24-h 群）であった.

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

	qwk 3-h (n=130)	q3wk 24-h (n=130)	Total* (n=260)
Cause of drug-related death	3 (2.3%)	4 (3.1%)†	7 (2.7%)
Cause of drug-related death occurred within 30 days from last trabectedin dose	3 (2.3%)	3 (2.3%)	6 (2.3%)
Cause of drug-related death occurred within 60 days from randomization	3 (2.3%)	2 (1.5%)	5 (1.9%)

*Number of treated patients.
† Two of these seven patients (patient #209 and #378, q3wk 24-h arm) had death associated to drug-related SAEs in the Pharmacovigilance database that were not reported as drug-related AE in the clinical study database. Therefore, the rate of drug-related SAEs was used to estimate the toxic death rate in the ET743-STS-201 study.
AEs, adverse events; PD, progressive disease; SAEs, serious adverse events.

第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR (Final TTP Analysis) Table 89

表 2.7.6.11.6.3-3　死亡例

Schedule code	Short subject ID	Date of Death	Randomization date	Reported Term	Actual Start Date of Event	Actual End Date of Event	Action Taken with Treatment	Relationship to Treatment	AE Toxicity Grade
qwk 3h	#102	20OCT2003	17SEP2003	Radiation pneumonitis	17OCT2003	20OCT2003	None	Very likely	4
	#179	25MAR2005	14MAR2005	Hemolytic anemia	24MAR2005	25MAR2005	Permanent stop	Possible	3
			14MAR2005	Multi - organ failure	25MAR2005	25MAR2005	Permanent stop	Possible	4
	#207	02AUG2004	30APR2004	Pulmonary embolism	01AUG2004	02AUG2004	Permanent stop	Not related	4
	#253	05JUN2005	13MAY2005	Septicemia	05JUN2005	05JUN2005	Permanent stop	Possible	4
	#284	13MAY2005	05APR2005	Cardiac arrest due to disease progression	13MAY2005	13MAY2005	Permanent stop	Not related	4
	#389	07AUG2005	03MAY2005	Dyspnea	07AUG2005	07AUG2005	None	Doubtful	3
			03MAY2005	Altered state of consciousness	07AUG2005	07AUG2005	None	Doubtful	3
			03MAY2005	Hypotension	07AUG2005	07AUG2005	None	Not related	4
			03MAY2005	Cardiopulmonary arrest	07AUG2005	07AUG2005	None	Doubtful	4
q3wk 24-h	#057	24NOV2003	03SEP2003	Non-cardiogenic pulmonary edema	21NOV2003	24NOV2003	None	Probable	4
	#093	11JUL2005	03JUN2005	Tumor arrosion bleeding	20JUN2005	11JUL2005	Permanent stop	Not related	4
	#126	17MAY2004	20APR2004	Central nervous system hemorrhage	05MAY2004	17MAY2004	None	Not related	4
	#168	10FEB2004	19JAN2004	Pneumonia	09FEB2004	10FEB2004	None	Possible	3
	#233	31JUL2004	08JUN2004	Septic shock	31JUL2004	31JUL2004	None	Not related	4
	#378	11MAY2005	11APR2005	Acute renal failure	09MAY2005	11MAY2005	Permanent stop	Doubtful	4

Cut-off date: 31 May 2006.
AEs, adverse events.

第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR (Final TTP Analysis) Table 90

2.7.6.11.6.4　　重篤な有害事象

重篤な副作用を表 2.7.6.11.6.4-1 及び表 2.7.6.11.6.4-2 に示した．

qwk 3-h 群では，重篤な副作用が 130 名中 12 名（9.2%）に 23 件認められた．最も多く認められた重篤な副作用は嘔吐及び悪心であった．6 件の重篤な副作用により 3 名が致死的転帰に至った．カットオフ日時点で，重篤な副作用の転帰は回復が 11 件，未回復が 6 件であった．

q3wk 24-h 群では，重篤な副作用が 130 名中 18 名（13.8%）に 31 件認められた．最も多く認められた重篤な副作用は嘔吐及び悪心であり，次いで腹痛であった．6 件の重篤な副作用により 4 名が致死的転帰に至った．カットオフ日時点で，重篤な副作用の転帰は後遺症なく回復が 8 件，後遺症を伴い回復が 5 件，未回復が 5 件，不明が 7 件（3 名）であった．

表 2.7.6.11.6.4-1　重篤な副作用（qwk 3-h 群）

Patient Initials*	Gender	Date of Birth	Preferred Term	AE Onset Date	AE End Date	Drug Start Date	Last Admin Date	Causality	Outcome
CH-MU	Male	06-FEB-1951	PNEUMONIA	24-OCT-2005	07-NOV-2005	.	.	Probable	Recovered/Resolved
GL	Male	01-JUL-1948	STAPHYLOCOCCAL INFECTION	28-OCT-2005	29-OCT-2005	.	.	Possible	Recovered/Resolved
JAW	Female	09-MAY-1940	RECALL PHENOMENON	20-OCT-2003	.	.	.	Very Likely / Certain	Fatal
			RADIATION PNEUMONITIS	.	.	.	.	Very Likely / Certain	Fatal
			LEIOMYOSARCOMA METASTATIC	.	.	.	.	Very Likely / Certain	Fatal
JDW	Male	23-OCT-1969	WOUND INFECTION	14-OCT-2004	.	.	.	Possible	Not Recovered/Not Resolved
			BRONCHOPNEUMONIA	08-FEB-2005	14-FEB-2005	.	.	Probable	Recovered/Resolved
JSB	Female	14-APR-1973	PANCYTOPENIA	11-MAR-2004	06-APR-2004	02-FEB-2004	.	Probable	Recovered/Resolved
			NAUSEA	11-MAR-2004	13-MAR-2004	02-FEB-2004	.	Probable	Recovered/Resolved
			VOMITING	11-MAR-2004	13-MAR-2004	02-FEB-2004	.	Probable	Recovered/Resolved
			PNEUMONIA	11-MAR-2004	06-APR-2004	02-FEB-2004	.	Probable	Recovered/Resolved
			VOMITING	19-JUL-2004	21-JUL-2004	19-FEB-2004	.	Possible	Recovered/Resolved
MD	Female	08-OCT-1943	CARDIAC FAILURE CONGESTIVE	03-NOV-2003	10-NOV-2003	01-OCT-2003	29-OCT-2003	Probable	Not Recovered/Not Resolved
			DEHYDRATION	07-JUN-2004	.	01-OCT-2003		Possible	Not Recovered/Not Resolved
MK	Female	21-FEB-1962	ABDOMINAL PAIN	06-AUG-2003	.	05-AUG-2003	05-AUG-2003	Possible	Not Recovered/Not Resolved
			NAUSEA	06-AUG-2003	.	05-AUG-2003	05-AUG-2003	Possible	Not Recovered/Not Resolved
			VOMITING	06-AUG-2003	.	05-AUG-2003	05-AUG-2003	Possible	Not Recovered/Not Resolved
NVK	Female	15-JUL-1951	DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION	24-MAR-2005	25-MAR-2005	15-MAR-2005	25-MAR-2005	Possible	Fatal
			MULTI-ORGAN FAILURE	25-MAR-2005	25-MAR-2005	15-MAR-2005	25-MAR-2005	Possible	Fatal
PAJ	Male	23-JAN-1959	ANEMIA	26-MAY-2004	26-MAY-2004	20-APR-2004	15-JUN-2004	Possible	Recovered/Resolved
SEME	Female	16-OCT-1962	BACTERIAL PYELONEPHRITIS	30-OCT-2005	03-NOV-2005	.	.	Possible	Recovered/Resolved
WOT	Male	20-FEB-1951	SEPSIS	05-JUN-2005	05-JUN-2005	.	.	Possible	Fatal
WW	Male	01-MAY-1945	FEBRILE NEUTROPENIA	22-MAY-2004	03-JUN-2004	01-APR-2004	13-MAY-2004	Probable	Recovered/Resolved

*Initials instead of number of patients are shown here to agree with the SAE's narrative format.
Cut-off date: 31 May 2006.

第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR (Final TTP Analysis) Table 91

表 2.7.6.11.6.4-2 重篤な副作用（q3wk 24-h 群）

Patient Initials*	Gender	Date of Birth	Preferred Term	AE Onset Date	AE End Date	Drug Start Date	Last Admin Date	Causality	Outcome
AMM	Female	15-NOV-1944	PULMONARY HYPERTENSION	09-JUL-2005	15-JUL-2005	.	.	Possible	Unknown
AW	Male	17-MAR-1953	HYPOTENSION	18-JUN-2005	.	.	.	Possible	Unknown
			ANEMIA	18-JUN-2005	.	.	.	Possible	Unknown
			NAUSEA	18-JUN-2005	.	.	.	Possible	Unknown
			VOMITING	18-JUN-2005	.	.	.	Possible	Unknown
CRC	Male	30-JUL-1935	ABDOMINAL PAIN	03-JUN-2004	04-JUN-2004	.	.	Possible	Recovered/Resolved
			VOMITING	03-JUN-2004	05-JUN-2004	.	.	Possible	Recovered/Resolved
			DRUG INTERACTION	03-JUN-2004	05-JUN-2004	.	.	Possible	Recovered/Resolved
DMM	Female	01-JUL-1930	ACUTE MYELOID LEUKEMIA	20-DEC-2005	28-DEC-2005	23-FEB-2005	22-OCT-2005	Possible	Fatal
ECC	Female	16-AUG-1944	THROMBOCYTOPENIA	27-NOV-2004	.	16-NOV-2004	.	Possible	Unknown
JAS	Female	04-MAR-1952	WOUND NECROSIS	10-MAR-2005	12-MAR-2005	.	.	Possible	Not Recovered/Not Resolved
JBC	Male	07-JUL-1928	DEEP VEIN THROMBOSIS	09-JUN-2005	31-OCT-2005	.	.	Possible	Recovered/Resolved With Sequelae
JR	Female	27-AUG-1937	THROMBOCYTOPENIA	28-NOV-2003	09-JAN-2004	22-OCT-2003	.	Very Likely / Certain	Recovered/Resolved
JSO	Female	29-AUG-1954	DEEP VEIN THROMBOSIS	11-APR-2005	.	.	.	Possible	Unknown
MF	Female	29-SEP-1962	RENAL FAILURE ACUTE	09-MAY-2005	11-MAY-2005	.	.	Probable	Fatal
NIS	Female	08-JUL-1946	PNEUMONIA	09-FEB-2004	10-FEB-2004	.	.	Possible	Fatal
			DISEASE PROGRESSIO N	.	.	.	.	Possible	Fatal
			PULMONARY EDEMA	09-FEB-2004	10-FEB-2004	.	.	Possible	Fatal
PAM	Female	01-APR-1962	NAUSEA	12-APR-2005	14-APR-2005	16-MAR-2005	06-APR-2005	Very Likely / Certain	Recovered/Resolved
			VOMITING	12-APR-2005	14-APR-2005	16-MAR-2005	06-APR-2005	Very Likely / Certain	Recovered/Resolved
RP	Male	25-MAY-1948	ABDOMINAL PAIN	05-JUL-2005	06-JUL-2005	.	.	Possible	Recovered/Resolved
			ABDOMINAL PAIN	14-JUL-2005	17-JUL-2005	.	.	Possible	Recovered/Resolved
			SMALL INTESTINAL OBSTRUCTIO N	21-AUG-2005	27-AUG-2005	.	.	Possible	Not Recovered/Not Resolved
RWO	Male	30-SEP-1949	DEEP VEIN THROMBOSIS	07-MAR-2004	09-MAR-2004	19-FEB-2004	.	Possible	Recovered/Resolved With Sequelae
			PULMONARY EMBOLISM	07-MAR-2004	09-MAR-2004	19-FEB-2004	.	Possible	Recovered/Resolved With Sequelae
SL-D	Female	06-APR-1944	HYPOXIA	17-OCT-2003	.	02-SEP-2003	26-SEP-2003	Possible	Not Recovered/Not Resolved
SRE	Female	17-SEP-1943	NON-CARDIOGENIC PULMONARY EDEMA	.	24-NOV-2003	03-SEP-2003	24-NOV-2003	Probable	Fatal
			DEVICE RELATED INFECTION	20-NOV-2003	.	03-SEP-2003	24-NOV-2003	Not Related	Not Recovered/Not Resolved
WAS	Female	27-OCT-1961	NAUSEA	15-FEB-2004	17-FEB-2004	13-FEB-2004	.	Very Likely / Certain	Recovered/Resolved With Sequelae
			VOMITING	15-FEB-2004	17-FEB-2004	13-FEB-2004	.	Very Likely / Certain	Not Recovered/Not Resolved
WJS	Male	18-DEC-1942	ATRIAL FIBRILLATION	04-JUN-2005	04-JUN-2005	.	.	Possible	Recovered/Resolved With Sequelae

*Initials instead of number of patients are shown here to agree with the SAE's narrative format.

第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR (Final TTP Analysis) Table 92

2.7.6.11.6.5 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象を表 2.7.6.11.6.5-1 に示した.

カットオフ日時点で，治験薬が投与された 260 名中 252 名（96.9%）がランダム化投与群としての治験薬投与を終了していた．内訳は，qwk 3-h 群 130 名，q3wk 24-h 群 122 名であった.

副作用により 12 名（4.6%）が本剤の投与を中止した．内訳は，qwk 3-h 群 4 名（グレード 2 のビリルビン増加，グレード 2 の ALP 増加，グレード 2 の好中球減少症，グレード 2 の無力症），q3wk 24-h 群 8 名［グレード 2 の筋力低下，グレード 2 の ALP 増加，グレード 3 の ALP 増加，グレード 3 の血小板減少症，グレード 4 の好中球減少症（2 名），グレード 3 の ALT 増加，グレード 3 の AST 増加］であった.

5 名（qwk 3-h 群 3 名，q3wk 24-h 群 2 名）では投与中止理由が死亡であった（治験薬が投与された 260 名の 1.92%，ランダム化されたすべての患者 270 名の 1.85%）．いずれも副作用による死亡であった.

表 2.7.6.11.6.5-1 中止に至った有害事象

Schedule Code	Short patient ID	Reported Term	AE Toxicity Grade	Actual Start Date of Event	Actual End Date of Event	Action Taken with Treatment	Outcome of Event	Relationship to Treatment	Seriousness Criteria
qwk 3-h	#003	Increased Bilirubin	2	26JUN2003		Permanent Stop	Persisting	Very Likely	No
	#029	Congestive Heart Failure Right Sided	4	28NOV2003	05DEC2003	Permanent Stop	Resolved	Not Related	Yes (Prolongation Of Hospitalization

表 2.7.6.11.6.5-1　中止に至った有害事象（続き）

Schedule Code	Short patient ID	Reported Term	AE Toxicity Grade	Actual Start Date of Event	Actual End Date of Event	Action Taken with Treatment	Outcome of Event	Relationship to Treatment	Seriousness Criteria
	#062	Increased Left Hepatic Lobe Mass; Left Hepatic Lobectomy	1	07APR2004	15APR2004	Permanent Stop	Resolved	Not Related	Yes (Prolongation Of Hospitalization
	#115	High Alkaline Phosphatase	2	20APR2005	.	Permanent Stop	Persisting	Not Related	No
	#150	Elevated Alkaline Phosphatase	2	29JUL2004	14AUG2004	Permanent Stop	Resolved	Probable	No
	#154	Neutropenia	2	01MAR2004	.	Permanent Stop	Persisting	Probable	No
	#170	Paresis Of Lower Extremities	3	29NOV2004	.	Permanent Stop	Persisting	Doubtful	Yes (Not Hospitalized)
	#221	Partial Intestinal Obstruction	3	03JUL2005	14JUL2005	Permanent Stop	Resolved	Not Related	Yes (Prolongation of Hospitalization)
	#245	Feeling Of "Washed Out"	2	17FEB2005		Permanent Stop	Persisting	Probable	No
	#284	Cardiac Arrest Due To Disease Progression	4	13MAY2005	13MAY2005	Permanent Stop	Death	Not Related	Yes (Prolongation of Hospitalization)
q3wk 24-h	#093	Infection	4	20JUN2005	11JUL2005	Permanent Stop	Death	Not Related	Yes (Prolongation of Hospitalization
	#096	Progressive Proximal Muscle Weakness Bilateral	2	01DEC2003	07JAN2004	Permanent Stop	Resolved	Probable	No
	#106	Atrial Fibrillation	2	29DEC2004	01JAN2005	Permanent Stop	Resolved	Not Related	Yes (Prolongation of Hospitalization
	#125	Elevated Alkaline Phosphatase	3	22FEB2005	.	Permanent Stop	Persisting	Possible	No
	#140	Neutropenia	3	02AUG2004	23AUG2004	Permanent Stop	Resolved	Probable	No
	#152	Elevation Of AP	2	10MAR2004	.	Permanent Stop	Persisting	Probable	No
	#161	Elevation Of AST	3	19APR2004	21APR2004	Permanent Stop	Resolved	Probable	No
	#209	Low Anc	4	29NOV2005	.	Permanent Stop	Persisting	Very Likely	No
	#362	Liver Enzyme Increased (Alt)	3	20JUN2005	26JUN2005	Permanent Stop	Resolved	Probable	No
	#363	Neutropenia	4	14JUN2005	20JUN2005	Permanent Stop	Resolved	Probable	No
	#378	Acute Renal Failure	4	09MAY2005	11MAY2005	Permanent Stop	Death	Doubtful	Yes (Not Hospitalized)

第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR (Final TTP Analysis) Table 14.3

2.7.6.11.6.6　臨床検査値の異常変動

血液毒性のグレード別発現割合を表 2.7.6.11.6.6-1，グレード 3/4 の血液毒性の時間経過と回復時期を表 2.7.6.11.6.6-2 に示した.

最も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り，治験薬が投与された患者の 30.2%, 全サイクルの 15.4%で認められた. グレード 3 又は 4 の好中球減少症の発現割合は，q3wk 24-h 群（治験薬が投与された患者の 47.0%，全サイクルの 20.7%）のほうが qwk 3-h 群（治験薬が投与された患者の 13.3%，全サイクルの 5.8%）より高かった．本剤投与から好中球減少症の発現までの期間の中央値は，qwk 3-h 群で 22 日，q3wk 24-h 群で 15 日であった．グレード 3 又は 4 の好中球減少症の持続期間の中央値は両群とも 7 日間であり，回復日（グレード 2 以下となった日）の中央値は，qwk 3-h 群で 29 日目，q3wk 24-h 群で 24 日目であった.

全体として，治験薬と関連があるグレード 3 又は 4 の発熱性好中球減少症が 2 名（治験薬が投与された患者の 0.8%）に発現した（qwk 3-h 群の 205 番の患者，q3wk 24-h 群の 233 番の患者，各

1 サイクル）. 1 サイクルあたりの発熱性好中球減少症の発現割合は 0.1%（1,473 サイクル中 2 件）であった．これら 2 名は後遺症なく回復した．

その後の投与サイクルでのグレード 3 又は 4 の好中球減少症の累積傾向は認められず，治験実施計画書に規定された用量調整方法の妥当性が示された．グレード 3 又は 4 の好中球減少症の発現割合は q3wk 24-h 群のほうが高かったが, 持続期間は同程度であり, 回復までの期間は q3wk 24-h 群のほうが qwk 3-h 群より短かった．G-CSF による支持療法は，q3wk 24-h 群（治験薬が投与された患者の 28.5%，全サイクルの 25.6%）のほうが qwk 3-h 群（治験薬が投与された患者の 12.3%，全サイクルの 14.5%）よりも多く利用された．高度で遷延する好中球減少症のより重大な結果である発熱性好中球減少症及び好中球減少性感染の発現割合は両群ともに同程度であり，非常に低かった．

血小板減少症は好中球減少症より少なかった．グレード 3 又は 4 の血小板減少症は治験薬が投与された患者の 8.4%，全サイクルの 2.1%に認められた．血小板減少症の発現割合は，q3wk 24-h 群（治験薬が投与された患者の 11.5%，全サイクルの 2.4%）のほうが qwk 3-h 群（治験薬が投与された患者の 5.5%, 全サイクルの 1.3%）より高かった. 本剤投与から発現までの期間の中央値は，qwk 3-h 群で 25 日，q3wk 24-h 群で 15 日であった．グレード 3 又は 4 の血小板減少症の持続期間の中央値は，qwk 3-h 群で 5 日，q3wk 24-h 群で 7 日であり，回復日（グレード 2 以下となった日）の中央値は，qwk 3-h 群で 31.5 日目，q3wk 24-h 群で 27 日目であった．グレード 3 又は 4 の血小板減少症の発現割合は，q3wk 24-h 群のほうが qwk 3-h 群より高かったが，その持続期間は同程度であり，回復までの期間は q3wk 24-h 群のほうが qwk 3-h 群より短かった．この毒性に関連した出血イベントは認められなかった．血小板輸血は，q3wk 24-h 群（治験薬が投与された患者の 6.2%，全サイクルの 0.8%）で qwk 3-h 群（治験薬が投与された患者の 1.5%，全サイクルの 0.4%）より多く利用された．

重症度にかかわらず最も多く認められた血液学的毒性は貧血であった．骨髄毒性を有する治療法による多くの前治療を受けた進行癌患者という患者背景から予想されるとおり，本試験に組み入れられた患者の約半数に貧血が認められた．グレード 3 又は 4 の貧血は，最も頻度が少ないグレード 3 又は 4 の血液毒性であり，治験薬が投与された患者の 8.5%，全サイクルの 1.7%で認められた．グレード 3 又は 4 の貧血の発現割合は，qwk 3-h 群（治験薬が投与された患者の 9.3%，全サイクルの 2.9%）のほうが q3wk 24-h 群（治験薬が投与された患者の 7.6%，全サイクルの 1.0%）より高かった. qwk 3-h 群の 130 名中 76 名（58.5%）で投与期間中にヘモグロビン値が悪化したが，グレード 3 又は 4 に至った患者は 12 名（9.2%）のみであった．q3wk 24-h 群では，102 名（78.5%）で投与期間中にヘモグロビン値が悪化したが，グレード 3 又は 4 に至った患者の割合は低かった（10 名，7.7%）．グレード 3 又は 4 の貧血の大部分は，いずれの群でも最初の 2 サイクル中に発現し（qwk 3-h 群 93%，q3wk 24-h 群 57%），グレード 3 又は 4 の貧血は以降の投与サイクルでは悪化せず，回復傾向すら示した．両群で赤血球輸血を受けた患者の割合は同程度であり，qwk 3-h 群では治験薬が投与された患者の 14.6%（全サイクルの 3.6%），q3wk 24-h 群では治験薬が投与された患者の 16.9%（全サイクルの 3.0%）であった．

エリスロポエチンによる支持療法は，qwk 3-h 群（治験薬が投与された患者の 33.9%，全サイクルの 23.5%）のほうが q3wk 24-h 群（治験薬が投与された患者の 27.7%，全サイクルの 17.8%）よりも多く施行された．

表 2.7.6.11.6.6-1 血液毒性のグレード別発現割合

		Grade				
Lab Test Name		0	1	2	3	4
	Total	qwk 3-h (n=130)				
Neutrophils	128 (98.5%)	64 (50.03%)	18 (14.1%)	29 (22.7%)	15 (11.7%)	2 (1.6%)
Hemoglobin	129 (99.2%)	12 (9.3%)	77 (59.7%)	28 (21.7%)	9 (7.0%)	3 (2.3%)
Platelets	129 (99.2%)	93 (72.1%)	25 (19.4%)	4 (3.1%)	6 (4.7%)	1 (0.8%)
	Total	q3wk 24-h (n=130)				
Neutrophils	130 (100.0%)	34 (26.2%)	12 (9.2%)	23 (17.7%)	34 (26.2%)	27 (20.8%)
Hemoglobin	130 (100.0%)	4 (3.1%)	63 (48.5%)	53 (40.8%)	5 (3.8%)	5 (3.8%)
Platelets	130 (100.0%)	60 (46.2%)	46 (35.4%)	9 (6.9%)	12 (9.2%)	3 (2.3%)
	Total	Total-both groups (n=260)				
Neutrophils	258 (99.2%)	98 (38.0%)	30 (11.6%)	52 (20.2%)	49 (19.0%)	29 (11.2%)
Hemoglobin	259 (99.6%)	16 (6.2%)	140 (54.1%)	81 (31.3%)	14 (5.4%)	8 (3.1%)
Platelets	259 (99.6%)	153 (59.1%)	71 (27.4%)	13 (5.0%)	18 (6.9%)	4 (1.5%)

Data shown are n (%).

第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR (Final TTP Analysis) Table 94

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

		qwk 3-h	q3wk 24-h	Total
	Neutropenia			
Day of onset	**n**	30	194	224
	Median	22	15	15
	Range	8-36	6-29	6-36
Day of nadir	**n**	30	194	224
	Median	23	15	16
	Range	8-36	6-30	6-36
Nadir ($x10^9$/L)	**n**	30	194	224
	Median	0.8	0.7	0.7
	Range	0-1	0-1	0-1
Day of recovery to grade ≤2	**n**	29	190	219
	Median	29	24	25
	Range	15-46	8-42	8-46
Duration of grade 3/4 (days)	**n**	29	190	219
	Median	7	7	7
	Range	1-24	1-28	1-28

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（続き）

		qwk 3-h	q3wk 24-h	Total
	Thrombocytopenia			
Day of onset	n	7	23	30
	Median	25	15	15
	Range	8-43	7-28	7-43
Day of nadir	n	7	23	30
	Median	28	15	15
	Range	11-43	8-29	8-43
Nadir ($x10^9$/L)	n	7	23	30
	Median	26	33	33
	Range	8-44.8	5-46	5-46
Day of recovery to grade ≤2	n	4	21	25
	Median	31.5	27	28
	Range	11-35	6-32	6-35
Duration of grade 3/4 (days)	n	4	21	25
	Median	5	7	7
	Range	1-9	1-20	1-20

第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR (Final TTP Analysis) Table 96

生化学的毒性のグレード別発現割合を表 2.7.6.11.6.6-3，グレード 3/4 の肝機能障害の時間経過と回復時期を表 2.7.6.11.6.6-4 に示した.

最も多くみられたグレード 3 又は 4 の生化学的毒性は, 血清中トランスアミナーゼ（AST/ALT）値の増加であった. いずれの発現割合も，q3wk 24-h 群（AST : 治験薬が投与された患者の 31.5%，全サイクルの 6.0%，ALT : 治験薬が投与された患者の 47.7%，全サイクルの 13.2%）のほうが qwk 3-h 群（AST：験薬が投与された患者の 3.1%，全サイクルの 0.8%，ALT：治験薬が投与された患者の 9.4%，全サイクルの 2.9%）より高かった．グレード 4 の ALT は 3 名（2.3%）に認められ，いずれも q3wk 24-h 群（各 1 サイクル）であった．q3wk 24-h 群では，グレード 3 又は 4 の AST 増加は投与後速やかに発現し（5 日目），持続期間の中央値は短く（3.5 日），グレード 2 以下への回復日は 8 日目であった．qwk 3-h 群では，グレード 3 又は 4 の AST 増加の投与後の発現は 25 日目であり，持続期間の中央値は 8.5 日，グレード 2 以下への回復日は 33.5 日目であった．グレード 3 又は 4 の ALT 増加も同様のパターンを示した.

グレード 3 又は 4 のトランスアミナーゼ増加の発現割合は q3wk 24-h 群のほうが高かったが, q3wk 24-h スケジュールでの投与期間のほうが全般的に長いにもかかわらず, 持続期間及び回復までの期間は qwk 3-h 群よりかなり短かった.

表 2.7.6.11.6.6-3 生化学的毒性の最高グレード

		Grade				
		0	1	2	3	4
Lab Test name	Total	qwk 3-h (n=130)				
AST	128 (98.5%)	43 (33.6%)	60 (46.9%)	21 (16.4%)	4 (3.1%)	0 (0.0%)
ALT	128 (98.5%)	28 (21.9%)	51 (39.8%)	37 (28.9%)	12 (9.4%)	0 (0.0%)
AP	128 (98.5%)	64 (50.0%)	48 (37.5%)	13 (10.2%)	3 (2.3%)	0 (0.0%)
Total bilirubin *	128 (98.5%)	113 (88.3%)	9 (7.0%)	5 (3.9%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)
Creatinine *	129 (99.2%)	93 (72.1%)	31 (24.0%)	4 (3.1%)	0 (0.0%)	1 (0.8%)
Creatine kinase	125 (96.2%)	85 (68.0%)	19 (15.2%)	9 (7.2%)	7 (5.6%)	5 (4.0%)
Albumin, serum-low	128 (98.5%)	58 (45.3%)	42 (32.8%)	23 (18.0%)	5 (3.9%)	0 (0.0%)
Sodium, serum-high	129 (99.2%)	117 (90.7%)	7 (5.4%)	3 (2.3%)	2 (1.6%)	0 (0.0%)
Sodium, serum-low	129 (99.2%)	67 (51.9%)	48 (37.2%)	0 (0.0%)	11 (8.5%)	3 (2.3%)
Glucose, serum-high	129 (99.2%)	30 (23.3%)	72 (55.8%)	19 (14.7%)	8 (6.2%)	0 (0.0%)
Glucose, serum-low	129 (99.2%)	106 (82.2%)	17 (13.2%)	3 (2.3%)	1 (0.8%)	2 (1.6%)
Potassium, serum-high	129 (99.2%)	118 (91.5%)	9 (7.0%)	2 (1.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Potassium, serum-low	129 (99.2%)	90 (69.8%)	33 (25.6%)	0 (0.0%)	5 (3.9%)	1 (0.8%)
	Total	q3wk 24-h (n=130)				
AST	130 (100.0%)	8 (6.2%)	47 (36.2%)	34 (26.2%)	41 (31.5%)	0 (0.0%)
ALT	130 (100.0%)	4 (3.1%)	37 (28.5%)	27 (20.8%)	59 (45.4%)	3 (2.3%)
AP	130 (100.0%)	58 (44.6%)	59 (45.4%)	11 (8.5%)	2 (1.5%)	0 (0.0%)
Total bilirubin *	130 (100.0%)	102 (78.5%)	19 (14.6%)	8 (6.2%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)
Creatinine *	129 (99.2%)	81 (62.8%)	35 (27.1%)	10 (7.8%)	0 (0.0%)	3 (2.3%)
Creatine kinase	127 (97.7%)	88 (69.3%)	23 (18.1%)	9 (7.1%)	4 (3.1%)	3 (2.4%)
Albumin, serum-low	130 (100.0%)	54 (41.5%)	45 (34.6%)	24 (18.5%)	7 (5.4%)	0 (0.0%)
Sodium, serum-high	130 (100.0%)	108 (83.1%)	18 (13.8%)	4 (3.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Sodium, serum-low	130 (100.0%)	68 (52.3%)	53 (40.8%)	0 (0.0%)	8 (6.2%)	1 (0.8%)
Glucose, serum-high	130 (100.0%)	20 (15.4%)	73 (56.2%)	29 (22.3%)	7 (5.4%)	1 (0.8%)
Glucose, serum-low	130 (100.0%)	110 (84.6%)	11 (8.5%)	7 (5.4%)	0 (0.0%)	2 (1.5%)
Potassium, serum-high	130 (100.0%)	109 (83.8%)	9 (6.9%)	6 (4.6%)	3 (2.3%)	3 (2.3%)
Potassium, serum-low	130 (100.0%)	85 (65.4%)	35 (26.9%)	0 (0.0%)	10 (7.7%)	0 (0.0%)
	Total	Total – both groups (n=260)				
AST	258 (99.2%)	51 (19.8%)	107 (41.5%)	55 (21.3%)	45 (17.4%)	0 (0.0%)
ALT	258 (99.2%)	32 (12.4%)	88 (34.1%)	64 (24.8%)	71 (27.5%)	3 (1.2%)
AP	258 (99.2%)	122 (47.3%)	107 (41.5%)	24 (9.3%)	5 (1.9%)	0 (0.0%)
Total bilirubin *	258 (99.2%)	215 (83.3%)	28 (10.9%)	13 (5.0%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Creatinine *	258 (99.2%)	174 (67.4%)	66 (25.6%)	14 (5.4%)	0 (0.0%)	4 (1.6%)
Creatine kinase	252 (96.9%)	173 (68.7%)	42 (16.7%)	18 (7.1%)	11 (4.4%)	8 (3.2%)
Albumin, serum-low	258 (99.2%)	112 (43.4%)	87 (33.7%)	47 (18.2%)	12 (4.7%)	0 (0.0%)
Sodium, serum-high	259 (99.6%)	225 (86.9%)	25 (9.7%)	7 (2.7%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Sodium, serum-low	259 (99.6%)	135 (52.1%)	101 (39.0%)	0 (0.0%)	19 (7.3%)	4 (1.5%)
Glucose, serum-high	259 (99.6%)	50 (19.3%)	145 (56.0%)	48 (18.5%)	15 (5.8%)	1 (0.4%)
Glucose, serum-low	259 (99.6%)	216 (83.4%)	28 (10.8%)	10 (3.9%)	1 (0.4%)	4 (1.5%)
Potassium, serum-high	259 (99.6%)	227 (87.6%)	18 (6.9%)	8 (3.1%)	3 (1.2%)	3 (1.2%)
Potassium, serum-low	259 (99.6%)	175 (67.6%)	68 (26.3%)	0 (0.0%)	15 (5.8%)	1 (0.4%)

Data shown are n (%).
*Five creatinine and 19 bilirubin grade 3/4 abnormalities shown in the previous Interim Study Report were data entry errors that have been corrected for the current analysis.
ALT, alanine aminotransferase; AP, alkaline phosphatase; AST, aspartate aminotransferase.

第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR (Final TTP Analysis) Table 98

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

		qwk 3-h	q3wk 24-h	Total
	AST			
Day of onset	n	4	57	61
	Median	25	5	5
	Range	15-36	3-23	3-36
Day of peak	n	4	57	61
	Median	25	5	5
	Range	15-43	3-23	3-43
Peak (IU/L)	n	4	57	61
	Median	433.5	268	272
	Range	194-575	160-736.7	160-736.7
Peak (xULN)	n	4	57	61
	Median	10.9	6.6	6.7
	Range	6.7-15.5	5-19.9	5-19.9
Day of recovery to grade ≤2	n	4	56	60
	Median	33.5	8	8
	Range	22-50	6-57	6-57
Duration of grade 3/4 (days)	n	4	56	60
	Median	8.5	3.5	4
	Range	7-14	1-34	1-34
	ALT			
Day of onset	n	15	125	140
	Median	21	5	5
	Range	7-36	3-65	3-65
Day of peak	n	15	125	140
	Median	21	5	5
	Range	7-43	3-65	3-65
Peak (IU/L)	n	15	125	140
	Median	238	290	287
	Range	186-405	156-1304	156-1304
Peak (xULN)	n	15	125	140
	Median	5.6	7	6.8
	Range	5-9	5-32.6	5-32.6
Day of recovery to grade ≤2	n	14	125	139
	Median	29	14	15
	Range	15-50	7-78	7-78
Duration of grade 3/4 (days)	n	14	125	139
	Median	8	7	7
	Range	7-21	2-34	2-34

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; IU, international units; ULN, upper limit of normal.

第 5.3.5.1.3 項 ET743-STS-201 CSR (Final TTP Analysis) Table 100

両群ともグレード 3 又は 4 のビリルビン増加はまれであり，qwk 3-h 群及び q3wk 24-h 群で各 1 サイクル 1 患者に報告された．

トランスアミナーゼ及びビリルビン増加の臨床的意義を，ET743-STS-201 試験期間中の肝胆道系障害カテゴリーの有害事象の発現割合を追加解析することで評価した．このカテゴリーには，以下の MedDRA 高位語（HLT）下で報告された事象を含む．すなわち，閉塞性胆管障害（新生物による閉塞を除く），胆汁うっ滞および黄疸，肝および肝胆道系障害 NEC，肝酵素および肝機能障害，肝不全およびその関連疾患，肝線維症および肝硬変，肝代謝性障害，肝胆道系徴候および症状，肝細胞障害および肝炎 NEC である．臨床検査異常（AST，ALT，ALP 及びビリルビン増加）は，このカテゴリーには含めなかった．それぞれのグレード 3 又は 4 の肝胆道系障害の発現割合は非常に低かった（治験薬が投与された患者の 1%未満）．この結果から，ほとんどの患者での肝機能検査異常は臨床的に問題となるものではないことが示された．

2.7.6.11.7 結論

TTP 最終解析のカットオフ日（2006 年 5 月 31 日）時点でのデータに基づく結果

本項では，ランダム化試験である ET-743-STS-201 試験の治験実施計画書に規定した TTP の最終解析（カットオフ日は 2006 年 5 月 31 日，独立画像評価機関により 206 件の PD が報告された）の結果を記載した．主解析である TTP 最終解析では，q3wk 24-h 群の相対リスクが qwk 3-h 群よりも 26.6%低下し，有意な TTP の延長が認められた．このリスクの減少は，主要評価項目の TTP，及び PFS などの副次評価項目について実施した様々な感度分析でも一貫していた．複数の解析を通して結果が一貫していたこと，主な副次評価項目での良好な成績が一貫していたことは，本剤の q3wk 24-h 投与法で真の有効性が認められたことを支持している．q3wk 24-h 群に認められた有効性は，前治療歴の多い進行/転移性 L-Sarcoma 患者のうち，臨床的に利用できる標準的な 2 つの薬剤であるドキソルビシン及びイホスファミド（更に，3 分の 1 の患者はゲムシタビンやドセタキセルなどの様々な試験的薬剤を受けた）による治療後に増悪した患者群で，臨床的に有用であった．

最大腫瘍縮小又は個体内 TTP 比較の解析結果からも，主要評価項目の有意な結果が生物学的に妥当であることが示された．腫瘍縮小が認められたのは，qwk 3-h 群では 3 分の 1 の患者であったのに対し，q3wk 24-h 群では約半分の患者であった．更に，進行性疾患に対する治療で，TTP が化学療法の前治療に比べ本剤の治療により延長した患者（前治療の TTP に比べて TTP の改善が 33%超）の割合は，qwk 3-h 群よりも q3wk 24-h 群のほうが高かった．

本試験の ET-743-STS-201 INT-3 治験実施計画書改訂版の実施に伴う潜在的バイアスは，独立画像評価機関による主要評価項目の TTP 及び副次評価項目の PFS の評価にほとんど影響を及ぼさなかった．治験実施計画書改訂前後の TTP の結果に，統計学的な有意差は認められなかった．qwk 3-h 投与から q3wk 24-h 投与へのクロスオーバーは大部分が治験実施計画書改訂後に行われており，これらは OS 評価の交絡因子となった可能性がある．そのため，OS については充分なデータで統計学的な有意差を検討することは困難であるが，q3wk 24-h 群で有効性が高いという傾向は維持されていた．

ヒストリカルデータとの比較には限界はあるが，a）アントラサイクリン系薬剤による化学療法後の再発又はアントラサイクリン系薬剤による初回化学療法の開始からの生存期間と比較した qwk 3-h 群の生存期間の中央値（11.8 ヶ月），b）3 ヶ月及び 6 ヶ月の PFR（それぞれ 44.7%及び 27.5%），及び c）qwk 3-h 群の PFS 及び OS の Kaplan-Meier 曲線が，無効又は有効な薬剤を用いて行った過去の臨床試験の結果を大きく上回っていることから，qwk 3-h 群の有効性は，STS での無効又は有効な薬剤の有効性に対して非劣性であることが強く示唆された．これらの結果は，本剤 qwk 3-h 投与法が L-Sarcoma に対して有効であり，ET743-STS-201 ランダム化試験の対照群として適切であることを強く示している．

安全性プロファイルは，q3wk 24-h 群で血液毒性及びトランスアミナーゼ上昇の発現割合がより高かったこと（ただし持続時間は短く，関連する臨床症状もなかった）以外は，本剤の両投与法とも同様であった．本試験で一過性血液毒性及び一過性トランスアミナーゼ上昇の発現割合が低かったことは，過去の試験で報告されたものと一致しており，これらの副作用は耐容可能で管理が容易であった．治療関連死亡割合，投与中止割合及び重篤な有害事象による入院割合は，進行性かつ予後不良の患者集団としては低かった．

結論として，ET743-STS-201 試験の主要評価項目である TTP 最終解析の結果から，利用できるすべての治療選択肢に不応となった L-Sarcoma 患者，すなわち医学的な介入の必要性が高い患者に対し，本剤は臨床的に充分有用（対照群に対し，増悪リスクが 26.6%減少及び TTP 中央値が 61%延長）であることが示され，すべての補足的及び感度分析の結果も一貫していた．リスク／ベネフィット比は，対象患者に対する本剤の q3wk 24-h 投与法でより好ましいと思われた．

[redacted]年[redacted]月[redacted]日カットオフ時点でのデータに基づく OS の結果

有効性の副次評価項目である生存期間の最終解析の結果，qwk 3-h 投与法及び q3wk 24-h 投与法に統計学的な有意差はなかったが，q3wk 24-h 投与群では生存期間が良好である傾向が改めて確認された．治験実施計画書では次治療として，もう一方の投与方法への移行が許容されていた（qwk 3-h 群の 32.1%の症例が q3wk 24-h 群へクロスオーバーした）にも関わらず，このような良好な傾向が認められた．生存期間に対するクロスオーバーの影響を評価した感度分析（クロスオーバー時点での打ち切り）で，この傾向は強くなった．更に，クロスオーバーの影響が少ないと考えられる 1 年生存率についても一貫して q3wk 24-h 群の方が良好であった．

結論として，ET743-STS-201 試験のすべての有効性評価項目が一貫して本剤 q3wk 24-h 群で良好であったことが強調された．副次評価項目である生存期間でも同様のベネフィットが確認されており，主要評価項目である TTP の結果（対照群に対し，増悪リスクが 26.6%減少及び TTP 中央値が 61%延長）を支持するものであった．