2.7.6.17　ET-B-022-00 試験

2.7.6.17.1　試験方法の概略

項目	内容
表題	化学療法による前治療歴のある進行性及び／又は転移性悪性軟部腫瘍の患者を対象としたトラベクテジン 3 時間点滴静注の第 II 相試験
実施国	米国
実施期間	開始（最初の患者の投与日）：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 終了（カットオフ日）：[redacted]年[redacted]月[redacted]日
公表文献	George S, Maki R, Harmon D, et al. Phase II study of ecteinascidin-743 (ET-743) given by 3-hour IV infusion in patients (pts) with soft tissue sarcomas (STS) failing prior chemotherapies. Proc Am Soc Clin Oncol. 2002;21:408a (abstr 1630).
開発段階	第 II 相
目的	主目的： 化学療法の前治療を受けた切除不能な進行性又は転移性悪性軟部腫瘍（STS）の患者を対象にトラベクテジン（以下，本剤）の 3 時間点滴静注による客観的な臨床的有用率［OCB：客観的な部分奏効（PR）・完全奏効（CR）の発現率並びに持続時間 3 ヶ月を超える病勢安定（SD）及びやや奏効（MR）の発現率］を評価すること． 副次目的： すべての患者の無増悪生存期間（PFS），全生存期間（OS）及び奏効例の奏効期間を示すこと． 3 時間点滴静注により投与した本剤の毒性プロファイルの特性を更に明らかにすること． 3 時間点滴静注により投与した本剤の薬物動態－薬力学的関係の特性を更に明らかにすること．
試験方法	本試験は，オープン，第 II 相，非ランダム化試験であった．対象患者は，患者が受けた化学療法の前治療レジメン数により，以下のグループのいずれかに割り当てることとした． グループ 1：化学療法の前治療を 1 又は 2 レジメン受けた患者 グループ 2：化学療法の前治療を 3 レジメン以上受けた患者
患者数	計画時： Simon の 2 段階デザインにより，本試験の第 1 段階では 2 群に各 18 名を登録することとし，第 1 段階で 4 名以上に OCB が認められた場合に第 2 段階で 20 名を追加登録することとした．本デザインでは，関心のある OCB を 40%，関心のない OCB を 15%と仮定し，α＝0.05，β＝0.15 を用いた． 解析時： 69 名が登録され，68 名に本剤を投与した．全投与例が安全性及び有効性について評価可能であった．
選択基準	1. 治療開始前に患者から文書による同意を取得している． 2. 切除不能な進行性又は転移性 STS であると組織学的に診断されている．なお，消化管間質腫瘍，ヒト免疫不全ウィルスに関連したカポジ肉腫，悪性中皮腫，骨肉腫は対象外とした． 3. 進行性又は転移性病変に対する化学療法の前治療歴が 1 レジメン以上ある．術後補助療法の終了と初回再発までの間隔が 6 ヶ月未満であれば，術後補助化学療法を進行性病変に対する一次療法とみなすこととした．

	4. 登録前 4 週間以内に適切に測定された測定可能病変［少なくとも 1 方向で径 20 mm 以上のコンピュータ断層撮影（CT）上の病変，径 20×20 mm 以上の臨床的測定可能病変］が非照射部位に少なくとも 1 つある． 5. National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria（NCI-CTC）グレード 2 未満の症候性末梢性ニューロパチーを除き，前治療（放射線治療，化学療法，免疫療法）の毒性から完全に回復している． 6. 年齢 18 歳以上． 7. World Health Organization（WHO）performance status（PS）≦2，又は Karnofsky PS≧60%． 8. 3 ヶ月以上の生存が期待できる． 9. 十分な骨髄予備能，腎・肝機能を有する（治験登録前 1 週間に測定）：好中球数≧1.5×10^9/L，血小板数≧100×10^9/L，クレアチニン≦1.8 mg/dL 又はクレアチニンクリアランス≧40 mL/分，血清ビリルビン及び血清アルカリホスファターゼ（ALP）≦基準値上限（ULN）（肝型 ALP 増加と 5'-ヌクレオチダーゼ≦ULN が確認され，骨転移の疑いがある場合を除く），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，アルブミン≧2.5 g/dL．
除外基準	1. 治験薬の初回投与前 4 週間以内に何らかの化学療法剤による前治療歴がある（ニトロソウレア系薬剤又はマイトマイシン C では 6 週間以内）． 2. 妊婦，授乳婦又は適切な避妊法を用いていない患者（男性／女性）． 3. 過去 5 年間に他の腫瘍性疾患の病歴を有する（非黒色腫皮膚癌又はあらゆる上皮内癌を除く）． 4. 症候性の脳又は軟膜・髄膜転移を認める． 5. 他の重篤な疾患又は医学的な状態を有する． ・ うっ血性心不全又は狭心症（医学的にコントロールされている場合を含む），登録前 1 年以内の心筋梗塞，コントロール不良の動脈性高血圧又は不整脈 ・ 重大な神経疾患又は精神障害の病歴 ・ 活動性感染症 ・ 慢性活動性肝疾患 6. 登録前 30 日以内に他の臨床試験に参加していた又は米国食品医薬品局未承認の何らかの治験薬を併用している． 7. 定期的追跡調査のための来院が不可能である．
用法・用量 使用薬剤	製剤：本剤は無菌凍結乾燥剤として供給された．1 バイアルには[redacted]250 mg，リン酸一カリウム 34 mg 及びリン酸とともにトラベクテジン 250 μg が含まれ，注射用水 5 mL を添加して溶解した．溶解後，溶液を更に 9 mg/mL（9%）注射用塩化ナトリウム溶液 100～1000 mL で希釈した．薬剤投与は 3 時間持続点滴として行った． 本剤は初回用量 1.5 mg/m^2 で 3 週間ごとに 3 時間点滴することとした．ただし，70 歳以上の患者又は PS＝2 の患者には初回用量を 1.3 mg/m^2 に減量して投与することとした．特定の毒性が発現した場合，用量を 1.3 又は 1.1 mg/m^2 に減量し，その毒性が再発した場合には更に 0.9 mg/m^2 に減量することとした． ロット番号：00D18，00I22，01B26，01H07，00F15，00I25，00J18．
治療期間	患者は，病勢進行（PD），容認できない毒性，患者の拒否，治験実施計画書違反又は 3 週間を

	超える投与延期が認められるまで治療を受けることとした.
評価基準	有効性： 治療を少なくとも 2 サイクル受けた患者を評価可能例とした（すなわち，試験期間 6 週間）．更に，管理不能な毒性のために投与を中止した患者又は早期 PD を示した患者も，治療効果について評価可能とした．OCB，PFS，奏効期間及び OS を評価した. 安全性： 本剤の投与を少なくとも 1 回受けた患者を安全性の評価可能例とした．治療終了後まで持続する毒性を発現した場合，患者は完全に回復又は安定化するまで追跡調査することとした. 薬物動態： 薬物動態評価の目的は，3 時間点滴静注により投与した本剤の薬物動態－薬力学的関係の特性を更に明らかにすることであった．本剤の薬物動態評価はコンパートメント法及びノンコンパートメント法を用いて行った.
解析方法	正式な仮説検定は予定していなかった. 患者背景因子［中央値, 標準偏差及び 95%信頼区間（CI）, 範囲］及び奏効率（95% CI, 範囲）の解析には記述統計値を用いた．PFS 及び OS は Kaplan-Meier 法により解析した. すべての有害事象は Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）version 4.0 に従ってコーディングした.

2.7.6.17.2　　治験対象患者

2.7.6.17.2.1　　患者の内訳

患者の内訳を表 2.7.6.17.2.1-1 に示した.

本試験には合計 69 名が登録され，グループ 1 は 49 名，グループ 2 は 20 名であった．本剤の投与を受けた患者は合計 68 名（98.6%）であった.

カットオフ日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までにすべての患者の投与が終了した.

表 2.7.6.17.2.1-1　患者の内訳

	Number of Patients					
	Group 1		Group 2		Total	
	N	%	N	%	N	%
Entered	49	100.0	20	100.0	69	100.0
Treated	48	98.0	20	100.0	68	98.6
Evaluable for efficacy	48	98.0	20	100.0	68	98.6
Evaluable for safety	48	98.0	20	100.0	68	98.6

第 5.3.5.2.6 項 ET-B-022-00 CSR Table 13

中止理由を表 2.7.6.17.2.1-2 に示した.

最も多かった中止理由は PD で，58 名（85.3%）にみられた．サイクル 1 で中止したのは 13 名（19.1%）であり，このうち 3 名が副作用（いずれも血液毒性）による中止であった.

表 2.7.6.17.2.1-2 中止理由

Reason for treatment discontinuation	Cycle at treatment discontinuation													All Cycles	
	1	2	3	4	5	6	8	9	10	11	14	16	26	N	%
Progressive disease	6	26	2	10	2	6	1		1	1	1	1	1	58	85.3
Death due to progressive disease	1													1	1.5
Patient refusal	1	1					1	1						4	5.9
Treatment-related adverse event	3													3	2.9
Other*	2													2	4.4
Total	13	27	2	10	2	6	2	1	1	1	1	1	1	68	100.0

* Patient # 1216 (Group 1): Unresolved SAE due to underlying malignant disease
Patient # 1341 (Group 1): Non-compliance

第 5.3.5.2.6 項 ET-B-022-00 CSR Table 15

2.7.6.17.2.2 人口統計学的特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.17.2.2-1 に示した.

女性は 44 名（63.8%）であり, 全体の年齢の中央値は 54 歳（範囲 : 22～79 歳）であった. Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）PS は, 大部分の患者（95.7%）で 0～1 であった. 治験薬投与時の ECOG PS が 2 であった患者のうち 2 名では, 登録時の PS に基づいたため誤って 1.5 mg/m^2 が投与された.

表 2.7.6.17.2.2-1 人口統計学的特性

	Group 1		Group 2		Total	
	N	%	N	%	N	%
No. patients	49	100	20	100	69	100
Sex						
Male	17	34.7	8	40.0	25	36.2
Female	32	65.3	12	60.0	44	63.8
Adequate Contraception						
Yes	18	36.7	7	35.0	25	36.2
No	1	2.0	1	5.0	2	2.9
NA	30	61.2	12	60.0	42	60.9
ECOG Performance Status						
0	25	51.0	7	35.0	32	46.4
1	22	44.9	12	60.0	34	49.3
2*	2	4.1	1	5.0	3	4.3
Age at study entry (years)						
Median (range)	51		56		54	
Range	22-79		28-70		22-79	
[19-40] years	13	26.5	3	15.0	16	23.2
[40-50] years	11	22.4	4	20.0	15	21.7
[50-60] years	13	26.5	6	30.0	19	27.5
[60-70] years	10	20.4	7	35.0	17	24.6
> 70 years	2	4.1			2	2.9
Age at diagnosis (years)						
Median	45		53		49	
Range	19-77		23-60		19-77	
[19-40] years	18	36.7	5	25.0	23	33.3
[40-50] years	11	22.4	2	10.0	13	18.8
[50-60] years	15	30.6	13	65.0	28	40.6
[60-70] years	4	8.2			4	5.8
> 70 years	1	2.0			1	1.4
Time from diagnosis to ET-743 treatment (months)						
Median	26.9		31.5		28.4	
Range	4.5-247.4		16.3-124.9		4.5-247.4	
< 1 year	10	20.8			10	14.7
1-2 years	10	20.8	6	30.0	16	23.5
> 2 years	28	58.3	14	70.0	42	61.8
Height (cm)						
Median	168		165		167	
Range	150-188		154-183		150-188	
Weight (kg)						
Median	74.9		73		74.9	
Range	43.8-168.2		44.5-117		43.8-168.2	
Body Surface Area						
Median	1.8		1.8		1.8	
Range	1.4-2.8		1.4-2.2		1.4-2.8	
BMI						
Median	26.3		25.7		26	
Range	17.9-63.3		18.8-42.5		17.9-63.3	
≤ 20	3	6.1	2	10.0	5	7.2
20-25	18	36.7	7	35.0	25	36.2
25-30	14	28.6	9	45.0	23	33.3
> 30	14	28.6	2	10.0	16	23.2

* One of these patients received treatment at the lower dose (1.3 mg/m²)

第 5.3.5.2.6 項 ET-B-022-00 CSR Table 21

ベースライン時の STS の特性を表 2.7.6.17.2.2-2 に示した.

組織型は，平滑筋肉腫が 30 名（43.5%），脂肪肉腫が 14 名（20.3%），滑膜肉腫が 7 名（10.1%）であった．平滑筋肉腫の患者のうち 13 名（43.3%）の原発部位は子宮であった.

表 2.7.6.17.2.2-2　ベースライン時の悪性軟部腫瘍の特性

	Group 1		Group 2		Total	
	N	%	N	%	N	%
Number of patients	49	100	20	100	69	100
Histology						
Leiomyosarcoma	20	40.8	10	50	30	43.5
Liposarcoma	9	18.4	5	25	14	20.3
Miscellaneous*	8	16.3			8	11.6
Synovial sarcoma	7	14.3			7	10.1
Angiosarcoma or haemangiopericytoma	1	2	2	10	3	4.3
Fibrosarcoma	3	6.1			3	4.3
Malignant fibrous histiocytoma			2	10	2	2.9
Rhabdomyosarcoma			1	5	1	1.4
Sarcoma unclassified	1	2			1	1.4
Primary Tumour Location						
Uterine	11	22.4	4	20.0	15	21.7
Lower limb	11	22.4	2	10.0	13	18.8
Retroperitoneal	7	14.3	4	20.0	11	15.9
Chest wall	6	12.2			6	8.7
Upper limb	2	4.1	2	10.0	4	5.8
Breast	1	2.0	2	10.0	3	4.3
Buttock	2	4.1	1	5.0	3	4.3
Abdominal	2	4.1			2	2.9
Pelvis	1	2.0	1	5.0	2	2.9
Bladder	1	2.0			1	1.4
Head and neck	1	2.0			1	1.4
Lung	1	2.0			1	1.4
Mediastinum			1	5.0	1	1.4
Ovary	1	2.0			1	1.4
Pericardium	1	2.0			1	1.4
Prostate			1	5.0	1	1.4
Right Atrium			1	5.0	1	1.4
Vagina	1	2.0			1	1.4
Vulva			1	5.0	1	1.4
Grade						
Could not be assessed	12	24.5	4	20.0	16	23.2
Well differentiated	3	6.1	4	20.0	7	10.1
Moderately differentiated	8	16.3			8	11.6
Poorly differentiated	13	26.5	6	30.0	19	27.5
Undifferentiated	11	22.4	5	25.0	16	23.2
Missing data	2	4.1	1	5.0	3	4.3

* Includes one case each of the following: uterine sarcoma, adenosarcoma, fibrous tumour unspecified, spindle cell neoplasm with radiation-induced soft tissue sarcoma, malignant peripheral nerve sheath tumour, clear cell sarcoma, endometrial stromal sarcoma, spindle cell sarcoma.

第 5.3.5.2.6 項 ET-B-022-00 CSR Table 22

病変部位及び病変部位数を表 2.7.6.17.2.2-3 に示した.

病変部位数の中央値は 2 ヶ所（範囲：1～7 ヶ所）であった．ベースライン時の主な病変部位は肺（76.8%），軟部組織（44.9%），肝（27.5%）であった.

表 2.7.6.17.2.2-3　病変部位及び病変部位数

	Group 1		Group 2		Total	
	N	%	N	%	N	%
Number of patients	**49**	**100**	**20**	**100**	**69**	**100**
Number of sites involved						
Median	2		2		2	
Range	1-5		1-7		1-7	
1	19	38.8	7	35.0	26	37.7
2	21	42.9	4	20.0	25	36.2
≥ 3	9	18.4	9	45.0	18	26.1
Sites of disease at baseline						
Lung	39	79.6	14	70.0	53	76.8
Soft tissue	24	49.0	7	35.0	31	44.9
Liver	14	28.6	5	25.0	19	27.5
Lymph node	6	12.2	4	20.0	10	14.5
Abdominal NOS	1	2.0	5	25.0	6	8.7
Pelvis	2	4.1	4	20.0	6	8.7
Retroperitoneal	2	4.1	2	10.0	4	5.8
Mediastinum	2	4.1	2	10.0	4	5.8
Bone	3	6.1			3	4.3
Chest wall			2	10.0	2	2.9
Skin	1	2.0			1	1.4
Other*			1	5.0	1	1.4
Lower extremity	1	2.0			1	1.4
Buttock			1	5.0	1	1.4
Inguinal			1	5.0	1	1.4
Thyroid			1	5.0	1	1.4
Neck			1	5.0	1	1.4
Bulky disease**						
Yes	21	42.9	12	60.0	33	47.8
No	28	57.1	8	40.0	36	52.2

* Patient #2103, right side cystic mass
** Defined as lesions with an area >5000mm² (bidimensionally measurable) or longer than 100mm (unidimensionally measurable)

第 5.3.5.2.6 項 ET-B-022-00 CSR Table 23

前治療を表 2.7.6.17.2.2-4 に，前治療の化学療法及び生物療法を表 2.7.6.17.2.2-5 に示した．

手術歴を有していた患者は 68 名（98.6%），放射線治療歴を有していた患者は 39 名（56.5%）であった．すべての患者が化学療法を受けており，化学療法のレジメン数の中央値は，グループ 1 では 2 レジメン（範囲：1～4 レジメン），グループ 2 では 3.5 レジメン（範囲：2～7 レジメン）であった．46 名（66.7%）が進行病変に対する化学療法を，23 名（33.3%）が進行病変に対する化学療法及び補助化学療法（術前／術後）を受けていた．

前治療の化学療法のレジメン数を再検討した結果，7 名が誤ったグループに割り付けられていたが，割り付けた投与グループで解析を行った．

表 2.7.6.17.2.2-4　前治療

	Group 1		Group 2		Total	
	N	%	N	%	N	%
Radiotherapy	26	53.1	13	65.0	39	56.5
Surgery	48	98.0	20	100.0	68	98.6
Prior therapy type						
Chemotherapy	38	77.6	17	85.0	55	79.7
Chemotherapy and biological therapy	5	10.2	3	15.0	8	11.6
Chemotherapy and hormonotherapy	6	12.2			6	8.7
Chemotherapy						
Advanced	36	73.5	10	50.0	46	66.7
Advanced and adjuvant/neoadjuvant	13	26.5	10	50.0	23	33.3

第 5.3.5.2.6 項 ET-B-022-00 CSR Table 24

表 2.7.6.17.2.2-5　前治療の化学療法及び生物療法

Variable	Group 1		Group 2		Total	
	N	%	N	%	N	%
Number of lines of chemotherapy						
Median	2		3.5		2.0	
Range	1-4		2-7		1-7	
No chemotherapy						
1 line	16	32.7			16	23.2
2 lines	29	59.2	2	10.0	31	44.9
3 lines	3	6.1	8	40.0	11	15.9
≥ 4 lines	1	2.0	10	50.0	11	15.9
Number of chemotherapy agents						
Median	3		5		3	
Range	1-7		1-8		1-8	
1 agent	8	16.3	1	5.0	9	13.0
2 agents	13	26.5	1	5.0	14	20.3
3 agents	11	22.4	1	5.0	12	17.4
4 agents	10	20.4	6	30.0	16	23.2
≥ 5 agents	7	14.3	11	55.0	18	26.1
Chemotherapy agents*						
Doxorubicin	38	77.6	16	80.0	54	78.3
Ifosfamide	31	63.3	17	85.0	48	69.6
Gemcitabine	16	32.7	12	60.0	28	40.6
DTIC	15	30.6	9	45.0	24	34.8
Doxil	10	14.7	3	15.0	13	19.1
Daunoxome			1	5.0	1	1.5
Number of advanced lines of chemotherapy						
Median	1		3		2	
Range	1-2		1-7		1-7	
No chemotherapy						
1 line	27	55.1	1	5.0	28	40.6
2 lines	22	44.9	6	30.0	28	40.6
3 lines			7	35.0	7	10.1
≥ 4 lines			6	30.0	6	8.7
Number of advanced chemotherapy agents						
Median	2		4		2	
Range	1-5		1-7		1-7	
No chemotherapy						
1 agent	15	30.6	1	5.0	16	23.2
2 agents	15	30.6	6	30.0	21	30.4
3 agents	10	20.4	2	10.0	12	17.4
4 agents	8	16.3	8	40.0	16	23.2
≥5 agents	1	2.0	3	15.0	4	5.8
Best response to last prior therapy						
CR						
PR	1	2.0			1	1.4
MR	1	2.0			1	1.4
SD	14	28.6	3	15.0	17	24.6
PD	29	59.2	10	50.0	39	56.5
NE	1	2.0	2	10.0	3	4.3
NK	2	4.1	3	15.0	5	7.2
MD	1	2.0	2	10.0	3	4.3
Time from last chemotherapy to ET-743 treatment (months)						
Median	2		1.2		1.7	
Range	0.9-18.7		0.8**-11.3		0.8-18.7	
<1 year	44	91.7	20	100.0	64	94.1
1-2 years	4	8.3			4	5.9

*Chemotherapeutic agents received by ≥30% of patients, plus anthracyclines
** Patient #2212 was received ET-743 only 25 days after receiving prior chemotherapy

第 5.3.5.2.6 項 ET-B-022-00 CSR Table 25

2.7.6.17.3　治験薬の投与状況

患者ごとの治験薬の投与サイクル数を表 2.7.6.17.3-1 に，治験薬の投与状況を表 2.7.6.17.3-2 に示した.

投与サイクル数の中央値は 2（範囲：1～26）であり，3 サイクル以上の投与を受けた患者は 28 名（41.2%），6 サイクル以上の投与を受けた患者は 14 名（20.6%）であった．dose intensity の中央値は 0.41 mg/m^2/week（範囲：0.25～0.50 mg/m^2/week）であり，理論値の 81.3%に相当した.

表 2.7.6.17.3-1　治験薬の投与サイクル数

Cycles administered per patient	Group 1		Group 2		Total			
	N pts	%	N pts	%	N pts	%	N cycs	%
1	9	18.8	4	20.0	13	19.1	13	5.0
2	18	37.5	9	45.0	27	39.7	54	20.7
3	1	2.1	1	5.0	2	2.9	6	2.3
4	7	14.6	3	15.0	10	14.7	40	15.3
5	2	4.2			2	2.9	10	3.8
6	5	10.4	1	5.0	6	8.8	36	13.8
8	2	4.2			2	2.9	16	6.1
9	1	2.1			1	1.5	9	3.4
10			1	5.0	1	1.5	10	3.8
11	1	2.1			1	1.5	11	4.2
14			1	5.0	1	1.5	14	5.4
16	1	2.1			1	1.5	16	6.1
26	1	2.1			1	1.5	26	10.0
Total	48	100.0	20	100.0	68	100	261	100

第 5.3.5.2.6 項 ET-B-022-00 CSR Table 35

表 2.7.6.17.3-2　治験薬の投与状況

	Group 1 n=48		Group 2 n=20		Total n=68	
	Median	Range	Median	Range	Median	Range
Cycles administered/patient	2	1-26	2	1-14	2	1-26
Dose intensity (mg/m^2/week)	0.39	0.25-0.50	0.47	0.29-0.50	0.41	0.25-0.50
Cumulative dose (mg/m^2)	3.0	13.0-29.2	3.0	15.0-18.9	3.0	13.0-29.2
Relative dose intensity (%)	78.2	49.4-100	94.2	58.2-100		49.4-100

第 5.3.5.2.6 項 ET-B-022-00 CSR Table 37

治験薬の減量状況を表 2.7.6.17.3-3 に示した.

2 サイクル以上の投与を受けた 55 名のうち，減量に至った患者は 36 名（65.5%）であった．そのうち 10 名では 2 回減量したため，減量回数は合計 46 回であった．1 回以上減量した患者のうち 3 名の初回投与量は 1.3 mg/m^2 であった.

表 2.7.6.17.3-3　治験薬の減量状況

	Group 1		Group 2		Total	
	N	%	N	%	N	%
Number of patients treated	48		20		68	
Number of cycles (excluding first cycle)	146		47		193	
Number of patients with 2 cycles	39	81.3	16	80.0	55	80.9
Number of patients with:						
0 dose reduction	20	41.7	12	60.0	32	47.1
1 dose reduction	20	41.7	6	30.0	26	38.2
2 dose reduction	8	16.7	2	10.0	10	14.7

第 5.3.5.2.6 項 ET-B-022-00 CSR Table 42

次サイクルの投与延期状況を表 2.7.6.17.3-4 に示した.

43 名（2 サイクル以上の治療を受けた患者 55 名の 78.2%）で合計 160 回（82.9%）の投与が延期された. 160 回のうち, 73 回 (45.6%) の投与延期は副作用［血液毒性によるもの 55 回 (34.4%), 非血液毒性によるもの 18 回（11.3%)］によるものであった.

表 2.7.6.17.3-4　次サイクルの投与延期状況

	Group 1		Group 2		Total	
	N	%	N	%	N	%
No. patients with at least 2 cycles	39	81.3	16	80.0	55	80.9
No. patients with:						
0 cycle delayed	5	10.4	7	35.0	12	17.6
1 cycle delayed	16	33.3	3	15.0	19	27.9
2 cycles delayed	2	4.2	2	10.0	4	5.9
≥ 3 cycles delayed	16	33.3	4	20.0	20	29.4

第 5.3.5.2.6 項 ET-B-022-00 CSR Table 39

2.7.6.17.4　薬物動態

本報告書では薬物動態解析及び薬物動態－薬力学的解析を実施しなかった.

2.7.6.17.5　有効性の評価

2.7.6.17.5.1　抗腫瘍効果

抗腫瘍効果（治験責任医師評価）を表 2.7.6.17.5.1-1 に示した.

OCB が 21 名（30.9%）に認められ，内訳は PR が 1 名，MR が 3 名（うち 1 名は不確定の PR），3 ヶ月を超える SD が 17 名であった.

表 2.7.6.17.5.1-1　抗腫瘍効果（治験責任医師評価）

Response	Group 1		Group 2		Total	
	N	%	N	%	N	%
Treated patients	**48**	**100.0**	**20**	**100.0**	**68**	**100.0**
OCB	17	35.4	4	20.0	21	30.9
Complete Response (CR)						
Partial Response (PR)	1	2.1			1	1.5
Minor response	2[a]	4.2	1[a,b]	5.0	3	4.4
Stable Disease (SD) (≥28 days)	17[c]	35.4	4	20.0	21	30.9
> 3 months	14	29.2	3	15.0	17	25.0
< 3 months	3	6.3	1	5.0	4	5.9
Progressive Disease (PD)	25	52.1	14	70.0	39	57.4
Not Evaluable (NE)	3	6.3	1	5.0	4	5.9

a All three minor responses lasted > 3months
b Includes one partial response (#2310) which was not confirmed
c Includes one minor response (#1230) which was not confirmed

第 5.3.5.2.6 項 ET-B-022-00 CSR Table 32

2.7.6.17.5.2　無増悪生存期間及び全生存期間

PFS 及び OS の要約を表 2.7.6.17.5.2-1 に，PFS 及び OS の Kaplan-Meier 曲線をそれぞれ図 2.7.6.17.5.2-1 及び図 2.7.6.17.5.2-2 に示した.

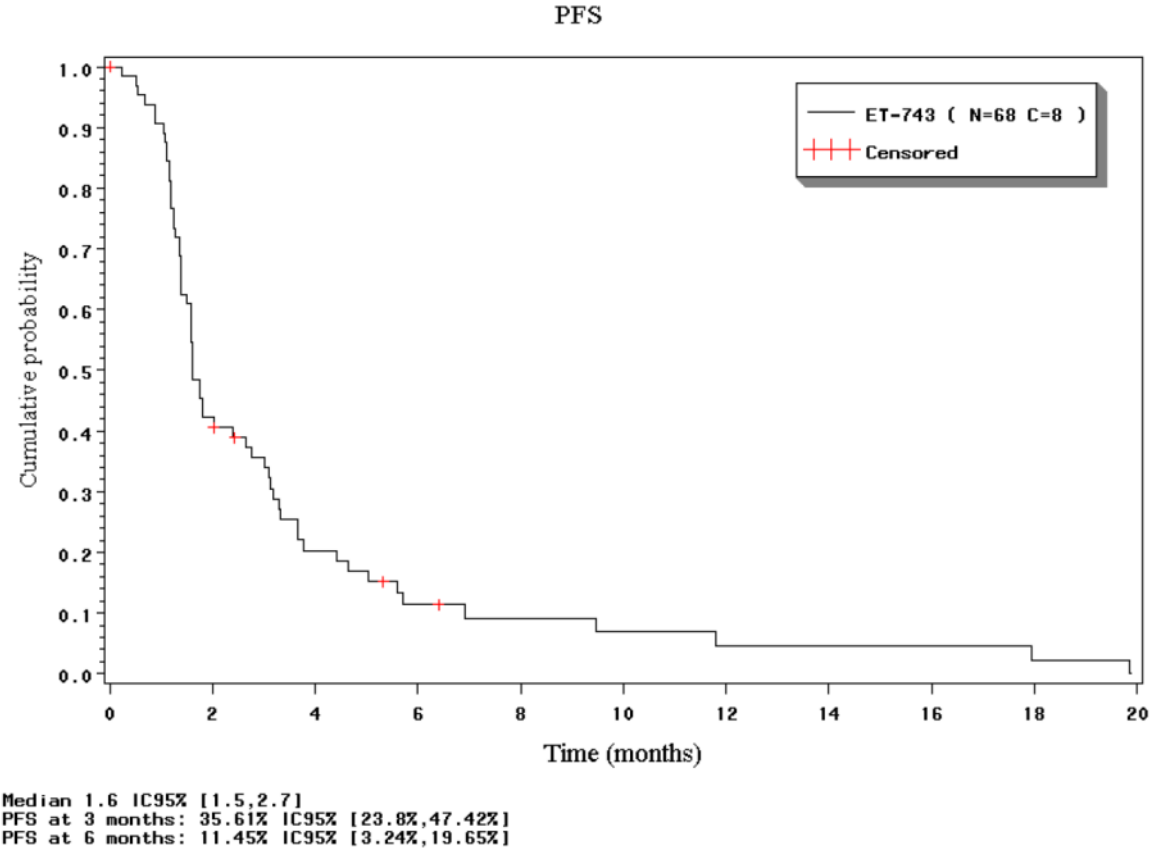
カットオフ日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点での追跡調査期間の中央値は 10.1 ヶ月（範囲：0.53～27.83 ヶ月）であった．全投与例の PFS の中央値は 1.6 ヶ月（95% CI：1.5～2.7 ヶ月），無増悪生存率は 3 ヶ月時点では 35.6%，6 ヶ月時点では 11.5%であった．OS の中央値は 10.2 ヶ月（95% CI：8.2～14.5 ヶ月）であった．PFS の最長記録は 19.9 ヶ月であった.

表 2.7.6.17.5.2-1　無増悪生存期間及び全生存期間の要約

	Parameter	Censored patients	Outcome	CI 95 %
Group 1 (N=48)	PFS at 3 months (%)		41.7	27.1 – 56.2
	PFS at 6 months (%)		11.4	1.4 – 21.4
	Median PFS	7	2.0	1.6 – 3.3
	Median OS	28	10.2	7.8 – 14.5
	OS at 12 months (%)		36.6	17.0 – 56.2
Group 2 (N=20)	PFS at 3 months (%)		21.1	2.7 – 39.4
	PFS at 6 months (%)		10.5	0 – 24.3
	Median PFS	1	1.4	1.2 – 1.7
	Median OS	10	11.2	5.5 – 19.5
	OS at 12 months (%)		43.2	15.1 – 71.3
All patients (N=68)	PFS at 3 months (%)		35.6	23.8 – 47.4
	PFS at 6 months (%)		11.5	3.2 – 19.7
	Median PFS	8	1.6	1.5 – 2.7
	Median OS	38	10.2	8.2 – 14.5
	OS at 12 months (%)		39.1	23.0 – 55.3

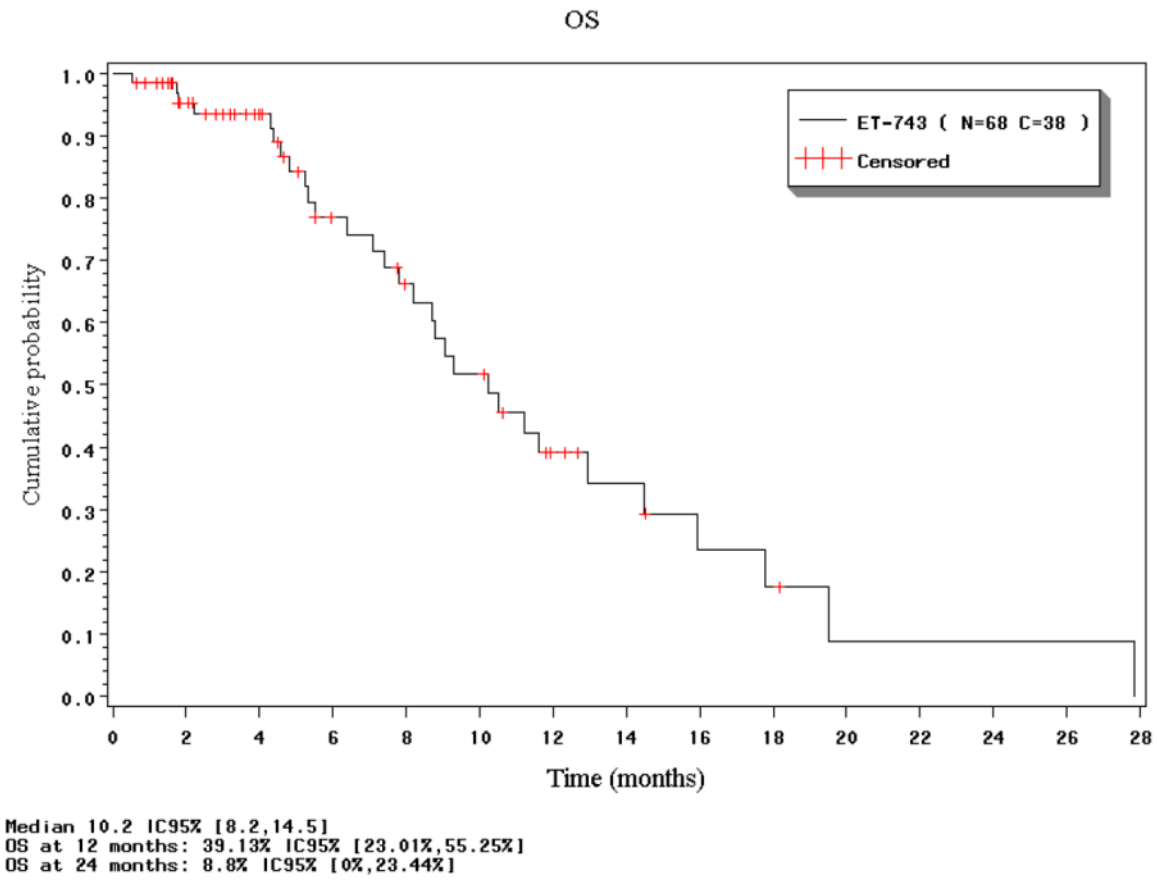
PFS at 3 months, PFS at 6 months, and OS at 12 months are Kaplan-Meier estimations

第 5.3.5.2.6 項 ET-B-022-00 CSR Table 33



第 5.3.5.2.6 項 ET-B-022-00 CSR Figure 2

図 2.7.6.17.5.2-1　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線



第 5.3.5.2.6 項 ET-B-022-00 CSR Figure 3

図 2.7.6.17.5.2-2 全生存期間の Kaplan-Meier 曲線

2.7.6.17.6 安全性の評価

2.7.6.17.6.1 有害事象

有害事象を表 2.7.6.17.6.1-1 に示した.

表 2.7.6.17.6.1-1 有害事象

	No.of	Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grade 3-4	
	Pts	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
AL											
Drug hypersensitivity	68					1	1.5			1	1.5
AU											
Hypoacusis	68	1	1.5								
CD											
Atrial fibrillation	68	1	1.5								
Atrioventricular block first degree	68	1	1.5								
Embolism NOS	68					1	1.5			1	1.5
Hypotension NOS	68	1	1.5								
Oedema lower limb	68	5	7.4	2	2.9						
Oedema NOS	68	3	4.4	1	1.5			1	1.5	1	1.5
Oedema upper limb	68	2	2.9								
Pericardial effusion	68							1	1.5	1	1.5
Superior sagittal sinus thrombosis	68					1	1.5			1	1.5
Swelling NOS	68	1	1.5			1	1.5			1	1.5
Venous stasis	68			1	1.5						
Constitutional symptoms											
Dehydration	68	2	2.9	1	1.5	2	2.9			2	2.9
Fatigue	68	28	41.2	24	35.3	5	7.4			5	7.4
Peripheral coldness	68	1	1.5								
Pyrexia	68	8	11.8	2	2.9	1	1.5			1	1.5
Rigors	68	1	1.5								
Weight decreased	68	6	8.8			1	1.5			1	1.5
GI											
Abdominal distension	68	8	11.8	2	2.9	1	1.5			1	1.5
Abdominal tenderness	68	1	1.5								
Anorexia	68	13	19.1	8	11.8	1	1.5			1	1.5
Bowel sounds abnormal	68	1	1.5								
Campylobacter gastroenteritis	68					1	1.5			1	1.5
Constipation	68	27	39.7	2	2.9	1	1.5			1	1.5
Diarrhoea NOS	68	14	20.6			2	2.9			2	2.9
Dysgeusia	68	3	4.4								
Dyspepsia	68	3	4.4	1	1.5						
Dysphagia	68	1	1.5								
Flatulence	68	2	2.9								
Frequent bowel movements	68	1	1.5								
Gastritis NOS	68	1	1.5								
Gastro-oesophageal reflux disease	68	2	2.9								
Gastrointestinal pain NOS	68	1	1.5								
Ileus paralytic	68							1	1.5	1	1.5
Nausea	68	25	36.8	12	17.6	3	4.4			3	4.4
Oesophagitis NOS	68	1	1.5								
Stomatitis	68	4	5.9								
Vasovagal attack	68	1	1.5								
Ventral hernia	68	1	1.5								
Volvulus of bowel	68	1	1.5								
Vomiting NOS	68	13	19.1	9	13.2	2	2.9			2	2.9
Anal discomfort	68	1	1.5								

表 2.7.6.17.6.1-1 有害事象（続き）

	No.of Pts	Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grade 3-4	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
GU											
Dysuria	68	1	1.5								
Escherichia infection NOS	68							1	1.5	1	1.5
Fluid retention	68	1	1.5								
Obstructive uropathy	68							1	1.5	1	1.5
Polyuria	68			1	1.5						
Urinary frequency	68	4	5.9								
Urinary incontinence	68	1	1.5								
Urinary tract infection NOS	68	1	1.5								
HM											
Epistaxis	68	1	1.5			1	1.5			1	1.5
Haematuria	68	1	1.5								
Haemoptysis	68	3	4.4								
Intermenstrual bleeding	68	2	2.9								
Rectal haemorrhage	68	1	1.5								
Uterine haemorrhage	68	1	1.5								
Vaginal bleeding	68	1	1.5								
Vaginal haemorrhage	68	1	1.5	1	1.5	1	1.5			1	1.5
Tumour haemorrhage	68	1	1.5					1	1.5	1	1.5
HP											
Blood alkaline phosphatase NOS increa	68	1	1.5								
IN											
Clostridial infection NOS	68					1	1.5			1	1.5
Febrile neutropenia	68					4	5.9			4	5.9
Herpes simplex	68	1	1.5								
Influenza	68			1	1.5						
Oral candidiasis	68	1	1.5								
Pneumonia primary atypical	68					1	1.5			1	1.5
Tooth infection	68	1	1.5								
Candidal infection NOS	68	1	1.5								
MS											
Muscle cramps	68	1	1.5								
Muscle spasms	68	1	1.5								
Muscle weakness NOS	68	1	1.5								
Neck stiffness	68	1	1.5								
Weakness	68	1	1.5			1	1.5			1	1.5
Spinal cord compression NOS	68			1	1.5						
MT											
Hyperkalaemia	68					1	1.5			1	1.5
Hypokalaemia	68	1	1.5								
Hyponatraemia	68					1	1.5			1	1.5
Hypophosphataemia	68			1	1.5						
NE											
Agitation	68	1	1.5								
Anxiety NEC	68	6	8.8								
Confusion	68			1	1.5						
Dizziness (excl vertigo)	68	5	7.4								
Insomnia	68	9	13.2	2	2.9						
Irritability	68	1	1.5								
Menopause	68	1	1.5								
Nervousness	68	1	1.5								
Neutropenia	68					1	1.5			1	1.5
Night sweats	68	2	2.9								
Paraesthesia	68	2	2.9								
Peripheral motor neuropathy	68	2	2.9								
Peripheral sensory neuropathy	68	7	10.3	1	1.5	2	2.9			2	2.9
Vertigo	68	1	1.5								

表 2.7.6.17.6.1-1 有害事象（続き）

	No.of Pts	Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grade 3-4	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
NEO											
Malignant melanoma excision	68	1	1.5								
Malignant melanoma in situ	68							1	1.5	1	1.5
OC											
Blindness NOS	68	1	1.5								
Visual disturbance NOS	68					1	1.5			1	1.5
Other											
Threw back out	68			1	1.5						
PAI											
Abdominal pain lower	68			1	1.5	1	1.5			1	1.5
Abdominal pain NOS	68	4	5.9	4	5.9	1	1.5			1	1.5
Abdominal pain upper	68	2	2.9	1	1.5	1	1.5			1	1.5
Arthralgia	68	1	1.5	1	1.5						
Arthritis NOS	68	1	1.5								
Back pain	68	2	2.9	1	1.5						
Chest pain	68	1	1.5	1	1.5						
Gingival pain	68	1	1.5								
Groin pain	68	1	1.5			1	1.5			1	1.5
Headache NOS	68	6	8.8			1	1.5			1	1.5
Injection site pain	68	1	1.5								
Loin pain	68	1	1.5								
Neck pain	68	1	1.5								
Pain in limb	68	1	1.5	1	1.5						
Pain NOS	68	2	2.9	1	1.5						
Pelvic pain NOS	68	1	1.5	1	1.5						
Pharyngolaryngeal pain	68	2	2.9								
Pleuritic pain	68	1	1.5			1	1.5			1	1.5
Teething	68	1	1.5								
Tumour pain	68	13	19.1	12	17.6	1	1.5	1	1.5	2	2.9
Epigastric discomfort	68			1	1.5						
PU											
Breath sounds decreased	68	4	5.9								
Bronchitis NOS	68			1	1.5						
Chest pressure sensation	68	3	4.4								
Cough	68	14	20.6	1	1.5						
Dyspnoea exertional	68	2	2.9								
Dyspnoea NOS	68	8	11.8	10	14.7	3	4.4	2	2.9	5	7.4
Hiccups	68	1	1.5								
Infection respiratory	68	1	1.5								
Nasopharyngitis	68	1	1.5								
Orthopnoea	68	1	1.5								
Pleural effusion	68							1	1.5	1	1.5
Postnasal drip	68	1	1.5								
Pulmonary congestion	68	1	1.5								
Pulmonary embolism	68							1*	1.5	1	1.5
Wheezing	68	1	1.5								
Respiratory tract infection NOS	68	1	1.5								
Nasal sinus drainage	68	1	1.5								
SK											
Acne NOS	68	1	1.5								
Alopecia	68	4	5.9								
Cellulitis	68			1	1.5						
Dermatitis acneiform	68	1	1.5								
Dry skin	68	1	1.5								
Erythema	68	1	1.5								
Hot flushes NOS	68	1	1.5								
Injection site reaction NOS	68			2	2.9						
Petechiae	68	1	1.5								

表 2.7.6.17.6.1-1 有害事象（続き）

	No.of Pts	Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grade 3-4	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Rash NOS	68	3	4.4								
Rash pruritic	68	2	2.9								
Seroma	68	1	1.5								
Skin discomfort	68	1	1.5								
Skin necrosis	68			1	1.5						
Telangiectasia	68	1	1.5								
Urticaria NOS	68	1	1.5								
Contusion	68	1	1.5								
SX											
Vulvovaginal dryness	68	1	1.5								

第 5.3.5.2.6 項 ET-B-022-00 CSR Table 58

2.7.6.17.6.2 副作用

副作用を表 2.7.6.17.6.2-1 に示した.

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

試験期間中にグレード 4 の副作用として，1 名に好中球減少症及び尿路性敗血症が認められ，他の 1 名に浮腫が認められた. 2 名以上に認められたグレード 3 の副作用は, 疲労が 5 名 (7.4%)，発熱性好中球減少症が 4 名（5.9%)，悪心が 3 名（4.4%)，嘔吐が 2 名（2.9%）であった．グレードに関わらず，発現割合が多かった副作用は，疲労が 44 名（64.7%)，悪心が 38 名（55.9%)，嘔吐が 21 名（30.9%)，食欲不振が 13 名（19.1%)，下痢が 9 名（13.2%）であった.

表 2.7.6.17.6.2-1　副作用

	No.of Pts	Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grade 3-4	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Cardiovascular disorders											
Hypotension NOS	68	1	1.5								
Oedema lower limb	68	1	1.5								
Oedema NOS	68							1	1.5	1	1.5
Constitutional symptoms											
Dehydration	68	1	1.5			1	1.5			1	1.5
Fatigue	68	19	27.9	20	29.4	5	7.4			5	7.4
Pyrexia	68	3	4.4	1	1.5	1	1.5			1	1.5
Rigors	68	1	1.5								
Weight decreased	68	4	5.9			1	1.5			1	1.5
Gastrointestinal disorders											
Anorexia	68	8	11.8	4	5.9	1	1.5			1	1.5
Constipation	68	6	8.8								
Diarrhoea NOS	68	8	11.8			1	1.5			1	1.5
Dysgeusia	68	3	4.4								
Dyspepsia	68	2	2.9								
Nausea	68	23	33.8	12	17.6	3	4.4			3	4.4
Stomatitis	68	3	4.4								
Vomiting NOS	68	10	14.7	9	13.2	2	2.9			2	2.9
Genito-urinary disorders											
Dysuria	68	1	1.5								
Urosepsis	68							1*	1.5	1	1.5
Fluid retention	68	1	1.5								
Polyuria	68			1	1.5						
Urinary frequency	68	2	2.9								
Infections and infestations											
Clostridial infection NOS	68					1*	1.5			1	1.5
Febrile neutropenia	68					4	5.9			4	5.9
Oral candidiasis	68	1	1.5								
Pneumonia primary atypical	68					1*	1.5			1	1.5
Metabolic and laboratory											
Hypokalaemia	68					1	1.5			1	1.5
Nervous system disorders											
Insomnia	68	1	1.5								
Peripheral sensory neuropathy	68	1	1.5	1	1.5	1	1.5			1	1.5
Pain											
Abdominal pain upper	68	1	1.5								
Chest pain	68	1	1.5								
Pain NOS	68	1	1.5								
Pleuritic pain	68					1	1.5			1	1.5
Tumour pain	68	1	1.5								
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders											
Bronchitis NOS	68			1	1.5						
Dyspnoea NOS	68	1	1.5								
Hiccups	68	1	1.5								
Infection respiratory	68	1	1.5								
Respiratory tract infection NOS	68	1	1.5								
Skin and subcutaneous tissue											
Injection site reaction	68			2	2.9						
Rash NOS	68	1	1.5								
Rash pruritic	68	1	1.5								
Urticaria NOS	68	1	1.5								
Contusion	68	1	1.5								

* Each of these three infections was accompanied by grade 3-4 neutropenia

第 5.3.5.2.6 項 ET-B-022-00 CSR Table 44

2.7.6.17.6.3　　死亡例

最終投与後 30 日未満の死亡例を表 2.7.6.17.6.3-1 に示した.

カットオフ日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに死亡した患者は 30 名であり，そのうち 28 名は疾患進行による死亡であった．有害事象による死亡が 2 名に認められ，いずれも最終投与後 30 日未満の死亡であったが，副作用とは判断されなかった.

表 2.7.6.17.6.3-1　最終投与後 30 日未満の死亡例

Pt	Treatment group	Last cycle	Initial dose (mg/m²)	Dose at last cycle (mg/m²)	Last infusion date	Death date	Days from last infusion to death	Causal event
1108	Group 1	6	1.5	1.3	09/04/01	06/05/01	27	Pulmonary embolus
1111	Group 1	1	1.3	1.3	26/12/00	11/01/01	16	Respiratory failure due to lung metastases and pleural effusions

第 5.3.5.2.6 項 ET-B-022-00 CSR Table 46

2.7.6.17.6.4　重篤な有害事象

重篤な副作用を表 2.7.6.17.6.4-1 に示した.

8 名（11.8%）に 9 件の重篤な副作用が認められた．内訳は発熱性好中球減少症が 4 名（5.9%）（うち 1 名は血小板減少症を併発），胸痛，原発性異型肺炎及び発熱，発熱及び好中球減少症を伴うクロストリジウム感染, 汎血球減少症, トランスアミナーゼ上昇及び発熱を伴う尿路性敗血症, 高カリウム血症･脱水･血液量減少症及び腎不全がそれぞれ 1 名であった. 9 件のうち 7 件(77.8%)は最初の 2 サイクルの間に発現した.

表 2.7.6.17.6.4-1　重篤な副作用

Relation	Pt	Treatment group	Initial dose mg/m²	Dose mg/m²	Cyc	Event	Event Type
Definite							
	1209	Group 1	1.5	1.5	1	Febrile neutropenia	Hospitalized
	1215	Group 1	1.5	1.3	6	Febrile neutropenia	Hospitalized
	1239	Group 1	1.5	1.5	2	Febrile neutropenia, pyrexia	Hospitalized
	1349	Group 1	1.5	1.5	1	Neutropenia, fever, clostridial infection	Hospitalized
	1349	Group 1	1.5	1.5	2	Febrile neutropenia, thrombocytopenia	Hospitalized
Probable							
	2103	Group 2	1.5	1.5	1	Urosepsis, pancytopenia, transaminitis increased	Hospitalized
Possible							
	1108	Group 1	1.5	1.5	1	Chest pain	Hospitalized
	1207	Group 1	1.5	1.3	6	Pneumonia primary atypical, fever	Hospitalized
	2207	Group 2	1.5	1.5	1	Hyperkalaemia, dehydration, hypovolaemia, renal failure	Hospitalized

第 5.3.5.2.6 項 ET-B-022-00 CSR Table 47

2.7.6.17.6.5 中止に至った有害事象

副作用のために投与を中止したのは，3 名（4.4%）であった．内訳は，グレード 4 の好中球減少症，グレード 3 の血小板減少症，大腸菌感染を伴うグレード 4 の好中球減少症及びグレード 3 の血小板減少症が各 1 名であった．

2.7.6.17.6.6 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 2.7.6.17.6.6-1 に示した．

グレード 3 又は 4 の好中球減少症は，全体で 39 名（57.4%）に発現し，そのうち 23 名（33.8%）はグレード 4 であった．5 件の発熱性好中球減少症が認められ，グレード 3 又は 4 の好中球減少症を発現した 4 名は感染症を併発した．9 名（13.2%）が顆粒球コロニー刺激因子製剤による治療を受けた．グレード 3 又は 4 の血小板減少症は 12 名（17.6%）に発現し，グループ 1 では 6 名（12.5%），グループ 2 では 6 名（30.0%）に発現し，グループ 2 での発現割合が高かった．グレード 3 又は 4 の血小板減少症を発現した患者のうち，1 名が血小板輸血を，9 名が合計 20 回の全血輸血を受けた．グレード 3 の貧血は 8 サイクル（3.1%）の間に 7 名（10.3%）に発現し，グループ 1 と比較してグループ 2 で発現割合が高かった（それぞれ 8.3%及び 15.0%）．グレード 4 の貧血はみられなかった．血液毒性はサイクル 1 とそれ以降のサイクルでは同様の傾向を示した．すべてのサイクルでのグレード 3 又は 4 の好中球減少症及び血小板減少症の発現日の中央値は，いずれの毒性でも投与から 15 日目であり，好中球減少症のグレード 1 までの回復日の中央値は投与から 28 日目，血小板減少症のベースライン値までの回復日の中央値は投与から 26 日目であった．

表 2.7.6.17.6.6-1 血液毒性のグレード別発現割合

	Pts	Grade 0		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grade 3-4	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Group 1													
Leukopenia	48	5	10.4	7	14.6	10	20.8	19	39.6	7	14.6	26	54.2
Anaemia	48	6	12.5	20	41.7	18	37.5	4	8.3			4	8.3
Thrombocytopenia	48	25	52.1	11	22.9	6	12.5	6	12.5			6	12.5
Neutropenia	48	10	20.8			10	20.8	11	22.9	17	35.4	28	58.3
Lymphopenia	48	3	6.3	1	2.1	21	43.8	23	47.9			23	47.9
Group 2													
Leukopenia	20	1	5.0	4	20.0	5	25.0	6	30.0	4	20.0	10	50.0
Anaemia	20			10	50.0	7	35.0	3	15.0			3	15.0
Thrombocytopenia	20	9	45.0	4	20.0	1	5.0	5	25.0	1	5.0	6	30.0
Neutropenia	20	5	25.0			4	20.0	5	25.0	6	30.0	11	55.0
Lymphopenia	20	1	5.0			4	20.0	15	75.0			15	75.0
Total													
Leukopenia	68	6	8.8	11	16.2	15	22.1	25	36.8	11	16.2	36	52.9
Anaemia	68	6	8.8	30	44.1	25	36.8	7	10.3			7	10.3
Thrombocytopenia	68	34	50.0	15	22.1	7	10.3	11	16.2	1	1.5	12	17.6
Neutropenia	68	15	22.1		0.0	14	20.6	16	23.5	23	33.8	39	57.4
Lymphopenia	68	4	5.9	1	1.5	25	36.8	38	55.9		0.0	38	55.9

第 5.3.5.2.6 項 ET-B-022-00 CSR Table 48

肝毒性のグレード別発現割合を表 2.7.6.17.6.6-2 に示した．

グレード 3 又は 4 の ALT 増加及び AST 増加はそれぞれ 59 名（86.8%）に発現した．グレード 4 では AST 増加（17 名，25.0%）よりも ALT 増加（25 名，36.8%）の発現例数が多かった．グレード 3 又は 4 の ALP 増加はみられなかった．グレード 2 の ALP 増加は 3 名（4.4%）に，グレー

ド 1 の ALP 増加は 37 名（54.4%）にみられた．グレード 3 のビリルビン増加は 1 名にみられた．グレード 3 又は 4 の肝機能検査値異常は最初の 2 サイクル以降では発現割合が低くなる傾向が認められたが，これはサイクル 3 で減量した患者の割合が高かったことが影響している可能性がある．グレード 3 又は 4 の AST 増加及び ALT 増加は早期に発現（発現日の中央値は投与から 4 日目）し，グレード 2 以下までの回復日の中央値は AST 増加が投与から 8 日目，ALT 増加が投与から 13 日目であった．

表 2.7.6.17.6.6-2　肝毒性のグレード別発現割合

		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4		Grades 3-4	
	Pts	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Group 1											
AP	48	26	54.2	2	4.2						
Bilirubin	48	14	29.2	2	4.2						
AST	48	2	4.2	3	6.3	30	62.5	13	27.1	43	89.6
ALT	48	4	8.3	2	4.2	23	47.9	19	39.6	42	87.5
Group 2											
AP	20	11	55.0	1	5.0						
Bilirubin	20	3	15.0	1	5.0	1	5.0			1	5.0
AST	20			3	15.0	12	60.0	4	20.0	16	80.0
ALT	20	1	5.0	2	10.0	11	55.0	6	30.0	17	85.0
Total											
AP	68	37	54.4	3	4.4						
Bilirubin	68	17	25.0	3	4.4	1	1.5			1	1.5
AST	68	2	2.9	6	8.8	42	61.8	17	25.0	59	86.8
ALT	68	5	7.4	4	5.9	34	50.0	25	36.8	59	86.8

第 5.3.5.2.6 項 ET-B-022-00 CSR Table 51

2.7.6.17.7　結論

前治療歴のある STS 患者を対象とする本剤単独投与の本第 II 相試験では, OCB は投与例 68 名のうち 21 名に認められ，このうち PR は 1 名，MR は 3 名であった．無増悪生存率は 3 ヶ月時点では 35.6%，6 ヶ月時点では 11.5%であり，1 年後も生存していた患者は 39.1%であった．発熱性好中球減少症，グレード 3 又は 4 の好中球減少症を伴う感染症及び副作用による投与中止という重要な毒性が認められたが，患者の 41.2%では 3 サイクル以上投与を継続することができた．以上より，本患者集団での 3 週間ごと 3 時間投与法が支持された．

2.7.6.18　ET-B-023-00 試験

2.7.6.18.1　試験方法の概略

項目	内容
表題	前治療歴のある進行性又は再発肉腫の成人及び小児患者を対象としたトラベクテジンの第 II 相試験
実施国	イタリア，スイス
実施期間	最初の患者の登録日／初回投与日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日／[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最後の患者の登録日／初回投与日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日／[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最終投与日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 終了日（最終追跡調査）：[redacted]年[redacted]月[redacted]日
公表文献	なし
開発段階	第 II 相
目的	主目的：悪性軟部腫瘍（STS），骨肉腫，Ewing ファミリー腫瘍（EFT）［骨 Ewing 腫瘍（ETB），骨外性 Ewing 腫瘍（EOE）及び未熟神経外胚葉性腫瘍（PNET）］又は横紋筋肉腫の患者でのサルベージ療法として 3 時間点滴静注した際のトラベクテジン（以下，本剤）の抗腫瘍効果（奏効率に基づく）を検討すること． 副次目的： • 本剤の毒性の発現割合及び重症度を検討すること． • 無増悪生存期間（PFS）及び無増悪期間（TTP）を検討すること．
試験方法	本試験は，Gehan 法に基づくデザインを用いた，STS，骨肉腫，EFT（ETB，EOE 及び PNET）又は横紋筋肉腫の患者を対象とした多施設共同，オープン，非比較対照，2 段階試験であった．
患者数	計画時： STS：第 1 段階で評価可能例 19 名 骨肉腫：第 1 段階で評価可能例 19 名 EFT：第 1 段階で評価可能例 19 名 横紋筋肉腫：第 1 段階で評価可能例 14 名 解析時： STS：25 名 骨肉腫：19 名 EFT：23 名 横紋筋肉腫：8 名
選択基準	1. STS，骨肉腫，EFT 又は胎児型／胞巣型横紋筋肉腫であることが組織学的に診断されている． 2. 転移性病変（完全な外科的切除の可能性がない肺外及び／又は肺病変）又は根治目的の外科治療の可能性がない局所進行性病変を有する． 3. STS 患者で併用投与又は順次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（標準又は高用量）が無効である．STS 以外のすべての患者では，前治療に高用量化学療法を含む場合は 2 レジメンまで，それ以外は 3 レジメンまでの治療に無効である． 4. 最終化学療法から少なくとも 4 週間（ニトロソウレア系薬剤，マイトマイシン C 又はメルファランの前治療を受けた場合には 6 週間）経過している． 5. すべての急性毒性（脱毛症及びグレード 2 以下の末梢性ニューロパチーを除く）から回復し

	ている． 6. 測定可能病変を少なくとも 1 つ有する． 7. 年齢 13 歳以上（骨肉腫，EFT 及び横紋筋肉腫患者），年齢 18 歳以上（STS 患者）． 8. Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）≦1. 9. ベースライン時の血液学的検査値が下記の基準を満たす． ・ ヘモグロビン≧9 g/dL ・ 好中球数≧1.5×10^9/L ・ 血小板数≧100×10^9/L 10. ベースライン時の肝機能検査値が下記の基準を満たす． ・ アルカリホスファターゼ（ALP）及び血清総ビリルビン≦基準値上限（ULN）．総 ALP＞ULN の場合は，肝型 ALP≦ULN. ・ アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）≦1.5×ULN ・ アルブミン≧2.5 g/dL 11. ベースライン時の腎機能検査値が下記の基準を満たす． ・ クレアチニン＜1.5 mg/dL（133 μmol/L）又は算出クレアチニンクリアランス＞40 mL/分 12. 3 ヶ月以上の生存が期待される． 13. 本試験の内容を理解し，同意書を提出できる． 14. 試験期間中，治験実施計画書を遵守する意思及び能力を有する．
除外基準	1. 投与開始前 6 週間以内に放射線治療歴を有する． 2. 骨髄予備能の 30%を超える放射線治療歴を有する． 3. 測定不能病変のみを有する． 4. 投与開始前 30 日以内に他の治験に参加している又は他の抗癌治療を併用している． 5. 以下のような重篤な疾患又は医学的状態が確認されている． ・ うっ血性心不全又は狭心症（医学的にコントロールされている場合を含む），試験登録前 1 年以内の心筋梗塞，コントロール不良の高血圧又は不整脈 ・ 重大な神経疾患又は精神障害の既往歴 ・ 重大な肝疾患（例えば，慢性活動性肝炎，肝硬変）の既往歴 ・ コントロール不良の感染の併発又は患者を過度のリスクにさらす, 若しくは本試験に支障をきたすと考えられる他の疾患が存在すると治験責任医師が判断する場合 ・ 皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮癌を除く他の部位の悪性腫瘍の既往歴又は合併を有する ・ 妊婦又は授乳婦
用法・用量 使用薬剤	本剤は，無菌凍結乾燥粉末としてガラスバイアルにて供給された．1 バイアルには添加剤の[redacted]（250 mg），0.05 M リン酸緩衝液（pH 4）とともにトラベクテジン 250 μg が含まれた．本剤は水 5 mL を添加して溶解した．各サイクルの開始時に本剤を単独ラインによりポンプ経由で 3 時間点滴静注した．なお，中心静脈投与が推奨された． ロット番号：00F15，00I22，00J18，01H07，01B26，01D13，02I06（250 μg），02A31（1 mg）
治療期間	各患者は，病勢進行（PD）若しくは容認できない毒性が発現しない限り又は患者が治療の中止を

	要請しない限り，少なくとも 2 サイクルの治療を受けた．抗腫瘍効果は最初の 2 サイクルの後及びその後は 2 サイクルごとに評価した．病勢安定（SD），部分奏効（PR）又は完全奏効（CR）を示した患者は治療を少なくとも 6 サイクル継続した．PD 又は容認できない毒性を示した患者では，治療を早期に中止した．
評価基準	有効性： 主要評価項目： Intent-to-treat（ITT）解析対象集団で，Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）に基づく CR 又は PR を示した患者の割合 副次評価項目： TTP（初回投与から PD が確認されるまでの期間） PFS［初回投与から PD 又は死亡（最終無増悪時点から死亡までの期間が 6 週間未満の場合）までの期間］ 安全性： 本剤を少なくとも 1 回投与された患者の忍容性を評価した．毒性は National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria（NCI-CTC）の拡大版に従って評価し，Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）version 5.0 に従ってコーディングした．有害事象を発現した患者は転帰が確定又は完全に回復するまで追跡調査した．
解析方法	正式な仮説検定は予定していなかった．患者背景因子［平均値，中央値，標準偏差及び 95%信頼区間（CI），範囲］及び有効性評価項目の奏効率（95% CI，範囲）の解析には記述統計値を用いた．TTP 及び PFS は Kaplan-Meier 法により解析した．

2.7.6.18.2　治験対象患者

2.7.6.18.2.1　患者の内訳

患者の内訳を表 2.7.6.18.2.1-1 に示した．

登録された患者は計 75 名であり，その内訳は横紋筋肉腫患者 8 名，EFT 患者 23 名，骨肉腫患者 19 名，STS 患者 25 名であった．すべての登録患者が治験薬の投与を受けた．

表 2.7.6.18.2.1-1　患者の内訳

Hystopathological type	Enrolment	Treated
Embrional/Alveolar_Rhabdomyosarcoma	8	8
Ewing's_Family_Tumor	23	23
Osteosarcoma	19	19
Soft_Tissue_Sarcoma	25	25

第 5.3.5.2.7 項 ET-B-023-00 CSR Table 14.2

投与中止理由を表 2.7.6.18.2.1-2 に示した．

すべての患者の 71%（53/75 名）がサイクル 1 又はサイクル 2 の終了後に試験を中止した．主な中止理由は PD［73%（55/75 名）］であった．次いで毒性であり，その内訳は毒性による中止［15%（11/75 名）］及び毒性（発熱性好中球減少症）による死亡 1 名であった．

表 2.7.6.18.2.1-2 投与中止理由

Reason	Rhabdomyosarcoma N=8		Ewing's family tumor N=23		Osteosarcoma N=19		Soft tissue sarcoma N=25	
	Cycle 1-2	Cycle 3-15	Cycle 1-2	Cycle 3-15	Cycle 1-2	Cycle 3-15	Cycle 1-2	Cycle 3-15
Progressive disease	5 (63%)	2 (25%)	16 (70%)	2 (9%)	12 (63%)	4 (21%)	10 (40%)	4 (16%)
Death due to toxicity	1 (13%)	-	-	-	-	-	-	-
Death due to malignant disease	-	-	-	-	1 (5%)	-	-	-
Death due to other cause	-	-	-	-	-	-	1 (4%)	-
Toxicity	-	-	2 (9%)	1 (4%)	2 (11%)	-	3 (12%)	3 (12%)
Patient refusal	-	-	-	-	-	-	-	1 (4%)
Other	-	-	-	1 (4%)	-	-	-	3 (12%)

第 5.3.5.2.7 項 ET-B-023-00 CSR Table 7

2.7.6.18.2.2 人口統計学的特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.18.2.2-1 に示した.

すべての患者が白人で，61%（46/75 名）は男性であった．年齢の範囲は 13～71 歳であり，STS 患者の年齢の中央値は 42 歳で他の患者群より高かった．試験登録時の ECOG PS が 0 であった患者は 63%（横紋筋肉腫患者及び骨肉腫患者）～84%（STS 患者）の範囲であった.

表 2.7.6.18.2.2-1 人口統計学的特性

Characteristic	Rhabdomyosarcoma N=8	Ewing's family tumor N=23	Osteosarcoma N=19	Soft tissue sarcoma N=25
Sex				
Male	5 (63%)	13 (57%)	14 (74%)	14 (56%)
Female	3 (38%)	10 (43%)	5 (26%)	11 (44%)
Age [years]				
Median (range)	25 (13-35)	30 (15-55)	24 (13-56)	42 (17-71)
Age at diagnosis [years]				
Median (range)	23.5 (10.0-34.0)	24.0 (11.0-54.0)	19.0 (9.0-50.0)	38.0 (16.0-71.0)
Body mass index [kg/m^2]				
Median (range)	19.8 (17.7-22.0)	20.1 (17.6-34.2)	22.2 (18.8-33.3)	24.8 (17.1-34.2)
Body surface area [m^2]				
Median (range)	1.6 (1.3-1.8)	1.7 (1.3-2.3)	1.8 (1.5-2.3)	1.8 (1.4-2.2)
Performance status				
0	5 (63%)	18 (78%)	12 (63%)	21 (84%)
1	3 (37%)	5 (22%)	7 (37%)	4 (16%)

第 5.3.5.2.7 項 ET-B-023-00 CSR Table 8

原発部位を表 2.7.6.18.2.2-2 に示した.

主な原発部位は下肢で，すべての組織型で患者の 25%～74%を占めた.

表 2.7.6.18.2.2-2 原発部位

		N	%
Embrional/Alveolar_Rhabdomyosarcoma	Abdomen	1	12.5
	Chest wall	1	12.5
	Ear	1	12.5
	Lower extremity	2	25.0
	Parameningeal	1	12.5
	Rhinopharynx	1	12.5
	Testis	1	12.5
	Total	8	100.0
Ewing's_Family_Tumor	Chest wall	1	4.3
	Clavicula	1	4.3
	Inguinal	1	4.3
	Kidney	1	4.3
	Lower extremity	7	30.4
	Parotid	1	4.3
	Pelvis	4	17.4
	Retroperitoneal	1	4.3
	Sacrum	1	4.3
	Scapule	2	8.7
	Supraclavicular	1	4.3
	Trunk	1	4.3
	Upper extremity	1	4.3
	Total	23	100.0
Osteosarcoma	Chest wall	1	5.3
	Lower extremity	14	73.7
	Pelvis	1	5.3
	Spine cord	1	5.3
	Upper extremity	2	10.5
	Total	19	100.0
Soft_Tissue_Sarcoma	Abdomen	1	4.0
	Cervix uteri	1	4.0
	Chest wall	1	4.0
	Gluteal	2	8.0
	Inguinal	1	4.0
	Lower extremity	10	40.0
	Neck	2	8.0
	Retroperitoneal	2	8.0
	Upper extremity	2	8.0
	Uterus	3	12.0
	Total	25	100.0

第 5.3.5.2.7 項 ET-B-023-00 CSR Table 14.13

組織学的悪性度を表 2.7.6.18.2.2-3 に示した.

横紋筋肉腫患者，EFT 患者及び骨肉腫患者の組織学的悪性度は 3 又は 4 に分類された．STS 患者の組織学的悪性度は 3 が 64%（16/25 名）と最も多く，1 又は 2 が 16%（4/25 名），不明が 8%（2/25 名）であった．

表 2.7.6.18.2.2-3　組織学的悪性度

		N	%
Embrional/Alveolar_Rhabdomyosarcoma		1	12.5
	3	7	87.5
	Total	8	100.0
Ewing's_Family_Tumor		9	39.1
	3	12	52.2
	4	2	8.7
	Total	23	100.0
Osteosarcoma		1	5.3
	3	7	36.8
	4	11	57.9
	Total	19	100.0
Soft_Tissue_Sarcoma		2	8.0
	1	2	8.0
	2	2	8.0
	3	16	64.0
	4	1	4.0
	unknown	2	8.0
	Total	25	100.0

第 5.3.5.2.7 項 ET-B-023-00 CSR Table 14.14

ベースライン時の病変部位を表 2.7.6.18.2.2-4 に示した．

ベースライン時の主な病変部位は肺で，横紋筋肉腫患者の 63%（5/8 名），EFT 患者の 61%（14/23 名），骨肉腫患者の 95%（18/19 名），STS 患者の 84%（21/25 名）を占めた．

表 2.7.6.18.2.2-4 ベースライン時の病変部位

Hystopathological type	Organ	N	%
Embrional/Alveolar_Rhabdomyosarcoma	Abdomen	8	2(25%)
	Breast	8	1(12.5%)
	Extremity (lower)	8	1(12.5%)
	Kidney+Adrenal	8	1(12.5%)
	Lung	8	5(62.5%)
	Lymph nodes	8	1(12.5%)
	Mediastinum	8	1(12.5%)
	Neck	8	2(25%)
	Parameningeal	8	2(25%)
	Pleura	8	1(12.5%)
	STS NOS	8	2(25%)
Ewing's_Family_Tumor	Abdomen	23	4(17.4%)
	Bone	23	2(8.7%)
	Chest Wall	23	2(8.7%)
	Extremity (lower)	23	1(4.3%)
	Ilar zone	23	1(4.3%)
	Liver	23	1(4.3%)
	Lung	23	14(60.9%)
	Lymph nodes	23	1(4.3%)
	Mediastinum	23	1(4.3%)
	Pelvis	23	3(13%)
	Perineal	23	1(4.3%)
	SNC/spinal cord	23	1(4.3%)
	STS NOS	23	2(8.7%)
	Sacrum	23	1(4.3%)
	Skull	23	1(4.3%)
Osteosarcoma	Bone	19	1(5.3%)
	Lung	19	18(94.7%)
	Neck	19	1(5.3%)
	Pelvis	19	1(5.3%)
	Sacrum	19	1(5.3%)
	Skull	19	1(5.3%)
Soft_Tissue_Sarcoma	Abdomen	25	5(20%)
	Abdomen+Pelvis	25	1(4%)
	Bladder	25	1(4%)
	Bone	25	1(4%)
	Extremity (lower)	25	1(4%)
	Iliac	25	1(4%)
	Liver	25	3(12%)
	Lung	25	21(84%)
	Lung+Chest Wall	25	1(4%)
	Muscle NOS	25	2(8%)
	Neck	25	1(4%)
	Pelvis	25	2(8%)
	Pleura	25	1(4%)
	Rectum	25	1(4%)
	STS NOS	25	1(4%)

第 5.3.5.2.7 項 ET-B-023-00 CSR Table 14.19

ベースライン時の病変部位数を表 2.7.6.18.2.2-5 に示した.

横紋筋肉腫患者の 50%が 3 又は 4 ヶ所の病変部位を有していたが，EFT 患者，骨肉腫患者及び STS 患者のほとんど（80%～100%）は 1 又は 2 ヶ所であった．横紋筋肉腫患者の病変部位数の中央値は 2.5 ヶ所であり，他の患者群では 1.0 ヶ所であった.

表 2.7.6.18.2.2-5　ベースライン時の病変部位数

Number of sites of disease at baseline	Rhabdomyosarcoma N=8	Ewing's family tumor N=23	Osteosarcoma N=19	Soft tissue sarcoma N=25
1	3 (38%)	12 (52%)	15 (79%)	13 (52%)
2	1 (13%)	9 (39%)	4 (21%)	7 (28%)
3	2 (25%)	2 (9%)	0	4 (16%)
4	2 (25%)	0	0	1 (4%)
Median (range)	2.5 (1-4)	1.0 (1-3)	1.0 (1-2)	1.0 (1-4)

第 5.3.5.2.7 項 ET-B-023-00 CSR Table 9

手術歴を表 2.7.6.18.2.2-6 に，放射線治療歴を表 2.7.6.18.2.2-7 に示した.

すべての組織型で，ほとんどの患者（83%～100%）が手術歴を有していた.

横紋筋肉腫患者，EFT 患者及び STS 患者の半数以上（60%～77%）が前治療として放射線治療を受けていたが，骨肉腫患者で放射線治療歴を有していたのは 21%であった.

表 2.7.6.18.2.2-6　手術歴

Hystopathological type	N	%
Embrional/Alveolar_Rhabdomyosarcoma	8	7(87.5%)
Ewing's_Family_Tumor	23	19(82.6%)
Osteosarcoma	19	19(100%)
Soft_Tissue_Sarcoma	25	25(100%)

第 5.3.5.2.7 項 ET-B-023-00 CSR Table 14.22

表 2.7.6.18.2.2-7　放射線治療歴

Hystopathological type	N	%
Embrional/Alveolar_Rhabdomyosarcoma	8	6(75%)
Ewing's_Family_Tumor	22	17(77.3%)
Osteosarcoma	19	4(21.1%)
Soft_Tissue_Sarcoma	25	15(60%)

第 5.3.5.2.7 項 ET-B-023-00 CSR Table 14.23

化学療法歴を表 2.7.6.18.2.2-8 に示した.

すべての患者が前治療として化学療法を受けていた．前治療で投与された化学療法剤は 1～9 剤であった．化学療法の薬剤数の中央値は，横紋筋肉腫患者で 7.5 剤，EFT 患者で 6.0 剤であり，骨肉腫患者の 4.0 剤及び STS 患者の 3.0 剤を上回った.

横紋筋肉腫患者の 4/8 名（50%）及び EFT 患者の 6/23 名（26%）が本剤投与前直近の化学療法にて CR を達成した．骨肉腫及び STS 患者の本剤投与前直近の化学療法に対する最良効果は PR であり，骨肉腫患者の 2/19 名（11%）及び STS 患者の 3/25 名（12%）で認められた．

表 2.7.6.18.2.2-8　化学療法歴

Characteristic	Rhabdomyosarcoma N=8	Ewing's family tumor N=23	Osteosarcoma N=19	Soft tissue sarcoma N=25
Number of lines of chemotherapy				
1	3 (38%)	7 (30%)	8 (42%)	9 (36%)
2	3 (37%)	14 (61%)	9 (49%)	11 (44%)
3	2 (25%)	1 (4%)	2 (11%)	4 (16%)
4	-	1 (4%)	-	1 (4%)
Median (range)	2.0 (1-3)	2.0 (1-4)	2.0 (1-3)	2.0 (1-4)
Number of chemotherapy agents				
Median (range)	7.5 (1-9)	6.0 (1-9)	4.0 (3-8)	3.0 (2-6)
Time from end of last therapy prior to ET-743 [months]				
Median (range)	2.5 (1.0-6.6)	7.8 (0.2-26.8)	10.9 (1.0-77.9)	4.6 (1.0-30.4)
Best response to last therapy				
Adjuvant	-	6 (26%)	4 (21%)	6 (24%)
Complete response	4 (50%)	6 (26%)	-	-
No change	1 (13%)	4 (17%)	4 (21%)	6 (24%)
Not evaluated	-	1 (4.3%)	-	1 (4%)
Progressive disease	3 (38%)	3 (13%)	3 (16%)	9 (36%)
Partial response	-	3 (13%)	2 (11%)	3 (12%)

第 5.3.5.2.7 項 ET-B-023-00 CSR Table 10

2.7.6.18.3　治験薬の投与状況

治験薬の投与サイクル数を表 2.7.6.18.3-1 に示した．

全体での投与サイクル数の中央値は 2 であった．横紋筋肉腫患者及び骨肉腫患者では 7 サイクル以上の投与を受けた患者はいなかった．EFT 患者の 1 名が 15 サイクルの投与を受けた．

表 2.7.6.18.3-1　治験薬の投与サイクル数

Cycle number	Rhabdomyosarcoma N=8 (patients)	Ewing's family tumor N=23 (patients)	Osteosarcoma N=19 (patients)	Soft tissue sarcoma N=25 (patients)
Total number	21	68	43	83
1	8 (38%)	23 (34%)	19 (44%)	25 (30%)
2	7 (33%)	14 (21%)	15 (35%)	18 (22%)
3	2 (10%)	5 (7%)	4 (9%)	11 (13%)
4	2 (10%)	5 (7%)	3 (7%)	10 (12%)
5	1 (5%)	4 (6%)	1 (2%)	5 (6%)
6	1 (5%)	4 (6%)	1 (2%)	5 (6%)
7	0	3 (4%)	0	3 (4%)
8	0	2 (3%)	0	3 (4%)
9	0	2 (3%)	0	2 (2%)
10	0	1 (2%)	0	1 (1%)
11	0	1 (2%)	0	0
12	0	1 (2%)	0	0
13	0	1 (2%)	0	0
14	0	1 (2%)	0	0
15	0	1 (2%)	0	0

Percentages refer to total no. of cycles
第 5.3.5.2.7 項 ET-B-023-00 CSR Table 17

治験薬の投与状況を表 2.7.6.18.3-2 に示した.

累積投与量の範囲は 1100 μg/m^2（EFT 患者）～13900 μg/m^2（EFT 患者）であった. Dose intensity の中央値の範囲は 395.7 μg/m^2/week（骨肉腫患者）～408.3 μg/m^2/week（STS 患者）であった.

表 2.7.6.18.3-2　治験薬の投与状況

Parameter	Rhabdomyosarcoma N=8	Ewing's family tumor N=23	Osteosarcoma N=19	Soft tissue sarcoma N=25
Cumulative dose [μg/m^2]	2700 (1500-7800)	2200 (1100-13900)	2600 (1300-8200)	3000 (1500-11900)
Dose intensity [μg/m^2/week]	406.6 (275.0-500.0)	400.0 (166.7-500.0)	395.7 (233.3-433.3)	408.3 (294.7-500.0)
Relative dose intensity [%]	87.9 (75.0-100.0)	95.5 (45.5-100.0)	91.3 (53.8-100.0)	81.7 (62.4-100.0)

Data presented as median (range)

第 5.3.5.2.7 項 ET-B-023-00 CSR Table 18

治験薬の減量を行った患者は，横紋筋肉腫患者の 2/8 名（計 2 サイクル），EFT 患者の 9/23 名（計 10 サイクル），骨肉腫患者の 2/19 名（計 2 サイクル）及び STS 患者の 11/25 名（計 15 サイクル）であった．サイクル別では，サイクル 1 を除く計 140 サイクル中 30 サイクルで治験薬の減量を行った．主な減量理由は非血液毒性（24 サイクル）及び血液毒性（13 サイクル）であった（減量理由は複数回答の場合がある）.

次サイクルの投与延期状況を表 2.7.6.18.3-3 に示した.

全体で，2 回以上次サイクルの投与を延期した患者は半数未満であった．EFT 患者の 1 名が次サイクルの投与を 8 回延期した.

主な投与延期理由は血液毒性で，次サイクルの投与を計 47 回延期した．これに次ぐ投与延期理由は非血液毒性で，次サイクルの投与を計 18 回延期した．

表 2.7.6.18.3-3　次サイクルの投与延期状況

Parameter	Rhabdomyosarcoma N=8	Ewing's family tumor N=23	Osteosarcoma N=19	Soft tissue sarcoma N=25
Number of patients with:				
No delay	3 (38%)	15 (65%)	8 (42%)	11 (44%)
1 cycle delayed	4 (50%)	5 (22%)	7 (37%)	7 (28%)
2 cycles delayed	1 (13%)	0	2 (11%)	1 (4%)
≥3 cycles delayed	0	3 (13%)	2 (11%)	6 (24%)
Total no. cycles delayed	8	23	19	25
Median number of cycles delayed per patient (range)	1.0 (0-2)	0.0 (0-8)	1.0 (0-3)	1.0 (0-7)

第 5.3.5.2.7 項 ET-B-023-00 CSR Table 19

2.7.6.18.4　有効性の評価

2.7.6.18.4.1　抗腫瘍効果

治験責任医師評価の最良効果及び算出した最良効果を表 2.7.6.18.4.1-1 に示した．

治験責任医師評価の最良効果によると，すべての組織型で半数以上の患者が PD を示した．PR を示した患者は，EFT 患者 2/23 名（9%）及び STS 患者 3/25 名（12%）であった．

算出した最良効果によると，PR（確定又は未確定を含む）は 8/75 名（11%）で報告された．STS 患者を除き，すべての組織型で半数以上の患者が PD を示した．

表 2.7.6.18.4.1-1　治験責任医師評価の最良効果及び算出した最良効果

Response	Rhabdomyosarcoma N=8	Ewing's family tumor N=23	Osteosarcoma N=19	Soft tissue sarcoma N=25
Best investigator response				
Not evaluable	1 (13%)	1 (4%)	2 (11%)	2 (8%)
Progressive disease	5 (63%)	17 (74%)	13 (68%)	13 (52%)
Partial response	-	2 (9%)	-	3 (12%)
Stable disease	2 (25%)	3 (13%)	4 (21%)	7 (28%)
Best calculated response				
Not evaluable	1 (13%)	2 (9%)	2 (11%)	1 (4%)
Progressive disease	5 (63%)	16 (70%)	13 (68%)	12 (48%)
Partial response	-	2 (9%)	-	2 (8%)
Partial response (not confirmed)	1 (13%)	-	-	3 (12%)
Stable disease	1 (13%)	3 (13%)	4 (21%)	7 (28%)

第 5.3.5.2.7 項 ET-B-023-00 CSR Table 13

2.7.6.18.4.2　無増悪期間

3 ヶ月時点及び 6 ヶ月時点の無増悪率を表 2.7.6.18.4.2-1 に示した．

3 ヶ月時点で無増悪であったのは，STS 患者で 49.4%であったが，横紋筋肉腫患者，EFT 患者及び骨肉腫患者では 23.5%～28.6%の範囲であった.

表 2.7.6.18.4.2-1　3 ヶ月時点及び 6 ヶ月時点の無増悪率

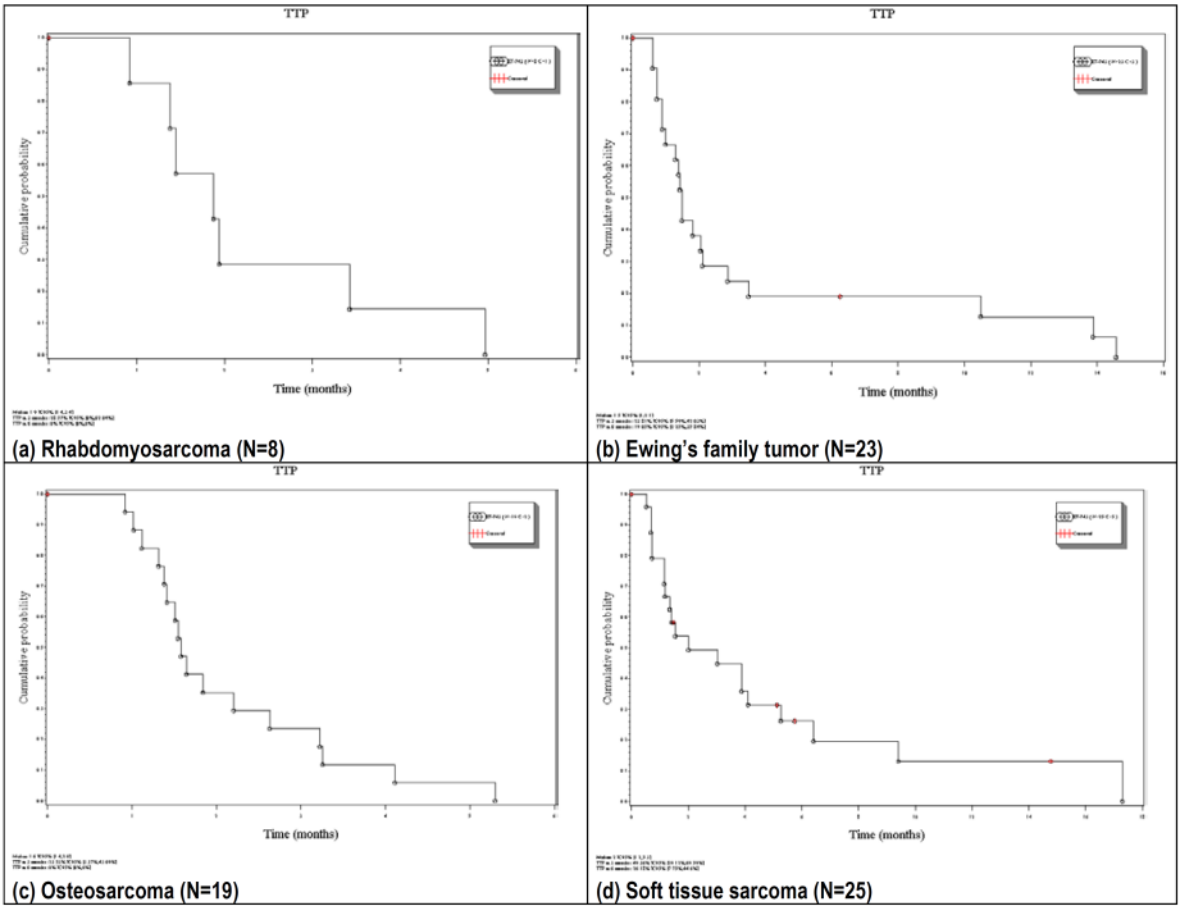
Cumulative probability	Rhabdomyosarcoma N=8	Ewing's family tumor N=23	Osteosarcoma N=19	Soft tissue sarcoma N=25
At 3 months	28.6% [0-62.0%]	23.8% [5.6-42.0%]	23.5% [3.4-43.7%]	49.4% [29.1-69.6%]
At 6 months	0 [0-0]	19.5% [2.3-35.8%]	0 [0-0]	26.2% [7.8-44.6%]

95% CI given in brackets.

第 5.3.5.2.7 項 ET-B-023-00 CSR Table 15

TTP の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.18.4.2-1 に示した.

すべての横紋筋肉腫患者及び骨肉腫患者は 6 ヶ月以内に PD を示した.



第 5.3.5.2.7 項 ET-B-023-00 CSR Figure 1

図 2.7.6.18.4.2-1　無増悪期間の Kaplan-Meier 曲線

2.7.6.18.4.3　無増悪生存期間

3 ヶ月時点及び 6 ヶ月時点の無増悪生存率を表 2.7.6.18.4.3-1 に示した.

3 ヶ月時点の無増悪生存率は STS 患者では 47.4%であったが，横紋筋肉腫患者，EFT 患者及び骨肉腫患者では 23.5%～25%の範囲であった.

表 2.7.6.18.4.3-1　3 ヶ月時点及び 6 ヶ月時点の無増悪生存率

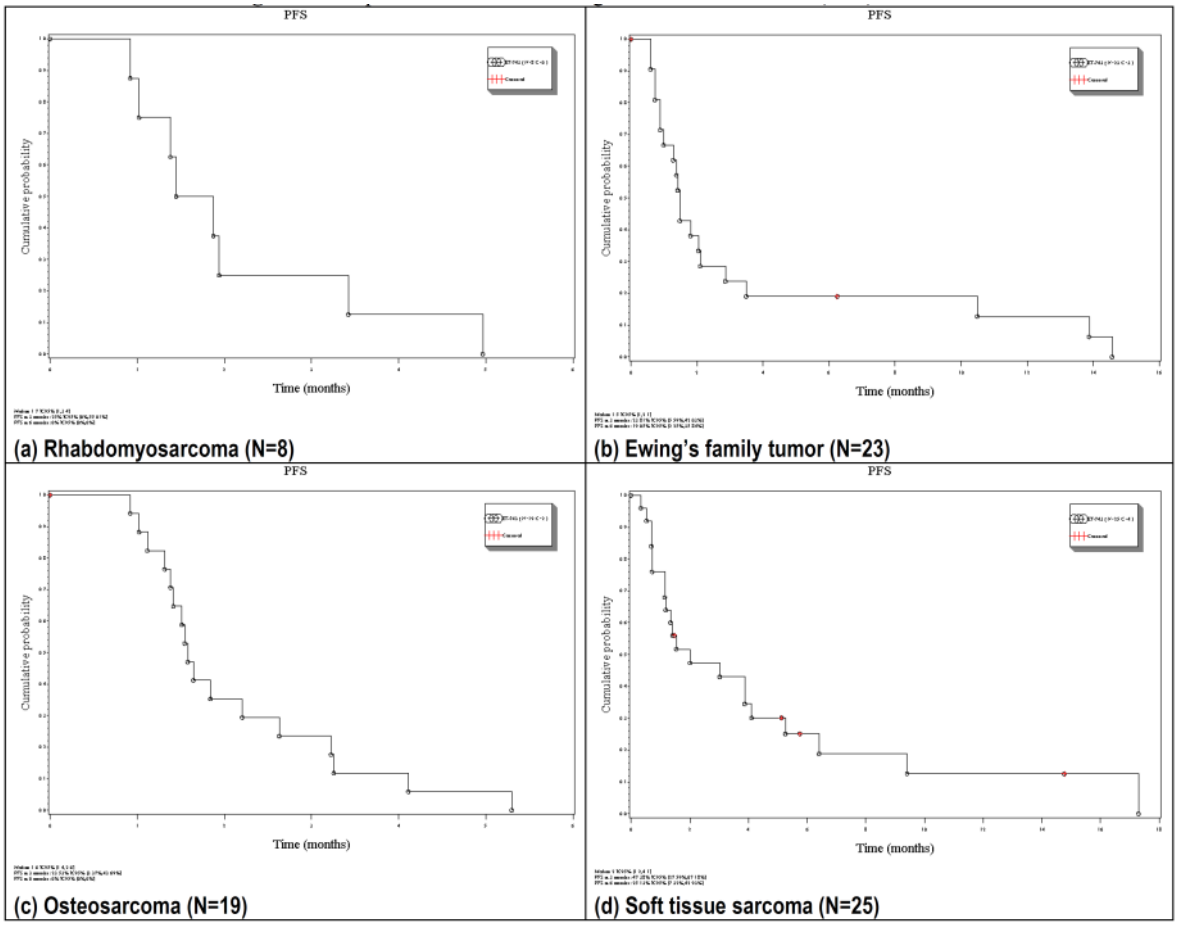
Cumulative probability	Rhabdomyosarcoma N=8	Ewing's family tumor N=23	Osteosarcoma N=19	Soft tissue sarcoma N=25
At 3 months	25% [0-55%]	23.8% [5.6-42.0%]	23.5% [3.4-43.7%]	47.4% [27.6-67.2%]
At 6 months	0 [0-0]	19.1 [2.3-35.8%]	0 [0-0]	25.1% [7.3-42.9%]

95% CI given in brackets.

第 5.3.5.2.7 項 ET-B-023-00 CSR Table 16

PFS の Kaplan-Meier 曲線を図 2.7.6.18.4.3-1 に示した.

EFT 患者及び STS 患者の一部で PFS が 14 ヶ月に達した.



第 5.3.5.2.7 項 ET-B-023-00 CSR Figure 2

図 2.7.6.18.4.3-1　無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線

2.7.6.18.5　安全性の評価

2.7.6.18.5.1　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」,「関係なし」,「判定不能」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.

全体で 64/75 名（85%）の患者に有害事象が認められ，横紋筋肉腫患者では 6/8 名（75%），EFT 患者では 19/23 名（83%），骨肉腫患者では 16/19 名（84%），STS 患者では 23/25 名（92%）であった.

有害事象を表 2.7.6.18.5.1-1 に示した.

表 2.7.6.18.5.1-1 有害事象

			Grade										Total	
			0		1		2		3		4			
			N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Embrional/Alveolar_Rhabdomyosarcoma	Blood and lymphatic system disorders	Febrile neutropenia	7	87.5	.	.	.	.	.	.	1	12.5	8	100.0
		Thrombocytopenia	7	87.5	.	.	.	.	.	.	1	12.5	8	100.0
	Cardiac disorders	Cardio-respiratory arrest	7	87.5	.	.	.	.	.	.	1	12.5	8	100.0
	Gastrointestinal disorders	Nausea	6	75.0	1	12.5	1	12.5	.	.	.	.	8	100.0
		Rectal hemorrhage	7	87.5	1	12.5	.	.	.	.	.	.	8	100.0
		Stomatitis	7	87.5	.	.	1	12.5	.	.	.	.	8	100.0
		Vomiting NOS	6	75.0	.	.	2	25.0	.	.	.	.	8	100.0
	General disorders and administration site conditions	Fatigue	4	50.0	.	.	2	25.0	1	12.5	1	12.5	8	100.0
		Mucosal inflammation NOS	7	87.5	1	12.5	.	.	.	.	.	.	8	100.0
		Pyrexia	7	87.5	1	12.5	.	.	.	.	.	.	8	100.0
	Infections and infestations	Otitis media NOS	7	87.5	.	.	1	12.5	.	.	.	.	8	100.0
	Investigations	Weight decreased	6	75.0	1	12.5	1	12.5	.	.	.	.	8	100.0
	Nervous system disorders	Coma	7	87.5	.	.	.	.	.	.	1	12.5	8	100.0
		Convulsions NOS	7	87.5	.	.	.	.	1	12.5	.	.	8	100.0
		Headache NOS	7	87.5	1	12.5	.	.	.	.	.	.	8	100.0
		Neuropathic pain	7	87.5	.	.	1	12.5	.	.	.	.	8	100.0
		Syncope	7	87.5	.	.	.	.	1	12.5	.	.	8	100.0
	Psychiatric disorders	Confusion	7	87.5	.	.	.	.	.	.	1	12.5	8	100.0
	Vascular disorders	Hypotension NOS	7	87.5	1	12.5	.	.	.	.	.	.	8	100.0
		Phlebitis NOS	6	75.0	.	.	2	25.0	.	.	.	.	8	100.0
Ewing's_Family_Tumor	Blood and lymphatic system disorders	Febrile neutropenia	22	95.7	.	.	.	.	1	4.3	.	.	23	100.0
		Thrombocytopenia	21	91.3	.	.	.	.	1	4.3	1	4.3	23	100.0
	Gastrointestinal disorders	Diarrhea NOS	22	95.7	1	4.3	.	.	.	.	.	.	23	100.0
		Intestinal obstruction NOS	22	95.7	.	.	.	.	1	4.3	.	.	23	100.0
		Nausea	14	60.9	6	26.1	2	8.7	1	4.3	.	.	23	100.0

表 2.7.6.18.5.1-1 有害事象（続き）

			Grade										Total	
			0		1		2		3		4			
			N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
		Stomatitis	22	95.7	1	4.3	.	.	.	.	.	.	23	100.0
		Vomiting NOS	17	73.9	3	13.0	3	13.0	.	.	.	.	23	100.0
	General disorders and administration site conditions	Chest pain	21	91.3	.	.	1	4.3	1	4.3	.	.	23	100.0
		Fatigue	11	47.8	8	34.8	4	17.4	.	.	.	.	23	100.0
		General physical health deterioration	22	95.7	.	.	.	.	.	.	1	4.3	23	100.0
		Influenza like illness	22	95.7	1	4.3	.	.	.	.	.	.	23	100.0
		Pain NOS	19	82.6	2	8.7	1	4.3	1	4.3	.	.	23	100.0
		Pyrexia	14	60.9	9	39.1	.	.	.	.	.	.	23	100.0
	Infections and infestations	Abdominal wall abscess	22	95.7	1	4.3	.	.	.	.	.	.	23	100.0
	Investigations	Weight decreased	21	91.3	2	8.7	.	.	.	.	.	.	23	100.0
	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia	22	95.7	1	4.3	.	.	.	.	.	.	23	100.0
		Bone pain	22	95.7	.	.	1	4.3	.	.	.	.	23	100.0
	Nervous system disorders	Peripheral motor neuropathy	22	95.7	.	.	.	.	.	.	1	4.3	23	100.0
	Psychiatric disorders	Depression	22	95.7	1	4.3	.	.	.	.	.	.	23	100.0
	Reproductive system and breast disorders	Amenorrhea NOS	22	95.7	.	.	.	.	1	4.3	.	.	23	100.0
	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Cough	20	87.0	3	13.0	.	.	.	.	.	.	23	100.0
		Dyspnea NOS	22	95.7	.	.	.	.	1	4.3	.	.	23	100.0
		Nasal passage irritation	22	95.7	1	4.3	.	.	.	.	.	.	23	100.0
		Pleural effusion	21	91.3	.	.	.	.	2	8.7	.	.	23	100.0
	Vascular disorders	Hemorrhage NOS	22	95.7	.	.	1	4.3	.	.	.	.	23	100.0
		Phlebitis NOS	18	78.3	.	.	5	21.7	.	.	.	.	23	100.0
Osteosarcoma	Gastrointestinal disorders	Constipation	18	94.7	.	.	1	5.3	.	.	.	.	19	100.0
		Nausea	9	47.4	6	31.6	4	21.1	.	.	.	.	19	100.0
		Stomatitis	18	94.7	.	.	1	5.3	.	.	.	.	19	100.0
		Vomiting NOS	13	68.4	3	15.8	3	15.8	.	.	.	.	19	100.0
	General disorders and administration site conditions	Fatigue	10	52.6	5	26.3	4	21.1	.	.	.	.	19	100.0
		Influenza like illness	18	94.7	1	5.3	.	.	.	.	.	.	19	100.0
		Pyrexia	17	89.5	2	10.5	.	.	.	.	.	.	19	100.0

表 2.7.6.18.5.1-1 有害事象（続き）

			Grade										Total	
			0		1		2		3		4			
			N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Pain in limb	18	94.7	.	.	.	.	1	5.3	.	.	19	100.0
	Nervous system disorders	Headache NOS	18	94.7	1	5.3	.	.	.	.	.	.	19	100.0
	Renal and urinary disorders	Urinary retention	18	94.7	.	.	.	.	1	5.3	.	.	19	100.0
	Reproductive system and breast disorders	Pelvic pain NOS	18	94.7	.	.	.	.	1	5.3	.	.	19	100.0
	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Cough	15	78.9	3	15.8	1	5.3	.	.	.	.	19	100.0
		Dyspnea NOS	17	89.5	1	5.3	.	.	.	.	1	5.3	19	100.0
		Rhinitis NOS	18	94.7	1	5.3	.	.	.	.	.	.	19	100.0
	Vascular disorders	Phlebitis NOS	12	63.2	.	.	7	36.8	.	.	.	.	19	100.0
Soft_Tissue_Sarcoma	Blood and lymphatic system disorders	Anemia NOS	24	96.0	.	.	1	4.0	.	.	.	.	25	100.0
		Febrile neutropenia	23	92.0	.	.	.	.	1	4.0	1	4.0	25	100.0
		Neutropenia	22	88.0	.	.	.	.	.	.	3	12.0	25	100.0
		Thrombocytopenia	23	92.0	.	.	.	.	1	4.0	1	4.0	25	100.0
	Cardiac disorders	Cardiac failure NOS	23	92.0	.	.	.	.	1	4.0	1	4.0	25	100.0
		Pulmonary edema NOS	24	96.0	.	.	.	.	.	.	1	4.0	25	100.0
		Tachycardia NOS	24	96.0	1	4.0	.	.	.	.	.	.	25	100.0
	Eye disorders	Diplopia	24	96.0	.	.	1	4.0	.	.	.	.	25	100.0
	Gastrointestinal disorders	Abdominal pain NOS	24	96.0	1	4.0	.	.	.	.	.	.	25	100.0
		Constipation	22	88.0	1	4.0	2	8.0	.	.	.	.	25	100.0
		Diarrhea NOS	23	92.0	.	.	2	8.0	.	.	.	.	25	100.0
		Dyspepsia	24	96.0	.	.	.	.	1	4.0	.	.	25	100.0
		Dysphagia	24	96.0	.	.	1	4.0	.	.	.	.	25	100.0
		Nausea	7	28.0	12	48.0	4	16.0	2	8.0	.	.	25	100.0
		Stomatitis	23	92.0	2	8.0	.	.	.	.	.	.	25	100.0
		Vomiting NOS	13	52.0	7	28.0	1	4.0	4	16.0	.	.	25	100.0
	General disorders and administration site conditions	Chest pain	23	92.0	2	8.0	.	.	.	.	.	.	25	100.0
		Fatigue	4	16.0	12	48.0	6	24.0	3	12.0	.	.	25	100.0
		Edema NOS	24	96.0	.	.	1	4.0	.	.	.	.	25	100.0
		Edema peripheral	24	96.0	.	.	1	4.0	.	.	.	.	25	100.0

表 2.7.6.18.5.1-1 有害事象（続き）

			Grade										Total	
			0		1		2		3		4			
			N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
		Pain NOS	22	88.0	2	8.0	1	4.0	.	.	.	.	25	100.0
		Pyrexia	19	76.0	5	20.0	1	4.0	.	.	.	.	25	100.0
	Immune system disorders	Hypersensitivity NOS	24	96.0	.	.	.	.	1	4.0	.	.	25	100.0
	Infections and infestations	Candidal infection NOS	24	96.0	.	.	1	4.0	.	.	.	.	25	100.0
		Herpes simplex	24	96.0	.	.	1	4.0	.	.	.	.	25	100.0
		Infection NOS	24	96.0	1	4.0	.	.	.	.	.	.	25	100.0
		Meningitis	24	96.0	.	.	.	.	.	.	1	4.0	25	100.0
		Tooth abscess	24	96.0	.	.	1	4.0	.	.	.	.	25	100.0
	Investigations	Alanine aminotransferase increased	24	96.0	.	.	.	.	.	.	1	4.0	25	100.0
		Aspartate aminotransferase increased	24	96.0	.	.	.	.	.	.	1	4.0	25	100.0
		Blood creatinine increased	23	92.0	1	4.0	1	4.0	.	.	.	.	25	100.0
		Weight decreased	23	92.0	2	8.0	.	.	.	.	.	.	25	100.0
	Metabolism and nutrition disorders	Anorexia	22	88.0	2	8.0	1	4.0	.	.	.	.	25	100.0
		Fluid retention	24	96.0	.	.	.	.	.	.	1	4.0	25	100.0
		Hyperglycemia NOS	24	96.0	.	.	.	.	1	4.0	.	.	25	100.0
	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Bone pain	23	92.0	1	4.0	1	4.0	.	.	.	.	25	100.0
		Buttock pain	24	96.0	1	4.0	.	.	.	.	.	.	25	100.0
	Nervous system disorders	Dysesthesia	24	96.0	1	4.0	.	.	.	.	.	.	25	100.0
		Dysphonia	24	96.0	1	4.0	.	.	.	.	.	.	25	100.0
		Headache NOS	23	92.0	2	8.0	.	.	.	.	.	.	25	100.0
		Neuropathic pain	24	96.0	1	4.0	.	.	.	.	.	.	25	100.0
	Psychiatric disorders	Anxiety	24	96.0	1	4.0	.	.	.	.	.	.	25	100.0
		Confusion	24	96.0	.	.	1	4.0	.	.	.	.	25	100.0
		Depression	24	96.0	1	4.0	.	.	.	.	.	.	25	100.0
		Insomnia	24	96.0	1	4.0	.	.	.	.	.	.	25	100.0
	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Cough	24	96.0	.	.	.	.	1	4.0	.	.	25	100.0
		Dyspnea NOS	21	84.0	.	.	2	8.0	1	4.0	1	4.0	25	100.0

表 2.7.6.18.5.1-1 有害事象（続き）

			Grade										Total	
			0		1		2		3		4			
			N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
		Hemoptysis	24	96.0	.	.	.	.	1	4.0	.	.	25	100.0
		Pharyngitis	23	92.0	2	8.0	.	.	.	.	.	.	25	100.0
	Vascular disorders	Hypertension NOS	24	96.0	1	4.0	.	.	.	.	.	.	25	100.0
		Hypotension NOS	23	92.0	1	4.0	.	.	.	.	1	4.0	25	100.0
		Phlebitis NOS	24	96.0	.	.	1	4.0	.	.	.	.	25	100.0
		Phlebitis superficial	24	96.0	1	4.0	.	.	.	.	.	.	25	100.0

第 5.3.5.2.7 項 ET-B-023-00 CSR Table 14.56

2.7.6.18.5.2 副作用

副作用を表 2.7.6.18.5.2-1 に示した.

全体で 60/75 名（80%）の患者に副作用が認められた．主な副作用は悪心（39/75 名，52%）及び疲労（45/75 名，60%）であった. そのうちグレード 3 又は 4 の事象を発現した患者は悪心 3 名，疲労 5 名のみであった．次に多かった副作用は，嘔吐（24/75 名，32%）及び静脈炎（14/75 名，19%）であった．全体でグレード 3 又は 4 の副作用は 46 件報告され，疲労及び嘔吐（各 5 件），悪心（4 件）の順に多かった.

表 2.7.6.18.5.2-1 副作用

			Grade										Total	
			0		1		2		3		4			
			N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Embrional/Alveolar_Rhabdomyosarcoma	Blood and lymphatic system disorders	Febrile neutropenia	7	87.5	.	.	.	.	.	.	1	12.5	8	100.0
		Thrombocytopenia	7	87.5	.	.	.	.	.	.	1	12.5	8	100.0
	Cardiac disorders	Cardio-respiratory arrest	7	87.5	.	.	.	.	.	.	1	12.5	8	100.0
	Gastrointestinal disorders	Nausea	6	75.0	1	12.5	1	12.5	.	.	.	.	8	100.0
		Rectal hemorrhage	7	87.5	1	12.5	.	.	.	.	.	.	8	100.0
		Stomatitis	7	87.5	.	.	1	12.5	.	.	.	.	8	100.0
		Vomiting NOS	7	87.5	.	.	1	12.5	.	.	.	.	8	100.0
	General disorders and administration site conditions	Fatigue	4	50.0	.	.	2	25.0	1	12.5	1	12.5	8	100.0
		Mucosal inflammation NOS	7	87.5	1	12.5	.	.	.	.	.	.	8	100.0
		Pyrexia	7	87.5	1	12.5	.	.	.	.	.	.	8	100.0
	Infections and infestations	Otitis media NOS	7	87.5	.	.	1	12.5	.	.	.	.	8	100.0
	Investigations	Weight decreased	7	87.5	1	12.5	.	.	.	.	.	.	8	100.0
	Nervous system disorders	Coma	7	87.5	.	.	.	.	.	.	1	12.5	8	100.0
		Convulsions NOS	7	87.5	.	.	.	.	1	12.5	.	.	8	100.0
		Syncope	7	87.5	.	.	.	.	1	12.5	.	.	8	100.0
	Psychiatric disorders	Confusion	7	87.5	.	.	.	.	.	.	1	12.5	8	100.0
	Vascular disorders	Hypotension NOS	7	87.5	1	12.5	.	.	.	.	.	.	8	100.0
		Phlebitis NOS	6	75.0	.	.	2	25.0	.	.	.	.	8	100.0
Ewing's_Family_Tumor	Blood and lymphatic system disorders	Febrile neutropenia	22	95.7	.	.	.	.	1	4.3	.	.	23	100.0
		Thrombocytopenia	21	91.3	.	.	.	.	1	4.3	1	4.3	23	100.0
	Gastrointestinal disorders	Diarrhea NOS	22	95.7	1	4.3	.	.	.	.	.	.	23	100.0
		Nausea	14	60.9	6	26.1	2	8.7	1	4.3	.	.	23	100.0
		Stomatitis	22	95.7	1	4.3	.	.	.	.	.	.	23	100.0
		Vomiting NOS	18	78.3	2	8.7	3	13.0	.	.	.	.	23	100.0
	General disorders and administration site conditions	Fatigue	11	47.8	8	34.8	4	17.4	.	.	.	.	23	100.0
		Pyrexia	21	91.3	2	8.7	.	.	.	.	.	.	23	100.0

表 2.7.6.18.5.2-1 副作用（続き）

			Grade										Total	
			0		1		2		3		4			
			N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
	Musculoskeletal and connective tissue disorders	Arthralgia	22	95.7	1	4.3	.	.	.	.	.	.	23	100.0
	Reproductive system and breast disorders	Amenorrhea NOS	22	95.7	.	.	.	.	1	4.3	.	.	23	100.0
	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Cough	22	95.7	1	4.3	.	.	.	.	.	.	23	100.0
	Vascular disorders	Hemorrhage NOS	22	95.7	.	.	1	4.3	.	.	.	.	23	100.0
		Phlebitis NOS	18	78.3	.	.	5	21.7	.	.	.	.	23	100.0
Osteosarcoma	Gastrointestinal disorders	Nausea	9	47.4	6	31.6	4	21.1	.	.	.	.	19	100.0
		Stomatitis	18	94.7	.	.	1	5.3	.	.	.	.	19	100.0
		Vomiting NOS	13	68.4	3	15.8	3	15.8	.	.	.	.	19	100.0
	General disorders and administration site conditions	Fatigue	10	52.6	5	26.3	4	21.1	.	.	.	.	19	100.0
		Influenza like illness	18	94.7	1	5.3	.	.	.	.	.	.	19	100.0
	Vascular disorders	Phlebitis NOS	12	63.2	.	.	7	36.8	.	.	.	.	19	100.0
Soft_Tissue_Sarcoma	Blood and lymphatic system disorders	Anemia NOS	24	96.0	.	.	1	4.0	.	.	.	.	25	100.0
		Febrile neutropenia	23	92.0	.	.	.	.	1	4.0	1	4.0	25	100.0
		Neutropenia	22	88.0	.	.	.	.	.	.	3	12.0	25	100.0
		Thrombocytopenia	23	92.0	.	.	.	.	1	4.0	1	4.0	25	100.0
	Cardiac disorders	Cardiac failure NOS	23	92.0	.	.	.	.	1	4.0	1	4.0	25	100.0
	Gastrointestinal disorders	Constipation	23	92.0	1	4.0	1	4.0	.	.	.	.	25	100.0
		Diarrhea NOS	24	96.0	.	.	1	4.0	.	.	.	.	25	100.0
		Dyspepsia	24	96.0	.	.	.	.	1	4.0	.	.	25	100.0
		Nausea	7	28.0	12	48.0	4	16.0	2	8.0	.	.	25	100.0
		Stomatitis	24	96.0	1	4.0	.	.	.	.	.	.	25	100.0
		Vomiting NOS	13	52.0	7	28.0	1	4.0	4	16.0	.	.	25	100.0
	General disorders and administration site conditions	Fatigue	5	20.0	11	44.0	6	24.0	3	12.0	.	.	25	100.0
		Edema NOS	24	96.0	.	.	1	4.0	.	.	.	.	25	100.0
		Pyrexia	22	88.0	2	8.0	1	4.0	.	.	.	.	25	100.0
	Infections and infestations	Candidal infection NOS	24	96.0	.	.	1	4.0	.	.	.	.	25	100.0
		Herpes simplex	24	96.0	.	.	1	4.0	.	.	.	.	25	100.0

表 2.7.6.18.5.2-1 副作用（続き）

			Grade										Total	
			0		1		2		3		4			
			N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
	Investigations	Alanine aminotransferase increased	24	96.0	.	.	.	.	.	.	1	4.0	25	100.0
		Aspartate aminotransferase increased	24	96.0	.	.	.	.	.	.	1	4.0	25	100.0
		Blood creatinine increased	23	92.0	1	4.0	1	4.0	.	.	.	.	25	100.0
	Metabolism and nutrition disorders	Anorexia	22	88.0	2	8.0	1	4.0	.	.	.	.	25	100.0
		Hyperglycemia NOS	24	96.0	.	.	.	.	1	4.0	.	.	25	100.0
	Nervous system disorders	Headache NOS	24	96.0	1	4.0	.	.	.	.	.	.	25	100.0
	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Dyspnea NOS	24	96.0	.	.	.	.	1	4.0	.	.	25	100.0

第 5.3.5.2.7 項 ET-B-023-00 CSR Table 14.54

2.7.6.18.5.3 死亡例

死亡例を表 2.7.6.18.5.3-1 に示した.

試験期間中に死亡した患者は 5 名であった．そのうち 1 名は治験薬の副作用（発熱性好中球減少症）により死亡した．他の死亡例のうち，3 名が疾患進行により，1 名が治験薬と関連のない有害事象（心不全による肺水腫）により死亡した.

表 2.7.6.18.5.3-1 死亡例

Patient	Hystopath. type	Last cycle	Last Infusion Date (d/m/y)	Death date (d/m/y)	Cause
01006	Ewing's_Family_Tumor	9	10/08/2001	09/10/2002	PD
01040	Embrional/Alveolar _Rhabdomyosarcoma	2	29/06/2001	08/07/2001	DEATH DUE TO TOXICITY FEBRILE NEUTROPENIA (SEPTIC SHOCK)
03030	Soft_Tissue_Sarcoma	1	15/03/2001	25/03/2001	DEATH DUE TO OTHER POLMONARY AEDEMA DUE TO CHF
15026	Soft_Tissue_Sarcoma	1	06/03/2001	04/05/2001	PROGRESSIVE DISEASE (BRAIN)
15049	Osteosarcoma	2	17/10/2001	24/10/2001	DEATH DUE TO MALIGNANT DISEASE

第 5.3.5.2.7 項 ET-B-023-00 CSR Table 14.58

2.7.6.18.5.4 重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.18.5.4-1 に示した.

試験期間中に重篤な有害事象が計 47 件報告された．このうち 13 件は治験薬との因果関係が否定され，多くは基礎疾患による影響と判断された．重篤な副作用は 9 名で 34 件報告され，2 件の血小板減少症を除くすべてがサイクル 1 又は 2 で認められた. 重篤な副作用で最も多かったのは，血小板減少症で 4 名（5 件）に認められ，次に多かったのは発熱性好中球減少症で 3 名（3 件）に認められた.

表 2.7.6.18.5.4-1 重篤な有害事象

PT ID	Age	Sex	Dose (mg/m^2)	Cycle No	Infusion date	Event Term (MedDRA PT)	Onset date	End date	Severity (NCI-CTC)	Seriousness	Action taken	Outcome	Causality
005	27	M	1.3	1	29/11/00	Disease progression	04/12/00	13/12/00	3	Hospitalization	Withdrawn	Recovered with sequelae	Not related
021	28	F	1.3	1	17/02/01	Diarrhea	19/02/01	24/02/01	2	Hospitalization	None	Recovered	Not related
026	65	M	1.5	1	06/03/01	Cardiac failure	13/03/01	21/03/01	4	Life threatening	Withdrawn	Recovered	Possible
030	55	F	1.5	1	15/03/01	Nausea Vomiting Asthenia Thrombocytopenia Neutropenia Hemoptysis Pulmonary edema	16/03/01 16/03/01 16/03/01 22/03/01 23/03/01 25/03/01 25/03/01	25/03/01 25/03/01 25/03/01 25/03/01 25/03/01 25/03/01 25/03/01	3 3 3 4 4 3 4	Hospitalization Life threatening Death	Withdrawn	Death	Possible Possible Possible Possible Possible Not related Not related
031	59	M	1.5	4	09/06/01	Meningitis	29/06/01	17/07/01	4	Hospitalization Life threatening	Withdrawn	Recovered	Unlikely
032	29	F	1.5	1	26/03/01	Transaminases increased Pyrexia	30/03/01 30/03/01	02/04/01 02/04/01	3	Hospitalization	Tx reduced	Recovered	Definitive
			1.3	2	18/04/01	Neutropenia Thrombocytopenia Transaminases increased Febrile neutropenia	27/04/01 27/04/01 27/04/01 28/04/01	02/05/01 07/05/01 02/05/01 28/04/01	4 3 3 3	Hospitalization	Tx delayed		
			1.3	4	07/06/01	Thrombocytopenia Neutropenia	21/06/01 21/06/01	11/07/01 02/07/01	3	Hospitalization	Withdrawn		
034	69	M	1.5	1	04/04/01	Hepatic enzyme increased Blood Creatinine Increased Blood bilirubin increased	06/04/01	09/04/01	4 1 1	Hospitalization	None	Recovered	Probable
036	48	F	1.5	1	30/04/01	Diabetes mellitus Asthenia Dyspepsia	14/05/01	29/05/01 22/05/01 20/05/01	3 2 3	Hospitalization	Tx delayed	Recovered	Related Related Unknown
				2	23/05/01	Blood creatinine increased Febrile neutropenia Dyspnea Cardiac failure	26/05/01 30/05/01 05/06/01 05/06/01	05/06/01 13/06/01 07/06/01 11/06/01	2 4 3 3	Life threatening	None		Related Related Related Related
038	26	M	1.1	6	13/11/01	Thrombocytopenia	29/11/01	24/12/01	2	Hospitalization	Withdrawn	Recovered with sequelae	Definitive

表 2.7.6.18.5.4-1 重篤な有害事象（続き）

PT ID	Age	Sex	Dose (mg/m^2)	Cycle No	Infusion date	Event Term (MedDRA PT)	Onset date	End date	Severity (NCI-CTC)	Seriousness	Action taken	Outcome	Causality
040	35	M	1.3	2	29/06/01	Febrile neutropenia Hepatic function abnormal Convulsion Bone marrow depression Coma Septic shock	07/07/01	08/07/01	4 - 3 4 4 - -	Hospitalisation Life threatening Death	Withdrawn	Death	Related
045	33	F	1.3	1	12/06/01	Hepatic enzyme increased Thrombocytopenia	16/07/01 19/07/01	24/08/01	4	Hospitalisation	Withdrawn	Recovered	Related
049	19	F	1.3	1	26/09/01	Pain in extremity	10/10/01	12/10/01	3	Hospitalisation	None	Recovered	Unlikely
				2	17/10/01	Osteosarcoma metastatic	21/10/01	24/10/01	5	Death		Death	
052	17	F	1.1	1	11/12/01	Pleural effusion	29/12/01	24/01/02	4	Hospitalisation	Withdrawn	Death	Not related
054	17	M	1.3	2	11/01/02	General physical health deterioration	01/02/02	17/02/02	4	Hospitalisation	Withdrawn	Death	Not related
055	19	M	1.3	1	31/12/01	Intestinal obstruction Abdominal abscess	20/01/02	24/01/02	3	Hospitalisation	Withdrawn	Recovered	Unlikely
060	55	M	1.3	1	12/02/02	Neoplasm progression	28/02/02	01/03/02	3	Hospitalisation	Withdrawn	Recovered	Not related
068	31	M	1.1	1	15/07/02	Nausea Vomiting	16/07/02	21/07/02	2	Hospitalisation	None	Recovered	Definitive

第 5.3.5.2.7 項 ET-B-023-00 CSR Table 24

2.7.6.18.5.5 中止に至った有害事象

有害事象による投与中止に至った患者は 14 名であった．事象の内訳は，血小板減少症（3 名），血液毒性（好中球減少症を含む，4 名），肝毒性（トランスアミナーゼ上昇を含む，3 名），貧血と無力症の悪化，腎毒性・心毒性・胃腸毒性，心不全による肺水腫，髄膜炎（各 1 名）であった．

投与の中止に至った主な副作用は血液毒性及び肝毒性であった．

2.7.6.18.5.6 臨床検査値の異常変動

2.7.6.18.5.6.1 血液毒性

血液毒性のグレード別発現割合を表 2.7.6.18.5.6.1-1 に示した．

半数以上の患者ですべての血液学的検査項目でのグレード 1 以上の毒性が発現した．グレード 3 又は 4 の好中球減少症が報告された患者は 48/75 名（64%）で，グレード 3 又は 4 の白血球減少症が報告された患者は 37/75 名（49%）であった．その他の血液学的検査項目では，グレード 3 又は 4 の毒性が報告された患者は半数未満であった．

サイクル別では，グレード 1 以上の主な毒性は貧血（190/215 サイクル，88%）及び白血球減少症（187/215 サイクル, 87%）であった．グレード 3 又は 4 の主な血液毒性は好中球減少症（97/215 サイクル，45%）及び白血球減少症（72/215 サイクル，33%）であった．

表 2.7.6.18.5.6.1-1 血液毒性のグレード別発現割合

Analyte	Rhabdomyosarcoma		Ewing's family tumor		Osteosarcoma		Soft tissue sarcoma	
	Grade 1-2	Grade 3-4	Grade 1-2	Grade 3-4	Grade 1-2	Grade 3-4	Grade 1-2	Grade 3-4
By patient	**N=8**		**N=23**		**N=19**		**N=25**	
Neutropenia	1 (13%)	7 (88%)	6 (26%)	11 (48%)	2 (11%)	11 (58%)	5 (20%)	19 (76%)
Anemia	7 (88%)	0	18 (78%)	5 (22%)	15 (79%)	2 (11%)	20 (80%)	2 (8%)
Lymphocytopenia	2 (25%)	5 (63%)	13 (57%)	7 (30%)	6 (32%)	3 (16%)	10 (40%)	13 (52%)
Thrombocytopenia	3 (38%)	2 (25%)	6 (26%)	7 (30%)	8 (42%)	1 (5%)	12 (48%)	5 (20%)
Leukopenia	2 (25%)	6 (75%)	8 (35%)	10 (43%)	10 (53%)	5 (26%)	8 (32%)	16 (64%)
By cycle	**N=21**		**N=68**		**N=43**		**N=83**	
Neutropenia	6 (29%)	12 (57%)	31 (46%)	19 (28%)	11 (26%)	20 (47%)	34 (41%)	46 (55%)
Anemia	18 (86%)	0	61 (90%)	5 (7%)	36 (84%)	3 (7%)	65 (78%)	2 (2%)
Lymphocytopenia	8 (38%)	11 (52%)	30 (44%)	10 (15%)	14 (36%)	5 (13%)	46 (55%)	22 (27%)
Thrombocytopenia	8 (38%)	1 (13%)	38 (56%)	9 (13%)	24 (56%)	2 (5%)	36 (44%)	6 (7%)
Leukopenia	9 (43%)	10 (50%)	38 (56%)	17 (25%)	23 (54%)	10 (23%)	45 (54%)	35 (42%)

第 5.3.5.2.7 項 ET-B-023-00 CSR Table 26

2.7.6.18.5.6.2 肝毒性

肝毒性のグレード別発現割合を表 2.7.6.18.5.6.2-1 に示した．

主な臨床検査値異常は，トランスアミナーゼ（ALT 及び AST）増加（74/75 名，99%）で，おおむね高度であった．すべての ALT 増加又は AST 増加のうちグレード 3 又は 4 の割合は，それぞれ 92%，78%であった．γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（γ-GTP）増加が 65/75 名（86%）

に，サイクル別では 215 サイクル中 167 サイクル（78%）に発現したが，このうちグレード 3 又は 4 の事象は 20%のみであった．ビリルビン及び ALP の異常変動は比較的少なかった．

表 2.7.6.18.5.6.2-1　肝毒性のグレード別発現割合

Analyte	Rhabdomyosarcoma		Ewing's family tumor		Osteosarcoma		Soft tissue sarcoma	
	Grade 1-2	Grade 3-4	Grade 1-2	Grade 3-4	Grade 1-2	Grade 3-4	Grade 1-2	Grade 3-4
By patient	**N=8**		**N=23**		**N=19**		**N=25**	
ALT	1 (13%)	7 (88%)	4 (17%)	18 (78%)	1 (53%)	18 (95%)	0	25 (100%)
AP	3 (38%)	0	17 (74%)	0	13 (68%)	3 (16%)	13 (52%)	0
AST	3 (38%)	5 (63%)	8 (35%)	14 (61%)	2 (11%)	17 (89%)	3 (12%)	22 (88%)
Bilirubin	2 (25%)	0	8 (35%)	0	8 (42%)	0	13 (52%)	0
GGT	6 (75%)	1 (13%)	14 (61%)	5 (22%)	12 (63%)	2 (11%)	17 (68%)	8 (32%)
By cycle	**N=21**		**N=68**		**N=43**		**N=83**	
ALT	6 (29%)	13 (62%)	14 (21%)	36 (53%)	6 (14%)	37 (86%)	20 (24%)	60 (72%)
AP	5 (24%)	0	34 (51%)	0	27 (63%)	4 (9%)	27 (33%)	0
AST	13 (62%)	5 (24%)	25 (37%)	23 (34%)	17 (40%)	25 (58%)	35 (42%)	43 (52%)
Bilirubin	2 (10%)	0	9 (13%)	0	14 (33%)	0	23 (28%)	0
GGT	18 (86%)	1 (5%)	33 (49%)	15 (22%)	20 (47%)	4 (9%)	62 (75%)	14 (17%)

第 5.3.5.2.7 項 ET-B-023-00 CSR Table 28

2.7.6.18.6　結論

最良効果が PR であった患者数は，治験責任医師評価では 5 名，算出による評価では 8 名であり，ほとんどが STS 患者であった．このように，疾患の進行した難治性患者の一部では，本剤の最大用量 1500 μg/m^2，3 時間点滴静注による治療が有効となる可能性がある．

血液毒性及び肝毒性が認められたが，これらの毒性及び他の有害事象のプロファイルは化学療法剤には予想されるものであり，本剤の 24 時間点滴静注療法で認められた毒性も同様であった．

2.7.6.19　ET-B-028-06 試験

2.7.6.19.1　試験方法の概略

項目	内容
表題	限局性粘液型/円形細胞型脂肪肉腫患者を対象とした術前補助療法としてのトラベクテジンの多施設共同，第 II 相臨床試験
実施国	フランス，ドイツ，イタリア，米国
実施期間	最初の患者の同意書署名：2007 年 4 月 16 日 最後の患者の同意書署名：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最初の患者の初回投与：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最後の患者の最終投与：[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最終追跡調査：2010 年 1 月 12 日
公表文献	Gronchi A, Bui BN, Bonvalot S, Pilotti S, Ferrari S, Hohenberger P, et al. Phase II clinical trial of neoadjuvant trabectedin in patients with advanced localized myxoid liposarcoma. Ann Oncol. 2012;23:771-776.
開発段階	第 II 相
目的	主目的： 限局性粘液型/円形細胞型脂肪肉腫（MRCL）患者を対象としてトラベクテジン（以下，本剤）による病理学的完全奏効（pCR）率を検討する． 副次目的： ・ Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）に基づく奏効率を評価し，腫瘍縮小効果と放射線画像による腫瘍密度及び病理組織学的検査結果の変化とを比較する． ・ 本患者集団での有害事象の発現割合及び重症度を評価する． ・ 患者の検体での分子的パラメータと臨床転帰（pCR）を関連づけるための仮説生成型薬理ゲノミクス（PGx）解析を探索的に行う．
試験方法	本試験は，化学療法及び放射線治療による治療歴のない限局性 MRCL 患者を対象として，本剤 1.5 mg/m^2 を 3 週間ごとに 24 時間かけて静脈内投与した術前補助療法の有効性及び安全性を評価する多施設共同，非盲検，プロスペクティブな第 II 相臨床試験であった．病理組織学的診断により MRCL と診断され，適格性基準をすべて満たした患者を本試験に登録することとした．対象患者は，顕著な病勢進行（PD）又は許容できない副作用がない場合，根治手術前に最小 3 サイクル，最大 6 サイクルの本剤の投与を受けた．
患者数	計画時： 早期中止確率を 0.630 と仮定し，対立仮説 p≧0.300 に対して帰無仮説 p≦0.050 を検定するために，Simon の最適 2 段階デザインを採用した．本剤が実際には有効でなかった場合，有効であったと結論する確率は 0.02 であった（目標 α＝0.05）．本剤が実際に有効であった場合，有効でなかったと結論する確率は 0.091 であった（目標 β＝0.1）．第 1 段階として 9 名で本剤の有効性を検討し，pCR が認められなかった場合は本試験を終了（患者登録を中止）することとした．この解析のカットオフ日は，9 人目の評価可能例が本剤の術前補助療法の終了後に手術／生検を受けた時点とした．本試験の第 2 段階では，計 22 名の評価可能例を評価することとした．pCR を示した患者数の合計が 3 名以下の場合，本試験の条件下で追加の試験は行わないこととした．

	解析時： 本試験の第 1 段階に登録され，投与を受けた 9 名中 1 名で中央病理組織診断による pCR が認められたため，第 2 段階に移行し，計 29 名が登録された．29 名中 23 名が有効性の主要評価項目（中央病理組織診断による pCR 率）の解析対象とされた．29 名すべてが本剤の投与を受け，安全性の解析対象とされた．
選択基準	・ 試験独自の手順を実施する前に同意書に署名した． ・ 成人患者（年齢 18 歳以上）である． ・ 病理診断により MRCL と診断された患者で，中央病理組織診断及び PGx 解析のために病理標本の提供が可能である． ・ 局所進行性（臨床病期 III 期）及び非転移性腫瘍であることが臨床的に確認されている（初回手術後の局所再発病変を含む）． ・ RECIST に基づく測定可能病変を有する． ・ 化学療法及び放射線治療（術後の補助放射線治療を除く）による前治療歴なし． ・ Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）performance status（PS）0～2． ・ 血液学的検査項目： － ヘモグロビン≧9 g/dL － 好中球絶対数≧1.5×10^9/L － 血小板数≧100×10^9/L ・ 血清クレアチニン（CRE）≦1.5 mg/dL 又はクレアチニンクリアランス≧30 mL/min. ・ クレアチンホスホキナーゼ（CPK）≦2.5×基準値上限（ULN）． ・ 肝機能検査項目： － 総ビリルビン（T-Bil）≦ULN － 総アルカリホスファターゼ（ALP）≦2.5×ULN，又は ALP＞2.5×ULN の場合は，ALP 肝分画，γ-グルタミルトランスペプチダーゼ（γ-GTP）又は 5’ヌクレオチダーゼ≦ULN － 血清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 ・ アルブミン≧25 g/L
除外基準	・ 本剤の静注製剤又はデキサメタゾンの成分に対する過敏症の既往を有する． ・ 妊婦，授乳婦又は有効な避妊法（以下の 1 つ以上）を用いない男性及び妊娠の可能性がある女性． － 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 － 患者又はそのパートナーの物理的不妊手術 － 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 ・ 体内植え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 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． ・　遠隔転移が明らかである． ・　うっ血性心不全又は狭心症，登録前 1 年以内に発症した心筋梗塞，コントロール不良な動脈性高血圧又は不整脈などの他の重篤な疾患． ・　治験実施計画書の遵守を妨げる精神障害を有する． ・　活動性のウィルス性肝炎又は慢性肝疾患を有する． ・　活動性の感染症を有する． ・　他の不安定な医学的状態を有する．
用法・用量使用薬剤	本剤は，0.25 mg 又は 1 mg の 2 つの力価のバイアルで提供される点滴用濃縮液の無菌凍結乾燥粉末として供給された．0.25-mg 及び 1-mg バイアルは，5 mL（0.25-mg バイアル）又は 20 mL（1-mg バイアル）の注射用蒸留水を添加して溶解することとした．微生物学的な観点から，溶解溶液は直ちに投与することとした. 直ちに投与しない場合, 使用前の保存期間及び保存条件は, 2°C～8°C で 24 時間を超えないこととした．溶解溶液は更に 500 mL 以上の生理食塩液（0.9%塩化ナトリウム注射液）又は 5%ブドウ糖（デキストロース）液により希釈し，中心静脈ラインから投与することとした． 本剤 1.5 mg/m^2 を 3 週間ごとに 24 時間かけて静脈内投与するとともに，予防的制吐剤投与を行った（1 日目の本剤の投与前にデキサメタゾン 20 mg の静脈内投与及び投与前日にステロイド剤及びセロトニン阻害剤の経口又は静脈内投与を推奨した．治験責任医師の判断でロラゼパム，プロクロルペラジン又はジフェンヒドラミンなどの他の制吐剤も使用可能とした）． 本剤のロット番号は次のとおりであった： ・　0.25-mg バイアルロット：05I20，06L14，07012，07A19，08030 ・　1-mg バイアルロット：05I01，06K16，07O27，07I13，07I83，07J18，08A22，08C31，08D24，08F19，08060
治療期間	患者は，許容できない毒性及び／又は PD が認められない場合，根治手術前に最小 3 サイクル，最大 6 サイクルの本剤の投与を受けることとした．治験依頼者及び治験責任医師が患者にとって最善であると判断した場合，例外的に根治手術前の本剤の投与サイクルを追加可能とした． 本剤の急性の副作用が適切に回復した場合, 本剤の最終サイクルから手術までの期間は 3 週間（2 週間の許容範囲あり）とすることとした．試験期間中でも治験責任医師の判断で早期に腫瘍の手術を実施可能とした．いずれの場合でも，患者にとって最善の時期に手術を行うこととした． 術前補助療法の終了時点で MRCL の PD が認められなかった患者は，PD が認められるまで 6 週間ごと及び根治手術の 6 ヶ月後，更にあらゆる副作用及び後遺症が回復するまで追跡調査することとした．したがって，治験薬との関連が疑われたすべての有害事象は，治療中止後に当該事象とその後遺症が消失するか，治験責任医師及び臨床モニター又はその指名した者が容認できるレベルで安定するまで追跡することとした． 手術前に PD が確認された患者は試験を中止し，施設内基準に従って治療及び経過観察を行うこととした． 患者は，投与期間中及び投与中止後 30 日間は試験を継続しているとみなすこととした．投与中

	止日は，本剤の最終投与日と定義された.
評価基準	有効性： 術前補助療法としての本剤の有効性の主要評価項目は，腫瘍の手術標本を用いた中央病理組織診断による pCR 率であった．中央病理組織診断により蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション（FISH）陽性の MRCL と診断され，本剤を少なくとも 1 回投与され，手術標本（又は手術不能な患者では新たな生検検体）を用いて病理学的治療効果の中央評価を受けた患者を，有効性の主要評価項目の評価可能例とした. また，副次目的として RECIST による治療効果も，本剤を少なくとも 1 サイクル投与され，ベースライン後の病変評価を少なくとも 1 回受けた患者を対象に評価することとした. 病変の評価は，本剤の初回投与前 4 週間以内，その後は PD が認められるまで 6 週間ごとに行うこととした．奏効が認められた場合，その 4 週間以上後に再評価を行って確認することとした．また，早期 PD を認めた患者又は最初に予定した病変の評価前に疾患進行により死亡した患者も，解析の対象とすることとした. 検体が入手可能な患者を対象に，RECIST に基づく腫瘍縮小効果と比較した場合の放射線画像による腫瘍密度の変化及び病理組織学的検査結果の変化について探索的に評価した．この評価には標準化された解析方法がないため，得られた所見の記述のみを行うこととした. 安全性： 本剤を 1 回以上投与されたすべての患者を安全性の解析対象とした．安全性評価項目は，有害事象，臨床検査，臨床所見，死亡及び試験中止であった. PGx： PGx 解析に必要な検体は，すべての患者でのパラフィン包埋腫瘍ブロック又は初回診断用生検検体及び中央病理組織診断・PGx 解析のための手術標本からマイクロダイセクション用スライドに載せた組織切片［入手可能であれば，転座型（II 型 vs. III 型）を特徴づけるために，新鮮凍結又は RNAlater®保存組織を選択することとした］と，メチル化解析のための投与前血清検体（5 mL）1 本であった. PGx 解析の内訳は以下のとおりであった. ・ パラフィン包埋腫瘍標本を用いた DNA 修復関連遺伝子（BRCA1, ERCC1 及び XPG）の mRNA 発現の評価．mRNA 発現の判定には定量逆転写ポリメラーゼ連鎖反応を用いることとした. ・ t(12;16)(q13;p11)及び t(12;22)(q13;q12)染色体転座は，パラフィン包埋組織を用いて FISH 法により判定することとした．FUS-CHOP 融合蛋白変異体の分析は，新鮮凍結又は RNAlater®保存組織から抽出した RNA のポリメラーゼ連鎖反応増幅及び塩基配列決定により検討することとした. ・ BRCA1 プロモーターのメチル化状態は，パラフィン包埋腫瘍標本と患者の血清中循環腫瘍 DNA を対にして，メチル化／非メチル化特異的プライマーを用いたポリメラーゼ連鎖反応増幅法によって分析することとした. ・ 組織マイクロアレイを作製するために，患者のパラフィン包埋組織ブロック／スライドを用いて組織マイクロアレイを作製することとした．DNA 修復蛋白特異抗体を用いた免疫組織化学的検査により組織マイクロアレイ切片を分析することとした. ・ 細胞生存性，増殖指数及び血管新生に関して投与前と投与後の組織標本で病理学的に比較するために，パラフィン包埋腫瘍ブロックの切片を用いることとした.

解析方法	患者背景： 本試験は非盲検非対照試験であり，記述統計値による解析を行った．非連続変数は計数及び百分率を用いて度数表を作成し，連続変数は中央値，最小値及び最大値を算出することとした． 有効性： 主要評価項目（中央病理組織診断による pCR 率）の評価では，二項分布の正確な推定量（binomial exact estimator）及びその 95%信頼区間（CI）を算出することとした． 安全性： 毒性，副作用による死亡，重篤な有害事象及び毒性による投与中止を記述的に集計した．有害事象は National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events（NCI-CTCAE）v. 3.0 に従って重症度を判定し，Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）version 6.1 に従ってコーディングした．

2.7.6.19.2　治験対象患者

2.7.6.19.2.1　患者の内訳

患者の内訳を表 2.7.6.19.2.1-1 に示した．

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

表 2.7.6.19.2.1-1　患者の内訳

	n
Included	29
Treated	29
Evaluable for safety	29
Evaluable for the primary efficacy endpoint (pCR per central pathology review)	23*

Data shown are n of patients.
*Six patients were excluded from the analysis of the primary efficacy endpoint due to having metastasis at inclusion (n=3; patients #101, #105 and #506); death after two trabectedin cycles (patient #203); radiation therapy before surgery (patient #506; this patient also had metastatic disease at study entry), no MRCL at diagnosis (patient #718) and hepatic toxicity (ALT increase; patient #829).
The three cases of metastases at inclusion, and the case of no MRCL at diagnosis were declared protocol deviations (see Appendix 16.2.2).
ALT, alanine aminotransferase; MRCL, myxoid/round cell liposarcoma; pCR, pathological complete response.
第 5.3.5.2.8 項 ET-B-028-06 CSR Table 12

投与中止理由を表 2.7.6.19.2.1-2 に示した．

最も多かった中止理由は，術前補助療法の終了（25 名，86.2%）であった．その他に死亡（副作用：横紋筋融解及び腎不全による）及び毒性（ALT 増加）による中止が各 1 名（3.4%），その他の理由（治験実施計画書違反）による中止が 2 名（6.9%）に認められた．

表 2.7.6.19.2.1-2 投与中止理由

	n	%
Death*	1	3.4
End of neoadjuvant therapy	25	86.2
Other**	2	6.9
Toxicity ***	1	3.4
Total	29	100.0

Data shown are n of patients (%).
*Death occurred in patient #203 after two trabectedin cycles, and was caused by renal failure, with concomitant fatigue, hepatic failure and rhabdomyolysis. **Other reasons are detailed in Table 11. ***ALT increase.
ALT, alanine aminotransferase.

第 5.3.5.2.8 項 ET-B-028-06 CSR Table 9

2.7.6.19.2.2 人口統計学的特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.19.2.2-1 に示した.

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

表 2.7.6.19.2.2-1 人口統計学的特性

Characteristic		n	%
Race	**Caucasian**	28	96.6
	Other*	1	3.4
Gender	**Male**	16	55.2
	Female	13	44.8
Age (years)	**Median**	47	
	Range	23-75	
	18-49 years	15	51.7
	50-69 years	10	34.5
	≥70 years	4	13.8
ECOG PS	**0**	23	79.3
	1	6	20.7

Data shown are n of patients (%) except for median and range. Total number of patients = 29.
*From the Maghreb (patient #611)
Additional patient characteristics can be found in Section 14.1, Table 14.2.
ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status.

第 5.3.5.2.8 項 ET-B-028-06 CSR Table 13

原発部位を表 2.7.6.19.2.2-2 に示した.

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

表 2.7.6.19.2.2-2　原発部位

Characteristic		n	%
Primary tumor site	Upper extremity	2	6.9
	Lower extremity	23	79.3
	Trunk/abdominal wall	3	10.3
	Other	1*	3.4
TNM classification**	T2A - N0 - M0	4	13.8
	T2B - N0 - M0	23	79.3
	T2 - N0 - M0	1§	3.4
	Unknown	1§§	3.4
Tumor stage	I	2	6.9
	II	1	3.4
	III	25	86.2
	Unknown	1	3.4
Size of the largest tumor	< 5 cm	1§§	3.4
	5 -10 cm	10	34.5
	>10 cm	17	58.6
	Unknown	1	3.4
Time from initial diagnosis (months)	Median	1.1	
	Range	0.3-231.5	
Time from histology to first trabectedin infusion (months) ‡	Median	1.1	
	Range	0.3-31.1	

Data shown are n of patients (%) except for median and range. Total number of patients = 29.
Twelve patients (41.4%) had myxoid liposarcoma with round cells component.
*Corpus cavernosum bulb (patient #829).
**Three patients had metastasis not detected at study entry: patient #101 (hepatic metastasis), patient #105 (pelvic metastasis) and patient #506 (lymph nodes metastases). These three cases were declared protocol deviations (see Appendix 16.2.2).
§ Patient #105 had T2 classification not defined as superficial (A) or deep (B).
§§Patient #1022 had TNM classification unknown, but tumor size < 5 cm.
‡Biopsy at last recurrent disease before study entry.
TNM classification, T, size of tumor; N, regional lymph nodes involved; M, distant metastasis.

第 5.3.5.2.8 項 ET-B-028-06 CSR Table 14

病変部位を表 2.7.6.19.2.2-3 に示した.

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

表 2.7.6.19.2.2-3　病変部位

Characteristic		n	%
No. of sites	Median	1	
	Range	1-2	
	1	26	89.7
	2§	3	10.3
Sites of disease at baseline*	Thigh	14	48.3
	Gluteus	3	10.3
	Leg	3	10.3
	Popliteal fossa	3	10.3
	Arm	2	6.9
	Pelvis	2	6.9
	Trunk	2	6.9
	Mesenterium	1	3.4
	Liver	1	3.4
	Lymph node	1	3.4

Data shown are n of patients (%) except for median and range. Total number of patients = 29.
§Patient #101: leg and liver; patient #105: thigh and pelvis; patient #506: pelvic and precarinal lymph node.
*Three patients had metastases not detected at study entry: patient #101 (hepatic metastasis) and patient #105 (pelvic metastasis), and patient #506 (lymph nodes metastases). These three cases were declared protocol deviations (see Appendix 16.2.2).

第 5.3.5.2.8 項 ET-B-028-06 CSR Table 15

前治療を表 2.7.6.19.2.2-4 に示した.

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

表 2.7.6.19.2.2-4　前治療

Procedure		n	%
Surgery	All types	29	100.0
Surgery other than diagnostic/exploratory	Marginal excision	2	6.9
	Wide excision	3	10.3
	Compartment resection	2	6.9
	Other	1*	3.4
Radiotherapy	External radiotherapy	1**	3.4

Data shown are n of patients (%) except for median (range). Total number of patients = 29.
*Patient #105 had had right leg amputation.
**Patient #724, with myxoid liposarcoma, had received external radiotherapy (60 Gy) in the right thigh from 20 February 2007 to 2 April 2007 after surgery (compartment resection) done on 10 January 2007.
Gy, Gray.

第 5.3.5.2.8 項 ET-B-028-06 CSR Table 16

2.7.6.19.3　治験薬の投与状況

治験薬の投与サイクル数を表 2.7.6.19.3-1 に示した.

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

表 2.7.6.19.3-1　治験薬の投与サイクル数

	Total (n=29)	
	n	%
No. of treated patients	29	100.0
No. of cycles	148	
No. of cycles per patient		
Median	6	
Range	1-8	
<3*	2	6.9
3-6	25	86.2
>6**	2	6.9

*Patient #829 received one cycle and was withdrawn from the study due to treatment toxicity (transaminases increases). Patient #203 received two cycles and died later due renal failure (see Section 10.1.1).
**Patient #719 and #718 received seven and eight cycles, respectively. Details for these cases are provided in Section 10.1.1.

第 5.3.5.2.8 項 ET-B-028-06 CSR Table 21

治験薬の投与状況を表 2.7.6.19.3-2 に示した.

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

表 2.7.6.19.3-2　治験薬の投与状況

		Total (n=29)
Time on treatment (weeks)	**Median**	19.7
	Range	4.3-33.1
Cumulative dose (mg/m^2)	**Median**	7.6
	Range	1.5-12.1
Dose intensity (mg/m^2/week)	**Median**	0.44
	Range	0.32-0.51
Relative dose intensity (%)	**Median**	87.6
	Range	63.1-102.0

第 5.3.5.2.8 項 ET-B-028-06 CSR Table 22

119 サイクル中 13 サイクル（10.9%）で本剤の減量が行われ，9 名が各 1 回，2 名が各 2 回減量した．非血液毒性による減量は 8 サイクルで行われ，内訳はグレード 2 又は 3 の ALT 増加が 2 サイクル，グレード 3 の悪心又は嘔吐が 3 サイクル，肝毒性，グレード 1 のビリルビン増加及び口内炎が各 1 サイクルであった．血液毒性（好中球減少症）による減量は 3 サイクルであり，血液毒性（好中球減少症）及び非血液毒性（γ-GTP 増加及び ALP 増加）の両方による減量は 1 サイクルであった．治験責任医師の判断による減量は 1 サイクルで行われた（直前のサイクルでグレード 3 の好中球減少症のため 8 日間投与が延期された）.

次サイクルの投与延期状況を表 2.7.6.19.3-3 に示した.

28 名中 21 名（75.0%）でサイクル 1 を除いた全 119 サイクル中 52 サイクル（43.7%）で投与が延期された．これら 21 名の大部分では，延期したサイクル数は 1～2 サイクルであった.

延期された 52 サイクル中 39 サイクル（75.0%）は，本剤と関連のある理由のため延期された．本剤と関連のある投与延期の大部分は血液毒性（好中球減少症 22 サイクル，白血球減少症を伴う好中球減少症 2 サイクル）又は非血液毒性（ALT 増加 5 サイクル，CPK 増加 1 サイクル，ビリルビン増加 1 サイクル）を伴う血液毒性によるものであり，残りの 8 サイクルは非血液毒性（ALT 増加 4 サイクル，疲労 2 サイクル，発熱 1 サイクル，口内炎 1 サイクル）によるものであった．

本剤と関連のある投与延期の大部分（59.0%）で，延期期間は 7 日以下であった（中央値：7 日，範囲：3～20 日）．

表 2.7.6.19.3-3　次サイクルの投与延期状況

Total cycles	**n**	148
Cycles susceptible to be delayed*	**n**	119
Cycles delayed†	**n (%)**	52 (43.7%)
Patients with dose delay††	**n (%)**	21 (75.0%)
Number of delays per patient	**1**	6 (20.7%)
	2	9 (31.0%)
	4	2 (6.9%)
	5	4 (13.8%)
Reason for cycle delay†††		
Trabectedin-related	**n (%)**	39 (75.0%)
Hematological toxicity	**n (%)**	24 (46.2%)
Non-hematological toxicity	**n (%)**	8 (15.4%)
Both	**n (%)**	7 (13.5%)
Other	**n (%)**	13 (25.0%)
Duration of trabectedin-related delays (days)††††		
Median		7
Range		3-20
≤ 7 days	**23**	59.0
8-14 days	**12**	30.8
> 14 days	**4**	10.3

* Excluding first cycle of each treated patient.
† Denominator was the number of cycles susceptible to be delayed (n=119).
†† Denominator was the number of patients susceptible to have a dose delay (n=28).
†††Denominator was the number of cycles delayed (n=52).
††††Denominator was the number of drug-related delayed cycles (n=39).

第 5.3.5.2.8 項 ET-B-028-06 CSR Table 23

2.7.6.19.4　有効性の評価

2.7.6.19.4.1　中央病理組織診断による病理学的完全奏効率

本剤の術前補助療法後の病理学的治療効果を表 2.7.6.19.4.1-1 に示した．

中央病理組織診断による pCR 及び RECIST に基づく部分奏効（PR）を示した患者番号 608 での腫瘍密度の変化を図 2.7.6.19.4.1-1 に，病理組織学的検査の結果を図 2.7.6.19.4.1-2 に示した．

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

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

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

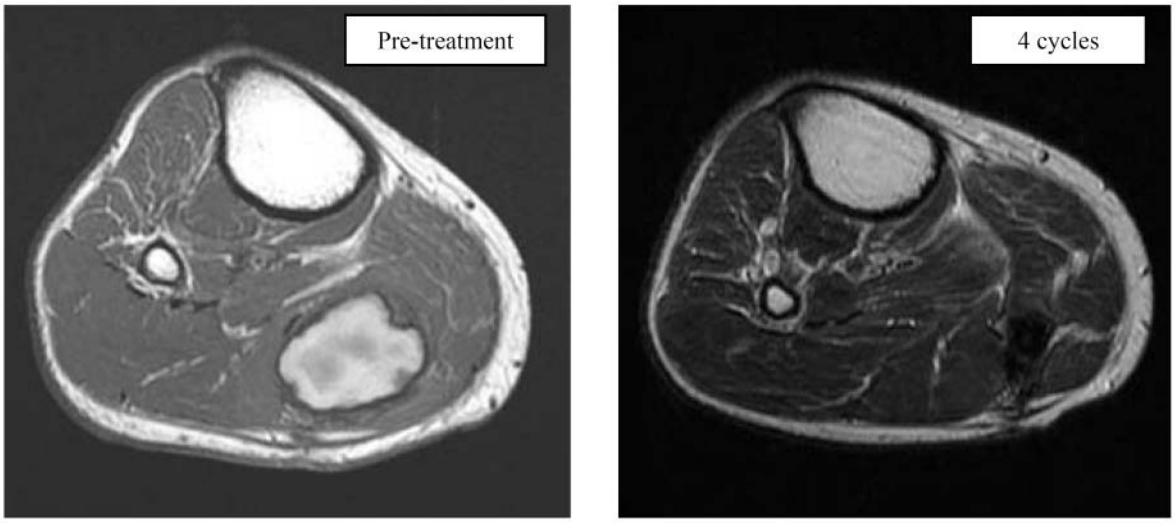
治験責任医師の評価による病理学的奏効（程度を問わない腫瘍の細胞成分及び血管成分の減少）は 10 名（41.7%，95% CI：22.1%～63.4%）で認められた．ただし，このうち 1 名では粘液型脂肪肉腫の診断を確認することができなかった．

表 2.7.6.19.4.1-1　トラベクテジンの術前補助療法後の病理学的治療効果

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

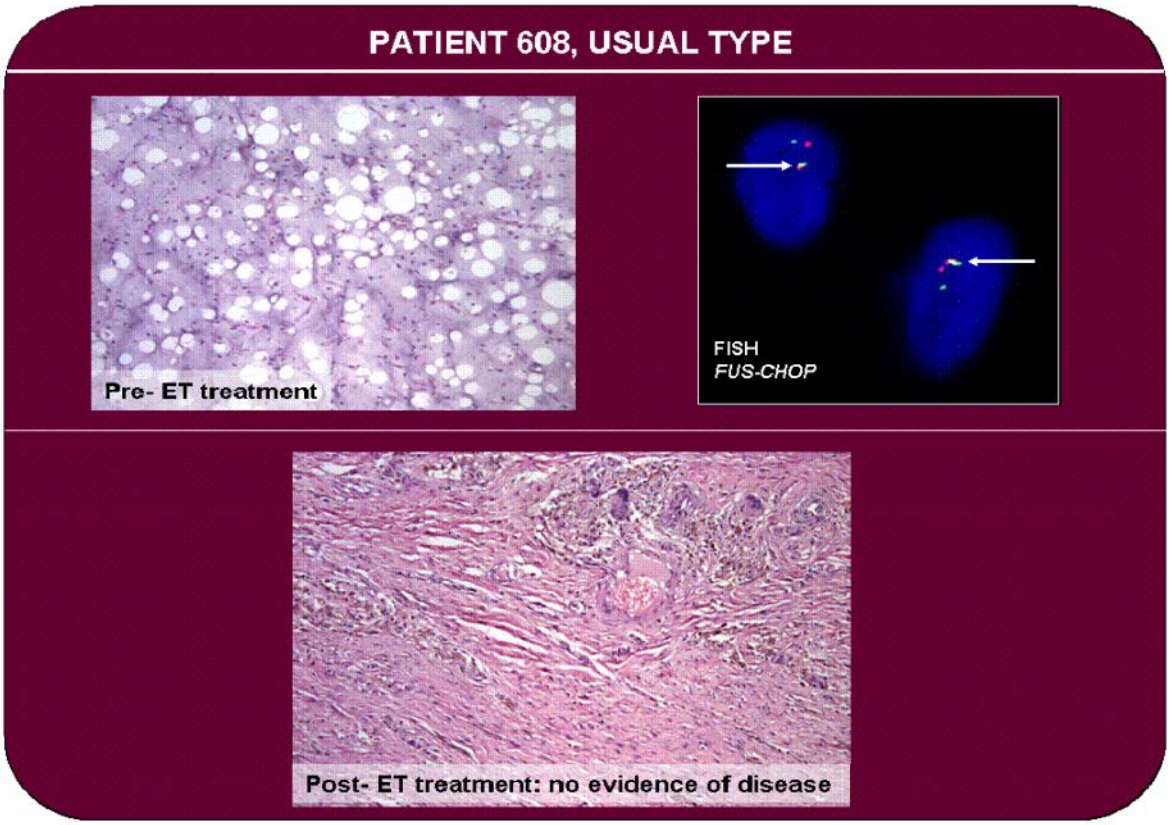
*Patients #608, #616 and #1028.
**Patients #101, #507, #608, #616, #718, #719, #724, #815, #1026 and #1028.
CI, confidence interval; pCR, pathological complete response.

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



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

図 2.7.6.19.4.1-1　中央病理組織診断による病理学的完全奏効及び RECIST に基づく部分奏効を示した患者番号 608（右腓腹の 8.5 cm の粘液型脂肪肉腫）でのトラベクテジンの 4 サイクル投与後の腫瘍密度の変化



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

図 2.7.6.19.4.1-2　中央病理組織診断による病理学的完全奏効及び RECIST に基づく部分奏効を示した患者番号 608 での病理組織学的検査の結果

2.7.6.19.4.2　RECISTに基づく奏効率

RECIST に基づく奏効率を表 2.7.6.19.4.2-1 に示した．腫瘍径の減少（RECIST に基づく PR）を示した患者番号 112 での腫瘍密度の変化を図 2.7.6.19.4.2-1 に，病理組織学的検査の結果を図 2.7.6.19.4.2-2 に示した．

RECIST に基づく PR が 7 名に認められ，奏効率は 24.1%（95% CI : 10.3%～43.5%）であった．病勢安定（SD）は 21 名に認められ，病勢進行（PD）は認められなかった．腫瘍増殖抑制率（PR＋3 ヶ月以上の SD）は 72.4%（95% CI：52.8%～87.3%）であった．

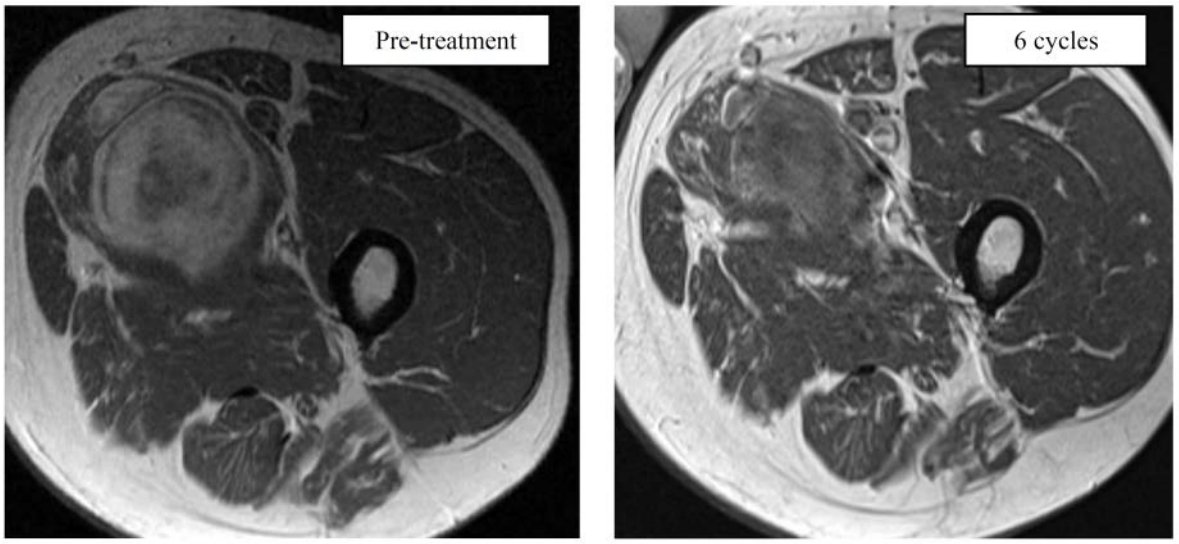
中央病理組織診断による pCR を示した 3 名中 2 名（3 人目については該当データなし）及び RECIST に基づく PR を示した 7 名中 5 名（残り 2 名のうち 1 名では該当データなし）の放射線画像では，腫瘍密度の減少が認められた．

表 2.7.6.19.4.2-1　RECIST に基づく奏効率

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

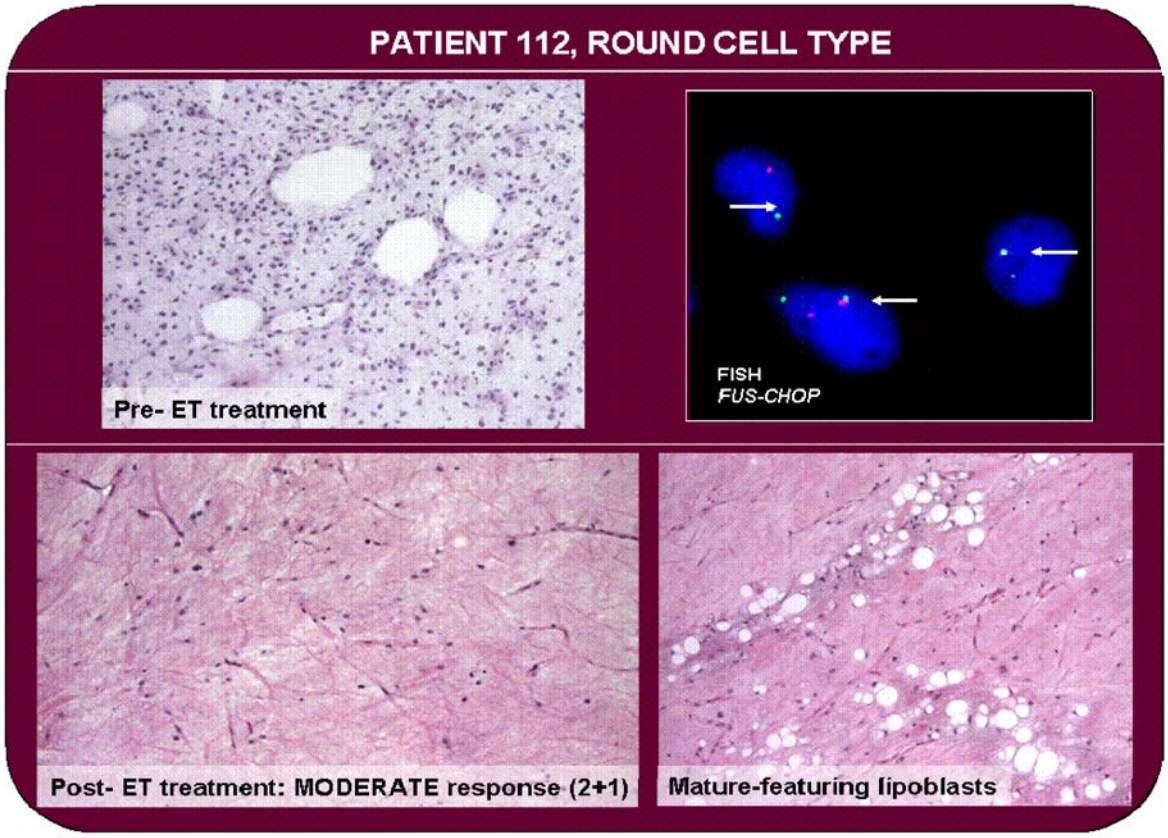
*Patient #203 was non-evaluable per RECIST because radiological tumor assessment could not be done due to the patient's death. He died after two trabectedin cycles due to renal failure, with concomitant fatigue, hepatic failure and rhabdomyolysis.
**PR + SD longer than three months.
NE, non-evaluable;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

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



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

図 2.7.6.19.4.2-1　腫瘍径の減少（RECIST に基づく部分奏効）を示した患者番号 112（左大腿部の 9 cm の MRCL）でのトラベクテジンの 6 サイクル投与後の腫瘍密度の変化



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

図 2.7.6.19.4.2-2　腫瘍径の減少（RECIST に基づく部分奏効）を示した患者番号 112 での病理組織学的検査の結果

2.7.6.19.4.3　　薬理ゲノミクス

PGx 解析では，パラフィン包埋組織検体を取得できた 23 名のうち，RNA 発現解析に用いることが可能だったのは 15 名と解析対象は少なかったが，MRCL 患者由来の腫瘍中 XPG mRNA の発現量は，他の悪性軟部腫瘍（STS）患者由来のものより約 3 倍高いことが認められた［4.47（MRCL）vs. 1.55（その他の STS）］．ERCC1 及び BRCA1 の mRNA 発現量の中央値は，MRCL 患者由来の腫瘍中ではそれぞれ 6.11 及び 2.85 であり，他の STS 患者由来のものではそれぞれ 4.99 及び 2.36 であったことから，発現量は約 20%高いだけに留まった．XPG mRNA 発現量解析を実施した中央病理診断施設で pCR と判定された 2 名，治験責任医師により病理学的奏効と判定された 6 名中 4 名，中央病理診断施設で完全な腫瘍退縮が認められた 3 名すべて，中央病理診断施設で血管退縮が認められた 2 名すべて，RECIST に基づく PR を示した 3 名すべてで，XPG mRNA の発現量はすべての解析対象例の中央値である 4.47 より高値であった．このことは，XPG mRNA の発現量と本剤の治療成績との間に相関があることを示唆している．また，ERCC1 及び BRCA1 の mRNA 発現量と本剤の治療成績との間に関連はみられなかった．mRNA 発現解析を実施したすべての MRCL 患者で，過去の臨床試験結果のレトロスペクティブ解析から本剤による高い効果が期待される FUS-CHOP type II 融合遺伝子産物の発現が認められ，他のサブタイプは認められなかった．本剤投与後に取得した組織検体は，FUS-CHOP RNA のサブタイプ解析に適したものではなかった．

2.7.6.19.5 安全性の評価

2.7.6.19.5.1 有害事象

有害事象を表 2.7.6.19.5.1-1 に示した.

発現割合が高かった有害事象は，悪心（22 名，75.9%），疲労（19 名，65.5%），嘔吐，発熱（各 8 名，27.6%），便秘（7 名，24.1%），癌疼痛（6 名，20.7%）及び頭痛（5 名，17.2%）であった. グレード 3 以上の有害事象は 29 名中 9 名（31.0%）に認められ，内訳は疲労（5 名，17.2%），嘔吐，悪心及び腹痛（各 2 名，6.9%），便秘，肝不全，腎不全，横紋筋融解及び口内炎（各 1 名，3.4%）であった.

表 2.7.6.19.5.1-1 有害事象

MedDRA SOC/PT*	NCI-CTCAE grade									
	1		2		3		4**		1-4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Cardiac disorders										
Bradycardia	1	3.4	.	.	.	.	.	.	1	3.4
Palpitations	1	3.4	.	.	.	.	.	.	1	3.4
Tachycardia	2	6.9	.	.	.	.	.	.	2	6.9
Ventricular extrasystoles	.	.	1	3.4	.	.	.	.	1	3.4
Gastrointestinal disorders										
Abdominal pain	1	3.4	1	3.4	2	6.9	.	.	4	13.8
Abdominal pain upper	.	.	1	3.4	.	.	.	.	1	3.4
Colitis ischemic	.	.	1	3.4	.	.	.	.	1	3.4
Constipation	5	17.2	1	3.4	1	3.4	.	.	7	24.1
Diarrhea	3	10.3	.	.	.	.	.	.	3	10.3
Gastritis	1	3.4	.	.	.	.	.	.	1	3.4
Gastroesophageal reflux disease	.	.	1	3.4	.	.	.	.	1	3.4
Nausea	16	55.2	4	13.8	2	6.9	.	.	22	75.9
Reflux gastritis	1	3.4	.	.	.	.	.	.	1	3.4
Stomach discomfort	1	3.4	.	.	.	.	.	.	1	3.4

表 2.7.6.19.5.1-1 有害事象（続き）

MedDRA SOC/PT*	NCI-CTCAE grade									
	1		2		3		4**		1-4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Stomatitis	.	.	.	.	1	3.4	.	.	1	3.4
Vomiting	4	13.8	2	6.9	2	6.9	.	.	8	27.6
General disorders and administration site conditions										
Chest pain	1	3.4	.	.	.	.	.	.	1	3.4
Chills	1	3.4	.	.	.	.	.	.	1	3.4
Fatigue	4	13.8	10	34.5	5	17.2	.	.	19	65.5
Infusion site pain	2	6.9	.	.	.	.	.	.	2	6.9
Mucosal inflammation	1	3.4	.	.	.	.	.	.	1	3.4
Edema	2	6.9	1	3.4	.	.	.	.	3	10.3
Edema peripheral	3	10.3	.	.	.	.	.	.	3	10.3
Pyrexia	5	17.2	3	10.3	.	.	.	.	8	27.6
Hepatobiliary disorders										
Hepatic failure	.	.	.	.	1	3.4	.	.	1	3.4
Hepatotoxicity	.	.	1	3.4	.	.	.	.	1	3.4
Immune system disorders										
Hypersensitivity	1	3.4	.	.	.	.	.	.	1	3.4
Infections and infestations										
Bronchitis	.	.	1	3.4	.	.	.	.	1	3.4
Gastroenteritis	1	3.4	.	.	.	.	.	.	1	3.4
Herpes zoster	.	.	1	3.4	.	.	.	.	1	3.4
Influenza	1	3.4	.	.	.	.	.	.	1	3.4
Injection site infection	1	3.4	.	.	.	.	.	.	1	3.4
Tooth infection	1	3.4	.	.	.	.	.	.	1	3.4
Injury, poisoning and procedural complications										
Thrombosis in device	1	3.4	.	.	.	.	.	.	1	3.4
Investigations										
Weight decreased	2	6.9	.	.	.	.	.	.	2	6.9
Weight increased	.	.	2	6.9	.	.	.	.	2	6.9
Metabolism and nutrition disorders										
Anorexia	3	10.3	.	.	.	.	.	.	3	10.3
Decreased appetite	1	3.4	.	.	.	.	.	.	1	3.4
Musculoskeletal and connective tissue disorders										
Arthralgia	1	3.4	.	.	.	.	.	.	1	3.4
Back pain	1	3.4	2	6.9	.	.	.	.	3	10.3
Muscular weakness	1	3.4	.	.	.	.	.	.	1	3.4
Myalgia	1	3.4	.	.	.	.	.	.	1	3.4
Pain in extremity	1	3.4	.	.	.	.	.	.	1	3.4
Rhabdomyolysis	.	.	.	.	.	.	1	3.4	1	3.4
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)										
Cancer pain	3	10.3	3	10.3	.	.	.	.	6	20.7
Nervous system disorders										
Headache	4	13.8	1	3.4	.	.	.	.	5	17.2
Paresthesia	1	3.4	.	.	.	.	.	.	1	3.4
Psychiatric disorders										
Anxiety	2	6.9	.	.	.	.	.	.	2	6.9
Depression	.	.	1	3.4	.	.	.	.	1	3.4
Insomnia	3	10.3	.	.	.	.	.	.	3	10.3
Renal and urinary disorders										
Pollakiuria	1	3.4	.	.	.	.	.	.	1	3.4
Renal failure	.	.	.	.	.	.	1	3.4	1	3.4
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders										
Cough	1	3.4	.	.	.	.	.	.	1	3.4
Dysphonia	1	3.4	.	.	.	.	.	.	1	3.4
Dyspnea	1	3.4	.	.	.	.	.	.	1	3.4

表 2.7.6.19.5.1-1 有害事象（続き）

MedDRA SOC/PT*	NCI-CTCAE grade									
	1		2		3		4**		1-4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Lung infiltration	3	10.3	.	.	.	.	.	.	3	10.3
Nasal congestion	1	3.4	.	.	.	.	.	.	1	3.4
Skin and subcutaneous tissue disorders										
Erythema	1	3.4	.	.	.	.	.	.	1	3.4
Hyperhidrosis	1	3.4	.	.	.	.	.	.	1	3.4
Vascular disorders										
Hypertension	1	3.4	.	.	.	.	.	.	1	3.4
Phlebitis	.	.	2	6.9	.	.	.	.	2	6.9
Thrombophlebitis superficial	1	3.4	.	.	.	.	.	.	1	3.4

*Main toxicities related to laboratory values are shown in Section 12.4.
**Grade 5 (fatal outcome) has been collapsed to grade 4 for use in this table. This corresponded to the events of rhabdomyolysis and renal failure occurred in patient #203.
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 5.3.5.2.8 項 ET-B-028-06 CSR Table 14.21

2.7.6.19.5.2 副作用

副作用を表 2.7.6.19.5.2-1 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.

発現割合が高かった副作用は，悪心（22 名，75.9%），疲労（18 名，62.1%），嘔吐（8 名，27.6%）及び便秘（5 名，17.2%）であった. グレード 3 以上の副作用は 29 名中 8 名（27.6%）に認められ，内訳は疲労（5 名，17.2%），嘔吐及び悪心（各 2 名，6.9%），腹痛，便秘，肝不全，腎不全，横紋筋融解及び口内炎（各 1 名，3.4%）であった.

表 2.7.6.19.5.2-1 副作用

MedDRA SOC/PT*	NCI-CTCAE grade									
	1		2		3		4**		1-4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Cardiac disorders										
Palpitations	1	3.4	.	.	.	.	.	.	1	3.4
Tachycardia	1	3.4	.	.	.	.	.	.	1	3.4
Gastrointestinal disorders										
Abdominal pain	1	3.4	.	.	1	3.4	.	.	2	6.9
Abdominal pain upper	.	.	1	3.4	.	.	.	.	1	3.4
Constipation	4	13.8	.	.	1	3.4	.	.	5	17.2
Gastritis	1	3.4	.	.	.	.	.	.	1	3.4
Nausea	16	55.2	4	13.8	2	6.9	.	.	22	75.9
Reflux gastritis	1	3.4	.	.	.	.	.	.	1	3.4
Stomach discomfort	1	3.4	.	.	.	.	.	.	1	3.4
Stomatitis	.	.	.	.	1	3.4	.	.	1	3.4
Vomiting	4	13.8	2	6.9	2	6.9	.	.	8	27.6
General disorders and administration site conditions										
Chills	1	3.4	.	.	.	.	.	.	1	3.4
Fatigue	4	13.8	9	31.0	5	17.2	.	.	18	62.1
Mucosal inflammation	1	3.4	.	.	.	.	.	.	1	3.4
Edema	1	3.4	1	3.4	.	.	.	.	2	6.9
Edema peripheral	1	3.4	.	.	.	.	.	.	1	3.4
Pyrexia	2	6.9	2	6.9	.	.	.	.	4	13.8
Hepatobiliary disorders										
Hepatic failure	.	.	.	.	1	3.4	.	.	1	3.4
Hepatotoxicity	.	.	1	3.4	.	.	.	.	1	3.4
Infections and infestations										
Herpes zoster	.	.	1	3.4	.	.	.	.	1	3.4
Influenza	1	3.4	.	.	.	.	.	.	1	3.4
Injury, poisoning and procedural complications										
Thrombosis in device	1	3.4	.	.	.	.	.	.	1	3.4
Investigations										
Weight decreased	1	3.4	.	.	.	.	.	.	1	3.4
Metabolism and nutrition disorders										
Anorexia	3	10.3	.	.	.	.	.	.	3	10.3
Decreased appetite	1	3.4	.	.	.	.	.	.	1	3.4
Musculoskeletal and connective tissue disorders										
Back pain	.	.	1	3.4	.	.	.	.	1	3.4
Rhabdomyolysis	.	.	.	.	.	.	1	3.4	1	3.4
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)										
Cancer pain	.	.	1	3.4	.	.	.	.	1	3.4
Nervous system disorders										
Headache	2	6.9	.	.	.	.	.	.	2	6.9
Psychiatric disorders										
Anxiety	1	3.4	.	.	.	.	.	.	1	3.4
Insomnia	3	10.3	.	.	.	.	.	.	3	10.3
Renal and urinary disorders										
Renal failure	.	.	.	.	.	.	1	3.4	1	3.4
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders										
Dysphonia	1	3.4	.	.	.	.	.	.	1	3.4
Dyspnea	1	3.4	.	.	.	.	.	.	1	3.4
Lung infiltration	3	10.3	.	.	.	.	.	.	3	10.3
Skin and subcutaneous tissue disorders										
Hyperhidrosis	1	3.4	.	.	.	.	.	.	1	3.4
Vascular disorders										
Phlebitis	.	.	2	6.9	.	.	.	.	2	6.9
Thrombophlebitis superficial	1	3.4	.	.	.	.	.	.	1	3.4

*Main toxicities related to laboratory values are shown in Section 12.4.
**Grade 5 (fatal outcome) has been downgraded to grade 4 for use in this table. This corresponded to the of events rhabdomyolysis and renal failure occurred in patient #203.
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 5.3.5.2.8 項 ET-B-028-06 CSR Table 25

2.7.6.19.5.3 死亡例

試験期間中の死亡を表 2.7.6.19.5.3-1 に示した.

本剤の 2 サイクルの投与後に副作用(横紋筋融解及び腎不全)による死亡が 1 名に認められた.

表 2.7.6.19.5.3-1 試験期間中の死亡

Patient	Death date	Cause of death	Other specify	Cycles received	Start date (last cycle)	Time on study (days)	Time from last dose (days)
#203	13/10/2007	Toxicity (study-drug related)	Rhabdomyolysis Renal failure	2	04/10/2007	31	9

第 5.3.5.2.8 項 ET-B-028-06 CSR Table 27

2.7.6.19.5.4 重篤な有害事象

重篤な有害事象を表 2.7.6.19.5.4-1 に示した.

重篤な副作用は 29 名中 5 名（17.2%）に 10 件認められ，内訳はグレード 5 の腎不全及び横紋筋融解，グレード 3 の ALT 増加，AST 増加，便秘，疲労，肝不全，肝機能検査値異常（ALT 増加及び AST 増加），悪心及び口内炎（各 1 名）であった.

表 2.7.6.19.5.4-1 重篤な有害事象

Patient number /initials*	Gender	Age† (years)	Cycle No. Infusion date	NCI-CTCAE grade	MedDRA PT	Onset date	Resolved date	Causality	Seriousness	Outcome	Action taken††	SAE number
#102 / RE	Female	68	2 19/07/2007	3	**Asthenia****	21/07/2007	22/07/2007	Possible	Hospitalization	Resolved	Dose reduced	20070804886 (0)
				3	**Nausea**	21/07/2007	22/07/2007	Possible	Hospitalization	Resolved		20070804886 (0)
				3	**Alanine aminotransferase increased**	21/07/2007	06/08/2007	Possible	Hospitalization	Resolved		20070804886 (0)
				3	**Aspartate aminotransferase increased**	21/07/2007	06/08/2007	Possible	Hospitalization	Resolved		20070804886 (0)
#203 / AM	Male	36	2 4/10/2007	5§	**Renal failure**	11/10/2007	-	Very Likely/Certain	Hospitalization/death	Fatal	Withdrawn from the study	20071003306 (4)
				5§	**Rhabdomyolysis**	11/10/2007	-	Very Likely/Certain	Hospitalization/death	Fatal		20071003306 (4)
				3	**Hepatic failure**	11/10/2007	-	Very Likely/Certain	Medically significant event	Unknown		20071003306 (4)
#1022 / MLL	Female	53	2 23/09/2009	2	Colitis ischemic	26/09/2008	30/09/2008	Not related	Hospitalization	Resolved	None	20081000208 (2)
#625 / MDG	Male	58	2 21/11/2008	3	**Stomatitis**	11/12/2008	18/12/2008	Possible	Hospitalization	Resolved	Dose reduced/delayed	20081204758 (7)
#1026 / BLS	Male	74	2 07/01/2009	3	**Liver function test abnormal**	13/01/2009	20/01/2009	Possible	Hospitalization	Resolved	None	20090105376 (4)
#1028 / JJM	Male	34	1 29/01/2009	3	**Constipation*****	02/02/2009	04/02/2009	Very Likely/Certain	Hospitalization	Resolved	None	20090202699 (3)

In **bold**, SAEs related to trabectedin.
Minor differences that may appear between the SAEs drawn from the Drug Safety database and the corresponding data filed in the Clinical Trial database are due to the different structures and associated working procedures in each database.
In the Drug Safety database, the "Action taken" with the IMP is recorded as the overall final action taken with the IMP at case level. It does not necessarily apply to all SAEs in the case.
*The order shown here corresponds to the order of narratives shown in Appendix 16.5 (only patient initials are included there). **Coded as fatigue in AE tables shown in Sections 12.2.2 and 14.3.1.
***Patient #1028 also had grade 3 ALT (from 02/0272009 to 18/02/2009) and grade 3 AST (from 02/02/2009 to 12/02/2009) increases related to trabectedin that had no effect on the study treatment and were reported as non-SAE (see details in the SAE narrative, Appendix 16.5).
§Collapsed to grade 4 in AE tables shown in Sections 12.2.2 and 14.3.1.
†Age of the patient when the SAE occurred. †† Global action taken in response to all SAEs reported at the same time.
AE, adverse event; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; MedDRA PT, Medical Dictionary for Regulatory Activities Preferred Term;
NCI-CTCAE, National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events;
SAE, serious adverse event. Source: Drug Safety database.

第 5.3.5.2.8 項 ET-B-028-06 CSR Table 28

2.7.6.19.5.5 中止に至った有害事象

副作用により試験を中止した患者は 2 名で，グレード 5 の腎不全，グレード 5 の横紋筋融解及びグレード 3 の肝不全の併発による投与中止が 1 名，グレード 2 の ALT 増加による投与中止が 1 名であった.

2.7.6.19.5.6 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 2.7.6.19.5.6-1 に示した.

発現割合が最も高かった血液学的検査値異常は好中球減少症（患者の 93.1%／サイクルの 66.9%）であった．グレード 3 又は 4 の好中球減少症は 15 名（51.7%／サイクルの 31.8%）に認められた．6 名が計 10 サイクルの顆粒球コロニー刺激因子製剤の投与を受けた．発熱性好中球減少症は認められなかった．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：8～23 日）であり，ほとんどの事象（78.7%）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（89.4%）で 15 日以下であった.

貧血は 25 名（86.2%／サイクルの 75.0%）に認められ，このうち 1 名（3.4%／サイクルの 0.7%）はグレード 3 であった．白血球減少症は 24 名（82.8%／サイクルの 70.3%）に認められ，このうち 9 名（31.0%／サイクルの 16.9%）はグレード 3 又は 4 であった．リンパ球減少症は 18 名（62.1%／サイクルの 42.6%）に認められ，このうち 4 名（13.8%／サイクルの 4.1%）はグレード 3 であった．血小板減少症は 11 名（37.9%／サイクルの 20.3%）に認められ，このうち 2 名（6.9%／サイクルの 2.0%）はグレード 3 又は 4 であった.

表 2.7.6.19.5.6-1 血液学的検査値異常のグレード別発現割合

Test	NCI-CTCAE grade								Total	
	1		2		3		4			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Anemia (n=29)	17	58.6	7	24.1	1	3.4	.	.	25	86.2
Leukopenia (n=29)	5	17.2	10	34.5	8	27.6	1	3.4	24	82.8
Lymphopenia (n=29)	5	17.2	9	31.0	4	13.8	.	.	18	62.1
Neutropenia (n=29)	4	13.8	8	27.6	7	24.1	8	27.6	27	93.1
Thrombocytopenia (n=29)	7	24.1	2	6.9	.	.	2	6.9	11	37.9

NCI-CTCAE, National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events.

第 5.3.5.2.8 項 ET-B-028-06 CSR Table 29

生化学的検査値異常のグレード別発現割合を表 2.7.6.19.5.6-2 に示した.

発現割合が最も高かった生化学的検査値異常はトランスアミナーゼの増加であった．ALT 増加は 29 名（100.0%／サイクルの 97.3%）に認められ，このうち 18 名（62.1%／サイクルの 35.4%）はグレード 3 又は 4 であった．AST 増加は 29 名（100.0%／サイクルの 81.6%）に認められ，このうち 9 名（31.0%／サイクルの 11.6%）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 ALT 増加の発現までの期間の中央値は 7 日（範囲：3～9 日）であり，ほとんどの事象（75.0%）は投与開始から 28 日目までにグレード 1 になり，持続期間はほとんどの事象（76.9%）で 24 日以下であった. 投与開始からグレード 3 又は 4 の AST 増加の発現までの期間の中央値は 6 日（範囲：3～8 日）であり，ほとんどの事象（94.1%）は投与開始から 22 日目までにグレード 1 になり，持続期間はほとんどの事象（82.4%）で 15 日以下であった.

発現割合が次に高かった生化学的検査値異常はγ-GTP 増加であり，20 名（100.0%／サイクルの 89.6%）に認められ，このうち 9 名（45.0%／サイクルの 23.6%）はグレード 3 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く，グレード 3 の事象は T-Bil 増加が 2 名，CPK 増加及び CRE 増加が各 1 名であった.

表 2.7.6.19.5.6-2　生化学的検査値異常のグレード別発現割合

Test	NCI-CTCAE grade								Total	
	1		2		3		4			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
ALT (n=29)	1	3.4	10	34.5	16	55.2	2	6.9	29	100.0
AP (n=29)	5	17.2	2	6.9	.	.	.	.	7	24.1
AST (n=29)	7	24.1	13	44.8	8	27.6	1	3.4	29	100.0
CPK (n=28)*	8	28.6	2	7.1	1	3.6	.	.	11	39.3
Creatinine (n=29)	5	17.2	.	.	1	3.4	.	.	6	20.7
GGT (n=20)**	4	20.0	7	35.0	9	45.0	.	.	20	100.0
Total bilirubin (n=29)	3	10.3	2	6.9	2	6.9	.	.	7	24.1

*Missing data for patient #829.
**Missing data for nine patients: patient #203, #204, #217, #506, #507, #927, #1022, #1026 and #1028.
ALT, alanine aminotransferase; AP, alkaline phosphatase; AST, aspartate aminotransferase; GGT, gamma-glutamyltransferase; NCI-CTCAE, National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events.

第 5.3.5.2.8 項 ET-B-028-06 CSR Table 32

2.7.6.19.6　　結論

本剤 1.5 mg/m^2 3 週間ごと 24 時間静注投与は，MRCL 患者の術前補助療法の重要な選択肢となりうると考えられた.