

審議結果報告書

平成 28 年 2 月 24 日
医薬・生活衛生局審査管理課

[販 売 名] ハラヴェン静注1mg
[一 般 名] エリブリンメシル酸塩
[申 請 者 名] エーザイ株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 27 年 7 月 30 日

[審 議 結 果]

平成 28 年 2 月 1 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年とされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 28 年 1 月 13 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

〔販 売 名〕	ハラヴェン静注 1mg
〔一 般 名〕	エリブリンメシル酸塩
〔申 請 者 名〕	エーザイ株式会社
〔申請年月日〕	平成 27 年 7 月 30 日
〔剤形・含量〕	1 バイアル (2.0mL) 中にエリブリンメシル酸塩 1.0mg を含有する注射剤
〔申 請 区 分〕	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
〔特 記 事 項〕	希少疾病用医薬品 (指定番号: (26 薬) 第 341 号、平成 26 年 6 月 11 日付け薬食審査発 0611 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
〔審査担当部〕	新薬審査第五部

審查結果

平成 28 年 1 月 13 日

〔販 売 名〕	ハラヴェン静注 1mg
〔一 般 名〕	エリブリンメシル酸塩
〔申 請 者 名〕	エーザイ株式会社
〔申請年月日〕	平成 27 年 7 月 30 日

〔審查結果〕

提出された資料から、本薬の悪性軟部腫瘍に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、骨髄抑制、末梢神経障害、感染症、肝機能障害、間質性肺疾患及び QT/QTc 間隔延長については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

〔効能・効果〕 手術不能又は再発乳癌、悪性軟部腫瘍（下線部追加）

〔用法・用量〕 通常、成人には、エリブリンメシル酸塩として、1日1回1.4mg/m²（体表面積）を2～5分間かけて、週1回、静脈内投与する。これを2週連続で行い、3週目は休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
(変更なし)

〔承認条件〕 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 27 年 12 月 1 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	ハラヴェン静注 1mg
〔一 般 名〕	エリブリンメシル酸塩
〔申 請 者 名〕	エーザイ株式会社
〔申請年月日〕	平成 27 年 7 月 30 日
〔剤形・含量〕	1 パイアル (2.0mL) 中にエリブリンメシル酸塩 1.0mg を含有する注射剤
〔申請時効能・効果〕	手術不能又は再発乳癌、 <u>悪性軟部腫瘍</u> (下線部追加)

〔申請時用法・用量〕 通常、成人には、エリブリンメシル酸塩として、1 日 1 回 1.4mg/m² (体表面積) を 2～5 分間かけて、週 1 回、静脈内投与する。これを 2 週連続で行い、3 週目は休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
(変更なし)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本申請は新効能に係るものであり、「非臨床に関する資料」のうち、薬物動態試験成績及び毒性試験成績は提出されていない。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

(1) 申請品目の概要

エリブリンメシル酸塩（以下、「本薬」）は、神奈川県三浦半島の油壺で採取されたクロイソカイメン (*Halichondria okadai* Kadota) から、1985 年に単離、構造決定されたハリコンドリン B（以下、「HalB」）の活性構造部分を全合成した HalB 誘導体である。本薬は、チューブリンの重合を阻害して微小管の伸長を抑制することで紡錘体の機能を障害し、その結果、細胞周期を第 2 間期/分裂期 (G2/M 期) に停止させ、アポトーシスを誘導することで腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦において、本薬は、2011 年 4 月に「手術不能又は再発乳癌」を効能・効果として承認されている。

(2) 開発の経緯等

海外において、悪性軟部腫瘍（以下、「STS」）に対する本薬の臨床開発として、European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) の主導により、化学療法歴を有する STS 患者を対象とした第 II 相試験 (E7389-E044-207 試験) が 2010 年 12 月から実施された。その後、申請者により、化学療法歴を有する脂肪肉腫及び平滑筋肉腫患者を対象とした第 III 相試験 (E7389-G000-309 試験、以下、「309 試験」) が 2011 年 3 月から実施された。

米国及び EU では、309 試験を主要な試験成績として、2015 年 7 月に本薬の STS に関する承認申請が行われ、2015 年 10 月時点において、ともに審査中である。なお、2015 年 10 月時点において、本薬の STS に関する効能・効果が承認されている国又は地域はない。

本邦においては、申請者により化学療法歴を有する STS 患者を対象とした第 II 相試験 (E7389-J081-217 試験、以下、「217 試験」) が 2011 年 11 月から実施された。

今般、217 試験及び 309 試験を主要な試験成績として、STS に関する効能・効果を追加する本薬の承認事項一部変更承認申請が行われた。

なお、本薬は「悪性軟部腫瘍」を予定される効能・効果として、2014 年 6 月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：(26 薬) 第 341 号）。

2. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

効力を裏付ける試験

悪性軟部腫瘍由来細胞株に対する増殖抑制作用

(1) *in vitro* (報告書 CAIVT0105 and CAIVT0106)

ヒト子宮肉腫由来 MES-SA 細胞株を用いて、細胞内アデノシン三リン酸（以下、「ATP」）量を指標にエリブリンメシル酸塩（以下、「本薬」）の増殖抑制作用が検討された。その結果、IC₅₀ 値は 1.99±0.05nmol/L（平均値±標準誤差、n=3）であった。

(2) *in vivo* (報告書 M030、MT035、A017)

ヒト平滑筋肉腫由来 SK-LMS-1 細胞株を皮下移植した胸腺欠損マウス（以下、「ヌードマウス」）を用いて、本薬の腫瘍増殖抑制作用が検討された。移植後 7 日目（腫瘍体積：300mm³ 以上）から本薬（0.19、0.38、0.75 及び 1.5mg/kg）が週に 1 回、計 2 回静脈内投与され、腫瘍体積が投与開始前と比較して 4 倍になるまでの日数が算出された。その結果、溶媒（生理食塩水）群と比較して本薬 0.75 及び 1.5mg/kg 群において、統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（下表）。

SK-LMS-1 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用

投与群	腫瘍体積が投与開始前と比較して 4 倍になるまでの日数
溶媒	5.5±1.64
本薬 0.19mg/kg	12.3±2.88
本薬 0.38mg/kg	17.3±1.63
本薬 0.75mg/kg	19.5±1.64*
本薬 1.5mg/kg	>21*

平均値±標準偏差、n=6、*：溶媒群に対して p<0.05（Dunnett 検定）

ヒト線維肉腫由来 HT-1080 細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いて、移植後 14 日目（各群の平均腫瘍体積：121～222mm³）に群分けし、移植後 16、20 及び 24 日目に本薬（1.27、1.69、2.25、3 及び 4mg/kg）及びパクリタキセル（20mg/kg）が静脈内投与され、腫瘍体積が移植後 14 日目と比較して 2 倍になるまでの日数が算出された。その結果、溶媒（生理食塩水）群と比較して本薬 1.27 及び 1.69mg/kg 群において、統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（下表）。なお、本薬 2.25、3 及び 4mg/kg 群では本薬による体重減少のため、全例で試験が中止された。

HT-1080 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用

投与群	腫瘍体積が移植後 14 日目と比較して 2 倍になるまでの日数
溶媒	6 (3, 14)
本薬 1.27mg/kg	— (50, 84) *
本薬 1.69mg/kg	— (50, 84) *
パクリタキセル 20mg/kg	35 (21, 84) *

中央値（範囲 [最大値は最終評価日]）、n=10、—：最終評価日（移植後 98 日目）において腫瘍体積が移植後 14 日目と比較して 2 倍となった個体が本薬 1.27 及び 1.69mg/kg 群でそれぞれ 1 及び 3 例であったため算出できず、*：溶媒群に対して p<0.0001（log-rank 検定）

ヒトユーイング肉腫由来 A673 細胞株を皮下移植したヌードマウスを用いて、移植後 8 日目（各群の平均腫瘍体積：316.1～330.6mm³）から本薬（0.875、1.75 及び 3.5mg/kg）及びビンクリスチン硫酸塩（以下、「ビンクリスチン」）が週に 1 回、計 2 回静脈内投与され、移植後 22 日目における腫瘍体積が算出された。その結果、溶媒（生理食塩水）群と比較してすべての本薬群において、統計学的に有意な腫瘍増殖抑制作用が認められた（下表）。

A673 細胞株に対する本薬の増殖抑制作用

投与群	腫瘍体積 (mm ³)
溶媒	5,938.7±714.0
本薬 0.875mg/kg	23.7±13.4*
本薬 1.75mg/kg	22.2±23.5*
本薬 3.5mg/kg	15.3±17.7*
ビンクリスチン 0.375mg/kg	4,165.0±1,163.9*
ビンクリスチン 0.75mg/kg	2,233.4±527.8*
ビンクリスチン 1.5mg/kg	75.7±58.1*

平均値±標準偏差、n=6、*：溶媒群に対して p<0.05（Dunnett 検定）

<審査の概略>

機構は、初回承認時に悪性腫瘍に対する本薬の増殖抑制作用等が確認されていること（「平成 23 年 1 月 12 日付け審査報告書 ハラヴェン静注 1mg」参照）及び本申請において提出された資料から、悪性軟部腫瘍に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

（ii）薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本承認申請において、薬物動態試験成績は提出されていない。

<審査の概略>

トランスポーターを介した薬物動態学的相互作用について

本薬の初回承認時において、トランスポーターを介した本薬の薬物動態学的相互作用については、ヒト P-糖タンパク（以下、「P-gp」）のみが検討されており、申請者は、P-gp 以外のトランスポーターを介した本薬の薬物動態学的相互作用に関して、更なる検討を行う旨を説明していた（「平成 23 年 1 月 12 日付け審査報告書 ハラヴェン静注 1mg」参照）。

機構は、当該薬物動態学的相互作用について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

初回承認後に P-gp 以外のトランスポーターを介した薬物動態学的相互作用に関する検討を行い、下記の結果が得られた。

- ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド（以下、「OATP」）1B1 を発現させたヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株及びチャイニーズハムスター卵巣由来 CHO 細胞株を用いて、OATP1B1 を介した本薬（0.3～10μmol/L）の輸送が検討された。その結果、本薬の細胞内への取込み量について、OATP1B1 発現 CHO 細胞株においては、OATP1B1 非発現細胞株と比較して高値を示したものの、OATP1B1 阻害剤（リファンピシン 100μmol/L）により本薬の細胞内への取込みは阻害されなかった。また、OATP1B1 発現 HEK293 細胞株においては、OATP1B1 非発現細胞株と比較して明確な差異は認められなかった。
- ヒト有機カチオントランスポーター（以下、「OCT」）1 を発現させたマウス近位尿細管由来 S₂ 細胞株及び CHO 細胞株を用いて、OCT1 を介した本薬（0.3～10μmol/L）の輸送が検討された。その結果、本薬の細胞内への取込み量について、OCT1 発現 S₂ 細胞株においては、OCT1 非発現細胞株と比較して高値を示した。一方、OCT1 発現 CHO 細胞株においては、OCT1 非発現細胞株と比較して明確な差異は認められず、OCT1 阻害剤（シメチジン 1mmol/L 及びベラパミル 100μmol/L）により、本薬の細胞内への取込みは阻害されなかった。

- ヒト有機アニオントランスポーター(以下、「OAT」)1 を発現させた S₂ 細胞株及び CHO 細胞株、OAT3 を発現させた S₂ 細胞株及び HEK293 細胞株、OATP1B3 又は OCT2 を発現させた CHO 細胞株、並びにヒト多剤排出輸送体(以下、「MATE」)1 を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞株を用いて、各トランスポーターを介した本薬(0.3～10 μ mol/L (MATE1 では本薬 0.3～3 μ mol/L)) の輸送が検討された。その結果、本薬の細胞内への取込み量は、いずれのトランスポーター発現細胞株を用いた細胞株においても、トランスポーター非発現細胞株と比較して明確な差異は認められなかった。
- ヒト乳癌耐性タンパク(以下、「BCRP」)を発現させたブタ腎臓由来 LLC-PK1 細胞株及び MDCK II 細胞株を用いて、頂側膜側から側底膜側への見かけの透過係数(以下、「P_{app A→B}」)に対する側底膜側から頂側膜側への見かけの透過係数(以下、「P_{app B→A}」)の比(P_{app B→A}/P_{app A→B} 比)を指標に BCRP を介した本薬(0.3～10 μ mol/L)の輸送が検討された。その結果、本薬の P_{app B→A}/P_{app A→B} 比は、BCRP 非発現細胞株と比較して明確な差異は認められなかった。
- ヒト胆汁酸排泄ポンプ(以下、「BSEP」)又はヒト多剤耐性関連タンパク(以下、「MRP」)2 を発現させた昆虫卵巣由来 Sf9 細胞株、及び MRP4 を発現させた LLC-PK1 細胞株から調製した膜小胞を用いて、各トランスポーターを介した本薬(3 及び 10 μ mol/L)の輸送が検討された結果、本薬の膜小胞への取込み量は、トランスポーター非発現膜小胞と比較して明確な差異は認められなかった。また、MRP2 を発現させた Sf9 細胞株、MRP4 を発現させた HEK293 細胞株、又は BSEP を発現させた昆虫細胞由来 Hi5 細胞株から調製した膜小胞を用いて、ATP/アデノシンリン酸(AMP)比を指標として ATP 依存性の本薬(0.3 及び 1 μ mol/L)の輸送活性が検討された結果、本薬の輸送活性は、いずれのトランスポーター発現膜小胞においても、トランスポーター非発現膜小胞と比較して明確な差異は認められなかった。
- OATP1B1 を発現させた HEK293 細胞株を用いて、OATP1B1 を介した基質の輸送に対する本薬(0.1～10 μ mol/L)の阻害作用が検討された結果、本薬 10 μ mol/L において、OATP1B1 基質の輸送を 28.2%阻害した。
- OATP1B3 を発現させた CHO 細胞株を用いて、OATP1B3 を介した基質の輸送に対する本薬(0.01～10 μ mol/L)の阻害作用が検討された結果、本薬 10 μ mol/L において、OATP1B3 基質の輸送を 26.1%阻害した。
- OAT1 又は 3 を発現させた S₂ 細胞株、OCT1 を発現させた S₂ 細胞株及び CHO 細胞株、OCT2 を発現させた CHO 細胞株、MATE1 を発現させた MDCK II 細胞株、並びに BCRP を発現させた Sf9 細胞株から調製した膜小胞を用いて、各トランスポーターを介した基質の輸送に対する本薬(0.1～10 μ mol/L)の阻害作用が検討された。その結果、検討された最高濃度においても、本薬は各トランスポーター基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。
- BSEP 又は MRP2 を発現させた Sf9 細胞株及び MRP4 を発現させた LLC-PK1 細胞株から調製した膜小胞を用いて、各トランスポーターを介した基質の輸送に対する本薬(0.01～10 μ mol/L)の阻害作用が検討された結果、検討された最高濃度においても、本薬は各トランスポーター基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。

上記の検討の結果から、本薬は、BCRP、BSEP、MATE1、MRP2 及び 4、OAT1 及び 3、OATP1B1 及び 1B3、並びに OCT1 及び 2 の基質ではないことが示唆された。また、上記の検討結果に加え、日本人固形癌患者に本薬 1.4mg/m²を反復投与した際の C_{max}は 544.4ng/mL (0.746 μ mol/L)であること(「平成 23 年 1 月 12 日付け審査報告書 ハラヴェン静注 1mg」参照)を考慮すると、臨床使用時において、本薬による BCRP、BSEP、MATE1、MRP2 及び 4、OAT1 及び 3、OATP1B1 及び 1B3、並びに OCT1 及び 2 の阻害を介した薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

3. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

がん患者におけるエリブリンメシル酸塩（以下、「本薬」）の薬物動態（以下、「PK」）は、単独投与時について検討された。

(1) 国内第Ⅱ相試験（5.3.5.2.2：E7389-J081-217 試験<2011 年 11 月～実施中〔データカットオフ日：20■年■月■日〕>）

化学療法歴を有する切除不能な悪性軟部腫瘍（以下、「STS」）患者 52 例（PK 解析対象は 42 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとして、第 1 及び 8 日目に本薬 1 回 1.4mg/m² を 2～5 分かけて静脈内投与することとされ、第 1 及び 2 サイクルの第 1 日目における血漿中本薬濃度が検討された。当該 PK データを用いて母集団薬物動態（以下、「PPK」）解析が実施された（「(4) PPK 解析」の項参照）。

(2) 海外第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1：E7389-E044-207 試験<20■年■月～20■年■月>）

化学療法歴を有する切除不能な STS 患者 128 例（PK 解析対象は 125 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとして、第 1 及び 8 日目に本薬 1 回 1.4mg/m² を 2～5 分かけて静脈内投与することとされ、第 1 サイクルの第 1 日目における血漿中本薬濃度が検討された。当該 PK データを用いて PPK 解析が実施された（「(4) PPK 解析」の項参照）。

(3) 海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1.1：E7389-G000-309 試験<2011 年 3 月～実施中〔データカットオフ日：20■年■月■日〕>）

化学療法歴を有する切除不能な脂肪肉腫及び平滑筋肉腫患者 452 例（PK 解析対象は 211 例）を対象に、本薬とダカルバジン（以下、「DTIC」）の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が実施された。本薬群の用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとして、第 1 及び 8 日目に本薬 1 回 1.4mg/m² を 2～5 分かけて静脈内投与することとされ、第 1 及び 2 サイクルの第 1 日目における血漿中本薬濃度が検討された。当該 PK データを用いて PPK 解析が実施された（「(4) PPK 解析」の項参照）。

(4) PPK 解析

進行固形癌患者を対象とした第Ⅰ相試験（E7389-J081-105 試験、E7389-A001-101 試験、E7389-A001-102 試験、E7389-E044-108 試験、E7389-E044-109 試験及び E7389-E044-110 試験（以下、「110 試験」））、並びに STS 患者を対象とした第Ⅱ相試験（E7389-J081-217 試験、以下、「217 試験」）及び E7389-E044-207 試験、以下、「207 試験」）及び第Ⅲ相試験（E7389-G000-309 試験（以下、「309 試験」））から得られた PK データ（478 例、4,566 測定時点）に基づき、非線形混合効果モデルを用いた PPK 解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM version 7.2）。なお、本薬の PK は一次消失過程を有する 3-コンパートメントモデルにより記述された。

本解析では、本薬の PK パラメータ（クリアランス（以下、「CL」））に対する共変量として、年齢、体重、性別、人種、Eastern Cooperative Oncology Group performance status、血清中アルブミン濃度、アルカリホスファターゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、総ビリルビン値、クレアチニンクリアランス及びがん腫について検討された。その結果、初回承認時に提出された PPK 解析の結果と同様に、CL に対する有意な共変量として、体重、血清中アルブミン濃度及び総ビリルビン値が選択

された（「平成 23 年 1 月 12 日付け審査報告書 ハラヴェン静注 1mg」）。なお、最終モデルには、中心コンパートメントの分布容積（V1）、末梢コンパートメント 2 及び 3 の分布容積（V2 及び V3）、中心コンパートメントと末梢コンパートメント 2 及び 3 との間のクリアランス（Q2 及び Q3）に対する共変量として体重が組み入れられた。

（5）曝露量と有効性及び安全性との関連

1) 曝露量と有効性との関連

STS 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（217 試験）及び海外第Ⅲ相試験（309 試験）の結果を基に、上記 PPK モデル（「(4) PPK 解析」の項参照）を用いて推定された本薬の曝露量（AUC）と、全生存期間（以下、「OS」）、無増悪生存期間（以下、「PFS」）、第 12 週時点での無増悪生存率（以下、「PFR_{12wks}」）、最良総合効果及びベースラインからの標的病変径和の変化との関連が検討された。その結果、いずれの評価項目についても、AUC との間に関連は認められなかった。

2) 曝露量と有害事象の発現との関連

STS 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（217 試験）及び海外第Ⅲ相試験（309 試験）の結果を基に、上記 PPK モデル（「(4) PPK 解析」の項参照）を用いて推定された本薬の曝露量（AUC 及び累積 AUC）と、Grade 3 以上の有害事象（Grade 3 以上の疲労、悪心、貧血、発熱性好中球減少症及び末梢性ニューロパチー*）の発現との関連が検討された。その結果、Grade 3 以上の末梢性ニューロパチー発現例（6 例）における累積 AUC は、非発現例（247 例）と比較して高値を示す傾向が認められた。当該結果に関して、Grade 3 以上の末梢性ニューロパチー発現例は少数であったことから、末梢性ニューロパチーと曝露量との関連について結論付けられない、と申請者は説明している。また、Grade 3 以上の疲労、悪心、貧血及び発熱性好中球減少症の発現と曝露量との間に明確な関連は認められなかった。

*：末梢性ニューロパチーとして、MedDRA（MedDRA/J ver.17.1）基本語の末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー及び多発ニューロパチーが集計された。

3) 曝露量と QTc 間隔の変動との関連

STS 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（217 試験）及び海外第Ⅲ相試験（309 試験）の結果を基に、血漿中本薬濃度と、Fridericia 法を用いて補正した QT 間隔（以下、「QTcF」）のベースラインからの変化量との関連について、線形モデルを用いて検討された。その結果、血漿中本薬濃度と QTcF の、線形モデルにおける傾きの推定値（95%信頼区間（以下、「CI」））は -3.73 （ $-9.53, 2.07$ ） $\mu\text{sec}/\text{ng}/\text{mL}$ であり、血漿中本薬濃度と QTcF のベースラインからの変化量との間に明確な関連は認められなかった。

（6）申請者の考察

1) STS 患者における本薬の PK の国内外差について

申請者は、以下の点を踏まえると、STS 患者における本薬の PK に明確な国内外差は認められないと考える旨を説明している。

STS 患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（217 試験）及び海外第Ⅲ相試験（309 試験）で得られた、第 1 及び第 2 サイクルの第 1 日目における血漿中本薬濃度は、下表のとおりであった。また、投与終了時から投与 168 時間後までの血漿中本薬濃度の分布について、日本人と外国人との間で明確な差異は認められなかった。なお、PPK 解析において、人種は本薬の PK パラメータの有意な共変量として選択されなかった（「(4) PPK 解析」の項参照）。

日本人患者及び外国人患者における血漿中本薬濃度 (ng/mL)

サイクル	測定時点	n	217 試験 日本人患者	n	309 試験 外国人患者
1	C _{max} * ¹	41	533±135	59	448±181
	C _{trough} * ²	27	0.616±0.303	93	0.591±0.500
2	C _{max} * ¹	34	557±148	50	453±201
	C _{trough} * ²	21	0.633±0.305	81	0.708±0.817

平均値±標準偏差、*1：投与 7.2 分後までに測定した血漿中本薬濃度、*2：投与 162～174 時間後に測定した血漿中本薬濃度

2) STS 患者と乳癌患者における本薬の PK について

申請者は、以下の点を踏まえると、STS 患者と乳癌患者との間で本薬の PK に明確な差異は認められないと考える旨を説明している。

STS 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (309 試験)、及び乳癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (E7389-G000-211 試験) で得られた、第 1 サイクルの第 1 日目における本薬の C_{max}* の平均値±標準偏差は、STS 患者で 448±181ng/mL、乳癌患者で 554±598ng/mL であった。また、投与終了時から投与 168 時間後までの血漿中本薬濃度の分布について、STS 患者と乳癌患者との間で明確な差異は認められなかった。

*：投与 7.2 分後までに測定した血漿中本薬濃度。

<審査の概略>

機構は、提出された資料から、本薬の曝露量と有効性及び安全性の関連、本薬の PK の国内外差、並びに本薬の PK のがん腫差について、申請者の説明は受入れ可能と判断した。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第Ⅱ相試験 1 試験、海外第Ⅱ相試験 1 試験及び海外第Ⅲ相試験 1 試験の計 3 試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	E7389-J081-217	Ⅱ	化学療法歴を有する STS 患者	52	3 週間を 1 サイクルとして、第 1 及び 8 日目に本薬 1 回 1.4mg/m ² を 2～5 分かけて静脈内投与	有効性 安全性
	海外	E7389-E044-207	Ⅱ	化学療法歴を有する STS 患者	128	3 週間を 1 サイクルとして、第 1 及び 8 日目に本薬 1 回 1.4mg/m ² を 2～5 分かけて静脈内投与	有効性 安全性
		E7389-G000-309	Ⅲ	化学療法歴を有する脂肪肉腫及び平滑筋肉腫患者	594* ①228 ②224	3 週間を 1 サイクルとして、 ①第 1 及び 8 日目に本薬 1 回 1.4mg/m ² を 2～5 分かけて静脈内投与 ②第 1 日目に DTIC 850、1,000 又は 1,200mg/m ² を静脈内投与	有効性 安全性

STS：悪性軟部腫瘍、*：うち、452 例が無作為化された。

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「(iii) 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は、「(i) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

<評価資料>

(1) 国内臨床試験

国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.2 : E7389-J081-217 試験<2011 年 11 月～実施中 [データカットオフ日 : 2011 年 12 月 31 日]>)

化学療法歴^{*1}を有する切除不能な STS 患者^{*2} (目標症例数 : 脂肪肉腫又は平滑筋肉腫 35 例、その他の組織型 16 例以上、最大 20 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 13 施設で実施された。用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとして、第 1 及び 8 日目に本薬 1 回 1.4mg/m² を 2～5 分かけて静脈内投与し、病勢進行又は他の中止基準に該当するまで継続することとされた。

*1 : アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤又はイホスファミドを含む 1 レジメン以上の化学療法歴を有する患者が組入れ対象とされた。

*2 : 胎児性横紋筋肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、ユーイング肉腫/未熟神経外胚葉性腫瘍、消化管間質性腫瘍、隆起性皮膚線維肉腫、炎症性筋線維芽細胞腫、神経芽細胞腫、悪性中皮腫及び子宮中胚葉性混合腫瘍は組入れ対象から除外された。

本試験に登録された 52 例のうち、感染症及び貧血のコントロールが不良であったために本薬を投与されなかった 1 例を除く 51 例 (脂肪肉腫又は平滑筋肉腫 35 例、その他の組織型 16 例) が Full Analysis Set (以下、「FAS」) とされ、有効性の解析対象とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象とされた。

有効性について、「脂肪肉腫又は平滑筋肉腫」の独立画像判定による PFR_{12wks} [両側 90%CI] (%) は、60.0 [44.7, 74.0] (21/35 例) であった (p<0.0001 : 予め設定された閾値*に対する正確な片側 1 標本検定、有意水準片側 5%)。また、「その他の組織型」の独立画像判定による PFR_{12wks} [両側 90%CI] (%) は、31.3 [13.2, 54.8] (5/16 例) であった (p=0.0790 : 予め設定された閾値*に対する正確な片側 1 標本検定)。

* : EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) の STS の第Ⅱ相試験における評価項目の推奨 (Eur J Cancer 2002; 38: 543-9) を参考に、「脂肪肉腫又は平滑筋肉腫」及び「その他の組織型」に対して、閾値はそれぞれ 20 及び 15% と設定された。

安全性について、本薬投与期間中又は追跡期間中 (本薬最終投与後 30 日まで) の死亡は 1/51 例 (2.0%) に認められ、死因は心不全であり、本薬との因果関係は否定された。

(2) 海外臨床試験

1) 海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.1 : E7389-E044-207 試験<2011 年 11 月～2012 年 12 月>)

化学療法歴^{*1}を有する切除不能な STS 患者^{*2} (目標症例数 : 脂肪肉腫、平滑筋肉腫、滑膜肉腫及びその他の組織型各 37 例 (ステージ 1 及び 2 でそれぞれ 17 及び 20 例)、計 148 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 5 カ国 15 施設で実施された。用法・用量は、3 週間を 1 サイクルとして、第 1 及び 8 日目に本薬 1 回 1.4mg/m² を 2～5 分かけて静脈内投与し、病勢進行又は他の中止基準に該当するまで継続することとされた。

*1 : 1 レジメンの併用投与又は 2 レジメンまでの単独投与による化学療法歴を有する患者が組入れ対象とされた。

*2 : 胎児性横紋筋肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、ユーイング肉腫/未熟神経外胚葉性腫瘍、消化管間質性腫瘍、隆起性皮膚線維肉腫、炎症性筋線維芽細胞腫、神経芽細胞腫、悪性中皮腫及び子宮中胚葉性混合腫瘍は組入れ対象から除外された。

本試験に登録された 128 例のうち、本薬投与前に脳転移が認められたために本薬が投与されなかった 1 例を除く 127 例が FAS とされた。FAS のうち、本薬を 1 回以上投与され、中央判定により適格であると判断された 115 例 (脂肪肉腫 32 例、平滑筋肉腫 38 例、滑膜肉腫 19 例、その他の組織型 26 例) が有効性の解析対象とされた。また、FAS と同一の集団が安全性の解析対象とされた。

有効性について、Simon の 2 段階デザインが使用された (「<審査の概略> (3) 2) 本薬

の投与対象となる組織型及び効能・効果について」の項参照)。独立画像判定*によるPFR_{12wks} [片側 90%CI (下限)] (%) は、脂肪肉腫、平滑筋肉腫、滑膜肉腫及びその他の組織型で、それぞれ 46.9 [34.5] (15/32 例)、31.6 [21.6] (12/38 例)、21.1 [9.5] (4/19 例) 及び 19.2 [9.7] (5/26 例) であった。

*: 画像評価は 6 週間間隔で実施され、ベースライン及び第 12 週時点では主治医判定に加えて独立画像判定が実施された。

安全性について、本薬投与期間中又は追跡期間中(本薬最終投与後 30 日まで)の死亡は、3 例に認められた。死因は悪性胸水、全身健康状態低下及び脳虚血各 1 例であり、うち、脳虚血 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

2) 海外第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1 : E7389-G000-309 試験<2011 年 3 月～実施中 [データカットオフ日 : 20 年 月 日]>)

化学療法歴*を有する切除不能な脂肪肉腫及び平滑筋肉腫患者(目標症例数: 450 例)を対象に、本薬と DTIC の有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、海外 23 カ国 139 施設で実施された。

*: アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を少なくとも 1 レジメンに含む、2 レジメン以上の化学療法歴を有する患者が組入れ対象とされた。

用法・用量は、本薬群では、3 週間を 1 サイクルとして、第 1 及び 8 日目に本薬 1 回 1.4mg/m² を 2～5 分かけて静脈内投与し、病勢進行又は他の中止基準に該当するまで継続すること、DTIC 群では、3 週間を 1 サイクルとして、第 1 日目に DTIC 850、1,000 又は 1,200mg/m² *1 を静脈内投与することとされた。本試験において無作為化された 452 例(本薬群 228 例、DTIC 群 224 例)全例が FAS とされ、有効性の解析対象とされた。また、FAS のうち、治験薬が投与されなかった 2 例(本薬群 1 例、DTIC 群 1 例)を除く 450 例(本薬群 226 例、DTIC 群 224 例*2)が安全性の解析対象とされた。

*1: 切除不能な STS 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (Invest New Drugs 2008; 26: 175-81、Ann Oncol 1991; 2: 307-9) 成績を踏まえ、安全性を確保することを考慮して、患者の臨床症状に応じて、治験責任医師等により、無作為化前に 850、1,000 又は 1,200mg/m² のいずれかの用量が選択された。

*2: 本薬群に割り付けられた 1 例では、本薬は投与されず、DTIC が投与されたことから、安全性の解析において当該患者は DTIC 群として扱われた。

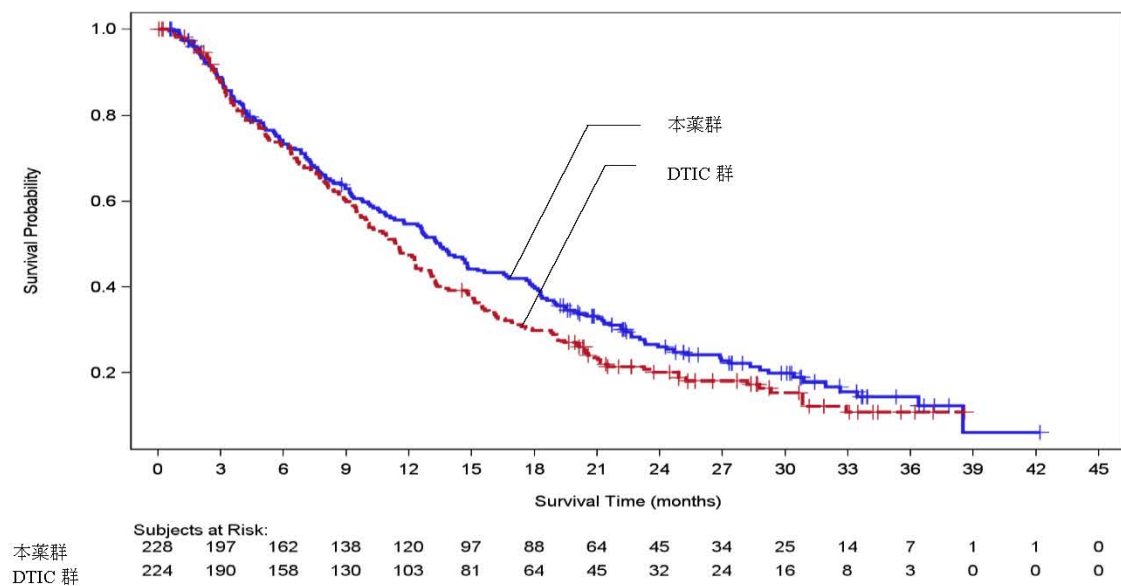
本試験の主要評価項目は、OS と設定された。また、本試験では、目標イベント数(353 件)の 70%にあたる 247 件のイベントが観察された時点で、有効性の評価を目的とした中間解析を実施することが計画され、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を使用することとされた。当該中間解析の結果、独立データモニタリング委員会から試験の継続が勧告された。

有効性について、OS の最終解析結果及び Kaplan-Meier 曲線は、それぞれ下表及び下図のとおりであった。

OS の最終解析結果 (309 試験、FAS、20 年 月 日データカットオフ)

	本薬群	DTIC 群
例数	228	224
死亡数 (%)	176 (77.2)	181 (80.8)
中央値 [95%CI] (カ月)	13.5 [10.9, 15.6]	11.5 [9.6, 13.0]
ハザード比*1 [95%CI]	0.768 [0.618, 0.954]	
p 値 (両側) *2, *3	0.0169	

*1: 層別因子(組織型、地域、前化学療法のレジメン数(2 レジメン、3 レジメン以上))により調整した Cox 回帰、*2: 組織型、地域、前化学療法のレジメン数(2 レジメン、3 レジメン以上)を層別因子とした層別 log-rank 検定、*3: 有意水準(両側) 0.0455



OS の最終解析の Kaplan-Meier 曲線 (309 試験、FAS、20 年 月 日データカットオフ)

安全性について、治験薬投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与後 30 日まで）の死亡は、本薬群 15 例、DTIC 群 9 例に認められた。死因は、本薬群では病勢進行 5 例、呼吸不全、病勢進行/呼吸不全、好中球減少性敗血症、急性呼吸不全、腸閉塞、誤嚥性肺炎、全身健康状態低下、大腸穿孔、敗血症性ショック及び肺転移各 1 例、DTIC 群では病勢進行 4 例、不明 2 例、病勢進行/呼吸不全、全身健康状態低下及び心停止各 1 例であり、うち、本薬群の好中球減少性敗血症 1 例では治験薬との因果関係が否定されなかった。

<審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、309 試験の対象とされた STS 患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

1) 対照群の設定について

申請者は、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を少なくとも 1 レジメンに含む、2 レジメン以上の化学療法歴を有する切除不能な脂肪肉腫及び平滑筋肉腫患者を対象とした 309 試験の対照群として DTIC 群を設定した理由について、以下のように説明している。

309 試験の計画当時、米国 National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Soft Tissue Sarcoma（以下、「NCCN ガイドライン」）（v.2.2010）では、切除不能な STS に対する化学療法の選択肢として、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤、イホスファミド、ゲムシタビン塩酸塩、DTIC 等の単独投与又は併用投与が推奨されていた。また、European Society for Medical Oncology (ESMO) Clinical Practice Guidelines, Soft tissue and visceral sarcomas（以下、「ESMO ガイドライン」）2010 年版（Ann Oncol 2010; 21 (suppl 5): v198-203）では、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤による初回化学療法後又はアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の投与が不適の患者に対する治療選択肢として、イホスファミド、トラベクテジン、ゲムシタビン塩酸塩又は DTIC の単独投与、及びゲムシタビン塩酸塩とドセタキセルの併用投与が推奨されていた。なお、STS に対して米国ではドキソルビシン塩酸塩（以下、「DXR」）、EU では DTIC 及びトラベクテジンが承認されていた。

以上より、309 試験を実施した広範な国又は地域では、309 試験の対象患者に対して DTIC が使用されていたことから、対照群として DTIC を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、309 試験における DTIC の用量については、患者の臨床症状に応じて、無作為化前に 850、1,000 又は 1,200mg/m² のいずれかの用量を選択することとされており（以下、選択された用量別にそれぞれ「DTIC 850mg/m² 集団」、「DTIC 1,000mg/m² 集団」及び「DTIC 1,200mg/m² 集団」）（「＜提出された資料の概略＞＜評価資料＞（2）2）海外第Ⅲ相試験」の項参照）、選択された DTIC の用量の差異が本薬の有効性評価に影響を及ぼす可能性があると考えことから、無作為化前に選択された DTIC の用量別の有効性について確認する必要があると判断した。

2) 有効性の評価項目及び評価結果について

機構は、切除不能な STS に対する治療は、延命を期待して施行されることから、309 試験の主要評価項目として OS が設定されたことは適切であったと考える。

有効性の評価結果について、309 試験において、DTIC 群と比較して本薬群で統計学的に有意な OS の延長が認められた（「＜提出された資料の概略＞＜評価資料＞（2）2）海外第Ⅲ相試験」の項参照）。

また、無作為化前に選択された DTIC の用量別の OS の最終解析結果は下表のとおりであり、選択された DTIC の用量により、DTIC 群における OS に明らかな差異は認められなかった。なお、①DTIC 850mg/m² 集団において、ハザード比が 1 を上回ったこと、及び②DTIC 850mg/m² 集団では、他の集団と比較して本薬群における OS が短い傾向が認められたことについて、下記の点から、投与サイクル数が関係している可能性がある、と申請者は説明している。

- DTIC 850mg/m² 集団における投与サイクル数（中央値（最小値、最大値））は、本薬群及び DTIC 群でそれぞれ 2.0（1.0, 31.0）及び 4.0（1.0, 11.0）であり、DTIC 850mg/m² 集団において、DTIC 群と比較して本薬群の投与サイクル数が少ない傾向であったこと。
- 本薬群における無作為化前に選択された DTIC 用量別の投与サイクル数（中央値（最小値、最大値））は、850、1,000 及び 1,200mg/m² の集団でそれぞれ 2.0（1.0, 31.0）、4.0（1.0, 34.0）及び 3.0（1.0, 22.0）であり、DTIC 850mg/m² 集団では、他の集団と比較して本薬群の投与サイクル数が少ない傾向であったこと。

無作為化前に選択された DTIC の用量別の OS の最終解析結果
(309 試験、FAS、20 年 月 日データカットオフ)

選択された DTIC の用量	本薬群			DTIC 群			ハザード比* [95%CI]
	例数	死亡数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	例数	死亡数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	
850mg/m ²	53	45 (84.9)	10.5 [7.5, 13.9]	47	40 (85.1)	12.3 [7.8, 17.6]	1.041 [0.643, 1.687]
1,000mg/m ²	136	100 (73.5)	16.5 [11.8, 19.5]	141	110 (78.0)	11.6 [9.5, 13.5]	0.725 [0.544, 0.965]
1,200mg/m ²	39	31 (79.5)	12.4 [7.6, 15.3]	36	31 (86.1)	10.3 [5.1, 12.3]	0.792 [0.447, 1.402]

*：層別因子（組織型、地域、前化学療法のレジメン数（2 レジメン、3 レジメン以上））により調整した Cox 回帰

さらに、組織型別の OS の最終解析結果は、下表のとおりであった。

組織型別の OS の最終解析結果 (309 試験、FAS、20 年 月 日データカットオフ)

組織型	本薬群			DTIC 群			ハザード比* [95%CI]
	例数	死亡数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	例数	死亡数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	
脂肪肉腫	71	52 (73.2)	15.6 [10.2, 18.6]	72	63 (87.5)	8.4 [5.2, 10.1]	0.511 [0.346, 0.753]
平滑筋肉腫	157	124 (79.0)	12.7 [9.8, 14.8]	152	118 (77.6)	13.0 [11.3, 15.1]	0.927 [0.714, 1.203]

*：層別因子（地域、前化学療法のレジメン数（2 レジメン、3 レジメン以上））により調整した Cox 回帰

加えて、擬似投与群の情報を用いて実施する計画であった統計解析プログラムの検査(以下、「Dry run」)において、309 試験の実際の投与群情報を用いた解析が、OS のイベントが 293 件観察された時点以降、計 6 回実施されていたことに関して、申請者は、以下のよう

に説明している。
中間解析時点、各 Dry run 時点及び最終解析時点における OS の結果、並びに各 Dry run を中間解析と見なし、中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の調整に Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数を使用した際の有意水準(両側)は下表のとおりであり、最終解析において統計学的な有意差を示す結果であったとする結論は変わらないと考える。

中間解析、各 Dry run 及び最終解析時点の OS の結果 (FAS)、並びに各 Dry run を中間解析とみなした際の有意水準

解析時点	イベント数			ハザード比 [95%CI]	p 値 (両側)	有意水準 (両側)
	本薬群	DTIC 群	全体			
中間解析			247			0.0139
Dry run 1 回目	138	155	293	0.756 [0.596, 0.959]	0.0208	0.0226
Dry run 2 回目	149	163	312	0.744 [0.591, 0.936]	0.0114	0.0240
Dry run 3 回目	161	171	332	0.759 [0.607, 0.949]	0.0152	0.0290
Dry run 4 回目	171	177	348	0.759 [0.610, 0.946]	0.0137	0.0312
Dry run 5 回目	174	180	354	0.761 [0.612, 0.946]	0.0137	0.0296
Dry run 6 回目	176	181	357	0.757 [0.609, 0.940]	0.0116	0.0298
最終解析	176	181	357	0.768 [0.618, 0.954]	0.0169	0.0303

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

309 試験における、無作為化前に選択された DTIC の用量別の OS の結果を考慮すると、DTIC の投与量が異なる患者を 1 つの集団 (DTIC 群) として本薬群と比較することは可能と考えており、309 試験において、DTIC 群と比較して本薬群で OS の延長が認められたことから、309 試験の対象患者における本薬の有効性は示されたと判断した。

3) 日本人患者における有効性について

申請者は、以下の点から、日本人患者においても本薬の有効性は期待できる旨を説明している。

- 217 試験における「脂肪肉腫又は平滑筋肉腫」の PFR_{12wks} [両側 90%CI] (%) は 60.0 [44.7, 74.0] であり、両側 90%CI の下限値は予め設定した閾値 (20%) を上回ったこと。また、217 試験で認められた PFR_{12wks} の結果は良好であると考えられること。
- 217 試験における「脂肪肉腫又は平滑筋肉腫」の OS の中央値 [95%CI] (カ月) は 17.0 [11.0, 20.5] であった。また、309 試験の本薬群及び 207 試験の脂肪肉腫と平滑筋肉腫との併合成績における OS の中央値 [95%CI] (カ月) は、それぞれ 13.5 [10.9, 15.6] 及び 14.0 [10.7, 16.5] であり、異なる試験結果の比較には限界があるものの、217 試験における OS の結果は 309 試験及び 207 試験と比較して劣る結果ではなかったこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

217 試験は非盲検非対照試験であることから、PFR_{12wks} の成績に基づき本薬の有効性評価を行うことには限界があるもの、申請者の説明を了承した。

(2) 安全性について

機構は、以下に示す検討の結果、本薬の安全性プロファイルについて、STS 患者に本薬を投与する際に特に注意を要する有害事象は、初回承認時に注意が必要と判断された事象 (骨髄抑制、末梢神経障害、感染症、肝機能障害及び間質性肺疾患) (「平成 23 年 1 月 12 日付け審査報告書 ハラヴェン静注 1mg」参照) に加えて、QT/QTc 間隔延長であると判

断した。また、機構は、STS 患者に使用する場合においても、がん化学療法に対して十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

1) 本薬の安全性プロファイル及び安全性の国内外差について

申請者は、217 試験及び 309 試験において認められた安全性に係る情報を基に、切除不能な STS 患者における本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

217 試験及び 309 試験における安全性の概要は下表のとおりであった。

安全性の概要 (217 試験及び 309 試験)

	例数 (%)		
	217 試験	309 試験	
	51 例	本薬群 226 例	DTIC 群 224 例
全有害事象	51 (100)	224 (99.1)	218 (97.3)
Grade 3 以上の有害事象	49 (96.1)	152 (67.3)	126 (56.3)
死亡に至った有害事象	1 (2.0)	10 (4.4)	3 (1.3)
重篤な有害事象	15 (29.4)	76 (33.6)	71 (31.7)
投与中止に至った有害事象	4 (7.8)	17 (7.5)	11 (4.9)
減量、投与延期又は休薬に至った有害事象	16 (31.4)	99 (43.8)	82 (36.6)

309 試験において、DTIC 群と比較して本薬群で発現率が 10%以上高かった有害事象 (本薬群、DTIC 群、以下、同順) は、好中球減少症 (99/226 例 (43.8%)、53/224 例 (23.7%))、脱毛症 (79/226 例 (35.0%)、6/224 例 (2.7%))、発熱 (63/226 例 (27.9%)、31/224 例 (13.8%)) 及び末梢性感覚ニューロパチー (46/226 例 (20.4%)、8/224 例 (3.6%)) であり、DTIC 群と比較して本薬群で発現率が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球減少症 (80/226 例 (35.4%)、35/224 例 (15.6%))、白血球減少症 (23/226 例 (10.2%)、10/224 例 (4.5%)) 及び好中球数減少 (16/226 例 (7.1%)、6/224 例 (2.7%)) であった。DTIC 群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、発熱 (10/226 例 (4.4%)、4/224 例 (1.8%)) であった。DTIC 群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は認められず、DTIC 群と比較して本薬群で発現率が 2%以上高かった治験薬の減量、投与延期又は休薬に至った有害事象は、好中球減少症 (48/226 例 (21.2%)、30/224 例 (13.4%))、末梢性感覚ニューロパチー (9/226 例 (4.0%)、0 例) 及び発熱 (7/226 例 (3.1%)、1/224 例 (0.4%)) であった。

安全性の国内外差について、日本人患者を対象とした 217 試験と外国人患者を対象とした 309 試験の本薬群との比較を行い、両試験間で発現率に 10%以上の差異が認められた有害事象は下表のとおりであった。

217 試験及び 309 試験の本薬群で発現率に 10%以上の差異が認められた有害事象

基本語 (MedDRA/J Ver.17.1)	例数 (%)			
	日本人患者		外国人患者	
	217 試験		309 試験 (本薬群)	
	51 例		226 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	51 (100)	49 (96.1)	224 (99.1)	152 (67.3)
白血球減少症	51 (100)	38 (74.5)	36 (15.9)	23 (10.2)
好中球減少症	50 (98.0)	44 (86.3)	99 (43.8)	80 (35.4)
リンパ球減少症	40 (78.4)	17 (33.3)	3 (1.3)	3 (1.3)
貧血	24 (47.1)	7 (13.7)	67 (29.6)	16 (7.1)
癌疼痛	23 (45.1)	3 (5.9)	4 (1.8)	2 (0.9)

基本語 (MedDRA/J Ver.17.1)	例数 (%)			
	日本人患者		外国人患者	
	217 試験		309 試験 (本薬群)	
	51 例		226 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発熱	21 (41.2)	1 (2.0)	63 (27.9)	2 (0.9)
倦怠感	20 (39.2)	0	2 (0.9)	0
末梢性ニューロパチー	16 (31.4)	0	1 (0.4)	0
ALT 増加	14 (27.5)	3 (5.9)	18 (8.0)	3 (1.3)
AST 増加	13 (25.5)	2 (3.9)	21 (9.3)	1 (0.4)
口内炎	13 (25.5)	0	31 (13.7)	2 (0.9)
味覚異常	12 (23.5)	0	18 (8.0)	0
血中 LDH 増加	11 (21.6)	0	12 (5.3)	0
鼻咽頭炎	11 (21.6)	0	8 (3.5)	0
上気道感染	11 (21.6)	0	20 (8.8)	1 (0.4)
低アルブミン血症	10 (19.6)	2 (3.9)	11 (4.9)	2 (0.9)
疲労	9 (17.6)	0	99 (43.8)	7 (3.1)
低リン酸血症	8 (15.7)	5 (9.8)	6 (2.7)	2 (0.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加*	8 (15.7)	0	—	—
CRP 増加*	6 (11.8)	0	—	—
嘔吐	4 (7.8)	0	43 (19.0)	2 (0.9)
末梢性感覚ニューロパチー	3 (5.9)	0	46 (20.4)	4 (1.8)
呼吸困難	3 (5.9)	1 (2.0)	36 (15.9)	5 (2.2)
腹痛	1 (2.0)	0	45 (19.9)	4 (1.8)
無力症	0	0	47 (20.8)	4 (1.8)

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、LDH：乳酸脱水素酵素、CRP：C-反応性タンパク、*：309 試験では測定項目に含まれていなかった。

日本人患者において複数例に認められ、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が2%以上高かった重篤な有害事象（日本人患者、外国人患者、以下、同順）は、癌疼痛（3/51 例（5.9%）、2/226 例（0.9%））及びイレウス（2/51 例（3.9%）、1/226 例（0.4%））、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が2%以上高かった治験薬の減量、投与延期又は休薬に至った有害事象は、好中球減少症（13/51 例（25.5%）、48/226 例（21.2%））であった。日本人患者において複数例に認められ、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が2%以上高かった治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

また、日本人患者において複数例に認められ、外国人患者では発現が認められなかった有害事象は、血中クレアチンホスホキナーゼ*増加 8/51 例（15.7%）、C-反応性タンパク*増加 6/51 例（11.8%）、肝機能異常及び高トリグリセリド*血症各 5/51 例（9.8%）、口唇炎、歯肉炎、低タンパク血症及び変形性関節症各 3/51 例（5.9%）、注射部位漏出、足骨折、尿中血陽性、尿タンパク及び口腔咽頭不快感各 2/51 例（3.9%）であり、Grade 3 の高トリグリセリド血症 1 例を除いて、いずれも Grade 1 又は 2 であった。

*：309 試験では測定項目に含まれていなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

309 試験において、DTIC 群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象については、STS 患者において本薬を投与する際には、本薬に特徴的な有害事象として注意が必要であり、当該事象の発現状況は、資材等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。また、日本人 STS 患者における本薬の投与経験は限られており、STS 患者における本薬の安全性プロファイルの国内外差を検討することには限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で Grade 3 以上の有害事象の発現率が高かった骨髄抑制等の発現には注意が必要であると考え。

2) STS 患者と乳癌患者での本薬の安全性プロファイルの差異について

申請者は、STS 患者と乳癌患者での本薬投与時の安全性プロファイルの差異について、国内第Ⅱ相試験（STS 患者：217 試験、乳癌患者：E7389-J081-221 試験（以下、「221 試験」）（継続試験である E7389-J081-224 試験のデータを含む））及び海外第Ⅲ相試験（STS 患者：309 試験、乳癌患者：E7389-G000-305 試験（以下、「305 試験」））をそれぞれ比較し、以下のように説明している。

各試験における安全性の概要は、下表のとおりであった。

STS 患者と乳癌患者の安全性の概要

	例数 (%)			
	国内第Ⅱ相試験		海外第Ⅲ相試験	
	STS 患者 217 試験 51 例	乳癌患者 221 試験*1 81 例	STS 患者 309 試験 226 例	乳癌患者 305 試験 503 例
全有害事象	51 (100)	81 (100)	224 (99.1)	497 (98.8)
Grade 3 以上の有害事象	49 (96.1)	78 (96.3)	152 (67.3)	352 (70.0)
死亡に至った有害事象	1 (2.0)	0	10 (4.4)	18 (3.6)
重篤な有害事象	15 (29.4)	14 (17.3)	76 (33.6)	130 (25.8)
投与中止に至った有害事象	4 (7.8)	6 (7.4)	17 (7.5)	71 (14.1)
減量、投与延期又は休薬に至った有害事象*2	16 (31.4)	—	99 (43.8)	234 (46.5)

*1：継続試験である E7389-J081-224 試験のデータを含む、*2：221 試験では本薬の投与中止以外の本薬の処置に関する情報は、収集されていなかった。

国内第Ⅱ相試験において、乳癌患者と比較して STS 患者で発現率が 10%以上高かった有害事象は、リンパ球減少症（STS 患者：40/51 例（78.4%）、乳癌患者：34/81 例（42.0%）、以下、同順）、貧血（24/51 例（47.1%）、7/81 例（8.6%））、癌疼痛（23/51 例（45.1%）、3/81 例（3.7%））、発熱（21/51 例（41.2%）、25/81 例（30.9%））、倦怠感（20/51 例（39.2%）、12/81 例（14.8%））、便秘（16/51 例（31.4%）、14/81 例（17.3%））、末梢性ニューロパチー（16/51 例（31.4%）、2/81 例（2.5%））、上気道感染（11/51 例（21.6%）、0 例）、低アルブミン血症（10/51 例（19.6%）、1/81 例（1.2%））及び低リン酸血症（8/51 例（15.7%）、3/81 例（3.7%））であった。乳癌患者と比較して STS 患者で発現率が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、リンパ球減少症（17/51 例（33.3%）、10/81 例（12.3%））、貧血（7/51 例（13.7%）、0 例）、低リン酸血症（5/51 例（9.8%）、1/81 例（1.2%））、低カリウム血症（3/51 例（5.9%）、1/81 例（1.2%））、癌疼痛（3/51 例（5.9%）、1/81 例（1.2%））及び低アルブミン血症（2/51 例（3.9%）、0 例）であった。

海外第Ⅲ相試験において、乳癌患者と比較して STS 患者で発現率が 10%以上高かった有害事象は、疲労（99/226 例（43.8%）、148/503 例（29.4%））、貧血（67/226 例（29.6%）、97/503 例（19.3%））及び腹痛（45/226 例（19.9%）、38/503 例（7.6%））であった。乳癌患者と比較して STS 患者で発現率が 3%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、貧血（16/226 例（7.1%）、10/503 例（2.0%））及び好中球数減少（16/226 例（7.1%）、5/503 例（1.0%））であった。

いずれの比較においても、乳癌患者と比較して STS 患者では貧血の発現率が 10%以上高く、Grade 3 以上の貧血の発現率が 5%以上高かった。しかしながら、STS 患者と乳癌患者において認められた事象は同様であり、安全性プロファイルに明らかな差異は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

217 試験及び 309 試験において認められた有害事象は、既承認の効能・効果である乳癌患者において本薬投与時に認められている有害事象と同様であり、死亡に至った有害事象

及び投与中止に至った有害事象の発現率に明らかな差異は認められていないことを考慮すると、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって本薬の安全性プロファイルについて十分理解した上で、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、STS 患者においても本薬は忍容可能と考える。ただし、乳癌患者と比較して STS 患者において発現率が高かった貧血等の有害事象の発現状況については、資材等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

機構は、以下の項では、初回承認時に海外臨床薬理試験（110 試験）における発現状況を、資材等を用いて情報提供することが望ましいと判断していた QT/QTc 間隔延長（「平成 23 年 1 月 12 日付け審査報告書 ハラヴェン静注 1mg」参照）に着目して検討を行った。

3) QT/QTc間隔延長

申請者は、本薬投与による QT/QTc 間隔延長について、以下のように説明している。

217 試験及び 309 試験では、定期的に心電図を測定するよう規定した。なお、207 試験では、心電図検査は実施していたものの、心電図パラメータに関する情報を収集していなかった。

QT/QTc 間隔延長に関連する有害事象として、MedDRA 標準検索式 (MedDRA/J ver.17.1) の「トルサード ド ポアント/QT 延長（狭域）」に該当する基本語を集計した。

217 試験において、QT/QTc 間隔延長は 1/51 例（2.0%）に認められた。認められた事象は非重篤な Grade 2 の心電図 QT 延長であり、本薬による治療を変更することなく回復した。

309 試験において、QT/QTc 間隔延長は本薬群 15/226 例（6.6%）、DTIC 群 11/224 例（4.9%）、Grade 3 以上の QT/QTc 間隔延長は本薬群 5/226 例（2.2%）、DTIC 群 3/224 例（1.3%）に認められ、認められた事象はいずれも心電図 QT 延長であった。重篤な QT/QTc 間隔延長及び治験薬の投与中止に至った QT/QTc 間隔延長は、本薬群において各 1/226 例（0.4%）、治験薬の減量、投与延期又は休薬に至った QT/QTc 間隔延長は、本薬群 1/226 例（0.4%）及び DTIC 群 1/224 例（0.4%）に認められた。また、本薬群で認められた心電図 QT 延長の転帰について、未回復 3 例及び転帰不明 1 例を除き、回復又は軽快であった。

207 試験において、QT/QTc 間隔延長は認められなかった。

217 試験及び 309 試験の本薬群において、QTcF の変化は、下表のとおりであった。217 試験及び 309 試験において、ベースラインからの QTcF の増加量が 60msec 又は投与後の QTcF が 500msec を超えた患者において、治験薬の処置（投与中止、減量、投与延期及び休薬）はいずれも変更なしであり、転帰はいずれも回復であった。なお、QTcF の変化が認められた例では、電解質異常（低カリウム血症、低マグネシウム血症）、QT/QTc 間隔延長の発現に関係すると考えられる有害事象（悪心、嘔吐、下痢、食欲不振）、DXR による治療歴、QTc 延長作用を有する薬剤の併用等が認められており、本薬投与による QT/QTc 間隔延長に影響した可能性があると考えられた。

本薬投与による QTcF 間隔の変化 (217 試験及び 309 試験の本薬群)

	例数 (%)		
	217 試験 QTcF 51 例	309 試験 QTcF 110 例	309 試験 QTcF Derived* 226 例
最大値			
> 500msec	2 (3.9)	2 (1.8)	9 (4.0)
> 550msec	0	0	0
ベースラインからの増加			
> 60msec	3 (5.9)	7 (6.4)	13 (5.8)
> 100msec	1 (2.0)	0	4 (1.8)
ベースラインからの増加量及び絶対値の平均値 [95%CI] (msec)			
増加量	5.5 [2.0, 8.9]	4.3 [1.5, 7.0]	4.1 [2.0, 6.1]
絶対値	419.1 [413.9, 424.3]	420.5 [416.8, 424.1]	422.6 [419.8, 425.4]

*: 309 試験では、QTcF 又は Bazett 式による補正 QT 間隔 (以下、「QTcB」) のいずれかが計測されたため、RR 間隔又は心拍数と QT 間隔若しくは QTcB を基に算出した QTcF Derived の結果を示した。

製造販売後安全性情報 (データカットオフ日: 2015 年 10 月 16 日) において、QT/QTc 間隔延長として、心電図 QT 延長が国内及び海外でそれぞれ 1 及び 3 例報告され、うち、それぞれ 1 及び 2 例は重篤な事象であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

初回承認時には、本薬投与による QT/QTc 間隔延長リスクについては、進行固形癌患者を対象とした 110 試験において QT/QTc 間隔延長が認められていたものの、本薬の血漿中濃度と QTcF 延長との関連性は認められていないこと、及び非臨床安全薬理試験において QT/QTc 間隔に対する本薬投与の影響は認められていないことから、資材等を用いて、医療現場に適切に情報提供することで差支えないと判断していた。

しかしながら、309 試験において、本薬群における QT/QTc 間隔延長の発現率は DTIC 群と比較して明らかに高い傾向は認められていないものの、本薬投与後に Grade 3 以上の QT/QTc 間隔延長の発現が認められており、投与中止に至った患者も認められていることを踏まえると、当該事象の発現には注意が必要であり、本薬投与中は、定期的な患者の観察、心電図検査等を行い、当該事象の発現が認められた際には適切な対応がなされるよう、添付文書等を用いて、医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。また、本薬による QT/QTc 間隔延長のリスクについて、現時点において得られている本薬投与時の QT/QTc 間隔延長の情報からは、他の要因が影響を及ぼした可能性も考えられること、一過性の QT/QTc 間隔延長であった症例が多かったこと等から、今後も引き続き情報収集及び検討が必要であり、今回得られた QT/QTc 間隔延長の情報については資材等を用いて適切に情報提供する必要があると考える。

(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「悪性軟部腫瘍」と設定されていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨が設定されていた。

- 本薬の化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

機構は、「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項、並びに本項における以下の検討の結果、効能・効果を申請どおり「悪性軟部腫瘍」と設定することが適切であると判断した。また、臨床試験に組み入れられた対象患者の組織型等について、添付文書の臨床成績の項において情報提供した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項

において、申請者が設定した上記の注意喚起を設定することが適切であると判断した。

1) 本薬の臨床的位置付けについて

海外の代表的な臨床腫瘍学の診療ガイドラインにおいて、切除不能な STS に対する本薬の記載内容は、以下のとおりであった。なお、米国 National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ), Adult Soft Tissue Sarcoma Treatment (2015 年 6 月 2 日版)、ESMO ガイドライン 2014 年版 (Ann Oncol 2014; 25 (suppl 3): iii102-iii112)、国内の軟部腫瘍診療ガイドライン 2012 日本整形外科学会監修 (南江堂、2012 年)、並びに国内外の代表的な臨床腫瘍学の教科書である DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology 10th edition (Lippincott Williams & Wilkins, 2014, USA) 及び新臨床腫瘍学 改訂第 4 版 日本臨床腫瘍学会編 (南江堂、2015 年) において、切除不能な STS に対する本薬の記載はなかった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v.1.2015) : 本薬は、非特異的な組織型の STS に対して推奨される治療選択肢の一つである。

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

海外では、切除不能な STS に対して標準的に使用されていた DXR 以外にアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤としてエピルビシン塩酸塩が使用可能であったこと、DXR 等による化学療法歴を有する患者において使用可能な薬剤が複数存在したこと等を考慮し、309 試験ではアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を少なくとも 1 レジメンに含む、2 レジメン以上の化学療法歴を有する STS 患者を対象とした。309 試験において本薬の臨床的有用性が示されており、309 試験開始時点において、DXR 等による化学療法歴を有する切除不能な STS に対して、対照群を設定した臨床試験により有効性及び安全性が示された薬剤はなかったことを踏まえると、化学療法歴のレジメン数によらず、DXR 等による化学療法歴を有する STS 患者は本薬の投与対象になると考える。したがって、本薬は DXR 等による化学療法歴を有する切除不能な STS に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

機構は、DXR 等による化学療法歴を有する切除不能な STS に対してパゾパニブ塩酸塩（以下、「パゾパニブ」）及びトラベクテジンが承認されていることから、本薬とパゾパニブ及びトラベクテジンとの使い分けについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬とパゾパニブ及びトラベクテジンとは、臨床試験において検討された組織型及び安全性プロファイルが異なることから、本薬とこれらの抗悪性腫瘍剤との使い分けについては、安全性プロファイル及び臨床試験に組み入れられた組織型の情報を考慮し、適切な薬剤が選択されるものとする。

機構は、申請者の説明を了承した。

2) 本薬の投与対象となる組織型及び効能・効果について

申請者は、309 試験及び 217 試験で対象とされた組織型の設定経緯について、以下のよう

に説明している。

207 試験では、中悪性度又は高悪性度の切除不能な STS 患者を対象とし、STS の WHO 分類 (2002 年) に従って、以下の 4 つの組織型のいずれかに層別した。

- 脂肪肉腫 (脱分化型、粘液型/円形細胞型、多形型及び他に特定されない混合型)
- 平滑筋肉腫

- ・ 滑膜肉腫
- ・ その他の組織型

207 試験では、PFR_{12wks}の閾値を 20%、期待値を 40%、有意水準片側 10%、検出力 90% とした Simon の 2 段階デザイン (Optimal 法) を使用しており、ステージ 1 では、「脂肪肉腫」、「平滑筋肉腫」、「滑膜肉腫」及び「その他の組織型」の各組織型にそれぞれ 17 例の患者を組み入れ、無増悪生存例が 4 例以上の場合にステージ 2 へ移行し、患者を 37 例まで追加して、無増悪生存例が 11 例以上であった場合に有効性が期待できると判断することとした。また、無増悪生存例が 3 例以下の場合、さらなる検討は行わないこととした。

309 試験では、207 試験の結果、良好な結果が認められた脂肪肉腫及び平滑筋肉腫 (「＜提出された資料の概略＞＜評価資料＞ (2) 1) 海外第Ⅱ相試験」の項参照) を対象集団とすることとした。

217 試験では、207 試験と同じ組織型を対象とし、309 試験の対象集団である「脂肪肉腫又は平滑筋肉腫」と「その他の組織型」の 2 つに層別した。

なお、217 試験及び 207 試験では、下表の組織型を不適格とした。

217 試験及び 207 試験の組入れ対象として不適格とした組織型及び理由	
組織型	不適格とした理由
胎児性横紋筋肉腫	STS に分類されるが、小児や若年者に発生することが多い腫瘍であるため。ピンクリスチン硫酸塩、アクチノマイシン及びシクロホスファミド水和物の併用投与等が推奨されている。
軟骨肉腫 骨肉腫 ユーイング肉腫/PNET	多くは骨腫瘍に分類され、STS の対象とは異なるため。
消化管間質腫瘍	STS に分類されるが、治療体系が異なるため。イマチニブメシル酸塩、スニチニブリンゴ酸塩及びレゴラフェニブ水和物の投与が推奨されている。
隆起性皮膚線維肉腫	STS に分類されるが、治療体系が一部異なるため。海外ではイマチニブメシル酸塩の投与が推奨されている。
炎症性筋線維芽細胞肉腫	STS に分類されるが、小児や若年者に発生することが多い腫瘍であるため。約半数に <i>ALK</i> 遺伝子異常 (染色体転座) が認められることが知られており、当該症例に対して、海外ではクリゾチニブの投与が推奨されている。
神経芽細胞腫	小児がんに分類され、約 90% が 5 歳未満の小児に発生する腫瘍であり、成人の STS の対象とは異なるため。
悪性中皮腫	中皮腫に分類され、STS の対象とは異なるため。
子宮中胚葉性混合腫瘍	子宮がんに分類され、STS の対象とは異なるため。

ALK : anaplastic lymphoma kinase

また、申請者は、臨床試験における対象患者を踏まえ、添付文書の「臨床成績」の項において、309 試験では脂肪肉腫及び平滑筋肉腫が対象とされた旨、及び 217 試験では上記の表に記載した組織型を対象集団から除外した旨を注意喚起した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、臨床試験に組み入れられた組織型について注意喚起する旨を説明している。

機構は、309 試験の対象集団とされた脂肪肉腫及び平滑筋肉腫以外の組織型のうち、① 217 試験及び 207 試験では組入れ対象であった組織型、並びに② 217 試験及び 207 試験の組入れ対象から除外された組織型に対する本薬の臨床的有用性について説明を求め、申請者は以下の①及び②のように回答した。

① 309 試験から除外された組織型のうち、217 試験及び 207 試験では組入れ対象であった組織型：

有効性に関して、各組織型において本薬が投与された患者数は限られており、個々の組

織型に対する有効性について検討することには限界がある。217 試験及び 207 試験における脂肪肉腫及び平滑筋肉腫以外の組織型のうち、本薬が投与された組織型での組織型別の最良総合効果は下表のとおりであった。

組織型別の最良総合効果（217 試験^{*1}及び 207 試験^{*2}）

組織型	217 試験					207 試験				
	例数	最良総合効果				例数	最良総合効果			
		CR	PR	SD	PD		CR	PR	SD	PD
滑膜肉腫	3	0	0	2	1	19	0	1	8	10
成人型線維肉腫	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
粘液線維肉腫	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
硬化性類上皮線維肉腫	0	0	0	0	0	2	0	0	2	0
孤立性線維性腫瘍	2	0	0	1	1	1	0	0	1	0
多形型悪性線維性組織球腫	3	0	0	0	3	2	0	0	0	2
胞巣型横紋筋肉腫	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0
横紋筋肉腫（亜型不明）	1	0	0	0	1	1	0	0	1	0
軟部血管肉腫	0	0	0	0	0	2	0	0	1	1
類上皮肉腫	0	0	0	0	0	4	0	1	2	1
胞巣状軟部肉腫	1	0	0	1	0	2	0	0	1	1
明細胞肉腫	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
悪性末梢神経鞘腫瘍	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0
分類不能の未分化悪性軟部腫瘍	0	0	0	0	0	8	0	0	2	6
その他の肉腫	2	0	0	2	0	2	0	0	0	2

*1：FAS、独立画像判定、RECIST ver.1.1、*2：有効性解析対象集団、主治医判定、RECIST ver.1.0、CR：完全奏効、PR：部分奏効、SD：安定、PD：進行

また、安全性に関して、217 試験及び 207 試験における、組織型による部分集団別の安全性の概要は下表のとおりであった。309 試験において対象とされた脂肪肉腫及び平滑筋肉腫を含め、組織型別の安全性プロファイルに明確な差異は認められなかった。

組織型による部分集団別の安全性の概要（217 試験及び 207 試験）

	例数（％）					
	217 試験		207 試験			
	脂肪肉腫又は 平滑筋肉腫 35 例	その他の 組織型 16 例	脂肪肉腫 37 例	平滑筋肉腫 40 例	滑膜肉腫 19 例	その他の 組織型 31 例
全有害事象	35 (100)	16 (100)	36 (97.3)	38 (95.0)	19 (100)	31 (100)
Grade 3 以上の有害事象	33 (94.3)	16 (100)	20 (54.1)	19 (47.5)	9 (47.4)	18 (58.1)
死亡に至った有害事象	1 (2.9)	0	1 (2.7)	2 (5.0)	0	0
重篤な有害事象	10 (28.6)	5 (31.3)	14 (37.8)	12 (30.0)	7 (36.8)	14 (45.2)
投与中止に至った有害事象*	2 (5.7)	2 (12.5)	3 (8.1)	3 (7.5)	2 (10.5)	3 (9.7)
減量、投与延期又は休薬に至った有害事象*	12 (34.3)	4 (25.0)	—	—	—	—

*: 207 試験では本薬の処置に関する情報は、収集されていなかった。投与中止に至った有害事象については、投与中止の主な理由が有害事象であった症例数に基づき集計された。

217 試験及び 207 試験では、低悪性度線維粘液性肉腫、巨細胞型悪性線維性組織球腫、炎症型悪性線維性組織球腫、悪性グロムス腫瘍、多形型横紋筋肉腫、類上皮血管内皮腫、線維形成性小細胞腫瘍、腎外性ラブドイド腫瘍、悪性間葉腫、血管周囲類上皮細胞腫及び血管内膜肉腫は組入れ対象であったものの、結果的に本薬投与例はなかった。

STS は全身の様々な軟部組織に発生する極めて稀な疾患であること、及び 50 種類以上の組織型に分類されることから、組織型別に本薬の有効性を評価することは、臨床試験の実施可能性の観点から困難であると考えられる。下記の点から、217 試験及び 207 試験におい

て組入れ対象とされた組織型に対して本薬の臨床的有用性は期待できると考える。

- 217 試験及び 207 試験では組入れ対象であった組織型については、脂肪肉腫及び平滑筋肉腫を含め、組織型によらず治療体系は同一であること。
- 217 試験及び 207 試験で本薬が投与された組織型において、奏効例が認められ、脂肪肉腫及び平滑筋肉腫を含め、組織型別の安全性プロファイルに明確な差異は認められなかったこと。

②217 試験及び 207 試験の組入れ対象から除外された組織型：

217 試験及び 207 試験の組入れ対象から除外した胎児性横紋筋肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、ユーイング肉腫/未熟神経外胚葉性腫瘍、消化管間質腫瘍、隆起性皮膚線維肉腫、炎症性筋線維芽細胞腫、神経芽細胞腫、悪性中皮腫及び子宮中胚葉性混合腫瘍について、本薬の臨床的有用性は不明であると考ええる。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

309 試験では、脂肪肉腫及び平滑筋肉腫を対象として実施されており、当該組織型が本薬の推奨投与対象であると考ええる。しかしながら、STS の組織型の多様性や発生頻度の希少性を考慮すると、臨床試験においてすべての組織型について、組織型別に本薬の有効性を評価することは困難であったとする申請者の説明は一定の理解が可能であり、上記の申請者の説明に加えて、上記①の組織型の STS 患者に対する治療選択肢は極めて限られていることを考慮すると、上記①の組織型を本薬の投与対象から除外する必要性は低いと考える。一方、上記②の組織型に対する臨床的有用性は明らかではなく、上記②の組織型は本薬の投与対象とはならないと考える。その上で、本薬が STS に対する化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により使用される薬剤であることを踏まえると、309 試験、217 試験及び 207 試験の対象患者及び臨床試験成績を的確に周知することにより、本薬の投与対象となる患者選択は適切になされるものと考ええる。

以上より、臨床試験において除外された組織型及び臨床試験で得られた組織型別の有効性について、添付文書の臨床成績の項等を用いて的確に注意喚起し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において下記の旨の注意喚起を設定することを前提として、本薬の効能・効果を申請どおり、希少な組織型を含めて「悪性軟部腫瘍」と設定することは可能と判断した。

- 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

3) 前治療歴について

申請者は、化学療法未治療例に対する本薬投与について、以下のように説明している。

国内外において、切除不能な STS 患者に対して、DXR が標準的治療として確立しており、化学療法未治療例における本薬の有効性及び安全性が検討された臨床試験成績は得られていない。したがって、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、本薬の化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

(4) 用法・用量について

申請用法・用量は、既承認の内容と同一の「通常、成人には、エリブリンメシル酸塩として、1 日 1 回 1.4mg/m²（体表面積）を 2～5 分間かけて、週 1 回、静脈内投与する。これを 2 週連続で行い、3 週目は休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、既承認の内容と同一の以下の旨が設定されていた。

- 機構は、「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項、並びに本項における以下の検討の結果、用法・用量を申請どおり設定し、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、既承認の内容と同一の注意喚起を設定することは適切であると判断した。

申請者は、本薬の申請用法・用量について、以下のように説明している。

- 固形癌患者及び乳癌患者を対象とした臨床試験の結果から、国内外において、本薬の推奨用法・用量は、3週間を1サイクルとして、第1及び8日目に本薬1回1.4mg/m²を2～5分間かけて静脈内投与するスケジュールと決定され（「平成23年1月12日付け審査報告書 ハラヴェン静注1mg」参照）、207試験は当該用法・用量で実施したこと。
- 207試験の開始後、推奨用法・用量で実施された乳癌に対する臨床試験に基づき、既承認用法・用量が決定されたこと。

申請者は、本薬の用量調節の目安について、以下のように説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

機構は、申請者の説明を了承した。

現在、海外では Children's Oncology Group (COG) の主導で、再発又は難治性の小児固形腫瘍患者を対象に第Ⅰ相試験 (E7389-A001-113 試験、以下、「113 試験」) が実施中である。113 試験の終了後、[REDACTED] において、[REDACTED] に基づき第Ⅱ相試験

験が実施される予定である。

国内では、113 試験の進行状況を注視している状況であり、現時点において小児 STS 患者に対する開発計画はない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

小児 STS 患者に対する開発要望に関する情報を収集するとともに、国内外での本薬の小児患者に対する開発計画の情報等について遅滞なく入手した上で、日本人小児患者に対する用法・用量の開発について、申請者は適切な対策を講じる必要があると考える。

(5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、STS 患者を対象とした製造販売後調査（以下、「本調査」）を計画している。

本調査の重点調査項目については、国内第Ⅱ相試験（217 試験）における有害事象の発現状況、既承認の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした製造販売後調査の結果等から、発現率が高い事象、発現した際に重篤な転帰をたどる可能性がある事象等として、骨髄抑制、感染症、末梢神経障害、肝機能障害及び間質性肺疾患を設定した。また、固形癌患者を対象とした臨床薬理試験において、肝機能障害又は腎機能障害を有する患者では本薬の AUC 及び C_{max} が増加する傾向が認められていること等より、当該患者においては、より詳細に安全性情報を収集する必要があると考えることから、肝機能障害を有する患者及び腎機能障害を有する患者における副作用についても重点調査項目に設定することとした。

本調査の調査予定症例数については、重点調査項目に設定した事象のうち、発現率が高い骨髄抑制に伴う事象であり、かつ発現した場合に重篤な転帰をたどる可能性のある事象である Grade3 以上の感染症に着目し、国内第Ⅱ相試験（217 試験）において発現率が最も低い当該事象（感染性胸水及び感染）の発現率が各 2.0%（1/51 例）であったことから、95% の確率で少なくとも 1 例の Grade3 以上の感染症を検出することが可能となるよう、160 例と設定した。

本調査の観察期間については、下記の目的等を踏まえ、2 年間と設定した。

- ・ 国内第Ⅱ相試験（217 試験）及び海外第Ⅲ相試験（309 試験）において、有害事象の大部分が本薬投与開始後 1 年以内に発現しており、長期投与に伴い特徴的に増加傾向を示す事象も認められなかったことから、長期投与時の安全性に特段の懸念は認められていないものの、217 試験及び 309 試験において 1 年以上投与した症例での安全性情報が限られていることから、当該情報についても収集すること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

既承認の手術不能又は再発乳癌患者と悪性軟部腫瘍患者との間で、本薬の安全性プロファイルに明確な差異は認められなかった（「(2) 2) STS 患者と乳癌患者での本薬の安全性プロファイルの差異について」の項参照）。また、既承認の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした製造販売後調査は終了し、日本人患者に対する本薬投与時の一定の安全性情報は蓄積されていると考える。しかしながら、国内第Ⅱ相試験（217 試験）に組み入れられ、本薬が投与された症例数は 51 例と限られていること等から、本邦での使用実態下における STS 患者での本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると考える。

本調査の重点調査項目については、申請者が設定した骨髄抑制、感染症、末梢神経障害、肝機能障害及び間質性肺疾患に加えて、初回承認後に注意を要する有害事象と判断した QT/QTc 間隔延長を設定する必要があると考える。また、肝機能障害を有する患者及び腎機能障害を有する患者については、背景情報として収集が必要な情報と考えるものの、重点調査項目に設定する必要性は乏しいと考える。本調査の調査予定症例数については、申請

者の計画どおりに設定することは差し支えないと考える。

本調査の観察期間については、①本薬投与時に注意すべき有害事象を含めて、多くの有害事象は本薬投与開始後1年以内に認められていること、及び②本薬投与開始後1年以降に発現率が増加傾向となった有害事象は認められていないことを考慮すると、1年間と設定することも一案と考える。

(iii) 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

(1) 国内第Ⅱ相試験 (E7389-J081-217 試験)

有害事象は全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象も全例に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率が 20%以上の有害事象		
器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.17.1)	例数 (%)	
	51 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	51 (100)	49 (96.1)
血液及びリンパ系障害		
貧血	24 (47.1)	7 (13.7)
白血球減少症	51 (100)	38 (74.5)
リンパ球減少症	40 (78.4)	17 (33.3)
好中球減少症	50 (98.0)	44 (86.3)
胃腸障害		
便秘	16 (31.4)	0
悪心	21 (41.2)	0
口内炎	13 (25.5)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
倦怠感	20 (39.2)	0
発熱	21 (41.2)	1 (2.0)
感染症及び寄生虫症		
鼻咽頭炎	11 (21.6)	0
上気道感染	11 (21.6)	0
臨床検査		
ALT 増加	14 (27.5)	3 (5.9)
AST 増加	13 (25.5)	2 (3.9)
血中乳酸脱水素酵素増加	11 (21.6)	0
代謝及び栄養障害		
食欲減退	12 (23.5)	0
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)		
癌疼痛	23 (45.1)	3 (5.9)
神経系障害		
味覚異常	12 (23.5)	0
末梢性ニューロパチー	16 (31.4)	0
皮膚及び皮下組織障害		
脱毛症	14 (27.5)	0

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

重篤な有害事象は、15/51 例 (29.4%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、癌疼痛 3 例 (5.9%)、イレウス 2 例 (3.9%)、発熱性好中球減少症、心不全、白内障、肝出血、感染性胸水、肺炎、レンサ球菌感染、腫瘍性塞栓症、腫瘍出血、水腎症、呼吸困難及

び肺塞栓症各 1 例（2.0%）であった。うち、発熱性好中球減少症、肝出血、感染性胸水、レンサ球菌感染、腫瘍出血及び肺塞栓症各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、4/51 例（7.8%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象は、心不全、感染性胸水、肺炎及び間質性肺疾患各 1 例（2.0%）であった。うち、感染性胸水及び間質性肺疾患各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

（2）海外第Ⅱ相試験（E7389-E044-207 試験）

有害事象は 124/127 例（97.6%）に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 114/127 例（89.8%）に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率が 20%以上の有害事象		
器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.15.0)	例数 (%)	
	127 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	124 (97.6)	66 (52.0)
胃腸障害		
腹痛	29 (22.8)	1 (0.8)
便秘	34 (26.8)	2 (1.6)
下痢	30 (23.6)	1 (0.8)
悪心	45 (35.4)	1 (0.8)
嘔吐	26 (20.5)	3 (2.4)
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	89 (70.1)	14 (11.0)
発熱	27 (21.3)	2 (1.6)
臨床検査		
体重減少	34 (26.8)	1 (0.8)
代謝及び栄養障害		
食欲減退	39 (30.7)	1 (0.8)
筋骨格系及び結合組織障害		
筋肉痛	26 (20.5)	2 (1.6)
良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）		
腫瘍疼痛	48 (37.8)	9 (7.1)
神経系障害		
浮動性めまい	27 (21.3)	1 (0.8)
末梢性感覚ニューロパチー	46 (36.2)	4 (3.1)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
咳嗽	30 (23.6)	1 (0.8)
呼吸困難	41 (32.3)	6 (4.7)
皮膚及び皮下組織障害		
脱毛症	61 (48.0)	0

重篤な有害事象は 47/127 例（37.0%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、全身健康状態低下、発熱、発熱性好中球減少症及び腫瘍疼痛各 4 例（3.1%）、肺炎及び呼吸困難各 3 例（2.4%）、好中球減少症、脳虚血、錯乱状態、肺塞栓症及びカテーテル留置部位感染各 2 例（1.6%）であった。うち、発熱性好中球減少症 4 例、好中球減少症、発熱及び肺炎各 2 例、脳虚血及び呼吸困難各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象*は、11/127 例（8.7%）に認められた。なお、本薬の投与中止に至った有害事象に関する情報は、収集されなかった。

*：投与中止の主な理由が有害事象であった症例数に基づき集計された。

(3) 海外第Ⅲ相試験 (E7389-G000-309 試験)

有害事象は本薬群で 224/226 例 (99.1%)、DTIC 群で 218/224 例 (97.3%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群で 210/226 例 (92.9%)、DTIC 群で 203/224 例 (90.6%) に認められた。いずれかの群で発現率が 20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で 20%以上に認められた有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver.17.1)	例数 (%)			
	本薬群 226 例		DTIC 群 224 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	224 (99.1)	152 (67.3)	218 (97.3)	126 (56.3)
血液及びリンパ系障害				
好中球減少症	99 (43.8)	80 (35.4)	53 (23.7)	35 (15.6)
貧血	67 (29.6)	16 (7.1)	69 (30.8)	27 (12.1)
血小板減少症	13 (5.8)	1 (0.4)	62 (27.7)	34 (15.2)
胃腸障害				
便秘	71 (31.4)	2 (0.9)	58 (25.9)	1 (0.4)
悪心	91 (40.3)	2 (0.9)	106 (47.3)	1 (0.4)
嘔吐	43 (19.0)	2 (0.9)	50 (22.3)	1 (0.4)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	99 (43.8)	7 (3.1)	86 (38.4)	3 (1.3)
無力症	47 (20.8)	4 (1.8)	51 (22.8)	7 (3.1)
発熱	63 (27.9)	2 (0.9)	31 (13.8)	1 (0.4)
神経系障害				
末梢性感覚ニューロパチー	46 (20.4)	4 (1.8)	8 (3.6)	0
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	79 (35.0)	1 (0.4)	6 (2.7)	0

重篤な有害事象は本薬群で 76/226 例 (33.6%)、DTIC 群で 71/224 例 (31.7%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で好中球減少症 11 例 (4.9%)、発熱 10 例 (4.4%)、貧血 5 例 (2.2%)、腹痛、腸閉塞、尿路感染、肺塞栓症及び呼吸不全各 4 例 (1.8%)、白血球減少症、無力症及び肺炎各 3 例 (1.3%)、発熱性好中球減少症、下痢、小腸閉塞、全身健康状態低下、高ビリルビン血症、肺感染、細菌性腹膜炎、背部痛、病的骨折、癌疼痛及び呼吸困難各 2 例 (0.9%)、DTIC 群で血小板減少症 13 例 (5.8%)、好中球減少症 10 例 (4.5%)、貧血 9 例 (4.0%)、腸閉塞 5 例 (2.2%)、腹痛、発熱及び呼吸困難各 4 例 (1.8%)、白血球減少症、汎血球減少症、小腸閉塞及び深部静脈血栓症各 3 例 (1.3%)、発熱性好中球減少症、下痢、肺炎、ヘモグロビン減少、悪性胸水、呼吸不全、胸水及び低血圧各 2 例 (0.9%) であった。うち、本薬群の好中球減少症 11 例、貧血及び発熱各 4 例、白血球減少症 3 例、発熱性好中球減少症及び無力症各 2 例、腸閉塞、下痢及び肺炎各 1 例、DTIC 群の血小板減少症 13 例、好中球減少症 10 例、貧血 7 例、白血球減少症 3 例、発熱性好中球減少症、汎血球減少症、発熱及び肺炎各 2 例、下痢、ヘモグロビン減少、呼吸困難及び低血圧各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 17/226 例 (7.5%)、DTIC 群で 11/224 例 (4.9%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で血小板減少症及び疲労各 2 例 (0.9%)、DTIC 群で血小板減少症 3 例 (1.3%)、疲労 2 例 (0.9%) であり、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本薬の悪性軟部腫瘍に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、悪性軟部腫瘍に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また、機構は、有効性、臨床的位置付け、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 28 年 1 月 8 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	ハラヴェン静注 1mg
〔一 般 名〕	エリブリンメシル酸塩
〔申 請 者 名〕	エーザイ株式会社
〔申請年月日〕	平成 27 年 7 月 30 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 3. (ii) <審査の概略> (1) 有効性について」の項における検討の結果、海外第Ⅲ相試験 (E7389-G000-309 試験、以下、「309 試験」) において、ダカルバジン群と比較してエリブリンメシル酸塩（以下、「本薬」）群で、主要評価項目とされた全生存期間の有意な延長が認められたことから、309 試験の対象とされた悪性軟部腫瘍（以下、「STS」）に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(2) 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 3. (ii) <審査の概略> (2) 安全性について」の項における検討の結果、STS 患者に対する本薬投与時に特に注意が必要な有害事象は、初回承認時に注意が必要と判断した事象（骨髄抑制、末梢神経障害、感染症、肝機能障害及び間質性肺疾患）に加えて、QT/QTc 間隔延長であると考えられるものの、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師により、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、STS 患者においても本薬は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「II. 3. (ii) <審査の概略> (3) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬はドキソルビシン塩酸塩等による化学療法歴を有する切除不能な STS 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。また、臨床試験で対象とされた病理組織型等について、添付文書の臨床成績の項等を用いて情報提供し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において以下の旨の注意喚起を設定した上で、効能・効果を申請どおり「悪性軟部腫瘍」と設定することが適切であると判断した。

- 本薬の化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(4) 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「Ⅱ. 3. (ii) <審査の概略> (4) 用法・用量について」の項における検討の結果、用法・用量を申請どおり「通常、成人には、エリブリンメシル酸塩として、1日1回1.4mg/m²（体表面積）を2～5分間かけて、週1回、静脈内投与する。これを2週連続で行い、3週目は休薬する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」と設定し、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、既承認の内容と同一の注意喚起を設定することは適切であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(5) 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、STS患者における製造販売後の使用実態下での本薬の安全性等を検討することを目的として、調査予定症例数を160例、観察期間を2年間とした製造販売後調査（以下、「本調査」）を計画している。また、本調査の重点調査項目については、骨髄抑制、感染症、末梢神経障害、肝機能障害及び間質性肺疾患、並びに肝機能障害を有する患者及び腎機能障害を有する患者における副作用を設定することを計画している。

機構は、審査報告(1)の「Ⅱ. 3. (ii) <審査の概略> (5) 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、国内第Ⅱ相試験(217試験)に組み入れられ、本薬が投与された症例数は51例と限られていること等から、本邦での使用実態下におけるSTS患者での本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。また、本調査の実施計画について、以下のように判断した。

- 重点調査項目については、申請者が設定した骨髄抑制、感染症、末梢神経障害、肝機能障害及び間質性肺疾患に加えて、初回承認後に注意を要する有害事象と判断したQT/QTc間隔延長を設定する必要がある。肝機能障害を有する患者及び腎機能障害を有する患者については、重点調査項目に設定する必要性は乏しい。
- 調査予定症例数について、申請者の計画どおりに設定することは差し支えない。
- 観察期間については、1年間と設定することも一案である。

専門協議において、本調査の観察期間について、国内外の臨床試験における有害事象の発現状況を踏まえると、1年間と設定することが適当と考える旨の意見が出された上で、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、以上の検討を踏まえ、本調査計画を再検討するよう求め、申請者は以下のように回答した。なお、申請者は、本調査において、必要な安全性情報を効率的に収集できるよう、調査事項の設定等を工夫する旨を説明している。

- 重点調査項目については、骨髄抑制、感染症、末梢神経障害、肝機能障害、間質性肺疾患及びQT/QTc間隔延長を設定する。
- 観察期間については、国内外の臨床試験における有害事象の発現状況を考慮して、1年間と設定する。

機構は、本調査の計画（案）に関する申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、下表のとおり、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- 骨髄抑制 - 感染症 - 末梢神経障害 - 肝機能障害 - 間質性肺疾患 - 肝機能障害のある患者への投与	- QT/QTc 間隔延長 - 精巣毒性	設定なし
有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性（悪性軟部腫瘍）		

医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
- 市販直後調査 - 特定使用成績調査（悪性軟部腫瘍）（計画の骨子（案）は下表参照） - 特定使用成績調査（手術不能又は再発乳癌患者を対象とした末梢神経障害の発現状況及び発現因子に関する調査）	- 市販直後調査による情報提供 - 医療従事者向け資材の作成及び配付

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

特定使用成績調査の計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	中央登録方式
対象患者	本薬が投与された悪性軟部腫瘍患者
観察期間	1 年間
予定症例数	160 例
主な調査項目	重点調査項目：骨髄抑制、感染症、末梢神経障害、肝機能障害、間質性肺疾患及び QT/QTc 間隔延長 上記以外の主な調査項目：患者背景（組織型を含む）、原疾患に対する前治療歴、本薬の使用状況、併用薬及び併用療法、有害事象（臨床検査値の変動を含む）等

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬は「悪性軟部腫瘍」を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されていることから、今回追加する効能・効果等に対して再審査期間は 10 年と設定することが適切と判断する。

〔効能・効果〕 手術不能又は再発乳癌、悪性軟部腫瘍

（下線部追加）

〔用法・用量〕 通常、成人には、エリブリンメシル酸塩として、1 日 1 回 1.4mg/m²（体表面積）を 2～5 分間かけて、週 1 回、静脈内投与する。これを 2 週連続で行い、3 週目は休薬する。これを 1 サイクルとして、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

（変更なし）

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[警告] (変更なし)

1. 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分な対応ができる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、本剤による治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与すること。
2. 骨髄抑制があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、「禁忌」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項を参照し、適応患者の選択を慎重に行うこと。
なお、本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。

[禁忌] (変更なし)

1. 高度な骨髄抑制のある患者
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

[効能・効果に関連する使用上の注意] (下線部追加)

1. 手術不能又は再発乳癌
 - (1) 本剤の術前・術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
 - (2) 本剤の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法を施行後の増悪若しくは再発例を対象とすること。
2. 悪性軟部腫瘍
 - (1) 本剤の化学療法未治療例における有効性及び安全性は確立していない。
 - (2) 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

[用法・用量に関連する使用上の注意] (取消線部削除)

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤の投与にあたっては、以下の基準を参考に必要に応じて、投与を延期、減量又は休薬すること。

<各サイクル1週目>

投与開始基準	下記の基準を満たさない場合、投与を延期する。 • 好中球数：1,000/mm³ 以上 • 血小板数：75,000/mm³ 以上 • 非血液毒性：Grade 2^{注1)} 以下
減量基準	前サイクルにおいて以下の副作用等が発現した場合、減量した上で投与する ^{注2)} 。 • 7日間を超えて継続する好中球数減少 (500/mm³ 未満) • 発熱又は感染を伴う好中球数減少 (1,000/mm³ 未満) • 血小板数減少 (25,000/mm³ 未満) • 輸血を要する血小板数減少 (50,000/mm³ 未満) • Grade 3^{注1)} 以上の非血液毒性 • 副作用等により、2週目に休薬した場合

＜各サイクル2週目＞

投与開始基準	下記の基準を満たさない場合、投与を延期する。 - 好中球数：1,000/mm³ 以上 - 血小板数：75,000/mm³ 以上 - 非血液毒性：Grade 2^{注1)} 以下
投与再開基準	投与延期後 1 週間以内に上記の投与開始基準を満たした場合、減量して投与する ^{注2)} 。
休薬基準	投与延期後 1 週間以内に上記の投与開始基準を満たさない場合は、休薬する。

注 1) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ~~v3.0~~に基づく。

注 2) 減量を行う際、次の用量を参考にすること。

減量前の投与量	→	減量後の投与量
1.4mg/m ²	→	1.1mg/m ²
1.1mg/m ²	→	0.7mg/m ²
0.7mg/m ²	→	投与中止を考慮

- 肝機能障害を有する患者に投与する場合は、減量を考慮すること。
- 本剤投与時、希釈する場合は日本薬局方生理食塩液を使用すること。