目次

2.5 臨床に関する概括評価 4
2.5.1 製品開発の根拠 4
2.5.1.1 薬理学的分類 4
2.5.1.2 悪性軟部腫瘍の疫学 4
2.5.1.3 悪性軟部腫瘍の治療の現状 4
2.5.1.4 臨床試験計画 7
2.5.1.4.1 臨床データパッケージ 7
2.5.1.4.2 臨床データパッケージの妥当性 9
2.5.1.4.3 対面助言相談 14
2.5.1.4.4 臨床試験の標準的方法との一致点，不一致点 15
2.5.1.5 GCP に関する陳述 15
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 15
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 15
2.5.3.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 15
2.5.3.2 ヒトでの検討 15
2.5.3.2.1 ヒトにおける薬物動態の特徴 15
2.5.3.2.2 薬物動態に及ぼす内因性要因の影響 16
2.5.3.2.3 薬物動態に及ぼす外因性要因の影響 16
2.5.3.2.4 エリブリンの暴露量と効果，有害事象及び QT 間隔との関係 16
2.5.4 有効性の概括評価 18
2.5.4.1 有効性評価対象試験の概略 18
2.5.4.2 被験者背景 20
2.5.4.2.1 外国 309 試験 20
2.5.4.2.2 外国 207 試験 22
2.5.4.2.3 国内 217 試験 24
2.5.4.3 悪性軟部腫瘍に対する本薬の有効性 27
2.5.4.3.1 外国 309 試験 27
2.5.4.3.2 外国 207 試験 33
2.5.4.3.3 国内 217 試験 35
2.5.4.4 有効性のまとめ 38
2.5.5 安全性の概括評価 41
2.5.5.1 安全性評価対象の臨床試験における安全性評価方法の概略 41
2.5.5.2 被験者集団の特徴及び暴露の程度 42
2.5.5.3 有害事象 45
2.5.5.3.1 比較的よくみられる有害事象 45
2.5.5.3.2 死亡 53
2.5.5.3.3 重篤な有害事象 53
2.5.5.3.4 投与中止に至った有害事象 56
2.5.5.3.5 特に関心のある有害事象 57
2.5.5.3.6 安全性に関するその他の観察項目 59
2.5.5.3.7 部分集団における有害事象 59
2.5.5.3.8 日本人と外国人の類似性及び相違点，並びに安全性評価に及ぼす影響 60
2.5.5.3.9 有害事象の予防，軽減，管理方法 67
2.5.5.3.10 妊婦，産婦，授乳婦への使用 67

2.5.5.3.11 過量投与 68
2.5.5.3.12 市販後の使用経験 68
2.5.5.4 安全性の結論 68
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 69
2.5.6.1 本薬のベネフィット 69
2.5.6.1.1 脂肪肉腫及び平滑筋肉腫患者に対しダカルバジン群と比較して OS を有意に延長した 69
2.5.6.1.2 日本人の悪性軟部腫瘍患者に対しても本薬の有効性は期待できる 69
2.5.6.2 本薬のリスク 72
2.5.6.2.1 骨髄抑制 72
2.5.6.2.2 末梢神経障害 72
2.5.6.2.3 感染症 72
2.5.6.2.4 その他のリスク 73
2.5.6.3 総合評価 73
2.5.7 参考文献 74

臨床に関する概括評価の略号一覧表

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
AJCC	American Joint Committee on Cancer	–
ALK	anaplastic lymphoma kinase	未分化リンパ腫キナーゼ
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BSA	body surface area	体表面積
CL	clearance	クリアランス
CR	complete response	完全奏効
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	–
EES	Efficacy Evaluable Set	有効性評価可能対象集団
ESMO	European Society for Medical Oncology	欧州臨床腫瘍学会
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
ICH	International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
LDH	lactase dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NA	not applicable	不適用
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	–
NCI	National Cancer Institute	–
NE	not estimable	推定不能
ORR	objective response rate	客観的奏効率
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	進行
PFR	progression-free rate	無増悪生存率
PFR_{12wks}	progression-free rate at 12 weeks	12 週時無増悪生存率
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	医薬品医療機器総合機構
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	一般状態
QT	QT interval	QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula	Fridercia 式による補正 QT 間隔
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumor	固形がんの効果判定基準
SD	stable disease	安定
TEMAV	Treatment Emergent Markedly Abnormal laboratory Values	顕著な臨床検査値異常
TNM	tumor-nodes-metastasis	–
WHO	United Nations World Health Organization	世界保健機関

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

エリブリンメシル酸塩（以下，本薬）は，クロイソカイメンから単離されたハリコンドリンBの合成誘導体である。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正常な紡錘体形成を妨げる。その結果，細胞分裂を停止させてアポトーシスによる細胞死を誘導し，腫瘍の増殖抑制作用を示す。本薬は国内で 2011 年 4 月に手術不能又は再発乳癌の効能・効果で承認され，既に世界 50 ヵ国以上（2015 年 6 月時点）において乳癌患者に対する治療薬として承認されている。

2.5.1.2 悪性軟部腫瘍の疫学

悪性軟部腫瘍は，皮下・筋間等の線維性結合組織，腱・靭帯などの線維組織，皮下・筋下等の脂肪組織，横紋筋組織，平滑筋組織，滑膜組織などの様々な軟部組織で発生する腫瘍の総称である。悪性軟部腫瘍は極めて稀な疾患であり，最近の調査結果によると国内における患者数は約 4,000 人(厚生労働省, 2012)，年間の死亡数は約 2,000 人と報告されている(厚生労働省, 2014)。

悪性軟部腫瘍は発生部位が極めて多彩であることから，50 種類以上の組織型があることが知られており(Clark MA, et al., 2005)，WHO（World Health Organization）あるいは Enzinger & Weiss の分類が広く用いられている(日本整形外科学会診療ガイドライン委員会 軟部腫瘍診断ガイドライン策定委員会, 2012)。悪性軟部腫瘍の代表的なもので，発生頻度の比較的高い組織型として，脂肪肉腫，悪性線維性組織球腫，平滑筋肉腫，滑膜肉腫が知られている。

悪性軟部腫瘍は，組織型ごとに様々な病態像を呈するものの，いずれも 5 cm を超える腫瘍サイズ，腫瘍の発生深度，組織学的悪性度，リンパ節・遠隔転移の有無などの因子が予後を左右する重要な因子とされている。また，組織型別分類に関わらず，周囲組織への浸潤性増殖傾向を示し，血行性の転移を中心とした転移像を示すという特徴がある。このような予後因子や病態の特徴を踏まえていくつかの悪性軟部腫瘍の病期分類が存在するが，代表的なものとして，TNM（Tumor-Nodes-Metastasis）分類定義による AJCC（American Joint Committee on Cancer）病期分類がある。この分類では，遠隔転移がない段階では，組織学的悪性度，腫瘍サイズと深度及びリンパ節転移の有無で病期を I 期から III 期に，遠隔転移がある場合には IV 期に分類する。

病期ごとの 5 年生存率は I 期 80%，II 期 70%，III 期 45%，IV 期 10%と報告されており，遠隔転移を有する病期 IV 期の予後は極めて不良である(国立がん研究センター内科レジデント編, 2013)。

2.5.1.3 悪性軟部腫瘍の治療の現状

悪性軟部腫瘍に対する治療には，外科療法，化学療法，放射線療法が用いられるが，国内外問わず治療の主体は原発巣の治癒的切除を目的とした外科療法である。治癒的切除が困難な患者や四肢に発症した患者のうち腫瘍の悪性度が高い患者には，術前・術後に補助的な放射線療法又は化学療法の実施が考慮される(日本整形外科学会診療ガイドライン委員会 軟部腫瘍診断ガイドライン策定委員会, 2012)。治癒的切除が困難となった患者や遠隔転移を有する患者に対しては，化学療法が行われる。日米欧の悪性軟部腫瘍に対する化学療法のガイドラインを表 2.5.1-1 に示す。

悪性軟部腫瘍の化学療法は国内外問わず初回化学療法としてアントラサイクリン系薬剤であるドキソルビシンの単剤療法又はドキソルビシン，イホスファミドを中心とした併用療法が標準的に使用されている(日本整形外科学会診療ガイドライン委員会 軟部腫瘍診断ガイドライン策定委員会, 2012)。これらの治療による客観的奏効率（objective response rate：ORR）は約 5%～25%，無増悪生存期間（progression-free survival：PFS）の中央値は約 2～7 ヵ月，全生存期間（overall survival：OS）の中央値は約 10～14 ヵ月である(Lorigan P, et al., 2007, van Oosterom AT, et

al., 2002, Judson I, et al., 2014)。また，初回化学療法後の選択肢としてパゾパニブが国内外で承認されている。アントラサイクリン系薬剤治療後の患者に対するパゾパニブの ORR は 6%，PFS の中央値は 4.6 ヵ月，OS の中央値は 12.5 ヵ月である(van der Graaf WT, et al., 2012)。

外国では初回化学療法が無効若しくは投与継続が困難となった患者に対し，Trabectedin 単剤療法，ゲムシタビンとドセタキセルの併用療法，ダカルバジン単剤療法及びダカルバジンとゲムシタビンの併用療法等がパゾパニブ以外の治療選択肢として推奨されている。これらの薬剤治療の第 2 相試験で報告されている ORR は約 5%～15%，PFS の中央値は約 2～6 ヵ月，OS の中央値は約 8～18 ヵ月である(Demetri GD, et al., 2009, Maki RG, et al., 2007, García-Del-Muro X, et al., 2011)。国内では上述した Trabectedin やダカルバジン等の薬剤は未承認あるいは悪性軟部腫瘍に対する適応症を有さないため，ドキソルビシン，イホスファミド及びパゾパニブ治療に無効若しくは副作用等で治療継続が困難となった患者に対し有効性が期待できる薬剤は存在しない状況である。

以上のように国内における悪性軟部腫瘍の化学療法の治療選択肢は外国と比べて限られている。また，治療を行った場合でも生存期間が 1 年程度であり，化学療法が適応となる悪性軟部腫瘍患者の予後は極めて不良である。さらに，ドキソルビシンでは心毒性，イホスファミドでは腎毒性，パゾパニブでは肝毒性の副作用が報告されており，これらの薬剤が不適あるいは副作用により病勢進行前に投与を継続することが困難となる患者も存在する。加えて，外国で使用されているいくつかの薬剤は国内では悪性軟部腫瘍の治療薬としては未承認である。これらのことから，悪性軟部腫瘍に対する化学療法の医療ニーズは満たされておらず，新たな薬剤の開発が求められている。

なお，本薬は米国の悪性軟部腫瘍に対する治療ガイドラインである NCCN（National Comprehensive Cancer Network）ガイドラインに，単剤治療の推奨される薬剤として記載されている。

表 2.5.1-1 日米欧の悪性軟部腫瘍に対する化学療法のガイドライン

国・地域	日本	米国	欧州
ガイドライン	日本整形外科学会診療ガイドライン (日本整形外科学会診療ガイドライン委員会 軟部腫瘍診断ガイドライン策定委員会, 2012)	NCCN ガイドライン [a] (National Comprehensive Cancer Network, 2015a) NCI ガイドライン (National Cancer Institute, 2015)	ESMO（European Society for Medical Oncology）ガイドライン (The ESMO / European Sarcoma Network Working Group, 2014)
推奨されている化学療法	進行症例 [b] ・ドキソルビシン単剤が標準治療として推奨 転移症例 ・ドキソルビシン単剤が標準治療として推奨 ・イホスファミドの単剤，併用療法の有効性も認められている ・有効である可能性が示唆される薬剤 [c] ・ダカルバジン [d] ・ゲムシタビン [d,e] ・ドセタキセル [d,e] ・Trabectedin [d,e] ・リポソーマルドキソルビシン [f] ・パクリタキセル [g]	【NCCN ガイドライン】 併用療法として以下のレジメンを推奨 ・ドキソルビシン+ダカルバジン又はイホスファミド ・ドキソルビシン+イホスファミド+ダカルバジン ・イホスファミド+エピルビシン ・ゲムシタビン+ドセタキセル，ビノレルビン又はダカルバジン 単剤治療として下記の薬剤を推奨 ドキソルビシン，イホスファミド，エピルビシン，ゲムシタビン，ダカルバジン，リポソーマルドキソルビシン，テモゾロミド，ビノレルビン，パゾパニブ，エリブリン 【NCI ガイドライン】 第 1 選択治療 ・初回治療としてドキソルビシン又はイホスファミド単剤が標準的に使用される。（ドキソルビシン単剤療法が一般的） ・ドキソルビシンの併用療法も選択肢とされている。 第 2 選択治療 ・標準的治療は確立していないが，イホスファミド，ゲムシタビン等の臨床活性を有する薬剤の中から未使用である薬剤の使用が考慮される。	第 1 選択治療 ・アントラサイクリン系薬剤の単剤療法が標準治療として推奨 ・腫瘍縮小が有用又は PS が良好な患者に対し，アントラサイクリン系薬剤とイホスファミドの併用療法も選択肢の一つとされている。 ・血管肉腫に対し，タキサン系薬剤，ゲムシタビン又はゲムシタビンとドセタキセルの併用療法も選択肢の一つとされている。 ・平滑筋肉腫及び孤在性線維性腫瘍に対し，ドキソルビシンとダカルバジンの併用療法も選択肢の一つとされている。 ・隆起性皮膚線維肉腫に対し，イマチニブが標準治療として推奨 第 2 選択治療 下記の治療が推奨されている。 ・高用量イホスファミド単剤 ・Trabectedin 単剤 ・ゲムシタビンとドセタキセルの併用療法 ・ダカルバジン単剤又はゲムシタビンとの併用療法 ・パゾパニブ単剤

PS = Performance status.
a: 非特異的な組織型の悪性軟部腫瘍に対する化学療法を記載
b: 非円形細胞肉腫に対する化学療法を記載
c: 治療体系が異なる横紋筋肉腫に対する記載を除く
d: 悪性軟部腫瘍に対する適応を有していない
e: ゲムシタビンとドセタキセルの併用や Trabectedin はそれぞれ平滑筋肉腫や粘液型脂肪肉腫に対する有効性が報告されている
f: エイズ関連カポジ肉腫に対する適応を有し，血管肉腫に対する有効性が報告されている
g: 血管肉腫に対する適応を有する

2.5.1.4 臨床試験計画

2.5.1.4.1 臨床データパッケージ

本薬の悪性軟部腫瘍に対する臨床開発は 20[redacted] 年 [redacted] 月より開始した。本承認申請における臨床データパッケージを表 2.5.1-2 に示した。悪性軟部腫瘍に対する外国第 2 相試験（外国 207 試験），国内第 2 相試験（国内 217 試験）及び外国第 3 相試験（外国 309 試験）の計 3 試験の成績を評価資料とした。

表 2.5.1-2 臨床データパッケージ

試験名	外国 309 試験 （外国第 3 相試験）	外国 207 試験 （外国第 2 相試験）	国内 217 試験 （国内第 2 相試験）
区分	評価資料	評価資料	評価資料
試験デザイン 対照の種類	オープン，無作為化 ダカルバジン対照	オープン 単一群	オープン 単一群
悪性軟部腫瘍の組織型	平滑筋肉腫，脂肪肉腫	全ての組織型 ただし，下記の組織型を除く ユーイング肉腫/未熟神経外胚葉性腫瘍,胎児性横紋筋肉腫，軟骨肉腫，骨肉腫，消化管間質肉腫，隆起性皮膚線維肉腫，炎症性筋線維芽細胞腫，悪性中皮腫，子宮中胚葉性混合腫瘍，神経芽細胞腫	全ての組織型 ただし，下記の組織型を除く ユーイング肉腫/未熟神経外胚葉性腫瘍,胎児性横紋筋肉腫，軟骨肉腫，骨肉腫，消化管間質肉腫，隆起性皮膚線維肉腫，炎症性筋線維芽細胞腫，悪性中皮腫，子宮中胚葉性混合腫瘍，神経芽細胞腫
前化学療法のレジメン数	進行悪性軟部腫瘍に対し，禁忌でない限りアントラサイクリン系薬剤を含む少なくとも 2 レジメンの前化学療法歴を有する患者	進行病変に対し，1 レジメンまでの併用療法又は 2 レジメンまでの単剤療法の前化学療法歴を有する患者	進行又は再発悪性軟部腫瘍に対する 1 レジメン以上の標準化学療法（アントラサイクリン系薬剤又はイホスファミドの単独療法，若しくは併用療法）の前化学療法歴を有する患者
対象患者	・中～高悪性度の進行悪性軟部腫瘍の患者 ・無作為化前 6 ヵ月以内に RECIST による PD が認められた患者 ・ECOG PS：0～2 ・18 歳以上	・中～高悪性度の進行又は転移性の悪性軟部腫瘍の患者 ・投与開始前 6 ヵ月以内に RECIST による PD が認められた患者 ・WHO PS：0～1 ・18 歳以上	・中～高悪性度の進行又は再発悪性軟部腫瘍の患者 ・同意取得前 6 ヵ月以内に RECIST による PD が認められた患者 ・ECOG PS：0～1 ・20 歳以上
被験者数	無作為化：452 例 ・本薬群：228 例 ・ダカルバジン群：224 例	登録：128 例 ・平滑筋肉腫：40 例 ・脂肪肉腫：37 例 ・滑膜肉腫：19 例 ・その他の悪性軟部腫瘍：32 例	登録：52 例 ・脂肪肉腫及び平滑筋肉腫：36 例 ・その他の悪性軟部腫瘍（脂肪肉腫及び平滑筋肉腫以外の組織型）：16 例
本薬の投与方法	3 週間サイクルで第 1 及び 8 日目に，エリブリンメシル酸塩 1.4 mg/m^2 を 2～5 分で静脈内投与	3 週間サイクルで第 1 及び 8 日目に，エリブリンメシル酸塩 1.4 mg/m^2 を 2～5 分で静脈内投与	3 週間サイクルで第 1 及び 8 日目に，エリブリンメシル酸塩 1.4 mg/m^2 を 2～5 分で静脈内投与
有効性評価			
主要評価項目	OS	PFR_{12wks}	PFR_{12wks}
副次評価項目 （探索的評価項目）	PFS PFR_{12wks} 臨床的有用率 （ORR） （病勢コントロール率） （長期安定率） （QOL スコア）	OS PFS ORR 臨床的有用率 奏効までの期間 奏効期間	OS PFS ORR 病勢コントロール率 臨床的有用率 長期安定率

ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status. ORR = Objective response rate, OS = Overall survival. PFR_{12wks} = Progression-free rate at 12 weeks. PFS = Progression-free survival. PD = Progressive disease. RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors. WHO PS = World Health Organization Performance Status.

（表 2.7.3-2，表 2.7.3-3 を引用）

2.5.1.4.1.1 外国 207 試験

単剤療法 2 レジメン又は併用療法 1 レジメンまでの前化学療法を受け，投与開始前 6 ヵ月以内に進行（Progressive disease：PD）が認められた中～高悪性度の悪性軟部腫瘍患者を対象に，本薬の有効性及び安全性を検討するために，20[redacted]年[redacted]月より第 2 相試験（外国 207 試験）を実施した。本試験では 4 つの組織型；平滑筋肉腫，脂肪肉腫，滑膜肉腫，その他の悪性軟部腫瘍（平滑筋肉腫，脂肪肉腫及び滑膜肉腫以外の組織型）に被験者を層別し，それぞれの組織型について有効性の検討を行った。なお，本試験では一部の組織型を組入れ対象から除外した（表 2.5.1-2）。本試験における本薬の投与は，3 週間サイクルにて本薬 1.4 mg/m^2 を第 1 及び 8 日目に静脈内投与するスケジュールで行った。その結果，本薬の有効性が示され，発現した副作用は臨床管理可能なものであった。脂肪肉腫及び平滑筋肉腫では，事前に設定した統計基準を満たし良好な結果が得られた。

2.5.1.4.1.2 外国 309 試験

外国 207 試験で良好な結果が得られた脂肪肉腫及び平滑筋肉腫の 2 つの組織型を対象に，第 3 相試験（外国 309 試験）を 2011 年 3 月より実施した。本試験は，アントラサイクリン系抗がん剤を含む少なくとも 2 レジメンの前化学療法を受け，無作為化前 6 ヵ月以内に PD が認められた中～高悪性度の悪性軟部腫瘍患者を対象に本薬（3 週間サイクルにて本薬 1.4 mg/m^2 を第 1 及び 8 日目に静脈内投与）とダカルバジン（3 週間サイクルにてダカルバジンを 850，1000 又は 1200 mg/m^2 のうち治験責任医師が選択した用量を第 1 日目に静脈内投与）との有効性及び安全性を比較することを目的とした。

その結果，主要評価項目である OS の解析において，本薬群はダカルバジン群と比較して，統計学的に有意な延長を認めた。また，発現した副作用は臨床管理可能であった。

2.5.1.4.1.3 国内 217 試験

1 レジメン以上の前化学療法を受け，同意取得前 6 ヵ月以内に PD が認められた中～高悪性度の悪性軟部腫瘍患者を対象に，本薬の有効性及び安全性を検討するために，2011 年 11 月より国内 217 試験を実施した。本試験では，外国 207 試験で除外した組織型を同様の理由により組入れ対象から除外した（表 2.5.1-2）。また，本試験の開始前に実施した医薬品[redacted]相談の結果（詳細は 2.5.1.4.3.1 ）を踏まえ，本試験では脂肪肉腫及び平滑筋肉腫，並びにその他の悪性軟部腫瘍（脂肪肉腫及び平滑筋肉腫以外の組織型）を個別に評価した。本試験における本薬の投与は 3 週間サイクルにて第 1 及び 8 日目に本薬 1.4 mg/m^2 を静脈内投与するスケジュールで行った。

その結果，日本人の悪性軟部腫瘍患者に対する本薬の有効性が示された。また，発現した副作用は臨床管理可能であった。

2.5.1.4.2 臨床データパッケージの妥当性

2.5.1.4.2.1 外国 309 試験を利用することの妥当性

以下の 6 点の理由から，外国 309 試験成績を本承認申請の臨床データパッケージに利用することは妥当であると判断した。

- 国内外で治療体系に大きな差異はない
- 本薬の薬物動態に人種差がない
- 国内試験及び外国試験における本薬の投与スケジュール及び投与量は同一であり，暴露期間，用量強度等の投与状況に大きな差異はない
- 国内試験及び外国試験において本薬の有効性が示され，日本人での有効性は外国人に劣ることはない
- 国内試験及び外国試験における本薬の安全性プロファイルは類似している
- 外国 309 試験で確認された有効性は日本人に対しても期待できる

(1)国内外で治療体系に大きな差異はない

「2.5.1.3 悪性軟部腫瘍の治療の現状」で示したように，国内外問わず，悪性軟部腫瘍の治療の主体は治癒的切除を目的とした外科療法であり，必要に応じて補助的放射線療法又は化学療法の実施が考慮される。また，治癒的切除不能例については化学療法が実施され，初回化学療法はアントラサイクリン系薬剤であるドキソルビシンの単剤療法又はドキソルビシン，イホスファミドを中心とした併用療法であり，初回化学療法後の薬剤選択肢として，パゾパニブが承認されていることも国内外で共通である。外国ではさらにダカルバジンを含む複数の薬剤が推奨されているが，国内ではこれらの薬剤は悪性軟部腫瘍に対する適応を有していない。

以上のように悪性軟部腫瘍に対する治療体系は，国内で使用できる薬剤が外国と比べ限られているが，国内外で大きな差異はないと考えられた。

(2)本薬の薬物動態に人種差がない

臨床薬理試験及び悪性軟部腫瘍に対する試験（外国 207 試験，外国 309 試験及び国内 217 試験）の母集団薬物動態解析の結果から，本薬の薬物動態は日本人と外国人において人種差がないと考えられた（詳細は 2.5.3.2.2.3 ）。

なお，本薬の国内における「手術不能又は再発乳癌」を効能・効果とした新薬承認申請時も，本薬の薬物動態は日本人と外国人において人種差がないと結論付けられている。

(3)国内試験及び外国試験における本薬の投与スケジュール及び投与量は同一であり，暴露期間，用量強度等の投与状況に大きな差異はない

外国 207 試験，外国 309 試験及び国内 217 試験における本薬の投与スケジュール及び投与量は同一であり，3 週間を 1 サイクルとし第 1 及び 8 日目に 2～5 分にて本薬 1.4 mg/m^2 を静脈内投与するスケジュールであった。また，暴露期間，用量強度等の投与状況についても国内外で大きな差異はなかった（詳細は 2.5.5.2 ）。なお，本投与スケジュール及び投与量は既承認の「手術不能又は再発乳癌」と同一である。

(4)国内試験及び外国試験において本薬の有効性が示され，日本人での有効性は外国人に劣ることはない

国内 217 試験，外国 207 試験及び外国 309 試験に共通する組織型である脂肪肉腫及び平滑筋肉腫に対する有効性の結果を表 2.5.1-3 に示す。

国内 217 試験，外国 207 試験及び外国 309 試験の本薬群の ORR は，0.0%，4.3%及び 3.9%，12 週時無増悪生存率（PFR_{12wks}：Progression-free rate at 12 weeks）は，60.0%，38.6%及び 33.3%，PFS の中央値は，5.5 ヵ月，2.8 ヵ月及び 2.6 ヵ月，OS の中央値は，17.0 ヵ月，14.0 ヵ月及び 13.5 ヵ月であり，国内外の試験で本薬の有効性が示された（詳細は 2.5.3 ）。また，国内 217 試験で認められた有効性は，外国 207 試験及び外国 309 試験の有効性と比較して劣らないと考えられた。表 2.5.1-2 に示したように，これら 3 試験の前化学療法のレジメン数の適格基準は異なっていたが，前化学療法のレジメン数別の 3 試験の有効性を比較した結果，前化学療法のレジメン数に関わらず，本薬の日本人に対する有効性は，外国人と比べて劣らなかった（詳細は 2.5.4.4 ）。

以上のことから本薬の悪性軟部腫瘍に対する有効性は外国人と比べて，日本人で劣ることはないと考えられた。

表 2.5.1-3 国内試験及び外国試験の本薬の有効性データ（脂肪肉腫及び平滑筋肉腫）

	国内 217 試験 （35 例）	外国 207 試験 （70 例）	外国 309 試験 （228 例）
ORR，n (%) [95%信頼区間]	0 [0.0, 10.0]	3 (4.3) [0.9, 12.0]	9 (3.9) [1.8, 7.4]
PFR_{12wks}，% [95%信頼区間]	60.0 [42.1, 76.1]	38.6 [27.2, 51.0]	33.3 [27.2, 39.9]
PFS 中央値，月 [95%信頼区間]	5.5 [2.8, 8.2]	2.8 [2.3, 4.0]	2.6 [1.9, 2.8]
OS 中央値，月 [95%信頼区間]	17.0 [11.0, 20.5]	14.0 [10.7, 16.5]	13.5 [10.9, 15.6]

OS = Overall survival. PFR_{12wks} = Progression-free rate at 12 weeks. PFS = Progression-free survival

（表 2.5.4-11，表 2.5.4-13，表 2.5.4-17，表 2.5.4-18，添付資料 5.3.5.3.3 の Table 1.2 を引用）

(5)国内試験及び外国試験における本薬の安全性プロファイルは類似している

国内試験（日本人集団）及び外国試験（外国人集団）の有害事象の集計結果（表 2.5.5-6 及び表 2.5.5-8）より，好中球減少症，白血球減少症，貧血などの血液毒性，及び便秘，悪心，無力症/疲労/倦怠感，発熱，末梢性ニューロパチー/末梢性感覚ニューロパチー，脱毛などの非血液毒性が，発現頻度の高い有害事象として共通に認められた。

以上のように，国内外において発現頻度が高かった事象の種類は類似していた。

(6)外国 309 試験で確認された有効性は日本人に対しても期待できる

外国 309 試験は，少なくとも 2 レジメンの前化学療法歴を有する患者を対象とした本薬のダカルバジンに対する有効性を検証する試験であるが，外国 309 試験開始当時，ドキソルビシン及びイホスファミド以外の薬剤選択肢は国内にはなかった。そのため，外国 309 試験と同様の患者集団を対象とした場合，国内における対照薬の候補は無治療（プラセボ又はベストサポーティブケア）が考えられた。

現在までに国内外問わず悪性軟部腫瘍に対するダカルバジンと無治療（プラセボ又はベストサポーティブケア）を比較した試験結果の報告は存在しない。そのため，最近報告された複数の試験結果から，ダカルバジン単剤及び無治療（プラセボ又はベストサポーティブケア）の試験成績を表 2.5.1-4 に示した。ダカルバジン単剤の ORR は 4%，3 ヵ月時無増悪生存率は 37%，PFS の中央値は 2.0 ヵ月，OS の中央値は 8.2 ヵ月と報告されている。一方，無治療（プラセボ又はベストサポーティブケア）の ORR は 0%，3 ヵ月時無増悪生存率は 0%，PFS の中央値は約 1～1.5 ヵ月程度，OS の中央値は約 8～14 ヵ月程度と報告されている。

異なる試験での結果の比較であるため明確なことは言えないものの，報告されている試験成績より，ダカルバジンの治療効果は無治療（プラセボ又はベストサポーティブケア）よりも劣らないと考えられた。なお，表 2.5.1-1 に示したようにダカルバジンは，外国ガイドライン（米国：NCCN，欧州：ESMO）に収載され，国内ガイドラインにも有効である可能性がある薬剤として記載されている。

また，前述したように，国内 217 試験の有効性は，前治療レジメン数に関わらず外国 309 試験の有効性と比較して劣らなかった（詳細は 2.5.4.4 ）。

以上のことから，ダカルバジンと比較して OS を延長した外国 309 試験の本薬の有効性は日本人でも期待できると考えられた。

以上の検討結果より，外国 309 試験成績を本承認申請の臨床データパッケージに利用することは妥当であると判断した。

表 2.5.1-4 ダカルバジン単剤及び無治療の試験成績

	ダカルバジン単剤 (García-Del-Muro X, et al., 2011)	無治療（ベストサポーティブケア） (Kawai A, et al., 2015)	無治療（プラセボ） (グラクソ・スミスクライン株式会社, 2012)	
試験の相	第 2 相	第 2 相	第 3 相	
日本人/外国人	外国人	日本人	外国人及び日本人	日本人
投与方法	3 週間サイクルにてダカルバジン 1200 mg/m^2 を第 1 日目に静脈内投与	-	1 日 1 回経口投与	
主な適格基準 （悪性軟部腫瘍の組織型）	以下の組織型を除く 横紋筋肉腫，軟骨肉腫，骨肉腫，ユーイング肉腫，消化管間質腫瘍	転座を有する以下の組織型を対象 粘液型/円形細胞型脂肪肉腫，滑膜肉腫，胞巣型横紋筋肉腫，骨外性ユーイング肉腫，未熟神経外胚葉性腫瘍，隆起性皮膚線維肉腫，低悪性線維粘液性肉腫，胞巣状軟部肉腫，明細胞肉腫，類血管腫様線維性組織球腫，線維形成性小細胞腫瘍，骨外性粘液型軟骨肉腫，間葉性軟骨肉腫，巨細胞性線維芽細胞腫，子宮内膜間質肉腫	以下の組織型を除く 脂肪肉腫，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肉腫，悪性中皮腫，子宮の中胚葉性混合性腫瘍	
主な適格基準 （前化学療法レジメン数）	禁忌でない限りアントラサイクリン系薬剤とイホスファミドの前化学療法後に進行した切除不能又は転移性の悪性軟部腫瘍患者	・標準化学療法に無効又は忍容性の無い患者（骨外性ユーイング肉腫，粘液型/円形細胞型脂肪肉腫又は滑膜肉腫の患者はアントラサイクリン系薬剤を含む前化学療法を受けていること） ・4 レジメンまでの前化学療法歴を有する患者	アントラサイクリン系薬剤を含む治療を受けており，転移性疾患に対する前化学療法歴が 4 レジメン以内の患者	
解析対象被験者数	52 例	36 例	123 例（日本人 16 例含む）	16 例
主な被験者背景	組織型 平滑筋肉腫（31%），脂肪肉腫（17%），未分化多形肉腫（15%），滑膜肉腫（10%），様々な悪性軟部腫瘍（27%） ECOG PS 0（33%），1（60%），2（8%） 腫瘍悪性度 低悪性度（10%），高悪性度（79%），不明（12%）	組織型 滑膜肉腫（31%），粘液型/円形細胞型脂肪肉腫（28%），明細胞肉腫（11%），間葉性軟骨肉腫（8%），胞巣型横紋筋肉腫（8%），骨外性ユーイング肉腫/未熟神経外胚葉性腫瘍（6%），胞巣状軟部肉腫（6%），線維形成性小細胞腫瘍（3%） ECOG PS 0（69%），1（31%） 腫瘍悪性度 中悪性度（25%），高悪性度（67%），未評価又は不明（8%）	組織型 平滑筋肉腫（40%），滑膜肉腫（11%），その他の悪性軟部腫瘍（50%） WHO PS 0（49%），1（51%） 腫瘍悪性度 低悪性度（2%），中悪性度（24%），高悪性度（73%）	組織型 平滑筋肉腫（31%），滑膜肉腫（19%），その他の悪性軟部腫瘍（50%） WHO PS 0（63%），1（38%） 腫瘍悪性度 低悪性度（0%），中悪性度（19%），高悪性度（81%）

表 2.5.1-4 ダカルバジン単剤及び無治療の試験成績（続き）

	ダカルバジン単剤 (García-Del-Muro X, et al., 2011)	無治療（ベストサポーティブケア） (Kawai A, et al., 2015)	無治療（プラセボ） (Van der Graaf WT, et al., 2012) (グラクソ・スミスクライン株式会社, 2012)	
試験の相	第 2 相	第 2 相	第 3 相	
日本人/外国人	外国人	日本人	外国人及び日本人	日本人
有効性評価				
ORR	4% （95%信頼区間: 0%-13%）	0% （95%信頼区間: 0.0%-9.7%）	0% （95%信頼区間: 0.0%-3.0%）	0% （95%信頼区間: 0.0%-20.6%）
PFR at 3 months	37% （95%信頼区間: 23.5%-50%）	0% （信頼区間は報告なし）	報告なし	報告なし
PFS（中央値）	2 ヵ月 （信頼区間は報告なし）	0.9 ヵ月 （95%信頼区間: 0.7 ヵ月-1.0 ヵ月）	7.0 週 （95%信頼区間: 4.4 週-8.1 週）	7.0 週 （95%信頼区間: 4.0 週-11.7 週）
OS（中央値）	8.2 ヵ月 （信頼区間は報告なし）	8.0 ヵ月 （95%信頼区間: 7.0 ヵ月-推定不能）	10.4 ヵ月 （95%信頼区間: 8.7 ヵ月-12.7 ヵ月）	14.1 ヵ月 （95%信頼区間: 6.8 ヵ月-推定不能）

ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status. ORR = Objective response rate. OS = Overall survival. PFR = Progression-free rate. PFS = Progression-free survival. WHO PS = World Health Organization Performance Status.

2.5.1.4.2.2 予定効能・効果を「悪性軟部腫瘍」とすることの妥当性

脂肪肉腫及び平滑筋肉腫を対象とした外国 309 試験では，主要評価項目の OS において，本薬群はダカルバジン群に比較して，統計学的に有意な延長が認められた。また，表 2.5.1-3 に示したように，外国 207 試験及び国内 217 試験の PFR_{12wks}，PFS 及び OS において，脂肪肉腫及び平滑筋肉腫に対する有効性が示された（詳細は 2.5.4 ）。

その他の悪性軟部腫瘍（脂肪肉腫及び平滑筋肉腫以外の組織型）について，国内 217 試験の PFR_{12wks}（95%信頼区間）は，31.3%（11.0，58.7），PFS の中央値（95%信頼区間）は，2.0 ヵ月（1.2，4.1）であった。また，部分奏効は認められなかったが，ベースラインから何らかの腫瘍縮小が認められた被験者が 3 例（18.8%）認められ，そのうち 1 例は 20%以上の腫瘍縮小が認められており，日本人に対して良好な結果が得られた。外国 207 試験では滑膜肉腫及びその他の悪性軟部腫瘍患者に対し，2 例（4.4%）で部分奏効が認められた。また，14 例（31.1%）の被験者でベースラインからの何らかの腫瘍縮小が認められ，そのうち 8 例（17.8%）はベースラインから 20%以上の腫瘍縮小が認められた。以上のことから，その他の悪性軟部腫瘍に対する本薬の有効性は期待できると考えた（詳細は 2.5.4 ）。

また，本薬の悪性軟部腫瘍患者を対象とした臨床試験で認められた本薬の副作用は，臨床管理可能であった（詳細は 2.5.5 ）。

以上より，「悪性軟部腫瘍」を予定効能・効果とする上で，本臨床データパッケージは妥当であると判断した。

2.5.1.4.3 対面助言相談

2.5.1.4.3.1 医薬品[redacted]相談

外国 207 試験結果及び外国 309 試験の計画を踏まえ，国内 217 試験に関する医薬品[redacted]相談を 20[redacted] 年 [redacted] 月に実施し，以下の点について協議を行った。

(1)[redacted]の妥当性

1)[redacted]するにあたり，[redacted]とすること

2)[redacted]とすること

3)[redacted]の適切性

- [redacted]は，[redacted]に基づき[redacted]（[redacted]）について[redacted]と設定し，[redacted]とすること
- [redacted]（[redacted]）[redacted]は，[redacted]，[redacted]とすること

(2)「[redacted]」[redacted]の妥当性

1)[redacted]し，[redacted]を用いて，[redacted]「[redacted]」[redacted]として[redacted]すること

2)[redacted]として，[redacted]すること

3)[redacted]において，[redacted]（[redacted]）[redacted]に，[redacted]，[redacted]として，[redacted]する妥当性

上記の点について PMDA と協議の結果，下記の点について[redacted]し，試験を実施した。

(1)[redacted]とすること

(2)[redacted]し，[redacted]（[redacted]）とすること

2.5.1.4.4 臨床試験の標準的方法との一致点，不一致点

国内 217 試験は，「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（薬食審査発第 1101001 号 平成 17 年 11 月 1 日）及び抗腫瘍効果の判定には RECIST（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors）又はその邦訳を用いた。また，有害事象評価には，「Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）」又は邦訳にあたる「有害事象共通用語規準 日本語訳」を用いた。外国の全ての臨床試験においても，抗腫瘍効果の判定には RECIST，有害事象評価には CTCAE を用いた。RECIST 及び CTCAE の版については，各試験の計画立案時に最新の版を使用した。

2.5.1.5 GCP に関する陳述

国内 217 試験は，薬事法第 14 条第 3 項の規定に基づく「医薬品の臨床試験の実施に関する省令」（GCP）又は ICH ガイドラインに則って実施された。また，全ての外国臨床試験も ICH-GCP 及び実施国の GCP 基準に則って実施された。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

エリブリンメシル酸塩製剤は静脈内投与することから，バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性に関して通常の考慮すべき事項は当てはまらない。したがって，本項目は該当しない。エリブリンメシル酸塩の処方及び臨床試験で採取された種々の生体試料中の薬物濃度の測定に用いた分析法の要約を 2.7.1 項に示した。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

新たな追加資料なし。

2.5.3.2 ヒトでの検討

2.5.3.2.1 ヒトにおける薬物動態の特徴

進行固形がん患者を対象とした第 1 相試験 6 試験（外国 101 試験，外国 102 試験，国内 105 試験，外国 108 試験，外国 109 試験，外国 110 試験），悪性軟部腫瘍患者を対象とした第 2 相試験 2 試験（外国 207 試験，国内 217 試験）及び第 3 相試験 1 試験（外国 309 試験）のデータを併合して母集団薬物動態解析を実施した。

母集団薬物動態解析の結果，エリブリンの薬物動態は，1 次速度の消失過程を有する 3-コンパートメントモデルに適合した。クリアランス（CL）及び分布容積に関するすべてのパラメータに体重が共変量として組み入れられた。CL には，体重，アルブミン濃度及びビリルビン濃度の影響が認められた。CL は，体重の増加により上昇し，アルブミン濃度の減少又はビリルビン濃度の増加により低下した。エリブリンの薬物動態に対する年齢，性別，人種，ECOG-PS，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（ALT），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），クレアチニンクリアランス並びにがん腫の影響は認められなかった（詳細は 2.7.2.3.1）

2.5.3.2.2 薬物動態に及ぼす内因性要因の影響

2.5.3.2.2.1 体重の影響

初回申請資料で被験者の体重がエリブリンの薬物動態に影響を与えることが示されている。悪性軟部腫瘍患者を含めた母集団薬物動態解析の結果，これまでの結果と同様，被験者の体重はエリブリンの薬物動態に対して影響を与えており，体重の増加とともにエリブリンの CL は増加すると考えられた。

2.5.3.2.2.2 年齢，性別の影響

初回申請資料で被験者の年齢及び性別はエリブリンの薬物動態に影響を与えないことが示されている。悪性軟部腫瘍患者を含めた母集団薬物動態解析の結果，これまでの結果と同様，エリブリンの薬物動態に対する年齢及び性別の影響は認められなかった。

2.5.3.2.2.3 人種の影響

初回申請資料でエリブリンの薬物動態に人種差はないことが示されている。悪性軟部腫瘍患者を含めた母集団薬物動態解析の結果，これまでの結果と同様，エリブリンの薬物動態に対する人種の影響は認められなかった。

2.5.3.2.2.4 がん腫の影響

悪性軟部腫瘍患者を含めた母集団薬物動態解析の結果，エリブリンの薬物動態に対するがん腫の影響は認められなかった。また，今回の母集団薬物動態解析から推定されたエリブリンの CL の母集団平均値（2.83 L/h）は，初回申請資料中の乳癌患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果（2.48 L/h）と類似していた。したがって，エリブリンの薬物動態は悪性軟部腫瘍患者と他のがん腫の被験者の間で差はないと考えられた。

2.5.3.2.2.5 肝機能の影響

初回申請資料で，軽度及び中等度の肝機能障害のがん患者では，肝機能正常患者と比べてエリブリンの CL が低下することが示されている。悪性軟部腫瘍患者を含めた母集団薬物動態解析の結果，エリブリンの CL に対するアルブミン濃度及びビリルビン濃度の影響が認められ，エリブリンの CL はアルブミン濃度の減少またはビリルビン濃度の増加により低下した。

2.5.3.2.2.6 腎機能の影響

悪性軟部腫瘍患者を含めた母集団薬物動態解析の結果，エリブリンの薬物動態に対するクレアチニンクリアランスの影響は認められなかった。

2.5.3.2.3 薬物動態に及ぼす外因性要因の影響

新たな追加資料なし。

2.5.3.2.4 エリブリンの暴露量と効果，有害事象及び QT 間隔との関係

2.5.3.2.4.1 エリブリンの暴露量と効果の関係

エリブリンの暴露量（AUC）と腫瘍縮小（標的病変長径和）及び全生存期間の関係を，悪性軟部腫瘍患者を対象とした国内 217 試験及び外国 309 試験のデータを基に探索的に評価したが，エリブリンの暴露量と腫瘍縮小及び全生存期間に関係性は認められなかった（詳細は 2.7.2.3.4.1）。

2.5.3.2.4.2 エリブリンの暴露量と有害事象の関係

エリブリンの暴露量と有害事象の関係を，悪性軟部腫瘍患者を対象とした国内 217 試験及び外国 309 試験のデータを基に探索的に評価した。

暴露量と疲労，悪心，貧血及び発熱性好中球減少の発現に関係性は認められなかった（詳細は 2.7.2.3.4.3）。

2.5.3.2.4.3 エリブリンの暴露量と QT 間隔の関係

エリブリンの血漿中濃度とベースラインからの QTcF の変化量の関係を，悪性軟部腫瘍患者を対象とした国内 217 試験及び外国 309 試験のデータを基に探索的に評価したが，ベースラインからの QTcF の変化量がエリブリンの血漿中濃度に伴って増加する傾向は認められなかった（詳細は 2.7.2.3.4.4）。

2.5.4 有効性の概括評価

本薬の有効性は，悪性軟部腫瘍患者を対象とした外国第 3 相試験（外国 309 試験），外国第 2 相試験（外国 207 試験），並びに国内第 2 相試験（国内 217 試験）の計 3 試験の成績に基づき評価した。

2.5.4.1 有効性評価対象試験の概略

有効性の評価対象とした 3 試験の概略を表 2.5.4-1 に示した。

外国 309 試験は脂肪肉腫及び平滑筋肉腫を対象とした本薬とダカルバジンとの比較試験であった。組織学的分類（平滑筋肉腫又は脂肪肉腫），地理学的地域（地域 1：米国及びカナダ，地域 2：西欧，オーストラリア及びイスラエル，地域 3：東欧，ラテンアメリカ及びアジア）及び進行病変に対する前化学療法歴の数（2 レジメン又は 3 レジメン以上）に基づいて登録時に層別され，本薬群とダカルバジン群に 1：1 で無作為に割り付けた。外国 207 試験及び国内 217 試験は全ての組織型（以下の組織型は除く：ユーイング肉腫/未熟神経外胚葉性腫瘍，胎児性横紋筋肉腫，軟骨肉腫，骨肉腫，消化管間質肉腫，隆起性皮膚線維肉腫，炎症性筋線維芽細胞腫，悪性中皮腫，子宮中胚葉性混合腫瘍，神経芽細胞腫）を対象とした単一群のオープン試験であった。

全ての試験において，腫瘍の悪性度が中～高悪性度であり，各試験開始前 6 ヵ月以内に RECIST 基準による PD が認められた患者を対象とした。また，外国 309 試験では，進行悪性軟部腫瘍に対し禁忌でない限りアントラサイクリン系薬剤を含む少なくとも 2 レジメンの前化学療法歴を有する患者を対象とした。外国 207 試験では，進行病変に対し 1 レジメンまでの併用療法又は 2 レジメンまでの単剤療法の前化学療法歴を有する患者，国内 217 試験では，進行又は再発悪性軟部腫瘍に対する 1 レジメン以上の前化学療法歴（アントラサイクリン系薬剤又はイホスファミドの単独療法，若しくは併用療法）を有する患者を対象とした。

減量方法を含む本薬の投与方法は 3 試験で違いはなかった。

本項では，有効性評価項目として，OS，PFS，PFR_{12wks}，抗腫瘍効果を主に示した。OS を除く有効性評価は RECIST に基づいて行われたが，外国 309 試験及び国内 217 試験は RECIST 1.1 版，外国 207 試験は RECIST 1.0 版を用いた。また，本項では，外国 309 試験は主治医判定による結果を示し，国内 217 試験は第三者判定の結果を示した。外国 207 試験では，ベースライン及び 12 週時の画像については第三者判定を実施した。さらに，12 週時の画像については，第三者判定結果を踏まえて最終評価を治験調整医師が行ったため，12 週時の画像については治験調整医師の評価結果を用いた。上記以外の評価は主治医判定による結果を用いた。

有効性の主要な解析対象集団は，外国 309 試験及び国内 217 試験では Full Analysis Set（FAS），外国 207 試験では Efficacy Evaluable Set（EES）であった。外国 309 試験では無作為に割り付けられた全ての被験者，外国 207 試験では本薬の投与を少なくとも 1 回受け，中央病理判定において適格と判断された全ての被験者，国内 217 試験では本薬の投与を受けた全ての被験者を対象とした。

表 2.5.4-1 有効性評価対象試験の概略

試験名	外国 309 試験 （外国第 3 相試験）	外国 207 試験 （外国第 2 相試験）	国内 217 試験 （国内第 2 相試験）
試験デザイン 対照の種類	オープン，無作為化 ダカルバジン対照	オープン 単一群	オープン 単一群
悪性軟部腫瘍の組織型	平滑筋肉腫，脂肪肉腫	全ての組織型 ただし，下記の組織型を除く ユーイング肉腫/未熟神経外胚葉性腫瘍,胎児性横紋筋肉腫，軟骨肉腫，骨肉腫，消化管間質肉腫，隆起性皮膚線維肉腫，炎症性筋線維芽細胞腫，悪性中皮腫，子宮中胚葉性混合腫瘍，神経芽細胞腫	全ての組織型 ただし，下記の組織型を除く ユーイング肉腫/未熟神経外胚葉性腫瘍,胎児性横紋筋肉腫，軟骨肉腫，骨肉腫，消化管間質肉腫，隆起性皮膚線維肉腫，炎症性筋線維芽細胞腫，悪性中皮腫，子宮中胚葉性混合腫瘍，神経芽細胞腫
前化学療法のレジメン数	進行悪性軟部腫瘍に対し，禁忌でない限りアントラサイクリン系薬剤を含む少なくとも 2 レジメンの前化学療法歴を有する患者	進行病変に対し，1 レジメンまでの併用療法又は 2 レジメンまでの単剤療法の前化学療法歴を有する患者	進行又は再発悪性軟部腫瘍に対する 1 レジメン以上の標準化学療法（アントラサイクリン系薬剤又はイホスファミドの単独療法，若しくは併用療法）の前化学療法歴を有する患者
対象患者	・中～高悪性度の進行悪性軟部腫瘍の患者 ・無作為化前 6 ヵ月以内に RECIST による PD が認められた患者 ・ECOG PS：0～2 ・18 歳以上	・中～高悪性度の進行又は転移性の悪性軟部腫瘍の患者 ・投与開始前 6 ヵ月以内に RECIST による PD が認められた患者 ・WHO PS：0～1 ・18 歳以上	・中～高悪性度の進行又は再発悪性軟部腫瘍の患者 ・同意取得前 6 ヵ月以内に RECIST による PD が認められた患者 ・ECOG PS：0～1 ・20 歳以上
被験者数	無作為化：452 例 ・本薬群：228 例 ・ダカルバジン群：224 例	登録：128 例 ・平滑筋肉腫：40 例 ・脂肪肉腫：37 例 ・滑膜肉腫：19 例 ・その他の悪性軟部腫瘍：32 例	登録：52 例 ・脂肪肉腫及び平滑筋肉腫：36 例 ・その他の悪性軟部腫瘍（脂肪肉腫及び平滑筋肉腫以外の組織型）：16 例
本薬の投与方法	3 週間サイクルで第 1 及び 8 日目に，エリブリンメシル酸塩 1.4 mg/m^2 を 2～5 分で静脈内投与	3 週間サイクルで第 1 及び 8 日目に，エリブリンメシル酸塩 1.4 mg/m^2 を 2～5 分で静脈内投与	3 週間サイクルで第 1 及び 8 日目に，エリブリンメシル酸塩 1.4 mg/m^2 を 2～5 分で静脈内投与
本薬の減量方法	1.4 mg/m^2 から毒性の程度により 1.1 mg/m^2，0.7 mg/m^2 の順に減量	1.4 mg/m^2 から毒性の程度により 1.1 mg/m^2，0.7 mg/m^2 の順に減量	1.4 mg/m^2 から毒性の程度により 1.1 mg/m^2，0.7 mg/m^2 の順に減量
有効性評価			
主要評価項目	OS	PFR_{12wks}	PFR_{12wks}
副次評価項目 （探索的評価項目）	PFS PFR_{12wks} 臨床的有用率 （ORR） （病勢コントロール率） （長期安定率） （QOL スコア）	OS PFS ORR 臨床的有用率 奏効までの期間 奏効期間	OS PFS ORR 病勢コントロール率 臨床的有用率 長期安定率
生存調査	12 週ごと	3 ヵ月ごと	12 週ごと
腫瘍評価方法	基準：RECIST 1.1 版 判定：主治医判定 時期：12 週までは 6 週間ごと，その後は 9 週間ごと	基準：RECIST 1.0 版 判定：ベースライン及び 12 週時の画像については第三者判定を実施し，12 週時の画像に対する最終評価は治験調整医師が行う。それ以外の評価は主治医判定を用いる。 時期：6 週間ごと	基準：RECIST 1.1 版 判定：第三者判定，主治医判定（主要解析：第三者判定） 時期：6 週間ごと

ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status. ORR = Objective response rate. OS = Overall survival. PFR_{12wks} = Progression-free rate at 12 weeks.PFS = Progression-free survival. PD = Progressive disease. RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors. WHO PS = World Health Organization Performance Status.

（表 2.7.3-2，表 2.7.3-3 を引用）

2.5.4.2 被験者背景

2.5.4.2.1 外国 309 試験

外国 309 試験の FAS に対する主な人口学的特性を表 2.5.4-2 に，主な疾患特性を表 2.5.4-3 に示した。

人口学的特性及び疾患特性について，本薬群とダカルバジン群の両群で概ね均衡が取れていた。全被験者の年齢の平均値は 55.7 歳，男性が 149 例（33.0%），女性が 303 例（67.0%）であり，PS 0 が 201 例（44.5%），PS 1 が 235 例（52.0%）及び PS 2 が 16 例（3.5%），脂肪肉腫が 153 例（33.8%），平滑筋肉腫が 297 例（65.7%）であった。進行病変に対する前化学療法歴の大部分は 2 レジメンであり，2 レジメンが 215 例（47.6%），3 レジメンが 106 例（23.5%）であった。進行病変に対し，最も多く使用されていた薬剤はドキソルビシンであり 352 例（77.9%）であった。

表 2.5.4-2 外国 309 試験の主な人口学的特性【FAS】

	本薬群 （228 例）	ダカルバジン群 （224 例）	合計 （452 例）
年齢（歳）			
平均値（標準偏差）	55.6 (11.01)	55.7 (10.35)	55.7 (10.68)
中央値	56	56	56
最小値，最大値	28, 83	24, 83	24, 83
年齢の分布			
65 歳未満	178 (78.1)	178 (79.5)	356 (78.8)
65 歳以上	50 (21.9)	46 (20.5)	96 (21.2)
BSA（m^2）			
平均値（標準偏差）	1.82 (0.255)	1.84 (0.244)	1.83 (0.250)
中央値	1.80	1.82	1.81
最小値，最大値	1.34, 3.09	1.40, 2.84	1.34, 3.09
性別，n（%）			
男性	67 (29.4)	82 (36.6)	149 (33.0)
女性	161 (70.6)	142 (63.4)	303 (67.0)
地理学的地域，n（%）			
米国及びカナダ	87 (38.2)	86 (38.4)	173 (38.3)
西欧，オーストラリア及びイスラエル	106 (46.5)	105 (46.9)	211 (46.7)
東欧，ラテンアメリカ及びアジア	35 (15.4)	33 (14.7)	68 (15.0)
民族，n（%）			
Hispanic or Latino	23 (10.1)	27 (12.1)	50 (11.1)
Not Hispanic or Latino	170 (74.6)	167 (74.6)	337 (74.6)
Not applicable	35 (15.4)	30 (13.4)	65 (14.4)
人種，n（%）			
White	162 (71.1)	168 (75.0)	330 (73.0)
Black or African American	6 (2.6)	6 (2.7)	12 (2.7)
Japanese	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Chinese	2 (0.9)	1 (0.4)	3 (0.7)
Other Asian	15 (6.6)	15 (6.7)	30 (6.6)
American Indian or Alaskan Native	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Other	6 (2.6)	4 (1.8)	10 (2.2)
Not applicable	35 (15.4)	30 (13.4)	65 (14.4)

分類別集計の数字は例数，（ ）内は各投与群の FAS に対する割合

（表 2.7.3-9 を引用）

表 2.5.4-2 外国 309 試験の主な人口学的特性【FAS】（続き）

	本薬群 （228 例）	ダカルバジン群 （224 例）	合計 （452 例）
ECOG PS，n（%）			
0	111 (48.7)	90 (40.2)	201 (44.5)
1	114 (50.0)	121 (54.0)	235 (52.0)
2	3 (1.3)	13 (5.8)	16 (3.5)

ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status.
分類別集計の数字は例数，（ ）内は各投与群の FAS に対する割合

（表 2.7.3-9 を引用）

表 2.5.4-3 外国 309 試験の主な疾患特性【FAS】

	本薬群 （228 例）	ダカルバジン群 （224 例）	合計 （452 例）
組織型，n（%）			
脂肪肉腫	75 (32.9)	78 (34.8)	153 (33.8)
脱分化型	32 (14.0)	37 (16.5)	69 (15.3)
粘液型	26 (11.4)	25 (11.2)	51 (11.3)
多形型	13 (5.7)	15 (6.7)	28 (6.2)
円形細胞型	4 (1.8)	1 (0.4)	5 (1.1)
平滑筋肉腫	152 (66.7)	145 (64.7)	297 (65.7)
その他の悪性軟部腫瘍	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
腫瘍の悪性度，n（%）			
中悪性度	77 (33.8)	69 (30.8)	146 (32.3)
高悪性度	150 (65.8)	152 (67.9)	302 (66.8)
評価せず	1 (0.4)	3 (1.3)	4 (0.9)
前化学療法の種類，n（%）			
術前補助化学療法	15 (6.6)	10 (4.5)	25 (5.5)
術後補助化学療法	44 (19.3)	51 (22.8)	95 (21.0)
進行病変に対する化学療法	224 (98.2)	219 (97.8)	443 (98.0)
維持療法	8 (3.5)	12 (5.4)	20 (4.4)
不明	3 (1.3)	1 (0.4)	4 (0.9)
進行病変に対する前化学療法のレジメン数，n（%）			
0	4 (1.8)	5 (2.2)	9 (2.0)
1	21 (9.2)	27 (12.1)	48 (10.6)
2	115 (50.4)	100 (44.6)	215 (47.6)
3	48 (21.1)	58 (25.9)	106 (23.5)
4	22 (9.6)	17 (7.6)	39 (8.6)
5	9 (3.9)	12 (5.4)	21 (4.6)
6	1 (0.4)	2 (0.9)	3 (0.7)
7	4 (1.8)	3 (1.3)	7 (1.5)
8	2 (0.9)	0	2 (0.4)
9	2 (0.9)	0	2 (0.4)

分類別集計の数字は例数，（ ）内は各投与群の FAS に対する割合

（表 2.7.3-10 を引用）

表 2.5.4-3 外国 309 試験の主な疾患特性【FAS】（続き）

	本薬群 （228 例）	ダカルバジン群 （224 例）	合計 （452 例）
進行病変に対する前化学療法の薬剤[a]，n（%）			
ドキソルビシン	179 (78.5)	173 (77.2)	352 (77.9)
ゲムシタビン	119 (52.2)	122 (54.5)	241 (53.3)
イホスファミド	114 (50.0)	112 (50.0)	226 (50.0)
Trabectedin	107 (46.9)	112 (50.0)	219 (48.5)
ドセタキセル	97 (42.5)	91 (40.6)	188 (41.6)
パゾパニブ	18 (7.9)	17 (7.6)	35 (7.7)
エピルビシン	13 (5.7)	14 (6.3)	27 (6.0)
シスプラチン	12 (5.3)	13 (5.8)	25 (5.5)
シクロホスファミド	12 (5.3)	9 (4.0)	21 (4.6)

分類別集計の数字は例数，（ ）内は各投与群の FAS に対する割合
a: いずれかの群で 5%以上の頻度で使用された薬剤を記載

（表 2.7.3-10 を引用）

2.5.4.2.2 外国 207 試験

外国 207 試験の EES に対する主な人口学的特性を表 2.5.4-4 に，主な疾患特性を表 2.5.4-5 に示した。

全被験者の年齢の平均値は 54.5 歳，男性が 57 例（49.6%），女性が 58 例（50.4%）であり，WHO PS は PS 0 が 56 例（48.7%），PS 1 が 58 例（50.4%）及び PS 3 が 1 例（0.9%）であった。脂肪肉腫が 32 例（27.8%），平滑筋肉腫が 38 例（33.0%），滑膜肉腫が 19 例（16.5%）及びその他の悪性軟部腫瘍が 26 例（22.6%）であった。また，進行病変に対する前化学療法のレジメン数は，大部分が 1 レジメンであり 76 例（66.1%）であった。

表 2.5.4-4 外国 207 試験の主な人口学的特性【EES】

	脂肪肉腫 （32 例）	平滑筋肉腫 （38 例）	滑膜肉腫 （19 例）	その他の 悪性軟部腫瘍 （26 例）	合計 （115 例）
年齢（歳）					
平均値（標準偏差）	55.5 (11.82)	59.4 (12.80)	43.7 (17.92)	53.8 (14.61)	54.5 (14.71)
BSA（m^2）					
平均値（標準偏差）	1.864 (0.2361)	1.766 (0.2259)	1.867 (0.2323)	1.840 (0.2551)	1.827 (0.2376)
性別，n (%)					
男性	22 (68.8)	8 (21.1)	14 (73.7)	13 (50.0)	57 (49.6)
女性	10 (31.3)	30 (78.9)	5 (26.3)	13 (50.0)	58 (50.4)
WHO PS，n (%)					
0	13 (40.6)	19 (50.0)	11 (57.9)	13 (50.0)	56 (48.7)
1	18 (56.3)	19 (50.0)	8 (42.1)	13 (50.0)	58 (50.4)
2	0	0	0	0	0
3	1 (3.1)	0	0	0	1 (0.9)

WHO PS = World Health Organization Performance Status.
分類別集計の数字は例数，（ ）内は各投与群の EES に対する割合

（表 2.7.3-11 を引用）

表 2.5.4-5 外国 207 試験の主な疾患特性【EES】

	脂肪肉腫（32 例）	平滑筋肉腫（38 例）	滑膜肉腫（19 例）	その他の悪性軟部腫瘍（26 例）	合計（115 例）
組織型[a]，n（%）					
脂肪性腫瘍（脂肪肉腫）	30 (93.8)	0	0	0	30 (26.1)
平滑筋性腫瘍（平滑筋肉腫）	0	38 (100.0)	0	0	38 (33.0)
分化未定の腫瘍	0	0	17 (89.5)	6 (23.1)	23 (20.0)
線維芽細胞性腫瘍	0	0	0	2 (7.7)	2 (1.7)
いわゆる線維組織球性腫瘍	0	0	0	2 (7.7)	2 (1.7)
横紋筋腫瘍（横紋筋肉腫）	0	0	0	1 (3.8)	1 (0.9)
血管性腫瘍	0	0	0	2 (7.7)	2 (1.7)
悪性末梢神経鞘腫瘍	0	0	0	1 (3.8)	1 (0.9)
悪性孤在性線維性腫瘍	0	0	0	1 (3.8)	1 (0.9)
未分化肉腫	0	0	0	8 (30.8)	8 (7.0)
その他	0	0	0	2 (7.7)	2 (1.7)
未評価	2 (6.3)	0	2 (10.5)	1 (3.8)	5 (4.3)
腫瘍の悪性度[b]，n（%）					
低悪性度（Grade 1）	0	0	0	0	0
中悪性度（Grade 2）	23 (71.9)	18 (47.4)	3 (15.8)	12 (46.2)	56 (48.7)
高悪性度（Grade 3）	9 (28.1)	20 (52.6)	16 (84.2)	14 (53.9)	59 (51.3)
進行病変に対する前化学療法のレジメン数，n（%）					
0	6 (18.8)	1 (2.6)	0	3 (11.5)	10 (8.7)
1	19 (59.4)	26 (68.4)	16 (84.2)	15 (57.7)	76 (66.1)
2	7 (21.9)	11 (28.9)	3 (15.8)	8 (30.8)	29 (25.2)
前化学療法の薬剤[c]，n（%）					
ドキソルビシン	29 (90.6)	31 (81.6)	18 (94.7)	25 (96.2)	103 (89.6)
イホスファミド	17 (53.1)	16 (42.1)	15 (78.9)	12 (46.2)	60 (52.2)
ダカルバジン	3 (9.4)	4 (10.5)	0	0	7 (6.1)
シクロホスファミド	1 (3.1)	2 (5.3)	2 (10.5)	1 (3.8)	6 (5.2)
Trabectedin	4 (12.5)	2 (5.3)	0	0	6 (5.2)
ゲムシタビン	0	6 (15.8)	0	0	6 (5.2)

分類別集計の数字は例数，（ ）内は各投与群の EES に対する割合

a: 中央病理診断の結果を示した。

b: 悪性度は中央病理診断の結果を用いた。中央病理診断がない場合は，治験実施医療機関の診断を用いた。

c: 合計で 5%以上の頻度で使用された薬剤を記載した。また，進行病変に対する使用以外も含む。

（表 2.7.3-12 を引用）

2.5.4.2.3 国内 217 試験

国内 217 試験の FAS に対する主な人口学的特性を表 2.5.4-6 に，主な疾患特性を表 2.5.4-7 に示した。

全被験者の年齢の平均値は 51.1 歳，男性が 23 例（45.1%），女性が 28 例（54.9%）であり，ECOG PS は PS 0 が 27 例（52.9%）及び PS 1 が 24 例（47.1%）であった。登録された主な組織型は，脂肪肉腫 16 例（31.4%），平滑筋肉腫 19 例（37.3%），その他の悪性軟部腫瘍では，悪性繊維性組織球腫 3 例（5.9%）及び滑膜肉腫 3 例（5.9%）であった。また，進行病変に対する前化学療法のレジメン数は大部分が 2 レジメン以内であり，1 レジメンが 18 例（35.3%），2 レジメンが 16 例（31.4%）であった。進行病変に対し最も多く使用された薬剤は，ドキソルビシン 47 例（92.2%）であった。

表 2.5.4-6 国内 217 試験の主な人口学的特性【FAS】

	脂肪肉腫/平滑筋肉腫 （35 例）	その他の 悪性軟部腫瘍 （16 例）	合計 （51 例）
年齢（歳）			
平均値（標準偏差）	51.4 (12.11)	50.4 (12.44)	51.1 (12.10)
BSA（m^2）			
平均値（標準偏差）	1.610 (0.2099)	1.652 (0.1929)	1.623 (0.2037)
性別，n (%)			
男性	13 (37.1)	10 (62.5)	23 (45.1)
女性	22 (62.9)	6 (37.5)	28 (54.9)
人種，n (%)			
Japanese	35 (100.0)	16 (100.0)	51 (100.0)
ECOG PS，n (%)			
0	20 (57.1)	7 (43.8)	27 (52.9)
1	15 (42.9)	9 (56.3)	24 (47.1)

ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status.
分類別集計の数字は例数，（ ）内は各投与群の FAS に対する割合

（表2.7.3-13を引用）

表 2.5.4-7 国内 217 試験の主な疾患特性【FAS】

	脂肪肉腫/平滑筋肉腫（35 例）	その他の悪性軟部腫瘍（16 例）	合計（51 例）
組織型/亜型，n（%）			
脂肪肉腫	16 (45.7)	0	16 (31.4)
脱分化型脂肪肉腫	6 (17.1)	0	6 (11.8)
粘液型脂肪肉腫	9 (25.7)	0	9 (17.6)
高分化型脂肪肉腫	1 (2.9)	0	1 (2.0)
平滑筋肉腫	19 (54.3)	0	19 (37.3)
胞巣状軟部肉腫	0	1 (6.3)	1 (2.0)
子宮内膜間質肉腫	0	2 (12.5)	2 (3.9)
線維肉腫	0	2 (12.5)	2 (3.9)
成人型線維肉腫	0	1 (6.3)	1 (2.0)
粘液線維肉腫	0	1 (6.3)	1 (2.0)
悪性線維性組織球腫	0	3 (18.8)	3 (5.9)
多形型悪性線維性組織球腫	0	3 (18.8)	3 (5.9)
悪性末梢神経鞘腫瘍	0	1 (6.3)	1 (2.0)
横紋筋肉腫	0	2 (12.5)	2 (3.9)
胞巣型横紋筋肉腫	0	1 (6.3)	1 (2.0)
不明	0	1 (6.3)	1 (2.0)
孤在性線維性腫瘍	0	2 (12.5)	2 (3.9)
滑膜肉腫	0	3 (18.8)	3 (5.9)
腫瘍の悪性度，n（%）			
中悪性度	9 (25.7)	4 (25.0)	13 (25.5)
高悪性度	26 (74.3)	12 (75.0)	38 (74.5)
前化学療法の種類，n（%）			
術前補助化学療法	2 (5.7)	1 (6.3)	3 (5.9)
術後補助化学療法	5 (14.3)	4 (25.0)	9 (17.6)
進行病変に対する化学療法	35 (100.0)	16 (100.0)	51 (100.0)
維持療法	5 (14.3)	3 (18.8)	8 (15.7)
進行病変に対する前化学療法のレジメン数，n（%）			
1	12 (34.3)	6 (37.5)	18 (35.3)
2	13 (37.1)	3 (18.8)	16 (31.4)
3	6 (17.1)	3 (18.8)	9 (17.6)
4	3 (8.6)	2 (12.5)	5 (9.8)
5	0	1 (6.3)	1 (2.0)
≥6	1 (2.9)	1 (6.3)	2 (3.9)

分類別集計の数字は例数，（ ）内は各投与群の FAS に対する割合

（表2.7.3-14を引用）

表 2.5.4-7 国内 217 試験の主な疾患特性【FAS】（続き）

	脂肪肉腫/平滑筋肉腫（35 例）	その他の悪性軟部腫瘍（16 例）	合計（51 例）
進行病変に対する前化学療法の薬剤[a]，n（%）			
ドキソルビシン	33 (94.3)	14 (87.5)	47 (92.2)
イホスファミド	25 (71.4)	11 (68.8)	36 (70.6)
ドセタキセル	15 (42.9)	7 (43.8)	22 (43.1)
ゲムシタビン	15 (42.9)	6 (37.5)	21 (41.2)
エトポシド	5 (14.3)	2 (12.5)	7 (13.7)
ダカルバジン	5 (14.3)	1 (6.3)	6 (11.8)
シスプラチン	4 (11.4)	1 (6.3)	5 (9.8)
ピラルビシン	3 (8.6)	2 (12.5)	5 (9.8)
ダクチノマイシン	0	2 (12.5)	2 (3.9)

分類別集計の数字は例数，（ ）内は各投与群の FAS に対する割合

a: いずれかの群で 10%以上の頻度で使用された薬剤を記載

（表 2.7.3-14 を引用）

2.5.4.3 悪性軟部腫瘍に対する本薬の有効性

本項では試験ごとに本薬の有効性の結果を示す。

2.5.4.3.1 外国 309 試験

2.5.4.3.1.1 OS

外国 309 試験における主要評価項目である OS の結果を表 2.5.4-8 に，OS の Kaplan-Meier プロットを図 2.5.4-1 に示した。

外国 309 試験の FAS における OS の中央値（95%信頼区間）は，本薬群（228 例）で 13.5 ヵ月（10.9，15.6），ダカルバジン群（224 例）で 11.5 ヵ月（9.6，13.0）であり，本薬群ではダカルバジン群に対して有意な OS の延長が認められた（*P*=0.0169；組織型，地理学的地域及び進行悪性軟部腫瘍に対する前化学療法のレジメン数を層とした層別 log-rank 検定，ハザード比：0.768，95%信頼区間：0.618，0.954）。また，3～24 ヵ月の生存率は一貫して本薬群で良好な結果であった。

表 2.5.4-8 外国 309 試験における OS の結果【FAS】

	本薬群 （228 例）	ダカルバジン群 （224 例）
イベント（死亡）を発生した被験者数，n（%）	176 (77.2)	181 (80.8)
打ち切り例，n（%） 被験者の同意撤回，n（%） データカットオフ時の生存例，n（%）	52 (22.8) 8 (3.5) 44 (19.3)	43 (19.2) 8 (3.6) 35 (15.6)
OS（月）		
中央値（95%信頼区間）[a] 第 1 四分位値（95%信頼区間）[a] 第 3 四分位値（95%信頼区間）[a]	13.5 (10.9 , 15.6) 5.8 (4.2 , 7.2) 24.7 (22.1 , 30.9)	11.5 (9.6 , 13.0) 5.2 (4.0 , 6.7) 20.5 (17.4 , 24.9)
P 値（層別 log-rank 検定）[b] ハザード比（95%信頼区間）[c]	0.0169 0.768 (0.618, 0.954)	
生存率		
3 ヵ月生存率（95%信頼区間）[a] 6 ヵ月生存率（95%信頼区間）[a] 12 ヵ月生存率（95%信頼区間）[a] 18 ヵ月生存率（95%信頼区間）[a] 24 ヵ月生存率（95%信頼区間）[a]	0.888 (0.838, 0.923) 0.734 (0.671, 0.787) 0.548 (0.480, 0.611) 0.402 (0.337, 0.466) 0.260 (0.202, 0.322)	0.876 (0.825, 0.914) 0.729 (0.665, 0.783) 0.475 (0.407, 0.540) 0.299 (0.239, 0.361) 0.202 (0.150, 0.259)

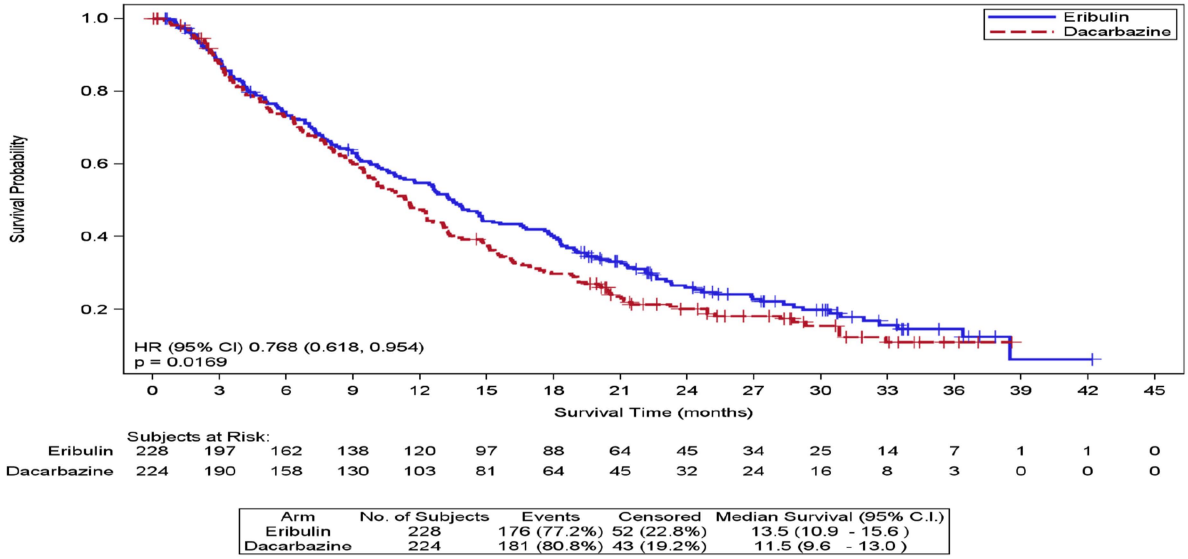
OS = Overall survival.

a: 各群の OS の中央値，第 1 四分位値，第 3 四分位値，3，6，12，18，24 ヵ月生存率（両側 95%信頼区間）は Kaplan-Meier 推定値及び Greenwood 式に基づき算出した。

b: *P* 値は組織型（脂肪肉腫，平滑筋肉腫），地理学的地域（1. 米国及びカナダ，2. 西欧，オーストラリア及びイスラエル，3. 東欧，ラテンアメリカ及びアジア），進行悪性軟部腫瘍に対する前化学療法のレジメン数（2 レジメン，3 レジメン以上）を層とした両側 log-rank 検定を用いて算出した。有意水準は α= 0.0455 とした。

c: ハザード比は組織型，地理学的地域，進行悪性軟部腫瘍に対する前化学療法のレジメン数を層とし，投与群を共変量とした Cox 回帰モデルに基づき算出した。

（表 2.7.3-19 を引用）



Arm	No. of Subjects	Events	Censored	Median Survival (95% C.I.)
Eribulin	228	176 (77.2%)	52 (22.8%)	13.5 (10.9 - 15.6)
Dacarbazine	224	181 (80.8%)	43 (19.2%)	11.5 (9.6 - 13.0)

図 2.5.4-1 外国 309 試験における OS の Kaplan-Meier プロット【FAS】

（図 2.7.3-2 を引用）

次に，外国 309 試験の OS について，年齢，性別，人種，民族，進行病変に対する前化学療法のレジメン数，地理学的地域，組織型，ECOG PS，前化学療法の種類，診断時の悪性度別の Forest プロットを図 2.5.4-2 に示した。

ほとんどの部分集団でダカルバジン群に対する本薬群のハザード比が 1 未満であったことから，本薬のダカルバジンに対する OS の延長効果について，部分集団を通して一貫した結果が示された。

ハザード比が 1 以上となった集団は，民族（Hispanic or Latino），ECOG PS（1，2）並びに前化学療法の種類（分子標的薬）であったが，全ての集団で 95%信頼区間が 1 を跨いでいた。また，ほとんどの集団で被験者数が少なく，95%信頼区間の幅が大きかった。これらのことから，本薬の有効性に明らかな影響を及ぼす因子はみつからなかった。

また，いずれの組織型（脂肪肉腫又は平滑筋肉腫）においても，FAS 全例の場合と同様にハザード比が 1 未満であり，組織型によらず本薬の有効性が期待できると考えられた。

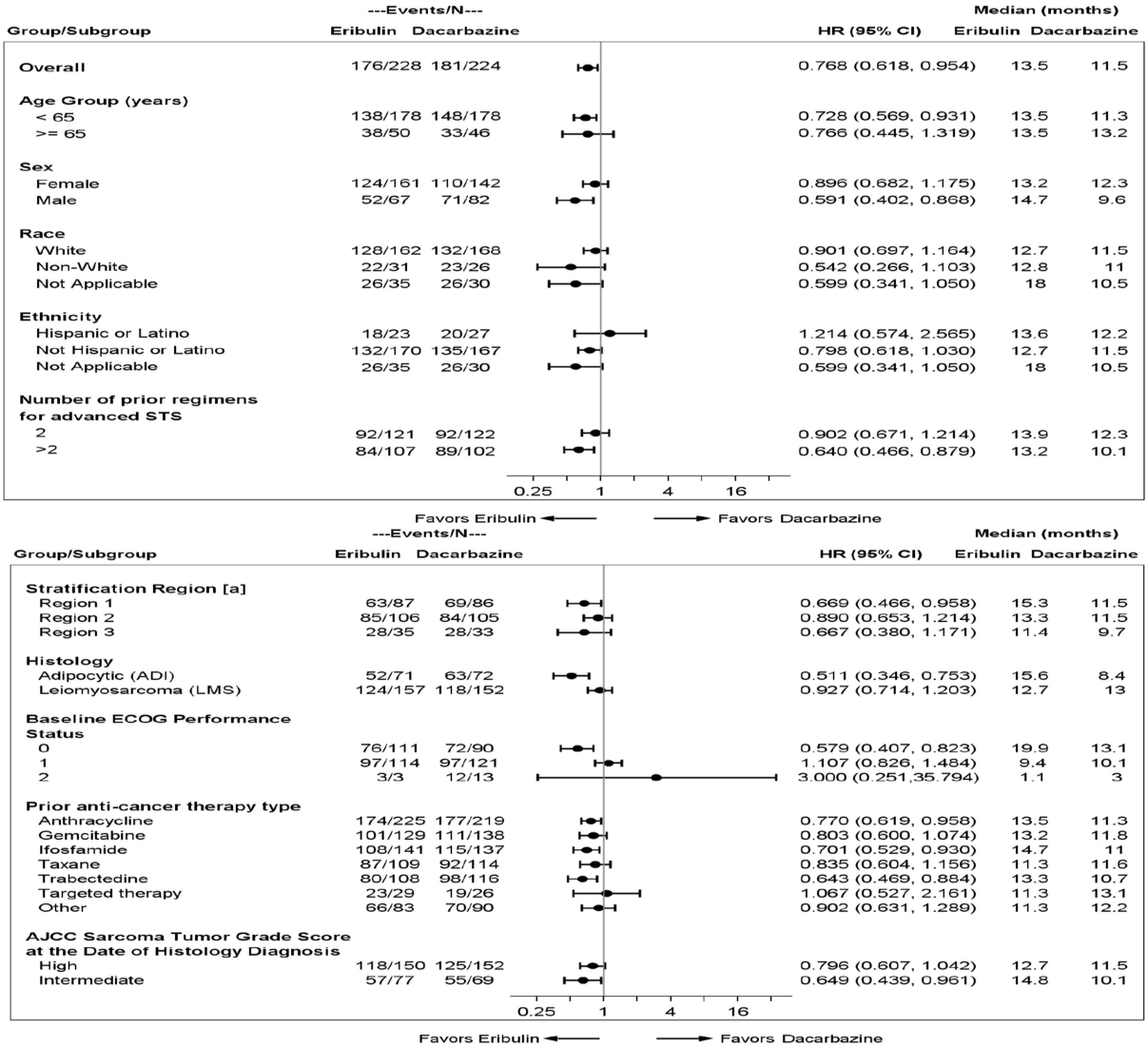


図 2.5.4-2 外国 309 試験の OS における Forest プロット【FAS】

ハザード比はダカルバジン群に対する本薬群の比で定義した

Region 1: 米国及びカナダ，Region 2: 西欧，オーストラリア及びイスラエル，Region 3: 東欧，ラテンアメリカ及びアジア

（図 2.7.3-10 を引用）

2.5.4.3.1.2 PFS

外国 309 試験における PFS の結果を表 2.5.4-9 に示した。

外国 309 試験の FAS における PFS の中央値（95%信頼区間）は，本薬群（228 例）で 2.6 ヵ月（1.9，2.8），ダカルバジン群（224 例）で 2.6 ヵ月（1.8，2.7）（*P*=0.2287，ハザード比：0.877，95%信頼区間：0.710，1.085）であり，本薬群が良好な傾向を示したものの，ダカルバジン群に対して有意な PFS の延長は認められなかった。また，3 ヵ月，6 ヵ月及び 12 ヵ月時点の PFS 率は，本薬群では 0.400，0.216 及び 0.111，ダカルバジン群では 0.343，0.158 及び 0.052 であり，各時点における PFS の割合は，本薬群がダカルバジン群と比較して良好な結果であった。