目次

2.7 臨床概要 2
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 2
2.7.1.1 背景及び概観 2
2.7.1.1.1 臨床試験で用いた製剤 2
2.7.1.1.2 分析法の概観 2
2.7.1.2 個々の試験の要約 5
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 5
2.7.1.4 付録 5

2.7 臨床概要
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法
2.7.1.1 背景及び概観
臨床試験に使用した製剤の処方及び生体試料の分析方法の概要を示す。

2.7.1.1.1 臨床試験で用いた製剤
ハラヴェンの適応症に対する本承認事項一部変更申請にあたり，製剤の追加及び変更はない。本承認事項一部変更申請に用いた臨床試験で使用した製剤を表 2.7.1-1 に示す。

表 2.7.1-1　本承認事項一部変更申請に用いた臨床試験で使用した製剤の一覧

資料	臨床試験番号	ロット番号	
		製剤	原薬
評価資料	外国 207 試験	[redacted]	[redacted]
	国内 217 試験		
	外国 309 試験		

2.7.1.1.2 分析法の概観
2.7.1.1.2.1 溶出試験のバリデーション
本品は注射剤であるため，溶出試験は実施しない。

2.7.1.1.2.2 臨床試験における定量法
ヒト血漿中エリブリン濃度の定量は液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析（LC-MS/MS）を用いて行った。各臨床試験の血漿中エリブリン濃度測定に用いた定量法を表 2.7.1-2 に，各定量法バリデーション試験結果の概略を，表 2.7.1-3，表 2.7.1-4 及び表 2.7.1-5 に示した。血漿試料中エリブリンにその類縁体である内標準物質を一定量添加し有機溶媒で抽出後，逆相クロマトグラフィーで分離し LC-MS/MS 分析を行った。エリブリン及び内標準物質に特異的な前駆イオン及び生成イオンで検出した。いずれの測定法においてもエリブリン定量範囲は 0.2～100 ng/mL であった。

特異性評価において，分析対象物質及び内標準物質の測定を妨害するピークは認められなかったか認められても定量下限値でのピークの 1/5 以下であり測定への影響はなかった。また，定量下限値での評価を含めた日内・日間変動の値は基準内（定量下限では真度±20%以内，精度 20%以内；それ以外の濃度では真度±15%以内，精度 15%以内）であり，本測定法の妥当性が確認された。また，希釈再現性，回収率，マトリックス効果，キャリーオーバーについても問題のない結果が得られ，臨床試験における血漿中エリブリン濃度測定に本測定法を用いることに問題がないことを確認した。

なお，国内 217 試験及び外国 309 試験における血漿中エリブリン濃度測定においては Incurred sample reanalysis も評価し，基準内（2/3 以上の評価検体で初回分析値と再分析値の差が±20%以内）の結果が得られたことから測定法の妥当性を再確認した。

表 2.7.1-2 各臨床試験の血漿中濃度測定に用いた定量法

臨床試験番号	試料種	測定対象	定量法報告書番号	定量法添付資料番号
外国 309 試験	血漿	エリブリン	DSD20[redacted]-36 (Rev. 3, Amendments 1&2)	5.3.1.4.1
外国 207 試験	血漿	エリブリン	E7389/[redacted]/088	5.3.1.4.2
国内 217 試験	血漿	エリブリン	[redacted]038-052	5.3.1.4.3

外国 309 試験における血漿中エリブリン濃度測定は定量法報告書（DSD20[redacted]-36）に従い実施された。血漿 0.5 mL に内標準物質（ER-076349）及び 0.1N 水酸化ナトリウムを添加後，酢酸エチル：メタノール：エタノール（90:5:5, v/v/v）で抽出し，攪拌後遠心分離して有機溶媒相を乾固し 0.1%ギ酸を含む 50%メタノール溶液に再溶解させた。逆相カラム（Metachem Polaris C18 [2.0 × 30 mm, 3 μm]）を用い，0.1%ギ酸含有 13%アセトニトリル溶液と 0.1%ギ酸，30%テトロヒドロフラン含有アセトニトリル溶液をそれぞれ移動相としてグラディエント溶出下 API4000 を用いた LC-MS/MS 分析を行った。分析時間は検体あたり 10 分であった。定量法のバリデーション結果の概略を表 2.7.1-3 に示した。

表 2.7.1-3 血漿中エリブリン濃度定量法のバリデーション結果の概略（5.3.1.4.1 項）

評価項目	試験結果	測定法報告書番号（添付資料番号）
特異性	妨害ピークなし	DSD20[redacted]-36 (5.3.1.4.1)
定量範囲	0.2～100 ng/mL	
日内変動	真度　−4.0%～4.1%	
	精度　3.2%～12.6%	
日間変動	真度　−6.4%～1.5%	
	精度　5.0%～10.8%	
希釈再現性	少なくとも 50 倍まで確認できた	

（添付資料 5.3.1.4.1 の図 1 及び図 2，表 5 及び表 6 から引用）

外国 207 試験における血漿中エリブリン濃度測定は定量法報告書（E7389/[redacted]/088）に従い実施された。血漿 0.5 mL に類縁体（ER-076349）を内標準物質として添加後，酢酸エチル/メタノール/エタノール（90/5/5, v/v/v）で抽出し，攪拌後遠心分離して有機溶媒相を乾固し 0.1%ギ酸を含む 50%メタノール溶液に再溶解させた。逆相カラム（Polaris C18-A [2.0 mm × 30 mm, 3 μm]）を用い，0.1%ギ酸溶液と 0.1%ギ酸含有アセトニトリルをそれぞれ移動相としてグラディエント溶出下 Quantum Ultra を用いた LC-MS/MS 分析を行った。分析時間は検体あたり 10 分であった。定量法のバリデーション結果の概略を表 2.7.1-4 に示した。

表 2.7.1-4 血漿中エリブリン濃度定量法のバリデーション結果の概略（5.3.1.4.2 項）

評価項目	試験結果	定量法報告書 番号（添付資料番号）
特異性	妨害ピークなし	E7389/[redacted]/088 (5.3.1.4.2)
定量範囲	0.2～100 ng/mL	
日内変動	真度　−10.8%～12.5%	
	精度　2.68%～11.1%	
日間変動	真度　−3.19%～2.79%	
	精度　6.54%～13.5%	
希釈再現性	少なくとも 10 倍まで確認できた	
回収率	64.4%～68.4%	
キャリーオーバー	認められなかった	

（添付資料 5.3.1.4.2 の表 3～表 6 及び表 8 から引用）

国内 217 試験における血漿中エリブリン濃度測定は定量法報告書（[redacted]038-052）に従い実施された。血漿 0.2 mL に内標準物質（ER-076349）を添加後，メタノール：エタノール（1:1，v/v）で除タンパク処理した上清に 100 mmol/L 水酸化ナトリウムを添加後，酢酸エチルで抽出し，攪拌後遠心分離して有機溶媒相を乾固し 0.1%ギ酸を含む 50%メタノール溶液に再溶解させた。逆相カラム（Polaris C18-A [2.0 mm × 30 mm, 3 μm]）を用い，0.1%ギ酸溶液：0.1%ギ酸含有アセトニトリル（70:30，v/v）をそれぞれ移動相としてアイソクラティック溶出下 API5000 を用いた LC-MS/MS 分析を行った。分析時間は検体あたり 10 分であった。定量法のバリデーション結果の概略を表 2.7.1-5 に示した。

表 2.7.1-5 血漿中エリブリン濃度定量法のバリデーション結果の概略（5.3.1.4.3 項）

評価項目	試験結果	定量法報告書 番号（添付資料番号）
特異性	妨害ピークなし	[redacted]038-052 (5.3.1.4.3)
定量範囲	0.2～100 ng/mL	
日内変動	真度　−4.0% ～ 3.4%	
	精度　2.3% ～ 6.6%	
日間変動	真度　−8.1% ～ 4.2%	
	精度　3.6% ～ 11.4%	
希釈再現性	少なくとも 100 倍まで確認できた	
回収率	85.0% ～ 91.9%	
マトリックス効果	認められなかった	
キャリーオーバー	認められなかった	

（添付資料 5.3.1.4.3 の図 1 及び表 2～表 7 から引用）

2.7.1.1.2.3 マトリックス中の安定性評価

エリブリンのヒト全血中室温下安定性，ヒト血漿中室温下安定性，ヒト血漿中凍結融解安定性，ヒト血漿抽出試料中安定性，ヒト血漿中凍結下長期安定性及び保存溶液中安定性について検討した。ヒト血漿中エリブリンは−80°C 及び−20°C でそれぞれ 1540 日及び 38.5 ヵ月安定であり，室温下でも 24 時間安定であった。融解凍結は少なくとも 5 回繰り返しても安定性に問題ないことが示された。また全血中の安定性は室温で 4 時間まで安定であることが確認された。抽出試料中では 2°C～8°C 及び室温下でそれぞれ 6.5 ヵ月及び 5 日安定であった。メタノール保

存溶液中では 4℃ 及び室温下でそれぞれ 29 ヵ月及び 6 時間安定であった。また，50%メタノール保存溶液中では 4℃ 及び室温下でそれぞれ 381 日及び 24 時間安定であった。安定性試験結果の概略を表 2.7.1-6 に示した。

表 2.7.1-6 エリブリンのヒト全血，血漿及び保存溶液中安定性結果の概略

試料種	評価項目	評価温度	評価期間	測定法報告書番号
全血	短期安定性	室温	4 時間	[redacted]038-052
血漿	短期安定性	室温	24 時間	[redacted]038-052
	融解凍結安定性	−20℃/室温	5 サイクル	[redacted]038-052
	抽出試料中安定性	室温	5 日	E7389/[redacted]/088
	長期凍結安定性	−20℃	38.5 ヵ月	E7389/[redacted]/255
		−80℃	1540 日	DSD20[redacted]-36
	抽出試料中安定性	2～8℃	6.5 ヵ月	E7389/[redacted]/255
保存溶液	メタノール溶液中	4℃	29 ヵ月	DSD20[redacted]-36
		室温	6 時間	E7389/[redacted]/088
	50%メタノール溶液中	4℃	381 日	[redacted]038-052
		室温	24 時間	[redacted]038-052

（添付資料 5.3.1.4.1 の表 13 及び表 14，添付資料 5.3.1.4.2 の表 9 及び表 13，添付資料 5.3.1.4.3 の表 8，表 9，表 12 及び表 13，添付資料 5.3.1.4.4 の表 4～表 7 から引用）

2.7.1.2 個々の試験の要約

分析法の概要については，2.7.1.1.2.2 項に記載し，バリデーション報告書は第 5 部に添付した。

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本薬は，静脈内に適用する薬剤であるため，生物薬剤学的試験は実施していない。分析法の結果については概要を 2.7.1.1.2.2 項に示した。

2.7.1.4 付録

特になし。

目次

2.7.2 臨床薬理試験 3
2.7.2.1 背景及び概観 3
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 4
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 4
2.7.2.2.2 健康成人を対象とする臨床試験 4
2.7.2.2.3 がん患者を対象とする臨床試験 4
2.7.2.2.3.1 第 2 相試験 4
2.7.2.2.3.2 第 3 相試験 5
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 5
2.7.2.3.1 母集団薬物動態解析 5
2.7.2.3.2 薬物動態に対する内因性要因の影響 7
2.7.2.3.2.1 体重の影響 7
2.7.2.3.2.2 年齢，性別の影響 7
2.7.2.3.2.3 人種の影響 8
2.7.2.3.2.4 がん腫の影響 8
2.7.2.3.2.5 肝機能の影響 8
2.7.2.3.2.6 腎機能の影響 8
2.7.2.3.3 薬物動態に対する外因性要因の影響 8
2.7.2.3.4 母集団薬物動態／薬力学解析 8
2.7.2.3.4.1 暴露量と有効性の関係 8
2.7.2.3.4.2 暴露量と好中球数の関係 8
2.7.2.3.4.3 暴露量と有害事象の関係 11
2.7.2.3.4.4 暴露量と QT 間隔の関係 11
2.7.2.3.5 薬物間相互作用試験 12
2.7.2.4 特別な試験 12
2.7.2.5 付録 12

臨床薬理試験の略号一覧表

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）
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
CL	Clearance	クリアランス
C_{max}	Maximum observed concentration	最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	-
G-CSF	Granulocyte colony-stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
PS	Performance status	一般状態
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
$t_{1/2}$	Terminal phase half-life	血漿中消失半減期

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

ヒトの生体試料を用いた試験，臨床試験の結果を用いて，エリブリンの代謝，薬物相互作用及び薬物動態の解析を実施した。試験の詳細については，初回申請資料 2.7.2 項に示した。ただし，腎機能障害時（Tan AR, et al., 2014）及びリファンピシンによる CYP3A 及び P-糖タンパク質（P-gp）を誘導した際（Devriese LA, et al., 2013）のエリブリンの薬物動態への影響に関しては，学会あるいは論文で発表した。

ヒト生体試料を用いた in vitro 試験から，次のことが明らかとなっている。

1)エリブリンの血漿たん白結合率は 48.92～65.07%と低く，タンパク結合に基づく薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと思われた。

2)エリブリンはヒト肝ミクロソーム中で NADPH 依存的に代謝を受け，この代謝活性はテストステロンの 6β-水酸化活性と有意な相関を示した。また，ヒト型組換え CYP3A4 によるエリブリンの代謝は CYP3A4 特異的な阻害剤で阻害された。

3)ヒト肝細胞において，エリブリンは CYP1A，CYP2C9，CYP2C19 あるいは CYP3A に対する誘導能を示さなかった。

4)ヒト肝ミクロソームにおいて，エリブリンは CYP1A2，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 あるいは CYP2E1 に対する阻害活性を示さなかった。CYP3A4 に対しては可逆的な競合阻害作用を示し，その K_i 値は基質によって異なるものの 3～17 μmol/L の範囲にあった。ヒト肝細胞において，エリブリンは CYP3A4 の基質であるカルバマゼピン，ジアゼパム，パクリタキセル，ミダゾラム及びテルフェナジンの代謝に対して弱いものの濃度依存的な阻害作用を示した。

5)P-gp によるジゴキシン輸送に対する IC_{50} は 10 μmol/L 以上と弱いものであり，P-gp を介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと思われた。

一方，臨床試験の結果から，次のことが明らかとなっている。

1)国内 1 試験（国内 105 試験）及び外国 3 試験（外国 101 試験，外国 102 試験，外国 103 試験）におけるエリブリンの薬物動態パラメータを比較したところ，エリブリンの薬物動態に人種差はないと考えられた。また，母集団薬物動態解析の結果，人種は有意な共変量として認められず，日本人と外国人の薬物動態に差は認められなかった。

2)第 1 サイクルの Day 1 と Day 8 の薬物動態に差がないことから，エリブリンは蓄積しないと考えられた。

3)^{14}C-エリブリンを投与した後の血漿をプールし，代謝物を探索したところ，血漿中の代謝物は未変化体の 0.6%以下であった。一方，^{14}C-エリブリン投与後 168 時間までに，糞中に 77.6%の放射能が排泄され，そのうち 78.6%が未変化体であったことから，エリブリンの主な消失経路は，未変化体として糞中に排泄される経路であると考えられた。エリブリンのクリアランス（CL）に対する代謝の寄与は小さいと考えられた。

4)軽度及び中等度の肝機能障害を有するがん患者の薬物動態は，肝機能正常患者と比べて，血漿中消失半減期（$t_{1/2}$）が延長（それぞれ 1.14 倍及び 1.81 倍）し，CL が低下（それぞれ 0.67 倍及び 0.41 倍）した。

5)中等度及び重度腎機能障害を有するがん患者の薬物動態は，腎機能の低下に伴う $t_{1/2}$ の変化は認められなかったものの，CL が低下し，血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）及び最高血漿中濃度（C_{max}）が増加した。

6)ケトコナゾール及びリファンピシンとの薬物間相互作用を検討したところ，ケトコナゾール及びリファンピシンは，エリブリンの C_{max}，AUC，CL 及び $t_{1/2}$ に影響を及ぼさなかった。

7)母集団薬物動態解析により，血漿中のエリブリンの暴露量と有効性及び安全性との関係について検討を行った。エリブリンの暴露量（AUC）と有効性（最良総合効果，奏効率，無増悪生存期間，全生存期間等）に関連性は認められなかった。安全性では，Grade 3 以上の疲労（無力症を含む），末梢性ニューロパチー及び好中球減少症の発現率とエリブリンの暴露との関係について検討を行った。疲労と相関があるパラメータは，ECOG-PS スコアであり，エリブリンの暴露量とは相関がなかった。Grade 3 の末梢性ニューロパチーを経験する被験者の確率は，エリブリンの AUC とサイクル数に相関していた。さらに，Grade 4 の好中球減少症が起こる被験者の確率は，エリブリンの AUC 及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼに関係していた。

8)エリブリンの QTc に及ぼす影響について検討したところ，投与回によって血漿中濃度の差は認められなかったにもかかわらず，第 1 サイクルの Day 8 の ΔQTcF は Day 1 に比べて長くなることが示唆された。一方，エリブリン血漿中濃度と ΔQTcF には明確な相関が認められなかった。したがって，Day 1 投与よりも Day 8 投与の ΔQTcF が長かった原因としてエリブリンが影響している可能性を否定することはできないが，ほかの因子〔電解質異常，有害事象（悪心，嘔吐，下痢），不十分な食物摂取/食欲不振及び併用薬〕が関わっている可能性も考えられた。

本概要では，外国及び国内で実施された第 2 相試験（外国 207 試験，国内 217 試験）及び第 3 相試験（外国 309 試験）から得られた薬物動態の結果を示す。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

新たな追加資料なし。

2.7.2.2.2 健康成人を対象とする臨床試験

新たな追加資料なし。

2.7.2.2.3 がん患者を対象とする臨床試験

2.7.2.2.3.1 第 2 相試験

2.7.2.2.3.1.1 外国 207 試験（添付資料 5.3.5.2.1）

本治験は，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，試験登録前 6 ヵ月以内に病勢の進行が認められた中～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臨床第 2 相試験である。本治験では 4 つの組織型（平滑筋肉腫，脂肪肉腫，滑膜肉腫，その他肉腫）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。本治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 Day 1 及び Day 8 に静脈内投与するスケジュールで行った。

本治験期間中，被験者から母集団薬物動態解析用に採血を行った。本治験のデータと他治験のデータを併合して母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態／薬力学解析を実施した。解析結果は CPMS-E7389-005R（添付資料 5.3.3.5.1）に示した。

2.7.2.2.3.1.2 国内 217 試験（添付資料 5.3.5.2.2）

本治験は，1 レジメン以上の前化学療法を受け，試験登録前 6 ヵ月以内に病勢の進行が認められた中～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ことを目的として実施した。本治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）のそれぞれの組織型について有効性の検討を行った。本治験における本薬の投与は 3 週間サイクルにて Day 1 及び Day 8 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。

本治験期間中，被験者から母集団薬物動態解析用に採血を行った。本治験のデータと他治験のデータを併合して母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態／薬力学解析を実施した。解析結果は CPMS-E7389-005R（添付資料 5.3.3.5.1）に示した。

2.7.2.2.3.2 第 3 相試験

2.7.2.2.3.2.1 外国 309 試験（添付資料 5.3.5.1.1）

本治験は，アントラサイクリン系抗がん剤を含む少なくとも 2 レジメンの前治療を受けた悪性軟部腫瘍（平滑筋肉腫及び脂肪肉腫）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 Day 1 及び Day 8 に静脈内投与）の有効性及び安全性を，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 Day 1 に静脈内投与）投与時と比較することを目的として実施した。

本治験期間中，被験者から母集団薬物動態解析用に採血を行った。本治験のデータと他治験のデータを併合して母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態／薬力学解析を実施した。解析結果は CPMS-E7389-005R（添付資料 5.3.3.5.1）に示した。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 母集団薬物動態解析

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（添付資料 5.3.3.5.1）。本解析では 478 例の被験者から経時的に得られた 4566 点のエリブリンの血漿中濃度データを用い，エリブリンの母集団薬物動態パラメータを推定した。また，エリブリンの薬物動態に対する人口統計学的因子（年齢，体重，性別，人種，ECOG-PS），臨床検査項目（アルブミン，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），ビリルビン，クレアチニンクリアランス），並びにがん腫の影響を検討した。本解析に用いた解析対象集団の被験者背景を表 2.7.2-1 に示した。

表 2.7.2-1 エリブリンの母集団薬物動態解析に用いた解析対象集団の被験者背景（N = 478）

項目 （単位）	平均値 （標準偏差）	中央値	範囲 （最小値-最大値）
年齢 （歳）	55.5 （12.2）	57	17-83
体重 （kg）	72.7 （18.9）	70	39.3-215
アルブミン （g/dL）	4.0 （0.5）	4.0	1.8-4.9
アルカリホスファターゼ （IU/L）	160 （154）	104	32-1265
ALT （IU/L）	24.4 （19.6）	20	5-278
AST （IU/L）	27.4 （17.8）	23	6-161
ビリルビン （mg/dL）	0.5 （0.4）	0.4	0.1-5
クレアチニンクリアランス （mL/min）	95.5 （35.3）	89.2	29.8-280
性別	女性 = 280，男性 = 198		
がん腫	悪性軟部腫瘍 = 378，その他 = 100		
ECOG-PS	0 = 207，1 = 265，2 以上 = 6		
人種	白人 = 214，黒人及びアフリカ系アメリカ人 = 15，アジア及び太平洋諸島系（日本人と中国人以外） = 16，日本人 = 55，中国人 = 2，ヒスパニック = 10，その他 = 41，不明 = 125		

（添付資料 5.3.3.5.1 の Table 1，Table 2 を引用）

エリブリンの薬物動態は，一次速度で消失する 3-コンパートメントモデルに適合した。母集団薬物動態解析により得られた最終モデル及び母集団薬物動態パラメータを表 2.7.2-2 に示した。最終モデルの全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，ALT，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。

表 2.7.2-2 エリブリンの母集団薬物動態モデルとパラメータ推定値

パラメータ（単位）	点推定値	相対標準誤差（%）	95% 信頼区間（下限–上限）
CL [L/h] = Θ_{CL} * (WGT/67)$^{0.75}$ *(ALB/4) $^{\Theta ALB}$ * (BILI/0.5) $^{\Theta BILI}$			
CL [Θ_{CL}] （L/h）	2.83	2.72	2.68 – 2.98
Θ_{ALB} (CL に対するアルブミンの影響)	0.693	27.8	0.315 – 1.07
Θ_{BILI} (CL に対するビリルビンの影響)	-0.129	37.1	-0.223 – -0.0353
V1 [L] = Θ_{V1} *(WGT/67)			
V1 [Θ_{V1}] （L）	4.06	2.73	3.84 – 4.28
Q2 [L/h] = Θ_{Q2} *(WGT/67)$^{0.75}$			
Q2 [Θ_{Q2}] （L/h）	2.15	9.35	1.76 – 2.54
V2 [L] = Θ_{V2}* (WGT/67)			
V2 [Θ_{V2}] （L）	1.97	6.60	1.72 – 2.22
Q3 [L/h] = Θ_{Q3}*(WGT/67)$^{0.75}$			
Q3 [Θ_{Q3}] （L/h）	5.26	3.12	4.94 – 5.58
V3 [L] = Θ_{V3}*(WGT/67)			
V3 [Θ_{V3}] （L）	101	2.64	95.8 – 106
個体間変動 （%CV）			
CL	48.0	9.78	
V1	21.9	34.8	
Q3	49.5	13.1	
V3	35.4	25.6	
残差変動 （%CV）			
比例誤差 （第 1 相試験）	19.2	13.8	
比例誤差（第 2/3 相試験もしくは TAD ≤ 1.5 h）	45.3	8.78	

CL = クリアランス，V1 = 中心コンパートメントの分布容積，V2，V3 = 末梢コンパートメント 2 及び 3 の分布容積，Q2 = コンパートメント 1 及びコンパートメント 2 の間の分布クリアランス，Q3 = コンパートメント 1 及びコンパートメント 3 の間の分布クリアランス，TAD = 投与後経過時間，WGT = 体重（kg），ALB = アルブミン（g/dL），BILI = ビリルビン （mg/dL）

（添付資料 5.3.3.5.1 の Table 11 を引用）

2.7.2.3.2 薬物動態に対する内因性要因の影響

2.7.2.3.2.1 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。

2.7.2.3.2.2 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。

2.7.2.3.2.3 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。

2.7.2.3.2.4 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。

2.7.2.3.2.5 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又はビリルビン濃度の増加により低下した。したがって，初回申請資料に記載したとおり，肝機能障害を有する被験者に対して本薬を投与する場合は減量を考慮する必要があると考えられた。

2.7.2.3.2.6 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。

2.7.2.3.3 薬物動態に対する外因性要因の影響

外因性要因の影響に関する新たな情報は得られていない。

2.7.2.3.4 母集団薬物動態／薬力学解析

2.7.2.3.4.1 暴露量と有効性の関係

悪性軟部腫瘍患者を対象とした国内 217 試験及び外国 309 試験のデータを対象に，エリブリンの暴露量と全生存期間，無増悪生存期間，12 週時無増悪生存率，最良総合効果及びベースラインからの標的病変長径和の変化の関係を探索的に評価した（資料番号 5.3.3.5.1 項）。Cox 回帰分析を用いて全生存期間に対するエリブリンの AUC の影響を検討した結果，国内 217 試験及び外国 309 試験のいずれも，エリブリンの AUC は全生存期間の有意な説明変数とはならなかった。また，無増悪生存期間，12 週時無増悪生存率，最良総合効果及びベースラインからの標的病変長径和の変化量についてもエリブリンの AUC との関連性は認められなかった。

以上の結果より，第 2，3 相試験で検討された 1.4 mg/m^2 の用量では，本剤の暴露量と有効性の間に明らかな関連性はないと考えられた。

2.7.2.3.4.2 暴露量と好中球数の関係

エリブリンの血漿中濃度と好中球数の経時的推移の関係を評価するため，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／薬力学解析を実施した（添付資料 5.3.3.5.1）。本解析では 402 例の被験者から経時的に得られた 6602 点の好中球数測定値を用いた。母集団薬物動態／薬力学モデルは，Friberg らから報告されている骨髄抑制モデル（Friberg LE, et al., 2002）を適用し，パラメータを推定した。また，エリブリンの血漿中濃度と好中球数の関係に

対する人口統計学的因子（年齢，体重，人種，ECOG-PS），臨床検査項目（アルブミン，アルカリホスファターゼ，ALT，AST，ビリルビン），並びに放射線治療歴の有無，輸血及び顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）併用の有無の影響を検討した。本解析に用いた解析対象集団の被験者背景を表 2.7.2-3 に示した。

表 2.7.2-3 好中球数における母集団薬物動態／薬力学解析に用いた解析対象集団の被験者背景（N = 402）

項目 （単位）	平均値（標準偏差）	中央値	範囲（最小値-最大値）
年齢 （歳）	54.6 (12.4)	56	17-83
体重 （kg）	72.3 (19.1)	69	39.3-215
アルブミン （g/L）	40.4 (5.17)	41	22-50
アルカリホスファターゼ （IU/L）	141 (119)	99	32-1059
ALT （IU/L）	23.5 (19.2)	19	4-278
AST （IU/L）	24.7 (12.6)	22	9-147
ビリルビン （mg/dL）	0.428 (0.300)	0.392	0.117-4.40
人種	白人 = 160，黒人及びアフリカ系アメリカ人 = 6，アジア及び太平洋諸島系（日本人と中国人以外） = 15，日本人 = 52，中国人 = 2，その他 = 41，不明 = 126		
ECOG-PS	0 = 200，1 = 198，2 以上 = 4		
放射線治療歴	有 = 55，無 = 347		
輸血の併用	有 = 54，無 = 348		
G-CSF の併用	有 = 98，無 = 304		

（添付資料 5.3.3.5.1 の Table 5，Table 6 を引用）

母集団薬物動態／薬力学解析により得られた最終モデル及びそのパラメータを表 2.7.2-4 に示した。最終モデルでは，ベースラインの好中球数（BASE）に対する ECOG-PS，輸血併用及び G-CSF 併用の影響，前駆体コンパートメントから好中球コンパートメントまでの平均分化時間（MTT）に対する G-CSF 併用及びアルブミンの影響，エリブリン血漿中濃度の効果の比例定数（SLOPE）に対する日本人及び G-CSF 併用の影響が認められた。ECOG-PS が 1 以上の集団では，ECOG-PS が 0 の集団と比較して BASE が 7%高く，輸血を併用した集団では，併用のなかった集団と比較して BASE が 26%高かった。また，G-CSF を併用した集団では，併用のなかった集団と比較して BASE が 30%低かった。G-CSF を併用した集団では，併用のなかった集団と比較して MTT が 23%短く，また，MTT はアルブミン濃度の増加により軽度延長した。日本人はその他の人種と比較して SLOPE が 24%大きく，また，G-CSF を併用した集団では，併用のなかった集団と比較して SLOPE が 22%大きかった。

表 2.7.2-4 好中球数における母集団薬物動態／薬力学解析モデルとパラメータ推定値

パラメータ（単位）	点推定値	相対標準誤差（%）	95% 信頼区間（下限–上限）
$BASE = \Theta_{BASE} * \Theta_{ECOG}^{ECOG} * \Theta_{BT}^{BT} * \Theta_{GCSF}^{GCSF}$			
BASE [Θ_{BASE}]（x 10^9/L）	4.47	3.09	4.20 – 4.74
Θ_{ECOG}（BASE に対する ECOG-PS の影響, ECOG-PS ≥ 1 vs. 0）	1.07	2.27	1.02 – 1.12
Θ_{BT}（BASE に対する輸血併用の影響）	1.26	6.54	1.10 – 1.42
Θ_{GCSF}（BASE に対する G-CSF 併用の影響）	0.702	5.61	0.625 – 0.779
$MTT = \Theta_{MTT} * \Theta_{GCSF}^{GCSF} * (ALB/4.1)^{\Theta ALB}$			
MTT [Θ_{MTT}]（h）	53.5	3.87	49.4 – 57.6
Θ_{GCSF}（MTT に対する G-CSF 併用の影響）	0.769	2.78	0.727 – 0.811
Θ_{ALB}（MTT に対するアルブミンの影響）	0.377	6.74	0.327 – 0.427
$GAMMA = \Theta_{GAMMA}$			
GAMMA [Θ_{GAMMA}]	0.208	2.83	0.196 – 0.220
$SLOPE = \Theta_{SLOPE} * \Theta_{RACE}^{RACE} * \Theta_{GCSF}^{GCSF}$			
SLOPE [Θ_{SLOPE}]（mL/ng）	0.174	4.14	0.160 – 0.188
Θ_{RACE}（SLOPE に対する人種の影響, 日本人 vs. その他）	1.24	6.59	1.08 – 1.40
Θ_{GCSF}（SLOPE に対する G-CSF 併用の影響）	1.22	6.25	1.07 – 1.37
個体間変動 (%CV)			
BASE	34.6	10.3	
MTT	17.7	27.5	
GAMMA	8.71	114	
SLOPE	30.0	49.1	
残差変動 (%CV)			
比例誤差	46.3	6.50	

BASE = ベースラインの好中球数（x 10^9/L），MTT = 前駆体コンパートメントから好中球コンパートメントまでの平均分化時間（h），GAMMA = フィードバック係数，SLOPE = エリブリン血漿中濃度の効果の比例定数（mL/ng），ECOG = ECOG-PS，BT = 輸血の併用，GCSF = G-CSF の併用，ALB = アルブミン（g/L）

（添付資料 5.3.3.5.1 の Table 21 を引用）

最終モデルを用いて，日本人被験者及び外国人被験者に本薬を 1.4 mg/m^2 投与した際の好中球数の時間推移を予測した結果を図 2.7.2-1 に示す。同じ暴露量下においても，日本人被験者では外国人被験者と比較して本薬に対する感受性が高く，本薬投与後の好中球数の最低値は低くなると考えられた。一方で，好中球数減少からの回復に要する期間は日本人被験者と外国人被験者で同様であると考えられた。

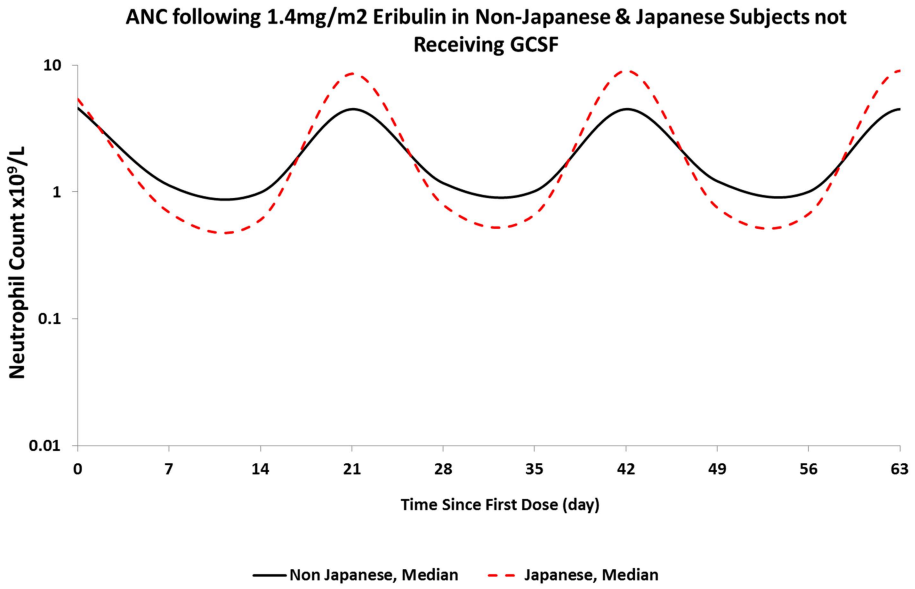


図 2.7.2-1　日本人被験者及び外国人被験者に本薬を 1.4 mg/m^2 投与した際の好中球数の時間推移

（添付資料 5.3.3.5.1 の Figure 70 を引用）

2.7.2.3.4.3　暴露量と有害事象の関係

悪性軟部腫瘍患者を対象とした国内 217 試験及び外国 309 試験のデータを対象に，エリブリンの暴露量と Grade 3 以上の発現率の高かった有害事象の関係を探索的に評価した（添付資料 5.3.3.5.1）。本解析では全治療期間中に Grade 3 以上の疲労，末梢性ニューロパチー，悪心，貧血及び発熱性好中球減少を発現した集団／発現の無かった集団で治療期間中の平均 AUC 及び累積 AUC の分布を比較した。その結果，Grade 3 以上の末梢性ニューロパチーを発現した集団では，発現の無かった集団と比較して治療期間中の累積 AUC は高い傾向を示したが，例数が限られた中での評価（Grade 3 以上の末梢性ニューロパチーを発現した症例数：253 例中 6 例）であったこと及び累積 AUC は治療サイクル数に比例し治療期間の交絡の影響も否定できないことから，結論づけることはできないと考えられた。

暴露量と Grade 3 以上の疲労，悪心，貧血及び発熱性好中球減少の発現に関連性は認められなかった。

2.7.2.3.4.4　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（添付資料 5.3.3.5.1）。図 2.7.2-2 にそれぞれのエリブリン血漿中濃度とベースラインからの QTcF の変化量の実測値及び線形モデルによる推定直線を示した。線形モデルにより推定した直線の傾きの推定値及び 95%信頼区間（下限，上限）は –0.00373（–0.00953，0.00207）ms/ng/mL であり，0 を含んでいた。以上の結果より，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。

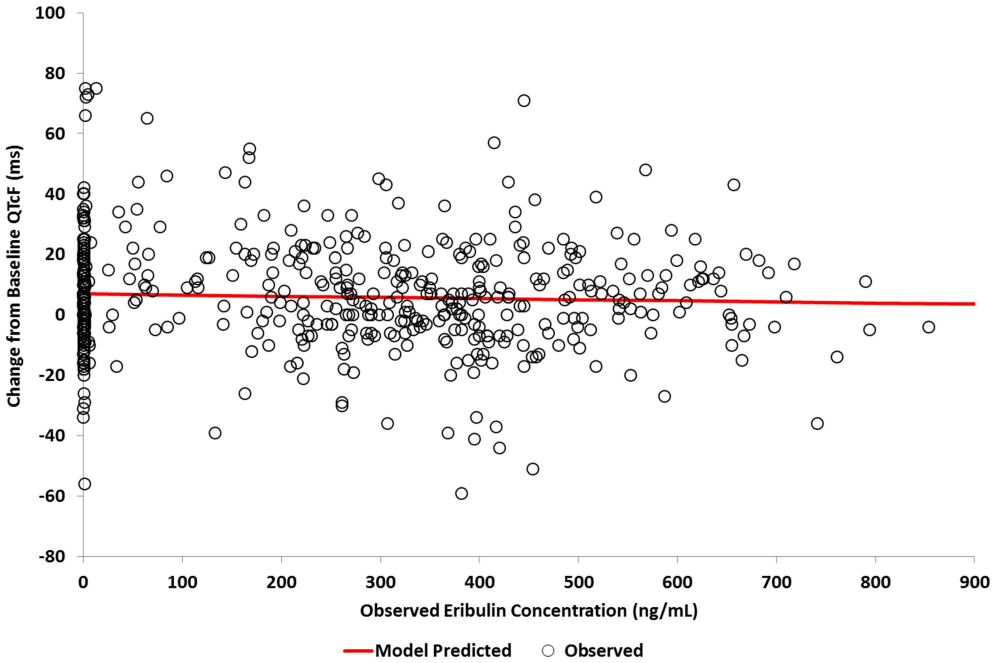


図 2.7.2-2　エリブリン血漿中濃度とベースラインからの QTcF の変化量の関係
（添付資料 5.3.3.5.1 の Figure 12 を引用）

2.7.2.3.5　薬物間相互作用試験

新たな追加資料なし。

2.7.2.4　特別な試験

新たな追加資料なし。

2.7.2.5　付録

特になし。

目次

2.7.3 臨床的有効性 3
2.7.3.1 背景及び概観 3
2.7.3.1.1 試験デザインの概略 4
2.7.3.1.2 有効性の評価方法の概略 7
2.7.3.1.3 有効性評価の定義 8
2.7.3.1.4 解析手法 10
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 11
2.7.3.2.1 外国 309 試験 11
2.7.3.2.2 外国 207 試験 12
2.7.3.2.3 国内 217 試験 12
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 13
2.7.3.3.1 試験対象集団 13
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳 15
2.7.3.3.1.2 被験者背景 17
2.7.3.3.1.3 治験薬の暴露状況 27
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 31
2.7.3.3.2.1 全生存期間（OS） 31
2.7.3.3.2.2 12 週時無増悪生存期間（PFR_{12wks}） 37
2.7.3.3.2.3 無増悪生存期間（PFS） 39
2.7.3.3.2.4 腫瘍縮小効果 45
2.7.3.3.2.5 長期安定率，奏効期間 52
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 54
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 62
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 63
2.7.3.6 付録 64

臨床的有効性の略号一覧表

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）
ADI	adipocytic sarcoma	脂肪肉腫
AJCC	American Joint Committee on Cancer	–
ALK	anaplastic lymphoma kinase	–
CBR	clinical benefit rate	臨床的有用率
CMH 検定	Cochran Mantel-Haenszel 検定	–
CR	complete response	完全奏効
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
DCR	disease control rate	病勢コントロール率
dSDR	durable stable disease rate	長期安定率
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	–
EES	Efficacy Evaluable Set	有効性評価可能対象集団
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer	–
EQ-5D	EuroQol 5 Dimension	–
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	United States Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GIST	gastrointestinal stromal tumors	消化管間質腫瘍
LMS	leiomyosarcoma	平滑筋肉腫
MFH	malignant fibrous histiocytoma	悪性線維性組織球腫
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴断層撮影
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	–
ND	not determined	算出せず
NE	not evaluable／not estimable	評価／推定不能
ORR	objective response rate	客観的奏効率
OS	overall survival	全生存期間
OTH	other types of eligible soft tissue sarcoma	その他の悪性軟部腫瘍
PD	progressive disease	進行
PFR_{12wks}	proression-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
PNET	primitive neuroectodermal tumor	未熟神経外胚葉性腫瘍
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PR	partial response	部分奏効
PS	performance status	一般状態
QLQ	EORTC QoL Questionnaire	–
QOL	quality of life	生活の質
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの効果判定基準
SD	stable disease	安定
STS	soft tissue sarcoma	悪性軟部腫瘍
SYN	synovial sarcoma	滑膜肉腫
WHO	United Nations World Health Organization	世界保健機関

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

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）及び国内第 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。なお，これらの 3 試験は，評価項目や疾患特性（前化学療法歴及び組織型）が異なることから，有効性の併合解析は実施しなかった。

有効性の評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.3-1 に示した。

表 2.7.3-1　有効性の評価に用いた臨床試験の一覧

試験名 添付資料	試験デザイン 対照の種類	投与量	被験者数 [a]	対象被験者	実施国	主要評価項目
評価資料						
外国 309 試験 5.3.5.1.1	第 3 相 多施設共同 無作為化 オープン 並行群間比較試験 ダカルバジン対照	エリブリン： 3 週間サイクルで第 1 及び 8 日目に 1.4 mg/m^2 を 2～5 分で静脈内投与 ダカルバジン： 3 週間サイクルで第 1 日目に被験者の臨床症状に応じて 850，1000 又は 1200 mg/m^2 を静脈内投与	450	悪性軟部腫瘍（脂肪肉腫又は平滑筋肉腫）	23 ヵ国 米国等 [b]	全生存期間（OS）
外国 207 試験 5.3.5.2.1	第 2 相 多施設共同 単一群 オープン試験 （組織型分類による 4 層別）	エリブリン： 3 週間サイクルで第 1 及び 8 日目に 1.4 mg/m^2 を 2～5 分で静脈内投与	127	悪性軟部腫瘍 [c]	5 ヵ国 欧州 [d]	12 週時無増悪生存率（PFR_{12wks}）
国内 217 試験 5.3.5.2.2	第 2 相 多施設共同 単一群 オープン試験	エリブリン： 3 週間サイクルで第 1 及び 8 日目に 1.4 mg/m^2 を 2～5 分で静脈内投与	51	悪性軟部腫瘍 [c]	1 ヵ国 日本	PFR_{12wks}

OS = overall survival，PFR_{12wks} = proression-free rate at 12 weeks.

a: 治験薬が投与された被験者数

b: 米国，カナダ，オーストリア，ベルギー，デンマーク，フランス，ドイツ，イスラエル，イタリア，オランダ，スペイン，英国，チェコ，ポーランド，ルーマニア，ロシア，ブラジル，アルゼンチン，韓国，タイ，シンガポール，オーストラリア，ニュージーランド

c: 以下の組織型を除く。ユーイング肉腫／未熟神経外胚葉性腫瘍（PNET），胎児性横紋筋肉腫，軟骨肉腫，骨肉腫，消化管間質腫瘍（GIST），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。

d: ベルギー，デンマーク，フランス，ドイツ，ポーランド

2.7.3.1.1 試験デザインの概略

有効性評価に用いた 3 試験（外国 309 試験，外国 207 試験及び国内 217 試験）における試験デザインの概略を表 2.7.3-2 に示した。

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 ヵ月以内に固形がんの効果判定基準（RECIST）による進行（PD）が認められた患者を対象とした。減量方法を含む本薬の投与方法は 3 試験で同一であった。

表 2.7.3-2　有効性評価対象試験のデザインの概略

	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	脂肪肉腫，平滑筋肉腫	全ての組織型 ただし，以下の組織型を除く。 ユーイング肉腫／PNET，胎児性横紋筋肉腫，軟骨肉腫，骨肉腫，GIST，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，以下の組織型を除く。 ユーイング肉腫／PNET，胎児性横紋筋肉腫，軟骨肉腫，骨肉腫，GIST，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，又は併用療法）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：0，1 又は 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 又は 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 又は 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 ・脂肪肉腫：37 例 ・平滑筋肉腫：40 例 ・滑膜肉腫：19 例 ・その他の悪性軟部腫瘍：32 例	登録：52 例 ・脂肪肉腫又は平滑筋肉腫：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 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 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 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

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group，GIST = gastrointestinal stromal tumors，PD = progressive disease，PNET = primitive neuroectodermal tumor，PS = performance status，RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors，WHO = United Nations World Health Organization.

外国 309 試験

外国 309 試験は，脂肪肉腫及び平滑筋肉腫を対象に，本薬の OS をダカルバジンと比較することを主目的とした，多施設共同（139 施設），無作為化の国際共同第 3 相オープン試験である（本治験に日本は参加していない）。本治験は，外国 207 試験において，悪性軟部腫瘍に対する本薬の有用性が示唆されたため，検証を目的として実施された。

本治験では，外国 207 試験で事前に設定した統計基準（PFR_{12wks} の片側 90%信頼区間の下限が基準値［20%］を超える）を満たした脂肪肉腫又は平滑筋肉腫を対象とした。前治療としては，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。

本試験デザインを図 2.7.3-1 に示した。無作為割付けは，組織学的分類（脂肪肉腫又は平滑筋肉腫），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レジメンの数（2 レジメン，3 レジメン以上）を層別因子として，450 例（目標症例数）を本薬群とダカルバジン群に 1：1 の割合で割り付けることとした。無作為化期では，本薬の有効性をオープン下でダカルバジンと比較することを目的とし，353 のイベント（死亡）が集積された時点で主要な解析を行うこととした。その時点で治療期間中又は追跡調査期間中の全ての被験者は継続期に移行できることとした。

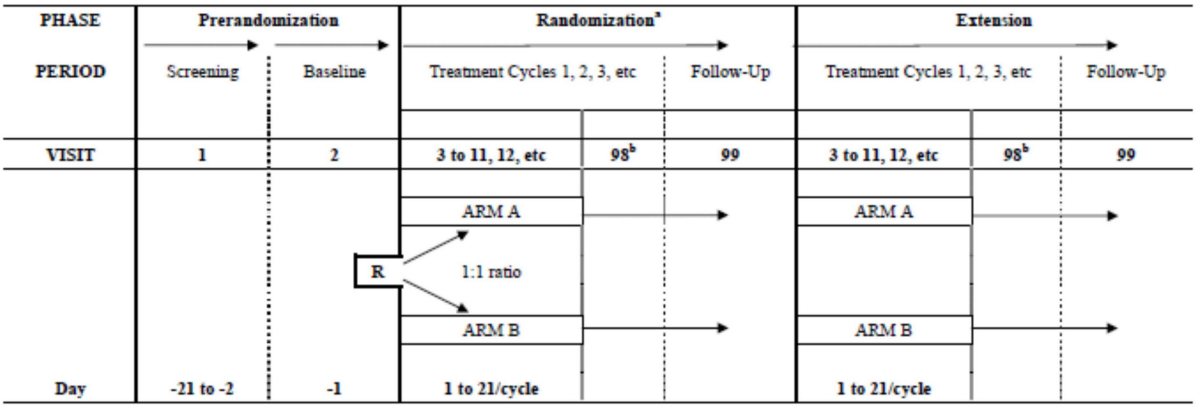


図 2.7.3-1　試験デザイン（外国 309 試験）

Arm A = 本薬群，Arm B = ダカルバジン群，Extension＝継続期，Prerandomization = 無作為化前，R = 無作為化，Randomization = 無作為化期

比較対照薬であるダカルバジンは，National Comprehensive Cancer Network（NCCN）ガイドラインにおいて，推奨される化学療法（併用療法，単剤療法）の一つとして記載されている（National Comprehensive Cancer Network, 2015a）。また，欧州臨床腫瘍学会（European Society for Medical Oncology［ESMO］）の軟部肉腫診療ガイドラインでは，第二選択の化学療法の一つとしてダカルバジン単剤療法が言及されている（The ESMO/European Sarcoma Network Working Group, 2014）。なお，前化学療法歴のある進行軟部腫瘍患者において，ダカルバジン 1200 mg/m^2 を 3 週間ごとに静脈内投与する用法用量で，ORR は 4%，PFS の中央値は 2 ヵ月，OS の中央値は 8.2 ヵ月であることが報告されている（García-Del-Muro X, et al., 2011）。このようにダカルバジンは，切除不能な悪性軟部腫瘍に対する治療薬の一つとして欧米で認知されている。ダカルバジンを比較対照薬に設定することについては，米国食品医薬品局（FDA）及び欧州医薬品庁（EMA）と協議し，合意が得られた上で治験を開始した。

投与量，投与方法について，本薬群では既承認の乳癌と同じ用法・用量（3 週間を 1 サイクルとし，各サイクル第 1 日目及び第 8 日目に本薬 1.4 mg/m^2 を静脈内投与）とした。また，ダカルバジン群では 3 週間を 1 サイクルとし，第 1 日目に静脈内投与した。ダカルバジンの投与量は 850～1200 mg/m^2 の範囲で，被験者の臨床症状に応じて，治験責任医師又はその指名された者が無作為割付け前に 850，1000 又は 1200 mg/m^2 のいずれかを選択することとした。病勢の進行，許容できない毒性の発現，被験者の同意撤回，又は治験依頼者が本治験を中止した場合においては，治験薬の投与を中止することとした。

外国 207 試験

外国 207 試験は，既承認の乳癌と同じ用法・用量（3 週間を 1 サイクルとし，各サイクル第 1 日目及び第 8 日目に本薬 1.4 mg/m^2 を静脈内投与）を用いて，欧州がん研究治療機構（EORTC）主導で実施され，悪性軟部腫瘍に対する有効性及び安全性が検討された。

本治験は，悪性軟部腫瘍の全ての組織型（以下の組織型は除く：ユーイング肉腫／PNET，胎児性横紋筋肉腫，軟骨肉腫，骨肉腫，GIST，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）を対象に，本薬の有効性及び安全性を評価することを目的とした，欧州 5 ヵ国で実施された多施設共同（14 施設），単一群の第 2 相オープン試験である（目標症例数：4 つの組織型層にそれぞれ最小 17 例［計 68 例］，最大 37 例［計 148 例］）。これらの被験者数は Simon（Simon, 1989）の 2 段階デザイン（optimal design）を 4 つの組織型層（脂肪肉腫，平滑筋肉腫，滑膜肉腫，その他の悪性軟部腫瘍）に別々に適用して算出したものであり（2.7.3.1.4 項），本治験ではこれらの 4 つの組織型分類に分けて検討を行った。

前治療は，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を対象とした。

本治験では，準備期（投与開始前），治療期（1 サイクル：21 日間）及び治療後期を設定した。治療期の治験薬投与は，中止基準（病勢の進行，許容できない毒性の発現，被験者の同意撤回等）に該当するまで継続することとした。

国内 217 試験

国内 217 試験は，日本人悪性軟部腫瘍患者において本薬の有効性及び安全性を評価することを目的として計画した。外国 207 試験と同様に，既承認の乳癌と同じ用法・用量（3 週間を 1 サイクルとし，各サイクル第 1 日目及び第 8 日目に本薬 1.4 mg/m^2 を静脈内投与）にて，本治験を実施した。

本治験は，悪性軟部腫瘍の全ての組織型（以下の組織型は除く：ユーイング肉腫／PNET，胎児性横紋筋肉腫，軟骨肉腫，骨肉腫，GIST，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）を対象に，PFR_{12wks} を用いて本薬の有効性を評価することを主目的とした，日本で実施された多施設共同（13 施設），単一群の第 2 相オープン試験である（目標症例数：脂肪肉腫又は平滑筋肉腫を有する被験者：35 例［各組織型に少なくとも 5 例登録］，その他の悪性軟部腫瘍を有する被験者を最大で 20 例［少なくとも 16 例］）。本治験では，悪性軟部腫瘍（脂肪肉腫又は平滑筋肉腫）患者，脂肪肉腫又は平滑筋肉腫以外の悪性軟部腫瘍（その他の悪性軟部腫瘍）患者における本薬の有効性について PFR_{12wks} を用いて評価することを主目的とした。前治療としては，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，又は併用療法）の前化学療法歴を有する患者を対象とした。

本治験では，準備期（投与開始前），治療期（1 サイクル：3 週間）及び治療後期を設定した。治療期の治験薬投与は，中止基準（病勢の進行［新病変の出現を含む］，0.7 mg/m^2 よりも更なる減量が必要な場合，被験者の同意撤回等）に該当するまで継続することとした。

2.7.3.1.2 有効性の評価方法の概略

有効性評価に用いた 3 試験（外国 309 試験，外国 207 試験及び国内 217 試験）における評価方法の概略を表 2.7.3-3 に示した。

OS を除いた有効性評価は，いずれの試験とも RECIST に基づいて行われたが，外国 309 試験及び国内 217 試験では RECIST 1.1 版，外国 207 試験では RECIST 1.0 版を用いた。

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 試験は独立画像判定（以下，第三者判定）による結果を示した。外国 207 試験では，12 週時の画像については第三者判定を実施し，その結果を踏まえて最終評価を治験調整医師が行った（そのため，12 週時の画像については治験調整医師の判定結果を用い，その他の評価は主治医判定による結果を用いた）。

腫瘍評価時期は，外国 309 試験では無作為化された日から 12 週までは 6 週間ごと，その後は 9 週ごととした。外国 207 試験及び国内 217 試験では投与開始日から 6 週間ごととした。

解析対象集団について，外国 309 試験では「無作為に割り付けられた全ての被験者集団（FAS）」を，外国 207 試験では「少なくとも 1 回の治験薬投与を受け，中央評価において適格と判断された被験者集団（EES）」を，国内 217 試験では「少なくとも 1 回の治験薬投与を受けた被験者集団（FAS）」をそれぞれ有効性の主要な解析対象集団と定義した。

表 2.7.3-3　有効性の評価方法の概略

	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）
主要評価項目	OS	PFR_{12wks}	PFR_{12wks}
副次評価項目	PFR_{12wks} 無増悪生存期間（PFS） 臨床的有用率（CBR）（CR［完全奏効］+PR［部分奏効］+durable SD［11 週以上の安定（SD）］の割合）	OS PFS 客観的奏効率（ORR）（CR+PR の割合） CBR 奏効までの期間 奏効期間	OS PFS ORR 病勢コントロール率（DCR）（CR+PR+SD の割合） CBR 長期安定率（dSDR）（durable SD の割合）
探索的評価項目	ORR DCR dSDR QOL スコア（QLQ C30 及び EQ-5D 質問票）	設定なし	設定なし
生存調査	12 週ごとに調査	3 ヵ月ごとに調査	12 週ごとに調査
腫瘍評価方法	基準：RECIST 1.1 版 判定：主治医判定 評価時期：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。その他の評価は主治医判定を用いる。 評価時期：6 週間ごと	基準：RECIST 1.1 版 判定：主治医判定，第三者判定 評価時期：6 週間ごとに行い，第三者判定を主要解析に用いる。
主要な解析対象集団	無作為に割り付けられた全ての被験者（FAS）	治験薬の投与を少なくとも 1 回受け，中央評価において適格と判断された全ての被験者（EES）	治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた全ての被験者（FAS）

CBR = clinical benefit rate，CR = complete response，DCR = disease control rate，dSDR = durable stable disease rate，EES = Efficacy Evaluable Se，EQ-5D = EuroQol 5 Dimension t，FAS = Full Analysis Set，ORR = objective response rate，OS = overall survival，PFR_{12wks} = proression-free rate at 12 weeks，PFS = progression-free survival，PR = partial response，QLQ = EORTC QoL Questionnaire，QOL = quality of life，RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors，SD = stable disease.

2.7.3.1.3　有効性評価の定義

本薬の有効性は，外国 309 試験では OS を主要評価項目とし，ダカルバジンに対する優越性を検証するための無作為化比較試験として実施した。また，外国 207 試験及び国内 217 試験の主要評価項目は，PFR_{12wks} とした。これらの有効性評価項目及びその定義を表 2.7.3-4 に示し，主要評価項目の設定根拠を示した。