表 2.7.3-4　有効性評価項目の定義

評価項目	定義
OS	無作為化された日（外国 309 試験）又は投与開始日（外国 207 試験及び国内 217 試験）から死亡原因を問わない死亡日までの期間とした。 死亡が確認されていない被験者については，最後に生存が確認された日，又は試験のカットオフ日のいずれか早い日をもって打ち切りとした。
PFR_{12wks}	無作為化された日（外国 309 試験）又は投与開始日（外国 207 試験及び国内 217 試験）から 12 週目に実施する腫瘍縮小効果の判定結果に基づく 2 値変数として，無増悪生存の被験者（Success 例）の割合と定義した。 ・無作為化された日（外国 309 試験）又は投与開始日（外国 207 試験及び国内 217 試験）から少なくとも 12 週目の評価が RECIST で SD 又は CR/PR の被験者は Success 例とした。 ・その他の被験者（12 週時点より前に PD 又は死亡が確認された被験者，並びに 12 週時点で病勢が不明な被験者を含む）は Failure 例とした。 ・12 週時の評価時点より前に新たな原疾患に対する治療が開始された場合には，Failure 例として扱った。
PFS	無作為化された日（外国 309 試験）又は投与開始日（外国 207 試験及び国内 217 試験）から最初にイベント（PD 又は死亡原因を問わない死亡のいずれか早い方）が確認された日までの期間とした。
ORR	最良総合評価が CR 又は PR の被験者の割合
DCR	最良総合評価が CR，PR 又は SD（5 週以上の SD）の被験者の割合
CBR	最良総合評価が CR，PR 又は dSD（11 週以上の SD 持続期間）の被験者の割合
dSDR	dSD（11 週以上の SD 持続期間）の被験者の割合

CBR = clinical benefit rate，CR=complete response，DCR = disease control rate，dSD = durable stable disease，dSDR = durable stable disease rate，OS = overall survival，ORR = objective response rate，PD=progressive disease，PFR_{12wks} = proression-free rate at 12 weeks，PFS = progression-free survival，PR=partial response，RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumors，SD=stable disease.

外国 309 試験

本治験は検証試験であり，悪性軟部腫瘍を対象に OS を主要評価項目に設定した。なお，主要評価項目を OS と設定することについては，FDA 及び EMA と協議し，合意を得た上で治験を開始した。

外国 207 試験

抗悪性腫瘍薬の治療効果を評価する上で，腫瘍量の変化を測定することは最も重要な要素と考えられており，抗悪性腫瘍薬の第 2 相試験の主要評価項目において，RECIST による ORR（CR+PR）が用いられることが多い。

一方，抗悪性腫瘍薬の種類やがんの種類によっては，ORR よりは腫瘍病変の安定化の期間を指標とした PFS 又は PFS 率を第 2 相試験の主要評価項目とすることが，より適切な場合もある。

また，EORTC-STBSG（軟部・骨肉腫グループ）の報告（Van Glabbeke, et al., 2002）では，悪性軟部腫瘍の疾患領域の第 2 相試験において，薬剤の有効性を評価するためにある特定の時点における PFS 率を主要評価項目とする適切性について検討した結果が報告されている。その結果，主要評価項目を 3 ヵ月時 PFS 率と設定し，3 ヵ月時 PFS 率が 40%以上を有効，3 ヵ月時 PFS 率が 20%以下を無効と判断することが推奨された。

以上より，本治験の主要評価項目を RECIST に準拠した腫瘍縮小効果判定に基づく 12 週時点での PFS 率（PFR_{12wks}）に設定した。

国内 217 試験

本治験の主要評価項目は，外国 207 試験と同様に，RECIST に準拠した腫瘍縮小効果判定に基づく PFR_{12wks} とした。副次評価項目として，OS，PFS，ORR 等を設定した。

2.7.3.1.4 解析手法

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）における解析方法を以下に示した。

外国 309 試験

外国 309 試験では最終解析に必要なイベント（死亡）数（353 イベント）の 70%（247 イベント）が認められた後に中間解析を実施することを事前に計画した。中間解析において優れた有効性が認められた場合には治験を中止する可能性があるとした。最終解析は 353 イベントの死亡が認められた時点で行った。

中間解析時に本薬群の OS がダカルバジン群より統計学的に有意に延長（$P<0.0148$）又は最終解析時に本薬群の OS がダカルバジン群より有意に延長（$P<0.0455$）した場合は，本治験で優越性が検証されたと判断することとした（P 値は log-rank 検定に基づく）。

有効性解析では，最大の解析対象集団（FAS）を対象とした解析を主とした。

OS 及び PFS は，Kaplan-Meier 法により推定し，Kaplan-Meier プロットを経時的に示した。P 値は組織型（脂肪肉腫，平滑筋肉腫），地理学的地域（「米国及びカナダ」，「西欧，オーストラリア及びイスラエル」，「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。最終解析の有意水準は 0.0455 とした。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 比例ハザードモデルに基づき算出した。3，6，12，18，24 ヵ月生存率及び 3，6，12 ヵ月 PFS 率の推定値と両側 95%信頼区間を示し，OS 及び PFS の中央値と両側 95%信頼区間を求めた。

PFR_{12wks} は，Clopper-Pearson の正確な両側 95%信頼区間とともに示した。ORR，DCR，CBR，dSDR は，RECIST 1.1 版に基づく腫瘍縮小効果の判定に基づき推定し，Clopper-Pearson の正確な両側 95%信頼区間とともに示した。

本治験では，ダカルバジン群の OS の中央値の見積りを約 6 ヵ月とし，2.5 ヵ月の改善は臨床的に意義があると考えられることから，それに相当する本薬群の OS の中央値を 8.5 ヵ月，ハザード比として 0.706 と仮定した。両側検定で，検出力を 90%，全体としての第 1 種の過誤確率を 5%としたとき，必要なイベント数は上述のとおり 353 イベントと推定した。また，OS の最終解析のための目標イベント数が観察される時期は約 29.2 ヵ月（22.5 ヵ月の組み入れ及び 6.7 ヵ月の追跡）と推定した。

外国 207 試験

PFR_{12wks} は，2 値変数として，割合を用いて要約した。PFS，OS，奏効までの期間及び奏効期間は，それぞれ Kaplan-Meier 推定を用いて要約した。ORR 及び CBR は割合を用いて要約した。各推定値に対する信頼区間も算出した。

本治験では，以下の仮定の下で 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）に別々に適用した。

- 組織型層における Success 率（PFR_{12wks}）が 20%以下の場合は許容できないものとし，更なる検討は行わないこととした（帰無仮説）。すなわち，P_0=20%とした。
- 組織型層における Success 率が 40%以上の場合は許容できるものとし，当該組織型における

更なる検討を行うこととした（対立仮説）。すなわち，P_1=40%とした。

これらの数値は，EORTC-STBSG のデータを用いて，二次治療を受けた患者のデータをレトロスペクティブに解析した結果に基づくものである（Van Glabbeke, et al., 2002）。

- 組織層における Success 例が 3 例以下の場合には，被験者登録を中止し，当該組織型における更なる検討は行わないこととした
- 組織層における Success 例が 4 例以上の場合には，当該組織型に適格な被験者が 37 例登録され，治験薬の投与を開始するまで被験者登録を継続することとした
- 37 例のうち，11 例以上の Success 例が認められた場合には，当該組織型における更なる検討が正当化できると結論することとした

これらの仮定に基づき，各組織層あたり 37 例の適格な患者が投与され，少なくとも 12 週間追跡する必要があった。第 1 種の過誤及び第 2 種の過誤はいずれも 10%（α=β=0.1）であった。

無効な薬剤を必要以上に多くの患者に投与することがないよう，試験は 2 段階で行うこととした。第 1 段階では，組織層あたり 17 例の適格な投与例を対象とした。

国内 217 試験

有効性解析は，脂肪肉腫又は平滑筋肉腫を有する被験者及びその他の悪性軟部腫瘍を有する被験者を対象とした解析を主とした。全ての組織型を含めた全例を対象とした解析は副次的に実施した。

PFR_{12wks}は，2 項分布を用いた正確な片側 90%，両側 90%信頼区間及び 95%信頼区間とともに示した。PFS 及び OS は，Kaplan-Meier 法により推定し，Kaplan-Meier プロットを経時的に示した。3，6，9，12 ヵ月 PFS 率及び 6，12，18，24 ヵ月生存率の推定値と両側 95%信頼区間を示し，PFS 及び OS の中央値と両側 95%信頼区間を求めた。ORR，DCR，CBR，dSDR は，RECIST 1.1 版に基づく腫瘍縮小効果の判定に基づき推定し，二項分布を用いた正確な両側 95%信頼区間とともに示した。

脂肪肉腫又は平滑筋肉腫を有する被験者数（登録例として約 35 例）は，帰無仮説（H_0）：$PFR_{12wks} \leq 20\%$，対立仮説（H_1）：$PFR_{12wks} \geq 40\%$，第 1 種の過誤確率 α=0.05（片側），検出力 80%を仮定して，1 標本二項分布に基づき決定した。閾値 PFR_{12wks}（P_0=20%）及び期待 PFR_{12wks}（P_1=40%）は，EORTC-STBSG の報告（Van Glabbeke, et al., 2002）及び外国 207 試験の結果に基づき設定した。その他の悪性軟部腫瘍を有する被験者数（登録例として最大 20 例［少なくとも 16 例］）は，閾値 PFR_{12wks}（P_0=15%）及び期待 PFR_{12wks}（P_1=35，40%）とした 1 標本二項分布に基づき決定した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 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，無作為化の国際共同第 3 相オープン試験である。

本治験では，無作為化期に続いて継続期を設定した（図 2.7.3-1）。有効性の主要な解析は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日にカットオフしたデータに基づき実施した。

無作為化された 452 例（本薬群 228 例，ダカルバジン群 224 例）は，全例 FAS（有効性の主要解析対象集団）として採用した。このうち，2 例（本薬群，ダカルバジン群の各 1 例）は治験薬が投与されなかった。

本項では，有効性の主な結果を記述し，詳細な結果は 2.7.3.3.2 項及び 2.7.3.3.3 項に示した。また，特に記載がない限り，FAS 及び主治医判定の結果を記述した。

OS（主要評価項目）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。

PFS（副次評価項目）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，3，6 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 率は，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。

PFR_{12wks}（副次評価項目）は，本薬群で 33.3%（76/228 例；95%信頼区間：27.2，39.9，以下同様），ダカルバジン群で 28.6%（64/224 例；22.8，35.0）であり，本薬群の PFR_{12wks} はダカルバジン群に対して高かったものの，統計学的な有意差は認められなかった（P＝0.253；オッズ比：1.3［95%信頼区間：0.8，1.9］）。

2.7.3.2.2 外国 207 試験

外国 207 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／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，単一群の第 2 相オープン試験である。

本薬投与例 127 例は，全例とも FAS として採用した。FAS のうち，12 例を除く 115 例（脂肪肉腫 32 例，平滑筋肉腫 38 例，滑膜肉腫 19 例，その他の悪性軟部腫瘍 26 例）を EES（有効性の主要解析対象集団）として採用した。以下，特に記載がない限り，EES の結果を記述した。

PFR_{12wks}（主要評価項目）は，脂肪肉腫，平滑筋肉腫，滑膜肉腫，その他の悪性軟部腫瘍でそれぞれ 46.9%（15/32 例；95%信頼区間：29.1，65.3，以下同様），31.6%（12/38 例；17.5，48.7），21.1%（4/19 例；6.1，45.6），19.2%（5/26 例；6.6，39.4）であった。

OS（副次評価項目）の中央値（95%信頼区間）は，脂肪肉腫，平滑筋肉腫，滑膜肉腫，その他の悪性軟部腫瘍でそれぞれ 11.9 ヵ月（7.7，16.3），15.3 ヵ月（12.9，22.9），9.6 ヵ月（5.6，12.2），6.7 ヵ月（4.9，10.3）であった。

PFS（副次評価項目）の中央値（95%信頼区間）は，脂肪肉腫，平滑筋肉腫，滑膜肉腫，その他の悪性軟部腫瘍でそれぞれ 2.7 ヵ月（1.4，5.7），2.9 ヵ月（2.3，3.7），2.7 ヵ月（1.4，3.3），2.4 ヵ月（1.4，2.9）であった。

2.7.3.2.3 国内 217 試験

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／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，国内で実施された多施設共同，単一群の第 2 相オープン試験である。有効性の主要な解析は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日にカットオフしたデータに基づき実施した。

本薬投与例 51 例は，全例とも FAS（有効性の主要解析対象集団）として採用した。以下，特に記載がない限り，FAS 及び第三者判定の結果を記述した。

PFR_{12wks}（主要評価項目）は，脂肪肉腫及び平滑筋肉腫，その他の悪性軟部腫瘍，合計でそれぞれ 60.0%（21/35 例；95%信頼区間：42.1，76.1，以下同様），31.3%（5/16 例；11.0，58.7），51.0%（26/51 例；36.6，65.2）であった。

OS（副次評価項目）の中央値（95%信頼区間）は，脂肪肉腫及び平滑筋肉腫，その他の悪性

軟部腫瘍，合計でそれぞれ 17.0 ヵ月（11.0，20.5），7.6 ヵ月（3.8，16.1），13.2 ヵ月（9.5，18.3）であった。

PFS（副次評価項目）の中央値（95%信頼区間）は，脂肪肉腫及び平滑筋肉腫，その他の悪性軟部腫瘍，合計でそれぞれ 5.5 ヵ月（2.8，8.2），2.0 ヵ月（1.2，4.1），4.1 ヵ月（2.6，5.6）であった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では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）のデータを示した。なお，外国 309 試験がダカルバジン対照のオープン試験であるのに対し，他の 2 試験は対照群を設定しないオープン試験であること，3 試験の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，個々の試験結果の併合及び試験間の直接的な比較は行わなかった。

2.7.3.3.1 試験対象集団

本薬の有効性は，悪性軟部腫瘍を対象に評価した。

以下，外国 309 試験，外国 207 試験及び国内 217 試験における主な選択基準を示した。

なお，国内 217 試験の開始前に実施した医薬品後期第 2 相試験開始前相談の結果を踏まえ，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）を個別に評価することとした。

<u>外国 309 試験の主な選択基準</u>

(1)組織学的に確定診断された中～高悪性度の悪性軟部腫瘍を有し，以下のいずれかの組織型に該当する患者

1)脂肪肉腫（脱分化型，粘液型，円形細胞型，多形型）
2)平滑筋肉腫

(2)手術又は放射線治療の適応とならない進行（局所再発，局所進行又は転移）脂肪肉腫（選択基準 (1) に記載されたタイプに限る）又は平滑筋肉腫であることが確認されている患者

(3)以下の基準に合致する測定可能病変が存在する患者

1)RECIST 1.1 版に従ってコンピュータ断層撮影（CT）／磁気共鳴断層撮影（MRI）又はパノラマ接写カラー写真のいずれかで測定可能な長径 1.0 cm 以上の非リンパ節病変又は短径 1.5 cm 以上のリンパ節病変を 1 つ以上有すること。標的病変が 1 つのみであり非リンパ節病変である場合，長径で少なくとも 1.5 cm であること。
2)過去に放射線治療を受けた病変については RECIST 1.1 版に従って増悪を示すエビデンスがあり，標的病変とみなせること

(4)最後に行われた抗悪性腫瘍の治療中又はその最終投与後に，画像による PD（RECIST による）が確認された患者。ただし，PD は本治験の無作為化前 6 ヵ月以内でなければならない。

(5)悪性軟部腫瘍に対し，少なくとも 2 レジメンの前化学療法歴を有する患者。前化学療法には，禁忌でない限りアントラサイクリン系薬剤を含む。

(6)文書同意取得日の年齢が 18 歳以上の男女

(7)Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）による一般状態（PS）（ECOG-PS）が 0，1 又は 2 の患者

外国 207 試験の主な選択基準

(1)組織学的に確定診断された中～高悪性度の進行又は転移性の悪性軟部腫瘍を有し，以下のいずれかの組織型（国際保健機関［WHO］分類 2002）に該当する患者

1)平滑筋肉腫
2)脂肪肉腫（脱分化型，粘液型／円形細胞型，多形型，他に特定されない混合型）
3)滑膜肉腫
4)その他肉腫
(a) 線維芽細胞肉腫（成人型線維肉腫，粘液線維肉腫，硬化性類上皮線維肉腫），(b) いわゆる線維性組織球肉腫（多形型の悪性線維性組織球腫［MFH］，巨細胞性 MFH，炎症性 MFH），(c) 悪性グロムス腫瘍，(d) 横紋筋性肉腫（横紋筋肉腫，胞巣型又は多形型），ただし，胎児型横紋筋肉腫を除く，(e) 血管性の肉腫（類上皮型血管内皮腫，血管肉腫），(f) 分化不明の肉腫（滑膜，類上皮，胞巣状軟部，明細胞，線維形成性小円形細胞，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，内膜肉腫），ただし，軟骨肉腫，ユーイング肉腫・PNET を除く，(g) 悪性末梢神経鞘腫瘍，(h) 孤在性線維性腫瘍，(i) 他に特定されない未分化の悪性軟部腫瘍，(j) 治験調整医師により承認された，不適格な肉腫に該当しないその他の肉腫（登録前に文書又は e-mail での承認が必要）

以下の肉腫は不適格とする。

胎児性横紋筋肉腫，軟骨肉腫，骨肉腫，ユーイング肉腫／PNET，GIST，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，子宮中胚葉性混合腫瘍

(2)手術又は放射線治療の治療適応がない，再発，治療抵抗性又は転移病変がある患者

(3)RECIST に合致する測定可能病変を有する患者

(4)投与開始前 6 ヵ月以内に RECIST による PD が確認され（すなわち，新病変の出現，測定可能病変の径和が 20%以上増加，若しくは外部評価により確認された測定不能病変の増悪がある），その後，特に治療を実施していない患者

(5)進行腫瘍に対して 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。ただし，術前及び術後補助療法としての前化学療法歴は含めないものとする

(6)年齢 18 歳以上の患者

(7)WHO による PS が 0 又は 1 の患者

国内 217 試験の主な選択基準

(1)組織学的又は細胞学的に確定診断された中～高悪性度の悪性軟部腫瘍を有する患者。ただし，以下の組織型を除く。胎児性横紋筋肉腫，軟骨肉腫，骨肉腫，ユーイング肉腫／PNET，GIST，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，子宮中胚葉性混合腫瘍

(2)手術又は放射線での治療適応外となった，進行又は再発（局所再発，局所進行又は転移）悪性軟部腫瘍であることが確認されている患者

(3)以下の基準に合致する測定可能病変が存在する患者。RECIST 1.1 版に従って，CT／MRI 又はカラー写真（定規を写し込んだもの）のいずれかで測定可能な長径 10 mm 以上の非リンパ節病変又は短径 15 mm 以上のリンパ節病変を 1 つ以上有すること。ただし，過去に放

射線治療を受けた病変については，RECIST 1.1 版に従って増悪を示す場合に限り，標的病変とみなすことができる。

(4)進行又は再発悪性軟部腫瘍の治療を目的として行われた本治験直前の化学療法の実施中又は最終投与から本治験同意取得日まで 6 ヵ月以内に PD（RECIST による）が画像で確認された患者

(5)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抗悪性腫瘍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

(6)文書同意取得日の年齢が 20 歳以上の患者

(7)ECOG-PS が 0 又は 1 の患者

上述のとおり外国 207 試験及び国内 217 試験では悪性軟部腫瘍を対象としたが，除外した組織型とその理由を表 2.7.3-5 に示した。

表 2.7.3-5　外国 207 試験及び国内 217 試験で除外した組織型とその理由

不適格とした組織型	理由
胎児性横紋筋肉腫	悪性軟部腫瘍に分類されるが，小児や若年者に高頻度で発現する腫瘍であり，成人の悪性軟部腫瘍の対象とは異なるため。 ビンクリスチン，アクチノマイシン，シクロホスファミド等の併用療法が推奨されている[a]。
軟骨肉腫	骨肉腫に分類され，悪性軟部腫瘍の対象とは異なるため。
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	悪性軟部腫瘍に分類されるが，治療体系が異なるため。 イマチニブ，スニチニブ等の分子標的薬が推奨されている[a]。
隆起性皮膚線維肉腫	悪性軟部腫瘍に分類されるが，治療体系が異なるため。 外国ではイマチニブの投与が推奨されている[b]。
炎症性筋線維芽細胞腫	悪性軟部腫瘍に分類されるが，小児や若年成人に発生することが多く，約半数で ALK 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，外国ではクリゾチニブの投与が推奨されているため[c]。
神経芽細胞腫	小児がんに分類され，約 90%が 5 歳未満の小児で発症する腫瘍であり，成人の悪性軟部腫瘍の対象とは異なるため。
悪性中皮腫	中皮腫に分類され，悪性軟部腫瘍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，悪性軟部腫瘍の対象とは異なるため。

ALK = anaplastic lymphoma kinase
a: 日本臨床腫瘍学会, 2015
b: National Comprehensive Cancer Network, 2015a; Version 1
c: National Comprehensive Cancer Network, 2015b; Version 2

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

(1) 外国 309 試験

無作為化された被験者の内訳及び投与中止理由を表 2.7.3-6 に示した。

無作為化された 452 例は，各群（本薬群 228 例，ダカルバジン群 224 例）に割り付けられ，うち，450 例（本薬群 227 例，ダカルバジン群 223 例）に治験薬が投与された。なお，データカットオフ時に投与を継続中であった 2 例（本薬群，ダカルバジン群の各 1 例）を除く 448 例を投与中止例として取り扱った。

表 2.7.3-6　被験者の内訳及び投与中止理由（無作為化例）（外国 309 試験）

	本薬群 228 例	ダカルバジン群 224 例	合計 452 例
無作為化された例数	228 (100.0)	224 (100.0)	452 (100.0)
未投与例	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
投与例	227 (99.6)	223 (99.6)	450 (99.6)
データカットオフ時点で投与継続	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
投与中止例	226 (99.1)	222 (99.1)	448 (99.1)
投与中止例の主な理由			
病勢進行	173 (75.9)	165 (73.7)	338 (74.8)
病状の悪化	24 (10.5)	27 (12.1)	51 (11.3)
有害事象	14 (6.1)	10 (4.5)	24 (5.3)
被験者の都合	5 (2.2)	10 (4.5)	15 (3.3)
管理/その他	10 (4.4)	10 (4.5)	20 (4.4)
同意撤回	2 (0.9)	4 (1.8)	6 (1.3)
その他	8 (3.5)	6 (2.7)	14 (3.1)

数字は例数，（　）内は各投与群の無作為化例数に対する割合（%）

（表 2.7.6.1-3 を引用）

(2) 外国 207 試験

同意取得例の被験者の内訳及び投与中止理由を表 2.7.3-7 に示した。

本治験には，128 例の被験者が登録され，うち 127 例に治験薬であるエリブリンが投与された。同意取得例のうち，1 例は治験薬投与前に脳転移がみられたため，投与を行わなかった。

表 2.7.3-7　被験者の内訳及び投与中止理由（同意取得例）（外国 207 試験）

	合計
同意取得例	128
未投与例	1 (0.8)
投与例	127 (99.2)
適格例	115 (89.8)
不適格例	12 (9.4)
投与中止例	127 (99.2)
投与中止の主な理由	
病勢進行	98 (76.6)
有害事象	9 (7.0)
同意撤回	9 (7.0)
合併症	1 (0.8)
合併症に伴う死亡	1 (0.8)
その他	9 (7.0)

数字は例数，（　）内は同意取得例数に対する割合（%）

（表 2.7.6.2-3 を引用）

(3) 国内 217 試験

登録された被験者の内訳及び投与中止理由を表 2.7.3-8 に示した。

本治験には，52 例の被験者が登録され，うち 51 例に治験薬であるエリブリンが投与された。登録例のうち，1 例は感染症及び貧血がコントロール不良であったため，投与を行わなかった。なお，病勢進行（44 例）及びデータカットオフ時に投与を継続中であった 1 例は，いずれも投与完了例として取り扱った。

表 2.7.3-8　被験者の内訳及び投与中止理由（登録例）（国内 217 試験）

	合計
登録例	52
未投与例	1
投与例	51 (100.0)
投与完了例	45 (88.2)
投与完了の理由	
病勢進行	44 (86.3)
データカットオフ時点で投与継続	1 (2.0)
投与中止例	6 (11.8)
投与中止の主な理由	
有害事象	4 (7.8)
その他	2 (3.9)

数字は例数，（　）内は投与例数に対する割合（%）

（表 2.7.6.3-3 を引用）

2.7.3.3.1.2 被験者背景

(1) 外国 309 試験

FAS（452 例）の被験者背景の要約を表 2.7.3-9 に，疾患特性を表 2.7.3-10 に示した。

年齢の平均値は 55.7 歳，性別の割合は男性 33.0%（149/452 例），女性が 67.0%（303/452 例）であった。ECOG-PS は，PS 0 が 44.5%（201/452 例），PS 1 が 52.0%（235/452 例）であった。登録された主な組織型は，脂肪肉腫 33.8%（153/452 例），平滑筋肉腫 65.7%（297/452 例），その他の悪性軟部腫瘍は 0.4%（2/452 例）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 2 レジメンが 47.6%（215/452 例），3 レジメン以上が 39.8%（180/452 例）であり，前化学療法はドキソルビシンが最も多く使用されていた（77.9%，352/452 例）。

表 2.7.3-9　被験者背景の要約（FAS）（外国 309 試験）

	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)
体表面積（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			
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			
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			
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			
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)
ECOG-PS			
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 2.7.6.1-5 を引用）

表 2.7.3-10　疾患特性の要約（FAS）（外国 309 試験）

	本薬群 228 例	ダカルバジン群 224 例	合計 452 例
組織型			
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 [a]	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
腫瘍の悪性度			
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)
原発巣の部位			
子宮その他	57 (25.0)	56 (25.0)	113 (25.0)
後腹膜	40 (17.5)	53 (23.7)	93 (20.6)
結合と軟部組織	43 (18.9)	40 (17.9)	83 (18.4)
その他	21 (9.2)	12 (5.4)	33 (7.3)
骨と関節	9 (3.9)	11 (4.9)	20 (4.4)
子宮体	6 (2.6)	4 (1.8)	10 (2.2)
腎臓	7 (3.1)	3 (1.3)	10 (2.2)
胃	5 (2.2)	5 (2.2)	10 (2.2)
肝臓	5 (2.2)	4 (1.8)	9 (2.0)
肺／気管支	3 (1.3)	5 (2.2)	8 (1.8)
縦隔	3 (1.3)	5 (2.2)	8 (1.8)
子宮頸	4 (1.8)	2 (0.9)	6 (1.3)
小腸	1 (0.4)	5 (2.2)	6 (1.3)
精巣上体，精索，男性生殖器その他	2 (0.9)	2 (0.9)	4 (0.9)
大腸（盲腸を除く）	3 (1.3)	1 (0.4)	4 (0.9)
膵臓	2 (0.9)	2 (0.9)	4 (0.9)
リンパ節	2 (0.9)	1 (0.4)	3 (0.7)
卵巣	0	3 (1.3)	3 (0.7)
副腎	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
心臓	2 (0.9)	0	2 (0.4)
その他女性生殖器	2 (0.9)	0	2 (0.4)
直腸	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
皮膚	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
睾丸	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
膣及び陰唇	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.4)
副，洞，中，内耳	1 (0.4)	0	1 (0.2)

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: 組織型が特定できない場合，その他に分類した。

（表 2.7.6.1-6 を引用）

表 2.7.3-10　疾患特性の要約（FAS）（外国 309 試験）（続き）

	本薬群 228 例	ダカルバジン群 224 例	合計 452 例
原発巣の部位（続き）			
肛門管と肛門	1 (0.4)	0	1 (0.2)
歯肉，口腔底部，その他口腔	1 (0.4)	0	1 (0.2)
眼窩及び涙腺 （網膜，眼その他を除く）	0	1 (0.4)	1 (0.2)
その他神経系	0	1 (0.4)	1 (0.2)
陰茎と陰嚢	1 (0.4)	0	1 (0.2)
前立腺	0	1 (0.4)	1 (0.2)
腎盂，尿管	0	1 (0.4)	1 (0.2)
不明	1 (0.4)	0	1 (0.2)
詳細不明な消化器官	0	1 (0.4)	1 (0.2)
欠測（Missing）	1 (0.4)	0	1 (0.2)
前化学療法の種類			
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)
放射線療法歴			
あり	118 (51.8)	118 (52.7)	236 (52.2)
なし	110 (48.2)	106 (47.3)	216 (47.8)
進行病変に対する前化学療法のレジメン数			
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 2.7.6.1-6 を引用）

表 2.7.3-10　疾患特性の要約（FAS）（外国 309 試験）（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]			
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示した。

（表 2.7.6.1-6 を引用）

(2) 外国 207 試験

EES（115 例）の被験者背景の要約を表 2.7.3-11 に，疾患特性を表 2.7.3-12 に示した。

年齢の平均値は 54.5 歳，性別の割合は男性 49.6%（57/115 例），女性が 50.4%（58/115 例）であった。WHO-PS は，PS 0 が 48.7%（56/115 例），PS 1 が 50.4%（58/115 例）であった。登録された主な組織型は，脂肪性肉腫（脂肪肉腫）26.1%（30/115 例），平滑筋性腫瘍（平滑筋肉腫）33.0%（38/115 例），分化未定の腫瘍が 20.0%（23/115 例）であった。また，前化学療法として最も多く使用された薬剤はドキソルビシンであった（89.6%，103/115 例）。

表 2.7.3-11　被験者背景の要約（EES）（外国 207 試験）

	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)
中央値	59.0	59.0	42.0	56.0	56.0
最小値，最大値	32, 75	27, 81	20, 73	17, 83	17, 83
体表面積（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)
中央値	1.855	1.740	1.880	1.780	1.800
最小値，最大値	1.39, 2.45	1.34, 2.29	1.46, 2.20	1.40, 2.37	1.34, 2.45
性別					
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					
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)
4	0	0	0	0	0

PS = performance status,　WHO = United Nations World Health Organization.
分類別集計の数字は例数，（　）内は EES に対する割合（%）

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.1.4.1.2 を引用）

表 2.7.3-12　疾患特性の要約（EES）（外国 207 試験）

	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]					
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)
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)
進行病変に対する前化学療法のレジメン数					
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)
腫瘍の悪性度 [b]					
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)
原発巣の部位					
体幹	0	0	0	1 (3.8)	1 (0.9)
胸部	1 (3.1)	2 (5.3)	10 (52.6)	2 (7.7)	15 (13.0)
後腹膜及び腹腔内	20 (62.5)	15 (39.5)	0	3 (11.5)	38 (33.0)
下肢	8 (25.0)	7 (18.4)	5 (26.3)	6 (23.1)	26 (22.6)
上肢	0	0	2 (10.5)	3 (11.5)	5 (4.3)
内臓–泌尿生殖器	1 (3.1)	0	2 (10.5)	1 (3.8)	4 (3.5)
内臓–消化器	2 (6.3)	1 (2.6)	0	3 (11.5)	6 (5.2)
内臓–婦人科	0	13 (34.2)	0	2 (7.7)	15 (13.0)
内臓–乳房	0	0	0	2 (7.7)	2 (1.7)
その他	0	0	0	3 (11.5)	3 (2.6)

数字は例数，（　）内は 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が，中央病理診断の結果がない場合は，実施医療機関の診断を用いた。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.1.4.2.2 及び添付資料 5.3.5.3.2 の Table 3.1.2 を引用）

表 2.7.3-12　疾患特性の要約（EES）（外国 207 試験）（続き）

	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
前化学療法における使用薬剤数					
0	1 (3.1)	0	0	0	1 (0.9)
1	11 (34.4)	13 (34.2)	3 (15.8)	8 (30.8)	35 (30.4)
2	14 (43.8)	20 (52.6)	12 (63.2)	18 (69.2)	64 (55.7)
3	5 (15.6)	4 (10.5)	2 (10.5)	0	11 (9.6)
4	1 (3.1)	1 (2.6)	2 (10.5)	0	4 (3.5)
5	0	0	0	0	0
前化学療法の薬剤 [a]					
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)
シクロホスファミド	1 (3.1)	2 (5.3)	2 (10.5)	1 (3.8)	6 (5.2)
Trofosfamide	1 (3.1)	2 (5.3)	0	2 (7.7)	5 (4.3)
ダカルバジン	3 (9.4)	4 (10.5)	0	0	7 (6.1)
Trabectedin	4 (12.5)	2 (5.3)	0	0	6 (5.2)
ビンクリスチン	1 (3.1)	0	1 (5.3)	0	2 (1.7)
ゲムシタビン	0	6 (15.8)	0	0	6 (5.2)
ドセタキセル	0	5 (13.2)	0	0	5 (4.3)
ダクチノマイシン	1 (3.1)	0	1 (5.3)	0	2 (1.7)
Brostallicin	0	1 (2.6)	1 (5.3)	0	2 (1.7)
治験薬（Investigational drug）	0	0	1 (5.3)	0	1 (0.9)
エトポシド	0	0	1 (5.3)	0	1 (0.9)
スニチニブ	0	0	1 (5.3)	0	1 (0.9)

数字は例数，（ ）内は EES 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示した。また，進行病変に対する使用以外も含む。なお，Mesna は泌尿器系障害の発現抑制の目的で投与されており，化学療法（抗がん剤）ではないことから，本表から Mesna は削除した。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.1.5.2.2 を引用）

(3) 国内 217 試験

FAS（51 例）の被験者背景の要約を表 2.7.3-13 に，疾患特性を表 2.7.3-14 に示した。

年齢の平均値は 51.1 歳，性別の割合は男性 45.1%（23/51 例），女性が 54.9%（28/153 例）であった。ECOG-PS は，PS 0 が 52.9%（27/51 例），PS 1 が 47.1%（24/51 例）であった。登録された主な組織型は，脂肪肉腫 31.4%（16/51 例），平滑筋肉腫 37.3%（19/51 例），その他の悪性軟部腫瘍では，悪性線維性組織球腫，滑膜肉腫が各 5.9%（3/51 例）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 1 レジメンが 35.3%（18/51 例），2 レジメンが 31.4%（16/51 例）であり，前化学療法はドキソルビシンが最も多く使用されていた（92.2%，47/51 例）。

表 2.7.3-13　被験者背景の要約（FAS）（国内 217 試験）

	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)
中央値	50.0	53.5	52.0
最小値，最大値	29, 73	28, 71	28, 73
体表面積（m^2）			
平均値（標準偏差）	1.610 (0.2099)	1.652 (0.1929)	1.623 (0.2037)
中央値	1.550	1.660	1.590
最小値，最大値	1.30, 2.32	1.27, 2.01	1.27, 2.32
性別			
男性	13 (37.1)	10 (62.5)	23 (45.1)
女性	22 (62.9)	6 (37.5)	28 (54.9)
人種			
Japanese	35 (100.0)	16 (100.0)	51 (100.0)
ECOG-PS			
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 FAS に対する割合（%）

（表 2.7.6.3-4 を引用）

表 2.7.3-14　疾患特性の要約（FAS）（国内 217 試験）

	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			
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			
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)
原発巣の部位			
盲腸	0	1 (6.3)	1 (2.0)
結合と軟部組織	13 (37.1)	9 (56.3)	22 (43.1)
子宮体	5 (14.3)	2 (12.5)	7 (13.7)
大腸（盲腸を除く）	0	1 (6.3)	1 (2.0)
縦隔	1 (2.9)	1 (6.3)	2 (3.9)
鼻腔（鼻軟骨を含む）	0	1 (6.3)	1 (2.0)
後腹膜及び腹膜	14 (40.0)	1 (6.3)	15 (29.4)
子宮–その他	2 (5.7)	0	2 (3.9)
前化学療法の種類			
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)

分類別集計の数字は例数，（　）内は FAS に対する割合（%）

（表 2.7.6.3-5 を引用）

表 2.7.3-14　疾患特性の要約（FAS）（国内 217 試験）（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レジメン数			
0	0	0	0
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)
進行病変に対する前化学療法の薬剤 [a]			
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 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示した。

（表 2.7.6.3-5 を引用）

2.7.3.3.1.3　治験薬の暴露状況

(1) 外国 309 試験

安全性解析対象集団における本薬及びダカルバジンの投与状況を表 2.7.3-15 に示した。なお，主要な解析対象集団である FAS における投与状況の集計は行わなかった。

投与方法について，本薬群では 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 を静脈内投与した。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。

本薬群では，暴露期間（初回投与日から最終サイクル 21 日目までの期間）の中央値（最小値，最大値）は本薬群で 10.0 週（3.0，112.0），ダカルバジン群で 9.0 週（3.0，109.6）であり，投与サイクル数の中央値（最小値，最大値）は本薬群で 3.0（1.0，34.0），ダカルバジン群で 3.0（1.0，30.0）であった。また，用量強度（総投与量［mg/m^2］/暴露期間［週］）の中央値（最小値，最大値）は本薬群で 0.87 mg/m^2/週（0.3，1.0），ダカルバジン群で 315.74 mg/m^2/週（130.4，405.2）であった。

表 2.7.3-15　治験薬の投与状況（安全性解析対象集団）（外国 309 試験）

	本薬群 226 例	ダカルバジン群 224 例
暴露期間（週）[a]		
平均値（標準偏差）	17.4 (18.65)	13.7 (13.35)
中央値	10.0	9.0
最小値，最大値	3.0, 112.0	3.0, 109.6
投与サイクル数[b]		
平均値（標準偏差）	5.5 (5.75)	4.2 (3.88)
中央値	3.0	3.0
最小値，最大値	1.0, 34.0	1.0, 30.0
用量強度（mg/m^2/週）[c]		
平均値（標準偏差）	0.80 (0.159)	305.64 (50.791)
中央値	0.87	315.74
最小値，最大値	0.3, 1.0	130.4, 405.2

a: (最終サイクルの第 1 日目 + 21 – 初回投与日) / 7
b: 少なくとも 1 回の治験薬を投与したサイクル数
c: 治験期間中の総投与量 / (暴露期間［日］/7)

（表 2.7.6.1-7 を引用）

(2) 外国 207 試験

FAS 及び安全性解析対象集団における本薬の投与状況を表 2.7.3-16 に示した。なお，主要な解析対象集団である EES における投与状況の集計は行わなかった。

投与方法について，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 を静脈内投与した。

暴露期間の中央値（最小値，最大値）は 64.0 日（1，1233）であり，投与サイクル数の中央値（最小値，最大値）は 4.0（1，58）であった。また，用量強度の中央値（最小値，最大値）は 4.80 mg/サイクル（2.2，7.0）であった。

表 2.7.3-16　本薬の投与状況（FAS 及び安全性解析対象集団）（外国 207 試験）

	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 31 例	合計 127 例
暴露期間（日）[a]					
平均値（標準偏差）	124.6 (201.21)	103.0 (123.12)	86.9 (67.12)	77.5 (89.68)	100.7 (138.37)
中央値	71.0	60.5	71.0	36.0	64.0
最小値，最大値	8, 1233	8, 575	22, 261	1, 473	1, 1233
投与サイクル数[b]					
平均値（標準偏差）	6.4 (9.35)	5.4 (5.87)	4.7 (3.16)	4.3 (4.25)	5.3 (6.48)
中央値	4.0	3.5	4.0	2.0	4.0
最小値，最大値	1, 58	1, 28	2, 13	1, 23	1, 58
用量強度（mg/サイクル）					
平均値（標準偏差）	4.96 (0.826)	4.55 (0.906)	4.79 (0.829)	4.64 (0.778)	4.73 (0.848)
中央値	5.00	4.56	4.81	4.70	4.80
最小値，最大値	3.5, 7.0	2.2, 6.4	2.9, 6.1	2.8, 6.0	2.2, 7.0

a: 治験薬の最終投与日 － 初回投与日＋1
b: 被験者が投与を延期又は減量した場合であっても第 1 日目又は第 8 日目に治験薬を投与されれば，投与サイクル数に集計した。

（表 2.7.6.2-7 を引用）

(3) 国内 217 試験

FAS 及び安全性解析対象集団における本薬の投与状況を表 2.7.3-17 に示した。

投与方法について，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 を静脈内投与した。

暴露期間の中央値（最小値，最大値）は 94.0 日（21，1103）であり，投与サイクル数の中央値（最小値，最大値）は 4.0（1，4.9），投与期間の中央値（最小値，最大値）は 74.0 日（1，1090）であった。また，用量強度（総投与量［mg/m^2］/暴露期間［週］）の中央値（最小値，最大値）は 0.820 mg/m^2/週（0.47，0.93），相対用量強度（計画された用量強度に対する実際の用量強度の比）の中央値（最小値，最大値）は 0.880（0.50，1.00）であった。

表 2.7.3-17　本薬の投与状況（FAS 及び安全性解析対象集団）（国内 217 試験）

	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
暴露期間（日）[a]			
平均値（標準偏差）	215.8 (226.62)	72.3 (34.87)	170.8 (199.53)
中央値	168.0	56.0	94.0
最小値，最大値	21, 1103	42, 140	21, 1103
投与サイクル数[b]			
平均値（標準偏差）	9.5 (10.06)	3.3 (1.53)	7.6 (8.84)
中央値	7.0	2.5	4.0
最小値，最大値	1, 49	2, 6	1, 49
投与期間（日）[c]			
平均値（標準偏差）	201.5 (227.17)	57.8 (32.79)	156.4 (199.89)
中央値	154.0	39.5	74.0
最小値，最大値	1, 1090	29, 120	1, 1090
用量強度（mg/m^2/週）[d]			
平均値（標準偏差）	0.765 (0.1470)	0.807 (0.1360)	0.778 (0.1436)
中央値	0.820	0.825	0.820
最小値，最大値	0.47, 0.93	0.54, 0.93	0.47, 0.93
相対用量強度[e]			
平均値（標準偏差）	0.821 (0.1587)	0.867 (0.1466)	0.835 (0.1550)
中央値	0.880	0.885	0.880
最小値，最大値	0.50, 1.00	0.58, 1.00	0.50, 1.00

a: 最終サイクルの第 1 日目 ＋ 21 － 初回投与日
b: 少なくとも 1 回の治験薬を投与したサイクル数
c: 最終投与日 － 初回投与日 ＋1
d: 治験期間中に投与された体表面積（m^2）あたりの総投与量/（投与日数/7）
e: 用量強度（mg/m^2/週）/計画された用量強度（0.933 mg/m^2/週=1.4×2/3）

（表 2.7.6.3-6 を引用）

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

本項では，以下に示す有効性データを記載した。

表 2.7.3-18　本項に示した有効性データの一覧

評価項目（記載項）	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）
OS（2.7.3.3.2.1 項）	○	○	○
PFR_{12wks}（2.7.3.3.2.2 項）	○	○	○
PFS（2.7.3.3.2.3 項）	○	○	○
ORR（2.7.3.3.2.4 項）	○	○	○
DCR（2.7.3.3.2.4 項）	○	–	○
CBR（2.7.3.3.2.4 項）	○	○	○
dSDR（2.7.3.3.2.5 項）	○	–	○
奏効までの期間 （2.7.3.3.2.5 項）	○	○	– [a]
奏効期間（2.7.3.3.2.5 項）	○	○	– [a]

CBR = clinical benefit rate，DCR = disease control rate，dSDR = durable stable disease rate，OS = overall survival，ORR = objective response rate，PFR_{12wks} = proression-free rate at 12 weeks，PFS = progression-free survival.
a: PR は認められなかったため，集計は行わなかった。

2.7.3.3.2.1 全生存期間（OS）

(1) 外国 309 試験

主要な解析

OS（主要評価項目）について，FAS を対象とした解析結果（主要な解析結果）を表 2.7.3-19 に，OS の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3-2 に示した。

データカットオフ時の死亡例は本薬群で 176 例（77.2%），ダカルバジン群で 181 例（80.8%）であった。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 2.7.3-19　全生存期間（OS）の結果（FAS）（外国 309 試験）

	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，例数（%）	176 (77.2)	181 (80.8)
打ち切り例，例数（%）	52 (22.8)	43 (19.2)
被験者の同意撤回，例数（%）	8 (3.5)	8 (3.6)
データカットオフ時の生存例，例数（%）	44 (19.3)	35 (15.6)
OS（月）		
中央値（95%信頼区間）[a]	13.5 (10.9 , 15.6)	11.5 (9.6 , 13.0)
第 1 四分位値（95%信頼区間）[a]	5.8 (4.2 , 7.2)	5.2 (4.0 , 6.7)
第 3 四分位値（95%信頼区間）[a]	24.7 (22.1 , 30.9)	20.5 (17.4 , 24.9)
P 値（層別 log-rank 検定）[b]	0.0169	
ハザード比（95%信頼区間）[c]	0.768 (0.618, 0.954)	
生存率		
3 ヵ月生存率（95%信頼区間）[a]	0.888 (0.838, 0.923)	0.876 (0.825, 0.914)
6 ヵ月生存率（95%信頼区間）[a]	0.734 (0.671, 0.787)	0.729 (0.665, 0.783)
12 ヵ月生存率（95%信頼区間）[a]	0.548 (0.480, 0.611)	0.475 (0.407, 0.540)
18 ヵ月生存率（95%信頼区間）[a]	0.402 (0.337, 0.466)	0.299 (0.239, 0.361)
24 ヵ月生存率（95%信頼区間）[a]	0.260 (0.202, 0.322)	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 2.7.6.1-8 を引用）

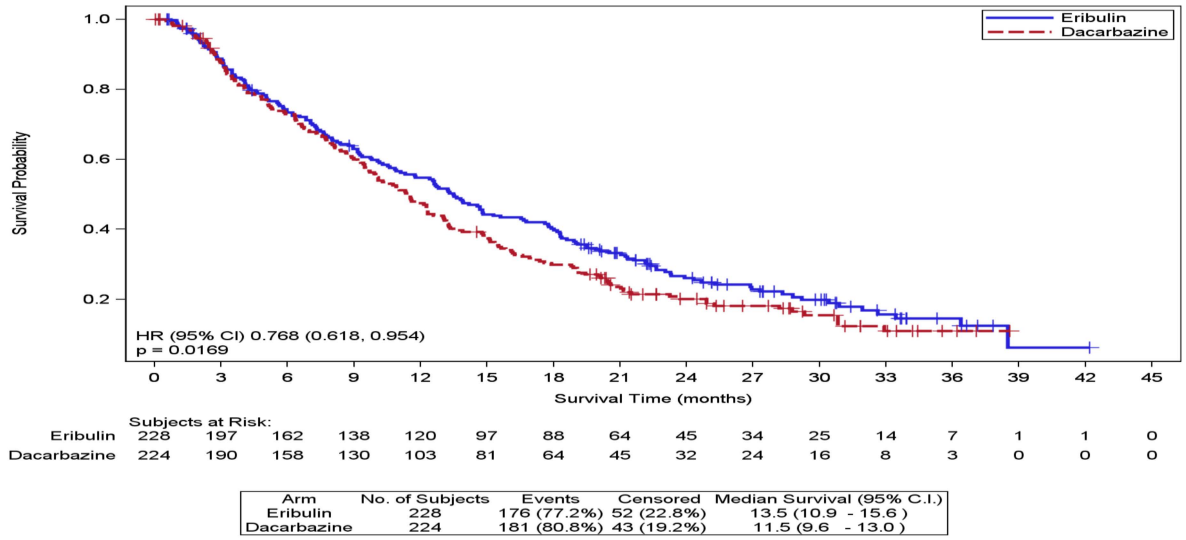


図 2.7.3-2　全生存期間（OS）の Kaplan-Meier プロット（FAS）（外国 309 試験）

（図 2.7.6.1-1 を引用）

治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）を対象とした OS の解析

有効性の副次解析対象集団である PPS を対象とした OS の中央値及び 95%信頼区間等の解析結果を表 2.7.3-20 に示した。PPS の定義は「治験薬の投与を少なくとも 1 回受け，主要な治験実施計画書の違反のない被験者」とした。

データカットオフ時の死亡例は本薬群で 165 例（76.7%），ダカルバジン群で 164 例（82.4%）であった。OS の中央値（95%信頼区間）は本薬群（215 例）で 13.3 ヵ月（10.8，16.7），ダカルバジン群（199 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（P＝0.0115；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：0.747［95%信頼区間：0.596，0.937］），FAS を対象とした結果と同様であった。また，3～24 ヵ月の生存率についても一貫して本薬群で良好な結果であった。

表 2.7.3-20　全生存期間（OS）の結果（PPS）（外国 309 試験）

	本薬群 215 例	ダカルバジン群 199 例
イベント（死亡）を発生した被験者数，例数（%）	165 (76.7)	164 (82.4)
打ち切り例，例数（%）	50 (23.3)	35 (17.6)
被験者の同意撤回，例数（%）	8 (3.7)	6 (3.0)
データカットオフ時の生存例，例数（%）	42 (19.5)	29 (14.6)
OS（月）		
中央値（95%信頼区間）[a]	13.3 (10.8, 16.7)	11.5 (9.6, 13.0)
第 1 四分位値（95%信頼区間）[a]	5.9 (4.3, 7.3)	5.4 (4.1, 7.3)
第 3 四分位値（95%信頼区間）[a]	25.3 (22.1, 30.9)	20.1 (16.6, 24.9)
P 値（層別 log-rank 検定）[b]	0.0115	
ハザード比（95%信頼区間）[c]	0.747 (0.596, 0.937)	
生存率		
3 ヵ月生存率（95%信頼区間）[a]	0.895 (0.845, 0.930)	0.872 (0.816, 0.912)
6 ヵ月生存率（95%信頼区間）[a]	0.742 (0.676, 0.796)	0.738 (0.670, 0.794)
12 ヵ月生存率（95%信頼区間）[a]	0.548 (0.478, 0.613)	0.480 (0.408, 0.548)
18 ヵ月生存率（95%信頼区間）[a]	0.408 (0.340, 0.474)	0.288 (0.225, 0.352)
24 ヵ月生存率（95%信頼区間）[a]	0.269 (0.209, 0.332)	0.195 (0.142, 0.256)

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。

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.2.2.2 を引用）

(2) 外国 207 試験

OS（副次評価項目）について，EES を対象とした解析結果（主要な解析結果）を表 2.7.3-21 に，OS の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3-3 に示した。

データカットオフ時の死亡例は 90.4%（104/115 例）であった。脂肪肉腫，平滑筋肉腫，滑膜肉腫，その他の悪性軟部腫瘍，合計における OS の中央値（95%信頼区間）はそれぞれ 11.9 ヵ月（7.7，16.3），15.3 ヵ月（12.9，22.9），9.6 ヵ月（5.6，12.2），6.7 ヵ月（4.9，10.3），11.8 ヵ月（8.6，14.0）であった。また，合計における 6 ヵ月，12 ヵ月及び 24 ヵ月の生存率はそれぞれ 73.7%，50.0%，20.5%であった。

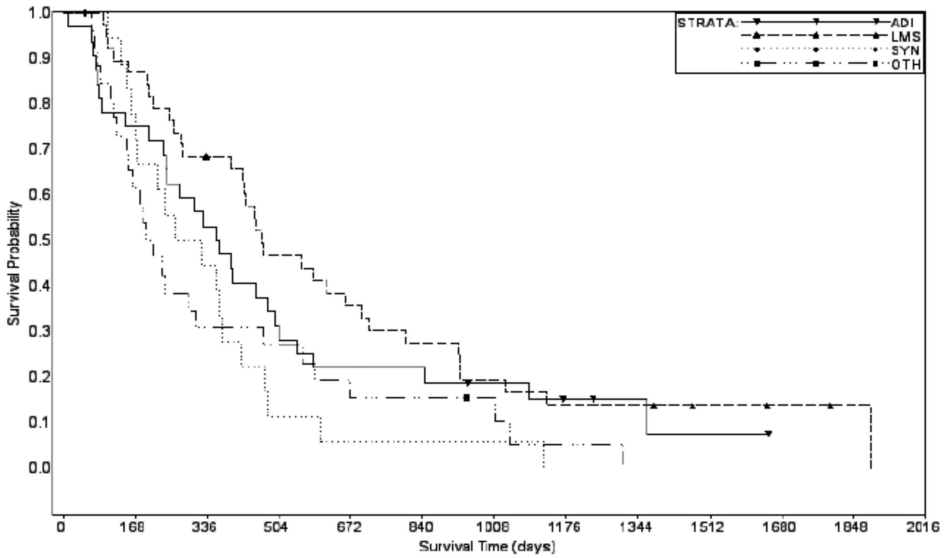
表 2.7.3-21　全生存期間（OS）の結果（EES）（外国 207 試験）

	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
イベント（死亡）を発生した被験者数，例数（%）					
死亡例	28 (87.5)	33 (86.8)	18 (94.7)	25 (96.2)	104 (90.4)
試験終了時での生存例，例数（%）	4 (12.5)	5 (13.2)	1 (5.3)	1 (3.8)	11 (9.6)
95%信頼区間（両側検定）[a]	(3.5, 29.0)	(4.4, 28.1)	(0.1, 26.0)	(0.1, 19.6)	(4.9, 16.5)
OS（月）					
中央値（95%信頼区間）[a]	11.9 (7.7, 16.3)	15.3 (12.9, 22.9)	9.6 (5.6, 12.2)	6.7 (4.9, 10.3)	11.8 (8.6, 14.0)
第 1 四分位値（95%信頼区間）[a]	5.7 (2.3, 9.0)	8.5 (3.8, 13.9)	5.6 (3.4, 7.8)	4.1 (2.4, 5.9)	5.6 (4.5, 7.3)
第 3 四分位値（95%信頼区間）[a]	18.6 (13.0, NE)	30.3 (20.3, 62.0)	13.7 (10.6, 19.8)	18.4 (7.6, 34.4)	19.8 (15.7, 30.4)
生存率					
3 ヵ月生存率（95%信頼区間）[a]	81.3 (62.9, 91.1)	100.0 (100.0, 100.0)	100.0 (100.0, 100.0)	84.6 (64.0, 93.9)	91.2 (84.3, 95.2)
6 ヵ月生存率（95%信頼区間）[a]	75.0 (56.2, 86.6)	86.8 (71.2, 94.3)	66.7 (40.4, 83.4)	57.7 (36.8, 73.9)	73.7 (64.6, 80.8)
9 ヵ月生存率（95%信頼区間）[a]	62.5 (43.5, 76.7)	73.7 (56.6, 84.9)	50.0 (25.9, 70.1)	38.5 (20.4, 56.3)	58.8 (49.2, 67.2)
12 ヵ月生存率（95%信頼区間）[a]	50.0 (31.9, 65.7)	68.4 (51.1, 80.7)	38.9 (17.5, 60.0)	30.8 (14.6, 48.5)	50.0 (40.5, 58.7)
24 ヵ月生存率（95%信頼区間）[a]	21.9 (9.6, 37.2)	30.1 (16.4, 45.1)	5.6 (0.4, 22.4)	15.4 (4.8, 31.5)	20.5 (13.6, 28.4)
36 ヵ月生存率（95%信頼区間）[a]	18.8 (7.6, 33.7)	16.4 (6.7, 29.9)	5.6 (0.4, 22.4)	5.1 (0.4, 20.2)	13.1 (7.6, 20.1)

NE ＝not estimable，OS＝overall survival.

a: 各時点の生存率（95%信頼区間）は Kaplan-Meier 推定値に基づき算出した。

（表 2.7.6.2-9 を引用）



Strata	Number of Subjects	Events	Censored	Median Survival (95% CI)
ADI	32	28 (87.5)	4 (12.5)	363 (234, 495)
LMS	38	33 (86.8)	5 (13.2)	466 (392, 697)
SYN	19	18 (94.7)	1 (5.3)	293 (170, 371)
OTH	26	25 (96.2)	1 (3.8)	204 (149, 312)

図 2.7.3-3　全生存期間（OS）の Kaplan-Meier プロット（EES）（外国 207 試験）

ADI = adipocytic sarcoma, LMS = leiomyosarcoma, OTH = other types of eligible soft tissue sarcoma, SYN = synovial sarcoma.

（図 2.7.6.2-1 を引用）

(3) 国内 217 試験

OS（副次評価項目）について，FAS を対象とした解析結果（主要な解析結果）を表 2.7.3-22 に，OS の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3-4 に示した。

データカットオフ時の死亡例は 38 例（74.5%）であった。脂肪肉腫及び平滑筋肉腫，その他の悪性軟部腫瘍，合計における OS の中央値（95%信頼区間）はそれぞれ 17.0 ヵ月（11.0，20.5），7.6 ヵ月（3.8，16.1），13.2 ヵ月（9.5，18.3）であった。また，合計における 6，12，18，24 ヵ月の生存率はそれぞれ 78.4%，52.9%，37.3%，27.5%であった。

表 2.7.3-22　全生存期間（OS）の結果（FAS）（国内 217 試験）

	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
イベント（死亡）を発生した 被験者数，例数（%）	25 (71.4)	13 (81.3)	38 (74.5)
死亡，例数（%）	25 (71.4)	13 (81.3)	38 (74.5)
打ち切り例，例数（%）	10 (28.6)	3 (18.8)	13 (25.5)
データカットオフ前の打ち切り例 [a]， 例数（%）	1 (2.9)	0	1 (2.0)
データカットオフ時の打ち切り例， 例数（%）	9 (25.7)	3 (18.8)	12 (23.5)
OS（月）			
中央値（95%信頼区間）[b]	17.0 (11.0, 20.5)	7.6 (3.8, 16.1)	13.2 (9.5, 18.3)
第 1 四分位値（95%信頼区間）[b]	9.5 (3.4, 11.5)	3.9 (1.7, 7.3)	6.8 (3.4, 9.6)
第 3 四分位値（95%信頼区間）[b]	31.1 (19.4, NE)	16.8 (7.3, NE)	31.1 (17.4, NE)
イベント（死亡）/ 打ち切り時間の範囲	2.0, 35.8+	1.7, 33.5+	1.7, 35.8+
生存率			
6 ヵ月生存率（95%信頼区間）[b]	82.9 (65.8, 91.9)	68.8 (40.5, 85.6)	78.4 (64.4, 87.4)
12 ヵ月生存率（95%信頼区間）[b]	57.1 (39.3, 71.5)	43.8 (19.8, 65.6)	52.9 (38.5, 65.5)
18 ヵ月生存率（95%信頼区間）[b]	45.7 (28.9, 61.0)	18.8 (4.6, 40.2)	37.3 (24.3, 50.2)
24 ヵ月生存率（95%信頼区間）[b]	31.4 (17.1, 46.8)	18.8 (4.6, 40.2)	27.5 (16.1, 40.0)

NE = not estimable，OS = overall survival.

a: データカットオフ前に打ち切りとなった被験者には追跡不能例又は同意撤回例を含む。

b: OS（95%信頼区間）は Kaplan-Meier 推定値及び Greenwood 式に基づき算出した。95%信頼区間の算出には log-log 変換による generalized Brookmeyer and Crowley 法を用いた。

+：打ち切り例

（表 2.7.6.3-10 を引用）