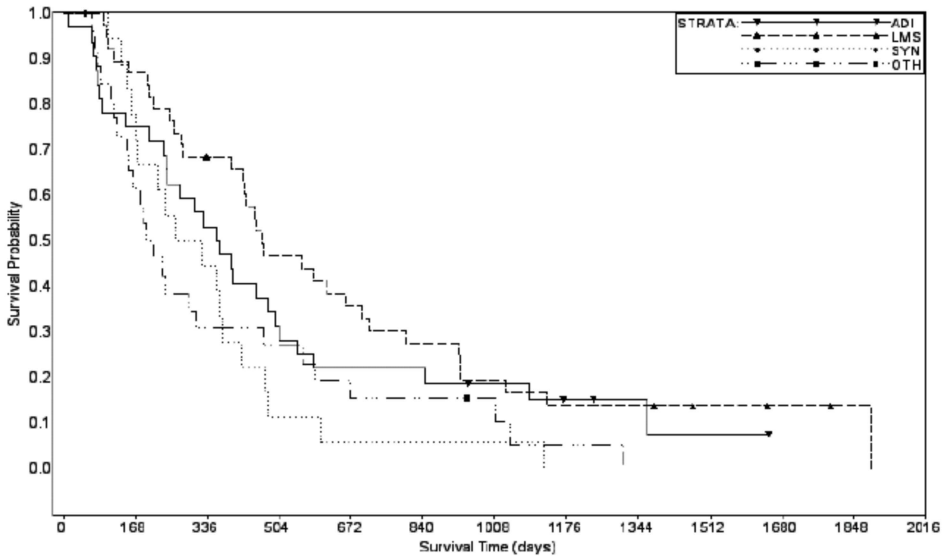


Strata	Number of Subjects	Events	Censored	Median Survival (95% CI)
ADI	32	28 (87.5)	4 (12.5)	363 (234, 495)
LMS	38	33 (86.8)	5 (13.2)	466 (392, 697)
SYN	19	18 (94.7)	1 (5.3)	293 (170, 371)
OTH	26	25 (96.2)	1 (3.8)	204 (149, 312)

図 2.7.6.2-1　全生存期間（OS）の Kaplan-Meier プロット（EES）（外国 207 試験）

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

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 14.2.1.1 を引用）

2.7.6.2.6.3　無増悪生存期間（PFS）（副次評価項目）

PFS の結果を表 2.7.6.2-10 に，PFS の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.6.2-2 に示した。

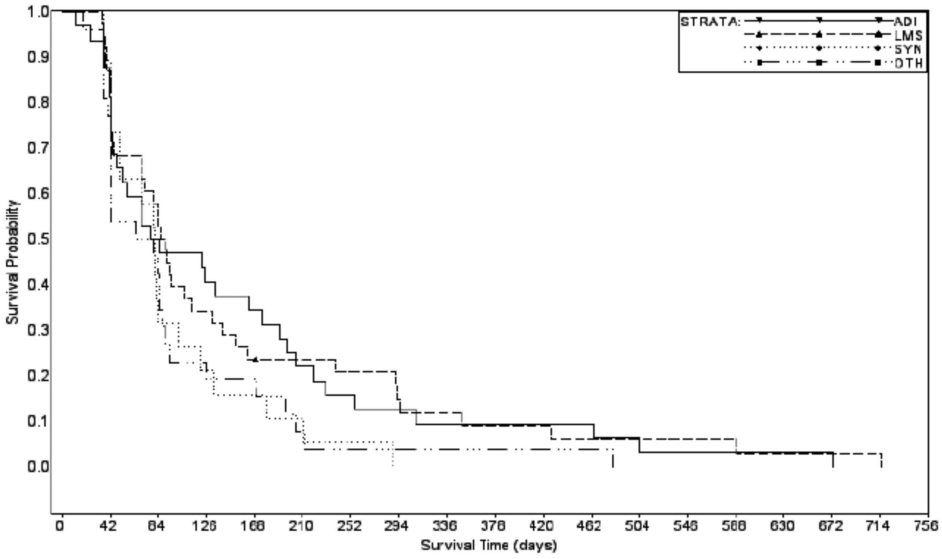
脂肪肉腫，平滑筋肉腫，滑膜肉腫，その他の悪性軟部腫瘍，合計における PFS の中央値（95%信頼区間）はそれぞれ 82 日（44，175），88 日（69，114），81 日（43，101），72 日（42，87），82 日（69，90）であった。

表 2.7.6.2-10　無増悪生存期間（PFS）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
イベントを発生した被験者数，例数（%）					
PD	32 (100)	37 (97.4)	19 (100.0)	26 (100.0)	114 (99.1)
死亡	28	33	18	25	104
生存	4	4	1	1	10
最終フォローアップ時での無増悪例，例数（%）	0	1 (2.6)	0	0	1 (0.9)
95%信頼区間 （両側検定）	(0.0, 10.9)	(0.1, 13.8)	(0.0, 17.6)	(0.0, 13.2)	(0.0, 4.7)
PFS（日）					
中央値 （95%信頼区間）	82 (44, 175)	88 (69, 114)	81 (43, 101)	72 (42, 87)	82 (69, 90)
第 1 四分位値 （95%信頼区間）	43 (37, 57)	43 (39, 73)	43 (36, 80)	42 (36, 43)	43 (42, 44)
第 3 四分位値 （95%信頼区間）	201 (124, 309)	162 (95, 295)	121 (81, 211)	94 (83, 204)	163 (121, 204)
PFS 率					
3 ヵ月時点 （95%信頼区間）[a, b]	46.9 (29.1, 62.8)	47.4 (31.0, 62.1)	31.6 (12.9, 52.2)	26.9 (11.9, 44.5)	40.0 (31.0, 48.8)
6 ヵ月時点 （95%信頼区間）[a]	31.3 (16.4, 47.3)	23.7 (11.8, 37.9)	10.5 (1.8, 28.4)	15.4 (4.8, 31.5)	21.7 (14.7, 29.6)
9 ヵ月時点 （95%信頼区間）[a]	12.5 (3.9, 26.2)	20.7 (9.6, 34.8)	5.3 (0.4, 21.4)	3.8 (0.3, 16.4)	11.7 (6.6, 18.4)
12 ヵ月時点 （95%信頼区間）[a]	9.4 (2.4, 22.3)	8.9 (2.3, 21.0)	0	3.8 (0.3, 16.4)	6.3 (2.8, 11.9)
12 週時での状況，例数（%）					
生存（進行せず）	15 (46.9)	12 (31.6)	4 (21.1)	5 (19.2)	36 (31.3)
生存（進行）	11 (34.4)	22 (57.9)	14 (73.7)	16 (61.5)	63 (54.8)
死亡（進行せず）	1 (3.1)	0	0	0	1 (0.9)
死亡（進行）	4 (12.5)	0	0	3 (11.5)	7 (6.1)
不明	1 (3.1)	4 (10.5)	1 (5.3)	2 (7.7)	8 (7.0)

PD = progressive disease, PFS = progression-free survival.
a: 各時点の PFS 率（95%信頼区間）は Kaplan-Meier 推定値に基づき算出した。
b: 3 ヵ月時点の結果は第 84 日目の Kaplan-Meier 推定値に基づき算出した。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 15 を引用）



Strata	Number of Subjects	Events	Censored	Median Survival (95% CI)
ADI	32	32 (100)	0 (0.0)	82 (44, 175)
LMS	38	37 (97.4)	1 (2.6)	88 (69, 114)
SYN	19	19 (100)	0 (0.0)	81 (43, 101)
OTH	26	26 (100)	0 (0.0)	72 (42, 87)

図 2.7.6.2-2　無増悪生存期間（PFS）の Kaplan-Meier プロット（EES）（外国 207 試験）

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

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 14.2.3.1 を引用）

2.7.6.2.6.4　抗腫瘍効果（副次評価項目）

抗腫瘍効果の結果を表 2.7.6.2-11 に示した。

CR は 1 例（0.9%）にみられた。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 CBR（95%信頼区間）はそれぞれ 59.4%（40.6，76.3），57.9%（40.8，73.7），47.4%（24.4，71.1），46.2%（26.6，66.6），53.9%（44.4，63.2）であった。

また，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 ORR（95%信頼区間）はそれぞれ 3.1%（0.1，16.2），5.3%（0.6，17.7），5.3%（0.1，26.0），3.8%（0.1，19.6），4.3%（1.4，9.9）であった。

表 2.7.6.2-11　抗腫瘍効果（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
12 週時での腫瘍効果，例数（%）					
CR	1 (3.1)	0	0	0	1 (0.9)
PR	1 (3.1)[a]	0	1 (5.3)	1 (3.8)	3 (2.6)
SD	13 (40.6)	12 (31.6)	3 (15.8)	4 (15.4)	32 (27.8)
PD	14 (43.8)	22 (57.9)	14 (73.7)	19 (73.1)	69 (60.0)
早期死亡	1 (3.1)	0	0	0	1 (0.9)
NE	2 (6.3)	4 (10.5)	1 (5.3)	2 (7.7)	9 (7.8)
最良総合効果，例数（%）					
CR	1 (3.1)	0	0	0	1 (0.9)
PR	0[a]	2 (5.3)	1 (5.3)	1 (3.8)	4 (3.5)
SD	18 (56.3)	20 (52.6)	8 (42.1)	11 (42.3)	57 (49.6)
PD	11 (34.4)	14 (36.8)	9 (47.4)	13 (50.0)	47 (40.9)
早期死亡	1 (3.1)	0	0	0	1 (0.9)
悪性疾患による死亡	1 (100.0)	0	0	0	1 (100.0)
有害事象による死亡	0	0	0	0	0
その他の要因による死亡	0	0	0	0	0
NE	1 (3.1)	2 (5.3)	1 (5.3)	1 (3.8)	5 (4.3)
最終フォローアップ時での状況，例数（%）					
生存（進行せず）	0	1 (2.6)	0	0	1 (0.9)
生存（進行）	4 (12.5)	4 (10.5)	1 (5.3)	1 (3.8)	10 (8.7)
死亡（進行せず）	2 (6.3)	3 (7.9)	0	1 (3.8)	6 (5.2)
死亡（進行）	26 (81.3)	30 (78.9)	18 (94.7)	24 (92.3)	98 (85.2)
ORR，例数（%）	1 (3.1)	2 (5.3)	1 (5.3)	1 (3.8)	5 (4.3)
95%信頼区間[b]	(0.1, 16.2)	(0.6, 17.7)	(0.1, 26.0)	(0.1, 19.6)	(1.4, 9.9)
CBR，例数（%）	19 (59.4)	22 (57.9)	9 (47.4)	12 (46.2)	62 (53.9)
95%信頼区間[b]	(40.6, 76.3)	(40.8, 73.7)	(24.4, 71.1)	(26.6, 66.6)	(44.4, 63.2)
奏効期間[c]（日）					
中央値 （95%信頼区間）	418 (NE, NE)	129 (NE, NE)	102 (NE, NE)	85 (NE, NE)	102 (85, 418)

CBR = clinical benefit rate，CR = complete response，NE ＝not evaluable，ORR = objective response rate，PD = progressive disease，PR = partial response，SD = stable disease.

a: 12 週時では PR が記録されたが，効果の確定がされなかったため，最良総合効果では PR と評価されなかった。

b: 2 項分布を用いた正確な 95%信頼区間

c: 奏効例を対象

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 16，Table 18，Table 14.2.5.1，Table 14.2.6.1 を引用）

2.7.6.2.7 安全性の結果

本治験における有害事象の概要を表 2.7.6.2-12 に示した。

有害事象は 97.6%（124/127 例）に認められ，治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）は 89.8%（114/127 例）に認められた。発現率が 10%以上（合計の全 Grade の発現率が 10%以上）の有害事象を表 2.7.6.2-13 に示した。

投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与 30 日後まで）の死亡は 2.4%（3/127 例）に認められ，死亡に至った有害事象は悪性胸水，全身健康状態低下，脳虚血（各 1 例）であった。このうち，脳虚血（1 例）は，治験薬との因果関係が否定されなかった。

重篤な有害事象は，37.0%（47/127 例）に認められ，認められた主な重篤な有害事象（合計で発現率が 1%以上）は，全身健康状態低下，発熱，発熱性好中球減少症，腫瘍疼痛（各 4 例［3.1%］），肺炎，呼吸困難（各 3 例［2.4%］），好中球減少症，脳虚血，錯乱状態，肺塞栓症，カテーテル留置部位感染（各 2 例［1.6%］）であった。このうち，発熱性好中球減少症（4 例［3.1%］），好中球減少症，発熱，肺炎（各 2 例［1.6%］），脳虚血，呼吸困難（1 例［0.8%］）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象（投与中止の主な理由として有害事象として収集）は，8.7%（11/127 例）に認められた（2.7.6.2.7.3 項参照）。

表 2.7.6.2-12　有害事象の概要（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
有害事象	36 (97.3)	38 (95.0)	19 (100.0)	31 (100.0)	124 (97.6)
副作用	35 (94.6)	35 (87.5)	18 (94.7)	26 (83.9)	114 (89.8)
CTCAE Grade 3 以上の有害事象	20 (54.1)	19 (47.5)	9 (47.4)	18 (58.1)	66 (52.0)
CTCAE Grade 3 以上の副作用	13 (35.1)	7 (17.5)	9 (47.4)	4 (12.9)	33 (26.0)
重篤な有害事象	14 (37.8)	12 (30.0)	7 (36.8)	14 (45.2)	47 (37.0)
死亡	1 (2.7)	2 (5.0)	0	0	3 (2.4)
重篤な副作用	5 (13.5)	3 (7.5)	2 (10.5)	4 (12.9)	14 (11.0)
死亡	0	1 (2.5)	0	0	1 (0.8)

数字は発現例数，（　）内は発現率（%）
副作用：治験薬との因果関係が否定できない有害事象

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 29，Table 14.3.2.1，Table 14.3.2.9，付録 2.7.6-4，付録 2.7.6-5 を引用）

2.7.6.2.7.1 主な有害事象及び副作用

主な有害事象（合計の全 Grade の発現率が 10%以上）の発現例数（発現率）を表 2.7.6.2-13 に示した。また，主な副作用（合計の全 Grade の発現率が 10%以上）の発現例数（発現率）を表 2.7.6.2-14 に示した。全ての有害事象及び副作用（全 Grade，Grade 3 以上）を付録 2.7.6-4 及び付録 2.7.6-5 に示した。なお，本治験では，臨床検査に関する事象（血液毒性，臨床検査）は有害事象として収集されておらず，臨床検査に関する安全性評価は，臨床検査値異常として別途集計されている。

発現率が 30%以上の有害事象は，疲労（70.1%，89/127 例），脱毛症（48.0%，61/127 例），腫瘍疼痛（37.8%，48/127 例），末梢性感覚ニューロパチー（36.2%，46/127 例），悪心（35.4%，45/127 例），呼吸困難（32.3%，41/127 例），食欲減退（30.7%，39/127 例）であった。

発現率が 30%以上の副作用は，疲労（55.1%，70/127 例），脱毛症（44.9%，57/127 例），末梢性感覚ニューロパチー（34.6%，44/127 例），悪心（33.9%，43/127 例）であった。

Grade 3 以上の有害事象は 52.0%（66/127 例）に発現し，主な Grade 3 以上の有害事象は，疲労（11.0%，14/127 例），腫瘍疼痛（7.1%，9/127 例），発熱性好中球減少症（6.3%，8/127 例），呼吸困難（4.7%，6/127 例）であった。

表 2.7.6.2-13　主な有害事象（安全性解析対象集団）（外国 207 試験）

有害事象名 ［MedDRA Version 15.0］ ＜SOC＞ PT	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	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発現例数（発現率）	36 (97.3)	20 (54.1)	38 (95.0)	19 (47.5)	19 (100.0)	9 (47.4)	31 (100.0)	18 (58.1)	124 (97.6)	66 (52.0)
＜胃腸障害＞	30 (81.1)	5 (13.5)	31 (77.5)	3 (7.5)	15 (78.9)	1 (5.3)	19 (61.3)	2 (6.5)	95 (74.8)	11 (8.7)
腹痛	11 (29.7)	0	7 (17.5)	0	4 (21.1)	0	7 (22.6)	1 (3.2)	29 (22.8)	1 (0.8)
便秘	6 (16.2)	0	14 (35.0)	2 (5.0)	6 (31.6)	0	8 (25.8)	0	34 (26.8)	2 (1.6)
下痢	9 (24.3)	0	12 (30.0)	0	4 (21.1)	1 (5.3)	5 (16.1)	0	30 (23.6)	1 (0.8)
消化不良	2 (5.4)	1 (2.7)	8 (20.0)	0	0	0	3 (9.7)	0	13 (10.2)	1 (0.8)
悪心	16 (43.2)	1 (2.7)	12 (30.0)	0	9 (47.4)	0	8 (25.8)	0	45 (35.4)	1 (0.8)
口内炎	5 (13.5)	2 (5.4)	9 (22.5)	0	3 (15.8)	0	7 (22.6)	1 (3.2)	24 (18.9)	3 (2.4)
嘔吐	11 (29.7)	2 (5.4)	7 (17.5)	1 (2.5)	3 (15.8)	0	5 (16.1)	0	26 (20.5)	3 (2.4)
＜一般・全身障害および投与部位の状態＞	29 (78.4)	5 (13.5)	35 (87.5)	10 (25.0)	15 (78.9)	3 (15.8)	24 (77.4)	1 (3.2)	103 (81.1)	19 (15.0)
疲労	26 (70.3)	3 (8.1)	30 (75.0)	7 (17.5)	13 (68.4)	3 (15.8)	20 (64.5)	1 (3.2)	89 (70.1)	14 (11.0)
末梢性浮腫	6 (16.2)	0	9 (22.5)	0	2 (10.5)	0	5 (16.1)	0	22 (17.3)	0
発熱	8 (21.6)	0	9 (22.5)	2 (5.0)	6 (31.6)	0	4 (12.9)	0	27 (21.3)	2 (1.6)
＜臨床検査＞	17 (45.9)	1 (2.7)	15 (37.5)	0	9 (47.4)	1 (5.3)	5 (16.1)	1 (3.2)	46 (36.2)	3 (2.4)
体重減少	11 (29.7)	0	12 (30.0)	0	7 (36.8)	0	4 (12.9)	1 (3.2)	34 (26.8)	1 (0.8)
＜代謝および栄養障害＞	11 (29.7)	2 (5.4)	16 (40.0)	1 (2.5)	6 (31.6)	0	11 (35.5)	3 (9.7)	44 (34.6)	6 (4.7)
食欲減退	9 (24.3)	1 (2.7)	15 (37.5)	0	6 (31.6)	0	9 (29.0)	0	39 (30.7)	1 (0.8)

数字は発現例数，（ ）内は発現率（%）
本表では，合計の全 Grade の発現率が 10%以上の有害事象を示した。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.3.2.2，付録 2.7.6-4 を引用）

表 2.7.6.2-13　主な有害事象（安全性解析対象集団）（外国 207 試験）（続き）

有害事象名 ［MedDRA Version 15.0］ <SOC> PT	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	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発現例数（発現率）	36 (97.3)	20 (54.1)	38 (95.0)	19 (47.5)	19 (100.0)	9 (47.4)	31 (100.0)	18 (58.1)	124 (97.6)	66 (52.0)
<筋骨格系および 結合組織障害>	19 (51.4)	0	17 (42.5)	2 (5.0)	13 (68.4)	0	16 (51.6)	3 (9.7)	65 (51.2)	5 (3.9)
関節痛	6 (16.2)	0	5 (12.5)	0	5 (26.3)	0	3 (9.7)	0	19 (15.0)	0
背部痛	5 (13.5)	0	5 (12.5)	0	4 (21.1)	0	7 (22.6)	1 (3.2)	21 (16.5)	1 (0.8)
筋肉痛	7 (18.9)	0	7 (17.5)	0	6 (31.6)	0	6 (19.4)	2 (6.5)	26 (20.5)	2 (1.6)
<良性，悪性および詳細不明の 新生物（嚢胞およびポリープを 含む）>	10 (27.0)	1 (2.7)	11 (27.5)	0	11 (57.9)	1 (5.3)	19 (61.3)	9 (29.0)	51 (40.2)	11 (8.7)
腫瘍疼痛	10 (27.0)	1 (2.7)	11 (27.5)	0	11 (57.9)	1 (5.3)	16 (51.6)	7 (22.6)	48 (37.8)	9 (7.1)
<神経系障害>	26 (70.3)	3 (8.1)	25 (62.5)	3 (7.5)	8 (42.1)	3 (15.8)	16 (51.6)	4 (12.9)	75 (59.1)	13 (10.2)
浮動性めまい	6 (16.2)	0	12 (30.0)	0	1 (5.3)	0	8 (25.8)	1 (3.2)	27 (21.3)	1 (0.8)
味覚異常	6 (16.2)	0	7 (17.5)	0	3 (15.8)	0	3 (9.7)	0	19 (15.0)	0
頭痛	7 (18.9)	0	8 (20.0)	0	1 (5.3)	0	7 (22.6)	0	23 (18.1)	0
末梢性感覚ニューロパチー	17 (45.9)	2 (5.4)	16 (40.0)	0	7 (36.8)	1 (5.3)	6 (19.4)	1 (3.2)	46 (36.2)	4 (3.1)
<精神障害>	10 (27.0)	1 (2.7)	12 (30.0)	1 (2.5)	4 (21.1)	0	7 (22.6)	0	33 (26.0)	2 (1.6)
不眠症	6 (16.2)	1 (2.7)	5 (12.5)	0	0	0	4 (12.9)	0	15 (11.8)	1 (0.8)
<呼吸器，胸郭および 縦隔障害>	17 (45.9)	1 (2.7)	23 (57.5)	2 (5.0)	13 (68.4)	5 (26.3)	17 (54.8)	3 (9.7)	70 (55.1)	11 (8.7)
咳嗽	6 (16.2)	0	9 (22.5)	0	6 (31.6)	1 (5.3)	9 (29.0)	0	30 (23.6)	1 (0.8)
呼吸困難	10 (27.0)	0	11 (27.5)	2 (5.0)	10 (52.6)	3 (15.8)	10 (32.3)	1 (3.2)	41 (32.3)	6 (4.7)

数字は発現例数，（　）内は発現率（%）
本表では，合計の全 Grade の発現率が 10%以上の有害事象を示した。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.3.2.2，付録 2.7.6-4 を引用）

表 2.7.6.2-13　主な有害事象（安全性解析対象集団）（外国 207 試験）（続き）

有害事象名 ［MedDRA Version 15.0］ ＜SOC＞ PT	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	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発現例数（発現率）	36 (97.3)	20 (54.1)	38 (95.0)	19 (47.5)	19 (100.0)	9 (47.4)	31 (100.0)	18 (58.1)	124 (97.6)	66 (52.0)
＜皮膚および皮下組織障害＞	19 (51.4)	0	29 (72.5)	0	10 (52.6)	0	12 (38.7)	0	70 (55.1)	0
脱毛症	16 (43.2)	0	24 (60.0)	0	10 (52.6)	0	11 (35.5)	0	61 (48.0)	0

数字は発現例数，（　）内は発現率（%）
本表では，合計の全 Grade の発現率が 10%以上の有害事象を示した。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.3.2.2，付録 2.7.6-4 を引用）

表 2.7.6.2-14　主な副作用（安全性解析対象集団）（外国 207 試験）

有害事象名 ［MedDRA Version 15.0］ <SOC> PT	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	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発現例数（発現率）	35 (94.6)	13 (35.1)	35 (87.5)	7 (17.5)	18 (94.7)	9 (47.4)	26 (83.9)	4 (12.9)	114 (89.8)	33 (26.0)
＜胃腸障害＞	27 (73.0)	3 (8.1)	25 (62.5)	0	15 (78.9)	1 (5.3)	16 (51.6)	1 (3.2)	83 (65.4)	5 (3.9)
便秘	3 (8.1)	0	8 (20.0)	0	2 (10.5)	0	3 (9.7)	0	16 (12.6)	0
下痢	7 (18.9)	0	7 (17.5)	0	4 (21.1)	1 (5.3)	5 (16.1)	0	23 (18.1)	1 (0.8)
悪心	15 (40.5)	1 (2.7)	11 (27.5)	0	9 (47.4)	0	8 (25.8)	0	43 (33.9)	1 (0.8)
口内炎	5 (13.5)	2 (5.4)	9 (22.5)	0	3 (15.8)	0	7 (22.6)	1 (3.2)	24 (18.9)	3 (2.4)
嘔吐	8 (21.6)	1 (2.7)	4 (10.0)	0	3 (15.8)	0	5 (16.1)	0	20 (15.7)	1 (0.8)
＜一般・全身障害および 投与部位の状態＞	25 (67.6)	3 (8.1)	26 (65.0)	3 (7.5)	13 (68.4)	3 (15.8)	17 (54.8)	0	81 (63.8)	9 (7.1)
疲労	23 (62.2)	3 (8.1)	21 (52.5)	3 (7.5)	10 (52.6)	2 (10.5)	16 (51.6)	0	70 (55.1)	8 (6.3)
発熱	6 (16.2)	0	6 (15.0)	0	1 (5.3)	0	3 (9.7)	0	16 (12.6)	0
＜臨床検査＞	9 (24.3)	1 (2.7)	6 (15.0)	0	3 (15.8)	1 (5.3)	3 (9.7)	0	21 (16.5)	2 (1.6)
体重減少	7 (18.9)	0	6 (15.0)	0	2 (10.5)	0	2 (6.5)	0	17 (13.4)	0
＜代謝および栄養障害＞	8 (21.6)	1 (2.7)	10 (25.0)	0	4 (21.1)	0	9 (29.0)	1 (3.2)	31 (24.4)	2 (1.6)
食欲減退	6 (16.2)	0	10 (25.0)	0	4 (21.1)	0	8 (25.8)	0	28 (22.0)	0
＜神経系障害＞	23 (62.2)	3 (8.1)	22 (55.0)	2 (5.0)	7 (36.8)	2 (10.5)	9 (29.0)	1 (3.2)	61 (48.0)	8 (6.3)
浮動性めまい	3 (8.1)	0	9 (22.5)	0	1 (5.3)	0	5 (16.1)	0	18 (14.2)	0
味覚異常	6 (16.2)	0	6 (15.0)	0	2 (10.5)	0	2 (6.5)	0	16 (12.6)	0
頭痛	5 (13.5)	0	5 (12.5)	0	0	0	4 (12.9)	0	14 (11.0)	0
末梢性感覚ニューロパチー	17 (45.9)	2 (5.4)	15 (37.5)	0	7 (36.8)	1 (5.3)	5 (16.1)	1 (3.2)	44 (34.6)	4 (3.1)

数字は発現例数，（　）内は発現率（%）
副作用：治験薬との因果関係が否定できない有害事象
本表では，合計の全 Grade の発現率が 10%以上の副作用を示した。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.3.2.3，付録 2.7.6-5 を引用）

表 2.7.6.2-14　主な副作用（安全性解析対象集団）（外国 207 試験）（続き）

有害事象名 ［MedDRA Version 15.0］ ＜SOC＞ PT	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	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発現例数（発現率）	35 (94.6)	13 (35.1)	35 (87.5)	7 (17.5)	18 (94.7)	9 (47.4)	26 (83.9)	4 (12.9)	114 (89.8)	33 (26.0)
＜呼吸器，胸郭 および縦隔障害＞	6 (16.2)	0	8 (20.0)	1 (2.5)	6 (31.6)	2 (10.5)	7 (22.6)	0	27 (21.3)	3 (2.4)
呼吸困難	3 (8.1)	0	4 (10.0)	1 (2.5)	3 (15.8)	1 (5.3)	4 (12.9)	0	14 (11.0)	2 (1.6)
＜皮膚および皮下組織障害＞	18 (48.6)	0	27 (67.5)	0	9 (47.4)	0	12 (38.7)	0	66 (52.0)	0
脱毛症	15 (40.5)	0	22 (55.0)	0	9 (47.4)	0	11 (35.5)	0	57 (44.9)	0

数字は発現例数，（　）内は発現率（%）
副作用：治験薬との因果関係が否定できない有害事象
本表では，合計の全 Grade の発現率が 10%以上の副作用を示した。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14.3.2.3，付録 2.7.6-5 を引用）

2.7.6.2.7.2 死亡及び重篤な有害事象

投与期間中又は治験薬最終投与 30 日後までの有害事象による死亡例は 3 例（2.4%）に発現した。死亡に至った有害事象は悪性胸水，全身健康状態低下，脳虚血（各 1 例）であった。このうち，脳虚血は，治験担当医師により治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判定された。

主な重篤な有害事象（合計で発現率が 1%以上）及び副作用の発現例数（発現率）を表 2.7.6.2-15 に示した。死亡を含む全ての重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.2-16 に示した。また，これらの重篤な有害事象の詳細な経過を付録 2.7.6-6 に示した。

重篤な有害事象は 37.0%（47/127 例）に，重篤な副作用は 11.0%（14/127 例）に発現した。主な重篤な有害事象（合計で発現率が 1%以上）は，全身健康状態低下，発熱，発熱性好中球減少症，腫瘍疼痛（各 3.1%，4/127 例），肺炎，呼吸困難（各 2.4%，3/127 例），好中球減少症，脳虚血，錯乱状態，肺塞栓症，カテーテル留置部位感染（各 1.6%，2/127 例）であった。

表 2.7.6.2-15　主な重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（外国 207 試験）

有害事象名 ［MedDRA Version 15.0］ ＜SOC＞ PT	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	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
発現例数（発現率）	14 (37.8)	5 (13.5)	12 (30.0)	3 (7.5)	7 (36.8)	2 (10.5)	14 (45.2)	4 (12.9)	47 (37.0)	14 (11.0)
＜血液およびリンパ系障害＞	2 (5.4)	2 (5.4)	2 (5.0)	2 (5.0)	1 (5.3)	1 (5.3)	2 (6.5)	1 (3.2)	7 (5.5)	6 (4.7)
発熱性好中球減少症	2 (5.4)	2 (5.4)	1 (2.5)	1 (2.5)	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	4 (3.1)	4 (3.1)
好中球減少症	0	0	1 (2.5)	1 (2.5)	1 (5.3)	1 (5.3)	0	0	2 (1.6)	2 (1.6)
＜一般・全身障害および投与部位の状態＞	3 (8.1)	1 (2.7)	4 (10.0)	0	2 (10.5)	1 (5.3)	1 (3.2)	1 (3.2)	10 (7.9)	3 (2.4)
全身健康状態低下	1 (2.7)	0	2 (5.0)	0	1 (5.3)	0	0	0	4 (3.1)	0
発熱	2 (5.4)	1 (2.7)	1 (2.5)	0	0	0	1 (3.2)	1 (3.2)	4 (3.1)	2 (1.6)
＜感染症および寄生虫症＞	1 (2.7)	0	4 (10.0)	1 (2.5)	1 (5.3)	0	2 (6.5)	2 (6.5)	8 (6.3)	3 (2.4)
肺炎	0	0	1 (2.5)	0	0	0	2 (6.5)	2 (6.5)	3 (2.4)	2 (1.6)
カテーテル留置部位感染	1 (2.7)	0	1 (2.5)	0	0	0	0	0	2 (1.6)	0
＜良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）＞	2 (5.4)	0	0	0	0	0	5 (16.1)	0	7 (5.5)	0
腫瘍疼痛	1 (2.7)	0	0	0	0	0	3 (9.7)	0	4 (3.1)	0
＜神経系障害＞	1 (2.7)	1 (2.7)	2 (5.0)	1 (2.5)	1 (5.3)	0	2 (6.5)	0	6 (4.7)	2 (1.6)
脳虚血	0	0	1 (2.5)	1 (2.5)	1 (5.3)	0	0	0	2 (1.6)	1 (0.8)
＜精神障害＞	0	0	1 (2.5)	0	0	0	1 (3.2)	0	2 (1.6)	0
錯乱状態	0	0	1 (2.5)	0	0	0	1 (3.2)	0	2 (1.6)	0

数字は発現例数，（　）内は発現率（%）
副作用：治験薬との因果関係が否定できない有害事象
本表では，合計で発現率が 1%以上の重篤な有害事象を示した。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 29 を引用）

表 2.7.6.2-15　主な重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（外国 207 試験）（続き）

有害事象名 ［MedDRA Version 15.0］ ＜SOC＞ PT	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	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
発現例数（発現率）	14 (37.8)	5 (13.5)	12 (30.0)	3 (7.5)	7 (36.8)	2 (10.5)	14 (45.2)	4 (12.9)	47 (37.0)	14 (11.0)
＜呼吸器，胸郭および縦隔障害＞	1 (2.7)	0	1 (2.5)	0	4 (21.1)	1 (5.3)	1 (3.2)	0	7 (5.5)	1 (0.8)
呼吸困難	0	0	1 (2.5)	0	2 (10.5)	1 (5.3)	0	0	3 (2.4)	1 (0.8)
肺塞栓症	1 (2.7)	0	0	0	0	0	1 (3.2)	0	2 (1.6)	0

数字は発現例数，（　）内は発現率（%）
副作用：治験薬との因果関係が否定できない有害事象
本表では，合計で発現率が 1%以上の重篤な有害事象を示した。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 29 を引用）

表 2.7.6.2-16　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（外国 207 試験）

被験者識別コード 組織型	年齢[a] 性別	発現日[b]	有害事象 MedDRA（PT） Version 15.0	CTCAE Grade	転帰 持続期間	処置	治験薬との因果関係
01010094 脂肪肉腫	59 歳 女性	85 日目	末梢性感覚ニューロパチー	1	悪化 57 日間	なし	関連あるかもしれない
		85 日目	末梢性運動ニューロパチー	3	改善 113 日間	なし	おそらく関連あり
01010125 脂肪肉腫	60 歳 男性	14 日目	嘔吐	3	回復 4 日間	薬剤投与	関連なし
		92 日目	腸閉塞	3	回復 7 日間	なし	関連なし
		237 日目	腹部癒着	3	回復 4 日間	なし	関連なし
01470001 その他の悪性軟部腫瘍	25 歳 女性	57 日目	肺塞栓症	4	回復 5 日間	薬剤投与	関連なし
01470004 その他の悪性軟部腫瘍	55 歳 男性	152 日目	肺炎	3	回復 6 日間	－	関連あるかもしれない
01470012 平滑筋肉腫	27 歳 女性	288 日目	失神	3	回復 2 日間	薬剤投与	関連なし
		288 日目	四肢痛	3	改善 6 日間	なし	関連なし
01470019 平滑筋肉腫	72 歳 女性	44 日目	関節痛	2	継続 －	薬剤投与	関連なし
		72 日目	膣出血	1	回復 2 日間	なし	関連なし
		145 日目	大腿骨骨折	2	継続 －	薬剤投与 以外の療法	関連なし
		145 日目	全身健康状態低下	4	悪化 8 日間	なし	関連なし
		152 日目	全身健康状態低下	5	死亡 1 日間	なし	関連なし
01470025 その他の悪性軟部腫瘍	60 歳 男性	36 日目	貧血	4	継続 －	薬剤投与	関連なし
		36 日目	低カリウム血症	3	回復 5 日間	薬剤投与	関連あるかもしれない
01470034 脂肪肉腫	67 歳 男性	12 日目	発熱性好中球減少症	3	回復 9 日間	薬剤投与	おそらく関連あり
01470037 平滑筋肉腫	60 歳 男性	11 日目	好中球減少症	4	回復 3 日間	なし	おそらく関連あり
		11 日目	咽頭炎	3	回復 3 日間	薬剤投与	おそらく関連あり
01470065 滑膜肉腫	53 歳 男性	203 日目	脳虚血	4	後遺症あり／回復 11 日間	薬剤投与	関連なし
01470095 平滑筋肉腫	73 歳 女性	8 日目	発熱性好中球減少症	3	回復 5 日間	薬剤投与	おそらく関連あり
02250069 滑膜肉腫	34 歳 男性	21 日目	末梢性浮腫	1	回復 22 日間	なし	関連なし
		24 日目	胸水	3	回復 8 日間	薬剤投与 以外の療法	関連なし

a: 同意取得時の年齢
b: 発現日は投与開始日を 1 日目として起算

（添付資料 5.3.5.2.1 の Listing 16.2.7.3 を引用）

表 2.7.6.2-16　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（外国 207 試験）（続き）

被験者識別コード 組織型	年齢[a] 性別	発現日[b]	有害事象 MedDRA（PT） Version 15.0	CTCAE Grade	転帰 持続期間	処置	治験薬との因果関係
02250075 滑膜肉腫	24 歳 女性	49 日目	皮下組織膿瘍	2	回復 8 日間	−	関連なし
02250076 平滑筋肉腫	60 歳 男性	7 日目	錯乱状態	2	回復 4 日間	薬剤投与 以外の療法	関連なし
		7 日目	股関節部骨折	3	回復 9 日間	薬剤投与	関連なし
		80 日目	全身健康状態低下	3	回復 8 日間	なし	関連なし
		95 日目	肺炎	2	回復 7 日間	薬剤投与	関連なし
02250111 脂肪肉腫	62 歳 男性	1 日目	カテーテル 留置部位感染	3	回復 8 日間	薬剤投与	関連なし
		52 日目	発熱	2	回復 6 日間	薬剤投与	関連なし
02270082 その他の悪性 軟部腫瘍	83 歳 男性	27 日目	傾眠	2	回復 8 日間	なし	関連なし
		27 日目	脱水	1	回復 16 日間	なし	関連なし
		27 日目	高血糖	1	回復 16 日間	薬剤投与	関連なし
		27 日目	錯乱状態	1	回復 16 日間	なし	関連なし
		58 日目	排尿困難	3	回復 1 日間	薬剤投与 以外の療法	関連なし
02270090 脂肪肉腫	68 歳 男性	33 日目	全身健康状態低下	3	回復 23 日間	なし	関連なし
02270091 平滑筋肉腫	55 歳 女性	120 日目	敗血症	4	回復 15 日間	薬剤投与	関連なし
		161 日目	尿管狭窄	3	回復 1 日間	薬剤投与 以外の療法	関連なし
02270108 脂肪肉腫	40 歳 女性	12 日目	肺塞栓症	4	回復 30 日間	薬剤投与	関連なし
02270127 脂肪肉腫	52 歳 男性	12 日目	悪性胸水	5	死亡 1 日間	薬剤投与	関連なし
02280057 脂肪肉腫	50 歳 男性	143 日目	骨盤静脈血栓症	3	後遺症あり／回復 23 日間	薬剤投与	関連なし
02280087 滑膜肉腫	73 歳 女性	14 日目	好中球減少症	3	回復 3 日間	なし	おそらく関連あり
		14 日目	全身健康状態低下	3	回復 8 日間	なし	関連なし
		14 日目	粘膜の炎症	3	回復 8 日間	薬剤投与	おそらく関連あり
		28 日目	十二指腸潰瘍	2	回復 24 日間	薬剤投与	関連なし
		51 日目	疲労	3	継続 −	薬剤投与	関連なし

a: 同意取得時の年齢
b: 発現日は投与開始日を 1 日目として起算

（添付資料 5.3.5.2.1 の Listing 16.2.7.3 を引用）

表 2.7.6.2-16　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（外国 207 試験）（続き）

被験者識別コード 組織型	年齢[a] 性別	発現日[b]	有害事象 MedDRA（PT） Version 15.0	CTCAE Grade	転帰 持続期間	処置	治験薬との因果関係
02280119 脂肪肉腫	56 歳 男性	38 日目	亜イレウス	3	継続 –	薬剤投与	関連なし
02870098 滑膜肉腫	45 歳 女性	97 日目	呼吸困難	4	継続 –	薬剤投与	関連なし
02870128 その他の悪性軟部腫瘍	56 歳 男性	108 日目	口唇および口腔内癌	4	継続 –	薬剤投与以外の療法	関連なし
04060002 滑膜肉腫	38 歳 男性	136 日目	咳嗽	3	回復 1 日間	なし	関連あるかもしれない
		136 日目	呼吸困難	3	回復 1 日間	なし	関連あるかもしれない
04060005 平滑筋肉腫	45 歳 男性	57 日目	カテーテル 留置部位感染	3	回復 5 日間	薬剤投与	関連なし
04060013 その他の悪性軟部腫瘍	69 歳 女性	10 日目	発熱性好中球減少症	3	回復 13 日間	薬剤投与	おそらく関連あり
		27 日目	肺炎	3	回復 14 日間	薬剤投与	関連あるかもしれない
04060020 その他の悪性軟部腫瘍	51 歳 女性	8 日目	低マグネシウム血症	3	回復 3 日間	薬剤投与	関連なし
04400072 平滑筋肉腫	56 歳 女性	19 日目	便秘	3	回復 9 日間	薬剤投与	関連なし
		19 日目	胸痛	3	回復 9 日間	薬剤投与	関連なし
		49 日目	イレウス	3	回復 4 日間	薬剤投与以外の療法	関連なし
04400096 平滑筋肉腫	76 歳 男性	15 日目	発熱	3	回復 6 日間	薬剤投与	関連なし
05090009 その他の悪性軟部腫瘍	59 歳 男性	10 日目	前脊髄動脈症候群	4	継続 –	薬剤投与	関連なし
05090051 滑膜肉腫	26 歳 男性	2 日目	喀血	2	回復 14 日間	薬剤投与	関連なし
05090123 脂肪肉腫	56 歳 男性	41 日目	深部静脈血栓症	3	回復 5 日間	薬剤投与	関連なし
05090126 脂肪肉腫	75 歳 男性	29 日目	腫瘍疼痛	2	継続 –	薬剤投与	関連なし
05270039 脂肪肉腫	69 歳 女性	22 日目	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	継続 –	なし	関連あるかもしれない
		52 日目	血中アルカリホスファターゼ増加	2	継続 –	なし	関連あるかもしれない
		52 日目	低アルブミン血症	3	継続 –	なし	関連あるかもしれない
05270046 その他の悪性軟部腫瘍	49 歳 女性	42 日目	腫瘍疼痛	3	改善 10 日間	薬剤投与以外の療法	関連なし

a: 同意取得時の年齢
b: 発現日は投与開始日を 1 日目として起算

（添付資料 5.3.5.2.1 の Listing 16.2.7.3 を引用）

表 2.7.6.2-16　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（外国 207 試験）（続き）

被験者識別コード 組織型	年齢[a] 性別	発現日[b]	有害事象 MedDRA（PT） Version 15.0	CTCAE Grade	転帰 持続期間	処置	治験薬との因果関係
05270088 平滑筋肉腫	40 歳 女性	43 日目	心嚢液貯留	3	改善 4 日間	薬剤投与以外の療法	関連なし
		55 日目	心嚢液貯留	3	継続 –	薬剤投与以外の療法	関連なし
05270120 平滑筋肉腫	57 歳 男性	64 日目	呼吸困難	3	継続 –	–	関連なし
05280036 脂肪肉腫	48 歳 男性	7 日目	発熱性好中球減少症	3	回復 3 日間	薬剤投与	おそらく関連あり
05280042 その他の悪性軟部腫瘍	53 歳 男性	36 日目	腫瘍疼痛	3	後遺症あり／回復 19 日間	薬剤投与以外の療法	関連なし
05280074 平滑筋肉腫	76 歳 女性	66 日目	脳虚血	5	死亡 29 日間	薬剤投与	関連あるかもしれない
05300016 その他の悪性軟部腫瘍	64 歳 男性	55 日目	腫瘍出血	1	継続 –	なし	関連なし
05300018 その他の悪性軟部腫瘍	37 歳 女性	2 日目	発熱	1	回復 2 日間	なし	関連あるかもしれない
05500031 その他の悪性軟部腫瘍	35 歳 女性	62 日目	腫瘍疼痛	3	継続 –	–	関連なし
		62 日目	腫瘍疼痛 （股関節痛）[c]	3	継続 –	–	関連なし
		62 日目	腫瘍疼痛 （大腿部痛）[c]	3	継続 –	–	関連なし
05500115 脂肪肉腫	44 歳 女性	23 日目	発熱	1	回復 3 日間	薬剤投与	関連あるかもしれない
		24 日目	悪寒	1	回復 2 日間	薬剤投与	関連あるかもしれない
30390029 その他の悪性軟部腫瘍	25 歳 女性	32 日目	腹痛	3	回復 2 日間	薬剤投与	関連なし

a: 同意取得時の年齢
b: 発現日は投与開始日を 1 日目として起算
c: 症例報告書の記載

（添付資料 5.3.5.2.1 の Listing 16.2.7.3 を引用）

2.7.6.2.7.3　治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象（投与中止の主な理由として有害事象として収集）は 8.7%（11/127 例）に報告された（添付資料 5.3.5.2.1 の 14.3.3.3，Listing 16.2.1.3 を参照）。これらの有害事象は，症例報告書の有害事象（治験薬に対する処置「中止」）で特定されなかったため，集計は行わなかった。

2.7.6.2.7.4 臨床検査値

治験薬投与開始後の全ての臨床検査において，Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常を示した被験者数及び発現率を算出した。発現率が高い主な項目は，好中球数（52.0% [66/127 例]），白血球数（34.6% [44/127 例]），リンパ球数（22.0% [28/127 例]），ヘモグロビン（4.7% [6/127 例]）に認められた。

好中球数減少が Grade 0（ベースライン時）から最終投与時（last on treatment）に Grade 3 及び Grade 4 となった被験者はともに 7 例（5.6%）であった。白血球数減少が Grade 0 から Grade 3 及び Grade 4 となった被験者は 7 例（5.5%）及び 3 例（2.4%）であった。リンパ球数減少が Grade 0 から Grade 3 及び Grade 4 となった被験者は 3 例（2.4%）及び 1 例（0.8%）であった。また，ヘモグロビン減少が Grade 0 から Grade 3 又は Grade 4 となった被験者はなかった。

2.7.6.2.7.5 バイタルサイン，心電図

バイタルサインの臨床的に重要な異常として洞性頻脈，上室性頻脈がそれぞれ 6 例（4.7%），1 例（0.8%）に認められた。その他，体重減少，体重増加，高血圧，低血圧，発熱がそれぞれ 34 例（26.8%），11 例（8.7%），7 例（5.5%），5 例（3.9%），27 例（21.3%）に認められた。

本薬群において，QTcF 延長に関する集計はされていないが，心電図の異常所見から臨床的に考慮すべき変化は認められなかった。

2.7.6.2.8 結論

エリブリンは悪性軟部腫瘍患者において抗腫瘍活性を示し，4 つの組織型層である脂肪肉腫，平滑筋肉腫，滑膜肉腫，その他の悪性軟部腫瘍における PFR_{12wks} はそれぞれ 46.9%，31.6%，21.1%，19.2%であった。また，4 つの組織型層における ORR は脂肪肉腫（3.1%），平滑筋肉腫（5.3%），滑膜肉腫（5.3%），その他の悪性軟部腫瘍（3.8%）であった。

安全性の評価から，Grade 3 又は Grade 4 の血液学的事象は臨床管理可能であり，これまでに報告されている本薬の安全性プロファイルと一致していた。また，Grade 3 又は Grade 4 の非血液学的毒性（他の化学療法で報告されている疲労など）の発現率は低かった。

以上より，エリブリンは安全性に配慮することにより，進行又は転移性の悪性軟部腫瘍患者に対して有用な薬剤であると考えられる。

2.7.6.3 国内 217 試験［悪性軟部腫瘍患者を対象としたオープン試験］

……（添付資料 5.3.5.2.2）

2.7.6.3.1 治験方法

治験方法の概略を表 2.7.6.3-1 に示し，観察・検査項目及び実施スケジュールを表 2.7.6.3-2 に示した。

表 2.7.6.3-1　治験方法の概略（国内 217 試験）

項　　目	内　　容
治験実施計画書番号	E7389-J081-217
目的	主目的： ・前化学療法歴のある進行又は再発悪性軟部腫瘍（脂肪肉腫又は平滑筋肉腫）患者におけるエリブリンの有効性について PFR_{12wks} を用いて評価する ・前化学療法歴のある脂肪肉腫又は平滑筋肉腫以外の進行又は再発悪性軟部腫瘍（その他の悪性軟部腫瘍）患者におけるエリブリンの有効性を，PFR_{12wks} を用いて評価する。 副次目的： ・前化学療法歴のある進行又は再発悪性軟部腫瘍の患者（脂肪肉腫又は平滑筋肉腫）におけるエリブリンの有効性を，以下の指標を用いて評価する。 1) PFS 2) OS 3) ORR 4) DCR 5) CBR 6) dSDR ・前化学療法歴のある脂肪肉腫又は平滑筋肉腫以外の進行又は再発悪性軟部腫瘍（その他の悪性軟部腫瘍）患者におけるエリブリンの有効性を，PFS，OS，ORR，DCR，CBR 及び dSDR を用いて評価する ・前化学療法歴のある進行又は再発悪性軟部腫瘍（全ての組織型）患者におけるエリブリンの安全性を評価する ・前化学療法歴のある進行又は再発悪性軟部腫瘍（全ての組織型）患者におけるエリブリンの有効性を，PFR_{12wks}，PFS，OS，ORR，DCR，CBR，dSDR を指標として探索的に検討する ・前化学療法歴のある進行又は再発悪性軟部腫瘍（全ての組織型）患者におけるエリブリンの薬物動態を検討する
試験デザイン	多施設共同，単一群，オープン試験
対象	前化学療法歴のある進行又は再発悪性軟部腫瘍の患者
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)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 基準による）が画像で確認された患者 (4)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

項　　目	内　　容
	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。 (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若しく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 (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 (8)以下を満たす，骨髄機能が十分保持されている患者 1)好中球数 $\geq 1.5\times10^3/\mu L$ 2)血小板数 $\geq 1.0\times10^5/\mu L$ 3)ヘモグロビン≥ 10.0 g/dL (9)以下を満たす，肝機能が十分保持されている患者 1)総ビリルビン≤ 1.5×ULN。ただし，ジルベール症候群の間接型高ビリルビン血症を除く。 2)ALP，ALT 及び AST ≤ 3.0×ULN（ただし，肝転移を有する患者については ≤ 5.0×ULN） (10)腎機能が十分保持されている患者（血清クレアチニン≤ 1.5 × ULN，かつ以下の Cockcroft & Gault 式によるクレアチニンクリアランス≥ 40 mL/min） 男性： ([140 –年齢] ×体重[kg]) / (血清クレアチニン[mg/dL]×72) = XX mL/min 女性： ([140 –年齢] ×体重[kg]) / (血清クレアチニン[mg/dL]×72) = XX mL/min × 0.85 (11)閉経後の女性（閉経期の年齢で，12 ヵ月以上月経がなく，その他に無月経の原因がない），及び手術により不妊となった女性（初回投与前 1 月経周期以上前に卵管結紮術を行った，又は，子宮摘出術若しくは両側卵巣摘出術を行った）を除く，全ての女性被験者を妊娠可能とみなす。妊娠可能な女性被験者は，初回投与前の最後の月経期間から治験薬投与中，及び治験薬の最終投与後 3 ヵ月間，極めて有効な避妊法を 2 種類行うことに合意できること（2 種類の極めて有効な避妊法を開始して 1 月経周期以上が経過するまでは，下記の二重バリア型避妊法を行うこと）。この規定の例外となるのは禁欲を行っている女性被験者のみとする。現時点で禁欲中の被験者については，治験期間中に性交渉を開始する場合は，2 種類の極めて有効な避妊法を開始して 1 月経周期以上が経過するまでは，コンドーム+密閉キャップ（ペッサリー又は子宮頸管キャップ）を殺精子剤とともに用いる二重バリア型避妊を，治験薬投与中，及び治験薬の最終投与後 3 ヵ月間行うことに合意できること。極めて有効な避妊法には，以下の 4 種の方法が含まれる。 1)子宮内避妊具の装着 2)バリア型避妊：コンドーム又は密閉キャップ（ペッサリー又は子宮頸管キャップ）を殺精子剤とともに使用する 3)経口，注射又は埋め込みによるホルモン避妊法：ホルモン避妊薬を使用している女性被験者は，初回投与前の最後の月経期間から当該ホルモン避妊薬の種類及び用量を一定とし，治験薬投与中，及び治験薬の最終投与後 3 ヵ月間は，変更せずに継続すること 4)パートナーが精管切除術を行って無精子症であることが確認されているこ

項　　目	内　　容
	と (12)妊娠可能な女性（選択基準［11］に規定）をパートナーに持ち，禁欲を行っていない男性被験者及びその女性パートナーは，初回投与前の最後の月経期間から治験薬投与中，並びに治験薬の最終投与後 3 ヵ月間，極めて有効な避妊法を 2 種類行うこと（2 種類の極めて有効な避妊法を開始して 1 月経周期以上が経過するまでは，上記の二重バリア型の避妊法を行うこと）に合意できること。現時点で禁欲中の被験者が，治験期間中に性交渉を開始する場合は，上記の 2 種類の極めて有効な避妊法を行うまで，二重バリア型の避妊法を行うことに合意できること。 (13)自由意思により本治験参加に文書で同意し，治験実施計画書に従う意思と能力を有する患者
除外基準	(1)悪性軟部腫瘍，非黒色腫皮膚癌又は子宮頸部の上皮内癌以外の悪性腫瘍の既往歴があり，寛解してから 5 年未満の患者 (2)下記の循環器系障害を有する患者 1)NYHA の心機能分類で III 度以上の心不全 2)本治験登録前 6 ヵ月以内の不安定狭心症又は心筋梗塞 3)高度な心不整脈又は治療を必要とする心不整脈 (3)重篤な合併症又は治療を必要とする感染症を有する患者 (4)ハリコンドリン B 若しくはハリコンドリン B 誘導体，又はその双方に対する過敏症を有する患者 (5)エリブリンの他の治験への参加歴（エリブリン投与の有無は問わない）を有する患者 (6)治験責任医師により，臨床試験に参加すべきでないと判断される医学的，その他の条件を有する患者 (7)初回投与前 21 日以内に抗がん治療歴（外科的手術，放射線治療，免疫療法，細胞毒性薬剤，ホルモン剤，生物学的製剤［ヒト化抗体を含む］及び分子標的薬）を有する又は初回投与前 30 日以内にその他の治験薬の投与を受けた患者 (8)原疾患に対する前治療による副作用が CTCAE で Grade 1 以下に回復していない患者。ただし，脱毛症及び Grade 2 の末梢神経障害を除く。 (9)臨床症状を伴う又は治療を要する脳転移を有する患者 (10)Grade 3 以上の末梢神経障害を有する患者 (11)妊娠中又は授乳中の女性（スクリーニング来院に実施する妊娠検査が陰性でなければならない） (12)他の治験に参加している患者
投与量 投与方法 投与期間	3 週間を 1 サイクルとし，各サイクル第 1 及び 8 日目に本薬 1.4 mg/m^2 を 2～5 分かけて静脈内投与した。 治験薬の投与は，被験者ごとの中止基準（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，被験者の同意撤回など）に該当しない限り継続することとした。
併用療法	併用禁止薬剤及び療法： (1)本治験の評価に影響を及ぼすと考えられる抗がん療法（内分泌療法，免疫療法，化学療法，放射線療法，手術療法，全身性ステロイド療法） (2)G-CSF の予防的投与 (3)他の治験薬

項　　目	内　　容
	併用制限薬剤及び療法： (1)G-CSF による対症療法は，以下の 1) から 3) のいずれかが確認された後に投与することができることとした。 1)Grade 4 の好中球減少（500/μL 未満）が観察された場合 2)Grade 3 以上の好中球減少（1,000/μL 未満）で発熱（原則として 38.0°C 以上）が観察された場合 3)1) あるいは 2) が観察され，その後もエリブリンの投与を次サイクル継続する場合，好中球減少（1,000/μL 未満）が観察された場合 (2)併用禁止以外の薬剤で，合併症及び有害事象の治療及び症状緩和に使用する薬剤（血液製剤，輸血，輸液，抗生物質，ステロイド剤，止瀉剤，精神安定剤等）は，治験責任医師又は治験分担医師の判断で併用可能とした。
観察・検査項目及び実施スケジュール	表 2.7.6.3-2 参照
評価項目	有効性： 主要評価項目：PFR_{12wks} 副次評価項目：PFS，OS，ORR，DCR，CBR，dSDR なお，腫瘍評価は RECIST 1.1 版を用いて 6 週間ごとに行い，第三者判定を主要解析に用いた。生存調査は 12 週ごとに行った。 安全性： 有害事象（CTCAE v4.0 日本語訳に準じて判定），血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，バイタルサイン，12 誘導心電図，身体所見 薬物動態： 血漿中エリブリン濃度を測定し，薬物動態パラメータ（投与終了直後の血漿中濃度［C_{end}］及び投与開始後168 時間の血漿中濃度［C_{168hr}］）を算出した。
解析方法	有効性： 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%信頼区間，両側 90%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，2 項分布を用いた正確な両側 95%信頼区間とともに示した。 安全性： 全ての安全性解析は組織型ごとに行った。治験薬投与後に認められた有害事象及び重篤な有害事象の発現率を集計した。臨床検査値，身体所見，バイタルサイン，12 誘導心電図及びそれらのベースラインからの変化量の結果を，記述統計量を用いて要約した。 薬物動態： 薬物動態パラメータは，血漿中エリブリン濃度を用いて算出した。

<table>
<tr><th>項　　目</th><th>内　　容</th></tr>
<tr><td>症例数の設定根拠</td><td>進行又は再発悪性軟部腫瘍の患者として，脂肪肉腫又は平滑筋肉腫を有する被験者を約 35 例登録し，治験薬を投与した。
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）登録し，治験薬を投与した。
脂肪肉腫又は平滑筋肉腫を有する被験者の症例数は，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 2 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（軟部・骨肉腫グループ）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の症例数は，閾値 PFR_{12wks}（P_0=15%）及び期待 PFR_{12wks}（P_1=35，40%）とした 1 標本 2 項分布に基づき決定した。以下に，症例数を 13 例から 22 例とした場合の実質 α（片側）及び検出力を示した。なお，上記の仮定は，外国 207 試験における脂肪肉腫又は平滑筋肉腫以外の被験者に対する結果に基づいて，保守的に設定した。
<table>
<tr><th>症例数</th><th>実質 α
（片側）</th><th>検出力
（P_1=35%）</th><th>検出力
（P_1=40%）</th></tr>
<tr><td>13</td><td>0.0342</td><td>49.9%</td><td>64.7%</td></tr>
<tr><td>14</td><td>0.0467</td><td>57.7%</td><td>72.1%</td></tr>
<tr><td>15</td><td>0.0617</td><td>64.8%</td><td>78.3%</td></tr>
<tr><td>16</td><td>0.0791</td><td>71.1%</td><td>83.3%</td></tr>
<tr><td>17</td><td>0.0987</td><td>76.5%</td><td>87.4%</td></tr>
<tr><td>18</td><td>0.0419</td><td>64.5%</td><td>79.1%</td></tr>
<tr><td>19</td><td>0.0537</td><td>70.3%</td><td>83.7%</td></tr>
<tr><td>20</td><td>0.0673</td><td>75.5%</td><td>87.4%</td></tr>
<tr><td>21</td><td>0.0827</td><td>79.9%</td><td>90.4%</td></tr>
<tr><td>22</td><td>0.0999</td><td>83.7%</td><td>92.8%</td></tr>
</table>
以上より，本治験全体としての症例数は少なくとも約 51 例と予測された。</td></tr>
<tr><td>目標症例数</td><td>進行又は再発悪性軟部腫瘍の患者として，脂肪肉腫又は平滑筋肉腫を有する被験者を約 35 例登録し，治験薬を投与する。
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）登録し，治験薬を投与する。</td></tr>
<tr><td>実施施設</td><td>日本，13 施設</td></tr>
<tr><td>実施期間</td><td>2011 年 11 月～20[redacted] 年 [redacted] 月（データカットオフ日）</td></tr>
</table>

表 2.7.6.3-2　観察・検査項目及び実施スケジュール（国内 217 試験）

	準備期			治療期										治療後期	
	同意	スクリーニング[a]	ベースライン[a]	第 1 サイクル			第 2 サイクル			第 3 サイクル以降			中止時	投与終了後来院	追跡調査
日数	−	治験薬投与前 28 日以内	治験薬投与前 7 日以内	Day 1	Day 8 (±1 日)	Day 15 (±1 日)	Day 1	Day 8 (±1 日)	Day 15 (±3 日)	Day 1	Day 8 (±1 日)	Day 15 (±3 日)	中止時 (±3 日)	最終投与後 30 日 (±3 日)	
文書同意取得	X														
被験者背景		X													
前治療歴		X													
既往歴／合併症		X													
選択／除外基準の確認		X													
NYHA 心機能分類		X													
腫瘍の悪性度（TNM 分類等）		X													
身体所見		X	X		X		X	X		X	X		X	X	
ECOG-PS		X	X	X			X			X			X	X	
身長		X													
体重		X	X				X			X			X[d]	X[d]	
バイタルサイン（血圧，心拍数，体温）		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	
12 誘導心電図		X		X	X	X				サイクル 4，8，12，……以降 4 サイクルごとの第 1 日目に実施する			X[d]	X[d]	
血液学的検査[b]		X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
血液生化学検査[b]		X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
尿検査		X	X				X			X			X	X	
妊娠検査（該当する場合）		X											X[d]	X[d]	
腫瘍評価，腫瘍マーカー		X		PD が認められるまで 6 週[f]（+1 週）ごと。臨床的に変化が示唆されたらそれより前に実施する。											
エリブリン投与				X	X		X	X		X	X				
薬物動態（エリブリン）				X[e]	X[e]		X[e]	X[e]							
併用薬剤／併用療法		←												→	
有害事象		←												→	X
生存情報[c]															X

ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group-performance status, NYHA = New York Heart Association, PD = progressive disease, TNM = tumor-nodes-metastasis.

a. スクリーニングは第 1 サイクル第 1 日目前 28 日以内に行うこととする。スクリーニングの観察・検査が第 1 サイクル第 1 日目前 7 日以内に行われた場合，そのデータをベースラインの観察・検査として兼用することができる。ベースラインの観察・検査は，第 1 サイクル第 1 日目の投与前に行ってもよい。
b. ベースラインにおける検査は治験薬投与前 7 日以内に行う。各サイクルにおいて 2 回目の投与前又は投与前日に検査を実施する。2 回目の投与を延期した場合は，第 15 日目までの期間で 2 回目の投与日を計画して，2 回目の投与前又は投与前日までに検査を実施する。サイクル内 2 回目の投与が第 8 日目の前後 1 日以内に実施された場合，第 15 日目の前後 1 日以内に検査を実施する。2 回目の投与を延期した場合，2 回目の投与を実施した日から 7 日後に検査を行う。
c. PD が認められた後は，12 週ごとに生存を調査する。
d. 中止時又は投与終了後来院のいずれかで実施する。
e. 採血ポイントは，第 1 サイクル及び第 2 サイクルの第 1 日目：投与前，静脈内投与終了直後，静脈内投与開始から 168 時間後とする。
f. カットオフ日以降の腫瘍評価の間隔は 12 週ごとに変更することを許容する。

2.7.6.3.2 被験者の内訳

被験者の内訳及び投与中止理由を表 2.7.6.3-3 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 2.7.6.3-3　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（%）

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 16 を引用）

2.7.6.3.3 解析対象集団

登録例 52 例のうち，治験薬が投与された 51 例を FAS，PPS，安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とした。

2.7.6.3.4 被験者背景

FAS 及び安全性解析対象集団 51 例の被験者背景の要約を表 2.7.6.3-4 に，疾患特性を表 2.7.6.3-5 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%（28/51 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 2.7.6.3-4　被験者背景の要約（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
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 及び安全性解析対象集団に対する割合（%）
（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 18 を引用）

表 2.7.6.3-5　疾患特性の要約（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
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 及び安全性解析対象集団に対する割合（%）

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 19，Table 20 を引用）

表 2.7.6.3-5　疾患特性の要約（FAS 及び安全性解析対象集団）（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 及び安全性解析対象集団に対する割合（%）
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。
（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 20，Table 21 を引用）

2.7.6.3.5　治験薬の暴露状況

本薬の投与状況を表 2.7.6.3-6 に示した。

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 2.7.6.3-6　本薬の投与状況（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）
（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 31，Table 32 を引用）

2.7.6.3.6　有効性の結果

2.7.6.3.6.1　12 週時無増悪生存率（PFR_{12wks}）（主要評価項目）

有効性解析では，FAS を対象とした解析を主とした。

PFR_{12wks} の結果を表 2.7.6.3-7 に，組織型別（脂肪肉腫及び平滑筋肉腫）の PFR_{12wks} の結果を表 2.7.6.3-8 に示した。

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 PFR_{12wks} はそれぞれ 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。PFR_{12wks} の感度解析として Kaplan-Meier 推定による 12 週時での PFS 率とその両側 90%及び 95%信頼区間も算出した。

また，脂肪肉腫及び平滑筋肉腫における PFR_{12wks} はそれぞれ 81.3%及び 42.1%であった。

表 2.7.6.3-7　12 週時無増悪生存率（PFR_{12wks}）（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
PFR_{12wks}，例数（%）	21 (60.0)	5 (31.3)	26 (51.0)
90%信頼区間（片側）[a]	47.8, 100.0	16.1, 100.0	41.1, 100.0
90%信頼区間（両側）[a]	44.7, 74.0	13.2, 54.8	38.7, 63.2
95%信頼区間[a]	42.1, 76.1	11.0, 58.7	36.6, 65.2
P 値（片側検定）[b]	<0.0001	0.0790	–
12 週時での PFS 率（%）	73.8	37.5	62.2
90%信頼区間[c]	59.0, 83.9	18.5, 56.5	49.9, 72.3
95%信頼区間[c]	55.7, 85.4	15.4, 59.8	47.3, 74.0

PFR_{12wks} = proression-free rate at 12 weeks，PFS = progression-free survival.
a: 2 項分布を用いた正確な片側 90%信頼区間，両側 90%及び 95%信頼区間
b: 脂肪肉腫及び平滑筋肉腫は 20%，その他の悪性軟部腫瘍は 15%の閾値に対する正確な片側 1 標本検定
c: 12 週時での PFS 率（両側 90%及び 95%信頼区間）は Kaplan-Meier 推定値及び Greenwood 式に基づき算出した。

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 24 を引用）

表 2.7.6.3-8　組織型別の 12 週時無増悪生存率（PFR_{12wks}）（FAS）（国内 217 試験）

	脂肪肉腫 16 例	平滑筋肉腫 19 例	脂肪肉腫/平滑筋肉腫 35 例
PFR_{12wks}，例数（%）	13 (81.3)	8 (42.1)	21 (60.0)
90%信頼区間（片側）[a]	62.9, 100.0	26.3, 100.0	47.8, 100.0
90%信頼区間（両側）[a]	58.3, 94.7	23.0, 63.2	44.7, 74.0
95%信頼区間[a]	54.4, 96.0	20.3, 66.5	42.1, 76.1
12 週時での PFS 率（%）	93.8	56.4	73.8
90%信頼区間[b]	71.6, 98.8	35.5, 72.9	59.0, 83.9
95%信頼区間[b]	63.2, 99.1	31.3, 75.4	55.7, 85.4

PFR_{12wks} = proression-free rate at 12 weeks，PFS = progression-free survival.
a: 2 項分布を用いた正確な片側 90%信頼区間，両側 90%及び 95%信頼区間
b: 12 週時での PFS 率（両側 90%及び 95%信頼区間）は Kaplan-Meier 推定値及び Greenwood 式に基づき算出した。

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 28 を引用）

2.7.6.3.6.2　無増悪生存期間（PFS）（副次評価項目）

PFS の結果を表 2.7.6.3-9 に，PFS の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.6.3-1 に示した。

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 PFS の中央値（95%信頼区間）はそれぞれ 5.52 ヵ月（2.79，8.18），2.01 ヵ月（1.22，4.07），4.07 ヵ月（2.56，5.55）であった。

表 2.7.6.3-9　無増悪生存期間（PFS）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
イベントを発生した被験者数，例数（%）	28 (80.0)	14 (87.5)	42 (82.4)
PD	28 (80.0)	13 (81.3)	41 (80.4)
死亡	0	1 (6.3)	1 (2.0)
打ち切り例，例数（%）	7 (20.0)	2 (12.5)	9 (17.6)
データカットオフ前の打ち切り例，例数（%）	6 (17.1)	2 (12.5)	8 (15.7)
進行せず	0	1 (6.3)	1 (2.0)
新たな抗がん剤治療を開始	5 (14.3)	1 (6.3)	6 (11.8)
2 回以上の評価欠測後に死亡又は進行	1 (2.9)	0	1 (2.0)
データカットオフ時で進行せずに生存，例数（%）	1 (2.9)	0	1 (2.0)
PFS（月）			
中央値（95%信頼区間）[a]	5.52 (2.79, 8.18)	2.01 (1.22, 4.07)	4.07 (2.56, 5.55)
第 1 四分位値（95%信頼区間）[a]	2.66 (1.18, 5.09)	1.29 (1.18, 1.45)	1.41 (1.18, 2.66)
第 3 四分位値（95%信頼区間）[a]	8.41 (6.83, 15.18)	4.07 (1.45, 6.37)	8.18 (5.52, 15.18)
イベント／打ち切り時間の範囲	0.2, 35.8+	1.2, 6.4	0.2, 35.8+
PFS 率			
3 ヵ月時点（95%信頼区間）[a]	61.7 (43.3, 75.7)	30.0 (10.2, 53.0)	51.5 (36.8, 64.4)
6 ヵ月時点（95%信頼区間）[a]	42.2 (25.2, 58.3)	10.0 (0.7, 34.5)	32.9 (19.9, 46.5)
9 ヵ月時点（95%信頼区間）[a]	22.7 (10.1, 38.4)	0.0 (NE, NE)	16.5 (7.3, 28.8)
12 ヵ月時点（95%信頼区間）[a]	18.2 (6.8, 34.0)	0.0 (NE, NE)	13.2 (4.9, 25.5)

NE = not estimable，PD = progressive disease，PFS = progression-free survival.
a: PFS（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

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 25 を引用）