表 2.5.4-9 外国 309 試験における PFS の結果【FAS】

	本薬群 （228 例）	ダカルバジン群 （224 例）
イベントを発生した被験者数，n（%）	197 (86.4)	188 (83.9)
進行（PD）	183 (80.3)	173 (77.2)
死亡	14 (6.1)	15 (6.7)
打ち切り例，n（%）	31 (13.6)	36 (16.1)
データカットオフ時で進行せずに生存	7 (3.1)	8 (3.6)
新たな抗癌剤治療を開始	18 (7.9)	18 (8.0)
2 回以上の評価欠測後に死亡又は進行	6 (2.6)	10 (4.5)
PFS（月）		
中央値（95%信頼区間）[a]	2.6 (1.9, 2.8)	2.6 (1.8, 2.7)
第 1 四分位値（95%信頼区間）[a]	1.3 (1.2, 1.4)	1.4 (1.2, 1.4)
第 3 四分位値（95%信頼区間）[a]	4.9 (4.7, 6.9)	4.2 (3.3, 4.9)
P 値（層別 log-rank 検定）[b]	0.2287	
ハザード比（95%信頼区間）	0.877 (0.710, 1.085)	
PFS 率		
3 ヵ月時点（95%信頼区間）[c]	0.400 (0.334, 0.466)	0.343 (0.278, 0.409)
6 ヵ月時点（95%信頼区間）[c]	0.216 (0.162, 0.275)	0.158 (0.110, 0.214)
12 ヵ月時点（95%信頼区間）[c]	0.111 (0.070, 0.162)	0.052 (0.024, 0.096)

PD = Progressive disease. PFS = Progression-free survival.

a: 各群の PFS の中央値，第 1 四分位値，第 3 四分位値，3，6，12 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。

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

（表 2.7.3-26 を引用）

2.5.4.3.1.3 PFR_{12wks}

外国 309 試験における PFR_{12wks} の結果を表 2.5.4-10 に示した。

本薬群及びダカルバジン群の PFR_{12wks}（95%信頼区間）はそれぞれ 33.3%（27.2，39.9）及び 28.6%（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）。

表 2.5.4-10 外国 309 試験における PFR_{12wks}【FAS】

	本薬群 （228 例）	ダカルバジン群 （224 例）
PFR_{12wks}，n（%） 95%信頼区間 [a]	76 (33.3) (27.2, 39.9)	64 (28.6) (22.8, 35.0)
P 値（Cochran Mantel-Haenszel 検定）[b] オッズ比（95%信頼区間）[c]	0.253 1.3 (0.8, 1.9)	

PFR_{12wks} = Progression-free rate at 12 weeks.

a: Clopper-Pearson の正確な両側 95%信頼区間

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 Cochran Mantel-Haenszel 検定を用いて算出した。

c: 本薬群とダカルバジン群のオッズ比は上記 b.と同様に組織型，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た Cochran Mantel-Haenszel 検定法を用いて算出した。オッズ比の 95%信頼区間は漸近正規近似に基づき算出した。

（表 2.7.3-23 を引用）

2.5.4.3.1.4 抗腫瘍効果

外国 309 試験における抗腫瘍効果の結果を表 2.5.4-11 に示した。

本薬群及びダカルバジン群の ORR はそれぞれ 3.9%及び 4.9%であり，両群間で差異は認められなかった（*P*=0.616）。また，臨床的有用率はそれぞれ 46.1%及び 47.8%であり，両群に相違は認められなかった（*P*=0.741）。

PR が認められた被験者の奏効期間の中央値は，本薬群及びダカルバジン群でそれぞれ 12.5 ヵ月及び 4.2 ヵ月であり，奏効例における本薬群の奏効期間はダカルバジン群と比較して良好な結果であった。

また，ベースラインから何らかの腫瘍の縮小が認められた症例の割合は，本薬群及びダカルバジン群でそれぞれ 24.1%及び 21.4%であった（2.7.3.3.2.4 項 表 2.7.3-30）。

表 2.5.4-11 外国 309 試験における抗腫瘍効果【FAS】

	本薬群 （228 例）	ダカルバジン群 （224 例）
最良総合効果，n（%）		
完全奏効（CR）	0	0
部分奏効（PR）	9 (3.9)	11 (4.9)
安定（SD）	119 (52.2)	107 (47.8)
進行（PD）	89 (39.0)	88 (39.3)
評価不能	2 (0.9)	3 (1.3)
不明	9 (3.9)	15 (6.7)
ORR[a]，n（%）	9 (3.9)	11 (4.9)
95%信頼区間[b]	(1.8, 7.4)	(2.5, 8.6)
P 値（Cochran Mantel-Haenszel 検定）[c]	0.616	
奏効期間の中央値[d]（月）	12.5	4.2
95%信頼区間	(1.7, NE)	(2.2, 14.7)
臨床的有用率[e]，n（%）	105 (46.1)	107 (47.8)
95%信頼区間[b]	(39.5, 52.8)	(41.1, 54.5)
P 値（Cochran Mantel-Haenszel 検定）[c]	0.741	

CR = Complete response. PR = Partial response. SD = Stable disease. PD = Progressive disease. NE = Not estimable.

a: ORR=CR+PR の被験者（奏効例）の割合

b: Clopper-Pearson の 2 項分布を用いた正確な両側 95%信頼区間

c: *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 Cochran Mantel-Haenszel 検定を用いて算出した。

d: 奏効例を対象

e: 臨床的有用率=CR+PR+durable SD（11 週以上）の被験者の割合

（表 2.7.3-29，表 2.7.3-35 を引用）

2.5.4.3.2 外国 207 試験

2.5.4.3.2.1 PFR_{12wks}

外国 207 試験における主要評価項目である PFR_{12wks} の結果を表 2.5.4-12 に示す。

本試験では，Simon の 2 段階デザイン（Optimaldesign，対立仮説 P1：40%，帰無仮説 P0：20%，α=β=0.1）を適用した。その結果，脂肪肉腫，平滑筋肉腫，滑膜肉腫，その他の悪性軟部腫瘍及び合計における PFR_{12wks} はそれぞれ 46.9%，31.6%，21.1%，19.2%及び 31.3%であった。脂肪肉腫及び平滑筋肉腫については片側 90%信頼区間の下限が，事前に設定した閾値である 20%を超えており，良好な結果が得られた。

表 2.5.4-12 外国 207 試験における PFR_{12wks}【EES】

	脂肪肉腫（32 例）	平滑筋肉腫（38 例）	滑膜肉腫（19 例）	その他の悪性軟部腫瘍（26 例）	合計（115 例）
PFR_{12wks}，n（%）	15 (46.9)	12 (31.6)	4 (21.1)	5 (19.2)	36 (31.3)
90%信頼区間（片側）[a]	34.5, 100.0	21.6, 100.0	9.5, 100.0	9.7, 100.0	-
95%信頼区間（両側）	29.1, 65.3	17.5, 48.7	6.1, 45.6	6.6, 39.4	23.0, 40.6

PFR_{12wks} = Progression-free rate at 12 weeks.

a: 片側 90%信頼区間は総括報告書で記載されていなかったため，文献(Schöffski P, et al., 2011)からデータを引用した。

（表 2.7.3-24 を引用）

2.5.4.3.2.2 OS

脂肪肉腫，平滑筋肉腫，滑膜肉腫，その他の悪性軟部腫瘍及び合計における 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）及び 11.8 ヵ月（8.6，14.0）であった。

2.5.4.3.2.3 PFS

脂肪肉腫，平滑筋肉腫，滑膜肉腫，その他の悪性軟部腫瘍及び合計における PFS の中央値（95%信頼区間）はそれぞれ 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）及び 2.7 ヵ月（2.3，3.0）であった。

2.5.4.3.2.4 抗腫瘍効果

外国 207 試験における抗腫瘍効果の結果を表 2.5.4-13 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及び合計における ORR はそれぞれ，3.1%，5.3%，5.3%，3.8%及び 4.3%であった。

また，ベースラインから何らかの腫瘍縮小が認められた被験者の割合は，脂肪肉腫，平滑筋肉腫，滑膜肉腫，その他の悪性軟部腫瘍及び合計においてそれぞれ，25.0%，28.9%，21.1%，38.5%及び 28.7%であった（2.7.3.3.2.4 項 表 2.7.3-32）。

表 2.5.4-13 外国 207 試験における抗腫瘍効果【EES】

	脂肪肉腫（32 例）	平滑筋肉腫（38 例）	滑膜肉腫（19 例）	その他の悪性軟部腫瘍（26 例）	合計（115 例）
最良総合効果，n（%）					
完全奏効（CR）	1 (3.1)	0	0	0	1 (0.9)
部分奏効（PR）	0	2 (5.3)	1 (5.3)	1 (3.8)	4 (3.5)
安定（SD）	18 (56.3)	20 (52.6)	8 (42.1)	11 (42.3)	57 (49.6)
進行（PD）	11 (34.4)	14 (36.8)	9 (47.4)	13 (50.0)	47 (40.9)
早期死亡	1 (3.1)[a]	0	0	0	1 (0.9)
評価不能	1 (3.1)	2 (5.3)	1 (5.3)	1 (3.8)	5 (4.3)
ORR[b]，n（%）	1 (3.1)	2 (5.3)	1 (5.3)	1 (3.8)	5 (4.3)
95%信頼区間	0.1, 16.2	0.6, 17.7	0.1, 26.0	0.1, 19.6	1.4, 9.9
奏効期間の中央値[c]（日）	418	129	102	85	102
95%信頼区間	NE	85, 173	NE	NE	85, 418
病勢コントロール率[d]，n（%）	19 (59.4)	22 (57.9)	9 (47.4)	12 (46.2)	62 (53.9)
95%信頼区間	40.6, 76.3	40.8, 73.7	24.4, 71.1	26.6, 66.6	44.4, 63.2

CR = Complete response. PR = Partial response. SD = Stable disease. PD = Progressive disease. NE = Not Estimable

a: 病勢進行による死亡

b: ORR=CR+PR の被験者（奏効例）の割合

c: 奏効例を対象

d: 病勢コントロール率=CR+PR+SD の被験者の割合

（表 2.7.3-31，表 2.7.3-36 を引用）

2.5.4.3.3 国内 217 試験

2.5.4.3.3.1 PFR_{12wks}

国内 217 試験における主要評価項目である PFR_{12wks} の結果を表 2.5.4-14 に示す。

脂肪肉腫及び平滑筋肉腫，その他の悪性軟部腫瘍並びに合計における PFR_{12wks} はそれぞれ 60.0%，31.3%及び 51.0%であった。脂肪肉腫及び平滑筋肉腫は両側 90%信頼区間の下限が，事前に設定した閾値である 20%を超えた。また，その他の悪性軟部腫瘍においても良好な結果が示された。

組織型別（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%であり，組織型によらず良好な結果が得られた（2.7.3.3.3 項 表 2.7.3-39）。

表 2.5.4-14 国内 217 試験における PFR_{12wks}【FAS】

	脂肪肉腫/ 平滑筋肉腫 （35 例）	その他の 悪性軟部腫瘍 （16 例）	合計 （51 例）
PFR_{12wks}，n（%）	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	–

PFR_{12wks} = Progression-free rate at 12 weeks.
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検定
（表 2.7.3-25 を引用）

2.5.4.3.3.2 OS

国内 217 試験における OS の結果を表 2.5.4-15 に，Kaplan-Meier プロットを図 2.5.4-3 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並びに合計における 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）及び 13.2 ヵ月（9.5，18.3）であった。

表 2.5.4-15 国内 217 試験における OS の結果【FAS】

	脂肪肉腫/平滑筋肉腫（35 例）	その他の悪性軟部腫瘍（16 例）	合計（51 例）
イベントを発生した被験者数，n（%）	25 (71.4)	13 (81.3)	38 (74.5)
打ち切り例，n（%）	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]，n（%）	1 (2.9)	0	1 (2.0)
データカットオフ時の打ち切り例，n（%）	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)	31.2 (17.4, NE)
イベント / 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 2.7.3-22 を引用）

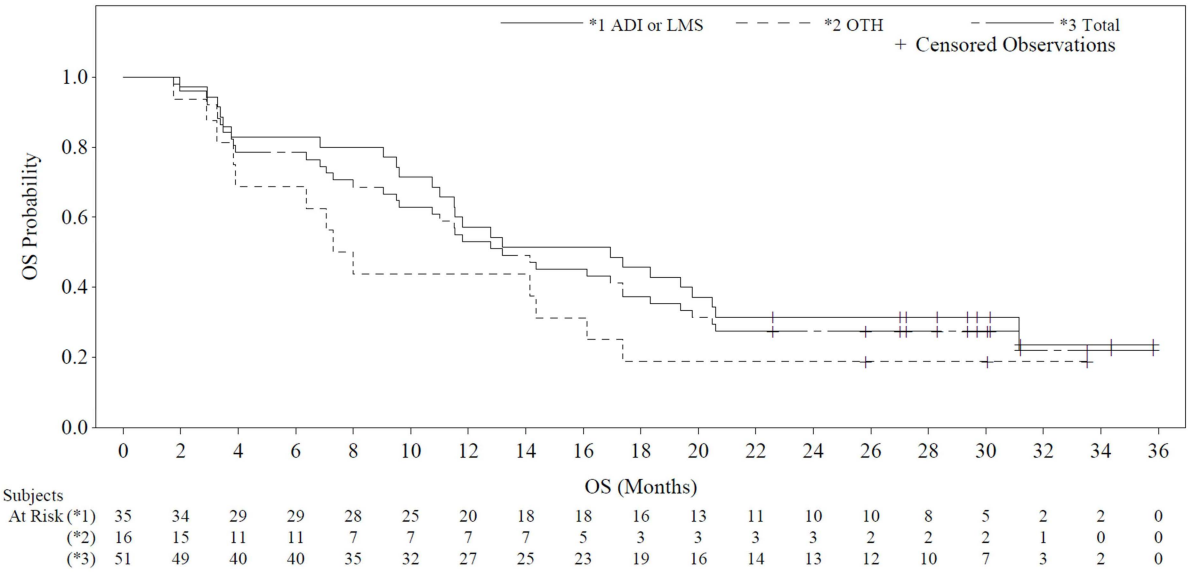


図 2.5.4-3 国内 217 試験における OS の Kaplan-Meier プロット【FAS】
ADI = adipocytic sarcoma, LMS = leiomyosarcoma, OTH = other types of eligible soft tissue sarcoma
（図 2.7.3-4 を引用）

2.5.4.3.3.3 PFS

国内 217 試験における PFS の結果を表 2.5.4-16 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並びに合計における PFS の中央値（95%信頼区間）はそれぞれ 5.5 ヵ月（2.8，8.2），2.0 ヵ月（1.2，4.1）及び 4.1 ヵ月（2.6，5.6）であった。

表 2.5.4-16 国内 217 試験における PFS の結果【FAS】

	脂肪肉腫/平滑筋肉腫（35 例）	その他の悪性軟部腫瘍（16 例）	合計（51 例）
PFS（月）			
中央値（95%信頼区間）[a]	5.5 (2.8, 8.2)	2.0 (1.2, 4.1)	4.1 (2.6, 5.6)
第 1 四分位値（95%信頼区間）[a]	2.7 (1.2, 5.1)	1.3 (1.2, 1.4)	1.4 (1.2, 2.7)
第 3 四分位値（95%信頼区間）[a]	8.4 (6.8, 15.2)	4.1 (1.4, 6.4)	8.2 (5.5, 15.2)
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 = 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

（表 2.7.3-28 を引用）

2.5.4.3.3.4 抗腫瘍効果

国内 217 試験における抗腫瘍効果の結果を表 2.5.4-17 に示した。

本試験では奏効例は認められなかったが，脂肪肉腫及び平滑筋肉腫，その他の悪性軟部腫瘍並びに合計における臨床的有用率はそれぞれ，26 例（74.3%），8 例（50.0%）及び 34 例（66.7%）であった。また，ベースラインから何らかの腫瘍縮小が認められた被験者及びそのうち 20%以上の腫瘍縮小が認められた被験者はそれぞれ，脂肪肉腫及び平滑筋肉腫 15 例（42.9%）及び 4 例（11.4%），その他の悪性軟部腫瘍 3 例（18.8%）及び 1 例（6.3%），並びに合計 18 例（35.3%）及び 5 例（9.8%）であった（2.7.3.3.2.4 項の表 2.7.3-34 参照）。

表 2.5.4-17 国内 217 試験における抗腫瘍効果【FAS】

	脂肪肉腫/ 平滑筋肉腫 （35 例）	その他の 悪性軟部腫瘍 （16 例）	合計 （51 例）
最良総合効果，n（%）			
完全奏効（CR）	0	0	0
部分奏効（PR）	0	0	0
安定（SD）	28 (80.0)	8 (50.0)	36 (70.6)
進行（PD）	7 (20.0)	8 (50.0)	15 (29.4)
評価不能	0	0	0
ORR[a]，n（%）	0	0	0
95%信頼区間[b]	0.0, 10.0	0.0, 20.6	0.0, 7.0
病勢コントロール率[c]，n（%）	28 (80.0)	8 (50.0)	36 (70.6)
95%信頼区間[b]	63.1, 91.6	24.7, 75.3	56.2, 82.5
臨床的有用率[d]，n（%）	26 (74.3)	8 (50.0)	34 (66.7)
95%信頼区間[b]	56.7, 87.5	24.7, 75.3	52.1, 79.2

CR = Complete response. PR = Partial response. SD = Stable disease. PD = Progressive disease.
a: ORR=CR+PR の被験者（奏効例）の割合
b: 2 項分布を用いた正確な 95%信頼区間
c: 病勢コントロール率=CR+PR+SD の被験者の割合
d: 臨床的有用率=CR+PR+durable SD（11 週以上）の被験者の割合

（表 2.7.3-33 を引用）

2.5.4.4 有効性のまとめ

【脂肪肉腫及び平滑筋肉腫】

外国 207 試験及び国内 217 試験では，主要評価項目の PFR_{12wks} において脂肪肉腫及び平滑筋肉腫に対し，事前に設定した閾値を超える良好な結果が得られた。

脂肪肉腫及び平滑筋肉腫を対象とした外国 309 試験では，主要評価項目である OS について，本薬群はダカルバジン群に対して有意に延長した。また，ほとんどの部分集団でダカルバジン群に対する本薬群のハザード比が 1 未満であったことから，本薬のダカルバジンに対する OS の延長効果について，部分集団を通して一貫した結果が示された。

脂肪肉腫及び平滑筋肉腫について，国内 217 試験と外国試験（外国 207 試験及び外国 309 試験）は，表 2.5.4-1 で示したように前化学療法のレジメン数に対する適格基準以外は概ね同様な被験者集団を対象として実施され，実際に登録された被験者集団の被験者背景の分布は，国内外の試験で概ね同様であった。

前化学療法のレジメン数別の各試験の有効性の成績を表 2.5.4-18 に示した。国内外の試験成績について前化学療法のレジメン数別に比較しても，本薬の日本人に対する有効性が外国人と比べて劣ることは無かった。

以上の結果及び「2.5.1.4.2.1 外国 309 試験を利用することの妥当性」で示したことから，外国 309 試験で確認された本薬の有効性が，日本人においても期待されると考えた。

したがって，本薬は脂肪肉腫及び平滑筋肉腫に対して有効であると判断した。

【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）】

外国 207 試験では，主要評価項目の PFR_{12wks} において事前に設定した閾値を超えなかったものの，2 例（4.4%）で部分奏効が認められた。また，14 例（31.1%）の被験者でベースラインか

らの何らかの腫瘍縮小が認められ，そのうち 8 例（17.8%）はベースラインから 20%以上の腫瘍縮小が認められた。PFS の中央値は，約 2～3 ヵ月であった。

国内 217 試験では，主要評価項目の PFR_{12wks} において良好な結果が得られ，PFS の中央値は約 2 ヵ月であった。また，ベースラインから何らかの腫瘍縮小がみられた被験者が 3 例（18.8%）認められ，そのうち 1 例（6.3%）は 20%以上の腫瘍縮小が認められた。

したがって，本薬はその他の悪性軟部腫瘍に対する有効性が示された。

以上より，本薬は悪性軟部腫瘍に対し有効であると判断した。

表 2.5.4-18 前化学療法のレジメン数別の有効性評価のまとめ（脂肪肉腫及び平滑筋肉腫）

		外国 309 試験 （228 例）	外国 207 試験 （70 例）	国内 217 試験 （35 例）
PFR_{12wks} 該当例数/全体例数（%） ［95%信頼区間］	全体	76/228 (33.3) [27.2, 39.9]	27/70 (38.6) [27.2, 51.0]	21/35 (60.0) [42.1, 76.1]
	進行病変に対する前化学療法のレジメン数			
	0	2/4 (50.0) [6.8, 93.2]	4/7 (57.1) [18.4, 90.1]	NA
	1	8/21 (38.1) [18.1, 61.6]	15/45 (33.3) [20.0, 49.0]	8/12 (66.7) [34.9, 90.1]
	2	34/115 (29.6) [21.4, 38.8]	8/18 (44.4) [21.5, 69.2]	9/13 (69.2) [38.6, 90.9]
	3 以上	32/88 (36.4) [26.4, 47.3]	NA	4/10 (40.0) [12.2, 73.8]
PFS の中央値（月） ［95%信頼区間］	全体	n=228	n=70	n=35
		2.6 [1.9, 2.8]	2.8 [2.3, 4.0]	5.5 [2.8, 8.2]
	進行病変に対する前化学療法のレジメン数			
	0	n=4	n=7	n=0
		3.1 [0.5, 25.4]	4.3 [1.3, 8.4]	NA
	1	n=21	n=45	n=12
		3.3 [1.6, 4.9]	2.8 [2.3, 3.7]	8.2 [2.8, 15.2]
	2	n=115	n=18	n=13
		2.4 [1.4, 2.7]	3.3 [1.3, 7.2]	5.3 [1.3, 10.9]
	3 以上	n=88	n=0	n=10
		2.6 [1.5, 3.3]	NA	2.8 [1.0, 6.8]
OS の中央値（月） ［95%信頼区間］	全体	n=228	n=70	n=35
		13.5 [10.9, 15.6]	14.0 [10.7, 16.5]	17.0 [11.0, 20.5]
	進行病変に対する前化学療法のレジメン数			
	0	n=4	n=7	n=0
		NE [15.3, NE]	9.0 [3.1, 27.8]	NA
	1	n=21	n=45	n=12
		20.2 [12.6, 30.4]	14.7 [10.7, 17.9]	18.4 [6.8, NE]
	2	n=115	n=18	n=13
		12.8 [9.3, 16.5]	13.9 [3.5, 35.7]	17.4 [11.5, NE]
	3 以上	n=88	n=0	n=10
		12.6 [8.7, 16.7]	NA	11.8 [2.0, NE]

NA = Not Applicable, NE = Not Estimable.
外国 309 試験，国内 217 試験では FAS，外国 207 試験では EES を解析対象集団とした。

（表 2.7.3-42 を引用）

2.5.5 安全性の概括評価

本薬の安全性は，外国第 3 相試験（外国 309 試験），外国第 2 相試験（外国 207 試験），並びに国内第 2 相試験（国内 217 試験）の計 3 試験の成績に基づき評価した。

外国 309 試験は 1 試験として安全性データの評価を行った。また，外国 309 試験，外国 207 試験及び国内 217 試験の併合データを用いて，悪性軟部腫瘍患者に対する本薬の日本人集団（国内の実施医療機関から登録された被験者：国内 217 試験に登録された被験者）及び外国人集団（外国の治験実施医療機関から登録された被験者：外国 309 又は 207 試験に登録された被験者）の安全性データの評価を行った。

被験者背景については 2.7.4 項に記載した。また，外国 207 試験及び国内 217 試験の試験ごとの安全性データについては 2.7.6 項参照のこと。特に記載がない限り，いずれの評価とも安全性解析対象集団のデータに基づき行った。

2.5.5.1 安全性評価対象の臨床試験における安全性評価方法の概略

外国 309 試験，外国 207 試験及び国内 217 試験の安全性評価方法の概略を表 2.5.5-1 に示す。

安全性評価項目は 3 試験で同様であったが，外国 207 試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た。また，安全性評価のため，外国 309 試験，外国 207 試験及び国内 217 試験の臨床検査値について，投与前の測定値の Grade が欠測，0（正常値），1 又は 2 で，投与後の測定値の Grade が 3，4 又は 5 であった場合，あるいは投与前の測定値の Grade が 3 又は 4 で，投与後の測定値の Grade が投与前の Grade よりも悪化した場合を顕著な臨床検査値異常（Treatment Emergent Markedly Abnormal laboratory Values：TEMAV）と定義し，適宜検討した。なお，TEMAV については併合データにおける解析でも同様の定義で検討した。

有害事象名は MedDRA を用いて基本語及び器官別大分類に読み替えた。また，有害事象の重症度評価には CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）を用い，外国 309 試験及び国内 217 試験では CTCAE v4.0 を，外国 207 試験では CTCAE v3.0 を用いた。

表 2.5.5-1 安全性評価対象試験の概略

試験名	外国 309 試験 （外国第 3 相試験）	外国 207 試験 （外国第 2 相試験）	国内 217 試験 （国内第 2 相試験）
安全性評価項目	有害事象 重篤な有害事象 臨床検査値 ・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	有害事象 重篤な有害事象 臨床検査値 ・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	有害事象 重篤な有害事象 臨床検査値 ・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
重症度評価	CTCAE v4.0	CTCAE v3.0	CTCAE v4.0
解析対象集団	治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者	治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者	治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者
対象被験者数	450 例（本薬群：226 例，ダカルバジン群：224 例）	127 例	51 例

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events

2.5.5.2 被験者集団の特徴及び暴露の程度

外国 309 試験では脂肪肉腫及び平滑筋肉腫の組織型の患者を対象とした。外国 207 試験及び国内 217 試験では一部組織型を除く全ての組織型の悪性軟部腫瘍患者を対象とした。外国 309 試験ではアントラサイクリン系抗がん剤を含む少なくとも 2 レジメンの前化学療法を受けた患者，外国 207 試験では単剤療法 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た患者及び国内 217 試験では 1 レジメン以上の前化学療法（アントラサイクリン系薬剤又はイホスファミドの単独療法，若しくは併用療法）を受けた患者を対象とした。各試験の被験者背景の概要は表 2.5.1-2 を参照のこと。

本薬の投与方法及び投与量は 3 試験で同様であり，3 週間サイクルで第 1 及び 8 日目に 1.4 mg/m^2 を 2～5 分で静脈内投与することとした。暴露状況については，外国 309 試験，3 試験の併合（日本人集団及び外国人集団）において評価した。

外国 309 試験における投与状況を表 2.5.5-2 に示した。外国 309 試験の本薬群では，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 10.0（3.0，112.0）週であり，投与サイクル数の中央値（最小値，最大値）は 3.0（1，34）サイクルであった。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 0.873（0.32，0.97）mg/m^2/週であり，相対用量強度（実際の用量強度［mg/m^2/週］/計画されていた用量強度［mg/m^2/週］）の中央値（最小値，最大値）は 0.935（0.35，1.04）であった。ダカルバジン群の暴露期間の中央値（最小値，最大値）は 9.0（3，110）週であり，投与サイクル数の中央値（最小値，最大値）は 3.0（1，30）サイクルであった。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 315.737（130.40，405.18）mg/m^2/週であり，相対用量強度の中央値（最小値，最大値）は 0.991（0.39，1.08）であった。

表 2.5.5-2 外国 309 試験における本薬群及びダカルバジン群の投与状況

	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, 112	3, 110
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, 34	1, 30
用量強度（mg/m^2/週）[c]		
平均値（標準偏差）	0.803 (0.1591)	305.644 (50.7909)
中央値	0.873	315.737
最小値，最大値	0.32, 0.97	130.40, 405.18
相対用量強度[d]		
平均値（標準偏差）	0.861 (0.1705)	0.919 (0.1202)
中央値	0.935	0.991
最小値，最大値	0.35, 1.04	0.39, 1.08

分類集計の数字は例数，（ ）内は各投与群の安全性解析対象集団に対する割合
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（mg/m^2）/ 暴露期間（週）
d: 実際の用量強度（mg/m^2/週）/ 計画されていた用量強度（mg/m^2/週）

（表 2.7.4-6 を引用）

日本人集団及び外国人集団における投与状況を表 2.5.5-3 に示した。悪性軟部腫瘍を対象とした臨床試験における本薬の日本人集団の投与状況は，暴露期間の中央値（最小値，最大値）は 13.4（3，158）週であり，投与サイクル中央値（最小値，最大値）は 4.0（1, 49）サイクルであった。また，用量強度の中央値（最小値，最大値）は 0.820（0.47, 0.93）mg/m^2/週であり，相対用量強度の中央値（最小値，最大値）は 0.880（0.50, 1.00）であった。一方，外国人集団では，暴露期間の中央値（最小値，最大値）は 10.0（3，178）週であり，投与サイクル数の中央値（最小値，最大値）は 3.0（1, 58）サイクルであった。また，用量強度の中央値（最小値，最大値）は 0.883（0.32, 0.97）mg/m^2/週であり，相対用量強度の中央値（最小値，最大値）は 0.946（0.35, 1.04）であった。

以上より，外国人集団と比べ，日本人集団で暴露期間はやや長かったものの，用量強度については日本人集団と外国人集団で大きな違いは認められなかった。

表 2.5.5-3 日本人集団及び外国人集団の本薬投与状況

	日本人集団 （51 例）	外国人集団 [a] （353 例）	全体 （404 例）
暴露期間（週）[b]			
平均値（標準偏差）	24.4 (28.50)	17.0 (19.04)	18.0 (20.58)
中央値	13.4	10.0	12.0
最小値，最大値	3, 158	3, 178	3, 178
投与サイクル数 [c]			
平均値（標準偏差）	7.6 (8.84)	5.4 (6.02)	5.7 (6.47)
中央値	4.0	3.0	4.0
最小値，最大値	1, 49	1, 58	1, 58
用量強度（mg/m^2/週）[d]			
平均値（標準偏差）	0.778 (0.1436)	0.817 (0.1480)	0.812 (0.1478)
中央値	0.820	0.883	0.872
最小値，最大値	0.47, 0.93	0.32, 0.97	0.32, 0.97
相対用量強度 [e]			
平均値（標準偏差）	0.835 (0.1550)	0.875 (0.1586)	0.870 (0.1585)
中央値	0.880	0.946	0.934
最小値，最大値	0.50, 1.00	0.35, 1.04	0.35, 1.04

分類集計の数字は例数，（ ）内は各集団の安全性解析対象集団に対する割合

a: 外国 207 試験及び外国 309 試験の本薬群の集計

b: （最終サイクルの第 1 日目 ＋21 － 初回投与日）/ 7

c: 少なくとも 1 回の治験薬を投与したサイクル数

d: 治験期間中の総投与量（mg/m^2）/ 暴露期間（週）

e: 実際の用量強度（mg/m^2/週）/ 計画されていた用量強度（mg/m^2/週）

（表 2.7.4-8 を引用）

2.5.5.3 有害事象
2.5.5.3.1 比較的よくみられる有害事象
2.5.5.3.1.1 外国 309 試験

外国 309 試験の主な有害事象及び副作用（治験薬との因果関係が関連なし以外の有害事象）を表 2.5.5-4 及び表 2.5.5-5 に示した。

外国 309 試験の有害事象発現率は，本薬群で 99.1%，ダカルバジン群で 97.3%であった。本薬群で発現率が 30%以上であった有害事象は，好中球減少症（43.8%），疲労（43.8%），悪心（40.3%），脱毛症（35.0%），便秘（31.4%）であり，発現率が 10%以上であった Grade 3 以上の有害事象は，本薬群では好中球減少症（35.4%）及び白血球減少症（10.2%）であった。

ダカルバジン群と比べ本薬群で発現率が 10%以上高かった有害事象（本薬群，ダカルバジン群）は，好中球減少症（43.8%，23.7%），脱毛症（35.0%，2.7%），発熱（27.9%，13.8%），及び末梢性感覚ニューロパチー（20.4%，3.6%）であった。

ダカルバジン群と比べ本薬群で発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象（本薬群，ダカルバジン群）は，好中球減少症（35.4%，15.6%）であった。

一方，本薬群と比べダカルバジン群で発現率が 10%以上高かった有害事象（本薬群，ダカルバジン群）は，血小板減少症（5.8%，27.7%）であり，本薬群と比べダカルバジン群で発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象も血小板減少症（0.4%，15.2%）であった。本薬群で発現率が高かった疲労，悪心及び便秘は，ダカルバジン群でも発現率が高かった。

副作用発現率は，本薬群で 92.9%，ダカルバジン群で 90.6%であった。本薬群で発現率が 30%以上であった副作用は，好中球減少症（42.5%），疲労（36.7%），脱毛症（34.5%）及び悪心（33.2%）であり，本薬群で発現率が 10%以上であった Grade 3 以上の副作用は，本薬群では好中球減少症（33.6%）であった。

ダカルバジン群と比べ本薬群で発現率が 10%以上高かった副作用は，好中球減少症，脱毛症，末梢性感覚ニューロパチー及び発熱であり，ダカルバジン群と比べ本薬群で発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の副作用は好中球減少症であった。一方，本薬群と比べダカルバジン群で発現率が 10%以上高かった副作用は悪心及び血小板減少症であり，本薬群と比べダカルバジン群で発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の副作用は認められなかった。

有害事象及び副作用発現率において投与群間で違いがみられたが，本薬とダカルバジンの作用機序の違いによるものと考えられた。

表 2.5.5-4 外国 309 試験の主な有害事象

器官別大分類 基本語	本薬群 (226 例)		ダカルバジン群 (224 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
有害事象発現例数及び発現率	224 (99.1)	152 (67.3)	218 (97.3)	126 (56.3)
血液およびリンパ系障害	137 (60.6)	97 (42.9)	124 (55.4)	72 (32.1)
貧血	67 (29.6)	16 (7.1)	69 (30.8)	27 (12.1)
白血球減少症	36 (15.9)	23 (10.2)	23 (10.3)	10 (4.5)
好中球減少症	99 (43.8)	80 (35.4)	53 (23.7)	35 (15.6)
血小板減少症	13 (5.8)	1 (0.4)	62 (27.7)	34 (15.2)
胃腸障害	178 (78.8)	18 (8.0)	162 (72.3)	21 (9.4)
腹痛	45 (19.9)	4 (1.8)	33 (14.7)	8 (3.6)
便秘	71 (31.4)	2 (0.9)	58 (25.9)	1 (0.4)
下痢	38 (16.8)	1 (0.4)	36 (16.1)	2 (0.9)
悪心	91 (40.3)	2 (0.9)	106 (47.3)	1 (0.4)
口内炎	31 (13.7)	2 (0.9)	11 (4.9)	1 (0.4)
嘔吐	43 (19.0)	2 (0.9)	50 (22.3)	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	172 (76.1)	15 (6.6)	153 (68.3)	16 (7.1)
無力症	47 (20.8)	4 (1.8)	51 (22.8)	7 (3.1)
疲労	99 (43.8)	7 (3.1)	86 (38.4)	3 (1.3)
末梢性浮腫	27 (11.9)	0	17 (7.6)	1 (0.4)
発熱	63 (27.9)	2 (0.9)	31 (13.8)	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	98 (43.4)	23 (10.2)	62 (27.7)	11 (4.9)
尿路感染	25 (11.1)	5 (2.2)	12 (5.4)	1 (0.4)
代謝および栄養障害	83 (36.7)	23 (10.2)	71 (31.7)	16 (7.1)
食欲減退	43 (19.0)	1 (0.4)	43 (19.2)	2 (0.9)
低カリウム血症	23 (10.2)	6 (2.7)	9 (4.0)	4 (1.8)
筋骨格系および結合組織障害	104 (46.0)	7 (3.1)	90 (40.2)	10 (4.5)
背部痛	35 (15.5)	4 (1.8)	31 (13.8)	3 (1.3)
筋肉痛	23 (10.2)	0	17 (7.6)	0
神経系障害	112 (49.6)	13 (5.8)	75 (33.5)	5 (2.2)
頭痛	41 (18.1)	0	21 (9.4)	0
末梢性感覚ニューロパチー	46 (20.4)	4 (1.8)	8 (3.6)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	92 (40.7)	16 (7.1)	75 (33.5)	12 (5.4)
咳嗽	39 (17.3)	0	28 (12.5)	0
呼吸困難	36 (15.9)	5 (2.2)	36 (16.1)	5 (2.2)
皮膚および皮下組織障害	109 (48.2)	1 (0.4)	45 (20.1)	1 (0.4)
脱毛症	79 (35.0)	1 (0.4)	6 (2.7)	0

MedDRA Version 17.1
数字は例数，( )内は発現率(%)
いずれかの群で全 Grade の発現率が 10%以上の有害事象を記載

(表 2.7.4-16 を引用)

表 2.5.5-5 外国 309 試験の主な副作用

器官別大分類 基本語	本薬群 (226 例)		ダカルバジン群 (224 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
副作用発現例数及び発現率	210 (92.9)	123 (54.4)	203 (90.6)	90 (40.2)
血液およびリンパ系障害	127 (56.2)	90 (39.8)	116 (51.8)	67 (29.9)
貧血	55 (24.3)	10 (4.4)	59 (26.3)	21 (9.4)
白血球減少症	35 (15.5)	22 (9.7)	21 (9.4)	8 (3.6)
好中球減少症	96 (42.5)	76 (33.6)	53 (23.7)	35 (15.6)
血小板減少症	13 (5.8)	1 (0.4)	59 (26.3)	34 (15.2)
胃腸障害	132 (58.4)	9 (4.0)	133 (59.4)	5 (2.2)
便秘	38 (16.8)	0	28 (12.5)	1 (0.4)
下痢	30 (13.3)	1 (0.4)	22 (9.8)	0
悪心	75 (33.2)	2 (0.9)	101 (45.1)	0
口内炎	26 (11.5)	2 (0.9)	9 (4.0)	1 (0.4)
嘔吐	27 (11.9)	1 (0.4)	38 (17.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	136 (60.2)	9 (4.0)	121 (54.0)	7 (3.1)
無力症	36 (15.9)	2 (0.9)	41 (18.3)	4 (1.8)
疲労	83 (36.7)	6 (2.7)	76 (33.9)	1 (0.4)
発熱	33 (14.6)	1 (0.4)	10 (4.5)	1 (0.4)
代謝および栄養障害	45 (19.9)	9 (4.0)	37 (16.5)	6 (2.7)
食欲減退	32 (14.2)	1 (0.4)	25 (11.2)	1 (0.4)
神経系障害	86 (38.1)	10 (4.4)	42 (18.8)	2 (0.9)
頭痛	23 (10.2)	0	15 (6.7)	0
末梢性感覚ニューロパチー	43 (19.0)	4 (1.8)	5 (2.2)	0
皮膚および皮下組織障害	93 (41.2)	1 (0.4)	31 (13.8)	1 (0.4)
脱毛症	78 (34.5)	1 (0.4)	6 (2.7)	0

MedDRA Version 17.1
数字は例数，( )内は発現率(%)
いずれかの群で全 Grade の発現率が 10%以上の副作用を記載

(表 2.7.4-17 を引用)

2.5.5.3.1.2 日本人集団及び外国人集団

悪性軟部腫瘍を対象とした臨床試験における本薬の日本人集団と外国人集団（外国 207 試験及び外国 309 試験の本薬群の合計）の主な有害事象及び副作用を表 2.5.5-6 から表 2.5.5-9 に示した。なお，外国 207 試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いないため，器官別大分類「血液およびリンパ系障害」及び「臨床検査」の外国人集団は外国 309 試験の本薬群のデータを用いた。

2.5.5.3.1.2.1 「血液およびリンパ系障害」及び「臨床検査」以外の有害事象，副作用

日本人集団における有害事象の発現率は 100.0%であり，外国人集団では 98.6%であった。日本人集団で発現率が 30%以上であった有害事象は，癌疼痛（45.1%），悪心（41.2%），発熱（41.2%），倦怠感（39.2%），便秘（31.4%）及び末梢性ニューロパチー（31.4%）であった。なお，発現率が 10%以上の Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。

外国人集団と比べ日本人集団で 10%以上発現率が高かった有害事象（日本人集団，外国人集団）は，癌疼痛（45.1%，1.1%），発熱（41.2%，25.5%），倦怠感（39.2%，0.6%），末梢性ニューロパチー（31.4%，0.3%），味覚異常（23.5%，10.5%），鼻咽頭炎（21.6%，5.7%），上気道感染（21.6%，5.9%），低アルブミン血症（19.6%，3.4%）及び低リン酸血症（15.7%，1.7%）であった。なお，外国人集団と比べ日本人集団で発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。

一方，日本人集団と比べ外国人集団で発現率が 10%以上高かった有害事象（日本人集団，外国人集団）は，疲労（17.6%，53.3%），脱毛症（27.5%，39.7%），末梢性感覚ニューロパチー（5.9%，26.1%），呼吸困難（5.9%，21.8%），嘔吐（7.8%，19.5%），腫瘍疼痛（0%，13.9%），腹痛（2.0%，13.3%）及び無力症（0%，13.3%）であり，日本人集団と比べ外国人集団で発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。日本人集団で発現率が高かった便秘及び悪心は，外国人集団でも発現率が高かった。

日本人集団における副作用の発現率は 100.0%であり，外国人集団では 91.8%であった。日本人集団で発現率が 30%以上であった副作用は，発熱（41.2%），倦怠感（39.2%）及び悪心（37.3%）であった。なお，発現率が 10%以上であった Grade 3 以上の副作用は認められなかった。

外国人集団と比べ日本人集団で 10%以上発現率が高かった副作用は，発熱，倦怠感，末梢性ニューロパチー，口内炎，味覚異常，鼻咽頭炎，上気道感染，低アルブミン血症及び低リン酸血症であった。なお，外国人集団と比べ日本人集団で発現率が 10%以上高かった Grade 3 以上の副作用は認められなかった。一方，日本人集団と比べ外国人集団で発現率が 10%以上高かった副作用は，嘔吐，無力症，疲労，末梢性感覚ニューロパチー及び脱毛症であった。

日本人集団で発現率が外国人集団より高かった有害事象については，「2.5.5.3.8 日本人と外国人の類似性及び相違点，並びに安全性評価に及ぼす影響」にて考察する。

表 2.5.5-6 日本人集団及び外国人集団の主な有害事象
（血液およびリンパ系障害及び臨床検査を除く）

器官別大分類 基本語	日本人集団 （51 例）		外国人集団[a] （353 例）		全体 （404 例）	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
有害事象発現例数及び発現率	51 (100.0)	49 (96.1)	348 (98.6)	218 (61.8)	399 (98.8)	267 (66.1)
胃腸障害	33 (64.7)	2 (3.9)	273 (77.3)	30 (8.5)	306 (75.7)	32 (7.9)
腹痛	1 (2.0)	0	47 (13.3)	4 (1.1)	48 (11.9)	4 (1.0)
便秘	16 (31.4)	0	105 (29.7)	4 (1.1)	121 (30.0)	4 (1.0)
下痢	7 (13.7)	0	68 (19.3)	2 (0.6)	75 (18.6)	2 (0.5)
悪心	21 (41.2)	0	136 (38.5)	3 (0.8)	157 (38.9)	3 (0.7)
口内炎	13 (25.5)	0	57 (16.1)	6 (1.7)	70 (17.3)	6 (1.5)
嘔吐	4 (7.8)	0	69 (19.5)	5 (1.4)	73 (18.1)	5 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	41 (80.4)	2 (3.9)	275 (77.9)	34 (9.6)	316 (78.2)	36 (8.9)
無力症	0	0	47 (13.3)	4 (1.1)	47 (11.6)	4 (1.0)
疲労	9 (17.6)	0	188 (53.3)	21 (5.9)	197 (48.8)	21 (5.2)
倦怠感	20 (39.2)	0	2 (0.6)	0	22 (5.4)	0
末梢性浮腫	5 (9.8)	0	49 (13.9)	0	54 (13.4)	0
発熱	21 (41.2)	1 (2.0)	90 (25.5)	4 (1.1)	111 (27.5)	5 (1.2)
感染症および寄生虫症	27 (52.9)	3 (5.9)	142 (40.2)	33 (9.3)	169 (41.8)	36 (8.9)
鼻咽頭炎	11 (21.6)	0	20 (5.7)	0	31 (7.7)	0
上気道感染	11 (21.6)	0	21 (5.9)	1 (0.3)	32 (7.9)	1 (0.2)
代謝および栄養障害	30 (58.8)	10 (19.6)	127 (36.0)	29 (8.2)	157 (38.9)	39 (9.7)
食欲減退	12 (23.5)	0	82 (23.2)	2 (0.6)	94 (23.3)	2 (0.5)
低アルブミン血症	10 (19.6)	2 (3.9)	12 (3.4)	3 (0.8)	22 (5.4)	5 (1.2)
低カリウム血症	6 (11.8)	3 (5.9)	24 (6.8)	7 (2.0)	30 (7.4)	10 (2.5)
低リン酸血症	8 (15.7)	5 (9.8)	6 (1.7)	2 (0.6)	14 (3.5)	7 (1.7)
筋骨格系および結合組織障害	15 (29.4)	1 (2.0)	169 (47.9)	12 (3.4)	184 (45.5)	13 (3.2)
背部痛	7 (13.7)	0	36 (10.2)	4 (1.1)	43 (10.6)	4 (1.0)
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）	25 (49.0)	5 (9.8)	70 (19.8)	21 (5.9)	95 (23.5)	26 (6.4)
癌疼痛	23 (45.1)	3 (5.9)	4 (1.1)	2 (0.6)	27 (6.7)	5 (1.2)
腫瘍疼痛	0	0	49 (13.9)	10 (2.8)	49 (12.1)	10 (2.5)
神経系障害	29 (56.9)	0	187 (53.0)	26 (7.4)	216 (53.5)	26 (6.4)
浮動性めまい	2 (3.9)	0	48 (13.6)	1 (0.3)	50 (12.4)	1 (0.2)
味覚異常	12 (23.5)	0	37 (10.5)	0	49 (12.1)	0
頭痛	6 (11.8)	0	64 (18.1)	0	70 (17.3)	0
末梢性ニューロパチー	16 (31.4)	0	1 (0.3)	0	17 (4.2)	0
末梢性感覚ニューロパチー	3 (5.9)	0	92 (26.1)	8 (2.3)	95 (23.5)	8 (2.0)
精神障害	7 (13.7)	1 (2.0)	81 (22.9)	3 (0.8)	88 (21.8)	4 (1.0)
不眠症	5 (9.8)	0	37 (10.5)	1 (0.3)	42 (10.4)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	22 (43.1)	2 (3.9)	162 (45.9)	27 (7.6)	184 (45.5)	29 (7.2)
咳嗽	6 (11.8)	0	69 (19.5)	1 (0.3)	75 (18.6)	1 (0.2)
呼吸困難	3 (5.9)	1 (2.0)	77 (21.8)	11 (3.1)	80 (19.8)	12 (3.0)

MedDRA Version 17.1
数字は例数，（　）内は発現率(%)
いずれかの集団で全 Grade の発現率が 10%以上の有害事象を記載
a:　外国 207 試験及び外国 309 試験の本薬群の集計

（表 2.7.4-18 を引用）

表 2.5.5-6 日本人集団及び外国人集団の主な有害事象（血液およびリンパ球障害及び臨床検査を除く）（続き）

器官別大分類 基本語	日本人集団（51 例）		外国人集団[a]（353 例）		全体（404 例）	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚および皮下組織障害	24 (47.1)	0	180 (51.0)	1 (0.3)	204 (50.5)	1 (0.2)
脱毛症	14 (27.5)	0	140 (39.7)	1 (0.3)	154 (38.1)	1 (0.2)
発疹	6 (11.8)	0	10 (2.8)	0	16 (4.0)	0

MedDRA Version 17.1
数字は例数，（ ）内は発現率(%)
いずれかの集団で全 Grade の発現率が 10%以上の有害事象を記載
a: 外国 207 試験及び外国 309 試験の本薬群の集計

（表 2.7.4-18 を引用）

表 2.5.5-7 日本人集団及び外国人集団の主な副作用（血液およびリンパ系障害及び臨床検査を除く）

器官別大分類 基本語	日本人集団（51 例）		外国人集団[a]（353 例）		全体（404 例）	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
副作用発現例数及び発現率	51 (100.0)	48 (94.1)	324 (91.8)	156 (44.2)	375 (92.8)	204 (50.5)
胃腸障害	29 (56.9)	0	215 (60.9)	15 (4.2)	244 (60.4)	15 (3.7)
便秘	8 (15.7)	0	54 (15.3)	0	62 (15.3)	0
下痢	5 (9.8)	0	53 (15.0)	2 (0.6)	58 (14.4)	2 (0.5)
悪心	19 (37.3)	0	118 (33.4)	3 (0.8)	137 (33.9)	3 (0.7)
口内炎	13 (25.5)	0	52 (14.7)	6 (1.7)	65 (16.1)	6 (1.5)
嘔吐	1 (2.0)	0	47 (13.3)	2 (0.6)	48 (11.9)	2 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	40 (78.4)	2 (3.9)	216 (61.2)	17 (4.8)	256 (63.4)	19 (4.7)
無力症	0	0	36 (10.2)	2 (0.6)	36 (8.9)	2 (0.5)
疲労	9 (17.6)	0	153 (43.3)	14 (4.0)	162 (40.1)	14 (3.5)
倦怠感	20 (39.2)	0	2 (0.6)	0	22 (5.4)	0
発熱	21 (41.2)	1 (2.0)	49 (13.9)	1 (0.3)	70 (17.3)	2 (0.5)
感染症および寄生虫症	17 (33.3)	2 (3.9)	38 (10.8)	10 (2.8)	55 (13.6)	12 (3.0)
鼻咽頭炎	6 (11.8)	0	3 (0.8)	0	9 (2.2)	0
上気道感染	6 (11.8)	0	4 (1.1)	1 (0.3)	10 (2.5)	1 (0.2)
代謝および栄養障害	23 (45.1)	6 (11.8)	76 (21.5)	11 (3.1)	99 (24.5)	17 (4.2)
食欲減退	11 (21.6)	0	60 (17.0)	1 (0.3)	71 (17.6)	1 (0.2)
低アルブミン血症	6 (11.8)	2 (3.9)	4 (1.1)	1 (0.3)	10 (2.5)	3 (0.7)
低リン酸血症	6 (11.8)	3 (5.9)	2 (0.6)	1 (0.3)	8 (2.0)	4 (1.0)
神経系障害	27 (52.9)	0	147 (41.6)	18 (5.1)	174 (43.1)	18 (4.5)
味覚異常	12 (23.5)	0	34 (9.6)	0	46 (11.4)	0
頭痛	6 (11.8)	0	37 (10.5)	0	43 (10.6)	0
末梢性ニューロパチー	15 (29.4)	0	1 (0.3)	0	16 (4.0)	0
末梢性感覚ニューロパチー	2 (3.9)	0	87 (24.6)	8 (2.3)	89 (22.0)	8 (2.0)
皮膚および皮下組織障害	23 (45.1)	0	159 (45.0)	1 (0.3)	182 (45.0)	1 (0.2)
脱毛症	14 (27.5)	0	135 (38.2)	1 (0.3)	149 (36.9)	1 (0.2)

MedDRA Version 17.1
数字は例数，（ ）内は発現率(%)
いずれかの集団で全 Grade の発現率が 10%以上の副作用を記載
a: 外国 207 試験及び外国 309 試験の本薬群の集計

（表 2.7.4-19 を引用）

2.5.5.3.1.2.2 「血液およびリンパ系障害」及び「臨床検査」の有害事象，副作用

日本人集団における有害事象の発現率は 100.0%であり，外国人集団では 70.4%であった。日本人集団で発現率が 30%以上であった有害事象は，白血球減少症（100.0%），好中球減少症（98.0%），リンパ球減少症（78.4%）及び貧血（47.1%）であり，発現率が 10%以上の Grade 3 以上の有害事象は，好中球減少症（86.3%），白血球減少症（74.5%），リンパ球減少症（33.3%）及び貧血（13.7%）であった。

外国人集団と比べ日本人集団で 10%以上発現率が高かった有害事象（日本人集団，外国人集団）は，白血球減少症（100.0%，15.9%），好中球減少症（98.0%，43.8%），リンパ球減少症（78.4%，1.3%），貧血（47.1%，29.6%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（27.5%，8.0%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（25.5%，9.3%），血中乳酸脱水素酵素増加（21.6%，5.3%），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（15.7%，0%）及び C-反応性蛋白増加（11.8%，0%）であった。外国人集団と比べ 10%以上発現率の高かった Grade 3 以上の有害事象（日本人集団，外国人集団）は，好中球減少症（86.3%，35.4%），白血球減少症（74.5%，10.2%）及びリンパ球減少症（33.3%，1.3%）であった。主な有害事象において，日本人集団と比べ外国人集団で発現率が高かった有害事象及び Grade 3 以上の有害事象はなかった。

副作用発現率は，日本人集団で 100.0%，外国人集団で 66.4%であった。日本人集団で発現率が 30%以上であった副作用は有害事象と同様に白血球減少症（100.0%），好中球減少症（98.0%），リンパ球減少症（78.4%）及び貧血（47.1%）であり，発現率が 10%以上の Grade 3 以上の副作用は，好中球減少症（86.3%），白血球減少症（74.5%），リンパ球減少症（31.4%）及び貧血（11.8%）であった。

外国人集団と比べ日本人集団で 10%以上発現率が高かった副作用は，白血球減少症，好中球減少症，リンパ球減少症，貧血，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中乳酸脱水素酵素増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった。外国人集団と比べ 10%以上発現率の高かった Grade 3 以上の副作用は，好中球減少症，白血球減少症及びリンパ球減少症であった。

日本人集団で発現率が外国人集団より高かった有害事象については，「2.5.5.3.8 日本人と外国人の類似性及び相違点，並びに安全性評価に及ぼす影響」にて考察する。

表 2.5.5-8 日本人集団と外国人集団の主な有害事象（血液およびリンパ系障害，臨床検査）

器官別大分類 基本語	日本人集団 （51 例）		外国人集団[a] （226 例）		全体 （277 例）	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
有害事象発現例数及び発現率	51 (100.0)	48 (94.1)	159 (70.4)	115 (50.9)	210 (75.8)	163 (58.8)
血液およびリンパ系障害	51 (100.0)	48 (94.1)	137 (60.6)	97 (42.9)	188 (67.9)	145 (52.3)
貧血	24 (47.1)	7 (13.7)	67 (29.6)	16 (7.1)	91 (32.9)	23 (8.3)
白血球減少症	51 (100.0)	38 (74.5)	36 (15.9)	23 (10.2)	87 (31.4)	61 (22.0)
リンパ球減少症	40 (78.4)	17 (33.3)	3 (1.3)	3 (1.3)	43 (15.5)	20 (7.2)
好中球減少症	50 (98.0)	44 (86.3)	99 (43.8)	80 (35.4)	149 (53.8)	124 (44.8)
臨床検査	33 (64.7)	5 (9.8)	80 (35.4)	35 (15.5)	113 (40.8)	40 (14.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14 (27.5)	3 (5.9)	18 (8.0)	3 (1.3)	32 (11.6)	6 (2.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13 (25.5)	2 (3.9)	21 (9.3)	1 (0.4)	34 (12.3)	3 (1.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8 (15.7)	0	0	0	8 (2.9)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	11 (21.6)	0	12 (5.3)	0	23 (8.3)	0
C－反応性蛋白増加	6 (11.8)	0	0	0	6 (2.2)	0

MedDRA Version 17.1
数字は例数，（ ）内は発現率(%)
いずれかの集団で全 Grade の発現率が 10%以上の有害事象を記載
a: 外国 309 試験の本薬群の集計

（表 2.7.4-20 を引用）

表 2.5.5-9 日本人集団と外国人集団の主な副作用（血液およびリンパ系障害，臨床検査）

器官別大分類 基本語	日本人集団 （51 例）		外国人集団[a] （226 例）		全体 （277 例）	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
副作用発現例数及び発現率	51 (100.0)	48 (94.1)	150 (66.4)	108 (47.8)	201 (72.6)	156 (56.3)
血液およびリンパ系障害	51 (100.0)	48 (94.1)	127 (56.2)	90 (39.8)	178 (64.3)	138 (49.8)
貧血	24 (47.1)	6 (11.8)	55 (24.3)	10 (4.4)	79 (28.5)	16 (5.8)
白血球減少症	51 (100.0)	38 (74.5)	35 (15.5)	22 (9.7)	86 (31.0)	60 (21.7)
リンパ球減少症	40 (78.4)	16 (31.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	41 (14.8)	17 (6.1)
好中球減少症	50 (98.0)	44 (86.3)	96 (42.5)	76 (33.6)	146 (52.7)	120 (43.3)
臨床検査	27 (52.9)	4 (7.8)	67 (29.6)	29 (12.8)	94 (33.9)	33 (11.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12 (23.5)	3 (5.9)	15 (6.6)	3 (1.3)	27 (9.7)	6 (2.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12 (23.5)	2 (3.9)	16 (7.1)	1 (0.4)	28 (10.1)	3 (1.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 (13.7)	0	0	0	7 (2.5)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	8 (15.7)	0	6 (2.7)	0	14 (5.1)	0

MedDRA Version 17.1
数字は例数，（ ）内は発現率(%)
いずれかの集団で全 Grade の発現率が 10%以上の副作用を記載
a: 外国 309 試験の本薬群の集計

（表 2.7.4-21 を引用）

2.5.5.3.2 死亡

2.5.5.3.2.1 外国 309 試験

外国 309 試験における死亡に至った有害事象は，本薬群及びダカルバジン群でそれぞれ 10 例（4.4%）及び 3 例（1.3%）に発現した。死亡に至った有害事象は本薬群で呼吸不全（2 例），腸閉塞，大腸穿孔，全身健康状態低下，好中球減少性敗血症，敗血症性ショック，肺転移，急性呼吸不全及び誤嚥性肺炎（各 1 例），ダカルバジン群で心停止，全身健康状態低下及び呼吸不全（各 1 例）であった。

死亡に至った副作用は，本薬群に 1 例（0.4%）発現し，当該事象は好中球減少性敗血症であった。

2.5.5.3.2.2 日本人集団及び外国人集団

悪性軟部腫瘍を対象とした臨床試験における死亡に至った有害事象は，日本人集団と外国人集団でそれぞれ 1 例（2.0%）及び 13 例（3.7%）に発現した。日本人集団で認められた死亡に至った有害事象は心不全（1 例）であった。

死亡に至った副作用は日本人集団では認められず，外国人集団では 2 例（好中球減少性敗血症及び脳虚血　各 1 例）に認められた。

2.5.5.3.3 重篤な有害事象

2.5.5.3.3.1 外国 309 試験

外国 309 試験における主な重篤な有害事象及び副作用を表 2.5.5-10 及び表 2.5.5-11 に示した。

重篤な有害事象は本薬群で 76 例（33.6%），ダカルバジン群で 71 例（31.7%）に発現し，このうち副作用は本薬群で 31 例（13.7%），ダカルバジン群で 31 例（13.8%）であった。本薬群における主な重篤な有害事象は，好中球減少症 11 例（4.9%）及び発熱 10 例（4.4%）であり，このうち主な副作用は，好中球減少症 11 例（4.9%）及び発熱 4 例（1.8%）であった。

表 2.5.5-10 外国 309 試験の主な重篤な有害事象

器官別大分類 基本語	本薬群 (226 例)	ダカルバジン群 (224 例)
重篤な有害事象発現例数及び発現率	76 (33.6)	71 (31.7)
血液およびリンパ系障害	17 (7.5)	26 (11.6)
貧血	5 (2.2)	9 (4.0)
白血球減少症	3 (1.3)	3 (1.3)
好中球減少症	11 (4.9)	10 (4.5)
汎血球減少症	0	3 (1.3)
血小板減少症	0	13 (5.8)
胃腸障害	16 (7.1)	18 (8.0)
腹痛	4 (1.8)	4 (1.8)
腸閉塞	4 (1.8)	5 (2.2)
小腸閉塞	2 (0.9)	3 (1.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (7.1)	7 (3.1)
無力症	3 (1.3)	1 (0.4)
発熱	10 (4.4)	4 (1.8)
感染症および寄生虫症	20 (8.8)	8 (3.6)
肺炎	3 (1.3)	2 (0.9)
尿路感染	4 (1.8)	1 (0.4)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	12 (5.3)	13 (5.8)
呼吸困難	2 (0.9)	4 (1.8)
肺塞栓症	4 (1.8)	1 (0.4)
呼吸不全	4 (1.8)	2 (0.9)
血管障害	2 (0.9)	5 (2.2)
深部静脈血栓症	0	3 (1.3)

MedDRA Version 17.1
数字は例数，( )内は発現率(%)
いずれかの群で 1%以上に認められた重篤な有害事象を記載

（表 2.7.4-29 を引用）

表 2.5.5-11 外国 309 試験の主な重篤な副作用

器官別大分類 基本語	本薬群 (226 例)	ダカルバジン群 (224 例)
重篤な副作用発現例数及び発現率	31 (13.7)	31 (13.8)
血液およびリンパ系障害	16 (7.1)	23 (10.3)
貧血	4 (1.8)	7 (3.1)
白血球減少症	3 (1.3)	3 (1.3)
好中球減少症	11 (4.9)	10 (4.5)
血小板減少症	0	13 (5.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (3.1)	2 (0.9)
発熱	4 (1.8)	2 (0.9)

MedDRA Version 17.1
数字は例数，( )内は発現率(%)
いずれかの群で 1%以上に認められた重篤な副作用を記載

（表 2.7.4-30 を引用）

2.5.5.3.3.2 日本人集団及び外国人集団

悪性軟部腫瘍を対象とした臨床試験における本薬の日本人集団と外国人集団（外国 207 試験及び外国 309 試験の本薬群の合計）の主な重篤な有害事象及び主な副作用を表 2.5.5-12 及び表 2.5.5-13 に示した。

重篤な有害事象は日本人集団で 15 例（29.4%），外国人集団で 123 例（34.8%）に発現し，こ

のうち副作用は日本人集団で 5 例（9.8%），外国人集団で 45 例（12.7%）であった。日本人集団で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は，癌疼痛 3 例（5.9%）及びイレウス 2 例（3.9%）であり，いずれの事象も副作用ではなかった。

表 2.5.5-12 日本人集団及び外国人集団の主な重篤な有害事象

器官別大分類 基本語	日本人集団 （51 例）	外国人集団 [a] （353 例）	全体 （404 例）
重篤な有害事象発現例数及び発現率	15 (29.4)	123 (34.8)	138 (34.2)
血液およびリンパ系障害	1 (2.0)	24 (6.8)	25 (6.2)
貧血	0	6 (1.7)	6 (1.5)
発熱性好中球減少症	1 (2.0)	6 (1.7)	7 (1.7)
好中球減少症	0	13 (3.7)	13 (3.2)
心臓障害	1 (2.0)	3 (0.8)	4 (1.0)
心不全	1 (2.0)	0	1 (0.2)
眼傷害	1 (2.0)	0	1 (0.2)
白内障	1 (2.0)	0	1 (0.2)
胃腸障害	2 (3.9)	21 (5.9)	23 (5.7)
腹痛	0	4 (1.1)	4 (1.0)
イレウス	2 (3.9)	2 (0.6)	4 (1.0)
腸閉塞	0	6 (1.7)	6 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	26 (7.4)	26 (6.4)
全身健康状態低下	0	6 (1.7)	6 (1.5)
発熱	0	14 (4.0)	14 (3.5)
肝胆道系障害	1 (2.0)	3 (0.8)	4 (1.0)
肝出血	1 (2.0)	0	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	3 (5.9)	28 (7.9)	31 (7.7)
蓄膿	1 (2.0)	0	1 (0.2)
肺炎	1 (2.0)	6 (1.7)	7 (1.7)
レンサ球菌感染	1 (2.0)	0	1 (0.2)
尿路感染	0	4 (1.1)	4 (1.0)
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）	5 (9.8)	15 (4.2)	20 (5.0)
癌疼痛	3 (5.9)	2 (0.6)	5 (1.2)
腫瘍性塞栓症	1 (2.0)	0	1 (0.2)
腫瘍出血	1 (2.0)	2 (0.6)	3 (0.7)
腫瘍疼痛	0	4 (1.1)	4 (1.0)
腎および尿路障害	1 (2.0)	2 (0.6)	3 (0.7)
水腎症	1 (2.0)	0	1 (0.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (3.9)	19 (5.4)	21 (5.2)
呼吸困難	1 (2.0)	5 (1.4)	6 (1.5)
肺塞栓症	1 (2.0)	6 (1.7)	7 (1.7)
呼吸不全	0	4 (1.1)	4 (1.0)

MedDRA Version 17.1
数字は例数，（ ）内は発現率(%)
いずれかの集団で 1%以上に認められた重篤な有害事象を記載
a: 外国 207 試験及び外国 309 試験の本薬群の集計

（表 2.7.4-31 を引用）

表 2.5.5-13 日本人集団及び外国人集団の主な重篤な副作用

器官別大分類 基本語	日本人集団 （51 例）	外国人集団 [a] （353 例）	全体 （404 例）
重篤な副作用発現例数及び発現率	5 (9.8)	45 (12.7)	50 (12.4)
血液およびリンパ系障害	1 (2.0)	22 (6.2)	23 (5.7)
貧血	0	4 (1.1)	4 (1.0)
発熱性好中球減少症	1 (2.0)	6 (1.7)	7 (1.7)
好中球減少症	0	13 (3.7)	13 (3.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	9 (2.5)	9 (2.2)
発熱	0	6 (1.7)	6 (1.5)
肝胆道系障害	1 (2.0)	0	1 (0.2)
肝出血	1 (2.0)	0	1 (0.2)
感染症および寄生虫症	2 (3.9)	7 (2.0)	9 (2.2)
蓄膿	1 (2.0)	0	1 (0.2)
レンサ球菌感染	1 (2.0)	0	1 (0.2)
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）	1 (2.0)	0	1 (0.2)
腫瘍出血	1 (2.0)	0	1 (0.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (2.0)	1 (0.3)	2 (0.5)
肺塞栓症	1 (2.0)	0	1 (0.2)

MedDRA Version 17.1
数字は例数，（ ）内は発現率(%)
いずれかの集団で 1%以上に認められた重篤な副作用を記載
a: 外国 207 試験及び外国 309 試験の本薬群の集計

（表 2.7.4-32 を引用）

2.5.5.3.4 投与中止に至った有害事象

2.5.5.3.4.1 外国 309 試験

外国 309 試験における投与中止に至った有害事象は，本薬群及びダカルバジン群でそれぞれ 17 例（7.5%）及び 11 例（4.9%）に発現した。本薬群で 2 例以上に認められた投与中止に至った有害事象は血小板減少症及び疲労（各 2 例）であった。

2.5.5.3.4.2 日本人集団及び外国人集団

外国 207 試験では，投与中止に至った有害事象が収集されていなかったため，外国人集団として外国 309 試験における本薬群の集計を用いた。悪性軟部腫瘍を対象とした臨床試験における本薬の日本人集団と外国人集団の投与中止に至った有害事象は，それぞれ 4 例（7.8%）及び 17 例（7.5%）に発現した。日本人集団で認められた投与中止に至った有害事象は心不全，蓄膿，肺炎及び間質性肺疾患（各 1 例）であった。

2.5.5.3.5 特に関心のある有害事象

現在の添付文書にて注意喚起している，骨髄抑制，末梢神経障害，感染症，肝機能障害及び間質性肺炎を「特に関心のある有害事象」と定義し，安全性を評価した。また，骨髄抑制のうち白血球減少，好中球減少，リンパ球減少及び血小板減少，並びに末梢神経障害及び肝機能障害については，複数の有害事象名（MedDRA 基本語）をまとめた上で評価した（表 2.5.5-14）。

表 2.5.5-14 骨髄抑制，末梢神経障害及び肝機能障害の事象名のまとめ方

まとめた事象名		国内外臨床試験で発現した有害事象（MedDRA Version 17.1 基本語）
骨髄抑制	白血球減少	白血球減少症，白血球数減少
	好中球減少	好中球減少症，好中球数減少
	リンパ球減少	リンパ球減少症，リンパ球数減少
	血小板減少	血小板減少症，血小板数減少
末梢神経障害		錯感覚，神経痛，ヘルペス後神経痛，坐骨神経痛，多発ニューロパチー，末梢性ニューロパチー，末梢性運動ニューロパチー，末梢性感覚ニューロパチー，末梢性感覚運動ニューロパチー
肝機能障害		トランスアミナーゼ上昇，黄疸，黄疸眼，肝機能異常，肝機能検査異常，肝細胞損傷，肝毒性

（表 2.7.4-37 を引用）

2.5.5.3.5.1 骨髄抑制

外国 207 試験では臨床検査に関する事象が有害事象として収集されていないため，本項における外国人集団は外国 309 試験の本薬群を用いた。

悪性軟部腫瘍を対象とした臨床試験における本薬の日本人集団の骨髄抑制に関する有害事象及び副作用発現率はそれぞれ，白血球減少 100.0%及び 100.0%，好中球減少 98.0%及び 98.0%，リンパ球減少 78.4%及び 78.4%，貧血 47.1%及び 47.1%，発熱性好中球減少症 7.8%及び 7.8%，血小板減少 5.9%及び 5.9%，ヘモグロビン減少 3.9%及び 3.9%であった。Grade 3 以上の有害事象及び副作用発現率はそれぞれ，好中球減少 86.3%及び 86.3%，白血球減少 74.5%及び 74.5%，リンパ球減少 33.3%及び 31.4%，貧血 13.7%及び 11.8%，発熱性好中球減少症 7.8%及び 7.8%であった。

外国人集団における骨髄抑制に関する有害事象及び副作用発現率はそれぞれ，好中球減少 51.8%及び 50.0%，貧血 29.6%及び 24.3%，白血球減少 23.0%及び 22.6%，血小板減少 6.6%及び 6.2%，ヘモグロビン減少 3.1%及び 2.7%，リンパ球減少 2.7%及び 1.3%，赤血球数減少 0.9%及び 0.9%，発熱性好中球減少症 0.9%及び 0.9%，ヘマトクリット減少 0.4%及び 0.4%であった。Grade 3 以上の有害事象及び副作用発現率はそれぞれ，好中球減少 42.0%及び 39.8%，白血球減少 13.7%及び 12.8%，貧血 7.1%及び 4.4%，リンパ球減少 1.3%及び 0.4%，血小板減少 1.3%及び 0.9%，発熱性好中球減少症 0.9%及び 0.9%であった。

日本人集団における骨髄抑制に関連する重篤な有害事象として，発熱性好中球減少症 1 例（2.0%）がみられた。骨髄抑制に関連する死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象はみられなかった。

外国人集団における骨髄抑制に関連する重篤な有害事象として，好中球減少症 11 例（4.9%），貧血 5 例（2.2%），白血球減少症 3 例（1.3%），発熱性好中球減少症 2 例（0.9%），リンパ球減少症 1 例（0.4%），好中球数減少 1 例（0.4%）及び白血球数減少 1 例（0.4%）がみられた。骨髄抑制に関連する死亡に至った有害事象はみられなかった。また，骨髄抑制に関連する投与中止に至った有害事象として，血小板減少症 2 例（0.9%）がみられた。

日本人集団の好中球数について，各サイクル第 1 日目から Grade 3 又は 4 の最低値が発現するまでの期間，及び Grade 3 又は 4 の最低値から回復するまでの期間について検討した。好中球数の最低値が発現するまでの期間の中央値は 15.0 日であり，最低値から Grade 1 以下に回復する

までの期間の中央値は 8.0 日であった。

以上のことから，日本人集団及び外国人集団ともに好中球減少，白血球減少等の骨髄抑制に関連する副作用の発現頻度は高かったが，日本人集団において死亡及び投与中止に至った有害事象は認められておらず，外国人集団でも投与中止に至った有害事象の頻度は低かった。そのため，骨髄抑制が発現しても，適切な本薬の投与延期，減量又は休薬により投与継続が可能であった被験者は多かったと言える。

また，日本人集団では外国人集団と比較して骨髄抑制に関する有害事象の発現率に違いがみられたが，その原因については「2.5.5.3.8 日本人と外国人の類似性及び相違点，並びに安全性評価に及ぼす影響」にて考察した。

2.5.5.3.5.2 末梢神経障害

悪性軟部腫瘍を対象とした臨床試験における本薬の日本人集団に対する末梢神経障害の有害事象及び副作用発現率はそれぞれ，37.3%及び 33.3%であり，Grade 3 以上の末梢神経障害の事象は認められなかった。また，末梢神経障害の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

外国人集団における末梢神経障害の有害事象及び副作用発現率はそれぞれ，32.9%及び 29.7%であった。Grade 3 の末梢神経障害の有害事象は 15 例（4.2%）に認められたが，Grade 4 の事象は認められなかった。また，末梢神経障害の重篤な有害事象として，末梢性運動ニューロパチー及び末梢性感覚ニューロパチーが各 1 例（0.3%）認められ，外国 309 試験の集団における投与中止に至った末梢神経障害の有害事象として，末梢性感覚ニューロパチー及び多発ニューロパチーが各 1 例（0.4%）に認められた。

以上のことから，日本人集団で発現した末梢神経障害は Grade 2 以下であり，末梢神経障害により投与中止に至った被験者は認められなかったこと，外国人集団においても投与中止に至った末梢神経障害の有害事象は 2 例であったため，末梢神経障害が発現しても投与延期又は減量により本薬を継続投与することが可能な被験者は多かったと言える。

2.5.5.3.5.3 感染症

悪性軟部腫瘍を対象とした臨床試験における本薬の日本人集団に対する器官別大分類「感染症および寄生虫症」（以下，感染症）の有害事象及び副作用発現率は，52.9%及び 33.3%であった。このうち発現率が 10%以上の有害事象及び副作用は，鼻咽頭炎及び上気道感染であり，有害事象及び副作用発現率はいずれの事象も 21.6%及び 11.8%であったが，Grade 3 以上の事象は認められなかった。感染症の Grade 3 以上の有害事象が 3 例（5.9%）にみられた。Grade3 以上の有害事象の内訳は蓄膿，肺炎及びレンサ球菌感染であり，それぞれ 1 例（2.0%）であった。これらの事象は重篤な有害事象であり，このうち副作用は蓄膿及びレンサ球菌感染であった。また，蓄膿及び肺炎により本薬の投与は中止された。なお，上記事象以外の感染症に関する重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められず，死亡に至った有害事象も認められなかった。

外国人集団に対する感染症の有害事象及び副作用発現率は，40.2%及び 10.8%であった。このうち最も発現率が高い有害事象は尿路感染 8.5%であった。Grade 3 以上の有害事象が 33 例（9.3%）にみられ，発現率が 1%以上の事象は，肺炎 6 例（1.7%），医療機器関連感染 5 例（1.4%）及び尿路感染 5 例（1.4%）であり，このうち副作用は肺炎 5 例（1.4%）であった。重篤な有害事象は 28 例（7.9%）でみられ，発現率が 1%以上の事象は肺炎 6 例（1.7%）及び尿路感染 4 例（1.1%）であり，このうち副作用は肺炎 3 例（0.8%）であった。外国 309 試験の集団における投与中止に至った有害事象が 3 例（1.3%）にみられ，その内訳は好中球減少性敗血症，敗血症性ショック及び尿路感染であり，それぞれ 1 例（0.4%）であった。死亡に至った有害事象は好中球減少性敗血症及び敗血症性ショックであり，各 1 例（0.3%）であり，好中球減少性

敗血症については因果関係が否定されなかった。

以上のことから，日本人集団及び外国人集団ともに本薬投与により，骨髄抑制に伴うと考えられる感染症の発現が認められたが，大部分が Grade 2 以下の事象であり，投与中止に至った有害事象の頻度は低かった。

2.5.5.3.5.4 肝機能障害

外国 207 試験では臨床検査に関する事象が有害事象として収集されていなかったため，本項における外国人集団について，有害事象及び副作用発現率は外国 309 試験の本薬群の集計を用い，TEMAV は外国 207 試験及び外国 309 試験の本薬群の集計を用いた。

悪性軟部腫瘍を対象とした臨床試験における本薬の日本人集団に対する肝機能障害の有害事象及び副作用発現率はともに 11.8%であった。肝機能障害では，Grade 3 以上の有害事象はみられず，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象もみられなかった。また，TEMAV について，ALT 7.8%及び AST 3.9%がみられ，ALP 及び総ビリルビンでは TEMAV は認められなかった。

外国人集団における肝機能障害の有害事象及び副作用発現率は，1.8%及び 1.3%であった。Grade 4 の有害事象として肝毒性が 1 例に認められ，本事象は重篤な有害事象であった。なお，Grade 4 の肝毒性が認められた 1 例では Grade 3 の肝毒性も認められており，本事象の治験薬との因果関係は否定されなかった。肝毒性以外に Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象は認められず，投与中止に至った有害事象もみられなかった。TEMAV は，ALT 2.8%，AST 及び ALP 1.4%，総ビリルビン 1.1%が認められた。

日本人集団で発現した肝機能障害は Grade 2 以下であり，重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。また，外国人集団においても投与中止に至った肝機能障害の有害事象は認められなかった。肝機能に関する TEMAV は認められたものの，頻度は低かった。

2.5.5.3.5.5 間質性肺炎

日本人集団において，Grade 1 の間質性肺疾患が 1 例に認められ，本事象は副作用であった。本事象発現により本薬の投与を中止し，本薬最終投与 30 日後の転帰では未回復であった。なお，本事象は重篤な有害事象に該当しなかった。また，本事象以外に間質性肺炎に関する事象は国内外で認められなかった。

2.5.5.3.6 安全性に関するその他の観察項目

臨床的に意義のある異常心電図所見について評価を行った。バイタルサイン，身体所見及び安全性に関連する他の観察項目について，特筆すべき事象は認められなかった。

日本人集団で投与前からの QTcF の変化量が 60 msec を超えた被験者は 3 例（5.9%），投与後の QTcF が 500 msec を超えた被験者が 2 例（3.9%）認められた。また，心臓障害又は心電図に関連する有害事象として，頻脈 3 例（5.9%），動悸 2 例（3.9%），心不全，洞性頻脈，心室性期外収縮及び心電図 QT 延長 各 1 例（2.0%）が認められ，このうち Grade 3 以上は心不全 1 例（2.0%）であったが，本薬との因果関係は否定された。

以上のように，QTcF の異常所見は認められたものの，心臓障害又は心電図に関連する有害事象のほとんどは Grade 2 以下の事象であり，Grade3 以上の副作用は認められなかったことから臨床的に大きな問題はないと考えた。

2.5.5.3.7 部分集団における有害事象

部分集団について，被験者背景別（人種，性別，年齢，体表面積，末梢神経障害の投与前 Grade，ECOG PS，心血管疾患，クレアチニンクリアランス投与前値，ALT 投与前値，AST 投与前値，アルブミン投与前値，ヘモグロビン投与前値，悪性軟部腫瘍の組織型（脂肪肉腫及び平滑筋肉腫/その他の悪性軟部腫瘍），悪性軟部腫瘍の組織型（併合）（脂肪肉腫/平滑筋肉腫/滑膜肉

腫/その他の悪性軟部腫瘍)）で集計し検討した。

日本人集団では被験者数の少ない集団を除き，有害事象発現率が大きく異なる部分集団はなかった。

2.5.5.3.8 日本人と外国人の類似性及び相違点，並びに安全性評価に及ぼす影響

2.5.5.3.8.1 貧血，白血球減少症，リンパ球減少症，好中球減少症

悪性軟部腫瘍を対象とした臨床試験における本薬の日本人集団と外国人集団（外国 309 試験の本薬群）の有害事象発現率を比較したところ，外国人集団に比べ日本人集団では貧血，白血球減少症，リンパ球減少症及び好中球減少症の有害事象発現率が高かった（表 2.5.5-15）。白血球減少症，リンパ球減少症及び好中球減少症については，Grade 3 以上の有害事象発現率も日本人集団で高かった。また，白血球減少，リンパ球減少及び好中球減少については，関連する事象をまとめた場合も（表 2.5.5-16），日本人集団における有害事象発現率は全 Grade 及び Grade 3 以上共に高かった。

表 2.5.5-15 貧血，白血球減少症，リンパ球減少症及び好中球減少症の有害事象発現率

器官別大分類 基本語	日本人集団 (51 例)		外国人集団[a] (226 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
＜血液およびリンパ系障害＞	51 (100.0)	48 (94.1)	137 (60.6)	97 (42.9)
貧血	24 (47.1)	7 (13.7)	67 (29.6)	16 (7.1)
白血球減少症	51 (100.0)	38 (74.5)	36 (15.9)	23 (10.2)
リンパ球減少症	40 (78.4)	17 (33.3)	3 (1.3)	3 (1.3)
好中球減少症	50 (98.0)	44 (86.3)	99 (43.8)	80 (35.4)

MedDRA Version 17.1
数字は例数，( )内は発現率(%)
a: 外国 309 試験の本薬群の集計

（表 2.7.4-20 を引用）

表 2.5.5-16 白血球減少，リンパ球減少及び好中球減少（まとめた事象名）の有害事象発現率

まとめた事象名	日本人集団 (51 例)		外国人集団[a] (226 例)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
白血球減少	51 (100.0)	38 (74.5)	52 (23.0)	31 (13.7)
リンパ球減少	40 (78.4)	17 (33.3)	6 (2.7)	3 (1.3)
好中球減少	50 (98.0)	44 (86.3)	117 (51.8)	95 (42.0)

数字は例数，( )内は発現率(%)
a: 外国 309 試験の本薬群の集計

（表 2.7.4-38 を引用）

次に，貧血，白血球減少，リンパ球減少及び好中球減少は，臨床検査値に基づき Grade が判定される事象であるため，本薬投与後の Grade がベースラインから 1 段階以上悪化した被験者の割合を日本人集団と外国人集団（外国 207 試験及び外国 309 試験の本薬群の合計）について集計した。なお，CTCAE v4.0 において，貧血はヘモグロビン量により Grade 評価されるため，ヘモグロビン量を集計した（表 2.5.5-17）。

日本人集団では，白血球数，リンパ球数及び好中球数の本薬投与後 Grade が投与前 Grade から 1 段階以上悪化した被験者の割合は，白血球減少，リンパ球減少及び好中球減少の有害事象発現率と同様であり，ヘモグロビン量の本薬投与後 Grade が投与前 Grade から 1 段階以上悪化した被験者の割合は，貧血の有害事象発現率よりも高かった。外国人集団では，各検査項目の本薬投与後 Grade が投与前 Grade から 1 段階以上悪化した被験者の割合は，貧血，白血球減少，好中球減少及びリンパ球減少の有害事象発現率より顕著に高かった。日本人集団と外国人集団では，