本薬投与後 Grade が投与前 Grade から 1 段階悪化した被験者の割合は，ヘモグロビン量，白血球数，リンパ球数，好中球数のいずれにおいても大きな違いが認められなかった。

表 2.5.5-17 ヘモグロビン量，白血球数，リンパ球数及び好中球数の臨床検査値に基づく Grade が 1 段階以上悪化した被験者

項目	日本人集団 (51 例)	外国人集団[a] (353 例)
ヘモグロビン量	36/51 (70.6)	240/353 (68.0)
白血球数	51/51 (100.0)	284/353 (80.5)
リンパ球数	41/51 (80.4)	200/337[b] (59.3)
好中球数	50/51 (98.0)	246/331[b] (74.3)

数字は該当例数/解析対象例数，( )内は解析対象例数に対する割合(%)
a: 外国 207 試験及び外国 309 試験の本薬群の集計
b: ベースラインで Grade 判定不可の症例は除外した

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 6.3 を引用）

日本人集団と外国人集団における骨髄抑制に関連する TEMAV の発現率の違いを検討した（表 2.5.5-18）。

日本人集団では TEMAV の発現率は，Grade 3 以上の有害事象の発現率と同様であった。外国人集団では TEMAV の発現率は，ほとんどの項目で Grade 3 以上の有害事象の発現率よりも高くなり，ヘモグロビン量及びリンパ球数では TEMAV の発現率は日本人集団と大きな違いは認められなかった。しかし，白血球数及び好中球数の TEMAV の発現率は日本人集団と比べ外国人集団で頻度が低かった。

表 2.5.5-18 日本人集団と外国人集団の TEMAV の発現率

項目	日本人集団 (51 例)	外国人集団[a] (353 例)
ヘモグロビン量	8/51 (15.7)	24/353 (6.8)
白血球数	38/51 (74.5)	109/353 (30.9)
リンパ球数	17/51 (33.3)	74/352[b] (21.0)
好中球数	44/51 (86.3)	163/352[b] (46.3)

数字は該当例数/解析対象例数，( )内は解析対象例数に対する割合(%)
a: 外国 207 試験及び外国 309 試験の本薬群の集計
b: 投与後の値が無い症例は集計から除外した

（表 2.7.4-59 を引用）

次に，日本人集団及び外国人集団のヘモグロビン量，白血球数，リンパ球数及び好中球数の投与前値，投与後最低値及び投与前値から投与後最低値までの変化量を（表 2.5.5-19）に示した。

ヘモグロビン量では，投与前値から投与後最低値までの変化量の中央値は，日本人集団で −22.00 g/L，外国人集団で−17.00 g/L であり，投与前値の中央値は日本人集団で 122.00 g/L，外国人集団で 120.00 g/L であった。ヘモグロビン量について，投与前値から投与後最低値までの変化量の中央値及び投与前値の中央値は，日本人集団及び外国人集団で違いは認められなかった。

リンパ球数では，投与前値から投与後最低値までの変化量の中央値は，日本人集団で -0.479×10^9/L，外国人集団で-0.400×10^9/L であり，投与前値の中央値は日本人集団で 1.139×10^9/L，外国人集団で 1.190×10^9/L であった。リンパ球数について，投与前値から投与後最低値までの変化量の中央値及び投与前値の中央値は，日本人集団及び外国人集団で違いは認められなかった。

白血球数では，投与前値から投与後最低値までの変化量の中央値は，日本人集団で -3.800×10^9/L，外国人集団で-3.400×10^9/L であり，日本人集団及び外国人集団で大きな違いはみられなかった。一方，投与前値の中央値は，日本人集団で 5.400×10^9/L，外国人集団で

6.130×10^9/L であり，外国人集団と比べ日本人集団で低かった。好中球数では，投与前値から投与後最低値までの変化量の中央値は，日本人集団で−3.054×10^9/L，外国人集団で−3.000×10^9/L であり，日本人集団及び外国人集団で違いはみられなかった。一方，投与前値の中央値は，日本人集団で 3.402×10^9/L，外国人集団で 4.190×10^9/L であり，外国人集団と比べ日本人集団で低かった。

日本人集団と外国人集団を比べた結果，白血球数及び好中球数において，投与前値から投与後最低値までの変化量に大きな違いはみられなかったが，投与前値には違いがみられた。よって，外国人集団と比べ，日本人集団で Grade 3 以上の白血球数及び好中球数の有害事象発現率が高かった理由の一つとして，日本人集団の投与前値が外国人集団と比べ低かったことが関係している可能性が考えられた。

表 2.5.5-19 ヘモグロビン量，白血球数，リンパ球数及び好中球数の投与前値及び投与後最低値，並びにその変化量

	ヘモグロビン量（g/L）		白血球数（10^9/L）		リンパ球（10^9/L）		好中球数（10^9/L）	
	日本人集団（51 例）	外国人集団[a]（353 例）	日本人集団（51 例）	外国人集団[a]（353 例）	日本人集団（51 例）	外国人集団[a]（353 例）	日本人集団（51 例）	外国人集団[a]（353 例）
投与前値／例数	51	353	51	353	51	353	51	353
平均値	123.020	121.129	6.108	6.755	1.247	1.254	4.212	4.816
標準偏差	12.6752	16.4248	3.0041	2.7961	0.4809	0.5498	2.6124	2.5121
中央値	122.000	120.000	5.400	6.130	1.139	1.190	3.402	4.190
最小値	102.00	79.91	3.10	2.00	0.56	0.16	1.65	0.60
最大値	151.00	169.96	20.83	17.79	2.85	3.30	16.96	15.30
投与後最低値／例数	51	353	51	353	51	352[c]	51	352[c]
平均値	100.667	103.155	1.516	2.762	0.645	0.768	0.464	1.356
標準偏差	17.6280	17.2264	0.6638	1.5078	0.2945	0.4018	0.4649	1.2425
中央値	101.000	103.910	1.300	2.500	0.660	0.700	0.300	1.000
最小値	61.00	28.03	0.34	0.00	0.11	0.00	0.03	0.01
最大値	138.00	151.92	2.95	9.80	1.60	2.86	2.05	9.20
変化量[b]／例数	51	353	51	353	51	352[c]	51	352[c]
平均値	-22.353	-17.974	-4.591	-3.993	-0.602	-0.486	-3.748	-3.463
標準偏差	12.1915	10.9103	2.7347	2.5643	0.4455	0.4545	2.4435	2.2699
中央値	-22.000	-17.000	-3.800	-3.400	-0.479	-0.400	-3.054	-3.000
最小値	-64.00	-55.90	-17.88	-16.06	-2.58	-2.70	-15.48	-13.90
最大値	-3.00	15.00	-1.00	0.90	0.01	0.60	-0.45	1.30

a: 外国 207 試験及び外国 309 試験の本薬群の集計
b: 投与前値から投与後最低値までの変化量
c: 投与後の値が無い症例は集計から除外した

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 6.5 を引用）

以上より，貧血，白血球減少症，リンパ球減少症及び好中球減少症における日本人集団と外国人集団との有害事象発現率の違いは，臨床検査値の Grade が 1 段階以上悪化した被験者の割合に日本人集団と外国人集団で大きな違いがなかったことから，当該臨床検査値が有害事象の定義に該当するかの判断の違いに起因すると考えられた。なお，治験実施計画書では，基準値範囲外の臨床検査値が認められた場合，治験担当医師が有害事象の定義に該当するかを判断することとしていた。また，TEMAV の発現率の結果から，Grade 3 以上のリンパ球減少症の有害事象発現率の違いも有害事象の定義に該当するかの判断の違いに起因すると考えられた。Grade 3 以上の白血球減少症及び好中球減少症の有害事象発現率の違いは，日本人集団の投与前値が外国人集団と比べ低かったことが関係している可能性が考えられた。なお，選択基準には好中球数の下限値の規定があるが，国内外のいずれの試験でも 1.5×10^9/L であるため，これらの有害事象発現率の違いは選択基準による影響ではなかった。

2.5.5.3.8.2 臨床検査値

日本人集団における器官別大分類「臨床検査」の有害事象の発現率は，外国人集団の発現率と比べ明らかに高かった。これは，主に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，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，血中乳酸脱水素酵素増加及び C-反応性蛋白増加の発現率が高いことに関連していた（表 2.5.5-20）。このうち，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び C-反応性蛋白増加については，外国 309 試験では測定項目に含めていなかったため，外国人集団の有害事象発現率は 0%であった。そのため，本事象は臨床的に意味のある差異とは考えられなかった。

表 2.5.5-20 器官別大分類「臨床検査」の有害事象

器官別大分類 基本語	日本人集団 （51 例）		外国人集団 [a] （226 例）	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
臨床検査	33 (64.7)	5 (9.8)	80 (35.4)	35 (15.5)
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)
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)	20 (8.8)	1 (0.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8 (15.7)	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	11 (21.6)	0	12 (5.3)	0
C-反応性蛋白増加	6 (11.8)	0	0	0

MedDRA Version 17.1
数字は例数，（ ）内は発現率(%)
日本人集団が外国人集団と比較して 10%以上発現率が高い事象を記載
a: 外国 309 試験の本薬群の集計

（表 2.7.4-20 を引用）

アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加は，ALT 及び AST の臨床検査値に基づき Grade が判定される事象であるため，臨床検査値に基づき投与後の 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集計した。また，血中乳酸脱水素酵素増加については，CTCAE では Grade が定義されていないため，乳酸脱水素酵素（LDH）のベースライン値は基準値内であったが，初回投与後に基準値外の値となった被験者の割合を集計した（表 2.5.5-21）。

日本人集団と外国人集団を比較すると，ALT 及び AST の Grade が 1 段階以上悪化した被験者の割合は，有害事象発現率と同様に日本人集団で高かった。また，LDH が初回投与後に基準値外の値となった被験者の割合も，有害事象発現率と同様に日本人集団で高かった。

表 2.5.5-21 ALT，AST の Grade が 1 段階以上悪化した被験者及び LDH が基準値外となった被験者の割合

項目	日本人集団 （51 例）	外国人集団 [a] （353 例）
ALT	28/51 (54.9)	154/351 [a, b] (43.9)
AST	34/51 (66.7)	154/351 [a, b] (43.9)
LDH	28/35 [c] (80.0)	81/179 [c, d] (45.3)

数字は該当例数/解析対象例数，（ ）内は解析対象例数に対する割合(%)
a: 外国 207 試験及び外国 309 試験の本薬群の集計
b: ベースライン値が欠測の症例は集計から除外した
c: ベースライン値が基準値上限を超える症例は集計から除外した
d: 外国 309 試験の本薬群の集計

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 6.3 を引用）

次に，ALT 及び AST の TEMAV の発現割合を表 2.5.5-22 に示した。両項目とも TEMAV の発現率は，日本人集団と外国人集団で大きな違いはなかった。

表 2.5.5-22 ALT 及び AST の TEMAV 発現割合

項目	日本人集団 (51 例)	外国人集団 [a] (353 例)
ALT	4/51 (7.8)	10/351[b] (2.8)
AST	2/51 (3.9)	5/351[b] (1.4)

数字は該当例数/解析対象例数，( )内は解析対象例数に対する割合(%)
a: 外国 207 試験及び外国 309 試験の本薬群の集計
b: ベースライン値が欠測の症例は集計から除外した

(表 2.7.4-59 を引用)

以上のことから，日本人集団と外国人集団における器官別大分類「臨床検査」の有害事象の発現率の違いは，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び C-反応性蛋白増加については，臨床検査の測定項目の違いに起因すると考えられた。また，血中乳酸脱水素酵素増加の有害事象発現率に差異が認められた理由は明確でないものの，原疾患により上昇する可能性がある臨床検査値であること，LDH の臨床検査値異常自体は何らかの処置を要する事象ではないこと，本事象による投与中止等は認められていないことから，臨床的に意味のある差異はないと考えられた。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の有害事象発現率に差異が認められた理由は明確ではないものの，Grade 3 以上の事象は国内外で差異が認められず，発現率も低かった。また，ALT 及び AST の TEMAV の発現率も国内外で大きな違いが認められず，発現率も低かったことから，臨床的に意味のある差異はないと考えられた。

2.5.5.3.8.3 血液およびリンパ系障害及び臨床検査値異常以外の有害事象

外国人集団と比較して，日本人集団における有害事象発現率が 10%以上高い，血液およびリンパ系障害及び臨床検査値異常以外の有害事象を表 2.5.5-23 に示した。

表 2.5.5-23 外国人集団と比較して，日本人集団における有害事象発現率が 10%以上高い，血液およびリンパ系障害及び臨床検査値異常以外の有害事象

	日本人集団 (51 例)		外国人集団 [a] (353 例)	
基本語	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
倦怠感	20 (39.2)	0	2 (0.6)	0
発熱	21 (41.2)	1 (2.0)	90 (25.5)	4 (1.1)
鼻咽頭炎	11 (21.6)	0	20 (5.7)	0
上気道感染	11 (21.6)	0	21 (5.9)	1 (0.3)
低アルブミン血症	10 (19.6)	2 (3.9)	12 (3.4)	3 (0.8)
低リン酸血症	8 (15.7)	5 (9.8)	6 (1.7)	2 (0.6)
癌疼痛	23 (45.1)	3 (5.9)	4 (1.1)	2 (0.6)
味覚異常	12 (23.5)	0	37 (10.5)	0
末梢性ニューロパチー	16 (31.4)	0	1 (0.3)	0

MedDRA Version 17.1
日本人集団が外国人集団と比較して 10%以上発現率が高い有害事象を記載
数字は例数，( )内は発現率(%)
a: 外国 207 試験及び外国 309 試験の本薬群の有害事象発現率を記載

(表 2.7.4-18 を引用)

2.5.5.3.8.3.1 倦怠感

倦怠感，疲労及び無力症の 3 事象は，同一の症状であっても，被験者の感覚や表現によっては異なる用語で報告される可能性があるが，互いに類似した自覚症状を表現する用語である。そこで，日本人集団と外国人集団における倦怠感，疲労及び無力症の 3 事象の発現率を表 2.5.5-24 に示した。また，これらの 3 事象について，個々の事象名を一つにまとめた場合の発現例数及び発現率も示した。

倦怠感，疲労及び無力症の 3 事象を一つにまとめた場合の有害事象発現率は，日本人集団では 52.9%，外国人集団では 64.6%であり，外国人集団よりも日本人集団の発現率は低かった。

よって，倦怠感の国内外の差異は，報告された事象名の違いに基づくものであり，臨床的に意味のある差異はないと考えられた。

表 2.5.5-24 倦怠感，疲労及び無力症の有害事象発現率

有害事象名 [MedDRA 17.1] 基本語	日本人集団（51 例）		外国人集団[a]（353 例）	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
＜倦怠感，疲労及び無力症＞	27 (52.9)	0	228 (64.6)	25 (7.1)
倦怠感	20 (39.2)	0	2 (0.6)	0
疲労	9 (17.6)	0	188 (53.3)	21 (5.9)
無力症	0	0	47 (13.3)	4 (1.1)

MedDRA Version 17.1
数字は例数，（ ）内は発現率(%)
a: 外国 207 試験及び外国 309 試験の本薬群の有害事象発現率を記載

（付録 2.7.4-19 を引用）

2.5.5.3.8.3.2 発熱

外国人集団と比べ，日本人集団の発熱の有害事象発現率は高かったが，Grade 3 以上の発現率（日本人集団，外国人集団）は，発熱（2.0%，1.1%）であり，Grade 3 以上の発現率は低く，日本人集団と外国人集団で大きな差異は認められなかった。そのため，国内外におけるこれらの有害事象の発現率の差異には，Grade 2 以下の軽度な事象の差異が寄与していると判断した。

以上より，発熱の有害事象発現率に差異が認められた理由は，明確ではないものの，外国と比べ国内の医師の方が重症度の低い有害事象を注意深く収集したためと推察され，Grade 3 以上の事象は国内外で差異が認められず，発現率も低いことから臨床的に意味のある差異はないと考えられた。

2.5.5.3.8.3.3 鼻咽頭炎及び上気道感染

外国人集団と比べ，日本人集団の鼻咽頭炎及び上気道感染の有害事象発現率は高かったが，鼻咽頭炎及び上気道感染の Grade 3 以上の有害事象発現率（日本人集団，外国人集団）は，鼻咽頭炎（0%，0%）及び上気道感染（0%，0.3%）であった。

以上のことから，鼻咽頭炎及び上気道感染の有害事象発現率に差異が認められた理由は，明確ではないものの，外国と比べ国内の医師の方が重症度の低い有害事象を注意深く収集したためと推察され，Grade 3 以上の事象は国内外で差異が認められず，発現率も低いことから臨床的に意味のある差異はないと考えられた。

2.5.5.3.8.3.4 癌疼痛

外国人集団と比べ，日本人集団の癌疼痛の有害事象発現率は高かったが，副作用発現率は 0%であり臨床的に意味のある差異とは考えられなかった。

2.5.5.3.8.3.5 低アルブミン血症及び低リン酸血症

外国人集団と比べ，日本人集団における低アルブミン血症及び低リン酸血症の発現率は高かった。低アルブミン血症及び低リン酸血症は，アルブミン及びリンの臨床検査値に基づき Grade が判定される事象であるため，臨床検査値に基づき投与後の 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集計した（表 2.5.5-25）。

日本人集団と外国人集団を比較すると，アルブミン及びリンの Grade が 1 段階以上悪化した被験者の割合は，有害事象発現率と同様に日本人集団で高かった。

表 2.5.5-25 アルブミン及びリンの Grade が 1 段階以上悪化した被験者の割合

項目	日本人集団 (51 例)	外国人集団 [a] (353 例)
アルブミン	32/51 (62.7)	127/342[b] (37.1)
リン	22/51 (43.1)	90/312[b] (28.8)

数字は該当例数/解析対象例数，( )内は解析対象例数に対する割合(%)
a: 外国 207 試験及び外国 309 試験の本薬群の集計
b: ベースライン値が欠測の症例は集計から除外した

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 6.3 を引用）

次に，アルブミン及びリンの TEMAV の発現割合を表 2.5.5-26 に示した。アルブミンについては，有害事象発現率の違いと TEMAV 発現率の違いは同様であり，日本人集団と外国人集団で大きな違いはなかった。また，リンについては有害事象発現率の違いに比べて TEMAV の発現割合に大きな違いは認められず，日本人集団と外国人集団の発現割合は同様であった。

表 2.5.5-26 アルブミン及びリンの TEMAV 発現割合

項目	日本人集団 (51 例)	外国人集団 [a] (353 例)
アルブミン	2/51 (3.9)	7/350[b] (2.0)
リン	4/51 (7.8)	28/337[b] (8.3)

数字は該当例数/解析対象例数，( )内は解析対象例数に対する割合(%)
a: 外国 207 試験及び外国 309 試験の本薬群の集計
b: 投与後の値が無い症例は集計から除外した

（表 2.7.4-59 を引用）

低アルブミン血症及び低リン酸血症の有害事象発現率に差異が認められた理由は，明確ではないものの， Grade 3 以上の事象は国内外で差異が認められず，発現率も低かった。また，アルブミン及びリンの TEMAV の発現率も国内外で差異が認められず，発現率も低かったことから，臨床的に意味のある差異はないと考えられた。

2.5.5.3.8.3.6 味覚異常

味覚異常について，CTCAE Grade 別の発現率を表 2.5.5-27 に示した。

外国人集団と比べ，日本人集団の味覚異常の有害事象発現率は高かったが，大部分が Grade 1 の事象であった。そのため，国内外におけるこれらの有害事象の発現率の差異には，Grade 1 以下の軽度な事象の差異が寄与していると判断した。

以上より，味覚異常の有害事象発現率に差異が認められた理由は，明確ではないものの，外国と比べ国内の医師の方が重症度の低い有害事象を注意深く収集したためと推察され，Grade 2 の事象は国内外で差異が認められず，発現率も低いことから臨床的に意味のある差異はないと考えられた。

表 2.5.5-27 味覚異常の CTCAE Grade 別の発現率

項目	日本人集団 （51 例）	外国人集団 [a] （353 例）
味覚異常 [b]	12 (23.5)	37 (10.5)
Grade 1	11 (21.6)	33 (9.3)
Grade 2	1 (2.0)	4 (1.1)

MedDRA Version 17.1
数字は例数，（ ）内は発現率(%)
a: 外国 207 試験及び外国 309 試験の本薬群の有害事象発現率を記載
b: Grade 3 以上の味覚異常は CTCAE で定義されていない。

（付録 2.7.4-19 を引用）

2.5.5.3.8.3.7 末梢性ニューロパチー

末梢性ニューロパチーは末梢神経障害の有害事象に包括される事象であり，同様の事象であっても異なった有害事象名で報告される可能性がある。そこで，末梢神経障害としてまとめた事象（表 2.5.5-14）の発現率を表 2.5.5-28 に示す。

末梢神経障害に関連する有害事象をまとめた場合の有害事象発現率は，日本人集団では 37.3%，外国人集団では 32.9%であり，発現率に違いは認められなかった。

よって，末梢性ニューロパチーの国内外の差異は，報告された事象名の違いに基づくものであり，臨床的に意味のある差異はないと考えられた。

表 2.5.5-28 末梢神経障害に関連する有害事象の発現率

[MedDRA 17.1] 基本語	日本人集団 （51 例）		外国人集団 [a] （353 例）	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
＜末梢神経障害（まとめた事象）＞	19 (37.3)	0	116 (32.9)	15 (4.2)
錯感覚	0	0	20 (5.7)	1 (0.3)
神経痛	0	0	4 (1.1)	0
ヘルペス後神経痛	1 (2.0)	0	0	0
坐骨神経痛	1 (2.0)	0	2 (0.6)	0
多発ニューロパチー	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
末梢性ニューロパチー	16 (31.4)	0	1 (0.3)	0
末梢性運動ニューロパチー	0	0	16 (4.5)	7 (2.0)
末梢性感覚ニューロパチー	3 (5.9)	0	92 (26.1)	8 (2.3)
末梢性感覚運動ニューロパチー	0	0	2 (0.6)	0

MedDRA Version 17.1
数字は例数，（ ）内は発現率(%)
a: 外国 207 試験及び外国 309 試験の本薬群の有害事象発現率を記載

（表 2.7.4-44 を引用）

2.5.5.3.9 有害事象の予防，軽減，管理方法

悪性軟部腫瘍に対する本薬の臨床試験から，本薬投与に伴い，骨髄抑制，感染症，末梢神経障害，肝機能障害及び間質性肺炎が発現する可能性がある。また，上記有害事象に対しては，現在の添付文書にて予防，軽減，管理方法が記載され，注意喚起が実施されている。

2.5.5.3.10 妊婦，産婦，授乳婦への使用

動物実験（ラット）で胚致死作用及び催奇形作用が報告されているため，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本薬を投与してはいけない。また，安全性が確立していなため，授乳中の婦人に本薬を投与する場合には，授乳を中止させる必要がある。

2.5.5.3.11 過量投与

本薬の過量投与に対する解毒剤は知られていない。国内及び外国第 1 相試験において骨髄抑制に関する用量制限毒性がみられたことから，過量投与の結果として好中球減少症等の血液毒性の発現が懸念される。過量投与が行われた場合には，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，対症療法等の適切な処置を行う必要がある。

2.5.5.3.12 市販後の使用経験

本薬は，乳癌の治療薬として 2010 年 11 月に米国で初めて承認され，世界 50 ヵ国以上（2015 年 6 月時点）の国で承認されている。なお，国内では，「切除不能又は再発乳癌」の適応で 2011 年 4 月に承認されている。国内で実施した使用成績調査では，本薬の使用実態下で安全性を確認したが，新たな懸念事項は認められなかった。

2.5.5.4 安全性の結論

本薬 1.4 mg/m^2 を 3 週間サイクルの第 1 及び 8 日目に 2～5 分で静脈内投与した際の安全性を検討した結果，注意すべき事象は，白血球減少症及び好中球減少症等の骨髄抑制，末梢神経障害，感染症，肝機能障害及び間質性肺炎であった。これらの事象のほとんどは，支持療法の実施，本薬の減量，休薬又は投与延期などの処置により臨床管理可能であった。したがって，悪性軟部腫瘍に対して本薬の安全性が認められると判断した。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 本薬のベネフィット

2.5.6.1.1 脂肪肉腫及び平滑筋肉腫患者に対しダカルバジン群と比較して OS を有意に延長した

外国第 3 相試験（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脂肪肉腫及び平滑筋肉腫患者を対象に本薬（3 週間サイクルにて本薬 1.4 mg/m^2 を第 1 及び 8 日目に静脈内投与）のダカルバジン（3 週間サイクルにてダカルバジンを 850，1000 又は 1200 mg/m^2 のうち治験責任医師が選択した用量を第 1 日目に静脈内投与）に対する有効性及び安全性の検討を行った。その結果，OS の中央値（95%信頼区間）は，本薬群で 13.5 ヵ月（10.9，15.6），ダカルバジン群で 11.5 ヵ月（9.6，13.0）であり，本薬群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（層別 log-rank 検定 P=0.0169，ハザード比：0.768，95%信頼区間：0.618，0.954）。また，部分集団においてもほとんどの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 の延長効果は，部分集団を通して一貫した結果が示された。

前化学療法歴のある悪性軟部腫瘍患者の予後は極めて不良であり，生存期間は 1 年程度である。このような予後不良な病態に対し，外国で治療選択肢として推奨されているダカルバジンに対し，OS の延長を示した本薬の有効性は極めて高いと判断した。

2.5.6.1.2 日本人の悪性軟部腫瘍患者に対しても本薬の有効性は期待できる

日本人を対象とした国内第 2 相試験（国内 217 試験）では，1 レジメン以上の前化学療法を受けた悪性軟部腫瘍患者を対象に，本薬の有効性及び安全性を検討した。主要評価項目の脂肪肉腫及び平滑筋肉腫に対する PFR_{12wks} は，60.0%（95%信頼区間：42.1，76.1）であり，事前に設定した統計基準を満たし，高い PFR_{12wks} が認められた。また，PFS の中央値は 5.5 ヵ月（95%信頼区間：2.8，8.2），OS の中央値は 17.0 ヵ月（95%信頼区間：11.0，20.5）であり，日本人に対する本薬の有効性が示された。

外国第 2 相試験（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悪性軟部腫瘍患者を対象に，本薬の有効性及び安全性を検討した。その結果，脂肪肉腫及び平滑筋肉腫に対する PFR_{12wks}（95%信頼区間）は，38.6%（27.2，51.0），PFS の中央値（95%信頼区間）は，2.8 ヵ月（2.3，4.0），OS の中央値（95%信頼区間）は，14.0 ヵ月（10.7，16.5）であった。また，外国 309 試験の脂肪肉腫及び平滑筋肉腫における PFR_{12wks} は，33.3%（95%信頼区間：27.2，39.9），PFS の中央値は 2.6 ヵ月（95%信頼区間：1.9，2.8），OS の中央値は 13.5 ヵ月（95%信頼区間：10.9，15.6）であった。

以上のように，国内及び外国で実施された臨床試験において，本薬は脂肪肉腫及び平滑筋肉腫患者に対し有効性を示した。また，国内 217 試験で認められた有効性は，外国試験で認められた有効性と比較して劣ることはなかった。さらに，国内 217 試験，外国 207 試験及び外国 309 試験の適格基準の主な違いが前化学療法のレジメン数であったため，前化学療法のレジメン数別に国内外の試験成績を比較したところ，前化学療法のレジメン数に関わらず，外国試験と比較して国内 217 試験の有効性が劣ることはなかった。以上より，本薬の悪性軟部腫瘍に対する有効性について国内外で差異はないと考えられた。

国内では悪性軟部腫瘍に対する化学療法の選択肢は外国と比べ限られているが，治療体系は国内外で大きな差異はない。また，国内 217 試験，外国 207 試験及び外国 309 試験の本薬の投与スケジュール及び投与量は同一であり，実際の投与状況も国内外の試験で大きな差異は認められなかった。さらに，本薬の薬物動態に人種差は認められず，有効性及び安全性プロファイルは国内外で類似していた。外国 309 試験の対照薬であるダカルバジンは，悪性軟部腫瘍に対し国内で未承認であるが，本薬の有効性が国内外で大きな差異がないこと，ダカルバジンに治療効果があること及び国内で悪性軟部腫瘍に対し使用できる薬剤が限られていることを考慮すると，外国 309 試験で認められた有効性は日本人に対し期待できると考えられた。

以上のことから，外国 309 試験の結果は日本人に対し，客観的エビデンスとして使用できると考えられ，本薬投与により国内においても脂肪肉腫及び平滑筋肉腫患者に対し，生存期間の延長が期待できると考えられた。

国内 217 試験では主要評価項目であるその他の悪性軟部腫瘍に対する PFR_{12wks}（95%信頼区間）は，31.3%（11.0，58.7），PFS の中央値（95%信頼区間）は 2.0 ヵ月（1.2，4.1）であった。また，部分奏効は認められなかったが，ベースラインから何らかの腫瘍縮小が認められた被験者が 3 例（18.8%）認められ，そのうち 1 例は 20%以上の腫瘍縮小が認められており，日本人に対しても良好な結果が得られた。

外国 207 試験では滑膜肉腫及びその他の悪性軟部腫瘍患者に対し，2 例（4.4%）で部分奏効が認められ，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。また，滑膜肉腫及びその他の悪性軟部腫瘍の PFS の中央値は，2.7 ヵ月（95%信頼区間：1.4，3.3）及び 2.4 ヵ月（95%信頼区間：1.4，2.9）であった。

前化学療法歴を有する日本人のその他の悪性軟部腫瘍患者の無治療時の PFS の中央値は，約 1 ヵ月程度であり，奏効例は認められていない（グラクソ・スミスクライン株式会社, 2012）。これらのことから，外国 207 試験及び国内 217 試験において PFS の中央値が 2～3 ヵ月であり，複数例で腫瘍縮小が認められている本薬は，日本人のその他の悪性軟部腫瘍に対しても有効性が期待されると判断した。

国内 217 試験の悪性軟部腫瘍全体の PFR_{12wks}（95%信頼区間）は，51.0%（36.6，65.2），PFS の中央値（95%信頼区間）は，4.1 ヵ月（2.6，5.6）であった。

アントラサイクリン系薬剤の前化学療法歴を有する悪性軟部腫瘍患者に対し有効性を示した薬剤として，パゾパニブが国内外で承認されている。日本人に対する本薬とパゾパニブ及びプラセボの有効性を表 2.5.6-1 に示す。国内 217 試験の主要評価項目である PFR_{12wks} について，パゾパニブ及びプラセボに対する報告が無かったため，PFS の結果について比較した。パゾパニブ及びプラセボの PFS 中央値はそれぞれ 24.7 週及び 7.0 週であった。対象被験者は多少異なっているが，本薬はパゾパニブと同様にプラセボよりも PFS の中央値は長かった。

よって，本薬は日本人の悪性軟部腫瘍患者に対し有効性が期待されると考えられる。

表 2.5.6-1 日本人の有効性に関する本薬とパゾパニブ及びプラセボの比較

薬剤名	エリブリンメシル酸塩	パゾパニブ[a]	プラセボ[a]
試験の相	第 2 相	第 3 相（国際共同試験）	
人種	日本人	日本人	
対象： 悪性軟部腫瘍の組織型	全ての組織型 ただし，以下の組織型を除く ユーイング肉腫/未熟神経外胚葉性腫瘍,胎児性横紋筋肉腫，軟骨肉腫，骨肉腫，消化管間質肉腫，隆起性皮膚線維肉腫，炎症性筋線維芽細胞腫，悪性中皮腫，子宮中胚葉性混合腫瘍，神経芽細胞腫	全ての組織型 ただし，以下の組織型を除く 脂肪肉腫，胎児性横紋筋肉腫，軟骨肉腫，骨肉腫，ユーイング肉腫，未熟神経外胚葉性腫瘍，消化管間質腫瘍，隆起性皮膚線維肉腫，炎症性筋線維芽細胞肉腫，悪性中皮腫，子宮の中胚葉性混合性腫瘍	
対象： 前化学療法のレジメン	進行又は再発悪性軟部腫瘍に対する 1 レジメン以上の標準化学療法（アントラサイクリン系薬剤又はイホスファミドの単独療法，若しくは併用療法）の前化学療法歴を有する患者	アントラサイクリン系薬剤を含む治療を受けており，転移性疾患に対する前化学療法歴が 4 レジメン以内の患者	
解析対象被験者数	51 例	31 例	16 例
主な患者背景	組織型 平滑筋肉腫（37%），脂肪肉腫（31%），その他の悪性軟部腫瘍（滑膜肉腫含む）（31%）	組織型 平滑筋肉腫（26%），滑膜肉腫（6%），その他の悪性軟部腫瘍（68%）	組織型 平滑筋肉腫（31%），滑膜肉腫（19%），その他の悪性軟部腫瘍（50%）
有効性評価			
PFR_{12wks}	51.0% （95%信頼区間: 36.6%-65.2%）	報告なし	報告なし
PFS（中央値）	4.1 ヵ月 （95%信頼区間: 2.6 ヵ月-5.6 ヵ月）	24.7 週 （95%信頼区間: 8.6 週-28.1 週）	7.0 週 （95%信頼区間: 4.0 週-11.7 週）

a: グラクソ・スミスクライン株式会社, 2012

2.5.6.2 本薬のリスク

2.5.6.2.1 骨髄抑制

日本人集団において，本薬投与による副作用として，好中球減少 98.0%が高頻度に認められ，Grade 3 以上の好中球減少は 86.3%であった。また，骨髄抑制に関連した他の副作用として，白血球減少 100.0%，リンパ球減少 78.4%，貧血 47.1%が認められたが，骨髄抑制に関連する投与中止に至った有害事象は認められなかった。

日本人集団においては，次サイクル減量基準を設け，また G-CSF の使用を許容することで実施した。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 以上の最低値が発現するまでの期間の中央値，及び Grade 3 以上の最低値から Grade 1 以下に回復するまでの期間の中央値はそれぞれ，15.0 日及び 8.0 日であった。よって，本薬の 3 週間を 1 サイクルとする投与法は，Grade 3 以上の好中球減少症からの回復を期待できると考えられた。

このように，本薬投与により好中球減少等の骨髄抑制が高頻度にあらわれるので，頻回に血液検査を行うなど，患者の状態を十分に観察し，感染症の発現（2.5.5.3.5.3 参照）には注意する必要がある。また，異常が認められた場合には投与期間の延長，減量又は休薬などの適切な処置を行う。本薬の投与にあたっては，G-CSF 製剤又は抗生剤の適切な使用に関しても考慮する必要がある。

2.5.6.2.2 末梢神経障害

日本人集団において，本薬投与による副作用として末梢神経障害が 33.3%に認められたが，Grade 3 以上の事象は認められなかった。また，末梢神経障害に関する重篤な副作用，投与中止に至った有害事象は認められなかった。

外国人集団において，末梢神経障害の副作用発現率は 29.7%であった。また，Grade 3 の末梢神経障害の副作用は 14 例（4.0%）に認められたが，Grade 4 の事象は認められなかった。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それぞれ 1 例に認められた。

以上のように，日本人集団においては，本薬の末梢神経障害の副作用の発現頻度及び重症度は低いと考えられたが，外国人集団において Grade 3 以上の事象が認められ，本薬の投与中止に至った有害事象が認められていることから，投与において注意すべき副作用であると考えられた。

本薬投与により末梢神経障害があらわれることがあるので，しびれ等の症状が認められた場合には，減量や休薬等の適切な処置を行う必要がある。

2.5.6.2.3 感染症

日本人集団において，本薬投与による副作用として，鼻咽頭炎及び上気道感染が各 11.8%に認められたが，いずれも Grade 3 以上の事象は認められなかった。Grade 3 以上の感染に関する副作用として，蓄膿及びレンサ球菌感染が認められ，蓄膿の事象により本薬の投与を中止した。

外国人集団における最も発現率が高い副作用は肺炎 1.4%であり，頻度の高い事象は認められなかった。Grade 3 以上の副作用は，肺炎 1.4%であった。投与中止に至った有害事象が 3 例（0.8%）にみられ，事象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，各 1 例（0.3%）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%）であった。このうち，好中球減少性敗血症については副作用として報告された。

このように，本薬投与により骨髄抑制に伴う感染症と考えられる鼻咽頭炎，上気道感染及び敗血症などがあらわれることがあるので，抗生剤等必要な治療を行うとともに，次投与時における回復の確認及び減量等の適切な処置を行う必要がある。

2.5.6.2.4 その他のリスク

日本人集団では，本薬投与による肝機能障害の副作用発現率は 11.8%であったが，Grade 3 以上の副作用はみられず，肝機能障害による投与中止に至った副作用はみられなかった。

外国人集団では，肝機能障害の副作用発現率は 1.3%であり，Grade 4 の有害事象として肝毒性が 1 例に認められたが，本事象の因果関係は否定されている。また，投与中止に至った副作用はみられなかった。

このように，本薬投与により重篤な事象はみられないものの肝機能障害があらわれることがあるので，肝機能検査の値に注意して観察を十分行い，異常が認められた場合には，減量や休薬等の適切な処置を行う必要がある。

日本人集団において，Grade 1 の間質性肺炎（事象名：間質性肺疾患）が 1 例にみられた。本事象は重篤な有害事象に該当しなかったが，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，外国人集団では間質性肺炎は認められなった。

このように，本薬投与により間質性肺炎があらわれることがあるので，胸部 X 線検査等を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止するなどの適切な処置を行う必要がある。

2.5.6.3 総合評価

進行した悪性軟部腫瘍の予後は極めて不良であり，緩和治療を目的とした化学療法が行われる。悪性軟部腫瘍に対する初回化学療法は，アントラサイクリン系薬剤及びイホスファミドの単剤療法又は併用療法が国内外問わず標準的に使用されている。初回化学療法以降の治療薬として，国内外でパゾパニブが承認されているが，外国では Trabectedin，ダカルバジン等の国内で未承認あるいは適応外の複数の薬剤が使用可能であり，国内における悪性軟部腫瘍の化学療法の治療選択肢は限られている。また，上述した薬剤による治療を行った場合でも生存期間は 1 年程度であることから，悪性軟部腫瘍に対する新たな薬剤の開発が求められている。

本薬は前化学療法施行後の脂肪肉腫及び平滑筋肉腫患者において，ダカルバジンに対して統計学的に有意な生存期間の延長を示した。また，日本人を対象とした国内 217 試験においても，良好な生存期間の結果が得られ，高い PFR_{12wks} が認められた。さらに，その他の悪性軟部腫瘍に対しても，国内 217 試験において良好な PFR_{12wks} が認められ，複数例で腫瘍の縮小が認められている。

安全性に関して，本薬投与により最も注意すべき副作用は好中球減少を含む骨髄抑制である。好中球減少については，減薬や休薬等の適切な処置，あるいは G-CSF 製剤及び抗生剤の適切な使用によりリスクを軽減できると考えられた。このように，本薬は，悪性軟部腫瘍に対して臨床効果が期待でき，また副作用の臨床管理が可能であると考えられた。本薬の使用にあたっては，主に骨髄抑制に注意を要するが，添付文書等で十分に注意喚起を行い，リスクの軽減を図ることにより，臨床的なベネフィットを十分発揮できると考える。

以上のことから，本薬は前化学療法施行後の悪性軟部腫瘍患者に対する，治療選択肢の一つとして位置づけられると判断した。

2.5.7 参考文献

Clark MA, Fisher C, Judson I, Thomas JM. Soft-tissue sarcomas in adults. N Engl J Med. 2005;353(7):701-11.

Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M, Ritch P, Baker LH, Blay JY, et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. J Clin Oncol. 2009;27(25):4188-96.

García-Del-Muro X, López-Pousa A, Maurel J, Martín J, Martínez-Trufero J, Casado A, et al. Randomized phase II study comparing gemcitabine plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma: a Spanish Group for Research on Sarcomas Study. J Clin Oncol. 2011;29(18):2528-33.

Judson I, Verweij J, Gelderblom H, Hartmann JT, Schöffski P, Blay JY, et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014;15(4):415-23.

Kawai A, Araki N, Sugiura H, Ueda T, Yonemoto T, Takahashi M, et al. Trabectedin monotherapy after standard chemotherapy versus best supportive care in patients with advanced, translocation-related sarcoma: a randomised, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol. 2015;16(4):406-16.

Lorigan P, Verweij J, Papai Z, Rodenhuis S, Le Cesne A, Leahy MG, et al. Phase III trial of two investigational schedules of ifosfamide compared with standard-dose doxorubicin in advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. J Clin Oncol. 2007;25(21):3144-50.

Maki RG, Wathen JK, Patel SR, Priebat DA, Okuno SH, Samuels B, et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002. J Clin Oncol. 2007;25(19):2755-63.

National Cancer Institute. Adult Soft Tissue Sarcoma Treatment (PDQ). [updated. 2015 Jun 2;cited 2015 June 19].Available from: http://www.cancer.gov/types/soft-tissue-sarcoma/patient/adult-soft-tissue-treatment-pdq.

National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Soft Tissue Sarcoma. 2015a;Version 1.

Schöffski P, Ray-Coquard IL, Cioffi A, Bui NB, Bauer S, Hartmann JT, et al. Activity of eribulin mesylate in patients with soft-tissue sarcoma: a phase 2 study in four independent histological subtypes. Lancet

Oncol. 2011;12(11):1045-52.

The ESMO / European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014;25(Suppl 3):102-12.

van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, Kim DW, Bui-Nguyen B, Casali PG, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2012;379(9829):1879-86.

van Oosterom AT, Mouridsen HT, Nielsen OS, Dombernowsky P, Krzemieniecki K, Judson I, et al. Results of randomised studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) with two different ifosfamide regimens in first- and second-line chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma patients. Eur J Cancer. 2002;38(18):2397-406.

グラクソ・スミスクライン株式会社. ヴォトリエント錠 200mg, 申請資料概要, 2012 Sep.

厚生労働省. 平成 23 年患者調査. 2012.

厚生労働省. 平成 25 年人口動態調査. 2014.

国立がん研究センター内科レジデント編. がん診療レジデントマニュアル第 6 版. 東京: 医学書院. 2013.

日本整形外科学会診療ガイドライン委員会 軟部腫瘍診断ガイドライン策定委員会. 軟部腫瘍診断ガイドライン. 東京: 南江堂. 2012.