表 2.7.3-41　組織型別の全生存期間（OS）の結果（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
イベント（死亡）を発生した被験者数，例数（%）	11 (68.8)	14 (73.7)	25 (71.4)
死亡，例数（%）	11 (68.8)	14 (73.7)	25 (71.4)
打ち切り例，例数（%）	5 (31.3)	5 (26.3)	10 (28.6)
データカットオフ前の打ち切り例[a]，例数（%）	0	1 (5.3)	1 (2.9)
データカットオフ時の打ち切り例，例数（%）	5 (31.3)	4 (21.1)	9 (25.7)
OS（月）			
中央値（95%信頼区間）[b]	11.6 (9.5, NE)	19.4 (3.5, 31.1)	17.0 (11.0, 20.5)
第 1 四分位値（95%信頼区間）[b]	9.5 (3.7, 11.5)	3.5 (2.0, 17.4)	9.5 (3.4, 11.5)
第 3 四分位値（95%信頼区間）[b]	NE (11.5, NE)	31.1 (19.4, NE)	31.1 (19.4, NE)
イベント（死亡）／打ち切り時間の範囲	3.8, 35.8+	2.0, 34.4+	2.0, 35.8+
生存率			
6 ヵ月生存率（95%信頼区間）[b]	93.8 (63.2, 99.1)	73.7 (47.9, 88.1)	82.9 (65.8, 91.9)
12 ヵ月生存率（95%信頼区間）[b]	43.8 (19.8, 65.6)	68.4 (42.8, 84.4)	57.1 (39.3, 71.5)
18 ヵ月生存率（95%信頼区間）[b]	37.5 (15.4, 59.8)	52.6 (28.7, 71.9)	45.7 (28.9, 61.0)
24 ヵ月生存率（95%信頼区間）[b]	31.3 (11.4, 53.6)	31.6 (12.9, 52.2)	31.4 (17.1, 46.8)

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

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 30 を引用）

(3) 外国 309 試験，外国 207 試験，国内 217 試験（前化学療法のレジメン数別の PFR_{12wks}，PFS，OS）

国内外試験では前化学療法のレジメンの選択基準がそれぞれ異なるため（2.7.3.3.1 項），前化学療法のレジメン数別に有効性を評価した。

本薬の脂肪肉腫及び平滑筋肉腫を対象とした進行病変に対する前化学療法のレジメン数（0，1，2 又は 3 以上）別の有効性評価の結果を表 2.7.3-42 に示した。

進行病変に対する前化学療法のレジメン数が 1，2 では，いずれの有効性評価項目においても，日本人を対象とした国内 217 試験の結果は，外国試験（外国 309 試験，外国 207 試験）の結果と比べて劣ることはなかった。

表 2.7.3-42　本薬の進行病変に対する前化学療法のレジメン数別の有効性評価（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, OS =overall survival, PFR_{12wks} = proression-free rate at 12 weeks, PFS = progression-free survival.
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。
（添付資料 5.3.5.3.3 の Table 1.1，Table 1.2，Table 1.3 を引用）

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

【用法・用量】
通常，成人には，エリブリンメシル酸塩として，1 日 1 回 1.4 mg/m^2（体表面積）を 2～5 分間かけて，週 1 回，静脈内投与する。これを 2 週連続で行い，3 週目は休薬する。これを 1 サイクルとして，投与を繰り返す。なお，患者の状態により適宜減量する。

外国 207 試験，外国 309 試験及び国内 217 試験では，本薬の既承認用法・用量である 3 週間を 1 サイクルとして第 1 及び 8 日目に本薬 1.4 mg/m^2 を 2～5 分間かけて静脈内投与するスケジュールに設定して試験を実施した。

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脂肪肉腫及び平滑筋肉腫患者を対象に本薬のダカルバジンに対する有効性及び安全性の検討を行った。主要評価項目は OS を設定した。

その結果，主要評価項目である OS の解析において，本薬群（228 例）の中央値 13.5 ヵ月，ダカルバジン群（224 例）の中央値 11.5 ヵ月（*P*=0.0169，ハザード比：0.768［95%信頼区間：0.618，0.954］）であり，本薬群ではダカルバジン群に対して，有意な OS の延長が認められた。

本薬群の主な副作用は，好中球減少症（42.5%，96/226 例），疲労（36.7%，83/226 例），脱毛症（34.5%，78/226 例），悪心（33.2%，75/226 例）であったが，本薬の減量，休薬，延期などの処置により，臨床管理可能な安全性プロファイルを示し，安全性上，懸念すべき新たな所見は認められなかった。

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，投与開始前 6 ヵ月以内に PD が認められた中～高悪性度の悪性軟部腫瘍患者を対象に，本薬の有効性及び安全性の検討を行った。本治験では 4 つの組織型（平滑筋肉腫，脂肪肉腫，滑膜肉腫，その他肉腫）に被験者を層別し，それぞれの組織型について有効性の検討を行った。

その結果，脂肪肉腫，平滑筋肉腫における主要評価項目の PFR_{12wks} はそれぞれ，46.9%（95%信頼区間：29.1，65.3），31.6%（17.5，48.7）であった。また，滑膜肉腫，その他の悪性軟部腫瘍の各 1 例に PR が認められた。

主な副作用は，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 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。

日本人を対象とした国内 217 試験では，1 レジメン以上の前化学療法を受け，同意取得前 6 ヵ月以内に PD が認められた中～高悪性度の悪性軟部腫瘍患者を対象に，本薬の有効性及び安全性を検討した。本治験の主要評価項目は，脂肪肉腫及び平滑筋肉腫，並びにその他の悪性軟部腫瘍（脂肪肉腫及び平滑筋肉腫以外の組織型）に対する PFR_{12wks} である。

その結果，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，高い PFR_{12wks} が認められた。全生存期間の中央値は 17.0 ヵ月（95%信頼区間：11.0，20.5）であり，日本人に対しても全生存期間の延長が期待された。その他の悪性軟部腫瘍に対する PFR_{12wks} は，31.3%（95%信頼区間：11.0，58.7）であり，日本人に対して良好な結果が得られた。また，PR 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 18 例（35.3%）に認められ，そのうち 5 例は 20%以上の腫瘍縮小が認められた。

主な副作用は，白血球減少症（100.0%，51/51 例），好中球減少症（98.0%，50/51 例），リンパ球減少症（78.4%，40/51 例），貧血（47.1%，24/51 例），発熱（41.2%，21/51 例），倦怠感

（39.2%，20/51 例），悪心（37.3%，19/51 例）であった。これらの事象は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おり，忍容性のプロファイルは許容される範囲であり，臨床管理可能であった。

以上の 3 試験の結果より本薬の悪性軟部腫瘍患者に対する有効性及び安全性が示されたことから悪性軟部腫瘍に対する用法・用量は，既承認用法・用量と同様とした。

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

本薬の有効性試験（外国 309 試験，外国 207 試験，国内 217 試験）は悪性軟部腫瘍を対象として実施された。これらの患者は前化学療法を受けた予後の悪い患者であり，PFR_{12wks} や PFS，dSDR 及び奏効期間は有効性の持続性を示す評価尺度となる。

<u>脂肪肉腫及び平滑筋肉腫</u>

外国 309 試験の結果，本薬群の PFR_{12wks} は 33.3%，ダカルバジン群で 28.6%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。また，本薬群の PFS は，ダカルバジン群と比べて有意な延長は認められなかった（ともに PFS の中央値は 2.6 ヵ月）。一方，3，6 及び 12 ヵ月時点の PFS 率は，本薬群では 0.400，0.216 及び 0.111，ダカルバジン群では 0.343，0.158 及び 0.052 であり，各時点における PFS 率は，本薬群がダカルバジン群と比較して良好な結果であった。その他の副次評価項目においても，本薬の有効性の持続を示唆する結果が得られた。本治験では，PR が本薬群に 9 例，ダカルバジン群に 11 例認められた。これらの奏効期間の中央値は，本薬群で 12.5 ヵ月，ダカルバジン群で 4.2 ヵ月であり，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。

外国 207 試験において，脂肪肉腫，平滑筋肉腫の PFR_{12wks} はそれぞれ 46.9%，31.6%であり，ともに片側 90%信頼区間の下限値が，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。また，国内 217 試験において，脂肪肉腫及び平滑筋肉腫の PFR_{12wks} は 60.0%であり，両側 90%信頼区間の下限値が，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。

外国 207 試験において，脂肪肉腫，平滑筋肉腫の PFS の中央値はそれぞれ 2.7 ヵ月，2.9 ヵ月，国内 217 試験において，脂肪肉腫及び平滑筋肉腫の PFS の中央値は 5.5 ヵ月であった。

外国 207 試験，国内 217 試験では PR が認められなかったが，国内 217 試験の dSDR は 66.7%（34/51 例）であり，外国 309 試験の dSDR（本薬群では 42.1%［96/228 例］，ダカルバジン群では 42.9%［96/224 例］）と比べて高かった。

<u>その他の悪性軟部腫瘍</u>

外国 207 試験において，滑膜肉腫，その他の悪性軟部腫瘍の PFR_{12wks} はそれぞれ 21.1%，19.2%であり，ともに片側 90%信頼区間の下限値が，事前に設定した閾値である 20%を超えなかったが，滑膜肉腫，その他の悪性軟部腫瘍の各 1 例に PR が認められ，奏効期間の中央値は 102 日であった。また，滑膜肉腫，その他の悪性軟部腫瘍の PFS の中央値はそれぞれ 2.7 ヵ月，2.4 ヵ月であった。

国内 217 試験では PR が認められなかった。その他の悪性軟部腫瘍の PFR_{12wks} は 31.3%であり，PFS の中央値は 2.0 ヵ月であった。

2.7.3.6 付録

付録 2.7.3-1 臨床的有効性及び安全性試験の要約
付録 2.7.3-2 有効性試験の結果

付録 2.7.3-1　臨床的有効性及び安全性試験の要約

試験の種類	試験施設数 場所	試験期間	試験の目的	試験デザイン及び 対照の種類	診断 選択基準	治験薬 投与方法 投与量，投与経路	登録被験者数[a]／ 投与被験者数 （群別）	男性／女性 平均年齢 （範囲）[b]	主要評価 項目	試験報告書を 添付した場所
外国 309 試験 （評価資料）	139 施設 米国等[c] 23 ヵ国	2011 年 3 月 ～20[redacted] 年 [redacted] 月 （データカットオフ日）	有効性， 安全性， 薬物動態	多施設共同，無作為化，オープン，並行群間比較試験（ダカルバジン対照）	悪性軟部腫瘍（脂肪肉腫又は平滑筋肉腫）	エリブリン： 3 週間サイクルで第 1 及び 8 日目に 1.4 mg/m^2 を 2～5 分で静脈内投与 ダカルバジン： 3 週間サイクルで第 1 日目に被験者の臨床症状に応じて 850，1000 又は 1200 mg/m^2 を静脈内投与	エリブリン （本薬群） 228／227	67／161 55.6 (28～83)	OS	5.3.5.1.1
							ダカルバジン群 224／223	82／142 55.7 (24～83)		
							合計 452／450	149／303 55.7 (24～83)		
外国 207 試験 （評価資料）	15 施設 欧州[d] 5 ヵ国	20[redacted] 年 [redacted] 月 ～20[redacted] 年 [redacted] 月	有効性， 安全性， 薬物動態	多施設共同，単一群，オープン試験（組織型分類による 4 層別）	悪性軟部腫瘍[e]	エリブリン： 3 週間サイクルで第 1 及び 8 日目に 1.4 mg/m^2 を 2～5 分で静脈内投与	128／127	57／58 54.5 (17～83)	PFR_{12wks}	5.3.5.2.1
国内 217 試験 （評価資料）	13 施設 日本 1 ヵ国	2011 年 11 月 ～20[redacted] 年 [redacted] 月（データカットオフ日）	有効性， 安全性， 薬物動態	多施設共同，単一群，オープン試験	悪性軟部腫瘍[e]	エリブリン： 3 週間サイクルで第 1 及び 8 日目に 1.4 mg/m^2 を 2～5 分で静脈内投与	52／51	23／28 51.1 (28～73)	PFR_{12wks}	5.3.5.2.2

a: 外国 309 試験は無作為化された被験者数，外国 207 試験は同意取得例の被験者
b: 主要な解析対象集団（外国 309 試験及び国内 217 試験は FAS，外国 207 試験は EES）
c: 米国，カナダ，オーストリア，ベルギー，デンマーク，フランス，ドイツ，イスラエル，イタリア，オランダ，スペイン，英国，チェコ，ポーランド，ルーマニア，ロシア，ブラジル，アルゼンチン，韓国，タイ，シンガポール，オーストラリア，ニュージーランド
d: ベルギー，デンマーク，フランス，ドイツ，ポーランド
e: 以下の組織型を除く。ユーイング肉腫／未熟神経外胚葉性腫瘍（PNET），胎児性横紋筋肉腫，軟骨肉腫，骨肉腫，消化管間質腫瘍（GIST），隆起性皮膚線維肉腫，炎症性筋線維芽細胞腫，悪性中皮腫，子宮中胚葉性混合腫瘍，神経芽細胞腫

付録 2.7.3-2　有効性試験の結果

	オープン									
	外国 309 試験 –医師判定– (FAS)		外国 207 試験 –医師判定，第三者判定– (EES)					国内 217 試験 –第三者判定– (FAS)		
	本薬群 (N=228)	ダカルバジン群 (N=224)	脂肪肉腫 (N=32)	平滑筋肉腫 (N=38)	滑膜肉腫 (N=19)	その他の悪性軟部腫瘍 (N=26)	合計 (N=115)	脂肪肉腫/平滑筋肉腫 (N=35)	その他の悪性軟部腫瘍 (N=16)	合計 (N=51)
全生存期間（OS）										
Kaplan-Meier 推定										
中央値（月） （95%信頼区間）	13.5 (10.9, 15.6)	11.5 (9.6, 13.0)	11.9 (7.7, 16.3)	15.3 (12.9, 22.9)	9.6 (5.6, 12.2)	6.7 (4.9, 10.3)	11.8 (8.6, 14.0)	17.0 (11.0, 20.5)	7.6 (3.8, 16.1)	13.2 (9.5, 18.3)
3 ヵ月生存率 （95%信頼区間）	0.888 (0.838, 0.923)	0.876 (0.825, 0.914)	81.3 (62.9, 91.1)	100.0 (100.0, 100.0)	100.0 (100.0, 100.0)	84.6 (64.0, 93.9)	91.2 (84.3, 95.2)	ND	ND	ND
6 ヵ月生存率 （95%信頼区間）	0.734 (0.671, 0.787)	0.729 (0.665, 0.783)	75.0 (56.2, 86.6)	86.8 (71.2, 94.3)	66.7 (40.4, 83.4)	57.7 (36.8, 73.9)	73.7 (64.6, 80.8)	82.9 (65.8, 91.9)	68.8 (40.5, 85.6)	78.4 (64.4, 87.4)
9 ヵ月生存率 （95%信頼区間）	ND	ND	62.5 (43.5, 76.7)	73.7 (56.6, 84.9)	50.0 (25.9, 70.1)	38.5 (20.4, 56.3)	58.8 (49.2, 67.2)	ND	ND	ND
12 ヵ月生存率 （95%信頼区間）	0.548 (0.480, 0.611)	0.475 (0.407, 0.540)	50.0 (31.9, 65.7)	68.4 (51.1, 80.7)	38.9 (17.5, 60.0)	30.8 (14.6, 48.5)	50.0 (40.5, 58.7)	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）	0.402 (0.337, 0.466)	0.299 (0.239, 0.361)	ND	ND	ND	ND	ND	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）	0.260 (0.202, 0.322)	0.202 (0.150, 0.259)	21.9 (9.6, 37.2)	30.1 (16.4, 45.1)	5.6 (0.4, 22.4)	15.4 (4.8, 31.5)	20.5 (13.6, 28.4)	31.4 (17.1, 46.8)	18.8 (4.6, 40.2)	27.5 (16.1, 40.0)
36 ヵ月生存率 （95%信頼区間）	ND	ND	18.8 (7.6, 33.7)	16.4 (6.7, 29.9)	5.6 (0.4, 22.4)	5.1 (0.4, 20.2)	13.1 (7.6, 20.1)	ND	ND	ND
層別 log-rank 検定 *P* 値	0.0169		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
層別 Cox 回帰モデル ハザード比 （95%信頼区間）	0.768 (0.618, 0.954)		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ND = not determined.

付録 2.7.3-2　有効性試験の結果（続き）

	オープン									
	外国 309 試験 –医師判定– （FAS）		外国 207 試験 –医師判定，第三者判定– （EES）					国内 217 試験 –第三者判定– （FAS）		
	本薬群 （N=228）	ダカルバジン群 （N=224）	脂肪肉腫 （N=32）	平滑筋肉腫 （N=38）	滑膜肉腫 （N=19）	その他の悪性軟部腫瘍 （N=26）	合計 （N=115）	脂肪肉腫/平滑筋肉腫 (N=35)	その他の悪性軟部腫瘍 (N=16)	合計 (N=51)
無増悪生存期間（PFS）										
Kaplan-Meier 推定										
中央値（月） （95%信頼区間）	2.6 (1.9, 2.8)	2.6 (1.8, 2.7)	2.7 (1.4, 5.7)	2.9 (2.3, 3.7)	2.7 (1.4, 3.3)	2.4 (1.4, 2.9)	2.7 (2.3, 3.0)	5.5 (2.8, 8.2)	2.0 (1.2, 4.1)	4.1 (2.6, 5.6)
3 ヵ月 PFS 率 （95%信頼区間）	0.400 (0.334, 0.466)	0.343 (0.278, 0.409)	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)	61.7 (43.3, 75.7)	30.0 (10.2, 53.0)	51.5 (36.8, 64.4)
6 ヵ月 PFS 率 （95%信頼区間）	0.216 (0.162, 0.275)	0.158 (0.110, 0.214)	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)	42.2 (25.2, 58.3)	10.0 (0.7, 34.5)	32.9 (19.9, 46.5)
9 ヵ月 PFS 率 （95%信頼区間）	ND	ND	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)	22.7 (10.1, 38.4)	0.0 (NE, NE)	16.5 (7.3, 28.8)
12 ヵ月 PFS 率 （95%信頼区間）	0.111 (0.070, 0.162)	0.052 (0.024, 0.096)	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)	18.2 (6.8, 34.0)	0.0 (NE, NE)	13.2 (4.9, 25.5)
層別 log-rank 検定 *P* 値	0.2287		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
ハザード比 （95%信頼区間）	0.877 (0.710, 1.085)		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ND = not determined,　NE = not estimable.

付録 2.7.3-2　有効性試験の結果（続き）

	オープン									
	外国 309 試験 –医師判定– (FAS)		外国 207 試験 –医師判定，第三者判定– (EES)					国内 217 試験 –第三者判定– (FAS)		
	本薬群 (N=228)	ダカルバジン群 (N=224)	脂肪肉腫 (N=32)	平滑筋肉腫 (N=38)	滑膜肉腫 (N=19)	その他の悪性軟部腫瘍 (N=26)	合計 (N=115)	脂肪肉腫/平滑筋肉腫 (N=35)	その他の悪性軟部腫瘍 (N=16)	合計 (N=51)
ORR：最良総合効果で CR 又は PR を示した被験者の割合										
n (%)	9 (3.9)	11 (4.9)	1 (3.1)	2 (5.3)	1 (5.3)	1 (3.8)	5 (4.3)	0	0	0
95%信頼区間	(1.8, 7.4)	(2.5, 8.6)	(0.1, 16.2)	(0.6, 17.7)	(0.1, 26.0)	(0.1, 19.6)	(1.4, 9.9)	(0.0, 10.0)	(0.0, 20.6)	(0.0, 7.0)
CMH 検定 *P* 値	0.616		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
DCR：最良総合効果で CR，PR 又は SD（7 週以上）を示した被験者の割合										
n (%)	128 (56.1)	118 (52.7)	ND	ND	ND	ND	ND	28 (80.0)	8 (50.0)	36 (70.6)
95%信頼区間	(49.4, 62.7)	(45.9, 59.4)	ND	ND	ND	ND	ND	(63.1, 91.6)	(24.7, 75.3)	(56.2, 82.5)
CMH 検定 *P* 値	0.438		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
CBR：最良総合効果で CR，PR 又は長期 SD（23 週以上）を示した被験者の割合										
n (%)	105 (46.1)	107 (47.8)	19 (59.4)	22 (57.9)	9 (47.4)	12 (46.2)	62 (53.9)	26 (74.3)	8 (50.0)	34 (66.7)
95%信頼区間	(39.5, 52.8)	(41.1, 54.5)	(40.6, 76.3)	(40.8, 73.7)	(24.4, 71.1)	(26.6, 66.6)	(44.4, 63.2)	(56.7, 87.5)	(24.7, 75.3)	(52.1, 79.2)
CMH 検定 *P* 値	0.741		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
オッズ比（95%信頼区間）	0.9 (0.7, 1.4)		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
奏効までの期間：奏効例（最良総合効果が CR 又は PR）を対象とした Kaplan-Meier 推定										
評価対象例，n	9	11	1	2	1	1	5	0	0	0
中央値 （95%信頼区間）	3.2 ヵ月 (2.6, 4.6)	2.8 ヵ月 (1.4, 3.1)	86 日 (NE, NE)	166 日 (120, 211)	77 日 (NE, NE)	42 日 (NE, NE)	86 日 (42, 211)	ND	ND	ND
奏効期間：奏効例（最良総合効果が CR 又は PR）を対象とした Kaplan-Meier 推定										
評価対象例，n	9	11	1	2	1	1	5	0	0	0
中央値（月） （95%信頼区間）	12.5 (1.7, NE)	4.2 (2.2, 14.7)	418 (NE)	129 (NE)	102 (NE)	85 (NE)	102 (85, 418)	ND	ND	ND

CMH 検定 = Cochran Mantel-Haenszel 検定，ND = not determined，NE = not estimable.

目次

2.7.4. 臨床的安全性 3
2.7.4.1 医薬品への暴露 3
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 3
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験 3
2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法 5
2.7.4.1.2 全般的な暴露状況 9
2.7.4.1.2.1 被験者の内訳 9
2.7.4.1.2.2 暴露状況 10
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 18
2.7.4.1.3.1 外国 309 試験 18
2.7.4.1.3.2 日本人集団及び外国人集団 24
2.7.4.2 有害事象 31
2.7.4.2.1 有害事象の解析 31
2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象 33
2.7.4.2.1.2 死亡 41
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 44
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 47
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 66
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 69
2.7.4.3 臨床検査値の評価 69
2.7.4.3.1 外国 309 試験 69
2.7.4.3.2 日本人集団及び外国人集団 70
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 72
2.7.4.4.1 バイタルサイン 72
2.7.4.4.2 12 誘導心電図 73
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 73
2.7.4.5.1 内因性要因 73
2.7.4.5.2 外因性要因 79
2.7.4.5.3 薬物相互作用 80
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 80
2.7.4.5.5 過量投与 81
2.7.4.5.6 薬物乱用 81
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 81
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 81
2.7.4.6 市販後データ 81
2.7.4.6.1 安全性定期報告 81
2.7.4.6.1.1 使用成績調査 81
2.7.4.6.1.2 副作用等の発現状況 82
2.7.4.6.1.3 定期的安全性最新報告（PSUR） 83
2.7.4.7 付録 83

臨床的安全性の略号一覧表

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BMI	body mass index	体格指数
Ca	calcium,	カルシウム
CCDS	company core data sheet	企業中核データシート
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語基準
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	–
K	potassium	カリウム
LLN	lower limit of normal	基準値下限
Mg	magnesium	マグネシウム
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
Na	sodium	ナトリウム
P	phosphorus	リン
PMDA	Pharmaceutical and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PS	performance status	一般状態
PSUR	periodic safety update report	定期的安全性最新報告
QT	time from the beginning of the QRS complex to the end of the T wave	–
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula	Fridercia 式による補正 QT 間隔
TEMAV	treatment emergent markedly abnormal laboratory values	顕著な臨床検査値異常
ULN	upper limit of normal	基準値上限
WHO	World Health Organization	世界保健機関

2.7.4. 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への暴露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験

エリブリンメシル酸塩（以下，本薬）の安全性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.4-1 に示した。また，安全性評価に用いた主な解析対象集団を表 2.7.4-2 に示した。

本薬の安全性は，悪性軟部腫瘍を対象とした外国第 3 相試験（外国 309 試験），外国第 2 相試験（外国 207 試験）及び国内第 2 相試験（国内 217 試験）の計 3 試験の成績に基づき評価した。

外国 309 試験は 1 試験として本薬群とダカルバジン群で安全性を評価した。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）と外国人集団（外国の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）における本薬の安全性を評価した。なお，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 項に示した。

本項の安全性の評価には，いずれも安全性解析対象集団を用いた。安全性解析対象集団は，治験薬（本薬又はダカルバジン［外国 309 試験のみ該当］）を少なくとも 1 回投与された被験者の集団と定義した。

表 2.7.4-1　安全性評価に用いた臨床試験の一覧

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）
試験デザイン 対照の種類	オープン，無作為化 ダカルバジン対照	オープン 単一群	オープン 単一群
悪性軟部腫瘍の組織型	平滑筋肉腫，脂肪肉腫	全ての組織型 ただし，下記の組織型を除く 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，下記の組織型を除く 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
前治療レジメン数	進行悪性軟部腫瘍に対し，禁忌でない限りアントラサイクリン系薬剤を含む少なくとも 2 レジメンの前化学療法歴を有する患者	進行病変に対し，1 レジメンまでの併用療法又は 2 レジメンまでの単剤療法の前化学療法歴を有する患者	進行又は再発悪性軟部腫瘍に対する 1 レジメン以上の標準化学療法（アントラサイクリン系薬剤又はイホスファミドの単独療法，若しくは併用療法）の前化学療法歴を有する患者
対象患者	・中～高悪性度の進行悪性軟部腫瘍の患者 ・無作為化前 6 ヵ月以内に RECIST による PD が認められた患者 ・ECOG PS：0～2 ・18 歳以上	・中～高悪性度の進行又は転移性の悪性軟部腫瘍の患者 ・投与開始前 6 ヵ月以内に RECIST による PD が認められた患者 ・WHO PS：0～1 ・18 歳以上	・中～高悪性度の進行又は再発悪性軟部腫瘍の患者 ・同意取得前 6 ヵ月以内に RECIST による PD が認められた患者 ・ECOG PS：0～1 ・20 歳以上
被験者数	投与例：450 例 ・本薬群：226 例 ・ダカルバジン群：224 例	投与例：127 例 ・平滑筋肉腫：40 例 ・脂肪肉腫：37 例 ・滑膜肉腫：19 例 ・その他の悪性軟部腫瘍：31 例	投与：51 例 ・脂肪肉腫及び平滑筋肉腫：35 例 ・その他の悪性軟部腫瘍（脂肪肉腫及び平滑筋肉腫以外の組織型）：16 例
投与方法	本薬群： 3 週間サイクルで第 1 及び 8 日目に，エリブリンメシル酸塩 1.4 mg/m^2 を 2～5 分で静脈内投与 ダカルバジン群： 3 週間サイクルで第 1 日目に，ダカルバジン 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静脈内投与	3 週間サイクルで第 1 及び 8 日目に，エリブリンメシル酸塩 1.4 mg/m^2 を 2～5 分で静脈内投与	3 週間サイクルで第 1 及び 8 日目に，エリブリンメシル酸塩 1.4 mg/m^2 を 2～5 分で静脈内投与
本薬の減量方法	1.4 mg/m^2 から毒性の程度により 1.1 mg/m^2，0.7 mg/m^2 の順に減量	1.4 mg/m^2 から毒性の程度により 1.1 mg/m^2，0.7 mg/m^2 の順に減量	1.4 mg/m^2 から毒性の程度により 1.1 mg/m^2，0.7 mg/m^2 の順に減量

ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status，RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors，
WHO PS = World Health Organization Performance Status

表 2.7.4-2　安全性評価に用いた主な解析対象集団

集団の名称	外国 309 試験 （安全性解析対象集団）		日本人集団及び外国人集団 （安全性解析対象集団）		
群又は集団の種類	本薬群	ダカルバジン群	日本人集団	外国人集団	全体
解析対象例数	226 例	224 例	51 例	353 例	404 例
使用した試験又は併合データ	外国 309 試験		外国 309 試験の本薬群，外国 207 試験及び国内 217 試験の併合データ		
安全性解析対象集団の定義	治験薬（エリブリンメシル酸塩又はダカルバジン［309 試験のみ該当］）を少なくとも 1 回投与された被験者の集団				
データのカットオフ日	外国 309 試験：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 外国 207 試験：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 国内 217 試験：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日				

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
外国人集団 ＝ 外国の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

2.7.4.1.1.2 安全性の評価方法

臨床的安全性の評価に用いた外国 309 試験，外国 207 試験及び国内 217 試験の安全性評価項目を表 2.7.4-3 に示した。

表 2.7.4-3　各試験の安全性評価項目

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

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events

外国 309 試験，外国 207 試験及び国内 217 試験の安全性評価項目のうち，有害事象，重篤な有害事象，臨床検査値及び 12 誘導心電図の主な評価方法について以下に示した。

2.7.4.1.1.2.1 有害事象

(1)有害事象の定義及び収集方法

【外国 309 試験，国内 217 試験】

有害事象とは，被験者に生じたあらゆる好ましくない医学的事象である。有害事象は必ずしも治験薬との因果関係があるものに限らない。本治験における治験薬とはエリブリンメシル酸塩又はダカルバジン（ダカルバジンは外国 309 試験のみ該当）のことであった。

有害事象の定義は以下のとおりであった。

- 同意取得後に認められた好ましくない又は意図しない徴候（臨床検査値異常を含む），症状又は疾病であり，治験薬との因果関係の有無は問わない
- 新たに認められた疾病又は既に認められている疾病の増悪。ただし，原疾患の悪化は，有害事象ではなく有効性評価のもとで疾患進行として扱う
- 何らかの症状が認められるような臨床検査値又はその他の検査（例えば心電図，X 線）の悪化（治験実施計画書で規定していない検査を含む）
- 治療法の変更あるいは治験の中止に至るような臨床検査値又はその他の検査（例えば心電図，X 線）の悪化（治験実施計画書で規定していない検査を含む）
- 同意取得時には認められていなかった間欠性の医学的な症状（例えば頭痛）の再発

有害事象には，症状・徴候，身体所見又は臨床的な症候群をはじめとする被験者の状態のいかなる変化も含めた。治験薬との因果関係又は処置の有無に関わらず全ての有害事象について，同意取得時から最終来院時までに発現した有害事象を収集した。治験薬の投与を中止した場合には，最終評価時（治験薬最終投与から 30 日後）までに発現した有害事象を収集した。

全ての有害事象について，治験薬最終投与から 30 日後又は回復するまで（いずれか早い方）追跡調査を行った。ただし，重篤な有害事象については，回復するまで又は回復が認められそうもない場合には症状が安定するまで追跡調査を行った。

【外国 207 試験】
有害事象とは，被験者に生じたあらゆる好ましくない医学的事象である。有害事象は必ずしも治験薬との因果関係があるものに限らない。本治験における治験薬とはエリブリンメシル酸塩のことであった。

有害事象の定義は以下のとおりであった。
- 同意取得後に認められた好ましくない又は意図しない徴候（例えば発疹，肝肥大），症状（例えば悪心，胸痛），検査値異常（血液検査，X 線又はスキャンで確認された異常を含む）又は疾病であり，治験薬との因果関係の有無は問わない

ただし，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，臨床検査値異常として別途収集された。
全ての有害事象について，同意取得時から治験薬最終投与から 30 日後までに発現した有害事象を収集した。

いずれの試験及び併合データにおいても，治験薬投与後に認められた有害事象（Treatment-emergent adverse event）を用いて解析した。

(2)重症度評価
【外国 309 試験，外国 207 試験，国内 217 試験】
Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）を用い，外国 309 試験及び国内 217 試験では CTCAE v4.0，外国 207 試験では CTCAE v3.0 に従い，有害事象の重症度を 5 段階で評価した。
Grade 別の発現例数の集計では，同一被験者に同一事象が複数回認められた場合，重症度の重い事象（「Grade 5」＞「Grade 4」＞「Grade 3」＞「Grade 2」＞「Grade 1」）の分類で集計した。

(3)治験薬との因果関係評価
【外国 309 試験，国内 217 試験】
有害事象と治験薬との因果関係を評価する際には，以下の点を考慮した。
- 有害事象の発現時期と治験薬投与開始時期との時間的関係
- 有害事象の経過，特に治験薬の投与中止，あるいは再投与された場合にはその影響
- 治験薬又は類薬投与により発現が知られている有害事象か否か
- 対象とする被験者において有害事象を増加させる危険因子の有無
- 有害事象発現とは関連するが，治験薬とは無関係の交絡因子の有無

治験薬との因果関係の分類は下記のとおりとした。

関連なし：	治験薬投与と有害事象との間に合理的な因果関係がない。
関連あり：	治験薬投与と有害事象との間に合理的な因果関係の可能性が考えられる。治験責任医師又は治験分担医師は，関連ありと判断した有害事象について，さらに，因果関係の程度に基づき，「関連あるかもしれない」又は「おそらく関連あり」に分類する（因果関係の程度は，「おそらく関連あり」が「関連あるかもしれない」よりも強い）。

【外国 207 試験】
有害事象と治験薬との因果関係を評価する際には，原疾患の自然経過，併用治療，他の危険因子のような他の要因及び有害事象発現時期と治験薬投与との時間的関係を考慮した。

治験薬との因果関係の分類は下記のとおりとした。

関連なし：	治験薬投与と有害事象との間に合理的な因果関係がない。
関連あるかもしれない：	治験薬投与と有害事象との間にある程度の合理的な因果関係の可能性が考えられる（例えば治験薬投与後に合理的な時間内に有害事象が発現）。ただし，他の因子の影響があるかもしれない（例えば被験者の状態，併用治療）。
おそらく関連あり：	治験薬投与と有害事象との間に合理的な因果関係の可能性が考えられ，他の因子の影響はありそうもない。

いずれの試験においても，治験薬との因果関係が関連なし以外の有害事象（「関連あるかもしれない」若しくは「おそらく関連あり」と判断された又は因果関係不明の有害事象）を副作用とした。

(4)有害事象名の読替え

有害事象名は，Medical Dictionary for Activities（MedDRA）Version 17.1 を用いて，症例報告書の記載（医師が記載した用語）を読み替え，基本語及び器官別大分類を用いて表示した。

2.7.4.1.1.2.2 重篤な有害事象

【外国 309 試験，外国 207 試験，国内 217 試験】

重篤な有害事象とは，治験薬の投与量に関わらず認められた以下に示すあらゆる好ましくない医学的事象である。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの（「生命を脅かすもの」とは，被験者にその事象が起こった際に死に至るリスクを伴っていた場合であり，更に重症だったら死に至ったかもしれない又は治験薬の投与を継続していた場合には死に至ったかもしれないという仮定的な意味を指すものではない。）
- 入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- 永続的又は顕著な障害／機能不全に陥るもの
- 先天異常を来すもの（治験薬が投与された被験者の子供の場合）

その他の医学的に重要な事象，すなわち直ちに生命を脅かしたり死亡又は入院には至らなくとも，適切な医学的判断の結果，被験者を危機にさらしたり，上記のような結果に至らぬように処置を必要とするような重大な医学的事象の場合には，それらも重篤とみなした。

【外国 309 試験，国内 217 試験】

下記に例示するような入院は，入院に関連する有害事象（好ましくない医学的事象）が認められないため，重篤な有害事象とはみなさなかった。

- 有害事象発現以外の理由による一時療養のための入院
- 本治験実施計画書で規定した入院
- 同意取得以前にあらかじめ計画していた入院（治験薬投与開始前から入院が必要な状態であり，治験薬投与後の状態に変化がみられない）
- 治験薬投与のための入院，あるいは治験薬投与経路確保のための処置を目的とした入院

2.7.4.1.1.2.3 臨床検査値

【外国 309 試験，国内 217 試験】

外国 309 試験では，臨床検査値は尿検査を除き中央検査測定施設で測定した。尿検査は中央

検査測定施設が提供した試験紙を用いて各実施医療機関で実施した。国内 217 試験では，臨床検査値は各実施医療機関の臨床検査施設で測定した。

治験実施計画書で規定しているかどうかに関わらず，何らかの処置を要するような臨床検査値異常が認められた場合は有害事象とみなした。

また，異常値であるか否かに関わらず，以下のような場合には，有害事象とするかどうかを治験責任医師又は治験分担医師が判断した。

- 治験薬の投与を中止した場合
- 何らかの検査結果が判明するまで治験薬の投与を控える（一時休薬する）場合
- 医学的な処置を要した場合（例えば低カリウム血症に対するカリウム補給）
- 基準値の範囲外の臨床検査値が認められた場合（被験者の現在又はこれまでの医学的状態を考慮した上で，有害事象の定義に該当するかどうかを治験責任医師又は治験分担医師が判断した）
- （外国 309 試験のみ該当）CTCAE v4.0 の Grade においてベースライン時から 2 段階以上悪化し（ただしリンパ球，アルブミン，コレステロール，グルコース，リンは除く），さらにこれら 2 段階以上の増悪が認められた臨床検査値について，当該検査値の推移が臨床上問題となり有害事象であると治験責任医師又は治験分担医師が判定した場合
- （国内 217 試験のみ該当）CTCAE v4.0 において Grade 2 以上に該当する悪化が認められた場合

臨床検査値異常が，有害事象として報告されている臨床症状の一部と考えられる場合には，別個の有害事象として記載する必要はなかった。

臨床検査値異常を独立した有害事象とすべきかどうか決定する際には，医学的及び科学的に判断して決定した。

【外国 207 試験】

外国 207 試験では臨床検査値は各実施医療機関の臨床検査施設で測定した。

臨床検査値として収集された臨床検査値異常は，有害事象としては収集しなかった。例えば，好中球数の減少や血小板数の減少は，有害事象としては収集しなかった。

本項の安全性評価のため，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。

2.7.4.1.1.2.4 12 誘導心電図

【外国 309 試験，国内 217 試験】

心電図検査における補正 QT 間隔の評価に関して，ベースライン値から 60 ms 以上の延長又は CTCAE の Grade 2 以上が認められ，その異常が他の有害事象に関連するものであると判断されていない場合には，有害事象とした。

【外国 207 試験】

心電図検査における補正 QT 間隔の異常を有害事象とする際の詳細な規定はなかった。

2.7.4.1.2 全般的な暴露状況
2.7.4.1.2.1 被験者の内訳
2.7.4.1.2.1.1 外国 309 試験

外国 309 試験の被験者の内訳及び中止理由を表 2.7.4-4 に示した。

外国 309 試験の安全性解析対象集団は，本薬群で 226 例，ダカルバジン群で 224 例であった。データカットオフ時で，治験薬の投与継続例は，本薬群及びダカルバジン群で各 1 例であり，投与中止例は，本薬群で 225 例，ダカルバジン群で 223 例であった。本薬群の主な投与中止理由は，病勢進行（76.1%），病状の悪化（10.6%）及び有害事象（6.2%）であり，病勢進行が最も多かった。ダカルバジン群の主な投与中止理由は，病勢進行（74.1%），病状の悪化（12.1%），有害事象（4.5%）及び被験者都合（4.5%）であり，病勢進行が最も多かった。

表 2.7.4-4　外国 309 試験の被験者の内訳及び投与中止理由（安全性解析対象集団）

	本薬群 （226 例）	ダカルバジン群 （224 例）
安全性解析対象集団，n (%)	226 (100.0)	224 (100.0)
投与継続例	1 (0.4)	1 (0.4)
投与中止例	225 (99.6)	223 (99.6)
投与中止理由，n (%)		
有害事象	14 (6.2)	10 (4.5)
被験者都合	5 (2.2)	10 (4.5)
追跡不能	0	0
同意撤回	2 (0.9)	4 (1.8)
医師の判断	0	0
病状の悪化	24 (10.6)	27 (12.1)
病勢進行	172 (76.1)	166 (74.1)
死亡	0	0
その他	8 (3.5)	6 (2.7)

数字は例数，（　）内は安全性解析対象集団に対する割合(%)

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 1.1 を引用）

2.7.4.1.2.1.2 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）の被験者の内訳及び中止理由を表 2.7.4-5 に示した。

安全性解析対象集団は，日本人集団で 51 例，外国人集団で 353 例であった。データカットオフ時で，本薬の投与継続例は，日本人集団及び外国人集団で各 1 例であり，投与中止例は，日本人集団で 50 例，外国人集団で 352 例であった。日本人集団の主な投与中止理由は，病勢進行（86.3%），有害事象（7.8%）であり，病勢進行が最も多かった。外国人集団の主な投与中止理由は，病勢進行（76.5%），病状の悪化（6.8%）及び有害事象（6.8%）であり，病勢進行が最も多かった。

表 2.7.4-5　日本人集団及び外国人集団の被験者の内訳及び投与中止理由（安全性解析対象集団）

	日本人集団 （51 例）	外国人集団 [a] （353 例）	全体 （404 例）
安全性解析対象集団，n (%)	51 (100.0)	353 (100.0)	404 (100.0)
投与継続例	1 (2.0)	1 (0.3)	2 (0.5)
投与中止例	50 (98.0)	352 (99.7)	402 (99.5)
投与中止理由，n (%)			
有害事象	4 (7.8)	24 (6.8)	28 (6.9)
被験者都合	0	5 (1.4)	5 (1.2)
追跡不能	0	0	0
同意撤回	0	11 (3.1)	11 (2.7)
医師の判断	0	0	0
病状の悪化	0	24 (6.8)	24 (5.9)
病勢進行	44 (86.3)	270 (76.5)	314 (77.7)
死亡	0	1 (0.3)	1 (0.2)
その他	2 (3.9)	17 (4.8)	19 (4.7)

数字は例数，(　)内は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

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 1.2 を引用）

2.7.4.1.2.2 暴露状況

2.7.4.1.2.2.1 外国 309 試験

外国 309 試験の治験薬の投与状況を表 2.7.4-6 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（3，112）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。

外国 309 試験のダカルバジン群では，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 2.7.4-6　外国 309 試験の治験薬の投与状況（安全性解析対象集団）

	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
投与サイクル数[b]，n (%)		
1 サイクル	18 (8.0)	25 (11.2)
2 サイクル	79 (35.0)	84 (37.5)
3 サイクル	19 (8.4)	14 (6.3)
4 サイクル	34 (15.0)	40 (17.9)
5 サイクル	6 (2.7)	10 (4.5)
6 サイクル	9 (4.0)	15 (6.7)
7 サイクル	18 (8.0)	10 (4.5)
8 サイクル	3 (1.3)	4 (1.8)
9 サイクル	2 (0.9)	3 (1.3)
10 サイクル	6 (2.7)	5 (2.2)
11 サイクル以上	32 (14.2)	14 (6.3)
投与回数		
平均値（標準偏差）	10.6 (11.44)	4.2 (3.88)
中央値	6.0	3.0
最小値，最大値	1, 67	1, 30
総投与量（mg/m^2）		
平均値（標準偏差）	13.44 (13.719)	3993.28 (3860.853)
中央値	8.03	2481.10
最小値，最大値	1.4, 84.7	849.6, 33914.5
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）

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 4.1，Table 4.2 を引用）

次に，外国 309 試験の治験薬の投与延期，休薬及び減量の状況を表 2.7.4-7 に示した。

投与変更（投与延期，休薬又は減量）について，本薬群では，全治験期間で 1 度でも投与を延期した被験者の割合は 31.0%（70/226 例）であり，休薬は 12.4%（28/226 例），減量は 26.1%（59/226 例）であった。一方，ダカルバジン群では，全治験期間で 1 度でも投与を延期した被験者の割合は 35.3%（79/224 例）であった。

表 2.7.4-7　外国 309 試験の治験薬の投与延期，休薬及び減量の状況（安全性解析対象集団）

	本薬群 （226 例）	ダカルバジン群 （224 例）
全治験期間，n (%)		
投与変更（投与延期，休薬又は減量）	95/226 (42.0)	79/224 (35.3)
投与延期	70/226 (31.0)	79/224 (35.3)
休薬	28/226 (12.4)	–
減量	59/226 (26.1)	–
1.1 mg/m^2 に減量	58/226 (25.7)	–
0.7 mg/m^2 に減量	24/226 (10.6)	–
各サイクル		
投与変更（投与延期，休薬又は減量），n (%)		
第 1 サイクル	29/226 (12.8)	0/224
第 2 サイクル	50/208 (24.0)	46/199 (23.1)
第 3 サイクル	30/129 (23.3)	32/115 (27.8)
第 4 サイクル	13/110 (11.8)	23/101 (22.8)
第 5 サイクル	9/76 (11.8)	18/61 (29.5)
第 6 サイクル	11/70 (15.7)	13/51 (25.5)
第 7 サイクル	3/61 (4.9)	8/36 (22.2)
第 8 サイクル	4/43 (9.3)	9/26 (34.6)
第 9 サイクル	6/40 (15.0)	3/22 (13.6)
第 10 サイクル	6/38 (15.8)	8/19 (42.1)
第 11 サイクル以降	17/32 (53.1)	10/14 (71.4)
投与延期，n (%)		
第 1 サイクル	11/226 (4.9)	0/224
第 2 サイクル	27/208 (13.0)	46/199 (23.1)
第 3 サイクル	20/129 (15.5)	32/115 (27.8)
第 4 サイクル	9/110 (8.2)	23/101 (22.8)
第 5 サイクル	7/76 (9.2)	18/61 (29.5)
第 6 サイクル	8/70 (11.4)	13/51 (25.5)
第 7 サイクル	1/61 (1.6)	8/36 (22.2)
第 8 サイクル	2/43 (4.7)	9/26 (34.6)
第 9 サイクル	3/40 (7.5)	3/22 (13.6)
第 10 サイクル	6/38 (15.8)	8/19 (42.1)
第 11 サイクル以降	16/32 (50.0)	10/14 (71.4)

数字は該当例数/各解析対象例数，（ ）内は解析対象例数に対する割合(%)
延期 ＝ 本薬群では各サイクルの第 1 又は 8 日目，ダカルバジン群では各サイクルの第 1 日目において，規定投与日から 1 週間以上延期して投与された場合
休薬 ＝ 本薬群において，第 1 日目に投与されたが，当該サイクルの第 8 日目では投与されなかった場合
減量 ＝ 本薬群において，前回投与よりも低い用量（1.1 mg/m^2 又は 0.7 mg/m^2）で投与された場合
（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 4.3 を引用）

表 2.7.4-7　外国 309 試験の治験薬の投与延期，休薬及び減量の状況（安全性解析対象集団）（続き）

	本薬群 （226 例）	ダカルバジン群 （224 例）
休薬，n (%)		
第 1 サイクル	16/226 (7.1)	–
第 2 サイクル	4/208 (1.9)	–
第 3 サイクル	4/129 (3.1)	–
第 4 サイクル	0/110	–
第 5 サイクル	2/76 (2.6)	–
第 6 サイクル	1/70 (1.4)	–
第 7 サイクル	1/61 (1.6)	–
第 8 サイクル	1/43 (2.3)	–
第 9 サイクル	1/40 (2.5)	–
第 10 サイクル	0/38	–
第 11 サイクル以降	4/32 (12.5)	–
減量，n (%)		
第 1 サイクル	10/226 (4.4)	–
第 2 サイクル	32/208 (15.4)	–
第 3 サイクル	14/129 (10.9)	–
第 4 サイクル	5/110 (4.5)	–
第 5 サイクル	1/76 (1.3)	–
第 6 サイクル	3/70 (4.3)	–
第 7 サイクル	1/61 (1.6)	–
第 8 サイクル	2/43 (4.7)	–
第 9 サイクル	3/40 (7.5)	–
第 10 サイクル	0/38	–
第 11 サイクル以降	5/32 (15.6)	–

数字は該当例数/各解析対象例数，(　)内は解析対象例数に対する割合(%)
延期 ＝ 本薬群では各サイクルの第 1 又は 8 日目，ダカルバジン群では各サイクルの第 1 日目において，規定投与日から 1 週間以上延期して投与された場合
休薬 ＝ 本薬群において，第 1 日目に投与されたが，当該サイクルの第 8 日目では投与されなかった場合
減量 ＝ 本薬群において，前回投与よりも低い用量（1.1 mg/m^2 又は 0.7 mg/m^2）で投与された場合
（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 4.3 を引用）

2.7.4.1.2.2.2 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日本人集団及び外国人集団（外国 207 試験及び外国 309 試験の本薬群の合計）の治験薬の投与状況を表 2.7.4-8 に示した。

日本人集団では，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 13.4（3，158）週であり，投与サイクル数の中央値（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（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（0.47，0.93）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 0.880（0.50，1.00）であった。

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。
　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 2.7.4-8　日本人集団及び外国人集団の治験薬の投与状況（安全性解析対象集団）

	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
投与サイクル数 [c]，n (%)			
1 サイクル	1 (2.0)	24 (6.8)	25 (6.2)
2 サイクル	15 (29.4)	124 (35.1)	139 (34.4)
3 サイクル	4 (7.8)	31 (8.8)	35 (8.7)
4 サイクル	6 (11.8)	51 (14.4)	57 (14.1)
5 サイクル	3 (5.9)	13 (3.7)	16 (4.0)
6 サイクル	3 (5.9)	21 (5.9)	24 (5.9)
7 サイクル	3 (5.9)	23 (6.5)	26 (6.4)
8 サイクル	3 (5.9)	9 (2.5)	12 (3.0)
9 サイクル	1 (2.0)	2 (0.6)	3 (0.7)
10 サイクル	1 (2.0)	13 (3.7)	14 (3.5)
11 サイクル以上	11 (21.6)	42 (11.9)	53 (13.1)
投与回数			
平均値（標準偏差）	14.7 (17.56)	10.5 (11.98)	11.0 (12.86)
中央値	8.0	6.0	7.0
最小値，最大値	1, 96	1, 116	1, 116
総投与量（mg/m^2）			
平均値（標準偏差）	17.51 (17.170)	13.60 (15.364)	14.09 (15.635)
中央値	11.20	8.31	8.41
最小値，最大値	1.4, 86.5	1.3, 164.8	1.3, 164.8
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）

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 4.1，Table 4.2 を引用）

次に，悪性軟部腫瘍を対象とした臨床試験における日本人集団及び外国人集団（外国 207 試験及び外国 309 試験の本薬群の合計）の治験薬の投与延期，休薬及び減量の状況を表 2.7.4-9 に示した。

投与変更（投与延期，休薬又は減量）について，日本人集団では，全治験期間で 1 度でも投与を延期した被験者の割合は 47.1%（24/51 例）であり，休薬は 19.6%（10/51 例），減量は 31.4%（16/51 例）であった。外国人集団では，全治験期間で 1 度でも投与を延期した被験者の割合は 39.9%（141/353 例）あり，休薬は 11.0%（39/353 例），減量は 24.9%（88/353 例）であった。投与変更（投与延期，休薬又は減量）について，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 2.7.4-9　日本人集団及び外国人集団の治験薬の投与延期，休薬及び減量の状況（安全性解析対象集団）

	日本人集団 （51 例）	外国人集団 [a] （353 例）	全体 （404 例）
全治験期間，n (%)			
投与変更（投与延期，休薬又は減量）	28/51 (54.9)	173/353 (49.0)	201/404 (49.8)
投与延期	24/51 (47.1)	141/353 (39.9)	165/404 (40.8)
休薬	10/51 (19.6)	39/353 (11.0)	49/404 (12.1)
減量	16/51 (31.4)	88/353 (24.9)	104/404 (25.7)
1.1 mg/m^2 に減量	16/51 (31.4)	87/353 (24.6)	103/404 (25.5)
0.7 mg/m^2 に減量	6/51 (11.8)	28/353 (7.9)	34/404 (8.4)
各サイクル			
投与変更（投与延期，休薬又は減量），n (%)			
第 1 サイクル	7/51 (13.7)	42/353 (11.9)	49/404 (12.1)
第 2 サイクル	14/50 (28.0)	93/329 (28.3)	107/379 (28.2)
第 3 サイクル	11/35 (31.4)	55/205 (26.8)	66/240 (27.5)
第 4 サイクル	3/31 (9.7)	25/174 (14.4)	28/205 (13.7)
第 5 サイクル	7/25 (28.0)	23/123 (18.7)	30/148 (20.3)
第 6 サイクル	9/22 (40.9)	18/110 (16.4)	27/132 (20.5)
第 7 サイクル	2/19 (10.5)	11/89 (12.4)	13/108 (12.0)
第 8 サイクル	2/16 (12.5)	10/66 (15.2)	12/82 (14.6)
第 9 サイクル	4/13 (30.8)	10/57 (17.5)	14/70 (20.0)
第 10 サイクル	1/12 (8.3)	10/55 (18.2)	11/67 (16.4)
第 11 サイクル以降	6/11 (54.5)	22/42 (52.4)	28/53 (52.8)
投与延期，n (%)			
第 1 サイクル	3/51 (5.9)	19/353 (5.4)	22/404 (5.4)
第 2 サイクル	5/50 (10.0)	60/329 (18.2)	65/379 (17.2)
第 3 サイクル	10/35 (28.6)	44/205 (21.5)	54/240 (22.5)
第 4 サイクル	3/31 (9.7)	21/174 (12.1)	24/205 (11.7)
第 5 サイクル	4/25 (16.0)	20/123 (16.3)	24/148 (16.2)
第 6 サイクル	6/22 (27.3)	15/110 (13.6)	21/132 (15.9)
第 7 サイクル	2/19 (10.5)	6/89 (6.7)	8/108 (7.4)
第 8 サイクル	2/16 (12.5)	8/66 (12.1)	10/82 (12.2)
第 9 サイクル	4/13 (30.8)	5/57 (8.8)	9/70 (12.9)
第 10 サイクル	0/12	9/55 (16.4)	9/67 (13.4)
第 11 サイクル以降	6/11 (54.5)	21/42 (50.0)	27/53 (50.9)

数字は該当例数/各解析対象例数，(　)内は解析対象例数に対する割合(%)
延期 ＝ 各サイクルの第 1 又は 8 日目において，規定投与日から 1 週間以上延期して投与された場合
休薬 ＝ 第 1 日目に投与されたが，当該サイクルの第 8 日目では投与されなかった場合
減量 ＝ 前回投与よりも低い用量（1.1 mg/m^2 又は 0.7 mg/m^2）で投与された場合
a:　外国 207 試験及び外国 309 試験の本薬群の集計

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 4.3 を引用）

表 2.7.4-9　日本人集団及び外国人集団の治験薬の投与延期，休薬及び減量の状況（安全性解析対象集団）（続き）

	日本人集団 （51 例）	外国人集団 [a] （353 例）	全体 （404 例）
休薬，n (%)			
第 1 サイクル	4/51 (7.8)	20/353 (5.7)	24/404 (5.9)
第 2 サイクル	2/50 (4.0)	4/329 (1.2)	6/379 (1.6)
第 3 サイクル	0/35	5/205 (2.4)	5/240 (2.1)
第 4 サイクル	0/31	0/174	0/205
第 5 サイクル	3/25 (12.0)	5/123 (4.1)	8/148 (5.4)
第 6 サイクル	1/22 (4.5)	1/110 (0.9)	2/132 (1.5)
第 7 サイクル	0/19	3/89 (3.4)	3/108 (2.8)
第 8 サイクル	0/16	1/66 (1.5)	1/82 (1.2)
第 9 サイクル	0/13	2/57 (3.5)	2/70 (2.9)
第 10 サイクル	0/12	0/55	0/67
第 11 サイクル以降	1/11 (9.1)	4/42 (9.5)	5/53 (9.4)
減量，n (%)			
第 1 サイクル	2/51 (3.9)	16/353 (4.5)	18/404 (4.5)
第 2 サイクル	8/50 (16.0)	49/329 (14.9)	57/379 (15.0)
第 3 サイクル	2/35 (5.7)	14/205 (6.8)	16/240 (6.7)
第 4 サイクル	0/31	7/174 (4.0)	7/205 (3.4)
第 5 サイクル	2/25 (8.0)	1/123 (0.8)	3/148 (2.0)
第 6 サイクル	3/22 (13.6)	4/110 (3.6)	7/132 (5.3)
第 7 サイクル	1/19 (5.3)	3/89 (3.4)	4/108 (3.7)
第 8 サイクル	0/16	4/66 (6.1)	4/82 (4.9)
第 9 サイクル	0/13	4/57 (7.0)	4/70 (5.7)
第 10 サイクル	1/12 (8.3)	1/55 (1.8)	2/67 (3.0)
第 11 サイクル以降	2/11 (18.2)	5/42 (11.9)	7/53 (13.2)

数字は該当例数/各解析対象例数，(　)内は解析対象例数に対する割合(%)
延期 ＝ 各サイクルの第 1 又は 8 日目において，規定投与日から 1 週間以上延期して投与された場合
休薬 ＝ 第 1 日目に投与されたが，当該サイクルの第 8 日目では投与されなかった場合
減量 ＝ 前回投与よりも低い用量（1.1 mg/m^2 又は 0.7 mg/m^2）で投与された場合
a:　外国 207 試験及び外国 309 試験の本薬群の集計

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 4.3 を引用）

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 外国 309 試験

外国 309 試験の主な被験者背景を表 2.7.4-10 に示した。

年齢の平均値は，本薬群で 55.6 歳，ダカルバジン群で 55.8 歳であり，性別の割合は，男性が本薬群で 29.6%，ダカルバジン群で 36.6%，女性が本薬群で 70.4%，ダカルバジン群で 63.4%であった。ECOG PS は，PS 0 が本薬群で 48.7%，ダカルバジン群で 40.2%，PS 1 が本薬群で 50.0%，ダカルバジン群で 54.0%であり，PS 2 が本薬群で 1.3%，ダカルバジン群で 5.8%であった。被験者背景について，本薬群とダカルバジン群で概ね均衡が取れていた。

表 2.7.4-10　外国 309 試験の主な被験者背景（安全性解析対象集団）

	本薬群 （226 例）	ダカルバジン群 （224 例）
年齢（歳）		
平均値（標準偏差）	55.6 (11.06)	55.8 (10.34)
中央値	56.0	56.5
最小値，最大値	28, 83	24, 83
年齢の分布，n (%)		
65 歳未満	176 (77.9)	178 (79.5)
65 歳以上	50 (22.1)	46 (20.5)
性別，n (%)		
男性	67 (29.6)	82 (36.6)
女性	159 (70.4)	142 (63.4)
人種[a]，n (%)		
White	161 (71.2)	167 (74.6)
Black or African American	6 (2.7)	6 (2.7)
Asian/Pacific Islander	19 (8.4)	16 (7.1)
Other	6 (2.7)	4 (1.8)
Unknown	34 (15.0)	31 (13.8)
民族[a]，n (%)		
Hispanic or Latino	23 (10.2)	26 (11.6)
Not Hispanic or Latino	169 (74.8)	167 (74.6)
Unknown	34 (15.0)	31 (13.8)
地理学的地域，n (%)		
米国及びカナダ	86 (38.1)	86 (38.4)
西欧，オーストラリア及びイスラエル	105 (46.5)	106 (47.3)
東欧，ラテンアメリカ，南アフリカ及びアジア（日本を除く）	35 (15.5)	32 (14.3)
日本	0	0
体重（kg）		
平均値（標準偏差）	74.53 (20.308)	76.12 (20.192)
中央値	71.75	71.60
最小値，最大値	42.0, 214.5	41.7, 157.2
身長（cm）		
平均値（標準偏差）	166.13 (9.820)	166.74 (10.269)
中央値	165.10	166.00
最小値，最大値	144.8, 193.0	139.9, 192.5
BMI（kg/m^2）		
平均値（標準偏差）	26.889 (6.6941)	27.353 (6.7923)
中央値	25.954	25.928
最小値，最大値	16.56, 83.79	16.11, 53.92

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
ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase, BMI = body mass index, ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, LLN = lower limit of normal, ULN = upper limit of normal
a:　当該地域のガイドラインにより，人種又は民族に関する情報を収集できなかった地域もある
（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 2.1，Table 2.2.1 を引用）

表 2.7.4-10　外国 309 試験の主な被験者背景（安全性解析対象集団）（続き）

	本薬群 （226 例）	ダカルバジン群 （224 例）
体表面積（m^2）		
平均値（標準偏差）	1.824 (0.2559)	1.843 (0.2438)
中央値	1.800	1.815
最小値，最大値	1.34, 3.09	1.40, 2.84
体表面積の分布（m^2），n (%)		
1.50 未満	16 (7.1)	8 (3.6)
1.50 以上 1.70 未満	61 (27.0)	64 (28.6)
1.70 以上	149 (65.9)	152 (67.9)
ECOG PS，n (%)		
0	110 (48.7)	90 (40.2)
1	113 (50.0)	121 (54.0)
2	3 (1.3)	13 (5.8)
心血管疾患，n (%)		
なし	190 (84.1)	177 (79.0)
あり	36 (15.9)	47 (21.0)
ALT 投与前値，n (%)		
ULN の 1 倍以下	194 (85.8)	199 (88.8)
ULN の 1 倍超～3 倍	32 (14.2)	25 (11.2)
ULN の 3 倍超	0	0
AST 投与前値，n (%)		
ULN の 1 倍以下	206 (91.2)	206 (92.0)
ULN の 1 倍超～3 倍	20 (8.8)	18 (8.0)
ULN の 3 倍超	0	0
クレアチニンクリアランス投与前値（mL/min），n (%)		
80 以上	151 (66.8)	149 (66.5)
50 以上 80 未満	70 (31.0)	69 (30.8)
30 以上 50 未満	5 (2.2)	6 (2.7)
30 未満	0	0
ヘモグロビン投与前値（g/dL），n (%)		
10 未満	12 (5.3)	14 (6.3)
10 以上	214 (94.7)	210 (93.8)
アルブミン投与前値（g/L），n (%)		
30 未満	7 (3.1)	2 (0.9)
30 以上 LLN の 1 倍未満	12 (5.3)	15 (6.7)
LLN の 1 倍以上 ULN の 1 倍以下	207 (91.6)	207 (92.4)
ULN の 1 倍超	0	0

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
ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase, BMI = body mass index, ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, LLN = lower limit of normal, ULN = upper limit of normal
a:　当該地域のガイドラインにより，人種又は民族に関する情報を収集できなかった地域もある
（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 2.1，Table 2.2.1 を引用）

表 2.7.4-10　外国 309 試験の主な被験者背景（安全性解析対象集団）（続き）

	本薬群 （226 例）	ダカルバジン群 （224 例）
末梢神経障害の投与前 Grade，n (%)		
0	186 (82.3)	185 (82.6)
1	40 (17.7)	35 (15.6)
2	0	2 (0.9)
不明又は欠測	0	2 (0.9)
脱毛症，n (%)		
なし	169 (74.8)	159 (71.0)
あり	57 (25.2)	65 (29.0)

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
ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase, BMI = body mass index, ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, LLN = lower limit of normal, ULN = upper limit of normal
a:　当該地域のガイドラインにより，人種又は民族に関する情報を収集できなかった地域もある
（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 2.1，Table 2.2.1 を引用）

次に，外国 309 試験の主な疾患特性を表 2.7.4-11 に示した。

初発時年齢の中央値は，本薬群及びダカルバジン群のいずれも 52.0 歳であった。組織型別の割合では，脂肪肉腫は本薬群で 31.0%，ダカルバジン群で 32.1%であり，平滑筋肉腫は本薬群で 69.0%，ダカルバジン群で 67.9%であった。進行病変に対する前化学療法歴の大部分は 2 レジメンであり，2 レジメンが本薬群で 50.0%，ダカルバジン群で 44.6%，3 レジメンが本薬群で 21.2%，ダカルバジン群で 25.9%であった。前化学療法として最も多く使用されていた薬剤はドキソルビシンであり，本薬群で 90.7%，ダカルバジン群で 90.2%の被験者が使用していた。疾患特性について，本薬群とダカルバジン群で概ね均衡が取れていた。

表 2.7.4-11　外国 309 試験の主な疾患特性（安全性解析対象集団）

	本薬群 （226 例）	ダカルバジン群 （224 例）
初発時診断からの期間（月）		
平均値（標準偏差）	49.92 (47.599)	48.26 (39.476)
中央値	36.25	34.70
最小値，最大値	3.4, 307.2	1.1, 217.2
初発時診断からの期間の分布，n (%)		
6 ヵ月未満	2 (0.9)	2 (0.9)
6 ヵ月以上	224 (99.1)	222 (99.1)
初発時年齢（歳）		
平均値（標準偏差）	51.4 (11.18)	51.8 (10.50)
中央値	52.0	52.0
最小値，最大値	22, 82	23, 82
初発時年齢の分布，n (%)		
65 歳未満	198 (87.6)	199 (88.8)
65 歳以上	28 (12.4)	25 (11.2)
直前の病勢進行からの期間（日）		
平均値（標準偏差）	36.0 (26.83)	39.9 (33.68)
中央値	27.0	31.0
最小値，最大値	6, 143	2, 224
原発巣の部位，n (%)		
骨と関節	8 (3.5)	11 (4.9)
結合と軟部組織	43 (19.0)	40 (17.9)
下肢	0	0
後腹腔内	54 (23.9)	65 (29.0)
胸郭	8 (3.5)	10 (4.5)
体幹	0	0
上肢	0	0
胸部内臓	0	0
胃腸	11 (4.9)	13 (5.8)
泌尿生殖器	4 (1.8)	4 (1.8)
婦人科臓器	70 (31.0)	65 (29.0)
その他	26 (11.5)	15 (6.7)
欠測	2 (0.9)	1 (0.4)
組織型，n (%)		
脂肪肉腫	70 (31.0)	72 (32.1)
平滑筋肉腫	156 (69.0)	152 (67.9)

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
CR = complete response, PR = partial response, SD = stable disease, PD = progressive disease, NA = not applicable, NE = not evaluable
a:　いずれかの群で 5%以上の頻度で使用された薬剤を記載

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 2.2.2，Table 2.3.1，Table 2.3.2 を引用）

表 2.7.4-11　外国 309 試験の主な疾患特性（安全性解析対象集団）（続き）

	本薬群 （226 例）	ダカルバジン群 （224 例）
腫瘍の悪性度，n (%)		
高悪性度	150 (66.4)	151 (67.4)
中悪性度	76 (33.6)	70 (31.3)
低悪性度	0	0
欠測	0	3 (1.3)
前化学療法のレジメン数，n (%)		
0	0	0
1	2 (0.9)	3 (1.3)
2	111 (49.1)	103 (46.0)
3	62 (27.4)	66 (29.5)
4	26 (11.5)	29 (12.9)
5 以上	25 (11.1)	23 (10.3)
前化学療法の種類，n (%)		
術前補助化学療法/術後補助化学療法	54 (23.9)	59 (26.3)
進行病変に対する化学療法	222 (98.2)	219 (97.8)
維持療法	8 (3.5)	12 (5.4)
不明	3 (1.3)	1 (0.4)
進行病変に対する前化学療法のレジメン数，n (%)		
0	4 (1.8)	5 (2.2)
1	21 (9.3)	27 (12.1)
2	113 (50.0)	100 (44.6)
3	48 (21.2)	58 (25.9)
4	22 (9.7)	17 (7.6)
5	9 (4.0)	12 (5.4)
6	1 (0.4)	2 (0.9)
7	4 (1.8)	3 (1.3)
8	2 (0.9)	0
9	2 (0.9)	0
直前の化学療法終了から初回投与までの期間（日）		
平均値（標準偏差）	141.94 (271.045)	151.72 (470.894)
中央値	51.00	59.00
最小値，最大値	2.0, 2542.0	1.0, 6349.0
直前の化学療法の投与期間（月）		
平均値（標準偏差）	4.4 (5.88)	4.1 (3.99)
中央値	3.0	3.0
最小値，最大値	0, 53	0, 23

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
CR = complete response, PR = partial response, SD = stable disease, PD = progressive disease, NA = not applicable, NE = not evaluable
a:　いずれかの群で 5%以上の頻度で使用された薬剤を記載

（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 2.2.2，Table 2.3.1，Table 2.3.2 を引用）

表 2.7.4-11　外国 309 試験の主な疾患特性（安全性解析対象集団）（続き）

	本薬群 （226 例）	ダカルバジン群 （224 例）
直前の化学療法の最良総合効果，n (%)		
完全奏効（CR）	0	0
部分奏効（PR）	13 (5.8)	25 (11.2)
安定（SD）	82 (36.3)	73 (32.6)
進行（PD）	117 (51.8)	117 (52.2)
評価不能（NE）	2 (0.9)	3 (1.3)
該当せず（NA）	3 (1.3)	2 (0.9)
不明	9 (4.0)	4 (1.8)
放射線療法歴，n (%)		
あり	117 (51.8)	118 (52.7)
なし	109 (48.2)	106 (47.3)
前化学療法の薬剤 [a]，n (%)		
シクロホスファミド	14 (6.2)	10 (4.5)
イホスファミド	141 (62.4)	137 (61.2)
ゲムシタビン	129 (57.1)	137 (61.2)
ドキソルビシン	205 (90.7)	202 (90.2)
エピルビシン	19 (8.4)	23 (10.3)
シスプラチン	14 (6.2)	15 (6.7)
パゾパニブ	18 (8.0)	18 (8.0)
ドセタキセル	107 (47.3)	107 (47.8)
Trabectedin	106 (46.9)	117 (52.2)
Investigational drug	20 (8.8)	26 (11.6)

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
CR = complete response, PR = partial response, SD = stable disease, PD = progressive disease, NA = not applicable, NE = not evaluable
a:　いずれかの群で 5%以上の頻度で使用された薬剤を記載
（添付資料 5.3.5.3.1 の Table 2.2.2，Table 2.3.1，Table 2.3.2 を引用）

2.7.4.1.3.2 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）の主な被験者背景を表 2.7.4-12 に示した。

年齢の平均値は，日本人集団で 51.1 歳，外国人集団で 55.2 歳であり，性別の割合は，男性が日本人集団で 45.1%，外国人集団で 36.3%，女性が日本人集団で 54.9%，外国人集団で 63.7%であった。ECOG PS は，PS 0 が日本人集団で 52.9%，外国人集団で 48.7%，PS 1 が日本人集団で 47.1%，外国人集団で 50.1%であり，PS 2 及び 3 は，日本人集団では認められず，外国人集団ではそれぞれ 0.8%及び 0.3%であった。

表 2.7.4-12　日本人集団及び外国人集団の主な被験者背景（安全性解析対象集団）

	日本人集団 （51 例）	外国人集団 [a] （353 例）	全体 （404 例）
年齢（歳）			
平均値（標準偏差）	51.1 (12.10)	55.2 (12.47)	54.6 (12.48)
中央値	52.0	56.0	56.0
最小値，最大値	28, 73	17, 83	17, 83
年齢の分布，n (%)			
65 歳未満	45 (88.2)	269 (76.2)	314 (77.7)
65 歳以上	6 (11.8)	84 (23.8)	90 (22.3)
性別，n (%)			
男性	23 (45.1)	128 (36.3)	151 (37.4)
女性	28 (54.9)	225 (63.7)	253 (62.6)
人種 [b]，n (%)			
White	0	161 (45.6)	161 (39.9)
Black or African American	0	6 (1.7)	6 (1.5)
Asian/Pacific Islander	51 (100.0)	19 (5.4)	70 (17.3)
Other	0	6 (1.7)	6 (1.5)
Unknown	0	161 (45.6)	161 (39.9)
民族 [b]，n (%)			
Hispanic or Latino	0	23 (6.5)	23 (5.7)
Not Hispanic or Latino	0	169 (47.9)	169 (41.8)
Unknown/Missing	51 (100.0)	161 (45.6)	212 (52.5)
地理学的地域，n (%)			
米国及びカナダ	0	86 (24.4)	86 (21.3)
西欧，オーストラリア及びイスラエル	0	228 (64.6)	228 (56.4)
東欧，ラテンアメリカ，南アフリカ及びアジア（日本を除く）	0	39 (11.0)	39 (9.7)
日本	51 (100.0)	0	51 (12.6)
体重（kg）			
平均値（標準偏差）	62.33 (14.931)	73.72 (19.236)	72.29 (19.110)
中央値	60.30	70.00	69.00
最小値，最大値	39.3, 120.0	40.8, 214.5	39.3, 214.5
身長（cm）			
平均値（標準偏差）	163.17 (8.926)	167.40 (10.028)	166.86 (9.985)
中央値	163.50	167.00	166.00
最小値，最大値	148.6, 180.0	144.8, 193.0	144.8, 193.0

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

ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase, BMI = body mass index, ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, LLN = lower limit of normal, ULN = upper limit of normal, WHO PS = World Health Organization Performance Status

a:　外国 207 試験及び外国 309 試験の本薬群の集計

b:　当該地域のガイドラインにより，人種又は民族に関する情報を収集できなかった地域もある

c:　外国 207 試験では，WHO PS スコアをそのまま ECOG PS スコアに置き換えて集計

d:　外国 207 試験では，末梢神経障害の投与前 Grade を収集しなかったため，不明又は欠測として集計

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 2.1，Table 2.2 を引用）

表 2.7.4-12　日本人集団及び外国人集団の主な被験者背景（安全性解析対象集団）（続き）

	日本人集団 （51 例）	外国人集団 [a] （353 例）	全体 （404 例）
BMI（kg/m^2）			
平均値（標準偏差）	23.325 (4.6988)	26.206 (6.1656)	25.843 (6.0713)
中央値	23.128	25.391	24.995
最小値，最大値	14.82, 37.62	15.17, 83.79	14.82, 83.79
体表面積（m^2）			
平均値（標準偏差）	1.623 (0.2037)	1.824 (0.2485)	1.798 (0.2520)
中央値	1.590	1.800	1.770
最小値，最大値	1.27, 2.32	1.34, 3.09	1.27, 3.09
体表面積の分布（m^2），n (%)			
1.50 未満	12 (23.5)	24 (6.8)	36 (8.9)
1.50 以上 1.70 未満	24 (47.1)	96 (27.2)	120 (29.7)
1.70 以上	15 (29.4)	233 (66.0)	248 (61.4)
ECOG PS[c]，n (%)			
0	27 (52.9)	172 (48.7)	199 (49.3)
1	24 (47.1)	177 (50.1)	201 (49.8)
2	0	3 (0.8)	3 (0.7)
3	0	1 (0.3)	1 (0.2)
心血管疾患，n (%)			
なし	43 (84.3)	307 (87.0)	350 (86.6)
あり	8 (15.7)	46 (13.0)	54 (13.4)
ALT 投与前値，n (%)			
ULN の 1 倍以下	44 (86.3)	308 (87.3)	352 (87.1)
ULN の 1 倍超～3 倍	7 (13.7)	44 (12.5)	51 (12.6)
ULN の 3 倍超	0	1 (0.3)	1 (0.2)
AST 投与前値，n (%)			
ULN の 1 倍以下	44 (86.3)	317 (89.8)	361 (89.4)
ULN の 1 倍超～3 倍	7 (13.7)	35 (9.9)	42 (10.4)
ULN の 3 倍超	0	1 (0.3)	1 (0.2)
クレアチニンクリアランス投与前値（mL/min），n (%)			
80 以上	39 (76.5)	227 (64.3)	266 (65.8)
50 以上 80 未満	11 (21.6)	109 (30.9)	120 (29.7)
30 以上 50 未満	1 (2.0)	16 (4.5)	17 (4.2)
30 未満	0	1 (0.3)	1 (0.2)

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

ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase, BMI = body mass index, ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, LLN = lower limit of normal, ULN = upper limit of normal, WHO PS = World Health Organization Performance Status

a:　外国 207 試験及び外国 309 試験の本薬群の集計

b:　当該地域のガイドラインにより，人種又は民族に関する情報を収集できなかった地域もある

c:　外国 207 試験では，WHO PS スコアをそのまま ECOG PS スコアに置き換えて集計

d:　外国 207 試験では，末梢神経障害の投与前 Grade を収集しなかったため，不明又は欠測として集計

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 2.1，Table 2.2 を引用）

表 2.7.4-12　日本人集団及び外国人集団の主な被験者背景（安全性解析対象集団）（続き）

	日本人集団 （51 例）	外国人集団 [a] （353 例）	全体 （404 例）
ヘモグロビン投与前値（g/dL），n (%)			
10 未満	0	25 (7.1)	25 (6.2)
10 以上	51 (100.0)	328 (92.9)	379 (93.8)
アルブミン投与前値（g/L），n (%)			
30 未満	1 (2.0)	16 (4.5)	17 (4.2)
30 以上 LLN の 1 倍未満	11 (21.6)	24 (6.8)	35 (8.7)
LLN の 1 倍以上 ULN の 1 倍以下	39 (76.5)	304 (86.1)	343 (84.9)
ULN の 1 倍超	0	1 (0.3)	1 (0.2)
欠測	0	8 (2.3)	8 (2.0)
末梢神経障害の投与前 Grade[d]，n (%)			
0	38 (74.5)	186 (52.7)	224 (55.4)
1	10 (19.6)	40 (11.3)	50 (12.4)
2	3 (5.9)	0	3 (0.7)
不明又は欠測	0	127 (36.0)	127 (31.4)
脱毛症，n (%)			
なし	30 (58.8)	282 (79.9)	312 (77.2)
あり	21 (41.2)	71 (20.1)	92 (22.8)

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
ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase, BMI = body mass index, ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, LLN = lower limit of normal, ULN = upper limit of normal, WHO PS = World Health Organization Performance Status
a:　外国 207 試験及び外国 309 試験の本薬群の集計
b:　当該地域のガイドラインにより，人種又は民族に関する情報を収集できなかった地域もある
c:　外国 207 試験では，WHO PS スコアをそのまま ECOG PS スコアに置き換えて集計
d:　外国 207 試験では，末梢神経障害の投与前 Grade を収集しなかったため，不明又は欠測として集計
（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 2.1，Table 2.2 を引用）

次に，悪性軟部腫瘍を対象とした臨床試験における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又は外国 309 試験の本薬群）の主な疾患特性を表 2.7.4-13 に示した。

初発時年齢の中央値は，日本人集団で 47.0 歳，外国人集団で 52.0 歳であった。組織型別の割合では，脂肪肉腫は日本人集団で 31.4%，外国人集団で 30.3%，平滑筋肉腫は日本人集団で 37.3%，外国人集団で 55.5%であり，滑膜肉腫は日本人集団で 5.9%，外国人集団で 5.4%，その他の悪性軟部腫瘍は日本人集団で 25.5%，外国人集団で 8.8%であった。進行病変に対する前化学療法歴の大部分は 2 レジメン以内であり，1 レジメンが日本人集団で 35.3%，外国人集団で 29.7%，2 レジメンが日本人集団で 31.4%，外国人集団で 41.4%であった。前化学療法として最も多く使用されていた薬剤はドキソルビシンであり，日本人集団で 92.2%，外国人集団で 90.4%の被験者が使用していた。