表 2.7.4-13　日本人集団及び外国人集団の主な疾患特性（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）
初発時診断からの期間（月）			
平均値（標準偏差）	35.07 (26.609)	46.59 (45.464)	45.14 (43.680)
中央値	30.88	31.30	31.10
最小値，最大値	3.4, 121.5	2.1, 307.2	2.1, 307.2
初発時診断からの期間の分布，n (%)			
6 ヵ月未満	5 (9.8)	8 (2.3)	13 (3.2)
6 ヵ月以上	46 (90.2)	345 (97.7)	391 (96.8)
初発時年齢（歳）			
平均値（標準偏差）	48.1 (11.65)	51.3 (12.58)	50.9 (12.50)
中央値	47.0	52.0	52.0
最小値，最大値	25, 70	15, 82	15, 82
初発時年齢の分布，n (%)			
65 歳未満	46 (90.2)	297 (84.1)	343 (84.9)
65 歳以上	5 (9.8)	56 (15.9)	61 (15.1)
直前の病勢進行からの期間（日）[b]			
例数	51	226	277
平均値（標準偏差）	45.4 (40.42)	36.0 (26.83)	37.7 (29.94)
中央値	29.0	27.0	28.0
最小値，最大値	5, 184	6, 143	5, 184
原発巣の部位，n (%)			
骨と関節	0	8 (2.3)	8 (2.0)
結合と軟部組織	22 (43.1)	43 (12.2)	65 (16.1)
下肢	0	28 (7.9)	28 (6.9)
後腹腔内	15 (29.4)	97 (27.5)	112 (27.7)
胸郭	2 (3.9)	25 (7.1)	27 (6.7)
体幹	0	1 (0.3)	1 (0.2)
上肢	0	5 (1.4)	5 (1.2)
胸部内臓	0	2 (0.6)	2 (0.5)
胃腸	2 (3.9)	17 (4.8)	19 (4.7)
泌尿生殖器	0	8 (2.3)	8 (2.0)
婦人科臓器	9 (17.6)	88 (24.9)	97 (24.0)
その他	1 (2.0)	29 (8.2)	30 (7.4)
欠測	0	2 (0.6)	2 (0.5)

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
CR = complete response, PR = partial response, SD = stable disease, PD = progressive disease, NA = not applicable, NE = not evaluable
a:　外国 207 試験及び外国 309 試験の本薬群の集計
b:　当該情報を収集しなかった外国 207 試験被験者は，要約統計量には含めず，分類集計では欠測として集計
c:　外国人集団及び全体の解析対象例数はそれぞれ 352 例及び 403 例
d:　日本人集団及び外国人集団のうち外国 207 試験の被験者では，直前の進行病変に対する化学療法を用いて集計
e:　いずれかの集団で 5%以上の頻度で使用された薬剤を記載

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 2.3，Table 3.2，Table 3.3 を引用）

表 2.7.4-13　日本人集団及び外国人集団の主な疾患特性（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）
組織型，n (%)			
脂肪肉腫	16 (31.4)	107 (30.3)	123 (30.4)
平滑筋肉腫	19 (37.3)	196 (55.5)	215 (53.2)
滑膜肉腫	3 (5.9)	19 (5.4)	22 (5.4)
その他の悪性軟部腫瘍	13 (25.5)	31 (8.8)	44 (10.9)
腫瘍の悪性度，n (%)			
高悪性度	38 (74.5)	214 (60.6)	252 (62.4)
中悪性度	13 (25.5)	138 (39.1)	151 (37.4)
低悪性度	0	1 (0.3)	1 (0.2)
前化学療法のレジメン数 [b]，n (%)			
0	0	0	0
1	14 (27.5)	2 (0.6)	16 (4.0)
2	12 (23.5)	111 (31.4)	123 (30.4)
3	9 (17.6)	62 (17.6)	71 (17.6)
4	8 (15.7)	26 (7.4)	34 (8.4)
5 以上	8 (15.7)	25 (7.1)	33 (8.2)
欠測	0	127 (36.0)	127 (31.4)
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	9 (17.6)	80 (22.7)	89 (22.0)
進行病変に対する化学療法	51 (100.0)	339 (96.0)	390 (96.5)
維持療法	8 (15.7)	8 (2.3)	16 (4.0)
不明	0	3 (0.8)	3 (0.7)
進行病変に対する前化学療法のレジメン数，n (%)			
0	0	14 (4.0)	14 (3.5)
1	18 (35.3)	105 (29.7)	123 (30.4)
2	16 (31.4)	146 (41.4)	162 (40.1)
3	9 (17.6)	48 (13.6)	57 (14.1)
4	5 (9.8)	22 (6.2)	27 (6.7)
5	1 (2.0)	9 (2.5)	10 (2.5)
6	1 (2.0)	1 (0.3)	2 (0.5)
7	1 (2.0)	4 (1.1)	5 (1.2)
8	0	2 (0.6)	2 (0.5)
9	0	2 (0.6)	2 (0.5)

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
CR = complete response, PR = partial response, SD = stable disease, PD = progressive disease, NA = not applicable, NE = not evaluable
a:　外国 207 試験及び外国 309 試験の本薬群の集計
b:　当該情報を収集しなかった外国 207 試験被験者は，要約統計量には含めず，分類集計では欠測として集計
c:　外国人集団及び全体の解析対象例数はそれぞれ 352 例及び 403 例
d:　日本人集団及び外国人集団のうち外国 207 試験の被験者では，直前の進行病変に対する化学療法を用いて集計
e:　いずれかの集団で 5%以上の頻度で使用された薬剤を記載

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 2.3，Table 3.2，Table 3.3 を引用）

表 2.7.4-13　日本人集団及び外国人集団の主な疾患特性（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）
直前の化学療法終了から初回投与までの期間 [c,d]（日）			
平均値（標準偏差）	91.8 (105.77)	182.3 (315.50)	170.9 (298.69)
中央値	55.0	64.0	63.0
最小値，最大値	27, 674	2, 2542	2, 2542
直前の化学療法の投与期間 [b,d]（月）			
例数	51	226	277
平均値（標準偏差）	2.93 (3.275)	4.42 (5.876)	4.14 (5.515)
中央値	1.70	3.02	2.83
最小値，最大値	0.0, 18.7	0.0, 52.8	0.0, 52.8
直前の化学療法の最良総合効果 [b,d]，n (%)			
完全奏効（CR）	1 (2.0)	0	1 (0.2)
部分奏効（PR）	2 (3.9)	13 (3.7)	15 (3.7)
安定（SD）	22 (43.1)	82 (23.2)	104 (25.7)
進行（PD）	26 (51.0)	117 (33.1)	143 (35.4)
評価不能（NE）	0	2 (0.6)	2 (0.5)
該当せず（NA）	0	3 (0.8)	3 (0.7)
不明	0	9 (2.5)	9 (2.2)
欠測	0	127 (36.0)	127 (31.4)
放射線療法歴，n (%)			
あり	20 (39.2)	173 (49.0)	193 (47.8)
なし	31 (60.8)	180 (51.0)	211 (52.2)

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
CR = complete response, PR = partial response, SD = stable disease, PD = progressive disease, NA = not applicable, NE = not evaluable
a:　外国 207 試験及び外国 309 試験の本薬群の集計
b:　当該情報を収集しなかった外国 207 試験被験者は，要約統計量には含めず，分類集計では欠測として集計
c:　外国人集団及び全体の解析対象例数はそれぞれ 352 例及び 403 例
d:　日本人集団及び外国人集団のうち外国 207 試験の被験者では，直前の進行病変に対する化学療法を用いて集計
e:　いずれかの集団で 5%以上の頻度で使用された薬剤を記載
（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 2.3，Table 3.2，Table 3.3 を引用）

表 2.7.4-13　日本人集団及び外国人集団の主な疾患特性（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）
前化学療法の薬剤 [e]，n (%)			
シクロホスファミド	3 (5.9)	20 (5.7)	23 (5.7)
ダカルバジン	6 (11.8)	7 (2.0)	13 (3.2)
イホスファミド	36 (70.6)	207 (58.6)	243 (60.1)
ゲムシタビン	22 (43.1)	135 (38.2)	157 (38.9)
ドキソルビシン	47 (92.2)	319 (90.4)	366 (90.6)
エピルビシン	4 (7.8)	19 (5.4)	23 (5.7)
ピラルビシン	5 (9.8)	0	5 (1.2)
シスプラチン	5 (9.8)	15 (4.2)	20 (5.0)
パゾパニブ	1 (2.0)	18 (5.1)	19 (4.7)
Ridaforolimus	6 (11.8)	5 (1.4)	11 (2.7)
ドセタキセル	23 (45.1)	113 (32.0)	136 (33.7)
エトポシド	8 (15.7)	8 (2.3)	16 (4.0)
Trabectedin	1 (2.0)	114 (32.3)	115 (28.5)
ビンクリスチン	4 (7.8)	2 (0.6)	6 (1.5)
Investigational drug	1 (2.0)	21 (5.9)	22 (5.4)

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
CR = complete response, PR = partial response, SD = stable disease, PD = progressive disease, NA = not applicable, NE = not evaluable
a:　外国 207 試験及び外国 309 試験の本薬群の集計
b:　当該情報を収集しなかった外国 207 試験被験者は，要約統計量には含めず，分類集計では欠測として集計
c:　外国人集団及び全体の解析対象例数はそれぞれ 352 例及び 403 例
d:　日本人集団及び外国人集団のうち外国 207 試験の被験者では，直前の進行病変に対する化学療法を用いて集計
e:　いずれかの集団で 5%以上の頻度で使用された薬剤を記載
（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 2.3，Table 3.2，Table 3.3 を引用）

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

外国 309 試験の有害事象の概要を表 2.7.4-14 に示した。

表 2.7.4-14　外国 309 試験の有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	本薬群 （226 例）	ダカルバジン群 （224 例）
有害事象	224 (99.1)	218 (97.3)
副作用	210 (92.9)	203 (90.6)
Grade 3 以上の有害事象	152 (67.3)	126 (56.3)
Grade 3 以上の副作用	123 (54.4)	90 (40.2)
重篤な有害事象	76 (33.6)	71 (31.7)
死亡に至った有害事象	10 (4.4)	3 (1.3)
重篤な副作用	31 (13.7)	31 (13.8)
死亡に至った副作用	1 (0.4)	0
治験薬の処置（投与中止，減量，投与延期又は休薬）を要した有害事象	107 (47.3)	89 (39.7)
投与中止に至った有害事象	17 (7.5)	11 (4.9)

数字は例数，（　）内は安全性解析対象集団に対する割合(%)
副作用 ＝ 治験薬との因果関係が関連なし以外の有害事象
（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.2.1，Table 14.3.2.2，添付資料 5.3.5.3.1 の Table 5.1.1，Table 5.1.2 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）の有害事象の概要を表 2.7.4-15 に示した。なお，治験薬の処置（投与中止，減量，投与延期又は休薬）を要した有害事象及び投与中止に至った有害事象では，外国 207 試験において治験薬の処置に関する情報が収集されていなかったため，外国人集団には外国 309 試験の本薬群の集計を用いた。

表 2.7.4-15　日本人集団と外国人集団の有害事象の概要（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）
有害事象	51 (100.0)	348 (98.6)	399 (98.8)
副作用	51 (100.0)	324 (91.8)	375 (92.8)
Grade 3 以上の有害事象	49 (96.1)	218 (61.8)	267 (66.1)
Grade 3 以上の副作用	48 (94.1)	156 (44.2)	204 (50.5)
重篤な有害事象	15 (29.4)	123 (34.8)	138 (34.2)
死亡に至った有害事象	1 (2.0)	13 (3.7)	14 (3.5)
重篤な副作用	5 (9.8)	45 (12.7)	50 (12.4)
死亡に至った副作用	0	2 (0.6)	2 (0.5)
	日本人集団 （51 例）	外国人集団 [b] （226 例）	全体 （277 例）
治験薬の処置（投与中止，減量，投与延期又は休薬）を要した有害事象	18 (35.3)	107 (47.3)	125 (45.1)
投与中止に至った有害事象	4 (7.8)	17 (7.5)	21 (7.6)

数字は例数，（　）内は安全性解析対象集団に対する割合(%)
副作用 ＝ 治験薬との因果関係が関連なし以外の有害事象
a:　外国 207 試験及び外国 309 試験の本薬群の集計
b:　外国 309 試験の本薬群の集計
（付録 2.7.4-16，付録 2.7.4-18，添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.1.1，Table 5.1.2 引用）

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1 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 2.7.4-16 及び表 2.7.4-17 に示した。また，全ての有害事象及び副作用を付録 2.7.4-1 及び付録 2.7.4-2 に示した。

外国 309 試験の有害事象発現率は，本薬群で 99.1%（224/226 例），ダカルバジン群で 97.3%（218/224 例）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%）及び便秘（31.4%）であり，本薬群で発現率が 10%以上であった Grade 3 以上の有害事象は，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%（210/226 例），ダカルバジン群で 90.6%（203/224 例）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，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（本薬群，ダカルバジン群）は，好中球減少症（42.5%，23.7%），脱毛症（34.5%，2.7%），末梢性感覚ニューロパチー（19.0%，2.2%）及び発熱（14.6%，4.5%）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（33.6%，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%以上高かった副作用（本薬群，ダカルバジン群）は悪心（33.2%，45.1%）及び血小板減少症（5.8%，26.3%）であった。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。

表 2.7.4-16　外国 309 試験の主な有害事象（安全性解析対象集団）

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

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.2.1 を引用）

表 2.7.4-17　外国 309 試験の主な副作用（安全性解析対象集団）

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

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.2.2 を引用）

2.7.4.2.1.1.2 日本人集団及び外国人集団

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」の外国人集団には外国 309 試験の本薬群のデータを用い，「血液およびリンパ系障害」及び「臨床検査」以外の外国人集団には外国 207 試験及び外国 309 試験の本薬群の合計のデータを用いた。本項では，「血液およびリンパ系障害」及び「臨床検査」以外の事象（2.7.4.2.1.1.2.1 項）と「血液およびリンパ系障害」及び「臨床検査」の事象（2.7.4.2.1.1.2.2 項）で分けて示した。

2.7.4.2.1.1.2.1 「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

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）の主な有害事象及び副作用（血液およびリンパ系障害及び臨床検査を除く）を表 2.7.4-18 及び表 2.7.4-19 に示した。また，全ての有害事象及び副作用を付録 2.7.4-3 及び付録 2.7.4-5 に示した。

日本人集団の有害事象発現率は 100.0%（51/51 例）であり，外国人集団では 98.6%（348/353 例）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。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，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。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%）であった。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。

日本人集団の副作用発現率は 100.0%（51/51 例）であり，外国人集団では 91.8%（324/353 例）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。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発現率が 10%以上高かった副作用（日本人集団，外国人集団）は，発熱（41.2%，13.9%），倦怠感（39.2%，0.6%），末梢性ニューロパチー（29.4%，0.3%），口内炎（25.5%，14.7%），味覚異常（23.5%，9.6%），鼻咽頭炎（11.8%，0.8%），上気道感染（11.8%，1.1%），低アルブミン血症（11.8%，1.1%）及び低リン酸血症（11.8%，0.6%）であった。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（日本人集団，外国人集団）は，疲労（17.6%，43.3%），脱毛症（27.5%，38.2%），末梢性感覚ニューロパチー（3.9%，24.6%），嘔吐（2.0%，13.3%）及び無力症（0%，10.2%）であった。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 以上の副作用は認められなかった。

表 2.7.4-18　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）（安全性解析対象集団）

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

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.2.3.1 を引用）

表 2.7.4-18　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）（安全性解析対象集団）（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

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.2.3.1 を引用）

表 2.7.4-19　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）（安全性解析対象集団）

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

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.2.4.1 を引用）

2.7.4.2.1.1.2.2 「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

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 309 試験の本薬群）の主な有害事象及び副作用（血液およびリンパ系障害及び臨床検査）を表 2.7.4-20 及び表 2.7.4-21 に示した。また，全ての有害事象及び副作用を付録 2.7.4-4 及び付録 2.7.4-6 に示した。

日本人集団における有害事象の発現率は 100.0%（51/51 例）であり，外国人集団では 70.4%（159/226 例）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，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%（51/51 例），外国人集団で 66.4%（150/226 例）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発現率が 10%以上高かった副作用（日本人集団，外国人集団）は，白血球減少症（100.0%，15.5%），好中球減少症（98.0%，42.5%），リンパ球減少症（78.4%，0.4%），貧血（47.1%，24.3%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（23.5%，6.6%），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（23.5%，7.1%），血中乳酸脱水素酵素増加（15.7%，2.7%）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（13.7%，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 以上の副作用は，好中球減少症（86.3%，33.6%），白血球減少症（74.5%，9.7%）及びリンパ球減少症（31.4%，0.4%）であった。

主な副作用のうち，日本人集団と比べ外国人集団で発現率が高かった副作用及び Grade 3 以上の副作用はなかった。

表 2.7.4-20　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）（安全性解析対象集団）

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

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.2.3.2 を引用）

表 2.7.4-21　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）（安全性解析対象集団）

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

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.2.4.2 を引用）

2.7.4.2.1.2 死亡

2.7.4.2.1.2.1 外国 309 試験

外国 309 試験において，投与期間中又は治験薬最終投与から 30 日後までに認められた死亡に至った有害事象及び副作用を表 2.7.4-22 及び表 2.7.4-23 に示し，死亡に至った有害事象一覧を表 2.7.4-24 に示した。

外国 309 試験の死亡に至った有害事象は，本薬群で 10 例（4.4%），ダカルバジン群で 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。

表 2.7.4-22　外国 309 試験の死亡に至った有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	本薬群 (226 例)	ダカルバジン群 (224 例)
死亡に至った有害事象発現例数及び発現率	10 (4.4)	3 (1.3)
心臓障害	0	1 (0.4)
心停止	0	1 (0.4)
胃腸障害	2 (0.9)	0
腸閉塞	1 (0.4)	0
大腸穿孔	1 (0.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.4)	1 (0.4)
全身健康状態低下	1 (0.4)	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	2 (0.9)	0
好中球減少性敗血症	1 (0.4)	0
敗血症性ショック	1 (0.4)	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）	1 (0.4)	0
肺転移	1 (0.4)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	4 (1.8)	1 (0.4)
急性呼吸不全	1 (0.4)	0
誤嚥性肺炎	1 (0.4)	0
呼吸不全	2 (0.9)	1 (0.4)

MedDRA Version 17.1
数字は例数，(　)内は発現率(%)

（付録 2.7.4-7 を引用）

表 2.7.4-23　外国 309 試験の死亡に至った副作用（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	本薬群 (226 例)	ダカルバジン群 (224 例)
死亡に至った副作用発現例数及び発現率	1 (0.4)	0
感染症および寄生虫症	1 (0.4)	0
好中球減少性敗血症	1 (0.4)	0

MedDRA Version 17.1
数字は例数，(　)内は発現率(%)

（付録 2.7.4-8 を引用）

表 2.7.4-24　外国 309 試験の死亡に至った有害事象一覧（安全性解析対象集団）

被験者識別コード	年齢[a] 性別 人種	発現日[b]	有害事象 MedDRA（基本語） Version 17.1	CTCAE Grade	転帰 持続期間	最終投与から死亡迄の日数	治験薬との因果関係
本薬群							
11121002	68 歳 女性 White	54 日目	好中球減少性敗血症	4	未回復 2 日間	7 日	関連あるかもしれない
		56 日目	好中球減少性敗血症	5	死亡 1 日間		関連あるかもしれない
11211004	50 歳 女性 White	61 日目	急性呼吸不全	4	未回復 6 日間	9 日	関連なし
		66 日目	急性呼吸不全	5	死亡 1 日間		関連なし
11291001	44 歳 女性 White	153 日目	腸閉塞	5	死亡 1 日間	28 日	関連なし
14051001	72 歳 女性 White	91 日目	誤嚥性肺炎	4	未回復 1 日間	21 日	関連なし
		92 日目	誤嚥性肺炎	5	死亡 1 日間		関連なし
17021004	67 歳 男性 White	22 日目	全身健康状態低下	5	死亡 1 日間	14 日	関連なし
17021007	53 歳 女性 White	75 日目	大腸穿孔	3	未回復 20 日間	30 日	関連なし
		94 日目	大腸穿孔	5	死亡 1 日間		関連なし
22041011	47 歳 女性 White	50 日目	呼吸不全	5	死亡 1 日間	14 日	関連なし
22061001	61 歳 女性 White	34 日目	肺転移	5	死亡 1 日間	5 日	関連なし
24011004	69 歳 女性 White	59 日目	敗血症性ショック	4	未回復 2 日間	3 日	関連なし
		60 日目	敗血症性ショック	5	死亡 1 日間		関連なし
44041001	56 歳 女性 White	97 日目	呼吸不全	5	死亡 1 日間	26 日	関連なし
ダカルバジン群							
11211026	73 歳 女性 White	74 日目	呼吸不全	5	死亡 1 日間	16 日	関連なし
19081007	51 歳 男性 Not Applicable	18 日目	全身健康状態低下	–	未回復 3 日間	20 日	関連なし
		21 日目	全身健康状態低下	5	死亡 1 日間		関連なし
22061002	59 歳 女性 White	52 日目	心停止	5	死亡 1 日間	30 日	関連なし

a: 同意取得時の年齢
b: 発現日は投与開始日を 1 日目として起算

（添付資料 5.3.5.1.1 の Listing 16.4.2.3，Listing 16.4.2.3.2 を引用）

2.7.4.2.1.2.2 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）について，投与期間中又は治験薬最終投与から 30 日後までに認

められた死亡に至った有害事象及び副作用を表 2.7.4-25 及び表 2.7.4-26 に示した。また，外国 309 試験，外国 207 試験及び国内 217 試験における死亡に至った有害事象一覧を表 2.7.4-24，表 2.7.4-27 及び表 2.7.4-28 にそれぞれ示した。

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，日本人集団で 1 例（2.0%），外国人集団で 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。

表 2.7.4-25　日本人集団及び外国人集団の死亡に至った有害事象（安全性解析対象集団）

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）
死亡に至った有害事象発現例数及び発現率	1 (2.0)	13 (3.7)	14 (3.5)
心臓障害	1 (2.0)	0	1 (0.2)
心不全	1 (2.0)	0	1 (0.2)
胃腸障害	0	2 (0.6)	2 (0.5)
腸閉塞	0	1 (0.3)	1 (0.2)
大腸穿孔	0	1 (0.3)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (0.6)	2 (0.5)
全身健康状態低下	0	2 (0.6)	2 (0.5)
感染症および寄生虫症	0	2 (0.6)	2 (0.5)
好中球減少性敗血症	0	1 (0.3)	1 (0.2)
敗血症性ショック	0	1 (0.3)	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）	0	2 (0.6)	2 (0.5)
悪性胸水	0	1 (0.3)	1 (0.2)
肺転移	0	1 (0.3)	1 (0.2)
神経系障害	0	1 (0.3)	1 (0.2)
脳虚血	0	1 (0.3)	1 (0.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	4 (1.1)	4 (1.0)
急性呼吸不全	0	1 (0.3)	1 (0.2)
誤嚥性肺炎	0	1 (0.3)	1 (0.2)
呼吸不全	0	2 (0.6)	2 (0.5)

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 試験の本薬群の集計

（付録 2.7.4-9 を引用）

表 2.7.4-26　日本人集団及び外国人集団の死亡に至った副作用（安全性解析対象集団）

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）
死亡に至った副作用発現例数及び発現率	0	2 (0.6)	2 (0.5)
感染症および寄生虫症	0	1 (0.3)	1 (0.2)
好中球減少性敗血症	0	1 (0.3)	1 (0.2)
神経系障害	0	1 (0.3)	1 (0.2)
脳虚血	0	1 (0.3)	1 (0.2)

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 試験の本薬群の集計

（付録 2.7.4-10 を引用）

表 2.7.4-27　外国 207 試験の死亡に至った有害事象一覧（安全性解析対象集団）

被験者識別コード	年齢[a] 性別	発現日[b]	有害事象 MedDRA（基本語） Version 17.1	CTCAE Grade	転帰 持続期間	最終投与から死亡迄の日数	治験薬との因果関係
01470019	72 歳 女性	145 日目	全身健康状態低下	4	悪化 8 日間	18 日	関連なし
		152 日目	全身健康状態低下	5	死亡 1 日間		関連なし
02270127	52 歳 男性	12 日目	悪性胸水	5	死亡 1 日間	3 日	関連なし
05280074	76 歳 女性	66 日目	脳虚血	5	死亡 29 日間	37 日	関連あるかもしれない

a: 同意取得時の年齢
b: 発現日は投与開始日を 1 日目として起算

（添付資料 5.3.5.2.1 の Listing 16.2.5，Listing 16.2.7.3 を引用）

表 2.7.4-28　国内 217 試験の死亡に至った有害事象一覧（安全性解析対象集団）

被験者識別コード	年齢[a] 性別 人種	発現日[b]	有害事象 MedDRA（基本語） Version 17.1	CTCAE Grade	転帰 持続期間	最終投与から死亡迄の日数	治験薬との因果関係
20032002	4[redacted] 歳 女性 Japanese	67 日目	心不全	2	–	49 日	関連なし
		71 日目	心不全	3	死亡 36 日間		関連なし

a: 同意取得時の年齢
b: 発現日は投与開始日を 1 日目として起算

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 37，Table 39 を引用）

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.3.1 外国 309 試験

外国 309 試験の死亡を含む主な重篤な有害事象及び副作用を表 2.7.4-29 及び表 2.7.4-30 に示した。また，外国 309 試験の死亡を含む全ての重篤な有害事象及び副作用を付録 2.7.4-11 及び付録 2.7.4-12 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%）に認められた。本薬群で多く認められた重篤な有害事象は，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 2.7.4-29　外国 309 試験の主な重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

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

（付録 2.7.4-11 を引用）

表 2.7.4-30　外国 309 試験の主な重篤な副作用（安全性解析対象集団）

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

（付録 2.7.4-12 を引用）

2.7.4.2.1.3.2 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）の死亡を含む重篤な有害事象及び副作用を表 2.7.4-31 及び表 2.7.4-32 に示した。また，日本人集団と外国人集団の死亡を含む全ての重篤な有害事象及び副作用を付録 2.7.4-13 及び付録 2.7.4-14 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%）に認められた。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 2.7.4-31　日本人集団及び外国人集団の主な重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

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

（付録 2.7.4-13 を引用）

表 2.7.4-32　日本人集団及び外国人集団の主な重篤な副作用（安全性解析対象集団）

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

（付録 2.7.4-14 を引用）

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象には，治験薬の処置（投与中止，減量，投与延期又は休薬）を要した有害事象，投与中止に至った有害事象，特に関心のある有害事象を含めた。特に関心のある有害事象は，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」と定義し評価した。

2.7.4.2.1.4.1 治験薬の処置（投与中止，減量，投与延期又は休薬）を要した有害事象

2.7.4.2.1.4.1.1 外国 309 試験

外国 309 試験の治験薬の処置（投与中止，減量，投与延期又は休薬）を要した主な有害事象を表 2.7.4-33 に示した。また，外国 309 試験の治験薬の処置を要した全ての有害事象を付録 2.7.4-17 に示した。

治験薬の処置（投与中止，減量，投与延期又は休薬）を要した有害事象は，本薬群で 107 例（47.3%），ダカルバジン群で 89 例（39.7%）に発現した。本薬群で最も多く認められた治験薬の処置を要した有害事象は，好中球減少症 48 例（21.2%）であった。

表 2.7.4-33　外国 309 試験の治験薬の処置（投与中止，減量，投与延期又は休薬）を要した主な有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	本薬群 （226 例）	ダカルバジン群 （224 例）
治験薬の処置（投与中止，減量，投与延期又は休薬）を要した有害事象発現例数及び発現率	107 (47.3)	89 (39.7)
血液およびリンパ系障害	57 (25.2)	64 (28.6)
貧血	5 (2.2)	7 (3.1)
白血球減少症	6 (2.7)	8 (3.6)
好中球減少症	48 (21.2)	30 (13.4)
血小板減少症	5 (2.2)	39 (17.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (8.8)	5 (2.2)
疲労	8 (3.5)	3 (1.3)
発熱	8 (3.5)	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	23 (10.2)	6 (2.7)
尿路感染	4 (1.8)	0
臨床検査	18 (8.0)	13 (5.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.3)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.3)	0
好中球数減少	10 (4.4)	7 (3.1)
血小板数減少	1 (0.4)	7 (3.1)
白血球数減少	3 (1.3)	9 (4.0)
代謝および栄養障害	6 (2.7)	4 (1.8)
高血糖	3 (1.3)	0
神経系障害	17 (7.5)	1 (0.4)
末梢性感覚ニューロパチー	10 (4.4)	0

MedDRA Version 17.1
数字は例数，(　)内は発現率(%)
いずれかの群で 1%以上に認められた治験薬の処置を要した有害事象を記載

（付録 2.7.4-17 を引用）

2.7.4.2.1.4.1.2 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 309 試験の本薬群）の治験薬の処置（投与中止，減量，投与延期又は休薬）を要した主な有害事象を表 2.7.4-34 に示した。また，日本人集団と外国人集団の治験薬の処置を要した全ての有害事象を付録 2.7.4-18 に示した。なお，外国 207 試験では，治験薬の処置に関する情報が収集されていなかったため，外国人集団には外国 309 試験の本薬群の集計を用いた。

治験薬の処置（投与中止，減量，投与延期又は休薬）を要した有害事象は，日本人集団で 18 例（35.3%），外国人集団で 107 例（47.3%）に発現した。日本人集団で最も多く認められた治験薬の処置を要した有害事象は，好中球減少症 13 例（25.5%）であった。

表 2.7.4-34　日本人集団及び外国人集団の治験薬の処置（投与中止，減量，投与延期又は休薬）を要した主な有害事象（安全性解析対象集団）

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）
治験薬の処置（投与中止，減量，投与延期又は休薬）を要した有害事象発現例数及び発現率	18 (35.3)	107 (47.3)	125 (45.1)
血液およびリンパ系障害	13 (25.5)	57 (25.2)	70 (25.3)
貧血	1 (2.0)	5 (2.2)	6 (2.2)
発熱性好中球減少症	1 (2.0)	0	1 (0.4)
白血球減少症	1 (2.0)	6 (2.7)	7 (2.5)
好中球減少症	13 (25.5)	48 (21.2)	61 (22.0)
血小板減少症	0	5 (2.2)	5 (1.8)
心臓障害	1 (2.0)	1 (0.4)	2 (0.7)
心不全	1 (2.0)	0	1 (0.4)
胃腸障害	1 (2.0)	12 (5.3)	13 (4.7)
嘔吐	1 (2.0)	2 (0.9)	3 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	20 (8.8)	20 (7.2)
疲労	0	8 (3.5)	8 (2.9)
発熱	0	8 (3.5)	8 (2.9)
肝胆道系障害	1 (2.0)	1 (0.4)	2 (0.7)
肝出血	1 (2.0)	0	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	3 (5.9)	23 (10.2)	26 (9.4)
蓄膿	1 (2.0)	0	1 (0.4)
肺炎	1 (2.0)	1 (0.4)	2 (0.7)
レンサ球菌感染	1 (2.0)	0	1 (0.4)
尿路感染	0	4 (1.8)	4 (1.4)
臨床検査	0	18 (8.0)	18 (6.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (1.3)	3 (1.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (1.3)	3 (1.1)
好中球数減少	0	10 (4.4)	10 (3.6)
白血球数減少	0	3 (1.3)	3 (1.1)
代謝および栄養障害	0	6 (2.7)	6 (2.2)
高血糖	0	3 (1.3)	3 (1.1)
神経系障害	1 (2.0)	17 (7.5)	18 (6.5)
末梢性ニューロパチー	1 (2.0)	0	1 (0.4)
末梢性感覚ニューロパチー	0	10 (4.4)	10 (3.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (2.0)	5 (2.2)	6 (2.2)
間質性肺疾患	1 (2.0)	0	1 (0.4)

MedDRA Version 17.1
数字は例数，(　)内は発現率(%)
いずれかの集団で 1%以上に認められた治験薬の処置を要した有害事象を記載
a:　外国 309 試験の本薬群の集計

（付録 2.7.4-18 を引用）

2.7.4.2.1.4.2 投与中止に至った有害事象

2.7.4.2.1.4.2.1 外国 309 試験

外国 309 試験の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4-35 に示した。

外国 309 試験の投与中止に至った有害事象は，本薬群で 17 例（7.5%），ダカルバジン群で 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（0.9%）であった。

表 2.7.4-35　外国 309 試験の投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	本薬群 (226 例)	ダカルバジン群 (224 例)
投与中止に至った有害事象発現例数及び発現率	17 (7.5)	11 (4.9)
血液およびリンパ系障害	2 (0.9)	4 (1.8)
貧血	0	1 (0.4)
血小板減少症	2 (0.9)	3 (1.3)
心臓障害	1 (0.4)	0
心嚢液貯留	1 (0.4)	0
胃腸障害	1 (0.4)	0
腸管虚血	1 (0.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (1.3)	2 (0.9)
疲労	2 (0.9)	2 (0.9)
発熱	1 (0.4)	0
免疫系障害	0	1 (0.4)
薬物過敏症	0	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	3 (1.3)	0
好中球減少性敗血症	1 (0.4)	0
敗血症性ショック	1 (0.4)	0
尿路感染	1 (0.4)	0
臨床検査	1 (0.4)	0
心電図 QT 延長	1 (0.4)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.4)	0
背部痛	1 (0.4)	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）	0	2 (0.9)
悪性胸水	0	1 (0.4)
骨髄異形成症候群	0	1 (0.4)
神経系障害	3 (1.3)	1 (0.4)
末梢性運動ニューロパチー	0	1 (0.4)
末梢性感覚ニューロパチー	1 (0.4)	0
多発ニューロパチー	1 (0.4)	0
脊髄圧迫	1 (0.4)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (0.9)	1 (0.4)
急性呼吸不全	1 (0.4)	0
誤嚥性肺炎	1 (0.4)	0
気胸	0	1 (0.4)

MedDRA Version 17.1
数字は例数，(　)内は発現率(%)

（付録 2.7.4-15 を引用）

2.7.4.2.1.4.2.2 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と外国人集団（外国 309 試験の本薬群）の投与中止に至った有害事象を表 2.7.4-36 に示した。なお，外国 207 試験では，治験薬の処置（投与中止，減量，投与延期又は休薬）に関する情報が収集されていなかったため，外国人集団には外国 309 試験の本薬群の集計を用いた。

投与中止に至った有害事象は，日本人集団で 4 例（7.8%），外国人集団で 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（2.0%）であった。

表 2.7.4-36　日本人集団及び外国人集団の投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）

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）
投与中止に至った有害事象発現例数及び発現率	4 (7.8)	17 (7.5)	21 (7.6)
血液およびリンパ系障害	0	2 (0.9)	2 (0.7)
血小板減少症	0	2 (0.9)	2 (0.7)
心臓障害	1 (2.0)	1 (0.4)	2 (0.7)
心不全	1 (2.0)	0	1 (0.4)
心嚢液貯留	0	1 (0.4)	1 (0.4)
胃腸障害	0	1 (0.4)	1 (0.4)
腸管虚血	0	1 (0.4)	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	3 (1.3)	3 (1.1)
疲労	0	2 (0.9)	2 (0.7)
発熱	0	1 (0.4)	1 (0.4)
感染症および寄生虫症	2 (3.9)	3 (1.3)	5 (1.8)
蓄膿	1 (2.0)	0	1 (0.4)
好中球減少性敗血症	0	1 (0.4)	1 (0.4)
肺炎	1 (2.0)	0	1 (0.4)
敗血症性ショック	0	1 (0.4)	1 (0.4)
尿路感染	0	1 (0.4)	1 (0.4)
臨床検査	0	1 (0.4)	1 (0.4)
心電図 QT 延長	0	1 (0.4)	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.4)	1 (0.4)
背部痛	0	1 (0.4)	1 (0.4)
神経系障害	0	3 (1.3)	3 (1.1)
末梢性感覚ニューロパチー	0	1 (0.4)	1 (0.4)
多発ニューロパチー	0	1 (0.4)	1 (0.4)
脊髄圧迫	0	1 (0.4)	1 (0.4)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (2.0)	2 (0.9)	3 (1.1)
急性呼吸不全	0	1 (0.4)	1 (0.4)
間質性肺疾患	1 (2.0)	0	1 (0.4)
誤嚥性肺炎	0	1 (0.4)	1 (0.4)

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

（付録 2.7.4-16 を引用）

2.7.4.2.1.4.3 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 2.7.4-37）。なお，特に関心のある有害事象については，日本人集団と外国人集団の成績に基づき評価した。

表 2.7.4-37　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

2.7.4.2.1.4.3.1 骨髄抑制

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 309 試験の本薬群）の骨髄抑制に関する有害事象及び副作用を表 2.7.4-38 及び表 2.7.4-39 に示した。なお，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，外国人集団には外国 309 試験の本薬群の集計を用いた。

日本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，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%，発熱性好中球減少症 0.9%及び 0.9%，赤血球数減少 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。

表 2.7.4-38　日本人集団及び外国人集団の骨髄抑制に関する有害事象（安全性解析対象集団）

まとめた事象名又は基本語 基本語 CTCAE Grade	日本人集団 （51 例）	外国人集団 [a] （226 例）	全体 （277 例）
白血球減少			
全 Grade	51 (100.0)	52 (23.0)	103 (37.2)
Grade 3 以上	38 (74.5)	31 (13.7)	69 (24.9)
Grade 3	28 (54.9)	25 (11.1)	53 (19.1)
Grade 4	10 (19.6)	6 (2.7)	16 (5.8)
白血球減少症			
全 Grade	51 (100.0)	36 (15.9)	87 (31.4)
Grade 3 以上	38 (74.5)	23 (10.2)	61 (22.0)
Grade 3	28 (54.9)	18 (8.0)	46 (16.6)
Grade 4	10 (19.6)	5 (2.2)	15 (5.4)
白血球数減少			
全 Grade	0	16 (7.1)	16 (5.8)
Grade 3 以上	0	8 (3.5)	8 (2.9)
Grade 3	0	7 (3.1)	7 (2.5)
Grade 4	0	1 (0.4)	1 (0.4)
好中球減少			
全 Grade	50 (98.0)	117 (51.8)	167 (60.3)
Grade 3 以上	44 (86.3)	95 (42.0)	139 (50.2)
Grade 3	5 (9.8)	52 (23.0)	57 (20.6)
Grade 4	39 (76.5)	43 (19.0)	82 (29.6)
好中球減少症			
全 Grade	50 (98.0)	99 (43.8)	149 (53.8)
Grade 3 以上	44 (86.3)	80 (35.4)	124 (44.8)
Grade 3	5 (9.8)	45 (19.9)	50 (18.1)
Grade 4	39 (76.5)	35 (15.5)	74 (26.7)
好中球数減少			
全 Grade	0	19 (8.4)	19 (6.9)
Grade 3 以上	0	16 (7.1)	16 (5.8)
Grade 3	0	7 (3.1)	7 (2.5)
Grade 4	0	9 (4.0)	9 (3.2)
リンパ球減少			
全 Grade	40 (78.4)	6 (2.7)	46 (16.6)
Grade 3 以上	17 (33.3)	3 (1.3)	20 (7.2)
Grade 3	15 (29.4)	2 (0.9)	17 (6.1)
Grade 4	2 (3.9)	1 (0.4)	3 (1.1)
リンパ球減少症			
全 Grade	40 (78.4)	3 (1.3)	43 (15.5)
Grade 3 以上	17 (33.3)	3 (1.3)	20 (7.2)
Grade 3	15 (29.4)	2 (0.9)	17 (6.1)
Grade 4	2 (3.9)	1 (0.4)	3 (1.1)
リンパ球数減少			
全 Grade	0	3 (1.3)	3 (1.1)
Grade 3 以上	0	0	0
貧血			
全 Grade	24 (47.1)	67 (29.6)	91 (32.9)
Grade 3 以上	7 (13.7)	16 (7.1)	23 (8.3)
Grade 3	7 (13.7)	14 (6.2)	21 (7.6)
Grade 4	0	2 (0.9)	2 (0.7)
発熱性好中球減少症			
全 Grade	4 (7.8)	2 (0.9)	6 (2.2)
Grade 3 以上	4 (7.8)	2 (0.9)	6 (2.2)
Grade 3	4 (7.8)	2 (0.9)	6 (2.2)

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

（付録 2.7.4-20 を引用）

表 2.7.4-38　日本人集団及び外国人集団の骨髄抑制に関する有害事象（安全性解析対象集団）（続き）

まとめた事象名又は基本語 基本語 CTCAE Grade	日本人集団 （51 例）	外国人集団 [a] （226 例）	全体 （277 例）
血小板減少			
全 Grade	3 (5.9)	15 (6.6)	18 (6.5)
Grade 3 以上	0	3 (1.3)	3 (1.1)
Grade 3	0	2 (0.9)	2 (0.7)
Grade 4	0	1 (0.4)	1 (0.4)
血小板減少症			
全 Grade	3 (5.9)	13 (5.8)	16 (5.8)
Grade 3 以上	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Grade 3	0	1 (0.4)	1 (0.4)
血小板数減少			
全 Grade	0	2 (0.9)	2 (0.7)
Grade 3 以上	0	2 (0.9)	2 (0.7)
Grade 3	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Grade 4	0	1 (0.4)	1 (0.4)
ヘモグロビン減少			
全 Grade	2 (3.9)	7 (3.1)	9 (3.2)
Grade 3 以上	0	0	0
赤血球数減少			
全 Grade	0	2 (0.9)	2 (0.7)
Grade 3 以上	0	0	0
ヘマトクリット減少			
全 Grade	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Grade 3 以上	0	0	0

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

（付録 2.7.4-20 を引用）

表 2.7.4-39　日本人集団及び外国人集団の骨髄抑制に関する副作用（安全性解析対象集団）

まとめた事象名又は基本語 基本語 CTCAE Grade	日本人集団 （51 例）	外国人集団 [a] （226 例）	全体 （277 例）
白血球減少			
全 Grade	51 (100.0)	51 (22.6)	102 (36.8)
Grade 3 以上	38 (74.5)	29 (12.8)	67 (24.2)
Grade 3	28 (54.9)	25 (11.1)	53 (19.1)
Grade 4	10 (19.6)	4 (1.8)	14 (5.1)
白血球減少症			
全 Grade	51 (100.0)	35 (15.5)	86 (31.0)
Grade 3 以上	38 (74.5)	22 (9.7)	60 (21.7)
Grade 3	28 (54.9)	18 (8.0)	46 (16.6)
Grade 4	10 (19.6)	4 (1.8)	14 (5.1)
白血球数減少			
全 Grade	0	16 (7.1)	16 (5.8)
Grade 3 以上	0	7 (3.1)	7 (2.5)
Grade 3	0	7 (3.1)	7 (2.5)
好中球減少			
全 Grade	50 (98.0)	113 (50.0)	163 (58.8)
Grade 3 以上	44 (86.3)	90 (39.8)	134 (48.4)
Grade 3	5 (9.8)	49 (21.7)	54 (19.5)
Grade 4	39 (76.5)	41 (18.1)	80 (28.9)
好中球減少症			
全 Grade	50 (98.0)	96 (42.5)	146 (52.7)
Grade 3 以上	44 (86.3)	76 (33.6)	120 (43.3)
Grade 3	5 (9.8)	42 (18.6)	47 (17.0)
Grade 4	39 (76.5)	34 (15.0)	73 (26.4)
好中球数減少			
全 Grade	0	18 (8.0)	18 (6.5)
Grade 3 以上	0	15 (6.6)	15 (5.4)
Grade 3	0	7 (3.1)	7 (2.5)
Grade 4	0	8 (3.5)	8 (2.9)
リンパ球減少			
全 Grade	40 (78.4)	3 (1.3)	43 (15.5)
Grade 3 以上	16 (31.4)	1 (0.4)	17 (6.1)
Grade 3	14 (27.5)	0	14 (5.1)
Grade 4	2 (3.9)	1 (0.4)	3 (1.1)
リンパ球減少症			
全 Grade	40 (78.4)	1 (0.4)	41 (14.8)
Grade 3 以上	16 (31.4)	1 (0.4)	17 (6.1)
Grade 3	14 (27.5)	0	14 (5.1)
Grade 4	2 (3.9)	1 (0.4)	3 (1.1)
リンパ球数減少			
全 Grade	0	2 (0.9)	2 (0.7)
Grade 3 以上	0	0	0
貧血			
全 Grade	24 (47.1)	55 (24.3)	79 (28.5)
Grade 3 以上	6 (11.8)	10 (4.4)	16 (5.8)
Grade 3	6 (11.8)	9 (4.0)	15 (5.4)
Grade 4	0	1 (0.4)	1 (0.4)
発熱性好中球減少症			
全 Grade	4 (7.8)	2 (0.9)	6 (2.2)
Grade 3 以上	4 (7.8)	2 (0.9)	6 (2.2)
Grade 3	4 (7.8)	2 (0.9)	6 (2.2)

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

（付録 2.7.4-22 を引用）

表 2.7.4-39　日本人集団及び外国人集団の骨髄抑制に関する副作用（安全性解析対象集団）（続き）

まとめた事象名又は基本語 基本語 CTCAE Grade	日本人集団 （51 例）	外国人集団 [a] （226 例）	全体 （277 例）
血小板減少			
全 Grade	3 (5.9)	14 (6.2)	17 (6.1)
Grade 3 以上	0	2 (0.9)	2 (0.7)
Grade 3	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Grade 4	0	1 (0.4)	1 (0.4)
血小板減少症			
全 Grade	3 (5.9)	13 (5.8)	16 (5.8)
Grade 3 以上	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Grade 3	0	1 (0.4)	1 (0.4)
血小板数減少			
全 Grade	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Grade 3 以上	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Grade 4	0	1 (0.4)	1 (0.4)
ヘモグロビン減少			
全 Grade	2 (3.9)	6 (2.7)	8 (2.9)
Grade 3 以上	0	0	0
赤血球数減少			
全 Grade	0	2 (0.9)	2 (0.7)
Grade 3 以上	0	0	0
ヘマトクリット減少			
全 Grade	0	1 (0.4)	1 (0.4)
Grade 3 以上	0	0	0

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

（付録 2.7.4-22 を引用）

次に，悪性軟部腫瘍を対象とした臨床試験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）における，第 1 サイクルの第 1 日目から Grade 3 又は 4 の好中球数の最低値が発現するまでの期間及び Grade 3 又は 4 の好中球数の最低値から Grade 1 以下に回復するまでの期間を表 2.7.4-40 及び表 2.7.4-41 に示した。

日本人集団の第 1 サイクルにおける Grade 3 又は 4 の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。外国人集団では，Grade 3 又は 4 の好中球数減少発現例数が少ないため，最低値が発現するまでの期間の中央値は算出できず，第 1 サイクルにおける好中球数の最低値から Grade 1 以下に回復するまでの期間の中央値は 8.0 日であった。

表 2.7.4-40　日本人集団及び外国人集団における Grade 3 又は 4 の好中球数の最低値が発現するまでの期間（第 1 サイクル）（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）
対象例数	51	335	386
イベント数 (%)[b]	41 (80.4)	135 (40.3)	176 (45.6)
打ち切り数 (%)[b]	10 (19.6)	200 (59.7)	210 (54.4)
Grade 3 又は 4 の好中球数の最低値が発現するまでの期間（日）			
中央値 (95%信頼区間)	15.0 (–, –)	–	–
25%値 (95%信頼区間)	15.0 (14.0, 15.0)	15.0 (–, –)	15.0 (–, –)
75%値 (95%信頼区間)	15.0 (15.0, –)	–	–

Grade 3 又は 4 の好中球数の最低値が発現するまでの期間 = 第 1 サイクル第 1 日目から第 29 日目までで Grade 3 又は 4 の好中球数の最低値が発現する最も短い期間，–：算出不能
対象例数 = 第 1 サイクルで投与後の Grade 情報を有していた被験者数
イベント数 = 第 1 サイクルで Grade 3 又は 4 の好中球数減少を発現した被験者数
打ち切り数 = 第 1 サイクルで Grade 3 又は 4 の好中球数減少を発現しなかった被験者数
a:　外国 207 試験及び外国 309 試験の本薬群の集計
b:　(　)内は対象例数に対する割合(%)

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.3.6.1 を引用）

表 2.7.4-41　日本人集団及び外国人集団における Grade 3 又は 4 の好中球数の最低値から Grade 1 以下に回復するまでの期間（第 1 サイクル）（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）
第 1 サイクルで Grade 3 又は 4 の好中球数減少を発現した被験者	41	135	176
対象例数	41	125	166
イベント数 (%)[b]	36 (87.8)	109 (87.2)	145 (87.3)
Grade 3 又は 4 の好中球数の最低値から Grade 1 以下に回復するまでの期間（日）			
中央値 (95%信頼区間)	8.0 (8.0, 9.0)	8.0 (8.0, 9.0)	8.0 (–, –)
25%値 (95%信頼区間)	8.0 (6.0, 8.0)	8.0 (–, –)	8.0 (–, –)
75%値 (95%信頼区間)	11.0 (9.0, 15.0)	12.0 (9.0, 15.0)	11.0 (10.0, 15.0)

Grade 3 又は 4 の好中球数の最低値から回復するまでの期間 = 第 1 サイクルにおいて Grade 3 又は 4 の最低値が発現してから第 29 日目までで Grade 1 以下に回復するまでの最も短い期間。第 1 サイクル中に回復しない場合は打ち切りとした，–：算出不能
対象例数 = 第 1 サイクルで Grade 3 又は 4 の好中球数の最低値発現後に好中球数の測定値を有していた被験者数
イベント数 = 第 1 サイクルで Grade 3 又は 4 の好中球数の最低値から Grade 1 以下に回復した被験者数
a:　外国 207 試験及び外国 309 試験の本薬群の集計
b:　(　)内は対象例数に対する割合(%)

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.3.6.2 を引用）

さらに，日本人集団に対しては，各サイクルの第 1 日目から Grade 3 又は 4 の好中球数の最低値が発現するまでの期間及び Grade 3 又は 4 の好中球数の最低値から Grade 1 以下に回復するまでの期間を延べサイクルでまとめた結果を表 2.7.4-42 及び表 2.7.4-43 に示した。

延べサイクルでみても，日本人集団の Grade 3 又は 4 の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。

表 2.7.4-42　日本人集団における Grade 3 又は 4 の好中球数の最低値が発現するまでの期間（全サイクル）（安全性解析対象集団）

	日本人集団 （51 例）
延べサイクル数	386
イベント数 (%)[a]	259 (67.1)
打ち切り数 (%)[a]	127 (32.9)
Grade 3 又は 4 の好中球数の最低値が発現するまでの期間（日）	
中央値	15.0
25%値	15.0
75%値	–

Grade 3 又は 4 の好中球数の最低値が発現するまでの期間 = 各サイクルの第 1 日目から Grade 3 又は 4 の好中球数の最低値が発現する最も短い期間，–：算出不能
イベント数 =Grade 3 又は 4 の好中球数減少を発現したサイクル数
打ち切り数 =Grade 3 又は 4 の好中球数減少を発現しなかったサイクル数
a:　(　)内は延べサイクル数に対する割合(%)

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14.3.4.5.1 を引用）

表 2.7.4-43　日本人集団における Grade 3 又は 4 の好中球数の最低値から Grade 1 以下に回復するまでの期間（全サイクル）（安全性解析対象集団）

	日本人集団 （51 例）
Grade 3 又は 4 の好中球数減少を発現した延べサイクル数	259
イベント数 (%)[a]	239 (92.3)
打ち切り数 (%)[a]	20 (7.7)
Grade 3 又は 4 の好中球数の最低値から Grade 1 以下に回復するまでの期間（日）	
中央値	8.0
25%値	8.0
75%値	10.0

Grade 3 又は 4 の好中球数の最低値から回復するまでの期間 = 各サイクルにおいて Grade 3 又は 4 の好中球数の最低値が発現してから Grade 1 以下に回復するまでの最も短い期間
イベント数 =Grade 3 又は 4 の好中球数の最低値から Grade 1 以下に回復したサイクル数
打ち切り数 =Grade 3 又は 4 の好中球数の最低値から Grade 1 以下に回復しなかったサイクル数
a:　(　)内は Grade 3 又は 4 の好中球数減少を発現した延べサイクル数に対する割合(%)

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 14.3.4.5.5 を引用）

2.7.4.2.1.4.3.2 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）の末梢神経障害の有害事象及び副作用を表 2.7.4-44 及び表 2.7.4-45 に示した。

日本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，37.3%及び 33.3%であり，Grade 3 以上の末梢神経障害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%）に認められ，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。

表 2.7.4-44　日本人集団及び外国人集団の末梢神経障害の有害事象（安全性解析対象集団）

まとめた事象名 基本語 CTCAE Grade	日本人集団 (51 例)	外国人集団 [a] (353 例)	全体 (404 例)
末梢神経障害			
全 Grade	19 (37.3)	116 (32.9)	135 (33.4)
Grade 3 以上	0	15 (4.2)	15 (3.7)
Grade 3	0	15 (4.2)	15 (3.7)
Grade 4	0	0	0
Grade 5	0	0	0
錯感覚			
全 Grade	0	20 (5.7)	20 (5.0)
Grade 3 以上	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 3	0	1 (0.3)	1 (0.2)
神経痛			
全 Grade	0	4 (1.1)	4 (1.0)
Grade 3 以上	0	0	0
ヘルペス後神経痛			
全 Grade	1 (2.0)	0	1 (0.2)
Grade 3 以上	0	0	0
坐骨神経痛			
全 Grade	1 (2.0)	2 (0.6)	3 (0.7)
Grade 3 以上	0	0	0
多発ニューロパチー			
全 Grade	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 3 以上	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 3	0	1 (0.3)	1 (0.2)
末梢性ニューロパチー			
全 Grade	16 (31.4)	1 (0.3)	17 (4.2)
Grade 3 以上	0	0	0
末梢性運動ニューロパチー			
全 Grade	0	16 (4.5)	16 (4.0)
Grade 3 以上	0	7 (2.0)	7 (1.7)
Grade 3	0	7 (2.0)	7 (1.7)
末梢性感覚ニューロパチー			
全 Grade	3 (5.9)	92 (26.1)	95 (23.5)
Grade 3 以上	0	8 (2.3)	8 (2.0)
Grade 3	0	8 (2.3)	8 (2.0)
末梢性感覚運動ニューロパチー			
全 Grade	0	2 (0.6)	2 (0.5)
Grade 3 以上	0	0	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 試験の本薬群の集計

（付録 2.7.4-19 を引用）

表 2.7.4-45　日本人集団及び外国人集団の末梢神経障害の副作用（安全性解析対象集団）

まとめた事象名 基本語 CTCAE Grade	日本人集団 (51 例)	外国人集団 a (353 例)	全体 (404 例)
末梢神経障害			
全 Grade	17 (33.3)	105 (29.7)	122 (30.2)
Grade 3 以上	0	14 (4.0)	14 (3.5)
Grade 3	0	14 (4.0)	14 (3.5)
Grade 4	0	0	0
Grade 5	0	0	0
錯感覚			
全 Grade	0	17 (4.8)	17 (4.2)
Grade 3 以上	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 3	0	1 (0.3)	1 (0.2)
神経痛			
全 Grade	0	3 (0.8)	3 (0.7)
Grade 3 以上	0	0	0
ヘルペス後神経痛			
全 Grade	1 (2.0)	0	1 (0.2)
Grade 3 以上	0	0	0
多発ニューロパチー			
全 Grade	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 3 以上	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Grade 3	0	1 (0.3)	1 (0.2)
末梢性ニューロパチー			
全 Grade	15 (29.4)	1 (0.3)	16 (4.0)
Grade 3 以上	0	0	0
末梢性運動ニューロパチー			
全 Grade	0	14 (4.0)	14 (3.5)
Grade 3 以上	0	6 (1.7)	6 (1.5)
Grade 3	0	6 (1.7)	6 (1.5)
末梢性感覚ニューロパチー			
全 Grade	2 (3.9)	87 (24.6)	89 (22.0)
Grade 3 以上	0	8 (2.3)	8 (2.0)
Grade 3	0	8 (2.3)	8 (2.0)
末梢性感覚運動ニューロパチー			
全 Grade	0	2 (0.6)	2 (0.5)
Grade 3 以上	0	0	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 試験の本薬群の集計

（付録 2.7.4-21 を引用）

次に，悪性軟部腫瘍を対象とした臨床試験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）における，初回投与日から末梢神経障害が初回発現するまでの期間（初回発現時期），及び最終投与時に末梢神経障害を発現していた被験者の最終投与から 60 日後までの状況を表 2.7.4-46 及び表 2.7.4-47 に示した。

日本人集団における末梢神経障害の初回発現時期の中央値（95%信頼区間）は 26.9（14.3，43.4）週であった。外国人集団における末梢神経障害の初回発現時期の中央値（95%信頼区間）は 24.9（19.3，41.3）週であった。

日本人集団において最終投与時に末梢神経障害を発現していた 15 例のうち，最終投与後 60 日以内に回復していた被験者は 1 例（6.7%）であった。外国人集団において最終投与時に末梢神経障害を発現していた 83 例のうち，最終投与後 60 日以内に回復していた被験者は 17 例（20.5%）であった。

表 2.7.4-46　日本人集団及び外国人集団における末梢神経障害の初回発現時期に関する解析（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）
イベント数 (%)[b]	19 (37.3)	116 (32.9)	135 (33.4)
打ち切り数 (%)[b]	32 (62.7)	237 (67.1)	269 (66.6)
末梢神経障害の初回発現時期（週）			
中央値 (95%信頼区間)	26.9 (14.3, 43.4)	24.9 (19.3, 41.3)	26.9 (20.3, 41.3)
25%値 (95%信頼区間)	10.1 (5.3, 18.1)	11.0 (9.3, 12.4)	10.6 (9.3, 12.3)
75%値 (95%信頼区間)	43.4 (30.9, 43.4)	–	–

末梢神経障害の初回発現時期 = 初回投与日からの初回発現時期（週），－：算出不能
イベント数 = 末梢神経障害を発現した被験者数
打ち切り数 = 末梢神経障害を発現しなかった被験者数
a: 外国 207 試験及び外国 309 試験の本薬群の集計
b: (　)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 5.3.5.1 を引用）

表 2.7.4-47　日本人集団及び外国人集団における最終投与時に末梢神経障害を発現していた被験者の最終投与から 60 日後までの状況（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）
末梢神経障害の発現例数及び発現率，n (%)[b]	19 (37.3)	116 (32.9)	135 (33.4)
最終投与時に末梢神経障害を発現していた被験者，n (%)[b]	15 (29.4)	83 (23.5)	98 (24.3)
最終投与後 60 日以内に回復，n (%)[c]	1 (6.7)	17 (20.5)	18 (18.4)
最終投与後 60 日以内に次治療開始，n (%)[c,d]	9 (60.0)	31 (37.3)	40 (40.8)
最終投与後 60 日以内に未回復，n (%)[c,e]	5 (33.3)	35 (42.2)	40 (40.8)

a: 外国 207 試験及び外国 309 試験の本薬群の集計
b: (　)内は安全性解析対象集団に対する割合(%)
c: (　)内は最終投与時に末梢神経障害を発現していた被験者に対する割合(%)
d: 最終投与後 60 日以内に回復した被験者を除く
e: 最終投与後 60 日以内に回復又は次治療開始した被験者を除く

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.3.5.2 を引用）

2.7.4.2.1.4.3.3 感染症

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を表 2.7.4-48 及び表 2.7.4-49 に示した。

日本人集団における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。感染症に関する Grade 3 以上の有害事象が 3 例（5.9%）にみられ，その内訳は蓄膿，肺炎及びレンサ球菌感染 各 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。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 各 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 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。

表 2.7.4-48　日本人集団及び外国人集団の主な感染症の有害事象（安全性解析対象集団）

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
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)
気管支炎	0	0	4 (1.1)	0	4 (1.0)	0
蜂巣炎	0	0	4 (1.1)	0	4 (1.0)	0
膀胱炎	2 (3.9)	0	7 (2.0)	3 (0.8)	9 (2.2)	3 (0.7)
医療機器関連感染	0	0	7 (2.0)	5 (1.4)	7 (1.7)	5 (1.2)
蓄膿	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
感染性腸炎	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.2)	0
毛包炎	1 (2.0)	0	3 (0.8)	0	4 (1.0)	0
胃腸炎	1 (2.0)	0	3 (0.8)	0	4 (1.0)	0
歯肉炎	3 (5.9)	0	1 (0.3)	0	4 (1.0)	0
帯状疱疹	1 (2.0)	0	5 (1.4)	0	6 (1.5)	0
インフルエンザ	1 (2.0)	0	6 (1.7)	0	7 (1.7)	0
鼻咽頭炎	11 (21.6)	0	20 (5.7)	0	31 (7.7)	0
口腔カンジダ症	0	0	5 (1.4)	0	5 (1.2)	0
中耳炎	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.2)	0
急性中耳炎	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.2)	0
咽頭炎	2 (3.9)	0	9 (2.5)	3 (0.8)	11 (2.7)	3 (0.7)
肺炎	1 (2.0)	1 (2.0)	11 (3.1)	6 (1.7)	12 (3.0)	7 (1.7)
鼻炎	1 (2.0)	0	6 (1.7)	1 (0.3)	7 (1.7)	1 (0.2)
レンサ球菌感染	1 (2.0)	1 (2.0)	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)
上気道感染	11 (21.6)	0	21 (5.9)	1 (0.3)	32 (7.9)	1 (0.2)
尿路感染	3 (5.9)	0	30 (8.5)	5 (1.4)	33 (8.2)	5 (1.2)
創傷感染	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.2)	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 1%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

（付録 2.7.4-3 を引用）