表 2.7.6.1-13　主な有害事象（安全性解析対象集団）（外国 309 試験）

| 有害事象名<br>［MedDRA Version 17.1］<br>＜器官別大分類［SOC］＞<br>基本語（PT） | 本薬群<br>226 例 | | ダカルバジン群<br>224 例 | |
|---|---|---|---|---|
| | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 発現例数（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) |
| 好中球減少症 | 99 (43.8) | 80 (35.4) | 53 (23.7) | 35 (15.6) |
| 白血球減少症 | 36 (15.9) | 23 (10.2) | 23 (10.3) | 10 (4.5) |
| 貧血 | 67 (29.6) | 16 (7.1) | 69 (30.8) | 27 (12.1) |
| 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) |
| 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) |
| 下痢 | 38 (16.8) | 1 (0.4) | 36 (16.1) | 2 (0.9) |
| ＜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) |
| 疲労 | 99 (43.8) | 7 (3.1) | 86 (38.4) | 3 (1.3) |
| 無力症 | 47 (20.8) | 4 (1.8) | 51 (22.8) | 7 (3.1) |
| 発熱 | 63 (27.9) | 2 (0.9) | 31 (13.8) | 1 (0.4) |
| 末梢性浮腫 | 27 (11.9) | 0 | 17 (7.6) | 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) |
| 低カリウム血症 | 23 (10.2) | 6 (2.7) | 9 (4.0) | 4 (1.8) |
| 食欲減退 | 43 (19.0) | 1 (0.4) | 43 (19.2) | 2 (0.9) |
| ＜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) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 46 (20.4) | 4 (1.8) | 8 (3.6) | 0 |
| 頭痛 | 41 (18.1) | 0 | 21 (9.4) | 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 |

数字は発現例数，（　）内は発現率（%）
本表では，いずれかの群で全 Grade の発現率が 10%以上の有害事象を示した。
（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.2.4，Table 14.3.2.9 を引用）

表 2.7.6.1-14　主な副作用（安全性解析対象集団）（外国 309 試験）

| 有害事象名<br>［MedDRA Version 17.1］<br>＜SOC＞<br>PT | 本薬群<br>226 例 | | ダカルバジン群<br>224 例 | |
|---|---|---|---|---|
| | 全 Grade | Grade 3 以上 | 全 Grade | Grade 3 以上 |
| 発現例数（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) |
| 好中球減少症 | 96 (42.5) | 76 (33.6) | 53 (23.7) | 35 (15.6) |
| 白血球減少症 | 35 (15.5) | 22 (9.7) | 21 (9.4) | 8 (3.6) |
| 血小板減少症 | 13 (5.8) | 1 (0.4) | 59 (26.3) | 34 (15.2) |
| 貧血 | 55 (24.3) | 10 (4.4) | 59 (26.3) | 21 (9.4) |
| ＜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) |
| 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 |
| 下痢 | 30 (13.3) | 1 (0.4) | 22 (9.8) | 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) |
| 疲労 | 83 (36.7) | 6 (2.7) | 76 (33.9) | 1 (0.4) |
| 無力症 | 36 (15.9) | 2 (0.9) | 41 (18.3) | 4 (1.8) |
| 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) |
| 末梢性感覚ニューロパチー | 43 (19.0) | 4 (1.8) | 5 (2.2) | 0 |
| 頭痛 | 23 (10.2) | 0 | 15 (6.7) | 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 |

数字は発現例数，（　）内は発現率（%）
副作用：治験薬との因果関係が否定できない有害事象
本表では，いずれかの群で全 Grade の発現率が 10%以上の副作用を示した。
（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.2.6，Table 14.3.2.15 を引用）

#### 2.7.6.1.7.2 死亡及び重篤な有害事象

投与期間中又は治験薬最終投与 30 日後までの有害事象による死亡例は，本薬群及びダカルバジン群でそれぞれ 10 例（4.4%）及び 3 例（1.3%）であった。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，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，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。

死亡を含む主な重篤な有害事象（いずれかの群で発現率が 1%以上）及び副作用の発現例数（発現率）を表 2.7.6.1-15 に示した。死亡を含む全ての重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.1-16 に示した。また，これらの重篤な有害事象の詳細な経過を付録 2.7.6-3 に示した。

本薬群で重篤な有害事象は 33.6%（76/226 例）に，重篤な副作用は 13.7%（31/226 例）に発現した。主な重篤な有害事象は，好中球減少症（4.9%，11/226 例），発熱（4.4%，10/226 例）であった。

ダカルバジン群で重篤な有害事象は 31.7%（71/224 例）に，重篤な副作用は 13.8%（31/224 例）に発現した。主な重篤な有害事象は，血小板減少症（5.8%，13/224 例），好中球減少症（4.5%，10/224 例），貧血（4.0%，9/224 例）であった。

表 2.7.6.1-15　主な重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（外国 309 試験）

| 有害事象名<br>［MedDRA Version 17.1］<br>＜SOC＞<br>PT | 本薬群<br>226 例 | | ダカルバジン群<br>224 例 | |
|---|---|---|---|---|
| | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 |
| 発現例数（発現率） | 76 (33.6) | 31 (13.7) | 71 (31.7) | 31 (13.8) |
| ＜血液およびリンパ系障害＞ | 17 (7.5) | 16 (7.1) | 26 (11.6) | 23 (10.3) |
| 好中球減少症 | 11 (4.9) | 11 (4.9) | 10 (4.5) | 10 (4.5) |
| 貧血 | 5 (2.2) | 4 (1.8) | 9 (4.0) | 7 (3.1) |
| 白血球減少症 | 3 (1.3) | 3 (1.3) | 3 (1.3) | 3 (1.3) |
| 汎血球減少症 | 0 | 0 | 3 (1.3) | 2 (0.9) |
| 血小板減少症 | 0 | 0 | 13 (5.8) | 13 (5.8) |
| ＜胃腸障害＞ | 16 (7.1) | 3 (1.3) | 18 (8.0) | 2 (0.9) |
| 腹痛 | 4 (1.8) | 0 | 4 (1.8) | 0 |
| 腸閉塞 | 4 (1.8) | 1 (0.4) | 5 (2.2) | 0 |
| 小腸閉塞 | 2 (0.9) | 0 | 3 (1.3) | 0 |
| ＜一般・全身障害および投与部位の状態＞ | 16 (7.1) | 7 (3.1) | 7 (3.1) | 2 (0.9) |
| 発熱 | 10 (4.4) | 4 (1.8) | 4 (1.8) | 2 (0.9) |
| 無力症 | 3 (1.3) | 2 (0.9) | 1 (0.4) | 0 |
| ＜感染症および寄生虫症＞ | 20 (8.8) | 4 (1.8) | 8 (3.6) | 3 (1.3) |
| 尿路感染 | 4 (1.8) | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 肺炎 | 3 (1.3) | 1 (0.4) | 2 (0.9) | 2 (0.9) |
| ＜呼吸器，胸郭および縦隔障害＞ | 12 (5.3) | 0 | 13 (5.8) | 3 (1.3) |
| 肺塞栓症 | 4 (1.8) | 0 | 1 (0.4) | 0 |
| 呼吸不全 | 4 (1.8) | 0 | 2 (0.9) | 0 |
| 呼吸困難 | 2 (0.9) | 0 | 4 (1.8) | 1 (0.4) |
| ＜血管障害＞ | 2 (0.9) | 0 | 5 (2.2) | 1 (0.4) |
| 深部静脈血栓症 | 0 | 0 | 3 (1.3) | 0 |

数字は発現例数，（　）内は発現率（%）
副作用：治験薬との因果関係が否定できない有害事象
本表では，いずれかの群で発現率が 1%以上の重篤な有害事象を示した。
（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.2.7，Table 14.3.2.8 を引用）

## 表 2.7.6.1-16　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（外国 309 試験）

| 被験者識別コード | 年齢[a] 性別 人種 | 発現日[b] | 有害事象 MedDRA（PT） Version 17.1 | CTCAE Grade | 転帰 持続期間 | 治験薬の処置 | 治験薬との因果関係 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 本薬群 | | | | | | | |
| 11031005 | 51 歳 女性 White | 14 日目 | 白血球減少症 | 4 | 回復 9 日間 | 用量変更なし | おそらく関連あり |
| | | 14 日目 | 好中球減少症 | 4 | 回復 9 日間 | 投与休薬 | おそらく関連あり |
| | | 35 日目 | 白血球減少症 | 4 | 回復 8 日間 | 用量変更なし | おそらく関連あり |
| | | 35 日目 | 好中球減少症 | 4 | 未回復 8 日間 | 用量変更なし | おそらく関連あり |
| 11041003 | 76 歳 女性 Other | 22 日目 | 食道炎 | 3 | 回復 3 日間 | 該当せず | 関連なし |
| 11051003 | 47 歳 男性 White | 5 日目 | 心房細動 | 2 | 回復 9 日間 | 用量変更なし | 関連なし |
| | | 5 日目 | 気胸 | 2 | 回復 9 日間 | 用量変更なし | 関連なし |
| | | 20 日目 | 貧血 | 3 | 未回復 – | 用量変更なし | 関連あるかもしれない |
| | | 20 日目 | 無力症 | 2 | 軽快 – | 不明 | 関連あるかもしれない |
| | | 20 日目 | 急性腎不全 | 2 | 軽快 – | 用量変更なし | 関連なし |
| | | 22 日目 | 発熱性好中球減少症 | 3 | 回復 2 日間 | 用量変更なし | 関連あるかもしれない |
| | | 39 日目 | 転移部痛 | 3 | 未回復 – | 該当せず | 関連なし |
| | | 39 日目 | 呼吸不全 | 4 | 未回復 8 日間 | 該当せず | 関連なし |
| 11071007 | 52 歳 女性 White | 317 日目 | 粘液型脂肪肉腫 | 1 | 回復 3 日間 | 該当せず | 関連なし |
| 11091005 | 34 歳 女性 Black or African American | 15 日目 | 白血球減少症 | 3 | 回復 6 日間 | 用量変更なし | 関連あるかもしれない |
| | | 15 日目 | 好中球減少症 | 4 | 回復 5 日間 | 用量変更なし | おそらく関連あり |
| | | 15 日目 | 呼吸困難 | 2 | 未回復 – | 該当せず | 関連なし |
| | | 21 日目 | 上大静脈症候群 | 2 | 未回復 – | 用量変更なし | 関連なし |
| 11101006 | 32 歳 女性 White | 6 日目 | 細菌性腹膜炎 | 3 | 回復 11 日間 | 投与減量 | 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 を引用）

表 2.7.6.1-16　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（外国 309 試験）（続き）

| 被験者識別コード | 年齢[a] 性別 人種 | 発現日[b] | 有害事象 MedDRA（PT） Version 17.1 | CTCAE Grade | 転帰 持続期間 | 治験薬の処置 | 治験薬との因果関係 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 本薬群 | | | | | | | |
| 11101009 | 33 歳 男性 White | 97 日目 | リンパ球減少症 | 3 | 回復 2 日間 | 用量変更なし | 関連あるかもしれない |
| | | 97 日目 | シュードモナス性菌血症 | 3 | 回復 4 日間 | 投与休薬 | 関連なし |
| | | 97 日目 | 低リン酸血症 | 3 | 回復 2 日間 | 用量変更なし | 関連あるかもしれない |
| | | 98 日目 | リンパ球減少症 | 4 | 回復 2 日間 | 用量変更なし | 関連あるかもしれない |
| | | 98 日目 | 低リン酸血症 | 4 | 回復 1 日間 | 用量変更なし | 関連あるかもしれない |
| | | 98 日目 | 低リン酸血症 | 3 | 回復 3 日間 | 用量変更なし | 関連あるかもしれない |
| | | 99 日目 | リンパ球減少症 | 3 | 回復 2 日間 | 用量変更なし | 関連あるかもしれない |
| 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 | 投与中止 | 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 | 該当せず | 関連あるかもしれない |
| 11131014 | 49 歳 男性 White | 37 日目 | 好中球減少症 | 3 | 回復 5 日間 | 用量変更なし | おそらく関連あり |
| | | 37 日目 | 痙攣 | 3 | 回復 12 日間 | 該当せず | 関連あるかもしれない |
| | | 41 日目 | 好中球減少症 | 4 | 回復 2 日間 | 用量変更なし | おそらく関連あり |
| | | 42 日目 | 好中球減少症 | 3 | 回復 2 日間 | 用量変更なし | おそらく関連あり |
| | | 55 日目 | 痙攣 | 2 | 未回復 – | 該当せず | おそらく関連あり |
| | | 59 日目 | 肺塞栓症 | 4 | 未回復 – | 該当せず | 関連なし |
| 11141002 | 73 歳 女性 White | 148 日目 | 上腕骨骨折 | 3 | 回復 33 日間 | 用量変更なし | 関連なし |
| 11141004 | 65 歳 女性 White | 42 日目 | 貧血 | 3 | 回復 6 日間 | 用量変更なし | 関連あるかもしれない |
| 11141009 | 71 歳 女性 White | 8 日目 | 好中球減少症 | 3 | 回復 2 日間 | 投与減量 | おそらく関連あり |
| | | 15 日目 | 好中球減少症 | 4 | 回復 8 日間 | 投与減量 | おそらく関連あり |
| 11151002 | 57 歳 男性 White | 15 日目 | 白血球減少症 | 3 | 回復 7 日間 | 用量変更なし | おそらく関連あり |
| | | 15 日目 | 好中球減少症 | 4 | 回復 7 日間 | 用量変更なし | おそらく関連あり |

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 を引用）

表 2.7.6.1-16　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（外国 309 試験）（続き）

| 被験者識別コード | 年齢[a] 性別 人種 | 発現日[b] | 有害事象 MedDRA（PT） Version 17.1 | CTCAE Grade | 転帰 持続期間 | 治験薬の処置 | 治験薬との因果関係 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 本薬群 | | | | | | | |
| 11191003 | 69 歳 男性 White | 70 日目 | 病的骨折 | 3 | 回復 112 日間 | 該当せず | 関連なし |
| | | 89 日目 | 創離開 | 3 | 回復 8 日間 | 該当せず | 関連なし |
| 11191004 | 56 歳 男性 White | 2 日目 | 肺炎 | 2 | 回復 4 日間 | 該当せず | 関連なし |
| 11191012 | 56 歳 女性 White | 43 日目 | 真菌性下気道感染 | 3 | 回復 14 日間 | 投与休薬 | 関連あるかもしれない |
| 11191013 | 54 歳 女性 White | 21 日目 | 癌疼痛 | 3 | 未回復 – | 該当せず | 関連なし |
| | | 21 日目 | 大静脈血栓症 | 3 | 未回復 – | 該当せず | 関連なし |
| 11211003 | 30 歳 女性 White | 15 日目 | 好中球減少症 | 4 | 回復 5 日間 | 用量変更なし | おそらく関連あり |
| 11211004 | 50 歳 女性 White | 61 日目 | 急性呼吸不全 | 4 | 未回復 6 日間 | 投与中止 | 関連なし |
| | | 66 日目 | 急性呼吸不全 | 5 | 死亡 1 日間 | 該当せず | 関連なし |
| 11211014 | 43 歳 女性 Native Hawaiian or Other Pacific Islander | 27 日目 | 発熱 | 1 | 回復 3 日間 | 投与休薬 | 関連なし |
| 11211021 | 66 歳 女性 Chinese | 36 日目 | 腹痛 | 2 | 回復 25 日間 | 該当せず | 関連なし |
| 11211025 | 57 歳 女性 White | 52 日目 | 無力症 | 3 | 回復 53 日間 | 該当せず | 関連なし |
| | | 52 日目 | 国際標準比増加 | 3 | 回復 53 日間 | 該当せず | 関連なし |
| 11221001 | 51 歳 女性 White | 11 日目 | 癌疼痛 | 3 | 回復 7 日間 | 用量変更なし | 関連なし |
| | | 23 日目 | 低カリウム血症 | 3 | 回復 7 日間 | 用量変更なし | おそらく関連あり |
| 11221006 | 75 歳 男性 White | 100 日目 | カテーテル留置部位感染 | 3 | 回復 4 日間 | 投与休薬 | 関連なし |
| | | 136 日目 | ブドウ球菌感染 | 3 | 回復 8 日間 | 用量変更なし | 関連なし |
| 11251002 | 67 歳 男性 White | 94 日目 | 処置後出血 | 4 | 回復 2 日間 | 該当せず | 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 を引用）

表 2.7.6.1-16　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（外国 309 試験）（続き）

| 被験者識別コード | 年齢[a] 性別 人種 | 発現日[b] | 有害事象 MedDRA（PT） Version 17.1 | CTCAE Grade | 転帰 持続期間 | 治験薬の処置 | 治験薬との因果関係 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 本薬群 | | | | | | | |
| 11271001 | 41 歳 男性 Black or African American | 13 日目 | 好中球減少症 | 4 | 回復 4 日間 | 投与休薬 | おそらく関連あり |
| | | 13 日目 | 肝毒性 | 4 | 未回復 – | 投与休薬 | 関連なし |
| | | 13 日目 | 高ビリルビン血症 | 3 | 未回復 – | 投与休薬 | 関連なし |
| | | 26 日目 | 腹痛 | 3 | 回復 2 日間 | 該当せず | 関連なし |
| | | 26 日目 | 便秘 | 2 | 回復 2 日間 | 該当せず | 関連なし |
| 11271003 | 44 歳 女性 White | 23 日目 | 発熱 | 1 | 回復 127 日間 | 投与中止 | 関連なし |
| 11271004 | 63 歳 女性 Black or African American | 15 日目 | 好中球減少症 | 4 | 回復 8 日間 | 投与減量 | おそらく関連あり |
| 11291001 | 44 歳 女性 White | 10 日目 | 尿路感染 | 3 | 回復 3 日間 | 用量変更なし | 関連なし |
| | | 58 日目 | 小腸閉塞 | 3 | 回復 11 日間 | 用量変更なし | 関連なし |
| | | 95 日目 | 腎盂腎炎 | 3 | 回復 5 日間 | 用量変更なし | 関連なし |
| | | 127 日目 | 腸管虚血 | 3 | 回復 5 日間 | 投与中止 | 関連なし |
| | | 153 日目 | 腸閉塞 | 5 | 死亡 1 日間 | 該当せず | 関連なし |
| 11991002 | 66 歳 女性 White | 18 日目 | 放射線性肺臓炎 | 3 | 回復 103 日間 | 投与減量 | 関連なし |
| | | 18 日目 | 肺塞栓症 | 3 | 回復 6 日間 | 投与休薬 | 関連なし |
| 11991004 | 60 歳 男性 White | 134 日目 | 背部痛 | 3 | 回復 3 日間 | 用量変更なし | 関連なし |
| 14051001 | 72 歳 女性 White | 88 日目 | 骨転移 | 3 | 未回復 – | 投与休薬 | 関連なし |
| | | 88 日目 | 頚部転移 | 3 | 未回復 – | 該当せず | 関連なし |
| | | 91 日目 | 誤嚥性肺炎 | 4 | 未回復 1 日間 | 投与中止 | 関連なし |
| | | 92 日目 | 誤嚥性肺炎 | 5 | 死亡 1 日間 | 該当せず | 関連なし |
| 17021004 | 67 歳 男性 White | 10 日目 | 発熱性好中球減少症 | 3 | 回復 9 日間 | 用量変更なし | おそらく関連あり |
| | | 22 日目 | 全身健康状態低下 | 5 | 死亡 1 日間 | 用量変更なし | 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 を引用）

表 2.7.6.1-16　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（外国 309 試験）（続き）

| 被験者識別コード | 年齢[a] 性別 人種 | 発現日[b] | 有害事象 MedDRA（PT） Version 17.1 | CTCAE Grade | 転帰 持続期間 | 治験薬の処置 | 治験薬との因果関係 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 本薬群 | | | | | | | |
| 17021006 | 67 歳 男性 White | 8 日目 | 好中球数減少 | 3 | 回復 15 日間 | 投与減量 | おそらく関連あり |
| | | 8 日目 | 白血球数減少 | 3 | 回復 8 日間 | 投与休薬 | おそらく関連あり |
| | | 29 日目 | 白血球数減少 | 2 | 回復 14 日間 | 投与休薬 | おそらく関連あり |
| | | 36 日目 | 好中球数減少 | 4 | 回復 7 日間 | 投与休薬 | おそらく関連あり |
| | | 57 日目 | 好中球数減少 | 4 | 回復 7 日間 | 用量変更なし | おそらく関連あり |
| | | 57 日目 | 白血球数減少 | 3 | 回復 7 日間 | 投与休薬 | おそらく関連あり |
| | | 112 日目 | 好中球数減少 | 3 | 回復 8 日間 | 投与休薬 | おそらく関連あり |
| | | 141 日目 | 好中球数減少 | 3 | 回復 4 日間 | 投与休薬 | おそらく関連あり |
| | | 148 日目 | 過敏症 | 1 | 回復 1 日間 | 用量変更なし | おそらく関連あり |
| | | 253 日目 | 好中球数減少 | 3 | 回復 7 日間 | 投与休薬 | おそらく関連あり |
| | | 316 日目 | 好中球数減少 | 4 | 回復 8 日間 | 投与減量 | おそらく関連あり |
| 17021007 | 53 歳 女性 White | 75 日目 | 大腸穿孔 | 3 | 未回復 20 日間 | 該当せず | 関連なし |
| | | 75 日目 | 腹膜炎 | 3 | 未回復 – | 該当せず | 関連なし |
| | | 94 日目 | 大腸穿孔 | 5 | 死亡 1 日間 | 該当せず | 関連なし |
| 17021013 | 63 歳 女性 White | 78 日目 | 心電図 QT 延長 | 3 | 軽快 – | 用量変更なし | 関連あるかもしれない |
| 21011001 | 49 歳 男性 White | 6 日目 | 細菌性腹膜炎 | 3 | 軽快 – | 投与休薬 | 関連なし |
| 18011001 | 58 歳 女性 White | 35 日目 | 肺感染 | 3 | 回復 38 日間 | 投与休薬 | 関連なし |
| 18011005 | 57 歳 男性 White | 29 日目 | 発熱 | 2 | 回復 3 日間 | 投与休薬 | 関連なし |
| | | 69 日目 | 肺塞栓症 | 3 | 回復 3 日間 | 投与休薬 | 関連なし |
| 18011006 | 58 歳 男性 Other | 4 日目 | 発熱 | 2 | 回復 5 日間 | 投与休薬 | 関連なし |
| | | 15 日目 | 発熱 | 2 | 回復 2 日間 | 用量変更なし | 関連なし |
| | | 21 日目 | 腹痛 | 2 | 回復 27 日間 | 投与減量 | 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 を引用）

表 2.7.6.1-16　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（外国 309 試験）（続き）

| 被験者識別コード | 年齢[a] 性別 人種 | 発現日[b] | 有害事象 MedDRA（PT） Version 17.1 | CTCAE Grade | 転帰 持続期間 | 治験薬の処置 | 治験薬との因果関係 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 本薬群 | | | | | | | |
| 18011007 | 59 歳 女性 White | 19 日目 | 肺感染 | 2 | 回復 3 日間 | 用量変更なし | 関連なし |
| | | 25 日目 | 肺感染 | 2 | 回復 11 日間 | 投与休薬 | 関連なし |
| 18011008 | 66 歳 男性 White | 10 日目 | 発熱 | 2 | 回復 2 日間 | 用量変更なし | 関連あるかもしれない |
| | | 226 日目 | 脊髄圧迫 | 3 | 回復 21 日間 | 投与中止 | 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 | 投与中止 | 関連なし |
| | | 60 日目 | 敗血症性ショック | 5 | 死亡 1 日間 | 該当せず | 関連なし |
| 24031006 | 55 歳 男性 White | 20 日目 | 肺炎 | 3 | 回復 7 日間 | 投与休薬 | 関連あるかもしれない |
| 19021002 | 52 歳 男性 Not Applicable | 36 日目 | 尿路感染 | 3 | 回復 2 日間 | 該当せず | 関連なし |
| 19021011 | 65 歳 女性 Not Applicable | 49 日目 | 病的骨折 | 3 | 回復 18 日間 | 該当せず | 関連なし |
| 19021012 | 62 歳 女性 Not Applicable | 258 日目 | 腸閉塞 | 3 | 回復 8 日間 | 投与休薬 | 関連あるかもしれない |
| 19031001 | 75 歳 女性 Not Applicable | 147 日目 | 下痢 | 3 | 回復 20 日間 | 投与休薬 | 関連あるかもしれない |
| | | 147 日目 | 無力症 | 3 | 回復 20 日間 | 投与休薬 | 関連あるかもしれない |
| 19041013 | 52 歳 女性 Not Applicable | 41 日目 | 後腹膜出血 | 4 | 回復 15 日間 | 投与減量 | 関連あるかもしれない |
| 19081011 | 65 歳 女性 Not Applicable | 3 日目 | 発熱 | 1 | 回復 1 日間 | 用量変更なし | 関連なし |
| 19081016 | 58 歳 女性 Not Applicable | 43 日目 | 肺塞栓症 | 3 | 回復 3 日間 | 用量変更なし | 関連なし |
| 26011009 | 58 歳 女性 White | 80 日目 | 腸閉塞 | 3 | 回復 26 日間 | 該当せず | 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 を引用）

表 2.7.6.1-16　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（外国 309 試験）（続き）

| 被験者識別コード | 年齢[a] 性別 人種 | 発現日[b] | 有害事象 MedDRA（PT） Version 17.1 | CTCAE Grade | 転帰 持続期間 | 治験薬の処置 | 治験薬との因果関係 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 本薬群 | | | | | | | |
| 26031003 | 63 歳 男性 White | 16 日目 | 発熱 | 3 | 回復 2 日間 | 用量変更なし | 関連あるかもしれない |
| | | 40 日目 | 発熱 | 3 | 回復 5 日間 | 用量変更なし | 関連なし |
| | | 80 日目 | 発熱 | 2 | 回復 5 日間 | 該当せず | 関連なし |
| 46031002 | 53 歳 女性 White | 24 日目 | 貧血 | 2 | 回復 3 日間 | 用量変更なし | おそらく関連あり |
| | | 24 日目 | 発熱 | 1 | 回復 4 日間 | 用量変更なし | おそらく関連あり |
| | | 24 日目 | ブドウ球菌性菌血症 | 4 | 回復 20 日間 | 投与休薬 | 関連なし |
| | | 29 日目 | 好中球減少症 | 4 | 回復 3 日間 | 用量変更なし | 関連あるかもしれない |
| | | 29 日目 | 腫瘍熱 | 1 | 回復 15 日間 | 用量変更なし | 関連なし |
| | | 32 日目 | 好中球減少症 | 3 | 回復 1 日間 | 投与休薬 | 関連あるかもしれない |
| | | 33 日目 | 好中球減少症 | 2 | 回復 2 日間 | 投与休薬 | 関連あるかもしれない |
| | | 51 日目 | 小腸閉塞 | 3 | 回復 12 日間 | 該当せず | 関連なし |
| 46041008 | 55 歳 男性 White | 23 日目 | 医療機器関連感染 | 2 | 回復 9 日間 | 投与休薬 | 関連なし |
| 22021003 | 53 歳 女性 White | 38 日目 | 貧血 | 3 | 回復 4 日間 | 投与減量 | おそらく関連あり |
| 22041011 | 47 歳 女性 White | 50 日目 | 呼吸不全 | 5 | 死亡 1 日間 | 該当せず | 関連なし |
| 22051003 | 41 歳 女性 White | 5 日目 | 疲労 | 2 | 回復 9 日間 | 投与休薬 | 関連あるかもしれない |
| | | 6 日目 | 腫瘍出血 | 3 | 回復 8 日間 | 投与休薬 | 関連なし |
| 22061001 | 61 歳 女性 White | 34 日目 | 肺転移 | 5 | 死亡 1 日間 | 該当せず | 関連なし |
| 23011003 | 39 歳 女性 White | 102 日目 | 亜イレウス | 3 | 回復 2 日間 | 用量変更なし | 関連なし |
| | | 127 日目 | 全身健康状態低下 | 3 | 回復 4 日間 | 用量変更なし | 関連なし |
| 23011007 | 58 歳 女性 White | 27 日目 | 細菌性関節炎 | 3 | 回復 45 日間 | 投与休薬 | 関連なし |
| | | 90 日目 | セラチア性菌血症 | 3 | 回復 11 日間 | 該当せず | 関連なし |
| | | 100 日目 | 発熱 | 3 | 回復 2 日間 | 該当せず | 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 を引用）

表 2.7.6.1-16　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（外国 309 試験）（続き）

| 被験者識別コード | 年齢[a] 性別 人種 | 発現日[b] | 有害事象 MedDRA（PT） Version 17.1 | CTCAE Grade | 転帰 持続期間 | 治験薬の処置 | 治験薬との因果関係 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 本薬群 | | | | | | | |
| 47031003 | 32 歳 女性 White | 23 日目 | 背部痛 | 3 | 回復 5 日間 | 用量変更なし | 関連なし |
| | | 309 日目 | 背部痛 | 3 | 回復 7 日間 | 用量変更なし | 関連なし |
| 48021001 | 36 歳 女性 Other | 7 日目 | 心嚢液貯留 | 3 | 回復 5 日間 | 投与中止 | おそらく関連あり |
| 48091003 | 53 歳 女性 White | 36 日目 | 下痢 | 2 | 回復 3 日間 | 用量変更なし | 関連なし |
| 48111004 | 37 歳 男性 White | 135 日目 | 呼吸不全 | 3 | 未回復 35 日間 | 用量変更なし | 関連なし |
| 48121004 | 63 歳 女性 Japanese | 35 日目 | 単麻痺 | 3 | 未回復 – | 投与休薬 | 関連なし |
| 48121005 | 36 歳 女性 White | 12 日目 | 腹痛 | 3 | 回復 9 日間 | 用量変更なし | 関連なし |
| | | 13 日目 | 呼吸困難 | 4 | 軽快 – | 用量変更なし | 関連なし |
| 41011001 | 55 歳 女性 White | 84 日目 | 貧血 | 2 | 不明 – | 用量変更なし | 関連なし |
| | | 84 日目 | 尿路感染 | 2 | 回復 8 日間 | 用量変更なし | 関連なし |
| | | 101 日目 | 肺炎 | 4 | 未回復 4 日間 | 該当せず | 関連なし |
| 41011004 | 41 歳 女性 White | 15 日目 | 好中球減少症 | 4 | 回復 3 日間 | 投与減量 | おそらく関連あり |
| | | 29 日目 | 好中球減少症 | 3 | 回復 2 日間 | 投与減量 | 関連あるかもしれない |
| 41031003 | 56 歳 女性 White | 43 日目 | 気管支肺炎 | 3 | 回復 15 日間 | 投与減量 | 関連あるかもしれない |
| | | 107 日目 | 発熱 | 1 | 回復 8 日間 | 用量変更なし | 関連あるかもしれない |
| 41031005 | 64 歳 女性 White | 442 日目 | 尿路感染 | 3 | 回復 7 日間 | 投与中止 | 関連なし |
| 35011002 | 28 歳 男性 Other Asian | 53 日目 | 胆管拡張 | 3 | 回復 4 日間 | 用量変更なし | 関連なし |
| | | 295 日目 | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 2 | 回復 17 日間 | 投与休薬 | 関連なし |
| | | 295 日目 | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 2 | 回復 17 日間 | 投与休薬 | 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 を引用）

表 2.7.6.1-16　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（外国 309 試験）（続き）

| 被験者識別コード | 年齢[a] 性別 人種 | 発現日[b] | 有害事象 MedDRA（PT） Version 17.1 | CTCAE Grade | 転帰 持続期間 | 治験薬の処置 | 治験薬との因果関係 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 本薬群 | | | | | | | |
| 35061012 | 50 歳 女性 Other Asian | 3 日目 | イレウス | 2 | 未回復 – | 用量変更なし | 関連なし |
| 44041001 | 56 歳 女性 White | 8 日目 | 好中球減少症 | 3 | 回復 15 日間 | 投与減量 | おそらく関連あり |
| | | 85 日目 | 呼吸不全 | 3 | 回復 6 日間 | 該当せず | 関連なし |
| | | 97 日目 | 呼吸不全 | 5 | 死亡 1 日間 | 該当せず | 関連なし |
| 44041005 | 50 歳 女性 White | 8 日目 | 腸閉塞 | 4 | 未回復 – | 該当せず | 関連なし |
| | | 8 日目 | 高ビリルビン血症 | 4 | 未回復 – | 該当せず | 関連なし |
| 32041002 | 73 歳 女性 Other Asian | 30 日目 | 低ナトリウム血症 | 3 | 回復 7 日間 | 投与休薬 | 関連あるかもしれない |
| | | 43 日目 | 低ナトリウム血症 | 3 | 回復 110 日間 | 用量変更なし | 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 を引用）

表 2.7.6.1-16　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（外国 309 試験）（続き）

| 被験者識別コード | 年齢[a] 性別 人種 | 発現日[b] | 有害事象 MedDRA（PT） Version 17.1 | CTCAE Grade | 転帰 持続期間 | 治験薬の処置 | 治験薬との因果関係 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ダカルバジン群 | | | | | | | |
| 12011003 | 58 歳 男性 White | 46 日目 | 深部静脈血栓症 | 3 | 未回復 – | 用量変更なし | 関連なし |
| 12021002 | 51 歳 女性 Black or African American | 14 日目 | 汎血球減少症 | 3 | 回復 11 日間 | 投与休薬 | 関連なし |
| | | 14 日目 | 悪性胸水 | 3 | 回復 11 日間 | 投与中止 | 関連なし |
| 12021005 | 61 歳 女性 White | 70 日目 | 胆嚢炎 | 3 | 回復 7 日間 | 用量変更なし | 関連なし |
| | | 80 日目 | 胆管炎 | 3 | 回復 9 日間 | 用量変更なし | 関連なし |
| 11011002 | 59 歳 女性 White | 13 日目 | 胸水 | 3 | 回復 8 日間 | 用量変更なし | 関連なし |
| 11031006 | 66 歳 女性 White | 42 日目 | 白血球減少症 | 3 | 回復 8 日間 | 用量変更なし | おそらく関連あり |
| 11031008 | 65 歳 男性 White | 85 日目 | 小腸閉塞 | 3 | 未回復 – | 該当せず | 関連なし |
| 11041005 | 42 歳 男性 Other | 43 日目 | 腹部膨満 | 2 | 回復 5 日間 | 用量変更なし | 関連なし |
| 11061002 | 50 歳 男性 White | 46 日目 | 肺炎 | 3 | 回復 7 日間 | 該当せず | 関連あるかもしれない |
| 11091001 | 63 歳 女性 White | 37 日目 | 低血圧 | 3 | 回復 1 日間 | 用量変更なし | 関連あるかもしれない |
| 11141007 | 56 歳 女性 Other | 80 日目 | 貧血 | 3 | 回復 7 日間 | 用量変更なし | おそらく関連あり |
| | | 80 日目 | 血小板減少症 | 4 | 回復 7 日間 | 用量変更なし | おそらく関連あり |
| | | 80 日目 | 憩室 | 3 | 回復 7 日間 | 用量変更なし | 関連なし |
| | | 80 日目 | 胃腸出血 | 3 | 回復 7 日間 | 用量変更なし | 関連あるかもしれない |
| | | 134 日目 | 血小板減少症 | 3 | 回復 9 日間 | 投与減量 | おそらく関連あり |
| | | 134 日目 | 胃腸出血 | 3 | 回復 4 日間 | 用量変更なし | 関連あるかもしれない |
| | | 184 日目 | 胃腸出血 | 3 | 回復 11 日間 | 用量変更なし | 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 を引用）

表 2.7.6.1-16　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（外国 309 試験）（続き）

| 被験者識別コード | 年齢[a] 性別 人種 | 発現日[b] | 有害事象 MedDRA（PT） Version 17.1 | CTCAE Grade | 転帰 持続期間 | 治験薬の処置 | 治験薬との因果関係 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ダカルバジン群 | | | | | | | |
| 11141010 | 46 歳 女性 White | 15 日目 | 発熱性好中球減少症 | 3 | 回復 5 日間 | 用量変更なし | おそらく関連あり |
| | | 15 日目 | 血小板減少症 | 4 | 回復 9 日間 | 投与減量 | おそらく関連あり |
| | | 19 日目 | 発熱性好中球減少症 | 4 | 回復 5 日間 | 用量変更なし | おそらく関連あり |
| | | 23 日目 | 血小板減少症 | 3 | 回復 5 日間 | 用量変更なし | おそらく関連あり |
| 11151001 | 35 歳 男性 White | 36 日目 | 悪性胸水 | 2 | 回復 8 日間 | 用量変更なし | 関連なし |
| | | 36 日目 | 呼吸困難 | 2 | 回復 11 日間 | 該当せず | 関連なし |
| 11191005 | 75 歳 男性 White | 255 日目 | 肺炎 | 3 | 回復 2 日間 | 用量変更なし | 関連あるかもしれない |
| 11191006 | 64 歳 女性 White | 36 日目 | 頭蓋内腫瘍出血 | 3 | 回復 6 日間 | 該当せず | 関連なし |
| 11211005 | 57 歳 男性 White | 47 日目 | しゃっくり | 3 | 回復 5 日間 | 該当せず | 関連なし |
| 11211026 | 73 歳 女性 White | 28 日目 | 貧血 | 2 | 回復 3 日間 | 用量変更なし | 関連なし |
| | | 29 日目 | 労作性呼吸困難 | 3 | 回復 3 日間 | 投与減量 | 関連なし |
| | | 59 日目 | 呼吸不全 | 4 | 回復 15 日間 | 用量変更なし | 関連なし |
| | | 74 日目 | 呼吸不全 | 5 | 死亡 1 日間 | 用量変更なし | 関連なし |
| 11211028 | 59 歳 女性 White | 83 日目 | 小腸閉塞 | 2 | 回復 3 日間 | 用量変更なし | 関連なし |
| | | 528 日目 | 腸閉塞 | 3 | 回復 5 日間 | 該当せず | 関連なし |
| 11211030 | 48 歳 女性 White | 15 日目 | 血小板減少症 | 4 | 回復 8 日間 | 用量変更なし | おそらく関連あり |
| | | 22 日目 | 好中球減少症 | 4 | 回復 9 日間 | 用量変更なし | おそらく関連あり |
| 11221004 | 52 歳 女性 White | 14 日目 | 汎血球減少症 | 3 | 回復 4 日間 | 用量変更なし | おそらく関連あり |
| | | 14 日目 | 腹痛 | 3 | 回復 4 日間 | 用量変更なし | 関連なし |
| 11221007 | 40 歳 女性 White | 105 日目 | 平滑筋肉腫 | 3 | 回復 1 日間 | 該当せず | 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 を引用）

表 2.7.6.1-16　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（外国 309 試験）（続き）

| 被験者識別コード | 年齢[a] 性別 人種 | 発現日[b] | 有害事象 MedDRA（PT） Version 17.1 | CTCAE Grade | 転帰 持続期間 | 治験薬の処置 | 治験薬との因果関係 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ダカルバジン群 | | | | | | | |
| 11231001 | 67 歳 女性 White | 21 日目 | 心房細動 | 3 | 回復 2 日間 | 該当せず | 関連なし |
| 11231004 | 54 歳 男性 White | 21 日目 | 貧血 | 3 | 回復 30 日間 | 投与休薬 | おそらく関連あり |
| | | 21 日目 | 好中球減少症 | 3 | 回復 18 日間 | 投与休薬 | おそらく関連あり |
| | | 21 日目 | 血小板数減少 | 4 | 回復 11 日間 | 投与休薬 | おそらく関連あり |
| 11271006 | 65 歳 女性 Black or African American | 25 日目 | 十二指腸潰 | 3 | 回復 21 日間 | 投与休薬 | 関連なし |
| 11291005 | 65 歳 男性 White | 88 日目 | ヘモグロビン減少 | 3 | 回復 49 日間 | 用量変更なし | おそらく関連あり |
| 11361001 | 50 歳 男性 White | 21 日目 | 大腸閉塞 | 3 | 回復 2 日間 | 投与休薬 | 関連なし |
| | | 44 日目 | 腹痛 | 3 | 回復 5 日間 | 用量変更なし | 関連なし |
| 11381002 | 52 歳 男性 White | 16 日目 | 小腸閉塞 | 3 | 回復 8 日間 | 該当せず | 関連なし |
| | | 77 日目 | 下痢 | 3 | 回復 5 日間 | 該当せず | 関連なし |
| | | 77 日目 | 発熱 | 2 | 回復 2 日間 | 該当せず | 関連なし |
| 11391004 | 63 歳 女性 White | 37 日目 | 血小板減少症 | 4 | 未回復 7 日間 | 投与減量 | おそらく関連あり |
| 11101001 | 69 歳 男性 White | 20 日目 | 血小板減少症 | 4 | 回復 2 日間 | 投与休薬 | おそらく関連あり |
| 11991005 | 67 歳 女性 White | 15 日目 | 好中球減少症 | 4 | 回復 3 日間 | 用量変更なし | おそらく関連あり |
| | | 15 日目 | 血小板減少症 | 4 | 回復 4 日間 | 用量変更なし | おそらく関連あり |
| 14031001 | 31 歳 女性 White | 4 日目 | 蜂巣炎 | 3 | 回復 5 日間 | 用量変更なし | 関連あるかもしれない |
| | | 56 日目 | 深部静脈血栓症 | 3 | 回復 9 日間 | 用量変更なし | 関連なし |
| 17011001 | 61 歳 男性 White | 43 日目 | 貧血 | 2 | 回復 3 日間 | 投与中止 | おそらく関連あり |
| | | 51 日目 | 脊椎痛 | 3 | 回復 16 日間 | 該当せず | 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 を引用）

表 2.7.6.1-16　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（外国 309 試験）（続き）

| 被験者識別コード | 年齢[a] 性別 人種 | 発現日[b] | 有害事象 MedDRA（PT） Version 17.1 | CTCAE Grade | 転帰 持続期間 | 治験薬の処置 | 治験薬との因果関係 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ダカルバジン群 | | | | | | | |
| 17021002 | 62 歳 男性 White | 43 日目 | 血小板減少症 | 3 | 回復 4 日間 | 投与休薬 | おそらく関連あり |
| | | 47 日目 | 血小板減少症 | 4 | 回復 2 日間 | 投与休薬 | おそらく関連あり |
| | | 47 日目 | 好中球数減少 | 3 | 回復 2 日間 | 用量変更なし | おそらく関連あり |
| 17021008 | 54 歳 女性 White | 43 日目 | 白血球減少症 | 3 | 回復 8 日間 | 投与休薬 | おそらく関連あり |
| | | 43 日目 | 好中球減少症 | 3 | 回復 7 日間 | 用量変更なし | おそらく関連あり |
| | | 113 日目 | 白血球減少症 | 3 | 回復 8 日間 | 投与休薬 | おそらく関連あり |
| | | 113 日目 | 好中球減少症 | 3 | 回復 8 日間 | 用量変更なし | おそらく関連あり |
| | | 141 日目 | 貧血 | 2 | 回復 5 日間 | 用量変更なし | おそらく関連あり |
| | | 141 日目 | 白血球減少症 | 3 | 回復 5 日間 | 投与休薬 | おそらく関連あり |
| | | 141 日目 | 好中球減少症 | 3 | 回復 5 日間 | 用量変更なし | おそらく関連あり |
| | | 141 日目 | 発熱 | 1 | 回復 5 日間 | 用量変更なし | おそらく関連あり |
| 17021016 | 38 歳 女性 White | 21 日目 | 好中球減少症 | 3 | 回復 23 日間 | 投与減量 | おそらく関連あり |
| 21011002 | 76 歳 女性 White | 39 日目 | 呼吸困難 | 2 | 回復 21 日間 | 該当せず | 関連あるかもしれない |
| 21031002 | 53 歳 女性 White | 12 日目 | 腫瘍疼痛 | 3 | 回復 6 日間 | 用量変更なし | 関連なし |
| | | 97 日目 | 上腹部痛 | 3 | 回復 9 日間 | 用量変更なし | 関連なし |
| | | 97 日目 | 筋骨格痛 | 3 | 回復 9 日間 | 用量変更なし | 関連なし |
| | | 115 日目 | 腫瘍疼痛 | 3 | 回復 7 日間 | 用量変更なし | 関連なし |
| 21031004 | 50 歳 男性 White | 8 日目 | 貧血 | 4 | 回復 2 日間 | 用量変更なし | 関連あるかもしれない |
| 21041005 | 53 歳 女性 White | 81 日目 | 貧血 | 4 | 回復 12 日間 | 用量変更なし | 関連あるかもしれない |
| | | 81 日目 | 血小板減少症 | 4 | 回復 12 日間 | 投与休薬 | 関連あるかもしれない |
| | | 81 日目 | 鼻出血 | 4 | 回復 7 日間 | 投与休薬 | 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 5.3.5.1.1 の Listing 16.4.2.3 を引用）

表 2.7.6.1-16　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（外国 309 試験）（続き）

| 被験者識別コード | 年齢[a] 性別 人種 | 発現日[b] | 有害事象 MedDRA（PT） Version 17.1 | CTCAE Grade | 転帰 持続期間 | 治験薬の処置 | 治験薬との因果関係 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ダカルバジン群 | | | | | | | |
| 18011003 | 54 歳 女性 White | 28 日目 | 発熱 | 1 | 回復 3 日間 | 該当せず | 関連なし |
| 24011002 | 61 歳 女性 White | 49 日目 | 呼吸不全 | 3 | 回復 15 日間 | 投与休薬 | 関連なし |
| | | 95 日目 | 気道感染 | 3 | 回復 6 日間 | 投与休薬 | 関連なし |
| | | 97 日目 | 貧血 | 3 | 回復 2 日間 | 用量変更なし | 関連なし |
| 24031004 | 64 歳 女性 White | 17 日目 | 腹痛 | 3 | 未回復 – | 用量変更なし | 関連なし |
| | | 17 日目 | 無力症 | 3 | 未回復 – | 用量変更なし | 関連なし |
| 24051005 | 65 歳 男性 White | 42 日目 | 肺塞栓症 | 3 | 回復 8 日間 | 用量変更なし | 関連なし |
| 24071001 | 53 歳 男性 White | 100 日目 | 出血性胃腸潰瘍 | 3 | 回復 4 日間 | 該当せず | 関連なし |
| 19011003 | 57 歳 男性 Not Applicable | 30 日目 | 丹毒 | 4 | 回復 7 日間 | 用量変更なし | 関連なし |
| 19041011 | 57 歳 男性 Not Applicable | 22 日目 | 好中球減少症 | 4 | 回復 8 日間 | 投与休薬 | おそらく関連あり |
| 19041014 | 59 歳 女性 Not Applicable | 12 日目 | 下痢 | 2 | 回復 1 日間 | 用量変更なし | 関連あるかもしれない |
| | | 15 日目 | 発熱 | 3 | 回復 1 日間 | 用量変更なし | 関連あるかもしれない |
| | | 19 日目 | 医療機器関連感染 | 3 | 回復 5 日間 | 用量変更なし | 関連なし |
| | | 55 日目 | 血小板減少症 | 4 | 未回復 – | 投与中止 | おそらく関連あり |
| 19041018 | 47 歳 女性 Not Applicable | 5 日目 | 腸閉塞 | 3 | 回復 5 日間 | 用量変更なし | 関連なし |
| 19081006 | 61 歳 男性 Not Applicable | 7 日目 | 急性腎不全 | 1 | 未回復 – | 用量変更なし | 関連なし |
| | | 7 日目 | 呼吸困難 | 2 | 未回復 – | 用量変更なし | 関連なし |
| 19081007 | 51 歳 男性 Not Applicable | 10 日目 | 腸閉塞 | 3 | 回復 4 日間 | 用量変更なし | 関連なし |
| | | 17 日目 | 腸閉塞 | – | 未回復 – | 該当せず | 関連なし |
| | | 18 日目 | 全身健康状態低下 | – | 未回復 3 日間 | 該当せず | 関連なし |
| | | 21 日目 | 全身健康状態低下 | 5 | 死亡 1 日間 | 該当せず | 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 を引用）

表 2.7.6.1-16　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（外国 309 試験）（続き）

| 被験者識別コード | 年齢[a] 性別 人種 | 発現日[b] | 有害事象 MedDRA（PT） Version 17.1 | CTCAE Grade | 転帰 持続期間 | 治験薬の処置 | 治験薬との因果関係 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ダカルバジン群 | | | | | | | |
| 19081014 | 58 歳 女性 Not Applicable | 42 日目 | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 4 | 回復 21 日間 | 該当せず | 関連なし |
| | | 42 日目 | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 3 | 回復 21 日間 | 該当せず | 関連なし |
| 19081017 | 49 歳 女性 Not Applicable | 34 日目 | 無気肺 | 3 | 回復 5 日間 | 該当せず | 関連なし |
| 26011006 | 51 歳 男性 White | 20 日目 | 好中球減少症 | 3 | 回復 10 日間 | 用量変更なし | おそらく関連あり |
| | | 20 日目 | 血小板減少症 | 4 | 回復 2 日間 | 投与休薬 | おそらく関連あり |
| | | 20 日目 | 腸閉塞 | 3 | 回復 5 日間 | 投与休薬 | 関連なし |
| 26011007 | 56 歳 女性 White | 13 日目 | 白血球減少症 | 4 | 回復 30 日間 | 投与休薬 | おそらく関連あり |
| | | 13 日目 | 好中球減少症 | 4 | 回復 31 日間 | 用量変更なし | おそらく関連あり |
| | | 16 日目 | 血小板減少症 | 3 | 回復 28 日間 | 投与中止 | おそらく関連あり |
| 26021005 | 58 歳 男性 White | 24 日目 | 非心臓性胸痛 | 3 | 不明 – | 用量変更なし | 関連なし |
| 46041009 | 59 歳 女性 White | 93 日目 | 腹痛 | 3 | 回復 5 日間 | 用量変更なし | 関連なし |
| | | 141 日目 | ヘモグロビン減少 | 3 | 回復 12 日間 | 用量変更なし | 関連なし |
| 22011005 | 49 歳 女性 White | 15 日目 | 汎血球減少症 | 4 | 回復 23 日間 | 投与休薬 | おそらく関連あり |
| 22031003 | 64 歳 女性 White | 149 日目 | 気胸 | 3 | 回復 20 日間 | 投与中止 | おそらく関連あり |
| 22061002 | 59 歳 女性 White | 52 日目 | 心停止 | 5 | 死亡 1 日間 | 該当せず | 関連なし |
| 22081002 | 65 歳 女性 White | 16 日目 | 腸閉塞 | 2 | 回復 7 日間 | 用量変更なし | 関連なし |
| 23021001 | 55 歳 男性 White | 39 日目 | 前庭神経炎 | 3 | 回復 72 日間 | 用量変更なし | 関連なし |
| 23021002 | 48 歳 女性 White | 86 日目 | 各種物質毒性 | 2 | 回復 6 日間 | 用量変更なし | 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 を引用）

表 2.7.6.1-16　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（外国 309 試験）（続き）

| 被験者識別コード | 年齢[a] 性別 人種 | 発現日[b] | 有害事象 MedDRA（PT） Version 17.1 | CTCAE Grade | 転帰 持続期間 | 治験薬の処置 | 治験薬との因果関係 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ダカルバジン群 | | | | | | | |
| 48081001 | 52 歳 男性 White | 46 日目 | 病的骨折 | 4 | 未回復 – | 該当せず | 関連なし |
| 48091008 | 35 歳 女性 White | 1 日目 | 薬物過敏症 | 3 | 回復 1 日間 | 用量変更なし | おそらく関連あり |
| | | 21 日目 | 薬物過敏症 | 3 | 回復 1 日間 | 投与中止 | おそらく関連あり |
| 48111002 | 68 歳 男性 White | 15 日目 | 尿路感染 | 3 | 回復 12 日間 | 用量変更なし | 関連なし |
| | | 19 日目 | 貧血 | 3 | 回復 1 日間 | 用量変更なし | おそらく関連あり |
| | | 20 日目 | 貧血 | 4 | 回復 1 日間 | 用量変更なし | おそらく関連あり |
| | | 20 日目 | 血小板減少症 | 4 | 回復 6 日間 | 用量変更なし | おそらく関連あり |
| | | 20 日目 | 腸出血 | 3 | 回復 16 日間 | 投与休薬 | 関連なし |
| | | 21 日目 | 貧血 | 3 | 回復 7 日間 | 用量変更なし | おそらく関連あり |
| | | 24 日目 | 深部静脈血栓症 | 3 | 未回復 – | 用量変更なし | 関連なし |
| | | 26 日目 | 発熱性好中球減少症 | 3 | 回復 10 日間 | 用量変更なし | おそらく関連あり |
| | | 26 日目 | 血小板減少症 | 3 | 回復 5 日間 | 用量変更なし | おそらく関連あり |
| 41011005 | 55 歳 男性 White | 8 日目 | 胸水 | 2 | 回復 4 日間 | 用量変更なし | 関連なし |
| | | 15 日目 | 血小板減少症 | 4 | 回復 3 日間 | 用量変更なし | おそらく関連あり |
| | | 17 日目 | 血小板減少症 | 4 | 回復 2 日間 | 投与中止 | おそらく関連あり |
| | | 18 日目 | 血小板減少症 | 3 | 回復 2 日間 | 該当せず | おそらく関連あり |
| | | 24 日目 | 好中球減少症 | 4 | 回復 6 日間 | 該当せず | おそらく関連あり |
| 41021002 | 67 歳 女性 White | 1 日目 | 低血圧 | 2 | 回復 3 日間 | 用量変更なし | 関連なし |
| 41031002 | 50 歳 男性 White | 8 日目 | 末梢性運動ニューロパチー | 3 | 回復 21 日間 | 投与中止 | 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 を引用）

表 2.7.6.1-16　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（外国 309 試験）（続き）

| 被験者識別コード | 年齢[a] 性別 人種 | 発現日[b] | 有害事象 MedDRA（PT） Version 17.1 | CTCAE Grade | 転帰 持続期間 | 治験薬の処置 | 治験薬との因果関係 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ダカルバジン群 | | | | | | | |
| 35011005 | 49 歳 男性 Other Asian | 16 日目 | 悪性腹水 | 3 | 回復 12 日間 | 投与休薬 | 関連なし |
| 35031001 | 64 歳 女性 Other Asian | 78 日目 | 神経痛 | 3 | 回復 17 日間 | 用量変更なし | 関連なし |
| | | 103 日目 | 神経痛 | 3 | 回復 57 日間 | 該当せず | 関連なし |
| 33011004 | 53 歳 女性 Other Asian | 39 日目 | 呼吸困難 | 4 | 未回復 – | 用量変更なし | 関連なし |
| 32011001 | 43 歳 女性 Other Asian | 22 日目 | 好中球減少症 | 3 | 回復 8 日間 | 投与休薬 | 関連あるかもしれない |
| | | 123 日目 | 肺転移 | 3 | 未回復 – | 該当せず | 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 を引用）

### 2.7.6.1.7.3　治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った主な有害事象（いずれかの群で発現例が 2 例以上）の発現例数（発現率）を表 2.7.6.1-17 に示した。また，治験薬の投与中止に至った有害事象一覧を表 2.7.6.1-18 に示した。

本薬群で治験薬の投与中止に至った有害事象は 7.5%（17/226 例）に発現し，2 例以上に認められた有害事象は，血小板減少症，疲労（各 0.9%，2/226 例）であった。

ダカルバジン群で治験薬の投与中止に至った有害事象は 4.9%（11/224 例）に発現し，2 例以上に認められた有害事象は，血小板減少症（1.3%，3/224 例），疲労（0.9%，2/224 例）であった。

表 2.7.6.1-17　治験薬の投与中止に至った主な有害事象（安全性解析対象集団）（外国 309 試験）

| 有害事象名 ［MedDRA Version 17.1］ ＜SOC＞ PT | 本薬群 226 例 | | ダカルバジン群 224 例 | |
|---|---|---|---|---|
| | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 |
| 発現例数（発現率） | 17 (7.5) | 9 (4.0) | 11 (4.9) | 8 (3.6) |
| ＜血液およびリンパ系障害＞ | 2 (0.9) | 2 (0.9) | 4 (1.8) | 4 (1.8) |
| 血小板減少症 | 2 (0.9) | 2 (0.9) | 3 (1.3) | 3 (1.3) |
| ＜一般・全身障害および投与部位の状態＞ | 3 (1.3) | 2 (0.9) | 2 (0.9) | 2 (0.9) |
| 疲労 | 2 (0.9) | 2 (0.9) | 2 (0.9) | 2 (0.9) |

数字は発現例数，（ ）内は発現率（%）
本表では，いずれかの群で発現例が 2 例以上の治験薬の投与中止に至った有害事象を示した。
（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.2.2，Table 14.3.2.16 及び添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.2.5 を引用）

表 2.7.6.1-18　治験薬の投与中止に至った有害事象一覧（安全性解析対象集団）（外国 309 試験）

| 被験者識別コード | 年齢[a] 性別 人種 | 発現日[b] | 有害事象 MedDRA（PT） Version 17.1 | CTCAE Grade | 重篤性 | 転帰 持続期間 | 治験薬との因果関係 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 本薬群 | | | | | | | |
| 12051003 | 50 歳 女性 White | 324 日目 | 血小板減少症 | 2 | 非重篤 | 未回復 90 日間 | おそらく関連あり |
| 11121002 | 68 歳 女性 White | 54 日目 | 好中球減少性敗血症 | 4 | 重篤 | 未回復 2 日間 | 関連あるかもしれない |
| 11141002 | 73 歳 女性 White | 162 日目 | 末梢性感覚ニューロパチー | 3 | 非重篤 | 未回復 – | 関連あるかもしれない |
| 11141006 | 64 歳 女性 White | 22 日目 | 疲労 | 3 | 非重篤 | 未回復 – | 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 | 重篤 | 未回復 6 日間 | 関連なし |
| 11271003 | 44 歳 女性 White | 23 日目 | 発熱 | 1 | 重篤 | 回復 127 日間 | 関連なし |
| 11291001 | 44 歳 女性 White | 127 日目 | 腸管虚血 | 3 | 重篤 | 回復 5 日間 | 関連なし |
| 11291002 | 69 歳 男性 White | 29 日目 | 心電図 QT 延長 | 3 | 非重篤 | 未回復 – | 関連あるかもしれない |
| 11291006 | 78 歳 女性 White | 204 日目 | 疲労 | 2 | 非重篤 | 未回復 – | 関連あるかもしれない |
| 14051001 | 72 歳 女性 White | 91 日目 | 誤嚥性肺炎 | 4 | 重篤 | 未回復 1 日間 | 関連なし |
| 18011008 | 66 歳 男性 White | 226 日目 | 脊髄圧迫 | 3 | 重篤 | 回復 21 日間 | 関連なし |
| 24011004 | 69 歳 女性 White | 59 日目 | 敗血症性ショック | 4 | 重篤 | 未回復 2 日間 | 関連なし |
| 19021003 | 61 歳 女性 Not Applicable | 381 日目 | 多発ニューロパチー | 3 | 非重篤 | 回復 71 日間 | おそらく関連あり |
| 26041001 | 74 歳 女性 White | 29 日目 | 背部痛 | 2 | 非重篤 | 未回復 – | 関連なし |
| 48021001 | 36 歳 女性 Other Asian | 7 日目 | 心嚢液貯留 | 3 | 重篤 | 回復 5 日間 | おそらく関連あり |
| 48111005 | 61 歳 女性 White | 197 日目 | 血小板減少症 | 1 | 非重篤 | 未回復 – | おそらく関連あり |

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 16.4.2.4 を引用）

表 2.7.6.1-18　治験薬の投与中止に至った有害事象一覧（安全性解析対象集団）（外国 309 試験）（続き）

| 被験者識別コード | 年齢[a] 性別 人種 | 発現日[b] | 有害事象 MedDRA（PT） Version 17.1 | CTCAE Grade | 重篤性 | 転帰 持続期間 | 治験薬との因果関係 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 本薬群 | | | | | | | |
| 41031005 | 64 歳 女性 White | 442 日目 | 尿路感染 | 3 | 重篤 | 回復 7 日間 | 関連なし |
| ダカルバジン群 | | | | | | | |
| 12021002 | 51 歳 女性 Black or African American | 14 日目 | 悪性胸水 | 3 | 重篤 | 回復 11 日間 | 関連なし |
| 11211030 | 48 歳 女性 White | 29 日目 | 骨髄異形成症候群 | 2 | 非重篤 | 未回復 – | 関連なし |
| 11291005 | 65 歳 男性 White | 77 日目 | 疲労 | 2 | 非重篤 | 未回復 – | 関連あるかもしれない |
| 14031001 | 31 歳 女性 White | 87 日目 | 疲労 | 3 | 非重篤 | 回復 42 日間 | 関連あるかもしれない |
| 17011001 | 61 歳 男性 White | 43 日目 | 貧血 | 2 | 重篤 | 回復 3 日間 | おそらく関連あり |
| 19041014 | 59 歳 女性 Not Applicable | 55 日目 | 血小板減少症 | 4 | 重篤 | 未回復 – | おそらく関連あり |
| 26011007 | 56 歳 女性 White | 16 日目 | 血小板減少症 | 3 | 重篤 | 回復 28 日間 | おそらく関連あり |
| 22031003 | 64 歳 女性 White | 149 日目 | 気胸 | 3 | 重篤 | 回復 20 日間 | おそらく関連あり |
| 48091008 | 35 歳 女性 White | 21 日目 | 薬物過敏症 | 3 | 重篤 | 回復 1 日間 | おそらく関連あり |
| 41011005 | 55 歳 男性 White | 17 日目 | 血小板減少症 | 4 | 重篤 | 回復 2 日間 | おそらく関連あり |
| 41031002 | 50 歳 男性 White | 8 日目 | 末梢性運動ニューロパチー | 3 | 重篤 | 回復 21 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 5.3.5.1.1 の Listing 16.4.2.4 を引用）

#### 2.7.6.1.7.4 臨床検査値

本薬群において，好中球数減少が Grade 0（ベースライン時）から Grade 3 及び Grade 4 となった被験者は 39 例（17.3%）及び 30 例（13.3%）であった。ダカルバジン群において，好中球数減少が Grade 0 から Grade 3 及び Grade 4 となった被験者は 12 例（5.5%）及び 6 例（2.8%）であった。

本薬群において，白血球数減少が Grade 0 から Grade 3 及び Grade 4 となった被験者は 35 例（15.6%）及び 2 例（0.9%）であった。ダカルバジン群において，白血球数減少が Grade 0 から Grade 3 となった被験者は 9 例（4.1%）であり，Grade 4 となった被験者はなかった。

本薬群において，血小板数減少が Grade 0 から Grade 3 となった被験者は 1 例（0.4%）であり，Grade 4 となった被験者はなかった。ダカルバジン群において，血小板数減少が Grade 0 から Grade 3 及び Grade 4 となった被験者は 10 例（4.6%）及び 5 例（2.3%）であった。

#### 2.7.6.1.7.5 バイタルサイン，心電図

ダカルバジン群で 2 例に血圧の臨床的に重要な異常が認められた。1 例は Grade 3 の低血圧（72/56 mmHg）が第 37 日目（最終投与の 15 日後）にみられたが，塩化ナトリウムの投与後，第 39 日目に回復した。1 例は Grade 2 の回転性めまいが第 1 日目にみられ，低血圧（110/60 mmHg）により入院し，第 3 日目に回復した。本薬群では，血圧の臨床的に重要な異常は認められなかった。

本薬群において，投与前からの Fridercia 式による補正 QT 間隔（QTcF）の変化量が 60 msec を超えた被験者が 7 例（6.4%），投与後の QTcF が 501 msec 以上を示した被験者が 2 例（1.8%）であった。ダカルバジン群において，投与前からの QTcF の変化量が 60 msec を超えた被験者が 7 例（6.4%），投与後の QTcF が 501 msec 以上を示した被験者が 5 例（4.6%）であった。

### 2.7.6.1.8 結論

主要評価項目である OS について，悪性軟部腫瘍の患者に対し，本薬群はダカルバジン群に比較して有意な延長が認められた。

エリブリンは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。

### 2.7.6.1.9 統計解析プログラムの検査における事項

本試験の統計解析プログラムの検査において，その手順に不備が認められたため，その経緯及び試験結果への影響について，PMDA に報告を行った（詳細は 1.13.4.1 項参照）。

### 2.7.6.2 外国 207 試験［悪性軟部腫瘍患者を対象としたオープン試験］

……（添付資料 5.3.5.2.1）

#### 2.7.6.2.1 治験方法

治験方法の概略を表 2.7.6.2-1 に示し，観察・検査項目及び実施スケジュールを表 2.7.6.2-2 に示した。

表 2.7.6.2-1　治験方法の概略（外国 207 試験）

| 項　　目 | 内　　容 |
|---|---|
| 治験実施計画書番号 | E7389-E044-207 |
| 目的 | 標準療法後に再発した進行又は転移性の悪性軟部腫瘍患者におけるエリブリンの有効性及び安全性を評価する。 |
| 試験デザイン | 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） |
| 対象 | 前化学療法歴のある進行又は転移性の悪性軟部腫瘍の患者 |
| 選択基準 | (1)組織学的に確定診断された中～高悪性度の進行又は転移性の悪性軟部腫瘍を有し，以下のいずれかの組織型（国際保健機関［WHO］分類 2002）に該当する患者<br>1)平滑筋肉腫<br>2)脂肪肉腫（脱分化型，粘液型／円形細胞型，多形型，他に特定されない混合型）<br>3)滑膜肉腫<br>4)その他肉腫<br>(a) 線維芽細胞肉腫（成人型線維肉腫，粘液線維肉腫，硬化性類上皮線維肉腫），(b) いわゆる線維性組織球肉腫（多形型の悪性線維性組織球腫［MFH］，巨細胞性 MFH，炎症性 MFH），(c) 悪性グロムス腫瘍，(d) 横紋筋性肉腫（横紋筋肉腫，胞巣型又は多形型），ただし，胎児型横紋筋肉腫を除く，(e) 血管性の肉腫（類上皮型血管内皮腫，血管肉腫），(f) 分化不明の肉腫（滑膜，類上皮，胞巣状軟部，明細胞，線維形成性小円形細胞，腎外性ラブドイド腫瘍，悪性間葉腫，血管周囲類上皮細胞腫，内膜肉腫），ただし，軟骨肉腫，ユーイング肉腫・未熟神経外胚葉性腫瘍（PNET）を除く，(g) 悪性末梢神経鞘腫瘍，(h) 孤在性線維性腫瘍，(i) 他に特定されない未分化の悪性軟部腫瘍，(j) 治験調整医師により承認された，不適格な肉腫に該当しないその他の肉腫（登録前に文書又は e-mail での承認が必要）<br>以下の肉腫は不適格とする。<br>胎児性横紋筋肉腫，軟骨肉腫，骨肉腫，ユーイング肉腫／PNET，GIST，隆起性皮膚線維肉腫，炎症性筋線維芽細胞腫，神経芽細胞腫，悪性中皮腫，子宮中胚葉性混合腫瘍<br>(2)外部中央評価者による組織学的再評価のため，腫瘍のホルマリン固定パラフィン包理標本，ならびに代表的な H/E（hematoxylin/eosin）染色スライドが得られている者。外部中央評価者による評価は治療開始前には必須ではないが，登録から 10 日以内に行わなければならない。各実施医療機関における病理組織診断の結果は，治験組入れ判断には使用できるものとする。<br>(3)手術又は放射線治療の治療適応がない，再発，治療抵抗性又は転移病変がある患者<br>(4)過去 6 ヵ月以内に RECIST 基準による PD が確認され（すなわち，新病変の出現，測定可能病変の径和が 20%以上増加，若しくは外部評価により確認された測定不能病変の増悪がある），その後，特に治療を実施していない患 |

| 項　　目 | 内　　容 |
|---|---|
| | 者<br>(5)RECIST 基準に合致する測定可能病変を有する患者<br>(6)進行病変に対して 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。ただし，術前及び術後補助療法としての前化学療法歴は含めないものとする。<br>(7)28 日以内に大手術，ホルモン療法（補充療法を除く），化学療法，放射線療法，免疫療法又はその他の治験薬による治療を受けていない，若しくは過去 28 日以内に前治療から回復していない患者。エリスロポエチンは補助療法と考えられるため，使用可とする。<br>(8)脳又は硬膜への転移がない，これらが認められる場合にはエリブリンによる治療開始の 4 週間以上前までに局所治療を終え，コルチコステロイドの使用を中止している者。脳転移の兆候（画像等）や症状が認められる場合には，4 週間以上安定している患者。<br>(9)Grade 3 以上のニューロパチーの合併症がない患者<br>(10)年齢 18 歳以上の患者<br>(11)WHO による PS が 0 又は 1 の患者<br>(12)以下を満たす，骨髄機能が十分保持されている患者<br>1)絶対好中球数 ＞$1.5\times10^9$/L<br>2)血小板数 ＞$100\times10^9$/L<br>(13)以下を満たす，肝機能が十分保持されている患者<br>1)ビリルビン＜1.5 mg/dL 又は 25 μmol/L<br>2)SGOT（グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ）/AST 及び SGPT（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）/ALT ≦ 3×ULN（ただし，肝転移を有する患者については ＜5×ULN）<br>(14)腎機能が十分保持されている患者（血清クレアチニン＜2.0 mg/dL 又は 177 μmol/L 又は Cockcroft & Gault 式によるクレアチニンクリアランス＞40 mL/min）<br>男性： ([140 –年齢] ×体重[kg]) / (血清クレアチニン[mg/dL]×72) = XX mL/min<br>女性： ([140 –年齢] ×体重[kg]) / (血清クレアチニン[mg/dL]×72) = XX mL/min × 0.85<br>(15)女性については，妊娠不能である患者（子宮摘出，両側卵巣摘出，卵管結紮術を行った，若しくは閉経後で月経の終了から 1 年を超えて経過している），妊娠していない患者（登録時の妊娠血液検査で陰性），授乳中でない患者，もしくは，治療中及び治療終了後 3 ヵ月間は避妊を行うことに合意できる患者。避妊法としては，不成功率が 1%未満と報告されている避妊法を用いるか，治験開始前にパートナーが精管切除術を行って無精子症であることが確認されているか，あるいは二重の避妊法を行うこと。男性については，バリア型の避妊を行うことに合意できる患者。<br>(16)治験登録前に医薬品規制調和国際会議（ICH）医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）及び国／地方の関連規制に従って，本治験参加に文書で同意した患者 |
| 除外基準 | (1)肉腫以外に悪性腫瘍の既往歴のある患者（ただし，皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮細胞癌，子宮頸部及び胸部の上皮内癌，ならびに 3 年を超えて他の悪性腫瘍が認められていない患者は可とする）<br>(2)重大な循環器系障害を有する患者（試験登録前 6 ヵ月以内に，NYHA 基準で III 度以上のうっ血性心不全，不安定狭心症又は心筋梗塞の既往がある， |

| 項　　目 | 内　　容 |
|---|---|
| | 若しくは重篤な心不整脈の現病がある）<br>(3)ワルファリン又は関連薬剤による抗凝固治療を受けており（カテーテルによる開通は除く），ヘパリンによる抗凝固療法に変更することができない患者。少量のワルファリンで治療を継続する場合には，プロトロンビン時間及び国際標準比（INR）を注意深くモニターすること。<br>(4)重度の／コントロール不能な併発疾患又は感染症を有する患者<br>(5)ハリコンドリン B 又はハリコンドリン B 誘導体，若しくはその双方に対する過敏症を有する患者<br>(6)エリブリンの臨床試験に参加したことがある患者<br>(7)（法律又は管理上の理由により）自由が制限されている患者，（精神障害又は法律の規制により）同意なく入院している者，臨床試験と無関係な理由により医療／社会施設に入っている者，若しくは，心理的，家族的，社会学的，地理的な条件により治験実施計画書の遵守やフォローアップが困難だと考えられる者（これらの条件は，治験登録前に被験者と共に評価する）。 |
| 投与量<br>投与方法<br>投与期間 | 3 週間（21 日間）を 1 サイクルとし，各サイクル第 1 及び 8 日目に本薬 1.4 mg/m$^2$ を 2～5 分かけて静脈内投与した。<br>治験薬の投与は，被験者ごとの中止基準（病勢の進行，許容できない毒性，被験者の同意撤回など）に該当しない限り継続することとした。 |
| 併用療法 | 併用禁止薬剤及び療法：<br>(1)他の治験薬<br>(2)抗がん療法（化学療法，ホルモン療法，遺伝子治療，チロシンキナーゼ阻害剤，免疫療法）<br>(3)抗凝固療法（ワルファリンなど）<br><br>併用制限薬剤及び療法：<br>(1)制吐剤（第 1 サイクルでの予防的投与は除く）<br>(2)止瀉剤<br>(3)G-CSF，顆粒球単球コロニー刺激因子（GM-CSF）及びエリスロポエチンによる対症療法は，現地の基準に従って併用可能とした。<br>(4)コルチステロイド（プレドニゾン，ビスホスホネート）は用量が 2 週間一定であれば，治験への組入れ前に投与を開始しても可能とした。<br>(5)姑息的放射線治療 |
| 観察・検査項目及び実施スケジュール | 表 2.7.6.2-2 参照 |
| 評価項目 | 有効性：<br>主要評価項目：$PFR_{12wks}$<br>副次評価項目：PFS，ORR，CBR，奏効までの期間，奏効期間，OS<br>なお，腫瘍評価は 6 週ごとに RECIST 1.0 版を用いて行った。ベースライン及び 12 週時の画像については独立画像判定（第三者判定）を実施し，12 週時の画像に対する最終評価は治験調整医師が行った。その他の評価は主治医判定を用いた。生存調査は 3 ヵ月ごとに行った。<br><br>安全性：<br>有害事象（CTCAE v3.0），血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，バイタルサイン，12 誘導心電図，身体所見 |

| 項　　目 | 内　　容 |
|---|---|
| | 薬物動態：<br>血漿中エリブリン濃度を測定した。 |
| 解析方法 | 有効性：<br>$PFR_{12wks}$ は，2 値変数として，割合を用いて要約した。PFS，OS，奏効までの期間及び奏効期間は，それぞれ Kaplan-Meier 推定を用いて要約した。ORR 及び CBR は割合を用いて要約した。各推定値に対する信頼区間も算出した。<br><br>安全性：<br>全ての安全性解析は 4 つの組織型層ごとに行った。治験薬投与後に認められた有害事象及び重篤な有害事象の発現率を集計した。臨床検査値，バイタルサイン及びそれらのベースラインからの変化量，12 誘導心電図の結果を，記述統計量を用いて要約した。<br><br>薬物動態：<br>母集団薬物動態解析法により母集団薬物動態パラメータを推定した。 |
| 症例数の設定根拠 | 以下の仮定の下で Simon（Simon R, 1989）の 2 段階デザイン（optimal design）を 4 つの組織型層（平滑筋肉腫，脂肪肉腫，滑膜肉腫，その他の肉腫）に別々に適用した。<br>・ 組織型層における Success 率（$PFR_{12wks}$）が 20%以下の場合は許容できないものとし，更なる検討は行わないこととした（帰無仮説）。すなわち，$P_0$=20%とした。<br>・ 組織型層における Success 率が 40%以上の場合は許容できるものとし，当該組織型における更なる検討を行うこととした（対立仮説）。すなわち，$P_1$=40%とした。<br><br>これらの数値は，EORTC-STBSG のデータを用いて二次治療を受けた患者のデータをレトロスペクティブに解析した結果に基づくものである（Van Glabbeke, et al., 2002）。これらの仮定の下では，各組織層あたり 37 例の適格な患者が投与され，少なくとも 12 週間追跡されなければならない。第 1 種の過誤及び第 2 種の過誤はいずれも 10%とした（$\alpha=\beta=0.1$）。<br>無効な薬剤を必要以上に多くの患者に投与することがないよう，本治験は 2 段階で行うこととした。第 1 段階では，組織層あたり 17 例の適格な投与例を対象とした。<br>・ 組織層における Success 例が 3 例以下の場合には，被験者登録を中止し，当該組織型における更なる検討は行わないこととした<br>・ 組織層における Success 例が 4 例以上の場合には，当該組織型に適格な被験者が 37 例登録され，治験薬の投与を開始するまで被験者登録を継続することとした<br>・ 37 例のうち，11 例以上の Success 例が認められた場合には，当該組織型における更なる検討が正当化できると結論することとした |
| 目標症例数 | 4 つの組織型層にそれぞれ最小 17 例の被験者（計 68 例）<br>4 つの組織型層にそれぞれ最大 37 例の被験者（計 148 例） |
| 実施施設 | 欧州（ベルギー，デンマーク，フランス，ドイツ，ポーランド），15 施設 |
| 実施期間 | 20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月 |

表 2.7.6.2-2　観察・検査項目及び実施スケジュール（外国 207 試験）

| | 準備期<br>（投与前） | 治療期<br>（投与期間） | | | | 治療後期<br>（投与後） | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 期間（日） | 治験薬投与前<br>14 日以内 | Day 1 | Day 8 | Day 15 | Day 21 | 投与終了後来院 [a] | 追跡調査 [b] |
| 調査項目 | | | | | | | |
| 既往歴・合併症 | X | | | | | | |
| 併用薬剤／併用療法 | X | X | X | X | X | X | |
| バイタルサイン | X | X | X | X | | X | X |
| 身体所見 | X | X | X | X | | X | X |
| 有害事象 | | X | X | X | | X | X |
| 12 誘導心電図 | X | | | | X<br>第 2 サイクル | X | |
| 血液学的検査 | X | X | X | X | | X | X |
| 血液生化学検査 | X | X | X | X | | X | X |
| 尿検査 | X | X | | | | X | |
| 妊娠検査（血清） | X | | | | | | |
| 薬物動態解析用採血 | | X | | | | | |
| 組織学的診断 | X[c] | | | | | | |
| CT／MRI 等による<br>腫瘍評価 | X[d] | | | | X<br>2 サイクルごと | X | X |

CT = computed tomography,　MRI = magnetic resonance imaging.
a: 最終投与の 30 日後に来院する。
b: PD が認められるまで 12 週ごとに実施する。
c: 登録後の 10 日以内に実施する。
d: 治験開始前の 28 日以内に実施する。

### 2.7.6.2.2 被験者の内訳

被験者の内訳及び投与中止理由を表 2.7.6.2-3 に示した。

本治験には，128 例の被験者が登録され，うち 127 例に治験薬であるエリブリンが投与された。同意取得例のうち，1 例は治験薬投与前に脳転移がみられたため，投与を行わなかった。

表 2.7.6.2-3　被験者の内訳及び投与中止理由（同意取得例）（外国 207 試験）

| | 合計 |
|---|---|
| 同意取得例 | 128 |
| 未投与例 | 1 (0.8) |
| 投与例 | 127 (99.2) |
| 適格例 | 115 (89.8) |
| 不適格例 | 12 (9.4) |
| 投与中止例 | 127 (99.2) |
| 投与中止の主な理由 | |
| 病勢進行 | 98 (76.6) |
| 有害事象 | 9 (7.0) |
| 同意撤回 | 9 (7.0) |
| 合併症 | 1 (0.8) |
| 合併症に伴う死亡 | 1 (0.8) |
| その他 | 9 (7.0) |

数字は例数，（　）内は同意取得例数に対する割合（%）

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 7 を引用）

### 2.7.6.2.3 解析対象集団

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.2-4 に示した。

登録された 128 例のうち，未投与例 1 例を除く 127 例（脂肪肉腫 37 例，平滑筋肉腫 40 例，滑膜肉腫 19 例，その他の悪性軟部腫瘍 31 例）を FAS 及び安全性解析対象集団とした。FAS 及び安全性解析対象集団のうち，12 例を除く 115 例（脂肪肉腫 32 例，平滑筋肉腫 38 例，滑膜肉腫 19 例，その他の悪性軟部腫瘍 26 例）を有効性評価可能対象集団（EES）（治験薬の投与を少なくとも 1 回受け，中央評価において適格と判断された被験者）とした。

表 2.7.6.2-4　解析対象集団（同意取得例）（外国 207 試験）

| | 脂肪肉腫<br>37 例 | 平滑筋肉腫<br>40 例 | 滑膜肉腫<br>19 例 | その他の<br>悪性軟部腫瘍<br>32 例 | 合計<br>128 例 |
|---|---|---|---|---|---|
| 同意取得例 | 37 | 40 | 19 | 32 | 128 |
| FAS | 37 (100.0) | 40 (100.0) | 19 (100.0) | 31 (96.9) | 127 (99.2) |
| EES | 32 (86.5) | 38 (95.0) | 19 (100.0) | 26 (81.3) | 115 (89.8) |
| 安全性解析対象集団 | 37 (100.0) | 40 (100.0) | 19 (100.0) | 31 (96.9) | 127 (99.2) |

EES = Efficacy Evaluable Set，FAS = Full Analysis Set.

数字は例数，（　）内は組織型層の同意取得例数に対する割合（%）

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 8 を引用）

#### 2.7.6.2.4 被験者背景

FAS 及び安全性解析対象集団 127 例の被験者背景の要約を表 2.7.6.2-5 に，疾患特性の要約を表 2.7.6.2-6 に示した。

年齢の平均値は 54.4 歳，性別の割合は男性 48.0%（61/127 例），女性が 52.0%（66/127 例）であった。WHO-PS は，PS 0 が 48.8%（62/127 例），PS 1 が 50.4%（64/127 例）であった。登録された主な組織型は，脂肪性肉腫（脂肪肉腫）27.6%（35/127 例），平滑筋性腫瘍（平滑筋肉腫）31.5%（40/127 例），分化未定の腫瘍が 18.1%（23/127 例）であった。また，進行病変に対する前化学療法のレジメン数は 1 レジメンが 66.1%（84/127 例），2 レジメンが 26.0%（33/127 例）であり，前化学療法として最も多く使用された薬剤はドキソルビシンであった（89.8%，114/127 例）。

表 2.7.6.2-5　被験者背景の要約（FAS 及び安全性解析対象集団）（外国 207 試験）

| | 脂肪肉腫<br>37 例 | 平滑筋肉腫<br>40 例 | 滑膜肉腫<br>19 例 | その他の<br>悪性軟部腫瘍<br>31 例 | 合計<br>127 例 |
|---|---|---|---|---|---|
| 年齢（歳） | | | | | |
| 平均値（標準偏差） | 55.1 (11.35) | 59.9 (12.69) | 43.7 (17.92) | 53.1 (15.21) | 54.4 (14.66) |
| 中央値 | 59.0 | 59.5 | 42.0 | 56.0 | 56.0 |
| 最小値，最大値 | 32, 75 | 27, 81 | 20, 73 | 17, 83 | 17, 83 |
| 体表面積（$m^2$） | | | | | |
| 平均値（標準偏差） | 1.875 (0.2376) | 1.757 (0.2240) | 1.867 (0.2323) | 1.817 (0.2397) | 1.823 (0.2357) |
| 中央値 | 1.870 | 1.735 | 1.880 | 1.730 | 1.790 |
| 最小値，最大値 | 1.39, 2.45 | 1.34, 2.29 | 1.46, 2.20 | 1.40, 2.37 | 1.34, 2.45 |
| 性別 | | | | | |
| 男性 | 26 (70.3) | 8 (20.0) | 14 (73.7) | 13 (41.9) | 61 (48.0) |
| 女性 | 11 (29.7) | 32 (80.0) | 5 (26.3) | 18 (58.1) | 66 (52.0) |
| WHO-PS | | | | | |
| 0 | 16 (43.2) | 20 (50.0) | 11 (57.9) | 15 (48.4) | 62 (48.8) |
| 1 | 20 (54.1) | 20 (50.0) | 8 (42.1) | 16 (51.6) | 64 (50.4) |
| 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3 | 1 (2.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

PS = performance status，WHO = United Nations World Health Organization
分類別集計の数字は例数，（　）内は FAS 及び安全性解析対象集団に対する割合（%）
（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 9 を引用）

表 2.7.6.2-6　疾患特性の要約（FAS 及び安全性解析対象集団）（外国 207 試験）

| | 脂肪肉腫<br>37 例 | 平滑筋肉腫<br>40 例 | 滑膜肉腫<br>19 例 | その他の<br>悪性軟部腫瘍<br>31 例 | 合計<br>127 例 |
|---|---|---|---|---|---|
| 組織型 [a] | | | | | |
| 脂肪性腫瘍（脂肪肉腫） | 35 (94.6) | 0 | 0 | 0 | 35 (27.6) |
| 平滑筋性腫瘍<br>（平滑筋肉腫） | 0 | 40 (100.0) | 0 | 0 | 40 (31.5) |
| 分化未定の腫瘍 | 0 | 0 | 17 (89.5) | 6 (19.4) | 23 (18.1) |
| 線維芽細胞性腫瘍 | 0 | 0 | 0 | 2 (6.5) | 2 (1.6) |
| いわゆる線維組織球性腫瘍 | 0 | 0 | 0 | 3 (9.7) | 3 (2.4) |
| 横紋筋腫瘍（横紋筋肉腫） | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 1 (0.8) |
| 血管性腫瘍 | 0 | 0 | 0 | 2 (6.5) | 2 (1.6) |
| 消化管間質腫瘍 | 0 | 0 | 0 | 2 (6.5) | 2 (1.6) |
| 悪性末梢神経鞘腫瘍 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 1 (0.8) |
| 孤在性線維性腫瘍 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 1 (0.8) |
| 炎症性筋線維芽細胞肉腫 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 1 (0.8) |
| 未分化肉腫 | 0 | 0 | 0 | 8 (25.8) | 8 (6.3) |
| その他 | 0 | 0 | 0 | 2 (6.5) | 2 (1.6) |
| 特定不能 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 1 (0.8) |
| 未評価 | 2 (5.4) | 0 | 2 (10.5) | 1 (3.2) | 5 (3.9) |
| 腫瘍の悪性度 [b] | | | | | |
| 低悪性度（Grade 1） | 1 (2.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 中悪性度（Grade 2） | 27 (73.0) | 18 (45.0) | 3 (15.8) | 14 (45.2) | 62 (48.8) |
| 高悪性度（Grade 3） | 9 (24.3) | 22 (55.0) | 16 (84.2) | 17 (54.8) | 64 (50.4) |
| 原発巣の部位 | | | | | |
| 体幹 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 1 (0.8) |
| 胸部 | 1 (2.7) | 2 (5.0) | 10 (52.6) | 4 (12.9) | 17 (13.4) |
| 後腹膜及び腹腔内 | 23 (62.2) | 15 (37.5) | 0 | 5 (16.1) | 43 (33.9) |
| 下肢 | 10 (27.0) | 7 (17.5) | 5 (26.3) | 6 (19.4) | 28 (22.0) |
| 上肢 | 0 | 0 | 2 (10.5) | 3 (9.7) | 5 (3.9) |
| 内臓–泌尿生殖器 | 1 (2.7) | 0 | 2 (10.5) | 1 (3.2) | 4 (3.1) |
| 内臓–消化器 | 2 (5.4) | 1 (2.5) | 0 | 3 (9.7) | 6 (4.7) |
| 内臓–婦人科 | 0 | 15 (37.5) | 0 | 3 (9.7) | 18 (14.2) |
| 内臓–乳房 | 0 | 0 | 0 | 2 (6.5) | 2 (1.6) |
| その他 | 0 | 0 | 0 | 3 (9.7) | 3 (2.4) |

数字は例数，（　）内は FAS 及び安全性解析対象集団に対する割合（%）

a: 中央病理診断の結果を示した。

b: 悪性度は中央病理診断の結果を用いたが，中央病理診断の結果がない場合は，実施医療機関の診断を用いた。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 10 を引用）

表 2.7.6.2-6　疾患特性の要約（FAS 及び安全性解析対象集団）（外国 207 試験）（続き）

| | 脂肪肉腫<br>37 例 | 平滑筋肉腫<br>40 例 | 滑膜肉腫<br>19 例 | その他の<br>悪性軟部腫瘍<br>31 例 | 合計<br>127 例 |
|---|---|---|---|---|---|
| 前化学療法における使用薬剤数 | | | | | |
| 0 | 1 (2.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 1 | 13 (35.1) | 14 (35.0) | 3 (15.8) | 9 (29.0) | 39 (30.7) |
| 2 | 17 (45.9) | 21 (52.5) | 12 (63.2) | 21 (67.7) | 71 (55.9) |
| 3 | 5 (13.5) | 2 (5.0) | 2 (10.5) | 0 | 9 (7.1) |
| 4 | 1 (2.7) | 2 (5.0) | 2 (10.5) | 1 (3.2) | 6 (4.7) |
| 5 | 0 | 1 (2.5) | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 進行病変に対する前化学療法のレジメン数 | | | | | |
| 0 | 6 (16.2) | 1 (2.5) | 0 | 3 (9.7) | 10 (7.9) |
| 1 | 24 (64.9) | 26 (65.0) | 16 (84.2) | 18 (58.1) | 84 (66.1) |
| 2 | 7 (18.9) | 13 (32.5) | 3 (15.8) | 10 (32.3) | 33 (26.0) |
| 前化学療法の薬剤 [a] | | | | | |
| ドキソルビシン | 33 (89.2) | 33 (82.5) | 18 (94.7) | 30 (96.8) | 114 (89.8) |
| イホスファミド | 19 (51.4) | 17 (42.5) | 15 (78.9) | 15 (48.4) | 66 (52.0) |
| シクロホスファミド | 1 (2.7) | 2 (5.0) | 2 (10.5) | 1 (3.2) | 6 (4.7) |
| Trofosfamide | 1 (2.7) | 2 (5.0) | 0 | 3 (9.7) | 6 (4.7) |
| ダカルバジン | 3 (8.1) | 4 (10.0) | 0 | 0 | 7 (5.5) |
| Trabectedin | 6 (16.2) | 2 (5.0) | 0 | 0 | 8 (6.3) |
| ビンクリスチン | 1 (2.7) | 0 | 1 (5.3) | 0 | 2 (1.6) |
| ゲムシタビン | 0 | 6 (15.0) | 0 | 1 (3.2) | 7 (5.5) |
| ドセタキセル | 0 | 5 (12.5) | 0 | 1 (3.2) | 6 (4.7) |
| ダクチノマイシン | 1 (2.7) | 0 | 1 (5.3) | 0 | 2 (1.6) |
| Brostallicin | 0 | 1 (2.5) | 1 (5.3) | 0 | 2 (1.6) |
| 治験薬（Investigational drug） | 0 | 0 | 1 (5.3) | 0 | 1 (0.8) |
| エトポシド | 0 | 0 | 1 (5.3) | 0 | 1 (0.8) |
| スニチニブ | 0 | 0 | 1 (5.3) | 0 | 1 (0.8) |

数字は例数，（　）内は FAS 及び安全性解析対象集団に対する割合（%）

a: いずれかの群で 5%以上の頻度で使用された薬剤を示した。また，進行病変に対する使用以外も含む。なお，Mesna は泌尿器系障害の発現抑制の目的で投与されており，化学療法（抗がん剤）ではないことから，本表から Mesna は削除した。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 11，添付資料 5.3.5.3.2 の Table 3.1.1 を引用）

### 2.7.6.2.5　治験薬の暴露状況

本薬の投与状況を表 2.7.6.2-7 に示した。

暴露期間の中央値（最小値，最大値）は 64.0 日（1，1233）であり，投与サイクル数の中央値（最小値，最大値）は 4.0（1，58）であった。また，用量強度の中央値（最小値，最大値）は 4.80 mg/サイクル（2.2，7.0）であった。

表 2.7.6.2-7　本薬の投与状況（安全性解析対象集団）（外国 207 試験）

| | 脂肪肉腫<br>37 例 | 平滑筋肉腫<br>40 例 | 滑膜肉腫<br>19 例 | その他の<br>悪性軟部腫瘍<br>31 例 | 合計<br>127 例 |
|---|---|---|---|---|---|
| 暴露期間（日）[a] | | | | | |
| 平均値（標準偏差） | 124.6 (201.21) | 103.0 (123.12) | 86.9 (67.12) | 77.5 (89.68) | 100.7 (138.37) |
| 中央値 | 71.0 | 60.5 | 71.0 | 36.0 | 64.0 |
| 最小値，最大値 | 8, 1233 | 8, 575 | 22, 261 | 1, 473 | 1, 1233 |
| 投与サイクル数[b] | | | | | |
| 平均値（標準偏差） | 6.4 (9.35) | 5.4 (5.87) | 4.7 (3.16) | 4.3 (4.25) | 5.3 (6.48) |
| 中央値 | 4.0 | 3.5 | 4.0 | 2.0 | 4.0 |
| 最小値，最大値 | 1, 58 | 1, 28 | 2, 13 | 1, 23 | 1, 58 |
| 用量強度（mg/サイクル） | | | | | |
| 平均値（標準偏差） | 4.96 (0.826) | 4.55 (0.906) | 4.79 (0.829) | 4.64 (0.778) | 4.73 (0.848) |
| 中央値 | 5.00 | 4.56 | 4.81 | 4.70 | 4.80 |
| 最小値，最大値 | 3.5, 7.0 | 2.2, 6.4 | 2.9, 6.1 | 2.8, 6.0 | 2.2, 7.0 |

a: 治験薬の最終投与日 － 初回投与日＋1
b: 被験者が投与を延期又は減量した場合であっても第 1 日目又は第 8 日目に治験薬を投与されれば，投与サイクル数に集計した。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 22，Table 25 を引用）

### 2.7.6.2.6　有効性の結果

#### 2.7.6.2.6.1　12 週時無増悪生存率（$PFR_{12wks}$）（主要評価項目）

有効性解析では，EES を対象とした解析を主とした。

$PFR_{12wks}$ の結果を表 2.7.6.2-8 に示した。

脂肪肉腫，平滑筋肉腫，滑膜肉腫，その他の悪性軟部腫瘍，合計における $PFR_{12wks}$ はそれぞれ 46.9%（15/32 例；95%信頼区間：29.1，65.3，以下同様），31.6%（12/38 例；17.5，48.7），21.1%（4/19 例；6.1，45.6），19.2%（5/26 例；6.6，39.4），31.3%（36/115 例；23.0，40.6）であった。

表 2.7.6.2-8　12 週時無増悪生存率（$PFR_{12wks}$）（EES）（外国 207 試験）

| | 脂肪肉腫<br>32 例 | 平滑筋肉腫<br>38 例 | 滑膜肉腫<br>19 例 | その他の<br>悪性軟部腫瘍<br>26 例 | 合計<br>115 例 |
|---|---|---|---|---|---|
| 12 週時無増悪生存未達（failure）例の内訳，例数（%） | | | | | |
| PD | 15 (46.9) | 22 (57.9) | 14 (73.7) | 19 (73.1) | 70 (60.9) |
| 死亡例 | 4 | 0 | 0 | 3 | 7 |
| 生存例 | 11 | 22 | 14 | 16 | 63 |
| 死亡（進行せず）[a] | 1 (3.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| 不明[a] | 1 (3.1) | 4 (10.5) | 1 (5.3) | 2 (7.7) | 8 (7.0) |
| 12 週時無増悪生存（success）例，例数（%） | 15 (46.9) | 12 (31.6) | 4 (21.1) | 5 (19.2) | 36 (31.3) |
| 95%信頼区間（両側検定） | (29.1, 65.3) | (17.5, 48.7) | (6.1, 45.6) | (6.6, 39.4) | (23.0, 40.6) |

PD = progressive disease，$PFR_{12wks}$ = progression-free rate at 12 weeks.
a: 死亡（進行せず）及び不明は PD に含めなかった。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 14 を引用）

#### 2.7.6.2.6.2 全生存期間（OS）（副次評価項目）

OS の結果を表 2.7.6.2-9 に，OS の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.6.2-1 に示した。

データカットオフ時の死亡例は 90.4%（104/115 例）であった。脂肪肉腫，平滑筋肉腫，滑膜肉腫，その他の悪性軟部腫瘍，合計における OS の中央値（95%信頼区間）はそれぞれ 363 日（234，495），466 日（392，697），293 日（170，371），204 日（149，312），359 日（262，426）であった。また，合計における 6 ヵ月，12 ヵ月及び 24 ヵ月の生存率はそれぞれ 73.7%，50.0%，20.5%であった。

表 2.7.6.2-9　全生存期間（OS）の結果（EES）（外国 207 試験）

| | 脂肪肉腫<br>32 例 | 平滑筋肉腫<br>38 例 | 滑膜肉腫<br>19 例 | その他の<br>悪性軟部腫瘍<br>26 例 | 合計<br>115 例 |
|---|---|---|---|---|---|
| イベント（死亡）を発生した被験者数，例数（%） | | | | | |
| 死亡例 | 28 (87.5) | 33 (86.8) | 18 (94.7) | 25 (96.2) | 104 (90.4) |
| 治験終了時での生存例 | 4 (12.5) | 5 (13.2) | 1 (5.3) | 1 (3.8) | 11 (9.6) |
| 95%信頼区間<br>（両側検定） | (3.5, 29.0) | (4.4, 28.1) | (0.1, 26.0) | (0.1, 19.6) | (4.9, 16.5) |
| OS（日） | | | | | |
| 中央値<br>（95%信頼区間） | 363<br>(234, 495) | 466<br>(392, 697) | 293<br>(170, 371) | 204<br>(149, 312) | 359<br>(262, 426) |
| 第 1 四分位値<br>（95%信頼区間） | 174<br>(70, 273) | 260<br>(117, 423) | 170<br>(105, 237) | 125<br>(72, 179) | 171<br>(137, 222) |
| 第 3 四分位値<br>（95%信頼区間） | 565<br>(395, –) | 922<br>(617, 1888) | 416<br>(324, 602) | 560<br>(231, 1047) | 602<br>(479, 926) |
| 生存率（%） | | | | | |
| 3 ヵ月生存率<br>（95%信頼区間）[a] | 81.3<br>(62.9, 91.1) | 100.0<br>(100.0, 100.0) | 100.0<br>(100.0, 100.0) | 84.6<br>(64.0, 93.9) | 91.2<br>(84.3, 95.2) |
| 6 ヵ月生存率<br>（95%信頼区間）[a] | 75.0<br>(56.2, 86.6) | 86.8<br>(71.2, 94.3) | 66.7<br>(40.4, 83.4) | 57.7<br>(36.8, 73.9) | 73.7<br>(64.6, 80.8) |
| 9 ヵ月生存率<br>（95%信頼区間）[a] | 62.5<br>(43.5, 76.7) | 73.7<br>(56.6, 84.9) | 50.0<br>(25.9, 70.1) | 38.5<br>(20.4, 56.3) | 58.8<br>(49.2, 67.2) |
| 12 ヵ月生存率<br>（95%信頼区間）[a] | 50.0<br>(31.9, 65.7) | 68.4<br>(51.1, 80.7) | 38.9<br>(17.5, 60.0) | 30.8<br>(14.6, 48.5) | 50.0<br>(40.5, 58.7) |
| 24 ヵ月生存率<br>（95%信頼区間）[a] | 21.9<br>(9.6, 37.2) | 30.1<br>(16.4, 45.1) | 5.6<br>(0.4, 22.4) | 15.4<br>(4.8, 31.5) | 20.5<br>(13.6, 28.4) |
| 36 ヵ月生存率<br>（95%信頼区間）[a] | 18.8<br>(7.6, 33.7) | 16.4<br>(6.7, 29.9) | 5.6<br>(0.4, 22.4) | 5.1<br>(0.4, 20.2) | 13.1<br>(7.6, 20.1) |

OS = overall survival.

a: 各時点の生存率（95%信頼区間）は Kaplan-Meier 推定値に基づき算出した。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 19 を引用）