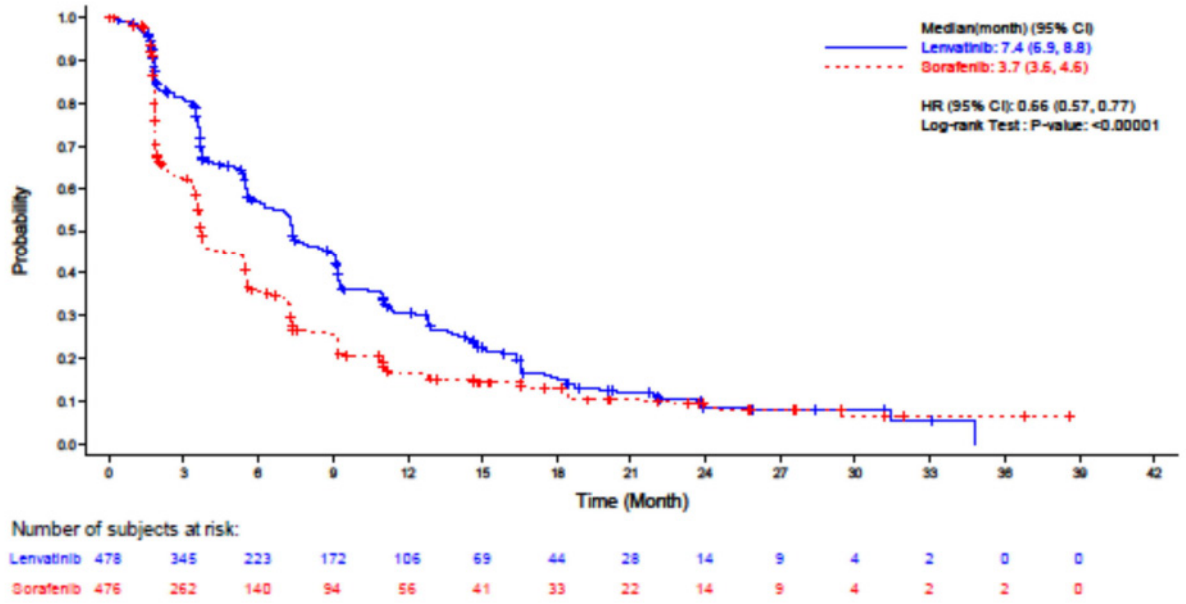


図 2.5.4-4 PFS の Kaplan-Meier プロット【国際共同 304 試験，全体集団】

（図 2.7.3-8 を引用）

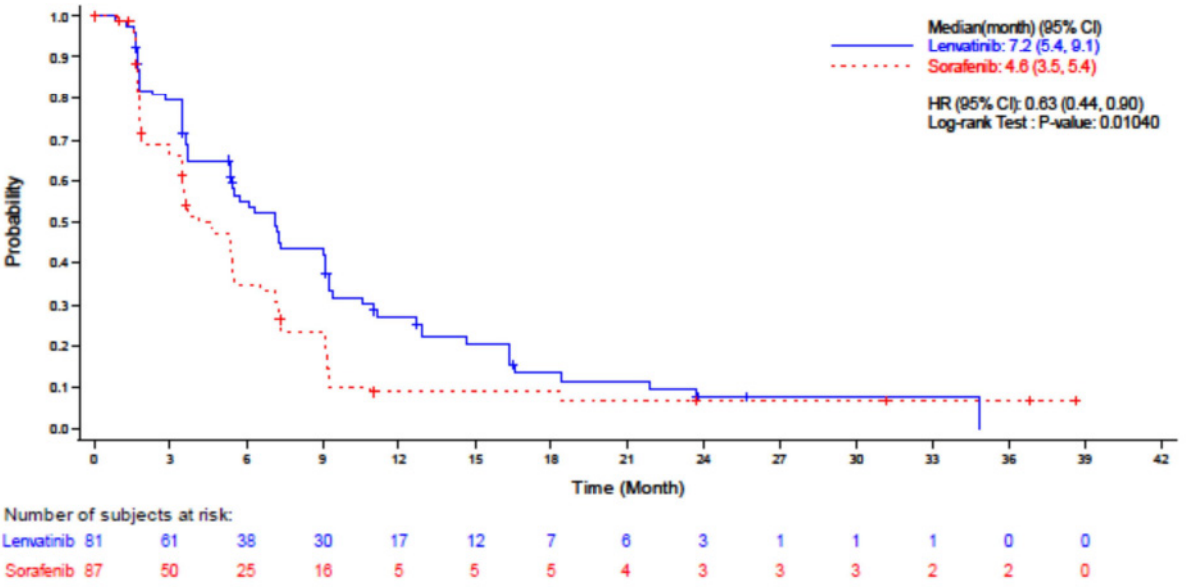


図 2.5.4-5 PFS の Kaplan-Meier プロット【国際共同 304 試験，日本人集団】

（図 2.7.3-9 を引用）

次に部分集団に対する PFS の Forest プロットを図 2.5.4-6 に示した。

ソラフェニブ群に対する本薬群のハザード比の点推定値は，全ての部分集団で 1 未満であったことから，部分集団を通じて一貫して良好な結果が示された。

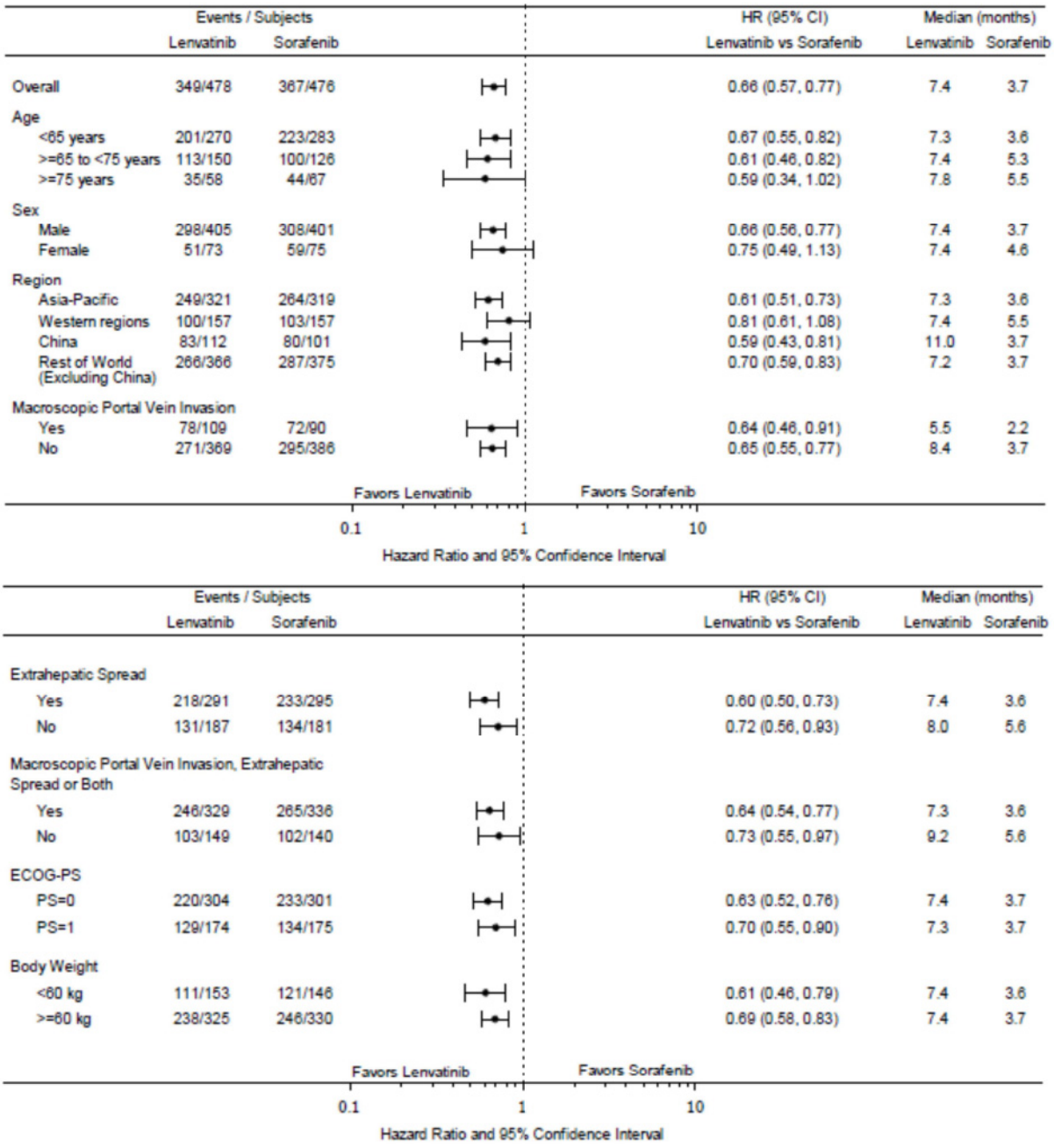


図 2.5.4-6 PFS の Forest プロット【国際共同 304 試験，全体集団】

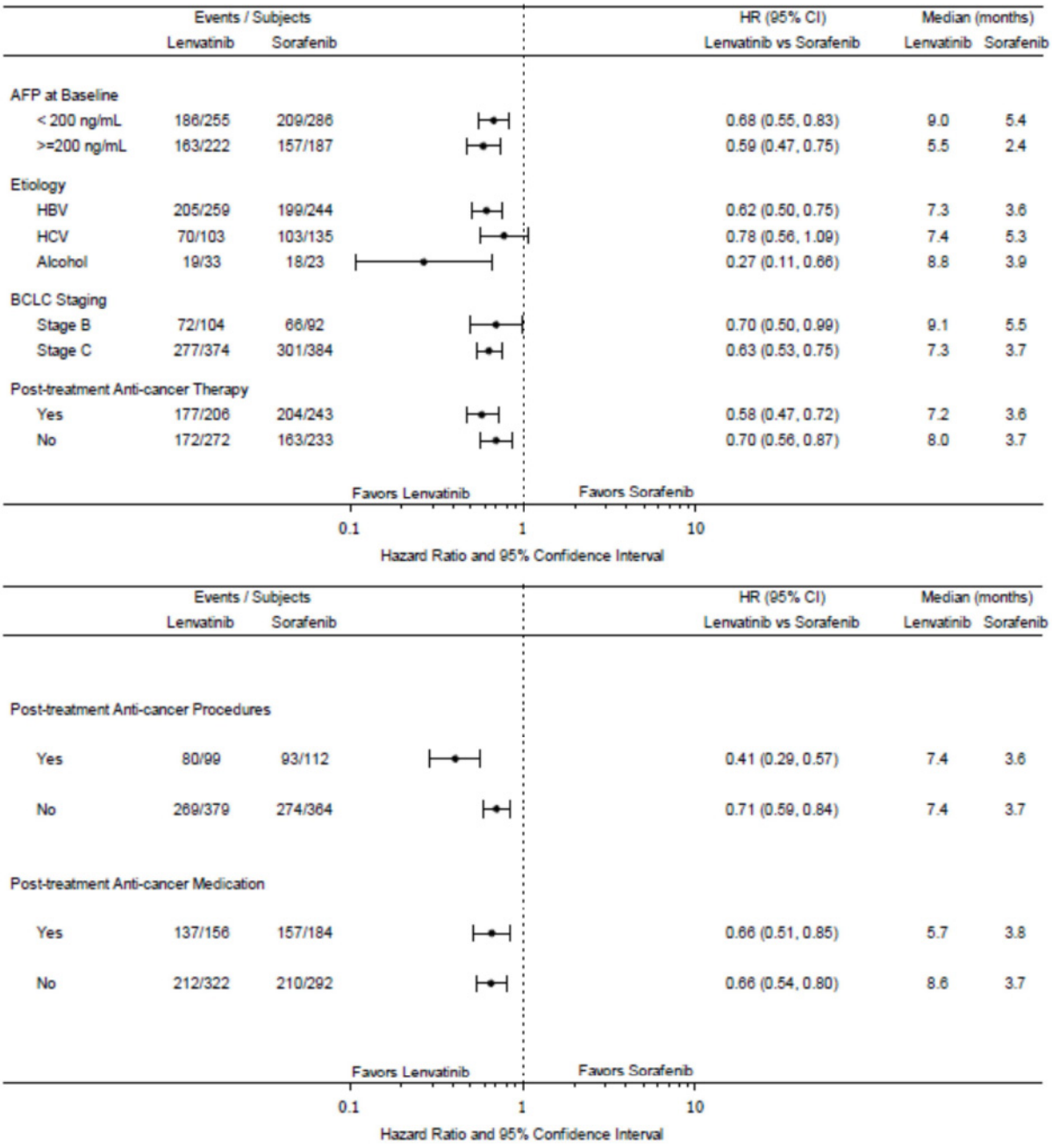


図 2.5.4-6 PFS の Forest プロット【国際共同 304 試験，全体集団】（続き）

（図 2.7.3-21 を引用）

2.5.4.3.1.3 TTP

国際共同 304 試験における副次評価項目である TTP（mRECIST に基づく主治医判定）の結果を表 2.5.4-6 に，TTP の Kaplan-Meier プロットの全体集団及び日本人集団を図 2.5.4-7 及び図 2.5.4-8 に示した。

全体集団において，TTP の中央値（95%信頼区間）は，本薬群で 8.9 ヵ月（7.4，9.2），ソラフ

ェニブ群で 3.7 ヵ月（3.6，5.4）であり，本薬群はソラフェニブ群に対して統計学的に有意かつ臨床的意義のある TTP の延長を示した（*P*<0.00001；層別 log-rank 検定，ハザード比：0.63，95%信頼区間：0.53，0.73）。

日本人集団において，TTP の中央値（95%信頼区間）は，本薬群で 7.2 ヵ月（5.4，9.2），ソラフェニブ群で 4.6 ヵ月（3.5，5.4）であった。ハザード比は 0.62（95%信頼区間：0.43，0.89）であることから全体集団と同じ傾向を示した。

表 2.5.4-6 国際共同 304 試験の TTP の結果

	全体集団 954 例		日本人集団 168 例	
	本薬群 478 例	ソラフェニブ群 476 例	本薬群 81 例	ソラフェニブ群 87 例
増悪例（PD），例数（%）	308 (64.4)	343 (72.1)	62 (76.5)	66 (75.9)
打ち切り例，例数（%）	170 (35.6)	133 (27.9)	19 (23.5)	21 (24.1)
ベースライン後の腫瘍評価がない	33 (6.9)	34 (7.1)	1 (1.2)	8 (9.2)
2 回以上の評価欠測後に進行	4 (0.8)	1 (0.2)	1 (1.2)	1 (1.1)
新たな抗がん剤治療を開始	10 (2.1)	14 (2.9)	3 (3.7)	3 (3.4)
データカットオフ時で進行せずに生存	26 (5.4)	24 (5.0)	2 (2.5)	3 (3.4)
投与中止時で進行せずに生存	97 (20.3)	60 (12.6)	12 (14.8)	6 (6.9)
TTP（月）				
中央値（95%信頼区間）[a]	8.9 (7.4, 9.2)	3.7 (3.6, 5.4)	7.2 (5.4, 9.2)	4.6 (3.5, 5.4)
第 1 四分位値（95%信頼区間）[a]	3.7 (3.6, 3.7)	1.9 (1.8, 1.9)	3.5 (1.8, 5.4)	1.8 (1.7, 3.5)
第 3 四分位値（95%信頼区間）[a]	15.8 (13.7, 16.6)	9.2 (7.4, 11.0)	12.9 (9.2, 16.6)	7.4 (5.5, 9.2)
層別 Cox 回帰モデルに基づくハザード比（95%信頼区間）[b, c]	0.63 (0.53, 0.73)		0.62 (0.43, 0.89)	
P 値（層別 log-rank 検定）[c]	<0.00001		0.00871	
累積増悪率（%）				
6 ヵ月時点（95%信頼区間）[d]	39.7 (35.0, 44.7)	61.9 (57.2, 66.7)	44.2 (33.7, 56.3)	64.3 (53.4, 75.2)
12 ヵ月時点（95%信頼区間）[d]	65.2 (60.2, 70.1)	82.0 (77.9, 85.8)	70.8 (59.6, 81.2)	91.0 (82.7, 96.3)
18 ヵ月時点（95%信頼区間）[d]	81.6 (76.9, 85.8)	85.6 (81.6, 89.1)	85.6 (75.3, 93.1)	91.0 (82.7, 96.3)
24 ヵ月時点（95%信頼区間）[d]	89.5 (85.0, 93.1)	89.9 (86.0, 93.1)	91.8 (82.5, 97.2)	92.8 (84.8, 97.4)

FAS = Full Analysis Set, PD = progressive disease, TTP = time to progression.

a: 第 1 四分位値，第 3 四分位値は Kaplan-Meier 法に基づき算出した。95%信頼区間の算出には generalized Brookmeyer and Crowley 法を用いた。

b: ソラフェニブ群に対する本薬群のハザード比は，投与群を共変量とした Cox 回帰モデルに基づき算出した。

c: IxRS データに基づく地域（1. アジア太平洋地域，2. 欧州などの西洋諸国，北米，その他の地域），肉眼的門脈侵襲及び／又は肝外転移（あり，なし），ECOG-PS（0，1），体重（60 kg 未満，60 kg 以上）を層別因子とした。ただし，日本人集団における解析では，層別因子から地域を除外した。

d: 累積増悪率（95%信頼区間）は Kaplan-Meier 法及び Greenwood 式に基づき算出した。

（表 2.7.3-24 を引用）

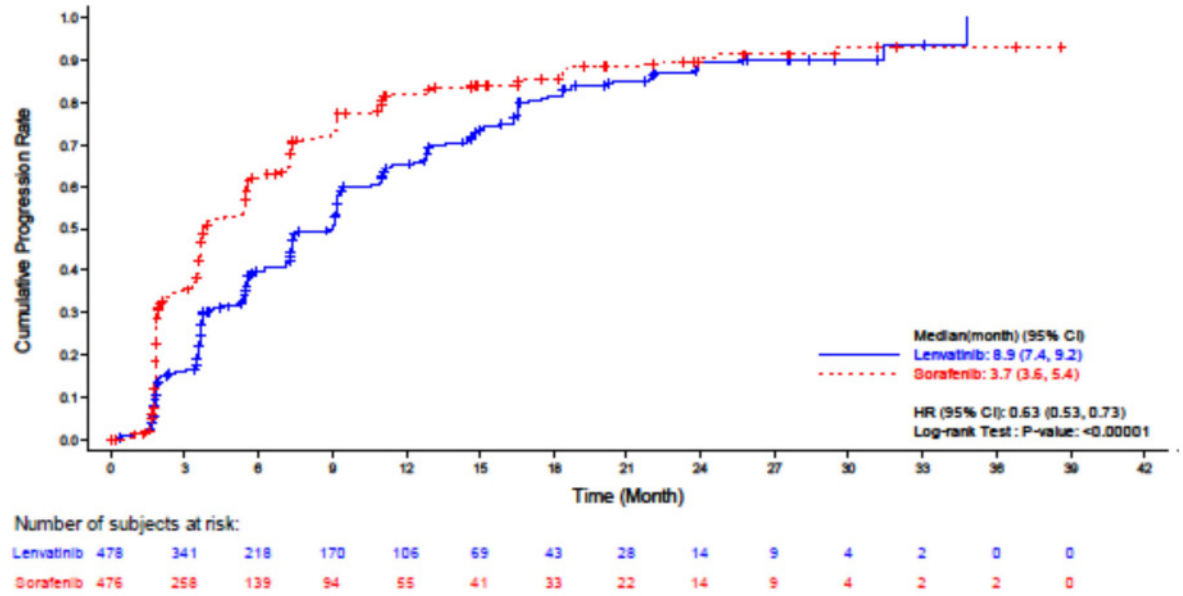


図 2.5.4-7 TTP の Kaplan-Meier プロット【国際共同 304 試験，全体集団】
（図 2.7.3-11 を引用）

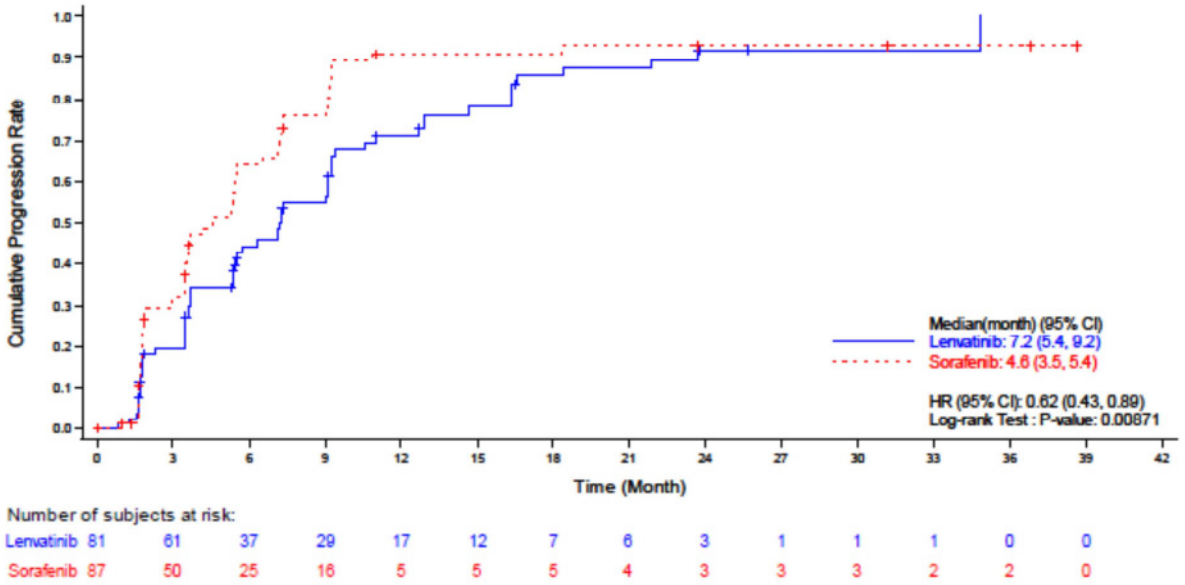


図 2.5.4-8 TTP の Kaplan-Meier プロット【国際共同 304 試験，日本人集団】
（図 2.7.3-12 を引用）

また，TTP の部分集団解析において，ソラフェニブ群に対する本薬群のハザード比の点推定値は，全ての部分集団で 1 未満であったことから，部分集団を通じて一貫して良好な結果が示された（2.7.3.3.3.3 項）。

2.5.4.3.1.4 抗腫瘍効果

国際共同 304 試験における副次評価項目である ORR を含む抗腫瘍効果（mRECIST に基づく主治医判定）の結果を表 2.5.4-7 に示した。

全体集団において，本薬群及びソラフェニブ群の ORR はそれぞれ 24.1%及び 9.2%であり，本薬群はソラフェニブ群に対して統計学的に有意かつ臨床的意義のある改善を示した（*P*<0.00001；Cochran-Mantel-Haenszel 検定，オッズ比：3.13［2.15，4.56］）。完全奏効（CR）は本薬群で 6 例（1.3%），ソラフェニブ群で 2 例（0.4%）に認められた。

日本人集団において，本薬群及びソラフェニブ群の ORR はそれぞれ 29.6%及び 6.9%であり，全体集団と同じ傾向を示した。

表 2.5.4-7 抗腫瘍効果【国際共同 304 試験】

	全体集団 954 例		日本人集団 168 例	
	本薬群 478 例	ソラフェニブ群 476 例	本薬群 81 例	ソラフェニブ群 87 例
BOR，例数（%）				
CR	6 (1.3)	2 (0.4)	1 (1.2)	1 (1.1)
PR	109 (22.8)	42 (8.8)	23 (28.4)	5 (5.7)
SD	246 (51.5)	244 (51.3)	40 (49.4)	47 (54.0)
durable SD[a]	167 (34.9)	139 (29.2)	26 (32.1)	29 (33.3)
PD	71 (14.9)	147 (30.9)	15 (18.5)	23 (26.4)
Unknown/NE	46 (9.6)	41 (8.6)	2 (2.5)	11 (12.6)
ベースライン時の腫瘍評価がない	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ベースライン後の腫瘍評価がない	39 (8.2)	34 (7.1)	2 (2.5)	8 (9.2)
1 病変以上で評価不能	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
7 週未満の早期 SD	4 (0.8)	6 (1.3)	0 (0.0)	3 (3.4)
ORR，例数（%）	115 (24.1)	44 (9.2)	24 (29.6)	6 (6.9)
95%信頼区間[b]	(20.2, 27.9)	(6.6, 11.8)	(19.7, 39.6)	(1.6, 12.2)
両群間の差（%）[b]（95%信頼区間）	14.8 (10.2, 19.4)		22.7 (11.5, 34.0)	
P 値（CMH 検定）[c]	<0.00001		0.00006	
オッズ比[c]（95%信頼区間）	3.13 (2.15, 4.56)		7.03 (2.46, 20.09)	
最初の奏効までの期間（月）				
打ち切り例を含む全ての被験者				
中央値（95%信頼区間）[d]	NE (27.6, NE)	NE (25.8, NE)	NE (7.2, NE)	NE (10.8, NE)
奏効例	115	44	24	6
平均値（標準偏差）	3.6 (3.45)	4.8 (4.95)	2.8 (1.68)	4.2 (3.59)
中央値	1.9	1.9	1.8	2.7
最小値，最大値	(1, 28)	(2, 26)	(2, 7)	(2, 11)

BOR = best overall response, CBR = clinical benefit rate, CMH= Cochran-Mantel-Haenszel, CR = complete response, DCR = disease control rate, FAS = Full Analysis Set, NE = not evaluable, ORR = objective response rate, PD = progressive disease, PR = partial response, SD = stable disease.

a: 無作為化から 23 週以上の SD

b: 95%信頼区間は漸近正規近似法に基づき算出した。

c: オッズ比及び *P* 値は IxRS データに基づく層別因子を用いた Cochran-Mantel-Haenszel 法により算出した。ただし，日本人集団における解析では，層別因子から地域を除外した。

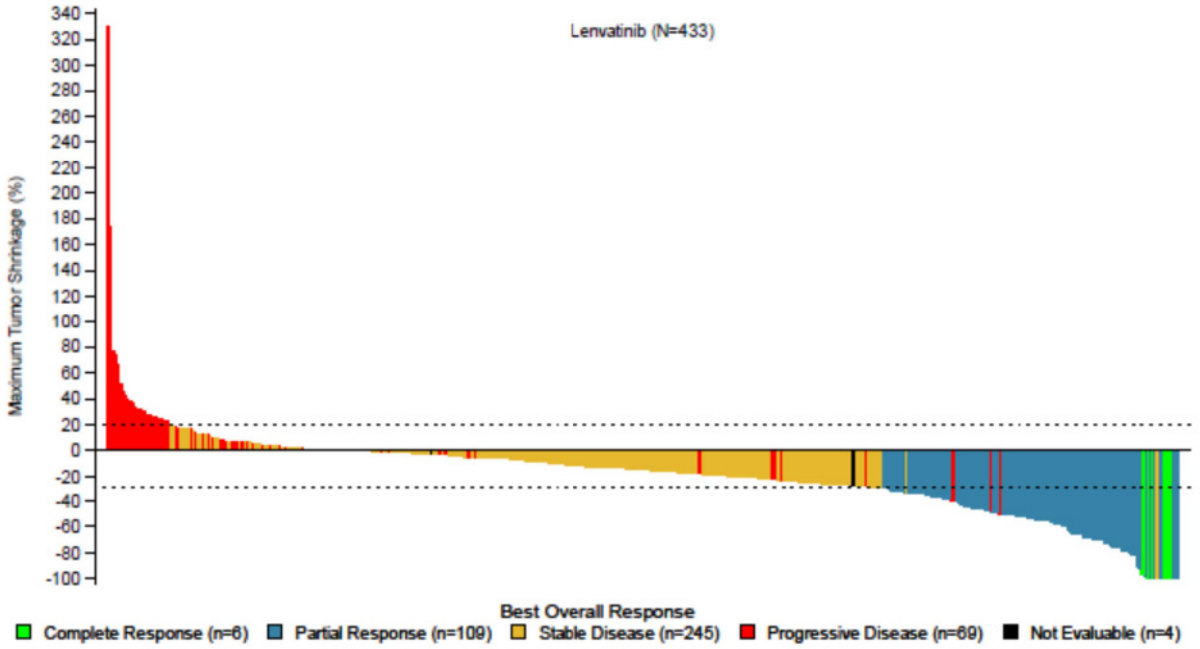
d: 中央値は Kaplan-Meier 法に基づき算出した。95%信頼区間の算出には generalized Brookmeyer and Crowley 法を用いた。

（表 2.7.3-26 を引用）

また，ORR の部分集団解析において，ソラフェニブ群に対する本薬群のオッズ比の点推定値は，ほとんどの部分集団で 1 を超えていたことから，部分集団を通じて一貫して良好な結果が示された（2.7.3.3.3.4 項）。

標的病変径和のベースラインから最小値への変化率の全体集団及び日本人集団の結果を図 2.5.4-9 及び図 2.5.4-10 に示した。

全体集団において，本薬群はソラフェニブ群よりも標的病変の腫瘍縮小効果を示した例数が多かった。また完全奏効又は部分奏効に至らなかった被験者においても，多くは標的病変径和が縮小した。日本人集団においても同様の傾向が認められた。



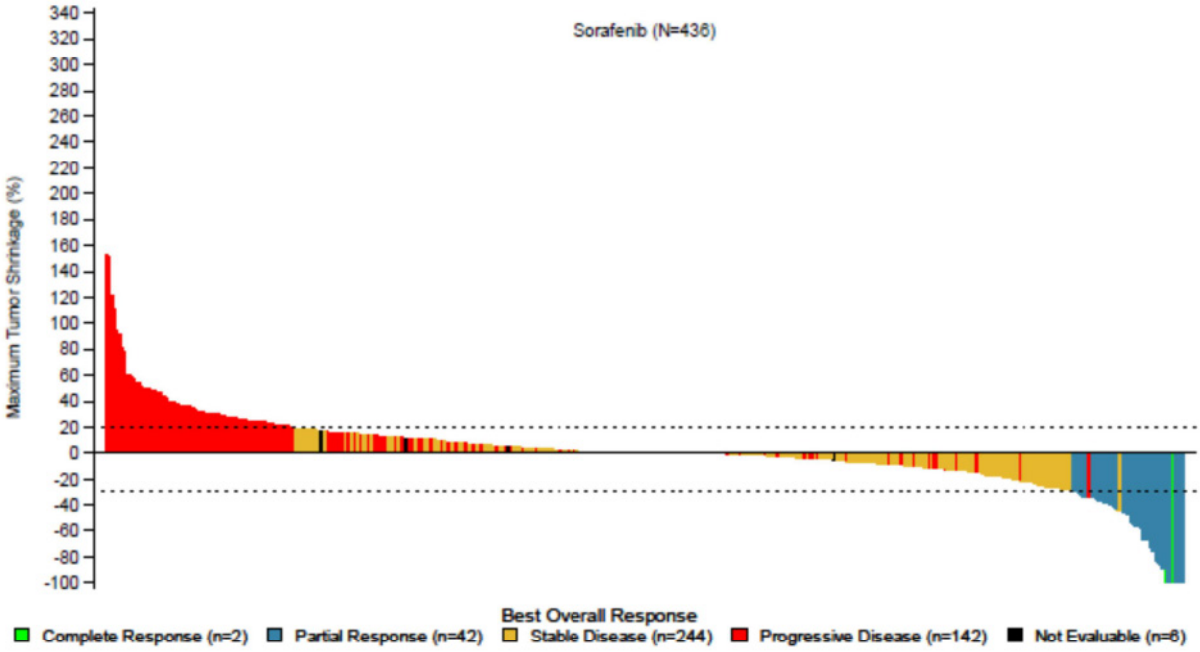


図 2.5.4-9 標的病変径和のベースラインから最小値への変化率【国際共同 304 試験，全体集団】
（図 2.7.3-14 を引用）

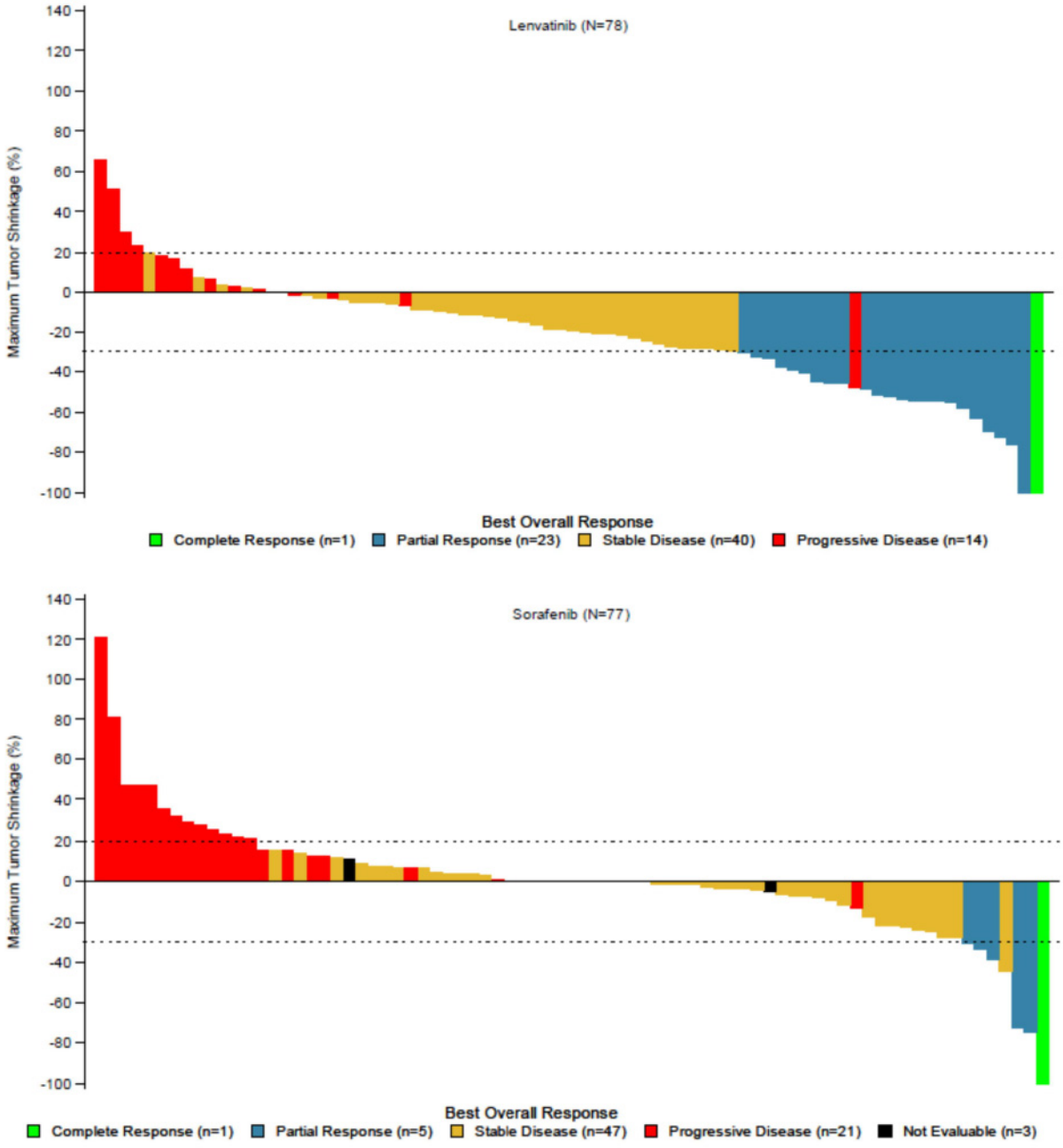


図 2.5.4-10 標的病変径和のベースラインから最小値への変化率【国際共同 304 試験，日本人集団】

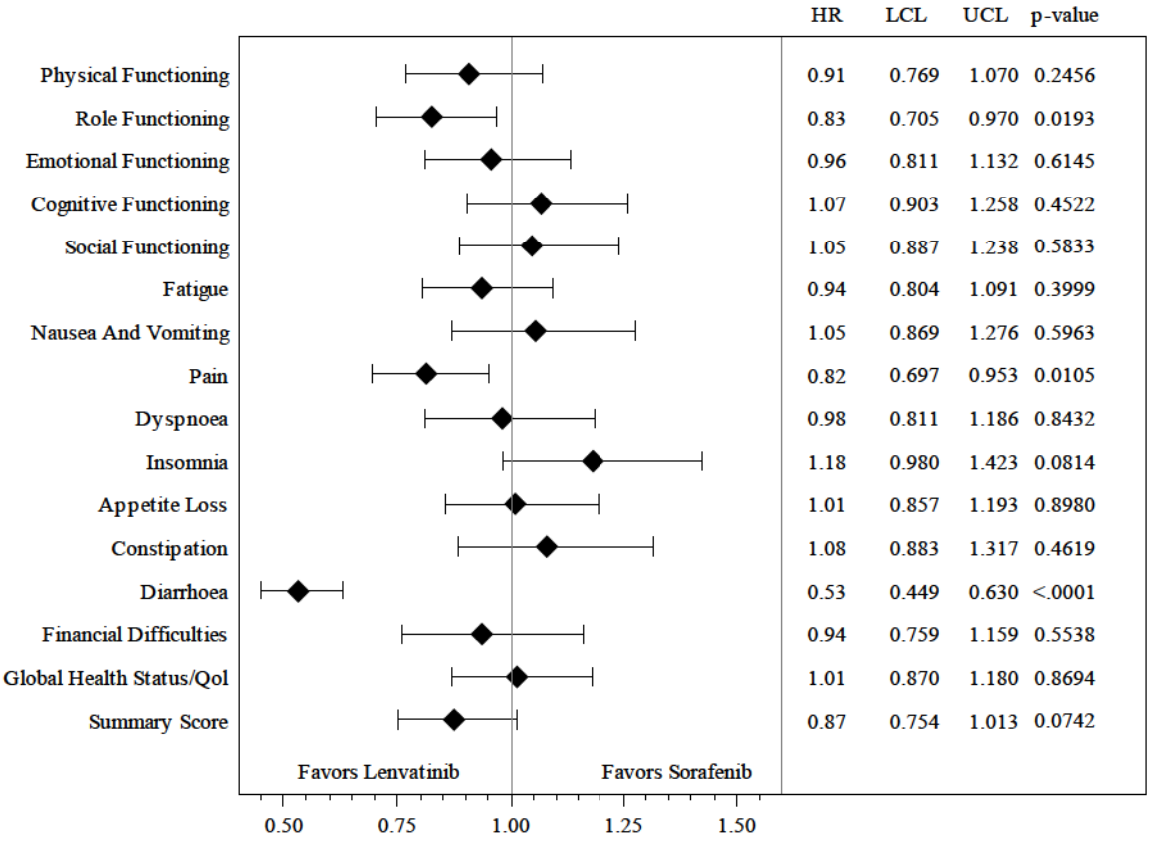
（図 2.7.3-15 を引用）

2.5.4.3.1.5 QoL

QoL は，国際共同 304 試験の全体集団を対象として quality of life questionnaire（QLQ）-C30, QLQ-HCC18 及び EuroQol 5 Dimension（EQ-5D）-3L を用いて評価した。QoL の質問票の記入率は，項目及び投与群間に依らず，無作為化期を通じて高かった（>90%）。時点ごとに本薬群とソラフェニブ群のベースラインからの変化を比較したところ，大部分の項目において大きな差は

認められなかったが，複数の項目において本薬群で良好な時点が認められた（nominal $P<0.05$）。特に QLQ-C30 の Diarrhea（下痢），QLQ-HCC18 の Nutrition（栄養状態）においてソラフェニブ群と比較して本薬群の良好な結果が認められた（nominal $P<0.05$）。QLQ-C30 の Constipation（便秘），Insomnia（不眠），Fatigue（疲れ）及び Cognitive Functioning（認知機能）については本薬群に比べソラフェニブ群で良好な時点が認められた（nominal $P<0.05$）。ただし，投与開始後長期間が経過した時点で認められた差は，両群とも評価対象例が少なく，特にソラフェニブ群で減少しているため，解釈には留意すべきと考えられた。

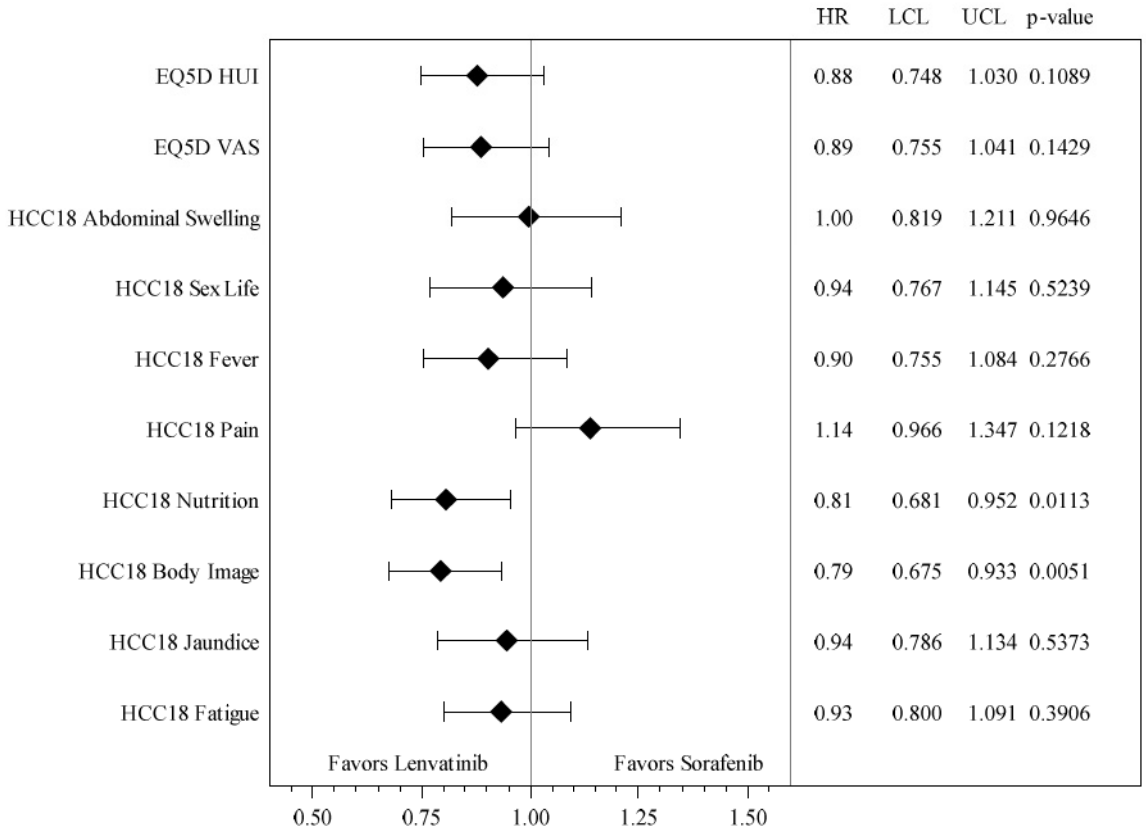
臨床的に意義のある悪化までの期間について，QLQ-C30 及び QLQ-HCC18 の各項目を本薬群とソラフェニブ群で比較したところ（図 2.5.4-11 及び図 2.5.4-12），QLQ-C30 の Diarrhea（下痢），Pain（痛み），Role Functioning（役割機能），及び QLQ-HCC18 の Body Image（身体イメージ），Nutrition（栄養状態）において，本薬群は臨床的に意義のある悪化の遅延を示した（nominal $P<0.05$）。本薬群と比較してソラフェニブ群で臨床的に意義のある悪化の遅延を示した項目は認められなかった。



HR = hazard ratio, LCL = lower confidence limit, UCL = upper confidence limit.

図 2.5.4-11 QLQ-C30 における臨床的に意義のある悪化までの期間のハザード比（国際共同 304 試験）

（図 2.7.3-18 を引用）



HUI = health utilities index, HR = hazard ratio, LCL = lower confidence limit, UCL = upper confidence limit.

図 2.5.4-12 QLQ-HCC18 及び EQ-5D-3L における臨床的に意義のある悪化までの期間のハザード比（国際共同 304 試験）

（図 2.7.3-19 を引用）

2.5.4.3.1.6 非劣性試験としての妥当性の考察

国際共同 304 試験は，ソラフェニブを対照とした非劣性第 3 相試験である。非劣性試験において，適切な非劣性マージンの選択及び分析感度の保証は，正しく結果を解釈し，結論を支持する上で非常に重要である。国際共同 304 試験の非劣性マージン 1.08 は，ソラフェニブが有効性を検証した SHARP 試験及び Asia-Pacific 試験の 2 つのプラセボ対照第 3 相試験を基に，ソラフェニブの効果の 60% 以上を保持することを検証するための限界値として選択され，各極の規制当局との[redacted]にて合意された。また，分析感度の保証は，薬剤効果に対する感度の既存の証拠（Historical Evidence of Sensitivity to Drug Effects），非劣性試験と過去の対照薬の試験との類似性（Constancy Assumption），本治験における治験の質（Quality of Study）から考察し，本治験は非劣性試験における分析感度を適切に有すると考えられた（2.7.3.3.2.1 項）。以上より，本治験の非劣性試験としての妥当性が裏付けられた。

2.5.4.3.2 国際共同 202 試験

本項では国際共同 202 試験の第 2 相パートにおける有効性の結果を記載した。解析対象集団は国際共同 304 試験と同じ FAS（46 例）とした。OS 以外の有効性評価には mRECIST に基づく

第三者判定結果を記載した。

TTP の中央値（95%信頼区間）は，7.4 ヵ月（5.5，9.4），PFS の中央値は 7.4 ヵ月（5.5，9.4）であった。ORR（95%信頼区間）は 37.0%（23.2，52.5）であった。標的病変径和のベースラインからの腫瘍の縮小は約 80%の被験者において認められた。OS の中央値（95%信頼区間）は，18.7 ヵ月（12.7，25.1）であった。

2.5.4.4 有効性のまとめ

切除不能な肝細胞癌に対する本薬の有効性について以下が認められた。

【国際共同 202 試験の第 2 相パート】

- TTP，PFS，ORR，OS において本薬の良好な結果が認められた。

【国際共同 304 試験】

- 適切な非劣性マージン及び分析感度を十分に有する非劣性試験において，主要評価項目である OS について，本薬群のソラフェニブ群に対する非劣性が統計学的に検証された。優越性の統計学的基準は満たさなかったが，ハザード比の点推定値は 1 を下回っており，本薬群で数値的に良好な結果が示された。部分集団解析において，ハザード比の点推定値は，ほとんどの部分集団で 1 未満であったことから，部分集団を通じて一貫して良好な結果が示された。
- PFS，TTP 及び ORR について，本薬群はソラフェニブ群に対して統計学的に有意かつ臨床的意義のある改善を示した。また，部分集団を通じて一貫して良好な結果が示された。
- QoL について，時点ごとに本薬群とソラフェニブ群のベースラインからの変化を比較したところ，大部分の項目において大きな差は認められなかったが，複数の項目において本薬群で良好な時点が認められた。特に QLQ-C30 の Diarrhea（下痢），QLQ-HCC18 の Nutrition（栄養状態）においてソラフェニブ群と比較して本薬群の良好な結果が認められた（nominal $P<0.05$）。また，QLQ-C30 の Diarrhea（下痢），Pain（痛み），Role Functioning（役割機能），及び QLQ-HCC18 の Body Image（身体イメージ），Nutrition（栄養状態）については，本薬群はソラフェニブ群と比較して臨床的に意義のある悪化の遅延を示した（nominal $P<0.05$）。
- 日本人集団においても OS，PFS，TTP，ORR について全体集団と同様の傾向が認められた。

以上より，本薬は切除不能な肝細胞癌に対して有効であると判断した。

2.5.5 安全性の概括評価

本薬の安全性は，肝細胞癌患者を対象とした第 3 相試験（国際共同 304 試験），第 1/2 相試験（国際共同 202 試験）の計 2 試験の成績に基づき評価した。

国際共同 304 試験は 1 試験として安全性データの評価を行い，全体集団の安全性データに加えて日本人集団（国内の治験実施医療機関から登録された被験者）の安全性データについても評価した。さらに肝細胞癌合計（国際共同 304 試験及び国際共同 202 試験の一部の併合データ）の安全性データの評価を行った。本項では，安全性解析対象集団のデータに基づき評価した。

2.5.5.1 安全性の評価方法

2.5.5.1.1 解析対象集団

国際共同 304 試験及び肝細胞癌合計の解析対象集団について表 2.5.5-1 に示した。治験薬（本薬又はソラフェニブ）を少なくとも 1 回投与された被験者を安全性解析対象集団とした。国際共同 202 試験の第 2 相パートの被験者のうち，本薬の承認申請用法・用量に合致した体重 60 kg 以上の被験者のデータ及び国際共同 304 試験の本薬群のデータを併合し，肝細胞癌合計として安全性評価を行った。

表 2.5.5-1 安全性評価に用いた解析対象集団

集団の名称	国際共同 304 試験		肝細胞癌合計 [b]
	全体集団	日本人集団 [a]	
本薬	476 例	81 例	496 例
ソラフェニブ	475 例	87 例	－

a: 国内の治験実施医療機関で登録された被験者

b: 本薬の承認申請用法・用量に合致した被験者：国際共同 304 試験で本薬を投与された被験者（476 例）及び国際共同 202 試験で本薬 12 mg を投与された第 2 相パートの被験者のうち，体重 60 kg 以上の被験者（20 例）の合計

（表 2.7.4-2 を引用）

2.5.5.1.2 安全性評価項目

国際共同 304 試験及び国際共同 202 試験の安全性評価項目を表 2.5.5-2 に示した。

表 2.5.5-2 各試験の安全性評価項目

試験名	国際共同 304 試験	国際共同 202 試験
安全性評価項目	有害事象 重篤な有害事象 臨床検査値 • 血液学的検査 • 血液生化学検査 • 尿検査 バイタルサイン 12 誘導心電図 心エコー又は心臓スキャンマルチゲート収集法	有害事象 重篤な有害事象 臨床検査値 • 血液学的検査 • 血液生化学検査 • 尿検査 バイタルサイン 12 誘導心電図
重症度評価	CTCAE v4.0	CTCAE v3.0

CTCAE=common terminology criteria for adverse events

（表 2.7.4-3 を引用）

2.5.5.1.3 集計方法

症例報告書に記載された有害事象名は MedDRA を用いて基本語及び器官別大分類に読み替えた。有害事象の重症度評価には Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）を用い，国際共同 304 試験では CTCAE v4.0 を，国際共同 202 試験では CTCAE v3.0 を用いた。国際共同 304 試験及び肝細胞癌合計の臨床検査値の評価において，投与後の測定値の CTCAE Grade が 3 又は 4 であった場合を臨床上問題となる顕著な臨床検査値異常（TEMAV）とみなし，適宜検討した。

2.5.5.2 被験者集団の特徴及び暴露の程度

国際共同 304 試験及び国際共同 202 試験では共に切除不能な肝細胞癌を対象とした。国際共同 304 試験では全身化学療法歴のない Child-Pugh A の被験者を対象とした。国際共同 202 試験の第 2 相パートでは全身化学療法又は肝動注化学療法歴が 1 レジメン以内の Child-Pugh A の被験者を対象とした。

本薬の休薬・減量基準及び治験薬の暴露状況を以下に示した。

2.5.5.2.1 本薬の休薬・減量基準

本薬の休薬・減量基準について，国際共同 304 試験を表 2.5.5-3 に，国際共同 202 試験を表 2.5.5-4 に示した。

表 2.5.5-3 本薬の休薬・減量基準（国際共同 304 試験）

基準	休薬及び用量調整
本薬の減量方法	12 mg→8 mg→4 mg→4 mg 隔日投与 [a]
非血液毒性 [b]	
因果関係の否定できない Grade 1 又は忍容できる Grade 2 [c] の毒性	治験薬投与の継続 用量調整なし
因果関係の否定できない Grade 3 [d, e] の毒性又は忍容性がない Grade 2 [c] の毒性	Grade 0～1 又はベースライン時の Grade に回復するまで休薬し，1 段階減量して再開する
因果関係の否定できない Grade 4 の毒性（生命を脅かすおそれのない臨床検査値異常の場合は Grade 3 の基準に従う）	投与中止
血液毒性及び蛋白尿	
因果関係の否定できない Grade 1 又は Grade 2 [e] の毒性	治験薬投与の継続 用量調整なし
因果関係の否定できない Grade 3 の毒性 [e]	Grade 0～2 又はベースライン時の Grade に回復するまで休薬後，初回発現時は休薬前の用量で再開，2 回目以降の発現時は 1 段階減量して再開する
因果関係の否定できない Grade 4 の毒性	Grade 0～2 又はベースライン時の Grade に回復するまで休薬し，1 段階減量して再開する
高血圧	
降圧療法を実施し，最大限の降圧療法にもかかわらず収縮期血圧 160 mmHg 以上又は拡張期血圧 100 mmHg 以上の血圧が継続又は再発する場合	休薬し，収縮期血圧 150 mmHg 以下及び拡張期血圧 95 mmHg 以下かつ 48 時間以上降圧剤が一定用量の場合，1 段階減量して再開する
Grade 4 の高血圧	投与中止

a: 4 mg 隔日投与よりも低い用量に減量する場合は治験依頼者と相談する。一旦減量した場合は，後日増量することができない。
b: 悪心，嘔吐，下痢，甲状腺機能低下に対しては，本薬の投与，休薬，減量の前に適切な処置を行うこと。
c: Grade 2 の毒性に対し，被験者及び治験担当医師が忍容できる毒性か忍容できない毒性かを判断する。忍容できない Grade 2 の毒性であると判断された場合，休薬後又は休薬せずに治験薬を減量する。Grade 3 の毒性の場合は必ず休薬する。
d: 肥満の被験者の体重減少は，再開するためにベースラインもしくは Grade 1 まで回復する必要はない。少なくとも 1 週間体重減少がない場合に，減量して治験薬を再開する。その後の治験薬の減量には標準的な BMI の基準を用いて行う。
e: 治験担当医師が臨床的な意義がないと判断した臨床検査値異常は該当しない。

（表 2.7.4-6 を引用）

表 2.5.5-4 本薬の休薬・減量基準（国際共同 202 試験）

基準	休薬及び用量調整
本薬の減量方法	12 mg→8 mg→4 mg→投与中止
非血液毒性	
AST/ALT の>10.0×基準値上限への上昇	Grade 1 以下又はベースライン時の Grade に回復するまで休薬し，1 段階減量して再開する
蛋白尿： 尿試験紙にて 4+を認めた場合又は尿試験紙で Grade 3 が判断できず 3+かつ 24 時間蓄尿の尿蛋白量>3.50 g（蓄尿ができない場合は血清クレアチニンが Grade 2 以上）	
高血圧： 積極的な降圧療法にもかかわらずコントロール不能な Grade 4 の高血圧	
下痢，嘔吐，悪心： 最大限の支持療法にもかかわらずコントロール不能な Grade 3 以上の場合	
上記以外の Grade 3 又は Grade 4 の非血液毒性 [a]	
血液毒性	
輸血の必要な Grade 3 の血小板減少症	Grade 2 以下に回復するまで休薬し，1 段階減量して再開する
Grade 4 の毒性	

ALT = alanine aminotransferase，AST = aspartate aminotransferase.
a: 治療が不要な臨床検査異常値は除く

（表 2.7.4-7 を引用）

2.5.5.2.2 治験薬の暴露状況

国際共同 304 試験における治験薬の暴露状況を全体集団及び日本人集団について，それぞれ表 2.5.5-5 及び表 2.5.5-6 に示した。

全体集団において，投与期間の中央値は本薬群で 5.7 ヵ月，ソラフェニブ群で 3.7 ヵ月であり，本薬群で約 1.5 倍長かった。また，本薬の開始用量 8 mg で 5.6 ヵ月，開始用量 12 mg で 6.3 ヵ月であった。用量強度の平均値は開始用量 8 mg で 7.0 mg/day/Subject，開始用量 12 mg で 10.5 mg/day/Subject であった。相対用量強度の平均値は，本薬群全体で 87.5%であり，開始用量 8 mg（87.7%）と 12 mg（87.5%）で同程度であった。相対用量強度が 80%以上の被験者の割合は，本薬群全体で 69.3%，開始用量 8 mg で 74.8%，開始用量 12 mg で 66.8%であった。ソラフェニブ群の用量強度の平均値は 663.8 mg/day/Subject であり，相対用量強度の平均値は 83.0%，相対用量強度が 80%以上の被験者の割合は 65.1%であった。

日本人集団において，投与期間の中央値は本薬群で 5.7 ヵ月，ソラフェニブ群で 3.7 ヵ月であり，全体集団と同様の結果であった。また，本薬の開始用量 8 mg で 5.7 ヵ月，開始用量 12 mg で 5.7 ヵ月であった。全体集団では，開始用量 8 mg と比較して 12 mg で投与期間がやや長かったが，日本人集団では同程度であった。用量強度の平均値は開始用量 8 mg で 6.3 mg/day/Subject，開始用量 12 mg で 8.5 mg/day/Subject であった。相対用量強度の平均値は，本薬群全体で 74.9%，開始用量 8 mg で 79.1%，開始用量 12 mg で 70.7%であった。相対用量強度が 80%以上の被験者の割合は，本薬群全体で 49.4%，開始用量 8 mg で 55.0%，開始用量 12 mg で 43.9%であった。ソラフェニブ群の用量強度の平均値は 558.1 mg/day/Subject であり，相対用量強度の平均値は

69.8%，相対用量強度が 80%以上の被験者の割合は 42.5%であった。日本人集団では，本薬群及びソラフェニブ群ともに全体集団と比較して相対用量強度が低い傾向が認められた。

表 2.5.5-5 治験薬の暴露状況（国際共同 304 試験，安全性解析対象集団：全体集団）

	本薬群			ソラフェニブ群 (N=475)
	8 mg[a] (N=151)	12 mg[a] (N=325)	合計 (N=476)	
投与期間[b]（ヵ月）				
平均（標準偏差）	7.6 (6.47)	8.5 (7.27)	8.2 (7.04)	6.0 (6.47)
中央値	5.6	6.3	5.7	3.7
最小値，最大値	0.1, 33.7	0.0, 35.0	0.0, 35.0	0.1, 38.7
用量強度[c] (mg/day/Subject)				
平均（標準偏差）	7.0 (1.59)	10.5 (6.54)	9.4 (5.71)	663.8 (173.15)
中央値	8.0	11.5	8.9	771.4
最小値，最大値	2.1, 8.0	1.7, 120.0	1.7, 120.0	126.3, 800.0
相対用量強度[d] (%)				
平均（標準偏差）	87.7 (19.84)	87.5 (54.53)	87.5 (46.40)	83.0 (21.64)
中央値	100.0	96.0	98.2	96.4
最小値，最大値	25.8, 100.0	14.4, 1000.0	14.4, 1000.0	15.8, 100.0
相対用量強度の分布[d], n (%)				
60%未満	21 (13.9)	38 (11.7)	59 (12.4)	106 (22.3)
60%以上 70%未満	8 (5.3)	34 (10.5)	42 (8.8)	24 (5.1)
70%以上 80%未満	9 (6.0)	36 (11.1)	45 (9.5)	36 (7.6)
80%以上 90%未満	10 (6.6)	31 (9.5)	41 (8.6)	30 (6.3)
90%以上 100%未満	26 (17.2)	65 (20.0)	91 (19.1)	118 (24.8)
100%	77 (51.0)	118 (36.3)	195 (41.0)	161 (33.9)
100%超	0 (0.0)	3 (0.9)	3 (0.6)	0 (0.0)

a: 本薬の開始用量（8 mg 又は 12 mg）はベースライン時の体重により決定した。
b:（最終投与日–初回投与日+1）/30.4375
c: 治験期間中の総投与量（mg）/（最終投与日–初回投与日+1）
d: 計画開始用量に対する実投与量（mg/day）の割合

（表 2.7.4-8 を引用）

表 2.5.5-6 治験薬の暴露状況（国際共同 304 試験，安全性解析対象集団：日本人集団）

	本薬群			ソラフェニブ群 (N=87)
	8 mg[a] (N=40)	12 mg[a] (N=41)	合計 (N=81)	
投与期間[b]（ヵ月）				
平均（標準偏差）	7.6 (5.76)	9.0 (8.28)	8.3 (7.14)	5.8 (7.06)
中央値	5.7	5.7	5.7	3.7
最小値，最大値	0.5, 24.6	0.6, 35.0	0.5, 35.0	0.2, 38.7
用量強度[c] (mg/day/Subject)				
平均（標準偏差）	6.3 (1.88)	8.5 (3.06)	7.4 (2.75)	558.1 (197.11)
中央値	7.2	8.8	7.6	530.9
最小値，最大値	2.1, 8.0	1.7, 12.1	1.7, 12.1	171.0, 800.0
相対用量強度[d] (%)				
平均（標準偏差）	79.1 (23.55)	70.7 (25.46)	74.9 (24.75)	69.8 (24.64)
中央値	89.9	73.5	78.6	66.4
最小値，最大値	25.8, 100.0	14.4, 100.9	14.4, 100.9	21.4, 100.0
相対用量強度の分布[d], n (%)				
60%未満	9 (22.5)	11 (26.8)	20 (24.7)	39 (44.8)
60%以上 70%未満	5 (12.5)	8 (19.5)	13 (16.0)	9 (10.3)
70%以上 80%未満	4 (10.0)	4 (9.8)	8 (9.9)	2 (2.3)
80%以上 90%未満	2 (5.0)	7 (17.1)	9 (11.1)	5 (5.7)
90%以上 100%未満	10 (25.0)	3 (7.3)	13 (16.0)	25 (28.7)
100%	10 (25.0)	7 (17.1)	17 (21.0)	7 (8.0)
100%超	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.2)	0 (0.0)

a: 本薬の開始用量（8 mg 又は 12 mg）はベースライン時の体重により決定した。
b:（最終投与日 初回投与日+1）/30.4375
c: 治験期間中の総投与量（mg）/（最終投与日–初回投与日+1）
d: 計画開始用量に対する実投与量（mg/day）の割合

（表 2.7.4-9 を引用）

肝細胞癌合計での本薬群の投与期間の中央値は 5.9 ヵ月であった。用量強度の平均値は 9.4 mg/day/Subject であり，相対用量強度の平均値は 87.2%，相対用量強度が 80%以上の被験者の割合は 68.3%であった。

2.5.5.3 有害事象
2.5.5.3.1 比較的よくみられる有害事象
2.5.5.3.1.1 国際共同 304 試験

主な有害事象（全体集団又は日本人集団のいずれかの群で発現率が 10%以上）を表 2.5.5-7 に示した。全体集団において有害事象発現率は，本薬群で 98.7%，ソラフェニブ群で 99.4%であった。投与期間の中央値がソラフェニブ群と比べて本薬群で約 1.5 倍長かったことから，投与期間で調整した発現頻度（総発現件数を SY [subject-years]：各投与群の全被験者の休薬期間を含む総投与期間［年］で除した頻度）を集計した結果，本薬群 18.89/SY，ソラフェニブ群 19.73/SY であった。本薬群で発現率が 30%以上の有害事象は，高血圧（本薬群 42.2%，ソラフェニブ群 30.3%），下痢（38.7%，46.3%），食欲減退（34.0%，26.7%），体重減少（30.9%，22.3%）であった。また，ソラフェニブ群で発現率が 30%以上の有害事象は手掌・足底発赤知覚不全症候群（26.9%，52.4%），下痢，高血圧であった。ソラフェニブ群と比べ本薬群で発現率が 10%以上高い有害事象は，高血圧，蛋白尿（24.6%，11.4%），発声障害（23.7%，12.0%），甲状腺機能低下症（16.4%，1.7%）であり，本薬群と比べソラフェニブ群で発現率が 10%以上高い有害事象は，手掌・足底発赤知覚不全症候群（26.9%，52.4%），及び脱毛症（2.9%，25.1%）であった。

全体集団と比べ日本人集団で本薬群の発現率が 10%以上高い有害事象は，手掌・足底発赤知覚不全症候群（全体集団 26.9%，日本人集団 51.9%），食欲減退（34.0%，49.4%），蛋白尿（24.6%，46.9%），発声障害（23.7%，43.2%），甲状腺機能低下症（16.4%，40.7%），血小板数減少（18.3%，29.6%），末梢性浮腫（13.9%，28.4%），倦怠感（4.4%，18.5%），及び鼻咽頭炎（5.3%，18.5%）であり，日本人集団と比べ全体集団で本薬群の発現率が 10%以上高い有害事象は疲労（全体集団 29.6%，日本人集団　18.5%），腹痛（17.0%，6.2%），及び無力症（11.3%，0%）であった。

主な治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下，副作用）（全体集団又は日本人集団のいずれかの群で発現率が 10%以上）を表 2.5.5-8 に示した。全体集団において副作用発現率は，本薬群で 93.9%，ソラフェニブ群で 95.2%であった。投与期間で調整した副作用の発現頻度は本薬群 10.94/SY，ソラフェニブ群 11.98/SY であった。本薬群で発現率が 30%以上の副作用は，高血圧（本薬群 40.1%，ソラフェニブ群 27.6%），及び下痢（30.0%，41.5%）であった。また，ソラフェニブ群で発現率が 30%以上の副作用は手掌・足底発赤知覚不全症候群（26.5%，52.4%），下痢であった。ソラフェニブ群と比べ本薬群で発現率が 10%以上高い副作用は高血圧，蛋白尿（23.9%，9.3%），発声障害（21.8%，10.9%），及び甲状腺機能低下症（14.7%，1.7%）であり，本薬群と比べソラフェニブ群で発現率が 10%以上高い副作用は，手掌・足底発赤知覚不全症候群（26.5%，52.4%），下痢（30.0%，41.5%），及び脱毛症（2.5%，24.2%）であった。

全体集団と比べ日本人集団で本薬群の発現率が 10%以上高い副作用は，手掌・足底発赤知覚不全症候群（全体集団 26.5%，日本人集団 51.9%），食欲減退（25.6%，48.1%），蛋白尿（23.9%，45.7%），発声障害（21.8%，43.2%），甲状腺機能低下症（14.7%，40.7%），血小板数減少（13.9%，28.4%），末梢性浮腫（6.5%，22.2%），倦怠感（4.4%，18.5%），及び低アルブミン血症（4.4%，16.0%）であり，日本人集団と比べ全体集団で本薬群の発現率が 10%以上高い副作用は認められなかった。

表 2.5.5-7 主な有害事象（国際共同 304 試験）

基本語	全体集団		日本人集団	
	本薬群 (N=476)	ソラフェニブ群 (N=475)	本薬群 (N=81)	ソラフェニブ群 (N=87)
有害事象発現例数及び発現率	470 (98.7)	472 (99.4)	81 (100.0)	87 (100.0)
高血圧	201 (42.2)	144 (30.3)	42 (51.9)	42 (48.3)
下痢	184 (38.7)	220 (46.3)	37 (45.7)	34 (39.1)
食欲減退	162 (34.0)	127 (26.7)	40 (49.4)	20 (23.0)
体重減少	147 (30.9)	106 (22.3)	25 (30.9)	17 (19.5)
疲労	141 (29.6)	119 (25.1)	15 (18.5)	8 (9.2)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	128 (26.9)	249 (52.4)	42 (51.9)	64 (73.6)
蛋白尿	117 (24.6)	54 (11.4)	38 (46.9)	19 (21.8)
発声障害	113 (23.7)	57 (12.0)	35 (43.2)	22 (25.3)
悪心	93 (19.5)	68 (14.3)	14 (17.3)	9 (10.3)
血小板数減少	87 (18.3)	58 (12.2)	24 (29.6)	16 (18.4)
腹痛	81 (17.0)	87 (18.3)	5 (6.2)	8 (9.2)
甲状腺機能低下症	78 (16.4)	8 (1.7)	33 (40.7)	4 (4.6)
嘔吐	77 (16.2)	36 (7.6)	15 (18.5)	5 (5.7)
便秘	76 (16.0)	52 (10.9)	20 (24.7)	10 (11.5)
血中ビリルビン増加	71 (14.9)	63 (13.3)	11 (13.6)	5 (5.7)
発熱	69 (14.5)	63 (13.3)	13 (16.0)	15 (17.2)
腹水	68 (14.3)	44 (9.3)	17 (21.0)	5 (5.7)
末梢性浮腫	66 (13.9)	33 (6.9)	23 (28.4)	7 (8.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	65 (13.7)	80 (16.8)	5 (6.2)	8 (9.2)
上腹部痛	58 (12.2)	40 (8.4)	5 (6.2)	3 (3.4)
無力症	54 (11.3)	48 (10.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	53 (11.1)	52 (10.9)	2 (2.5)	6 (6.9)
背部痛	50 (10.5)	31 (6.5)	5 (6.2)	3 (3.4)
発疹	46 (9.7)	76 (16.0)	10 (12.3)	14 (16.1)
口内炎	45 (9.5)	56 (11.8)	15 (18.5)	12 (13.8)
低アルブミン血症	44 (9.2)	38 (8.0)	14 (17.3)	8 (9.2)
好中球数減少	40 (8.4)	11 (2.3)	11 (13.6)	2 (2.3)
肝性脳症	38 (8.0)	9 (1.9)	9 (11.1)	2 (2.3)
貧血	34 (7.1)	43 (9.1)	9 (11.1)	8 (9.2)
鼻咽頭炎	25 (5.3)	19 (4.0)	15 (18.5)	12 (13.8)
味覚異常	22 (4.6)	12 (2.5)	10 (12.3)	6 (6.9)
倦怠感	21 (4.4)	9 (1.9)	15 (18.5)	7 (8.0)
脱水	17 (3.6)	5 (1.1)	9 (11.1)	3 (3.4)
脱毛症	14 (2.9)	119 (25.1)	5 (6.2)	32 (36.8)
肝機能異常	12 (2.5)	13 (2.7)	10 (12.3)	12 (13.8)

MedDRA Version 19.1
数字は例数，() 内は発現率（%）
全体集団又は日本人集団のいずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象を記載

（表 2.7.4-20 を引用）

表 2.5.5-8 主な副作用（国際共同 304 試験）

基本語	全体集団		日本人集団	
	本薬群 (N=476)	ソラフェニブ群 (N=475)	本薬群 (N=81)	ソラフェニブ群 (N=87)
有害事象発現例数及び発現率	447 (93.9)	452 (95.2)	81 (100.0)	87 (100.0)
高血圧	191 (40.1)	131 (27.6)	40 (49.4)	42 (48.3)
下痢	143 (30.0)	197 (41.5)	30 (37.0)	32 (36.8)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	126 (26.5)	249 (52.4)	42 (51.9)	64 (73.6)
食欲減退	122 (25.6)	100 (21.1)	39 (48.1)	15 (17.2)
蛋白尿	114 (23.9)	44 (9.3)	37 (45.7)	19 (21.8)
疲労	111 (23.3)	99 (20.8)	12 (14.8)	6 (6.9)
発声障害	104 (21.8)	52 (10.9)	35 (43.2)	21 (24.1)
体重減少	86 (18.1)	66 (13.9)	16 (19.8)	13 (14.9)
甲状腺機能低下症	70 (14.7)	8 (1.7)	33 (40.7)	4 (4.6)
血小板数減少	66 (13.9)	47 (9.9)	23 (28.4)	16 (18.4)
悪心	65 (13.7)	54 (11.4)	12 (14.8)	8 (9.2)
口内炎	43 (9.0)	54 (11.4)	14 (17.3)	11 (12.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	40 (8.4)	53 (11.2)	5 (6.2)	7 (8.0)
発疹	38 (8.0)	64 (13.5)	7 (8.6)	11 (12.6)
好中球数減少	38 (8.0)	9 (1.9)	10 (12.3)	2 (2.3)
末梢性浮腫	31 (6.5)	9 (1.9)	18 (22.2)	5 (5.7)
腹水	31 (6.5)	7 (1.5)	12 (14.8)	2 (2.3)
発熱	28 (5.9)	23 (4.8)	8 (9.9)	9 (10.3)
低アルブミン血症	21 (4.4)	13 (2.7)	13 (16.0)	5 (5.7)
倦怠感	21 (4.4)	6 (1.3)	15 (18.5)	6 (6.9)
味覚異常	19 (4.0)	12 (2.5)	10 (12.3)	6 (6.9)
脱毛症	12 (2.5)	115 (24.2)	5 (6.2)	32 (36.8)
肝機能異常	8 (1.7)	11 (2.3)	6 (7.4)	10 (11.5)

MedDRA Version 19.1
数字は例数，() 内は発現率（%）
全体集団又は日本人集団のいずれかの群で発現率が 10%以上の副作用を記載

（表 2.7.4-21 を引用）

2.5.5.3.1.2 肝細胞癌合計

肝細胞癌合計において，発現率が 30%以上であった有害事象は，高血圧（44.0%），下痢（38.1%），食欲減退（34.9%），疲労（30.6%），体重減少（30.4%）であった。発現率が 30%以上であった副作用は，高血圧（41.9%）であった。

2.5.5.3.2 Grade 3 以上の有害事象

2.5.5.3.2.1 国際共同 304 試験

主な Grade 3 以上の有害事象（いずれかの群で発現率が 5%以上）を表 2.5.5-9 に示した。全体集団において Grade 3 以上の有害事象発現率は，本薬群で 75.0%，ソラフェニブ群で 66.5%であった。投与期間で調整した Grade 3 以上の有害事象の発現頻度は本薬群 3.16/SY，ソラフェニブ群 3.33/SY であった。本薬群で発現率が 10%以上の Grade 3 以上の有害事象は，高血圧（本薬群 23.3%，ソラフェニブ群 14.3%）であり，ソラフェニブ群で発現率が 10%以上の Grade 3 以上の有害事象は，高血圧，手掌・足底発赤知覚不全症候群（2.9%，11.4%）であった。ソラフェニブ群と比べ本薬群で発現率が 5%以上高い Grade 3 以上の有害事象は高血圧であり，本薬群と比べソラフェニブ群で発現率が 5%以上高い Grade 3 以上の有害事象は手掌・足底発赤知覚不全症候群であった。

全体集団と比べ日本人集団で本薬群の発現率が 5%以上高い Grade 3 以上の有害事象は高血圧（全体集団 23.3%，日本人集団 34.6%），食欲減退（4.6%，9.9%），肝機能異常（1.7%，7.4%）であり，日本人集団と比べ全体集団で本薬群の発現率が 5%以上高い Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。

主な Grade 3 以上の副作用（いずれかの群で発現率が 5%以上）を表 2.5.5-10 に示した。全体集団において Grade 3 以上の副作用発現率は，本薬群で 56.7%，ソラフェニブ群で 48.6%であった。投与期間で調整した Grade 3 以上の副作用の発現頻度は本薬群 1.59/SY，ソラフェニブ群 1.80/SY であった。本薬群で発現率が 10%以上の Grade 3 以上の副作用は，高血圧（本薬群 22.1%，ソラフェニブ群 13.1%）であり，ソラフェニブ群で発現率が 10%以上の Grade 3 以上の副作用は，高血圧，手掌・足底発赤知覚不全症候群（2.9%，11.4%）であった。ソラフェニブ群と比べ本薬群で発現率が 5%以上高い Grade 3 以上の副作用は高血圧であり，本薬群と比べソラフェニブ群で発現率が 5%以上高い Grade 3 以上の副作用は手掌・足底発赤知覚不全症候群であった。

全体集団と比べ日本人集団で本薬群の発現率が 5%以上高い Grade 3 以上の副作用は高血圧（全体集団 22.1%，日本人集団 32.1%）であり，日本人集団と比べ全体集団で本薬群の発現率が 5%以上高い Grade 3 以上の副作用は認められなかった。

表 2.5.5-9 主な Grade 3 以上の有害事象（国際共同 304 試験）

基本語	全体集団		日本人集団	
	本薬群 (N=476)	ソラフェニブ群 (N=475)	本薬群 (N=81)	ソラフェニブ群 (N=87)
有害事象発現例数及び発現率	357 (75.0)	316 (66.5)	63 (77.8)	66 (75.9)
高血圧	111 (23.3)	68 (14.3)	28 (34.6)	23 (26.4)
体重減少	36 (7.6)	14 (2.9)	9 (11.1)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	31 (6.5)	23 (4.8)	3 (3.7)	2 (2.3)
蛋白尿	27 (5.7)	8 (1.7)	7 (8.6)	1 (1.1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	26 (5.5)	19 (4.0)	4 (4.9)	3 (3.4)
血小板数減少	26 (5.5)	16 (3.4)	6 (7.4)	9 (10.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	24 (5.0)	38 (8.0)	2 (2.5)	6 (6.9)
肝性脳症	23 (4.8)	7 (1.5)	5 (6.2)	2 (2.3)
食欲減退	22 (4.6)	6 (1.3)	8 (9.9)	0 (0.0)
貧血	16 (3.4)	17 (3.6)	5 (6.2)	4 (4.6)
好中球数減少	15 (3.2)	8 (1.7)	6 (7.4)	1 (1.1)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	14 (2.9)	54 (11.4)	6 (7.4)	15 (17.2)
リパーゼ増加	13 (2.7)	9 (1.9)	5 (6.2)	4 (4.6)
肝機能異常	8 (1.7)	9 (1.9)	6 (7.4)	8 (9.2)

MedDRA Version 19.1
数字は例数，() 内は発現率（%）
全体集団又は日本人集団のいずれかの群で発現率が 5%以上の有害事象を記載

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.1.2.6 を引用）

表 2.5.5-10 主な Grade 3 以上の副作用（国際共同 304 試験）

基本語	全体集団		日本人集団	
	本薬群 (N=476)	ソラフェニブ群 (N=475)	本薬群 (N=81)	ソラフェニブ群 (N=87)
有害事象発現例数及び発現率	270 (56.7)	231 (48.6)	51 (63.0)	60 (69.0)
高血圧	105 (22.1)	62 (13.1)	26 (32.1)	23 (26.4)
蛋白尿	27 (5.7)	6 (1.3)	7 (8.6)	1 (1.1)
血小板数減少	21 (4.4)	12 (2.5)	6 (7.4)	9 (10.3)
食欲減退	16 (3.4)	4 (0.8)	6 (7.4)	0 (0.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	14 (2.9)	54 (11.4)	6 (7.4)	15 (17.2)
好中球数減少	13 (2.7)	6 (1.3)	5 (6.2)	1 (1.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (2.1)	22 (4.6)	2 (2.5)	5 (5.7)
肝機能異常	6 (1.3)	8 (1.7)	4 (4.9)	7 (8.0)

MedDRA Version 19.1
数字は例数，() 内は発現率（%）
全体集団又は日本人集団のいずれかの群で発現率が 5%以上の副作用を記載

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.1.3.6 を引用）

2.5.5.3.2.2 肝細胞癌合計

肝細胞癌合計において，発現率が 10%以上であった Grade 3 以上の有害事象は，高血圧（25.2%）であった。また，発現率が 10%以上であった Grade 3 以上の副作用は，高血圧

（24.0%）であった。

2.5.5.3.3 死亡

2.5.5.3.3.1 国際共同 304 試験

全体集団において，死亡に至った有害事象は，本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 61 例（12.8%）及び 36 例（7.6%）に発現した。このうち病勢の進行に関連する死亡は本薬群で 42 例，ソラフェニブ群で 28 例であった。投与期間で調整した死亡に至った有害事象の発現頻度は，本薬群で 0.19/SY，ソラフェニブ群で 0.15/SY であった。本薬群で 2 例以上に認められた死亡に至った有害事象は，悪性新生物進行，肝不全（各 10 例），敗血症（5 例），呼吸不全，脳出血（各 3 例），上部消化管出血，全身健康状態低下，多臓器機能不全症候群，脳血管発作，肝性昏睡，肝性脳症，誤嚥性肺炎，門脈血栓症（各 2 例）であった。

死亡に至った副作用は，本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 11 例（2.3%）及び 4 例（0.8%）に発現した。本薬群で認められた死亡に至った副作用は，脳出血，肝不全（各 3 例），呼吸不全（2 例），脳血管発作，循環虚脱，心筋梗塞，敗血症，上部消化管出血（各 1 例）であった。

日本人集団では，死亡に至った有害事象は，本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 5 例（6.2%）及び 2 例（2.3%）に発現した。本薬群で認められた死亡に至った有害事象は播種性血管内凝固，敗血症，肝不全，腎機能障害，胆管炎，呼吸困難（各 1 例）であった。死亡に至った副作用は，本薬群及びソラフェニブ群ともに認められなかった。

2.5.5.3.3.2 肝細胞癌合計

肝細胞癌合計において，死亡に至った有害事象は 62 例（12.5%）に発現した。2 例以上に認められた死亡に至った有害事象は，肝不全，悪性新生物進行（各 10 例），敗血症（5 例），脳出血，呼吸不全（各 3 例），脳血管発作，肝性昏睡，全身健康状態低下，肝性脳症，多臓器機能不全症候群，誤嚥性肺炎，門脈血栓症，上部消化管出血（各 2 例）であった。

死亡に至った副作用は 11 例（2.2%）に発現した。死亡に至った副作用は，脳出血，肝不全（各 3 例），呼吸不全（2 例），脳血管発作，循環虚脱，心筋梗塞，敗血症，上部消化管出血（各 1 例）であった。

2.5.5.3.4 重篤な有害事象

2.5.5.3.4.1 国際共同 304 試験

主な重篤な有害事象（全体集団のいずれかの群で発現率が 0.5%以上又は日本人集団のいずれかの群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象）及び主な重篤な副作用を表 2.5.5-11 及び表 2.5.5-12 に示した。

全体集団において，重篤な有害事象は，本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 205 例（43.1%）及び 144 例（30.3%）に発現した。投与期間で調整した重篤な有害事象の発現頻度は，本薬群で 1.26/SY，ソラフェニブ群で 0.97/SY であった。本薬群で発現率が 2%以上の重篤な有害事象は，肝性脳症 21 例（4.4%），肝不全 14 例（2.9%），腹水 12 例（2.5%），食欲減退 11 例（2.3%），悪性新生物進行 10 例（2.1%）であった。重篤な副作用は，本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 84 例（17.6%）及び 48 例（10.1%）に発現した。投与期間で調整した重篤な副作用の発現頻度は，

本薬群で 0.41/SY，ソラフェニブ群で 0.28/SY であった。本薬群で発現率が 1%以上の重篤な副作用は，肝性脳症 9 例（1.9%），食欲減退 8 例（1.7%），下痢 7 例（1.5%），腹水 6 例（1.3%），肝不全 5 例（1.1%）であった。

日本人集団では，重篤な有害事象は，本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 31 例（38.3%）及び 25 例（28.7%）に発現した。本薬群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は，肝性脳症（5 例），肝不全，腹水，胆管炎，癌疼痛（各 3 例），胆汁うっ滞性黄疸，発熱，肺炎，腎機能障害，食欲減退，上部消化管出血，門脈血栓症，胆管結石（各 2 例）であった。重篤な副作用は，本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 15 例（18.5%）及び 13 例（14.9%）に発現した。本薬群で 2 例以上に発現した重篤な副作用は，腹水（3 例），発熱，肝性脳症，上部消化管出血（各 2 例）であった。

表 2.5.5-11 主な重篤な有害事象（国際共同 304 試験）

	全体集団		日本人集団	
基本語	本薬群 (N=476)	ソラフェニブ群 (N=475)	本薬群 (N=81)	ソラフェニブ群 (N=87)
全ての重篤な有害事象	205 (43.1)	144 (30.3)	31 (38.3)	25 (28.7)
肝性脳症	21 (4.4)	3 (0.6)	5 (6.2)	1 (1.1)
肝不全	14 (2.9)	8 (1.7)	3 (3.7)	1 (1.1)
腹水	12 (2.5)	11 (2.3)	3 (3.7)	4 (4.6)
食欲減退	11 (2.3)	2 (0.4)	2 (2.5)	0 (0.0)
悪性新生物進行	10 (2.1)	14 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	8 (1.7)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道静脈瘤出血	7 (1.5)	5 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
胆汁うっ滞性黄疸	7 (1.5)	3 (0.6)	2 (2.5)	2 (2.3)
敗血症	7 (1.5)	3 (0.6)	1 (1.2)	0 (0.0)
無力症	7 (1.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	7 (1.5)	1 (0.2)	1 (1.2)	0 (0.0)
腹痛	6 (1.3)	10 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
発熱	6 (1.3)	5 (1.1)	2 (2.5)	2 (2.3)
嘔吐	6 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	5 (1.1)	4 (0.8)	2 (2.5)	1 (1.1)
全身健康状態低下	5 (1.1)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	5 (1.1)	2 (0.4)	1 (1.2)	0 (0.0)
上部消化管出血	5 (1.1)	2 (0.4)	2 (2.5)	0 (0.0)
肺塞栓症	4 (0.8)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋梗塞	4 (0.8)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
癌疼痛	4 (0.8)	0 (0.0)	3 (3.7)	0 (0.0)
門脈血栓症	4 (0.8)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)

表 2.5.5-11 主な重篤な有害事象（国際共同 304 試験）（続き）

基本語	全体集団 本薬群 (N=476)	全体集団 ソラフェニブ群 (N=475)	日本人集団 本薬群 (N=81)	日本人集団 ソラフェニブ群 (N=87)
呼吸不全	3 (0.6)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
腫瘍出血	3 (0.6)	3 (0.6)	1 (1.2)	1 (1.1)
急性腎障害	3 (0.6)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆管炎	3 (0.6)	2 (0.4)	3 (3.7)	1 (1.1)
肝性昏睡	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性十二指腸潰瘍	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (1.2)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (1.2)	0 (0.0)
末梢性浮腫	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳出血	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝硬変	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
誤嚥性肺炎	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蛋白尿	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	2 (0.4)	5 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
病的骨折	2 (0.4)	5 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎機能障害	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (2.5)	1 (1.1)
胆管結石	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)
貧血	1 (0.2)	4 (0.8)	1 (1.2)	1 (1.1)
肝機能異常	1 (0.2)	4 (0.8)	1 (1.2)	3 (3.4)
黄疸	1 (0.2)	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃出血	1 (0.2)	3 (0.6)	1 (1.2)	1 (1.1)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
薬疹	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (2.3)
下部消化管出血	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (2.3)

MedDRA Version 19.1
数字は例数，( )内は発現率(%)
全体集団のいずれかの群で発現率が 0.5%以上又は日本人集団のいずれかの群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象を記載

（表 2.7.4-36 を引用）

表 2.5.5-12 主な重篤な副作用（国際共同 304 試験）

基本語	全体集団		日本人集団	
	本薬群 (N=476)	ソラフェニブ群 (N=475)	本薬群 (N=81)	ソラフェニブ群 (N=87)
全ての重篤な副作用	84 (17.6)	48 (10.1)	15 (18.5)	13 (14.9)
肝性脳症	9 (1.9)	1 (0.2)	2 (2.5)	0 (0.0)
食欲減退	8 (1.7)	1 (0.2)	1 (1.2)	0 (0.0)
下痢	7 (1.5)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹水	6 (1.3)	3 (0.6)	3 (3.7)	2 (2.3)
肝不全	5 (1.1)	3 (0.6)	1 (1.2)	0 (0.0)
無力症	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	3 (0.6)	4 (0.8)	2 (2.5)	1 (1.1)
血中ビリルビン増加	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺塞栓症	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
上部消化管出血	3 (0.6)	1 (0.2)	2 (2.5)	0 (0.0)
脳出血	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋梗塞	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道静脈瘤出血	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蛋白尿	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	1 (0.2)	3 (0.6)	1 (1.2)	2 (2.3)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
薬疹	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (2.3)

MedDRA Version 19.1
数字は例数，(　)内は発現率(%)
全体集団のいずれかの群で発現率が 0.5%以上又は日本人集団のいずれかの群で 2 例以上に発現した重篤な副作用を記載

（表 2.7.4-37 を引用）

2.5.5.3.4.2 肝細胞癌合計

肝細胞癌合計において，重篤な有害事象は 210 例（42.3%）に発現した。2%以上に発現した重篤な有害事象は，肝性脳症 23 例（4.6%），肝不全 14 例（2.8%），腹水 12 例（2.4%），食欲減退 11 例（2.2%），悪性新生物進行 10 例（2.0%）であった。重篤な副作用は 86 例（17.3%）に発現した。1%以上に発現した重篤な副作用は，肝性脳症 11 例（2.2%），食欲減退 8 例（1.6%），下痢 7 例（1.4%），腹水 6 例（1.2%），肝不全 5 例（1.0%）であった。

2.5.5.3.5 治験薬の投与中止に至った有害事象

2.5.5.3.5.1 国際共同 304 試験

全体集団において，治験薬の投与中止に至った有害事象は，本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 94 例（19.7%）及び 69 例（14.5%）に発現した。投与期間で調整した治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は，本薬群で 0.35/SY，ソラフェニブ群で 0.35/SY であった。本薬群で発現率が 1%以上の治験薬の投与中止に至った有害事象は，疲労，肝性脳症（各 1.5%），血中ビリルビン増加（1.3%），肝不全（1.1%）であった。

日本人集団では，治験薬の投与中止に至った有害事象は，本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 15 例（18.5%）及び 18 例（20.7%）に発現した。本薬群で 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，肝性脳症，肝不全（各 2.5%）であった。