2.5.5.3.6 治験薬の休薬又は減量に至った有害事象

2.5.5.3.6.1 国際共同 304 試験

全体集団において，治験薬の休薬又は減量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 294 例（61.8%）及び 264 例（55.6%）に発現した。投与期間で調整した治験薬の減量又は休薬に至った有害事象の発現頻度は，本薬群で 2.14/SY，ソラフェニブ群で 2.25/SY であった。本薬群で発現率が 5%以上の減量又は休薬に至った有害事象は下痢，食欲減退（各 7.6%），蛋白尿（6.9%），高血圧（6.1%），疲労（5.7%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（5.3%）であった。

日本人集団では，治験薬の休薬又は減量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 65 例（80.2%）及び 65 例（74.7%）に発現した。本薬群で発現率が 5%以上の減量又は休薬に至った有害事象は食欲減退（19.8%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（9.9%），下痢，蛋白尿（各 8.6%），疲労，体重減少，肝性脳症（各 7.4%），倦怠感，血小板数減少（各 6.2%）であった。

2.5.5.3.7 特に関心のある有害事象

これまで報告されている本薬の安全性データを基に，高血圧事象，出血事象，動脈血栓塞栓事象，静脈血栓塞栓事象，肝障害事象，腎障害事象，蛋白尿事象，消化管穿孔／瘻孔形成事象，可逆性後白質脳症症候群事象，心障害事象，QT 延長事象，手足症候群事象，感染症事象，骨髄抑制事象，低カルシウム血症事象，創傷治癒遅延事象，甲状腺機能低下事象及び肝性脳症事象を「特に関心のある有害事象」として定義し，国際共同 304 試験において評価した。特に関心のある有害事象の概要を表 2.5.5-13 に示した。

全体集団の有害事象発現率において，本薬又はソラフェニブ群に 30%以上の頻度で認められた事象は，肝障害事象（本薬群 47.7%，ソラフェニブ群 41.7%），高血圧事象（44.5%，30.9%），骨髄抑制事象（35.5%，28.0%），感染症事象（30.3%，28.2%），手足症候群事象（27.9%，52.4%）であった。ソラフェニブ群と比べ本薬群で発現率が 10%以上高い事象は高血圧事象，蛋白尿事象（26.3%，12.2%）及び甲状腺機能低下事象（21.0%，2.5%）であり，本薬群と比べソラフェニブ群で発現率が 10%以上高い事象は手足症候群事象であった。Grade 3 以上の有害事象発現率において，本薬又はソラフェニブ群に 10%以上の頻度で認められた事象は，肝障害事象（本薬群 26.1%，ソラフェニブ群 23.4%），高血圧事象（23.5%，14.5%），骨髄抑制事象（15.8%，10.3%），手足症候群事象（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%以上高い事象は高血圧事象，骨髄抑制事象であり，本薬群と比べソラフェニブ群で発現率が 5%以上高い事象は手足症候群事象であった。

肝細胞癌は肝硬変や慢性肝炎を合併する患者が多いため予期されることではあったものの，肝障害事象の全 Grade，Grade 3 以上及び重篤な有害事象発現率は，本薬群，ソラフェニブ群ともに他の事象と比較して高かった。そこで，肝障害事象における重篤な有害事象のうち，最も発現率の高かった肝性脳症（4.4%）及びその関連事象について，肝性脳症事象として別途検討した（2.5.5.3.7.18 項）。肝性脳症事象の発現率は本薬群で 8.4%，ソラフェニブ群で 2.7%であった。

全体集団と比べ日本人集団において本薬群の有害事象発現率が 10%以上高い事象は手足症候

群事象（全体集団 27.9%，日本人集団 51.9%），甲状腺機能低下事象（21.0%，49.4%），蛋白尿事象（26.3%，46.9%），感染症事象（30.3%，46.9%），骨髄抑制事象（35.5%，45.7%）であった。全体集団と比べ日本人集団において Grade 3 以上の有害事象発現率が 5%以上高い事象は高血圧事象（全体集団 23.5%，日本人集団 34.6%），肝障害事象（26.1%，32.1%）骨髄抑制事象（15.8%，23.5%）であった。

表 2.5.5-13 特に関心のある有害事象の概要（国際共同 304 試験）

	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 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
高血圧事象	212 (44.5)	112 (23.5)	147 (30.9)	69 (14.5)	43 (53.1)	28 (34.6)	42 (48.3)	23 (26.4)
出血事象	117 (24.6)	24 (5.0)	76 (16.0)	22 (4.6)	24 (29.6)	3 (3.7)	15 (17.2)	5 (5.7)
動脈血栓塞栓事象	11 (2.3)	9 (1.9)	8 (1.7)	5 (1.1)	2 (2.5)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
静脈血栓塞栓事象	17 (3.6)	10 (2.1)	9 (1.9)	6 (1.3)	4 (4.9)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝障害事象	227 (47.7)	124 (26.1)	198 (41.7)	111 (23.4)	42 (51.9)	26 (32.1)	36 (41.4)	23 (26.4)
腎障害事象	34 (7.1)	9 (1.9)	19 (4.0)	6 (1.3)	10 (12.3)	2 (2.5)	7 (8.0)	2 (2.3)
蛋白尿事象	125 (26.3)	28 (5.9)	58 (12.2)	8 (1.7)	38 (46.9)	7 (8.6)	19 (21.8)	1 (1.1)
消化管穿孔／瘻孔形成事象	9 (1.9)	5 (1.1)	5 (1.1)	5 (1.1)	2 (2.5)	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (1.1)
可逆性後白質脳症症候群事象	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心障害事象	3 (0.6)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
QT 延長事象	33 (6.9)	5 (1.1)	24 (5.1)	5 (1.1)	4 (4.9)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
手足症候群事象	133 (27.9)	14 (2.9)	249 (52.4)	54 (11.4)	42 (51.9)	6 (7.4)	64 (73.6)	15 (17.2)
感染症事象	144 (30.3)	40 (8.4)	134 (28.2)	27 (5.7)	38 (46.9)	6 (7.4)	32 (36.8)	4 (4.6)
骨髄抑制事象	169 (35.5)	75 (15.8)	133 (28.0)	49 (10.3)	37 (45.7)	19 (23.5)	28 (32.2)	15 (17.2)
低カルシウム血症事象	5 (1.1)	2 (0.4)	8 (1.7)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創傷治癒遅延事象	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
甲状腺機能低下事象	100 (21.0)	0 (0.0)	12 (2.5)	0 (0.0)	40 (49.4)	0 (0.0)	4 (4.6)	0 (0.0)
肝性脳症事象	40 (8.4)	26 (5.5)	13 (2.7)	9 (1.9)	9 (11.1)	5 (6.2)	2 (2.3)	2 (2.3)

数字は例数，（　）内は発現率(%)

（表 2.7.4-42 を引用）

2.5.5.3.7.1 高血圧事象

全体集団において，高血圧事象に関する有害事象は，本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 212 例（44.5%）及び 147 例（30.9%）に発現し，投与期間で調整した有害事象の発現頻度は本薬群で 0.83/SY，ソラフェニブ群で 0.71/SY であった。副作用は，本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 200 例（42.0%）及び 134 例（28.2%）であった。Grade 3 以上の有害事象は，本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 112 例（23.5%）及び 69 例（14.5%）に発現し，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で 0.39/SY，ソラフェニブ群で 0.31/SY であった。Grade 3 以上の副作用は，本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 106 例（22.3%）及び 63 例（13.3%）であった。重篤な有害事象は本薬群で認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 1 例（0.2%）であった。本薬群において，高血圧事象に対して治験薬を休薬又は減量した被験者は 29 例（6.1%）であり，高血圧事象に対して併用薬の投与を受けた被験

者は 196 例（41.2%）であった。

また，血圧の測定値を用い，ベースラインから投与後の最悪値へのシフトテーブルを作成したところ，ベースラインのグレードが Grade 0 又は Grade 1 から Grade 3 に悪化した被験者の割合は，本薬群で 72/468 例（15.4%），ソラフェニブ群で 52/471 例（11.0%）であり，同程度であった。

日本人集団において，高血圧事象に関する有害事象は本薬群で 43 例（53.1%）に発現し，副作用は 41 例（50.6%）であった。Grade 3 以上の有害事象は本薬群で 28 例（34.6%）に発現し，副作用は 26 例（32.1%）であった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で認められなかった。

2.5.5.3.7.2 出血事象

全体集団において，出血事象に関する有害事象は，本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 117 例（24.6%）及び 76 例（16.0%）に発現し，投与期間で調整した有害事象の発現頻度は本薬群で 0.54/SY，ソラフェニブ群で 0.43/SY であった。副作用は，本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 54 例（11.3%）及び 37 例（7.8%）であった。Grade 3 以上の有害事象は，本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 24 例（5.0%）及び 22 例（4.6%）に発現し，このうち副作用は，本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 11 例（2.3%）及び 12 例（2.5%）であった。重篤な有害事象は本薬群で 25 例（5.3%）に発現した。死亡に至った有害事象は本薬群で 7 例（脳出血 3 例，上部消化管出血 2 例，腫瘍出血，腸出血，播種性血管内凝固　各 1 例）であり，副作用は 3 例（脳出血 3 例，上部消化管出血 1 例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 8 例（1.7%）であった。

日本人集団において，出血事象に関する有害事象は本薬群で 24 例（29.6%）に発現し，副作用は 12 例（14.8%）であった。Grade 3 以上の有害事象は本薬群で 3 例（3.7%）に発現し，副作用は 2 例（2.5%）であった。重篤な有害事象は本薬群で 6 例（7.4%）に発現した。このうち 1 例に死亡に至った有害事象として，播種性血管内凝固が認められたが，副作用ではなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 2 例（2.5%）であった。

2.5.5.3.7.3 動脈血栓塞栓事象

全体集団において，動脈血栓塞栓事象に関する有害事象は，本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 11 例（2.3%）及び 8 例（1.7%）に発現し，投与期間で調整した有害事象の発現頻度は本薬群で 0.04/SY，ソラフェニブ群で 0.04/SY であった。副作用は，本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 6 例（1.3%）及び 3 例（0.6%）であった。Grade 3 以上の有害事象は本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 9 例（1.9%）及び 5 例（1.1%）に発現し，このうち副作用は，本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 6 例（1.3%）及び 2 例（0.4%）であった。重篤な有害事象は本薬群で 10 例（2.1%）に発現した。死亡に至った有害事象は本薬群で 3 例（脳血管発作 2 例，心筋梗塞 1 例）に発現し，副作用は 2 例（脳血管発作，心筋梗塞　各 1 例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 7 例（1.5%）であった。

日本人集団において，動脈血栓塞栓事象に関する有害事象は，本薬群で 2 例（2.5%）に発現し，副作用は 1 例（1.2%）であった。Grade 3 以上の有害事象及び副作用は本薬群で 1 例（1.2%）

に発現した。重篤な有害事象は本薬群で 1 例（1.2%）に発現した。治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 1 例（1.2%）であった。

2.5.5.3.7.4 静脈血栓塞栓事象

全体集団において，静脈血栓塞栓事象に関する有害事象は，本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 17 例（3.6%）及び 9 例（1.9%）に発現し，投与期間で調整した有害事象の発現頻度は本薬群で 0.06/SY，ソラフェニブ群で 0.04/SY であった。副作用は，本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 9 例（1.9%）及び 4 例（0.8%）であった。Grade 3 以上の有害事象は本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 10 例（2.1%）及び 6 例（1.3%）に発現し，このうち副作用は，本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 5 例（1.1%）及び 3 例（0.6%）であった。重篤な有害事象は本薬群で 10 例（2.1%）に発現した。死亡に至った有害事象は本薬群で 4 例（門脈血栓症 2 例，肺塞栓症，肺梗塞　各 1 例）に発現し，副作用は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 4 例（0.8%）であった。

日本人集団において，静脈血栓塞栓事象に関する有害事象は本薬群で 4 例（4.9%）に発現し，副作用は 3 例（3.7%）であった。Grade 3 以上の有害事象は本薬群で 2 例（2.5%）に発現し，副作用は 1 例（1.2%）であった。重篤な有害事象は本薬群で 2 例（2.5%）に発現した。治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 1 例（1.2%）であった。

2.5.5.3.7.5 肝障害事象

全体集団において，肝障害事象に関する有害事象は，本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 227 例（47.7%）及び 198 例（41.7%）に発現し，投与期間で調整した有害事象の発現頻度は本薬群で 1.96/SY，ソラフェニブ群で 2.01/SY であった。副作用は，本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 135 例（28.4%）及び 113 例（23.8%）であった。Grade 3 以上の有害事象は本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 124 例（26.1%）及び 111 例（23.4%）に発現し，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で 0.70/SY，ソラフェニブ群で 0.74/SY であった。Grade 3 以上の副作用は，本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 65 例（13.7%）及び 51 例（10.7%）であった。重篤な有害事象は本薬群で 71 例（14.9%）に発現した。死亡に至った有害事象は 17 例（肝不全 10 例，肝性昏睡，肝性脳症　各 2 例，急性肝不全，慢性肝不全，肝硬変各 1 例）に発現し，このうち副作用は 3 例（肝不全 3 例）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 26 例（5.5%）であった。死亡に至った肝障害事象として認められた肝不全について，急性肝不全，慢性肝不全も含めて検討した。急性肝不全，慢性肝不全も含めた肝不全に関連する有害事象は本薬群で 17 例（3.6%），ソラフェニブ群で 12 例（2.5%）に認められた。いずれの事象も Grade 3 以上の事象であった。副作用は本薬群で 6 例（1.3%），ソラフェニブ群で 3 例（0.6%）に認められた。一方，肝不全に関連する有害事象を発現した被験者のうち，本薬群の 9/17 例，ソラフェニブ群の 6/12 例では病勢の進行に関連する事象であると判断された。また，死亡に至った肝不全に関連する有害事象は，本薬群で 12 例，ソラフェニブ群の 2 例に認められ，このうち本薬群の 7/12 例，ソラフェニブ群の 2/2 例は病勢の進行に関連する死亡と判断された。以上のように，肝不全に関連する有害事象が認められたが，多くは病勢の進行に関連するものであり，また，肝細胞癌という肝硬変や慢性肝炎を合併する患者が多い疾患では予

測される事象であると考えられた。

日本人集団において，肝障害事象に関する有害事象は，本薬群で 42 例（51.9%）に発現し，副作用は 35 例（43.2%）であった。Grade 3 以上の有害事象は本薬群で 26 例（32.1%）に発現し，副作用は 15 例（18.5%）であった。重篤な有害事象は本薬群で 15 例（18.5%）に発現した。このうち 1 例に死亡に至った有害事象として肝不全が認められたが，副作用ではなかった。治験薬の中止に至った有害事象は本薬群で 7 例（8.6%）であった。

なお，肝性脳症に関連した事象については，2.5.5.3.7.18 項にも別途記載した。

2.5.5.3.7.6 腎障害事象

全体集団において，腎障害事象に関する有害事象は，本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 34 例（7.1%）及び 19 例（4.0%）に発現し，投与期間で調整した有害事象の発現頻度は本薬群で 0.14/SY，ソラフェニブ群で 0.08/SY であった。副作用は，本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 13 例（2.7%）及び 5 例（1.1%）であった。Grade 3 以上の有害事象は本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 9 例（1.9%）及び 6 例（1.3%）に発現し，このうち副作用は，本薬群で 3 例（0.6%）であり，ソラフェニブ群では認められなかった。重篤な有害事象は本薬群で 7 例（1.5%）に発現した。このうち 1 例に死亡に至った有害事象として，腎機能障害が認められたが，副作用ではなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 2 例（0.4%）であった。

日本人集団において，腎障害事象に関する有害事象は，本薬群で 10 例（12.3%）に発現し，副作用は 5 例（6.2%）であった。Grade 3 以上の有害事象は本薬群で 2 例（2.5%）に発現し，副作用は 1 例（1.2%）であった。重篤な有害事象は本薬群で 3 例（3.7%）に発現した。このうち 1 例に死亡に至った有害事象として，腎機能障害が認められたが，副作用ではなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 2 例（2.5%）であった。

2.5.5.3.7.7 蛋白尿事象

全体集団において，蛋白尿事象に関する有害事象は，本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 125 例（26.3%）及び 58 例（12.2%）に発現し，投与期間で調整した有害事象の発現頻度は本薬群で 0.55/SY，ソラフェニブ群で 0.33/SY であった。副作用は，本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 121 例（25.4%）及び 46 例（9.7%）であった。Grade 3 以上の有害事象は本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 28 例（5.9%）及び 8 例（1.7%）に発現し，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で 0.09/SY，ソラフェニブ群で 0.03/SY であった。Grade 3 以上の副作用は，本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 28 例（5.9%）及び 6 例（1.3%）であった。本薬群はソラフェニブ群と比較し，副作用発現率が高かった。重篤な有害事象は本薬群で 3 例（0.6%）に発現したが，死亡に至った有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 3 例（0.6%）であった。

日本人集団において，蛋白尿事象に関する有害事象は，本薬群で 38 例（46.9%）に発現し，副作用は 37 例（45.7%）であった。Grade 3 以上の有害事象は本薬群で 7 例（8.6%）に発現し，副作用は 7 例（8.6%）であった。重篤な有害事象は本薬群で認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 1 例（1.2%）であった。

2.5.5.3.7.8 消化管穿孔／瘻孔形成事象

全体集団において，消化管穿孔／瘻孔形成事象に関する有害事象は，本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 9 例（1.9%）及び 5 例（1.1%）に発現し，投与期間で調整した有害事象の発現頻度は本薬群で 0.03/SY，ソラフェニブ群で 0.02/SY であった。副作用は，本薬群では認められず，ソラフェニブ群で 1 例（0.2%）であった。Grade 3 以上の有害事象は本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 5 例（1.1%）及び 5 例（1.1%）に発現し，このうち副作用は，本薬群では認められず，ソラフェニブ群で 1 例（0.2%）であった。重篤な有害事象は本薬群で 3 例（0.6%）に発現した。このうち 1 例に死亡に至った有害事象として，細菌性腹膜炎が認められたが，副作用ではなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で認められなかった。

日本人集団において，消化管穿孔／瘻孔形成事象に関する有害事象は，本薬群で 2 例（2.5%）に発現し，副作用は認められなかった。Grade 3 以上の有害事象は本薬群で 1 例（1.2%）に発現した。また，重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で認められなかった。

2.5.5.3.7.9 可逆性後白質脳症症候群事象

全体集団において，可逆性後白質脳症症候群事象に関する有害事象は，本薬群で 1 例（0.2%）に発現し，ソラフェニブ群では認められなかった。副作用は，本薬群で 1 例（0.2%）に認められた。Grade 3 以上の有害事象は，本薬群及びソラフェニブ群ともに認められなかった。重篤な有害事象は本薬群で 1 例（0.2%）に発現したが，死亡に至った有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で認められなかった。

日本人集団において，可逆性後白質脳症症候群事象に関する有害事象は，本薬群で認められなかった。

2.5.5.3.7.10 心障害事象

全体集団において，心障害事象に関する有害事象は，本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 3 例（0.6%）及び 1 例（0.2%）に発現し，投与期間で調整した有害事象の発現頻度は本薬群で <0.01/SY，ソラフェニブ群で<0.01/SY であった。このうち副作用は，本薬群で認められず，ソラフェニブ群で 1 例（0.2%）であった。Grade 3 以上の有害事象は本薬群で 2 例（0.4%）に発現し，ソラフェニブ群では認められなかった。重篤な有害事象は本薬群で 1 例（0.2%）に発現し，死亡に至った有害事象として心肺不全が認められたが，副作用ではなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で認められなかった。

日本人集団において，心障害事象に関する有害事象は，本薬群で認められなかった。

2.5.5.3.7.11 QT 延長事象

全体集団において，QT 延長事象に関する有害事象は，本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 33 例（6.9%）及び 24 例（5.1%）に発現し，投与期間で調整した有害事象の発現頻度は本薬群で 0.14/SY，ソラフェニブ群で 0.20/SY であった。このうち副作用は，本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 16 例（3.4%）及び 20 例（4.2%）であった。Grade 3 以上の有害事象は，本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 5 例（1.1%）及び 5 例（1.1%）に発現し，このうち副作用は，それ

ぞれ 1 例（0.2%）及び 4 例（0.8%）であった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で認められなかった。

日本人集団において，QT 延長事象に関する有害事象は，本薬群で 4 例（4.9%）に発現し，副作用は 3 例（3.7%）であった。Grade 3 以上の有害事象，重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で認められなかった。

2.5.5.3.7.12 手足症候群事象

全体集団において，手足症候群事象に関する有害事象は，本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 133 例（27.9%）及び 249 例（52.4%）に発現し，投与期間で調整した有害事象の発現頻度は本薬群で 0.46/SY，ソラフェニブ群で 1.22/SY であった。副作用は，本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 131 例（27.5%）及び 249 例（52.4%）であった。Grade 3 以上の有害事象は本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 14 例（2.9%）及び 54 例（11.4%）に発現し，全てが副作用であった。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で 0.05/SY，ソラフェニブ群で 0.26/SY であった。ソラフェニブ群は，本薬群と比較して，全 Grade 及び Grade 3 以上の副作用発現率が高かった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群では認められず，手足症候群事象は休薬又は減量等で管理可能であった。

日本人集団において，手足症候群事象に関する有害事象は，本薬群で 42 例（51.9%）に発現し，このうち Grade 3 以上の有害事象は 6 例（7.4%）であった。これらの事象は全て副作用であった。日本人集団は全体集団と比較して，副作用発現率が高かった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で認められず，手足症候群事象は日本人集団においても休薬又は減量等で管理可能であった。

2.5.5.3.7.13 感染症事象

全体集団において，感染症事象に関する有害事象は，本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 144 例（30.3%）及び 134 例（28.2%）に発現し，投与期間で調整した感染症事象の発現頻度は本薬群で 0.72/SY，ソラフェニブ群で 0.83/SY であった。副作用は，本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 36 例（7.6%）及び 28 例（5.9%）であった。Grade 3 以上の有害事象は本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 40 例（8.4%）及び 27 例（5.7%）に発現し，このうち副作用は本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 7 例（1.5%）及び 5 例（1.1%）であった。重篤な有害事象は本薬群で 39 例（8.2%）に発現した。死亡に至った有害事象は 7 例（敗血症 5 例，大腸菌性敗血症，細菌性腹膜炎 各 1 例）に発現し，このうち副作用は敗血症の 1 例であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 7 例（1.5%）であった。

日本人集団において，感染症事象に関する有害事象は，本薬群で 38 例（46.9%）に発現し，副作用は 9 例（11.1%）であった。Grade 3 以上の有害事象は本薬群で 6 例（7.4%）に発現し，副作用は認められなかった。重篤な有害事象は本薬群で 6 例（7.4%）に発現した。このうち 1 例に死亡に至った有害事象として，敗血症が認められたが，副作用ではなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 2 例（2.5%）であった。

2.5.5.3.7.14 骨髄抑制事象

全体集団において，骨髄抑制事象に関する有害事象は，本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 169 例（35.5%）及び 133 例（28.0%）に発現し，投与期間で調整した有害事象の発現頻度は本薬群で 1.32/SY，ソラフェニブ群で 1.07/SY であった。副作用は，本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 131 例（27.5%）及び 102 例（21.5%）であった。Grade 3 以上の有害事象は本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 75 例（15.8%）及び 49 例（10.3%）に発現し，このうち副作用は，本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 53 例（11.1%）及び 32 例（6.7%）であった。重篤な有害事象は本薬群で 3 例（0.6%）に発現したが，死亡に至った有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 2 例（0.4%）であった。

日本人集団において，骨髄抑制事象に関する有害事象は，本薬群で 37 例（45.7%）に発現し，副作用は 32 例（39.5%）であった。Grade 3 以上の有害事象は本薬群で 19 例（23.5%）に発現し，副作用は 14 例（17.3%）であった。重篤な有害事象は本薬群で 1 例（1.2%）に発現した。治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で認められなかった。

2.5.5.3.7.15 低カルシウム血症事象

全体集団において，低カルシウム血症事象に関する有害事象は，本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 5 例（1.1%）及び 8 例（1.7%）に発現し，投与期間で調整した低カルシウム血症事象の発現頻度は本薬群で 0.02/SY，ソラフェニブ群で 0.03/SY であった。副作用は本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 3 例（0.6%）及び 2 例（0.4%）であった。Grade 3 以上の有害事象は，本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 2 例（0.4%）及び 1 例（0.2%）に発現し，このうち副作用は，本薬群で 1 例（0.2%）に発現し，ソラフェニブ群では認められなかった。重篤な有害事象は本薬群で 1 例（1.2%）に発現したが，死亡に至った有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で認められなかった。

日本人集団において，低カルシウム血症事象に関する有害事象は，本薬群で認められなかった。

2.5.5.3.7.16 創傷治癒遅延事象

全体集団において，創傷治癒遅延事象に関する有害事象は，本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 1 例（0.2%）及び 3 例（0.6%）に発現し，投与期間で調整した有害事象の発現頻度は本薬群で<0.01/SY，ソラフェニブ群で 0.02/SY であった。副作用は，本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 1 例（0.2%）ずつであった。Grade 3 以上の有害事象は，本薬群で 1 例（0.2%）に発現し，副作用であった。Grade 3 以上の有害事象はソラフェニブ群では認められなかった。重篤な有害事象は本薬群で認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 1 例（1.2%）であった。

日本人集団において，創傷治癒遅延事象に関する有害事象は，本薬群で認められなかった。

2.5.5.3.7.17 甲状腺機能低下事象

全体集団において，甲状腺機能低下事象に関する有害事象は，本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 100 例（21.0%）及び 12 例（2.5%）に発現し，投与期間で調整した有害事象の発現頻

度は本薬群で 0.32/SY，ソラフェニブ群で 0.05/SY であった。このうち副作用は，本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 91 例（19.1%）及び 12 例（2.5%）であった。Grade 3 以上の有害事象は，本薬群及びソラフェニブ群ともに認められなかった。本薬群はソラフェニブ群と比較し，副作用発現率が高かった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は，本薬群で認められなかった。

日本人集団において，甲状腺機能低下事象に関する有害事象は，本薬群で 40 例（49.4%）に発現し，全て副作用であった。日本人集団は全体集団と比較して，副作用発現率が高かった。Grade 3 以上の有害事象，重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で認められなかった。

2.5.5.3.7.18　肝性脳症事象

全体集団において，肝性脳症事象に関する有害事象は，本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 40 例（8.4%）及び 13 例（2.7%）に発現し，投与期間で調整した有害事象の発現頻度は本薬群で 0.18/SY，ソラフェニブ群で 0.06/SY であった。副作用は本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 18 例（3.8%）及び 4 例（0.8%）であった。Grade 3 以上の有害事象は，本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 26 例（5.5%）及び 9 例（1.9%）に発現し，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で 0.11/SY，ソラフェニブ群で 0.04/SY であった。Grade 3 以上の副作用は本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 9 例（1.9%）及び 2 例（0.4%）であった。重篤な有害事象は本薬群で 24 例（5.0%）に発現した。死亡に至った有害事象は本薬群で 4 例（肝性昏睡，肝性脳症，各 2 例）に発現したが，副作用は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 8 例（1.7%）に発現した。本薬群において，肝性脳症事象に対して治験薬を休薬又は減量した被験者は 21 例（4.4%）であり，肝性脳症事象に対して併用薬の投与を受けた被験者は 32 例（6.7%）であった。

日本人集団において，肝性脳症事象に関する有害事象は，本薬群で 9 例（11.1%）に発現し，そのうち副作用は 6 例（7.4%）であった。Grade 3 以上の有害事象は本薬群で 5 例（6.2%）に発現し，このうち副作用は 2 例（2.5%）であった。重篤な有害事象は本薬群で 5 例（6.2%）に発現したが，死亡に至った有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 2 例（2.5%）に発現した。

2.5.5.3.8　開始用量別の有害事象

国際共同 304 試験の安全性解析対象集団の本薬群（476 例）において，開始用量 8 mg を投与された被験者は 151 例（31.7%），12 mg を投与された被験者は 325 例（68.3%）であった。なお，本項では，本薬群の開始用量別の結果を示したが，無作為化されていないため，結果を解釈する際はその点に留意すべきある。

全体集団において，本薬群の有害事象及び副作用の発現率は開始用量 8 mg 及び 12 mg で大きな違いはなかった（有害事象：8 mg 100%，12 mg 98.2%，副作用：8 mg 94.7%，12 mg 93.5%）。Grade 3 以上の有害事象及び副作用の発現率は，開始用量 8 mg と比較して 12 mg で高かった（Grade 3 以上の有害事象：8 mg 66.2%，12 mg 79.1%，Grade 3 以上の副作用：8 mg 46.4%，12 mg 61.5%）。2.5.5.2.2 項で示したように，開始用量 8 mg の被験者の投与期間の中央値は 5.6

ヵ月，開始用量 12 mg の被験者では 6.3 ヵ月であり，開始用量 12 mg の被験者でやや長かった。投与期間で調整した開始用量別の有害事象の頻度を集計したところ，Grade 3 以上の有害事象の発現頻度は 8 mg で 2.92/SY，12 mg で 3.25/SY，Grade 3 以上の副作用の発現頻度は 8 mg で 1.32/SY，12 mg で 1.71/SY であり，開始用量によって大きく異なることはなかった。

開始用量別，基本語別の主な有害事象及び副作用の集計において，開始用量によって特定の事象の発現率が大きく異なることはなかった。

2.5.5.3.9 発現時期別の有害事象

国際共同 304 試験の全体集団において，有害事象の発現時期別の検討を行ったところ，本薬群及びソラフェニブ群のいずれの群においても，ほとんどの有害事象は投与開始後 3 ヵ月以内に発現した。一方，本薬群の下痢，腹水，体重減少は全期間にわたって発現した。本薬群で最も発現率の高かった高血圧の発現率は投与後 1～3 ヵ月で 36.6%（174/476 例），4～6 ヵ月で 11.0%（39/353 例），7～9 ヵ月で 6.0%（14/234 例），10～12 ヵ月で 4.0%（7/177 例），12 ヵ月超で 13.8%（15/109 例）であった。

いずれの群も投与期間に伴って明らかに発現率が上昇する有害事象はなかった。

2.5.5.3.10 臨床検査値異常

2.5.5.3.10.1 臨床上問題となる顕著な臨床検査値異常（TEMAV）

国際共同 304 試験の全体集団において，本薬群で発現率が 10%以上の TEMAV は gamma-glutamyltransferase （GGT）異常高値 31.4%（146/465 例），Na 異常低値 15.4%（72/469 例），ビリルビン異常高値 13.2%（62/470 例），aspartate aminotransferase （AST）異常高値 12.1%（57/470 例）であった。ソラフェニブ群で発現率が 10%以上の TEMAV は GGT 異常高値 37.7%（177/470 例），AST 異常高値 18.0%（85/473 例），リパーゼ異常高値 16.5%（43/260 例），リンパ球数異常低値 10.9%（51/466 例）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 TEMAV（本薬群，ソラフェニブ群の順で記載）は，Na 異常低値（15.4%，9.7%）であった。また，本薬群と比べソラフェニブ群で発現率が 5%以上高い TEMAV は，リパーゼ異常高値（6.5%，16.5%），AST 異常高値（12.1%，18.0%）であった。

日本人集団において，本薬群で発現率が 10%以上の TEMAV は GGT 異常高値 17.3%（14/81 例），Na 異常低値 13.6%（11/81 例），リパーゼ異常高値 13.0%（6/46 例），血小板数異常低値，ビリルビン異常高値各 11.1%（9/81 例）であった。ソラフェニブ群で発現率が 10%以上の TEMAV は AST 異常高値 18.4%（16/87 例），リパーゼ異常高値 15.6%（7/45 例），血小板数異常低値，GGT 異常高値各 13.8%（12/87 例）リンパ球数異常低値 11.8%（10/85 例）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 TEMAV は，リパーゼ異常高値（全体集団：6.5%，日本人集団：13.0%）であった。また，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 TEMAV は，GGT 異常高値（全体集団：31.4%，日本人集団：17.3%）であった。

2.5.5.3.11 安全性に関するその他の観察項目

2.5.5.3.11.1 バイタルサイン

バイタルサインのうち，血圧については，特に関心のある有害事象として 2.5.5.3.7.1 項に示した。

体重について，いずれの群もベースライン（中央値：本薬群 66.2 kg，ソラフェニブ群 67.0 kg）と比較して体重減少が認められ，治験薬投与終了時の体重の中央値は本薬群で–1.9 kg（最小値，最大値：–31.5, 10.5 kg），ソラフェニブ群で–2.5 kg（最小値，最大値：–27.0, 11.5 kg）であった。

2.5.5.3.11.2 心電図

全体集団において，QTcF の測定値が 500 ms 超の被験者の割合は本薬群及びソラフェニブ群でぞれぞれ 2.4%（11/456 例）及び 2.4%（11/463 例）であった。また，QTcF の投与前からの変化量が 60 ms 超の被験者の割合は，本薬群で 8.1%（37/456 例），ソラフェニブ群で 4.3%（20/463 例）であった。

日本人集団において，QTcF の測定値が 500 ms 超の被験者の割合は本薬群及びソラフェニブ群でぞれぞれ 1.3%（1/80 例）及び 0.0%（0/87 例）であった。また，QTcF の投与前からの変化量が 60 ms 超の被験者の割合は，本薬群で 1.3%（1/80 例），ソラフェニブ群で 0.0%（0/87 例）であった。

特に関心のある有害事象として評価した心障害事象及び QT 延長事象において，全体集団では，心電図 QT 延長 33 例（6.9%），うっ血性心不全，心原性ショック，心肺不全 各 1 例（0.2%）の有害事象が認められた。このうち Grade 3 以上の有害事象は，心電図 QT 延長 5 例（1.1%），心原性ショック，心肺不全 各 1 例（0.2%）であり，Grade 3 以上の副作用は心電図 QT 延長 1 例（0.2%）であった。心肺不全 1 例（0.2%）は死亡に至った事象であったが，治験薬との因果関係は否定された。日本人集団では，心電図 QT 延長 4 例（4.9%）の有害事象が認められたが，Grade 3 以上の有害事象は認められなかった。

以上のように，QTcF の異常所見は認められたものの，特に関心のある有害事象として評価した心障害事象及び QT 延長事象のうち，全体集団で重篤な副作用は認められず，Grade 3 以上の副作用は 1 例（心電図 QT 延長）であり，日本人集団において Grade 3 以上の有害事象は認められなかったことから臨床的に大きな問題はないと考えた。

2.5.5.3.11.3 心エコー

国際共同 304 試験において，心エコー検査（又は心臓スキャンマルチゲート収集法）を用いて左心室駆出分画率を評価した。

全体集団において，ベースライン時と比較して機能が悪化した被験者の割合は本薬群で 0.4%（1/245 例），ソラフェニブ群で 1.1%（3/274 例）であった。

日本人集団では，ベースライン時及び投与後の時点ともに軽度以上の機能不全が認められた被験者はいなかった。

2.5.5.3.11.4 部分集団における有害事象

国際共同 304 試験を対象に，被験者背景別（年齢，性別，人種，ECOG PS，実施地域）によ

る本薬の安全性への影響を検討した。

本薬群の Grade 3 以上の有害事象及び副作用の発現率は，年齢が高い被験者，女性，White，欧州などの西洋諸国，北米，その他の地域で高かった。特に関心のある有害事象について被験者背景別の集計を実施した結果，全 Grade 及び Grade 3 以上の蛋白尿事象，肝性脳症事象及び Grade 3 以上の高血圧事象の発現率は年齢に伴って高くなり，全 Grade 及び Grade 3 以上の高血圧事象及び Grade 3 以上の骨髄抑制事象の発現率は男性と比較して女性で高く，全 Grade の手足症候群事象及び骨髄抑制事象の発現率は White と比較して Asian で高かった。また，全 Grade 及び Grade 3 以上の肝性脳症事象の発現率は Asian と比較して White で高かった。全 Grade の蛋白尿事象，手足症候群事象及び全 Grade，Grade 3 以上の骨髄抑制事象の発現率は欧州などの西洋諸国，北米，その他の地域と比較してアジア太平洋地域で高かった。また，全 Grade，Grade 3 以上の肝性脳症事象の発現率は，アジア太平洋地域と比較して欧州などの西洋諸国，北米，その他の地域で高かった。それ以外に大きな違いは認められなかった。

以上より，有害事象及び副作用の発現率及び重症度に一部違いがある部分集団も認められたが，総じて大きな違いはなく，年齢，性別，人種，ECOG PS 及び実施地域によって本薬の安全性が影響を受ける可能性は低いと考えられた。

2.5.5.4 妊婦，産婦，授乳婦への使用

非臨床試験において，本薬は催奇形性を有することが示されている。

国内外の臨床試験においては，本薬の臨床試験においては妊娠中及び授乳中の女性は除外しており，妊娠する可能性のある女性又はそのパートナーは臨床試験中に適切な避妊をすることと規定した。このため，妊婦又は授乳中の女性に対する投与経験はない。

2.5.5.5 過量投与

国際共同 304 試験において，過量投与は 3 件報告された。1 例は Day 1 に本薬 120 mg（開始用量 12 mg）を服薬し，他の 2 例は治験期間中に 1 回のみ本薬 24 mg（12 mg を 1 日 2 回）を服薬した。各被験者の詳細は 2.7.4.5.5 項に示した。

国際共同 202 試験では，過量投与に関連する有害事象は認められなかった。

2.5.5.6 市販後の使用経験

本薬は国内で 2015 年 3 月に根治切除不能な甲状腺癌の効能・効果で承認され，世界 50 ヵ国以上において甲状腺癌患者に対する治療薬として承認されている。また，米国及び欧州をはじめとする世界 30 ヵ国以上で腎細胞癌患者に対する治療薬として承認されている（2017 年 4 月時点）。国内で実施中の特定使用成績調査では，新たな懸念は認められていない。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 本薬のベネフィット

切除不能な肝細胞癌に対する薬物治療は限られており，薬物治療を行った場合でもその予後は不良である。このような病態に対し，本薬は以下のベネフィットを有する。

2.5.6.1.1 切除不能な肝細胞癌患者に対しソラフェニブ群と比較して OS の非劣性を検証した

国際共同 304 試験では，全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者を対象に，本薬とソラフェニブを比較した。主要評価項目である OS において，ソラフェニブ群に対する本薬群のハザード比（95%信頼区間）は 0.92（0.79，1.06）であり，95%信頼区間の上限が非劣性マージンの 1.08 を下回ったことから，本薬群はソラフェニブ群と比較して OS における非劣性を統計学的に検証した。優越性は検証されなかったが，ハザード比の点推定値は 1 を下回っており，本薬群の方が良好な結果であった（OS の中央値［95%信頼区間］：本薬群 13.6 ヵ月［12.1，14.9］，ソラフェニブ群 12.3 ヵ月［10.4，13.9］）。

部分集団解析における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。また，日本人集団においてもハザード比は 0.90（95%信頼区間：0.62，1.29）であることから全体集団と同様に本薬の有効性が示された。

切除不能な肝細胞癌において，本薬はソラフェニブと比較して OS の非劣性を示した初めての薬剤であり，OS の中央値はソラフェニブに比べ 1.3 ヵ月長かった。ソラフェニブ以外に標準的な全身化学療法は国内に存在せず，本疾患に対する薬物治療選択肢は限定されていることから，OS に寄与する薬剤の選択肢が増えることの意義は極めて大きい。

2.5.6.1.2 切除不能な肝細胞癌患者に対しソラフェニブ群と比較して PFS，TTP，ORR において統計学的に有意かつ臨床的意義のある改善を示した

国際共同 304 試験では，PFS の中央値は，本薬群で 7.4 ヵ月，ソラフェニブ群で 3.7 ヵ月であり，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 PFS の延長を示した（P<0.00001；層別 log-rank 検定，ハザード比：0.66，95%信頼区間：0.57，0.77）。部分集団解析において，ハザード比の点推定値は全ての部分集団で 1 未満であり，95%信頼区間上限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。また，日本人集団においても PFS の中央値は，本薬群で 7.2 ヵ月，ソラフェニブ群で 4.6 ヵ月，ハザード比は 0.63（95%信頼区間：0.44，0.90）であることから全体集団と同様に本薬の有効性が示された。

TTP の中央値は，本薬群で 8.9 ヵ月，ソラフェニブ群で 3.7 ヵ月であり，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）。また，日本人集団においても TTP の中央値は，本薬群で 7.2 ヵ月，ソラフェニブ群で 4.6 ヵ月であり，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様に本薬の有効性が示された。

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）。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%であることから全体集団と同様に本薬の有効性が示された。

PFS 及び TTP の中央値，並びに ORR において，本薬はソラフェニブと比較して 2 倍以上の差を示した。特に本薬がソラフェニブと比べ PFS の中央値を 2 倍延長し，中央値で 7.4 ヵ月間腫瘍の増悪なく過ごすことができることは，次の治療に移ることのできる患者の割合が高くない肝

細胞癌の薬物治療において，その臨床的意義は極めて大きい。

2.5.6.1.3 切除不能な肝細胞癌患者に対しソラフェニブ群と比較して QoL の複数の項目で良好な結果が認められた

国際共同 304 試験の QoL 評価において，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（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。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 $P<0.05$）。

2.5.6.1.4 簡便な服薬

本薬は経口投与可能な薬剤であり，外来での通院治療が可能な投与方法である。1 日 2 回投与であるソラフェニブに比べ，1 日 1 回投与である本薬は，より簡便に服薬できる薬剤である。

ソラフェニブは食事により薬物動態が影響を受けることが報告されているが，本薬の薬物動態に対する食事の影響は認められていない。食事の影響を考慮することなく服薬可能な本薬は，ソラフェニブに比べより簡便に服薬できる薬剤である。

2.5.6.2 本薬のリスク

国際共同 304 試験において，本薬群で発現率が高い副作用（発現率 30%以上）は，高血圧，及び下痢であった。高血圧は，Grade 3 以上の副作用においても発現率が高かった。これらの副作用は日本人集団においても高頻度に認められ，高血圧は全体集団と比べ Grade 3 以上の副作用発現率が高かった。日本人集団においては手掌・足底発赤知覚不全症候群，食欲減退，蛋白尿，発声障害，及び甲状腺機能低下症も高頻度に認められたが，Grade 3 以上の副作用は全体集団と同程度の発現頻度であった。本薬群とソラフェニブ群を比較したところ，本薬群で発現率が 10%以上高い副作用は高血圧，蛋白尿，発声障害，及び甲状腺機能低下症であり，ソラフェニブ群で発現率が 10%以上高い副作用は下痢，手掌・足底発赤知覚不全症候群，及び脱毛症であった。本薬群で発現率が 5%以上高い Grade3 以上の副作用は高血圧であり，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。このように本薬はソラフェニブと比較して，高血圧に関する全 Grade 及び Grade 3 以上の副作用発現頻度が高かった。一方，患者の日常生活及び服薬に直接的な影響のあると考えられる手掌・足底発赤知覚不全症候群はソラフェニブ群で全 Grade 及び Grade 3 以上の副作用発現頻度が高かったことから，本薬のソラフェニブとは異なる安全性プロファイルが示された。これらは既に報告されている本薬及びソラフェニブの安全性プロファイルと概ね一致していた。

特に関心のある有害事象として，高血圧事象，出血事象，動脈血栓塞栓事象，静脈血栓塞栓事象，肝障害事象，腎障害事象，蛋白尿事象，消化管穿孔／瘻孔形成事象，可逆性後白質脳症症候群事象，心障害事象，QT 延長事象，手足症候群事象，感染症事象，骨髄抑制事象，低カルシウム血症事象，創傷治癒遅延事象，甲状腺機能低下事象及び肝性脳症事象について国際共同

304 試験で評価した。肝性脳症を除く事象については，現在用いられている添付文書中に既に記載されており，肝性脳症については，本承認申請の添付文書（案）の重要な基本的注意及び重大な副作用に追加で記載し，適切な対処が行われるよう注意喚起した（1.8.1 項）。

全 Grade 及び Grade 3 以上の副作用発現率が高く，全体集団と比べ日本人集団で Grade 3 以上の副作用発現率が高かった高血圧事象，本承認申請の添付文書（案）において新たに追加する肝性脳症事象について以下に記載する。

2.5.6.2.1 高血圧事象

国際共同 304 試験の全体集団において，高血圧事象に関する有害事象は本薬群で 212 例（44.5%）に発現し，副作用は 200 例（42.0%）であった。Grade 3 以上の有害事象は本薬群で 112 例（23.5%）に発現し，このうち副作用は 106 例（22.3%）であった。

日本人集団において，有害事象は本薬群で 43 例（53.1%）に発現し，副作用は 41 例（50.6%）であった。Grade 3 以上の有害事象は本薬群で 28 例（34.6%）に発現し，副作用は 26 例（32.1%）であった。

本薬群はソラフェニブ群と比較して，全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象，副作用発現率が高かったが，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は低く（0.2%，1 例），重篤な有害事象は認められなかった。日本人集団は全体集団と比較して，本薬群における Grade 3 以上の有害事象，副作用発現率が高かったが，治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。高血圧事象に対して併用薬の投与を受けた本薬群の被験者は全体集団及び日本人集団でそれぞれ 196 例及び 42 例であり，高血圧事象を発現したほとんどの被験者で降圧剤が必要とされた。また，高血圧事象に対して治験薬を休薬又は減量した本薬群の被験者は全体集団及び日本人集団でそれぞれ 29 例及び 1 例であった。一方，高血圧事象による治験薬の投与中止に至った例は少なく，高血圧事象は降圧剤の使用又は休薬・減量により管理可能な副作用であると考えられた。

2.5.6.2.2 肝性脳症事象

肝細胞癌は肝硬変や慢性肝炎を合併する患者が多いため予期されることではあったものの，肝障害事象の全 Grade（47.7%，41.7%），Grade 3 以上（26.1%，23.4%）及び重篤な有害事象発現率（14.9%，7.2%）は，本薬群，ソラフェニブ群ともに他の事象と比較して高かった。そこで，肝障害事象における重篤な有害事象のうち，最も発現率の高かった肝性脳症（4.4%）及びその関連事象について，肝性脳症事象として別途検討した。

国際共同 304 試験の全体集団において，肝性脳症事象に関する有害事象は本薬群で 40 例（8.4%）に発現し，副作用は 18 例（3.8%）であった。Grade 3 以上の有害事象は，本薬群で 26 例（5.5%）に発現し，このうち副作用は 9 例（1.9%）であった。本薬群はソラフェニブ群と比較して，全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象，副作用発現率が高い傾向にあった。本薬群の治験薬の投与中止に至った有害事象は 8 例（1.7%），重篤な有害事象は 24 例（5.0%）に認められたが，死亡に至った有害事象は 4 例（0.8%）であり，死亡に至った副作用は認められなかった。

日本人集団において，有害事象は本薬群で 9 例（11.1%）に発現し，副作用は 6 例（7.4%）であった。Grade 3 以上の有害事象は本薬群で 5 例（6.2%）に発現し，副作用は 2 例（2.5%）であ

った。治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群で 2 例（2.5%）に発現した。重篤な有害事象は本薬群で 5 例（6.2%）に発現したが，死亡に至った有害事象は認められなかった。日本人集団は全体集団と比較して，本薬群における全 Grade の有害事象，副作用発現率が高い傾向にあったが，Grade 3 以上の有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，重篤な有害事象の発現率は全体集団と概ね同じであった。

肝性脳症事象に対して併用薬の投与を受けた本薬群の被験者は全体集団及び日本人集団でそれぞれ 32 例及び 7 例であり，肝性脳症事象を発現した多くの被験者で合成二糖類，分岐鎖アミノ酸製剤等の薬剤が必要とされた。また，肝性脳症事象に対して治験薬を休薬又は減量した本薬群の被験者は全体集団及び日本人集団でそれぞれ 21 例及び 6 例であった。

以上より，肝性脳症事象は重篤な有害事象や死亡に至る可能性があり，本承認申請において本薬のリスクであると考える。一方，肝性脳症事象の多くは合成二糖類，分岐鎖アミノ酸製剤等の薬剤の使用又は休薬・減量により管理可能な副作用であり，血中アンモニア値等に留意し，意識障害等の臨床症状を十分観察することでリスクを最小化できると考えられた。

2.5.6.3 総合評価

切除不能な肝細胞癌に対する薬物治療は限られており，2017 年 5 月現在，ソラフェニブ以外に標準的な全身化学療法は国内に存在しない。また，ソラフェニブによる治療を行った場合でも OS の中央値は半年～1 年程度であることが報告されており，その予後は不良である。以上より，肝細胞癌に対する薬物治療のニーズは満たされておらず，新たな薬剤の開発が求められている。

本薬は，全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者に対して，ソラフェニブと比較して OS の非劣性を統計学的に示し，PFS，TTP，ORR において統計学的に有意かつ臨床的意義のある改善を示した。QoL においては，Diarrhea（下痢）及び Nutrition（栄養状態）をはじめとする複数の項目において本薬はソラフェニブと比較して良好な結果を示した。加えて，本薬は 1 日 1 回経口投与が可能であり，本薬の薬物動態に対する食事の影響を認められていないことから，ソラフェニブと比べ服用が簡便であることもベネフィットとなる。

本薬の安全性に関して，全 Grade 及び Grade 3 以上の副作用発現率が高く，最も注意すべきと考えられる副作用は高血圧であった。また，現在の添付文書で注意喚起されている事象に加え，肝性脳症が新たなリスクとして認められた。これらの事象に代表される本薬の副作用を管理するために，添付文書で適切に注意喚起を行った上，十分な観察により副作用の発現を把握し，休薬及び減量等の処置を行うことで，リスクを最小化できると考えられた。

したがって，本薬の投与によるリスクを適切に管理することで，ベネフィットがリスクを十分に上回ると考えた。