付録 2.7.3-2　有効性試験の結果（続き）

	非盲検					
	国際共同 304 試験 –主治医判定– (FAS)				国際共同 202 試験 –第三者判定– (PPS)	国際共同 202 試験 –第三者判定– (FAS)
	全体集団（N=954）		日本人集団（N=168）			
	本薬群 (N=478)	ソラフェニブ群 (N=476)	本薬群 (N=81)	ソラフェニブ群 (N=87)	12 mg QD (N=41)	12 mg QD (N=46)
無増悪期間（TTP）						
Kaplan-Meier 推定						
中央値（月）（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)	7.40 (5.50, 9.40)	7.40 (5.50, 9.40)
6 ヵ月累積増悪率（95%信頼区間）[b]	39.7 (35.0, 44.7)	61.9 (57.2, 66.7)	44.2 (33.7, 56.3)	64.3 (53.4, 75.2)	44.0 (30.0, 61.0)	45.2 (31.3, 61.9)
12 ヵ月累積増悪率（95%信頼区間）[b]	65.2 (60.2, 70.1)	82.0 (77.9, 85.8)	70.8 (59.6, 81.2)	91.0 (82.7, 96.3)	70.0 (54.7, 84.0)	70.6 (55.5, 84.3)
15 ヵ月累積増悪率（95%信頼区間）[b]	–	–	–	–	88.6 (74.2, 96.9)	88.8 (74.7, 96.9)
18 ヵ月累積増悪率（95%信頼区間）[b]	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 ヵ月累積増悪率（95%信頼区間）[b]	89.5 (85.0, 93.1)	89.9 (86.0, 93.1)	91.8 (82.5, 97.2)	92.8 (84.8, 97.4)	–	–
層別 log-rank 検定 *P* 値[c]	<0.00001		0.00871		–	–
層別 Cox 回帰モデルに基づくハザード比（95%信頼区間）[c, d]	0.63 (0.53, 0.73)		0.62 (0.43, 0.89)		–	–

modified RECIST を主要な評価方法として用いた。

a:　generalized Brookmeyer and Crowley 法を用いて算出した。

b:　Kaplan-Meier 法及び Greenwood 式に基づき算出した。

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　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。

付録 2.7.3-2　有効性試験の結果（続き）

	非盲検					
	国際共同 304 試験 –主治医判定– （FAS）				国際共同 202 試験 –第三者判定– （PPS）	国際共同 202 試験 –第三者判定– （FAS）
	全体集団（N=954）		日本人集団（N=168）			
	本薬群 （N=478）	ソラフェニブ群 （N=476）	本薬群 （N=81）	ソラフェニブ群 （N=87）	12 mg QD (N=41)	12 mg QD (N=46)
ORR：最良総合効果で CR 又は PR を示した被験者の割合						
n (%)	115 (24.1)	44 (9.2)	24 (29.6)	6 (6.9)	17 (41.5)	17 (37.0)
95%信頼区間 [a]	(20.2, 27.9)	(6.6, 11.8)	(19.7, 39.6)	(1.6, 12.2)	(26.3, 57.9)	(23.2, 52.5)
CMH 検定 *P* 値 [b]	<0.00001		0.00006		–	–
オッズ比（95%信頼区間）[b]	3.13 (2.15, 4.56)		7.03 (2.46, 20.09)		–	–
DCR：最良総合効果で CR，PR 又は SD（7 週以上［国際共同 304 試験］，8 週以上［国際共同 202 試験］）を示した被験者の割合						
n (%)	361 (75.5)	288 (60.5)	64 (79.0)	53 (60.9)	36 (87.8)	36 (78.3)
95%信頼区間 [a]	(71.7, 79.4)	(56.1, 64.9)	(70.1, 87.9)	(50.7, 71.2)	(73.8, 95.9)	(63.6, 89.1)
CMH 検定 *P* 値 [b]	<0.00001		0.01251		–	–
オッズ比（95%信頼区間）[b]	2.05 (1.54, 2.71)		2.42 (1.20, 4.87)		–	–
CBR：最良総合効果で CR，PR 又は長期 SD（23 週以上）を示した被験者の割合						
n (%)	282 (59.0)	183 (38.4)	50 (61.7)	35 (40.2)	–	–
95%信頼区間 [a]	(54.6, 63.4)	(34.1, 42.8)	(51.1, 72.3)	(29.9, 50.5)	–	–
CMH 検定 *P* 値 [b]	<0.00001		0.00623		–	–
オッズ比（95%信頼区間）[b]	2.34 (1.80, 3.05)		2.32 (1.25, 4.29)		–	–

modified RECIST を主要な評価方法として用いた。

a:　国際共同 304 試験は漸近正規近似法に基づき算出した。国際共同 202 試験は 2 項分布を用いた正確な 95%信頼区間。

b:　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。

目次

2.7.4. 臨床的安全性 3
2.7.4.1 医薬品への暴露 3
2.7.4.2 有害事象 20
2.7.4.3 臨床検査値の評価 107
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 110
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 114
2.7.4.6 市販後データ 123
2.7.4.7 申請後のデータ更新に伴う考察 126
2.7.4.8 付録 133

臨床的安全性の略号一覧表

略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
AFP	α-fetoprotein	–
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer	–
BID	twice daily	1 日 2 回
BMI	body mass index	–
C	Chinese	–
Ca	calcium	カルシウム
CCDS	Company Core Data Sheet	–
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DLT	dose limiting toxicity	用量制限毒性
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status	–
GGT	gamma-glutamyltransferase	–
J	Japanese	–
K	potassium	カリウム
LDH	lactate dehydrogenase	–
LVEF	left ventricular ejection fraction	左心室駆出分画率
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MTD	maximum tolerated dose	最大耐量
Na	sodium	ナトリウム
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
OA	Other Asian	―
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
PT	preferred term	基本語
QD	once a day	1 日 1 回
QTc	QT interval corrected for heart rate	–
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula	Fridericia 式による補正 QT 間隔
SOC	system organ class	器官別大分類
SY	subject year	–
TEAE	treatment emergent adverse event	–
TEMAV	treatment-emergent markedly abnormal laboratory values	臨床上問題となる顕著な臨床検査値異常
TSH	thyroid stimulating hormone	甲状腺刺激ホルモン
ULN	upper limit of normal	基準値上限
W	White	–

2.7.4. 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への暴露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

レンバチニブメシル酸塩（以下，本薬）の安全性評価に用いた臨床試験一覧を表 2.7.4-1 に示した。また，安全性評価に用いた解析対象集団を表 2.7.4-2 に示した。

本薬の肝細胞癌に対する安全性は，肝細胞癌を対象とした日本を含む第 3 相試験（国際共同 304 試験）の結果を中心に評価した。国際共同 304 試験については，全体の結果に加え日本人集団（国内の治験実施医療機関で登録された被験者）の結果を提示した。また，肝細胞癌を対象に日本及び韓国で実施した第 1/2 相試験（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統合した肝細胞癌合計での安全性の結果についても記述した。個別の国際共同 202 試験の詳細な安全性の結果については 2.7.6.2 項に示した。また，肝細胞癌に対する最大耐量（MTD）を評価した国際共同 202 試験の第 1 相パートの結果を 2.7.4.2.1.8.4 に記載した。

安全性の評価には安全性解析対象集団を用いた。安全性解析対象集団は治験薬（本薬又はソラフェニブ）を少なくとも 1 回投与された被験者の集団とした。

表 2.7.4-1 安全性評価に用いた臨床試験の一覧

試験番号	対象	試験デザイン 対照の種類	試験の 主な目的	投与量 投与方法	被験者数
国際共同 304 試験 [a]	全身化学療法歴のない，切除不能な肝細胞癌	多施設共同， 無作為化， 非盲検， 並行群間， ソラフェニブ対照	有効性，安全性，薬物動態	本薬： 体重 60 kg 以上：12 mg を 1 日 1 回投与（QD） 体重 60 kg 未満：8 mg QD ソラフェニブ： 1 回 400 mg を 1 日 2 回投与（BID）	954 例 [b]
国際共同 202 試験 [c]	第 1 相パート： 標準治療がない又は他に適切な治療法のない切除不能な肝細胞癌患者	多施設共同， 用量漸増， 非盲検	最大耐量（MTD）の決定，安全性，薬物動態	Child-Pugh スコア 5～6[d]： 12 又は 16 mg QD Child-Pugh スコア 7～8[d]： 8 又は 12 mg QD	20 例 [e]
	第 2 相パート： 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，切除不能な肝細胞癌	多施設共同， 単一群， 非盲検	有効性，安全性，薬物動態	12 mg QD	46 例 [e]

BID＝1 日 2 回投与，MTD＝ 最大耐量，QD＝1 日 1 回投与
a: 日本，米国，欧州，アジア等が参加
b: 無作為化例数
c: 第 1 相パートは日本で実施し，第 2 相パートは日本及び韓国で実施した。
d: Child-Pugh スコア 5～6 は Child-Pugh A，Child-Pugh スコア 7～8 は Child-Pugh B
e: 登録例数

表 2.7.4-2 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

2.7.4.1.1.1 安全性の評価方法

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 2.7.4-3 に示した。

表 2.7.4-3 各試験の安全性評価項目

試験名	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.

国際共同 304 試験，国際共同 202 試験の安全性評価項目のうち有害事象，臨床検査値，12 誘導心電図の評価方法について以下に示した。

2.7.4.1.1.1.1 有害事象

有害事象とは，被験者に生じたあらゆる好ましくない医学的事象とし，治験薬との因果関係は問わないものとした。有害事象の収集期間は，治験薬との因果関係の有無にかかわらず，同意取得時から治験薬最終投与後 30 日までとした。肝細胞癌の進行は，有害事象として収集しなかった。ただし，肝細胞癌の進行に関連した好ましくない医学的事象が認められた場合には，これらの変化を有害事象として扱った。

全ての有害事象について，治験薬最終投与から 30 日後又は回復するまで（いずれか早い方）追跡調査を行った。ただし，国際共同 202 試験では，治験薬との因果関係が否定できない有害事象については最終観察（治験薬投与 30 日後）から 30 日後又は回復するまで（いずれか早い方）追跡調査を行った。

有害事象の読み替えは，国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）を用いた。国際共同 304 試験では Version 19.1，国際共同 202 試験では Version 17.0 を用

いて有害事象の医師記載名を読み替えた。また，本申請資料の作成にあたり，国際共同 202 試験の MedDRA の Version を国際共同 304 試験と同じ Version 19.1 とした上で，肝細胞癌合計の集計を行った。なお，国際共同 202 試験の用量制限毒性（DLT）の結果の表示については，総括報告書作成時の Version（17.0）を使用した（2.7.4.2.1.8.4 項）。

本申請資料の有害事象の集計では，治験薬投与後に認められた有害事象（TEAE）を用いた。TEAE とは，治験薬投与開始後から治験薬最終投与後 30 日以内に発現した有害事象とした。

(1)重症度判定

国際共同 304 試験では Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）Version 4.0，国際共同 202 試験では CTCAE Version 3.0 に従って有害事象の重症度を 5 段階で評価した。

グレード別の発現例数の集計では，同一被験者に同一事象が複数回認められた場合，最も高いグレード（「Grade 5」＞「Grade 4」＞「Grade 3」＞「Grade 2」＞「Grade 1」）で集計した。

(2)治験薬との因果関係

治験薬との因果関係の分類は下記のとおりとした。本申請資料では，関連あり（「関連あるかもしれない」又は「おそらく関連あり」）又は不明と判断された有害事象を副作用とした。

関連なし：　治験薬投与と有害事象との間に合理的な因果関係がない。

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

(3)重篤な有害事象の定義

重篤な有害事象とは，治験薬の投与量にかかわらず認められた以下の事象とした。

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

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

2.7.4.1.1.1.2 臨床検査値

臨床検査値は中央検査測定施設で測定し，必要に応じ実施医療機関でも実施した。臨床検査値が異常値であるか否かにかかわらず，有害事象とするかどうかを治験担当医師が判断した。臨床検査値異常が有害事象として報告されている臨床症状の一部と考えられる場合には，個別の有害事象として記載しなかった。治験担当医師は，臨床検査値異常を独立した有害事象とすべきかどうか決定する際には，医学的及び科学的に判断して決定した。

国際共同 304 試験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（treatment-emergent markedly abnormal laboratory values：TEMAV）とみなし，適宜検討した。

2.7.4.1.1.1.3 12 誘導心電図

国際共同 304 試験では，心電図検査における QT interval corrected for heart rate（QTc）の評価について，QTc の測定値が 450 ms を超える値であり，かつベースライン値から 60 ms 以上の延長が認められ，その異常に関連する有害事象が別途挙げられていない場合には，有害事象とした。

国際共同 202 試験では，QTc の評価について，CTCAE Version 3.0 のグレードがベースラインから 2 段階以上増悪又はベースライン値から 60 ms 以上の延長が認められ，その異常に関連する有害事象が別途挙げられていない場合には，有害事象とした。

2.7.4.1.2 全般的な暴露状況

2.7.4.1.2.1 被験者の内訳

2.7.4.1.2.1.1 国際共同 304 試験

国際共同 304 試験の被験者の内訳を表 2.7.4-4 に示した。

安全性解析対象集団は全体で 951 例（本薬群 476 例，ソラフェニブ群 475 例）であった。データカットオフ時点（2016 年 11 月 13 日）において，投与継続例は本薬群で 27 例（5.7%），ソラフェニブ群で 25 例（5.3%）であり，投与中止例は本薬群で 449 例（94.3%），ソラフェニブ群で 450 例（94.7%）であった。最も多かった投与中止理由は，病勢の進行（本薬群 311 例［65.3%］，ソラフェニブ 347 例［73.1%］）であった。

日本人集団において，安全性解析対象集団は 168 例（本薬群 81 例，ソラフェニブ群 87 例）であった。データカットオフ時点において，投与継続例は本薬群で 2 例（2.5%），ソラフェニブ群で 3 例（3.4%）であり，投与中止例は本薬群で 79 例（97.5%），ソラフェニブ群で 84 例（96.6%）であった。日本人集団で最も多かった中止理由は，病勢の進行（本薬群 61 例［75.3%］，ソラフェニブ群 64 例［73.6%］）であった。

表 2.7.4-4 被験者の内訳（国際共同 304 試験，安全性解析対象集団）

	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)
投与例	476 (100.0)	475 (100.0)	81 (100.0)	87 (100.0)
データカットオフ時継続例	27 (5.7)	25 (5.3)	2 (2.5)	3 (3.4)
中止例	449 (94.3)	450 (94.7)	79 (97.5)	84 (96.6)
主な中止理由				
病勢の進行	311 (65.3)	347 (73.1)	61 (75.3)	64 (73.6)
有害事象	63 (13.2)	43 (9.1)	11 (13.6)	12 (13.8)
被験者の選択	28 (5.9)	14 (2.9)	2 (2.5)	1 (1.1)
追跡不能	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
管理上の理由/その他				
同意撤回	9 (1.9)	5 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
妊娠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	35 (7.4)	40 (8.4)	5 (6.2)	7 (8.0)

数字は例数，（　）内は発現率(%)

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 1.1 を引用）

2.7.4.1.2.1.2 肝細胞癌合計

肝細胞癌合計の被験者の内訳を表 2.7.4-5 に示した。肝細胞癌合計の安全性解析対象例は 496 例であった。データカットオフ時点（2016 年 11 月 13 日）において，投与継続例は 27 例（5.4%），投与中止例は 469 例（94.6%）であった。最も多かった中止理由は，病勢の進行（324 例，65.3%）であり，次いで有害事象（67 例，13.5%）であった。

表 2.7.4-5 被験者の内訳（肝細胞癌合計，安全性解析対象集団）

	肝細胞癌合計 (N=496)
投与例	496
カットオフ時継続例	27 (5.4)
中止例	469 (94.6)
主な中止理由	
病勢の進行	324 (65.3)
有害事象	67 (13.5)
被験者の選択	28 (5.6)
追跡不能	3 (0.6)
管理上の理由/その他	
同意撤回	9 (1.8)
妊娠	0 (0.0)
その他	38 (7.7)

数字は例数，（　）内は発現率(%)

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 1.2 を引用）

2.7.4.1.2.2 暴露状況

2.7.4.1.2.2.1 本薬の休薬・減量基準

国際共同 304 試験及び国際共同 202 試験における本薬の休薬・減量基準をそれぞれ表 2.7.4-6 及び表 2.7.4-7 に示した。

国際共同 304 試験では，因果関係の否定できない Grade 3 又は忍容できない Grade 2 の非血液

毒性が発現した場合は，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こととした（12 mg，8 mg，4 mg，4 mg 隔日投与の順で減量，体重 60 kg 未満の被験者は 8 mg より適用）。また，因果関係の否定できない Grade 4 の非血液毒性が発現した場合は投与を中止した。

因果関係の否定できない Grade 3 又は Grade 4 の血液毒性及び蛋白尿が発現した場合は，Grade 2 以下又はベースライン時の Grade に回復するまで休薬後，Grade 3 の毒性の初回発現時は休薬前の用量で再開し，2 回目以降の発現時及び Grade 4 の毒性の発現時は 1 段階減量して再開することとした。高血圧については，表 2.7.4-6 に従って休薬，減量を行った。

国際共同 202 試験では，非血液毒性が発現した場合は Grade 1 以下又はベースライン時の Grade に回復するまで，血液毒性が発現した場合は 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こととした（12 mg，8 mg，4 mg，投与中止の順に減量）。また，本薬の毒性により連続して 14 日間を超える休薬を必要とした場合，治験を中止することとした。

表 2.7.4-6 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 2.7.4-7 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

2.7.4.1.2.2.2 国際共同 304 試験

国際共同 304 試験の治験薬の暴露状況を表 2.7.4-8（全体集団）及び表 2.7.4-9（日本人集団）に示した。本薬群の暴露状況の集計はベースライン時の体重により決定した開始用量別に行った。

(1)全体集団

投与期間の中央値（最小値，最大値）は本薬群で 5.7（0.0, 35.0）ヵ月，ソラフェニブ群で 3.7（0.1, 38.7）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（0.1, 33.7）ヵ月，開始用量 12 mg で 6.3（0.0, 35.0）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（計画開始用量に対する実投与量［mg/day］の割合）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%（330/476 例），開始用量 8 mg で 74.8%（113/151 例），開始用量 12 mg で 66.8%（217/325 例）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 であった。また，相対用量強度の平均値は 83.0%，80%以上の被験者の割合は 65.1%（309/475 例）であった。

(2)日本人集団

日本人集団では，投与期間の中央値（最小値，最大値）は本薬群で 5.7（0.5, 35.0）ヵ月，ソラフェニブ群で 3.7（0.2, 38.7）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（0.5, 24.6）ヵ月，開始用量 12 mg で 5.7（0.6, 35.0）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%（40/81 例），開始用量 8 mg で 55.0%（22/40 例），開始用量 12 mg で 43.9%（18/41 例）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 であった。また，相対用量強度の平均値は 69.8%，80%以上の被験者の割合は 42.5%（37/87 例）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 2.7.4-8 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
	8 mg[a] (N=151)	12 mg[a] (N=325)	合計 (N=476)	(N=475)
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
投与期間[b]（ヵ月），n (%)				
0 以上 1 未満	15 (9.9)	24 (7.4)	39 (8.2)	31 (6.5)
1 以上 2 未満	15 (9.9)	35 (10.8)	50 (10.5)	124 (26.1)
2 以上 4 未満	34 (22.5)	60 (18.5)	94 (19.7)	114 (24.0)
4 以上 6 未満	17 (11.3)	42 (12.9)	59 (12.4)	53 (11.2)
6 以上 8 未満	10 (6.6)	36 (11.1)	46 (9.7)	47 (9.9)
8 以上 12 未満	29 (19.2)	50 (15.4)	79 (16.6)	45 (9.5)
12 以上 18 未満	19 (12.6)	39 (12.0)	58 (12.2)	28 (5.9)
18 以上	12 (7.9)	39 (12.0)	51 (10.7)	33 (6.9)
No. of Subject-Months[c]	1141.3	2748.9	3890.2	2869.1
用量強度[d] (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[e] (%)				
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[e], 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: 全被験者の投与期間（月）の合計
d: 治験期間中の総投与量（mg）/（最終投与日–初回投与日+1）
e: 計画開始用量に対する実投与量（mg/day）の割合

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 4.1.1.1，Table 4.1.1.2 を引用）

表 2.7.4-9 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
投与期間（ヵ月）, n (%)				
0 以上 1 未満	2 (5.0)	2 (4.9)	4 (4.9)	10 (11.5)
1 以上 2 未満	4 (10.0)	3 (7.3)	7 (8.6)	21 (24.1)
2 以上 4 未満	9 (22.5)	9 (22.0)	18 (22.2)	17 (19.5)
4 以上 6 未満	6 (15.0)	8 (19.5)	14 (17.3)	11 (12.6)
6 以上 8 未満	2 (5.0)	5 (12.2)	7 (8.6)	9 (10.3)
8 以上 12 未満	9 (22.5)	5 (12.2)	14 (17.3)	13 (14.9)
12 以上 18 未満	6 (15.0)	3 (7.3)	9 (11.1)	1 (1.1)
18 以上	2 (5.0)	6 (14.6)	8 (9.9)	5 (5.7)
No. of Subject-Months[c]	302.4	367.2	669.6	505.6
用量強度[d] (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[e] (%)				
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[e], 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: 全被験者の投与期間（月）の合計
d: 治験期間中の総投与量（mg）/（最終投与日–初回投与日+1）
e: 計画開始用量に対する実投与量（mg/day）の割合

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 4.1.1.1，Table 4.1.1.2 を引用）

国際共同 304 試験の治験薬の減量，休薬を表 2.7.4-10 に示した。

全体集団において，治験薬を減量した被験者は本薬群で 185/476 例（38.9%），ソラフェニブ群で 186/475 例（39.2%）であった。また，治験薬を休薬した被験者は，本薬群で 201/476 例（42.2%），ソラフェニブ群 157/475 例（33.1%）であった。減量した被験者において，初回減量時までの期間の中央値は，本薬群で 10.0 週，ソラフェニブ群で 3.7 週であった。

日本人集団において，治験薬を減量した被験者は本薬群で 50/81 例（61.7%），ソラフェニブ群で 56/87 例（64.4%）であった。また，治験薬を休薬した被験者は，本薬群で 44/81 例（54.3%），

ソラフェニブ群で 41/87 例（47.1%）であった。減量した被験者において，初回減量時までの期間の中央値は，本薬群で 9.9 週，ソラフェニブ群で 3.0 週であった。

表 2.7.4-10 治験薬の減量，休薬（国際共同 304 試験，安全性解析対象集団）

	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)
減量，休薬, n (%)[a]				
休薬	201 (42.2)	157 (33.1)	44 (54.3)	41 (47.1)
減量	185 (38.9)	186 (39.2)	50 (61.7)	56 (64.4)
休薬又は減量	277 (58.2)	254 (53.5)	63 (77.8)	64 (73.6)
初回減量までの期間（週）				
n	185	186	50	56
中央値	10.0	3.7	9.9	3.0
最小値，最大値	0.4, 143.6	0.3, 99.1	1.0, 143.6	0.3, 68.7

a: 減量及び休薬は症例報告書の投与情報欄の情報に基づき集計した。重複集計

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 4.1.2 を引用）

2.7.4.1.2.2.3 肝細胞癌合計

肝細胞癌合計の治験薬の暴露状況を表 2.7.4-11 に示した。肝細胞癌合計での投与期間の中央値（最小値，最大値）は 5.9 ヵ月（0.0，35.0）であった。用量強度の平均値は 9.4 mg/day/Subject であった。また，相対用量強度の平均値は 87.2%，80%以上の被験者の割合は 68.3%（339/496 例）であった。

表 2.7.4-11 暴露状況（肝細胞癌合計，安全性解析対象集団）

	肝細胞癌合計 (N=496)
投与期間[a]（ヵ月）	
平均（標準偏差）	8.2 (6.99)
中央値	5.9
最小値，最大値	0.0, 35.0
投与期間[a]（ヵ月）, n (%)	
0 以上 1 未満	41 (8.3)
1 以上 2 未満	51 (10.3)
2 以上 4 未満	95 (19.2)
4 以上 6 未満	62 (12.5)
6 以上 8 未満	47 (9.5)
8 以上 12 未満	84 (16.9)
12 以上 18 未満	64 (12.9)
18 以上	52 (10.5)
No. of Subject-Months[b]	4080.1
用量強度[c] (mg/day/Subject)	
平均（標準偏差）	9.4 (5.62)
中央値	8.9
最小値，最大値	1.7, 120.0

表 2.7.4-11 暴露状況（肝細胞癌合計，安全性解析対象集団）（続き）

	肝細胞癌合計 (N=496)
相対用量強度 [d] (%)	
平均（標準偏差）	87.2 (45.64)
中央値	97.7
最小値，最大値	14.4, 1000.0
相対用量強度 [d], n (%)	
60%未満	62 (12.5)
60%以上 70%未満	47 (9.5)
70%以上 80%未満	48 (9.7)
80%以上 90%未満	42 (8.5)
90%以上 100%未満	94 (19.0)
100%	200 (40.3)
100%超	3 (0.6)

a: （最終投与日–初回投与日+1）/30.4375
b: 全被験者の投与期間（月）の合計
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

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 4.2.1 を引用）

肝細胞癌合計の治験薬の減量，休薬を表 2.7.4-12 に示した。肝細胞癌合計において，治験薬の減量を要した被験者は 197/496 例（39.7%）であった。また，治験薬の休薬を要した被験者は 212/496 例（42.7%）であった。減量した被験者において，初回減量までの期間の中央値は 9.3 週であった。

表 2.7.4-12 治験薬の減量，休薬（肝細胞癌合計，安全性解析対象集団）

	肝細胞癌合計 (N=496)
減量，休薬, n (%)[a]	
休薬	212 (42.7)
減量	197 (39.7)
休薬又は減量	292 (58.9)
初回減量までの期間（週）	
n	197
中央値	9.3
最小値，最大値	0.4, 143.6

a: 減量及び休薬は症例報告書の投与情報欄の情報に基づき集計した。重複集計

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 4.2.2 を引用）

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 国際共同 304 試験

国際共同 304 試験の被験者背景の要約を表 2.7.4-13 に示した。

(1)全体集団

全体集団では，年齢の中央値（最小値，最大値）は本薬群 63.0（20，88）歳，ソラフェニブ群 62.0（22，88）歳であった。性別は男性の割合が高く，本薬群で 84.7%，ソラフェニブ群で

84.2%であった。被験者の登録地域はアジア太平洋地域（中国，香港，日本，韓国，マレーシア，フィリピン，シンガポール，台湾，タイ）が約 7 割（本薬群 67.4%，ソラフェニブ群 67.2%），欧州などの西洋諸国，北米，その他の地域が約 3 割（本薬群 32.6%，ソラフェニブ群 32.8%）であり，人種では Asian の割合が本薬群で 70.0%，ソラフェニブ群で 68.4%と最も高かった。投与直前の体重の中央値（最小値，最大値）は，本薬群で 66.20（39.4, 142.2）kg，ソラフェニブ群で 67.00（39.0, 123.0）kg であり，約 7 割の被験者が 60 kg 以上であった（本薬群 67.9%，ソラフェニブ群 69.5%）。

腎機能については，クレアチニンクリアランス 60 mL/min 以上の被験者が本薬群で 87.0%，ソラフェニブ群で 85.7%であった。また，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），ビリルビンのうちの最大のグレードを用いて集計した肝機能は，正常の被験者が約 4 割（本薬群 39.5%，ソラフェニブ群 39.8%），Grade 1 の被験者が約 5 割（本薬群 50.4%，ソラフェニブ群 51.2%），Grade 2 以上の被験者が約 1 割（本薬群 10.1%，ソラフェニブ群 9.1%）であった。被験者背景は本薬群とソラフェニブ群で概ね同様であった。

(2)日本人集団

日本人集団では，年齢の中央値（最小値，最大値）は本薬群で 71.0（35，86）歳，ソラフェニブ群で 70.0（33，88）歳であった。65 歳以上の割合は本薬群で 77.8%，ソラフェニブ群で 65.5%であった。性別は男性の割合が高かった（本薬群 80.2%，ソラフェニブ群 82.8%）。投与直前の体重の中央値（最小値，最大値）は，本薬群で 59.90（39.4, 91.8）kg，ソラフェニブ群で 59.30（41.6, 87.5）kg であり，約半数の被験者が体重 60 kg 以上であった（本薬群 49.4%，ソラフェニブ群 47.1%）。

表 2.7.4-13 被験者背景の要約（国際共同 304 試験，安全性解析対象集団）

	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)
年齢（歳）				
平均値（標準偏差）	61.3 (11.69)	61.2 (12.00)	68.7 (9.97)	68.5 (9.85)
中央値	63.0	62.0	71.0	70.0
最小値，最大値	20, 88	22, 88	35, 86	33, 88
年齢の分布, n (%)				
65 歳未満	269 (56.5)	282 (59.4)	18 (22.2)	30 (34.5)
65 歳以上 75 歳未満	150 (31.5)	126 (26.5)	42 (51.9)	31 (35.6)
75 歳以上	57 (12.0)	67 (14.1)	21 (25.9)	26 (29.9)
性別, n (%)				
男性	403 (84.7)	400 (84.2)	65 (80.2)	72 (82.8)
女性	73 (15.3)	75 (15.8)	16 (19.8)	15 (17.2)
地域[a], n (%)				
欧州などの西洋諸国，北米，その他の地域	155 (32.6)	156 (32.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
アジア太平洋地域	321 (67.4)	319 (67.2)	81 (100.0)	87 (100.0)
人種, n (%)				
White	134 (28.2)	141 (29.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Black or African American	7 (1.5)	6 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asian	333 (70.0)	325 (68.4)	81 (100.0)	87 (100.0)
Japanese	80 (16.8)	86 (18.1)	80 (98.8)	86 (98.9)
Chinese	157 (33.0)	156 (32.8)	1 (1.2)	1 (1.1)
Other Asian	96 (20.2)	83 (17.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
American Indian or Alaskan Native	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	1 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重[b]（kg）				
平均（標準偏差）	68.48 (16.223)	68.11 (13.906)	61.24 (11.589)	60.01 (10.275)
中央値	66.20	67.00	59.90	59.30
最小値，最大値	39.4, 142.2	39.0, 123.0	39.4, 91.8	41.6, 87.5
体重の分布[b], n (%)				
60 kg 未満	153 (32.1)	145 (30.5)	41 (50.6)	46 (52.9)
60 kg 以上	323 (67.9)	330 (69.5)	40 (49.4)	41 (47.1)
身長（cm）				
例数	473	471	81	87
平均（標準偏差）	167.12 (8.519)	167.22 (8.387)	161.15 (9.461)	162.64 (8.193)
中央値	167.60	168.00	162.10	163.40
最小値，最大値	140.3, 198.0	140.3, 196.0	140.3, 190.4	140.3, 177.8
BMI（kg/m^2）				
例数	473	471	81	87
平均（標準偏差）	24.350 (4.6080)	24.193 (4.0960)	23.515 (3.5625)	22.618 (3.0613)
中央値	23.631	23.634	23.115	22.229
最小値，最大値	15.24, 55.55	16.30, 42.66	16.94, 33.32	16.92, 31.00
腎機能				
クレアチニンクリアランスの分布, n (%)				
30 mL/min 未満	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
30 mL/min 以上 60 mL/min 未満	62 (13.0)	67 (14.1)	26 (32.1)	31 (35.6)
60 mL/min 以上	414 (87.0)	407 (85.7)	55 (67.9)	56 (64.4)

表 2.7.4-13 被験者背景の要約（国際共同 304 試験，安全性解析対象集団）（続き）

	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)
肝機能, n (%)				
正常	188 (39.5)	189 (39.8)	41 (50.6)	46 (52.9)
異常 [c]	288 (60.5)	286 (60.2)	40 (49.4)	41 (47.1)
Grade 1	240 (50.4)	243 (51.2)	36 (44.4)	37 (42.5)
Grade 2	45 (9.5)	42 (8.8)	4 (4.9)	4 (4.6)
Grade 3	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧合併の有無, n (%)				
あり	237 (49.8)	244 (51.4)	48 (59.3)	54 (62.1)
なし	239 (50.2)	231 (48.6)	33 (40.7)	33 (37.9)
NYHA 分類, n (%)				
I	36 (7.6)	44 (9.3)	1 (1.2)	4 (4.6)
II	8 (1.7)	6 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
III	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
IV	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
該当せず	431 (90.5)	425 (89.5)	79 (97.5)	83 (95.4)
Missing	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)

NYHA = New York Heart Association.
a: 欧州などの西洋諸国，北米，その他の地域は北米，欧州（ロシア，イスラエルを含む），アジア太平洋地域は中国，香港，日本，韓国，マレーシア，フィリピン，シンガポール，台湾，タイが含まれる。
b: 投与直前の値
c: AST，ALT，ビリルビンのうちの最大のグレード

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 2.1.1.1.1，Table 2.1.1.1.2 を引用）

国際共同 304 試験の主な疾患特性を表 2.7.4-14 に示した。

(1)全体集団

全体集団において，Eastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG-PS）は PS 0 の被験者が全体の約 6 割（本薬群 63.9%，ソラフェニブ群 63.4%）であり，PS 1 の被験者は全体の約 4 割（本薬群 36.1%，ソラフェニブ群 36.6%）であった。Child-Pugh スコアは，スコア 5 の被験者が本薬群で 76.9%，ソラフェニブ群で 74.9%であり，スコア 6 の被験者は本薬群で 22.5%，ソラフェニブ群で 24.0%であった。過半数の被験者が肝外転移を有し（本薬群 60.9%，ソラフェニブ群 62.1%），肉眼的門脈侵襲ありの被験者は本薬群で 22.9%，ソラフェニブ群で 18.9%であった。肉眼的門脈侵襲及び／又は肝外転移ありの被験者は本薬群で 68.9%，ソラフェニブ群で 70.7%であった。

肝細胞癌の要因は，B 型肝炎が最も多く（本薬群 52.5%，ソラフェニブ群 47.8%），次いで C 型肝炎（本薬群 18.9%，ソラフェニブ群 26.5%）であった。Barcelona Clinic Liver Cancer（BCLC）分類は，Stage B（intermediate stage）が本薬群で 21.6%，ソラフェニブ群で 19.4%，Stage C（advanced stage）が本薬群で 78.4%，ソラフェニブ群で 80.6%であった。ベースライン時の血清中 α-fetoprotein（AFP）値の中央値はソラフェニブ群（71.4 ng/mL）と比較して本薬群（133.1 ng/mL）で高く，200 ng/mL 以上の被験者の割合はソラフェニブ群（39.4%）と比較して

本薬群（46.4%）で高かった。

(2)日本人集団

日本人集団では，ECOG-PS は大多数の被験者で PS 0 であった（本薬群 93.8%，ソラフェニブ群 86.2%）。約半数の被験者が肝外転移を有し（本薬群 50.6%，ソラフェニブ群 51.7%），肉眼的門脈侵襲ありの被験者は本薬群で 18.5%，ソラフェニブ群で 17.2%であった。肉眼的門脈侵襲及び／又は肝外転移ありの被験者は本薬群で 60.5%，ソラフェニブ群で 59.8%であった。

肝細胞癌の要因は，日本人集団では C 型肝炎が最も多く（本薬群 45.7%，ソラフェニブ群 56.3%），次いで B 型肝炎（本薬群 28.4%，ソラフェニブ群 21.8%）であった。BCLC 分類は，Stage B（intermediate stage）が本薬群で 38.3%，ソラフェニブ群で 39.1%，Stage C（advanced stage）が本薬群で 61.7%，ソラフェニブ群で 60.9%であった。ベースライン時の血清中 AFP 値の中央値は本薬群で 57.1 ng/mL，ソラフェニブ群で 49.8 ng/mL であり，200 ng/mL 以上の被験者の割合は本薬群で 38.3%，ソラフェニブ群で 32.2%であった。

表 2.7.4-14 主な疾患特性（国際共同 304 試験，安全性解析対象集団）

	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)
最初の診断からの期間（ヵ月）				
中央値	8.2	8.8	19.9	35.9
最小値, 最大値	0, 180	0, 250	0, 180	1, 250
ECOG-PS, n (%)				
0	304 (63.9)	301 (63.4)	76 (93.8)	75 (86.2)
1	172 (36.1)	174 (36.6)	5 (6.2)	12 (13.8)
Child-Pugh スコア, n (%)				
5	366 (76.9)	356 (74.9)	58 (71.6)	67 (77.0)
6	107 (22.5)	114 (24.0)	23 (28.4)	20 (23.0)
7	3 (0.6)	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
8	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
BCLC 分類, n (%)				
Stage B	103 (21.6)	92 (19.4)	31 (38.3)	34 (39.1)
Stage C	373 (78.4)	383 (80.6)	50 (61.7)	53 (60.9)
肉眼的門脈侵襲, n (%)				
あり	109 (22.9)	90 (18.9)	15 (18.5)	15 (17.2)
なし	367 (77.1)	385 (81.1)	66 (81.5)	72 (82.8)
肝外転移, n (%)				
あり	290 (60.9)	295 (62.1)	41 (50.6)	45 (51.7)
なし	186 (39.1)	180 (37.9)	40 (49.4)	42 (48.3)
肉眼的門脈侵襲及び／又は肝外転移				
あり	328 (68.9)	336 (70.7)	49 (60.5)	52 (59.8)
なし	148 (31.1)	139 (29.3)	32 (39.5)	35 (40.2)

表 2.7.4-14 主な疾患特性（国際共同 304 試験，安全性解析対象集団）（続き）

	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)
肝硬変の有無, n (%)				
あり	243 (51.1)	231 (48.6)	45 (55.6)	48 (55.2)
なし	233 (48.9)	244 (51.4)	36 (44.4)	39 (44.8)
肝細胞癌の要因, n (%)				
B 型肝炎	250 (52.5)	227 (47.8)	23 (28.4)	19 (21.8)
C 型肝炎	90 (18.9)	126 (26.5)	37 (45.7)	49 (56.3)
アルコール性肝障害	36 (7.6)	21 (4.4)	10 (12.3)	6 (6.9)
その他	38 (8.0)	32 (6.7)	5 (6.2)	2 (2.3)
不明	62 (13.0)	69 (14.5)	6 (7.4)	11 (12.6)
ベースライン時の血清中 AFP 値 (ng/mL)				
例数	469	462	80	86
中央値	133.1	71.4	57.1	49.8
最小値, 最大値	0, 1567470	0, 1446396	2, 108846	1, 530494
ベースライン時の血清中 AFP 値, n (%)				
<200 ng/mL	254 (53.4)	285 (60.0)	50 (61.7)	59 (67.8)
≥200 ng/mL	221 (46.4)	187 (39.4)	31 (38.3)	28 (32.2)
Missing	1 (0.2)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
アンモニア値 (μg/dL)				
例数	454	452	79	87
平均（標準偏差）	38.2 (30.01)	36.7 (32.92)	31.4 (17.45)	29.5 (15.64)
中央値	31.8	30.0	28.6	27.1
最小値, 最大値	4, 246	4, 473	4, 104	9, 96

AFP = alpha-fetoprotein, BCLC =Barcelona Clinic Liver Cancer, ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status.

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 2.1.1.1.1, Table 2.1.1.2 を引用）

2.7.4.1.3.2 肝細胞癌合計

肝細胞癌合計の被験者背景の要約を表 2.7.4-15 に示した。

肝細胞癌合計の年齢の中央値（最小値，最大値）は 63.0（20，88）歳であった。性別は男性の割合が 85.3%であった。被験者の登録地域はアジア太平洋地域が約 7 割であり，人種では Asian の割合が 71.2%と最も高かった。体重の中央値は 67.00 kg であった。腎機能については，クレアチニンクリアランス 60 mL/min 以上の被験者が 87.3%であった。また，AST，ALT，ビリルビンのうちの最大のグレードを用いて集計した肝機能は，正常の被験者が 38.9%，Grade 1 の被験者が 51.4%，Grade 2 以上の被験者が 9.7%であった。

表 2.7.4-15 被験者背景の要約（肝細胞癌合計，安全性解析対象集団）

	肝細胞癌合計 (N=496)
年齢（歳）	
平均値（標準偏差）	61.2 (11.60)
中央値	63.0
最小値，最大値	20, 88
年齢の分布, n (%)	
65 歳未満	283 (57.1)
65 歳以上 75 歳未満	155 (31.3)
75 歳以上	58 (11.7)
性別, n (%)	
男性	423 (85.3)
女性	73 (14.7)
地域 [a], n (%)	
欧州などの西洋諸国，北米，その他の地域	155 (31.3)
アジア太平洋地域	341 (68.8)
人種, n (%)	
White	134 (27.0)
Black or African American	7 (1.4)
Asian	353 (71.2)
American Indian or Alaskan Native	1 (0.2)
Other	1 (0.2)
体重 [b]（kg）	
平均（標準偏差）	68.63 (15.982)
中央値	67.00
最小値，最大値	39.4, 142.2
身長（cm）	
例数	493
平均（標準偏差）	167.22 (8.404)
中央値	167.70
最小値，最大値	140.3, 198.0
BMI（kg/m^2）	
例数	493
平均（標準偏差）	24.382 (4.5386)
中央値	23.723
最小値，最大値	15.24, 55.55
腎機能	
クレアチニンクリアランスの分布, n (%)	
30 mL/min 未満	0 (0.0)
30 mL/min 以上 60 mL/min 未満	63 (12.7)
60 mL/min 以上	433 (87.3)
肝機能, n (%)	
正常	193 (38.9)
異常 [c]	303 (61.1)
Grade 1	255 (51.4)
Grade 2	45 (9.1)
Grade 3	3 (0.6)

a: 欧州などの西洋諸国，北米，その他の地域は北米，欧州（ロシア，イスラエルを含む），アジア太平洋地域は中国，香港，日本，韓国，マレーシア，フィリピン，シンガポール，台湾，タイが含まれる。
b: 投与直前の値
c: AST，ALT，ビリルビンのうちの最大のグレード

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 2.2 を引用）

肝細胞癌合計の主な疾患特性を表 2.7.4-16 に示した。

肝細胞癌合計において，ECOG-PS 0 の被験者の割合は 64.5%であり，PS 1 以上は 35.5%であった。また，Child-Pugh スコア 5 の被験者は 76.8%，Child-Pugh スコア 6 の被験者は 22.4%であった。肝細胞癌の要因は，B 型肝炎が最も多く（52.6%），C 型肝炎は 20.0%であった。

表 2.7.4-16 主な疾患特性（肝細胞癌合計，安全性解析対象集団）

	肝細胞癌合計 (N=496)
ECOG-PS, n (%)	
0	320 (64.5)
1 以上	176 (35.5)
Child-Pugh スコア, n (%)	
5	381 (76.8)
6	111 (22.4)
7	4 (0.8)
肝細胞癌の要因, n (%)	
B 型肝炎	261 (52.6)
C 型肝炎	99 (20.0)
アルコール性肝障害	37 (7.5)
その他	38 (7.7)
不明	62 (12.5)

ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status.

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 2.2.1 を引用）

2.7.4.2 有害事象
2.7.4.2.1 有害事象の解析
2.7.4.2.1.1 国際共同 304 試験

国際共同 304 試験の有害事象の概要を表 2.7.4-17 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。治験薬との因果関係が否定できない有害事象（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。また，Grade 3 以上の有害事象の発現率は，本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 75.0%及び 66.5%，Grade 3 以上の副作用の発現率はそれぞれ 56.7%及び 48.6%であった。

重篤な有害事象の発現率は，本薬群（43.1%）でソラフェニブ群（30.3%）と比較して高かった。死亡に至った有害事象の発現率は，本薬群で 12.8%，ソラフェニブ群で 7.6%であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は本薬群で 19.7%，ソラフェニブ群で 14.5%，休薬又は減量に至った有害事象の発現率は本薬群で 61.8%，ソラフェニブ群で 55.6%であった。

ソラフェニブ群と比較して本薬群で治験薬の投与期間が長かったことから（表 2.7.4-8），投与期間で調整した集計（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）を行った（表 2.7.4-18）。投与期間で調整した有害事象の発現頻度は本薬群で 18.89/SY，ソラフェニブ群で 19.73/SY，副作用の発現頻度は本薬群で 10.94/SY，ソラフェニブ群で 11.98/SY であった。また，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 3.16/SY，ソラフェニブ群 3.33/SY，Grade 3 以上の副作用の発現頻度は本薬群で 1.59/SY，ソラフェニブ群で 1.80/SY であった。重篤な有害事象の発現頻度は，投与期間で調整した場合も本薬群（1.26/SY）でソラフェニブ群（0.97/SY）と比較してやや高かった。また，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

0.15/SY であった。

日本人集団では，本薬群，ソラフェニブ群の全例に有害事象及び副作用が認められた。日本人集団では，本薬の休薬又は減量に至った有害事象の発現率が全体集団（61.8%）と比較して高かったが（80.2%），その他は全体集団とほぼ同様の傾向が認められた。

表 2.7.4-17 有害事象の概要（国際共同 304 試験，安全性解析対象集団）

	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	470 (98.7)	472 (99.4)	81 (100.0)	87 (100.0)
副作用	447 (93.9)	452 (95.2)	81 (100.0)	87 (100.0)
Grade 3 以上の有害事象	357 (75.0)	316 (66.5)	63 (77.8)	66 (75.9)
Grade 3	260 (54.6)	248 (52.2)	54 (66.7)	59 (67.8)
Grade 4	36 (7.6)	32 (6.7)	4 (4.9)	5 (5.7)
Grade 5	61 (12.8)	36 (7.6)	5 (6.2)	2 (2.3)
Grade 3 以上の副作用	270 (56.7)	231 (48.6)	51 (63.0)	60 (69.0)
Grade 3	239 (50.2)	209 (44.0)	50 (61.7)	57 (65.5)
Grade 4	20 (4.2)	18 (3.8)	1 (1.2)	3 (3.4)
Grade 5	11 (2.3)	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	205 (43.1)	144 (30.3)	31 (38.3)	25 (28.7)
死亡に至った有害事象	61 (12.8)	36 (7.6)	5 (6.2)	2 (2.3)
死亡以外の重篤な有害事象	189 (39.7)	128 (26.9)	31 (38.3)	24 (27.6)
投与中止に至った有害事象	94 (19.7)	69 (14.5)	15 (18.5)	18 (20.7)
減量に至った有害事象	184 (38.7)	185 (38.9)	50 (61.7)	53 (60.9)
休薬に至った有害事象	248 (52.1)	193 (40.6)	52 (64.2)	47 (54.0)
休薬又は減量に至った有害事象	294 (61.8)	264 (55.6)	65 (80.2)	65 (74.7)

数字は例数，(　)内は発現率(%)

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.1.1.1.1，Table 5.1.1.3.1 を引用）

表 2.7.4-18 投与期間で調整した有害事象の概要（国際共同 304 試験，安全性解析対象集団）

	全体集団		日本人集団	
	本薬群 (N=476) 総投与期間 =324.2 年	ソラフェニブ群 (N=475) 総投与期間 =239.1 年	本薬群 (N=81) 総投与期間 =55.8 年	ソラフェニブ群 (N=87) 総投与期間 =42.1 年
有害事象	6124 (18.89)	4718 (19.73)	1202 (21.54)	821 (19.48)
副作用	3546 (10.94)	2865 (11.98)	814 (14.59)	588 (13.95)
Grade 3 以上の有害事象	1023 (3.16)	795 (3.33)	191 (3.42)	149 (3.54)
Grade 3 以上の副作用	517 (1.59)	430 (1.80)	110 (1.97)	111 (2.63)
重篤な有害事象	409 (1.26)	232 (0.97)	62 (1.11)	39 (0.93)
死亡に至った有害事象 [a]	61 (0.19)	36 (0.15)	5 (0.09)	2 (0.05)
死亡以外の重篤な有害事象	379 (1.17)	207 (0.87)	62 (1.11)	37 (0.88)
投与中止に至った有害事象	112 (0.35)	84 (0.35)	21 (0.38)	20 (0.47)
減量に至った有害事象	296 (0.91)	239 (1.00)	85 (1.52)	65 (1.54)
休薬に至った有害事象	501 (1.55)	365 (1.53)	108 (1.94)	81 (1.92)
休薬又は減量に至った有害事象	694 (2.14)	538 (2.25)	152 (2.72)	124 (2.94)

数字は件数，(　)内は件数／総投与期間（各投与群の全被験者の休薬期間を含む投与期間［年］の合計）を示す。
各有害事象の発現から回復（継続事象は追跡調査終了時まで）までを 1 件として取り扱った。
a: 同一被験者で死亡に至った有害事象が複数認められた場合は，1 件として集計した。

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.1.1.2，Table 5.1.1.4 を引用）

2.7.4.2.1.2 肝細胞癌合計

肝細胞癌合計の有害事象の概要を表 2.7.4-19 に示した。

肝細胞癌合計において，有害事象発現率は 98.8%（490/496 例），副作用発現率は 94.0%（466/496 例）であった。Grade 3 以上の有害事象及び副作用発現率はそれぞれ 75.8%（376/496 例）及び 58.1%（288/496 例）であった。重篤な有害事象の発現率は 42.3%（210/496 例），死亡に至った有害事象の発現率は 12.5%（62/496 例）であった。

表 2.7.4-19 有害事象の概要（肝細胞癌合計，安全性解析対象集団）

	肝細胞癌合計 (N=496)
有害事象	490 (98.8)
副作用	466 (94.0)
Grade 3 以上の有害事象	376 (75.8)
Grade 3	278 (56.0)
Grade 4	36 (7.3)
Grade 5	62 (12.5)
Grade 3 以上の副作用	288 (58.1)
Grade 3	257 (51.8)
Grade 4	20 (4.0)
Grade 5	11 (2.2)
重篤な有害事象	210 (42.3)
死亡に至った有害事象	62 (12.5)
死亡以外の重篤な有害事象	193 (38.9)
投与中止に至った有害事象	100 (20.2)
減量に至った有害事象	196 (39.5)
休薬に至った有害事象	258 (52.0)
休薬又は減量に至った有害事象	309 (62.3)

数字は例数，(　)内は発現率(%)

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.2.1.1，Table 5.2.1.3 を引用）

2.7.4.2.1.3 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.3.1 国際共同 304 試験

2.7.4.2.1.3.1.1 有害事象

国際共同 304 試験の主な有害事象（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 2.7.4-20 に示した。

(1)全体集団

全体集団において，ほとんどの被験者（本薬群 98.7%，ソラフェニブ群 99.4%）で有害事象が発現した。Grade 3 以上の有害事象の発現率は本薬群で 75.0%，ソラフェニブ群で 66.5%であった。

全体集団において，本薬群で発現率が 30%以上の有害事象（本薬群，ソラフェニブ群の順で記載）は，高血圧（42.2%，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（42.2%，30.3%），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%）であった。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%），脱毛症（2.9%，25.1%）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（23.3%，14.3%）であった。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。また，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，高血圧であった。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。

本薬群で最も発現頻度が高かった有害事象は高血圧であった。高血圧については 2.7.4.2.1.8.3 項，特に関心のある有害事象に詳細を記載した。

(2)日本人集団

日本人集団では，本薬群，ソラフェニブ群の全例に有害事象が発現した。Grade 3 以上の有害事象の発現率は本薬群で 77.8%，ソラフェニブ群で 75.9%であった。

本薬群で発現率が 30%以上の有害事象（本薬群，ソラフェニブ群の順で記載）は，高血圧（51.9%，48.3%），手掌・足底発赤知覚不全症候群（51.9%，73.6%），食欲減退（49.4%，23.0%），蛋白尿（46.9%，21.8%），下痢（45.7%，39.1%），発声障害（43.2%，25.3%），甲状腺機能低下症（40.7%，4.6%），体重減少（30.9%，19.5%）であった。

本薬群で発現率が 10%以上の Gradc 3 以上の有害事象は，高血圧（34.6%，26.4%），体重減少（11.0%，0.0%）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（全体集団，日本人集団の順に記載）は，手掌・足底発赤知覚不全症候群（26.9%，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%），鼻咽頭炎（5.3%，18.5%）であった。また，日本人集団と比べ全体集団で本薬の発現率が 10%以上高い有害事象は，疲労（29.6%，18.5%），腹痛（17.0%，6.2%），無力症（11.3%，0%）であった。

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