表 2.7.4-20 主な有害事象（国際共同 304 試験：安全性解析対象集団）

器官別大分類 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 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全ての有害事象	470 (98.7)	357 (75.0)	472 (99.4)	316 (66.5)	81 (100.0)	63 (77.8)	87 (100.0)	66 (75.9)
血液およびリンパ系障害								
貧血	34 (7.1)	16 (3.4)	43 (9.1)	17 (3.6)	9 (11.1)	5 (6.2)	8 (9.2)	4 (4.6)
内分泌障害								
甲状腺機能低下症	78 (16.4)	0 (0.0)	8 (1.7)	0 (0.0)	33 (40.7)	0 (0.0)	4 (4.6)	0 (0.0)
胃腸障害								
下痢	184 (38.7)	20 (4.2)	220 (46.3)	20 (4.2)	37 (45.7)	3 (3.7)	34 (39.1)	2 (2.3)
悪心	93 (19.5)	4 (0.8)	68 (14.3)	4 (0.8)	14 (17.3)	0 (0.0)	9 (10.3)	0 (0.0)
腹痛	81 (17.0)	8 (1.7)	87 (18.3)	13 (2.7)	5 (6.2)	0 (0.0)	8 (9.2)	1 (1.1)
嘔吐	77 (16.2)	6 (1.3)	36 (7.6)	5 (1.1)	15 (18.5)	0 (0.0)	5 (5.7)	0 (0.0)
便秘	76 (16.0)	3 (0.6)	52 (10.9)	0 (0.0)	20 (24.7)	0 (0.0)	10 (11.5)	0 (0.0)
腹水	68 (14.3)	18 (3.8)	44 (9.3)	14 (2.9)	17 (21.0)	4 (4.9)	5 (5.7)	2 (2.3)
上腹部痛	58 (12.2)	6 (1.3)	40 (8.4)	6 (1.3)	5 (6.2)	0 (0.0)	3 (3.4)	0 (0.0)
口内炎	45 (9.5)	1 (0.2)	56 (11.8)	2 (0.4)	15 (18.5)	0 (0.0)	12 (13.8)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態								
疲労	141 (29.6)	18 (3.8)	119 (25.1)	17 (3.6)	15 (18.5)	1 (1.2)	8 (9.2)	4 (4.6)
発熱	69 (14.5)	0 (0.0)	63 (13.3)	1 (0.2)	13 (16.0)	0 (0.0)	15 (17.2)	0 (0.0)
末梢性浮腫	66 (13.9)	4 (0.8)	33 (6.9)	1 (0.2)	23 (28.4)	2 (2.5)	7 (8.0)	0 (0.0)
無力症	54 (11.3)	14 (2.9)	48 (10.1)	11 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	21 (4.4)	0 (0.0)	9 (1.9)	0 (0.0)	15 (18.5)	0 (0.0)	7 (8.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害								
肝機能異常	12 (2.5)	8 (1.7)	13 (2.7)	9 (1.9)	10 (12.3)	6 (7.4)	12 (13.8)	8 (9.2)
感染症および寄生虫症								
鼻咽頭炎	25 (5.3)	0 (0.0)	19 (4.0)	0 (0.0)	15 (18.5)	0 (0.0)	12 (13.8)	0 (0.0)
臨床検査								
体重減少	147 (30.9)	36 (7.6)	106 (22.3)	14 (2.9)	25 (30.9)	9 (11.1)	17 (19.5)	0 (0.0)
血小板数減少	87 (18.3)	26 (5.5)	58 (12.2)	16 (3.4)	24 (29.6)	6 (7.4)	16 (18.4)	9 (10.3)
血中ビリルビン増加	71 (14.9)	31 (6.5)	63 (13.3)	23 (4.8)	11 (13.6)	3 (3.7)	5 (5.7)	2 (2.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	65 (13.7)	24 (5.0)	80 (16.8)	38 (8.0)	5 (6.2)	2 (2.5)	8 (9.2)	6 (6.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	53 (11.1)	16 (3.4)	52 (10.9)	16 (3.4)	2 (2.5)	1 (1.2)	6 (6.9)	2 (2.3)
好中球数減少	40 (8.4)	15 (3.2)	11 (2.3)	8 (1.7)	11 (13.6)	6 (7.4)	2 (2.3)	1 (1.1)
代謝および栄養障害								
食欲減退	162 (34.0)	22 (4.6)	127 (26.7)	6 (1.3)	40 (49.4)	8 (9.9)	20 (23.0)	0 (0.0)
低アルブミン血症	44 (9.2)	4 (0.8)	38 (8.0)	2 (0.4)	14 (17.3)	3 (3.7)	8 (9.2)	0 (0.0)
脱水	17 (3.6)	4 (0.8)	5 (1.1)	0 (0.0)	9 (11.1)	2 (2.5)	3 (3.4)	0 (0.0)

表 2.7.4-20 主な有害事象（国際共同 304 試験：安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 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 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
筋骨格系および結合組織障害								
背部痛	50 (10.5)	1 (0.2)	31 (6.5)	5 (1.1)	5 (6.2)	0 (0.0)	3 (3.4)	0 (0.0)
神経系障害								
肝性脳症	38 (8.0)	23 (4.8)	9 (1.9)	7 (1.5)	9 (11.1)	5 (6.2)	2 (2.3)	2 (2.3)
味覚異常	22 (4.6)	0 (0.0)	12 (2.5)	0 (0.0)	10 (12.3)	0 (0.0)	6 (6.9)	0 (0.0)
腎および尿路障害								
蛋白尿	117 (24.6)	27 (5.7)	54 (11.4)	8 (1.7)	38 (46.9)	7 (8.6)	19 (21.8)	1 (1.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害								
発声障害	113 (23.7)	1 (0.2)	57 (12.0)	0 (0.0)	35 (43.2)	0 (0.0)	22 (25.3)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害								
手掌・足底発赤知覚不全症候群	128 (26.9)	14 (2.9)	249 (52.4)	54 (11.4)	42 (51.9)	6 (7.4)	64 (73.6)	15 (17.2)
発疹	46 (9.7)	0 (0.0)	76 (16.0)	2 (0.4)	10 (12.3)	0 (0.0)	14 (16.1)	0 (0.0)
脱毛症	14 (2.9)	0 (0.0)	119 (25.1)	0 (0.0)	5 (6.2)	0 (0.0)	32 (36.8)	0 (0.0)
血管障害								
高血圧	201 (42.2)	111 (23.3)	144 (30.3)	68 (14.3)	42 (51.9)	28 (34.6)	42 (48.3)	23 (26.4)

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全 Grade の発現率が 10%以上の有害事象を記載

（付録 2.7.4.1 を引用）

2.7.4.2.1.3.1.2 副作用

国際共同 304 試験の主な副作用（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 2.7.4-21 に示した。

(1)全体集団

全体集団において，副作用発現率は両群で同程度であった（本薬群 93.9%，ソラフェニブ群 95.2%）。Grade 3 以上の副作用の発現率は本薬群で 56.7%，ソラフェニブ群で 48.6%であった。

全体集団において，本薬群で発現率が 30%以上の副作用（本薬群，ソラフェニブ群の順で記載）は，高血圧（40.1%，27.6%），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（40.1%，27.6%），蛋白尿（23.9%，9.3%），発声障害（21.8%，10.9%），甲状腺機能低下症（14.7%，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%），脱毛症（2.5%，24.2%）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（22.1%，13.1%）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。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 以上の副作用は，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 以上の副作用は，手掌・足底発赤知覚不全症候群であった。

(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副作用が発現した。Grade 3 以上の副作用の発現率は本薬群で 63.0%，ソラフェニブ群で 69.0%であった。

本薬群で発現率が 30%以上の副作用（本薬群，ソラフェニブ群の順で記載）は，手掌・足底発赤知覚不全症候群（51.9%，73.6%），高血圧（49.4%，48.3%），食欲減退（48.1%，17.2%），蛋白尿（45.7%，21.8%），発声障害（43.2%，24.1%），甲状腺機能低下症（40.7%，4.6%），下痢（37.0%，36.8%）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（32.1%，26.4%）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（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（26.5%，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%），低アルブミン血症（4.4%，16.0%），倦怠感（4.4%，18.5%）であった。日本人集団と比べ全体集団で本薬の発現率が 10%以上高い副作用は認められなかった。

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（22.1%，32.1%）であった。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 Grade 3 以上の副作用は認められなかった。

表 2.7.4-21 主な副作用（国際共同 304 試験：全体集団，安全性解析対象集団）

器官別大分類 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 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全ての副作用	447 (93.9)	270 (56.7)	452 (95.2)	231 (48.6)	81 (100.0)	51 (63.0)	87 (100.0)	60 (69.0)
内分泌障害								
甲状腺機能低下症	70 (14.7)	0 (0.0)	8 (1.7)	0 (0.0)	33 (40.7)	0 (0.0)	4 (4.6)	0 (0.0)
胃腸障害								
下痢	143 (30.0)	20 (4.2)	197 (41.5)	17 (3.6)	30 (37.0)	3 (3.7)	32 (36.8)	2 (2.3)
悪心	65 (13.7)	2 (0.4)	54 (11.4)	3 (0.6)	12 (14.8)	0 (0.0)	8 (9.2)	0 (0.0)
口内炎	43 (9.0)	1 (0.2)	54 (11.4)	2 (0.4)	14 (17.3)	0 (0.0)	11 (12.6)	0 (0.0)
腹水	31 (6.5)	7 (1.5)	7 (1.5)	2 (0.4)	12 (14.8)	2 (2.5)	2 (2.3)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態								
疲労	111 (23.3)	10 (2.1)	99 (20.8)	12 (2.5)	12 (14.8)	0 (0.0)	6 (6.9)	2 (2.3)
末梢性浮腫	31 (6.5)	1 (0.2)	9 (1.9)	0 (0.0)	18 (22.2)	1 (1.2)	5 (5.7)	0 (0.0)
発熱	28 (5.9)	0 (0.0)	23 (4.8)	1 (0.2)	8 (9.9)	0 (0.0)	9 (10.3)	0 (0.0)
倦怠感	21 (4.4)	0 (0.0)	6 (1.3)	0 (0.0)	15 (18.5)	0 (0.0)	6 (6.9)	0 (0.0)
肝胆道系障害								
肝機能異常	8 (1.7)	6 (1.3)	11 (2.3)	8 (1.7)	6 (7.4)	4 (4.9)	10 (11.5)	7 (8.0)
臨床検査								
体重減少	86 (18.1)	19 (4.0)	66 (13.9)	6 (1.3)	16 (19.8)	4 (4.9)	13 (14.9)	0 (0.0)
血小板数減少	66 (13.9)	21 (4.4)	47 (9.9)	12 (2.5)	23 (28.4)	6 (7.4)	16 (18.4)	9 (10.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	40 (8.4)	10 (2.1)	53 (11.2)	22 (4.6)	5 (6.2)	2 (2.5)	7 (8.0)	5 (5.7)
好中球数減少	38 (8.0)	13 (2.7)	9 (1.9)	6 (1.3)	10 (12.3)	5 (6.2)	2 (2.3)	1 (1.1)
代謝および栄養障害								
食欲減退	122 (25.6)	16 (3.4)	100 (21.1)	4 (0.8)	39 (48.1)	6 (7.4)	15 (17.2)	0 (0.0)
低アルブミン血症	21 (4.4)	2 (0.4)	13 (2.7)	0 (0.0)	13 (16.0)	2 (2.5)	5 (5.7)	0 (0.0)
神経系障害								
味覚異常	19 (4.0)	0 (0.0)	12 (2.5)	0 (0.0)	10 (12.3)	0 (0.0)	6 (6.9)	0 (0.0)
腎および尿路障害								
蛋白尿	114 (23.9)	27 (5.7)	44 (9.3)	6 (1.3)	37 (45.7)	7 (8.6)	19 (21.8)	1 (1.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害								
発声障害	104 (21.8)	0 (0.0)	52 (10.9)	0 (0.0)	35 (43.2)	0 (0.0)	21 (24.1)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害								
手掌・足底発赤知覚不全症候群	126 (26.5)	14 (2.9)	249 (52.4)	54 (11.4)	42 (51.9)	6 (7.4)	64 (73.6)	15 (17.2)
発疹	38 (8.0)	0 (0.0)	64 (13.5)	2 (0.4)	7 (8.6)	0 (0.0)	11 (12.6)	0 (0.0)
脱毛症	12 (2.5)	0 (0.0)	115 (24.2)	0 (0.0)	5 (6.2)	0 (0.0)	32 (36.8)	0 (0.0)
血管障害								
高血圧	191 (40.1)	105 (22.1)	131 (27.6)	62 (13.1)	40 (49.4)	26 (32.1)	42 (48.3)	23 (26.4)

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全 Grade の発現率が 10%以上の副作用を記載

（付録 2.7.4.2 を引用）

2.7.4.2.1.3.2 肝細胞癌合計

肝細胞癌合計の主な有害事象及び副作用（いずれかの群で発現率が 10%以上）をそれぞれ表 2.7.4-22 及び表 2.7.4-23 に示した。

発現率が 30%以上の有害事象は，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%以上の副作用は，高血圧（41.9%）であった。

発現率が 10%以上の 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%以上の Grade 3 以上の副作用は，高血圧（24.0%）であった。

表 2.7.4-22 主な有害事象（肝細胞癌合計，安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語	肝細胞癌合計 (N=496)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全ての有害事象	490 (98.8)	376 (75.8)
内分泌障害		
甲状腺機能低下症	79 (15.9)	0 (0.0)
胃腸障害		
下痢	189 (38.1)	21 (4.2)
悪心	103 (20.8)	4 (0.8)
腹痛	85 (17.1)	8 (1.6)
便秘	84 (16.9)	3 (0.6)
嘔吐	82 (16.5)	6 (1.2)
腹水	71 (14.3)	18 (3.6)
上腹部痛	59 (11.9)	6 (1.2)
口内炎	50 (10.1)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	152 (30.6)	18 (3.6)
末梢性浮腫	72 (14.5)	4 (0.8)
発熱	71 (14.3)	0 (0.0)
無力症	54 (10.9)	14 (2.8)
臨床検査		
体重減少	151 (30.4)	37 (7.5)
血小板数減少	90 (18.1)	29 (5.8)
血中ビリルビン増加	71 (14.3)	31 (6.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	68 (13.7)	24 (4.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	55 (11.1)	16 (3.2)
代謝および栄養障害		
食欲減退	173 (34.9)	22 (4.4)
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	53 (10.7)	1 (0.2)
神経系障害		
頭痛	51 (10.3)	3 (0.6)
腎および尿路障害		
蛋白尿	128 (25.8)	32 (6.5)
呼吸器，胸郭および縦隔障害		
発声障害	121 (24.4)	1 (0.2)
皮膚および皮下組織障害		
手掌・足底発赤知覚不全症候群	144 (29.0)	15 (3.0)
発疹	51 (10.3)	0 (0.0)

表 2.7.4-22 主な有害事象（肝細胞癌合計，安全性解析対象集団）（続き）

器官別大分類 基本語	肝細胞癌合計 (N=496)	
	全 Grade	Grade 3 以上
血管障害		
高血圧	218 (44.0)	125 (25.2)

MedDRA Version 19.1
数字は例数，( )内は発現率(%)
全 Grade の発現率が 10%以上の有害事象を記載

（付録 2.7.4.9 を引用）

表 2.7.4-23 主な副作用（肝細胞癌合計，安全性解析対象集団

器官別大分類 基本語	肝細胞癌合計 (N=496)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全ての副作用	466 (94.0)	288 (58.1)
内分泌障害		
甲状腺機能低下症	71 (14.3)	0 (0.0)
胃腸障害		
下痢	147 (29.6)	20 (4.0)
悪心	73 (14.7)	2 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	121 (24.4)	10 (2.0)
臨床検査		
体重減少	90 (18.1)	20 (4.0)
血小板数減少	68 (13.7)	23 (4.6)
代謝および栄養障害		
食欲減退	132 (26.6)	16 (3.2)
腎および尿路障害		
蛋白尿	124 (25.0)	32 (6.5)
呼吸器，胸郭および縦隔障害		
発声障害	112 (22.6)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害		
手掌・足底発赤知覚不全症候群	141 (28.4)	15 (3.0)
血管障害		
高血圧	208 (41.9)	119 (24.0)

MedDRA Version 19.1
数字は例数，( )内は発現率(%)
全 Grade の発現率が 10%以上の副作用を記載

（付録 2.7.4.10 を引用）

2.7.4.2.1.4 発現時期別の有害事象

全体集団において，本薬群又はソラフェニブ群で発現率が 3%以上であった有害事象の発現時期別の集計結果を表 2.7.4-24 に示した。

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。

表 2.7.4-24 主な有害事象の発現時期別集計（国際共同 304 試験，安全性解析対象集団：全体集団）

器官別大分類 基本語	本薬群						ソラフェニブ群					
	全期間 (N=476)	1～3 ヵ月 (N=476)	4～6 ヵ月 (N=353)	7～9 ヵ月 (N=234)	10～12 ヵ月 (N=177)	12 ヵ月超 (N=109)	全期間 (N=475)	1～3 ヵ月 (N=475)	4～6 ヵ月 (N=267)	7～9 ヵ月 (N=153)	10～12 ヵ月 (N=99)	12 ヵ月超 (N=61)
全ての有害事象	470 (98.7)	464 (97.5)	304 (86.1)	210 (89.7)	146 (82.5)	102 (93.6)	472 (99.4)	471 (99.2)	222 (83.1)	126 (82.4)	69 (69.7)	55 (90.2)
血液およびリンパ系障害												
貧血	34 (7.1)	12 (2.5)	5 (1.4)	7 (3.0)	5 (2.8)	8 (7.3)	43 (9.1)	19 (4.0)	12 (4.5)	9 (5.9)	6 (6.1)	11 (18.0)
血小板減少症	33 (6.9)	23 (4.8)	10 (2.8)	4 (1.7)	5 (2.8)	5 (4.6)	28 (5.9)	26 (5.5)	6 (2.2)	4 (2.6)	6 (6.1)	6 (9.8)
好中球減少症	18 (3.8)	13 (2.7)	5 (1.4)	2 (0.9)	6 (3.4)	4 (3.7)	7 (1.5)	3 (0.6)	2 (0.7)	3 (2.0)	1 (1.0)	1 (1.6)
内分泌障害												
甲状腺機能低下症	78 (16.4)	44 (9.2)	25 (7.1)	9 (3.8)	6 (3.4)	7 (6.4)	8 (1.7)	4 (0.8)	1 (0.4)	2 (1.3)	1 (1.0)	0 (0.0)
胃腸障害												
下痢	184 (38.7)	107 (22.5)	55 (15.6)	49 (20.9)	36 (20.3)	36 (33.0)	220 (46.3)	168 (35.4)	71 (26.6)	30 (19.6)	18 (18.2)	14 (23.0)
悪心	93 (19.5)	68 (14.3)	24 (6.8)	8 (3.4)	3 (1.7)	5 (4.6)	68 (14.3)	51 (10.7)	10 (3.7)	9 (5.9)	0 (0.0)	2 (3.3)
腹痛	81 (17.0)	53 (11.1)	27 (7.6)	13 (5.6)	6 (3.4)	7 (6.4)	87 (18.3)	61 (12.8)	18 (6.7)	11 (7.2)	2 (2.0)	5 (8.2)
嘔吐	77 (16.2)	51 (10.7)	16 (4.5)	7 (3.0)	6 (3.4)	8 (7.3)	36 (7.6)	30 (6.3)	8 (3.0)	2 (1.3)	1 (1.0)	1 (1.6)
便秘	76 (16.0)	46 (9.7)	19 (5.4)	12 (5.1)	3 (1.7)	6 (5.5)	52 (10.9)	43 (9.1)	7 (2.6)	3 (2.0)	2 (2.0)	2 (3.3)
腹水	68 (14.3)	31 (6.5)	16 (4.5)	14 (6.0)	8 (4.5)	11 (10.1)	44 (9.3)	20 (4.2)	16 (6.0)	5 (3.3)	9 (9.1)	1 (1.6)
上腹部痛	58 (12.2)	40 (8.4)	8 (2.3)	11 (4.7)	4 (2.3)	4 (3.7)	40 (8.4)	27 (5.7)	9 (3.4)	6 (3.9)	3 (3.0)	3 (4.9)
口内炎	45 (9.5)	35 (7.4)	5 (1.4)	3 (1.3)	4 (2.3)	3 (2.8)	56 (11.8)	52 (10.9)	7 (2.6)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部膨満	38 (8.0)	22 (4.6)	12 (3.4)	8 (3.4)	4 (2.3)	4 (3.7)	26 (5.5)	14 (2.9)	7 (2.6)	4 (2.6)	0 (0.0)	3 (4.9)
口内乾燥	32 (6.7)	23 (4.8)	7 (2.0)	3 (1.3)	1 (0.6)	1 (0.9)	8 (1.7)	8 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	31 (6.5)	11 (2.3)	14 (4.0)	8 (3.4)	4 (2.3)	2 (1.8)	18 (3.8)	12 (2.5)	3 (1.1)	2 (1.3)	1 (1.0)	0 (0.0)
歯肉出血	18 (3.8)	8 (1.7)	8 (2.3)	4 (1.7)	2 (1.1)	0 (0.0)	9 (1.9)	6 (1.3)	3 (1.1)	2 (1.3)	1 (1.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態												
疲労	141 (29.6)	103 (21.6)	29 (8.2)	15 (6.4)	12 (6.8)	10 (9.2)	119 (25.1)	97 (20.4)	16 (6.0)	7 (4.6)	2 (2.0)	5 (8.2)
発熱	69 (14.5)	50 (10.5)	8 (2.3)	6 (2.6)	4 (2.3)	3 (2.8)	63 (13.3)	55 (11.6)	2 (0.7)	5 (3.3)	0 (0.0)	2 (3.3)
末梢性浮腫	66 (13.9)	29 (6.1)	18 (5.1)	8 (3.4)	11 (6.2)	15 (13.8)	33 (6.9)	17 (3.6)	6 (2.2)	4 (2.6)	6 (6.1)	6 (9.8)
無力症	54 (11.3)	37 (7.8)	19 (5.4)	9 (3.8)	6 (3.4)	5 (4.6)	48 (10.1)	38 (8.0)	10 (3.7)	4 (2.6)	3 (3.0)	3 (4.9)
倦怠感	21 (4.4)	15 (3.2)	5 (1.4)	2 (0.9)	1 (0.6)	0 (0.0)	9 (1.9)	9 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害												
肝不全	15 (3.2)	8 (1.7)	4 (1.1)	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	12 (2.5)	5 (1.1)	2 (0.7)	3 (2.0)	0 (0.0)	2 (3.3)

表 2.7.4-24 主な有害事象の発現時期別集計（国際共同 304 試験，安全性解析対象集団：全体集団）（続き）

器官別大分類 基本語	本薬群						ソラフェニブ群					
	全期間 (N=476)	1～3 ヵ月 (N=476)	4～6 ヵ月 (N=353)	7～9 ヵ月 (N=234)	10～12 ヵ月 (N=177)	12 ヵ月超 (N=109)	全期間 (N=475)	1～3 ヵ月 (N=475)	4～6 ヵ月 (N=267)	7～9 ヵ月 (N=153)	10～12 ヵ月 (N=99)	12 ヵ月超 (N=61)
感染症および寄生虫症												
鼻咽頭炎	25 (5.3)	13 (2.7)	8 (2.3)	2 (0.9)	3 (1.7)	2 (1.8)	19 (4.0)	10 (2.1)	5 (1.9)	5 (3.3)	0 (0.0)	4 (6.6)
上気道感染	21 (4.4)	9 (1.9)	6 (1.7)	2 (0.9)	3 (1.7)	3 (2.8)	24 (5.1)	15 (3.2)	3 (1.1)	6 (3.9)	0 (0.0)	3 (4.9)
臨床検査												
体重減少	147 (30.9)	52 (10.9)	47 (13.3)	52 (22.2)	35 (19.8)	35 (32.1)	106 (22.3)	64 (13.5)	33 (12.4)	23 (15.0)	9 (9.1)	17 (27.9)
血小板数減少	87 (18.3)	66 (13.9)	32 (9.1)	19 (8.1)	13 (7.3)	14 (12.8)	58 (12.2)	51 (10.7)	13 (4.9)	6 (3.9)	1 (1.0)	3 (4.9)
血中ビリルビン増加	71 (14.9)	40 (8.4)	20 (5.7)	14 (6.0)	12 (6.8)	13 (11.9)	63 (13.3)	50 (10.5)	13 (4.9)	9 (5.9)	6 (6.1)	5 (8.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	65 (13.7)	36 (7.6)	13 (3.7)	11 (4.7)	10 (5.6)	15 (13.8)	80 (16.8)	68 (14.3)	19 (7.1)	9 (5.9)	6 (6.1)	8 (13.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	53 (11.1)	27 (5.7)	11 (3.1)	8 (3.4)	6 (3.4)	14 (12.8)	52 (10.9)	43 (9.1)	12 (4.5)	6 (3.9)	4 (4.0)	6 (9.8)
白血球数減少	46 (9.7)	33 (6.9)	22 (6.2)	9 (3.8)	7 (4.0)	6 (5.5)	23 (4.8)	19 (4.0)	4 (1.5)	2 (1.3)	4 (4.0)	3 (4.9)
好中球数減少	40 (8.4)	30 (6.3)	14 (4.0)	9 (3.8)	6 (3.4)	2 (1.8)	11 (2.3)	9 (1.9)	1 (0.4)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (1.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	37 (7.8)	10 (2.1)	6 (1.7)	10 (4.3)	10 (5.6)	13 (11.9)	26 (5.5)	17 (3.6)	5 (1.9)	1 (0.7)	1 (1.0)	6 (9.8)
心電図 QT 延長	33 (6.9)	11 (2.3)	5 (1.4)	10 (4.3)	10 (5.6)	9 (8.3)	24 (5.1)	12 (2.5)	6 (2.2)	9 (5.9)	6 (6.1)	6 (9.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	32 (6.7)	18 (3.8)	6 (1.7)	8 (3.4)	4 (2.3)	9 (8.3)	29 (6.1)	18 (3.8)	7 (2.6)	4 (2.6)	0 (0.0)	5 (8.2)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	23 (4.8)	14 (2.9)	7 (2.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.9)	4 (0.8)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.6)
国際標準比増加	19 (4.0)	13 (2.7)	1 (0.3)	2 (0.9)	2 (1.1)	5 (4.6)	14 (2.9)	7 (1.5)	2 (0.7)	2 (1.3)	1 (1.0)	4 (6.6)
リパーゼ増加	18 (3.8)	12 (2.5)	4 (1.1)	3 (1.3)	3 (1.7)	2 (1.8)	18 (3.8)	16 (3.4)	3 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (1.6)
代謝および栄養障害												
食欲減退	162 (34.0)	107 (22.5)	49 (13.9)	21 (9.0)	15 (8.5)	18 (16.5)	127 (26.7)	104 (21.9)	20 (7.5)	10 (6.5)	1 (1.0)	2 (3.3)
低アルブミン血症	44 (9.2)	29 (6.1)	14 (4.0)	7 (3.0)	2 (1.1)	5 (4.6)	38 (8.0)	26 (5.5)	8 (3.0)	6 (3.9)	1 (1.0)	3 (4.9)
低ナトリウム血症	23 (4.8)	12 (2.5)	4 (1.1)	4 (1.7)	2 (1.1)	3 (2.8)	9 (1.9)	6 (1.3)	2 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱水	17 (3.6)	9 (1.9)	5 (1.4)	2 (0.9)	2 (1.1)	0 (0.0)	5 (1.1)	4 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カリウム血症	8 (1.7)	4 (0.8)	2 (0.6)	1 (0.4)	1 (0.6)	1 (0.9)	25 (5.3)	15 (3.2)	5 (1.9)	5 (3.3)	5 (5.1)	4 (6.6)

表 2.7.4-24 主な有害事象の発現時期別集計（国際共同 304 試験，安全性解析対象集団：全体集団）（続き）

器官別大分類 基本語	本薬群						ソラフェニブ群					
	全期間 (N=476)	1～3 ヵ月 (N=476)	4～6 ヵ月 (N=353)	7～9 ヵ月 (N=234)	10～12 ヵ月 (N=177)	12 ヵ月超 (N=109)	全期間 (N=475)	1～3 ヵ月 (N=475)	4～6 ヵ月 (N=267)	7～9 ヵ月 (N=153)	10～12 ヵ月 (N=99)	12 ヵ月超 (N=61)
筋骨格系および結合組織障害												
背部痛	50 (10.5)	31 (6.5)	10 (2.8)	6 (2.6)	4 (2.3)	3 (2.8)	31 (6.5)	25 (5.3)	1 (0.4)	3 (2.0)	2 (2.0)	2 (3.3)
筋骨格痛	47 (9.9)	26 (5.5)	14 (4.0)	6 (2.6)	4 (2.3)	2 (1.8)	24 (5.1)	16 (3.4)	3 (1.1)	3 (2.0)	1 (1.0)	2 (3.3)
関節痛	42 (8.8)	31 (6.5)	7 (2.0)	2 (0.9)	5 (2.8)	3 (2.8)	20 (4.2)	18 (3.8)	3 (1.1)	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (3.3)
四肢痛	37 (7.8)	24 (5.0)	12 (3.4)	2 (0.9)	4 (2.3)	5 (4.6)	18 (3.8)	12 (2.5)	5 (1.9)	3 (2.0)	2 (2.0)	2 (3.3)
筋肉痛	21 (4.4)	14 (2.9)	5 (1.4)	1 (0.4)	2 (1.1)	3 (2.8)	8 (1.7)	6 (1.3)	1 (0.4)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痙縮	13 (2.7)	7 (1.5)	3 (0.8)	3 (1.3)	1 (0.6)	1 (0.9)	18 (3.8)	14 (2.9)	3 (1.1)	1 (0.7)	1 (1.0)	2 (3.3)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）												
癌疼痛	17 (3.6)	9 (1.9)	3 (0.8)	3 (1.3)	2 (1.1)	2 (1.8)	15 (3.2)	13 (2.7)	2 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪性新生物進行	10 (2.1)	1 (0.2)	3 (0.8)	3 (1.3)	1 (0.6)	3 (2.8)	15 (3.2)	10 (2.1)	2 (0.7)	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.6)
神経系障害												
頭痛	46 (9.7)	34 (7.1)	10 (2.8)	3 (1.3)	4 (2.3)	3 (2.8)	38 (8.0)	27 (5.7)	4 (1.5)	5 (3.3)	1 (1.0)	2 (3.3)
肝性脳症	38 (8.0)	26 (5.5)	9 (2.5)	6 (2.6)	3 (1.7)	2 (1.8)	9 (1.9)	4 (0.8)	4 (1.5)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (1.6)
浮動性めまい	30 (6.3)	24 (5.0)	2 (0.6)	1 (0.4)	2 (1.1)	3 (2.8)	16 (3.4)	11 (2.3)	2 (0.7)	4 (2.6)	1 (1.0)	1 (1.6)
味覚異常	22 (4.6)	15 (3.2)	5 (1.4)	1 (0.4)	3 (1.7)	0 (0.0)	12 (2.5)	10 (2.1)	2 (0.7)	2 (1.3)	1 (1.0)	0 (0.0)
精神障害												
不眠症	33 (6.9)	21 (4.4)	9 (2.5)	2 (0.9)	1 (0.6)	3 (2.8)	27 (5.7)	19 (4.0)	5 (1.9)	4 (2.6)	1 (1.0)	1 (1.6)
腎および尿路障害												
蛋白尿	117 (24.6)	77 (16.2)	52 (14.7)	28 (12.0)	23 (13.0)	20 (18.3)	54 (11.4)	44 (9.3)	8 (3.0)	8 (5.2)	4 (4.0)	9 (14.8)
血尿	25 (5.3)	14 (2.9)	7 (2.0)	7 (3.0)	1 (0.6)	4 (3.7)	10 (2.1)	8 (1.7)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害												
発声障害	113 (23.7)	105 (22.1)	8 (2.3)	4 (1.7)	2 (1.1)	3 (2.8)	57 (12.0)	53 (11.2)	6 (2.2)	2 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.6)
咳嗽	45 (9.5)	33 (6.9)	8 (2.3)	5 (2.1)	4 (2.3)	2 (1.8)	36 (7.6)	24 (5.1)	2 (0.7)	6 (3.9)	4 (4.0)	3 (4.9)
呼吸困難	36 (7.6)	24 (5.0)	3 (0.8)	7 (3.0)	1 (0.6)	2 (1.8)	18 (3.8)	10 (2.1)	7 (2.6)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	34 (7.1)	21 (4.4)	4 (1.1)	4 (1.7)	2 (1.1)	3 (2.8)	15 (3.2)	10 (2.1)	3 (1.1)	1 (0.7)	1 (1.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	21 (4.4)	16 (3.4)	1 (0.3)	3 (1.3)	1 (0.6)	1 (0.9)	16 (3.4)	14 (2.9)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-24 主な有害事象の発現時期別集計（国際共同 304 試験，安全性解析対象集団：全体集団）（続き）

器官別大分類 基本語	本薬群						ソラフェニブ群					
	全期間 (N=476)	1～3 ヵ月 (N=476)	4～6 ヵ月 (N=353)	7～9 ヵ月 (N=234)	10～12 ヵ月 (N=177)	12 ヵ月超 (N=109)	全期間 (N=475)	1～3 ヵ月 (N=475)	4～6 ヵ月 (N=267)	7～9 ヵ月 (N=153)	10～12 ヵ月 (N=99)	12 ヵ月超 (N=61)
皮膚および皮下組織障害												
手掌・足底発赤知覚不全症候群	128 (26.9)	98 (20.6)	41 (11.6)	12 (5.1)	9 (5.1)	7 (6.4)	249 (52.4)	243 (51.2)	36 (13.5)	16 (10.5)	5 (5.1)	5 (8.2)
発疹	46 (9.7)	31 (6.5)	11 (3.1)	3 (1.3)	2 (1.1)	4 (3.7)	76 (16.0)	65 (13.7)	9 (3.4)	6 (3.9)	0 (0.0)	5 (8.2)
そう痒症	34 (7.1)	22 (4.6)	6 (1.7)	6 (2.6)	3 (1.7)	1 (0.9)	34 (7.2)	30 (6.3)	4 (1.5)	1 (0.7)	1 (1.0)	1 (1.6)
皮膚乾燥	21 (4.4)	17 (3.6)	2 (0.6)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.9)	19 (4.0)	16 (3.4)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.6)
脱毛症	14 (2.9)	6 (1.3)	7 (2.0)	1 (0.4)	1 (0.6)	0 (0.0)	119 (25.1)	98 (20.6)	27 (10.1)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状丘疹状皮疹	6 (1.3)	5 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	19 (4.0)	15 (3.2)	2 (0.7)	2 (1.3)	1 (1.0)	1 (1.6)
血管障害												
高血圧	201 (42.2)	174 (36.6)	39 (11.0)	14 (6.0)	7 (4.0)	15 (13.8)	144 (30.3)	132 (27.8)	22 (8.2)	11 (7.2)	3 (3.0)	3 (4.9)

MedDRA Version 19.1
各時期において，同一被験者で同一の有害事象が複数回発現した場合，1 例として集計した。
各時期の N は該当する期間の開始時の被験者数を示す。また，各時期の数値は発現例数，(　)内は発現例数/N(%)を示す。
いずれかの群で全期間の発現率が 3%以上の有害事象を記載

（付録 2.7.4.1，添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1.2.11 を引用）

2.7.4.2.1.5 開始用量別の有害事象

国際共同 304 試験では，国際共同 202 試験の第 2 相パートの結果に基づき，ベースラインの体重に応じて本薬の開始用量を決定した。体重が 60 kg 未満の被験者では開始用量 8 mg，60 kg 以上の被験者では開始用量 12 mg を投与した（2.5.3.1 項参照）。

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。本薬の開始用量別の有害事象の概要を表 2.7.4-25 に示した。開始用量別の暴露状況は表 2.7.4-8 に示した。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である。

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%）。2.7.4.1.2.2.2 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（表 2.7.4-26），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，PT 別の主な有害事象及び副作用（いずれかの開始用量で発現率が 10%以上）をそれぞれ表 2.7.4-27 及び表 2.7.4-28 に示した。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。

表 2.7.4-25 開始用量別の有害事象の概要（国際共同 304 試験，安全性解析対象集団：全体集団）

	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)
有害事象	151 (100.0)	319 (98.2)	470 (98.7)	472 (99.4)
副作用	143 (94.7)	304 (93.5)	447 (93.9)	452 (95.2)
Grade 3 以上の有害事象	100 (66.2)	257 (79.1)	357 (75.0)	316 (66.5)
Grade 3	74 (49.0)	186 (57.2)	260 (54.6)	248 (52.2)
Grade 4	12 (7.9)	24 (7.4)	36 (7.6)	32 (6.7)
Grade 5	14 (9.3)	47 (14.5)	61 (12.8)	36 (7.6)
Grade 3 以上の副作用	70 (46.4)	200 (61.5)	270 (56.7)	231 (48.6)
Grade 3	61 (40.4)	178 (54.8)	239 (50.2)	209 (44.0)
Grade 4	6 (4.0)	14 (4.3)	20 (4.2)	18 (3.8)
Grade 5	3 (2.0)	8 (2.5)	11 (2.3)	4 (0.8)
重篤な有害事象	58 (38.4)	147 (45.2)	205 (43.1)	144 (30.3)
死亡に至った有害事象	14 (9.3)	47 (14.5)	61 (12.8)	36 (7.6)
死亡以外の重篤な有害事象	54 (35.8)	135 (41.5)	189 (39.7)	128 (26.9)
投与中止に至った有害事象	33 (21.9)	61 (18.8)	94 (19.7)	69 (14.5)
減量に至った有害事象	43 (28.5)	141 (43.4)	184 (38.7)	185 (38.9)
休薬に至った有害事象	72 (47.7)	176 (54.2)	248 (52.1)	193 (40.6)
休薬又は減量に至った有害事象	81 (53.6)	213 (65.5)	294 (61.8)	264 (55.6)

数字は例数，( )内は発現率(%)

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。

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.1.1.1.1，Table 5.1.1.1.2，Table 5.1.1.3.1，Table 5.1.1.3.2 を引用）

表 2.7.4-26 投与期間で調整した開始用量別の有害事象の概要（国際共同 304 試験，安全性解析対象集団：全体集団）

	本薬群			ソラフェニブ群
	8 mg[a] (N=151) 総投与期間= 95.1 年	12 mg[a] (N=325) 総投与期間= 229.1 年	合計 (N=476) 総投与期間= 324.2 年	(N=475) 総投与期間= 239.1 年
有害事象	1737 (18.26)	4387 (19.15)	6124 (18.89)	4718 (19.73)
副作用	974 (10.24)	2572 (11.23)	3546 (10.94)	2865 (11.98)
Grade 3 以上の有害事象	278 (2.92)	745 (3.25)	1023 (3.16)	795 (3.33)
Grade 3 以上の副作用	126 (1.32)	391 (1.71)	517 (1.59)	430 (1.80)
重篤な有害事象	113 (1.19)	296 (1.29)	409 (1.26)	232 (0.97)
死亡に至った有害事象	14 (0.15)	47 (0.21)	61 (0.19)	36 (0.15)
死亡以外の重篤な有害事象	108 (1.14)	271 (1.18)	379 (1.17)	207 (0.87)

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: 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。

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1.2.2 を引用）

表 2.7.4-27 開始用量別の主な有害事象（国際共同 304 試験，安全性解析対象集団：全体集団）

基本語	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)			
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全ての有害事象	151 (100.0)	100 (66.2)	319 (98.2)	257 (79.1)	470 (98.7)	357 (75.0)	472 (99.4)	316 (66.5)
高血圧	65 (43.0)	33 (21.9)	136 (41.8)	78 (24.0)	201 (42.2)	111 (23.3)	144 (30.3)	68 (14.3)
下痢	53 (35.1)	3 (2.0)	131 (40.3)	17 (5.2)	184 (38.7)	20 (4.2)	220 (46.3)	20 (4.2)
食欲減退	50 (33.1)	7 (4.6)	112 (34.5)	15 (4.6)	162 (34.0)	22 (4.6)	127 (26.7)	6 (1.3)
体重減少	43 (28.5)	6 (4.0)	104 (32.0)	30 (9.2)	147 (30.9)	36 (7.6)	106 (22.3)	14 (2.9)
疲労	42 (27.8)	6 (4.0)	99 (30.5)	12 (3.7)	141 (29.6)	18 (3.8)	119 (25.1)	17 (3.6)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	35 (23.2)	3 (2.0)	93 (28.6)	11 (3.4)	128 (26.9)	14 (2.9)	249 (52.4)	54 (11.4)
発声障害	28 (18.5)	0 (0.0)	85 (26.2)	1 (0.3)	113 (23.7)	1 (0.2)	57 (12.0)	0 (0.0)
蛋白尿	37 (24.5)	2 (1.3)	80 (24.6)	25 (7.7)	117 (24.6)	27 (5.7)	54 (11.4)	8 (1.7)
悪心	24 (15.9)	0 (0.0)	69 (21.2)	4 (1.2)	93 (19.5)	4 (0.8)	68 (14.3)	4 (0.8)
腹痛	19 (12.6)	1 (0.7)	62 (19.1)	7 (2.2)	81 (17.0)	8 (1.7)	87 (18.3)	13 (2.7)
血小板数減少	26 (17.2)	10 (6.6)	61 (18.8)	16 (4.9)	87 (18.3)	26 (5.5)	58 (12.2)	16 (3.4)
便秘	19 (12.6)	1 (0.7)	57 (17.5)	2 (0.6)	76 (16.0)	3 (0.6)	52 (10.9)	0 (0.0)
嘔吐	22 (14.6)	1 (0.7)	55 (16.9)	5 (1.5)	77 (16.2)	6 (1.3)	36 (7.6)	5 (1.1)
甲状腺機能低下症	25 (16.6)	0 (0.0)	53 (16.3)	0 (0.0)	78 (16.4)	0 (0.0)	8 (1.7)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	23 (15.2)	10 (6.6)	48 (14.8)	21 (6.5)	71 (14.9)	31 (6.5)	63 (13.3)	23 (4.8)
腹水	21 (13.9)	3 (2.0)	47 (14.5)	15 (4.6)	68 (14.3)	18 (3.8)	44 (9.3)	14 (2.9)
発熱	24 (15.9)	0 (0.0)	45 (13.8)	0 (0.0)	69 (14.5)	0 (0.0)	63 (13.3)	1 (0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	21 (13.9)	9 (6.0)	44 (13.5)	15 (4.6)	65 (13.7)	24 (5.0)	80 (16.8)	38 (8.0)
末梢性浮腫	23 (15.2)	1 (0.7)	43 (13.2)	3 (0.9)	66 (13.9)	4 (0.8)	33 (6.9)	1 (0.2)
無力症	14 (9.3)	3 (2.0)	40 (12.3)	11 (3.4)	54 (11.3)	14 (2.9)	48 (10.1)	11 (2.3)
背部痛	11 (7.3)	0 (0.0)	39 (12.0)	1 (0.3)	50 (10.5)	1 (0.2)	31 (6.5)	5 (1.1)
上腹部痛	21 (13.9)	3 (2.0)	37 (11.4)	3 (0.9)	58 (12.2)	6 (1.3)	40 (8.4)	6 (1.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	17 (11.3)	5 (3.3)	36 (11.1)	11 (3.4)	53 (11.1)	16 (3.4)	52 (10.9)	16 (3.4)
頭痛	11 (7.3)	1 (0.7)	35 (10.8)	2 (0.6)	46 (9.7)	3 (0.6)	38 (8.0)	0 (0.0)
口内炎	11 (7.3)	1 (0.7)	34 (10.5)	0 (0.0)	45 (9.5)	1 (0.2)	56 (11.8)	2 (0.4)
筋骨格痛	14 (9.3)	0 (0.0)	33 (10.2)	0 (0.0)	47 (9.9)	0 (0.0)	24 (5.1)	2 (0.4)
白血球数減少	13 (8.6)	5 (3.3)	33 (10.2)	7 (2.2)	46 (9.7)	12 (2.5)	23 (4.8)	8 (1.7)
発疹	18 (11.9)	0 (0.0)	28 (8.6)	0 (0.0)	46 (9.7)	0 (0.0)	76 (16.0)	2 (0.4)
咳嗽	17 (11.3)	0 (0.0)	28 (8.6)	0 (0.0)	45 (9.5)	0 (0.0)	36 (7.6)	1 (0.2)
低アルブミン血症	17 (11.3)	1 (0.7)	27 (8.3)	3 (0.9)	44 (9.2)	4 (0.8)	38 (8.0)	2 (0.4)
好中球数減少	17 (11.3)	6 (4.0)	23 (7.1)	9 (2.8)	40 (8.4)	15 (3.2)	11 (2.3)	8 (1.7)
貧血	20 (13.2)	10 (6.6)	14 (4.3)	6 (1.8)	34 (7.1)	16 (3.4)	43 (9.1)	17 (3.6)

MedDRA Version 19.1
数字は例数，( )内は発現率(%)
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。
本薬群の開始用量 8 mg 又は 12 mg で 10%以上に発現した有害事象を記載
（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.1.2.1.1，付録 2.7.4.1 を引用）

表 2.7.4-28 開始用量別の主な副作用（国際共同 304 試験，安全性解析対象集団：全体集団）

基本語	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)			
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全ての副作用	143 (94.7)	70 (46.4)	304 (93.5)	200 (61.5)	447 (93.9)	270 (56.7)	452 (95.2)	231 (48.6)
高血圧	61 (40.4)	30 (19.9)	130 (40.0)	75 (23.1)	191 (40.1)	105 (22.1)	131 (27.6)	62 (13.1)
下痢	34 (22.5)	3 (2.0)	109 (33.5)	17 (5.2)	143 (30.0)	20 (4.2)	197 (41.5)	17 (3.6)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	34 (22.5)	3 (2.0)	92 (28.3)	11 (3.4)	126 (26.5)	14 (2.9)	249 (52.4)	54 (11.4)
食欲減退	39 (25.8)	5 (3.3)	83 (25.5)	11 (3.4)	122 (25.6)	16 (3.4)	100 (21.1)	4 (0.8)
蛋白尿	36 (23.8)	2 (1.3)	78 (24.0)	25 (7.7)	114 (23.9)	27 (5.7)	44 (9.3)	6 (1.3)
疲労	33 (21.9)	2 (1.3)	78 (24.0)	8 (2.5)	111 (23.3)	10 (2.1)	99 (20.8)	12 (2.5)
発声障害	28 (18.5)	0 (0.0)	76 (23.4)	0 (0.0)	104 (21.8)	0 (0.0)	52 (10.9)	0 (0.0)
体重減少	22 (14.6)	4 (2.6)	64 (19.7)	15 (4.6)	86 (18.1)	19 (4.0)	66 (13.9)	6 (1.3)
血小板数減少	16 (10.6)	7 (4.6)	50 (15.4)	14 (4.3)	66 (13.9)	21 (4.4)	47 (9.9)	12 (2.5)
甲状腺機能低下症	24 (15.9)	0 (0.0)	46 (14.2)	0 (0.0)	70 (14.7)	0 (0.0)	8 (1.7)	0 (0.0)
悪心	21 (13.9)	0 (0.0)	44 (13.5)	2 (0.6)	65 (13.7)	2 (0.4)	54 (11.4)	3 (0.6)
口内炎	9 (6.0)	1 (0.7)	34 (10.5)	0 (0.0)	43 (9.0)	1 (0.2)	54 (11.4)	2 (0.4)
発疹	16 (10.6)	0 (0.0)	22 (6.8)	0 (0.0)	38 (8.0)	0 (0.0)	64 (13.5)	2 (0.4)
好中球数減少	16 (10.6)	5 (3.3)	22 (6.8)	8 (2.5)	38 (8.0)	13 (2.7)	9 (1.9)	6 (1.3)

MedDRA Version 19.1
数字は例数，(　)内は発現率(%)
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。
本薬群の開始用量 8 mg 又は 12 mg で 10%以上に発現した副作用を記載
（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.1.3.1.1，付録 2.7.4.2 を引用）

2.7.4.2.1.6 死亡

2.7.4.2.1.6.1 国際共同 304 試験

国際共同 304 試験における死亡に至った有害事象及び副作用をそれぞれ表 2.7.4-29 及び表 2.7.4-30 に示した。また，投与期間で調整した死亡に至った主な有害事象（全体集団のいずれかの群で 2 件以上に発現した有害事象）及び副作用の発現頻度をそれぞれ表 2.7.4-31 及び表 2.7.4-32 に示した。

(1)全体集団

全体集団において，死亡に至った有害事象は，本薬群で 61/476 例（12.8%），ソラフェニブ群で 36/475 例（7.6%）に認められた。このうち本薬群の 42 例，ソラフェニブ群の 28 例は病勢の進行に関連する死亡であった。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（表 2.7.4-18）。

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（10 例），肝不全（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。ソラフェニブ群で 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（14 例），呼吸不全（3 例），肝不全，上部消化管出血，腎機能障害，突然死（各 2 例）であっ

た。

死亡に至った副作用は本薬群で 11/476 例（2.3%），ソラフェニブ群で 4/475 例（0.8%）に認められた。投与期間で調整した死亡に至った副作用の発現頻度は，本薬群で 0.04/SY，ソラフェニブ群で 0.02/SY であった（表 2.7.4-18）。

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。ソラフェニブ群で認められた死亡に至った副作用は，呼吸不全，虚血性脳卒中，突然死，腫瘍出血（各 1 例）であった。死亡に至った副作用の一覧を表 2.7.4-33 に示した。また，これらの被験者の経過を(3)死亡に至った副作用の経過に示した。全ての死亡に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.1-18 に示した。

(2)日本人集団

日本人集団において，死亡に至った有害事象は本薬群で 5/81 例（6.2%），ソラフェニブ群で 2/87 例（2.3%）に認められた。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。また，ソラフェニブ群で認められた死亡に至った有害事象は，肝不全，腎機能障害，肝機能障害（各 1 例）であった。

日本人集団では，いずれの群も死亡に至った副作用は認められなかった。

表 2.7.4-29 死亡に至った有害事象（国際共同 304 試験，安全性解析対象集団）

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)
全ての死亡に至った有害事象	61 (12.8)	36 (7.6)	5 (6.2)	2 (2.3)
悪性新生物進行	10 (2.1)	14 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝不全	10 (2.1)	2 (0.4)	1 (1.2)	1 (1.1)
敗血症	5 (1.1)	1 (0.2)	1 (1.2)	0 (0.0)
呼吸不全	3 (0.6)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳出血	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上部消化管出血	2 (0.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身健康状態低下	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
多臓器機能不全症候群	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳血管発作	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝性昏睡	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝性脳症	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
誤嚥性肺炎	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
門脈血栓症	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎機能障害	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (1.2)	1 (1.1)
突然死	1 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性呼吸不全	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝癌破裂	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
腫瘍出血	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性肝不全	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆管閉塞	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪液質	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心肺不全	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆管炎	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
慢性肝不全	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
循環虚脱	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
播種性血管内凝固	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
呼吸困難	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
大腸菌性敗血症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝硬変	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸出血	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中枢神経系転移	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋梗塞	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臓器不全	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性膵炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性腹膜炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺塞栓症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺梗塞	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹水	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (1.1)
虚血性脳卒中	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道静脈瘤出血	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症性ショック	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
くも膜下出血	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷性血腫	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA Version 19.1
数字は例数，(　)内は発現率(%)

（付録 2.7.4.3 を引用）

表 2.7.4-30 死亡に至った副作用（国際共同 304 試験，安全性解析対象集団）

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)
全ての死亡に至った副作用	11 (2.3)	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳出血	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝不全	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸不全	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳血管発作	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
循環虚脱	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋梗塞	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上部消化管出血	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
虚血性脳卒中	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
突然死	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
腫瘍出血	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA Version 19.1
数字は例数，(　)内は発現率(%)

（付録 2.7.4.4 を引用）

表 2.7.4-31 投与期間で調整した主な死亡に至った有害事象（国際共同 304 試験，安全性解析対象集団：全体集団）

基本語	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
全ての死亡に至った有害事象	61 (0.19)	36 (0.15)
肝不全	10 (0.03)	2 (<0.01)
悪性新生物進行	10 (0.03)	14 (0.06)
敗血症	5 (0.02)	1 (<0.01)
脳出血	3 (<0.01)	0 (0.0)
呼吸不全	3 (<0.01)	3 (0.01)
脳血管発作	2 (<0.01)	0 (0.0)
肝性昏睡	2 (<0.01)	0 (0.0)
全身健康状態低下	2 (<0.01)	1 (<0.01)
肝性脳症	2 (<0.01)	0 (0.0)
多臓器機能不全症候群	2 (<0.01)	1 (<0.01)
誤嚥性肺炎	2 (<0.01)	0 (0.0)
門脈血栓症	2 (<0.01)	0 (0.0)
上部消化管出血	2 (<0.01)	2 (<0.01)
腎機能障害	1 (<0.01)	2 (<0.01)
突然死	1 (<0.01)	2 (<0.01)

MedDRA Version 19.1
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。
全体集団のいずれかの群で 2 件以上に発現した有害事象を記載

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1.2.2.4 を引用）

表 2.7.4-32 投与期間で調整した死亡に至った副作用（国際共同 304 試験，安全性解析対象集団：全体集団）

基本語	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
全ての死亡に至った副作用	13 (0.04)	4 (0.02)
脳出血	3 (<0.01)	0 (0.00)
肝不全	3 (<0.01)	0 (0.00)
呼吸不全	2 (<0.01)	1 (<0.01)
脳血管発作	1 (<0.01)	0 (0.00)
循環虚脱	1 (<0.01)	0 (0.00)
心筋梗塞	1 (<0.01)	0 (0.00)
敗血症	1 (<0.01)	0 (0.00)
上部消化管出血	1 (<0.01)	0 (0.00)
虚血性脳卒中	0 (0.00)	1 (<0.01)
突然死	0 (0.00)	1 (<0.01)
腫瘍出血	0 (0.00)	1 (<0.01)

MedDRA Version 19.1
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。
（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.1.5.1 を引用）

表 2.7.4-33 死亡に至った副作用一覧（国際共同 304 試験，安全性解析対象集団）

被験者識別コード 年齢，性別 人種	開始用量 投与期間	有害事象 MedDRA（PT）	発現時用量 発現日 持続期間	CTCAE Grade 治験薬との 因果関係	治験薬の 処置	病勢の進行 との関連
本薬群						
14071003 68 歳，男性 W	12 mg 98 日間	脳出血	12 mg 99 日目 1 日間	Grade 5 関連あるかもしれない	該当せず	なし
18071006 71 歳，男性 W	12 mg 4 日間	敗血症	12 mg 6 日目 1 日間	Grade 5 関連あるかもしれない	該当せず	なし
24041001 65 歳，男性 C	12 mg 426 日間	脳出血	12 mg 427 日目 1 日間	Grade 5 関連あるかもしれない	該当せず	なし
		上部消化管出血	12 mg 427 日目 1 日間	Grade 5 関連あるかもしれない	該当せず	なし
		呼吸不全	12 mg 427 日目 1 日間	Grade 5 関連あるかもしれない	該当せず	なし
24111035 60 歳，男性 C	12 mg 210 日間	脳出血	8 mg 210 日目 1 日間	Grade 5 関連あるかもしれない	投与中止	なし
24131019 53 歳，男性 C	12 mg 193 日間	脳血管発作	8 mg 195 日目 1 日間	Grade 5 関連あるかもしれない	投与中止	なし
30041011 52 歳，男性 OA	8 mg 73 日間	肝不全	8 mg 89 日目 1 日間	Grade 5 関連あるかもしれない	該当せず	なし

表 2.7.4-33 死亡に至った副作用一覧（国際共同 304 試験，安全性解析対象集団）（続き）

被験者識別コード 年齢，性別 人種	開始用量 投与期間	有害事象 MedDRA（PT）	発現時用量 発現日 持続期間	CTCAE Grade 治験薬との 因果関係	治験薬の 処置	病勢の進行 との関連
本薬群						
30111008 43 歳，男性 OA	8 mg 112 日間	肝不全	8 mg 128 日目 1 日間	Grade 5 関連あるかもしれない	該当せず	なし
32021001 56 歳，男性 OA	12 mg 96 日間	循環虚脱	12 mg 100 日目 1 日間	Grade 5 関連あるかもしれない	投与中止	なし
32051001 69 歳，男性 OA	12 mg 27 日間	肝不全	12 mg 33 日目 1 日間	Grade 5 関連あるかもしれない	用量変更なし	なし
44031007 81 歳，男性 C	8 mg 228 日間	心筋梗塞	4 mg 237 日目 1 日間	Grade 5 関連あるかもしれない	該当せず	なし
47011010 71 歳，男性 C	12 mg 238 日間	呼吸不全	8 mg 243 日目 1 日間	Grade 5 関連あるかもしれない	投与中止	あり
ソラフェニブ群						
15041006 70 歳，男性 W	800 mg 4 日間	腫瘍出血	400 mg 15 日目 1 日間	Grade 5 関連あるかもしれない	該当せず	あり
19021004 67 歳，男性 W	800 mg 365 日間	虚血性脳卒中	800 mg 390 日目 1 日間	Grade 5 関連あるかもしれない	投与中止	なし
24041013 54 歳，女性 C	800 mg 27 日間	呼吸不全	800 mg 28 日目 1 日間	Grade 5 関連あるかもしれない	投与中止	なし
45011004 62 歳，男性 C	800 mg 79 日間	突然死	400 mg 79 日目 1 日間	Grade 5 関連あるかもしれない	投与中止	なし

MedDRA Version 19.1
C = Chinese, OA = Other Asian, W = White.

（表 2.7.6.1-18，添付資料 5.3.5.1.1 の Listing 16.2.7.4 を引用）

(3)死亡に至った副作用の経過

国際共同 304 試験で発現した死亡に至った副作用の経過の概略を以下に示した。また，全ての死亡に至った有害事象発現例の叙述を付録 2.7.6-3 に示した。

本薬群

1)脳出血による死亡例（被験者識別コード：14071003）

被験者は 68 歳の白人男性で，アルコール性肝硬変，高血圧，慢性気管支炎，両側股関節形成，肥満，変形性関節症，門脈圧亢進症の病歴を有していた。本薬の開始用量は 12 mg であった。

被験者は Day 98 に Grade 4 の脳出血で入院し，治験薬の投与を中止した。人工呼吸器を装着した。血管造影では，動脈瘤の疑いはなく，V3 及び V4 に広がる中脳と隆起部の実質内出血が認められた。治験薬の最終投与日（Day 98）の翌日（Day 99），脳出血により死亡した。治験担当医師は，脳出血と治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判断した。

2)敗血症による死亡例（被験者識別コード：18071006）
被験者は 71 歳の白人男性で，心臓ペースメーカー挿入，冠動脈疾患，ヘモクロマトーシス，高血圧，高尿酸血症，肝硬変，腎症，瀉血，外科的脊椎固定の病歴を有していた。本薬の開始用量は 12 mg であった。
被験者は Day 5 に Grade 4 の敗血症（原因菌不明）で入院した。Grade 4 の肝酵素上昇，Grade 4 の無尿，Grade 3 の呼吸困難も認めた。肝機能検査値は，AST 30.8×upper limit of normal （ ULN ）， ALT 16.22×ULN ， alkaline phosphatase （ ALP ） 2.07×ULN ， lactate dehydrogenase（LDH）4.3×ULN，総ビリルビン 2.1×ULN であった。被験者は Day 5 に敗血症により治験を中止した（治験薬の最終投与日：Day 4）。血液培養の結果，*E coli* が検出された。被験者は更なる治療を拒否し，Day 6 に敗血症により死亡した。治験担当医師は，敗血症と治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判断した。

3)脳出血，上部消化管出血，呼吸不全による死亡例（被験者識別コード：24041001）
被験者は 65 歳の中国人男性で，結石性胆嚢炎，脳出血，慢性胃炎，B 型肝炎，脳血管手術（脳血管奇形），三尖弁閉鎖不全症の病歴を有していた。本薬の開始用量は 12 mg であった。
被験者は Day 426 に突然昏睡を認めた。頭部 CT 検査の結果，Grade 4 の脳出血と判断され，入院した。被験者は Day 427 に脳出血，上部消化管出血，呼吸不全により死亡した（治験薬の最終投与日：Day 426）。被験者はこれらの事象の発現前に外傷又は敗血症を認めなかった。治験担当医師は，脳出血，呼吸不全，上部消化管出血と治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判断した。

4)脳出血による死亡（被験者識別コード：24111035）
被験者は 60 歳の中国人男性で， B 型肝炎の病歴を有していた。本薬の開始用量は 12 mg であった。
被験者は Day 93 に Grade 3 の大動脈解離で入院し，翌日から治験薬の投与を休薬した。Day 95 に大動脈ステントを挿入した。被験者は，Day 101 に治療により大動脈解離から回復し，Day 111 より治験薬の用量を 8 mg に減量して治験薬投与を再開した。治験担当医師は，大動脈解離と治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判断した。被験者は Day 210 に脳出血により死亡した（治験薬の最終投与日：Day 210）。親族より更なる情報提供は拒否された。治験担当医師は，脳出血と治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判断した。

5)脳血管発作による死亡（被験者識別コード：24131019）
被験者は 53 歳の中国人男性で，胆嚢切除，慢性胆嚢炎，食道静脈瘤，B 型肝炎，肝硬変，脾臓動脈塞栓症，脾腫の病歴を有していた。本薬の開始用量は 12 mg であった。
被験者は Day 169 に Grade 3 の疲労を認め，治験薬の投与を休薬した。Day 174 には疲労は Grade 2 に回復したため，8 mg に減量して治験薬の投与を再開した。被験者は Day 194 に突然意識を消失し，Grade 4 の脳血管発作と診断された。治験薬の投与を中止した（治験薬の

最終投与日：Day 193)。被験者の家族は更なる治療を拒否し，Day 195 に脳血管発作により死亡した。治験担当医師は，脳血管発作と治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判断した。

6)肝不全による死亡（被験者識別コード：30041011）
被験者は 52 歳のアジア人男性で，B 型肝炎の病歴を有していた。スクリーニング時の画像で尾状葉に肝病変を認めていた。本薬の開始用量は 8 mg であった。
被験者は Day 78 に病勢の進行と判断され，治験薬の投与を中止した（治験薬の最終投与日：Day 73)。被験者は Day 86 に Grade 1 の下部消化管出血を発現した。被験者は Grade 4 の肝不全により入院した。Day 87 に被験者は Grade 3 の高窒素血症，Grade 3 の肝出血，Grade 1 の直腸出血を認めた。臨床検査値は，AST 192×ULN，ALT 489×ULN，ALP 6.99×ULN，総ビリルビン 8.25×ULN，ヘモグロビン 103 g/L（基準値: 130～170 g/L)，アンモニア 6.7×ULN であった。被験者は Day 89（治験薬最終投与 16 日後）に肝不全により死亡した。治験担当医師は，肝不全と治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判断した。

7)肝不全による死亡（被験者識別コード：30111008）
被験者は 43 歳のアジア人男性で，B 型肝炎，肝硬変の病歴を有していた。スクリーニング時の画像で肝臓の右葉，左葉に病変を認めていた。本薬の開始用量は 8 mg であった。
被験者は Day 113 に Gradc 2 の AST 上昇及び ALT 上昇で治験薬を休薬した。
被験者は Day 120 に Grade 4 の肝不全により入院した。Grade 3 の血中ビリルビン増加，Grade 3 の腹水，Grade 3 の ALT 上昇も認めた。Day 127 に被験者の血中ビリルビン増加は悪化し，治験薬の投与を中止した（治験薬の最終投与日：Day 112)。被験者は Day 128（治験薬最終投与 16 日後）に容態が悪化し，同日，肝不全により死亡した。治験担当医師は，肝不全と治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判断した。

8)循環虚脱による死亡（被験者識別コード：32021001）
被験者は 56 歳のアジア人男性で，B 型肝炎，高血圧，甲状腺機能低下症，先天性球脊髄性筋萎縮症の病歴を有していた。本薬の開始用量は 12 mg であった。
被験者は Day 97 に持続性の傾眠状態，錯乱，落ち着きのなさを伴う Grade 4 の原因不明の循環虚脱を認めた。治験薬を休薬した。被験者は Day 100（治験薬最終投与 4 日後）に原因不明の循環虚脱により死亡した（治験薬の最終投与日：Day 96)。剖検は実施されなかった。治験担当医師は，循環虚脱と治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判断した。

9)肝不全による死亡（被験者識別コード：32051001）
被験者は 69 歳のアジア人男性で，慢性 B 型肝炎，肝硬変，高血圧の病歴を有していた。スクリーニング時の画像で肝右葉に病変を認めていた。本薬の開始用量は 12 mg であった。
被験者は Day 29 に肝性脳症及び軽度な腹水を伴う Grade 3 の肝不全を認めた。また，Day 31 に Grade 4 の肺感染及び Grade 4 の敗血症を認めた。被験者は Day 33 に Grade 3 の食欲不

振にて治験を中止し（治験薬の最終投与日：Day 27），同日（治験薬最終投与 6 日後），敗血症（原因菌不明）及び肝不全により死亡した。治験担当医師は，肝不全と治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判断し，敗血症と治験薬との因果関係は関連なしと判断した。

10)心筋梗塞による死亡（被験者識別コード：44031007）

被験者は 81 歳の中国人男性で，糖尿病，高血圧，心筋虚血，不安定狭心症の病歴を有していた。本薬の開始用量は 8 mg であった。

被験者は Day 33 に Grade 3 の下痢のため投与量を 4 mg に減量した。被験者は Day 229 に息切れにて救急外来を受診した。トロポニン値は 14.9 であった。胸部 X 線の結果，Grade 4 の肺炎が確認された。Day 228 に肺炎により治験薬の投与（持続する下痢のため 4 mg を 1 日 3 回に分けて投与）を中止した。Day 236 に被験者は Grade 4 の心筋梗塞及び持続する肺炎により入院した。心電図では ST 低下を認め，胸部 X 線では左肺硬化を認めた。臨床検査値では，心トロポニン値の上昇がみられ，白血球数 1.3×ULN，好中球数 1.87×ULN であった。被験者は Day 237（治験薬最終投与 9 日後）に心筋梗塞により死亡した。治験担当医師は，心筋梗塞と治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判断した。

11)呼吸不全による死亡（被験者識別コード：47011010）

被験者は 71 歳の中国人男性で，慢性閉塞性肺疾患，感染性胸水，B 型肝炎，高血圧の病歴を有していた。本薬の開始用量は 12 mg であった。

被験者は Day 239 に 1 週間程前から呼吸困難を訴え，入院した。被験者は Grade 3 の肺塞栓症及び Grade 2 の肺炎と診断された。治験薬の投与を中止した。被験者は Day 241 に肺塞栓症及び肺炎から回復し，退院した。被験者は Day 242 に Grade 2 の血痰を伴う呼吸困難及び Grade 4 の呼吸不全により再入院した。被験者は Day 243（治験薬最終投与 5 日後）に呼吸不全により死亡した。治験担当医師は，呼吸不全と治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判断した。また，病勢の進行とも関連ありと判断した。

<u>ソラフェニブ群</u>

1)腫瘍出血による死亡（被験者識別コード：15041006）

被験者は 70 歳の白人男性で，中枢痛症候群，肝硬変，食道静脈瘤，消化性潰瘍，過体重，アルコール摂取，ヘリコバクター性胃炎，ヘリコバクター胃潰瘍の病歴を有していた。ソラフェニブ 800 mg を投与開始した。

被験者は Day 5 に Grade 3 の腹痛により治験薬の投与を中止した（治験薬の最終投与日：Day 4）。被験者は Day 15（治験薬最終投与 11 日後）に入院し，腫瘍出血にて死亡した。治験担当医師は，腫瘍出血と治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判断した。また，臨床的な増悪とも関連ありと判断した。

2)虚血性脳卒中による死亡（被験者識別コード：19021004）

被験者は 67 歳の白人男性で，心房細動，慢性胆嚢炎，2 型糖尿病，本態性高血圧症，心筋

虚血，肥満，脾腫の病歴を有していた。ソラフェニブ 800 mg を投与開始した。
被験者は Day 365 に Grade 1 の心電図 QT 延長（QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula［QTcF］483 ms）を認めた。被験者は Day 366 に Grade 4 の虚血性脳卒中で入院し，治験薬の投与を中止した（治験薬の最終投与日：Day 365）。Day 390（治験薬最終投与 25 日後）に被験者は虚血性脳卒中により死亡した。剖検の結果，死因は虚血性脳卒中及び脳浮腫と考えられた。治験担当医師は，虚血性脳卒中と治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判断した。

3)呼吸不全による死亡（被験者識別コード：24041013）
被験者は 54 歳の中国人女性で，糖尿病，B 型肝炎，左上顎洞炎，骨盤浸出，心嚢液貯留，胸水，肺炎，腹腔蓄膿，術後甲状腺新生物の病歴を有していた。ソラフェニブ 800 mg を投与開始した。
被験者は Day 27 に Grade 3 の AST 増加，血中ビリルビン増加，血液量減少性ショック，腫瘍破裂を認めた。被験者は Day 28 に呼吸不全と診断された。臨床検査値は AST 5.55×ULN，ALP 1.4×ULN，gamma-glutamyltransferase（GGT）14.03×ULN，総ビリルビン 4.3×ULN であった。被験者は治療を受けたが，Day 28 に呼吸不全により死亡した（治験薬の最終投与日：Day 27）。治験担当医師は，呼吸不全と治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判断した。

4)突然死による死亡（被験者識別コード：45011004）
被験者は 62 歳の中国人男性で，慢性 B 型肝炎，肝硬変の病歴を有していた。スクリーニング時の画像で肝臓の右葉及び左葉に病変を認めていた。ソラフェニブ 800 mg を投与開始した。
被験者は Day 14 に Grade 3 の高血圧（血圧：162/92 mmHg）を認め，降圧剤を投与された。同日，高血圧の重症度が改善したが，回復には至らなかった。Day 56 に QTcF が 447 ms（ベースライン値：427 ms）であった。被験者は Day 79 に浴室で Grade 2 の転倒を認め，救急外来に搬送された。到着時，被験者の血圧，心拍数，呼吸は測定不可能であった。被験者は原因不明の死亡となり，二次的な死因として肝細胞癌が考えられた。治験薬の最終投与日は Day 79 であった。剖検は実施されなかった。治験担当医師は，死亡と治験薬との因果関係は関連あるかもしれないと判断した。

2.7.4.2.1.6.2 肝細胞癌合計

肝細胞癌合計における死亡に至った有害事象及び副作用を表 2.7.4-34 及び表 2.7.4-35 に示した。

肝細胞癌合計における死亡に至った有害事象は 62/496 例（12.5%）に認められた。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。肝細胞癌合計における死亡に至った副作用は 11/496 例（2.2%）に認められた。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。

表 2.7.4-34 死亡に至った有害事象（肝細胞癌合計，安全性解析対象集団）

基本語	肝細胞癌合計 (N=496)
全ての死亡に至った有害事象	62 (12.5)
肝不全	10 (2.0)
悪性新生物進行	10 (2.0)
敗血症	5 (1.0)
脳出血	3 (0.6)
呼吸不全	3 (0.6)
脳血管発作	2 (0.4)
肝性昏睡	2 (0.4)
全身健康状態低下	2 (0.4)
肝性脳症	2 (0.4)
多臓器機能不全症候群	2 (0.4)
誤嚥性肺炎	2 (0.4)
門脈血栓症	2 (0.4)
上部消化管出血	2 (0.4)
急性肝不全	1 (0.2)
急性呼吸不全	1 (0.2)
胆管閉塞	1 (0.2)
悪液質	1 (0.2)
心肺不全	1 (0.2)
胆管炎	1 (0.2)
慢性肝不全	1 (0.2)
循環虚脱	1 (0.2)
死亡	1 (0.2)
播種性血管内凝固	1 (0.2)
呼吸困難	1 (0.2)
大腸菌性敗血症	1 (0.2)
肝硬変	1 (0.2)
腸出血	1 (0.2)
肝癌破裂	1 (0.2)
中枢神経系転移	1 (0.2)
心筋梗塞	1 (0.2)
臓器不全	1 (0.2)
急性膵炎	1 (0.2)
細菌性腹膜炎	1 (0.2)
肺塞栓症	1 (0.2)
肺梗塞	1 (0.2)
腎機能障害	1 (0.2)
突然死	1 (0.2)
腫瘍出血	1 (0.2)
腫瘍破裂	1 (0.2)

MedDRA Version 19.1
数字は例数，(　)内は発現率(%)

（付録 2.7.4.11 を引用）

表 2.7.4-35 死亡に至った副作用（肝細胞癌合計，安全性解析対象集団）

基本語	肝細胞癌合計 (N=496)
全ての死亡に至った副作用	11 (2.2)
脳出血	3 (0.6)
肝不全	3 (0.6)
呼吸不全	2 (0.4)
脳血管発作	1 (0.2)
循環虚脱	1 (0.2)
心筋梗塞	1 (0.2)
敗血症	1 (0.2)
上部消化管出血	1 (0.2)

MedDRA Version 19.1
数字は例数，(　)内は発現率(%)

（付録 2.7.4.12 を引用）

2.7.4.2.1.7 その他の重篤な有害事象

2.7.4.2.1.7.1 国際共同 304 試験

国際共同 304 試験の主な重篤な有害事象及び主な重篤な副作用（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 例以上に発現した事象）をそれぞれ表 2.7.4-36 及び表 2.7.4-37 に示した。

(1)全体集団

全体集団において，重篤な有害事象の発現率は本薬群で 43.1%（205/476 例），ソラフェニブ群で 30.3%（144/475 例）であった。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（表 2.7.4-18）。

本薬群で 2%以上に発現した重篤な有害事象は，肝性脳症（4.4%，21/476 例），肝不全（2.9%，14/476 例），腹水（2.5%，12/476 例），食欲減退（2.3%，11/476 例），悪性新生物進行（2.1%，10/476 例）であった。ソラフェニブ群で 2%以上に発現した重篤な有害事象は，悪性新生物進行（2.9%，14/475 例），腹水（2.3%，11/475 例），腹痛（2.1%，10/475 例）であった。

重篤な副作用の発現率は本薬群で 17.6%（84/476 例），ソラフェニブ群で 10.1%（48/475 例）であった。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（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.1.7.1）。本薬群で 1%以上に発現した重篤な副作用は，肝性脳症（1.9%，9/476 例），食欲減退（1.7%，8/476 例），下痢（1.5%，7/476 例），腹水（1.3%，6/476 例），肝不全（1.1%，5/476 例）であった。ソラフェニブ群で 1%以上に発現した重篤な副作用はなかった。

(2)日本人集団

日本人集団において，重篤な有害事象は本薬群で 31/81 例（38.3%），ソラフェニブ群で 25/87 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で 15/81 例（18.5%），ソラフェニブ群で 13/87 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。

国際共同 304 試験の重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.1-18 に示した。

表 2.7.4-36 主な重篤な有害事象（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	
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)
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)