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）（続き）

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)
肝機能異常	1 (0.2)	4 (0.8)	1 (1.2)	3 (3.4)
黄疸	1 (0.2)	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃出血	1 (0.2)	3 (0.6)	1 (1.2)	1 (1.1)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
薬疹	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (2.3)
下部消化管出血	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (2.3)

MedDRA Version 19.1
数字は例数，(　)内は発現率(%)
全体集団のいずれかの群で発現率が 0.5%以上又は日本人集団のいずれかの群で 2 例以上に発現した重篤な有害事象を記載　（付録 2.7.4.5 を引用）

表 2.7.4-37 主な重篤な副作用（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)
全ての重篤な副作用	84 (17.6)	48 (10.1)	15 (18.5)	13 (14.9)
肝性脳症	9 (1.9)	1 (0.2)	2 (2.5)	0 (0.0)
食欲減退	8 (1.7)	1 (0.2)	1 (1.2)	0 (0.0)
下痢	7 (1.5)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹水	6 (1.3)	3 (0.6)	3 (3.7)	2 (2.3)
肝不全	5 (1.1)	3 (0.6)	1 (1.2)	0 (0.0)
無力症	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	3 (0.6)	4 (0.8)	2 (2.5)	1 (1.1)
血中ビリルビン増加	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺塞栓症	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
上部消化管出血	3 (0.6)	1 (0.2)	2 (2.5)	0 (0.0)
脳出血	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋梗塞	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道静脈瘤出血	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蛋白尿	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	1 (0.2)	3 (0.6)	1 (1.2)	2 (2.3)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
薬疹	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (2.3)

MedDRA Version 19.1
数字は例数，(　)内は発現率(%)
全体集団のいずれかの群で発現率が 0.5%以上又は日本人集団のいずれかの群で 2 例以上に発現した重篤な副作用を記載　（付録 2.7.4.6 を引用）

2.7.4.2.1.7.2 肝細胞癌合計

肝細胞癌合計における主な重篤な有害事象及び副作用（発現率が 0.5%以上）をそれぞれ表 2.7.4-38 及び表 2.7.4-39 に示した。

重篤な有害事象の発現率は 42.3%（210/496 例）であった。2%以上に発現した重篤な有害事象は，肝性脳症（4.6%，23/496 例），肝不全（2.8%，14/496 例），腹水（2.4%，12/496 例），食欲減退（2.2%，11/496 例），悪性新生物進行（2.0%，10/496 例）であった。

重篤な副作用の発現率は 17.3%（86/496 例）であった。1%以上に発現した重篤な副作用は肝性脳症（2.2%，11/496 例），食欲減退（1.6%，8/496 例），下痢（1.4%，7/496 例），腹水（1.2%，6/496 例），肝不全（1.0%，5/496 例）であった。

表 2.7.4-38 主な重篤な有害事象（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)
全ての重篤な有害事象	210 (42.3)
肝性脳症	23 (4.6)
肝不全	14 (2.8)
腹水	12 (2.4)
食欲減退	11 (2.2)
悪性新生物進行	10 (2.0)
下痢	8 (1.6)
無力症	7 (1.4)
血中ビリルビン増加	7 (1.4)
胆汁うっ滞性黄疸	7 (1.4)
食道静脈瘤出血	7 (1.4)
敗血症	7 (1.4)
腹痛	6 (1.2)
発熱	6 (1.2)
嘔吐	6 (1.2)
呼吸困難	5 (1.0)
全身健康状態低下	5 (1.0)
肺炎	5 (1.0)
上部消化管出血	5 (1.0)
癌疼痛	4 (0.8)
心筋梗塞	4 (0.8)
門脈血栓症	4 (0.8)
肺塞栓症	4 (0.8)
急性腎障害	3 (0.6)
脳出血	3 (0.6)
胆管炎	3 (0.6)
肝性昏睡	3 (0.6)
出血性十二指腸潰瘍	3 (0.6)
肝硬変	3 (0.6)
低ナトリウム血症	3 (0.6)
悪心	3 (0.6)
末梢性浮腫	3 (0.6)
誤嚥性肺炎	3 (0.6)
蛋白尿	3 (0.6)
呼吸不全	3 (0.6)
腫瘍出血	3 (0.6)

MedDRA Version 19.1
数字は例数，(　)内は発現率(%)
発現率が 0.5%以上の有害事象を記載

（付録 2.7.4.13 を引用）

表 2.7.4-39 主な重篤な副作用（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)
全ての重篤な副作用	86 (17.3)
肝性脳症	11 (2.2)
食欲減退	8 (1.6)
下痢	7 (1.4)
腹水	6 (1.2)
肝不全	5 (1.0)
無力症	4 (0.8)
血中ビリルビン増加	3 (0.6)
脳出血	3 (0.6)
心筋梗塞	3 (0.6)
食道静脈瘤出血	3 (0.6)
蛋白尿	3 (0.6)
肺塞栓症	3 (0.6)
発熱	3 (0.6)
上部消化管出血	3 (0.6)

MedDRA Version 19.1
数字は例数，(　)内は発現率(%)
発現率が 0.5%以上の副作用を記載

（付録 2.7.4.14 を引用）

2.7.4.2.1.8 その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象には，治験薬の処置（投与中止，休薬又は減量）を要した有害事象及び特に関心のある有害事象を含めた。特に関心のある有害事象は，これまで報告されている本薬の安全性データを基に定義した（2.7.4.2.1.8.3 項参照）。なお，その他の重要な有害事象については，主に国際共同 304 試験の成績に基づき評価した。

2.7.4.2.1.8.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

国際共同 304 試験における治験薬の投与中止に至った有害事象（全体集団のいずれかの群で発現率が 0.5%以上又は日本人集団のいずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象）を表 2.7.4-40 に示した。

(1)全体集団

全体集団において，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%（94/476 例），ソラフェニブ群で 14.5%（69/475 例）であった。投与期間で調整した治験薬の投与中止に至った有害事象の発現頻度は，本薬群で 0.35/SY，ソラフェニブ群で 0.35/SY であった（表 2.7.4-18）。

本薬群で 1%以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，疲労，肝性脳症（各 1.5%，7/476 例），血中ビリルビン増加（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%以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，疲労，腹痛（各 1.1%，5/475 例）であった。

(2)日本人集団

日本人集団において，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 18.5%（15/81 例），ソラフェニブ群で 20.7%（18/87 例）であった。本薬群で 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，肝性脳症，肝不全（各 2/81 例，2.5%）であった。

表 2.7.4-40 治験薬の投与中止に至った有害事象（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)
全ての治験薬の投与中止に至った有害事象	94 (19.7)	69 (14.5)	15 (18.5)	18 (20.7)
疲労	7 (1.5)	5 (1.1)	1 (1.2)	2 (2.3)
肝性脳症	7 (1.5)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	6 (1.3)	1 (0.2)	1 (1.2)	0 (0.0)
肝不全	5 (1.1)	3 (0.6)	2 (2.5)	1 (1.1)
胆汁うっ滞性黄疸	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (1.2)	0 (0.0)
蛋白尿	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (1.2)	0 (0.0)
脳出血	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋梗塞	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症	3 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
腹痛	2 (0.4)	5 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
全身健康状態低下	2 (0.4)	4 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.1)
腹水	1 (0.2)	4 (0.8)	1 (1.2)	0 (0.0)
腎機能障害	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (1.2)	2 (2.3)
黄疸	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
薬疹	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (2.3)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (2.3)

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

（付録 2.7.4.7 を引用）

肝細胞癌合計における治験薬の投与中止に至った有害事象を付録 2.7.4.15 に示した。

2.7.4.2.1.8.2 治験薬の休薬又は減量に至った有害事象

国際共同 304 試験における治験薬の休薬又は減量に至った有害事象（全体集団のいずれかの群で発現率が 1%以上又は日本人集団のいずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象）を表 2.7.4-40 に示した。国際共同 304 試験の休薬・減量基準は 2.7.4.1.2.2.1 項に示した。

(1)全体集団

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の発現率は，本薬群で 61.8%（294/476 例），ソラフェニブ群で 55.6%（264/475 例）であった。投与期間で調整した治験薬の休薬又は減量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（表 2.7.4-18）。

本薬群で 5%以上に発現した治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は下痢，食欲減退（各 7.6%，36/476 例），蛋白尿（6.9%，33/476 例），高血圧（6.1%，29/476 例），疲労（5.7%，27/476 例），手掌・足底発赤知覚不全症候群（5.3%，25/476 例）であった。ソラフェニブ群で 5%以上に発現した治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は，手掌・足底発赤知覚不全症候群（18.5%，88/475 例），下痢（7.4%，35/475 例）であった。

(2)日本人集団

日本人集団において，治験薬の休薬又は減量に至った有害事象の発現率は，本薬群で 80.2%（65/81 例），ソラフェニブ群で 74.7%（65/87 例）であった。日本人集団の治験薬の休薬又は減量に至った有害事象の発現率は，本薬群，ソラフェニブ群ともに全体集団と比較して高かった。本薬群で 5%以上に発現した治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は食欲減退（19.8%，16/81 例），手掌・足底発赤知覚不全症候群（9.9%，8/81 例），下痢，蛋白尿（各 8.6%，7/81 例），疲労，体重減少，肝性脳症（各 7.4%，6/81 例），倦怠感，血小板数減少（各 6.2%，5/81 例）であった。また，全体集団と比べ日本人集団で本薬群の発現率が 10%以上高い治験薬の休薬又は減量に至った有害事象は，食欲減退であった（全体集団 7.6%，日本人集団 19.8%）。

表 2.7.4-41 治験薬の休薬又は減量に至った有害事象（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)
全ての治験薬の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)
下痢	36 (7.6)	35 (7.4)	7 (8.6)	6 (6.9)
食欲減退	36 (7.6)	15 (3.2)	16 (19.8)	4 (4.6)
蛋白尿	33 (6.9)	7 (1.5)	7 (8.6)	3 (3.4)
高血圧	29 (6.1)	18 (3.8)	1 (1.2)	4 (4.6)
疲労	27 (5.7)	17 (3.6)	6 (7.4)	2 (2.3)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	25 (5.3)	88 (18.5)	8 (9.9)	26 (29.9)
血小板数減少	22 (4.6)	12 (2.5)	5 (6.2)	6 (6.9)
血中ビリルビン増加	20 (4.2)	14 (2.9)	4 (4.9)	1 (1.1)
体重減少	20 (4.2)	4 (0.8)	6 (7.4)	0 (0.0)
肝性脳症	20 (4.2)	3 (0.6)	6 (7.4)	1 (1.1)
無力症	16 (3.4)	9 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	16 (3.4)	9 (1.9)	2 (2.5)	1 (1.1)
嘔吐	12 (2.5)	6 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.1)
発熱	12 (2.5)	5 (1.1)	2 (2.5)	1 (1.1)
好中球数減少	11 (2.3)	5 (1.1)	4 (4.9)	1 (1.1)
腹水	10 (2.1)	5 (1.1)	4 (4.9)	2 (2.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (1.9)	18 (3.8)	0 (0.0)	4 (4.6)
呼吸困難	8 (1.7)	4 (0.8)	2 (2.5)	0 (0.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7 (1.5)	4 (0.8)	0 (0.0)	2 (2.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (1.3)	9 (1.9)	0 (0.0)	2 (2.3)

表 2.7.4-41 治験薬の休薬又は減量に至った有害事象（国際共同 304 試験，安全性解析対象集団）（続き）

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)
腹痛	6 (1.3)	8 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
血小板減少症	6 (1.3)	4 (0.8)	2 (2.5)	1 (1.1)
白血球数減少	6 (1.3)	4 (0.8)	2 (2.5)	2 (2.3)
末梢性浮腫	6 (1.3)	3 (0.6)	2 (2.5)	2 (2.3)
口内炎	6 (1.3)	2 (0.4)	1 (1.2)	0 (0.0)
脱水	6 (1.3)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)
好中球減少症	6 (1.3)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
上腹部痛	5 (1.1)	2 (0.4)	1 (1.2)	0 (0.0)
食道静脈瘤出血	5 (1.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	5 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
倦怠感	5 (1.1)	0 (0.0)	5 (6.2)	0 (0.0)
筋肉痛	5 (1.1)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)
高アンモニア血症	4 (0.8)	0 (0.0)	4 (4.9)	0 (0.0)
貧血	3 (0.6)	8 (1.7)	1 (1.2)	2 (2.3)
胆管炎	3 (0.6)	1 (0.2)	2 (2.5)	1 (1.1)
低アルブミン血症	3 (0.6)	1 (0.2)	2 (2.5)	1 (1.1)
発疹	2 (0.4)	10 (2.1)	1 (1.2)	1 (1.1)
肝機能異常	2 (0.4)	9 (1.9)	0 (0.0)	9 (10.3)
上部消化管出血	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (2.5)	0 (0.0)
胆管結石	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)
胆汁うっ滞性黄疸	1 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (2.3)
斑状丘疹状皮疹	0 (0.0)	5 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
薬疹	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (2.3)
下部消化管出血	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (2.3)

MedDRA Version 19.1
数字は例数，(　)内は発現率(%)
全体集団のいずれかの群で発現率が 1%以上又は日本人集団のいずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象を記載

（付録 2.7.4.8 を引用）

肝細胞癌合計における治験薬の休薬又は減量に至った有害事象を付録 2.7.4.16 に示した。

2.7.4.2.1.8.3 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，下記の事象を「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。

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，肝性脳症事象

特に関心のある有害事象の集計に用いた MedDRA PT を付録 2.7.4.17 に示した。

2.7.4.2.1.8.3.1 特に関心のある有害事象の概要

国際共同 304 試験における特に関心のある有害事象の概要を表 2.7.4-42 に示した。また，投与期間で調整した特に関心のある有害事象の概要を表 2.7.4-43 に示した。個々の特に関心のある有害事象の詳細な結果については 2.7.4.2.1.8.3.2 項～2.7.4.2.1.8.3.19 項に記載した。

全体集団において，本薬又はソラフェニブ群で 30%以上の頻度で認められた特に関心のある有害事象（本薬群，ソラフェニブ群の順で記載）は，肝障害事象（47.7%，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。本薬群でソラフェニブ群と比較して発現率が 10%以上高い特に関心のある有害事象（全 Grade）は高血圧事象，蛋白尿事象，甲状腺機能低下事象であった。また，ソラフェニブ群で本薬群と比較して発現率が 10%以上高い特に関心のある有害事象（全 Grade）は，手足症候群事象であった。

本薬又はソラフェニブ群で 10%以上の頻度で認められた Grade 3 以上の特に関心のある有害時事象は，肝障害事象（26.1%，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。Grade 3 以上の特に関心のある有害事象のうち，本薬群でソラフェニブ群と比較して発現率が 5%以上高い事象は，高血圧事象，骨髄抑制事象であり，ソラフェニブ群で本薬群と比較して発現率が 5%以上高い事象は，手足症候群事象であった。甲状腺機能低下事象（全 Grade）の発現率は，ソラフェニブ群と比較して本薬群で高かったが，いずれの事象も Grade 1 又は Grade 2 であり，Grade 3 以上の甲状腺機能低下事象は認められなかった。動脈血栓塞栓事象，静脈血栓塞栓事象の発現率は両群ともに低かった（動脈血栓塞栓事象：本薬群 2.3%，ソラフェニブ群 1.7%，静脈血栓塞栓事象：本薬群 3.6%，ソラフェニブ群 1.9%）。可逆性後白質脳症症候群事象は本薬群で 1 例（Grade 2）に認められた。

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，重篤な肝障害事象のうち，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（2.7.4.2.1.8.3.19 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で本薬群の発現率が 10%以上高い特に関心のある有害事象（全 Grade）は，蛋白尿事象，手足症候群事象，感染症事象，骨髄抑制事象，甲状腺機能低下事象であった。また，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 以上の特に関心のある有害事象は高血圧事象，肝障害事象，骨髄抑制事象であった。日本人集団において，動脈血栓塞栓事象，静脈血栓塞栓事象は，それぞれ 2.5%（2/81 例），4.9%（4/81 例）に認められた。また，肝性脳症事象の発現率は本薬群で 11.1%，ソラフェニブ群で 2.3%であった。日本人集団では可逆性後白質脳症症候群事象は認められなかった。

本薬群の特に関心のある有害事象のうち，高血圧事象，肝性脳症事象，手足症候群事象，蛋白尿事象は比較的早期に発現する事象であり（初発までの期間の中央値：それぞれ 3.7 週，4.3 週，5.3 週，6.1 週），心障害事象，消化管穿孔／瘻孔形成事象，低カルシウム血症事象，QT 延長事象，動脈血栓塞栓事象，創傷治癒遅延事象は比較的遅い時期に発現する事象であった（初発までの期間の中央値：それぞれ 36.3 週，32.3 週，31.7 週，31.1 週，27.7 週，23.1 週）。

表 2.7.4-42 特に関心のある有害事象の概要（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)	
	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(%)

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 6.1.1.1 を引用）

表 2.7.4-43 投与期間で調整した特に関心のある有害事象の概要（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	
	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	268 (0.83)	125 (0.39)	169 (0.71)	75 (0.31)	51 (0.91)	30 (0.54)	43 (1.02)	23 (0.55)
出血事象	174 (0.54)	29 (0.09)	103 (0.43)	30 (0.13)	33 (0.59)	4 (0.07)	22 (0.52)	7 (0.17)
動脈血栓塞栓事象	12 (0.04)	9 (0.03)	9 (0.04)	5 (0.02)	3 (0.05)	1 (0.02)	0 (0.00)	0 (0.00)
静脈血栓塞栓事象	19 (0.06)	10 (0.03)	9 (0.04)	6 (0.03)	4 (0.07)	2 (0.04)	0 (0.00)	0 (0.00)
肝障害事象	635 (1.96)	226 (0.70)	481 (2.01)	177 (0.74)	128 (2.29)	41 (0.73)	71 (1.69)	31 (0.74)
腎障害事象	46 (0.14)	9 (0.03)	20 (0.08)	6 (0.03)	13 (0.23)	2 (0.04)	7 (0.17)	2 (0.05)
蛋白尿事象	177 (0.55)	30 (0.09)	78 (0.33)	8 (0.03)	64 (1.15)	8 (0.14)	29 (0.69)	1 (0.02)
消化管穿孔／瘻孔形成事象	9 (0.03)	5 (0.02)	5 (0.02)	5 (0.02)	2 (0.04)	1 (0.02)	1 (0.02)	1 (0.02)
可逆性後白質脳症症候群事象	1 (<0.01)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
心障害事象	3 (<0.01)	2 (<0.01)	1 (<0.01)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
QT 延長事象	45 (0.14)	5 (0.02)	47 (0.20)	7 (0.03)	8 (0.14)	0 (0.00)	1 (0.02)	0 (0.00)
手足症候群事象	149 (0.46)	15 (0.05)	291 (1.22)	63 (0.26)	43 (0.77)	6 (0.11)	71 (1.69)	18 (0.43)
感染症事象	235 (0.72)	51 (0.16)	199 (0.83)	32 (0.13)	63 (1.13)	7 (0.13)	50 (1.19)	4 (0.09)
骨髄抑制事象	429 (1.32)	116 (0.36)	256 (1.07)	71 (0.30)	94 (1.68)	30 (0.54)	53 (1.26)	24 (0.57)
低カルシウム血症事象	5 (0.02)	2 (<0.01)	8 (0.03)	1 (<0.01)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
創傷治癒遅延事象	1 (<0.01)	1 (<0.01)	4 (0.02)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	2 (0.05)	0 (0.00)
甲状腺機能低下事象	103 (0.32)	0 (0.00)	12 (0.05)	0 (0.00)	41 (0.73)	0 (0.00)	4 (0.09)	0 (0.00)
肝性脳症事象	59 (0.18)	37 (0.11)	14 (0.06)	10 (0.04)	11 (0.20)	7 (0.13)	2 (0.05)	2 (0.05)

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 6.1.1.2 を引用）

2.7.4.2.1.8.3.2 高血圧事象

高血圧事象に関する有害事象概要を表 2.7.4-44 に，PT 別の高血圧事象に関する有害事象を表 2.7.4-45 に，高血圧事象の測定値のシフトテーブルを表 2.7.4-46（全体集団），表 2.7.4-47（日本人集団）に示した。

(1)全体集団

全体集団において，高血圧事象の発現率は本薬群で 44.5%（212/476 例），ソラフェニブ群で 30.9%（147/475 例）であった。また，副作用の発現率は本薬群で 42.0%（200/476 例），ソラフェニブ群で 28.2%（134/475 例）であった。Grade 3 以上の高血圧事象の発現率は本薬群で 23.5%（112/476 例），ソラフェニブ群で 14.5%（69/475 例），Grade 3 以上の副作用の発現率は 22.3%（106/476 例），ソラフェニブ群で 13.3%（63/475 例）であった。投与期間で調整した高血圧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。Grade 3 以上の高血圧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（表 2.7.4-43）。

重篤な高血圧事象は両群ともに認められなかった。高血圧事象による投与中止に至った被験

者は本薬群の 1 例のみであり，多くの被験者が治験薬の休薬又は減量（本薬群 6.1%，29/476 例，ソラフェニブ群 3.8%，18/475 例）又は併用薬の投与（本薬群 41.2%，196/476 例，ソラフェニブ群 26.9%，128/475 例）によって管理可能であったと考えられた。

高血圧事象の初発までの期間の中央値は本薬群で 3.7 週，ソラフェニブ群で 2.1 週であった。

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。測定値は，CTCAE Version 4.03 を参考に，Grade 1（収縮期血圧 120～139 mmHg 又は拡張期血圧 80～89 mmHg），Grade 2（収縮期血圧 140～159 mmHg 又は拡張期血圧 90～99 mmHg）及び Grade 3（収縮期血圧 160 mmHg 以上又は拡張期血圧 100 mmHg 以上）に分類し，評価した。

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 15.4%（72/468 例），ソラフェニブ群で 11.0%（52/471 例）であり，同程度であった。

(2)日本人集団

日本人集団において，高血圧事象の発現率は本薬群で 53.1%（43/81 例），ソラフェニブ群で 48.3%（42/87 例）であった。また，副作用の発現率は本薬群で 50.6%（41/81 例），ソラフェニブ群で 48.3%（42/87 例）であった。Grade 3 以上の高血圧事象の発現率は本薬群で 34.6%（28/81 例），ソラフェニブ群で 26.4%（23/87 例）であった。Grade 3 以上の副作用の発現率は 32.1%（26/81 例），ソラフェニブ群で 26.4%（23/87 例）であった。日本人集団では，全 Grade 及び Grade 3 以上の有害事象，副作用ともに全体集団と比べて発現率が高かったが，投与中止に至った被験者は認められず，治験薬の休薬又は減量（1/81 例，1.2%）あるいは併用薬投与（42/81 例，51.9%）により管理可能であったと考えられた。

日本人集団における高血圧事象の初発までの期間の中央値は本薬群，ソラフェニブ群でいずれも 2.1 週であった。

血圧の測定値を用いて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結果，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 19.8%（16/81 例），ソラフェニブ群で 13.8%（12/87 例）であった。

表 2.7.4-44 高血圧事象に関する有害事象概要（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	212 (44.5)	147 (30.9)	43 (53.1)	42 (48.3)
副作用	200 (42.0)	134 (28.2)	41 (50.6)	42 (48.3)
Grade 3 以上の有害事象	112 (23.5)	69 (14.5)	28 (34.6)	23 (26.4)
最大グレード				
Grade 1	9 (1.9)	5 (1.1)	2 (2.5)	1 (1.1)
Grade 2	91 (19.1)	73 (15.4)	13 (16.0)	18 (20.7)
Grade 3	112 (23.5)	69 (14.5)	28 (34.6)	23 (26.4)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3 以上の副作用	106 (22.3)	63 (13.3)	26 (32.1)	23 (26.4)
重篤な有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧事象に対する処置 [a]				
変更なし	198 (41.6)	137 (28.8)	42 (51.9)	38 (43.7)
減量	16 (3.4)	10 (2.1)	1 (1.2)	3 (3.4)
休薬	17 (3.6)	8 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.1)
休薬又は減量	29 (6.1)	18 (3.8)	1 (1.2)	4 (4.6)
中止	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
該当せず	3 (0.6)	5 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)
併用薬投与	196 (41.2)	128 (26.9)	42 (51.9)	40 (46.0)
初発までの期間（週）				
n	212	147	43	42
中央値	3.7	2.1	2.1	2.1
最小値，最大値	0.1, 78.7	0.1, 84.3	0.3, 64.3	0.1, 24.6

数字は例数，( )内は発現率(%)

a: 各有害事象において症例報告書で収集された治験薬の処置及びその他の処置を集計した。

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 6.1.2，Table 6.1.3.1.1 を引用）

表 2.7.4-45 高血圧事象に関する有害事象（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			
	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)	
基本語	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)
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)
血圧上昇	11 (2.3)	1 (0.2)	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
拡張期血圧上昇	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
起立性高血圧	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA Version 19.1

数字は例数，( )内は発現率(%)

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 6.1.1.1 を引用）

表 2.7.4-46 血圧のシフトテーブル（国際共同 304 試験，安全性解析対象集団：全体集団）

投与群 最大 Grade	ベースライン時の Grade Grade 0 n (%)	 Grade 1 n (%)	 Grade 2 n (%)	 Grade 3 n (%)
本薬群 (N=468)				
Grade 0	11 (2.4)	5 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 1	95 (20.3)	111 (23.7)	4 (0.9)	0 (0.0)
Grade 2	39 (8.3)	110 (23.5)	8 (1.7)	0 (0.0)
Grade 3	13 (2.8)	59 (12.6)	11 (2.4)	2 (0.4)
ソラフェニブ群 (N=471)				
Grade 0	23 (4.9)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 1	89 (18.9)	132 (28.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
Grade 2	38 (8.1)	111 (23.6)	11 (2.3)	1 (0.2)
Grade 3	10 (2.1)	42 (8.9)	12 (2.5)	0 (0.0)

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.2.12.2 を引用）

表 2.7.4-47 血圧のシフトテーブル（国際共同 304 試験，安全性解析対象集団：日本人集団）

投与群 最大 Grade	ベースライン時の Grade Grade 0 n (%)	 Grade 1 n (%)	 Grade 2 n (%)	 Grade 3 n (%)
本薬群 (N=81)				
Grade 0	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 1	20 (24.7)	17 (21.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 2	6 (7.4)	21 (25.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3	5 (6.2)	11 (13.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
ソラフェニブ群 (N=87)				
Grade 0	6 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 1	17 (19.5)	19 (21.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 2	8 (9.2)	19 (21.8)	4 (4.6)	0 (0.0)
Grade 3	4 (4.6)	8 (9.2)	2 (2.3)	0 (0.0)

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 8.1.1 を引用）

2.7.4.2.1.8.3.3 出血事象

出血事象に関する有害事象概要を表 2.7.4-48 に，PT 別の出血事象に関する有害事象を表 2.7.4-49 に示した。

(1)全体集団

全体集団において，出血事象の発現率は本薬群で 24.6%（117/476 例），ソラフェニブ群で 16.0%（76/475 例）であった。また，副作用の発現率は本薬群で 11.3%（54/476 例），ソラフェニブ群で 7.8%（37/475 例）であった。投与期間で調整した出血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（表 2.7.4-43）。本薬群で 2%以上に発現した出血事象は，鼻出血（7.1%，34/476 例），血尿（5.3%，25/476 例），歯肉出血（3.8%，18/476 例）であった。出血事象の多くは Grade 1 又は Grade 2 であり，Grade 3 以上の出血事象の発現率は本薬群で 5.0%（24/476 例），ソラフェニブ群で 4.6%（22/475 例）であった。Grade 3 以上の副作用の発現率は，本薬群で 2.3%（11/476 例），ソラフェニブ群で 2.5%（12/475 例）であった。

重篤な出血事象は本薬群で 5.3%（25 例）に認められた。また，死亡に至った出血事象は本薬群で 7 例（1.5%）に認められた。本薬群で認められた死亡に至った出血事象は，脳出血（3 例），上部消化管出血（2 例），腸出血，腫瘍出血，播種性血管内凝固（各 1 例）であった。このうち

脳出血（3 例），上部消化管出血（1 例）は副作用と判断された。出血事象による治験薬の投与中止は本薬群で 1.7%（8 例）に認められ，休薬又は減量は 3.4%（16 例）に認められた。

出血事象の初発までの期間の中央値は本薬群で 11.9 週，ソラフェニブ群で 7.2 週であった。

(2)日本人集団

日本人集団において，出血事象の発現率は本薬群で 29.6%（24/81 例），ソラフェニブ群で 17.2%（15/87 例）であった。副作用の発現率は本薬群で 14.8%（12/81 例），ソラフェニブ群で 10.3%（9/87 例）であった。出血事象の多くは Grade 1 又は Grade 2 であり，Grade 3 以上の出血事象の発現率は本薬群で 3.7%（3/81 例），ソラフェニブ群で 5.7%（5/87 例）であった。Grade 3 以上の副作用の発現率は，本薬群で 2.5%（2/81 例），ソラフェニブ群で 3.4%（3/87 例）であった。本薬群で 2%以上に発現した出血事象は，鼻出血（8.6%，7/81 例），血尿（7.4%，6/81 例），痔出血（3.7%，3/81 例），上部消化管出血，口腔内出血，挫傷（各 2.5%，2/81 例）であった。

重篤な出血事象は，本薬群で 6 例（7.4%）に認められた。重篤な出血事象は，上部消化管出血（2 例），腫瘍出血，出血性十二指腸潰瘍，胃出血，播種性血管内凝固（各 1 例）であった。このうち播種性血管内凝固を発現した 1 例が死亡したが，治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4-48 出血事象に関する有害事象概要（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	117 (24.6)	76 (16.0)	24 (29.6)	15 (17.2)
副作用	54 (11.3)	37 (7.8)	12 (14.8)	9 (10.3)
Grade 3 以上の有害事象	24 (5.0)	22 (4.6)	3 (3.7)	5 (5.7)
最大グレード				
Grade 1	72 (15.1)	43 (9.1)	15 (18.5)	9 (10.3)
Grade 2	21 (4.4)	11 (2.3)	6 (7.4)	1 (1.1)
Grade 3	16 (3.4)	14 (2.9)	2 (2.5)	5 (5.7)
Grade 4	1 (0.2)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 5	7 (1.5)	5 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)
Grade 3 以上の副作用	11 (2.3)	12 (2.5)	2 (2.5)	3 (3.4)
重篤な有害事象	25 (5.3)	21 (4.4)	6 (7.4)	4 (4.6)
死亡に至った有害事象	7 (1.5)	5 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)
出血事象に対する処置 [a]				
変更なし	96 (20.2)	58 (12.2)	22 (27.2)	13 (14.9)
減量	4 (0.8)	4 (0.8)	2 (2.5)	2 (2.3)
休薬	15 (3.2)	14 (2.9)	3 (3.7)	4 (4.6)
休薬又は減量	16 (3.4)	15 (3.2)	4 (4.9)	4 (4.6)
中止	8 (1.7)	6 (1.3)	2 (2.5)	1 (1.1)
該当せず	12 (2.5)	17 (3.6)	1 (1.2)	3 (3.4)
併用薬投与	39 (8.2)	29 (6.1)	9 (11.1)	6 (6.9)
初発までの期間（週）				
n	117	76	24	15
中央値	11.9	7.2	7.2	2.6
最小値，最大値	0.6, 112.3	0.1, 81.3	1.0, 112.3	0.9, 68.1

数字は例数，(　)内は発現率(%)

a: 各有害事象において症例報告書で収集された治験薬の処置及びその他の処置を集計した。

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table.6.1.2, Table 6.1.3.2.1 を引用）

表 2.7.4-49 出血事象に関する有害事象（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 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
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)
鼻出血	34 (7.1)	1 (0.2)	15 (3.2)	0 (0.0)	7 (8.6)	0 (0.0)	3 (3.4)	0 (0.0)
血尿	25 (5.3)	1 (0.2)	10 (2.1)	0 (0.0)	6 (7.4)	0 (0.0)	4 (4.6)	0 (0.0)
歯肉出血	18 (3.8)	1 (0.2)	9 (1.9)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喀血	9 (1.9)	1 (0.2)	7 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
食道静脈瘤出血	8 (1.7)	8 (1.7)	5 (1.1)	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
上部消化管出血	5 (1.1)	4 (0.8)	4 (0.8)	3 (0.6)	2 (2.5)	1 (1.2)	1 (1.1)	0 (0.0)
痔出血	5 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔内出血	5 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸出血	5 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	3 (0.6)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
腫瘍出血	3 (0.6)	3 (0.6)	3 (0.6)	3 (0.6)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (1.1)
出血性十二指腸潰瘍	3 (0.6)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳出血	3 (0.6)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血便排泄	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
尿中血陽性	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
点状出血	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
吐血	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃出血	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.6)	3 (0.6)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
下部消化管出血	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.6)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.4)	3 (3.4)
胃腸出血	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
斑状出血	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血性胆汁	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
紫斑	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰嚢血瘤	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外傷性血腫	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
播種性血管内凝固	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳出血	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭蓋内出血	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝出血	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位内出血	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸出血	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭蓋内腫瘍出血	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇出血	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置後血尿	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創傷血腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
メレナ	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
大脳基底核出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼挫傷	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
出血性胃潰瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-49 出血事象に関する有害事象（国際共同 304 試験，安全性解析対象集団）（続き）

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
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹腔内血腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹膜出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
線状出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ストーマ部出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
くも膜下出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腟出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA Version 19.1
数字は例数，(　)内は発現率(%)

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 6.1.1.1 を引用）

2.7.4.2.1.8.3.4 動脈血栓塞栓事象

動脈血栓塞栓事象に関する有害事象概要を表 2.7.4-50 に，PT 別の動脈血栓塞栓事象に関する有害事象を表 2.7.4-51 に示した。

(1)全体集団

全体集団において，動脈血栓塞栓事象の発現率は本薬群で 2.3%（11/476 例），ソラフェニブ群で 1.7%（8/475 例）であった。また，副作用の発現率は，本薬群で 1.3%（6/476 例），ソラフェニブ群で 0.6%（3/475 例）あった。投与期間で調整した動脈血栓塞栓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（表 2.7.4-43）。本薬群で 2 例以上に発現した動脈血栓塞栓事象は，心筋梗塞（4 例），脳梗塞（3 例），脳血管発作（2 例）であった。Grade 3 以上の動脈血栓塞栓事象の発現率は本薬群で 1.9%（9/476 例），ソラフェニブ群で 1.1%（5/475 例），Grade 3 以上の副作用の発現率は本薬群で 1.3%（6/476 例），ソラフェニブ群で 0.4%（2/475 例）であった。

重篤な動脈血栓塞栓事象は本薬群で 2.1%（10/476 例）に認められた。本薬群で認められた重篤な動脈血栓塞栓事象は，心筋梗塞（4 例），脳血管発作，脳梗塞（各 2 例），両麻痺，一過性脳虚血発作（各 1 例）であった。死亡に至った動脈血栓塞栓事象は 3 例（0.6%）に認められた。本薬群で認められた死亡に至った動脈血栓塞栓事象は，脳血管発作（2 例），心筋梗塞（1 例）であった。このうち脳血管発作，心筋梗塞（各 1 例）は副作用と判断された。動脈血栓塞栓事象による治験薬の投与中止は本薬群で 1.5%（7/476 例）に認められ，休薬又は減量は 1.3%（6/476 例）に認められた。

動脈血栓塞栓事象の初発までの期間の中央値は本薬群で 27.7 週，ソラフェニブ群で 19.2 週であった。

(2)日本人集団

日本人集団では，動脈血栓塞栓事象は本薬群で 2 例に認められた。動脈血栓塞栓事象は，脳梗塞（2 例），腎梗塞（1 例）であった。このうち，脳梗塞，腎梗塞（各 1 例）は副作用と判断され，脳梗塞（1 例）は重篤な有害事象として報告された。動脈血栓塞栓事象による死亡は認められなかった。

表 2.7.4-50 動脈血栓塞栓事象に関する有害事象概要（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	11 (2.3)	8 (1.7)	2 (2.5)	0 (0.0)
副作用	6 (1.3)	3 (0.6)	1 (1.2)	0 (0.0)
Grade 3 以上の有害事象	9 (1.9)	5 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)
最大グレード				
Grade 1	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
Grade 2	1 (0.2)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3	5 (1.1)	1 (0.2)	1 (1.2)	0 (0.0)
Grade 4	1 (0.2)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 5	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3 以上の副作用	6 (1.3)	2 (0.4)	1 (1.2)	0 (0.0)
重篤な有害事象	10 (2.1)	6 (1.3)	1 (1.2)	0 (0.0)
死亡に至った有害事象	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
動脈血栓塞栓事象に対する処置 [a]				
変更なし	3 (0.6)	3 (0.6)	2 (2.5)	0 (0.0)
減量	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
休薬	4 (0.8)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
休薬又は減量	6 (1.3)	2 (0.4)	1 (1.2)	0 (0.0)
中止	7 (1.5)	3 (0.6)	1 (1.2)	0 (0.0)
該当せず	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
併用薬投与	7 (1.5)	5 (1.1)	1 (1.2)	0 (0.0)
初発までの期間（週）				
n	11	8	2	0
中央値	27.7	19.2	13.5	–
最小値，最大値	2.1, 76.4	7.1, 76.3	2.1, 24.9	–

数字は例数，(　)内は発現率(%)

a: 各有害事象において症例報告書で収集された治験薬の処置及びその他の処置を集計した。

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table.6.1.2, Table 6.1.3.3.1 を引用）

表 2.7.4-51 動脈血栓塞栓事象に関する有害事象（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 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
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)
心筋梗塞	4 (0.8)	4 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳梗塞	3 (0.6)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.5)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳血管発作	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
両麻痺	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎梗塞	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一過性脳虚血発作	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
黒内障	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳虚血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
虚血性脳卒中	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血栓性脳梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA Version 19.1
数字は例数，(　)内は発現率(%)

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 6.1.1.1 を引用）

2.7.4.2.1.8.3.5 静脈血栓塞栓事象

静脈血栓塞栓事象に関する有害事象概要を表 2.7.4-52 に，PT 別の静脈血栓塞栓事象に関する有害事象を表 2.7.4-53 に示した。

(1)全体集団

全体集団において，静脈血栓塞栓事象の発現率は本薬群で 3.6%（17/476 例），ソラフェニブ群で 1.9%（9/475 例）であった。また，副作用の発現率は本薬群で 1.9%（9/476 例），ソラフェニブ群で 0.8%（4/475 例）であった。投与期間で調整した静脈血栓塞栓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（表 2.7.4-43）。本薬群で 2 例以上に発現した静脈血栓塞栓事象は，門脈血栓症（9 例），肺塞栓症（4 例），肺梗塞（2 例）であった。Grade 3 以上の静脈血栓塞栓事象の発現率は本薬群で 2.1%（10/476 例），ソラフェニブ群で 1.3%（6/475 例），Grade 3 以上の副作用の発現率は本薬群で 1.1%（5/476 例），ソラフェニブ群で 0.6%（3/475 例）であった。

重篤な静脈血栓塞栓事象は本薬群で 2.1%（10/476 例）に認められた。本薬群で認められた重篤な静脈血栓塞栓事象は，肺塞栓症，門脈血栓症（各 4 例），深部静脈血栓症，肺梗塞，血栓性静脈炎（各 1 例）であった。また，死亡に至った静脈血栓塞栓事象は本薬群で 4 例（0.8%）に認められた。本薬群で認められた死亡に至った静脈血栓塞栓事象は，門脈血栓症（2 例），肺塞栓症，肺梗塞（各 1 例）であった。いずれも治験薬との因果関係を否定された。静脈血栓塞栓事象による治験薬の投与中止は本薬群で 0.8%（4/476 例），休薬又は減量は 0.8%（4/476 例）に認められた。

静脈血栓塞栓事象の初発までの期間の中央値は本薬群で 7.1 週，ソラフェニブ群で 8.1 週であ

った。

(2)日本人集団

日本人集団において，静脈血栓塞栓事象は本薬群で 4 例に認められた。ソラフェニブ群では静脈血栓塞栓事象は認められなかった。副作用は本薬群で 3 例に認められた。日本人集団で認められた静脈血栓塞栓事象は，門脈血栓症（3 例），静脈塞栓症（1 例）であった。このうち門脈血栓症の 2 例は重篤な有害事象として報告された。静脈血栓塞栓事象による死亡は認められなかった。

表 2.7.4-52 静脈血栓塞栓事象に関する有害事象概要（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	17 (3.6)	9 (1.9)	4 (4.9)	0 (0.0)
副作用	9 (1.9)	4 (0.8)	3 (3.7)	0 (0.0)
Grade 3 以上の有害事象	10 (2.1)	6 (1.3)	2 (2.5)	0 (0.0)
最大グレード				
Grade 1	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 2	7 (1.5)	2 (0.4)	2 (2.5)	0 (0.0)
Grade 3	5 (1.1)	6 (1.3)	2 (2.5)	0 (0.0)
Grade 4	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 5	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3 以上の副作用	5 (1.1)	3 (0.6)	1 (1.2)	0 (0.0)
重篤な有害事象	10 (2.1)	3 (0.6)	2 (2.5)	0 (0.0)
死亡に至った有害事象	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
静脈血栓塞栓事象に対する処置 [a]				
変更なし	8 (1.7)	6 (1.3)	2 (2.5)	0 (0.0)
減量	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (1.2)	0 (0.0)
休薬	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
休薬又は減量	4 (0.8)	1 (0.2)	1 (1.2)	0 (0.0)
中止	4 (0.8)	1 (0.2)	1 (1.2)	0 (0.0)
該当せず	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
併用薬投与	11 (2.3)	8 (1.7)	3 (3.7)	0 (0.0)
初発までの期間（週）				
n	17	9	4	0
中央値	7.1	8.1	15.5	–
最小値，最大値	0.7, 65.6	0.9, 48.3	3.1, 47.1	–

数字は例数，( )内は発現率(%)

a: 各有害事象において症例報告書で収集された治験薬の処置及びその他の処置を集計した。

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table.6.1.2, Table 6.1.3.4.1 を引用）

表 2.7.4-53 静脈血栓塞栓事象に関する有害事象（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 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
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)
門脈血栓症	9 (1.9)	4 (0.8)	3 (0.6)	1 (0.2)	3 (3.7)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺塞栓症	4 (0.8)	4 (0.8)	4 (0.8)	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺梗塞	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大静脈血栓症	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
深部静脈血栓症	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
静脈塞栓症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血栓性静脈炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
表在性血栓性静脈炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA Version 19.1
数字は例数，（　）内は発現率(%)

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 6.1.1.1 を引用）

2.7.4.2.1.8.3.6 肝障害事象

肝障害事象に関する有害事象概要を表 2.7.4-54 に，PT 別の肝障害事象に関する有害事象を表 2.7.4-55 に示した。

(1)全体集団

全体集団において，肝障害事象の発現率は本薬群で 47.7%（227/476 例），ソラフェニブ群で 41.7%（198/475 例）であった。また，副作用の発現率は本薬群で 28.4%（135/476 例），ソラフェニブ群で 23.8%（113/475 例）であった。投与期間で調整した肝障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（表 2.7.4-43）。本薬群で 10%以上に発現した肝障害事象は，血中ビリルビン増加（14.9%，71/476 例），腹水（14.3%，68/476 例），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（13.7%，65/476 例），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（11.1%，53/476 例）であった。Grade 3 以上の肝障害事象の発現率は本薬群で 26.1%（124/476 例），ソラフェニブ群で 23.4%（111/475 例），Grade 3 以上の副作用の発現率は本薬群で 13.7%（65/476 例），ソラフェニブ群で 10.7%（51/475 例）であった。投与期間で調整した Grade 3 以上の肝障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（表 2.7.4-43）。

重篤な肝障害事象の発現率は，本薬群で 14.9%（71/476 例）であった。また，重篤な副作用の発現率は本薬群で 6.1%（29/476 例）であった（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 6.1.1.5）。本薬群で 2 例以上に発現した重篤な肝障害事象は，肝性脳症（21 例），肝不全（14 例），腹水（12 例），胆汁うっ滞性黄疸，血中ビリルビン増加（各 7 例），肝性昏睡，肝硬変（各 3 例），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，肝膿瘍，肝肺症候群（各 2 例）であった。死亡に至った肝障害事象の発現率は本薬群で 3.6%（17/476 例）であった。本薬群で発現した死亡に至った肝障害事象は，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）であった（表 2.7.4-56）。このうち肝不全 3 例は副作用と判断された。

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（表 2.7.4-56）。

肝障害事象による治験薬の投与中止は本薬群で 5.5%（26/476 例），休薬又は減量は 15.1%（72/476 例）に認められた。

肝障害事象の初発までの期間の中央値は本薬群で 6.4 週，ソラフェニブ群で 4.4 週であった。

なお，肝性脳症に関連した事象については，2.7.4.2.1.8.3.19 項にも別途記載した。

(2)日本人集団

日本人集団において，肝障害事象の発現率は本薬群で 51.9%（42/81 例），ソラフェニブ群で 41.4%（36/87 例）であった。また，副作用の発現率は本薬群で 43.2%（35/81 例），ソラフェニブ群で 31.0%（27/87 例）であった。Grade 3 以上の肝障害事象の発現率は本薬群で 32.1%（26/81 例），ソラフェニブ群で 26.4%（23/87 例）であった。Grade 3 以上の副作用の発現率は本薬群で 18.5%（15/81 例），ソラフェニブ群で 17.2%（15/87 例）であった。重篤な肝障害事象の発現率は本薬群で 18.5%（15/81 例）であり，重篤な副作用の発現率は 9.9%（8/81 例）であった（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 6.1.1.5）。日本人集団では本薬群の 1 例が肝不全により死亡した。肝不全と治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4-54 肝障害事象に関する有害事象概要（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	227 (47.7)	198 (41.7)	42 (51.9)	36 (41.4)
副作用	135 (28.4)	113 (23.8)	35 (43.2)	27 (31.0)
Grade 3 以上の有害事象	124 (26.1)	111 (23.4)	26 (32.1)	23 (26.4)
最大グレード				
Grade 1	43 (9.0)	39 (8.2)	4 (4.9)	5 (5.7)
Grade 2	60 (12.6)	48 (10.1)	12 (14.8)	8 (9.2)
Grade 3	89 (18.7)	91 (19.2)	22 (27.2)	20 (23.0)
Grade 4	18 (3.8)	16 (3.4)	3 (3.7)	1 (1.1)
Grade 5	17 (3.6)	4 (0.8)	1 (1.2)	2 (2.3)
Grade 3 以上の副作用	65 (13.7)	51 (10.7)	15 (18.5)	15 (17.2)
重篤な有害事象	71 (14.9)	34 (7.2)	15 (18.5)	10 (11.5)
死亡に至った有害事象	17 (3.6)	4 (0.8)	1 (1.2)	2 (2.3)
肝障害事象に対する処置 [a]				
変更なし	189 (39.7)	158 (33.3)	36 (44.4)	24 (27.6)
減量	35 (7.4)	20 (4.2)	8 (9.9)	9 (10.3)
休薬	58 (12.2)	45 (9.5)	13 (16.0)	16 (18.4)
休薬又は減量	72 (15.1)	52 (10.9)	14 (17.3)	19 (21.8)
中止	26 (5.5)	14 (2.9)	7 (8.6)	2 (2.3)
該当せず	52 (10.9)	46 (9.7)	9 (11.1)	9 (10.3)
併用薬投与	132 (27.7)	104 (21.9)	28 (34.6)	15 (17.2)
初発までの期間（週）				
n	227	198	42	36
中央値	6.4	4.4	3.3	4.9
最小値，最大値	0.1, 96.0	0.1, 101.1	0.3, 95.9	0.6, 47.3

数字は例数，(　)内は発現率(%)

a: 各有害事象において症例報告書で収集された治験薬の処置及びその他の処置を集計した。

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table.6.1.2, Table 6.1.3.5.1 を引用）

表 2.7.4-55 肝障害事象に関する有害事象（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 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
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)
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)
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)
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)
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)
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)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	37 (7.8)	26 (5.5)	26 (5.5)	19 (4.0)	5 (6.2)	4 (4.9)	3 (3.4)	3 (3.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	32 (6.7)	10 (2.1)	29 (6.1)	7 (1.5)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝不全	15 (3.2)	15 (3.2)	12 (2.5)	12 (2.5)	3 (3.7)	3 (3.7)	1 (1.1)	1 (1.1)
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)
高ビリルビン血症	11 (2.3)	6 (1.3)	6 (1.3)	1 (0.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高アンモニア血症	9 (1.9)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	8 (9.9)	0 (0.0)	3 (3.4)	0 (0.0)
胆汁うっ滞性黄疸	9 (1.9)	8 (1.7)	3 (0.6)	3 (0.6)	4 (4.9)	3 (3.7)	2 (2.3)	2 (2.3)
肝臓痛	8 (1.7)	1 (0.2)	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
黄疸	6 (1.3)	1 (0.2)	7 (1.5)	5 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中ビリルビン増加	5 (1.1)	1 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝硬変	4 (0.8)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝性昏睡	3 (0.6)	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝疾患による浮腫	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道静脈瘤	2 (0.4)	1 (0.2)	6 (1.3)	2 (0.4)	1 (1.2)	1 (1.2)	2 (2.3)	0 (0.0)
肝膿瘍	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (1.1)
固定姿勢保持困難	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抱合ビリルビン増加	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝肺症候群	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
門脈圧亢進性胃障害	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.8)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中コリンエステラーゼ減少	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝酵素上昇	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝腫大	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝腎症候群	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝損傷	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
黄疸眼	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性肝不全	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アンモニア増加	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-55 肝障害事象に関する有害事象（国際共同 304 試験，安全性解析対象集団）（続き）

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
胆汁うっ滞	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性肝不全	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性 B 型肝炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃静脈瘤	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
B 型肝炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
門脈圧亢進症	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
くも状母斑	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
チャイルド・ピュー・ターコットスコア増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
C 型肝炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝毒性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査値上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)

MedDRA Version 19.1
数字は例数，(　)内は発現率(%)

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 6.1.1.1 を引用）

表 2.7.4-56 肝障害事象による死亡例一覧（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	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						
10061008 70 歳，男性，W	12 mg 72 日間	肝不全	12 mg 90 日目	Grade 5 関連なし	投与中止	あり
10151009 64 歳，男性，OA	12 mg 8 日間	急性肝不全	12 mg 33 日目	Grade 5 関連なし	該当せず	あり
10151016 67 歳，男性，W	12 mg 23 日間	肝不全	8 mg 42 日目	Grade 5 関連なし	該当せず	あり
10161001 62 歳，男性，W	12 mg 154 日間	慢性肝不全	12 mg 167 日目	Grade 5 関連なし	該当せず	あり
12141016 86 歳，男性，J	8 mg 54 日間	肝不全	8 mg 64 日目	Grade 5 関連なし	該当せず	あり
14031006 56 歳，男性，W	12 mg 158 日間	肝性脳症	8 mg 166 日目	Grade 5 関連なし	該当せず	あり
19011002 72 歳，男性，W	12 mg 35 日間	門脈血栓症	12 mg 36 日目	Grade 5 関連なし	投与中止	あり
		肝性昏睡	12 mg 36 日目	Grade 5 関連なし	該当せず	なし

表 2.7.4-56 肝障害事象による死亡例一覧（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	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						
19061007 67 歳，男性，W	12 mg 224 日間	胆管閉塞	12 mg 232 日目	Grade 5 関連なし	投与中止	なし
		肝不全	12 mg 232 日目	Grade 5 関連なし	投与中止	なし
		多臓器機能不全症候群	12 mg 232 日目	Grade 5 関連なし	投与中止	なし
		急性膵炎	12 mg 232 日目	Grade 5 関連なし	投与中止	なし
20021003 84 歳，男性，W	12 mg 8 日間	肝性脳症	12 mg 12 日目	Grade 5 関連なし	該当せず	あり
24031019 63 歳，女性，C	8 mg 58 日間	肝性昏睡	8 mg 78 日目	Grade 5 関連なし	該当せず	あり
24111043 51 歳，男性，C	8 mg 252 日間	肝不全	8 mg 260 日目	Grade 5 関連なし	該当せず	あり
30041011 52 歳，男性，OA	8 mg 73 日間	肝不全	8 mg 89 日目	Grade 5 関連あるかもしれない	該当せず	なし
30051004 50 歳，男性，OA	12 mg 117 日間	肝不全	12 mg 141 日目	Grade 5 関連なし	該当せず	あり
30111008 43 歳，男性，OA	8 mg 112 日間	肝不全	8 mg 128 日目	Grade 5 関連あるかもしれない	該当せず	なし
30161005 57 歳，男性，OA	12 mg 381 日間	肝硬変	8 mg 398 日目	Grade 5 関連なし	該当せず	あり
32051001 69 歳，男性，OA	12 mg 27 日間	肝不全	12 mg 33 日目	Grade 5 関連あるかもしれない	用量変更なし	なし
		敗血症	12 mg 33 日目	Grade 5 関連なし	該当せず	なし
32051003 48 歳，男性，OA	12 mg 85 日間	肝不全	12 mg 90 日目	Grade 5 関連なし	該当せず	なし
		細菌性腹膜炎	12 mg 90 日目	Grade 5 関連なし	該当せず	なし
ソラフェニブ群						
12081011 63 歳，男性，J	800 mg 33 日間	肝不全	400 mg 48 日目	Grade 5 関連なし	該当せず	あり
12211007 60 歳，男性，J	800 mg 40 日間	腎機能障害	800 mg 51 日目	Grade 5 関連なし	投与中止	あり
		肝機能異常	800 mg 51 日目	Grade 5 関連なし	投与中止	あり
16031019 54 歳，男性，W	800 mg 104 日間	腹水	800 mg 112 日目	Grade 5 関連なし	該当せず	あり
44031006 42 歳，男性，OA	800 mg 168 日間	肝不全	800 mg 197 日目	Grade 5 関連なし	該当せず	あり

MedDRA Version 19.1

C = Chinese, J = Japanese, 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）

2.7.4.2.1.8.3.7 腎障害事象

腎障害事象に関する有害事象概要を表 2.7.4-57 に，PT 別の腎障害事象に関する有害事象を表 2.7.4-58 に示した。

(1)全体集団

全体集団において，腎障害事象の発現率は本薬群で 7.1%（34/476 例），ソラフェニブ群で 4.0%（19/475 例）であった。また，副作用の発現率は本薬群で 2.7%（13/476 例），ソラフェニブ群で 1.1%（5/475 例）であった。投与期間で調整した腎障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（表 2.7.4-43）。Grade 3 以上の腎障害事象の発現率は本薬群で 1.9%（9/476 例），ソラフェニブ群で 1.3%（6/475 例），Grade 3 以上の副作用の発現率は，本薬群で 0.6%（3/476 例），ソラフェニブ群で 0.0%（0/475 例）であった。

重篤な腎障害事象は本薬群で 1.5%（7 例）に認められた。本薬群の 1 例が腎機能障害により死亡した。腎機能障害と治験薬との因果関係は否定された。腎障害事象による治験薬の投与中止は本薬群で 0.4%（2/476 例）に認められ，休薬又は減量は 1.1%（5/476 例）に認められた。

腎障害事象の初発までの期間の中央値は本薬群で 14.3 週，ソラフェニブ群で 10.4 週であった。

(2)日本人集団

日本人集団では，腎障害事象の発現率は本薬群で 12.3%（10/81 例），ソラフェニブ群で 8.0%（7/87 例）に認められた。また，副作用の発現率は本薬群で 6.2%（5/81 例），ソラフェニブ群で 4.6%（4/87 例）であった。Grade 3 以上の腎障害事象は，本薬群で 2 例（2.5%），ソラフェニブ群で 2 例（2.3%）に認められ，Grade 3 以上の副作用は本薬群で 1 例（1.2%）に認められた。重篤な腎障害事象は，本薬群で 3 例（3.7%）に認められ，1 例が腎機能障害により死亡した。