表 2.7.4-57 腎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	34 (7.1)	19 (4.0)	10 (12.3)	7 (8.0)
副作用	13 (2.7)	5 (1.1)	5 (6.2)	4 (4.6)
Grade 3 以上の有害事象	9 (1.9)	6 (1.3)	2 (2.5)	2 (2.3)
最大グレード				
Grade 1	12 (2.5)	7 (1.5)	2 (2.5)	4 (4.6)
Grade 2	13 (2.7)	6 (1.3)	6 (7.4)	1 (1.1)
Grade 3	7 (1.5)	3 (0.6)	1 (1.2)	1 (1.1)
Grade 4	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 5	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (1.2)	1 (1.1)
Grade 3 以上の副作用	3 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
重篤な有害事象	7 (1.5)	4 (0.8)	3 (3.7)	1 (1.1)
死亡に至った有害事象	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (1.2)	1 (1.1)
腎障害事象に対する処置 [a]				
変更なし	23 (4.8)	8 (1.7)	7 (8.6)	2 (2.3)
減量	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (1.1)
休薬	5 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
休薬又は減量	5 (1.1)	1 (0.2)	1 (1.2)	1 (1.1)
中止	2 (0.4)	3 (0.6)	2 (2.5)	2 (2.3)
該当せず	7 (1.5)	7 (1.5)	2 (2.5)	2 (2.3)
併用薬投与	13 (2.7)	9 (1.9)	2 (2.5)	2 (2.3)
初発までの期間（週）				
n	34	19	10	7
中央値	14.3	10.4	15.0	9.1
最小値，最大値	0.7, 91.9	0.3, 75.6	1.1, 37.7	0.3, 42.0

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 6.1.3.6.1 を引用）

表 2.7.4-58 腎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
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)
血中クレアチニン増加	10 (2.1)	0 (0.0)	4 (0.8)	0 (0.0)	4 (4.9)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
急性腎障害	9 (1.9)	4 (0.8)	5 (1.1)	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
腎機能障害	5 (1.1)	1 (0.2)	6 (1.3)	2 (0.4)	5 (6.2)	1 (1.2)	5 (5.7)	1 (1.1)
血中尿素増加	5 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎不全	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
乏尿	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿量減少	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
無尿	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高窒素血症	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎尿細管壊死	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）

2.7.4.2.1.8.3.8 蛋白尿事象

蛋白尿事象に関する有害事象概要を表 2.7.4-59 に，PT 別の蛋白尿事象に関する有害事象を表 2.7.4-60 に示した。

(1)全体集団

全体集団において，蛋白尿事象の発現率は本薬群で 26.3%（125/476 例），ソラフェニブ群で 12.2%（58/475 例）であった。また，副作用の発現率は本薬群で 25.4%（121/476 例），ソラフェニブ群で 9.7%（46/475 例）であった。投与期間で調整した蛋白尿事象の発現頻度は本薬群で 0.55/SY，ソラフェニブ群で 0.33/SY であった（表 2.7.4-43）。Grade 3 以上の蛋白尿事象の発現率は本薬群で 5.9%（28/476 例），ソラフェニブ群で 1.7%（8/475 例），Grade 3 以上の副作用の発現率は本薬群で 5.9%（28/476 例），ソラフェニブ群で 1.3%（6/475 例）であった。投与期間で調整した Grade 3 以上の蛋白尿事象の発現頻度は本薬群で 0.09/SY，ソラフェニブ群で 0.03/SY であった（表 2.7.4-43）。

重篤な蛋白尿事象の発現率は本薬群で 0.6%（3/476 例）であった。治験薬の投与中止に至った蛋白尿事象の発現率は本薬群で 0.6%（3/476 例）であり，蛋白尿事象の発現は本薬群で多かったものの投与中止に至った被験者の割合は低かった。蛋白尿事象による休薬又は減量は本薬群で 7.1%（34/476 例）の被験者に認められた。

蛋白尿事象の初発までの期間の中央値は本薬群で 6.1 週，ソラフェニブ群で 4.1 週であった。

尿検査データを用い，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検討したところ，陰性（negative），なし（absence）又は微量（trace）から 3+への悪化は本薬群で 10.9%（51/468 例），ソラフェニブ群で 3.6%（17/470 例）に認められた。また，陰性（negative），なし

（absence）又は微量（trace）から 4+への悪化は本薬群で 3.2%（15/468 例），ソラフェニブ群で 0.9%（4/470 例）に認められた。

(2)日本人集団

日本人集団において，蛋白尿事象の発現率は本薬群で 46.9%（38/81 例），ソラフェニブ群で 21.8%（19/87 例）であった。また，副作用の発現率は本薬群で 45.7%（37/81 例），ソラフェニブ群で 21.8%（19/87 例）であった。Grade 3 以上の蛋白尿事象の発現率は，本薬群で 8.6%（7/81 例），ソラフェニブ群で 1.1%（1/87 例）であった。Grade 3 以上の副作用の発現率は本薬群で 8.6%（7/81 例），ソラフェニブ群で 1.1%（1/87 例）であった。重篤な蛋白尿事象は認められなかった。また，本薬群の 1 例が蛋白尿事象により治験薬の投与を中止した。蛋白尿事象による休薬又は減量は本薬群で 8.6%（7/81 例）の被験者に認められた。

尿検査データを用い，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検討したところ，陰性（negative），なし（absence）又は微量（trace）から 3+への悪化は本薬群で 16.0%（13/81 例），ソラフェニブ群で 5.7%（5/87 例）に認められた。また，陰性（negative），なし（absence）又は微量（trace）から 4+への悪化は本薬群で 7.4%（6/81 例）であり，ソラフェニブ群では認められなかった。

表 2.7.4-59 蛋白尿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	125 (26.3)	58 (12.2)	38 (46.9)	19 (21.8)
副作用	121 (25.4)	46 (9.7)	37 (45.7)	19 (21.8)
Grade 3 以上の有害事象	28 (5.9)	8 (1.7)	7 (8.6)	1 (1.1)
最大グレード				
Grade 1	47 (9.9)	28 (5.9)	11 (13.6)	4 (4.6)
Grade 2	50 (10.5)	22 (4.6)	20 (24.7)	14 (16.1)
Grade 3	28 (5.9)	8 (1.7)	7 (8.6)	1 (1.1)
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	28 (5.9)	6 (1.3)	7 (8.6)	1 (1.1)
重篤な有害事象	3 (0.6)	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)
蛋白尿事象に対する処置 [a]				
変更なし	116 (24.4)	54 (11.4)	36 (44.4)	17 (19.5)
減量	12 (2.5)	2 (0.4)	3 (3.7)	2 (2.3)
休薬	33 (6.9)	5 (1.1)	7 (8.6)	1 (1.1)
休薬又は減量	34 (7.1)	7 (1.5)	7 (8.6)	3 (3.4)
中止	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (1.2)	0 (0.0)
該当せず	7 (1.5)	2 (0.4)	3 (3.7)	2 (2.3)
併用薬投与	9 (1.9)	2 (0.4)	1 (1.2)	1 (1.1)
初発までの期間（週）				
n	125	58	38	19
中央値	6.1	4.1	4.1	3.7
最小値，最大値	0.1, 102.1	2.0, 123.9	1.1, 102.1	2.0, 63.7

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 6.1.3.7.1 を引用）

表 2.7.4-60 蛋白尿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
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)
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)
尿中蛋白陽性	11 (2.3)	1 (0.2)	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中蛋白／クレアチニン比増加	1 (0.2)	1 (0.2)	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 2.7.4-61 蛋白尿事象：測定値のシフトテーブル（国際共同 304 試験，安全性解析対象集団：全体集団）

投与群 最悪値	ベースライン時の尿蛋白スコア					
	陰性 (Negative) n (%)	なし (Absence) n (%)	微量 (Trace) n (%)	1+ n (%)	2+ n (%)	3+ n (%)
本薬群 (n=468)						
陰性 (Negative)	77 (16.5)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
なし (Absence)	5 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
微量 (Trace)	88 (18.8)	5 (1.1)	20 (4.3)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
1+	90 (19.2)	3 (0.6)	45 (9.6)	7 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
2+	24 (5.1)	1 (0.2)	14 (3.0)	6 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.2)
3+	41 (8.8)	0 (0.0)	10 (2.1)	5 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
4+	9 (1.9)	0 (0.0)	6 (1.3)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
ソラフェニブ群 (n=470)						
陰性 (Negative)	94 (20.0)	3 (0.6)	3 (0.6)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
なし (Absence)	4 (0.9)	5 (1.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
微量 (Trace)	108 (23.0)	8 (1.7)	28 (6.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
1+	88 (18.7)	2 (0.4)	42 (8.9)	12 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
2+	21 (4.5)	0 (0.0)	10 (2.1)	6 (1.3)	1 (0.2)	0 (0.0)
3+	12 (2.6)	1 (0.2)	4 (0.9)	5 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.2)
4+	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.2.11.1 を引用）

表 2.7.4-62 蛋白尿事象：測定値のシフトテーブル（国際共同 304 試験，安全性解析対象集団：日本人集団）

投与群 最悪値	ベースライン時の尿蛋白スコア					
	陰性 (Negative) n (%)	なし (Absence) n (%)	微量 (Trace) n (%)	1+ n (%)	2+ n (%)	3+ n (%)
本薬群 (n=81)						
陰性 (Negative)	6 (7.4)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
なし (Absence)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
微量 (Trace)	11 (13.6)	0 (0.0)	4 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1+	19 (23.5)	0 (0.0)	7 (8.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2+	8 (9.9)	0 (0.0)	2 (2.5)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
3+	10 (12.3)	0 (0.0)	3 (3.7)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
4+	3 (3.7)	0 (0.0)	3 (3.7)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
ソラフェニブ群 (n=87)						
陰性 (Negative)	13 (14.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
なし (Absence)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
微量 (Trace)	21 (24.1)	0 (0.0)	8 (9.2)	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
1+	18 (20.7)	0 (0.0)	6 (6.9)	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
2+	5 (5.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
3+	4 (4.6)	0 (0.0)	1 (1.1)	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
4+	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 7.1.3.1 を引用）

2.7.4.2.1.8.3.9 消化管穿孔／瘻孔形成事象

消化管穿孔／瘻孔形成事象に関する有害事象概要を表 2.7.4-63 に，PT 別の消化管穿孔／瘻孔形成事象に関する有害事象を表 2.7.4-64 に示した。

(1)全体集団

全体集団において，消化管穿孔／瘻孔形成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）であった。また，副作用は本薬群では認められず，ソラフェニブ群の発現率は 0.2%（1/475 例）であった。投与期間で調整した消化管穿孔／瘻孔形成事象の発現頻度は本薬群で 0.03/SY，ソラフェニブ群で 0.02/SY であった（表 2.7.4-43）。Grade 3 以上の消化管穿孔／瘻孔形成事象の発現率は本薬群で 1.1%（5/476 例），ソラフェニブ群で 1.1%（5/475 例），Grade 3 以上の副作用は本薬群では認められず，ソラフェニブ群で 0.2%（1/475 例）であった。

重篤な消化管穿孔／瘻孔形成事象は本薬群で 0.6%（3/476 例）に認められた。本薬群で認められた重篤な消化管穿孔／瘻孔形成事象は，細菌性腹膜炎（2 例），虫垂膿瘍（1 例）であった。このうち細菌性腹膜炎の 1 例が死亡に至った。細菌性腹膜炎と治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った消化管穿孔／瘻孔形成事象は本薬群では認められず，休薬又は減量は 3 例に認められた。

消化管穿孔／瘻孔形成事象の初発までの期間の中央値は本薬群で 32.3 週，ソラフェニブ群で 7.0 週であった。

(2)日本人集団

日本人集団では，消化管穿孔／瘻孔形成事象は本薬群で 2/81 例（2.5%）に認められた。消化管穿孔／瘻孔形成事象は細菌性腹膜炎，痔瘻各 1 例であり，細菌性腹膜炎は Grade 3 であった。日本人集団では副作用は認められなかった。また，重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，休薬又は減量に至った消化管穿孔／瘻孔形成事象は認められなかった。

表 2.7.4-63 消化管穿孔／瘻孔形成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	9 (1.9)	5 (1.1)	2 (2.5)	1 (1.1)
副作用	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3 以上の有害事象	5 (1.1)	5 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.1)
最大グレード				
Grade 1	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 2	3 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
Grade 3	4 (0.8)	4 (0.8)	1 (1.2)	1 (1.1)
Grade 4	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 5	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3 以上の副作用	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	3 (0.6)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡に至った有害事象	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管穿孔/瘻孔形成事象に対する処置 [a]				
変更なし	3 (0.6)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.1)
減量	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
休薬	3 (0.6)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
休薬又は減量	3 (0.6)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
中止	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
該当せず	4 (0.8)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)
併用薬投与	9 (1.9)	5 (1.1)	2 (2.5)	1 (1.1)
初発までの期間（週）				
n	9	5	2	1
中央値	32.3	7.0	72.8	1.4
最小値，最大値	2.1, 113.3	1.4, 12.4	32.3, 113.3	1.4, 1.4

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 6.1.3.8.1 を引用）

表 2.7.4-64 消化管穿孔／瘻孔形成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
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)
細菌性腹膜炎	6 (1.3)	4 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (1.1)
肛門膿瘍	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔瘻	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
虫垂膿瘍	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
小腸瘻	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃穿孔	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
会陰膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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）

2.7.4.2.1.8.3.10 可逆性後白質脳症症候群事象

(1)全体集団

可逆性後白質脳症症候群事象は本薬群で 1 例に認められた。本事象は重篤な有害事象として報告され，治験薬との因果関係を否定されなかった。本被験者の詳細を以下に示した。ソラフェニブ群では可逆性後白質脳症症候群事象は認められなかった。

<u>本薬群</u>

1)可逆性後白質脳症症候群発現例（被験者識別コード：10121003）

被験者は 74 歳の白人男性で，腹痛，背部痛，肝硬変，末梢性浮腫，疲労，C 型肝炎，末梢血管障害，線維腫の病歴を有していた。本薬の開始用量は 12 mg であった。

被験者は治験薬投与開始日（Day 1）に Grade 2 の可逆性後白質脳症症候群を認めた。発現時，錯乱亢進，平衡機能の悪化，記憶低下，霧視を伴っていた。血圧は 120/68 mmHg 及び 154/81 mmHg であった。被験者は悪心（Grade 2），感覚鈍麻（Grade 1），食欲不振（Grade 2），発声障害（Grade 1）も認めた。臨床的に可逆性後白質脳症症候群と診断されたものの，画像診断は行われなかった。血圧（Grade 3）は Day 15 に 167/109 mmHg であった。降圧薬を投与し，治験薬の投与を中断した。Day 22 に後遺症を伴って可逆性後白質脳症症候群から回復した。被験者は Day 28 に同意撤回により治験を中止した（治験薬の最終投与日：Day 15）。治験担当医師は，可逆性後白質脳症症候群と治験薬との因果関係はおそらく関連ありと判断した。

(2)日本人集団

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。

2.7.4.2.1.8.3.11 心障害事象

心障害事象に関する有害事象概要を表 2.7.4-65 に，PT 別の心障害事象に関する有害事象を表 2.7.4-66 に示した。

(1)全体集団

全体集団において，心障害事象の発現率は本薬群で 0.6%（3/476 例），ソラフェニブ群で 0.2%（1/475 例）であった。また，副作用は本薬群では認められず，ソラフェニブ群の発現率は 0.2%（1/475 例）であった。投与期間で調整した心障害事象の発現頻度は本薬群で<0.01/SY，ソラフェニブ群で<0.01/SY であった（表 2.7.4-43）。Grade 3 以上の心障害事象の発現率は本薬群で 0.4%（2/476 例）であり，ソラフェニブ群では認められなかった。Grade 3 以上の副作用はいずれの群においても認められなかった。

重篤な心障害事象は本薬群で 1 例（心肺不全）に認められた。本被験者は当該事象により死亡に至った。心肺不全と治験薬との因果関係は否定された。

(2)日本人集団

日本人集団では，心障害事象は認められなかった。

表 2.7.4-65 心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	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3 以上の有害事象	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	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	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 5	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3 以上の副作用	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡に至った有害事象	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心障害事象に対する処置 [a]				
変更なし	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
休薬又は減量	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中止	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
該当せず	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
併用薬投与	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
初発までの期間（週）				
n	3	1	0	0
中央値	36.3	26.7	–	–
最小値，最大値	6.7, 49.9	26.7, 26.7	–	–

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 6.1.3.10.1 を引用）

表 2.7.4-66 心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
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)
うっ血性心不全	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心原性ショック	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心肺不全	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心不全	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）

2.7.4.2.1.8.3.12 QT 延長事象

QT 延長事象に関する有害事象概要を表 2.7.4-67 に，PT 別の QT 延長事象に関する有害事象を表 2.7.4-68 に示した。

(1)全体集団

全体集団において，QT 延長事象の発現率は本薬群で 6.9%（33/476 例），ソラフェニブ群で 5.1%（24/475 例）であった。また，副作用の発現率は本薬群で 3.4%（16/476 例），ソラフェニブ群で 4.2%（20/475 例）であった。投与期間で調整した QT 延長事象の発現頻度は本薬群で 0.14/SY，ソラフェニブ群で 0.20/SY であった（表 2.7.4-43）。Grade 3 以上の QT 延長事象の発現率は本薬群で 1.1%（5/476 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 0.2%（1/476 例），ソラフェニブ群で 0.8%（4/475 例）であった。

重篤な QT 延長事象は本薬群，ソラフェニブ群ともに認められなかった。QT 延長事象による治験薬の投与中止はいずれの群でも認められず，休薬又は減量は本薬群，ソラフェニブ群で各 1 例に認められた。

QT 延長事象の初発までの期間の中央値は本薬群で 31.1 週，ソラフェニブ群で 14.0 週であった。

(2)日本人集団

日本人集団において，QT 延長事象は本薬群で 4/81 例（4.9%），ソラフェニブ群で 1/87 例（1.1%）に認められた。また，副作用は本薬群で 3/81 例（3.7%），ソラフェニブ群で 1/87 例（1.1%）に認められた。Grade 3 以上の QT 延長事象はいずれの群も認められなかった。重篤な有害事象，投与中止に至った有害事象，休薬又は減量に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-67 QT 延長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	33 (6.9)	24 (5.1)	4 (4.9)	1 (1.1)
副作用	16 (3.4)	20 (4.2)	3 (3.7)	1 (1.1)
Grade 3 以上の有害事象	5 (1.1)	5 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
最大グレード				
Grade 1	23 (4.8)	12 (2.5)	1 (1.2)	0 (0.0)
Grade 2	5 (1.1)	7 (1.5)	3 (3.7)	1 (1.1)
Grade 3	5 (1.1)	5 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
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	1 (0.2)	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)
QT 延長事象に対する処置 [a]				
変更なし	31 (6.5)	24 (5.1)	4 (4.9)	1 (1.1)
減量	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
休薬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
休薬又は減量	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
該当せず	4 (0.8)	1 (0.2)	2 (2.5)	1 (1.1)
併用薬投与	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
初発までの期間（週）				
n	33	24	4	1
中央値	31.1	14.0	26.1	4.0
最小値，最大値	0.1, 89.1	0.1, 56.3	7.7, 87.7	4.0, 4.0

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 6.1.3.11.1 を引用）

表 2.7.4-68 QT 延長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
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)
心電図 QT 延長	33 (6.9)	5 (1.1)	24 (5.1)	5 (1.1)	4 (4.9)	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）

2.7.4.2.1.8.3.13 手足症候群事象

手足症候群事象に関する有害事象概要を表 2.7.4-69 に，PT 別の手足症候群事象に関する有害事象を表 2.7.4-70 に示した。

(1)全体集団

全体集団において，手足症候群事象の発現率は本薬群で 27.9%（133/476 例），ソラフェニブ群で 52.4%（249/475 例）であった。また，副作用の発現率は本薬群で 27.5%（131/476 例），ソラフェニブ群で 52.4%（249/475 例）であった。投与期間で調整した手足症候群事象の発現頻度は本薬群で 0.46/SY，ソラフェニブ群で 1.22/SY であった（表 2.7.4-43）。Grade 3 以上の手足症候群事象の発現率は本薬群で 2.9%（14/476 例），ソラフェニブ群で 11.4%（54/475 例）であり，いずれの Grade 3 以上の事象も副作用と判断された。投与期間で調整した Grade 3 以上の手足症候群事象の発現頻度は本薬群で 0.05/SY，ソラフェニブ群で 0.26/SY であった（表 2.7.4-43）。

重篤な手足症候群事象はソラフェニブ群で 0.6%（3 例）に認められ，本薬群では認められなかった。手足症候群事象による治験薬の休薬又は減量は，本薬群で 5.3%（25/476 例），ソラフェニブ群で 18.5%（88/475 例）に認められた。手足症候群事象による治験薬の投与中止は，本薬群では認められず，ソラフェニブ群で 0.6%（3/475 例）に認められた。

手足症候群事象の初発までの期間の中央値は本薬群で 5.3 週，ソラフェニブ群で 2.0 週であった。

(2)日本人集団

日本人集団において，手足症候群事象の発現率は本薬群で 51.9%（42/81 例），ソラフェニブ群で 73.6%（64/87 例）に認められた。また，手足症候群事象はいずれも副作用と判断された。Grade 3 以上の手足症候群事象は本薬群で 7.4%（6/81 例），ソラフェニブ群で 17.2%（15/87 例）に認められた。本薬群で治験薬の投与中止に至った手足症候群事象の発現はなかった。治験薬の休薬又は減量に至った手足症候群事象は本薬群で 9.9%（8/81 例）に認められた。

表 2.7.4-69 手足症候群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	133 (27.9)	249 (52.4)	42 (51.9)	64 (73.6)
副作用	131 (27.5)	249 (52.4)	42 (51.9)	64 (73.6)
Grade 3 以上の有害事象	14 (2.9)	54 (11.4)	6 (7.4)	15 (17.2)
最大グレード				
Grade 1	73 (15.3)	96 (20.2)	21 (25.9)	25 (28.7)
Grade 2	46 (9.7)	99 (20.8)	15 (18.5)	24 (27.6)
Grade 3	14 (2.9)	54 (11.4)	6 (7.4)	15 (17.2)
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	14 (2.9)	54 (11.4)	6 (7.4)	15 (17.2)
重篤な有害事象	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
死亡に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手足症候群事象に対する処置 [a]				
変更なし	126 (26.5)	221 (46.5)	39 (48.1)	55 (63.2)
減量	23 (4.8)	77 (16.2)	8 (9.9)	24 (27.6)
休薬	15 (3.2)	50 (10.5)	7 (8.6)	16 (18.4)
休薬又は減量	25 (5.3)	88 (18.5)	8 (9.9)	26 (29.9)
中止	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
該当せず	1 (0.2)	3 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
併用薬投与	83 (17.4)	170 (35.8)	40 (49.4)	62 (71.3)
初発までの期間（週）				
n	133	249	42	64
中央値	5.3	2.0	3.8	1.7
最小値，最大値	0.1, 96.0	0.1, 32.1	0.4, 45.7	0.3, 24.0

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 6.1.3.12.1 を引用）

表 2.7.4-70 手足症候群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
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)
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)
皮膚反応	4 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手掌紅斑	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
紅斑性皮疹	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）

2.7.4.2.1.8.3.14 感染症事象

感染症事象に関する有害事象概要を表 2.7.4-71 に，PT 別の感染症事象に関する有害事象を表 2.7.4-72 に示した。

(1)全体集団

全体集団において，感染症事象の発現率は本薬群で 30.3%（144/476 例），ソラフェニブ群で 28.2%（134/475 例）であった。また，副作用の発現率は本薬群で 7.6%（36/476 例），ソラフェニブ群で 5.9%（28/475 例）であった。投与期間で調整した感染症事象の発現頻度は本薬群で 0.72/SY，ソラフェニブ群で 0.83/SY であった（表 2.7.4-43）。感染症事象の多くは Grade 1 又は Grade 2 であり，Grade 3 以上の感染症事象の発現率は本薬群で 8.4%（40/476 例），ソラフェニブ群で 5.7%（27/475 例），Grade 3 以上の副作用の発現率は本薬群で 1.5%（7/476 例），ソラフェニブ群で 1.1%（5/475 例）であった。

重篤な感染症事象は本薬群で 8.2%（39 例）に認められた。本薬群で 2 例以上に発現した重篤な感染症事象は，敗血症（7 例），肺炎（5 例），胃腸炎，肝膿瘍，肺感染，蜂巣炎，細菌性腹膜炎，尿路感染（各 2 例）であった。死亡に至った感染症事象は本薬群で 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感染症事象は，敗血症（5 例），大腸菌性敗血症，細菌性腹膜炎（各 1 例）であり，このうち敗血症の 1 例が治験薬との因果関係を否定できないと判断された。治験薬の投与中止に至った感染症事象は本薬群で 1.5%（7/476 例），休薬又は減量に至った感染症事象は 5.5%（26/476 例）に認められた。

感染症事象の初発までの期間の中央値は本薬群で 9.6 週，ソラフェニブ群で 6.9 週であった。

(2)日本人集団

日本人集団において，感染症事象の発現率は本薬群で 46.9%（38/81 例），ソラフェニブ群で 36.8%（32/87 例）であった。また，副作用の発現率は本薬群で 11.1%（9/81 例），ソラフェニブ群で 9.2%（8/87 例）であった。感染症事象の多くは Grade 1 又は Grade 2 であり，Grade 3 以上の感染症事象の発現率は本薬群で 7.4%（6/81 例），ソラフェニブ群で 4.6%（4/87 例）であったった。Grade 3 以上の副作用は本薬群では認められず，ソラフェニブ群で 1 例に認められた。重篤な感染症事象は本薬群で 6 例（7.4%）に認められ，肺炎（2 例），肝膿瘍，肺膿瘍，肝周囲膿瘍，敗血症（各 1 例）であった。このうち敗血症を発現した 1 例が死亡に至った。投与中止に至った感染症事象は本薬群で 2 例（2.5%），休薬又は減量に至った感染症事象は 3 例（3.7%）に認められた。

表 2.7.4-71 感染症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	144 (30.3)	134 (28.2)	38 (46.9)	32 (36.8)
副作用	36 (7.6)	28 (5.9)	9 (11.1)	8 (9.2)
Grade 3 以上の有害事象	40 (8.4)	27 (5.7)	6 (7.4)	4 (4.6)
最大グレード				
Grade 1	38 (8.0)	37 (7.8)	13 (16.0)	10 (11.5)
Grade 2	66 (13.9)	70 (14.7)	19 (23.5)	18 (20.7)
Grade 3	28 (5.9)	22 (4.6)	5 (6.2)	4 (4.6)
Grade 4	5 (1.1)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 5	7 (1.5)	2 (0.4)	1 (1.2)	0 (0.0)
Grade 3 以上の副作用	7 (1.5)	5 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
重篤な有害事象	39 (8.2)	22 (4.6)	6 (7.4)	3 (3.4)
死亡に至った有害事象	7 (1.5)	2 (0.4)	1 (1.2)	0 (0.0)
感染症事象に対する処置 [a]				
変更なし	116 (24.4)	106 (22.3)	32 (39.5)	27 (31.0)
減量	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
休薬	25 (5.3)	30 (6.3)	3 (3.7)	6 (6.9)
休薬又は減量	26 (5.5)	30 (6.3)	3 (3.7)	6 (6.9)
中止	7 (1.5)	3 (0.6)	2 (2.5)	1 (1.1)
該当せず	18 (3.8)	14 (2.9)	5 (6.2)	1 (1.1)
併用薬投与	131 (27.5)	114 (24.0)	36 (44.4)	32 (36.8)
初発までの期間（週）				
n	144	134	38	32
中央値	9.6	6.9	9.1	4.1
最小値，最大値	0.1, 109.1	0.1, 89.9	0.6, 109.1	0.1, 70.3

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 6.1.3.13.1 を引用）

表 2.7.4-72 感染症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
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)
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)
上気道感染	21 (4.4)	1 (0.2)	24 (5.1)	2 (0.4)	6 (7.4)	0 (0.0)	5 (5.7)	0 (0.0)
肺炎	12 (2.5)	4 (0.8)	9 (1.9)	4 (0.8)	4 (4.9)	2 (2.5)	3 (3.4)	1 (1.1)
尿路感染	12 (2.5)	1 (0.2)	8 (1.7)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
胃腸炎	9 (1.9)	3 (0.6)	3 (0.6)	1 (0.2)	4 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	8 (1.7)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	7 (1.5)	0 (0.0)	6 (1.3)	0 (0.0)	3 (3.7)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
敗血症	7 (1.5)	7 (1.5)	4 (0.8)	4 (0.8)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性腹膜炎	6 (1.3)	4 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.1)	1 (1.1)
膀胱炎	4 (0.8)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
気管支炎	3 (0.6)	0 (0.0)	6 (1.3)	1 (0.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔カンジダ症	3 (0.6)	0 (0.0)	6 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
毛包炎	3 (0.6)	0 (0.0)	4 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)
歯肉炎	3 (0.6)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
膿疱性皮疹	3 (0.6)	0 (0.0)	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚感染	3 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口角口唇炎	3 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
感染	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
単純ヘルペス	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺感染	2 (0.4)	2 (0.4)	5 (1.1)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蜂巣炎	2 (0.4)	2 (0.4)	4 (0.8)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
足部白癬	2 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	2 (2.5)	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)
帯状疱疹	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
歯周炎	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性胃腸炎	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭炎	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯感染	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰腟真菌感染	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜炎	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
真菌感染	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃炎	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門膿瘍	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆道感染	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体部白癬	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
せつ	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-72 感染症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
ウイルス性消化管感染	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性胸水	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
限局性感染	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺膿瘍	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪囲炎	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性気道感染	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症性ショック	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹壁感染	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
虫垂膿瘍	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
虫垂炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
菌血症	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性膣症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支肺アスペルギルス症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
男性外性器蜂巣炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)
シトロバクター感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌性結膜炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
デング熱	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
憩室炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳感染	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸菌性敗血症	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛径部膿瘍	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛径部感染	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)
感染性皮膚嚢腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎感染	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器使用部位膿瘍	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔真菌感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中咽頭カンジダ症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝周囲膿瘍	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸膜感染	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
術後膿瘍	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺結核	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎盂腎炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
サルモネラ症	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
陰嚢感染	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯膿瘍	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結核	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腸球菌性尿路感染	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 2.7.4-72 感染症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
尿路性敗血症	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性副鼻腔炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アスペルギルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
細菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
バクテロイデス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
医療機器関連感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	1 (1.1)
糖尿病性足感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼毛包炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚真菌感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ノロウイルス性胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	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)
ヘルペスウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
麦粒腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性大腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
下気道感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
髄膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道カンジダ症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼部単純ヘルペス	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性中耳炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
会陰膿瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸菌性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
術後創感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
癜風	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
細菌性尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創傷感染	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）

2.7.4.2.1.8.3.15 骨髄抑制事象

骨髄抑制事象に関する有害事象概要を表 2.7.4-73 に，PT 別の骨髄抑制事象に関する有害事象を表 2.7.4-74 に示した。

(1)全体集団

全体集団において，骨髄抑制事象の発現率は本薬群で 35.5%（169/476 例），ソラフェニブ群で 28.0%（133/475 例）であった。また，副作用の発現率は本薬群で 27.5%（131/476 例），ソラフ

ェニブ群で 21.5%（102/475 例）であった。投与期間で調整した骨髄抑制事象の発現頻度は本薬群で 1.32/SY，ソラフェニブ群で 1.07/SY であった（表 2.7.4-43）。本薬群で 5%以上に発現した骨髄抑制事象は，血小板数減少（18.3%），白血球数減少（9.7%），好中球数減少（8.4%），貧血（7.1%），血小板減少症（6.9%）であった。Grade 3 以上の骨髄抑制事象の発現率は本薬群で 15.8%（75/476 例），ソラフェニブ群で 10.3%（49/475 例），Grade 3 以上の副作用は本薬群で 11.1%（53/476 例），ソラフェニブ群で 6.7%（32/475 例）であった。

重篤な骨髄抑制事象は本薬群で 0.6%（3 例）に認められた。死亡に至った骨髄抑制事象は認められなかった。骨髄抑制事象による治験薬の投与中止は本薬群で 2 例（0.4%）と少なく，多くは無処置（32.6%，155/476 例），休薬又は減量（10.1%，48/476 例）あるいは併用薬投与（8.6%，41/476 例）により管理可能であったと考えられた。

骨髄抑制事象の初発までの期間の中央値は本薬群で 4.6 週，ソラフェニブ群で 4.1 週であった。

(2)日本人集団

日本人集団では，骨髄抑制事象の発現率は本薬群で 45.7%（37/81 例），ソラフェニブ群で 32.2%（28/87 例）であった。また，副作用の発現率は本薬群で 39.5%（32/81 例），ソラフェニブ群で 28.7%（25/87 例）であった。Grade 3 以上の骨髄抑制事象の発現率は，本薬群で 23.5%（19/81 例），ソラフェニブ群で 17.2%（15/87 例），Grade 3 以上の副作用は本薬群で 17.3%（14/81 例），ソラフェニブ群で 14.9%（13/87 例）であった。本薬群の骨髄抑制事象の発現率は，全 Grade，Grade 3 以上の事象ともに全体集団と比較して日本人集団で高かった。本薬群で 5%以上に発現した骨髄抑制事象は，血小板数減少（29.6%），好中球数減少（13.6%），貧血（11.1%），白血球数減少（9.9%）であった。

重篤な骨髄抑制事象は本薬群で 1 例（1.2%）に認められた。骨髄抑制事象による治験薬の投与中止は本薬群では認められなかった。骨髄抑制事象による休薬又は減量は本薬群で 13 例（16.0%）に認められた。

表 2.7.4-73 骨髄抑制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	169 (35.5)	133 (28.0)	37 (45.7)	28 (32.2)
副作用	131 (27.5)	102 (21.5)	32 (39.5)	25 (28.7)
Grade 3 以上の有害事象	75 (15.8)	49 (10.3)	19 (23.5)	15 (17.2)
最大グレード				
Grade 1	39 (8.2)	35 (7.4)	4 (4.9)	2 (2.3)
Grade 2	55 (11.6)	49 (10.3)	14 (17.3)	11 (12.6)
Grade 3	69 (14.5)	44 (9.3)	18 (22.2)	14 (16.1)
Grade 4	6 (1.3)	5 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.1)
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3 以上の副作用	53 (11.1)	32 (6.7)	14 (17.3)	13 (14.9)
重篤な有害事象	3 (0.6)	9 (1.9)	1 (1.2)	3 (3.4)
死亡に至った有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨髄抑制事象に対する処置 [a]				
変更なし	155 (32.6)	117 (24.6)	34 (42.0)	26 (29.9)
減量	21 (4.4)	14 (2.9)	6 (7.4)	7 (8.0)
休薬	46 (9.7)	18 (3.8)	13 (16.0)	4 (4.6)
休薬又は減量	48 (10.1)	29 (6.1)	13 (16.0)	10 (11.5)
中止	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (1.1)
該当せず	25 (5.3)	21 (4.4)	8 (9.9)	4 (4.6)
併用薬投与	41 (8.6)	34 (7.2)	4 (4.9)	3 (3.4)
初発までの期間（週）				
n	169	133	37	28
中央値	4.6	4.1	3.7	2.1
最小値，最大値	0.4, 98.1	0.1, 107.9	0.4, 58.3	0.1, 107.9

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 6.1.3.14.1 を引用）

表 2.7.4-74 骨髄抑制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
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)
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)
白血球数減少	46 (9.7)	12 (2.5)	23 (4.8)	8 (1.7)	8 (9.9)	3 (3.7)	4 (4.6)	3 (3.4)
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)
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)
血小板減少症	33 (6.9)	9 (1.9)	28 (5.9)	6 (1.3)	3 (3.7)	2 (2.5)	3 (3.4)	1 (1.1)
好中球減少症	18 (3.8)	6 (1.3)	7 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.1)	0 (0.0)
白血球減少症	14 (2.9)	1 (0.2)	12 (2.5)	1 (0.2)	2 (2.5)	0 (0.0)	2 (2.3)	0 (0.0)
リンパ球数減少	12 (2.5)	8 (1.7)	10 (2.1)	6 (1.3)	3 (3.7)	2 (2.5)	4 (4.6)	2 (2.3)
ヘモグロビン減少	2 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
赤血球数減少	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨髄機能不全	2 (0.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱性好中球減少症	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球減少症	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
汎血球減少症	1 (0.2)	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）

2.7.4.2.1.8.3.16 低カルシウム血症事象

低カルシウム血症事象に関する有害事象概要を表 2.7.4-75 に，PT 別の低カルシウム血症事象に関する有害事象を表 2.7.4-76 に示した。

(1)全体集団

全体集団において，低カルシウム血症事象の発現率は本薬群で 1.1%（5/476 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 0.6%（3/476 例），ソラフェニブ群で 0.4%（2/475 例）であった。投与期間で調整した低カルシウム血症事象の発現頻度は本薬群で 0.02/SY，ソラフェニブ群で 0.03/SY であった（表 2.7.4-43）。Grade 3 以上の低カルシウム血症事象の発現率は本薬群で 0.4%（2/476 例），ソラフェニブ群で 0.2%（1/475 例）であり，Grade 3 以上の副作用は，本薬群で 1 例（0.2%）に認められた。Grade 4 又は Grade 5 の低カルシウム血症事象はいずれの群も認められなかった。

重篤な低カルシウム血症事象は本薬群で 1 例（0.2%）に認められた。また，低カルシウム血症事象による休薬又は減量は本薬群で 1 例（0.2%）に認められた。

低カルシウム血症事象の初発までの期間の中央値は本薬群で 31.7 週，ソラフェニブ群で 13.0 週であった。

(2)日本人集団

日本人集団では，低カルシウム血症事象は認められなかった。

表 2.7.4-75 低カルシウム血症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	5 (1.1)	8 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
副作用	3 (0.6)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3 以上の有害事象	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
最大グレード				
Grade 1	1 (0.2)	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 2	2 (0.4)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 3	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
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	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	1 (0.2)	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)
低カルシウム血症事象に対する処置 [a]				
変更なし	4 (0.8)	8 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
減量	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
休薬	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
休薬又は減量	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
該当せず	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
併用薬投与	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
初発までの期間（週）				
n	5	8	0	0
中央値	31.7	13.0	–	–
最小値，最大値	5.9, 51.9	2.0, 28.3	–	–

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 6.1.3.15.1 を引用）

表 2.7.4-76 低カルシウム血症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
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)
低カルシウム血症	4 (0.8)	2 (0.4)	4 (0.8)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カルシウム減少	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.8)	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）

2.7.4.2.1.8.3.17 創傷治癒遅延事象

創傷治癒遅延事象に関する有害事象概要を表 2.7.4-77 に，PT 別の創傷治癒遅延事象に関する有害事象を表 2.7.4-78 に示した。

(1)全体集団

全体集団において，創傷治癒遅延事象の発現率は本薬群で 0.2%（1/476 例），ソラフェニブ群で 0.6%（3/475 例）であった。また，副作用の発現率は本薬群で 0.2%（1/476 例），ソラフェニブ群で 0.2%（1/475 例）であった。投与期間で調整した創傷治癒遅延事象の発現頻度は本薬群で <0.01/SY，ソラフェニブ群で 0.02/SY であった（表 2.7.4-43）。創傷治癒遅延事象のうち，Grade 3 の事象は本薬群の 1 例（治癒不良）であり，他の事象は Grade 1 又は Grade 2 であった。本薬群で発現した Grade 3 の治癒不良は治験薬との因果関係を否定されなかった。

創傷治癒遅延事象による治験薬の投与中止は本薬群で 1 例に認められた。重篤な創傷治癒遅延事象，創傷治癒遅延事象による休薬又は減量はいずれの群でも認められなかった。

創傷治癒遅延事象の初発までの期間の中央値は本薬群で 23.1 週，ソラフェニブ群で 9.0 週であった。

(2)日本人集団

日本人集団では，創傷治癒遅延事象はソラフェニブ群で 1/87 例（1.1%）に認められ，本薬群では認められなかった。

表 2.7.4-77 創傷治癒遅延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	1 (0.2)	3 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
副作用	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (1.1)
Grade 3 以上の有害事象	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
最大グレード				
Grade 1	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Grade 2	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (1.1)
Grade 3	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)
創傷治癒遅延事象に対する処置 [a]				
変更なし	1 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (1.1)
減量	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
休薬	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
休薬又は減量	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中止	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
該当せず	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
併用薬投与	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
初発までの期間（週）				
n	1	3	0	1
中央値	23.1	9.0	–	14.9
最小値，最大値	23.1, 23.1	5.0, 14.9	–	14.9, 14.9

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 6.1.3.16.1 を引用）

表 2.7.4-78 創傷治癒遅延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
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)
治癒不良	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.1)	0 (0.0)
創合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.6)	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）

2.7.4.2.1.8.3.18 甲状腺機能低下事象

甲状腺機能低下事象に関する有害事象概要を表 2.7.4-79 に，PT 別の甲状腺機能低下事象に関する有害事象を表 2.7.4-80 に示した。

(1)全体集団

全体集団において，甲状腺機能低下事象の発現率は本薬群で 21.0%（100/476 例），ソラフェニブ群で 2.5%（12/475 例）であった。また，副作用の発現率は本薬群で 19.1%（91/476 例），ソラフェニブ群で 2.5%（12/475 例）であった。投与期間で調整した甲状腺機能低下事象の発現頻度は本薬群で 0.32/SY，ソラフェニブ群で 0.05/SY であった（表 2.7.4-43）。甲状腺機能低下事象はいずれの事象も 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。

重篤な甲状腺機能低下事象はいずれの群においても認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象はいずれの群でも認められず，休薬又は減量に至った事象は本薬群及びソラフェニブ群で各 1 例に認められたのみであった。

甲状腺機能低下事象の初発までの期間の中央値は本薬群で 8.1 週，ソラフェニブ群で 13.8 週であった。

(2)日本人集団

日本人集団において，甲状腺機能低下事象の発現率は本薬群で 49.4%（40/81 例），ソラフェニブ群で 4.6%（4/87 例）であった。また，甲状腺機能低下事象はいずれも副作用と判断された。本薬群の甲状腺機能低下事象の発現率は全体集団（21.0%）と比較して日本人集団（49.4%）で高かった。

表 2.7.4-79 甲状腺機能低下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	100 (21.0)	12 (2.5)	40 (49.4)	4 (4.6)
副作用	91 (19.1)	12 (2.5)	40 (49.4)	4 (4.6)
Grade 3 以上の有害事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
最大グレード				
Grade 1	48 (10.1)	10 (2.1)	20 (24.7)	3 (3.4)
Grade 2	52 (10.9)	2 (0.4)	20 (24.7)	1 (1.1)
Grade 3	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)
甲状腺機能低下事象に対する処置 [a]				
変更なし	97 (20.4)	11 (2.3)	39 (48.1)	4 (4.6)
減量	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
休薬	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
休薬又は減量	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
該当せず	3 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)
併用薬投与	52 (10.9)	2 (0.4)	20 (24.7)	1 (1.1)
初発までの期間（週）				
n	100	12	40	4
中央値	8.1	13.8	7.6	6.9
最小値，最大値	1.7, 68.1	1.1, 56.0	2.0, 36.3	1.1, 15.9

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 6.1.3.17.1 を引用）

表 2.7.4-80 甲状腺機能低下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
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)
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)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	23 (4.8)	0 (0.0)	4 (0.8)	0 (0.0)	7 (8.6)	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）

本薬群において，甲状腺機能低下事象の発現率が高かったことから（本薬群 21.0%，ソラフェニブ群 2.5%），甲状腺刺激ホルモン（TSH）について，ベースライン及び投与後の最悪値を基準

値上限で分類し，集計した（表 2.7.4-81）。

(1)全体集団

全体集団において，ベースラインの TSH が基準値上限を超える被験者の割合は本薬群（10.4%，47/454 例）とソラフェニブ群（9.9%，46/463 例）で大きな違いはなかった。投与後の最悪値では，基準値上限を超える被験者の割合は本薬群（69.6%，316/454 例）でソラフェニブ群（32.2%，149/463 例）と比較して高かった。

(2)日本人集団

日本人集団において，ベースラインの TSH が基準値上限を超える被験者の割合は本薬群（17.7%，14/79 例）とソラフェニブ群（21.8%，19/87 例）で大きな違いはなかった。投与後の最悪値では，基準値上限を超える被験者の割合は，全体集団と同様に本薬群（83.5%，66/79 例）でソラフェニブ群（40.2%，35/87 例）と比較して高かった。

表 2.7.4-81 TSH のカテゴリカル集計（国際共同 304 試験，安全性解析対象集団）

時期 分類	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)
例数	454	463	79	87
ベースライン，n (%)				
≤ULN	407 (89.6)	417 (90.1)	65 (82.3)	68 (78.2)
>ULN	47 (10.4)	46 (9.9)	14 (17.7)	19 (21.8)
投与後の最悪値，n (%)				
≤ULN	138 (30.4)	314 (67.8)	13 (16.5)	52 (59.8)
>ULN	316 (69.6)	149 (32.2)	66 (83.5)	35 (40.2)

ULN = upper limit of normal, TSH = thyroid stimulating hormone.
中央検査測定施設のデータを使用
投与前後のデータを有する被験者を対象とした。

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 12.1.1 を引用）

2.7.4.2.1.8.3.19 肝性脳症事象

肝性脳症事象に関する有害事象概要を表 2.7.4-82 に，PT 別の肝性脳症事象に関する有害事象を表 2.7.4-83 に示した。

(1)全体集団

全体集団において，肝性脳症事象の発現率は本薬群で 8.4%（40/476 例），ソラフェニブ群で 2.7%（13/475 例）であった。また，副作用の発現率は本薬群で 3.8%（18/476 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肝性脳症事象の発現頻度は本薬群で 0.18/SY，ソラフェニブ群で 0.06/SY であった（表 2.7.4-43）。Grade 3 以上の肝性脳症事象の発現率は本薬群で 5.5%（26/476 例），ソラフェニブ群で 1.9%（9/475 例），Grade 3 以上の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 0.4%（2/475 例）であった。投与期間で調整した Grade 3 以上の肝性脳症事象の発現頻度は本薬群で 0.11/SY，ソラフェニブ群で 0.04/SY

であった（表 2.7.4-43）。

重篤な肝性脳症事象は本薬群で 5.0%（24/476 例）に認められた。本薬群で認められた重篤な肝性脳症事象は，肝性脳症が 21 例，肝性昏睡が 3 例であった。死亡に至った肝性脳症事象は本薬群で 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肝性脳症事象は，肝性脳症，肝性昏睡（各 2 例）であり，いずれも治験薬との因果関係を否定された。肝性脳症事象により本薬群の 32 例（6.7%）が併用薬の投与を受けた。また，本薬群で肝性脳症事象により治験薬の投与を中止した被験者は 8 例（1.7%），休薬又は減量した被験者は 21 例（4.4%）であった。

肝性脳症事象の初発までの期間の中央値は本薬群で 4.3 週，ソラフェニブ群で 16.1 週であった。また，PT 別発現時期別の集計結果（表 2.7.4-24）より，本薬群の肝性脳症の発現率は，投与後 1～3 ヵ月で 5.5%（26/476 例），4～6 ヵ月で 2.5%（9/353 例），7～9 ヵ月で 2.6%（6/234 例），10～12 ヵ月で 1.7%（3/177 例），12 ヵ月超で 1.8%（2/109 例）であった。

(2)日本人集団

日本人集団において，肝性脳症事象の発現率は本薬群で 11.1%（9/81 例），ソラフェニブ群で 2.3%（2/87 例）であった。また，副作用の発現率は本薬群で 7.4%（6/81 例），ソラフェニブ群で 1.1%（1/87 例）であった。Grade 3 以上の肝性脳症事象の発現率は本薬群で 6.2%（5/81 例），ソラフェニブ群で 2.3%（2/87 例），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 1.1%（1/87 例）であった。重篤な肝性脳症事象は本薬群で 5 例（6.2%）に認められ，いずれも肝性脳症であった。日本人集団において，死亡に至った肝性脳症事象は認められなかった。

肝性脳症事象により本薬群の 7 例（8.6%）が併用薬の投与を受けた。また，本薬群で肝性脳症事象により治験薬の投与を中止した被験者は 2 例（2.5%），休薬又は減量した被験者は 6 例（7.4%）であった。