表 2.7.4-82 肝性脳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	40 (8.4)	13 (2.7)	9 (11.1)	2 (2.3)
副作用	18 (3.8)	4 (0.8)	6 (7.4)	1 (1.1)
Grade 3 以上の有害事象	26 (5.5)	9 (1.9)	5 (6.2)	2 (2.3)
最大グレード				
Grade 1	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (1.2)	0 (0.0)
Grade 2	12 (2.5)	2 (0.4)	3 (3.7)	0 (0.0)
Grade 3	19 (4.0)	7 (1.5)	4 (4.9)	2 (2.3)
Grade 4	3 (0.6)	2 (0.4)	1 (1.2)	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	9 (1.9)	2 (0.4)	2 (2.5)	1 (1.1)
重篤な有害事象	24 (5.0)	5 (1.1)	5 (6.2)	1 (1.1)
死亡に至った有害事象	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝性脳症事象に対する処置 [a]				
変更なし	15 (3.2)	5 (1.1)	2 (2.5)	0 (0.0)
減量	10 (2.1)	1 (0.2)	3 (3.7)	0 (0.0)
休薬	16 (3.4)	4 (0.8)	4 (4.9)	1 (1.1)
休薬又は減量	21 (4.4)	4 (0.8)	6 (7.4)	1 (1.1)
中止	8 (1.7)	1 (0.2)	2 (2.5)	0 (0.0)
該当せず	10 (2.1)	4 (0.8)	2 (2.5)	1 (1.1)
併用薬投与	32 (6.7)	7 (1.5)	7 (8.6)	2 (2.3)
初発までの期間（週）				
n	40	13	9	2
中央値	4.3	16.1	3.1	13.6
最小値，最大値	0.3, 52.1	1.3, 68.1	1.0, 34.6	1.6, 25.7

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 6.1.3.18.1 を引用）

表 2.7.4-83 肝性脳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
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)
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)
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)
脳症	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝性脳症	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）

2.7.4.2.1.8.4 MTD の検討（国際共同 202 試験）

国際共同 202 試験の第 1 相パートにおいて，Child-Pugh スコア 5～6 及び Child-Pugh スコア 7～8 の切除不能な肝細胞癌患者を対象に MTD を検討した。

DLT は第 1 サイクルの最終日（Day 28）までに発現した治験薬との因果関係が関連ありと判断された下記の毒性とした。

(1)Grade 4 以上の血液毒性及び輸血を要する Grade 3 の血小板減少
(2)Grade 3 以上の非血液毒性。ただし，

1)治療が不要な臨床検査異常値は除く
2)高血圧が発現した場合には降圧剤にてコントロール不良の Grade 4 の高血圧を DLT とした。
3)施設基準値の 10 倍を超える AST/ALT 上昇は DLT とした。
4)尿試験紙にて 4+の蛋白尿を認めた場合は，DLT とした。ただし，尿試験紙で Grade 3 を判断できない場合で，3+の蛋白尿を認めた時は，24 時間蓄尿を実施し，24 時間の尿蛋白量が 3.50 g を超えた蛋白尿を DLT とした。
5)下痢・嘔吐・悪心が発現した場合には，支持療法を可とした。支持療法によりコントロール不良の Grade 3 以上の下痢・嘔吐・悪心を DLT とした。
(3)治療サイクル中の服薬回数が，毒性発現のため規定投与回数の 75%に満たない場合は DLT とみなすこととした。病態悪化による投与中止又は被験薬の毒性以外の理由で，服薬率が 75%未満の場合は DLT としないこととした。

国際共同 202 試験において，DLT は 5 例に認められた（表 2.7.4-84）。

Child-Pugh スコア 5～6 の被験者では本薬 12 mg 及び 16 mg（QD）の投与を行い，12 mg 群の 1 例に DLT（発熱及び嘔吐による規定投与回数が 75%未満），16 mg 群の 2 例に DLT（肝機能障害及び肝性脳症 1 例，Grade 3 の蛋白尿 1 例）が認められた。

Child-Pugh スコア 7～8 の被験者では 12 mg 及び 8 mg QD の投与を行った。12 mg 群の 2 例に DLT（肝性脳症 1 例，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，高ビリルビン血症及びクレアチニン増加による規定投与回数が 75%未満 1 例）が認められたため，増量基準に従い，8 mg QD に移行したが DLT の発現はなかった。

MTD は，Child-Pugh スコア 5～6，Child-Pugh スコア 7～8 ともに DLT 発現が 6 例中 0 又は 1 例であった最高用量と定義した。上記の結果より，MTD は Child-Pugh スコア 5～6 の被験者で 12 mg QD，Child-Pugh スコア 7～8 の被験者で 8 mg QD と判断された。

表 2.7.4-84 DLT の概要（国際共同 202 試験：第 1 相，安全性解析対象集団）

開始用量	投与例数	DLT 例数（被験者識別コード）	DLT の詳細
Child-Pugh スコア 5～6			
12 mg	6	1（10011003）	治療サイクル中の服薬回数が毒性発現（発熱及び嘔吐）により規定投与回数の 75%に満たなかった
16 mg	3	1（10021006）	Grade 3 以上の非血液毒性（Grade 3 の肝機能障害及び肝性脳症）
		1（10021007）	蛋白尿（4+）又は 24 時間の尿蛋白量が 3.5 g を超えた蛋白尿（Grade 3 の蛋白尿）
Child-Pugh スコア 7～8			
8 mg	6	0	該当せず
12 mg	5	1（10012002）	Grade 3 以上の非血液毒性（Grade 3 の肝性脳症）
		1（10012005）	治療サイクル中の服薬回数が，毒性発現（Grade 3 のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，Grade 3 の高ビリルビン血症，Grade 2 のクレアチニン増加）により規定投与回数の 75%に満たなかった

DLT = dose limiting toxicity.

（表 2.7.6.2-23 を引用）

2.7.4.2.1.9 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.9.1 国際共同 304 試験

国際共同 304 試験における器官別大分類別の有害事象を表 2.7.4-85 に示した。

(1)全体集団

全体集団において，本薬群の有害事象発現率が最も高かった器官別大分類は，胃腸障害（77.9%）であり，次いで臨床検査（63.9%），一般・全身障害および投与部位の状態（59.7%），皮膚および皮下組織障害（49.8%）であった。また，ソラフェニブ群の有害事象発現率が最も高かった器官別大分類は，胃腸障害（75.2%）であり，次いで皮膚および皮下組織障害（74.3%），臨床検査（53.7%），一般・全身障害および投与部位の状態（51.2%）であった。

(2)日本人集団

日本人集団において，本薬群の有害事象発現率が最も高かった器官別大分類は，胃腸障害（81.5%）であり，次いで皮膚および皮下組織障害（71.6%），臨床検査（66.7%），代謝および栄養障害（65.4%）であった。また，ソラフェニブ群の有害事象発現率が最も高かった器官別大分類は，皮膚および皮下組織障害（89.7%）であり，次いで胃腸障害（73.6%），臨床検査（50.6%），一般・全身障害および投与部位の状態，代謝および栄養障害（各 37.9%）であった。

表 2.7.4-85 器官別大分類別有害事象（国際共同 304 試験，安全性解析対象集団）

器官別大分類	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)
全有害事象	470 (98.7)	472 (99.4)	81 (100.0)	87 (100.0)
胃腸障害	371 (77.9)	357 (75.2)	66 (81.5)	64 (73.6)
臨床検査	304 (63.9)	255 (53.7)	54 (66.7)	44 (50.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	284 (59.7)	243 (51.2)	50 (61.7)	33 (37.9)
皮膚および皮下組織障害	237 (49.8)	353 (74.3)	58 (71.6)	78 (89.7)
代謝および栄養障害	220 (46.2)	196 (41.3)	53 (65.4)	33 (37.9)
血管障害	214 (45.0)	152 (32.0)	43 (53.1)	42 (48.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	213 (44.7)	148 (31.2)	47 (58.0)	29 (33.3)
筋骨格系および結合組織障害	180 (37.8)	132 (27.8)	30 (37.0)	20 (23.0)
神経系障害	163 (34.2)	106 (22.3)	30 (37.0)	16 (18.4)
腎および尿路障害	151 (31.7)	84 (17.7)	42 (51.9)	24 (27.6)
感染症および寄生虫症	144 (30.3)	134 (28.2)	38 (46.9)	32 (36.8)
肝胆道系障害	85 (17.9)	54 (11.4)	19 (23.5)	14 (16.1)
血液およびリンパ系障害	84 (17.6)	78 (16.4)	15 (18.5)	13 (14.9)
内分泌障害	84 (17.6)	12 (2.5)	35 (43.2)	5 (5.7)
精神障害	56 (11.8)	46 (9.7)	10 (12.3)	6 (6.9)
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）	51 (10.7)	57 (12.0)	13 (16.0)	13 (14.9)
心臓障害	38 (8.0)	30 (6.3)	8 (9.9)	5 (5.7)
傷害，中毒および処置合併症	30 (6.3)	25 (5.3)	6 (7.4)	9 (10.3)
生殖系および乳房障害	26 (5.5)	19 (4.0)	6 (7.4)	2 (2.3)
眼障害	17 (3.6)	13 (2.7)	3 (3.7)	3 (3.4)
耳および迷路障害	15 (3.2)	10 (2.1)	3 (3.7)	1 (1.1)
免疫系障害	3 (0.6)	5 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.1)
先天性，家族性および遺伝性障害	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(%)
各項目において，同一被験者に 2 件以上発現した場合は，1 例として集計した。

（付録 2.7.4.1 を引用）

2.7.4.2.1.9.2 肝細胞癌合計

肝細胞癌合計における器官別大分類別の有害事象を表 2.7.4-86 に示した。

有害事象発現率が高かった器官別大分類は胃腸障害（78.6%）であり，次いで臨床検査（64.5%），一般・全身障害および投与部位の状態（60.5%），皮膚および皮下組織障害（51.8%）であった。

表 2.7.4-86 器官別大分類別有害事象（肝細胞癌合計，安全性解析対象集団）

器官別大分類	肝細胞癌合計 (N=496)
全有害事象	490 (98.8)
胃腸障害	390 (78.6)
臨床検査	320 (64.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	300 (60.5)
皮膚および皮下組織障害	257 (51.8)
代謝および栄養障害	235 (47.4)
血管障害	231 (46.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	225 (45.4)
筋骨格系および結合組織障害	190 (38.3)
神経系障害	172 (34.7)
腎および尿路障害	162 (32.7)
感染症および寄生虫症	155 (31.3)
血液およびリンパ系障害	94 (19.0)
内分泌障害	86 (17.3)
肝胆道系障害	85 (17.1)
精神障害	60 (12.1)
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）	54 (10.9)
心臓障害	38 (7.7)
傷害，中毒および処置合併症	31 (6.3)
生殖系および乳房障害	27 (5.4)
眼障害	18 (3.6)
耳および迷路障害	16 (3.2)
免疫系障害	3 (0.6)

MedDRA Version 19.1
数字は例数，(　)内は発現率(%)
各項目において，同一被験者に 2 件以上発現した場合は，1 例として集計した。

（付録 2.7.4.9 を引用）

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡又は重篤な有害事象の叙述については，各試験の総括報告書及び 2.7.6 項に示した（表 2.7.4-87）。

表 2.7.4-87 死亡又は重篤な有害事象の叙述の記載箇所

試験名	添付資料番号	総括報告書等の記載箇所	2.7.6 項の記載箇所
国際共同 304 試験	5.3.5.1.1	14.3.3 項	付録 2.7.6-3
国際共同 202 試験	5.3.5.2.1	14.3.3 項	付録 2.7.6-8

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 国際共同 304 試験

国際共同 304 試験の臨床検査値について，投与後の測定値の Grade が 3 又は 4 であった場合を TEMAV とみなし，集計を行った。国際共同 304 試験の臨床検査項目別の TEMAV の集計結果を表 2.7.4-88 に示した。

(1)全体集団

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

(2)日本人集団

日本人集団において，本薬群で発現率が 10%以上の TEMAV は GGT 異常高値 17.3%（14/81 例），Na 異常低値 13.6%（11/81 例），リパーゼ異常高値 13.0%（6/46 例），血小板数異常低値，ビリルビン異常高値各 11.1%（9/81 例）であった。ソラフェニブ群で発現率が 10%以上の TEMAV は AST 異常高値 18.4%（16/87 例），リパーゼ異常高値 15.6%（7/45 例），血小板数異常低値，GGT 異常高値各 13.8%（12/87 例）リンパ球数異常低値 11.8%（10/85 例）であった。全体集団と比べ日本人集団で本薬群の発現率が 5%以上高い TEMAV（全体集団，日本人集団の順に記載）は，リパーゼ異常高値（6.5%，13.0%）であった。また，日本人集団と比べ全体集団で本薬群の発現率が 5%以上高い TEMAV（全体集団，日本人集団の順に記載）は，GGT 異常高値（31.4%，17.3%）であった。

表 2.7.4-88 臨床検査項目別の TEMAV（国際共同 304 試験，安全性解析対象集団）

臨床検査項目	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)
ヘモグロビン量				
異常低値	20/469 (4.3)	24/471 (5.1)	7/81 (8.6)	7/87 (8.0)
異常高値	1/469 (0.2)	0/471 (0.0)	0/81 (0.0)	0/87 (0.0)
血小板数				
異常低値	46/467 (9.9)	37/471 (7.9)	9/81 (11.1)	12/87 (13.8)
白血球数				
異常低値	27/469 (5.8)	14/471 (3.0)	4/81 (4.9)	3/87 (3.4)
異常高値	0/469 (0.0)	0/471 (0.0)	0/81 (0.0)	0/87 (0.0)
好中球数				
異常低値	35/467 (7.5)	16/467 (3.4)	7/80 (8.8)	0/85 (0.0)
リンパ球数				
異常低値	43/467 (9.2)	51/466 (10.9)	7/80 (8.8)	10/85 (11.8)
異常高値	0/467 (0.0)	0/466 (0.0)	0/80 (0.0)	0/85 (0.0)
クレアチニン				
異常高値	10/470 (2.1)	11/472 (2.3)	1/81 (1.2)	2/87 (2.3)
AST				
異常高値	57/470 (12.1)	85/473 (18.0)	8/81 (9.9)	16/87 (18.4)
ALT				
異常高値	37/470 (7.9)	44/473 (9.3)	7/81 (8.6)	8/87 (9.2)
ALP				
異常高値	31/470 (6.6)	25/472 (5.3)	5/81 (6.2)	0/87 (0.0)
ビリルビン				
異常高値	62/470 (13.2)	45/472 (9.5)	9/81 (11.1)	7/87 (8.0)
K				
異常高値	14/469 (3.0)	10/472 (2.1)	1/81 (1.2)	1/87 (1.1)
異常低値	17/469 (3.6)	18/472 (3.8)	4/81 (4.9)	2/87 (2.3)
Na				
異常高値	0/469 (0.0)	2/472 (0.4)	0/81 (0.0)	0/87 (0.0)
異常低値	72/469 (15.4)	46/472 (9.7)	11/81 (13.6)	5/87 (5.7)
Ca				
異常高値	0/254 (0.0)	2/233 (0.9)	0/43 (0.0)	0/47 (0.0)
異常低値	2/254 (0.8)	0/233 (0.0)	0/43 (0.0)	0/47 (0.0)
総コレステロール				
異常高値	2/465 (0.4)	6/471 (1.3)	0/81 (0.0)	1/87 (1.1)
アルブミン				
異常低値	13/468 (2.8)	4/471 (0.8)	4/81 (4.9)	0/87 (0.0)
アミラーゼ				
異常高値	3/280 (1.1)	10/261 (3.8)	0/46 (0.0)	5/46 (10.9)
リパーゼ				
異常高値	18/278 (6.5)	43/260 (16.5)	6/46 (13.0)	7/45 (15.6)
GGT				
異常高値	146/465 (31.4)	177/470 (37.7)	14/81 (17.3)	12/87 (13.8)

数字は該当例数/解析対象例数，（　）内は解析対象例数に対する割合(%)

ALP = alkaline phosphatase, ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase, Ca = calcium, GGT = gamma-glutamyltransferase, K = potassium, Na = sodium.

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 7.1.5，Table 7.1.6 を引用）

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

バイタルサインのうち，血圧については，特に関心のある有害事象として 2.7.4.2.1.8.3.2 項に示した。

体重について，いずれの群も投与直前（中央値：本薬群 66.2 kg，ソラフェニブ群 67.0 kg）と比較して体重減少が認められ，治験薬投与終了時の体重の変化量の中央値は本薬群で–1.9 kg（最小値，最大値：–31.5, 10.5 kg），ソラフェニブ群で–2.5 kg（最小値，最大値：–27.0, 11.5 kg）であった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.5.1）。

2.7.4.4.2 心電図

国際共同 304 試験の QTc のカテゴリカル解析の結果を表 2.7.4-89 に示した。

(1)全体集団

全体集団において，QTcF の測定値が 450 ms 超，480 ms 超，500 ms 超の被験者の割合は本薬群でぞれぞれ 25.4%（116/456 例），5.9%（27/456 例），2.4%（11/456 例），ソラフェニブ群でそれぞれ 20.5%（95/463 例），6.0%（28/463 例），2.4%（11/463 例）であった。QTcF の投与前からの変化量が 30 ms 超の被験者の割合は，本薬群で 26.5%（121/456 例），ソラフェニブ群で 19.2%（89/463 例）であった。また，QTcF の投与前からの変化量が 60 ms 超の被験者の割合は，本薬群で 8.1%（37/456 例），ソラフェニブ群で 4.3%（20/463 例）であった。

(2)日本人集団

日本人集団において，QTcF の測定値が 450 ms 超，480 ms 超，500 ms 超の被験者の割合は本薬群でぞれぞれ 22.5%（18/80 例），3.8%（3/80 例），1.3%（1/80 例），ソラフェニブ群でそれぞれ 12.6%（11/87 例），2.3%（2/87 例），0.0%（0/87 例）であった。QTcF の投与前からの変化量が 30 ms 超の被験者の割合は，本薬群で 7.5%（6/80 例），ソラフェニブ群で 10.3%（9/87 例）であった。また，QTcF の投与前からの変化量が 60 ms 超の被験者の割合は，本薬群で 1.3%（1/80 例），ソラフェニブ群で 0.0%（0/87 例）であった。

表 2.7.4-89 QTc のカテゴリカル解析（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)
QTc Fridericia				
n	456	463	80	87
測定値，n (%)				
>450 ms	116 (25.4)	95 (20.5)	18 (22.5)	11 (12.6)
>480 ms	27 (5.9)	28 (6.0)	3 (3.8)	2 (2.3)
>500 ms	11 (2.4)	11 (2.4)	1 (1.3)	0 (0.0)
投与前からの変化量，n (%)				
>30 ms	121 (26.5)	89 (19.2)	6 (7.5)	9 (10.3)
>60 ms	37 (8.1)	20 (4.3)	1 (1.3)	0 (0.0)
QTc Bazett				
n	373	386	80	87
測定値，n (%)				
>450 ms	188 (50.4)	152 (39.4)	38 (47.5)	32 (36.8)
>480 ms	40 (10.7)	48 (12.4)	9 (11.3)	6 (6.9)
>500 ms	14 (3.8)	19 (4.9)	2 (2.5)	2 (2.3)
投与前からの変化量，n (%)				
>30 ms	138 (37.0)	112 (29.0)	12 (15.0)	17 (19.5)
>60 ms	37 (9.9)	30 (7.8)	3 (3.8)	2 (2.3)

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 9.1.1 を引用）

2.7.4.4.3 心エコー

国際共同 304 試験において，心エコー検査（又は心臓スキャンマルチゲート収集法）を用いて左心室駆出分画率（LVEF）を評価した。LVEF の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表 2.7.4-90（全体集団）に示した。

(1)全体集団

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

(2)日本人集団

日本人集団では，ベースライン及び投与後の時点ともに軽度以上の機能不全が認められた被験者はなかった（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 11.1.1）。

表 2.7.4-90 LVEF 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			
		過剰収縮/正常 n (%)	軽度機能不全 n (%)	中等度機能不全 n (%)	高度機能不全 n (%)
本薬群 (N=245)	過剰収縮/正常	242 (98.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度機能不全	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度機能不全	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度機能不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ソラフェニブ群 (N=274)	過剰収縮/正常	268 (97.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	軽度機能不全	2 (0.7)	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	中等度機能不全	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	高度機能不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

投与前後のデータを有する被験者を対象とした。
LVEF = left ventricular ejection fraction.

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.8.2 を引用）

2.7.4.4.4 ECOG-PS

国際共同 304 試験の ECOS-PS の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表 2.7.4-91（全体集団）及び表 2.7.4-92（日本人集団）に示した。

(1)全体集団

全体集団において，ベースラインと比較して ECOG-PS が 1 以上悪化した被験者の割合は本薬群で 43.3%（201/464 例），ソラフェニブ群で 40.0%（187/468 例）であった。

(2)日本人集団

日本人集団において，ベースラインと比較して ECOG-PS が 1 以上悪化した被験者の割合は本薬群で 45.0%（36/80 例），ソラフェニブ群で 32.2%（28/87 例）であった。

表 2.7.4-91 ECOG-PS 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			
		0 n (%)	1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)
本薬群（N=464）	0	131 (28.2)	4 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1	113 (24.4)	128 (27.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	2	32 (6.9)	24 (5.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3	22 (4.7)	7 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	4	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	5	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
ソラフェニブ群（N=468）	0	155 (33.1)	7 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1	110 (23.5)	119 (25.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
	2	20 (4.3)	31 (6.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3	8 (1.7)	12 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	4	3 (0.6)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
	5	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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 5.3.5.1.1 の Table 14.3.7 を引用）

表 2.7.4-92 ECOG-PS 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			
		0 n (%)	1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)
本薬群（N=80）	0	40 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1	22 (27.5)	4 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	2	7 (8.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3	7 (8.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ソラフェニブ群（N=87）	0	52 (59.8)	1 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	1	18 (20.7)	6 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
	2	2 (2.3)	3 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3	3 (3.4)	2 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	4	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	5	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

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 10.1.1 を引用）

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

国際共同 304 試験を対象に，内因性要因（年齢，性別，人種，ECOG-PS）による本薬の安全性への影響を検討した。

2.7.4.5.1.1 年齢

国際共同 304 試験の年齢別の有害事象の概要を表 2.7.4-93 に示した。本薬群において，65 歳未満の被験者の割合は 56.5%，65 歳以上 75 歳未満の被験者の割合は 31.5%，75 歳以上の被験者の割合は 12.0%であった。

本薬群について，Grade 3 以上の有害事象（65 歳未満 69.5%，65 歳以上 75 歳未満 78.7%，75 歳以上 91.2%），Grade 3 以上の副作用（65 歳未満 51.3%，65 歳以上 75 歳未満 61.3%，75 歳以上 70.2%），治験薬の投与中止に至った有害事象（65 歳未満 16.0%，65 歳以上 75 歳未満 22.0%，75 歳以上 31.6%），治験薬の休薬又は減量に至った有害事象（65 歳未満 57.6%，65 歳以上 75 歳未満 64.0%，75 歳以上 75.4%）の発現率は年齢に伴って高くなった。

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特に関心のある有害事象について，年齢別に集計した結果を表 2.7.4-94 に示した。特に関心のある有害事象のうち，本薬群の全 Grade，Grade 3 以上の蛋白尿事象，肝性脳症事象及び Grade 3 以上の高血圧事象の発現率は，年齢に伴って高くなる傾向が認められた。その他については年齢によって大きな違いはなかった。

表 2.7.4-93 年齢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）

	65 歳未満		65 歳以上 75 歳未満		75 歳以上	
	本薬群 (N=269)	ソラフェニブ群 (N=282)	本薬群 (N=150)	ソラフェニブ群 (N=126)	本薬群 (N=57)	ソラフェニブ群 (N=67)
有害事象	263 (97.8)	280 (99.3)	150 (100.0)	125 (99.2)	57 (100.0)	67 (100.0)
副作用	250 (92.9)	266 (94.3)	143 (95.3)	123 (97.6)	54 (94.7)	63 (94.0)
Grade 3 以上の有害事象	187 (69.5)	176 (62.4)	118 (78.7)	93 (73.8)	52 (91.2)	47 (70.1)
Grade 3 以上の副作用	138 (51.3)	119 (42.2)	92 (61.3)	75 (59.5)	40 (70.2)	37 (55.2)
重篤な有害事象	113 (42.0)	75 (26.6)	62 (41.3)	47 (37.3)	30 (52.6)	22 (32.8)
死亡に至った有害事象	33 (12.3)	21 (7.4)	20 (13.3)	11 (8.7)	8 (14.0)	4 (6.0)
死亡以外の重篤な有害事象	105 (39.0)	65 (23.0)	56 (37.3)	42 (33.3)	28 (49.1)	21 (31.3)
投与中止に至った有害事象	43 (16.0)	30 (10.6)	33 (22.0)	23 (18.3)	18 (31.6)	16 (23.9)
減量に至った有害事象	82 (30.5)	87 (30.9)	70 (46.7)	59 (46.8)	32 (56.1)	39 (58.2)
休薬に至った有害事象	129 (48.0)	100 (35.5)	82 (54.7)	58 (46.0)	37 (64.9)	35 (52.2)
休薬又は減量に至った有害事象	155 (57.6)	134 (47.5)	96 (64.0)	83 (65.9)	43 (75.4)	47 (70.1)

数字は例数，(　)内は発現率(%)

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.1.1.1.1.1，Table 5.1.1.3.1.1 を引用）

表 2.7.4-94 年齢別の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）

	65 歳未満				65 歳以上 75 歳未満				75 歳以上			
	本薬群 (N=269)		ソラフェニブ群 (N=282)		本薬群 (N=150)		ソラフェニブ群 (N=126)		本薬群 (N=57)		ソラフェニブ群 (N=67)	
	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 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
高血圧事象	111 (41.3)	49 (18.2)	76 (27.0)	34 (12.1)	70 (46.7)	42 (28.0)	46 (36.5)	24 (19.0)	31 (54.4)	21 (36.8)	25 (37.3)	11 (16.4)
出血事象	63 (23.4)	14 (5.2)	38 (13.5)	8 (2.8)	40 (26.7)	9 (6.0)	23 (18.3)	9 (7.1)	14 (24.6)	1 (1.8)	15 (22.4)	5 (7.5)
動脈血栓塞栓事象	7 (2.6)	6 (2.2)	5 (1.8)	3 (1.1)	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2.4)	2 (1.6)	3 (5.3)	2 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
静脈血栓塞栓事象	11 (4.1)	5 (1.9)	6 (2.1)	4 (1.4)	6 (4.0)	5 (3.3)	2 (1.6)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)
肝障害事象	135 (50.2)	76 (28.3)	116 (41.1)	65 (23.0)	62 (41.3)	33 (22.0)	57 (45.2)	33 (26.2)	30 (52.6)	15 (26.3)	25 (37.3)	13 (19.4)
腎障害事象	14 (5.2)	4 (1.5)	7 (2.5)	4 (1.4)	15 (10.0)	4 (2.7)	8 (6.3)	1 (0.8)	5 (8.8)	1 (1.8)	4 (6.0)	1 (1.5)
蛋白尿事象	53 (19.7)	10 (3.7)	27 (9.6)	3 (1.1)	49 (32.7)	12 (8.0)	19 (15.1)	1 (0.8)	23 (40.4)	6 (10.5)	12 (17.9)	4 (6.0)
消化管穿孔／瘻孔形成事象	7 (2.6)	4 (1.5)	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (1.3)	1 (0.7)	2 (1.6)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)
可逆性後白質脳症症候群事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)	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	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
QT 延長事象	20 (7.4)	1 (0.4)	13 (4.6)	3 (1.1)	10 (6.7)	4 (2.7)	6 (4.8)	2 (1.6)	3 (5.3)	0 (0.0)	5 (7.5)	0 (0.0)
手足症候群事象	72 (26.8)	7 (2.6)	151 (53.5)	30 (10.6)	49 (32.7)	5 (3.3)	64 (50.8)	16 (12.7)	12 (21.1)	2 (3.5)	34 (50.7)	8 (11.9)
感染症事象	74 (27.5)	19 (7.1)	71 (25.2)	14 (5.0)	50 (33.3)	15 (10.0)	38 (30.2)	8 (6.3)	20 (35.1)	6 (10.5)	25 (37.3)	5 (7.5)
骨髄抑制事象	93 (34.6)	37 (13.8)	73 (25.9)	26 (9.2)	59 (39.3)	30 (20.0)	42 (33.3)	17 (13.5)	17 (29.8)	8 (14.0)	18 (26.9)	6 (9.0)
低カルシウム血症事象	3 (1.1)	0 (0.0)	4 (1.4)	1 (0.4)	2 (1.3)	2 (1.3)	4 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
創傷治癒遅延事象	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺機能低下事象	44 (16.4)	0 (0.0)	8 (2.8)	0 (0.0)	42 (28.0)	0 (0.0)	2 (1.6)	0 (0.0)	14 (24.6)	0 (0.0)	2 (3.0)	0 (0.0)
肝性脳症事象	18 (6.7)	14 (5.2)	3 (1.1)	3 (1.1)	12 (8.0)	7 (4.7)	6 (4.8)	4 (3.2)	10 (17.5)	5 (8.8)	4 (6.0)	2 (3.0)

数字は例数，( )内は発現率(%)

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 6.1.1.1.1 を引用）

2.7.4.5.1.2 性別

国際共同 304 試験の性別による有害事象の概要を表 2.7.4-95 に示した。本薬群の大部分は男性（84.7%）であり，女性の割合は 15.3%であった。

本薬群について，Grade 3 以上の有害事象（男性 73.4%，女性 83.6%），Grade 3 以上の副作用（男性 54.8%，女性 67.1%），治験薬の休薬又は減量に至った有害事象（男性 60.0%，女性 71.2%）の発現率は男性と比較して女性で高かった。

性別による特に関心のある有害事象の概要を表 2.7.4-96 に示した。特に関心のある有害事象のうち，本薬群の全 Grade，Grade 3 以上の高血圧事象及び Grade 3 以上の骨髄抑制事象の発現率は男性と比較して女性で高かった。その他については男性と女性で大きな違いはなかった。

表 2.7.4-95 性別による有害事象の概要（国際共同 304 試験，安全性解析対象集団）

	男性		女性	
	本薬群 (N=403)	ソラフェニブ群 (N=400)	本薬群 (N=73)	ソラフェニブ群 (N=75)
有害事象	397 (98.5)	397 (99.3)	73 (100.0)	75 (100.0)
副作用	375 (93.1)	380 (95.0)	72 (98.6)	72 (96.0)
Grade 3 以上の有害事象	296 (73.4)	260 (65.0)	61 (83.6)	56 (74.7)
Grade 3 以上の副作用	221 (54.8)	186 (46.5)	49 (67.1)	45 (60.0)
重篤な有害事象	177 (43.9)	117 (29.3)	28 (38.4)	27 (36.0)
死亡に至った有害事象	54 (13.4)	32 (8.0)	7 (9.6)	4 (5.3)
死亡以外の重篤な有害事象	164 (40.7)	103 (25.8)	25 (34.2)	25 (33.3)
投与中止に至った有害事象	78 (19.4)	56 (14.0)	16 (21.9)	13 (17.3)
減量に至った有害事象	150 (37.2)	148 (37.0)	34 (46.6)	37 (49.3)
休薬に至った有害事象	205 (50.9)	161 (40.3)	43 (58.9)	32 (42.7)
休薬又は減量に至った有害事象	242 (60.0)	218 (54.5)	52 (71.2)	46 (61.3)

数字は例数，(　)内は発現率(%)

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.1.1.1.1.2，Table 5.1.1.3.1.2 を引用）

表 2.7.4-96 性別による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）

	男性				女性			
	本薬群 (N=403)		ソラフェニブ群 (N=400)		本薬群 (N=73)		ソラフェニブ群 (N=75)	
	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	171 (42.4)	87 (21.6)	123 (30.8)	57 (14.3)	41 (56.2)	25 (34.2)	24 (32.0)	12 (16.0)
出血事象	100 (24.8)	21 (5.2)	59 (14.8)	15 (3.8)	17 (23.3)	3 (4.1)	17 (22.7)	7 (9.3)
動脈血栓塞栓事象	10 (2.5)	8 (2.0)	7 (1.8)	5 (1.3)	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.3)	0 (0.0)
静脈血栓塞栓事象	16 (4.0)	10 (2.5)	9 (2.3)	6 (1.5)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝障害事象	193 (47.9)	107 (26.6)	169 (42.3)	100 (25.0)	34 (46.6)	17 (23.3)	29 (38.7)	11 (14.7)
腎障害事象	31 (7.7)	8 (2.0)	16 (4.0)	6 (1.5)	3 (4.1)	1 (1.4)	3 (4.0)	0 (0.0)
蛋白尿事象	105 (26.1)	27 (6.7)	52 (13.0)	8 (2.0)	20 (27.4)	1 (1.4)	6 (8.0)	0 (0.0)
消化管穿孔／瘻孔形成事象	9 (2.2)	5 (1.2)	5 (1.3)	5 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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	2 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.3)	0 (0.0)
QT 延長事象	24 (6.0)	5 (1.2)	19 (4.8)	3 (0.8)	9 (12.3)	0 (0.0)	5 (6.7)	2 (2.7)
手足症候群事象	110 (27.3)	11 (2.7)	211 (52.8)	43 (10.8)	23 (31.5)	3 (4.1)	38 (50.7)	11 (14.7)
感染症事象	118 (29.3)	36 (8.9)	104 (26.0)	26 (6.5)	26 (35.6)	4 (5.5)	30 (40.0)	1 (1.3)
骨髄抑制事象	142 (35.2)	56 (13.9)	103 (25.8)	36 (9.0)	27 (37.0)	19 (26.0)	30 (40.0)	13 (17.3)
低カルシウム血症事象	5 (1.2)	2 (0.5)	6 (1.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (2.7)	0 (0.0)
創傷治癒遅延事象	1 (0.2)	1 (0.2)	3 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺機能低下事象	88 (21.8)	0 (0.0)	10 (2.5)	0 (0.0)	12 (16.4)	0 (0.0)	2 (2.7)	0 (0.0)
肝性脳症事象	33 (8.2)	22 (5.5)	10 (2.5)	8 (2.0)	7 (9.6)	4 (5.5)	3 (4.0)	1 (1.3)

数字は例数，(　)内は発現率(%)

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 6.1.1.1.2 を引用）

2.7.4.5.1.3 人種

国際共同 304 試験の人種別の有害事象の概要を表 2.7.4-97 に示した。

本薬群において，Asian の被験者は 70.0%，White の被験者は 28.2%であった。その他の Black or African American，American Indian or Alaska Native，Native Hawaiian or other Pacific Islander，Other の例数はそれぞれ 7 例，1 例，0 例，1 例と少なく，これらの人種において明確な比較は困難であると考えられた。したがって，本項では White 及び Asian の結果を示した。

本薬群について，Grade 3 以上の有害事象（White 83.6%，Asian 71.5%），Grade 3 以上の副作用（White 66.4%，Asian 52.6%）及び治験薬の投与中止に至った有害事象（White 27.6%，Asian 17.1%）の発現率は Asian と比較して White で高かった。

人種別の特に関心のある有害事象の概要を表 2.7.4-98 に示した。特に関心のある有害事象のうち，全 Grade の手足症候群事象及び骨髄抑制事象の発現率は White と比較して Asian で高かった。また，全 Grade，Grade 3 以上の肝性脳症事象の発現率は，Asian と比較して White で高かった。その他については White と Asian で大きな違いはなかった。

表 2.7.4-97 人種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）

	White		Asian	
	本薬群 (N=134)	ソラフェニブ群 (N=141)	本薬群 (N=333)	ソラフェニブ群 (N=325)
有害事象	134 (100.0)	139 (98.6)	327 (98.2)	324 (99.7)
副作用	129 (96.3)	132 (93.6)	311 (93.4)	311 (95.7)
Grade 3 以上の有害事象	112 (83.6)	98 (69.5)	238 (71.5)	212 (65.2)
Grade 3 以上の副作用	89 (66.4)	71 (50.4)	175 (52.6)	155 (47.7)
重篤な有害事象	60 (44.8)	47 (33.3)	141 (42.3)	95 (29.2)
死亡に至った有害事象	23 (17.2)	11 (7.8)	38 (11.4)	25 (7.7)
死亡以外の重篤な有害事象	53 (39.6)	42 (29.8)	132 (39.6)	84 (25.8)
投与中止に至った有害事象	37 (27.6)	26 (18.4)	57 (17.1)	43 (13.2)
減量に至った有害事象	64 (47.8)	61 (43.3)	115 (34.5)	120 (36.9)
休薬に至った有害事象	75 (56.0)	68 (48.2)	169 (50.8)	120 (36.9)
休薬又は減量に至った有害事象	89 (66.4)	89 (63.1)	198 (59.5)	169 (52.0)

数字は例数，（　）内は発現率(%)

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.1.1.1.1.4，Table 5.1.1.3.1.4 を引用）

表 2.7.4-98 人種別の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）

	White				Asian			
	本薬群 (N=134)		ソラフェニブ群 (N=141)		本薬群 (N=333)		ソラフェニブ群 (N=325)	
	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	55 (41.0)	31 (23.1)	38 (27.0)	15 (10.6)	153 (45.9)	78 (23.4)	107 (32.9)	52 (16.0)
出血事象	29 (21.6)	5 (3.7)	32 (22.7)	9 (6.4)	85 (25.5)	19 (5.7)	44 (13.5)	13 (4.0)
動脈血栓塞栓事象	4 (3.0)	3 (2.2)	4 (2.8)	3 (2.1)	7 (2.1)	6 (1.8)	4 (1.2)	2 (0.6)
静脈血栓塞栓事象	7 (5.2)	5 (3.7)	7 (5.0)	4 (2.8)	9 (2.7)	5 (1.5)	2 (0.6)	2 (0.6)
肝障害事象	61 (45.5)	36 (26.9)	56 (39.7)	31 (22.0)	163 (48.9)	87 (26.1)	140 (43.1)	78 (24.0)
腎障害事象	13 (9.7)	4 (3.0)	4 (2.8)	1 (0.7)	21 (6.3)	5 (1.5)	14 (4.3)	4 (1.2)
蛋白尿事象	27 (20.1)	4 (3.0)	14 (9.9)	6 (4.3)	98 (29.4)	24 (7.2)	42 (12.9)	2 (0.6)
消化管穿孔／瘻孔形成事象	3 (2.2)	1 (0.7)	3 (2.1)	3 (2.1)	6 (1.8)	4 (1.2)	2 (0.6)	2 (0.6)
可逆性後白質脳症症候群事象	1 (0.7)	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	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
QT 延長事象	12 (9.0)	2 (1.5)	11 (7.8)	1 (0.7)	20 (6.0)	3 (0.9)	13 (4.0)	4 (1.2)
手足症候群事象	23 (17.2)	3 (2.2)	52 (36.9)	12 (8.5)	108 (32.4)	10 (3.0)	193 (59.4)	40 (12.3)
感染症事象	43 (32.1)	11 (8.2)	52 (36.9)	9 (6.4)	100 (30.0)	28 (8.4)	82 (25.2)	18 (5.5)
骨髄抑制事象	38 (28.4)	13 (9.7)	30 (21.3)	11 (7.8)	131 (39.3)	62 (18.6)	102 (31.4)	38 (11.7)
低カルシウム血症事象	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2.1)	1 (0.7)	4 (1.2)	1 (0.3)	5 (1.5)	0 (0.0)
創傷治癒遅延事象	1 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)	0 (0.0)
甲状腺機能低下事象	25 (18.7)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	75 (22.5)	0 (0.0)	11 (3.4)	0 (0.0)
肝性脳症事象	18 (13.4)	12 (9.0)	4 (2.8)	0 (0.0)	20 (6.0)	13 (3.9)	8 (2.5)	8 (2.5)

数字は例数，（　）内は発現率(%)

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 6.1.1.1.4 を引用）

2.7.4.5.1.4 ECOG-PS

国際共同 304 試験の ECOG-PS 別の有害事象の概要を表 2.7.4-99 に示した。本薬群において，PS 0 の被験者の割合は 63.9%，PS 1 の被験者は 36.1%であった。

本薬群の死亡に至った有害事象の発現率は PS 0 の被験者と比較して PS 1 の被験者で高かった（PS 0：9.2%，PS 1：19.2%）。また，休薬又は減量に至った有害事象の発現率は PS 0 の被験者で PS 1 の被験者と比較して高かった（PS 0：65.8%，PS 1：54.7%）。その他については ECOG-PS によって大きな違いはなかった。PS 1 の被験者では，死亡に至った有害事象の発現率が PS 0 の被験者と比較して高かったが，投与開始時の全身状態が影響した可能性が考えられた。

ECOG-PS 別の特に関心のある有害事象の概要を表 2.7.4-100 に示した。特に関心のある有害事象のうち，全 Grade の感染症事象及び甲状腺機能低下事象の発現率は PS 1 の被験者と比較して PS 0 の被験者で高かった。その他については，ECOG-PS によって大きな違いはなかった。

表 2.7.4-99 ECOG-PS 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）

	ECOG-PS：0		ECOG-PS：1	
	本薬群 (N=304)	ソラフェニブ群 (N=301)	本薬群 (N=172)	ソラフェニブ群 (N=174)
有害事象	301 (99.0)	299 (99.3)	169 (98.3)	173 (99.4)
副作用	290 (95.4)	290 (96.3)	157 (91.3)	162 (93.1)
Grade 3 以上の有害事象	232 (76.3)	204 (67.8)	125 (72.7)	112 (64.4)
Grade 3 以上の副作用	181 (59.5)	152 (50.5)	89 (51.7)	79 (45.4)
重篤な有害事象	135 (44.4)	86 (28.6)	70 (40.7)	58 (33.3)
死亡に至った有害事象	28 (9.2)	17 (5.6)	33 (19.2)	19 (10.9)
死亡以外の重篤な有害事象	129 (42.4)	79 (26.2)	60 (34.9)	49 (28.2)
投与中止に至った有害事象	55 (18.1)	41 (13.6)	39 (22.7)	28 (16.1)
減量に至った有害事象	132 (43.4)	125 (41.5)	52 (30.2)	60 (34.5)
休薬に至った有害事象	164 (53.9)	126 (41.9)	84 (48.8)	67 (38.5)
休薬又は減量に至った有害事象	200 (65.8)	179 (59.5)	94 (54.7)	85 (48.9)

数字は例数，（　）内は発現率(%)
ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status.

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.1.1.1.1.5，Table 5.1.1.3.1.5 を引用）

表 2.7.4-100 ECOG-PS 別の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）

	ECOG-PS：0				ECOG-PS：1			
	本薬群 (N=304)		ソラフェニブ群 (N=301)		本薬群 (N=172)		ソラフェニブ群 (N=174)	
	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	141 (46.4)	80 (26.3)	108 (35.9)	46 (15.3)	71 (41.3)	32 (18.6)	39 (22.4)	23 (13.2)
出血事象	76 (25.0)	13 (4.3)	43 (14.3)	12 (4.0)	41 (23.8)	11 (6.4)	33 (19.0)	10 (5.7)
動脈血栓塞栓事象	5 (1.6)	5 (1.6)	5 (1.7)	3 (1.0)	6 (3.5)	4 (2.3)	3 (1.7)	2 (1.1)
静脈血栓塞栓事象	10 (3.3)	5 (1.6)	5 (1.7)	3 (1.0)	7 (4.1)	5 (2.9)	4 (2.3)	3 (1.7)
肝障害事象	156 (51.3)	83 (27.3)	120 (39.9)	75 (24.9)	71 (41.3)	41 (23.8)	78 (44.8)	36 (20.7)
腎障害事象	23 (7.6)	5 (1.6)	13 (4.3)	5 (1.7)	11 (6.4)	4 (2.3)	6 (3.4)	1 (0.6)
蛋白尿事象	90 (29.6)	20 (6.6)	28 (9.3)	3 (1.0)	35 (20.3)	8 (4.7)	30 (17.2)	5 (2.9)
消化管穿孔／瘻孔形成事象	7 (2.3)	3 (1.0)	5 (1.7)	5 (1.7)	2 (1.2)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
可逆性後白質脳症症候群事象	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心障害事象	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
QT 延長事象	18 (5.9)	4 (1.3)	9 (3.0)	1 (0.3)	15 (8.7)	1 (0.6)	15 (8.6)	4 (2.3)
手足症候群事象	91 (29.9)	10 (3.3)	169 (56.1)	37 (12.3)	42 (24.4)	4 (2.3)	80 (46.0)	17 (9.8)
感染症事象	107 (35.2)	26 (8.6)	93 (30.9)	22 (7.3)	37 (21.5)	14 (8.1)	41 (23.6)	5 (2.9)
骨髄抑制事象	106 (34.9)	50 (16.4)	80 (26.6)	34 (11.3)	63 (36.6)	25 (14.5)	53 (30.5)	15 (8.6)
低カルシウム血症事象	1 (0.3)	1 (0.3)	4 (1.3)	1 (0.3)	4 (2.3)	1 (0.6)	4 (2.3)	0 (0.0)
創傷治癒遅延事象	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
甲状腺機能低下事象	75 (24.7)	0 (0.0)	5 (1.7)	0 (0.0)	25 (14.5)	0 (0.0)	7 (4.0)	0 (0.0)
肝性脳症事象	26 (8.6)	17 (5.6)	7 (2.3)	5 (1.7)	14 (8.1)	9 (5.2)	6 (3.4)	4 (2.3)

数字は例数，(　)内は発現率(%)
ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status.

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 6.1.1.1.5 を引用）

2.7.4.5.1.5 まとめ

本薬群の Grade 3 以上の有害事象及び副作用の発現率は，年齢が高い被験者，女性，White で高かった。特に関心のある有害事象について被験者背景別の集計を実施した結果，全 Grade 及び Grade 3 以上の蛋白尿事象，肝性脳症事象及び Grade 3 以上の高血圧事象の発現率は年齢に伴って高くなり，全 Grade 及び Grade 3 以上の高血圧事象及び Grade 3 以上の骨髄抑制事象の発現率は男性と比較して女性で高く，全 Grade の手足症候群事象及び骨髄抑制事象の発現率は White と比較して Asian で高かった。また，全 Grade 及び Grade 3 以上の肝性脳症事象の発現率は Asian と比較して White で高かった。一方，それ以外は大きな違いはなかった。

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

2.7.4.5.2 外因性要因

国際共同 304 試験を対象に，実施地域（欧州などの西洋諸国，北米，その他の地域，アジア太平洋地域）別の有害事象及び副作用発現率を集計した（表 2.7.4-101）。本薬群において，欧州

などの西洋諸国，北米，その他の地域の被験者の割合は 32.6%（155/476 例），アジア太平洋地域の被験者の割合は 67.4%（321/476 例）であった。

本薬群について，Grade 3 以上の有害事象（欧州などの西洋諸国，北米，その他の地域 83.2%，アジア太平洋地域 71.0%），Grade 3 以上の副作用（欧州などの西洋諸国，北米，その他の地域 65.8%，アジア太平洋地域 52.3%）の発現率はアジア太平洋地域と比較して欧州などの西洋諸国，北米，その他の地域で高かった。

実施地域別の特に関心のある有害事象の概要を表 2.7.4-102 に示した。特に関心のある有害事象のうち，全 Grade の蛋白尿事象，手足症候群事象及び全 Grade，Grade 3 以上の骨髄抑制事象の発現率は欧州などの西洋諸国，北米，その他の地域と比較してアジア太平洋地域で高かった。また，全 Grade，Grade 3 以上の肝性脳症事象の発現率は，アジア太平洋地域と比較して欧州などの西洋諸国，北米，その他の地域で高かった。その他については実施地域で大きな違いはなかった。

表 2.7.4-101 実施地域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）

	欧州などの西洋諸国，北米，その他の地域[a]		アジア太平洋地域[a]	
	本薬群 (N=155)	ソラフェニブ群 (N=156)	本薬群 (N=321)	ソラフェニブ群 (N=319)
有害事象	155 (100.0)	154 (98.7)	315 (98.1)	318 (99.7)
副作用	147 (94.8)	147 (94.2)	300 (93.5)	305 (95.6)
Grade 3 以上の有害事象	129 (83.2)	106 (67.9)	228 (71.0)	210 (65.8)
Grade 3 以上の副作用	102 (65.8)	78 (50.0)	168 (52.3)	153 (48.0)
重篤な有害事象	68 (43.9)	50 (32.1)	137 (42.7)	94 (29.5)
死亡に至った有害事象	24 (15.5)	11 (7.1)	37 (11.5)	25 (7.8)
死亡以外の重篤な有害事象	61 (39.4)	45 (28.8)	128 (39.9)	83 (26.0)
投与中止に至った有害事象	39 (25.2)	27 (17.3)	55 (17.1)	42 (13.2)
減量に至った有害事象	72 (46.5)	67 (42.9)	112 (34.9)	118 (37.0)
休薬に至った有害事象	87 (56.1)	75 (48.1)	161 (50.2)	118 (37.0)
休薬又は減量に至った有害事象	105 (67.7)	97 (62.2)	189 (58.9)	167 (52.4)

a: 欧州などの西洋諸国，北米，その他の地域は北米，欧州（ロシア，イスラエルを含む），アジア太平洋地域は中国，香港，日本，韓国，マレーシア，フィリピン，シンガポール，台湾，タイが含まれる。

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 5.1.1.1.1.3，Table 5.1.1.3.1.3 を引用）

表 2.7.4-102 実施地域別の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）

	欧州などの西洋諸国，北米，その他の地域[a]				アジア太平洋地域[a]			
	本薬群 (N=155)		ソラフェニブ群 (N=156)		本薬群 (N=321)		ソラフェニブ群 (N=319)	
	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	63 (40.6)	36 (23.2)	42 (26.9)	18 (11.5)	149 (46.4)	76 (23.7)	105 (32.9)	51 (16.0)
出血事象	36 (23.2)	6 (3.9)	33 (21.2)	9 (5.8)	81 (25.2)	18 (5.6)	43 (13.5)	13 (4.1)
動脈血栓塞栓事象	5 (3.2)	4 (2.6)	4 (2.6)	3 (1.9)	6 (1.9)	5 (1.6)	4 (1.3)	2 (0.6)
静脈血栓塞栓事象	9 (5.8)	5 (3.2)	8 (5.1)	5 (3.2)	8 (2.5)	5 (1.6)	1 (0.3)	1 (0.3)
肝障害事象	67 (43.2)	40 (25.8)	61 (39.1)	34 (21.8)	160 (49.8)	84 (26.2)	137 (42.9)	77 (24.1)
腎障害事象	14 (9.0)	4 (2.6)	6 (3.8)	3 (1.9)	20 (6.2)	5 (1.6)	13 (4.1)	3 (0.9)
蛋白尿事象	28 (18.1)	5 (3.2)	18 (11.5)	6 (3.8)	97 (30.2)	23 (7.2)	40 (12.5)	2 (0.6)
消化管穿孔／瘻孔形成事象	3 (1.9)	1 (0.6)	3 (1.9)	3 (1.9)	6 (1.9)	4 (1.2)	2 (0.6)	2 (0.6)
可逆性後白質脳症症候群事象	1 (0.6)	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	2 (1.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
QT 延長事象	13 (8.4)	2 (1.3)	11 (7.1)	1 (0.6)	20 (6.2)	3 (0.9)	13 (4.1)	4 (1.3)
手足症候群事象	29 (18.7)	6 (3.9)	60 (38.5)	14 (9.0)	104 (32.4)	8 (2.5)	189 (59.2)	40 (12.5)
感染症事象	45 (29.0)	12 (7.7)	52 (33.3)	9 (5.8)	99 (30.8)	28 (8.7)	82 (25.7)	18 (5.6)
骨髄抑制事象	40 (25.8)	14 (9.0)	33 (21.2)	12 (7.7)	129 (40.2)	61 (19.0)	100 (31.3)	37 (11.6)
低カルシウム血症事象	1 (0.6)	1 (0.6)	4 (2.6)	1 (0.6)	4 (1.2)	1 (0.3)	4 (1.3)	0 (0.0)
創傷治癒遅延事象	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.9)	0 (0.0)
甲状腺機能低下事象	26 (16.8)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	74 (23.1)	0 (0.0)	10 (3.1)	0 (0.0)
肝性脳症事象	21 (13.5)	14 (9.0)	5 (3.2)	1 (0.6)	19 (5.9)	12 (3.7)	8 (2.5)	8 (2.5)

数字は例数，(　)内は発現率(%)

a: 欧州などの西洋諸国，北米，その他の地域は北米，欧州（ロシア，イスラエルを含む），アジア太平洋地域は中国，香港，日本，韓国，マレーシア，フィリピン，シンガポール，台湾，タイが含まれる。

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 6.1.1.1.3 を引用）

2.7.4.5.3 薬物相互作用

安全性を評価した試験において，薬物相互作用が疑われる事象は認められなかった。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

非臨床試験において，本薬は催奇形性を有することが示されている。

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

2.7.4.5.5 過量投与

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

被験者識別コード：14061009（開始用量 12 mg）

被験者は 67 歳の白人男性で，Day 1 に本薬 120 mg を服薬し，同日，治験を中止した。Day 6 に Grade 3 の急性腎障害，Day 8 に Grade 2 の嘔吐，Day 9 に腎尿細管壊死を発現し，いずれも治験薬との因果関係を否定されなかった。また，Day 17 に Grade 3 の誤嚥性肺炎及び Grade 4 の急性呼吸不全を認め，Day 23 に Grade 3 の感染性胸水を認めた。これらの事象は治験薬との因果関係を否定された。Day 18 より被験者は緩和治療のみを実施し，Day 31（治験薬最終投与 30 日後）に誤嚥性肺炎，多臓器不全症候群，急性呼吸不全により死亡した。誤嚥性肺炎，多臓器不全症候群，急性呼吸不全は治験薬との因果関係を否定された。

被験者識別コード：12031007（開始用量 12 mg）

被験者は 42 歳の日本人男性で，治験薬投与開始約 2 ヵ月後に本薬 24 mg を服薬した（1 回のみ）。被験者は治験薬の投与を継続し，投与期間は 16.1 週であった。過量投与に関連すると考えられる有害事象は認められなかった。

被験者識別コード：24121010（開始用量 12 mg）

被験者は 47 歳の中国人男性で，治験薬投与開始約 10 ヵ月後に本薬 24 mg を服薬した（1 回のみ）。被験者は治験薬の投与を継続し，投与期間は 81.1 週であった。過量投与に関連すると考えられる有害事象は認められなかった。

国際共同 202 試験では，過量投与はなかった。

2.7.4.5.6 薬物乱用

安全性を評価した試験において，薬物乱用に関する報告はなかった。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

離脱症状又は反跳現象の検討を目的とした臨床試験は実施していない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害の検討を目的とした臨床試験は実施していない。

2.7.4.6 市販後データ

本薬は国内で 2015 年 3 月に根治切除不能な甲状腺癌の効能・効果で承認され，世界 50 ヵ国以上において甲状腺癌患者に対する治療薬として承認されている。また，米国及び欧州をはじめとする世界 30 ヵ国以上で腎細胞癌患者に対する治療薬として承認されている（2017 年 4 月時点）。本薬の最新の安全性定期報告（第 4 回 2016 年 8 月 13 日～2017 年 2 月 12 日，添付資料 5.3.6.1）に基づき，市販後における以下の安全性情報を要約した。

- 特定使用成績調査

・市販後に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）に報告された重篤な副作用（2016 年 8 月 13 日～2017 年 2 月 12 日）
・最新の定期的安全性最新報告（PSUR，調査期間：2016 年 8 月 13 日～2017 年 2 月 12 日）

2.7.4.6.1.1 特定使用成績調査

根治切除不能な甲状腺癌患者における使用実態下での副作用発現状況（特に未知の副作用の発現状況，重点調査項目の副作用の発現状況等），安全性及び有効性等に影響を与えると考えられる要因を把握することを目的に，2015 年 5 月 20 日（販売開始日）より目標症例数 400 例の全例調査を中央登録方式で実施している。なお，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で登録症例数が目標症例数の 400 例に到達したため，実施計画書に従い PMDA と相談の上，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日以降に本薬投与を開始した症例は登録のみとし，調査票は収集していない。また，医薬品リスク管理計画書の「安全性検討事項，重要な特定されたリスク」の項に記載の「出血」を「出血（腫瘍縮小・壊死に伴う頸動脈出血，腫瘍出血を含む）」に変更したことに伴い，腫瘍縮小・壊死に伴う頸動脈出血，腫瘍出血等の発現リスク因子についての検討のため実施計画書を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に改訂した。

当該調査単位期間（2016 年 8 月 13 日～2017 年 2 月 12 日）に収集された症例は 359 例であり，調査開始から今回の調査単位期間終了日までに収集された症例は 511 例であった。

調査開始から今回の調査単位期間終了日までの有害事象は 498 例 2434 件認められ，有害事象発現率は 97.46%（498/511 例）であった。

重篤な有害事象は 185 例 345 件認められ，主な内訳は悪性新生物進行が 101 件，食欲減退が 18 件，高血圧が 10 件，動脈出血が 7 件，誤嚥性肺炎及び血小板数減少が各 6 件，肺炎，嘔吐，嚥下障害，治癒不良，瘻孔及び脱水が各 5 件，気胸，消化管穿孔及び倦怠感が各 4 件，腫瘍出血，高カルシウム血症，胸水，悪心，譫妄，下痢，発熱，及び低ナトリウム血症が各 3 件，肺感染，悪性胸水，播種性血管内凝固，低アルブミン血症，脳出血，脳梗塞，心房細動，心不全，出血，喀血，低酸素症，胸膜炎，気管狭窄，気管瘻，胃腸出血，メレナ，口内炎，食道瘻，胆嚢炎，急性胆嚢炎，肝機能異常，肝障害，蛋白尿，腎障害及び疲労が各 2 件であった。

また，調査開始から今回の調査単位期間終了日までの副作用は 488 例 2065 件認められ，副作用発現率は 95.50%（488/511 例）であった。

主な副作用として，高血圧が 363 件（71.04%），手掌・足底発赤知覚不全症候群が 176 件（34.44%），蛋白尿が 172 件（33.66%），血小板数減少が 108 件（21.14%），食欲減退が 96 件（18.79%），下痢が 72 件（14.09%），血中甲状腺刺激ホルモン増加が 66 件（12.92%），倦怠感が 71 件（13.89%），口内炎が 50 件（9.78%），尿中血陽性が 44 件（8.61%），疲労が 43 件（8.41%），悪心が 31 件（6.07%）認められた。

重篤な副作用は 104 例 177 件発現し，主な内訳は，食欲減退が 14 件（2.74%），高血圧が 10 件（1.96%），動脈出血及び血小板数減少が各 6 件（1.17%），嘔吐，瘻孔及び治癒不良が各 5 件（0.98%），悪性新生物進行が 4 件（0.78%），肺炎，腫瘍出血，脱水，気胸，下痢，嚥下障害，消化管穿孔，悪心，倦怠感及び発熱が各 3 件（0.59%），脳出血，喀血，胸水，気管瘻，胃腸出血，メレナ，口内炎，食道瘻，肝機能異常，蛋白尿及び疲労が各 2 件（0.39%）認められた。

2.7.4.6.1.2 副作用等の発現状況

当該調査単位期間（2016 年 8 月 13 日～2017 年 2 月 12 日）に PMDA へ報告した副作用は 128 例 223 件であった。そのうち，未知・重篤な副作用は 50 例 65 件，既知・重篤な副作用は 99 例 158 件であった。なお，当該調査単位期間内において，PMDA に報告すべき感染症の報告はなかった。

2.7.4.6.1.2.1 未知・重篤な副作用

未知・重篤な副作用のうち，2 件以上報告された事象は，悪性新生物進行（5 件），気胸及び胆嚢炎（各 4 件），動脈出血及び腸壁気腫症（各 3 件），死亡，高カルシウム血症，譫妄及び呼吸不全（各 2 件）であった。

2.7.4.6.1.2.2 既知・重篤な副作用

既知・重篤な副作用のうち，2 件以上報告された事象は，食欲減退（11 件），下痢及び高血圧（各 9 件），血小板数減少（7 件），嘔吐及び蛋白尿（各 5 件），悪心，腹痛，倦怠感及び心不全（各 4 件），メレナ，食道瘻，嚥下障害，貧血，出血，可逆性後白質脳症症候群，ネフローゼ症候群，腎機能障害，腫瘍出血（各 3 件），口内炎，痔出血，全身性浮腫，肺炎，瘻孔，動脈出血，脳出血，腎障害及び血中甲状腺ホルモン増加（各 2 件）であった。

2.7.4.6.1.3 定期的安全性最新報告（PSUR）

本薬は国内で 2015 年 3 月に根治切除不能な甲状腺癌の効能・効果で承認され，世界 50 ヵ国以上において甲状腺癌患者に対する治療薬として承認されている。また，米国及び欧州をはじめとする世界 30 ヵ国以上で腎細胞癌患者に対する治療薬として承認されている（2017 年 4 月時点）。

調査単位期間（2016 年 8 月 13 日～2017 年 2 月 12 日）中に実施，若しくは終了した治験において，重大な副作用若しくは感染症の発生傾向に特に変化はみられなかった。また，市販後の自発報告，文献から収集した報告でも，重大な副作用の発現傾向に大きな変化はみられなかったことから，新たな安全性の懸念は得られなかったと判断した。

企業中核データシート（Company Core Data Sheet：CCDS）については，当該調査単位期間である 2017 年 1 月に改訂を行った。本改訂では，「Undesirable Effect」に胆嚢炎，膵炎，リパーゼ増加及びアミラーゼ増加を追記した。

2.7.4.7 申請後のデータ更新に伴う考察

国際共同 304 試験について，申請後に発生したデータの更新 [redacted] に基づく安全性の概要を下記に示す。

2.7.4.7.1 有害事象

国際共同 304 試験の有害事象の概要を表 2.7.4-103 に示した。

全体集団において，有害事象発現率は本薬群で 98.7%，ソラフェニブ群で 99.4%であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）発現率は本薬群で 93.9%，ソラフェニブ群で 95.2%であった。また，Grade 3 以上の有害事象の発現率は，本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 75.4%及び 66.9%，Grade 3 以上の副作用の発現率はそれぞれ 56.9%及び 48.6%であった。

重篤な有害事象の発現率は，本薬群（43.5%）でソラフェニブ群（30.3%）と比較して高かった。死亡に至った有害事象の発現率は，本薬群で 13.2%，ソラフェニブ群で 7.6%であった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は本薬群で 19.7%，ソラフェニブ群で 14.5%，休薬又は減量に至った有害事象の発現率は本薬群で 61.8%，ソラフェニブ群で 55.6%であった。

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

表 2.7.4-103 データの更新に基づく有害事象の概要（国際共同 304 試験，安全性解析対象集団）

	全体集団		日本人集団	
	本薬群 (N=476)	ソラフェニブ群 (N=475)	本薬群 (N=81)	ソラフェニブ群 (N=87)
有害事象	470 (98.7)	472 (99.4)	81 (100.0)	87 (100.0)
副作用	447 (93.9)	452 (95.2)	81 (100.0)	87 (100.0)
Grade 3 以上の有害事象	359 (75.4)	318 (66.9)	63 (77.8)	66 (75.9)
Grade 3	260 (54.6)	250 (52.6)	54 (66.7)	59 (67.8)
Grade 4	36 (7.6)	32 (6.7)	4 (4.9)	5 (5.7)
Grade 5	63 (13.2)	36 (7.6)	5 (6.2)	2 (2.3)
Grade 3 以上の副作用	271 (56.9)	231 (48.6)	51 (63.0)	60 (69.0)
Grade 3	239 (50.2)	210 (44.2)	50 (61.7)	57 (65.5)
Grade 4	21 (4.4)	18 (3.8)	1 (1.2)	3 (3.4)
Grade 5	11 (2.3)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象	207 (43.5)	144 (30.3)	31 (38.3)	25 (28.7)
死亡に至った有害事象	63 (13.2)	36 (7.6)	5 (6.2)	2 (2.3)
死亡以外の重篤な有害事象	190 (39.9)	128 (26.9)	31 (38.3)	24 (27.6)
投与中止に至った有害事象	94 (19.7)	69 (14.5)	15 (18.5)	18 (20.7)
減量に至った有害事象	184 (38.7)	185 (38.9)	50 (61.7)	53 (60.9)
休薬に至った有害事象	248 (52.1)	192 (40.4)	52 (64.2)	47 (54.0)
休薬又は減量に至った有害事象	294 (61.8)	264 (55.6)	65 (80.2)	65 (74.7)

数字は例数，（ ）内は発現率(%)

（添付資料 5.3.5.3.4 の Table 5.1.1.1.1，Table 5.1.1.3.1 を引用）

国際共同 304 試験の主な有害事象（全体集団又は日本人集団のいずれかの群で発現率が 10%以上）を表 2.7.4-104 に示した。

(1)全体集団

全体集団において，ほとんどの被験者（本薬群 98.7%，ソラフェニブ群 99.4%）で有害事象が発現した。Grade 3 以上の有害事象の発現率は本薬群で 75.4%，ソラフェニブ群で 66.9%であった。

全体集団において，本薬群で発現率が 30%以上の有害事象（本薬群，ソラフェニブ群の順で記載）は，高血圧（41.8%，30.5%），下痢（38.7%，46.9%），食欲減退（34.2%，26.7%），体重減少（31.3%，22.5%）であった。また，ソラフェニブ群で発現率が 30%以上の有害事象は手掌・足底発赤知覚不全症候群（26.9%，52.4%），下痢，高血圧であった。

ソラフェニブ群と比べ本薬群で発現率が 10%以上高い有害事象は，高血圧（41.8%，30.5%），蛋白尿（24.6%，11.4%），発声障害（23.7%，12.0%），甲状腺機能低下症（16.8%，1.7%）であった。本薬群と比べソラフェニブ群で発現率が 10%以上高い有害事象は，手掌・足底発赤知覚不全症候群（26.9%，52.4%），脱毛症（2.9%，25.3%）であった。

本薬群で発現率が 10%以上の Grade 3 以上の有害事象は，高血圧（23.3%，14.3%）であった。ソラフェニブ群で発現率が 10%以上の Grade 3 以上の有害事象は，高血圧，手掌・足底発赤知覚不全症候群（2.9%，11.4%）であった。また，ソラフェニブ群と比べ本薬群で発現率が 5%以上高い Grade 3 以上の有害事象は，高血圧であった。本薬群と比べソラフェニブ群で発現率が 5%以上高い Grade 3 以上の有害事象は，手掌・足底発赤知覚不全症候群であった。

(2)日本人集団

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

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

本薬群で発現率が 10%以上の Grade 3 以上の有害事象は，高血圧（34.6%，26.4%），体重減少（11.0%，0.0%）であった。

全体集団と比べ日本人集団で本薬群の発現率が 10%以上高い有害事象（全体集団，日本人集団の順に記載）は，手掌・足底発赤知覚不全症候群（26.9%，51.9%），高血圧（41.8%，51.9%），食欲減退（34.2%，49.4%），蛋白尿（24.6%，46.9%），発声障害（23.7%，43.2%），甲状腺機能低下症（16.8%，40.7%），血小板数減少（18.3%，29.6%），末梢性浮腫（13.9%，28.4%），倦怠感（4.4%，18.5%），鼻咽頭炎（5.3%，18.5%）であった。また，日本人集団と比べ全体集団で本薬の発現率が 10%以上高い有害事象は，疲労（29.8%，18.5%），腹痛（17.2%，6.2%），無力症（11.3%，0%）であった。

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