表 2.7.6.1-14　有害事象の概要（安全性解析対象集団）（国際共同 304 試験）

	本薬群 476 例	ソラフェニブ群 475 例
有害事象	470 (98.7)	472 (99.4)
副作用	447 (93.9)	452 (95.2)
CTCAE Grade 3 以上の有害事象	357 (75.0)	316 (66.5)
CTCAE Grade 3 以上の副作用	270 (56.7)	231 (48.6)
重篤な有害事象	205 (43.1)	144 (30.3)
死亡	61 (12.8)	36 (7.6)
重篤な副作用	84 (17.6)	48 (10.1)
死亡	11 (2.3)	4 (0.8)
投与中止に至った有害事象	94 (19.7)	69 (14.5)
投与中止に至った副作用	42 (8.8)	34 (7.2)
休薬に至った有害事象	248 (52.1)	193 (40.6)
休薬に至った副作用	190 (39.9)	153 (32.2)
減量に至った有害事象	184 (38.7)	185 (38.9)
減量に至った副作用	176 (37.0)	181 (38.1)
休薬又は減量に至った有害事象	294 (61.8)	264 (55.6)
休薬又は減量に至った副作用	252 (52.9)	236 (49.7)

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events.
数字は発現例数，（　）内は発現率（%）
副作用：治験薬との因果関係が否定できない有害事象

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.1.2.1，Table 14.3.1.2.3，付録 2.7.6-1，付録 2.7.6-2 を引用）

2.7.6.1.7.1 主な有害事象及び副作用

主な有害事象（いずれかの群で全 Grade の発現率が 10%以上）の発現例数（発現率）を表 2.7.6.1-15 に示した。また，主な治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下，副作用）（いずれかの群で全 Grade の発現率が 10%以上）の発現例数（発現率）を表 2.7.6.1-16 に示した。全ての有害事象及び副作用（全 Grade，Grade 3 以上）を付録 2.7.6-1 及び付録 2.7.6-2 に示した。

本薬群で発現率が 20%以上の有害事象は，高血圧（42.2%，201/476 例），下痢（38.7%，184/476 例），食欲減退（34.0%，162/476 例），体重減少（30.9%，147/476 例），疲労（29.6%，141/476 例），手掌・足底発赤知覚不全症候群（26.9%，128/476 例），蛋白尿（24.6%，117/476 例），発声障害（23.7%，113/476 例）であった。また，ソラフェニブ群で発現率が 20%以上の有害事象は，手掌・足底発赤知覚不全症候群（52.4%，249/475 例），下痢（46.3%，220/475 例），高血圧（30.3%，144/475 例），疲労，脱毛症（各 25.1%，119/475 例），食欲減退（26.7%，127/475 例），体重減少（22.3%，106/475 例）であった。

本薬群で発現率が 20%以上の副作用は，高血圧（40.1%，191/476 例），下痢（30.0%，143/476 例），手掌・足底発赤知覚不全症候群（26.5%，126/476 例），食欲減退（25.6%，122/476 例），蛋白尿（23.9%，114/476 例），疲労（23.3%，111/476 例），発声障害（21.8%，104/476 例）であった。また，ソラフェニブ群で発現率が 20%以上の副作用は，手掌・足底発赤知覚不全症候群（52.4%，249/475 例），下痢（41.5%，197/475 例），高血圧（27.6%，131/475 例），脱毛症（24.2%，115/475 例），食欲減退（21.1%，100/475 例），疲労（20.8%，99/475 例）であった。

本薬群で Grade 3 以上の有害事象は 75.0%（357/476 例）に発現し，主な Grade 3 以上の有害事象（発現率が 5%以上）は，高血圧（23.3%，111/476 例），体重減少（7.6%，36/476 例），血中ビリルビン増加（6.5%，31/476 例），蛋白尿（5.7%，27/476 例），血小板数減少（5.5%，26/476 例），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（5.0%，24/476 例）であった。また，ソラフェニブ群で Grade 3 以上の有害事象は 66.5%（316/475 例）に発現し，主な Grade 3 以上の有害事象（発現率が 5%以上）は，高血圧（14.3%，68/475 例），手掌・足底発赤知覚不全症候群（11.4%，54/475 例），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（8.0%，38/475 例）であった。

表 2.7.6.1-15　主な有害事象（安全性解析対象集団）（国際共同 304 試験）

有害事象名 ［MedDRA Version 19.1］ SOC PT	本薬群 476 例		ソラフェニブ群 475 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発現例数（発現率）	470 (98.7)	357 (75.0)	472 (99.4)	316 (66.5)
内分泌障害	84 (17.6)	0 (0.0)	12 (2.5)	1 (0.2)
甲状腺機能低下症	78 (16.4)	0 (0.0)	8 (1.7)	0 (0.0)
胃腸障害	371 (77.9)	75 (15.8)	357 (75.2)	78 (16.4)
下痢	184 (38.7)	20 (4.2)	220 (46.3)	20 (4.2)
悪心	93 (19.5)	4 (0.8)	68 (14.3)	4 (0.8)
腹痛	81 (17.0)	8 (1.7)	87 (18.3)	13 (2.7)
嘔吐	77 (16.2)	6 (1.3)	36 (7.6)	5 (1.1)
便秘	76 (16.0)	3 (0.6)	52 (10.9)	0 (0.0)
腹水	68 (14.3)	18 (3.8)	44 (9.3)	14 (2.9)
上腹部痛	58 (12.2)	6 (1.3)	40 (8.4)	6 (1.3)
口内炎	45 (9.5)	1 (0.2)	56 (11.8)	2 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	284 (59.7)	48 (10.1)	243 (51.2)	37 (7.8)
疲労	141 (29.6)	18 (3.8)	119 (25.1)	17 (3.6)
発熱	69 (14.5)	0 (0.0)	63 (13.3)	1 (0.2)
末梢性浮腫	66 (13.9)	4 (0.8)	33 (6.9)	1 (0.2)
無力症	54 (11.3)	14 (2.9)	48 (10.1)	11 (2.3)
臨床検査	304 (63.9)	150 (31.5)	255 (53.7)	121 (25.5)
体重減少	147 (30.9)	36 (7.6)	106 (22.3)	14 (2.9)
血小板数減少	87 (18.3)	26 (5.5)	58 (12.2)	16 (3.4)
血中ビリルビン増加	71 (14.9)	31 (6.5)	63 (13.3)	23 (4.8)
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)
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)
代謝および栄養障害	220 (46.2)	65 (13.7)	196 (41.3)	38 (8.0)
食欲減退	162 (34.0)	22 (4.6)	127 (26.7)	6 (1.3)
筋骨格系および結合組織障害	180 (37.8)	18 (3.8)	132 (27.8)	14 (2.9)
背部痛	50 (10.5)	1 (0.2)	31 (6.5)	5 (1.1)
腎および尿路障害	151 (31.7)	38 (8.0)	84 (17.7)	15 (3.2)
蛋白尿	117 (24.6)	27 (5.7)	54 (11.4)	8 (1.7)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	213 (44.7)	25 (5.3)	148 (31.2)	16 (3.4)
発声障害	113 (23.7)	1 (0.2)	57 (12.0)	0 (0.0)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term, SOC = system organ class.
数字は発現例数，（　）内は発現率（%）
本表では，いずれかの群で全 Grade の発現率が 10%以上の有害事象を示した。

（付録 2.7.6-1 を引用）

表 2.7.6.1-15　主な有害事象（安全性解析対象集団）（国際共同 304 試験）（続き）

有害事象名 ［MedDRA Version 19.1］ SOC PT	本薬群 476 例		ソラフェニブ群 475 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発現例数（発現率）	470 (98.7)	357 (75.0)	472 (99.4)	316 (66.5)
皮膚および皮下組織障害	237 (49.8)	17 (3.6)	353 (74.3)	64 (13.5)
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)
発疹	46 (9.7)	0 (0.0)	76 (16.0)	2 (0.4)
脱毛症	14 (2.9)	0 (0.0)	119 (25.1)	0 (0.0)
血管障害	214 (45.0)	116 (24.4)	152 (32.0)	73 (15.4)
高血圧	201 (42.2)	111 (23.3)	144 (30.3)	68 (14.3)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term, SOC = system organ class.
数字は発現例数，（　）内は発現率（%）
本表では，いずれかの群で全 Grade の発現率が 10%以上の有害事象を示した。

（付録 2.7.6-1 を引用）

表 2.7.6.1-16　主な副作用（安全性解析対象集団）（国際共同 304 試験）

有害事象名 ［MedDRA Version 19.1］ SOC PT	本薬群 476 例		ソラフェニブ群 475 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発現例数（発現率）	447 (93.9)	270 (56.7)	452 (95.2)	231 (48.6)
内分泌障害	74 (15.5)	0 (0.0)	10 (2.1)	0 (0.0)
甲状腺機能低下症	70 (14.7)	0 (0.0)	8 (1.7)	0 (0.0)
胃腸障害	281 (59.0)	38 (8.0)	291 (61.3)	42 (8.8)
下痢	143 (30.0)	20 (4.2)	197 (41.5)	17 (3.6)
悪心	65 (13.7)	2 (0.4)	54 (11.4)	3 (0.6)
口内炎	43 (9.0)	1 (0.2)	54 (11.4)	2 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	198 (41.6)	24 (5.0)	163 (34.3)	21 (4.4)
疲労	111 (23.3)	10 (2.1)	99 (20.8)	12 (2.5)
臨床検査	228 (47.9)	92 (19.3)	196 (41.3)	74 (15.6)
体重減少	86 (18.1)	19 (4.0)	66 (13.9)	6 (1.3)
血小板数減少	66 (13.9)	21 (4.4)	47 (9.9)	12 (2.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	40 (8.4)	10 (2.1)	53 (11.2)	22 (4.6)
代謝および栄養障害	149 (31.3)	33 (6.9)	124 (26.1)	14 (2.9)
食欲減退	122 (25.6)	16 (3.4)	100 (21.1)	4 (0.8)
腎および尿路障害	123 (25.8)	30 (6.3)	51 (10.7)	6 (1.3)
蛋白尿	114 (23.9)	27 (5.7)	44 (9.3)	6 (1.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	134 (28.2)	7 (1.5)	84 (17.7)	4 (0.8)
発声障害	104 (21.8)	0 (0.0)	52 (10.9)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	211 (44.3)	16 (3.4)	339 (71.4)	64 (13.5)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	126 (26.5)	14 (2.9)	249 (52.4)	54 (11.4)
発疹	38 (8.0)	0 (0.0)	64 (13.5)	2 (0.4)
脱毛症	12 (2.5)	0 (0.0)	115 (24.2)	0 (0.0)
血管障害	197 (41.4)	108 (22.7)	135 (28.4)	63 (13.3)
高血圧	191 (40.1)	105 (22.1)	131 (27.6)	62 (13.1)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term, SOC = system organ class.

数字は発現例数，（　）内は発現率（%）

副作用：治験薬との因果関係が否定できない有害事象

本表では，いずれかの群で全 Grade の発現率が 10%以上の副作用を示した。

（付録 2.7.6-2 を引用）

2.7.6.1.7.2 死亡及び重篤な有害事象

有害事象による死亡例は，本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 12.8%（61/476 例）及び 7.6%（36/475 例）であった。

死亡を含む主な重篤な有害事象（いずれかの群で発現率が 1%以上）及び副作用の発現例数（発現率）を表 2.7.6.1-17 に示した。死亡を含む全ての重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.1-18 に示した。また，これらの重篤な有害事象の詳細な経過を付録 2.7.6-3 に示した。

本薬群で重篤な有害事象は 43.1%（205/476 例）に，重篤な副作用は 17.6%（84/476 例）に発現した。主な重篤な有害事象（発現率が 2%以上）は，肝性脳症（4.4%，21/476 例），肝不全（2.9%，14/476 例），腹水（2.5%，12/476 例），食欲減退（2.3%，11/476 例），悪性新生物進行（2.1%，10/476 例）であった。

ソラフェニブ群で重篤な有害事象は 30.3%（144/475 例）に，重篤な副作用は 10.1%（48/475 例）に発現した。主な重篤な有害事象（発現率が 2%以上）は，悪性新生物進行（2.9%，14/475 例），腹水（2.3%，11/475 例），腹痛（2.1%，10/475 例）であった。

表 2.7.6.1-17　主な重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（国際共同 304 試験）

有害事象名 ［MedDRA Version 19.1］ SOC PT	本薬群 476 例		ソラフェニブ群 475 例	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
発現例数（発現率）	205 (43.1)	84 (17.6)	144 (30.3)	48 (10.1)
胃腸障害	50 (10.5)	24 (5.0)	41 (8.6)	14 (2.9)
腹水	12 (2.5)	6 (1.3)	11 (2.3)	3 (0.6)
下痢	8 (1.7)	7 (1.5)	2 (0.4)	2 (0.4)
食道静脈瘤出血	7 (1.5)	3 (0.6)	5 (1.1)	0 (0.0)
腹痛	6 (1.3)	0 (0.0)	10 (2.1)	1 (0.2)
嘔吐	6 (1.3)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
上部消化管出血	5 (1.1)	3 (0.6)	2 (0.4)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	28 (5.9)	11 (2.3)	14 (2.9)	6 (1.3)
無力症	7 (1.5)	4 (0.8)	1 (0.2)	0 (0.0)
発熱	6 (1.3)	3 (0.6)	5 (1.1)	4 (0.8)
全身健康状態低下	5 (1.1)	1 (0.2)	3 (0.6)	0 (0.0)
肝胆道系障害	41 (8.6)	14 (2.9)	22 (4.6)	7 (1.5)
肝不全	14 (2.9)	5 (1.1)	8 (1.7)	3 (0.6)
胆汁うっ滞性黄疸	7 (1.5)	2 (0.4)	3 (0.6)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	39 (8.2)	5 (1.1)	22 (4.6)	3 (0.6)
敗血症	7 (1.5)	1 (0.2)	3 (0.6)	0 (0.0)
肺炎	5 (1.1)	1 (0.2)	4 (0.8)	1 (0.2)
臨床検査	12 (2.5)	5 (1.1)	5 (1.1)	4 (0.8)
血中ビリルビン増加	7 (1.5)	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)
代謝および栄養障害	21 (4.4)	13 (2.7)	5 (1.1)	1 (0.2)
食欲減退	11 (2.3)	8 (1.7)	2 (0.4)	1 (0.2)
筋骨格系および結合組織障害	14 (2.9)	1 (0.2)	13 (2.7)	0 (0.0)
背部痛	2 (0.4)	0 (0.0)	5 (1.1)	0 (0.0)
病的骨折	2 (0.4)	0 (0.0)	5 (1.1)	0 (0.0)
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）	29 (6.1)	1 (0.2)	27 (5.7)	2 (0.4)
悪性新生物進行	10 (2.1)	0 (0.0)	14 (2.9)	0 (0.0)
神経系障害	44 (9.2)	18 (3.8)	12 (2.5)	6 (1.3)
肝性脳症	21 (4.4)	9 (1.9)	3 (0.6)	1 (0.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	21 (4.4)	8 (1.7)	10 (2.1)	2 (0.4)
呼吸困難	5 (1.1)	1 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term, SOC = system organ class.
数字は発現例数，（　）内は発現率（%）
副作用：治験薬との因果関係が否定できない有害事象
本表では，いずれかの群で発現率が 1%以上の重篤な有害事象を示した。
（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.3.2.2，Table 14.3.2.4 を引用）

表 2.7.6.1-18　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（国際共同 304 試験）

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） Version 19.1	発現時用量 発現日 持続期間	CTCAE Grade 治験薬との 因果関係	治験薬の処置	転帰
本薬群						
10031004 66 歳，男性 B	12 mg 334 日間	尿路性敗血症	8 mg 337 日目 6 日間	Grade 3 関連なし	該当せず	回復
10031011 57 歳，男性 W	12 mg 73 日間	痙攣発作	12 mg 83 日目 3 日間	Grade 1 関連なし	該当せず	回復
10031013 70 歳，男性 OA	12 mg 133 日間	クロストリジウム検査陽性	12 mg 119 日目 4 日間	Grade 3 関連なし	投与中断	回復
		低ナトリウム血症	12 mg 134 日目 5 日間	Grade 3 関連あるかもしれない	投与中断	回復
		悪心	12 mg 152 日目 7 日間	Grade 2 関連なし	該当せず	回復
		嘔吐	12 mg 152 日目 7 日間	Grade 2 関連なし	該当せず	回復
10061007 57 歳，男性 W	12 mg 28 日間	腹水	12 mg 33 日目 4 日間	Grade 3 関連なし	投与中断	回復
		末梢腫脹	12 mg 33 日目 4 日間	Grade 3 関連なし	投与中断	軽快
10061008 70 歳，男性 W	12 mg 72 日間	呼吸困難	12 mg 89 日目 –	Grade 3 関連なし	投与中断	未回復
		肝不全	12 mg 89 日目 2 日間	Grade 4 関連なし	投与中止	未回復
		肝不全	12 mg 90 日目 1 日間	Grade 5 関連なし	投与中止	死亡
10061014 62 歳，男性 W	12 mg 109 日間	敗血症	8 mg 122 日目 8 日間	Grade 4 関連なし	投与中断	回復

B = Black or African American, C = Chinese, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, J = Japanese, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, OA = Other Asian, PT = preferred term, W = White.

–：記載なし

（添付資料 5.3.5.1.1 の Listing 16.2.7.3 を引用）

表 2.7.6.1-18　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（国際共同 304 試験）（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） Version 19.1	発現時 用量 発現日 持続期間	CTCAE Grade 治験薬との 因果関係	治験薬の処置	転帰
本薬群						
10071012 64 歳，男性 B	12 mg 4 日間	肝性脳症	12 mg 5 日目 9 日間	Grade 3 関連なし	投与中断	回復
10091004 66 歳，女性 W	12 mg 840 日間	水腫性胆嚢炎	12 mg 62 日目 2 日間	Grade 3 関連なし	投与中断	回復
		肝性脳症	8 mg 126 日目 2 日間	Grade 3 関連なし	投与中断	回復
		肝性脳症	4 mg 276 日目 2 日間	Grade 3 関連なし	用量変更なし	後遺症あり 回復
		尿路感染	4 mg 276 日目 2 日間	Grade 3 関連なし	用量変更なし	後遺症あり 回復
		脱水	4 mg 289 日目 5 日間	Grade 2 関連なし	用量変更なし	回復
		腸球菌性尿路感染	4 mg 289 日目 5 日間	Grade 3 関連なし	用量変更なし	軽快
		肝性脳症	4 mg 289 日目 5 日間	Grade 3 関連なし	用量変更なし	後遺症あり 回復
		錯乱状態	4 mg 309 日目 8 日間	Grade 3 関連なし	用量変更なし	後遺症あり 回復
		肝性脳症	4 mg 820 日目 3 日間	Grade 3 関連なし	用量変更なし	回復
10111001 34 歳，女性 W	12 mg 225 日間	下腹部痛	12 mg 19 日目 4 日間	Grade 3 関連なし	投与中断	回復
		悪心	12 mg 100 日目 3 日間	Grade 3 関連なし	投与中断	回復

B = Black or African American, C = Chinese, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, J = Japanese, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, OA = Other Asian, PT = preferred term, W = White.

（添付資料 5.3.5.1.1 の Listing 16.2.7.3 を引用）

表 2.7.6.1-18　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（国際共同 304 試験）（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） Version 19.1	発現時 用量 発現日 持続期間	CTCAE Grade 治験薬との 因果関係	治験薬の処置	転帰
本薬群						
10111001 34 歳，女性 W（続き）	12 mg 225 日間	嘔吐	12 mg 100 日目 3 日間	Grade 3 関連なし	投与中断	回復
		腹痛	12 mg 247 日目 –	Grade 3 関連なし	該当せず	未回復
		腎不全	12 mg 254 日目 –	Grade 3 関連なし	該当せず	未回復
		心肺不全	12 mg 254 日目 1 日間	Grade 5 関連なし	該当せず	死亡
10121003 74 歳，男性 W	12 mg 15 日間	可逆性後白質脳症症候群	12 mg 1 日目 22 日間	Grade 2 おそらく関連あり	投与中断	後遺症あり 回復
10141001 81 歳，女性 W	12 mg 25 日間	憩室炎	12 mg 16 日目 2 日間	Grade 3 関連なし	用量変更なし	回復
10151002 76 歳，男性 C	8 mg 348 日間	企図的過量投与	8 mg 38 日目 12 日間	Grade 4 関連なし	投与中断	回復
		大うつ病	8 mg 38 日目 12 日間	Grade 4 関連なし	投与中断	回復
		自殺企図	8 mg 38 日目 12 日間	Grade 4 関連なし	投与中断	回復
		失神	8 mg 121 日目 1 日間	Grade 3 関連なし	用量変更なし	回復
		筋力低下	8 mg 292 日目 30 日間	Grade 3 関連なし	投与中断	軽快
		心筋梗塞	8 mg 348 日目 5 日間	Grade 3 関連あるかもしれない	投与中断	軽快

B = Black or African American, C = Chinese, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, J = Japanese, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, OA = Other Asian, PT = preferred term, W = White.

–：記載なし

（添付資料 5.3.5.1.1 の Listing 16.2.7.3 を引用）

表 2.7.6.1-18　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（国際共同 304 試験）（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） Version 19.1	発現時 用量 発現日 持続期間	CTCAE Grade 治験薬との 因果関係	治験薬の処置	転帰
本薬群						
10151002 76 歳，男性 C（続き）	8 mg 348 日間	失神	8 mg 353 日目 1 日間	Grade 3 関連なし	用量変更なし	回復
10151006 66 歳，女性 C	8 mg 162 日間	低ナトリウム血症	8 mg 44 日目 5 日間	Grade 4 関連なし	投与中断	軽快
		転倒	8 mg 156 日目 1 日間	Grade 3 関連なし	用量変更なし	回復
		胸椎骨折	8 mg 156 日目 54 日間	Grade 3 関連なし	投与中断	回復
10151009 64 歳，男性 OA	12 mg 8 日間	肝損傷	12 mg 9 日目 –	Grade 3 関連なし	投与中止	未回復
		全身健康状態低下	12 mg 20 日目 –	Grade 4 関連なし	該当せず	未回復
		急性肝不全	12 mg 33 日目 1 日間	Grade 5 関連なし	該当せず	死亡
10151016 67 歳，男性 W	12 mg 23 日間	肝不全	8 mg 33 日目 10 日間	Grade 3 関連なし	用量変更なし	未回復
		肝不全	8 mg 42 日目 1 日間	Grade 5 関連なし	該当せず	死亡
10161001 62 歳，男性 W	12 mg 154 日間	肝性脳症	12 mg 26 日目 3 日間	Grade 3 関連なし	用量変更なし	回復
		肝性脳症	12 mg 66 日目 4 日間	Grade 3 関連なし	用量変更なし	回復
		慢性肝不全	12 mg 149 日目 18 日間	Grade 4 関連なし	投与中止	未回復

B = Black or African American, C = Chinese, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, J = Japanese, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, OA = Other Asian, PT = preferred term, W = White.

–：記載なし

（添付資料 5.3.5.1.1 の Listing 16.2.7.3 を引用）

表 2.7.6.1-18　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（国際共同 304 試験）（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） Version 19.1	発現時 用量 発現日 持続期間	CTCAE Grade 治験薬との 因果関係	治験薬の処置	転帰
本薬群						
10161001 62 歳，男性 W（続き）	12 mg 154 日間	高ビリルビン血症	12 mg 157 日目 –	Grade 4 関連なし	用量変更なし	未回復
		慢性肝不全	12 mg 167 日目 1 日間	Grade 5 関連なし	該当せず	死亡
12011002 69 歳，男性 J	8 mg 113 日間	肝周囲膿瘍	8 mg 15 日目 7 日間	Grade 3 関連なし	用量変更なし	軽快
		肝周囲膿瘍	8 mg 21 日目 5 日間	Grade 2 関連なし	用量変更なし	軽快
		肝周囲膿瘍	8 mg 25 日目 4 日間	Grade 1 関連なし	用量変更なし	回復
		感染性新生物	4 mg 140 日目 –	Grade 3 関連なし	該当せず	未回復
12031002 72 歳，男性 J	8 mg 614 日間	血圧低下	8 mg 13 日目 7 日間	Grade 1 関連なし	用量変更なし	回復
		肺炎	8 mg 642 日目 17 日間	Grade 2 関連なし	該当せず	回復
12031003 67 歳，男性 J	12 mg 707 日間	脳梗塞	4 mg 412 日目 21 日間	Grade 3 関連あるかもしれない	投与減量	軽快
		脳梗塞	4 mg 432 日目 280 日間	Grade 1 関連あるかもしれない	用量変更なし	未回復
		脳梗塞	4 mg[a] 711 日目 217 日間	Grade 3 関連あるかもしれない	投与中止	後遺症あり 回復
12031004 64 歳，男性 J	8 mg 112 日間	腫瘍出血	8 mg 47 日目 8 日間	Grade 3 おそらく関連あり	投与中断	軽快

B = Black or African American, C = Chinese, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, J = Japanese, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, OA = Other Asian, PT = preferred term, W = White.

–：記載なし

a: 治験薬（4 mg）は 1 日おきに服用された。

（添付資料 5.3.5.1.1 の Listing 16.2.7.3 を引用）

表 2.7.6.1-18　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（国際共同 304 試験）（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） Version 19.1	発現時 用量 発現日 持続期間	CTCAE Grade 治験薬との 因果関係	治験薬の処置	転帰
本薬群						
12041010 57 歳，女性 J	12 mg 49 日間	癌疼痛	8 mg 76 日目 –	Grade 3 関連なし	該当せず	未回復
12061003 77 歳，男性 J	8 mg 543 日間	胃出血	4 mg 539 日目 8 日間	Grade 2 関連あるかもしれない	用量変更なし	回復
		食道静脈瘤	4 mg 539 日目 15 日間	Grade 3 関連あるかもしれない	投与中断	回復
12061004 74 歳，男性 J	12 mg 28 日間	腹水	12 mg 32 日目 30 日間	Grade 2 おそらく関連あり	用量変更なし	回復
		非心原性肺水腫	12 mg 33 日目 29 日間	Grade 3 おそらく関連あり	用量変更なし	回復
12071003 79 歳，男性 J	12 mg 159 日間	発熱	8 mg 160 日目 –	Grade 1 関連あるかもしれない	投与中断	軽快
		胆管結石	8 mg 162 日目 –	Grade 3 関連あるかもしれない	投与中断	軽快
		胆管炎	8 mg 162 日目 –	Grade 3 関連あるかもしれない	投与中断	軽快
12081013 74 歳，男性 J	12 mg 728 日間	肝性脳症	12 mg 7 日目 7 日間	Grade 3 おそらく関連あり	投与減量	回復
		肝肺症候群	4 mg[a] 666 日目 23 日間	Grade 3 関連なし	用量変更なし	軽快
12081014 74 歳，女性 J	8 mg 169 日間	上部消化管出血	4 mg[a] 149 日目 29 日間	Grade 3 関連あるかもしれない	投与中断	軽快
		上部消化管出血	4 mg[a] 177 日目 5 日間	Grade 1 関連あるかもしれない	投与中止	回復

B = Black or African American, C = Chinese, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, J = Japanese, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, OA = Other Asian, PT = preferred term, W = White.

–：記載なし

a: 治験薬（4 mg）は 1 日おきに服用された。

（添付資料 5.3.5.1.1 の Listing 16.2.7.3 を引用）

表 2.7.6.1-18　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（国際共同 304 試験）（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） Version 19.1	発現時 用量 発現日 持続期間	CTCAE Grade 治験薬との 因果関係	治験薬の処置	転帰
本薬群						
12101007 73 歳，男性 J	12 mg 111 日間	胆管炎	12 mg 9 日目 5 日間	Grade 3 関連なし	投与中断	回復
		胆管炎	12 mg 36 日目 7 日間	Grade 3 関連なし	投与中断	軽快
		胆管炎	12 mg 50 日目 44 日間	Grade 3 関連なし	投与中断	軽快
		肝膿瘍	12 mg 51 日目 43 日間	Grade 3 関連なし	投与中断	軽快
12111012 79 歳，男性 J	8 mg 70 日間	胆汁うっ滞性黄疸	8 mg 70 日目 32 日間	Grade 4 関連あるかもしれない	投与中止	軽快
		腎不全	8 mg 70 日目 32 日間	Grade 3 関連あるかもしれない	投与中止	未回復
		肝不全	8 mg 70 日目 49 日間	Grade 4 関連あるかもしれない	投与中止	未回復
12111013 71 歳，男性 J	12 mg 18 日間	腎機能障害	12 mg 22 日目 5 日間	Grade 2 おそらく関連あり	投与中止	回復
		肝機能異常	12 mg 22 日目 76 日間	Grade 3 関連あるかもしれない	投与中止	回復
		門脈血栓症	12 mg 22 日目 97 日間	Grade 3 関連あるかもしれない	投与中止	回復
12121001 70 歳，男性 J	12 mg 166 日間	食欲減退	4 mg 167 日目 –	Grade 3 関連あるかもしれない	投与中断	未回復
		腎機能障害	4 mg 167 日目 8 日間	Grade 2 関連なし	投与中断	未回復

B = Black or African American, C = Chinese, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, J = Japanese, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, OA = Other Asian, PT = preferred term, W = White.

–：記載なし

（添付資料 5.3.5.1.1 の Listing 16.2.7.3 を引用）

表 2.7.6.1-18　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（国際共同 304 試験）（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） Version 19.1	発現時 用量 発現日 持続期間	CTCAE Grade 治験薬との 因果関係	治験薬の処置	転帰
本薬群						
12121001 70 歳，男性 J（続き）	12 mg 166 日間	腎機能障害	4 mg 174 日目 1 日間	Grade 5 関連なし	該当せず	死亡
12121003 68 歳，女性 J	12 mg 56 日間	上部消化管出血	12 mg 9 日目 5 日間	Grade 2 おそらく関連あり	投与減量	回復
12131004 71 歳，男性 J	12 mg 212 日間	肝性脳症	12 mg 56 日目 4 日間	Grade 3 関連なし	投与中断	軽快
		肝性脳症	12 mg 59 日目 164 日間	Grade 1 関連なし	用量変更なし	未回復
		腹水	4 mg 213 日目 –	Grade 3 関連あるかもしれない	投与中断	軽快
12141002 72 歳，男性 J	8 mg 321 日間	癌疼痛	8 mg 271 日目 34 日間	Grade 3 関連なし	投与中断	軽快
		胆汁うっ滞性黄疸	8 mg 273 日目 16 日間	Grade 3 関連なし	用量変更なし	回復
		胆管炎	8 mg 321 日目 20 日間	Grade 2 関連なし	投与中止	未回復
		胆管炎	8 mg 340 日目 1 日間	Grade 5 関連なし	該当せず	死亡
12141003 77 歳，男性 J	8 mg 319 日間	血中ビリルビン増加	8 mg 320 日目 15 日間	Grade 3 関連なし	投与中断	軽快
		血中ビリルビン増加	8 mg 334 日目 –	Grade 2 関連なし	用量変更なし	未回復
12141007 77 歳，男性 J	12 mg 173 日間	糖尿病	12 mg 14 日目 57 日間	Grade 3 関連なし	用量変更なし	回復

B = Black or African American, C = Chinese, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, J = Japanese, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, OA = Other Asian, PT = preferred term, W = White.

–：記載なし

（添付資料 5.3.5.1.1 の Listing 16.2.7.3 を引用）

表 2.7.6.1-18　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（国際共同 304 試験）（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） Version 19.1	発現時 用量 発現日 持続期間	CTCAE Grade 治験薬との 因果関係	治験薬の処置	転帰
本薬群						
12141007 77 歳，男性 J（続き）	12 mg 173 日間	高カルシウム血症	12 mg 174 日目 12 日間	Grade 2 関連なし	投与中断	回復
		播種性血管内凝固	12 mg 183 日目 3 日間	Grade 3 関連なし	用量変更なし	未回復
		敗血症	12 mg 183 日目 3 日間	Grade 4 関連なし	用量変更なし	未回復
		播種性血管内凝固	12 mg 185 日目 1 日間	Grade 5 関連なし	投与中止	死亡
		敗血症	12 mg 185 日目 1 日間	Grade 5 関連なし	投与中止	死亡
12141016 86 歳，男性 J	8 mg 54 日間	肝不全	8 mg 61 日目 4 日間	Grade 3 関連なし	該当せず	未回復
		肝不全	8 mg 64 日目 1 日間	Grade 5 関連なし	該当せず	死亡
12141020 77 歳，男性 J	12 mg 794 日間	肺炎	12 mg 189 日目 20 日間	Grade 3 関連なし	用量変更なし	回復
		反回神経麻痺	12 mg 208 日目 –	Grade 3 関連なし	投与中断	未回復
12191009 42 歳，男性 J	12 mg 106 日間	癌疼痛	12 mg 20 日目 –	Grade 3 関連なし	用量変更なし	軽快
12201002 63 歳，男性 J	12 mg 790 日間	脊椎圧迫骨折	8 mg 783 日目 –	Grade 3 関連なし	用量変更なし	軽快
		肝不全	8 mg 786 日目 –	Grade 3 関連なし	投与中止	未回復

B = Black or African American, C = Chinese, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, J = Japanese, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, OA = Other Asian, PT = preferred term, W = White.

–：記載なし

（添付資料 5.3.5.1.1 の Listing 16.2.7.3 を引用）

表 2.7.6.1-18　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（国際共同 304 試験）（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） Version 19.1	発現時 用量 発現日 持続期間	CTCAE Grade 治験薬との 因果関係	治験薬の処置	転帰
本薬群						
12201008 67 歳，男性 J	8 mg 76 日間	発熱	8 mg 8 日目 8 日間	Grade 1 関連あるかもしれない	用量変更なし	回復
12201009 70 歳，男性 J	12 mg 98 日間	腹水	12 mg 27 日目 15 日間	Grade 2 おそらく関連あり	投与減量	回復
		出血性十二指腸潰瘍	8 mg 95 日目 37 日間	Grade 2 関連あるかもしれない	投与中断	回復
		腹水	8 mg 101 日目 13 日間	Grade 2 おそらく関連あり	投与中断	未回復
		腹水	8 mg 113 日目 56 日間	Grade 3 おそらく関連あり	投与中止	回復
12211008 67 歳，男性 J	8 mg 336 日間	肺膿瘍	8 mg 21 日目 58 日間	Grade 3 関連なし	用量変更なし	軽快
12241001 79 歳，男性 J	8 mg 14 日間	肝性脳症	8 mg 15 日目 19 日間	Grade 4 関連なし	投与中止	軽快
		肝性脳症	8 mg 33 日目 36 日間	Grade 1 関連なし	該当せず	回復
12241004 69 歳，女性 J	8 mg 74 日間	食欲減退	8 mg 57 日目 –	Grade 3 関連なし	投与中断	未回復
		呼吸困難	8 mg 74 日目 11 日間	Grade 4 関連なし	投与中断	未回復
		低ナトリウム血症	8 mg 78 日目 –	Grade 4 関連なし	用量変更なし	未回復
		呼吸困難	8 mg 85 日目 1 日間	Grade 5 関連なし	投与中止	死亡

B = Black or African American, C = Chinese, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, J = Japanese, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, OA = Other Asian, PT = preferred term, W = White.

–：記載なし

（添付資料 5.3.5.1.1 の Listing 16.2.7.3 を引用）

表 2.7.6.1-18　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（国際共同 304 試験）（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） Version 19.1	発現時用量 発現日 持続期間	CTCAE Grade 治験薬との 因果関係	治験薬の処置	転帰
本薬群						
12251001 77 歳，男性 J	8 mg 277 日間	貧血	8 mg 302 日目 4 日間	Grade 3 関連なし	投与中断	軽快
		貧血	8 mg 305 日目 9 日間	Grade 2 関連なし	投与中断	軽快
12251007 60 歳，男性 J	12 mg 280 日間	胆管結石	8 mg 108 日目 30 日間	Grade 3 関連なし	投与中断	回復
		門脈血栓症	8 mg 112 日目 –	Grade 3 関連なし	用量変更なし	軽快
		肝性脳症	8 mg 242 日目 9 日間	Grade 3 関連なし	投与中断	回復
12251010 84 歳，女性 J	8 mg 155 日間	筋力低下	4 mg 25 日目 10 日間	Grade 2 関連あるかもしれない	投与中断	軽快
		肝性脳症	4 mg[a] 94 日目 10 日間	Grade 3 関連あるかもしれない	投与中断	回復
		肝性脳症	4 mg[a] 132 日目 8 日間	Grade 3 関連あるかもしれない	投与中断	回復
		肝性脳症	4 mg[a] 156 日目 7 日間	Grade 3 関連あるかもしれない	投与中止	回復
14021008 71 歳，男性 W	12 mg 712 日間	ウイルス性消化管感染	12 mg 412 日目 15 日間	Grade 2 関連なし	投与中断	回復
14021009 55 歳，男性 W	12 mg 222 日間	門脈血栓症	12 mg 225 日目 20 日間	Grade 3 関連なし	用量変更なし	未回復
		門脈血栓症	12 mg 244 日目 1 日間	Grade 5 関連なし	用量変更なし	死亡

B = Black or African American, C = Chinese, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, J = Japanese, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, OA = Other Asian, PT = preferred term, W = White.

–：記載なし

a: 治験薬（4 mg）は 1 日おきに服用された。

（添付資料 5.3.5.1.1 の Listing 16.2.7.3 を引用）

表 2.7.6.1-18　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（国際共同 304 試験）（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） Version 19.1	発現時 用量 発現日 持続期間	CTCAE Grade 治験薬との 因果関係	治験薬の処置	転帰
本薬群						
14021013 58 歳，男性 W	12 mg 48 日間	食欲減退	12 mg 22 日目 5 日間	Grade 2 おそらく関連あり	投与中断	回復
		全身健康状態低下	12 mg 48 日目 4 日間	Grade 3 おそらく関連あり	投与中止	回復
		腹痛	12 mg 53 日目 –	Grade 3 関連なし	用量変更なし	未回復
		偶発的過量投与	12 mg 54 日目 2 日間	Grade 3 関連なし	用量変更なし	回復
		誤嚥性肺炎	12 mg 55 日目 1 日間	Grade 5 関連なし	用量変更なし	死亡
14021014 57 歳，男性 W	12 mg 224 日間	心筋梗塞	8 mg 223 日目 3 日間	Grade 3 関連あるかもしれない	投与中止	回復
14031006 56 歳，男性 W	12 mg 158 日間	食道静脈瘤出血	8 mg 152 日目 –	Grade 3 関連あるかもしれない	投与中断	軽快
		肝性脳症	8 mg 162 日目 5 日間	Grade 4 関連なし	該当せず	未回復
		肝性脳症	8 mg 166 日目 1 日間	Grade 5 関連なし	該当せず	死亡
14061009 67 歳，男性 W	12 mg 1 日間	偶発的過量投与	120 mg 1 日目 1 日間	Grade 4 関連なし	投与中断	後遺症あり 回復
		急性腎障害	120 mg 6 日目 13 日間	Grade 3 おそらく関連あり	投与中断	軽快
		腎尿細管壊死	120 mg 9 日目 10 日間	Grade 2 おそらく関連あり	投与中断	後遺症あり 回復

B = Black or African American, C = Chinese, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, J = Japanese, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, OA = Other Asian, PT = preferred term, W = White.

–：記載なし

（添付資料 5.3.5.1.1 の Listing 16.2.7.3 を引用）

表 2.7.6.1-18　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（国際共同 304 試験）（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） Version 19.1	発現時 用量 発現日 持続期間	CTCAE Grade 治験薬との 因果関係	治験薬の処置	転帰
本薬群						
14061009 67 歳，男性 W（続き）	12 mg 1 日間	誤嚥性肺炎	120 mg 17 日目 15 日間	Grade 3 関連なし	投与中断	未回復
		急性呼吸不全	120 mg 17 日目 15 日間	Grade 4 関連なし	投与中断	未回復
		感染性胸水	120 mg 23 日目 –	Grade 3 関連なし	投与中断	未回復
		誤嚥性肺炎	120 mg 31 日目 1 日間	Grade 5 関連なし	投与中断	死亡
		多臓器機能不全症候群	120 mg 31 日目 1 日間	Grade 5 関連なし	投与中止	死亡
		急性呼吸不全	120 mg 31 日目 1 日間	Grade 5 関連なし	投与中断	死亡
14061017 50 歳，男性 B	12 mg 88 日間	腹痛	8 mg 104 日目 7 日間	Grade 2 関連なし	該当せず	未回復
		腹痛	8 mg 113 日目 14 日間	Grade 2 関連なし	該当せず	軽快
		無力症	8 mg 113 日目 21 日間	Grade 2 関連なし	該当せず	回復
14061019 63 歳，男性 W	12 mg 535 日間	心筋梗塞	12 mg 535 日目 46 日間	Grade 4 関連なし	投与中止	回復
14061021 38 歳，男性 B	12 mg 73 日間	腹痛	12 mg 4 日目 7 日間	Grade 3 関連なし	用量変更なし	軽快
		無力症	12 mg 10 日目 6 日間	Grade 3 おそらく関連あり	投与減量	回復

B = Black or African American, C = Chinese, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, J = Japanese, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, OA = Other Asian, PT = preferred term, W = White.

–：記載なし

（添付資料 5.3.5.1.1 の Listing 16.2.7.3 を引用）

表 2.7.6.1-18　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（国際共同 304 試験）（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） Version 19.1	発現時 用量 発現日 持続期間	CTCAE Grade 治験薬との 因果関係	治験薬の処置	転帰
本薬群						
14061021 38 歳，男性 B（続き）	12 mg 73 日間	肝性脳症	8 mg 73 日目 1 日間	Grade 1 関連なし	用量変更なし	未回復
14071003 68 歳，男性 W	12 mg 98 日間	心房細動	12 mg 15 日目 14 日間	Grade 3 関連なし	投与中断	軽快
		脳出血	12 mg 98 日目 2 日間	Grade 4 関連あるかもしれない	投与中止	未回復
		脳出血	12 mg 99 日目 1 日間	Grade 5 関連あるかもしれない	該当せず	死亡
14131001 54 歳，男性 W	12 mg 316 日間	肝性脳症	12 mg 11 日目 3 日間	Grade 3 おそらく関連あり	投与減量	軽快
		頭痛	8 mg[a] 312 日目 5 日間	Grade 3 関連なし	用量変更なし	回復
		黄疸	8 mg[a] 316 日目 –	Grade 2 関連なし	投与中断	未回復
14141002 74 歳，男性 W	12 mg 231 日間	病的骨折	12 mg 17 日目 7 日間	Grade 3 関連なし	用量変更なし	軽快
15051008 71 歳，男性 W	12 mg 204 日間	痙攣発作	12 mg 205 日目 8 日間	Grade 4 関連なし	投与中断	回復
15091003 59 歳，男性 W	12 mg 213 日間	胸膜感染	12 mg 169 日目 19 日間	Grade 2 関連なし	投与中断	回復
		全身健康状態低下	8 mg 214 日目 1 日間	Grade 5 関連なし	投与中止	死亡
16011005 49 歳，男性 W	12 mg 120 日間	肝不全	8 mg 122 日目 –	Grade 3 おそらく関連あり	投与中止	未回復

B = Black or African American, C = Chinese, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, J = Japanese, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, OA = Other Asian, PT = preferred term, W = White.

– : 記載なし

a: 治験薬（8 mg）は 1 日おきに服用された。

（添付資料 5.3.5.1.1 の Listing 16.2.7.3 を引用）

表 2.7.6.1-18　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（国際共同 304 試験）（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） Version 19.1	発現時 用量 発現日 持続期間	CTCAE Grade 治験薬との 因果関係	治験薬の処置	転帰
本薬群						
16011008 64 歳，男性 W	12 mg 874 日間	結核	8 mg 337 日目 66 日間	Grade 1 関連なし	投与減量	回復
16021010 56 歳，女性 W	12 mg 697 日間	椎間板突出	12 mg 625 日目 –	Grade 3 関連なし	用量変更なし	軽快
17021003 63 歳，男性 W	8 mg 130 日間	食欲減退	8 mg 159 日目 –	Grade 3 関連なし	該当せず	未回復
		体重減少	8 mg 159 日目 –	Grade 3 関連なし	該当せず	未回復
		全身健康状態低下	8 mg 159 日目 –	Grade 3 関連なし	該当せず	未回復
17021004 72 歳，男性 W	12 mg 96 日間	低血糖	12 mg 3 日目 2 日間	Grade 4 関連あるかもしれない	用量変更なし	回復
		肺塞栓症	12 mg 5 日目 10 日間	Grade 3 関連あるかもしれない	投与減量	回復
17021007 78 歳，男性 W	12 mg 230 日間	背部痛	8 mg 14 日目 36 日間	Grade 1 関連なし	用量変更なし	回復
17021009 63 歳，男性 W	12 mg 502 日間	発熱	12 mg 84 日目 2 日間	Grade 1 関連なし	用量変更なし	回復
		肝肺症候群	8 mg 210 日目 –	Grade 2 関連なし	投与減量	未回復
17031002 72 歳，男性 W	12 mg 130 日間	腹水	8 mg 132 日目 6 日間	Grade 2 関連なし	該当せず	後遺症あり 回復
		腹水	8 mg 141 日目 7 日間	Grade 3 関連なし	該当せず	回復

B = Black or African American, C = Chinese, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, J = Japanese, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, OA = Other Asian, PT = preferred term, W = White.

–：記載なし

（添付資料 5.3.5.1.1 の Listing 16.2.7.3 を引用）

表 2.7.6.1-18　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（国際共同 304 試験）（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） Version 19.1	発現時 用量 発現日 持続期間	CTCAE Grade 治験薬との 因果関係	治験薬の処置	転帰
本薬群						
17031002 72 歳，男性 W（続き）	12 mg 130 日間	肝不全	8 mg 159 日目 –	Grade 3 関連なし	該当せず	未回復
17041006 56 歳，男性 W	12 mg 74 日間	脊髄圧迫	4 mg 73 日目 20 日間	Grade 3 関連なし	投与中止	後遺症あり 回復
17061002 68 歳，男性 W	12 mg 496 日間	血尿	12 mg 334 日目 7 日間	Grade 2 関連あるかもしれない	投与中断	回復
		低カルシウム血症	12 mg 335 日目 1 日間	Grade 3 関連あるかもしれない	用量変更なし	軽快
		低マグネシウム血症	12 mg 335 日目 1 日間	Grade 4 関連あるかもしれない	用量変更なし	軽快
		敗血症	12 mg 337 日目 4 日間	Grade 4 関連なし	用量変更なし	回復
		高カリウム血症	12 mg 357 日目 1 日間	Grade 3 関連なし	用量変更なし	軽快
		高カリウム血症	12 mg 364 日目 29 日間	Grade 3 関連なし	用量変更なし	回復
17071004 78 歳，男性 W	12 mg 28 日間	肝性脳症	12 mg 28 日目 78 日間	Grade 2 関連あるかもしれない	投与中止	回復
18021007 55 歳，男性 W	12 mg 224 日間	骨痛	12 mg 5 日目 5 日間	Grade 3 関連なし	用量変更なし	軽快
		骨転移	12 mg 5 日目 23 日間	Grade 1 関連なし	用量変更なし	回復
		注意力障害	12 mg 21 日目 4 日間	Grade 2 関連なし	投与中断	回復

B = Black or African American, C = Chinese, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, J = Japanese, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, OA = Other Asian, PT = preferred term, W = White.

–：記載なし

（添付資料 5.3.5.1.1 の Listing 16.2.7.3 を引用）

表 2.7.6.1-18　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（国際共同 304 試験）（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） Version 19.1	発現時 用量 発現日 持続期間	CTCAE Grade 治験薬との 因果関係	治験薬の処置	転帰
本薬群						
18051004 76 歳，女性 W	8 mg 85 日間	末梢性浮腫	8 mg 78 日目 12 日間	Grade 2 おそらく関連あり	投与中断	回復
		蛋白尿	8 mg 86 日目 14 日間	Grade 2 おそらく関連あり	投与中断	軽快
18051014 59 歳，男性 W	12 mg 8 日間	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12 mg 29 日目 –	Grade 4 関連なし	用量変更なし	未回復
		血中ビリルビン増加	12 mg 29 日目 –	Grade 4 関連なし	投与中止	未回復
		腫瘍疼痛	12 mg 31 日目 –	Grade 3 関連なし	該当せず	軽快
		全身健康状態低下	12 mg 31 日目 1 日間	Grade 5 関連なし	該当せず	死亡
18071001 64 歳，男性 W	12 mg 364 日間	血中ビリルビン増加	12 mg 365 日目 2 日間	Grade 3 関連あるかもしれない	投与中断	未回復
18071006 71 歳，男性 W	12 mg 4 日間	肝酵素上昇	12 mg 5 日目 –	Grade 4 関連あるかもしれない	該当せず	未回復
		敗血症	12 mg 5 日目 2 日間	Grade 4 関連あるかもしれない	投与中止	未回復
		敗血症	12 mg 6 日目 1 日間	Grade 5 関連あるかもしれない	該当せず	死亡
18081001 54 歳，男性 W	12 mg 199 日間	肝性脳症	12 mg 206 日目 –	Grade 4 関連あるかもしれない	投与中断	未回復
		肝腎症候群	12 mg 206 日目 –	Grade 4 関連あるかもしれない	投与中断	未回復

B = Black or African American, C = Chinese, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, J = Japanese, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, OA = Other Asian, PT = preferred term, W = White.

–：記載なし

（添付資料 5.3.5.1.1 の Listing 16.2.7.3 を引用）

表 2.7.6.1-18　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（国際共同 304 試験）（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） Version 19.1	発現時 用量 発現日 持続期間	CTCAE Grade 治験薬との 因果関係	治験薬の処置	転帰
本薬群						
19011002 72 歳，男性 W	12 mg 35 日間	門脈血栓症	12 mg 35 日目 1 日間	Grade 4 関連なし	投与中止	未回復
		肝性昏睡	12 mg 35 日目 1 日間	Grade 4 関連なし	投与中止	未回復
		門脈血栓症	12 mg 36 日目 1 日間	Grade 5 関連なし	投与中止	死亡
		肝性昏睡	12 mg 36 日目 1 日間	Grade 5 関連なし	該当せず	死亡
19011014 64 歳，女性 W	12 mg 267 日間	腸出血	8 mg 285 日目 1 日間	Grade 5 関連なし	該当せず	死亡
19011028 63 歳，男性 W	12 mg 105 日間	壊死性細気管支炎	8 mg 17 日目 25 日間	Grade 2 おそらく関連あり	投与中断	軽快
19021002 57 歳，男性 W	12 mg 601 日間	突然死	12 mg 601 日目 1 日間	Grade 5 関連なし	投与中止	死亡
19021003 53 歳，男性 W	12 mg 574 日間	胆汁うっ滞性黄疸	12 mg 413 日目 9 日間	Grade 4 関連なし	投与減量	回復
		血栓性静脈炎	8 mg 459 日目 14 日間	Grade 2 関連あるかもしれない	用量変更なし	回復
		深部静脈血栓症	8 mg 487 日目 19 日間	Grade 4 関連あるかもしれない	投与中断	回復
		蜂巣炎	8 mg 487 日目 19 日間	Grade 3 関連なし	用量変更なし	回復
19021007 67 歳，男性 W	12 mg 959 日間	十二指腸潰瘍	12 mg 51 日目 168 日間	Grade 1 関連あるかもしれない	投与中断	回復

B = Black or African American, C = Chinese, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, J = Japanese, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, OA = Other Asian, PT = preferred term, W = White.

（添付資料 5.3.5.1.1 の Listing 16.2.7.3 を引用）

表 2.7.6.1-18　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（国際共同 304 試験）（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） Version 19.1	発現時 用量 発現日 持続期間	CTCAE Grade 治験薬との 因果関係	治験薬の処置	転帰
本薬群						
19021007 67 歳，男性 W（続き）	12 mg 959 日間	出血性十二指腸潰瘍	12 mg 54 日目 9 日間	Grade 3 関連なし	投与中断	回復
		臍ヘルニア	12 mg 331 日目 68 日間	Grade 1 関連なし	用量変更なし	回復
19021017 67 歳，男性 W	12 mg 36 日間	肺塞栓症	12 mg 37 日目 1 日間	Grade 5 関連なし	投与中止	死亡
19021020 69 歳，女性 W	8 mg 405 日間	悪性新生物進行	4 mg 410 日目 1 日間	Grade 5 関連なし	投与中止	死亡
19021029 73 歳，男性 W	12 mg 288 日間	悪性新生物進行	12 mg 315 日目 1 日間	Grade 5 関連なし	該当せず	死亡
19021030 74 歳，男性 W	12 mg 420 日間	悪性新生物進行	4 mg 421 日目 1 日間	Grade 5 関連なし	投与中止	死亡
19021036 77 歳，男性 W	12 mg 250 日間	悪性新生物進行	8 mg 261 日目 1 日間	Grade 5 関連なし	投与中断	死亡
19031011 51 歳，女性 W	8 mg 150 日間	脳血管発作	4 mg 151 日目 2 日間	Grade 4 関連なし	投与中断	未回復
		脳血管発作	4 mg 153 日目 1 日間	Grade 5 関連なし	投与中止	死亡
19031019 66 歳，男性 W	12 mg 307 日間	腎細胞癌	12 mg 221 日目 107 日間	Grade 4 関連なし	投与中止	回復
19061007 67 歳，男性 W	12 mg 224 日間	急性膵炎	12 mg 230 日目 1 日間	Grade 2 関連なし	投与中断	未回復
		急性膵炎	12 mg 230 日目 2 日間	Grade 4 関連なし	投与中止	後遺症あり 回復

B = Black or African American, C = Chinese, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, J = Japanese, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, OA = Other Asian, PT = preferred term, W = White.

（添付資料 5.3.5.1.1 の Listing 16.2.7.3 を引用）

表 2.7.6.1-18　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（国際共同 304 試験）（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） Version 19.1	発現時 用量 発現日 持続期間	CTCAE Grade 治験薬との 因果関係	治験薬の処置	転帰
本薬群						
19061007 67 歳，男性 W（続き）	12 mg 224 日間	肝不全	12 mg 230 日目 3 日間	Grade 4 関連なし	投与中止	未回復
		胆管閉塞	12 mg 231 日目 2 日間	Grade 4 関連なし	投与中断	未回復
		胆管閉塞	12 mg 232 日目 1 日間	Grade 5 関連なし	投与中止	死亡
		肝不全	12 mg 232 日目 1 日間	Grade 5 関連なし	投与中止	死亡
		多臓器機能不全症候群	12 mg 232 日目 1 日間	Grade 5 関連なし	投与中止	死亡
		急性膵炎	12 mg 232 日目 1 日間	Grade 5 関連なし	投与中止	死亡
20021003 84 歳，男性 W	12 mg 8 日間	肝性脳症	12 mg 4 日目 8 日間	Grade 4 関連なし	投与中止	未回復
		肝性脳症	12 mg 12 日目 1 日間	Grade 5 関連なし	該当せず	死亡
20021005 63 歳，男性 W	12 mg 314 日間	肝性脳症	12 mg 17 日目 18 日間	Grade 3 関連あるかもしれない	投与減量	軽快
		下痢	8 mg 259 日目 23 日間	Grade 3 関連あるかもしれない	投与減量	軽快
		肝性脳症	4 mg 295 日目 6 日間	Grade 3 関連なし	投与中断	回復
		肝性脳症	4 mg 304 日目 6 日間	Grade 3 関連なし	投与減量	回復

B = Black or African American, C = Chinese, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, J = Japanese, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, OA = Other Asian, PT = preferred term, W = White.

（添付資料 5.3.5.1.1 の Listing 16.2.7.3 を引用）

表 2.7.6.1-18　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（国際共同 304 試験）（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） Version 19.1	発現時 用量 発現日 持続期間	CTCAE Grade 治験薬との 因果関係	治験薬の処置	転帰
本薬群						
20021005 63 歳，男性 W（続き）	12 mg 314 日間	臍ヘルニア	4 mg[a] 314 日目 3 日間	Grade 3 関連なし	投与中止	回復
21031005 76 歳，女性 W	12 mg 106 日間	肝性脳症	12 mg 7 日目 6 日間	Grade 3 おそらく関連あり	投与減量	回復
		肝性脳症	4 mg 107 日目 8 日間	Grade 3 おそらく関連あり	投与中止	回復
21031012 59 歳，男性 W	12 mg 190 日間	尿路感染	12 mg 62 日目 6 日間	Grade 2 関連なし	投与中断	回復
		尿路感染	8 mg 117 日目 3 日間	Grade 2 関連なし	投与中断	回復
		一過性脳虚血発作	8 mg 122 日目 1 日間	Grade 2 関連なし	投与中断	回復
21041004 62 歳，男性 W	12 mg 106 日間	下痢	12 mg 89 日目 13 日間	Grade 3 関連あるかもしれない	投与減量	軽快
		細菌性腹膜炎	8 mg 106 日目 10 日間	Grade 3 関連なし	投与中断	回復
21051001 54 歳，男性 W	12 mg 244 日間	無力症	8 mg 196 日目 48 日間	Grade 3 関連あるかもしれない	用量変更なし	軽快
24011009 57 歳，男性 C	12 mg 39 日間	肺梗塞	12 mg 46 日目 3 日間	Grade 4 関連なし	投与中止	未回復
		肺梗塞	12 mg 48 日目 1 日間	Grade 5 関連なし	該当せず	死亡
24031014 47 歳，男性 C	12 mg 224 日間	胆嚢炎	12 mg 10 日目 31 日間	Grade 3 関連あるかもしれない	投与中断	回復

B = Black or African American, C = Chinese, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, J = Japanese, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, OA = Other Asian, PT = preferred term, W = White.

– : 記載なし

a: 治験薬（4 mg）は 1 日おきに服用された。

（添付資料 5.3.5.1.1 の Listing 16.2.7.3 を引用）

表 2.7.6.1-18　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（国際共同 304 試験）（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） Version 19.1	発現時 用量 発現日 持続期間	CTCAE Grade 治験薬との 因果関係	治験薬の処置	転帰
本薬群						
24031019 63 歳，女性 C	8 mg 58 日間	肝性昏睡	8 mg 78 日目 1 日間	Grade 5 関連なし	該当せず	死亡
24041001 65 歳，男性 C	12 mg 426 日間	脳出血	12 mg 426 日目 2 日間	Grade 4 関連あるかもしれない	投与中止	未回復
		脳出血	12 mg 427 日目 1 日間	Grade 5 関連あるかもしれない	該当せず	死亡
		上部消化管出血	12 mg 427 日目 1 日間	Grade 5 関連あるかもしれない	該当せず	死亡
		呼吸不全	12 mg 427 日目 1 日間	Grade 5 関連あるかもしれない	該当せず	死亡
24081007 68 歳，男性 C	12 mg 442 日間	食道静脈瘤出血	8 mg 202 日目 35 日間	Grade 3 関連なし	投与中断	回復
24111005 47 歳，男性 C	12 mg 453 日間	顔面麻痺	12 mg 333 日目 –	Grade 3 関連あるかもしれない	用量変更なし	軽快
		髄膜腫	12 mg 418 日目 13 日間	Grade 4 関連なし	用量変更なし	回復
24111008 49 歳，男性 C	12 mg 148 日間	肝性昏睡	12 mg 149 日目 1 日間	Grade 4 関連あるかもしれない	投与中断	回復
24111012 78 歳，男性 C	12 mg 113 日間	呼吸不全	12 mg 134 日目 1 日間	Grade 5 関連なし	該当せず	死亡
24111014 65 歳，男性 C	12 mg 539 日間	臓器不全	12 mg 547 日目 1 日間	Grade 5 関連なし	投与中止	死亡
24111018 52 歳，男性 C	12 mg 118 日間	肝硬変	12 mg 37 日目 13 日間	Grade 3 関連なし	用量変更なし	回復

B = Black or African American, C = Chinese, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, J = Japanese, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, OA = Other Asian, PT = preferred term, W = White.

–：記載なし

（添付資料 5.3.5.1.1 の Listing 16.2.7.3 を引用）

表 2.7.6.1-18　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（国際共同 304 試験）（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） Version 19.1	発現時 用量 発現日 持続期間	CTCAE Grade 治験薬との 因果関係	治験薬の処置	転帰
本薬群						
24111022 65 歳，女性 C	8 mg 188 日間	胆汁うっ滞性黄疸	8 mg 188 日目 9 日間	Grade 4 関連なし	投与中止	回復
24111029 33 歳，男性 C	12 mg 433 日間	上部消化管出血	12 mg 435 日目 1 日間	Grade 5 関連なし	投与中止	死亡
24111035 60 歳，男性 C	12 mg 210 日間	大動脈解離	12 mg 93 日目 9 日間	Grade 3 関連あるかもしれない	投与減量	回復
		脳出血	8 mg 210 日目 1 日間	Grade 5 関連あるかもしれない	投与中止	死亡
24111042 56 歳，男性 C	8 mg 676 日間	脳梗塞	8 mg 413 日目 31 日間	Grade 3 関連あるかもしれない	投与減量	回復
24111043 51 歳，男性 C	8 mg 252 日間	肝不全	8 mg 260 日目 1 日間	Grade 5 関連なし	該当せず	死亡
24121006 49 歳，男性 C	12 mg 365 日間	食欲減退	12 mg 349 日目 –	Grade 3 関連なし	用量変更なし	不明
24121007 52 歳，男性 C	8 mg 23 日間	両麻痺	8 mg 23 日目 24 日間	Grade 3 関連なし	投与中止	後遺症あり 回復
24121010 47 歳，女性 C	12 mg 568 日間	胆汁うっ滞性黄疸	12 mg 581 日目 65 日間	Grade 3 関連なし	用量変更なし	回復
24131008 43 歳，男性 C	8 mg 451 日間	脊髄圧迫	8 mg 465 日目 –	Grade 3 関連なし	該当せず	未回復
24131009 74 歳，男性 C	8 mg 4 日間	疲労	8 mg 15 日目 35 日間	Grade 3 関連なし	用量変更なし	軽快
24131011 40 歳，女性 C	12 mg 225 日間	肝臓痛	12 mg 7 日目 3 日間	Grade 3 関連あるかもしれない	用量変更なし	軽快

B = Black or African American, C = Chinese, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, J = Japanese, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, OA = Other Asian, PT = preferred term, W = White.

–：記載なし

（添付資料 5.3.5.1.1 の Listing 16.2.7.3 を引用）

表 2.7.6.1-18　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（国際共同 304 試験）（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） Version 19.1	発現時用量 発現日 持続期間	CTCAE Grade 治験薬との 因果関係	治験薬の処置	転帰
本薬群						
24131011 40 歳，女性 C（続き）	12 mg 225 日間	肝臓痛	12 mg 9 日目 1 日間	Grade 2 関連あるかもしれない	用量変更なし	軽快
		肝臓痛	12 mg 9 日目 3 日間	Grade 1 関連あるかもしれない	用量変更なし	未回復
		肝臓痛	12 mg 11 日目 8 日間	Grade 2 関連あるかもしれない	用量変更なし	軽快
		発熱	12 mg 22 日目 1 日間	Grade 2 関連あるかもしれない	用量変更なし	軽快
		発熱	12 mg 23 日目 3 日間	Grade 1 関連あるかもしれない	用量変更なし	回復
24131019 53 歳，男性 C	12 mg 193 日間	脳血管発作	8 mg 194 日目 2 日間	Grade 4 関連あるかもしれない	投与中断	未回復
		脳血管発作	8 mg 195 日目 1 日間	Grade 5 関連あるかもしれない	投与中止	死亡
24151002 69 歳，男性 C	8 mg 554 日間	胆汁うっ滞性黄疸	8 mg 544 日目 –	Grade 3 関連あるかもしれない	投与中止	未回復
24151015 48 歳，男性 C	12 mg 85 日間	胆嚢炎	12 mg 48 日目 15 日間	Grade 2 関連あるかもしれない	投与中断	回復
24161015 62 歳，男性 C	12 mg 391 日間	悪性新生物進行	12 mg 409 日目 1 日間	Grade 5 関連なし	該当せず	死亡
24161019 50 歳，男性 C	12 mg 281 日間	死亡	12 mg 281 日目 1 日間	Grade 5 関連なし	投与中止	死亡
24171003 60 歳，女性 C	12 mg 506 日間	好中球数減少	12 mg 82 日目 5 日間	Grade 4 おそらく関連あり	投与減量	回復

B = Black or African American, C = Chinese, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, J = Japanese, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, OA = Other Asian, PT = preferred term, W = White.

–：記載なし

（添付資料 5.3.5.1.1 の Listing 16.2.7.3 を引用）