表 2.7.6.2-25　Grade 3 以上の有害事象（安全性解析対象集団）（国際共同 202 試験；第 1 相パート）（続き）

有害事象名［MedDRA Version 17.0］PT	グループ 1			グループ 2			全体 20 例
	12 mg 群 6 例	16 mg 群 3 例	合計 9 例	8 mg 群 6 例	12 mg 群 5 例	合計 11 例	
発現例数（発現率）							
全 Grade	6 (100.0)	3 (100.0)	9 (100.0)	6 (100.0)	5 (100.0)	11 (100.0)	20 (100.0)
Grade 3 以上	4 (66.7)	3 (100.0)	7 (77.8)	5 (83.3)	5 (100.0)	10 (90.9)	17 (85.0)
肺炎							
全 Grade	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
Grade 3 以上	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
腎盂腎炎							
全 Grade	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
Grade 3 以上	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
処置後出血							
全 Grade	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
Grade 3 以上	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加							
全 Grade	3 (50.0)	0 (0.0)	3 (33.3)	0 (0.0)	3 (60.0)	3 (27.3)	6 (30.0)
Grade 3 以上	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加							
全 Grade	4 (66.7)	0 (0.0)	4 (44.4)	0 (0.0)	3 (60.0)	3 (27.3)	7 (35.0)
Grade 3 以上	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	2 (40.0)	2 (18.2)	3 (15.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加							
全 Grade	3 (50.0)	0 (0.0)	3 (33.3)	0 (0.0)	2 (40.0)	2 (18.2)	5 (25.0)
Grade 3 以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (9.1)	1 (5.0)
血小板数減少							
全 Grade	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (9.1)	1 (5.0)
Grade 3 以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (9.1)	1 (5.0)
白血球数減少							
全 Grade	1 (16.7)	1 (33.3)	2 (22.2)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (9.1)	3 (15.0)
Grade 3 以上	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
食欲減退							
全 Grade	6 (100.0)	2 (66.7)	8 (88.9)	3 (50.0)	5 (100.0)	8 (72.7)	16 (80.0)
Grade 3 以上	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (9.1)	2 (10.0)
低アルブミン血症							
全 Grade	3 (50.0)	1 (33.3)	4 (44.4)	1 (16.7)	1 (20.0)	2 (18.2)	6 (30.0)
Grade 3 以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (5.0)
低ナトリウム血症							
全 Grade	1 (16.7)	2 (66.7)	3 (33.3)	1 (16.7)	1 (20.0)	2 (18.2)	5 (25.0)
Grade 3 以上	0 (0.0)	2 (66.7)	2 (22.2)	1 (16.7)	1 (20.0)	2 (18.2)	4 (20.0)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term.

数字は発現例数，（　）内は発現率（%）

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 65 を引用）

表 2.7.6.2-25　Grade 3 以上の有害事象（安全性解析対象集団）（国際共同 202 試験；第 1 相パート）（続き）

害事象名［MedDRA Version 17.0］PT	グループ 1			グループ 2			全体 20 例
	12 mg 群 6 例	16 mg 群 3 例	合計 9 例	8 mg 群 6 例	12 mg 群 5 例	合計 11 例	
発現例数（発現率）							
全 Grade	6 (100.0)	3 (100.0)	9 (100.0)	6 (100.0)	5 (100.0)	11 (100.0)	20 (100.0)
Grade 3 以上	4 (66.7)	3 (100.0)	7 (77.8)	5 (83.3)	5 (100.0)	10 (90.9)	17 (85.0)
腫瘍出血							
全 Grade	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (20.0)	2 (18.2)	2 (10.0)
Grade 3 以上	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (20.0)	2 (18.2)	2 (10.0)
肝性脳症							
全 Grade	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (11.1)	1 (16.7)	1 (20.0)	2 (18.2)	3 (15.0)
Grade 3 以上	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (9.1)	2 (10.0)
錯乱状態							
全 Grade	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
Grade 3 以上	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
蛋白尿							
全 Grade	2 (33.3)	2 (66.7)	4 (44.4)	1 (16.7)	2 (40.0)	3 (27.3)	7 (35.0)
Grade 3 以上	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
低酸素症							
全 Grade	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
Grade 3 以上	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群							
全 Grade	5 (83.3)	3 (100.0)	8 (88.9)	3 (50.0)	2 (40.0)	5 (45.5)	13 (65.0)
Grade 3 以上	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
高血圧							
全 Grade	5 (83.3)	3 (100.0)	8 (88.9)	3 (50.0)	4 (80.0)	7 (63.6)	15 (75.0)
Grade 3 以上	4 (66.7)	2 (66.7)	6 (66.7)	2 (33.3)	2 (40.0)	4 (36.4)	10 (50.0)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term.
数字は発現例数，（　）内は発現率（%）

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 65 を引用）

第 2 相パート

主な有害事象（全 Grade の発現率が 10%以上）及び副作用の発現例数（発現率）を表 2.7.6.2-26 に，Grade 3 以上の全ての有害事象の発現例数（発現率）を表 2.7.6.2-27 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 2.7.6-6 及び付録 2.7.6-7 に示した。

発現率が 30%以上の有害事象は，高血圧（76.1%，35/46 例），手掌・足底発赤知覚不全症候群（65.2%，30/46 例），食欲減退，蛋白尿（各 60.9%，28/46 例），疲労（54.3%，25/46 例），下痢（43.5%，20/46 例），便秘（41.3%，19/46 例），悪心，発声障害（各 37.0%，17/46 例），血小板減少症，末梢性浮腫（各 34.8%，16/46 例），体重減少，発疹（各 30.4%，14/46 例）であった。

発現率が 30%以上の副作用は，高血圧（76.1%，35/46 例），手掌・足底発赤知覚不全症候群（60.9%，28/46 例），蛋白尿（58.7%，27/46 例），食欲減退（56.5%，26/46 例），疲労（47.8%，22/46 例），血小板減少症，下痢，発声障害（各 34.8%，16/46 例），悪心，末梢性浮腫（各 32.6%，15/46 例），便秘（30.4%，14/46 例）であった。

Grade 3 以上の有害事象は 97.8%（45/46 例）に発現し，発現率が高かった主な Grade 3 以上の有害事象は，高血圧（54.3%，25/46 例），血小板減少症（21.7%，10/46 例），蛋白尿（19.6%，9/46 例），血小板数減少，肝性脳症，下痢（各 13.0%，6/46 例），手掌・足底発赤知覚不全症候群（8.7%，4/46 例）であった。なお，Grade 4 の有害事象は，血小板減少症，心タンポナーデ（各 2.2%，1/46 例）であった（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 66）。

表 2.7.6.2-26　主な有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）（国際共同 202 試験；第 2 相パート）

有害事象名 ［MedDRA Version 17.0］ SOC PT	46 例 [a]	
	有害事象	副作用
発現例数（発現率）	46 (100.0)	44 (95.7)
血液およびリンパ系障害	22 (47.8)	21 (45.7)
白血球減少症	7 (15.2)	7 (15.2)
好中球減少症	13 (28.3)	12 (26.1)
血小板減少症	16 (34.8)	16 (34.8)
内分泌障害	11 (23.9)	11 (23.9)
甲状腺機能低下症	10 (21.7)	10 (21.7)
胃腸障害	43 (93.5)	38 (82.6)
腹痛	5 (10.9)	4 (8.7)
腹水	11 (23.9)	8 (17.4)
便秘	19 (41.3)	14 (30.4)
下痢	20 (43.5)	16 (34.8)
消化不良	5 (10.9)	4 (8.7)
悪心	17 (37.0)	15 (32.6)
口内炎	11 (23.9)	11 (23.9)
食道静脈瘤	5 (10.9)	0 (0.0)
嘔吐	11 (23.9)	9 (19.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	34 (73.9)	31 (67.4)
疲労	25 (54.3)	22 (47.8)
末梢性浮腫	16 (34.8)	15 (32.6)
発熱	10 (21.7)	6 (13.0)
感染症および寄生虫症	19 (41.3)	6 (13.0)
鼻咽頭炎	13 (28.3)	0 (0.0)
臨床検査	36 (78.3)	33 (71.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (10.9)	1 (2.2)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	12 (26.1)	12 (26.1)
尿中血陽性	9 (19.6)	9 (19.6)
好中球数減少	5 (10.9)	4 (8.7)
血小板数減少	8 (17.4)	7 (15.2)
体重減少	14 (30.4)	12 (26.1)
白血球数減少	5 (10.9)	4 (8.7)
代謝および栄養障害	36 (78.3)	32 (69.6)
食欲減退	28 (60.9)	26 (56.5)
低アルブミン血症	7 (15.2)	6 (13.0)

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，全 Grade の発現率が 10%以上の有害事象を示した。
a:　本薬 12 mg QD を経口投与

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 3 を引用）

表 2.7.6.2-26　主な有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）（国際共同 202 試験；第 2 相パート）（続き）

有害事象名 ［MedDRA Version 17.0］ SOC PT	46 例 [a]	
	有害事象	副作用
発現例数（発現率）	46 (100.0)	44 (95.7)
筋骨格系および結合組織障害	27 (58.7)	11 (23.9)
関節痛	8 (17.4)	4 (8.7)
背部痛	11 (23.9)	2 (4.3)
筋骨格痛	5 (10.9)	2 (4.3)
神経系障害	20 (43.5)	13 (28.3)
頭痛	9 (19.6)	4 (8.7)
肝性脳症	7 (15.2)	5 (10.9)
精神障害	11 (23.9)	3 (6.5)
不眠症	10 (21.7)	1 (2.2)
腎および尿路障害	30 (65.2)	29 (63.0)
蛋白尿	28 (60.9)	27 (58.7)
腎機能障害	5 (10.9)	4 (8.7)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	27 (58.7)	21 (45.7)
咳嗽	8 (17.4)	2 (4.3)
発声障害	17 (37.0)	16 (34.8)
鼻出血	7 (15.2)	7 (15.2)
皮膚および皮下組織障害	41 (89.1)	39 (84.8)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	30 (65.2)	28 (60.9)
発疹	14 (30.4)	12 (26.1)
血管障害	35 (76.1)	35 (76.1)
高血圧	35 (76.1)	35 (76.1)

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（%）
本表では，全 Grade の発現率が 10%以上の有害事象を示した。
a:　本薬 12 mg QD を経口投与

（添付資料 5.3.5.2.2 の Table 3 を引用）

表 2.7.6.2-27　Grade 3 以上の有害事象（安全性解析対象集団）（国際共同 202 試験；第 2 相パート）

有害事象名［MedDRA Version 17.0］ PT	46 例 [a]	
	全 Grade	Grade 3 以上
発現例数（発現率）	46 (100.0)	45 (97.8)
貧血	2 (4.3)	1 (2.2)
リンパ球減少症	1 (2.2)	1 (2.2)
好中球減少症	13 (28.3)	2 (4.3)
血小板減少症	16 (34.8)	10 (21.7)
狭心症	1 (2.2)	1 (2.2)
心タンポナーデ	1 (2.2)	1 (2.2)
上腹部痛	3 (6.5)	1 (2.2)
下痢	20 (43.5)	6 (13.0)
小腸炎	1 (2.2)	1 (2.2)
悪心	17 (37.0)	1 (2.2)
食道静脈瘤出血	1 (2.2)	1 (2.2)
食道静脈瘤	5 (10.9)	2 (4.3)
嘔吐	11 (23.9)	1 (2.2)
倦怠感	1 (2.2)	1 (2.2)
穿刺部位疼痛	1 (2.2)	1 (2.2)
高ビリルビン血症	3 (6.5)	1 (2.2)
門脈血栓症	2 (4.3)	1 (2.2)
肺感染	1 (2.2)	1 (2.2)
肺炎	1 (2.2)	1 (2.2)
敗血症性ショック	1 (2.2)	1 (2.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (10.9)	1 (2.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (4.3)	2 (4.3)
血中クレアチニン増加	2 (4.3)	1 (2.2)
血中カリウム増加	1 (2.2)	1 (2.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (8.7)	2 (4.3)
ヘモグロビン減少	2 (4.3)	2 (4.3)
好中球数減少	5 (10.9)	2 (4.3)
血小板数減少	8 (17.4)	6 (13.0)
体重減少	14 (30.4)	2 (4.3)
白血球数減少	5 (10.9)	1 (2.2)
食欲減退	28 (60.9)	1 (2.2)
脱水	4 (8.7)	1 (2.2)
高コレステロール血症	1 (2.2)	1 (2.2)
低血糖症	3 (6.5)	2 (4.3)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term.

数字は発現例数，（　）内は発現率（%）

a:　本薬 12 mg QD を経口投与

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 66 を引用）

表 2.7.6.2-27　Grade 3 以上の有害事象（安全性解析対象集団）（国際共同 202 試験；第 2 相パート）（続き）

有害事象名［MedDRA Version 17.0］ PT	46 例 [a]	
	全 Grade	Grade 3 以上
発現例数（発現率）	46 (100.0)	45 (97.8)
低カリウム血症	2 (4.3)	2 (4.3)
低ナトリウム血症	2 (4.3)	2 (4.3)
栄養障害	1 (2.2)	1 (2.2)
癌疼痛	3 (6.5)	2 (4.3)
腫瘍破裂	1 (2.2)	1 (2.2)
リンパ腫	1 (2.2)	1 (2.2)
肝性脳症	7 (15.2)	6 (13.0)
蛋白尿	28 (60.9)	9 (19.6)
腎機能障害	5 (10.9)	1 (2.2)
無気肺	1 (2.2)	1 (2.2)
喀血	1 (2.2)	1 (2.2)
呼吸不全	1 (2.2)	1 (2.2)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	30 (65.2)	4 (8.7)
高血圧	35 (76.1)	25 (54.3)
低血圧	1 (2.2)	1 (2.2)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term.
数字は発現例数，（　）内は発現率（%）
a:　本薬 12 mg QD を経口投与

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 66 を引用）

2.7.6.2.8.3　死亡及び重篤な有害事象

第 1 相パート

死亡を含む全ての重篤な有害事象の発現例数（発現率）を表 2.7.6.2-28 に示した。死亡を含む全ての重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.2-29 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 2.7.6-8 に示した。

有害事象による死亡例は 2 例であった。1 例（グループ 2 の 8 mg 群）は吐血が 309 日目（282 日間の投与後）にみられ，310 日目に死亡した。また，1 例（グループ 2 の 12 mg 群）は Grade 4 の肝不全が 140 日目（105 日間の投与後）にみられ，147 日目に死亡した。

重篤な有害事象は，50.0%（10/20 例）に認められた。重篤な有害事象は，高ビリルビン血症，腫瘍出血，肝性脳症（各 2 例［10.0%］），吐血，肝不全，胆道感染，肺炎（各 1 例［5.0%］）であった。

表 2.7.6.2-28　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（国際共同 202 試験；第 1 相パート）

有害事象名 ［MedDRA Version 17.0］ SOC PT	グループ 1			グループ 2			全体 20 例
	12 mg 群 6 例	16 mg 群 3 例	合計 9 例	8 mg 群 6 例	12 mg 群 5 例	合計 11 例	
発現例数（発現率）	2 (33.3)	2 (66.7)	4 (44.4)	3 (50.0)	3 (60.0)	6 (54.5)	10 (50.0)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (5.0)
吐血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (5.0)
肝胆道系障害	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (16.7)	1 (20.0)	2 (18.2)	3 (15.0)
肝不全	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (9.1)	1 (5.0)
高ビリルビン血症	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (9.1)	2 (10.0)
感染症および寄生虫症	1 (16.7)	1 (33.3)	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)
胆道感染	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
肺炎	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
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）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (20.0)	2 (18.2)	2 (10.0)
腫瘍出血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	1 (20.0)	2 (18.2)	2 (10.0)
神経系障害	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (9.1)	2 (10.0)
肝性脳症	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (9.1)	2 (10.0)

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（%）

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 76 を引用）

表 2.7.6.2-29　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（国際共同 202 試験；第 1 相パート）

被験者識別コード 年齢[a]，性別 人種	投与期間	有害事象 MedDRA（PT） Version 17.0	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
12 mg 群（グループ 1）						
10011002 52 歳，男性 Asian	169 日間	高ビリルビン血症	190 日目 65 日以上	Grade 2 関連なし	該当せず	未回復
10021003 74 歳，男性 Asian	54 日間	胆道感染	32 日目 37 日間	Grade 2 関連あるかもしれない	投与減量	回復
16 mg 群（グループ 1）						
10011006 62 歳，男性 Asian	85 日間	肺炎	61 日目 67 日以上	Grade 3 関連あるかもしれない	投与減量	軽快
10021006 69 歳，女性 Asian	46 日間	肝性脳症	26 日目 11 日間	Grade 3 おそらく関連あり	投与減量	回復
	46 日間	肝性脳症	47 日目 11 日間	Grade 3 おそらく関連あり	投与中止	回復
8 mg 群（グループ 2）						
10022003 61 歳，男性 Asian	49 日間	高ビリルビン血症	8 日目 31 日間	Grade 2 おそらく関連あり	投与減量	回復
	49 日間	高ビリルビン血症	50 日目 8 日間	Grade 3 おそらく関連あり	投与休薬	回復
10022004 47 歳，男性 Asian	282 日間	吐血	309 日目 2 日間	Grade 5 関連なし	該当せず	死亡
10022005 49 歳，男性 Asian	396 日間	腫瘍出血	423 日目 14 日間	Grade 3 関連なし	該当せず	回復
12 mg 群（グループ 2）						
10012002 58 歳，男性 Asian	10 日間	肝性脳症	11 日目 5 日間	Grade 3 関連あるかもしれない	投与休薬	回復
10012004 67 歳，男性 Asian	105 日間	肝不全	140 日目 8 日間	Grade 4 関連なし	該当せず	死亡
10022002 66 歳，男性 Asian	41 日間	腫瘍出血	63 日目 22 日間	Grade 4 関連なし	該当せず	回復

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term.

a:　文書同意取得時の年齢

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 77 を引用）

第 2 相パート

死亡を含む全ての重篤な有害事象の発現例数（発現率）を表 2.7.6.2-30 に示した。死亡を含む全ての重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.2-31 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 2.7.6-8 に示した。

有害事象による死亡例は 2 例であった。1 例は Grade 3 の肺炎が 394 日目（394 日間の投与後）にみられ，424 日目に死亡した。また，1 例は Grade 4 の腫瘍破裂が 41 日目（30 日間の投与後）にみられ，45 日目に死亡した。

重篤な有害事象は，47.8%（22/46 例）に認められた。主な重篤な有害事象（2 例以上）は，肝性脳症（5 例［10.9%］），腎機能障害（3 例［6.5%］），末梢性浮腫（2 例［4.3%］）であった。

表 2.7.6.2-30　重篤な有害事象（安全性解析対象集団）（国際共同 202 試験；第 2 相パート）

有害事象名［MedDRA Version 17.0］ SOC PT	46 例 [a]
発現例数（発現率）	22 (47.8)
心臓障害	2 (4.3)
急性冠動脈症候群	1 (2.2)
狭心症	1 (2.2)
心タンポナーデ	1 (2.2)
胃腸障害	3 (6.5)
胃炎	1 (2.2)
悪心	1 (2.2)
食道静脈瘤出血	1 (2.2)
嘔吐	1 (2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (4.3)
末梢性浮腫	2 (4.3)
肝胆道系障害	4 (8.7)
胆嚢炎	1 (2.2)
急性胆嚢炎	1 (2.2)
胆汁うっ滞性黄疸	1 (2.2)
門脈血栓症	1 (2.2)
感染症および寄生虫症	1 (2.2)
肺炎	1 (2.2)
敗血症性ショック	1 (2.2)
代謝および栄養障害	2 (4.3)
低アルブミン血症	1 (2.2)
低血糖	1 (2.2)
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）	3 (6.5)
癌疼痛	1 (2.2)
リンパ腫	1 (2.2)
腫瘍破裂	1 (2.2)
神経系障害	6 (13.0)
肝性脳症	5 (10.9)
失神	1 (2.2)
腎および尿路障害	3 (6.5)
蛋白尿	1 (2.2)
腎機能障害	3 (6.5)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (4.3)
喀血	1 (2.2)
呼吸不全	1 (2.2)

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（%）
a:　本薬 12 mg QD を経口投与　　（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 78 を引用）

表 2.7.6.2-31　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（国際共同 202 試験；第 2 相パート）

被験者識別コード 年齢[a]，性別 人種	投与期間	有害事象 MedDRA（PT） Version 17.0	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
20013005 37 歳，女性 Asian	113 日間	低血糖症	143 日目 25 日以上	Grade 3 関連なし	該当せず	未回復
20013006 77 歳，男性 Asian	56 日間	肝性脳症	4 日目 8 日間	Grade 3 おそらく関連あり	投与減量	回復
20023002 59 歳，男性 Asian	449 日間	リンパ腫	463 日目 21 日以上	Grade 3 関連なし	該当せず	未回復
20033002 53 歳，男性 Asian	394 日間	悪心	82 日目 57 日間	Grade 1 おそらく関連あり	投与減量	回復
	394 日間	嘔吐	82 日目 57 日間	Grade 2 おそらく関連あり	投与減量	回復
	394 日間	肺炎	394 日目 31 日間	Grade 3 関連なし	投与中止	死亡
	394 日間	敗血症性ショック	403 日目 22 日以上	Grade 3 関連なし	用量変更なし	未回復
	394 日間	呼吸不全	403 日目 22 日以上	Grade 3 関連あるかもしれない	用量変更なし	未回復
20033003 61 歳，女性 Asian	33 日間	肝性脳症	14 日目 5 日間	Grade 3 関連なし	投与減量	回復
	33 日間	門脈血栓症	28 日目 37 日間	Grade 3 関連なし	投与中止	回復
20043001 76 歳，女性 Asian	438 日間	狭心症	438 日目 71 日以上	Grade 2 おそらく関連あり	投与中止	軽快
20053001 61 歳，男性 Asian	291 日間	肝性脳症	291 日目 6 日間	Grade 3 関連あるかもしれない	投与中止	回復
20053002 79 歳，男性 Asian	224 日間	末梢性浮腫	196 日目 15 日間	Grade 2 関連あるかもしれない	投与減量	回復
20053003 74 歳，女性 Asian	408 日間	末梢性浮腫	415 日目 30 日以上	Grade 2 関連あるかもしれない	投与中止	軽快
20063001 55 歳，男性 Asian	223 日間	失神	41 日目 2 日間	Grade 2 おそらく関連あり	用量変更なし	回復

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term.

a:　文書同意取得時の年齢

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 79 を引用）

表 2.7.6.2-31　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（国際共同 202 試験；第 2 相パート）（続き）

被験者識別コード 年齢[a]，性別 人種	投与期間	有害事象 MedDRA（PT） Version 17.0	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
20063003 62 歳，男性 Asian	394 日間	低アルブミン血症	196 日目 261 日以上	Grade 2 関連あるかもしれない	用量変更なし	軽快
	394 日間	肝性脳症	382 日目 11 日間	Grade 3 関連あるかもしれない	投与減量	回復
20063004 71 歳，女性 Asian	156 日間	腎機能障害	15 日目 202 日以上	Grade 1 おそらく関連あり	投与減量	軽快
	156 日間	急性胆嚢炎	83 日目 12 日間	Grade 2 関連あるかもしれない	投与休薬	回復
20073007 62 歳，女性 Asian	181 日間	胆汁うっ滞性黄疸	169 日目 78 日以上	Grade 2 関連なし	投与中止	未回復
	181 日間	癌疼痛	178 日目 69 日以上	Grade 3 関連なし	用量変更なし	未回復
20083005 66 歳，女性 Asian	1511 日間	胆嚢炎	340 日目 53 日間	Grade 2 関連あるかもしれない	投与休薬	回復
20103003 75 歳，男性 Asian	141 日間	急性冠動脈症候群	127 日目 52 日間	Grade 1 おそらく関連あり	投与中止	回復
	141 日間	心タンポナーデ	162 日目 14 日間	Grade 4 関連なし	該当せず	回復
20103004 75 歳，男性 Asian	25 日間	肝性脳症	23 日目 15 日間	Grade 2 関連あるかもしれない	投与休薬	回復
20113001 77 歳，男性 Asian	63 日間	腎機能障害	10 日目 108 日以上	Grade 1 おそらく関連あり	投与中止	軽快
20113003 55 歳，男性 Asian	30 日間	腫瘍破裂	41 日目 5 日間	Grade 4 関連なし	投与中止	死亡
20113005 73 歳，男性 Asian	393 日間	食道静脈瘤出血	197 日目 5 日間	Grade 3 関連なし	投与休薬	回復
20123001 49 歳，男性 Asian	281 日間	胃炎	99 日目 30 日間	Grade 2 関連なし	用量変更なし	回復

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term.

a:　文書同意取得時の年齢

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 79，添付資料 5.3.5.2.2 の Listing 16.2.7.2 を引用）

表 2.7.6.2-31　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）（国際共同 202 試験；第 2 相パート）（続き）

被験者識別コード 年齢[a]，性別 人種	投与期間	有害事象 MedDRA（PT） Version 17.0	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
20123002 70 歳，男性 Asian	535 日間	蛋白尿	22 日目 540 日以上	Grade 3 おそらく関連あり	投与減量	軽快
	535 日間	腎機能障害	22 日目 540 日以上	Grade 2 おそらく関連あり	投与休薬	軽快
21013002 69 歳，男性 Asian	2 日間	喀血	2 日目 18 日間	Grade 3 関連なし	投与中止	回復

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term.

a:　文書同意取得時の年齢

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 79 を引用）

2.7.6.2.8.4　投与中止に至った有害事象

<u>第 1 相パート</u>

投与中止に至った有害事象の発現例数（発現率）を表 2.7.6.2-32 に示した。投与中止に至った有害事象一覧を表 2.7.6.2-33 に示した。なお，有害事象からの回復に 14 日間を超える休薬期間を要した場合，当該被験者の治験は中止することとした。

投与中止に至った有害事象は，15.0%（3/20 例）に認められた。投与中止に至った有害事象は，腹水，肝機能異常，高ビリルビン血症，肝性脳症（各 1 例［5.0%］）であった。

表 2.7.6.2-32　投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）（国際共同 202 試験；第 1 相パート）

有害事象名 ［MedDRA Version 17.0］ SOC PT	グループ 1			グループ 2			全体 20 例
	12 mg 群 6 例	16 mg 群 3 例	合計 9 例	8 mg 群 6 例	12 mg 群 5 例	合計 11 例	
発現例数（発現率）	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (11.1)	1 (16.7)	1 (20.0)	2 (18.2)	3 (15.0)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (5.0)
腹水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (5.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (9.1)	2 (10.0)
肝機能異常	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
高ビリルビン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (9.1)	1 (5.0)
神経系障害	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
肝性脳症	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)

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（%）

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 80 を引用）

表 2.7.6.2-33　投与中止に至った有害事象一覧（安全性解析対象集団）（国際共同 202 試験；第 1 相パート）

被験者識別コード 年齢[a]，性別 人種	投与期間	有害事象 MedDRA（PT） Version 17.0	発現日 持続期間	CTCAE Grade 治験薬との 因果関係	重篤性	転帰
16 mg 群（グループ 1）						
10021006 69 歳，女性 Asian	46 日間	肝機能異常	9 日目 49 日間	Grade 2 おそらく関連あり	非重篤	回復
	46 日間	肝性脳症	47 日目 11 日間	Grade 3 おそらく関連あり	重篤	回復
8 mg 群（グループ 2）						
10012011 65 歳，男性 Asian	71 日間	腹水	85 日目 22 日以上	Grade 2 関連なし	非重篤	未回復
12 mg 群（グループ 2）						
10012005 62 歳，男性 Asian	22 日間	高ビリルビン血症	8 日目 34 日以上	Grade 2 おそらく関連あり	非重篤	未回復

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term.

a:　文書同意取得時の年齢

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 81 を引用）

第 2 相パート

投与中止に至った有害事象の発現例数（発現率）を表 2.7.6.2-34 に示した。投与中止に至った有害事象一覧を表 2.7.6.2-35 に示した。なお，有害事象からの回復に 14 日間を超える休薬期間を要した場合，当該被験者の治験は中止することとした。

投与中止に至った有害事象は，34.8%（16/46 例）に認められた。主な投与中止に至った有害事象（2 例以上）は，蛋白尿（5 例［10.9%］）であった。

表 2.7.6.2-34　投与中止に至った有害事象（安全性解析対象集団）（国際共同 202 試験；第 2 相パート）

有害事象名 ［MedDRA Version 17.0］ SOC PT	46 例 [a]
発現例数（発現率）	16 (34.8)
心臓障害	2 (4.3)
急性冠動脈症候群	1 (2.2)
狭心症	1 (2.2)
胃腸障害	1 (2.2)
腹水	1 (2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.2)
末梢性浮腫	1 (2.2)
肝胆道系障害	2 (4.3)
胆汁うっ滞性黄疸	1 (2.2)
門脈血栓症	1 (2.2)
感染症および寄生虫症	1 (2.2)
肺炎	1 (2.2)
臨床検査	1 (2.2)
血小板数減少	1 (2.2)
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）	1 (2.2)
腫瘍破裂	1 (2.2)
神経系障害	1 (2.2)
肝性脳症	1 (2.2)
腎および尿路障害	6 (13.0)
蛋白尿	5 (10.9)
腎機能障害	1 (2.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (2.2)
喀血	1 (2.2)

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（%）
a:　本薬 12 mg QD を経口投与

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 82 を引用）

表 2.7.6.2-35　投与中止に至った有害事象一覧（安全性解析対象集団）（国際共同 202 試験；第 2 相パート）

被験者識別コード 年齢[a]，性別 人種	投与期間	有害事象 MedDRA（PT） Version 17.0	発現日 持続期間	CTCAE Grade 治験薬との 因果関係	重篤性	転帰
20013003 69 歳，男性 Asian	74 日間	蛋白尿	16 日目 134 日以上	Grade 2 おそらく関連あり	非重篤	未回復
20033002 53 歳，男性 Asian	394 日間	肺炎	394 日目 31 日間	Grade 3 関連なし	重篤	死亡
20033003 61 歳，女性 Asian	33 日間	門脈血栓症	28 日目 37 日間	Grade 3 関連なし	重篤	回復
20043001 76 歳，女性 Asian	438 日間	狭心症	438 日目 71 日以上	Grade 2 おそらく関連あり	重篤	軽快
20043002 67 歳，女性 Asian	22 日間	蛋白尿	23 日目 36 日間	Grade 3 おそらく関連あり	非重篤	回復
20043003 67 歳，男性 Asian	15 日間	蛋白尿	8 日目 35 日間	Grade 2 おそらく関連あり	非重篤	回復
20053001 61 歳，男性 Asian	291 日間	肝性脳症	291 日目 6 日間	Grade 3 関連あるかもしれない	重篤	回復
20053003 74 歳，女性 Asian	408 日間	腹水	226 日目 219 日以上	Grade 1 関連あるかもしれない	非重篤	軽快
	408 日間	末梢性浮腫	415 日目 30 日以上	Grade 2 関連あるかもしれない	重篤	軽快
20063003 62 歳，男性 Asian	394 日間	蛋白尿	22 日目 407 日以上	Grade 1 おそらく関連あり	非重篤	未回復
20073007 62 歳，女性 Asian	181 日間	胆汁うっ滞性黄疸	169 日目 78 日以上	Grade 2 関連なし	重篤	未回復
20083003 62 歳，男性 Asian	297 日間	蛋白尿	17 日目 342 日以上	Grade 1 おそらく関連あり	非重篤	未回復
20103003 75 歳，男性 Asian	141 日間	急性冠動脈症候群	127 日目 52 日間	Grade 1 おそらく関連あり	重篤	回復

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term.

a:　文書同意取得時の年齢

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 83 を引用）

表 2.7.6.2-35　投与中止に至った有害事象一覧（安全性解析対象集団）（国際共同 202 試験；第 2 相パート）（続き）

被験者識別コード 年齢[a]，性別 人種	投与期間	有害事象 MedDRA（PT） Version 17.0	発現日 持続期間	CTCAE Grade 治験薬との 因果関係	重篤性	転帰
20113001 77 歳，男性 Asian	63 日間	腎機能障害	10 日目 108 日以上	Grade 1 おそらく関連あり	重篤	軽快
20113003 55 歳，男性 Asian	30 日間	腫瘍破裂	41 日目 5 日間	Grade 4 関連なし	重篤	死亡
21013002 69 歳，男性 Asian	2 日間	喀血	2 日目 18 日間	Grade 3 関連なし	重篤	回復
21013003 61 歳，男性 Asian	98 日間	血小板数減少	99 日目 32 日以上	Grade 3 関連なし	非重篤	未回復

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term.

a:　文書同意取得時の年齢

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 83 を引用）

2.7.6.2.8.5　減量に至った有害事象

第 1 相パート

減量に至った有害事象の発現例数（発現率）を表 2.7.6.2-36 に示した。

減量に至った有害事象は，70.0%（14/20 例）に認められた。主な減量に至った有害事象（全体で 2 例以上）は，高ビリルビン血症（3 例［15.0%］），食欲減退，肝性脳症，手掌・足底発赤知覚不全症候群（各 2 例［10.0%］）であった。

表 2.7.6.2-36　減量に至った有害事象（安全性解析対象集団）（国際共同 202 試験；第 1 相パート）

有害事象名 ［MedDRA Version 17.0］ SOC PT	グループ 1			グループ 2			全体 20 例
	12 mg 群 6 例	16 mg 群 3 例	合計 9 例	8 mg 群 6 例	12 mg 群 5 例	合計 11 例	
発現例数（発現率）	3 (50.0)	3 (100.0)	6 (66.7)	5 (83.3)	3 (60.0)	8 (72.7)	14 (70.0)
内分泌障害	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
胃腸障害	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (9.1)	2 (10.0)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (5.0)
悪心	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
嘔吐	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (40.0)	2 (18.2)	2 (10.0)
顔面浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (9.1)	1 (5.0)
疲労	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (9.1)	1 (5.0)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (9.1)	1 (5.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (20.0)	3 (27.3)	3 (15.0)
高ビリルビン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (33.3)	1 (20.0)	3 (27.3)	3 (15.0)
感染症および寄生虫症	1 (16.7)	1 (33.3)	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (10.0)
胆道感染	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
肺炎	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (9.1)	1 (5.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (9.1)	1 (5.0)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (9.1)	1 (5.0)
代謝および栄養障害	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (16.7)	1 (20.0)	2 (18.2)	3 (15.0)
食欲減退	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (9.1)	2 (10.0)
高アンモニア血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (5.0)
神経系障害	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (11.1)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (9.1)	2 (10.0)
肝性脳症	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (11.1)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (9.1)	2 (10.0)
腎および尿路障害	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
蛋白尿	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (9.1)	2 (10.0)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (9.1)	2 (10.0)

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（%）

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 84 を引用）

第 2 相パート

減量に至った有害事象の発現例数（発現率）を表 2.7.6.2-37 に示した。

減量に至った有害事象は，73.9%（34/46 例）に認められた。主な減量に至った有害事象（2 例以上）は，疲労（7 例［15.2%］），血小板数減少，蛋白尿（各 6 例［13.0%］），血小板減少症（5 例［10.9%］），食欲減退，手掌・足底発赤知覚不全症候群（各 4 例［8.7%］），末梢性浮腫，肝性脳症（各 3 例［6.5%］），腎機能障害（2 例［4.3%］）であった。

表 2.7.6.2-37　減量に至った有害事象（安全性解析対象集団）（国際共同 202 試験；第 2 相パート）

有害事象名［MedDRA Version 17.0］ SOC PT	46 例 [a]
発現例数（発現率）	34 (73.9)
血液およびリンパ系障害	5 (10.9)
血小板減少症	5 (10.9)
胃腸障害	3 (6.5)
上腹部痛	1 (2.2)
腹水	1 (2.2)
下痢	1 (2.2)
舌炎	1 (2.2)
悪心	1 (2.2)
嘔吐	1 (2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (19.6)
顔面浮腫	1 (2.2)
疲労	7 (15.2)
末梢性浮腫	3 (6.5)
肝胆道系障害	1 (2.2)
高ビリルビン血症	1 (2.2)
臨床検査	6 (13.0)
血小板数減少	6 (13.0)
代謝および栄養障害	7 (15.2)
食欲減退	4 (8.7)
高アンモニア血症	1 (2.2)
高コレステロール血症	1 (2.2)
低カリウム血症	1 (2.2)
神経系障害	3 (6.5)
肝性脳症	3 (6.5)
腎および尿路障害	8 (17.4)
蛋白尿	6 (13.0)
腎機能障害	2 (4.3)
皮膚および皮下組織障害	4 (8.7)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	4 (8.7)

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（%）
a:　本薬 12 mg QD を経口投与

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 86 を引用）

2.7.6.2.8.6 休薬に至った有害事象

第 1 相パート

休薬に至った有害事象の発現例数（発現率）を表 2.7.6.2-38 に示した。

休薬に至った有害事象は，85.0%（17/20 例）に認められた。主な休薬に至った有害事象（全体で 2 例以上）は，高ビリルビン血症，食欲減退（各 5 例［25.0%］），疲労（4 例［20.0%］），嘔吐，発熱（各 3 例［15.0%］），悪心（2 例［10.0%］）であった。

表 2.7.6.2-38　休薬に至った有害事象（安全性解析対象集団）（国際共同 202 試験；第 1 相パート）

有害事象名 ［MedDRA Version 17.0］ SOC PT	グループ 1			グループ 2			全体 20 例
	12 mg 群 6 例	16 mg 群 3 例	合計 9 例	8 mg 群 6 例	12 mg 群 5 例	合計 11 例	
発現例数（発現率）	6 (100.0)	1 (33.3)	7 (77.8)	6 (100.0)	4 (80.0)	10 (90.9)	17 (85.0)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (5.0)
貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (5.0)
心臓障害	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
上室性期外収縮	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
胃腸障害	2 (33.3)	1 (33.3)	3 (33.3)	1 (16.7)	1 (20.0)	2 (18.2)	5 (25.0)
腹痛	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
腹水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (9.1)	1 (5.0)
下痢	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
悪心	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (9.1)	2 (10.0)
嘔吐	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (22.2)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (9.1)	3 (15.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (33.3)	1 (33.3)	3 (33.3)	2 (33.3)	2 (40.0)	4 (36.4)	7 (35.0)
疲労	1 (16.7)	1 (33.3)	2 (22.2)	0 (0.0)	2 (40.0)	2 (18.2)	4 (20.0)
全身健康状態低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (9.1)	1 (5.0)
末梢性浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (5.0)
発熱	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (16.7)	1 (20.0)	2 (18.2)	3 (15.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (66.7)	1 (20.0)	5 (45.5)	5 (25.0)
高ビリルビン血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (66.7)	1 (20.0)	5 (45.5)	5 (25.0)
感染症および寄生虫症	2 (33.3)	1 (33.3)	3 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (15.0)
胆道感染	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
歯肉炎	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
代謝および栄養障害	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (22.2)	0 (0.0)	3 (60.0)	3 (27.3)	5 (25.0)
食欲減退	2 (33.3)	0 (0.0)	2 (22.2)	0 (0.0)	3 (60.0)	3 (27.3)	5 (25.0)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (9.1)	1 (5.0)
肝性脳症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (9.1)	1 (5.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
鼻出血	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (5.0)
ざ瘡様皮膚炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (16.7)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (5.0)

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（%）

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 88 を引用）

第 2 相パート

休薬に至った有害事象の発現例数（発現率）を表 2.7.6.2-39 に示した。

休薬に至った有害事象は，56.5%（26/46 例）に認められた。主な休薬に至った有害事象（全体で 2 例以上）は，食欲減退（5 例［10.9%］），下痢（4 例［8.7%］），嘔吐，疲労（各 3 例［6.5%］），血小板減少症，血小板数減少，蛋白尿（各 2 例［4.3%］）であった。

表 2.7.6.2-39　休薬に至った有害事象（安全性解析対象集団）（国際共同 202 試験；第 2 相パート）

有害事象名［MedDRA Version 17.0］ SOC PT	46 例 [a]
発現例数（発現率）	26 (56.5)
血液およびリンパ系障害	2 (4.3)
血小板減少症	2 (4.3)
先天性，家族性および遺伝性障害	1 (2.2)
陰嚢水瘤	1 (2.2)
内分泌障害	2 (4.3)
甲状腺機能低下症	1 (2.2)
甲状腺炎	1 (2.2)
胃腸障害	11 (23.9)
腹部膨満	1 (2.2)
下痢	4 (8.7)
胃潰瘍	1 (2.2)
悪心	1 (2.2)
食道静脈瘤出血	1 (2.2)
歯周病	1 (2.2)
歯の障害	1 (2.2)
食道静脈瘤	1 (2.2)
嘔吐	3 (6.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (6.5)
疲労	3 (6.5)
肝胆道系障害	3 (6.5)
胆嚢炎	1 (2.2)
急性胆嚢炎	1 (2.2)
高ビリルビン血症	1 (2.2)
感染症および寄生虫症	2 (4.3)
肺感染	1 (2.2)
鼻咽頭炎	1 (2.2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.2)
転倒	1 (2.2)

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（%）
a:　本薬 12 mg QD を経口投与

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 90 を引用）

表 2.7.6.2-39　休薬に至った有害事象（安全性解析対象集団）（国際共同 202 試験；第 2 相パート）（続き）

有害事象名［MedDRA Version 17.0］ SOC PT	46 例 [a]
発現例数（発現率）	26 (56.5)
臨床検査	5 (10.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.2)
血小板数減少	2 (4.3)
体重減少	1 (2.2)
白血球数減少	1 (2.2)
代謝および栄養障害	6 (13.0)
食欲減退	5 (10.9)
脱水	1 (2.2)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.2)
背部痛	1 (2.2)
側腹部痛	1 (2.2)
筋骨格系胸痛	1 (2.2)
筋骨格痛	1 (2.2)
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）	1 (2.2)
腫瘍熱	1 (2.2)
神経系障害	2 (4.3)
頭痛	1 (2.2)
肝性脳症	1 (2.2)
精神障害	1 (2.2)
不眠症	1 (2.2)
腎および尿路障害	4 (8.7)
血尿	1 (2.2)
蛋白尿	2 (4.3)
腎機能障害	1 (2.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (2.2)
咳嗽	1 (2.2)
呼吸困難	1 (2.2)
皮膚および皮下組織障害	2 (4.3)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (2.2)
発疹	1 (2.2)

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（%）
a:　本薬 12 mg QD を経口投与

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 90 を引用）

2.7.6.2.8.7 臨床検査値

<u>第 1 相パート</u>

治験薬投与開始後の全ての臨床検査において，各臨床検査別に臨床上問題となる顕著な臨床検査値異常（TEMAV）を示した被験者数及び発現率を算出した。治験薬投与後に，Grade 2 以上に悪化した臨床検査値を TEMAV と定義した。

主な TEMAV（全体の発現率が 20%以上）は，ビリルビン（高値；70.0%［14/20 例］），リンパ球（低値；60.0%［12/20 例］），アルブミン（低値；55.0%［11/20 例］），血小板（低値），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（高値）（各 45.0%［9/20 例］），白血球（低値），アルカリホスファターゼ（高値）（各 35.0%［7/20 例］），好中球（低値），アラニンアミノトランスフェラーゼ（高値），蛋白（高値）（各 30.0%［6/20 例］），ヘモグロビン（低値），ナトリウム（低値）（各 20.0%［4/20 例］）であった。

治験期間を通して，Grade 3 の臨床検査値異常は，ビリルビン（10.0%［2/20 例］），ヘモグロビン，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（各 5.0%［1/20 例］），Grade 4 の臨床検査値異常は，ナトリウム（5.0%［1/20 例］）であった。

<u>第 2 相パート</u>

TEMAV は第 1 相パートと同様に定義し，算出した。

主な TEMAV（発現率が 20%以上）は，血小板（低値；67.4%［31/46 例］），蛋白（高値；65.2%［30/46 例］），アルブミン（低値；45.7%［21/46 例］），リンパ球（低値；43.5%［20/46 例］），好中球（低値；39.1%［18/46 例］），白血球（低値），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（高値）（各 32.6%［15/46 例］），ヘモグロビン（低値；23.9%［11/46 例］），アルカリホスファターゼ（高値；21.7%［10/46 例］）であった。

治験期間を通して，Grade 3 の臨床検査値異常は，ヘモグロビン，ナトリウム，アルカリホスファターゼ，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（各 4.4%［2/45 例］），リンパ球，カリウム，ビリルビン，クレアチニン（各 2.2%［1/45 例］），Grade 4 の臨床検査値異常は，ヘモグロビン，血小板（各 2.2%［1/45 例］）であった。

2.7.6.2.8.8 バイタルサイン

<u>第 1 相パート</u>

治験期間を通して，バイタルサインの各項目において顕著な傾向は認められなかった。しかしながら，治験薬投与期間中に拡張期血圧の平均値が増加する傾向がみられた。拡張期血圧の増加は第 1 サイクル Day 8 の開始時にみられ，当該測定時期におけるベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は 6.4（11.37）mmHg であった。拡張期血圧の増加の大きさは，以降のサイクルまで維持されていた。

<u>第 2 相パート</u>

治験期間を通して，バイタルサインの各項目において顕著な傾向は認められなかった。しかしながら，収縮期血圧及び拡張期血圧の増加は第 1 サイクル Day 8 の開始時にみられた。当該測定時において，収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）

は，それぞれ 10.8（14.82）mmHg，8.0（10.19）mmHg であった。収縮期血圧及び拡張期血圧の増加の大きさは，第 5 サイクル Day 1 まで維持されていた。収縮期血圧及び拡張期血圧の最も悪化した値（高値）の平均値（標準偏差）は，それぞれ 26.5（15.50）mmHg，19.1（9.56）mmHg であった。

2.7.6.2.8.9 心電図

<u>第 1 相パート</u>

治験期間を通して，投与前からの Fridericia 式による補正 QT 間隔（QTcF）の変化量が 30～60 ms であった被験者は 3 例（15.8%［3/19 例］），投与後の QTcF が 450 ms を超えた被験者は 4 例（21.1%［4/19 例］）であった。Grade 3 以上の QT 延長に関する有害事象は認められなかった。

<u>第 2 相パート</u>

投与前からの QTcF の変化量が 30～60 ms であった被験者は 11 例（23.9%［11/46 例］），60 ms を超えた被験者は 1 例（2.2%［1/46 例］）であった。投与後の QTc が 450 ms 及び 480 ms を超えた被験者は，それぞれ 7 例（15.2%［7/46 例］），1 例（2.2%［1/46 例］）であった。Grade 3 以上の QT 延長に関する有害事象は認められなかった。

2.7.6.2.9 結論

<u>第 1 相パート</u>

グループ 1（Child-Pugh スコア 5～6）の MTD は 12 mg QD，グループ 2（Child-Pugh スコア 7～8）の MTD は 8 mg QD と判断され，第 2 相パートの推奨用量はグループ 1 の MTD である 12 mg となった。グループ 1 の 12 mg QD では 6 例中 1 例に DLT（発熱及び嘔吐），16 mg QD では 3 例中 2 例に DLT（肝機能障害及び肝性脳症 1 例，蛋白尿 1 例）が認められた。グループ 2 の 12 mg QD では 5 例中 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 1 例）が認められ，8 mg QD では 6 例中 DLT の発現は認められなかった。

<u>第 2 相パート</u>

PPS を対象とした第三者判定による TTP の中央値は 7.40 ヵ月であった。また，PPS を対象とした OS の中央値（95%信頼区間）は 18.30 ヵ月（12.70，25.10），ORR は 41.5%（17/41 例）であった。以上の結果から，標準治療又は他の適切な治療の適用外となる進行性肝細胞癌患者におけるレンバチニブ（本薬）の有効性が示された。

主な Grade 3 以上の有害事象は，高血圧（54.3%，25/46 例），血小板減少症（21.7%，10/46 例），蛋白尿（19.6%，9/46 例），血小板数減少，肝性脳症，下痢（各 13.0%，6/46 例），手掌・足底発赤知覚不全症候群（8.7%，4/46 例）であった。Grade 4 の有害事象は，血小板減少症，心タンポナーデ（各 2.2%，1/46 例）であった。本薬（開始用量 12 mg QD）の忍容性のプロファイルは許容される範囲であり，休薬又は減量基準により臨床管理可能であった。

2.7.6.3 付録

付録 2.7.6-1　SOC/PT/Grade（全 Grade，Grade 3 以上）別の有害事象発現率（国際共同 304 試験）
付録 2.7.6-2　SOC/PT/Grade（全 Grade，Grade 3 以上）別の副作用発現率（国際共同 304 試験）
付録 2.7.6-3　死亡又は重篤な有害事象の被験者ごとの叙述（国際共同 304 試験）
付録 2.7.6-4　SOC/PT/Grade（全 Grade，Grade 3 以上）別の有害事象発現率（国際共同 202 試験；第 1 相パート）
付録 2.7.6-5　SOC/PT/Grade（全 Grade，Grade 3 以上）別の副作用発現率（国際共同 202 試験；第 1 相パート）
付録 2.7.6-6　SOC/PT/Grade（全 Grade，Grade 3 以上）別の有害事象発現率（国際共同 202 試験；第 2 相パート）
付録 2.7.6-7　SOC/PT/Grade（全 Grade，Grade 3 以上）別の副作用発現率（国際共同 202 試験；第 2 相パート）
付録 2.7.6-8　死亡又は重篤な有害事象の被験者ごとの叙述（国際共同 202 試験）

付録 2.7.6.1
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Study 304
Safety Analysis Set

	All			
	Lenvatinib (N=476)		Sorafenib (N=475)	
System organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
Subjects with Any TEAEs	470 (98.7)	357 (75.0)	472 (99.4)	316 (66.5)
血液およびリンパ系障害	84 (17.6)	37 (7.8)	78 (16.4)	26 (5.5)
貧血	34 (7.1)	16 (3.4)	43 (9.1)	17 (3.6)
血小板減少症	33 (6.9)	9 (1.9)	28 (5.9)	6 (1.3)
好中球減少症	18 (3.8)	6 (1.3)	7 (1.5)	0 (0.0)
白血球減少症	14 (2.9)	1 (0.2)	12 (2.5)	1 (0.2)
赤血球増加症	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球増加症	2 (0.4)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
骨髄機能不全	2 (0.4)	2 (0.4)	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)
リンパ節症	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
リンパ球減少症	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)
汎血球減少症	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
凝血異常	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
播種性血管内凝固	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
低プロトロンビン血症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ビタミンＢ１２欠乏性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
出血性貧血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
脾機能亢進	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
リンパ節痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
心臓障害	38 (8.0)	7 (1.5)	30 (6.3)	7 (1.5)
洞性徐脈	6 (1.3)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)
洞性頻脈	5 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心房細動	4 (0.8)	1 (0.2)	7 (1.5)	1 (0.2)
心筋梗塞	4 (0.8)	4 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.2)

Percentages are based on the total number of subjects in the Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Subject with two or more TEAEs reported in the same SOC or PT term will be only counted once.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.

付録 2.7.6.1
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Study 304
Safety Analysis Set

	All			
	Lenvatinib (N=476)		Sorafenib (N=475)	
System organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
頻脈	3 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)
心筋虚血	3 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
上室性期外収縮	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
左室肥大	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)
動悸	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)
徐脈	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
結節性不整脈	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)
心室性不整脈	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
心室性期外収縮	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
不整脈	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
第一度房室ブロック	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
左脚ブロック	1 (0.2)	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)
心原性ショック	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
心肺不全	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
冠動脈疾患	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
期外収縮	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
プリンツメタル狭心症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
洞性不整脈	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心房粗動	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)
急性心筋梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
狭心症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
徐脈性不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
右脚ブロック	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)

Percentages are based on the total number of subjects in the Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Subject with two or more TEAEs reported in the same SOC or PT term will be only counted once.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.

付録 2.7.6.1
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Study 304
Safety Analysis Set

	All			
	Lenvatinib (N=476)		Sorafenib (N=475)	
System organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
心臓弁狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
頻脈性不整脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
大理石骨病	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
耳および迷路障害	15 (3.2)	0 (0.0)	10 (2.1)	2 (0.4)
耳鳴	6 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)
回転性めまい	4 (0.8)	0 (0.0)	4 (0.8)	1 (0.2)
耳痛	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
難聴	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳不快感	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳の障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳出血	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳管開放	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
聴覚過敏	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
聴力低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
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)
甲状腺機能亢進症	4 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)
甲状腺腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抗利尿ホルモン不適合分泌	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
自己免疫性甲状腺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)
副甲状腺機能亢進症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
男性性腺機能低下	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
眼障害	17 (3.6)	0 (0.0)	13 (2.7)	1 (0.2)

Percentages are based on the total number of subjects in the Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Subject with two or more TEAEs reported in the same SOC or PT term will be only counted once.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.

Program: T2_7_6_1.sas 18MAY2017 14:00

付録 2.7.6.1
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Study 304
Safety Analysis Set

	All			
	Lenvatinib (N=476)		Sorafenib (N=475)	
System organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
霧視	2 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)
白内障	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)
瞳孔動揺	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼充血	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼炎	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
眼痛	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
動脈硬化性網膜症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼の炎症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼刺激	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼浮腫	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼そう痒症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
角膜炎	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
黄斑変性	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
近視	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜静脈閉塞	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
視力障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
黒内障	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
眼乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
眼瞼嚢胞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
緑内障	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
眼窩周囲浮腫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
ぶどう膜炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	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)

Percentages are based on the total number of subjects in the Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Subject with two or more TEAEs reported in the same SOC or PT term will be only counted once.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.

付録 2.7.6.1
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Study 304
Safety Analysis Set

	All			
	Lenvatinib (N=476)		Sorafenib (N=475)	
System organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
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)
腹部膨満	38 (8.0)	1 (0.2)	26 (5.5)	2 (0.4)
口内乾燥	32 (6.7)	0 (0.0)	8 (1.7)	0 (0.0)
消化不良	31 (6.5)	1 (0.2)	18 (3.8)	0 (0.0)
歯肉出血	18 (3.8)	1 (0.2)	9 (1.9)	0 (0.0)
腹部不快感	11 (2.3)	0 (0.0)	9 (1.9)	0 (0.0)
痔核	10 (2.1)	0 (0.0)	9 (1.9)	1 (0.2)
歯痛	10 (2.1)	0 (0.0)	5 (1.1)	0 (0.0)
歯肉腫脹	10 (2.1)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)
歯肉痛	9 (1.9)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)
鼓腸	8 (1.7)	0 (0.0)	8 (1.7)	0 (0.0)
食道静脈瘤出血	8 (1.7)	8 (1.7)	5 (1.1)	4 (0.8)
胃食道逆流性疾患	7 (1.5)	0 (0.0)	6 (1.3)	0 (0.0)
胃潰瘍	7 (1.5)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)
齲歯	6 (1.3)	0 (0.0)	4 (0.8)	1 (0.2)
胃炎	5 (1.1)	0 (0.0)	5 (1.1)	1 (0.2)
口腔内潰瘍形成	5 (1.1)	1 (0.2)	4 (0.8)	0 (0.0)
上部消化管出血	5 (1.1)	4 (0.8)	4 (0.8)	3 (0.6)
歯周病	5 (1.1)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)
痔出血	5 (1.1)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)

Percentages are based on the total number of subjects in the Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Subject with two or more TEAEs reported in the same SOC or PT term will be only counted once.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.

付録 2.7.6.1
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Study 304
Safety Analysis Set

	All			
	Lenvatinib (N=476)		Sorafenib (N=475)	
System organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
おくび	5 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
口腔内出血	5 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
直腸出血	5 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
十二指腸潰瘍	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性胃炎	3 (0.6)	0 (0.0)	4 (0.8)	0 (0.0)
心窩部不快感	3 (0.6)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)
口腔内痛	3 (0.6)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)
舌痛	3 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)
直腸炎	3 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)
出血性十二指腸潰瘍	3 (0.6)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)
消化器痛	3 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
嚥下痛	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道静脈瘤	2 (0.4)	1 (0.2)	6 (1.3)	2 (0.4)
嚥下障害	2 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.6)	1 (0.2)
排便回数増加	2 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)
舌炎	2 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.6)	0 (0.0)
下腹部痛	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)
肛門の炎症	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)
血便排泄	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)
軟便	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
腹部圧痛	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
吐血	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臍ヘルニア	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
門脈圧亢進性胃障害	1 (0.2)	0 (0.0)	4 (0.8)	2 (0.4)
胃出血	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.6)	3 (0.6)

Percentages are based on the total number of subjects in the Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Subject with two or more TEAEs reported in the same SOC or PT term will be only counted once.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.

Program: T2_7_6_1.sas 18MAY2017 14:00

付録 2.7.6.1
Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term
Study 304
Safety Analysis Set

	All			
	Lenvatinib (N=476)		Sorafenib (N=475)	
System organ Class Preferred Term	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)	Any Grade n (%)	Grade >= 3 n (%)
下部消化管出血	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.6)	3 (0.6)
腸炎	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)
びらん性胃炎	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)
胃腸出血	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	1 (0.2)
単径ヘルニア	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)
肛門周囲痛	1 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)
肛門失禁	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)
変色便	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
消化管運動障害	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
口腔腫脹	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
食道炎	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
逆流性胃炎	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
腹部硬直	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
異常便	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性腹症	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
裂肛	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔瘻	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口唇のひび割れ	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
排便障害	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糞塊	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硬便	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白色便	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃静脈瘤	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉潰瘍	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
イレウス	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Percentages are based on the total number of subjects in the Safety Analysis Set within the relevant treatment group.
Subject with two or more TEAEs reported in the same SOC or PT term will be only counted once.
Adverse Events terms were coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.
TEAE = Treatment-emergent adverse event.

Program: T2_7_6_1.sas 18MAY2017 14:00