

医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。

使用上の注意改訂のお知らせ

抗悪性腫瘍剤/キナーゼ阻害剤

劇薬
処方箋医薬品^{注)}

ネクサバル[®]錠 200mg

(ソラフェニブトシル酸塩錠)

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2014年6月

バイエル薬品株式会社

このたび、標記製品の効能・効果一部変更承認に伴い「効能・効果」及び「使用上の注意」を下記のとおり改訂致しましたのでお知らせ申し上げます。今後のご使用に際しましては改訂した「使用上の注意」に十分ご留意賜りますようお願い申し上げます。

なお、このたびの改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日数を要すると思われるので、ご使用に際しましては、ここにご案内申し上げました改訂内容をご参照賜りますようお願い申し上げます。

記

I. 改訂の概要(根治切除不能な分化型甲状腺癌の効能・効果一部変更承認に基づく改訂)

改訂項目	改訂概要
効能・効果に関連する使用上の注意	根治切除不能な分化型甲状腺癌に対して、以下の注意事項を追加記載しました。 <ul style="list-style-type: none"> ● 本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の適切な選択を行うこと ● 放射性ヨウ素による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない
用法・用量に関連する使用上の注意	<ul style="list-style-type: none"> ● 根治切除不能な分化型甲状腺癌患者への使用における減量基準、皮膚毒性、血液学的毒性、非血液学的毒性について追加記載しました。
重要な基本的注意	<ul style="list-style-type: none"> ● ケラトアカントーマ、皮膚有棘細胞癌を「その他の注意」から移動し、必要に応じて皮膚科を受診するよう、患者に指導する旨を追加記載しました。 ● 甲状腺癌患者に投与する際には、定期的に血清カルシウム濃度及び甲状腺刺激ホルモン濃度を測定していただきたい旨を追加記載しました。
相互作用 併用注意	<ul style="list-style-type: none"> ● フラジオマイシン(経口剤:国内未発売)を追加記載しました。
副作用 重大な副作用	<ul style="list-style-type: none"> ● ケラトアカントーマ、皮膚有棘細胞癌を追加記載しました。 ● 低カルシウム血症を「その他の副作用」から移動しました。
副作用 その他の副作用	<ul style="list-style-type: none"> ● 過角化、筋痙縮、粘膜の炎症を追加記載しました。 ● 一部の副作用の発現頻度を更新しました。
その他の注意	<ul style="list-style-type: none"> ● 「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」への移動に伴い、ケラトアカントーマ、皮膚扁平上皮癌に関する記載を削除しました。

改訂内容につきましては医薬品安全対策情報(DSU)No. 231(2014年7月)に掲載される予定です。

医薬品添付文書改訂情報は医薬品医療機器総合機構のインターネット情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)に、最新添付文書並びに医薬品安全対策情報(DSU)が掲載されています。あわせてご利用ください。

1. 「効能・効果」改訂内容

改 訂 後	改 訂 前
<p>■効能・効果 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌，切除不能な肝細胞癌，<u>根治切除不能な分化型甲状腺癌</u></p>	<p>■効能・効果 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌，切除不能な肝細胞癌</p>

_____：下線部追加改訂箇所

根治切除不能な分化型甲状腺癌の効能・効果が承認されたことから追加記載致しました。

2. 「使用上の注意」改訂内容

改 訂 後	改 訂 前																																																
<p>効能・効果に関連する使用上の注意</p> <p>1～2：（省略）</p> <p>3. <u>根治切除不能な分化型甲状腺癌に対して</u></p> <p>(1) <u>臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。</u></p> <p>(2) <u>放射性ヨウ素による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。</u></p>	<p>効能・効果に関連する使用上の注意</p> <p>1～2：（省略）</p>																																																
<p>■用法・用量 通常，成人にはソラフェニブとして1回400mgを1日2回経口投与する。なお，患者の状態により適宜減量する。</p> <p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>(1)～(4)：（省略）</p> <p>1)根治切除不能又は転移性の腎細胞癌，切除不能な肝細胞癌に対して</p> <p style="text-align: center;">～（中略）～</p> <p>血液学的毒性</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>グレード</th> <th>投与継続の可否</th> <th>用量調節</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>グレード0～2</td> <td>投与継続</td> <td>変更なし</td> </tr> <tr> <td>グレード3</td> <td>投与継続</td> <td>1段階<u>下げる</u>^b</td> </tr> <tr> <td>グレード4</td> <td>グレード0～2に軽快するまで休薬^a</td> <td>1段階<u>下げる</u>^b</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. 30日を超える休薬が必要となり，投与の継続について臨床的に意義がないと判断された場合，投与中止とする。</p> <p>b. 2段階を超える減量が必要な場合，投与中止とする。</p> <p>非血液学的毒性^a</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>グレード</th> <th>投与継続の可否</th> <th>用量調節</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>グレード0～2</td> <td>投与継続</td> <td>変更なし</td> </tr> <tr> <td>グレード3</td> <td>グレード0～2に軽快するまで休薬^b</td> <td>1段階<u>下げる</u>^c</td> </tr> <tr> <td>グレード4</td> <td>投与中止</td> <td>投与中止</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. 薬物治療を行っていない嘔気/嘔吐又は下痢は除く。</p> <p>b. 30日を超える休薬が必要となり，投与の継続について臨床的に意義がないと判断された場合，投与中止とする。</p> <p>c. 2段階を超える減量が必要な場合，投与中止とする。</p>	グレード	投与継続の可否	用量調節	グレード0～2	投与継続	変更なし	グレード3	投与継続	1段階 <u>下げる</u> ^b	グレード4	グレード0～2に軽快するまで休薬 ^a	1段階 <u>下げる</u> ^b	グレード	投与継続の可否	用量調節	グレード0～2	投与継続	変更なし	グレード3	グレード0～2に軽快するまで休薬 ^b	1段階 <u>下げる</u> ^c	グレード4	投与中止	投与中止	<p>■用法・用量 通常，成人にはソラフェニブとして1回400mgを1日2回経口投与する。なお，患者の状態により適宜減量する。</p> <p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>(1)～(4)：（省略）</p> <p style="text-align: center;">～（中略）～</p> <p>血液学的毒性</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>グレード</th> <th>投与継続の可否</th> <th>用量調節</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>グレード0～2</td> <td>投与継続</td> <td>変更なし</td> </tr> <tr> <td>グレード3</td> <td>投与継続</td> <td>1段階減量^b</td> </tr> <tr> <td>グレード4</td> <td>グレード0～2に軽快するまで休薬^a</td> <td>1段階減量^b</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. 30日を超える休薬が必要となり，投与の継続について臨床的に意義がないと判断された場合，投与中止とする。</p> <p>b. 2段階を超える減量が必要な場合，投与中止とする。</p> <p>非血液学的毒性^a</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>グレード</th> <th>投与継続の可否</th> <th>用量調節</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>グレード0～2</td> <td>投与継続</td> <td>変更なし</td> </tr> <tr> <td>グレード3</td> <td>グレード0～2に軽快するまで休薬^b</td> <td>1段階減量^c</td> </tr> <tr> <td>グレード4</td> <td>投与中止</td> <td>投与中止</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. 薬物治療を行っていない嘔気/嘔吐又は下痢は除く。</p> <p>b. 30日を超える休薬が必要となり，投与の継続について臨床的に意義がないと判断された場合，投与中止とする。</p> <p>c. 2段階を超える減量が必要な場合，投与中止とする。</p>	グレード	投与継続の可否	用量調節	グレード0～2	投与継続	変更なし	グレード3	投与継続	1段階減量 ^b	グレード4	グレード0～2に軽快するまで休薬 ^a	1段階減量 ^b	グレード	投与継続の可否	用量調節	グレード0～2	投与継続	変更なし	グレード3	グレード0～2に軽快するまで休薬 ^b	1段階減量 ^c	グレード4	投与中止	投与中止
グレード	投与継続の可否	用量調節																																															
グレード0～2	投与継続	変更なし																																															
グレード3	投与継続	1段階 <u>下げる</u> ^b																																															
グレード4	グレード0～2に軽快するまで休薬 ^a	1段階 <u>下げる</u> ^b																																															
グレード	投与継続の可否	用量調節																																															
グレード0～2	投与継続	変更なし																																															
グレード3	グレード0～2に軽快するまで休薬 ^b	1段階 <u>下げる</u> ^c																																															
グレード4	投与中止	投与中止																																															
グレード	投与継続の可否	用量調節																																															
グレード0～2	投与継続	変更なし																																															
グレード3	投与継続	1段階減量 ^b																																															
グレード4	グレード0～2に軽快するまで休薬 ^a	1段階減量 ^b																																															
グレード	投与継続の可否	用量調節																																															
グレード0～2	投与継続	変更なし																																															
グレード3	グレード0～2に軽快するまで休薬 ^b	1段階減量 ^c																																															
グレード4	投与中止	投与中止																																															

_____：下線部追加改訂箇所

改訂後		改訂前																						
用法・用量に関連する使用上の注意（続き） 2) 根治切除不能な分化型甲状腺癌に対して <u>減量基準</u>		用法・用量に関連する使用上の注意（続き） ←追記																						
<table border="1"> <thead> <tr> <th>用量調節段階</th> <th>投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常投与量</td> <td>1回 400mg を 1日 2回経口投与</td> </tr> <tr> <td>1段階減量</td> <td>1回 400mg と 1回 200mg とを交互に 12時間間隔で経口投与</td> </tr> <tr> <td>2段階減量</td> <td>1回 200mg を 1日 2回経口投与</td> </tr> <tr> <td>3段階減量</td> <td>1回 200mg を 1日 1回経口投与</td> </tr> </tbody> </table>	用量調節段階	投与量	通常投与量	1回 400mg を 1日 2回経口投与	1段階減量	1回 400mg と 1回 200mg とを交互に 12時間間隔で経口投与	2段階減量	1回 200mg を 1日 2回経口投与	3段階減量	1回 200mg を 1日 1回経口投与														
用量調節段階	投与量																							
通常投与量	1回 400mg を 1日 2回経口投与																							
1段階減量	1回 400mg と 1回 200mg とを交互に 12時間間隔で経口投与																							
2段階減量	1回 200mg を 1日 2回経口投与																							
3段階減量	1回 200mg を 1日 1回経口投与																							
<u>皮膚毒性</u>																								
<table border="1"> <thead> <tr> <th>皮膚の副作用のグレード</th> <th>発現回数</th> <th>投与量の調節^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> グレード 1： 手足の皮膚の感覚障害、刺痛、痛みを伴わない腫脹や紅斑、日常生活に支障を来さない程度の不快な症状 </td> <td>回数問わず</td> <td>本剤の投与を継続し、症状緩和のための局所療法を考慮する。</td> </tr> <tr> <td rowspan="4"> グレード 2： 手足の皮膚の痛みを伴う紅斑や腫脹、日常生活に支障を来す不快な症状 </td> <td>1回目</td> <td>本剤の投与を継続し、症状緩和のための局所療法及び1段階減量を考慮する。7日以内に改善が見られない場合は下記参照。</td> </tr> <tr> <td>7日以内に改善が見られない場合又は2回目</td> <td>グレード0～1に軽快するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合は投与量を1段階下げる。</td> </tr> <tr> <td>3回目</td> <td>グレード0～1に軽快するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合は投与量を2段階下げる。^b</td> </tr> <tr> <td>4回目</td> <td>本剤の投与を中止する。</td> </tr> <tr> <td rowspan="3"> グレード 3： 手足の皮膚の湿性落屑、潰瘍形成、水疱形成、激しい痛み、仕事や日常生活が不可能になる程度の不快な症状 </td> <td>1回目</td> <td>グレード0～1に軽快するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合は投与量を1段階下げる。</td> </tr> <tr> <td>2回目</td> <td>グレード0～1に軽快するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合は投与量を2段階下げる。</td> </tr> <tr> <td>3回目</td> <td>本剤の投与を中止する。</td> </tr> </tbody> </table>	皮膚の副作用のグレード	発現回数	投与量の調節 ^a	グレード 1： 手足の皮膚の感覚障害、刺痛、痛みを伴わない腫脹や紅斑、日常生活に支障を来さない程度の不快な症状	回数問わず	本剤の投与を継続し、症状緩和のための局所療法を考慮する。	グレード 2： 手足の皮膚の痛みを伴う紅斑や腫脹、日常生活に支障を来す不快な症状	1回目	本剤の投与を継続し、症状緩和のための局所療法及び1段階減量を考慮する。7日以内に改善が見られない場合は下記参照。	7日以内に改善が見られない場合又は2回目	グレード0～1に軽快するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合は投与量を1段階下げる。	3回目	グレード0～1に軽快するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合は投与量を2段階下げる。 ^b	4回目	本剤の投与を中止する。	グレード 3： 手足の皮膚の湿性落屑、潰瘍形成、水疱形成、激しい痛み、仕事や日常生活が不可能になる程度の不快な症状	1回目	グレード0～1に軽快するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合は投与量を1段階下げる。	2回目	グレード0～1に軽快するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合は投与量を2段階下げる。	3回目	本剤の投与を中止する。		
皮膚の副作用のグレード	発現回数	投与量の調節 ^a																						
グレード 1： 手足の皮膚の感覚障害、刺痛、痛みを伴わない腫脹や紅斑、日常生活に支障を来さない程度の不快な症状	回数問わず	本剤の投与を継続し、症状緩和のための局所療法を考慮する。																						
グレード 2： 手足の皮膚の痛みを伴う紅斑や腫脹、日常生活に支障を来す不快な症状	1回目	本剤の投与を継続し、症状緩和のための局所療法及び1段階減量を考慮する。7日以内に改善が見られない場合は下記参照。																						
	7日以内に改善が見られない場合又は2回目	グレード0～1に軽快するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合は投与量を1段階下げる。																						
	3回目	グレード0～1に軽快するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合は投与量を2段階下げる。 ^b																						
	4回目	本剤の投与を中止する。																						
グレード 3： 手足の皮膚の湿性落屑、潰瘍形成、水疱形成、激しい痛み、仕事や日常生活が不可能になる程度の不快な症状	1回目	グレード0～1に軽快するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合は投与量を1段階下げる。																						
	2回目	グレード0～1に軽快するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合は投与量を2段階下げる。																						
	3回目	本剤の投与を中止する。																						
^a . グレード 2 又は 3 の副作用により減量し、減量後の用量でグレード 2 以上の副作用が少なくとも 28 日間認められない場合は、開始時の用量に増量することができる。																								
^b . 3 段階を超える減量が必要な場合、投与中止とする。																								

改 訂 後	改 訂 前																																						
<p>用法・用量に関連する使用上の注意（続き）</p> <p><u>血液学的毒性</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>グレード</th> <th>投与継続の可否</th> <th>用量調節</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>グレード0～2</td> <td>投与継続</td> <td>変更なし</td> </tr> <tr> <td>グレード3</td> <td>投与継続</td> <td>1段階下げる^b</td> </tr> <tr> <td>グレード4</td> <td>グレード0～2に軽快するまで休業^a</td> <td>2段階下げる^b</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. 30日を超える休業が必要となり、投与の継続について臨床的に意義がないと判断された場合、投与中止とする。</p> <p>b. 3段階を超える減量が必要な場合、投与中止とする。</p> <p><u>非血液学的毒性^a</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>グレード</th> <th>発現回数</th> <th>投与継続の可否</th> <th>用量調節</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>グレード0～1</td> <td>回数問わず</td> <td>投与継続</td> <td>変更なし</td> </tr> <tr> <td>グレード2</td> <td>回数問わず</td> <td>投与継続</td> <td>1段階下げる^{c, d}</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">グレード3</td> <td>1回目</td> <td>グレード0～2に軽快するまで休業^b 7日以内に改善が見られない場合は下記参照。</td> <td>1段階下げる^{c, d}</td> </tr> <tr> <td>7日以内に改善が見られない場合 あるいは2回目又は3回目</td> <td>グレード0～2に軽快するまで休業^b</td> <td>2段階下げる^{c, d}</td> </tr> <tr> <td>4回目</td> <td>グレード0～2に軽快するまで休業^b</td> <td>3段階下げる^{c, d}</td> </tr> <tr> <td>グレード4</td> <td>回数問わず</td> <td>投与中止</td> <td>投与中止</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. 薬物治療を行っていない嘔気／嘔吐又は下痢は除く。</p> <p>b. 30日を超える休業が必要となり、投与の継続について臨床的に意義がないと判断された場合、投与中止とする。</p> <p>c. 3段階を超える減量が必要な場合、投与中止とする。</p> <p>d. グレード2又は3の副作用により減量し、減量後の用量でグレード2以上の副作用が少なくとも28日間認められない場合は、開始時の用量に増量又は1段階増量することができる。</p>		グレード	投与継続の可否	用量調節	グレード0～2	投与継続	変更なし	グレード3	投与継続	1段階下げる ^b	グレード4	グレード0～2に軽快するまで休業 ^a	2段階下げる ^b	グレード	発現回数	投与継続の可否	用量調節	グレード0～1	回数問わず	投与継続	変更なし	グレード2	回数問わず	投与継続	1段階下げる ^{c, d}	グレード3	1回目	グレード0～2に軽快するまで休業 ^b 7日以内に改善が見られない場合は下記参照。	1段階下げる ^{c, d}	7日以内に改善が見られない場合 あるいは2回目又は3回目	グレード0～2に軽快するまで休業 ^b	2段階下げる ^{c, d}	4回目	グレード0～2に軽快するまで休業 ^b	3段階下げる ^{c, d}	グレード4	回数問わず	投与中止	投与中止
グレード	投与継続の可否	用量調節																																					
グレード0～2	投与継続	変更なし																																					
グレード3	投与継続	1段階下げる ^b																																					
グレード4	グレード0～2に軽快するまで休業 ^a	2段階下げる ^b																																					
グレード	発現回数	投与継続の可否	用量調節																																				
グレード0～1	回数問わず	投与継続	変更なし																																				
グレード2	回数問わず	投与継続	1段階下げる ^{c, d}																																				
グレード3	1回目	グレード0～2に軽快するまで休業 ^b 7日以内に改善が見られない場合は下記参照。	1段階下げる ^{c, d}																																				
	7日以内に改善が見られない場合 あるいは2回目又は3回目	グレード0～2に軽快するまで休業 ^b	2段階下げる ^{c, d}																																				
	4回目	グレード0～2に軽快するまで休業 ^b	3段階下げる ^{c, d}																																				
グレード4	回数問わず	投与中止	投与中止																																				
<p>■使用上の注意</p> <p>2.重要な基本的注意</p> <p>(1) 手足症候群，剥脱性皮膚炎，中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群），多形紅斑，ケラトアkantoma，皮膚有棘細胞癌があらわれることがあるので，必要に応じて皮膚科を受診するよう，患者に指導すること。〔「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>(2)～(7)：(省略)</p> <p>(8) 甲状腺癌患者に投与する際は，定期的に血清カルシウム濃度を測定すること。</p> <p>(9) 甲状腺癌患者に投与する際は，定期的に甲状腺刺激ホルモン濃度を測定すること。</p>	<p>■使用上の注意</p> <p>2.重要な基本的注意</p> <p>(1) 手足症候群，剥脱性皮膚炎，中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群），多形紅斑があらわれることがあるので，必要に応じて皮膚科を受診するよう，患者に指導すること。〔「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>(2)～(7)：(省略)</p>																																						

_____：下線部追加箇所

改訂後			改訂前		
3.相互作用 併用注意（併用に注意すること）			3.相互作用 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・ 措置方法	機序・ 危険因子	薬剤名等	臨床症状・ 措置方法	機序・ 危険因子
(省略)			(省略)		
カペシタビン	(省略)	(省略)	カペシタビン	(省略)	(省略)
フラジオマイシン（経口剤：国内未発売）	フラジオマイシンとの併用により本剤のAUCが54%低下したとの報告がある ⁶⁾ 。 抗生物質との併用により本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。	フラジオマイシンの腸内細菌叢への影響により、本剤の腸肝循環が抑制される。			
4.副作用 腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験 ⁷⁾ 、肝細胞癌患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験 ⁸⁾ 、及び甲状腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 ⁹⁾ において、352例(日本人157例を含む)中341例(96.9%)に副作用が認められた。主な副作用の発現例数(発現率)は、手足症候群237例(67.3%)、脱毛192例(54.5%)、下痢185例(52.6%)、発疹・皮膚落屑158例(44.9%)、疼痛(口内疼痛、腹痛、骨痛、頭痛及びがん疼痛を含む)120例(34.1%)、高血圧117例(33.2%)、疲労112例(31.8%)、体重減少93例(26.4%)、リパーゼ上昇86例(24.4%)、食欲不振81例(23.0%)、口内炎(口内乾燥及び舌痛を含む)77例(21.9%)、アミラーゼ上昇64例(18.2%)、痒疹62例(17.6%)、悪心45例(12.8%)、嘔声36例(10.2%)、皮膚乾燥36例(10.2%)等であった。(甲状腺癌効能追加承認時)			4.副作用 腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験 ⁶⁾ 及び肝細胞癌患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験 ⁷⁾ において、145例中141例(97.2%)に副作用が認められた。主な副作用の発現例数(発現率)は、リパーゼ上昇85例(58.6%)、手足症候群80例(55.2%)、アミラーゼ上昇59例(40.7%)、発疹59例(40.7%)、脱毛53例(36.6%)、下痢51例(35.2%)、高血圧40例(27.6%)、疲労23例(15.9%)、食欲不振21例(14.5%)、痒疹21例(14.5%)、体重減少18例(12.4%)、嘔声16例(11.0%)、AST(GOT)上昇15例(10.3%)等であった。(肝細胞癌効能追加承認時)		
(1) 重大な副作用			(1) 重大な副作用		
1) 手足症候群(10%以上)、剥脱性皮膚炎(1~10%未満)：(省略)			1) 手足症候群(10%以上)、剥脱性皮膚炎(1~10%未満)：(省略)		
2) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)、多形紅斑(1~10%未満)：(省略)			2) 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)、多形紅斑(0.1~1%未満)：(省略)		
3) ケラトアカントーマ、皮膚有棘細胞癌(1~10%未満)：ケラトアカントーマ、皮膚有棘細胞癌があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。			3) 出血(消化管出血、気道出血、脳出血、口腔内出血、鼻出血、爪床出血、血腫、腫瘍出血)(10%以上)：(省略)		
4) 出血(消化管出血、気道出血、脳出血、口腔内出血、鼻出血、爪床出血、血腫、腫瘍出血)(10%以上)：(省略)			4) 劇症肝炎(頻度不明)、肝機能障害・黄疸(0.1~1%未満)、肝不全(頻度不明)、肝性脳症(頻度不明)：(省略)		
5) 劇症肝炎(頻度不明)、肝機能障害・黄疸(1~10%未満)、肝不全(頻度不明)、肝性脳症(頻度不明)：(省略)			5) ~7)：(省略)		
6) ~8)：(省略)			8) 心筋虚血・心筋梗塞(0.1~1%未満)：(省略)		
9) 心筋虚血・心筋梗塞(1~10%未満)：(省略)			9) うっ血性心不全(0.1~1%未満)：(省略)		
10) うっ血性心不全(1~10%未満)：(省略)			10) ~18)：(省略)		
11) ~19)：(省略)					
20) 低カルシウム血症(1~10%未満)：低カルシウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、血清カルシウム濃度を確認し、カルシウム剤やビタミンD製剤の投与等の適切な処置を行うこと。また必要に応じて、減量、休薬又は投与中止を考慮すること。					

_____：下線部追加箇所

改訂後					改訂前				
4.副作用 (2) その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。					4.副作用 (2) その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。				
	10%以上	1~10%未満	0.1~1% 未満	頻度不明		10%以上	1~10%未満	0.1~1% 未満	頻度不明
過敏症		過敏性反応 (皮膚反応及び蕁麻疹を含む)			過敏症			過敏性反応 (皮膚反応及び蕁麻疹を含む)	
血液			プロトロンビン時間延長, INR 上昇		血液			INR 上昇, プロトロンビン時間延長	
皮膚	脱毛, 発疹・皮膚落屑, 痒痒, 皮膚乾燥, 紅斑	潮紅, 痒痒, 過角化	湿疹	白血球破砕性血管炎	皮膚	発疹, 脱毛, 痒痒, 紅斑	皮膚乾燥, 痒痒, 皮膚落屑	湿疹	潮紅, 白血球破砕性血管炎
精神神経系		末梢感覚神経障害, 浮動性めまい, うつ, 耳鳴			精神神経系		うつ, 末梢感覚神経障害, 耳鳴		浮動性めまい
筋・骨格系	関節痛	筋痛, 筋痙攣			筋・骨格系		関節痛, 筋痛		
呼吸器	嗝声	鼻漏			呼吸器		嗝声	鼻漏	
循環器	高血圧			QT 延長	循環器	高血圧			QT 延長
消化器	下痢, リパーゼ上昇, 口内炎 (口内乾燥及び舌痛を含む), 食欲不振, アミラーゼ上昇, 悪心, 便秘, 嘔吐	消化不良, 嚥下障害, 胃食道逆流性疾患	胃炎		消化器	下痢, 悪心, 嘔吐, アミラーゼ上昇, リパーゼ上昇	便秘, 口内炎 (口内乾燥及び舌痛を含む), 消化不良, 嚥下障害, 食欲不振	胃食道逆流性疾患, 胃炎	
肝臓		ALT (GPT) 上昇, AST (GOT) 上昇, AI-P 上昇, ビリルビン上昇	胆嚢炎, 胆管炎	LDH 上昇	肝臓		AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇	ビリルビン上昇, AI-P 上昇, 胆嚢炎, 胆管炎	LDH 上昇

_____ : 下線部追加箇所 : 頻度変更に伴う移動 : 削除箇所

改訂後					改訂前				
(2) その他の副作用 (続き)					(2) その他の副作用 (続き)				
	10%以上	1~10%未満	0.1~1%未満	頻度不明		10%以上	1~10%未満	0.1~1%未満	頻度不明
その他	疼痛(口内疼痛, 腹痛, 骨痛, 頭痛及びがん疼痛を含む), 疲労, 体重減少, 感染, 発熱, 低リン酸血症	浮腫, 味覚異常, 粘膜の炎症, 低カリウム血症, インフルエンザ様症状, 無力症, 甲状腺機能低下, 勃起不全, 毛包炎	脱水, 甲状腺機能亢進, 高カリウム血症, 女性化乳房	放射線照射リコール反応	その他	疲労, 疼痛(口内疼痛, 腹痛, 骨痛, 頭痛及びがん疼痛を含む), 低リン酸血症	無力症, 発熱, インフルエンザ様症状, 体重減少, 勃起不全	毛包炎, 感染, 女性化乳房, 甲状腺機能低下, 脱水	味覚異常, 甲状腺機能亢進, 放射線照射リコール反応, 高カリウム血症, 低カリウム血症, 低カリウム血症 , 浮腫
10.その他の注意 反復投与毒性試験の病理組織学的検査で, ラット及びイヌにおいて精細管変性及び精巣上体の精子減少等, ラットにおいて黄体の中心壊死, 卵胞の成熟抑制等が認められており, 生殖機能及び受胎能に障害を及ぼす可能性が示唆されている ¹³⁻¹⁵⁾ .					10.その他の注意 (1)本剤投与後にケラトアカントーマ, 皮膚扁平上皮癌が発生したとの報告がある。 (2)反復投与毒性試験の病理組織学的検査で, ラット及びイヌにおいて精細管変性及び精巣上体の精子減少等, ラットにおいて黄体の中心壊死, 卵胞の成熟抑制等が認められており, 生殖機能及び受胎能に障害を及ぼす可能性が示唆されている ¹¹⁻¹³⁾ .				

_____ : 下線部追加箇所 : 頻度変更に伴う移動 ~~_____~~ : 削除箇所

3. 「使用上の注意」改訂理由

根治切除不能な分化型甲状腺癌の効能・効果一部変更承認に基づく改訂

●「効能・効果に関連する使用上の注意」

本剤の甲状腺癌患者における有効性・安全性は, RAI (放射性ヨウ素) 治療抵抗性の根治切除不能な分化型甲状腺癌を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (以下, 甲状腺癌患者を対象とした臨床試験) の成績に基づいて評価されました. 当該臨床試験から得られたエビデンスに基づいて適応患者を適切に選択していただくため, 「「臨床成績」の項の内容を熟知し, 本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で, 適応患者の選択を行うこと. 」と記載しました. また, 放射性ヨウ素による治療歴のない患者については本剤の有効性及び安全性の評価が行われていないことから, 「放射性ヨウ素による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない. 」と記載し, 注意喚起を図ることにしました.

●「用法・用量に関連する使用上の注意」の項

甲状腺癌患者を対象とした臨床試験において用いられた用量調節基準に基づき, 副作用により本剤を減量, 休薬及び中止する場合の基準を追加記載しました.

●「重要な基本的注意」の項

- 1) 甲状腺癌患者を対象とした臨床試験において、プラセボ群と比較してケラトアcantoma及び皮膚有棘細胞癌の発現頻度が高かったことから、本項に記載し、注意喚起を図ることにしました。
- 2) 甲状腺癌患者を対象とした臨床試験において、プラセボ群と比較して低カルシウム血症の発現頻度が高かったことから、「甲状腺癌患者に投与する際は、定期的に血清カルシウム濃度を測定すること。」と記載し、注意喚起を図ることにしました。
- 3) 甲状腺癌患者を対象とした臨床試験において、プラセボ群と比較して甲状腺刺激ホルモン濃度が0.5mU/Lを超えた被験者が多かったことから、「甲状腺癌患者に投与する際は、定期的に甲状腺刺激ホルモン濃度を測定すること。」と記載し、注意喚起を図ることにしました。

●「相互作用」の「併用注意」の項

本剤とフラジオマイシン（経口剤：国内未発売）との併用により本剤のAUCが54%低下したとの報告があることから、当該内容を記載し注意喚起を図ることにしました。

●「副作用」の項

既承認疾患での臨床試験結果に甲状腺癌患者を対象とした臨床試験の結果を追加し、「副作用」の項の発現例数・頻度を更新しました。

「重大な副作用」の項に「ケラトアcantoma」及び「皮膚有棘細胞癌」を追加記載し、また「低カルシウム血症」を「その他の副作用」から移動し、記載しました。

「その他の副作用」の項に「過角化」、「筋痙縮」、「粘膜の炎症」を追記記載しました。なお、「発疹」と「皮膚落屑」を別々の用語として記載していましたが、臨床試験において「発疹・皮膚落屑」で報告された症例があったことから用語を「発疹・皮膚落屑」に統一しました。

●「その他の注意」の項

「ケラトアcantoma」及び「皮膚有棘細胞癌」を「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に追記したことから、本項の該当する記載を削除しました。なお、「皮膚有棘細胞癌」と「皮膚扁平上皮癌」はほぼ同義であることから、「皮膚扁平上皮癌」の記載を削除しました。