

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2008に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤 / キナーゼ阻害剤

# ネクサバル<sup>®</sup>錠200mg

*Nexavar<sup>®</sup> 200mg*

剤形	錠剤 (フィルムコーティング錠)
製剤の規制区分	劇薬, 処方せん医薬品 (注意 - 医師等の処方せんにより使用すること)
規格・含量	1錠中, ソラフェニブとして200mg含有 (ソラフェニブトシル酸塩として274.0mg含有)
一般名	和名: ソラフェニブトシル酸塩 (JAN) 洋名: Sorafenib Tosilate (JAN)
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日 : 2008年1月25日
薬価基準収載年月日	製造販売一部変更承認年月日: 2009年5月20日(効能・効果の追加)
発売年月日	薬価基準収載年月日 : 2008年4月18日 発売年月日 : 2008年4月18日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: バイエル薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	
問い合わせ窓口	バイエル薬品株式会社・くすり相談 ☎ 0120-106-398 受付時間: 9:00 ~ 17:00(土,日,祝日,その他当社の社休日を除く) 医療関係者向けホームページ: <a href="http://www.bayer.co.jp/hv/">http://www.bayer.co.jp/hv/</a> <a href="http://www.nexavar.jp/">Nexavar.jp(http://www.nexavar.jp/)</a>

本IFは2011年5月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。  
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ  
<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要

## —日本病院薬剤師会—

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

### 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「IF 記載要領 2008」により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

①「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

# 目 次

I. 概要に関する項目	1-3. 識別コード	6
1. 開発の経緯	1-4. pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨 及び安定な pH 域等	6
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2. 製剤の組成	6
II. 名称に関する項目	2-1. 有効成分（活性成分）の含量	6
1. 販売名	2-2. 添加物	6
1-1. 和名	2-3. その他	6
1-2. 洋名	3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意	6
1-3. 名称の由来	4. 製剤の各種条件下における安定性	7
2. 一般名	5. 調製法及び溶解後の安定性	7
2-1. 和名（命名法）	6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	7
2-2. 洋名（命名法）	7. 溶出性	7
2-3. ステム（stem）	8. 生物学的試験法	7
3. 構造式又は示性式	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
4. 分子式及び分子量	10. 製剤中の有効成分の定量法	8
5. 化学名（命名法）	11. 力価	8
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	12. 混入する可能性のある夾雑物	8
7. CAS 登録番号	13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	8
III. 有効成分に関する項目	14. その他	8
1. 物理化学的性質	V. 治療に関する項目	
1-1. 外観・性状	1. 効能又は効果	9
1-2. 溶解性	2. 用法及び用量	12
1-3. 吸湿性	3. 臨床成績	
1-4. 融点（分解点）, 沸点, 凝固点	3-1. 臨床データパッケージ	15
1-5. 酸塩基解離定数	3-2. 臨床効果	16
1-6. 分配係数	3-3. 臨床薬理試験：忍容性試験	17
1-7. その他の主な示性値	3-4. 探索的試験：用量反応探索試験	17
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3-5. 検証的試験	17
3. 有効成分の確認試験法	3-6. 治療的使用	22
4. 有効成分の定量法	VI. 薬効薬理に関する項目	
IV. 製剤に関する項目	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	23
1. 剤形	2. 薬理作用	
1-1. 剤形の区別, 規格及び性状	2-1. 作用部位・作用機序	23
1-2. 製剤の物性	2-2. 薬効を裏付ける試験成績	24

2-3. 作用発現時間・持続時間 . . . . . 29

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

1-1. 治療上有効な血中濃度 . . . . . 30

1-2. 最高血中濃度到達時間 . . . . . 30

1-3. 臨床試験で確認された血中濃度 . . . . . 30

1-4. 中毒域 . . . . . 31

1-5. 食事・併用薬の影響 . . . . . 31

1-6. 母集団(ポピュレーション)解析により  
判明した薬物体内動態変動要因 . . . . . 34

2. 薬物速度論的パラメータ

2-1. コンパートメントモデル . . . . . 35

2-2. 吸収速度定数 . . . . . 35

2-3. バイオアベイラビリティ . . . . . 35

2-4. 消失速度定数 . . . . . 35

2-5. クリアランス . . . . . 35

2-6. 分布容積 . . . . . 35

2-7. 血漿蛋白結合率 . . . . . 36

3. 吸収 . . . . . 36

4. 分布

4-1. 血液-脳関門通過性 . . . . . 36

4-2. 血液-胎盤関門通過性 . . . . . 37

4-3. 乳汁への移行性 . . . . . 37

4-4. 髄液への移行性 . . . . . 37

4-5. その他の組織への移行性 . . . . . 38

5. 代謝

5-1. 代謝部位及び代謝経路 . . . . . 39

5-2. 代謝に関与する酵素(CYP450等)の  
分子種 . . . . . 39

5-3. 初回通過効果の有無及びその割合 . . . . . 39

5-4. 代謝物の活性の有無及び比率 . . . . . 40

5-5. 活性代謝物の速度論的パラメータ . . . . . 40

6. 排泄

6-1. 排泄部位及び経路 . . . . . 41

6-2. 排泄率 . . . . . 41

6-3. 排泄速度 . . . . . 41

7. 透析等による除去率 . . . . . 41

8. その他

QT 間隔に対する影響 . . . . . 41

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由 . . . . . 42

2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む) . . . . . 43

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と  
その理由 . . . . . 43

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と  
その理由 . . . . . 43

5. 慎重投与内容とその理由 . . . . . 44

6. 重要な基本的注意とその理由及び  
処置方法 . . . . . 46

7. 相互作用

7-1. 併用禁忌とその理由 . . . . . 49

7-2. 併用注意とその理由 . . . . . 49

7-3. 食物・嗜好品等による影響 . . . . . 52

8. 副作用

8-1. 副作用の概要 . . . . . 52

8-2. 重大な副作用と初期症状 . . . . . 52

8-3. その他の副作用 . . . . . 59

8-4. 項目別副作用発現頻度及び  
臨床検査値異常一覧 . . . . . 60

8-5. 基礎疾患, 合併症, 重症度及び手術の  
有無等背景別の副作用発現頻度 . . . . . 70

8-6. 薬物アレルギーに対する注意及び  
試験法 . . . . . 72

9. 高齢者への投与 . . . . . 72

10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与 . . . . . 72

11. 小児等への投与 . . . . . 73

12. 臨床検査結果に及ぼす影響 . . . . . 73

13. 過量投与 . . . . . 74

14. 適用上の注意 . . . . . 74

15. その他の注意 . . . . . 74

16. その他 . . . . . 75

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

1-1. 薬効薬理試験 . . . . . 76

1-2. 副次的薬理試験 . . . . . 76

1-3. 安全性薬理試験 . . . . . 76

1-4. その他の薬理試験 . . . . . 76

2. 毒性試験

2-1. 単回投与毒性試験 . . . . . 77

2-2. 反復投与毒性試験 . . . . . 77

- 2-3. 生殖発生毒性試験 . . . . . 79
- 2-4. その他の特殊毒性 . . . . . 80

## X. 管理的事項に関する項目

- 1. 規制区分 . . . . . 81
- 2. 有効期間又は使用期限 . . . . . 81
- 3. 貯法・保存条件 . . . . . 81
- 4. 薬剤取扱い上の注意点
  - 4-1. 薬局での取り扱いについて . . . . . 81
  - 4-2. 薬剤交付時の注意 . . . . . 81
- 5. 承認条件等 . . . . . 81
- 6. 包装 . . . . . 81
- 7. 容器の材質 . . . . . 81
- 8. 同一成分・同効薬 . . . . . 81
- 9. 国際誕生年月日 . . . . . 81
- 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 . . . . . 81
- 11. 薬価基準収載年月日 . . . . . 81
- 12. 効能・効果追加, 用法・用量変更追加  
等の年月日及びその内容 . . . . . 82
- 13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日  
及びその内容 . . . . . 82
- 14. 再審査期間 . . . . . 82
- 15. 投与期間制限医薬品に関する情報 . . . . . 82
- 16. 各種コード . . . . . 82
- 17. 保険給付上の注意 . . . . . 82

## XI. 文献

- 1. 引用文献 . . . . . 83
- 2. その他の参考文献 . . . . . 83

## XII. 参考資料

- 1. 主な外国での発売状況 . . . . . 84
- 2. 海外における臨床試験支援情報 . . . . . 87

## XIII. 備考

- 1. その他の関連資料 . . . . . 89

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

ネクサバルは、バイエル社とオニクス・ファーマシューティカル社で共同開発された、腫瘍の細胞増殖を抑制し血管新生を阻害する、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を適応とした世界初の経口キナーゼ阻害剤です。ネクサバルは、細胞増殖に関わるシグナル伝達経路である Raf/MEK/ERK 経路を構成する C-Raf 及び B-Raf のセリン・スレオニンキナーゼ活性の阻害、及び腫瘍の増殖及び転移に必要なとされる血管新生に関わる受容体型チロシンキナーゼ (RTK) である VEGFR 及び PDGFR のチロシンキナーゼ活性を阻害します (*in vitro*)。加えて、腫瘍進行・予後に関与する RTK である FLT-3 や c-KIT も本剤は阻害します。また担癌マウスモデルを用いた試験において、腎細胞癌及び肝細胞癌の腫瘍増殖を抑制すること、並びに血管新生を阻害することが示されています。

海外第 I 相及び第 II 相臨床試験において腎細胞癌に対する本剤の有効性が認められたため、腎細胞癌における有用性の検討が最初に進められました。2003 年 11 月より進行性腎細胞癌に対する海外第 III 相臨床試験が実施され、ネクサバル群はプラセボ群と比較して無増悪生存期間 (PFS) を 2 倍に延長 ( $p < 0.000001$ ; 層別 Log-rank 検定) することが示され、安全性プロファイルも許容し得るものでした。この結果を受け、米国では 2005 年 7 月に承認申請を行い、2005 年 12 月に承認を取得しました。国内で行われた腎細胞癌を対象とした第 II 相臨床試験では、腎細胞癌を対象とした海外第 III 相臨床試験と同様の成績と許容できる忍容性を有することが示唆されました。副作用の種類や発現パターンにおいて差は認められず、これらの結果から、国内外の臨床試験成績を評価資料として承認申請し、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌を適応として 2008 年 1 月に製造承認を取得しました。

腎細胞癌に引き続き、2005 年 3 月より肝細胞癌を対象とした海外第 III 相臨床試験が国際共同臨床試験として実施されました。本試験は、進行性肝細胞癌に対するネクサバル 400mg 1 日 2 回連日投与の有効性と安全性について検討することを目的とし、2 回目の中間解析において、ネクサバル投与群ではプラセボ投与群と比較し、全生存期間 (OS) の有意な延長が認められました ( $p < 0.001$ ; 層別 Log-rank 検定)。本成績に基づき、欧米では 2007 年 6 月に承認申請を行い、欧州では 2007 年 10 月に「肝細胞癌」の適応で、米国では 2007 年 11 月に「根治切除不能の肝細胞癌」の適応で承認を取得しました。国内においては、2004 年 4 月から、進行性肝細胞癌患者を対象とした国内第 I 相臨床試験を実施し、日本人の肝細胞癌患者に対する本剤の推奨用量及びその忍容性が確認されました。本試験及び海外臨床試験成績を評価資料として、2007 年 9 月に承認申請を行い、2009 年 5 月に切除不能な肝細胞癌に対する効能・効果が追加されました。

※尚、ネクサバルは米国、EU 等で承認されており、2010 年 12 月現在、腎細胞癌、肝細胞癌の適応に関してともに 100 カ国以上にて承認されています。

## 2. 製品の治療学的・ 製剤学的特性

1. 腫瘍細胞増殖と血管新生に関わる Raf, VEGFR, PDGFR などの複数のキナーゼを阻害し (*in vitro*), 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌及び肝細胞癌に有効性の確認された世界初の分子標的薬です。(23～25 頁参照)
2. 腫瘍細胞の増殖抑制 (*in vitro*) と、血管新生阻害作用 (マウス) により、腫瘍の増殖を抑制 (マウス) します。(24～29 頁参照)
3. 1 日 2 回経口投与の錠剤で、服用が簡便です。
4. 全身治療歴のある根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験において、プラセボに対して有意差をもって無増悪生存期間 (PFS) を延長\*することが示されました (海外データ)。(16 頁参照)

\*中間解析時点において PFS の有意な延長が認められた ( $p < 0.000001$ ) ことから、プラセボ群はネクサバル群にクロスオーバーされています。

5. 全身治療歴のある根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験において、海外と同様の奏効率が示唆されました。(16 頁参照)
6. 進行性肝細胞癌患者を対象とした海外第Ⅲ相比較臨床試験において、プラセボ投与群と比較しネクサバル投与群で有意な全生存期間 (OS) および病勢進行までの期間 (TTP) の延長が認められました (海外データ)。(16～20 頁参照)
7. 腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験及び肝細胞癌患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験において、本剤 400mg を 1 日 2 回経口投与された患者の副作用発現率は 97.2% (141/145 例) でした (肝細胞癌効能追加承認時)。

主な副作用は、手足症候群 80 例 (55.2%), 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%), 痒痒 21 例 (14.5%), 体重減少 18 例 (12.4%), 嘔声 16 例 (11.0%) 等でした。

主な臨床検査値異常は、リバーゼ上昇 85 例 (58.6%), アミラーゼ上昇 59 例 (40.7%), AST (GOT) 上昇 15 例 (10.3%) 等でした。

全身治療歴のある根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験において、副作用発現率は 83.1% (375/451 例) でした (承認時)。(64～69 頁参照)

このうちグレード 3 以上の副作用は 22.0% (99 例) に認められました。主な副作用は、発疹 172 例 (38.1%), 下痢 170 例 (37.7%), 手足症候群 130 例 (28.8%), 脱毛 118 例 (26.2%), 疲労 109 例 (24.2%), 痒痒 74 例 (16.4%), 悪心 73 例 (16.2%), 高血圧 57 例 (12.6%) 等でした。

外科的切除又は局所療法が適用されない進行性肝細胞癌患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験において、副作用発現率は 79.5% (236/297 例) でした。

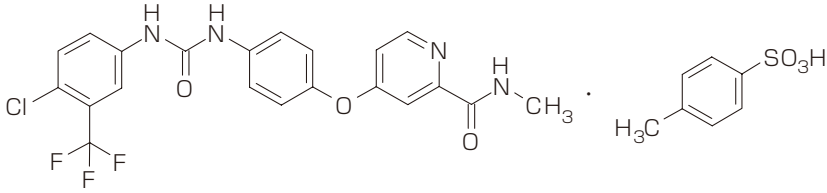
(64～69 頁参照)

このうちグレード 3 以上の副作用は 36.0% (107 例) に認められました。主な副作用は、下痢 116 例 (39.1%), 疲労 64 例 (21.5%), 手足症候群 63 例 (21.2%), 発疹/皮膚落屑 47 例 (15.8%), 食欲不振 41 例 (13.8%), 脱毛 41 例 (13.8%), 悪心 33 例 (11.1%) 等でした。

また、国内外で認められた重大な副作用として手足症候群、剝脱性皮膚炎、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑、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)、劇症肝炎、肝機能障害・黄疸、肝不全、肝性脳症、急性肺障害、間質性肺炎、高血圧クリーゼ、可逆性後白質脳症、心筋虚血・心筋梗塞、うっ血性心不全、消化管穿孔、消化管潰瘍、出血性腸炎、虚血性腸炎、白血球減少、好中球減少、リンパ球減少、血小板減少、貧血、肺炎、腎不全、ショック、アナフィラキシー様症状、横紋筋融解症があります。

(「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目」参照)

## II. 名称に関する項目

1. 販売名  
1-1. 和名 ネクサバル<sup>®</sup>錠 200mg  
1-2. 洋名 Nexavar<sup>®</sup> 200mg  
1-3. 名称の由来 Nex (Nextの意味) + avar (科学的なニュアンスを持たせるための接尾語)
2. 一般名  
2-1. 和名(命名法) ソラフェニプトシル酸塩 (JAN)  
2-2. 洋名(命名法) Sorafenib Tosilate (JAN)  
Sorafenib (INN)  
2-3. ステム(stem) キナーゼ阻害剤: —nib
3. 構造式又は示性式
- 
4. 分子式及び分子量  
分子式:  $C_{21}H_{16}ClF_3N_4O_3 \cdot C_7H_8O_3S$   
分子量: 637.03
5. 化学名(命名法)  
4- {4-[3-(4-Chloro-3-trifluoromethylphenyl) ureido]phenoxy}-  
 $N^2$ -methylpyridine-2-carboxamide mono (4-methylbenzenesulfonate) (JAN)
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号  
治験番号: BAY 43-9006 (ソラフェニブ)  
BAY 54-9085 (ソラフェニプトシル酸塩)
7. CAS 登録番号  
284461-73-0 (ソラフェニブ)  
475207-59-1 (ソラフェニプトシル酸塩)

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### 1-1. 外観・性状

ソラフェニプトシル酸塩は白色～わずかに黄褐色を帯びた白色の粉末である。

##### 1-2. 溶解性

ソラフェニプトシル酸塩はジメチルスルホキシド又は*N, N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノール又はエタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

溶媒	溶解度(25℃) [mg/100 mL]	溶解性
水	< 0.01	ほとんど溶けない
n - ヘプタン	< 0.01	ほとんど溶けない
トルエン	0.5	ほとんど溶けない
ジクロロメタン	0.9	ほとんど溶けない
酢酸エチル	5.9	ほとんど溶けない
アセトニトリル	4.3 × 10	極めて溶けにくい
グリセロール	1.38 × 10 <sup>2</sup>	溶けにくい
アセトン	1.46 × 10 <sup>2</sup>	溶けにくい
メタノール	2.52 × 10 <sup>2</sup>	溶けにくい
エタノール	8.06 × 10 <sup>2</sup>	溶けにくい
2-プロパノール	1.23 × 10 <sup>3</sup>	やや溶けにくい
1, 2-プロパンジオール	1.45 × 10 <sup>3</sup>	やや溶けにくい
ポリエチレングリコール 400	4.90 × 10 <sup>3</sup>	やや溶けやすい
ジメチルスルホキシド	3.26 × 10 <sup>4</sup>	溶けやすい
<i>N, N</i> -ジメチルホルムアミド	> 5.8 × 10 <sup>4</sup>	溶けやすい

溶媒	溶解度(25℃) [mg/100 mL]	溶解性
水	< 0.01	ほとんど溶けない
0.1 mol/L 塩酸 pH = 1	0.1	ほとんど溶けない
0.01 mol/L 塩酸 pH = 2	0.01	ほとんど溶けない
リン酸塩緩衝液 0.15 mol/L pH = 3	0.3	ほとんど溶けない
リン酸塩緩衝液 0.15 mol/L pH = 4	0.01	ほとんど溶けない
リン酸塩緩衝液 0.15 mol/L pH = 5	< 0.01	ほとんど溶けない
リン酸塩緩衝液 0.15 mol/L pH = 6	< 0.01	ほとんど溶けない
リン酸塩緩衝液 0.15 mol/L pH = 7	< 0.01	ほとんど溶けない
リン酸塩緩衝液 0.15 mol/L pH = 8	< 0.01	ほとんど溶けない
リン酸塩緩衝液 0.15 mol/L pH = 9	< 0.01	ほとんど溶けない
0.1 mol/L 水酸化ナトリウム pH = 13	< 0.01	ほとんど溶けない

1-3. 吸湿性

吸湿性はない。

1-4. 融点（分解点），沸点，凝固点

融点：223～231℃  
沸点，凝固点：該当資料なし

1-5. 酸塩基解離定数

ソラフェニブトシル酸塩は水及び各種緩衝液に対する溶解度が低いいため，解離定数（pKa）を測定することはできなかった。  
（参考）pKa<sub>1</sub>=1.6, pKa<sub>2</sub>=12.9, pKa<sub>3</sub>=13.4：計算によって求めた推定値

1-6. 分配係数

ソラフェニブトシル酸塩はオクタノール／水及びオクタノール／リン酸塩緩衝液にほとんど溶けないため，分配係数を測定することはできなかった。  
（参考）log P=5.6：計算によって求めた分配係数

1-7. その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

ソラフェニブトシル酸塩の安定性試験の概要

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25℃, 60% RH	PP 包装 <sup>1)</sup>	24ヵ月	24ヵ月まで安定	
加速試験	40℃, 75% RH	PP 包装 <sup>1)</sup>	12ヵ月	12ヵ月まで安定	
苛酷試験	温度	90℃	気密容器	1 週間	1 週間まで安定
	湿度	40℃, 75% RH	開放容器	12ヵ月	12ヵ月まで安定
	光 (キセノンライト)		石英セル (開放容器)	130 万 Lux・hrs	0.9%の類縁物質の増加が認められ，未知類縁物質の最大量が0.15%に増加し，規格値からの逸脱が認められた

1)：ポリプロピレン袋＋ファイバードラム

3. 有効成分の確認試験法

- 近赤外吸収スペクトル測定法：参照スペクトルとの比較
- 液体クロマトグラフィー

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー


## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### 1-1. 剤形の区別, 規格及び性状

区別：フィルムコーティング錠

規格及び性状：

販売名	外形			直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	色調
	上面	下面	側面				
ネクサバール <sup>®</sup> 錠 200mg				10	4.5	349.85	赤色

#### 1-2. 製剤の物性

該当資料なし

#### 1-3. 識別コード

錠剤下面：200

#### 1-4. pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 無菌の旨及び安定なpH域等

該当せず

### 2. 製剤の組成

#### 2-1. 有効成分(活性成分)の含量

1錠中, ソラフェニブとして200mg (ソラフェニブトシル酸塩として274.0mg)を含有する.

#### 2-2. 添加物

添加物として, クロスカルメロースナトリウム〔崩壊剤〕, 結晶セルロース〔賦形剤〕, ヒプロメロース〔結合剤およびコーティング剤〕, ラウリル硫酸ナトリウム〔可溶剤〕, ステアリン酸マグネシウム〔滑沢剤〕, マクロゴール4000〔可塑剤〕, 酸化チタン〔着色剤〕, 三二酸化鉄〔着色剤〕を含有する.

#### 2-3. その他

特になし

### 3. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意

該当せず

4. 製剤の各種条件下における安定性

ネクサバル錠 200mg の安定性試験の概要

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25℃, 60% RH	PTP	24ヵ月	24ヵ月まで安定	
		PTP + アルミ袋 (気密容器)	24ヵ月	24ヵ月まで安定	
加速試験	40℃, 75% RH	PTP + アルミ袋 (気密容器)	6ヵ月	6ヵ月まで安定	
苛酷試験	温度	60℃	無色ガラス瓶 (開放容器)	13 週間	13 週間まで安定
	湿度	40℃, 75% RH	無色ガラス瓶 (開放容器)	13 週間	4 週間後に 溶出速度低下
		30℃, 70% RH			4 週間まで安定
		30℃, 60% RH			13 週間まで安定
		25℃, 60% RH			52 週間
	光 (キセノンライト)		シャーレ (開放容器)	192 万 Lux·hrs	積算照度 192 万 Lux·hrs まで安定

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当せず

6. 他剤との配合変化  
(物理化学的变化)

該当せず

7. 溶出性

日局溶出試験法のパドル法により試験を行うとき、これに適合する（本品の 15 分間の溶出率は 80% 以上である）。

条件：回転数 100rpm

試験液 0.1mol 塩酸溶液（0.1% ラウリル硫酸ナトリウム添加）

分析法 紫外可視吸光度測定法（UV 法）及び紫外吸光検出による  
液体クロマトグラフィー（HPLC 法）

8. 生物学的試験法

該当せず

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

近赤外吸収スペクトル測定法：参照スペクトルとの比較

10. 製剤中の有効成分の定量法	液体クロマトグラフィー
11. 力価	該当せず
12. 混入する可能性のある夾雑物	製剤製造中に生成する分解生成物はない。 * 「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改訂について」 (平成 15 年 6 月 24 日医薬審発第 0624001号)に基づく
13. 治療上注意が必要な 容器に関する情報	特になし
14. その他	特になし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

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

効能・効果に関連する使用上の注意

#### 1. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対して

- (1) サイトカイン製剤による治療歴のない根治切除不能又は転移性の腎細胞癌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。〔「臨床成績」の項参照〕

〔解説〕本剤の有効性・安全性の評価は、主に、サイトカイン製剤（インターフェロン $\alpha$ ，インターフェロン $\gamma$ ，インターロイキン2）及び腎摘出の治療歴のある切除不能又は転移性腎細胞癌患者を対象として行われた国内第Ⅱ相臨床試験<sup>1)</sup>，及び全身投与による治療（インターフェロン $\alpha$ ，インターロイキン2等）1レジメンの治療歴がある切除不能又は転移性腎細胞癌患者を対象として行われた国外第Ⅲ相臨床試験<sup>2)</sup>の成績に基づき行われた。したがって、サイトカイン製剤による治療歴のない根治切除不能又は転移性の腎細胞癌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。

1) Akaza H. et al. : *Jpn J Clin Oncol*, 37(10), 755 (2007)

2) Escudier, B. et al. : *N. Engl. J. Med.*, 356, 125 (2007)

- (2) 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

〔解説〕腫瘍摘出後の腎細胞癌の再発防止を目的とした術後補助療法における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

#### 2. 切除不能な肝細胞癌に対して

- (1) 局所療法（経皮的エタノール注入療法，ラジオ波熱凝固療法，マイクロ波凝固療法，肝動脈塞栓療法／肝動脈化学塞栓療法，放射線療法等）の適応となる肝細胞癌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。

〔解説〕本剤の有効性・安全性は、主に国外第Ⅲ相臨床試験<sup>3)</sup>の成績に基づいて評価された。本試験では、全身化学療法歴のない切除又は局所療法（経皮的エタノール注入療法，ラジオ波熱凝固療法，マイクロ波凝固療法，肝動脈塞栓療法／肝動脈化学塞栓療法，放射線療法等）が適用されない，Child-Pugh分類Aの肝細胞癌患者を対象とした。したがって、局所療法（経皮的エタノール注入療法，ラジオ波熱凝固療法，マイクロ波凝固療法，肝動脈塞栓療法／肝動脈化学塞栓療法，放射線療法等）の適応となる肝細胞癌における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

3) Llovet, J. M. et al. : *N. Engl. J. Med.*, 359, 378 (2008)

- (2) 肝細胞癌に対する切除及び局所療法後の補助化学療法における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

[解説] 肝細胞癌に対する切除及び局所療法後の補助化学療法における本剤の有効性及び安全性は確立していない。なお、現在、肝切除又は局所療法後の補助療法としての有効性及び安全性を検討するために、国際共同第Ⅲ相試験を実施中である。

- (3) 肝細胞癌患者に本剤を使用する場合には、肝機能障害の程度、局所療法の適応の有無、全身化学療法歴等について、「臨床成績」の項の内容に準じて、適応患者の選択を行うこと。

[解説] 本剤の有効性・安全性は、主に国外第Ⅲ相臨床試験<sup>3)</sup>の成績に基づいて評価された。本臨床試験の対象とならなかった肝細胞癌患者における有効性・安全性に関する十分なエビデンスは得られていない。本剤の適応患者の選択は、下記に示す当該臨床試験の患者選択基準・除外基準に準じて行うこと。

肝細胞癌患者を対象とした国外第Ⅲ相臨床試験における患者登録基準

<診断と選択基準>

- 進行性肝細胞癌の患者\*

\*組織学的又は細胞学的に肝細胞癌であることが確認されており、外科的切除又は局所療法が適用されない患者、又は外科的療法、局所療法後に再発を認めた患者

- 18歳以上の患者

- Child-Pugh 分類 A の患者

- ECOG の一般状態 (ECOG-PS) が 2 以下 (0 ~ 2) の患者

- 肝細胞癌に対する全身抗癌療法歴のない患者

- 12 週間以上の生存が期待される患者

- RECIST に基づき、少なくとも 1 次元で正確に計測が可能な病変で、かつ局所療法 (外科的切除、放射線療法、肝動脈塞栓療法、化学塞栓療法、ラジオ波熱凝固療法、経皮的エタノール注入療法、冷凍アブレーションなど) を過去に受けていない病変を少なくとも一つ有する患者 (局所療法は、少なくとも 4 週間前までに完了していなければならない。)

- 以下の検査基準を満たしている患者

・アルブミン：2.8g/dL 以上

・血小板数： $60 \times 10^9/L$  以上

・ヘモグロビン：8.5g/dL 以上

・総ビリルビン：3mg/dL 以下

・ALT 及び AST：施設の正常範囲上限の 5 倍以下

・アミラーゼ及びリパーゼ：施設の正常範囲上限の 1.5 倍以下

・血清クレアチニン：施設の正常範囲上限の 1.5 倍以下

・PT-INR：2.3 以下又は PT：対照 + 6 秒以下

- スクリーニング開始前に文書による同意が得られた患者

<除外基準>

- 原発巣が肝臓以外の重複癌又はその既往歴を有する患者\*
  - \*ただし、上皮内子宮頸癌、治療を施された基底細胞癌、表在性膀胱癌（Ta, Tis 及び T1）、又は組入れの3年以上前に根治的治療が行われた腫瘍は除外しない。
- 血液透析又は腹膜透析を必要とする腎不全を有する患者
- 以下のような心疾患の既往歴を有する患者
  - ・ NYHA 分類 class III 以上のうっ血性心不全を有する患者
  - ・ 症状を伴う冠動脈疾患を有する患者
  - ・  $\beta$  ブロッカー又はジゴキシン以外の抗不整脈薬による治療を要する不整脈を有する患者
  - ・ コントロール不良な高血圧を有する患者
    - \*組入れ6ヵ月以上前の心筋梗塞は除外としない
- 活動性の臨床的に重篤な感染症（CTCAE ver.3 におけるグレード3以上）を有する患者
- HIV 感染歴のある患者
- 転移性脳腫瘍を含む中枢神経系腫瘍を有する患者
- 組入れ前30日以内に臨床的に問題となる消化管出血があった患者
- 臓器移植歴のある患者
- 患者の薬物乱用、精神状態、医療又は社会的環境により、治験参加又は試験結果の評価に支障をきたす可能性があると考えられる場合
- 治験薬又は本治験に伴い投与される薬剤に対してアレルギー反応をおこす可能性がある患者
- 薬剤の経口摂取が困難な患者
- 不安定な、患者の安全を損なう、又は治験実施計画書の遵守が困難な状況にある場合
- 妊娠中又は授乳中の患者
  - \*妊娠可能な女性は治験薬投与開始前7日以内に実施された妊娠テストが陽性である患者
  - \*本治験登録患者は、男性・女性共に、治験期間中は適切なバリアー法による避妊を行う

3) Llovet, J. M. et al.: *N. Engl. J. Med.*, 359, 378 (2008)

## 2. 用法及び用量

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。

### 用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) サイトカイン製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用について, 有効性及び安全性は確立していない。〔臨床成績〕の項参照]

【解説】 サイトカイン製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用については, 臨床試験で十分な検討が行われておらず, 有効性及び安全性は確立していない。

- (2) 肝細胞癌に対する局所療法との併用について, 有効性及び安全性は確立していない。

【解説】 本剤の有効性・安全性の評価の対象となった国外第Ⅲ相臨床試験<sup>3)</sup>では, 肝細胞癌に対する局所療法(経皮的エタノール注入療法, ラジオ波熱凝固療法, マイクロ波凝固療法, 肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法, 放射線療法等)との併用は検討されておらず, これらの治療を併用した際の有効性・安全性は確立していない。

3) Llovet, J. M. et al.: *N. Engl. J. Med.* **359**, 378 (2008)

- (3) 高脂肪食の食後に本剤を投与した場合, 血漿中濃度が低下するとの報告がある。高脂肪食摂取時には食事の1時間前から食後2時間までの間を避けて服用すること。〔薬物動態〕の項参照]

【解説】 国外において健康成人を対象として本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。健康成人15例に, 高脂肪食(約900~1000kcal, 脂肪含量50~60%)摂取直後, 中脂肪食(約700kcal, 脂肪含量30%)摂取直後及び空腹時に本剤400mgを単回経口投与した場合, 中脂肪食後に投与した際の血漿中濃度時間曲線下面積(AUC)は, 空腹時と比較して14%増加し, 高脂肪食後に投与した際は29%低下した<sup>4)</sup>。

高脂肪食摂取時には, 食事の1時間前から食後2時間までの間を避けて本剤を服用すること。

4) Smith, W. B.: バイエル薬品社内資料「食事の影響(外国人)」(2003) [NEX0187]

- (4) 副作用により本剤を減量，休薬又は中止する場合には，副作用の症状，重症度等に応じて以下の基準を考慮すること。

#### 減量基準

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 を1日1回経口投与
2段階減量	1回 400mg を隔日経口投与

#### 皮膚毒性

皮膚の副作用のグレード	発現回数	投与量の調節
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 あるいは 2回目又は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1段階下げる。 (400mg 1日1回 又は400mg 隔日1回)
	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重度の不快な症状	1回目又は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。 (400mg 1日1回 又は400mg 隔日1回)
	3回目	本剤の投与を中止する。

#### 血液学的毒性

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 <sup>b</sup>
グレード4	グレード0～2に軽快するまで休薬 <sup>a</sup>	1段階減量 <sup>b</sup>

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上に意義がないと判断された場合，投与中止とする。

b. 2段階を超える減量が必要な場合，投与中止とする。

非血液学的毒性<sup>a</sup>

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 <sup>b</sup>	1 段階減量 <sup>c</sup>
グレード 4	投与中止	投与中止

- a. 薬物治療を行っていない嘔気 / 嘔吐又は下痢は除く。
- 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。
- c. 2 段階を超える減量が必要な場合、投与中止とする。

【解説】 国内外臨床試験では、皮膚症状、消化器症状、高血圧、疲労などの副作用が比較的高頻度に認められたが、多くの場合、減量、休薬又は投与を中止することにより症状の改善がみられた。副作用が疑われ、対症療法などによりコントロールできない場合には、減量、休薬又は投与の中止を考慮すること。また、減量して投与を継続する場合には、減量基準を目安に用量調節を行うこと。

本項では、本剤の適切な用量調節及び適正使用のために、皮膚毒性に対する用量調節に加え、肝細胞癌患者を対象とした国外第Ⅲ相臨床試験において設定された皮膚毒性以外の有害事象に関する休薬、減量及び中止基準を含む用量調節基準を記載した。「ネクサバル適正使用ガイド」も併せて参照すること。

3. 臨床成績

3-1. 臨床データパッケージ

腎細胞癌の臨床データパッケージの概要

試験番号	実施国	相	投与量・スケジュール	対象癌腫
10658	日本	I	100mg 1日2回, 200mg 1日2回 連続投与	進行性固形癌
11497	日本	I	400mg 1日2回, 600mg 1日2回 連続投与	進行性固形癌
11515	日本	II	400mg 1日2回 連続投与	進行性腎細胞癌
10164	ベルギー	I	50mg ~ 800mg 1日2回 21日間投与後7日間休薬	進行性固形癌
100277	カナダ	I	50mg ~ 800mg 1日2回 28日間投与後7日間休薬	進行性固形癌
100283	ドイツ	I	50mg 1日1回 ~ 800mg 1日2回 連続投与	進行性固形癌
100313	アメリカ	I	50mg 隔日又は連日 1週間投与後 3週間休薬	進行性固形癌
100342	アメリカ	I	100mg 1日2回 ~ 800mg 1日2回 1週間投与後1週間休薬	進行性固形癌
100391	アメリカ, イギリス	II	400mg 1日2回 連続投与 (プラセボ対照)	大腸癌, 腎細胞癌, その他の進行性治療 抵抗性固形癌
11213	アメリカ, 他18カ国	III	400mg 1日2回 連続投与 (プラセボ対照)	進行性腎細胞癌

肝細胞癌の臨床データパッケージの概要

試験番号	実施国	相	投与量・スケジュール	対象癌腫
10875	日本	I	200mg,400mg bid 連日投与	進行性 肝細胞癌
10874	米国,ベルギー, イタリア,フランス, イスラエル	II	400mg bid 連日投与	進行性 肝細胞癌
100554	ヨーロッパ他 全21カ国	III	400mg bid 連日投与	進行性 肝細胞癌

注) 本薬の承認された効能・効果は「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」, 用法・用量は「1回400mgを1日2回経口投与」です。

## 3.2. 臨床効果

### <根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

#### 1. 国内データ

第Ⅱ相臨床試験<sup>1)</sup>はサイトカイン製剤（インターフェロン $\alpha$ 、インターフェロン $\gamma$ 、インターロイキン2）及び腎摘出の治療歴のある切除不能又は転移性腎細胞癌患者を対象とし、RECISTによる奏効率を有効性の主要評価項目として実施した。本試験における有効性評価対象例129例のうち、組織型分類では淡明細胞癌が112例（86.8%）であり、Motzerリスク分類では低リスク患者が52例（40.3%）、中等度リスク患者が77例（59.7%）であった。腫瘍評価判定委員会により16例が奏効と判定された（奏効率：12.4%[95%信頼区間：7.3%～19.4%]）。

1) Akaza H. et al. : *Jpn J Clin Oncol.*,37(10), 755 (2007)

#### 2. 外国データ

全身投与による治療1レジメン（インターフェロン $\alpha$ 、インターロイキン2等）の治療歴がある切除不能又は転移性腎細胞癌患者を対象として、プラセボ対照、無作為化、二重盲検により、全生存期間（OS）を主要評価項目、無増悪生存期間（PFS）、奏効率等を副次的評価項目とする第Ⅲ相臨床試験<sup>2)</sup>が実施された。有効性評価対象となったのは、769例（ソラフェニブ群384例、プラセボ群385例）であり、組織型分類では、ソラフェニブ群377例（98.2%）、プラセボ群380例（98.7%）が淡明細胞癌であった。Motzerリスク分類では、ソラフェニブ群の200例（52.1%）、プラセボ群の194例（50.4%）が低リスク患者であり、他は中等度リスク患者であった。有効性評価対象例において、PFSの中央値はプラセボ群で84日、ソラフェニブ群で168日であった。PFSに関する解析はMotzerリスク分類及び国による層別Log-rank検定により行い、その結果、ソラフェニブのPFSに対する効果は有意であった（ $p < 0.000001$ ）。ハザード比（ソラフェニブ/プラセボ）は0.51（95%信頼区間：0.43～0.60）であった。また、OSについて、イベント（死亡）数が220にて中間解析を行った結果、層別Log-rank検定のp値は0.015であり、中間解析の有意水準として設定された0.0005には至らなかったものの、ハザード比（ソラフェニブ/プラセボ）は0.71（95%信頼区間：0.54～0.94）であり、ソラフェニブ群ではプラセボ群に比して39%の延長を示した。

2) Escudier, B. et al. : *N. Engl. J. Med.*,356, 125 (2007)

### <切除不能な肝細胞癌>

#### 1. 外国データ

全身化学療法歴のない切除又は局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波熱凝固療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）が適用されない、Child-Pugh分類Aの肝細胞癌患者を対象として、プラセボ対照、無作為化、二重盲検により、OS等を主要評価項目、TTP（time to progression）等を副次評価項目とする第Ⅲ相臨床試験<sup>3)</sup>が実施された。有効性評価対象となったのは、602例（ソラフェニブ群299例、プラセボ群303例）であった。OSの中央値はプラセボ群241日、ソラフェニブ群324日であり、プラセボ群と比較しソラフェニブ群で有意なOSの延長が認められた（ $p=0.000583$ ）。ハザード比（ソラフェニブ/プラセボ）は0.6931（95%信頼区間：0.5549～0.8658）であった。

3) Llovet, J. M. et al. : *N. Engl. J. Med.*,359, 378 (2008)

3-3. 臨床薬理試験：忍容性試験

国内第 I 相臨床試験<sup>5,6)</sup>において、固形癌患者を対象としてソラフェニブ 100mg, 200mg, 400mg 及び 600mg の 1 日 2 回連続投与までの忍容性及び安全性を検討した。副作用は用量依存的に増加し、400mg 1 日 2 回投与までの忍容性は良好であった。一方 600mg 1 日 2 回投与において、400mg 1 日 2 回投与までは観察されなかった。より重症な皮膚症状・所見および 1 例の用量制限毒性（グレード 3 の疲労）が発現したことから、600mg 1 日 2 回投与は忍容性が高い用量とは言えないと考えられた。

5) 中島圭子他：バイエル薬品社内資料 [薬物動態] (2006) [NEX0189]

6) 中島圭子他：バイエル薬品社内資料 [薬物動態] (2006) [NEX0186]

3-4. 探索的試験：用量反応探索試験

「V. 3. 3-3 臨床薬理試験：忍容性試験」の項参照

3-5. 検証的試験

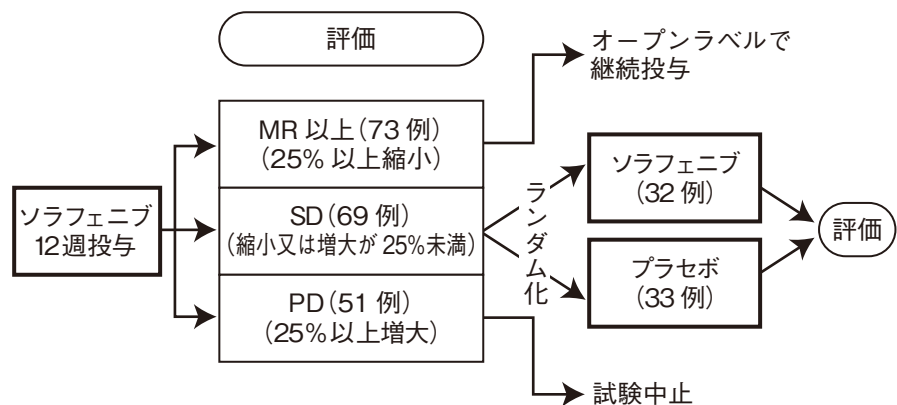
(1) ランダム化並行用量反応試験

該当資料なし

(2) 比較試験

1) 転移性治療抵抗性腎細胞癌患者に対する海外第 II 相臨床試験<sup>7)</sup>

転移性治療抵抗性腎細胞癌患者 202 例を対象に行われた海外第 II 相臨床試験では、以下に示すように、全例に対してソラフェニブを投与し 12 週後に SD (WHO 規準) と評価された症例をランダム化して、ソラフェニブ 400mg またはプラセボを 1 日 2 回投与した。



このとき無増悪率（ランダム化 12 週後に SD 以上と判定された症例の割合）はプラセボ群 18.2% (6/33 例) に対してソラフェニブ群 50.0% (16/32 例) であり、有意に無増悪率が優れていた ( $p=0.0077$ )。

また、ランダム化後の無増悪生存期間の中央値はプラセボ群 6 週に対してソラフェニブ群 24 週であり、有意に無増悪生存期間が延長された ( $p=0.0087$ )。

有害事象は全グレードで 100% (202/202 例) に認められた。主な有害事象の発現率は発疹/落屑 66% (134 例)、手足症候群 62% (125 例)、疲労 73% (147 例)、脱毛 53% (107 例) などであった。

7) Ratain MJ, et al. *J Clin Oncol*.24,2505 (2006)

2) 根治切除不能又は転移性腎細胞癌患者に対する海外第 III 相臨床試験

全身治療（化学療法または免疫療法）1 レジメンの治療歴がある、根治切除不能又は転移性腎細胞癌患者 903 例を対象に行われた海外第 III 相臨床試験では、症例をランダム化してソラフェニブ 400mg またはプラセボを 1 日 2 回投与した。

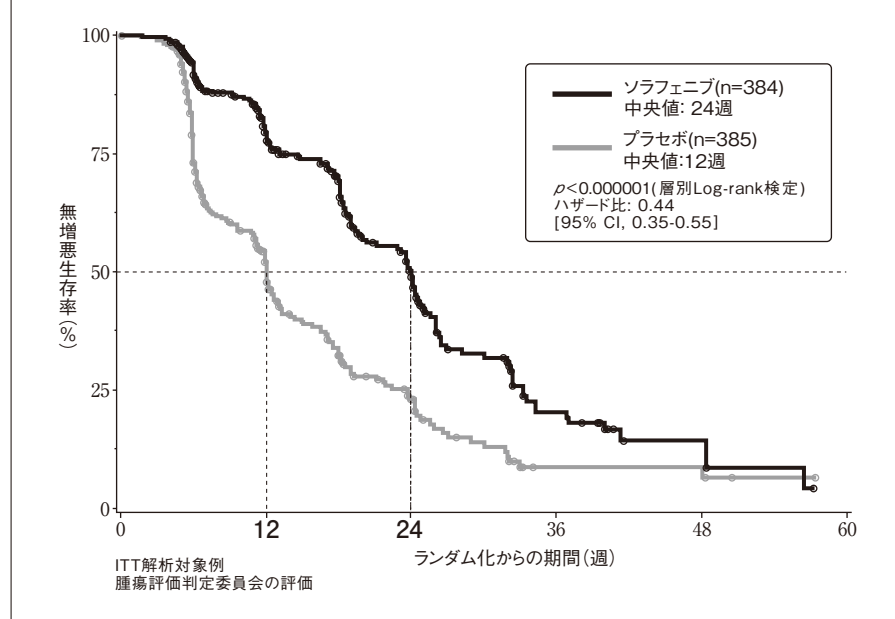
注) 本薬の承認された効能・効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」「切除不能な肝細胞癌」、用法・用量は「1 回 400mg を 1 日 2 回経口投与」です。

■無増悪生存期間(PFS)に関する評価<sup>2)</sup>

約363イベント(画像診断上または臨床的評価上の増悪又は死亡)が観察された時点で  
行われた解析において、無増悪生存期間の中央値はプラセボ群 12 週に対してソラ  
フェニブ群 24 週であり、無増悪生存期間を有意に延長した( $p<0.000001$ )。

※この結果を受け、倫理的観点からプラセボの投与を打ち切り、全例に対するソラ  
フェニブの投与(クロスオーバー)が認められた。

海外第Ⅲ相臨床試験における無増悪生存期間のカプランマイヤー曲線



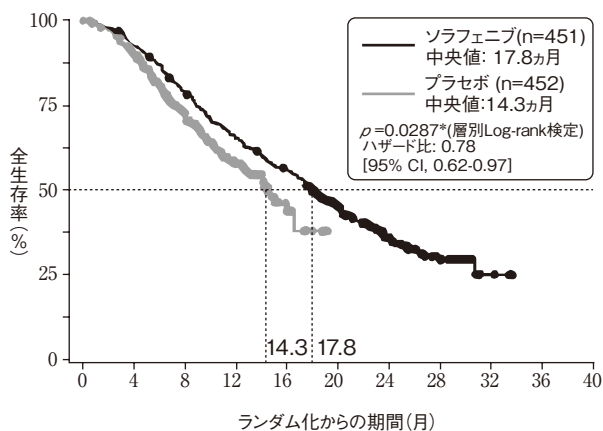
2) Escudier, B. et al. : *N. Engl. J. Med.*, 356, 125 (2007)

■全生存期間(OS)に関する評価<sup>8)</sup>

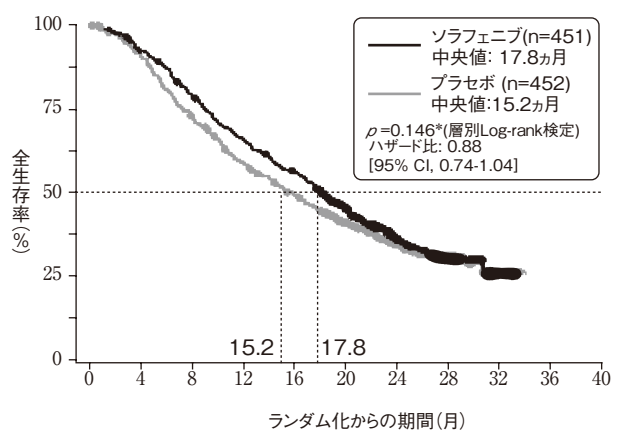
PFSに関する中間解析の結果に基づき、プラセボ群に対するソラフェニブの投与が  
認められたため、OSに関する解析が不可能となった。

プラセボ群のクロスオーバー症例を打ち切り例として解析したときの最終解析(540  
件の死亡確認時の解析)では、ソラフェニブによる全生存期間の延長効果が示唆された。  
尚、ソラフェニブへクロスオーバーしたプラセボ群を含む全生存期間の最終解析では、  
有意差は認められなかった。

クロスオーバーを打ち切りと見なしたときの  
全生存期間のカプランマイヤー曲線(最終解析)



クロスオーバーをプラセボ群に含む  
全生存期間のカプランマイヤー曲線(最終解析)



8) Escudier, B. et al. : *J Clin Oncol.*, 27 (2009)

■腫瘍増殖抑制効果<sup>2)</sup>

最良総合効果<sup>注)</sup>でSD以上と評価されたのは、プラセボ群 55% (247/452 例) に対してソラフェニブ群 84% (377/451 例)であった。

注) RECIST 規準に基づいて評価された腫瘍縮小効果のうち、治療開始から増悪 / 再発までに記録された最良の効果。

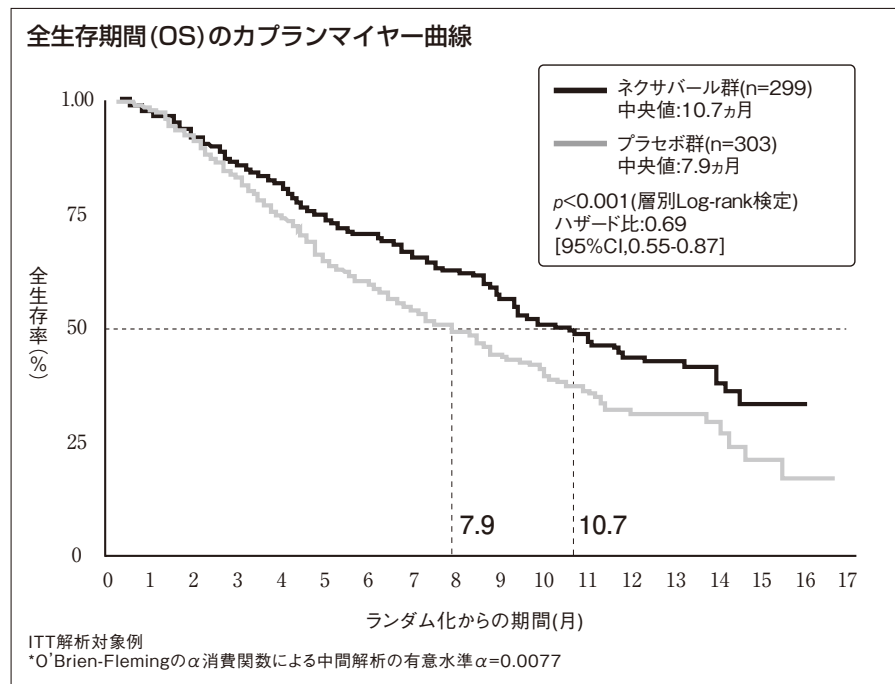
2) Escudier, B. et al. : *N. Engl. J. Med.*, 356, 125 (2007)

3) 進行性肝細胞癌患者に対する海外第Ⅲ相臨床試験<sup>3)</sup>

進行性肝細胞癌患者 602 例を対象に行われた海外第Ⅲ相臨床試験では、症例をランダム化後、ソラフェニブ 400mg 又はプラセボを 1 日 2 回経口投与した。

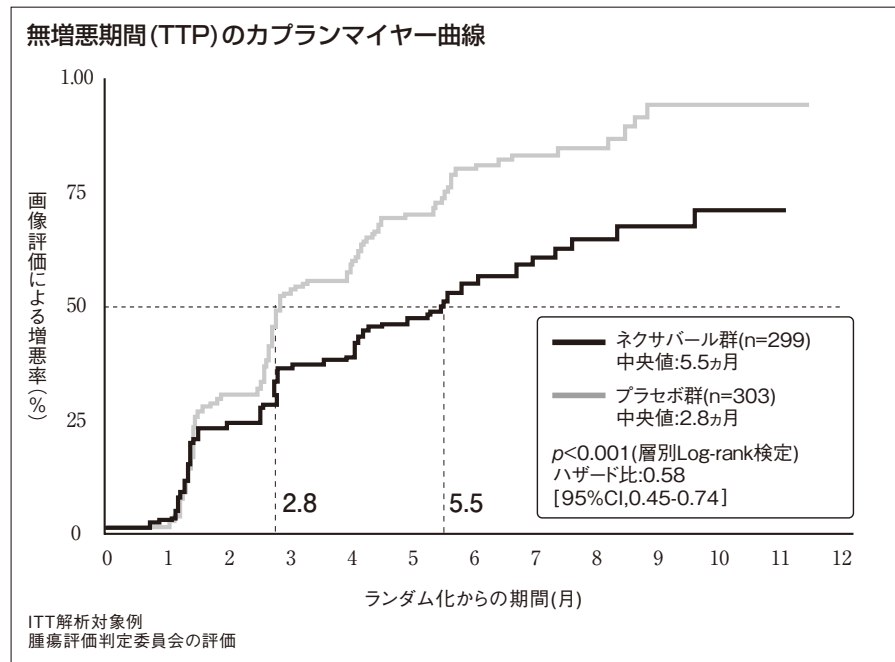
■全生存期間 (OS) に関する評価

プロトコルの規定に従い、2 回目の中間解析を行ったところ、プラセボ投与群と比較しソラフェニブ投与群で有意な OS の延長が認められたことから、効果安全性評価委員会の勧告に従い本試験は早期終了となった (OS 中央値: ソラフェニブ投与群 324 日 対 プラセボ投与群 241 日 ( $p < 0.001$ , Log-rank 検定), ハザード比: 0.69 [95% CI : 0.55-0.87])。



### ■無増悪期間 (TTP) に関する評価

腫瘍評価判定委員会に基づく TTP の中央値はソラフェニブ群 168 日に対してプラセボ群 86 日であった。ハザード比は 0.58 であり、プラセボ群に対してソラフェニブ群は PD となるリスクを 42% 減少した。( $p < 0.001$ , Log-rank 検定)。



■臨床症状悪化までの期間 (time to symptomatic progression, TTSP)<sup>注)</sup>に関する評価  
解析時点で 403 例 (ソラフェニブ群: 202 例, プラセボ群: 201 例) に臨床症状悪化が認められ, TTSP の中央値は, ソラフェニブ群 126 日, プラセボ群 148 日であった。ハザード比は 1.08 であり, 有意差は認められなかった ( $p = 0.77$ , Log-rank 検定)。

注) 割り付け日から臨床症状悪化が記録された最初の日までの期間

### ■腫瘍増殖抑制効果

最良総合効果で SD 以上と評価されたのは, ソラフェニブ群で 72.9% (218 / 299 例), プラセボ群で 68.0% (206 / 303 例) であった。

3) Llovet, J. M. et al.: *N. Engl. J. Med.*, 359, 378 (2008)

(3) 安全性試験

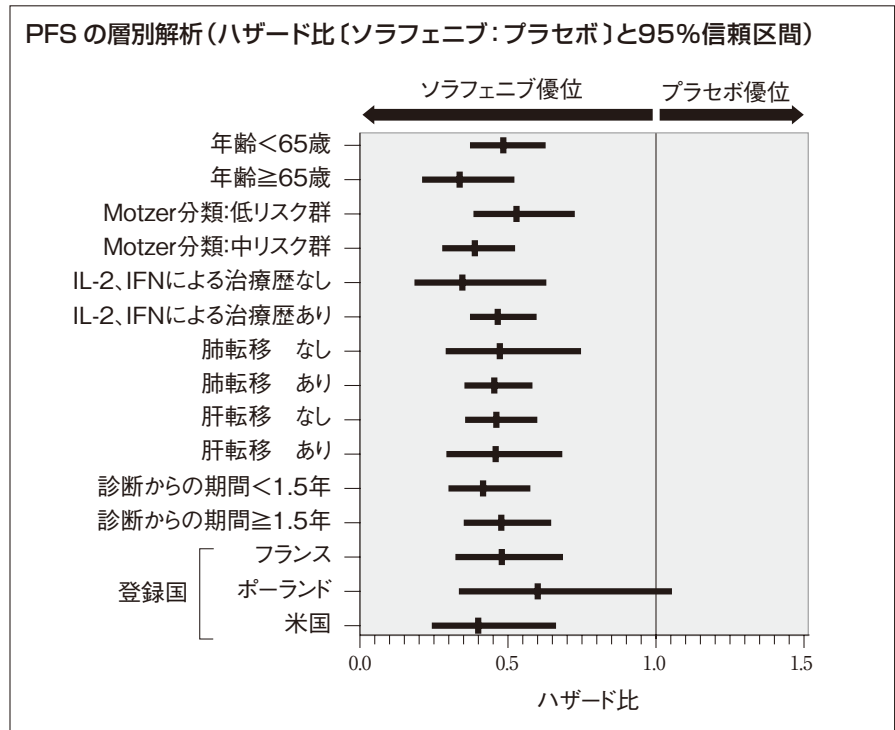
該当資料なし

(4) 患者・病態別試験

該当資料なし

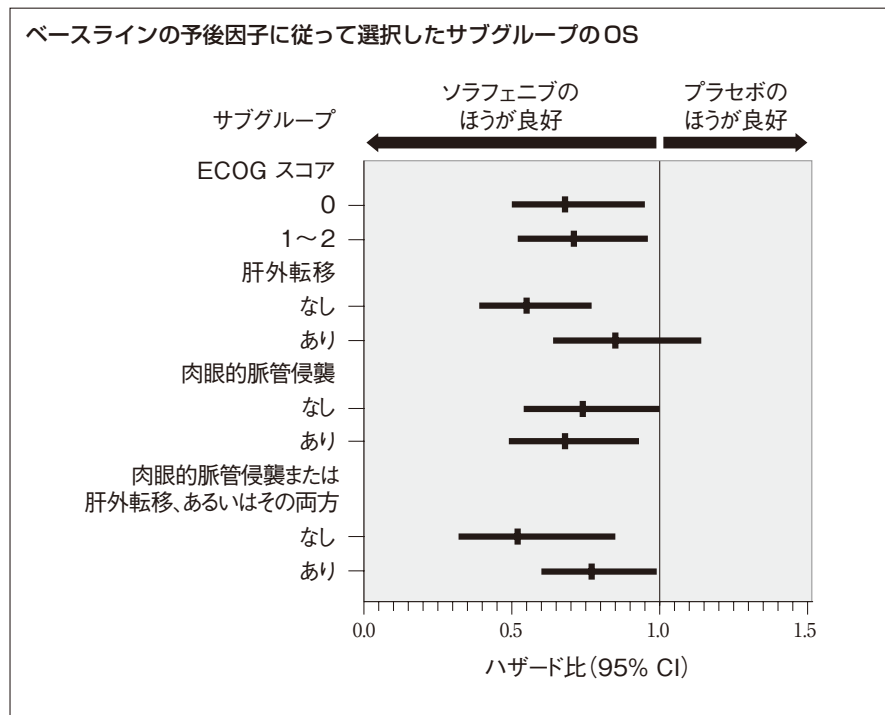
(参考データ：海外第Ⅲ相臨床試験のサブ解析)

腎細胞癌患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験<sup>2)</sup>の無増悪生存期間に関する結果を患者背景別にサブ解析したところ、以下のように一貫してソラフェニブの有効性が認められた。



2) Escudier, B. et al. : *N. Engl. J. Med.*, 356, 125 (2007)

肝細胞癌患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験<sup>3)</sup>の全生存期間に関する結果を患者背景別にサブ解析したところ、以下のように一貫してソラフェニブの有効性が認められた。



3) Llovet, J. M. et al.: *N. Engl. J. Med.*, 359, 378 (2008)

### 3-6. 治療的使用

- (1) 使用成績調査・特定  
使用成績調査(特別  
調査)・製造販売後臨  
床試験(市販後臨床  
試験)
- (2) 承認条件として実施  
予定の内容又は実施  
した試験の概要

該当資料なし

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

チロシンキナーゼインヒビター

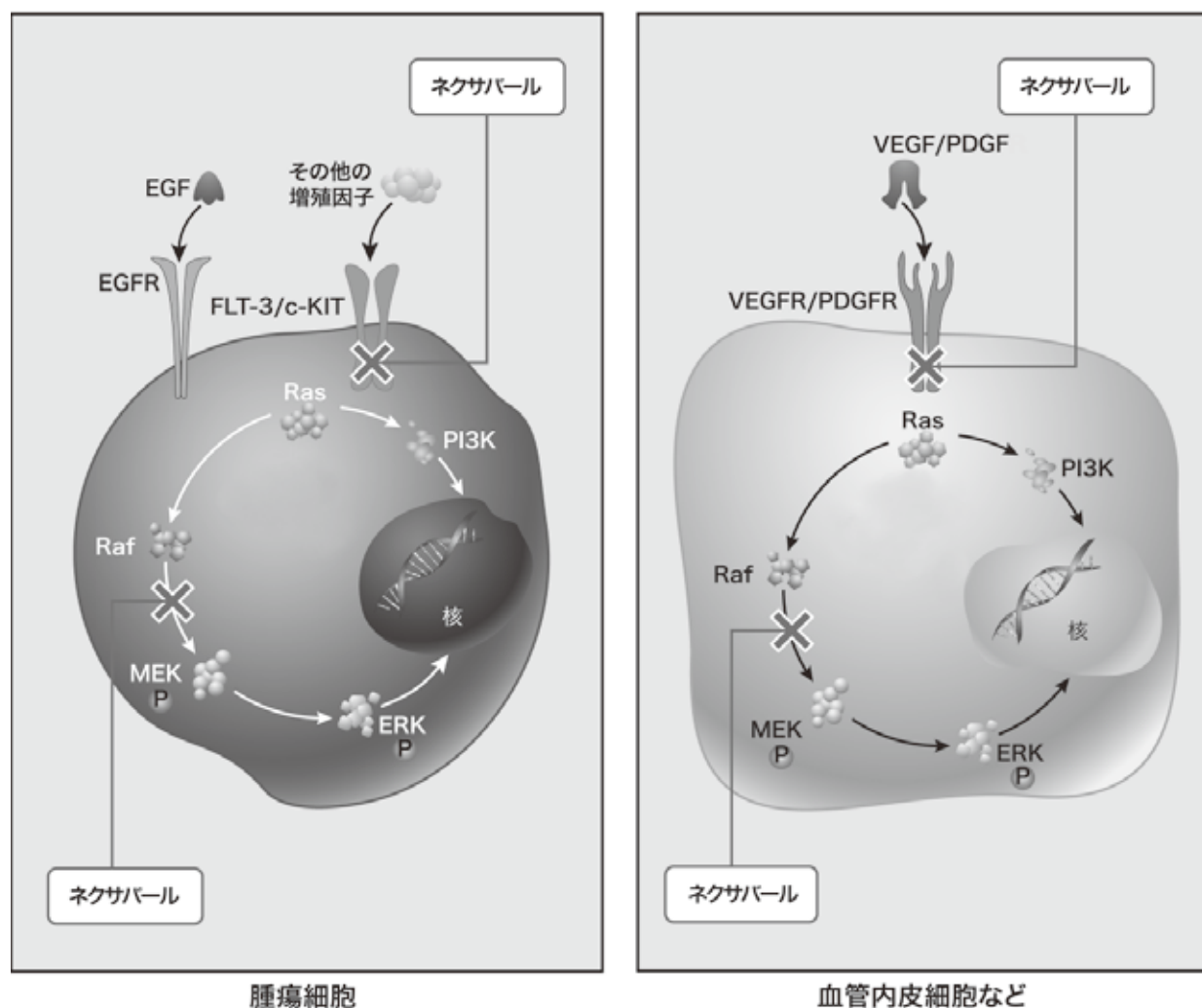
2. 薬理作用

2-1. 作用部位・作用機序<sup>9~11)</sup>

*in vitro* 試験において、本剤は腫瘍進行に関与する C-Raf, 正常型及び変異型 B-Raf キナーゼ活性, 並びに FLT-3, c-KIT などの受容体チロシンキナーゼ活性を阻害した。さらに、本剤は腫瘍血管新生に関与する血管内皮増殖因子 (VEGF) 受容体, 血小板由来成長因子 (PDGF) 受容体などのチロシンキナーゼ活性を阻害した。

*in vivo* 試験では、本剤は腎細胞癌及び肝細胞癌細胞株を用いた担癌マウスにおいて、腫瘍組織中の血管新生を抑制した。また、肝細胞癌細胞株を用いた胆の担癌マウスでは、腫瘍細胞のアポトーシス、及び ERK リン酸化も抑制した。

ソラフェニブの作用機序 (模式図)



9) Wilhelm, S. et al.: *Cancer Research*, **64**, 7099 (2004)

10) Liu, L. et al.: *Cancer Research*, **66**, 11851 (2006)

11) Chang, Y. S. et al.: *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **59** (5), 561 (2007)

## 2-2. 薬効を裏付ける試験成績

### (1) *in vitro* 試験

#### 1) キナーゼ阻害活性の生化学的検討<sup>9)</sup>

ソラフェニブは Raf の各アイソフォームおよび腫瘍進行との関連が知られる受容体型チロシンキナーゼの活性を阻害した。

キナーゼ	IC <sub>50</sub> (nM)	キナーゼ	IC <sub>50</sub> (nM)
C-Raf	6	VEGFR-3 (マウス由来)	20
B-Raf (野生型)	22	PDGFR-β (マウス由来)	57
B-Raf (V600E 変異型)	38	FLT-3	58
VEGFR-2	90	c-KIT	68
VEGFR-2 (マウス由来)	15	FGFR-1	580

MEK1, ERK1, PKA, PKB, PKC, cdk1/cyclin B, pim-1, c-MET, IGFR-1, EGFR, HER2 に対する IC<sub>50</sub> は 10,000 以上であった。

#### [試験方法]

Raf アイソフォーム, MEK-1, ERK-1 に対する阻害活性は、放射性 ATP ( $\gamma$ -[<sup>33</sup>P]ATP) 存在下のリン酸化反応において生成する <sup>33</sup>P で標識された基質の放射活性を定量する実験系にネクサバルを添加し、その影響を検討した。

受容体型チロシンキナーゼに対する阻害活性は、受容体の自己リン酸化反応(受容体自身のチロシンをリン酸化する)を放射性標識した抗リン酸化チロシン抗体により定量する実験系にネクサバルを添加し、その影響を検討した。

9) Wilhelm, S. et al. : *Cancer Research*, **64**, 7099 (2004)

#### 2) 細胞を用いた系でのキナーゼ阻害活性<sup>9)</sup>

ソラフェニブは Raf/MEK/ERK シグナル伝達経路において RAF の下流に存在する MEKERK のリン酸化, および受容体型チロシンキナーゼの自己リン酸化を阻害した。

キナーゼ(細胞株)	IC <sub>50</sub> (nM)	キナーゼ(細胞株)	IC <sub>50</sub> (nM)
MEK* (MDA MB 231)	40	VEGF-ERK (HUVECs)	60
ERK* (MDA MB 231)	90	bFGF-ERK (HUVECs)	620
ERK* (BxPC-3)	1200	mVEGFR-3 (HEK-293)	100
ERK* (LOX)	880	PDGFR-β (HAoSMC)	80
VEGFR-2 (NIH 3T3)	30	FLT-3 (HEK-293)	20

\* リン酸化 MEK およびリン酸化 ERK の減少からその上流にある Raf の阻害が示唆される。

#### [試験方法]

各細胞株を種々の濃度のソラフェニブ存在下でインキュベートした後、細胞溶解液を調製し、各キナーゼ及びそれぞれのリン酸化されたものに対する抗体を用いて検討した。

※ MDA MB 231: 乳癌細胞株, BxPC-3: 膵癌細胞株, LOX: 悪性黒色腫細胞株, NIH 3T3: マウス胎仔由来線維芽細胞, HUVECs: ヒト臍帯静脈内皮細胞, HEK-293: ヒト胎児由来腎臓細胞, HAoSMC: ヒト大動脈平滑筋細胞

9) Wilhelm, S. et al. : *Cancer Research*, **64**, 7099 (2004)

### 3) ヒト肝癌細胞に対する作用<sup>10)</sup>

ソラフェニブはヒト肝癌細胞株である PLC/PRF/5 及び HepG2 の細胞増殖をいずれも阻害し、その IC<sub>50</sub> はそれぞれ 6.3  $\mu$  M 及び 4.5  $\mu$  M であった。

#### [試験方法]

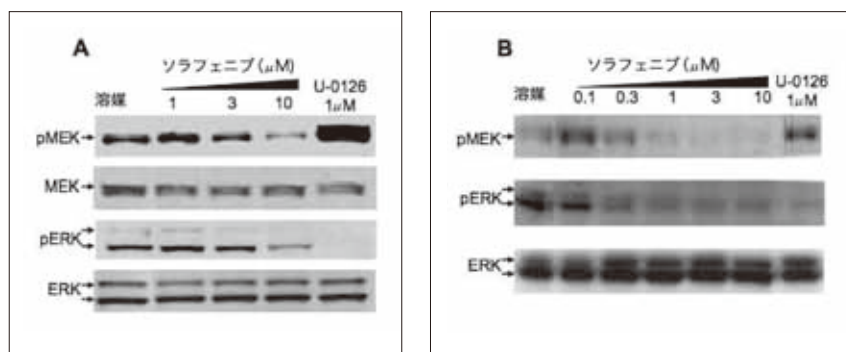
ヒト肝癌細胞株である PLC/PRF/5 及び HEPG2 をソラフェニブの存在下でそれぞれ 72 時間培養した。培養後に生細胞由来の ATP をルシフェリン・ルシフェラーゼ反応で検出 (CellTiter - Glo<sup>®</sup> luminescent cell viability assay kit) し、細胞増殖に及ぼす本剤の影響を評価した。

10) Liu, L. et al.: *Cancer Research*, **66**, 11851 (2006)

### 4) Raf/MEK/ERK シグナル伝達に対する作用<sup>10)</sup>

ヒト肝癌細胞株における Raf/MEK/ERK シグナル伝達に対するソラフェニブの影響を検討したところ、pMEK (リン酸化 MEK) 及び pERK (リン酸化 ERK) は、本薬の濃度に依存して低下した。

#### PLC/PRF/5 (A) 及び HepG2 細胞 (B) における RAF/MEK/ERK シグナル伝達に及ぼすソラフェニブの影響



\*比較対照として用いた MEK 阻害剤である U-0126 は、ERK のリン酸化を阻害したものの、MEK のリン酸化には影響を及ぼさなかった。

#### [試験方法]

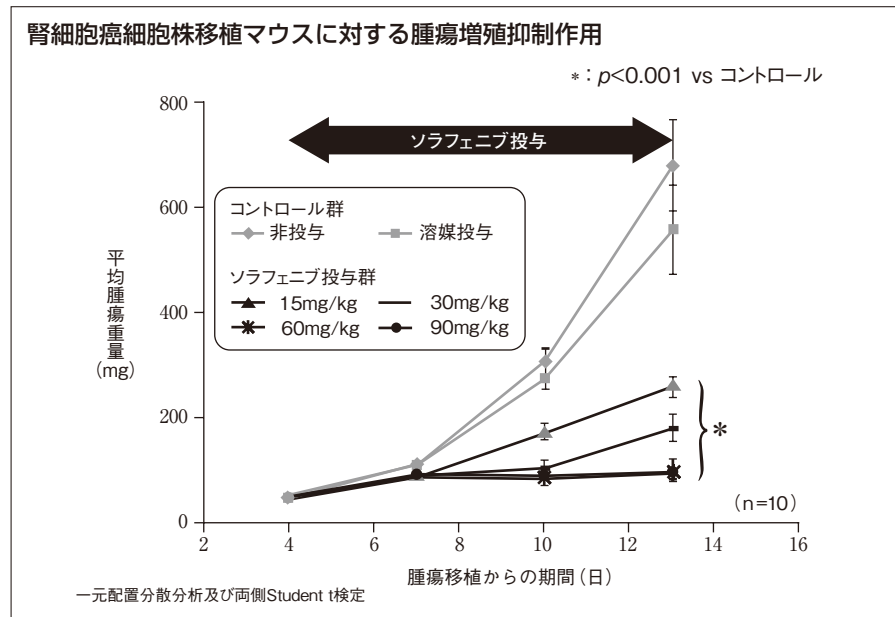
PLC/PRF/5 及び HepG2 細胞をソラフェニブ (それぞれ 1 ~ 10  $\mu$  M 及び 0.1 ~ 10  $\mu$  M) 存在下で 2 時間培養した。培養後、細胞を溶解して得た可溶性タンパク質画分を電気泳動し、抗 pMEK 抗体及び抗 pERK 抗体を用いてウエスタンブロット法で pMEK 及び pERK を検出した。

10) Liu, L. et al.: *Cancer Research*, **66**, 11851 (2006)

(2) *in vivo* 試験

1) 腎細胞癌細胞株移植マウスに対する腫瘍増殖抑制作用<sup>11)</sup>

マウス腎細胞癌株 (RENCA) を皮下に移植したマウスモデルに対してソラフェニブを 15~90mg/kg までの用量にて投与したところ、ソラフェニブは腫瘍増殖を抑制した。



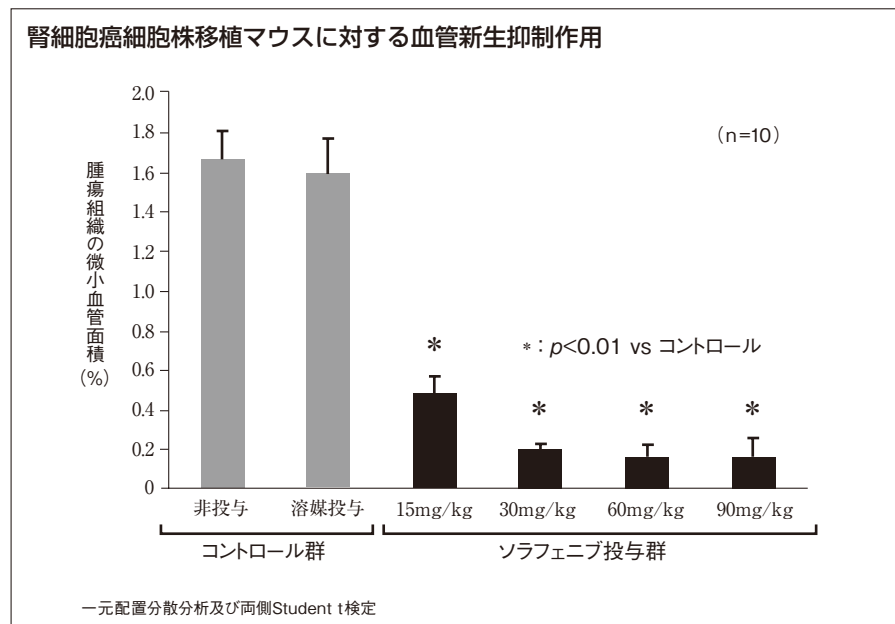
[試験方法]

マウス腎細胞癌 RENCA の腫瘍 ( $5 \times 10^6$  個) を胸腺欠損マウス皮下に移植し、移植後 4 日目より溶媒またはソラフェニブ 15, 30, 60, 90 mg/kg を 9 日間経口投与した。

11) Chang, Y. S. et al.: *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **59** (5), 561 (2007)

2) 腎細胞癌細胞株移植マウスに対する血管新生抑制作用<sup>11)</sup>

マウス腎細胞癌株 (RENCA) を腎臓被膜下に移植したマウスモデルに対してソラフェニブを 15 ~ 90mg/kg までの用量にて投与したところ、ソラフェニブは腫瘍内の血管新生を抑制した。



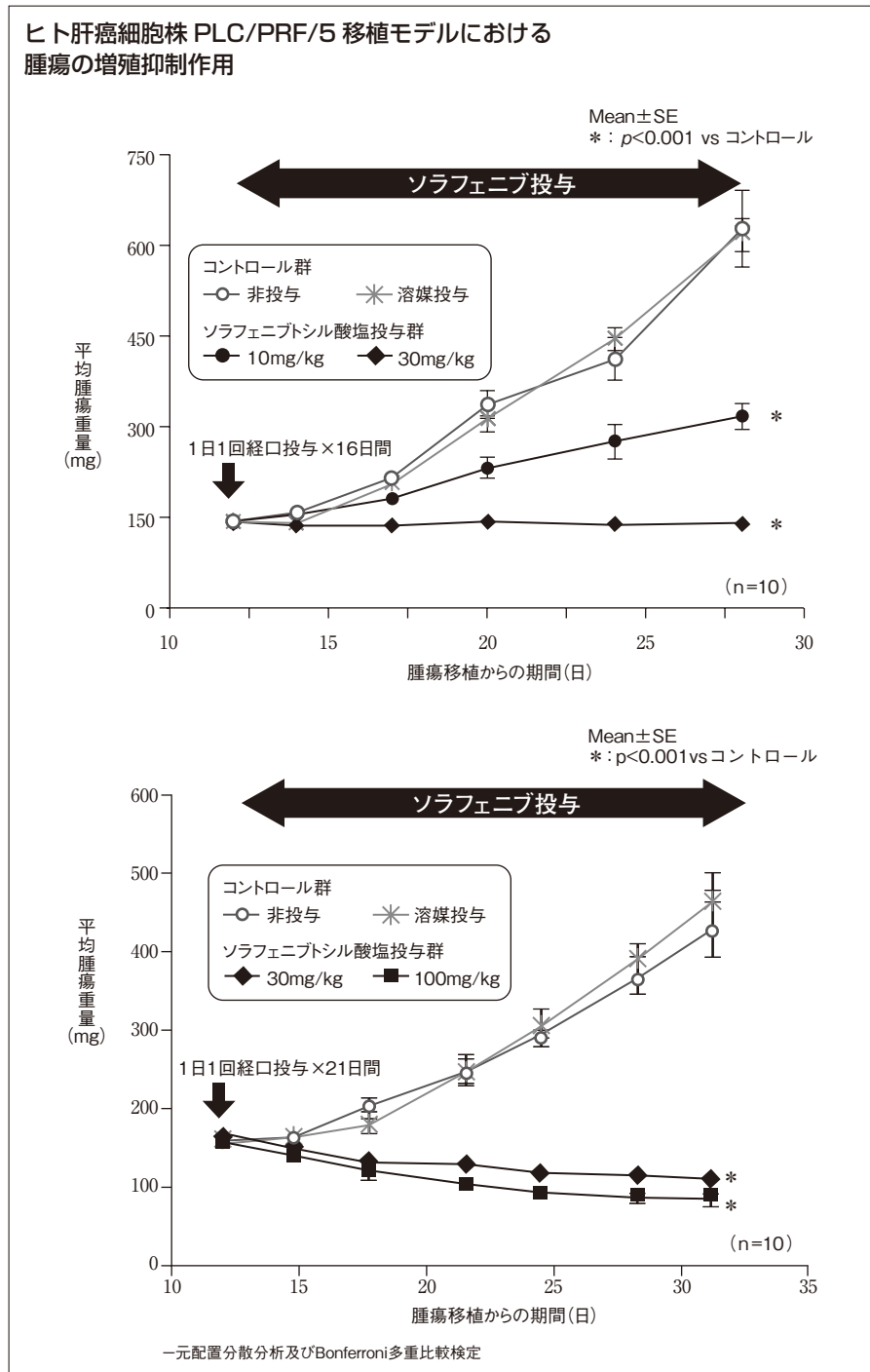
[試験方法]

マウス腎細胞癌 RENCA の腫瘍 (1.0mm<sup>3</sup>) を胸腺欠損マウス腎臓被膜下に移植し、移植後4日目より溶媒またはソラフェニブを10日間経口投与。投与終了後、腎臓を摘出し、血管内皮細胞マーカー (CD31) による免疫組織染色にて腫瘍組織に占める血管の割合を解析した。

11) Chang, Y. S. et al.: *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **59** (5), 561 (2007)

3) 肝癌細胞株移植マウスに対する腫瘍増殖抑制作用<sup>10)</sup>

ヒト肝癌細胞株 (PLC/PRF/5) をマウス右側腹部皮下に移植したマウスモデルにおいてソラフェニブ 10, 30mg/kg を投与したところ、腫瘍の増殖抑制作用が認められた。ソラフェニブ 100mg/kg を投与されたマウスの半数において部分的な腫瘍の縮小が認められた。



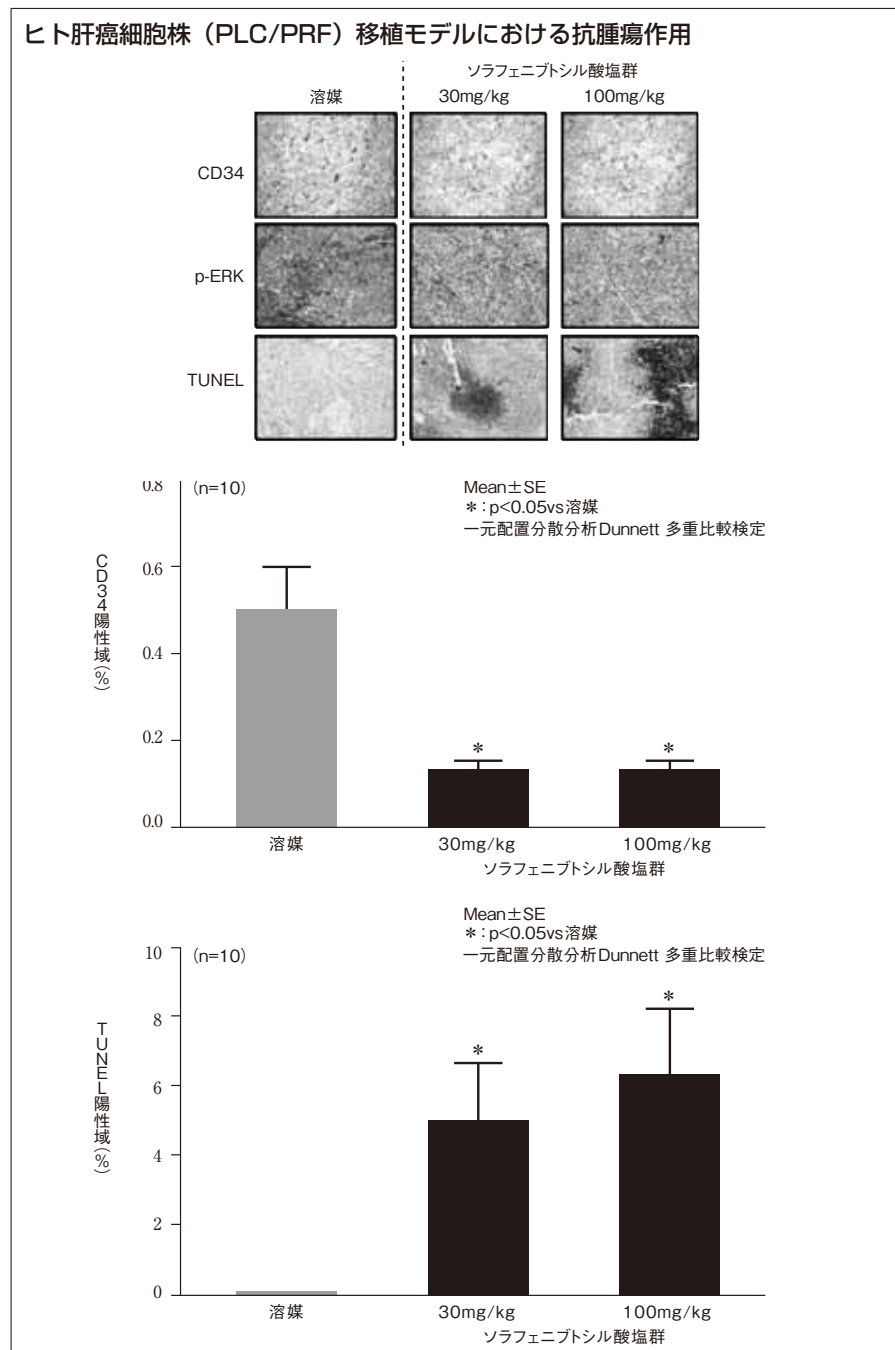
[試験方法]

ヒト肝癌細胞株 PLC/PRF/5 を培養しマウス右側腹部皮下に投与。移植した腫瘍細胞の生着が確認された時点より溶媒またはソラフェニブトシル酸 10 及び 30mg/kg を 16 日間、また 30 及び 100mg/kg を 21 日間それぞれ 1 日 1 回経口投与し、腫瘍重量の変化を経時的に測定した。

10) Liu, L. et al.: *Cancer Research*, **66**, 11851 (2006)

4) 肝細胞株移植マウスに対する血管新生阻害作用<sup>10)</sup>

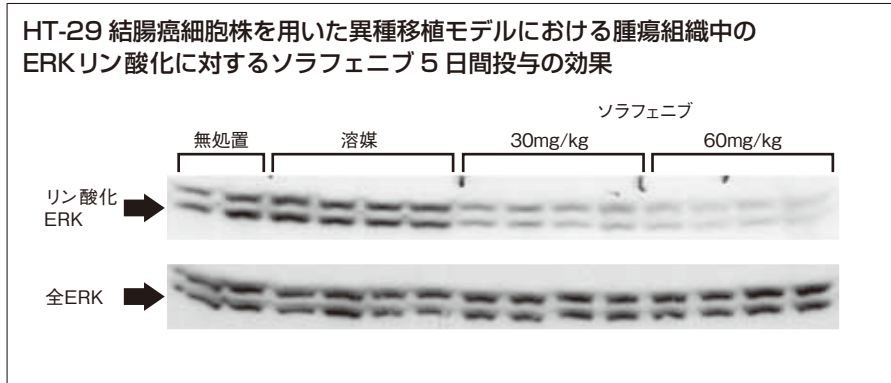
ヒト肝癌細胞株 (PLC/PRF/5) を皮下移植したマウスモデルにおいてソラフェニブの投与により、CD34 陽性血管内皮細胞の減少、pERK の低下、TUNEL 陽性細胞の増加が認められ、本薬の抗腫瘍効果には、血管新生阻害作用、RAF/MEK/ERK シグナル伝達経路の阻害作用、ならびにアポトーシスの誘導作用が関与することが示唆された。



10) Liu, L. et al.: *Cancer Research*, **66**, 11851 (2006)

(3) *ex vivo* 試験

その他の作用 (ERK リン酸化阻害効果による MAPキナーゼ経路に対する影響)<sup>9)</sup>  
HT-29 細胞株を用いた担癌マウスより得た腫瘍組織では、ソラフェニブによりリン酸化 ERK 量が減少し、MAP キナーゼ経路の活性化の阻害作用が示唆された。MAP キナーゼは細胞増殖に関与する経路であることから、ソラフェニブは腫瘍細胞の増殖を抑制する効果が示唆された。



[試験方法]

HT-29 結腸癌細胞株をマウス(各群 4 匹)に皮下移植した後、溶媒またはソラフェニブ(1日1回 30または 60mg/kg)を5日間経口投与した。最終投与 3 時間後に腫瘍を摘出し、ウェスタンブロット解析にてリン酸化 ERK 量の変化を評価した。

9) Wilhelm, S. et al. : *Cancer Research*, **64**, 7099 (2004)

2-3. 作用発現時間・  
持続時間

不明

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### 1-1. 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

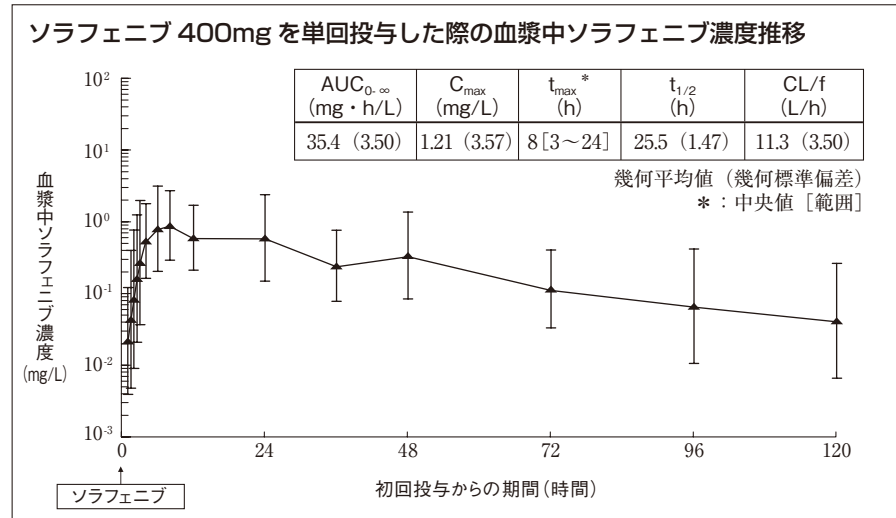
#### 1-2. 最高血中濃度到達時間

「VII. 1. 1-3 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

#### 1-3. 臨床試験で確認された血中濃度

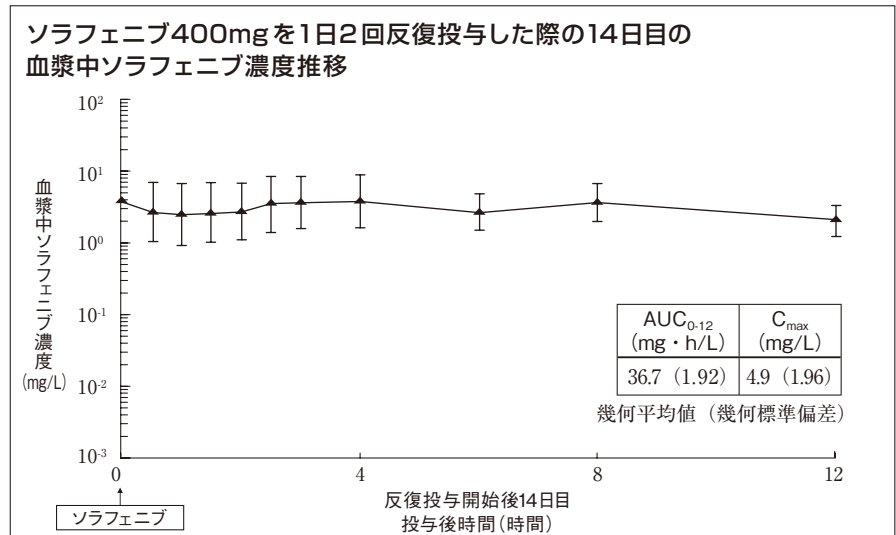
##### (1) 血漿中濃度：単回投与時<sup>6)</sup>

日本人固形癌患者6例に本剤400mgを単回経口投与した際の血漿中濃度は、投与8時間後に最高血漿中濃度 ( $C_{max}$ ) 1.21mg/Lに達した。消失半減期 ( $t_{1/2}$ ) は25.5時間であり、血漿中濃度時間曲線下面積(AUC)は35.4mg・h/Lであった。



##### 反復投与時<sup>6)</sup>

日本人固形癌患者6例に本剤400mgを1日2回反復投与した際、投与開始後10日後には定常状態に達した。定常状態における血漿中濃度推移は平坦であり、一定の濃度を維持していた。反復投与開始から14日後の  $C_{max}$  及び AUC は、それぞれ、4.9mg/L 及び 36.7mg・h/L であった。



6) 中島圭子他：バイエル薬品社内資料「薬物動態」(2006) [NEX0186]

注) 本薬の承認された効能・効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」「切除不能は肝細胞癌」、用法・用量は「1回400mgを1日2回経口投与」です。

1-4. 中毒域

該当資料なし

1-5. 食事・併用薬の影響

(1) 食事の影響 (参考：海外データ)<sup>4)</sup>

健康成人15例に、高脂肪食(約900～1000kcal, 脂肪含量50～60%)摂取直後、中脂肪食(約700kcal, 脂肪含量30%)摂取直後及び空腹時に本剤400mgを単回経口投与した場合、中脂肪食後に投与した際のAUCは、空腹時と比較し14%増加し、高脂肪食後に投与した際は29%低下した。(「Ⅷ.安全性(使用上の注意等)」に関する項目 7.相互作用」の項参照)

空腹時及び食後にソラフェニブ400mgを単回投与した際の薬物動態学的パラメータ

	AUC [mg・h/L]	C <sub>max</sub> [mg/L]	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> [h]	t <sub>1/2</sub> [h]
空腹時 (n=14)	72.52 (36)	2.46 (41)	4.00 [2-4]	25.59 (20)
中脂肪食摂取後 (n=15)	78.94 (44)	2.02 (39)	4.60 [4-24]	23.25 (18)
高脂肪食摂取後 (n=15)	50.18 (53)	1.52 (50)	4.00 [4-24]	21.66 (36)

幾何平均値 (CV%), a: 中央値 [範囲]

4) Smith WB: バイエル薬品社内資料「食事の影響 (外国人)」(2003) [NEX0187]

(2) ケトコナゾール (CYP3A4の強力な阻害剤)との相互作用 (参考：海外データ)<sup>12)</sup>

健康成人16例を対象にソラフェニブ50mgを単回投与し、10日間休薬後ケトコナゾール400mgを1日1回7日間反復投与し、4日目にソラフェニブ50mgを単回併用投与した。その結果、ソラフェニブとケトコナゾールを併用投与してもソラフェニブの曝露量に変化は認められなかった。

ケトコナゾール併用 / 非併用時のソラフェニブの薬物動態学的パラメータ

	AUC [mg・h/L]	C <sub>max</sub> [mg/L]	t <sub>1/2</sub> [h]
ソラフェニブ単回投与	11.0	0.46	29.0
ケトコナゾール併用投与	9.82	0.34	30.2

幾何平均値

12) Lathia, C. et al.: *Cancer Chemother. Pharmacol.* **57** (5), 685 (2006)

(3) オメプラゾール (CYP2C19のプローブ基質)、デキストロメトルファン (CYP2D6のプローブ基質)及びミダゾラム (CYP3A4のプローブ基質)との相互作用 (参考：海外データ)<sup>13)</sup>

悪性転移性黒色腫患者18例を対象にオメプラゾール20mg, デキストロメトルファン30mg及びミダゾラム2mgを単回投与後、翌日よりソラフェニブ400mgを1日2回反復投与し、28日目に再びオメプラゾール, デキストロメトルファン及びミダゾラムを併用投与した。その結果、ソラフェニブはオメプラゾール, デキストロメトルファン及びミダゾラムの薬物動態に大きな影響を及ぼさなかった。

13) Lathia, C. et al.: バイエル薬品社内資料「薬物間相互作用 (外国人)」(2005) [NEX0192]

注) 本薬の承認された効能・効果は「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」、用法・用量は「1回400mgを1日2回経口投与」です。

(4) ゲムシタビンとの併用試験 (参考：海外データ)<sup>14)</sup>

固形癌患者を対象に 1,000mg/m<sup>2</sup> のゲムシタビンを 30 分静脈内投与にて、週 1 回 7 週間投与後 1 週間休薬した。ソラフェニブは 400mg (200mg × 2 錠) をゲムシタビン投与 2 日目より 1 日 2 回投与した。このときソラフェニブ、ゲムシタビン及びその代謝物デオキシジフルオロウリジンの薬物動態学的パラメータを検討した 4 例において、臨床的に意味のある薬物相互作用は認められなかった。

14) Siu LL, et al: *Clin Cancer Res.* 12,144 (2006)

(5) オキサリプラチンとの併用試験 (参考：海外データ)<sup>15)</sup>

癌患者を対象に 130mg/m<sup>2</sup> のオキサリプラチンを 2 時間静脈内投与した。これを 3 週間サイクルで行い、ソラフェニブは 400mg (200mg × 2 錠) をサイクル 1 の 4 日目より 1 日 2 回投与した。このときソラフェニブ、総白金及び遊離型白金の薬物動態学的パラメータを検討した 9 例において、臨床的に意味のある薬物相互作用は認められなかった。

15) Kupsch P, et al: *Clin Colorectal Cancer.* 5,188 (2005)

(6) ドキソルピシンとの併用試験 (参考：海外データ)<sup>16)</sup>

肝細胞癌又は胆管癌患者にドキソルピシン 60mg/m<sup>2</sup> と本剤 400mg (1 日 2 回反復投与) を併用投与した際に、ドキソルピシンの AUC は 21% 増加し、C<sub>max</sub> が 34% 上昇した。ドキソルピシンの活性代謝物であるドキソルピシノールの曝露量には本剤の投与量に応じた変化は認められなかった。

16) Christensen, O. et al.: バイエル薬品社内資料 [ドキソルピシンとの相互作用] (2007) [NEX0175]

(7) イリノテカンとの併用試験 (参考：海外データ)<sup>17)</sup>

癌患者を対象に本剤とイリノテカン併用投与した際の薬物動態が検討された。その結果、本剤 400mg (1 日 2 回投与) とイリノテカン 125mg/m<sup>2</sup> の併用時には、イリノテカンの AUC 及び C<sub>max</sub> が 26% 及び 36% 増加し、SN-38 の AUC 及び C<sub>max</sub> も平均でそれぞれ 120% 及び 122% 増加した。本剤 400mg (1 日 2 回投与) とイリノテカン 140 mg の併用時には、イリノテカンの AUC<sub>0-48</sub> 及び C<sub>max</sub> は平均値でそれぞれ 42% 及び 73% 増加し、SN-38 はいずれも 67% 増加した。

17) Mross K, et al: *Eur J Cancer.* 43,55 (2007)

(8) ドセタキセルとの併用試験 (参考：海外データ)<sup>18)</sup>

固形癌患者を対象に、ドセタキセル単独投与時及び本剤との併用投与時におけるドセタキセルの薬物動態が検討された。各サイクルは 21 日間とし、サイクル 1 の 1 日目にドセタキセル 75 または 100mg/m<sup>2</sup> を単独投与後、2 日目から本剤 200 または 400mg を 1 日 2 回 18 日間投与した (2 日目～19 日目)。ドセタキセルの投与は 21 日ごとに 1 回のサイクルで行い、ドセタキセルの薬物動態はサイクル 1 の 1 日目 (ドセタキセル単独投与時) 及びサイクル 2 の 1 日目 (本剤投与後) に検討した。その結果、ドセタキセル単独投与時 (サイクル 1) において、ドセタキセルの AUC 及び C<sub>max</sub> には、用量に応じた増加がみられなかった。ドセタキセル 100mg/m<sup>2</sup> と本剤 200 または 400mg の併用時、またはドセタキセル 75mg/m<sup>2</sup> と本剤 400mg の併用時において、ドセタキセルの AUC<sub>0-24</sub> (平均値) は、本剤投与後に 36～80% 増加した。また、ドセタキセルの C<sub>max</sub> (平均値) は本剤投与後に 16～32% 上昇した。

18) Christensen, O. et al.: バイエル薬品社内資料 [ドセタキセルとの相互作用] (2005) [NEX0178]

注) 本薬の承認された効能・効果は「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」、用法・用量は「1 回 400mg を 1 日 2 回経口投与」です。

(9) 5-フルオロウラシル/ロイコボリンとの併用試験 (参考: 海外データ)<sup>19)</sup>

固形癌患者を対象として本剤と5-フルオロウラシル (5-FU) /ロイコボリン (LCV) を併用投与した際の薬物動態が検討された。投与1日目にLCV400mg/m<sup>2</sup>投与後 (2時間静注), 5-FUを400mg/m<sup>2</sup>急速静注し, 次いで2400mg/m<sup>2</sup> (46時間) 静注し, これを2週間に1回繰り返した。ソラフェニブは, 4日目から100mg~400mg 1日2回投与した。ソラフェニブ400mg 1日2回投与と5-FU/LCVとを併用した際ソラフェニブのAUC<sub>0-12,ss</sub>及びC<sub>max,ss</sub>にそれぞれ42%及び44%の低下がみられたが, 他の用量においては, 5-FU/LCVの併用に伴う大きな変化は認められなかった。ソラフェニブの用量に応じた5-FU薬物動態への影響は認められなかった。

19) Moscovici M, et al: バイエル薬品社内資料 [NEX0303]

(10) インターフェロン $\alpha$ との併用試験 (参考: 海外データ)<sup>20)</sup>

癌患者を対象としてソラフェニブとインターフェロン $\alpha$ -2a (IFN $\alpha$ -2a) を併用した際の薬物動態が検討された。サイクル1の14日前より, IFN $\alpha$ -2aを6MIU又は9MIUの単独投与を開始し (各週の1, 3及び5日目), サイクル1の1日目より, ソラフェニブを200mg又は400mgを1日2回投与した。IFN $\alpha$ -2aとの併用投与後におけるソラフェニブの薬物動態学的パラメーターを検討した11例において, 臨床的に意味のある薬物相互作用は認められなかった。

20) Mori A, et al: バイエル薬品社内資料 [NEX0304]

(11) ダカルバジン (DTIC) との併用試験 (参考: 海外データ)<sup>21)</sup>

癌患者を対象としてソラフェニブとダカルバジン (DTIC) を併用投与した際の薬物動態及び安全性を検討した。ソラフェニブ投与前にDTIC 1,000mg/m<sup>2</sup>を1時間かけて静脈内投与し (サイクル1), その後は21日サイクルで投与した。ソラフェニブ (400mg, 1日2回) の投与はDTICの初回投与日の翌日から開始し, その後連日投与した。DTICの薬物動態は, サイクル1投与時 (ソラフェニブ非併用時) 及びソラフェニブ投与後のサイクル2 (あるいはそれ以降) にも検討した。ソラフェニブの併用によりDTICのAUCは, 平均値で約23%低下し, C<sub>max</sub>は約16%低下した。DTICの活性代謝物であるジアゾメタンは検出不能であるが, ジアゾメタンと等モル量生成される主代謝物AICのAUC及びC<sub>max</sub>は, それぞれ約41%及び45%増加した。

なお, ソラフェニブの併用投与は, DTIC及びAICの消失半減期には影響を及ぼさなかった。

21) Figuerola C, et al: バイエル薬品社内資料 [NEX0305]

注) 本薬の承認された効能・効果は「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」, 用法・用量は「1回400mgを1日2回経口投与」です。

1-6. 母集団(ポピュレーション)  
 解析により判明した薬物  
 体内動態変動要因

(1) 肝機能と曝露量の関係

■ Child-Pugh 分類と曝露量の関係<sup>22)</sup>

日本人肝細胞癌患者を対象とした国内第 I 相試験において、軽度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 A) 患者 6 例及び中等度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 B) 患者 6 例に本剤 400mg を 1 日 2 回経口投与した場合、本剤の AUC は、それぞれ、33.47mg・h/L 及び 29.45mg・h/L であり、別の固形癌を対象とした国内第 I 相試験における肝機能障害のない患者の AUC と比較し、それぞれ 9% 及び 20% 減少した。なお、重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) 患者での検討は行っていない。

肝機能障害を伴う固形癌患者を対象に 400mg 1 日 2 回反復投与した際の定常状態における薬物動態学的パラメータ

	C <sub>max</sub> [mg/L]	AUC <sub>0-12</sub> [mg・h/L]
Child-Pugh A (n=6)	4.66 (66.12)	33.47 (60.13)
Child-Pugh B (n=6)	3.04 (94.39)	29.45 (59.44) <sup>a</sup>

幾何平均値 (CV%), a : n=5

22) Furuse, J. et al. : *Cancer Sci.*, **99** (1) , 159 (2008)

■ 血清ビリルビンと曝露量の関係 (参考: 国内外データの解析)<sup>23)</sup>

国内外の第 I 相臨床試験において得られた血清ビリルビン値と、定常状態におけるソラフェニブの曝露量 (AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>trough</sub>) との間に明らかな相関関係は認められなかった。

23) バイエル薬品社内資料 [NEX0252]

(2) 腎機能と曝露量の関係 (参考: 海外データ)<sup>24)</sup>

軽度の腎機能障害 (Ccr 50~80mL/min)、中等度の腎機能障害 (Ccr 30~<50mL/min) 及び、重度の腎機能障害 (Ccr <30mL/min) を有する被験者に、本剤 400mg を経口投与した場合、腎機能低下による本剤の薬物動態への影響は見られなかった。なお、腎透析を受けている患者における検討は行っていない。

24) Mazzu A, et al: バイエル薬品社内資料 [NEX0188]

(3) 人種と曝露量の関係 (参考: 国内外データの解析)<sup>25)</sup>

固形癌患者を対象にソラフェニブ 400mg を投与した国内外の第 I 相臨床試験において得られた薬物動態パラメータを日本人と欧米人で比較検討した。定常状態の曝露量 (AUC<sub>0-12</sub>, C<sub>max</sub>, C<sub>trough</sub>) は両人種ともに大きな個体間変動がみられた。また日本人患者における曝露量の平均値は欧米人に比べ低かったが、その個別値は、欧米人の個別間変動の範囲内にほぼ含まれるものであった。

25) バイエル薬品社内資料 [NEX0253]

注) 本薬の承認された効能・効果は「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」、用法・用量は「1 回 400mg を 1 日 2 回経口投与」です。

(4) 人種と暴露量の民族間比較 (参考：海外データ)<sup>26)</sup>

日本人、中国人及び白人の健康成人被験者を対象として本薬 400mg を単回経口投与した際の薬物動態を検討した。本試験は、日本人、中国人及び白人の中老年の健康な男女 118 名を対象とした。暴露量 ( $C_{max}$  及び AUC) には、いずれの人種においても大きな個体間変動がみられたが、個別値の範囲は人種間で類似していた。

本薬 400mg 空腹時単回投与後ソラフェニブの薬物動態学的パラメータ

	$C_{max}$ [mg/L]	$t_{max}^a$ [h]	AUC <sub>0-in</sub> [mg·h/L]	AUC [mg·h/L]	$t_{1/2}$ [h]
日本人 (n=40)	2.209 (56)	3.50 [2-16]	66.18 (56)	67.76 (56)	23.20 (30)
中国人 (n=38)	1.789 (59)	4.00 [2-24]	57.17 (66)	58.51 (66)	22.60 (31)
白人 (n=40)	2.133 (53)	2.50 [2-24]	85.65 (48)	90.57 (52)	29.30 (35)

幾何平均値 (CV%), a: 中央値 [範囲]

26) バイエル薬品社内資料 [NEX0306]

(5) その他の内因的要因と暴露量の関係 (参考：国内外データの解析)<sup>27-29)</sup>

固形癌患者を対象にソラフェニブ 400mg を投与した国内外の第 I 相臨床試験において、年齢、性別、体重の各要因と定常状態における暴露量 (AUC,  $C_{max}$ ,  $C_{trough}$ ) との間に明らかな相関関係は認められなかった。

27) バイエル薬品社内資料 [NEX0254]

28) バイエル薬品社内資料 [NEX0255]

29) バイエル薬品社内資料 [NEX0256]

2. 薬物速度論的パラメータ

2-1. コンパートメント  
モデル

該当資料なし

\*薬物動態学的パラメータについてはノンコンパートメント解析により算出している。  
(WinNonlinPro.Ver3.0)

2-2. 吸収速度定数

該当資料なし

2-3. バイオアベイラビリティ

「VII. 1. 1-3 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

2-4. 消失速度定数

該当資料なし

2-5. クリアランス

該当資料なし

(参考：マウス及びイヌのデータ)<sup>30)</sup>

血漿クリアランス：0.13 ~ 0.15L/(kg·h)

30) バイエル薬品社内資料 [NEX0257]

2-6. 分布容積

該当資料なし

(参考：イヌのデータ)<sup>30)</sup>

0.74L/kg

30) バイエル薬品社内資料 [NEX0257]

注) 本薬の承認された効能・効果は「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」、  
用法・用量は「1回 400mg を 1日 2回経口投与」です。

## 2-7. 血漿蛋白結合率

本剤は血漿蛋白と高い結合能を示し、ヒト血漿蛋白結合率は99.5%であった。主にアルブミンと結合し、その他に $\alpha$ -グロブリン、 $\beta$ -グロブリン及び低比重リポ蛋白 (LDL) にも結合した<sup>31, 32)</sup>。

31) Kohlsdorfer C, et al: バイエル薬品社内資料[蛋白結合](2004) [NEX0193]

32) Kohlsdorfer C: バイエル薬品社内資料 [蛋白結合] (2004) [NEX0193]

## 3. 吸収

### (1) 吸収部位

該当資料なし

### (2) 吸収率

該当資料なし

(参考：イヌのデータ)<sup>30)</sup>

[<sup>14</sup>C]ソラフェニブ 5mg/kg を経口及び静脈内投与時のAUC<sub>norm</sub> 比から算出した吸収率は67.6%であった。

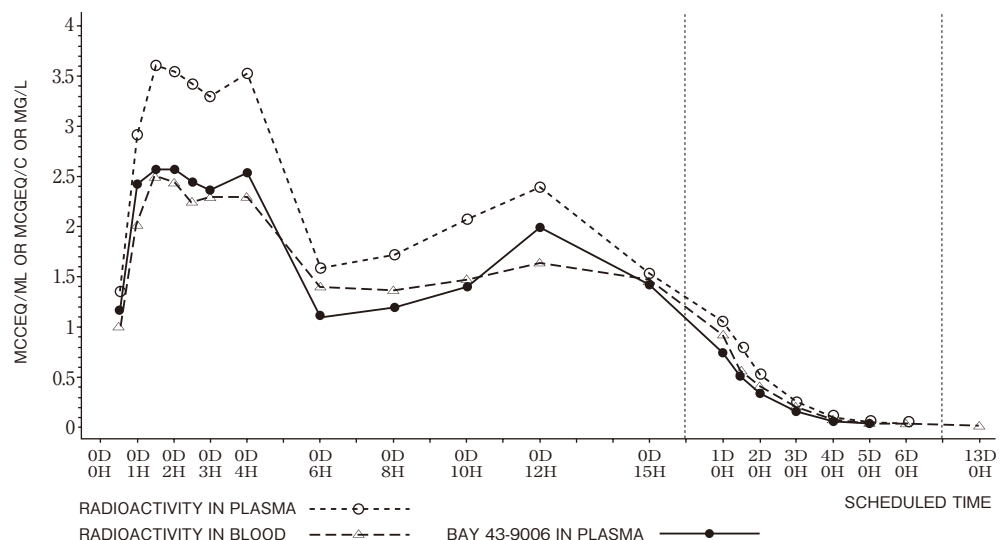
30) バイエル薬品社内資料 [NEX0257]

### (3) 腸肝循環

(参考：海外データ)<sup>33)</sup>

健康成人4例に[<sup>14</sup>C]ソラフェニブ 100mg を空腹時単回投与したとき、血漿中濃度はt<sub>max</sub>後の約12時間付近にも血漿中濃度ピークが認められ、腸肝循環の可能性が推察された。

健康成人を対象に [<sup>14</sup>C] ソラフェニブ 100mg を単回投与した際の  
全血中及び血漿中放射能並びに血漿中ソラフェニブ濃度推移



33) Christensen O, et al: バイエル薬品社内資料[薬物動態(外国人)](2005) [NEX0190]

## 4. 分布

### 4-1. 血液-脳関門通過性

(参考：ラットのデータ)<sup>34)</sup>

ラットに[<sup>14</sup>C]ソラフェニブ 10mg/kg を単回経口投与したところ、脳への移行は血中濃度の10%未満であり、血液-脳関門の通過性は低かった。

34) Steinke W, et al: バイエル薬品社内資料 [NEX0258]

注) 本薬の承認された効能・効果は「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」、用法・用量は「1回400mgを1日2回経口投与」です。

#### 4-2. 血液－胎盤関門通過性

(参考：ラットのデータ)<sup>35)</sup>

妊娠 19 日目のラットに [<sup>14</sup>C] ソラフェニブ 10mg/kg を単回経口投与したところ、胎盤関門を中程度に通過し、胎児の脳を除くほとんどの臓器・組織に均一に分布した。胎児の脳は他の臓器・組織よりも曝露量が低かったが、母動物の脳よりも 2.3 倍高かった。その他の胎児臓器の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24</sub> は母動物よりも低く、胎児の平均曝露量は母動物の 52%であった。

35) Steinke W, et al: バイエル薬品社内資料 [NEX0259]

#### 4-3. 乳汁への移行性

(参考：ラットのデータ)<sup>36)</sup>

分娩後 8～10 日目のラットに [<sup>14</sup>C] ソラフェニブ 5mg/kg を単回経口投与したところ、投与後 32 時間までに投与量の約 27.3% が乳汁中から回収された。このとき血漿に対する乳汁中の AUC 比は 4.9 であった。

36) Kohlsdorfer C, et al: バイエル薬品社内資料 [NEX0260]

#### 4-4. 髄液への移行性

該当資料なし

4-5. その他の組織への移行性

(参考：ラットのデータ)<sup>34)</sup>

ラットに<sup>14</sup>Cソラフェニブ10mg/kgを単回経口投与したところ、ほとんどの臓器・組織では、投与4時間までに最高濃度に達した。肝臓、副腎皮質、ハーダー腺、腎髄質外帯及び腎皮質に高い曝露が認められ、また皮膚の消失半減期は長かったが、AUCは血中濃度とほぼ同じであった。また、ほとんどの臓器・組織において、終末相での総放射能の消失半減期は20～36時間であった。

雄性ラットに<sup>14</sup>Cソラフェニブを10mg/kg<sup>a</sup> 経口投与した際の血中及び組織中の薬物動態学的パラメータ(幾何平均値)

臓器 / 組織	CEQ <sub>max</sub> [mg-eq/L]	CEQ <sub>max</sub> ratio (organ/blood <sup>c</sup> )	t <sub>max</sub> [h]	AUC [mg-eq・h/L]	t <sub>1/2</sub> [h]
血液(心臓)	4.19	1.00	3.54	76.1	10.6
副腎皮質	17.9	4.27	3.18	369	19.8
副腎	16.1	3.83	3.13	322	19.9
副腎髄質	8.71	2.08	4.21	154	10.7
骨髄	4.40	1.05	2.05	69.7	11.1
脳	0.391	0.0932	3.13	8.69	15.0
褐色脂肪組織	10.1	2.41	2.05	199	29.6
緻密骨	0.155	0.0369	1.00	n.a. <sup>b</sup>	n.a. <sup>b</sup>
精巣上体	2.16	0.516	8.00	64.4	23.8
眼球壁	1.93	0.461	2.00	31.2	13.5
ハーダー腺	12.3	2.94	5.86	306	26.3
脳下垂体	7.84	1.87	3.07	137	23.9
腎	9.28	2.21	2.61	220	34.2
腎皮質	10.9	2.60	2.38	263	35.9
腎髄質内帯	7.33	1.75	2.38	136	24.7
腎髄質外帯	11.2	2.66	2.38	285	35.4
腎乳頭	4.03	0.962	4.00	67.9	10.8
肝臓	22.9	5.46	2.17	492	29.3
肺	6.43	1.53	4.22	121	22.1
リンパ節	4.41	1.05	3.52	86.6	10.1
心筋	9.34	2.23	3.20	188	27.4
脾臓	12.3	2.94	2.98	233	20.3
松果体	7.93	1.89	2.95	148	22.8
精囊	0.363	0.0866	8.00	9.62	17.0
骨格筋	3.39	0.807	2.73	66.7	11.4
皮膚	2.63	0.627	5.29	86.4	72.8
脾臓	6.17	1.47	2.42	117	23.4
顎下神経節	10.6	2.52	3.68	213	25.9
精巣	1.35	0.322	8.00	35.7	13.9
胸腺	4.73	1.13	3.13	89.4	10.9
甲状腺	8.56	2.04	2.18	161	25.6
白色脂肪組織	5.21	1.24	6.33	75.1	10.8

a：ソラフェニブトシル酸を投与したときのソラフェニブ換算量

b：n.a.= データなし

c：血液(心臓)

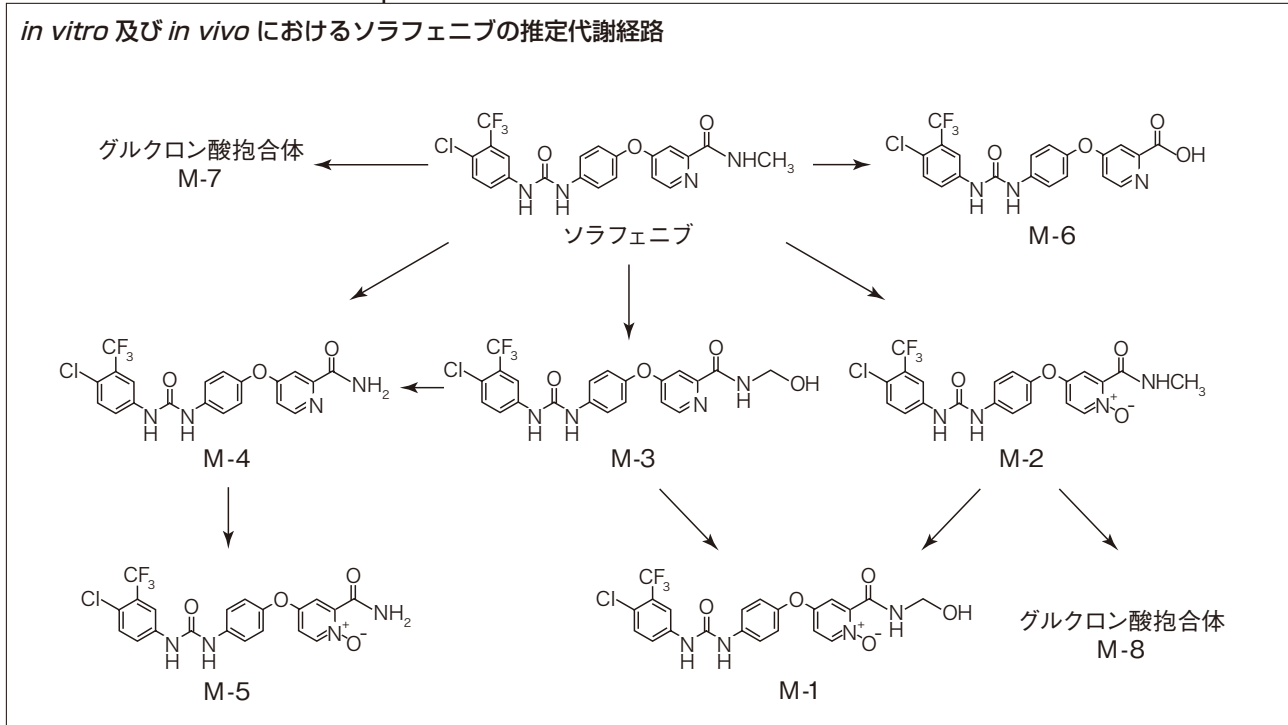
<sup>34)</sup> Steinke W, et al: バイエル薬品社内資料 [NEX0258]

## 5. 代謝

### 5-1. 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：主に肝臓で代謝される (*in vitro*, *in vivo*)

代謝経路：*in vitro* および *in vivo* の成績に基いた推定代謝経路を以下に示す。ヒトでは主として CYP3A4 による第 I 相酸化的代謝 (代謝物：M-2) と UGT1A9 による第 II 相グルクロン酸抱合反応 (代謝物：M-7) の 2 経路により代謝されると考えられる<sup>37)</sup>。



37) 中島圭子他:バイエル薬品社内資料 [代謝] (2006) [NEX0261]

### 5-2. 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

各種 CYP 分子種を用いてソラフェニブに対する代謝活性を検討したところ、CYP3A4 が最も高い M-1 ~ 4 の生成活性を有していた。また、数種の組換え UGT 分子種を用いてソラフェニブの抱合を検討したところ、UGT1A9 が最も高い M-7 の生成活性を有していた<sup>37)</sup>。

37) 中島圭子他:バイエル薬品社内資料 [代謝] (2006) [NEX0261]

### 5-3. 初回通過効果の有無及びその割合

(参考：マウス及びラットのデータ)<sup>30)</sup>

ラットにソラフェニブを静脈内投与した際の吸収率は約 80%であり、マウス及びラットにソラフェニブを経口投与した際のバイオアベイラビリティ (約 79%) とほぼ同等であったことから、両動物種では初回通過効果を受けにくいことが示唆された。

30) バイエル薬品社内資料 [NEX0257]

5-4. 代謝物の活性の有無  
及び比率

(参考: *in vitro*, *in vivo* 試験データ)

主要代謝物である M-2, M-4 及び M-5 を用いて各種キナーゼ阻害活性を検討したところ, これらの代謝物はソラフェニブ同様に Raf, VEGFR-2, PDGFR- $\beta$ , FLT-3 などの各種キナーゼを阻害した. M-2 と M-5 はソラフェニブより有意に強く PDGFR- $\beta$  を阻害したが, C-RAF や野生型 B-Raf, 変異型 B-Raf に対する阻害作用はソラフェニブの方が M-2 又は M-5 よりも強かった. FLT-3 阻害作用についても, ソラフェニブの方が M-5 又は M-4 より有意に強い活性を示した<sup>38)</sup>.

ヒトの主代謝物である M-2 については MDA-MB-231 乳癌細胞株移植マウスモデルに対する抗腫瘍効果についても検討したが, 効力及び効果ともソラフェニブより弱かった. *in vivo* における検討より, M-2 は部分的にソラフェニブに変換されるため, M-2 がどの程度抗腫瘍効果に寄与しているかは不明である<sup>39)</sup>.

ソラフェニブとその主要代謝物の *in vitro* における各種キナーゼ阻害作用

成分名	C-Raf	B-Raf V600E	WT B-Raf	PDGFR- $\beta$	VEGFR-2	FLT-3
ソラフェニブ	6 ± 3 (5)	38 ± 9 (4)	25 ± 6 (4)	57 ± 22 (5)	15 ± 5 (3)	58 ± 20 (5)
M-4	9 ± 4 (4)	45 ± 1 (4)	25 ± 7 (3)	42 ± 9 (4)	7 ± 5 (4)	145 <sup>**</sup> ± 15 (2)
M-2	21 <sup>*</sup> ± 7 (4)	67 <sup>*</sup> ± 5 (4)	47 <sup>*</sup> ± 10 (3)	14 <sup>*</sup> ± 3 (4)	10 ± 3 (4)	87 ± 6 (2)
M-5	18 <sup>*</sup> ± 6 (3)	65 <sup>*</sup> ± 11 (3)	44 <sup>*</sup> ± 10 (3)	19 <sup>*</sup> ± 3 (4)	10 ± 8 (4)	170 <sup>**</sup> ± 27 (2)

IC<sub>50</sub> (nM) ± 標準偏差, ( ): 例数

\* :  $p < 0.05$ , \*\* :  $p < 0.01$  (t-test)

38) Wilhelm S, et al: バイエル薬品社内資料 [NEX0262]

39) Carter C, et al: バイエル薬品社内資料 [NEX0263]

5-5. 活性代謝物の速度論的  
パラメータ

癌患者を対象にソラフェニブ 400mg を 1 日 2 回反復投与したときの, 投与 14 日目における代謝物 M-2, M-4 及び M-5 の薬物動態学的パラメータを以下に示す<sup>6)</sup>.

ソラフェニブ 400mg を 1 日 2 回反復投与した際の M-2, M-4 及び M-5 の薬物動態学的パラメータ

	M-2	M-4	M-5
n	6	6	6
AUC <sub>0-12</sub> [mg · h/L]	5.84 (268.87)	1.89 (323.80)	1.79 (562.92)
Ratio <sup>**</sup> [%]	11.74 (62.56)	3.81 (81.37)	3.60 (143.50)
C <sub>max</sub> [mg /L]	0.73 (284.80)	0.24 (353.24)	0.22 (573.32)
Ratio <sup>**</sup> [%]	11.08 (65.48)	3.67 (89.99)	3.33 (152.31)

幾何平均値 (CV%)

※ : ソラフェニブ, M-2, M-4 及び M-5 の総和に占める割合

6) 中島圭子他: バイエル薬品社内資料 [薬物動態] (2006) [NEX0186]

注) 本薬の承認された効能・効果は「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」, 用法・用量は「1 回 400mg を 1 日 2 回経口投与」です.

## 6. 排泄

### 6-1. 排泄部位及び経路

主に胆汁 / 糞便を介して排泄されるが一部グルクロン酸抱合により尿中に排泄される。

### 6-2. 排泄率

(参考：海外データ)

健康成人4例を対象に<sup>[14C]</sup>ソラフェニブ100mgを空腹時単回投与したとき、投与量に対する排泄率は以下の通りであった<sup>33)</sup>。

投与後8日目までの、投与量に対する排泄率

糞中 (%)		尿中 (%)	
ソラフェニブ	50.7	M-7	14.8
M-2	検出されず	M-8	2.7
M-3	0.4		
M-4	1.2		
M-6	19.1		

投与後14日目までの、投与量に対する排泄率

糞中 (%)		尿中 (%)	
合計	77.1	合計	19.2

<sup>33)</sup> Christensen O, et al: バイエル薬品社内資料 [薬物動態 (外国人)] (2005)

### 6-3. 排泄速度

該当資料なし

## 7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析 : 該当資料なし

(2) 血液透析 : 該当資料なし

(3) 直接血液灌流 : 該当資料なし

## 8. その他

QT 間隔に対する影響  
(外国人における成績)

固形癌患者 31 例に本剤 400mg を 1 日 2 回 28 日間経口投与し、QT 間隔延長の評価を行った。本剤の最高血中濃度到達時における、QTcF 間隔のベースラインからの変化の平均値 (±標準偏差) は、9.0 (± 18.0) msec であった。陽性対照として使用したモキシフロキサシン (400mg) の投与 2 時間後における、QTcF 間隔のベースラインからの変化の平均値 (±標準偏差) は、4.9 (± 13.7) msec であった。なお、QTcF が 500msec を超えた例はなかった。

## VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 警告

本剤は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

【解説】 本剤の重大な副作用として、以下の事象が報告されている。

重篤な有害事象の発現に際して緊急時の臨床検査の実施等による的確な診断、迅速かつ適切な対応が可能な医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与を行うこと。また、本剤の使用にあたっては、患者又はその家族に、本剤の有効性及び危険性について十分に説明を行い、同意を得てから本剤による治療を開始すること。

#### 「重大な副作用」

- 手足症候群、剥脱性皮膚炎
- 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑
- 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)
- 劇症肝炎、肝機能障害・黄疸、肝不全、肝性脳症
- 急性肺障害、間質性肺炎
- 高血圧クリーゼ
- 可逆性後白質脳症
- 心筋虚血・心筋梗塞
- うっ血性心不全
- 消化管穿孔、消化管潰瘍
- 出血性腸炎、虚血性腸炎
- 白血球減少、好中球減少、リンパ球減少、血小板減少、貧血
- 膵炎
- 腎不全
- ショック、アナフィラキシー様症状
- 横紋筋融解症

2. 禁忌内容とその理由  
(原則禁忌を含む)

禁忌 (次の患者には投与しないこと)

(1) 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

【解説】 本剤の成分に対して重篤な過敏症の既往がある場合、重篤なアレルギー反応を惹起する可能性があると考えられるため、このような患者に対して本剤の投与は行わないこと。

(2) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照〕

【解説】 動物実験（ラット，ウサギ）において、ヒトの臨床用量を下回る用量で胚・胎児毒性及び催奇形性が認められており、妊婦に対する本剤の安全性を検討した臨床試験は行われていない。

したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して本剤の投与は行わないこと。

〔Ⅷ. 10 妊婦，産婦，授乳婦等への投与〕の項参照)

3. 効能又は効果に関連する  
使用上の注意とその理由

〔Ⅴ. 治療に関する項目〕の項参照

4. 用法及び用量に関連する  
使用上の注意とその理由

〔Ⅴ. 治療に関する項目〕の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) のある患者 [使用経験がない.]

[解説] 重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) を有する患者は、臨床試験において組入れ対象として設定されていないことから、本剤の使用経験がない。通常、重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) を有する患者は、全身状態不良のため、がん化学療法の対象とはならないことから、本剤の投与対象ではないと考えられる。

なお、日本人肝細胞癌患者において、軽度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 A) 患者 6 例及び中等度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 B) 患者 6 例に本剤 400mg を 1 日 2 回経口投与した場合、本剤の AUC は、それぞれ、33.47mg・h/L 及び 29.45mg・h/L であった<sup>22)</sup>。また、肝機能障害のない固形癌 (肝細胞癌以外) 患者 (6 例) では、36.7mg・h/L であった<sup>6)</sup>。

参考までに、肝細胞癌患者を対象とした国外第Ⅲ相臨床試験<sup>3)</sup>における Child-Pugh 分類別の特定有害事象の発現率を以下の表に示す。特定有害事象である下痢、食欲不振及び手足の皮膚反応は、Child-Pugh B の患者と比較して A の患者に多く発現した。声の変化は B の患者に多く見られた。なお、Child-Pugh C に該当する高度の肝機能障害の患者に関するデータは得られていない。

国外第Ⅲ相臨床試験 (肝細胞癌) における Child-Pugh 分類別の特定有害事象\* の発現率 (本剤投与例数: 297 例)

NCI-CTCAE Ver3.0 カテゴリー / 用語	Child - Pugh 分類	副作用	
		n/N	(%)
高血圧	A	26/282	(9.2)
	B	2/14	(14.3)
体重減少	A	85/282	(30.1)
	B	4/14	(28.6)
手足の皮膚反応	A	62/282	(22.0)
	B	1/14	(7.1)
脱毛	A	40/282	(14.2)
	B	2/14	(14.3)
食欲不振	A	82/282	(29.1)
	B	3/14	(21.4)
声の変化	A	24/282	(8.5)
	B	3/14	(21.4)
疼痛 - 腹部 NOS	A	88/282	(31.2)
	B	4/14	(28.6)
下痢	A	158/282	(56.0)
	B	6/14	(42.9)

N = 該当事象を発現した患者数, N = 総患者数

\* 特定有害事象: 国外第Ⅲ相臨床試験 (HCC) において本剤群における有害事象の発現率がプラセボ群より 5% 以上高い 8 事象

3) Llovet, J. M. et al.: *N. Engl. J. Med.*, **359**, 378 (2008)

6) 中島圭子他: バイエル薬品社内資料 [薬物動態] (2006) [NEX0186]

22) Furuse, J. et al.: *Cancer Sci.*, **99** (1), 159 (2008)

注) 本薬の承認された効能・効果は「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」、用法・用量は「1 回 400mg を 1 日 2 回経口投与」です。

(2) 高血圧症の患者 [高血圧が悪化するおそれがある.]

【解説】 国内外臨床試験において高血圧が高い頻度で報告されており、また、国外臨床試験では高血圧クリーゼや可逆性後白質脳症が発現した症例も認められた。

高血圧症を有する患者では、本剤の投与により高血圧が悪化するおそれがあることから、このような患者に本剤を投与する場合には、降圧剤等により適切に血圧をコントロールした上で本剤の投与を開始すること。また、本剤投与中は、定期的に血圧を測定し、患者の状態等を特に注意深く観察するなど慎重な対応を行うこと。

(「Ⅷ.6 重要な基本的注意」及び「Ⅷ.8-2 重大な副作用」の項参照)

(3) 血栓塞栓症の既往のある患者 [心筋虚血、心筋梗塞などがあらわれるおそれがある.]

【解説】 臨床試験成績から、本剤投与により心血管系動脈血栓塞栓症の発現リスクが高まる可能性が示唆された。血栓塞栓症の既往のある患者では、心筋虚血、心筋梗塞などが発現するおそれがあるので、本剤投与前に患者の既往歴を確認し、投与の適否を慎重に検討及び判断すること。また、このような患者に本剤を投与する場合には、患者の状態等を特に注意深く観察するなど慎重な対応を行うこと。

(「Ⅷ.8-2 重大な副作用」の項参照)

(4) 脳転移のある患者 [脳出血があらわれるおそれがある.]

【解説】 臨床試験及び海外市販後において、脳出血が認められている。現時点では、本剤投与と脳転移巣からの出血との関連性は明らかではないが、一般に転移病巣では正常組織よりも出血しやすい傾向にあること、本剤投与により出血事象の発現リスクが高まることが示唆されていることから、脳転移のある患者では脳出血があらわれるおそれがある。このような患者に本剤を投与する場合には、患者の状態等を特に注意深く観察するなど慎重な対応を行うこと。

(5) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]

【解説】 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いことから、慎重に投与を行うこと。

なお、本剤の臨床試験成績から、高齢者に対する用量調節の必要性を示唆する所見は認められていない。

(「Ⅷ.9 高齢者への投与」の項参照)

6. 重要な基本的注意とその理由  
及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 手足症候群，剥脱性皮膚炎，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]

〔解説〕 本剤の投与により，手足症候群，剥脱性皮膚炎，皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群），多形紅斑などの皮膚障害が発現することがある。皮膚の有害事象は，国内外の臨床試験を通じて，高い頻度で報告されている。

〔Ⅷ.8-2 重大な副作用〕の項参照)

皮膚の有害事象は，概して，投与開始後比較的早期（投与開始6～9週後まで）に発現する傾向にある，皮膚毒性に対する対処としては，局所の対症療法や本剤の休薬や減量が有効と考えられる。

〔Ⅷ.4 用法及び用量に関連する使用上の注意〕の項参照)

重篤あるいは症状が長引く場合には，本剤の投与を中止し，皮膚科を受診するよう患者に指導するなど，適切な処置を行うこと。

- (2) AST (GOT), ALT (GPT) の上昇を伴う肝機能障害，黄疸，肝不全があらわれることがあるので，本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い，患者の状態を十分に観察すること。なお，主に肝細胞癌又は肝硬変のある患者において肝性脳症が報告されているので，これらの患者に投与する際は，血中アンモニア値等の検査を行うとともに，意識障害等の臨床症状を十分に観察すること。〔重大な副作用〕の項参照]

〔解説〕 腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験では，同様の患者を対象とした国外第Ⅲ相臨床試験と比較してより肝機能障害の発現率が高い傾向が認められた。また，肝細胞癌患者においては，本薬投与以前から既に肝機能異常を有する患者が多く，日本人患者で比較的高い割合で発現する可能性があることから，特に注意が必要と考えられる。本剤投与中は，定期的に肝機能検査を行い，患者の状態を十分に観察すること。肝機能障害，黄疸，肝不全が認められた場合には，減量，休薬又は投与を中止し，適切な処置を行うこと。

なお，主として肝細胞癌又は肝硬変のある患者において肝性脳症が報告されていることから，これらの患者に投与する際は，血中アンモニア値等の検査を行うとともに，意識障害等の臨床症状に十分に留意すること。

〔Ⅷ.8-2 重大な副作用〕の項参照)

(3) 急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、呼吸困難、発熱、咳嗽等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、速やかに胸部 X 線検査等を実施すること。急性肺障害、間質性肺炎が疑われる場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

また、呼吸困難、発熱、咳嗽等の症状があらわれた場合には速やかに連絡するよう患者に説明すること。〔「重大な副作用」の項参照〕

〔解説〕 国内において、2008 年 4 月の販売開始以降から同年 11 月までに約 2000 例の患者に本剤の投与が行われ、間質性肺炎を含む急性肺障害が 5 例報告された。本剤との因果関係が否定できないものは 4 例で、そのうち 2 例が当該事象により死亡に至ったと報告されたことから、2008 年 12 月に「急性肺障害、間質性肺炎」を本項に追記した。

(「Ⅷ.8-2 重大な副作用」の項参照)

本剤投与により、急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、呼吸困難、発熱、咳嗽等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、速やかに胸部 X 線検査等を実施すること。急性肺障害、間質性肺炎が疑われる場合には、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

また、呼吸困難、発熱、咳嗽等の症状があらわれた場合には速やかに連絡するよう、患者に説明を行うこと。

(4) 血圧の上昇が認められることがあるので、本剤投与中は定期的に血圧測定を行うことが望ましい。高血圧があらわれた場合には、降圧剤の投与など適切な処置を行うこと。重症、持続性あるいは通常の降圧治療でコントロールできない高血圧があらわれた場合には、投与の中止を考慮すること。〔「重大な副作用」の項参照〕

〔解説〕 国内外臨床試験において高血圧が高い頻度で報告された。血圧上昇は、概して、本剤投与開始後早期（投与開始 4～12 週後まで）に認められている。本剤の投与開始後は、定期的に血圧測定を行い、血圧の推移等に十分注意すること。

血圧が上昇した場合には、降圧剤の投与などの内科的処置及び本剤の休薬などの適切な処置を行うこと。また、高血圧症を有する患者では、本剤の投与により高血圧が悪化するおそれがあることから、このような患者に本剤を投与する場合には、降圧剤等により適切に血圧をコントロールした上で本剤の投与を開始すること。

(「Ⅷ.5 慎重投与」の項参照)

腎細胞癌患者を対象とした国外第Ⅲ相試験では高血圧クリーゼが 1 例報告されている。高血圧クリーゼが発現した場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、重症、持続性あるいは通常の降圧治療でコントロールできない高血圧が発現した場合は、本剤の投与中止を考慮すること。

(「Ⅷ.8-2 重大な副作用」の項参照)

- (5) 白血球減少, 好中球減少, リンパ球減少, 血小板減少, 貧血があらわれることがあるので, 定期的に白血球分画を含む血液学的検査を行うなど, 患者の状態を十分に観察し, 感染症, 出血傾向等の発現に留意すること。〔「重大な副作用」の項参照〕

〔解説〕 国内外臨床試験における血液学的臨床検査値の定期的な観察において, リンパ球数の減少が多く認められた。腎細胞癌患者を対象とした国外第Ⅲ相臨床試験では, プラセボ群に比べ本剤群でより高い頻度で認められ, 本剤投与との関連性が示唆された。また, 国外に比べ国内においてより発現率が高く, 本剤との因果関係が否定できない有害事象(副作用)として報告される頻度もより高いものであった。

「白血球減少」, 「好中球減少」, 「血小板減少」, 「貧血」については, 国内における本剤の販売開始後, 重篤と判断される症例の報告が集積されたことから, 2009年4月に本項に追記した。

本剤投与中は, 白血球分画を含む血液学的検査を定期的に行うこと。また, 患者の状態を十分に観察し, 感染症, 出血傾向等の発現に留意すること。

(「Ⅷ.8-2 重大な副作用」の項参照)

- (6) 血清アミラーゼや血清リパーゼの上昇があらわれることがあるので, 本剤投与中は定期的に膵酵素を含む血液検査を行い, 腹痛等の膵炎を示唆する症状が認められた場合や膵酵素上昇が持続する場合には画像診断等を行うこと。〔「重大な副作用」の項参照〕

〔解説〕 腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験において, 副作用として, リパーゼ上昇が55.7%に, アミラーゼ上昇が38.2%に報告された。CTCAEグレード3又は4のリパーゼ上昇は30.5%, アミラーゼ上昇は5.3%であった。アミラーゼやリパーゼの上昇は, 多くの場合, 一過性かつ無症候性であったことが報告されているが, 本剤投与中は, 定期的に膵酵素を含む血液検査を行うとともに, 患者の状態を注意深く観察すること。腹痛等の膵炎を示唆する症状が認められる場合や膵酵素上昇が持続する場合には画像診断等を行うこと。

(「Ⅷ.8-2 重大な副作用」の項参照)

- (7) 創傷治癒を遅らせる可能性があるため, 手術時は投与を中断することが望ましい。手術後の投与再開は患者の状態に応じて判断すること。

〔解説〕 本剤は血管新生阻害作用を有する薬剤であることから, 本剤の投与により創傷治癒を遅らせる可能性があり, 手術後には術部の離開を引き起こす可能性がある。手術時は本剤の投与を中断すること。また, 手術後の投与再開については, 術創の治癒状況及び患者の状態を十分観察した上で慎重に判断すること。

なお, 臨床試験では, 本剤の投与開始前4週間以内に大きな手術を行った患者は除外されていたため, 術創の治癒に対する本剤の影響を検討した成績はない。

7. 相互作用

*in vitro* 試験において、本剤は薬物代謝酵素チトクローム P450 3A4 (CYP3A4) による酸化代謝とグルクロン酸転移酵素 (UGT1A9) によるグルクロン酸抱合により代謝されることが示されているので、本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には、注意して投与すること。また、*in vitro* 試験で、本剤の UGT1A1, UGT1A9, CYP2B6, CYP2C9 及び CYP2C8 に対する阻害活性が示されており、これらの酵素により代謝される他の薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。

【解説】 *in vitro* 試験において、本剤は肝代謝酵素チトクローム P450 3A4(CYP3A4) による酸化代謝及びグルクロン酸転移酵素 (UGT1A9) によるグルクロン酸抱合により代謝されることが示されている。したがって、これらの酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する際は、十分に注意して投与すること。

また、*in vitro* 試験において、各 CYP 分子種及び UGT 分子種に対する本剤の阻害作用を検討したところ、本剤 400mg を患者に 1 日 2 回反復投与した際の最高血漿中濃度 ( $C_{max}$  : 約 7.8mg/mL (16.8  $\mu$ M)) は、UGT1A1, UGT1A9, CYP2B6, CYP2C8 及び CYP2C9 に対する  $K_i$  値よりも高いことから、本剤のこれら酵素に対する阻害の可能性が示された。したがって、本剤との併用投与により、これらの酵素により代謝される他の薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。

7-1. 併用禁忌とその理由

該当しない

7-2. 併用注意とその理由

(1) 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
イリノテカン	イリノテカン及びその活性代謝物である SN-38 の AUC がそれぞれ 26～42% 及び 67～120% 増加するとの報告がある <sup>17)</sup> 。	本剤は UGT1A1 によるグルクロン酸抱合を阻害することにより、SN-38 の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。

【解説】 イリノテカンはカルボキシエステラーゼによって、活性代謝物 SN-38 に、CYP3A4 によって他の非活性代謝物へと代謝される。また、SN-38 は UGT1A1 によってグルクロン酸抱合を受ける。

本剤は UGT1A1 に対し強力な阻害作用を示す。本剤は UGT1A1 によるグルクロン酸抱合を阻害することにより、SN-38 の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。本剤とイリノテカンを併用する場合には、注意して投与すること (「Ⅶ. 1. 1.5 (7) イリノテカンとの併用試験」の項参照)。

外国において癌患者を対象に本剤とイリノテカンを併用投与した際の薬物動態が検討された。その結果、本剤 400 mg (1 日 2 回投与) とイリノテカン 125mg/m<sup>2</sup> の併用時には、イリノテカンの AUC 及び  $C_{max}$  が 26% 及び 36% 増加し、SN-38 の AUC 及び  $C_{max}$  も平均でそれぞれ 120% 及び 122% 増加した。本剤 400 mg (1 日 2 回投与) とイリノテカン 140 mg の併用時には、イリノテカンの AUC<sub>0-48</sub> 及び  $C_{max}$  は平均値でそれぞれ 42% 及び 73% 増加し、SN-38 はいずれも 67% 増加した<sup>16)</sup>。

17) Mross, K. et al. : *Eur. J. Cancer*, **43**, 55 (2007)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ドキシソルピシン	ドキシソルピシンのAUCが21%増加したとの報告がある <sup>16)</sup> .	機序不明

[解説] 本剤をドキシソルピシンと併用投与した際に、ドキシソルピシンの血中濃度が上昇したとの報告がある。本剤とドキシソルピシンを併用する場合には、注意して投与すること。（「Ⅶ.1.1-5 (6) ドキシソルピシンとの併用試験」の項参照）。

外国において、肝細胞癌又は胆管癌患者にドキシソルピシン 60 mg/m<sup>2</sup> と本剤 400 mg（1日2回反復投与）を併用投与した際に、ドキシソルピシンのAUCは21%増加し、C<sub>max</sub>が34%上昇した。ドキシソルピシンの活性代謝物であるドキシソルピシノールの曝露量には本剤の投与量に応じた変化は認められなかった<sup>36)</sup>。

16) Christensen, O. et al.: バイエル薬品社内資料「ドキシソルピシンとの相互作用」(2007)  
[NEX0175]

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 誘導薬（リファンピシン、フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン、デキサメタゾン等）及びセイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	リファンピシンとの併用により本剤のAUCが37%減少したとの報告がある <sup>40)</sup> 。CYP3A4 誘導薬等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。	<i>in vitro</i> 試験において、本剤はCYP3A4によって代謝されることが示唆されている。

[解説] *in vitro* 試験において、本剤はCYP3A4によって代謝されることが示唆されている。本剤とCYP3A4 誘導薬等を併用することにより本剤の血漿中濃度が低下する可能性があるため、本剤とCYP3A4 誘導薬（リファンピシン、フェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン、デキサメタゾン等）及びセイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品を併用する場合には、注意して投与すること。

40) Lettieri, J. et al.: バイエル薬品社内資料「リファンピシンとの相互作用」(2006)  
[NEX0176]

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリン	ワルファリンを併用した症例において、出血又はプロトロンビン時間の延長 (INR 値の上昇) の報告がある <sup>41)</sup> 。本剤とワルファリンを併用する場合には、定期的にプロトロンビン時間又は INR のモニタリングを行うこと。	機序不明

[解説] ワルファリンを併用した症例において、出血又はプロトロンビン時間の延長 (INR 値の上昇) が報告されている<sup>40)</sup>。本剤とワルファリンを併用する場合には、定期的にプロトロンビン時間又は INR のモニタリングを行い、必要に応じてワルファリンの用量を調節するなど、十分に注意して投与すること。

(出血の副作用については、「Ⅷ.8-2 重大な副作用の項参照」)

41) Anderson, S. et al.: バイエル薬品社内資料 [ワルファリンとの相互作用] (2007)  
[NEX0177]

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ドセタキセル	ドセタキセルの AUC が 36 ~ 80% 増加したとの報告がある <sup>18)</sup> 。	機序不明

[解説] 本剤をドセタキセルと併用投与した際に、ドセタキセルの血中濃度が上昇したとの報告がある。本剤とドセタキセルを併用する場合には、注意して投与すること。

18) Christensen O. et al.: バイエル薬品社内資料 [ドセタキセルとの相互作用] (2005)  
[NEX0178]

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
パクリタキセル / カルボプラチン	パクリタキセル及びカルボプラチンとの併用により本剤の AUC が 47% 増加し、パクリタキセル及びその活性代謝物である 6-OH パクリタキセルの AUC がそれぞれ 29% 及び 50% 増加したとの報告がある	機序不明

[解説] 本剤をパクリタキセル及びカルボプラチンと併用した際に、本剤、パクリタキセル及びその活性代謝物である 6-OH パクリタキセルの血中濃度が上昇したとの報告がある。本剤とパクリタキセル及びカルボプラチンを併用する場合には、注意して投与すること。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
カペシタビン	カペシタビン及びその活性代謝物であるフルオロウラシルのAUCがそれぞれ50%及び52%増加したとの報告がある.	機序不明

[解説] 本剤をカペシタビンと併用した際に、カペシタビン及びその活性代謝物であるフルオロウラシルの血中濃度が上昇したとの報告がある。本剤とカペシタビンを併用する場合には、注意して投与すること。

### 7-3. 食物・嗜好品等による影響

[解説] 国外において健康成人を対象として本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。健康成人15例に、高脂肪食(約900~1000kcal, 脂肪含量50~60%)摂取直後、中脂肪食(約700kcal, 脂肪含量30%)摂取直後及び空腹時に本剤400mgを単回経口投与した場合、中脂肪食後に投与した際の血漿中濃度時間曲線下面積(AUC)は、空腹時と比較して14%増加し、高脂肪食後に投与した際は29%低下した<sup>4)</sup>。

高脂肪食摂取時には、食事の1時間前から食後2時間までの間を避けて本剤を服用すること。

4) Smith W.B.: バイエル薬品社内資料 [食事の影響 (外国人)] (2003) [NEX0187]

## 8. 副作用

### 8-1. 副作用の概要

腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験<sup>1)</sup>及び肝細胞癌患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験<sup>22)</sup>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%)、痒痒21例(14.5%)、体重減少18例(12.4%)、嗝声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) Akaza H. et al.: *Jpn J Clin Oncol*, **37**(10), 755 (2007)

22) Furuse J et al: *Cancer Sci* **99** (1) ,159 (2008)

### 8-2. 重大な副作用と初期症状

#### 重大な副作用と初期症状

- 1) 手足症候群(10%以上)、剥脱性皮膚炎(1~10%未満): 手足症候群、剥脱性皮膚炎があらわれることがあるので、皮膚症状があらわれた場合には対症療法、減量、休薬又は投与の中止を考慮すること。

[解説] 皮膚の有害事象は、国内外の臨床試験を通じて、高い頻度で認められた。皮膚の有害事象は、概して、投与開始後比較的早期(投与開始6~9週後まで)に発現する傾向にある。皮膚毒性に対する対処としては、局所の対症療法や本剤の休薬や減量が有効と考えられる。(「適正使用ガイド」も併せて参照すること。)

重篤あるいは症状が長引く場合には、本剤の投与を中止し、皮膚科を受診するよう患者に指導するなど、適切な処置を行うこと。

(「Ⅷ.6 重要な基本的注意」の項参照)

なお、皮膚症状が発現した場合の用量調節基準については、「Ⅷ.4 用法及び用量に関連する使用上の注意」の項を参照のこと

- 2) 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): 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, 観察を十分に行い, 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群), 多形紅斑が疑われた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと.

[解説] 本剤は, 2008 年 4 月の販売開始以降から 2009 年 3 月までに国内で約 2600 例の患者に投与が行われ, この間, 本剤との因果関係が否定できない「ステープンス・ジョンソン症候群」が 3 例報告されたことから, 本事象の発症について注意喚起するために, 本項に記載した. 本剤投与中は, 観察を十分に行い, 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群), 多形紅斑が疑われた場合には, 投与を中止し, 適切な処置を行うこと.

(「Ⅷ.6 重要な基本的注意」の項参照)

- 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): 消化管出血, 気道出血, 脳出血, 腫瘍出血等の重篤な出血があらわれることがあり, 死亡に至る例が報告されている. 本剤投与中は観察を十分に行い, 重篤な出血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.

[解説] 国外第Ⅲ相臨床試験において, プラセボ群に比べ本剤群で高い頻度で出血事象の発現が認められ, 本剤投与による出血事象の発現リスクが高まることが示唆された. また, 臨床試験及び海外市販後において, 死亡に至る例も報告されている. 肝細胞癌患者では, 肝障害, 血小板数減少, 凝固機能異常を呈している患者の割合が他の癌腫より高いことから出血の発生に注意する必要があると考えられる. さらに食道静脈瘤等の出血リスクの高い合併症等に関連する有害事象の発生に十分留意する必要があると考えられる. また, 国内市販後において, 2010 年 8 月までに, 本剤との因果関係が否定できない重篤な腫瘍出血及び肝癌破裂等の関連副作用が集積したことを考慮し, 本項に「腫瘍出血」を追記し, 注意喚起することとした.

本剤投与中は, 患者の状態を注意深く観察し, 重篤な出血事象が発現した場合には, 本剤の投与を中止し, 迅速かつ適切な処置を行うこと.

ワルファリンを併用した患者において, 出血事象の発現が報告されている. ビタミン K 拮抗薬 (ワルファリンなど) を使用する際は, 凝固パラメータを測定し, その値に応じてビタミン K 拮抗薬の用量を調節することが望ましいと考えられる.

なお, 腎細胞癌患者を対象とした国外第Ⅲ相臨床試験において, 凝固パラメータの INR を測定した結果, INR 異常は本剤群 23.2%及びプラセボ群 22.1%で, 両群間で差はなく, 本剤の凝固系への影響はほとんどないと考えられた.

(「Ⅷ.7 相互作用」の項参照)

- 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）：劇症肝炎、AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全、肝性脳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本剤を減量、休薬又は投与中止し、適切な処置を行うこと。なお、肝性脳症は主に肝細胞癌又は肝硬変のある患者において報告されているので、これらの患者に投与する際は、意識障害等の臨床症状を十分に観察すること。

[解説] 国内第Ⅱ相臨床試験では、国外第Ⅲ相臨床試験と比較してより肝機能障害の発現率が高い傾向が認められた。本剤投与により劇症肝炎、肝機能検査値異常を伴う重篤な肝機能障害、黄疸、肝不全、肝性脳症が認められることがあるので、本剤投与中は、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全、肝性脳症などの異常が認められた場合には、本剤を減量、休薬又は投与中止し、適切な処置を行うこと。

なお、肝性脳症は主として肝細胞癌又は肝硬変のある患者において報告されていることから、これらの患者に投与する際は、意識障害等の臨床症状に十分に留意すること。

（「Ⅷ.6 重要な基本的注意」の項参照）

- 5) 急性肺障害、間質性肺炎（頻度不明）：急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、呼吸困難、発熱、咳嗽等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には速やかに胸部X線検査等を実施すること。急性肺障害、間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

[解説] 国内において、2008年4月の販売開始以降から同年11月までに約2000例の患者に本剤の投与が行われ、間質性肺炎を含む急性肺障害が5例報告された。本剤との因果関係が否定できないものは4例で、そのうち2例が当該事象により死亡に至ったと報告された。このような状況を考慮し、2008年12月に本剤の「使用上の注意」の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に、「急性肺障害、間質性肺炎」に関する情報を追記し、注意喚起を行った。

本剤の投与にあたっては、呼吸困難、発熱、咳嗽等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には速やかに胸部X線検査等を実施すること。また、急性肺障害、間質性肺炎が疑われた場合には本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

（「Ⅷ.6 重要な基本的注意」の項参照）

また、「ネクサバル錠200mg急性肺障害及び間質性肺炎発現時の診断及び治療ガイド（2009年2月）」も併せて参照すること。

- 6) 高血圧クリーゼ(0.1～1%未満)：高血圧クリーゼがあらわれることがあるので、血圧の推移等に十分注意しながら投与すること。高血圧クリーゼがあらわれた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

【解説】 国内外臨床試験において高血圧が高い頻度で報告された。また、腎細胞癌患者を対象とした国外第Ⅲ相試験ではグレード4の高血圧（高血圧クリーゼ）が1例報告された。

本剤の投与開始後は、定期的に血圧測定を行い血圧の推移等に十分注意し、血圧が上昇した場合には、降圧剤の投与などの内科的処置及び本剤の休薬など、適切な処置を行うこと。高血圧クリーゼが発現した場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(「Ⅷ.6 重要な基本的注意」の項参照)

- 7) 可逆性後白質脳症(0.1～1%未満)：可逆性後白質脳症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、可逆性後白質脳症が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行うこと。

【解説】 国外臨床試験及び海外市販後において、急激な高血圧発現による重度の合併症として可逆性後白質脳症が報告されている。

本剤の投与期間中は、血圧を定期的に測定し、観察を十分に行うこと。神経症状などの可逆性後白質脳症が疑われる兆候を認めた場合には、本剤の投与を中止し、降圧剤による血圧のコントロールや抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行うこと。

- 8) 心筋虚血・心筋梗塞(0.1～1%未満)：心筋虚血・心筋梗塞があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されているので、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。

【解説】 腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験において、NCI CTCAEで「心臓虚血/心筋梗塞」のカテゴリーに分類される副作用が131例中2例(1.5%)に認められた。また、腎細胞癌患者を対象とした国外第Ⅲ相臨床試験では、本剤群451例中2例(0.4%)で報告され、1例は死亡に至る症例であった。肝細胞癌患者を対象とした国外第Ⅲ相臨床試験では、本剤群297例中2例(0.7%)で報告された。しかし、両試験ともプラセボ群における報告はなかった。

本剤投与により「心臓虚血/心筋梗塞」の発現が報告された症例の多くは、高血圧、糖尿病、コレステロール高値、冠動脈疾患発症歴などのリスク因子を有していた。動脈血栓塞栓症発現のリスク因子を有する患者への本剤投与については、慎重にリスクベネフィットを考慮する必要がある。また、本剤の投与中は、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。

- 9) うっ血性心不全 (0.1～1%未満)：うっ血性心不全があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されているので、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。

【解説】 臨床試験及び海外市販後において、頻度は低いもののうっ血性心不全が報告されており、死亡に至る例もみられる。また、VEGF 経路を阻害する類薬において、うっ血性心不全及び左室機能不全が報告されている。

本剤投与中は、患者の状態について観察を十分に行い、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。

- 10) 消化管穿孔 (0.1～1%未満)、消化管潰瘍 (頻度不明)：消化管穿孔、消化管潰瘍があらわれることがあり、消化管穿孔により死亡に至る例が報告されているので、消化管穿孔、消化管潰瘍が疑われた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

【解説】 臨床試験及び海外市販後において、消化管穿孔が報告されている。このうち3分の2は消化管潰瘍を伴わない症例で、そのほとんどは憩室炎や疾患進行の兆候が認められた。また、国内市販後において、2010年8月までに、本剤との因果関係が否定できない重篤な消化管潰瘍 (出血性を含む) が集積したことを考慮し、本項に「消化管潰瘍」を追記し、注意喚起することとした。

本剤投与中は観察を十分に行い、消化管穿孔、消化管潰瘍が疑われた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

- 11) 出血性腸炎、虚血性腸炎 (頻度不明)：出血性腸炎、虚血性腸炎等の重篤な腸炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、激しい腹痛・下痢・血便等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

【解説】 国内市販後において、本剤との因果関係が否定できない重篤な腸炎として、「出血性腸炎」及び「虚血性腸炎」が集積されたことを考慮し、重大な副作用の項に「出血性腸炎」及び「虚血性腸炎」を追記し、注意喚起することとした。

本剤投与中は、観察を十分に行い、激しい腹痛・下痢・血便等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

12) 白血球減少, 好中球減少, リンパ球減少, 血小板減少, 貧血 (頻度不明): 白血球減少, 好中球減少, リンパ球減少, 血小板減少, 貧血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本剤を減量, 休薬又は投与中止し, 適切な処置を行うこと。

[解説] 「白血球減少」, 「好中球減少」, 「リンパ球減少」, 「血小板減少」, 「貧血」については, 本剤の発売当初より「その他の副作用」の項に記載して注意喚起が行われていたが, 国内において重篤と判断される症例の報告が集積されている状況を鑑み, 2009年4月に, 「その他の副作用」の項から「重大な副作用」の項に移項し注意喚起を強化した。

本剤投与中は, 白血球分画を含む血液学的検査を定期的に行い, 感染症, 出血傾向等の発現に留意すること。また, 異常が認められた場合には本剤を減量, 休薬又は投与中止し, 適切な処置を行うこと。

(「Ⅷ.6 重要な基本的注意」の項参照)

13) 膵炎(0.1～1%未満):膵炎があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 腹痛等の膵炎を示唆する症状が認められた場合や膵酵素上昇が持続する場合には, 本剤を休薬又は投与中止し, 適切な処置を行うこと。

[解説] 腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験では膵炎の報告はなかったが, 日本人肝細胞癌患者27例を対象とした第Ⅰ相臨床試験において, CTCAEグレード3の急性膵炎が1例報告されている。また, 腎細胞癌患者を対象とした国外第Ⅲ相臨床試験では, 本剤群451例中3例(1例はCTCAEグレード2, 2例はCTCAEグレード4)で, 肝細胞癌患者を対象とした国外第Ⅲ相臨床試験では, 本剤群297例中1例(CTCAEグレード2)で, 膵炎が報告された。本剤投与中は定期的に膵酵素を含む血液検査を行うこと。また, 腹痛等の膵炎を示唆する症状が認められた場合や膵酵素上昇が持続する場合には画像診断等を行い, 本剤の休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

(「Ⅷ.6 重要な基本的注意」の項参照)

14) 腎不全 (頻度不明): 腎不全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。

[解説] 国内において, 本剤との因果関係が否定できない“腎不全(急性腎不全を含む)”, また, 重篤と判断された“腎機能障害(腎障害を含む)”の報告が集積されている状況を考慮し, 「腎不全」を「重大な副作用」の項に追記し注意喚起を図ることとした。

本剤の投与にあたっては, 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。

15) ショック, アナフィラキシー様症状 (頻度不明): ショック, アナフィラキシー様症状 (呼吸困難, 血管浮腫, 発疹, 血圧低下等) 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, 本剤の投与を中止し, 適切な処置を行うこと.

[解説] 国内において, 本剤との因果関係が否定できない「アナフィラキシーショック」, 「薬物過敏症」等の重度の過敏性反応の報告が集積されている状況を考慮して, 「ショック, アナフィラキシー様症状」を「重大な副作用」の項に追記して注意喚起を図ることとした. 本剤投与により, ショック, アナフィラキシー様症状 (呼吸困難, 血管浮腫, 発疹, 血圧低下等) 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, 本剤の投与を中止し, 適切な処置を行うこと.

16) 横紋筋融解症 (頻度不明): 横紋筋融解症があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 筋肉痛, 脱力感, CK (CPK) 上昇, 血中及び尿中ミオグロビン上昇等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. また, 横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること.

[解説] 国内において, 本剤との因果関係が否定できない「横紋筋融解症」及び関連する副作用である重篤な「筋炎」, 「血中クレアチニンホスホキナーゼ増加」の報告が集積されている状況を鑑み, 「横紋筋融解症」を「重大な副作用」の項に追記して注意喚起を図ることとした. 本剤の投与にあたっては, 患者の状態を注意深く観察し, 筋肉痛, 脱力感, CK (CPK) 上昇, 血中及び尿中ミオグロビン上昇等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. また, 横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること.

8-3. その他の副作用

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
過敏症			過敏性反応(皮膚反応及び蕁麻疹を含む)	
血液			INR上昇, プロトロンビン時間延長	
皮膚	発疹, 脱毛, 掻痒, 紅斑	皮膚乾燥, 痤瘡, 皮膚落屑	湿疹	潮紅
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		
呼吸器		嗄声	鼻漏	
循環器	高血圧			QT 延長
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		AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇	ビリルビン上昇, Al-P 上昇, 胆嚢炎, 胆管炎	LDH 上昇
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, 低ナトリウム血症, 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, 浮腫

8-4. 項目別副作用発現頻度  
及び臨床検査値異常一覧

【腎細胞癌】

腎細胞癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験における全副作用(承認時)<sup>1)</sup>

NCI-CTCAE ver3.0 カテゴリー/用語	ネクサバル(N=131)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
全ての副作用 (代謝/臨床検査値含む)	127(96.9)	63(48.1)	17(13.0)	1(0.8)
アレルギー/免疫	2(1.5)	0(0)	0(0)	0(0)
アレルギー反応	2(1.5)	0(0)	0(0)	0(0)
聴覚器/耳	3(2.3)	0(0)	0(0)	0(0)
聴覚器/耳-その他	3(2.3)	0(0)	0(0)	0(0)
血液/骨髄	14(10.7)	9(6.9)	2(1.5)	0(0)
血液-その他	2(1.5)	0(0)	0(0)	0(0)
ヘモグロビン	4(3.1)	2(1.5)	0(0)	0(0)
白血球	2(1.5)	1(0.8)	0(0)	0(0)
リンパ球減少	7(5.3)	5(3.8)	1(0.8)	0(0)
好中球	2(1.5)	2(1.5)	0(0)	0(0)
血小板	3(2.3)	1(0.8)	1(0.8)	0(0)
不整脈	4(3.1)	0(0)	0(0)	0(0)
伝導異常-洞不全症候群	1(0.8)	0(0)	0(0)	0(0)
上室性不整脈	1(0.8)	0(0)	0(0)	0(0)
-心房性頻拍/発作性心房性頻拍				
-洞性頻拍	2(1.5)	0(0)	0(0)	0(0)
心室性不整脈-心室性期外収縮	1(0.8)	0(0)	0(0)	0(0)
心臓全般	37(28.2)	17(13.0)	0(0)	0(0)
心臓全般-その他	1(0.8)	0(0)	0(0)	0(0)
心臓虚血/心筋梗塞	2(1.5)	2(1.5)	0(0)	0(0)
高血圧	36(27.5)	16(12.2)	0(0)	0(0)
凝固	2(1.5)	1(0.8)	0(0)	0(0)
INR	1(0.8)	1(0.8)	—	—
PTT	1(0.8)	0(0)	—	—
全身症状	35(26.7)	2(1.5)	0(0)	0(0)
疲労	21(16.0)	1(0.8)	0(0)	—
発熱(G3以上の好中球減少なし)	7(5.3)	0(0)	0(0)	0(0)
低体温	2(1.5)	0(0)	0(0)	0(0)
不眠	1(0.8)	0(0)	0(0)	—
発汗	2(1.5)	—	—	—
体重増加	2(1.5)	0(0)	—	—
体重減少	13(9.9)	1(0.8)	—	—
皮膚科/皮膚	105(80.2)	18(13.7)	0(0)	0(0)
瘡瘍	2(1.5)	0(0)	—	0(0)
脱毛	51(38.9)	—	—	—
口唇炎	2(1.5)	0(0)	—	—
褥瘡	1(0.8)	0(0)	0(0)	0(0)
皮膚科-その他	9(6.9)	2(1.5)	0(0)	0(0)
皮膚乾燥	4(3.1)	0(0)	—	—
多形紅斑	2(1.5)	1(0.8)	0(0)	0(0)
潮紅	5(3.8)	—	—	—
手足の皮膚反応	72(55.0)	12(9.2)	—	—
色素沈着	1(0.8)	—	—	—
硬結	2(1.5)	0(0)	—	—
爪の変化	5(3.8)	0(0)	—	—
光過敏症	1(0.8)	0(0)	0(0)	0(0)
痒痒症	14(10.7)	0(0)	—	—
皮疹/落屑	49(37.4)	5(3.8)	0(0)	0(0)
内分泌	4(3.1)	0(0)	0(0)	0(0)
ほてり	4(3.1)	0(0)	—	—

—: グレードの定義なし

## 腎細胞癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験における全副作用（承認時）：つづき

NCI-CTCAE ver3.0 カテゴリー / 用語	ネクサバル (N=131)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
<b>消化管</b>	<b>66(50.4)</b>	<b>4(3.1)</b>	<b>0(0)</b>	<b>0(0)</b>
食欲不振	18(13.7)	4(3.1)	0(0)	0(0)
便秘	5(3.8)	0(0)	0(0)	0(0)
脱水	3(2.3)	2(1.5)	0(0)	0(0)
下痢	44(33.6)	1(0.8)	0(0)	0(0)
腹部膨満	2(1.5)	0(0)	—	—
口内乾燥	1(0.8)	0(0)	—	—
鼓腸放屁	1(0.8)	—	—	—
胃炎	1(0.8)	0(0)	0(0)	0(0)
消化管-その他	1(0.8)	0(0)	0(0)	0(0)
胸やけ	1(0.8)	0(0)	—	—
粘膜炎(診察所見)-口腔	4(3.1)	0(0)	0(0)	0(0)
-咽頭	1(0.8)	0(0)	0(0)	0(0)
粘膜炎(機能/症状)-口腔	7(5.3)	0(0)	0(0)	0(0)
悪心	6(4.6)	2(1.5)	0(0)	0(0)
歯周	1(0.8)	0(0)	—	—
味覚変化	1(0.8)	—	—	—
消化管潰瘍-直腸	1(0.8)	0(0)	0(0)	0(0)
嘔吐	5(3.8)	1(0.8)	0(0)	0(0)
<b>出血</b>	<b>7(5.3)</b>	<b>0(0)</b>	<b>0(0)</b>	<b>0(0)</b>
肺出血-肺/気管支-細分類不能	2(1.5)	0(0)	0(0)	0(0)
-鼻腔	3(2.3)	0(0)	0(0)	0(0)
-気道-細分類不能	1(0.8)	0(0)	0(0)	0(0)
泌尿生殖器出血-泌尿器-細分類不能	1(0.8)	0(0)	0(0)	0(0)
点状出血	1(0.8)	0(0)	—	—
<b>肝胆膵</b>	<b>3(2.3)</b>	<b>0(0)</b>	<b>0(0)</b>	<b>0(0)</b>
肝機能障害	3(2.3)	0(0)	0(0)	0(0)
<b>感染</b>	<b>3(2.3)</b>	<b>2(1.5)</b>	<b>0(0)</b>	<b>0(0)</b>
感染-その他	1(0.8)	0(0)	0(0)	0(0)
G0~2の好中球減少を伴う感染	1(0.8)	1(0.8)	0(0)	0(0)
-肺(肺炎)	1(0.8)	0(0)	0(0)	0(0)
-上気道-細分類不能	1(0.8)	0(0)	0(0)	0(0)
-尿路-細分類不能	1(0.8)	1(0.8)	0(0)	0(0)
<b>リンパ管</b>	<b>4(3.1)</b>	<b>0(0)</b>	<b>0(0)</b>	<b>0(0)</b>
浮腫：頭頸部	1(0.8)	0(0)	0(0)	0(0)
：四肢	3(2.3)	0(0)	0(0)	0(0)
：体幹/生殖器	1(0.8)	0(0)	0(0)	0(0)
リンパ管-その他	1(0.8)	0(0)	0(0)	0(0)
<b>代謝/臨床検査値</b>	<b>95(72.5)</b>	<b>40(30.5)</b>	<b>15(11.5)</b>	<b>0(0)</b>
アルカリホスファターゼ	11(8.4)	2(1.5)	0(0)	—
ALT	13(9.9)	3(2.3)	3(2.3)	—
アマラーゼ	50(38.2)	7(5.3)	0(0)	—
AST	13(9.9)	2(1.5)	2(1.5)	—
ビリルビン(高ビリルビン血症)	5(3.8)	1(0.8)	1(0.8)	—
血清コレステロール値上昇 (高コレステロール血症)	1(0.8)	1(0.8)	0(0)	0(0)
GGT	7(5.3)	0(0)	0(0)	—
高血糖	1(0.8)	1(0.8)	0(0)	0(0)
高カリウム血症	1(0.8)	1(0.8)	0(0)	0(0)
高トリグリセリド血症	2(1.5)	1(0.8)	0(0)	0(0)
高尿酸血症	8(6.1)	0(0)	4(3.1)	0(0)
低アルブミン血症	4(3.1)	2(1.5)	—	0(0)

—：グレードの定義なし

## 腎細胞癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験における全副作用（承認時）：つづき

NCI-CTCAE ver3.0 カテゴリー/用語	ネクサバル (N=131)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
低血糖	1(0.8)	0(0)	0(0)	0(0)
低カリウム血症	1(0.8)	1(0.8)	0(0)	0(0)
低ナトリウム血症	2(1.5)	2(1.5)	0(0)	0(0)
低リン酸血症	3(2.3)	2(1.5)	0(0)	0(0)
リパーゼ	73(55.7)	32(24.4)	8(6.1)	—
代謝/検査-その他	39(29.8)	18(13.7)	1(0.8)	0(0)
タンパク尿	10(7.6)	2(1.5)	0(0)	0(0)
<b>筋骨格/軟部組織</b>	<b>4(3.1)</b>	<b>0(0)</b>	<b>0(0)</b>	<b>0(0)</b>
筋骨格-その他	4(3.1)	0(0)	0(0)	0(0)
<b>神経</b>	<b>14(10.7)</b>	<b>2(1.5)</b>	<b>1(0.8)</b>	<b>0(0)</b>
中枢神経虚血	1(0.8)	0(0)	1(0.8)	0(0)
めまい	4(3.1)	0(0)	0(0)	—
神経-その他	1(0.8)	0(0)	0(0)	0(0)
神経障害：感覚性	7(5.3)	0(0)	0(0)	0(0)
傾眠	1(0.8)	1(0.8)	0(0)	0(0)
失神	1(0.8)	1(0.8)	0(0)	0(0)
<b>眼球/視覚</b>	<b>7(5.3)</b>	<b>0(0)</b>	<b>0(0)</b>	<b>0(0)</b>
眼球-その他	5(3.8)	0(0)	0(0)	0(0)
角結膜疾患	2(1.5)	0(0)	—	—
<b>疼痛</b>	<b>38(29.0)</b>	<b>4(3.1)</b>	<b>0(0)</b>	<b>—</b>
疼痛-腹部-細分類不能	4(3.1)	1(0.8)	0(0)	—
- 肛門	2(1.5)	0(0)	0(0)	—
- 背部	7(5.3)	0(0)	0(0)	—
- 心臓	1(0.8)	1(0.8)	0(0)	—
- 胸壁	2(1.5)	0(0)	0(0)	—
- 四肢	3(2.3)	0(0)	0(0)	—
- 頭部/頭痛	10(7.6)	0(0)	0(0)	—
- 関節	8(6.1)	1(0.8)	0(0)	—
- 筋肉	2(1.5)	0(0)	0(0)	—
- 口腔	2(1.5)	0(0)	0(0)	—
- その他	2(1.5)	0(0)	0(0)	—
- 疼痛-細分類不能	1(0.8)	0(0)	0(0)	—
- 皮膚	2(1.5)	1(0.8)	0(0)	—
- 胃	2(1.5)	0(0)	0(0)	—
- 咽喉/咽頭/喉頭	5(3.8)	0(0)	0(0)	—
- 腫瘍痛	2(1.5)	1(0.8)	0(0)	—
<b>肺/上気道</b>	<b>32(24.4)</b>	<b>2(1.5)</b>	<b>0(0)</b>	<b>1(0.8)</b>
誤嚥	1(0.8)	0(0)	0(0)	0(0)
咳	9(6.9)	0(0)	—	—
呼吸困難*	6(4.6)	1(0.8)	0(0)	1(0.8)
吃逆	1(0.8)	0(0)	—	—
鼻腔/副鼻腔の反応	1(0.8)	0(0)	0(0)	0(0)
胸水(非悪性)	3(2.3)	1(0.8)	0(0)	0(0)
肺-その他	2(1.5)	0(0)	0(0)	0(0)
声の変化	16(12.2)	0(0)	0(0)	0(0)
<b>腎/泌尿生殖器</b>	<b>2(1.5)</b>	<b>0(0)</b>	<b>0(0)</b>	<b>0(0)</b>
頻尿	1(0.8)	0(0)	—	—
尿の色の変化	1(0.8)	—	—	—
<b>性/生殖機能</b>	<b>1(0.8)</b>	<b>0(0)</b>	<b>0(0)</b>	<b>0(0)</b>
乳頭/乳輪の変形	1(0.8)	0(0)	—	—
<b>症候群</b>	<b>3(2.3)</b>	<b>1(0.8)</b>	<b>0(0)</b>	<b>0(0)</b>
感冒様症候群	2(1.5)	0(0)	0(0)	0(0)
症候群-その他	1(0.8)	1(0.8)	0(0)	0(0)

—：グレードの定義なし

\*グレード5(死亡)の「呼吸困難」が1例報告されました。本症例では、本剤の投与終了3日目に軽度の呼吸困難が認められ、その後悪化し、約1ヵ月後に死亡に至りました。

1) Akaza H, et al.: *Jpn J Clin Oncol*,37(10), 755 (2007)

【肝細胞癌】

肝細胞癌に対する国内第 I 相臨床試験における副作用<sup>22)</sup>

NCI-CTCAE ver2.0 カテゴリー/用語	ネクサバル200mg(n=13)			ネクサバル400mg(n=14)			total (n=27)		
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)
血液/骨髄	5(38.5)	3(23.1)	0(0)	7(50.0)	3(21.4)	1(7.1)	12(44.4)	6(22.2)	1(3.7)
血小板	1(7.7)	0(0)	0(0)	5(35.7)	2(14.3)	0(0)	6(22.2)	2(7.4)	0(0)
リンパ球減少	3(23.1)	3(23.1)	0(0)	3(21.4)	2(14.3)	0(0)	6(22.2)	5(18.5)	0(0)
ヘモグロビン	1(7.7)	0(0)	0(0)	2(14.3)	0(0)	1(7.1)	3(11.1)	0(0)	1(3.7)
好中球/顆粒球	0(0)	0(0)	0(0)	1(7.1)	0(0)	0(0)	1(3.7)	0(0)	0(0)
白血球(総白血球)	2(15.4)	0(0)	0(0)	1(7.1)	0(0)	0(0)	3(11.1)	0(0)	0(0)
心血管系(一般)	1(7.7)	1(7.7)	0(0)	5(35.7)	4(28.6)	0(0)	6(22.2)	5(18.5)	0(0)
高血圧	1(7.7)	1(7.7)	0(0)	4(28.6)	4(28.6)	0(0)	5(18.5)	5(18.5)	0(0)
浮腫	0(0)	0(0)	0(0)	1(7.1)	0(0)	0(0)	1(3.7)	0(0)	0(0)
全身症状	6(46.2)	0(0)	0(0)	6(42.9)	0(0)	0(0)	12(44.4)	0(0)	0(0)
体重減少	3(23.1)	0(0)	—	5(35.7)	0(0)	—	8(29.6)	0(0)	—
発熱	3(23.1)	0(0)	0(0)	1(7.1)	0(0)	0(0)	4(14.8)	0(0)	0(0)
疲労(嗜眠、倦怠感、無力)	1(7.7)	0(0)	0(0)	2(14.3)	0(0)	0(0)	3(11.1)	0(0)	0(0)
皮膚科/皮膚	8(61.5)	0(0)	0(0)	14(100.0)	2(14.3)	0(0)	22(81.5)	2(7.4)	0(0)
発疹/落屑	5(38.5)	0(0)	0(0)	10(71.4)	1(7.1)	0(0)	15(55.6)	1(3.7)	0(0)
手足皮膚反応	4(30.8)	0(0)	—	8(57.1)	2(14.3)	—	12(44.4)	2(7.4)	—
掻痒症	1(7.7)	0(0)	—	7(50.0)	0(0)	—	8(29.6)	0(0)	—
脱毛	3(23.1)	—	—	2(14.3)	—	—	5(18.5)	—	—
皮膚乾燥	0(0)	—	—	3(21.4)	—	—	3(11.1)	—	—
皮膚-その他	1(7.7)	0(0)	0(0)	1(7.1)	0(0)	0(0)	2(7.4)	0(0)	0(0)
消化管系	8(61.5)	0(0)	0(0)	11(78.6)	2(14.3)	0(0)	19(70.4)	2(7.4)	0(0)
下痢-人工肛門のない患者	8(61.5)	0(0)	0(0)	7(50.0)	1(7.1)	0(0)	15(55.6)	1(3.7)	0(0)
食欲不振	3(23.1)	0(0)	0(0)	3(21.4)	0(0)	0(0)	6(22.2)	0(0)	0(0)
消化管-その他	1(7.7)	0(0)	0(0)	2(14.3)	0(0)	0(0)	3(11.1)	0(0)	0(0)
口内炎/咽頭炎(口腔/咽頭粘膜炎)	0(0)	0(0)	0(0)	3(21.4)	0(0)	0(0)	3(11.1)	0(0)	0(0)
悪心	1(7.7)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(3.7)	0(0)	0(0)
嘔吐	1(7.7)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(3.7)	0(0)	0(0)
消化不良/胸やけ	1(7.7)	0(0)	—	0(0)	0(0)	—	1(3.7)	0(0)	—
便秘	0(0)	0(0)	0(0)	1(7.1)	0(0)	0(0)	1(3.7)	0(0)	0(0)
腹水(非悪性)	0(0)	0(0)	0(0)	1(7.1)	0(0)	0(0)	1(3.7)	0(0)	0(0)
肺炎	0(0)	0(0)	0(0)	1(7.1)	1(7.1)	0(0)	1(3.7)	1(3.7)	0(0)
出血	1(7.7)	0(0)	0(0)	2(14.3)	0(0)	0(0)	3(11.1)	0(0)	0(0)
吐血	1(7.7)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(3.7)	0(0)	0(0)
血尿(陰出血がない場合)	0(0)	0(0)	0(0)	1(7.1)	0(0)	0(0)	1(3.7)	0(0)	0(0)
出血-その他	0(0)	0(0)	0(0)	1(7.1)	0(0)	0(0)	1(3.7)	0(0)	0(0)
肝臓	1(7.7)	0(0)	0(0)	2(14.3)	2(14.3)	0(0)	3(11.1)	2(7.4)	0(0)
ビリルビン	1(7.7)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(3.7)	0(0)	0(0)
SGOT(AST)	0(0)	0(0)	0(0)	2(14.3)	2(14.3)	0(0)	2(7.4)	2(7.4)	0(0)
SGPT(ALT)	0(0)	0(0)	0(0)	1(7.1)	1(7.1)	0(0)	1(3.7)	1(3.7)	0(0)
代謝/検査	12(92.3)	5(38.5)	2(15.4)	12(85.7)	8(57.1)	3(21.4)	24(88.9)	13(48.1)	5(18.5)
リパーゼ	12(92.3)	5(38.5)	2(15.4)	12(85.7)	7(50.0)	3(21.4)	24(88.9)	12(44.4)	5(18.5)
アミラーゼ	7(53.8)	2(15.4)	0(0)	9(64.3)	1(7.1)	1(7.1)	16(59.3)	3(11.1)	1(3.7)
代謝/検査-その他	6(46.2)	3(23.1)	1(7.7)	9(64.3)	6(42.9)	0(0)	15(55.6)	9(33.3)	1(3.7)
低ナトリウム血症	1(7.7)	1(7.7)	0(0)	1(7.1)	1(7.1)	0(0)	2(7.4)	2(7.4)	0(0)
神経学	0(0)	0(0)	0(0)	1(7.1)	0(0)	0(0)	1(3.7)	0(0)	0(0)
めまい/ふらつき	0(0)	0(0)	0(0)	1(7.1)	0(0)	0(0)	1(3.7)	0(0)	0(0)
疼痛	1(7.7)	0(0)	0(0)	2(14.3)	0(0)	0(0)	3(11.1)	0(0)	0(0)
腹痛又は差し込み	1(7.7)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(3.7)	0(0)	0(0)
疼痛-その他	0(0)	0(0)	0(0)	2(14.3)	0(0)	0(0)	2(7.4)	0(0)	0(0)
腎/泌尿生殖器	0(0)	0(0)	0(0)	3(21.4)	0(0)	0(0)	3(11.1)	0(0)	0(0)
蛋白尿	0(0)	0(0)	0(0)	1(7.1)	0(0)	0(0)	1(3.7)	0(0)	0(0)
腎/泌尿生殖器-その他	0(0)	0(0)	0(0)	2(14.3)	0(0)	0(0)	2(7.4)	0(0)	0(0)

— : グレードの定義なし

【腎細胞癌・肝細胞癌】

腎細胞癌及び肝細胞癌に対する海外第Ⅲ相臨床試験における副作用<sup>2,3)</sup>

NCI-CTCAE ver3.0 カテゴリー/用語	腎細胞癌(N=451)				肝細胞癌(N=297)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
アレルギー/免疫	10(2.2)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0.3)	0(0)	0(0)	0(0)
アレルギー反応	3(0.7)	0(0)	0(0)	0(0)				
アレルギー性鼻炎	3(0.7)	—	—	—				
アレルギー—その他	3(0.7)	0(0)	0(0)	0(0)				
血管炎	1(0.2)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0.3)	0(0)	0(0)	0(0)
聴覚器/耳	6(1.3)	0(0)	0(0)	0(0)	2(0.7)	0(0)	0(0)	0(0)
耳鳴	5(1.1)	0(0)	0(0)	—	0(0)	0(0)	0(0)	—
聴覚器/耳—その他	1(0.2)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0.3)	0(0)	0(0)	0(0)
聴力(聴力障害評価プログラムなし)	0(0)	0(0)	0(0)	—	1(0.3)	0(0)	0(0)	—
血液/骨髄	17(3.8)	6(1.3)	1(0.2)	0(0)	20(6.7)	6(2.0)	2(0.7)	0(0)
ヘモグロビン減少	8(1.8)	3(0.7)	0(0)	0(0)	13(4.4)	4(1.3)	0(0)	0(0)
好中球減少	3(0.7)	1(0.2)	1(0.2)	0(0)	3(1.0)	0(0)	2(0.7)	0(0)
血小板減少	1(0.2)	1(0.2)	0(0)	0(0)	5(1.7)	2(0.7)	0(0)	0(0)
白血球減少	3(0.7)	1(0.2)	0(0)	0(0)	1(0.3)	1(0.3)	0(0)	0(0)
血液—その他	3(0.7)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0.3)	0(0)	0(0)	0(0)
不整脈	5(1.1)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0.3)	0(0)	0(0)	0(0)
心悸亢進	2(0.4)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0.3)	—	—	—
上室性不整脈—洞性頻脈	2(0.4)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
—心房細動	1(0.2)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
心臓全般	61(13.5)	11(2.4)	1(0.2)	1(0.2)	21(7.1)	7(2.4)	1(0.3)	0(0)
高血圧	57(12.6)	9(2.0)	1(0.2)	0(0)	15(5.1)	5(1.7)	0(0)	0(0)
心筋虚血/心筋梗塞*	2(0.4)	1(0.2)	0(0)	1(0.2)	2(0.7)	1(0.3)	1(0.3)	0(0)
低血圧	1(0.2)	0(0)	0(0)	0(0)	3(1.0)	0(0)	0(0)	0(0)
左室収縮機能不全	1(0.2)	1(0.2)	0(0)	0(0)				
左室拡張機能不全					1(0.3)	1(0.3)	0(0)	0(0)
心膜炎					1(0.3)	0(0)	0(0)	0(0)
凝固	2(0.4)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0.3)	1(0.3)	0(0)	0(0)
PPT延長	2(0.4)	0(0)	—	—				
INR					1(0.3)	1(0.3)	—	—
全身症状	137(30.4)	13(2.9)	0(0)	0(0)	83(27.9)	13(4.4)	3(1.0)	0(0)
疲労	109(24.2)	11(2.4)	0(0)	—	64(21.5)	9(3.0)	2(0.7)	—
体重減少	17(3.8)	2(0.4)	—	—	28(9.4)	5(1.7)	—	—
発汗	11(2.4)	—	—	—	8(2.7)	—	—	—
全身症状—その他	16(3.5)	0(0)	0(0)	0(0)	2(0.7)	0(0)	1(0.3)	0(0)
発熱(G 3以上の好中球減少なし)	12(2.7)	0(0)	0(0)	0(0)	6(2.0)	0(0)	0(0)	0(0)
不眠	7(1.6)	0(0)	0(0)	—	5(1.7)	0(0)	0(0)	—
悪寒戦慄	4(0.9)	0(0)	—	—	4(1.3)	0(0)	—	—
低体温	2(0.4)	0(0)	0(0)	0(0)				
皮膚科/皮膚	314(69.6)	35(7.8)	0(0)	0(0)	135(45.5)	29(9.8)	0(0)	0(0)
皮疹/落屑	172(38.1)	4(0.9)	0(0)	0(0)	47(15.8)	3(1.0)	0(0)	0(0)
手足の皮膚反応	130(28.8)	25(5.5)	—	—	63(21.2)	23(7.7)	—	—
脱毛	118(26.2)	—	—	—	41(13.8)	—	—	—
痒痒症	74(16.4)	1(0.2)	—	—	25(8.4)	0(0)	—	—
皮膚乾燥	47(10.4)	0(0)	—	—	24(8.1)	0(0)	—	—
皮膚科—その他	42(9.3)	0(0)	0(0)	0(0)	16(5.4)	3(1.0)	0(0)	0(0)
潮紅	32(7.1)	1(0.2)	—	—	6(2.0)	—	—	—
瘰癧	16(3.5)	2(0.4)	—	0(0)	4(1.3)	0(0)	—	0(0)
多形紅斑	11(2.4)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0.3)	0(0)	0(0)	0(0)
爪の変化	3(0.7)	0(0)	—	—	2(0.7)	0(0)	—	—
潰瘍	3(0.7)	0(0)	0(0)	0(0)	2(0.7)	0(0)	0(0)	0(0)
色素沈着	2(0.4)	—	—	—	0(0)	—	—	—
熱傷	2(0.4)	0(0)	0(0)	0(0)				
皮膚線条	2(0.4)	—	—	—				

—: グレードの定義なし

\* 腎細胞癌患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験において、グレード5(死亡)の「心筋虚血/心筋梗塞」が1例報告されました。本症例では本剤を約9ヵ月投与した後に重篤な心筋梗塞を発症し、その2日後に死亡に至りました。

## 腎細胞癌及び肝細胞癌に対する海外第Ⅲ相臨床試験における副作用：つづき

NCI-CTCAE ver3.0 カテゴリー / 用語	腎細胞癌(N=451)				肝細胞癌(N=297)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
光線過敏症	1(0.2)	1(0.2)	0(0)	0(0)				
放射性皮膚炎－化学放射線	1(0.2)	1(0.2)	0(0)	0(0)				
－放射線	1(0.2)	0(0)	0(0)	0(0)				
創傷合併症－非感染性	1(0.2)	1(0.2)	0(0)	0(0)				
硬結					1(0.3)	1(0.3)	—	—
出血斑					1(0.3)	—	—	—
毛細血管拡張症					1(0.3)	0(0)	—	—
<b>内分泌</b>	<b>7(1.6)</b>	<b>0(0)</b>	<b>0(0)</b>	<b>0(0)</b>	<b>2(0.7)</b>	<b>0(0)</b>	<b>0(0)</b>	<b>0(0)</b>
ほてり	7(1.6)	0(0)	—	—				
糖尿病					1(0.3)	0(0)	0(0)	0(0)
内分泌－その他					1(0.3)	0(0)	0(0)	0(0)
<b>消化管</b>	<b>247(54.8)</b>	<b>19(4.2)</b>	<b>0(0)</b>	<b>0(0)</b>	<b>164(55.2)</b>	<b>33(11.1)</b>	<b>0(0)</b>	<b>0(0)</b>
下痢	170(37.7)	10(2.2)	0(0)	0(0)	116(39.1)	25(8.4)	0(0)	0(0)
悪心	73(16.2)	1(0.2)	0(0)	0(0)	33(11.1)	1(0.3)	0(0)	0(0)
食欲不振	44(9.8)	2(0.4)	0(0)	0(0)	41(13.8)	1(0.3)	0(0)	0(0)
嘔吐	45(10.0)	2(0.4)	0(0)	0(0)	15(5.1)	3(1.0)	0(0)	0(0)
粘膜炎(診察所見)－口腔	28(6.2)	4(0.9)	0(0)	0(0)	12(4.0)	0(0)	0(0)	0(0)
－肛門	1(0.2)	0(0)	0(0)	0(0)				
－咽頭	1(0.2)	1(0.2)	0(0)	0(0)				
－食道					1(0.3)	0(0)	0(0)	0(0)
便秘	29(6.4)	0(0)	0(0)	0(0)	5(1.7)	0(0)	0(0)	0(0)
粘膜炎(機能/症状)－口腔	15(3.3)	0(0)	0(0)	0(0)	11(3.7)	1(0.3)	0(0)	0(0)
－咽頭					2(0.7)	0(0)	0(0)	0(0)
－大腸	1(0.2)	0(0)	0(0)	0(0)				
味覚変化	8(1.6)	—	—	—	7(2.4)	—	—	—
口内乾燥	7(1.6)	0(0)	—	—	7(2.4)	1(0.3)	—	—
消化管－その他	7(1.6)	1(0.2)	0(0)	0(0)	4(1.3)	0(0)	0(0)	0(0)
鼓腸放屁	7(1.6)	—	—	—	4(1.3)	—	—	—
胸やけ	7(1.6)	0(0)	—	—	4(1.3)	0(0)	—	—
嚥下障害	6(1.3)	0(0)	0(0)	0(0)	2(0.7)	0(0)	0(0)	0(0)
胃炎	6(1.3)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
脱水	1(0.2)	1(0.2)	0(0)	0(0)	4(1.3)	4(1.3)	0(0)	0(0)
痔核	2(0.4)	0(0)	0(0)	0(0)	2(0.7)	0(0)	0(0)	0(0)
腹部膨満	2(0.4)	0(0)	—	—	1(0.3)	0(0)	—	—
大腸炎	3(0.7)	1(0.2)	0(0)	0(0)				
小腸炎	2(0.4)	1(0.2)	0(0)	0(0)				
食道炎	2(0.4)	0(0)	0(0)	0(0)				
腹水					1(0.3)	1(0.3)	0(0)	0(0)
消化管潰瘍－胃					1(0.3)	1(0.3)	0(0)	0(0)
歯周	1(0.2)	0(0)	—	—				
唾液腺の変化	1(0.2)	0(0)	0(0)	—				
吸収不良					1(0.3)	0(0)	0(0)	0(0)
直腸炎					1(0.3)	0(0)	0(0)	0(0)
<b>出血</b>	<b>37(8.2)</b>	<b>2(0.4)</b>	<b>0(0)</b>	<b>0(0)</b>	<b>21(7.1)</b>	<b>2(0.7)</b>	<b>0(0)</b>	<b>2(0.7)</b>
血腫	17(3.8)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0.3)	0(0)	0(0)	0(0)
肺出血－鼻腔	3(0.7)	0(0)	0(0)	0(0)	9(3.0)	0(0)	0(0)	0(0)
－肺	1(0.2)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0.3)	0(0)	0(0)	0(0)
－気道-細分類不能	1(0.2)	1(0.2)	0(0)	0(0)				
出血－その他	11(2.4)	0(0)	0(0)	0(0)				
消化管出血－口腔	3(0.7)	0(0)	0(0)	0(0)	4(1.3)	0(0)	0(0)	0(0)
－直腸	2(0.4)	1(0.2)	0(0)	0(0)	1(0.3)	0(0)	0(0)	0(0)
－胃					2(0.7)	1(0.3)	0(0)	0(0)
－静脈瘤(食道)*					1(0.3)	0(0)	0(0)	1(0.3)

－：グレードの定義なし

\* 肝細胞癌患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験において、グレード5(死亡)の「消化管出血－静脈瘤(食道)」が1例報告されました。本症例では、本剤を約6週間本症例では、投与開始約6週間後に本剤は投与中止となり、投与中止6日後に食道静脈瘤からの出血を発症し、同日に死亡に至りました。

## 腎細胞癌及び肝細胞癌に対する海外第Ⅲ相臨床試験における副作用：つづき

NCI-CTCAE ver3.0 カテゴリ/用語	腎細胞癌(N=451)				肝細胞癌(N=297)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
- 上部消化管-細分類不能					1(0.3)	0(0)	0(0)	0(0)
- 腹部-細分類不能*					1(0.3)	0(0)	0(0)	1(0.3)
点状出血	1(0.2)	0(0)	—	—	1(0.3)	1(0.3)	—	—
泌尿生殖器出血-子宮	1(0.2)	0(0)	0(0)	0(0)				
- 膣	1(0.2)	0(0)	0(0)	0(0)				
中枢神経出血					1(0.3)	0(0)	0(0)	0(0)
肝胆腫	4(0.9)	0(0)	2(0.4)	0(0)	5(1.7)	2(0.7)	0(0)	0(0)
肝炎	3(0.7)	0(0)	2(0.4)	0(0)	1(0.3)	0(0)	0(0)	0(0)
肝機能障害	1(0.2)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0.3)	1(0.3)	0(0)	0(0)
肝胆腫-その他					2(0.7)	1(0.3)	0(0)	0(0)
胆嚢炎					1(0.3)	0(0)	0(0)	0(0)
感染	16(3.5)	2(0.4)	0(0)	0(0)	12(4.0)	2(0.7)	0(0)	0(0)
感染-その他	7(1.6)	1(0.2)	0(0)	0(0)	2(0.7)	0(0)	0(0)	0(0)
G0-2の好中球減少を伴う感染								
- 口腔-歯肉(歯肉炎)	1(0.2)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0.3)	0(0)	0(0)	0(0)
- 皮膚(蜂巣炎)	2(0.4)	0(0)	0(0)	0(0)				
- 口唇/口周囲	1(0.2)	0(0)	0(0)	0(0)				
- 眼-細分類不能	1(0.2)	0(0)	0(0)	0(0)				
- 肺(肺炎)	1(0.2)	1(0.2)	0(0)	0(0)				
- 鼻周囲	1(0.2)	0(0)	0(0)	0(0)				
- 腹部-細分類不能					1(0.3)	1(0.3)	0(0)	0(0)
- 結膜					1(0.3)	0(0)	0(0)	0(0)
- 鼻					1(0.3)	0(0)	0(0)	0(0)
感染(臨床的に確認)								
- 肺(肺炎)					2(0.7)	1(0.3)	0(0)	0(0)
- 気管支					1(0.3)	0(0)	0(0)	0(0)
- 粘膜					1(0.3)	0(0)	0(0)	0(0)
- 頸部-細分類不能					1(0.3)	0(0)	0(0)	0(0)
- 陰茎					1(0.3)	0(0)	0(0)	0(0)
- 皮膚(蜂巣炎)					1(0.3)	0(0)	0(0)	0(0)
G3-4の好中球減少を伴う感染 (臨床的に確認)								
- 眼-細分類不能	1(0.2)	0(0)	0(0)	0(0)				
- 副鼻腔	1(0.2)	0(0)	0(0)	0(0)				
- 上気道-細分類不能	1(0.2)	0(0)	0(0)	0(0)				
- 尿路-細分類不能	1(0.2)	0(0)	0(0)	0(0)				
好中球数不明の感染								
- 肺(肺炎)	1(0.2)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
- 尿路-細分類不能	1(0.2)	0(0)	0(0)	0(0)				
- 口腔-歯肉(歯肉炎)					1(0.3)	0(0)	0(0)	0(0)
感染性大腸炎					1(0.3)	0(0)	0(0)	0(0)
リンパ管	6(1.3)	2(0.4)	0(0)	0(0)	2(0.7)	0(0)	0(0)	0(0)
浮腫：四肢	5(1.1)	2(0.4)	0(0)	0(0)	2(0.7)	0(0)	0(0)	0(0)
皮膚の変化(リンパ浮腫)	1(0.2)	—	—	—				
代謝/臨床検査値	19(4.2)	6(1.3)	3(0.7)	0(0)	19(6.4)	12(4.0)	0(0)	0(0)
リパーゼ上昇	5(1.1)	4(0.9)	1(0.2)	—	4(1.3)	2(0.7)	0(0)	—
AST上昇	2(0.4)	0(0)	0(0)	—	5(1.7)	5(1.7)	0(0)	—
ビリルビン(高ビリルビン血症)	1(0.2)	0(0)	0(0)	—	6(2.0)	5(1.7)	0(0)	—
ALT上昇	2(0.4)	0(0)	0(0)	—	2(0.7)	2(0.7)	0(0)	—
アルカリフォスファターゼ上昇	4(0.9)	1(0.2)	0(0)	—	0(0)	0(0)	0(0)	—
アミラーゼ上昇	4(0.9)	2(0.4)	0(0)	—	0(0)	0(0)	0(0)	—
クレアチニン	1(0.2)	1(0.2)	0(0)	0(0)	2(0.7)	0(0)	0(0)	0(0)
低ナトリウム血症	3(0.7)	0(0)	2(0.4)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
高カルシウム血症	1(0.2)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0.3)	0(0)	0(0)	0(0)

—：グレードの定義なし

\* 肝細胞癌患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験において、グレード5(死亡)の「消化管出血-腹部-細分類不能」が1例報告されました。本症例では、本剤を約8ヵ月間投与した後に重篤な腹部消化管出血を発症し、同日に死亡に至りました。

腎細胞癌及び肝細胞癌に対する海外第Ⅲ相臨床試験における副作用：つづき

NCI-CTCAE ver3.0 カテゴリー / 用語	腎細胞癌(N=451)				肝細胞癌(N=297)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
高尿酸血症	1(0.2)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0.3)	0(0)	0(0)	0(0)
低カリウム血症	1(0.2)	1(0.2)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
低アルブミン血症	1(0.2)	1(0.2)	—	0(0)				
低マグネシウム血症					1(0.3)	1(0.3)	0(0)	0(0)
代謝/検査-その他					1(0.3)	1(0.3)	0(0)	0(0)
高カリウム血症	1(0.2)	0(0)	0(0)	0(0)				
血清重炭酸塩値低下	1(0.2)	0(0)	0(0)	0(0)				
低カルシウム血症	1(0.2)	0(0)	0(0)	0(0)				
低血糖	1(0.2)	0(0)	0(0)	0(0)				
高血糖	1(0.2)	0(0)	0(0)	0(0)				
低リン酸血症					1(0.3)	0(0)	0(0)	0(0)
CPK					1(0.3)	0(0)	0(0)	0(0)
<b>筋骨格/軟部組織</b>	<b>14(3.1)</b>	<b>2(0.4)</b>	<b>0(0)</b>	<b>0(0)</b>	<b>15(5.1)</b>	<b>1(0.3)</b>	<b>0(0)</b>	<b>0(0)</b>
筋骨格-その他	7(1.6)	0(0)	0(0)	0(0)	12(4.0)	0(0)	0(0)	0(0)
関節炎	4(0.9)	2(0.4)	0(0)	0(0)				
筋脱力(非神経性)-全身	1(0.2)	0(0)	0(0)	0(0)	2(0.7)	1(0.3)	0(0)	0(0)
関節機能	2(0.4)	0(0)	0(0)	—				
軟部組織壊死-下肢					1(0.3)	0(0)	0(0)	0(0)
<b>神経</b>	<b>77(17.1)</b>	<b>3(0.7)</b>	<b>1(0.2)</b>	<b>0(0)</b>	<b>21(7.1)</b>	<b>2(0.7)</b>	<b>1(0.3)</b>	<b>0(0)</b>
神経障害:感覚性	54(12.0)	1(0.2)	0(0)	0(0)	7(2.4)	0(0)	0(0)	0(0)
:運動性	3(0.7)	0(0)	0(0)	0(0)				
:脳神経								
-第Ⅶ脳神経聴覚及び平衡感覚	1(0.2)	0(0)	0(0)	0(0)				
-第Ⅸ脳神経咽頭の運動: 耳、咽頭、舌の知覚	1(0.2)	0(0)	0(0)	0(0)				
めまい	4(0.9)	0(0)	0(0)	—	7(2.4)	0(0)	0(0)	—
神経-その他	6(1.3)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0.3)	0(0)	0(0)	0(0)
気分変動-鬱	5(1.1)	1(0.2)	1(0.2)	0(0)				
-不安	2(0.4)	1(0.2)	0(0)	0(0)				
振戦	1(0.2)	0(0)	0(0)	—	1(0.3)	0(0)	0(0)	—
喉頭神経	2(0.4)	0(0)	0(0)	0(0)				
傾眠	1(0.2)	0(0)	0(0)	0(0)	2(0.7)	0(0)	1(0.3)	0(0)
失神					2(0.7)	2(0.7)	0(0)	0(0)
不随意運動	1(0.2)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
認知障害	1(0.2)	0(0)	0(0)	0(0)				
言語障害	1(0.2)	0(0)	0(0)	—				
精神病	1(0.2)	0(0)	0(0)	0(0)				
神経障害:運動性					1(0.3)	0(0)	0(0)	0(0)
痙攣					1(0.3)	0(0)	1(0.3)	0(0)
錯乱					1(0.3)	0(0)	0(0)	0(0)
<b>眼球/視覚</b>	<b>3(0.7)</b>	<b>1(0.2)</b>	<b>0(0)</b>	<b>0(0)</b>	<b>4(1.3)</b>	<b>0(0)</b>	<b>0(0)</b>	<b>0(0)</b>
眼球-その他	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	2(0.7)	0(0)	0(0)	0(0)
網膜症	1(0.2)	1(0.2)	0(0)	—				
なみだ目	1(0.2)	0(0)	—	—				
角結膜疾患	1(0.2)	0(0)	—	—				
かすみ目					1(0.3)	0(0)	0(0)	—
羞明					1(0.3)	0(0)	0(0)	—
<b>疼痛</b>	<b>106(23.5)</b>	<b>6(1.3)</b>	<b>0(0)</b>	<b>0(0)</b>	<b>69(23.2)</b>	<b>9(3.0)</b>	<b>0(0)</b>	<b>0(0)</b>
-腹部-細分類不能	18(4.0)	0(0)	0(0)	—	24(8.1)	6(2.0)	0(0)	—
-頭部/頭痛	27(6.0)	0(0)	0(0)	—	13(4.4)	0(0)	0(0)	—
-筋肉	17(3.8)	0(0)	0(0)	—	7(2.4)	0(0)	0(0)	—
-関節	19(4.2)	1(0.2)	0(0)	—	5(1.7)	1(0.3)	0(0)	—
-四肢	11(2.4)	1(0.2)	0(0)	—	4(1.3)	1(0.3)	0(0)	—
-その他	10(2.2)	1(0.2)	0(0)	—	4(1.3)	0(0)	0(0)	—

—: グレードの定義なし

腎細胞癌及び肝細胞癌に対する海外第Ⅲ相臨床試験における副作用：つづき

NCI-CTCAE ver3.0 カテゴリー / 用語	腎細胞癌(N=451)				肝細胞癌(N=297)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
- 胃	1(0.2)	0(0)	0(0)	—	10(3.4)	0(0)	0(0)	—
- 背部	7(1.6)	0(0)	0(0)	—	3(1.0)	1(0.3)	0(0)	—
- 骨	6(1.3)	0(0)	0(0)	—	3(1.0)	1(0.3)	0(0)	—
- 口腔	3(0.7)	0(0)	0(0)	—	2(0.7)	0(0)	0(0)	—
- 咽喉/咽頭/喉頭	2(0.4)	0(0)	0(0)	—	3(1.0)	0(0)	0(0)	—
- 腫瘍痛	4(0.9)	2(0.4)	0(0)	—	—	—	—	—
- 頭皮	3(0.7)	0(0)	0(0)	—	1(0.3)	0(0)	0(0)	—
- 胸壁	2(0.4)	1(0.2)	0(0)	—	1(0.3)	0(0)	0(0)	—
- 胸部/胸郭-細分類不能	1(0.2)	0(0)	0(0)	—	2(0.7)	0(0)	0(0)	—
- 神経痛/末梢神経	2(0.4)	0(0)	0(0)	—	1(0.3)	0(0)	0(0)	—
- 皮膚	2(0.4)	0(0)	0(0)	—	1(0.3)	0(0)	0(0)	—
- 顔面	1(0.2)	0(0)	0(0)	—	1(0.3)	0(0)	0(0)	—
- 歯科/歯/歯周(歯根膜)	2(0.4)	0(0)	0(0)	—	—	—	—	—
- 喉頭	—	—	—	—	2(0.7)	0(0)	0(0)	—
- 外耳	1(0.2)	0(0)	0(0)	—	—	—	—	—
- 腸	1(0.2)	0(0)	0(0)	—	—	—	—	—
- 中耳	1(0.2)	0(0)	0(0)	—	—	—	—	—
- 乳房	1(0.2)	0(0)	0(0)	—	—	—	—	—
- 肛門	—	—	—	—	1(0.3)	1(0.3)	0(0)	—
- 頸部	—	—	—	—	1(0.3)	1(0.3)	0(0)	—
- 口腔-歯肉	—	—	—	—	1(0.3)	0(0)	0(0)	—
- 肝	—	—	—	—	1(0.3)	0(0)	0(0)	—
- 尿道	—	—	—	—	1(0.3)	0(0)	0(0)	—
<b>肺/上気道</b>	<b>29(6.4)</b>	<b>3(0.7)</b>	<b>0(0)</b>	<b>0(0)</b>	<b>28(9.4)</b>	<b>2(0.7)</b>	<b>0(0)</b>	<b>0(0)</b>
声の変化	9(2.0)	0(0)	0(0)	0(0)	17(5.7)	0(0)	0(0)	0(0)
呼吸困難(息切れ)	10(2.2)	1(0.2)	0(0)	0(0)	6(2.0)	1(0.3)	0(0)	0(0)
咳	8(1.8)	1(0.2)	—	—	3(1.0)	1(0.3)	—	—
肺-その他	1(0.2)	0(0)	0(0)	0(0)	2(0.7)	0(0)	0(0)	0(0)
鼻腔/副鼻腔の反応	3(0.7)	0(0)	0(0)	0(0)	—	—	—	—
肺臓炎	2(0.4)	1(0.2)	0(0)	0(0)	—	—	—	—
無気肺	1(0.2)	0(0)	0(0)	0(0)	—	—	—	—
気管支痙攣	1(0.2)	0(0)	0(0)	0(0)	—	—	—	—
吃逆	—	—	—	—	1(0.3)	0(0)	—	—
<b>腎/泌尿生殖器</b>	<b>2(0.4)</b>	<b>0(0)</b>	<b>0(0)</b>	<b>0(0)</b>	<b>2(0.7)</b>	<b>0(0)</b>	<b>0(0)</b>	<b>1(0.3)</b>
頻尿	1(0.2)	0(0)	—	—	1(0.3)	0(0)	—	—
尿失禁	1(0.2)	0(0)	0(0)	—	—	—	—	—
腎不全*	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0.3)	0(0)	0(0)	1(0.3)
<b>性/生殖機能</b>	<b>12(2.7)</b>	<b>1(0.2)</b>	<b>0(0)</b>	<b>0(0)</b>	<b>2(0.7)</b>	<b>0(0)</b>	<b>0(0)</b>	<b>0(0)</b>
勃起障害	5(1.1)	0(0)	—	—	—	—	—	—
女性化乳房	3(0.7)	0(0)	—	—	1(0.3)	0(0)	—	—
膣粘膜炎	1(0.2)	1(0.2)	0(0)	—	—	—	—	—
月経不順	1(0.2)	0(0)	—	—	—	—	—	—
膣炎	1(0.2)	0(0)	0(0)	—	—	—	—	—
性欲	1(0.2)	—	—	—	—	—	—	—
乳頭/乳輪の変型	—	—	—	—	1(0.3)	0(0)	—	—
<b>症候群</b>	<b>5(1.1)</b>	<b>0(0)</b>	<b>0(0)</b>	<b>0(0)</b>	<b>1(0.3)</b>	<b>0(0)</b>	<b>0(0)</b>	<b>0(0)</b>
感冒様症候群	5(1.1)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0.3)	0(0)	0(0)	0(0)
<b>血管</b>	<b>3(0.7)</b>	<b>0(0)</b>	<b>1(0.2)</b>	<b>0(0)</b>	<b>5(1.7)</b>	<b>0(0)</b>	<b>2(0.7)</b>	<b>1(0.3)</b>
末梢動脈虚血	1(0.2)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0.3)	0(0)	1(0.3)	0(0)
静脈炎	1(0.2)	—	—	—	1(0.3)	—	—	—
血栓症/血栓/塞栓症	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0.3)	0(0)	1(0.3)	0(0)
血栓症/塞栓症(血管内挿入)	1(0.2)	0(0)	1(0.2)	0(0)	—	—	—	—
血管-その他	1(0.2)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

— : グレードの定義なし

\* 肝細胞癌患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験において、グレード5(死亡)の「腎不全」が1例報告されました。本症例では、本剤を約2ヵ月間投与した後に重篤な急性腎不全を発症し、同日に死亡に至りました。

腎細胞癌及び肝細胞癌に対する海外第Ⅲ相臨床試験における副作用：つづき

NCI-CTCAE ver3.0 カテゴリ/用語	腎細胞癌(N=451)				肝細胞癌(N=297)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
内臓動脈虚血*					1(0.3)	0(0)	0(0)	1(0.3)
動脈損傷-下肢					1(0.3)	0(0)	0(0)	0(0)
その他					2(0.7)	1(0.3)	0(0)	0(0)
その他					2(0.7)	1(0.3)	0(0)	0(0)

－：グレードの定義なし

\* 肝細胞癌患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験において、グレード5(死亡)の「内臓動脈虚血」が1例報告されました。本症例では、本剤を約2カ月間投与した後に重篤な腸間膜虚血を発症し、その11日後に死亡に至りました。

2) Escudier, B. et al. : *N. Engl. J. Med.*, 356, 125 (2007)

3) Llovet, J. M. et al. : *N. Engl. J. Med.*, 359, 378 (2008)

8-5. 基礎疾患, 合併症, 重症  
度及び手術の有無等背景  
別の副作用発現頻度

(1) 全身状態別の副作用発現頻度<sup>42)</sup>

腎細胞癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験では, ECOG PSが0あるいは1の患者を組み入れた. PS別の特定副作用発現率を検討した結果, 発疹及び感覚性神経障害はPS0の患者で多く報告されたが, それ以外の特定副作用についてはPS1との間に大きな差はなかった. これは, ベースラインで癌に関連した症状があるPS1に比べて, PS0の患者は症状が少なく, 新たに発現した副作用が多く報告される傾向があった可能性が考えられる. また, PS0ではPS1に比べてPFSが長かったため, 投薬期間が長期にわたったため副作用を観察する期間が多かった可能性があると考えられる.

国内第Ⅱ相臨床試験における特定副作用のECOG PS別発現率  
(安全性解析対象例)

NCI-CTCAE ver3.0 用語	ECOG PS	副作用	
		n/N	(%)
すべての副作用	0	98/102	(96.1)
	1	29/29	(100)
高血圧	0	28/102	(27.5)
	1	8/29	(27.6)
皮疹	0	41/102	(40.2)
	1	8/29	(27.6)
手足の皮膚反応	0	56/102	(54.9)
	1	16/29	(55.2)
脱毛	0	39/102	(38.2)
	1	12/29	(41.4)
皮膚科-その他	0	8/102	(7.8)
	1	1/29	(3.4)
痒痒症	0	12/102	(11.8)
	1	2/29	(6.9)
潮紅	0	2/102	(2.0)
	1	3/29	(10.3)
下痢	0	34/102	(33.3)
	1	10/29	(34.5)
粘膜炎(診察所見)-口腔	0	3/102	(2.9)
	1	1/29	(3.4)
神経障害: 感覚性	0	7/102	(6.9)
	1	0/29	(0.0)
アミラーゼ上昇	0	38/102	(37.3)
	1	12/29	(41.4)
リパーゼ上昇	0	53/102	(52.0)
	1	20/29	(69.0)

42) バイエル薬品社内資料 [NEX0264]

(2) 腎機能別の副作用発現頻度<sup>43)</sup>

ベースラインのクレアチニン・クリアランス30mL/minを腎機能障害ありと定義して, 腎機能と副作用発現頻度について検討した. その結果, 腎細胞癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験においては腎機能障害のある症例が存在しなかった. 腎細胞癌を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験および第Ⅲ相臨床試験のソラフェニブ群では, 腎機能障害のある症例は各試験で1例ずつ存在した. 1例は重篤な有害事象が発現したが, ソラフェニブと関連しないと考えられ, もう1例で認められた副作用はグレード1のもののみで, 重篤なものはみられなかった.

肝癌患者を対象とした海外第Ⅰ相臨床試験において, 腎機能障害の有無は薬物動態学的パラメータに大きな影響を与えない(「Ⅶ.1.1-6(2)腎機能と曝露量の関係」の項参照)こともあり, 腎機能障害の有無はソラフェニブの安全性プロファイルに大きく影響しないと考えられる.

43) バイエル薬品社内資料 [NEX0265]

(3) 肝機能別の副作用発現頻度<sup>44)</sup>

国内で実施した肝細胞癌患者を対象とした国内第 I 相臨床試験において、Child-Pugh A 患者および Child-Pugh B 患者の間で安全性プロファイルに差は認められなかった。肝細胞癌患者を対象とした海外第 II 相臨床試験においても、Child Pugh A 患者および Child-Pugh B 患者との間で安全性プロファイルに差は認められず、軽～中等度の肝機能障害患者におけるソラフェニブの安全性プロファイルは肝機能正常患者と大きく変わるものではないと考えられた。

44) バイエル薬品社内資料 [NEX0266]

(4) 前治療のレジメン数別の副作用発現頻度<sup>45)</sup>

腎細胞癌に対する国内第 II 相臨床試験では、前治療を 1 レジメン以上 3 レジメンまでを許容した。レジメン数別 (1 レジメン, 2 レジメン以上) の特定副作用発現率を検討した結果、手足症候群、脱毛、下痢は、2 レジメン以上の治療歴を有する患者で多く報告され、潮紅は前治療 1 レジメンの患者で発現頻度が高かった。しかしながら、概して特定副作用の発現率に前治療レジメン数による明らかな差は認められなかった。

国内第 II 相臨床試験における特定副作用の前治療レジメン数別発現率  
(安全性解析対象例)

NCI-CTCAE ver3.0 用語	前治療 レジメン	副作用	
		n/N	(%)
すべての副作用	1	44/47	(93.6)
	≥ 2	83/84	(98.8)
高血圧	1	13/47	(27.7)
	≥ 2	23/84	(27.4)
皮疹	1	18/47	(38.3)
	≥ 2	31/84	(36.9)
手足の皮膚反応	1	23/47	(48.9)
	≥ 2	49/84	(58.3)
脱毛	1	16/47	(34.0)
	≥ 2	35/84	(41.7)
皮膚科 - その他	1	4/47	(8.5)
	≥ 2	5/84	(6.0)
痒痒症	1	5/47	(10.6)
	≥ 2	9/84	(10.7)
潮紅	1	4/47	(8.5)
	≥ 2	1/84	(1.2)
下痢	1	14/47	(29.8)
	≥ 2	30/84	(35.7)
粘膜炎 (診察所見) - 口腔	1	2/47	(4.3)
	≥ 2	2/84	(2.4)
神経障害: 感覚性	1	3/47	(6.4)
	≥ 2	4/84	(4.8)
アミラーゼ上昇	1	19/47	(40.4)
	≥ 2	31/84	(36.9)
リパーゼ上昇	1	28/47	(59.6)
	≥ 2	45/84	(53.6)

45) バイエル薬品社内資料 [NEX0267]

注) 本薬の承認された効能・効果は「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」、用法・用量は「1 回 400mg を 1 日 2 回経口投与」です。

(5) 併用薬別の副作用発現頻度<sup>46)</sup>

国内第Ⅱ相臨床試験，海外第Ⅱ，Ⅲ相臨床試験において，ビタミン K 拮抗薬および CYP3A4 阻害薬を併用した患者と併用していない患者の副作用の発現率に差は認められなかった。

46) バイエル薬品社内資料 [NEX0268]

8-6. 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者には本剤の投与は行わないこと

9. 高齢者への投与

高齢者への投与

本剤の臨床試験成績から，高齢者に対する用量調節の必要性を示唆する所見はみられていない。しかし，一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

【解説】 臨床試験成績から，高齢者に対する用量調節の必要性を示唆する所見は認められていない。しかし，一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いことから，高齢者に本剤を投与する際は，慎重に投与を行うこと。

臨床試験において，年齢と本剤の曝露量との関係について検討したが，明らかな関係は認められなかった。

腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験において特定有害事象について年齢別の発現率をみると，高血圧，粘膜炎 - 口腔，アミラーゼ上昇，及びリパーゼ上昇は年齢とともに発現率が高くなる傾向がみられた。また，65歳以上と65歳未満の患者間で発現率の差が特に大きかった有害事象は，高血圧及びリパーゼ上昇であった。

10. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また妊娠可能な女性に対しては，投与中及び投与中止後少なくとも2週間は有効な避妊を行うよう指導すること。〔動物実験(ラット，ウサギ)でヒトの臨床用量を下回る用量で胚・胎児毒性及び催奇形作用が報告されている。〕

【解説】 動物試験(ラット，ウサギ)において胚・胎児毒性(着床後死亡率の増加，生存胎児数の減少など)及び催奇形性が認められている(「Ⅸ. 2. 2-3 生殖発生毒性試験」の項参照)。胚・胎児発生の最小毒性量はラット1mg/kg/日(6 mg/m<sup>2</sup>/日に相当)，ウサギ3mg/kg/日(36mg/m<sup>2</sup>/日に相当)<sup>47,48)</sup>で，これは体表面積当りに換算したヒトの臨床用量500mg/m<sup>2</sup>を下回る用量であり，妊婦に対する本剤の安全性を検討する臨床試験は行われていない。

したがって，妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して本剤の投与は行わないこと。また，妊娠可能な女性に対しては，本剤投与中及び投与中止後少なくとも2週間は有効な避妊を行うように指導すること。

47) Klaus, A. M. et al.: バイエル薬品社内資料 [ラットにおける生殖発生毒性試験] (2004) [NEX0180]

48) Langewische, F. W. et al.: バイエル薬品社内資料 [ウサギにおける生殖発生毒性試験] (2004) [NEX0181]

(2) 授乳中の女性への投与は避けること。やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験(ラット, 経口)で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

〔解説〕 動物試験(ラット, 経口投与)で本剤の乳汁中への移行が報告されていることから(「Ⅶ. 4. 4-3乳汁への移行性」の項参照), ヒトにおいても母乳へ移行する可能性が示唆される。授乳中の女性への本剤の投与は避けること。また, やむを得ず本剤を投与する場合には授乳を中止するように指導すること。

哺育中の Wistar 系ラット(分娩後 8~10 日目)に [<sup>14</sup>C] ソラフェニブ 5 mg/kg (30 mg/m<sup>2</sup> に相当) を単回経口投与し, 投与後 32 時間までの血漿中及び乳汁中の総放射能濃度を測定した。

総放射能は乳汁中へ移行し, 投与後 32 時間までに投与量の約 27.3% の総放射能が乳汁から回収された。乳汁中総放射能の AUC は母動物の血漿中総放射能よりも高く, 血漿に対する乳汁中の AUC 比は 4.9 であった。ヒトにおける乳汁中移行に関するデータはないが, ラットと同様にヒトにおいても母乳へ移行する可能性が考えられる。

## 11. 小児等への投与

### 小児等への投与

低出生体重児, 新生児, 乳児, 幼児又は小児に対する安全性は確立していない。〔小児等に対する使用経験がない。動物実験で成長段階の若齢イヌに骨及び歯への影響が報告されている。〕

〔解説〕 臨床試験では 16 歳未満の患者は除外されており, また, 大部分の臨床試験実施計画書では 18 歳未満の患者の組み入れが除外された。従って, 小児等における本剤の有効性, 安全性は検討されていない。

若齢イヌにおける 4 週間投与試験の 30mg/kg/日 (600mg/m<sup>2</sup>/日に相当, 体表面積当りに換算した臨床用量 500mg/m<sup>2</sup> の 1.2 倍) 以上で大腿骨骨端軟骨板の肥厚及び歯の象牙質変性が, 60mg/kg/日 (1200mg/m<sup>2</sup>/日に相当) で骨端軟骨板近傍の骨髓低細胞がみられた<sup>49)</sup>。なお, 10mg/kg (200mg/m<sup>2</sup> に相当) 群の 1 例にも軽度の象牙質変性が認められた。成犬ではこのような作用は認められなかった。

49) Ruf, J. et al.: バイエル薬品社内資料 [イヌにおける反復投与毒性試験] (2000) [NEX0182]

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

「Ⅶ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8. 副作用」の項参照

### 13. 過量投与

#### 過量投与

国外臨床試験において投与された最高用量は、800mg 1日2回である。この際に観察された副作用は主として下痢と皮膚障害であった。過量投与が疑われた場合には、投与を中止し、症状に応じ適切な処置を行うこと。

[解説] 国内第I相試験では600mg 1日2回までの用量(1日1200mg)が、国外第I相試験では800mg 1日2回までの用量(1日1600mg)が検討された。これらの試験において観察された主な副作用は、下痢、皮膚障害、疲労であった。過量投与が疑われた場合は投与を中止し、症状に応じて適切な処置を行うこと。なお、臨床試験において、意図的もしくは偶発的な本剤の過量投与は報告されていない。

### 14. 適用上の注意

#### 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

[解説] PTPシートの誤飲対策の為に設定した(平成8年3月27日付、日薬連発第240号、304号)。

患者がPTPシートをそのまま服用し、食道や気管を損傷するという事故例が増加してきたことに伴い、日本気管食道科学学会からその対応について検討するよう日本製薬団体連合会等に要望があった。これを受けて、日本製薬団体連合会の自主申し合わせ事項として、業界の統一した対応に基づき上記内容を記載している。

### 15. その他の注意

#### その他の注意

(1) 本剤投与後にケラトアkantoma、皮膚扁平上皮癌が発生したとの報告がある。

[解説] 本剤における臨床試験及び海外の市販後において、重篤な有害事象としてケラトアkantomaや皮膚扁平上皮癌を含む皮膚の過角化病変が報告されている。2007年4月17日時点で、重篤な有害事象データベースに集積した症例の中で、非黒色腫皮膚病変を有する症例が48例認められた。このうち、36例は扁平上皮癌を有しており、8例はケラトアkantoma、5例は基底細胞癌、1例はボーエン病であった。また、2007年4月17日現在の臨床試験及び市販後に本剤投与を受けた推定総患者数から推定すると、少なくとも1箇所以上の非黒色腫皮膚癌(扁平上皮癌、基底細胞癌)の発症は10万患者年あたり198例、少なくとも1箇所以上の扁平上皮癌の発症は10万患者年あたり175例であった。

一般的に知られている皮膚扁平上皮癌発症率<sup>50,51)</sup>と、本剤投与と患者における発症率に大きな違いはないが、本剤投与とこれら皮膚病変発症との関連性は現時点では明らかではなく、完全に排除できないことから、本項に、ケラトアkantoma及び皮膚扁平上皮癌が発生したとの報告がある旨を記載した。

50) Athas, WF, et al.: *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 12, 1105 (2003)

51) Buettner, PG, et al.: *Int. J. Cancer*, 78(5): 587 (1998)

注) 本薬の承認された効能・効果は「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」、用法・用量は「1回400mgを1日2回経口投与」です。

(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。

[解説] 動物(ラット及びイヌ)における反復投与毒性試験の結果、生殖機能及び受胎能に障害を及ぼす可能性が示されている。

反復投与毒性試験の病理組織学的検査では、ラット4週間投与試験の5mg/kg/日(30mg/m<sup>2</sup>/日に相当)以上で黄体の中心壊死がみられ、25mg/kg/日(150mg/m<sup>2</sup>/日に相当、体表面積当りに換算した臨床用量500mg/m<sup>2</sup>の0.3倍)以上で精巣の精細管変性、精巣上体の精子減少並びに前立腺、精囊腺、卵巣及び子宮の発育遅滞が認められた<sup>52)</sup>。なお、1及び5mg/kg(6及び30mg/m<sup>2</sup>に相当)群の各1例にも精巣の精細管変性がみられた。また、ラット13週間投与試験の5mg/kg/日(30mg/m<sup>2</sup>に相当)で卵胞の成熟抑制が認められた<sup>53)</sup>。イヌでも12ヵ月間投与試験の30mg/kg/日(600mg/m<sup>2</sup>/日に相当)以上で精巣の精細管変性がみられ、60mg/kg/日(1200mg/m<sup>2</sup>/日に相当)で精巣上体の精子減少が認められた<sup>54)</sup>。

52) Renhof, M. et al.: バイエル薬品社内資料「ラットにおける反復投与毒性試験」(2000) [NEX0183]

53) Wahle, B. S.: バイエル薬品社内資料「ラットにおける反復投与毒性試験」(2003) [NEX0184]

54) Wetzig, H. et al.: バイエル薬品社内資料「イヌにおける反復投与毒性試験」(2004) [NEX0185]

## 16. その他

特になし

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### 1-1. 薬効薬理試験

(「VI薬効薬理に関する項目」を参照)

#### 1-2. 副次的薬理試験

該当しない

#### 1-3. 安全性薬理試験

ラット及びイスを用いた *in vivo* 及び *in vitro* 試験により安全性薬理試験を実施した<sup>55)</sup>.

##### (1) 心血管系及び呼吸器に及ぼす影響

- ・ *in vitro* hERG チャンネルアッセイで、1～10 $\mu$ M のソラフェニブによりカリウム電流が阻害される傾向がみられたが、対照群と統計学的有意差はなかった。
- ・ 摘出したウサギプルキンエ線維を用いた活動電位持続時間の測定では APD<sub>90</sub> がわずかに延長し、ソラフェニブ 10 $\mu$ M では有意に延長した ( $p < 0.05$ : one-way ANOVA with Dunnett's multiple comparisons test)。
- ・ 麻酔イスにソラフェニブ 44mg/kg まで単回十二指腸内投与したとき、肺機能、血行動態、心収縮及び心電図に対して特に問題となる作用は認められず、QTc 間隔に対する影響は認められなかった。

##### (2) 中枢神経系に及ぼす影響

- ・ ラットにソラフェニブ 22, 73 及び 220mg/kg を単回投与したところ、数例のラットで一過性の振戦が観察されたが、自発運動量、体温、痙攣誘発、抗痙攣作用、鎮痛作用及びヘキシソバルビタール麻酔に対する作用は認められなかった。

##### (3) その他の影響

- ・ ラットにソラフェニブ 22, 73 及び 220mg/kg を単回投与し、腎・泌尿器系、血液学的パラメータ、血糖及び胃腸管系に及ぼす影響を検討した。
  - 腎・泌尿器系及び血液学的パラメータに及ぼす影響：尿量、ナトリウム及び塩素が用量依存的に減少し、尿量は最大で 56%減少した。この尿量減少に伴い、赤血球数、ヘマトクリット及び総ヘモグロビンが低下した。
  - 血糖に及ぼす影響：血糖値はわずかに低下し、非絶食ラットで最大約 21%低下した。
  - 胃腸管系に及ぼす影響：ラットで消化管運動に対する作用は認められなかった。また、モルモット摘出回腸に対しても影響を及ぼさなかった。

55) バイエル薬品社内資料 [NEX0269]

#### 1-4. その他の薬理試験

特になし

2. 毒性試験

2-1. 単回投与毒性試験 <sup>56)</sup>

動物種	概略の致死量 (mg/kg)
ラット及びマウス	> 1,460
イヌ	> 120 (液剤), 1,000 (原末)

56) バイエル薬品社内資料.

2-2. 反復投与毒性試験

ラットに対する反復投与毒性試験

試験期間	投与方法	無毒性量
4週間投与, 4週間回復 <sup>52)</sup>	1, 5, 25, 125mg/kg 1日1回経口投与	1mg/kg/日未満
13週間投与, 4週間回復 <sup>53)</sup>	1, 5, 25mg/kg 1日1回経口投与	1mg/kg/日未満
6ヵ月間投与 <sup>57)</sup>	0.1, 1, 2.5mg/kg 1日1回経口投与	0.1mg/kg/日未満

6ヵ月間投与試験では死亡は認められなかった.

認められた所見は以下のとおりである:

体重増加(1及び2.5mg/kg群の雄), 摂水量の減少(2.5mg/kgの雌), ヘモグロビン及びヘマトクリットの増加(1及び2.5mg/kg群の雌雄), MCHCの増加(2.5mg/kg群の雄), MCV及びMCHの増加並びに血小板数の減少(2.5mg/kg群の雌雄), AST及びALPの上昇と蛋白の減少(2.5mg/kg群の雌), ALTの上昇(2.5mg/kg群の雌雄), 血糖値低下(1及び2.5mg/kg群の雄), 尿蛋白の増加傾向(1及び2.5mg/kg群の雌雄), 肝臓重量の減少(1及び2.5mg/kg群の雌), 腎臓重量の減少(1mg/kg群の雄), 胸腺重量の減少(2.5mg/kg群の雄), 肝臓クッパー細胞の色素沈着(2.5mg/kg群の雌雄), 腎臓の好塩基性尿管・尿管拡張及び硝子円柱(1mg/kg群の雄及び2.5mg/kg群の雌雄), 腸間膜リンパ節の肥満細胞増加(1及び2.5mg/kg群の雌雄), 胸骨の脂肪腫(2.5mg/kg群の雄), 歯の象牙質変性(0.1mg/kg群の雌, 1及び2.5mg/kg群の雌雄), 顎骨の骨形成異常(1及び2.5mg/kg群の雌).

52) Renhof M, et al: バイエル薬品社内資料 [ラットにおける反復投与毒性試験] (2000) [NEX0183]

53) Wahle B.S.: バイエル薬品社内資料 [ラットにおける反復投与毒性試験] (2003) [NEX0184]

57) バイエル薬品社内資料 [NEX0271]

イヌに対する反復投与毒性試験

試験期間	投与方法	無毒性量
4週間投与, 4週間回復 <sup>49)</sup>	10, 30, 60mg/kg 1日2回経口投与	10mg/kg/日未満
13週間投与 <sup>58)</sup>	10, 30, 60mg/kg 1日1回経口投与	10mg/kg/日未満
12ヵ月間投与 <sup>54)</sup>	3, 10, 30, 60mg/kg 1日1回経口投与	3mg/kg/日未満

12ヵ月間投与試験では、30mg/kg群の雌1例が投与35週目に切迫屠殺され、60mg/kg群の雄1例及び雌2例がそれぞれ投与28, 34及び49週目に死亡した。更に、60mg/kg群の雄1例が投与26週目に切迫屠殺された。皮膚炎及び毛包炎が認められており、一部の動物の死亡は皮膚防御機能が破綻したことによる二次的な全身性炎症による可能性も考えられた。

認められた所見は以下の通りである：

液状便(10mg/kg以上の群)、軽微な脱毛(10mg/kg群)、無毛(30及び60mg/kg群)、皮膚の赤色化(30及び60mg/kg群)、腋窩の赤色化及び暗色化(60mg/kg群)、痙攣又は黄疸(60mg/kg群で死亡又は切迫屠殺した例)、体重増加抑制(3mg/kg以上の群)、摂餌量の減少(60mg/kg群)、ハインツ小体の増加(全ての群、溶媒による影響と考えられた)、白血球数及び好中球数増加(30mg/kg群の雌1例、60mg/kg群の雄2例)、赤血球沈降速度上昇(60mg/kg群の雄2例、雌1例)、AST・ALT・GLDH・GGTの上昇(すべての群、溶媒とソラフェニブによる影響と考えられた)、ALPの上昇(30mg/kg群の雌1例、60mg/kg群の雄2例)、肝臓の表面変化(全ての群)、肝臓の胆管増殖・小葉間線維化・細胞浸潤・空洞化・色素沈着(全ての群)、軽度～重度の肝硬変(10mg/kg群の雌1例、30mg/kg群の雌1例、60mg/kg群の雄1例)、皮膚炎及び脱毛(3mg/kg群以上の群)、毛包炎(10mg/kg以上の群)、表皮肥厚(30及び60mg/kg群)、扁桃及び胸腺の萎縮・枯渇又は壊死(30mg/kg以上の群)、腎臓の尿細管拡張・色素沈着減少及び糸球体腎症(10mg/kg以上の群)、脾臓の鉄沈着(10mg/kg以上の群)、脾臓の壊死(60mg/kg群)、大腿骨骨髓の低細胞(10mg/kg以上の群)、大腿骨及び胸骨の脂肪腫(30及び60mg/kg群)、精巣の精細管変性及び精細管拡張(30及び60mg/kg群)、精巣上体の精子減少(60mg/kg群)、副腎索状層の単細胞壊死(30及び60mg/kg群)、歯の象牙質変性(30及び60mg/kg群)。

49) Ruf J. et al: バイエル薬品社内資料 [イヌにおける反復投与毒性試験]  
(2000) [NEX0182]

54) Wetzig H. et al: バイエル薬品社内資料 [イヌにおける反復投与毒性試験]  
(2004) [NEX0185]

58) Ruf J. et al: バイエル薬品社内資料 [イヌにおける反復投与毒性試験]  
(2004) [NEX0272]

## 2-3. 生殖発生毒性試験

### 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

反復投与毒性試験の結果より、本薬が雌雄生殖器系へ影響を与え、生殖機能を障害する可能性が予測されることに加え、本薬が乳汁中へ移行することが非臨床薬物動態試験により示されている。本薬が受胎能及び出生後の発生に対して有害な影響を及ぼす可能性が予測されることから、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験と出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験に関しては実施されていない。

### 出生前及び出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験

反復投与毒性試験の結果より、本薬が雌雄生殖器系へ影響を与え、生殖機能を障害する可能性が予測されることに加え、本薬が乳汁中へ移行することが非臨床薬物動態試験により示されている。本薬が受胎能及び出生後の発生に対して有害な影響を及ぼす可能性が予測されることから、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験と出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験に関しては実施されていない。

### ラット胚・胎児発生に関する試験<sup>47)</sup>

ソラフェニブを0.2、1及び2.5mg/kg/日を妊娠ラットに妊娠6日～17日まで1日1回経口投与した。

母動物では、2.5mg/kg群の胚吸収がみられた2例で膈の赤色排泄物、体重増加抑制及び摂餌量のわずかな減少が認められた。

胚及び胎児への影響として、2.5mg/kg群で着床後死亡率の増加、生存胎児数の減少、胎盤重量の減少、生存胎児体重の減少、胎盤の蒼白及び胎盤辺縁部の壊死が認められた。催奇形性については、2.5mg/kg群で右大動脈弓、骨の異形成、肋骨分岐、第1肋骨頭欠損及び肋骨湾曲などが認められ、投薬により奇形の頻度が増加した。また、2.5mg/kg群で外形・内臓の変異(蒼白及び腕頭動脈欠損など)、骨格変異(14肋骨)及び骨化遅延(指趾節骨、胸骨分節及び胸椎体など)がみられた。1mg/kg群でも右大動脈弓及び骨化遅延(指趾節骨、胸骨分節及び胸椎体)が認められた。

以上の結果から、ソラフェニブの母動物及び胚・胎児発生に関する無毒性量は、それぞれ1及び0.2mg/kg/日と判断された。

47) Klaus A.M.: バイエル薬品社内資料[ラットにおける生殖発生毒性試験](2004) [NEX0180]

#### ウサギ胚・胎児発生に関する試験<sup>48)</sup>

ソラフェニブを 0.3, 1 及び 3mg/kg/日 を妊娠ウサギに妊娠 6 日～20 日まで 1 日 1 回経口投与した。

母動物では、3mg/kg 群で軽度な体重増加抑制及び一過性に摂餌量減少が、一般症状として耳介温度の低下、軟便、淡色便、便量減少及び赤色排泄物が認められた。0.3 及び 1mg/kg 群でも耳介温度の低下がみられた。3mg/kg 群で 1 例の流産及び 3 例の胚吸収が認められ、妊娠率が減少した。胎盤重量への影響はなかったが、3mg/kg 群で胎盤壊死の頻度が増加した。

胚・胎児では、3mg/kg 群で着床後死亡率の増加及び生存胎児数の減少が認められた。生存胎児体重では投薬に関連した変化はみられなかった。3mg/kg 群における生存胎児の雄の割合は 40%であった。催奇形性については、3mg/kg 群で腎臓、椎骨及び肋骨の奇形頻度が増加した。また、3mg/kg 群で骨格変異(胸骨分節融合)及び骨化遅延(頸椎体及び前頭骨)も認められた。

0.3 及び 1mg/kg 群でも耳介温度の低下がみられ、ソラフェニブとの因果関係を否定することはできなかったため、母動物での無毒性量は確定できなかった。

以上の結果から、無毒性量は母動物で 0.3mg/kg 未満、胚・胎児発生で 1mg/kg/日 と判断された。

48) Langewische F.W. et al: バイエル薬品社内資料 [ウサギにおける生殖発生毒性試験] (2004) [NEX0181]

## 2-4. その他の特殊毒性

#### 遺伝毒性<sup>59)</sup>

細菌を用いた復帰突然変異試験で復帰変異コロニー数が増加しなかった。また、培養細胞を用いた染色体異常試験で、活性化法では明らかな細胞毒性を示す高濃度(29µg/mL)のみで陽性であったが、直接法では陰性であった。マウス小核試験において陰性であったことから、ソラフェニブは *in vivo* で遺伝毒性を誘発する可能性は低いものと考えられた。

59) Herbold B. et al: バイエル薬品社内資料 [NEX0273]

#### 局所刺激性試験<sup>60)</sup>

ウサギを用いた皮膚刺激性試験及び眼刺激性試験を行ったところ、ソラフェニブには皮膚刺激性、眼刺激性はないものと考えられた。また、マウスを用いた局所リンパ節試験を行ったところ、ソラフェニブに刺激性及び感作性はないものと考えられた。

60) Shuengel M. et al: バイエル薬品社内資料 [NEX0274]

#### がん原性試験

がん原性試験は、本薬が進行癌の治療を目的として抗悪性腫瘍薬であることから実施されていない。

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製剤：ネクサバール®錠 200mg 劇薬，処方せん医薬品 <sup>注)</sup> 注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること 有効成分：ソラフェニプトシル酸塩 劇薬
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：3年(外箱に表示) (安定性試験結果に基づく)
3. 貯法・保存条件	気密容器・室温保存(「取扱い上の注意」の項参照)
4. 薬剤取扱い上の注意点	取扱い上の注意： アルミ袋の開封後は吸湿により製剤の溶出性が低下することがあるので，湿気を避けて保存すること。
4-1. 薬局での 取扱いについて	
4-2. 薬剤交付時の注意	「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 14. 適用上の注意」の項参照
5. 承認条件等	<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌> 製造販売後，一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は，全症例を対象に使用成績調査を実施することにより，本剤使用患者の背景情報を把握するとともに，本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し，本剤の適正使用に必要な措置を講じること。 <切除不能な肝細胞癌> 国内での治験症例が極めて限られていることから，製造販売後，一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は，全症例を対象に使用成績調査を実施することにより，本剤使用患者の背景情報を把握するとともに，本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し，本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
6. 包装	錠剤：PTP包装 56錠(28錠×2)
7. 容器の材質	PTPシート：ポリプロピレン，アルミニウム箔 アルミニウム袋：アルミニウム箔
8. 同一成分・同効薬	同一成分：なし 同効薬：腎細胞癌；スニチニブリング酸塩
9. 国際誕生年月日	2005年12月20日，米国
10. 製造販売承認年月日及び 承認番号	製造販売承認年月日：2008年1月25日 承認番号：22000AMX00014000 製造販売一部変更承認年月日：2009年5月20日(効能・効果追加による)
11. 薬価基準収載年月日	2008年4月18日

12. 効能・効果追加, 用法・用量変更追加等の年月日及びその内容  
 効能・効果追加の年月日：2009年5月20日  
 効能・効果追加の内容：切除不能な肝細胞癌
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容  
 該当しない
14. 再審査期間  
 8年：2008年1月25日～2016年1月24日
15. 投与期間制限医薬品に関する情報  
 本剤は投薬期間に関する制限は定められていない

16. 各種コード

販売名	HOT 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算処理 システムコード
ネクサバル錠 200mg	1182231010102	4291017F1025	620006778

YJ コード 4291017F1025  
 統一商品コード 341107543  
 JAN (バー) コード 4987341107543  
 RSS (バー) コード 14987341107540

17. 保険給付上の注意  
 該当しない

## XI. 文献

### 1. 引用文献

1. Akaza H. et al. : *Jpn J Clin Oncol.*,**37**(10), 755 (2007)
2. Escudier, B. et al. : *N. Engl. J. Med.*,**356**, 125 (2007)
3. Llovet, J. M. et al. : *N. Engl. J. Med.*,**359**, 378 (2008)
4. Smith, W. B. : バイエル薬品社内資料 [食事の影響 (外国人)] (2003) [NEX0187]
5. 中島圭子他 : バイエル薬品社内資料 [薬物動態] (2006) [NEX0189]
6. 中島圭子他 : バイエル薬品社内資料 [薬物動態] (2006) [NEX0186]
7. Ratain MJ, et al: *J Clin Oncol.*,**24**,2505 (2006)
8. Escudier, B. et al. : *J Clin Oncol.*, 27 (2009)
9. Wilhelm, S. et al. : *Cancer Research*,**64**, 7099 (2004)
10. Liu, L. et al.: *Cancer Research*, **66**, 11851 (2006)
11. Chang, Y. S. et al. : *Cancer Chemother. Pharmacol.*,**59** (5) , 561 (2007)
12. Lathia, C. et al. : *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **57** (5) , 685 (2006)
13. Lathia, C. et al. : バイエル薬品社内資料 [薬物間相互作用 (外国人)] (2005) [NEX0192]
14. Siu LL, et al: *Clin Cancer Res.* **12**,144 (2006)
15. Kupsch P, et al: *Clin Colorectal Cancer.*,**5**,188 (2005)
16. Christensen, O. et al. : バイエル薬品社内資料 [ドキシソルピシンの相互作用] (2007) [NEX0175]
17. Mross K, et al: *Eur J Cancer*,**43**,55 (2007)
18. Christensen, O. et al. : バイエル薬品社内資料 [ドセタキセルとの相互作用] (2005) [NEX0178]
19. Moscovici M, et al: バイエル薬品社内資料 [NEX0303]
20. Mori A, et al: バイエル薬品社内資料 [NEX0304]
21. Figuerola C, et al: バイエル薬品社内資料 [NEX0305]
22. Furuse, J. et al. : *Cancer Sci.*, **99** (1) , 159 (2008)
23. バイエル薬品社内資料 [NEX0252]
24. Mazzu A, et al: バイエル薬品社内資料 [NEX0188]
25. バイエル薬品社内資料 [NEX0253]
26. バイエル薬品社内資料 [NEX0306]
27. バイエル薬品社内資料 [NEX0254]
28. バイエル薬品社内資料 [NEX0255]
29. バイエル薬品社内資料 [NEX0256]
30. バイエル薬品社内資料 [NEX0257]
31. Kohlsdorfer C, et al: バイエル薬品社内資料 [蛋白結合] (2004) [NEX0193]
32. Kohlsdorfer C: バイエル薬品社内資料 [蛋白結合] (2004) [NEX0193]
33. Christensen O, et al: バイエル薬品社内資料 [薬物動態 (外国人)] (2005) [NEX0190]
34. Steinke W, et al: バイエル薬品社内資料 [NEX0258]
35. Steinke W, et al: バイエル薬品社内資料 [NEX0259]
36. Kohlsdorfer C, et al: バイエル薬品社内資料 [NEX0260]
37. 中島圭子他 : バイエル薬品社内資料 [代謝] (2006) [NEX0261]
38. Wilhelm S, et al: バイエル薬品社内資料 [NEX0262]
39. Carter C, et al: バイエル薬品社内資料 [NEX0263]
40. Lettieri, J. et al. : バイエル薬品社内資料 [リファンピシンの相互作用] (2006) [NEX0176]
41. Anderson, S. et al. : バイエル薬品社内資料 [ワルファリンとの相互作用] (2007) [NEX0177]
42. バイエル薬品社内資料 [NEX0264]
43. バイエル薬品社内資料 [NEX0265]
44. バイエル薬品社内資料 [NEX0266]
45. バイエル薬品社内資料 [NEX0267]
46. バイエル薬品社内資料 [NEX0268]
47. Klaus, A. M. et al.: バイエル薬品社内資料 [ラットにおける生殖発生毒性試験] (2004) [NEX0180]
48. Langewische, F. W. et al.: バイエル薬品社内資料 [ウサギにおける生殖発生毒性試験] (2004) [NEX0181]
49. Ruf, J. et al. : バイエル薬品社内資料 [イヌにおける反復投与毒性試験] (2000) [NEX0182]
50. Athas, WF. et al.: *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, **12**, 1105 (2003)
51. Buettner, PG. et al.: *Int. J. Cancer*, **78**(5); 587 (1998)
52. Renhof, M. et al. : バイエル薬品社内資料 [ラットにおける反復投与毒性試験] (2000) [NEX0183]
53. Wahle, B. S. : バイエル薬品社内資料 [ラットにおける反復投与毒性試験] (2003) [NEX0184]
54. Wetzig, H. et al. : バイエル薬品社内資料 [イヌにおける反復投与毒性試験] (2004) [NEX0185]
55. バイエル薬品社内資料 [NEX0269]
56. バイエル薬品社内資料 [NEX0270]
57. バイエル薬品社内資料 [NEX0271]
58. Ruf J, et al: バイエル薬品社内資料 [イヌにおける反復投与毒性試験] (2004) [NEX0272]
59. Herbold B, et al: バイエル薬品社内資料 [NEX0273]
60. Shuengel M, et al: バイエル薬品社内資料 [NEX0274]

### 2. その他の参考文献

特になし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

#### (1) 腎細胞癌

本剤は、進行性腎細胞癌を適応症として、2005年12月20日に米国で最初の承認を取得し、販売されている。また、2010年12月現在、100カ国以上で承認されている。

国・地域名	承認許可日	国・地域名	承認許可日
米国	2005年12月20日	ウルグアイ	2007年5月28日
スイス	2006年3月28日	ニュージーランド	2007年5月31日
メキシコ	2006年4月24日	ロシア	2007年5月31日
チリ	2006年5月22日	南アフリカ	2007年6月8日
ブラジル	2006年6月5日	マレーシア	2007年6月21日
韓国	2006年6月28日	シンガポール	2007年8月24日
アルゼンチン	2006年7月4日	クウェート	2007年9月4日
欧州連合*	2006年7月19日	セルビア	2007年10月10日
ノルウェー	2006年7月19日	ウクライナ	2007年10月11日
カナダ	2006年7月28日	台湾	2007年10月23日
アイスランド	2006年8月4日	ボスニア・ヘルツェゴビナ	2007年11月5日
インドネシア	2006年8月30日	パナマ	2007年12月6日
中国	2006年9月14日	クロアチア	2007年12月15日
オーストラリア	2006年9月27日	ベラルーシ	2007年12月20日
フィリピン	2006年10月16日	インド	2008年1月18日
コロンビア	2006年11月21日	日本	2008年1月25日
ペルー	2006年11月23日	イスラエル	2008年2月17日
ベネズエラ	2006年12月19日	パラグアイ	2008年2月25日
グアテマラ	2007年1月15日	アラブ首長国連邦	2008年3月31日
ドミニカ	2007年3月12日	トリニダードトバコ	2008年4月4日
ホンジュラス	2007年3月13日	シリア	2008年4月13日
コスタリカ	2007年3月21日	モロッコ	2008年4月15日
マケドニア	2007年3月22日	ジャマイカ	2008年5月9日
香港	2007年3月28日	カザフスタン	2008年6月11日
エルサルバドル	2007年4月11日	アルバニア	2008年8月24日
タイ	2007年4月30日	ガイアナ	2008年9月8日
ニカラグア	2007年5月15日	トルコ	2008年9月25日
エクアドル	2007年5月23日		

\*：中央認可方式による承認（オーストリア、ベルギー、キプロス、チェコ、デンマーク、エストニア、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、アイルランド、イタリア、ラトビア、リトアニア、ルクセンブルク、マルタ、オランダ、ポーランド、ポルトガル、スロバキア、スロベニア、スペイン、スウェーデン、英国、ブルガリア、ルーマニア）

\*承認国により承認取得している効能・効果はことなる

(2) 肝細胞癌

2010年12月現在、100カ国以上で承認されている。

国・地域名	承認許可日	国・地域名	承認許可日
エクアドル	2007年10月3日	ペルー	2008年3月3日
ウクライナ	2007年10月11日	韓国	2008年3月18日
欧州連合*	2007年10月30日	ボスニア・ヘルツェゴビナ	2008年3月24日
フィリピン	2007年11月14日	トリニダードトバコ	2008年4月4日
米国	2007年11月16日	クロアチア	2008年4月8日
エルサルバドル	2007年11月19日	シリア	2008年4月13日
ニカラグア	2007年11月27日	モロッコ	2008年4月15日
コロンビア	2007年12月3日	パナマ	2008年4月24日
メキシコ	2007年12月10日	ベラルーシ	2008年4月29日
コスタリカ	2007年12月12日	インドネシア	2008年4月30日
グアテマラ	2007年12月19日	ジャマイカ	2008年5月8日
マレーシア	2007年12月27日	香港	2008年5月20日
ホンジュラス	2008年1月17日	セルビア	2008年5月25日
アルゼンチン	2008年1月24日	カザフスタン	2008年6月19日
カナダ	2008年1月29日	チリ	2008年6月23日
インド	2008年1月30日	スリナム共和国	2008年6月25日
ベネズエラ	2008年2月14日	シンガポール	2008年7月7日
クウェート	2008年2月18日	中国	2008年7月8日
オーストラリア	2008年2月25日	スイス	2008年8月8日
パラグアイ	2008年2月25日	ギニア	2008年9月8日
ウルグアイ	2008年2月26日	ロシア	2008年9月26日

\*中央認可方式による承認申請（オーストリア、ベルギー、キプロス、チェコ、デンマーク、エストニア、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、アイルランド、イタリア、ラトビア、リトアニア、ルクセンブルク、マルタ、オランダ、ポーランド、ポルトガル、スロバキア、スロベニア、スペイン、スウェーデン、英国、ブルガリア、ルーマニア）

\*承認国により承認取得している効能・効果はことなる

主要国における添付文書の概要

国名等	米国																		
販売名	Nexavar																		
会社名	米国・バイエルヘルスケア社																		
承認年月日	2005年12月20日																		
剤形・含量	錠剤：200mg																		
効能・効果	切除不能肝細胞癌に対する治療 進行性腎細胞癌に対する治療																		
用法・用量	<p>NEXAVARの推奨1日用量は400mg(2×200mg錠)1日2回、空腹時に投与する(少なくとも食前1時間、食後2時間は投与を避ける)。投与は治療による効果が認められなくなるまで、また忍容できない毒性が発現しない限り継続する。</p> <p>副作用が疑われる場合は、NEXAVARを一時休薬するか投与量を減量する。減量が必要な場合は400mg1日1回投与に減量する。さらに減量が必要な場合は400mg隔日1回投与に減量する。</p> <p>皮膚の副作用が見られた際の用量調節について表3に示す。</p> <p>表3 皮膚の副作用が見られた時の投与量の調節</p> <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</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>グレード1：手・足のしびれ感、感覚異常、刺痛、無痛性の腫脹、紅斑、または不快感のうち、日常生活に影響がないもの。</td> <td>常時</td> <td>NEXAVAR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="3">グレード2：手・足の痛みを伴う紅斑、腫脹、または不快感のうち、日常生活に影響を及ぼすもの。</td> <td>初回</td> <td>NEXAVARの投与を継続し、症状緩和のための局所療法を考慮する。7日以内に改善が見られない場合は以下参照。</td> </tr> <tr> <td>7日以内に改善が見られない場合あるいは、2回目または3回目</td> <td>毒性がグレード0～1に軽快するまでNEXAVARの投与を中断する。NEXAVARの投与を再開する場合は投与量を1段階下げる(400mg1日1回または400mg隔日1回)。</td> </tr> <tr> <td>4回目</td> <td>NEXAVARの投与を中止する。</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">グレード3：手・足の湿性落屑、潰瘍形成、水疱形成、激しい疼痛、または重度の不快感のうち、仕事に支障を来すあるいは日常の活動を制限するもの。</td> <td>1回目または2回目</td> <td>毒性がグレード0～1に軽快するまでNEXAVARの投与を中断する。NEXAVARの投与を再開する場合は投与量を1段階下げる(400mg1日1回または400mg隔日1回)。</td> </tr> <tr> <td>3回目</td> <td>NEXAVARの投与を中止する。</td> </tr> </tbody> </table> <p>患者の年齢、性別、体重または軽度(Child-Pugh A)・中等度(Child-Pugh B)の肝機能障害により投与量を調節する必要はない。重度肝機能障害(Child-Pugh C)を有する患者、または重度の腎機能障害を有する患者(透析患者を含む)における、NEXAVARの安全性および有効性は検討されていない。</p>	皮膚の副作用のグレード	発現回数	投与量の調節	グレード1：手・足のしびれ感、感覚異常、刺痛、無痛性の腫脹、紅斑、または不快感のうち、日常生活に影響がないもの。	常時	NEXAVAR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・足の痛みを伴う紅斑、腫脹、または不快感のうち、日常生活に影響を及ぼすもの。	初回	NEXAVARの投与を継続し、症状緩和のための局所療法を考慮する。7日以内に改善が見られない場合は以下参照。	7日以内に改善が見られない場合あるいは、2回目または3回目	毒性がグレード0～1に軽快するまでNEXAVARの投与を中断する。NEXAVARの投与を再開する場合は投与量を1段階下げる(400mg1日1回または400mg隔日1回)。	4回目	NEXAVARの投与を中止する。	グレード3：手・足の湿性落屑、潰瘍形成、水疱形成、激しい疼痛、または重度の不快感のうち、仕事に支障を来すあるいは日常の活動を制限するもの。	1回目または2回目	毒性がグレード0～1に軽快するまでNEXAVARの投与を中断する。NEXAVARの投与を再開する場合は投与量を1段階下げる(400mg1日1回または400mg隔日1回)。	3回目	NEXAVAR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																	
グレード1：手・足のしびれ感、感覚異常、刺痛、無痛性の腫脹、紅斑、または不快感のうち、日常生活に影響がないもの。	常時	NEXAVAR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・足の痛みを伴う紅斑、腫脹、または不快感のうち、日常生活に影響を及ぼすもの。	初回	NEXAVARの投与を継続し、症状緩和のための局所療法を考慮する。7日以内に改善が見られない場合は以下参照。																	
	7日以内に改善が見られない場合あるいは、2回目または3回目	毒性がグレード0～1に軽快するまでNEXAVARの投与を中断する。NEXAVARの投与を再開する場合は投与量を1段階下げる(400mg1日1回または400mg隔日1回)。																	
	4回目	NEXAVARの投与を中止する。																	
グレード3：手・足の湿性落屑、潰瘍形成、水疱形成、激しい疼痛、または重度の不快感のうち、仕事に支障を来すあるいは日常の活動を制限するもの。	1回目または2回目	毒性がグレード0～1に軽快するまでNEXAVARの投与を中断する。NEXAVARの投与を再開する場合は投与量を1段階下げる(400mg1日1回または400mg隔日1回)。																	
	3回目	NEXAVARの投与を中止する。																	

国名等	英国
販売名	Nexavar
会社名	英国・バイエルヘルスケア社
承認年月日	2006年7月19日
剤形・含量	錠剤：200mg
効能・効果	IFN $\alpha$ または IL-2 が無効あるいはこれらの治療法が適さない 進行性腎細胞癌に対する治療 肝細胞癌に対する治療
用法・用量	Nexavar の投与は抗癌治療の経験が豊かな医師の監視下で行うこと。Nexavar の成人での推奨用量は 400mg (2 × 200mg 錠) 1 日 2 回である (1 日用量 800mg に相当)。空腹時あるいは低・中脂肪食摂取時に投与する。高脂肪食摂取時は、少なくとも食前 1 時間、食後 2 時間は投与を避ける。錠剤はコップ 1 杯の水により飲み込むこと。投与は治療による効果が認められる限り、また忍容できない毒性が発現しない限り継続する。 副作用が疑われる場合は、Nexavar を一時休薬するか投与量を減量する。減量が必要な場合は 400mg (2 × 200mg 錠) 1 日 1 回投与に減量する。

2. 海外における  
臨床試験支援情報

FDA プレグナンシー・カテゴリー :D

オーストラリア分類 :D

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米 FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また妊娠可能な女性に対しては、投与中及び投与中止後少なくとも 2 週間は有効な避妊を行うよう指導すること。[動物実験 (ラット, ウサギ) でヒトの臨床用量を下回る用量で胚・胎児毒性及び催奇形作用が報告されている<sup>8,9)</sup>。]

(2) 授乳中の女性への投与は避けること。やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験 (ラット, 経口) で乳汁中へ移行することが報告されている。]

(参考)

The United States FDA has the following definitions for the pregnancy categories:

United States FDA Pharmaceutical Pregnancy Categories	
Pregnancy Category D	There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

The Australian categorisation of medicines

Generic name	TGA category	Classification level
sorafenib	D	Antineoplastic Agents

Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

#### 【使用上の注意】

##### 7. 小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[小児等に対する使用経験がない。動物実験で成長段階の若齢イヌに骨及び歯への影響が報告されている<sup>10)</sup>。]

小児における安全性・有効性についての試験は行われていない

(参考) 米国添付文書上の記載

#### 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

##### 8.3 Nursing Mothers

It is not known whether sorafenib is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from NEXAVAR, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

Following administration of radiolabeled sorafenib to lactating Wistar rats, approximately 27% of the radioactivity was secreted into the milk. The milk to plasma AUC ratio was approximately 5:1.

## XIII. 備考

その他の関連資料

特になし





弊社製品情報サイト Nexavar.jp(<http://www.nexavar.jp/>) をご参照ください



資料請求先  
**バイエル薬品株式会社**  
大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001  
<http://www.bayer.co.jp/byl>