



医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。

使用上の注意改訂のお知らせ

抗悪性腫瘍剤/キナーゼ阻害剤

劇薬
指定医薬品
処方せん医薬品[※]

ネクサバル[®]錠 200mg

(ソラフェニブトシル酸塩錠)

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

2009年5月

バイエル薬品株式会社

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

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

記

1. 改訂内容「効能・効果」

改訂後	改訂前
<p>■ 効能・効果</p> <p>根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、<u>切除不能な肝細胞癌</u></p>	<p>■ 効能・効果</p> <p>根治切除不能又は転移性の腎細胞癌</p>

————— : 下線部追加改訂箇所

切除不能な肝細胞癌に関する効能・効果が承認されたことから追加記載致しました。

2. 改訂内容「使用上の注意」

改訂後	改訂前
<p>■ 効能・効果</p> <p>効能・効果に関連する使用上の注意</p> <p>1. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対して</p> <p>(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]</p> <p>(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。</p>	<p>■ 効能・効果</p> <p>効能・効果に関連する使用上の注意</p> <p>(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]</p> <p>(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。</p>

改訂後

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。
- (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。
- (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。

■ 用法・用量

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]
- (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。
- (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]
- (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

(表は割愛)

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
(以下省略)	(以下省略)	(以下省略)

改訂前

←追記

←追記

←追記

■ 用法・用量

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]
 - (2)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]
 - (3)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, 休薬又は中止を考慮すること。[「副作用」の項参照]
- 減量して投与を継続する場合には, 副作用の症状, 重症度等に応じて以下の減量基準を目安とすること。

減量基準

(表は割愛)

本剤の投与により最も高頻度にみられる用量調節を必要とする副作用は, 手足症候群, 発疹などの皮膚症状である。米国の添付文書中には, 皮膚症状が発現した場合の用量調節基準として, 以下の記載がある。また, 投与量の調節にあたっては, 臨床試験における減量, 休薬, 中止の規定も考慮すること。

皮膚の副作用のグレード	発現回数	投与量の調節
(以下省略)	(以下省略)	(以下省略)

改訂後					改訂前																												
<p><u>血液学的毒性</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>グレード</th> <th>投与継続の可否</th> <th>用量調節</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>グレード 0~2</td> <td>投与継続</td> <td>変更なし</td> </tr> <tr> <td>グレード 3</td> <td>投与継続</td> <td>1段階減量^b</td> </tr> <tr> <td>グレード 4</td> <td>グレード 0~2 に軽快するまで休薬^a</td> <td>1段階減量^b</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. 30 日を超える休薬が必要となり、投与の継続について臨床的に意義がないと判断された場合、投与中止とする。</p> <p>b. 2 段階を超える減量が必要な場合、投与中止とする。</p> <p><u>非血液学的毒性^a</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>グレード</th> <th>投与継続の可否</th> <th>用量調節</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>グレード 0~2</td> <td>投与継続</td> <td>変更なし</td> </tr> <tr> <td>グレード 3</td> <td>グレード 0~2 に軽快するまで休薬^b</td> <td>1段階減量^c</td> </tr> <tr> <td>グレード 4</td> <td>投与中止</td> <td>投与中止</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. 薬物治療を行っていない嘔気/嘔吐又は下痢は除く。</p> <p>b. 30 日を超える休薬が必要となり、投与の継続について臨床的に意義がないと判断された場合、投与中止とする。</p> <p>c. 2 段階を超える減量が必要な場合、投与中止とする。</p>					グレード	投与継続の可否	用量調節	グレード 0~2	投与継続	変更なし	グレード 3	投与継続	1段階減量 ^b	グレード 4	グレード 0~2 に軽快するまで休薬 ^a	1段階減量 ^b	グレード	投与継続の可否	用量調節	グレード 0~2	投与継続	変更なし	グレード 3	グレード 0~2 に軽快するまで休薬 ^b	1段階減量 ^c	グレード 4	投与中止	投与中止	<p>←追記</p> <p>←追記</p>				
グレード	投与継続の可否	用量調節																															
グレード 0~2	投与継続	変更なし																															
グレード 3	投与継続	1段階減量 ^b																															
グレード 4	グレード 0~2 に軽快するまで休薬 ^a	1段階減量 ^b																															
グレード	投与継続の可否	用量調節																															
グレード 0~2	投与継続	変更なし																															
グレード 3	グレード 0~2 に軽快するまで休薬 ^b	1段階減量 ^c																															
グレード 4	投与中止	投与中止																															
<p>■ 使用上の注意</p> <p>4. 副作用</p> <p>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、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%)、瘙癢 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)</p> <p>(2)その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>1~10%未満</th> <th>0.1~1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>AST(GOT)上昇, ALT(GPT)上昇</td> <td>ビリルビン上昇, Al-P 上昇, 胆嚢炎, 胆管炎</td> <td>LDH 上昇</td> </tr> </tbody> </table>						10%以上	1~10%未満	0.1~1%未満	頻度不明	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	<p>■ 使用上の注意</p> <p>4. 副作用</p> <p>国内第Ⅱ相臨床試験において、131 例中 127 例(96.9%)に副作用が認められた。主な副作用の発現例数(発現率)は、リパーゼ上昇 73 例(55.7%)、手足症候群 72 例(55.0%)、脱毛 51 例(38.9%)、アミラーゼ上昇 50 例(38.2%)、発疹 49 例(37.4%)、下痢 44 例(33.6%)、高血圧 36 例(27.5%)、疲労 21 例(16.0%)、食欲不振 18 例(13.7%)、嗝声 16 例(12.2%)、瘙癢 14 例(10.7%)等であった。(承認時)</p> <p>(2)その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>10%以上</th> <th>1~10%未満</th> <th>0.1~1%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>AST(GOT)上昇, ALT(GPT)上昇</td> <td>ビリルビン上昇, Al-P 上昇</td> <td>LDH 上昇</td> </tr> </tbody> </table>						10%以上	1~10%未満	0.1~1%未満	頻度不明	肝臓		AST(GOT)上昇, ALT(GPT)上昇	ビリルビン上昇, Al-P 上昇	LDH 上昇				
	10%以上	1~10%未満	0.1~1%未満	頻度不明																													
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																													
	10%以上	1~10%未満	0.1~1%未満	頻度不明																													
肝臓		AST(GOT)上昇, ALT(GPT)上昇	ビリルビン上昇, Al-P 上昇	LDH 上昇																													

3. 改訂理由「使用上の注意」

切除不能な肝細胞癌に関する効能・効果の一部変更承認に基づく改訂

●「効能・効果に関連する使用上の注意」の項

肝細胞癌に対する本剤の有効性・安全性の評価は、主に国外第Ⅲ相臨床試験の成績に基づき行なわれました。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ました。

したがって、本臨床試験では検討対象とならなかった局所療法の適応となる肝細胞癌や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いては、本剤の有効性及び安全性は確立していないこと、本剤を使用する場合は本臨床試験に準じて適応患者の選択を適切に行なって戴きたいことの記載を追記しました。

●「用法・用量に関連する使用上の注意」の項

肝細胞癌に対する局所療法との併用は検討されていませんので、これらの治療を併用した際の有効性及び安全性は確立していないことの記載を追記しました。

また、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追記しました。

●「副作用」の項

冒頭の副作用発生状況の概要について、国内で実施された肝細胞癌に対する臨床試験での結果を含め、副作用の発現例数等の内容を更新しました。

また、国外第Ⅲ相臨床試験において報告された“胆嚢炎”及び“胆管炎”を、「その他の副作用」の項に追記しました。

改訂内容につきましては医薬品安全対策情報(DSU)No. 180(2009年6月)に掲載される予定です。