

ネクサバル[®]錠 200mg
(一般名:ソラフェニブトシル酸塩錠)

肝細胞癌に関する臨床試験結果／
製造販売後調査での検討結果(速報)について

平成 21 年 12 月 22 日
[製造販売元] バイエル薬品株式会社

謹啓

時下益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。平素はネクサバル[®]錠 200mg(一般名:ソラフェニブトシル酸塩錠, 以下本剤)につきまして, ご高配を賜り, 厚く御礼を申し上げます。

本剤は, 『根治切除不能又は転移性の腎細胞癌』の効能・効果にて 2008 年 4 月より販売開始し, その後, 2009 年 5 月に『切除不能な肝細胞癌』の効能・効果が追加されました。

この度, 本剤の『切除不能な肝細胞癌』に関する情報としまして,

1. 肝細胞癌患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験(治験実施計画書番号:11721)の試験結果の概要
2. 肝細胞癌患者において市販後に集積した本剤投与開始後 30 日以内の死亡例に関する検討結果

について, ご報告申し上げます。

本情報が, 本剤の適正使用推進の一助となれば, 幸甚と存じます。

謹白

1. 肝細胞癌患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験(治験実施計画書番号:11721)の試験結果の概要

2006年4月より開始いたしました「根治的治療不能の肝細胞癌に対して肝動脈塞栓化学療法(TACE)を施行した患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験」の試験結果が、本年11月にまとまりました。

以下にその概要を記載いたします。

本試験は、進行性肝細胞癌に対して、TACEを施行し治療効果が認められた患者(腫瘍縮小率25%以上)を対象にした試験で、本剤400mgを1日2回投与、またはプラセボを1日2回投与する群に無作為化割付をして比較しました。その結果、本試験の主要評価項目である無増悪期間(TTP:Time to progression)について、本剤投与群(n=229)でプラセボ投与群(n=229)と比較して優越性を示すことはできませんでした(両側P値:0.25)。また、本試験で観察された本剤投与群での主な有害事象は、手足皮膚反応、リパーゼ上昇、皮疹、脱毛、下痢、低リン血症、高血圧、AST上昇、血小板減少、アミラーゼ上昇などであり、これまで国内外で報告されている臨床試験の安全性プロファイルと変わるものではありませんでしたが、注意すべき点として、手足皮膚反応が82.1%と非常に高頻度で観察されており、50.7%が休薬または減量をしております。本試験では投与期間中の死亡例は認められていませんが、本剤投与群とプラセボ投与群で、投与終了後30日以内に病勢進行により各1例死亡が報告されています。

今般得られた本試験結果を踏まえて、TACE後の患者に本剤を投与することによる有効性は確認されていないことから、このような対象患者、あるいは投与方法は推奨されませんので、本剤の投与に際しては、引き続き適切に対象患者、用法・用量を選択いただきますようお願いいたします。

本剤を切除不能な肝細胞癌に使用する場合は、手足皮膚反応の発現に注意し、症状が認められた場合は、添付文書の「用法・用量」の項の「減量基準」に従って、適切に休薬・減量していただきますようお願いいたします。

なお、試験結果の詳細については、2010年1月22-24日、米国フロリダ・オーランドで開催されますAmerican Society of Clinical Oncology, Gastrointestinal Symposiumで発表させていただく予定です。現在検討中の部分もございますので、詳細は追ってご報告させていただきます。

2. 肝細胞癌患者において市販後に集積した本剤投与開始後 30 日以内の死亡例に関する検討結果

本剤の使用に際しては、全例調査を実施し、安全性情報を収集しており、そこで収集された安全性データについて、国内専門家 12 名で構成される「適正使用アドバイザー・コミッティー」に定期的にご評価をいただき、そのご助言・ご提言をもとに、適正使用の推進に取り組んでおります。

肝細胞癌の全例調査の中で追加承認後から約 3 ヶ月の時点において、原疾患進行等、報告医により本剤との因果関係が否定された症例が含まれるものの、投与開始から比較的早期に死亡に至った症例が集積していたことから、適切な患者に使用されているかについて検証するとともに、比較的早期に死亡に至った原因について、患者背景因子等を詳細に検討することが提案されました。

本剤の投与開始後 30 日以内の死亡例〔以下、早期死亡例と省略〕については、本剤との因果関係に関わらず、本年 10 月 31 日までに計 61 例報告されています。このうち、詳細調査結果の回答が得られた計 48 例につき、適正使用アドバイザー・コミッティー（肝臓専門家分科会および全体委員会）での検討を経て、以下(1)～(3)の注意喚起が提言されました。

上記 48 例において報告された有害事象名は計 58 件で、多いものより順に、原疾患進行（21 件）、食道静脈瘤出血（3 件）、胃腸出血、肝不全、肝性脳症、呼吸不全、肺転移（各 2 件）、アンモニア異常、黄疸、下痢、肝癌破裂、肝機能検査異常、CRP 増加、肝機能障害、肝障害、肝性昏睡、菌血症、血圧低下、倦怠感、呼吸困難、腫瘍出血、上部消化管出血、心不全、代謝性脳症、動脈瘤破裂、脳ヘルニア、肺水腫、腹腔動脈血栓、麻痺性イレウス、嚥下性肺炎（各 1 件）となっており、報告医により本剤との因果関係が否定されたものは 32 件（29 例）でした。

なお、肝不全、肝性脳症の症例については、早期死亡例を含む症例についても検討を行い、先般 11 月 18 日に発出された「肝不全・肝性脳症に関する安全性情報」（ブルーレター）にて既にお知らせしております。

(1) 早期死亡例の中には、本剤の適正患者基準のうち肝予備能のパラメータとして設定している Child Pugh（C-P）分類での条件を満たさずに本剤が投与開始されたと考えられる症例が多数認められました。

- ・登録時あるいは投与開始時既に C-P B あるいは C の症例が 18 例に認められました。
- ・登録時あるいは投与開始時は C-P A であったが、投与開始前 2 ヶ月間に C-P B 以上の時点が存在した症例が 6 例認められました。
- ・「患者や家族の強い希望により」等と明記されていたり、本剤投与前に既に昇圧剤の投与が開始されていた等、肝細胞癌の進行度としては末期の状態にあったと考えられる症例が 4 例認められました。

本剤投与が推奨できる基準は C-P 分類 A の患者です。この適正基準を遵守いただきますよう、再度お願い致します。

上記の集積結果からは、C-P 分類 B の患者は、早期死亡例の約 3 割（48 例中 16 例）を占めており、本剤投与のベネフィットが低いことが示唆されています。また、本剤は化学療法剤であり、リスクベネフィットの観点から、緩和医療（best supportive care）が主治療となっているような著しく全身状態の悪い患者への投与は推奨できません。

- (2) 投与開始時の肝腫瘍状態が著しく悪いと考えられる症例が多数認められました。
- ・ 肝内腫瘍数が「無数・多数・100等」と報告された症例が20例に認められました。
 - ・ 高度の門脈侵襲・腫瘍栓を有する症例（Vp3/Vp4）が15例認められました。

肝内腫瘍数が非常に多い症例、高度の門脈侵襲・腫瘍栓を有する等、肝予備能が著しく低いと考えられる症例については、通常の肝機能検査のほかに適宜、画像による残肝容積の評価などで肝予備能の評価を十分に行った上で投与可否を決定してください。

- (3) Child-Pugh 分類 A の患者であっても、本剤の投与開始後 1～2 週間以内に肝機能検査値が急激に悪化する症例が認められました。

Child-Pugh 分類 A の患者であっても、肝予備能が低下していると考えられる症例に対して投与を決定される場合は、投与開始後の患者状態の観察、肝機能等の検査（T-Bil, Alb, AST, ALT, LDH, ALP, γ GTP, 血中アンモニア等）を、特に注意深く行っていただく必要があります。本剤の『適正使用ガイド（肝細胞癌編）』では、投与開始後 3 ヶ月までは 2 週ごとに観察・検査を行なうことを推奨しておりますが、投与初期に AST が上昇する症例が複数認められたことから、投与開始後 1 ヶ月間は、週 1 回の頻度での観察・検査を推奨いたします。

なお、現在までの検討では、早期死亡に関するリスク因子は推定できておらず、今後、①肝細胞癌を対象とした特定使用成績調査、②海外第Ⅲ相試験（SHARP 試験）において、長期投与が可能であった症例と今回検討を行なった早期死亡例について、患者背景、肝腫瘍状態、ならびに投与前後の臨床検査値の変動などについて詳細な比較を実施する予定にしており、来年 3 月を目処にこの結果を公表する予定です。

以上、本剤の使用に際しては、適正使用基準を厳密に遵守していただくこと、ならびに投与開始後の慎重な観察を行なっていただくことを、改めてお願い申し上げます。

なお、早期死亡例の詳細調査の結果につきましては、弊社発行の「ネクサバル錠 200mg 副作用収集状況」第 6 号（来年 1 月末発行予定）に掲載予定としております。

ネクサバル錠 200mg 特定使用成績調査（市販直後調査含む）における最新の副作用収集状況につきましては、弊社製品情報サイト（<http://www.nexavar.jp/>）に速報（毎週更新）を掲載しておりますので、ご参照下さい。

お問い合わせ先
バイエル薬品株式会社 くすり相談
フリーダイヤル 0120-106-398