2025年10月改訂（第23版）

日本標準商品分類番号
874291

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 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤 / キナーゼ阻害剤

ネクサバール®錠200mg

Nexavar® tablets 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 処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中ソラフェニブ200mg含有（ソラフェニブトシル酸塩として274.0mg）
一般名	和名：ソラフェニブトシル酸塩（JAN） 洋名：Sorafenib Tosilate（JAN） Sorafenib（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2008年1月25日 薬価基準収載年月日：2008年4月18日 販売開始年月日：2008年4月18日
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	
問い合わせ窓口	バイエル薬品株式会社・コンタクトセンター TEL：0120-106-398 受付時間：9：00～17：30（土・日・祝日・弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://pharma-navi.bayer.jp/

本ＩＦは2025年9月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 －日本病院薬剤師会－

（2020年4月改訂）

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、ＩＦと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け、ＩＦ記載様式、ＩＦ記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第３小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた。

ＩＦ記載要領2008以降、ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった。最新版のＩＦは、医薬品医療機器総合機構（以下、ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「ＩＦ記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．ＩＦとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．ＩＦの利用にあたって

電子媒体のＩＦは、ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索の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ＩＦを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等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ＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.５．臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。ＩＦは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、ＭＲ等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、ＩＦを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

Ⅰ．概要に関する項目
１．開発の経緯 1
２．製品の治療学的特性 2
３．製品の製剤学的特性 3
４．適正使用に関して周知すべき特性 3
５．承認条件及び流通・使用上の制限事項 3
(1)承認条件 3
(2)流通・使用上の制限事項 3
６．ＲＭＰの概要 4

Ⅱ．名称に関する項目
１．販売名 5
(1)和名 5
(2)洋名 5
(3)名称の由来 5
２．一般名 5
(1)和名（命名法） 5
(2)洋名（命名法） 5
(3)ステム 5
３．構造式又は示性式 5
４．分子式及び分子量 5
５．化学名（命名法）又は本質 5
６．慣用名、別名、略号、記号番号 5

Ⅲ．有効成分に関する項目
１．物理化学的性質 6
(1)外観・性状 6
(2)溶解性 6
(3)吸湿性 6
(4)融点（分解点）、沸点、凝固点 6
(5)酸塩基解離定数 6
(6)分配係数 7
(7)その他の主な示性値 7
２．有効成分の各種条件下における安定性 7
３．有効成分の確認試験法、定量法 7

Ⅳ．製剤に関する項目
１．剤形 8
(1)剤形の区別 8
(2)製剤の外観及び性状 8
(3)識別コード 8
(4)製剤の物性 8
(5)その他 8
２．製剤の組成 8
(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 8
(2)電解質等の濃度 8
(3)熱量 8
３．添付溶解液の組成及び容量 8
４．力価 9
５．混入する可能性のある夾雑物 9
６．製剤の各種条件下における安定性 9
７．調製法及び溶解後の安定性 10
８．他剤との配合変化（物理化学的変化） 10
９．溶出性 10
10．容器・包装 10
(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報 10
(2)包装 10
(3)予備容量 10
(4)容器の材質 10
11．別途提供される資材類 10
12．その他 10

Ⅴ．治療に関する項目
１．効能又は効果 11
２．効能又は効果に関連する注意 11
３．用法及び用量 18
(1)用法及び用量の解説 18
(2)用法及び用量の設定経緯・根拠 18
４．用法及び用量に関連する注意 19
５．臨床成績 23
(1)臨床データパッケージ 23
(2)臨床薬理試験 25
(3)用量反応探索試験 26
(4)検証的試験 29
1)有効性検証試験 29
2)安全性試験 40
(5)患者・病態別試験 40
(6)治療的使用 43
1)使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容 43
2)承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要 45
(7)その他 45

Ⅵ．薬効薬理に関する項目
１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 46
２．薬理作用 46
(1)作用部位・作用機序 46
(2)薬効を裏付ける試験成績 47
(3)作用発現時間・持続時間 55

Ⅶ．薬物動態に関する項目
１．血中濃度の推移 56
(1)治療上有効な血中濃度 56
(2)臨床試験で確認された血中濃度 56
(3)中毒域 56
(4)食事・併用薬の影響 57
２．薬物速度論的パラメータ 60
(1)解析方法 60
(2)吸収速度定数 60
(3)消失速度定数 60

目　次

(4)クリアランス 60
(5)分布容積 60
(6)その他 60
3．母集団（ポピュレーション）解析 60
(1)解析方法 60
(2)パラメータ変動要因..... 60
4．吸収 60
5．分布 62
(1)血液－脳関門通過性..... 62
(2)血液―胎盤関門通過性..... 62
(3)乳汁への移行性 62
(4)髄液への移行性 62
(5)その他の組織への移行性..... 62
(6)血漿蛋白結合率..... 63
6．代謝 64
(1)代謝部位及び代謝経路..... 64
(2)代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の
分子種、寄与率 64
(3)初回通過効果の有無及びその割合..... 64
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 64
7．排泄 65
8．トランスポーターに関する情報..... 65
9．透析等による除去率 66
10．特定の背景を有する患者..... 66
11．その他 66

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 68
2．禁忌内容とその理由 68
3．効能又は効果に関連する注意とその理由... 69
4．用法及び用量に関連する注意とその理由... 69
5．重要な基本的注意とその理由..... 69
6．特定の背景を有する患者に関する注意..... 73
(1)合併症・既往歴等のある患者 73
(2)腎機能障害患者..... 74
(3)肝機能障害患者..... 74
(4)生殖能を有する者 75
(5)妊婦 75
(6)授乳婦..... 75
(7)小児等..... 75
(8)高齢者..... 76
7．相互作用 76
(1)併用禁忌とその理由..... 77
(2)併用注意とその理由..... 77
8．副作用 80
(1)重大な副作用と初期症状 80
(2)その他の副作用..... 88
9．臨床検査結果に及ぼす影響..... 108
10．過量投与 108
11．適用上の注意 109
12．その他の注意..... 109
(1)臨床使用に基づく情報..... 109
(2)非臨床試験に基づく情報..... 109

Ⅸ．非臨床試験に関する項目
1．薬理試験 110
(1)薬効薬理試験..... 110
(2)安全性薬理試験 110
(3)その他の薬理試験 110
2．毒性試験 111
(1)単回投与毒性試験..... 111
(2)反復投与毒性試験..... 111
(3)遺伝毒性試験..... 112
(4)がん原性試験..... 112
(5)生殖発生毒性試験..... 112
(6)局所刺激性試験..... 113
(7)その他の特殊毒性..... 113

Ⅹ．管理的事項に関する項目
1．規制区分 114
2．有効期間 114
3．包装状態での貯法..... 114
4．取扱い上の注意..... 114
5．患者向け資材..... 114
6．同一成分・同効薬..... 114
7．国際誕生年月日..... 114
8．製造販売承認年月日及び承認番号、
薬価基準収載年月日、販売開始年月日.... 114
9．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等
の年月日及びその内容..... 114
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及び
その内容 115
11．再審査期間 115
12．投薬期間制限に関する情報..... 115
13．各種コード 115
14．保険給付上の注意 115

ⅪⅠ．文献
1．引用文献 116
2．その他の参考文献 118

ⅪⅡ．参考資料
1．主な外国での発売状況..... 119
2．海外における臨床支援情報..... 123

ⅪⅢ．備考
1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに
あたっての参考情報 125
(1)粉砕 125
(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの
通過性 125
2．その他の関連資料 125

略語表

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
5-FU	5-Fluorouracil	5-フルオロウラシル
CI	Confidence Interval	信頼区間
ALT	Alanine Aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANC	Absolute Neutrophil Count	好中球絶対数
APTT	Activated Partial Thromboplastin Time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate Aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area Under the Concentration Time Curve	血漿中濃度時間曲線下面積
$AUC_{(0\text{-}12)ss}$	Area Under the Plasma Concentration vs. Time Curve from zero to 12 hours at steady state	定常状態における投与0時間から12時間後までのAUC
CD31	Cluster of Differentiation 31	血管内皮細胞マーカー
CDK	Cyclin Dependent Kinase	サイクリン依存性キナーゼ
CEA	Carcinoembryonic Antigen	癌胎児性抗原（腫瘍マーカー）
CL/f	Total Body Clearance of Drug from Plasma Calculated after Oral Administration (Apparent Oral Clearance)	見かけの全身クリアランス
C_{max}	Maximum Drug Concentration in Plasma	最高血漿中濃度
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CV%	Coefficient of Variation	幾何平均値
CYP3A4	Cytochrome P450 3A4	薬物代謝酵素チトクロームP450 3A4
DTC	Differentiated Thyroid Carcinoma	分化型甲状腺癌
DTIC	Dacarbazine	ダカルバジン
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	米国東部腫瘍臨床試験グループ
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor	上皮成長因子受容体
ERK	Extracellular Signal-Regulated Protein Kinase	細胞外シグナル制御キナーゼ（MAPキナーゼ）
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor	線維芽細胞成長因子受容体
FLT-3	FMS-Like Tyrosine 3 Kinase	FMS様チロシンキナーゼ
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor	顆粒球コロニー形成刺激因子
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2	ヒト上皮成長因子受容体2型
HE染色	Hematoxylin and Eosin Stain	ヘマトキシリン・エオジン染色
IFN-α	Interferon α	インターフェロンα
IFNα-2a	Interferon α-2a	インターフェロンα-2a
IGFR	Insulin like Growth Factor Receptor	インスリン様成長因子受容体
JAN	Japanese Accepted Names for Pharmaceuticals	日本医薬品一般名称
KIT	KIT	CD117

略語表

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
LCV	Leucovorin	ロイコボリン
LDL	Low Density Lipoprotein	低比重リポ蛋白
MAP（キナーゼ経路）	Mitogen-Activated Protein Kinase	マイトジェン活性化プロテイン（キナーゼ経路）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH国際医薬用語集
MEK	MAPK/ERK Kinase	MAPK/ERK kinase
MRI	Magnetic Resonance Imaging	核磁気共鳴画像診断法
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
OS	Overall Survival	全生存期間
PDGF	Platelet-Derived Growth Factor	血小板由来成長因子
PDGFR	Platelet Derived Growth Factor Receptor	血小板由来増殖因子受容体
pERK	PhosphoERK	リン酸化ERK
PFS	Progression Free Survival	無増悪生存期間
PKA	Protein Kinase A	プロテインキナーゼA
PKB	Protein Kinase B	プロテインキナーゼB
PKC	Protein Kinase C	プロテインキナーゼC
pMEK	PhosphoMEK	リン酸化MEK
PR	Partial Response	部分奏効
PS	Performance Status (ECOG)	パフォーマンスステータス
PT	Prothrombin Time	プロトロンビン時間
PT-INR	Prothrombin Time-International Normalized Ratio	プロトロンビン時間の国際標準比
PTP	Press Through Pack	
pY905	pY905	リン酸化RET/Y905
QOL	Quality of Life	生活の質
RAI	Radioactive Iodine	放射性ヨウ素
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RET/PTC	RET/PTC	キメラ融合蛋白（遺伝子）
RH	Relative Humidity	相対湿度
rhTSH	recombinant human Thyroid Stimulating Hormone	遺伝子組換えヒト甲状腺刺激ホルモン
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
RTK	Receptor Tyrosine Kinase	受容体型チロシンキナーゼ
SD	Stable Disease	安定
Stevens-Johnson症候群	Stevens-Johnson Syndrome	皮膚粘膜眼症候群
$t_{1/2}$	Half-Life	消失半減期

略語表

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
TEN	Toxic Epidermal Necrolysis	中毒性表皮壊死融解症
t_{max}	Time to Reach Maximum Concentration	最高血漿中濃度到達時間
TSH	Thyroid Stimulating Hormone	甲状腺刺激ホルモン
TTP	Time to Progression	病勢進行までの期間
TTSP	Time to Symptomatic Progression	臨床症状悪化までの期間
UGT1A9	Uridine-5'-Diphospho Glucuronosyl Transferase 1A9	グルクロン酸転移酵素1A9
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor	血管内皮増殖因子
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor	血管内皮増殖因子受容体

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

ネクサバール錠200mg（一般名ソラフェニブトシル酸塩：以下ネクサバール）は、ドイツバイエル社とオニキス・ファーマシューティカル社で共同開発された、腫瘍細胞の増殖を抑制し、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」及び「根治切除不能な甲状腺癌」を効能又は効果とした経口キナーゼ阻害剤である。ソラフェニブは、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た（*in vitro*）。さらに、RTKであるRET、FLT-3及びc-KITも阻害した（*in vitro*）。また、担癌マウスモデルを用いた試験において、腎細胞癌、肝細胞癌及び甲状腺癌の腫瘍増殖を抑制することが示された。

ネクサバールは、2003年11月より進行性腎細胞癌を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（海外データ）が実施され、本臨床試験成績に基づき、米国では2005年7月に承認申請を行い、2005年12月に承認を取得した。本邦においては、進行性腎細胞癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験を実施し、これらの国内外の臨床試験成績を評価資料として、2006年6月に承認申請を行い、「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」を効能又は効果として2008年1月に承認を取得した。

2005年3月より進行性肝細胞癌を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（海外データ）が実施され、本臨床試験成績に基づき、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、米国では2007年11月に承認を取得した。本邦においては、2004年4月から、進行性肝細胞癌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た。国内第Ⅰ相臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験（海外データ）の臨床試験成績を評価資料として、2008年5月に承認申請を行い、2009年5月に「切除不能な肝細胞癌」に対する効能又は効果が追加された。

さらに、2009年10月より進行性分化型甲状腺癌を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（日本を含む）が実施され、本臨床試験成績に基づき、米国では2013年6月に承認申請を行い、2013年11月に承認を取得し、本邦においては、本試験を評価資料として、2013年9月に承認申請を行い、2014年6月に「根治切除不能な分化型甲状腺癌」に対する効能又は効果が追加された。なお、2013年9月に予定効能又は効果を甲状腺癌として希少疾病用医薬品に指定された。本邦においては、2014年4月より国際共同第Ⅲ相臨床試験（日本を含む）で対象としなかった進行性甲状腺髄様癌及び甲状腺未分化癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験が実施され、本試験を評価資料として、2015年7月に承認申請を行い、2016年2月に「根治切除不能な甲状腺癌*」に効能又は効果が変更された。

＊甲状腺未分化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。

Ⅰ．概要に関する項目

２．製品の治療学的特性

1. ネクサバールは、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及び根治切除不能な甲状腺癌に対して承認された分子標的薬である。（「Ⅴ．1．効能又は効果」の項参照）
2. ネクサバールは、腫瘍細胞増殖と血管新生に関わる複数のキナーゼ阻害作用を有する。
   - 腫瘍細胞増殖と血管新生に関わる Raf の各アイソフォーム及び受容体型チロシンキナーゼの活性を阻害した（*in vitro*）。（「Ⅵ．2．(2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
3. ネクサバールは、1 日 2 回経口投与の錠剤である。（「Ⅴ．3．用法及び用量」の項参照）
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、ネクサバール群ではプラセボ群に比べて無増悪生存期間（PFS）が延長*1 した（海外データ）。（「Ⅴ．5．(4)検証的試験」の項参照）

   ＊1：中間解析時点においてPFSの有意な延長が認められた［名目上のp<0.000001、層別log-rank検定（層別因子：国、Motzerのリスク分類）］ことから、プラセボ群はネクサバール群にクロスオーバーされている。
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、ネクサバール投与時の奏効率（CR+PR）は 12.4%であった。（「Ⅴ．5．(3)用量反応探索試験」の項参照）
6. 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、主要評価項目である全生存期間（OS）においてプラセボ群に対するネクサバール群の優越性が検証された（ハザード比：0.69、p<0.001、検証的解析結果）*2（海外データ）。（「Ⅴ．5．(4)検証的試験」の項参照）

   ＊2：p 値は層別 log-rank 検定［層別因子：地域、ECOG PS、腫瘍量（肉眼的に明らかな血管侵襲又は肝外転移の有無と定義）］に基づく。
7. 放射性ヨウ素（RAI）治療抵抗性の根治切除不能な分化型甲状腺癌及び低分化癌患者を対象とした日本人を含む国際共同第Ⅲ相臨床試験において、主要評価項目である PFS においてプラセボ群に対するネクサバール群の優越性が検証された（ハザード比：0.59、p<0.0001、検証的解析結果）*3。（「Ⅴ．5．(4)検証的試験」の項参照）また、局所進行あるいは転移性の甲状腺髄様癌患者及び甲状腺未分化癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験において、新たな注目すべき安全性の懸念は認められなかった。甲状腺髄様癌については、奏効例（PR：2/8 例）が認められた。（「Ⅴ．5．(3)用量反応探索試験」の項参照）

   ＊3：p 値は層別 log-rank 検定（層別因子：年齢、地域）に基づく。
8. 国内外で認められた重大な副作用として手足症候群、はく脱性皮膚炎、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、多形紅斑、ケラトアカントーマ、皮膚有棘細胞癌、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、可逆性後白質脳症症候群、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、ネフローゼ症候群、タンパク尿、低ナトリウム血症、ショック、アナフィラキシー、横紋筋融解症、低カルシウム血症、動脈解離、腫瘍崩壊症候群があった。その他の副作用（発現頻度 10%以上）は、脱毛、発疹・皮膚落屑、そう痒、高血圧、下痢、リパーゼ上昇、口内炎（口内乾燥及び舌痛を含む）、食欲不振、悪心、疼痛（口内疼痛、腹痛、骨痛、頭痛及びがん疼痛を含む）、疲労、体重減少であった（電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照）。

9.「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」及び「切除不能な肝細胞癌」を対象とした全例調査や通常の医薬品安全性監視活動により収集したネクサバール®錠の安全性及び有効性データをまとめて 2016 年 4 月に再審査申請を行った。その結果、厚生労働省発薬生 0314 第 11 号（2019 年 3 月 14 日付）にて、本剤の「効能又は効果、用法及び用量等のいずれの承認内容も変更の必要なし」との再審査結果が公示された。

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が求められている。
（「Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目」の項参照）

３．製品の製剤学的特性

特になし

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材	有無	タイトル、参照先
RMP	有	（「Ⅰ．6．RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	医療従事者向け資材：適正使用ガイド（根治切除不能な甲状腺癌） （「ⅩⅢ．備考」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

＜希少疾病用医薬品の指定＞

平成25年9月13日の厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知（薬食審査発0913第9号）により、甲状腺癌*を予定される効能又は効果として、希少疾病用医薬品に指定された（指定番号：（25薬）第315号）。

＊：平成26年6月20日に承認された効能又は効果は、「根治切除不能な分化型甲状腺癌」である。

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

〈根治切除不能な甲状腺癌〉

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「Ⅰ．6．RMPの概要」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

適正使用の確保のため、医薬情報担当者（MR）による医療機関及び医師の要件を確認後、本剤に関する情報提供を行い、納入している。

Ⅰ．概要に関する項目

６．ＲＭＰの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要（提出年月：令和7年4月）

安全性検討項目		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・ 手足症候群 ・ 皮膚症状 ・ 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 ・ 可逆性後白質脳症症候群 ・ 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 ・ ネフローゼ症候群、蛋白尿 ・ 低ナトリウム血症 ・ ショック、アナフィラキシー ・ 横紋筋融解症 ・ ケラトアカントーマ及び皮膚有棘細胞癌 ・ 低カルシウム血症 ・ 動脈解離 ・ 腫瘍崩壊症候群	・ 虚血性脳血管障害 ・ 創傷治癒合併症 ・ 血栓性微小血管症	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・ 該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・該当なし
有効性に関する調査・試験の計画の概要
・該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ・医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（根治切除不能な甲状腺癌）

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

(1) 和名

ネクサバール®錠200mg

(2) 洋名

Nexavar®200mg

(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

(1) 和名（命名法）

ソラフェニブトシル酸塩（JAN）

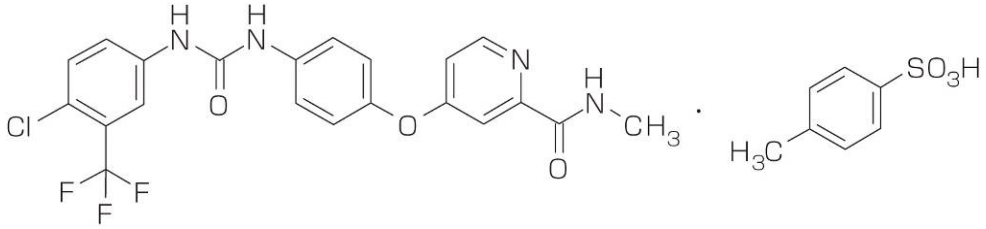
(2) 洋名（命名法）

Sorafenib Tosilate（JAN）
Sorafenib（INN）

(3) ステム

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：$C_{21}H_{16}ClF_3N_4O_3$・$C_7H_8O_3S$
分子量：637.03

５．化学名（命名法）又は本質

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（ソラフェニブトシル酸塩）

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

(1) 外観・性状

ソラフェニブトシル酸塩は白色～帯黄白色又は帯褐白色の粉末である。

(2) 溶解性

ソラフェニブ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/100mL］	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^{2}	溶けにくい
アセトン	1.46×10^{2}	溶けにくい
メタノール	2.52×10^{2}	溶けにくい
エタノール	8.06×10^{2}	溶けにくい
2-プロパノール	1.23×10^{3}	やや溶けにくい
1,2-プロパンジオール	1.45×10^{3}	やや溶けにくい
ポリエチレングリコール400	4.90×10^{3}	やや溶けやすい
ジメチルスルホキシド	3.26×10^{4}	溶けやすい
N,N-ジメチルホルムアミド	$>5.8\times10^{4}$	溶けやすい

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

(3) 吸湿性

吸湿性はない。

(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

(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ため、解離定数（pKa）を測定することはできなかった。

（参考）pKa_1=1.6、pKa_2=12.9、pKa_3=13.4：計算によって求めた推定値

(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

(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*	36ヵ月	規格内
加速試験		40℃、75%RH	PP包装*	12ヵ月	規格内
苛酷試験	温度	90℃	気密容器	1週間	規格内
	湿度	40℃、75%RH	開放容器	12ヵ月	規格内
	光（キセノンライト）		石英セル（開放容器）	130万 Lux・hrs	未知類縁物質及び類縁物質総量の増加が認められ、規格外となった。その他の項目は規格内であった

＊：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、定量法

確認試験法：近赤外吸収スペクトル測定法

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) 剤形の区別

錠剤（フィルムコーティング錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ネクサバール錠200mg
剤形	フィルムコーティング錠
色調	赤色
外形	〈PTP包装〉 〈両面アルミニウムPTP包装〉
直径	10mm
厚さ	4.5mm
質量	349.85mg

(3) 識別コード

表示部位：錠剤下面

表示内容：200

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

２．製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ネクサバール錠200mg
有効成分	1錠中ソラフェニブ200mg含有（ソラフェニブトシル酸塩として274.0mg）
添加剤	クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、ヒプロメロース、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、マクロゴール4000、酸化チタン、三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

４．力価

該当しない

５．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

６．製剤の各種条件下における安定性

ネクサバール錠200mgの安定性試験の概要

<table>
<tr><th colspan="2">試験</th><th>保存条件</th><th>保存形態</th><th>保存期間</th><th>結果</th></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="4">長期保存試験</td><td rowspan="3">25℃、
60%RH</td><td>PTP包装</td><td>36ヵ月</td><td>水分は増加傾向を認めたものの、すべての項目で規格内であった。</td></tr>
<tr><td>PTP包装＋アルミ袋
（気密容器）</td><td>36ヵ月</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td>両面アルミニウム
PTP包装</td><td>36ヵ月</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td>30℃、
70%RH</td><td>両面アルミニウム
PTP包装</td><td>36ヵ月</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td colspan="2" rowspan="2">加速試験</td><td rowspan="2">40℃、
75%RH</td><td>PTP包装＋アルミ袋
（気密容器）</td><td>6ヵ月</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td>両面アルミニウム
PTP包装</td><td>6ヵ月</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td rowspan="7">苛酷試験</td><td>温度</td><td>60℃</td><td>無色ガラス瓶
（開放容器）</td><td>13週間</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td rowspan="4">湿度</td><td>40℃、
75%RH</td><td rowspan="4">無色ガラス瓶
（開放容器）</td><td rowspan="3">13週間</td><td>4週間で溶出速度が規格外となった。その他の項目は、水分は増加傾向を認めたものの、規格内であった。</td></tr>
<tr><td>30℃、
70%RH</td><td>13週間で溶出速度が規格外となった。その他の項目は、水分は増加傾向を認めたものの、規格内であった。</td></tr>
<tr><td>30℃、
60%RH</td><td>水分は増加傾向を認めたものの、規格内であった。</td></tr>
<tr><td>25℃、
60%RH</td><td>52週間</td><td>水分は増加傾向を認めたものの、規格内であった。</td></tr>
<tr><td colspan="2">光（キセノンライト）</td><td>シャーレ
（開放容器）</td><td>192万Lux・hrs</td><td>規格内</td></tr>
</table>

Ⅳ．製剤に関する項目

７．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当しない

９．溶出性

日局溶出試験法のパドル法

10．容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

特になし

(2) 包装

56錠［28錠（PTP）×2］
60錠［10錠（両面アルミニウムPTP）×6］

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

【56 錠（28 錠×2）包装】
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
紙ケース：紙

【60錠（10錠×6）包装】
PTPシート：アルミニウム箔（両面）
紙ケース：紙

11．別途提供される資材類

該当しない

12．その他

特になし

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

〇根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
〇切除不能な肝細胞癌
〇根治切除不能な甲状腺癌

２．効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意
〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉
5.1 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。［17.1.1、17.1.2 参照］
5.2 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。
〈切除不能な肝細胞癌〉
5.3 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、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。
5.4 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。
5.5 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、「17. 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。
〈根治切除不能な甲状腺癌〉
5.6 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
5.7 甲状腺未分化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。
5.8 放射性ヨウ素による治療歴のない分化型甲状腺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）

5.1 本剤の腎細胞癌患者における有効性・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α、インターフェロンγ、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[1)]、及び全身投与による治療（インターフェロンα、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海外第Ⅲ相臨床試験[2)]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。

5.2 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。

5.3 本剤の肝細胞癌患者における有効性・安全性は、主に海外第Ⅲ相臨床試験[3)]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、ラジオ波焼灼療法、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、ラジオ波焼灼療法、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。

5.4 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。外科的切除術又は局所焼灼療法による根治的治療施行後の肝細胞癌患者に対しソラフェニブを術後補助療法として投与した際の有効性を評価する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験12414）では、主要評価項目である無再発生存期間の延長が達成されなかった。

5.5 本剤は、Child-Pugh分類B及びCの肝機能障害を有する患者には推奨されない。Child-Pugh

分類Bの肝機能障害を有する患者への投与は、リスク・ベネフィットを慎重に考慮し、ベネフィットがリスクを上回ると判断される場合で他に有用な治療法がない場合のみ行うこと。Child-Pugh分類Cの肝機能障害を有する患者への投与は行わないこと。本剤の肝細胞癌患者における有効性・安全性は、主に海外第Ⅲ相臨床試験[3)]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。
「臨床成績」の項における記載内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適切に患者を選択すること。また以下に、当該臨床試験の患者選択基準・除外基準を示しているので参照すること。

肝細胞癌患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（試験100554）

＜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 ver1.0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、ラジオ波焼灼療法、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：60×10^9/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classⅢ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
　・β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 ver3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

5.6 本剤の分化型甲状腺癌患者における有効性･安全性は、主に国際共同第Ⅲ相臨床試験[4)]の成績に基づいて評価された。本臨床試験ではRAI（放射性ヨウ素）治療抵抗性の局所進行又は転移性分化型及び低分化型甲状腺癌患者を対象として行われ、組織学的に分化型以外の甲状腺悪性腫瘍（未分化癌、髄様癌、悪性リンパ腫、肉腫）の患者は除外された。その後、根治切除不能な甲状腺未分化癌、又は局所進行あるいは転移性の甲状腺髄様癌患者を対象とした、非対照、非盲検により、安全性評価を主目的とした国内第Ⅱ相臨床試験[5)]を実施し、これらの組織型における有効性・安全性についても評価された。
「臨床成績」の項における記載内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適切に患者を選択すること。また以下に、当該臨床試験の患者選択基準・除外基準を示しているので参照すること。

分化型甲状腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295）
＜選択基準＞

○ 局所進行性、又は転移性の分化型甲状腺癌（乳頭癌、濾胞癌、ヒュルトレ細胞癌）
○ 低分化癌並びにその他甲状腺の異型癌（例：甲状腺島状癌、甲状腺乳頭癌tall cell variantなど）で、組織診で髄様性あるいは未分化性が認められない患者、治験組入前14ヵ月以内に病勢進行が確認されている患者（RECIST ver1.0に基づいた評価）
○ RAI治療抵抗性：
治験実施計画書のRECIST ver1.0に基づいた標的病変を有し、ヨウ素摂取が制限され、十分なTSH上昇又はrhTSH刺激下で実施されたRAIスキャン検査（診断的又は治療的な全身スキャン検査）において、その標的病変にヨウ素の取り込みが認められない患者は、RAI治療に抵抗性があるとみなす。
ヨウ素取り込み能のある腫瘍を有している患者でも、以下の基準を満たす場合には組入可能とする。
・治験組入前16ヵ月以内に3.7GBq（100mCi）以上のRAI治療（ヨウ素摂取が制限され、十分なTSH上昇又はrhTSH刺激下で実施）を施行しており、そのRAI治療にもかかわらず、標的病変における病勢進行（RECIST ver1.0評価）が認められた患者
又は

・直前のRAI治療が16ヵ月より以前に行われている場合であっても、複数回のRAI治療歴があり、かつ、直近の2回のRAI治療［各々が3.7GBq（100mCi）以上でヨウ素摂取制限と十分なTSH上昇又はrhTSH刺激下で実施されており、間隔が16ヵ月以内］の後、病勢進行が認められた患者

又は

・累積線量で22.2GBq（600mCi）以上のRAI治療を受けている患者

○ 根治目的の外科療法や放射線療法の対象とならない患者

○ 少なくとも1つの測定可能病変を有する患者。病変は、CT又はMRI（核磁気共鳴画像診断法）で、RECIST ver1.0に基づき測定可能であること

なお、本治験では骨病変が、識別可能な軟部組織部分を有する溶解性骨病変や混合型の溶解性-形成性骨病変の場合、骨病変も測定可能病変及び標的病変として取り扱うことができる。ただし、その病変は、CT又はMRIで評価することが可能であり、その軟部組織部分がRECIST ver1.0の「測定可能」の定義に合致する必要がある

○ 中央判定のための病理組織検体が提出可能であり、分化型甲状腺癌と中央判定にて診断される患者

○ TSH値が十分に抑制されている患者（0.5mU/L未満）

○ 年齢が18歳以上

○ 無作為割付前14日以内のスクリーニングで実施した下記の検査にて、骨髄、肝、腎機能が保たれていることが確認できる患者

・ヘモグロビン：9.0g/dL以上

・好中球数（ANC）：1,500/mm^{3}超

・血小板数：100,000/mm^{3}以上

・総ビリルビン：施設の基準値上限の1.5倍未満

・ALT及びAST：施設の基準値上限の2.5倍未満

・PT/PT‐INR及びPTT：施設の基準値上限の1.5倍未満

・血清クレアチニン：施設の基準値上限の1.5倍未満

○ ECOGの一般状態（PS）が0、1又は2の患者

○ 12週間以上の生存が期待できる患者

○ 妊娠の可能性のある女性患者の場合、治験薬投与開始前7日以内に実施した血清妊娠検査が陰性であること。ただし、既に閉経している女性（少なくとも1年間、月経がない女性）及び外科的に不妊手術を施行した女性では妊娠検査は必須としない

○ 妊娠及び出産の可能性がある女性及び授胎能力を有する男性はいずれも、同意取得から少なくとも治験薬投与終了後30日後までの間は適切な避妊（少なくともバリア型避妊法は必須とする）を必ず実施することに同意すること

○ 同意説明文書の内容が理解でき、文書による同意が得られる患者。同意取得はあらゆる治験のための検査・観察の前に適切に実施されなければならない

○ 錠剤を内服及び保管可能な患者

＜除外基準＞

以下のいずれかの項目に抵触する患者は、本治験へ参加することはできない：

○ 組織学的に分化型以外の甲状腺悪性腫瘍（未分化癌、髄様癌、悪性リンパ腫、肉腫）の患者

○ 過去に、チロシンキナーゼ阻害剤、又はVEGF、VEGF受容体を標的としたモノクローナル抗体（既承認薬、治験薬を含む）又はその他の分子標的治療薬による抗がん治療を受けた患者

○　甲状腺癌に対して、化学療法やサリドマイドあるいはサリドマイド誘導体による抗がん治療を受けた患者（放射線増感を目的とした低用量化学療法は許容する）
○　無作為割付前30日以内に侵襲性の高い外科手術や切開生検の実施、又は顕著な外傷を受けた患者
○　治癒していない創部、潰瘍又は骨折を有する患者
○　出血性素因又は凝固障害を併発している、又は既往歴のある患者
○　気管、気管支、又は食道へ出血の危険性を伴う腫瘍の浸潤が認められるが、治験組入前に適切な局所治療がなされていない患者
○　NYHAクラスⅢ以上のうっ血性心不全を有する患者。不安定狭心症（安静時に狭心症症状のあるもの）を有する患者、（無作為割付前3ヵ月以内に）新たに発現した狭心症又は無作為割付前6ヵ月以内の心筋梗塞の既往のある患者
○　抗不整脈薬による治療を必要とする不整脈、又は適切な薬物治療の施行にもかかわらず管理不良な高血圧を有する患者（収縮期血圧が150mmHgを超える又は拡張期血圧が90mmHgを超える）
○　過去6ヵ月以内の一過性脳虚血発作、動脈血栓症、深部静脈血栓症、及び肺塞栓症を含む脳血管障害などの静脈又は動脈血栓塞栓症の既往を有する患者
○　無作為割付前3ヵ月以内に、CTCAE（ver3）グレード3以上の出血性イベントがみられた患者
○　CTCAEグレード3以上の感染症を有する患者
○　既知のHIV感染、B型又はC型肝炎ウイルス感染者
○　無作為割付前5年以内に、甲状腺癌とは原発部位又は組織学的に異なる癌の既往歴がある又は併発している患者。ただし、適切に根治的治療を施行された上皮内子宮頸癌、基底細胞癌、表在性膀胱腫瘍［Ta、Tis、T1］の場合は除外しない
○　ソラフェニブに対するアレルギーの既往、若しくは治験期間中にソラフェニブに対するアレルギー反応をおこす可能性のある患者
○　妊娠中又は授乳中の女性
○　ステロイド又は抗てんかん薬などによる治療を要する痙攣性疾患を有する患者
○　腎臓透析を受けている患者
○　薬物乱用や試験参加及び結果の評価に支障をきたす健康状態、精神状態、社会的状況を伴う患者
○　前治療によりCTCAEグレード3以上の毒性（神経毒性など）が継続している患者（脱毛を除く）
○　消化管からの吸収が不良な患者
○　患者の安全性を損なう可能性がある場合又は治験実施計画書の遵守が困難であると判断された場合

甲状腺未分化癌及び甲状腺髄様癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（試験17073）
＜選択基準＞
○　文書による同意を得た患者
○　甲状腺未分化癌、又は局所進行あるいは転移性の甲状腺髄様癌の日本人患者
○　根治目的の外科療法や放射線療法の対象とならない患者
○　組織学的又は細胞学的に確認された甲状腺未分化癌又は甲状腺髄様癌患者
○　RECIST ver1.1に基づく測定可能病変、又は臨床的に評価可能な測定不能病変を有する患者
○　年齢が18歳以上の患者

○　治験薬投与開始前14日以内に実施した検査にて、骨髄、肝、腎機能が保たれていることが以下の検査項目により確認できる患者
　・ヘモグロビン：9.0g/dL超
　・好中球数（ANC）：1,500/mm^{3}超
　・血小板数：100,000/mm^{3}以上
　・総ビリルビン：基準値上限の1.5倍未満
　・ALT及びAST：基準値上限の2.5倍未満
　・PT又はPT-INR及びAPTT：基準値上限の1.5倍未満
　・血清クレアチニン：基準値上限の1.5倍未満
○　ECOGの全身状態（ECOG PS）が0又は1の患者
○　12週間以上の生存が期待できる患者
○　妊娠の可能性がある女性患者の場合、治験薬投与開始前7日以内に実施した血清妊娠検査が陰性であること。ただし、既に閉経している女性（少なくとも1年間、月経がない女性）及び外科的に不妊手術を施行した女性では妊娠検査は必須としない
○　妊娠の可能性がある女性及び男性はいずれも同意取得時から少なくとも治験薬投与終了後30日までの間は適切な避妊（少なくともバリア型避妊法は必須とする）を必ず実施することに同意すること
○　錠剤を内服及び管理可能な患者

＜除外基準＞
以下のいずれかの項目に抵触する患者は、本治験へ参加することはできない：
○　組織学的に甲状腺未分化癌あるいは甲状腺髄様癌以外の甲状腺悪性腫瘍患者
○　過去に、チロシンキナーゼ阻害剤、又はVEGF、VEGF受容体を標的としたモノクローナル抗体（既承認薬、治験薬を含む）又はその他の分子標的治療薬による抗がん治療を受けた患者
○　甲状腺癌に対して、化学療法による抗がん治療を受けた患者（ただし、1レジメンに限り許容する）
○　試験組入れ前30日以内に侵襲性の高い外科手術や切開生検の実施、又は顕著な外傷を受けた患者
○　治癒していない創部、潰瘍又は骨折を有する患者
○　出血性素因又は凝固障害を併発している、又は既往歴のある患者
○　気管、気管支、又は食道へ出血の重大な危険性を伴う腫瘍の浸潤が認められるが、試験組入れ前に適切な局所治療が行われていない患者
○　ニューヨーク心臓協会（NYHA）クラスⅢ以上のうっ血性心不全を有する患者。不安定狭心症（安静時に狭心症症状のあるもの）を有する患者、試験組入れ前3ヵ月以内に新たに発現した狭心症又は試験組入れ前6ヵ月以内の心筋梗塞の既往のある患者
○　抗不整脈薬による治療を必要とする不整脈、又は適切な薬物治療の施行にもかかわらずコントロール不良な高血圧を有する患者（収縮期血圧が150mmHgを超える又は拡張期血圧が90mmHgを超える）
○　試験組入れ前6ヵ月以内の一過性脳虚血発作、動脈血栓症、深部静脈血栓症、及び肺塞栓症を含む脳血管障害などの静脈又は動脈血栓塞栓症の既往を有する患者
○　試験組入れ前3ヵ月以内に、CTCAE（ver4.03）グレード3以上の出血性事象が認められた患者
○　CTCAE（ver4.03）グレード3以上の感染症を有する患者
○　既知のHIV感染、B型又はC型肝炎ウイルス感染者

○ 試験組入れ前5年以内に、甲状腺癌とは原発部位又は組織学的に異なる癌の既往歴がある又は併発している患者。ただし、上皮内子宮頸癌、適切に根治的治療を施行された基底細胞癌、表在性膀胱腫瘍（Ta、Tis、T1）の場合は除外しない
○ 妊娠中又は授乳中の女性
○ ソラフェニブに対するアレルギーの既往、若しくは試験期間中にソラフェニブあるいはその賦形剤に対するアレルギー反応を起こす可能性のある患者
○ ステロイド又は抗てんかん薬などによる治療を要する痙攣性疾患を有する患者
○ 腎臓透析を受けている患者
○ 薬物乱用や、試験参加及び結果の評価に支障を来す健康状態、精神状態、社会的状況を伴う患者
○ 前治療によるCTCAE（ver4.03）グレード3以上の毒性（神経毒性など）が継続している患者
○ 消化管からの吸収が不良な患者
○ 状態が不安定であり、患者の安全性を損なう可能性があるか、治験実施計画書の遵守が困難であると判断した場合
○ 脳転移の既往：同意取得前に、根治的治療（外科的治療、放射線治療）が施行され、脳転移に対する更なる追加治療が計画されていなければ組入れ可能である。ただし、少なくとも治験薬の投与開始前2週間は、臨床的に安定していなければならない（過去及び試験期間中の副腎皮質ステロイド治療は、1日当たりデキサメタゾン最大16mg又は相等量まで許容するが、投与量が一定しており、試験組入れ後に増量方向の用量調節が必要でない場合とする）
○ 試験組入れ前21日以内に顆粒球コロニー形成刺激因子（G-CSF）などのbiologic response modifier製剤を使用した患者。G-CSF及びその他の造血成長因子の投与は、臨床的に必要と認められる場合、又は治験責任（分担）医師の判断で、発熱性好中球減少症などの急性毒性の管理のため試験期間中に使用することが可能である。ただし、治験薬の用量調節を回避する目的で使用することはできない
○ ソラフェニブの投与を過去に受けたことのある患者
○ 過去に本試験において治験薬を割り当てられた患者
○ 強力なCYP3A4誘導剤（例：セント・ジョーンズ・ワート、1日当たり16mgを超えるデキサメタゾン、フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシン、リファブチン、フェノバルビタールなど）を治験薬投与開始前7日以内に使用した患者

5.7 根治切除不能な甲状腺未分化癌、又は局所進行性あるいは転移性の甲状腺髄様癌患者を対象として、安全性評価を主目的とした国内第Ⅱ相臨床試験[5)]において、有効性評価対象となったのは、それぞれ10例及び8例であり、治験担当医師によるRECIST ver1.1に基づく奏効率は、それぞれ0%及び25.0%（95%CI：3.2−65.1）であった。よって、甲状腺未分化癌に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.8 本剤の分化型甲状腺癌患者における有効性・安全性は、RAI（放射性ヨウ素）治療抵抗性*の局所進行又は転移性分化型甲状腺癌を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験[4)]の成績に基づいて評価された。患者選択にあたっては、当該臨床試験で対象とされた被験者を考慮した上で適切に行うこと。

＊RAI（放射性ヨウ素）治療抵抗性：標的病変にヨウ素の取り込みが認められない、放射性ヨウ素治療後も標的病変における病勢進行が認められる、又は累積線量で22.2GBq（600mCi）以上の放射性ヨウ素治療を受けているかのいずれかに該当する場合を指す。

３．用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠[6)]

進行性固形癌患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験（試験10658、試験11497）において、ソラフェニブ100mg、200mg、400mg及び600mgを単回投与後、7日間休薬後より同用量を1日2回反復投与したところ、以下の結果より、MTDは400mg 1日2回投与と決定された。

- DLTは200mg 1日2回投与群（グレード3の下痢）及び600mg 1日2回投与群（グレード3の疲労）にみられ、400mg 1日2回投与群では認められなかった。
- 皮膚における副作用の発現頻度が高く、手足症候群の発現頻度は400mg～600mg 1日2回投与群で用量依存的に増加した。
- 定常状態におけるソラフェニブのAUC及びC_{max}は100mg～400mg 1日2回投与の範囲で用量に依存して増加したが、600mg 1日2回投与での増加はみられなかった。
- PRは、非小細胞肺癌患者10例のうち1例及び腎細胞癌患者3例のうち1例で確認された。

上記の臨床試験の成績とともに、海外第Ⅰ相臨床試験における成績も勘案し、国内第Ⅱ相臨床試験における用法及び用量を、海外と同じ400mg 1日2回連日投与と設定した。国内第Ⅱ相臨床試験（試験11515）では、日本人腎細胞癌患者における有効性と安全性を確認した。さらに、この用法及び用量が設定された国内第Ⅱ相臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験（試験11213）において、有効性が示され、安全性は忍容可能と考えられた。

日本人の進行性肝細胞癌患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験（試験10875）では、投与量は200mg又は400mg 1日2回連日投与とした。本試験において、肝機能障害が薬物動態及び安全性に大きな影響を及ぼさないこと、並びに日本人肝細胞癌患者に対するソラフェニブの推奨用量及びその忍容性が確認され、日本人肝細胞癌患者における用法及び用量を、海外の肝細胞癌患者と同じ1回400mg 1日2回連日投与と設定した。また、本試験結果から、日本人肝細胞癌患者においてもソラフェニブが有効であることが示唆された。

進行性甲状腺癌患者を対象として海外で実施された医師主導臨床試験において、ソラフェニブ400mg 1日2回連日投与により、有効性を示唆する結果が報告された。これらの臨床試験結果をもとに、進行性分化型甲状腺癌を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（日本を含む）（試験14295）を、腎細胞癌患者及び肝細胞癌患者に対する推奨用法及び用量と同じく400mg 1日2回連日経口投与で実施したところ、ソラフェニブ群はプラセボ群と比較してPFSの有意な延長を認めた。また、安全性プロファイルは、既承認の疾患とほぼ同様であることが確認された。本邦においては、国際共同第Ⅲ相臨床試験（日本を含む）（試験14295）で対象としなかった進行性甲状腺髄様癌及び甲状腺未分化癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（17073試験）を400mg 1日2回連日経口投与で実施したところ、既承認の疾患とほぼ同様の安全性プロファイルであることが確認された。また、甲状腺髄様癌におけるソラフェニブの有効性が示唆された。

以上より、各適応症におけるソラフェニブの用法及び用量は1日2回400mgとされた。

４．用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 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。［17.1.1-17.1.5 参照］

7.2 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。［16.2.1 参照］

〈切除不能な肝細胞癌〉

7.3 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。

〈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〉

7.4 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［8.1、11.1.1 参照］

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［8.5、11.1.13 参照］

グレード	投与継続の可否	用量調節
グレード 0～2	投与継続	変更なし
グレード 3	投与継続	1 段階下げる [b]
グレード 4	グレード 0～2 に軽快するまで休薬 [a]	1 段階下げる [b]

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。
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 [a]

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 段階下げる [c]
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。

〈根治切除不能な甲状腺癌〉

7.5 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 と 1 回 200mg とを交互に 12 時間間隔で経口投与
2 段階減量	1 回 200mg を 1 日 2 回経口投与
3 段階減量	1 回 200mg を 1 日 1 回経口投与

・皮膚毒性［8.1、11.1.1 参照］

皮膚の副作用のグレード	発現回数	投与量の調節 [a]
グレード 1：手足の皮膚の感覚障害、刺痛、痛みを伴わない腫脹や紅斑、日常生活に支障を来さない程度の不快な症状	回数問わず	本剤の投与を継続し、症状緩和のための局所療法を考慮する。
グレード 2：手足の皮膚の痛みを伴う紅斑や腫脹、日常生活に支障を来す不快な症状	1 回目	本剤の投与を継続し、症状緩和のための局所療法及び 1 段階減量を考慮する。 7 日以内に改善が見られない場合は下記参照。
	7 日以内に改善が見られない場合又は 2 回目	グレード 0～1 に軽快するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合は投与量を 1 段階下げる。
	3 回目	グレード 0～1 に軽快するまで休薬する。

		本剤の投与を再開する場合は投与量を2段階下げる。[b]
	4回目	本剤の投与を中止する。
グレード3：手足の皮膚の湿性落屑、潰瘍形成、水疱形成、激しい痛み、仕事や日常生活が不可能になる重度の不快な症状	1回目	グレード0～1に軽快するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合は投与量を1段階下げる。
	2回目	グレード0～1に軽快するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合は投与量を2段階下げる。
	3回目	本剤の投与を中止する。

a.グレード2又は3の副作用により減量し、減量後の用量でグレード2以上の副作用が少なくとも28日間認められない場合は、開始時の用量に増量することができる。
b.3段階を超える減量が必要な場合、投与中止とする。

・血液学的毒性［8.5、11.1.13参照］

グレード	投与継続の可否	用量調節
グレード0～2	投与継続	変更なし
グレード3	投与継続	1段階下げる[b]
グレード4	グレード0～2に軽快するまで休薬[a]	2段階下げる[b]

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。
b.3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[a]

グレード	発現回数	投与継続の可否	用量調節
グレード0～1	回数問わず	投与継続	変更なし
グレード2	回数問わず	投与継続	1段階下げる[c、d]
グレード3	1回目	グレード0～2に軽快するまで休薬[b] 7日以内に改善が見られない場合は下記参照。	1段階下げる[c、d]
	7日以内に改善が見られない場合あるいは2回目又は3回目	グレード0～2に軽快するまで休薬[b]	2段階下げる[c、d]
	4回目	グレード0～2に軽快するまで休薬[b]	3段階下げる[c、d]
グレード4	回数問わず	投与中止	投与中止

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.3段階を超える減量が必要な場合、投与中止とする。
d.グレード2又は3の副作用により減量し、減量後の用量でグレード2以上の副作用が少なくとも28日間認められない場合は、開始時の用量に増量又は1段階増量することができる。

（解　説）

7.1 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。

7.2 海外において、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が検討された。健康成人15例に、高脂肪食（約900～1,000kcal、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[7]。
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。

7.3 本剤の有効性・安全性の評価の対象となった海外第Ⅲ相臨床試験[3]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、ラジオ波焼灼療法、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。

7.4 腎細胞癌及び肝細胞癌患者に対する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海外第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。
（「ネクサバール適正使用ガイド腎細胞癌編/肝細胞癌編」も併せて参照すること。）

7.5 分化型甲状腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験、並びに甲状腺未分化癌及び甲状腺髄様癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験において設定された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。副作用が疑われ、対症療法などにより改善がみられない場合には、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。
（「ネクサバール適正使用ガイド甲状腺癌編」も併せて参照すること。）

５．臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の臨床データパッケージの概要

Phase	試験番号	実施国	対象	試験概要	資料区分
第Ⅰ相臨床試験	10658	日本	進行性固形癌患者（n＝18）	日本人患者における安全性及び用量制限毒性を評価 ・100、200、400、600 及び 800mg を 1 日 2 回連日投与	◎
	11497	日本	進行性固形癌患者（n＝13）	日本人患者における安全性及び忍容性を検討 ・400、600mg を 1 日 2 回連日投与	◎
	10164	ベルギー	進行性固形癌患者（n＝44）	単剤投与した際の安全性、最大耐量を検討 ・50mg～800mg を 1 日 2 回 ・21 日間投与後 7 日間休薬	○
	100277	カナダ	進行性固形癌患者（n＝42）	28 日間投与の安全性及び薬物動態を検討 ・50mg～800mg を 1 日 2 回 ・28 日間投与後 7 日間休薬	○
	100283	ドイツ	進行性固形癌患者（n＝69）	週 1 回単回投与時の安全性、忍容性、薬物動態を検討 ・50mg 1 日 1 回～800mg 1 日 2 回連日投与	○
	100313	米国	進行性固形癌患者（n＝6）	安全性、最大耐量、薬物動態、薬理作用を検討 ・50mg 隔日又は連日投与 ・1 週間投与後 3 週間休薬	○
	100342	米国	進行性固形癌患者（n＝19）	安全性、最大耐量、薬物動態、バイオマーカーへの影響を検討 ・100mg～800mg を 1 日 2 回投与 ・1 週間投与後 1 週間休薬	○
第Ⅱ相臨床試験	100391	米国、英国	進行性固形癌患者（腎細胞癌患者における検討）（n＝202）	進行性治療抵抗性癌患者を対象とした多施設共同、Randomized Discontinuation 試験（パート B：腎細胞癌患者における検討	○
	11515	日本	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者（n＝131）	腎細胞癌患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験	◎
第Ⅲ相臨床試験	11213	米国、他 18 ヵ国	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者（n＝903）	切除不能もしくは転移性腎細胞癌患者を対象とした国際共同無作為化、二重盲検、プラセボ対照比較第Ⅲ相臨床試験	◎

◎：評価資料、○：参考資料

Ⅴ．治療に関する項目

切除不能な肝細胞癌の臨床データパッケージの概要

Phase	試験番号	実施国	対象	試験概要	資料区分
第Ⅰ相臨床試験	10875	日本	進行性肝細胞癌患者 （n＝27）	日本人患者における薬物動態を検討 ・200mg 1 日 2 回、400mg 1 日 2 回 ・連日投与	◎
第Ⅱ相臨床試験	10874	米国、ベルギー、イタリア、フランス、イスラエル	進行性肝細胞癌患者 （n＝137）	進行性肝細胞癌患者を対象とした多施設共同非対照第Ⅱ相臨床試験	◎
第Ⅲ相臨床試験	100554	欧州他全 21 ヵ国	進行性肝細胞癌患者 （n＝602）	進行性肝細胞癌患者を対象とした国際共同無作為化、二重盲検、プラセボ対照比較第Ⅲ相臨床試験	◎

◎：評価資料、○：参考資料

根治切除不能な甲状腺癌の臨床データパッケージ

Phase	試験番号	実施国	対象	試験概要	資料区分
第Ⅰ相臨床試験	100561	米国	進行性固形癌患者（分化型甲状腺癌を含む） （n＝53）	心血管系の安全性パラメータへの影響を検討 ・400mg 1 日 2 回連日投与	○
第Ⅱ相臨床試験	17073	日本	甲状腺未分化癌、及び局所進行性あるいは転移性の甲状腺髄様癌患者 （n＝18）	甲状腺未分化癌、及び進行性の甲状腺髄様癌患者を対象とした多施設共同、非盲検、非対照、第Ⅱ相臨床試験	◎
	100391	米国、英国	進行性固形癌患者（分化型甲状腺癌を含む） （n＝502）	進行性治療抵抗性癌患者を対象とした多施設共同、Randomized Discontinuation 試験	○
	12791（医師主導臨床試験）	オランダ	RAI 治療抵抗性の進行転移性又は局所進行性の分化型甲状腺癌患者（低分化癌を含む） （n＝31）	進行性の分化型甲状腺癌を対象とした非盲検、非対照、第Ⅱ相臨床試験	○
	12636 Ahmed 試験（医師主導臨床試験）	英国	局所進行性又は転移性の甲状腺髄様癌患者及び RAI 治療不適応の分化型甲状腺癌患者（低分化癌を含む） （n＝34）	進行性の甲状腺髄様癌患者及び分化型甲状腺患者を対象とした単施設、非盲検、非対照、第Ⅱ相臨床試験	○

Phase	試験番号	実施国	対象	試験概要	資料区分
	12192（医師主導臨床試験）	米国	RAI 治療抵抗性の転移性甲状腺癌患者（分化型甲状腺癌及び低分化癌: 47 例）（n＝55）	進行性又は転移性の分化型甲状腺癌（低分化癌を含む）を対象とした単施設、非盲検、非対照、第Ⅱ相臨床試験	○
	100369（医師主導臨床試験）	米国	RAI 治療後抵抗性又は RAI 治療不適応の甲状腺癌患者（分化型甲状腺癌及び低分化癌: 52 例）（n＝56）	転移性の甲状腺癌患者を対象とした非盲検、第Ⅱ相臨床試験	○
	Chen 試験（医師主導臨床試験）	中国	肺転移を有する RAI 治療抵抗性乳頭癌患者（n＝9）	進行性の乳頭癌患者を対象とした単施設、非盲検、パイロット試験（低用量投与での有効性及び安全性を検討）	○
	Lam 試験（医師主導臨床試験）	米国	局所進行性又は転移性の甲状腺髄様癌患者（n＝21）	進行性の甲状腺髄様癌患者を対象とした多施設共同、非盲検、非対照、第Ⅱ相臨床試験	○
	Savvides 試験（医師主導臨床試験）	米国	転移性の甲状腺未分化癌患者（n=20）	甲状腺未分化癌患者を対象とした多施設共同、非盲検、非対照、第Ⅱ相臨床試験	○
第Ⅲ相臨床試験	14295	欧州、米国、アジア（日本含む）	RAI 治療抵抗性の局所進行又は転移性の分化型甲状腺癌患者（低分化癌を含む）（n＝417）（日本人：n＝22）	転移性甲状腺癌患者を対象とした国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅲ相臨床試験（DECISION 試験）	◎

RAI：放射性ヨウ素
◎：評価資料　○：参考資料

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験（反復）

固形癌患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験（試験10658、試験11495）

国内第Ⅰ相臨床試験[8),9)]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回連日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・所見及び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。

注）本剤の承認された効能又は効果は「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、根治切除不能な甲状腺癌」、承認された用法及び用量は「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。」である。

2) QT間隔に対する影響

進行性固形癌（分化型甲状腺癌を含む）患者を対象とした海外第Ⅰ相臨床試験（海外データ：試験100561）

進行性固形癌患者31例にソラフェニブ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。ソラフェニブ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。

注）本剤の承認された効能又は効果は「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、根治切除不能な甲状腺癌」、承認された用法及び用量は「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。」である。

(3) 用量反応探索試験

「Ⅴ．5．(2)　1)忍容性試験（反復）」の項参照

1) 切除不能または転移性腎細胞癌患者に対する国内第Ⅱ相臨床試験（試験11515）[1)]

試験デザイン	多施設共同、非対照、非盲検、単一群、第Ⅱ相臨床試験
試験目的	サイトカイン療法治療歴を有する転移性腎細胞癌患者に対するソラフェニブ投与時の有効性・安全性の検討
対象	サイトカイン療法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 131 例
主な選択基準	・組織診又は細胞診により腎細胞癌であることが確認され、サイトカイン療法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の日本人患者 ・年齢18歳以上 ・CT又はMRIによる計測で、RECIST ver1.0に基づく測定可能病変を少なくとも1つ有する患者 ・12週間以上の生存が期待される患者 ・ECOG PSが0又は1の患者 ・Motzerのリスク分類による中等度又は低リスク群の患者 ・臨床検査値基準を満たす患者
主な除外基準	・Motzerのリスク分類による高リスク群の患者 ・悪性腫瘍の既往 ・脳又は髄膜転移を有する患者（既往も含む） ・不整脈を有する患者 ・細菌感染症又は真菌感染症（CTCAEグレード2以上）を有する患者 ・HIV感染歴のある患者、B型又はC型肝炎の既往のある患者 ・発作性障害を有する患者 ・化学療法、放射線療法又はホルモン療法による治療歴を有する、又は併用療法を受けている患者（治験薬投与開始前30日以内）

	・4レジメン以上の腎細胞癌に対する全身療法を受けている患者（アジュバント療法は3ヵ月を超えて継続された場合を1レジメンとする） ・妊娠中及び授乳中の患者 ・本治験薬に対するアレルギー反応を起こす可能性のある患者
投与方法	ソラフェニブ400mgを1日2回投与 病勢の進行、忍容できない副作用の発現、患者による同意撤回の申し出があるまで投与継続
評価項目	・主要評価項目：奏効率（RECIST ver1.0におけるCR＋PRの割合）［検証的解析項目］ ・副次評価項目：PFS、TTP、OS、最良総合効果、全奏効期間、奏効までの期間、病勢コントロール率（RECIST ver1.0でCR、PR又はSDを判定してから、少なくとも28日間持続した場合と定義）
解析計画	本試験は、期待奏効率を7.5％、閾値奏効率を2.5％とし、片側αエラーが0.05、βエラーが0.20となるよう、Simonの2段階デザインを用いて2段階試験として実施した。 統計解析は、第1段階と第2段階（最終段階）に実施した。第1段階（54例）で2例以上の奏効例が認められた場合に最終段階へ移行し、最終段階（108例）で6例以上の奏効例が認められた場合に腫瘍縮小効果が認められたと判断するものとした。
試験結果	**①有効性** ■最良総合評価*（奏効率）［主要評価項目：検証的解析結果］ 有効性解析対象症例129例において、腫瘍評価判定委員会によるRECIST ver1.0に基づく判定で16例がPRと判定され、奏効率（CR＋PR）は12.4％（95％CI：7.3−19.4）であった。 ＊：RECIST ver1.0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のこと。原則として、標的病変と非標的病変及び新病変の出現を含めた腫瘍縮小効果の総合効果で決定する。 ■PFS**［副次評価項目］ 有効性解析対象症例129例において、治験担当医師評価によるPFSの中央値は32週（95％CI：25.4−40.0）であった。 ＊＊：ソラフェニブ投与開始日から、病勢の進行（画像診断あるいは臨床的評価のいずれか早い方）又は、それ以前の死亡が認められた日までの期間。 **②安全性** ソラフェニブ群の副作用発現率は96.9％（127/131例）であり、このうちグレード3以上の副作用は61.8％（81例）に認められた。主な副作用の発現率は、リパーゼ増加55.7％（73例）、手足の皮膚反応55.0％（72例）、脱毛38.9％（51例）、アミラーゼ増加38.2％（50例）、皮疹37.4％（49例）、下痢33.6％（44例）、代謝/検査-その他29.8％（39例）、高血圧27.5％（36例）等であった。

2) 甲状腺未分化癌、及び局所進行あるいは転移性の甲状腺髄様癌患者に対する国内第Ⅱ相臨床試験（試験17073）[5)]

試験デザイン	多施設共同、非対照、非盲検、単一群、第Ⅱ相臨床試験
試験目的	甲状腺未分化癌、及び局所進行あるいは転移性の甲状腺髄様癌の日本人患者に対するソラフェニブ投与時の有効性・安全性の検討
対象	甲状腺未分化癌、及び局所進行あるいは転移性の甲状腺髄様癌患者 18 例（甲状腺未分化癌：10 例、甲状腺髄様癌：8 例）
主な選択基準	・甲状腺未分化癌、及び局所進行あるいは転移性の甲状腺髄様癌の日本人患者 ・根治目的の外科療法や放射線療法の対象とならない患者 ・組織学的又は細胞学的に確認された甲状腺未分化癌又は甲状腺髄様癌患者 ・年齢18歳以上 ・ECOG PSが0又は1の患者 ・12週以上の生存が期待できる患者 ・骨髄、肝、腎機能が保たれていることが確認できる患者
主な除外基準	・組織学的に甲状腺未分化癌あるいは甲状腺髄様癌以外の甲状腺悪性腫瘍患者 ・過去に、チロシンキナーゼ阻害剤、又はVEGF、VEGF受容体を標的としたモノクローナル抗体又はその他の分子標的治療薬による抗癌療法を受けた患者 ・甲状腺癌に対して、化学療法による抗癌治療を受けた患者（ただし、1レジメンに限り許容する） ・気管、気管支、又は食道への出血の重大な危険性を伴う腫瘍の浸潤が認められるが、試験組入れ前に適切な局所治療が行われていない患者 ・NYHAクラスⅢ以上のうっ血性心不全を有する患者、不安定狭心症を有する患者、試験組入れ前3ヵ月以内に新たに発現した狭心症又は試験組入れ前6ヵ月以内の心筋梗塞の既往のある患者 ・抗不整脈薬による治療を必要とする不整脈、又は適切な薬物治療の施行にもかかわらずコントロール不良な高血圧を有する患者 ・既知のHIV感染、B型又はC型肝炎ウイルス感染者
投与方法	ソラフェニブ400mgを1日2回投与
評価項目	・主要評価項目：安全性 ・副次評価項目：PFS、OS、最良総合効果、奏効率、病勢コントロール率、標的病変のベースラインからの最大縮小率、カルシトニン値及び癌胎児性抗原（CEA）値のベースラインからの最大変化率（甲状腺髄様癌のみ）、PK
試験結果*	**①有効性** ■PFS、OS ［副次評価項目］ 甲状腺未分化癌では、PFS中央値（95%CI）は85日（21～170日）で、6ヵ月無増悪生存率（95%CI）は11%（1～39%）であった。また、OS中央値（95%CI）は151日（21～172日）で、6ヵ月生存率（95%CI）は20%（3～47%）であった。 甲状腺髄様癌では、PFS中央値及びOS中央値は推定できず、6ヵ月無増悪生存率（95%CI）は86%（33～98%）、6ヵ月生存率は100%（100～100%）であった。

	■奏効率、病勢コントロール［副次評価項目］ RECIST ver1.1に基づく奏効率は、甲状腺未分化癌では0%、甲状腺髄様癌では25%（2/8例）（95%CI：3.2-65.1）で、病勢コントロール率（CR＋PR＋SD）は、それぞれ40%（4/10例）及び75%（6/8例）であった。 **②安全性**［主要評価項目］ 副作用発現率は100%（18/18例）で、このうちグレード3以上の副作用は、甲状腺未分化癌で40.0%（4例）、甲状腺髄様癌で75.0%（6例）に認められた。主な副作用の発現率は、甲状腺未分化癌では、手掌・足底発赤知覚不全症候群50.0%（5例）、斑状丘疹状皮疹50.0%（5例）等で、甲状腺髄様癌では、手掌・足底発赤知覚不全症候群100.0%（8例）、脱毛症87.5%（7例）、高血圧62.5%（5例）、口腔粘膜炎62.5%（5例）、下痢50.0%（4例）等であった。

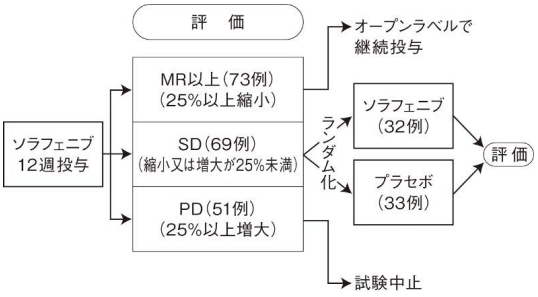
＊甲状腺未分化癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない

（「Ⅴ．1．効能又は効果」の項参照）

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

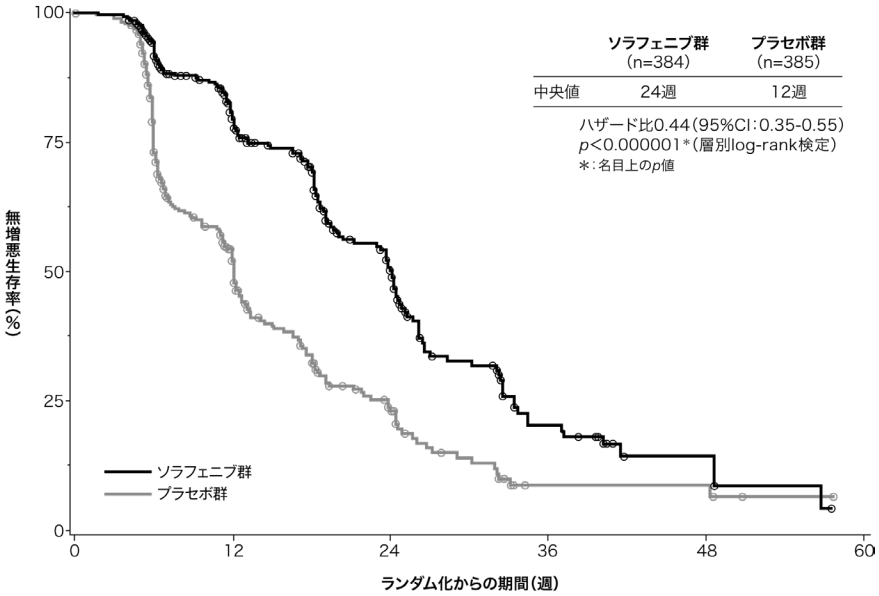
①転移性治療抵抗性腎細胞癌患者に対する海外第Ⅱ相臨床試験（海外データ：試験100391）[10)]

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅱ相臨床試験
試験目的	ソラフェニブ（400mgを1日2回）12週投与後にSDを認めた転移性治療抵抗性腎細胞癌患者に対するソラフェニブ継続投与時の有効性・安全性の検討（Randomized Discontinuation試験）
対象	転移性治療抵抗性腎細胞癌患者 202 例
主な選択基準	・組織診又は細胞診により腎細胞癌であることが確認された患者 ・年齢18歳以上 ・ECOG PSが0又は1の患者 ・12週以上の生存が期待できる患者 ・骨髄、肝臓及び腎臓の各機能が保たれている患者
主な除外基準	・重大な内科的疾患を有する患者 ・中枢神経障害を有する患者 ・Ras阻害剤の治療歴がある患者
投与方法	ソラフェニブを投与し12週後にSD（WHO規準による）と評価された患者をソラフェニブ群又はプラセボ群に無作為化し、盲検にて投与  ・ソラフェニブ群（32例）：ソラフェニブ400mgを1日2回投与 ・プラセボ群（33例）：プラセボを1日2回投与

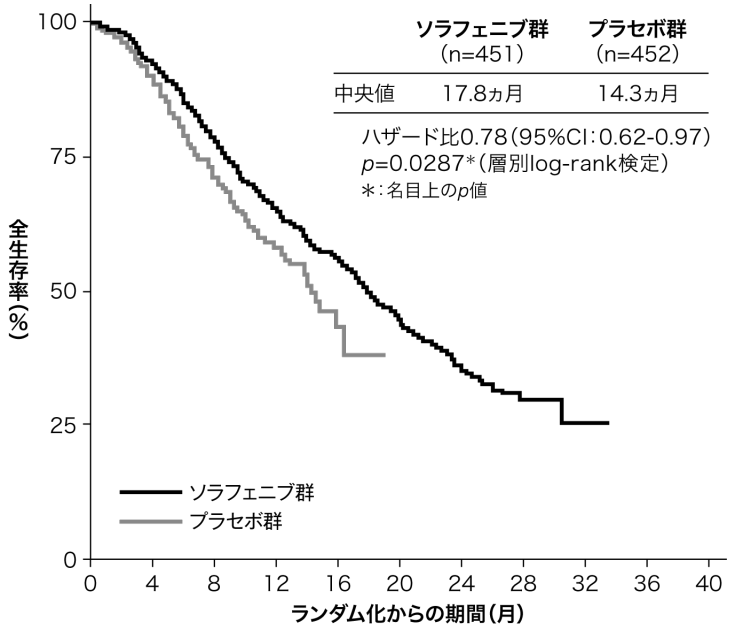
評価項目	・主要評価項目：無増悪率（無作為化12週後にSD以上と判定された症例の割合）［検証的解析項目］ ・副次評価項目：TTP、OS、PFS、WHO規準による最良総合効果、全奏効期間、奏効までの期間、安全性
解析計画	主要評価項目である無増悪率は、ベースライン時のECOG PSを層別因子とするCochran–Mantel–Haenszel検定によりソラフェニブ群及びプラセボ群を比較した。副次評価項目であるPFSは、log-rank検定により両群を比較した。
試験結果	**①有効性** ■無増悪率［主要評価項目：検証的解析結果］ 無増悪率は、プラセボ群18.2%（6/33例）に対して、ソラフェニブ群50.0%（16/32例）であり、プラセボ群に対するソラフェニブ群の優越性が検証された（p=0.0077、Cochran-Mantel-Haenszel検定）。 層別因子：ECOG PS ■PFS*［副次評価項目］ 無作為化後のPFSの中央値はプラセボ群6週に対して、ソラフェニブ群は24週であり、PFSが延長された（名目上のp=0.0087、log-rank検定）。 ＊治療開始から進行、死亡、又は解析時点で進行を認めなかった患者では最終の主要評価日までの期間 **②安全性** 全グレードの副作用は97.5%（197/202例）に認められた。主な副作用の発現率は、発疹61.9%（125例）、手足症候群60.4%（122例）、疲労55.4%（112例）、脱毛49.5%（100例）等であった。

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（海外データ：試験11213）[2),11),12)]

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅲ相臨床試験
試験目的	根治切除不能又は転移性腎細胞癌患者に対するソラフェニブ投与時の有効性・安全性の検討
対象	全身治療（化学療法又は免疫療法）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
主な選択基準	・組織学的に腎細胞癌であることが確認された患者 ・年齢18歳以上 ・ECOG PSが0又は1の患者 ・MSKCCリスク分類による中等度又は低リスク群の患者 ・12週以上の生存が期待できる患者 ・骨髄、肝臓、膵臓及び腎臓の各機能が保たれている患者
主な除外基準	・脳転移を有する患者 ・VEGF 阻害剤の治療歴がある患者
投与方法	ソラフェニブ群又はプラセボ群に無作為化し、盲検にて投与 ・ソラフェニブ群（451例）：ソラフェニブ400mgを1日2回投与 ・プラセボ群（452例）：プラセボを1日2回投与

評価項目	・主要評価項目：OS［検証的解析項目］ ・副次評価項目：PFS、最良総合効果、奏効率、健康関連QOL、全奏効期間、奏効までの期間、病勢コントロール率、バイオマーカーの臨床評価
解析計画	主要評価項目であるOS及び副次評価項目であるPFSは、国及びMotzerのリスク分類を層別因子とする層別（両側）log-rank検定によりソラフェニブ群及びプラセボ群を比較した。OSに関しては、O'Brien–Fleming型のα消費関数を事前規定し、有意水準αを0.04に設定した。転帰を検討するため、約270例のイベント（死亡）が発生した時点で中間解析並びに540例のイベントが発生した時点で最終解析を計画した。PFSに関しては、O'Brien–Fleming型のα消費関数を事前規定し、有意水準αを0.01に設定した。転帰を検討するため、約363例のイベント（増悪又は死亡）が発生した時点で中間解析を計画した。
試験結果	**①有効性** ■PFS［副次評価項目］ 約363イベント（画像診断上又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、PFSの中央値はプラセボ群12週に対してソラフェニブ群24週であった。ハザード比は0.44（名目上のp<0.000001、層別log-rank検定）であり、ソラフェニブ群のPFSはプラセボ群に比べて延長した。 ※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。  ITT解析対象例 腫瘍評価判定委員会の評価 層別因子：国, Motzerのリスク分類 ■OS［主要評価項目：最終解析時］ 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、ソラフェニブ群のOSはプラセボ群に比べて延長した（名目上のp＝0.0287、層別log-rank検定）。なお、ソラフェニブへクロスオーバーしたプラセボ群を含むOSの最終解析では、有意差は認められなかった。

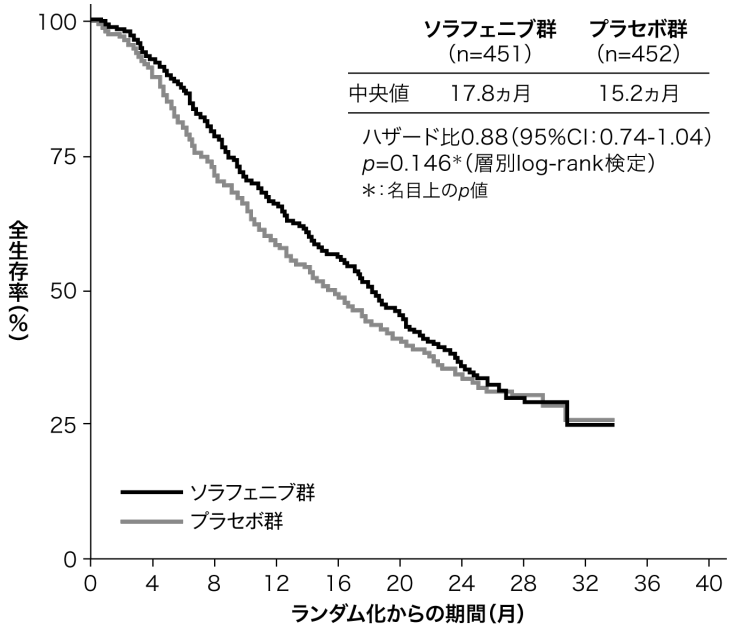
プラセボ群におけるクロスオーバー症例を打ち切り例として解析したときのOSの最終解析



層別因子:国, Motzerのリスク分類

Reprinted with permission © 2009 American Society of Clinical Oncology.
All rights reserved. Escudier B et al: J Clin Oncol 27(20), 2009: 3312-3318.

ソラフェニブ群へクロスオーバーしたプラセボ群を含むOSの最終解析



層別因子:国, Motzerのリスク分類

Reprinted with permission © 2009 American Society of Clinical Oncology.
All rights reserved. Escudier B et al: J Clin Oncol 27(20), 2009: 3312-3318.

■最良総合効果［副次評価項目］

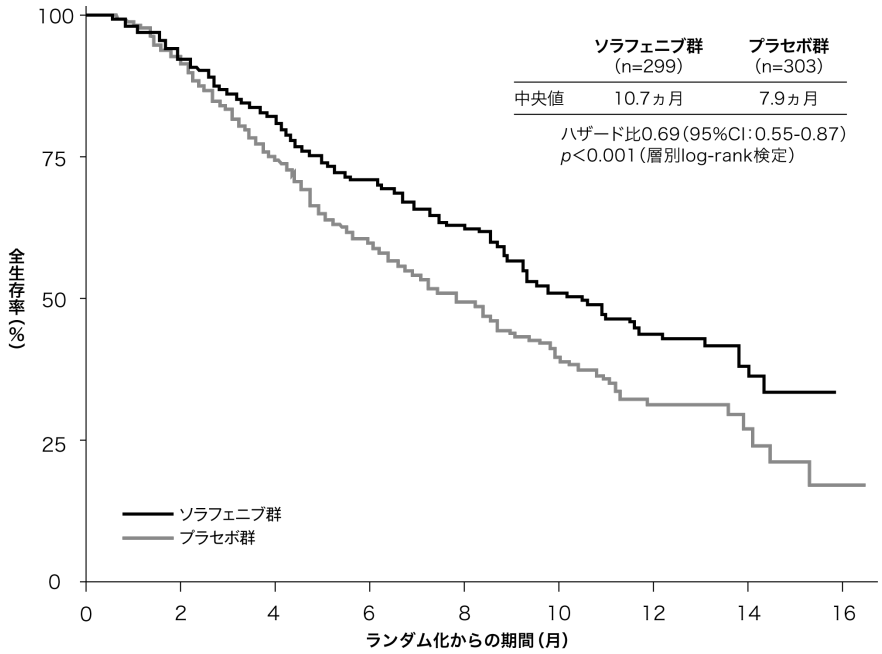
最良総合効果*は、ソラフェニブ群ではCRが1%未満、PRが10%、SDが74%、PDが12%、プラセボ群ではそれぞれ0%、2%、53%、37%であった。

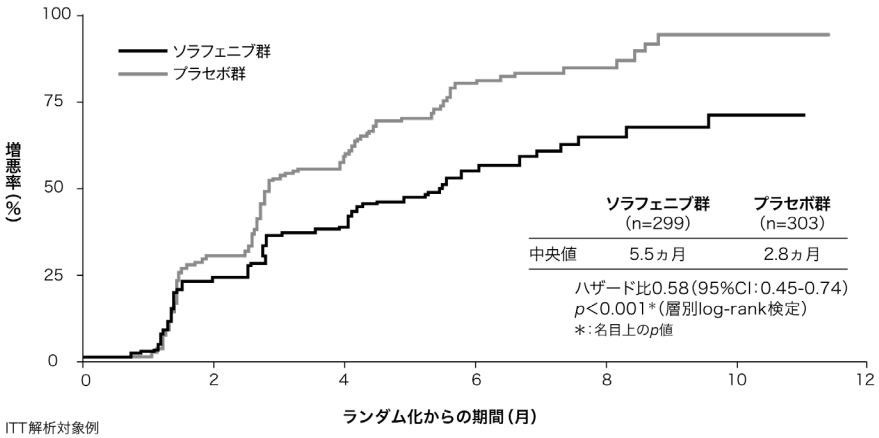
＊RECIST ver1.0に基づいて評価された腫瘍縮小効果のうち、治療開始から増悪/再発までに記録された最良の効果。

	②安全性 安全性解析対象例における副作用はソラフェニブ群で83.1%（375/451例）、プラセボ群で50.8%（229/451例）に認められた。ソラフェニブ群の主な副作用は皮疹/落屑38.1%（172例）、下痢37.7%（170例）、手足の皮膚反応28.8%（130例）などであった。グレード3以上の副作用は22.0%（99例）に認められ、主なものは手足の皮膚反応5.5%（25例）、疲労2.4%（11例）、下痢及び高血圧が各2.2%（10例）などであった。プラセボ群の主な副作用は疲労15.5%（70例）、皮疹/落屑12.6%（57例）、悪心12.4%（56例）などであった。グレード3以上の副作用は5.5%（25例）に認められ、主なものは疲労1.1%（5例）、下痢及び食欲不振が各0.7%（3例）などであった。ソラフェニブ群において、投与中止に至った副作用は2.9%（13例）［手足の皮膚反応3 例、下痢2例、心臓虚血/心筋梗塞、口内乾燥など各1例（重複あり）］、副作用による死亡例は0.2%（1例）［心筋虚血/心筋梗塞（CTCAE用語では心臓虚血/心筋梗塞］に認められた。

③進行性肝細胞癌患者に対する海外第Ⅲ相臨床試験（海外データ：試験100554） [3),13)]

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅲ相臨床試験
試験目的	進行性肝細胞癌患者に対するソラフェニブ投与時の有効性・安全性の検討
対象	進行性肝細胞癌患者602例
主な選択基準	・進行性肝細胞癌を有する患者（外科的切除又は局所療法が適用されない患者） ・組織学的又は細胞学的に肝細胞癌であることが文書上で確認されている患者 ・年齢18歳以上 ・ECOG PSが0、1又は2の患者 ・肝硬変の状態がChild-Pugh分類においてAに該当する患者 ・12週以上の生存が期待できる患者 ・骨髄、肝臓、膵臓及び腎臓の各機能が保たれている患者
主な除外基準	・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 ・脳転移を有する患者 ・NYHA分類classⅢ以上のうっ血性心不全、症状を伴う冠動脈疾患、β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、もしくはコントロール不良な高血圧の既往のある患者 ・活動性の臨床的に重篤な感染症（CTCAE ver3.0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 ・臓器移植歴のある患者
投与方法	ソラフェニブ群又はプラセボ群に無作為化し、盲検にて投与 ・ソラフェニブ群（299例）：ソラフェニブ400mgを1日2回投与 ・プラセボ群（303例）：プラセボを1日2回投与
評価項目	・主要評価項目：OS及び臨床症状悪化までの期間（TTSP）［検証的解析項目］ ・副次評価項目：TTP、病勢コントロール率、FACT-Hepatobiliary（FACT-Hep）質問表による有効率 ・三次評価項目：奏効率、奏効までの期間、全奏効期間、FACT-Hepのサブスケール（身体的評価及び機能的評価）における有効率

解析計画	主要評価項目であるOSとTTSPは、地域、ECOG PS及び腫瘍量（肉眼的に明らかな血管侵襲又は肝外転移の有無と定義）を層別因子とする層別（片側）log-rank検定（OS：α水準=0.02、TTSP：α水準=0.005）によりソラフェニブ群及びプラセボ群を比較した。いずれかの主要評価項目で有意差が認められた場合に、ソラフェニブの有効性が検証されたと判断することとされた。OSに関してはO'Brien–Fleming型のα消費関数を事前規定し、有意水準αを0.02に設定した。転帰を検討するため、約170例及び約300例のイベント（死亡）が発生した時点で2回の中間解析、424例のイベントが発生した時点で最終解析を計画した。また、Cox比例ハザードモデルを用いた患者背景因子別のOSサブグループ解析を事前規定した。副次評価項目であるTTPは、log-rank検定により、奏効率、病勢コントロール率はCochran–Mantel–Haenszel検定により両群を比較した。
試験結果	**①有効性** ■OS［主要評価項目：最終解析時、検証的解析結果］ プロトコールの規定に従い、2回目の中間解析を行ったところ、OSにおいてプラセボ群に対するソラフェニブ群の優越性が検証されたことから、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：ソラフェニブ群324日（10.7ヵ月）対プラセボ群241日（7.9ヵ月）、ハザード比：0.69、95％CI：0.55−0.87、p<0.001、層別log-rank検定）。  ITT解析対象例 層別因子：地域, ECOG PS, 腫瘍量（肉眼的に明らかな血管侵襲又は肝外転移の有無と定義） ■TTP［副次評価項目］ 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（5.5ヵ月）に対してプラセボ群86日（2.8ヵ月）であった。ハザード比は0.58（95％CI：0.45−0.74、名目上のp<0.001、層別log-rank検定）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。



ITT解析対象例
腫瘍評価判定委員会の評価
層別因子：地域, ECOG PS, 腫瘍量（肉眼的に明らかな血管侵襲又は肝外転移の有無と定義）

■TTSP*［主要評価項目：検証的解析結果］

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（4.1ヵ月）、プラセボ群148日（4.9ヵ月）であった。ハザード比は1.08（p=0.77、層別log-rank検定）、TTSPにおいてプラセボ群に対するソラフェニブ群の優越性は検証されなかった。

＊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
層別因子：地域、ECOG PS、腫瘍量（肉眼的に明らかな血管侵襲又は肝外転移の有無と定義）

■病勢コントロール率［副次評価項目］

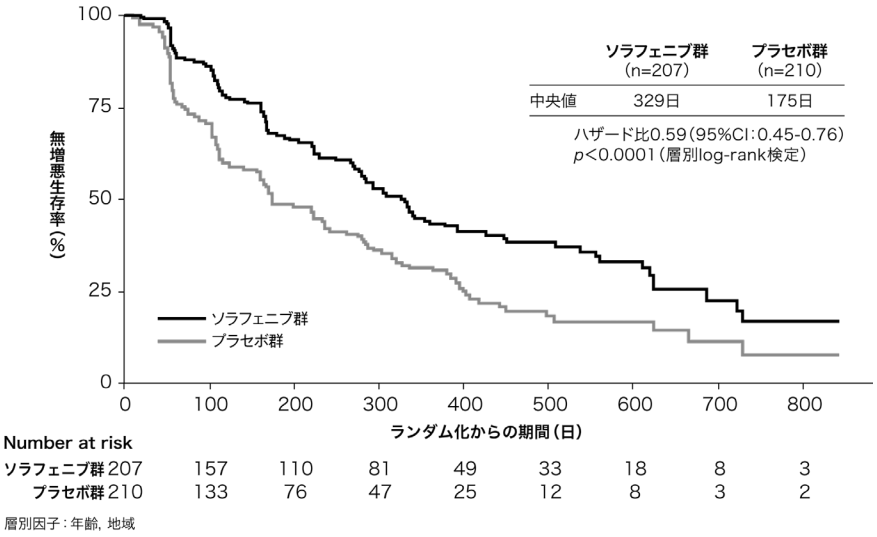
最良総合効果で判定日から28 日間持続したSD以上の患者割合は、ソラフェニブ群で43.5%（130/299例）、プラセボ群で31.7%（96/303例）であった。

②安全性

安全性解析対象例における副作用はソラフェニブ群で79.5%（236/297例）、プラセボ群で52.3%（158/302例）に認められた。ソラフェニブ群の主な副作用は下痢39.1%（116例）、疲労21.5%（64例）、手足の皮膚反応21.2%（63例）などであった。グレード3以上の副作用は36.0%（107例）に認められ、主なものは下痢8.4%（25例）、手足の皮膚反応7.7%（23例）、疲労3.7%（11例）などであった。プラセボ群の主な副作用は疲労15.6%（47例）、下痢及び皮疹が各11.3%（34例）などであった。グレード3以上の副作用は16.9%（51例）に認められ、主なものは疲労3.6%（11例）、下痢1.7%（5例）、悪心1.0%（3例）などであった。ソラフェニブ群において、投与中止に至った副作用は11.4%（34例）［疲労7例、下痢5例、手足の皮膚反応4例など（重複あり）］、副作用による死亡例は1.3%（4例）［消化管出血－静脈瘤（食道）、消化管出血−腹部−細分類不能、腎不全、内臓動脈虚血］に認められた。

④RAI治療抵抗性の局所進行又は転移性分化型甲状腺癌及び低分化癌患者に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295）[4),14)]

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅲ相臨床試験
試験目的	RAI治療抵抗性の局所進行又は転移性分化型甲状腺癌及び低分化癌患者に対するソラフェニブ投与時の有効性・安全性の検討
対象	RAI治療抵抗性の局所進行又は転移性分化型甲状腺癌及び低分化癌患者417例（日本人22例）
主な選択基準	・局所進行又は転移性の分化型甲状腺癌（乳頭癌、濾胞癌、ヒュルトレ細胞癌）を有する患者 ・低分化癌並びにその他甲状腺の異型癌（例：甲状腺島状癌、tall cell variantなど）で、組織診で髄様癌及び未分化癌の所見が認められない患者 ・本試験への組入れ前14ヵ月以内に病勢進行が確認されている患者 ・RAI治療抵抗性： RECIST ver1.0に基づいた標的病変を有し、ヨウ素摂取制限下で、甲状腺ホルモン剤の投与中止による十分な内因性甲状腺刺激ホルモン（TSH）上昇または遺伝子組換えヒト甲状腺刺激ホルモン（rhTSH）刺激下で実施されたRAIスキャン検査において、その標的病変にヨウ素の取り込みが認められない患者 ヨウ素取り込み能のある腫瘍を有している患者でも、以下の基準を満たす場合には組入可能とする － 治験組入前16ヵ月以内に100mCi以上のRAI治療（ヨウ素摂取が制限され、十分なTSH上昇またはrhTSH刺激下で実施）を施行しており、そのRAI治療にもかかわらず、標的病変における病勢進行（RECIST評価）が認められた患者 － 直前のRAI治療が16ヵ月より以前に行われている場合であっても、複数回のRAI治療歴があり、かつ、直近の2回のRAI治療（各々が100mCi以上でヨウ素摂取制限と十分なTSH上昇またはrhTSH刺激下で実施されており、間隔が16ヵ月以内）の後、病勢進行が認められた患者 － 累積線量で600mCi以上のRAI治療を受けている患者 ・年齢18歳以上 ・ECOG PSが0、1又は2の患者 ・TSH値が十分に抑制されている患者（0.5mU/L未満） ・骨髄、肝、腎機能が保たれていることが確認できる患者 ・12週以上の生存が期待できる患者
主な除外基準	・組織学的に分化型以外の甲状腺悪性腫瘍（未分化癌、髄様癌、悪性リンパ腫、肉腫）の患者 ・チロシンキナーゼ阻害剤又はVEGFあるいはVEGF受容体を標的としたモノクローナル抗体又はその他の分子標的治療薬による抗癌療法を受けた患者 ・適切な局所治療がなされていない気管、気管支、又は食道への出血の危険性を伴う腫瘍の浸潤を認める患者 ・化学療法やサリドマイドあるいはサリドマイド誘導体による抗癌療法を受けた患者 ・NYHAクラスⅢ以上のうっ血性心不全を有する患者、不安定狭心症を有する患者、無作為割付前3ヵ月以内に新たに発現した狭心症又は無作為割付前6ヵ月以内の心筋梗塞の既往のある患者 ・管理不良な高血圧を有する患者 ・HIV感染が既知である患者、B型又はC型肝炎ウイルス感染者

投与方法	ソラフェニブ群又はプラセボ群に無作為化し、盲検にて投与 ・ソラフェニブ群（207例）：ソラフェニブ400mgを1日2回投与 ・プラセボ群（210例）：プラセボを1日2回投与
評価項目	・主要評価項目：PFS［検証的解析項目］ ・副次評価項目：OS、TTP、病勢コントロール率、奏効率、奏効期間、安全性、ソラフェニブ曝露量の評価（$AUC_{0\text{-}12}$）
解析計画	主要評価項目であるPFS及び副次評価項目であるOSは、年齢及び地域を層別因子とする層別（片側）log-rank検定によりソラフェニブ群及びプラセボ群を比較した。PFSの有意水準αは0.01、OSの有意水準αは0.025に設定した。PFSの転帰を検討するため、約267例のイベント（増悪又は死亡）が発生した時点で最終解析を計画した。また、Cox比例ハザードモデルを用いた患者背景因子別のPFSのサブグループ解析を事前規定した。副次評価項目である奏効率、病勢コントロール率はCochran–Mantel–Haenszel検定により両群を比較した。
試験結果	**①有効性** ■PFS［主要評価項目：検証的解析結果］ ITT解析対象集団417例（ソラフェニブ群：207例、プラセボ群：210例）における、中央判定によるPFSの中央値は、プラセボ群175日に対して、ソラフェニブ群329日であった。ハザード比は0.59（95% CI：0.45−0.76；p<0.0001、層別log-rank検定）であり、PFSにおいてプラセボ群に対するソラフェニブ群の優越性が検証された。  ■OS［副次評価項目］ ITT解析対象集団417例において、OSについて投与群間で有意差は認められなかった（ハザード比：0.80、95%CI：0.54−1.19；名目上のp=0.14、層別log-rank検定）。 なお、プラセボ群の71.4%（150/210例）が、病勢進行後にソラフェニブ投与へクロスオーバーされた。 層別因子：年齢、地域 ■病勢コントロール率［副次評価項目］ 最良総合効果で6ヵ月以上SD以上と評価された患者割合は、ソラフェニブ群で54.1%（106/196例）、プラセボ群で33.8%（68/201例）であった。

	②安全性 安全性解析対象例における副作用はソラフェニブ群で96.6%（200/207例）、プラセボ群で53.6%（112/209例）に認められた。ソラフェニブ群の主な副作用は手足の皮膚反応75.8%（157例）、脱毛67.1%（139例）、下痢64.7%（134例）などであった。グレード3以上の副作用は54.6%（113例）に認められ、主なものは手足の皮膚反応20.3%（42例）、高血圧7.7%（16例）、下痢5.3%（11例）などであった。プラセボ群の主な副作用は疲労14.8%（31例）、下痢12.0%（25例）、手足の皮膚反応9.1%（19例）などであった。グレード3以上の副作用は7.2%（15例）に認められ、主なものは高血圧1.4%（3例）、下痢及び体重減少が各1.0%（2例）などであった。ソラフェニブ群において、投与中止に至った副作用は14.0%（29例）［手足の皮膚反応11例、疲労、皮疹が各3例など（重複あり）］、副作用による死亡例は0.5%（1例）［CTCAE用語に該当しない死亡−死亡−細分類不能］に認められた。

⑤肝動脈化学塞栓療法（TACE）を施行した切除不能肝細胞癌患者に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験11721）[15)]

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅲ相臨床試験
試験目的	肝動脈化学塞栓療法（TACE）を施行した切除不能肝細胞癌患者に対するソラフェニブ投与時の有効性・安全性の検討
対象	TACE施行後に治療効果を認めた進行肝細胞癌患者458例（日本人387例）
主な選択基準	・肝細胞癌と診断された患者 ・TACE治療後の画像評価で腫瘍壊死又は腫瘍縮小率が25%以上（面積）を認めた患者 ・年齢18歳以上の患者 ・ECOG PSが0又は1の患者 ・Child-Pugh分類Aに該当する患者 ・12週以上の生存が期待できる患者 ・骨髄、肝臓及び腎臓の各機能が保たれている患者
主な除外基準	・肝外転移、肉眼的血管侵襲を有する患者 ・肝細胞癌に対する全身療法治療歴を有する患者 ・HIV又は重篤な感染症歴を有する患者 ・症候性の脳転移又は髄膜腫瘍を有する患者
投与方法	ソラフェニブ群又はプラセボ群に無作為化し、盲検にて投与 ・ソラフェニブ群（229例）：ソラフェニブ400mgを1日2回投与 ・プラセボ群（229例）：プラセボを1日2回投与
評価項目	・主要評価項目：無増悪期間（TTP）［検証的解析項目］ ・副次評価項目：全生存期間（OS）
解析計画	主要評価項目であるTTPは、TACEの治療効果、ECOG PS、無作為化前のTACEの施行回数を層別因子とする層別（両側）log-rank検定によりソラフェニブ群及びプラセボ群を比較した。これらの評価項目の有意水準αは0.05に設定した。
試験結果	**①有効性**［主要評価項目：検証的解析結果］ 主要評価項目であるTTPの中央値はプラセボ群3.7ヵ月、ソラフェニブ群5.4ヵ月であり、プラセボ群と比較しソラフェニブ群でTTPの延長は認められなかった（p=0.252、層別log-rank検定）。ハザード比（ソラフェニブ/プラセボ）は0.87（95%CI：0.70−1.09）であった。

	層別因子：TACEの治療効果、ECOG PS、無作為化前のTACEの施行回数 **②安全性** ソラフェニブ群の安全性評価対象229例中229例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、手足の皮膚反応82.1%（188例）、リパーゼ増加44.1%（101例）、脱毛41.0%（94例）であった。

注）本剤の承認された効能又は効果は「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、根治切除不能な甲状腺癌」である。

⑥根治的治療施行後の肝細胞癌患者に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験12414）[16),17)]

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅲ相臨床試験
試験目的	根治的治療施行後の肝細胞癌患者に対するソラフェニブ投与時の有効性・安全性の検討
対象	外科的切除術又は局所療法（ラジオ波焼灼療法又は経皮的エタノール注入療法）による根治的治療施行後に完全奏効が得られた肝細胞癌患者 1,114例（日本人 149 例）
主な選択基準	・肝細胞癌と診断された患者 ・根治的治療施行後の画像検査（CT/MRI）にて残存病変がない患者 ・中等度あるいは高度の再発リスクを有する患者 ・年齢18歳以上の患者 ・ECOG PSが0の患者 ・Child-Pugh分類A又はB（7点以下）に該当する患者 ・骨髄、肝臓及び腎臓の各機能が保たれている患者
主な除外基準	・再発肝細胞癌の患者 ・肝外転移、肉眼的血管侵襲を有する患者 ・肝細胞癌に対する全身療法治療歴を有する患者 ・HIV又は重篤な感染症歴を有する患者
投与方法	ソラフェニブ群又はプラセボ群に無作為化し、盲検にて投与 ・ソラフェニブ群（556例）：ソラフェニブ400mgを1日2回投与 ・プラセボ群（558例）：プラセボを1日2回投与
評価項目	・主要評価項目：無再発生存期間（RFS）［検証的解析項目］ ・副次評価項目：再発までの期間(TTR)、全生存期間（OS）
解析計画	主要評価項目であるRFS、副次評価項目であるTTP及びOSは、根治的治療の内容、地域、再発リスク、Child-Pughスコアを層別因子とする層別（片側）log-rank検定によりソラフェニブ群及びプラセボ群を比較した。これらの評価項目の有意水準αは0.025に設定した。
試験結果	**①有効性**［主要評価項目：検証的解析結果］ 主要評価項目であるRFSの中央値はプラセボ群33.8ヵ月、ソラフェニブ群33.4ヵ月であり、プラセボ群と比較しソラフェニブ群で有意なRFSの延長は認められなかった（p=0.26、層別log-rank検定）。ハザード比（ソラフェニブ/プラセボ）は0.940（95%CI：0.780−1.134）であった。 層別因子：根治的治療の内容、地域、再発リスク、Child-Pughスコア **②安全性** 安全性評価対象例における副作用はソラフェニブ群で94.1%（526/559例）、プラセボ群で46.4%（254/548例）に認められた。ソラフェニブ群の主な副作用は手足の皮膚反応69.6%（389例）、下痢38.5%（215

	例）、脱毛32.0％（179例）などであった。グレード3以上の副作用は52.4％（293例）に認められ、主なものは手足の皮膚反応27.5％（154例）、下痢6.1％（34例）、高血圧4.3％（24例）などであった。プラセボ群の主な副作用は疲労及び下痢が各7.3％（40例）、高血圧6.4％（35例）などであった。グレード3以上の副作用は9.3％（51例）に認められ、主なものは高血圧及びAST増加が各1.1％（6例）、ALT増加0.9％（5例）などであった。ソラフェニブ群において、副作用による死亡例は0.7％（4例）［肝機能異常3例、脳出血1例］に認められた。

注）本剤の承認された効能又は効果は「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、根治切除不能な甲状腺癌」である。

2）安全性試験

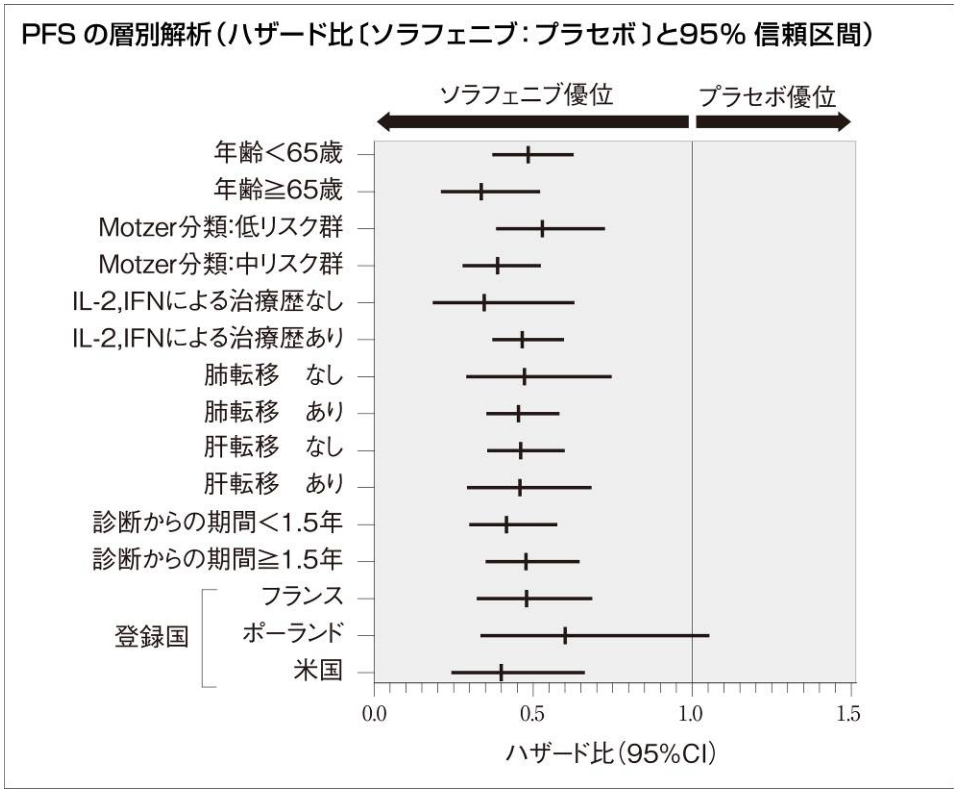
該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

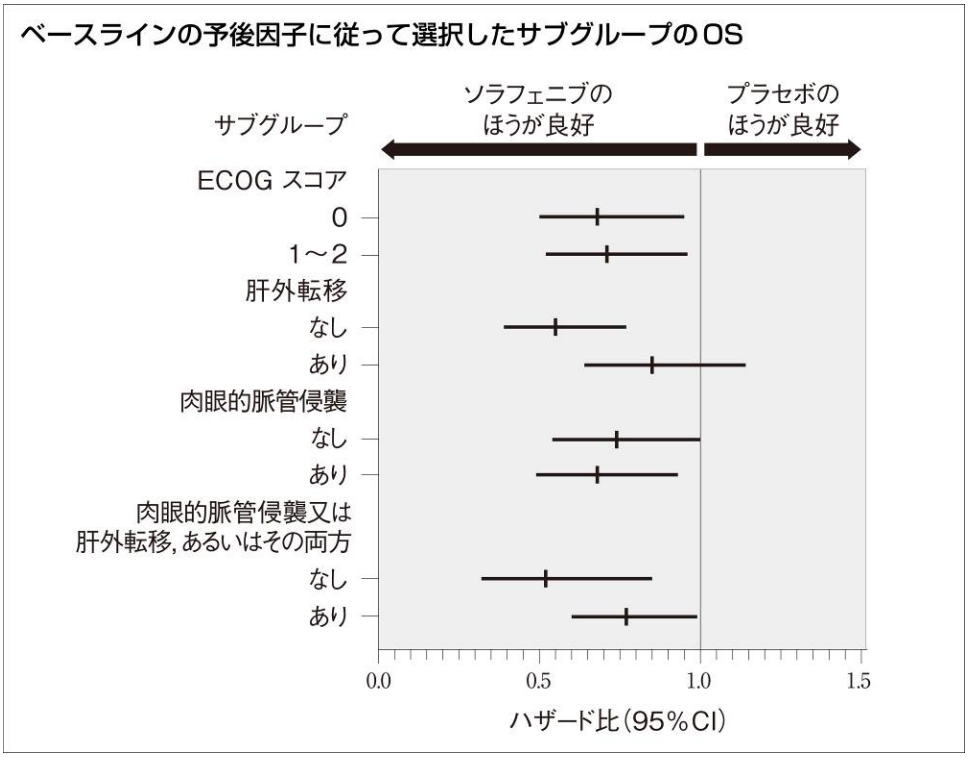
該当資料なし

（参考データ：海外第Ⅲ相臨床試験のサブグループ解析）

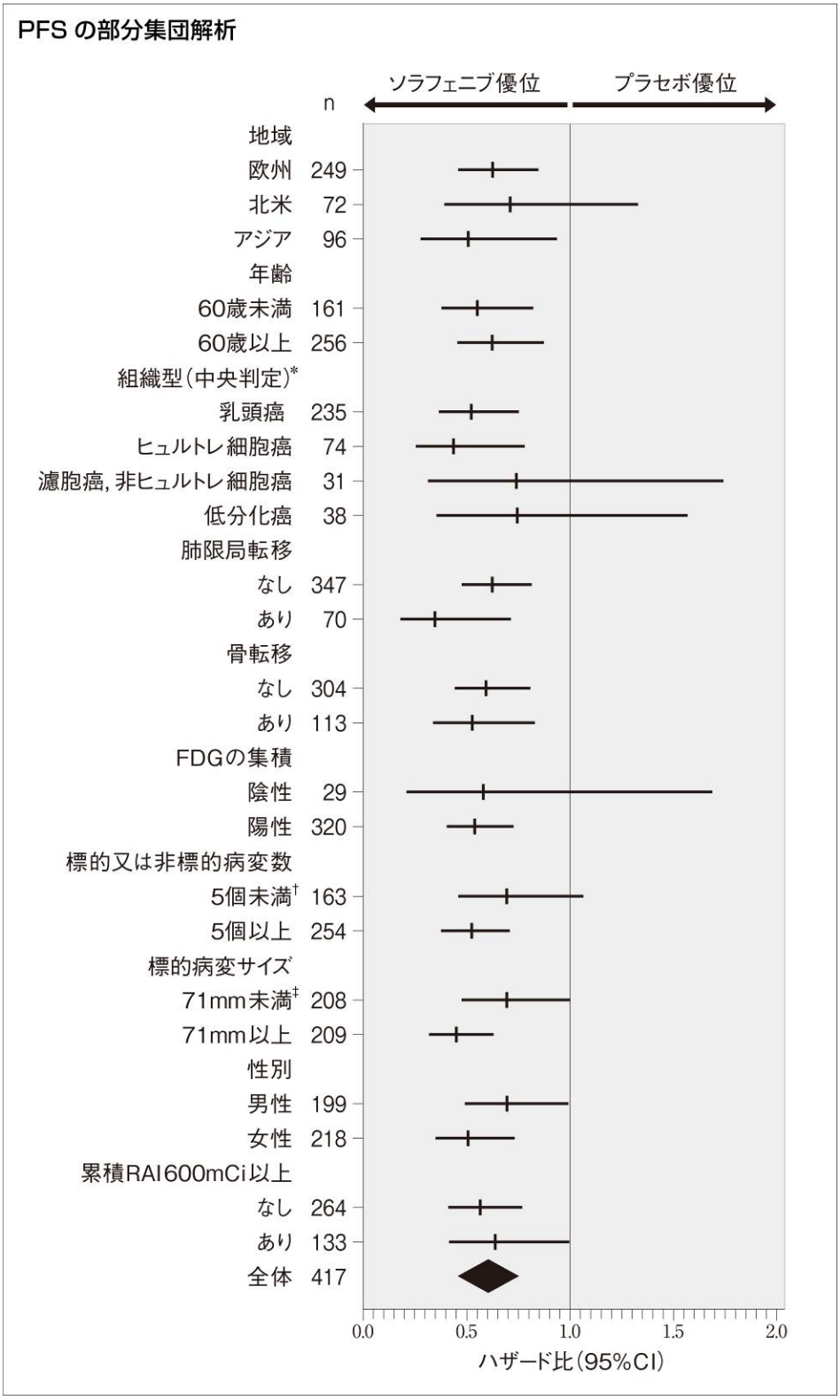
■腎細胞癌患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験[2)]のPFSに関する結果を患者背景別にサブグループ解析した結果、ソラフェニブの有効性が認められた。



■肝細胞癌患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験[3)]のOSに関する結果を患者背景別にサブグループ解析した結果、ソラフェニブの有効性が認められた。



■RAI治療抵抗性の局所進行又は転移性分化型甲状腺癌及び低分化癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験[4]のPFS（中央判定）に関する結果を患者背景別にサブグループ解析した結果、ソラフェニブの有効性が認められた。



＊複数の組織型に割り付けられた3例は除外している。
† 5個は病変数中央値。
‡ 71mmは標的病変サイズ中央値。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

＜根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の患者を対象とした特定使用成績調査＞

［解析対象症例］

最終的に調査票の収集及びデータの固定が完了した症例3,335例のうち初回以降来院しなかった症例4例、本剤が未投与であった症例11例、重複登録症例2例を安全性解析対象症例から除外した。また、本剤投与中に転院が確認された63例については、転院前後の症例情報を統合して1症例として評価したため、安全性解析対象症例は3,255例とした。有効性解析対象症例は、適応外症例39例、直前までネクサバールを使用していた症例29例、同種同効薬併用症例16例を除く3,171例とした。

［投与状況］

・安全性解析対象症例3,255例のうち、投与開始から12ヵ月時点で投与が継続されていた症例は1,028例（31.6%）、投与中止となった症例は2,227例（68.4%）であった。
・全投与期間を通じ1,899例（58.3%）は休薬なしで、2,280例（70.0%）は減量なしで、1,337例（41.1%）は休薬または減量ともになしで投与を継続していた。休薬や減量があった症例の割合は投与継続症例で高かった。
・投与期間の中央値は6.7ヵ月、本剤の承認用量800mg/日を中断することなく服用した時の総投薬量に対する実際の総投薬量の割合の平均値は68.4%であった。
・投与開始から12ヵ月以内に投与を中止した症例の中止理由の内訳は、有害事象の発現1,158例（52.0%）、効果不十分698例（31.3%）、その他263例（11.8%）であった。投与中止に至った主な有害事象の内訳は、手掌・足底発赤知覚不全症候群、腎細胞癌（原疾患進行）、肝機能異常、高血圧であった。

［安全性］

・安全性解析対象症例3,255例において、副作用は93.0%の症例で観察されたが、新たに注意すべき副作用は認められなかった。
・本調査において認められた副作用のうちで20%以上の発現症例率を示した副作用は、手足症候群、高血圧、発疹、リパーゼ/アミラーゼ増加、下痢であった。重篤な副作用の発現症例率が5%を上回ったのは、発疹、肝機能障害、出血性事象、血球減少関連事象、手足症候群であった。なお本調査で報告された副作用発現症例率は、国内第Ⅱ相臨床試験と同様な傾向が示された。
・副作用の発現時期については、特定使用成績調査で観察された主な副作用の大部分が投与後早期（1ヵ月以内）に発現していた。発現の傾向は、投与後早期に発現するものとして、手足症候群、高血圧、リパーゼ/アミラーゼ増加、発疹など、投与期間を問わずに発現する副作用としては下痢、脱毛など、両者の中間的なものとして血球減少関連事象や肝機能障害などに大別された。
・死亡は693例で、その理由となった有害事象（703件）の多くは腎細胞癌（原疾患進行）であった。

［有効性］

・有効性解析対象症例3,171例の最良総合効果による奏効率*は25.4%であり、これに不変を含めた病勢コントロール率は78.1%であった。

・PFS中央値は7.3ヵ月（222日）［95%CI：205−246］、OSは12ヵ月の時点で75.4%［95%CI：73.5−77.1］であった。

・OSに影響を与える因子を検討するため単変量解析を行った。その結果、代表的な予後因子（MSKCCリスク、ECOG PS、外科治療歴など）に加えて、転移臓器が肺のみ、全身抗癌治療歴（IFN-α）、アルブミン中央値（3.8g/dL）以上などが検出された。

＊：腎癌取扱い規約非観血的治療効果判定基準による

＜進行性肝細胞癌の患者を対象とした特定使用成績調査＞

［解析対象症例］

調査票記載の対象となった症例より調査票の回収が不可能となった症例を除くデータ固定が完了した症例1,619例のうち、初回以降来院しなかった症例3例を安全性解析対象症例から除外した。また、本剤投与中に転院が確認された8例については、転院前後の情報を統合してそれぞれ1例と評価したため、安全性解析対象症例は1,608例とした。このうち、適応外症例1例、本調査への組み入れ以前に本剤の使用経験があった54例を除く1,553例を有効性解析対象症例とした。

［投与状況］

・安全性解析対象症例1,608例（Child-Pugh分類A/B：1,062例/518例）のうち、投与開始から12ヵ月時点で投与が継続されていた症例は130例（8.1%）［Child-Pugh分類A/B：11.0%/2.1%］であった。投与中止となった症例は1,478例（91.9%）［Child-Pugh分類A/B：89.0%/97.9%］であった。

・全投与期間を通じて、減量は472例（29.4%）［Child-Pugh分類 A/B：34.7%/18.7%］、休薬は453例（28.2%）［Child-Pugh分類A/B：31.4%/21.8%］に実施された。

・投与期間の中央値は70.0日（Child-Pugh分類A/B：92.0日/41.5日）であり、1日平均投与量の中央値は496.6mg/日（Child-Pugh分類A/B：593.9mg/日/400.0mg/日）であった。

・投与開始から12ヵ月以内に投与を中止した症例は1,478例（91.9%）［Child-Pugh分類A/B：89.0%/97.9%］であった。投与中止理由の内訳は、有害事象の発現763例（47.5%）［Child-Pugh分類A/B：43.6%/55.4%］、効果不十分523例（32.5%）［Child-Pugh分類A/B：33.3%/30.7%］、転院50例（3.1%）［Child-Pugh分類A/B：2.8%/3.9%］、その他276例（17.2%）［Child-Pugh分類A/B：16.0%/19.3%］であった。投与中止に至った主な有害事象の内訳は、肝機能異常（6.7%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群（5.5%）、食欲減退（4.8%）、下痢（4.5%）、倦怠感（3.0%）、発疹（2.3%）であった［重複あり］。

［安全性］

・安全性解析対象1,608例において、1,396例（86.8%）で副作用が観察されたが、新たに注視すべき副作用は認められなかった。

・本調査において認められた主な副作用は、手掌・足底発赤知覚不全症候群（43.7%）、下痢（23.2%）、高血圧（18.7%）、肝機能異常（14.4%）、食欲減退（14.2%）、発疹（13.9%）であった。多くは投与初期に発現する傾向がみられたが、下痢、肝機能異常及

び食欲減退は比較的遅い時期にも発現が認められ、副作用ごとに初回発現時期の傾向が異なっていた。

・Child-Pugh分類AとBの比較において、重篤な出血性事象や肝機能障害ではB群の方が高い頻度を示した。また、Child-Pughスコアの上昇とともに出血性事象及び肝機能障害の頻度は高くなった。

・死亡は751例（事象：837件）で、そのほとんどが肝細胞癌（原疾患の進行）であった。本剤の副作用による死亡が71例（事象：92件）で認められた。それらのうち多くが、肝不全、肝機能異常、肝性脳症等の肝関連副作用であった。

［有効性］

・有効性解析対象1,553例におけるRECIST ver1.0による最良総合効果は、PR以上：4.7%、SD以上：35.5%、PD：32.8%であった。

・OSの中央値は、265日（Child-Pugh分類A/B：371日/131日）であった。患者背景因子（Child-Pugh分類、ECOG PS、肝外転移の有無、stage、本剤投与開始前の腫瘍マーカー/臨床検査値）の良否に応じた違いが認められた。

・臨床評価による効果判定で「悪化」となるまでの期間の中央値は、97日（Child-Pugh分類A/B：102日/77日）であった。患者背景因子ごとの違いは、全生存期間で観察されたものと同様の傾向であったが顕著ではなかった。

・初回1日投与量別では、OS及び臨床評価による悪化までの期間ともに、800mg群が800mg未満群より良好な傾向を示した。

・OSに影響を与える背景因子（正方向）として、全体では、性別 女、Child-Pughスコア5点、ECOG PS 0、stage ⅠⅡⅢ、AST中央値未満、ヘモグロビン中央値以上、C型肝炎あり、B型肝炎なし、外科的切除歴あり、Child-Pugh分類Aでは、性別 女、ECOG PS 0、stage ⅠⅡⅢ、AST中央値未満、ALT中央値以上、総ビリルビン中央値未満、血清アルブミン中央値以上、ヘモグロビン中央値以上、インターフェロン使用歴あり、Child-Pugh分類Bでは、年齢65歳以上75歳未満、ECOG PS 0、stage ⅠⅡⅢ、AST中央値未満、ALT中央値以上、総ビリルビン中央値未満、B型肝炎なし、が示唆された。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」及び「切除不能な肝細胞癌」を対象とした全例調査や通常の医薬品安全性監視活動により収集したネクサバール®錠の安全性及び有効性データをまとめて2016年4月に再審査申請を行った。その結果、厚生労働省発薬生0314第11号（2019年3月14日付）にて、本剤の「効能又は効果、用法及び用量等のいずれの承認内容も変更の必要なし」との再審査結果が公示された。

Ⅵ．薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

スニチニブリンゴ酸塩、アキシチニブ、パゾパニブ塩酸塩、レンバチニブメシル酸塩、バンデタニブ、レゴラフェニブ水和物、ラムシルマブ（遺伝子組換え）、カボザンチニブリンゴ酸塩

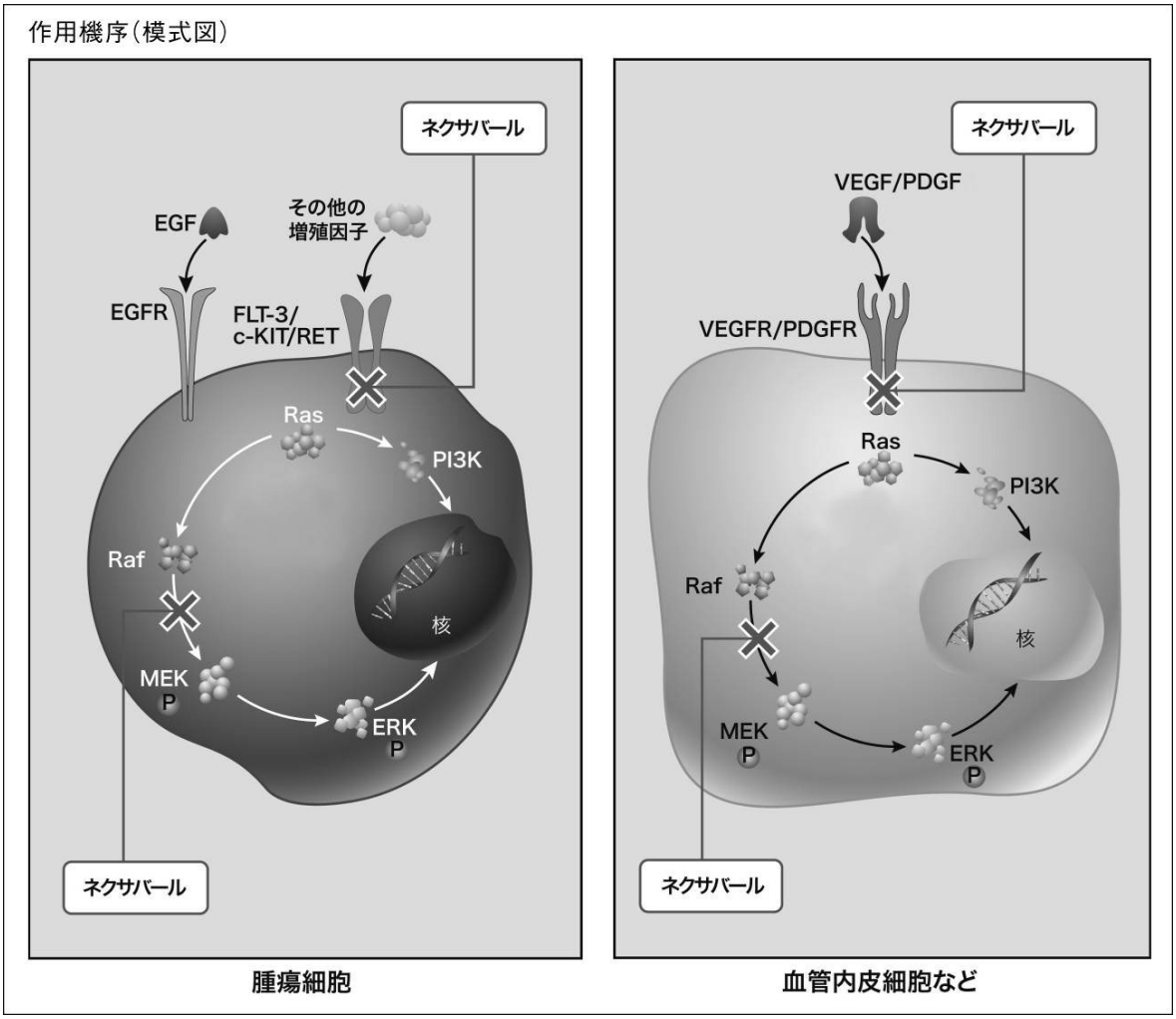
注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

２．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序[18)~20)]

*In vitro*試験において、ソラフェニブは腫瘍進行に関与するC-Raf、野生型及び変異型B-Rafキナーゼ活性、並びにFLT-3、c-KIT、RETなどの受容体チロシンキナーゼ活性を阻害した。さらに、ソラフェニブ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、ソラフェニブ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担癌マウスでは、腫瘍細胞のERKリン酸化を抑制し、アポトーシスを誘導した。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *in vitro*試験

①Raf及び受容体型チロシンキナーゼに対する活性阻害作用[18)]

ソラフェニブはRafの各アイソフォーム及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_{50}（nM）	キナーゼ	IC_{50}（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

MEK-1、ERK-1、PKA、PKB、PKC、cdk1/cyclinB、pim-1、c-MET、IGFR-1、EGFR、HER2に対するIC_{50}は10,000nM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（γ-［^{33}P］ATP）存在下のリン酸化反応において生成する^{33}Pで標識された基質の放射活性を定量する実験系にソラフェニブを添加し、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ソラフェニブを添加し、その影響を検討した。

②Raf下流のキナーゼのリン酸化及び受容体型チロシンキナーゼの自己リン酸化に対する阻害作用[18)]

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MEK、ERKのリン酸化、及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_{50}（nM）	キナーゼ（細胞株）	IC_{50}（nM）
MEK*（MDA MB 231）	40	VEGF-ERK（HUVECs）	60
ERK*（MDA MB 231）	90	bFGF-ERK（HUVECs）	620
ERK*（BxPC-3）	1,200	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及びリン酸化ERKの減少からその上流にあるRafの阻害が示唆された。

［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

③ヒト肝癌細胞に対する作用[19)]

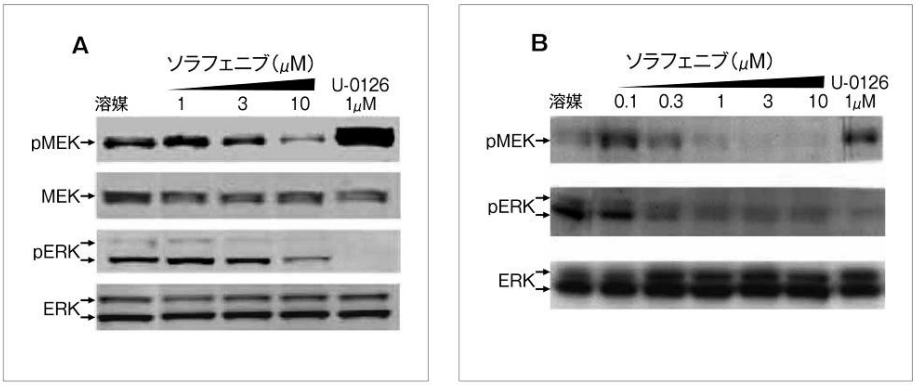
ソラフェニブはヒト肝癌細胞株であるPLC/PRF/5及びHepG2の細胞増殖をいずれも阻害し、そのIC$_{50}$はそれぞれ6.3μM及び4.5μMであった。

［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®luminescent cell viability assay kit）し、細胞増殖に及ぼすソラフェニブの影響を評価した。

④Raf/MEK/ERKシグナル伝達に対する作用[19)]

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1～10μM及び0.1～10μM）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抗体を用いてウェスタンブロット法でpMEK及びpERKを検出した。

⑤RETシグナル伝達経路に対する作用[20),21)]

ソラフェニブは野生型RET及び変異型RET（V804L、V804M、C634R）並びに、融合型RET/PTC3のキナーゼ活性を阻害し、そのIC_{50}値は5.3～147nMであった。

RETキナーゼに対する活性阻害作用

キナーゼ	IC_{50}（nM）
RET/PTC3（融合型）	47
RET^{V804L}（変異型）	110
RET^{V804M}（変異型）	147
RET^{C634R}（変異型）	49
RET^{V804M}（変異型）	7.9
RET（野生型）	5.9/5.3

ソラフェニブは変異型及び融合型のRET遺伝子を導入した細胞株、並びにそれらを発現している甲状腺癌由来細胞株のRETの細胞内自己リン酸化を阻害した。

RETキナーゼのリン酸化に対する阻害作用

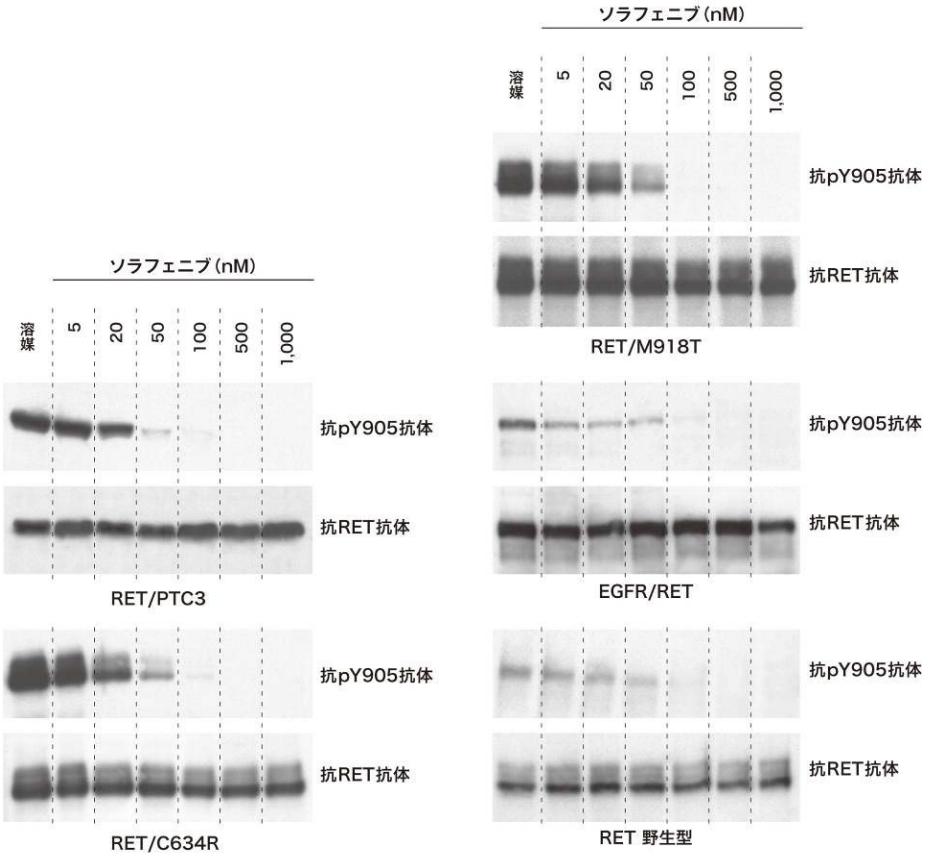
キナーゼ（細胞株）	IC_{50}（nM）
RET/PTC3（NIH3T3）	20-50
RET^{C634R}（NIH3T3）	20-50
RET^{M918T}（NIH3T3）	20-50
RET/PTC1（TPC1）	<100
RET^{C634W}（TT）	<100

［試験方法］

RETに対する阻害活性は、放射性ATP（γ-［^{32}P］ATP）存在下のリン酸化反応において生成する^{32}Pで標識された基質の放射活性を定量する実験系にソラフェニブを添加し、その影響を検討した。

⑥RETシグナル伝達に対する作用[20)]

RET遺伝子又はその変異遺伝子を導入したNIH3T3細胞における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、pY905（リン酸化RET/Y905）は、本薬の濃度に依存して低下した。



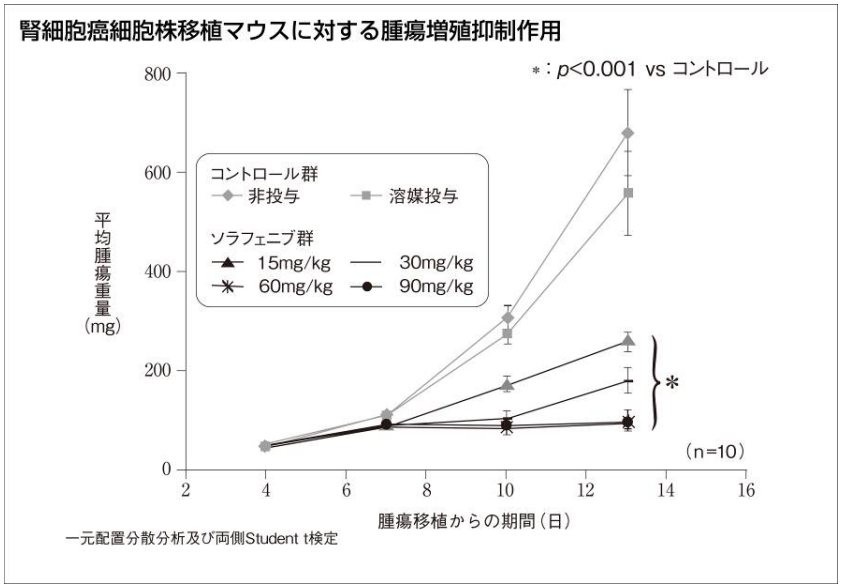
［試験方法］

RET遺伝子又はその変異遺伝子（RET/PTC3、RET/C634R、RET/M918T、EGFR/RET）を導入したNIH3T3細胞をソラフェニブ（5～1,000nM）存在下で2時間培養した。培養後、細胞を溶解して得たタンパク質画分を電気泳動し、抗pY905抗体及び抗RET抗体を用いてウェスタンブロット法でpY905及びRETを検出した。

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[22)]

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。

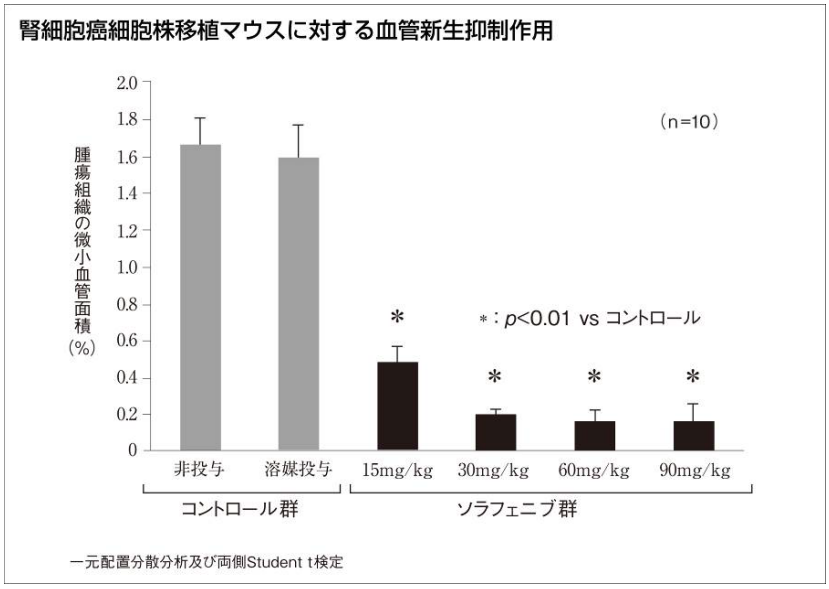


［試験方法］

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

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[22)]

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。

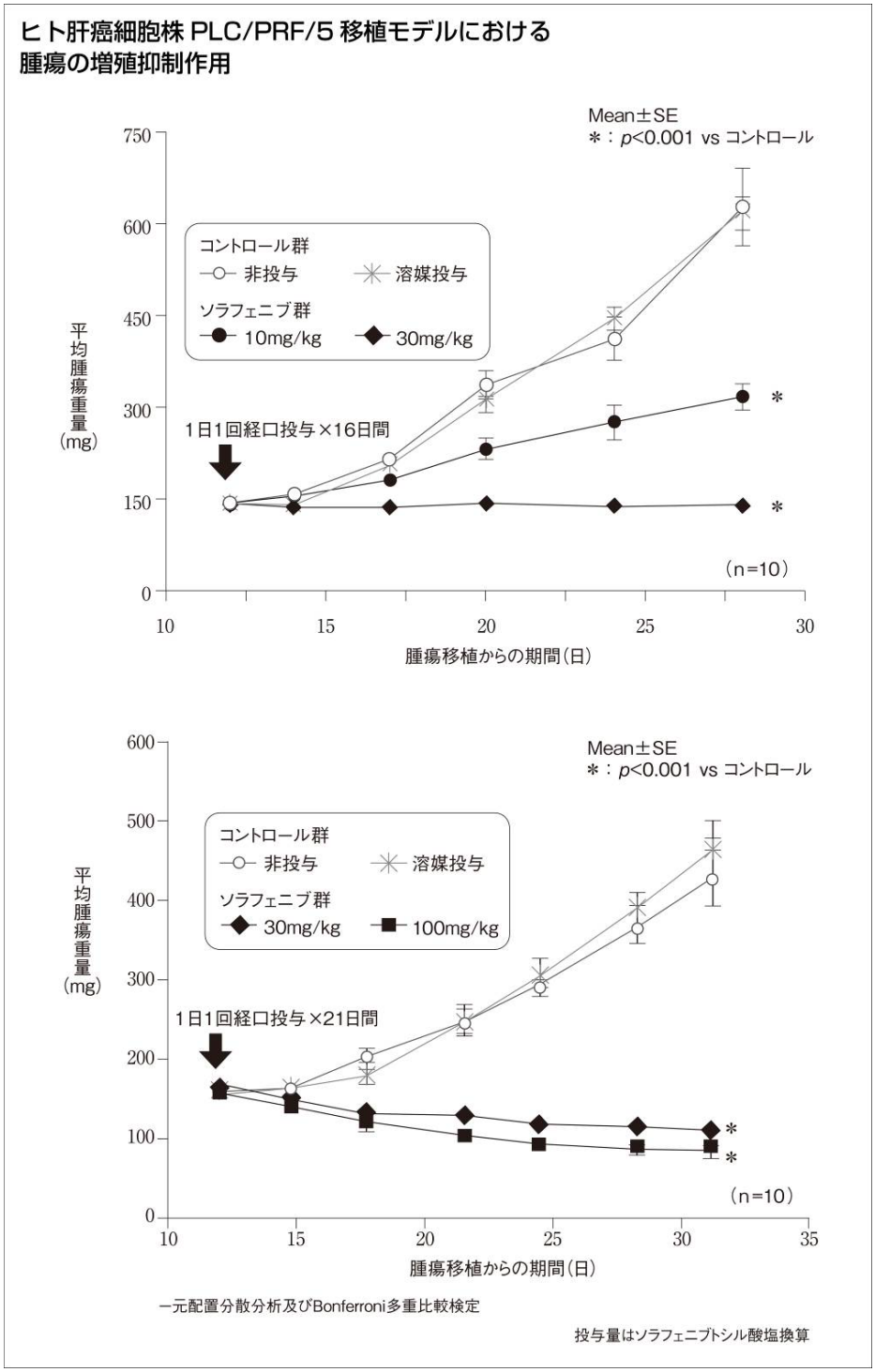


［試験方法］

マウス腎細胞癌RENCAの腫瘍（1.0mm^3）を胸腺欠損マウス腎臓被膜下に移植し、移植後4日目より溶媒又はソラフェニブを10日間経口投与した。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。

③肝癌細胞株移植マウスに対する腫瘍増殖抑制作用[19)]

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。

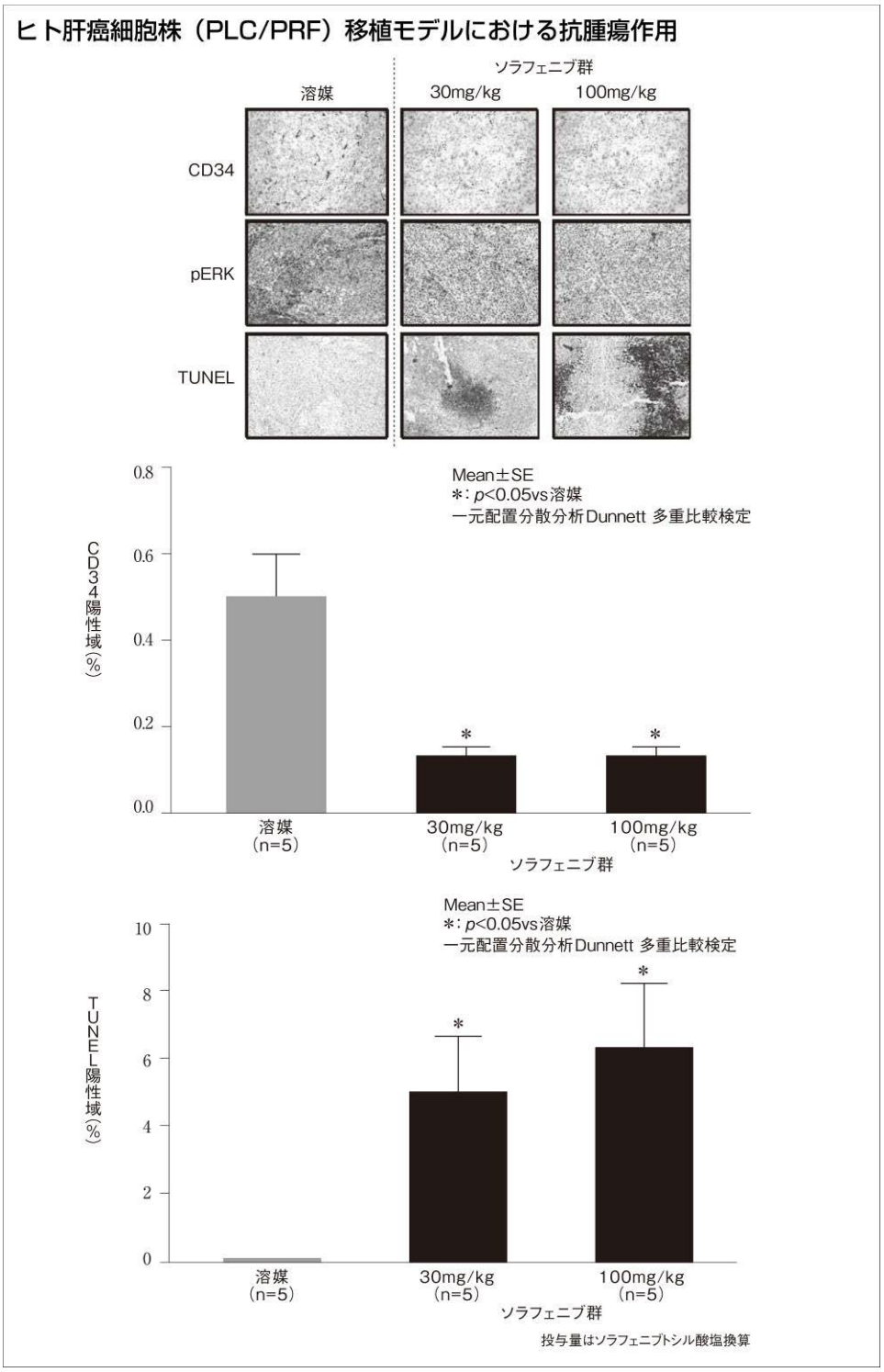


［試験方法］

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又はソラフェニブ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。

④肝癌細胞株移植マウスに対する血管新生阻害作用[19)]

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た。



⑤乳頭癌細胞株移植マウスに対する腫瘍増殖抑制作用[23)]

ヒト乳頭癌由来細胞株TPC1（RET/PTC1発現）を、甲状腺に移植したモデルマウスにおいて、ソラフェニブ40mg/kgを投与したところ、腫瘍増殖抑制作用が認められた。

乳頭癌由来細胞株TPC1同所性異種移植モデルにおける腫瘍体積

試験薬	試験1			試験2		
	平均腫瘍体積（mm^3）［95%CI］	例数	有意差検定（Student t検定）	平均腫瘍体積（mm^3）［95%CI］	例数	有意差検定（Student t検定）
溶媒	101.5［36.7-166.3］	7	$p<0.001$	701.9［590.7-813.1］	4	$p<0.001$
ソラフェニブ	0［0］	8		45.8［20.3-71.3］	3	

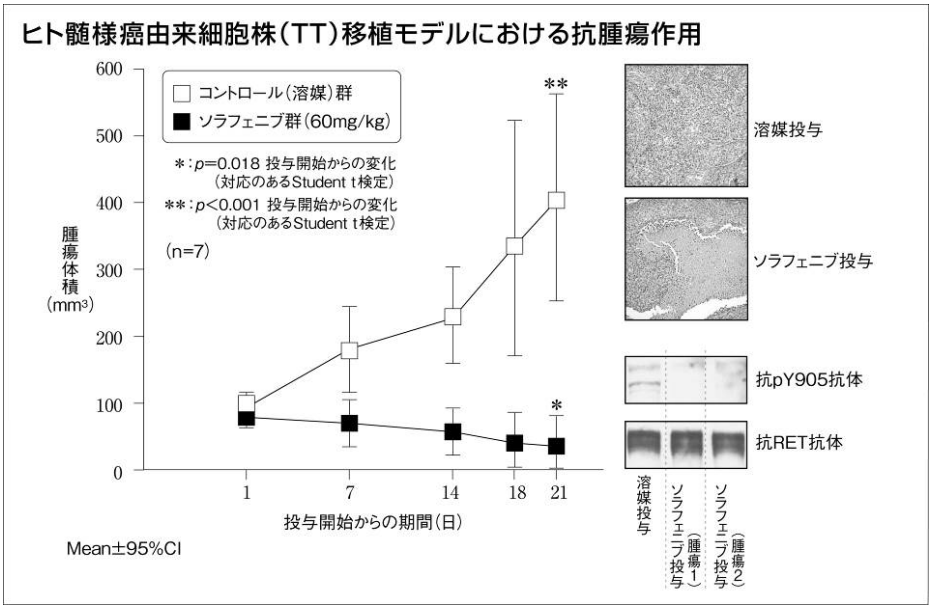
［試験方法］

ヌードマウスの甲状腺に、ヒト乳頭癌由来細胞株TPC1を移植し、移植2～3週間後からソラフェニブ40mg/kg又は溶媒（CremophorEL/エタノール）を1日2回、週5日3週間経口投与した（試験は2回実施された）。腫瘍体積は、投与開始3週間後に$V=(L\times W^2)/2$（Lは腫瘍長、Wは腫瘍幅）により算出した。

⑥髄様癌細胞株移植マウスに対する腫瘍増殖抑制作用[20)]

ヒト髄様癌由来細胞株TTを、右背部皮下に移植したマウスモデルにおいてソラフェニブ60mg/kgを投与したところ、腫瘍の増殖抑制作用が認められた。

また、ソラフェニブ群の腫瘍組織では、腫瘍壊死によると考えられる細胞減少がみられることがHE染色で確認され、腫瘍組織におけるRET自己リン酸化の減少が、イムノブロット法により示された。



［試験方法］

雄性ヌードマウスの右背部皮下に、ヒト髄様癌由来細胞株TTを移植し、腫瘍体積がおよそ70～80mm^3になった移植約30日後から、ソラフェニブ（60mg/kg/日）又は溶媒（Cremophor EL/エタノール）をそれぞれ週5日3週間経口投与した（7例/群）。腫瘍体積は、$V=(A\times B^2)/2$（Aは軸長、Bは直径）により算出した。

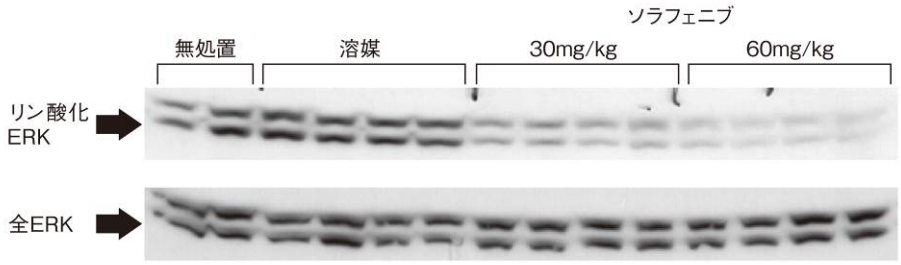
また、試験終了後に腫瘍を取り出し、その一部を用いて、ヘマトキシリン・エオジン染色（HE染色）並びに抽出したたん白の抗pY905抗体及び抗RET抗体を用いたイムノブロットを実施した。

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）[18]

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。

HT-29 結腸癌細胞株を用いた異種移植モデルにおける腫瘍組織中のERKリン酸化に対するソラフェニブ５日間投与の効果



［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、溶媒又はソラフェニブ（1日1回30又は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法にてリン酸化ERK量の変化を評価した。

(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

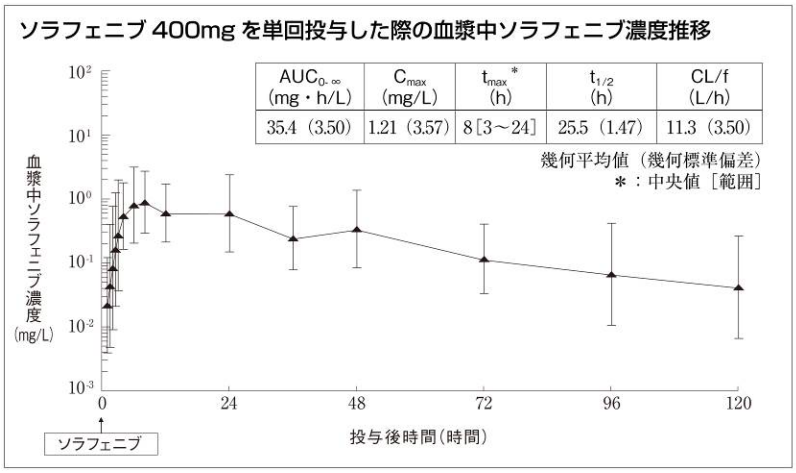
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

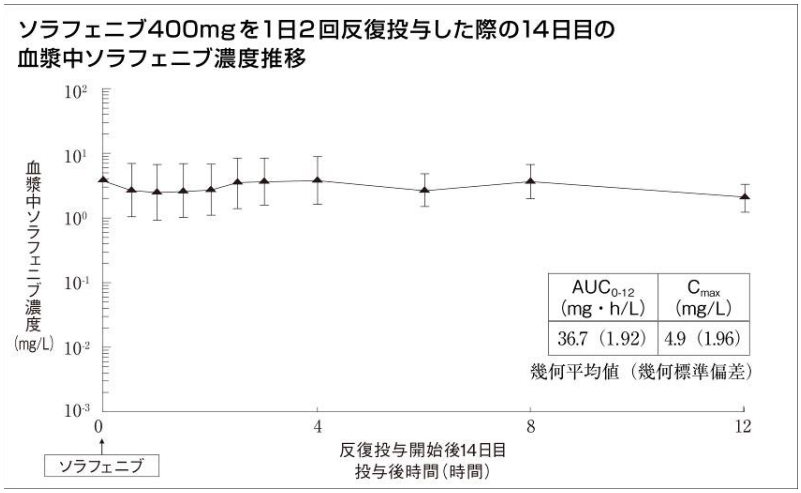
1) 血漿中濃度：単回投与時[9)]

日本人固形癌患者6例にソラフェニブ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。



2) 血漿中濃度：反復投与時[9)]

日本人固形癌患者6例にソラフェニブ400mgを1日2回反復投与した際、投与開始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。



(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響（外国人データ）[7)]

健康成人15例に、高脂肪食（約900～1,000kcal、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ソラフェニブ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。

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_{max} [mg/L]	t_{max}* [h]	$t_{1/2}$ [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%）、＊：中央値［範囲］

2) ケトコナゾール（CYP3A4の強力な阻害剤）との相互作用（外国人データ）[24)]

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_{max}［mg/L］	$t_{1/2}$［h］
ソラフェニブ単独投与	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

注）本剤の承認されている効能又は効果は「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、根治切除不能な甲状腺癌」、承認されている用法及び用量は「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。」である。

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（外国人データ）[25)]

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。

4) ゲムシタビンとの併用試験（外国人データ）[26]

固形癌患者を対象に1,000mg/m²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。

5) オキサリプラチンとの併用試験（外国人データ）[27]

癌患者を対象に130mg/m²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。

6) ドキソルビシンとの併用試験（外国人データ）[28]

肝細胞癌又は胆管癌患者にドキソルビシン60mg/m²とソラフェニブ400mg（1日2回反復投与）を併用投与した際に、ドキソルビシンのAUCは21%増加し、C_{max}が34%上昇した。ドキソルビシンの活性代謝物であるドキソルビシノールの曝露量にはソラフェニブの投与量に応じた変化は認められなかった。

7) イリノテカンとの併用試験（外国人データ）[29]

癌患者を対象にソラフェニブ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、ソラフェニブ400mg（1日2回投与）とイリノテカン125mg/m²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。ソラフェニブ400mg（1日2回投与）とイリノテカン140mgの併用時には、イリノテカンのAUC_{0-48}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。

8) ドセタキセルとの併用試験（外国人データ）[30]

固形癌患者を対象に、ドセタキセル単独投与時及びソラフェニブ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又は100mg/m²を単独投与後、2日目からソラフェニブ200又は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（ソラフェニブ投与後）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_{max}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/m²とソラフェニブ200又は400mgの併用時、又はドセタキセル75mg/m²とソラフェニブ400mgの併用時において、ドセタキセルのAUC_{0-24}（平均値）は、ソラフェニブ投与後に36～80%増加した。

また、ドセタキセルの C_{max}（平均値）はソラフェニブ投与後に 16～32%上昇した。

注）本剤の承認されている効能又は効果は「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、根治切除不能な甲状腺癌」、承認されている用法及び用量は「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。」である。

9) 5-フルオロウラシル/ロイコボリンとの併用試験（外国人データ）[31)]

固形癌患者を対象としてソラフェニブと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/m²投与後（2時間静注）、5-FUを400mg/m²急速静注し、次いで2,400mg/m²（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$AUC_{0\text{-}12,ss}$及び$C_{max,ss}$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。

注）本剤の承認されている効能又は効果は「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、根治切除不能な甲状腺癌」、承認されている用法及び用量は「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。」である。

10) インターフェロンαとの併用試験（外国人データ）[32)]

癌患者を対象としてソラフェニブとインターフェロンα-2a（IFNα-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、IFNα-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。IFNα-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。

注）本剤の承認されている効能又は効果は「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、根治切除不能な甲状腺癌」、承認されている用法及び用量は「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。」である。

11) ダカルバジン（DTIC）との併用試験（外国人データ）[33)]

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/m²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_{max}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_{max}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。

２．薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

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. ver. 3.0）

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) 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）[34]

血漿クリアランス：0.13～0.15L/kg・h

(5) 分布容積

該当資料なし

（参考：イヌのデータ）[34]

0.74L/kg

(6) その他

該当資料なし

３．母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

４．吸収

(1) 吸収部位

該当資料なし

(2) 吸収率

該当資料なし

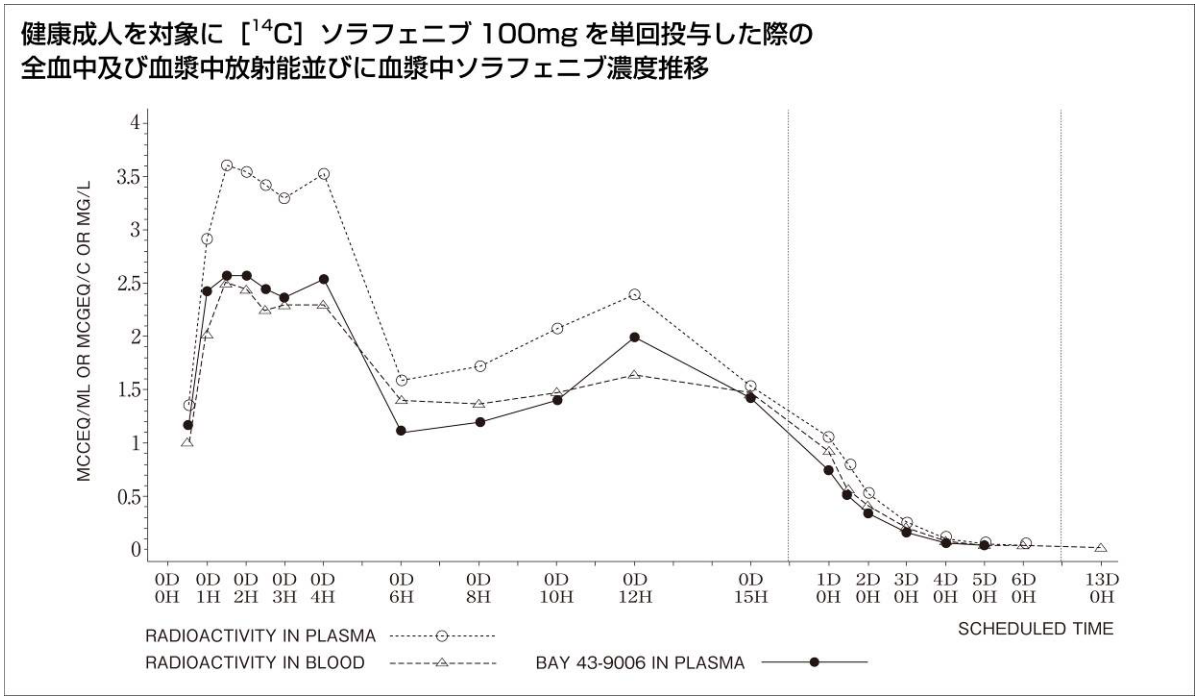
（参考：イヌのデータ）[34]

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

(3) 腸肝循環

（外国人データ）[35]

健康成人4例に［^{14}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_{max}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。



注）本剤の承認されている効能又は効果は「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、根治切除不能な甲状腺癌」、承認されている用法及び用量は「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。」である。

(4) バイオアベイラビリティ

「Ⅶ. 1. (2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

５．分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

（参考：ラットのデータ）[36]

ラットに［^{14}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。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

（参考：ラットのデータ）[37]

妊娠19日目のラットに［^{14}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_{max}及び$AUC_{0\text{-}24}$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。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

（参考：ラットのデータ）[38]

分娩後8～10日目のラットに［^{14}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。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

（参考：ラットのデータ）[36]

ラットに［^{14}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［^{14}C］ソラフェニブを10mg/kg[a]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_{max} [mg-eq/L]	CEQ_{max}ratio (organ/blood[c])	t_{max} [h]	AUC [mg-eq・h/L]	$t_{1/2}$ [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.[b]	n.a.[b]
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
膵臓	12.3	2.94	2.98	233	20.3
松果体	7.93	1.89	2.95	148	22.8
精嚢	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）

(6) 血漿蛋白結合率

ソラフェニブ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α-グロブリン、β-グロブリン及び低比重リポ蛋白（LDL）にも結合した[39]（*in vitro*試験）。

６．代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位：

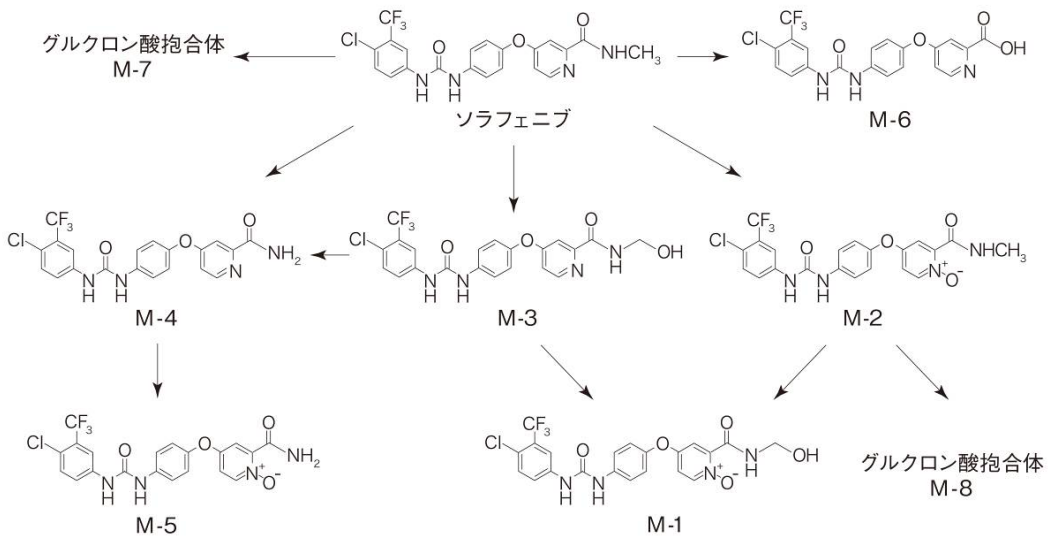
主に肝臓で代謝される（*in vitro*、*in vivo*）

代謝経路：

*in vitro*及び*in vivo*の成績に基づ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[40]。

in vitro 及び *in vivo* におけるソラフェニブの推定代謝経路



マスバランス試験の結果、8種の代謝物が同定され、うち5種が血漿中に検出された。日本人固形癌患者に本剤を1日2回反復投与した際、定常状態における未変化体AUCが占める割合は、総AUCに対して約74～90%であった。血漿中主代謝物（ピリジン基のN-酸化体）の定常状態におけるAUCは総AUCの約6～12%であった[9,35]。

(2) 代謝に関与する酵素（ＣＹＰ等）の分子種、寄与率

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[40]。

(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）[34]

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。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

（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-β、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-β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[41]。
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[42]。

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-β	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**±15 (2)
M-2	21*±7 (4)	67*±5 (4)	47*±10 (3)	14*±3 (4)	10±3 (4)	87±6 (2)
M-5	18*±6 (3)	65*±11 (3)	44*±10 (3)	19*±3 (4)	10±8 (4)	170**±27 (2)

IC_{50}（nM）±標準偏差、（　）：例数
＊：$p<0.05$、＊＊：$p<0.01$（t-検定）

7．排泄

(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。

(2) 排泄率

（外国人データ）
健康成人4例を対象に［^{14}C］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[35]。

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

8．トランスポーターに関する情報

該当資料なし

９．透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 肝機能と曝露量の関係

■Child-Pugh分類と曝露量の関係[43)]

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例にソラフェニブ400mgを1日2回経口投与した場合、ソラフェニブの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_{max}［mg/L］	$AUC_{0\text{-}12}$［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）＊

幾何平均値（CV%）、＊：n=5

■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）[44)]

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_{max}、C_{trough}）との間に明らかな相関関係は認められなかった。

(2) 腎機能と曝露量の関係（外国人データ）[45)]

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、ソラフェニブ400mgを経口投与した場合、腎機能低下によるソラフェニブ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。

11. その他

(1) 人種と曝露量の関係（参考：国内外データの解析）[46)]

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（$AUC_{0\text{-}12}$、C_{max}、C_{trough}）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。

(2) 人種と曝露量の民族間比較（外国人データを含む）[47)]

日本人、中国人及び白人の健康成人被験者を対象としてソラフェニブ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高年の健康な男女118名を対象とした。曝露量（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}* [h]	$AUC_{0\text{-}tn}$ [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%）、＊：中央値［範囲］

(3) その他の内因的要因と曝露量の関係（参考：国内外データの解析）[48)~50)]

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曝露量（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。

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

1. 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、はく脱性皮膚炎
・中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑
・ケラトアカントーマ、皮膚有棘細胞癌
・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
・可逆性後白質脳症症候群
・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
・ネフローゼ症候群、タンパク尿
・低ナトリウム血症
・ショック、アナフィラキシー
・横紋筋融解症
・低カルシウム血症
・動脈解離
・腫瘍崩壊症候群

２．禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 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. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

【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. 6. (5)妊婦」の項参照）

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．２．効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．４．用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

５．重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意
〈効能共通〉
8.1 手足症候群、はく脱性皮膚炎、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑、ケラトアカントーマ、皮膚有棘細胞癌があらわれることがあるので、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。［7.4、7.5、11.1.1-11.1.3参照］

【解説】
本剤の投与により、手足症候群、はく脱性皮膚炎、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑、ケラトアカントーマや皮膚有棘細胞癌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. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）
手足症候群やはく脱性皮膚炎などの皮膚の有害事象は、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。
（「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）
症状が重篤あるいは長引く場合には、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。
また、ケラトアカントーマ、皮膚有棘細胞癌は、主に日光曝露部に皮疹として認められるため早期発見が比較的容易であり、皮膚の診察や患者自身による皮膚の観察、自己触診を含む皮膚異常の有無の確認が重要となる。異常が認められた場合は、投与を中止し、皮膚科専門医による診断と外科的切除などの適切な処置が必要となる。
（「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

8. 重要な基本的注意
〈効能共通〉
8.2 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。［11.1.5参照］

【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海外第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。分化型甲状腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験においては日本人患者12例でグレード4のALT上昇が1例報告されている。肝細胞癌患者では、本剤投与以前から既に肝機能異常を有する患者が多いと考えられるため、日本人患者は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。肝機能障害や黄疸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、本剤の販売開始（2008年4月）後、国内における副作用の集積状況を考慮し、2009年11月に「肝性脳症」、「肝不全」を「重要な基本的注意」の項に追記し、注意喚起を行った。
（「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

8. 重要な基本的注意
〈効能共通〉
8.3 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すること。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。［11.1.6参照］

【解説】
本剤の販売開始（2008年4月）後、国内における副作用の集積状況を考慮し、2008年12月に「急性肺障害、間質性肺炎」を「重要な基本的注意」の項に追記し、注意喚起を行った。
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、胸部聴診等を実施すること。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。
（「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

8. 重要な基本的注意
〈効能共通〉
8.4 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。［9.1.1、11.1.7参照］

【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6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. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）
腎細胞癌患者を対象とした海外第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. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

8. 重要な基本的注意
〈効能共通〉
8.5 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すること。［7.4、7.5、11.1.13参照］

【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海外第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、海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。
国内における本剤の販売開始後、本事象において重篤と判断される症例報告が集積されたため、2009年4月に「白血球減少」、「好中球減少」、「血小板減少」、「貧血」を「重要な基本的注意」の項に追記し、注意喚起を行った。
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. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

8. 重要な基本的注意
〈効能共通〉
8.6 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うこと。［11.1.14参照］

【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、アミラーゼ上昇が38.2%、リパーゼ上昇が55.7%に報告された。なお、CTCAEグレード3又は4のアミラーゼ上昇は5.3%、リパーゼ上昇は30.5%であった。肝細胞癌患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験では、アミラーゼ上昇は報告されなかったが、リパーゼ上昇が1.3%で報告され、そのうちグレード3が0.7%であった。分化型甲状腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験では、アミラーゼ上昇は2.4%で報告され、そのうちグレード4が1.0%であった。なお、グレード3は報告されていない。リパーゼ上昇は0.5%で報告され、そのうちグレード3が0.5%であった（グレード4は報告されていない）。当該試験において、日本人ではアミラーゼ上昇及びリパーゼ上昇は報告されていない。

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。腹痛等の臨床症状が認められた場合には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。また、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. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

8. 重要な基本的注意
〈効能共通〉
8.7 創傷治癒を遅らせる可能性があるので、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。

8. 重要な基本的注意
〈効能共通〉
8.8 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.22参照］

【解説】
国内外市販後における副作用の集積状況を考慮し、2024年12月に「腫瘍崩壊症候群」に関する情報を「重要な基本的注意」の項に追記し、注意喚起を行った。早期に異常を検出するため、本剤投与後は定期的に血清中電解質濃度（カリウム、リン、カルシウム）及び腎機能検査（尿酸、クレアチニン）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。また、異常が認められた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤などの投与、透析など）を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
（「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

8. 重要な基本的注意
〈根治切除不能な甲状腺癌〉
8.9 定期的に血清カルシウム濃度を測定すること。

【解説】
分化型甲状腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験において、特に副甲状腺機能低下症の既往を有する患者で、本剤の投与により高頻度の低カルシウム血症が発現している。また、その発現頻度は腎細胞癌患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（試験11213）及び肝細胞癌患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（試験100554）と比較して高頻度で報告されている。本剤を甲状腺癌患者に投与する場合は、定期的に血清カルシウム濃度の測定を行うこと。
（「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

8. 重要な基本的注意
〈根治切除不能な甲状腺癌〉
8.10 定期的に甲状腺刺激ホルモン濃度を測定すること。

【解説】

分化型甲状腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験では、甲状腺刺激ホルモン剤であるサイロキシンあるいはその類似薬の投与により、推奨されているTSH濃度が目標値である0.5mU/L未満に抑制されている患者を対象としていた。本剤投与中にTSH濃度が0.5mU/Lを超えた場合に、治験実施計画書に従って、有害事象として「血中甲状腺刺激ホルモン増加」が報告された。この結果、プラセボ群（13.4%）と比較して本剤群（33.3%）で「血中甲状腺刺激ホルモン増加」の報告頻度が高い傾向が認められた。本剤を投与された患者ではTSH値が0.5mU/Lを超える頻度が高くなると考えられる。本剤投与中は、血中甲状腺刺激ホルモン濃度を定期的に測定し異常が認められた場合には、必要に応じて甲状腺ホルモン剤の投与量を調節するなど適切な処置を行うこと。

６．特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1 高血圧症の患者 高血圧が悪化するおそれがある。［8.4、11.1.7参照］

【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ており、また、海外臨床試験では高血圧クリーゼや可逆性後白質脳症症候群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. 5. 重要な基本的注意とその理由」及び「Ⅷ. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.2 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。［11.1.9参照］

【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. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

9.1 合併症・既往歴等のある患者 9.1.3 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】

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。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者 9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者 臨床試験で除外されている。［16.6.2参照］

【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。本剤は、Child-Pugh分類B及びCの肝機能障害を有する患者には推奨されない。Child-Pugh分類Bの肝機能障害を有する患者への投与は、リスク・ベネフィットを慎重に考慮し、ベネフィットがリスクを上回ると判断される場合で他に有用な治療法がない場合のみ行うこと。Child-Pugh分類Cの肝機能障害を有する患者への投与は行わないこと。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[43]。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[9]。参考までに、肝細胞癌患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験[3]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。

海外第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）

CTCAE ver3.0 カテゴリー/用語	Child-Pugh分類	副作用	
		n/N	(%)
高血圧	A B	26/282 2/14	(9.2) (14.3)
体重減少	A B	85/282 4/14	(30.1) (28.6)
手足の皮膚反応	A B	62/282 1/14	(22.0) (7.1)
脱毛	A B	40/282 2/14	(14.2) (14.3)
食欲不振	A B	82/282 3/14	(29.1) (21.4)
声の変化	A B	24/282 3/14	(8.5) (21.4)
疼痛－腹部NOS	A B	88/282 4/14	(31.2) (28.6)
下痢	A B	158/282 6/14	(56.0) (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：海外第Ⅲ相臨床試験（肝細胞癌）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

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者
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。［9.5参照］

【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[51),52)]。（「Ⅸ．2．(5)生殖発生毒性試験」の項参照）
したがって、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。

(5) 妊婦

9.5 妊婦
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。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[51),52)]。［2.2、9.4参照］

【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．(5)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（6mg/m²/日に相当）、ウサギ3mg/kg/日（36mg/m²/日に相当）[51),52)]で、これは体表面積当りに換算したヒトの臨床用量500mg/m²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。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット、経口投与）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。（「Ⅶ．5．(3)乳汁への移行性」の項参照）
哺育中のWistar系ラット（分娩後8～10日目）に［^{14}C］ソラフェニブ5mg/kg（30mg/m²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。
総放射能は乳汁中に移行し、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。
したがって、本剤投与中は授乳しないことが望ましい。

(7) 小児等

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。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[53)]。

【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。したがって、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/m²/日に相当、体表面積当りに換算した臨床用量500mg/m²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（1,200mg/m²/日に相当）で骨端軟骨板近傍の骨髄低細胞がみられた[53]。なお、10mg/kg（200mg/m²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。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。

【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。

＊海外第Ⅲ相臨床試験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10事象と国内第Ⅱ相臨床試験でよくみられたリパーゼ上昇、アミラーゼ上昇を加えた12事象。

7．相互作用

10. 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）による酸化的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）による酸化的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。

*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。その結果、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（16.8μM）］は、UGT1A1、UGT1A9、CYP2B6、CYP2C8及びCYP2C9に対するKi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。

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

10.2 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[29]。	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ル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ので、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. (4) 7)イリノテカンとの併用試験」の項参照）

海外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400mg（1日2回投与）とイリノテカン125mg/m²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400mg（1日2回投与）とイリノテカン140mgの併用時には、イリノテカンのAUC_{0-48}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[29]。

10.2 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
ドキソルビシン	ドキソルビシンの AUC が 21％増加したとの報告がある[28]。	機序不明

【解説】

本剤をドキソルビシンと併用投与した際に、ドキソルビシンの血中濃度が上昇したとの報告がある。本剤とドキソルビシンを併用する場合には、注意して投与すること。

（「Ⅶ. 1. (4) 8)ドキソルビシンとの併用試験」の項参照）

海外において、肝細胞癌又は胆管癌患者にドキソルビシン60mg/m²と本剤400mg（1日2回反復投与）を併用投与した際に、ドキソルビシンのAUCは21％増加し、C_{max}が34％上昇した。ドキソルビシンの活性代謝物であるドキソルビ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[28]。

10.2 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
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[54]。 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。	*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。

【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ので、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。

海外において、本剤とリファンピシンを併用投与した際の薬物動態が検討された。本試験は、健康成人を対象とし、1日目に本剤400mgを単回投与し、4日間休薬後、6日目から13日目までリファンピシン（600mg 1日1回）を8日間投与、11日目の朝、本剤400mgをリファンピシン投与6時間前に投与した。

リファンピシン併用投与時（11日目）における本剤のAUC及びC_{max}の平均値は、本剤単独投与時（1日目）に比べてそれぞれ37%及び20%低下した。また、本剤の消失半減期（$t_{1/2}$）の短縮も認められた[54]。

10.2 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
ワルファリン ［16.7.1 参照］	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[55]。 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[55]。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. (1)重大な副作用と初期症状」の項参照）

10.2 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
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[30]。	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。

海外試験において、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、各サイクルの1日目にドセタキセルを単独投与後、2日目から本剤を1日2回18日間投与した（2日目～19日目）。

コホート2～4において、ドセタキセルの$AUC_{0\text{-}24}$（平均値）は、本剤投与後に36～80%の増加が、また、C_{max}（平均値）は本剤投与後に16～32%の上昇が認められた[30]。

10.2 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
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】

海外において本剤の継続的な投与がパクリタキセル及びカルボプラチンの薬物動態に及ぼす影響並びにパクリタキセルが本剤の薬物動態に及ぼす影響を評価するための臨床試験が実施され、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%増加したとの結果が得られた。本剤とパクリタキセル/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。

10.2 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
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】

海外において進行性固形腫瘍患者を対象として本剤とカペシタビンを併用した際の安全性、薬物動態、薬力学及び腫瘍評価について検討する臨床試験が実施され、併用により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15～50%及び最大52%増加したとの結果が得られた[56]。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。

10.2 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
フラジオマイシン （経口剤：国内未発売） ［16.7.2 参照］	フラジオマイシンとの併用により本剤のAUCが54％低下したとの報告がある[57]。 抗生物質との併用により本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。	フラジオマイシンの腸内細菌叢への影響により、本剤の腸肝循環が抑制される。

【解説】

海外において、健康被験者を対象に本剤の薬物動態に対するネオマイシン（フラジオマイシン）経口投与による影響に関する検討を実施したところ、ネオマイシン併用投与時の本剤のAUCは、本剤単独投与時の約46％であった。また、C_{max}の比［(本剤＋ネオマイシン併用投与)／本剤単独投与］の平均値は35％であった[57]。

抗生物質（ネオマイシン）による腸内細菌叢に対する除菌作用は、本剤の薬物動態に有意な影響を与える可能性があると考えられることから、ネオマイシン（フラジオマイシン）と併用する場合は、注意すること。

８．副作用

11. 副作用

次の副作用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するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 **手足症候群**（46.7％）、**はく脱性皮膚炎**（頻度不明）

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。［7.4、7.5、8.1 参照］

【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。（「ネクサバール適正使用ガイド」も併せて参照すること。）

症状が重篤あるいは長引く場合には、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. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

なお、皮膚症状が発現した場合の用量調節基準を、「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項に示したので参照のこと。

11.1 重大な副作用

11.1.2 **中毒性表皮壊死融解症**（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、**皮膚粘膜眼症候群**（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）、**多形紅斑**（1.4％）

［8.1 参照］

【解説】

本剤は、2008年4月の販売開始以降2009年3月までに国内で約2,600例の患者に投与され、この

間本剤との因果関係を否定できない「皮膚粘膜眼症候群（スティーブンス・ジョンソン症候群）」が3例報告されたため、2009年4月に「皮膚粘膜眼症候群（スティーブンス・ジョンソン症候群）」に関する情報を「重大な副作用」の項に追記し、注意喚起を行った。また、2011年10月までに、国内外において41例の「中毒性表皮壊死融解症」又は「皮膚粘膜眼症候群（スティーブンス・ジョンソン症候群）」が報告され、このうちの3例の国内症例が「中毒性表皮壊死融解症」としての臨床的特徴と一致したため、2012年4月に「中毒性表皮壊死融解症」に関する情報を「重大な副作用」の項に追記し、注意喚起を行った。
本剤投与中は、観察を十分に行い、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑が疑われた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

11.1 重大な副作用
11.1.3 ケラトアカントーマ（0.6%）、皮膚有棘細胞癌（0.6%）
［8.1参照］

【解説】
分化型甲状腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において、プラセボ群と比較して本剤群で高い頻度で発現が認められたため、「重大な副作用」の項に追記し、注意喚起を行った。
なお、国内における本剤の製造販売（2008年4月）後、2016年1月（再審査申請時：「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」及び「切除不能な肝細胞癌」）までに、皮膚有棘細胞癌（皮膚扁平上皮癌）は7例（腎細胞癌患者：3例、肝細胞癌患者：4例）、ケラトアカントーマは4例（肝細胞癌患者：2例、甲状腺癌患者：2例）報告されている。
本剤の投与開始後は、皮膚症状について十分な観察を行い、異常が認められた場合は、投与を中止し、皮膚科専門医による診断と外科的切除などの適切な処置が必要である。医師による皮膚の診察に加え、患者に事前説明を行い、患者自身による皮膚の観察、自己触診を含む皮膚異常の有無の確認が重要となる。疑わしい症状が認められた場合には、速やかに皮膚科を受診するように患者に説明を行うこと。（「ネクサバール適正使用ガイド」も併せて参照すること。）
（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

11.1 重大な副作用
11.1.4 出血（消化管出血、気道出血、脳出血、口腔内出血、鼻出血、爪床出血、血腫、腫瘍出血）（7.5%）
死亡に至る例が報告されている。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】
海外第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ている。また、臨床試験及び市販後において、死亡に至る例も報告されている。
分化型甲状腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験及び甲状腺未分化癌、局所進行あるいは転移性の甲状腺髄様癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験では、適切な局所治療がなされていない気管、気管支、又は食道への出血の危険性を伴う腫瘍の浸潤を認める患者は除外された。
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。
なお、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。
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海外第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）

11.1 重大な副作用
11.1.5 劇症肝炎（頻度不明）、**肝機能障害・黄疸**（0.8％）、**肝不全**（頻度不明）、**肝性脳症**（頻度不明）
劇症肝炎、AST、ALT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。［8.2参照］

【解説】
臨床試験において、外国人と比べて日本人の患者で肝機能異常の発現率が高い傾向が認められた。
本剤投与により肝機能検査値異常を伴う重篤な肝機能障害、黄疸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。肝機能障害、黄疸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、本剤の販売開始（2008年4月）後の国内における副作用の集積状況を考慮し、2009年11月に「肝性脳症」及び「肝不全」に関する情報を、2011年6月に「劇症肝炎」に関する情報を「重大な副作用」の項に追記し、注意喚起を行った。
（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

11.1 重大な副作用
11.1.6 急性肺障害、間質性肺炎（いずれも頻度不明）
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。［8.3参照］

【解説】
本剤の販売開始（2008年4月）後の国内における副作用の集積状況を考慮し、2008年12月に「急性肺障害、間質性肺炎」に関する情報を「重大な副作用」の項に追記し、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、胸部聴診等を実施すること。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. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

11.1 重大な副作用
11.1.7 高血圧クリーゼ（頻度不明）
［8.4、9.1.1参照］

【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ている。また、腎細胞癌に対する海外臨床試験ではグレード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. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

11.1 重大な副作用
11.1.8 可逆性後白質脳症症候群（頻度不明）
可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は、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】
海外臨床試験及び市販後において、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症候群が報告されている。
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症候群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。

11.1 重大な副作用
11.1.9 心筋虚血・心筋梗塞（1.1%）
死亡に至る例が報告されている。［9.1.2参照］

【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、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海外第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海外第Ⅲ相臨床試験では、本剤群297例中2例（0.7%）で報告された。分化型甲状腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験では、本剤群207例中3例（1.4%）で報告され、1例は死亡に至る症例であった。なお、これら試験におけるプラセボ群では報告はなかった。
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、慎重にベネフィット・リスク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。

11.1 重大な副作用
11.1.10 **うっ血性心不全**（0.3%）
死亡に至る例が報告されている。

【解説】
臨床試験及び市販後において、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。

11.1 重大な副作用
11.1.11 **消化管穿孔**（頻度不明）、**消化管潰瘍**（0.3%）
消化管穿孔により死亡に至る例が報告されている。

【解説】
臨床試験及び市販後において、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、本剤の販売開始（2008年4月）後の国内における副作用の集積状況を考慮し、2010年10月に「消化管潰瘍」に関する情報を「重大な副作用」の項に追記し、注意喚起を行った。
本剤投与中は観察を十分に行い、消化管穿孔及び消化管潰瘍が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用
11.1.12 **出血性腸炎、虚血性腸炎**（いずれも頻度不明）
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。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】
本剤の販売開始（2008年4月）後の国内における副作用の集積状況を考慮し、2011年5月に「出血性腸炎」及び「虚血性腸炎」に関する情報を「重大な副作用」の項に追記し、注意喚起を行った。
本剤投与中は、患者の状態について観察を十分に行い、激しい腹痛、下痢や血便等の症状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。

11.1 重大な副作用
11.1.13 **白血球減少**（1.5%）、**好中球減少**（1.2%）、**リンパ球減少**（1.8%）、**血小板減少**（2.1%）、**貧血**（3.4%）
感染症、出血傾向等の発現に留意すること。［7.4、7.5、8.5参照］

【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考慮し、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. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

11.1 重大な副作用
11.1.14 膵炎（0.3%）
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。［8.6参照］

【解説】
日本人肝細胞癌患者27例を対象とした国内第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海外第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海外第Ⅲ相臨床試験では、本剤群297例中1例（CTCAEグレード2）で、分化型甲状腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験では、本剤群207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. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

11.1 重大な副作用
11.1.15 腎不全（頻度不明）

【解説】
本剤の販売開始（2008年4月）後の国内における副作用の集積状況を考慮し、2009年10月に「腎不全」に関する情報を「重大な副作用」の項に追記し、注意喚起を行った。本剤投与中は観察を十分に行い、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。
なお、ネクサバールの薬物動態に及ぼす腎機能の影響を評価する海外第Ⅰ相試験において、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、ネクサバール400mgを単回経口投与した場合、腎機能低下によるネクサバールの薬物動態への影響はみられなかった。しかし、腎機能障害患者における連日投与による副作用発現への検討は行われていないため、十分な注意が必要と考えられる。
透析患者に対する有効性、安全性は確立していないため、現時点では投与は推奨できない。

11.1 重大な副作用
11.1.16 ネフローゼ症候群（頻度不明）、**タンパク尿**（1.8%）

【解説】
本剤の販売開始（2008年4月）後の国内における副作用の集積状況を考慮し、2013年3月に「ネフローゼ症候群」及び「タンパク尿」に関する情報を「重大な副作用」の項に追記し、注意喚起を行った。
本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用
11.1.17 **低ナトリウム血症**（0.6%）
意識障害、全身倦怠感、嘔吐等を伴う低ナトリウム血症があらわれることがある。

【解説】
本剤の販売開始（2008年4月）後の国内における副作用の集積状況を考慮し、2013年3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。
本剤投与中は観察を十分に行い、意識障害、全身倦怠感、嘔吐などの低ナトリウム血症を疑う異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用
11.1.18 **ショック、アナフィラキシー**（いずれも頻度不明）
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。

【解説】
本剤の販売開始（2008年4月）後の国内における副作用の集積状況を考慮し、2010年11月に「ショック、アナフィラキシー」に関する情報を「重大な副作用」の項に追記し、注意喚起を行った。
呼吸困難、血管浮腫、発疹、血圧低下などのショック、アナフィラキシーが疑われる症状を認めた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用
11.1.19 **横紋筋融解症**（頻度不明）
筋肉痛、脱力感、CK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障害の発症に注意すること。

【解説】
本剤の販売開始（2008年4月）後の国内における副作用の集積状況を考慮し、2010年10月に「横紋筋融解症」に関する情報を「重大な副作用」の項に追記し、注意喚起を行った。
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などを認めた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用
11.1.20 **低カルシウム血症**（2.8%）
異常が認められた場合には、血清カルシウム濃度を確認し、カルシウム剤やビタミンD製剤の投与等の適切な処置を行うこと。

【解説】
分化型甲状腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において、プラセボ群と比較して本剤群で低カルシウム血症の発現頻度が高い傾向が認められた。
また、有害事象として報告された低カルシウム血症の発現状況を、副甲状腺機能低下症の既往歴の有無別に分類すると、副甲状腺機能低下症の既往歴を有する症例では低カルシウム血症を発現する可能性が高いと考えられた。
本剤を甲状腺癌患者に投与する場合は、定期的に血清カルシウム濃度の測定を行うこと。本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、カルシウム剤やビタミンD製剤の投

与などの適切な処置を行うこと。
（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

11.1 重大な副作用
11.1.21 動脈解離（頻度不明）
大動脈解離を含む動脈解離があらわれることがある[58]。

【解説】
匿名レセプト情報・匿名特定健診等情報データベース（NDB）を用いた調査結果より、VEGF又はVEGF受容体の阻害作用を有する薬剤（VEGF/VEGFR阻害剤）では、動脈解離が既知のリスクであるベバシズマブ（遺伝子組換え）と比較して、動脈解離の発現リスクが一貫して同程度以上に高い傾向が認められ、2024年2月に「動脈解離」に関する情報を「重大な副作用」の項に追記し、注意喚起を行った。本剤投与中は、患者の状態について観察を十分に行い、腹部、胸部又は背部に激しい痛みなどの動脈解離が疑われる症状を認めた場合には、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用
11.1.22 腫瘍崩壊症候群（頻度不明）
異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。［8.8参照］

【解説】
国内外市販後における副作用の集積状況を考慮し、2024年12月に「腫瘍崩壊症候群」に関する情報を「重大な副作用」の項に追記し、注意喚起を行った。早期に異常を検出するため、本剤投与後は定期的に血清中電解質濃度（カリウム、リン、カルシウム）及び腎機能検査（尿酸、クレアチニン）を行い、尿量減少、息切れ、息苦しい、意識低下などの臨床症状を十分に観察すること。また、異常が認められた場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤などの投与、透析など）を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。
（「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

(2)その他の副作用

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	0.1～1%未満	頻度不明
過敏症		過敏性反応（皮膚反応及びじん麻疹を含む）		
血　液			プロトロンビン時間延長、INR上昇	
皮　膚	脱毛、発疹・皮膚落屑、そう痒	皮膚乾燥、潮紅、ざ瘡		白血球破砕性血管炎、紅斑、過角化、湿疹
精神神経系		末梢感覚神経障害、浮動性めまい	うつ、耳鳴	
筋・骨格系		関節痛、筋痛		筋痙縮
呼吸器		嗄声		鼻漏
循環器	高血圧			QT延長
消化器	下痢、リパーゼ上昇、口内炎（口内乾燥及び舌痛を含む）、食欲不振、悪心	アミラーゼ上昇、便秘、嘔吐、消化不良、嚥下障害	胃炎	胃食道逆流性疾患
肝　臓		ALT上昇、AST上昇、Al-P上昇、ビリルビン上昇	胆のう炎	胆管炎、LDH上昇
その他	疼痛（口内疼痛、腹痛、骨痛、頭痛及びがん疼痛を含む）、疲労、体重減少	発熱、感染、浮腫、味覚異常、粘膜の炎症、低リン酸血症、低カリウム血症、インフルエンザ様症状、無力症、脱水	甲状腺機能低下、甲状腺機能亢進、高カリウム血症、勃起不全、女性化乳房	放射線照射リコール反応、毛包炎

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用一覧表

1) 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）

CTCAE ver3.0 カテゴリー/用語	ネクサバール（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				
−心房性頻拍/発作性心房性頻拍	1（0.8）	0（0）	0（0）	0（0）
−洞性頻脈	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）
ざ瘡	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）
掻痒症	14（10.7）	0（0）	—	—
皮疹	49（37.4）	5（3.8）	0（0）	0（0）

−：グレードの定義なし

CTCAE ver3.0 カテゴリー/用語	ネクサバール（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（%）
内分泌	4（3.1）	0（0）	0（0）	0（0）
ほてり	4（3.1）	0（0）	—	—
消化管	66（50.4）	4（3.1）	0（0）	0（0）
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）
出血	7（5.3）	0（0）	0（0）	0（0）
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）	—	—
肝胆膵	3（2.3）	0（0）	0（0）	0（0）
肝機能障害	3（2.3）	0（0）	0（0）	0（0）
感染	3（2.3）	2（1.5）	0（0）	0（0）
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				
−肺（肺炎）	1（0.8）	1（0.8）	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）
リンパ管	4（3.1）	0（0）	0（0）	0（0）
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）
代謝/臨床検査値	95（72.5）	40（30.5）	15（11.5）	0（0）
アルカリフォスファターゼ	11（8.4）	2（1.5）	0（0）	—
ALT	13（9.9）	3（2.3）	3（2.3）	—
アミラーゼ	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）
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）

−：グレードの定義なし

CTCAE ver3.0 カテゴリー/用語	ネクサバール（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（%）
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）
筋骨格/軟部組織	4（3.1）	0（0）	0（0）	0（0）
筋骨格−その他	4（3.1）	0（0）	0（0）	0（0）
神経	14（10.7）	2（1.5）	1（0.8）	0（0）
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）
眼球/視覚	7（5.3）	0（0）	0（0）	0（0）
眼球−その他	5（3.8）	0（0）	0（0）	0（0）
角結膜疾患	2（1.5）	0（0）	—	—
疼痛	38（29.0）	4（3.1）	0（0）	—
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）	—
肺/上気道	32（24.4）	2（1.5）	0（0）	1（0.8）
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）
腎/泌尿生殖器	2（1.5）	0（0）	0（0）	0（0）
頻尿	1（0.8）	0（0）	—	—
尿の色の変化	1（0.8）	—	—	—
性/生殖機能	1（0.8）	0（0）	0（0）	0（0）
乳頭/乳輪の変形	1（0.8）	0（0）	—	—
症候群	3（2.3）	1（0.8）	0（0）	0（0）
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）

「呼吸困難」が1例報告された。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ヵ月後に死亡に至った。

2)肝細胞癌に対する国内第Ⅰ相臨床試験における副作用（適応追加時）

CTCAE ver2.0 カテゴリー/用語	ネクサバール400mg/日（N=13）			ネクサバール800mg/日（N=14）			合計（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）
膵炎	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）	3（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（膣出血がない場合）	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

3)分化型甲状腺癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験における全副作用（適応追加時）

CTCAE ver3.0 カテゴリー/用語	ネクサバール（N=207）			
	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）	200（96.6）	100（48.3）	12（5.8）	1（0.5）
アレルギー/免疫	9（4.3）	0（0）	1（0.5）	0（0）
アレルギー性鼻炎	2（1.0）	—	—	—
アレルギー反応	4（1.9）	0（0）	1（0.5）	0（0）
アレルギー−その他	4（1.9）	0（0）	0（0）	0（0）
聴覚器/耳	8（3.9）	0（0）	0（0）	0（0）
耳鳴	3（1.4）	0（0）	0（0）	—
聴力（聴力障害評価プログラムなし）	1（0.5）	0（0）	0（0）	—
聴覚器/耳−その他	4（1.9）	0（0）	0（0）	0（0）
血液/骨髄	20（9.7）	3（1.4）	1（0.5）	0（0）
ヘモグロビン	5（2.4）	1（0.5）	0（0）	0（0）
リンパ球減少	5（2.4）	1（0.5）	0（0）	0（0）
血小板	6（2.9）	0（0）	0（0）	0（0）
好中球	3（1.4）	1（0.5）	1（0.5）	0（0）
白血球	6（2.9）	0（0）	0（0）	0（0）
溶血	1（0.5）	0（0）	0（0）	0（0）
血液−その他	2（1.0）	0（0）	0（0）	0（0）
不整脈	5（2.4）	0（0）	0（0）	0（0）
上室性不整脈−心房粗動	1（0.5）	0（0）	0（0）	0（0）
上室性不整脈−洞性頻脈	1（0.5）	0（0）	0（0）	0（0）
心室性不整脈−心室性期外収縮	1（0.5）	0（0）	0（0）	0（0）
心悸亢進	1（0.5）	—	—	—
不整脈−その他	1（0.5）	0（0）	0（0）	0（0）
心臓全般	79（38.2）	19（9.2）	0（0）	0（0）
高血圧	77（37.2）	16（7.7）	0（0）	0（0）
左室収縮機能不全	1（0.5）	1（0.5）	0（0）	0（0）
心臓虚血/心筋梗塞	3（1.4）	2（1.0）	0（0）	0（0）
全身症状	138（66.7）	16（7.7）	0（0）	0（0）
悪寒戦慄	4（1.9）	0（0）	—	—
体重減少	75（36.2）	8（3.9）	—	—
発汗	6（2.9）	—	—	—
発熱（G3以上の好中球減少なし）	15（7.2）	1（0.5）	0（0）	0（0）
疲労	89（43.0）	8（3.9）	0（0）	—
不眠	6（2.9）	0（0）	0（0）	—
全身症状−その他	3（1.4）	0（0）	0（0）	0（0）
死亡	1（0.5）	0（0）	0（0）	1（0.5）
CTCAE用語に該当しない死亡−死亡−細分類不能	1（0.5）	—	—	1（0.5）
皮膚科/皮膚	189（91.3）	48（23.2）	0（0）	0（0）
ざ瘡	5（2.4）	0（0）	—	0（0）
光過敏症	4（1.9）	0（0）	0（0）	0（0）
口唇炎	2（1.0）	0（0）	—	—
硬結	6（2.9）	0（0）	—	—
手足の皮膚反応	157（75.8）	42（20.3）	—	—
出血斑（G3−4の血小板減少なし）	2（1.0）	—	—	—
色素脱失	2（1.0）	—	—	—
色素沈着	6（2.9）	—	—	—
創傷合併症−非感染性	3（1.4）	0（0）	0（0）	0（0）
掻痒症	41（19.8）	2（1.0）	—	—
多形紅斑	3（1.4）	1（0.5）	0（0）	0（0）
脱毛	139（67.1）	—	—	—

−：グレードの定義なし

CTCAE ver3.0 カテゴリー/用語	ネクサバール（N=207）			
	全グレード n（%）	グレード3 n（%）	グレード4 n（%）	グレード5 n（%）
潮紅	5（2.4）	—	—	—
潰瘍	2（1.0）	0（0）	0（0）	0（0）
爪の変化	7（3.4）	0（0）	—	—
皮疹	99（47.8）	10（4.8）	0（0）	0（0）
皮膚乾燥	29（14.0）	1（0.5）	—	—
蕁麻疹	5（2.4）	1（0.5）	—	—
皮膚科−その他	20（9.7）	1（0.5）	0（0）	0（0）
内分泌	5（2.4）	0（0）	0（0）	0（0）
甲状腺機能低下	3（1.4）	0（0）	0（0）	0（0）
甲状腺機能亢進	1（0.5）	0（0）	0（0）	0（0）
副甲状腺機能低下	1（0.5）	−	−	−
消化管	163（78.7）	17（8.2）	2（1.0）	0（0）
悪心	39（18.8）	0（0）	0（0）	0（0）
胃炎	1（0.5）	0（0）	0（0）	0（0）
下痢	134（64.7）	10（4.8）	1（0.5）	0（0）
胸やけ	6（2.9）	0（0）	−	−
鼓腸放屁	3（1.4）	−	−	−
口内乾燥	15（7.2）	0（0）	−	−
歯周	2（1.0）	0（0）	−	−
痔核	3（1.4）	0（0）	0（0）	0（0）
小腸炎	1（0.5）	0（0）	0（0）	0（0）
食道炎	1（0.5）	0（0）	0（0）	0（0）
食欲不振	60（29.0）	3（1.4）	0（0）	0（0）
大腸炎	1（0.5）	1（0.5）	0（0）	0（0）
粘膜炎（機能/症状）−胃	1（0.5）	0（0）	0（0）	0（0）
粘膜炎（機能/症状）−咽頭	3（1.4）	1（0.5）	0（0）	0（0）
粘膜炎（機能/症状）−口腔	44（21.3）	1（0.5）	1（0.5）	0（0）
粘膜炎（機能/症状）−食道	1（0.5）	0（0）	0（0）	0（0）
粘膜炎（診察所見）−口腔	10（4.8）	2（1.0）	0（0）	0（0）
粘膜炎（診察所見）−喉頭	2（1.0）	0（0）	0（0）	0（0）
粘膜炎（診察所見）−食道	3（1.4）	1（0.5）	0（0）	0（0）
粘膜炎（診察所見）−肛門	2（1.0）	0（0）	0（0）	0（0）
腹部膨満	3（1.4）	0（0）	−	−
便失禁	1（0.5）	0（0）	0（0）	0（0）
便秘	18（8.7）	0（0）	0（0）	0（0）
味覚変化	15（7.2）	−	−	−
嘔吐	18（8.7）	0（0）	0（0）	0（0）
嚥下障害	6（2.9）	0（0）	0（0）	0（0）
消化管−その他	5（2.4）	0（0）	0（0）	0（0）
出血	19（9.2）	0（0）	0（0）	0（0）
消化管出血−口腔	6（2.9）	0（0）	0（0）	0（0）
消化管出血−静脈瘤（直腸）	1（0.5）	0（0）	0（0）	0（0）
消化管出血−腹部−細分類不能	1（0.5）	0（0）	0（0）	0（0）
消化管出血−肛門	1（0.5）	0（0）	0（0）	0（0）
肺出血−気管支	2（1.0）	0（0）	0（0）	0（0）
肺出血−気道−細分類不能	1（0.5）	0（0）	0（0）	0（0）
肺出血−鼻腔	8（3.9）	0（0）	0（0）	0（0）
出血−その他	1（0.5）	0（0）	0（0）	0（0）
肝胆膵	4（1.9）	1（0.5）	1（0.5）	0（0）
肝機能障害	1（0.5）	0（0）	1（0.5）	0（0）
膵炎	1（0.5）	0（0）	0（0）	0（0）
肝胆膵−その他	2（1.0）	1（0.5）	0（0）	0（0）

−：グレードの定義なし

CTCAE ver3.0 カテゴリー/用語	ネクサバール（N=207）			
	全グレード n（%）	グレード3 n（%）	グレード4 n（%）	グレード5 n（%）
感染	18（8.7）	3（1.4）	0（0）	0（0）
G0−2の好中球減少を伴う感染−骨（骨髄炎）	1（0.5）	1（0.5）	0（0）	0（0）
G0−2の好中球減少を伴う感染−上気道−細分類不能	1（0.5）	1（0.5）	0（0）	0（0）
G0−2の好中球減少を伴う感染−尿路−細分類不能	1（0.5）	0（0）	0（0）	0（0）
G0−2の好中球減少を伴う感染−皮膚（蜂巣炎）	1（0.5）	0（0）	0（0）	0（0）
G0−2の好中球減少を伴う感染−腹部−細分類不能	1（0.5）	1（0.5）	0（0）	0（0）
好中球数不明の感染−血液	1（0.5）	0（0）	0（0）	0（0）
好中球数不明の感染−喉頭	1（0.5）	0（0）	0（0）	0（0）
好中球数不明の感染−皮膚（蜂巣炎）	1（0.5）	0（0）	0（0）	0（0）
感染−その他	11（5.3）	0（0）	0（0）	0（0）
リンパ管	12（5.8）	0（0）	0（0）	0（0）
リンパ嚢腫	1（0.5）	0（0）	−	−
皮膚の変化（リンパ浮腫）	1（0.5）	−	−	−
浮腫：四肢	6（2.9）	0（0）	0（0）	0（0）
浮腫：体幹/生殖器	1（0.5）	0（0）	0（0）	0（0）
浮腫：頭頸部	4（1.9）	0（0）	0（0）	0（0）
代謝/臨床検査値	72（34.8）	12（5.8）	7（3.4）	0（0）
ALT	20（9.7）	4（1.9）	1（0.5）	−
AST	17（8.2）	2（1.0）	0（0）	−
GGT	2（1.0）	1（0.5）	0（0）	−
アミラーゼ	5（2.4）	0（0）	2（1.0）	−
クレアチニン	3（1.4）	0（0）	0（0）	0（0）
コレステロール	1（0.5）	0（0）	0（0）	0（0）
ビリルビン	1（0.5）	0（0）	0（0）	−
リパーゼ	1（0.5）	1（0.5）	0（0）	−
高カルシウム血症	1（0.5）	0（0）	0（0）	0（0）
高血糖	2（1.0）	0（0）	0（0）	0（0）
低アルブミン血症	1（0.5）	0（0）	−	0（0）
低カリウム血症	6（2.9）	1（0.5）	0（0）	0（0）
低カルシウム血症	17（8.2）	3（1.4）	4（1.9）	0（0）
低ナトリウム血症	2（1.0）	0（0）	0（0）	0（0）
低マグネシウム血症	1（0.5）	0（0）	0（0）	0（0）
低リン酸血症	3（1.4）	3（1.4）	0（0）	0（0）
代謝/検査−その他	30（14.5）	0（0）	0（0）	0（0）
筋骨格/軟部組織	17（8.2）	0（0）	0（0）	0（0）
関節炎	2（1.0）	0（0）	0（0）	0（0）
関節機能	1（0.5）	0（0）	0（0）	−
筋脱力（非神経性）−下肢	1（0.5）	0（0）	0（0）	0（0）
筋脱力（非神経性）−全身	5（2.4）	0（0）	0（0）	0（0）
筋骨格−その他	8（3.9）	0（0）	0（0）	0（0）
神経	35（16.9）	2（1.0）	1（0.5）	0（0）
めまい	6（2.9）	0（0）	0（0）	−
気分変動−興奮	1（0.5）	0（0）	0（0）	0（0）
気分変動−鬱	3（1.4）	0（0）	0（0）	0（0）
記憶障害	3（1.4）	0（0）	0（0）	−
錯乱	1（0.5）	0（0）	0（0）	0（0）
神経障害：運動性	2（1.0）	0（0）	0（0）	0（0）
神経障害：感覚性	19（9.2）	1（0.5）	0（0）	0（0）
神経障害：脳神経−第Ⅸ脳神経 咽頭の運動; 耳、咽頭、舌の知覚	1（0.5）	0（0）	0（0）	0（0）
神経障害：脳神経−第Ⅶ脳神経 顔面の運動; 味覚	1（0.5）	0（0）	0（0）	0（0）

−：グレードの定義なし

CTCAE ver3.0 カテゴリー/用語	ネクサバール（N=207）			
	全グレード n（%）	グレード3 n（%）	グレード4 n（%）	グレード5 n（%）
中枢神経虚血	2（1.0）	1（0.5）	1（0.5）	0（0）
神経−その他	1（0.5）	0（0）	0（0）	0（0）
眼球/視覚	8（3.9）	0（0）	0（0）	0（0）
かすみ目	3（1.4）	0（0）	0（0）	−
なみだ目	2（1.0）	0（0）	−	−
角膜炎	1（0.5）	0（0）	0（0）	−
硝子体出血	1（0.5）	0（0）	−	−
白内障	1（0.5）	0（0）	−	−
網膜症	1（0.5）	0（0）	0（0）	−
羞明	1（0.5）	0（0）	0（0）	−
眼球−その他	1（0.5）	0（0）	0（0）	0（0）
疼痛	88（42.5）	5（2.4）	0（0）	−
疼痛−胃	8（3.9）	0（0）	0（0）	−
疼痛−咽喉/咽頭/喉頭	13（6.3）	0（0）	0（0）	−
疼痛−陰嚢	1（0.5）	0（0）	0（0）	−
疼痛−外耳	1（0.5）	0（0）	0（0）	−
疼痛−関節	10（4.8）	0（0）	0（0）	−
疼痛−胸部/胸郭−細分類不能	7（3.4）	0（0）	0（0）	−
疼痛−胸壁	3（1.4）	0（0）	0（0）	−
疼痛−胸膜	2（1.0）	0（0）	0（0）	−
疼痛−筋肉	9（4.3）	0（0）	0（0）	−
疼痛−口腔	6（2.9）	0（0）	0（0）	−
疼痛−喉頭	1（0.5）	0（0）	0（0）	−
疼痛−骨	4（1.9）	2（1.0）	0（0）	−
疼痛−骨盤	2（1.0）	0（0）	0（0）	−
疼痛−四肢	20（9.7）	1（0.5）	0（0）	−
疼痛−歯科/歯/歯周（歯根膜）	4（1.9）	0（0）	0（0）	−
疼痛−食道	1（0.5）	0（0）	0（0）	−
疼痛−心臓	1（0.5）	0（0）	0（0）	−
疼痛−心膜	1（0.5）	0（0）	0（0）	−
疼痛−腎臓	1（0.5）	0（0）	0（0）	−
疼痛−頭皮	10（4.8）	0（0）	0（0）	−
疼痛−頭部/頭痛	16（7.7）	0（0）	0（0）	−
疼痛−背部	5（2.4）	0（0）	0（0）	−
疼痛−皮膚	6（2.9）	0（0）	0（0）	−
疼痛−腹部−細分類不能	19（9.2）	1（0.5）	0（0）	−
疼痛−疼痛−細分類不能	3（1.4）	0（0）	0（0）	−
疼痛−肛門	1（0.5）	1（0.5）	0（0）	−
疼痛−腟	1（0.5）	0（0）	0（0）	−
疼痛−頸部	2（1.0）	0（0）	0（0）	−
疼痛−その他	11（5.3）	1（0.5）	0（0）	−
肺/上気道	32（15.5）	2（1.0）	0（0）	0（0）
咳	7（3.4）	0（0）	−	−
呼吸困難	7（3.4）	1（0.5）	0（0）	0（0）
声の変化	20（9.7）	1（0.5）	0（0）	0（0）
鼻腔/副鼻腔の反応	2（1.0）	0（0）	0（0）	0（0）
肺−その他	2（1.0）	0（0）	0（0）	0（0）
腎/泌尿生殖器	2（1.0）	0（0）	0（0）	0（0）
頻尿	2（1.0）	0（0）	−	−
二次性悪性腫瘍	4（1.9）	4（1.9）	0（0）	0（0）
二次性悪性腫瘍（悪性腫瘍の治療によると思われるもの）	4（1.9）	4（1.9）	0（0）	0（0）

−：グレードの定義なし

CTCAE ver3.0 カテゴリー/用語	ネクサバール（N=207）			
	全グレード n（%）	グレード3 n（%）	グレード4 n（%）	グレード5 n（%）
性/生殖機能	8（3.9）	0（0）	0（0）	0（0）
月経不順	3（1.4）	0（0）	−	−
勃起障害	1（0.5）	0（0）	−	−
腟乾燥	3（1.4）	−	−	−
腟粘膜炎	1（0.5）	0（0）	0（0）	−
腟分泌物（非感染性）	1（0.5）	−	−	−
症候群	4（1.9）	0（0）	0（0）	0（0）
感冒様症候群	4（1.9）	0（0）	0（0）	0（0）
血管	2（1.0）	0（0）	0（0）	0（0）
静脈炎	2（1.0）	−	−	−

−：グレードの定義なし

グレード5（死亡）

「CTCAE用語に該当しない死亡−死亡−細分類不能」がネクサバール群で1例報告された。本症例では、本剤投与開始から427日後に死亡に至った。本事象は、MedDRA（ICH国際医薬用語）第15.1版では「心筋梗塞」に分類された。

4) 甲状腺未分化癌及び甲状腺髄様癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験における全副作用（適応追加時）

CTCAE ver4.03 カテゴリー/用語	甲状腺未分化癌（N=10）			甲状腺髄様癌（N=8）			合計（N=18）		
	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（%）
全ての副作用	10（100.0）	3（30.0）	1（10.0）	8（100.0）	4（50.0）	2（25.0）	18（100.0）	7（38.9）	3（16.7）
内分泌障害	3（30.0）	0	0	1（12.5）	0	0	4（22.2）	0	0
内分泌障害-その他	2（20.0）	0	0	1（12.5）	0	0	3（16.7）	0	0
甲状腺機能低下症	1（10.0）	0	0	0	0	0	1（5.6）	0	0
胃腸障害	7（70.0）	0	0	6（75.0）	0	0	13（72.2）	0	0
口唇炎	0	0	0	1（12.5）	0	0	1（5.6）	0	0
便秘	1（10.0）	0	0	2（25.0）	0	0	3（16.7）	0	0
下痢	1（10.0）	0	0	4（50.0）	0	0	5（27.8）	0	0
口内乾燥	1（10.0）	0	0	0	0	0	1（5.6）	0	0
歯肉痛	2（20.0）	0	0	0	0	0	2（11.1）	0	0
口腔粘膜炎	2（20.0）	0	0	5（62.5）	0	0	7（38.9）	0	0
悪心	1（10.0）	0	0	0	0	0	1（5.6）	0	0
口腔知覚不全	2（20.0）	0	0	0	0	0	2（11.1）	0	0
嘔吐	1（10.0）	0	0	1（12.5）	0	0	2（11.1）	0	0
一般・全身障害及び投与部位の状態	3（30.0）	0	0	2（25.0）	0	0	5（27.8）	0	0
顔面浮腫	0	0	0	1（12.5）	0	0	1（5.6）	0	0
疲労	3（30.0）	0	0	0	0	0	3（16.7）	0	0
倦怠感	0	0	0	1（12.5）	0	0	1（5.6）	0	0
感染症及び寄生虫症	0	0	0	1（12.5）	0	0	1（5.6）	0	0
外陰部感染	0	0	0	1（12.5）	0	0	1（5.6）	0	0
臨床検査	5（50.0）	2（20.0）	1（10.0）	5（62.5）	2（25.0）	2（25.0）	10（55.6）	2（11.1）	3（16.7）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2（20.0）	0	1（10.0）	3（37.5）	0	2（25.0）	5（27.8）	0	3（16.7）
アルカリホスファターゼ増加	2（20.0）	0	0	0	0	0	2（11.1）	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2（20.0）	2（20.0）	0	2（25.0）	2（25.0）	0	4（22.2）	4（22.2）	0
血中ビリルビン増加	1（10.0）	0	0	0	0	0	1（5.6）	0	0
臨床検査-その他	1（10.0）	0	0	2（25.0）	0	0	3（16.7）	0	0
リパーゼ増加	1（10.0）	1（10.0）	0	0	0	0	1（5.6）	1（5.6）	0
アミラーゼ増加	1（10.0）	0	0	0	0	0	1（5.6）	0	0
体重減少	2（20.0）	0	0	0	0	0	2（11.1）	0	0
白血球数減少	0	0	0	1（12.5）	0	0	1（5.6）	0	0
代謝及び栄養障害	3（30.0）	2（20.0）	0	1（12.5）	0	0	4（22.2）	2（11.1）	0
食欲不振	2（20.0）	1（10.0）	0	0	0	0	2（11.1）	1（5.6）	0
高カルシウム血症	1（10.0）	0	0	0	0	0	1（5.6）	0	0
低カルシウム血症	1（10.0）	0	0	0	0	0	1（5.6）	0	0
低リン酸血症	1（10.0）	1（10.0）	0	1（12.5）	0	0	2（11.1）	1（5.6）	0
筋骨格系及び結合組織障害	0	0	0	1（12.5）	0	0	1（5.6）	0	0
背部痛	0	0	0	1（12.5）	0	0	1（5.6）	0	0
筋肉痛	0	0	0	1（12.5）	0	0	1（5.6）	0	0
神経系障害	2（20.0）	0	0	2（25.0）	0	0	4（22.2）	0	0
味覚異常	1（10.0）	0	0	0	0	0	1（5.6）	0	0
頭痛	1（10.0）	0	0	2（25.0）	0	0	3（16.7）	0	0
腎及び尿路障害	1（10.0）	0	0	1（12.5）	0	0	2（11.1）	0	0
蛋白尿	1（10.0）	0	0	1（12.5）	0	0	2（11.1）	0	0
皮膚及び皮下組織障害	9（90.0）	0	0	8（100.0）	5（62.5）	0	17（94.4）	5（27.8）	0
脱毛症	3（30.0）	0	0	7（87.5）	0	0	10（55.6）	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	5（50.0）	0	0	8（100.0）	4（50.0）	0	13（72.2）	4（22.2）	0
そう痒症	1（10.0）	0	0	0	0	0	1（5.6）	0	0
斑状丘疹状皮疹	5（50.0）	0	0	3（37.5）	1（12.5）	0	8（44.4）	1（5.6）	0
皮膚及び皮下組織障害-その他	3（30.0）	0	0	2（25.0）	0	0	5（27.8）	0	0
血管障害	4（40.0）	1（10.0）	0	5（62.5）	1（12.5）	0	9（50.0）	2（11.1）	0
潮紅	0	0	0	1（12.5）	0	0	1（5.6）	0	0
高血圧	4（40.0）	1（10.0）	0	5（62.5）	1（12.5）	0	9（50.0）	2（11.1）	0

いずれの群においてもグレード5の発現はなかった。

5) 腎細胞癌、肝細胞癌に対する海外第Ⅲ相臨床試験及び分化型甲状腺癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験における副作用（適応追加時）

CTCAE ver3.0 カテゴリー/用語	腎細胞癌 (N=451)		肝細胞癌 (N=297)		分化型甲状腺癌 (N=207)	
	全グレード n (%)	グレード3以上 n (%)	全グレード n (%)	グレード3以上 n (%)	全グレード n (%)	グレード3以上 n (%)
全ての副作用（代謝/臨床検査値含む）	375 (83.1)	99 (22.0)	236 (79.5)	107 (36.0)	200 (96.6)	113 (54.6)
アレルギー/免疫	10 (2.2)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	9 (4.3)	1 (0.5)
アレルギー性鼻炎	3 (0.7)	–			2 (1.0)	–
アレルギー反応	3 (0.7)	0 (0)			4 (1.9)	1 (0.5)
血管炎	1 (0.2)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)		
アレルギー–その他	3 (0.7)	0 (0)			4 (1.9)	0 (0)
聴覚器/耳	6 (1.3)	0 (0)	2 (0.7)	0 (0)	8 (3.9)	0 (0)
耳鳴	5 (1.1)	0 (0)			3 (1.4)	0 (0)
聴力（聴力障害評価プログラムなし）			1 (0.3)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)
聴覚器/耳–その他	1 (0.2)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	4 (1.9)	0 (0)
血液/骨髄	17 (3.8)	7 (1.6)	20 (6.7)	8 (2.7)	20 (9.7)	4 (1.9)
ヘモグロビン	8 (1.8)	3 (0.7)	13 (4.4)	4 (1.3)	5 (2.4)	1 (0.5)
リンパ球減少					5 (2.4)	1 (0.5)
血小板	1 (0.2)	1 (0.2)	5 (1.7)	2 (0.7)	6 (2.9)	0 (0)
好中球	3 (0.7)	2 (0.4)	3 (1.0)	2 (0.7)	3 (1.4)	2 (1.0)
白血球	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.3)	6 (2.9)	0 (0)
溶血					1 (0.5)	0 (0)
血液–その他	3 (0.7)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	2 (1.0)	0 (0)
不整脈	5 (1.1)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	5 (2.4)	0 (0)
上室性不整脈–心房細動	1 (0.2)	0 (0)				
上室性不整脈–心房粗動					1 (0.5)	0 (0)
上室性不整脈–洞性頻脈	2 (0.4)	0 (0)			1 (0.5)	0 (0)
心室性不整脈–心室性期外収縮					1 (0.5)	0 (0)
心悸亢進	2 (0.4)	—	1 (0.3)	—	1 (0.5)	—
不整脈–その他					1 (0.5)	0 (0)
心臓全般	61 (13.5)	13 (2.9)	21 (7.1)	8 (2.7)	79 (38.2)	19 (9.2)
高血圧	57 (12.6)	10 (2.2)	15 (5.1)	5 (1.7)	77 (37.2)	16 (7.7)
左室拡張機能不全			1 (0.3)	1 (0.3)		
左室収縮機能不全	1 (0.2)	1 (0.2)			1 (0.5)	1 (0.5)
心筋虚血/心筋梗塞	2 (0.4)	2 (0.4)	2 (0.7)	2 (0.7)		
心臓虚血/心筋梗塞					3 (1.4)	2 (1.0)
心膜炎			1 (0.3)	0 (0)		
低血圧	1 (0.2)	0 (0)	3 (1.0)	0 (0)		
凝固	2 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)	1 (0.3)		
INR			1 (0.3)	1 (0.3)		
PTT	2 (0.4)	0 (0)				
全身症状	137 (30.4)	13 (2.9)	83 (27.9)	16 (5.4)	138 (66.7)	16 (7.7)
悪寒戦慄	4 (0.9)	0 (0)	4 (1.3)	0 (0)	4 (1.9)	0 (0)
体重減少	17 (3.8)	2 (0.4)	28 (9.4)	5 (1.7)	75 (36.2)	8 (3.9)
低体温	2 (0.4)	0 (0)				
発汗	11 (2.4)	—	8 (2.7)	—	6 (2.9)	—
発熱（G3以上の好中球減少なし）	12 (2.7)	0 (0)	6 (2.0)	0 (0)	15 (7.2)	1 (0.5)
疲労	109 (24.2)	11 (2.4)	64 (21.5)	11 (3.7)	89 (43.0)	8 (3.9)
不眠	7 (1.6)	0 (0)	5 (1.7)	0 (0)	6 (2.9)	0 (0)
全身症状–その他	16 (3.5)	0 (0)	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (1.4)	0 (0)
死亡					1 (0.5)	1 (0.5)
CTCAE用語に該当しない死亡–死亡–細分類不能					1 (0.5)	1 (0.5)
皮膚科/皮膚	314 (69.6)	35 (7.8)	135 (45.5)	29 (9.8)	189 (91.3)	48 (23.2)
ざ瘡	16 (3.5)	2 (0.4)	4 (1.3)	0 (0)	5 (2.4)	0 (0)
光過敏症	1 (0.2)	1 (0.2)			4 (1.9)	0 (0)
口唇炎					2 (1.0)	0 (0)
硬結			1 (0.3)	1 (0.3)	6 (2.9)	0 (0)

–：グレードの定義なし

CTCAE ver3.0 カテゴリー/用語	腎細胞癌 (N=451)		肝細胞癌 (N=297)		分化型甲状腺癌 (N=207)	
	全グレード n (%)	グレード3以上 n (%)	全グレード n (%)	グレード3以上 n (%)	全グレード n (%)	グレード3以上 n (%)
手足の皮膚反応	130 (28.8)	25 (5.5)	63 (21.2)	23 (7.7)	157 (75.8)	42 (20.3)
出血斑			1 (0.3)	0 (0)		
出血斑（G3-4の血小板減少なし）					2 (1.0)	—
色素脱失					2 (1.0)	—
色素沈着	2 (0.4)	—			6 (2.9)	—
創傷合併症−非感染性	1 (0.2)	1 (0.2)			3 (1.4)	0 (0)
掻痒症	74 (16.4)	1 (0.2)	25 (8.4)	0 (0)	41 (19.8)	2 (1.0)
多形紅斑	11 (2.4)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	3 (1.4)	1 (0.5)
脱毛	118 (26.2)	—	41 (13.8)	—	139 (67.1)	—
潮紅	32 (7.1)	1 (0.2)	6 (2.0)	—	5 (2.4)	—
潰瘍	3 (0.7)	0 (0)	2 (0.7)	0 (0)	2 (1.0)	0 (0)
爪の変化	3 (0.7)	0 (0)	2 (0.7)	0 (0)	7 (3.4)	0 (0)
熱傷	2 (0.4)	0 (0)				
皮疹[注]					99 (47.8)	10 (4.8)
皮疹/落屑[注]	172 (38.1)	4 (0.9)	47 (15.8)	3 (1.0)		
皮膚乾燥	47 (10.4)	0 (0)	24 (8.1)	0 (0)	29 (14.0)	1 (0.5)
皮膚線条	2 (0.4)	—				
放射線皮膚炎−化学放射線	1 (0.2)	1 (0.2)				
放射線皮膚炎−放射線	1 (0.2)	0 (0)				
毛細血管拡張症			1 (0.3)	0 (0)		
蕁麻疹					5 (2.4)	1 (0.5)
皮膚科−その他	42 (9.3)	0 (0)	16 (5.4)	3 (1.0)	20 (9.7)	1 (0.5)
内分泌	7 (1.6)	0 (0)	2 (0.7)	0 (0)	5 (2.4)	0 (0)
ほてり	7 (1.6)	0 (0)				
甲状腺機能低下					3 (1.4)	0 (0)
甲状腺機能亢進					1 (0.5)	0 (0)
糖尿病			1 (0.3)	0 (0)		
副甲状腺機能低下					1 (0.5)	—
内分泌−その他			1 (0.3)	0 (0)		
消化管	247 (54.8)	19 (4.2)	164 (55.2)	33 (11.1)	163 (78.7)	19 (9.2)
悪心	73 (16.2)	1 (0.2)	33 (11.1)	1 (0.3)	39 (18.8)	0 (0)
胃炎	6 (1.3)	0 (0)			1 (0.5)	0 (0)
下痢	170 (37.7)	10 (2.2)	116 (39.1)	25 (8.4)	134 (64.7)	11 (5.3)
吸収不良			1 (0.3)	0 (0)		
胸やけ	7 (1.6)	0 (0)	4 (1.3)	0 (0)	6 (2.9)	0 (0)
鼓腸放屁	7 (1.6)	—	4 (1.3)	—	3 (1.4)	—
口内乾燥	7 (1.6)	0 (0)	7 (2.4)	1 (0.3)	15 (7.2)	0 (0)
歯周	1 (0.2)	0 (0)			2 (1.0)	0 (0)
痔核	2 (0.4)	0 (0)	2 (0.7)	0 (0)	3 (1.4)	0 (0)
小腸炎	2 (0.4)	1 (0.2)			1 (0.5)	0 (0)
消化管潰瘍−胃			1 (0.3)	1 (0.3)		
食道炎	2 (0.4)	0 (0)			1 (0.5)	0 (0)
食欲不振	44 (9.8)	2 (0.4)	41 (13.8)	1 (0.3)	60 (29.0)	3 (1.4)
唾液腺の変化	1 (0.2)	0 (0)				
大腸炎	3 (0.7)	1 (0.2)			1 (0.5)	1 (0.5)
脱水	1 (0.2)	1 (0.2)	4 (1.3)	4 (1.3)		
直腸炎			1 (0.3)	0 (0)		
粘膜炎（機能/症状）−胃					1 (0.5)	0 (0)
粘膜炎（機能/症状）−咽頭			2 (0.7)	0 (0)	3 (1.4)	1 (0.5)
粘膜炎（機能/症状）−口腔	15 (3.3)	0 (0)	11 (3.7)	1 (0.3)	44 (21.3)	2 (1.0)
粘膜炎（機能/症状）−食道					1 (0.5)	0 (0)
粘膜炎（機能/症状）−大腸	1 (0.2)	0 (0)				
粘膜炎（診察所見）−咽頭	1 (0.2)	1 (0.2)				
粘膜炎（診察所見）−口腔	28 (6.2)	4 (0.9)	12 (4.0)	0 (0)	10 (4.8)	2 (1.0)
粘膜炎（診察所見）−喉頭					2 (1.0)	0 (0)
粘膜炎（診察所見）−食道			1 (0.3)	0 (0)	3 (1.4)	1 (0.5)
粘膜炎（診察所見）−肛門	1 (0.2)	0 (0)			2 (1.0)	0 (0)

−：グレードの定義なし

CTCAE ver3.0 カテゴリー/用語	腎細胞癌 (N=451)		肝細胞癌 (N=297)		分化型甲状腺癌 (N=207)	
	全グレード n (%)	グレード3以上 n (%)	全グレード n (%)	グレード3以上 n (%)	全グレード n (%)	グレード3以上 n (%)
腹水			1 (0.3)	1 (0.3)		
腹部膨満	2 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	3 (1.4)	0 (0)
便失禁					1 (0.5)	0 (0)
便秘	29 (6.4)	0 (0)	5 (1.7)	0 (0)	18 (8.7)	0 (0)
味覚変化	8 (1.8)	–	7 (2.4)	–	15 (7.2)	–
嘔吐	45 (10.0)	2 (0.4)	15 (5.1)	3 (1.0)	18 (8.7)	0 (0)
嚥下障害	6 (1.3)	0 (0)	2 (0.7)	0 (0)	6 (2.9)	0 (0)
消化管−その他	7 (1.6)	1 (0.2)	4 (1.3)	0 (0)	5 (2.4)	0 (0)
出血	37 (8.2)	2 (0.4)	21 (7.1)	4 (1.3)	19 (9.2)	0 (0)
血腫	17 (3.8)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)		
消化管出血−胃			2 (0.7)	1 (0.3)		
消化管出血−口腔	3 (0.7)	0 (0)	4 (1.3)	0 (0)	6 (2.9)	0 (0)
消化管出血−上部消化管−細分類不能			1 (0.3)	0 (0)		
消化管出血−静脈瘤（食道）			1 (0.3)	1 (0.3)		
消化管出血−静脈瘤（直腸）					1 (0.5)	0 (0)
消化管出血−直腸	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0)		
消化管出血−腹部−細分類不能			1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.5)	0 (0)
消化管出血−肛門					1 (0.5)	0 (0)
中枢神経出血			1 (0.3)	0 (0)		
点状出血	1 (0.2)	0 (0)	1 (0.3)	1 (0.3)		
肺出血−気管支					2 (1.0)	0 (0)
肺出血−気道−細分類不能	1 (0.2)	1 (0.2)			1 (0.5)	0 (0)
肺出血−肺	1 (0.2)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)		
肺出血−鼻腔	3 (0.7)	0 (0)	9 (3.0)	0 (0)	8 (3.9)	0 (0)
泌尿生殖器出血−子宮	1 (0.2)	0 (0)				
泌尿生殖器出血−膣	1 (0.2)	0 (0)				
出血−その他	11 (2.4)	0 (0)			1 (0.5)	0 (0)
肝胆膵	4 (0.9)	2 (0.4)	5 (1.7)	2 (0.7)	4 (1.9)	2 (1.0)
肝機能障害	1 (0.2)	0 (0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.5)
胆嚢炎			1 (0.3)	0 (0)		
膵炎	3 (0.7)	2 (0.4)	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)
肝胆膵−その他			2 (0.7)	1 (0.3)	2 (1.0)	1 (0.5)
感染	16 (3.5)	2 (0.4)	12 (4.0)	2 (0.7)	18 (8.7)	3 (1.4)
G0-2の好中球減少を伴う感染−眼−細分類不能	1 (0.2)	0 (0)				
G0-2の好中球減少を伴う感染−結膜			1 (0.3)	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)	1 (0.3)	0 (0)		
G0-2の好中球減少を伴う感染−口唇/口周囲	1 (0.2)	0 (0)				
G0-2の好中球減少を伴う感染−骨（骨髄炎）					1 (0.5)	1 (0.5)
G0-2の好中球減少を伴う感染−上気道−細分類不能					1 (0.5)	1 (0.5)
G0-2の好中球減少を伴う感染−尿路−細分類不能					1 (0.5)	0 (0)
G0-2の好中球減少を伴う感染−肺（肺炎）	1 (0.2)	1 (0.2)				
G0-2の好中球減少を伴う感染−皮膚（蜂巣炎）	2 (0.4)	0 (0)			1 (0.5)	0 (0)
G0-2の好中球減少を伴う感染−鼻			1 (0.3)	0 (0)		
G0-2の好中球減少を伴う感染−鼻周囲	1 (0.2)	0 (0)				
G0-2の好中球減少を伴う感染−腹部−細分類不能			1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.5)
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)				
G3-4の好中球減少を伴う感染（臨床的に確認）−上気道−細分類不能	1 (0.2)	0 (0)				
G3-4の好中球減少を伴う感染（臨床的に確認）−尿路−細分類不能	1 (0.2)	0 (0)				

−：グレードの定義なし

CTCAE ver3.0 カテゴリー/用語	腎細胞癌 (N=451)		肝細胞癌 (N=297)		分化型甲状腺癌 (N=207)	
	全グレード n (%)	グレード3以上 n (%)	全グレード n (%)	グレード3以上 n (%)	全グレード n (%)	グレード3以上 n (%)
G3-4の好中球減少を伴う感染（臨床的に確認）−副鼻腔	1 (0.2)	0 (0)				
感染（臨床的に確認）−陰茎			1 (0.3)	0 (0)		
感染（臨床的に確認）−気管支			1 (0.3)	0 (0)		
感染（臨床的に確認）−粘膜			1 (0.3)	0 (0)		
感染（臨床的に確認）−肺（肺炎）			2 (0.7)	1 (0.3)		
感染（臨床的に確認）−皮膚（蜂巣炎）			1 (0.3)	0 (0)		
感染（臨床的に確認）−頸部−細分類不能			1 (0.3)	0 (0)		
感染性大腸炎			1 (0.3)	0 (0)		
好中球数不明の感染−血液					1 (0.5)	0 (0)
好中球数不明の感染−口腔-歯肉（歯肉炎）			1 (0.3)	0 (0)		
好中球数不明の感染−喉頭					1 (0.5)	0 (0)
好中球数不明の感染−尿路−細分類不能	1 (0.2)	0 (0)				
好中球数不明の感染−肺（肺炎）	1 (0.2)	0 (0)				
好中球数不明の感染−皮膚（蜂巣炎）					1 (0.5)	0 (0)
感染−その他	7 (1.6)	1 (0.2)	2 (0.7)	0 (0)	11 (5.3)	0 (0)
リンパ管	6 (1.3)	2 (0.4)	2 (0.7)	0 (0)	12 (5.8)	0 (0)
リンパ嚢腫					1 (0.5)	0 (0)
皮膚の変化（リンパ浮腫）	1 (0.2)	−			1 (0.5)	−
浮腫：四肢	5 (1.1)	2 (0.4)	2 (0.7)	0 (0)	6 (2.9)	0 (0)
浮腫：体幹/生殖器					1 (0.5)	0 (0)
浮腫：頭頸部					4 (1.9)	0 (0)
代謝/臨床検査値	19 (4.2)	9 (2.0)	19 (6.4)	12 (4.0)	72 (34.8)	19 (9.2)
ALT	2 (0.4)	0 (0)	2 (0.7)	2 (0.7)	20 (9.7)	5 (2.4)
AST	2 (0.4)	0 (0)	5 (1.7)	5 (1.7)	17 (8.2)	2 (1.0)
CPK			1 (0.3)	0 (0)		
GGT					2 (1.0)	1 (0.5)
アミラーゼ	4 (0.9)	2 (0.4)			5 (2.4)	2 (1.0)
アルカリフォスファターゼ	4 (0.9)	1 (0.2)				
クレアチニン	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.7)	0 (0)	3 (1.4)	0 (0)
コレステロール					1 (0.5)	0 (0)
ビリルビン	1 (0.2)	0 (0)	6 (2.0)	5 (1.7)	1 (0.5)	0 (0)
リパーゼ	5 (1.1)	5 (1.1)	4 (1.3)	2 (0.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
血清重炭酸塩値低下	1 (0.2)	0 (0)				
高カリウム血症	1 (0.2)	0 (0)				
高カルシウム血症	1 (0.2)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)
高血糖	1 (0.2)	0 (0)			2 (1.0)	0 (0)
高尿酸血症	1 (0.2)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)		
低アルブミン血症	1 (0.2)	1 (0.2)			1 (0.5)	0 (0)
低カリウム血症	1 (0.2)	1 (0.2)			6 (2.9)	1 (0.5)
低カルシウム血症	1 (0.2)	0 (0)			17 (8.2)	7 (3.4)
低ナトリウム血症	3 (0.7)	2 (0.4)			2 (1.0)	0 (0)
低マグネシウム血症			1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.5)	0 (0)
低リン酸血症			1 (0.3)	0 (0)	3 (1.4)	3 (1.4)
低血糖	1 (0.2)	0 (0)				
代謝/検査−その他			1 (0.3)	1 (0.3)	30 (14.5)	0 (0)
筋骨格/軟部組織	14 (3.1)	2 (0.4)	15 (5.1)	1 (0.3)	17 (8.2)	0 (0)
関節炎	4 (0.9)	2 (0.4)			2 (1.0)	0 (0)
関節機能	2 (0.4)	0 (0)			1 (0.5)	0 (0)
筋脱力（非神経性）−下肢					1 (0.5)	0 (0)
筋脱力（非神経性）−全身	1 (0.2)	0 (0)	2 (0.7)	1 (0.3)	5 (2.4)	0 (0)
軟部組織壊死−下肢			1 (0.3)	0 (0)		

−：グレードの定義なし

CTCAE ver3.0 カテゴリー/用語	腎細胞癌 (N=451)		肝細胞癌 (N=297)		分化型甲状腺癌 (N=207)	
	全グレード n (%)	グレード3以上 n (%)	全グレード n (%)	グレード3以上 n (%)	全グレード n (%)	グレード3以上 n (%)
筋骨格−その他	7 (1.6)	0 (0)	12 (4.0)	0 (0)	8 (3.9)	0 (0)
神経	77 (17.1)	4 (0.9)	21 (7.1)	3 (1.0)	35 (16.9)	3 (1.4)
めまい	4 (0.9)	0 (0)	7 (2.4)	0 (0)	6 (2.9)	0 (0)
気分変動−興奮					1 (0.5)	0 (0)
気分変動−不安	2 (0.4)	1 (0.2)				
気分変動−鬱	5 (1.1)	2 (0.4)			3 (1.4)	0 (0)
記憶障害					3 (1.4)	0 (0)
傾眠	1 (0.2)	0 (0)	2 (0.7)	1 (0.3)		
言語障害	1 (0.2)	0 (0)				
喉頭神経	2 (0.4)	0 (0)				
錯乱			1 (0.3)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)
失神			2 (0.7)	2 (0.7)		
振戦	1 (0.2)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)		
神経障害：運動性	3 (0.7)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	2 (1.0)	0 (0)
神経障害：感覚性	54 (12.0)	1 (0.2)	7 (2.4)	0 (0)	19 (9.2)	1 (0.5)
神経障害：脳神経−第Ⅸ脳神経 咽頭の運動;	1 (0.2)	0 (0)			1 (0.5)	0 (0)
耳、咽頭、舌の知覚						
神経障害：脳神経−第Ⅷ脳神経 聴覚及び平衡感覚	1 (0.2)	0 (0)				
神経障害：脳神経−第Ⅶ脳神経 顔面の運動; 味覚					1 (0.5)	0 (0)
精神病	1 (0.2)	0 (0)				
中枢神経虚血					2 (1.0)	2 (1.0)
認知障害	1 (0.2)	0 (0)				
不随意運動	1 (0.2)	0 (0)				
痙攣			1 (0.3)	1 (0.3)		
神経−その他	6 (1.3)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)
眼球/視覚	3 (0.7)	1 (0.2)	4 (1.3)	0 (0)	8 (3.9)	0 (0)
かすみ目			1 (0.3)	0 (0)	3 (1.4)	0 (0)
なみだ目	1 (0.2)	0 (0)			2 (1.0)	0 (0)
角結膜疾患	1 (0.2)	0 (0)				
角膜炎					1 (0.5)	0 (0)
硝子体出血					1 (0.5)	0 (0)
白内障					1 (0.5)	0 (0)
網膜症	1 (0.2)	1 (0.2)			1 (0.5)	0 (0)
羞明			1 (0.3)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)
眼球−その他			2 (0.7)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)
疼痛	106 (23.5)	6 (1.3)	69 (23.2)	9 (3.0)	88 (42.5)	5 (2.4)
疼痛−胃	1 (0.2)	0 (0)	10 (3.4)	0 (0)	8 (3.9)	0 (0)
疼痛−咽喉/咽頭/喉頭	2 (0.4)	0 (0)	3 (1.0)	0 (0)	13 (6.3)	0 (0)
疼痛−陰嚢					1 (0.5)	0 (0)
疼痛−外耳	1 (0.2)	0 (0)			1 (0.5)	0 (0)
疼痛−肝			1 (0.3)	0 (0)		
疼痛−関節	19 (4.2)	1 (0.2)	5 (1.7)	1 (0.3)	10 (4.8)	0 (0)
疼痛−顔面	1 (0.2)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)		
疼痛−胸部/胸郭−細分類不能	1 (0.2)	0 (0)	2 (0.7)	0 (0)	7 (3.4)	0 (0)
疼痛−胸壁	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)	0 (0)	3 (1.4)	0 (0)
疼痛−胸膜					2 (1.0)	0 (0)
疼痛−筋肉	17 (3.8)	0 (0)	7 (2.4)	0 (0)	9 (4.3)	0 (0)
疼痛−口腔	3 (0.7)	0 (0)	2 (0.7)	0 (0)	6 (2.9)	0 (0)
疼痛−口腔−歯肉			1 (0.3)	0 (0)		
疼痛−喉頭			2 (0.7)	0 (0)	1 (0.5)	0 (0)
疼痛−骨	6 (1.3)	0 (0)	3 (1.0)	1 (0.3)	4 (1.9)	2 (1.0)
疼痛−骨盤					2 (1.0)	0 (0)

−：グレードの定義なし

CTCAE ver3.0 カテゴリー/用語	腎細胞癌 (N=451)		肝細胞癌 (N=297)		分化型甲状腺癌 (N=207)	
	全グレード n (%)	グレード3以上 n (%)	全グレード n (%)	グレード3以上 n (%)	全グレード n (%)	グレード3以上 n (%)
疼痛−四肢	11 (2.4)	1 (0.2)	4 (1.3)	1 (0.3)	20 (9.7)	1 (0.5)
疼痛−歯科/歯/歯周（歯根膜）	2 (0.4)	0 (0)			4 (1.9)	0 (0)
疼痛−腫瘍痛	4 (0.9)	2 (0.4)				
疼痛−食道					1 (0.5)	0 (0)
疼痛−心臓					1 (0.5)	0 (0)
疼痛−心膜					1 (0.5)	0 (0)
疼痛−神経痛/末梢神経	2 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)		
疼痛−腎臓					1 (0.5)	0 (0)
疼痛−中耳	1 (0.2)	0 (0)				
疼痛−腸	1 (0.2)	0 (0)				
疼痛−頭皮	3 (0.7)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	10 (4.8)	0 (0)
疼痛−頭部/頭痛	27 (6.0)	0 (0)	13 (4.4)	0 (0)	16 (7.7)	0 (0)
疼痛−乳房	1 (0.2)	0 (0)				
疼痛−尿道			1 (0.3)	0 (0)		
疼痛−背部	7 (1.6)	0 (0)	3 (1.0)	1 (0.3)	5 (2.4)	0 (0)
疼痛−皮膚	2 (0.4)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	6 (2.9)	0 (0)
疼痛−腹部−細分類不能	18 (4.0)	0 (0)	24 (8.1)	6 (2.0)	19 (9.2)	1 (0.5)
疼痛−疼痛−細分類不能					3 (1.4)	0 (0)
疼痛−肛門			1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.5)	1 (0.5)
疼痛−腟					1 (0.5)	0 (0)
疼痛−頸部			1 (0.3)	1 (0.3)	2 (1.0)	0 (0)
疼痛−その他	10 (2.2)	1 (0.2)	4 (1.3)	0 (0)	11 (5.3)	1 (0.5)
肺/上気道	29 (6.4)	3 (0.7)	28 (9.4)	2 (0.7)	32 (15.5)	2 (1.0)
咳	8 (1.8)	1 (0.2)	3 (1.0)	1 (0.3)	7 (3.4)	0 (0)
気管支痙攣	1 (0.2)	0 (0)				
吃逆			1 (0.3)	0 (0)		
呼吸困難	10 (2.2)	1 (0.2)	6 (2.0)	1 (0.3)	7 (3.4)	1 (0.5)
声の変化	9 (2.0)	0 (0)	17 (5.7)	0 (0)	20 (9.7)	1 (0.5)
肺臓炎	2 (0.4)	1 (0.2)				
鼻腔/副鼻腔の反応	3 (0.7)	0 (0)			2 (1.0)	0 (0)
無気肺	1 (0.2)	0 (0)				
肺−その他	1 (0.2)	0 (0)	2 (0.7)	0 (0)	2 (1.0)	0 (0)
腎/泌尿生殖器	2 (0.4)	0 (0)	2 (0.7)	1 (0.3)	2 (1.0)	0 (0)
腎不全			1 (0.3)	1 (0.3)		
尿失禁	1 (0.2)	0 (0)				
頻尿	1 (0.2)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	2 (1.0)	0 (0)
二次性悪性腫瘍					4 (1.9)	4 (1.9)
二次性悪性腫瘍（悪性腫瘍の治療によると思われるもの）					4 (1.9)	4 (1.9)
性/生殖機能	12 (2.7)	1 (0.2)	2 (0.7)	0 (0)	8 (3.9)	0 (0)
月経不順	1 (0.2)	0 (0)			3 (1.4)	0 (0)
女性化乳房	3 (0.7)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)		
性欲	1 (0.2)	—				
乳頭/乳輪			1 (0.3)	0 (0)		
勃起障害	5 (1.1)	0 (0)			1 (0.5)	0 (0)
膣炎	1 (0.2)	0 (0)				
腟乾燥					3 (1.4)	—
腟粘膜炎	1 (0.2)	1 (0.2)			1 (0.5)	0 (0)
腟分泌物（非感染性）					1 (0.5)	—
症候群	5 (1.1)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	4 (1.9)	0 (0)
感冒様症候群	5 (1.1)	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	4 (1.9)	0 (0)

−：グレードの定義なし

CTCAE ver3.0 カテゴリー/用語	腎細胞癌 （N=451）		肝細胞癌 （N=297）		分化型甲状腺癌 （N=207）	
	全グレード n（%）	グレード3以上 n（%）	全グレード n（%）	グレード3以上 n（%）	全グレード n（%）	グレード3以上 n（%）
血管	3（0.7）	1（0.2）	5（1.7）	3（1.0）	2（1.0）	0（0）
血栓症/血栓/塞栓症			1（0.3）	1（0.3）		
血栓症/塞栓症（血管内挿入）	1（0.2）	1（0.2）				
静脈炎	1（0.2）	－	1（0.3）	－	2（1.0）	－
動脈損傷−下肢			1（0.3）	0（0）		
内臓動脈虚血			1（0.3）	1（0.3）		
末梢動脈虚血	1（0.2）	0（0）	1（0.3）	1（0.3）		
血管−その他	1（0.2）	0（0）				
その他			2（0.7）	1（0.3）		
その他			2（0.7）	1（0.3）		

注：v3.0で元帳票記載の用語を採用

−：グレードの定義なし

グレード5（死亡）

（腎細胞癌）

「心筋虚血/心筋梗塞」（CTCAE用語では「心臓虚血/心筋梗塞」）がネクサバール群で1例報告された。この1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日後に死亡に至った。

（肝細胞癌）

「消化管出血－静脈瘤（食道）」がネクサバール群で1例報告された。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、同日に死亡に至った。

「消化管出血－腹部－細分類不能」がネクサバール群で1例報告された。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、同日に死亡に至った。

「腎不全」がネクサバール群で1例報告された。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、同日に死亡に至った。

「内臓動脈虚血」がネクサバール群で1例報告された。本症例では、本剤を約2ヵ月間投与した後に重篤な腸間膜虚血を発症し、その11日後に死亡に至った。

（分化型甲状腺癌）

「CTCAE用語に該当しない死亡－死亡－細分類不能」がネクサバール群で1例報告された。本症例では、本剤投与開始から427日後に死亡に至った。本事象は、MedDRA（ICH国際医薬用語）第15.1版では「心筋梗塞」に分類された。

6) 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[59)]

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PS 0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PS 1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PS 1に比べて、PS 0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、PS 0ではPS 1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）

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)
瘙痒症	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)

②腎機能別の副作用発現頻度[60)]

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相臨床試験及び海外第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. 10. (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。

③肝機能別の副作用発現頻度[61)]

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患者及び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患者及び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。

④前治療のレジメン数別の副作用発現頻度[62)]

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）

CTCAE ver3.0 用語	前治療 レジメン数	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)
瘙痒症	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)

⑤併用薬別の副作用発現頻度[63)]

腎細胞癌に対する国内第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

及び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。

⑥局所進行又は転移性の分化型甲状腺癌患者を対象とした部分集団解析[64)]

a)組織型別の副作用発現頻度

国際共同第Ⅲ相試験（試験14295）における分化型甲状腺癌の組織型別にサブグループ解析を実施した。

ソラフェニブ群207例のうち、乳頭癌は117例、ヒュルトレ細胞癌は37例、濾胞癌は12例、低分化癌は22例であった。有害事象の発現率は、組織型により臨床的に意味のある差はないと考えられた。

組織型別の有害事象の発現率

	ソラフェニブ（N＝207）			
	乳頭癌 （n＝117） n（%）	ﾋｭﾙﾄﾚ細胞癌 （n＝37） n（%）	濾胞癌 （n＝12） n（%）	低分化癌 （n＝22） n（%）
全有害事象	116（99.1）	37（100.0）	11（91.7）	22（100.0）
グレード3	62（53.0）	22（59.5）	6（50.0）	13（59.1）
グレード4	15（12.8）	3（8.1）	1（8.3）	4（18.2）
グレード5（死亡）	5（4.3）	1（2.7）	2（16.7）	2（9.1）
重篤	37（31.6）	15（40.5）	5（41.7）	10（45.5）
投与中止	21（17.9）	6（16.2）	3（25.0）	2（9.1）
用量調整	92（78.6）	27（73.0）	9（75.0）	18（81.8）
薬剤に関連する全有害事象	113（96.6）	37（100.0）	11（91.7）	21（95.5）
グレード3	58（49.6）	18（48.6）	6（50.0）	12（54.5）
グレード4	7（6.0）	1（2.7）	1（8.3）	2（9.1）
グレード5（死亡）	0	1（2.7）	0	0
重篤	9（7.7）	8（21.6）	2（16.7）	2（9.1）
投与中止	17（14.5）	5（13.5）	1（8.3）	1（4.5）
用量調整	83（70.9）	24（64.9）	7（58.3）	14（63.6）
疾患関連の有害事象	83（70.9）	28（75.7）	11（91.7）	18（81.8）

b)副甲状腺機能低下症の既往の影響

国際共同第Ⅲ相試験（試験14295）における副甲状腺機能低下症の既往の有無により、サブグループ解析を実施した。ソラフェニブ群207例のうち、既往ありが14例、既往なしが193例であった。

ソラフェニブ群で副甲状腺機能低下症の既往歴を有する被験者数が少ないにもかかわらず、本剤と関連のある低カルシウム血症の発現率は、既往のない被験者よりも高かった（既往あり28.6%、既往なし5.2%）。一方、プラセボ群では既往の有無で低カルシウム血症の発現率に差がなかった（既往あり4.8%、既往なし0.5%）ことから、副甲状腺機能低下症の既往歴がソラフェニブ投与による有害事象発現のリスクを上昇させている可能性が示唆された。

９．臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

10. 過量投与

設定されていない。

（参考）

国内第Ⅰ相試験では600mg 1日2回までの用量（1日1,200mg）が、海外第Ⅰ相試験では800mg 1日2回までの用量（1日1,600mg）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。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

【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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

該当資料なし

(2) 非臨床試験に基づく情報

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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[65)~67)]。

【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^2/日に相当）以上で黄体の中心壊死がみられ、25mg/kg/日（150mg/m^2/日に相当、体表面積当りに換算した臨床用量500mg/m^{2}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、精嚢腺、卵巣及び子宮の発育遅滞が認められた[65)]。なお、1及び5mg/kg（6及び30mg/m^{2}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^2/日に相当）で卵胞の成熟抑制が認められた[66)]。イヌでも12ヵ月間投与試験の30mg/kg/日（600mg/m^2/日に相当）以上で精巣の精細管変性がみられ、60mg/kg/日（1,200mg/m^2/日に相当）で精巣上体の精子減少が認められた[67)]。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

１．薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験

ラット及びイヌを用いた*in vivo*及び*in vitro*試験により安全性薬理試験を実施した[68]。

1) 心血管系及び呼吸器に及ぼす影響

・ *in vitro* hERGチャネルアッセイで、1～10μM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、対照群と有意差はなかった（p>0.05：one-way ANOVA with Dunnett多重比較検定）。

・ 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_{90}がわずかに延長し、ソラフェニブ10μMでは延長した（p<0.05：oneway ANOVA with Dunnett多重比較検定）。

・ 麻酔イヌにソラフェニブ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、自発運動量、体温、痙攣誘発、抗痙攣作用、鎮痛作用及びヘキ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。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

２．毒性試験

(1) 単回投与毒性試験[69)]

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）

(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	投与法	無毒性量
4週間投与、 4週間回復[65)]	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[66)]	1、5、25mg/kg 1日1回経口投与	1mg/kg/日未満
6ヵ月間投与[70)]	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群の雌）、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）、腎臓の好塩基性尿細管・尿細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）。

イヌに対する反復投与毒性試験

試験期間	投与法	無毒性量
4週間投与、 4週間回復[53)]	10、30、60mg/kg 1日2回経口投与	10mg/kg/日未満
13週間投与[71)]	10、30、60mg/kg 1日1回経口投与	10mg/kg/日未満
12ヵ月間投与[67)]	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）、大腿骨骨髄の低細胞（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）。

(3) 遺伝毒性試験（マウス）

遺伝毒性[72)]

細菌を用いた復帰突然変異試験では、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は、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。マウス小核試験では陰性であった。

(4) がん原性試験

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た抗悪性腫瘍薬であることから実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験（ラット、ウサギ）

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並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[51)]

ソラフェニブ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例で膣の赤色排泄物、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。

ウサギ胚・胎児発生に関する試験[52)]

ソラフェニブ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（頚椎体及び前頭骨）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/日未満、胚・胎児発生で1mg/kg/日と判断された。

(6) 局所刺激性試験（ウサギ、マウス）

局所刺激性試験[73)]

ウサギを用いた皮膚刺激性試験では、皮膚の紅斑、痂疲及び浮腫などの所見は認められなかった。ウサギを用いた眼刺激性試験では、角膜、虹彩及び結膜で不透明化や赤色化を認めなかった。また、マウスを用いた局所リンパ節試験では、耳重量、耳腫脹、リンパ節重量及び細胞数ともに、溶媒のみを塗布した対照群と顕著な差を認めなかった。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

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、処方箋医薬品[注)]

注）注意−医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ソラフェニブトシル酸塩　劇薬

２．有効期間

36ヵ月

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意

〈PTP包装〉

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。

５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

６．同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

７．国際誕生年月日

2005年12月20日（米国）

８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2008年1月25日

製造販売一部変更承認年月日：2009年5月20日（効能又は効果の追加）

2014年6月20日（効能又は効果の追加）

2016年2月29日（効能又は効果の一部変更）

承認番号：22000AMX00014000

薬価基準収載年月日：2008年4月18日

販売開始年月日：2008年4月18日

９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能又は効果の追加：2009年5月20日

追加された効能又は効果：切除不能な肝細胞癌

効能又は効果の追加：2014 年 6 月 20 日

追加された効能又は効果：根治切除不能な分化型甲状腺癌

効能又は効果の一部変更：2016年2月29日

一部変更された効能又は効果：根治切除不能な甲状腺癌

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」及び「切除不能な肝細胞癌」

再審査結果通知年月日：2019年3月14日

本剤の「効能又は効果、用法及び用量等のいずれの承認内容も変更の必要なし」との再審査結果が公示された。

11. 再審査期間

「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」及び「切除不能な肝細胞癌」

8年：2008年1月25日～2016年1月24日（終了）

「根治切除不能な分化型甲状腺癌」

10年：2014年6月20日～2024年6月19日（終了）

「根治切除不能な甲状腺癌」

残余期間：2016年2月29日～2024年6月19日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は投薬期間に関する制限は定められていない

13. 各種コード

【56錠（28錠×2）包装】

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
ネクサバール錠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

【60錠（10錠×6）包装】

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
ネクサバール錠200mg	1182231010201	4291017F1025	620006778

YJコード　4291017F1025

統一商品コード　341114251

JAN（バー）コード　4987341114251

RSS（バー）コード　14987341114258

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI．文　献

1．引用文献

番号	書　誌　事　項	PMID	CTD番号
1）	Akaza, H. et al. : Jpn J Clin Oncol. 2007; 37(10), 755-762	17951335	
2）	Escudier, B. et al. : N Engl J Med. 2007; 356(2), 125-134	17215530	
3）	Llovet, J.M. et al. : N Engl J Med. 2008; 359(4), 378-390	18650514	
4）	Brose, M.S. et al. : Lancet. 2014; 384(9940), 319-328	24768112	
5）	バイエル薬品社内資料［甲状腺未分化癌及び甲状腺髄様癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験］（承認時評価資料）		2.7.6.1‡
6）	Minami, H. et al. : Cancer Sci. 2008; 99(7), 1492-1498	18477034	
7）	バイエル薬品社内資料［食事の影響を検討した海外第I相臨床試験］（承認時評価資料）		2.7.1.2.3*
8）	バイエル薬品社内資料［薬物動態（100mg 1日2回投与・200mg 1日2回投与）］（承認時評価資料）		2.7.2.2.1.1*
9）	バイエル薬品社内資料［薬物動態（400mg 1日2回投与・600mg 1日2回投与）］（承認時評価資料）		2.7.2.2.1.2*
10）	Ratain, M.J. et al. : J Clin Oncol. 2006; 24(16), 2505-2512	16636341	
11）	Escudier, B. et al. : J Clin Oncol. 2009; 27(20), 3312-3318	19451442	
12）	バイエル薬品社内資料［腎細胞癌患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験］（承認時評価資料）		2.7.6.11*
13）	バイエル薬品社内資料［肝細胞癌患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験］（承認時評価資料）		2.7.6.9#
14）	バイエル薬品社内資料［分化型甲状腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験］（承認時評価資料）		2.7.6.1†
15）	Kudo, M. et al. : Eur J Cancer. 2011; 47(14), 2117-2127	21664811	
16）	バイエル薬品社内資料［肝細胞癌患者を対象とした市販後の国際共同第Ⅲ相臨床試験］		
17）	Bruix, J. et al. : Lancet Oncol. 2015; 16(13), 1344-1354	26361969	
18）	Wilhelm, S. et al. : Cancer Research. 2004; 64(19), 7099-7109	15466206	
19）	Liu, L. et al. : Cancer Research. 2006; 66(24), 11851-11858	17178882	
20）	Carlomagno, F. et al. : J Natl Cancer Inst. 2006; 98(5), 326-334	16507829	
21）	Plaza-Menacho, I. et al. : J Biol Chem. 2007; 282(40), 29230-29240	17664273	
22）	Chang, Y.S. et al. : Cancer Chemother Pharmacol. 2007; 59(5), 561-574	17160391	
23）	Henderson, Y.C. et al. : Clin Cancer Res. 2008; 14(15), 4908-4914	18676765	
24）	Lathia, C. et al. : Cancer Chemother Pharmacol. 2006; 57(5), 685-692	16133532	
25）	バイエル薬品社内資料［薬物相互作用（外国人）］(2005)（承認時評価資料）		2.7.2.2.4.2*
26）	Siu, L.L. et al. : Clin Cancer Res. 2006; 12(1), 144-151	16397036	
27）	Kupsch, P. et al. : Clin Colorectal Cancer. 2005; 5(3), 188-196	16197622	
28）	バイエル薬品社内資料［ドキソルビシンとの相互作用］（承認時評価資料）		2.7.2.2.4.3.3*
29）	Mross, K. et al. : Eur J Cancer. 2007; 43(1), 55-63	17095207	
30）	バイエル薬品社内資料［ドセタキセルとの相互作用］（承認時評価資料）		2.7.2.2.4.2.1#

＊：2008年1月25日：製造販売承認時（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌）CTD

＃：2009年5月20日：効能又は効果の追加時（切除不能な肝細胞癌）CTD

†：2014年6月20日：効能又は効果の追加時（根治切除不能な分化型甲状腺癌）CTD

‡：2016年2月29日：効能又は効果の一部変更時（根治切除不能な甲状腺癌）CTD

31) バイエル薬品社内資料［5-FU/LCVとの併用試験］（承認時評価資料）　2.7.6.4#
32) バイエル薬品社内資料［インターフェロンαとの併用試験］（承認時評価資料）　2.7.6.5#
33) バイエル薬品社内資料［ダカルバジンとの併用試験］（承認時評価資料）　2.7.6.6#
34) バイエル薬品社内資料［マウス、ラット、イヌにおける吸収・薬物動態］（承認時評価資料）　2.6.4.3.1*
35) バイエル薬品社内資料［薬物動態を検討した海外第I相臨床試験］（承認時評価資料）　2.7.2.2.3.1*
36) バイエル薬品社内資料［ラットにおける定量的組織分布］（承認時評価資料）　2.6.4.4.2.2*
37) バイエル薬品社内資料［胎盤への移行性］（承認時評価資料）　2.6.4.4.3*
38) バイエル薬品社内資料［乳汁への移行性］（承認時評価資料）　2.6.4.6.3*
39) バイエル薬品社内資料［蛋白結合］（承認時評価資料）　2.6.4.4.1*
40) バイエル薬品社内資料［代謝］（承認時評価資料）　2.6.4.5*
41) バイエル薬品社内資料［代謝物の薬理作用］（承認時評価資料）　2.6.2.2.4*
42) バイエル薬品社内資料［代謝物の腫瘍増殖抑制効果］（承認時評価資料）　2.6.2.2.5*
43) Furuse, J. et al. : Cancer Sci. 2008; 99(1), 159-165　17953709
44) バイエル薬品社内資料［総ビリルビンと曝露量の関係］（承認時評価資料）　2.7.2.3.3.5*
45) バイエル薬品社内資料［クレアチニン・クリアランスと曝露量の関係］（承認時評価資料）　2.7.6.7*
46) バイエル薬品社内資料［民族と曝露量の関係］（承認時評価資料）　2.7.2.3.3.6*
47) バイエル薬品社内資料［内因性要因を検討した海外第I相臨床試験（民族間薬物動態）］（承認時評価資料）　2.7.6.1#
48) バイエル薬品社内資料［年齢と曝露量の関係］（承認時評価資料）　2.7.2.3.3.1*
49) バイエル薬品社内資料［性別と曝露量の関係］（承認時評価資料）　2.7.2.3.3.2*
50) バイエル薬品社内資料［体重と曝露量の関係］（承認時評価資料）　2.7.2.3.3.3*
51) バイエル薬品社内資料［生殖発生毒性試験（ラット）］（承認時評価資料）　2.6.6.6.1*
52) バイエル薬品社内資料［生殖発生毒性試験（ウサギ）］（承認時評価資料）　2.6.6.6.2*
53) バイエル薬品社内資料［反復投与毒性試験（イヌ・4週間投与）］（承認時評価資料）　2.6.6.3.2.1*
54) バイエル薬品社内資料［リファンピシンとの相互作用］（承認時評価資料）　2.7.2.2.4.1#
55) バイエル薬品社内資料［ワルファリンとの相互作用］（承認時評価資料）　2.7.2.3.4.2.2*
56) Awada, A. et al. : J Clin Pharmacol. 2011; 51(12), 1674-1684　21209247

＊：2008年1月25日：製造販売承認時（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌）CTD

＃：2009年5月20日：効能又は効果の追加時（切除不能な肝細胞癌）CTD

57) バイエル薬品社内資料［フラジオマイシンとの相互作用］（承認時評価資料）　2.7.6.14†
58) NDBを用いた調査結果の概要（VEGF/VEGFR阻害作用を有する薬剤の動脈解離に関するリスク評価）：https://www.pmda.go.jp/files/000266521.pdf
59) バイエル薬品社内資料［ベースライン特性別にみた有害事象－ECOG PS－］（承認時評価資料）　2.7.4.2.1.1.4.1*
60) バイエル薬品社内資料［ベースライン特性別にみた有害事象－腎機能－］（承認時評価資料）　2.7.4.2.1.1.4.2*
61) バイエル薬品社内資料［ベースライン特性別にみた有害事象－肝機能－］（承認時評価資料）　2.7.4.2.1.1.4.3*
62) バイエル薬品社内資料［ベースライン特性別にみた有害事象－前治療のレジメン－］（承認時評価資料）　2.7.4.2.1.1.4.4*
63) バイエル薬品社内資料［ベースライン特性別にみた有害事象－併用薬－］（承認時評価資料）　2.7.4.2.1.1.4.5*
64) バイエル薬品社内資料［有害事象の部分集団解析－組織型別・副甲状腺機能低下症の既往の有無別］（承認時評価資料）　2.7.4.2.1.10.7† 2.7.4.2.1.10.8†
65) バイエル薬品社内資料［反復投与毒性試験（ラット・4週間投与）］（承認時評価資料）　2.6.6.3.1.1*
66) バイエル薬品社内資料［反復投与毒性試験（ラット・13週間投与）］（承認時評価資料）　2.6.6.3.1.2*
67) バイエル薬品社内資料［反復投与毒性試験（イヌ・12ヵ月間投与）］（承認時評価資料）　2.6.6.3.2.3*
68) バイエル薬品社内資料［安全性薬理試験］（承認時評価資料）　2.6.2.4*
69) バイエル薬品社内資料［単回投与毒性試験（ラット、マウス、イヌ）］（承認時評価資料）　2.6.6.2*
70) バイエル薬品社内資料［反復投与毒性試験（ラット・6ヵ月間投与）］（承認時評価資料）　2.6.6.3.1.3*
71) バイエル薬品社内資料［反復投与毒性試験（イヌ・13週間投与）］（承認時評価資料）　2.6.6.3.2.2*
72) バイエル薬品社内資料［遺伝毒性試験（マウス）］（承認時評価資料）　2.6.6.4*
73) バイエル薬品社内資料［局所刺激性試験（ウサギ、マウス）］（承認時評価資料）　2.6.6.7*

＊：2008年1月25日：製造販売承認時（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌）CTD

†：2014年6月20日：効能又は効果の追加時（根治切除不能な分化型甲状腺癌）CTD

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

本剤は、100ヵ国以上の国で承認されている。（2019年8月末日時点）

腎細胞癌： 100ヵ国以上の国で承認

肝細胞癌： 100ヵ国以上の国で承認

甲状腺癌*： 100ヵ国以上の国で承認

＊日本以外で、甲状腺髄様癌及び甲状腺未分化癌に対する承認申請は行われていない。

本剤の海外での承認状況は以下のとおりである。（2023年8月時点）

米国（2005年12月20日承認）

会社名：米国・バイエル社

販売名：Nexavar

剤形・含量：フィルムコーティング錠・200mg

効能又は効果

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Hepatocellular Carcinoma

NEXAVAR® is indicated for the treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC).

1.2 Renal Cell Carcinoma

NEXAVAR is indicated for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (RCC).

1.3 Differentiated Thyroid Carcinoma

NEXAVAR is indicated for the treatment of patients with locally recurrent or metastatic, progressive, differentiated thyroid carcinoma (DTC) that is refractory to radioactive iodine treatment.

用法及び用量

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

The recommended dosage of NEXAVAR is 400 mg orally twice daily without food (at least 1 hour before or 2 hours after a meal) until the patient is no longer clinically benefiting from therapy or until unacceptable toxicity.

2.2 Dosage Modifications for Adverse Reactions

Recommended Dosage Modifications

The recommended dosage modifications for adverse reactions are provided in Tables 1, 2, and 3.

Table 1: Recommended Dose Reductions for Adverse Reactions

Dose Reduction	Hepatocellular Carcinoma and Renal Cell Carcinoma	Differentiated Thyroid Carcinoma
First Dose Reduction	400 mg orally once daily	400 mg orally in the morning and 200 mg orally in the evening about 12 hours apart OR 200 mg orally in the morning and 400 mg orally in the evening about 12 hours apart
Second Dose Reduction	200 mg orally once daily OR 400 every other day	200 mg orally twice daily
Third Dose Reduction	None	200 mg orally once daily

Table 2: Recommended Dosage Modifications of NEXAVAR for Adverse Reactions

Adverse Reaction	**Severity**[1]	**NEXAVAR Dosage Modification**
Cardiovascular Events ***[see Warnings and Precautions (5.1)]***		
Cardiac Ischemia and/or Infarction	Grade 2 and above	Permanently discontinue.
Congestive Heart Failure	Grade 3	Interrupt[2] until Grade 1 or less, resume at reduced dose by 1 dose level.[3]
	Grade 4	Permanently discontinue.
Hemorrhage *[see Warnings and Precautions (5.2)]*	Grade 2 and above requiring medical intervention	Permanently discontinue.
Hypertension *[see Warnings and Precautions (5.3)]*	Grade 2 (symptomatic/persistent) OR Grade 2 symptomatic increase by greater than 20 mm Hg (diastolic) or greater than 140/90 mm Hg if previously within normal limits OR Grade 3	Interrupt until symptoms resolve and diastolic blood pressure less than 90 mm Hg, then resume at reduced dose by 1 dose level.[3] If needed, reduce another dose level.[3]
	Grade 4	Permanently discontinue.
Gastrointestinal Perforation [see Warnings and Precautions (5.5)]	Any grade	Permanently discontinue.
QT Interval Prolongation *[see Warnings and Precautions (5.9)]*	Greater than 500 milliseconds OR Increase from baseline of 60 milliseconds or greater	Interrupt and correct electrolyte abnormalities (magnesium, potassium, calcium). Use medical judgement before restarting.
Drug-Induced Liver Injury *[see Warnings and Precautions (5.10)]*	Grade 3 ALT or higher in the absence of another cause[4] OR AST/ALT greater than 3 × upper limit normal (ULN) with bilirubin greater than 2 × ULN in the absence of another cause[4]	Permanently discontinue.
Non-hematological toxicities *[see Adverse Reactions (6.1)]*	Grade 2	Continue treatment at reduced dose by 1 dose level.
	Grade 3	
	1st occurrence	Interrupt until Grade 2 or less, then resume at reduced dose by 1 dose level.
	No improvement within 7 days OR 2nd or 3rd occurrence	Interrupt until Grade 2 or less, then resume at reduced dose by 2 dose levels.

	4th occurrence	Interrupt until Grade 2 or less, then resume at reduced dose by 2 dose levels for HCC and RCC or 3 dose levels for DTC.
	Grade 4	Permanently discontinue.

[1] Adverse reactions graded according to National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0 (NCI CTCAE v3.0).
[2] If no recovery after 30 day interruption, discontinue treatment unless the patient is deriving clinical benefit.
[3] If more than 2 dose reductions are required, permanently discontinue treatment.
[4] In addition, any grade increased alkaline phosphatase in the absence of known bone pathology and Grade 2 or worse increased bilirubin; any 1 of the following: INR of 1.5 or greater, ascites and/or encephalopathy in the absence of underlying cirrhosis or other organ failure considered to be due to drug-induced liver injury.

Table 3: Recommended Dosage Modifications for Dermatologic Toxicities

Dermatologic Toxicity Grade	**Occurrence**	**NEXAVAR Dosage Modification**	
		Hepatocellular and Renal Cell Carcinoma	**Differentiated Thyroid Carcinoma**
Grade 2: Painful erythema and swelling of the hands or feet and/or discomfort affecting the patient's normal activities	1st occurrence	Continue NEXAVAR and consider topical therapy for symptomatic relief. If no improvement within 7 days, see below.	Decrease NEXAVAR to 600 mg daily. If no improvement within 7 days, see below.
	No improvement within 7 days at reduced dose OR 2nd and 3rd occurrence	Interrupt NEXAVAR until resolved or improved to Grade 0 to 1.	Interrupt NEXAVAR until completely resolved or improved to Grade1.
		When resuming treatment, decrease dose by 1 dose level.	When resuming treatment, decrease dose by 1 dose level for 2nd occurrence and 2 doses levels for 3rd occurrence.
	4th occurrence	Discontinue NEXAVAR treatment.	
Grade 3: Moist desquamation, ulceration, blistering, or severe pain of the hands or feet, resulting in inability to work or	1st occurrence	Interrupt NEXAVAR until resolved or improved to Grade 0 to 1	Interrupt NEXAVAR until completely resolved or improved to Grade 1.
		When resuming treatment, decrease dose by 1 dose level.	When resuming treatment, decrease dose by 1 dose level.

perform activities of daily living	2nd occurrence	Interrupt NEXAVAR until resolved or improved to Grade 0 to 1	Interrupt NEXAVAR until completely resolved or improved to Grade 1.
		When resuming treatment, decrease dose by 1 dose level.	When resuming treatment, decrease dose by 2 dose levels.
	3rd occurrence	Discontinue NEXAVAR treatment.	

Following improvement of Grade 2 or 3 dermatologic toxicity to Grade 0 or 1 for at least 28 days on a reduced dose of NEXAVAR, the dose of NEXAVAR may be increased 1 dose level from the reduced dose. Approximately 50% of patients requiring a dose reduction for dermatologic toxicity are expected to meet these criteria for resumption of the higher dose and roughly 50% of patients resuming the previous dose are expected to tolerate the higher dose (that is, maintain the higher dose level without recurrent Grade 2 or higher dermatologic toxicity).

２．海外における臨床支援情報
妊婦への投与に関する情報

米国添付文書上の記載

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
Risk Summary
Based on findings from animal studies and its mechanism of action *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*., NEXAVAR may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data in pregnant women to inform a drug-associated risk. In animal reproduction studies, oral administration of sorafenib to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis resulted in embryo-fetal toxicities at maternal exposures that were significantly lower than human exposures at the recommended dose of 400 mg twice daily *(see Data)*. Advise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk to a fetus.
The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.
Data
Animal Data
In animal reproduction studies, sorafenib was teratogenic and induced embryo-fetal toxicity (including increased post-implantation loss, resorptions, skeletal retardations, and retarded fetal weight) when administered orally to pregnant rats and rabbits during the period of organogenesis. The effects occurred at doses considerably below the recommended human dose of 400 mg twice daily (approximately 500 mg/m^2/day on a body surface area basis). Adverse intrauterine development effects were seen at doses >0.2 .mg/kg/day (1.2 mg/m^2/day) in rats and ≥0.3 mg/kg/day (≥3.6 mg/m^2/day) in rabbits. These doses result in exposures (AUC) that are approximately 0.008 times the AUC in patients at the recommended dose.

オーストラリア分類：D（2025年8月）

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.

日本の電子添文の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通り。

本邦における使用上の注意

9.4 生殖能を有する者 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。［9.5参照］ **9.5 妊婦** 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。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[51),52)]。［2.2、9.4参照］ **9.6 授乳婦** 授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット、経口投与）で乳汁中へ移行することが報告されている。

小児等への投与に関する情報

米国添付文書上の記載

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS **8.2 Lactation** Risk Summary There are no data on the presence of sorafenib or its metabolites in human milk, or its effects on the breast-fed child or on milk production. Sorafenib was present in milk of lactating rats *(see Data)*. Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed child from NEXAVAR, advise women not to breastfeed during treatment with NEXAVAR and for 2 weeks after the last dose. Data *Animal Data* Following administration of radiolabeled sorafenib to lactating Wistar rats, approximately 27% of the radioactivity was secreted into milk. The milk to plasma AUC ratio was approximately 5:1.

日本の電子添文の「9.6 授乳婦」「9.7 小児等」の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書とは異なる。

本邦における使用上の注意

9.6 授乳婦 授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット、経口投与）で乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。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[53)]。

XⅢ．備　考

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

２．その他の関連資料

医療従事者向け資材：

適正使用ガイド（腎細胞癌、肝細胞癌、甲状腺癌）

バイエル薬品株式会社　医療関係者向けホームページ　https://pharma-navi.bayer.jp/　参照

専用アプリ「添文ナビ®」で下記バーコードを読み取ると、最新の電子添文等を閲覧できます。

ネクサバール錠
電子添文

(01)14987341107540

「添文ナビ®」の使い方は下記URLをご参照ください。

https://www.gs1jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf

---

製造販売元［文献請求先及び問い合わせ先］

バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

https://pharma.bayer.jp

［コンタクトセンター］

0120-106-398

<受付時間> 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く）

PP-NEX-JP-1015-23-09

(202510) NEX-0.03(SZ/HH)

資材記号 NEX252804