

日本標準商品分類番号：874291

医薬品リスク管理計画対象製品

総合製品情報概要

2025年2月改訂



抗悪性腫瘍剤 / キナーゼ阻害剤

 **ネクサバル[®]錠200mg**

Nexavar[®] tablets 200mg ソラフェニブトシル酸塩錠 薬価基準収載

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

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。

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
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]

バイエル薬品株式会社

INDEX

| | |
|-------------------------------------|----|
| 開発の経緯 | 2 |
| 特徴 | 3 |
| 製品情報 | 5 |
| 1. 警告 | 5 |
| 2. 禁忌 | 5 |
| 3. 組成・性状 | 5 |
| 4. 効能又は効果 | 6 |
| 5. 効能又は効果に関連する注意 | 6 |
| 6. 用法及び用量 | 6 |
| 7. 用法及び用量に関連する注意 | 7 |
| 8. 重要な基本的注意 | 9 |
| 9. 特定の背景を有する患者に関する注意 | 9 |
| 10. 相互作用 | 10 |
| 11. 副作用 | 11 |
| 14. 適用上の注意 | 12 |
| 15. その他の注意 | 12 |
| 臨床成績 | 13 |
| 腎細胞癌における臨床成績 | 13 |
| 1. 国内第Ⅱ相臨床試験成績 | 13 |
| 2. 海外第Ⅲ相臨床試験成績(海外データ) | 19 |
| 肝細胞癌における臨床成績 | 27 |
| 1. 国内第Ⅰ相臨床試験成績 | 27 |
| 2. 海外第Ⅲ相臨床試験成績(海外データ) | 29 |
| 甲状腺癌における臨床成績 | 37 |
| 1. 国際共同第Ⅲ相臨床試験成績(分化型甲状腺癌) | 37 |
| 2. 国内第Ⅱ相臨床試験成績(甲状腺髄様癌) | 43 |
| 副作用集計 | 47 |
| 薬物動態 | 65 |
| 1. 単回・反復投与時の血漿中濃度 | 65 |
| 2. 吸収 | 66 |
| 3. 分布 | 68 |
| 4. 代謝 | 69 |
| 5. 排泄 | 69 |
| 薬効薬理 | 70 |
| 1. 作用機序 | 70 |
| 2. 非臨床試験 | 73 |
| 安全性薬理試験及び毒性試験 | 82 |
| 1. 安全性薬理試験 | 82 |
| 2. 毒性試験 | 83 |
| 有効成分に関する理化学的知見 | 85 |
| 製剤学的事項 | 86 |
| 取扱い上の注意 | 87 |
| 包装 | 87 |
| 関連情報 | 88 |
| 主要文献 | 89 |
| 製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む) | 90 |

開発の経緯

ネクサバル錠200mg(一般名ソラフェニブトシル酸塩:以下ネクサバル)は、ドイツバイエル社とオニクス・ファーマシューティカル社で共同開発された、腫瘍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す。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なとされる血管新生に関わる受容体型チロシンキナーゼ(RTK)であるVEGFR及びPDGFRのチロシンキナーゼ活性を阻害しました(*in vitro*)。さらに、RTKであるRET、FLT-3及びc-KITも阻害しました(*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ました。

ネクサバルは、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月に承認を取得しました。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月に承認を取得しました。

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月に承認を取得しました。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ました。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ました。

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ました。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ました。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ました。

*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ません。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見/製剤学的事項

取扱い上の注意/包装/関連情報/主要文献/
製造販売業者の氏名/は名称及び住所

特徴

- 1 | ネクサバルは、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す。〈p6参照〉
- 2 | ネクサバルは、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します。
●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ました (*in vitro*)。〈p73参照〉
- 3 | ネクサバルは、1日2回経口投与の錠剤です。〈p6参照〉
- 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しました (海外データ)。〈p19～24参照〉
*1: 中間解析時点においてPFSの延長が認められた[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ル群にクロスオーバーされています。
- 5 | 全身治療歴のある根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験において、ネクサバル投与時の奏効率(CR+PR)は12.4%でした。〈p13～16参照〉
- 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ル群の優越性が検証されました(ハザード比: 0.69, $p < 0.001$, 検証的解析結果)*2 (海外データ)。〈p29～34参照〉
*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ル群の優越性が検証されました(ハザード比: 0.59, $p < 0.0001$, 検証的解析結果)*3。〈p37～41参照〉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ませんでした。甲状腺髄様癌患者については、奏効例 (PR: 2/8例) が認められました。〈p43～45参照〉
*3: p 値は層別log-rank検定(層別因子: 年齢, 地域)に基づく。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見/製剤学的事項

取扱い上の注意/包装/関連情報/主要文献/
製造販売業者の氏名は名称及び住所

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ります。

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、体重減少でした (電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照)。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
化学的知見、製剤学的事項

取扱上の注意 / 包装 / 関連情報 / 主要文献
製造販売業者の氏名又は名称及び住所



製品情報

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」の改訂には十分ご注意ください。

**2024年12月改訂(第5版)

*2024年9月改訂(第4版)

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。

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
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

| | |
|------|---|
| 販売名 | ネクサバル錠 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 |

3.2 製剤の性状

| | |
|-------|---|
| 販売名 | ネクサバル錠 200mg |
| 剤形 | フィルムコーティング錠 |
| 色調 | 赤色 |
| 外形 |  |
| 直径 | 10mm |
| 厚さ | 4.5mm |
| 質量 | 349.85mg |
| 識別コード | 200  |

4. 効能又は効果

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

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）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。

6. 用法及び用量

通常、成人にはソラフェニブとして1回400mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

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。(400mg1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。(400mg1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。

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

〈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。
- 8.10 定期的に甲状腺刺激ホルモン濃度を測定すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 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]
- 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]
- 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。
- 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]
- 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^{1),2)}。[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。
- 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³⁾。
- 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。

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。

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 ⁴⁾ 。 | 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。 |
| ドキシソルピシン | ドキシソルピシンのAUCが21%増加したとの報告がある ⁵⁾ 。 | 機序不明 |
| 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 ⁶⁾ 。CYP3A4 誘導薬等の併用により本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。 | <i>In vitro</i> 試験において、本剤はCYP3A4によって代謝されることが示唆されている。 |
| 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 ⁷⁾ 。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 |
| 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 ⁸⁾ 。 | 機序不明 |
| 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 |
| 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 |
| 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 ⁹⁾ 。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。 |

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。

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]

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]

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]

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。

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]

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]

11.1.7 高血圧クリーゼ (頻度不明)

[8.4、9.1.1 参照]

11.1.8 可逆性後白質脳症候群 (頻度不明)

可逆性後白質脳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。

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]

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。

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。

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。

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]

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]

11.1.15 腎不全 (頻度不明)

11.1.16 ネフロローゼ症候群 (頻度不明)、タンパク尿 (1.8%)

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。

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。

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。

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。

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¹⁰⁾。

** 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]

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 | | 白血球破碎性血管炎、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 | | 嘔声 | | 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、ALP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 |

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。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

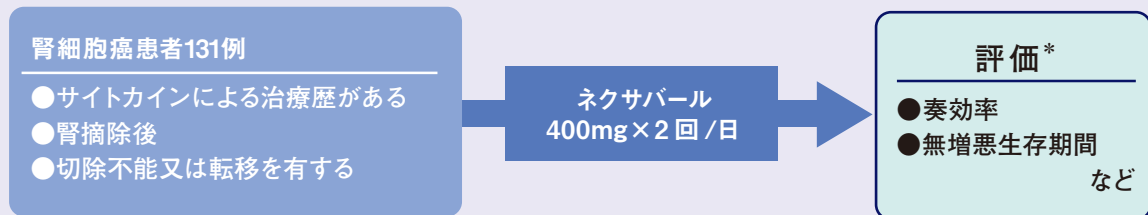
反復投与毒性試験の病理組織学的検査で、ラット及びイヌにおいて精細管変性及び精巣上体の精子減少等、ラットにおいて黄体の中心壊死、卵胞の成熟抑制等が認められており、生殖機能及び受胎能に障害を及ぼす可能性が示唆されている¹¹⁾⁻¹³⁾。

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等は5～12頁をご参照ください。

臨床成績：腎細胞癌における臨床成績

1. 国内第Ⅱ相臨床試験成績¹⁴⁾

試験方法(抜粋)



- 【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ネクサバル投与時の有効性・安全性の検討
- 【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
- 【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 (Motzerのリスク分類による高リスク群は除外)
- 【投与方法】** ネクサバルを1回400mg，1日2回経口投与
病勢の進行，許容できない副作用の発現，患者から試験参加辞退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〔検証的解析項目〕
副次評価項目：無増悪生存期間 (PFS)，標的病変のベースラインからの最大縮小率など
- 【評価時期】** 有効性：24週までは6週ごと，以降は8週ごと
安全性：24週までは3週ごと，以降は4週ごと
- 【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。
- 【判定基準】** 画像診断(CT又はMRI)を用いて固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン(RECIST ver1.0)に基づき，スクリーニング時，最初の24週間は6週間ごと(又は病勢の進行まで)，25週目以降は8週間ごとに腫瘍評価した。PR又はCRが認められなかった場合には，初回の効果判定から4週間後に確定のためのCT評価を行った。

*試験成績のとりまとめは，最終症例の投与開始24週後の評価が確定した時点で行われた。

Akaza, H. et al. : Jpn J Clin Oncol., 37(10), 755(2007)
本研究はバイエルの支援により行われた。本論文の著者のうち1名はバイエルの社員である。

解説 ▶ 国内第Ⅱ相臨床試験の設定について

本試験では、以下の理由より奏効率(RECIST ver1.0におけるCR+PRの割合)が主要評価項目として設定されました。

- 1) 腎細胞癌を含む固形癌患者を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験の中間成績において、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者で腫瘍縮小効果が認められていること。
- 2) 当該癌腫については患者数が少なく、本邦のみで無増悪生存期間あるいは無増悪期間や全生存期間を主要評価項目として統計学的に有意な成績を示すような大規模比較試験を実施することは困難であること。
- 3) プラセボを対照とした臨床試験の実施が困難であること。
- 4) オープン試験のような比較対照群がない試験においては、ベースラインとの比較が可能な有効性のパラメータによる評価が妥当であること。

さらに、ネクサバールの有効性を多面的に評価するために、複数の副次評価項目が設定されました。これらの評価に際しては、海外第Ⅲ相臨床試験とほぼ同様の選択除外基準や同じ有効性の評価方法を採用し、海外臨床成績との比較検討が可能となるようにデザインされました。

以上のような理由・背景から、国内第Ⅱ相臨床試験においては、主要評価項目を奏効率とし、さらに副次評価項目を用いて、海外第Ⅲ相臨床試験の結果も参照し、総合的に日本人の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者における有効性を評価することとされました。

患者背景

日本人131例にネクサバールが投与されました(ITT解析対象は129例)。

| | ネクサバール (n=129) |
|----------------------|-------------------|
| 男性, 例数(%) | 100(77.5%) |
| 年齢, 中央値(範囲) | 63歳(30-83) |
| 年齢, 層別 例数(%) | |
| 65歳未満 | 74(57.4%) |
| 65歳以上 | 55(42.6%) |
| ECOG PS, 例数(%) | |
| 0 | 101(78.3%) |
| 1 | 28(21.7%) |
| Motzerリスク分類, 例数(%) | |
| 低リスク群 | 52(40.3%) |
| 中リスク群 | 77(59.7%) |
| 評価可能病変の部位及び 例数(%) | |
| 骨 | 29(22.5%) |
| 腎臓 | 16(12.4%) |
| 肝臓 | 16(12.4%) |
| 肺 | 111(86.0%) |
| リンパ節 | 59(45.7%) |

| | ネクサバール (n=129) |
|------------------|-------------------|
| 組織型, 例数(%) | |
| 淡明細胞癌 | 112(86.8%) |
| 顆粒細胞癌 | 10(7.8%) |
| 乳頭状腎細胞癌 | 5(3.9%) |
| 嫌色素細胞癌 | 1(0.8%) |
| その他 | 1(0.8%) |
| 全身抗癌療法の経験, 例数(%) | |
| IFN α | 128(99.2%) |
| IL-2 | 60(46.5%) |
| 罹患期間, 中央値(範囲) | 2.6年(0.3-17.0) |

ITT解析対象例

患者内訳

登録：173例(52施設)
 安全性解析対象：131例
 有効性解析対象：129例(ITT解析対象)
 中止 / 脱落：42例

国内第Ⅱ相臨床試験成績(続き)

■最良総合効果(奏効率, RECIST ver1.0) [主要評価項目：検証的解析結果]

ネクサバル投与時の奏効率(CR+PR)は12.4%(16/129例)でした(CR=0例, PR=16例)。

ITT解析対象例
腫瘍評価判定委員会による評価

[参考：最良総合効果]¹⁵⁾

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します。

●標的病変の評価

- CR：消失
- PR：30%以上の縮小
- SD：PRの規準もPDの規準も満たさない
- PD：20%以上の増大

●非標的病変の評価

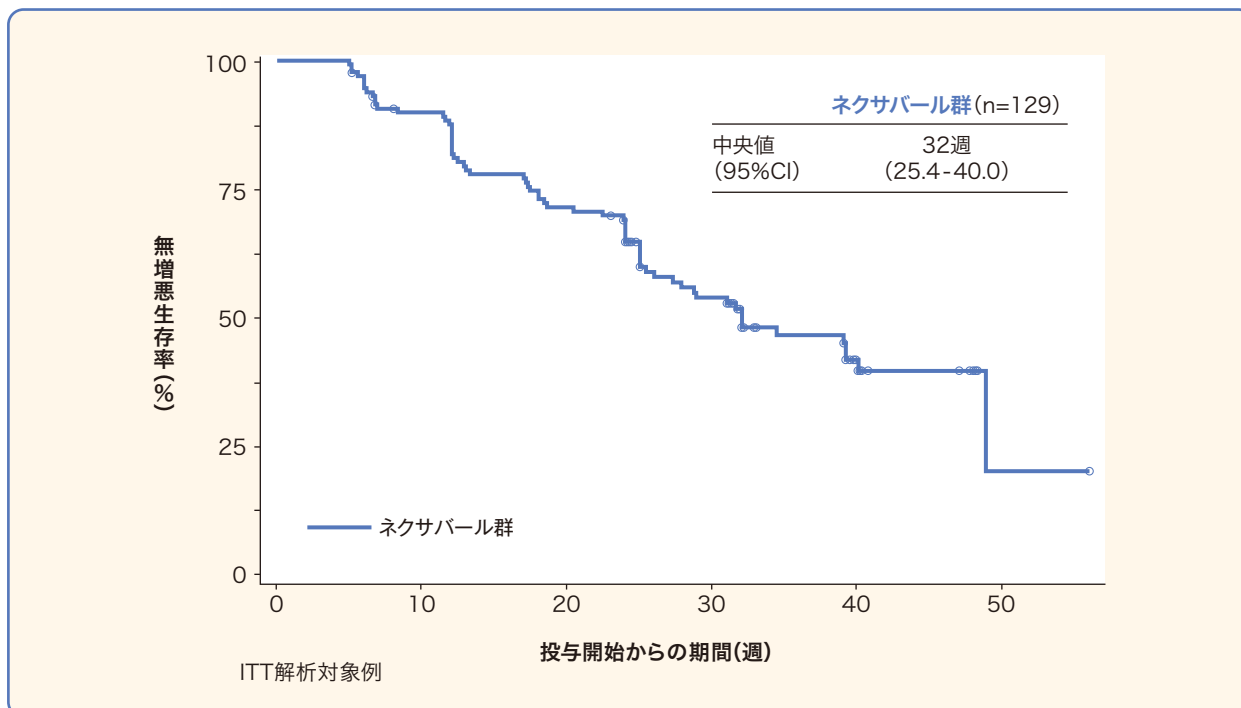
- CR：消失かつ腫瘍マーカーの正常化
- IR/SD：残存又は腫瘍マーカーが正常値以上
- PD：既存非標的病変の明らかな増悪

総合効果

| 総合効果 | CR | PR | SD | PD | | | |
|-------|----|-------|------|------|----|----|----|
| 標的病変 | CR | CR | PR | SD | PD | — | — |
| 非標的病変 | CR | IR/SD | PD以外 | PD以外 | — | PD | — |
| 新病変 | なし | なし | なし | なし | — | — | あり |

■無増悪生存期間(PFS) [副次評価項目]

ネクサバル投与時のPFSの中央値は32週でした。



解説 本試験におけるPFSの定義について

ネクサバル投与開始日から、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。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

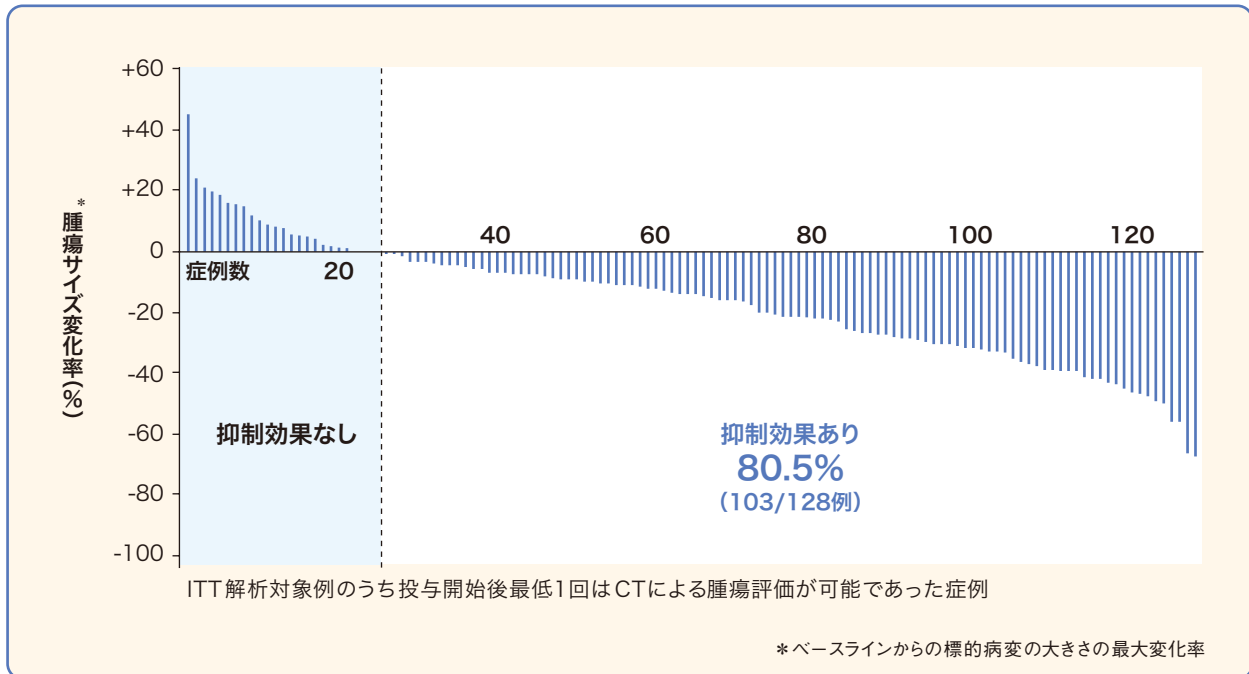
安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見/製剤学的事項

取扱い上の注意/包装/関連情報/主要文献/
製造販売業者の氏名又は名称及び住所

■ 標的病変の増殖抑制効果 (Waterfall Plot) [副次評価項目]

80.5%の症例で標的病変の増殖抑制効果が認められました。



解説 Waterfall Plotについて

本グラフは、患者ごとに最大の腫瘍サイズ変化率を求め、最も腫瘍が増大した症例から順番に並べ、縦軸を腫瘍サイズ変化率として表記したものです。これにより、腫瘍の増殖が抑制された症例の割合が視覚的に分かります。



国内第Ⅱ相臨床試験成績(続き)

■安全性

- 安全性解析対象例における副作用はネクサバル群で131例中127例(96.9%)に認められ、また、グレード3以上の副作用は81例(61.8%)に認められました。(主な副作用については下記一覧表参照)

主な副作用一覧(全グレードの発現率5%以上)

| CTCAE ver3.0 | ネクサバル群(n=131) | | |
|------------------|---------------|---------------|---------------|
| | 全グレード n(%) | グレード3 n(%) | グレード4 n(%) |
| リパーゼ | 73 (55.7) | 32 (24.4) | 8 (6.1) |
| 手足の皮膚反応 | 72 (55.0) | 12 (9.2) | — |
| 脱毛 | 51 (38.9) | — | — |
| アミラーゼ | 50 (38.2) | 7 (5.3) | 0 |
| 皮疹 | 49 (37.4) | 5 (3.8) | 0 |
| 下痢 | 44 (33.6) | 1 (0.8) | 0 |
| 代謝/検査—その他 | 39 (29.8) | 18 (13.7) | 1 (0.8) |
| 高血圧 | 36 (27.5) | 16 (12.2) | 0 |
| 疲労 | 21 (16.0) | 1 (0.8) | 0 |
| 食欲不振 | 18 (13.7) | 4 (3.1) | 0 |
| 声の変化 | 16 (12.2) | 0 | 0 |
| 掻痒症 | 14 (10.7) | 0 | — |
| 体重減少 | 13 (9.9) | 1 (0.8) | — |
| ALT | 13 (9.9) | 3 (2.3) | 3 (2.3) |
| AST | 13 (9.9) | 2 (1.5) | 2 (1.5) |
| アルカリフォスファターゼ | 11 (8.4) | 2 (1.5) | 0 |
| タンパク尿 | 10 (7.6) | 2 (1.5) | 0 |
| 疼痛—頭部/頭痛 | 10 (7.6) | 0 | 0 |
| 皮膚科—その他 | 9 (6.9) | 2 (1.5) | 0 |
| 咳 | 9 (6.9) | 0 | — |
| 高尿酸血症 | 8 (6.1) | 0 | 4 (3.1) |
| 疼痛—関節 | 8 (6.1) | 1 (0.8) | 0 |
| リンパ球減少 | 7 (5.3) | 5 (3.8) | 1 (0.8) |
| 発熱(G3以上の好中球減少なし) | 7 (5.3) | 0 | 0 |
| 粘膜炎(機能/症状)—口腔 | 7 (5.3) | 0 | 0 |
| GGT | 7 (5.3) | 0 | 0 |
| 神経障害：感覚性 | 7 (5.3) | 0 | 0 |
| 疼痛—背部 | 7 (5.3) | 0 | 0 |

—：グレードの定義なし

- 投与中止に至った副作用は、13例(9.9%)に認められました。
ALT, AST(各4例), アルカリフォスファターゼ, 肝機能障害, 代謝/検査—その他, 血小板(各2例), 食欲不振, ビリルビン(高ビリルビン血症), 心臓虚血/心筋梗塞, 中枢神経虚血, 伝導異常—洞不全症候群, 皮膚科—その他, 多形紅斑, 疲労, GGT, 手足の皮膚反応, INR, リパーゼ, 疼痛—心臓, 疼痛—咽喉/咽頭/喉頭(各1例). [重複あり]
- 副作用による死亡例は、1例(0.8%)に認められました。
「呼吸困難」が1例報告されました。本症例では、本剤投与終了3日目に軽度の呼吸困難が認められ、その後悪化し、約1ヵ月後に死亡に至りました。

注)CTCAE ver3.0の日本語訳は、日本癌治療学会誌(International Journal of Clinical Oncology Vol.9, Suppl 3: 1-82, 2004)に基づいています。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

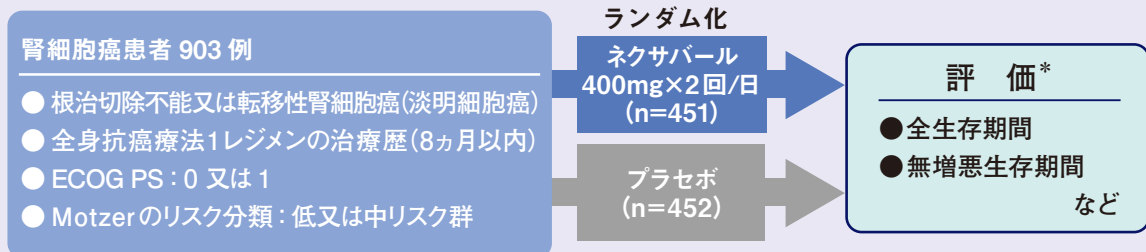
安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見／製剤学的事項

取扱い上の注意／包装／関連情報／主要文献／
製造販売業者の氏名又は名称及び住所

2. 海外第Ⅲ相臨床試験成績(海外データ)¹⁶⁾⁻¹⁸⁾

試験方法(抜粋)



* 国及びMotzerのリスク分類(参考参照)を層別因子とした層別log-rank検定によりプラセボと比較。

- 【目的】** 根治切除不能又は転移性腎細胞癌患者に対するネクサバル投与時の有効性・安全性の検討
- 【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
- 【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(Motzerのリスク分類で高リスク群の患者は除外)
- 【投与方法】** ネクサバル群又はプラセボ群にランダム化し盲検にて投与
- ・ネクサバル群 : ネクサバルを1回400mg, 1日2回経口投与
 - ・プラセボ群 : プラセボを1日2回経口投与
- 病勢進行又は有害事象等の発現による試験中止まで投与を継続
- 【評価項目】** 主要評価項目: 全生存期間(OS) [検証的解析項目]
副次評価項目: 無増悪生存期間(PFS), 健康関連QOL, 奏効率など
- 【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検定によりネクサバル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。
- 【判定基準】** 画像診断(CT又はMRI)を用いて固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン(RECIST) ver1.0に基づき, スクリーニング時, 試験薬投与期間中の各サイクル(最初の24週間は6週間を1サイクル, 25週目以降は8週間を1サイクルとした)で腫瘍評価した。

Escudier, B. et al. : N Engl J Med., 356(2), 125(2007)
本研究はバイエルの支援により行われた。本論文の著者にバイエルより顧問料, 講演料等を受領している者が含まれる。
本論文の著者のうち3名はバイエルの社員である。

Escudier, B. et al. : J Clin Oncol., 27(20), 3312(2009)
本研究はバイエルの支援により行われた。本論文の著者にバイエルよりコンサルタント料, 顧問料等を受領している者が含まれる。
本論文の著者のうち5名はバイエルの社員である。

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)

[参考: Motzerのリスク分類¹⁹⁾]

以下の予後因子を用い, 切除不能又は転移性腎細胞癌患者をリスク分類する方法。

<予後因子>

1. 低カルノフスキー PS (< 80%)
2. 高LDH値 (> 正常値の上限の1.5倍)
3. 低血清ヘモグロビン値 (< 正常値の下限)
4. 高補正血清カルシウム濃度 (> 10mg/dL)
5. 腎摘除していない

<リスク分類>

- 低リスク群: 予後因子0個
中リスク群: 予後因子1~2個
高リスク群: 予後因子3個以上

[参考: O'Brien-Fleming型の α 消費関数による有意水準]

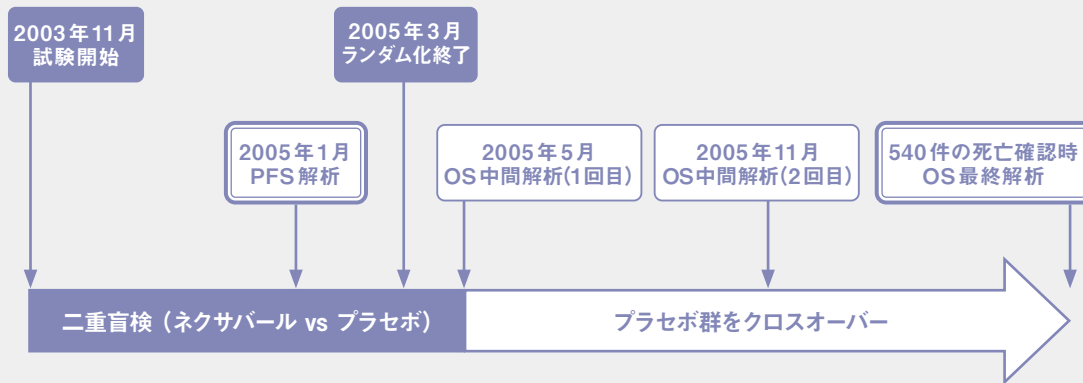
この値よりp値が小さくなれば「差あり」として試験を終了することができる限界値。

解説 有効性評価時期と試験プロトコルの変更

試験デザイン時、PFSに関しては1回(約363イベントが発生した時点)、OSに関しては中間解析(約270イベントが発生した時点)及び最終解析(約540イベントが発生した時点)の2回、データ解析が予定されていました。

しかしネクサバルはプラセボに対してPFSが延長したことが中間解析によって示されたため(p21参照)、FDAは倫理的観点からプラセボの投与を打ち切り、全例にネクサバル投与の機会を与える(クロスオーバー)よう提言しました。

これによりOSの解析に関するプロトコルが変更され、2回の中間解析(クロスオーバー時及びクロスオーバー6か月後)及び最終解析が行われました。



患者背景

両群の患者背景に差はありませんでした。

| | ネクサバル群 (n=451) | プラセボ群 (n=452) |
|---------------------|-------------------|------------------|
| 男性, 例数 (%) | 315 (70%) | 340 (75%) |
| 年齢, 中央値 (範囲) | 58歳 (19-86) | 59歳 (29-84) |
| ECOG PS, 例数 (%) | | |
| 0 | 219 (49%) | 210 (46%) |
| 1 | 223 (49%) | 236 (52%) |
| 2 | 7 (2%) | 4 (1%) |
| 不明 | 2 (<1%) | 2 (<1%) |
| Motzerリスク分類, 例数 (%) | | |
| 低リスク群 | 233 (52%) | 228 (50%) |
| 中リスク群 | 218 (48%) | 223 (49%) |
| 不明 | 0 | 1 (<1%) |
| 転移部位数, 例数 (%) | | |
| 1 | 62 (14%) | 63 (14%) |
| 2 | 131 (29%) | 129 (29%) |
| >2 | 256 (57%) | 258 (57%) |
| 不明 | 2 (<1%) | 2 (<1%) |

| | ネクサバル群 (n=451) | プラセボ群 (n=452) |
|----------------|-------------------|------------------|
| 転移部位, 例数 (%) | | |
| 肺 | 348 (77%) | 348 (77%) |
| 肝臓 | 116 (26%) | 117 (26%) |
| 前治療歴, 例数 (%) | | |
| サイトカイン | 374 (83%) | 368 (81%) |
| IL-2 | 191 (42%) | 189 (42%) |
| IFN | 307 (68%) | 314 (69%) |
| IL-2及びIFN | 124 (27%) | 135 (30%) |
| 放射線療法 | 124 (27%) | 108 (24%) |
| 腎摘除 | 422 (94%) | 421 (93%) |
| 罹患期間, 中央値 (範囲) | 2年 (<1-19) | 2年 (<1-20) |

ITT解析対象例

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意 (抜粋)

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

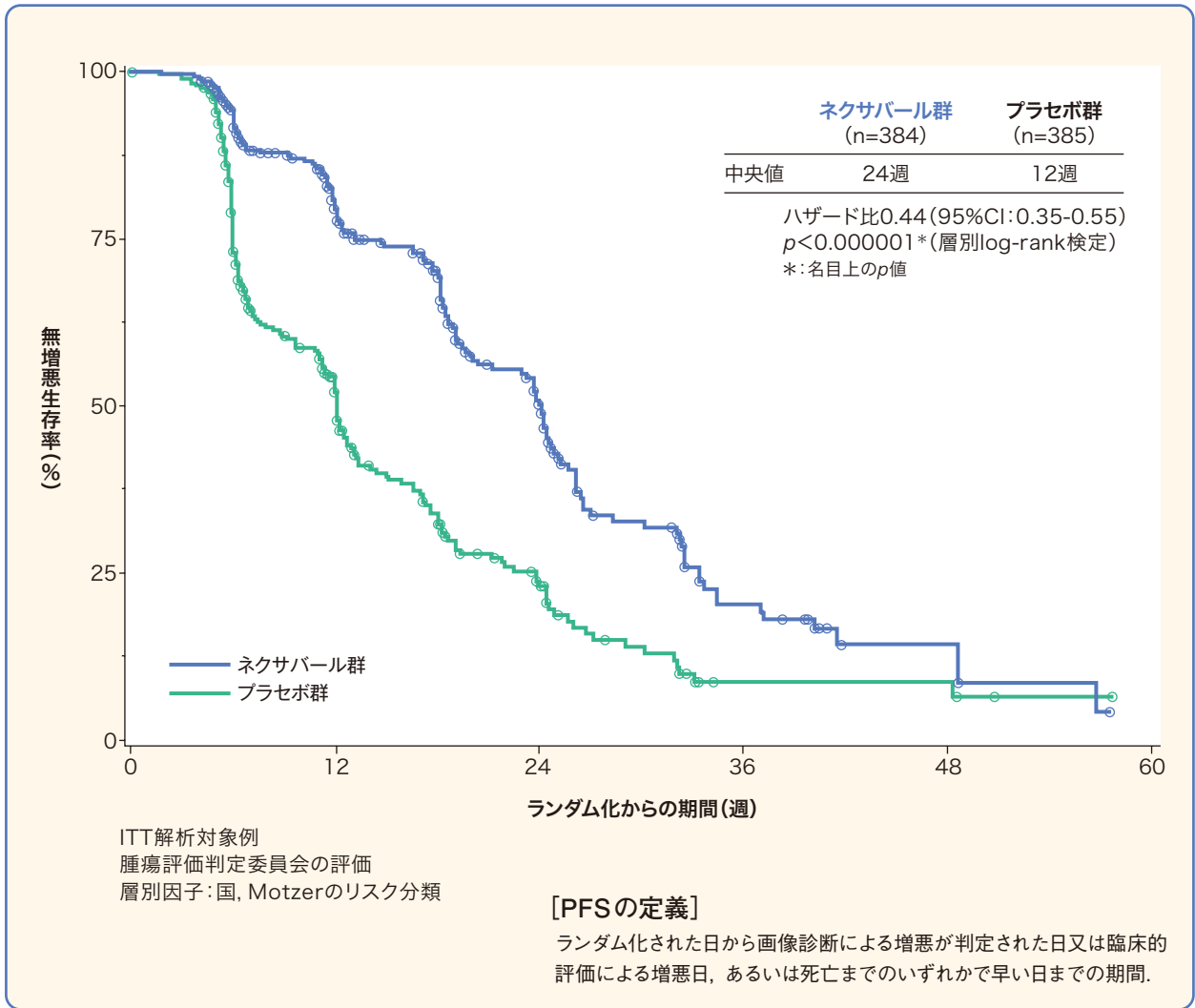
- 5.1 サイトカイン製剤による治療歴のない根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
[17.1.1, 17.1.2 参照]

海外第Ⅲ相臨床試験成績(海外データ)(続き)

■無増悪生存期間 (PFS) [副次評価項目]

根治切除不能又は転移性腎細胞癌において、PFSの中央値はネクサバル群で24週、プラセボ群で12週でした。ハザード比は0.44 ($p < 0.000001^*$, 層別log-rank検定)であり、ネクサバル群のPFSはプラセボ群と比較して延長しました。

*：名目上のp値



解説 ▶ PFSの解析とクロスオーバーについて

ここに示すPFSの解析結果は、PFSに関するイベント(増悪又は死亡)が約363件生じた時点で行われました。この解析結果を受け、FDAは倫理的観点からプラセボの投与を打ち切り、全例にネクサバル投与の機会を与える(クロスオーバー)よう提言するとともに、本成績に基づいた承認申請を認めました。

解説 ▶ OSの解析について

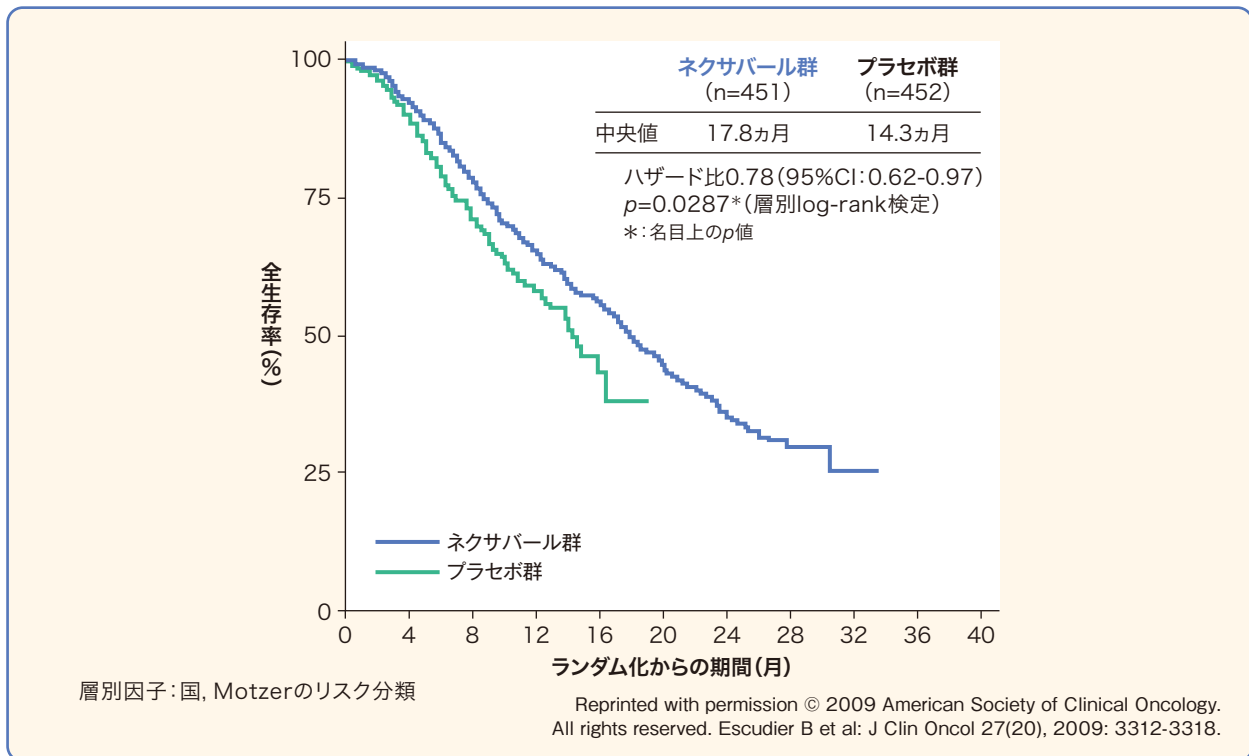
プラセボ群に対するクロスオーバーによって、当初プロトコルで予定していたOSに関する解析が不可能となってしまいました。そのため最終解析では、クロスオーバーを打ち切り例として解析した場合(p22上図)と、クロスオーバー後もプラセボ群として解析した場合(p22下図)が行われました。

開発の経緯
 特徴
 製品情報
 臨床成績
 薬物動態
 薬効薬理
 安全性薬理試験
 及び毒性試験
 有効成分に関する
 理化学的知見/製剤学的事項
 取扱上の注意/包装/関連情報/主要文献/
 製造販売業者の氏名/名称及び住所

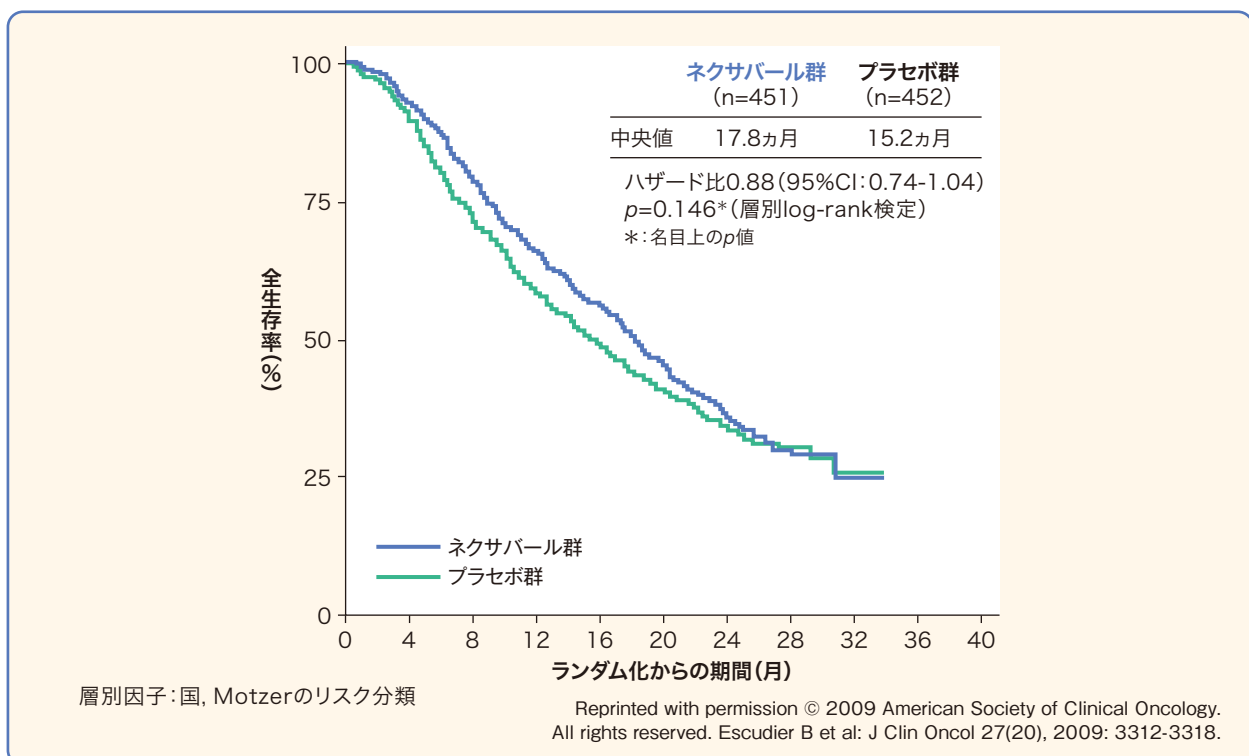
■全生存期間 (OS)[主要評価項目：最終解析時]

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の最終解析では、OSの中央値はネクサバル群で17.8ヵ月、プラセボ群で14.3ヵ月でした。ハザード比は0.78 ($p=0.0287^*$, 層別log-rank検定)であり、ネクサバル群のOSはプラセボ群と比較して延長しました。

*：名目上の p 値



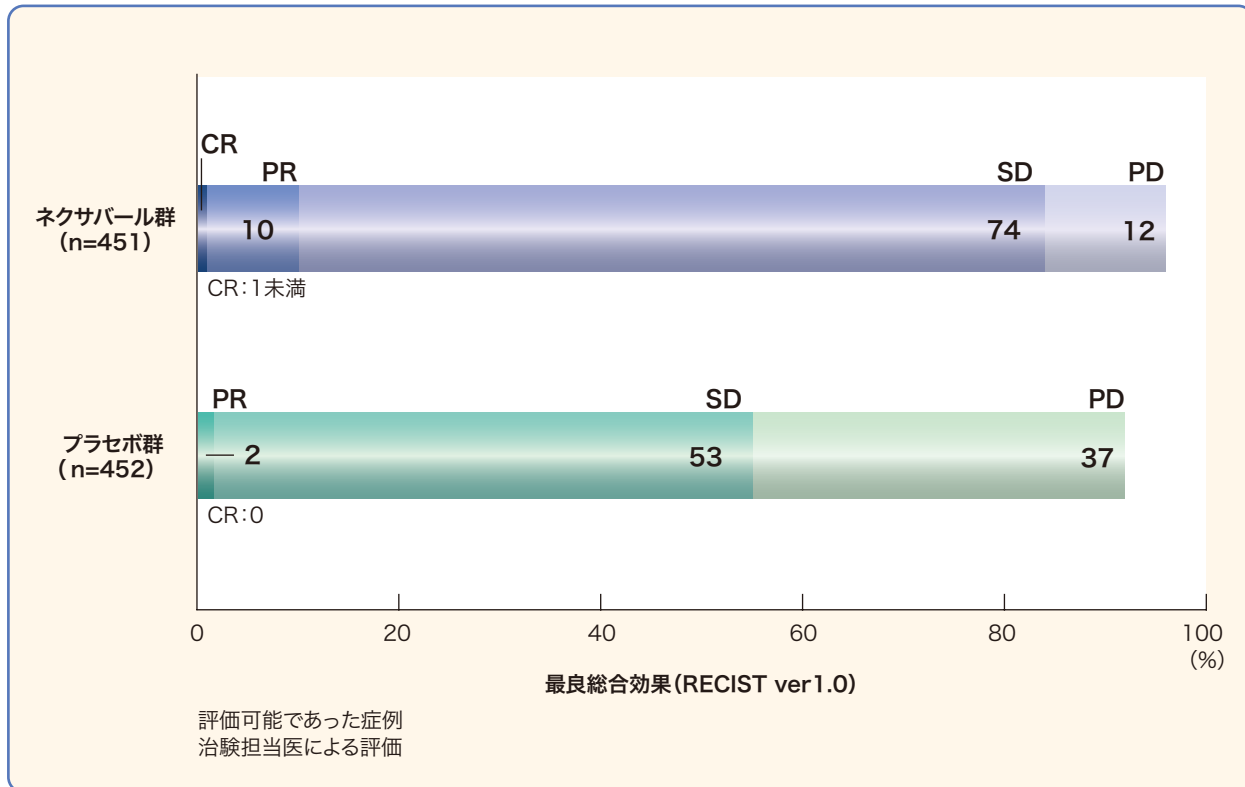
ネクサバル群へクロスオーバーしたプラセボ群を含むOSの最終解析では、有意差は認められませんでした。



海外第Ⅲ相臨床試験成績(海外データ)(続き)

■最良総合効果 [副次評価項目]

ネクサバル群の最良総合効果は、CRが1%未満、PRが10%、SDが74%でした。



最良総合効果については p15 をご参照ください。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

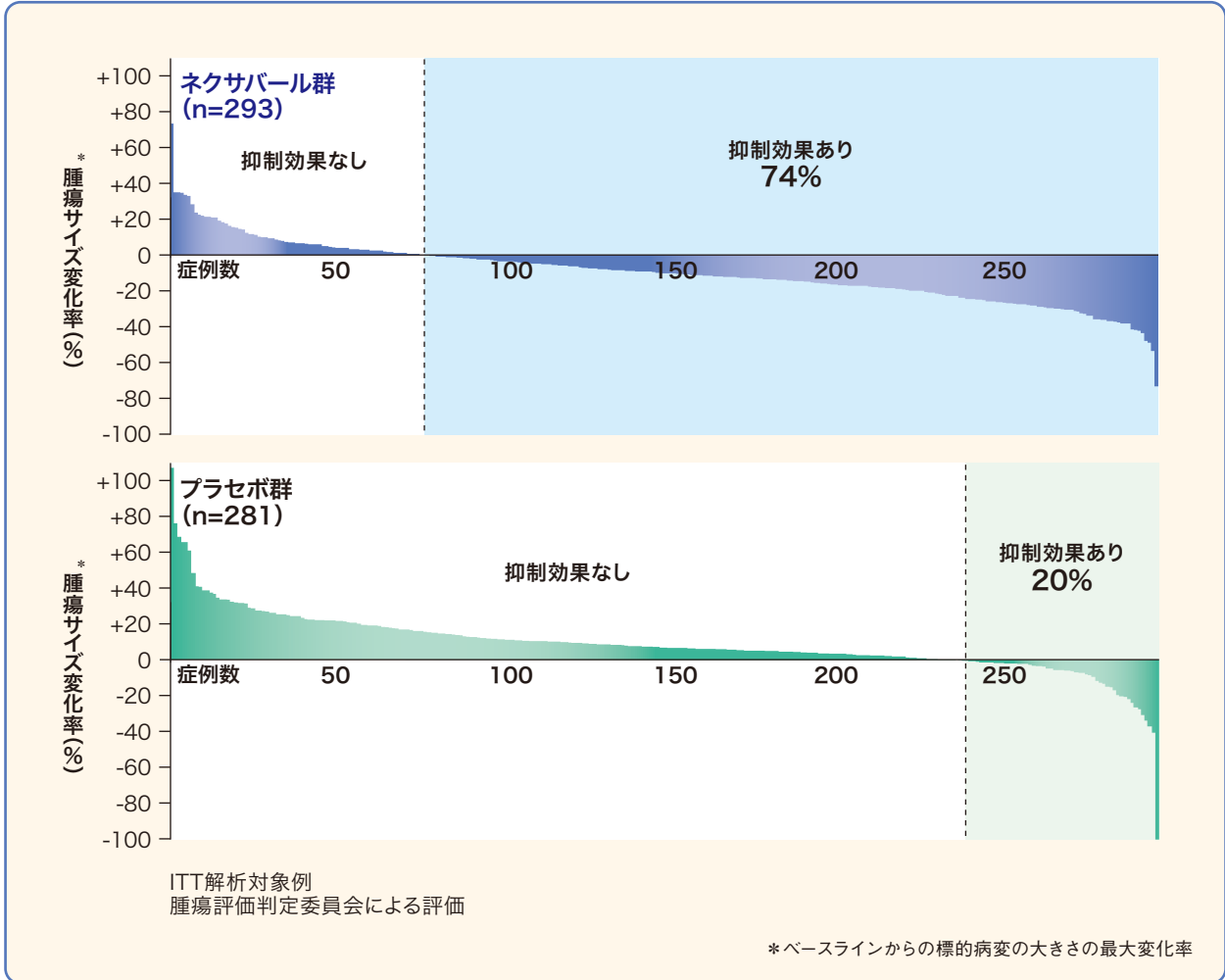
安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見/製剤学的事項

取扱上の注意/包装/関連情報/主要文献/
製造販売業者の氏名は名称及び住所

■ 標的病変の増殖抑制効果 (Waterfall Plot) [副次評価項目]

ネクサバル群の74%で標的病変の増殖抑制が認められました。



Waterfall Plot については p16 をご参照ください。

海外第Ⅲ相臨床試験成績(海外データ)(続き)

■安全性

- 安全性解析対象例における副作用はネクサバル群で 451 例中 375 例 (83.1%) に認められ、プラセボ群で 451 例中 229 例(50.8%)に認められました。また、グレード 3 以上の副作用はネクサバル群で 99 例(22.0%)に認められ、プラセボ群で 25 例 (5.5%) に認められました。(主な副作用については下記一覧表参照)

主な副作用一覧 (いずれかの投与群において全グレードの発現率5%以上)

| CTCAE ver3.0 | ネクサバル群 (n=451) | | | プラセボ群 (n=451) | | |
|--------------|----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | 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(%) |
| 皮疹/落屑 | 172 (38.1) | 4 (0.9) | 0 | 57 (12.6) | 1 (0.2) | 0 |
| 下痢 | 170 (37.7) | 10 (2.2) | 0 | 42 (9.3) | 3 (0.7) | 0 |
| 手足の皮膚反応 | 130 (28.8) | 25 (5.5) | — | 28 (6.2) | 0 | — |
| 脱毛 | 118 (26.2) | — | — | 13 (2.9) | — | — |
| 疲労 | 109 (24.2) | 11 (2.4) | 0 | 70 (15.5) | 5 (1.1) | 0 |
| 掻痒症 | 74 (16.4) | 1 (0.2) | — | 19 (4.2) | 0 | — |
| 悪心 | 73 (16.2) | 1 (0.2) | 0 | 56 (12.4) | 1 (0.2) | 0 |
| 高血圧 | 57 (12.6) | 9 (2.0) | 1 (0.2) | 5 (1.1) | 1 (0.2) | 0 |
| 神経障害：感覚性 | 54 (12.0) | 1 (0.2) | 0 | 12 (2.7) | 0 | 0 |
| 皮膚乾燥 | 47 (10.4) | 0 | — | 12 (2.7) | 0 | — |
| 嘔吐 | 45 (10.0) | 2 (0.4) | 0 | 26 (5.8) | 1 (0.2) | 0 |
| 食欲不振 | 44 (9.8) | 2 (0.4) | 0 | 27 (6.0) | 3 (0.7) | 0 |
| 皮膚科—その他 | 42 (9.3) | 0 | 0 | 11 (2.4) | 0 | 0 |
| 潮紅 | 32 (7.1) | 1 (0.2) | — | 11 (2.4) | 0 | — |
| 便秘 | 29 (6.4) | 0 | 0 | 14 (3.1) | 0 | 0 |
| 粘膜炎(診察所見)—口腔 | 28 (6.2) | 4 (0.9) | 0 | 2 (0.4) | 0 | 0 |
| 疼痛—頭部/頭痛 | 27 (6.0) | 0 | 0 | 14 (3.1) | 0 | 0 |

—：グレードの定義なし

- 投与中止に至った副作用は、ネクサバル群で 13 例 (2.9%) に認められました。

[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, 疲労, 出血—その他, 肺出血—気道—細分類不能, 高血圧, 悪心, 疼痛—腫瘍痛, 血小板, 肺臓炎, 皮疹 / 落屑, 味覚変化, 血栓症 / 塞栓症 (血管内挿入), 嘔吐 (各 1 例). <重複あり>]

また、プラセボ群で 9 例 (2.0%) に認められました。

[アミラーゼ (2 例), 発熱 (グレード 3 以上の好中球減少なし), リパーゼ, 眼球—その他, 膵炎, 錐体路障害, 腎不全, 消化管潰瘍—十二指腸, 嘔吐 (各 1 例). <重複あり>]

- 副作用による死亡例は、ネクサバル群で 1 例 (0.2%), プラセボ群で 1 例 (0.2%) に認められました。

「心筋虚血 / 心筋梗塞」(CTCAE 用語では「心臓虚血 / 心筋梗塞」) がネクサバル群で 1 例報告されました。本症例では、本剤を約 9 ヶ月投与した後に重篤な心筋梗塞を発症し、その 2 日後に死亡に至りました。

「腎不全」がプラセボ群で 1 例報告されました。本症例では、プラセボを約 4 週間投与した後に重篤な腎不全を発症し、その 5 日後に死亡に至りました。

注) CTCAE ver3.0の日本語訳は、日本癌治療学会誌 (International Journal of Clinical Oncology Vol.9, Suppl 3: 1-82, 2004) に基づいています。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

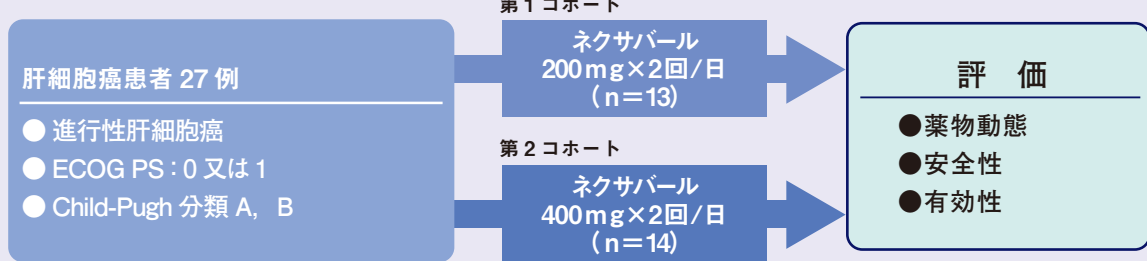
有効成分に関する
理化学的知見／製剤学的事項

取扱い上の注意／包装／関連情報／主要文献／
製造販売業者の氏名又は名称及び住所

臨床成績：肝細胞癌における臨床成績

1. 国内第I相臨床試験成績²⁰⁾

試験方法(抜粋)



【目的】 肝細胞癌の日本人患者におけるネクサバルの薬物動態・安全性及び有効性の検討

【試験デザイン】 単施設, 非対照, 非盲検, 用量漸増, 第I相臨床試験

【対象】 標準的治療法(外科的切除を含む)により根治が望めない進行性肝細胞癌患者27例

【投与方法】 ネクサバルを単回経口投与後, 7日間のwash-out期間を置き, 引き続き1日2回28日間反復経口投与を行った(サイクル1)

第1コホートの用量は1回200mgとしサイクル1を終了した時点で忍容性を評価した

第1コホートでの安全性を確認後, 第2コホート(1回400mg)の投与を開始した

【評価項目】 主要評価項目: 薬物動態

副次評価項目: 安全性, 有効性

【判定基準】 画像診断(CT)を用いて固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン(RECIST)ver1.0に基づき, 治験薬投与前(ベースライン), 治験薬投与期間中はサイクル1終了時(1サイクル28日間), 以降は2サイクルごとに腫瘍評価した。

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

本研究はバイエルの支援により行われた。本論文の著者にバイエルより講演料, コンサルタント料を受領している者が含まれる。本論文の著者のうち1名はバイエルの社員である。

4. 効能又は効果

○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

○切除不能な肝細胞癌

○根治切除不能な甲状腺癌

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

〈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。

6. 用法及び用量: 通常、成人にはソラフェニブとして1回400mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

〈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。

患者背景

日本人の肝細胞癌患者27例が対象となりました。13例がChild-Pugh分類A, 14例がChild-Pugh分類Bでした。

| | ネクサバル 200mg×2回 (n=13) | ネクサバル 400mg×2回 (n=14) | | ネクサバル 200mg×2回 (n=13) | ネクサバル 400mg×2回 (n=14) |
|----------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 男性, 例数 (%) | 12 (92%) | 13 (93%) | ステージ, 例数 (%) | | |
| 年齢, 中央値 | 69 歳 | 70 歳 | II | 1 (8%) | 2 (14%) |
| ECOG PS, 例数 (%) | | | III | 7 (54%) | 8 (57%) |
| 0 | 13 (100%) | 14 (100%) | IV a | 1 (8%) | 1 (7%) |
| Child-Pugh分類, 例数 (%) | | | IV b | 4 (31%) | 3 (21%) |
| A | 7 (54%) | 6 (43%) | 転移, 例数 (%) | | |
| B | 6 (46%) | 8 (57%) | なし | 9 (69%) | 11 (79%) |
| ウイルスマーカー, 例数 (%) | | | あり | 4 (31%) | 3 (21%) |
| HB抗原+, HCV抗体- | 3 (23%) | 1 (7%) | 肺 | 3 (23%) | 1 (7%) |
| HB抗原-, HCV抗体+ | 9 (69%) | 11 (79%) | 肺+リンパ節 | 1 (8%) | 1 (7%) |
| HB抗原-, HCV抗体- | 1 (8%) | 2 (14%) | リンパ節 | 0 (0%) | 1 (7%) |

有効性[副次評価項目]

27例中PRは1例(3.7%), SDは21例(77.8%)に認められました。病勢進行までの期間の中央値は4.9ヵ月, 全生存期間の中央値は15.6ヵ月でした。

安全性

● 安全性解析対象症例 27 例中 26 例 (96.3%) に副作用が認められ, また, グレード 3 以上の副作用は 23 例 (85.2%) に認められました (主な副作用一覧を参照)。

主な副作用一覧 (合計の全グレードの発現率10%以上)

| CTCAE ver2.0 | ネクサバル200mg×2回 (n=13) | | | ネクサバル400mg×2回 (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(%) |
| 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 | 9 (64.3) | 1 (7.1) | 1 (7.1) | 16 (59.3) | 3 (11.1) | 1 (3.7) |
| 発疹/落屑 | 5 (38.5) | 0 | 0 | 10 (71.4) | 1 (7.1) | 0 | 15 (55.6) | 1 (3.7) | 0 |
| 下痢- | 8 (61.5) | 0 | 0 | 7 (50.0) | 1 (7.1) | 0 | 15 (55.6) | 1 (3.7) | 0 |
| 人工肛門のない患者 | | | | | | | | | |
| 代謝/検査-その他 | 6 (46.2) | 3 (23.1) | 1 (7.7) | 9 (64.3) | 6 (42.9) | 0 | 15 (55.6) | 9 (33.3) | 1 (3.7) |
| 手足皮膚反応 | 4 (30.8) | 0 | - | 8 (57.1) | 2 (14.3) | - | 12 (44.4) | 2 (7.4) | - |
| 体重減少 | 3 (23.1) | 0 | - | 5 (35.7) | 0 | - | 8 (29.6) | 0 | - |
| 掻痒症 | 1 (7.7) | 0 | - | 7 (50.0) | 0 | - | 8 (29.6) | 0 | - |
| 血小板 | 1 (7.7) | 0 | 0 | 5 (35.7) | 2 (14.3) | 0 | 6 (22.2) | 2 (7.4) | 0 |
| リンパ球減少 | 3 (23.1) | 3 (23.1) | 0 | 3 (21.4) | 2 (14.3) | 0 | 6 (22.2) | 5 (18.5) | 0 |
| 食欲不振 | 3 (23.1) | 0 | 0 | 3 (21.4) | 0 | 0 | 6 (22.2) | 0 | 0 |
| 高血圧 | 1 (7.7) | 1 (7.7) | 0 | 4 (28.6) | 4 (28.6) | 0 | 5 (18.5) | 5 (18.5) | 0 |
| 脱毛 | 3 (23.1) | - | - | 2 (14.3) | - | - | 5 (18.5) | - | - |
| 発熱 | 3 (23.1) | 0 | 0 | 1 (7.1) | 0 | 0 | 4 (14.8) | 0 | 0 |
| ヘモグロビン | 1 (7.7) | 0 | 0 | 2 (14.3) | 0 | 1 (7.1) | 3 (11.1) | 0 | 1 (3.7) |
| 白血球(総白血球) | 2 (15.4) | 0 | 0 | 1 (7.1) | 0 | 0 | 3 (11.1) | 0 | 0 |
| 疲労 | 1 (7.7) | 0 | 0 | 2 (14.3) | 0 | 0 | 3 (11.1) | 0 | 0 |
| (嗜眠, 倦怠感, 無力) | | | | | | | | | |
| 皮膚乾燥 | 0 | - | - | 3 (21.4) | - | - | 3 (11.1) | - | - |
| 消化管-その他 | 1 (7.7) | 0 | 0 | 2 (14.3) | 0 | 0 | 3 (11.1) | 0 | 0 |
| 口内炎/咽頭炎 | | | | | | | | | |
| (口腔/咽頭粘膜炎) | 0 | 0 | 0 | 3 (21.4) | 0 | 0 | 3 (11.1) | 0 | 0 |

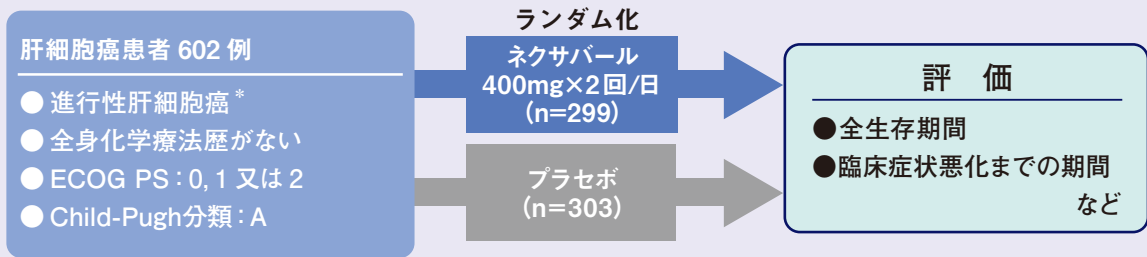
- : グレードの定義なし

- 投与中止に至った副作用は認められませんでした。
- 副作用による死亡(グレード5)は認められませんでした。

注) CTCAE ver2.0の日本語訳は, JCOG(日本臨床腫瘍研究グループ) ホームページhttps://jcoj.jp/assets/C_150_0011.pdfに基づいています。

2. 海外第Ⅲ相臨床試験成績(海外データ)^{21),22)}

試験方法(抜粋)



【目的】 進行性肝細胞癌患者に対するネクサバル投与時の有効性・安全性の検討

【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

【対象】 全身化学療法による治療歴のない進行性肝細胞癌患者*602例

*進行性肝細胞癌：外科的切除，局所療法の適応がない例，あるいは外科的切除，局所療法後に再発を認めた例を進行性肝細胞癌と定義

【投与方法】 28日間のスクリーニング期間後，ネクサバル群又はプラセボ群にランダム化し盲検にて投与

- ・ネクサバル群：ネクサバルを1回400mg 1日2回経口投与
- ・プラセボ群：プラセボを1日2回経口投与

画像診断上の病勢進行と臨床症状悪化の両方を認めた場合，もしくは死亡，もしくは有害事象又は他の理由による試験中止に至るまで継続

【評価項目】 主要評価項目：全生存期間(OS)，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：病勢進行までの期間(TTP)，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など

【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)によりネクサバル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，ネクサバル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。

【判定基準】 画像診断(CT又はMRI)を用いて固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン(RECIST)

ver1.0に基づき，スクリーニング時，治験薬投与期間中は各サイクル(6週間を1サイクル)及び治験薬投与終了時点で腫瘍評価した。

Llovet, J.M. et al. : N Engl J Med., 359(4), 378(2008)

本研究はバイエルの支援により行われた。本論文の著者にバイエルよりコンサルタント料，講演料等を受領している者が含まれる。

本論文の著者のうち4名はバイエルの社員である。

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)

解説 有効性の評価

OSに関して，2回目の中間解析の結果，主要評価項目であるOSにおいてプラセボ群に対するネクサバル群の優越性が検証されたため(p31参照)，本解析を最終のものとして，試験は早期終了となりました。

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

(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。

■患者背景

ITT 解析対象となった 602 例において、2 群間の患者背景に差は認められませんでした。

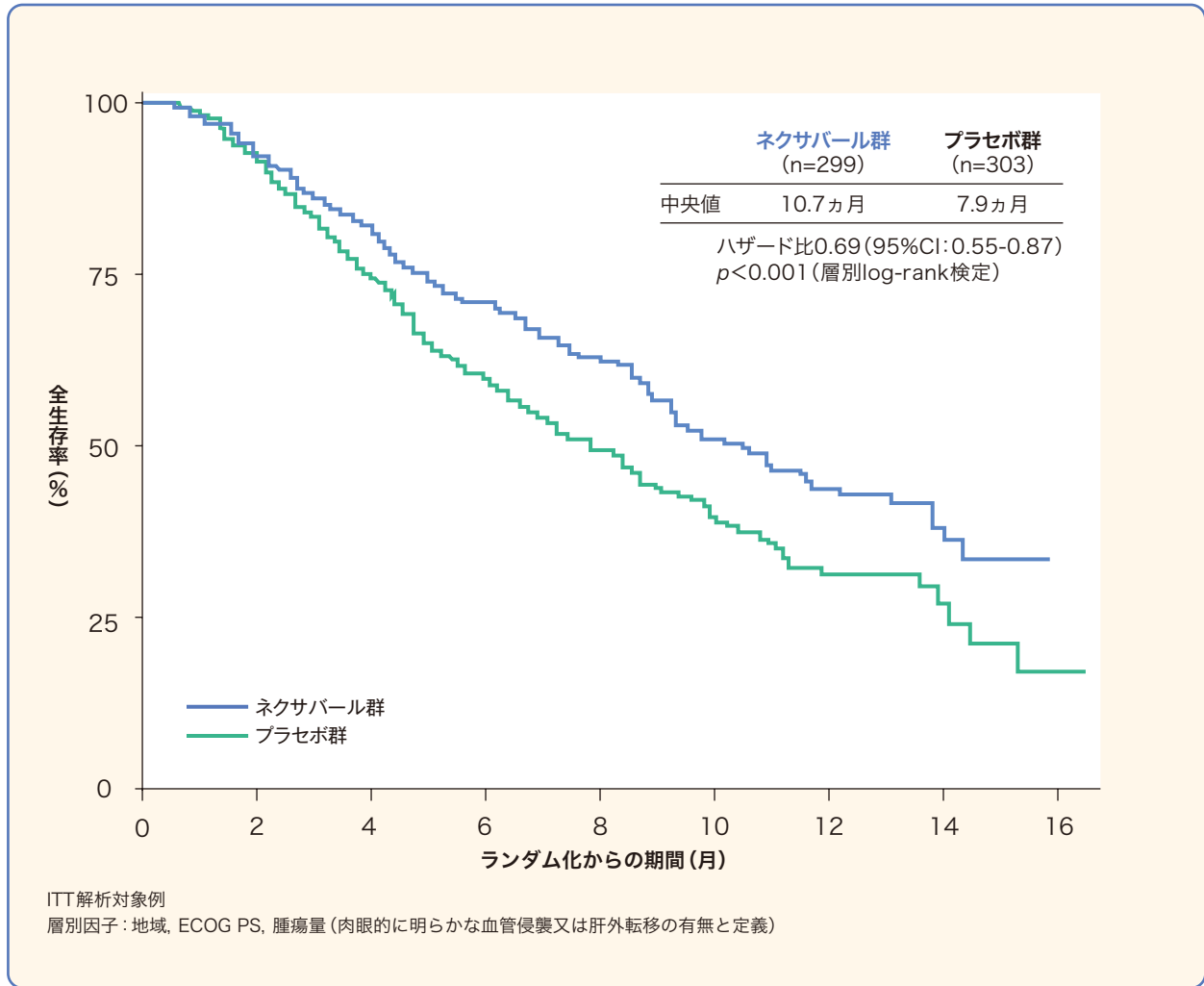
| | ネクサバル群 (n=299) | プラセボ群 (n=303) |
|-----------------------|----------------|---------------|
| 男性, 例数 (%) | 260 (87%) | 264 (87%) |
| 登録時の平均年齢 | 64.9 歳 | 66.3 歳 |
| 病因, 例数 (%) | | |
| C 型肝炎のみ | 87 (29%) | 82 (27%) |
| アルコールのみ | 79 (26%) | 80 (26%) |
| B 型肝炎のみ | 56 (19%) | 55 (18%) |
| 不明 | 49 (16%) | 56 (19%) |
| その他 | 28 (9%) | 29 (10%) |
| ECOG PS, 例数 (%) | | |
| 0 | 161 (54%) | 164 (54%) |
| 1 | 114 (38%) | 117 (39%) |
| 2 | 24 (8%) | 22 (7%) |
| Child-Pugh分類, 例数 (%) | | |
| A | 284 (95%) | 297 (98%) |
| B | 14 (5%) | 6 (2%) |
| 肉眼的脈管侵襲又は肝外転移, 例数 (%) | | |
| なし | 90 (30%) | 91 (30%) |
| あり | 209 (70%) | 212 (70%) |
| BCLC ステージ, 例数 (%) | | |
| ステージ B (intermediate) | 54 (18%) | 51 (17%) |
| ステージ C (advanced) | 244 (82%) | 252 (83%) |
| ステージ D (end) | 1 (< 1%) | 0 |
| 前治療歴, 例数 (%) | | |
| 外科的切除 | 57 (19%) | 62 (20%) |
| 局所療法 | | |
| TACE | 86 (29%) | 90 (30%) |
| PEI | 28 (9%) | 20 (7%) |
| RFA | 17 (6%) | 12 (4%) |
| 放射線療法 | 13 (4%) | 15 (5%) |
| 全身抗癌療法 | | |
| ホルモン療法 | 7 (2%) | 8 (3%) |
| 化学療法 | 1 (< 1%) | 1 (< 1%) |
| 全身抗ウイルス療法の併用 | 6 (2%) | 2 (1%) |

TACE : 肝動脈化学塞栓療法 PEI : 経皮的エタノール注入療法 RFA : ラジオ波焼灼療法

海外第Ⅲ相臨床試験成績(海外データ)(続き)

■全生存期間(OS)[主要評価項目：最終解析時、検証的解析結果]

外科的切除又は局所療法が適用されない進行性肝細胞癌患者において、OSの中央値はネクサバル群で10.7ヵ月、プラセボ群で7.9ヵ月でした。ハザード比は0.69 ($p < 0.001$, 層別log-rank検定)であり、OSにおいてプラセボ群に対するネクサバル群の優越性が検証されました。



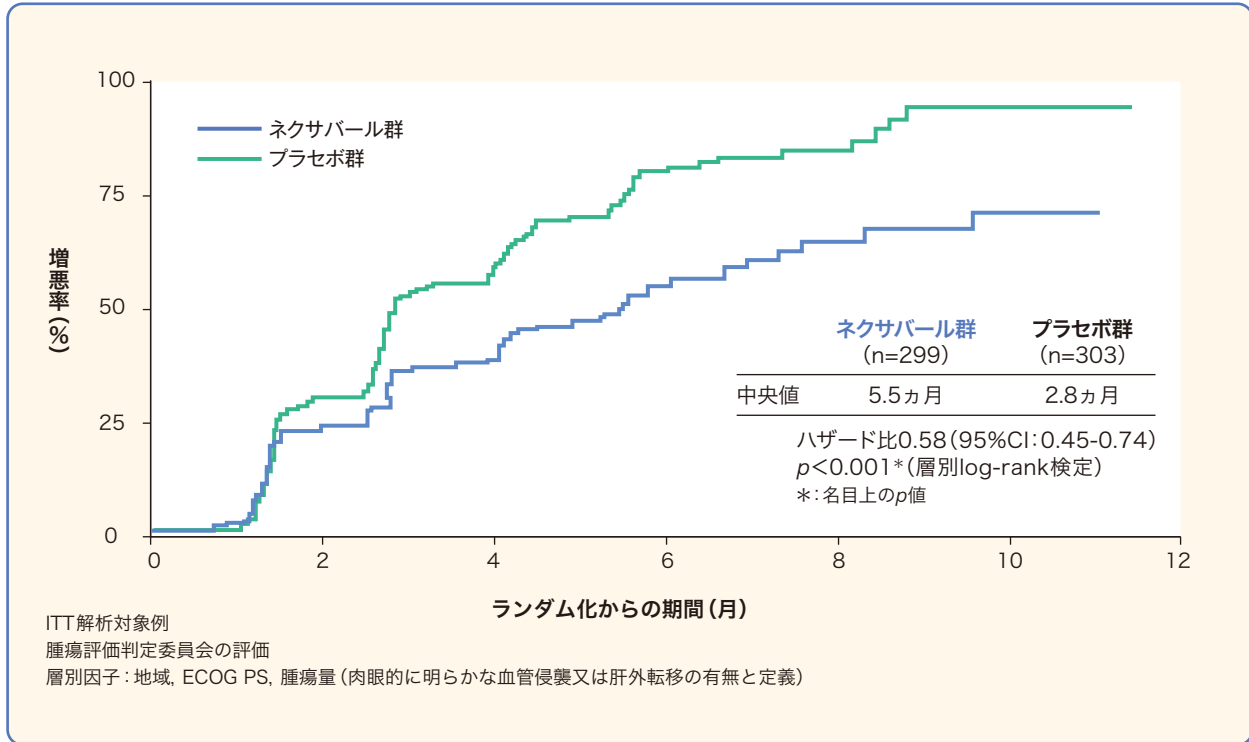
解説 OSの解析について

OSは割り付け日からあらゆる理由による死亡日までの期間とし、解析時点での生存例又は追跡不能例は打ち切りとして取り扱い、最終追跡日が打ち切り日とされました。本解析時点で、計602例がネクサバル群又はプラセボ群に組み入れられ、症例の集積は完了しました。割り付けは、地域、ECOG PS及び腫瘍量(tumor burden)を層別化して実施されました。解析時点での死亡例は321例(ネクサバル群：143例、プラセボ群：178例)でした。

■病勢進行までの期間 (TTP)[副次評価項目]

TTPの中央値はネクサバル群で5.5ヵ月、プラセボ群で2.8ヵ月でした。ハザード比は0.58 ($p < 0.001^*$, 層別log-rank検定)であり、ネクサバル群のTTPはプラセボ群と比較して延長しました。

*: 名目上のp値



■ TTP: 割り付け日から最初に画像上のPDが記録された日までの期間

■臨床症状悪化までの期間 (TTSP)[主要評価項目: 検証的解析結果]

TTSPの中央値はネクサバル群 (n=299) で4.1ヵ月、プラセボ群 (n=303) で4.9ヵ月でした。ハザード比は1.08 (95%CI: 0.88-1.31, $p = 0.77$, 層別log-rank検定)であり、TTSPにおいてプラセボ群に対するネクサバル群の優越性は検証されませんでした。

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: 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

解説 TTSPの解析について

臨床症状悪化は、Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT)-Hepatobiliaryより症状に関連する8項目の質問を抜粋したFACT-Hepatobiliary Symptom Index-8質問表 (FHSI-8)の合計スコア (範囲: 0 ~ 32)が、ベースラインから4ポイント以上悪化した場合、死亡、又はECOG PSが4に悪化した場合とされました。解析時に臨床症状悪化がみられていない症例は打ち切りとして取り扱い、FHSI-8の最終評価日を打ち切り日として解析が行われました。

海外第Ⅲ相臨床試験成績(海外データ)(続き)

■奏効率と病勢コントロール率* [副次評価項目]

RECIST ver1.0 に基づく病勢コントロール率は、ネクサバル群で 43.5% でした。

| | ネクサバル群 (n=299) | プラセボ群 (n=303) | p 値** |
|-------------|--------------------|-------------------|-------|
| 奏効率 (CR+PR) | 2.3% (7/299) | 0.7% (2/303) | 0.05 |
| CR | 0.0% | 0.0% | — |
| PR | 2.3% | 0.7% | 0.05 |
| SD | 70.6% | 67.3% | 0.17 |
| 病勢コントロール率* | 43.5% (130/299) | 31.7% (96/303) | 0.002 |

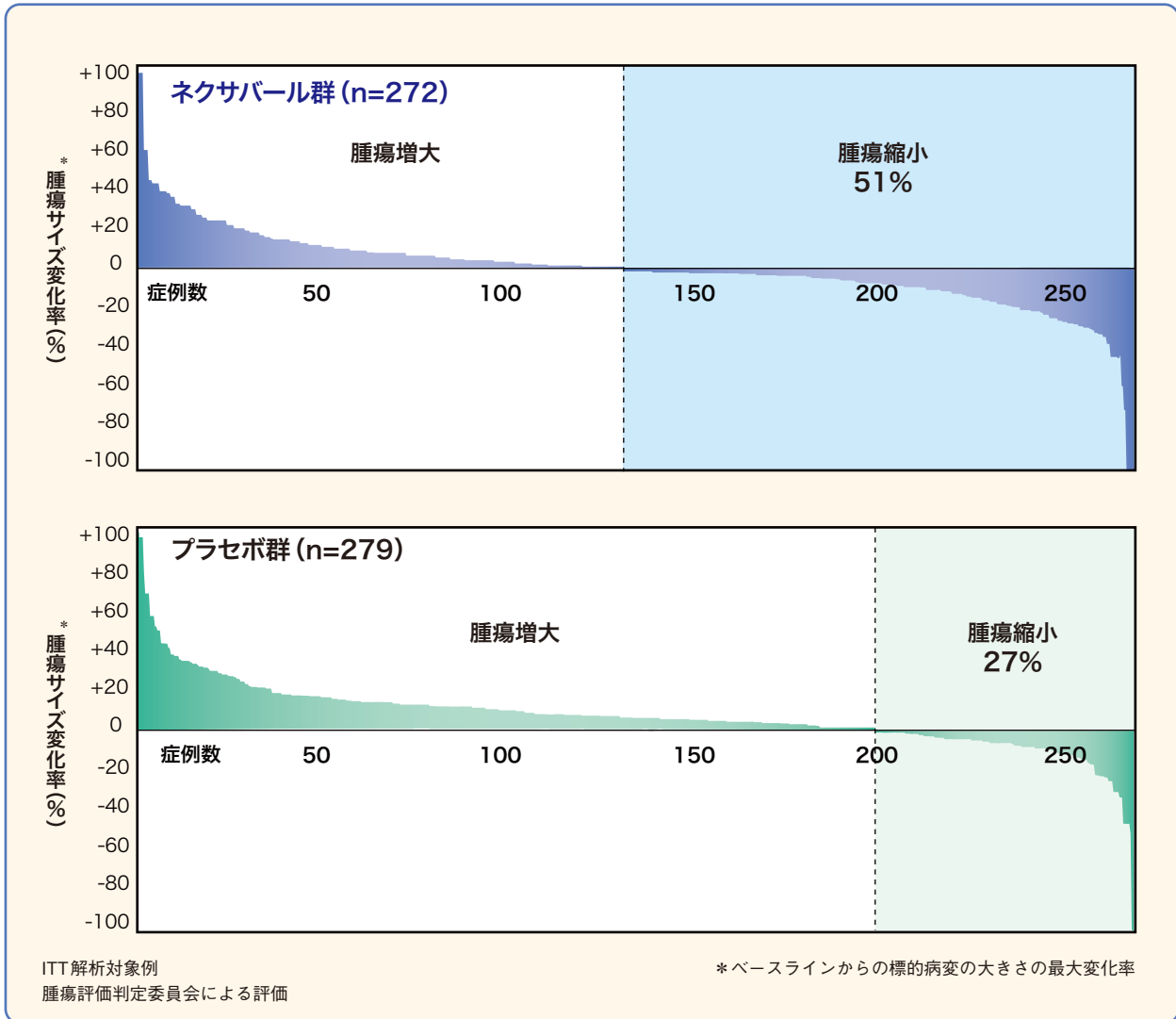
ITT 解析対象例
腫瘍評価判定委員会の評価

最良総合効果については p15 をご参照ください。

- * : 最良総合効果である CR 又は PR 又は SD が、その判定から少なくとも 28 日間持続していた症例の割合
- ** : Cochran-Mantel-Haenszel 検定、名目上の p 値

■ 標的病変の増殖抑制効果 (Waterfall Plot) [副次評価項目]

ネクサバル群の51%で標的病変の増殖抑制効果が認められました。



Waterfall Plot については p16 をご参照ください。

海外第Ⅲ相臨床試験成績(海外データ)(続き)

■安全性

- 安全性解析対象例における副作用はネクサバル群で 297 例中 236 例 (79.5%) に認められ、プラセボ群で 302 例中 158 例 (52.3%) に認められました。また、グレード 3 以上の副作用はネクサバル群で 107 例 (36.0%) に認められ、プラセボ群で 51 例 (16.9%) に認められました。(主な副作用については下記一覧表参照)

主な副作用一覧 (いずれかの投与群において全グレードの発現率5%以上)

| CTCAE ver3.0 | ネクサバル群 (n=297) | | | プラセボ群 (n=302) | | |
|--------------|----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | 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(%) |
| 下痢 | 116 (39.1) | 25 (8.4) | 0 | 34 (11.3) | 5 (1.7) | 0 |
| 疲労 | 64 (21.5) | 9 (3.0) | 2 (0.7) | 47 (15.6) | 10 (3.3) | 1 (0.3) |
| 手足の皮膚反応 | 63 (21.2) | 23 (7.7) | — | 8 (2.6) | 1 (0.3) | — |
| 皮疹 | 47 (15.8) | 3 (1.0) | 0 | 34 (11.3) | 0 | 0 |
| 食欲不振 | 41 (13.8) | 1 (0.3) | 0 | 10 (3.3) | 2 (0.7) | 0 |
| 脱毛 | 41 (13.8) | — | — | 5 (1.7) | — | — |
| 悪心 | 33 (11.1) | 1 (0.3) | 0 | 23 (7.6) | 3 (1.0) | 0 |
| 体重減少 | 28 (9.4) | 5 (1.7) | — | 2 (0.7) | 0 | — |
| 掻痒症 | 25 (8.4) | 0 | — | 22 (7.3) | 1 (0.3) | — |
| 疼痛－腹部－細分類不能 | 24 (8.1) | 6 (2.0) | 0 | 9 (3.0) | 2 (0.7) | 0 |
| 皮膚乾燥 | 24 (8.1) | 0 | — | 12 (4.0) | 0 | — |
| 声の変化 | 17 (5.7) | 0 | 0 | 2 (0.7) | 0 | 0 |
| 皮膚科－その他 | 16 (5.4) | 3 (1.0) | 0 | 2 (0.7) | 0 | 0 |
| 高血圧 | 15 (5.1) | 5 (1.7) | 0 | 6 (2.0) | 2 (0.7) | 0 |
| 嘔吐 | 15 (5.1) | 3 (1.0) | 0 | 8 (2.6) | 2 (0.7) | 0 |

—：グレードの定義なし

- 投与中止に至った副作用は、ネクサバル群で 34 例 (11.4%) に認められました。
 [疲労 (7 例), 下痢 (5 例), 手足の皮膚反応 (4 例), AST, 心臓虚血 / 心筋梗塞 (各 2 例), ALT, 食欲不振, ビリルビン (高ビリルビン血症), 便秘, 全身症状－その他, CPK, 脱水, めまい, ヘモグロビン, 消化管出血－腹部－細分類不能, 消化管出血－腹部－胃, 高血圧, 肝機能障害, 悪心, 好中球, 疼痛－腹部－細分類不能, 疼痛－関節, 疼痛－筋肉, 末梢動脈虚血, 血小板, 腎不全, 軟部組織壊死－下肢, 傾眠, 内臓動脈虚血, 嘔吐, 体重減少 (各 1 例). <重複あり>]
 また、プラセボ群で 15 例 (5.0%) に認められました。
 [粘膜炎 (診察所見)－口腔 (2 例), アルカリフォスファターゼ, ALT, AST, 中枢神経出血, 疲労, 発熱 (グレード 3 以上の好中球減少なし), 手足の皮膚反応, ヘモグロビン, 消化管出血－口腔, 消化管出血－腹腔, 高血圧, 好中球数が不明な感染－肺 (肺炎), 掻痒症, 網膜剥離, 潰瘍, 心室性不整脈－心室細動 (各 1 例). <重複あり>]
- 副作用による死亡例は、ネクサバル群で 4 例 (1.3%), プラセボ群で 6 例 (2.0%) に認められました。
 「消化管出血－静脈瘤 (食道)」がネクサバル群で 1 例報告されました。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、同日に死亡に至りました。
 「消化管出血－腹部－細分類不能」がネクサバル群で 1 例報告されました。本症例では、本剤を約 8 ヶ月間投与した後に重篤な腹部消化管出血を発症し、同日に死亡に至りました。
 「腎不全」がネクサバル群で 1 例報告されました。本症例では、本剤を約 2 ヶ月間投与した後に重篤な急性腎不全を発症し、同日に死亡に至りました。
 「内臓動脈虚血」がネクサバル群で 1 例報告されました。本症例では、本剤を約 2 ヶ月間投与した後に重篤な腸間膜虚血を発症し、その 11 日後に死亡に至りました。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見 / 製剤学的事項

取扱い上の注意 / 包装 / 関連情報 / 主要文献
製造販売業者の氏名は名称及び住所

「心室性不整脈－心室細動」がプラセボ群で1例報告されました。本症例では、プラセボを約4ヵ月間投与した後に重篤な心室細動を発症し、その12日後に死亡に至りました。

「CTCAE用語に該当しない死亡－疾患の増悪－細分類不能」がプラセボ群で1例報告されました。本症例では、投与開始約5週間後にプラセボは投与中止となり、投与中止約2ヵ月後に肝細胞癌の増悪のため死亡に至りました。

「消化管出血－口腔」がプラセボ群で1例報告されました。本症例では、投与開始約14ヵ月後にプラセボは投与中止となり、投与中止17日後に重篤な口腔出血を発症し、その翌日に死亡に至りました。

「消化管出血－腹腔」がプラセボ群で1例報告されました。本症例では、プラセボを約7ヵ月間投与した後に重篤な腹腔出血を発症し、その翌日に死亡に至りました。

「内臓動脈虚血」がプラセボ群で1例報告されました。本症例では、プラセボを約6ヵ月間投与した後に重篤な消化管虚血及び門脈血栓症を発症し、同日に死亡に至りました。

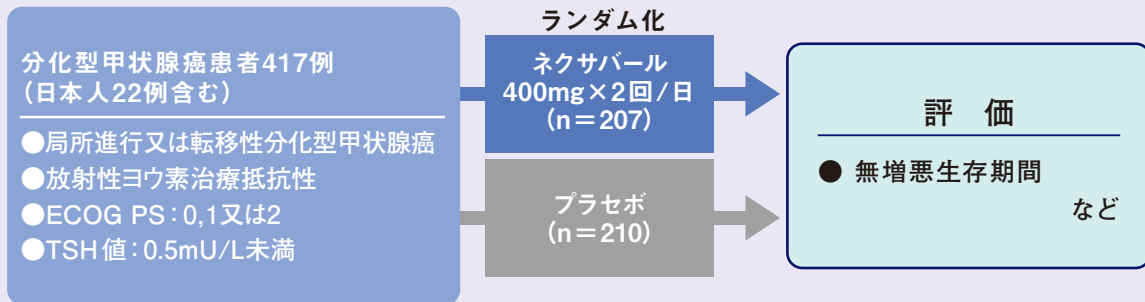
「血栓症 / 血栓 / 塞栓症」がプラセボ群で2例報告されました。1例は、プラセボを約6ヵ月間投与した後に重篤な門脈血栓症及び消化管虚血を発症し、同日に死亡に至りました。1例は、プラセボを約3ヵ月間投与した後に重篤な肺塞栓症を発症し、その13日後に死亡に至りました。



臨床成績：甲状腺癌における臨床成績

1. 国際共同第Ⅲ相臨床試験成績(分化型甲状腺癌)^{23),24)}

試験方法(抜粋)



【目的】 化学療法の治療歴のない、放射性ヨウ素(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ネクサバル投与時の有効性・安全性の検討

【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

【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患者417例

【投与方法】 スクリーニング期間(28日以内)後、ネクサバル群又はプラセボ群にランダム化し盲検にて投与
 ・ネクサバル群：ネクサバルを1回400mg 1日2回経口投与
 ・プラセボ群：プラセボを1日2回経口投与

病勢進行、試験の継続が困難な有害事象の発現、治験実施計画書の不遵守、あるいは被験者による同意撤回がなされるまで投与継続

【評価項目】 主要評価項目：無増悪生存期間(PFS) [検証的解析項目]

副次評価項目：全生存期間(OS)、無増悪期間(TTP)、病勢コントロール率、奏効率、奏効期間、標的病変のベースラインからの最大縮小率、安全性など

【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検定によりネクサバル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。

【判定基準】 画像診断(CT又はMRI)を用いて固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン(RECIST)ver1.0に基づき、スクリーニング時、治験薬投与期間中は各サイクル(4週間を1サイクル)及び治験薬投与終了時点で腫瘍評価した。

Brose, M.S. et al. : Lancet., 384(9940), 319(2014)

本研究はバイエルの資金により行われた。本論文の著者にバイエルより研究資金、講演料等を受領している者が含まれる。本論文の著者のうち4名はバイエルの社員である。

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)

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

〈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。

5.8 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。

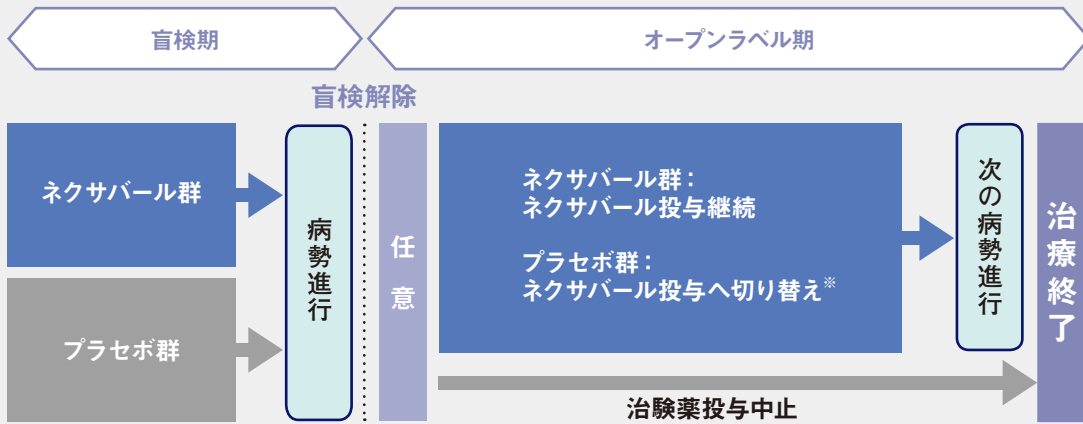
解説 RAI治療抵抗性の定義

RAI治療抵抗性の定義は、専門医及びFDAとの協議の上、以下の通りに設定しました。

- RECIST ver1.0に基づく標的病変を有し、ヨウ素摂取制限下で、甲状腺ホルモン剤の投与を中止することにより内因性TSHの分泌を誘導した状態、あるいは遺伝子組換えヒトTSH(rhTSH)剤を投与後に実施された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、以下のいずれかの基準を満たす場合には組み入れ可能とした。
 - 試験組み入れ前16か月以内に3.7GBq (100mCi) 以上のRAI治療（ヨウ素摂取制限下で、甲状腺ホルモン剤の投与を中止することにより内因性TSHの分泌を誘導した状態、あるいはrhTSH剤を投与後に実施）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が認められた患者
 - 直前のRAI治療が16か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 [それぞれ3.7GBq (100mCi) 以上で、間隔が16か月以内] の後、病勢進行が認められた患者
 - 累積線量が22.2GBq (600mCi) 以上のRAI治療を受けている患者

解説 盲検期とオープンラベル期について

本試験は盲検期とオープンラベル期に大別されます。画像評価に基づく病勢進行又は臨床的な病勢進行の場合には、盲検を解除できることとしました。盲検解除後はオープンラベル期に移行し、プラセボ群のネクサバル投与へのクロスオーバーを可能としました。ネクサバル群は治験担当医師が臨床的に有益と判断した場合、投与継続可能としました。



※プラセボ群の71.4% (210例中150例) が病勢進行後にネクサバル投与へ切り替え (クロスオーバー) されていました。

国際共同第Ⅲ相臨床試験成績(続き)

■患者背景

ITT解析対象417例において、2群間の患者背景に差は認められませんでした。

日本人は22例(ネクサバル群12例, プラセボ群10例)でした。

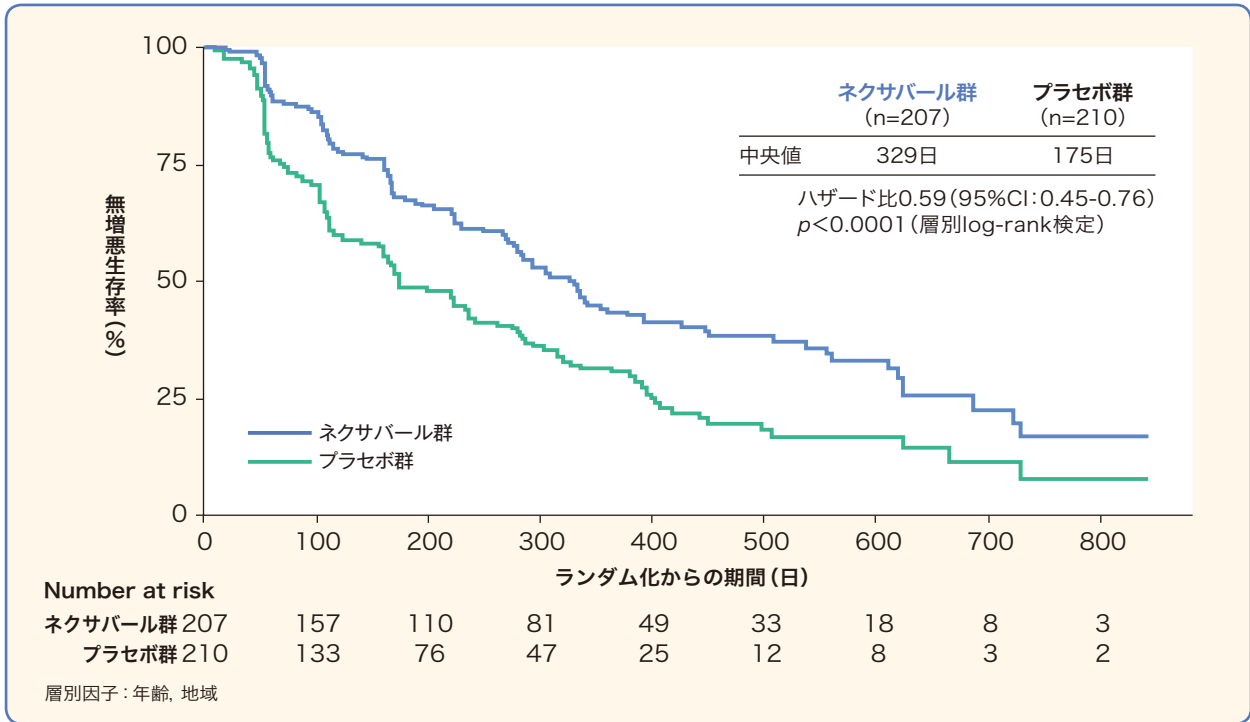
| | ネクサバル群 (n=207) | プラセボ群 (n=210) |
|--------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 女性, 例数 (%) | 103 (49.8%) | 115 (54.8%) |
| 年齢 中央値 (範囲) 60 歳以上 | 63歳 (24-82) 127 (61.4%) | 63歳 (30-87) 129 (61.4%) |
| 人種, 例数 (%) | | |
| 白人 | 123 (59.4%) | 128 (61.0%) |
| アジア人 | 47 (22.7%) | 52 (24.8%) |
| 黒人 | 6 (2.9%) | 5 (2.4%) |
| ヒスパニック | 2 (1.0%) | 2 (1.0%) |
| 不明 | 29 (14.0%) | 23 (11.0%) |
| 地域, 例数 (%) | | |
| 欧州 | 124 (59.9%) | 125 (59.5%) |
| 北米 | 36 (17.4%) | 36 (17.1%) |
| アジア | 47 (22.7%) | 49 (23.3%) |
| 転移, 例数 (%) | | |
| 局所進行 | 7 (3.4%) | 8 (3.8%) |
| 遠隔 | 200 (96.6%) | 202 (96.2%) |
| 診断後の期間 中央値 (範囲) | 66.2ヵ月 (3.9-362.4) | 66.9ヵ月 (6.6-401.8) |
| ECOG PS, 例数 (%) | | |
| 0 | 130 (62.8%) | 129 (61.4%) |
| 1 | 69 (33.3%) | 74 (35.2%) |
| 2 | 7 (3.4%) | 6 (2.9%) |
| 中央判定による組織分類*†, 例数 (%) | | |
| 乳頭癌 | 118 (57.0%) | 119 (56.7%) |
| 好酸性細胞型濾胞癌 (ヒュルトレ細胞癌) | 37 (17.9%) | 37 (17.6%) |
| 濾胞癌 (非ヒュルトレ細胞癌) | 13 (6.3%) | 19 (9.0%) |
| 低分化癌 | 24 (11.6%) | 16 (7.6%) |
| 高分化癌 | 2 (1.0%) | 1 (0.5%) |
| 甲状腺癌以外 | 0 | 1 (0.5%) |
| 髄様癌 | 0 | 1 (0.5%) |
| 膨大細胞型乳頭癌 | 2 (1.0%) | 0 |
| 他に特定されない癌 | 0 | 3 (1.4%) |
| 不明又は診断不十分 | 13 (6.3%) | 14 (6.7%) |
| 転移部位, 例数 (%) | | |
| 肺 | 178 (86.0%) | 181 (86.2%) |
| リンパ節 | 113 (54.6%) | 101 (48.1%) |
| 骨 | 57 (27.5%) | 56 (26.7%) |
| 胸膜 | 40 (19.3%) | 24 (11.4%) |
| 頭頸部 | 33 (15.9%) | 34 (16.2%) |
| 肝臓 | 28 (13.5%) | 30 (14.3%) |
| ベースライン時のFDGの取り込み, 例数 (%) | | |
| 陽性 | 161 (77.8%) | 159 (75.7%) |
| 陰性 | 14 (6.8%) | 15 (7.1%) |
| 不明 | 32 (15.5%) | 36 (17.1%) |
| 前治療歴, 例数 (%) | | |
| 累積放射性ヨウ素量中央値 | 400mCi | 376mCi |
| 抗癌剤全身投与 | 7 (3.4%) | 6 (2.9%) |
| 放射線療法 | 83 (40.1%) | 91 (43.3%) |

*: 試験責任医師の判定により、すべての患者に分化型甲状腺癌が認められた。

†: ネクサバル群の2例及びプラセボ群の1例は、複数の検体に基づいて2種類の組織型に分類された。

■無増悪生存期間 (PFS) [主要評価項目：検証的解析結果]

RAI治療抵抗性の局所進行又は転移性分化型甲状腺癌患者において、PFSの中央値はネクサバル群で329日、プラセボ群で175日でした。ハザード比は0.59 ($p < 0.0001$, 層別log-rank検定)であり、PFSにおいてプラセボ群に対するネクサバル群の優越性が検証されました。

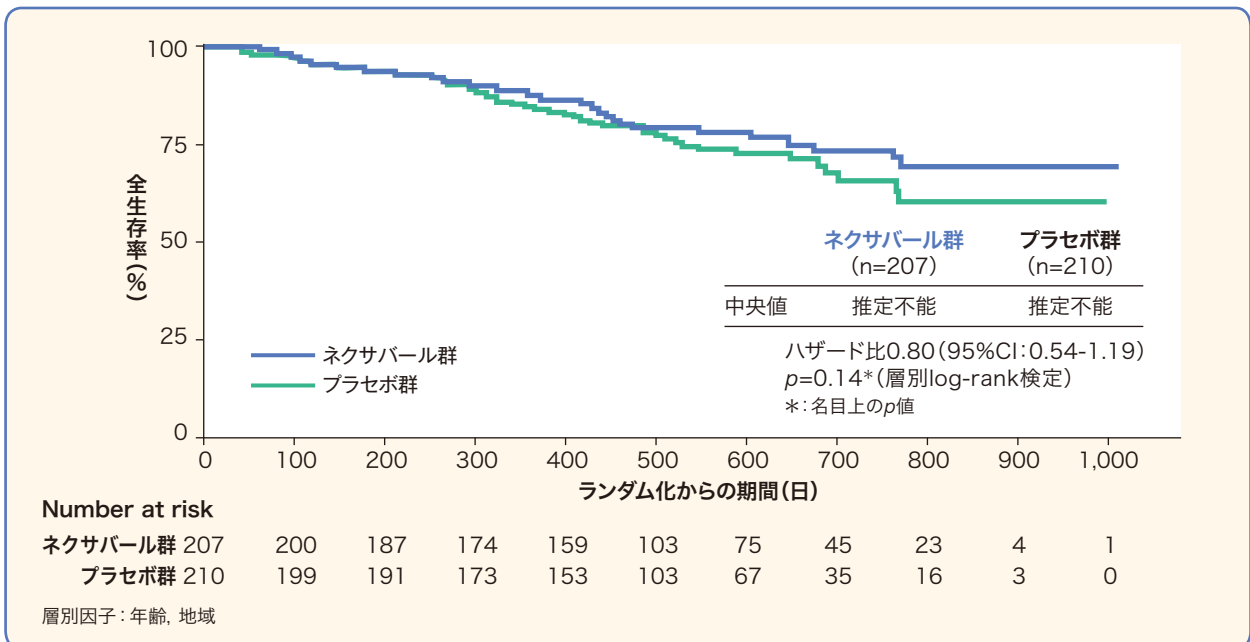


PFSは、無作為割付日から病勢進行が最初に確認された日、又はあらゆる理由による死亡日(病勢進行以前に死亡した場合)までのどちらか早い日の期間と定義しました。

■全生存期間(OS) [副次評価項目]

OSは2群間で有意差は認められませんでした。

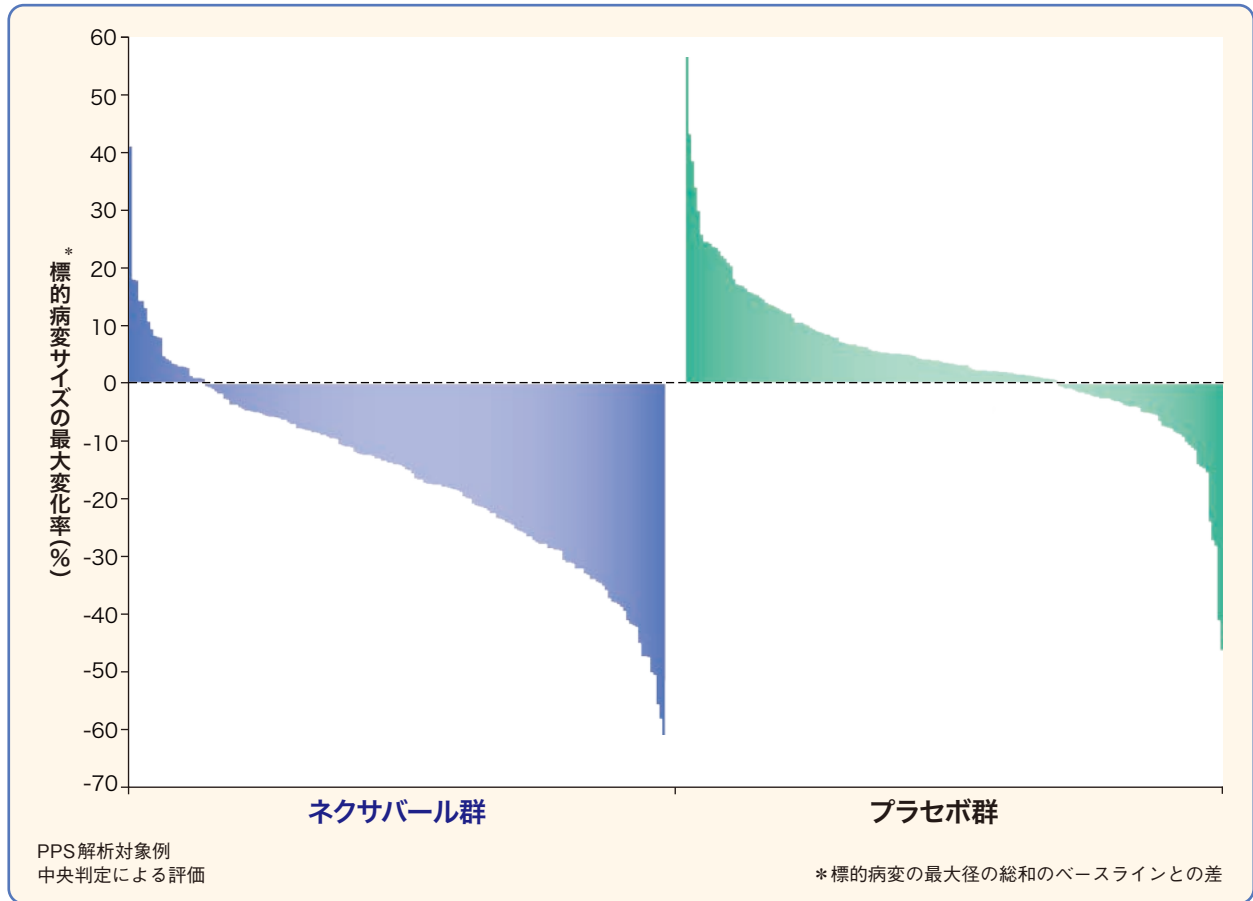
なお、プラセボ群の71.4% (210例中150例) が、病勢進行後にネクサバル投与へクロスオーバーされていました。



国際共同第Ⅲ相臨床試験成績(続き)

■ 標的病変の増殖抑制効果 (Waterfall Plot) [副次評価項目]

ネクサバル群の78%、プラセボ群の28%で標的病変の増殖抑制効果が認められました。



Waterfall Plot については p16 をご参照ください。

■ 最良総合効果 [副次評価項目]

RECIST ver1.0 に基づく病勢コントロール率は、ネクサバル群で86.2%でした。

| | ネクサバル群 (n=196) | プラセボ群 (n=201) | p 値*** |
|---------------------|-------------------|------------------|---------|
| 奏効率 (CR+PR) | 12.2% (24/196) | 0.5% (1/201) | <0.0001 |
| CR | 0.0% | 0.0% | — |
| PR | 12.2% | 0.5% | — |
| SD* | 74.0% | 74.1% | — |
| 病勢コントロール率**(SD≥1ヵ月) | 86.2% (169/196) | 74.6% (150/201) | 0.0015 |
| 病勢コントロール率(SD≥6ヵ月) | 54.1% (106/196) | 33.8% (68/201) | <0.0001 |

PPS解析対象例
腫瘍効果判定委員会の評価

最良総合効果については p15 をご参照ください。

* : 4 週目で評価
** : 最良総合効果がCR,PR又はSDと判定された割合
*** : Cochran-Mantel-Haenszel 検定, 名目上の p 値

■安全性

- 安全性解析対象例における副作用はネクサバル群で 207 例中 200 例 (96.6%) に認められ、プラセボ群で 209 例中 112 例 (53.6%) に認められました。また、グレード 3 以上の副作用はネクサバル群で 113 例 (54.6%) に認められ、プラセボ群で 15 例 (7.2%) に認められました。(主な副作用については下記一覧表参照)

主な副作用一覧 (いずれかの投与群において全グレードの発現率5%以上)

| CTCAE ver3.0 | ネクサバル群 (n=207) | | | プラセボ群 (n=209) | | |
|------------------|----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | 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(%) |
| 手足の皮膚反応 | 157 (75.8) | 42 (20.3) | — | 19 (9.1) | 0 | — |
| 脱毛 | 139 (67.1) | — | — | 12 (5.7) | — | — |
| 下痢 | 134 (64.7) | 10 (4.8) | 1 (0.5) | 25 (12.0) | 2 (1.0) | 0 |
| 皮疹 | 99 (47.8) | 10 (4.8) | 0 | 14 (6.7) | 0 | 0 |
| 疲労 | 89 (43.0) | 8 (3.9) | 0 | 31 (14.8) | 1 (0.5) | 0 |
| 高血圧 | 77 (37.2) | 16 (7.7) | 0 | 18 (8.6) | 3 (1.4) | 0 |
| 体重減少 | 75 (36.2) | 8 (3.9) | — | 16 (7.7) | 2 (1.0) | — |
| 食欲不振 | 60 (29.0) | 3 (1.4) | 0 | 4 (1.9) | 0 | 0 |
| 粘膜炎(機能/症状)ー口腔 | 44 (21.3) | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 4 (1.9) | 0 | 0 |
| 掻痒症 | 41 (19.8) | 2 (1.0) | — | 13 (6.2) | 0 | — |
| 悪心 | 39 (18.8) | 0 | 0 | 14 (6.7) | 0 | 0 |
| 代謝/検査ーその他 | 30 (14.5) | 0 | 0 | 7 (3.3) | 0 | 0 |
| 皮膚乾燥 | 29 (14.0) | 1 (0.5) | — | 9 (4.3) | 0 | — |
| 皮膚科ーその他 | 20 (9.7) | 1 (0.5) | 0 | 2 (1.0) | 0 | 0 |
| ALT | 20 (9.7) | 4 (1.9) | 1 (0.5) | 5 (2.4) | 0 | 0 |
| 疼痛ー四肢 | 20 (9.7) | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| 声の変化 | 20 (9.7) | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.5) | 0 | 0 |
| 神経障害：感覚性 | 19 (9.2) | 1 (0.5) | 0 | 5 (2.4) | 0 | 0 |
| 疼痛ー腹部ー細分類不能 | 19 (9.2) | 1 (0.5) | 0 | 2 (1.0) | 0 | 0 |
| 便秘 | 18 (8.7) | 0 | 0 | 4 (1.9) | 0 | 0 |
| 嘔吐 | 18 (8.7) | 0 | 0 | 2 (1.0) | 0 | 0 |
| AST | 17 (8.2) | 2 (1.0) | 0 | 4 (1.9) | 0 | 0 |
| 低カルシウム血症 | 17 (8.2) | 3 (1.4) | 4 (1.9) | 2 (1.0) | 0 | 0 |
| 疼痛ー頭部/頭痛 | 16 (7.7) | 0 | 0 | 2 (1.0) | 0 | 0 |
| 発熱(G3以上の好中球減少なし) | 15 (7.2) | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口内乾燥 | 15 (7.2) | 0 | — | 5 (2.4) | 0 | — |
| 味覚変化 | 15 (7.2) | — | — | 0 | — | — |
| 疼痛ー咽喉/咽頭/喉頭 | 13 (6.3) | 0 | 0 | 3 (1.4) | 0 | 0 |
| 感染ーその他 | 11 (5.3) | 0 | 0 | 3 (1.4) | 0 | 0 |
| 疼痛ーその他 | 11 (5.3) | 1 (0.5) | 0 | 2 (1.0) | 0 | 0 |

—：グレードの定義なし

- 投与中止に至った副作用は、ネクサバル群で 29 例 (14.0%) に認められました。
[手足の皮膚反応 (11 例), 疲労, 皮疹 (各 3 例), ALT, 下痢, 肺出血ー鼻腔 (各 2 例), アレルギー反応, 脱毛, アミラーゼ, AST, ビリルビン (高ビリルビン血症), 心臓虚血 / 心筋梗塞, 中枢神経虚血, 大腸炎, 皮膚乾燥, 発熱 (グレード 3 以上の好中球減少なし), 痔核, 高血圧, グレード 0-2 の好中球減少を伴う感染ー骨 (骨髄炎), 左室収縮機能不全, 肝機能障害, 代謝 / 検査ーその他, 粘膜炎 (機能 / 症状)ー口腔, 神経障害: 運動性, 膵炎, 掻痒症, 体重減少 (各 1 例). <重複あり>]
また、プラセボ群で 3 例 (1.4%) に認められました。[中枢神経虚血, 血腫, 体重減少 (各 1 例)]
- 副作用による死亡例は、ネクサバル群で 1 例 (0.5%), プラセボ群で 1 例 (0.5%) に認められました。
[CTCAE 用語に該当しない死亡ー死亡ー細分類不能] がネクサバル群で 1 例報告されました。本症例では、本剤投与開始から 427 日後に死亡に至りました。本事象は、MedDRA ver.15.1 では「心筋梗塞」に分類されました。「血腫」がプラセボ群で 1 例報告されました。本症例では、プラセボ投与開始後に硬膜下血腫を発症し、投与開始から 289 日後に死亡に至りました。

注) CTCAE ver3.0の日本語訳は、日本癌治療学会誌(International Journal of Clinical Oncology Vol.9, Suppl 3: 1-82, 2004)に基づいています。

2. 国内第Ⅱ相臨床試験成績(甲状腺髄様癌)²⁵⁾

試験方法(抜粋)

甲状腺髄様癌患者8例

- 局所進行あるいは転移性の甲状腺髄様癌*
- 根治目的の外科療法や放射線療法の対象外
- ECOG PS:0又は1

ネクサバル
400mg×2回/日

評価

- 安全性
- など

【目的】 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ネクサバル投与時の安全性・有効性及び薬物動態の検討

【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

【対象】 局所進行あるいは転移性の甲状腺髄様癌患者8例

【投与方法】 スクリーニング後, ネクサバルを1回400mg1日2回経口投与
病勢進行, 治験継続が困難な有害事象の発現, あるいは被験者による同意撤回がなされるまで投与継続

【評価項目】 主要評価項目: 安全性

副次評価項目: 無増悪生存期間 (PFS), 全生存期間 (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など

【判定基準】 画像診断 (CT又はMRI) を用いて固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン (RECIST) ver 1.1に基づき, スクリーニング時, 治験薬投与期間中は2サイクルごと (4週間を1サイクル) 及び治験薬投与終了時点で腫瘍評価した。

*本試験では甲状腺未分化癌, 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ています。

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)

4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意 (抜粋) 〈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。

■患者背景

甲状腺髄様癌患者8例にネクサバルが投与されました。

| | ネクサバル (n=8) |
|-------------------------------|---------------------|
| 年齢 中央値 (範囲) | 53歳 (18-72) |
| 性別, 例数 (%) | |
| 男性 | 3 (37.5%) |
| 女性 | 5 (62.5%) |
| ECOG PS, 例数 (%) | |
| 0 | 8 (100%) |
| 1 | 0 |
| ベースライン時の標的病変の解剖学的部位, 例数 (%) | |
| リンパ節 | 5 (62.5%) |
| 肺 | 4 (50.0%) |
| 肝 | 2 (25.0%) |
| 甲状腺 | 1 (12.5%) |
| ベースライン時の標的病変の腫瘍径和 中央値 (範囲) | 48.0mm (26.0-103.0) |
| ベースライン時の標的病変数 中央値 (範囲) | 2.5個 (1.0-4.0) |
| 直前の病勢進行から治療までの期間 中央値 (範囲) | 20.4週 (0.6-33.0) |
| 前治療歴, 例数 (%) | |
| 外科的治療 | 6 (75.0%) |
| 全身抗癌療法 | 1 (12.5%) |

国内第Ⅱ相臨床試験成績(続き)

■無増悪生存期間 (PFS) 及び全生存期間 (OS) [副次評価項目]

PFS及びOSの中央値は推定できず、6ヵ月無増悪又は生存例は7例、6ヵ月時の生存例は8例でした。

| | ネクサバル (n=8) |
|----------------------------|--------------------|
| 無増悪生存期間 (日) 中央値 (95%CI) | 推定不能 (169- 推定不能) |
| 6ヵ月時の無増悪又は生存例 | 7例 |
| 全生存期間 (日) 中央値 (95%CI) | 推定不能 (推定不能 - 推定不能) |
| 6ヵ月時の生存例 | 8例 |

■最良総合効果，奏効率及び病勢コントロール率 [副次評価項目]

RECIST ver1.1に基づく病勢コントロール例 (CR+PR+SD例) は、6例でした。

| | ネクサバル (n=8) |
|--|----------------|
| 奏効 (CR + PR) | 2/8 例 |
| CR | 0 |
| PR | 2/8 例 |
| SD | 4/8 例 |
| 非CR/非PD* | 2/8 例 |
| 病勢コントロール例 (CR + PR + SD) | 6/8 例 |
| 病勢コントロール例 (CR + PR + SD + 非CR/非PD*) | 8/8 例 |

*：明確なCR又は明確なPD以外の非標的病変を有する。

■安全性 [主要評価項目]

- 安全性解析対象症例8例中8例(100%)に副作用が認められ、また、グレード3以上の副作用は6例(75.0%)に認められました。(主な副作用については下記一覧表参照)

主な副作用一覧 (全グレードの発現率20%以上)

| CTCAE ver4.03 | ネクサバル (n=8) | | |
|-----------------------|---------------|---------------|---------------|
| | 全グレード n(%) | グレード3 n(%) | グレード4 n(%) |
| 手掌・足底発赤知覚不全症候群 | 8 (100.0) | 4 (50.0) | 0 |
| 脱毛症 | 7 (87.5) | 0 | 0 |
| 口腔粘膜炎 | 5 (62.5) | 0 | 0 |
| 高血圧 | 5 (62.5) | 1 (12.5) | 0 |
| 下痢 | 4 (50.0) | 0 | 0 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 3 (37.5) | 0 | 2 (25.0) |
| 斑状丘疹状皮疹 | 3 (37.5) | 1 (12.5) | 0 |
| 便秘 | 2 (25.0) | 0 | 0 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (25.0) | 2 (25.0) | 0 |
| 臨床検査-その他 | 2 (25.0) | 0 | 0 |
| 頭痛 | 2 (25.0) | 0 | 0 |
| 皮膚及び皮下組織障害-その他 | 2 (25.0) | 0 | 0 |

- 投与中止に至った副作用は2例(25%)に認められました。
ALT 増加 (2例), AST 増加 (1例). [重複あり]
- 副作用による死亡は認められませんでした。

注) CTCAE ver4.03の日本語訳は、JCOG(日本臨床腫瘍研究グループ)ホームページhttps://jcog.jp/assets/CTCAEv4J_20150910.pdfに基づいています。



臨床成績：副作用集計

1. 腎細胞癌患者に対する国内第Ⅱ相臨床試験における全副作用 (臨床検査値異常を含む)

国内第Ⅱ相臨床試験において、131例中127例(96.9%)に副作用が認められました。また、グレード3以上の副作用は81例(61.8%)に認められました。主な副作用は、リパーゼ上昇73例(55.7%)、手足の皮膚反応72例(55.0%)、脱毛51例(38.9%)、アミラーゼ上昇50例(38.2%)、発疹49例(37.4%)、下痢44例(33.6%)、高血圧36例(27.5%)、疲労21例(16.0%)、食欲不振18例(13.7%)、声の変化16例(12.2%)、掻痒感14例(10.7%)でした。

副作用の概括

| | ネクサバル |
|--------------------------|------------|
| 安全性解析例数 | 131 |
| 副作用発現例数 (代謝/臨床検査値含む) (%) | 127 (96.9) |
| グレード3以上の副作用例数 (%) | 81 (61.8) |

| CTCAE ver3.0 カテゴリー/用語 | ネクサバル(n=131) | | | |
|--------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | 全グレード n (%) | グレード3 n (%) | グレード4 n (%) | グレード5 n (%) |
| 全ての副作用 (代謝/臨床検査値含む) | 127 (96.9) | 63 (48.1) | 17 (13.0) | 1 (0.8) |
| アレルギー/免疫 | 2 (1.5) | 0 | 0 | 0 |
| アレルギー反応 | 2 (1.5) | 0 | 0 | 0 |
| 聴覚器/耳 | 3 (2.3) | 0 | 0 | 0 |
| 聴覚器/耳-その他 | 3 (2.3) | 0 | 0 | 0 |
| 血液/骨髄 | 14 (10.7) | 9 (6.9) | 2 (1.5) | 0 |
| 血液-その他 | 2 (1.5) | 0 | 0 | 0 |
| ヘモグロビン | 4 (3.1) | 2 (1.5) | 0 | 0 |
| 白血球 | 2 (1.5) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| リンパ球減少 | 7 (5.3) | 5 (3.8) | 1 (0.8) | 0 |
| 好中球 | 2 (1.5) | 2 (1.5) | 0 | 0 |
| 血小板 | 3 (2.3) | 1 (0.8) | 1 (0.8) | 0 |
| 不整脈 | 4 (3.1) | 0 | 0 | 0 |
| 伝導異常-洞不全症候群 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 上室性不整脈 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 一心房性頻拍/発作性心房性頻拍 | 2 (1.5) | 0 | 0 | 0 |
| 洞性頻脈 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 心室性不整脈-心室性期外収縮 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 心臓全般 | 37 (28.2) | 17 (13.0) | 0 | 0 |
| 心臓全般-その他 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 心臓虚血/心筋梗塞 | 2 (1.5) | 2 (1.5) | 0 | 0 |
| 高血圧 | 36 (27.5) | 16 (12.2) | 0 | 0 |
| 凝固 | 2 (1.5) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| INR | 1 (0.8) | 1 (0.8) | — | — |
| PTT | 1 (0.8) | 0 | — | — |
| 全身症状 | 35 (26.7) | 2 (1.5) | 0 | 0 |
| 疲労 | 21 (16.0) | 1 (0.8) | 0 | — |
| 発熱(G3以上の好中球減少なし) | 7 (5.3) | 0 | 0 | 0 |
| 低体温 | 2 (1.5) | 0 | 0 | 0 |
| 不眠 | 1 (0.8) | 0 | 0 | — |
| 発汗 | 2 (1.5) | — | — | — |
| 体重増加 | 2 (1.5) | 0 | — | — |
| 体重減少 | 13 (9.9) | 1 (0.8) | — | — |

| CTCAE ver3.0 カテゴリー/用語 | ネクサバル(n=131) | | | |
|--------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | 全グレード n (%) | グレード3 n (%) | グレード4 n (%) | グレード5 n (%) |
| 皮膚科/皮膚 | 105 (80.2) | 18 (13.7) | 0 | 0 |
| ざ瘡 | 2 (1.5) | 0 | — | 0 |
| 脱毛 | 51 (38.9) | — | — | — |
| 口唇炎 | 2 (1.5) | 0 | — | — |
| 褥瘡 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚科-その他 | 9 (6.9) | 2 (1.5) | 0 | 0 |
| 皮膚乾燥 | 4 (3.1) | 0 | — | — |
| 多形紅斑 | 2 (1.5) | 1 (0.8) | 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 | — | — |
| 爪の変化 | 5 (3.8) | 0 | — | — |
| 光過敏症 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 掻痒症 | 14 (10.7) | 0 | — | — |
| 皮疹 | 49 (37.4) | 5 (3.8) | 0 | 0 |
| 内分泌 | 4 (3.1) | 0 | 0 | 0 |
| ほてり | 4 (3.1) | 0 | — | — |
| 消化管 | 66 (50.4) | 4 (3.1) | 0 | 0 |
| 食欲不振 | 18 (13.7) | 4 (3.1) | 0 | 0 |
| 便秘 | 5 (3.8) | 0 | 0 | 0 |
| 脱水 | 3 (2.3) | 2 (1.5) | 0 | 0 |
| 下痢 | 44 (33.6) | 1 (0.8) | 0 | 0 |
| 腹部膨満 | 2 (1.5) | 0 | — | — |
| 口内乾燥 | 1 (0.8) | 0 | — | — |
| 鼓腸放屁 | 1 (0.8) | — | — | — |
| 胃炎 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 消化管-その他 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 胸やけ | 1 (0.8) | 0 | — | — |
| 粘膜炎(診察所見)-口腔 | 4 (3.1) | 0 | 0 | 0 |
| —咽頭 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 粘膜炎(機能/症状)-口腔 | 7 (5.3) | 0 | 0 | 0 |
| 悪心 | 6 (4.6) | 2 (1.5) | 0 | 0 |

—：グレードの定義なし

効能又は効果，効能又は効果に関連する注意，用法及び用量，用法及び用量に関連する注意，警告，禁忌を含む使用上の注意につきましては製品電子添文をご参照ください。

| CTCAE ver3.0 カテゴリー / 用語 | ネクサバル (n=131) | | | |
|------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | 全グレード n (%) | グレード3 n (%) | グレード4 n (%) | グレード5 n (%) |
| 歯周 | 1(0.8) | 0 | — | — |
| 味覚変化 | 1(0.8) | — | — | — |
| 消化管潰瘍—直腸 | 1(0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 嘔吐 | 5(3.8) | 1(0.8) | 0 | 0 |
| 出血 | 7(5.3) | 0 | 0 | 0 |
| 肺出血—肺/気管支-細分類不能 | 2(1.5) | 0 | 0 | 0 |
| —鼻腔 | 3(2.3) | 0 | 0 | 0 |
| —気道-細分類不能 | 1(0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 泌尿生殖器出血— | 1(0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 泌尿器-細分類不能 | 1(0.8) | 0 | — | — |
| 点状出血 | 1(0.8) | 0 | — | — |
| 肝胆臓 | 3(2.3) | 0 | 0 | 0 |
| 肝機能障害 | 3(2.3) | 0 | 0 | 0 |
| 感染 | 3(2.3) | 2(1.5) | 0 | 0 |
| 感染—その他 | 1(0.8) | 0 | 0 | 0 |
| G0~2の好中球減少を伴う感染 | 1(0.8) | 1(0.8) | 0 | 0 |
| —肺(肺炎) | 1(0.8) | 0 | 0 | 0 |
| —上気道-細分類不能 | 1(0.8) | 0 | 0 | 0 |
| —尿路-細分類不能 | 1(0.8) | 1(0.8) | 0 | 0 |
| リンパ管 | 4(3.1) | 0 | 0 | 0 |
| 浮腫：頭頸部 | 1(0.8) | 0 | 0 | 0 |
| ：四肢 | 3(2.3) | 0 | 0 | 0 |
| ：体幹/生殖器 | 1(0.8) | 0 | 0 | 0 |
| リンパ管—その他 | 1(0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 代謝/臨床検査値 | 95(72.5) | 40(30.5) | 15(11.5) | 0 |
| アルカリフォスファターゼ | 11(8.4) | 2(1.5) | 0 | — |
| ALT | 13(9.9) | 3(2.3) | 3(2.3) | — |
| アミラーゼ | 50(38.2) | 7(5.3) | 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 |
| GGT | 7(5.3) | 0 | 0 | — |
| 高血糖 | 1(0.8) | 1(0.8) | 0 | 0 |
| 高カリウム血症 | 1(0.8) | 1(0.8) | 0 | 0 |
| 高トリグリセリド血症 | 2(1.5) | 1(0.8) | 0 | 0 |
| 高尿酸血症 | 8(6.1) | — | 4(3.1) | 0 |
| 低アルブミン血症 | 4(3.1) | 2(1.5) | — | 0 |
| 低血糖 | 1(0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 低カリウム血症 | 1(0.8) | 1(0.8) | 0 | 0 |
| 低ナトリウム血症 | 2(1.5) | 2(1.5) | 0 | 0 |
| 低リン酸血症 | 3(2.3) | 2(1.5) | 0 | 0 |
| リパーゼ | 73(55.7) | 32(24.4) | 8(6.1) | — |
| 代謝/検査—その他 | 39(29.8) | 18(13.7) | 1(0.8) | 0 |
| タンパク尿 | 10(7.6) | 2(1.5) | 0 | 0 |
| 筋骨格/軟部組織 | 4(3.1) | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格—その他 | 4(3.1) | 0 | 0 | 0 |
| 神経 | 14(10.7) | 2(1.5) | 1(0.8) | 0 |
| 中枢神経虚血 | 1(0.8) | 0 | 1(0.8) | 0 |
| めまい | 4(3.1) | 0 | 0 | — |

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

| CTCAE ver3.0 カテゴリー / 用語 | ネクサバル (n=131) | | | |
|----------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | 全グレード n (%) | グレード3 n (%) | グレード4 n (%) | グレード5 n (%) |
| 神経—その他 | 1(0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 神経障害：感覚性 | 7(5.3) | 0 | 0 | 0 |
| 傾眠 | 1(0.8) | 1(0.8) | 0 | 0 |
| 失神 | 1(0.8) | 1(0.8) | 0 | 0 |
| 眼球/視覚 | 7(5.3) | 0 | 0 | 0 |
| 眼球—その他 | 5(3.8) | 0 | 0 | 0 |
| 角結膜疾患 | 2(1.5) | 0 | — | — |
| 疼痛 | 38(29.0) | 4(3.1) | 0 | — |
| 疼痛—腹部-細分類不能 | 4(3.1) | 1(0.8) | 0 | — |
| —肛門 | 2(1.5) | 0 | 0 | — |
| —背部 | 7(5.3) | 0 | 0 | — |
| —心臓 | 1(0.8) | 1(0.8) | 0 | — |
| —胸壁 | 2(1.5) | 0 | 0 | — |
| —四肢 | 3(2.3) | 0 | 0 | — |
| —頭部/頭痛 | 10(7.6) | 0 | 0 | — |
| —関節 | 8(6.1) | 1(0.8) | 0 | — |
| —筋肉 | 2(1.5) | 0 | 0 | — |
| —口腔 | 2(1.5) | 0 | 0 | — |
| —その他 | 2(1.5) | 0 | 0 | — |
| —疼痛-細分類不能 | 1(0.8) | 0 | 0 | — |
| —皮膚 | 2(1.5) | 1(0.8) | 0 | — |
| —胃 | 2(1.5) | 0 | 0 | — |
| —咽喉/咽頭/喉頭 | 5(3.8) | 0 | 0 | — |
| —腫瘍痛 | 2(1.5) | 1(0.8) | 0 | — |
| 肺/上気道 | 32(24.4) | 2(1.5) | 0 | 1(0.8) |
| 誤嚥 | 1(0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 咳 | 9(6.9) | 0 | — | — |
| 呼吸困難* | 6(4.6) | 1(0.8) | 0 | 1(0.8) |
| 吃逆 | 1(0.8) | 0 | — | — |
| 鼻腔/副鼻腔の反応 | 1(0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 胸水(非悪性) | 3(2.3) | 1(0.8) | 0 | 0 |
| 肺—その他 | 2(1.5) | 0 | 0 | 0 |
| 声の変化 | 16(12.2) | 0 | 0 | 0 |
| 腎/泌尿生殖器 | 2(1.5) | 0 | 0 | 0 |
| 頻尿 | 1(0.8) | 0 | — | — |
| 尿の色の変化 | 1(0.8) | — | — | — |
| 性/生殖機能 | 1(0.8) | 0 | 0 | 0 |
| 乳頭/乳輪の変形 | 1(0.8) | 0 | — | — |
| 症候群 | 3(2.3) | 1(0.8) | 0 | 0 |
| 感冒様症候群 | 2(1.5) | 0 | 0 | 0 |
| 症候群—その他 | 1(0.8) | 1(0.8) | 0 | 0 |

—：グレードの定義なし

効能又は効果、効能又は効果に関連する注意、用法及び用量、用法及び用量に関連する注意、警告、禁忌を含む使用上の注意につきましては製品電子添文をご参照ください。

注) CTCAE ver3.0の日本語訳は、日本癌治療学会誌(International Journal of Clinical Oncology Vol.9, SupplIII: 1-82, 2004)に基づいています。

2. 腎細胞癌患者に対する海外第Ⅲ相臨床試験における全副作用 (臨床検査値異常を含む, 海外データ)

海外第Ⅲ相臨床試験において、ネクサバル群で451例中375例(83.1%)に副作用が認められました。また、グレード3以上の副作用は99例(22.0%)に認められました。主な副作用は、皮疹/落屑172例(38.1%)、下痢170例(37.7%)、手足の皮膚反応130例(28.8%)、脱毛118例(26.2%)、疲労109例(24.2%)、掻痒症74例(16.4%)、悪心73例(16.2%)、高血圧57例(12.6%)、神経障害54例(12.0%)、皮膚乾燥47例(10.4%)、嘔吐45例(10.0%)でした。

副作用の概括

| | ネクサバル |
|----------------------------|-----------|
| 安全性解析例数 | 451 |
| 副作用発現例数 (代謝/臨床検査値含む)(%) | 375(83.1) |
| グレード3以上の副作用例数(%) | 99(22.0) |

| CTCAE ver3.0 カテゴリー/用語 | ネクサバル(n=451) | | | |
|--------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | 全グレード n(%) | グレード3 n(%) | グレード4 n(%) | グレード5 n(%) |
| アレルギー/免疫 | 10(2.2) | 0 | 0 | 0 |
| アレルギー反応 | 3(0.7) | 0 | 0 | 0 |
| アレルギー性鼻炎 | 3(0.7) | — | — | — |
| アレルギー-その他 | 3(0.7) | 0 | 0 | 0 |
| 血管炎 | 1(0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 聴覚器/耳 | 6(1.3) | 0 | 0 | 0 |
| 耳鳴 | 5(1.1) | 0 | 0 | — |
| 聴力(聴力障害プログラムなし) | 0 | 0 | 0 | — |
| 聴覚器/耳-その他 | 1(0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 血液/骨髄 | 17(3.8) | 6(1.3) | 1(0.2) | 0 |
| ヘモグロビン | 8(1.8) | 3(0.7) | 0 | 0 |
| 好中球 | 3(0.7) | 1(0.2) | 1(0.2) | 0 |
| 血液-その他 | 3(0.7) | 0 | 0 | 0 |
| 白血球 | 3(0.7) | 1(0.2) | 0 | 0 |
| 血小板 | 1(0.2) | 1(0.2) | 0 | 0 |
| 不整脈 | 5(1.1) | 0 | 0 | 0 |
| 上室性不整脈-洞性頻脈 | 2(0.4) | 0 | 0 | 0 |
| —心房細動 | 1(0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 心悸亢進 | 2(0.4) | 0 | 0 | 0 |
| 凝固 | 2(0.4) | 0 | 0 | 0 |
| PTT延長 | 2(0.4) | 0 | — | — |
| 心臓全般 | 61(13.5) | 11(2.4) | 1(0.2) | 1(0.2) |
| 高血圧 | 57(12.6) | 9(2.0) | 1(0.2) | 0 |
| 心臓虚血/心筋梗塞* | 2(0.4) | 1(0.2) | 0 | 1(0.2) |
| 低血圧 | 1(0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 左室収縮機能不全 | 1(0.2) | 1(0.2) | 0 | 0 |
| 内分泌 | 7(1.6) | 0 | 0 | 0 |
| ほてり | 7(1.6) | 0 | — | — |
| 全身症状 | 137(30.4) | 13(2.9) | 0 | 0 |
| 疲労 | 109(24.2) | 11(2.4) | 0 | — |
| 体重減少 | 17(3.8) | 2(0.4) | — | — |
| 発熱(G3以上の好中球減少なし) | 12(2.7) | 0 | 0 | 0 |
| 全身症状-その他 | 16(3.5) | 0 | 0 | 0 |
| 発汗 | 11(2.4) | — | — | — |
| 不眠 | 7(1.6) | 0 | 0 | — |
| 悪寒戦慄 | 4(0.9) | 0 | — | — |
| 低体温 | 2(0.4) | 0 | 0 | 0 |
| 消化管 | 247(54.8) | 19(4.2) | 0 | 0 |
| 下痢 | 170(37.7) | 10(2.2) | 0 | 0 |

| CTCAE ver3.0 カテゴリー/用語 | ネクサバル(n=451) | | | |
|--------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | 全グレード n(%) | グレード3 n(%) | グレード4 n(%) | グレード5 n(%) |
| 悪心 | 73(16.2) | 1(0.2) | 0 | 0 |
| 食欲不振 | 44(9.8) | 2(0.4) | 0 | 0 |
| 嘔吐 | 45(10.0) | 2(0.4) | 0 | 0 |
| 便秘 | 29(6.4) | 0 | 0 | 0 |
| 粘膜炎(診察所見)-口腔 | 28(6.2) | 4(0.9) | 0 | 0 |
| —肛門 | 1(0.2) | 0 | 0 | 0 |
| —咽頭 | 1(0.2) | 1(0.2) | 0 | 0 |
| 粘膜炎(機能/症状)-口腔 | 15(3.3) | 0 | 0 | 0 |
| —大腸 | 1(0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 鼓腸放屁 | 7(1.6) | — | — | — |
| 消化管-その他 | 7(1.6) | 1(0.2) | 0 | 0 |
| 胸やけ | 7(1.6) | 0 | — | — |
| 味覚変化 | 8(1.8) | — | — | — |
| 口腔乾燥 | 7(1.6) | 0 | — | — |
| 嚥下障害 | 6(1.3) | 0 | 0 | 0 |
| 胃炎 | 6(1.3) | 0 | 0 | 0 |
| 腹部膨満 | 2(0.4) | 0 | — | — |
| 大腸炎 | 3(0.7) | 1(0.2) | 0 | 0 |
| 小腸炎 | 2(0.4) | 1(0.2) | 0 | 0 |
| 食道炎 | 2(0.4) | 0 | 0 | 0 |
| 痔核 | 2(0.4) | 0 | 0 | 0 |
| 歯周 | 1(0.2) | 0 | — | — |
| 脱水 | 1(0.2) | 1(0.2) | 0 | 0 |
| 唾液腺の変化 | 1(0.2) | 0 | 0 | — |
| 消化管潰瘍-十二指腸 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 出血 | 37(8.2) | 2(0.4) | 0 | 0 |
| 血腫 | 17(3.8) | 0 | 0 | 0 |
| 出血-その他 | 11(2.4) | 0 | 0 | 0 |
| 消化管出血-口腔 | 3(0.7) | 0 | 0 | 0 |
| —直腸 | 2(0.4) | 1(0.2) | 0 | 0 |
| 肺出血-鼻腔 | 3(0.7) | 0 | 0 | 0 |
| —肺/気管支-細分類不能 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| —肺 | 1(0.2) | 0 | 0 | 0 |
| —気道-細分類不能 | 1(0.2) | 1(0.2) | 0 | 0 |
| 点状出血 | 1(0.2) | 0 | — | — |
| 泌尿生殖器出血-子宮 | 1(0.2) | 0 | 0 | 0 |
| —膣 | 1(0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 肝胆膵 | 4(0.9) | 0 | 2(0.4) | 0 |
| 膵炎 | 3(0.7) | 0 | 2(0.4) | 0 |

—：グレードの定義なし

効能又は効果, 効能又は効果に関連する注意, 用法及び用量, 用法及び用量に関連する注意, 警告, 禁忌を含む使用上の注意につきましては製品電子添文をご参照ください。

| CTCAE ver3.0 カテゴリー/用語 | ネクサバル (n=451) | | | |
|--------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | 全グレード n (%) | グレード3 n (%) | グレード4 n (%) | グレード5 n (%) |
| 肝機能障害 | 1(0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 感染 | 16(3.5) | 2(0.4) | 0 | 0 |
| 感染-その他 | 7(1.6) | 1(0.2) | 0 | 0 |
| G0-2の好中球減少を伴う感染 | | | | |
| 一口唇/口周囲 | 1(0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 一皮膚(蜂巣炎) | 2(0.4) | 0 | 0 | 0 |
| 一眼-細分類不能 | 1(0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 一肺(肺炎) | 1(0.2) | 1(0.2) | 0 | 0 |
| 一口腔-歯肉(歯肉炎) | 1(0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 一鼻周囲 | 1(0.2) | 0 | 0 | 0 |
| G3-4の好中球減少を伴う感染(臨症的に確認) | | | | |
| 一眼-細分類不能 | 1(0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 一粘膜 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 一副鼻腔 | 1(0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 一皮膚(蜂巣炎) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 一上気道-細分類不能 | 1(0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 一尿路-細分類不能 | 1(0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 一静脈 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| G3-4の好中球減少を伴う感染(感染巣不明) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 好中球数不明の感染 | | | | |
| 一肺(肺炎) | 1(0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 一尿路-細分類不能 | 1(0.2) | 0 | 0 | 0 |
| リンパ管 | 6(1.3) | 2(0.4) | 0 | 0 |
| 浮腫:四肢 | 5(1.1) | 2(0.4) | 0 | 0 |
| 皮膚の変化(リンパ浮腫) | 1(0.2) | — | — | — |
| リンパ管-その他 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 代謝/臨床検査値 | 19(4.2) | 6(1.3) | 3(0.7) | 0 |
| リパーゼ | 5(1.1) | 4(0.9) | 1(0.2) | — |
| アミラーゼ | 4(0.9) | 2(0.4) | 0 | — |
| アルカリフォスファターゼ | 4(0.9) | 1(0.2) | 0 | — |
| ALT | 2(0.4) | 0 | 0 | — |
| AST | 2(0.4) | 0 | 0 | — |
| 低ナトリウム血症 | 3(0.7) | 0 | 2(0.4) | 0 |
| 高カルシウム血症 | 1(0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 高血糖 | 1(0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 高尿酸血症 | 1(0.2) | 0 | 0 | 0 |
| クレアチニン | 1(0.2) | 1(0.2) | 0 | 0 |
| ビリルビン | 1(0.2) | 0 | 0 | — |
| 高カリウム血症 | 1(0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 低アルブミン血症 | 1(0.2) | 1(0.2) | — | 0 |
| 血清重炭酸塩値低下 | 1(0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 低カルシウム血症 | 1(0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 低血糖 | 1(0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 低カリウム血症 | 1(0.2) | 1(0.2) | 0 | 0 |
| 骨格筋/軟部組織 | 14(3.1) | 2(0.4) | 0 | 0 |
| 骨格筋-その他 | 7(1.6) | 0 | 0 | 0 |
| 関節炎 | 4(0.9) | 2(0.4) | 0 | 0 |

| CTCAE ver3.0 カテゴリー/用語 | ネクサバル (n=451) | | | |
|--------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | 全グレード n (%) | グレード3 n (%) | グレード4 n (%) | グレード5 n (%) |
| 関節機能 | 2(0.4) | 0 | 0 | — |
| 筋脱力(非神経性)-全身 | 1(0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 神経 | 77(17.1) | 3(0.7) | 1(0.2) | 0 |
| 神経障害 | | | | |
| :感覚性 | 54(12.0) | 1(0.2) | 0 | 0 |
| :運動性 | 3(0.7) | 0 | 0 | 0 |
| :脳神経 | | | | |
| 一第VIII脳神経聴覚および平衡感覚 | 1(0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 一第IX脳神経咽頭の運動:耳, 咽頭, 舌の知覚 | 1(0.2) | 0 | 0 | 0 |
| めまい | 4(0.9) | 0 | 0 | — |
| 気分変動-鬱 | 5(1.1) | 1(0.2) | 1(0.2) | 0 |
| 一不安 | 2(0.4) | 1(0.2) | 0 | 0 |
| 神経-その他 | 6(1.3) | 0 | 0 | 0 |
| 喉頭神経 | 2(0.4) | 0 | 0 | 0 |
| 錐体路障害 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 認知障害 | 1(0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 言語障害 | 1(0.2) | 0 | 0 | — |
| 不随意運動 | 1(0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 精神病 | 1(0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 傾眠 | 1(0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 振戦 | 1(0.2) | 0 | 0 | — |
| 眼球/視覚 | 3(0.7) | 1(0.2) | 0 | 0 |
| なみだ目 | 1(0.2) | 0 | — | — |
| 眼球-その他 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 網膜症 | 1(0.2) | 1(0.2) | 0 | — |
| 角結膜疾患 | 1(0.2) | 0 | — | — |
| 複視 | 0 | 0 | 0 | — |
| 疼痛 | 106(23.5) | 6(1.3) | 0 | — |
| 疼痛-頭部/頭痛 | 27(6.0) | 0 | 0 | — |
| 一腹部-細分類不能 | 18(4.0) | 0 | 0 | — |
| 一関節 | 19(4.2) | 1(0.2) | 0 | — |
| 一筋肉 | 17(3.8) | 0 | 0 | — |
| 一四肢 | 11(2.4) | 1(0.2) | 0 | — |
| 一その他 | 10(2.2) | 1(0.2) | 0 | — |
| 一背部 | 7(1.6) | 0 | 0 | — |
| 一骨 | 6(1.3) | 0 | 0 | — |
| 一腫瘍痛 | 4(0.9) | 2(0.4) | 0 | — |
| 一胸壁 | 2(0.4) | 1(0.2) | 0 | — |
| 一神経痛/末梢神経 | 2(0.4) | 0 | 0 | — |
| 一口腔 | 3(0.7) | 0 | 0 | — |
| 一頭皮 | 3(0.7) | 0 | 0 | — |
| 一咽喉/咽頭/喉頭 | 2(0.4) | 0 | 0 | — |
| 一乳房 | 1(0.2) | 0 | 0 | — |
| 一胸部/胸郭-細分類不能 | 1(0.2) | 0 | 0 | — |
| 一歯科/歯/歯周(歯根膜) | 2(0.4) | 0 | 0 | — |
| 一皮膚 | 2(0.4) | 0 | 0 | — |

—: グレードの定義なし

* グレード5(死亡)の「心筋虚血/心筋梗塞」(CTCAE用語では「心臓虚血/心筋梗塞」)がネクサバル群で1例報告されました。本症例では、本剤を約9ヵ月投与した後に重篤な心筋梗塞を発症し、その2日後に死亡に至りました。

効能又は効果, 効能又は効果に関連する注意, 用法及び用量, 用法及び用量に関連する注意, 警告, 禁忌を含む使用上の注意につきましては製品電子添文をご参照ください。

注)CTCAE ver3.0の日本語訳は、日本癌治療学会誌(International Journal of Clinical Oncology Vol.9, Suppl 3: 1-82, 2004)に基づいています。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見/製剤学的事項取扱い上の注意/包装
関連情報/主要文献/
製造販売業者の氏名又は名称及び住所

海外第Ⅲ相臨床試験(腎細胞癌)における全副作用(続き)

| CTCAE ver3.0 カテゴリー/用語 | ネクサバル(n=451) | | | |
|------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | 全グレード n(%) | グレード3 n(%) | グレード4 n(%) | グレード5 n(%) |
| 疼痛-胃 | 1(0.2) | 0 | 0 | — |
| —臀部 | 0 | 0 | 0 | — |
| —外耳 | 1(0.2) | 0 | 0 | — |
| —顔面 | 1(0.2) | 0 | 0 | — |
| —腸 | 1(0.2) | 0 | 0 | — |
| —胸膜 | 0 | 0 | 0 | — |
| —中耳 | 1(0.2) | 0 | 0 | — |
| 肺/上気道 | 29(6.4) | 3(0.7) | 0 | 0 |
| 呼吸困難(息切れ) | 10(2.2) | 1(0.2) | 0 | 0 |
| 咳 | 8(1.8) | 1(0.2) | — | — |
| 声の変化 | 9(2.0) | 0 | 0 | 0 |
| 鼻腔/副鼻腔の反応 | 3(0.7) | 0 | 0 | 0 |
| 肺-その他 | 1(0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 肺臓炎 | 2(0.4) | 1(0.2) | 0 | 0 |
| 無気肺 | 1(0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 気道閉塞-気管 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 気管支痙攣 | 1(0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 腎/泌尿生殖器 | 2(0.4) | 0 | 0 | 0 |
| 膀胱炎 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 頻尿 | 1(0.2) | 0 | — | — |
| 尿失禁 | 1(0.2) | 0 | 0 | — |
| 腎不全 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚科/皮膚 | 314(69.6) | 35(7.8) | 0 | 0 |
| 皮疹/落屑 | 172(38.1) | 4(0.9) | 0 | 0 |
| 手足の皮膚反応 | 130(28.8) | 25(5.5) | — | — |
| 脱毛 | 118(26.2) | — | — | — |
| 掻痒症 | 74(16.4) | 1(0.2) | — | — |
| 皮膚乾燥 | 47(10.4) | 0 | — | — |
| 皮膚科-その他 | 42(9.3) | 0 | 0 | 0 |
| 潮紅 | 32(7.1) | 1(0.2) | — | — |
| 痤瘡 | 16(3.5) | 2(0.4) | — | 0 |
| 多形紅斑 | 11(2.4) | 0 | 0 | 0 |
| 爪の変化 | 3(0.7) | 0 | — | — |
| 色素沈着 | 2(0.4) | — | — | — |
| 潰瘍 | 3(0.7) | 0 | 0 | 0 |
| 熱傷 | 2(0.4) | 0 | 0 | 0 |
| 口唇炎 | 0 | 0 | — | — |
| 光過敏症 | 1(0.2) | 1(0.2) | 0 | 0 |
| 皮膚線条 | 2(0.4) | — | — | — |
| 放射線皮膚炎-化学放射線 | 1(0.2) | 1(0.2) | 0 | 0 |
| —放射線 | 1(0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 創傷合併症-非感染性 | 1(0.2) | 1(0.2) | 0 | 0 |
| 二次性悪性腫瘍 | 2(0.4) | 2(0.4) | 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) | 2(0.4) | 2(0.4) | 0 | 0 |
| 性/生殖機能 | 12(2.7) | 1(0.2) | 0 | 0 |
| 勃起障害 | 5(1.1) | 0 | — | — |
| 女性化乳房 | 3(0.7) | 0 | — | — |
| 月経不順 | 1(0.2) | 0 | — | — |

| CTCAE ver3.0 カテゴリー/用語 | ネクサバル(n=451) | | | |
|--------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | 全グレード n(%) | グレード3 n(%) | グレード4 n(%) | グレード5 n(%) |
| 性欲 | 1(0.2) | — | — | — |
| 腔粘膜炎 | 1(0.2) | 1(0.2) | 0 | — |
| 腔炎 | 1(0.2) | 0 | 0 | — |
| 症候群 | 5(1.1) | 0 | 0 | 0 |
| 感冒様症候群 | 5(1.1) | 0 | 0 | 0 |
| 症候群-その他 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血管 | 3(0.7) | 0 | 1(0.2) | 0 |
| 血栓症/血栓/塞栓症 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血栓症/塞栓症(血管内挿入) | 1(0.2) | 0 | 1(0.2) | 0 |
| 血管-その他 | 1(0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 末梢動脈虚血 | 1(0.2) | 0 | 0 | 0 |
| 静脈炎 | 1(0.2) | — | — | — |

—：グレードの定義なし

効能又は効果，効能又は効果に関連する注意，用法及び用量，用法及び用量に関連する注意，警告，禁忌を含む使用上の注意につきましては製品電子添文をご参照ください。

注)CTCAE ver3.0の日本語訳は，日本癌治療学会誌(International Journal of Clinical Oncology Vol.9, Suppl 3: 1-82, 2004)に基づいています。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見／製剤学的事項

取扱い上の注意／包装／関連情報／主要文献／
製造販売業者の氏名又は名称及び住所

3. 肝細胞癌患者に対する国内第I相臨床試験における全副作用 (臨床検査値異常を含む)

国内第I相臨床試験において、27例中26例(96.3%)に副作用が認められました。主な副作用は、リパーゼ上昇24例(88.9%)、アミラーゼ上昇16例(59.3%)、発疹/落屑15例(55.6%)、下痢15例(55.6%)、手足の皮膚反応12例(44.4%)、体重減少8例(29.6%)、掻痒症8例(29.6%)、血小板減少症6例(22.2%)、リンパ球減少6例(22.2%)、食欲不振6例(22.2%)でした。

副作用の概括

| | ネクサバル 200mg×2回 | ネクサバル 400mg×2回 | 全体 |
|----------------------------|-------------------|-------------------|----------|
| 安全性解析例数 | 13 | 14 | 27 |
| 副作用発現例数 (代謝/臨床検査値含む)(%) | 12(92.3) | 14(100) | 26(96.3) |
| グレード3以上の副作用例数(%) | 10(76.9) | 13(92.9) | 23(85.2) |

| CTCAE ver2.0 カテゴリー/用語 | ネクサバル200mg×2回 (n=13) | | | ネクサバル400mg×2回 (n=14) | | | 全体(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 | 7 (50.0) | 13 (21.4) | 1 (7.1) | 12 (44.4) | 6 (22.2) | 1 (3.7) |
| 血小板 | 1 (7.7) | 0 | 0 | 5 (35.7) | 2 (14.3) | 0 | 6 (22.2) | 2 (7.4) | 0 |
| リンパ球減少 | 3 (23.1) | 3 (23.1) | 0 | 3 (21.4) | 2 (14.3) | 0 | 6 (22.2) | 5 (18.5) | 0 |
| ヘモグロビン | 1 (7.7) | 0 | 0 | 2 (14.3) | 0 | 1 (7.1) | 3 (11.1) | 0 | 1 (3.7) |
| 好中球/顆粒球 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 0 | 0 | 1 (3.7) | 0 | 0 |
| 白血球(総白血球) | 2 (15.4) | 0 | 0 | 1 (7.1) | 0 | 0 | 3 (11.1) | 0 | 0 |
| 心血管系(一般) | 1 (7.7) | 1 (7.7) | 0 | 5 (35.7) | 4 (28.6) | 0 | 6 (22.2) | 5 (18.5) | 0 |
| 高血圧 | 1 (7.7) | 1 (7.7) | 0 | 4 (28.6) | 4 (28.6) | 0 | 5 (18.5) | 5 (18.5) | 0 |
| 浮腫 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 0 | 0 | 1 (3.7) | 0 | 0 |
| 全身症状 | 6 (46.2) | 0 | 0 | 6 (42.9) | 0 | 0 | 12 (44.4) | 0 | 0 |
| 体重減少 | 3 (23.1) | 0 | — | 5 (35.7) | 0 | — | 8 (29.6) | 0 | — |
| 発熱 | 3 (23.1) | 0 | 0 | 1 (7.1) | 0 | 0 | 4 (14.8) | 0 | 0 |
| 疲労(嗜眠、倦怠感、無力) | 1 (7.7) | 0 | 0 | 2 (14.3) | 0 | 0 | 3 (11.1) | 0 | 0 |
| 皮膚科/皮膚 | 8 (61.5) | 0 | 0 | 14 (100.0) | 2 (14.3) | 0 | 22 (81.5) | 2 (7.4) | 0 |
| 発疹/落屑 | 5 (38.5) | 0 | 0 | 10 (71.4) | 1 (7.1) | 0 | 15 (55.6) | 1 (3.7) | 0 |
| 手足皮膚反応 | 4 (30.8) | 0 | — | 8 (57.1) | 2 (14.3) | — | 12 (44.4) | 2 (7.4) | — |
| 掻痒症 | 1 (7.7) | 0 | — | 7 (50.0) | 0 | — | 8 (29.6) | 0 | — |
| 脱毛 | 3 (23.1) | — | — | 2 (14.3) | — | — | 5 (18.5) | — | — |
| 皮膚乾燥 | 0 | — | — | 3 (21.4) | — | — | 3 (11.1) | — | — |
| 皮膚—その他 | 1 (7.7) | 0 | 0 | 1 (7.1) | 0 | 0 | 2 (7.4) | 0 | 0 |
| 消化管系 | 8 (61.5) | 0 | 0 | 11 (78.6) | 2 (14.3) | 0 | 19 (70.4) | 2 (7.4) | 0 |
| 下痢—人工肛門のない患者 | 8 (61.5) | 0 | 0 | 7 (50.0) | 1 (7.1) | 0 | 15 (55.6) | 1 (3.7) | 0 |
| 食欲不振 | 3 (23.1) | 0 | 0 | 3 (21.4) | 0 | 0 | 6 (22.2) | 0 | 0 |
| 消化管—その他 | 1 (7.7) | 0 | 0 | 2 (14.3) | 0 | 0 | 3 (11.1) | 0 | 0 |
| 口内炎/咽頭炎(口腔/咽頭粘膜炎) | 0 | 0 | 0 | 3 (21.4) | 0 | 0 | 3 (11.1) | 0 | 0 |
| 悪心 | 1 (7.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 0 | 0 |
| 嘔吐 | 1 (7.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 0 | 0 |
| 消化不良/胸やけ | 1 (7.7) | 0 | — | 0 | 0 | — | 1 (3.7) | 0 | — |
| 便秘 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 0 | 0 | 1 (3.7) | 0 | 0 |
| 腹水(非悪性) | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 0 | 0 | 1 (3.7) | 0 | 0 |
| 肺炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 1 (7.1) | 0 | 1 (3.7) | 1 (3.7) | 0 |
| 出血 | 1 (7.7) | 0 | 0 | 2 (14.3) | 0 | 0 | 3 (11.1) | 0 | 0 |
| 吐血 | 1 (7.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 0 | 0 |
| 血尿(腔出血がない場合) | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 0 | 0 | 1 (3.7) | 0 | 0 |
| 出血—その他 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 0 | 0 | 1 (3.7) | 0 | 0 |
| 肝臓 | 1 (7.7) | 0 | 0 | 2 (14.3) | 2 (14.3) | 0 | 3 (11.1) | 2 (7.4) | 0 |

—：グレードの定義なし

効能又は効果、効能又は効果に関連する注意、用法及び用量、用法及び用量に関連する注意、警告、禁忌を含む使用上の注意につきましては製品電子添文をご参照ください。

| CTCAE ver2.0 カテゴリー / 用語 | ネクサバル200mg×2回 (n=13) | | | ネクサバル400mg×2回 (n=14) | | | 全体(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(%) |
| ビリルビン | 1 (7.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 0 | 0 |
| SGOT(AST) | 0 | 0 | 0 | 2 (14.3) | 2 (14.3) | 0 | 2 (7.4) | 2 (7.4) | 0 |
| SGPT(ALT) | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 1 (7.1) | 0 | 1 (3.7) | 1 (3.7) | 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 | 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 | 15 (55.6) | 9 (33.3) | 1 (3.7) |
| 低ナトリウム血症 | 1 (7.7) | 1 (7.7) | 0 | 1 (7.1) | 1 (7.1) | 0 | 2 (7.4) | 2 (7.4) | 0 |
| 神経学 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 0 | 0 | 1 (3.7) | 0 | 0 |
| めまい/ふらつき | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 0 | 0 | 1 (3.7) | 0 | 0 |
| 疼痛 | 1 (7.7) | 0 | 0 | 2 (14.3) | 0 | 0 | 3 (11.1) | 0 | 0 |
| 腹痛又は差し込み | 1 (7.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.7) | 0 | 0 |
| 疼痛-その他 | 0 | 0 | 0 | 2 (14.3) | 0 | 0 | 2 (7.4) | 0 | 0 |
| 腎/泌尿生殖器 | 0 | 0 | 0 | 3 (21.4) | 0 | 0 | 3 (11.1) | 0 | 0 |
| 蛋白尿 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 0 | 0 | 1 (3.7) | 0 | 0 |
| 腎/泌尿生殖器-その他 | 0 | 0 | 0 | 2 (14.3) | 0 | 0 | 2 (7.4) | 0 | 0 |

— : グレードの定義なし

いずれの群もグレード5(死亡)の発現はありませんでした。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見、製剤学的事項取扱い上の注意、包装、関連情報、主要文献
製造販売業者の氏名又は名称及び住所

効能又は効果, 効能又は効果に関連する注意, 用法及び用量, 用法及び用量に関連する注意, 警告, 禁忌を含む使用上の注意につきましては製品電子添文をご参照ください。

注) CTCAE ver2.0の日本語訳は, JCOG(日本臨床腫瘍研究グループ)ホームページhttps://jco.jp/assets/C_150_0011.pdfに基づいています。

4. 肝細胞癌患者に対する海外第Ⅲ相臨床試験における全副作用 (臨床検査値異常を含む, 海外データ)

海外第Ⅲ相臨床試験において、ネクサバル群で 297 例中 236 例(79.5%)に副作用が認められました。また、グレード 3 以上の副作用は 107 例 (36.0%) に認められました。主な副作用は、下痢 116 例(39.1%)、疲労 64 例(21.5%)、手足の皮膚反応 63 例(21.2%)、皮疹 47 例(15.8%)、食欲不振 41 例(13.8%)、脱毛 41 例(13.8%)、悪心 33 例(11.1%) でした。

副作用の概括

| | ネクサバル |
|-----------------------------|------------|
| 安全性解析例数 | 297 |
| 副作用発現例数 (代謝/臨床検査値含む) (%) | 236 (79.5) |
| グレード3以上の副作用例数 (%) | 107 (36.0) |

| CTCAE ver3.0 カテゴリー / 用語 | ネクサバル (n=297) | | | |
|------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | 全グレード n (%) | グレード3 n (%) | グレード4 n (%) | グレード5 n (%) |
| アレルギー / 免疫 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 血管炎 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 聴覚器 / 耳 | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| 聴力 (聴力障害評価プログラムなし) | 1 (0.3) | 0 | 0 | — |
| 聴覚器 / 耳 - その他 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 耳鳴 | 0 | 0 | 0 | — |
| 血液 / 骨髄 | 20 (6.7) | 6 (2.0) | 2 (0.7) | 0 |
| ヘモグロビン | 13 (4.4) | 4 (1.3) | 0 | 0 |
| 血小板 | 5 (1.7) | 2 (0.7) | 0 | 0 |
| 好中球 | 3 (1.0) | 0 | 2 (0.7) | 0 |
| 白血球 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 血液 - その他 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 不整脈 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 上室性不整脈 - 洞性頻脈 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 上室性不整脈 - 心房細動 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 不整脈 - その他 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心悸亢進 | 1 (0.3) | — | — | — |
| 心室性不整脈 - 心室細動 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心臓全般 | 21 (7.1) | 7 (2.4) | 1 (0.3) | 0 |
| 高血圧 | 15 (5.1) | 5 (1.7) | 0 | 0 |
| 低血圧 | 3 (1.0) | 0 | 0 | 0 |
| 心臓虚血 / 心筋梗塞 | 2 (0.7) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 |
| 左室拡張機能不全 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 心膜炎 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 凝固 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| INR | 1 (0.3) | 1 (0.3) | — | — |
| 全身症状 | 83 (27.9) | 13 (4.4) | 3 (1.0) | 0 |
| 疲労 | 64 (21.5) | 9 (3.0) | 2 (0.7) | — |
| 体重減少 | 28 (9.4) | 5 (1.7) | — | — |
| 発汗 | 8 (2.7) | — | — | — |
| 不眠 | 5 (1.7) | 0 | 0 | — |
| 発熱 | 6 (2.0) | 0 | 0 | 0 |
| 悪寒戦慄 | 4 (1.3) | 0 | — | — |
| 全身症状 - その他 | 2 (0.7) | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 死亡 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| CTCAE用語に該当しない死亡 - 疾患の増悪 - 細分類不能 | 0 | — | — | 0 |
| 皮膚科 / 皮膚 | 135 (45.5) | 29 (9.8) | 0 | 0 |
| 皮疹 | 47 (15.8) | 3 (1.0) | 0 | 0 |
| 手足の皮膚反応 | 63 (21.2) | 23 (7.7) | — | — |

| CTCAE ver3.0 カテゴリー / 用語 | ネクサバル (n=297) | | | |
|----------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | 全グレード n (%) | グレード3 n (%) | グレード4 n (%) | グレード5 n (%) |
| 掻痒症 | 25 (8.4) | 0 | — | — |
| 脱毛 | 41 (13.8) | — | — | — |
| 皮膚乾燥 | 24 (8.1) | 0 | — | — |
| 皮膚科 - その他 | 16 (5.4) | 3 (1.0) | 0 | 0 |
| 潮紅 | 6 (2.0) | — | — | — |
| ざ瘡 | 4 (1.3) | 0 | — | 0 |
| 爪の変化 | 2 (0.7) | 0 | — | — |
| 多形紅斑 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 潰瘍 | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| 色素沈着 | 0 | — | — | — |
| 出血斑 | 1 (0.3) | — | — | — |
| 硬結 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | — | — |
| 毛細血管拡張症 | 1 (0.3) | 0 | — | — |
| 内分泌 | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| 糖尿病 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 内分泌 - その他 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 消化管 | 164 (55.2) | 33 (11.1) | 0 | 0 |
| 下痢 | 116 (39.1) | 25 (8.4) | 0 | 0 |
| 悪心 | 33 (11.1) | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 食欲不振 | 41 (13.8) | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 嘔吐 | 15 (5.1) | 3 (1.0) | 0 | 0 |
| 粘膜炎 (診察所見) - 口腔 | 12 (4.0) | 0 | 0 | 0 |
| - 食道 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 粘膜炎 (機能 / 症状) - 口腔 | 11 (3.7) | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| - 咽頭 | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| 口内乾燥 | 7 (2.4) | 1 (0.3) | — | — |
| 便秘 | 5 (1.7) | 0 | 0 | 0 |
| 味覚変化 | 7 (2.4) | — | — | — |
| 消化管 - その他 | 4 (1.3) | 0 | 0 | 0 |
| 鼓腸放屁 | 4 (1.3) | — | — | — |
| 胸やけ | 4 (1.3) | 0 | — | — |
| 腹水 (非悪性) | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 脱水 | 4 (1.3) | 4 (1.3) | 0 | 0 |
| 嚥下障害 | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| 腹部膨満 | 1 (0.3) | 0 | — | — |
| 痔核 | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| 胃炎 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 吸収不良 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 直腸炎 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 消化管潰瘍 - 胃 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 0 |

— : グレードの定義なし

効能又は効果, 効能又は効果に関連する注意, 用法及び用量, 用法及び用量に関連する注意, 警告, 禁忌を含む使用上の注意につきましては製品電子添文をご参照ください。

| CTCAE ver3.0 カテゴリー / 用語 | ネクサバル (n=297) | | | |
|------------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | 全グレード n (%) | グレード3 n (%) | グレード4 n (%) | グレード5 n (%) |
| 出血 | 21 (7.1) | 2 (0.7) | 0 | 2 (0.7) |
| 肺出血-鼻腔 | 9 (3.0) | 0 | 0 | 0 |
| - 肺 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 消化管出血-口腔 | 4 (1.3) | 0 | 0 | 0 |
| - 静脈瘤(食道)* | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| - 胃 | 2 (0.7) | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| - 直腸 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| - 上部消化管-細分類不能 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| - 腹部-細分類不能* | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| - 腹腔 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 点状出血 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | - | - |
| 中枢神経出血 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 血腫 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 肝胆臓 | 5 (1.7) | 2 (0.7) | 0 | 0 |
| 肝胆臓-その他 | 2 (0.7) | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 胆嚢炎 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 肝機能障害 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 膵炎 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 感染 | 12 (4.0) | 2 (0.7) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| G3-4の好中球減少を伴う 感染(臨床的に確認) | | | | |
| - 肺(肺炎) | 2 (0.7) | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| - 気管支 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| - 粘膜 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| - 頸部-細分類不能 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| - 口腔-歯肉(歯肉炎) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| - 陰茎 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| - 皮膚(蜂巣炎) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 感染-その他 | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| 感染性大腸炎 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| G0-2の好中球減少を伴う 感染-腹部-細分類不能 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| - 結膜 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| - 鼻 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| - 口腔-歯肉(歯肉炎) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 好中球数不明の感染- 肺(肺炎) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| - 口腔-歯肉(歯肉炎) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| リンパ管 | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| 浮腫: 四肢 | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| 代謝/臨床検査値 | 19 (6.4) | 12 (4.0) | 0 | 0 |
| AST | 5 (1.7) | 5 (1.7) | 0 | - |
| ビリルビン | 6 (2.0) | 5 (1.7) | 0 | - |
| リパーゼ | 4 (1.3) | 2 (0.7) | 0 | - |
| ALT | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 0 | - |
| クレアチニン | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| 高カルシウム血症 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 低ナトリウム血症 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| アルカリフォスファターゼ | 0 | 0 | 0 | - |

| CTCAE ver3.0 カテゴリー / 用語 | ネクサバル (n=297) | | | |
|----------------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | 全グレード n (%) | グレード3 n (%) | グレード4 n (%) | グレード5 n (%) |
| アミラーゼ | 0 | 0 | 0 | - |
| CPK | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 高尿酸血症 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 低カリウム血症 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 低マグネシウム血症 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 低リン酸血症 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 代謝/検査-その他 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 筋骨格/軟部組織 | 15 (5.1) | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 筋骨格-その他 | 12 (4.0) | 0 | 0 | 0 |
| 筋脱力(非神経性)-全身 | 2 (0.7) | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| 軟部組織壊死-下肢 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 神経 | 21 (7.1) | 2 (0.7) | 1 (0.3) | 0 |
| 神経障害: 感覚性 | 7 (2.4) | 0 | 0 | 0 |
| めまい | 7 (2.4) | 0 | 0 | - |
| 傾眠 | 2 (0.7) | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 中枢神経虚血 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 神経障害: 運動性 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 神経-その他 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 痙攣 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| 失神 | 2 (0.7) | 2 (0.7) | 0 | 0 |
| 錯乱 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 脳症 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 不随意運動 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 振戦 | 1 (0.3) | 0 | 0 | - |
| 眼球/視覚 | 4 (1.3) | 0 | 0 | 0 |
| かすみ目 | 1 (0.3) | 0 | 0 | - |
| 眼球乾燥 | 0 | 0 | - | - |
| 眼球-その他 | 2 (0.7) | 0 | 0 | 0 |
| 羞明 | 1 (0.3) | 0 | 0 | - |
| 網膜剥離 | 0 (0.0) | 0 | 0 | - |
| 疼痛 | 69 (23.2) | 9 (3.0) | 0 | - |
| 疼痛-腹部-細分類不能 | 24 (8.1) | 6 (2.0) | 0 | - |
| - 頭部/頭痛 | 13 (4.4) | 0 | 0 | - |
| - 胃 | 10 (3.4) | 0 | 0 | - |
| - 筋肉 | 7 (2.4) | 0 | 0 | - |
| - 関節 | 5 (1.7) | 1 (0.3) | 0 | - |
| - 四肢 | 4 (1.3) | 1 (0.3) | 0 | - |
| - 背部 | 3 (1.0) | 1 (0.3) | 0 | - |
| - 骨 | 3 (1.0) | 1 (0.3) | 0 | - |
| - その他 | 4 (1.3) | 0 | 0 | - |
| - 肝 | 1 (0.3) | 0 | 0 | - |
| - 口腔 | 2 (0.7) | 0 | 0 | - |
| - 咽喉/咽頭/喉頭 | 3 (1.0) | 0 | 0 | - |
| - 胸部/胸郭-細分類不能 | 2 (0.7) | 0 | 0 | - |
| - 喉頭 | 2 (0.7) | 0 | 0 | - |
| - 肛門 | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 0 | - |

- : グレードの定義なし

* グレード5(死亡)の「消化管出血-静脈瘤(食道)」がネクサバル群で1例報告されました。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、同日に死亡に至りました。

* グレード5(死亡)の「消化管出血-腹部-細分類不能」がネクサバル群で1例報告されました。本症例では、本剤を約8ヵ月間投与した後に重篤な腹部消化管出血を発症し、同日に死亡に至りました。

効能又は効果, 効能又は効果に関連する注意, 用法及び用量, 用法及び用量に関連する注意, 警告, 禁忌を含む使用上の注意につきましては製品電子添文をご参照ください。

注) CTCAE ver3.0の日本語訳は、日本癌治療学会誌(International Journal of Clinical Oncology vol.9, Suppl 3: 1-82, 2004)に基づいています。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験有効成分に関する
理化学的知見/製剤学的事項取扱い上の注意/包装
関連情報/主要文献
製造販売業者の氏名又は名称及び住所

海外第Ⅲ相臨床試験(肝細胞癌)における全副作用(続き)

| CTCAE ver3.0 カテゴリー/用語 | ネクサバル(n=297) | | | |
|--------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | 全グレード n(%) | グレード3 n(%) | グレード4 n(%) | グレード5 n(%) |
| 疼痛-心臓 | 0 | 0 | 0 | — |
| -胸壁 | 1(0.3) | 0 | 0 | — |
| -顔面 | 1(0.3) | 0 | 0 | — |
| -頸部 | 1(0.3) | 1(0.3) | 0 | — |
| -神経痛/末梢神経 | 1(0.3) | 0 | 0 | — |
| -口腔-歯肉 | 1(0.3) | 0 | 0 | — |
| -頭皮 | 1(0.3) | 0 | 0 | — |
| -皮膚 | 1(0.3) | 0 | 0 | — |
| -尿道 | 1(0.3) | 0 | 0 | — |
| 肺/上気道 | 28(9.4) | 2(0.7) | 0 | 0 |
| 声の変化 | 17(5.7) | 0 | 0 | 0 |
| 呼吸困難 | 6(2.0) | 1(0.3) | 0 | 0 |
| 咳 | 3(1.0) | 1(0.3) | — | — |
| 肺-その他 | 2(0.7) | 0 | 0 | 0 |
| 吃逆 | 1(0.3) | 0 | — | — |
| 腎/泌尿生殖器 | 2(0.7) | 0 | 0 | 1(0.3) |
| 頻尿 | 1(0.3) | 0 | — | — |
| 腎不全* | 1(0.3) | 0 | 0 | 1(0.3) |
| 腎-その他 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 泌尿生殖器閉塞-尿管 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 性/生殖機能 | 2(0.7) | 0 | 0 | 0 |
| 女性化乳房 | 1(0.3) | 0 | — | — |
| 乳頭/乳輪 | 1(0.3) | 0 | — | — |
| 症候群 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 感冒様症候群 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 血管 | 5(1.7) | 0 | 2(0.7) | 1(0.3) |
| 血栓症/血栓/塞栓症 | 1(0.3) | 0 | 1(0.3) | 0 |
| 内臓動脈虚血* | 1(0.3) | 0 | 0 | 1(0.3) |
| 動脈損傷-下肢 | 1(0.3) | 0 | 0 | 0 |
| 血管-その他 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 末梢動脈虚血 | 1(0.3) | 0 | 1(0.3) | 0 |
| 静脈炎 | 1(0.3) | — | — | — |
| その他 | 2(0.7) | 1(0.3) | 0 | 0 |
| その他 | 2(0.7) | 1(0.3) | 0 | 0 |

—：グレードの定義なし

*グレード5(死亡)の「腎不全」がネクサバル群で1例報告されました。本症例では、本剤を約2ヵ月間投与した後に重篤な急性腎不全を発症し、同日に死亡に至りました。

*グレード5(死亡)の「内臓動脈虚血」がネクサバル群で1例報告されました。本症例では、本剤を約2ヵ月間投与した後に重篤な腸間膜虚血を発症し、その11日後に死亡に至りました。

効能又は効果、効能又は効果に関連する注意、用法及び用量、用法及び用量に関連する注意、警告、禁忌を含む使用上の注意につきましては製品電子添文をご参照ください。

注)CTCAE ver3.0の日本語訳は、日本癌治療学会誌(International Journal of Clinical Oncology vol.9, Suppl 3: 1-82, 2004)に基づいています。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見、製剤学的事項

取扱い上の注意／包装／関連情報／主要文献／
製造販売業者の氏名又は名称及び住所

5. 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

国際共同第Ⅲ相臨床試験において、ネクサバル群で207例中200例(96.6%)に副作用が認められました。また、グレード3以上の副作用は113例(54.6%)に認められました。主な副作用は、手掌・足底発赤知覚不全症候群142例(68.6%)、脱毛症138例(66.7%)、下痢133例(64.3%)、体重減少79例(38.2%)、疲労74例(35.7%)、高血圧71例(34.3%)、発疹70例(33.8%)でした。

副作用の概括

| | ネクサバル |
|----------------------------|-----------|
| 安全性解析例数 | 207 |
| 副作用発現例数 (代謝/臨床検査値含む)(%) | 200(96.6) |
| グレード3以上の副作用例数(%) | 113(54.6) |

| MedDRA ver.15.1 器官別大分類/基本語 | ネクサバル(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(%) |
| 血液およびリンパ系障害 | 14(6.8) | 3(1.4) | 1(0.5) | 0 |
| 貧血 | 6(2.9) | 1(0.5) | 0 | 0 |
| 発熱性好中球減少症 | 1(0.5) | 1(0.5) | 0 | 0 |
| 白血球減少症 | 4(1.9) | 0 | 0 | 0 |
| リンパ球減少症 | 4(1.9) | 1(0.5) | 0 | 0 |
| 好中球減少症 | 3(1.4) | 1(0.5) | 1(0.5) | 0 |
| 血小板減少症 | 3(1.4) | 0 | 0 | 0 |
| 心臓障害 | 9(4.3) | 2(1.0) | 0 | 1(0.5) |
| 不安定狭心症 | 1(0.5) | 1(0.5) | 0 | 0 |
| 不整脈 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 心房粗動 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 冠動脈疾患 | 1(0.5) | 1(0.5) | 0 | 0 |
| 心筋梗塞 | 1(0.5) | 0 | 0 | 1(0.5) |
| 心筋虚血 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 動悸 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 頻脈 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 心室性期外収縮 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 耳および迷路障害 | 8(3.9) | 0 | 0 | 0 |
| 耳不快感 | 4(1.9) | 0 | 0 | 0 |
| 耳痛 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 耳鳴 | 3(1.4) | 0 | 0 | 0 |
| 内分泌障害 | 3(1.4) | 0 | 0 | 0 |
| 甲状腺機能亢進症 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 副甲状腺機能低下症 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 甲状腺機能低下症 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 眼障害 | 7(3.4) | 0 | 0 | 0 |
| 白内障 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 結膜炎 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 眼脂 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 流涙増加 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 黄斑浮腫 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 羞明 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 網膜静脈閉塞 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 霧視 | 3(1.4) | 0 | 0 | 0 |
| 硝子体出血 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 160(77.3) | 14(6.8) | 1(0.5) | 0 |
| 腹部不快感 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 腹部膨満 | 4(1.9) | 0 | 0 | 0 |
| 腹痛 | 15(7.2) | 0 | 0 | 0 |
| 下腹部痛 | 2(1.0) | 0 | 0 | 0 |
| 上腹部痛 | 12(5.8) | 0 | 0 | 0 |

| MedDRA ver.15.1 器官別大分類/基本語 | ネクサバル(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(%) |
| 急性腹痛 | 1(0.5) | 1(0.5) | 0 | 0 |
| 肛門出血 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 肛門の炎症 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| アフタ性口内炎 | 3(1.4) | 0 | 0 | 0 |
| 口唇炎 | 2(1.0) | 0 | 0 | 0 |
| 大腸炎 | 1(0.5) | 1(0.5) | 0 | 0 |
| 便秘 | 19(9.2) | 0 | 0 | 0 |
| 下痢 | 133(64.3) | 10(4.8) | 1(0.5) | 0 |
| 口内乾燥 | 15(7.2) | 0 | 0 | 0 |
| 消化不良 | 8(3.9) | 0 | 0 | 0 |
| 嚥下障害 | 6(2.9) | 0 | 0 | 0 |
| 腸炎 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 変色便 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 鼓腸 | 3(1.4) | 0 | 0 | 0 |
| 胃炎 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 消化管運動障害 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 消化器痛 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 胃食道逆流性疾患 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉出血 | 5(2.4) | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉痛 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 舌炎 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 舌痛 | 8(3.9) | 0 | 0 | 0 |
| 血便排泄 | 2(1.0) | 0 | 0 | 0 |
| 痔核 | 3(1.4) | 0 | 0 | 0 |
| 過敏性腸症候群 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 口唇水疱 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口唇浮腫 | 1(0.5) | 1(0.5) | 0 | 0 |
| 口唇腫脹 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| メレナ | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 口腔内出血 | 2(1.0) | 0 | 0 | 0 |
| 口腔内潰瘍形成 | 5(2.4) | 0 | 0 | 0 |
| 悪心 | 39(18.8) | 0 | 0 | 0 |
| 嚥下痛 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 食道痛 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 食道炎 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口腔内不快感 | 3(1.4) | 1(0.5) | 0 | 0 |
| 口腔障害 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 口腔知覚不全 | 2(1.0) | 0 | 0 | 0 |
| 口腔粘膜紅斑 | 2(1.0) | 0 | 0 | 0 |
| 口腔内痛 | 5(2.4) | 0 | 0 | 0 |
| 腭炎 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |

効能又は効果, 効能又は効果に関連する注意, 用法及び用量, 用法及び用量に関連する注意, 警告, 禁忌を含む使用上の注意につきましては製品電子添文をご参照ください。

| MedDRA ver.15.1 器官別大分類/基本語 | ネクサバル(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(%) |
| 肛門周囲痛 | 1(0.5) | 1(0.5) | 0 | 0 |
| 脂肪便 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 口内炎 | 21(10.1) | 1(0.5) | 0 | 0 |
| 舌腫脹 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 舌浮腫 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 舌潰瘍 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 歯痛 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 嘔吐 | 18(8.7) | 0 | 0 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 113(54.6) | 11(5.3) | 1(0.5) | 0 |
| 無力症 | 19(9.2) | 0 | 0 | 0 |
| 胸部不快感 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 胸痛 | 10(4.8) | 0 | 0 | 0 |
| 悪寒 | 3(1.4) | 0 | 0 | 0 |
| 嚢胞 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 不快感 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 顔面浮腫 | 1(0.5) | 1(0.5) | 0 | 0 |
| 疲労 | 74(35.7) | 8(3.9) | 0 | 0 |
| 冷感 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 熱感 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 全身健康状態低下 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 空腹 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 治癒不良 | 2(1.0) | 0 | 0 | 0 |
| 硬結 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| インフルエンザ様疾患 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 限局性浮腫 | 3(1.4) | 0 | 0 | 0 |
| 倦怠感 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 粘膜の炎症 | 21(10.1) | 2(1.0) | 1(0.5) | 0 |
| 浮腫 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 末梢性浮腫 | 4(1.9) | 0 | 0 | 0 |
| 疼痛 | 3(1.4) | 0 | 0 | 0 |
| 発熱 | 14(6.8) | 0 | 0 | 0 |
| 温度変化不耐症 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 乾燥症 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肝胆道系障害 | 2(1.0) | 1(0.5) | 1(0.5) | 0 |
| 胆石症 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肝機能異常 | 2(1.0) | 1(0.5) | 1(0.5) | 0 |
| 免疫系障害 | 3(1.4) | 0 | 1(0.5) | 0 |
| アナフィラキシー反応 | 1(0.5) | 0 | 1(0.5) | 0 |
| 薬物過敏症 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 過敏症 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 感染症および寄生虫症 | 28(13.5) | 4(1.9) | 0 | 0 |
| 肛門膿瘍 | 1(0.5) | 1(0.5) | 0 | 0 |
| 骨膿瘍 | 1(0.5) | 1(0.5) | 0 | 0 |
| 気管支炎 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 蜂巣炎 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 毛包炎 | 5(2.4) | 0 | 0 | 0 |
| せつ | 4(1.9) | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸炎 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉炎 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 带状疱疹 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| インフルエンザ | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |

| MedDRA ver.15.1 器官別大分類/基本語 | ネクサバル(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(%) |
| 喉頭炎 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 2(1.0) | 0 | 0 | 0 |
| 爪真菌症 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 口腔カンジダ症 | 2(1.0) | 0 | 0 | 0 |
| 爪囲炎 | 2(1.0) | 0 | 0 | 0 |
| 歯周炎 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 咽頭炎 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 肺炎 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 膿疱性皮疹 | 2(1.0) | 1(0.5) | 0 | 0 |
| 鼻炎 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 歯感染 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 上気道感染 | 1(0.5) | 1(0.5) | 0 | 0 |
| 尿路感染 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 2(1.0) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚創傷 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 硬膜下血腫 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 創傷 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 109(52.7) | 16(7.7) | 4(1.9) | 0 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 20(9.7) | 4(1.9) | 1(0.5) | 0 |
| アミラーゼ増加 | 5(2.4) | 0 | 2(1.0) | 0 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 17(8.2) | 2(1.0) | 0 | 0 |
| 血中ビリルビン増加 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 血中カルシウム減少 | 3(1.4) | 0 | 1(0.5) | 0 |
| 血中クレアチニン増加 | 2(1.0) | 0 | 0 | 0 |
| 血中リン増加 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血圧上昇 | 7(3.4) | 1(0.5) | 0 | 0 |
| 収縮期血圧上昇 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中甲状腺刺激ホルモン異常 | 2(1.0) | 0 | 0 | 0 |
| 血中甲状腺刺激ホルモン増加 | 26(12.6) | 0 | 0 | 0 |
| 血中尿素増加 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 駆出率減少 | 1(0.5) | 1(0.5) | 0 | 0 |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常 | 1(0.5) | 1(0.5) | 0 | 0 |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| ヘモグロビン増加 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| リパーゼ増加 | 1(0.5) | 1(0.5) | 0 | 0 |
| リンパ球数減少 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 好中球数減少 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血小板数減少 | 3(1.4) | 0 | 0 | 0 |
| 赤血球数減少 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| トランスアミンナーゼ上昇 | 2(1.0) | 0 | 0 | 0 |
| ビタミンB12減少 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 体重減少 | 79(38.2) | 8(3.9) | 0 | 0 |
| 白血球数減少 | 2(1.0) | 0 | 0 | 0 |
| 白血球数増加 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 80(38.6) | 10(4.8) | 3(1.4) | 0 |
| 食欲障害 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 食欲減退 | 57(27.5) | 3(1.4) | 0 | 0 |
| 脱水 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 高カルシウム血症 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 高コレステロール血症 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |

効能又は効果, 効能又は効果に関連する注意, 用法及び用量, 用法及び用量に関連する注意, 警告, 禁忌を含む使用上の注意につきましては製品電子添文をご参照ください。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見/製剤学的事項

取扱い上の注意/包装/関連情報/主要文献
製造販売業者の氏名又は名称及び住所

国際共同第Ⅲ相臨床試験(甲状腺癌)における全副作用(続き)

| MedDRA ver.15.1 器官別大分類/基本語 | ネクサバル(n=207) | | | | MedDRA ver.15.1 器官別大分類/基本語 | ネクサバル(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(%) | | 全グレード n(%) | グレード3 n(%) | グレード4 n(%) | グレード5 n(%) |
| 高クレアチニン血症 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 | 脳症 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 高血糖 | 2(1.0) | 0 | 0 | 0 | 頭痛 | 16(7.7) | 0 | 0 | 0 |
| 低アルブミン血症 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 | 知覚過敏 | 5(2.4) | 0 | 0 | 0 |
| 低カルシウム血症 | 14(6.8) | 3(1.4) | 3(1.4) | 0 | 味覚過敏 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 低カリウム血症 | 6(2.9) | 1(0.5) | 0 | 0 | 感覚鈍麻 | 3(1.4) | 0 | 0 | 0 |
| 低マグネシウム血症 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 | 味覚減退 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 低ナトリウム血症 | 3(1.4) | 0 | 0 | 0 | 嗜眠 | 2(1.0) | 0 | 0 | 0 |
| 低リン酸血症 | 3(1.4) | 3(1.4) | 0 | 0 | 精神的機能障害 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| ビタミンD欠乏 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 | 前兆を伴う片頭痛 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 55(26.6) | 5(2.4) | 0 | 0 | 末梢性ニューロパチー | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 関節痛 | 13(6.3) | 0 | 0 | 0 | 錯感覚 | 8(3.9) | 0 | 0 | 0 |
| 関節炎 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 | 対麻痺 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 背部痛 | 5(2.4) | 0 | 0 | 0 | 末梢性感覚ニューロパチー | 4(1.9) | 1(0.5) | 0 | 0 |
| 骨痛 | 4(1.9) | 3(1.4) | 0 | 0 | 下肢静止不能症候群 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 顔面非対称 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 | 感覚障害 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 側腹部痛 | 2(1.0) | 0 | 0 | 0 | 傾眠 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 関節腫脹 | 2(1.0) | 0 | 0 | 0 | 温度覚過敏 | 2(1.0) | 0 | 0 | 0 |
| 四肢不快感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 精神障害 | 10(4.8) | 0 | 0 | 0 |
| 筋痙縮 | 11(5.3) | 0 | 0 | 0 | 激越 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 筋緊張 | 0 | 0 | 0 | 0 | 抑うつ気分 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 筋攣縮 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 | うつ病 | 2(1.0) | 0 | 0 | 0 |
| 筋力低下 | 0 | 0 | 0 | 0 | 不眠症 | 3(1.4) | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格系胸痛 | 2(1.0) | 0 | 0 | 0 | 睡眠障害 | 3(1.4) | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格痛 | 3(1.4) | 0 | 0 | 0 | 腎および尿路障害 | 2(1.0) | 0 | 0 | 0 |
| 筋肉痛 | 8(3.9) | 0 | 0 | 0 | 血尿 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肋間筋肉痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 失禁 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 頸部痛 | 2(1.0) | 0 | 0 | 0 | 尿意切迫 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 変形性関節症 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 | 頻尿 | 2(1.0) | 0 | 0 | 0 |
| 四肢痛 | 21(10.1) | 2(1.0) | 0 | 0 | 生殖系および乳房障害 | 18(8.7) | 0 | 0 | 0 |
| 顎痛 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 | 乳房嚢胞 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 多発性関節炎 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 | 勃起不全 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 弾発指 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 | 性器発疹 | 2(1.0) | 0 | 0 | 0 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む) | 10(4.8) | 4(1.9) | 0 | 0 | 過少月経 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 異形成母斑 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 | 月経遅延 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 眼の母斑 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 | 不規則月経 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| ケラトアカントーマ | 4(1.9) | 0 | 0 | 0 | 乳頭痛 | 4(1.9) | 0 | 0 | 0 |
| 脂肪腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 骨盤痛 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚乳頭腫 | 2(1.0) | 0 | 0 | 0 | 陰部そう痒症 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚有棘細胞癌 | 4(1.9) | 4(1.9) | 0 | 0 | 陰分泌物 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 腫瘍性圧迫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 外陰腔灼熱感 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 57(27.5) | 3(1.4) | 1(0.5) | 0 | 外陰腔乾燥 | 3(1.4) | 0 | 0 | 0 |
| 味覚消失 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 | 外陰腔痛 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 健忘 | 2(1.0) | 0 | 0 | 0 | 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 49(23.7) | 3(1.4) | 0 | 0 |
| 灼熱感 | 2(1.0) | 1(0.5) | 0 | 0 | 咳嗽 | 5(2.4) | 0 | 0 | 0 |
| 脳虚血 | 1(0.5) | 1(0.5) | 0 | 0 | 発声障害 | 20(9.7) | 1(0.5) | 0 | 0 |
| 脳血管発作 | 1(0.5) | 0 | 1(0.5) | 0 | 呼吸困難 | 6(2.9) | 1(0.5) | 0 | 0 |
| 注意力障害 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 | 労作性呼吸困難 | 2(1.0) | 0 | 0 | 0 |
| 浮動性めまい | 6(2.9) | 0 | 0 | 0 | 鼻出血 | 8(3.9) | 0 | 0 | 0 |
| 異常感覚 | 2(1.0) | 0 | 0 | 0 | 喀血 | 4(1.9) | 0 | 0 | 0 |
| 味覚異常 | 11(5.3) | 0 | 0 | 0 | 上気道分泌増加 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |

効能又は効果, 効能又は効果に関連する注意, 用法及び用量, 用法及び用量に関連する注意, 警告, 禁忌を含む使用上の注意につきましては製品電子添文をご参照ください。

| MedDRA ver.15.1 器官別大分類/基本語 | ネクサバル(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(%) |
| 鼻閉 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 口腔咽頭不快感 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 口腔咽頭痛 | 11(5.3) | 0 | 0 | 0 |
| 咽頭の炎症 | 1(0.5) | 1(0.5) | 0 | 0 |
| 胸膜痛 | 2(1.0) | 0 | 0 | 0 |
| 湿性咳嗽 | 3(1.4) | 0 | 0 | 0 |
| 肺塞栓症 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 鼻痛 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| アレルギー性鼻炎 | 2(1.0) | 0 | 0 | 0 |
| 上気道性喘鳴 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 咽喉刺激感 | 3(1.4) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 190(91.8) | 46(22.2) | 0 | 0 |
| ざ瘡 | 5(2.4) | 0 | 0 | 0 |
| 日光性角化症 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 脱毛症 | 138(66.7) | 0 | 0 | 0 |
| 水疱 | 5(2.4) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚アミロイドーシス | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 頭部批糠疹 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚嚢腫 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚炎 | 2(1.0) | 0 | 0 | 0 |
| ざ瘡様皮膚炎 | 4(1.9) | 0 | 0 | 0 |
| 接触性皮膚炎 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 剥脱性皮膚炎 | 2(1.0) | 2(1.0) | 0 | 0 |
| 皮膚乾燥 | 26(12.6) | 1(0.5) | 0 | 0 |
| 湿疹 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 紅斑 | 17(8.2) | 0 | 0 | 0 |
| 紅色症 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 剥脱性発疹 | 4(1.9) | 0 | 0 | 0 |
| 毛髪変色 | 4(1.9) | 0 | 0 | 0 |
| 毛質異常 | 2(1.0) | 0 | 0 | 0 |
| 多汗症 | 2(1.0) | 0 | 0 | 0 |
| 過角化 | 15(7.2) | 0 | 0 | 0 |
| 貧毛症 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 内出血発生の増加傾向 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 斑 | 2(1.0) | 0 | 0 | 0 |
| 睫毛眉毛脱落症 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 爪床出血 | 3(1.4) | 0 | 0 | 0 |
| 爪床圧痛 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 爪変色 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 爪の障害 | 2(1.0) | 0 | 0 | 0 |
| 爪成長異常 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 神経皮膚炎 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 寝汗 | 4(1.9) | 0 | 0 | 0 |
| 爪甲離床症 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚疼痛 | 7(3.4) | 0 | 0 | 0 |
| 手掌紅斑 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 手掌・足底発赤知覚不全症候群 | 142(68.6) | 40(19.3) | 0 | 0 |
| 掌蹠角皮症 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 丘疹 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 点状出血 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 光線過敏性反応 | 4(1.9) | 0 | 0 | 0 |
| 色素沈着障害 | 2(1.0) | 0 | 0 | 0 |
| そう痒症 | 39(18.8) | 1(0.5) | 0 | 0 |
| 全身性そう痒症 | 1(0.5) | 1(0.5) | 0 | 0 |
| 乾癬 | 2(1.0) | 0 | 0 | 0 |
| 発疹 | 70(33.8) | 10(4.8) | 0 | 0 |

| MedDRA ver.15.1 器官別大分類/基本語 | ネクサバル(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(%) |
| 紅斑性皮疹 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 毛孔性皮疹 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 全身性皮疹 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 斑状皮疹 | 6(2.9) | 0 | 0 | 0 |
| 斑状丘疹状皮疹 | 4(1.9) | 0 | 0 | 0 |
| 丘疹性皮疹 | 5(2.4) | 0 | 0 | 0 |
| そう痒性皮疹 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 痂皮 | 2(1.0) | 0 | 0 | 0 |
| 脂漏性皮膚炎 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚障害 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚剥脱 | 4(1.9) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚色素過剰 | 3(1.4) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚硬結 | 3(1.4) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚病変 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚壊死 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚反応 | 2(1.0) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚毒性 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 蕁麻疹 | 3(1.4) | 1(0.5) | 0 | 0 |
| 外科および内科処置 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚手術 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 血管障害 | 77(37.2) | 15(7.2) | 0 | 0 |
| 動脈硬化症 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 潮紅 | 3(1.4) | 0 | 0 | 0 |
| ほてり | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 充血 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 高血圧 | 71(34.3) | 15(7.2) | 0 | 0 |
| リンパ嚢腫 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 微小血管症 | 1(0.5) | 0 | 0 | 0 |
| 骨盤静脈血栓症 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 末梢冷感 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 静脈炎 | 2(1.0) | 0 | 0 | 0 |

効能又は効果, 効能又は効果に関連する注意, 用法及び用量, 用法及び用量に関連する注意, 警告, 禁忌を含む使用上の注意につきましては製品電子添文をご参照ください。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見/製剤学的事項

取扱い上の注意/包装/関連情報/主要文献
製造販売業者の氏名又は名称及び住所

6. 甲状腺髄様癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験における副作用

国内第Ⅱ相臨床試験において、8例中8例(100.0%)に副作用が認められました。また、グレード3以上の副作用は6例(75.0%)に認められました。主な副作用は、手掌・足底発赤知覚不全症候群8例(100.0%)、脱毛症7例(87.5%)、口腔粘膜炎5例(62.5%)、高血圧5例(62.5%)、下痢4例(50.0%)でした。

副作用の概括

| | ネクサバル |
|------------------|----------|
| 安全性解析例数 | 8 |
| 副作用発現例数(%) | 8(100.0) |
| グレード3以上の副作用例数(%) | 6(75.0) |

| CTCAE ver 4.03 カテゴリ / 用語 | ネクサバル(n=8) | | |
|-----------------------------|---------------|---------------|---------------|
| | 全グレード n(%) | グレード3 n(%) | グレード4 n(%) |
| 全ての副作用 | 8(100.0) | 4(50.0) | 2(25.0) |
| 内分泌障害 | 1(12.5) | 0 | 0 |
| 内分泌障害-その他 | 1(12.5) | 0 | 0 |
| 胃腸障害 | 6(75.0) | 0 | 0 |
| 口唇炎 | 1(12.5) | 0 | 0 |
| 便秘 | 2(25.0) | 0 | 0 |
| 下痢 | 4(50.0) | 0 | 0 |
| 口腔粘膜炎 | 5(62.5) | 0 | 0 |
| 嘔吐 | 1(12.5) | 0 | 0 |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態 | 2(25.0) | 0 | 0 |
| 顔面浮腫 | 1(12.5) | 0 | 0 |
| 倦怠感 | 1(12.5) | 0 | 0 |
| 感染症及び寄生虫症 | 1(12.5) | 0 | 0 |
| 外陰部感染 | 1(12.5) | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 5(62.5) | 2(25.0) | 2(25.0) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 3(37.5) | 0 | 2(25.0) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 2(25.0) | 2(25.0) | 0 |
| 臨床検査-その他 | 2(25.0) | 0 | 0 |
| 白血球数減少 | 1(12.5) | 0 | 0 |
| 代謝及び栄養障害 | 1(12.5) | 0 | 0 |
| 低リン酸血症 | 1(12.5) | 0 | 0 |
| 筋骨格系及び結合組織障害 | 1(12.5) | 0 | 0 |
| 背部痛 | 1(12.5) | 0 | 0 |
| 筋肉痛 | 1(12.5) | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 2(25.0) | 0 | 0 |
| 頭痛 | 2(25.0) | 0 | 0 |
| 腎及び尿路障害 | 1(12.5) | 0 | 0 |
| 蛋白尿 | 1(12.5) | 0 | 0 |
| 皮膚及び皮下組織障害 | 8(100.0) | 5(62.5) | 0 |
| 脱毛症 | 7(87.5) | 0 | 0 |
| 手掌・足底発赤知覚不全症候群 | 8(100.0) | 4(50.0) | 0 |
| 斑状丘疹状皮疹 | 3(37.5) | 1(12.5) | 0 |
| 皮膚及び皮下組織障害-その他 | 2(25.0) | 0 | 0 |
| 血管障害 | 5(62.5) | 1(12.5) | 0 |
| 潮紅 | 1(12.5) | 0 | 0 |
| 高血圧 | 5(62.5) | 1(12.5) | 0 |

効能又は効果、効能又は効果に関連する注意、用法及び用量、用法及び用量に関連する注意、警告、禁忌を含む使用上の注意につきましては製品電子添文をご参照ください。

注) CTCAE ver4.03の日本語訳は、JCOG(日本臨床腫瘍研究グループ)ホームページhttps://jcoog.jp/assets/CTCAEv4J_20150910.pdfに基づいています。

開発の経緯

特徴

製品情報


臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見、製剤学的事項

取扱い上の注意／包装／関連情報／主要文献
製造販売業者の氏名又は名称及び住所

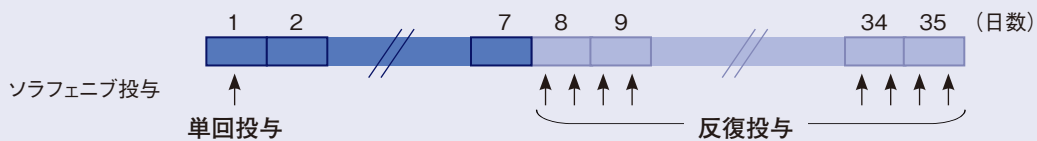
薬物動態

1. 単回・反復投与時の血漿中濃度²⁶⁾

試験方法(抜粋)

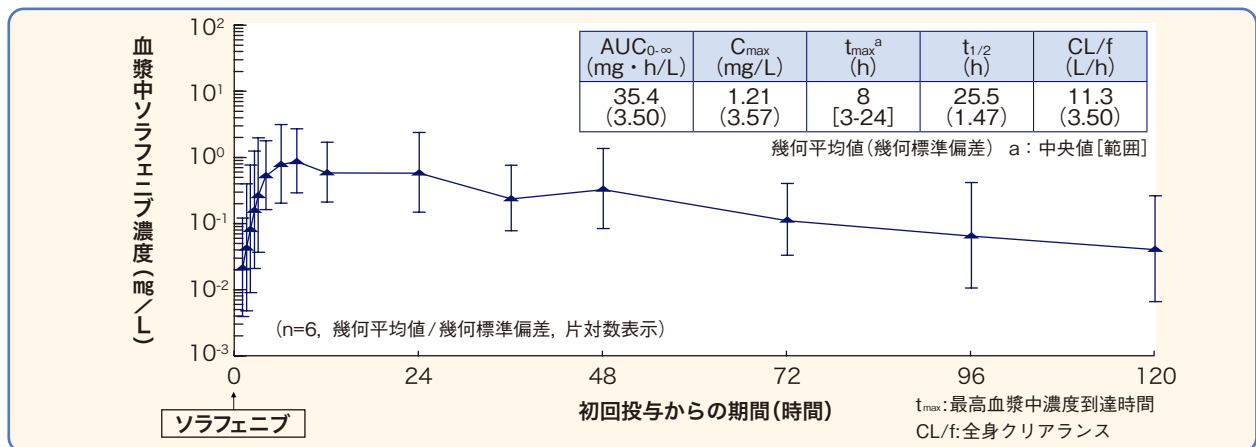
[対象] 日本人固形癌患者6例

[投与方法] ソラフェニブを400mg単回投与。7日後より400mgを1日2回、28日間反復投与。



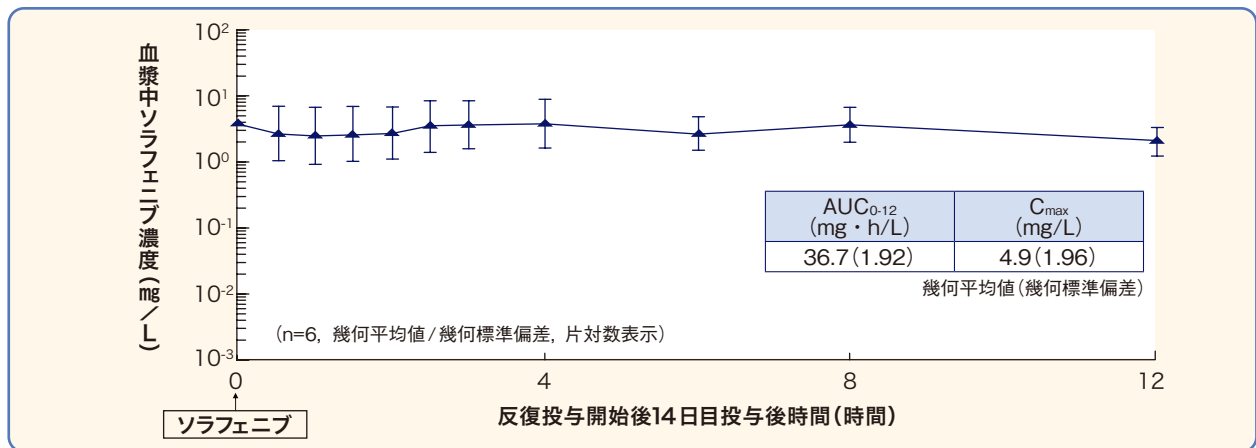
■ 単回投与時の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータ

8時間後に最高血漿中濃度に到達し、その後緩やかに血漿中から消失しました。



■ 反復投与14日目の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータ

蓄積性は認められず、投与開始後10日目には定常状態に達しました。



開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見/製剤学的事項

取扱い上の注意/包装/関連情報/主要文献/
製造販売業者の氏名は名称及び住所

2. 吸収

■食事の影響（外国人データ）²⁷⁾

高脂肪食摂取後の服用はAUCに影響を与えませんでした。

健康成人に対して、空腹時、高脂肪食*摂取直後、及び中脂肪食*摂取直後にソラフェニブを400mg単回投与したところ、中脂肪食後に投与した際の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%低下しました。

*高脂肪食：約900～1,000kcal、脂肪含量50～60%
中脂肪食：約700kcal、脂肪含量30%

[高脂肪食の例（本試験時の朝食）：目玉焼き（卵2個）、ベーコン（2切れ）、バター（スプーン3）、トースト2枚、ハッシュドポテト（約110g）、牛乳（約220mL）]

| パラメータ | 高脂肪食 | 中脂肪食 | 空腹時 |
|-----------------------------------|-------------|-------------|------------|
| n | 15 | 15 | 14 |
| AUC (mg・h/L) | 50.18 (53) | 78.94 (44) | 72.52 (36) |
| C _{max} (mg/L) | 1.52 (50) | 2.02 (39) | 2.46 (41) |
| t _{max} ^a (h) | 4.00 [4-24] | 4.60 [4-24] | 4.00 [2-4] |
| t _{1/2} (h) | 21.66 (36) | 23.25 (18) | 25.59 (20) |

幾何平均値 (CV%), a: 中央値 [範囲]

■腸肝循環（外国人データ）²⁸⁾

腸肝循環の可能性が推察されました。

健康成人4例に¹⁴C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ました。

■腎機能障害患者における薬物動態（外国人データ）²⁹⁾

腎機能低下によるソラフェニブの薬物動態への影響はみられませんでした。

固形癌患者において、軽度の腎機能障害[クレアチニンクリアランス(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みられませんでした。なお、腎透析を受けている患者における検討は行っていません。

4. 効能又は効果

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

6. 用法及び用量：通常、成人にはソラフェニブとして1回400mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）

〈効能共通〉

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]

■肝機能障害患者における薬物動態（肝細胞癌患者のデータ）²⁰⁾

軽・中等度の肝障害を有する場合の薬物動態については以下の通りでした。

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例にソラフェニブ400mgを1日2回経口投与したとき、ソラフェニブのAUCは肝機能障害を有さない患者のAUC（p65参照）と比べて、それぞれ9%、20%減少しました。

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ません。

定常状態の薬物動態学的パラメータ

| | C _{max} (mg/L) | AUC ₀₋₁₂ (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) ^a |

幾何平均値(CV%), a: n=5

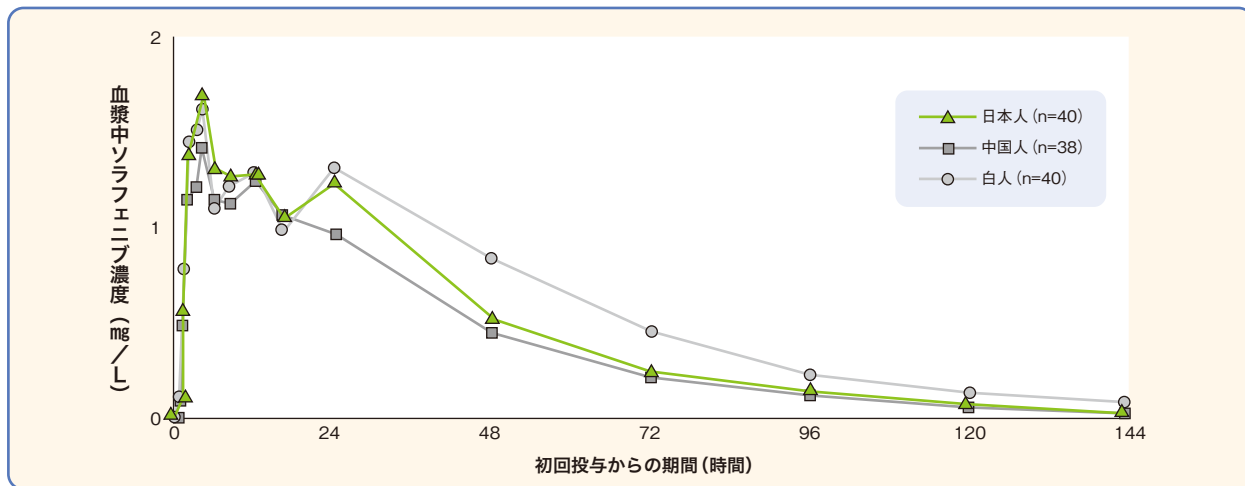
[参考：Child-Pugh分類]

臨床所見と機能検査を組み合わせた肝硬変重症度の判定法。血清ビリルビン(mg/dL)、血清アルブミン(g/dL)、腹水、脳症、プロトロンビン活性(%)の各項目を重症度に応じて1～3点にスコア化し、その合計が5～6点をclass A、7～9点をclass B、10点以上をclass Cと3段階に分類します。

| 項目 | 1点 | 2点 | 3点 |
|------------------|--------|-----------|--------|
| 血清ビリルビン値 (mg/dL) | 2.0 未満 | 2.0 ～ 3.0 | 3.0 超 |
| 血清アルブミン値 (g/dL) | 3.5 超 | 2.8 ～ 3.5 | 2.8 未満 |
| 腹水 | ない | 少量 | 中等量 |
| 脳症 | ない | 軽度 | ときどき昏睡 |
| プロトロンビン活性 (%) | 70 超 | 40 ～ 70 | 40 未満 |

■人種差比較（外国人データを含む）³⁰⁾

日本人、中国人及び白人の健康成人を対象として、ソラフェニブ400mgを空腹時に単回経口投与した際の薬物動態学的パラメータを検討したところ、ソラフェニブの薬物動態は人種間で顕著な差は認められませんでした。



ソラフェニブ400mg単回投与時の薬物動態学的パラメータ（健康成人）

| | C _{max} (mg/L) | t _{max} ^a (h) | AUC (mg・h/L) | t _{1/2} (h) |
|---------------|----------------------------|--------------------------------------|-----------------|-------------------------|
| 日本人 (n=40) | 2.209 (56) | 3.5 [2-16] | 67.76 (56) | 23.2 (30) |
| 中国人 (n=38) | 1.789 (59) | 4.0 [2-24] | 58.51 (66) | 22.6 (31) |
| 白人 (n=40) | 2.133 (53) | 2.5 [2-24] | 90.57 (52) | 29.3 (35) |

幾何平均値(CV%), a: 中央値[範囲]

3. 分布

■血漿蛋白結合率 (*in vitro*)³¹⁾

ソラフェニブは血漿蛋白と高い結合能を示しました。

ヒト血漿蛋白結合率は99.5%であり、濃度に依存せず一定でした。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)にも結合しました。

■胎児への移行性(ラット)³²⁾

動物実験(ラット)において、ソラフェニブの胎児への移行性が認められました。

妊娠19日目のラットに¹⁴C]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ました。胎児の脳は他の臓器・組織よりも曝露量が低かったですが、母動物の脳よりも2.3倍高値でした。その他の胎児臓器のC_{max}及びAUC₀₋₂₄は母動物よりも低く、胎児の平均曝露量は母動物の52%でした。

■乳汁中への移行性(ラット)³³⁾

動物実験(ラット)において、ソラフェニブの乳汁への移行性が認められました。

分娩後8～10日目のラットに¹⁴C]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ました。このとき血漿に対する乳汁中のAUC比は4.9でした。

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

4. 効能又は効果

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

6. 用法及び用量：通常、成人にはソラフェニブとして1回400mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

8. 重要な基本的注意(抜粋)

〈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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)

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]

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^{1),2)}。[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。

11. 副作用(抜粋)

11.1 重大な副作用

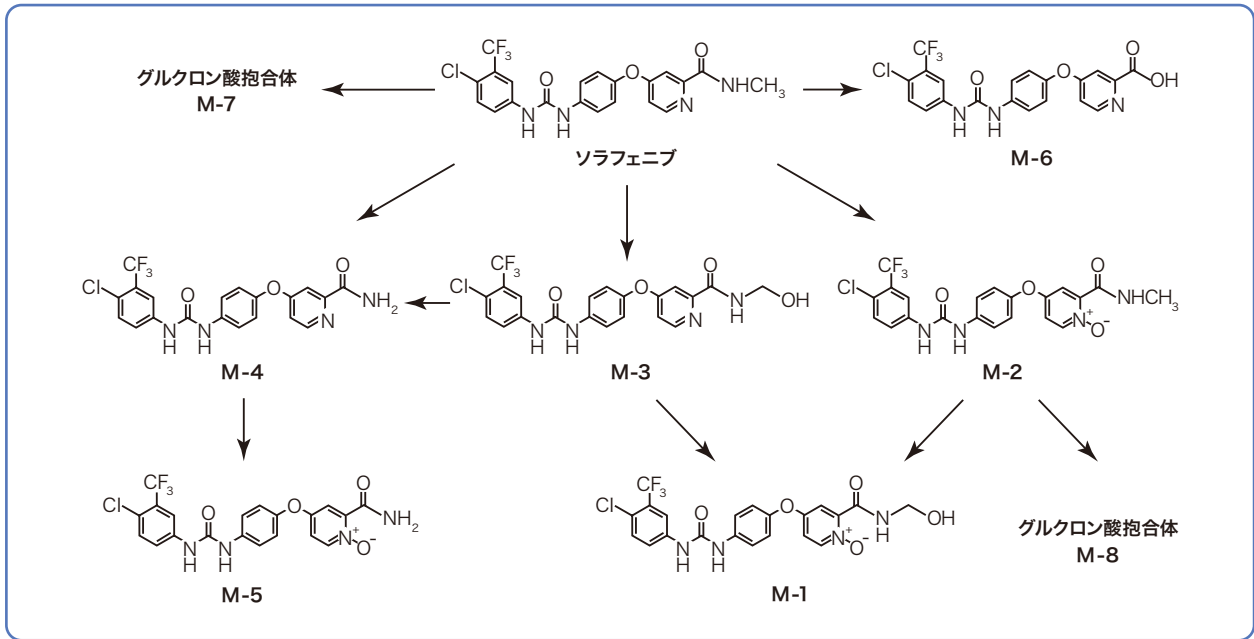
11.1.5 劇症肝炎(頻度不明)、肝機能障害・黄疸(0.8%)、肝不全(頻度不明)、肝性脳症(頻度不明)

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]

4. 代謝 (*in vitro*, ラット, イヌ)³⁴⁾

In vitro 及び *in vivo* の成績に基づいたソラフェニブの推定代謝経路を以下に示します。

ヒトでは主としてCYP3A4による第I相酸化代謝(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ます。



5. 排泄(外国人データ)²⁸⁾

主に未変化体が糞中に排泄されました。

健康成人4例を対象に¹⁴C]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り、主に糞中に排泄されました。

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、投与量に対する総排泄率

| 糞中 (%) | | 尿中 (%) | |
|--------|------|--------|------|
| 合計 | 77.1 | 合計 | 19.2 |

4. 効能又は効果

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

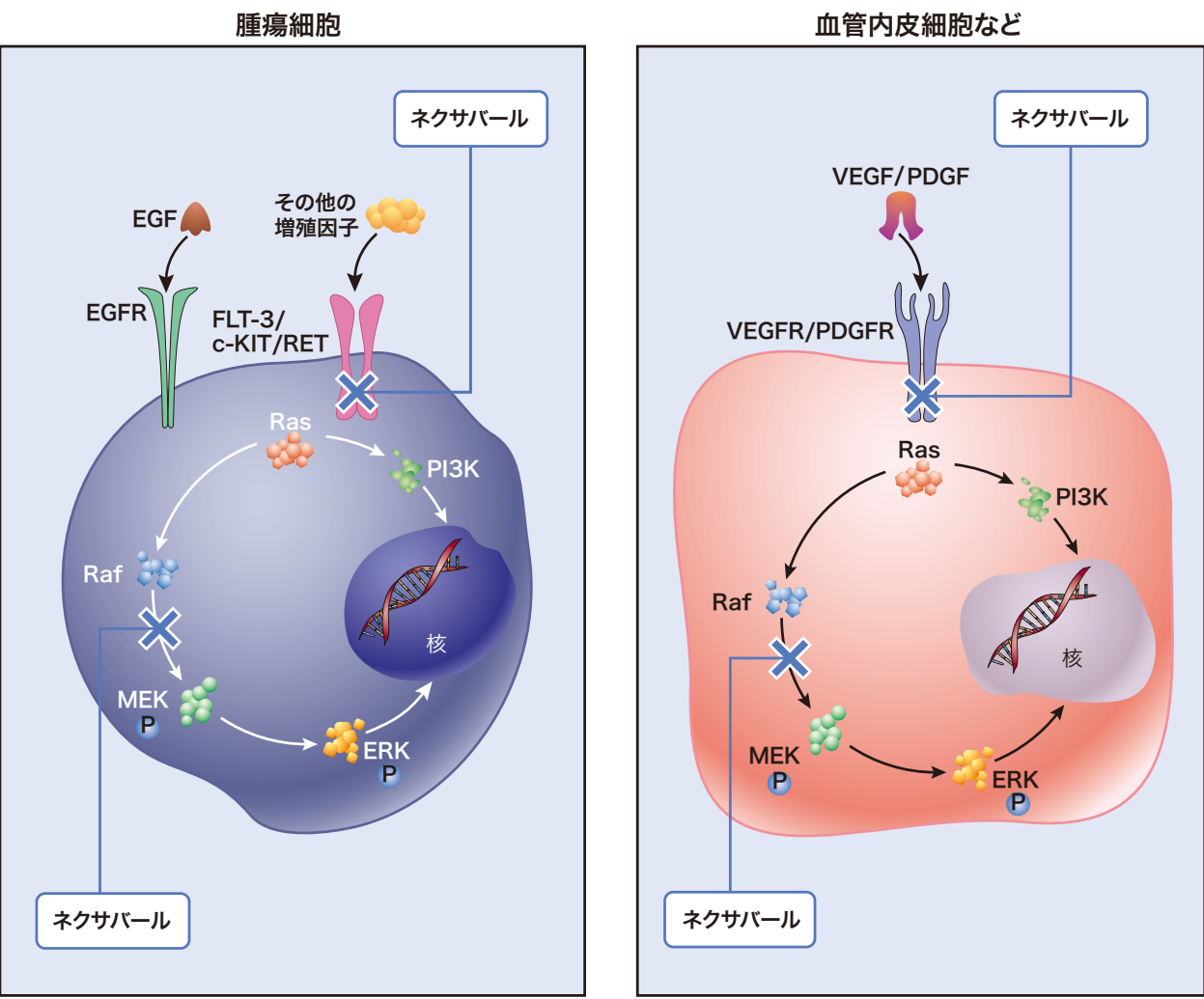
6. 用法及び用量：通常、成人にはソラフェニブとして1回400mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

薬効薬理

1. 作用機序

■作用機序

参考：シグナル伝達とキナーゼの働き



細胞内シグナル伝達経路は、細胞外から伝わってきたシグナルを受け、核へ伝えることでさまざまな細胞の機能を調節する機構です。シグナルはキナーゼ(蛋白質リン酸化酵素)が伝達しており、非常に多くのキナーゼが複雑に関与しあっている情報を核へ伝達しています。

MAPキナーゼ経路は、増殖因子受容体からRasへと伝えられたシグナルを、更にRaf, MEK, ERKを介して核へと伝え、細胞の生存や分裂、増殖因子の産生を促す経路です。MAPキナーゼ経路に異常が生じると、細胞が異常増殖もしくは増殖因子が過剰産生し、細胞の癌化や腫瘍の増殖が促進されます³⁵⁾⁻³⁷⁾。

ネクサバルは腫瘍細胞においては増殖因子受容体 (FLT-3/c-KIT/RET) 及びMAPキナーゼ経路のRafを阻害し、腫瘍細胞増殖を阻害します。血管内皮細胞・周皮細胞においては増殖因子受容体 (VEGFR/PDGFR) 及びMAPキナーゼ経路のRafを阻害し、血管新生を阻害します。

35) Wilhelm, S. et al. : Cancer Research, 64(19), 7099(2004)
 本研究はバイエルの資金により行われた。本論文の著者のうち24名はバイエルの社員である。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

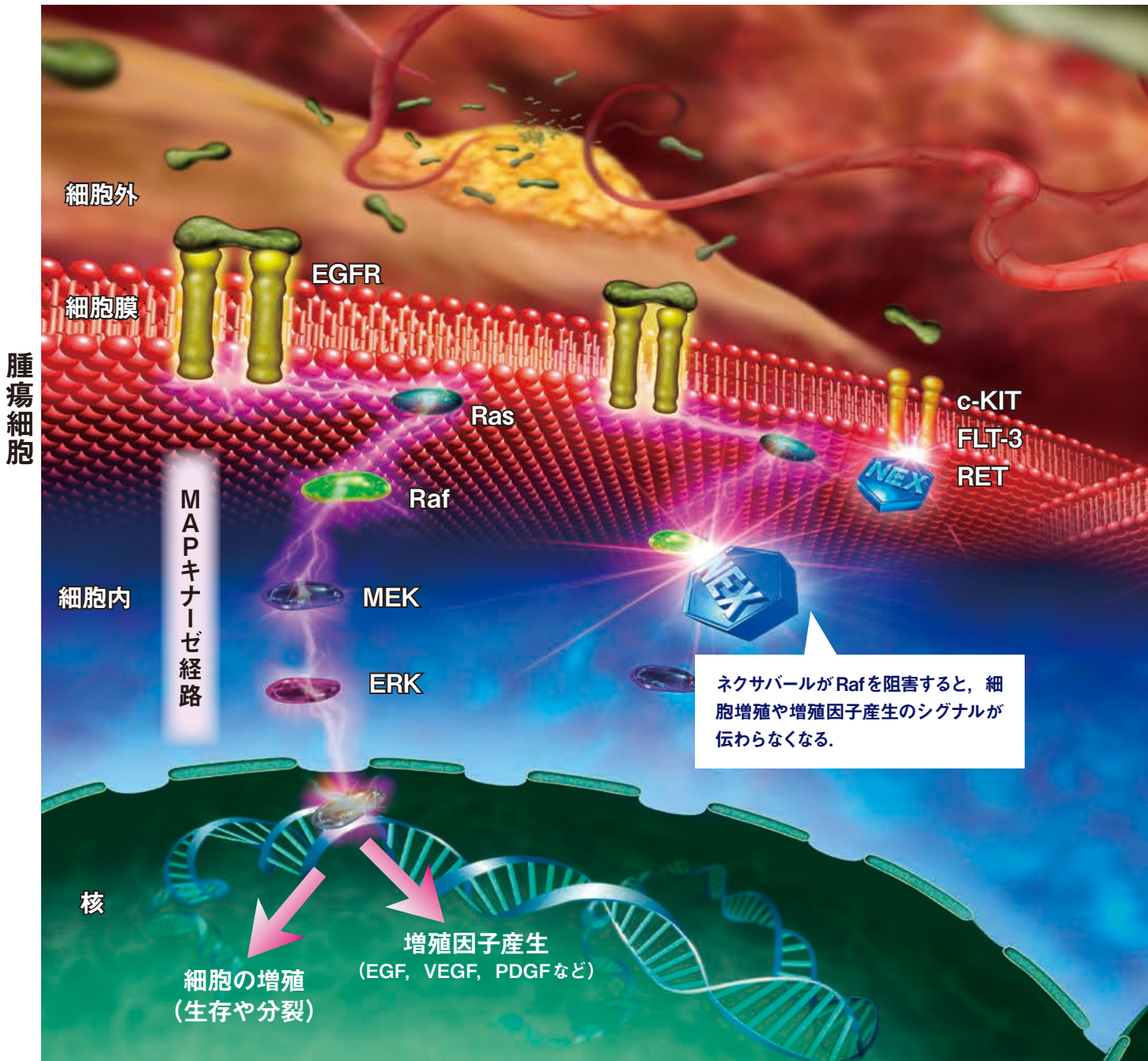
薬効薬理

安全性薬理試験及び毒性試験

有効成分に関する理化学的知見、製剤学的事項

取扱い上の注意/包装/関連情報/主要文献/製造販売業者の氏名又は名称及び住所

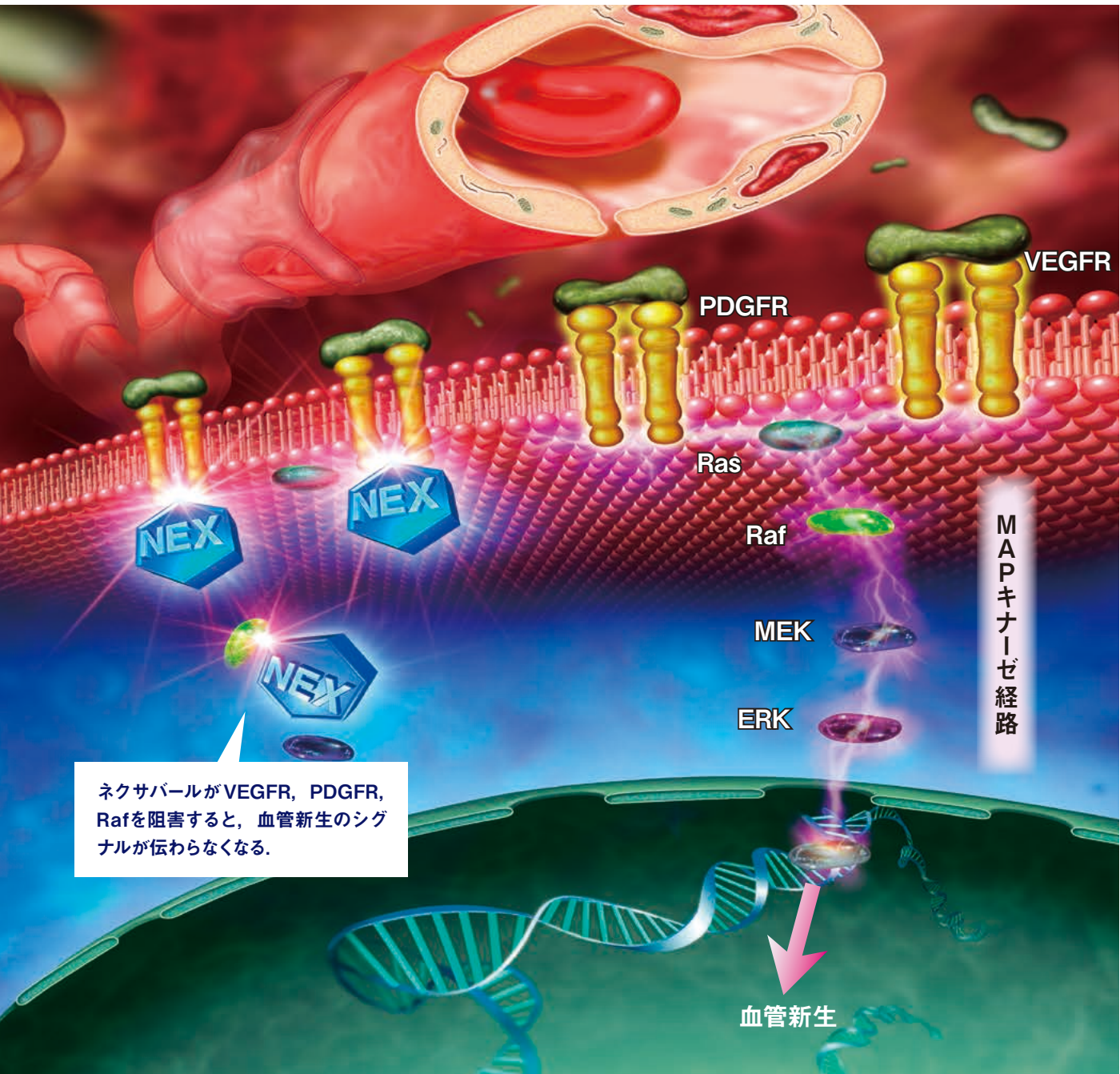
参考：ネクサバールの作用メカニズム(模式図)



■ 腫瘍細胞の増殖にかかわるシグナル伝達の阻害

腫瘍細胞の増殖に関するMAPキナーゼ経路のなかでも、ネクサバールはRafの活性化を阻害することでシグナルの伝達を阻害し、腫瘍細胞の増殖を抑制すると考えられます。

開発の経緯
特徴
製品情報
臨床成績
薬物動態
薬効薬理
安全性薬理試験
及び毒性試験
有効成分に関する
理化学的知見／製剤学的事項
取扱上の注意／包装
関連情報／主要文献
製造販売業者の氏名は名称及び住所



血管内皮細胞・周皮細胞

MAPキナーゼ経路

ネクサバルがVEGFR, PDGFR, Rafを阻害すると、血管新生のシグナルが伝わらなくなる。

血管新生

■腫瘍血管新生にかかわるシグナル伝達の阻害

腫瘍細胞が産生する増殖因子(PDGFやVEGFなど)は血管内皮細胞・周皮細胞の増殖や遊走, 分化を誘導し, 血管新生が行われます。血管新生は腫瘍の増殖に必要不可欠であり, ネクサバルはこれら増殖因子受容体(PDGFR, VEGFR)やRafの活性化を阻害することで, 血管新生を阻害すると考えられます。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見/製剤学的事項

取扱上の注意/包装/関連情報/主要文献
製造販売業者の氏名又は名称及び住所

2. 非臨床試験

■ソラフェニブのキナーゼ活性阻害作用(*in vitro*)

1) Raf及び受容体型チロシンキナーゼに対する活性阻害作用³⁵⁾

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ました。

| 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/cyclin B, pim-1, c-MET, IGFR-1, EGFR, HER2に対するIC₅₀は10,000nM以上でした。

[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-[³³P]ATP)存在下のリン酸化反応において生成する³³P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。

Wilhelm, S. et al. : Cancer Research, 64(19), 7099(2004)

本研究はバイエルの資金により行われた。本論文の著者のうち24名はバイエルの社員である。

2) Raf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³⁵⁾

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ました。

| 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

Wilhelm, S. et al. : Cancer Research, 64(19), 7099(2004)

本研究はバイエルの資金により行われた。本論文の著者のうち24名はバイエルの社員である。

3) RETキナーゼに対する活性阻害作用^{38),39)}

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ました。

| 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 |

Carlomagno, F. et al. : J Natl Cancer Inst., 98(5), 326(2006)
 本研究はバイエルの資金、原末提供により行われた。本論文の著者のうち1名はバイエルの社員である。
 Plaza-Menacho, I. et al. : J Biol Chem., 282(40), 29230(2007)
 本研究はバイエルの原末提供により行われた。

4) RETキナーゼのリン酸化に対する阻害作用³⁸⁾

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ました。

| 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]

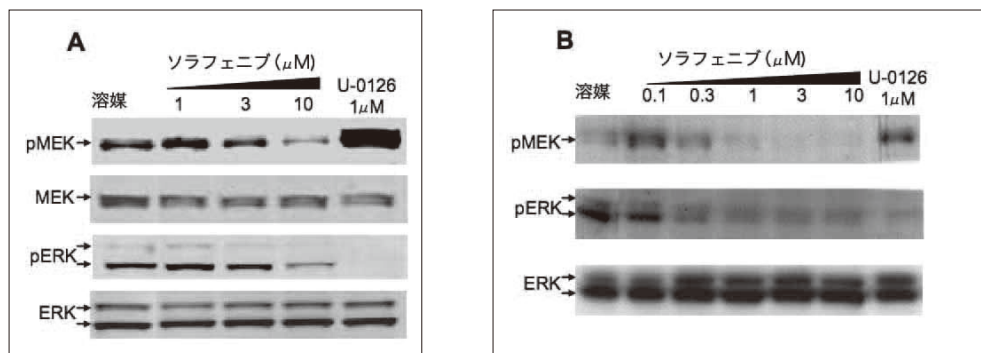
RETに対する阻害活性は、放射性ATP (γ -[³²P]ATP) 存在下のリン酸化反応において生成する³²Pで標識された基質の放射活性を定量する実験系にソラフェニブを添加し、その影響を検討した。

Carlomagno, F. et al. : J Natl Cancer Inst., 98(5), 326(2006)
 本研究はバイエルの資金、原末提供により行われた。本論文の著者のうち1名はバイエルの社員である。

■Raf/MEK/ERK シグナル伝達に対する作用(*in vitro*)⁴⁰⁾

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ました。

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。

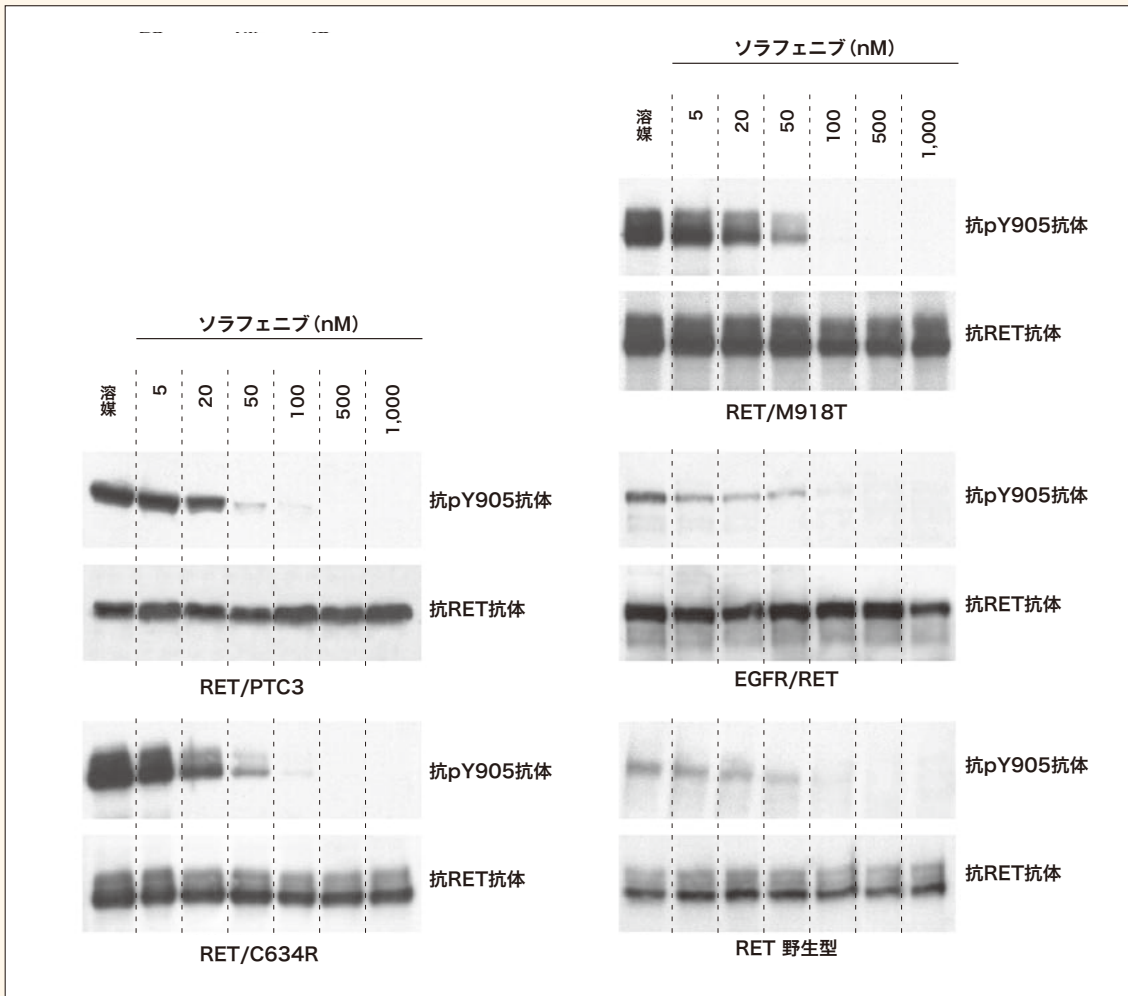
[試験方法]

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

Liu, L. et al. : Cancer Research, 66(24), 11851(2006)
 本研究はバイエルの資金により行われた。本論文の著者全員がバイエルの社員である。

■RET シグナル伝達に対する作用(*in vitro*)³⁸⁾

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ました。



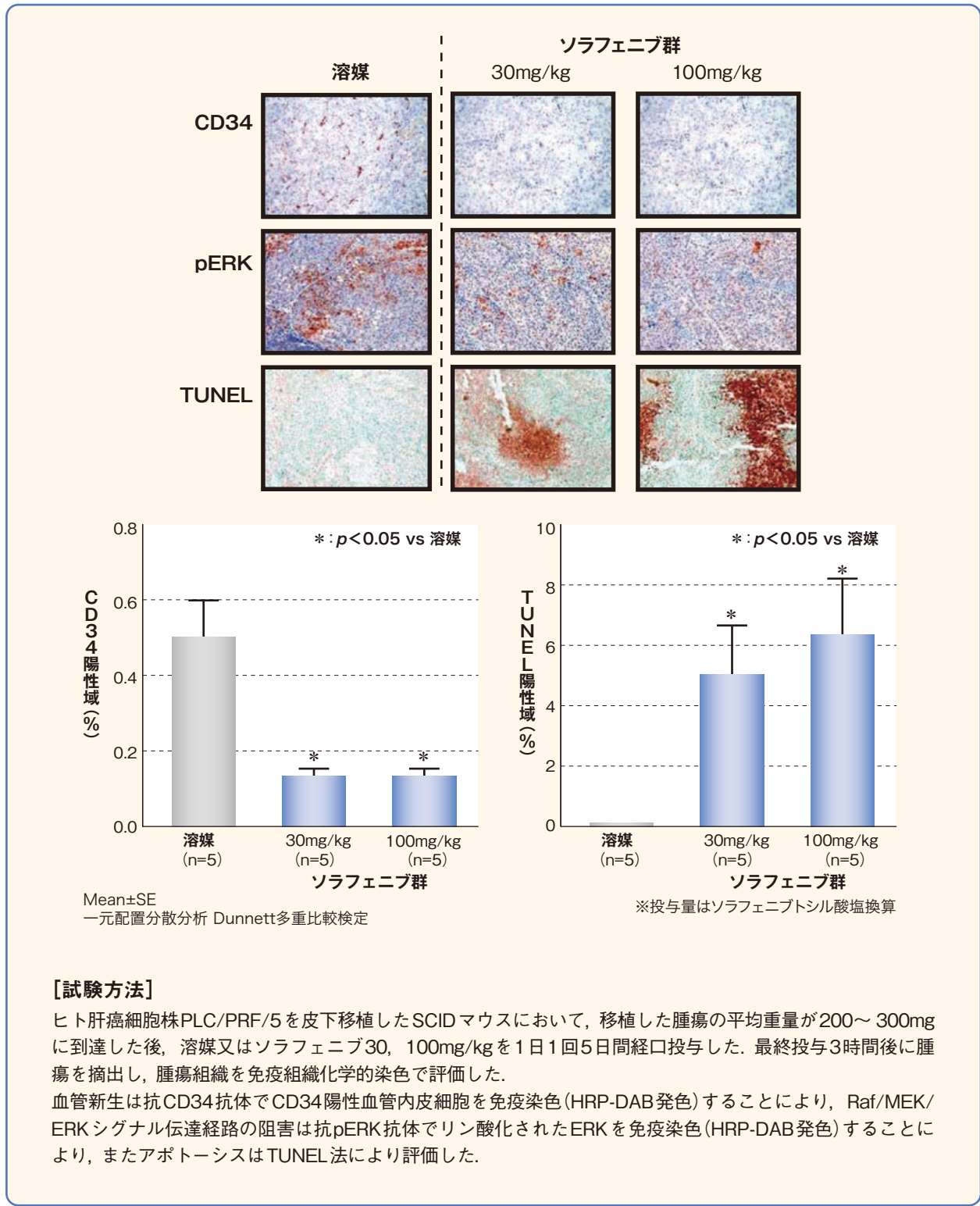
[試験方法]

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抗体を用いてウエスタンブロット法でpY905及びRETを検出した。

Carlomagno, F. et al. : J Natl Cancer Inst., 98(5), 326(2006)
本研究はバイエルの資金、原末提供により行われた。本論文の著者のうち1名はバイエルの社員である。

■肝癌移植モデルにおける抗腫瘍効果 (マウス)⁴⁰⁾

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ました。



【試験方法】

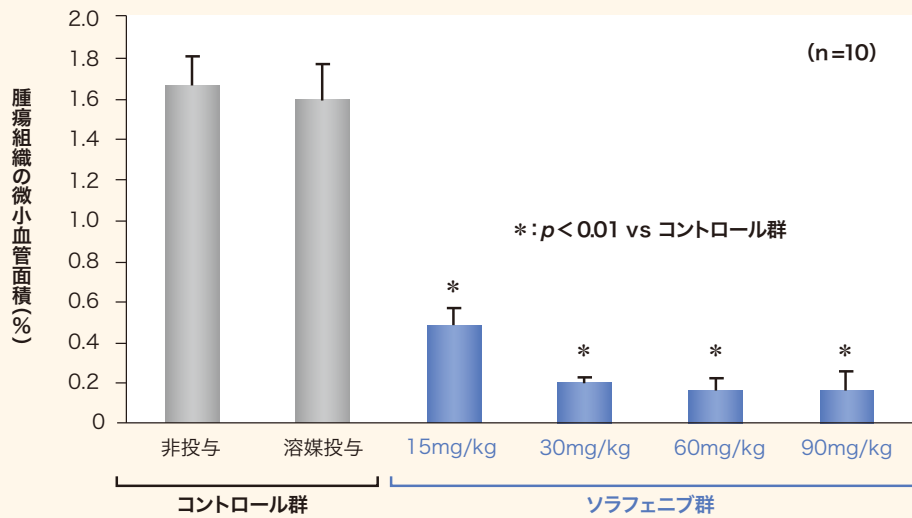
ヒト肝癌細胞株PLC/PRF/5を皮下移植したSCIDマウスにおいて、移植した腫瘍の平均重量が200～300mgに到達した後、溶媒又はソラフェニブ30、100mg/kgを1日1回5日間経口投与した。最終投与3時間後に腫瘍を摘出し、腫瘍組織を免疫組織化学的染色で評価した。

血管新生は抗CD34抗体でCD34陽性血管内皮細胞を免疫染色(HRP-DAB発色)することにより、Raf/MEK/ERKシグナル伝達経路の阻害は抗pERK抗体でリン酸化されたERKを免疫染色(HRP-DAB発色)することにより、またアポトーシスはTUNEL法により評価した。

Liu, L. et al.: Cancer Research, 66(24), 11851(2006)
本研究はバイエルの資金により行われた。本論文の著者全員がバイエルの社員である。

■ 腫瘍の血管新生抑制効果 (マウス)⁴¹⁾

ソラフェニブは腫瘍内の血管新生を抑制しました。



一元配置分散分析及び両側Student t検定

【試験方法】

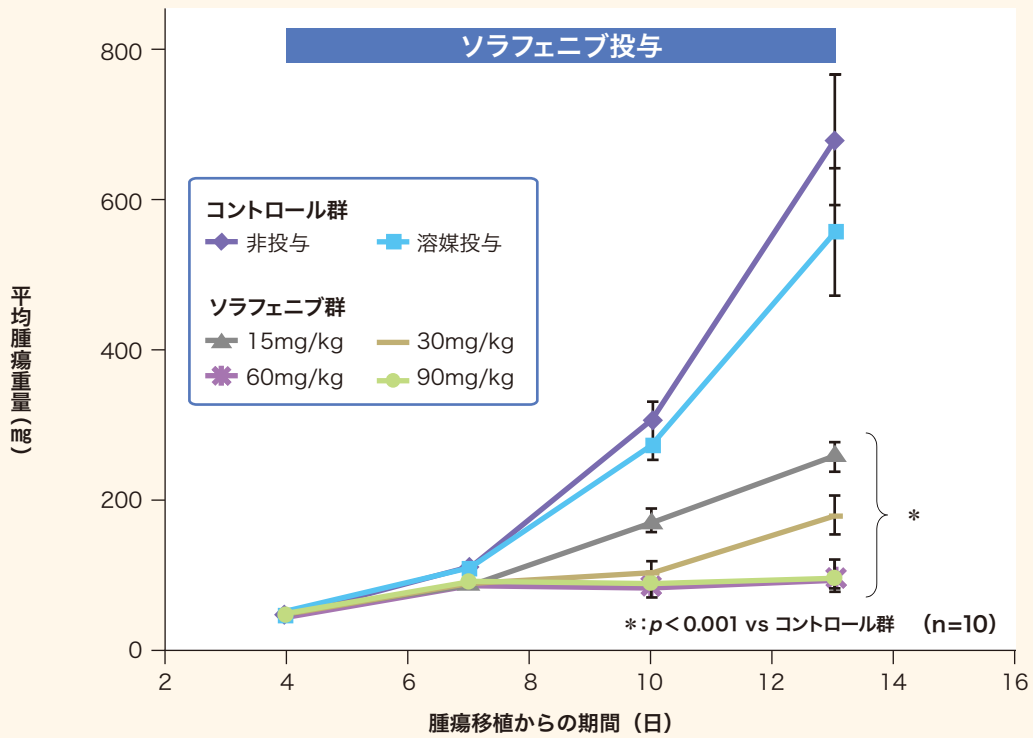
マウス腎細胞癌RENCAの腫瘍(1.0mm³)を胸腺欠損マウス腎臓被膜下に移植し、移植後4日目より溶媒又はソラフェニブを1日1回、10日間経口投与した。投与終了後、腎臓を摘出し、血管内皮細胞マーカー(CD31)による免疫組織染色にて腫瘍組織に占める血管の割合を解析した。

Chang, Y.S. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., 59(5), 561(2007)
本研究はバイエルの資金により行われた。本論文の著者全員がバイエルの社員である。

■ 腫瘍増殖の抑制効果

① 腎癌移植モデルにおける腫瘍増殖の抑制効果 (マウス)⁴¹⁾

ソラフェニブは腎癌移植モデルマウスの腫瘍増殖を用量依存的に抑制しました。

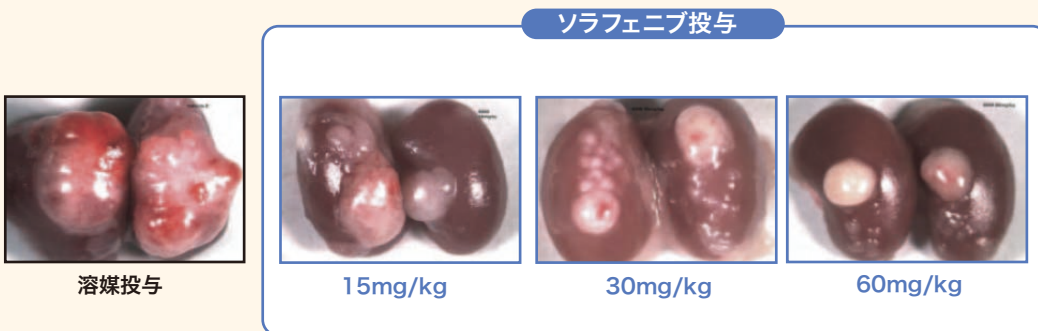


一元配置分散分析及び両側Student t検定

【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を1日1回、9日間経口投与した。

腫瘍移植後13日目(ソラフェニブ投与10日目)の摘出腎臓



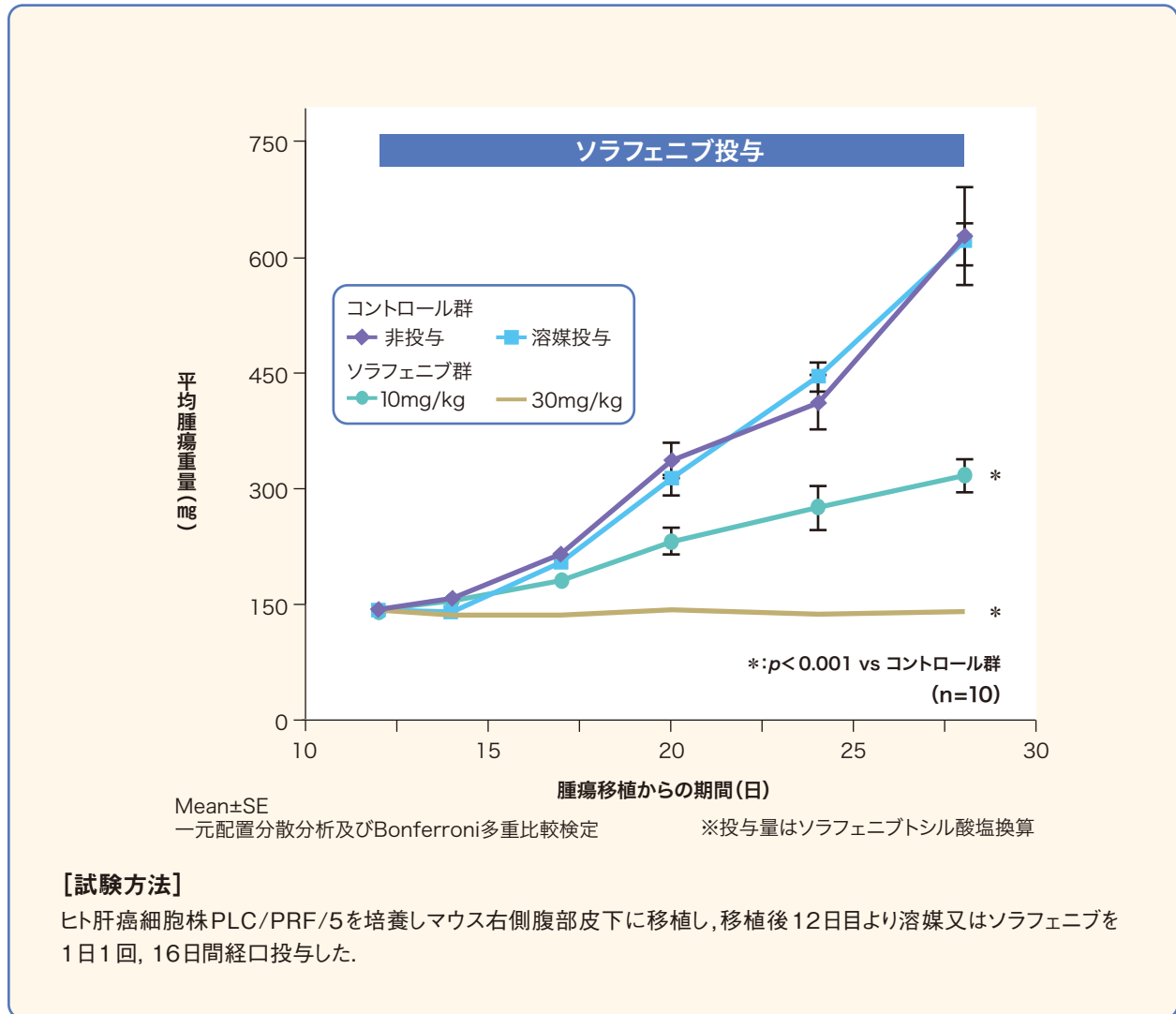
【試験方法】

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1日1回、10日間経口投与した。

Chang, Y.S. et al. : Cancer Chemother. Pharmacol., 59(5), 561(2007)
本研究はバイエルの資金により行われた。本論文の著者全員がバイエルの社員である。

② 肝癌移植モデルにおける腫瘍増殖の抑制効果 (マウス)⁴⁰⁾

ソラフェニブは肝癌移植モデルマウスにおける腫瘍増殖を用量依存的に抑制しました。



Liu, L. et al. : Cancer Research, 66(24), 11851(2006)
本研究はバイエルの資金により行われた。本論文の著者全員がバイエルの社員である。

③ 甲状腺癌(乳頭癌)移植モデルにおける腫瘍増殖の抑制効果(マウス)⁴²⁾

ソラフェニブは乳頭癌移植モデルマウスにおける腫瘍増殖を抑制しました。

| 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】

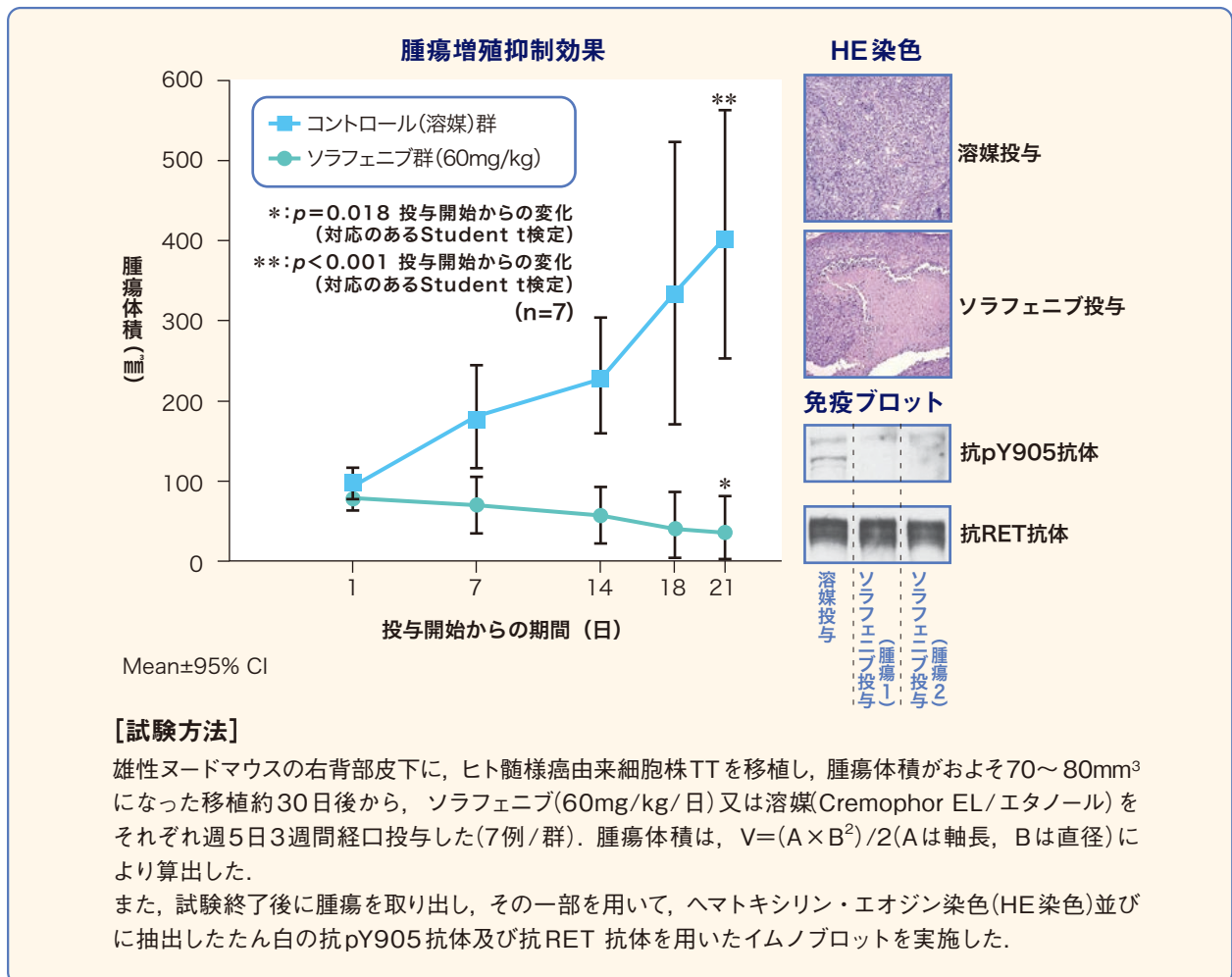
ヌードマウスの甲状腺に、ヒト乳頭癌由来細胞株TPC1を移植し、移植2~3週間後からソラフェニブ40mg/kg又は溶媒(Cremophor EL/エタノール)を1日2回、週5日3週間経口投与した(試験は2回実施された)。腫瘍体積は、投与開始3週間後に $V = (L \times W^2) / 2$ (Lは腫瘍長, Wは腫瘍幅)により算出した。

Henderson, Y.C. et al. : Clin Cancer Res., 14(15), 4908(2008)
本研究はバイエルの原末提供により行われた。

④ 甲状腺癌(髄様癌)移植モデルにおける腫瘍増殖の抑制効果(マウス)³⁸⁾

ソラフェニブは髄様癌移植モデルマウスにおける腫瘍増殖を抑制しました。

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ました。



Carlomagno, F. et al. : J Natl Cancer Inst., 98(5), 326(2006)

本研究はバイエルの資金、原末提供により行われた。本論文の著者のうち1名はバイエルの社員である。

安全性薬理試験及び毒性試験

1. 安全性薬理試験⁴³⁾

■心血管系及び呼吸器に及ぼす影響 (*in vitro*, ウサギ, イヌ)

- ・ *In vitro* hERGチャネルアッセイで、1~10 μ Mのソラフェニブによりカリウム電流が阻害される傾向がみられましたが、対照群と有意差はありませんでした ($p > 0.05$: one-way ANOVA with Dunnett多重比較検定)。
- ・ 摘出したウサギブルキンエ線維を用いた活動電位持続時間の測定ではAPD₉₀がわずかに延長し、ソラフェニブ10 μ Mでは延長しました ($p < 0.05$: one-way 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ませんでした。

■中枢神経系に及ぼす影響(ラット)

- ・ 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ませんでした。

■その他の影響(ラット, モルモット)

- ・ 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ました。
 - 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%減少しました。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ました。
 - 血糖に及ぼす影響
血糖値は非絶食ラットで最大約21%低下しました。
 - 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ませんでした。また、モルモット摘出回腸に対しても影響を及ぼませんでした。

2. 毒性試験

■単回投与毒性試験(ラット, マウス, イヌ)⁴⁴⁾

| 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) |

(投与経路: 経口)

■反復投与毒性試験(ラット, イヌ)

1) 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 ¹¹⁾ | 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 ¹²⁾ | 1, 5, 25mg/kg 1日1回経口投与 | 1mg/kg/日未満 |
| 6ヵ月間投与 ⁴⁵⁾ | 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例は認められませんでした。

2) 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 ³⁾ | 10, 30, 60mg/kg 1日2回経口投与 | 10mg/kg/日未満 |
| 13週間投与 ⁴⁶⁾ | 10, 30, 60mg/kg 1日1回経口投与 | 10mg/kg/日未満 |
| 12ヵ月間投与 ¹³⁾ | 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週目に死亡しました。さらに, 60mg/kg 群の雄1例が投与26週目に切迫屠殺されました。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ました。

■生殖発生毒性試験(ラット, ウサギ)

1) ラット胚・胎児発生に対する影響¹⁾

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回経口投与しました。

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ました。

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ました。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ました。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)がみられました。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)が認められました。

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/日と判断されました。

2) ウサギ胚・胎児発生に対する影響²⁾

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回経口投与しました。

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ました。0.3及び1mg/kg群でも耳介温度の低下がみられました。

3mg/kg群で1例の流産及び3例の胚吸収が認められ、妊娠率が減少しました。胎盤重量への影響はありませんでしたが、3mg/kg群で胎盤壊死の頻度が増加しました。

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ました。生存胎児体重では投薬に関連した変化はみられませんでした。3mg/kg群における生存胎児の雄の割合は40%でした。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ました。また、3mg/kg群で骨格変異(胸骨分節融合)及び骨化遅延(頸椎体及び前頭骨)も認められました。

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ませんでした。

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/日と判断されました。

■その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性(マウス)⁴⁷⁾

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ませんでした。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)のみで陽性でしたが、直接法では陰性でした。マウス小核試験では陰性でした。

2) 局所刺激性試験(ウサギ, マウス)⁴⁸⁾

ウサギを用いた皮膚刺激性試験では、皮膚の紅斑、痂皮及び浮腫などの所見は認められませんでした。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ませんでした。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ませんでした。

有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ソラフェニブトシル酸塩 (Sorafenib Tosilate)

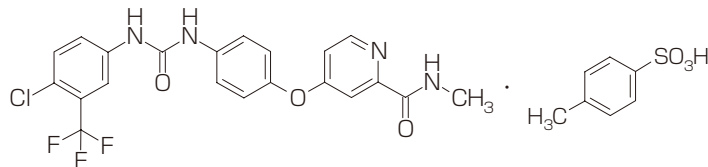
化学名：4-[4-[3-(4-Chloro-3-trifluoromethylphenyl)ureido]phenoxy]-
N²-methylpyridine-2-carboxamide mono (4-methylbenzenesulfonate)

分子式：C₂₁H₁₆ClF₃N₄O₃ · C₇H₈O₃S

分子量：637.03

性状：本品は白色～帯黄白色又は帯褐白色の粉末である。
本品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。

化学構造式：



融点：223～231℃

分配係数：本品はオクタノール/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。


製剤学的事項
■ネクサバル錠200mgの各種条件下における安定性

| 試験 | 保存条件 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 | |
|--------|-------------|---------------------|------------------|-------------------------------|--|
| 長期保存試験 | 25°C, 60%RH | PTP | 36ヵ月 | 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 | |
| | | PTP+ アルミ袋 (気密容器) | 36ヵ月 | 規格内 | |
| 加速試験 | 40°C, 75%RH | PTP+ アルミ袋 (気密容器) | 6ヵ月 | 規格内 | |
| 苛酷試験 | 温度 | 60°C | 無色ガラス瓶 (開放容器) | 13週間 | 規格内 |
| | 湿度 | 40°C, 75%RH | 無色ガラス瓶 (開放容器) | 13週間 | 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 |
| | | 30°C, 70%RH | | | 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 |
| | | 30°C, 60%RH | | | 水分は増加傾向を認めたものの、規格内であった |
| | | 25°C, 60%RH | | | 52週間 |
| | 光 (キセノンライト) | | シャーレ (開放容器) | 192万Lux・hrs | 規格内 |

取扱い上の注意

■ 規制区分

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

■ 貯法

室温保存

■ 取扱い上の注意

アルミ袋の開封後は吸湿により製剤の溶出性が低下することがあるので，湿気を避けて保存すること。

■ 有効期間

36ヵ月

包装

■ 錠剤：56錠 [28錠 (PTP)×2]



関連情報

■承認番号・承認年月

承認番号：22000AMX00014000
承認年月：2008年1月

■薬価基準収載年月

2008年4月

■販売開始年月

2008年4月

■国際誕生年月

2005年12月

■効能又は効果追加承認年月

2009年5月（切除不能な肝細胞癌）
2014年6月（根治切除不能な分化型甲状腺癌）
2016年2月（根治切除不能な甲状腺癌）

■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。

■再審査期間満了年月

「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」
2016年1月（8年）（終了）
「根治切除不能な分化型甲状腺癌」
2024年6月（10年）（終了）
「根治切除不能な甲状腺癌」
2024年6月（残余期間）（終了）

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
化学的知見、製剤学的事項

取扱い上の注意／包装／関連情報／主要文献
製造販売業者の氏名又は名称及び住所

主要文献

- 1) 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) 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)
- 3) 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)
- 4) Mross, K. et al.: Eur J Cancer, 43(1), 55(2007)
- 5) バイエル薬品社内資料 [ドキシソルピシンとの相互作用] (承認時評価資料)
- 6) 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)
- 7) バイエル薬品社内資料 [フルファリンとの相互作用] (承認時評価資料)
- 8) 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)
- 9) 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)
- 10) 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>
- 11) 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)
- 12) 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)
- 13) 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)
- 14) Akaza, H. et al.: Jpn J Clin Oncol., 37(10), 755(2007)
- 15) Therasse, P. et al.: J Natl Cancer Inst., 92(3), 205(2000)
- 16) Escudier, B. et al.: N Engl J Med., 356(2), 125(2007)
- 17) Escudier, B. et al.: J Clin Oncol., 27(20), 3312(2009)
- 18) 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)
- 19) Motzer, R.J. et al.: J Clin Oncol., 17(8), 2530(1999)
- 20) Furuse, J. et al.: Cancer Sci., 99(1), 159(2008)
- 21) Llovet, J.M. et al.: N Engl J Med., 359(4), 378(2008)
- 22) 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)
- 23) Brose, M.S. et al.: Lancet., 384(9940), 319(2014)*
- 24) 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)
- 25) 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)
- 26) バイエル薬品社内資料 [薬物動態を検討した国内第Ⅰ相臨床試験] (承認時評価資料)
- 27) 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)
- 28) 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)
- 29) 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 (腎機能障害)] (承認時評価資料)
- 30) 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)
- 31) バイエル薬品社内資料 [蛋白結合] (承認時評価資料)
- 32) バイエル薬品社内資料 [胎盤への移行性] (承認時評価資料)
- 33) バイエル薬品社内資料 [乳汁への移行性] (承認時評価資料)
- 34) バイエル薬品社内資料 [代謝] (承認時評価資料)
- 35) Wilhelm, S. et al.: Cancer Research, 64(19), 7099(2004)
- 36) Kim, W.Y. et al.: J Clin Oncol., 22(24), 4991(2004)
- 37) Adjei, A.A. et al.: J Clin Oncol., 23(23), 5386(2005)
- 38) Carlomagno, F. et al.: J Natl Cancer Inst., 98(5), 326(2006)
- 39) Plaza-Menacho, I. et al.: J Biol Chem., 282(40), 29230(2007)
- 40) Liu, L. et al.: Cancer Research, 66(24), 11851(2006)
- 41) Chang, Y.S. et al.: Cancer Chemother Pharmacol., 59(5), 561(2007)
- 42) Henderson, Y.C. et al.: Clin Cancer Res., 14(15), 4908(2008)
- 43) バイエル薬品社内資料 [安全性薬理試験] (承認時評価資料)
- 44) 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)
- 45) 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)
- 46) 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)
- 47) 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)
- 48) 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)

* Reprinted from The Lancet, 384, 9940, Brose, M.S. et al., Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial, 384 (2014), with permission from Elsevier.

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見/製剤学的事項

取扱い上の注意/包装/関連情報/主要文献/
製造販売業者の氏名又は名称及び住所



製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

製造販売元：バイエル薬品株式会社

〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

文献請求先：バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション

〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

バイエル医療用医薬品の
お問い合わせ先：バイエル薬品株式会社・コンタクトセンター

 **0120-106-398**

受付時間：9:00～17:30（土・日・祝日・弊社休日を除く）

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見、製剤学的事項

取扱い上の注意／包装／関連情報／主要文献
製造販売業者の氏名又は名称及び住所

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.gs1.jp/org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf

弊社製品情報サイト(<https://pharma-navi.bayer.jp/nexavar>)をご参照ください



バイエル

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)