

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

本ガイドでは、ネクサバルを適正に使用していただくため、本剤に特徴的な副作用とその対策をはじめ、投与前の確認事項、患者選択、投与中の注意事項などについて解説しています。特に注意が必要な副作用には、以下のようなものがあります。

1. 手足症候群、はく脱性皮膚炎
2. 皮膚症状 [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 : SJS), 多形紅斑]
3. ケラトアカントーマ, 皮膚有棘細胞癌
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)
5. 劇症肝炎, 肝機能障害・黄疸, 肝不全, 肝性脳症
6. 急性肺障害, 間質性肺炎
7. 高血圧クリーゼ
8. 可逆性後白質脳症症候群
9. 心筋虚血・心筋梗塞
10. うっ血性心不全
11. 消化管穿孔, 消化管潰瘍
12. 出血性腸炎, 虚血性腸炎
13. 白血球減少, 好中球減少, リンパ球減少, 血小板減少, 貧血
14. 膵炎
15. 腎不全
16. ネフローゼ症候群, タンパク尿
17. 低ナトリウム血症
18. ショック, アナフィラキシー
19. 横紋筋融解症
20. 低カルシウム血症
21. 動脈解離

本剤には、上記のような従来の化学療法剤ではほとんどみられない副作用が高頻度に発現する可能性がありますので、治療の前に本ガイドを熟読の上、副作用対策にお役立てください。

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 [電子添文(9.5) 参照]

警告・禁忌を含む注意事項等情報の詳細については、最新の電子添文をご参照ください。記載されている薬剤の使用にあたっては、各製品の電子添文をご参照ください。



目次

適正使用に関するお願い	4
投与前と投与中のチェックポイント	5
特に注意が必要な副作用	6
手足症候群, はく脱性皮膚炎	6
皮膚症状 [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 : SJS), 多形紅斑]	12
ケラトアカントーマ, 皮膚有棘細胞癌	20
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)	22
劇症肝炎, 肝機能障害・黄疸, 肝不全, 肝性脳症	28
急性肺障害, 間質性肺炎	36
高血圧クリーゼ	40
可逆性後白質脳症症候群	44
心筋虚血・心筋梗塞	46
うっ血性心不全	48
消化管穿孔, 消化管潰瘍	50
出血性腸炎, 虚血性腸炎	52
白血球減少, 好中球減少, リンパ球減少, 血小板減少, 貧血	56
脾炎	58
腎不全	59
ネフローゼ症候群, タンパク尿	60
低ナトリウム血症	61
ショック, アナフィラキシー	62
横紋筋融解症	63
低カルシウム血症	66
動脈解離	68
注意が必要な副作用	70
膵酵素の上昇 (主にリパーゼ, アミラーゼの上昇)	70
低リン酸血症	74
消化器症状 (下痢, 食欲不振, 悪心, 嘔吐など)	76
甲状腺機能障害	78
呼吸器障害 (呼吸困難, 咳, 声の変化など)	79
重要な基本的注意	80
創傷治癒遅延	80

投与にあたって	82
警告・禁忌・特定の背景を有する患者に関する注意	82
効能又は効果	83
患者選択における注意点	84
用法及び用量	86
投与中に行う検査	88
その他の注意	89
患者への説明	90
Q&A	92
ネクサバル錠に関する Q&A 一覧	92
特定使用成績調査における副作用一覧	104
1. 副作用発現状況	104
2. 特定使用成績調査において発現した全副作用	106
3. 副作用による死亡理由の内訳	110
臨床試験における副作用一覧	112
1. 肝細胞癌患者に対する海外第Ⅲ相臨床試験 (SHARP) における全副作用	112
2. 肝動脈化学塞栓療法 (TACE) を施行した肝細胞癌患者に対する 日韓共同第Ⅲ相臨床試験における全副作用	118
CTCAE ver.3.0 によるグレード分類	124
監修	130

適正使用に関するお願い

ネクサバルは、細胞増殖や血管新生に関わる複数のキナーゼを標的とする経口の抗悪性腫瘍剤／キナーゼ阻害剤です。

2008年1月に泌尿器科領域における初めての分子標的治療薬として「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」に対する適応が承認され、2009年5月に「切除不能な肝細胞癌」、2014年6月に「根治切除不能な分化型甲状腺癌」、2016年2月に「根治切除不能な甲状腺癌」に対する適応が追加承認されました。

国内外の臨床試験において、出血、肝機能障害・黄疸、間質性肺疾患、高血圧、手足症候群、皮膚症状、心筋虚血／心筋梗塞、膵酵素の上昇、血液学的検査値異常、などの副作用の発現が認められていることから、重大な安全性の問題を未然に防ぎ、適正使用の推進のためにこの適正使用ガイドを作成してまいりました。

この適正使用ガイドは、投与前の注意事項、投与対象患者の選択、治療期間中に注意すべき副作用とその対策などについて解説しています。

ネクサバルの使用に際しましては、本適正使用ガイド、最新の電子添文及び製品情報概要を熟読の上、適正使用をお願いいたします。

なお、ネクサバルの適正使用情報は、弊社製品情報サイトNexavar.jp (<https://pharma-navi.bayer.jp/nexavar/usage-safety/proper-use/guide/>)でもご確認いただけます。

投与前と投与中のチェックポイント



適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE v5.0に
よるグレード分類

特に注意が必要な副作用

手足症候群、はく脱性皮膚炎

- * 本剤において頻度の高い副作用のひとつです
- * 手足症候群があらわれた場合には対症療法、減量、休薬又は投与中止などの処置が必要です
- * 予防により重症化を避けることができ、予防・対症療法により治療を続けることが可能です
- * 重篤あるいは症状が長引く場合には減量・休薬などの対処が必要ですが、軽度以下に軽快後、服用を再開することが可能な副作用です
- * 重篤あるいは症状が長引く場合には、専門医による治療を含めた適切な処置が必要です

発現状況

特定使用成績調査(1,109例)における手足症候群の副作用

副作用名	全例 n (%)	重篤 n (%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	570 (51.4)	36 (3.2)

注)「手足症候群」は MedDRA ver. 15.1 では「手掌・足底発赤知覚不全症候群」となります。

海外第Ⅲ相臨床試験における手足の皮膚反応(安全性解析対象例)

ネクサバル群では 21.2% (63/297 例) に手足の皮膚反応の副作用が認められました。

CTCAE ver.3.0	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 (%)	全グレード n (%)	グレード3* n (%)
手足の皮膚反応	63 (21.2)	23 (7.7)	8 (2.6)	1 (0.3)

注)「手足症候群」は CTCAE ver.3.0 では「手足の皮膚反応」となります。

N: 総患者数, n: 該当事象を発現した患者数, *: グレード4以上は定義されていない

※手足症候群のグレード(CTCAE ver.3.0)についてはp124をご参照ください。

発現時期

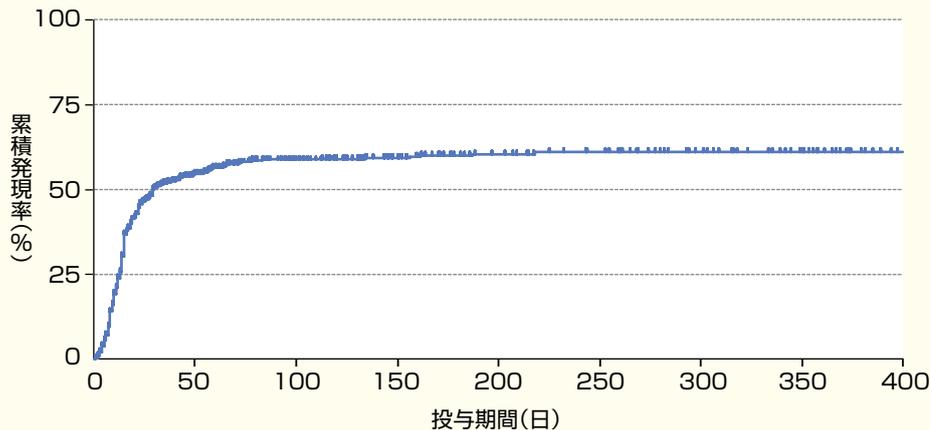
海外第Ⅲ相臨床試験

投与開始から18週までに手足症候群のほとんどが発現しました。

肝細胞癌に対する特定使用成績調査(1,109例)

最終的な発現頻度(365日時点)の8割に達するのに要した日数は29日でした。

手足症候群の発現時期*



*初回発現までの期間をカプラン-マイヤー法により示した

予防措置及び治療

- ◆ **手足症候群に関する症状と予防法を治療開始前に予め説明することで、発現した時に患者の不安が軽減されます。**
- ◆ **手足症候群の発現・重症化を避けるためには、ネクサバル投与前より適切な予防措置を講ずることが重要です。**
- ◆ **手足症候群の予防及び治療のポイント**
 - ① **保湿**：普段から保湿剤を用いて皮膚を保護し、乾燥や角化・角質肥厚を防ぐ
 - ② **刺激除去**：普段から手足への過剰な刺激を避ける
 - ③ **角質処理**：必要に応じ厚くなった角質を取り除く

既に角質肥厚の起こっている部位には刺激などにより反応が起き易いことが指摘されているため、ネクサバル投与前に予防措置を行うことが望ましいと考えられます。

特に①と②は、患者自身による積極的な取り組みが求められ、このことは手足症候群の早期発見にも役立つと考えられます。

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE v3.0に
よるグレード分類

特に注意が必要な副作用

減量・休薬・中止基準（電子添文記載）

手足症候群，はく脱性皮膚炎があらわれることがあるので，皮膚症状があらわれた場合には対症療法，減量，休薬又は投与の中止を考慮すること。

皮膚毒性（用法及び用量に関連する注意）

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）
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	4回目	本剤の投与を中止する。
	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。

注）上記グレードはCTCAEのグレードとは異なります

参考 CTCAE ver.5.0 による分類

グレード1：
疼痛を伴わない軽微な皮膚の変化または皮膚炎（例：紅斑，浮腫，角質増殖症）



グレード2：
疼痛を伴う皮膚の変化（例：角層剥離，水疱，出血，亀裂，浮腫，角質増殖症）；
身の回り以外の日常生活動作の制限



グレード3：
疼痛を伴う高度の皮膚の変化（例：角層剥離，水疱，出血，亀裂，浮腫，角質増殖症）；
身の回りの日常生活動作の制限



注）「手足症候群」はCTCAE ver.5.0では「手掌・足底発赤知覚不全症候群」となります。グレード4以上は定義されていません。

参考 手足症候群に対する予防法

内容	ポイント
角質処理	1) ソラフェニブ投与前に角質肥厚の有無を確認し、個々の症状に応じた角質処理の方法(下表)を選択する。 2) 物理的処理(角質肥厚が重度の場合)は、ソラフェニブ投与開始前に行う。
刺激除去	1) 足の保護 ・ 足に合った履きやすい靴、柔らかい中敷きで除圧する。 ・ 足に合わない小さめの靴、革靴、ハイヒールなどは避ける。健康サンダルは不可。 ・ 木綿の厚めの靴下を着用する。 ・ 屋内ではスリッパを使用する。 ・ 長時間の歩行や立ち仕事、ジョギングなどは控える。 2) 手の保護 ・ 木綿の手袋を着用する。 ・ 圧のかかる手作業は控える。 ・ 長時間の筆記、雑巾絞り、固い蓋の開け閉め、包丁仕事、土仕事など。 ・ 水仕事をできるだけ避ける。 ・ 水仕事を行う際には、保湿剤を塗布後、木綿の手袋の上にゴム手袋をして行う。 ・ 重い荷物をもつことは控える。 3) その他の注意 ・ 熱いお風呂には入らない(40℃までを目安とする)。 ・ 長時間の入浴は避ける(入浴時間を10分程度にする)。
保湿	1) 保湿剤の塗布により角質化を防止する。 2) 推奨される保湿剤: 各種 W/O 型乳剤, 油脂性基剤, ニュートロジーナなど。 <u>W/O 型乳剤*</u> (保湿効果の持続時間, 基剤の低刺激性の点で O/W 型**より予防に有用と考えられる) ・ 尿素含有製剤(例: パスタロンソフト軟膏 10%, 20%) ・ ヘパリン類似物質含有製剤(例: ヒルドイドソフト軟膏 0.3%) <u>油脂性基剤</u> ・ ジメチルイソプロピルアズレン(例: アズノール軟膏 0.033%) ・ 白色ワセリン(例: プロベト, サンホワイト P-1) <u>市販のスキンケア用品</u> ・ グリセリン含有製品(例: ニュートロジーナハンドクリーム) * W/O 型: water in oil/ 油中水型 ** O/W 型: oil in water/ 水中油型 3) 手洗い・入浴後は保湿剤を塗布する。 4) 就寝時は保湿剤を塗布後, 保湿効果持続を考慮し木綿の手袋・靴下を着用する。

山崎直也, 他: 皮膚病診療: 32(8); 836-840, 2010

参考 投与前における肥厚の程度に応じた角質処理方法

投与前の角質肥厚のレベル		方法	本剤投与との併用の可否
	状態		
軽度	視覚的に明らかではないが、角質の変化が触知される(ざらざらする, 少し硬く触れる)。	保存的観察。 処理を行うと過度に薄くなり, 適度な防御機能まで損なう可能性があるため, 処理は行わないことが望ましい。	
中等度	視覚的に黄白色調を呈した角質肥厚を確認できる。	化学的処理。 20%尿素配合外用薬, 10%サリチル酸含有外用薬によるケア。	化学的処理はソラフェニブ投与との併用可*
重度	黄白色調を呈し, 隆起を認める。 角栓(芯)を伴うことがある。胼胝腫(たこ), 鶏眼(うおのめ)などが生じ, 圧痛を有する。	物理的処理=皮膚科に相談。 専門家による鶏眼・胼胝処理(保険適応)。必要以上に角質を除去しないように注意を払う。	物理的刺激が加わるため, ソラフェニブ投与とは併用せず, 投与開始前に行うことが望ましい。*

山崎直也, 他: 皮膚病診療: 32(8); 836-840, 2010

※中等度の角質肥厚に対して行う化学的処理は, ソラフェニブの服用前, 服用中ともに実施が可能であるが, 重度の角質肥厚に対して物理的処理を行う場合は, 処理の際に加わる物理的刺激が手足症候群を発症・悪化させるのを避けるために, ソラフェニブによる治療を開始する前に済ませておくことが望ましい。

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覽

臨床試験における
副作用一覽

CTCAE v3.0に
よるグレード分類

特に注意が必要な副作用

参考 手足症候群発症後の対処法（日本人患者の特性を考慮した推奨）

重症度*	症状	対処法
初期症状	他覚的な皮膚の変化を伴わない、自覚的な皮膚の違和感（チクチク感など）	<ul style="list-style-type: none"> ・ 予防対策の見直し・徹底 ・ 原因を追究し、圧力や刺激の除去・軽減策の実施 ・ 本剤の減量は不要（治療続行可能）
グレード1	疼痛を伴わない軽微な皮膚の変化または皮膚炎（例：紅斑、浮腫、角質増殖症）	<ul style="list-style-type: none"> ・ 予防策の見直し、患部への保湿クリームの塗布 ・ 本剤の減量は不要（治療続行可能）
グレード2	疼痛を伴う皮膚の変化（例：角層剥離、水疱、出血、亀裂、浮腫、角質増殖症）；身の回り以外の日常生活動作の制限	<ol style="list-style-type: none"> 1) 本剤の1段階減量：400mgを1日1回 2) 対症療法の実施と経過観察（1週間程度） <ul style="list-style-type: none"> ・ 疼痛が強い場合：消炎鎮痛薬（内服） ・ 紅斑に対してはステロイド外用療法が行われる場合がある． ・ 4mmまでの小水疱：破泡せず、保存的に治療する。 3) 本剤通常量への復帰：症状がグレード1以下に軽快後、患者の状況に応じ段階的に増量
グレード3	疼痛を伴う高度の皮膚の変化（例：角層剥離、水疱、出血、亀裂、浮腫、角質増殖症）；身の回りの日常生活動作の制限	<ol style="list-style-type: none"> 1) 本剤の休業 2) 対症療法の実施と経過観察（疼痛は多くの場合3日～1週間程度で改善し始める） <ul style="list-style-type: none"> ・ ステロイド外用療法（very strong）の開始：皮膚科医との連携で実施、適宜ステロイド全身療法（内服）も考慮 ・ 大きな水疱・膿疱は内容を吸引する ・ びらん・亀裂にはグリセリン系あるいはワセリン系保湿剤を塗布する（尿素系などは刺激があるので塗布しない） 3) 本剤の再開：症状がグレード1以下に軽快後、患者の状況に応じ、1段階減量にて（400mgを1日1回）投与を再開 4) 減量投与下で経過観察（1ヵ月程度） 5) 本剤通常量への復帰：患者の状況に応じ段階的に増量 <ul style="list-style-type: none"> ・ グレード2までしか軽快しない場合：基本的にグレード1以下と同じ対応だが、患者の状態をみて検討

* CTCAE ver.5.0 日本語訳 JCOG 版，手掌・足底発赤知覚不全症候群のグレード1～3と、それ以前の初期症状

山崎直也，他：皮膚病診療：32(8)；836-840，2010より改変
注) 上記分類法は電子添文とは異なります

参考 腎細胞癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験で手足症候群が発現した際に使用された薬剤

分類	商品名	外用薬	
		一般名	備考
非ステロイド系消炎鎮痛剤	ボルタレン	ジクロフェナクナトリウム	
ステロイド系消炎剤	トプシム デルモベート リンデロン VG リンデロン V リドメックス オイラックス H アンテベート	フルオシノニド クロバタゾールプロピオン酸エステル ゲンタマイシン硫酸塩・ベタメタゾン吉草酸エステル ベタメタゾン吉草酸エステル プレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステル ヒドロコルチゾン・クロタミトン ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル	ステロイド + 抗生剤
皮膚軟化剤	アセチロール パスタロン ウレパール ケラチナミンコーワ 尿素（クリーム） スピール膏	尿素剤* サリチル酸絆創膏	
その他	ヒルドイド パラマイシン	ヘパリン類似物質 バシトラシン・フラジオマイシン硫酸塩	血液凝固阻止剤 抗生剤
内服薬			
非ステロイド系消炎鎮痛剤	モービック ロキソニン	メロキシカム ロキソプロフェンナトリウム水和物	
その他	ユベランカプセル	トコフェロールニコチン酸エステル	末梢循環改善薬

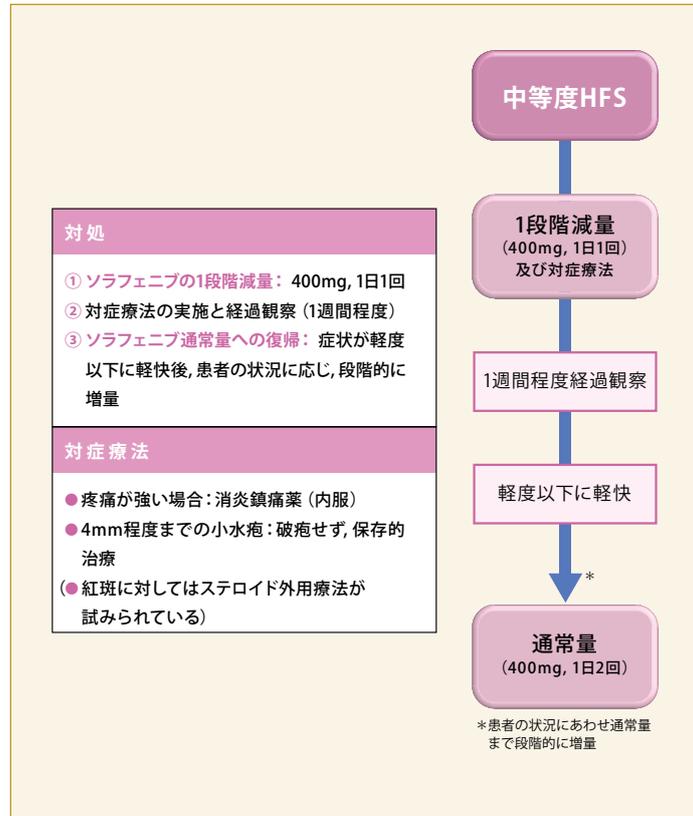
* 手足症候群のびらん・亀裂には、尿素系の保湿剤は刺激があるので推奨されません

参考 手足症候群 (HFS) 発症後の対処法 (日本人患者の特性を考慮した推奨) : 詳細については前項を参照ください



提供: 昭和大学病院 皮膚科

中等度のHFS

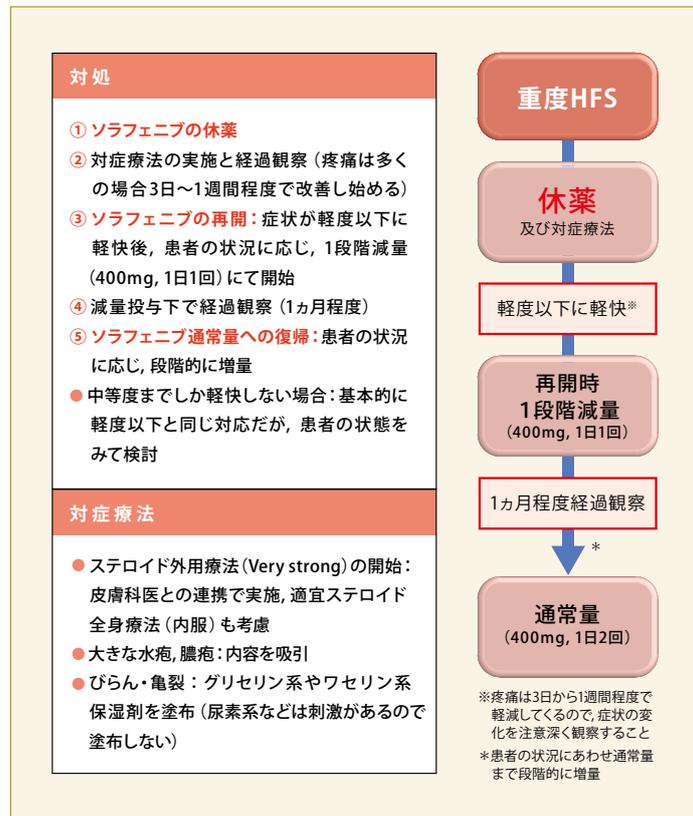


中等度HFSの対処法



提供: 昭和大学病院 皮膚科

重度のHFS



重度HFSの対処法

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覽

臨床試験における
副作用一覽

CTCAE ver.3.0に
よるグレード分類

特に注意が必要な副作用

皮膚症状 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 : SJS), 多形紅斑

- * 手足症候群以外の皮膚障害として、中毒性表皮壊死融解症 (TEN), 皮膚粘膜眼症候群 (SJS), 多形紅斑, 脱毛, 瘙癢, 皮疹/落屑などが報告されています
- * 皮膚症状の多くは低グレードかつ一過性で治療を継続できる副作用ですが、中毒性表皮壊死融解症 (TEN) や皮膚粘膜眼症候群 (SJS), 多形紅斑などの重篤な症状が認められるものもあるため、注意が必要です
- * 全身性の発疹でかつ口唇びらんなどの粘膜病変を伴うような場合は、投与を中止し適切な処置が必要です

- ※ 中毒性表皮壊死融解症 (TEN) や皮膚粘膜眼症候群 (SJS) では、発熱とともに多形紅斑様の発疹があらわれ、水疱・びらんを伴う。眼、口、陰部などの粘膜にも高度のびらんがみられる
- ※ 多形紅斑は、親指頭くらいの円形の紅斑が多発する皮膚病変

※中毒性表皮壊死融解症 (TEN), 皮膚粘膜眼症候群 (SJS), 多形紅斑は重篤な副作用と規定されます。

監修者注釈

腎細胞癌症例において市販後に報告された中毒性表皮壊死融解症 (TEN) の1例は、報告医師からの報告事象名を採用して掲載していますが、皮膚生検の病理組織学的所見にて TEN に特徴的とされる所見 (表皮全層に及ぶ角化細胞の広範な壊死、表皮-真皮間の裂隙形成・それにより生じる表皮下水疱) が明確でないこと、また臨床経過が比較的緩徐と考えられることから、TEN として典型的な症例とは言えないと考えられます。

電子添文「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「副作用」の各項も参照してください

発現状況

特定使用成績調査(1,109例)における皮膚症状：発疹の副作用

副作用名	全例 n (%)	重篤 n (%)
皮膚症状：発疹*→発現時期 p13	227 (20.5)	40 (3.6)
発疹	178 (16.1)	12 (1.1)
多形紅斑	24 (2.2)	24 (2.2)
紅斑	11 (1.0)	0
湿疹	9 (0.8)	0
薬疹	4 (0.4)	2 (0.2)
水疱	1 (0.1)	0
紅斑性皮膚疹	1 (0.1)	1 (0.1)
皮膚剥脱	1 (0.1)	0
スティーブンス・ジョンソン症候群	1 (0.1)	1 (0.1)
蕁麻疹	1 (0.1)	0

*同一症例中、同一カテゴリーの副作用 (MedDRA ver. 15.1) が複数発現した場合は、1例として集計
注)「皮膚粘膜眼症候群 (SJS)」は MedDRA ver. 15.1 では「スティーブンス・ジョンソン症候群」となります。

特定使用成績調査(1,109例)における皮膚症状：脱毛の副作用

副作用名	全例 n (%)	重篤 n (%)
脱毛→発現時期 p13	116 (10.5)	0

海外第Ⅲ相臨床試験において発現した主な皮膚の副作用 (安全性解析対象例)

皮膚粘膜眼症候群 (SJS) は報告されていません。ネクサバル群において皮疹 / 落屑, 脱毛, 痒痒などが報告されています。グレード 4 以上の報告はありませんでした。

CTCAE ver.3.0	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 (%)	全グレード n (%)	グレード 3* n (%)
多形紅斑	1 (0.3)	0	2 (0.7)	0
皮疹	47 (15.8)	3 (1.0)	34 (11.3)	0
脱毛	41 (13.8)	-	5 (1.7)	-

N: 総患者数, n: 該当事象を発現した患者数, *: グレード 4 以上の報告はない, -: グレードの定義なし

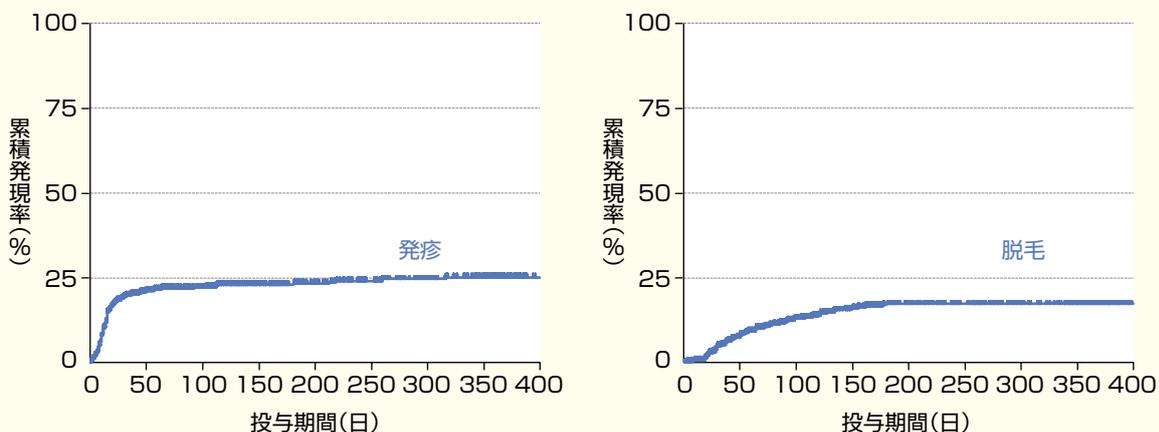
*皮膚症状のグレード(CTCAE ver.3.0)についてはp124をご参照ください。

発現時期

肝細胞癌に対する特定使用成績調査 (1,109 例)

最終的な発現頻度(365日時点)の8割に達するのに要した日数は、発疹が36日、脱毛が121日でした。

皮膚症状(発疹*, 脱毛)の発現時期**



*関連する複数の副作用(p13の発現状況の表を参照)を併せて発疹として集計した
**初回発現までの期間をカプラン-マイヤー法により示した

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE ver.3.0に
よるグレード分類

特に注意が必要な副作用

減量・休薬・中止基準

中毒性表皮壊死融解症 (TEN), 皮膚粘膜眼症候群 (SJS), 多形紅斑

投与を中止し, 適切な処置を行うこと。

発疹等の皮膚毒性

皮膚の副作用のグレード	発現回数	投与量の調節
グレード 1	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	1 回目	本剤の投与を継続し, 症状緩和のための局所療法を考慮する。 7 日以内に改善が見られない場合は下記参照。
	7 日以内に改善が見られない場合あるいは 2 回目又は 3 回目	グレード 0~1 に軽快するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合は投与量を 1 段階下げる。 (400mg 1 日 1 回又は 400mg 隔日 1 回)
	4 回目	本剤の投与を中止する。
グレード 3	1 回目又は 2 回目	グレード 0~1 に軽快するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合は投与量を 1 段階下げる。 (400mg 1 日 1 回又は 400mg 隔日 1 回)
	3 回目	本剤の投与を中止する。

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q&A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE ver.3.0.1
による副作用分類

【皮膚障害の鑑別ポイントと対応】

疾患	皮疹(軽症)	多形紅斑 (EM)	皮膚粘膜眼症候群 (SJS)	中毒性表皮壊死融解症 (TEN)
鑑別ポイント	<ul style="list-style-type: none"> ● 投与後早期に出現する ● 頭皮や顔面に出現する 場合が多い ● 発症しても軽度であり、 一過性のもが多い 	<ul style="list-style-type: none"> ● 特徴的な環状浮腫性 紅斑が手背や四肢伸 側を中心にして左右 対称に多発する ● 主に皮膚のみに病変 が限定される 	<ul style="list-style-type: none"> ● 多形紅斑に加え、 粘膜、眼病変を有する ● 発熱や全身倦怠感、 関節痛、腹痛、胸痛、 筋痛、胃腸障害など の全身症状が強く あらわれる ● 水疱や出血をともなう ことが多く重症となる ● 病理組織検査にて、 表皮角化細胞の変 性壊死を認め、基 底層の液状変性や 真皮浮腫も観察さ れる 	<ul style="list-style-type: none"> ● SJSとTENとは一連 の疾患スペクトラムに 属する病態とされて おり、主要な臨床所見 はSJSに準ずるが、全 体表面積に占める表 皮剥離面積の割合が 10%**を超える場合 がTENとされており、 最重症型薬疹と位置 付けられる ● 病理組織学的所見 の特徴として、①表 皮全層に及ぶ角化 細胞の広範な壊死、 ②表皮-真皮間の裂 隙形成、それにより 生じる表皮下水疱 が挙げられる
		<p>*多形紅斑は重症度からMinor(比較的軽症)とMajor(重症型)に分類され、重症型では発熱とともに紅斑が多発、口唇や眼結膜などに軽度の粘膜疹をともなうことがあり、多形紅斑(重症型)と皮膚粘膜眼症候群の鑑別が困難な場合があります。</p>		
対応	<p>症状緩和のための局所療法を考慮しながら、本剤の推奨用量800mg/日をできる限り継続し服用するようお願いいたします。多くは一過性で治療を継続できますが、グレードに応じ減量、休薬を考慮してください。</p>	<p>多形紅斑(EM)、皮膚粘膜眼症候群(SJS)、中毒性表皮壊死融解症(TEN)が疑われた場合は本剤の投与を速やかに中止してください。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 皮膚科専門医へコンサルトを行い、確定診断を得てください。 ※SJS, TENについては、皮膚生検の施行、および凍結薄切標本を用いた迅速病理組織診断法による早期の確定診断が推奨されます。 ● 治療については皮膚科専門医の指示に従ってください。 なお、SJS, TENについては、必要に応じ眼科、集中治療部などと連携して治療を行ってください。 ※SJS, TENの治療の原則として、被疑薬の中止に加え、熱傷に準じた細心のスキンケア、補液・栄養管理、感染に対する配慮、ならびに厳重な眼科的管理が推奨されます。 ※SJS, TENの薬物治療としては、ステロイド全身投与、γグロブリン製剤大量静注療法が挙げられます。 		
再投与	多くは再投与可能	本剤の再投与は原則不可です。再投与により高率に再現性が認められています。	不可	

**難治性皮膚疾患(重症多形滲出性紅斑(急性期)を含む)の画期的治療法に関する研究: 平成16年度～平成18年度 総合研究報告書: 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業、橋本公二, 2007より
なお、10%未満をSJS、10%以上30%未満をoverlap SJS/TEN、30%以上をTENとする定義もある(Bastuji-Garin S, et al. Arch Dermatol 1993).

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覽

臨床試験における
副作用一覽

CTCAE v3.0に
よるグレード分類

特に注意が必要な副作用

[ネクスバルによる多形紅斑の典型症例]



提供：昭和大学病院 皮膚科

参考 Stevens-Johnson 症候群診断基準 2005

概念	発熱を伴う口唇、眼結膜、外陰部などの皮膚粘膜移行部における重症の粘膜疹および皮膚の紅斑で、しばしば水疱、表皮剥離などの表皮の壊死性障害を認める。原因の多くは、薬剤である。
主要所見 (必須)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 皮膚粘膜移行部の重篤な粘膜病変 (出血性あるいは充血性) がみられること。 2. しばしば認められるびらんもしくは水疱は、体表面積の 10% 未満であること。 3. 発熱。
副所見	<ol style="list-style-type: none"> 4. 皮疹は非典型的ターゲット状多形紅斑。 5. 角膜上皮障害と偽膜形成のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の非特異的結膜炎。 6. 病理組織学的に、表皮の壊死性変化を認める。

*ただし、中毒性表皮壊死症 (Toxic epidermal necrolysis: TEN) への移行があり得るため、初期に評価を行った場合には、極度に再評価を行う。
*主要項目の3項目を全てみたます場合 SJS と診断する。

難治性皮膚疾患 (重症多形滲出性紅斑 (急性期) を含む) の画期的治療法に関する研究: 平成 16 年度～平成 18 年度 総合研究報告書
: 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業, 橋本公二, 2007

参考 中毒性表皮壊死症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) 診断基準 2005

概念	広範囲な紅斑と、全身の 10% 以上の水疱、表皮剥離・びらんなどの顕著な表皮の壊死性障害を認め、高熱と粘膜疹を伴う。原因の大部分は薬剤である。
主要所見 (必須)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 体表面積の 10% を超える水疱、表皮剥離、びらんなどの表皮の壊死性障害。 2. ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群 (SSSS) を除外できる。 3. 発熱。
副所見	<ol style="list-style-type: none"> 4. 皮疹は広範囲のびまん性紅斑および斑状紅斑である。 5. 粘膜疹を伴う。眼症状は角膜上皮障害と偽膜形成のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の非特異的結膜炎。 6. 病理組織学的に、顕著な表皮の壊死を認める。

*主要3項目のすべてをみたますものを TEN とする。
[サブタイプ分類]
1 型: SJS 進展型 (TEN with spots)*¹
2 型: びまん性紅斑進展型 (TEN without spots)*²
3 型: 特殊型
*1 SJS 進展型 TEN (TEN with spots あるいは TEN with macules): 顔面のむくみ、発熱、結膜充血、口唇びらん、咽頭痛を伴う多形紅斑様皮疹
*2 びまん性紅斑型 TEN (TEN without spots あるいは TEN on large erythema): 発熱を伴って急激に発症する広汎な潮紅とびらん
[参考所見]
治療等の修飾により、主要項目 1 の体表面積 10% に達しなかったものを不全型とする。

難治性皮膚疾患 (重症多形滲出性紅斑 (急性期) を含む) の画期的治療法に関する研究: 平成 16 年度～平成 18 年度 総合研究報告書
: 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業, 橋本公二, 2007
厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル

[皮膚粘膜眼症候群 (SJS)の症例概要] (腎細胞癌に対する特定使用成績調査より)

患者		副作用		
性・年齢	使用理由 (合併症)	1日投与量 投与期間	経過及び処置	転帰
男性 50歳代	腎細胞癌第Ⅳ期 (骨転移)	400mg/日 13日間	<p>投与開始日 投与11日目 投与12日目</p> <p>投与13日目 (投与中止日)</p> <p>中止3日後</p> <p>中止5日後 中止6日後</p> <p>中止10日後</p> <p>中止16日後</p>	<p>回復</p>
併用薬：フェンタニル貼付剤			<p>本剤(400mg/日)の投与開始。 38℃を超える発熱と、全身倦怠感が発現。 下腿に皮疹を認めた。発熱もあったため、 感染症を疑いセフジニルを処方。 発熱治まらず、また皮疹が体幹部を中心に 四肢にも広がったため皮膚科コンサルタン ト。粘膜症状の状態から、多形紅斑という より皮膚粘膜眼症候群(SJS)であると診断さ れた。本剤の投与中止。</p> <p>皮膚・粘膜症状：全身に500円玉大ま でのやや隆起する3層性の紅斑(target lesion)を認め、一部は融合。顔面はほぼ全 体を覆うびまん性の紅斑あり。皮膚には水 疱やびらんなし。眼脂多く、結膜は充血。 外陰部にはびらんなし。口唇にはびらんあ り、下口唇口腔面にはほぼ全体にびらん及 び潰瘍形成あり、上口蓋にも広くびらん形 成あり。</p> <p>水疱・表皮剥離及びびらん部の体表面積に 占める割合：<10%。</p> <p>症状が治まる傾向なく、ステロイドパルス療 法(メチルプレドニゾン1,000mg/日)開始。 発熱は消失。ステロイドパルス療法終了。</p> <p>プレドニゾン(60mg/日)内服開始。以 降、徐々に漸減。</p> <p>皮膚症状、粘膜症状は治まり、有害事象が 回復。</p> <p>プレドニゾン内服終了。</p> <p>事象発現から1ヵ月以内のマイコプラズマ感 染症・ウイルス感染症・ブドウ球菌感染症 の既往なし。</p> <p>スルホンアミド・β-ラクタム系抗生剤・フェ ニトイン・カルバマゼピン・アセチルサリチ ル酸の併用なし。サプリメント・健康食品 の自己服用なし。</p> <p>皮膚生検・ウイルス学的検査・自己抗体検 査・DLSTは未実施。</p>	

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE ver.3.0に
よるグレード分類

特に注意が必要な副作用

[中毒性表皮壊死融解症 (TEN) の症例概要]

患者		1日投与量 投与期間	副作用		
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	転帰	
女性 70歳代	腎細胞癌	800mg/日 12日間	投与1日目 (投与開始日) 投与6日目 投与7日目 投与8日目 投与11日目 投与12日目 (投与中止日) 中止1日後 中止2日後 中止9日後 中止11日後 中止210日後	本剤(800mg/日)の投与開始。 40°Cの発熱あり。 発熱は消失。 肝障害 (AST, ALT上昇) が発現。 AST, ALT: 3桁台。 背部に紅斑丘疹出現。粘膜疹の出現はなし。 皮疹は全身性の多形紅斑(四肢, 体幹, 顔面)となり, 本剤の投与中止。 全身倦怠感あり(以降継続)。 粘膜病変(発現部位: 口腔, 口唇)あり(以降継続), 食事が摂れない。スティーブンス・ジョンソン症候群(SJS)に移行。 白血球減少(G-CSF対応), 血小板減少(輸血対応), ヘモグロビン減少(輸血対応)が発現。 ステロイド経口の投与開始。 発熱出現(以降継続)。白血球減少し, 重症化。 γグロブリン, ステロイドパルス開始。 高度治療室へ移動。皮膚科へ転科。 多形性紅斑あり, 皮膚病変(熱傷様の水疱)あり, ニコルスキー反応あり 水疱, 表皮剥離及びびらん部の体表面積に占める割合: >30% (以降重症化) SJSよりTEN移行と考えられた。 その後, 約4ヵ月間の治療で, 軽快。退院。	軽快
併用薬: なし					

臨床検査値	投与12日目 (投与中止日)	中止4日後	中止11日後
総ビリルビン (mg/dL)	0.9	0.6	1.2
直接ビリルビン (mg/dL)	-	0.1	0.6
AST (IU/L)	124	47	69
ALT (IU/L)	62	33	107
LDH (IU/L)	487	364	250
ALP (IU/L)	612	-	349
γ-GTP (IU/L)	71	48	74
アルブミン (g/dL)	-	2.5	1.4
白血球数 (/mm ³)	4,180	4,580	700
ヘモグロビン (g/dL)	-	10.3	10.2
血小板数 (×10,000/mm ³)	-	6.2	5.9
好中球 (%)	-	89.5	76.0
好酸球 (%)	-	0.0	0.0

組織診断: 中止3日後, 臓器名: 皮膚(上肢, 左), 採取法: biopsy

所見: 表皮は肥厚なく, 表皮真皮境界部の空胞変性と細胞間浮腫に伴う空胞形成が表皮内に観察される。ケラチノサイトの腫大, 核腫大が見られる部分があるも異型は軽度である。表皮内へのリンパ球侵入も一部で見られる。角化異常はない。真皮表層には顕著な浮腫と血管拡張, 赤血球の軽度の血管外逸脱, 及び軽度のリンパ球組織浸潤が見られる。好酸球は見られず, メラノファージは稀である。多形紅斑に矛盾しない。悪性像は見られない。

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

**特に注意が
必要な副作用**

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE v3.0に
よるグレード分類

特に注意が必要な副作用

ケラトアcantoma, 皮膚有棘細胞癌

- * ケラトアcantoma及び皮膚有棘細胞癌(皮膚扁平上皮癌)が発生したとの報告があります
- * 皮膚症状について十分な観察を行い, 異常が認められた場合は, 投与を中止し, 皮膚科専門医による診断と外科的切除などの適切な処置が必要です
- * ケラトアcantoma及び皮膚有棘細胞癌(皮膚扁平上皮癌)は, 主に日光曝露部に皮疹として認められるため早期発見は比較的容易です. 受診時の医師による皮膚の診察に加えて, 事前説明をした上で患者自身による皮膚の観察, 自己触診を含む皮膚異常の有無の確認が重要です. 疑わしい症状がみられた場合には, 速やかに皮膚科を受診するように患者に説明してください

発現状況

- 特定使用成績調査(腎細胞癌3,255例, 肝細胞癌1,109例)におけるケラトアcantoma, 皮膚有棘細胞癌の副作用は報告されていません.
なお, 国内における本剤の製造販売(2008年4月)後, 2016年1月(再審査申請時:「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」及び「切除不能な肝細胞癌」)までに, 皮膚有棘細胞癌(皮膚扁平上皮癌)は7例(腎細胞癌患者:3例, 肝細胞癌患者:4例), ケラトアcantomaは4例(肝細胞癌患者:2例, 甲状腺癌患者:2例)報告されています.
- 甲状腺癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験において, ケラトアcantomaは本剤投与群(n=207)で1.9%(4例), プラセボ群で1例(0.5%), 皮膚有棘細胞癌は本剤投与群で1.9%(4例)で認められました.

減量・休薬・中止基準

ケラトアcantoma, 皮膚有棘細胞癌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, ネクサバルの投与を中止, 適切な処置を行うこと.

発現時期

これまでに報告された皮膚有棘細胞癌(皮膚扁平上皮癌)は, ネクサバル投与開始後2.5から24ヵ月後の期間に認められ, 発現までの平均期間は約7ヵ月でした.

電子添文「用法及び用量に関連する注意」, 「重要な基本的注意」, 「特定の背景を有する患者に関する注意」, 「副作用」の各項も参照してください

発現機序

一般的に日光曝露, 皮膚色素沈着, 喫煙, さらに癌患者に対する放射線療法や化学療法歴がリスクファクターとして知られています。¹⁾²⁾

RAF阻害剤は抗腫瘍作用を有していますが, 野生型BRAFを発現している細胞においてRAFを阻害すると, CRAFを介してMAPキナーゼ経路が強く活性化されることが知られています³⁻⁵⁾. 更に, RASに活性化型変異を有する症例ではケラトアカントーマ及び皮膚有棘細胞癌の発現率が高いという報告があります⁶⁾. よって, 特にケラチノサイトにRAS変異を有する患者にネクサバルを投与した場合, ケラトアカントーマ及び皮膚有棘細胞癌を来す可能性が考えられます.

- 1) Aubry F, MacGibbon B. Cancer 55, 907 (1985)
- 2) Gallagher RP et al. Archives of dermatology 131, 164 (1995)
- 3) Hatzivassiliou G et al., Nature 464, 431 (2010)
- 4) Heidorn SJ et al., Cell 140, 209 (2010)
- 5) Poulidakos PI et al., Nature 464, 427 (2010)
- 6) Chu EY et al., J Am Acad Dermatol 67, 1265 (2012)

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覽

臨床試験における
副作用一覽

CTCAE v3.0に
よるグレード分類

参考 ケラトアカントーマ及び皮膚有棘細胞癌 (皮膚扁平上皮癌)

ケラトアカントーマ

概念・症状: 毛包由来の良性腫瘍で, ①急速に増大したのち中央に角栓を入れるドーム状の結節となり, ②組織像はSCCに類似しているが転移をすることは稀で, ③数カ月の経過で自然消褪する, という特徴的な形態・経過を示す.

診断: 皮膚生検の病理組織像において, 腫瘍細胞はエオジン好性ですりガラス状の胞体を持ち, 胞体内に好中球の浸潤, 胞巣周囲にリンパ球の浸潤が認められる. 特に病巣が増大傾向を示している増殖期には核の多型性, 異型性, 分裂像が目立つことがある.

治療: 急速に増大している時期で, 単純切除が可能な小型の症例に対しては, 生検を兼ねた全切除が望ましい. SCCと鑑別が困難な症例や再発例についてはSCCに準じた扱いを行う.



提供: 昭和大病院 皮膚科

皮膚有棘細胞癌 (皮膚扁平上皮癌, SCC)

概念・症状: 代表的な皮膚癌で, 表皮有棘細胞及び口唇, 口腔, 外陰部の粘膜の扁平上皮の悪性腫瘍も含む. 四肢, 頭部, 外陰部に多く, 腫瘍型 (乳頭状癌) と潰瘍型 (進行性癌) に大別される. 潰瘍化した場合は細菌の二次感染を伴って特有の腐臭 (癌臭) を生じる.

診断: 確定診断は皮膚生検の病理組織所見によって行われ, 異型な有棘細胞様細胞が不規則な組織構築を示しながら増殖し, 大小の充実性腫瘍巣を形成し深部に浸潤していく像がみられる. 腫瘍細胞は大小不同, 核分裂像, 個細胞角化などがみられ, 角化分化度の高い場合は角質真珠の形成がみられる.

分類: 臨床所見 (発生部位, 大きさ, 境界, 発生母地など) と病理組織所見 (分化度, 組織型, 浸潤度など) を基準に低リスク病変と高リスク病変に分類する. TNM分類により, 病期分類をする.

治療: 外科療法を基本とし, 病期が進むにつれて原発巣の切除範囲を広くとり, 術後の補助化学療法の施行も考慮する.



提供: 昭和大病院 皮膚科

特に注意が必要な副作用

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

- * 消化管出血, 気道出血, 脳出血, 腫瘍出血などの重篤な出血があらわれることがあり, 死亡に至る例が報告されています. 本剤を投与中は観察を十分に行い, 重篤な出血があらわれた場合は投与を中止し, 専門医による治療などの適切な処置が必要です
- * ワルファリンなどのビタミンK拮抗薬を併用する際は凝固パラメータを測定し, 適宜ビタミンK拮抗薬の用量調節を考慮してください
⇒「Q&A: Q26. 併用に注意する薬剤について教えてください (p102)」も参照してください
- * 肝細胞癌患者では食道静脈瘤からの出血などの消化管出血が起こりやすい状態にあるため注意が必要です
- * 脳転移のある患者では脳出血があらわれるおそれがあり, 有効性, 安全性は確立していないため本剤の投与は推奨できません(本剤投与と脳転移巣からの出血との関連性は明らかではありませんが, 一般に転移病巣は正常組織よりも出血しやすい傾向にあること, 本剤投与により出血事象の発現リスクが高まることが示唆されています)
⇒「患者選択における注意点 (p84)」も参照してください
- * 現状では, 出血部位と腫瘍の発生部位の関連は明らかではありません

※消化管出血, 気道出血, 脳出血などは重篤な副作用と考えられます.

電子添文「用法及び用量に関連する注意」, 「重要な基本的注意」, 「特定の背景を有する患者に関する注意」, 「副作用」の各項も参照してください

発現状況

副作用集積状況

切除不能な肝細胞癌に対する効能追加（2009年5月20日）から2012年12月末までの約3年7ヵ月間に約16,000例の肝細胞癌患者に投与され、重篤な副作用として、消化管出血関連事象251例、脳出血関連事象52例、気道出血関連事象27例、腫瘍出血関連事象10例、その他の出血関連事象39例（計368例）が報告されています。そのうち、消化管出血関連事象28例、脳出血関連事象21例、気道出血関連事象4例、腫瘍出血関連事象4例、その他の出血事象3例（計59例）において、当該副作用により死亡に至ったと報告されています。

特定使用成績調査(1,109例)における出血の副作用

副作用名	全例 n (%)	重篤 n (%)
出血性事象* →発現時期 p24	90 (8.1)	69 (6.2)
消化管出血関連	53 (4.8)	51 (4.6)
胃腸出血	14 (1.3)	14 (1.3)
メレナ	12 (1.1)	12 (1.1)
食道静脈瘤出血	9 (0.8)	9 (0.8)
胃出血	3 (0.3)	3 (0.3)
出血性胃潰瘍	3 (0.3)	3 (0.3)
上部消化管出血	3 (0.3)	3 (0.3)
下部消化管出血	2 (0.2)	2 (0.2)
痔出血	2 (0.2)	1 (0.1)
出血性十二指腸潰瘍	1 (0.1)	1 (0.1)
口腔内出血	1 (0.1)	0
食道出血	1 (0.1)	1 (0.1)
肛門出血	1 (0.1)	1 (0.1)
大腸出血	1 (0.1)	1 (0.1)
胃十二指腸出血	1 (0.1)	1 (0.1)
出血性小腸潰瘍	1 (0.1)	1 (0.1)
気道出血	7 (0.6)	7 (0.6)
喀血	6 (0.5)	6 (0.5)
胸腔内出血	1 (0.1)	1 (0.1)
脳出血	5 (0.5)	5 (0.5)
脳出血	5 (0.5)	5 (0.5)
その他	31 (2.8)	10 (0.9)
鼻出血	8 (0.7)	0
歯肉出血	4 (0.4)	0
腫瘍出血	3 (0.3)	3 (0.3)
血尿	2 (0.2)	0
皮下出血	2 (0.2)	0
肝癌破裂	2 (0.2)	2 (0.2)
血性胆汁	2 (0.2)	2 (0.2)
腹腔内出血	2 (0.2)	2 (0.2)
結膜出血	1 (0.1)	0
尿中血陽性	1 (0.1)	0
腔出血	1 (0.1)	0
処置後出血	1 (0.1)	1 (0.1)
穿刺部位出血	1 (0.1)	0
創傷出血	1 (0.1)	0
角膜出血	1 (0.1)	1 (0.1)
粘膜出血	1 (0.1)	0

*同一症例中、同一カテゴリーの副作用（MedDRA ver. 15.1）が複数発現した場合は、1例として集計

海外第Ⅲ相臨床試験における出血の副作用（安全性解析対象例）

ネクサバル群の7.1% (21/297例)に報告されており、グレード5(死亡)が消化管出血で2例報告されました。

CTCAE ver.3.0	ネクサバル群 (N=297)		プラセボ群 (N=302) n (%)
	全グレード n (%)	グレード3以上 n (%)	
出血	21 (7.1)	4 (1.3)	11 (3.6)
肺出血-鼻腔, 肺	10 (3.4)	0	3 (1.0)
消化管出血-口腔, 静脈瘤(食道), 胃, 直腸, 上部消化管-細分類不能, 腹部-細分類不能, 腹腔	10 (3.4)	3 (1.0)	5 (1.7)
点状出血	1 (0.3)	1 (0.3)	0
中枢神経出血	1 (0.3)	0	0
血腫	1 (0.3)	0	0

N: 総患者数, n: 該当事象を発現した患者数

※出血のグレード(CTCAE ver.3.0)についてはp125をご参照ください。

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE ver.3.0に
よるグレード分類

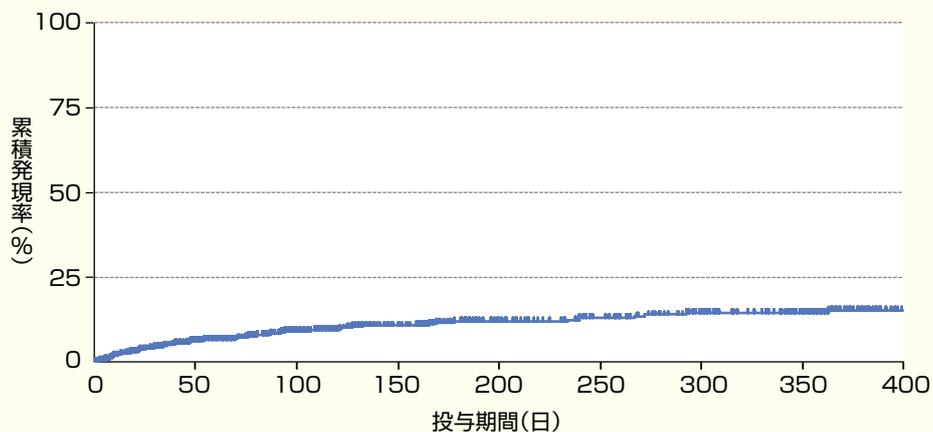
特に注意が必要な副作用

発現時期

肝細胞癌に対する特定使用成績調査 (1,109 例)

最終的な発現頻度 (365 日時点) の 8 割に達するのに要した日数は 240 日でした。

出血性事象 * の発現時期 **



* 関連する複数の副作用 (p23 の発現状況の表を参照) を併せて出血性事象として集計した

** 初回発現までの期間をカプラン-マイヤー法により示した

減量・休薬・中止基準

消化管出血、気道出血、脳出血、腫瘍出血等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。本剤投与中は観察を十分に行い、重篤な出血が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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。

[小腸出血の症例概要] (腎細胞癌に対する特定使用成績調査より)

患者		1日投与量 投与期間	副作用		転帰
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		
男性 50歳代	腎細胞癌第Ⅳ期 (骨転移)	800mg/日 38日間	既往歴：特記無し		回復
			<p>投与18日前 投与開始日 投与35日目</p> <p>腹部X線検査：異常なし。 本剤(800mg/日)の投与開始。 外来フォロー中であったが、倦怠感、息切れを自覚する。</p> <p><u>投与38日目</u> 倦怠感、息切れを主訴に当科外来受診。 10:00 黒色便があり緊急入院。本剤の投与中止。 12:00 上部消化管及び下部消化管内視鏡施行し、消化管出血(小腸出血疑い)の診断。絶食、輸血で安静管理となる。その後は、進行性の出血なし。バイタル安定。腹部症状なし。吐血なし。オメプラゾールにて治療開始。</p> <p>休薬5日後 小腸カプセル内視鏡を施行し、空腸からの出血の疑いとの診断。</p> <p>休薬6日後 小腸カメラにて、黄色性腫瘤病変(腎癌の転移性病変疑い)よりの出血であることを確認。出血はほぼ落ちついており、保存的治療にて改善。</p> <p>休薬19日後 飲食も十分できるようになり、退院。以後外来で経過観察。</p> <p>休薬29日後 小腸出血が回復。</p> <p>休薬43日後 本剤再投与開始。</p>		
併用薬：記載なし					

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE v3.0に
よるグレード分類

特に注意が必要な副作用

【小脳出血の症例概要】(腎細胞癌に対する特定使用成績調査より)

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	転帰
男性 60歳代	腎細胞癌第Ⅳ期 (肺転移, 肝転移, 中枢神経系転 移, 骨転移, 腹 腔内転移, 副腎 転移)	400mg/日 48日間	既往歴: 高血圧, 動脈硬化症, 慢性腎不全(血液透析歴 約33年), C型肝炎	死亡
			投与開始日 本剤(400mg/日)の投与開始。 投与3日目 血圧上昇(収縮期血圧130mmHg台から 180mmHg台, 時々200mmHgまで上昇)が 認められた。 投与10日目 以前から歩行時に軽度の息切れがあったが, 同日の夜から横になると苦しくなるとの訴えあり。 投与12日目 透析前の胸部レントゲン撮影にて軽度のうっ 血像を認め, ドライウエイトを0.5kg下げた。 従来より投与している降圧剤(アムロジピン, ドキサゾシン)に, ニフェジピンを40mg/日に て追加投与。 投与15日目 受診時に血圧上昇を認めたため, 更にニフェ ジピン処方追加。 投与49日目 前日よりめまい・頭痛・嘔気がひどく, 当日朝 7:00頃, 血圧が190mmHg台と高かった。本 剤は前日まで服用。 12:05 透析病院より担当医師施設を受診す るよう指示あり, 救急車にて施設到着。嘔気 あり, 血痰まじりの嘔吐物少量。 12:15 医師が診察し, その後ニフェジピン10 mg投与, ルート確保, ニトログリセリン経皮 吸収剤貼布。 12:50 BP165/81mmHg, P 92。嘔吐が1回。 ドンペリドン坐剤30mg投与。 14:10 頭部CT撮影: 左小脳半球にhigh density areaが見られ, 周囲にedemaと 思われるlow density area(LDA)を伴っ ている。第Ⅳ脳室の圧排が見られる。左 のputaminal regionには小さなLDAが multipleに認められる。側脳室は軽度拡大し ており, 脳溝の幅はやや広い。診断: 1) 左小 脳半球出血巣, 転移巣からの出血が疑われる 2) Small CVD in left putaminal region (左被殻領域における小型脳血管性障害)。 17:35 BP 173/100mmHg, P 100, 酸素 7L/分, SpO ₂ 98%。 19:50 呼吸苦訴えあり, SpO ₂ 60%。酸素を リザーバマスクで8L/分投与するも反応なし。 胸部レントゲンにて, 左右肺野広範囲に 陰影あり。本剤投与前より肺転移巣からの血 痰が見られており, それによる窒息の可能性 が考えられた。吸引により血痰を除去するも SpO ₂ 60%台から上昇せず。 20:15 血圧低下, 脈拍低下を認め, 死亡に 至った。 直接死因は血痰による窒息	
併用薬: アムロジピンベシル酸塩, ドキサゾシンメシル酸塩, セベラマー塩酸塩, ドロキシドパ, ウルソデオキシコール酸, 沈降炭酸カルシウム, 酪酸菌配合剤, ポリスチレンスルホン酸カルシウム				

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要
な副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q&A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE ver.3.0.1
によるグレード分類

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

**特に注意が
必要な副作用**

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE v3.0に
よるグレード分類

特に注意が必要な副作用

劇症肝炎，肝機能障害・黄疸，肝不全，肝性脳症

- * 劇症肝炎，肝不全，肝機能障害があらわれることがあり，死亡に至る例が報告されています。AST，ALTの上昇を伴う肝機能障害・黄疸，肝不全，肝性脳症などの異常が認められた場合には，減量，休薬，又は投与を中止し，専門医による治療などの適切な処置が必要です
- * 重度の肝障害のある患者への投与は推奨されません。特に投与前のAST，ALTが200 IU/Lを超える患者への投与は避けてください
- * 肝細胞癌では肝機能が低下している患者が多いため，注意が必要です
- * 投与初期に肝機能検査値(AST，ALT，T-Bil)が急激に悪化する症例が複数認められています。投与開始から1ヵ月間は週1回，以後3ヵ月までは2週に1回，その後は1ヵ月に1回の頻度で観察・肝機能検査を行うことが推奨されます
- * 主に肝細胞癌又は肝硬変のある患者に肝不全，肝性脳症が報告されているので，これらの症例に投与する際には，血中アンモニア値などの検査を行うとともに，意識障害などの臨床症状を十分に観察してください
- * 低グレード症例のほとんどは投与を継続できますが，AST，ALT，T-Bilの急激な上昇が認められた場合，AST，ALTが200 IU/Lを超える場合，T-Bilが3.0mg/dLを超える場合，劇症肝炎の場合はただちに休薬し，適切な処置及び十分な観察を行ってください

※劇症肝炎，黄疸，肝不全，肝性脳症は重篤な副作用と規定されます。

監修者注釈

肝細胞癌症例において市販後に報告された劇症肝炎の1例は，報告医師からの報告事象名は劇症肝炎ですが，日本消化器病学会において定義された劇症肝炎には合致しないと考えられます。

【劇症肝炎の定義(第57回日本消化器病学会：1971年)】

急激に起こる広範肝壊死に基づいて，急速に肝不全症状が現れる肝炎で，臨床像の上で肝萎縮，進行性の黄疸，何らかの精神神経症状を伴うものを指す。したがって，肝機能面では発病する前は正常状態にあり，重篤な肝機能障害に基づく肝不全症状が6～8週間内に現れた場合と限定する。

電子添文「用法及び用量に関連する注意」，「重要な基本的注意」，「特定の背景を有する患者に関する注意」，「副作用」の各項も参照してください

発現状況

副作用集積状況

切除不能な肝細胞癌に対する効能追加（2009年5月20日）から2012年12月末までの約3年7ヵ月間に約16,000例の肝細胞癌患者に投与され、重篤な副作用として、劇症肝炎2例、肝機能障害・黄疸（臨床検査値異常を含む）460例、肝不全90例、肝性脳症（肝性昏睡、代謝性脳症を含む）179例（計670例）が報告されています。そのうち、劇症肝炎2例、肝機能障害・黄疸36例、肝不全61例、肝性脳症20例（計104例）において、死亡が報告されています。

特定使用成績調査(1,109例)における肝機能障害・黄疸、肝不全、肝性脳症関連副作用

副作用名	全例 n (%)	重篤 n (%)
肝機能障害*→発現時期 p30	293(26.4)	143(12.9)
肝機能異常	160(14.4)	69(6.2)
肝性脳症	37(3.3)	37(3.3)
肝障害	36(3.2)	30(2.7)
血中ビリルビン増加	23(2.1)	7(0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	21(1.9)	4(0.4)
黄疸	21(1.9)	11(1.0)
肝機能検査異常	21(1.9)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11(1.0)	2(0.2)
高アンモニア血症	10(0.9)	2(0.2)
アンモニア増加	6(0.5)	1(0.1)
抱合ビリルビン増加	5(0.5)	2(0.2)
肝不全	5(0.5)	5(0.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	4(0.4)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3(0.3)	0
高ビリルビン血症	3(0.3)	0
トランスアミナーゼ上昇	3(0.3)	0
肝酵素上昇	2(0.2)	0
胆汁うっ滞	1(0.1)	1(0.1)
尿中ウロビリノーゲン増加	1(0.1)	0
薬物性肝障害	1(0.1)	1(0.1)
肝性脳症、肝性昏睡、脳症	41(3.7)	41(3.7)
肝性脳症	37(3.3)	37(3.3)
脳症	3(0.3)	3(0.3)
肝性昏睡	1(0.1)	1(0.1)

*同一症例中、同一カテゴリーの副作用（MedDRA ver. 15.1）が複数発現した場合は、1例として集計

海外第Ⅲ相臨床試験において副作用と判断された肝機能臨床検査値異常（安全性解析対象例）

ネクサバル群にALTが0.7%（2/297例）、ASTが1.7%（5例）、肝機能障害が0.3%（1例）みられました。劇症肝炎、黄疸、肝不全、肝性脳症は報告されていません。

CTCAE ver.3.0	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 (%)	全グレード n (%)	グレード3* n (%)
ALT	2 (0.7)	2 (0.7)	3 (1.0)	1 (0.3)
AST	5 (1.7)	5 (1.7)	4 (1.3)	0
肝機能障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0

N：総患者数，n：該当事象を発現した患者数，*：グレード4以上の報告はない

※肝機能障害のグレード(CTCAE ver.3.0)についてはp125をご参照ください。

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE ver.3.0に
よるグレード分類

特に注意が必要な副作用

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q&A

特定使用成績調査
における副作用一覽

臨床試験における
副作用一覽

CTCAE ver.3.0.1
によるグレード分類

発現時期

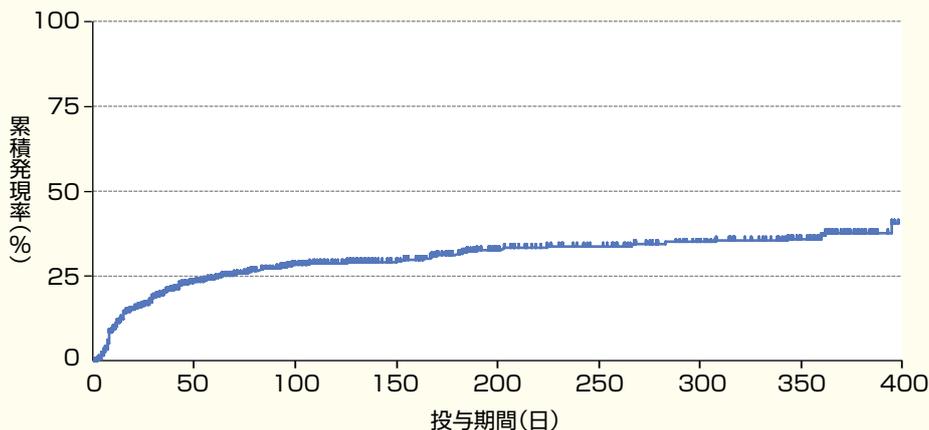
海外第Ⅲ相臨床試験

AST上昇、ALT上昇について発現が多い時期の特定はできませんでした。

肝細胞癌に対する特定使用成績調査(1,109例)

最終的な発現頻度(365日時点)の8割に達するのに要した日数は167日でした。

肝機能障害*の発現時期**



*関連する複数の副作用(p29の発現状況の表を参照)を併せて肝機能障害として集計した
**初回発現までの期間をカプラン-マイヤー法により示した

減量・休薬・中止基準

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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤を減量、休薬又は投与中止し、適切な処置を行うこと。

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。

重要 肝不全、肝性脳症に関する安全性速報について



国内市販後の集積を考慮し、2009年11月、肝不全、肝性脳症に対し、安全性速報の配布を伴った使用上の注意の改訂により、注意喚起を行いました。

<https://pharma-navi.bayer.jp/nexavar/usage-safety/>

参考 劇症肝炎，肝不全，肝性脳症の発現について

本剤投与後に劇症肝炎，肝不全，肝性脳症の発現が報告されています。死亡例及び投与開始から比較的早期の発現例が含まれることから，適正な症例選択及び投与期間中の慎重な経過観察の実施など，一層の適正使用の遵守をお願いいたします。

1) 適正使用遵守のお願い

- 本剤投与が推奨できる患者はChild-Pugh (C-P) 分類Aの患者です。
肝細胞癌患者に対する特定使用成績調査の777例を対象とした中間集計においては，本剤投与開始後30日以内の死亡例(早期死亡例)51例のうち，C-P分類で，Aの患者が35例，Bの患者が14例，Cの患者が2例でした。C-P分類ごとの早期死亡例の発現率は，Aの患者で35/693例(5.1%)，Bの患者で14/77例(18.2%)，Cの患者で2/3例(66.7%)となっており，C-P分類Bの患者ではAの患者の約4倍の発現率になっています。C-P分類Bの患者では，本剤投与のベネフィットが低いことが示唆されており，その投与に際しては厳密なリスクベネフィット評価が必要となると考えられます。また，C-P分類Cの患者につきましては基本的に化学療法の対象外と考えられ，本剤の投与は推奨できません。
- 本剤投与開始後30日以内の死亡例において，本剤投与開始前にASTが200 IU/Lを超えていた例が比較的多く認められます。投与前のAST，ALTが200 IU/Lを超える患者への投与は避けてください。

2) 慎重なリスクベネフィット評価のお願い

- 肝内腫瘍数が非常に多い症例，高度の門脈侵襲・腫瘍栓を有するなど，肝予備能が著しく低いと考えられる症例については，通常の肝機能検査のほか適宜，画像による残肝容積の評価などで肝予備能の評価を十分に行った上で投与可否を決定してください。
- 投与開始時の患者の全身状態をご確認いただいた上で，投与の可否をご判断いただきますようお願いいたします。著しく全身状態の悪い患者への投与は推奨できません。

3) 投与開始早期の慎重な経過観察のお願い

- C-P分類Aの患者であっても，肝予備能が低下していると考えられる症例に対して投与を決定される場合は，投与開始後の患者状態の観察，肝機能などの検査(T-Bil, Alb, AST, ALT, LDH, ALP, γ -GTP, 血中アンモニアなど)を，特に注意深く行ってください。
- 投与初期に肝機能検査値(AST, ALT, T-Bil)が急激に悪化する症例が複数認められたことから，投与開始後1ヵ月間は，週1回の頻度での観察・検査を推奨いたします。
- AST, ALT, T-Bilの急激な上昇が認められた場合，又はAST, ALTが200 IU/Lを超える場合，T-Bilが3.0 mg/dLを超える場合はただちに休薬し，適切な処置及び十分な観察を行ってください。

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

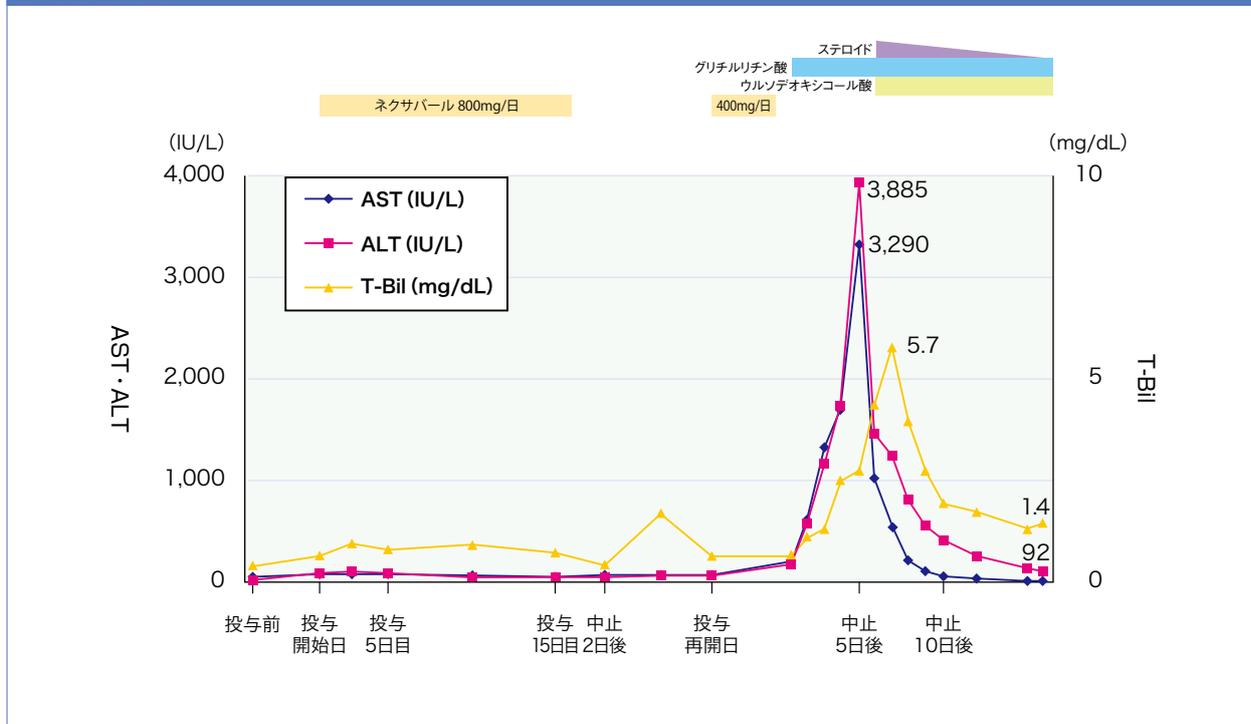
CTCAE v3.0に
よるグレード分類

特に注意が必要な副作用

【肝機能障害の症例概要】(腎細胞癌に対する特定使用成績調査より)

患者		1日投与量 投与期間	副作用		
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	転帰	
女性 80歳代	腎細胞癌第Ⅳ期 (肺転移・リンパ 節転移)	800mg/日 16日間 ↓ (8日間 投与なし) ↓ 400mg/日 4日間	投与開始日 投与16日目 休薬9日目 (投与再開日) 再開4日目 (再投与中止日) 中止1日後 中止4日後 中止6日後 中止14日後 中止15日後 中止23日後	本剤(800mg/日)の投与開始。 手足症候群, アミラーゼ増加により本剤の 休薬。 本剤(400mg/日)再開。 蕁麻疹が発現。本剤の投与中止。 発熱を伴う肝機能障害が発現。 グリチルリチン酸の投与開始。 IgM-HA抗体(基準値:0~0.8):1.02, HBs抗原陰性, EBV-VCA-IgM陰性, CMV-IgM陰性, 抗核抗体:80倍 メチルプレドニゾロン(1,000mg/日, 3日後 より漸減)の投与開始。ウルソデオキシコー ル酸の投与を追加。 プレドニゾロン内服に変更。 肝生検実施し, 組織像から薬剤性肝障害と 診断。 肝機能障害が回復。	軽快

臨床検査値



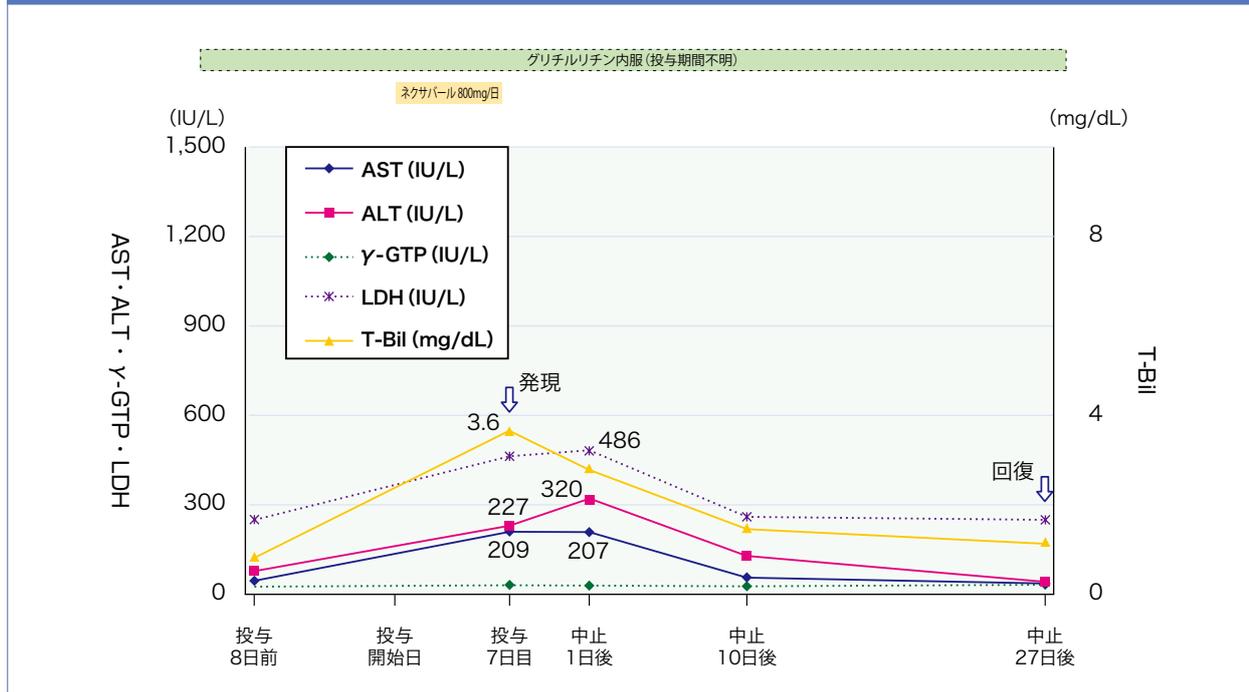
肝機能障害は休薬及び肝庇護剤, ステロイド, 利胆剤の投与により軽快した。

[肝機能障害の症例概要] (肝細胞癌に対する市販直後調査より)

患者		副作用			
性・年齢	使用理由 (合併症)	1日投与量 投与期間	経過及び処置	転帰	
男性 70歳代	肝細胞癌第IV期 (肺転移, 副腎 転移, リンパ節 転移, 肝硬変)	800mg/日 7日間 ↓ (68日間投与 なし) ↓ 400mg/日で 再開	投与1日目 (投与開始日) 投与3日目 投与7日目 (投与中止日) 中止10日後 中止27日後 中止69日後	本剤(800mg/日)の投与開始. 高血圧が発現. 高血圧に対し, ニフェジピン (投与量不明)の投与開始. 高血圧に対し, アムロジピンベシル酸塩 (5mg/日)の投与開始. 肝障害が発現. 採血でAST 209 IU/L, ALT 227 IU/Lと上昇を認め, 本剤の投与休止. もと もとグリチルリチンを内服していたため, 休薬のみ で経過観察とする. 自覚症状はなし. 原疾患の状態:腹水少量のみ, 肝性脳症(-). AST 58 IU/L, ALT 126 IU/Lに改善. 肝障害は軽快. 本剤(400mg/日)の投与再開.	軽快

併用薬: エトドラク, ランソプラゾール, スピロノラクトン, エカベトナトリウム, ビフィズス菌製剤, アンブロキシソール塩酸塩, カルボシステイン, ウルソデオキシコール酸, 酸化マグネシウム, グリチルリチン・DL-メチオニン配合剤

臨床検査値



適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE ver.3.0に
よるグレード分類

特に注意が必要な副作用

【肝性脳症の症例概要】(肝細胞癌に対する市販直後調査より)

患者		1日投与量 投与期間	副作用		
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	転帰	
女性 60歳代	肝細胞癌第Ⅳ期 (肺転移,C型肝炎)	800mg/日 9日間	投与179日前 投与15日前 投与1日目 (投与開始日) 投与5日目 投与6日目 投与7日目 投与9日目 (投与中止日) 中止1日後 中止3日後	ゾピクロン7.5mg/日の投与開始。 リザーバー CT, シスプラチン100mg+ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル, その後, フルオロウラシル動注1,250mg/48hr(2回目)。 本剤投与開始前のChild-Pugh分類: A, ECOG PS: 0~1, これまでに肝性脳症のエピソードなし。本剤投与前の肝腫瘍評価: 1cmを超える腫瘍の個数: 多数一塊, 最大径: 16cm。 本剤(800mg/日)の投与開始。以後, 投与9日目まで, 毎日2~4回排便あり。 夜 ベッドサイドにて尻餅。 前日に尻餅をついた記憶なし。 夜 廊下で転倒。左眼瞼周囲に1cm長の裂傷。頭部CT異常なし。 投与7日目 ゾピクロンの投与中止。不眠を訴える。(翌日まで)。 夕食後, 会話可能であったが, 夜以降, 就寝したまま起きてこず。以後, 本剤の投与中止。 早朝 オムツ交換を促すも覚醒せず。傾眠状態と判明。バイタルサインに異常なし。JCS: III-200。 同日朝主治医診察にて, JCS: III-200-300と判断。頭部CTに異常なし。アンモニア値は高値。腹部CT変化なし。極少量の腹水あり。口臭(アンモニア臭)強い。肝性脳症と判断し, 輸液生食500mL, 肝不全用アミノ酸製剤500mL点滴などを行うが, 覚醒せず。肝性脳症の昏睡度4:昏睡, 痛みや刺激に対する反応あり。その後も覚醒せず。 肝性昏睡が発現。 未明に肝性脳症, 肝性昏睡のため, 死に至る。	死亡

併用薬: ゾピクロン(併用被疑薬), 酸化マグネシウム, イソロイシン・ロイシン・バリン, ベタメタゾン

臨床検査値	基準値	投与 72日前	投与 44日前	投与 16日前	投与 6日目	投与 8日目	中止 1日後
AST (IU/L)	10~42	-	120	97	174	374	447
ALT (IU/L)	6~40	-	29	18	33	47	54
LDH (IU/L)	120~270	-	392	391	529	991	1,382
ALP (IU/L)	136~410	-	1,250	1,083	1,113	1,125	1,244
γ-GTP (IU/L)	8~48	-	254	206	140	136	153
総ビリルビン (mg/dL)	0.2~1.2	1.0	1.0	1.4	2.8	2.7	3.8
アルブミン (g/dL)	3.8~5.1	3.6	3.9	4.1	4.0	3.7	3.8
PT-INR	-	1.22	1.13	1.17	-	1.37	1.56
アンモニア (単位不明)	70~180	-	-	-	-	150	259

[肝機能障害の頻度]

腎細胞癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験における肝機能障害

	国内第Ⅱ相臨床試験 (n=131)	海外第Ⅲ相臨床試験 (n=451)
ALT 上昇	13 (9.9%)	2 (0.4%)
AST 上昇	13 (9.9%)	2 (0.4%)
ビリルビン上昇	5 (3.8%)	1 (0.2%)
ALP 上昇	11 (8.4%)	4 (0.9%)

肝細胞癌に対する国内第Ⅰ相臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験における肝機能障害

	国内第Ⅰ相臨床試験 (n=27)	海外第Ⅲ相臨床試験 (n=297)
ALT 上昇	1 (3.7%)	2 (0.7%)
AST 上昇	2 (7.4%)	5 (1.7%)
ビリルビン上昇	1 (3.7%)	6 (2.0%)
ALP 上昇	0	0

[肝細胞癌患者に400mg 1日2回反復投与した際の定常状態における薬物動態学的パラメータ]

肝細胞癌に対する国内第Ⅰ相臨床試験における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

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE v3.0に
よるグレード分類

特に注意が必要な副作用

急性肺障害, 間質性肺炎

- * 間質性肺疾患があらわれることがあり, 死亡に至る例も報告されています
- * 臨床症状の十分な観察を行い, 症状が認められた場合は速やかに本剤の投与を中止し, 胸部X線, 胸部CT(HRCT)(吸気時)などの画像検査, SpO₂の測定(必要に応じ動脈血ガス分析)を行ってください
- * 急性肺障害, 間質性肺炎の診断及び処置については, 呼吸器専門医にご相談ください
- * 急性肺障害, 間質性肺炎の疑われる症状(呼吸困難, 発熱, 咳嗽など)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してください

※急性肺障害, 間質性肺炎は重篤な副作用と規定されます。

発現状況

副作用集積状況

切除不能な肝細胞癌に対する効能追加(2009年5月20日)から2012年12月末までの約3年7ヵ月間に約16,000例の肝細胞癌患者に投与され, 重篤な間質性肺炎関連副作用が68例報告され, そのうち31例において, 当該副作用により死亡に至ったと報告されています。

特定使用成績調査(1,109例)における間質性肺疾患関連副作用

副作用名	全例 n (%)	重篤 n (%)
急性肺障害/間質性肺炎*	7 (0.6)	7 (0.6)
間質性肺疾患	5 (0.5)	5 (0.5)
肺障害	2 (0.2)	2 (0.2)

*同一症例中, 同一カテゴリーの副作用(MedDRA ver. 15.1)が複数発現した場合は, 1例として集計

海外第Ⅲ相臨床試験

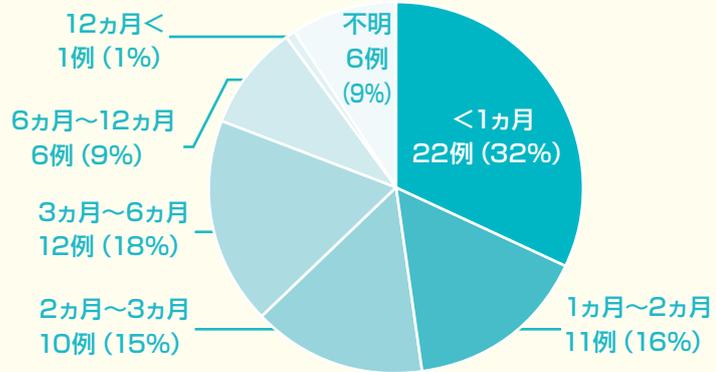
報告されていません。

電子添文「用法及び用量に関連する注意」, 「重要な基本的注意」, 「特定の背景を有する患者に関する注意」, 「副作用」の各項も参照してください

発現時期

切除不能な肝細胞癌に対する効能追加（2009年5月20日）から2012年12月末までに報告された68例における重篤な間質性肺炎関連副作用の発現時期を円グラフに示します。約半数において本剤の投与開始2ヵ月以内に発現が認められました。

重篤な間質性肺炎関連副作用の発現時期
(2012年12月末までに報告された68例)



減量・休薬・中止基準

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

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覽

臨床試験における
副作用一覽

CTCAE v3.0に
よるグレード分類

重要 急性肺障害、間質性肺炎に関する安全性速報について



国内市販後の集積を考慮し、2008年12月、急性肺障害、間質性肺炎に対し、安全性速報の配布を伴った使用上の注意の改訂により、注意喚起を行いました。

<https://pharma-navi.bayer.jp/nexavar/usage-safety/>

参考 投与前に間質性肺炎を有する患者にネクサバルを投与する場合

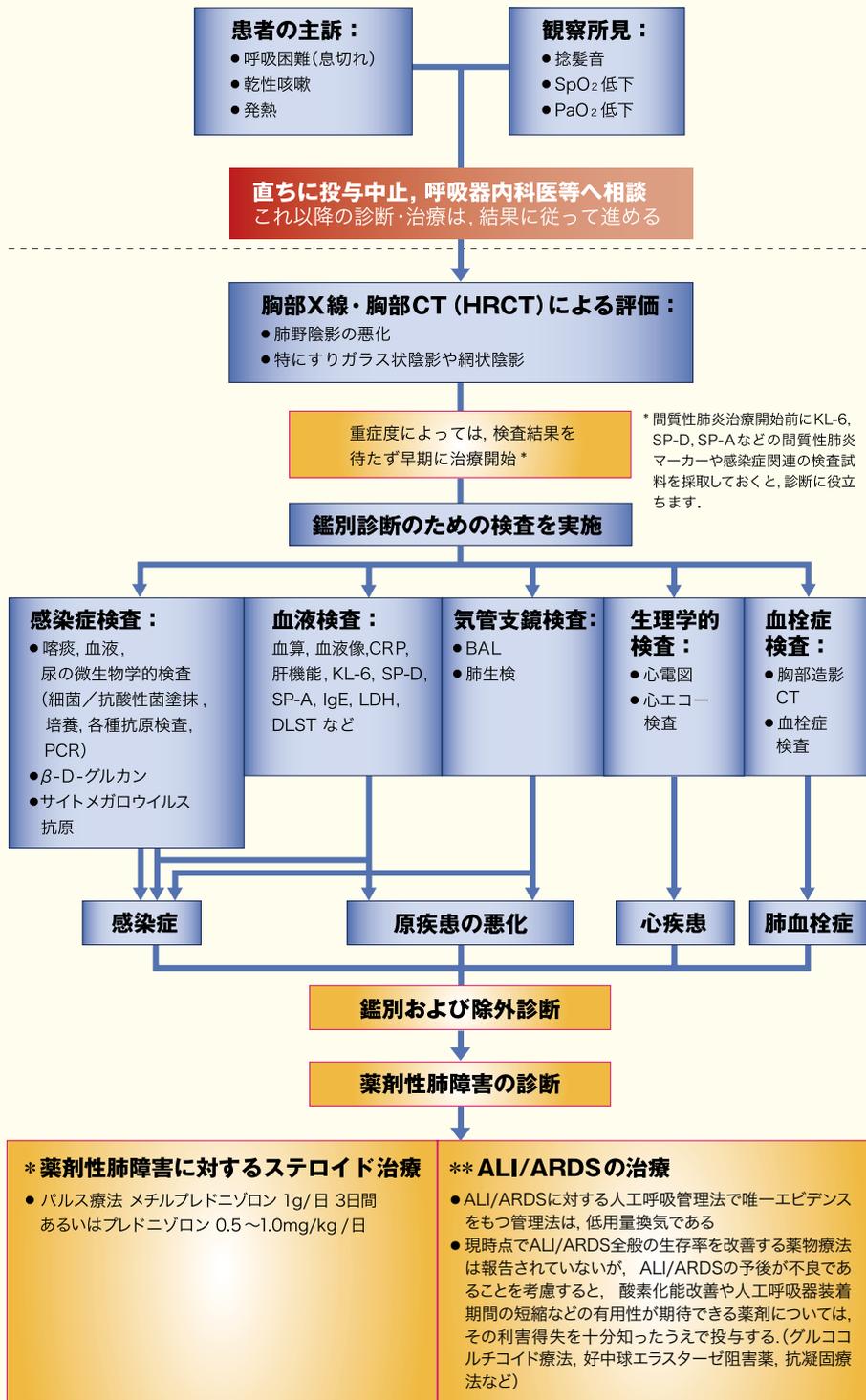
現在まで本剤の投与により、既存の間質性陰影の悪化を来すという明確なエビデンスはありませんが、慢性型の間質性肺炎〔特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF)、非特異性肺線維症 (non-specific interstitial pneumonia: NSIP) など〕が認められる患者については、本剤投与前に十分な検査を行ってください。また、このような患者に本剤を投与する場合は、呼吸器科医と協力して注意深くフォローアップを行ってください。投与中に既存の間質性肺炎 / 肺線維症の増悪がみられた場合は、本剤の投与を中止し、呼吸器科医に管理をご依頼ください。

本剤の投与再開の可否に関する決定は、診断結果、間質性陰影悪化の有無や程度に基づいて、慎重なりスクベネフィット評価のもとに行ってください。

特に注意が必要な副作用

異常を認めたときには…

参考 診断・治療のフローチャート



*薬剤性肺障害の評価・治療についてのガイドライン(日本呼吸器学会，2006)より引用

**ALI/ARDS診療のためのガイドライン第2版(社団法人日本呼吸器学会ARDSガイドライン作成委員会，2010)より引用

[間質性肺疾患の症例概要] (腎細胞癌に対する特定使用成績調査より)

患者背景		1日投与量 投与期間	副作用		
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		転帰
男性 50歳代	腎細胞癌第IV期 (癌疼痛, 腸憩室炎, 骨転移, 肺転移)	400mg 隔日 217日間 ↓ 800mg/日 45日間 ↓ (60日間 投与なし) ↓ 800mg/日 56日間	投与14日前 投与開始日 投与218日目 投与253日目 投与263日目 休業33日目 休業61日目 (再投与開始日) 再開26~35日目 再開54日目 再開57日目 (再投与中止日) 中止4日後 中止10日後 中止11日後 中止19日後	転移性骨腫瘍にて再診. CT所見: 肺転移以外 特記なし. 個人輸入にて本剤(400mg 隔日)投与開始. 本剤を800mg/日に増量. 胸部CTにて肺転移出現(肺転移のサイズと 数が増加, それ以外特記なし). 休業. インターロイキン2による治療開始(70 万単位, 週3回). CT所見: 肺転移の進行以外, 正常. 家族, 本人の希望強く, 本剤の投与再開. 再開26, 33, 34日目に人赤血球濃厚液2単位ずつ輸血. 呼吸困難があらわれ始める. 呼吸困難にて入院. CT上, 右肺にはすりガラス状陰影, 左胸水著明であった. 胸水穿刺では血性胸水 (報告医によると, 胸水の原因は肺転移出血). 原疾患の状態: 骨・肺以外の転移はなく, 局所 再発も画像上はなかった. 間質性肺炎の診断 にて, 本剤投与中止. SP-D(基準値0~109.9ng/mL): 70.4ng/mL KL-6(基準値0~409U/mL): 565U/mL 左胸腔内にトロッカー留置, 細胞診: class4 胸部レントゲン写真で増悪が確認. ステロイド開始, デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム 4mg. 呼吸症状は改善あるも, 胸部レントゲン写真上は増悪. SP-D: 229.2ng/mL, KL-6: 625U/mL, DLST: 陽性 呼吸不全により死亡. 剖検の有無: 情報なし	死亡
併用薬: オキシコドン塩酸塩水和物, エトドラク, ミルナシبران塩酸塩, ゾルピデム酒石酸塩, フルニトラゼパム, インターフェロン アルファ(NAMALWA), プレドロン酸水和物, メトクロプラミド, プロクロロールベラジンマレイン酸塩, センノシド, 酸化マグネシウム					

《社外専門家による肺画像の詳細解析結果》

本剤再投与前: 多発肺転移がみられるが, 間質性肺疾患の合併は背景になさそうである. mucoid impaction がみられ, (休業33日目) endobronchial metastasis が存在しその末梢に気管支拡張があるかもしれない.

事象発現時: 左肺は広範に胸水があるためpassive atelectasisの状態となっている. 右肺は多発した浸潤影あるいはすりガラス状陰影が存在する. 血性胸水があったとのことなので腫瘍とも考えられるが, 他のものが否定されれば, この時点でも薬剤性肺障害の可能性は残る.

事象発現後: 前回画像と大きく異なり, 広範な両側のすりガラス状陰影があること, 気管支血管の走行の偏位及び牽引性気管支拡張があることより, 強い構造変化が疑われる像である. 前回画像はこのような構造変化を伴っていない. びまん性肺泡損傷(diffuse alveolar damage: DAD)と考えられる所見である.

結論: DAD パターンの薬剤性肺障害で, 本剤との関係は「多分関係あり」.

投与253日目CT画像



再開57日目CT画像



中止11日後CT画像



記載されている薬剤についてはそれぞれの電子添文をご参照ください

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE v5.0に
よるグレード分類

特に注意が必要な副作用

高血圧クリーゼ

- * 血圧の上昇が認められることがあるので、来院時に血圧を測定し、その推移に注意してください
- * 高血圧があらわれた場合には、降圧剤の投与など適切な処置が必要です
- * 腎細胞癌に対する海外第Ⅲ相臨床試験では投与中止に至った高血圧クリーゼの報告があります。高血圧クリーゼがあらわれた場合は投与を中止し、専門医による治療を含めた適切な処置が必要です
⇒「可逆性後白質脳症 (p44)」も参照してください

高血圧クリーゼ

血圧の著しい上昇により、脳・心・腎などの臓器障害を来すか、それが進行しつつある状態。高血圧性脳症、脳出血、進行性腎障害、急性肺水腫を伴う急性左心不全、眼底出血などがみられる。多くの場合、220/130 mmHg以上のことが多く、緊急かつ適正な降圧を必要とする

※高血圧クリーゼは重篤な副作用と規定されます。

発現状況

特定使用成績調査(1,109例)における高血圧関連副作用

副作用名	全例 n (%)	重篤 n (%)
高血圧* →発現時期 p41	239 (21.6)	4 (0.4)
高血圧	234 (21.1)	4 (0.4)
血圧上昇	6 (0.5)	1 (0.1)

*同一症例中、同一カテゴリーの副作用 (MedDRA ver. 15.1) が複数発現した場合は、1例として集計

海外第Ⅲ相臨床試験における高血圧の副作用 (安全性解析対象例)

ネクサバル群では5.1% (15/297例) に高血圧の副作用が認められました。グレード4以上の報告はありませんでした。

CTCAE ver.3.0	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 (%)
高血圧	15 (5.1)	5 (1.7)	0	6 (2.0)	2 (0.7)	0

N: 総患者数, n: 該当事象を発現した患者数

※高血圧のグレード(CTCAE ver.3.0)についてはp126をご参照ください。

電子添文「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「副作用」の各項も参照してください

発現時期

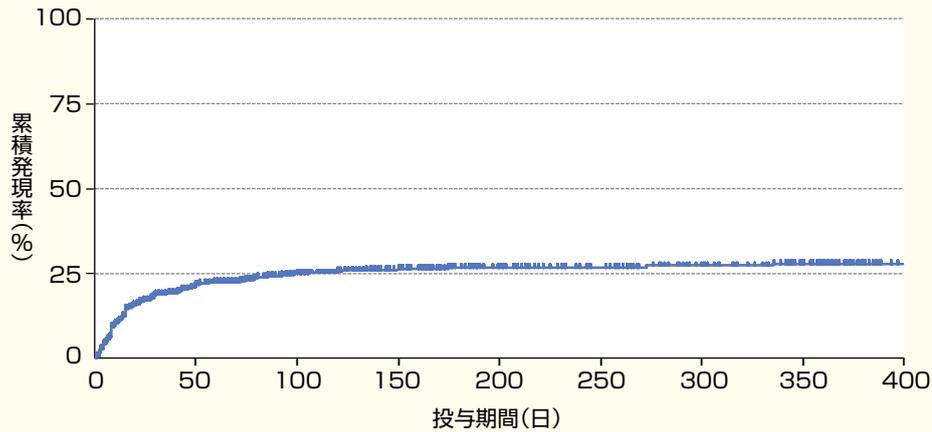
海外第Ⅲ相臨床試験

投与開始から12週までに高血圧のほとんどが発現しました。

肝細胞癌に対する特定使用成績調査（1,109例）

最終的な発現頻度(365日時点)の8割に達するのに要した日数は59日でした。

高血圧*の発現時期**



*関連する複数の副作用(p40の発現状況の表を参照)を併せて高血圧として集計した
**初回発現までの期間をカプラン-マイヤー法により示した

減量・休薬・中止基準

血圧の上昇が認められることがあるので、高血圧があらわれた場合は、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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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 ^c
グレード4	投与中止	投与中止

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

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE v3.0に
よるグレード分類

特に注意が必要な副作用

参考 本剤投与時における高血圧の管理

項目	推奨事項
血圧値の測定	<p>患者へ次のことを指導する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 簡易血圧測定器（腕又は手首）を用いた、最低週 1 回以上（できれば毎日）の血圧自己測定。 測定結果を記録（服薬記録用紙を使用）し、来院時毎に持参。 収縮期血圧が 140mmHg 以上、かつ / 又は拡張期血圧が 90mmHg 以上の場合は、主治医へ連絡（電話連絡、あるいは予定日より早く来院する）、又は所定の循環器内科医に連絡。
血圧値の確認	<ul style="list-style-type: none"> 来院時に医療用の血圧測定器にて血圧を測定する。 自己測定結果を必ず医療従事者が確認する。
治療	<ul style="list-style-type: none"> 高血圧が認められた場合は、標準的な降圧療法に沿って速やかに治療を行う。 本剤による治療期間中は、血圧の推移を注意深く観察する。 市販後調査期間においては、カルシウムチャネル阻害薬やアンジオテンシン受容体阻害薬（ARB）、及びその組み合わせが最も多く用いられていた。 <p>初期治療により高血圧の改善が認められない場合、あるいは高血圧の管理の経験が少ないとお考えの場合、今後の高血圧治療のために循環器内科医を決定する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ネクサールの製剤特性について循環器内科医に説明する。 治療抵抗性的高血圧あるいは高血圧クレーゼの際には、本剤を休薬し、循環器専門医などの指示に従って治療を行う。

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q&A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE ver.3.0.1
によるグレード分類

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

**特に注意が
必要な副作用**

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE v3.0に
よるグレード分類

特に注意が必要な副作用

可逆性後白質脳症症候群

* 可逆性後白質脳症が疑われた場合には本剤の投与を中止し専門医と相談の上、MRIによる脳の画像検査及び降圧剤による血圧のコントロールや抗痙攣薬などによる適切な処置を行ってください

⇒「高血圧クリーゼ (p40)」も参照してください

可逆性後白質脳症

血圧の急激な上昇や血管透過性の亢進による重度の合併症。臨床所見は多様で歩行時のふらつき、口のもつれ、頭痛、嘔吐、錯乱を含む精神状態の変化、皮質性視覚障害、痙攣など

※可逆性後白質脳症は重篤な副作用と規定されます。

発現状況

特定使用成績調査(1,109例)における可逆性後白質脳症の副作用

報告されていません。なお、本剤の承認(2008年1月)以降2012年12月末までに、肝細胞癌患者(約16,000例)及び腎細胞癌患者(約7,500例)において、可逆性後白質脳症がそれぞれ1例及び2例報告されています。

海外第Ⅲ相臨床試験

報告されていません。

減量・休薬・中止基準

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

電子添文「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「副作用」の各項も参照してください

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

**特に注意が
必要な副作用**

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE v3.0に
よるグレード分類

特に注意が必要な副作用

心筋虚血・心筋梗塞

- * 心筋虚血・心筋梗塞があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されています
- * 観察を十分に行い、異常が認められた場合は、投与を中止し適切な処置が必要です
- * 一般的な心血管系事象の発現リスクのある患者や既往歴のある患者への投与は注意してください

注) 「心筋虚血・心筋梗塞」はCTCAE ver.3.0では「心臓虚血/心筋梗塞」となります。
※心筋虚血、心筋梗塞は重篤な副作用と規定されます。

発現状況

副作用集積状況

切除不能な肝細胞癌に対する効能追加(2009年5月20日)から2012年12月末までの約3年7ヵ月間に約16,000例の肝細胞癌患者に投与され、重篤な副作用として、心筋梗塞、心筋虚血、狭心症等の虚血心疾患が25例報告され、そのうち、急性心筋梗塞3例、心筋梗塞1例、心筋虚血1例(計5例)において、当該副作用により死亡に至ったと報告されています。

特定使用成績調査(1,109例)における心筋虚血関連副作用

副作用名	全例 n (%)	重篤 n (%)
心筋梗塞*	3 (0.3)	3 (0.3)
急性心筋梗塞	1 (0.1)	1 (0.1)
狭心症	1 (0.1)	1 (0.1)
プリンツメタル狭心症	1 (0.1)	1 (0.1)

*同一症例中、同一カテゴリーの副作用(MedDRA ver. 15.1)が複数発現した場合は、1例として集計

海外第Ⅲ相臨床試験における心筋虚血・心筋梗塞の副作用(安全性解析対象例)

ネクサバル群の0.7%(2/297例)に報告されており、グレード3及びグレード4でした。

CTCAE ver.3.0	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 (%)
心臓虚血/心筋梗塞 ^{注)}	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	0

N: 総患者数, n: 該当事象を発現した患者数

※心臓虚血/心筋梗塞のグレード(CTCAE ver.3.0)についてはp126をご参照ください。

減量・休薬・中止基準

心筋虚血・心筋梗塞があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

電子添文「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「副作用」の各項目も参照してください

[心筋梗塞の症例概要] (腎細胞癌に対する特定使用成績調査より)

患者		副作用		
性・年齢	使用理由 (合併症)	1日投与量 投与期間	経過及び処置	転帰
男性 40歳代	腎細胞癌第IV期 (肺転移)	800mg/日 12日間 ↓ 400mg/日 13日間	<p>既往歴：高血圧, 脂肪肝</p> <p>投与開始日 本剤(800mg/日)の投与開始。</p> <p>投与13日目 鼻出血のため内視鏡的治療により止血(グレード3)。ロキソプロフェン頓用を開始。同日、高血圧を認め、アムロジピン5mgを投与開始。本剤投与量を400mg/日に減量。朝、胸部不快感が出現するも、1時間程度で軽快。</p> <p>減量12日目 朝、再度、胸部不快感があり持続。本剤の投与中止。</p> <p>減量13日目</p> <p>中止1日後 1:00 胸部不快感が持続したため、救急外来受診。心筋梗塞が疑われ、循環器内科に緊急入院。CK 1,918 IU/L, WBC 7,800/mm³, ECG：Ⅲ, aVfでQSと陰性T波、心エコー：下壁中部と心尖部の壁運動低下, EF(左室駆出率)67%。</p> <p>20:00 胸部不快感増強, CK 1,977 IU/L。緊急PCI(経皮的冠動脈インターベンション)施行。#3(右冠動脈遠位部)100%狭窄, #7(左前下行枝中間部)25%狭窄にて、心筋梗塞と診断され、緊急経皮的冠動脈ステント留置術を施行。アスピリン、クロピドグレル、プラバスタチンの内服及び硝酸イソソルビドテープ剤を開始。</p> <p>中止13日後 心筋梗塞は軽快し、退院。</p>	軽快
併用薬：プロチゾラム				

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE v3.0に
よるグレード分類

特に注意が必要な副作用

うっ血性心不全

- * うっ血性心不全があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されています
- * 心疾患の既往を有する患者に発現のリスクがありますので、これらの患者への投与は、慎重に行ってください
- * 異常を認めた場合、投与を中止し、専門医による治療などの適切な処置が必要です
⇒心疾患の既往を有する患者へ投与する際は、「心筋虚血・心筋梗塞 (p46)」も参照してください

※うっ血性心不全は重篤な副作用と規定されます。

発現状況

副作用集積状況

切除不能な肝細胞癌に対する効能追加 (2009年5月20日) から2012年12月末までの約3年7ヵ月間に約16,000例の肝細胞癌患者に投与され、重篤な副作用として、心不全14例、うっ血性心不全6例、慢性心不全1例 (計21例) が報告され、そのうち、心不全6例において、当該副作用により死亡に至ったと報告されています。

特定使用成績調査(1,109例)におけるうっ血性心不全関連副作用

副作用名	全例 n (%)	重篤 n (%)
うっ血性心不全*	7 (0.6)	7 (0.6)
心不全	5 (0.5)	5 (0.5)
うっ血性心不全	2 (0.2)	2 (0.2)

*同一症例中、同一カテゴリーの副作用 (MedDRA ver. 15.1) が複数発現した場合は、1例として集計

海外第Ⅲ相臨床試験

報告されていません。

減量・休薬・中止基準

うっ血性心不全があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

電子添文「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「副作用」の各項も参照してください

[うっ血性心不全の症例概要] (腎細胞癌に対する特定使用成績調査より)

患者		副作用		
性・年齢	使用理由 (合併症)	1日投与量 投与期間	経過及び処置	転帰
男性 50歳代	腎細胞癌第Ⅳ期 (骨転移, 肺転移, リンパ節転移)	800mg/日 7日間 ↓ 400mg/日 27日間	<p>既往歴：特記なし 合併症：脂漏性皮膚炎</p> <p>投与開始日 本剤(800mg/日)の投与開始。 投与3日目 全身倦怠感が出現し、脂漏性皮膚炎(顔面・頭皮の皮疹)の悪化を認め、外用薬、ビタミンE製剤などを投与。 投与8日目 手足症候群により、本剤を400mg/日に減量。 減量6日目 全身倦怠感及び息切れが認められる。 減量23日目 咳及び呼吸困難(息切れ)により自力で来院。循環器科でエコーなど受診し、心不全の疑いと診断される。 ECG：V2-V6, T波陰転化。心エコー：LVDd/Ds：60/55, EF：28%。胸部X線：心拡大、両側胸水。 減量27日目 (投与中止日) うっ血性心不全(拡張型心筋症疑い)が発現し、本剤中止し、入院となった。利尿剤静注にて軽快し、アンジオテンシン受容体阻害薬、フロセミド内服を開始。 ECG：V3-V6, T波陰転化。心エコー：LVDd/Ds：60/55, EF：28%, MR：mild, 疣贅(-)。胸部X線：心拡大、胸水貯留。 なお、本剤投与中に高血圧は認められず。 中止8日後 心臓カテーテル検査を実施。CAG：normal coronary, LVG：diffuse hypokinesis, 拡張型心筋症の診断。 中止9日後 βブロッカー療法開始。カルベジロールを2.5から5.0mg/日に増量。その後、血圧が90mmHg未満のため、カルベジロールを終了。 中止27日後 退院。 中止37日後 脂漏性皮膚炎及びうっ血性心不全が軽快。</p>	軽快
併用薬：ロキソプロフェンナトリウム, レバミピド, カルボシステイン, リン酸ジメモルファン, フラビンアデニンジヌクレオチド, ケトコナゾール				

注) LVDd/Ds(左室拡張末期径/収縮末期径), EF(心駆出率), MR(僧帽弁閉鎖不全), CAG(冠動脈造影), LVG(左室造影)

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE v3.0に
よるグレード分類

特に注意が必要な副作用

消化管穿孔, 消化管潰瘍

- * 消化管穿孔, 消化管潰瘍があらわれることがあり, 消化管穿孔により死亡に至る例が報告されています。消化管穿孔が疑われた場合には, 本剤の投与を中止し, 適切な処置を行ってください。消化管潰瘍が疑われた場合には, 本剤の投与を中止するなど, 適切な処置を行ってください
- * 消化管穿孔が認められた場合は, 再発のおそれがありますので, 本剤の再投与は行わないでください
- * 腹痛を訴えた場合, 腹部画像検査も考慮してください

※消化管穿孔, 消化管潰瘍は重篤な副作用と規定されます。

発現状況

副作用集積状況

切除不能な肝細胞癌に対する効能追加 (2009年5月20日) から2012年12月末までの約3年7ヵ月間に約16,000例の肝細胞癌患者に投与され, 重篤な副作用として, 消化管潰瘍関連事象54例, 消化管穿孔関連事象19例(計72例)が報告され, そのうち, 消化管穿孔3例, 腸管穿孔1例, 穿孔性十二指腸潰瘍1例(計5例)において, 当該副作用により死亡に至ったと報告されています。

特定使用成績調査(1,109例)における消化管穿孔の副作用

副作用名	全例 n (%)	重篤 n (%)
消化管穿孔	1 (0.1)	1 (0.1)
消化管穿孔	1 (0.1)	1 (0.1)

特定使用成績調査(1,109例)における消化管潰瘍の副作用

副作用名	全例 n (%)	重篤 n (%)
消化管潰瘍*	16 (1.4)	16 (1.4)
胃潰瘍	7 (0.6)	7 (0.6)
十二指腸潰瘍	3 (0.3)	3 (0.3)
出血性胃潰瘍	3 (0.3)	3 (0.3)
出血性十二指腸潰瘍	1 (0.1)	1 (0.1)
消化性潰瘍	1 (0.1)	1 (0.1)
直腸潰瘍	1 (0.1)	1 (0.1)
出血性小腸潰瘍	1 (0.1)	1 (0.1)

*同一症例中, 同一カテゴリーの副作用 (MedDRA ver. 15.1) が複数発現した場合は, 1例として集計

海外第Ⅲ相臨床試験

消化管穿孔が本剤投与群 (n=297) で1例報告されていますが, 本剤との関連性は否定されています。消化管潰瘍-胃が0.3% (1例) に認められました

減量・休薬・中止基準

消化管穿孔, 消化管潰瘍があらわれることがあり, 消化管穿孔により死亡に至る例が報告されている。消化管穿孔が疑われた場合には, 本剤の投与を中止し, 適切な処置を行うこと。消化管潰瘍が疑われた場合には, 本剤の投与を中止するなど, 適切な処置を行うこと。

電子添文「用法及び用量に関連する注意」, 「重要な基本的注意」, 「特定の背景を有する患者に関する注意」, 「副作用」の各項も参照してください

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

**特に注意が
必要な副作用**

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE v3.0に
よるグレード分類

特に注意が必要な副作用

出血性腸炎，虚血性腸炎

* 出血性腸炎，虚血性腸炎などの重篤な腸炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，激しい腹痛・下痢・血便などの症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行ってください

※出血性腸炎，虚血性腸炎は重篤な副作用と規定されます。

発現状況

特定使用成績調査(1,109例)における出血性腸炎，虚血性腸炎の副作用

副作用名	全例 n (%)	重篤 n (%)
虚血性大腸炎	1 (0.1)	1 (0.1)
腸炎	2 (0.2)	2 (0.2)
胃腸炎	2 (0.2)	2 (0.2)
十二指腸炎	1 (0.1)	1 (0.1)

海外第Ⅲ相臨床試験

出血性腸炎，虚血性腸炎の報告はありませんが，関連する副作用として直腸炎1例の報告があります。

減量・休薬・中止基準

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

電子添文「用法及び用量に関連する注意」，「重要な基本的注意」，「特定の背景を有する患者に関する注意」，「副作用」の各項も参照してください

[虚血性大腸炎の症例概要]

患者		1日投与量 投与期間	副作用		転帰
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		
女性 70歳代	肝細胞癌 (C型肝炎, 骨転移)	400mg/日 52日間	投与1日目 (投与開始日) 投与51日目 投与52日目 (投与中止日) 中止2日後 中止3日後 中止6日後	本剤(400mg/日)の投与開始。 便の中に糊状の物が混ざっていることを自覚。 虚血性大腸炎が発現。 夕方, 排便の際, 鮮血が出現。5回ほど繰り返す。 夜, 受診。本剤の投与中止。絶食。 止血剤点滴, オメプラゾールナトリウム点滴の開始。 未明, 3回暗赤色排便あり。 大腸内視鏡検査を施行し, 虚血性腸炎を確認。 すでに消化管出血は止血されていることを確認。 虚血性腸炎は回復。 流動食開始となる。	回復
大腸内視鏡検査:(中止3日後) S状結腸に3ヵ所の縦走潰瘍を認めた。横行結腸に血管拡張症を認めた。 S状結腸の毛細血管より微量の浸出を認めた。虚血性腸炎が認められた。 胃内視鏡検査:(中止6日後) 出血源となる病変は認めず。萎縮性胃炎が認められた。					
併用薬: アモキシシリン, リマプロストアルファデクス, 酸化マグネシウム, 塩酸オキシコドン水和物, ガバペンチン, オランザピン, フェンタニル, 牛車腎気丸, デキサメタゾン, ニフェジピン					

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE v5.0
によるグレード分類

特に注意が必要な副作用

[出血性腸炎の症例概要]

患者		1日投与量 投与期間	副作用		
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	転帰	
男性 80歳代	肝細胞癌 (高血圧)	800mg/日 9日間 ↓ 400mg/日 7日間	投与1日目 (投与開始日) 投与7日目 <u>投与8日目</u> 投与10日目 投与11日目 投与16日目 (投与中止日) 中止3日後 中止9日後 日付不明 中止11日後 中止23日後	本剤(800mg/日)の投与開始。 肝障害が発現。血圧安定せず、ロサルタン カリウム増量。 出血性腸炎、炎症反応高値が発現。下痢、 血便を認める。 本剤を400mg/日に減量。大腸内視鏡検 査施行。 S状結腸～直腸に広汎なびらんを認める。 腎機能障害が発現。Hydration実施。炎症 反応高値に対し、セファゾリンナトリウム 投与するも、CRP値変わらず。 本剤の投与中止。 腎機能障害は軽快。 肝障害は軽快。下血も消失。 出血性腸炎は回復。 退院。 炎症反応高値は軽快。	回復
併用薬：ロサルタンカリウム、ウルソデオキシコール酸					

臨床検査値	投与 6日前	投与 7日目	投与 8日目	投与 14日目	投与 16日目 (中止日)	中止 3日後	中止 9日後	中止 23日後
総ビリルビン (mg/dL)	0.8	1.2	1.2	1.1	1.4	1.3	1.2	—
AST (IU/L)	39	55	56	49	49	52	45	—
ALT (IU/L)	26	38	38	32	33	34	31	—
ALP (IU/L)	439	540	653	427	407	372	393	—
γ-GTP (IU/L)	49	61	55	40	39	36	27	—
BUN (mg/dL)	15	—	—	14	—	14	—	—
血清クレアチニン (mg/dL)	0.83	—	—	1.19	—	0.96	—	—
CRP (mg/dL)	≤ 0.3	—	0.9	1.0	7.4	3.9	1.3	0.5
白血球 (/mm ³)	4,800	5,600	5,600	6,100	11,600	5,800	7,500	—
赤血球 (x10,000/mm ³)	347	—	421	474	410	446	397	—
ヘモグロビン (g/dL)	11.2	—	13.5	14.8	13.0	14.3	12.6	—

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

**特に注意が
必要な副作用**

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE v3.0に
よるグレード分類

特に注意が必要な副作用

白血球減少, 好中球減少, リンパ球減少, 血小板減少, 貧血

- * リンパ球減少や血小板減少などの血液学的検査値異常が報告されています
- * 感染症の発症及び重症化を未然に防ぐため、定期的に白血球分画を含む血液学的検査を行うことが必要です
- * 国内外の臨床試験結果からは易感染状態を起こす可能性は低いと考えられますが、患者の状態を十分に観察し、感染症の発現に留意することが必要です
- * 基本的に投与を継続できますが、経過に注意し、必要に応じ減量や投与中止、専門医による治療などの適切な処置も考慮してください

発現状況

特定使用成績調査(1,109例)における血球減少関連副作用

副作用名	全例 n (%)	重篤 n (%)
血球減少関連副作用*→発現時期 p57	146(13.2)	46(4.2)
血小板数減少	106(9.6)	23(2.1)
貧血	28(2.5)	14(1.3)
白血球数減少	21(1.9)	5(0.5)
ヘモグロビン減少	10(0.9)	4(0.4)
好中球数減少	6(0.5)	1(0.1)
リンパ球数減少	3(0.3)	0
汎血球減少症	2(0.2)	2(0.2)
赤血球数減少	2(0.2)	1(0.1)
血小板減少症	2(0.2)	1(0.1)
赤血球減少症	1(0.1)	0
好中球減少症	1(0.1)	0
骨髄機能不全	1(0.1)	1(0.1)

*同一症例中、同一カテゴリーの副作用 (MedDRA ver. 15.1) が複数発現した場合は、1例として集計

海外第Ⅲ相臨床試験において副作用と判断された血液学的臨床検査値異常 (安全性解析対象例)

CTCAE ver.3.0	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 (%)
ヘモグロビン	13 (4.4)	4 (1.3)	0	6 (2.0)	2 (0.7)	0
血小板	5 (1.7)	2 (0.7)	0	1 (0.3)	1 (0.7)	0
好中球	3 (1.0)	0	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)	0
白血球	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0

N: 総患者数, n: 該当事象を発現した患者数, *: グレード5の報告はありません

海外第Ⅲ相臨床試験における臨床検査値異常としてのリンパ球減少 (安全性解析対象例)

副作用と判定されたリンパ球減少はありませんでした。

CTCAE ver.3.0	グレード	ネクサバル群 (N=297)	プラセボ群 (N=302)
		n/X (%)	n/X (%)
リンパ球減少	1	51/272 (18.8)	46/266 (17.3)
	2	61/272 (22.4)	49/266 (18.4)
	3	17/272 (6.3)	15/266 (5.6)
	4	0/272 (0.0)	1/266 (0.4)
	all	129/272 (47.4)	111/266 (41.7)

N: 総患者数, n: 検査値異常例数, X: ベースラインで該当検査値異常の有無を問わず、試験中の臨床検査値結果のある患者数

※血液学的検査値異常のグレード(CTCAE ver.3.0)についてはp126をご参照ください。

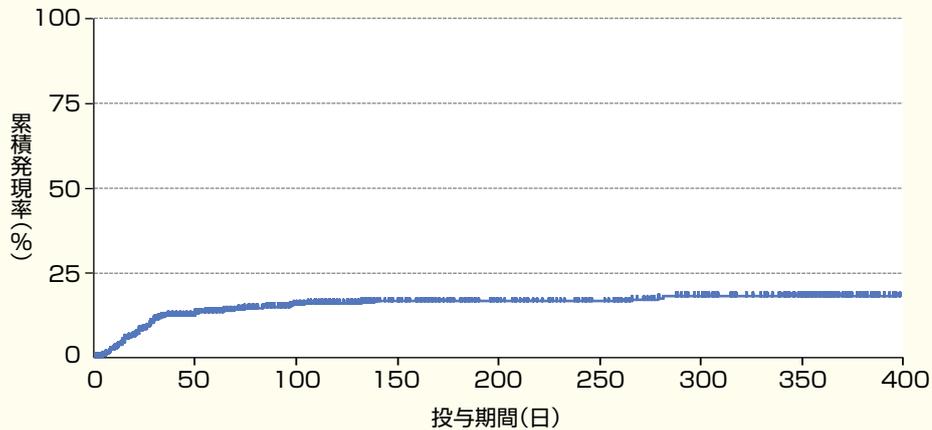
電子添文「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「副作用」の各項も参照してください

発現時期

肝細胞癌に対する特定使用成績調査 (1,109 例)

最終的な発現頻度(365日時点)の8割に達するのに要した日数は74日でした。

血球減少関連事象*の発現時期**



*関連する複数の副作用(p56の発現状況の表を参照)を併せて血球減少関連事象として集計した
**初回発現までの期間をカプラン-マイヤー法により示した

減量・休薬・中止基準

白血球減少, 好中球減少, リンパ球減少, 血小板減少, 貧血があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には本剤を減量, 休薬又は投与中止し, 適切な処置を行うこと。

血液学的毒性

グレード	投与継続の可否	用量調節
グレード0~2	投与継続	変更なし
グレード3	投与継続	1段階下げる ^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。

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE v3.0に
よるグレード分類

特に注意が必要な副作用

膵炎

- * 膵炎の発現が報告されています
- * 膵酵素の定期的な検査が望まれます
⇒「投与中に行う検査(p88)」も参照してください
- * 腹痛などの膵炎を疑わせる症状がある場合や膵酵素上昇が持続する場合には投与を中止し、腹部画像検査の実施や専門医による治療などが必要です
⇒「Q&A：Q15. 膵酵素の上昇が認められた場合には、どうすればよいですか？(p98)」も参照してください
⇒「消化管穿孔、消化管潰瘍(p50)」も参照してください
⇒「膵酵素の上昇(p70)」も参照してください

※膵炎は重篤な副作用と規定されます。

発現状況

特定使用成績調査(1,109例)における膵炎の副作用

副作用名	全例 n (%)	重篤 n (%)
膵炎	4 (0.4)	4 (0.4)

国内第I相臨床試験

本剤400mg投与群14例中1例報告されています。200mg投与群13例中での報告はありませんでした。

海外第III相臨床試験

本剤投与群297例中1例報告されています。

※膵炎のグレード(CTCAE ver.3.0)についてはp127をご参照ください。

減量・休薬・中止基準

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

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。

電子添文「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「副作用」の各項目も参照してください

腎不全

- * 腎不全が報告されています
 - * 腎機能障害のある患者の用量調節は必要ありませんが、透析患者に対する有効性、安全性は確立していないため、推奨できません
- 「Q & A : Q11. 腎機能障害のある患者に投与することはできますか? (p96)」も参照してください

※腎不全は重篤な副作用と規定されます。

発現状況

特定使用成績調査(1,109例)における腎不全関連副作用

副作用名	全例 n (%)	重篤 n (%)
腎不全*	22 (2.0)	12 (1.1)
腎機能障害	9 (0.8)	3 (0.3)
腎不全	5 (0.5)	5 (0.5)
血中クレアチニン増加	3 (0.3)	0
急性腎不全	3 (0.3)	3 (0.3)
腎障害	2 (0.2)	1 (0.1)
血中尿素増加	1 (0.1)	0

*同一症例中、同一カテゴリーの副作用 (MedDRA ver. 15.1) が複数発現した場合は、1例として集計

海外第Ⅲ相臨床試験

ネクサバル群の0.3%(1/297例)に認められ、その1例はグレード5(死亡)でした。

減量・休薬・中止基準

腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE ver.3.0に
よるグレード分類

特に注意が必要な副作用

ネフローゼ症候群，タンパク尿

- * ネフローゼ症候群，タンパク尿が報告されています
- * 本剤投与中は観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止するなど，適切な処置を行ってください

※ネフローゼ症候群は重篤な副作用と規定されます。

発現状況

副作用集積状況

切除不能な肝細胞癌に対する効能追加（2009年5月20日）から2012年12月末までの約3年7ヵ月間に約16,000例の肝細胞癌患者に投与され，重篤な副作用として，ネフローゼ症候群8例，蛋白尿2例（計9例）が報告されています。

特定使用成績調査（1,109例）におけるネフローゼ症候群，蛋白尿の副作用

副作用名	全例 n (%)	重篤 n (%)
ネフローゼ症候群，蛋白尿*	6 (0.5)	1 (0.1)
尿蛋白	3 (0.3)	0
尿中蛋白陽性	2 (0.2)	1 (0.1)
蛋白尿	1 (0.1)	0

*同一症例中，同一カテゴリーの副作用（MedDRA ver. 15.1）が複数発現した場合は，1例として集計

海外第Ⅲ相臨床試験

報告されていません。

減量・休薬・中止基準

ネフローゼ症候群，タンパク尿があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には本剤を減量，休薬又は投与中止し，適切な処置を行うこと。

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

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

電子添文「用法及び用量に関連する注意」，「重要な基本的注意」，「特定の背景を有する患者に関する注意」，「副作用」の各項目も参照してください

低ナトリウム血症

- * 意識障害, 全身倦怠感, 嘔吐などを伴う低ナトリウム血症があらわれることがあります
- * 本剤投与中は観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行ってください

● 対処法

- ・低ナトリウム血症が発現した場合には, 血漿浸透圧, 尿浸透圧, 細胞外液量などを評価し, 病態の鑑別を行ってください.
- ・低張性低ナトリウム血症の対処法として, 水分制限, 高張食塩水及び利尿剤の投与などをご検討ください.

発現状況

特定使用成績調査 (1,109例) における低ナトリウム血症の副作用

副作用名	全例 n (%)	重篤 n (%)
低ナトリウム血症*	7 (0.6)	1 (0.1)
低ナトリウム血症	6 (0.5)	1 (0.1)
血中ナトリウム減少	1 (0.1)	0

*同一症例中, 同一カテゴリーの副作用 (MedDRA ver. 15.1) が複数発現した場合は, 1例として集計

海外第Ⅲ相臨床試験

報告されていません.

減量・休薬・中止基準

低ナトリウム血症があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には本剤を減量, 休薬又は投与中止し, 適切な処置を行うこと.

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.

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE ver.3.0に
よるグレード分類

特に注意が必要な副作用

ショック, アナフィラキシー

- * ショック, アナフィラキシー(呼吸困難, 血管浮腫, 発疹, 血圧低下など)があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 本剤の投与を中止し, 適切な処置を行ってください
- * 再発のおそれがありますので, 本剤の再投与は行わないでください

※ショック, アナフィラキシーは重篤な副作用と規定されます。

発現状況

特定使用成績調査(1,109例)におけるショック, アナフィラキシーの副作用

肝細胞癌に対する特定使用成績調査(1,109例)における重篤なショック, アナフィラキシーは報告されていません。なお, 上記の集計内では報告がありませんでしたが, 本剤の承認取得以降2012年12月末まで(約23,500例; うち肝細胞癌患者16,000例)に報告されたショック, アナフィラキシー及び関連重篤副作用の報告例数は, 計6例(うち肝細胞癌患者1例)でした。

減量・休薬・中止基準

ショック, アナフィラキシー(呼吸困難, 血管浮腫, 発疹, 血圧低下等)があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 本剤の投与を中止し, 適切な処置を行うこと

[ショック, アナフィラキシーの症例概要] (腎細胞癌に対する特定使用成績調査より)

患者		副作用			
性・年齢	使用理由 (合併症)	1日投与量 投与期間	経過及び処置	転帰	
女性 60歳代	腎細胞癌 第IV期 (肺転移)	800mg/日 11日間 ↓ (19日間 投与なし) ↓ 400mg/日 2日間	投与開始日 投与10日目 投与11日目 休薬19日目 休薬20日目 (投与再開日) 再開2日目 (投与中止日) 中止2日後	本剤(800mg/日)の投与開始。 多形紅斑が発現。フェキソフェナジン塩酸塩(120mg/日), ベタメタゾン酪酸プロピオン酸エステル軟膏の投与開始。 本剤休薬。 多形紅斑は回復。 本剤(400mg/日)の投与再開。 昼頃, 悪寒及び発熱(39.6度)発現。血圧60mmHgに低 下。アナフィラキシーショックが発現。呼吸器症状(息苦しい が会話ができる)及び皮膚症状(全身の紅斑, 浮腫)を認め た。集中治療室に入院。ヒドロコルチゾンコハク酸エステル ナトリウム(750mg/日), ドパミン塩酸塩(投与量不明)の投与 開始。 本剤の投与中止。プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム (20mg/日)の投与開始。 アナフィラキシーショックは回復。 その後, プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウムは4日間か けて漸減。	回復
併用薬: ラベプラゾールナトリウム, センノシド, カンデサルタンシレキセチル, レバミピド, ロキソプロフェンナトリウム, レボチロキシナトリウム					

電子添文「用法及び用量に関連する注意」, 「重要な基本的注意」, 「特定の背景を有する患者に関する注意」, 「副作用」の各項も参照してください

横紋筋融解症

- * 横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇などが認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行ってください
- * 横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意が必要です

※横紋筋融解症は重篤な副作用と規定されます。

発現状況

特定使用成績調査(1,109例)における横紋筋融解症の副作用

副作用名	全例 n (%)	重篤 n (%)
横紋筋融解症	1 (0.1)	1 (0.1)

海外第Ⅲ相臨床試験
報告されていません

減量・休薬・中止基準

横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE v3.0に
よるグレード分類

特に注意が必要な副作用

[横紋筋融解症の症例概要] (肝細胞癌に対する特定使用成績調査より)

患者		1日投与量 投与期間	副作用	転帰
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
男性 60歳代	肝細胞癌 第Ⅲ期	800mg/日 309日間 ↓ (28日間 投与なし) ↓ 200mg/日 7日間 ↓ 400mg/日 14日間	併存症：不眠症, 高血圧 投与開始日 本剤(800mg/日)の投与開始。 投与309日目 筋肉のこわばり(上肢, 下肢), 無尿が生じ, 当科受診したところ, CPK, K, Cr値上昇を認めたため, 横紋筋融解症の疑いにて緊急入院. 本剤休薬. 術後回復液の投与開始. 休薬2日目 CPK(1,784), Cr(5.28), 尿中ミオグロビン(3,000)のため, 横紋筋融解症とそれに伴う急性腎不全であると診断. ハイドレーション施行. 生理食塩水の投与開始. 休薬3日目 フロセミドの投与開始. 休薬4日目 CPK(818)及びCr(1.69)に改善. 休薬8日目 横紋筋融解症はほぼ改善. 急性腎不全は回復. 休薬11日目 退院. 休薬15日目 横紋筋融解症は回復. 休薬29日目 本剤(200mg/日)の投与再開. (投与再開日) 再開8日目 本剤を400mg/日に増量. 再開22日目 横紋筋融解症が発現. 本剤の投与中止. (投与中止日) 中止8日目 横紋筋融解症は軽快.	軽快
併用薬：プロチゾラム, 尿素				

臨床検査値	基準値	投与 3日前	休薬 2日目	休薬 4日目	休薬 8日目	休薬 15日目	中止 8日目
クレアチンキナーゼ(U/L)	—	—	1,784	818	167	80	152
クレアチニン(mg/dl)	0.60~1.10	0.83	5.28	1.69	0.92	0.83	—
Na(mEq/L)	135~146	139	131	135	137	139	—
K(mEq/L)	2.4~4.8	3.9	5.0	3.6	4.7	4.2	—
Ca(mEq/L)	8.8~10.2	—	7.0	6.7	8.8	—	—
Cl(mEq/L)	98~108	—	87	101	102	—	—
尿中ミオグロビン(ng/ml)	0~10	—	3,000	—	—	—	—
尿潜血	—	—	3+	—	—	—	—

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要
な副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q&A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE ver.3.0
によるシード分類

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

**特に注意が
必要な副作用**

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE v3.0に
よるグレード分類

特に注意が必要な副作用

低カルシウム血症

* 低カルシウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、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ってください。また、必要に応じて、ネクサバールの減量、休薬又は投与中止を考慮してください

発現状況

特定使用成績調査(安全性解析対象症例1,109例)における低カルシウム血症の副作用報告されていません。

海外第Ⅲ相臨床試験 (SHARP*¹)

CTCAE ver.3.0	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 (%)	全グレード n (%)	グレード3 n (%)
低カルシウム血症	0	0	0	0

* 1 : SHARP: Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol Trial
進行性肝細胞癌患者に対する第Ⅲ相臨床試験 (欧米及びオセアニア)

日韓共同第Ⅲ相臨床試験 (試験 11721*²)

CTCAE ver.3.0	ネクサバル群 (n=229)		プラセボ群 (n=227)	
	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	全グレード n (%)	グレード3 n (%)
低カルシウム血症	7 (3.1)	0	1 (0.4)	0

* 2 : 肝動脈化学塞栓療法 (TACE) を施行した肝細胞癌患者に対する日韓共同第Ⅲ相臨床試験

海外 (アジア) 第Ⅲ相臨床試験 (試験 11849*³)

CTCAE ver.3.0	ネクサバル群 (n=149)		プラセボ群 (n=76)	
	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	全グレード n (%)	グレード3 n (%)
低カルシウム血症	7 (4.7)	0	1 (0.3)	0

* 3 : 肝細胞癌患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験 (アジア / 中国, 台湾, 韓国)

甲状腺癌

国際共同第Ⅲ相臨床試験

MedDRA ver. 15.1	国際共同第Ⅲ相臨床試験 (試験14295, DECISION)					
	ネクサバル群 (N=207)			プラセボ群 (N=209)		
全体	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 (%)
低カルシウム血症	14 (6.8)	3 (1.4)	3 (1.4)	2 (1.0)	0	0
血中カルシウム減少	3 (1.4)	0	1 (0.5)	0	0	0
日本人	ネクサバル群 (N=12)			プラセボ群 (N=10)		
	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 (%)
血中カルシウム減少	1 (8.3)	0	0	0	0	0

N: 総患者数, n: 該当事象を発現した患者数

グレードはCTCAE ver. 3.0に基づいて判定されています。グレード5の発現はありません。

* 低カルシウム血症のグレード(CTCAE ver. 3.0)についてはp127をご参照ください。

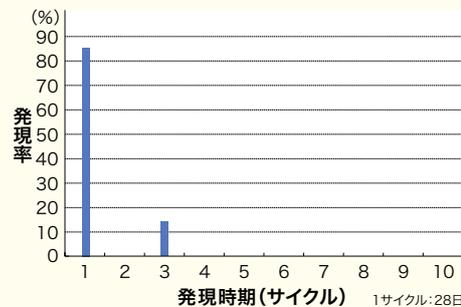
電子添文「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「副作用」の各項目も参照してください

国際共同第Ⅲ相臨床試験において有害事象として報告された低カルシウム血症の既往症（副甲状腺機能低下症）の有無別発現状況

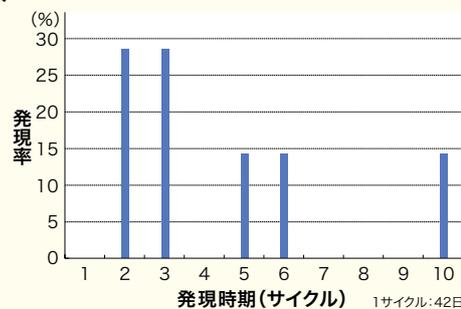
	副甲状腺機能低下症			
	既往あり		既往なし	
	ネクサバル群 (N=14)	プラセボ群 (N=21)	ネクサバル群 (N=193)	プラセボ群 (N=188)
有害事象 例数(%)	8 (57.1)	3 (14.3)	26 (13.5)	7 (3.7)
グレード3	2 (14.3)	1 (4.8)	10 (5.2)	0
グレード4	2 (14.3)	0	4 (2.1)	2 (1.1)

発現時期

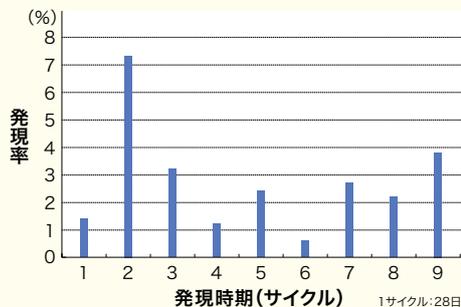
肝細胞癌
日韓共同第Ⅲ相臨床試験



海外(アジア)第Ⅲ相臨床試験



甲状腺癌
国際共同第Ⅲ相臨床試験



減量・休薬・中止基準

低カルシウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、ネクサバルを減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE v3.0に
よるグレード分類

動脈解離

- * 匿名レセプト情報・匿名特定健診等情報データベース(NDB)を用いた調査結果より、VEGF又はVEGF受容体の阻害作用を有する薬剤(VEGF/VEGFR阻害剤)では、動脈解離が既知のリスクであるベバシズマブ(遺伝子組換え)と比較して、動脈解離の発現リスクが一貫して同程度以上に高い傾向が認められています
(<https://www.pmda.go.jp/files/000266521.pdf>)
- * ネクサバルを投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行ってください
- * 動脈解離の疑われる症状(腹部、胸部又は背部に激しい痛みなど)があらわれた場合には、速やかに連絡するように患者に説明してください

発現状況

特定使用成績調査(1,109例)における動脈解離の副作用

報告されていません。なお、腎細胞癌に対する特定使用成績調査(3,255例)において、大動脈解離が6例(0.2%; 全例重篤例)報告されています。

海外第Ⅲ相臨床試験

報告されていません。

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

**特に注意が
必要な副作用**

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE v3.0に
よるグレード分類

注意が必要な副作用

膵酵素の上昇主にリパーゼ、アミラーゼの上昇

- * 投与初期に発現する傾向のある、一過性で無症候性の副作用です
- * 投与開始から1ヵ月間は2週間隔、その後は1ヵ月に1度、膵酵素の測定を行ってください
⇒「投与中に行う検査 (p88)」も参照してください
- * 腹痛など膵炎を示唆する症状があらわれた場合や、膵酵素上昇が持続する場合は休薬し、血液・画像検査などの注意深い観察や専門医による治療も含めた適切な対処が**必要です** (腹痛の場合、消化管穿孔にも注意してください)
⇒「膵炎 (p58)」も参照してください
⇒「Q&A : Q 15. 膵酵素の上昇が認められた場合には、どうすればよいですか? (p98)」も参照してください
⇒「消化管穿孔 (p50)」も参照してください

発現状況

特定使用成績調査(1,109例)における膵酵素関連の副作用

副作用名	全例 n (%)	重篤 n (%)
リパーゼ及びアミラーゼ増加* →発現時期 p71	99 (8.9)	1 (0.1)
アミラーゼ増加	54 (4.9)	0
リパーゼ増加	47 (4.2)	0
高アミラーゼ血症	11 (1.0)	1 (0.1)
膵酵素増加	9 (0.8)	0
高リパーゼ血症	2 (0.2)	0

*同一症例中、同一カテゴリーの副作用 (MedDRA ver. 15.1) が複数発現した場合は、1例として集計

海外第Ⅲ相臨床試験における膵酵素上昇の副作用 (安全性解析対象例)

ネクサバル群の1.3% (4/297例) にリパーゼ上昇が認められています。

CTCAE ver.3.0	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 (%)
リパーゼ	4 (1.3)	2 (0.7)	0	3 (1.0)	2 (0.7)	0
アミラーゼ	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0

N: 総患者数, n: 該当事象を発現した患者数

※膵酵素上昇のグレード(CTCAE ver.3.0)についてはp128をご参照ください。

電子添文「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「副作用」の各項も参照してください

発現時期

海外第Ⅲ相臨床試験における膵酵素上昇の累積発現率（安全性解析対象例）

投与開始から 12 週までにリパーゼ上昇がみられました。

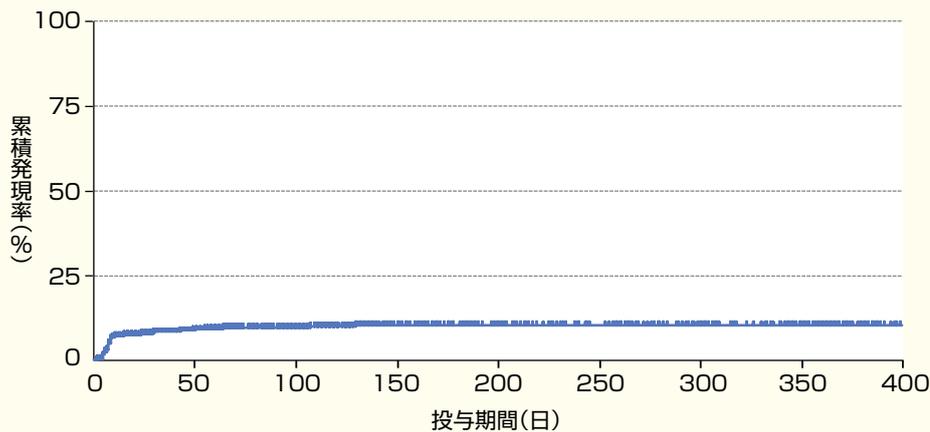
注 1) ネクサバル群におけるアミラーゼ上昇は認められませんでした。

注 2) 本試験では投与開始後 3 週間まで（腎細胞癌国内第Ⅱ相臨床試験での好発時期）の膵酵素測定は実施していませんでした。

肝細胞癌に対する特定使用成績調査（1,109 例）

最終的な発現頻度（365 日時点）の 8 割に達するのに要した日数は 29 日でした。

膵酵素上昇*の発現時期**



*関連する複数の副作用（p70の発現状況の表を参照）を併せて膵酵素上昇として集計した

**初回発現までの期間をカプラン-マイヤー法により示した

減量・休薬・中止基準

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

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。

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

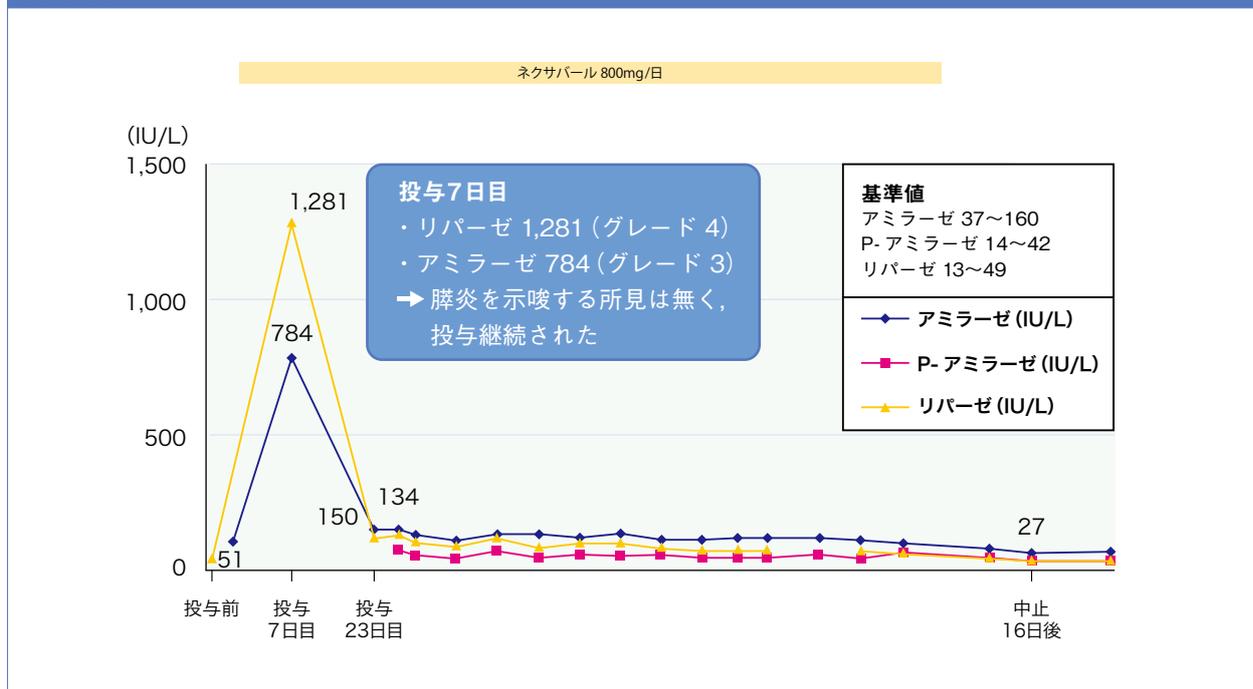
CTCAE v3.0に
よるグレード分類

注意が必要な副作用

[膵酵素上昇の症例概要] (腎細胞癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験より)

患者		1日投与量 投与期間	副作用		転帰
性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		
女性 60歳代	腎細胞癌Ⅳ期	800mg/日 23日間	投与開始日 投与7日目 投与23日目 中止16日後	本剤(800mg/日)の内服開始. リパーゼ1,281 IU/L, アミラーゼ784 IU/L. 膵炎を示唆する所見は無く, 投与継続された. アミラーゼ150 IU/Lと正常値まで回復. リパーゼ134 IU/Lまで軽快. リパーゼ27 IU/Lと正常値まで回復.	回復

膵酵素推移



適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

**注意が必要な
副作用**

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE v3.0に
よるグレード分類

※本資料は、Nexavarの添付文書に基づいて作成されています。Nexavarの添付文書は、最新の添付文書に基づいて更新される場合があります。

注意が必要な副作用

低リン酸血症

- * 基本的に投与を継続できますが、疑われるときには血液検査を実施し、必要に応じ減量や投与中止などの適切な処置も考慮してください
- * 現状では、本事象の発症機序は不明です

発現状況

特定使用成績調査(1,109例)における低リン酸血症の副作用

副作用名	全例 n (%)	重篤 n (%)
低リン酸血症*→発現時期 p75	37 (3.3)	4 (0.4)
低リン酸血症	34 (3.1)	4 (0.4)
血中リン減少	3 (0.3)	0

*同一症例中、同一カテゴリーの副作用 (MedDRA ver. 15.1) が複数発現した場合は、1例として集計

海外第Ⅲ相臨床試験における臨床検査値異常としての低リン酸血症 (安全性解析対象例)

以下の表は、臨床検査値異常として報告された低リン酸血症のデータです。副作用と判定された低リン酸血症の報告はネクサバル群でグレード2が0.3%(1例)でした。

CTCAE ver.3.0	グレード	ネクサバル群 (N=297)	プラセボ群 (N=302)
		n/X (%)	n/X (%)
低リン酸血症	1	0/275	0/268
	2	67/275 (24.4)	23/268 (8.6)
	3	29/275 (10.5)	6/268 (2.2)
	4	0/275	1/268 (0.4)
	all	96/275 (34.9)	30/268 (11.2)

N: 総患者数, n: 検査値異常例数, X: ベースラインで該当検査値異常の有無を問わず、試験中の臨床検査値結果のある患者数

*低リン酸血症のグレード(CTCAE ver.3.0)についてはp128をご参照ください。

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q&A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE ver.3.0
によるグレード分類

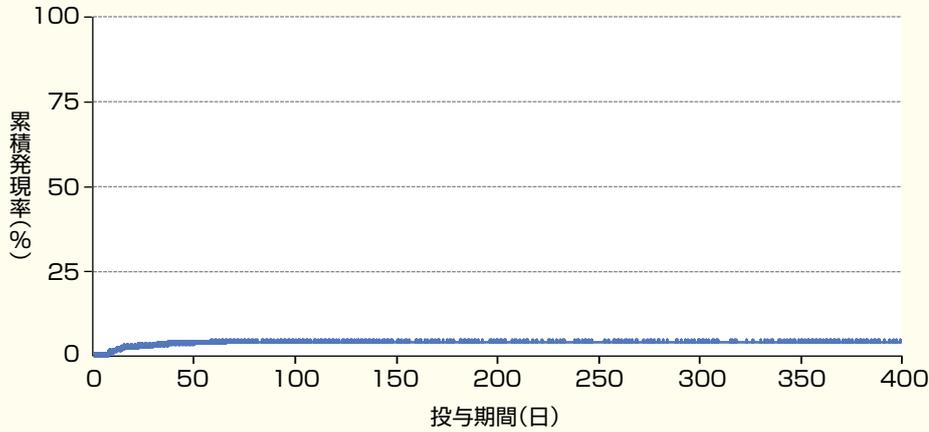
電子添文「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「副作用」の各項目も参照してください

発現時期

肝細胞癌に対する特定使用成績調査 (1,109 例)

最終的な発現頻度(365日時点)の8割に達するのに要した日数は37日でした。

低リン酸血症*の発現時期**



*関連する複数の副作用(p74の発現状況の表を参照)を併せて低リン酸血症として集計した

**初回発現までの期間をカプラン-マイヤー法により示した

減量・休薬・中止基準

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 ^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。

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE v3.0に
よるグレード分類

注意が必要な副作用

消化器症状 下痢，食欲不振，悪心，嘔吐など

- * 軽度の場合，対症療法を行いながら本剤の投与を継続できます
- * 中等度の場合，休薬・減量を考慮し，対症療法を行ってください
- * 重症の場合，直ちに投与を中止し，特に下痢では脱水を起こさないよう補液などの全身管理を行ってください
- * 腹痛を訴えた場合，膵炎や消化管穿孔の可能性も考慮して，血液検査，腹部画像検査を行ってください
⇒「消化管穿孔，消化管潰瘍 (p50)」も参照してください

発現状況

特定使用成績調査(1,109例)における消化器症状の副作用

副作用名	全例 n (%)	重篤 n (%)
消化器症状*	409 (36.9)	48 (4.3)
下痢→発現時期 p77	278 (25.1)	20 (1.8)
食欲減退→発現時期 p77	166 (15.0)	27 (2.4)
悪心・嘔吐	51 (4.6)	3 (0.3)
悪心	40 (3.6)	2 (0.2)
嘔吐	20 (1.8)	2 (0.2)

*同一症例中，同一カテゴリーの副作用 (MedDRA ver. 15.1) が複数発現した場合は，1例として集計

海外第Ⅲ相臨床試験における消化管の副作用 (安全性解析対象例)

ネクサバル群において下痢39.1%(116例)，悪心11.1%(33例)などが認められました。

CTCAE ver.3.0	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 (%)	全グレード n (%)	グレード3* n (%)
食欲不振	41 (13.8)	1 (0.3)	10 (3.3)	2 (0.7)
下痢	116 (39.1)	25 (8.4)	34 (11.3)	5 (1.7)
悪心	33 (11.1)	1 (0.3)	23 (7.6)	3 (1.0)
嘔吐	15 (5.1)	3 (1.0)	8 (2.6)	2 (0.7)

N：総患者数，n：該当事象を発現した患者数，*：グレード4の報告はない

※消化器症状のグレード(CTCAE ver.3.0)についてはp128をご参照ください。

電子添文「用法及び用量に関連する注意」，「重要な基本的注意」，「特定の背景を有する患者に関する注意」，「副作用」の各項も参照してください

発現時期

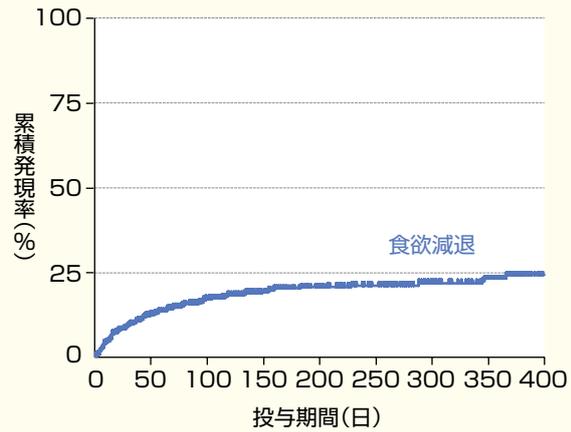
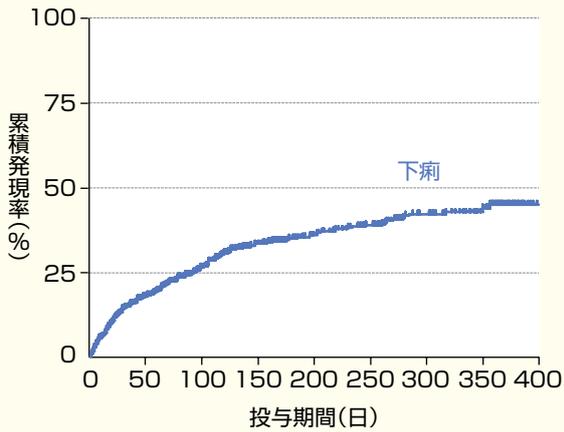
海外第Ⅲ相臨床試験

投与開始から 24 週までに下痢のほとんどが発現しました。

肝細胞癌に対する特定使用成績調査 (1,109 例)

最終的な発現頻度 (365 日時点) の 8 割に達するのに要した日数は、下痢が 202 日、食欲減退が 133 日でした。

消化器症状 (下痢, 食欲減退) の発現時期 *



* 初回発現までの期間をカプラン-マイヤー法により示した

減量・休薬・中止基準

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。

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE v3.0 に
よるグレード分類

甲状腺機能障害

- * 甲状腺機能障害は、VEGFシグナルを阻害する薬剤において共通して認められる副作用で、特に甲状腺機能低下症が多く報告されています
- * 甲状腺機能低下症の症状としては、無力感、疲労感、皮膚の乾燥、寒がり、嚥声、声枯れ、便秘、活動性の低下などがあらわれるため、不定愁訴と混同しやすいので注意してください
- * 甲状腺機能低下症を示唆する症状があらわれた場合には、甲状腺機能検査（甲状腺ホルモン、甲状腺刺激ホルモンなどの測定）を実施し、必要に応じて、ホルモン補充療法など、適切な処置を行ってください

発現状況

特定使用成績調査(1,109例)における甲状腺機能障害の副作用

副作用名	全例 n (%)	重篤 n (%)
甲状腺機能障害	5 (0.5)	0
甲状腺機能低下症	5 (0.5)	0

海外第Ⅲ相臨床試験

報告されていません。

※甲状腺機能低下のグレード(GTCAE ver.3.0)についてはp129をご参照ください。

減量・休薬・中止基準

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

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

呼吸器障害 呼吸困難, 咳, 声の変化など

- * 腎細胞癌及び肝細胞癌に対する特定使用成績調査において間質性肺炎を含む急性肺障害の発現が報告されています。急性肺障害, 間質性肺炎が疑われる症状(呼吸困難, 発熱, 咳嗽など)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してください
- * 重篤な呼吸器障害が発現した場合, 適宜投与中止や専門医による治療などを考慮してください
⇒「急性肺障害, 間質性肺炎 (p36)」も参照してください

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要
な副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覽

臨床試験における
副作用一覽

CTCAE ver.3.0に
よるグレード分類

発現状況

特定使用成績調査(1,109例)における呼吸器障害の副作用

副作用名	全例 n (%)	重篤 n (%)
呼吸器障害*	57 (5.1)	3 (0.3)
発声障害	40 (3.6)	0
咳嗽	14 (1.3)	0
呼吸困難	5 (0.5)	3 (0.3)

*同一症例中, 同一カテゴリーの副作用 (MedDRA ver. 15.1) が複数発現した場合は, 1例として集計

海外第Ⅲ相臨床試験における呼吸器障害の副作用 (安全性解析対象例)

呼吸困難による死亡例は報告されていません。

CTCAE ver.3.0	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 (%)
声の変化	17 (5.7)	0	0	2 (0.7)	0	0
呼吸困難	6 (2.0)	1 (0.3)	0	3 (1.0)	1 (0.3)	0
咳	3 (1.0)	1 (0.3)	—	2 (0.7)	0	—

N: 総患者数, n: 該当事象を発現した患者数 * : グレード5の報告はない

※肺/上気道におけるグレード(CTCAE ver.3.0)についてはp129をご参照ください。

減量・休薬・中止基準

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。

重要な基本的注意

創傷治癒遅延

- * 本剤の血管新生阻害作用に基づく創傷治癒遅延のリスクが推測されます
⇒国内外の臨床試験では、本剤投与開始前 4 週間以内に大きな手術を行った患者は除外されており、創傷治癒への影響は確認されていません
- * 手術後に術部の離開を引き起こす可能性があるため、手術時は投与を中断してください
- * 手術後の投与再開も術創及び患者の状態を十分観察した後、慎重に判断してください
- * 出血性潰瘍がみられる場合も治癒が確認されるまで休薬してください
⇒「出血 (p22)」も参照してください

発現状況

特定使用成績調査(1,109例)における創傷治癒遅延の副作用

副作用名	全例 n (%)	重篤 n (%)
創傷治癒遅延	2 (0.2)	0
治癒不良	2 (0.2)	0

海外第Ⅲ相臨床試験

報告されていません。

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q&A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE ver.3.0.1
によるシード分類

電子添文「用法及び用量に関連する注意」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「副作用」の各項も参照してください

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

**重要な
基本的注意**

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE v3.0に
よるグレード分類

警告・禁忌・特定の背景を有する患者に関する注意

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〔電子添文(9.5)参照〕

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。〔電子添文(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。〔電子添文(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。〔電子添文(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。〔電子添文(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。〔電子添文(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。

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。

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。[電子添文(17.1.1, 17.1.2)参照]
- 5.2 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

<切除不能な肝細胞癌>

- 5.3 局所療法(経皮的エタノール注入療法, ラジオ波焼灼療法, マイクロ波凝固療法, 肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法, 放射線療法等)の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- 5.4 肝細胞癌に対する切除及び局所療法後の補助化学療法における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- 5.5 肝機能障害の程度, 局所療法の適応の有無, 全身化学療法歴等について, 「電子添文(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, 「電子添文(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。

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE v3.0に
よるグレード分類

投与にあたって

患者選択における注意点

赤枠の項目は、有効性、安全性が確立されておらず、本剤の投与は推奨できません。

確認事項	① インフォームドコンセントの得られた患者	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	④ 高血圧症を有する患者	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
	② 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	⑤ 血栓塞栓症や虚血性心疾患の既往のある患者	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
	③ 妊婦または妊娠している可能性のある女性	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ	⑥ 脳転移のある患者	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ

確認事項	適正	本剤による治療は推奨できない	
① Child-Pugh 分類 (スコア)	<input type="checkbox"/> A (5, 6点)	<input type="checkbox"/> B (7～9点)	<input type="checkbox"/> C (10点以上)
② ECOG による一般状態 (PS)	<input type="checkbox"/> 0 または 1	<input type="checkbox"/> 2, 3 または 4	
③ ヘモグロビン	<input type="checkbox"/> ≥ 8.5 g/dL	<input type="checkbox"/> < 8.5 g/dL	
④ 好中球数	<input type="checkbox"/> $> 1,500/\mu\text{L}$	<input type="checkbox"/> $1,000 \sim 1,500/\mu\text{L}$	<input type="checkbox"/> $< 1,000/\mu\text{L}$
⑤ 血小板数	<input type="checkbox"/> $> 75,000/\mu\text{L}$	<input type="checkbox"/> $50,000 \sim 75,000/\mu\text{L}$	<input type="checkbox"/> $< 50,000/\mu\text{L}$
⑥ 総ビリルビン	<input type="checkbox"/> < 2.0 mg/dL	<input type="checkbox"/> $2.0 \sim 3.0$ mg/dL	<input type="checkbox"/> > 3.0 mg/dL
⑦ ALT および AST	<input type="checkbox"/> 施設基準値上限の5倍未満	<input type="checkbox"/> 施設基準値上限の5倍以上	
⑧ 腎機能障害	<input type="checkbox"/> 透析を必要としない	<input type="checkbox"/> 透析を必要とする	

参考

1) 適正使用遵守のお願い

- 本剤投与が推奨できる患者はChild-Pugh(C-P)分類Aの患者です。
- 投与前のAST, ALTが200 IU/Lを超える患者への投与は避けてください。

2) 慎重なリスクベネフィット評価のお願い

- 肝内腫瘍数が非常に多い症例、高度の門脈侵襲・腫瘍栓を有するなど、肝予備能が著しく低いと考えられる症例については、通常の肝機能検査のほかに適宜、画像による残肝容積の評価などで肝予備能の評価を十分に行った上で投与可否を決定してください。
- 投与開始時の患者の全身状態をご確認いただいた上で、投与の可否をご判断いただきますようお願いいたします。著しく全身状態の悪い患者への投与は推奨できません。

「劇症肝炎、肝不全、肝性脳症の発現について (p31)」も参照ください。

【海外第Ⅲ相臨床試験における患者登録基準】（抜粋）

選択基準

- 進行性肝細胞癌の患者 *

全身化学療法歴がなく外科的切除又は局所療法^{注)}が適用されない Child-Pugh 分類 A の肝細胞癌患者

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

注) 海外第Ⅲ相臨床試験で定義された局所療法：経皮的エタノール注入療法、ラジオ波熱凝固療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法 / 肝動脈化学塞栓療法、放射線療法など。

- 18 歳以上の患者
- Child-Pugh 分類 A の患者
- ECOG の一般状態 (ECOG PS) 2 以下 (0 ~ 2) の患者
- 肝細胞癌に対する全身抗癌療法歴のない患者
- 12 週間以上の生存が期待される患者
- 以下の検査基準を満たしている患者

アルブミン	≥ 2.8g/dL	ALT および AST	≤ 施設の正常範囲上限の 5 倍
総ビリルビン	≤ 3mg/dL	アミラーゼおよびリパーゼ	≤ 施設の正常範囲上限の 1.5 倍
血小板数	≥ 60 × 10 ⁹ /L	血清クレアチニン	≤ 施設の正常範囲上限の 1.5 倍
ヘモグロビン	≥ 8.5g/dL	PT-INR 又は PT	INR ≤ 2.3 PT ≤ 対照 + 6 秒

除外基準

- 原発巣が肝臓以外の重複癌又はその既往歴を有する患者
- 血液透析又は腹膜透析を必要とする腎不全を有する患者
- 以下のような心疾患の既往歴を有する患者
 - NYHA 分類 class III 以上のうつ血性心不全を有する患者
 - 症状を伴う冠動脈疾患を有する患者
 - βブロッカー又はジゴキシン以外の抗不整脈薬による治療を要する不整脈を有する患者
 - コントロール不良な高血圧を有する患者
- 活動性の臨床的に重篤な感染症 (CTCAE ver.3.0 におけるグレード 3 以上) を有する患者
- 転移性脳腫瘍を含む中枢神経系腫瘍を有する患者
- 組入れ前 30 日以内に臨床的に問題となる消化管出血があった患者
- 妊娠中又は授乳中の患者

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覽

臨床試験における
副作用一覽

CTCAE ver.3.0
によるグレード分類

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。[電子添文(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。[電子添文(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。
- 7.4 副作用により本剤を減量、休業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[電子添文(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に軽快するまで休業する。 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に軽快するまで休業する。 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[電子添文(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 [Ⓓ]
グレード4	グレード0～2に軽快するまで休業 [Ⓐ]	1段階下げる [Ⓓ]

- a. 30日を超える休業が必要となり、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[Ⓐ]

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に軽快するまで休業 [Ⓓ]	1段階下げる [Ⓓ]
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日を超える休業が必要となり、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。

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE v3.0に
よるグレード分類

投与にあたって

投与中に行う検査

定期的、あるいは必要に応じ下記の検査を実施してください(適正使用ガイド監修医師の推奨)

検査の種類・項目	注意する副作用など	対象	頻度・期間*													
			投与前	1W	2W	3W	4W	6W	8W	10W	12W	16W	20W	...	終了後	
肝機能**	肝機能障害	全患者	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
膵酵素	膵酵素上昇, 膵炎	全患者	○		○		○		○		○		○		○	
血球算定 (リンパ球など)	リンパ球減少など	全患者	○		○		○		○		○		○		○	
血清リン酸値	低リン酸血症	全患者	○		○		○		○		○		○		○	
血圧測定	高血圧, 高血圧 クリーゼ, 可逆 性後白質脳症	全患者	来院時 [家庭で簡易測定器による測定, 最低週1回 (できれば毎日)]													
腹部画像検査	消化管穿孔, 膵炎	腹痛を訴えた患者	適宜													
凝固パラメータ 測定	出血	ビタミンK拮抗 薬併用患者	適宜													
甲状腺機能検査 (甲状腺ホルモン, 甲状腺刺激ホル モンなど)	甲状腺機能低下症	甲状腺機能低下 を疑わせる具 体的な症状の認め られた患者	適宜													
胸部画像検査 (胸部X線, 胸部CT, 血液検査, KL-6)	急性肺障害, 間質性肺炎	間質性肺炎の疑 われる病状が認め られた患者	適宜													

注) 「海外第Ⅲ相臨床試験における各種検査の実施時期 (p89)」も参照してください

* : 肝機能検査については、投与開始から1ヵ月間は週1回、以後3ヵ月までは2週に1回、その後は1ヵ月に1回の頻度で行うことが推奨されます。

** : 肝機能に関する検査項目として、Child-Pugh分類に関連する項目(T-Bil, Alb, プロトロンビン活性値)の他に、肝機能に関わる項目(AST, ALT, LDH, ALP, γ -GTPなど)、アンモニア値のモニタリングを行うことが推奨されます。

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要
な副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q&A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE ver.3.0
によるグレード分類

参考 海外第Ⅲ相臨床試験における各種検査の実施時期

検査項目	検査頻度
バイタルサイン（血圧など）	投与前，投与開始3週目から3週間間隔，終了後
ECOG PS	投与前，投与開始6週目から6週間間隔，終了後
理学的検査（体重などの身体所見）	投与前，投与開始6週目から6週間間隔，終了後
血液学的検査（ヘモグロビン，ヘマトクリット，血小板，白血球）	投与前，投与開始6週目から6週間間隔，終了後
生化学検査（AST，ALT，ビリルビン，アルカリフォスファターゼ，尿酸，総蛋白，アルブミン，Ca，リパーゼ，アミラーゼ，LDH，グルコース，クレアチニン，BUN）	投与前，投与開始6週目から6週間間隔，終了後
12誘導心電図	投与前，終了後
胸部 X 線	投与前

その他の注意

妊娠可能な女性	妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また妊娠可能な女性に対しては、投与中及び投与中止後少なくとも2週間は有効な避妊を行うよう指導すること。
授乳中の女性	授乳しないことが望ましい。

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE v3.0に
よるグレード分類

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE v3.0に
よるグレード分類

ネクサバル錠に関するQ&A一覧

効能又は効果について

- Q 1. ネクサバルはどのような患者に使用されるのですか？
- Q 2. 切除又は局所療法が適応されない肝細胞癌患者とはどのような患者ですか？
- Q 3. どのような効果が期待されますか？
- Q 4. 肝細胞癌において局所療法との併用療法はできますか？
- Q 5. ネクサバルによる治療後の局所療法の施行は可能ですか？
- Q 6. 肝細胞癌の切除及び局所療法後の補助療法としてネクサバルの投与は可能ですか？
- Q 7. 肝細胞癌において他の抗悪性腫瘍剤と併用できますか？
- Q 8. 肝細胞癌において肝機能が低下した患者に投与できますか？

投与上注意を要する患者について

- Q 9. 授乳婦に投与できますか？
- Q 10. 小児に投与できますか？
- Q 11. 腎機能障害のある患者に投与することはできますか？
- Q 12. 透析患者に投与できますか？
- Q 13. 過量投与をした場合はどのようにすればよいですか？

副作用について

- Q 14. 血圧の変動はどの程度ですか？
- Q 15. 酵素の上昇が認められた場合には、どうすればよいですか？
- Q 16. 間質性肺疾患が疑われた場合には、どうすればよいですか？
- Q 17. 腎細胞癌と肝細胞癌で副作用の発現に違いがあるのですか？
- Q 18. 局所療法歴のある患者において、ネクサバル投与により消化管出血、腹腔内出血及び肝からの出血の発現率は高くなりますか？
- Q 19. 局所療法歴のある患者では、局所療法別（肝動脈化学塞栓療法、経皮的エタノール注入療法、ラジオ波熱凝固療法）の主な有害事象の発現率に違いはありますか？

投与方法について

- Q 20. 高齢者に用量調節の必要はありますか？
- Q 21. 肝機能障害のある患者に用量調節の必要はありますか？
- Q 22. 手術後はいつから投与可能ですか？
- Q 23. 局所療法後はいつから投与可能ですか？

服用上の注意について

- Q 24. 薬剤の吸収に食事の影響はありますか？
- Q 25. ネクサバルはどのように代謝されますか？
- Q 26. 併用に注意する薬剤について教えてください
- Q 27. 取扱い上の注意

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE ver.3.0.1
によるグレード分類

効能又は効果について

Q1 ネクサバルはどのような患者に使用されるのですか？

A1 本剤の対象となるのは切除不能な肝細胞癌の一部です。本剤の有効性・安全性の評価が行われた海外第Ⅲ相臨床試験に基づき、全身化学療法歴のない切除又は局所療法（経皮的エタノール注入療法，ラジオ波熱凝固療法，マイクロ波凝固療法，肝動脈塞栓療法 / 肝動脈化学塞栓療法，放射線療法など）が適用されない Child-Pugh 分類A* の肝細胞癌患者が推奨されます。

*「劇症肝炎，肝不全，肝性脳症の発現について (p31)」も参照ください。

Q2 切除又は局所療法が適応されない肝細胞癌患者とはどのような患者ですか？

A2 本剤の治療が推奨される投与対象は，海外第Ⅲ相臨床試験を参考として，

- ① Child-Pugh 分類A の患者で，腫瘍数は 2～3 個かつ腫瘍径 3cm 超の症例，もしくは腫瘍数が 4 個以上の患者であり，このうち，腫瘍数 2～3 個かつ腫瘍径 3cm 超の患者では，肝切除及び局所療法の有効な症例を除外すること，肝内病変であるが腫瘍径の大きさや重要血管などとの解剖学的位置関係・残肝量・肝機能より肝切除及び局所療法不能と判断されるか，肝切除及び局所療法後病理学的に癌遺残ありと判断された場合のみが対象（科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン（2009 年版）；日本肝臓学会 / 編）
- ② 肝細胞癌診断時，治療施行中に脈管浸潤や肝外転移が明らかになり，全身状態良好で肝予備能が比較的良好な Child-Pugh 分類 A の患者が治療対象 [JSH コンセンサス 2007（日本肝臓学会 肝癌診療マニュアル 2007；98-102）] となると考えられます。

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE v3.0 に
よるグレード分類

Q3 どのような効果が期待されますか？

A3 細胞増殖に関与する MAP (Mitogen-Activated Protein) キナーゼ・シグナル伝達経路の構成分子である RAF キナーゼ，ならびに VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor) などの血管新生に関与する増殖因子の受容体型キナーゼを阻害します。
 進行性肝細胞癌患者に対する海外第Ⅲ相臨床試験において，プラセボ投与群と比較しネクサバル投与群で有意な全生存期間 (OS) 及び病勢進行までの期間 (TTP) の延長が認められました。

Q4 肝細胞癌において局所療法との併用療法はできますか？

A4 肝細胞癌における局所療法 (経皮的エタノール注入療法, ラジオ波熱凝固療法, マイクロ波凝固療法, 肝動脈塞栓療法 / 肝動脈化学塞栓療法, 放射線療法など) との併用は, 現在, 臨床試験等で検討がなされていますが, 現時点では有効性, 安全性は確立していないため, 推奨できません。

Q5 ネクサバルによる治療後の局所療法の施行は可能ですか？

A5 本剤治療後の局所療法 (経皮的エタノール注入療法, ラジオ波熱凝固療法, マイクロ波凝固療法, 肝動脈塞栓療法 / 肝動脈化学塞栓療法, 放射線療法など) の施行は検討されておらず, 有効性, 安全性は確立しておりません。

Q6 肝細胞癌の切除及び局所療法後の補助療法としてネクサバルの投与は可能ですか？

A6 肝細胞癌における切除及び局所療法後の補助療法は, 有効性, 安全性は確立していないため, 推奨できません。

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要
な副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE ver.3.0に
よるグレード分類

Q7 肝細胞癌において他の抗悪性腫瘍剤と併用できますか？

A7 肝細胞癌における他の抗悪性腫瘍剤との併用は検討されておらず、有効性、安全性は確立されていないため、推奨できません。

Q8 肝細胞癌において肝機能が低下した患者に投与できますか？

A8 Child-Pugh 分類Aの患者への投与を推奨します。特定使用成績調査において Child-Pugh 分類Bは早期死亡のリスクが高く、本剤投与のベネフィットが低いことが示唆されました。

海外第Ⅲ相臨床試験では Child-Pugh 分類Aの患者を対象に行われました。また国内第Ⅰ相臨床試験は、Child-Pugh 分類A又はBの患者を対象に行われており、Child-Pugh 分類Cの患者での検討は行われていません。

肝癌診療ガイドラインや BCLC-Staging Systemでは、Child-Pugh 分類Cなどの重度の肝機能障害患者では化学療法は推奨されないと記載されています。

また、主に肝細胞癌又は肝硬変のある患者において肝不全、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、血中アンモニア値などの検査を行うとともに、意識障害などの臨床症状を十分に観察し、慎重に投与してください。

参考 Child-Pugh 分類

[各項目のポイントを加算し、その合計点で分類する。Child-Pugh A:5～6点, B:7～9点, C:10～15点]

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値 (%)	70 超	40 ～ 70	40 未満

*患者選択における注意点につきましては p84 をご参照ください。

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE v3.0に
よるグレード分類

投与上注意を要する患者について

Q9 授乳婦に投与できますか？

A9 授乳をしないことが望ましいです。

(参考)

動物試験（ラット、経口投与）で本剤の乳汁中への移行が報告されていることから、ヒトにおいても母乳へ移行する可能性が示唆されます。授乳中の投与は推奨できません。

Q10 小児に投与できますか？

A10 大部分の臨床試験では18歳未満の患者の組み入れが除外されました。したがって、小児などにおける本剤の有効性、安全性は検討されていないため、推奨できません。

Q11 腎機能障害のある患者に投与することはできますか？

A11 ネクサバールの薬物動態に及ぼす腎機能の影響を評価する海外第I相試験において、軽度の腎機能障害（ $Ccr50 \sim 80\text{mL}/\text{min}$ ）、中等度の腎機能障害（ $Ccr30 \sim <50\text{mL}/\text{min}$ ）及び、重度の腎機能障害（ $Ccr < 30\text{mL}/\text{min}$ ）を有する被験者に、ネクサバール400mgを単回経口投与した場合、腎機能低下によるネクサバールの薬物動態への影響はみられませんでした。しかし、腎機能障害患者における連日投与による副作用発現への検討は行われていないため、十分な注意が必要と考えられます。

なお、透析患者に対する有効性、安全性は確立していないため、現時点では投与は推奨できません。また、中等度の腎機能障害のある患者においては、忍容性が低いとする海外での報告があります。（下記参照）

(参考)

腎機能障害及び肝機能障害のある患者を対象とした、医師主導型海外第I相臨床試験（海外, Miller AA et al.: J Clin Oncol 27 (11) ; 1800-1805, 2009）においては、同様に薬物動態への有意な影響はみられなかったものの、薬力学的見地において忍容性が低いことから、中等度以上の腎機能障害のある患者（ $Ccr < 40\text{ mL}/\text{min}$ ）では、半量に減量して投与を開始することが推奨されています。

ただし、減量投与時の有効性に関しては確立していないので、患者の状態を勘案して忍容性があると判断された場合には、増量することも考慮してください。

Q12 透析患者に投与できますか？

A12 透析患者に対する有効性、安全性は確立していないため、推奨できません。

Q13 過量投与をした場合はどのようにすればよいですか？

A13 過量投与が疑われた場合は投与を中止し、症状に応じて適切な処置を行ってください。なお、臨床試験において、意図的もしくは偶発的な本剤の過量投与は報告されておりません。

(参考)

腎細胞癌における国内第I相臨床試験では600mg 1日2回までの用量(1日1,200mg)が、腎細胞癌における海外第I相臨床試験では800mg 1日2回までの用量(1日1,600mg)が検討されました。これらの試験において観察された主な副作用は、下痢、皮膚障害、疲労でした。

副作用について

Q14 血圧の変動はどの程度ですか？

A14 腎細胞癌に対する国内外の臨床試験では、収縮期血圧で9.1~11.0mmHg、拡張期血圧で6.9~7.4mmHgの血圧上昇が認められました。

	国内第II相臨床試験(腎細胞癌)		海外第III相臨床試験(腎細胞癌)	
	収縮期血圧 (mmHg)	拡張期血圧 (mmHg)	収縮期血圧 (mmHg)	拡張期血圧 (mmHg)
ベースライン (平均値±SD)	126.82 ± 14.43 (N=131)	77.44 ± 10.20 (N=131)	130.26 ± 17.28 (N=365)	77.89 ± 10.06 (N=365)
投与3週間後 の血圧変化 (平均値±SD)	10.95 ± 18.22 (範囲 -40.00~ +66.00) (N=128)	7.37 ± 12.49 (範囲 -36.00~ +44.00) (N=128)	9.13 ± 17.36 (範囲 -53.0~ +69.0) (N=324)	6.91 ± 10.54 (範囲 -27.5~ +40.0) (N=324)

*高血圧における注意点につきましてはp40をご参照ください。

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE v3.0に
よるグレード分類

Q15 膵酵素の上昇が認められた場合には、どうすればよいですか？

A15 ほとんどの場合、一過性かつ無症候性であり、投与を継続することができます。ただし、腹痛などの膵炎を示唆する症状が認められた場合や膵酵素の上昇が持続する場合は休薬し、血液・画像検査などを実施し注意深い観察を行う必要があります。

また、膵炎発症時には急性膵炎の診療ガイドラインなどに則した専門医による治療が必要です。

*膵酵素の上昇における注意点につきましては p70 をご参照ください。

Q16 間質性肺疾患が疑われた場合には、どうすればよいですか？

A16 まず、胸部 X 線、胸部 CT による評価を行ってください。なお、高解像度 CT (HRCT) がより推奨されます。

すりガラス状陰影や、間質性肺疾患を疑わせる他の所見が認められた場合は、速やかに本剤の投与を中止し、感染症、心不全、血栓塞栓症などの鑑別診断をすすめてください。また治療については、呼吸器専門医の指示に従い、ステロイド投与などの適切な処置を行ってください。

治療開始前に KL-6、SP-D、SP-A など、間質性肺炎マーカーを採取しておくこと診断・フォローアップに役立ちます。

*間質性肺疾患における注意点につきましては p36 をご参照ください。

Q17 腎細胞癌と肝細胞癌で副作用の発現に違いがあるのですか？

A17 現時点までに得られている情報からは、腎細胞癌と肝細胞癌で副作用のプロファイルは大きく異なるものではなく、腎細胞癌の特定使用成績調査などで報告された有害事象は肝細胞癌においても同様に注意すべきであると考えられます。

しかし、投与初期に肝機能検査値 (AST, ALT, T-Bil) が急激に悪化する症例が認められることから、投与開始後1ヵ月間は、週1回の頻度での観察・検査を推奨いたします。

また、肝細胞癌では、他の癌腫と比較して肝障害を呈している患者割合が高いことや、食道静脈瘤などからの出血が起こりやすい状態であることなど、肝細胞癌の病態に関連する有害事象についても注意が必要だと考えられます。

Q18 局所療法歴のある患者において、ネクサバル投与により消化管出血、腹腔内出血及び肝からの出血の発現率は高くなりますか？

A18 肝細胞癌に対する海外第Ⅲ相臨床試験において、ネクサバル投与により消化管出血、腹腔内出血及び肝からの出血事象の発現率が高くなる傾向は認められませんでした。

Q19 局所療法歴のある患者では、局所療法別(肝動脈化学塞栓療法、経皮的エタノール注入療法、ラジオ波熱凝固療法)の主な有害事象の発現率に違いはありますか？

A19 肝細胞癌に対する海外第Ⅲ相臨床試験において、局所療法別(肝動脈化学塞栓療法、経皮的エタノール注入療法、ラジオ波熱凝固療法)の主な有害事象の発現率は、局所療法歴なしの患者と大きく異なっていませんでした。

投与方法について

Q20 高齢者に用量調節の必要はありますか？

A20 一般に高齢者では生理機能が低下していることや副作用発現のリスク因子を有していることが多いため、高齢者に本剤を投与する際は、診察や血圧、血液学的検査、生化学検査などの検査を定期的に行い患者の状態を十分に観察しながら特に慎重に投与を行ってください。

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE v3.0に
よるグレード分類

Q21 肝機能障害のある患者に用量調節の必要はありますか？

A21 肝細胞癌患者に対する国内第Ⅰ相臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験において軽度の肝機能障害（Child-Pugh 分類A）患者と中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類B）患者における副作用の発現頻度に大きな差は見られなかったため、用量調節の必要はないと考えられます。しかし、中等度以上の肝機能障害患者では十分な検討が行われていないため、Child-Pugh 分類A の患者への投与を推奨します。

また、主に肝細胞癌又は肝硬変のある患者において肝不全、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、血中アンモニア値などの検査を行うとともに、意識障害などの臨床症状を十分に観察し、慎重に投与してください。

Q22 手術後はいつから投与可能ですか？

A22 創傷の状態を確認し、治癒していることを確認してから投与を行ってください。なお、臨床試験の際には本剤投与開始前4週間以内に大きな手術を行った症例は除外しています。

*創傷治癒遅延につきましてはp80をご参照ください。

Q23 局所療法後はいつから投与可能ですか？

A23 肝細胞癌に対する海外第Ⅲ相臨床試験において、ネクサバール投与群では299例中116例で、肝細胞癌に対する治療歴として、局所療法（肝動脈化学塞栓療法、経皮エタノール注入療法、ラジオ波熱凝固療法）が施行されています。本試験では「局所療法はベースラインにおける撮像より少なくとも4週間前までに完了」する規定となっていました。

服用上の注意について

Q24 薬剤の吸収に食事の影響はありますか？

A24 海外において健康成人を対象として本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した結果、高脂肪食を摂取直後に本剤を投与した場合、空腹時投与と比較して本剤の血漿中濃度が低下しました。高脂肪食摂取時には、食事の1時間前から食後2時間までの間を避けて本剤を服用してください。

(参考)

食事の影響（外国人における成績）

健康成人15例に、高脂肪食（約900～1,000kcal, 脂肪含量50～60%）摂取直後、中脂肪食（約700kcal, 脂肪含量30%）摂取直後及び空腹時に本剤400mgを単回経口投与した場合、中脂肪食後に投与した際のAUCは、空腹時と比較し14%増加し、高脂肪食後に投与した際は29%低下しました。

【高脂肪食】

高脂肪食とは脂肪分が多く、高エネルギーな食事のことをいいます。

（高脂肪食の例）

BLT（ベーコン&レタス&トマト）サンドイッチのセット（1,086kcal, 脂質66.0g, 脂肪含有率：54.7%）

ハンバーグとオムライスのセット（918kcal, 脂質51.7g, 脂肪含有率：50.7%）

鳥の唐揚げ、子持ちシシャモ、だし巻き卵（938kcal, 脂質59.4g, 脂肪含有率：57.0%）

※高脂肪食の例は、患者への説明用冊子「ネクサバル[®]錠を服用されている方へ」にも記載していますので、併せてご参照ください。

Q25 ネクサバルはどのように代謝されますか？

A25 本剤は主としてCYP3A4*とUGT1A9*によって代謝されます。これらの酵素の活性に影響をおよぼす薬剤との併用には注意してください。

* CYP3A4：肝代謝酵素チトクローム P450 3A4,

UGT1A9：グルクロン酸転移酵素 1A9

*「Q&A：Q26. 併用に注意する薬剤について教えてください(p102)」をご参照ください。

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q
&
A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE v3.0に
よるグレード分類

Q26 併用に注意する薬剤について教えてください

A26 併用に注意する薬剤

併用する薬剤名等	影響される薬剤	併用による影響の内容
イリノテカン	イリノテカン (及びその活性代謝物 SN-38)	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
ドキシソルピシン	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
ドセタキセル	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
パクリタキセル / カルボプラチン	ネクサバル パクリタキセル (及びその活性代謝物 6-OH パクリタキセル)	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
カペシタビン	カペシタビン (及びその活性代謝物 フルオロウラシル)	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
CYP3A4 誘導薬 (リファンピシン, フェノバルビタール, フェニトイン, カルバマゼピン, デキサメタゾン等) 及び セイヨウオトギリソウ (セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品	ネクサバル	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。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
ワルファリン	不明	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。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。
フラジオマイシン (経口剤: 国内未発売)	ネクサバル	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。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。

他の抗悪性腫瘍剤との併用については、有効性及び安全性は確立していません

※ワルファリンとの併用について

ネクサバルは出血リスクを上昇させる可能性がありますので、ワルファリンを併用する際は、凝固パラメータを定期的に測定し、適宜ワルファリンの用量を調節するなどの対応が望まれます。
⇒「出血 (p22)」も参照してください。

Q27 取扱い上の注意

A27 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りますので、湿気を避けて保存してください。

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q
&
A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE v3.0に
よるグレード分類

特定使用成績調査における副作用一覧

1. 副作用発現状況

特定使用成績調査において、副作用は、安全性解析対象症例 1,109 例のうち 1,000 例 (3,394 件) に認められ、副作用発現症例率は、90.2%でした。

項目	特定使用成績調査
調査施設数(安全性解析対象症例に対する)	459
安全性解析対象症例数	1,109
副作用の発現症例数	1,000
副作用の発現件数	3,394
副作用の発現症例率(%)	90.2%

● 調査対象症例

- (1) 既納入施設においては、承認日(2009年5月20日)から3ヵ月までの間に処方された全症例
- (2) 新規納入施設(承認後6ヵ月以内に新規納入が完了した施設)においては、納入から2ヵ月までの間に処方された全症例

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q&A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE ver.3.0.1
による副作用分類

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

**特定使用成績調査
における副作用一覧**

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE v3.0に
よるグレード分類

特定使用成績調査における副作用一覧

2. 特定使用成績調査において発現した全副作用

MedDRA ver. 15.1	合計 n(%)	重篤 n(%)	MedDRA ver. 15.1	合計 n(%)	重篤 n(%)
総症例	1,000 (90.2)	391 (35.3)	食欲不振	166 (15.0)	27 (2.4)
感染症および寄生虫症	39 (3.5)	23 (2.1)	低リン酸血症	34 (3.1)	4 (0.4)
肝膿瘍	5 (0.5)	4 (0.4)	低アルブミン血症	12 (1.1)	0
肺炎	4 (0.4)	3 (0.3)	高アミラーゼ血症	11 (1.0)	1 (0.1)
気管支炎	1 (0.1)	0	高アンモニア血症	10 (0.9)	2 (0.2)
感染性腸炎	3 (0.3)	1 (0.1)	脱水	3 (0.3)	0
胃腸炎	2 (0.2)	0	高カリウム血症	7 (0.6)	1 (0.1)
感染	1 (0.1)	1 (0.1)	低ナトリウム血症	6 (0.5)	1 (0.1)
食道カンジダ症	1 (0.1)	0	高尿酸血症	2 (0.2)	1 (0.1)
敗血症	2 (0.2)	2 (0.2)	糖尿病	1 (0.1)	0
足部白癬	2 (0.2)	0	低マグネシウム血症	1 (0.1)	0
肛門膿瘍	2 (0.2)	2 (0.2)	腫瘍崩壊症候群	2 (0.2)	2 (0.2)
細菌感染	2 (0.2)	1 (0.1)	高リパーゼ血症	2 (0.2)	0
感染性皮膚膿腫	1 (0.1)	0	電解質失調	1 (0.1)	1 (0.1)
感染性胸水	2 (0.2)	2 (0.2)	痛風	1 (0.1)	0
化膿性胆管炎	1 (0.1)	1 (0.1)	低血糖症	1 (0.1)	0
憩室炎	1 (0.1)	1 (0.1)	低カリウム血症	1 (0.1)	0
喉頭蓋炎	1 (0.1)	0	代謝性アシドーシス	1 (0.1)	1 (0.1)
毛包炎	1 (0.1)	0	テタニー	1 (0.1)	1 (0.1)
帯状疱疹	1 (0.1)	0	精神障害	10 (0.9)	4 (0.4)
鼻咽頭炎	1 (0.1)	0	不眠症	4 (0.4)	0
壊死性筋膜炎	1 (0.1)	1 (0.1)	神経症	2 (0.2)	1 (0.1)
中耳炎	1 (0.1)	0	自殺既遂	1 (0.1)	1 (0.1)
腹膜膿瘍	1 (0.1)	1 (0.1)	譫妄	1 (0.1)	1 (0.1)
腹膜炎	1 (0.1)	1 (0.1)	うつ病	1 (0.1)	1 (0.1)
咽頭炎	1 (0.1)	0	異常行動	1 (0.1)	0
肺結核	1 (0.1)	1 (0.1)	神経系障害	94 (8.5)	59 (5.3)
膿疱性皮疹	1 (0.1)	1 (0.1)	肝性脳症	37 (3.3)	37 (3.3)
扁桃炎	1 (0.1)	0	頭痛	11 (1.0)	1 (0.1)
細菌性胃腸炎	1 (0.1)	0	浮動性めまい	12 (1.1)	0
細菌性腹膜炎	1 (0.1)	1 (0.1)	味覚異常	11 (1.0)	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)	14 (1.3)	10 (0.9)	脳出血	5 (0.5)	5 (0.5)
肝の悪性新生物	3 (0.3)	3 (0.3)	意識変容状態	3 (0.3)	2 (0.2)
腫瘍出血	3 (0.3)	3 (0.3)	脳症	3 (0.3)	3 (0.3)
肝癌破裂	2 (0.2)	2 (0.2)	感覚鈍麻	1 (0.1)	0
腫瘍壊死	1 (0.1)	0	脳梗塞	2 (0.2)	2 (0.2)
癌疼痛	2 (0.2)	0	末梢性ニューロパチー	1 (0.1)	1 (0.1)
骨転移	1 (0.1)	1 (0.1)	錯感覚	1 (0.1)	0
肺転移	1 (0.1)	1 (0.1)	脳幹梗塞	1 (0.1)	1 (0.1)
腫瘍疼痛	1 (0.1)	0	小脳梗塞	1 (0.1)	1 (0.1)
腫瘍破裂	1 (0.1)	1 (0.1)	肝性昏睡	1 (0.1)	1 (0.1)
血液およびリンパ系障害	36 (3.2)	20 (1.8)	痙攣	1 (0.1)	1 (0.1)
貧血	28 (2.5)	14 (1.3)	認知症	1 (0.1)	1 (0.1)
播種性血管内凝固	3 (0.3)	3 (0.3)	単麻痺	1 (0.1)	1 (0.1)
血小板減少症	2 (0.2)	1 (0.1)	神経系障害	1 (0.1)	1 (0.1)
好中球減少症	1 (0.1)	0	鎮静	1 (0.1)	0
汎血球減少症	2 (0.2)	2 (0.2)	一過性脳虚血発作	1 (0.1)	1 (0.1)
赤血球減少症	1 (0.1)	0	顔面不全麻痺	1 (0.1)	0
骨髓機能不全	1 (0.1)	1 (0.1)	代謝性脳症	1 (0.1)	1 (0.1)
内分泌障害	5 (0.5)	0	眼障害	5 (0.5)	1 (0.1)
甲状腺機能低下症	5 (0.5)	0	結膜炎	1 (0.1)	0
代謝および栄養障害	226 (20.4)	42 (3.8)	結膜出血	1 (0.1)	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、禁忌を含む注意事項等情報の詳細につきましては最新の電子添文をご参照ください。

MedDRA ver. 15.1	合計 n(%)	重篤 n(%)
眼乾燥	1 (0.1)	0
眼瞼浮腫	1 (0.1)	0
角膜出血	1 (0.1)	1 (0.1)
耳および迷路障害	3 (0.3)	1 (0.1)
耳不快感	2 (0.2)	0
片耳難聴	1 (0.1)	1 (0.1)
心臓障害	20 (1.8)	13 (1.2)
心不全	5 (0.5)	5 (0.5)
動悸	3 (0.3)	0
心房細動	3 (0.3)	0
うっ血性心不全	2 (0.2)	2 (0.2)
急性心筋梗塞	1 (0.1)	1 (0.1)
狭心症	1 (0.1)	1 (0.1)
不整脈	1 (0.1)	1 (0.1)
上室性不整脈	1 (0.1)	0
プリンツメタル狭心症	1 (0.1)	1 (0.1)
洞性徐脈	1 (0.1)	1 (0.1)
上室性頻脈	1 (0.1)	1 (0.1)
血管障害	235 (21.2)	6 (0.5)
高血圧	234 (21.1)	4 (0.4)
潮紅	1 (0.1)	0
循環虚脱	1 (0.1)	1 (0.1)
ほてり	1 (0.1)	0
末梢動脈血栓症	1 (0.1)	1 (0.1)
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	93 (8.4)	22 (2.0)
発声障害	40 (3.6)	0
咳嗽	14 (1.3)	0
鼻出血	8 (0.7)	0
呼吸困難	5 (0.5)	3 (0.3)
喀血	6 (0.5)	6 (0.5)
間質性肺疾患	5 (0.5)	5 (0.5)
胸水	5 (0.5)	1 (0.1)
口腔咽頭痛	2 (0.2)	0
しゃっくり	3 (0.3)	0
上気道の炎症	4 (0.4)	0
鼻閉	1 (0.1)	0
喘息	2 (0.2)	2 (0.2)
肺障害	2 (0.2)	2 (0.2)
肺気腫	1 (0.1)	0
喉頭潰瘍	1 (0.1)	0
胸腔内出血	1 (0.1)	1 (0.1)
胸膜炎	1 (0.1)	0
気胸	1 (0.1)	1 (0.1)
湿性咳嗽	1 (0.1)	0
肺水腫	1 (0.1)	1 (0.1)
呼吸停止	1 (0.1)	1 (0.1)
アレルギー性鼻炎	1 (0.1)	0
喀痰増加	1 (0.1)	0
口腔咽頭不快感	1 (0.1)	0
胃腸障害	434 (39.1)	109 (9.8)
下痢	278 (25.1)	20 (1.8)
悪心	40 (3.6)	2 (0.2)
腹水	56 (5.0)	16 (1.4)
口内炎	44 (4.0)	0
嘔吐	20 (1.8)	2 (0.2)
腹痛	11 (1.0)	1 (0.1)
上腹部痛	8 (0.7)	1 (0.1)
便秘	12 (1.1)	1 (0.1)
胃腸出血	14 (1.3)	14 (1.3)

MedDRA ver. 15.1	合計 n(%)	重篤 n(%)
メレナ	12 (1.1)	12 (1.1)
食道静脈瘤出血	9 (0.8)	9 (0.8)
胃潰瘍	7 (0.6)	7 (0.6)
歯肉出血	4 (0.4)	0
口唇炎	5 (0.5)	1 (0.1)
舌痛	3 (0.3)	0
腹部膨満	4 (0.4)	0
消化不良	2 (0.2)	0
胃出血	3 (0.3)	3 (0.3)
脾炎	4 (0.4)	4 (0.4)
口腔内痛	2 (0.2)	0
上部消化管出血	3 (0.3)	3 (0.3)
十二指腸潰瘍	3 (0.3)	3 (0.3)
嚥下障害	1 (0.1)	0
出血性胃潰瘍	3 (0.3)	3 (0.3)
胃炎	3 (0.3)	0
歯肉痛	2 (0.2)	0
舌炎	1 (0.1)	0
口の錯感覚	2 (0.2)	0
血性腹水	3 (0.3)	3 (0.3)
腹腔内出血	2 (0.2)	2 (0.2)
腹部不快感	2 (0.2)	0
腸炎	2 (0.2)	2 (0.2)
胃食道逆流性疾患	1 (0.1)	0
下部消化管出血	2 (0.2)	2 (0.2)
痔出血	2 (0.2)	1 (0.1)
口腔障害	1 (0.1)	1 (0.1)
虚血性大腸炎	1 (0.1)	1 (0.1)
出血性十二指腸潰瘍	1 (0.1)	1 (0.1)
十二指腸炎	1 (0.1)	0
びらん性胃炎	1 (0.1)	0
消化管穿孔	1 (0.1)	1 (0.1)
イレウス	1 (0.1)	1 (0.1)
過敏性腸症候群	1 (0.1)	0
マロリー・ワイス症候群	1 (0.1)	1 (0.1)
口腔内出血	1 (0.1)	0
食道出血	1 (0.1)	1 (0.1)
消化性潰瘍	1 (0.1)	1 (0.1)
直腸潰瘍	1 (0.1)	1 (0.1)
口唇障害	1 (0.1)	1 (0.1)
頬粘膜のあれ	1 (0.1)	0
肛門出血	1 (0.1)	1 (0.1)
嚥下不能	1 (0.1)	1 (0.1)
肛門の炎症	1 (0.1)	0
胃前庭部毛細血管拡張症	1 (0.1)	1 (0.1)
消化管運動過剰	1 (0.1)	0
大腸出血	1 (0.1)	1 (0.1)
胃十二指腸出血	1 (0.1)	1 (0.1)
出血性小腸潰瘍	1 (0.1)	1 (0.1)
腹腔動脈血栓	1 (0.1)	1 (0.1)
便秘不規則	1 (0.1)	0
肛門そう痒症	1 (0.1)	0
肝胆道系障害	213 (19.2)	109 (9.8)
肝機能異常	160 (14.4)	69 (6.2)
肝障害	36 (3.2)	30 (2.7)
黄疸	21 (1.9)	11 (1.0)
肝不全	5 (0.5)	5 (0.5)
高ビリルビン血症	3 (0.3)	0
胆管炎	3 (0.3)	1 (0.1)

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覽

臨床試験における
副作用一覽

CTCAE ver. 3.0に
よるグレード分類

特定使用成績調査における副作用一覧

MedDRA ver. 15.1	合計 n(%)	重篤 n(%)
肝臓痛	1 (0.1)	0
血性胆汁	2 (0.2)	2 (0.2)
急性胆嚢炎	1 (0.1)	1 (0.1)
胆汁うっ滞	1 (0.1)	1 (0.1)
門脈圧亢進症	1 (0.1)	1 (0.1)
薬物性肝障害	1 (0.1)	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	708 (63.8)	68 (6.1)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	570 (51.4)	36 (3.2)
発疹	178 (16.1)	12 (1.1)
脱毛症	116 (10.5)	0
そう痒症	22 (2.0)	0
多形紅斑	24 (2.2)	24 (2.2)
皮膚乾燥	1 (0.1)	0
紅斑	11 (1.0)	0
湿疹	9 (0.8)	0
多汗症	1 (0.1)	0
水疱	1 (0.1)	0
薬疹	4 (0.4)	2 (0.2)
皮膚炎	1 (0.1)	0
過角化	1 (0.1)	0
皮膚剥脱	1 (0.1)	0
皮膚潰瘍	1 (0.1)	0
皮下出血	2 (0.2)	0
皮膚びらん	2 (0.2)	0
顔面腫脹	2 (0.2)	0
稗粒腫	1 (0.1)	0
紅斑性皮疹	1 (0.1)	1 (0.1)
スティーブンス・ジョンソン症候群	1 (0.1)	1 (0.1)
蕁麻疹	1 (0.1)	0
筋骨格系および結合組織障害	23 (2.1)	4 (0.4)
筋痙縮	4 (0.4)	0
背部痛	9 (0.8)	2 (0.2)
四肢痛	2 (0.2)	0
関節痛	3 (0.3)	0
筋骨格痛	1 (0.1)	0
筋肉痛	1 (0.1)	0
頸部痛	2 (0.2)	0
筋力低下	2 (0.2)	1 (0.1)
関節硬直	1 (0.1)	0
横紋筋融解症	1 (0.1)	1 (0.1)
筋骨格硬直	1 (0.1)	0
腎および尿路障害	26 (2.3)	13 (1.2)
腎機能障害	9 (0.8)	3 (0.3)
腎不全	5 (0.5)	5 (0.5)
急性腎不全	3 (0.3)	3 (0.3)
血尿	2 (0.2)	0
頻尿	1 (0.1)	0
腎障害	2 (0.2)	1 (0.1)
排尿困難	1 (0.1)	0
失禁	1 (0.1)	0
蛋白尿	1 (0.1)	0
糖尿病性腎症	1 (0.1)	1 (0.1)
生殖系および乳房障害	8 (0.7)	2 (0.2)
性器びらん	3 (0.3)	2 (0.2)
女性化乳房	1 (0.1)	0

MedDRA ver. 15.1	合計 n(%)	重篤 n(%)
乳頭痛	1 (0.1)	0
陰嚢潰瘍	2 (0.2)	0
腔出血	1 (0.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	217 (19.6)	31 (2.8)
発熱	83 (7.5)	16 (1.4)
疲労	38 (3.4)	2 (0.2)
倦怠感	69 (6.2)	9 (0.8)
無力症	3 (0.3)	1 (0.1)
末梢性浮腫	13 (1.2)	1 (0.1)
浮腫	11 (1.0)	1 (0.1)
悪寒	1 (0.1)	0
胸痛	2 (0.2)	0
疼痛	3 (0.3)	0
全身健康状態低下	1 (0.1)	1 (0.1)
胸部不快感	2 (0.2)	0
顔面浮腫	2 (0.2)	1 (0.1)
治癒不良	2 (0.2)	0
死亡	1 (0.1)	1 (0.1)
異常感	1 (0.1)	0
酩酊感	1 (0.1)	0
歩行障害	1 (0.1)	0
高熱	1 (0.1)	0
粘膜障害	1 (0.1)	0
随伴疾患進行	1 (0.1)	0
腎疾患による浮腫	1 (0.1)	0
穿刺部位出血	1 (0.1)	0
炎症	1 (0.1)	0
粘膜出血	1 (0.1)	0
臨床検査	283 (25.5)	51 (4.6)
血小板数減少	106 (9.6)	23 (2.1)
アミラーゼ増加	54 (4.9)	0
リパーゼ増加	47 (4.2)	0
体重減少	10 (0.9)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	21 (1.9)	4 (0.4)
血中ビリルビン増加	23 (2.1)	7 (0.6)
C-反応性蛋白増加	21 (1.9)	5 (0.5)
肝機能検査異常	21 (1.9)	0
白血球数減少	21 (1.9)	5 (0.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11 (1.0)	2 (0.2)
ヘモグロビン減少	10 (0.9)	4 (0.4)
腓酵素増加	9 (0.8)	0
血中アルブミン減少	8 (0.7)	2 (0.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	8 (0.7)	1 (0.1)
好中球数減少	6 (0.5)	1 (0.1)
アンモニア増加	6 (0.5)	1 (0.1)
抱合ビリルビン増加	5 (0.5)	2 (0.2)
血圧上昇	6 (0.5)	1 (0.1)
白血球数増加	6 (0.5)	1 (0.1)
好酸球数増加	5 (0.5)	0
血中クレアチニン増加	3 (0.3)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	4 (0.4)	0
血圧低下	3 (0.3)	2 (0.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (0.3)	0
リンパ球数減少	3 (0.3)	0
尿蛋白	3 (0.3)	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、禁忌を含む注意事項等情報の詳細につきましては最新の電子添文をご参照ください。

MedDRA ver. 15.1	合計 n(%)	重篤 n(%)
血中リン減少	3 (0.3)	0
トランスアミナーゼ上昇	3 (0.3)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.1)	0
血中ブドウ糖増加	2 (0.2)	0
血中カリウム増加	2 (0.2)	0
血中尿酸増加	2 (0.2)	0
ヘマトクリット減少	1 (0.1)	0
プロトロンビン量減少	2 (0.2)	0
赤血球数減少	2 (0.2)	1 (0.1)
体重増加	2 (0.2)	0
尿中蛋白陽性	2 (0.2)	1 (0.1)
肝酵素上昇	2 (0.2)	0
血球数異常	2 (0.2)	0
血中カリウム減少	1 (0.1)	0
血中ナトリウム減少	1 (0.1)	0
血中尿素増加	1 (0.1)	0
白血球百分率数異常	1 (0.1)	0
尿中血陽性	1 (0.1)	0
好中球数増加	1 (0.1)	0
杆状核好中球百分率増加	1 (0.1)	0
QOL低下	1 (0.1)	0
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (0.1)	0
傷害, 中毒および処置合併症	5 (0.5)	4 (0.4)
眼窩周囲血腫	1 (0.1)	1 (0.1)
放射線性肺臓炎	1 (0.1)	1 (0.1)
硬膜下血腫	1 (0.1)	1 (0.1)
処置後出血	1 (0.1)	1 (0.1)
創傷出血	1 (0.1)	0

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE ver.3.0に
よるグレード分類

特定使用成績調査における副作用一覧

3. 副作用による死亡理由の内訳 (副作用による死亡 : 39 例)

副作用による死亡例は39例(転帰死亡と報告された事象は54件)でした。

副作用名	件数
肝機能異常	6
肝性脳症	3
肝不全	3
間質性肺疾患	3
心不全	2
肝の悪性新生物	2
黄疸	2
食道静脈瘤出血	2
腎不全	2
急性心筋梗塞	1
貧血	1
腹水	1
血圧低下	1
血圧上昇	1
脳出血	1
化膿性胆管炎	1
胆汁うっ滞	1
循環虚脱	1
自殺既遂	1

副作用名	件数
死亡	1
播種性血管内凝固	1
消化管穿孔	1
肝膿瘍	1
肝障害	1
肺障害	1
四肢痛	1
腹膜炎	1
肺炎	1
肺水腫	1
急性腎不全	1
呼吸停止	1
全身健康状態低下	1
腫瘍出血	1
腹腔内出血	1
代謝性脳症	1
腹腔動脈血栓	1
感染性胸水	1
末梢動脈血栓症	1

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要
な副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q&A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE ver.3.0
による副作用分類

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

**特定使用成績調査
における副作用一覧**

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE v3.0に
よるグレード分類

臨床試験における副作用一覧

1. 肝細胞癌患者に対する海外第Ⅲ相臨床試験(SHARP[※])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、ネクサバル群に生じた副作用は79.5% (236/297例)、その内グレード3以上の副作用は36.0% (107例) に認められました。

	ネクサバル	プラセボ
安全性解析例数	297	302
副作用発現例数 (代謝/臨床検査値含む) (%)	236 (79.5)	158 (52.3)
グレード3以上の副作用例数 (%)	107 (36.0)	51 (16.9)

CTCAE ver.3.0 カテゴリー/用語	ネクサバル(N=297)				プラセボ(N=302)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
アレルギー/免疫	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
聴覚器/耳	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
聴力(聴力障害評価プログラムなし)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	—
聴覚器/耳-その他	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳鳴	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	—
血液/骨髄	20 (6.7)	6 (2.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	10 (3.3)	6 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン	13 (4.4)	4 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板	5 (1.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球	3 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液-その他	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不整脈	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
上室性不整脈-洞性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上室性不整脈-心房細動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不整脈-その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心悸亢進	1 (0.3)	—	—	—	0 (0.0)	—	—	—
心室性不整脈-心室細動*	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
心臓全般	21 (7.1)	7 (2.4)	1 (0.3)	0 (0.0)	6 (2.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	15 (5.1)	5 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血圧	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓虚血/心筋梗塞	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
左室拡張機能不全	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心膜炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
凝固	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
INR	1 (0.3)	1 (0.3)	—	—	0 (0.0)	0 (0.0)	—	—

青字：いずれかの投与群でグレード3以上の副作用が1%以上の患者で発現

—：グレードの定義なし

※ SHARP：Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol Trial
欧米及びオセアニアにおいて、進行性肝細胞癌の患者を対象に実施された第Ⅲ相臨床試験です。

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、禁忌を含む注意事項等情報の詳細につきましては最新の電子添文をご参照ください。

CTCAE ver.3.0 カテゴリー / 用語	ネクサバル (N=297)				プラセボ (N=302)			
	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(%)
全身症状	83 (27.9)	13 (4.4)	3 (1.0)	0 (0.0)	54 (17.9)	10 (3.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
疲労	64 (21.5)	9 (3.0)	2 (0.7)	—	47 (15.6)	10 (3.3)	1 (0.3)	—
体重減少	28 (9.4)	5 (1.7)	—	—	2 (0.7)	0 (0.0)	—	—
発汗	8 (2.7)	—	—	—	5 (1.7)	—	—	—
不眠	5 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	5 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	—
発熱(G3以上の好中球減少なし)	6 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪寒戦慄	4 (1.3)	0 (0.0)	—	—	1 (0.3)	0 (0.0)	—	—
全身症状—その他	2 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	—
死亡	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
CTCAE用語に該当しない死亡—疾患の増悪—細分類不能*	0 (0.0)	—	—	0 (0.0)	1 (0.3)	—	—	1 (0.3)
皮膚科/皮膚	135 (45.5)	29 (9.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	68 (22.5)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮疹	47 (15.8)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	34 (11.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手足の皮膚反応	63 (21.2)	23 (7.7)	—	—	8 (2.6)	1 (0.3)	—	—
掻痒症	25 (8.4)	0 (0.0)	—	—	22 (7.3)	1 (0.3)	—	—
脱毛	41 (13.8)	—	—	—	5 (1.7)	—	—	—
皮膚乾燥	24 (8.1)	0 (0.0)	—	—	12 (4.0)	0 (0.0)	—	—
皮膚科—その他	16 (5.4)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
潮紅	6 (2.0)	—	—	—	1 (0.3)	—	—	—
ざ瘡	4 (1.3)	0 (0.0)	—	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	—	0 (0.0)
爪の変化	2 (0.7)	0 (0.0)	—	—	1 (0.3)	0 (0.0)	—	—
多形紅斑	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
潰瘍	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
色素沈着	0 (0.0)	—	—	—	2 (0.7)	—	—	—
出血斑	1 (0.3)	—	—	—	0 (0.0)	—	—	—
硬結	1 (0.3)	1 (0.3)	—	—	0 (0.0)	0 (0.0)	—	—
毛細血管拡張症	1 (0.3)	0 (0.0)	—	—	0 (0.0)	0 (0.0)	—	—
内分泌	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌—その他	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

青字：いずれかの投与群でグレード3以上の副作用が1%以上の患者で発現

—：グレードの定義なし

注) CTCAE ver.3.0 の日本語訳は、日本癌治療学会誌 (International Journal of Clinical Oncology vol.9, Suppl1: 1-82, 2004) に基づいています。

* グレード5 (死亡) の「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。

* グレード5 (死亡) の「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。

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、禁忌を含む注意事項等情報の詳細につきましては最新の電子添文をご参照ください。

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覽

臨床試験における
副作用一覽

CTCAE ver.3.0
によるグレード分類

臨床試験における副作用一覧

海外第Ⅲ相臨床試験(SHARP)における全副作用(続き)

CTCAE ver.3.0 カテゴリー/用語	ネクサバル(N=297)				プラセボ(N=302)			
	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(%)
消化管	164 (55.2)	33 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	74 (24.5)	13 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	116 (39.1)	25 (8.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	34 (11.3)	5 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	33 (11.1)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	23 (7.6)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲不振	41 (13.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (3.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	15 (5.1)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (2.6)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
粘膜炎(診察所見)－口腔	12 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (2.6)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
－食道	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
粘膜炎(機能/症状)－口腔	11 (3.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
－咽頭	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内乾燥	7 (2.4)	1 (0.3)	－	－	7 (2.3)	0 (0.0)	－	－
便秘	5 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚変化	7 (2.4)	－	－	－	4 (1.3)	－	－	－
消化管－その他	4 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼓腸放屁	4 (1.3)	－	－	－	2 (0.7)	－	－	－
胸やけ	4 (1.3)	0 (0.0)	－	－	1 (0.3)	0 (0.0)	－	－
腹水(非悪性)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
脱水	4 (1.3)	4 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嚥下障害	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部膨満	1 (0.3)	0 (0.0)	－	－	1 (0.3)	0 (0.0)	－	－
痔核	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
吸収不良	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
直腸炎	1 (0.3)	0 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管潰瘍－胃	1 (0.3)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血	21 (7.1)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.7)	11 (3.6)	2 (0.7)	1 (0.3)	2 (0.7)
肺出血－鼻腔	9 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
－肺	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管出血－口腔*	4 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
－静脈瘤(食道)*	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
－胃	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
－直腸	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
－上部消化管－細分類不能	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
－腹部－細分類不能*	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
－腹腔*	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
点状出血	1 (0.3)	1 (0.3)	－	－	2 (0.7)	0 (0.0)	－	－
中枢神経出血	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
血腫	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

青字：いずれかの投与群でグレード3以上の副作用が1%以上の患者で発現

－：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。
- * グレード5(死亡)の「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。
- * グレード5(死亡)の「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。

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、禁忌を含む注意事項等情報の詳細につきましては最新の電子添文をご参照ください。

CTCAE ver.3.0 カテゴリー / 用語	ネクサバル (N=297)				プラセボ (N=302)			
	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(%)
肝胆膵	5 (1.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆膵-その他	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆嚢炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膵炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染	12 (4.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
感染-肺(肺炎)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
-気管支	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
-粘膜	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
-頸部-細分類不能	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
-口腔-歯肉(歯肉炎)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
-陰茎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
-皮膚(蜂巣炎)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染-その他	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性大腸炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
GO-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 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
-結膜	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
-鼻	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
-口腔-歯肉(歯肉炎)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球数不明の感染-肺(肺 炎)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
-口腔-歯肉(歯肉炎)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ管	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫:四肢	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝/臨床検査値	19 (6.4)	12 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (3.3)	6 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
AST	5 (1.7)	5 (1.7)	0 (0.0)	-	4 (1.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	-
ビリルビン	6 (2.0)	5 (1.7)	0 (0.0)	-	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	-
リパーゼ	4 (1.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	-	3 (1.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	-
ALT	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	-	3 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	-
クレアチニン	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カルシウム血症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
アルカリフォスファターゼ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
アミラーゼ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	-
CPK	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高尿酸血症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低マグネシウム血症	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低リン酸血症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝/検査-その他	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

青字：いずれかの投与群でグレード3以上の副作用が1%以上の患者で発現

-：グレードの定義なし

注)CTCAE ver.3.0の日本語訳は、日本癌治療学会誌(International Journal of Clinical Oncology vol.9, Suppl1: 1-82, 2004)に基づいています。

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、禁忌を含む注意事項等情報の詳細につきましては最新の電子添文をご参照ください。

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覽

臨床試験における
副作用一覽

CTCAE ver.3.0に
よるグレード分類

臨床試験における副作用一覧

海外第Ⅲ相臨床試験(SHARP)における全副作用(続き)

CTCAE ver.3.0 カテゴリー/用語	ネクサバル(N=297)				プラセボ(N=302)			
	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(%)
筋骨格/軟部組織	15 (5.1)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格-その他	12 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋脱力(非神経性)-全身	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
軟部組織壊死-下肢	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経	21 (7.1)	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	16 (5.3)	5 (1.7)	1 (0.3)	0 (0.0)
神経障害:感覚性	7 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
めまい	7 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	—
傾眠	2 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
中枢神経虚血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
神経障害:運動性	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経-その他	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痙攣	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
失神	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
錯乱	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脳症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
不随意運動	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
振戦	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	—
眼球/視覚	4 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
かすみ目	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	—
眼球乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	—	—	2 (0.7)	0 (0.0)	—	—
眼球-その他	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
羞明	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	—
網膜剥離	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	—
疼痛	69 (23.2)	9 (3.0)	0 (0.0)	—	33 (10.9)	2 (0.7)	0 (0.0)	—
疼痛-腹部-細分類不能	24 (8.1)	6 (2.0)	0 (0.0)	—	9 (3.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	—
-頭部/頭痛	13 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	8 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	—
-胃	10 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	7 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	—
-筋肉	7 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	9 (3.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	—
-関節	5 (1.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	—	4 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	—
-四肢	4 (1.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	—	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	—
-背部	3 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	—	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	—
-骨	3 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	—	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	—
-その他	4 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	—
-肝	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	—
-口腔	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	—
-咽喉/咽頭/喉頭	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	—
-胸部/胸郭-細分類不能	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	—
-喉頭	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	—
-肛門	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	—	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	—

青字：いずれかの投与群でグレード3以上の副作用が1%以上の患者で発現

—：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、禁忌を含む注意事項等情報の詳細につきましては最新の電子添文をご参照ください。

CTCAE ver.3.0 カテゴリー/用語	ネクサバル(N=297)				プラセボ(N=302)			
	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(%)
疼痛－心臓	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	－	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	－
－胸壁	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	－	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	－
－顔面	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	－	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	－
－頸部	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	－	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	－
－神経痛/末梢神経	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	－	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	－
－口腔－歯肉	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	－	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	－
－頭皮	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	－	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	－
－皮膚	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	－	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	－
－尿道	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	－	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	－
肺/上気道	28 (9.4)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (3.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
声の変化	17 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	6 (2.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳	3 (1.0)	1 (0.3)	－	－	2 (0.7)	0 (0.0)	－	－
肺－その他	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
吃逆	1 (0.3)	0 (0.0)	－	－	1 (0.3)	0 (0.0)	－	－
腎/泌尿生殖器	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻尿	1 (0.3)	0 (0.0)	－	－	0 (0.0)	0 (0.0)	－	－
腎不全*	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎－その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
泌尿生殖器閉塞－尿管	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
性/生殖機能	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
女性化乳房	1 (0.3)	0 (0.0)	－	－	0 (0.0)	0 (0.0)	－	－
乳頭/乳輪	1 (0.3)	0 (0.0)	－	－	0 (0.0)	0 (0.0)	－	－
症候群	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感冒様症候群	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管	5 (1.7)	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.0)
血栓症/血栓/塞栓症*	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)
内臓動脈虚血*	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
動脈損傷－下肢	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管－その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢動脈虚血	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
静脈炎	1 (0.3)	－	－	－	0 (0.0)	－	－	－
その他	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	2 (0.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

－：グレードの定義なし

注)CTCAE ver.3.0 の日本語訳は、日本癌治療学会誌(International Journal of Clinical Oncology vol.9, Suppl1: 1-82, 2004)に基づいています。

- * 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、プラセボ群で1例報告されました。ネクサバル群の1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。プラセボ群の1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。
- * グレード5(死亡)の「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。

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、禁忌を含む注意事項等情報の詳細につきましては最新の電子添文をご参照ください。

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覽

臨床試験における
副作用一覽

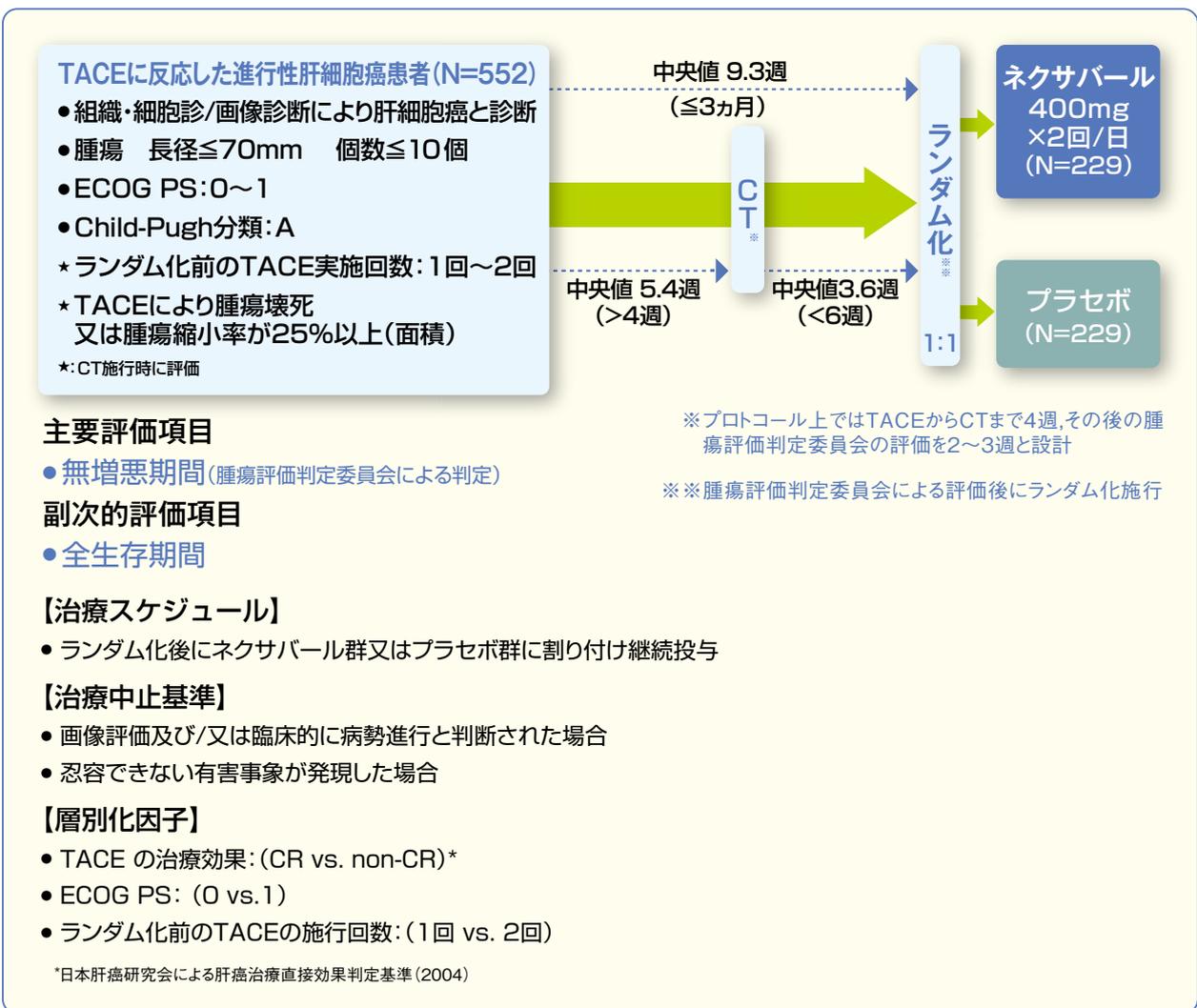
CTCAE ver.3.0
によるグレード分類

臨床試験における副作用一覧

2. 肝動脈化学塞栓療法(TACE)を施行した肝細胞癌患者に対する日韓共同第Ⅲ相臨床試験における全副作用 (臨床検査値異常を含む, 国内外データ)

本試験は、進行肝細胞癌にTACEを施行し治療効果が認められた患者を対象として、ネクサバールの有効性・安全性を評価するために、日韓共同で第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検試験として実施されました。本試験には、日本の69施設、韓国の7施設の合計76施設が参加しました。以下に試験実施の概要を示します。

[試験実施の概要]



本剤の肝細胞癌に関する効能又は効果は「切除不能な肝細胞癌」であり、効能又は効果に関連する注意には以下のような規定があります(抜粋)。当該試験の対象となったTACE施行後、治療効果が認められた症例はこれらの規定に当てはまると考えられ、現時点で本剤の投与が推奨できる患者集団ではありませんが、日本人の安全性データとして参考になると考え、データを提示します。

- (1)局所療法(経皮的エタノール注入療法, ラジオ波熱凝固療法, マイクロ波凝固療法, 肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法, 放射線療法等)の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- (2)肝細胞癌に対する切除及び局所療法後の補助化学療法における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

TACEを施行した肝細胞癌患者に対する第Ⅲ相臨床試験において、ネクサバル群に生じた副作用は100% (229/229例)、その内グレード3以上の副作用は86.9% (199例)に認められました。

	ネクサバル	プラセボ
安全性解析例数	229	227
副作用発現例数 (代謝/臨床検査値含む)(%)	229 (100)	139 (61.2)
グレード3以上の副作用例数(%)	199 (86.9)	43 (18.9)

CTCAE ver.3.0 カテゴリー/用語	ネクサバル(N=229)				プラセボ(N=227)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
アレルギー/免疫	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー反応	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	0 (0.0)	—	—	—	1 (0.4)	—	—	—
聴覚器/耳	6 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳鳴	6 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	—
聴覚器/耳—その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液/骨髄	78 (34.1)	36 (15.7)	3 (1.3)	0 (0.0)	29 (12.8)	12 (5.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板	56 (24.5)	26 (11.4)	2 (0.9)	0 (0.0)	5 (2.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球	28 (12.2)	17 (7.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	11 (4.8)	5 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球	17 (7.4)	5 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (4.8)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン	7 (3.1)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ球減少	6 (2.6)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.2)	4 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液—その他	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
溶血	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不整脈	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心悸亢進	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心室性不整脈—二段脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓全般	71 (31.0)	35 (15.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (6.6)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	71 (31.0)	35 (15.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (6.6)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
凝固	2 (0.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
凝固—その他	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
INR	1 (0.4)	0 (0.0)	—	—	0 (0.0)	0 (0.0)	—	—
全身症状	75 (32.8)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	25 (11.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疲労	36 (15.7)	2 (0.9)	0 (0.0)	—	18 (7.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	—
体重減少	22 (9.6)	1 (0.4)	—	—	1 (0.4)	0 (0.0)	—	—
発熱(G3以上の好中球減少なし)	22 (9.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	—
体重増加	2 (0.9)	0 (0.0)	—	—	2 (0.9)	0 (0.0)	—	—
悪寒戦慄	2 (0.9)	0 (0.0)	—	—	0 (0.0)	0 (0.0)	—	—
低体温	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身症状—その他	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

青字：いずれかの投与群でグレード3以上の副作用が1%以上の患者で発現

—：グレードの定義なし

注) CTCAE ver.3.0の日本語訳は、日本癌治療学会誌(International Journal of Clinical Oncology vol.9, Suppl1: 1-82, 2004)に基づいています。

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、禁忌を含む注意事項等情報の詳細につきましては最新の電子添文をご参照ください。

臨床試験における副作用一覧

日韓共同第Ⅲ相臨床試験における全副作用(続き)

CTCAE ver.3.0 カテゴリー/用語	ネクサバル(N=229)				プラセボ(N=227)			
	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(%)
皮膚科/皮膚	206 (90.0)	85 (37.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	55 (24.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手足の皮膚反応	188 (82.1)	80 (34.9)	—	—	15 (6.6)	0 (0.0)	—	—
脱毛	94 (41.0)	—	—	—	6 (2.6)	—	—	—
皮疹	91 (39.7)	9 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	24 (10.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
掻痒症	21 (9.2)	2 (0.9)	—	—	20 (8.8)	0 (0.0)	—	—
皮膚科—その他	9 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	6 (2.6)	0 (0.0)	—	—	2 (0.9)	0 (0.0)	—	—
口唇炎	6 (2.6)	0 (0.0)	—	—	2 (0.9)	0 (0.0)	—	—
潮紅	5 (2.2)	—	—	—	2 (0.9)	—	—	—
ざ瘡	5 (2.2)	0 (0.0)	—	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	—	0 (0.0)
爪の変化	3 (1.3)	0 (0.0)	—	—	3 (1.3)	0 (0.0)	—	—
蕁麻疹	2 (0.9)	0 (0.0)	—	—	0 (0.0)	0 (0.0)	—	—
出血斑	2 (0.9)	—	—	—	1 (0.4)	—	—	—
硬結	2 (0.9)	0 (0.0)	—	—	0 (0.0)	0 (0.0)	—	—
多形紅斑	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
色素沈着	1 (0.4)	—	—	—	1 (0.4)	—	—	—
色素脱失	1 (0.4)	—	—	—	0 (0.0)	—	—	—
内分泌	6 (2.6)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病	2 (0.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ほてり	5 (2.2)	0 (0.0)	—	—	0 (0.0)	0 (0.0)	—	—
消化管	134 (58.5)	19 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	45 (19.8)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
下痢	72 (31.4)	13 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (4.8)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲不振	36 (15.7)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
粘膜炎(機能/症状)—口腔	21 (9.2)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
—咽頭	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
粘膜炎(診察所見)—口腔	13 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
—咽頭	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	15 (6.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (4.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	15 (6.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸やけ	12 (5.2)	0 (0.0)	—	—	7 (3.1)	0 (0.0)	—	—
腹水(非悪性)	9 (3.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	6 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
味覚変化	6 (2.6)	—	—	—	0 (0.0)	—	—	—
口内乾燥	5 (2.2)	0 (0.0)	—	—	2 (0.9)	0 (0.0)	—	—
腹部膨満	5 (2.2)	0 (0.0)	—	—	3 (1.3)	0 (0.0)	—	—
歯周	5 (2.2)	0 (0.0)	—	—	0 (0.0)	0 (0.0)	—	—
胃炎	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嚥下障害	3 (1.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔核	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管—その他	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
食道炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化管潰瘍—胃	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
—十二指腸	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

青字：いずれかの投与群でグレード3以上の副作用が1%以上の患者で発現

—：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、禁忌を含む注意事項等情報の詳細につきましては最新の電子添文をご参照ください。

CTCAE ver.3.0 カテゴリー / 用語	ネクサバル (N=229)				プラセボ (N=227)			
	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(%)
出血	36 (15.7)	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
泌尿生殖器出血-泌尿器-細分類不能	9 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
-膀胱	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
-尿道	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
-陰	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺出血-鼻腔	9 (3.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
-気道-細分類不能	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
点状出血	9 (3.9)	0 (0.0)	-	-	1 (0.4)	0 (0.0)	-	-
消化管出血-口腔	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
-胃	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
-結腸	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
-下部消化管-細分類不能	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
-上部消化管-細分類不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中枢神経出血	3 (1.3)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血-その他	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血腫	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆臓	4 (1.7)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能障害	2 (0.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆嚢炎	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆臓-その他	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染	10 (4.4)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
G0-2の好中球減少を伴う感染-皮膚(蜂巣炎)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
-肺(肺炎)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
-血液	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
-異物	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
-爪	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
-尿路-細分類不能	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)-口腔-歯肉(歯肉炎)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染-その他	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ管	19 (8.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫：四肢	12 (5.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (4.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫：頭頸部	6 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮腫：体幹/生殖器	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

- : グレードの定義なし

注) CTCAE ver.3.0 の日本語訳は、日本癌治療学会誌 (International Journal of Clinical Oncology vol.9, Suppl1: 1-82, 2004) に基づいています。

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、禁忌を含む注意事項等情報の詳細につきましては最新の電子添文をご参照ください。

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覽

臨床試験における
副作用一覽

CTCAE ver.3.0
によるグレード分類

臨床試験における副作用一覧

日韓共同第Ⅲ相臨床試験における全副作用(続き)

CTCAE ver.3.0 カテゴリー/用語	ネクサバル(N=229)				プラセボ(N=227)			
	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(%)
代謝/臨床検査値	173 (75.5)	105 (45.9)	14 (6.1)	0 (0.0)	55 (24.2)	25 (11.0)	3 (1.3)	0 (0.0)
リパーゼ	101 (44.1)	55 (24.0)	9 (3.9)	–	17 (7.5)	6 (2.6)	1 (0.4)	–
代謝/検査-その他	73 (31.9)	19 (8.3)	2 (0.9)	0 (0.0)	10 (4.4)	4 (1.8)	1 (0.4)	0 (0.0)
低リン酸血症	65 (28.4)	37 (16.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (6.2)	7 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
AST	58 (25.3)	28 (12.2)	1 (0.4)	–	12 (5.3)	7 (3.1)	0 (0.0)	–
ALT	49 (21.4)	19 (8.3)	1 (0.4)	–	12 (5.3)	5 (2.2)	0 (0.0)	–
アミラーゼ	47 (20.5)	13 (5.7)	2 (0.9)	–	17 (7.5)	5 (2.2)	1 (0.4)	–
タンパク尿	30 (13.1)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ビリルビン	29 (12.7)	3 (1.3)	0 (0.0)	–	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	–
アルカリフォスファターゼ	16 (7.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	–	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	–
低アルブミン血症	10 (4.4)	1 (0.4)	–	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	–	0 (0.0)
低カルシウム血症	7 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カリウム血症	6 (2.6)	3 (1.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
高尿酸血症	4 (1.7)	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
高血糖	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
低ナトリウム血症	2 (0.9)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
クレアチニン	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高カリウム血症	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格/軟部組織	9 (3.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格-その他	8 (3.5)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋脱力(非神経性)-下肢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経	21 (9.2)	5 (2.2)	1 (0.4)	0 (0.0)	11 (4.8)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経障害:感覚性	9 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
めまい	8 (3.5)	2 (0.9)	0 (0.0)	–	4 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	–
脳症	3 (1.3)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経障害:運動性	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中枢神経虚血	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経-その他	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
振戦	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	–	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	–
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼球/視覚	7 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
かすみ目	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	–	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	–
眼瞼機能障害	2 (0.9)	0 (0.0)	–	–	0 (0.0)	0 (0.0)	–	–
眼球-その他	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

青字: いずれかの投与群でグレード3以上の副作用が1%以上の患者で発現

–: 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, 禁忌を含む注意事項等情報の詳細につきましては最新の電子添文をご参照ください。

CTCAE ver.3.0 カテゴリー/用語	ネクサバル (N=229)				プラセボ (N=227)			
	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(%)
疼痛	53 (23.1)	2 (0.9)	0 (0.0)	—	29 (12.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	—
疼痛—頭部/頭痛	18 (7.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	11 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	—
—腹部—細分類不能	16 (7.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	7 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	—
—胃	8 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	—
—筋肉	4 (1.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	—	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	—
—関節	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	4 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	—
—胸部/胸郭—細分類不能	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	—
—皮膚	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	—
—咽喉/咽頭/喉頭	2 (0.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	—	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	—
—四肢	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	5 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	—
—背部	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	4 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	—
—肛門	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	—
—頭皮	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	—
—眼	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	—
—口腔	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	—
—陰囊	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	—
肺/上気道	40 (17.5)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
声の変化	34 (14.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳	5 (2.2)	1 (0.4)	—	—	2 (0.9)	0 (0.0)	—	—
呼吸困難	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻腔/副鼻腔の反応	2 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
吃逆	1 (0.4)	1 (0.4)	—	—	0 (0.0)	0 (0.0)	—	—
肺臓炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎/泌尿生殖器	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (2.6)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻尿	1 (0.4)	0 (0.0)	—	—	1 (0.4)	0 (0.0)	—	—
膀胱炎	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿失禁	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	—	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	—
尿閉	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
性/生殖機能	3 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
女性化乳房	2 (0.9)	0 (0.0)	—	—	0 (0.0)	0 (0.0)	—	—
勃起障害	1 (0.4)	—	—	—	1 (0.4)	0 (0.0)	—	—
症候群	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感冒様症候群	4 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管—その他	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

— : グレードの定義なし

注) CTCAE ver.3.0 の日本語訳は、日本癌治療学会誌 (International Journal of Clinical Oncology vol.9, Suppl11: 1-82, 2004) に基づいています。

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、禁忌を含む注意事項等情報の詳細につきましては最新の電子添文をご参照ください。

CTCAE ver.3.0 によるグレード分類

手足症候群

手足の皮膚反応のグレード〔抜粋〕

グレード1	グレード2	グレード3
疼痛を伴わない軽微な皮膚の変化または皮膚炎（例：紅斑）	機能障害のない皮膚の変化（例：角層剥離、水疱、出血、腫脹）または疼痛	潰瘍性皮膚炎または疼痛による機能障害を伴う皮膚の変化

注）「手足症候群」はCTCAE ver. 3.0では「手足の皮膚反応」となる。グレード4以上は定義されていない。

皮膚症状 [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: SJS), 多形紅斑, 発疹など]

皮膚症状におけるグレード〔抜粋〕

	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5
皮疹	自覚症状を伴わない、斑状/丘疹状の皮疹または紅斑	掻痒や随伴症状を伴う、斑状/丘疹状の皮疹または紅斑；体表面積(BSA)の< 50% を占める限局性の落屑その他の病変	高度または全身性の紅皮症や斑状/丘疹状/小水疱状の皮疹；BSAの≥ 50% を占める落屑	全身性の剥脱性/潰瘍性/水疱性皮膚炎	死亡
脱毛（頭皮または全身）	薄くなる、あるいは斑状の脱毛	完全な脱毛	—	—	—
掻痒症/掻痒	軽度または限局性の掻痒	激しいまたは広範囲の掻痒	激しいまたは広範囲の掻痒であり、日常生活に支障あり	—	—
多形紅斑	—	全身性でない散在性皮疹	重症（例：全身性の皮疹または疼痛を伴う口内炎）；静脈内輸液/経管栄養/TPNを要する	生命を脅かす；活動不能/動作不能	死亡

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要
な副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q&A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE ver.3.0
によるグレード分類

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）

出血のグレード〔抜粋〕

	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5
消化管出血	軽度，（鉄補充以外の）治療を要さない	症状があり，内科的治療または小規模な焼灼術を要する	輸血 / IVR による処置 / 内視鏡的処置 / 外科的処置を要する；放射線照射（出血部位に対する止血目的）	生命を脅かす；大がかりな (major) 緊急処置を要する	死亡
肺出血	軽度，治療を要さない	症状があり，内科的治療を要する	輸血/IVRによる処置 / 内視鏡的処置 / 外科的処置を要する；放射線照射（出血部位に対する止血目的）	生命を脅かす；大がかりな (major) 緊急処置を要する	死亡
中枢神経出血	症状がない 画像所見のみ	内科的治療を要する	脳室瘻形成術 / 頭蓋内圧モニター / 静脈内血栓溶解術 / 外科的処置を要する	生命を脅かす；神経脱落または神経学的な活動不能 / 動作不能	死亡
泌尿生殖器出血	わずかな / 顕微鏡的な出血；治療を要さない	肉眼的出血，内科的治療または尿路の洗浄を要する	輸血 / IVRによる処置 / 内視鏡的処置 / 外科的処置を要する；放射線照射（出血部位に対する止血目的）	生命を脅かす；大がかりな (major) 緊急処置を要する	死亡
血腫	わずかな症状がある 侵襲的治療を要さない	最小限の侵襲的瀉出または吸引を要する	輸血/IVRによる処置 / 外科的処置を要する	生命を脅かす；大がかりな (major) 緊急処置を要する	死亡
点状出血	わずかな点状出血	中等度の点状出血；紫斑	全身の点状出血または紫斑	—	—

劇症肝炎，肝機能障害・黄疸，肝不全，肝性脳症

肝機能障害のグレード〔抜粋〕

	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5
肝機能障害	—	黄疸	羽ばたき振戦	脳症または昏睡	死亡
ALT	> ULN - 2.5 × ULN	> 2.5 - 5.0 × ULN	> 5.0 - 20.0 × ULN	> 20.0 × ULN	—
AST	> ULN - 2.5 × ULN	> 2.5 - 5.0 × ULN	> 5.0 - 20.0 × ULN	> 20.0 × ULN	—
ビリルビン	> ULN - 1.5 × ULN	> 1.5 - 3.0 × ULN	> 3.0 - 10.0 × ULN	> 10.0 × ULN	—

注) ULN : (施設) 基準値上限

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE ver.3.0.1
によるグレード分類

CTCAE ver.3.0 によるグレード分類

高血圧クリーゼ

高血圧のグレード〔抜粋〕

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
症状はなく一過性 (< 24 時間の) > 20mmHg (拡張期圧) の上昇 以前正常であった場合は > 150/100 への上昇; 治療を要さない	再発性、または持続性 (≥ 24 時間)、または症状を伴う > 20mmHg (拡張期圧) の上昇 以前正常であった場合は > 150/100 への上昇; 単剤の薬物治療を要することもある	2種類以上の薬物治療または以前よりも強い治療を要する	生命を脅かす (例: 高血圧クリーゼ)

注) 小児に関する記載は省略
*死亡の場合、グレード5と判断される。

心筋虚血・心筋梗塞

心臓虚血/心筋梗塞のグレード〔抜粋〕

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
症状がなく、虚血を伴わない動脈の狭小化	症状はないが、検査にて虚血が示唆される; 安定狭心症	症状があり、検査結果が虚血を示す; 不安定狭心症; 治療を要する	急性心筋梗塞

*死亡の場合、グレード5と判断される。

白血球減少, 好中球減少, リンパ球減少, 血小板減少, 貧血

血液学的検査値異常のグレード〔抜粋〕

	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
白血球	< LLN - 3000/mm ³ < LLN - 3.0x10 ⁹ /L	< 3000 - 2000/mm ³ < 3.0 - 2.0x10 ⁹ /L	< 2000 - 1000/mm ³ < 2.0 - 1.0x10 ⁹ /L	< 1000/mm ³ < 1.0x10 ⁹ /L
好中球	< LLN - 1500/mm ³ < LLN - 1.5x10 ⁹ /L	< 1500 - 1000/mm ³ < 1.5 - 1.0x10 ⁹ /L	< 1000 - 500/mm ³ < 1.0 - 0.5x10 ⁹ /L	< 500/mm ³ < 0.5x10 ⁹ /L
リンパ球減少	< LLN - 800/mm ³ < LLN - 0.8x10 ⁹ /L	< 800 - 500/mm ³ < 0.8 - 0.5x10 ⁹ /L	< 500 - 200/mm ³ < 0.5 - 0.2x10 ⁹ /L	< 200/mm ³ < 0.2x10 ⁹ /L
血小板	< LLN - 75,000/mm ³ < LLN - 75.0x10 ⁹ /L	< 75,000 - 50,000/mm ³ < 75.0 - 50.0x10 ⁹ /L	< 50,000 - 25,000/mm ³ < 50.0 - 25.0x10 ⁹ /L	< 25,000/mm ³ < 25.0x10 ⁹ /L
ヘモグロビン	< LLN - 10.0g/dL < LLN - 6.2mmol/L < LLN - 100g/L	< 10.0 - 8.0g/dL < 6.2 - 4.9mmol/L < 100 - 80g/L	< 8.0 - 6.5g/dL < 4.9 - 4.0mmol/L < 80 - 65g/L	< 6.5g/dL < 4.0mmol/L < 65g/L

注) LLN : (施設) 基準値下限
*死亡の場合、グレード5と判断される。

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q&A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE ver.3.0
グレード分類

膵炎

膵炎のグレード〔抜粋〕

グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4
症状がなく、酵素の上昇および / または画像所見あり	症状があり、内科的治療を要する	IVR による処置 / 外科的処置を要する	生命を脅かす (例: 循環器不全, 出血, 敗血症)

*死亡の場合、グレード 5 と判断される。

ネフローゼ症候群, タンパク尿

タンパク尿のグレード〔抜粋〕

グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4
1+ または 0.15 – 1.0 g / 24 時間	2+ – 3+ または > 1.0 – 3.5 g / 24 時間	4+ または > 3.5 g / 24 時間	ネフローゼ症候群

*死亡の場合、グレード 5 と判断される。

低ナトリウム血症

低ナトリウム血症のグレード〔抜粋〕

グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4
< LLN – 130 mmol/L	—	< 130 – 120 mmol/L	< 120 mmol/L

注) LLN : (施設) 基準値下限
*死亡の場合、グレード 5 と判断される。

低カルシウム血症

低カルシウム血症のグレード〔抜粋〕

グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4
<LLN–8.0mg/dL <LLN–2.0mmol/L イオン化カルシウム: <LLN–1.0mmol/L	<8.0–7.0mg/dL <2.0–1.75mmol/L イオン化カルシウム: <1.0–0.9mmol/L	<7.0–6.0mg/dL <1.75–1.5mmol/L イオン化カルシウム: <0.9–0.8mmol/L	<6.0mg/dL <1.5mmol/L イオン化カルシウム: <0.8mmol/L

注) 低アルブミン血症が存在する場合、カルシウム値が真の値よりも低くなることもある。血清アルブミン値が < 4.0g/dL の場合は、以下に示すカルシウム値補正を行った上で低カルシウム血症 (hypocalcemia) を grading すること:
補正カルシウム値 (mg/dL) = 総カルシウム値 (mg/dL) – 0.8 [アルブミン (g/dL) – 4]⁴。この補正の代わりに、代謝的に重要な血清カルシウム値の変化を確定的に診断する方法としてイオン化カルシウムの直接測定がある。

*死亡の場合、グレード 5 と判断される。

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覽

臨床試験における
副作用一覽

CTCAE ver.3.0
によるグレード分類

CTCAE ver.3.0 によるグレード分類

膵酵素上昇 (主にリパーゼ, アミラーゼの上昇)

膵酵素上昇のグレード〔抜粋〕

	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
リパーゼ	> ULN-1.5 × ULN	> 1.5 × ULN – 2.0 × ULN	> 2.0 × ULN – 5.0 × ULN	> 5.0 × ULN
アミラーゼ	> ULN-1.5 × ULN	> 1.5 – 2.0 × ULN	> 2.0 – 5.0 × ULN	> 5.0 × ULN

注) ULN : (施設) 基準値上限, グレード5は定義されていない。

低リン酸血症

低リン酸血症のグレード〔抜粋〕

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
<LLN – 2.5mg/dL <LLN – 0.8 mmol/dL	<2.5 – 2.0mg/dL <0.8 – 0.6 mmol/dL	<2.0 – 1.0mg/dL <0.6 – 0.3 mmol/dL	<1.0mg/dL <0.3 mmol/dL

注) LLN : (施設) 基準値下限
*死亡の場合, グレード5と判断される。

消化器症状 (下痢, 食欲不振, 悪心, 嘔吐など)

消化器症状のグレード〔抜粋〕

	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
下痢	ベースラインと比べて<4回/日の排便回数増加; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度増加	ベースラインと比べて4-6回/日の排便回数増加; <24時間の静脈内輸液を要する; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が中等度に増加; 日常生活に支障がない	ベースラインと比べて≥7回/日の排便回数増加;便失禁; ≥24時間の静脈内輸液を要する; 入院を要する; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が高度に増加; 日常生活に支障あり	生命を脅かす (例: 循環状態の虚脱)
食欲不振	食習慣の変化を伴わない食欲低下	顕著な体重減少や栄養失調を伴わない摂食量の変化; 経口栄養剤による補充を要する	顕著な体重減少または栄養失調を伴う(例: カロリーや水分の経口摂取が不十分); 静脈内輸液/経管栄養/TPNを要する	生命を脅かす
悪心	摂食習慣に影響のない食欲低下	顕著な体重減少, 脱水または栄養失調を伴わない経口摂取量の減少; <24時間の静脈内輸液を要する	カロリーや水分の経口摂取が不十分; ≥24時間の静脈内輸液/経管栄養/TPNを要する	生命を脅かす
嘔吐	24時間に1エピソードの嘔吐	24時間に2-5エピソードの嘔吐; <24時間の静脈内輸液を要する	24時間に≥6エピソードの嘔吐; ≥24時間の静脈内輸液またはTPNを要する	生命を脅かす

*死亡の場合, グレード5と判断される。

甲状腺機能障害

甲状腺機能低下のグレード〔抜粋〕

グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
症状がなく、治療を要さない	症状があるが日常生活に支障がない；甲状腺補充療法を要する	日常生活に支障あり；入院を要する	生命を脅かす粘液水腫性昏睡

*死亡の場合、グレード5と判断される。

呼吸器障害（呼吸困難、咳、声の変化など）

肺/上気道におけるグレード〔抜粋〕

	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5
呼吸困難	労作時呼吸困難、ただし休息をとらずに階段を1階分上ることができる	労作時呼吸困難、ただし階段を1階分上る、または市街地の1区画(0.1 km)を歩く際に休息を要する	日常生活動作に伴う呼吸困難あり	安静時呼吸困難；挿管／人工呼吸器を要する	死亡
咳	症状があり、非麻薬性薬剤のみを要する	症状があり、麻薬性薬剤を要する	症状があり、睡眠や日常生活に顕著な支障がある	—	—
声の変化	軽度または間欠的な嗚声や声の変化、ただし完全に聞き取れる	中等度または持続的な声の変化、時に反唱が必要であるが、電話で聞き取れる	高度の声の変化(ほとんどがささやき声になる)；聞き取るために頻回な反唱や顔を近づけて話す必要がある； ≤50%の会話に発声補助装置(例:エレクトロリンクス)が必要である	活動不能／動作不能；聞き取れない声または失声； > 50%の会話に発声補助装置(例:エレクトロリンクス)が必要である； > 50%に筆談が必要である	死亡

適正使用に
関するお願い

投与前と投与中の
チェックポイント

特に注意が
必要な副作用

注意が必要な
副作用

重要な
基本的注意

投与にあたって

患者への説明

Q & A

特定使用成績調査
における副作用一覧

臨床試験における
副作用一覧

CTCAE ver.3.0に
おけるグレード分類

【総監修】

神戸大学大学院 医学研究科内科学講座腫瘍・血液内科学教授
南博信先生

金沢大学大学院医学系研究科恒常性制御学講座教授
金子周一先生

【監修】

昭和大学医学部 名誉教授
飯島正文先生

独立行政法人 国立病院機構 東名古屋病院 院長
今井常夫先生

慶應義塾大学医学部 泌尿器科学教室教授
大家基嗣先生

日本医科大学 内科学講座（呼吸器・感染・腫瘍部門）主任教授
弦間昭彦先生

(注)「ネクサバル適正使用ガイド〈肝細胞癌編〉」第1～3版の監修については、次頁をご覧ください

(第1～3版)

【総監修】

東京大学先端科学技術研究センター特任教授

赤座英之先生

独立行政法人地域医療機能推進機構 下関医療センター 名誉院長・顧問

沖田極先生

【監修】

昭和大学 名誉教授

飯島正文先生

国家公務員共済組合連合会虎の門病院肝臓内科部長

池田健次先生

慶應義塾大学医学部内科学教室腎臓・内分泌・代謝内科教授

伊藤裕先生

慶應義塾大学医学部泌尿器科学教室教授

大家基嗣先生

金沢大学大学院医学系研究科恒常性制御学講座教授

金子周一先生

日本医科大学内科学講座呼吸器・感染・腫瘍部門主任教授

弦間昭彦先生

筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻消化器病態医学分野教授

兵頭一之介先生

杏林大学医学部内科学腫瘍内科教授

古瀬純司先生

東京医科大学茨城医療センター センター長 消化器内科教授

松崎靖司先生

神戸大学大学院医学研究科内科学講座腫瘍・血液内科学教授

南博信先生

最新の電子添文は以下の掲載場所からご覧ください。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) ホームページ
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

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

ネクサバール錠電子添文



(01)14987341107540

「添文ナビ[®]」の使い方は下記URLをご参照ください。

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

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



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)