

抗悪性腫瘍剤 / キナーゼ阻害剤

## ネクサバル<sup>®</sup>錠200mg

Nexavar<sup>®</sup> 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<sup>注)</sup> 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. 膀胱炎
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]	14
ケラトアカントーマ, 皮膚有棘細胞癌	22
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)	24
劇症肝炎, 肝機能障害・黄疸, 肝不全, 肝性脳症	30
急性肺障害, 間質性肺炎	38
高血圧クリーゼ	42
可逆性後白質脳症症候群	45
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	59
腎不全	60
ネフローゼ症候群, タンパク尿	61
低ナトリウム血症	62
ショック, アナフィラキシー	64
横紋筋融解症	66
低カルシウム血症	68
動脈解離	70
注意が必要な副作用	72
膵酵素の上昇(主にリパーゼ, アミラーゼの上昇)	72
低リン酸血症	75
消化器症状(下痢, 食欲不振, 悪心, 嘔吐など)	77
甲状腺機能障害	80
呼吸器障害(呼吸困難, 咳, 声の変化など)	81

重要な基本的注意	84
創傷治癒遅延	84
投与にあたって	86
警告・禁忌・特定の背景を有する患者に関する注意	86
効能又は効果	87
患者選択における注意点	88
用法及び用量	89
投与中に行う検査	91
その他の注意	91
患者への説明	92
Q&A	94
Q&A INDEX	94
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	104
3. 副作用による死亡理由の内訳[副作用による死亡: 151例]	112
臨床試験における副作用一覧	114
1. 腎細胞癌患者に対する国内第Ⅱ相臨床試験における全副作用	114
2. 腎細胞癌患者に対する海外第Ⅲ相臨床試験における全副作用	116
CTCAE ver. 3.0によるグレード分類	122
監修	128

## 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。

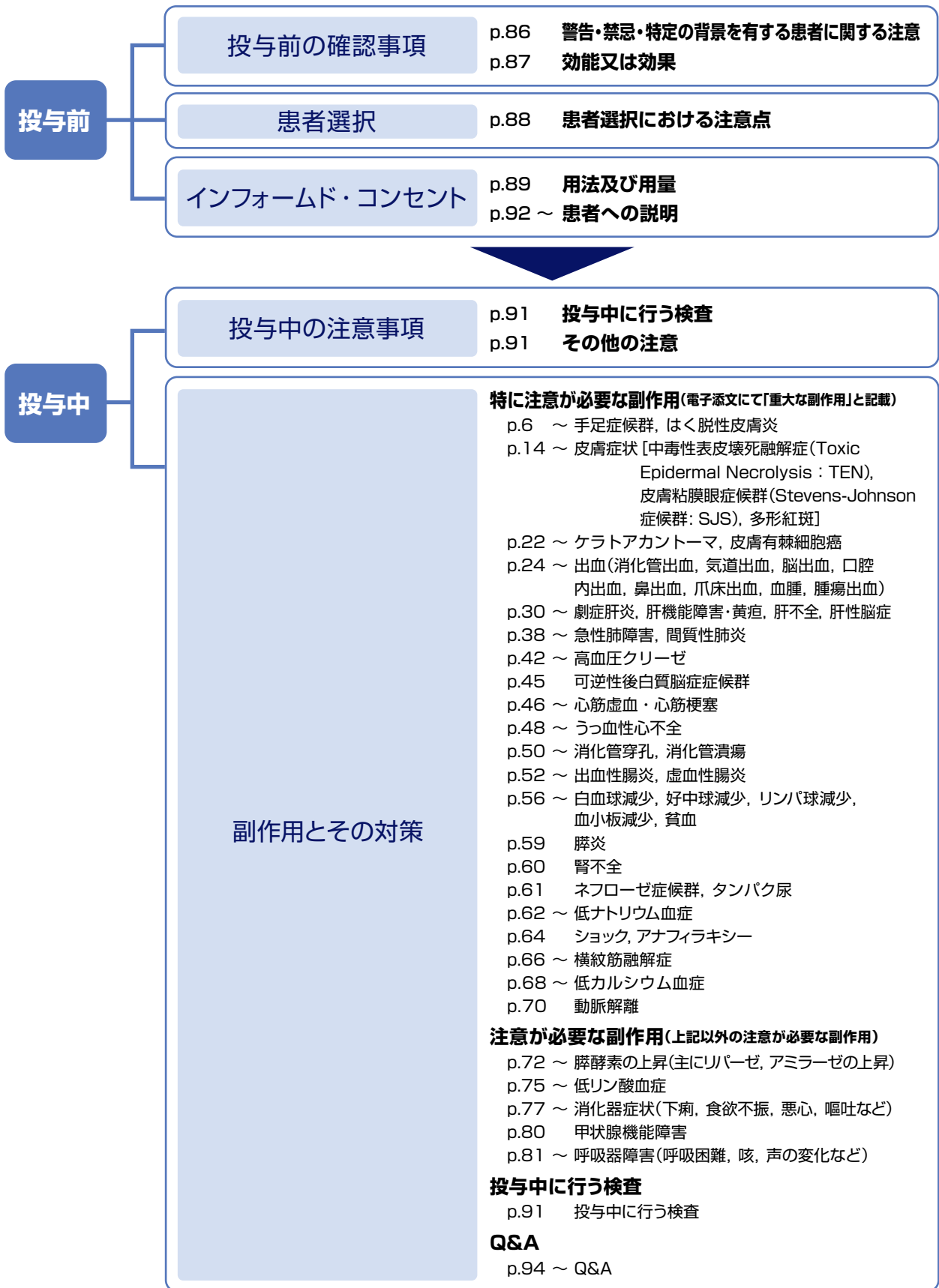
国内外の臨床試験において、出血、肝機能障害・黄疸、間質性肺疾患、高血圧、手足症候群、皮膚症状、心筋虚血／心筋梗塞、膵酵素の上昇、血液学的検査値異常、などの副作用の発現が認められていることから、重大な安全性の問題を未然に防ぎ、適正使用の推進のためにこの適正使用ガイドを作成してまいりました。

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 ver. 3.0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(安全性解析対象症例3,255例)における手足症候群の副作用

副作用名	全例 n(%)	重篤 n(%)
<b>手足症候群* →発現時期p.7</b>	<b>1914 (58.8)</b>	<b>175 (5.4)</b>
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1,913 (58.8)	175 (5.4)
足底紅斑	1 (<0.1)	0 (—)
手掌紅斑	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

### 国内第Ⅱ相臨床試験

手足の皮膚反応の副作用は55.0%(72/131例)に認められました。その大部分はグレード1又は2であり，グレード3は9.2%(12例)でした。

### 国内第Ⅱ相臨床試験における手足の皮膚反応(安全性解析対象例)

CTCAE ver. 3.0	ネクサバル(N=131)	
	全グレードn (%)	グレード3*n (%)
手足の皮膚反応 <sup>注1)</sup>	72 (55.0)	12 (9.2)

注1)「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

### 海外第Ⅲ相臨床試験

ネクサバル群では28.8%(130/451例)に手足の皮膚反応の副作用が認められました。

### 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)

CTCAE ver. 3.0	ネクサバル(N=451)		プラセボ群(N=451)	
	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 <sup>注2)</sup>	130 (28.8)	25 (5.5)	28 (6.2)	0 (0.0)

注2)「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

※手足の皮膚反応のグレード(CTCAE ver. 3.0)についてはp.122をご参照ください。

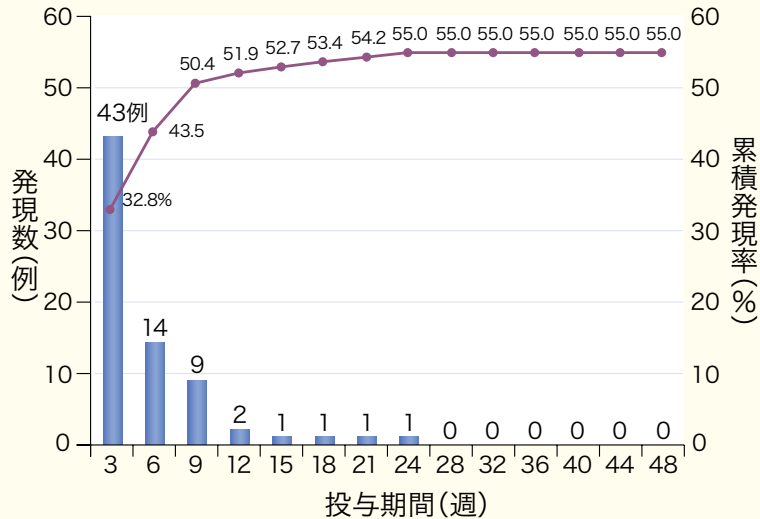
電子添文「用法及び用量に関連する注意」，「重要な基本的注意」，「特定の背景を有する患者に関する注意」，「副作用」の各項も参照してください

## 発現時期

### 国内第Ⅱ相臨床試験

投与開始から6～9週までに手足症候群のほとんどが発現しましたが、特に3週以内の早期に多くの発現が認められました。

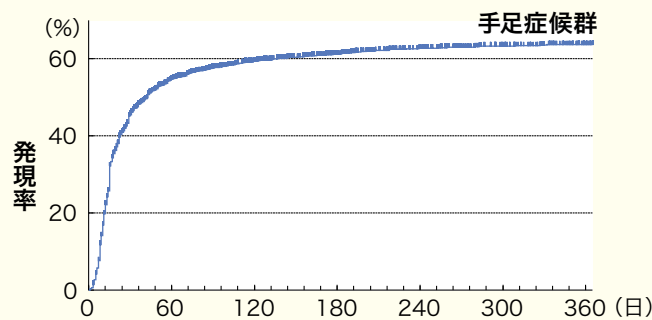
国内第Ⅱ相臨床試験における手足症候群の累積発現率(安全性解析対象例)



### 腎細胞癌に対する特定使用成績調査(3,255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44日でした。

手足症候群\*の発現時期\*\*



\* 関連する複数の副作用(p.6の発現状況の表を参照)を併せて手足症候群として集計した

\*\* 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

## 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。

## 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)
	4回目	本剤の投与を中止する。
グレード3： 手足の皮膚の湿性落屑、潰瘍形成、水疱形成、激しい痛み、仕事や日常生活が不可能になる重度の不快な症状	1回目又は2回目	グレード0～1に軽快するまで休薬する。本剤の投与を再開する場合は投与量を1段階下げる。(400mg1日1回又は400mg隔日1回)
	3回目	本剤の投与を中止する。

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

**Grade 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)



**Grade 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



**Grade 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) 本剤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(次表)を選択する。 2) 物理的処理(角質肥厚が重度の場合)は，本剤投与開始前に行う。
刺激除去	1) 足の保護 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 足に合った履きやすい靴，柔らかい中敷きで除圧する。</li> <li>・ 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。</li> <li>・ 木綿の厚めの靴下を着用する。</li> <li>・ 屋内ではスリッパを使用する。</li> <li>・ 長時間の歩行や立ち仕事，ジョギングなどは控える。</li> </ul> 2) 手の保護 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 木綿の手袋を着用する。</li> <li>・ 圧のかかる手作業は控える。</li> <li>・ 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。</li> <li>・ 水仕事をできるだけ避ける。</li> <li>・ 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。</li> <li>・ 重い荷物をもつことは控える。</li> </ul> 3) その他の注意 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 熱いお風呂には入らない(40℃までを目安とする)。</li> <li>・ 長時間の入浴は避ける(入浴時間を10分程度にする)。</li> </ul>
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。 <hr/> W/O型乳剤* (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) <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 尿素含有製剤(例：バスタロンソフト軟膏 10%，20%)</li> <li>・ 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%)</li> </ul> 油脂性基剤 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ジメチルインプロピルアズレン(例：アズノール軟膏0.033%)</li> <li>・ 白色ワセリン(例：プロベト，サンホワイトP-1)</li> </ul> 市販のスキンケア用品 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 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)</li> </ul> * 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

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

## 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。	化学的処理は本剤投与との併用可*
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、本剤投与とは併用せず、投与開始前に行うことが望ましい*。

\* 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。

山崎直也, 他: 皮膚病診療: 32(8); 836-840, 2010

## 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"> <li>・ 予防対策の見直し・徹底</li> <li>・ 原因を追究し、圧力や刺激の除去・軽減策の実施</li> <li>・ 本剤の減量は不要(治療続行可能)</li> </ul>
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"> <li>・ 予防策の見直し, 患部への保湿クリームの塗布</li> <li>・ 本剤の減量は不要(治療続行可能)</li> </ul>
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"> <li>1) 本剤の1段階減量: 400mgを1日1回</li> <li>2) 対症療法の実施と経過観察(1週間程度) <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 疼痛が強い場合: 消炎鎮痛薬(内服)</li> <li>・ 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。</li> <li>・ 4mmまでの小水疱: 破泡せず, 保存的に治療する。</li> </ul> </li> <li>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</li> </ol>
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"> <li>1) 本剤の休薬</li> <li>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"> <li>・ 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</li> <li>・ 大きな水疱・膿疱は内容を吸引する</li> <li>・ 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)</li> </ul> </li> <li>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</li> <li>4) 減量投与下で経過観察(1ヵ月程度)</li> <li>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"> <li>・ 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</li> </ul> </li> </ol>

\* 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は、以下の薬剤が使用されました。

外用薬			
分類	商品名	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 クロベ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 プレドニゾン吉草酸エステル 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N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

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

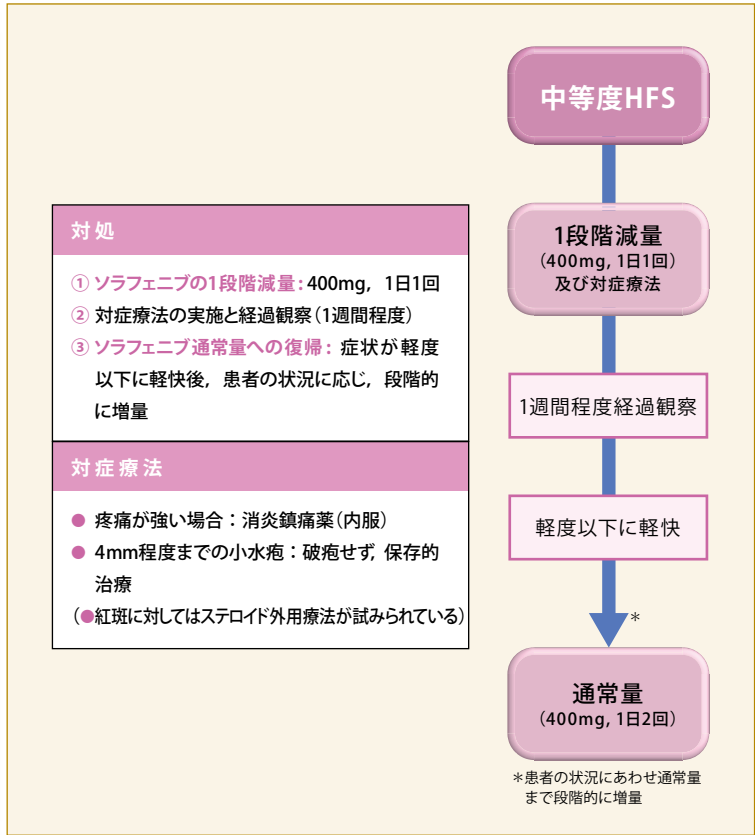
## 参考

### ● 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)



提供：昭和大学病院 皮膚科

中等度のHFS

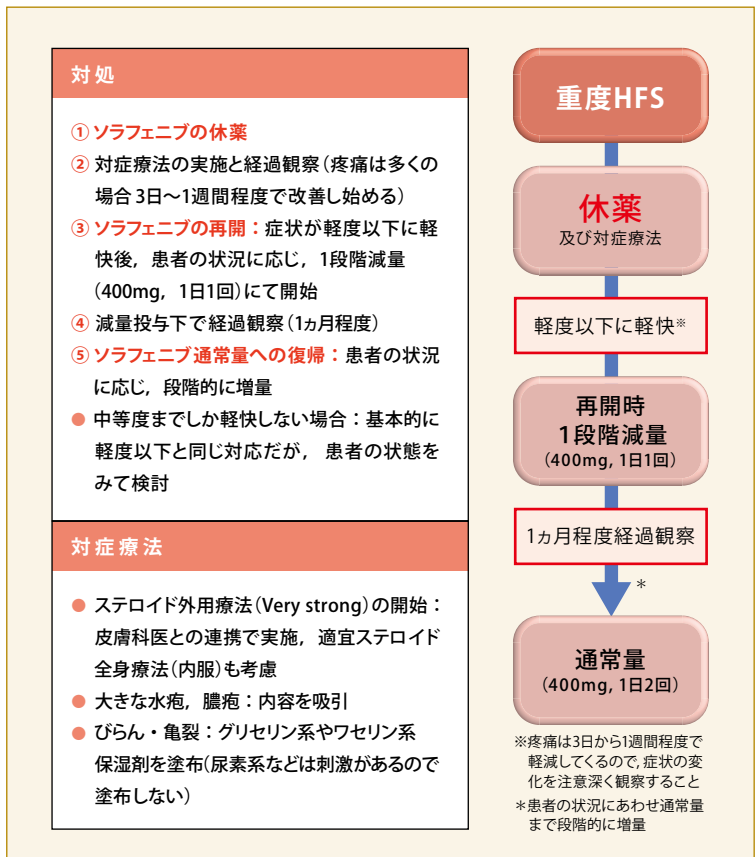


中等度 HFS の対処法



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

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

## 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

### 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(表皮全層に及び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。

## 発現状況

### 特定使用成績調査(安全性解析対象症例3,255例)における主な皮膚症状：発疹の副作用

副作用名	全例 n(%)	重篤 n(%)
<b>発疹* →発現時期 p.15</b>	<b>804 (24.7)</b>	<b>217 (6.7)</b>
発疹	460 (14.1)	33 (1.0)
紅斑	92 (2.8)	5 (0.2)
多形紅斑	105 (3.2)	105 (3.2)
全身性皮疹	56 (1.7)	29 (0.9)
皮膚剥脱	29 (0.9)	2 (0.1)
薬疹	48 (1.5)	19 (0.6)
湿疹	21 (0.6)	1 (<0.1)
全身紅斑	20 (0.6)	11 (0.3)
中毒性皮疹	12 (0.4)	9 (0.3)
蕁麻疹	9 (0.3)	2 (0.1)
紅斑性皮疹	4 (0.1)	1 (<0.1)
丘疹性皮疹	4 (0.1)	0 (—)
水疱	5 (0.2)	0 (—)
皮膚粘膜眼症候群(SJS)	6 (0.2)	6 (0.2)
剥脱性発疹	2 (0.1)	0 (—)
斑状皮疹	1 (<0.1)	0 (—)
そう痒性皮疹	1 (<0.1)	0 (—)
皮脂欠乏性湿疹	3 (0.1)	1 (<0.1)
丘疹	1 (<0.1)	0 (—)
蝶形皮疹	1 (<0.1)	1 (<0.1)

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

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

### 特定使用成績調査(安全性解析対象症例3,255例)における主な皮膚症状：脱毛の副作用

副作用名	全例 n(%)	重篤 n(%)
脱毛* →発現時期p.15	<b>578 (17.8)</b>	<b>3 (0.1)</b>
脱毛	578 (17.8)	3 (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

### 国内第Ⅱ相臨床試験

皮膚症状として、多形紅斑、皮疹/落屑、脱毛などが報告されています。

### 国内第Ⅱ相臨床試験における主な皮膚の副作用(安全性解析対象例)

CTCAE ver. 3.0	ネクサバル(N=131)	
	全グレードn (%)	グレード3*n (%)
多形紅斑	2 (1.5)	1 (0.8)
脱毛	51 (38.9)	—
皮疹/落屑 <sup>注1)</sup>	49 (37.4)	5 (3.8)

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

注1)「発疹」はCTCAE ver. 3.0では「皮疹/落屑」となります。

### 海外第Ⅲ相臨床試験

ネクサバル群において多形紅斑、皮疹/落屑、脱毛などが報告されています。

### 海外第Ⅲ相臨床試験における主な皮膚の副作用(安全性解析対象例)

CTCAE ver. 3.0	ネクサバル群(N=451)		プラセボ群(N=451)	
	全グレードn (%)	グレード3*n (%)	全グレードn (%)	グレード3*n (%)
多形紅斑	11 (2.4)	0 (0.0)	4 (0.9)	0 (0.0)
皮疹/落屑 <sup>注2)</sup>	172 (38.1)	4 (0.9)	57 (12.6)	1 (0.2)
脱毛	118 (26.2)	1 (0.2)	13 (2.9)	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4以上の報告はない

注2)「発疹」はCTCAE ver. 3.0では「皮疹/落屑」となります。

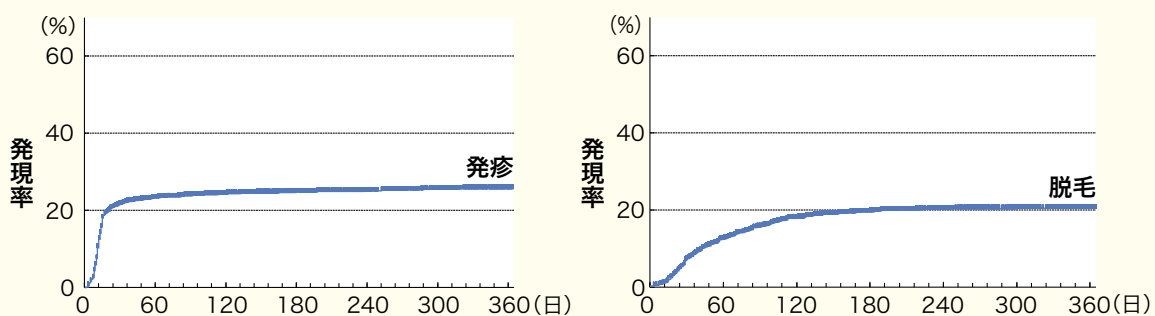
※皮膚症状におけるグレード(CTCAE ver. 3.0)についてはp.122をご参照ください。

## 発現時期

### 腎細胞癌に対する特定使用成績調査(3,255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23日、脱毛が99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(p.14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。

### 発疹などの皮膚毒性

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。 (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	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。

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"> <li>● 投与後早期に出現する</li> <li>● 頭皮や顔面に出現するが多い</li> <li>● 発症しても軽度であり、一過性のものが多い</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 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</li> <li>● 主に皮膚のみに病変が限定される</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 多形紅斑に加え、粘膜、眼病変を有する</li> <li>● 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</li> <li>● 水疱や出血をともなうことが多く重症となる</li> <li>● 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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 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</li> <li>● 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</li> </ul>
		<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(SJS)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><b>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。</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 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。</li> <li>● 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。</li> </ul>		
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)

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 ver. 3.0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)	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	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、極期に再評価を行う。 *主要項目の3項目を全てみたまず場合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18年度総括・分担研究報告書:  
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。原因の大部分は医薬品である。
主要所見(必須)	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. プ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	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。眼症状は眼表面上皮と偽膜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ずものをTENとする。 [サブタイプの分類] 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] 治療などの修飾により、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		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 (骨転移)	400mg/日 13日間	<p>投与開始日 本剤(400mg/日)の投与開始.</p> <p>投与11日目 38℃を超える発熱と、全身倦怠感が発現.</p> <p>投与12日目 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.</p> <p>投与13日目 (投与中止日) 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性あり。</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:&lt;10%.</p> <p>中止3日後 症状が治まる傾向なく、ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン1000mg/日)開始.</p> <p>中止5日後 発熱は消失。ステロイドパルス療法終了.</p> <p>中止6日後 プレドニゾロン(60mg/日)内服開始。以降、徐々に漸減.</p> <p>中止10日後 皮膚症状、粘膜症状は治まり、有害事象が回復.</p> <p>中止16日後 プレドニゾロン内服終了.</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。 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。 皮膚生検・ウイルス学的検査・自己抗体検査・DLSTは未実施.</p>	回復
併用薬：フェンタニル貼付剤				

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)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 40℃の発熱あり. 投与7日目 発熱は消失. 投与8日目 肝障害(AST, ALT上昇)が発現. AST, ALT: 3桁台. 投与11日目 背部に紅斑丘疹出現. 粘膜疹の出現はなし. 投与12日目 (投与中止日) 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(継続). 中止1日後 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. 皮膚粘膜眼症候群(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. 中止2日後 ステロイド経口の投与開始. 中止9日後 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. 中止11日後 高度治療室へ移動. 皮膚科へ転科. 多形性紅斑: 有, 皮膚病変(熱傷様の水疱): 有 ニコルスキー反応: 有 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. 中止210日後 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 <sup>3</sup> )	4180	4580	700
ヘモグロビン(g/dL)	—	10.3	10.2
血小板数(×10000/mm <sup>3</sup> )	—	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. 悪性像はみられない.

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 ver. 3.0に  
よるグレード分類



## ケラトアcantトーマ, 皮膚有棘細胞癌

- \* ケラトアcantトーマ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cantトーマ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cantトーマ, 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cantトーマは4例(肝細胞癌患者:2例, 甲状腺癌患者:2例)報告されています.
- 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cantトーマは本剤投与群(n=207)で1.9%(4例), プラセボ群で0.5%(1例), 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cantトーマ, 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, ネクサバールの投与を中止, 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, ネクサバール投与開始後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.



## 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。<sup>1)2)</sup>

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<sup>3-5)</sup>。更に，RASに活性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<sup>6)</sup>。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)

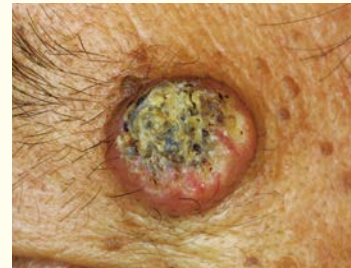
## 参考 ケラトアカントーマ及び皮膚有棘細胞癌(皮膚扁平上皮癌)

### 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数ヶ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，胞巣内に好中球の浸潤，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：昭和大学病院 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：昭和大学病院 皮膚科

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

## 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:Q22. 併用に注意する薬剤について教えてください(p.103)」も参照してください
- \* 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(p.88)」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.

## 発現状況

### 特定使用成績調査(安全性解析対象症例3,255例)における出血の副作用

副作用名	全例 n(%)	重篤 n(%)
<b>出血性事象* →発現時期p.26</b>	<b>292 (9)</b>	<b>177 (5.4)</b>
<b>消化管出血関連事象</b>	120 (3.7)	107 (3.3)
胃腸出血	41 (1.3)	41 (1.3)
メレナ	39 (1.2)	38 (1.2)
口腔内出血	5 (0.2)	1 (<0.1)
血便排泄	6 (0.2)	6 (0.2)
胃出血	5 (0.2)	5 (0.2)
出血性胃潰瘍	5 (0.2)	5 (0.2)
吐血	4 (0.1)	4 (0.1)
直腸出血	1 (<0.1)	1 (<0.1)
肛門出血	3 (0.1)	0 (—)
痔出血	3 (0.1)	0 (—)
出血性十二指腸潰瘍	2 (0.1)	2 (0.1)
大腸出血	2 (0.1)	2 (0.1)
出血性胃炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)
食道静脈瘤出血	1 (<0.1)	1 (<0.1)
出血性直腸潰瘍	1 (<0.1)	1 (<0.1)
上部消化管出血	1 (<0.1)	1 (<0.1)
小腸出血	1 (<0.1)	1 (<0.1)
便潜血	1 (<0.1)	0 (—)

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

便潜血陽性	1 (<0.1)	0 (—)
<b>気道出血関連事象</b>	<b>24 (0.7)</b>	<b>20 (0.6)</b>
喀血	19 (0.6)	16 (0.5)
血胸	2 (0.1)	2 (0.1)
肺出血	2 (0.1)	2 (0.1)
気道出血	2 (0.1)	1 (<0.1)
気管出血	1 (<0.1)	1 (<0.1)
<b>脳出血関連事象</b>	<b>24 (0.7)</b>	<b>24 (0.7)</b>
脳出血	16 (0.5)	16 (0.5)
くも膜下出血	3 (0.1)	3 (0.1)
頭蓋内腫瘍出血	2 (0.1)	2 (0.1)
脳幹出血	1 (<0.1)	1 (<0.1)
小脳出血	1 (<0.1)	1 (<0.1)
視床出血	1 (<0.1)	1 (<0.1)
<b>その他の出血関連事象</b>	<b>137 (4.2)</b>	<b>31 (1)</b>
鼻出血	72 (2.2)	8 (0.2)
歯肉出血	19 (0.6)	1 (<0.1)
爪床出血	4 (0.1)	0 (—)
血尿	13 (0.4)	3 (0.1)
尿中血陽性	6 (0.2)	0 (—)
腫瘍出血	6 (0.2)	5 (0.2)
皮下出血	4 (0.1)	1 (<0.1)
咽頭出血	3 (0.1)	3 (0.1)
結膜出血	2 (0.1)	0 (—)
腎出血	2 (0.1)	2 (0.1)
潰瘍性出血	2 (0.1)	2 (0.1)
副腎出血	1 (<0.1)	1 (<0.1)
不正子宮出血	1 (<0.1)	1 (<0.1)
網膜出血	1 (<0.1)	0 (—)
線状出血	0 (—)	0 (—)
出血性ショック	1 (<0.1)	1 (<0.1)
創傷出血	1 (<0.1)	1 (<0.1)
骨出血	1 (<0.1)	1 (<0.1)
出血	1 (<0.1)	1 (<0.1)
血性胆汁	1 (<0.1)	1 (<0.1)
性器出血	1 (<0.1)	0 (—)
腹腔内出血	1 (<0.1)	1 (<0.1)
外陰部出血	0 (—)	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

#### 副作用集積状況

本剤の承認(2008年1月)以降2012年12月末までに約7,500例の腎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145例、気道出血関連事象40例、脳出血関連事象34例、腫瘍出血関連事象9例、その他の出血関連事象20例(計240例)が報告されています。そのうち、消化管出血関連事象10例、脳出血関連事象12例、気道出血関連事象3例、腫瘍出血関連事象2例、その他の出血事象4例(計28例)において、死亡が報告されています。

※出血のグレード(CTCAE ver. 3.0)についてはp.123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

## 国内第Ⅱ相臨床試験

グレード1及び2の出血事象が報告されています。

### 国内第Ⅱ相臨床試験における出血の副作用(安全性解析対象例)

CTCAE ver. 3.0	ネクサバル(N=131)
	グレード1又は2* n (%)
出血	7 (5.3)
肺出血-肺/気管支-細分類不能, 鼻腔, 気道-細分類不能	6 (4.6)
泌尿生殖器出血-細分類不能	1 (0.8)
点状出血	1 (0.8)

N: 総患者数, n: 該当事象を発現した患者数, \*: グレード3以上の報告はない

## 海外第Ⅲ相臨床試験

ネクサバル群の8.2%(37/451例)に報告されています。

### 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)

CTCAE ver. 3.0	ネクサバル群(N=451)		プラセボ群(N=451) n(%)
	全グレード n(%)	グレード3以上 n(%)	
出血	37 (8.2)	2 (0.4)	3 (0.7)
血腫	17 (3.8)	0 (0.0)	2 (0.4)
肺出血-肺/気管支-細分類不能, 鼻腔, 気道-細分類不能, 肺	5 (1.1)	1 (0.2)	1 (0.2)
消化管出血-直腸, 口腔	5 (1.1)	1 (0.2)	0 (0.0)
泌尿生殖器出血-子宮, 膣	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
点状出血	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
出血-その他	11 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)

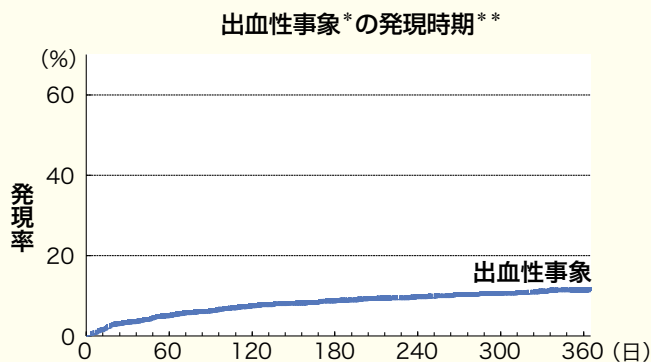
N: 総患者数, n: 該当事象を発現した患者数

\*出血のグレード(CTCAE ver. 3.0)についてはp.123をご参照ください。

## 発現時期

### 腎細胞癌に対する特定使用成績調査(3,255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211日でした。



\* 関連する複数の副作用(p.24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<sup>a</sup>

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 <sup>b</sup>	1段階下げる <sup>c</sup>
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

## [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	
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 (骨転移)	800mg/日 38日間	<p>既往歴：特記無し</p> <p>投与18日前 腹部X線検査：異常なし。 投与開始日 本剤(800mg/日)の投与開始。 投与35日目 外来フォロー中であったが，倦怠感，息切れを自覚する。 投与38日目 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。 休薬43日後 本剤再投与開始。</p>	回復
併用薬：記載なし				

# 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	<p>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</p> <p>投与開始日 本剤(400mg/日)の投与開始.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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0.5 kg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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>12:15 医師が診察し, その後ニフェジピン10mg投与, ルート確保, ニトログリセリン経皮吸収剤貼布.</p> <p>12:50 BP165/81mmHg, P92. 嘔吐が1回. ドンペリドン坐剤30mg投与.</p> <p>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).</p> <p>17:35 BP 173/100mmHg, P 100, 酸素 7L/分, SpO<sub>2</sub> 98%.</p> <p>19:50 呼吸苦訴えあり, SpO<sub>2</sub> 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<sub>2</sub> 60台から上昇せず.</p> <p>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</p>	死亡

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
- \* 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200IU/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
- \* 投与開始から3ヵ月間は2週間隔, その後は1ヵ月に1度, 肝機能検査の実施が望まれます(注: 肝硬変を合併した患者では投与開始から1ヵ月間は1週間隔の検査の実施が望まれます)
- \* 肝硬変を合併した患者に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
- \* 重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者への投与は推奨されません

※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。

## 発現状況

特定使用成績調査(安全性解析対象症例3,255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(%)
<b>肝機能障害* →発現時期p.32</b>	<b>542 (16.7)</b>	<b>212 (6.5)</b>
肝機能異常	373 (11.5)	162 (5.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	82 (2.5)	19 (0.6)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	73 (2.2)	23 (0.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	35 (1.1)	4 (0.1)
肝障害	33 (1.0)	19 (0.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	22 (0.7)	3 (0.1)
血中ビリルビン増加	15 (0.5)	5 (0.2)
肝酵素上昇	9 (0.3)	3 (0.1)

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

抱合ビリルビン増加	3 (0.1)	0 (—)
肝機能検査異常	4 (0.1)	2 (0.1)
肝不全	2 (0.1)	2 (0.1)
高ビリルビン血症	2 (0.1)	0 (—)
黄疸	2 (0.1)	2 (0.1)
尿中ウロビリノーゲン増加	2 (0.1)	0 (—)
薬物性肝障害	2 (0.1)	2 (0.1)
アンモニア増加	1 (<0.1)	1 (<0.1)
ビリルビン尿	1 (<0.1)	0 (—)
肝性脳症	1 (<0.1)	1 (<0.1)
尿中ビリルビン増加	1 (<0.1)	0 (—)
高アルカリホスファターゼ血症	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

#### 副作用集積状況

本剤の承認(2008年1月)以降2012年12月末までに約7,500例の腎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、肝不全5例、肝性脳症1例、肝機能障害・黄疸(臨床検査値異常を含む)277例(計282例)報告されています。そのうち、劇症肝炎2例、肝不全2例、肝機能障害9例(計13例)において死亡が報告されています。

#### 国内第Ⅱ相臨床試験

ALT上昇及びAST上昇がともに9.9%(13/131例)の頻度で報告されています。多くはグレード1又は2でしたが、グレード3以上もみられています。

#### 国内第Ⅱ相臨床試験における肝機能障害・黄疸, 肝不全, 肝性脳症関連副作用(安全性解析対象例)

CTCAE ver. 3.0	ネクサバル(N=131)		
	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4* n (%)
ALT	13 (9.9)	3 (2.3)	3 (2.3)
AST	13 (9.9)	2 (1.5)	2 (1.5)
ビリルビン	5 (3.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
肝機能障害	3 (2.3)	0	0

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

#### 海外第Ⅲ相臨床試験

ALT上昇及びAST上昇はネクサバル群に0.4%(2/451例)認められています。

#### 海外第Ⅲ相臨床試験における肝機能障害・黄疸, 肝不全, 肝性脳症関連副作用(安全性解析対象例)

CTCAE ver. 3.0	ネクサバル群(N=451)		プラセボ群(N=451)	
	全グレード n (%)	グレード3* n (%)	全グレード n (%)	グレード3* n (%)
ALT	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
AST	2 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
肝機能障害	1 (0.2)	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4以上の報告はない

\*ALT上昇及びAST上昇のグレード(CTCAE ver. 3.0)についてはp.123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

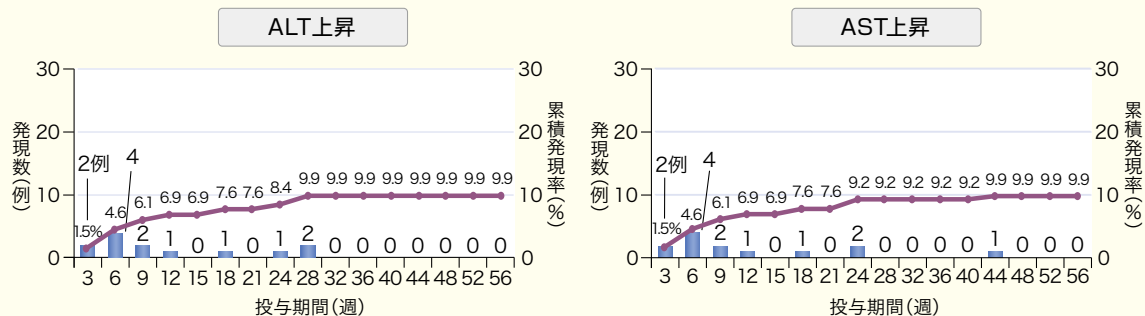
# 特に注意が必要な副作用

## 発現時期

### 国内第Ⅱ相臨床試験

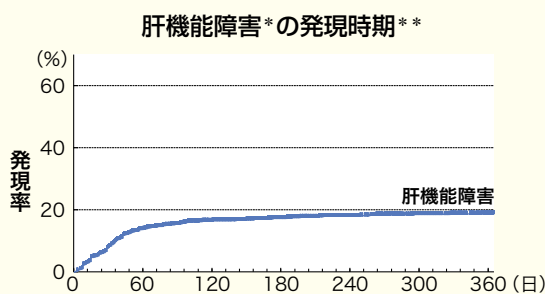
投与開始から1～3か月間は増加する傾向にあり、6か月以降増加は認められませんでした。

#### 国内第Ⅱ相臨床試験における肝機能臨床検査値異常の累積発現率(安全性解析対象例)



### 腎細胞癌に対する特定使用成績調査(3,255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78日でした。



\* 関連する複数の副作用(p.30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、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行って下さい。

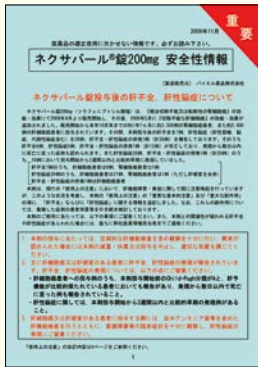
### 非血液学的毒性<sup>a</sup>

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 <sup>b</sup>	1段階下げる <sup>c</sup>
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

**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。

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,  $\gamma$ -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3.0mg/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

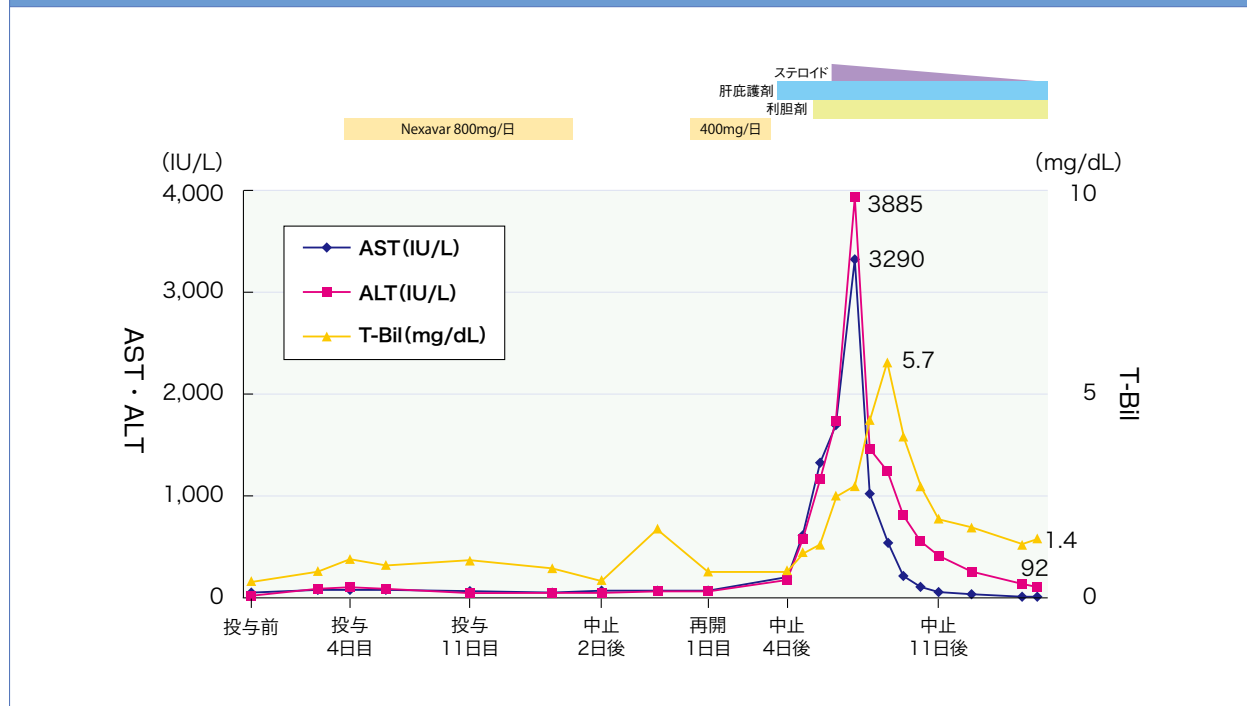
CTCAE ver. 3.0に  
よるグレード分類

# 特に注意が必要な副作用

## [肝機能障害の症例概要 1] (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 ↓ 400mg/日 4日間	投与開始日 投与16日目 (投与中止日) 投与再開日 (中止9日後) 再開4日目 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)の内服開始. 手足症候群, アミラーゼ増加により本剤の投与中止. 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



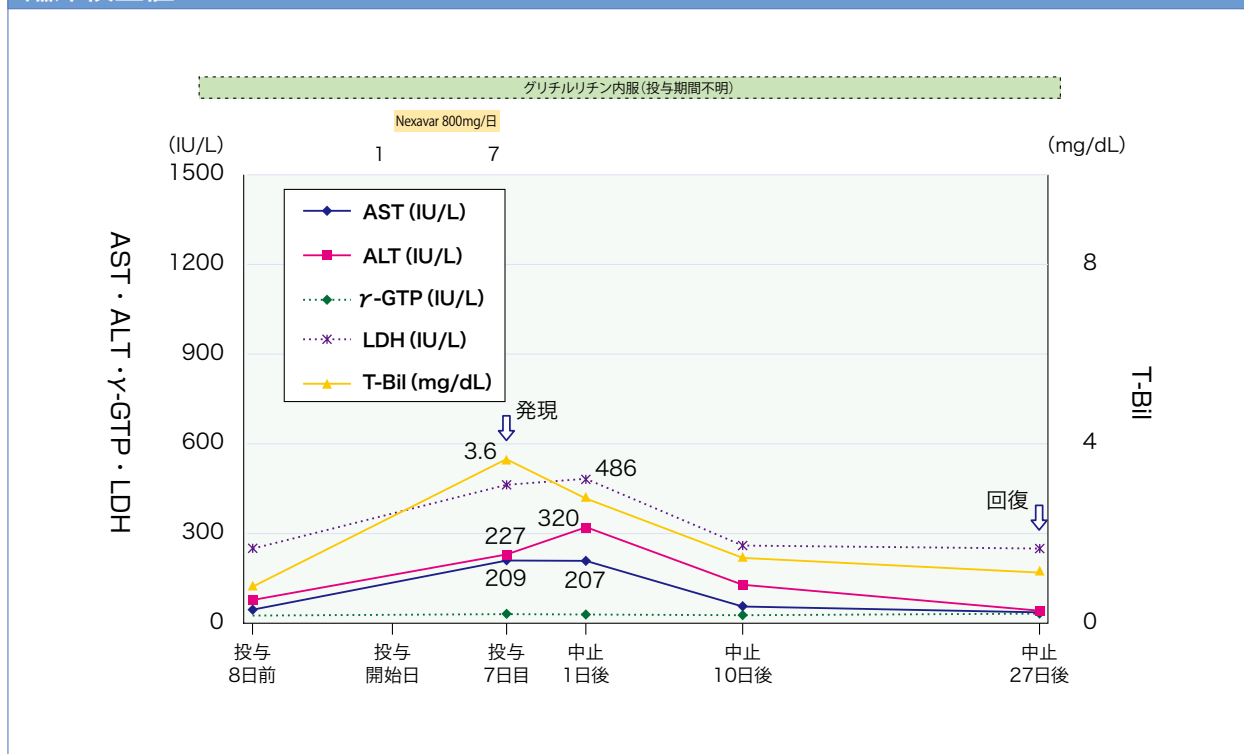
肝機能障害は休薬及び肝庇護剤, ステロイド, 利胆剤の投与により軽快した。

## [肝機能障害の症例概要2] (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 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)	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.	軽快
			投与3日目	高血圧に対し, ベシル酸アムロジピン(5mg/日)の投与 開始.	
			投与7日目 (投与中止日)	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(-).	
			中止10日後	AST 58 IU/L, ALT 126 IU/Lに改善.	
			中止27日後	肝障害は軽快.	
			中止69日後	本剤(400mg/日)の投与再開.	

併用薬: エトドラク, ランソプラゾール, スピロラクトン, エカベトナトリウム, ビフィズス菌製剤, アンプ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 60歳代	肝細胞癌第Ⅳ期 (肺転移, C型肝炎)	800mg/日 9日間	<p>投与179日前 投与15日前</p> <p>投与1日目 (投与開始日) 投与5日目 投与6日目</p> <p>投与7日目 投与9日目 (投与中止日) 中止1日後</p> <p>中止3日後</p>	<p>死亡</p> <p>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1250mg/48hr(2回目).</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>夜 ベッドサイドにて尻餅. 前日に尻餅をついた記憶なし.</p> <p>夜 廊下で転倒. 左眼瞼周囲に1cm長の裂傷. 頭部 CT異常なし.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>未明に肝性脳症, 肝性昏睡のため, 死に至る.</p>

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	1382
ALP(IU/L)	136-410	-	1250	1083	1113	1125	1244
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相試験及び海外第Ⅲ相試験における肝機能障害

	国内第Ⅱ相試験(n=131)	海外第Ⅲ相試験(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相試験及び海外第Ⅲ相試験における肝機能障害

	国内第Ⅰ相試験(n=27)	海外第Ⅲ相試験(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 (0.0%)	0 (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相試験における薬物動態学的パラメータ

	C <sub>max</sub> [mg/L]	AUC <sub>0-12</sub> [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) <sup>a</sup>

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 ver. 3.0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

- \* 重篤な間質性肺炎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に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, SpO<sub>2</sub>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

## 発現状況

特定使用成績調査(安全性解析対象症例3,255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(%)
<b>間質性肺炎*</b>	<b>13 (0.4)</b>	<b>13 (0.4)</b>
間質性肺疾患	11 (0.3)	11 (0.3)
肺障害	1 (<0.1)	1 (<0.1)
急性呼吸窮迫症候群	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

### 副作用集積状況

本剤の承認(2008年1月)以降2012年12月末までに約7,500例の腎細胞癌患者に投与され, 重篤な間質性肺炎関連副作用が27例報告され, そのうち8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。

### 国内第Ⅱ相臨床試験

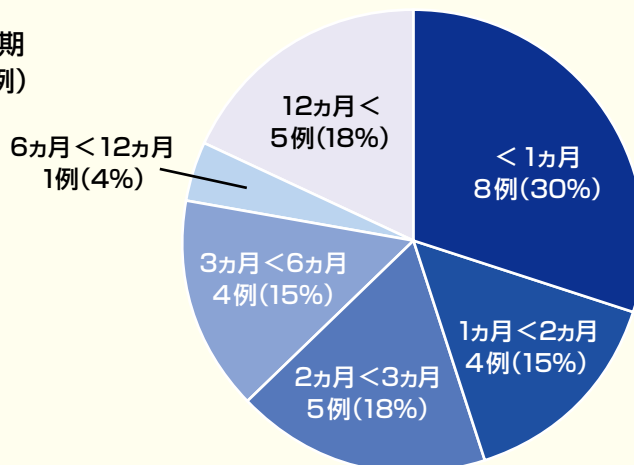
報告されていません。

※間質性肺疾患におけるグレード(CTCAE ver. 3.0)についてはp.124をご参照ください。

## 発現時期

### 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27例)

本剤の承認(2008年1月)以降2012年12月末までに報告された27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。



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

## 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、咳嗽など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線検査などを実施すること。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など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

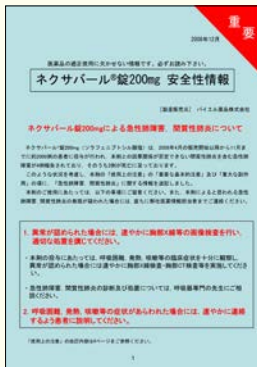
Q & A

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

### 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。

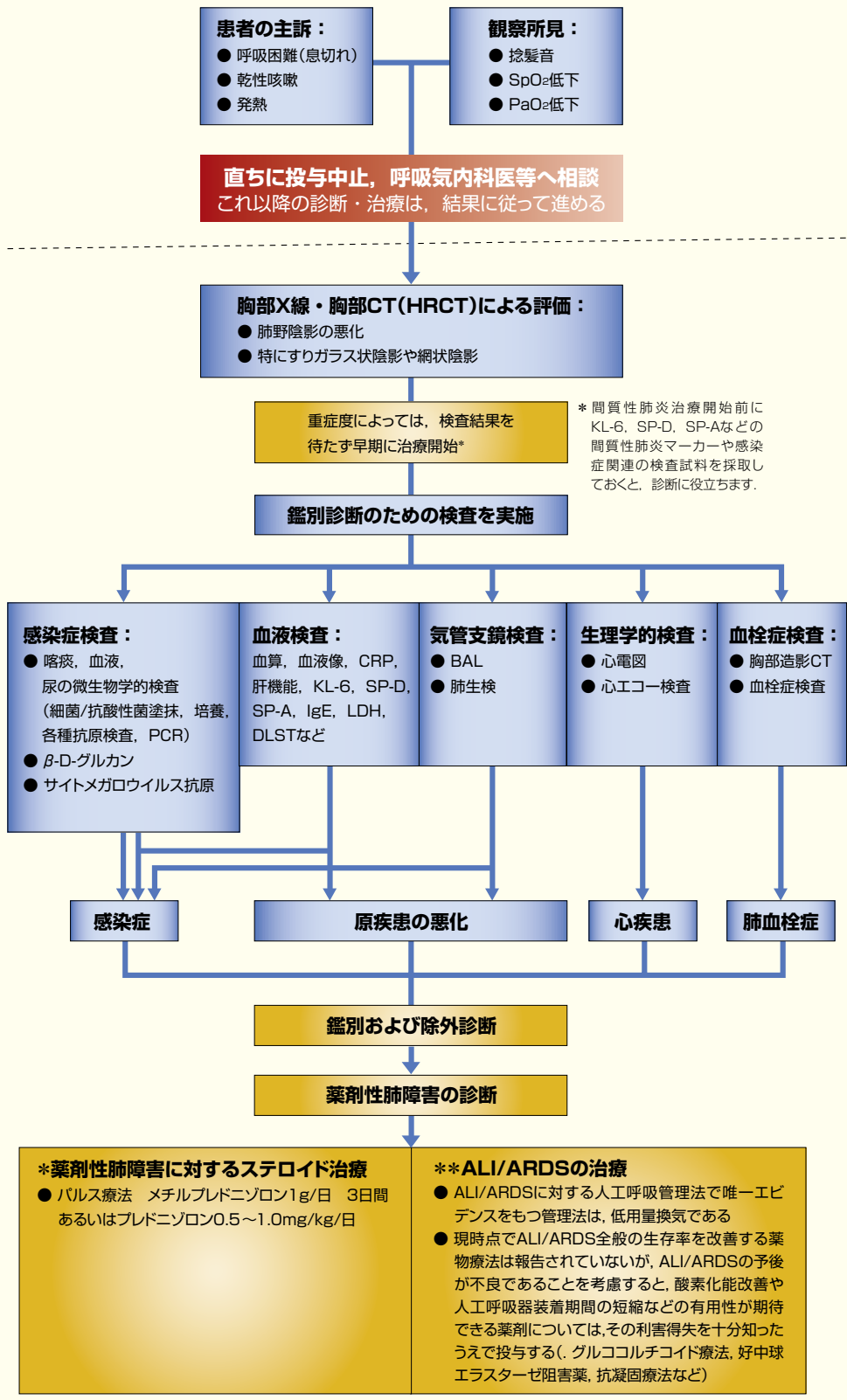
投与中に既存の間質性肺炎/肺線維症の増悪がみられた場合は、本剤の投与を中止し、呼吸器科医に管理をご依頼ください。

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、慎重なリスク・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



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

## [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		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  休薬 33 日目 休薬 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). 休薬. 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, ミルナシプラン塩酸塩, 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), ゾレドロン酸水和物, メトクロプラミド, プロクロルペラジンマレイン酸塩, センソジド, 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, (休薬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.

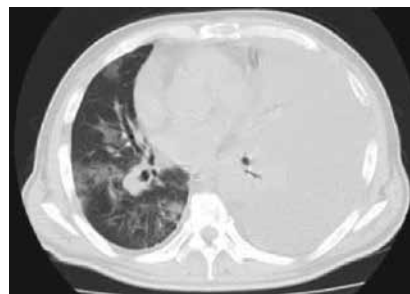
事象発現後: 前回画像と大きく異なり, 広範な両側のすりガラス状陰影があることと, 気管支血管の走行の偏位及び牽引性気管支拡張があることより, 強い構造変化が疑われる像である. 前回画像はこのような構造変化を伴っていない. びまん性肺胞損傷(diffuse alveolar damage: DAD)と考えられる所見である.

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」.

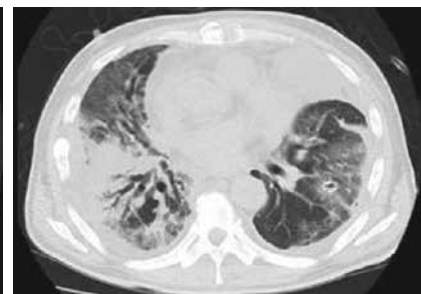
投与253日目CT画像



再開57日目CT画像



中止11日目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 ver. 3.0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(p.45)」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きたすか、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、220/130mmHg以上のことが多く、緊急かつ適正な降圧を必要とする

## 発現状況

### \* 海外よりも国内の発現率が高い傾向にありました。

※「Q&A：Q13：血圧の変動はどの程度ですか？(p.99)」も参照してください。

### 特定使用成績調査(安全性解析対象症例3,255例)における高血圧関連副作用

副作用名	全例 n(%)	重篤 n(%)
<b>高血圧* →発現時期p.43</b>	<b>1171 (36)</b>	<b>55 (1.7)</b>
高血圧	1,139 (35)	54 (1.7)
血圧上昇	34 (1)	0 (—)
拡張期高血圧	1 (<0.1)	1 (<0.1)
本態性高血圧症	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

### 国内第Ⅱ相臨床試験

27.5%(36/131例)に高血圧の副作用が認められました。グレード3が12.2%(16例)に認められましたが、グレード4以上は報告されていません。

### 国内第Ⅱ相臨床試験における高血圧の副作用(安全性解析対象例)

CTCAE ver. 3.0	ネクサバル(N=131)	
	全グレード n (%)	グレード3* n (%)
高血圧	36 (27.5)	16 (12.2)

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

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



### 海外第Ⅲ相臨床試験

ネクサバル群では12.6%(57/451例)に高血圧の副作用が認められました。

#### 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)

CTCAE ver. 3.0	ネクサバル群(N=451)			プラセボ群(N=451)		
	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)
高血圧	57 (12.6)	9 (2.0)	1 (0.2)	5 (1.1)	1 (0.2)	0 (0.0)

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p.124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

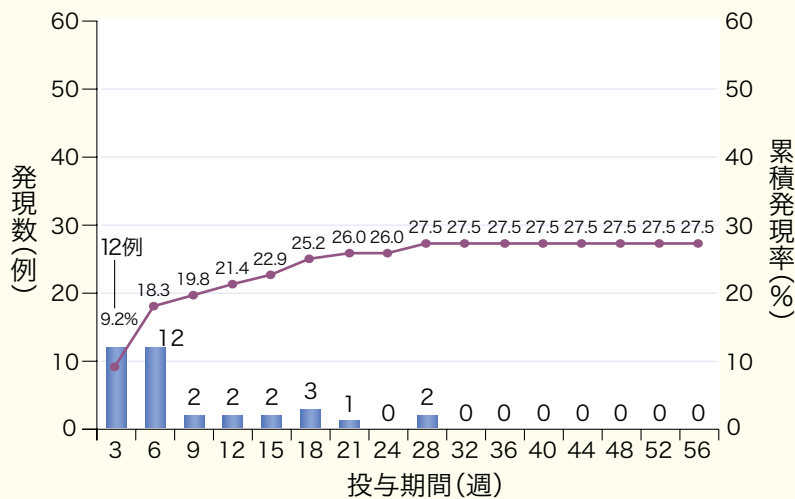
CTCAE ver. 3.0に  
よるグレード分類

## 発現時期

### 国内第Ⅱ相臨床試験

投与開始から6週までに高血圧のほとんどが発現しました。また、ベースラインからの血圧変化の平均値も同じ頃にほぼ最大となりました。

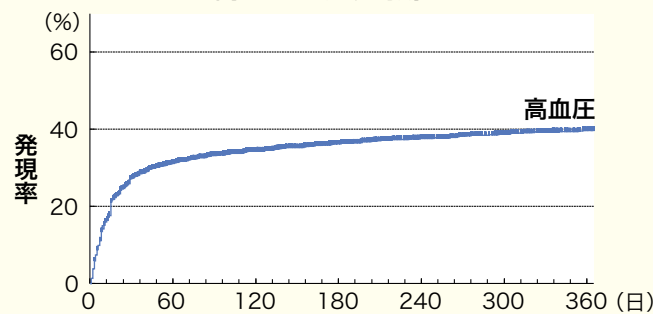
国内第Ⅱ相臨床試験における高血圧の累積発現率(安全性解析対象例)



### 腎細胞癌に対する特定使用成績調査(3,255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68日でした。

高血圧\*の発現時期\*\*



\* 関連する複数の副作用(p.42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

# 特に注意が必要な副作用

## 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<sup>a</sup>

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 <sup>b</sup>	1段階下げる <sup>c</sup>
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。

### 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>患者へ次のこと指導する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>測定結果を記録(服薬記録用紙を使用)し、来院時毎に持参。</li> <li>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。</li> </ul>
血圧値の確認	<ul style="list-style-type: none"> <li>来院時に医療用の血圧測定器にて血圧を測定する。</li> <li>自己測定結果を必ず医療従事者が確認する。</li> </ul>
治療	<ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>市販後調査期間においては、カルシウムチャン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。</li> </ul> <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場合、循環器内科医に相談する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ネクサパールの製剤特性について循環器内科医に説明する。</li> <li>治療抵抗性の高血圧あるいは高血圧クリーゼの際には、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。</li> </ul>

## 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(p.42)」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(安全性解析対象症例3,255例)における可逆性後白質脳症の副作用

副作用名	全例 n(%)	重篤 n(%)
可逆性後白質脳症*	1 (<0.1)	1 (<0.1)
可逆性後白質脳症症候群	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

### 副作用集積状況

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。

### 国内第Ⅱ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、抗痙攣薬の投与など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

## 心筋虚血・心筋梗塞

- \* 心筋虚血・心筋梗塞<sup>注)</sup>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

### 特定使用成績調査(安全性解析対象症例3,255例)における心筋虚血関連副作用

副作用名	全例 n(%)	重篤 n(%)
<b>心筋梗塞*</b>	<b>24 (0.7)</b>	<b>24 (0.7)</b>
心筋梗塞	9 (0.3)	9 (0.3)
急性心筋梗塞	5 (0.2)	5 (0.2)
狭心症	5 (0.2)	5 (0.2)
不安定狭心症	2 (0.1)	2 (0.1)
心筋虚血	2 (0.1)	2 (0.1)
急性冠動脈症候群	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

### 副作用集積状況

本剤の承認(2008年1月)以降2012年12月末までに約7,500例の腎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40例報告され、そのうち、急性心筋梗塞3例、心筋梗塞2例、心筋虚血2例(計7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。

### 国内第Ⅱ相臨床試験

1.5%(2/131例)に報告されており、どちらもグレード3でした。

### 国内第Ⅱ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)

CTCAE ver. 3.0	ネクサバル(N=131)		
	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)
心臓虚血/心筋梗塞 <sup>注)</sup>	2 (1.5)	2 (1.5)	0 (0.0)

N：総患者数、n：該当事象を発現した患者数

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。

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

### 海外第Ⅲ相臨床試験

ネクサバル群の0.4%(2/451例)に報告されており、グレード3及びグレード5(死亡)でした。

#### 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)

CTCAE ver. 3.0	ネクサバル群(N=451)			プラセボ群(N=451)
	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード5 n (%)	全グレード n (%)
心臓虚血/心筋梗塞 <sup>注)</sup>	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)

N: 総患者数, n: 該当事象を発現した患者数

注)「心臓虚血・心筋梗塞」はCTCAE ver. 3.0では「心臓虚血/心筋梗塞」となります。

※心臓虚血/心筋梗塞のグレード(CTCAE ver. 3.0)についてはp.124をご参照ください。

## 減量・休薬・中止基準

心臓虚血・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。

### [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		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 40歳代	腎細胞癌第Ⅳ期 (肺転移)	800mg/日 12日間 ↓ 400mg/日 13日間	既往歴：高血圧, 脂肪肝  投与開始日 本剤(800mg/日)の服用開始。 投与13日目 鼻出血のため内視鏡的治療により止血(Grade 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。  減量12日目 朝、胸部不快感が出現するも、1時間程度で軽快。 減量13日目 朝、再度、胸部不快感があり持続。本剤の投与中止。 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 1918 IU/L, WBC 7800/mm <sup>3</sup> , 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%。 20:00 胸部不快感増強, CK 1977 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。  中止13日後 心筋梗塞は軽快し, 退院。	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 ver. 3.0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(p.46)」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

### 特定使用成績調査(安全性解析対象症例3,255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(%)
<b>うっ血性心不全*</b>	<b>37 (1.1)</b>	<b>37 (1.1)</b>
心不全	18 (0.6)	18 (0.6)
うっ血性心不全	17 (0.5)	17 (0.5)
急性心不全	2 (0.1)	2 (0.1)
心室壁運動低下	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

### 副作用集積状況

本剤の承認(2008年1月)以降2012年12月末までに約7,500例の腎細胞癌患者に投与され、重篤な副作用として、心不全25例、うっ血性心不全20例、急性心不全4例(計47例)が報告され、そのうち、心不全6例、うっ血性心不全3例、急性心不全2例(計11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。

### 国内第Ⅱ相臨床試験

報告されていません。

### 海外第Ⅲ相臨床試験

本剤投与群451例中3例、プラセボ投与群451例中1例報告されています。

## 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		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4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)の服用開始。 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。 <u>減量27日目(投与中止日)</u> 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 ver. 3.0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

## 発現状況

特定使用成績調査(安全性解析対象症例3,255例)における消化管穿孔及び消化管潰瘍関連副作用

副作用名	全例 n(%)	重篤 n(%)
<b>消化管穿孔*</b>	<b>18 (0.6)</b>	<b>18 (0.6)</b>
消化管穿孔	11 (0.3)	11 (0.3)
大腸穿孔	4 (0.1)	4 (0.1)
胃穿孔	1 (<0.1)	1 (<0.1)
腸管穿孔	1 (<0.1)	1 (<0.1)
直腸穿孔	1 (<0.1)	1 (<0.1)
<b>消化管潰瘍*</b>	<b>21 (0.6)</b>	<b>19 (0.6)</b>
胃潰瘍	7 (0.2)	6 (0.2)
出血性胃潰瘍	5 (0.2)	5 (0.2)
十二指腸潰瘍	3 (0.1)	3 (0.1)
出血性十二指腸潰瘍	2 (0.1)	2 (0.1)
直腸潰瘍	2 (0.1)	1 (<0.1)
大腸潰瘍	1 (<0.1)	1 (<0.1)
消化性潰瘍	1 (<0.1)	1 (<0.1)
出血性直腸潰瘍	1 (<0.1)	1 (<0.1)

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

### 副作用集積状況

本剤の承認(2008年1月)以降2012年12月末までに約7,500例の腎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26例、消化管穿孔関連事象27例(計53例)が報告され、そのうち、消化管穿孔5例、腸管穿孔1例、胃穿孔1例(計7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。

### 国内第Ⅱ相臨床試験

消化管穿孔は報告されていません。消化管潰瘍一直腸が0.8%(1例)に認められました。

### 海外第Ⅲ相臨床試験

消化管穿孔が本剤投与群及びプラセボ投与群で1例ずつ(各群n=451)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。

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

## 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。

### [消化管穿孔の症例概要] (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 50歳代	腎細胞癌第Ⅳ期 (骨転移，胸膜転移， 便秘，喫煙者)	800mg/日 19日間	<p>既往歴：特記なし</p> <p>投与開始日 本剤(800mg/日)の投与開始。 投与6日目 高血圧が発現。収縮期血圧180mmHg(投与前120mmHg)となりカンデサルタンを処方。 投与18日目 元々便秘症であったが，腹痛を訴えて来院。便秘及び疼痛管理のため，入院となる。 入院後，腹部単純X線及び腹部CTにてイレウス像及びfree airあり。上部消化管穿孔も疑われるが，症状，バイタルサイン，血液データは落ち着いており，絶飲食にて経過観察とした。疼痛時の麻薬の内服のみ許可した。 投与19日目 症状悪化なし。本剤の投与中止。 中止1日後 外科コンサルトし，診断は上部消化管穿孔だが，症状悪化が無いため手術の適応は無い，但し厳密な絶飲食は必要と指示され，NG tube挿入。内服の麻薬は中止し，オキシコドン内服を複方オキシコドン静脈内投与へ切替え。 中止2日後 右鎖骨下より中心静脈カテーテル挿入，IVH開始。疼痛緩和目的にてリドカイン持続静注を追加。 中止6日後 GIF施行。この時点では上部消化管に穿孔の原因となるような病変は見当たらず。胸部X線でもfree air消失。水分摂取再開，流動食開始とした。 中止8日後 1週間の絶食により消化管穿孔は回復。 中止18日後 上部消化管穿孔は消失し，退院。</p>	回復
併用薬：オメプラゾール，センナエキス，メトクロプラミド，ピコスルファートナトリウム水和物，膵臓性消化酵素配合剤，テプレノン，ガバペンチン，レボフロキサシン，クロナゼパム，メロキシカム，オキシコドン塩酸塩水和物				

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

## 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(安全性解析対象症例3,255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(%)
出血性腸炎，虚血性腸炎*	2 (0.1)	2 (0.1)
虚血性大腸炎	2 (0.1)	2 (0.1)

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

### 副作用集積状況

本症の承認(2008年1月)から2012年12月末までに約7,500例の腎細胞癌患者に投与され，重篤な副作用として，虚血性大腸炎が3例，腸炎が3例報告されています。

### 国内第Ⅱ相臨床試験

報告されていません

### 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日目	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. 近医に連絡し, 本院受診をすすめられる. 夜に再受診し, 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
<p>大腸内視鏡検査：(中止3日後)S状結腸に3ヶ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.</p> <p>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.</p>					
<p>併用薬：アモキサピン, 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</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

## [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 投与8日目  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 <sup>3</sup> )	4800	5600	5600	6100	11600	5800	7500	
赤血球(x10000/mm <sup>3</sup> )	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 ver. 3.0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(安全性解析対象症例3,255例)における血球減少関連副作用

副作用名	全例 n(%)	重篤 n(%)
<b>血球減少関連事象* →発現時期p.58</b>	<b>387 (11.7)</b>	<b>126 (3.9)</b>
血小板数減少	197 (6.1)	53 (1.6)
貧血	121 (3.7)	42 (1.3)
白血球数減少	81 (2.5)	14 (0.4)
ヘモグロビン減少	28 (0.9)	6 (0.2)
リンパ球数減少	26 (0.8)	5 (0.2)
血小板減少症	19 (0.6)	6 (0.2)
好中球数減少	13 (0.4)	4 (0.1)
骨髄機能不全	8 (0.2)	8 (0.2)
赤血球数減少	6 (0.2)	0 (—)
好中球減少症	4 (0.1)	2 (0.1)
汎血球減少症	6 (0.2)	6 (0.2)
白血球減少症	3 (0.1)	1 (<0.1)
発熱性好中球減少症	2 (0.1)	2 (0.1)
リンパ球減少症	2 (0.1)	0 (—)
無顆粒球症	1 (<0.1)	1 (<0.1)
顆粒球数減少	1 (<0.1)	0 (—)
特発性血小板減少性紫斑病	1 (<0.1)	1 (<0.1)
鉄欠乏性貧血	1 (<0.1)	0 (—)
出血性貧血	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

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

## 国内第Ⅱ相臨床試験

リンパ球減少5.3%(7/131例), ヘモグロビン減少3.1%(4例), 血小板減少2.3%(3例)などが認められました。

### 国内第Ⅱ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(N=131)		
	全グレード n (%)	グレード3* n (%)	グレード4* n (%)
リンパ球減少	7 (5.3)	5 (3.8)	1 (0.8)
ヘモグロビン	4 (3.1)	2 (1.5)	0 (0.0)
白血球	2 (1.5)	1 (0.8)	0 (0.0)
好中球	2 (1.5)	2 (1.5)	0 (0.0)
血小板	3 (2.3)	1 (0.8)	1 (0.8)

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

血液学的検査値異常は国内試験に比べて低頻度でした。なお、副作用と判定されたリンパ球減少はありませんでした(データは臨床検査値異常)。

### 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=451)			プラセボ群(N=451)		
	全グレード n (%)	グレード3* n (%)	グレード4* n (%)	全グレード n (%)	グレード3* n (%)	グレード4* n (%)
ヘモグロビン	8 (1.8)	3 (0.7)	0 (0.0)	5 (1.1)	1 (0.2)	0 (0.0)
白血球	3 (0.7)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球	3 (0.7)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)
血小板	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N: 総患者数, \*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)

CTCAE ver. 3.0	グレード	ネクサバル群(N=451)	プラセボ群(N=451)
		n/X (%)	n/X (%)
リンパ球減少	1	0/434 (0.0)	0/424 (0.0)
	2	46/434 (10.6)	25/424 (6.0)
	3	52/434 (12.0)	29/424 (6.8)
	4	3/434 (0.7)	2/424 (0.5)
	5	0/434 (0.0)	0/424 (0.0)
	all	101/434 (23.3)	56/424 (13.2)

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を有さず, 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p.125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

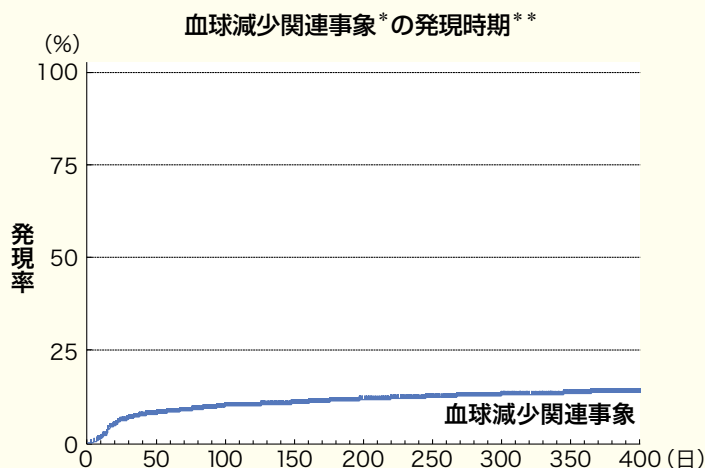
CTCAE ver. 3.0に  
よるグレード分類

# 特に注意が必要な副作用

## 発現時期

### 腎細胞癌に対する特定使用成績調査(3,255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160日でした。



\* 関連する複数の副作用(p.56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, 休薬又は投与を中止し, 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 <sup>b</sup>
グレード 4	グレード0~2に軽快するまで休薬 <sup>a</sup>	1段階下げる <sup>b</sup>

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。

# 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(p91)」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 : Q 14. 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？ (p.99)」も参照してください  
⇒「消化管穿孔(p.50)」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(安全性解析対象症例3,255例)における膵炎の副作用

副作用名	全例 n(%)	重篤 n(%)
<b>膵炎*</b>	<b>17 (0.5)</b>	<b>17 (0.5)</b>
膵炎	9 (0.3)	9 (0.3)
急性膵炎	7 (0.2)	7 (0.2)
慢性膵炎	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

### 国内第Ⅱ相臨床試験

報告されていません。

### 海外第Ⅲ相臨床試験

本剤投与群451例中3例、プラセボ投与群451例中1例報告されています。

### 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)

CTCAE ver. 3.0	ネクサバル群(N=451)			プラセボ群(N=451)		
	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)
膵炎	3 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

N: 総患者数, n: 該当事象を発現した患者数

## 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、腹痛など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を中止し、適切な処置を行うこと。

### 非血液学的毒性<sup>a</sup>

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 <sup>b</sup>	1段階下げる <sup>c</sup>
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。

電子添付「用法及び用量に関する注意」、「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 ver. 3.0に  
よるグレード分類

# 特に注意が必要な副作用

## 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 : Q10. 腎機能障害のある患者に投与することはできますか？(p.97)]も参照してください

## 発現状況

### 特定使用成績調査(安全性解析対象症例3,255例)における腎不全・腎機能障害関連副作用

副作用名	全例 n(%)	重篤 n(%)
<b>腎不全・腎機能障害*</b>	<b>51 (1.6)</b>	<b>25 (0.8)</b>
腎機能障害	25 (0.8)	9 (0.3)
血中クレアチニン増加	10 (0.3)	3 (0.1)
腎不全	7 (0.2)	7 (0.2)
急性腎不全	4 (0.1)	4 (0.1)
腎障害	3 (0.1)	1 (<0.1)
血中尿素増加	1 (<0.1)	0 (—)
慢性腎不全	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

### 国内第Ⅱ相臨床試験

報告されていません。

### 海外第Ⅲ相臨床試験

プラセボ投与群451例中1例報告されています。

## 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。

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



## 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，適切な処置を行うこと

### 発現状況

特定使用成績調査(安全性解析対象症例3,255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(%)
<b>ネフローゼ症候群，蛋白尿*</b>	<b>56 (1.7)</b>	<b>2 (0.1)</b>
蛋白尿	23 (0.7)	0
尿蛋白	16 (0.5)	0
尿中蛋白陽性	16 (0.5)	0
ネフローゼ症候群	5 (0.2)	2 (0.1)

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

#### 副作用集積状況

本剤の承認(2008年1月)以降2012年12月末までに約7,500例の腎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13例，蛋白尿2例(計13例)が報告されています。

#### 国内第Ⅱ相臨床試験

国内第Ⅱ相臨床試験におけるネフローゼ症候群，蛋白尿の副作用(安全性解析対象例)

NCI-CTCAE ver. 3.0	ネクサバル(N=131)	
	全グレード n (%)	グレード3 n (%)
蛋白尿	10 (7.6)	2 (1.5)

N: 総患者数，n: 該当事象を発現した患者数

#### 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，本剤の投与を中止し，適切な処置を行うこと。

#### 非血液学的毒性<sup>a</sup>

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 <sup>b</sup>	1段階下げる <sup>c</sup>
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。

電子添付「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 ver. 3.0に  
よるグレード分類

# 特に注意が必要な副作用

## 低ナトリウム血症

- \* 意識障害、全身倦怠感、嘔吐等を伴う低ナトリウム血症があらわれることがあります
- \* 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、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと

### ● 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等をご検討ください

## 発現状況

### 特定使用成績調査(安全性解析対象症例 3,255 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(%)
<b>低ナトリウム血症*</b>	<b>27 (0.8)</b>	<b>11 (0.3)</b>
低ナトリウム血症	21 (0.6)	10 (0.3)
血中ナトリウム減少	7 (0.2)	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

### 国内第Ⅱ相臨床試験

#### 国内第Ⅱ相臨床試験における低ナトリウム血症の副作用(安全性解析対象例)

NCI-CTCAE ver. 3.0	ネクサバル(N=131)			
	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	グレード5 n (%)
低ナトリウム血症	2 (1.5)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

N:総患者数, n:該当事象を発現した患者数

### 海外第Ⅲ相臨床試験

#### 海外第Ⅲ相臨床試験における低ナトリウム血症の副作用(安全性解析対象例)

NCI-CTCAE ver. 3.0	ネクサバル群(N=451)			プラセボ群(N=451)		
	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)
低ナトリウム血症	3 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

\*グレード5の報告なし

※低ナトリウム血症のグレード(CTCAE ver. 3.0)についてはp.125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

## 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、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

### 非血液学的毒性<sup>a</sup>

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 <sup>b</sup>	1段階下げる <sup>c</sup>
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

## 発現状況

特定使用成績調査(安全性解析対象症例3,255例)におけるショック, アナフィラキシーの副作用

副作用名	全例 n(%)	重篤 n(%)
ショック・アナフィラキシー*	3 (0.1)	3 (0.1)
過敏症	1 (<0.1)	1 (<0.1)
薬物過敏症	1 (<0.1)	1 (<0.1)
アナフィラキシーショック	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

これらに加え, ショックと報告された1例及び呼吸困難と報告された1例についても該当すると考えられました。

### 副作用集積状況

本剤の承認取得以降2012年12月末まで(約23,500例; うち腎細胞癌患者約7,500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(うち腎細胞癌患者5例)でした。

## 国内第Ⅱ相臨床試験

国内第Ⅱ相臨床試験におけるショック, アナフィラキシーの副作用(安全性解析対象例)

CTCAE ver. 3.0	ネクサバル(N=131)	
	全グレード n (%)	グレード3 n (%)
アレルギー反応	2 (1.5)	0

N: 総患者数, n: 該当事象を発現した患者数

## 海外第Ⅲ相臨床試験

海外第Ⅲ相臨床試験におけるショック, アナフィラキシーの副作用(安全性解析対象例)

CTCAE ver. 3.0	ネクサバル(N=451)	
	全グレード n (%)	グレード3 n (%)
アレルギー反応	3 (0.7)	0

N: 総患者数, n: 該当事象を発現した患者数

## 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

## [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	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 本剤(800mg/日)の投与開始. 投与10日目 多形紅斑が発現. フェキシフェナジン塩酸塩(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. 投与11日目 本剤休薬. 休薬19日目 多形紅斑は回復. 休薬20日目 本剤(400mg/日)の投与再開. (投与再開日) 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. 再開2日目 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 (投与中止日) (20mg/日)の投与開始. 中止2日後 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				

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

## 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

## 発現状況

### 特定使用成績調査(安全性解析対象症例3,255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(%)
<b>横紋筋融解症*</b>	<b>2 (0.1)</b>	<b>2 (0.1)</b>
横紋筋融解症	2 (0.1)	2 (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

### 副作用集積状況

本剤の承認(2008年1月)以降2012年12月末までに約7,500例の腎細胞癌患者に投与され、重篤な副作用として5例報告されています。

### 国内第Ⅱ相臨床試験

報告されていません。

### 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



## [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	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	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、ネクスバールの減量、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3,255例)における低カルシウム血症の副作用

副作用名	全例 n(%)	重篤 n(%)
<b>低カルシウム血症*</b>	<b>42(1.3)</b>	<b>0</b>
低カルシウム血症	36(1.1)	0
血中カルシウム減少	6(0.2)	0

\* 同一詳細中、同一カテゴリーの副作用(MedDRA ver.16.1)が複数発現した場合は、1例として集計

**国内第Ⅱ相臨床試験**  
報告されていません。

**海外第Ⅲ相臨床試験**  
本剤投与群451例中1例(非重篤)報告されています。

### 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)					
	ネクスバール群(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	ネクスバール群(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(%)
低カルシウム血症	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。

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

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)
<b>有害事象 例数(%)</b>	<b>8 (57.1)</b>	<b>3 (14.3)</b>	<b>26 (13.5)</b>	<b>7 (3.7)</b>
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)

※低カルシウム血症のグレード(CTCAE ver. 3.0)についてはp.125をご参照ください。

## 発現時期

甲状腺癌に対する国際共同第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 ver. 3.0に  
よるグレード分類

# 特に注意が必要な副作用

## 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(安全性解析対象症例3,255例)における動脈解離の副作用

副作用名	全例 n(%)	重篤 n(%)
大動脈解離	6 (0.2)	6 (0.2)

### 国内第Ⅱ相臨床試験

報告されていません。

### 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

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

## 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(p.91)」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(p.59)」も参照して下さい  
⇒「Q & A : Q 14. 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? (p.99)」も参照してください  
⇒「消化管穿孔、消化管潰瘍(p.50)」も参照してください

## 発現状況

### 特定使用成績調査(安全性解析対象症例3,255例)における膵酵素関連の副作用

副作用名	全例 n(%)	重篤 n(%)
<b>膵酵素の上昇* →発現時期p.73</b>	<b>736 (22.6)</b>	<b>22 (0.7)</b>
リパーゼ増加	448 (13.8)	14 (0.4)
アミラーゼ増加	456 (14)	12 (0.4)
膵酵素増加	46 (1.4)	1 (<0.1)
高アミラーゼ血症	43 (1.3)	2 (0.1)
高リパーゼ血症	24 (0.7)	0 (—)

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

### 国内第Ⅱ相臨床試験

リパーゼ上昇55.7%(73/131例)、アミラーゼ上昇38.2%(50例)が認められました。グレード3以上のリパーゼ上昇は30.5%(40例)でした。アミラーゼ上昇は大半がグレード1又は2で、グレード4は報告されていません。

### 国内第Ⅱ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)

CTCAE ver. 3.0	ネクサバル(N=131)		
	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)
リパーゼ	73 (55.7)	32 (24.4)	8 (6.1)
アミラーゼ	50 (38.2)	7 (5.3)	0 (0.0)

N: 総患者数, n: 該当事象を発現した患者数

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

### 海外第Ⅲ相臨床試験

ネクサバル群の1.1%(5/451例)にリパーゼ上昇, 0.9%(4例)にアミラーゼ上昇が認められています。

#### 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)

CTCAE ver. 3.0	ネクサバル群(N=451)			プラセボ群(N=451)		
	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)
リパーゼ	5 (1.1)	4 (0.9)	1 (0.2)	3 (0.7)	1 (0.2)	0 (0.0)
アミラーゼ	4 (0.9)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)

N: 総患者数, n: 該当事象を発現した患者数

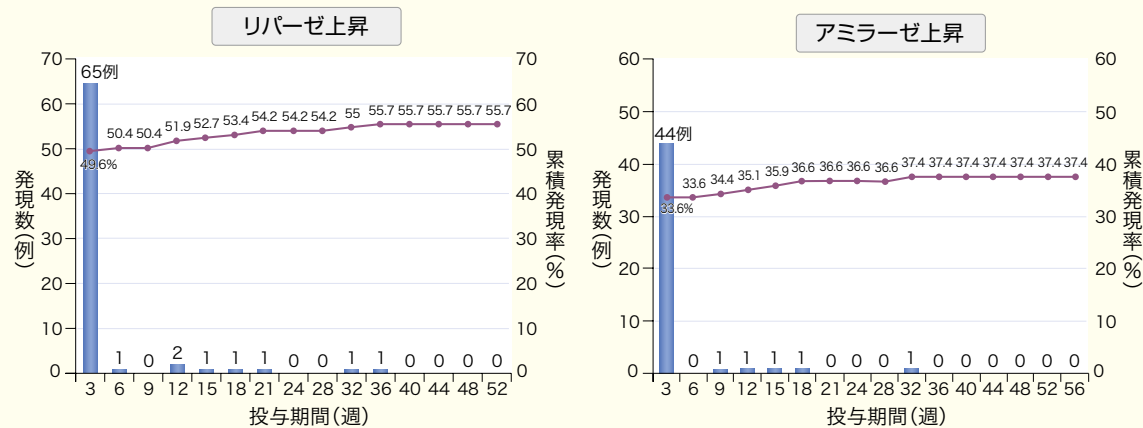
※膵酵素上昇のグレード(CTCAE ver. 3.0)についてはp.125をご参照ください。

## 発現時期

### 国内第Ⅱ相臨床試験

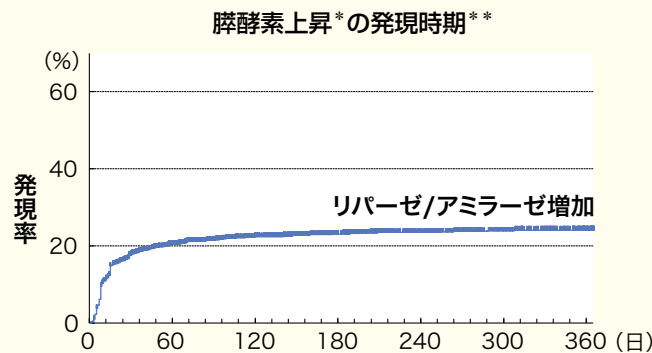
膵酵素の上昇は, 投与開始から3週間以内にそのほとんどが報告されています。

#### 国内第Ⅱ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)



### 腎細胞癌に対する特定使用成績調査(3,255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45日でした。



\* 関連する複数の副作用(p.72の発現状況の表を参照)を併せて膵酵素の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

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



# 注意が必要な副作用

## 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、腹痛など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を中止し、適切な処置を行うこと。

### 非血液学的毒性<sup>a</sup>

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 <sup>b</sup>	1段階下げる <sup>c</sup>
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。

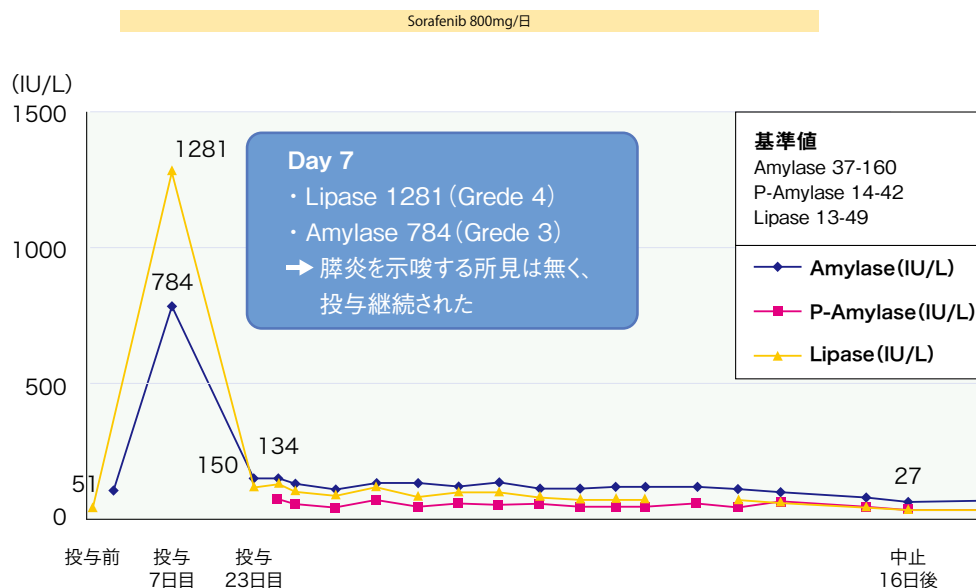
b. 30日を超える休薬が必要となり、投与の継続について臨床的に意義がないと判断された場合、投与中止とする。

c. 2段階を超える減量が必要な場合、投与中止とする。

## 【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1281 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



## 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(安全性解析対象症例3,255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p.76	247 (7.6)	1 (<0.1)
低リン酸血症	220 (6.8)	1 (<0.1)
血中リン減少	28 (0.9)	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

#### 国内第Ⅱ相臨床試験

2.3%(3/131例)に低リン酸血症が副作用として報告されました(治験実施計画書では、必須検査項目ではありませんでした)。

#### 国内第Ⅱ相臨床試験における低リン酸血症(安全性解析対象例)

CTCAE ver. 3.0	ネクサバール群(N=131)	
	全グレード n (%)	グレード3* n (%)
低リン酸血症	3 (2.3)	2 (1.5)

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

#### 海外第Ⅲ相臨床試験

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ありませんでした)。

#### 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)

CTCAE ver. 3.0	グレード	ネクサバール群(N=451)	プラセボ群(N=451)
		n/X (%)	n/X (%)
低リン酸血症	1	0/436 (0.0)	0/427 (0.0)
	2	139/436 (31.9)	38/427 (8.9)
	3	58/436 (13.3)	11/427 (2.6)
	4	0/436 (0.0)	0/427 (0.0)
	5	0/436 (0.0)	0/427 (0.0)
	all	197/436 (45.2)	49/427 (11.5)

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を有さず、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p.126をご参照ください。

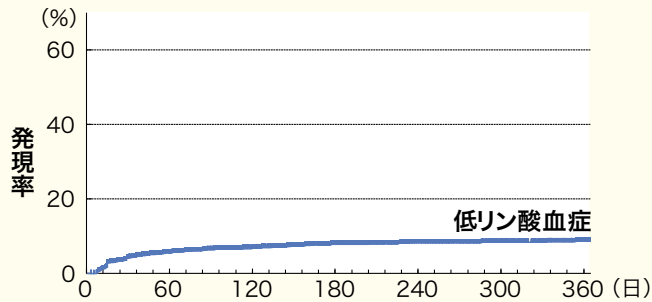
# 注意が必要な副作用

## 発現時期

### 腎細胞癌に対する特定使用成績調査(3,255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134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(p.75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<sup>a</sup>

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 <sup>b</sup>	1段階下げる <sup>c</sup>
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 J  
によるグレード分類

## 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(p.50)」も参照してください

## 発現状況

### 特定使用成績調査(安全性解析対象症例3,255例)における消化器症状の副作用

副作用名	全例 n(%)	重篤 n(%)
<b>消化器症状*</b>	<b>932 (28.6)</b>	<b>95 (2.9)</b>
下痢 →発現時期p.78	679 (20.9)	42 (1.3)
食欲減退→発現時期p.78	270 (8.3)	47 (1.4)
悪心	92 (2.8)	13 (0.4)
嘔吐	63 (1.9)	11 (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

### 国内第Ⅱ相臨床試験

下痢33.6%(44/131例)，食欲不振13.7%(18例)などがあります。大部分はグレード1又は2でした。

### 国内第Ⅱ相臨床試験における消化管の副作用(安全性解析対象例)

CTCAE ver. 3.0	ネクサバル(N=131)	
	全グレード n (%)	グレード3* n (%)
食欲不振	18 (13.7)	4 (3.1)
下痢	44 (33.6)	1 (0.8)
悪心	6 (4.6)	2 (1.5)
嘔吐	5 (3.8)	1 (0.8)

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

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

# 注意が必要な副作用

## 海外第Ⅲ相臨床試験

ネクサバル群において下痢37.7%(170/451例)、悪心16.2%(73例)などが認められ、国内試験と同様に大半はグレード1又は2でした。

### 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)

CTCAE ver. 3.0	ネクサバル群(N=451)		プラセボ群(N=451)	
	全グレード n (%)	グレード3* n (%)	全グレード n (%)	グレード3* n (%)
食欲不振	44 (9.8)	2 (0.4)	27 (6.0)	3 (0.7)
下痢	170 (37.7)	10 (2.2)	42 (9.3)	3 (0.7)
悪心	73 (16.2)	1 (0.2)	56 (12.4)	1 (0.2)
嘔吐	45 (10.0)	2 (0.4)	26 (5.8)	1 (0.2)

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

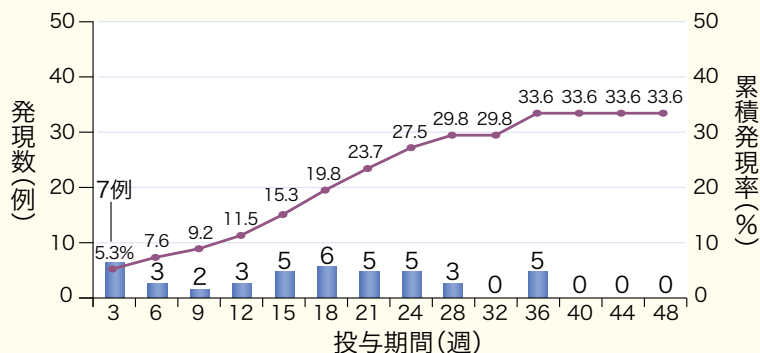
※消化器症状のグレード(CTCAE ver. 3.0)についてはp.126をご参照ください。

## 発現時期

### 国内第Ⅱ相臨床試験

消化器症状の発現は、特定の時期に集中する傾向は認められませんでした。

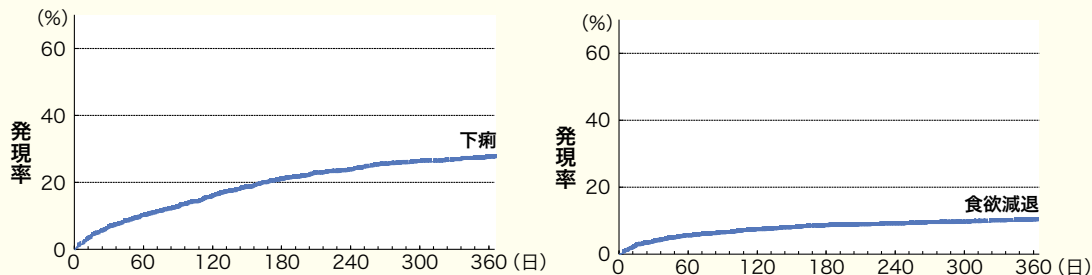
#### 国内第Ⅱ相臨床試験における下痢の累積発現率(安全解析対象例)



### 腎細胞癌に対する特定使用成績調査(3,255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204日、食欲減退が161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<sup>a</sup>

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 <sup>b</sup>	1段階下げる <sup>c</sup>
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

# 注意が必要な副作用

## 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、嚙声、声枯れ、便秘、活動性の低下などの症状があらわれるため、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(安全性解析対象症例3,255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(%)
<b>甲状腺機能障害*</b>	<b>161 (4.9)</b>	<b>7 (0.2)</b>
甲状腺機能低下症	126 (3.9)	5 (0.2)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	23 (0.7)	0 (—)
甲状腺機能亢進症	10 (0.3)	2 (0.1)
甲状腺障害	4 (0.1)	0 (—)
トリヨードチロニン減少	2 (0.1)	0 (—)
血中甲状腺刺激ホルモン異常	1 (<0.1)	0 (—)
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (<0.1)	0 (—)
遊離トリヨードチロニン増加	1 (<0.1)	0 (—)
遊離トリヨードチロニン減少	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

### 国内第Ⅱ相臨床試験

報告されていません。

### 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(CTCAE ver. 3.0)についてはp.126をご参照ください。

## 減量・休薬・中止基準

### 非血液学的毒性<sup>a</sup>

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 <sup>b</sup>	1段階下げる <sup>c</sup>
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」の各項も参照してください



## 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(p.38)」も参照してください

## 発現状況

### 特定使用成績調査(安全性解析対象症例3,255例)における呼吸器障害の副作用

副作用名	全例 n(%)	重篤 n(%)
<b>呼吸器障害*</b>	<b>251 (7.7)</b>	<b>13 (0.4)</b>
発声障害	215 (6.6)	1 (<0.1)
咳嗽	23 (0.7)	3 (0.1)
呼吸困難	18 (0.6)	9 (0.3)
呼吸障害	3 (0.1)	3 (0.1)
労作性呼吸困難	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

### 国内第II相臨床試験

有害事象(呼吸困難)による死亡例が4例報告されており, そのうち1例は副作用(本剤との関連性が否定できない)と判定されています。

### 国内第II相臨床試験における10%以上の患者に発現した呼吸器障害(安全性解析対象例)

CTCAE ver. 3.0	ネクサバル(N=131)							
	有害事象				副作用 (ネクサバルとの関連性が否定できない有害事象)			
	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 (%)
咳	24 (18.3)	2 (1.5)	—	—	9 (6.9)	0 (0.0)	—	—
呼吸困難	19 (14.5)	8 (6.1)	0 (0.0)	4 (3.1)	6 (4.6)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)
声の変化	24 (18.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (12.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N: 総患者数, n: 該当事象を発現した患者数

# 注意が必要な副作用

## 海外第Ⅲ相臨床試験

有害事象(呼吸困難)による死亡例は本剤投与群及びプラセボ投与群それぞれで2例ずつ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。

## 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)

CTCAE ver. 3.0	ネクサバル群(N=451)				プラセボ群(N=451)			
	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	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 (%)
咳	8 (1.8)	1 (0.2)	—	—	6 (1.3)	0 (0.0)	—	—
呼吸困難	10 (2.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.1)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
声の変化	9 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

N：総患者数，n：該当事象を発現した患者数

※肺/上気道におけるグレード(CTCAE ver. 3.0)についてはp.127をご参照ください。

## 減量・休薬・中止基準

### 非血液学的毒性<sup>a</sup>

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 <sup>b</sup>	1段階下げる <sup>c</sup>
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

# 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(p.24)」も参照してください

## 発現状況

特定使用成績調査(安全性解析対象症例3,255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(%)
<b>創傷治癒不良*</b>	<b>15 (0.5)</b>	<b>3 (0.1)</b>
治癒不良	13 (0.4)	3 (0.1)
創し開	2 (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

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 ver. 3.0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 p.95のネクサバル錠Q & Aの効能又は効果を参照してください。

#### <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.

電子添文「警告」, 「禁忌」, 「効能又は効果」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 ver. 3.0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

対 象	投与の可否
重度の肝機能障害(Child-Pugh 分類C)の患者	推奨できません。 重度の肝機能障害(Child-Pugh 分類 C)の患者における使用経験がありません [Q&A : Q18. 肝機能障害のある患者に用量調節の必要はありますか？(p.101)]も参照してください
高血圧症の患者	慎重に投与してください。 高血圧が悪化するおそれがあります [Q&A : Q13. 血圧の変動はどの程度ですか？(p.99)]も参照してください
血栓塞栓症の既往のある患者	慎重に投与してください。 心筋虚血、心筋梗塞などがあらわれるおそれがあります
脳転移のある患者	慎重に投与してください。 脳転移を有する患者では、脳出血があらわれるおそれがあります
高齢者	慎重に投与してください。 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため(本剤の臨床試験成績では高齢者に対する用量調節の必要性を示唆する結果は認められていません) [Q&A : Q17. 高齢者に用量調節の必要はありますか？(p.101)]も参照してください
妊婦又は妊娠している可能性のある女性	投与しないでください。 動物試験において胚・胎児毒性および催奇形作用が報告されています
妊娠可能な女性	投与中およ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してください。 動物試験において胚・胎児毒性および催奇形作用が報告されています
授乳中の女性	授乳しないことが望ましい。 動物試験において乳汁移行性が報告されています
小児など	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立されていません。 小児などへの使用経験がなく、動物試験において成長段階の骨および歯への影響が報告されています
消化管などに合併症を有する患者	消化管穿孔のリスクがあります。 投与中に腹痛を訴えた場合、腹部画像検査を考慮してください
大きな手術を予定している、あるいは手術を終えた患者	創傷治癒遅延のリスクがあります。 本剤の血管新生阻害作用より推測されるリスクです [Q&A : Q19. 手術後はいつから投与は可能ですか？(p.101)]も参照してください
心疾患の既往を有する患者	うっ血性心不全のリスクがあります。
腎透析患者	腎透析患者における使用経験がありません。 [Q&A : Q11. 透析患者に投与できますか？(p.98)]も参照してください
腎機能障害の患者	投与量調節の必要はありません。 海外試験では、腎機能低下による本剤の薬物動態への影響は認められていません [Q&A : Q10. 腎機能障害のある患者に投与することはできますか？(p.97)]も参照してください

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

## 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。

### 通常の投与量

1日目	2日目	3日目	4日目	
				1日2回 連日投与→
				

## 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]

### <根治切除不能又は転移性の腎細胞癌>

7.4 副作用により本剤を減量、休薬又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮すること。

#### 1段階減量(1回2錠, 1日1回, 連日投与)

1日目	2日目	3日目	4日目	
				1日1回 連日投与→

#### 2段階減量(1回2錠, 1日1回, 隔日投与)

1日目	2日目	3日目	4日目	
	<b>投与せず</b>		<b>投与せず</b>	1日1回 隔日投与→

電子添文「用法及び用量」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 ver. 3.0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 ver. 3.0  
によるグレード分類

## ・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に軽快するまで休薬する. 本剤の投与を再開する場合は投与量を1段階下げる. (400mg1日1回又は400mg隔日1回)
	4回目	本剤の投与を中止する.
グレード3: 手足の皮膚の湿性落屑, 潰瘍形成, 水疱形成, 激しい痛み, 仕事や日常生活が不可能になる重度の不快な症状	1回目又は2回目	グレード0~1に軽快するまで休薬する. 本剤の投与を再開する場合は投与量を1段階下げる. (400mg1日1回又は400mg隔日1回)
	3回目	本剤の投与を中止する.

## ・血液学的毒性[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 <sup>b</sup>
グレード4	グレード0~2に軽快するまで休薬 <sup>a</sup>	1段階下げる <sup>b</sup>

- a. 30日を超える休薬が必要となり, 投与の継続について臨床的に意義がないと判断された場合, 投与中止とする.  
b. 2段階を超える減量が必要な場合, 投与中止とする.

## ・非血液学的毒性<sup>a</sup>

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 <sup>b</sup>	1段階下げる <sup>c</sup>
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.

## 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	2W	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											

\* : 肝機能検査に関し, 肝硬変を合併した患者では投与開始から1ヵ月間は1週間隔の検査の実施が望まれます。

\*\* : 肝機能に関する検査項目として, Child-Pugh分類に関する項目(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,  $\gamma$ -GTP等), 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。

## 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 ver. 3.0に  
よるグレード分類

# 患者への説明

\* ネクサバル錠を服用される患者又はその家族の方に対しては、投与前に本剤の効果，発現する可能性のある副作用とその対策などについて十分に説明し，同意を得てから投与を開始してください

\* ネクサバル錠を服用している間に異常を感じた場合には，すぐに医療機関に連絡するよう患者に伝えておきましょう

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. 3.01  
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 ver. 3.0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. どのような効果が期待されますか？
- Q 3. 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してネクサバルの投与は可能ですか？
- Q 4. 腎細胞癌の術後化学療法としてネクサバルの投与は可能ですか？
- Q 5. 腎細胞癌においてサイトカイン製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤と併用できますか？
- Q 6. Motzer分類の高リスク群の腎細胞癌患者に投与できますか？
- Q 7. 淡明細胞癌以外の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 8. 授乳婦に投与できますか？
- Q 9. 小児に投与できますか？
- Q 10. 腎機能障害のある患者に投与することはできますか？
- Q 11. 透析患者に投与できますか？
- Q 12. 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 13. 血圧の変動はどの程度ですか？
- Q 14. 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？
- Q 15. 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 16. 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？

### 投与方法について

- Q 17. 高齢者に用量調節の必要はありますか？
- Q 18. 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 19. 手術後はいつから投与は可能ですか？

### 服用上の注意について

- Q 20. 薬剤の吸収に食事の影響はありますか？
- Q 21. ネクサバルは、どのように代謝されますか？
- Q 22. 併用に注意する薬剤について教えてください
- Q 23. 取り扱い上の注意

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 J  
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** 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象としています。  
腎細胞癌に対する、本剤の有効性・安全性の評価は主に、サイトカイン製剤（インターフェロン $\alpha$ 、インターフェロン $\gamma$ 、インターロイキン2）及び腎摘出の治療歴のある切除不能又は転移性腎細胞癌患者を対象として行われた国内第Ⅱ相臨床試験、及び全身投与による治療（インターフェロン $\alpha$ 、インターロイキン2など）1レジメンの治療歴がある切除不能又は転移性腎細胞癌患者を対象として行われた国外第Ⅲ相臨床試験の成績に基づき行われました。

**Q2** どのような効果が期待されますか？

**A2** 細胞増殖に關与する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)などの血管新生に關与する増殖因子の受容体型キナーゼを阻害することにより、腫瘍細胞増殖抑制効果ならびに腫瘍血管新生阻害効果が期待されます。

腎細胞癌では、全身治療歴のある根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験において、プラセボに対して有意差をもって無増悪生存期間(PFS)を延長することが示されました。また、全身治療歴のある根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験において、海外と同様な奏効率が示唆されました。

**Q3** 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してネクサバルの投与は可能ですか？

**A3** 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おける有効性、安全性は確立されていません。

(参考)

国内第Ⅱ相臨床試験はサイトカイン製剤(インターフェロン $\alpha$ 、インターフェロン $\gamma$ 、インターロイキン2)及び腎摘出の治療歴のある切除不能又は転移性腎細胞癌患者を対象として実施されました。

海外第Ⅲ相臨床試験は全身投与による治療1レジメン(インターフェロン $\alpha$ 、インターロイキン2など)の治療歴がある切除不能又は転移性腎細胞癌患者を対象として、プラセボ対照、無作為化、二重盲検により実施されました。

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

**Q4**

腎細胞癌の術後の補助化学療法としてネクサバールの投与は可能ですか？

**A4**

腎細胞癌における術後補助化学療法は現在、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**

腎細胞癌においてサイトカイン製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤と併用できますか？

**A5**

腎細胞癌においてサイトカイン製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用については、現在、臨床試験等で検討がなされていますが、現時点では、有効性及び安全性は確立していません。

**Q6**

Motzer分類の高リスク群の腎細胞癌の患者に投与できますか？

**A6**

腎細胞癌の臨床試験に組み入れられ有効性評価の対象となったのは主に、Motzer分類の低リスク及び中等度リスクの患者だったため、高リスク群の患者における有効性・安全性は確立していません。

**Q7**

淡明細胞癌以外の患者に投与できますか？

**A7**

腎細胞癌の臨床試験に組み入れられ有効性評価の対象となったのは主に、淡明細胞癌の患者でした。それ以外の病理組織型の患者における有効性・安全性は確立していません。

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

## 投与上注意を要する患者について

### Q8 授乳婦に投与できますか？

**A8** 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。

### Q9 小児に投与できますか？

**A9** 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。

### Q10 腎機能障害のある患者に投与することはできますか？

**A10** 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(CCr50~80mL/min), 中等度の腎機能障害(CCr30~<50mL/min)及び, 重度の腎機能障害(CCr<30mL/min)を有する被験者に, ネクサバル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が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<40mL/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。

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

**Q11** 透析患者に投与できますか？

**A11** 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。

**Q12** 過量投与をした場合はどのようにすればよいですか？

**A12** 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、腎細胞癌における国外第 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。

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  
基づいた分類

## 副作用について

### Q13 血圧の変動はどの程度ですか？

**A13** 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 (mean ± 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 平均血圧変化 (mean ± 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p.42をご参照ください。

### Q14 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？

**A14** 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p.72をご参照ください。

## Q15 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？

**A15** 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  
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 p.38 をご参照ください。

## Q16 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？

**A16** 肝細胞癌の患者では、腎細胞癌に比べて肝機能障害の頻度・重症度が高く、かつ投与初期に発現する傾向がみられます。

とくに、本剤投与開始後30日以内に死亡した症例では、投与3週間以内にASTの急激な上昇がみられた症例が多数観察されました。

これは、肝細胞癌では疾患背景として肝予備能が低下している患者が多いことが関係していると考えられます。

腎細胞癌では、患者の多くは肝機能が正常であると考えられますが、肝硬変を合併した患者など肝予備能の低下が疑われる場合には、投与後1カ月の1週間隔の検査や、十分な臨床症状の観察が必要になります。



## 投与方法について

### Q17 高齢者に用量調節の必要はありますか？

**A17** 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。

### Q18 肝機能障害のある患者に用量調節の必要はありますか？

**A18** 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、用量調節は特に必要はないと考えられます。しかし、重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者への投与は、使用経験がないため推奨されません。

(参考)

#### Child-Pugh分類

[各項目のポイントを加算し、その合計で分類する。 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

### Q19 手術後はいつから投与は可能ですか？

**A19** 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。

\* 創傷における注意点につきましてはp.84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



## 服用上の注意について

## Q20 薬剤の吸収に食事の影響はありますか？

**A20** 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, 子持ちししゃも, 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<sup>®</sup>服用ハンドブック」にも記載していますので、併せてご参照してください。

## Q21 ネクサバルは、どのように代謝されますか？

**A21** 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

\*「Q&A:Q22 併用に注意する薬剤について教えてください(p.103)」もご参照ください。

## Q22 併用に注意する薬剤について教えてください

### A22 併用に注意する薬剤

併用する薬剤名	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	ネクサバール 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。
カペシタピン	カペシタピン (及びその活性代謝物 フルオロウラシル)	カペシタピ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、 デキサメタゾンなど)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	ネクサバール	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 誘導薬など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)	ネクサバール	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

ネクサバー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(p.24)」も参照してください

## Q23 取扱い上の注意

**A23** 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 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

## 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3,255例のうち3,028例に認められ、副作用発現症例率は、93.0%でした。また、副作用による死亡例は110例(転帰死亡と報告された事象は151件)でした。以下に、「1. 副作用発現状況」、「2. 特定使用成績調査において発現した副作用発の一覧」及び「3. 副作用による死亡理由の内訳」を示します。

### 副作用発現状況

項目	特定使用成績調査合計
調査施設数	724*
安全性解析対象症例数	3,255
副作用の発現症例数	3,028
副作用の発現症例率	93.0%

\*安全性解析対象例数3,255 例に対応する施設数

### 副作用対象症例

2008年1月から2009年9月(発売前以前の倫理的供給を含む)までの間に、本剤の投与を開始した全症例。

## 2. 特定使用成績調査において発現した全副作用

副作用名	特定使用成績調査				副作用名	特定使用成績調査			
	副作用		重篤な副作用			副作用		重篤な副作用	
	例数	発現症例率	例数	発現症例率		例数	発現症例率	例数	発現症例率
感染症および寄生虫症	119	3.66%	55	1.69%	腹膜炎	1	0.03%	1	0.03%
虫垂炎	1	0.03%	0	—	咽頭炎	5	0.15%	0	—
細気管支炎	1	0.03%	0	—	肺炎	27	0.83%	16	0.49%
気管支炎	1	0.03%	0	—	術後創感染	1	0.03%	1	0.03%
蜂巣炎	1	0.03%	1	0.03%	偽膜性大腸炎	2	0.06%	2	0.06%
膀胱炎	4	0.12%	0	—	肺結核	1	0.03%	1	0.03%
憩室炎	1	0.03%	1	0.03%	腎盂腎炎	1	0.03%	0	—
毛包炎	4	0.12%	0	—	膿疱性皮疹	3	0.09%	1	0.03%
胃腸炎	1	0.03%	0	—	後腹膜膿瘍	2	0.06%	2	0.06%
単純ヘルペス	1	0.03%	0	—	鼻炎	1	0.03%	0	—
帯状疱疹	12	0.37%	3	0.09%	敗血症	10	0.31%	10	0.31%
膿痂疹	1	0.03%	0	—	敗血症性ショック	2	0.06%	2	0.06%
感染	2	0.06%	2	0.06%	唾液腺炎	1	0.03%	0	—
肝膿瘍	1	0.03%	0	—	皮膚感染	2	0.06%	0	—
肺膿瘍	3	0.09%	2	0.06%	皮下組織膿瘍	3	0.09%	2	0.06%
クリプトコッカス性髄膜炎	1	0.03%	1	0.03%	須毛瘡	0	—	0	—
脊髄炎	1	0.03%	1	0.03%	結核	1	0.03%	1	0.03%
鼻咽頭炎	2	0.06%	0	—	尿路感染	6	0.18%	0	—
壊死性筋膜炎	1	0.03%	1	0.03%	女性外陰部蜂巣炎	1	0.03%	1	0.03%
爪真菌症	1	0.03%	0	—	創傷感染	1	0.03%	0	—
骨髓炎	1	0.03%	0	—	肛門膿瘍	2	0.06%	0	—
爪囲炎	1	0.03%	0	—	歯肉膿瘍	1	0.03%	0	—
耳下腺炎	1	0.03%	0	—	感染性腸炎	1	0.03%	1	0.03%

副作用名	特定使用成績調査			
	副作用		重篤な副作用	
	例数	発現症例率	例数	発現症例率
細菌感染	2	0.06%	0	—
細菌性肺炎	3	0.09%	2	0.06%
肺感染	2	0.06%	2	0.06%
非定型マイコプラズマ感染	3	0.09%	2	0.06%
気道感染	1	0.03%	0	—
感染性胆嚢炎	1	0.03%	1	0.03%
細菌性創感染	1	0.03%	0	—
口腔ヘルペス	1	0.03%	0	—
手白癬	1	0.03%	0	—
感染性皮膚嚢腫	0	—	0	—
感染性胸水	3	0.09%	3	0.09%
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)	51	1.57%	46	1.41%
頭蓋内腫瘍出血	2	0.06%	2	0.06%
悪性胸水	2	0.06%	2	0.06%
骨転移	1	0.03%	1	0.03%
転移部痛	1	0.03%	1	0.03%
皮膚の新生物	0	—	0	—
腫瘍疼痛	1	0.03%	0	—
腫瘍出血	6	0.18%	5	0.15%
腫瘍熱	1	0.03%	0	—
転移性脳悪性腫瘍	1	0.03%	1	0.03%
癌疼痛	1	0.03%	0	—
中枢神経系転移	2	0.06%	2	0.06%
腎細胞癌	32	0.98%	31	0.95%
軟部組織新生物	1	0.03%	1	0.03%
血液およびリンパ系障害	173	5.31%	72	2.21%
無顆粒球症	1	0.03%	1	0.03%
貧血	121	3.72%	42	1.29%
凝血異常	1	0.03%	1	0.03%
播種性血管内凝固	4	0.12%	4	0.12%
発熱性好中球減少症	2	0.06%	2	0.06%
特発性血小板減少性紫斑病	1	0.03%	1	0.03%
鉄欠乏性貧血	1	0.03%	0	—
白血球減少症	3	0.09%	1	0.03%
リンパ球減少症	2	0.06%	0	—
好中球減少症	4	0.12%	2	0.06%
好中球増加症	1	0.03%	0	—
汎血球減少症	6	0.18%	6	0.18%
赤血球増加症	1	0.03%	0	—
血小板減少症	19	0.58%	6	0.18%
出血性貧血	1	0.03%	0	—
出血性素因	2	0.06%	1	0.03%
骨髓機能不全	8	0.25%	8	0.25%
免疫系障害	3	0.09%	3	0.09%
アナフィラキシーショック	1	0.03%	1	0.03%

副作用名	特定使用成績調査			
	副作用		重篤な副作用	
	例数	発現症例率	例数	発現症例率
薬物過敏症	1	0.03%	1	0.03%
過敏症	1	0.03%	1	0.03%
内分泌障害	143	4.39%	11	0.34%
副腎出血	1	0.03%	1	0.03%
副腎機能不全	1	0.03%	0	—
急性副腎皮質機能不全	1	0.03%	1	0.03%
甲状腺機能亢進症	10	0.31%	2	0.06%
甲状腺機能低下症	126	3.87%	5	0.15%
甲状腺障害	4	0.12%	0	—
甲状腺炎	2	0.06%	1	0.03%
抗利尿ホルモン不適合分泌	1	0.03%	1	0.03%
代謝および栄養障害	598	18.37%	83	2.55%
アシドーシス	1	0.03%	1	0.03%
悪液質	1	0.03%	1	0.03%
脱水	5	0.15%	5	0.15%
糖尿病	4	0.12%	1	0.03%
電解質失調	2	0.06%	1	0.03%
体液貯留	1	0.03%	1	0.03%
耐糖能障害	2	0.06%	1	0.03%
痛風	4	0.12%	0	—
高カルシウム血症	7	0.22%	4	0.12%
高コレステロール血症	2	0.06%	0	—
高血糖	5	0.15%	0	—
高カリウム血症	28	0.86%	6	0.18%
高尿酸血症	23	0.71%	0	—
低アルブミン血症	7	0.22%	2	0.06%
低カルシウム血症	36	1.11%	0	—
低クロール血症	2	0.06%	1	0.03%
低血糖症	7	0.22%	5	0.15%
低カリウム血症	13	0.40%	1	0.03%
低ナトリウム血症	21	0.65%	10	0.31%
低リン酸血症	220	6.76%	1	0.03%
低蛋白血症	3	0.09%	0	—
高アルカリホスファターゼ血症	1	0.03%	0	—
食欲減退	270	8.29%	47	1.44%
高脂血症	8	0.25%	0	—
高アマラーゼ血症	43	1.32%	2	0.06%
2型糖尿病	1	0.03%	0	—
高リパーゼ血症	24	0.74%	0	—
精神障害	30	0.92%	9	0.28%
不安	2	0.06%	1	0.03%
自殺既遂	1	0.03%	1	0.03%
譫妄	2	0.06%	2	0.06%
妄想	1	0.03%	0	—
うつ病	10	0.31%	2	0.06%
失見当識	1	0.03%	0	—
摂食障害	2	0.06%	2	0.06%

※ 副作用名はMedDRAの器官別大分類(SOC)及び基本語(PT)で集計(MedDRA/J Ver.15.0).  
同一症例中に同一副作用が複数件発現した場合は、1例として計算した。

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

# 特定使用成績調査における副作用一覧

副作用名	特定使用成績調査			
	副作用		重篤な副作用	
	例数	発現症例率	例数	発現症例率
不眠症	12	0.37%	0	—
自殺企図	1	0.03%	1	0.03%
精神症状	1	0.03%	1	0.03%
神経系障害	189	5.81%	59	1.81%
脳幹出血	1	0.03%	1	0.03%
小脳出血	1	0.03%	1	0.03%
脳出血	16	0.49%	16	0.49%
脳梗塞	16	0.49%	16	0.49%
痙攣	5	0.15%	5	0.15%
協調運動異常	4	0.12%	3	0.09%
意識レベルの低下	1	0.03%	0	—
浮動性めまい	17	0.52%	1	0.03%
体位性めまい	1	0.03%	0	—
異常感覚	1	0.03%	0	—
構語障害	1	0.03%	0	—
味覚異常	48	1.47%	0	—
頭痛	41	1.26%	4	0.12%
肝性脳症	1	0.03%	1	0.03%
知覚過敏	1	0.03%	0	—
感覚鈍麻	20	0.61%	0	—
意識消失	2	0.06%	2	0.06%
神経痛	2	0.06%	0	—
末梢性ニューロパチー	2	0.06%	2	0.06%
正常圧水頭症	1	0.03%	1	0.03%
錯感覚	6	0.18%	0	—
感覚障害	3	0.09%	0	—
傾眠	4	0.12%	1	0.03%
会話障害	1	0.03%	0	—
くも膜下出血	3	0.09%	3	0.09%
失神	2	0.06%	2	0.06%
一過性脳虚血発作	1	0.03%	1	0.03%
振戦	5	0.15%	1	0.03%
視床出血	1	0.03%	1	0.03%
可逆性後白質脳症症候群	1	0.03%	1	0.03%
眼障害	22	0.68%	8	0.25%
白内障	2	0.06%	2	0.06%
結膜出血	2	0.06%	0	—
結膜炎	1	0.03%	0	—
アレルギー性結膜炎	1	0.03%	0	—
複視	1	0.03%	0	—
眼瞼浮腫	2	0.06%	0	—
流涙増加	1	0.03%	0	—
眼充血	1	0.03%	0	—
網膜動脈閉塞	1	0.03%	1	0.03%
網膜出血	1	0.03%	0	—
網膜血管障害	1	0.03%	0	—
網膜静脈閉塞	3	0.09%	3	0.09%

副作用名	特定使用成績調査			
	副作用		重篤な副作用	
	例数	発現症例率	例数	発現症例率
ブドウ膜炎	1	0.03%	1	0.03%
霧視	2	0.06%	0	—
視力低下	2	0.06%	1	0.03%
視力障害	0	—	0	—
眼の異物感	0	—	0	—
眼瞼そう痒症	0	—	0	—
眼部不快感	0	—	0	—
黄疸眼	0	—	0	—
結膜障害	0	—	0	—
潰瘍性角膜炎	1	0.03%	1	0.03%
耳および迷路障害	17	0.52%	2	0.06%
難聴	1	0.03%	1	0.03%
耳痛	1	0.03%	0	—
耳管閉塞	0	—	0	—
老人性難聴	1	0.03%	0	—
耳鳴	10	0.31%	0	—
耳不快感	3	0.09%	0	—
突発難聴	1	0.03%	1	0.03%
耳管狭窄	0	—	0	—
心臓障害	101	3.10%	80	2.46%
急性心筋梗塞	5	0.15%	5	0.15%
狭心症	5	0.15%	5	0.15%
不安定狭心症	2	0.06%	2	0.06%
大動脈弁狭窄	1	0.03%	1	0.03%
不整脈	2	0.06%	1	0.03%
心房細動	13	0.40%	5	0.15%
心房粗動	1	0.03%	0	—
房室ブロック	1	0.03%	1	0.03%
徐脈	2	0.06%	0	—
心不全	18	0.55%	18	0.55%
急性心不全	2	0.06%	2	0.06%
うっ血性心不全	17	0.52%	17	0.52%
心肺停止	3	0.09%	3	0.09%
心拡大	1	0.03%	1	0.03%
心筋症	3	0.09%	3	0.09%
左室不全	1	0.03%	1	0.03%
心筋梗塞	9	0.28%	9	0.28%
心筋虚血	2	0.06%	2	0.06%
動悸	7	0.22%	1	0.03%
心嚢液貯留	3	0.09%	2	0.06%
洞性頻脈	1	0.03%	0	—
上室性頻脈	3	0.09%	1	0.03%
頻脈	3	0.09%	0	—
発作性頻脈	0	—	0	—
心室性期外収縮	3	0.09%	3	0.09%
心室性頻脈	1	0.03%	1	0.03%
心房血栓症	1	0.03%	1	0.03%

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

副作用名	特定使用成績調査			
	副作用		重篤な副作用	
	例数	発現症例率	例数	発現症例率
左室機能不全	1	0.03%	1	0.03%
心室壁運動低下	1	0.03%	1	0.03%
急性冠動脈症候群	1	0.03%	1	0.03%
心障害	1	0.03%	1	0.03%
血管障害	1,167	35.85%	66	2.03%
大動脈解離	6	0.18%	6	0.18%
循環虚脱	1	0.03%	1	0.03%
拡張期高血圧	1	0.03%	1	0.03%
本態性高血圧症	1	0.03%	0	—
潮紅	25	0.77%	0	—
高血圧	1,139	34.99%	54	1.66%
低血圧	2	0.06%	0	—
起立性低血圧	2	0.06%	0	—
蒼白	1	0.03%	0	—
ショック	3	0.09%	3	0.09%
血栓性静脈炎	1	0.03%	0	—
血栓症	1	0.03%	0	—
出血性ショック	1	0.03%	1	0.03%
出血	1	0.03%	1	0.03%
ほてり	3	0.09%	0	—
呼吸器、胸郭および縦隔障害	398	12.23%	86	2.64%
急性呼吸窮迫症候群	1	0.03%	1	0.03%
急性呼吸不全	1	0.03%	1	0.03%
喘息	1	0.03%	1	0.03%
無気肺	1	0.03%	1	0.03%
咳嗽	23	0.71%	3	0.09%
発声障害	215	6.61%	1	0.03%
呼吸困難	18	0.55%	9	0.28%
労作性呼吸困難	1	0.03%	0	—
肺気腫	1	0.03%	1	0.03%
鼻出血	72	2.21%	8	0.25%
喀血	19	0.58%	16	0.49%
血胸	2	0.06%	2	0.06%
しゃっくり	5	0.15%	1	0.03%
過換気	1	0.03%	1	0.03%
間質性肺疾患	11	0.34%	11	0.34%
肺障害	1	0.03%	1	0.03%
鼻閉	1	0.03%	0	—
鼻の炎症	1	0.03%	0	—
咽頭出血	3	0.09%	3	0.09%
胸水	31	0.95%	22	0.68%
誤嚥性肺炎	2	0.06%	2	0.06%
気胸	2	0.06%	2	0.06%
湿性咳嗽	1	0.03%	0	—
肺出血	2	0.06%	2	0.06%
肺梗塞	1	0.03%	1	0.03%
肺水腫	2	0.06%	2	0.06%

副作用名	特定使用成績調査			
	副作用		重篤な副作用	
	例数	発現症例率	例数	発現症例率
呼吸障害	3	0.09%	3	0.09%
呼吸不全	2	0.06%	2	0.06%
気道出血	2	0.06%	1	0.03%
鼻漏	2	0.06%	0	—
喀痰増加	0	—	0	—
上気道の炎症	4	0.12%	1	0.03%
声帯の炎症	1	0.03%	0	—
痰貯留	1	0.03%	0	—
気管支分泌増加	1	0.03%	0	—
気管の炎症	1	0.03%	0	—
口腔咽頭不快感	2	0.06%	0	—
口腔咽頭痛	21	0.65%	0	—
胃腸障害	1,171	35.98%	241	7.40%
腹部不快感	22	0.68%	0	—
腹部膨満	6	0.18%	0	—
腹痛	33	1.01%	5	0.15%
下腹部痛	3	0.09%	1	0.03%
上腹部痛	24	0.74%	1	0.03%
痔瘻	1	0.03%	1	0.03%
アフタ性口内炎	1	0.03%	0	—
腹水	6	0.18%	3	0.09%
口唇炎	6	0.18%	0	—
虚血性大腸炎	2	0.06%	2	0.06%
便秘	45	1.38%	1	0.03%
下痢	679	20.86%	42	1.29%
口内乾燥	5	0.15%	0	—
十二指腸潰瘍	3	0.09%	3	0.09%
出血性十二指腸潰瘍	2	0.06%	2	0.06%
十二指腸炎	1	0.03%	0	—
消化不良	11	0.34%	0	—
嚥下障害	3	0.09%	1	0.03%
腸炎	3	0.09%	2	0.06%
変色便	1	0.03%	1	0.03%
鼓腸	0	—	0	—
胃出血	5	0.15%	5	0.15%
胃穿孔	1	0.03%	1	0.03%
胃潰瘍	7	0.22%	6	0.18%
出血性胃潰瘍	5	0.15%	5	0.15%
胃炎	18	0.55%	0	—
萎縮性胃炎	1	0.03%	0	—
びらん性胃炎	1	0.03%	0	—
出血性胃炎	1	0.03%	1	0.03%
胃食道逆流性疾患	1	0.03%	0	—
胃腸障害	5	0.15%	0	—
胃腸出血	41	1.26%	41	1.26%
消化管穿孔	11	0.34%	11	0.34%
歯肉出血	19	0.58%	1	0.03%

※ 副作用名はMedDRAの器官別大分類(SOC)及び基本語(PT)で集計(MedDRA/J Ver.15.0)。同一症例中に同一副作用が複数件発現した場合は、1例として計算した。

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



# 特定使用成績調査における副作用一覧

副作用名	特定使用成績調査				副作用名	特定使用成績調査			
	副作用		重篤な副作用			副作用		重篤な副作用	
	例数	発現症例率	例数	発現症例率		例数	発現症例率	例数	発現症例率
歯肉痛	4	0.12%	0	—	肛門出血	3	0.09%	0	—
歯肉腫脹	2	0.06%	0	—	口腔知覚不全	1	0.03%	0	—
歯肉炎	4	0.12%	0	—	排便障害	1	0.03%	0	—
舌炎	14	0.43%	1	0.03%	胃前庭部毛細血管拡張症	1	0.03%	1	0.03%
舌痛	13	0.40%	1	0.03%	舌発疹	1	0.03%	0	—
吐血	4	0.12%	4	0.12%	大腸出血	2	0.06%	2	0.06%
血便排泄	6	0.18%	6	0.18%	小腸出血	1	0.03%	1	0.03%
痔核	2	0.06%	0	—	心窩部不快感	2	0.06%	0	—
イレウス	4	0.12%	4	0.12%	痔出血	3	0.09%	0	—
麻痺性イレウス	3	0.09%	3	0.09%	排便痛	0	—	0	—
崩径ヘルニア	1	0.03%	1	0.03%	肛門周囲紅斑	1	0.03%	0	—
腸閉塞	2	0.06%	2	0.06%	口の感覚鈍麻	3	0.09%	0	—
腸管穿孔	1	0.03%	1	0.03%	口の錯感覚	2	0.06%	2	0.06%
大腸潰瘍	1	0.03%	1	0.03%	腸管腫瘍	0	—	0	—
大腸穿孔	4	0.12%	4	0.12%	消化管びらん	1	0.03%	1	0.03%
口唇浮腫	2	0.06%	1	0.03%	腹腔内出血	1	0.03%	1	0.03%
口唇腫脹	1	0.03%	0	—	小腸捻転	1	0.03%	1	0.03%
マロリー・ワイス症候群	3	0.09%	2	0.06%	肛門びらん	1	0.03%	0	—
メレナ	39	1.20%	38	1.17%	口腔粘膜紅斑	0	—	0	—
口腔内出血	5	0.15%	1	0.03%	腸間膜炎	1	0.03%	1	0.03%
悪心	92	2.83%	13	0.40%	肝胆道系障害	419	12.87%	194	5.96%
嚥下痛	3	0.09%	0	—	急性胆管炎	1	0.03%	1	0.03%
口腔浮腫	1	0.03%	0	—	胆嚢炎	4	0.12%	4	0.12%
食道静脈瘤出血	1	0.03%	1	0.03%	急性胆嚢炎	4	0.12%	4	0.12%
口腔内不快感	1	0.03%	0	—	胆石症	1	0.03%	1	0.03%
口腔扁平苔癬	1	0.03%	0	—	肝不全	2	0.06%	2	0.06%
口腔内痛	4	0.12%	0	—	肝機能異常	373	11.46%	162	4.98%
脾臓障害	2	0.06%	0	—	高ビリルビン血症	2	0.06%	0	—
脾酵素異常	2	0.06%	0	—	黄疸	2	0.06%	2	0.06%
脾炎	9	0.28%	9	0.28%	肝障害	33	1.01%	19	0.58%
急性脾炎	7	0.22%	7	0.22%	門脈血栓症	1	0.03%	1	0.03%
慢性脾炎	1	0.03%	1	0.03%	血性胆汁	1	0.03%	1	0.03%
耳下腺腫大	1	0.03%	0	—	胆嚢腫大	1	0.03%	0	—
消化性潰瘍	1	0.03%	1	0.03%	薬物性肝障害	2	0.06%	2	0.06%
歯周炎	1	0.03%	0	—	皮膚および皮下組織障害	2,430	74.65%	374	11.49%
肛門周囲炎	4	0.12%	0	—	ざ瘡	3	0.09%	0	—
肛門周囲痛	0	—	0	—	脱毛症	578	17.76%	3	0.09%
直腸出血	1	0.03%	1	0.03%	水疱	5	0.15%	0	—
直腸穿孔	1	0.03%	1	0.03%	褥瘡性潰瘍	6	0.18%	2	0.06%
直腸潰瘍	2	0.06%	1	0.03%	皮膚嚢腫	0	—	0	—
出血性直腸潰瘍	1	0.03%	1	0.03%	皮膚炎	8	0.25%	2	0.06%
口内炎	259	7.96%	14	0.43%	ざ瘡様皮膚炎	2	0.06%	0	—
舌障害	4	0.12%	0	—	アレルギー性皮膚炎	4	0.12%	2	0.06%
歯痛	5	0.15%	0	—	接触性皮膚炎	1	0.03%	0	—
上部消化管出血	1	0.03%	1	0.03%	薬疹	48	1.47%	19	0.58%
嘔吐	63	1.94%	11	0.34%	皮膚乾燥	4	0.12%	0	—
頬粘膜のあれ	1	0.03%	0	—	湿疹	21	0.65%	1	0.03%

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



副作用名	特定使用成績調査			
	副作用		重篤な副作用	
	例数	発現症例率	例数	発現症例率
皮脂欠乏性湿疹	3	0.09%	1	0.03%
紅斑	92	2.83%	5	0.15%
多形紅斑	105	3.23%	105	3.23%
皮下出血	4	0.12%	1	0.03%
毛髪成長異常	1	0.03%	0	—
紅色汗疹	1	0.03%	0	—
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	1	0.03%	1	0.03%
多汗症	0	—	0	—
過角化	5	0.15%	0	—
多毛症	1	0.03%	0	—
白斑	1	0.03%	0	—
爪変色	1	0.03%	0	—
爪の障害	2	0.06%	0	—
爪甲点状凹窩	1	0.03%	0	—
皮膚疼痛	3	0.09%	0	—
手掌紅斑	1	0.03%	0	—
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1,913	58.77%	175	5.38%
丘疹	1	0.03%	0	—
光線過敏性反応	4	0.12%	1	0.03%
そう痒症	49	1.51%	0	—
紫斑	6	0.18%	1	0.03%
発疹	460	14.13%	33	1.01%
紅斑性皮膚疹	4	0.12%	1	0.03%
全身性皮膚疹	56	1.72%	29	0.89%
斑状皮膚疹	1	0.03%	0	—
丘疹性皮膚疹	4	0.12%	0	—
そう痒性皮膚疹	1	0.03%	0	—
皮膚硬化症	3	0.09%	0	—
脂漏性皮膚炎	4	0.12%	0	—
皮膚変色	1	0.03%	0	—
皮膚不快感	1	0.03%	0	—
皮膚障害	12	0.37%	1	0.03%
皮膚びらん	4	0.12%	0	—
皮膚剥脱	29	0.89%	2	0.06%
皮膚亀裂	2	0.06%	0	—
皮膚肥厚	1	0.03%	0	—
皮膚病変	1	0.03%	0	—
皮膚壊死	1	0.03%	1	0.03%
皮膚反応	5	0.15%	0	—
皮膚潰瘍	7	0.22%	2	0.06%
ステイブンス・ジョンソン症候群	6	0.18%	6	0.18%
顔面腫脹	4	0.12%	0	—
蕁麻疹	9	0.28%	2	0.06%
血管性紫斑病	0	—	0	—
乾皮症	1	0.03%	0	—
黄色皮膚	1	0.03%	0	—
爪床出血	4	0.12%	0	—

副作用名	特定使用成績調査			
	副作用		重篤な副作用	
	例数	発現症例率	例数	発現症例率
足底紅斑	1	0.03%	0	—
睫毛眉毛脱落症	1	0.03%	0	—
全身紅斑	20	0.61%	11	0.34%
皮膚硬結	3	0.09%	0	—
全身性そう痒症	7	0.22%	1	0.03%
中毒性皮膚疹	12	0.37%	9	0.28%
爪色素沈着	1	0.03%	0	—
乾癬様皮膚炎	1	0.03%	0	—
剥脱性発疹	2	0.06%	0	—
蝶形皮膚疹	1	0.03%	1	0.03%
筋骨格系および結合組織障害	128	3.93%	12	0.37%
関節痛	25	0.77%	2	0.06%
関節炎	2	0.06%	0	—
背部痛	23	0.71%	0	—
骨痛	2	0.06%	0	—
筋膜炎	1	0.03%	1	0.03%
瘻孔	1	0.03%	1	0.03%
側腹部痛	2	0.06%	0	—
モルフェア	1	0.03%	0	—
筋痙縮	2	0.06%	0	—
筋力低下	2	0.06%	0	—
筋骨格痛	5	0.15%	0	—
筋肉痛	7	0.22%	0	—
頸部痛	4	0.12%	0	—
変形性関節症	2	0.06%	1	0.03%
四肢痛	41	1.26%	1	0.03%
顎痛	1	0.03%	0	—
病的骨折	1	0.03%	1	0.03%
関節周囲炎	1	0.03%	0	—
骨膜炎	1	0.03%	0	—
多発性関節炎	1	0.03%	0	—
横紋筋融解症	2	0.06%	2	0.06%
関節リウマチ	2	0.06%	0	—
重感	1	0.03%	0	—
弾発指	2	0.06%	0	—
椎間板突出	1	0.03%	0	—
筋骨格系胸痛	1	0.03%	0	—
骨出血	1	0.03%	1	0.03%
筋骨格硬直	3	0.09%	0	—
筋骨格不快感	1	0.03%	0	—
四肢不快感	2	0.06%	0	—
顎骨壊死	3	0.09%	2	0.06%
腎および尿路障害	90	2.76%	28	0.86%
ビリルビン尿	1	0.03%	0	—
着色尿	0	—	0	—
排尿困難	2	0.06%	0	—
血尿	13	0.40%	3	0.09%

※ 副作用名はMedDRAの器官別大分類(SOC)及び基本語(PT)で集計(MedDRA/J Ver.15.0). 同一症例中に同一副作用が複数件発現した場合は、1例として計算した。

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 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

副作用名	特定使用成績調査				副作用名	特定使用成績調査			
	副作用		重篤な副作用			副作用		重篤な副作用	
	例数	発現症例率	例数	発現症例率		例数	発現症例率	例数	発現症例率
緊張性膀胱	1	0.03%	0	—	粘膜炎	1	0.03%	0	—
尿意切迫	2	0.06%	0	—	粘膜障害	2	0.06%	1	0.03%
ネフローゼ症候群	5	0.15%	2	0.06%	多臓器不全	3	0.09%	3	0.09%
乏尿	1	0.03%	1	0.03%	浮腫	11	0.34%	2	0.06%
頻尿	3	0.09%	0	—	末梢性浮腫	23	0.71%	0	—
蛋白尿	23	0.71%	0	—	疼痛	4	0.12%	0	—
腎障害	3	0.09%	1	0.03%	発熱	175	5.38%	57	1.75%
腎不全	7	0.22%	7	0.22%	突然死	1	0.03%	1	0.03%
急性腎不全	4	0.12%	4	0.12%	圧痛	1	0.03%	0	—
慢性腎不全	1	0.03%	1	0.03%	口渴	1	0.03%	0	—
腎出血	2	0.06%	2	0.06%	限局性浮腫	0	—	0	—
尿閉	2	0.06%	0	—	全身健康状態低下	1	0.03%	0	—
腎機能障害	25	0.77%	9	0.28%	潰瘍性出血	2	0.06%	2	0.06%
生殖系および乳房障害	16	0.49%	1	0.03%	臨床検査	1,030	31.64%	136	4.18%
無月経	1	0.03%	0	—	活性化部分トロンボプラスチン時間延長	4	0.12%	0	—
乳房痛	1	0.03%	0	—	アラニオミトランスフェラーゼ増加	73	2.24%	23	0.71%
性器発疹	2	0.06%	0	—	アンモニア増加	1	0.03%	1	0.03%
女性化乳房	0	—	0	—	アミラーゼ減少	1	0.03%	0	—
不正子宮出血	1	0.03%	1	0.03%	アミラーゼ増加	456	14.01%	12	0.37%
乳頭痛	1	0.03%	0	—	アミノトランスフェラーゼ増加	82	2.52%	19	0.58%
骨盤痛	1	0.03%	0	—	好塩基球数増加	2	0.06%	0	—
前立腺炎	2	0.06%	0	—	抱合ビリルビン増加	3	0.09%	0	—
陰部そう痒症	3	0.09%	0	—	血中アルブミン減少	6	0.18%	0	—
陰嚢痛	1	0.03%	0	—	血中ビリルビン増加	15	0.46%	5	0.15%
性器出血	1	0.03%	0	—	血中カルシウム減少	6	0.18%	0	—
勃起不全	1	0.03%	0	—	血中カルシウム増加	1	0.03%	0	—
性器びらん	1	0.03%	0	—	血中コレステロール増加	2	0.06%	0	—
性器不快感	1	0.03%	0	—	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8	0.25%	0	—
一般・全身障害および投与部位の状態	482	14.81%	111	3.41%	血中クレアチニン増加	10	0.31%	3	0.09%
無力症	9	0.28%	3	0.09%	血中ブドウ糖減少	0	—	0	—
胸部不快感	7	0.22%	0	—	血中ブドウ糖増加	5	0.15%	1	0.03%
胸痛	11	0.34%	0	—	血中乳酸脱水素酵素増加	73	2.24%	7	0.22%
悪寒	2	0.06%	0	—	血中カリウム減少	0	—	0	—
死亡	4	0.12%	4	0.12%	血中カリウム増加	7	0.22%	0	—
顔面浮腫	10	0.31%	0	—	血圧低下	1	0.03%	1	0.03%
疲労	40	1.23%	4	0.12%	血圧上昇	34	1.04%	0	—
異常感	1	0.03%	0	—	血中プロラクチン増加	1	0.03%	0	—
熱感	1	0.03%	0	—	血中ナトリウム減少	7	0.22%	1	0.03%
歩行障害	2	0.06%	1	0.03%	血中甲状腺刺激ホルモン異常	1	0.03%	0	—
全身性浮腫	5	0.15%	5	0.15%	血中甲状腺刺激ホルモン減少	1	0.03%	0	—
高熱	1	0.03%	0	—	血中甲状腺刺激ホルモン増加	23	0.71%	0	—
低体温	2	0.06%	2	0.06%	血中トリグリセリド増加	3	0.09%	0	—
治癒不良	13	0.40%	3	0.09%	血中尿素増加	1	0.03%	0	—
インフルエンザ様疾患	1	0.03%	0	—	血中尿酸増加	9	0.28%	0	—
易刺激性	2	0.06%	0	—	C-反応性蛋白増加	88	2.70%	9	0.28%
局所腫脹	1	0.03%	0	—	好酸球数増加	14	0.43%	0	—
倦怠感	220	6.76%	35	1.08%	フィブリンDダイマー増加	1	0.03%	1	0.03%

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

副作用名	特定使用成績調査			
	副作用		重篤な副作用	
	例数	発現症例率	例数	発現症例率
フィブリン分解産物増加	2	0.06%	2	0.06%
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	22	0.68%	3	0.09%
尿中ブドウ糖陽性	4	0.12%	0	—
顆粒球数減少	1	0.03%	0	—
ヘマトクリット減少	6	0.18%	1	0.03%
ヘマトクリット増加	0	—	0	—
尿中血陽性	6	0.18%	0	—
ヘモグロビン減少	28	0.86%	6	0.18%
ヘモグロビン増加	0	—	0	—
心拍数増加	1	0.03%	0	—
INR減少	1	0.03%	0	—
眼圧上昇	1	0.03%	0	—
ロイシンアミノペプチダーゼ上昇	1	0.03%	1	0.03%
リパーゼ増加	448	13.76%	14	0.43%
肝機能検査異常	4	0.12%	2	0.06%
リンパ球数異常	1	0.03%	0	—
リンパ球数減少	26	0.80%	5	0.15%
リンパ球数増加	4	0.12%	0	—
単球数増加	3	0.09%	0	—
好中球数減少	13	0.40%	4	0.12%
好中球数増加	3	0.09%	2	0.06%
血小板数減少	197	6.05%	53	1.63%
総蛋白減少	3	0.09%	1	0.03%
総蛋白増加	6	0.18%	0	—
尿蛋白	16	0.49%	0	—
プロトロンビン量増加	2	0.06%	0	—
プロトロンビン時間延長	3	0.09%	0	—
赤血球数減少	6	0.18%	0	—
赤血球数増加	3	0.09%	0	—
トリヨードチロニン減少	2	0.06%	0	—
体重減少	18	0.55%	1	0.03%
体重増加	0	—	0	—
白血球数減少	81	2.49%	14	0.43%
白血球数増加	13	0.40%	2	0.06%
血中リン減少	28	0.86%	0	—
血中リン増加	1	0.03%	0	—
駆出率減少	1	0.03%	0	—
尿中ビリルビン増加	1	0.03%	0	—
心電図異常Q波	1	0.03%	0	—
血小板数増加	4	0.12%	0	—
尿中蛋白陽性	16	0.49%	0	—
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	2	0.06%	1	0.03%
遊離トリヨードチロニン増加	1	0.03%	0	—
遊離トリヨードチロニン減少	1	0.03%	0	—
遊離サイロキシン増加	2	0.06%	0	—
血中アルカリホスファターゼ増加	35	1.08%	4	0.12%
肝酵素上昇	9	0.28%	3	0.09%

副作用名	特定使用成績調査			
	副作用		重篤な副作用	
	例数	発現症例率	例数	発現症例率
好中球数異常	1	0.03%	0	—
腎機能検査異常	1	0.03%	0	—
便潜血	1	0.03%	0	—
便潜血陽性	1	0.03%	0	—
腓膵素増加	46	1.41%	1	0.03%
免疫抑制剤濃度増加	1	0.03%	1	0.03%
凝固検査異常	1	0.03%	0	—
血中トリプシン増加	0	—	0	—
尿中ウロビリノーゲン増加	2	0.06%	0	—
傷害, 中毒および処置合併症	12	0.37%	9	0.28%
大腿骨頸部骨折	1	0.03%	1	0.03%
大腿骨骨折	1	0.03%	1	0.03%
放射線胃腸炎	2	0.06%	2	0.06%
熱疲労	1	0.03%	1	0.03%
放射線性肺臓炎	1	0.03%	1	0.03%
外傷性血腫	1	0.03%	0	—
創し開	2	0.06%	0	—
擦過傷	0	—	0	—
創傷出血	1	0.03%	1	0.03%
気管出血	1	0.03%	1	0.03%
放射線皮膚損傷	1	0.03%	1	0.03%

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

※ 副作用名はMedDRAの器官別大分類(SOC)及び基本語(PT)で集計(MedDRA/J Ver.15.0).  
同一症例中に同一副作用が複数件発現した場合は、1例として計算した。

# 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：151例]

副作用による死亡理由の内訳

副作用名	件数
腎細胞癌	29
肝機能異常	5
肺炎	5
脳出血	4
死亡	4
間質性肺疾患	4
腎不全	4
心不全	3
うっ血性心不全	3
心肺停止	3
脳梗塞	3
胃腸出血	3
消化管穿孔	3
多臓器不全	3
胸水	3
急性心筋梗塞	2
貧血	2
播種性血管内凝固	2
肝不全	2
麻痺性イレウス	2
肝障害	2
メレナ	2
血小板数減少	2
呼吸障害	2
呼吸不全	2
敗血症	2
細菌性肺炎	2

副作用名(各1件)	
腹痛	頭蓋内腫瘍出血
急性呼吸窮迫症候群	左室不全
脱毛症	悪性胸水
大動脈解離	心筋梗塞
無力症	心筋虚血
血圧低下	心嚢液貯留
脳幹出血	腹膜炎
C-反応性蛋白増加	肺梗塞
悪液質	発熱
急性心不全	急性腎不全
小脳出血	後腹膜膿瘍
循環虚脱	敗血症性ショック
自殺既遂	くも膜下出血
痙攣	突然死
咳嗽	腫瘍出血
呼吸困難	出血性ショック
瘻孔	出血
体液貯留	中枢神経系転移
胃穿孔	肺感染
吐血	食欲減退
血胸	潰瘍性出血
低血糖症	気管出血
腸閉塞	高アマラーゼ血症
腸管穿孔	小腸捻転

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. 3.0J  
のグレード分類

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 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

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

国内第Ⅱ相臨床試験において、131例中127例(96.9%)に副作用が認められた。主な副作用の発現例数(発現率)は、リパーゼ上昇73例(55.7%)、手足症候群72例(55.0%)、脱毛51例(38.9%)、アミラーゼ上昇50例(38.2%)、発疹49例(37.4%)、下痢44例(33.6%)、高血圧36例(27.5%)、疲労21例(16.0%)、食欲不振18例(13.7%)、嘔声16例(12.2%)、癢痒14例(10.7%)などであった。(承認時)

### 副作用の概括

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

NCI-CTCAE ver. 3.0	ネクサバル(N=131)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
全ての副作用 (代謝/臨床検査値含む)	127(96.9)	63(48.1)	17(13.0)	0(0.0)
アレルギー/免疫	2(1.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
アレルギー反応	2(1.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
聴覚器/耳	3(2.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
聴覚器/耳-その他	3(2.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血液/骨髄	14(10.7)	9(6.9)	2(1.5)	0(0.0)
血液-その他	2(1.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ヘモグロビン	4(3.1)	2(1.5)	0(0.0)	0(0.0)
白血球	2(1.5)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)
リンパ球減少	7(5.3)	5(3.8)	1(0.8)	0(0.0)
好中球	2(1.5)	2(1.5)	0(0.0)	0(0.0)
血小板	3(2.3)	1(0.8)	1(0.8)	0(0.0)
不整脈	4(3.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
伝導異常-洞不全症候群	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
上室性不整脈 -心房性頻拍/発作性心房性頻拍 -洞性頻脈	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心室性不整脈-心室性期外収縮	2(1.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心臓全般	37(28.2)	17(13.0)	0(0.0)	0(0.0)
心臓全般-その他	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心臓虚血/心筋梗塞	2(1.5)	2(1.5)	0(0.0)	0(0.0)
高血圧	36(27.5)	16(12.2)	0(0.0)	0(0.0)
凝固	2(1.5)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)
INR	1(0.8)	1(0.8)	—	—
PTT	1(0.8)	0(0.0)	—	—
全身症状	35(26.7)	2(1.5)	0(0.0)	0(0.0)
疲労	21(16.0)	1(0.8)	0(0.0)	—
発熱(G3以上の好中球減少なし)	7(5.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
低体温	2(1.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
不眠	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	—
発汗	2(1.5)	—	—	—
体重増加	2(1.5)	0(0.0)	—	—
体重減少	13(9.9)	1(0.8)	—	—

NCI-CTCAE ver. 3.0	ネクサバル(N=131)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
皮膚科/皮膚	105(80.2)	18(13.7)	0(0.0)	0(0.0)
瘡瘍	2(1.5)	0(0.0)	—	0(0.0)
脱毛	51(38.9)	—	—	—
口唇炎	2(1.5)	0(0.0)	—	—
褥瘡	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚科-その他	9(6.9)	2(1.5)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚乾燥	4(3.1)	0(0.0)	—	—
多形紅斑	2(1.5)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)
潮紅	5(3.8)	—	—	—
手足の皮膚反応	72(55.0)	12(9.2)	—	—
色素沈着	1(0.8)	—	—	—
硬結	2(1.5)	0(0.0)	—	—
爪の変化	5(3.8)	0(0.0)	—	—
光過敏症	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
癢痒症	14(10.7)	0(0.0)	—	—
皮疹/落屑	49(37.4)	5(3.8)	0(0.0)	0(0.0)
内分泌	4(3.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ほてり	4(3.1)	0(0.0)	—	—
消化管	66(50.4)	4(3.1)	0(0.0)	0(0.0)
食欲不振	18(13.7)	4(3.1)	0(0.0)	0(0.0)
便秘	5(3.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
脱水	3(2.3)	2(1.5)	0(0.0)	0(0.0)
下痢	44(33.6)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)
腹部膨満	2(1.5)	0(0.0)	—	—
口内乾燥	1(0.8)	0(0.0)	—	—
鼓腸放屁	1(0.8)	—	—	—
胃炎	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
消化管-その他	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
胸やけ	1(0.8)	0(0.0)	—	—
粘膜炎(診察所見)-口腔	4(3.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
—咽喉頭	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
粘膜炎(機能/症状)-口腔	7(5.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
悪心	6(4.6)	2(1.5)	0(0.0)	0(0.0)
歯周	1(0.8)	0(0.0)	—	—
味覚変化	1(0.8)	—	—	—

※青字：1%以上の患者に発現したグレード3以上の副作用

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。



NCI-CTCAE ver. 3.0	ネクサバル(N=131)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
消化管潰瘍-直腸	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
嘔吐	5(3.8)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)
出血	7(5.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肺出血-肺/気管支-細分類不能	2(1.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
-鼻腔	3(2.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
-気道-細分類不能	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
泌尿生殖器出血-泌尿器-細分類不能	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
点状出血	1(0.8)	0(0.0)	-	-
肝胆障害	3(2.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肝機能障害	3(2.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
感染	3(2.3)	2(1.5)	0(0.0)	0(0.0)
感染-その他	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
GO~2の好中球減少を伴う感染-肺(肺炎)	1(0.8)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)
-上気道-細分類不能	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
-尿路-細分類不能	1(0.8)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)
リンパ管	4(3.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
浮腫: 頭頸部	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
: 四肢	3(2.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
: 体幹/生殖器	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
リンパ管-その他	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
代謝/臨床検査値	95(72.5)	40(30.5)	15(11.5)	0(0.0)
アルカリホスファターゼ	11(8.4)	2(1.5)	0(0.0)	-
ALT	13(9.9)	3(2.3)	3(2.3)	-
アミラーゼ	50(38.2)	7(5.3)	0(0.0)	-
AST	13(9.9)	2(1.5)	2(1.5)	-
ビリルビン(高ビリルビン血症)	5(3.8)	1(0.8)	1(0.8)	-
血清コレステロール値上昇(高コレステロール血症)	1(0.8)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)
GGT	7(5.3)	0(0.0)	0(0.0)	-
高血糖	1(0.8)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)
高カリウム血症	1(0.8)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)
高トリグリセリド血症	2(1.5)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)
高尿酸血症	8(6.1)	-	4(3.1)	0(0.0)
低アルブミン血症	4(3.1)	2(1.5)	-	0(0.0)
低血糖	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
低カリウム血症	1(0.8)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)
低ナトリウム血症	2(1.5)	2(1.5)	0(0.0)	0(0.0)
低リン酸血症	3(2.3)	2(1.5)	0(0.0)	0(0.0)
リパーゼ	73(55.7)	32(24.4)	8(6.1)	-
代謝/検査-その他	39(29.8)	18(13.7)	1(0.8)	0(0.0)
タンパク尿	10(7.6)	2(1.5)	0(0.0)	0(0.0)
筋骨格/軟部組織	4(3.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
筋骨格-その他	4(3.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
神経	14(10.7)	2(1.5)	1(0.8)	0(0.0)
中枢神経虚血	1(0.8)	0(0.0)	1(0.8)	0(0.0)
めまい	4(3.1)	0(0.0)	0(0.0)	-

NCI-CTCAE ver. 3.0	ネクサバル(N=131)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
神経-その他	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
神経障害: 感覚性	7(5.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
傾眠	1(0.8)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)
失神	1(0.8)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)
眼球/視覚	7(5.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
眼球-その他	5(3.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
角結膜疾患	2(1.5)	0(0.0)	-	-
疼痛	38(29.0)	4(3.1)	0(0.0)	-
疼痛-腹部-細分類不能	4(3.1)	1(0.8)	0(0.0)	-
-肛門	2(1.5)	0(0.0)	0(0.0)	-
-背部	7(5.3)	0(0.0)	0(0.0)	-
-心臓	1(0.8)	1(0.8)	0(0.0)	-
-胸壁	2(1.5)	0(0.0)	0(0.0)	-
-四肢	3(2.3)	0(0.0)	0(0.0)	-
-頭部/頭痛	10(7.6)	0(0.0)	0(0.0)	-
-関節	8(6.1)	1(0.8)	0(0.0)	-
-筋肉	2(1.5)	0(0.0)	0(0.0)	-
-口腔	2(1.5)	0(0.0)	0(0.0)	-
-その他	2(1.5)	0(0.0)	0(0.0)	-
-疼痛-細分類不能	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	-
-皮膚	2(1.5)	1(0.8)	0(0.0)	-
-胃	2(1.5)	0(0.0)	0(0.0)	-
-咽喉/咽頭/喉頭	5(3.8)	0(0.0)	0(0.0)	-
-腫瘍痛	2(1.5)	1(0.8)	0(0.0)	-
肺/上気道	32(24.4)	2(1.5)	0(0.0)	1(0.8)
誤嚥	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
咳	9(6.9)	0(0.0)	-	-
呼吸困難*	6(4.6)	1(0.8)	0(0.0)	1(0.8)
吃逆	1(0.8)	0(0.0)	-	-
鼻腔/副鼻腔の反応	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
胸水(非悪性)	3(2.3)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)
肺-その他	2(1.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
声の変化	16(12.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腎/泌尿生殖器	2(1.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
頻尿	1(0.8)	0(0.0)	-	-
尿の色の变化	1(0.8)	-	-	-
性/生殖機能	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
乳頭/乳輪の変形	1(0.8)	0(0.0)	-	-
症候群	3(2.3)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)
感冒様症候群	2(1.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
症候群-その他	1(0.8)	1(0.8)	0(0.0)	0(0.0)

\*青字: いずれかの投与群で1%以上の患者に発現したグレード3以上の副作用

-: グレードの定義なし

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

1) 中島圭子他: バイエル薬品社内資料。

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, SupplIII: 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



# 臨床試験における副作用一覧

## 2. 腎細胞癌患者に対する海外第Ⅲ相臨床試験における全副作用

(臨床検査値異常を含む, 海外データ)<sup>2)</sup>

海外第Ⅲ相臨床試験において、ネクサバル群に生じた全グレードの副作用は83.1% (375/451例)、グレード3以上の副作用は22.0%(99例)に認められました(承認時)。

### 副作用の概括

	ネクサバル	プラセボ
安全性解析例数	451	451
副作用発現例数 (代謝/臨床検査値含む)(%)	375(83.1)	229(50.8)
グレード3以上の副作用例数(%)	99(22.0)	25(5.5)

NCI-CTCAE ver. 3.0	ネクサバル(N=451)				プラセボ(N=451)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
アレルギー/免疫	10(2.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
アレルギー反応	3(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
アレルギー性鼻炎	3(0.7)	—	—	—	0(0.0)	—	—	—
アレルギー—その他	3(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血管炎	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
聴覚器/耳	6(1.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
耳鳴	5(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
聴力(聴力障害プログラムなし)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
聴覚器/耳—その他	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血液/骨髄	17(3.8)	6(1.3)	1(0.2)	0(0.0)	8(1.8)	3(0.7)	0(0.0)	0(0.0)
ヘモグロビン	8(1.8)	3(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	5(1.1)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
好中球	3(0.7)	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
血液—その他	3(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
白血球	3(0.7)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血小板	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
不整脈	5(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
上室性不整脈—洞性頻脈	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
—心房細動	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
心悸亢進	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
凝固	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
PTT延長	2(0.4)	0(0.0)	—	—	0(0.0)	0(0.0)	—	—
心臓全般	61(13.5)	11(2.4)	1(0.2)	1(0.2)	5(1.1)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
高血圧	57(12.6)	9(2.0)	1(0.2)	0(0.0)	5(1.1)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
心臓虚血/心筋梗塞*	2(0.4)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
低血圧	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
左室収縮機能不全	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
内分泌	7(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ほてり	7(1.6)	0(0.0)	—	—	2(0.4)	0(0.0)	—	—
全身症状	137(30.4)	13(2.9)	0(0.0)	0(0.0)	87(19.3)	5(1.1)	0(0.0)	0(0.0)
疲労	109(24.2)	11(2.4)	0(0.0)	—	70(15.5)	5(1.1)	0(0.0)	—
体重減少	17(3.8)	2(0.4)	—	—	5(1.1)	0(0.0)	—	—
発熱(G3以上の好中球減少なし)	12(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	9(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
全身症状—その他	16(3.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	5(1.1)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
発汗	11(2.4)	—	—	—	8(1.8)	—	—	—
不眠	7(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	—	7(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	—
悪寒戦慄	4(0.9)	0(0.0)	—	—	0(0.0)	0(0.0)	—	—
低体温	2(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1%以上の患者に発現したグレード3以上の副作用

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。

NCI-CTCAE ver. 3.0	ネクサバル(N=451)				プラセボ(N=451)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)	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	247(54.8)	19(4.2)	0(0.0)	0(0.0)	110(24.4)	7(1.6)	1(0.2)	0(0.0)
下痢	170(37.7)	10(2.2)	0(0.0)	0(0.0)	42(9.3)	3(0.7)	0(0.0)	0(0.0)
悪心	73(16.2)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	56(12.4)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
食欲不振	44(9.8)	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	27(6.0)	3(0.7)	0(0.0)	0(0.0)
嘔吐	45(10.0)	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	26(5.8)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
便秘	29(6.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	14(3.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
粘膜炎(診察所見)－口腔	28(6.2)	4(0.9)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
－肛門	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
－咽頭	1(0.2)	1(0.2)	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	15(3.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	8(1.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
－大腸	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
鼓腸放屁	7(1.6)	—	—	—	6(1.3)	—	—	—
消化管－その他	7(1.6)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	6(1.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
胸やけ	7(1.6)	0(0.0)	—	—	3(0.7)	0(0.0)	—	—
味覚変化	8(1.8)	—	—	—	2(0.4)	—	—	—
口腔乾燥	7(1.6)	0(0.0)	—	—	2(0.4)	0(0.0)	—	—
嚥下障害	6(1.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
胃炎	6(1.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腹部膨満	2(0.4)	0(0.0)	—	—	3(0.7)	0(0.0)	—	—
大腸炎	3(0.7)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
小腸炎	2(0.4)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
食道炎	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
痔核	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
歯周	1(0.2)	0(0.0)	—	—	1(0.2)	0(0.0)	—	—
脱水	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
唾液腺の変化	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
消化管潰瘍－十二指腸	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
出血	37(8.2)	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	3(0.7)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
血腫	17(3.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
出血－その他	11(2.4)	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	3(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
－直腸	2(0.4)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肺出血－鼻腔	3(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
－肺/気管支－細分類不能	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
－肺	1(0.2)	0(0.0)	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(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
点状出血	1(0.2)	0(0.0)	—	—	0(0.0)	0(0.0)	—	—
泌尿生殖器出血－子宮	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
－膣	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肝胆障害	4(0.9)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肝炎	3(0.7)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肝機能障害	1(0.2)	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1%以上の患者に発現したグレード3以上の副作用

—：グレードの定義なし

\* グレード5(死亡)の「心筋虚血/心筋梗塞」(CTCAE ver. 3.0では「心臓虚血/心筋梗塞」)がネクサバル群で1例報告されました。この1例では、本剤を約9カ月投与した後に重篤な心筋梗塞を発症し、その2日後に死亡に至りました。

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, SupplIII: 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

# 臨床試験における副作用一覧

## 海外第Ⅲ相臨床試験(腎細胞癌)における全副作用(続き)

NCI-CTCAE ver. 3.0	ネクサバル(N=451)				プラセボ(N=451)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
感染	16(3.5)	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	6(1.3)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
感染-その他	7(1.6)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
G0-2の好中球減少を伴う感染								
-口唇/口周囲	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
-皮膚(蜂巣炎)	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
-眼-細分類不能	1(0.2)	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(0.2)	1(0.2)	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(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
-鼻周囲	1(0.2)	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)								
-眼-細分類不能	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
-粘膜	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
-副鼻腔	1(0.2)	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)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
-上気道-細分類不能	1(0.2)	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(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
-静脈	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
G3-4の好中球減少を伴う感染(感染巣不明)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
好中球数不明の感染								
-肺(肺炎)	1(0.2)	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(0.2)	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	6(1.3)	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	5(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
浮腫:四肢	5(1.1)	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	4(0.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚の変化(リンパ浮腫)	1(0.2)	—	—	—	0(0.0)	—	—	—
リンパ管-その他	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
代謝/臨床検査値	19(4.2)	6(1.3)	3(0.7)	0(0.0)	7(1.6)	2(0.4)	1(0.2)	0(0.0)
リパーゼ	5(1.1)	4(0.9)	1(0.2)	—	3(0.7)	1(0.2)	0(0.0)	—
アミラーゼ	4(0.9)	2(0.4)	0(0.0)	—	2(0.4)	1(0.2)	1(0.2)	—
アルカリフォスファターゼ	4(0.9)	1(0.2)	0(0.0)	—	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	—
ALT	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	—	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	—
AST	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	—	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	—
低ナトリウム血症	3(0.7)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
高カルシウム血症	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
高血糖	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
高尿酸血症	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
クレアチニン	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
ビリルビン	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	—	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	—
高カリウム血症	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
低アルブミン血症	1(0.2)	1(0.2)	—	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	—	0(0.0)
血清重碳酸塩値低下	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
低カルシウム血症	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
低血糖	1(0.2)	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	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
骨格筋/軟部組織	14(3.1)	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	4(0.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
骨格筋-その他	7(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	3(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
関節炎	4(0.9)	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
関節機能	2(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)-全身	1(0.2)	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1%以上の患者に発現したグレード3以上の副作用

—: 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。

NCI-CTCAE ver. 3.0	ネクサバル(N=451)				プラセボ(N=451)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
神経	77(17.1)	3(0.7)	1(0.2)	0(0.0)	21(4.7)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
神経障害								
: 感覚性	54(12.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	12(2.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
: 運動性	3(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
: 脳神経								
- 第VIII脳神経聴覚および平衡感覚	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
- 第IX脳神経咽頭の運動; 耳, 咽頭, 舌の知覚	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
めまい	4(0.9)	0(0.0)	0(0.0)	—	4(0.9)	0(0.0)	0(0.0)	—
気分変動-鬱	5(1.1)	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
- 不安	2(0.4)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
神経-その他	6(1.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
喉頭神経	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
錐体路障害	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.2)	0(0.0)
認知障害	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
言語障害	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
不随意運動	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
精神病	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
傾眠	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
振戦	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
眼球/視覚	3(0.7)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	3(0.7)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
なみだ目	1(0.2)	0(0.0)	—	—	1(0.2)	0(0.0)	—	—
眼球-その他	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)
網膜症	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
角結膜疾患	1(0.2)	0(0.0)	—	—	0(0.0)	0(0.0)	—	—
複視	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
疼痛	106(23.5)	6(1.3)	0(0.0)	—	54(12.0)	3(0.7)	0(0.0)	—
- 頭部/頭痛	27(6.0)	0(0.0)	0(0.0)	—	14(3.1)	0(0.0)	0(0.0)	—
- 腹部-細分類不能	18(4.0)	0(0.0)	0(0.0)	—	11(2.4)	1(0.2)	0(0.0)	—
- 関節	19(4.2)	1(0.2)	0(0.0)	—	10(2.2)	0(0.0)	0(0.0)	—
- 筋肉	17(3.8)	0(0.0)	0(0.0)	—	6(1.3)	0(0.0)	0(0.0)	—
- 四肢	11(2.4)	1(0.2)	0(0.0)	—	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	—
- その他	10(2.2)	1(0.2)	0(0.0)	—	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	—
- 背部	7(1.6)	0(0.0)	0(0.0)	—	4(0.9)	1(0.2)	0(0.0)	—
- 骨	6(1.3)	0(0.0)	0(0.0)	—	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	—
- 腫瘍痛	4(0.9)	2(0.4)	0(0.0)	—	3(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	—
- 胸壁	2(0.4)	1(0.2)	0(0.0)	—	2(0.4)	2(0.4)	0(0.0)	—
- 神経痛/末梢神経	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	—	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	—
- 口腔	3(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	—	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	—
- 頭皮	3(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	—	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	—
- 咽喉/咽頭/喉頭	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	—	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	—
- 乳房	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	—	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	—
- 胸部/胸郭-細分類不能	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	—	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	—
- 歯科/歯/歯周(歯根膜)	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	—	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	—
- 皮膚	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	—	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	—
- 胃	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	—	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	—
- 臀部	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	—	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	—
- 外耳	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	—	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	—
- 顔面	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	—	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	—
- 腸	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	—	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	—
- 胸膜	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	—	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	—
- 中耳	1(0.2)	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, 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。

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

# 臨床試験における副作用一覧

## 海外第Ⅲ相臨床試験(腎細胞癌)における全副作用(続き)

NCI-CTCAE ver. 3.0	ネクサバル(N=451)				プラセボ(N=451)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
肺/上気道	29(6.4)	3(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	13(2.9)	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)
呼吸困難(息切れ)	10(2.2)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	5(1.1)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
咳	8(1.8)	1(0.2)	—	—	6(1.3)	0(0.0)	—	—
声の変化	9(2.0)	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	3(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肺-その他	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
肺臓炎	2(0.4)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
無気肺	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
気道閉塞-気管	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
気管支痙攣	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腎/泌尿生殖器	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
膀胱炎	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
頻尿	1(0.2)	0(0.0)	—	—	0(0.0)	0(0.0)	—	—
尿失禁	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
腎不全*	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)
皮膚科/皮膚	314(69.6)	35(7.8)	0(0.0)	0(0.0)	121(26.8)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
皮疹/落屑	172(38.1)	4(0.9)	0(0.0)	0(0.0)	57(12.6)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)
手足の皮膚反応	130(28.8)	25(5.5)	—	—	28(6.2)	0(0.0)	—	—
脱毛	118(26.2)	—	—	—	13(2.9)	0(0.0)	—	—
痒疹症	74(16.4)	1(0.2)	—	—	19(4.2)	0(0.0)	—	—
皮膚乾燥	47(10.4)	0(0.0)	—	—	12(2.7)	0(0.0)	—	—
皮膚科-その他	42(9.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	11(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
潮紅	32(7.1)	1(0.2)	—	—	11(2.4)	0(0.0)	—	—
痤瘡	16(3.5)	2(0.4)	—	0(0.0)	4(0.9)	0(0.0)	—	0(0.0)
多形紅斑	11(2.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	4(0.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
爪の変化	3(0.7)	0(0.0)	—	—	5(1.1)	0(0.0)	—	—
色素沈着	2(0.4)	—	—	—	2(0.4)	—	—	—
潰瘍	3(0.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
熱傷	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
口唇炎	0(0.0)	0(0.0)	—	—	2(0.4)	0(0.0)	—	—
光過敏症	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
皮膚線条	2(0.4)	—	—	—	0(0.0)	—	—	—
放射線皮膚炎-化学放射線	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
-放射線	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
創傷合併症-非感染性	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
二次性悪性腫瘍	2(0.4)	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
二次性悪性腫瘍 (悪性腫瘍の治療によると思われるもの)	2(0.4)	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
性/生殖機能	12(2.7)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
勃起障害	5(1.1)	0(0.0)	—	—	1(0.2)	0(0.0)	—	—
女性化乳房	3(0.7)	0(0.0)	—	—	0(0.0)	0(0.0)	—	—
月経不順	1(0.2)	0(0.0)	—	—	0(0.0)	0(0.0)	—	—
性欲	1(0.2)	—	—	—	0(0.0)	—	—	—
膣粘膜炎	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
膣炎	1(0.2)	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1%以上の患者に発現したグレード3以上の副作用

—：グレードの定義なし

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

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。

NCI-CTCAE ver. 3.0	ネクサバル(N=451)				プラセボ(N=451)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
症候群	5(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
感冒様症候群	5(1.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
症候群－その他	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血管	3(0.7)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	2(0.4)	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)
血栓症/血栓/塞栓症	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.4)	1(0.2)	1(0.2)	0(0.0)
血栓症/塞栓症(血管内挿入)	1(0.2)	0(0.0)	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血管－その他	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
末梢動脈虚血	1(0.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
静脈炎	1(0.2)	—	—	—	0(0.0)	—	—	—

※青字：いずれかの投与群で1%以上の患者に発現したグレード3以上の副作用

—：グレードの定義なし

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 ver. 3.0に  
よるグレード分類

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, SupplIII: 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。

## 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
皮疹/落屑	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
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



## 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
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
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
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
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
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
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	—

\*死亡の場合，グレード5と判断される。

## 劇症肝炎，肝機能障害・黄疸，肝不全，肝性脳症

### ALT上昇およびAST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
肝機能障害	—	黄疸	羽ばたき振戦	脳症または昏睡
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  
\*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に  
よるグレード分類

## 間質性肺疾患(ILD)：急性肺障害・間質性肺炎

### 間質性肺疾患におけるグレード〔抜粋〕

	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
成人呼吸促迫症候群 (ARDS)	—	—	あるが、挿管を要さない	あり、挿管を要する
肺臓炎/肺浸潤	症状がなく、画像所見のみ	症状があり、日常生活に支障がない	症状があり、日常生活に支障あり；酸素吸入を要する	生命を脅かす；人工呼吸を要する
肺線維症 (画像上の変化)	画像上わずかな所見あり (または斑状病変や両側肺底部の変化)、ただし画像所見上、線維化が総肺容積の<25%を占めると推定される	画像所見上、線維化が総肺容積の25-50%を占めると推定される斑状病変または両側肺底部の変化	画像所見上、線維化が総肺容積の50-75%を占めると推定される濃いまたは広範囲の浸潤/硬化	画像所見上、線維化が総肺容積の≥75%を占めると推定される；蜂巣肺

\*死亡の場合、グレード5と判断される。

## 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

### 心筋虚血/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
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
白血球	< LLN - 3000/mm <sup>3</sup> < LLN - 3.0x10 <sup>9</sup> /L	< 3000 - 2000/mm <sup>3</sup> < 3.0 - 2.0x10 <sup>9</sup> /L	< 2000 - 1000/mm <sup>3</sup> < 2.0 - 1.0x10 <sup>9</sup> /L	< 1000/mm <sup>3</sup> < 1.0x10 <sup>9</sup> /L
リンパ球減少	< LLN - 800/mm <sup>3</sup> < LLN - 0.8x10 <sup>9</sup> /L	< 800 - 500/mm <sup>3</sup> < 0.8 - 0.5x10 <sup>9</sup> /L	< 500 - 200/mm <sup>3</sup> < 0.5 - 0.2x10 <sup>9</sup> /L	< 200/mm <sup>3</sup> < 0.2x10 <sup>9</sup> /L
好中球	< LLN - 1500/mm <sup>3</sup> < LLN - 1.5x10 <sup>9</sup> /L	< 1500 - 1000/mm <sup>3</sup> < 1.5 - 1.0x10 <sup>9</sup> /L	< 1000 - 500/mm <sup>3</sup> < 1.0 - 0.5x10 <sup>9</sup> /L	< 500/mm <sup>3</sup> < 0.5x10 <sup>9</sup> /L
血小板	< LLN - 75,000/mm <sup>3</sup> < LLN - 75.0x10 <sup>9</sup> /L	< 75,000 - 50,000/mm <sup>3</sup> < 75.0 - 50.0x10 <sup>9</sup> /L	< 50,000 - 25,000/mm <sup>3</sup> < 50.0 - 25.0x10 <sup>9</sup> /L	< 25,000/mm <sup>3</sup> < 25.0x10 <sup>9</sup> /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]<sup>4</sup>. 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.

## 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

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. 3.0J  
によるグレード分類

# CTCAE ver. 3.0 によるグレード分類

## 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。

## 甲状腺機能低下症

### 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
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	—
呼吸困難 (息切れ)	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(0.1km)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
声の変化	軽度または間欠的な嘔声や声の変化, 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: エレクトロラリンクス)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: エレクトロラリンクス)が必要である; >50%に筆談が必要である

\* 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  
おける副作用一覧

臨床試験における  
副作用一覧

CTCAE ver. 3.0J  
のグレード分類

## 【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**

慶應義塾大学 医学部泌尿器科学教室教授  
**大家基嗣先生**

## 【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**

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**

（注）「ネクサパール適正使用ガイド〈腎細胞癌編〉」第1～6版の監修については、次頁をご覧ください

(第1～6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<sup>®</sup>」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<sup>®</sup>」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](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)