ネクサバール適正使用ガイド

甲状腺癌編

抗悪性腫瘍剤 / キナーゼ阻害剤

ネクサバール®錠200mg

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

劇薬，処方箋医薬品注)　注)注意－医師等の処方箋により使用すること

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

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

ネクサバールには，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．

作成年月：2026年4月
版番号：第7版

適正使用に関するお願い

ネクサバールは，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，同年4月に販売が開始されました．その後，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．

国内外の臨床試験及び製造販売後に実施された腎細胞癌又は肝細胞癌患者を対象とした特定使用成績調査において，手足症候群，皮膚症状，出血，肝機能障害・黄疸，間質性肺疾患，高血圧，心筋虚血・心筋梗塞，消化管穿孔，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について解説しています．

ネクサバー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，ネクサバー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．

Contents

投与前

確認事項（電子添文より）
p.4 警告，禁忌，特定の背景を有する患者に関する注意
p.5 効能又は効果

患者選択
p.6 患者選択における注意点

インフォームド・コンセント
p.7 患者への説明

投与前及び投与中の注意事項
p.8 用法及び用量
p.10 相互作用
p.11 投与中に行う検査

投与中

副作用とその対策

特に注意が必要な副作用（電子添文にて「重大な副作用」と記載）
p.12 手足症候群，はく脱性皮膚炎
p.18 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］
p.25 ケラトアカントーマ，皮膚有棘細胞癌
p.27 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）
p.32 劇症肝炎，肝機能障害・黄疸，肝不全，肝性脳症
p.39 急性肺障害，間質性肺炎
p.43 高血圧クリーゼ
p.46 可逆性後白質脳症症候群
p.47 心筋虚血・心筋梗塞
p.49 うっ血性心不全
p.51 消化管穿孔，消化管潰瘍
p.53 出血性腸炎，虚血性腸炎
p.55 白血球減少，好中球減少，リンパ球減少，血小板減少，貧血
p.57 膵炎
p.58 腎不全
p.59 ネフローゼ症候群，タンパク尿
p.60 低ナトリウム血症
p.61 ショック，アナフィラキシー
p.63 横紋筋融解症
p.65 低カルシウム血症
p.67 動脈解離
p.68 腫瘍崩壊症候群

注意が必要な副作用（上記以外の注意が必要な副作用）
p.69 膵酵素の上昇（主にリパーゼ，アミラーゼの上昇）
p.71 消化器症状（下痢，食欲不振，悪心，嘔吐など）
p.73 呼吸器障害（呼吸困難，咳，声の変化など）
p.74 低リン酸血症
p.75 甲状腺機能障害

重要な基本的注意
p.76 血中甲状腺刺激ホルモン（TSH）増加
p.77 創傷治癒遅延

臨床成績
p.78 分化型甲状腺癌を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295，DECISION）
p.81 甲状腺未分化癌，又は局所進行あるいは転移性の甲状腺髄様癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（試験17073）

安全性情報
p.86 1．特定使用成績調査における安全性情報
p.93 2．臨床試験における安全性情報

参 考
p.110 分化型甲状腺癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295，DECISION）における患者登録基準（抜粋）
p.112 甲状腺未分化癌，又は局所進行あるいは転移性の甲状腺髄様癌の日本人患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（試験17073）における患者登録基準（抜粋）
p.114 ネクサバール錠に関するQ&A
p.121 CTCAE ver. 3.0によるグレード分類

確認事項（電子添文より）

警告，禁忌，特定の背景を有する患者に関する注意

1.警告

本剤は，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること．また，治療開始に先立ち，患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し，同意を得てから投与すること．

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1　本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

2.2　妊婦又は妊娠している可能性のある女性［電子添文（9.5）参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1　合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 高血圧症の患者

高血圧が悪化するおそれがある．［電子添文（8.4，11.1.7）参照］

9.1.2 血栓塞栓症の既往のある患者

心筋虚血，心筋梗塞などがあらわれるおそれがある．［電子添文（11.1.9）参照］

9.1.3 脳転移のある患者

脳出血があらわれるおそれがある．

9.3　肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者

臨床試験で除外されている．［電子添文（16.6.2）参照］

9.4　生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては，投与中及び投与中止後少なくとも2週間は有効な避妊を行うよう指導すること．［電子添文（9.5）参照］

9.5　妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと．動物実験（ラット，ウサギ）でヒトの臨床用量を下回る用量で胚・胎児毒性及び催奇形作用が報告されている．［電子添文（2.2，9.4）参照］

9.6　授乳婦

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

9.7　小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない．動物実験で成長段階の若齢イヌに骨及び歯への影響が報告されている．

9.8　高齢者

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

効能又は効果

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

5.効能又は効果に関連する注意

＜根治切除不能又は転移性の腎細胞癌＞

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

5.2 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない.

＜切除不能な肝細胞癌＞

5.3 局所療法(経皮的エタノール注入療法，ラジオ波焼灼療法，マイクロ波凝固療法，肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法，放射線療法等)の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない.

5.4 肝細胞癌に対する切除及び局所療法後の補助化学療法における本剤の有効性及び安全性は確立していない.

5.5 肝機能障害の程度，局所療法の適応の有無，全身化学療法歴等について，「電子添文(17.臨床成績)」の項の内容に準じて，適応患者の選択を行うこと.

＜根治切除不能な甲状腺癌＞

5.6 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について，「電子添文(17.臨床成績)」の項の内容を熟知し，本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で，適応患者の選択を行うこと.

5.7 甲状腺未分化癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない.

5.8 放射性ヨウ素による治療歴のない分化型甲状腺癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない.

患者選択

患者選択における注意点

対　象	投与の可否
ネクサバールの成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者	**ネクサバールの成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者には，投与しないこと.（禁忌）** 重篤なアレルギー反応を惹起するおそれがあります.
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.
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.
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ので，患者の状態を観察しながら慎重に投与してください. なお，ネクサバール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.
妊婦又は妊娠している可能性のある患者	**妊婦又は妊娠している可能性のある患者には，投与しないこと.（禁忌）** 動物試験において胚･胎児毒性及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してください.** 動物試験において胚･胎児毒性及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.** 小児などの使用経験がなく，動物試験において成長段階の骨及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.** ネクサバールの血管新生阻害作用より推測されるリスクです.
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.**
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，腎機能低下によるネクサバールの薬物動態への影響は認められていません.

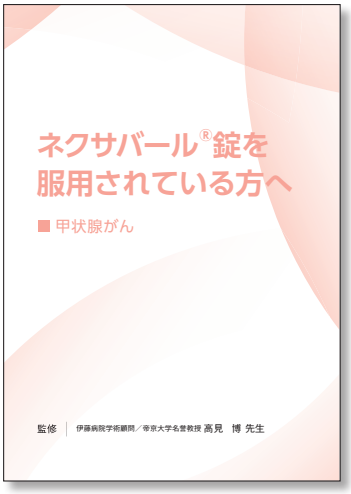
電子添文「警告」，「禁忌」，「重要な基本的注意」，「特定の背景を有する患者に関する注意」，「副作用」の各項も参照してください.

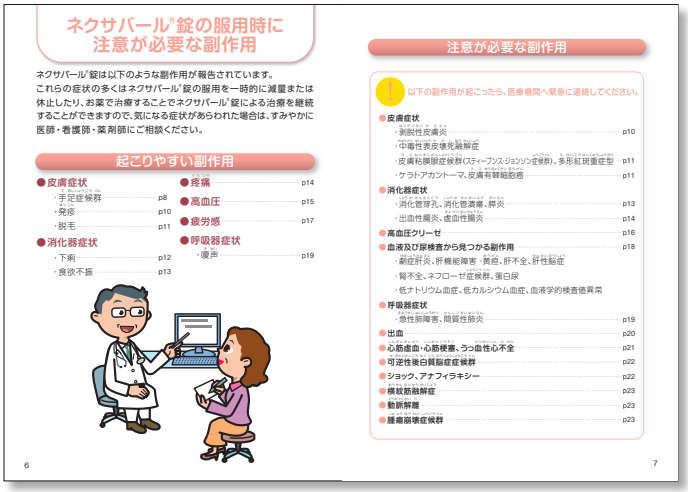
インフォームド・コンセント

患者への説明

＊ ネクサバール錠を服用される患者又はその家族の方に対しては，投与前にネクサバールの効果，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

＊ ネクサバー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









投与前及び投与中の注意事項

用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

＜効能共通＞

7.1 サイトカイン製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用について，有効性及び安全性は確立していない．[電子添文（17.1.1－17.1.5）参照]

7.2 高脂肪食の食後に本剤を投与した場合，血漿中濃度が低下するとの報告がある．高脂肪食摂取時には食事の1時間前から食後2時間までの間を避けて服用すること．[電子添文（16.2.1）参照]

＜根治切除不能な甲状腺癌＞

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

減量基準

用量調節段階	投与量
通常投与量	1回400mgを1日2回経口投与
1段階減量	1回400mgと1回200mgとを交互に12時間間隔で経口投与
2段階減量	1回200mgを1日2回経口投与
3段階減量	1回200mgを1日1回経口投与

皮膚毒性［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[a]
グレード1： 手足の皮膚の感覚障害，刺痛，痛みを伴わない腫脹や紅斑，日常生活に支障を来さない程度の不快な症状	回数問わず	本剤の投与を継続し，症状緩和のための局所療法を考慮する．
グレード2： 手足の皮膚の痛みを伴う紅斑や腫脹，日常生活に支障を来す不快な症状	1回目	本剤の投与を継続し，症状緩和のための局所療法及び1段階減量を考慮する． 7日以内に改善が見られない場合は下記参照．
	7日以内に改善が見られない場合 又は2回目	グレード0～1に軽快するまで休薬する． 本剤の投与を再開する場合は投与量を1段階下げる．
	3回目	グレード0～1に軽快するまで休薬する． 本剤の投与を再開する場合は投与量を2段階下げる．[b]
	4回目	本剤の投与を中止する．
グレード3： 手足の皮膚の湿性落屑，潰瘍形成，水疱形成，激しい痛み，仕事や日常生活が不可能になる重度の不快な症状	1回目	グレード0～1に軽快するまで休薬する． 本剤の投与を再開する場合は投与量を1段階下げる．
	2回目	グレード0～1に軽快するまで休薬する． 本剤の投与を再開する場合は投与量を2段階下げる．
	3回目	本剤の投与を中止する．

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

血液学的毒性［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[b]
グレード4	グレード0～2に軽快するまで休薬[a]	2段階下げる[b]

a. 30日を超える休薬が必要となり，投与の継続について臨床的に意義がないと判断された場合，投与中止とする．
b. 3段階を超える減量が必要な場合，投与中止とする．

非血液学的毒性[a]

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

a. 薬物治療を行っていない嘔気/嘔吐又は下痢は除く.
b. 30日を超える休薬が必要となり，投与の継続について臨床的に意義がないと判断された場合，投与中止とする.
c. 3段階を超える減量が必要な場合，投与中止とする.
d. グレード2又は3の副作用により減量し，減量後の用量でグレード2以上の副作用が少なくとも28日間認められない場合は，開始時の用量に増量又は1段階増量することができる.

相互作用

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イリノテカン	イリノテカン及びその活性代謝物であるSN-38のAUCがそれぞれ26～42%及び67～120%増加するとの報告がある.	本剤はUGT1A1によるグルクロン酸抱合を阻害することにより,SN-38の代謝を阻害し,血中濃度を上昇させる可能性がある.
ドキソルビシン	ドキソルビシンのAUCが21%増加したとの報告がある.	機序不明
CYP3A4誘導薬(リファンピシン,フェノバルビタール,フェニトイン,カルバマゼピン,デキサメタゾン等)及びセイヨウオトギリソウ(セント・ジョーンズ・ワート)含有食品	リファンピシンとの併用により本剤のAUCが37%減少したとの報告がある. CYP3A4誘導薬等の併用により本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある.	*In vitro* 試験において,本剤はCYP3A4によって代謝されることが示唆されている.
ワルファリン [電子添文(16.7.1)参照]	ワルファリンを併用した症例において,出血又はプロトロンビン時間の延長(INR値の上昇)の報告がある. 本剤とワルファリンを併用する場合には,定期的にプロトロンビン時間又はINRのモニタリングを行うこと.	機序不明
ドセタキセル	ドセタキセルのAUCが36～80%増加したとの報告がある.	機序不明
パクリタキセル/カルボプラチン	パクリタキセル及びカルボプラチンとの併用により本剤のAUCが47%増加し,パクリタキセル及びその活性代謝物である6-OHパクリタキセルのAUCがそれぞれ29%及び50%増加したとの報告がある.	機序不明
カペシタビン	カペシタビン及びその活性代謝物であるフルオロウラシルのAUCがそれぞれ50%及び52%増加したとの報告がある.	機序不明
フラジオマイシン(経口剤:国内未発売) [電子添文(16.7.2)参照]	フラジオマイシンとの併用により本剤のAUCが54%低下したとの報告がある. 抗生物質との併用により本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある.	フラジオマイシンの腸内細菌叢への影響により,本剤の腸肝循環が抑制される.

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.27)」も参照してください.

○食事の影響
外国人健康成人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ネクサバール400mgを単回経口投与した場合,中脂肪食後に投与した際のAUCは,空腹時と比較し14%増加し,高脂肪食後に投与した際は29%低下しました.

【高脂肪食】
高脂肪食とは脂肪分が多く,高エネルギーな食事のことをいいます.

(高脂肪食の例)
BLT(ベーコン&レタス&トマト)サンドイッチのセット(1,086kcal,脂質66.0g,脂肪含有率:54.7%)
ハンバーグとオムライスのセット(918kcal,脂質51.7g,脂肪含有率:50.7%)
鳥の唐揚げ,子持ちシシャモ,だし巻き卵(938kcal,脂質59.4g,脂肪含有率:57.0%)

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

投与中に行う検査

適正使用ガイド監修医師が推奨する投与中に行う検査

通常の検査に加えて，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

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	2週	4週	6週	8週	10週	12週	16週	20週	…	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	○	○	○		○		○	○	○		○
血清カルシウム値	低カルシウム血症	全患者	○		○		○		○	○	○		○
甲状腺機能検査（サイログロブリン値，抗サイログロブリン抗体，TSH，FT3，FT4など）	甲状腺機能障害	全患者	○		○		○		○	○	○		○
血圧測定	高血圧，高血圧クリーゼ，可逆性後白質脳症症候群	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										
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，γ-GTPなど），アンモニア値のモニタリングを行うことが推奨されます．

参考　分化型甲状腺癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295，DECISION）における検査スケジュール

検査項目	スクリーニング	サイクル1（4週間）				サイクル2（4週間）				サイクル3以降サイクル8まで			サイクル9以降	終了時
		1週	2週	3週	4週	5週	6週	7週	8週	9週	…	32週		
血圧測定[a]	14日以内	○	○	○	○	○	○							○
分画を含む血液学的検査	14日以内				○				○	○ 28日ごと			56日ごと	○
血液生化学検査[b]	14日以内				○				○	○ 28日ごと			56日ごと	○
血液凝固検査（PT-INR，PTT）	14日以内													
甲状腺機能検査（サイログロブリン値，サイログロブリン抗体，TSH，total T3，fT4）	14日以内				○				○	○ 28日ごと			56日ごと	○
尿検査（pH値，グルコース，タンパク，白血球，赤血球）	14日以内	○			○				○	○ 28日ごと			56日ごと	○

a. 最初の6週間は1週間に1度の割合で血圧を測定する．

b. 血液生化学検査（総ビリルビン，ALT，AST，アミラーゼ又はリパーゼ，BUN，無機リン，ナトリウム，カリウム，クロール，カルシウム，アルブミン，グルコース，クレアチニン）

手足症候群，はく脱性皮膚炎

＊ ネクサバール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435例）における手足症候群の副作用

MedDRA ver. 25.1	特定使用成績調査	
副作用名	全例 n (%)	重篤 n (%)
手足症候群*	**305(70.1)**	**20(4.6)**
手掌・足底発赤知覚不全症候群	305(70.1)	20(4.6)

＊同一症例中，同一カテゴリーの副作用（MedDRA ver. 25.1）が複数発現した場合は，1例として集計

●分化型甲状腺癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295，DECISION）における手足症候群の副作用

MedDRA ver. 15.1	国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295，DECISION）			
全体	ネクサバール群（N=207）		プラセボ群（N=209）	
	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	全グレード n (%)	グレード3 n (%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	142 (68.6)	40 (19.3)	16 (7.7)	0
手掌紅斑	1 (0.5)	0	0	0
日本人	ネクサバール群（N=12）		プラセボ群（N=10）	
	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	全グレード n (%)	グレード3 n (%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	12 (100.0)	6 (50.0)	2 (20.0)	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4以上は定義されていません．
※手足症候群のグレード（CTCAE ver. 3.0）についてはp.121をご参照ください．

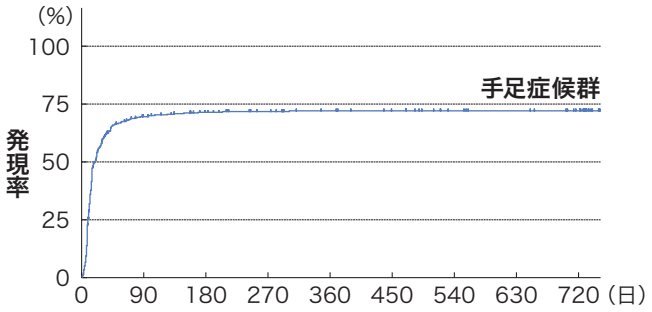
電子添文「用法及び用量に関連する注意」，「重要な基本的注意」，「特定の背景を有する患者に関する注意」，「副作用」の各項も参照してください．

発現時期

●甲状腺癌に対する特定使用成績調査(435例)

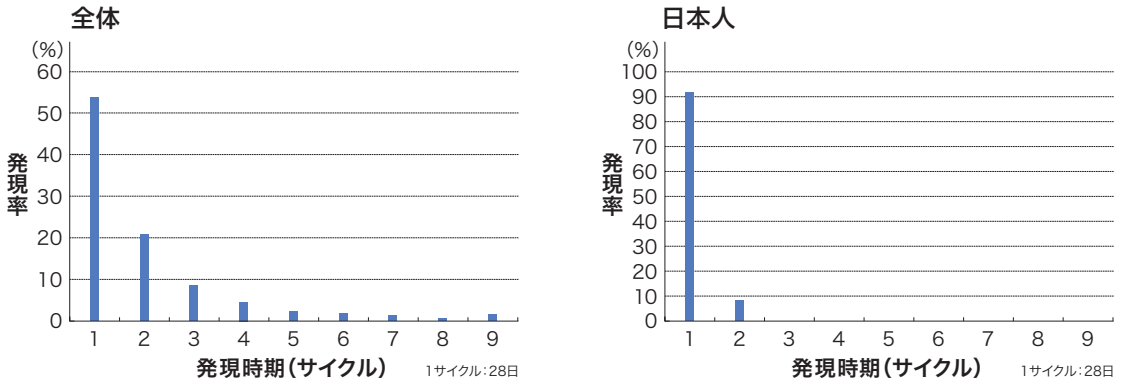
最終的な発現頻度(365日時点)の8割に達するのに要した日数は28日でした.

手足症候群の発現時期*



＊ 初回発現までの期間をカプラン-マイヤー法により示した

●分化型甲状腺癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験14295, DECISION)



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, **ネクサバー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, ネクサバー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.

特に注意が必要な副作用

減量・休薬・中止基準

甲状腺癌患者に対する皮膚毒性に関する用量調節基準

副作用により減量，休薬又は中止する場合には，副作用の症状，重症度などに応じて以下の基準を考慮してください．

皮膚の副作用のグレード	発現回数	投与量の調節[a]
グレード１	回数問わず	ネクサバールの投与を継続し，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	ネクサバールの投与を継続し，症状緩和のための局所療法及び１段階減量を考慮する ↓ 7日以内に改善がみられない場合
	２回目	グレード０～１に軽快するまで休薬し，投与再開時には投与量を１段階下げる
	３回目	グレード０～１に軽快するまで休薬し，投与再開時には投与量を２段階下げる[b]
	４回目	ネクサバールの投与を中止
グレード３	１回目	グレード０～１に軽快するまで休薬し，投与再開時には投与量を１段階下げる
	２回目	グレード０～１に軽快するまで休薬し，投与再開時には投与量を２段階下げる
	３回目	ネクサバールの投与を中止

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

参考 手足症候群の分類（CTCAE ver. 6.0）

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



グレード２：
疼痛を伴う皮膚の変化（例：角層剥離，水疱，出血，亀裂，浮腫，角質増殖症）；身の回り以外の日常生活動作の制限；年齢相応の正常日常活動への軽度/中等度の影響（小児）



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；年齢相応の正常日常活動への高度の影響（小児）



注）「手足症候群」はCTCAE ver. 6.0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．

発現機序

手足症候群はVEGFレセプター阻害剤共通の作用(クラスエフェクト)と考えられています.
現時点では発現機序は明確に解明されていませんが, 他のVEGF, PDGF及びc-Kit阻害剤により治療された患者において, 手足症候群の病理組織学的所見は, 様々な程度の帯状の角化細胞壊死を伴う, 過角化及び錯角化を含むことが示されています[1].
エクリン汗腺の導管上皮に表れたPDGFレセプターとc-Kitレセプターの交差反応及び阻害反応が, 手掌と足底に高密度に認められており, 要因であることが推察されます.
抗VEGF作用による毛細血管希薄化の付加的作用が組み合わさって, これらレセプターの阻害作用が線維芽細胞や内皮細胞の増殖を障害することで血管予備能を減弱化し, 好発部位への繰り返される摩擦や日々の微細な外傷により発症することが考えられます[2].

1) Lacouture ME et al. Ann Oncol 19, 1955(2008)
2) Balagula Y et al. Invest New Drugs 30, 1773(2012)

参考 手足症候群に対する予防法

内容	ポイント
①角質処理	1) ネクサバール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(p.16表)を選択する. 2) 物理的処理(角質肥厚が重度の場合)は, ネクサバール投与開始前に行う.
②刺激除去	1) 足の保護 ・足に合った履きやすい靴, 柔らかい中敷きで除圧する. 足に合わない小さめの靴, 革靴, ハイヒールなどは避ける. 健康サンダルは不可. ・木綿の厚めの靴下を着用する. ・屋内ではスリッパを使用する. ・長時間の歩行や立ち仕事, ジョギングなどは控える. 2) 手の保護 ・木綿の手袋を着用する. ・圧のかかる手作業は控える. 長時間の筆記, 雑巾絞り, 固い蓋の開け閉め, 包丁仕事, 土仕事など. ・水仕事をできるだけ避ける. 水仕事を行う際には, 保湿剤を塗布後, 木綿の手袋の上にゴム手袋をして行う. ・重い荷物をもつことは控える. 3) その他の注意 ・熱いお風呂には入らない(40℃までを目安とする). 長時間の入浴は避ける(入浴時間を10分程度にする).
③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. **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) ・尿素含有製剤(例:パスタロンソフト軟膏 10%, 20%) ・ヘパリン類似物質含有製剤(例:ヒルドイドソフト軟膏0.3%) **油脂性基剤** ・ジメチルイソプロピルアズレン(例:アズノール軟膏0.033%) ・白色ワセリン(例:プロペト, サンホワイトP-1) **市販のスキンケア用品** ・グリセリン含有製品(例:ニュートロジーナハンドクリーム) ＊W/O型;water in oil/油中水型　＊＊O/W型;oil in water/水中油型 3) 手洗い・入浴後は保湿剤を塗布する. 4) 就寝時は保湿剤を塗布後, 保湿効果持続を考慮し木綿の手袋・靴下を着用する.

山﨑直也, 他:皮膚病診療:32(8);836-840, 2010

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 状態		方法	ネクサバール投与との併用の可否
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．	化学的処理はネクサバール投与との併用可※
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かないように注意を払う．	物理的刺激が加わるため，ネクサバール投与とは併用せず，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，ネクサバールの服用前，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，ネクサバール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 分化型甲状腺癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験14295，DECISION)での予防及び治療

角質肥厚への対応

ネクサバール投与開始前
- 手足の状態を確認
- 必要に応じてマニキュア/ペディキュアの使用を推奨
- 角質部分又はカサつく部分の除去に軽石の使用を推奨

ネクサバール投与中
- 圧迫を避ける
- 身体を密着・圧迫・摩擦するようなアイテムの着用を避ける

保湿クリームなどの使用

尿素を含まないクリームを多めに使用する(以下事例)*
- Cetaphil
- Aveeno
- Udderly Smooth
- Gold Bond
- Norwegian Formula
- ユーセリン

角質溶解薬(クリーム)：患部のみへ，控えめに使用する
- 尿素を含む皮膚軟化剤
- サリチル酸6%を含む製剤

アルファ-ヒドロキシ酸(AHA)
- 5～8%製剤により，適度で化学的に皮膚剥を剥脱する
- 1日2回多めに塗布

疼痛対応のためリドカイン2%などの鎮痛薬を検討する
グレード2又は3の手足皮膚反応の患者に対しクロベタゾール0.05%などの局所副腎皮質ステロイドを塗布するステロイドの全身投与は避ける

クッションの使用

圧痛部位の保護
- 手足に保湿クリームを塗布した上で，手袋・靴下の着用
- パッドを多く用いた靴の着用
- 靴の足底部への衝撃的吸収性素材(シリコン，ゲル)の使用
- エプソムソルトを含んだ微温水での足浴

＊海外における市販薬です．
保湿剤として，サンホワイト®P-1(白色ワセリン)，ニュートロジーナ®ハンドクリームは国内においてドラッグストア等で購入可能です．

参考 手足症候群（HFS）発症後の対処法（日本人患者の特性を考慮した推奨）





提供：昭和大学病院 皮膚科

中等度のHFS

対処

① **ネクサバールの1段階減量：**［1回400mgと1回200mg（総1日投与量600mg）とを交互に12時間間隔］
② 対症療法の実施と経過観察（1週間程度）
③ **ネクサバール通常量への復帰：** 症状が軽度以下に軽快後，患者の状況に応じ，段階的に増量

対症療法

- 疼痛が強い場合：消炎鎮痛薬（内服）
- 4mm程度までの小水疱：破疱せず，保存的治療

（●紅斑に対してはステロイド外用療法が試みられている）

中等度HFS
↓
1段階減量（1回400mgと1回200mgとを交互に12時間間隔）及び対症療法
↓
1週間程度経過観察
↓
軽度以下に軽快
↓*
通常量（400mg, 1日2回）

＊患者の状況にあわせ通常量まで段階的に増量

中等度HFSの対処法





提供：昭和大学病院 皮膚科

重度のHFS

対処

① **ネクサバールの休薬**
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）
③ **ネクサバールの再開：** 症状が軽度以下に軽快後，患者の状況に応じ，1段階減量［1回400mgと1回200mg（総1日投与量600mg）とを交互に12時間間隔］にて開始
④ 減量投与下で経過観察（1ヵ月程度）
⑤ **ネクサバール通常量への復帰（可能であれば）：** 患者の状況に応じ，段階的に増量

- 中等度までしか軽快しない場合：基本的に軽度以下と同じ対応だが，患者の状態をみて検討

対症療法

- ステロイド外用療法（Very strong）の開始：皮膚科医との連携で実施，適宜ステロイド全身療法（内服）も考慮
- 大きな水疱，膿疱：内容を吸引
- びらん・亀裂：グリセリン系やワセリン系保湿剤を塗布（尿素系などは刺激があるので塗布しない）

重度HFS
↓
休薬 及び対症療法
↓
軽度以下に軽快※
↓
再開時 1段階減量（1回400mgと1回200mgとを交互に12時間間隔）
↓
1ヵ月程度経過観察
↓*
通常量（400mg, 1日2回）

※疼痛は3日から1週間程度で軽減してくるので，症状の変化を注意深く観察すること
＊患者の状況にあわせ可能であれば通常量まで段階的に増量

重度HFSの対処法

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，瘙痒，皮疹/落屑などが報告されています

＊ 皮膚症状の多くは低グレードかつ一過性で治療を継続できる副作用ですが，中毒性表皮壊死融解症(TEN)や皮膚粘膜眼症候群(SJS)，多形紅斑などの重篤な症状が認められるものもあるため，注意が必要です

＊ 全身性の発疹でかつ口唇びらんなどの粘膜病変を伴うような場合は，投与を中止し適切な処置が必要です

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

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

発現状況

●特定使用成績調査(安全性解析対象症例435例)における皮膚症状及び脱毛の副作用

MedDRA ver. 25.1	特定使用成績調査	
副作用名	全例 n (%)	重篤 n (%)
皮膚症状*	**111(25.5)**	**24(5.5)**
ざ瘡	1(0.2)	0
皮膚炎	1(0.2)	0
ざ瘡様皮膚炎	2(0.5)	0
薬疹	5(1.2)	2(0.5)
皮膚乾燥	1(0.2)	0
湿疹	3(0.7)	0
紅斑	6(1.4)	1(0.2)
多形紅斑	26(6.0)	15(3.5)
そう痒症	4(0.9)	0
発疹	72(16.6)	5(1.2)
紅斑性皮疹	1(0.2)	0
斑状丘疹状皮疹	1(0.2)	0
そう痒性皮疹	1(0.2)	0
スティーヴンス・ジョンソン症候群	3(0.7)	3(0.7)
蕁麻疹	3(0.7)	0
脱毛*	**63(14.5)**	**0**
脱毛症	63(14.5)	0

＊同一症例中，同一カテゴリーの副作用(MedDRA ver. 25.1)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．

●分化型甲状腺癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295, DECISION）における皮膚症状：発疹及び脱毛の副作用

MedDRA ver. 15.1	国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295, DECISION）			
全体	ネクサバール群（N=207）		プラセボ群（N=209）	
	全グレード n（%）	グレード3 n（%）	全グレード n（%）	グレード3 n（%）
水疱	5（2.4）	0	0	0
剥脱性皮膚炎	2（1.0）	2（1.0）	0	0
湿疹	1（0.5）	0	0	0
紅斑	17（8.2）	0	1（0.5）	0
剥脱性発疹	4（1.9）	0	0	0
丘疹	1（0.5）	0	0	0
発疹	70（33.8）	10（4.8）	9（4.3）	0
紅斑性皮疹	1（0.5）	0	1（0.5）	0
全身性皮疹	1（0.5）	0	0	0
斑状皮疹	6（2.9）	0	2（1.0）	0
斑状丘疹状皮疹	4（1.9）	0	0	0
丘疹性皮疹	5（2.4）	0	0	0
そう痒性皮疹	1（0.5）	0	0	0
皮膚剥脱	4（1.9）	0	0	0
蕁麻疹	3（1.4）	1（0.5）	0	0
脱毛症	138（66.7）	0	12（5.7）	0
日本人	ネクサバール群（N=12）		プラセボ群（N=10）	
	全グレード n（%）	グレード3 n（%）	全グレード n（%）	グレード3 n（%）
発疹	7（58.3）	2（16.7）	2（20.0）	0
脱毛症	11（91.7）	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4，5の発現はありません．
※皮膚症状のグレード（CTCAE ver. 3.0）についてはp.121をご参照ください．

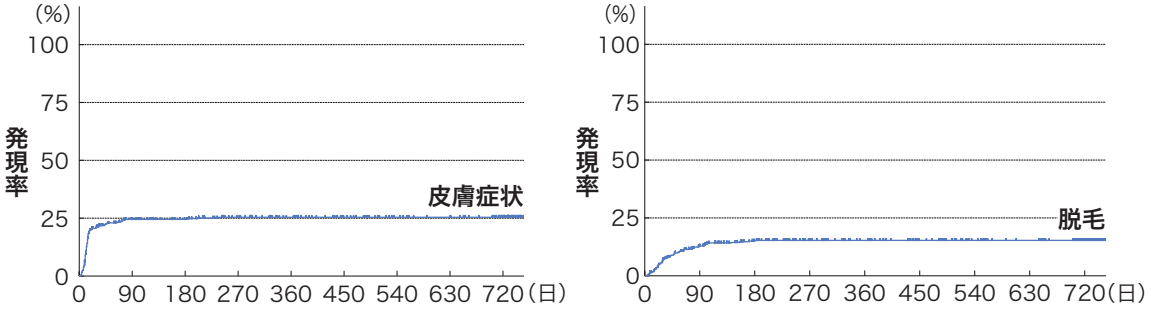
特に注意が必要な副作用

発現時期

●甲状腺癌に対する特定使用成績調査(435例)

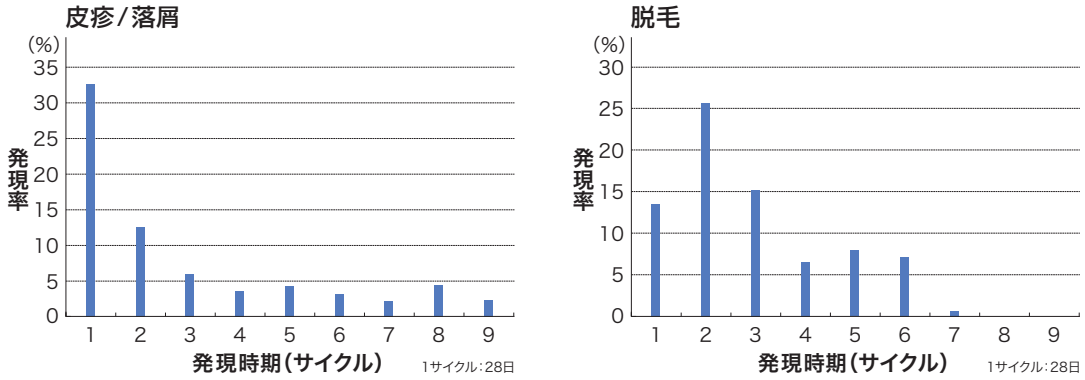
最終的な発現頻度(365日時点)の8割に達するのに要した日数は，皮膚症状が21日，脱毛が81日でした．

皮膚症状*，脱毛の発現時期**



＊ 関連する複数の副作用(p.18の発現状況の表を参照)を併せて皮膚症状として集計した
＊＊ 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

●分化型甲状腺癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験14295, DECISION)



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

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．

甲状腺癌患者に対する皮膚毒性(発疹など)に関する用量調節基準

副作用により減量，休薬又は中止する場合には，副作用の症状，重症度などに応じて以下の基準を考慮してください．

皮膚の副作用のグレード	発現回数	投与量の調節[a]
グレード1	回数問わず	ネクサバールの投与を継続し，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	ネクサバールの投与を継続し，症状緩和のための局所療法及び1段階減量を考慮する ↓ 7日以内に改善がみられない場合
	2回目	グレード0～1に軽快するまで休薬し，投与再開時には投与量を1段階下げる
	3回目	グレード0～1に軽快するまで休薬し，投与再開時には投与量を2段階下げる[b]
	4回目	ネクサバールの投与を中止
グレード3	1回目	グレード0～1に軽快するまで休薬し，投与再開時には投与量を1段階下げる
	2回目	グレード0～1に軽快するまで休薬し，投与再開時には投与量を2段階下げる
	3回目	ネクサバールの投与を中止

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

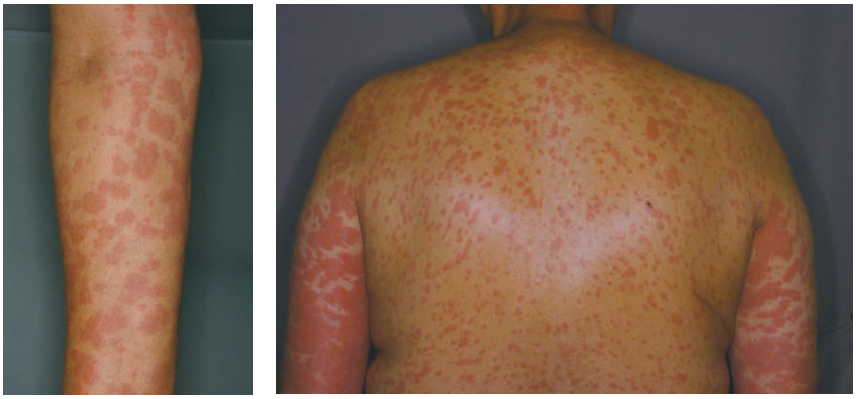
【皮膚障害の鑑別ポイントと対応】

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	● 投与後早期に出現する ● 頭皮や顔面に出現する場合が多い ● 発症しても軽度であり，一過性のものが多い	● 特徴的な環状浮腫性紅斑が手背や四肢伸側を中心にして左右対称に多発する ● 主に皮膚のみに病変が限定される	● 多形紅斑に加え，粘膜，眼病変を有する ● 発熱や全身倦怠感，関節痛，腹痛，胸痛，筋痛，胃腸障害などの全身症状が強くあらわれる ● 水疱や出血をともなうことが多く重症となる ● 病理組織検査にて，表皮角化細胞の変性壊死を認め，基底層の液状変性や真皮浮腫も観察される	● SJSとTENとは一連の疾患スペクトラムに属する病態とされており，主要な臨床所見はSJSに準ずるが，全体表面積に占める表皮剥離面積の割合が10%** を超える場合がTENとされており，最重症型薬疹と位置付けられる ● 病理組織学的所見の特徴として，①表皮全層に及ぶ角化細胞の広範な壊死，②表皮-真皮間の裂隙形成，それにより生じる表皮下水疱が挙げられる
		＊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．		
対応	症状緩和のための局所療法を考慮しながら，ネクサバールの推奨用量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．	**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）が疑われた場合はネクサバールの投与を速やかに中止してください．** ● 皮膚科専門医へコンサルトを行い，確定診断を得てください． ※SJS，TENについては，皮膚生検の施行，および凍結薄切標本を用いた迅速病理組織診断法による早期の確定診断が推奨されます． ● 治療については皮膚科専門医の指示に従ってください． なお，SJS，TENについては，必要に応じ眼科，集中治療部などと連携して治療を行ってください． ※SJS，TENの治療の原則として，被疑薬の中止に加え，熱傷に準じた細心のスキンケア，補液・栄養管理，感染に対する配慮，ならびに厳重な眼科的管理が推奨されます． ※SJS，TENの薬物治療としては，ステロイド全身投与，γグロブリン製剤大量静注療法が挙げられます．		
再投与	多くは再投与可能	ネクサバール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）

特に注意が必要な副作用

[ネクサバー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項目を全てみたす場合SJSと診断する．

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

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

概　念	広範囲な紅斑と，全身の10％以上の水疱，表皮剥離・びらんなどの顕著な表皮の壊死性障害を認め，高熱と粘膜疹を伴う．原因の大部分は薬剤である．
主要所見（必須）	1．体表面積の10％を超える水疱，表皮剥離，びらんなどの表皮の壊死性障害． 2．ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群（SSSS）を除外できる． 3．発熱．
副所見	4．皮疹は広範囲のびまん性紅斑および斑状紅斑である． 5．粘膜疹を伴う．眼症状は角膜上皮障害と偽膜形成のどちらかあるいは両方を伴う両眼性の非特異的結膜炎． 6．病理組織学的に，顕著な表皮の壊死を認める．

＊主要3項目のすべてをみたすものを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)

患者背景	
性別・年齢	男性・50歳代
原疾患	腎細胞癌 第Ⅳ期
併存症	骨転移
併用薬	フェンタニル貼付薬

経過及び処置	
投与開始日	ネクサバール400mg/日の投与開始.
投与11日目	38℃を超える発熱と, 全身倦怠感が発現.
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.
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.ネクサバールの投与中止. 皮膚・粘膜症状:全身に500円玉大までのやや隆起する3層性の紅斑(target lesion)を認め, 一部は融合. 顔面はほぼ全体を覆うびまん性の紅斑あり. 皮膚には水疱やびらんなし. 眼脂多く, 結膜は充血. 外陰部にはびらんなし. 口唇にはびらんあり, 下口唇口腔面にはほぼ全体にびらん及び潰瘍形成あり, 上口蓋にも広くびらん形成あり. 水疱・表皮剝離及びびらん部の体表面積に占める割合:<10%.
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1,000mg/日)開始.
中止5日後	発熱は消失. ステロイドパルス療法終了.
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.
中止10日後	皮膚症状,粘膜症状は治まり, 有害事象が回復.
中止16日後	プレドニゾロン内服終了.

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.

特に注意が必要な副作用

監修者注釈

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

[中毒性表皮壊死融解症（TEN）の症例概要]

患者背景	
性別・年齢	女性・70歳代
原疾患	腎細胞癌
併用薬	なし

経過及び処置	
投与開始日	ネクサバール800mg/日の投与開始．
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，ネクサバールの投与中止． 全身倦怠感あり（以降継続）．
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3日後	〈組織診断〉皮膚（上肢，左），採取法：biopsy 所見：表皮は肥厚なく，表皮真皮境界部の空胞変性と細胞間浮腫に伴う空胞形成が表皮内に観察される．ケラチノサイトの腫大，核腫大が見られる部分があるも異型は軽度である．表皮内へのリンパ球侵入も一部で見られる．角化異常はない．真皮表層には顕著な浮腫と血管拡張，赤血球の軽度の血管外逸脱，及び軽度のリンパ球組織浸潤が見られる．好酸球は見られず，メラノファージは稀である．多形紅斑に矛盾しない．悪性像は見られない．
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． 多形性紅斑あり，皮膚病変（熱傷様の水疱）あり，ニコルスキー反応あり 水疱，表皮剥離及びびらん部の体表面積に占める割合：>30%（以降重症化） SJSよりTEN移行と考えられた．
中止210日後	その後，約4ヵ月間の治療で，軽快．退院．

臨床検査データ

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

ケラトアカントーマ，皮膚有棘細胞癌

＊ 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）が発生したとの報告があります

＊ 分化型甲状腺癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295，DECISION）において，他の癌腫と比較して高い頻度で発現が確認されています．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

＊ ケラトアカン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（安全性解析対象症例435例）におけるケラトアカントーマ及び皮膚有棘細胞癌の副作用

MedDRA ver. 25.1	特定使用成績調査	
副作用名	全例 n（%）	重篤 n（%）
ケラトアカントーマ及び皮膚有棘細胞癌*	**2（0.5）**	**2（0.5）**
ケラトアカントーマ	2（0.5）	2（0.5）

＊同一症例中，同一カテゴリーの副作用（MedDRA ver. 25.1）が複数発現した場合は，1例として集計

なお，国内における本剤の製造販売（2008年4月）後，2016年1月（再審査申請時：「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」及び「切除不能な肝細胞癌」）までに，皮膚有棘細胞癌（皮膚扁平上皮癌）は7例（腎細胞癌患者：3例，肝細胞癌患者：4例），ケラトアカントーマは4例（肝細胞癌患者：2例，甲状腺癌患者：2例）報告されています．

●分化型甲状腺癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295，DECISION）におけるケラトアカントーマ，皮膚有棘細胞癌の副作用

MedDRA ver. 15.1	国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295，DECISION）			
全体	ネクサバール群（N=207）		プラセボ群（N=209）	
	全グレード n（%）	グレード3 n（%）	全グレード n（%）	グレード3 n（%）
ケラトアカントーマ	4（1.9）	0	1（0.5）	0
皮膚有棘細胞癌	4（1.9）	4（1.9）	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4，5の発現はありません．

減量・休薬・中止基準

ケラトアカントーマ，皮膚有棘細胞癌があらわれることがあるので，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し，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．

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．

特に注意が必要な副作用

発現機序

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

RAF阻害剤は抗腫瘍作用を有していますが，野生型BRAFを発現している細胞においてRAFを阻害すると，CRAFを介してMAPキナーゼ経路が強く活性化されることが知られています[3-5)]. 更に，*RAS*に活性型変異を有する症例ではケラトアカントーマ及び皮膚有棘細胞癌の発現率が高いという報告があります[6)]. よって，特にケラチノサイトに*RAS*変異を有する患者にネクサバールを投与した場合，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. Arch Dermatol 131, 164(1995)
3) Hatzivassiliou G et al. Nature 464, 431(2010)
4) Heidorn SJ et al. Cell 140, 209(2010)
5) Poulikakos PI et al. Nature 464, 427(2010)
6) Chu EY et al. J Am Acad Dermatol 67, 1265(2012)

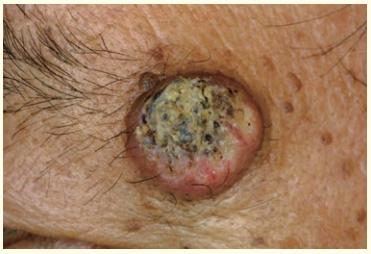
参考 ケラトアカントーマ及び皮膚有棘細胞癌（皮膚扁平上皮癌）

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数ヵ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

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.ネクサバール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
⇒「相互作用（p.10）」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ネクサバールの投与は推奨できません
（ネクサバール投与と脳転移巣からの出血との関連性は明らかではありませんが，一般に転移病巣は正常組織よりも出血しやすい傾向にあること，ネクサバール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.6）」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435例）における出血の副作用

MedDRA ver. 25.1	特定使用成績調査	
副作用名	全例 n（%）	重篤 n（%）
出血性事象*	**30（6.9）**	**11（2.5）**
消化管出血関連事象	**8（1.8）**	**5（1.2）**
胃腸出血	3（0.7）	3（0.7）
吐血	1（0.2）	1（0.2）
血便排泄	1（0.2）	0
メレナ	2（0.5）	1（0.2）
痔出血	1（0.2）	0
気道出血関連事象	**9（2.1）**	**1（0.2）**
喀血	8（1.8）	0
気管出血	2（0.5）	1（0.2）
脳出血関連事象	**1（0.2）**	**1（0.2）**
頭蓋内腫瘍出血	1（0.2）	1（0.2）
その他の出血関連事象	**13（3.0）**	**5（1.2）**
鼻出血	4（0.9）	0
血尿	1（0.2）	1（0.2）
網膜出血	1（0.2）	0
腫瘍出血	5（1.2）	4（0.9）
出血性ショック	1（0.2）	1（0.2）
カテーテル留置部位出血	1（0.2）	0
出血	1（0.2）	0

＊同一症例中，同一カテゴリーの副作用（MedDRA ver. 25.1）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.

特に注意が必要な副作用

●分化型甲状腺癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295, DECISION）における出血の副作用

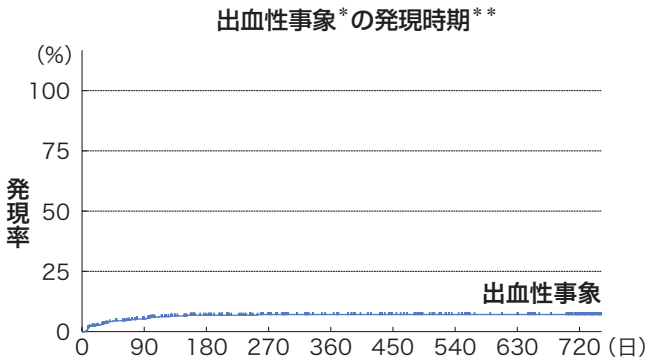
MedDRA ver. 15.1	国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295, DECISION）			
全体	ネクサバール群（N=207）		プラセボ群（N=209）	
	全グレード n（%）	グレード3 n（%）	全グレード n（%）	グレード3 n（%）
肛門出血	1（0.5）	0	0	0
歯肉出血	5（2.4）	0	0	0
血便排泄	2（1.0）	0	0	0
メレナ	1（0.5）	0	0	0
口腔内出血	2（1.0）	0	0	0
血尿	0	0	1（0.5）	0
鼻出血	8（3.9）	0	2（1.0）	0
喀血	4（1.9）	0	4（1.9）	1（0.5）
内出血発生の増加傾向	1（0.5）	0	0	0
点状出血	1（0.5）	0	0	0
爪床出血	3（1.4）	0	0	0
日本人	ネクサバール群（N=12）		プラセボ群（N=10）	
	全グレード n（%）	グレード3 n（%）	全グレード n（%）	グレード3 n（%）
喀血	1（8.3）	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4，5の発現はありません．
※出血のグレード（CTCAE ver. 3.0）についてはp.121をご参照ください．

発現時期

●**甲状腺癌に対する特定使用成績調査(435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96日でした.



＊ 関連する複数の副作用(p.27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. ネクサバール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.

減量基準については, p.8をご参照ください.

発現機序

出血はVEGFレセプター阻害剤共通の作用(クラスエフェクト)と考えられています.[1)]
VEGFを介した血小板, 凝固活性, 血管新生及び腫瘍増殖における複雑な相互作用が知られていますが, VEGFレセプター阻害により, 全身性あるいは腫瘍内の血管・止血機構の破綻が出血事象を引き起こす契機になり得るとされています.[2)]

1) Chen HX et al. Nat Rev Clin Oncol 6, 465 (2009)
2) Elice F et al. Am J Hematol 83, 862 (2008)

[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）

患者背景	
性別・年齢	男性・50歳代
原疾患	腎細胞癌　第Ⅳ期
併存症	骨転移
既往歴・治療歴	特記無し
併用薬	記載なし

経過及び処置	
投与18日前	腹部X線検査：異常なし.
投与開始日	ネクサバール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.ネクサバールの投与中止. 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.
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.
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.
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.
休薬29日後	小腸出血が回復.
休薬43日後	ネクサバール再投与開始.

[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）

患者背景	
性別･年齢	男性･60歳代
原疾患	腎細胞癌　第Ⅳ期
併存症	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
既往歴･治療歴	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
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

経過及び処置	
投与開始日	ネクサバール400mg/日の投与開始.
投与3日目	血圧上昇（収縮期血圧130mmHg台から180mmHg台, 時々200mmHgまで上昇）が認められた.
投与10日目	以前から歩行時に軽度の息切れがあったが, 同日の夜から横になると苦しくなるとの訴えあり.
投与12日目	透析前の胸部レントゲン撮影にて軽度のうっ血像を認め, ドライウエイトを0.5kg下げた. 従来より投与している降圧剤（アムロジピン, ドキサゾシン）に, ニフェジピンを40mg/日にて追加投与.
投与15日目	受診時に血圧上昇を認めたため, 更にニフェジピン処方追加.
投与49日目	前日よりめまい･頭痛･嘔気がひどく, 当日朝7：00頃, 血圧が190mmHg台と高かった. ネクサバールは前日まで服用. 12：05 透析病院より担当医師施設を受診するよう指示あり, 救急車にて施設到着. 嘔気あり, 血痰まじりの嘔吐物少量. 12：15 医師が診察し, その後ニフェジピン10mg投与, ルート確保, ニトログリセリン経皮吸収剤貼布. 12：50 BP165/81mmHg, P92. 嘔吐が1回.ドンペリドン坐剤30mg投与. 14：10 頭部CT撮影：左小脳半球にhigh density areaが見られ, 周囲にedemaと思われるlow density area（LDA）を伴っている. 第Ⅳ脳室の圧排が見られる. 左のputaminal regionには小さなLDAがmultipleに認められる. 側脳室は軽度拡大しており, 脳溝の幅はやや広い. 診断：1）左小脳半球出血巣, 転移巣からの出血が疑われる. 2）Small CVD in left putaminal region（左被殻領域における小型脳血管性障害）. 17：35 BP 173/100mmHg, P 100, 酸素 7L/分, SpO_2 98%. 19：50 呼吸苦訴えあり, SpO_2 60%. 酸素をリザーバーマスクで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. ネクサバール投与前より肺転移巣からの血痰が見られており, それによる窒息の可能性が考えられた. 吸引により血痰を除去するもSpO_2 60%台から上昇せず. 20：15 血圧低下, 脈拍低下を認め, 死亡に至った. 直接死因は血痰による窒息.

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435例）における肝機能障害・黄疸，肝不全，肝性脳症関連副作用

MedDRA ver. 25.1	特定使用成績調査	
副作用名	全例 n（%）	重篤 n（%）
肝機能障害*	**75（17.2）**	**21（4.8）**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4（0.9）	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4（0.9）	0
血中ビリルビン増加	1（0.2）	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2（0.5）	0
肝機能異常	46（10.6）	14（3.2）
低アルブミン血症	2（0.5）	0
国際標準比増加	1（0.2）	0
肝障害	13（3.0）	5（1.2）
血中アルカリホスファターゼ増加	1（0.2）	0
肝酵素上昇	5（1.2）	1（0.2）
肝機能検査値上昇	3（0.7）	1（0.2）

＊同一症例中，同一カテゴリーの副作用（MedDRA ver. 25.1）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．

●分化型甲状腺癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験14295, DECISION)における肝機能障害・黄疸, 肝不全, 肝性脳症関連副作用

MedDRA ver. 15.1	国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験14295, DECISION)					
全体	ネクサバール群(N=207)			プラセボ群(N=209)		
	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)
肝機能異常	2 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	20 (9.7)	4 (1.9)	1 (0.5)	5 (2.4)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	17 (8.2)	2 (1.0)	0	4 (1.9)	0	0
血中ビリルビン増加	1 (0.5)	0	0	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	0	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	2 (1.0)	0	0	0	0	0
日本人	ネクサバール群(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 (%)
肝機能異常	1 (8.3)	1 (8.3)	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (41.7)	0	1 (8.3)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (41.7)	0	0	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	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.
※劇症肝炎, 肝機能障害・黄疸, 肝不全, 肝性脳症のグレード(CTCAE ver. 3.0)についてはp.122をご参照ください.

副作用集積状況

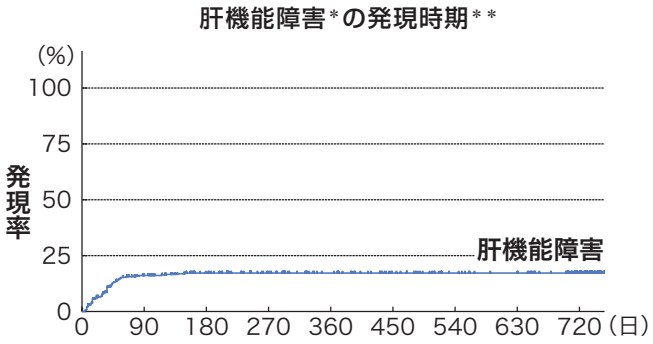
ネクサバールは, 承認(2008年1月)以降2012年12月末までの約5年間に約7,500例の腎細胞癌患者に, 切除不能な肝細胞癌に対する効能追加(2009年5月20日)から2012年12月末までの約3年7ヵ月間に約16,000例の肝細胞癌患者に投与されています. 重篤な副作用として, 劇症肝炎4例(腎細胞癌2例, 肝細胞癌2例), 肝機能障害・黄疸(臨床検査値異常を含む)737例(腎細胞癌277例, 肝細胞癌460例), 肝不全95例(腎細胞癌5例, 肝細胞癌90例), 肝性脳症(肝性昏睡, 代謝性脳症を含む)180例(腎細胞癌1例, 肝細胞癌179例)(計952例:腎細胞癌282例, 肝細胞癌670例)が報告されています. そのうち, 劇症肝炎4例, 肝機能障害・黄疸(臨床検査値異常を含む)45例, 肝不全63例, 肝性脳症20例(計117例)において, 死亡が報告されています.

特に注意が必要な副作用

発現時期

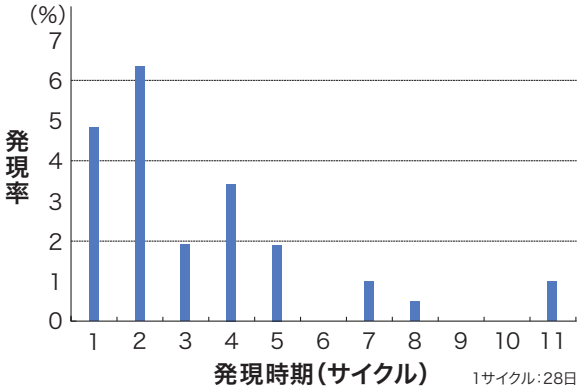
●甲状腺癌に対する特定使用成績調査(435例)

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51日でした.



＊ 関連する複数の副作用(p.32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

●分化型甲状腺癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験14295, DECISION)

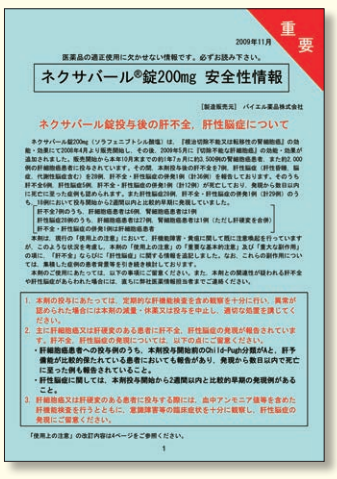


減量・休薬・中止基準

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ネクサバールを減量, 休薬又は投与中止し, 適切な処置を行うこと.

減量基準については, p.8をご参照ください.

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 市販後における劇症肝炎，肝不全，肝性脳症の発現について

市販後において，肝細胞癌及び腎細胞癌患者に対するネクサバール投与後に劇症肝炎，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

- ネクサバール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，ネクサバール投与開始後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分類ごとで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，ネクサバール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，ネクサバールの投与は推奨できません．
- ネクサバール投与開始後30日以内の死亡例において，ネクサバール投与開始前にASTが200IU/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200IU/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，γ-GTP，血中アンモニアなど）を，特に注意深く行ってください．
- 投与初期に肝機能検査値（AST，ALT，T-Bil）が急激に悪化する症例が複数認められたことから，投与開始後1ヵ月間は，週1回の頻度での観察・検査を推奨いたします．
- AST，ALT，T-Bilの急激な上昇が認められた場合，又はAST，ALTが200IU/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．

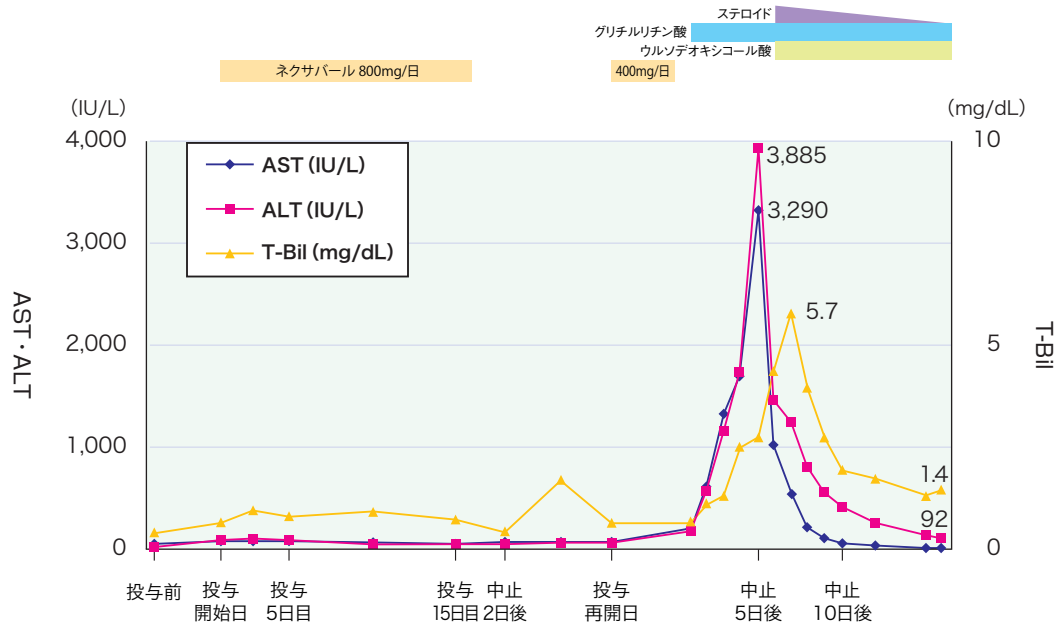
特に注意が必要な副作用

[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）

患者背景	
性別・年齢	女性・80歳代
原疾患	腎細胞癌　第Ⅳ期
併存症	肺転移，リンパ節転移

経過及び処置	
投与開始日	ネクサバール800mg/日の内服開始.
投与16日目	手足症候群，アミラーゼ増加によりネクサバールの休薬.
休薬9日目 （投与再開日）	ネクサバール400mg/日再開.
再開4 日目 （再投与中止日）	蕁麻疹が発現. ネクサバールの投与中止.
中止1日後	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.
中止4日後	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
中止6日後	メチルプレドニゾロン（1,000mg/日，3日後より漸減）の投与開始. ウルソデオキシコール酸の投与を追加.
中止14日後	プレドニン内服に変更.
中止15日後	肝生検実施し，組織像から薬剤性肝障害と診断.
中止23日後	肝機能障害が回復.

臨床検査値



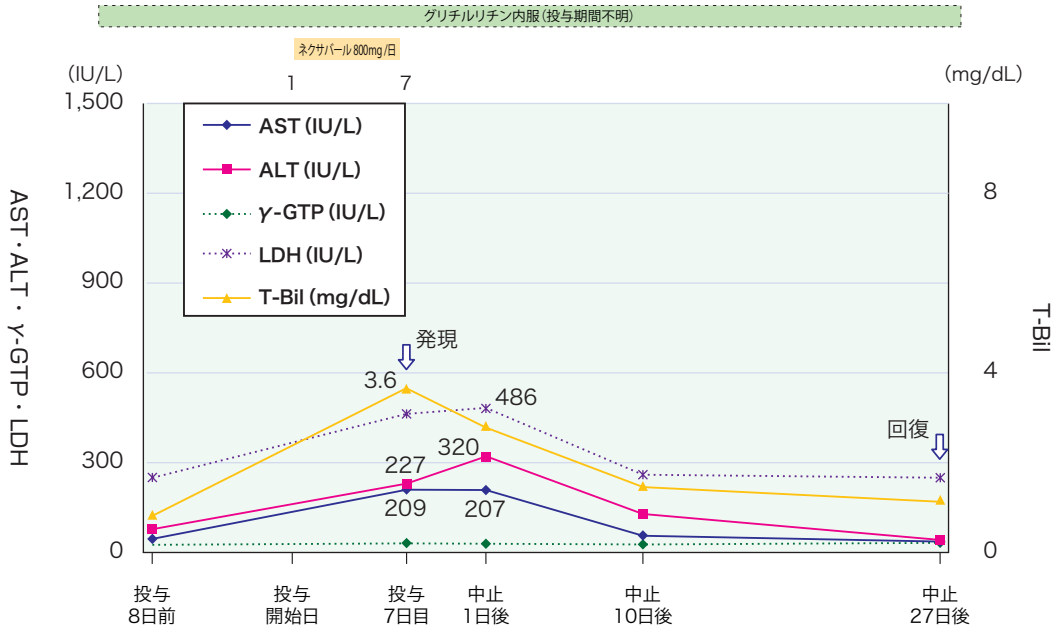
肝機能障害は休薬及び肝庇護剤，ステロイド，利胆剤の投与により軽快した.

[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）

患者背景	
性別・年齢	男性・70歳代
原疾患	肝細胞癌　第Ⅳ期
併存症	肺転移，副腎転移，リンパ節転移，肝硬変
併用薬	エトドラク，ランソプラゾール，スピロノラクトン，エカベトナトリウム，ビフィズス菌製剤，アンブロキソール塩酸塩，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

経過及び処置	
投与開始日	ネクサバール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．
投与3日目	高血圧に対し，アムロジピンベシル酸塩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，ネクサバールの投与 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	ネクサバール400mg/日の投与再開．

臨床検査値



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)

患者背景	
性別・年齢	女性・60歳代
原疾患	肝細胞癌　第Ⅳ期
併存症	肺転移,C型肝炎
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

経過及び処置	
投与179日前	ゾピクロン7.5mg/日の投与開始.
投与15日前	リザーバーCT,シスプラチン100mg＋ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル,その後,フルオロウラシル動注1,250mg/48hr(2回目). ネクサバール投与開始前の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. ネクサバール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.
投与開始日	ネクサバール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.
投与5日目	夜 ベッドサイドにて尻餅.
投与6日目	前日に尻餅をついた記憶なし. 夜 廊下で転倒. 左眼瞼周囲に1cm長の裂傷. 頭部CT異常なし.
投与7日目	ゾピクロンの投与中止. 不眠を訴える.(翌日まで).
投与9日目 (投与中止日)	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, ネクサバールの投与中止.
中止1日後	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.
中止3日後	未明に肝性脳症, 肝性昏睡のため, 死に至る.

臨床検査データ

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

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ネクサバールの投与を中止し，胸部X線，胸部CT（HRCT）（吸気時）などの画像検査，SpO_2の測定（必要に応じ動脈血ガス分析）を行ってください

＊ 急性肺障害，間質性肺炎の診断及び処置については，呼吸器専門医にご相談ください

＊ 急性肺障害，間質性肺炎の疑われる症状（呼吸困難，発熱，咳嗽など）があらわれた場合には，速やかに連絡するよう患者に説明してください

※急性肺障害，間質性肺炎は重篤な副作用と規定されます．

発現状況

●特定使用成績調査（安全性解析対象症例435例）における間質性肺疾患関連副作用

MedDRA ver. 25.1	特定使用成績調査	
副作用名	全例 n（%）	重篤 n（%）
間質性肺炎*	**2（0.5）**	**2（0.5）**
間質性肺疾患	2（0.5）	2（0.5）

＊同一症例中，同一カテゴリーの副作用（MedDRA ver. 25.1）が複数発現した場合は，1例として集計

副作用集積状況

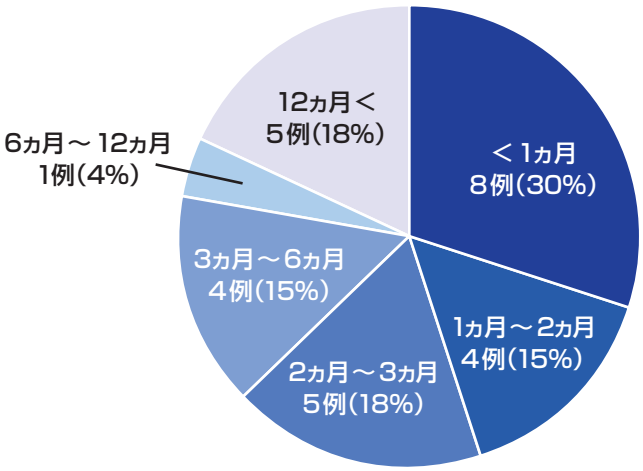
ネクサバールは，承認（2008年1月）以降2012年12月末までの約5年間に約7,500例の腎細胞癌患者に，切除不能な肝細胞癌に対する効能追加（2009年5月20日）から2012年12月末までの約3年7ヵ月間に約16,000例の肝細胞癌患者に投与されています．重篤な間質性肺炎関連副作用が95例（腎細胞癌27例，肝細胞癌68例）報告され，そのうち39例（腎細胞癌8例，肝細胞癌31例）において，当該副作用により死亡に至ったと報告されています．

●分化型甲状腺癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295，DECISION）における間質性肺疾患関連副作用は報告されていません．

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）

ネクサバールの承認（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．約半数においてネクサバールの投与開始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」の各項も参照してください．

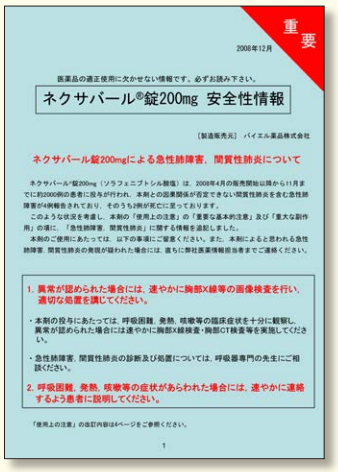
特に注意が必要な副作用

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．

減量基準については，p.8をご参照ください．

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


重要
2008年12月
医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。
ネクサバール®錠200mg 安全性情報
【製造販売元】 バイエル薬品株式会社
ネクサバール錠200mgによる急性肺障害，間質性肺炎について
1. 異常が認められた場合には，速やかに胸部X線等の画像検査を行い，適切な処置を講じてください。
・本剤の投与にあたっては，呼吸困難，発熱，咳嗽等の臨床症状を十分に観察し，異常が認められた場合には速やかに胸部X線検査・胸部CT検査等を実施してください。
・急性肺障害，間質性肺炎の診断及び処置については，呼吸器専門の先生にご相談ください。
2. 呼吸困難，発熱，咳嗽等の症状があらわれた場合には，速やかに連絡するよう患者に説明してください。
「使用上の注意」の改訂内容は4ページをご参照ください。

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/

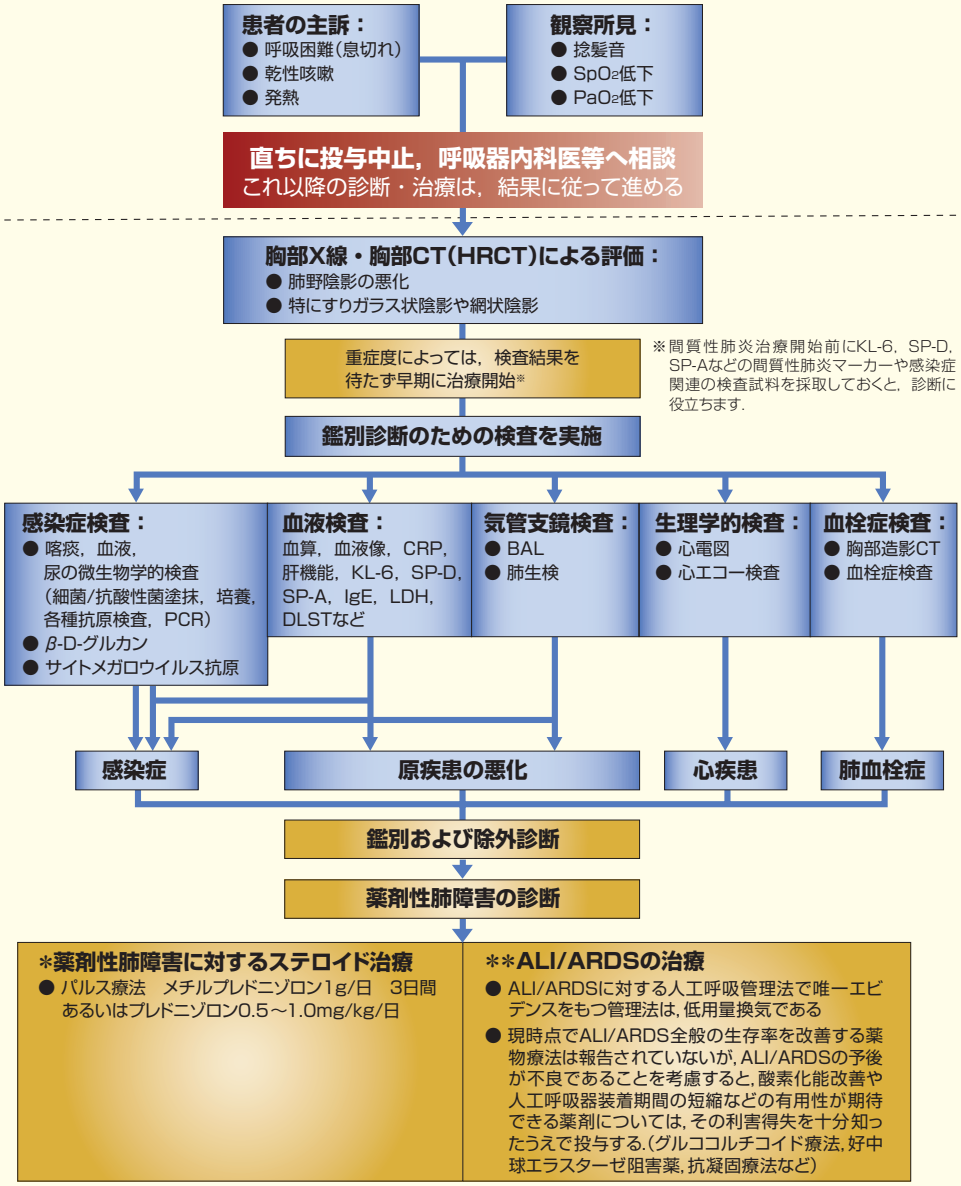
参考 投与前に間質性肺炎を有する患者にネクサバールを投与する場合

現在までネクサバールの投与により，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，ネクサバール投与前に十分な検査を行ってください．また，このような患者にネクサバールを投与する場合は，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，ネクサバールの投与を中止し，呼吸器科医に管理をご依頼ください．

ネクサバール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．

参考 診断・治療のフローチャート



＊薬剤性肺障害の評価，治療についてのガイドライン（日本呼吸器学会，2006）より引用
＊＊ALI/ARDS診療のためのガイドライン第2版（社団法人日本呼吸器学会ARDSガイドライン作成委員会，2010）より引用

特に注意が必要な副作用

[間質性肺疾患の症例概要]（腎細胞癌に対する特定使用成績調査より）

患者背景	
性別・年齢	男性・50歳代
原疾患	腎細胞癌　第Ⅳ期
併存症	癌疼痛，腸憩室炎，骨転移，肺転移
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，センノシド，酸化マグネシウム

経過及び処置	
投与14日前	転移性骨腫瘍にて再診．CT所見：肺転移以外特記なし．
投与開始日	個人輸入にてネクサバール400mg 隔日投与開始．
投与218日目	ネクサバール800mg/日に増量．
投与253日目	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）．
投与263日目	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）．
休薬33日目	CT所見：肺転移の進行以外，正常．
休薬61日目 （再投与開始日）	家族，本人の希望強く，ネクサバールの投与再開．
再開26～35日目	再開26，33，34日目に人赤血球濃厚液2単位ずつ輸血．
再開54日目	呼吸困難があらわれ始める．
再開57日目 （再投与中止日）	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，ネクサバール投与中止． SP-D（基準値0～109.9ng/mL）：70.4ng/mL KL-6（基準値0～409U/mL）：565U/mL
中止4日後	左胸腔内にトロッカー留置，細胞診：class4
中止10日後	胸部レントゲン写真で増悪が確認．
中止11日後	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
中止19日後	呼吸不全により死亡．剖検の有無：情報なし

《社外専門家による肺画像の詳細解析結果》

ネクサバール

再投与前：（休薬33日目）　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，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：（再開57日目）　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：（中止4日後）　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，強い構造改変が疑われる像である．前回画像はこのような構造改変を伴っていない．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，ネクサバールとの関係は「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．

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

⇒「可逆性後白質脳症症候群（p.46）」も参照してください

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

※高血圧クリーゼは重篤な副作用と規定されます．

発現状況

●特定使用成績調査（安全性解析対象症例435例）における高血圧関連副作用

MedDRA ver. 25.1	特定使用成績調査	
副作用名	全例 n（%）	重篤 n（%）
高血圧*	**144（33.1）**	**5（1.2）**
高血圧	144（33.1）	5（1.2）

＊同一症例中，同一カテゴリーの副作用（MedDRA ver. 25.1）が複数発現した場合は，1例として集計

●分化型甲状腺癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295，DECISION）における高血圧関連副作用

MedDRA ver. 15.1	国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295，DECISION）			
全体	ネクサバール群（N=207）		プラセボ群（N=209）	
	全グレード n（%）	グレード3 n（%）	全グレード n（%）	グレード3 n（%）
血圧上昇	7（3.4）	1（0.5）	0	0
収縮期血圧上昇	0	0	1（0.5）	0
高血圧	71（34.3）	15（7.2）	17（8.1）	3（1.4）
日本人	ネクサバール群（N=12）		プラセボ群（N=10）	
	全グレード n（%）	グレード3 n（%）	全グレード n（%）	グレード3 n（%）
高血圧	4（33.3）	0	2（20.0）	1（10.0）

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4，5の発現はありません．
※高血圧のグレード（CTCAE ver. 3.0）についてはp.122をご参照ください．

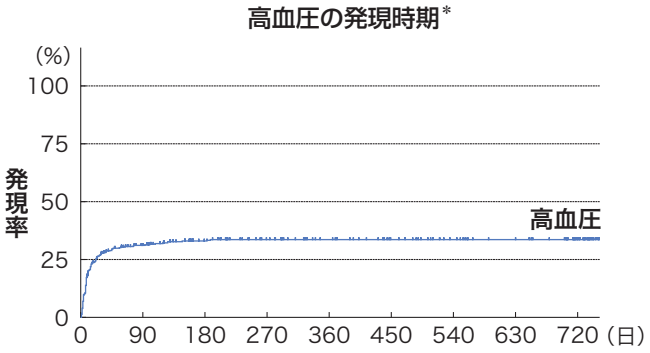
電子添文「用法及び用量に関連する注意」，「重要な基本的注意」，「特定の背景を有する患者に関する注意」，「副作用」の各項も参照してください．

特に注意が必要な副作用

発現時期

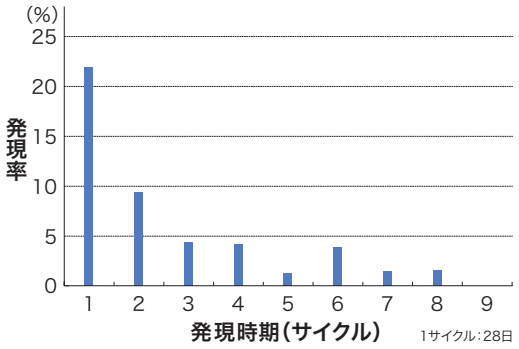
●甲状腺癌に対する特定使用成績調査(435例)

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28日でした.



＊ 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

●分化型甲状腺癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験14295, DECISION)



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.

減量基準については, p.8をご参照ください.

発現機序

高血圧は,VEGFレセプター阻害剤共通の作用(クラスエフェクト)と考えられています.
VEGF-2は一酸化窒素(NO)合成酵素の発現を介して血圧制御に関与しているとされていますが, 動物モデルにおいてこの経路の阻害により血圧上昇を引き起こすことが知られており, ヒトにおいても早期発現例についてはこの機序が関与すると考えられています.[1)2)] 加えて, ヒトにおいてVEGFレセプター阻害により腫瘍血管の脆弱化が引き起こされ, 末梢血管抵抗が増加し血圧上昇に寄与すると考えられています.[3)]

1) Facemire CS et al. Hypertension 54, 652 (2009)
2) van Cruijsen H et al. Front Biosci 14, 2248 (2009)
3) Mourad JJ et al. Ann Oncol 19, 927 (2008)

参考 ネクサバール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	患者へ次のことを指導する. • 簡易血圧測定器(腕又は手首)を用いた，最低週１回以上(できれば毎日)の血圧自己測定. • 測定結果を記録(服薬記録用紙を使用)し，来院時毎に持参. • 収縮期血圧が140mmHg以上，かつ/又は拡張期血圧が90mmHg以上の場合は，主治医へ連絡(電話連絡，あるいは予定日より早く来院する)，又は所定の循環器内科医に連絡.
血圧値の確認	• 来院時に医療用の血圧測定器にて血圧を測定する. • 自己測定結果を必ず医療従事者が確認する.
治療	• 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. • ネクサバールによる治療期間中は，血圧の推移を注意深く観察する. • 市販後調査期間においては，カルシウムチャネル阻害薬やアンジオテンシン受容体阻害薬(ARB)，及びその組み合わせが最も多く用いられていた.
	• 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. • ネクサバールの製剤特性について循環器内科医に説明する. • 治療抵抗性の高血圧あるいは高血圧クリーゼの際には，ネクサバールを休薬し，循環器専門医などの指示に従って治療を行う.

可逆性後白質脳症症候群

＊ 可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合にはネクサバール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.43)」も参照してください

可逆性後白質脳症症候群
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

※可逆性後白質脳症症候群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435例）において，可逆性後白質脳症症候群の副作用は報告されていません．**
なお，腎細胞癌に対する特定使用成績調査（安全性解析対象症例3,255例）において，可逆性後白質脳症症候群が1例（<0.1%；重篤例）報告されています．

●**分化型甲状腺癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295，DECISION）において，可逆性後白質脳症症候群は報告されていません．**

減量・休薬・中止基準

可逆性後白質脳症症候群があらわれることがあるので，観察を十分に行い，可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は，ネクサバールの投与を中止し，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．

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．

心筋虚血・心筋梗塞

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

※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435例）における心筋虚血関連副作用

MedDRA ver. 25.1	特定使用成績調査	
副作用名	全例 n（%）	重篤 n（%）
心筋梗塞*	**1（0.2）**	**1（0.2）**
心筋梗塞	1（0.2）	1（0.2）

＊同一症例中，同一カテゴリーの副作用（MedDRA ver. 25.1）が複数発現した場合は，1例として集計

●分化型甲状腺癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295，DECISION）における心筋虚血・心筋梗塞関連副作用

MedDRA ver. 15.1	国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295，DECISION）				
全体	ネクサバール群 （N=207）				プラセボ群 （N=209）
	全グレード n（%）	グレード3 n（%）	グレード4 n（%）	グレード5 n（%）	全グレード n（%）
不安定狭心症	1（0.5）	1（0.5）	0	0	0
心筋梗塞	1（0.5）	0	0	1（0.5）	0
心筋虚血	1（0.5）	0	0	0	0
日本人	ネクサバール群 （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（%）	グレード5 n（%）	全グレード n（%）
不安定狭心症	1（8.3）	1（8.3）	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．

減量・休薬・中止基準

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

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

特に注意が必要な副作用

発現機序

心虚血事象はVEGFレセプター阻害剤共通の作用(クラスエフェクト)と考えられています. VEGFレセプター阻害により, 局所的な血管内皮の不安定性が誘発され, その結果血栓を生ずると考えられているほか, 心筋のストレス応答に対するVEGFの関与が想定されています.[1] また, チロシンキナーゼ阻害薬における冠動脈攣縮も報告されています.[2]

1) Chen HX et al. Nat Rev Clin Oncol 6, 465 (2009)
2) Arima Y et al. J Cardiol 54, 512 (2009)

[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)

患者背景	
性別・年齢	男性・40歳代
原疾患	腎細胞癌　第Ⅳ期
併存症	肺転移
既往歴・治療歴	高血圧, 脂肪肝
併用薬	ブロチゾラム

経過及び処置	
投与開始日	ネクサバール800mg/日の投与開始.
投与13日目	鼻出血のため内視鏡的治療により止血(グレード3). ロキソプロフェン頓用を開始. 同日, 高血圧を認め, アムロジピン5mgを投与開始. ネクサバール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. ネクサバールの投与中止.
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 1,918 IU/L, WBC 7,800/mm³, ECG:Ⅲ, aVfでQSと陰性T波, 心エコー:下壁中部と心尖部の壁運動低下, EF(左室駆出率)67%. 20:00 胸部不快感増強, CK 1,977 IU/L. 緊急PCI(経皮的冠動脈インターベンション)施行. #3(右冠動脈遠位部)100%狭窄, #7(左前下行枝中間部)25%狭窄にて, 心筋梗塞と診断され, 緊急経皮的冠動脈ステント留置術を施行. アスピリン, クロピドグレル, プラバスタチンの内服及び硝酸イソソルビドテープ剤を開始.
中止13日後	心筋梗塞は軽快し, 退院

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.47)」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435例）におけるうっ血性心不全関連副作用

MedDRA ver. 25.1	特定使用成績調査	
副作用名	全例 n（%）	重篤 n（%）
うっ血性心不全*	**2（0.5）**	**2（0.5）**
心不全	1（0.2）	1（0.2）
うっ血性心不全	1（0.2）	1（0.2）

＊同一症例中，同一カテゴリーの副作用（MedDRA ver. 25.1）が複数発現した場合は，1例として集計

●分化型甲状腺癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295，DECISION）におけるうっ血性心不全関連副作用は報告されていません．

減量・休薬・中止基準

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

発現機序

VEGFシグナル阻害剤による心臓への作用について想定される機序は，血管新生阻害作用による心血管系修復の抑制及び血管増殖抑制と考えられます[1]．抗血管新生薬の長期曝露は，血管内皮細胞のアポトーシスを引き起こし，その結果，全身の多くの組織，特に有窓型血管内皮を有する組織臓器において毛細血管密度低下（capillary rarefaction：血管の粗鬆化）を来します．この血管の粗鬆化が末梢血管抵抗（血圧）の増加を引き起こし，薬剤性うっ血性心不全の発生及び進行に重要な役割を果たすとされています．
ネクサバールによる心血管系副作用は，特にVEGFシグナル伝達経路におけるRaf-1キナーゼの阻害に基づくものと考えられています．なお，他のプロテインキナーゼ阻害薬も同様に，Raf-1キナーゼ阻害によりミトコンドリア損傷を引き起こし，心筋細胞のアポトーシスや線維化をもたらします[2]．

1）Geisberg C et al. Curr Heart Fail Rep 9, 211(2012)
2）Svoboda M et al. Cardiovasc Toxicol 12, 191(2012)

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）

患者背景	
性別・年齢	男性・50歳代
原疾患	腎細胞癌　第Ⅳ期
併存症	骨転移, 肺転移, リンパ節転移, 脂漏性皮膚炎
既往歴・治療歴	特記なし
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

経過及び処置	
投与開始日	ネクサバール800mg/日の投与開始.
投与3日目	全身倦怠感が出現し, 脂漏性皮膚炎（顔面・頭皮の皮疹）の悪化を認め, 外用薬, ビタミンE製剤などを投与.
投与8日目	手足症候群により, ネクサバールを400mg/日に減量.
減量6日目	全身倦怠感及び息切れが認められる.
減量23日目	咳及び呼吸困難（息切れ）により自力で来院. 循環器科でエコーなど受診し, 心不全の疑いと診断される. ECG：V2-V6, T波陰転化. 心エコー：LVDd/Ds：60/55, EF：28%. 胸部X線：心拡大, 両側胸水.
減量27日目 （投与中止日）	うっ血性心不全（拡張型心筋症疑い）が発現し, ネクサバール投与を中止し, 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, ネクサバール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.

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）

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，ネクサバールの投与を中止し，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，ネクサバール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，ネクサバールの再投与は行わないでください

＊ 腹痛を訴えた場合，腹部画像検査も考慮してください

※消化管穿孔，消化管潰瘍は重篤な副作用と規定されます．

発現状況

●特定使用成績調査（安全性解析対象症例435例）における消化管穿孔及び消化管潰瘍関連副作用

MedDRA ver. 25.1	特定使用成績調査	
副作用名	全例 n（%）	重篤 n（%）
消化管穿孔*	**1（0.2）**	**1（0.2）**
大腸穿孔	1（0.2）	1（0.2）
消化管潰瘍*	**1（0.2）**	**1（0.2）**
口唇びらん	1（0.2）	0
肛門びらん	1（0.2）	1（0.2）

＊同一症例中，同一カテゴリーの副作用（MedDRA ver. 25.1）が複数発現した場合は，1例として集計

●分化型甲状腺癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295，DECISION）における消化管潰瘍関連副作用（消化管穿孔関連副作用は報告されていません）

MedDRA ver. 15.1	国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295，DECISION）			
全体	ネクサバール群（N=207）		プラセボ群（N=209）	
	全グレード n（%）	グレード3 n（%）	全グレード n（%）	グレード3 n（%）
口腔内潰瘍形成	5（2.4）	0	0	0
舌潰瘍	1（0.5）	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4，5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．

特に注意が必要な副作用

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ので，消化管穿孔，消化管潰瘍が疑われた場合には，ネクサバールの投与を中止するなど，適切な処置を行うこと．

発現機序

消化管穿孔は，VEGFレセプター阻害剤共通の副作用（クラスエフェクト）と考えられています．現時点で詳細な発現機序は不明な点が多いのですが，VEGFレセプター阻害による腸管壁の虚血性変化や再生障害が想定されています．また，大腸癌をはじめとする腹腔内病変を来す癌腫については，病勢進行及び治療反応性の変化が寄与する可能性も考えられます．[1)]

1）Chen HX et al. Nat Rev Clin Oncol 6, 465 (2009)

[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）

患者背景	
性別・年齢	男性・50歳代
原疾患	腎細胞癌　第Ⅳ期
併存症	骨転移，胸膜転移，便秘，喫煙者
既往歴・治療歴	特記なし
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

経過及び処置	
投与開始日	ネクサバール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．ネクサバールの投与中止．
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．

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435例）における出血性腸炎，虚血性腸炎の副作用

MedDRA ver. 25.1	特定使用成績調査	
副作用名	全例 n（%）	重篤 n（%）
出血性腸炎，虚血性腸炎*	**5（1.2）**	**4（0.9）**
胃腸出血	3（0.7）	3（0.7）
血便排泄	1（0.2）	0
大腸穿孔	1（0.2）	1（0.2）

＊同一症例中，同一カテゴリーの副作用（MedDRA ver. 25.1）が複数発現した場合は，1例として集計

●分化型甲状腺癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295，DECISION）における出血性腸炎，虚血性腸炎の副作用は報告されていません．

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．

［虚血性大腸炎の症例概要］

患者背景	
性別・年齢	女性・70歳代
原疾患	肝細胞癌
併存症	C型肝炎，骨転移
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

経過及び処置	
投与開始日	ネクサバール400mg/日の投与開始．
投与51日目	便の中に糊状の物が混ざっていることを自覚．
投与52日目 （投与中止日）	虚血性大腸炎が発現． 夕方，排便の際，鮮血が出現．5回ほど繰り返す． 夜，受診．ネクサバールの投与中止．絶食． 止血剤点滴，オメプラゾールナトリウム点滴の開始．
中止2日後	未明，3回暗赤色排便あり．
中止3日後	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． 大腸内視鏡検査：S状結腸に3ヵ所の縦走潰瘍を認めた．横行結腸に血管拡張症を認めた． S状結腸の毛細血管より微量の浸出を認めた．虚血性腸炎が認められた．
中止6日後	流動食開始となる． 胃内視鏡検査：出血源となる病変は認めず．萎縮性胃炎が認められた．

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

[出血性腸炎の症例概要]

患者背景	
性別・年齢	男性・80歳代
原疾患	肝細胞癌
併存症	高血圧
併用薬	ロサルタンカリウム，ウルソデオキシコール酸

経過及び処置	
投与開始日	ネクサバール800mg/日の投与開始.
投与7日目	肝障害が発現. 血圧安定せず，ロサルタンカリウム増量.
投与8日目	出血性腸炎，炎症反応高値が発現. 下痢，血便を認める.
投与10日目	ネクサバールを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.
投与11日目	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.
投与16日目 （投与中止日）	ネクサバールの投与中止.
中止3日後	腎機能障害は軽快.
中止9日後	肝障害は軽快. 下血も消失.
日付不明	出血性腸炎は回復.
中止11日後	退院.
中止23日後	炎症反応高値は軽快.

臨床検査データ

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

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435例）における血球減少関連副作用

MedDRA ver. 25.1	特定使用成績調査	
副作用名	全例 n（%）	重篤 n（%）
血球減少関連事象*	**31（7.1）**	**4（0.9）**
貧血	5（1.2）	0
リンパ球数異常	1（0.2）	0
リンパ球数減少	7（1.6）	0
好中球減少症	2（0.5）	0
好中球数減少	4（0.9）	0
血小板数減少	16（3.7）	4（0.9）
血小板減少症	1（0.2）	0
白血球数減少	6（1.4）	0

＊同一症例中，同一カテゴリーの副作用（MedDRA ver. 25.1）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．

特に注意が必要な副作用

●分化型甲状腺癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295, DECISION）における血球減少関連副作用

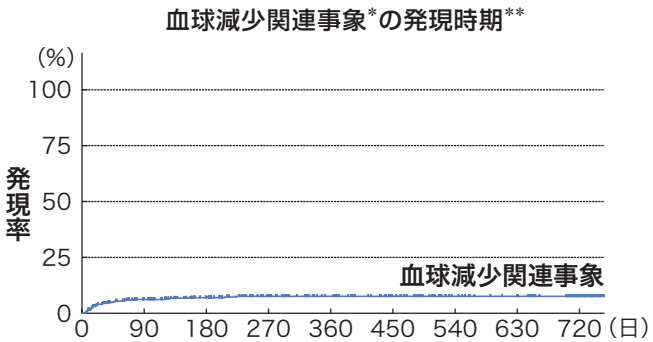
MedDRA ver. 15.1	国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295, DECISION）					
全体	ネクサバール群（N=207）			プラセボ群（N=209）		
	全グレード n（%）	グレード3 n（%）	グレード4 n（%）	全グレード n（%）	グレード3 n（%）	グレード4 n（%）
貧血	6（2.9）	1（0.5）	0	2（1.0）	0	0
発熱性好中球減少症	1（0.5）	1（0.5）	0	0	0	0
白血球減少症	4（1.9）	0	0	1（0.5）	0	0
リンパ球減少症	4（1.9）	1（0.5）	0	1（0.5）	0	0
好中球減少症	3（1.4）	1（0.5）	1（0.5）	0	0	0
血小板減少症	3（1.4）	0	0	0	0	0
リンパ球数減少	1（0.5）	0	0	1（0.5）	0	0
好中球数減少	0	0	0	1（0.5）	0	0
血小板数減少	3（1.4）	0	0	1（0.5）	0	0
赤血球数減少	0	0	0	1（0.5）	0	0
白血球数減少	2（1.0）	0	0	1（0.5）	0	0
日本人	ネクサバール群（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（%）
貧血	1（8.3）	0	0	0	0	0
リンパ球減少症	1（8.3）	0	0	0	0	0
血小板数減少	1（8.3）	0	0	0	0	0

N：総患者数，n：該当事象を発現した患者数
グレードはCTCAE ver. 3.0に基づいて判定されています．グレード5の発現はありません．
※血液学的検査値異常のグレード（CTCAE ver. 3.0）についてはp.123をご参照ください．

発現時期

●甲状腺癌に対する特定使用成績調査（435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77日でした．



＊ 関連する複数の副作用（p.55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ネクサバールを減量，休薬又は投与中止し，適切な処置を行うこと．

減量基準については，p.8をご参照ください．

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(p.11)」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
⇒「消化管穿孔，消化管潰瘍(p.51)」も参照してください
⇒「膵酵素の上昇(p.69)」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435例)における膵炎の副作用

MedDRA ver. 25.1	特定使用成績調査	
副作用名	全例 n (%)	重篤 n (%)
膵炎*	**2(0.5)**	**2(0.5)**
膵炎	1(0.2)	1(0.2)
急性膵炎	1(0.2)	1(0.2)

＊同一症例中，同一カテゴリーの副作用(MedDRA ver. 25.1)が複数発現した場合は，1例として集計

●分化型甲状腺癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験14295，DECISION)における膵炎の副作用

MedDRA ver. 15.1	国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験14295，DECISION)			
全体	ネクサバール群(N=207)		プラセボ群(N=209)	
	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	全グレード n (%)	グレード3 n (%)
膵炎	1(0.5)	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4，5の発現はありません.
※膵炎のグレード(CTCAE ver. 3.0)についてはp.123をご参照ください.

減量・休薬・中止基準

膵炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，腹痛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，ネクサバールを休薬又は投与中止し，適切な処置を行うこと.

減量基準については，p.8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.

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

⇒「参考：ネクサバール錠に関するQ&A：Q9.腎機能障害のある患者に投与することはできますか?（p.116）」も参照してください.

※腎不全は重篤な副作用と規定されます.

発現状況

●特定使用成績調査（安全性解析対象症例435例）における腎不全・腎機能障害関連副作用

MedDRA ver. 25.1	特定使用成績調査	
副作用名	全例 n（%）	重篤 n（%）
腎不全・腎機能障害*	**2（0.5）**	**1（0.2）**
腎機能障害	2（0.5）	1（0.2）

＊同一症例中，同一カテゴリーの副作用（MedDRA ver. 25.1）が複数発現した場合は，1例として集計

●分化型甲状腺癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295，DECISION）における腎不全・腎機能障害関連副作用

MedDRA ver. 15.1	国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295，DECISION）			
全体	ネクサバール群（N=207）		プラセボ群（N=209）	
	全グレード n（%）	グレード3 n（%）	全グレード n（%）	グレード3 n（%）
血中クレアチニン増加	2（1.0）	0	1（0.5）	0
血中尿素増加	1（0.5）	0	0	0
高クレアチニン血症	1（0.5）	0	0	0
日本人	ネクサバール群（N=12）		プラセボ群（N=10）	
	全グレード n（%）	グレード3 n（%）	全グレード n（%）	グレード3 n（%）
高クレアチニン血症	1（8.3）	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4，5の発現はありません.

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

＊ ネクサバール投与中は観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止するなど，適切な処置を行ってください

※ネフローゼ症候群は重篤な副作用と規定されます．

発現状況

●特定使用成績調査（安全性解析対象症例435例）におけるネフローゼ症候群，蛋白尿の副作用

MedDRA ver. 25.1	特定使用成績調査	
副作用名	全例 n（%）	重篤 n（%）
ネフローゼ症候群，蛋白尿*	**13（3.0）**	**1（0.2）**
蛋白尿	10（2.3）	1（0.2）
尿中蛋白陽性	4（0.9）	0

＊同一症例中，同一カテゴリーの副作用（MedDRA ver. 25.1）が複数発現した場合は，1例として集計

●分化型甲状腺癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295，DECISION）におけるネフローゼ症候群，蛋白尿の副作用は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投与を中止するなど，適切な処置を行うこと．

減量基準については，p.8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．

低ナトリウム血症

＊ 意識障害，全身倦怠感，嘔吐などを伴う低ナトリウム血症があらわれることがあります

＊ ネクサバール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などをご検討ください

発現状況

●特定使用成績調査（安全性解析対象症例435例）における低ナトリウム血症の副作用

MedDRA ver. 25.1	特定使用成績調査	
副作用名	全例 n（%）	重篤 n（%）
低ナトリウム血症*	**8（1.8）**	**3（0.7）**
低ナトリウム血症	8（1.8）	3（0.7）

＊同一症例中，同一カテゴリーの副作用（MedDRA ver. 25.1）が複数発現した場合は，1例として集計

●分化型甲状腺癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295，DECISION）における低ナトリウム血症の副作用

MedDRA ver. 15.1	国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295，DECISION）			
全体	ネクサバール群（N=207）		プラセボ群（N=209）	
	全グレード n（%）	グレード3 n（%）	全グレード n（%）	グレード3 n（%）
低ナトリウム血症	3（1.4）	0	1（0.5）	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4，5の発現はありません．
※低ナトリウム血症のグレード（CTCAE ver. 3.0）についてはp.123をご参照ください．

減量・休薬・中止基準

意識障害，全身倦怠感，嘔吐などを伴う低ナトリウム血症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと．

減量基準については，p.8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．

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，ネクサバールの投与を中止し，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，ネクサバールの再投与は行わないでください

※ショック，アナフィラキシーは重篤な副作用と規定されます．

発現状況

●特定使用成績調査（安全性解析対象症例435例）において，ショック，アナフィラキシーの副作用は報告されていません．
なお，腎細胞癌に対する特定使用成績調査（安全性解析対象症例3,255例）において，ショック・アナフィラキシーが3例（0.1%；全例重篤例）報告されています．

●分化型甲状腺癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295，DECISION）におけるショック，アナフィラキシーの副作用

MedDRA ver. 15.1	国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295，DECISION）					
全体	ネクサバール群（N=207）			プラセボ群（N=209）		
	全グレード n（%）	グレード3 n（%）	グレード4 n（%）	全グレード n（%）	グレード3 n（%）	グレード4 n（%）
アナフィラキシー反応	1（0.5）	0	1（0.5）	0	0	0
薬物過敏症	1（0.5）	0	0	0	0	0
過敏症	1（0.5）	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．

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，ネクサバールの投与を中止し，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)

患者背景	
性別・年齢	女性・60歳代
原疾患	腎細胞癌　第Ⅳ期
併存症	肺転移
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, レボチロキシンナトリウム

経過及び処置	
投与開始日	ネクサバール800mg/日の投与開始.
投与10日目	多形紅斑が発現. フェキソフェナジン塩酸塩(120mg/日), ベタメタゾン酪酸プロピオン酸エステル軟膏の投与開始.
投与11日目 (投与中止日)	ネクサバールの休薬.
休薬19日目	多形紅斑は回復.
休薬20日目 (投与再開日)	ネクサバール400mg/日の投与再開. 昼頃, 悪寒及び発熱(39.6度)発現. 血圧60mmHgに低下. アナフィラキシーショックが発現. 呼吸器症状(息苦しいが会話ができる)及び皮膚症状(全身の紅斑, 浮腫)を認めた. 集中治療室に入院. ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム(750mg/日), ドパミン塩酸塩(投与量不明)の投与開始.
再開2日目 (投与中止日)	ネクサバールの投与中止. プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム(20mg/日)の投与開始.
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.

横紋筋融解症

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

＊ 横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意が必要です

※横紋筋融解症は重篤な副作用と規定されます.

発現状況

●特定使用成績調査（安全性解析対象症例435例）における横紋筋融解症の副作用

MedDRA ver. 25.1	特定使用成績調査	
副作用名	全例 n（%）	重篤 n（%）
横紋筋融解症*	**3（0.7）**	**2（0.5）**
横紋筋融解症	3（0.7）	2（0.5）

＊同一症例中，同一カテゴリーの副作用（MedDRA ver. 25.1）が複数発現した場合は，1例として集計

●分化型甲状腺癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295，DECISION）における横紋筋融解症の副作用は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．また，横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること.

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）

患者背景	
性別・年齢	男性・60歳代
原疾患	肝細胞癌　第Ⅲ期
併存症	不眠症, 高血圧
併用薬	ブロチゾラム, 尿素

経過及び処置	
投与開始日	ネクサバール800mg/日の投与開始.
投与309日目	筋肉のこわばり（上肢, 下肢）, 無尿が生じ, 当科受診したところ, CPK, K, Cr値上昇を認めたため, 横紋筋融解症の疑いにて緊急入院. ネクサバールの休薬. 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（投与再開日）	ネクサバール200mg/日の投与再開.
再開8日目	ネクサバールを400mg/日に増量.
再開22日目（投与中止日）	横紋筋融解症が発現. ネクサバールの投与中止.
中止8日目	横紋筋融解症は軽快.

臨床検査データ

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＋	−	−	−	−

低カルシウム血症

＊ 分化型甲状腺癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験14295, DECISION)において, 他の癌腫と比較して高い頻度で低カルシウム血症の発現が確認されています

＊ ネクサバールを甲状腺癌患者に投与する場合は, 定期的に血清カルシウム濃度の測定を行ってください

＊ ネクサバール投与中は観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, カルシウムやビタミンD製剤の投与など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435例)における低カルシウム血症の副作用

MedDRA ver. 25.1	特定使用成績調査	
副作用名	全例 n (%)	重篤 n (%)
低カルシウム血症*	**29 (6.7)**	**1 (0.2)**
低カルシウム血症	29 (6.7)	1 (0.2)

＊同一症例中, 同一カテゴリーの副作用(MedDRA ver. 25.1)が複数発現した場合は, 1例として集計

●分化型甲状腺癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験14295, DECISION)における低カルシウム血症の副作用

MedDRA ver. 15.1	国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験14295, DECISION)					
全体	ネクサバール群(N=207)			プラセボ群(N=209)		
	全グレード,n (%)	グレード3,n (%)	グレード4,n (%)	全グレード,n (%)	グレード3,n (%)	グレード4,n (%)
低カルシウム血症	14 (6.8)	3 (1.4)	3 (1.4)	2 (1.0)	0	0
血中カルシウム減少	3 (1.4)	0	1 (0.5)	0	0	0
日本人	ネクサバール群(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 (%)
血中カルシウム減少	1 (8.3)	0	0	0	0	0

N:総患者数, n:該当事象を発現した患者数
グレードはCTCAE ver. 3.0に基づいて判定されています. グレード5の発現はありません.
※低カルシウム血症のグレード(CTCAE ver. 3.0)についてはp.123をご参照ください.

●分化型甲状腺癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験14295, DECISION)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	
	ネクサバール群(N=14)	プラセボ群(N=21)	ネクサバール群(N=193)	プラセボ群(N=188)
有害事象 例数(%)	**8 (57.1)**	**3 (14.3)**	**26 (13.5)**	**7 (3.7)**
グレード3	2 (14.3)	1 (4.8)	10 (5.2)	0
グレード4	2 (14.3)	0	4 (2.1)	2 (1.1)

●甲状腺未分化癌,又は局所進行あるいは転移性の甲状腺髄様癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験(試験17073)における低カルシウム血症の副作用

MedDRA ver. 17.1	国内第Ⅱ相臨床試験(試験17073)					
副作用名	甲状腺未分化癌(N=10)		甲状腺髄様癌(N=8)		全体(N=18)	
	全グレード,n (%)	グレード3以上,n (%)	全グレード,n (%)	グレード3以上,n (%)	全グレード,n (%)	グレード3以上,n (%)
低カルシウム血症	1 (10.0)	0	0	0	1 (5.6)	0

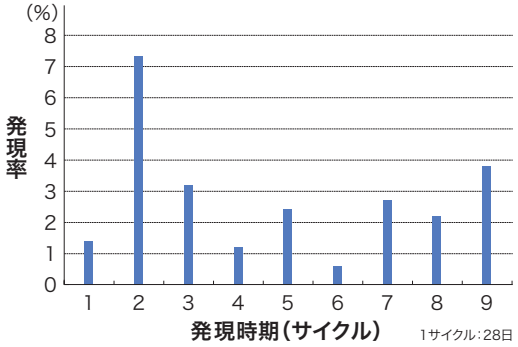
N:総患者数, n:該当事象を発現した患者数

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.

特に注意が必要な副作用

発現時期

●分化型甲状腺癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295, DECISION）



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，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製剤の投与などの適切な処置を行うこと．また，必要に応じて，ネクサバールを減量，休薬又は投与中止を考慮すること．

減量基準については，p.8をご参照ください．

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）

＊ ネクサバー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435例）において，動脈解離の副作用は報告されていません．
なお，腎細胞癌に対する特定使用成績調査（安全性解析対象症例3,255例）において，大動脈解離が6例（0.2%；全例重篤例）報告されています．

●分化型甲状腺癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295，DECISION）における動脈解離の副作用は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．

腫瘍崩壊症候群

＊ 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあります

＊ 早期に異常を検出するため，本剤投与後は定期的に血清中電解質濃度（カリウム，リン，カルシウム）及び腎機能検査（尿酸，クレアチニン）を行うなど，患者の状態を十分に観察してください

＊ 異常が認められた場合は，本剤の投与を中止し，適切な処置（生理食塩液，高尿酸血症治療剤などの投与，透析など）を行い，症状が回復するまで患者の状態を十分に観察してください

発現状況

●特定使用成績調査（安全性解析対象症例435例）において，腫瘍崩壊症候群の副作用は報告されていません．
なお，肝細胞癌に対する特定使用成績調査（安全性解析対象症例1,109例）において，腫瘍崩壊症候群が2例（0.2%；全例重篤例）報告されています．

●分化型甲状腺癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295，DECISION）における腫瘍崩壊症候群の副作用は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．

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.11)」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.57)」も参照してください
⇒「消化管穿孔，消化管潰瘍(p.51)」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435例）における膵酵素関連の副作用

MedDRA ver. 25.1	特定使用成績調査	
副作用名	全例 n(%)	重篤 n(%)
膵酵素の上昇*	**23(5.3)**	**3(0.7)**
アミラーゼ増加	15(3.5)	1(0.2)
リパーゼ増加	9(2.1)	1(0.2)
膵酵素増加	1(0.2)	1(0.2)
高アミラーゼ血症	5(1.2)	0
高リパーゼ血症	2(0.5)	0

＊同一症例中，同一カテゴリーの副作用（MedDRA ver. 25.1）が複数発現した場合は，1例として集計

●分化型甲状腺癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295，DECISION）における膵酵素関連の副作用

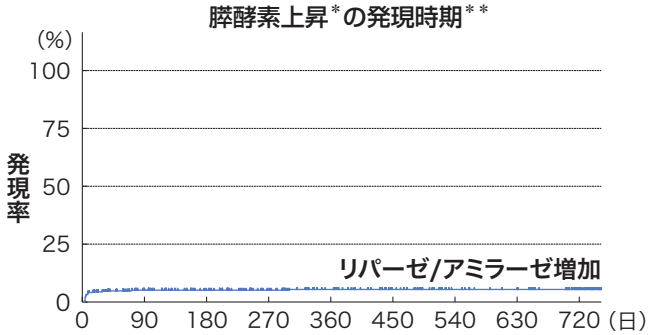
MedDRA ver. 15.1	国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295，DECISION）					
全体	ネクサバール群(N=207)			プラセボ群(N=209)		
	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)
アミラーゼ増加	5 (2.4)	0	2 (1.0)	2 (1.0)	0	1 (0.5)
リパーゼ増加	1 (0.5)	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.5)	0

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．

発現時期

●甲状腺癌に対する特定使用成績調査（435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15日でした．



＊ 関連する複数の副作用（p.69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

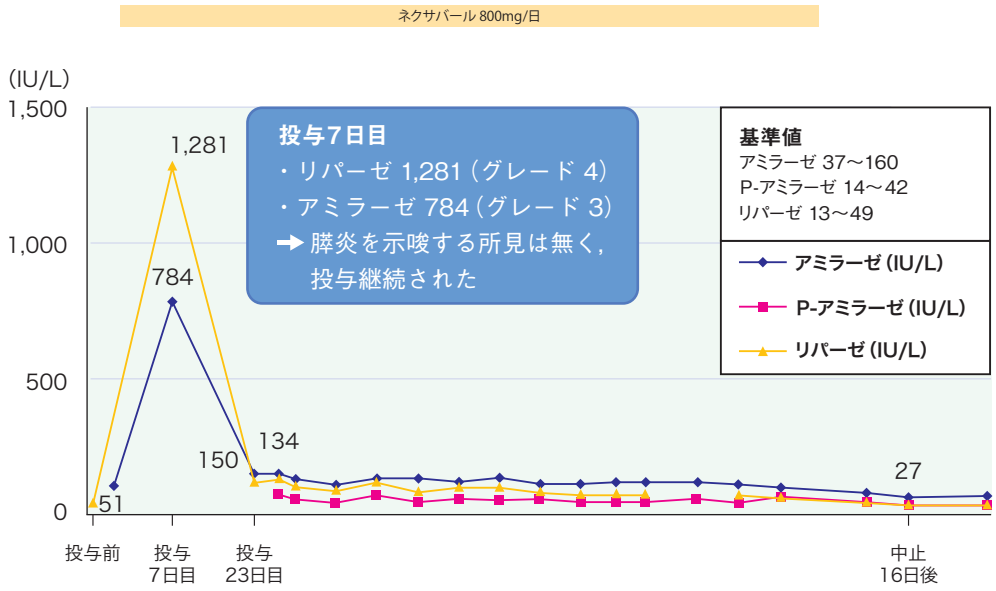
注意が必要な副作用

[膵酵素上昇の症例概要]（腎細胞癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験より）

患者背景	
性別・年齢	女性・60歳代
原疾患	腎細胞癌　第Ⅳ期

経過及び処置	
投与開始日	ネクサバール800mg/日の投与開始.
投与7日目	リパーゼ1,281 IU/L, アミラーゼ784 IU/L. 膵炎を示唆する所見は無く, 投与継続された.
投与23日目	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.
中止16日後	リパーゼ27 IU/Lと正常値まで回復.

膵酵素推移



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ネクサバールの投与を継続できます

＊ 中等度の場合，休薬・減量を考慮し，対症療法を行ってください

＊ 重症の場合，直ちに投与を中止し，特に下痢では脱水を起こさないよう補液などの全身管理を行ってください

＊ 腹痛を訴えた場合，膵炎や消化管穿孔の可能性も考慮して，血液検査，腹部画像検査を行ってください

⇒「消化管穿孔，消化管潰瘍（p.51）」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435例）における消化器症状の副作用

MedDRA ver. 25.1	特定使用成績調査	
副作用名	全例 n（%）	重篤 n（%）
消化器症状*	**96（22.1）**	**7（1.6）**
下痢	57（13.1）	3（0.7）
悪心	13（3.0）	1（0.2）
嘔吐	10（2.3）	0
食欲減退	33（7.6）	3（0.7）

＊同一症例中，同一カテゴリーの副作用（MedDRA ver. 25.1）が複数発現した場合は，1例として集計

●分化型甲状腺癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295，DECISION）における消化器症状の副作用

MedDRA ver. 15.1	国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295，DECISION）					
全体	ネクサバール群（N=207）			プラセボ群（N=209）		
	全グレード n（%）	グレード3 n（%）	グレード4 n（%）	全グレード n（%）	グレード3 n（%）	グレード4 n（%）
下痢	133（64.3）	10（4.8）	1（0.5）	25（12.0）	2（1.0）	0
悪心	39（18.8）	0	0	14（6.7）	0	0
嘔吐	18（8.7）	0	0	2（1.0）	0	0
食欲減退	57（27.5）	3（1.4）	0	4（1.9）	0	0
日本人	ネクサバール群（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（%）
下痢	7（58.3）	1（8.3）	0	2（20.0）	0	0
悪心	6（50.0）	0	0	0	0	0
嘔吐	1（8.3）	0	0	0	0	0
食欲減退	7（58.3）	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．

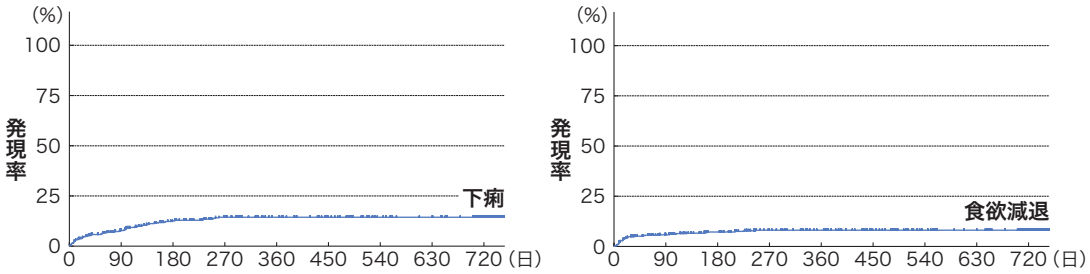
電子添文「用法及び用量に関連する注意」，「重要な基本的注意」，「特定の背景を有する患者に関する注意」，「副作用」の各項も参照してください．

発現時期

●甲状腺癌に対する特定使用成績調査(435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154日，食欲減退が126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

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.39）」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435例）における呼吸器障害の副作用

MedDRA ver. 25.1	特定使用成績調査	
副作用名	全例 n（%）	重篤 n（%）
呼吸器障害*	**6（1.4）**	**1（0.2）**
発声障害	3（0.7）	0
呼吸困難	3（0.7）	1（0.2）

＊同一症例中，同一カテゴリーの副作用（MedDRA ver. 25.1）が複数発現した場合は，1例として集計

●分化型甲状腺癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295，DECISION）における呼吸器障害の副作用

MedDRA ver. 15.1	国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295，DECISION）			
全体	ネクサバール群（N=207）		プラセボ群（N=209）	
	全グレード n（%）	グレード3 n（%）	全グレード n（%）	グレード3 n（%）
咳嗽	5（2.4）	0	2（1.0）	0
発声障害	20（9.7）	1（0.5）	2（1.0）	0
呼吸困難	6（2.9）	1（0.5）	2（1.0）	0
労作性呼吸困難	2（1.0）	0	0	0
日本人	ネクサバール群（N=12）		プラセボ群（N=10）	
	全グレード n（%）	グレード3 n（%）	全グレード n（%）	グレード3 n（%）
発声障害	2（16.7）	0	1（10.0）	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4，5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．

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435例）における低リン酸血症の副作用

MedDRA ver. 25.1	特定使用成績調査	
副作用名	全例 n（%）	重篤 n（%）
低リン酸血症*	**10（2.3）**	**0**
低リン血症	10（2.3）	0

＊同一症例中，同一カテゴリーの副作用（MedDRA ver. 25.1）が複数発現した場合は，1例として集計

●分化型甲状腺癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295，DECISION）における低リン酸血症の副作用

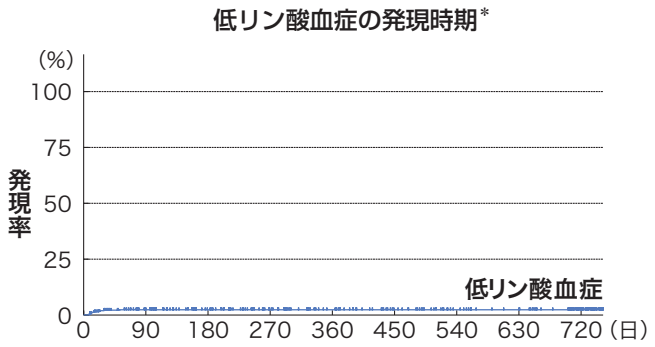
MedDRA ver. 15.1	国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295，DECISION）			
全体	ネクサバール群（N=207）		プラセボ群（N=209）	
	全グレード n（%）	グレード3 n（%）	全グレード n（%）	グレード3 n（%）
低リン酸血症	3（1.4）	3（1.4）	0	0

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4，5の発現はありません．

発現時期

●甲状腺癌に対する特定使用成績調査（435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24日でした．



＊ 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

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．

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，嗄声，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435例）における甲状腺機能障害の副作用

MedDRA ver. 25.1	特定使用成績調査	
副作用名	全例 n（%）	重篤 n（%）
甲状腺機能障害*	**2（0.5）**	**0**
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1（0.2）	0
サイログロブリン増加	1（0.2）	0
遊離サイロキシン増加	1（0.2）	0

＊同一症例中，同一カテゴリーの副作用（MedDRA ver. 25.1）が複数発現した場合は，1例として集計

●分化型甲状腺癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295，DECISION）における甲状腺機能障害の副作用

MedDRA ver. 15.1	国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295，DECISION）			
全体	ネクサバール群（N=207）		プラセボ群（N=209）	
	全グレード n（%）	グレード3 n（%）	全グレード n（%）	グレード3 n（%）
甲状腺機能亢進症	1（0.5）	0	0	0
甲状腺機能低下症	1（0.5）	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン異常	2（1.0）	0	1（0.5）	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4，5の発現はありません．

「血中甲状腺刺激ホルモン増加」については，重要な基本的注意の項「血中甲状腺刺激ホルモン（TSH）増加（p.76）」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．

血中甲状腺刺激ホルモン（TSH）増加

＊ 分化型甲状腺癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295,DECISION）では，TSH値の測定及び甲状腺ホルモンの調節によりTSHレベルが管理（目標値：0.5mU/L未満で，月ごとに調整）されていましたが，TSH濃度が0.5mU/Lを超えた被験者数が，プラセボ群と比較してネクサバール群でやや多い傾向が認められています

＊ 甲状腺癌患者に投与する際は，定期的にTSH濃度を測定し，必要に応じて甲状腺ホルモン剤（サイロキシンあるいはその類似薬）の投与など，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435例）における血中甲状腺刺激ホルモン増加の副作用

MedDRA ver. 25.1	特定使用成績調査	
副作用名	全例，n（%）	重篤，n（%）
血中甲状腺刺激ホルモン増加*	**5（1.2）**	**0**
血中甲状腺刺激ホルモン増加	5（1.2）	0

＊同一症例中，同一カテゴリーの副作用（MedDRA ver. 25.1）が複数発現した場合は，1例として集計

●分化型甲状腺癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295，DECISION）における血中甲状腺刺激ホルモン増加の副作用

MedDRA ver. 15.1	国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295，DECISION）			
全体	ネクサバール群（N=207）		プラセボ群（N=209）	
	全グレード，n（%）	グレード3，n（%）	全グレード，n（%）	グレード3，n（%）
血中甲状腺刺激ホルモン増加	26（12.6）	0	6（2.9）	0
日本人	ネクサバール群（N=12）		プラセボ群（N=10）	
	全グレード，n（%）	グレード3，n（%）	全グレード，n（%）	グレード3，n（%）
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1（8.3）	0	1（10.0）	0

N：総患者数，n：該当事象を発現した患者数
分化型甲状腺癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295，DECISION）ではTSH濃度が0.5mU/Lを超えた場合，「グレード1」の血中甲状腺刺激ホルモン増加と規定していました．

●甲状腺未分化癌，又は局所進行あるいは転移性の甲状腺髄様癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験（試験17073）における血中甲状腺刺激ホルモン増加の副作用

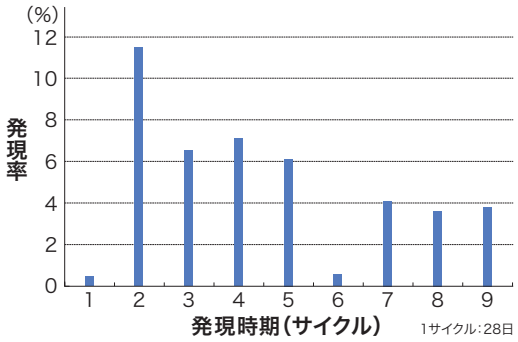
MedDRA ver. 17.1	国内第Ⅱ相臨床試験（試験17073）					
副作用名	甲状腺未分化癌（N=10）		甲状腺髄様癌（N=8）		全体（N=18）	
	全グレード，n（%）	グレード3以上，n（%）	全グレード，n（%）	グレード3以上，n（%）	全グレード，n（%）	グレード3以上，n（%）
血中甲状腺刺激ホルモン増加	3（30.0）	0	3（37.5）	0	6（33.3）	0

N：総患者数，n：該当事象を発現した患者数

「甲状腺機能障害」については，注意が必要な副作用の項「甲状腺機能障害（p.75）」をご参照ください．

発現時期

●分化型甲状腺癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295，DECISION）



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．

創傷治癒遅延

＊ ネクサバール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，ネクサバール投与開始前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.27）」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435例）において，創傷治癒遅延の副作用は報告されていません．
なお，腎細胞癌に対する特定使用成績調査（安全性解析対象症例3,255例）において，創傷治癒不良が15例（0.5%；重篤例3例），肝細胞癌に対する特定使用成績調査（安全性解析対象症例1,109例）において，治癒不良が2例（0.2%；全例非重篤例）報告されています．

●分化型甲状腺癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295，DECISION）における創傷治癒遅延の副作用

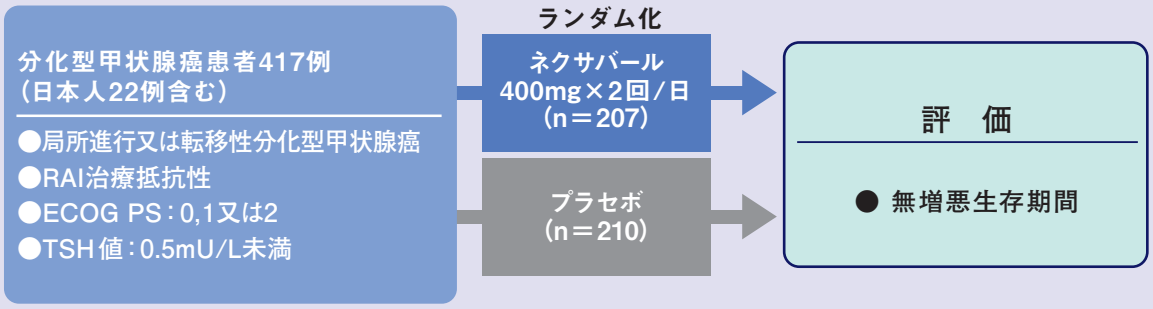
MedDRA ver. 15.1	国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295，DECISION）			
全体	ネクサバール群（N=207）		プラセボ群（N=209）	
	全グレード n（%）	グレード3 n（%）	全グレード n（%）	グレード3 n（%）
治癒不良	2（1.0）	0	0	0

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4，5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．

分化型甲状腺癌を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295, DECISION）

試験方法（抜粋）



［対　　象］ RAI治療抵抗性の局所進行又は転移性分化型甲状腺癌患者

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

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

［評価項目］ 主要評価項目：無増悪生存期間

副次的評価項目：全生存期間，無増悪期間，病勢コントロール率，奏効率，奏効期間など

解説 RAI治療抵抗性の定義

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

■RECIST Ver.1.0 に基づく標的病変を有し，ヨウ素摂取制限下で，甲状腺ホルモン剤の投与を中止することにより内因性TSHの分泌を誘導した状態，あるいは遺伝子組み換えヒトTSH（rhTSH）剤を投与後に実施されたRAIスキャン検査において，その標的病変にヨウ素の取り込みが認められない患者

■ヨウ素取り込み能のある腫瘍を有している患者でも，以下のいずれかの基準を満たす場合には組入れ可能とした．
- 試験組入れ前16ヵ月以内に3.7GBq（100mCi）以上のRAI治療（ヨウ素摂取制限下で，甲状腺ホルモン剤の投与を中止することにより内因性TSHの分泌を誘導した状態，あるいはrhTSH剤を投与後に実施）を施行しており，そのRAI治療にもかかわらず，標的病変における病勢進行が認められた患者
- 直前のRAI治療が16ヵ月より以前に行われている場合であっても，複数回のRAI治療歴があり，かつ，直近の2回のRAI治療（それぞれ3.7GBq（100mCi）以上で，間隔が16ヵ月以内）の後，病勢進行が認められた患者
- 累積線量が22.2GBq（600mCi）以上のRAI治療を受けている患者

4. 効能又は効果
○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
○切除不能な肝細胞癌
○根治切除不能な甲状腺癌

5. 効能又は効果に関連する注意（抜粋）
〈根治切除不能な甲状腺癌〉
5.6 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
5.8 放射性ヨウ素による治療歴のない分化型甲状腺癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

患者背景

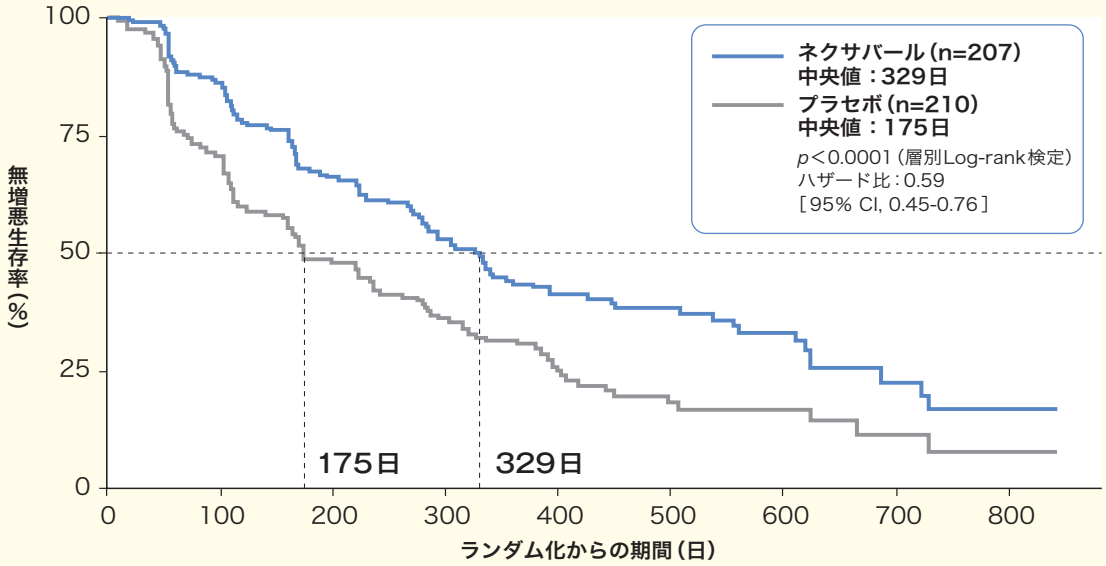
ITT解析対象となった417例において，2群間の患者背景に差は認められませんでした．
なお，アジア人96例のうち，日本人は22例（ネクサバール群12例，プラセボ群10例）でした．

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

*：試験責任医師の判定により，すべての患者に分化型甲状腺癌が認められた．
†：ネクサバール群の2例及びプラセボ群の1例は，複数の検体に基づいて2種類の組織型に分類された．

無増悪生存期間（主要評価項目）

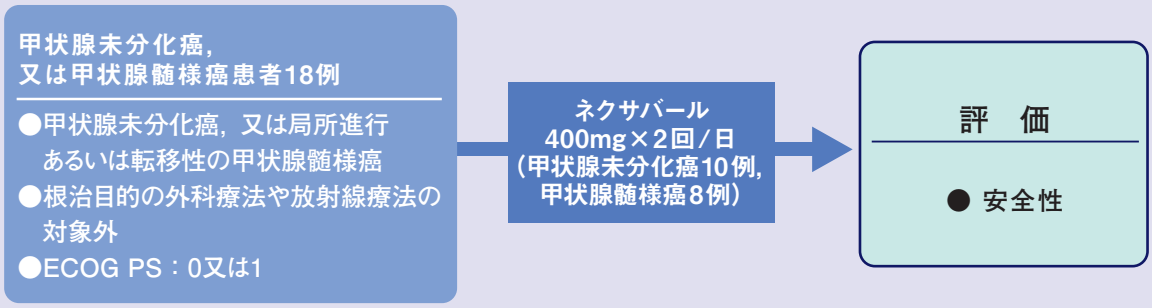
ネクサバールはRAI治療抵抗性の局所進行又は転移性分化型甲状腺癌患者の無増悪生存期間を有意に延長しました.



無増悪生存期間は, 無作為割付日から病勢進行が最初に確認された日, 又はあらゆる理由による死亡日（病勢進行以前に死亡した場合）までのどちらか早い方の期間と定義した.

甲状腺未分化癌，又は局所進行あるいは転移性の甲状腺髄様癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（試験17073）

試験方法（抜粋）



［対　　象］ 甲状腺未分化癌，又は局所進行あるいは転移性の甲状腺髄様癌患者

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

［評価項目］ 主要評価項目：安全性
副次的評価項目：無増悪生存期間，全生存期間，最良総合効果，奏効率，病勢コントロール率，
標的病変のベースラインからの最大縮小率

4. 効能又は効果
○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
○切除不能な肝細胞癌
○根治切除不能な甲状腺癌

5. 効能又は効果に関連する注意（抜粋）
〈根治切除不能な甲状腺癌〉
5.6 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
5.7 甲状腺未分化癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

患者背景

年齢を除き，甲状腺髄様癌及び甲状腺未分化癌の患者背景に差は認められませんでした.

	甲状腺髄様癌 (n = 8)	甲状腺未分化癌 (n = 10)	全体 (n = 18)
女性	5 (62.5%)	6 (60.0%)	11 (61.1%)
年齢 (歳)			
中央値 (範囲)	53 (18-72)	72 (60-82)	64 (18-82)
60 歳以上	1 (12.5%)	10 (100%)	11 (61.1%)
ECOG PS			
0	8 (100%)	9 (90.0%)	17 (94.4%)
1	0	1 (10.0%)	1 (5.6%)
診断後の期間 (週)			
中央値 (範囲)	88.9 (9.4-1044.1)	22.4 (3.3-61.7)	33.0 (3.3-1044.1)
ベースライン時の標的病変の解剖学的部位			
肺	3 (37.5%)	3 (30.0%)	6 (33.3%)
縦隔リンパ節	4 (50.0%)	1 (10.0%)	5 (27.8%)
甲状腺	1 (12.5%)	4 (40.0%)	5 (27.8%)
ベースライン時の標的病変の腫瘍径和 (mm)			
中央値 (範囲)	48.0 (26.0-103.0)	75.5 (32.0-97.0)	67.5 (26.0-103.0)
ベースライン時の標的病変の数			
中央値 (範囲)	2.5 (1.0-4.0)	1.5 (1.0-4.0)	2.0 (1.0-4.0)
前治療歴			
外科療法	6 (75.0%)	7 (70.0%)	13 (72.2%)
全身抗癌療法	1 (12.5%)	6 (60.0%)	7 (38.9%)
放射線療法	0	7 (70.0%)	7 (38.9%)

最良総合効果及び奏効率（副次的評価項目）

RECISTに基づく奏効例（CR+PR）は，甲状腺髄様癌で2例でした．一方，甲状腺未分化癌では奏効例はみられませんでした．

	甲状腺髄様癌 （n＝8）	甲状腺未分化癌 （n＝10）
奏効率（CR＋PR）	2/8例	0
CR	0	0
PR	2例	0
SD	4例	4例
非CR/非PD*1	2例	2例

＊1：明確なCR又は明確なPD以外の非標的病変を有する．

ネクサバールの曝露量に及ぼす癌腫及び民族差の影響

国内第Ⅱ相臨床試験（試験17073）及び国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295, DECISION）を含む27試験の併合データを用いて,甲状腺癌患者と既承認の腎細胞癌及び肝細胞癌, 並びに非小細胞肺癌, 乳癌及び結腸・直腸癌などの他の癌腫の患者の定常状態での薬物動態の比較を行ったところ, 全体集団における分化型甲状腺癌患者のAUC（0-12h）$_{ss}$の平均値は, 他の癌腫の患者に比べて72.7%高値を示しました（下表）. 同様の結果は, 白人患者及びアジア人患者の部分集団においても認められました. 他の癌腫の患者に比べて, 甲状腺癌患者においてソラフェニブの曝露量が高くなったことによる臨床的な影響については不明です.

甲状腺癌,腎細胞癌及び肝細胞癌,並びに非小細胞肺癌,乳癌及び結腸･直腸癌などの他の癌腫の患者の定常状態における曝露量を民族別及び癌腫別に比較したとき,日本人の曝露量は癌腫を問わず外国人に比べ平均値で約25～37%低い結果を示しました（下表）.なお,日本人と外国人との間でソラフェニブの曝露量に差異が認められた理由については不明です.

表 癌腫別及び民族別のソラフェニブの定常状態での曝露量

	甲状腺癌			非甲状腺癌*3	腎細胞癌	肝細胞癌	その他の癌腫*4
	甲状腺髄様癌/甲状腺未分化癌	分化型甲状腺癌*1	全体*2				
全体集団							
AUC（0-12h）$_{ss}$ [mg･h/L]	48.0（30%）[34.6-75.9] N=7	75.0（45%）[29.0-186] N=114	-	43.4（53%）[6.13-242] N=499	39.4（45%）[10.7-104] N=136	45.0（52%）[9.94-242] N=194	45.2（60%）[6.13-201] N=169
日本人集団							
AUC（0-12h）$_{ss}$ [mg･h/L]	48.0（30%）[34.6-75.9] N=7	33.2*5,62.9*5 N=2	47.4（30%）[33.2-75.9] N=9	32.3（60%）[9.94-99.1] N=25	22.7*5,99.1*5 N=2	28.7（66%）[9.94-70.3] N=12	34.3（45%）[19.2-68.3] N=11
日本人集団以外							
AUC（0-12h）$_{ss}$ [mg･h/L]	-	75.7（44%）[29.0-186] N=112	75.7（44%）[29.0-186] N=112	44.1（52%）[6.13-242] N=474	39.3（44%）[10.7-104] N=134	46.3（49%）[12.5-242] N=182	46.0（61%）[6.13-201] N=158
アジア人集団							
AUC（0-12h）$_{ss}$ [mg･h/L]	48.0（30%）[34.6-75.9] N=7	74.7（53%）[29.0-186] N=24	-	34.3（59%）[9.94-242] N=92	33.0（50%）[11.2-99.1] N=34	36.6（68%）[9.94-242] N=41	31.5（53%）[15.1-68.3] N=17

幾何平均（%CV）［範囲］
＊1 直線回帰に基づくアルゴリズムを用いてAUC（0-12h）ssを推定した.
＊2 甲状腺髄様癌,甲状腺未分化癌及び分化型甲状腺癌を含む甲状腺癌
＊3 甲状腺癌を除くすべての癌腫の被験者を非甲状腺被験者集団とした.
＊4 甲状腺癌,腎細胞癌及び肝細胞癌を除く被験者をその他の癌腫の被験者集団とした.
＊5 個別値

他の癌腫の患者と比べて甲状腺癌患者の血漿中ソラフェニブ濃度の上昇は，被験者間変動が大きいことに起因する可能性に加えて，ネクサバールのクリアランス低下による可能性が考えられます．試験14295の分化型甲状腺癌患者集団は，サイログロブリン値が高い，TSH値が低い，あるいはレボチロキシン（T4）を併用しているなど，他の癌腫の患者集団とは明らかに異なる点がありました．これらの点を踏まえ，1）CYP3A4及び2）UGT1A9の阻害が曝露量に及ぼす影響，並びに3）母集団PK解析による共変量を検討しました．

1）CYP3A4阻害による影響

ソラフェニブの曝露量が増加する要因の1つとして，CYP3A4活性の低下によるクリアランスの低下が考えられることから，本代謝経路により生成される代謝物M-2（BAY 67-3472）の血漿中濃度を甲状腺癌患者と腎細胞癌及び肝細胞癌患者と比較しました．

甲状腺癌患者における定常状態での血漿中M-2濃度は，腎細胞癌患者及び肝細胞癌患者に比べて高くなりました．しかしながら，甲状腺癌患者における平均未変化体濃度に対するM-2濃度の比（%）は腎細胞癌患者及び肝細胞癌患者に比べて低くないことから，CYP3A4によるM-2の生成が甲状腺癌患者で減少することは示唆されませんでした．

この結果から，甲状腺癌患者におけるソラフェニブ濃度の上昇はCYP3A4阻害によるものではないと考えられました．

2）UGT1A9阻害による影響

試験14295では，TSHの分泌を抑制する目的で，ほぼすべての患者に対してレボチロキシンが投与されたため，T4の生理学的濃度が上昇していると考えられます．他の臨床試験でレボチロキシンを投与された患者はほとんどいないことから，これは試験14295特有の事象と考えられます．

レボチロキシンはUGT1A9を阻害することが報告されており，ヒト肝ミクロソームによるエトドラクのグルクロン酸抱合化は500μMのT4存在下で約50%阻害されました[1]．ソラフェニブの一部はUGT1A9を介して代謝され，投与量（全放射能に基づく）の約15%がソラフェニブのグルクロン酸抱合体として，また，2.7%がM-2のグルクロン酸抱合体として尿中に排泄されます．グルクロン酸抱合能が阻害されることにより，ソラフェニブ濃度が上昇する可能性が考えられることから，T4又はその代謝物であるT3によるUGT1A9を介した代謝阻害の可能性について*in vitro*で検討しました．ソラフェニブをヒトミクロソーム及びT3又はT4とともにインキュベートしたところ，陽性対照のニフルム酸では顕著な阻害が認められたのに対して，ソラフェニブのグルクロン酸抱合活性の阻害は生じませんでした．

この結果から，甲状腺癌患者におけるソラフェニブ濃度の上昇は，T3又はT4によるUGT1A9阻害の影響である可能性は低いと考えられました．

3）母集団PK解析結果

試験14295を含む8試験の血漿中濃度を用いて母集団PK解析を実施し，ソラフェニブの曝露量増加に影響を与える可能性のある共変量を探索したが，甲状腺癌患者におけるソラフェニブの曝露量の増加を説明できる共変量（CYP3A4誘導剤，CYP3A4阻害剤，UGT1A9阻害剤，UGT1A9誘導剤又はレボチロキシンとの併用）は特定されませんでした．

以上のとおり，現在までに得られている知見から，甲状腺癌患者における曝露量の増加についての機序を明確に説明できるには至っておりません．

1）Tougou K et al. Xenobiotica. 34, 449（2004）

1.特定使用成績調査における安全性情報

1.1 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435例のうち400例に認められ，副作用発現症例率は92.0%でした．

副作用発現状況

項　目	特定使用成績調査 甲状腺癌
調査施設数（安全性解析対象症例に対する）	218
安全性解析対象症例数	435
副作用の発現症例数	400
副作用の発現症例率（%）	92.0

調査対象症例

分化型甲状腺癌: 2014年6月20日から2015年3月31日までの間に本剤の投与を開始した全症例
分化型甲状腺癌以外の甲状腺癌: 2016年2月29日から2018年3月31日までの間に本剤の投与を開始した全症例

1.2 特定使用成績調査において発現した全副作用

MedDRA ver. 25.1	特定使用成績調査（N=435）	
	全副作用 n（%）	重篤な副作用 n（%）
総症例	400（92.0）	106（24.4）
感染症および寄生虫症	13（3.0）	3（0.7）
気管支炎	1（0.2）	0
蜂巣炎	1（0.2）	1（0.2）
膀胱炎	1（0.2）	0
胃腸炎	1（0.2）	0
歯肉炎	1（0.2）	0
単純ヘルペス	1（0.2）	0
帯状疱疹	1（0.2）	0
感染	1（0.2）	1（0.2）
骨髄炎	1（0.2）	0
爪囲炎	1（0.2）	0
歯周炎	1（0.2）	0
肺炎	1（0.2）	1（0.2）
扁桃炎	1（0.2）	0
尿路感染	1（0.2）	0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	9（2.1）	8（1.8）
頭蓋内腫瘍出血	1（0.2）	1（0.2）
ケラトアカントーマ	2（0.5）	2（0.5）
縦隔新生物	1（0.2）	0
甲状腺乳頭癌	1（0.2）	1（0.2）
腫瘍出血	5（1.2）	4（0.9）

効能又は効果，効能又は効果に関連する注意，用法及び用量，用法及び用量に関連する注意，警告，禁忌を含む注意事項等情報の詳細につきましては最新の電子添文をご参照ください．

MedDRA ver. 25.1	特定使用成績調査（N=435）	
	全副作用 n（%）	重篤な副作用 n（%）
腫瘍瘻	1（0.2）	1（0.2）
血液およびリンパ系障害	7（1.6）	0
貧血	5（1.2）	0
好中球減少症	2（0.5）	0
血小板減少症	1（0.2）	0
免疫系障害	1（0.2）	0
過敏症	1（0.2）	0
代謝および栄養障害	77（17.7）	7（1.6）
脱水	2（0.5）	1（0.2）
高血糖	1（0.2）	0
高カリウム血症	4（0.9）	0
低アルブミン血症	2（0.5）	0
低カルシウム血症	29（6.7）	1（0.2）
低カリウム血症	2（0.5）	1（0.2）
低ナトリウム血症	8（1.8）	3（0.7）
低リン血症	10（2.3）	0
食欲減退	33（7.6）	3（0.7）
高アミラーゼ血症	5（1.2）	0
高リパーゼ血症	2（0.5）	0
精神障害	3（0.7）	0
不安	1（0.2）	0
うつ病	1（0.2）	0
不眠症	1（0.2）	0
神経系障害	17（3.9）	3（0.7）
意識変容状態	1（0.2）	1（0.2）
脳梗塞	1（0.2）	1（0.2）
浮動性めまい	3（0.7）	0
頭痛	1（0.2）	0
感覚鈍麻	2（0.5）	0
精神的機能障害	1（0.2）	1（0.2）
末梢性運動ニューロパチー	1（0.2）	0
痙攣発作	1（0.2）	1（0.2）
一過性脳虚血発作	1（0.2）	0
味覚障害	6（1.4）	0
眼障害	4（0.9）	1（0.2）
網膜出血	1（0.2）	0
ぶどう膜炎	2（0.5）	1（0.2）
強膜障害	1（0.2）	0

効能又は効果，効能又は効果に関連する注意，用法及び用量，用法及び用量に関連する注意，警告，禁忌を含む注意事項等情報の詳細につきましては最新の電子添文をご参照ください．

特定使用成績調査において発現した全副作用（つづき）

MedDRA ver. 25.1	特定使用成績調査（N=435）	
	全副作用 n（%）	重篤な副作用 n（%）
心臓障害	3（0.7）	3（0.7）
心不全	1（0.2）	1（0.2）
うっ血性心不全	1（0.2）	1（0.2）
心筋梗塞	1（0.2）	1（0.2）
血管障害	145（33.3）	6（1.4）
高血圧	144（33.1）	5（1.2）
出血性ショック	1（0.2）	1（0.2）
出血	1（0.2）	0
リンパ瘻	1（0.2）	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	27（6.2）	5（1.2）
発声障害	3（0.7）	0
呼吸困難	3（0.7）	1（0.2）
鼻出血	4（0.9）	0
喀血	8（1.8）	0
過換気	1（0.2）	0
間質性肺疾患	2（0.5）	2（0.5）
胸水	1（0.2）	1（0.2）
上気道の炎症	2（0.5）	0
咽頭の炎症	1（0.2）	0
気管の炎症	1（0.2）	1（0.2）
咽頭障害	1（0.2）	0
胃腸障害	124（28.5）	14（3.2）
腹部不快感	1（0.2）	0
腹部膨満	1（0.2）	0
腹痛	3（0.7）	0
上腹部痛	4（0.9）	0
口角口唇炎	1（0.2）	0
唾液欠乏	1（0.2）	0
便秘	2（0.5）	0
下痢	57（13.1）	3（0.7）
口内乾燥	3（0.7）	0
消化不良	1（0.2）	0
小腸炎	1（0.2）	0
胃炎	1（0.2）	0
胃食道逆流性疾患	1（0.2）	0
胃腸障害	2（0.5）	0
胃腸出血	3（0.7）	3（0.7）
歯肉腫脹	1（0.2）	0

効能又は効果，効能又は効果に関連する注意，用法及び用量，用法及び用量に関連する注意，警告，禁忌を含む注意事項等情報の詳細につきましては最新の電子添文をご参照ください．

MedDRA ver. 25.1	特定使用成績調査（N=435）	
	全副作用 n（%）	重篤な副作用 n（%）
舌炎	2（0.5）	0
吐血	1（0.2）	1（0.2）
血便排泄	1（0.2）	0
大腸穿孔	1（0.2）	1（0.2）
口唇痛	1（0.2）	0
口唇腫脹	2（0.5）	0
メレナ	2（0.5）	1（0.2）
悪心	13（3.0）	1（0.2）
口腔粘膜疹	1（0.2）	0
膵炎	1（0.2）	1（0.2）
急性膵炎	1（0.2）	1（0.2）
肛門周囲痛	1（0.2）	0
口内炎	33（7.6）	0
舌腫脹	1（0.2）	0
嘔吐	10（2.3）	0
口唇びらん	1（0.2）	0
痔出血	1（0.2）	0
口の錯感覚	2（0.5）	0
肛門びらん	1（0.2）	1（0.2）
肛門失禁	1（0.2）	1（0.2）
舌紅斑	1（0.2）	0
肝胆道系障害	58（13.3）	20（4.6）
胆嚢炎	1（0.2）	1（0.2）
肝機能異常	46（10.6）	14（3.2）
肝障害	13（3.0）	5（1.2）
皮膚および皮下組織障害	339（77.9）	39（9.0）
ざ瘡	1（0.2）	0
脱毛症	63（14.5）	0
皮膚炎	1（0.2）	0
ざ瘡様皮膚炎	2（0.5）	0
薬疹	5（1.2）	2（0.5）
皮膚乾燥	1（0.2）	0
湿疹	3（0.7）	0
紅斑	6（1.4）	1（0.2）
多形紅斑	26（6.0）	15（3.5）
手掌・足底発赤知覚不全症候群	305（70.1）	20（4.6）
そう痒症	4（0.9）	0
発疹	72（16.6）	5（1.2）

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．

特定使用成績調査において発現した全副作用（つづき）

MedDRA ver. 25.1	特定使用成績調査（N=435）	
	全副作用 n（%）	重篤な副作用 n（%）
紅斑性皮疹	1（0.2）	0
斑状丘疹状皮疹	1（0.2）	0
そう痒性皮疹	1（0.2）	0
スティーヴンス・ジョンソン症候群	3（0.7）	3（0.7）
蕁麻疹	3（0.7）	0
筋骨格系および結合組織障害	17（3.9）	3（0.7）
関節痛	3（0.7）	0
背部痛	2（0.5）	0
筋痙縮	3（0.7）	0
筋力低下	2（0.5）	0
筋骨格痛	1（0.2）	0
筋肉痛	2（0.5）	1（0.2）
筋炎	1（0.2）	0
四肢痛	2（0.5）	0
横紋筋融解症	3（0.7）	2（0.5）
筋骨格硬直	1（0.2）	0
リウマチ性障害	1（0.2）	0
腎および尿路障害	15（3.5）	4（0.9）
血尿	1（0.2）	1（0.2）
頻尿	1（0.2）	0
蛋白尿	10（2.3）	1（0.2）
尿失禁	1（0.2）	1（0.2）
腎機能障害	2（0.5）	1（0.2）
一般・全身障害および投与部位の状態	67（15.4）	8（1.8）
無力症	1（0.2）	0
胸部不快感	1（0.2）	0
胸痛	3（0.7）	0
死亡	1（0.2）	1（0.2）
顔面浮腫	1（0.2）	0
疲労	8（1.8）	0
異常感	1（0.2）	0
全身性浮腫	1（0.2）	0
足のもつれ	1（0.2）	0
倦怠感	26（6.0）	3（0.7）
粘膜の炎症	1（0.2）	0
疼痛	1（0.2）	0
発熱	20（4.6）	2（0.5）
カテーテル留置部位出血	1（0.2）	0

効能又は効果，効能又は効果に関連する注意，用法及び用量，用法及び用量に関連する注意，警告，禁忌を含む注意事項等情報の詳細につきましては最新の電子添文をご参照ください．

MedDRA ver. 25.1	特定使用成績調査（N=435）	
	全副作用 n（%）	重篤な副作用 n（%）
体調不良	1（0.2）	0
有害事象	1（0.2）	0
炎症	1（0.2）	0
評価不能の事象	2（0.5）	2（0.5）
臨床検査	75（17.2）	11（2.5）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4（0.9）	0
アミラーゼ増加	15（3.5）	1（0.2）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4（0.9）	0
血中ビリルビン増加	1（0.2）	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8（1.8）	1（0.2）
血中乳酸脱水素酵素増加	5（1.2）	0
血中カリウム減少	1（0.2）	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1（0.2）	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	5（1.2）	0
C一反応性蛋白増加	4（0.9）	0
γ一グルタミルトランスフェラーゼ増加	2（0.5）	0
国際標準比増加	1（0.2）	0
リパーゼ増加	9（2.1）	1（0.2）
リンパ球数異常	1（0.2）	0
リンパ球数減少	7（1.6）	0
好中球数減少	4（0.9）	0
好中球数増加	1（0.2）	0
血小板数減少	16（3.7）	4（0.9）
体重減少	3（0.7）	0
白血球数減少	6（1.4）	0
白血球数増加	4（0.9）	1（0.2）
尿中蛋白陽性	4（0.9）	0
サイログロブリン増加	1（0.2）	0
遊離サイロキシン増加	1（0.2）	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1（0.2）	0
肝酵素上昇	5（1.2）	1（0.2）
膵酵素増加	1（0.2）	1（0.2）
肝機能検査値上昇	3（0.7）	1（0.2）
傷害，中毒および処置合併症	3（0.7）	2（0.5）
転倒	1（0.2）	1（0.2）
肋骨骨折	1（0.2）	1（0.2）
気管出血	2（0.5）	1（0.2）

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．

1.3 副作用による死亡理由の内訳[副作用による死亡:10例]

副作用名	(件数)
胃腸出血	2
評価不能の事象	2
心不全	1
うっ血性心不全	1
死亡	1
甲状腺乳頭癌	1
腫瘍出血	1
出血性ショック	1
その他	0
不明	0

効能又は効果，効能又は効果に関連する注意，用法及び用量，用法及び用量に関連する注意，警告，禁忌を含む注意事項等情報の詳細につきましては最新の電子添文をご参照ください.

2.臨床試験における安全性情報

2.1 国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験14295, DECISION)における全副作用

分化型甲状腺癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験において,207例中200例(96.6%)に副作用が認められました.主な副作用の発現例数(発現率)は,手掌･足底発赤知覚不全症候群142例(68.6%), 脱毛症138例(66.7%), 下痢133例(64.3%), 体重減少79例(38.2%), 疲労74例(35.7%), 高血圧71例(34.3%)及び発疹70例(33.8%)などでした.

副作用の概括

	ネクサバール	プラセボ
安全性解析例数	207	209
副作用発現例数(代謝/臨床検査値含む)(%)	96.6	53.6
グレード3以上の副作用例数(%)	113(54.6)	15(7.2)

MedDRA ver.15.1 カテゴリー/用語	ネクサバール(N=207)				プラセボ(N=209)			
	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(%)
血液およびリンパ系障害	14(6.8)	3(1.4)	1(0.5)	0	3(1.4)	0	0	0
貧血	6(2.9)	1(0.5)	0	0	2(1.0)	0	0	0
発熱性好中球減少症	1(0.5)	1(0.5)	0	0	0	0	0	0
白血球減少症	4(1.9)	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
リンパ球減少症	4(1.9)	1(0.5)	0	0	1(0.5)	0	0	0
好中球減少症	3(1.4)	1(0.5)	1(0.5)	0	0	0	0	0
血小板減少症	3(1.4)	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	9(4.3)	2(1.0)	0	1(0.5)	2(1.0)	0	0	0
不安定狭心症	1(0.5)	1(0.5)	0	0	0	0	0	0
不整脈	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
心房粗動	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
冠動脈疾患	1(0.5)	1(0.5)	0	0	0	0	0	0
心筋梗塞	1(0.5)	0	0	1(0.5)	0	0	0	0
心筋虚血	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
動悸	1(0.5)	0	0	0	2(1.0)	0	0	0
頻脈	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	8(3.9)	0	0	0	0	0	0	0
耳不快感	4(1.9)	0	0	0	0	0	0	0
耳痛	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
耳鳴	3(1.4)	0	0	0	0	0	0	0
内分泌障害	3(1.4)	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能亢進症	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
副甲状腺機能低下症	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	7(3.4)	0	0	0	4(1.9)	0	0	0
白内障	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
結膜炎	0	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
眼脂	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
流涙増加	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
黄斑浮腫	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
羞明	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
網膜静脈閉塞	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
霧視	3(1.4)	0	0	0	3(1.4)	0	0	0
硝子体出血	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	160(77.3)	14(6.8)	1(0.5)	0	46(22.0)	2(1.0)	0	0
腹部不快感	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
腹部膨満	4(1.9)	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
腹痛	15(7.2)	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
下腹部痛	2(1.0)	0	0	0	0	0	0	0
上腹部痛	12(5.8)	0	0	0	3(1.4)	0	0	0

効能又は効果，効能又は効果に関連する注意，用法及び用量，用法及び用量に関連する注意，警告，禁忌を含む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.

国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295, DECISION）における全副作用（つづき）

MedDRA ver.15.1 カテゴリー/用語	ネクサバール（N=207）				プラセボ（N=209）			
	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（%）
急性腹症	1（0.5）	1（0.5）	0	0	0	0	0	0
肛門出血	1（0.5）	0	0	0	0	0	0	0
肛門の炎症	1（0.5）	0	0	0	0	0	0	0
アフタ性口内炎	3（1.4）	0	0	0	0	0	0	0
口唇炎	2（1.0）	0	0	0	0	0	0	0
大腸炎	1（0.5）	1（0.5）	0	0	0	0	0	0
便秘	19（9.2）	0	0	0	4（1.9）	0	0	0
下痢	133（64.3）	10（4.8）	1（0.5）	0	25（12.0）	2（1.0）	0	0
口内乾燥	15（7.2）	0	0	0	5（2.4）	0	0	0
消化不良	8（3.9）	0	0	0	5（2.4）	0	0	0
嚥下障害	6（2.9）	0	0	0	1（0.5）	0	0	0
腸炎	1（0.5）	0	0	0	0	0	0	0
変色便	0	0	0	0	1（0.5）	0	0	0
鼓腸	3（1.4）	0	0	0	0	0	0	0
胃炎	0	0	0	0	1（0.5）	0	0	0
消化管運動障害	1（0.5）	0	0	0	0	0	0	0
消化器痛	1（0.5）	0	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	1（0.5）	0	0	0
歯肉出血	5（2.4）	0	0	0	0	0	0	0
歯肉痛	1（0.5）	0	0	0	0	0	0	0
舌炎	1（0.5）	0	0	0	0	0	0	0
舌痛	8（3.9）	0	0	0	1（0.5）	0	0	0
血便排泄	2（1.0）	0	0	0	0	0	0	0
痔核	3（1.4）	0	0	0	1（0.5）	0	0	0
過敏性腸症候群	1（0.5）	0	0	0	0	0	0	0
口唇水疱	0	0	0	0	1（0.5）	0	0	0
口唇浮腫	1（0.5）	1（0.5）	0	0	0	0	0	0
口唇腫脹	1（0.5）	0	0	0	0	0	0	0
メレナ	1（0.5）	0	0	0	0	0	0	0
口腔内出血	2（1.0）	0	0	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	5（2.4）	0	0	0	0	0	0	0
悪心	39（18.8）	0	0	0	14（6.7）	0	0	0
嚥下痛	1（0.5）	0	0	0	0	0	0	0
食道痛	1（0.5）	0	0	0	0	0	0	0
食道炎	0	0	0	0	1（0.5）	0	0	0
口腔内不快感	3（1.4）	1（0.5）	0	0	0	0	0	0
口腔障害	1（0.5）	0	0	0	0	0	0	0
口腔知覚不全	2（1.0）	0	0	0	0	0	0	0
口腔粘膜紅斑	2（1.0）	0	0	0	0	0	0	0
口腔内痛	5（2.4）	0	0	0	0	0	0	0
膵炎	1（0.5）	0	0	0	0	0	0	0
肛門周囲痛	1（0.5）	1（0.5）	0	0	0	0	0	0
脂肪便	1（0.5）	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	21（10.1）	1（0.5）	0	0	2（1.0）	0	0	0
舌腫脹	1（0.5）	0	0	0	0	0	0	0
舌浮腫	1（0.5）	0	0	0	0	0	0	0
舌潰瘍	1（0.5）	0	0	0	0	0	0	0
歯痛	1（0.5）	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	18（8.7）	0	0	0	2（1.0）	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	113（54.6）	11（5.3）	1（0.5）	0	37（17.7）	1（0.5）	0	0
無力症	19（9.2）	0	0	0	7（3.3）	0	0	0
胸部不快感	1（0.5）	0	0	0	0	0	0	0
胸痛	10（4.8）	0	0	0	0	0	0	0
悪寒	3（1.4）	0	0	0	2（1.0）	0	0	0
嚢胞	1（0.5）	0	0	0	0	0	0	0

効能又は効果，効能又は効果に関連する注意，用法及び用量，用法及び用量に関連する注意，警告，禁忌を含む注意事項等情報の詳細につきましては最新の電子添文をご参照ください．

MedDRA ver.15.1 カテゴリー/用語	ネクサバール(N=207)				プラセボ(N=209)			
	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(%)
不快感	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
顔面浮腫	1(0.5)	1(0.5)	0	0	0	0	0	0
疲労	74(35.7)	8(3.9)	0	0	24(11.5)	1(0.5)	0	0
冷感	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
熱感	0	0	0	0	2(1.0)	0	0	0
全身健康状態低下	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
空腹	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
治癒不良	2(1.0)	0	0	0	0	0	0	0
硬結	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	1(0.5)	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
限局性浮腫	3(1.4)	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
粘膜の炎症	21(10.1)	2(1.0)	1(0.5)	0	1(0.5)	0	0	0
浮腫	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	4(1.9)	0	0	0	2(1.0)	0	0	0
疼痛	3(1.4)	0	0	0	0	0	0	0
発熱	14(6.8)	0	0	0	0	0	0	0
温度変化不耐症	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
乾燥症	0	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
肝胆道系障害	2(1.0)	1(0.5)	1(0.5)	0	1(0.5)	0	0	0
胆石症	0	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
肝機能異常	2(1.0)	1(0.5)	1(0.5)	0	0	0	0	0
免疫系障害	3(1.4)	0	1(0.5)	0	0	0	0	0
アナフィラキシー反応	1(0.5)	0	1(0.5)	0	0	0	0	0
薬物過敏症	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
過敏症	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	28(13.5)	4(1.9)	0	0	5(2.4)	0	0	0
肛門膿瘍	1(0.5)	1(0.5)	0	0	0	0	0	0
骨膿瘍	1(0.5)	1(0.5)	0	0	0	0	0	0
気管支炎	1(0.5)	0	0	0	2(1.0)	0	0	0
蜂巣炎	0	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
毛包炎	5(2.4)	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
せつ	4(1.9)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	0	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
歯肉炎	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
喉頭炎	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	2(1.0)	0	0	0	0	0	0	0
爪真菌症	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	2(1.0)	0	0	0	0	0	0	0
爪囲炎	2(1.0)	0	0	0	0	0	0	0
歯周炎	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
肺炎	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
膿疱性皮疹	2(1.0)	1(0.5)	0	0	0	0	0	0
鼻炎	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
歯感染	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
上気道感染	1(0.5)	1(0.5)	0	0	1(0.5)	0	0	0
尿路感染	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
傷害,中毒および処置合併症	2(1.0)	0	0	0	1(0.5)	0	0	1(0.5)
皮膚創傷	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
硬膜下血腫	0	0	0	0	1(0.5)	0	0	1(0.5)
創傷	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0

効能又は効果，効能又は効果に関連する注意，用法及び用量，用法及び用量に関連する注意，警告，禁忌を含む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.

国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295, DECISION）における全副作用（つづき）

MedDRA ver.15.1 カテゴリー/用語	ネクサバール（N=207）				プラセボ（N=209）			
	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（%）
臨床検査	109（52.7）	16（7.7）	4（1.9）	0	32（15.3）	3（1.4）	1（0.5）	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	20（9.7）	4（1.9）	1（0.5）	0	5（2.4）	0	0	0
アミラーゼ増加	5（2.4）	0	2（1.0）	0	2（1.0）	0	1（0.5）	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	17（8.2）	2（1.0）	0	0	4（1.9）	0	0	0
血中ビリルビン増加	1（0.5）	0	0	0	0	0	0	0
血中カルシウム減少	3（1.4）	0	1（0.5）	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	2（1.0）	0	0	0	1（0.5）	0	0	0
血中リン増加	0	0	0	0	1（0.5）	0	0	0
血圧上昇	7（3.4）	1（0.5）	0	0	0	0	0	0
収縮期血圧上昇	0	0	0	0	1（0.5）	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン異常	2（1.0）	0	0	0	1（0.5）	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	26（12.6）	0	0	0	6（2.9）	0	0	0
血中尿素増加	1（0.5）	0	0	0	0	0	0	0
駆出率減少	1（0.5）	1（0.5）	0	0	0	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常	1（0.5）	1（0.5）	0	0	0	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1（0.5）	0	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン増加	1（0.5）	0	0	0	0	0	0	0
リパーゼ増加	1（0.5）	1（0.5）	0	0	1（0.5）	1（0.5）	0	0
リンパ球数減少	1（0.5）	0	0	0	1（0.5）	0	0	0
好中球数減少	0	0	0	0	1（0.5）	0	0	0
血小板数減少	3（1.4）	0	0	0	1（0.5）	0	0	0
赤血球数減少	0	0	0	0	1（0.5）	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	2（1.0）	0	0	0	0	0	0	0
ビタミンB12減少	1（0.5）	0	0	0	0	0	0	0
体重減少	79（38.2）	8（3.9）	0	0	16（7.7）	2（1.0）	0	0
白血球数減少	2（1.0）	0	0	0	1（0.5）	0	0	0
白血球数増加	0	0	0	0	1（0.5）	0	0	0
代謝および栄養障害	80（38.6）	10（4.8）	3（1.4）	0	7（3.3）	0	0	0
食欲障害	1（0.5）	0	0	0	0	0	0	0
食欲減退	57（27.5）	3（1.4）	0	0	4（1.9）	0	0	0
脱水	0	0	0	0	1（0.5）	0	0	0
高カルシウム血症	1（0.5）	0	0	0	0	0	0	0
高コレステロール血症	1（0.5）	0	0	0	0	0	0	0
高クレアチニン血症	1（0.5）	0	0	0	0	0	0	0
高血糖	2（1.0）	0	0	0	0	0	0	0
低アルブミン血症	1（0.5）	0	0	0	0	0	0	0
低カルシウム血症	14（6.8）	3（1.4）	3（1.4）	0	2（1.0）	0	0	0
低カリウム血症	6（2.9）	1（0.5）	0	0	0	0	0	0
低マグネシウム血症	1（0.5）	0	0	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症	3（1.4）	0	0	0	1（0.5）	0	0	0
低リン酸血症	3（1.4）	3（1.4）	0	0	0	0	0	0
ビタミンD欠乏	1（0.5）	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	55（26.6）	5（2.4）	0	0	14（6.7）	1（0.5）	0	0
関節痛	13（6.3）	0	0	0	2（1.0）	0	0	0
関節炎	1（0.5）	0	0	0	0	0	0	0
背部痛	5（2.4）	0	0	0	1（0.5）	1（0.5）	0	0
骨痛	4（1.9）	3（1.4）	0	0	1（0.5）	0	0	0
顔面非対称	1（0.5）	0	0	0	0	0	0	0
側腹部痛	2（1.0）	0	0	0	0	0	0	0
関節腫脹	2（1.0）	0	0	0	0	0	0	0
四肢不快感	0	0	0	0	1（0.5）	0	0	0
筋痙縮	11（5.3）	0	0	0	1（0.5）	0	0	0
筋緊張	0	0	0	0	1（0.5）	0	0	0
筋攣縮	1（0.5）	0	0	0	0	0	0	0

効能又は効果，効能又は効果に関連する注意，用法及び用量，用法及び用量に関連する注意，警告，禁忌を含む注意事項等情報の詳細につきましては最新の電子添文をご参照ください．

MedDRA ver.15.1 カテゴリー/用語	ネクサバール(N=207)				プラセボ(N=209)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
筋力低下	0	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
筋骨格系胸痛	2(1.0)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格痛	3(1.4)	0	0	0	2(1.0)	0	0	0
筋肉痛	8(3.9)	0	0	0	4(1.9)	0	0	0
肋間筋肉痛	0	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
頚部痛	2(1.0)	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
変形性関節症	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
四肢痛	21(10.1)	2(1.0)	0	0	2(1.0)	0	0	0
顎痛	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
多発性関節炎	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
弾発指	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
良性,悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	10(4.8)	4(1.9)	0	0	3(1.4)	0	0	0
異形成母斑	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
眼の母斑	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
ケラトアカントーマ	4(1.9)	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
脂肪腫	0	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
皮膚乳頭腫	2(1.0)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚有棘細胞癌	4(1.9)	4(1.9)	0	0	0	0	0	0
腫瘍性圧迫	0	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
神経系障害	57(27.5)	3(1.4)	1(0.5)	0	13(6.2)	1(0.5)	1(0.5)	0
味覚消失	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
健忘	2(1.0)	0	0	0	0	0	0	0
灼熱感	2(1.0)	1(0.5)	0	0	2(1.0)	0	0	0
脳虚血	1(0.5)	1(0.5)	0	0	0	0	0	0
脳血管発作	1(0.5)	0	1(0.5)	0	1(0.5)	0	1(0.5)	0
注意力障害	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	6(2.9)	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
異常感覚	2(1.0)	0	0	0	0	0	0	0
味覚異常	11(5.3)	0	0	0	0	0	0	0
脳症	0	0	0	0	1(0.5)	1(0.5)	0	0
頭痛	16(7.7)	0	0	0	2(1.0)	0	0	0
知覚過敏	5(2.4)	0	0	0	0	0	0	0
味覚過敏	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	3(1.4)	0	0	0	0	0	0	0
味覚減退	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
嗜眠	2(1.0)	0	0	0	0	0	0	0
精神的機能障害	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
前兆を伴う片頭痛	0	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
末梢性ニューロパチー	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
錯感覚	8(3.9)	0	0	0	2(1.0)	0	0	0
対麻痺	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	4(1.9)	1(0.5)	0	0	0	0	0	0
下肢静止不能症候群	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
感覚障害	1(0.5)	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
傾眠	0	0	0	0	2(1.0)	0	0	0
温度覚過敏	2(1.0)	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	10(4.8)	0	0	0	0	0	0	0
激越	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
抑うつ気分	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
うつ病	2(1.0)	0	0	0	0	0	0	0
不眠症	3(1.4)	0	0	0	0	0	0	0
睡眠障害	3(1.4)	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	2(1.0)	0	0	0	2(1.0)	0	0	0
血尿	0	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
失禁	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0

効能又は効果，効能又は効果に関連する注意，用法及び用量，用法及び用量に関連する注意，警告，禁忌を含む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.

国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295, DECISION）における全副作用（つづき）

MedDRA ver.15.1 カテゴリー/用語	ネクサバール（N=207）				プラセボ（N=209）			
	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（%）
尿意切迫	0	0	0	0	1（0.5）	0	0	0
頻尿	2（1.0）	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	18（8.7）	0	0	0	1（0.5）	0	0	0
乳房嚢胞	1（0.5）	0	0	0	0	0	0	0
勃起不全	1（0.5）	0	0	0	1（0.5）	0	0	0
性器発疹	2（1.0）	0	0	0	0	0	0	0
過少月経	1（0.5）	0	0	0	0	0	0	0
月経遅延	1（0.5）	0	0	0	0	0	0	0
不規則月経	1（0.5）	0	0	0	0	0	0	0
乳頭痛	4（1.9）	0	0	0	0	0	0	0
骨盤痛	1（0.5）	0	0	0	0	0	0	0
陰部そう痒症	1（0.5）	0	0	0	0	0	0	0
腟分泌物	1（0.5）	0	0	0	0	0	0	0
外陰腟灼熱感	1（0.5）	0	0	0	0	0	0	0
外陰腟乾燥	3（1.4）	0	0	0	0	0	0	0
外陰腟痛	1（0.5）	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	49（23.7）	3（1.4）	0	0	17（8.1）	1（0.5）	1（0.5）	0
咳嗽	5（2.4）	0	0	0	2（1.0）	0	0	0
発声障害	20（9.7）	1（0.5）	0	0	2（1.0）	0	0	0
呼吸困難	6（2.9）	1（0.5）	0	0	2（1.0）	0	0	0
労作性呼吸困難	2（1.0）	0	0	0	0	0	0	0
鼻出血	8（3.9）	0	0	0	2（1.0）	0	0	0
喀血	4（1.9）	0	0	0	4（1.9）	1（0.5）	0	0
上気道分泌増加	1（0.5）	0	0	0	0	0	0	0
鼻閉	1（0.5）	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭不快感	1（0.5）	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	11（5.3）	0	0	0	2（1.0）	0	0	0
咽頭の炎症	1（0.5）	1（0.5）	0	0	0	0	0	0
胸膜痛	2（1.0）	0	0	0	0	0	0	0
湿性咳嗽	3（1.4）	0	0	0	0	0	0	0
肺塞栓症	0	0	0	0	1（0.5）	0	1（0.5）	0
鼻痛	1（0.5）	0	0	0	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	2（1.0）	0	0	0	0	0	0	0
上気道性喘鳴	0	0	0	0	1（0.5）	0	0	0
咽喉刺激感	3（1.4）	0	0	0	1（0.5）	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	190（91.8）	46（22.2）	0	0	48（23.0）	0	0	0
ざ瘡	5（2.4）	0	0	0	0	0	0	0
日光性角化症	1（0.5）	0	0	0	0	0	0	0
脱毛症	138（66.7）	0	0	0	12（5.7）	0	0	0
水疱	5（2.4）	0	0	0	0	0	0	0
皮膚アミロイドーシス	1（0.5）	0	0	0	0	0	0	0
頭部粃糠疹	1（0.5）	0	0	0	0	0	0	0
皮膚嚢腫	1（0.5）	0	0	0	0	0	0	0
皮膚炎	2（1.0）	0	0	0	0	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	4（1.9）	0	0	0	0	0	0	0
接触性皮膚炎	0	0	0	0	1（0.5）	0	0	0
剥脱性皮膚炎	2（1.0）	2（1.0）	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	26（12.6）	1（0.5）	0	0	7（3.3）	0	0	0
湿疹	1（0.5）	0	0	0	0	0	0	0
紅斑	17（8.2）	0	0	0	1（0.5）	0	0	0
紅色症	0	0	0	0	1（0.5）	0	0	0
剥脱性発疹	4（1.9）	0	0	0	0	0	0	0
毛髪変色	4（1.9）	0	0	0	0	0	0	0
毛質異常	2（1.0）	0	0	0	0	0	0	0
多汗症	2（1.0）	0	0	0	0	0	0	0

効能又は効果，効能又は効果に関連する注意，用法及び用量，用法及び用量に関連する注意，警告，禁忌を含む注意事項等情報の詳細につきましては最新の電子添文をご参照ください.

MedDRA ver.15.1 カテゴリー/用語	ネクサバール(N=207)				プラセボ(N=209)			
	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(%)
過角化	15(7.2)	0	0	0	0	0	0	0
貧毛症	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
内出血発生の増加傾向	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
斑	2(1.0)	0	0	0	0	0	0	0
睫毛眉毛脱落症	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
爪床出血	3(1.4)	0	0	0	0	0	0	0
爪床圧痛	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
爪変色	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
爪の障害	2(1.0)	0	0	0	0	0	0	0
爪成長異常	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
神経皮膚炎	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
寝汗	4(1.9)	0	0	0	0	0	0	0
爪甲離床症	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚疼痛	7(3.4)	0	0	0	2(1.0)	0	0	0
手掌紅斑	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
手掌·足底発赤知覚不全症候群	142(68.6)	40(19.3)	0	0	16(7.7)	0	0	0
掌蹠角皮症	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
丘疹	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
点状出血	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
光線過敏性反応	4(1.9)	0	0	0	0	0	0	0
色素沈着障害	2(1.0)	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症	39(18.8)	1(0.5)	0	0	14(6.7)	0	0	0
全身性そう痒症	1(0.5)	1(0.5)	0	0	1(0.5)	0	0	0
乾癬	2(1.0)	0	0	0	0	0	0	0
発疹	70(33.8)	10(4.8)	0	0	9(4.3)	0	0	0
紅斑性皮疹	1(0.5)	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
毛孔性皮疹	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
全身性皮疹	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
斑状皮疹	6(2.9)	0	0	0	2(1.0)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	4(1.9)	0	0	0	0	0	0	0
丘疹性皮疹	5(2.4)	0	0	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
痂皮	2(1.0)	0	0	0	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚障害	0	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
皮膚剥脱	4(1.9)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚色素過剰	3(1.4)	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
皮膚硬結	3(1.4)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚病変	1(0.5)	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
皮膚壊死	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚反応	2(1.0)	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
皮膚毒性	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	3(1.4)	1(0.5)	0	0	0	0	0	0
外科および内科処置	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚手術	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	77(37.2)	15(7.2)	0	0	19(9.1)	4(1.9)	0	0
動脈硬化症	0	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
潮紅	3(1.4)	0	0	0	0	0	0	0
ほてり	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
充血	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
高血圧	71(34.3)	15(7.2)	0	0	17(8.1)	3(1.4)	0	0
リンパ嚢腫	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
微小血管症	1(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
骨盤静脈血栓症	0	0	0	0	1(0.5)	1(0.5)	0	0
末梢冷感	0	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
静脈炎	2(1.0)	0	0	0	0	0	0	0

効能又は効果，効能又は効果に関連する注意，用法及び用量，用法及び用量に関連する注意，警告，禁忌を含む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.

2.2 国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験14295, DECISION)における副作用(日本人)

分化型甲状腺癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験において, 日本人患者12例中12例(100%)に副作用が認められました. 主な副作用の発現例数(発現率)は,手掌・足底発赤知覚不全症候群12例(100%), 脱毛症11例(91.7%),下痢7例(58.3%),疲労7例(58.3%),食欲減退7例(58.3%),発疹7例(58.3%),悪心6例(50.0%),ALT増加5例(41.7%), AST増加5例(41.7%),発熱4例(33.3%),体重減少4例(33.3%)及び高血圧4例(33.3%)などでした.

副作用の概括

	ネクサバール	プラセボ
安全性解析例数	12	10
副作用発現例数 (代謝/臨床検査値含む)(%)	12(100.0)	5(50.0)
グレード3以上の副作用例数(%)	8(66.7)	1(10.0)

MedDRA ver.15.1 カテゴリー/用語	ネクサバール(N=12)			プラセボ(N=10)		
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)
血液およびリンパ系障害	2(16.7)	0	0	0	0	0
貧血	1(8.3)	0	0	0	0	0
リンパ球減少症	1(8.3)	0	0	0	0	0
心臓障害	3(25.0)	1(8.3)	0	0	0	0
不安定狭心症	1(8.3)	1(8.3)	0	0	0	0
動悸	1(8.3)	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	1(8.3)	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	1(8.3)	0	0	0	0	0
耳不快感	1(8.3)	0	0	0	0	0
胃腸障害	10(83.3)	1(8.3)	0	2(20.0)	0	0
口唇炎	1(8.3)	0	0	0	0	0
便秘	3(25.0)	0	0	0	0	0
下痢	7(58.3)	1(8.3)	0	2(20.0)	0	0
腸炎	1(8.3)	0	0	0	0	0
舌痛	1(8.3)	0	0	0	0	0
悪心	6(50.0)	0	0	0	0	0
口内炎	2(16.7)	0	0	0	0	0
嘔吐	1(8.3)	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	8(66.7)	0	0	0	0	0
悪寒	1(8.3)	0	0	0	0	0
疲労	7(58.3)	0	0	0	0	0
粘膜の炎症	3(25.0)	0	0	0	0	0
浮腫	1(8.3)	0	0	0	0	0
疼痛	1(8.3)	0	0	0	0	0
発熱	4(33.3)	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	1(8.3)	1(8.3)	0	0	0	0
肝機能異常	1(8.3)	1(8.3)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	3(25.0)	1(8.3)	0	0	0	0
気管支炎	1(8.3)	0	0	0	0	0
歯肉炎	1(8.3)	0	0	0	0	0
爪囲炎	1(8.3)	0	0	0	0	0
上気道感染	1(8.3)	1(8.3)	0	0	0	0
臨床検査	6(50.0)	0	1(8.3)	1(10.0)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5(41.7)	0	1(8.3)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5(41.7)	0	0	0	0	0
血中カルシウム減少	1(8.3)	0	0	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1(8.3)	0	0	1(10.0)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(8.3)	0	0	0	0	0
血小板数減少	1(8.3)	0	0	0	0	0
体重減少	4(33.3)	0	0	0	0	0

効能又は効果, 効能又は効果に関連する注意, 用法及び用量, 用法及び用量に関連する注意, 警告, 禁忌を含む注意事項等情報の詳細につきましては最新の電子添文をご参照ください.

MedDRA ver.15.1 カテゴリー/用語	ネクサバール(N=12)			プラセボ(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(%)
代謝および栄養障害	7(58.3)	0	0	0	0	0
食欲減退	7(58.3)	0	0	0	0	0
高クレアチニン血症	1(8.3)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3(25.0)	0	0	0	0	0
関節痛	1(8.3)	0	0	0	0	0
背部痛	1(8.3)	0	0	0	0	0
筋肉痛	2(16.7)	0	0	0	0	0
神経系障害	2(16.7)	0	0	0	0	0
味覚異常	2(16.7)	0	0	0	0	0
精神障害	1(8.3)	0	0	0	0	0
うつ病	1(8.3)	0	0	0	0	0
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	2(16.7)	0	0	1(10.0)	0	0
発声障害	2(16.7)	0	0	1(10.0)	0	0
喀血	1(8.3)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	12(100.0)	6(50.0)	0	4(40.0)	0	0
ざ瘡	2(16.7)	0	0	0	0	0
脱毛症	11(91.7)	0	0	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	2(16.7)	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	2(16.7)	0	0	0	0	0
手掌･足底発赤知覚不全症候群	12(100.0)	6(50.0)	0	2(20.0)	0	0
色素沈着障害	1(8.3)	0	0	0	0	0
そう痒症	2(16.7)	0	0	0	0	0
発疹	7(58.3)	2 (16.7)	0	2(20.0)	0	0
血管障害	4(33.3)	0	0	2(20.0)	1 (10.0)	0
高血圧	4(33.3)	0	0	2(20.0)	1 (10.0)	0

いずれの群においてもグレード5の発現はありませんでした

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.

2.3 国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295, DECISION）における日本人集団で発現率の高い有害事象

MedDRA ver.15.1 カテゴリー/用語	ネクサバール群 日本人（N=12）		ネクサバール群 外国人（N=195）		プラセボ群 日本人（N=10）		プラセボ群 外国人（N=199）	
	全グレード n（%）	グレード3以上 n（%）	全グレード n（%）	グレード3以上 n（%）	全グレード n（%）	グレード3以上 n（%）	全グレード n（%）	グレード3以上 n（%）
血液およびリンパ系障害								
貧血	1（8.3）	0	10（5.1）	2（1.0）	0	0	8（4.0）	1（0.5）
リンパ球減少症	1（8.3）	0	5（2.6）	3（1.5）	0	0	5（2.5）	3（1.5）
心臓障害								
不安定狭心症	1（8.3）	1（8.3）	0	0	0	0	0	0
動悸	1（8.3）	0	0	0	0	0	5（2.5）	0
心室性期外収縮	1（8.3）	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害								
耳不快感	1（8.3）	0	4（2.1）	0	0	0	0	0
胃腸障害								
口唇炎	1（8.3）	0	1（0.5）	0	1（10.0）	0	0	0
便秘	4（33.3）	0	28（14.4）	0	0	0	16（8.0）	1（0.5）
腸炎	1（8.3）	0	0	0	0	0	0	0
胃腸管閉塞	1（8.3）	0	0	0	0	0	0	0
舌痛	1（8.3）	0	8（4.1）	0	0	0	1（0.5）	0
悪心	6（50.0）	0	37（19.0）	0	0	0	24（12.1）	0
口内炎	3（25.0）	0	20（10.3）	1（0.5）	0	0	5（2.5）	0
一般・全身障害および投与部位の状態								
悪寒	1（8.3）	0	2（1.0）	0	0	0	5（2.5）	0
疲労	7（58.3）	0	78（40.0）	10（5.1）	0	0	42（21.1）	2（1.0）
硬結	1（8.3）	0	1（0.5）	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	1（8.3）	0	2（1.0）	0	0	0	6（3.0）	0
倦怠感	1（8.3）	1（8.3）	2（1.0）	1（0.5）	0	0	2（1.0）	1（0.5）
粘膜の炎症	3（25.0）	0	18（9.2）	3（1.5）	0	0	1（0.5）	0
浮腫	1（8.3）	0	0	0	0	0	1（0.5）	0
疼痛	1（8.3）	0	5（2.6）	0	1（10.0）	0	1（0.5）	0
発熱	4（33.3）	0	18（9.2）	2（1.0）	0	0	10（5.0）	0
肝胆道系障害								
肝機能異常	1（8.3）	1（8.3）	1（0.5）	1（0.5）	0	0	0	0
感染症および寄生虫症								
アデノウイルス結膜炎	1（8.3）	0	0	0	0	0	0	0
気管支炎	1（8.3）	0	6（3.1）	0	0	0	6（3.0）	0
歯肉炎	1（8.3）	0	0	0	0	0	0	0
爪囲炎	1（8.3）	0	1（0.5）	0	0	0	0	0
白癬感染	1（8.3）	0	1（0.5）	0	0	0	0	0
上気道感染	1（8.3）	1（8.3）	7（3.6）	0	0	0	3（1.5）	0
傷害，中毒および処置合併症								
気管出血	1（8.3）	0	0	0	0	0	1（0.5）	0
臨床検査								
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5（41.7）	1（8.3）	21（10.8）	5（2.6）	0	0	9（4.5）	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5（41.7）	0	18（9.2）	2（1.0）	0	0	5（2.5）	0
血中カルシウム減少	1（8.3）	0	3（1.5）	1（0.5）	0	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1（8.3）	0	1（0.5）	0	0	0	1（0.5）	1（0.5）
血小板数減少	1（8.3）	0	2（1.0）	0	0	0	1（0.5）	0
体重減少	7（58.3）	0	94（48.2）	12（6.2）	0	0	29（14.6）	2（1.0）
代謝および栄養障害								
食欲減退	7（58.3）	0	56（28.7）	4（2.1）	0	0	10（5.0）	0
高クレアチニン血症	1（8.3）	0	0	0	0	0	0	0
低血糖症	1（8.3）	0	1（0.5）	0	0	0	1（0.5）	0

効能又は効果，効能又は効果に関連する注意，用法及び用量，用法及び用量に関連する注意，警告，禁忌を含む注意事項等情報の詳細につきましては最新の電子添文をご参照ください．

MedDRA ver.15.1 カテゴリー/用語	ネクサバール群 日本人(N=12)		ネクサバール群 外国人(N=195)		プラセボ群 日本人(N=10)		プラセボ群 外国人(N=199)	
	全グレード n(%)	グレード3以上 n(%)	全グレード n(%)	グレード3以上 n(%)	全グレード n(%)	グレード3以上 n(%)	全グレード n(%)	グレード3以上 n(%)
筋骨格系および結合組織障害								
背部痛	2(16.7)	0	19(9.7)	2(1.0)	1(10.0)	0	21(10.6)	5(2.5)
筋肉痛	2(16.7)	0	9(4.6)	0	0	0	11(5.5)	0
良性,悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)								
癌疼痛	1(8.3)	0	0	0	0	0	0	0
悪性胸水	1(8.3)	1(8.3)	0	0	0	0	0	0
神経系障害								
味覚異常	2(16.7)	0	10(5.1)	0	0	0	0	0
傾眠	1(8.3)	0	1(0.5)	0	0	0	2(1.0)	0
精神障害								
うつ病	1(8.3)	0	4(2.1)	0	0	0	3(1.5)	0
不眠症	1(8.3)	0	9(4.6)	0	1(10.0)	0	5(2.5)	0
腎および尿路障害								
頻尿	1(8.3)	0	5(2.6)	0	0	0	2(1.0)	0
尿閉	1(8.3)	1(8.3)	2(1.0)	0	0	0	1(0.5)	0
生殖系および乳房障害								
子宮出血	1(8.3)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器,胸郭および縦隔障害								
気管支狭窄	0	0	0	0	1(10.0)	0	0	0
発声障害	2(16.7)	0	24(12.3)	1(0.5)	1(10.0)	0	6(3.0)	0
喀血	1(8.3)	0	8(4.1)	0	1(10.0)	0	11(5.5)	1(0.5)
呼吸不全	1(8.3)	1(8.3)	0	0	0	0	0	0
鼻漏	1(8.3)	0	4(2.1)	0	0	0	1(0.5)	0
上気道の炎症	1(8.3)	0	0	0	1(10.0)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害								
ざ瘡	2(16.7)	0	3(1.5)	0	0	0	0	0
脱毛症	11(91.7)	0	127(65.1)	0	0	0	16(8.0)	0
ざ瘡様皮膚炎	2(16.7)	0	3(1.5)	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	2(16.7)	0	25(12.8)	1(0.5)	1(10.0)	0	9(4.5)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	12(100.0)	6(50.0)	131(67.2)	34(17.4)	2(20.0)	0	14(7.0)	0
色素沈着障害	1(8.3)	0	1(0.5)	0	0	0	0	0
発疹	7(58.3)	2(16.7)	66(33.8)	8(4.1)	4(40.0)	0	11(5.5)	0
血管障害								
低血圧	1(8.3)	0	1(0.5)	0	0	0	2(1.0)	0

効能又は効果，効能又は効果に関連する注意，用法及び用量，用法及び用量に関連する注意，警告，禁忌を含む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.

2.4 国内第Ⅱ相臨床試験（試験17073）における副作用

甲状腺未分化癌,又は局所進行あるいは転移性の甲状腺髄様癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験において，18例中18例（100.0%）に副作用が認められました.主な副作用の発現例数（発現率）は,甲状腺髄様癌では,手掌･足底発赤知覚不全症候群8例（100.0%），脱毛症7例（87.5%）,高血圧5例（62.5%）,口腔粘膜炎5例（62.5%）,下痢4例（50.0%）など,甲状腺未分化癌では,手掌･足底発赤知覚不全症候群5例（50.0%）,斑状丘疹状皮疹5例（50.0%）などでした.

副作用の概括

	甲状腺未分化癌	甲状腺髄様癌	全体
安全性解析例数	10	8	18
副作用発現例数（%）	10（100.0）	8（100.0）	18（100.0）
グレード3以上の副作用例数（%）	4（40.0）	6（75.0）	10（55.6）

MedDRA ver.17.1 カテゴリー/用語	甲状腺未分化癌（N=10）		甲状腺髄様癌（N=8）		全体（N=18）	
	全グレード n（%）	グレード3以上 n（%）	全グレード n（%）	グレード3以上 n（%）	全グレード n（%）	グレード3以上 n（%）
内分泌障害	1（10.0）	0	0	0	1（5.6）	0
甲状腺機能低下症	1（10.0）	0	0	0	1（5.6）	0
胃腸障害	7（70.0）	0	6（75.0）	0	13（72.2）	0
口唇炎	0	0	1（12.5）	0	1（5.6）	0
便秘	1（10.0）	0	2（25.0）	0	3（16.7）	0
下痢	1（10.0）	0	4（50.0）	0	5（27.8）	0
口内乾燥	1（10.0）	0	0	0	1（5.6）	0
歯肉痛	2（20.0）	0	0	0	2（11.1）	0
悪心	1（10.0）	0	0	0	1（5.6）	0
口腔知覚不全	2（20.0）	0	0	0	2（11.1）	0
口内炎	2（20.0）	0	5（62.5）	0	7（38.9）	0
嘔吐	1（10.0）	0	1（12.5）	0	2（11.1）	0
一般･全身障害および投与部位の状態	3（30.0）	0	2（25.0）	0	5（27.8）	0
顔面浮腫	0	0	1（12.5）	0	1（5.6）	0
疲労	3（30.0）	0	0	0	3（16.7）	0
倦怠感	0	0	1（12.5）	0	1（5.6）	0
感染症および寄生虫症	0	0	1（12.5）	0	1（5.6）	0
外陰炎	0	0	1（12.5）	0	1（5.6）	0
臨床検査	6（60.0）	3（30.0）	6（75.0）	2（25.0）	12（66.7）	5（27.8）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2（20.0）	1（10.0）	3（37.5）	2（25.0）	5（27.8）	3（16.7）
アミラーゼ増加	1（10.0）	0	0	0	1（5.6）	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2（20.0）	2（20.0）	2（25.0）	2（25.0）	4（22.2）	4（22.2）
アルカリホスファターゼ増加	2（20.0）	0	0	0	2（11.1）	0
血中ビリルビン増加	1（10.0）	0	0	0	1（5.6）	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	3（30.0）	0	3（37.5）	0	6（33.3）	0
リパーゼ増加	1（10.0）	1（10.0）	0	0	1（5.6）	1（5.6）
体重減少	2（20.0）	0	0	0	2（11.1）	0
白血球数減少	0	0	1（12.5）	0	1（5.6）	0
代謝および栄養障害	3（30.0）	2（20.0）	1（12.5）	0	4（22.2）	2（11.1）
食欲減退	2（20.0）	1（10.0）	0	0	2（11.1）	1（5.6）
高カルシウム血症	1（10.0）	0	0	0	1（5.6）	0
低カルシウム血症	1（10.0）	0	0	0	1（5.6）	0
低リン酸血症	1（10.0）	1（10.0）	1（12.5）	0	2（11.1）	1（5.6）

効能又は効果，効能又は効果に関連する注意，用法及び用量，用法及び用量に関連する注意，警告，禁忌を含む注意事項等情報の詳細につきましては最新の電子添文をご参照ください.

MedDRA ver.17.1 カテゴリー/用語	甲状腺未分化癌（N=10）		甲状腺髄様癌（N=8）		全体（N=18）	
	全グレード n(%)	グレード3以上 n(%)	全グレード n(%)	グレード3以上 n(%)	全グレード n(%)	グレード3以上 n(%)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1(12.5)	0	1(5.6)	0
背部痛	0	0	1(12.5)	0	1(5.6)	0
筋肉痛	0	0	1(12.5)	0	1(5.6)	0
神経系障害	2(20.0)	0	2(25.0)	0	4(22.2)	0
味覚異常	1(10.0)	0	0	0	1(5.6)	0
頭痛	1(10.0)	0	2(25.0)	0	3(16.7)	0
腎および尿路障害	1(10.0)	0	1(12.5)	0	2(11.1)	0
蛋白尿	1(10.0)	0	1(12.5)	0	2(11.1)	0
皮膚および皮下組織障害	9(90.0)	0	8(100.0)	5(62.5)	17(94.4)	5(27.8)
脱毛症	3(30.0)	0	7(87.5)	0	10(55.6)	0
手掌･足底発赤知覚不全症候群	5(50.0)	0	8(100.0)	4(50.0)	13(72.2)	4(22.2)
そう痒症	2(20.0)	0	0	0	2(11.1)	0
発疹	4(40.0)	0	2(25.0)	0	6(33.3)	0
斑状丘疹状皮疹	3(30.0)	0	3(37.5)	1(12.5)	6(33.3)	1(5.6)
血管障害	4(40.0)	1(10.0)	5(62.5)	1(12.5)	9(50.0)	2(11.1)
潮紅	0	0	1(12.5)	0	1(5.6)	0
高血圧	4(40.0)	1(10.0)	5(62.5)	1(12.5)	9(50.0)	2(11.1)

いずれの群においてもグレード5の発現はありませんでした

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.

2.5 臨床試験において，肝細胞癌及び腎細胞癌患者と比較して分化型甲状腺癌患者で発現率の高い主な有害事象

MedDRA	試験14295 分化型甲状腺癌 (N=207)	試験11213 腎細胞癌(N=451)	試験11849 肝細胞癌(N=149)	試験100554 肝細胞癌(N=297)
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
全有害事象	204(98.6)	439(97.3)	146(98.0)	291(98.0)
下痢	140(67.6)	219(48.6)	64(43.0)	169(56.9)
口内炎	23(11.1)	23(5.1)	6(4.0)	12(4.0)
疲労	85(41.1)	117(25.9)	47(31.5)	98(33.0)
粘膜の炎症	21(10.1)	21(4.7)	5(3.4)	9(3.0)
血中甲状腺刺激ホルモン増加[a]	69(33.3)	0	0	0
体重減少	101(48.8)	78(17.3)	62(41.6)	84(28.3)
低カルシウム血症	34(16.4)	3(0.7)	7(4.7)	2(0.7)
筋痙縮	21(10.1)	20(4.4)	1(0.7)	21(7.1)
四肢痛	30(14.5)	48(10.6)	6(4.0)	14(4.7)
頭痛	35(16.9)	50(11.1)	11(7.4)	26(8.8)
発声障害	26(12.6)	23(5.1)	7(4.7)	23(7.7)
脱毛症	138(66.7)	135(29.9)	40(26.8)	44(14.8)
皮膚乾燥	27(13.0)	56(12.4)	0	30(10.1)
手掌･足底発赤知覚不全症候群	143(69.1)	98(21.7)	65(43.6)	52(17.5)
そう痒症	42(20.3)	83(18.4)	18(12.1)	36(12.1)
発疹	73(35.3)	139(30.8)	30(20.1)	38(12.8)
高血圧	79(38.2)	95(21.1)	33(22.1)	29(9.8)

試験14295 分化型甲状腺癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験(DECISION)
試験11213 腎細胞癌に対する海外第Ⅲ相臨床試験(TARGET)
試験11849 肝細胞癌に対する海外第Ⅲ相臨床試験(アジア試験)
試験100554 肝細胞癌に対する海外第Ⅲ相臨床試験(SHARP)

a. 血中甲状腺刺激ホルモン抑制は本疾患の標準的治療であるため，CTCAEのグレードではなく0.5mU/L以上を血中甲状腺刺激ホルモン増加のグレード1とプロトコールで定義した

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．

2.6 試験14295と比較して試験17073において発現率が高い有害事象

MedDRA ver. 17.1	試験17073 甲状腺未分化癌,又は甲状腺髄様癌 (N=18)	試験14295 分化型甲状腺癌 (N=207)
	n(%)	n(%)
播種性血管内凝固	1 (5.6)	0
耳不快感	1 (5.6)	5 (2.4)
甲状腺機能低下症	1 (5.6)	3 (1.4)
口唇炎	1 (5.6)	2 (1.0)
虚血性大腸炎	1 (5.6)	0
便秘	3 (16.7)	32 (15.5)
嚥下障害	2 (11.1)	11 (5.3)
胃炎	1 (5.6)	0
歯肉痛	2 (11.1)	2 (1.0)
食道狭窄	1 (5.6)	0
歯周病	1 (5.6)	0
口内炎	7 (38.9)	23 (11.1)
肛門出血	1 (5.6)	2 (1.0)
口腔知覚不全	2 (11.1)	2 (1.0)
顔面浮腫	2 (11.1)	1 (0.5)
倦怠感	2 (11.1)	3 (1.4)
膀胱炎	1 (5.6)	1 (0.5)
鼻咽頭炎	2 (11.1)	14 (6.8)
爪真菌症	1 (5.6)	1 (0.5)
咽頭炎	1 (5.6)	5 (2.4)
扁桃炎	1 (5.6)	1 (0.5)
外陰部炎	1 (5.6)	0
処置後出血	1 (5.6)	1 (0.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (27.8)	26 (12.6)
アミラーゼ増加	1 (5.6)	9 (4.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (22.2)	23 (11.1)
血中ビリルビン増加	1 (5.6)	1 (0.5)
血中カリウム減少	1 (5.6)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (5.6)	2 (1.0)
リパーゼ増加	1 (5.6)	1 (0.5)
血小板数減少	1 (5.6)	3 (1.4)
白血球数減少	1 (5.6)	2 (1.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (16.7)	0
高カルシウム血症	1 (5.6)	3 (1.4)
低リン酸血症	2 (11.1)	6 (2.9)
関節炎	1 (5.6)	1 (0.5)
背部痛	3 (16.7)	22 (10.6)
筋肉痛	2 (11.1)	11 (5.3)
頚部痛	1 (5.6)	8 (3.9)

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.

試験14295と比較して試験17073において発現率が高い有害事象（つづき）

MedDRA ver. 17.1	試験17073 甲状腺未分化癌，又は甲状腺髄様癌 （N=18）	試験14295 分化型甲状腺癌 （N=207）
	n（%）	n（%）
腫瘍疼痛	1（5.6）	1（0.5）
腫瘍出血	1（5.6）	0
頭痛	5（27.8）	36（17.4）
不眠症	1（5.6）	10（4.8）
蛋白尿	2（11.1）	2（1.0）
湿性咳嗽	2（11.1）	7（3.4）
喘鳴	1（5.6）	1（0.5）
気管狭窄	1（5.6）	1（0.5）
水疱	1（5.6）	5（2.4）
皮下出血	1（5.6）	0
手掌･足底発赤知覚不全症候群	13（72.2）	143（69.1）
紫斑	1（5.6）	0
斑状丘疹状皮疹	6（33.3）	4（1.9）
潮紅	1（5.6）	3（1.4）
高血圧	10（55.6）	79（38.2）

試験17073 甲状腺未分化癌，又は局所進行あるいは転移性の甲状腺髄様癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験
試験14295 分化型甲状腺癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（DECISION）

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．

分化型甲状腺癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295, DECISION）における患者登録基準（抜粋）

選択基準

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

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

  又は
  - ◆累積線量で600mCi以上のRAI治療を受けている患者
- 根治目的の外科療法や放射線療法の対象とならない患者
- 少なくとも1つの測定可能病変を有する患者．病変は，CT又はMRI（核磁気共鳴画像診断法）で，RECIST（version1.0）に基づき測定可能であること
  なお，本治験では骨病変が，識別可能な軟部組織部分を有する溶解性骨病変や混合型の溶解性-形成性骨病変の場合，骨病変も測定可能病変及び標的病変として取り扱うことができる．ただし，その病変は，CT又はMRIで評価することが可能であり，その軟部組織部分がRECISTの「測定可能」の定義に合致する必要がある
- 中央判定のための病理組織検体が提出可能であり，分化型甲状腺癌と中央判定にて診断される患者
- TSH値が十分に抑制されている患者（0.5mU/L未満）
- 年齢が18歳以上
- 無作為割付前14日以内のスクリーニングで実施した下記の検査にて，骨髄，肝，腎機能が保たれていることが確認できる患者
  - ◆ヘモグロビン：9.0g/dL以上
  - ◆好中球数（ANC）：1,500/mm^{3}超
  - ◆血小板数：100,000/mm^{3}以上
  - ◆総ビリルビン：施設の基準値上限の1.5倍未満
  - ◆ALT及びAST：施設の基準値上限の2.5倍未満
  - ◆PT/PT-INR及びPTT：施設の基準値上限の1.5倍未満
  - ◆血清クレアチニン：施設の基準値上限の1.5倍未満
- ECOGの一般状態（PS）が0，1又は2の患者
- 12週間以上の生存が期待できる患者
- 妊娠の可能性のある女性患者の場合，治験薬投与開始前7日以内に実施した血清妊娠検査が陰性であること．ただし，既に閉経している女性（少なくとも1年間，月経がない女性）及び外科的に不妊手術を施行した女性では妊娠検査は必須としない
- 妊娠及び出産の可能性がある女性及び授胎能力を有する男性は，同意取得から少なくとも治験薬投与終了後30日後までの間は適切な避妊（バリア型避妊法）を行うことに同意すること
- 同意説明文書の内容が理解でき，文書による同意が得られる患者．同意取得はあらゆる治験のための検査・観察の前に適切に実施されなければならない
- 錠剤を内服及び保管可能な患者

除外基準

以下のいずれかの項目に抵触する患者は，本治験へ参加することはできない：

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

脳転移の既往：

無作為割付前に，根治的治療（外科的治療，放射線治療）が施行され，脳転移に対する更なる追加治療が計画されていなければ組入可能である．ただし，少なくとも治験薬の投与開始2週間前は，臨床的に安定していなければならない（過去及び治験期間中の副腎皮質ステロイド治療は許容されるが，投与量が高用量でなく一定しており，無作為割付後に用量調節が必要でない場合とする）

甲状腺未分化癌，又は局所進行あるいは転移性の甲状腺髄様癌の日本人患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（試験17073）における患者登録基準（抜粋）

選択基準

- 文書による同意を得た患者
- 甲状腺未分化癌，又は局所進行あるいは転移性の甲状腺髄様癌の日本人患者
- 根治目的の外科療法や放射線療法の対象とならない患者
- 組織学的又は細胞学的に確認された甲状腺未分化癌又は甲状腺髄様癌患者
- RECIST（version1.1）に基づく測定可能病変，又は臨床的に評価可能な測定不能病変を有する患者
- 年齢が18歳以上の患者
- 治験薬投与開始前14日以内に実施した検査にて，骨髄，肝，腎機能が保たれていることが以下の検査項目により確認できる患者
  - ヘモグロビン：9.0g/dL 超
  - 好中球数（ANC）：1,500/mm^3超
  - 血小板数：100,000/mm^3以上
  - 総ビリルビン：基準値上限の1.5倍未満
  - アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）：基準値上限の2.5倍未満
  - プロトロンビン時間（PT）又はプロトロンビン国際標準比（PT-INR）及び活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）：基準値上限の1.5倍未満
  - 血清クレアチニン：基準値上限の1.5倍未満
- ECOGの全身状態（ECOG-PS）が0又は1の患者
- 12週間以上の生存が期待できる患者
- 妊娠の可能性がある女性患者の場合，治験薬投与開始前7日以内に実施した血清妊娠検査が陰性であること．ただし，既に閉経している女性（少なくとも1年間，月経がない女性）及び外科的に不妊手術を施行した女性では妊娠検査は必須としない
- 妊娠の可能性がある女性及び男性はいずれも，同意取得時から少なくとも治験薬投与終了後30日までの間は適切な避妊（少なくともバリア型避妊法は必須とする）を必ず実施することに同意すること
- 錠剤を内服及び管理可能な患者

除外基準

以下のいずれかの項目に抵触する患者は，本治験へ参加することはできない：

- 組織学的に甲状腺未分化癌あるいは甲状腺髄様癌以外の甲状腺悪性腫瘍患者
- 過去に，チロシンキナーゼ阻害剤，又はVEGF，VEGFRを標的としたモノクローナル抗体（既承認薬，治験薬を含む）又はその他の分子標的治療薬による抗がん治療を受けた患者
- 甲状腺癌に対して，化学療法による抗がん治療を受けた患者（ただし，1レジメンに限り許容する）
- 試験組入れ前30日以内に侵襲性の高い外科手術や切開生検の実施，又は顕著な外傷を受けた患者
- 治癒していない創部，潰瘍又は骨折を有する患者
- 出血性素因又は凝固障害を併発している，又は既往歴のある患者
- 気管，気管支，又は食道へ出血の重大な危険性を伴う腫瘍の浸潤が認められるが，試験組入れ前に適切な局所治療が行われていない患者
- ニューヨーク心臓協会（NYHA）クラスⅢ以上のうっ血性心不全を有する患者．不安定狭心症（安静時に狭心症症状のあるもの）を有する患者，試験組入れ前3ヵ月以内に新たに発現した狭心症又は試験組入れ前6ヵ月以内の心筋梗塞の既往のある患者
- 抗不整脈薬による治療を必要とする不整脈，又は適切な薬物治療の施行にもかかわらずコントロール不良な高血圧を有する患者（収縮期血圧が150mmHgを超える又は拡張期血圧が90mmHgを超える）
- 試験組入れ前6ヵ月以内の一過性脳虚血発作，動脈血栓症，深部静脈血栓症，及び肺塞栓症を含む脳血管障害などの静脈又は動脈血栓塞栓症の既往を有する患者
- 試験組入れ前3ヵ月以内に，NCI-CTCAE（version4.03）グレード3以上の出血性事象が認められた患者
- NCI-CTCAE（version4.03）グレード3以上の感染症を有する患者
- 既知のHIV感染，B型又はC型肝炎ウイルス感染者
- 試験組入れ前5年以内に，甲状腺癌とは原発部位又は組織学的に異なる癌の既往歴がある又は併発している患者．ただし，上皮内子宮頸癌，適切に根治的治療を施行された基底細胞癌，表在性膀胱腫瘍［Ta，Tis，T1］の場合は除外しない
- 妊娠中又は授乳中の女性
- ソラフェニブに対するアレルギーの既往，若しくは試験期間中にソラフェニブあるいはその賦形剤に対するアレルギー反応を起こす可能性のある患者
- ステロイド又は抗てんかん薬などによる治療を要する痙攣性疾患を有する患者
- 腎臓透析を受けている患者
- 薬物乱用や，試験参加及び結果の評価に支障を来す健康状態，精神状態，社会的状況を伴う患者
- 前治療によるNCI-CTCAE（version4.03）グレード3以上の毒性（神経毒性など）が継続している患者
- 消化管からの吸収が不良な患者
- 状態が不安定であり，患者の安全性を損なう可能性があるか，治験実施計画書の遵守が困難であると判断した場合
- 脳転移の既往：同意取得前に，根治的治療（外科的治療，放射線治療）が施行され，脳転移に対する更なる追加治療が計画されていなければ組入れ可能である．ただし，少なくとも治験薬の投与開始前2週間は，臨床的に安定していなければならない（過去及び試験期間中の副腎皮質ステロイド治療は，1日当たりデキサメタゾン最大16mg又は相等量まで許容するが，投与量が一定しており，試験組入れ後に増量方向の用量調節が必要でない場合とする）
- 試験組入れ前21日以内に顆粒球コロニー形成刺激因子（G-CSF）などのbiologic response modifier製剤を使用した患者．G-CSF及びその他の造血成長因子の投与は，臨床的に必要と認められる場合，又は治験責任（分担）医師の判断で，発熱性好中球減少症などの急性毒性の管理のため試験期間中に使用することが可能である．ただし，治験薬の用量調節を回避する目的で使用することはできない
- ソラフェニブの投与を過去に受けたことのある患者
- 過去に本試験において治験薬を割り当てられた患者
- 強力なCYP3A4誘導剤（例：セント・ジョーンズ・ワート，1日当たり16mgを超えるデキサメタゾン，フェニトイン，カルバマゼピン，リファンピシン，リファブチン，フェノバルビタールなど）を治験薬投与開始前7日以内に使用した患者

ネクサバール錠に関するQ&A

効能又は効果について

Q1 ネクサバールはどのような患者に使用されるのですか?

A1 根治切除不能な甲状腺癌を対象としています. ただし, 甲状腺未分化癌に対する本剤の有効性及び安全性は確立していません.
分化型甲状腺癌を対象とする国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験14295, DECISION)において, 局所進行又は転移性の分化型甲状腺癌(乳頭癌, 濾胞癌, ヒュルトレ細胞癌), 低分化癌及び未分化癌又は髄様癌の所見が認められない分化型甲状腺癌の特殊型の患者で, かつ放射性ヨウ素治療抵抗性[標的病変にヨウ素の取り込みが認められない, 放射性ヨウ素治療後も標的病変における病勢進行が認められる, 又は累積線量で22.2GBg(600mCi)以上の放射性ヨウ素治療を受けている]の患者を対象として試験が実施されました.
また, 甲状腺未分化癌, 又は局所進行あるいは転移性の甲状腺髄様癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験(試験17073)においては, 組織学的又は細胞学的に甲状腺未分化癌及び甲状腺髄様癌と確認された患者で, 根治目的の外科療法や放射線療法の対象とならない患者を対象として試験が実施されました.

Q2 どのような効果が期待されますか?

A2 細胞増殖に関与するMAP(Mitogen Activated Protein)キナーゼ・シグナル伝達経路の構成分子であるRAFキナーゼ, ならびにVEGFR(Vascular Endothelial Growth Factor Receptor)などの血管新生に関与する増殖因子の受容体型キナーゼを阻害することにより, 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.
分化型甲状腺癌を対象とする国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験14295,DECISION)において, プラセボ群と比較してネクサバール群で有意な無増悪生存期間(PFS)の延長が認められたことからPFSの延長が期待されます.

Q3 分化型甲状腺癌を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験14295, DECISION)において組み入れられた病理組織型は?

A3 本臨床試験における対象被験者の組織型として, 以下の規定を選択基準として設けていました.
①分化型甲状腺癌(乳頭癌, 濾胞癌, ヒュルトレ細胞癌)
②低分化癌並びにその他分化型甲状腺の異型癌(例:甲状腺島状癌, tall cell variantなど)で, 組織診で髄様癌及び未分化癌の所見が認められない患者

Q4 分化型甲状腺癌を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295, DECISION）における RAI治療抵抗性の定義は?

A4 本臨床試験では, 以下のような患者がRAI治療抵抗性として登録されました.

①RECIST基準に基づいた標的病変を有し, ヨウ素摂取が制限され, 十分なTSH上昇又は遺伝子組み換えヒトTSH刺激下で実施されたRAIスキャン検査（診断的又は治療的な全身スキャン検査）において, その標的病変にヨウ素の取り込みが認められない患者

②治験組入れ前16ヵ月以内に3.7GBq（100mCi）以上のRAI治療（ヨウ素摂取制限下で, 甲状腺ホルモン剤の投与を中止することにより内因性TSHの分泌を誘導した状態, あるいはrhTSH製剤を投与後に実施）を施行しており, そのRAI治療にもかかわらず, 病勢進行が認められた患者

③直前のRAI治療が16ヵ月より以前に行われている場合であっても, 複数回のRAI治療歴があり, かつ, 直近の2回のRAI治療［それぞれが3.7GBq（100mCi）以上で, 間隔が16ヵ月以内］の後, 病勢進行が認められた患者

④累積線量で22.2GBq（600mCi）以上のRAI治療を受けている患者

選択基準を基に, RAI治療抵抗性を以下のように定義することが適切であると考えられます.

- 1個以上の病変があり, ヨウ素の取り込みが認められない症例
- ヨウ素の取り込みはあるが, RAI治療にも関わらず, 病勢進行が認められる症例
- ヨウ素の取り込みがあり, 累積線量で600mCi以上の複数回のRAI治療が行われても病勢が持続している症例

投与上注意を要する患者について

Q5 気管及び食道への出血の危険性を伴う腫瘍浸潤を認める患者に投与できますか?

A5 一般的に局所進行性甲状腺癌では解剖学的な理由から50%に気管浸潤, 23%に食道浸潤が認められると報告されています※.

分化型甲状腺癌を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295, DECISION）, 並びに甲状腺未分化癌, 又は局所進行あるいは転移性の甲状腺髄様癌を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（試験17073）においても, 気道又は食道に浸潤がある患者は同程度含まれていたと考えられます. 試験14295及び試験17073では「気管, 気管支, 又は食道へ出血の危険性を伴う腫瘍の浸潤が認められるが, 治験組み入れ前に適切な局所治療がなされていない患者」を除外する規定となっていました. また, 試験17073において, 有害事象として腫瘍出血が1例（5.6%）に発現していました（p.108参照）.

ネクサバールの使用は, VEGFレセプター阻害により, 腫瘍内の血管・止血機構を破綻させ出血事象を引き起こす契機になり得ると考えられます. 気管及び食道への出血の危険性を伴う腫瘍浸潤を認める患者に対してネクサバールを投与した際の安全性は確立しておらず, 気管及び食道へ腫瘍浸潤のある患者に対しては, 本剤の投与可否を慎重にご判断ください.

※ Dralle H et al., Textbook on endocrine surgery 2nded. Elsevier Saunders 2005：322

Q6 血中甲状腺刺激ホルモン(TSH)濃度の管理の目安はありますか?

A6 血中TSHが甲状腺分化癌の増殖を促す作用を有することから,進行性甲状腺分化癌の標準的な治療としてTSH抑制療法が施行されています. 分化型甲状腺癌を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験14295, DECISION)では,甲状腺ホルモン剤であるサイロキシンあるいはその類似薬の投与により,推奨されているTSHの目標値である0.5mU/L未満(0.1mU/L未満が望ましい)にTSH値を抑制することとされていました. ネクサバールの投与に際しては血中TSH濃度を定期的に測定し,必要に応じて甲状腺ホルモン剤の投与量を調節してください.

Q7 授乳婦に投与できますか?

A7 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)でネクサバール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.

Q8 小児に投与できますか?

A8 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, 小児などにおけるネクサバールの有効性, 安全性は検討されていないため, 推奨できません.

Q9 腎機能障害のある患者に投与することはできますか?

A9 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, ネクサバール400mgを単回経口投与した場合, 腎機能低下によるネクサバールの薬物動態への影響はみられませんでした. しかし, 腎機能障害患者における連日投与による副作用発現への検討は行われていないため, 十分な注意が必要と考えられます.
なお, 透析患者に対する有効性, 安全性は確立していないため, 現時点では投与は推奨できません. また, 中等度の腎機能障害のある患者においては, 忍容性が低いとする海外での報告があります.(下記参照)

(参考)
腎機能障害及び肝機能障害のある患者を対象とした, 医師主導型海外第I相臨床試験(海外, Miller AA et al.: J Clin Oncol 27(11):1800-1805, 2009)においては, 同様に薬物動態への有意な影響はみられなかったものの, 薬力学的見地において忍容性が低いことから, 中等度以上の腎機能障害のある患者(Ccr<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.

Q10 透析患者に投与できますか?

A10 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.

Q11 過量投与をした場合はどのようにすればよいですか?

A11 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ネクサバール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600mg1日2回までの用量(1日1,200mg)が, 腎細胞癌における海外第I相臨床試験では800mg1日2回までの用量(1日1,600mg)が検討されました.
これらの試験において観察された主な副作用は, 下痢, 皮膚障害, 疲労でした.

副作用について

Q12 甲状腺癌に対してネクサバールを投与する場合，他の癌腫と比較して特に注意すべき有害事象はありますか？また，有害事象発現とネクサバール曝露量に関係はありますか？

A12 分化型甲状腺癌を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295，DECISION）において認められた主なグレード3以上の有害事象のうち，腎細胞癌又は肝細胞癌を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（試験11213，試験11849及び試験100554）における結果と比較して，発現率が高かった有害事象は，手掌・足底発赤知覚不全症候群（分化型甲状腺癌：19.3%，他の癌腫：4.0～10.1%），高血圧（9.2%，3.4～3.8%），低カルシウム血症（8.7%，0～0.4%），体重減少（5.8%，0.9～3.4%），発疹（4.8%，0.9～1.3%）及び皮膚有棘細胞癌（3.4%，0～0.7%）でした．甲状腺癌患者にネクサバールを投与する場合，これら事象が腎細胞癌又は肝細胞癌患者より高頻度に発現する可能性が考えられることから注意してください．
他の癌腫の患者に比べて，甲状腺癌患者においてソラフェニブの曝露量が高くなった[⇒ネクサバールの曝露量に及ぼす癌腫の影響（p.84～85）を参照してください]ことによる臨床的な影響については不明ですが，試験14295のソラフェニブの曝露量と有害事象の比較結果において，臨床的に問題となるような有害事象の発現率又は重症度の増加は認められませんでした．また，すべての有害事象，ネクサバールと関連のある有害事象，及び投与中止に至った有害事象の発現率は，低曝露量群，中曝露量群及び高曝露量群で同様でした．なお，有害事象として比較的多く認められた皮疹：手足の皮膚反応，下痢及び高血圧に関する評価でも，曝露量と有害事象の間に臨床的に問題となるような関連性は認められませんでした．

Q13 分化型甲状腺癌を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295，DECISION）における日本人で手足症候群の発現頻度はどのくらいですか？予防，対処はどのようにすればよいですか？

A13 ネクサバール投与患者において最も多く認められる副作用です．分化型甲状腺癌を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295，DECISION）では，例数が限られているものの12例すべての日本人被験者に手足症候群が認められました．このうち，手足症候群のため10例が減量，9例が休薬を行いました．また，手足症候群によりネクサバールの投与を中止した例は2例でした．
手足症候群の発現や重症化を避けるためには，ネクサバール投与前より適切な予防処置を講じることが重要です．また，手足症候群が発現した場合でも，重症度に応じて対症療法，ネクサバールの減量又は休薬により症状の改善が認められた場合には，ネクサバール投与を再開・継続することが可能です．なお，グレード2の4回目の発現，又は，グレード3の3回目の発現が認められた場合には，投与中止を考慮してください．予防処置，対症療法，用量調節の詳細については，p.12～17「特に注意が必要な副作用：手足症候群」の項をご参照ください．

Q14 血圧の変動はどの程度ですか?

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

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

Q15 膵酵素の上昇が認められた場合には, どうすればよいですか?

A15 ほとんどの場合, 一過性かつ無症候性であり, 投与を継続することができます. ただし, 腹痛などの膵炎を示唆する症状が認められた場合や膵酵素の上昇が持続する場合は休薬し, 血液・画像検査などを実施し注意深い観察を行う必要があります.
また, 膵炎発症時には急性膵炎の診療ガイドラインなどに則した専門医による治療が必要です.

Q16 間質性肺疾患が疑われた場合には, どうすればよいですか?

A16 まず, 胸部X線, 胸部CTによる評価を行ってください. なお, 高解像度CT(HRCT)がより推奨されます.
すりガラス状陰影や, 間質性肺疾患を疑わせる他の所見が認められた場合は, 速やかにネクサバールの投与を中止し, 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.

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，高齢者にネクサバールを投与する際は，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，用量調節の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，臨床試験の際にはネクサバール投与開始前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．

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ネクサバール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ネクサバールを投与した場合, 空腹時投与と比較してネクサバール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ネクサバール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ネクサバール400mgを単回経口投与した場合, 中脂肪食後に投与した際のAUCは, 空腹時と比較し14%増加し, 高脂肪食後に投与した際は29%低下しました.

【高脂肪食】

高脂肪食とは脂肪分が多く, 高エネルギーな食事のことをいいます.

(高脂肪食の例)

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

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

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

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

Q21 ネクサバールはどのように代謝されますか?

A21 ネクサバールは主としてCYP3A4※とUGT1A9※によって代謝されます. これらの酵素の活性に影響をおよぼす薬剤との併用には注意してください.

※ CYP3A4:肝代謝酵素チトクロームP450 3A4, UGT1A9:グルクロン酸転移酵素1A9

Q22 取扱い上の注意

A22 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.

なお, ネクサバー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.

CTCAE ver. 3.0によるグレード分類

手足症候群

手足の皮膚反応のグレード〔抜粋〕

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

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

皮膚症状［中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)，皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群：SJS)，多形紅斑，発疹など］

皮膚症状におけるグレード〔抜粋〕

	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4	グレード5
皮疹	自覚症状を伴わない，斑状/丘疹状の皮疹または紅斑	掻痒や随伴症状を伴う，斑状/丘疹状の皮疹または紅斑；体表面積(BSA)の＜50%を占める限局性の落屑その他の病変	高度または全身性の紅皮症や斑状/丘疹状/小水疱状の皮疹；BSAの≧50%を占める落屑	全身性の剥脱性/潰瘍性/水疱性皮膚炎	死亡
脱毛	薄くなる，あるいは斑状の脱毛	完全な脱毛	—	—	—
掻痒症	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

出血（消化管出血，気道出血，脳出血，口腔内出血，鼻出血，爪床出血，血腫，腫瘍出血）

出血のグレード〔抜粋〕

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

劇症肝炎，肝機能障害・黄疸，肝不全，肝性脳症

肝機能障害のグレード〔抜粋〕

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

注）ULN：（施設）基準値上限

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	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．

白血球減少，好中球減少，リンパ球減少，血小板減少，貧血

血液学的検査値異常のグレード〔抜粋〕

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

注）LLN：（施設）基準値下限
＊死亡の場合，グレード５と判断される．

膵炎

膵炎のグレード〔抜粋〕

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

＊死亡の場合，グレード５と判断される．

ネフローゼ症候群，タンパク尿

タンパク尿のグレード〔抜粋〕

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

＊死亡の場合，グレード５と判断される．

低ナトリウム血症

低ナトリウム血症のグレード〔抜粋〕

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

注）LLN：（施設）基準値下限
＊死亡の場合，グレード５と判断される．

低カルシウム血症

低カルシウム血症のグレード〔抜粋〕

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

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

＊死亡の場合，グレード５と判断される．

監 修

監修者の所属は、監修時のものです

【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

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

【監修】

昭和大学医学部 名誉教授　**飯島正文**先生

医療法人神甲会隈病院 治験・臨床試験管理科科長、外科医長　**伊藤康弘**先生

日本医科大学大学院医学研究科 内分泌外科学分野 大学院教授　**杉谷　巌**先生

国立研究開発法人 国立がん研究センター東病院 頭頸部内科科長　**田原　信**先生

（注）「ネクサバール適正使用ガイド＜甲状腺癌編＞」は，＜腎細胞癌編＞を基に甲状腺癌に関連する情報を追加し作成しました．
腎細胞癌編の監修については，次頁をご覧ください．

（腎細胞癌編）

【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　**松﨑靖司**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

＜監修者の所属は腎細胞癌編の第6版 現在のものです＞

最新の電子添文は以下の掲載場所からご覧ください。

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

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

ネクサバール錠電子添文

(01)14987341107540

「添文ナビ®」の使い方は下記URLをご参照ください。
https://www.gs1jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf

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

製造販売元［文献請求先及び問い合わせ先］
バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001
https://pharma.bayer.jp
［コンタクトセンター］
0120-106-398
＜受付時間＞ 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く）

（202604）NET-0.02（II/HH）
MA-M_SOR-JP-0159-24-03

（2026年4月改訂）
資材番号 NET262801