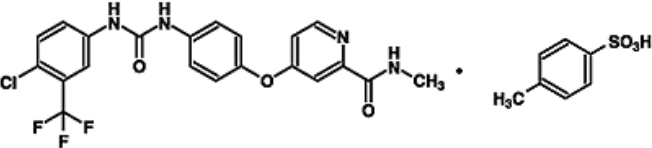


平成21年5月8日  
医薬食品局安全対策課

## 市販直後安全性情報収集事業（定点観測事業）報告書

医薬品の名称	販売名	ネクサバール錠 200mg	構造式 
	一般名	ソラフェニブトシル酸塩	
製造販売業者名	バイエル薬品株式会社		
承認年月日 (販売開始年月日)	平成20年1月25日 (平成20年4月18日)		
効能又は効果	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌		
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。		

調査実施機関名	砂川市立病院
	岩手医科大学附属病院
	聖路加国際病院
	静岡県立静岡がんセンター
	大阪大学医学部附属病院
	財団法人倉敷中央病院
調査実施期間	平成20年4月18日～平成20年10月17日
使用状況	すべての医療機関において、調査実施期間中に採用され、39名の患者に使用された。
副作用等の発現状況及び報告状況	<p>調査実施期間中、緊急の安全対策措置が必要となる重篤な副作用の発現は認められなかった。</p> <p>それ以外の既知・重篤の副作用として、「肝機能障害」、「心不全の悪化」、「十二指腸潰瘍」、未知・重篤の副作用として「結核」が報告された。これらの症例については、製造販売業者から副作用報告がなされていることを確認した。</p> <p>なお、調査終了後の製造販売業者とのヒアリングにおいて、未知・非重篤の副作用である「肛門周囲膿瘍」、「蛋白尿」についての情報が把握されていないことがわかったため、該当症例について詳細調査を指示。その後、製造販売業者より当該症例について情報を入手したとの連絡を受けた。</p>

製造販売業者による 情報提供活動状 況	調査実施期間中は、定期的な訪問又はメールにより、安全性情報の提供が行われていたとの報告があった。
その他	医療機関においては、製造販売業者からの安全性情報について院内に周知し、適切に活動した旨の報告があった。

\*\*2008年12月改訂(第3版)  
\*2008年8月改訂

貯法: 気密容器・室温保存  
(取扱以上の注意の  
項参照)

使用期限: 外箱に表示

劇薬  
指定医薬品  
処方せん医薬品<sup>※</sup>

抗悪性腫瘍剤/キナーゼ阻害剤

**ネクサバル錠 200mg**

(ソラフェニブトシル酸塩錠)

日本標準商品分類番号	874291
承認番号	22000AMX00014
薬価収載	2008年4月
販売開始	2008年4月
国際誕生	2005年12月



Nexavar®200mg

D5

■ 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。

■ 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (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)妊婦又は妊娠している可能性のある女性〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照

■ 組成・性状

販売名	ネクサバル錠200mg
成分・含量	1錠中、ソラフェニブ200mg(ソラフェニブトシル酸塩として274.0mg)含有
添加物	クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、ヒプロメロース、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、マクロゴール4000、酸化チタン、三二酸化鉄
色・剤形	赤色のフィルムコーティング錠
外形(識別コード)	
直径(mm)	10
厚さ(mm)	4.5
重さ(mg)	349.85

■ 効能・効果

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

効能・効果に関連する使用上の注意

- (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。〔臨床成績〕の項参照
- (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。

■ 用法・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。

用法・用量に関連する使用上の注意

- (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。〔臨床成績〕の項参照
- (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。〔薬物動態〕の項参照

- (3)副作用が疑われ、対症療法などによりコントロールできない場合には、減量、休薬又は中止を考慮すること。〔副作用〕の項参照

減量して投与を継続する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて以下の減量基準を目安とすること。

減量基準

用量調節段階	投与量
通常投与量	1回400mgを1日2回経口投与
1段階減量	1回400mgを1日1回経口投与
2段階減量	1回400mgを隔日経口投与

本剤の投与により最も高頻度にみられる用量調節を必要とする副作用は、手足症候群、発疹などの皮膚症状である。米国の添付文書中には、皮膚症状が発現した場合の用量調節基準として、以下の記載がある。また、投与量の調節にあたっては、臨床試験における減量、休薬、中止の規定<sup>1,2)</sup>も考慮すること。

皮膚の副作用のグレード	発現回数	投与量の調節
グレード1: 手足の皮膚の感覚障害、刺痛、痛みを伴わない腫脹や紅斑、日常生活に支障を来さない程度の不快な症状	回数問わず	本剤の投与を継続し、症状緩和のための局所療法を考慮する。
グレード2: 手足の皮膚の痛みを伴う紅斑や腫脹、日常生活に支障を来す不快な症状	1回目	本剤の投与を継続し、症状緩和のための局所療法を考慮する。7日以内に改善が見られない場合は下記参照。
	7日以内に改善が見られない場合あるいは2回目又は3回目	グレード0~1に軽快するまで休薬する。本剤の投与を再開する場合は投与量を1段階下げる。(400mg 1日1回又は400mg 隔日1回)
グレード3: 手足の皮膚の湿性落屑、潰瘍形成、水疱形成、激しい痛み、仕事や日常生活が不可能になる重度の不快な症状	4回目	本剤の投与を中止する。
	1回目又は2回目	グレード0~1に軽快するまで休薬する。本剤の投与を再開する場合は投与量を1段階下げる。(400mg 1日1回又は400mg 隔日1回)
	3回目	本剤の投与を中止する。

## ■ 使用上の注意

### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者[使用経験がない。]
- (2)高血圧症の患者[高血圧が悪化するおそれがある。]
- (3)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れるおそれがある。]
- (4)脳転移のある患者[脳出血があられるおそれがある。]
- (5)高齢者[「高齢者への投与」の項参照]

### 2. 重要な基本的注意

- (1)血圧の上昇が認められることがあるので、本剤投与中は定期的に血圧測定を行うことが望ましい。高血圧があらわれた場合には、降圧剤の投与など適切な処置を行うこと。重症、持続性あるいは通常の降圧治療でコントロールできない高血圧があらわれた場合には、投与の中止を考慮すること。[「重大な副作用」の項参照]
- (2)創傷治癒を遅らせる可能性があるため、手術時は投与を中断することが望ましい。手術後の投与再開は患者の状態に応じて判断すること。
- (3)血清アミラーゼや血清リパーゼの上昇があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に膵酵素を含む血液検査を行い、腹痛等の膵炎を示唆する症状が認められた場合や膵酵素上昇が持続する場合には画像診断等を行うこと。[「重大な副作用」の項参照]
- (4)手足症候群、剥脱性皮膚炎、多形紅斑があらわれることがあるので、必要に応じて皮膚科を受診するよう、患者に指導すること。[「重大な副作用」の項参照]
- (5)AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[「重大な副作用」の項参照]

**\*\* (6)急性肺障害、間質性肺炎があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、呼吸困難、発熱、咳嗽等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線検査等を実施すること。急性肺障害、間質性肺炎が疑われる場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。**

**また、呼吸困難、発熱、咳嗽等の症状があらわれた場合には速やかに連絡するよう患者に説明すること。[「重大な副作用」の項参照]**

- (7)リンパ球減少があらわれることがあるので、定期的に白血球分画を含む血液学的検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、感染症の発現に留意すること。

### 3. 相互作用

*In vitro*試験において、本剤は薬物代謝酵素チトクロームP4503A4(CYP3A4)による酸化的代謝とグルクロン酸転移酵素(UGT1A9)によるグルクロン酸抱合により代謝されることが示されているので、本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には、注意して投与すること。また、*in vitro*試験で、本剤のUGT1A1、UGT1A9、CYP2B6、CYP2C9及びCYP2C8に対する阻害活性が示されており、これらの酵素により代謝される他の薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。

### 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イリノテカン	イリノテカン及びその活性代謝物であるSN-38のAUCがそれぞれ26~42%及び67~120%増加するとの報告がある <sup>3)</sup> 。	本剤はUGT1A1によるグルクロン酸抱合を阻害することにより、SN-38の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。
ドキシソルビシン	ドキシソルビシンのAUCが21%増加したとの報告がある <sup>4)</sup> 。	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 <sup>5)</sup> 。CYP3A4誘導薬等の併用により本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。	<i>In vitro</i> 試験において、本剤はCYP3A4によって代謝されることが示唆されている。
ワルファリン	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 <sup>6)</sup> 。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 <sup>7)</sup> 。	機序不明

### 4. 副作用

国内第Ⅱ相臨床試験<sup>8)</sup>において、131例中127例(96.9%)に副作用が認められた。主な副作用の発現例数(発現率)は、リパーゼ上昇73例(55.7%)、手足症候群72例(55.0%)、脱毛51例(38.9%)、アミラーゼ上昇50例(38.2%)、発疹49例(37.4%)、下痢44例(33.6%)、高血圧36例(27.5%)、疲労21例(16.0%)、食欲不振18例(13.7%)、嘔声16例(12.2%)、痒疹14例(10.7%)等であった。(承認時)

#### (1)重大な副作用

- 1)手足症候群(10%以上)、剥脱性皮膚炎(1~10%未満)、多形紅斑(0.1~1%未満)：手足症候群、剥脱性皮膚炎、多形紅斑があらわれることがあるので、皮膚症状があらわれた場合には対症療法、減量、休業又は投与の中止を考慮すること。