

2)高血圧クリーゼ(0.1~1%未満)：高血圧クリーゼがあらわれることがあるので、血圧の推移等に十分注意しながら投与すること。高血圧クリーゼがあらわれた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3)可逆性後白質脳症(0.1~1%未満)：可逆性後白質脳症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、可逆性後白質脳症が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行うこと。

4)消化管穿孔(0.1~1%未満)：消化管穿孔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、消化管穿孔が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5)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)(10%以上)：消化管出血、気道出血、脳出血等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。本剤投与中は観察を十分に行い、重篤な出血が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6)心筋虚血・心筋梗塞(0.1~1%未満)：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。

7)うっ血性心不全(0.1~1%未満)：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。

8)肝機能障害・黄疸(0.1~1%未満)：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、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤を減量、休薬又は投与中止し、適切な処置を行うこと。

9)膵炎(0.1~1%未満)：膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛等の膵炎を示唆する症状が認められた場合や膵酵素上昇が持続する場合には、本剤を休薬又は投与中止し、適切な処置を行うこと。

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

(2)その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

	10%以上	1~10%未満	0.1~1%未満
過敏症			過敏性反応(皮膚反応及び蕁麻疹を含む)
血液	リンパ球減少	白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血	INR上昇、プロトロンビン時間延長
皮膚	発疹、脱毛、掻痒、紅斑	皮膚乾燥、瘡瘍、皮膚落屑	湿疹
精神神経系		うつ、末梢感覚神経障害、耳鳴	

	10%以上	1~10%未満	0.1~1%未満
筋・骨格系		関節痛、筋痛	
呼吸器		嗔声	鼻漏
循環器	高血圧		
消化器	下痢、悪心、嘔吐、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇	便秘、口内炎(口内乾燥及び舌痛を含む)、消化不良、嚥下障害、食欲不振	胃食道逆流性疾患、胃炎
肝臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇	ビリルビン上昇、ALP上昇
その他	疲労、疼痛(口内疼痛、腹痛、骨痛、頭痛及びがん疼痛を含む)、低リン酸血症	無力症、発熱、インフルエンザ様症状、体重減少、勃起不全	毛包炎、感染、女性化乳房、甲状腺機能低下、低ナトリウム血症、脱水

5. 高齢者への投与

本剤の臨床試験成績から、高齢者に対する用量調節の必要性を示唆する所見はみられていない。しかし、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すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また妊娠可能な女性に対しては、投与中及び投与中止後少なくとも2週間は有効な避妊を行うよう指導すること。[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^{9,10)}。]

(2)授乳中の女性への投与は避けること。やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット、経口)で乳汁中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

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していない。[小児等に対する使用経験がない。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¹¹⁾。]

8. 過量投与

国外臨床試験において投与された最高用量は、800mg 1日2回である。この際に観察された副作用は主として下痢と皮膚障害であった。過量投与が疑われた場合には、投与を中止し、症状に応じ適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

10. その他の注意

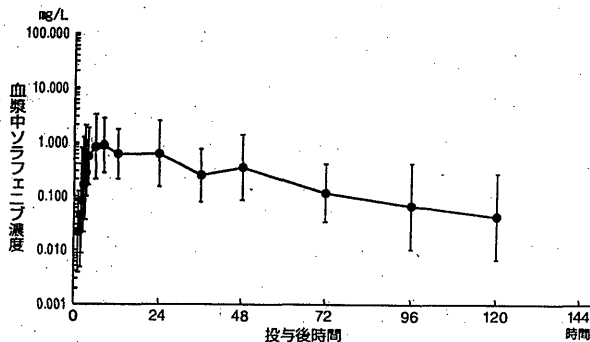
(1)本剤投与後にケラトア坎トーマ、皮膚扁平上皮癌が発生したとの報告がある。

(2)反復投与と毒性試験の病理組織学的検査で、ラット及びブイヌにおいて精細管変性及び精巣上体の精子減少等、ラットにおいて黄体の中心壊死、卵胞の成熟抑制等が認められており、生殖機能及び受胎能に障害を及ぼす可能性が示唆されている¹²⁻¹⁴⁾。

■薬物動態

1. 血中濃度¹⁵⁾

(1)日本人固形癌患者に本剤400mgを単回投与した際の血漿中濃度
日本人固形癌患者6例に本剤400mgを単回経口投与した際の血漿中濃度は、投与8時間後に最高血漿中濃度(C_{max})1.21mg/Lに達した。消失半減期($t_{1/2}$)は25.5時間であり、血漿中濃度時間曲線下面積(AUC)は35.4mg·h/Lであった。



日本人固形癌患者に本剤400mgを単回経口投与した際の血漿中濃度推移(n=6, 幾何平均値/幾何標準偏差, 片対数表示)

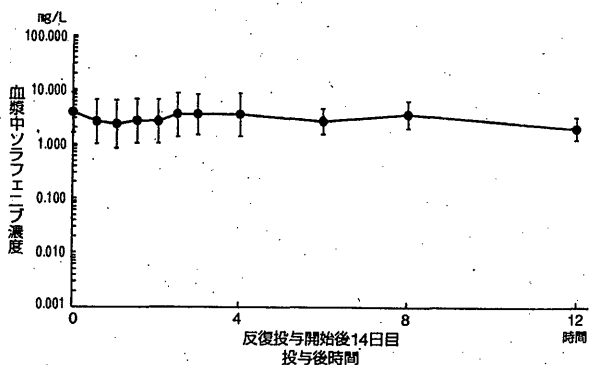
日本人固形癌患者に本剤400mgを単回投与した際の薬物動態学的パラメータ[n=6, 幾何平均値(幾何標準偏差)]

投与量	AUC _{0-∞} (mg·h/L)	C _{max} (mg/L)	t _{max} * (h)	t _{1/2} (h)	CL/f (L/h)
400mg	35.4 (3.50)	1.21 (3.57)	8 [3~24]	25.5 (1.47)	11.3 (3.50)

※: 中央値[範囲]
t_{max}: 最高血漿中濃度到達時間 CL/f: 全身クリアランス

(2)日本人固形癌患者に本剤400mgを1日2回反復投与した際の血漿中濃度

日本人固形癌患者6例に本剤400mgを1日2回反復投与した際、投与開始後10日後には定常状態に達した。定常状態における血漿中濃度推移は平坦であり、一定の濃度を維持していた。反復投与開始から14日後のC_{max}及びAUCは、それぞれ、4.9mg/L及び36.7mg·h/Lであった。



日本人固形癌患者に本剤400mgを1日2回反復投与した際の血漿中濃度推移(n=6, 幾何平均値/幾何標準偏差, 片対数表示)

日本人固形癌患者に本剤400mgを1日2回反復投与した際の薬物動態学的パラメータ[n=6, 幾何平均値(幾何標準偏差)]

投与量	AUC ₀₋₁₂ (mg·h/L)	C _{max} (mg/L)
400mg	36.7 (1.92)	4.9 (1.96)

2. 食事の影響(外国人における成績)¹⁶⁾

健康成人15例に、高脂肪食(約900~1000kcal, 脂肪含量50~60%)摂取直後、中脂肪食(約700kcal, 脂肪含量30%)摂取直後及び空腹時に本剤400mgを単回経口投与した場合、中脂肪食後に投与した際のAUCは、空腹時と比較し14%増加し、高脂肪食後に投与した際は29%低下した。

3. 腎機能障害を伴う被験者における薬物動態(外国人における成績)¹⁷⁾

軽度の腎機能障害(クレアチニンクリアランス(Ccr)50~80mL/min)、中等度の腎機能障害(Ccr30~<50mL/min)及び、重度の腎機能障害(Ccr<30mL/min)を有する被験者に、本剤400mgを経口投与した場合、腎機能低下による本剤の薬物動態への影響は見られなかった。なお、腎透析を受けている患者における検討は行っていない。

4. 肝機能障害を伴う固形癌患者における薬物動態¹⁸⁾

日本人固形癌患者において、軽度の肝機能障害(Child-Pugh分類A)患者6例及び中等度の肝機能障害(Child-Pugh分類B)患者6例に本剤400mgを1日2回経口投与した場合、本剤のAUCは、それぞれ、33.47mg·h/L及び29.45mg·h/Lであり、肝機能障害のない固形癌患者と比較し、それぞれ9%及び20%減少した。なお、重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)患者での検討は行っていない。

5. 代謝^{15, 19, 20)}

マスバランス試験の結果、8種の代謝物が同定され、うち5種が血漿中に検出された。日本人固形癌患者に本剤を1日2回反復投与した際、定常状態における未変化体AUCが占める割合は、総AUCに対して約74~90%であった。血漿中主代謝物(ピリジン基のN-酸化体)の定常状態におけるAUCは総AUCの約6~12%であった。

6. 排泄(外国人における成績)²⁰⁾

健康成人4例に¹⁴C標識ソラフェニブ100mgを溶液にて単回経口投与した場合、投与14日目までに糞中に77%、尿中に19%が回収され合計96%が排泄された。糞中には未変化体として50.7%が、カルボン酸体として19.1%が排泄された。尿中にはソラフェニブのグルクロン酸抱合体が14.8%、ピリジン基のN-酸化体のグルクロン酸抱合体が2.7%排泄された。

7. 薬物間相互作用(in vitro試験及び外国人における成績)

本剤はCYP3A4及びUGT1A9により代謝されるが、健康成人16例に、ケトコナゾール(400mg)を1日1回7日間反復投与中に、本剤50mgを単回経口投与した際のAUCに変化は認められなかった²¹⁾。

本剤はCYP2C19、2D6及び3A4をKi値17、22及び29μMで阻害したが^{22, 23)}、それぞれのプローブ基質であるミダゾラム、デキストロメトルフエン及びオメプラゾールを本剤400mg1日2回28日間反復投与時に併用しても、これら薬物の曝露量に変化は認められなかった²⁴⁾。

本剤はCYP2C9をKi値7~8μMで阻害したが^{22, 23)}、CYP2C9の基質であるワルファリンを併用投与した患者のPT-INRの最大変化率は、プラセボ群を超えるものではなかった⁶⁾。

本剤は、CYP2B6及びCYP2C8をKi値5~6μM及び1~2μMで阻害した^{22, 23, 25, 26)}。

8. 蛋白結合率

本剤は血漿蛋白と高い結合能を示し、ヒト血漿蛋白結合率は99.5%であった。主にアルブミンと結合し、その他にα-グロブリン、β-グロブリン及び低比重リポ蛋白(LDL)にも結合した^{27, 28)}。

■ 臨床成績

1. 国内データ

第Ⅱ相臨床試験²⁸⁾はサイトカイン製剤(インターフェロン α , インターフェロン γ , インターロイキン2)及び腎摘出の治療歴のある切除不能又は転移性腎細胞癌患者を対象とし, RECISTによる奏効率を有効性の主要評価項目として実施した。本試験における有効性評価対象例129例のうち, 組織型分類では淡明細胞癌が112例(86.8%)であり, Motzerリスク分類では低リスク患者が52例(40.3%), 中等度リスク患者が77例(59.7%)であった。腫瘍評価判定委員会により16例が奏効と判定された(奏効率: 12.4% [95%信頼区間: 7.3~19.4%])。

2. 外国データ

全身投与による治療1レジメン(インターフェロン α , インターロイキン2等)の治療歴がある切除不能又は転移性腎細胞癌患者を対象として, プラセボ対照, 無作為化, 二重盲検により, 全生存期間(OS)を主要評価項目, 無増悪生存期間(PFS), 奏効率等を副次的評価項目とする第Ⅲ相臨床試験²⁹⁾が実施された。有効性評価対象となったのは, 769例(ソラフェニブ群384例, プラセボ群385例)であり, 組織型分類では, ソラフェニブ群377例(98.2%), プラセボ群380例(98.7%)が淡明細胞癌であった。Motzerリスク分類では, ソラフェニブ群の200例(52.1%), プラセボ群の194例(50.4%)が低リスク患者であり, 他は中等度リスク患者であった。有効性評価対象例において, PFSの中央値はプラセボ群で84日, ソラフェニブ群で168日であった。PFSに関する解析はMotzerリスク分類及び国による層別Log-rank検定により行い, その結果, ソラフェニブのPFSに対する効果は有意であった($p < 0.000001$)。ハザード比(ソラフェニブ/プラセボ)は0.51(95%信頼区間: 0.43~0.60)であった。また, OSについて, イベント(死亡)数が220にて中間解析を行った結果, 層別Log-rank検定のp値は0.015であり, 中間解析の有意水準として設定された0.0005には至らなかったものの, ハザード比(ソラフェニブ/プラセボ)は0.71(95%信頼区間: 0.54~0.94)であり, ソラフェニブ群ではプラセボ群に比して39%の延長を示した。

■ 薬効薬理

1. 抗腫瘍効果^{30, 31)}

*In vivo*試験において, 本剤はマウス由来腎細胞癌細胞株RENCA移植モデルにおける腫瘍の増殖を抑制した。さらに, *k-ras*又は*b-raf*の変異を有するヒト由来腫瘍を移植したマウスモデルの他, EGFR等の増殖因子受容体を過剰発現している腫瘍の移植モデルにおいても, 腫瘍増殖を阻害した。

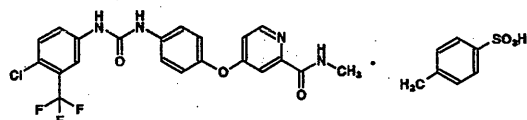
2. 作用機序³⁰⁾

*In vitro*試験において, 本剤は腫瘍進行に関与するC-Raf, 正常型及び変異型B-Rafキナーゼ活性, 並びにFLT-3, c-KITなどの受容体チロシンキナーゼ活性を阻害した。さらに, 本剤は腫瘍血管新生に関与する血管内皮増殖因子(VEGF)受容体, 血小板由来成長因子(PDGF)受容体などのチロシンキナーゼ活性を阻害した。

*In vivo*試験では, 本剤はヒト由来腫瘍細胞株を用いた担瘤マウスモデルにおいて, 腫瘍組織中の血管新生抑制作用を示した。これに加えて, ERKリン酸化を抑制する作用も報告されている。

■ 有効成分に関する理化学的知見

構造式:



一般名: ソラフェニブトシル酸塩 (Sorafenib Tosilate) JAN (Sorafenib) INN

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

分子式: C₂₄H₁₆ClF₃N₄O₃ · C₇H₈O₂S

分子量: 637.03

融点: 223~231°C

性状: 本品は白色~わずかに黄褐色を帯びた白色の粉末である。

本品はジメチルスルホキシド又は*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく, メタノール又はエタノール(99.5)に溶けにくく, 水にほとんど溶けない。

分配係数: 本品はオクタノール/水及びオクタノール/リン酸塩緩衝液にほとんど溶けないため, 分配係数を測定することはできなかった。

■ 取扱い上の注意

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

■ 承認条件

製造販売後, 一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は, 全症例を対象に使用成績調査を実施することにより, 本剤使用患者の背景情報を把握するとともに, 本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し, 本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

■ 包装

錠剤 PTP包装 56錠(28錠×2)

■ 主要文献

- 1) 平成19年10月16日 ネクサパール錠200mg 審査報告書
- 2) ネクサパール適正使用ガイド
- * 3) Mross, K. et al.: *Eur. J. Cancer*; 43, 55 (2007)
- * 4) Christensen, O. et al.: バイエル薬品社内資料(2007)
- 5) Lettieri, J. et al.: バイエル薬品社内資料(2006)
- 6) Anderson, S. et al.: バイエル薬品社内資料(2007)
- 7) Christensen, O. et al.: バイエル薬品社内資料(2005)
- 8) 中島圭子他: バイエル薬品社内資料(2007)
- 9) Klaus, A. M. et al.: バイエル薬品社内資料(2004)
- 10) Langewische, F. W. et al.: バイエル薬品社内資料(2004)
- 11) Ruf, J. et al.: バイエル薬品社内資料(2000)
- 12) Renhof, M. et al.: バイエル薬品社内資料(2000)
- 13) Wahle, B. S.: バイエル薬品社内資料(2003)
- 14) Wetzig, H. et al.: バイエル薬品社内資料(2004)
- 15) 中島圭子他: バイエル薬品社内資料(2006)
- 16) Smith, W. B.: バイエル薬品社内資料(2003)
- 17) Mazzu, A. et al.: バイエル薬品社内資料(2006)
- 18) Furuse, J. et al.: *Cancer Sci*, 99 (1), 159 (2008)
- 19) 中島圭子他: バイエル薬品社内資料(2006)
- 20) Christensen, O. et al.: バイエル薬品社内資料(2005)
- 21) Lathia, C. et al.: *Cancer Chemother. Pharmacol*, 57 (5), 685 (2006)
- 22) Stresser, D. M.: バイエル薬品社内資料(2000)
- 23) Radtke, M.: バイエル薬品社内資料(2004)
- 24) Lathia, C. et al.: バイエル薬品社内資料(2005)
- 25) Radtke, M.: バイエル薬品社内資料(2000)
- 26) Radtke, M.: バイエル薬品社内資料(2005)
- 27) Kohlsdorfer, C. et al.: バイエル薬品社内資料(2004)
- 28) Kohlsdorfer, C.: バイエル薬品社内資料(2004)

- 29) Escudier, B. et al. : *N. Engl. J. Med.*, 356, 125 (2007)
30) Wilhelm, S. et al. : *Cancer Research*, 64, 7099 (2004)
31) Chang, Y. S. et al. : *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 59 (5),
561 (2007)

■ 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

バイエル薬品株式会社・学術情報

*〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

■ バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

バイエル薬品株式会社・くすり相談 ☎ 0120-106-398

製造販売元 **バイエル薬品株式会社**
*大阪市北区梅田二丁目4番9号



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma