

審査報告書

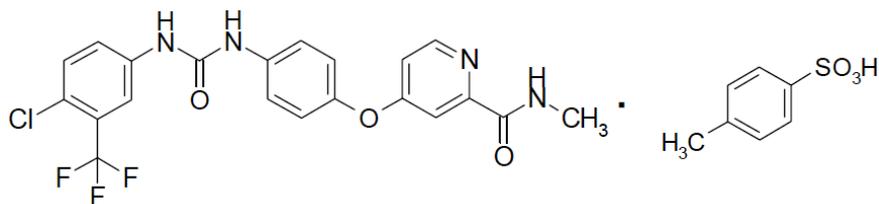
平成 21 年 4 月 17 日
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ネクサバール錠 200mg
- [一 般 名] ソラフェニブトシル酸塩
- [申 請 者] バイエル薬品株式会社
- [申請年月日] 平成 20 年 5 月 16 日
- [剤型・含量] 1 錠中にソラフェニブトシル酸塩 274mg (ソラフェニブとして 200mg) を含有する錠剤
- [申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品

[化学構造]



分子式 : C₂₁H₁₆ClF₃N₄O₃ · C₇H₈O₃S

分子量 : 637.03

化学名 : 4-{4-[3-(4-クロロ-3-トリフルオロメチルフェニル)ウレイド]フェノキシ}-N²-メチルピリジン-2-カルボキサミド 一(4-メチルベンゼンスルホン酸塩)

[特記事項] 優先審査 (平成20年1月11日薬食審査発第0111001号)

[審査担当部] 新薬審査第五部

審査結果

平成21年4月17日作成

[販売名] ネクサバール錠 200mg
[一般名] ソラフェニブトシル酸塩
[申請者] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 平成20年5月16日
[剤型・含量] 1錠中にソラフェニブトシル酸塩 274mg (ソラフェニブとして 200mg) を含有する錠剤

審査結果

提出された資料から、「切除不能な肝細胞癌」の効能・効果に対して、有効性及び安全性が認められると判断した。

医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品は以下の承認条件を付した上で、下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] (下線部追加)

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

[用法・用量] (変更なし)

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。

[承認条件]

国内での治験症例が極めて限られていることから、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。

審査報告 (1)

平成 21 年 3 月 13 日作成

I. 品目の概要

- [販売名] ネクサバール錠 200mg
[一般名] ソラフェニブトシル酸塩
[申請者] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 5 月 16 日
[剤型・含量] 1 錠中にソラフェニブトシル酸塩 274mg (ソラフェニブとして 200mg) を含有する錠剤
[申請時の効能・効果] (下線部追加)
根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、肝細胞癌
[申請時の用法・用量] (今回変更なし)
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。
[特記事項] 優先審査 (平成 20 年 1 月 11 日薬食審査発第 0111001 号、平成 20 年 7 月 11 日事務連絡) *
* 「II. 1.2 開発の経緯等」の項参照。

II. 提出された資料の概略及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構における審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

1.1 本薬の概要

ソラフェニブトシル酸塩 (以下、本薬) は、国内において、既に 2008 年 1 月 25 日に「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」を効能・効果として承認された抗悪性腫瘍剤である。本薬は、受容体型チロシンキナーゼ (RTK) の下流にある C-RAF セリン/スレオニンキナーゼを阻害することにより RAF/MEK/ERK 経路を介した細胞内シグナル伝達を阻害し、また血管新生に係わる血管内増殖因子受容体 (vascular endothelial growth factor receptor: VEGFR) -2、VEGFR-3、及び血小板増殖因子受容体 (platelet-derived growth factor receptor: PDGFR) - β の RTK のリン酸化阻害によって腫瘍増殖を抑制すると考えられている。

1.2 開発の経緯等

欧米においては、現 Bayer HealthCare 社と Onyx Pharmaceuticals 社により 20 年 月 から固形癌患者を対象とした第 I 相試験が開始され、20 年 月 から肝細胞癌患者を対象とした第 II 相試験が実施された。その後、腎細胞癌患者を対象とした海外第 III 相試験 (11213 試験) 終了後の 2005 年 3 月から、進行性肝細胞癌患者を対象としたプラセボ対照の第 III 相試験 (100554 試験) が実施された。100554 試験の結果に基づき、米国及び欧州 (中央認可方式) では 2007 年 6 月に本薬の承認申請がなされ、米国では 2007 年 11 月に「NEXAVAR is indicated for the treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma。」を効能・効果として、また欧州では 2007 年 10 月に「Nexavar is indicated for the treatment of hepatocellular carcinoma。」を効能・効果として、それぞれ承認された。なお、2009 年 1 月時点において、本薬は肝細胞癌に関する効能・効果で海外 68 の国・地域で承認されている。

国内においては、肝細胞癌患者を対象とした海外第 II 相試験が実施中の 2004 年 4 月より

進行性肝細胞癌患者を対象とした第 I 相試験が実施された。申請者は、「進行性腎細胞癌」を申請効能・効果として承認申請中の 2007 年 9 月 27 日に、当該国内臨床試験成績及び海外臨床試験成績を基に、新たに「肝細胞癌」を申請効能・効果として本薬の承認申請を行った。しかし、本薬が、2006 年 6 月 29 日に行われた初回承認申請に対して「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」を効能・効果として 2008 年 1 月 25 日に承認されたことに伴い、新たに 2007 年 9 月 27 日申請時と同一の臨床データパッケージで新効能医薬品としての承認事項一部変更承認申請（以下、一部変更承認申請）が 2008 年 5 月 16 日になされ、2007 年 9 月 27 日付承認申請は取下げられた。また、本薬の 2007 年 9 月 27 日付申請は優先審査の対象となる旨が通知されているが（平成 20 年 1 月 11 日薬食審査発第 0111001 号）、2008 年 5 月 16 日付の一部変更承認申請は前回申請時と臨床データパッケージが同一であることから、今回の一部変更承認申請に対しても、引き続き優先的に審査することとされている（平成 20 年 7 月 11 日事務連絡「医薬品の優先審査について」）。

なお、非臨床及び臨床試験ではソラフェニブトシル酸塩が用いられているが、以下の記載においては特に断りのない限り投与量はソラフェニブ相当量を記載する。また、初回承認申請時の資料を引用している部分について、「初回承認申請時資料」は <http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g080105/index.html>、「平成 19 年 10 月 16 日 審査報告書 ネクサバル錠 200mg」は http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g080105/630004000_22000AMX00014000_A100_1.pdf に掲載されている。

2. 品質に関する資料

今回の一部変更承認申請において、新たな資料は提出されていない。

3. 非臨床試験に関する資料

今回の一部変更承認申請において、効力を裏付ける試験として 1 報の試験報告書が評価資料として提出された。なお、非臨床試験として薬理試験以外に新たな資料は提出されていない。

<提出された資料の概略>

in vitro 及び *in vivo* において、本薬のヒト肝細胞癌に対する増殖抑制効果等が検討された。

1) *in vitro* (報告書 MRC-01324)

in vitro において、本薬のヒト肝癌細胞株 PLC/PRF/5 及び HepG2 の増殖に及ぼす影響が、生細胞に由来する ATP のルシフェリン・ルシフェラーゼ反応を指標として検討され、本薬は各細胞の増殖を抑制した (IC₅₀ 値：それぞれ 6.3 及び 4.5 μmol/L)。

また、*in vitro* において、同細胞株を用いて RAF/MEK/ERK シグナル伝達、細胞増殖 (指標：サイクリン D1)、及びアポトーシス (指標：抗アポトーシスタンパクである Mcl-1) に及ぼす本薬の影響が、ウエスタンブロット法により定性的に検討された。その結果、本薬により MEK 及び ERK のリン酸化阻害、サイクリン D1 の減少、並びに Mcl-1 の減少が認められた (機構注：具体的な数値は示されていない)。

以上より、申請者は、本薬による RAF/MEK/ERK シグナル伝達経路の阻害がヒト肝癌細胞株の増殖阻害に寄与すること、また、本薬がアポトーシスを誘導する機序は不明であるものの、当該薬理作用もヒト肝癌細胞株の増殖抑制に寄与すること、が示唆されたと説明している。

2) *in vivo* (報告書 MRC-01324)

PLC/PRF/5 細胞株を皮下移植したマウスに、平均腫瘍重量が 140~160mg に達した時点より、本薬 10 若しくは 30mg/kg を 1 日 1 回 16 日間、又は 30 若しくは 100mg/kg を 1 日 1 回 21 日間経口投与

し、本薬の腫瘍増殖抑制作用（腫瘍増殖抑制率: TGI、下式より算出）が検討された。

$$\text{TGI (\%)} = \{1 - (\text{最終投与日の本薬群平均腫瘍重量}) \div (\text{最終投与日のコントロール群平均腫瘍重量})\} \times 100$$

平均腫瘍重量及び腫瘍増殖抑制率は以下のとおりである。

投与群	試験1 (16日間投与)		試験2 (21日間投与)	
	腫瘍重量 ¹⁾ (mg)	TGI ²⁾ (%)	腫瘍重量 ¹⁾ (mg)	TGI ²⁾ (%)
未投与	627.2±200.7	-2	432.7±131.7	0
溶媒	616.5±89.7	0	461.8±114.9	-7
10mg/kg	316.8±65.4	49	—	—
30mg/kg	137.9±25.3	78	106.0±18.8	75
100mg/kg	—	—	76.3±26.6	82

1) 各群10匹の平均値±標準偏差

2) 未投与群又は溶媒群のうち低値を示した一方の群をTGI算出のコントロールとした。試験1では溶媒群、試験2では未投与群がそれぞれコントロールとされた。

また、PLC/PRF/5細胞株を皮下移植したマウスに、平均腫瘍重量が200～300mgに達した時点より、本薬30又は100mg/kgを1日1回5日間経口投与し、本薬の血管新生（指標：CD34）、細胞内RAF/MEK/ERKシグナル伝達及びアポトーシス誘導（TUNEL染色）に対する影響が、免疫組織化学染色法により定性的に検討された。その結果、CD34陽性の血管内皮細胞減少、リン酸化されたERK量の低下、TUNEL陽性細胞の増加が認められた（機構注：具体的な数値は示されていない）。

以上より、申請者は、本薬は腫瘍増殖を抑制し、当該作用には腫瘍血管新生抑制作用、RAF/MEK/ERKシグナル伝達阻害及びアポトーシス誘導作用が関与することが示唆された、と説明している。

<機構における審査の概要>

機構は、提出された資料及び以下の検討の結果、本薬の肝細胞癌に対する有効性は期待できると判断した。なお、腎細胞癌に対する初回承認時点で不明であった本薬に対する耐性獲得機序について、申請者自身による更なる検討は行われておらず、現時点で新たな知見は得られていない。

1) 作用機序について

申請者は、本薬の肝細胞癌における作用機序について、以下のように説明している。

本薬の肝細胞癌に対する腫瘍増殖抑制作用には、以下の3つの作用機序が考えられる。

- ① 肝癌細胞のRAFキナーゼ阻害により、RAF/MEK/ERKシグナル伝達経路を阻害し、肝癌細胞の増殖を阻害する。
- ② 肝癌細胞のMcl-1発現を低下させることにより、肝癌細胞にアポトーシスを誘導する。
- ③ 血管内皮細胞のVEGFRチロシンキナーゼ阻害により、腫瘍血管新生を抑制する。

また、VEGFRは血管内皮細胞のみならず肝細胞癌にも発現していることが示唆されている（Int J Clin Oncol 2006; 11: 82-9、J Hepatol 2004; 41: 274-83）。本薬の肝細胞癌におけるVEGFRへの影響に関する検討は行っていないが、本薬の腫瘍増殖抑制にはVEGFRのチロシンキナーゼ阻害を介した血管新生抑制に加えて、肝細胞癌に発現するVEGFRからの増殖シグナルを遮断し、肝細胞癌増殖を直接抑制する可能性もあると考える。

なお、腎細胞癌における本薬の主要な作用機序は、腫瘍細胞へのアポトーシスの誘導及び腫瘍血管新生の抑制であると考えており、シグナル伝達経路の阻害の寄与の点で、肝細胞癌とでは増殖抑制の発現機序は一部異なっていると考える。

機構は、本薬の作用機序について、以下のように考える。

提出された資料より、本薬が複数の機序を介して肝細胞癌の増殖を抑制する可能性が検討されているが、①肝細胞癌における主要な細胞増殖抑制機序（量的・質的）の検討はなされていないこと、②肝細胞癌とVEGFRの関係への本薬の影響は検討されていないこと、③肝細胞癌と腎細胞癌に対する細胞増殖抑制の発現機序の差異の可能性が説明されているが、両癌腫における作用機序の差異について、比較・考察する上では情報が乏しいこと等から、本薬の肝細胞癌に対する主要な作用発現機序や癌腫ごとの作用機序の差異等も含め、詳細は検討途上にあり、更なる検討が望ましいと考える。

2) 臨床投与時の有効性について

機構は、非臨床試験成績より、本薬の臨床予定用量を肝細胞癌患者に投与した際に有効性が得られると考えられる理由を説明するよう求め、申請者は以下の旨を説明した。

腫瘍移植マウスに本薬の有効用量を経口投与したときの血漿中濃度と、癌患者に予定臨床投与量を投与したときの血漿中濃度を比較した（下表）。

		血漿中本薬濃度*** AUC ₀₋₂₄ (mg・h/L)
腫瘍移植マウス* 30mg/kg/日 4日間		353
10mg/kg/日 4日間		117**
癌患者	400mg1日2回 (定常状態時)	73.38~127.8

*：肝癌細胞株を移植したマウスにおいて、本薬は10mg/kg/日で腫瘍の増殖を約50%抑制し、30mg/kg/日でほぼ完全に抑制したことから、本薬の有効用量は10~30mg/kg/日と判断した。

**：線形性があると仮定し、30mg/kg/日の結果から推定

***：初回承認申請時資料参照

予定臨床投与量における血漿中濃度は、腫瘍移植マウスにおける血漿中濃度よりやや低値ではあるものの、大きな乖離は認められなかった。加えて、腫瘍移植マウスでは、臨床に比べ極めて短期間で明確な腫瘍増殖抑制効果を検出する必要があることから、臨床使用時に比してより高用量を必要とする可能性がある。したがって、腫瘍移植マウスにおいて認められた本薬の腫瘍増殖抑制効果は、予定臨床投与量（400mg1日2回）をヒトに投与した際にも発揮され得るものと考えられる。

機構は、回答を了承した。

4. 臨床試験成績に関する資料

4.1 生物薬剤学に関する資料

今回の一部変更承認申請において、新たな資料は提出されていない。

4.2 臨床薬理に関する資料

<提出された資料の概略>

健康成人及び癌患者における本薬の薬物動態（PK）は、単独投与時、及び他の抗悪性腫瘍剤又はCYP3A4誘導剤との併用投与時について検討された。また、本薬のPKに及ぼす腎機能の影響等が検討された。

1) 健康成人

日本人、中国人及び白人の健康成人を対象に本薬 400mg を単回経口投与した時の PK は海外第 I 相試験（12162 試験）において検討されている。当該試験成績については、進行性腎細胞癌を申請効能・効果とした初回承認申請時の審査過程で機構からの照会に対する回答として提出され、評価されている（「平成 19 年 10 月 16 日審査報告書 ネクサバル錠 200mg」参照）。

2) 肝細胞癌患者

Child-Pugh 分類 A 及び B の進行性肝細胞癌患者における本薬単独投与時の PK は、それぞれ国内第 I 相試験 (10875 試験) 及び海外第 II 相試験 (10874 試験) において検討されており、当該試験成績については、初回承認申請時に評価資料として提出され、評価されている (「初回承認申請時資料」、「平成 19 年 10 月 16 日 審査報告書 ネクサバル錠 200mg」参照)。

今回の申請では、国内第 I 相試験 (10875 試験) の PK データより、日本人患者での本薬の PK に及ぼす肝機能の影響について以下の考察がなされている。

申請者は、定常状態でのトラフ濃度について、肝細胞癌患者と腎細胞癌患者又は固形癌患者 (400mg BID : 非小細胞肺癌 3 例、腎癌 2 例、大腸癌 1 例) とをそれぞれ比較した。その結果、定常状態でのトラフ濃度には、いずれの患者集団においても同程度の大きな個体間変動がみられ、Child-Pugh 分類 A 及び B の肝細胞癌患者では固形癌患者より各々約 28% 高値及び約 4% 低値を示した (下表)。一方、腎細胞癌患者、Child-Pugh 分類 A 及び B の肝細胞癌患者における個別値は固形癌患者での個別値と類似した分布であった。

日本人肝細胞癌患者、腎細胞癌患者及び固形癌患者における定常状態での本薬のトラフ濃度

	n	幾何平均値	幾何標準偏差	中央値	範囲 (最小値、最大値)
10875試験 (Child-Pugh分類A)	6	4.90	1.87	6.12	1.63, 9.49
10875試験 (Child-Pugh分類B)	6	3.69	2.00	4.65	1.40, 7.08
11515試験 (腎細胞癌) *	63	3.03	1.72	3.11	0.87, 9.74
11497試験 (固形癌) **	6	3.83	2.35	3.46	1.22, 14.77

単位 : mg/L、* : 反復投与後 6 週目の朝投与前、** : 反復投与後 14 日目の朝投与前

本薬の消失過程には、CYP3A4 のみならず第 II 相抱合反応も重要な役割を果たしていること、及び固形癌患者を対象とした国内外の第 I 相試験成績の統合解析から、肝機能と曝露量との間に明らかな相関関係は認められなかったことから、軽度～中等度の肝機能障害が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

以上より、肝細胞癌患者、腎細胞癌患者及び他の固形癌患者において本薬の PK は異ならないと考えられる。

3) 腎機能障害を有する外国人被験者を対象とした試験 (試験番号 11804、実施期間: 2005 年 6 月～12 月)

腎機能正常者、軽度、中等度又は重度腎機能障害者 (Cockcroft-Gault 式で算出したクレアチニンクリアランス (CL_{cr}) : それぞれ 80mL/min 超、50～80mL/min、30～50mL/min 又は 30mL/min 未満、各 8 例) を対象に、本薬 400mg を単回経口投与した時の PK が検討された。その結果、AUC 及び C_{max} は、腎機能正常者に比べて軽度腎機能障害者では高かったが、より重度の腎機能障害者では上昇が認められていないこと (下表)、及び本薬の AUC と CL_{cr} の散布図において CL_{cr} の低下に伴い本薬の AUC が上昇する傾向は認められなかったことから、軽度腎機能障害者で認められた AUC 及び C_{max} の上昇は腎機能障害の影響による可能性は低い、と申請者は考察している。

本薬の PK パラメータ

PKパラメータ	腎機能正常	軽度腎機能障害	中等度腎機能障害	重度腎機能障害
AUC _{0-∞} (mg·h/L)	62.1	186.0	83.6	73.8
C_{max} (mg/L)	2.3	5.7	2.7	1.9
t_{max} (h) *	4.0	4.0	4.0	4.0
$t_{1/2}$ (h)	22.7	26.6	26.1	25.3

幾何平均値、n=8、* : 中央値、

なお、AUC 及び C_{max} の上昇は腎機能障害患者で一貫して認められなかった理由として、理想体重を用いて算出した CL_{cr} に基づく腎機能障害の分類が適切ではなかった可能性が考

えられたことから、実体重を用いて算出した CL_{cr} に基づいて被験者を再分類した解析を行った結果、当該解析では、軽度の腎機能障害者での AUC 及び C_{max} は前回の解析と比べて小さくなり、中等度と重度の腎機能障害者での AUC 及び C_{max} は前回の解析と同様に腎機能正常者に比べて高値を示さなかった。したがって、軽度腎機能障害者における血漿中本薬濃度の上昇は CL_{cr} の計算方法が一因として考えられる、と申請者は説明している。

以上より、軽度、中等度及び重度（透析を必要とする患者は除く）の腎機能障害患者に対して、本薬の用量調整は必要ないと申請者は説明している。

4) 他の抗悪性腫瘍剤との併用

申請者は、今回の申請効能・効果である肝細胞癌以外の癌腫における臨床開発も実施中であり、本薬と他の抗悪性腫瘍剤を併用投与した際の PK が検討されている。

(1) 海外第 I 相試験（試験番号 10164、実施期間: 20■■年■■月～20■■年■■月）

進行性・難治性固形癌患者 27 例（このうち PK 評価対象は 26 例）を対象に、ドセタキセルの PK に及ぼす本薬の影響が検討された。用法・用量は、1 サイクルを 21 日間とし、サイクル 1 及び 2 の 1 日目にドセタキセル 75 又は 100mg/m² を単独静脈内投与し、サイクル 1 の 2 日目から本薬 200 又は 400mg を 1 日 2 回 18 日間経口投与することとされた。サイクル 1（ドセタキセル単独投与）及びサイクル 2（本薬投与後）のドセタキセルの PK パラメータは下表のとおりであり、本薬との併用によりドセタキセルの AUC₀₋₂₄ は増加し、 C_{max} もやや上昇する可能性が示唆された、と申請者は説明している。

ドセタキセルの PK パラメータ

コホート	用量	PKパラメータ	単独投与時	本薬投与後
1 (n=3)	ドセタキセル75mg/m ² 本薬200mg BID	AUC ₀₋₂₄ (mg·h/L)	2.0 (69)	2.1 (44)
		C_{max} (mg/L)	1.3 (23)	1.7 (34)
		t _{1/2} (h)	21.0 (22)	12.3 (83)
2 (n=5)	ドセタキセル100mg/m ² 本薬200mg BID	AUC ₀₋₂₄ (mg·h/L)	2.1 (26)	3.2 (32)
		C_{max} (mg/L)	2.3 (24)	2.7 (33)
		t _{1/2} (h)	4.9 (44)	7.4 (59)
3 (n=2)	ドセタキセル100mg/m ² 本薬400mg BID	AUC ₀₋₂₄ (mg·h/L)	2.1 (32)	2.8 (10)
		C_{max} (mg/L)	1.8 (6)	2.2 (30)
		t _{1/2} (h)	5.8 (110)	10.6 (112)
4 (n=5)	ドセタキセル75mg/m ² 本薬400mg BID	AUC ₀₋₂₄ (mg·h/L)	3.0 (24)	5.4 (34)
		C_{max} (mg/L)	2.7 (23)	3.4 (14)
		t _{1/2} (h)	11.7 (326)	15.7 (150)

幾何平均値 (CV%)

(2) 海外第 I 相試験（試験番号 10977、実施期間: 20■■年■■月～20■■年■■月）

固形癌患者 48 例（このうち PK 評価対象は 24 例）を対象に、本薬とフルオロウラシル/レボホリナートカルシウム (5-FU/l-LV) を併用した際の本薬及び 5-FU の PK が検討された。用法・用量は、1 サイクルを 14 日間とし、サイクル 1 及び 2 の 1 日目に l-LV 400mg/m² を静脈内投与し、その後、5-FU 400mg/m² を急速静注後に 5-FU 2,400mg/m² を 46 時間持続静注し、サイクル 1 の 4 日目から本薬 100、200 又は 400mg を 1 日 2 回経口投与することとされた。

サイクル 1 の 14 日目（本薬のみ投与）及びサイクル 2 の 2 日目（本薬と 5-FU/l-LV 併用投与）の本薬の PK パラメータは下表のとおりであり、コホート 6 において、本薬の AUC_{0-12,ss} 及び $C_{max,ss}$ はそれぞれ 42% 及び 44% 低下したが、他のコホートでは、5-FU/l-LV 併用に伴う大きな変化は認められなかった。

本薬の PK パラメータ

コホート*	本薬用量	PKパラメータ	5-FU/l-LV非併用時	5-FU/l-LV併用時
1 (n=5)	100mg BID (50mg製剤)	AUC _{0-12,ss} (mg·h/L)	18.1 (57)	14.4 (21)
		C _{max,ss} (mg/L)	2.2 (73)	1.9 (31)
		t _{max,ss} (h) **	2.0 (0, 10)	0 (0, 8)
2 (n=4)	200mg BID (50mg製剤)	AUC _{0-12,ss} (mg·h/L)	33.6 (39)	34.5 (57)
		C _{max,ss} (mg/L)	4.4 (49)	4.7 (70)
		t _{max,ss} (h) **	2.0 (0, 12)	1.5 (1, 8)
3 (n=5)	400mg BID (50mg製剤)	AUC _{0-12,ss} (mg·h/L)	39.9 (69)	37.2 (70)
		C _{max,ss} (mg/L)	5.2 (52)	5.3 (54)
		t _{max,ss} (h) **	4.0 (0, 10)	2.0 (0, 10)
6 (n=3)	400mg BID (200mg製剤)	AUC _{0-12,ss} (mg·h/L)	45.9 (47)	26.8 (32)
		C _{max,ss} (mg/L)	6.0 (64)	3.4 (34)
		t _{max,ss} (h) **	2.0 (2, 10)	12.0 (0, 12)

幾何平均値 (CV%)、* : 5-FU/l-LV を持続静注しなかったコホートは省略、** : 中央値 (範囲)

一方、サイクル1の1日目(5-FU/l-LVのみ投与)及びサイクル2の1日目(本薬と5-FU/l-LV併用投与)の5-FUのPKパラメータは下表のとおりであり、コホート1及び2では本薬併用により、5-FUのAUCはそれぞれ約47%及び23%上昇し、C_{max}はそれぞれ約66%及び28%上昇したものの、コホート3では5-FUのPKへの影響は認められなかった。

5-FUのPKパラメータ

コホート*	本薬用量	PKパラメータ	本薬非併用時	本薬併用時
1 (n=5)	100mg BID (50mg製剤)	AUC _{0-t} (mg·h/L)	163 (43)	240 (40)
		C _{max} (mg/L)	24.9 (53)	41.3 (42)
		t _{1/2} (h)	0.20 (46) **	0.26 (80)
2 (n=4)	200mg BID (50mg製剤)	AUC _{0-t} (mg·h/L)	165 (20)	203 (9)
		C _{max} (mg/L)	26.4 (19)	33.8 (7)
		t _{1/2} (h)	0.18 (28) ***	0.23 (0.5) ***
3 (n=5)	400mg BID (50mg製剤)	AUC _{0-t} (mg·h/L)	175 (16)	157 (26)
		C _{max} (mg/L)	28.6 (22)	23.5 (30)
		t _{1/2} (h)	0.11 (67)	0.16 (48)
6 (n=3)	400mg BID (200mg製剤)	AUC _{0-t} (mg·h/L)	188 (19)	227 (27)
		C _{max} (mg/L)	28.8 (13)	35.7 (11)
		t _{1/2} (h)	0.23 (71)	0.26 (17)

幾何平均値 (CV%)、* : 5-FU/l-LV を持続静注しなかったコホートは省略、** : n=3、*** : n=2

以上より、5-FUのPKには本薬の用量に応じた影響が認められなかったこと、5-FUのPKパラメータには大きな変動があったことを考慮すると、本薬は5-FUのPKに対して臨床的に重要な影響を及ぼす可能性は低い、と申請者は説明している。

(3) 海外第I相試験 (試験番号 11548、実施期間: 20 年 月 ~ 2005 年 7 月)

切除不能若しくは転移性の腎細胞癌又は悪性黒色腫患者 15 例 (このうち PK 評価対象は 11 例) を対象に、本薬の PK に及ぼすインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え) (IFNα-2a) の影響が検討された。用法・用量は、1 サイクルを 28 日間とし、サイクル1の 14 日前から IFNα-2a 600 万又は 900 万 IU を各週の 1, 3 及び 5 日目に皮下投与し、サイクル1の1日目から本薬 200 又は 400mg を 1 日 2 回経口投与することとされた。本薬の C_{max} 及び AUC は用量に比例して上昇したこと、並びに本薬 400mg 投与時の C_{max} 及び AUC は IFNα-2a の 2 用量間で類似した値を示したことから、本薬の PK は IFNα-2a の影響を受けない、と申請者は説明している。

(4) 海外第 I 相試験 (試験番号 11879、実施期間: 20 年 月 ~ 20 年 月)

進行性、転移性黒色腫又は他の固形癌患者 23 例 (このうち PK 評価対象は 15 例) を対象に、ダカルバジン (DTIC) の PK に及ぼす本薬の影響が検討された。用法・用量は、1 サイクルを 21 日間とし、サイクル 1 の 1 日目に DTIC 1,000mg/m² を静脈内投与し、サイクル 1 の 2 日目から本薬 400mg を 1 日 2 回経口投与することとされた。サイクル 1 (DTIC のみ投与) 及びサイクル 2 (本薬/DTIC 併用投与) における DTIC 及び主代謝物 AIC の PK パラメータは下表のとおりであった。

DTIC 及び代謝物 AIC の PK パラメータ

PKパラメータ	DTIC		AIC	
	DTIC単独投与時	本薬併用時	DTIC単独投与時	本薬併用時
AUC _{0-∞} (mg・h/L)	65.0 (31)	50.0 (36)	20.6 (35)	28.9 (26)
C _{max} (mg/L)	28.9 (26)	24.4 (26)	5.0 (39)	7.2 (26)
t _{1/2} (h)	1.9 (29)	1.7 (22)	2.3 (27)	2.2 (26)
t _{max} (h) *	1.0 (0.5, 1.1)	1.0 (0.5, 1.2)	1.2 (0.5, 1.6)	1.1 (1.0, 2.0)

幾何平均値 (CV%)、n=15、* : 中央値 (範囲)

本薬の併用により、DTICの血漿中濃度が僅かに低下し、不活性代謝物であるAICのAUC_{0-∞}及びC_{max}の上昇がみられたが、DTIC及びAICのt_{1/2}は変化していないことから、臨床的に重要な薬物動態学的相互作用として注意喚起する必要性は低い、と申請者は説明している。

5) 薬物相互作用試験

(1) 本薬とリファンピシンの薬物相互作用試験 (試験番号11883、実施期間: 20 年 月 ~ 年 月)

健康成人 20 例 (このうち PK 評価対象は 19 例) を対象に、本薬の PK に及ぼす CYP3A4 誘導剤 (リファンピシン) の影響が検討された。本薬を単独又はリファンピシンと併用投与 (リファンピシン : 600mg を 6~13 日目に 1 日 1 回経口投与、本薬 : 400mg を 1 及び 11 日目に単回経口投与) した時の本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。また、本薬の代謝物 M-2 の AUC 及び C_{max} も単独投与時と比べてリファンピシン併用投与時で高く、未変化体と比べて個体間変動が大きかった。

本薬の PK パラメータ

PKパラメータ	単独	リファンピシン併用	併用/単独 (90%信頼区間)
C _{max} (mg/L)	1.79 (59)	1.44 (59)	0.80 (0.68, 0.96)
AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	59.7 (52)	37.5 (41)	0.63 (0.54, 0.73)
t _{1/2} (h) *	24.7 (21)	19.7 (35)	0.80 (0.71, 0.90)

幾何平均値 (CV%)、n=19、* : n=18

本薬のグルクロン酸抱合体 (M-7) の投与後 70 時間までの尿中排泄量は、単独投与時に比べてリファンピシン併用投与時に減少したが、M-2 のグルクロン酸抱合体 (M-8) の排泄量に変化はなかったことから、M-7 の減少はグルクロン酸転移酵素活性の違いに起因するものではなく、本薬及び代謝物の血漿中濃度の低下を反映した変化である、と申請者は考察している。

以上より、CYP3A4 誘導剤との併用により血漿中本薬濃度が低下する可能性が示唆された、と申請者は説明している。

<機構における審査の概要>

機構は、提出された資料から Child-Pugh 分類 A 及び B の日本人進行性肝細胞癌患者における本薬の PK は、腎細胞癌等の他癌腫の患者における PK と明らかな差異はないと判断した。

1) 本薬がドセタキセルの PK に影響を及ぼす機序

機構は、本薬の併用によりドセタキセルの C_{max} 及び AUC に上昇傾向が認められた機序について、申請者の見解を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

ドセタキセルは主として CYP3A4 により代謝されるため、CYP3A4 阻害剤又は誘導剤の併用がドセタキセルのバイオアベイラビリティ (BA) を変動させる可能性が報告されている (Cancer Res 1996;56:58-65、Cancer Chemother Pharmacol 1998; 42(suppl): S50-S53、Clin Cancer Res 2006; 11: 6972-79)。また、CYP3A4 基質であり P-糖タンパク (P-gp) 阻害剤でもあるシクロスポリンとの併用投与によりドセタキセルの BA が上昇したとの報告もある (J Clin Oncol 2001; 19: 1160-66)。一方、本薬は、*in vitro* 試験において、CYP3A4 及び P-gp に対する阻害作用を有している (初回申請時資料参照)。したがって、10164 試験において、本薬の前投与によりドセタキセルの AUC_{0-24} 及び C_{max} が上昇した機序として、本薬の CYP3A4 又は P-gp 阻害作用によってドセタキセルの BA が上昇したことが挙げられる。

機構は、申請者の回答を了承した。

2) 本薬併用時の 5-FU の PK

機構は、米国の添付文書において本薬が 5-FU の AUC に影響を及ぼす旨が注意喚起されることとなった経緯、及び本邦の添付文書において同様の注意喚起を行う必要性について見解を求め、申請者は以下のように回答した。

10977 試験成績を踏まえ、添付文書に下記の記載を追加するよう米国食品医薬品局 (FDA) より提案された。

5. WARNING AND PRECAUTIONS

5.11 Interaction with Fluorouracil

Sorafenib can cause changes in plasma concentrations of fluorouracil with some regimens. Caution is recommended when NEXAVAR is co-administered with fluorouracil [see DRUG INTERACTIONS (7.4)].

7. DRUG INTERACTIONS

7.4 Fluorouracil and Leucovorin

Both increase (21%-47%) and decrease (10%) in the AUC of fluorouracil were observed with concomitant treatment with NEXAVAR. Caution is recommended when NEXAVAR is co-administered with fluorouracil/leucovorin./ [see WARNING AND PRECAUTIONS (5.11)].

この提案に対し、Bayer HealthCare 社は、「5. WARNING AND PRECAUTIONS の記載は、本薬を処方する医師に対し、当該相互作用に関する明確な推奨対応法を示しているものではないことから、この項の記載を削除すること」を FDA に提案した結果、FDA に了承され、米国の添付文書には、7. DRUG INTERACTIONS の記載のみを残すこととし、本薬を 5-FU と併用する時の注意として、「本薬との併用投与において、5-FU の AUC が上昇 (21%~47%) 又は低下 (10%) した」という結果のみ記載された。

しかしながら、本薬は 5-FU の PK に対して臨床的に重要な影響を及ぼす可能性は低いと考えることから (「4) (2) 海外第 I 相試験 (試験番号 10977)」の項参照)、本邦の添付文書では、本薬が 5-FU の AUC に影響を及ぼす旨の注意喚起は必要ないと考えている。

機構は、回答を了承した。

4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第 I 相試験 1 試験 (10875 試験) 並びに海外第 II 相試験及び第 III 相試験各 1 試験 (10874 試験及び 100554 試験) の成績が提出された。また、PK に関する評価資料として、海外第 I 相試験 6 試験、参考資料として海外第 I 相試験 1 試験の成績が提出された。

臨床試験一覧

地域	試験名	相	対象	登録例数(例)	用法・用量	主な評価項目	区分
国内	10875	I	肝細胞癌	27	1回 200 又は 400mg、単回及び 1日 2回	安全性 PK	評価
海外	10874	II	肝細胞癌	137	1回 400mg、1日 2回	有効性 安全性 PK	
	100554	III	肝細胞癌	602	1回 400mg、1日 2回	有効性 安全性	
海外	10164	I	固形癌	27	・本薬 1回 200 又は 400mg、1日 2回 ・ドセタキセル 75 又は 100mg/m ² 、21 日ごとに 1回	PK 安全性	評価
	10977	I	固形癌	48	・本薬 1回 100、200 又は 400mg、1日 2回 ・5FU/l-LV： ➢ 点滴静注レジメン；1日目に l-LV 400mg/m ² を 2 時間静注後、5-FU 400mg/m ² を急速静注し、2,400mg/m ² を 46 時間静注を 2 週間に 1回 ➢ 急速静注 A レジメン；1 から 5 日目までに 5-FU 425mg/m ² 及び l-LV 20mg/m ² の急速静注を 4 週間に 1回 ➢ 急速静注 B レジメン；1 日目に l-LV 500mg/m ² を 2 時間静注後 1 時間で 5-FU 500mg/m ² の急速静注を 1 週間に 1回、6 週間	PK 安全性	
	11548	I	腎細胞癌 悪性黒色腫	15	・本薬 1回 200 又は 400mg、1日 2回 ・IFN α -2a 600 万又は 900 万 IU、週 3回	PK 安全性	
	11879	I	悪性黒色腫 固形癌	23	・本薬 1回 400 又は 600mg、1日 2回 ・ダカルバジン 1,000mg/m ² 、21 日ごとに 1回	PK	
	11804	I	腎機能正常者 及び障害者	32	400mg 単回	PK 安全性	
	11883	I	健康成人	20	・本薬 1回 400mg ・リファンピシン 1回 600mg、8 日間	PK	
	12162	I	健康成人	118	400mg 単回	PK	

各試験の概要は以下のとおりであった。なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「4.4 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また PK に関する試験成績は「4.2 臨床薬理に関する資料」の項に記載した。

1) 国内第 I 相試験 (試験番号 10875、公表論文: Cancer Science 2008; 99: 159-65、実施期間: 2004 年 4 月～20 年 月、評価資料)

Child-Pugh 分類 A 及び B の進行性肝細胞癌患者 (目標症例数 24 例) を対象として、本薬を単回又は反復経口投与した際の PK、安全性及び忍容性を検討することを目的とした非盲検非対照用量漸増試験が、国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 200 又は 400mg をそれぞれ単回経口投与し、7 日間休薬した後、同用量を 1日 2回 28 日間 (1 サイクル) 経口投与することとされた。1 サイクル終了時点で、治験責任 (分担) 医師により継続投与が適切と判断された場合には、2 サイクル以降も投与の継続は可能とされた。

本試験に登録された 27 例 (200mg 群 13 例、400mg 群 14 例) 全例に本薬が投与され、PK 及び安全性の解析対象集団とされた。また、1 サイクル中に本薬の投与が中止された 2 例 (各投与群 1 例) を除く 25 例が有効性の解析対象集団とされた。

安全性について、試験中の死亡は 4 例認められ (各投与群 2 例)、いずれも本薬との因果

関係は否定された。200mg 群の2例の死因は、肺転移の悪化による呼吸困難、疾患進行各1例であった。400mg 群の2例のうち1例は Grade 4 の脳梗塞（本薬との因果関係なし）を発症し、本薬の投与中止後に肺転移の悪化による呼吸不全により死亡した。400mg 群のもう1例は左大腿骨亀裂骨折後に発現した Grade 4 の呼吸困難（本薬との因果関係なし）の発症により本薬投与中止後37日目に心不全を発症し、その1週間後に死亡した。安全性の検討結果より、日本人肝細胞癌患者において、本薬1回200mg1日2回及び1回400mg1日2回の忍容性は認められると結論された。

有効性について（機構注：本試験では有効性の評価は副次的評価項目にも設定されておらず、追加解析結果として示されている。）、最良総合効果（RECIST）は、200mg 群において部分奏効（Partial Response: PR）1/12例、安定（Stable Disease: SD）10/12例及び病勢進行（Progression Disease: PD）1/12例、400mg 群でSD 11/13例、PD 2/13例（1例は臨床的評価によるPD）であった。

2) 海外第Ⅱ相試験（試験番号10874、公表論文: J Clin Oncol 2006; 24: 4293-300、実施期間: 2002年8月～2005年11月、評価資料）

Child-Pugh分類A又はBの肝機能を有する、全身化学療法歴のない切除不能な進行性肝細胞癌患者（目標症例数135例）を対象として、本薬の有効性、安全性及びPKを検討することを目的とした非対照非盲検試験が海外23施設で実施された。

用法・用量は、本薬400mgを1日2回経口投与し、PD、死亡、有害事象による投与中止又は治験責任医師により投与を中止すべきと判断されるまで投与を継続することとされた。

本試験に登録された147例のうち、本薬が投与された137例（ITT集団）が有効性及び安全性の解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である奏効割合（WHOの治療効果判定規準（一部改訂）に基づく腫瘍縮小効果のうちCR及びPRと判定された症例の割合）（機構注：治験担当医師及び施設外の腫瘍評価判定委員会による評価が実施されている。）は、腫瘍評価判定委員会評価では、2.19%（95%信頼区間（95%CI） [0.45, 6.27%] ）、治験担当医師評価では5.84%（95%CI [2.55, 11.18%] ）であった。

腫瘍縮小効果（最良総合効果）（ITT集団）

	例 (%)						奏効割合
	CR	PR	MR	SD	PD	評価未実施 ⁵⁾	
腫瘍評価判定委員会	0 (0)	3 (2.19)	8 (5.84)	75 (54.74)	19 (13.87) ¹⁾	32 (23.36) ³⁾	3例 (2.19%) 95%CI (0.45, 6.27%)
治験担当医師	0 (0)	8 (5.84)	6 (4.38)	72 (52.55)	18 (13.14) ¹⁾ 14 (10.22) ²⁾	19 (13.87) ⁴⁾	8例 (5.84%) 95%CI (2.55, 11.18%)

1) 画像診断、2) 臨床的評価、3) ベースライン以降の腫瘍評価がなかった（28例、投与前のデータはあり。）、評価が困難であった等（4例）により評価がなされなかった。、4) 投与後の腫瘍評価データがなく、評価がなされなかった。、5) 腫瘍評価判定委員会と治験担当医師で評価未実施例数に差異が認められているが、腫瘍評価判定委員会でベースライン以降の腫瘍評価がなかった症例28例のうち、9例は治験担当医師では臨床的評価のみがなされていることによる。

安全性について、治験薬投与終了から30日以内の死亡は32例認められ、死因は疾患進行12例、肝機能障害/肝不全9例（腎不全、好中球減少を伴わない感染との重複が各1例）、吐血3例、好中球減少を伴わない感染（肝機能障害/肝不全と重複が1例）、腎不全（肝機能障害/肝不全との重複が1例）、中枢神経系の出血（心血管系-その他との重複が1例）各2例、心血管系-その他（中枢神経系の出血と重複）、心臓-虚血/梗塞、肺-その他、肝臓-その他及び意識レベル低下各1例であった。なお、いずれも、本薬との因果関係は否定された。

3) 海外第Ⅲ相試験（試験番号 100554、公表論文: N Engl J Med 2008; 359: 378-90、実施期間: 2005年3月～2006年10月、評価資料）

Child-Pugh分類Aの肝機能を有する、全身化学療法歴のない切除不能な進行性肝細胞癌患

者（目標症例数560例（本薬群280例、プラセボ群280例））を対象として、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が海外121施設で実施された。

用法・用量は、本薬400mg又はプラセボを1日2回経口投与し、画像上のPD、臨床症状の悪化、死亡、又は有害事象若しくは他の理由による試験中止に至るまで、投与を継続することとされた。ただし、治験担当医師により臨床的ベネフィットが得られると判断された場合は画像上のPD又は臨床症状の悪化が確認された後も治験薬の継続投与は可能とされた。

本試験に登録された602例（本薬群299例、プラセボ群303例）がITT集団とされ、有効性解析対象集団とされた。また、治験薬が投与された599例（本薬群297例、プラセボ群302例）が安全性解析対象集団とされた。

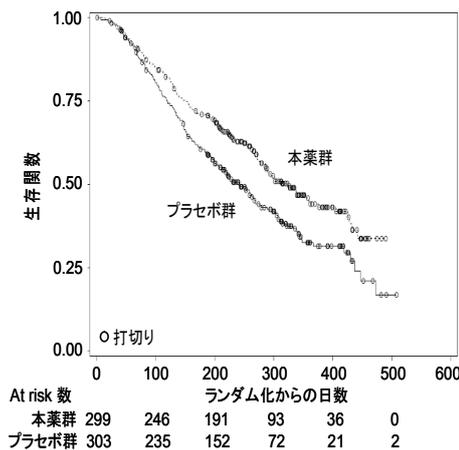
本試験の主要評価項目は、全生存期間（overall survival: OS）及び臨床症状が悪化するまでの期間（time to symptomatic progression: TTSP）とされた。TTSPは、Functional Assessment of Cancer Therapy Hepatobiliary Symptom Index 質問表（FHSI-8、FACT-Hepより症状に関連する8項目の質問を抜粋したもの）の合計スコアが投与前から4点以上減少、死亡、又はECOG-PSが4に悪化するまでの期間と定義とされた。OS及びTTSPの有意水準（片側）はそれぞれ0.020及び0.005とされ、いずれかの主要評価項目で有意差が認められた場合に、本薬の有効性が検証されたと判断することとされた。OSに関する2回の中間解析が計画され、第1回中間解析時、第2回中間解析時及び最終解析時の有意水準（片側）は、O'Brien-Fleming型のアルファ消費関数に基づきそれぞれ0.0006、0.0073及び0.0121とされた。なお、TTSPの解析は、OSの最終解析時に実施することとされた。

2006年10月17日をデータカットオフ日として実施された第2回中間解析の結果、OSについて本薬群のプラセボ群に対する優越性が示された。この結果を踏まえ、治験依頼者のBayer社は独立データモニタリング委員会の勧告に従い、本試験を早期終了させた。

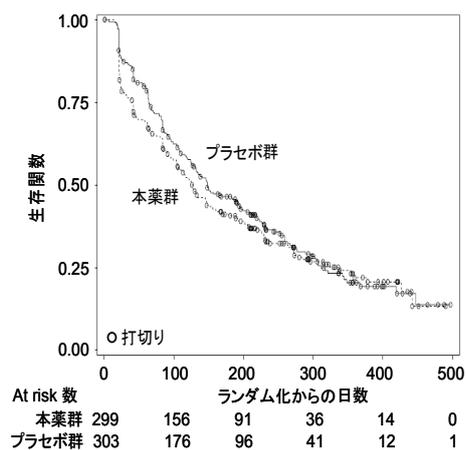
有効性について、第2回中間解析時のOS及びTTSPの成績とOS及びTTSPのKaplan-Meier曲線は以下のとおりである。なお、Child-Pugh分類Aの患者（本薬群284例、プラセボ群297例）におけるOSの中央値は、本薬群324日、プラセボ群252日であり、プラセボ群に対するハザード比（95%CI）は0.7062（0.5622, 0.8870）であった（ $p=0.001318$ 、地域、ECOG PS及び腫瘍量を層とした層別ログランク検定）。

	各群のOSとTTSP (ITT集団)			
	OS		TTSP	
	プラセボ群	本薬群	プラセボ群	本薬群
症例数	303	299	303	299
イベント数	178	143	201	202
中央値	241	324	148	126
P 値*	0.000583		0.767670	
HR (95%CI)	0.6931 (0.5549, 0.8658)		1.0764 (0.8837, 1.3110)	

*：地域、ECOG PS及び腫瘍量を層とした層別ログランク検定



OS の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)



TTSP の Kaplan-Meier 曲線 (ITT 集団)

治験薬投与終了から30日以内の死亡は、本薬群68例 (22.9%) 及びプラセボ群97例 (32.1%) に認められた。本薬群における死因は疾患進行54例、出血事象5例 (消化管出血-静脈瘤 (食道) 4例及び消化管出血-腹腔1例)、肝機能障害/肝不全、内臓動脈虚血、気分変動-うつ (自殺に至る)、食欲不振、右室機能不全、心臓虚血/心筋梗塞及び腎不全各1例、その他 (死因不明) 2例であり、このうち4例 (消化管出血-静脈瘤 (食道)、消化管出血-腹腔、内臓動脈虚血及び腎不全各1例) は、本薬との因果関係ありと判定された。プラセボ群における死因は疾患進行68例、出血事象7例 (消化管出血-腹腔3例、消化管出血-食道、消化管出血-口腔、消化管出血-腹部-細分類不能及び肺/上気道出血-胸膜各1例)、肝機能障害/肝不全4例、血栓症/血栓/塞栓症 (内臓動脈虚血 (心筋以外) と重複が1例)、感染-その他各2例、心室性不整脈-心室細動、Grade 3~4の好中球減少を伴う感染、神経障害 (運動性)、好中球数が不明な感染-腹腔、好中球数が不明な感染-尿路-細分類不能、心臓虚血/心筋梗塞、中枢神経系脳血管虚血、低血圧 (ショック)、左室収縮機能不全及び内臓動脈虚血 (心筋以外 (血栓症/血栓/塞栓症) と重複) 各1例、その他 (死因不明) 5例であり、このうち5例 (血栓症/血栓/塞栓症 (内臓動脈虚血 (心筋以外) と重複が1例) 2例、消化管出血-腹腔、消化管出血-口腔、心室性不整脈-心室細動及び内臓動脈虚血 (心筋以外) (血栓症/血栓/塞栓症と重複) 各1例) は、本薬との因果関係ありと判定された。

4) 海外第 I 相試験 (ドセタキセル併用) (試験番号10164、公表論文なし、実施期間: 20 年 月 ~ 20 年 月、評価資料)

本試験に登録された進行性難治性固形癌患者27例全例に本薬が投与され、本薬が投与された症例のうち治験薬投与終了後30日以内の死亡は1例認められた。死因は疾患進行であった。

5) 海外第 I 相試験 (5-FU/l-LV併用) (試験番号10977、公表論文: Ann Oncol 2004; 15 (suppl 3) : III87 Abst 327p、実施期間: 20 年 月 ~ 20 年 月、評価資料)

本試験に登録された進行性難治性固形腫瘍患者48例のうち47例に本薬が投与され、治験薬投与終了後30日以内の死亡は2例認められた。死因はいずれも疾患進行であった。

6) 海外第 I 相試験 (IFN α -2a併用) (試験番号11548、公表論文: Clin Cancer Res 2007; 13: 1801-9、実施期間: 20 年 月 ~ 2005年7月、評価資料)

本試験に登録された切除不能若しくは転移性の腎細胞癌又は悪性黒色腫患者15例のうち13例に本薬が投与され、治験薬投与終了後30日以内に死亡は認められなかった。

7) 海外第 I 相試験（ダカルバジン併用）（試験番号11879、公表論文なし、実施期間：20 年 月～20 年 月、評価資料）

本試験に登録された進行性、転移性黒色腫又は他の固形癌患者23例全例に本薬が投与され、治薬投与終了後30日以内の死亡は5例認められた。死因はすべて疾患進行であった。

8) 海外第 I 相試験（腎機能正常者及び障害者）（試験番号 11804、公表論文なし、実施期間：2005 年 6 月～12 月、評価資料）

本試験に登録された正常腎機能を有する被験者並びに軽度、中等度及び高度腎機能障害を有する被験者32例全例に本薬が投与され、治験薬投与終了後30日以内の死亡が1例認められた。死因は不明とされ、本薬との因果関係は否定された。

9) 海外第 I 相試験（リファンピシン併用）（試験番号11883、公表論文なし、実施期間：20 年 月～ 月、評価資料）

本試験に登録された健康成人20例全例に本薬が投与され、治験薬投与終了後30日以内の死亡は認められなかった。

10) 海外第 I 相試験（試験番号12162、公表論文なし、実施期間：20 年 月～20 年 月、参考資料）

本試験に登録された118例全例に本薬が投与され、治験薬投与終了後30日以内の死亡は認められなかった。

<機構における審査の概要>

1) 提出された評価資料と審査の方針について

機構は、提出された評価資料のうち、申請効能・効果である「肝細胞癌」に対する本薬の有効性を評価する上で最も重要な試験は、進行性肝細胞癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（100554 試験）であると判断し、有効性については当該試験を中心に評価することとした。また、日本人進行性肝細胞癌患者を対象とした国内第 I 相試験（10875 試験）については、安全性を中心に検討する方針とした。

2) 有効性について

機構は以下に示す検討の結果、本薬の有効性は、肝障害度が Child-Pugh 分類 A の進行性肝細胞癌において示されたと判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

(1) 有効性の評価項目及び評価結果について

海外第Ⅲ相試験（100554 試験）では、主要評価項目として OS 及び TTSP が設定された。機構は、二つの主要評価項目を設定した経緯・理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

OS はがん研究において臨床的有用性を評価する上で最も重要な評価項目であるが、試験実施中に薬剤効果以外の因子による死亡が多く見られた場合、OS に治験薬（本薬又はプラセボ）による効果の差が現れにくくなり、結果的に本薬の有効性を正しく評価することが困難となる可能性がある。本試験の対象である肝細胞癌では、肝硬変又は肝障害等に起因した合併症による死亡が予想されたが、薬剤効果以外の因子による OS への影響の程度を予測できるデータがなかったことから、本試験開始前に米国食品医薬品局（FDA）と協議した結果、主要評価項目として、自覚症状の改善等の臨床症状に関連する指標を追加することが FDA より提案された。当該協議内容を踏まえ、①小規模試験ながら肝細胞癌患者への適用の妥当性が確認されている患者報告型 QOL アウトカム「FHSI-8」の変化、②客観的指標である ECOG-PS の変化及び③死亡をイベントとする TTSP を主要評価項目に追加するこ

ととし、最終解析において、OS 又は TTSP のいずれかで臨床的に意味のある効果が示されれば、本薬の有効性が証明されたと結論付けることが可能な試験デザインとした。

機構は、100554試験における有効性評価項目及び評価結果について、以下のように考える。

100554試験ではOS及びTTSPが主要評価項目として設定されたが、当該試験の対象患者は他の有効な治療法が確立されていない肝細胞癌患者であり、本薬の有効性を検討するための最も適切な評価指標はOSであると考え、OSの結果を中心に評価することが適切であると判断した。当該試験のOSについては、2回目の中間解析の結果、本薬群のプラセボ群に対する優越性が検証され、肝細胞癌患者における本薬の有効性は示されたと判断した。なお、当該試験で組入れ対象とされたChild-Pugh分類A以外の患者もITT集団に含まれているが、Child-Pugh分類Aのみからなる患者集団における本薬群のOSはプラセボ群を上回っており、本薬の有効性を支持するものであった。

(2) 肝障害度と有効性について

機構は、100554試験において肝障害度がChild-Pugh分類Aの患者を選択基準として設定した理由について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

100554試験開始前に実施された、Child-Pugh分類A又はBの肝細胞癌患者を対象とした海外第II相試験（10874試験）では、有効性についてChild-Pugh分類Bの患者に比べA患者で良好な結果が得られた（下表）。

Child-Pugh分類別の有効性（10874試験）

	Child-Pugh分類A	Child-Pugh分類B
奏効割合（治験担当医師評価）	8.16%（8/98例）	0%（0/38例）
OSの中央値	287日	98日
TTPの中央値	148日	91日

当該試験成績に基づいて、医学専門家等と100554試験の選択基準について協議を行った結果、100554試験では、可能な限り均質な患者集団で、かつ高い効果が期待できる患者集団を対象とすることが薬効評価では適切であると判断し、Child-Pugh分類Aの患者のみを対象とすることとした。

機構は、100554試験では、スクリーニング時の肝障害度がChild-Pugh分類B（本薬群14例、プラセボ群6例）及びChild-Pugh分類C（本薬群1例）である症例も含まれていたことから、選択基準に合致しない肝障害度の患者が登録され、治験薬が投与されたこと、及びChild-Pugh分類B及びCの患者における本薬の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

100554試験では、ベースラインの症例報告書に記載された臨床検査結果及び臨床所見から、Child-Pugh分類B又はCの患者が登録されていたことが、治験薬投与開始後の症例報告書作成時点で確認された。当該患者は治験実施計画書の選択基準には合致しないが、10874試験の結果からChild-Pugh分類Bにおいて本薬の安全性の問題が示唆されておらず、また他に有効な治療法がない患者であることから、試験継続を認めることとした。

少数例の検討ではあるが、Child-Pugh分類Bの患者におけるOSの中央値は、本薬群で362日及びプラセボ群で49日と、プラセボ群と比較して本薬群で延長しており、Child-Pugh分類Bの患者に対しても本薬の有効性が期待されると考える。また、本薬群のOSの中央値は、Child-Pugh分類Aの患者（324日）とChild-Pugh分類Bの患者で同程度であり、本薬の有効性に関して、Child-Pugh分類Aの患者とBの患者に大きな差は認められないと考える。なお、Child-Pugh分類Cの患者の1例は本薬群であり、OSは24日であった。

機構は、投与継続された経緯は理解するが、当該試験でChild-Pugh分類B及びCの患者から

得られた有効性については探索的な情報に留まると考える。また、非対照試験である国内10875試験及び海外10874試験に組み入れられたChild-Pugh分類Bの患者から得られた有効性に関しても探索的な情報に留まると考える。

(3) 有効性に関連するバイオマーカーについて

機構は、本薬の肝細胞癌に対する有効性に関連するバイオマーカーについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

100554試験において、血漿中可溶性c-KIT、HGF、Ras p21、VEGF、sVEGFR-2、sVEGFR-3及び腫瘍組織中pERKを検討した結果、c-KIT及びHGFの投与前値と本薬の有効性(OS)との間に関連する傾向が認められたが、いずれの指標も有意な関連性は認められなかった。また、本薬投与期間中の血漿中HGF濃度の変化はTTPと相関した。以上の知見はいずれも探索的な検討結果であり、肝細胞癌治療における本薬の有効性を予測する指標について明確に結論付けられるものではないと考える。なお、肝細胞癌治療における本薬の安全性を予測する指標に関する検討は実施していない。

機構は、申請者の回答を了承した。本薬の肝細胞癌患者における有効性に関連するバイオマーカーについては、現在探索的な情報が得られていることは理解したが、様々な臓器で毒性が認められる本薬を有効性が期待できない患者に漫然と投与されることを回避するためにも、有効性に関連するバイオマーカーについて引き続き情報収集を行い、今後新たな知見が得られた際には、申請者は医療現場に速やかに情報提供すべきである、と機構は考える。

3) 安全性について

機構は、以下に示す検討の結果、肝細胞癌患者において、高血圧、皮膚障害、出血、血栓・塞栓症、アミラーゼ及びリパーゼ上昇並びに肝機能異常について注意が必要と考える。これらの事象は腎細胞癌患者と共通するものであったが、特に、肝細胞癌患者では、ウイルス性肝炎・肝硬変等を合併し、肝障害、血小板数減少、凝固機能異常を呈している患者割合が高く、さらに食道静脈瘤等の出血リスクの高い合併症等に関連する有害事象の発生割合も高い点が懸念されることを踏まえ、血小板数・凝固機能・肝機能異常等のモニタリングを注意深く行うとともに、肝細胞癌の病態に関連する有害事象（出血性の有害事象等）に留意すべきであると考ええる。

本薬は、肝細胞癌に対する臨床試験と同一用法・用量で実施された腎細胞癌患者を対象とした臨床試験成績より「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」を効能・効果として2008年1月に承認され、日本人腎細胞癌患者での使用経験は蓄積されつつある（機構注：2009年3月4日時点での製造販売後調査の登録症例数は2,495例（バイエル薬品株式会社HPより））。しかし、現時点では日本人肝細胞癌患者における使用経験や安全性情報は極めて限られていることから、医療現場に対し適正使用のための十分な注意喚起及び情報提供を行うことが重要であると考ええる。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

(1) 腎細胞癌患者と肝細胞癌患者の安全性プロファイルの比較

機構は、肝細胞癌患者と既承認の腎細胞癌患者における本薬の安全性プロファイルの異同について比較・考察するよう求め、申請者は以下のように回答した。

腎細胞癌患者及び肝細胞癌患者を対象とした各海外第Ⅲ相試験（11213試験及び100554試験）における主な有害事象を比較した。

11213試験及び100554試験における主な有害事象の比較（発現率20%以上）

器官区分・事象名 (CTCAE version 3.0)	腎細胞癌 11213 試験 症例数 (%)		肝細胞癌 100554 試験 症例数 (%)	
	本薬	プラセボ	本薬	プラセボ

	451 例	451 例	297 例	302 例
全有害事象	428 (94.9)	387 (85.8)	290 (97.6)	291 (96.4)
死亡				
CTCAE 用語に該当しない死亡- 疾患の増悪-細分類不能	11 (2.4)	10 (2.2)	56 (18.9)	61 (20.2)
全身症状				
疲労	165 (36.6)	125 (27.7)	135 (45.5)	137 (45.4)
体重減少	46 (10.2)	25 (5.5)	89 (30.0)	30 (9.9)
皮膚科/皮膚				
脱毛	122 (27.1)	15 (3.3)	42 (14.1)	5 (1.7)
手足症候群	134 (29.7)	30 (6.7)	63 (21.2)	9 (3.0)
皮疹/落屑	180 (39.9)	70 (15.5)	55 (18.5)	42 (13.9)
消化管				
食欲不振	73 (16.2)	57 (12.6)	85 (28.6)	53 (17.5)
下痢	195 (43.2)	58 (12.9)	164 (55.2)	76 (25.2)
悪心	102 (22.6)	87 (19.3)	71 (23.9)	60 (19.9)
腹水 (非悪性)	2 (0.4)	2 (0.4)	65 (21.9)	73 (24.2)
疼痛				
疼痛-腹部-細分類不能	49 (10.9)	41 (9.1)	92 (31.0)	77 (25.5)

両試験において、プラセボ群よりも本薬群で発現率が高かった有害事象は、高血圧、皮膚症状（特に手足症候群、脱毛及び皮膚科—その他）及び消化管症状（下痢）、体重減少であった。疲労に関しては、腎細胞癌患者（11213 試験）ではプラセボ群と比較して本薬群で発現率が若干高かったが、肝細胞癌患者（100554 試験）ではプラセボ群と本薬群の発現率は同程度であった。また、肝細胞癌患者において発現が予測される有害事象（腹水、浮腫、肝機能障害等）の発現率は 11213 試験に比して 100554 試験で高く、11213 試験及び 100554 試験の本薬群における発現率はそれぞれ腹水 0.4%及び 21.9%、浮腫-四肢 6.2%及び 15.5%並びに肝機能障害 0.7%及び 11.4%であった。一方、呼吸器症状（呼吸困難及び咳）及び感覚性神経障害の発現率は、肝細胞癌患者に比して腎細胞癌患者でやや高かった。以上、各癌腫の特性に起因する差異（腹水、浮腫、肝機能障害等）の他、個々の有害事象の発現率には若干の差異が認められたものの、有害事象の種類及び発現プロファイルは大きく異なるものではなかったことから、両癌腫における本薬の安全性プロファイルは大きく異ならないと考える。

機構は、現時点までに得られている情報からは、腎細胞癌患者と肝細胞癌患者で本薬の安全性プロファイルは大きく異なるものではないと考えられ、臨床試験や製造販売後調査において腎細胞癌患者で報告された有害事象は肝細胞癌患者においても同様に注意すべきであると考ええる。加えて、肝細胞癌患者では、他の癌腫に比して肝障害を呈している患者割合が高いことや、食道静脈瘤等からの出血が起こりやすい状態であること等、肝細胞癌の病態に関連する有害事象についても注意が必要と考える。

(2) 肝細胞癌患者における国内外の安全性の比較について

日本人肝細胞癌患者に対する本薬の投与経験は、国内第 I 相試験（10875 試験）における 27例と限られている。

機構は、国内10875試験と海外100554試験の成績に基づいて、肝細胞癌患者における国内外の安全性を比較・考察するよう求め、申請者は以下のように回答した。

10875試験及び100554試験の主な有害事象の比較は下表のとおりであった。全有害事象において、海外100554試験の本薬群と比較して国内10875試験で発現率が20%以上高かった事象は、リンパ球減少、血小板数減少、体重減少、手足症候群、発疹/落屑、血清SGOT (AST) 上昇、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇、低ナトリウム血症、代謝/検査-その他であった。10875

試験の検討症例数は少なく、日本人と外国人の肝細胞癌患者における安全性について正確な比較はできないものの、肝細胞癌患者における安全性プロファイルは国内外の試験間で大きく異なるものではないと考える。

10875試験と100554試験の主な有害事象の比較（発現率20%以上）

器官区分・事象名 (CTCAE version 3.0)	10875 試験 症例数 (%)			100554 試験 ^a 症例数 (%)	
	200mg	400mg	全体	本薬	プラセボ
	13 例	14 例	27 例	297 例	302 例
全有害事象	12 (92.3)	14 (100)	26 (96.3)	290 (97.6)	291 (96.4)
血液/骨髄					
ヘモグロビン減少	3 (23.1)	2 (14.3)	5 (18.5)	27 (9.1)	25 (8.3)
リンパ球減少	7 (53.8)	6 (42.9)	13 (48.1)	0 (0)	1 (0.3)
血小板数減少	2 (15.4)	5 (35.7)	7 (25.9)	9 (3.0)	7 (2.3)
心血管系 (一般)					
高血圧	3 (23.1)	4 (28.6)	7 (25.9)	28 (9.4)	13 (4.3)
浮腫 ^b	1 (7.7)	3 (21.4)	4 (14.8)	46 (15.5) ^{h-1}	53 (17.5) ^{h-1}
				1 (0.3) ^{h-2}	1 (0.3) ^{h-2}
				0 (0) ^{h-3}	1 (0.3) ^{h-3}
全身症状					
疲労 (嗜眠、倦怠感、無力)	2 (15.4)	3 (21.4)	5 (18.5)	135 (45.5)	137 (45.4)
発熱 (好中球減少がない場合)	5 (38.5)	2 (14.3)	7 (25.9)	30 (10.1)	31 (10.3)
体重減少	9 (69.2)	8 (57.1)	17 (63.0)	89 (30.0)	30 (9.9)
皮膚科/皮膚					
脱毛	3 (23.1)	2 (14.3)	5 (18.5)	42 (14.1)	5 (1.7)
皮膚乾燥	0 (0)	3 (21.4)	3 (11.1)	31 (10.4)	18 (6.0)
手足症候群	4 (30.8)	8 (57.1)	12 (44.4)	63 (21.2)	9 (3.0)
掻痒症	1 (7.7)	7 (50.0)	8 (29.6)	40 (13.5)	34 (11.3)
発疹/落屑 ^c	5 (38.5)	10 (71.4)	15 (55.6)	55 (18.5)	42 (13.9)
消化管系					
食欲不振	4 (30.8)	4 (28.6)	8 (29.6)	85 (28.6)	53 (17.5)
下痢-人工肛門のない患者 ^d	9 (69.2)	8 (57.1)	17 (63.0)	164 (55.2)	76 (25.2)
口内炎/咽頭炎 (口腔/咽頭粘膜炎)	0 (0)	3 (21.4)	3 (11.1)	16 (5.4) ^{j-1}	10 (3.3) ^{j-1}
				15 (5.1) ^{j-2}	6 (2.0) ^{j-2}
悪心	1 (7.7)	1 (7.1)	2 (7.4)	71 (23.9)	60 (19.9)
腹水 (非悪性)	3 (23.1)	3 (21.4)	6 (22.2)	65 (21.9)	73 (24.2)
便秘	2 (15.4)	4 (28.6)	6 (22.2)	42 (14.1)	31 (10.3)
出血					
鼻出血 ^e	1 (7.7)	3 (21.4)	4 (14.8)	13 (4.4)	9 (3.0)
肝臓 ^f					
ビリルビン上昇	3 (23.1)	1 (7.1)	4 (14.8)	26 (8.8)	26 (8.6)
SGOT (AST) 上昇	3 (23.1)	6 (42.9)	9 (33.3)	9 (3.0)	20 (6.6)
感染/発熱性好中球減少 ^g					
感染/発熱性好中球減少-すべての事象	3 (23.1)	7 (50.0)	10 (37.0)	56 (18.5)	70 (23.6)
代謝/検査					
アミラーゼ上昇	7 (53.8)	9 (64.3)	16 (59.3)	1 (0.3)	2 (0.7)
リパーゼ上昇	12 (92.3)	12 (85.7)	24 (88.9)	6 (2.0)	7 (2.3)
低ナトリウム血症	4 (30.8)	2 (14.3)	6 (22.2)	3 (1.0)	5 (1.7)
代謝/検査-その他	7 (53.8)	11 (78.6)	18 (66.7)	6 (2.0)	5 (1.7)
疼痛					
腹痛又は差し込み ⁱ	3 (23.1)	1 (7.1)	4 (14.8)	92 (31.0)	77 (25.5)

a : 1 例は投与前の Child-Pugh 分類データが欠測

b : CTCAE Version 3.0 ではリンパ管に分類

- c : CTCAE Version 3.0 の用語 : 皮疹/落屑
- d : 100554 試験では下痢と分類された患者
- e : 100554 試験では肺出血-鼻腔と分類された患者
- f : CTCAE Version 3.0 の用語 : 肝胆臓 ; なお、ビリルビン、低アルブミン血症、SGOT (AST) 及び SGPT (ALT) は CTCAE Version 3.0 では代謝/検査に分類
- g : CTCAE Version 3.0 の用語 : 感染 ; なお、CTC Version 2.0 と CTCAE Version 3.0 で感染の小分類が異なるため、全ての感染事象についての集計を記載した
- h-1 : 浮腫-四肢、h-2 : 浮腫-体幹/生殖器、h-3 : 浮腫-頭頸部
- i : 100554 試験では疼痛-腹部 NOS と分類された患者
- j-1 : 粘膜炎/口内炎 (診察所見)、j-2 : 粘膜炎/口内炎 (機能/症状)

機構は、①国内10875試験は、海外100554試験と異なりChild-Pugh分類A及びBの肝障害度を呈する患者を対象としている上、症例数は極めて少なく、肝細胞癌患者における有害事象の発現率について国内外で厳密には比較ができていないこと、②腎細胞癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (11213試験) 及び国内第Ⅱ相試験 (11515試験) の結果、外国人患者に比べて日本人患者で発現率が高い有害事象 (高血圧、肝機能異常、手足症候群等) も認められたこと (「平成19年10月16日 審査報告書 ネクサバル錠200mg」参照)、③外国人肝細胞癌患者に比べて日本人肝細胞癌患者では、肝炎ウイルス陽性患者の割合が高く (科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン 2005年版 ; 科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン作成に関する研究班/編)、ウイルス性慢性肝疾患に対して多くの前治療が施行されている等、患者背景が国内外で異なることも想定されることを踏まえると、外国人肝細胞癌患者よりも日本人肝細胞癌患者において有害事象が高率に発現する可能性が考えられることから、国内10875試験や腎細胞癌での製造販売後調査に引き続き、日本人肝細胞癌患者における安全性情報の収集及び検討を行う必要があると考える。

(3) 国内外の製造販売後における有害事象の報告について

機構は、現在実施中の本薬の初回承認後の国内特定使用成績調査結果について説明を求め、申請者は市販直後調査期間 (20██年██月██日～10月17日) に登録された1,725例の結果に基づき、以下のように回答した。

登録症例のうち1,147例に3,528件の有害事象が報告された。報告件数の多い有害事象は、順に、手足症候群、高血圧、発疹、脱毛症、下痢、血中アミラーゼ上昇、及びリパーゼ上昇であり、重篤な有害事象として報告が多かったものは、原疾患の進行を除くと、手足症候群、肝機能障害、高血圧、発熱、多形紅斑、血小板数減少、発疹であった。市販直後調査期間に集積された安全性データは、国内臨床試験及び海外使用経験から得られた本薬の安全性プロファイルに概ね一致するものと考えられた。添付文書の「重大な副作用」の項に記載されている有害事象のうち、多形紅斑は国内外の臨床試験 (0.1～1%未満) や海外 (日本の情報も含む) での市販後の発現状況 (26/60,000例、0.04%) と比較して多く (22/1,725例24件、1.3%) 報告されたが、約半数は皮膚科医による確定診断が行われておらず、海外に比較して国内での発現率が高いか否かについては結論が得られていない。

市販直後調査期間中に新たな重篤な有害事象として、スティーブンス・ジョンソン症候群 (SJS) 2例及び間質性肺疾患 (ILD) 3例が報告されたことを受け、急性肺障害及び間質性肺炎に対する注意喚起について添付文書を改訂し (2008年12月)、SJSについても添付文書を改訂予定である (ILDについては「(4) ILDについて」の項参照)。

また、申請者は、海外で実施された肝細胞癌の市販後調査における安全性情報について以下のとおり説明している。

海外において、本薬の米国における腎細胞癌の適応取得後、2005年12月20日～20██年██月██日に本薬が投与された肝細胞癌患者において、13例 (重篤4例、非重篤9例) の自発報告及び60例 (重篤19例、非重篤41例) の市販後調査からの有害事象報告があった。重篤例のうち7例で出血性の有害事象 (消化管出血5件、血便及び喀血各1件) が報告され、その他、

精神状態変化、感染各2件、膵炎、皮膚関連事象、放射線性皮膚炎/胃腸炎、貧血各1件が報告された。また、公表論文において可逆性後白質脳症症候群（RPLS）（1件）が報告（J Clin Oncol 2006; 24: e48）された。RPLSを発現した症例は、NCI主導による本薬の第Ⅱ相試験（S0514試験）に参加した転移性肝内胆管癌の4■歳女性で、高血圧の既往はなかったが、MRIにより大脳白質背側部の変化が認められた。本事象は本薬の休薬1週間後に回復した。非重篤な症例では、消化管、皮膚及び全身性の事象が最も多く報告され、事象名としては発疹（手足症候群を含む）、下痢、疼痛（各種）が多かった。これらの有害事象報告に関して、臨床背景に共通する特徴は示されなかった。

機構は、日本人肝細胞癌患者における治験での検討症例数は少ないこと、腎細胞癌の製造販売後調査において新たな重篤な有害事象としてSJS及びILDが収集され添付文書の改訂等が行われていることを踏まえると、日本人肝細胞癌患者における製造販売後調査での安全性情報の収集は重要であり、肝細胞癌患者の国内製造販売後調査で得られた情報については、医療現場へ速やかに提供し、注意喚起すべきであると考え。また、海外においてはVEGFを標的とした類薬でも報告されているRPLSが集積されていることから、当該事象について医療現場に情報提供を実施する必要があるとあり、腎細胞癌の国内臨床試験では認められなかった新たな安全性情報（ILD等）が蓄積されていることを踏まえ、国内外における製造販売後調査や公表論文等での肝細胞癌患者における新たな安全性情報については、情報提供や注意喚起を適宜実施することが必要であると考え。

(4) ILDについて

本薬投与時にILDが発現しており、国内においても製造販売後に本薬との因果関係が否定できない間質性肺炎による死亡が報告されている。

機構は、ILDに関して現時点までに得られている情報を示した上で、注意喚起の具体的な方策について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

国内外の臨床試験において、36例（日本人1例）（プラセボ群、対照群含む）にILDの発現が認められ、国内の製造販売後調査においては、20■年■月■日時点で、5例（全例腎細胞癌）にILDが報告されている。当該症例について、本薬投与開始からILD発症までの期間（本薬投与終了後の発現例は、投与終了からILD発現までの期間も併記する。）を下表に示す。

国内製造販売後調査におけるILD発現症例一覧

番号	年齢	性別	ILD様の有害事象 (医師記載事象名)	MedDRA PT	重篤度	転帰	重篤区分	本薬投与開始からILD発症までの期間(日)	本薬投与終了からILD発症までの期間(日)
1	6	女	間質性肺炎	間質性肺疾患	非重篤	軽快		82	62
2	5	女	間質性肺炎	間質性肺疾患	重篤	未回復	医学的に重大	71	—
3	7	男	間質性肺炎の疑い	間質性肺疾患	重篤	不明	死亡のおそれ	36	—
4	7	男	間質性肺炎の悪化	間質性肺疾患	重篤	死亡	死亡	43	6
5	5	男	間質性肺炎	間質性肺疾患	重篤	死亡	入院/死亡	379	—

以上の情報から、2008年12月に添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に「急性肺障害、間質性肺炎」を追加し、安全性情報（http://www.info.pmda.go.jp/happyou/file/PMDSI_081219_1.pdf、http://www.info.pmda.go.jp/happyou/file/PMDSI_081219_2.pdf）を医療現場へ情報提供し、注意喚起を行った。また今後は、①ILDに関する安全性アドバイザリーボードを設定し、ILD発現例の検討と更なる注意喚起の必要性を定期的に協議する（集積状況により臨時協議も実施する）こと、②ILDを含む注意事項を記載した「確認カード」を用いた患者への安全性情報を提供すること、③ILDに関する安全性情報を詳細に記載した「ILDハンドブック」を医療機関に提供すること、④本薬の肝細胞癌患者における適正使用推進のための情報提供用資材にILDに関する情報を含めること、によって医療現場及び患者

への情報提供と注意喚起を行う予定である。

機構は、本薬によるILDについては、肝細胞癌患者及び医療現場への十分な注意喚起が必要と考える。また、C型肝炎ウイルス感染者及びC型慢性肝疾患を合併する肝細胞癌患者においては、①間質性肺線維症をB型肝炎ウイルス感染者より高い発現率で発症するとの報告（World J Gastroenterol 2008; 14: 5880-86、Chest 2005; 128: 2882-92）、②IFN治療でのILD発現の報告（Chest 2003; 124: 406-10）、③IFN及びリバビリン併用投与により、間質性肺炎との関連が示唆されるKL-6が上昇する等の報告（Intern Med 2007; 46: 1155-60）もあることから、肝細胞癌患者における本薬のILDの発現率は、腎細胞癌患者より高い可能性が否定できないと考え、医療現場への情報提供及び注意喚起を行った上で、製造販売後には確実かつ十分に情報収集する必要があると考える。

(5) 肝機能障害と安全性について

①本薬投与前の肝障害度と有害事象について

機構は、本薬投与前の肝障害度（Child-Pugh分類）と有害事象の発現状況の関連について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

100554試験の登録時にChild-Pugh分類Bであった20例について、本薬群（14例）とプラセボ群（6例）の有害事象の発現状況を比較した。全例に有害事象が発現し、最大Gradeが3又は4の事象は本薬群5/14例、プラセボ群1/6例に認められた。Grade 5の事象は本薬群6/14例及びプラセボ群5/6例に認められたが、いずれも治験薬との関連性は否定された。また、有害事象による減量及び休薬は、プラセボ群と比較して本薬群で高い傾向が認められたが、当該試験全体でも、本薬群で発現割合が高く、Child-Pugh分類Bの患者と同様の傾向が認められた（下表）。

投与群	減量例 症例数 (%)		休薬例 症例数 (%)	
	全体	Child-Pugh分類B	全体	Child-Pugh分類B
本薬	76/297 (25.6)	3/14 (21.4)	132/297 (44.4)	6/14 (42.9)
プラセボ	21/302 (7.0)	0/6 (0)	91/302 (30.1)	2/6 (33.3)

また、100554試験の本薬群におけるChild-Pugh分類A及びBの患者の有害事象発現状況を比較した。その結果、有害事象の発現率はそれぞれ97.5% (275/282例) 及び100% (14/14例)、Grade 3又は4の有害事象の発現率はそれぞれ46.1% (130/282例) 及び35.7% (5/14例) であり、主な有害事象及びGrade 3又は4の有害事象の発現率はChild-Pugh分類AとBの患者でほぼ同様であった。有害事象のうち、死亡（Child-Pugh分類A：18.1%、Child-Pugh分類B：35.7%、以下同順）、腹水（19.9%、64.3%）、肝機能障害（10.6%、28.6%）、浮腫（14.5%、35.7%）、低血糖（2.8%、21.4%）及び声の変化（8.5%、21.4%）については、Child-Pugh分類Aの患者と比較してChild-Pugh分類Bの患者における発現率が高い傾向が見られたが、当該事象については原疾患進行及び肝障害度の影響の可能性もあると考える。また、有害事象による減量及び休薬は、両分類間でほぼ同様であった（下表）。

Child-Pugh分類	減量例 症例数 (%)	休薬例 症例数 (%)
A	81/282 (28.7)	125/282 (44.3)
B	3/14 (21.4)	6/14 (42.9)

なお、100554試験には、本薬投与前の臨床検査結果及び臨床所見からChild-Pugh分類Cの患者が1例含まれていた。当該症例では、肝機能障害（Grade 2）、上気道感染症（Grade 3）、低カリウム血症（Grade 1）、アシドーシス（Grade 3）及び脳症（Grade 5）が認められ、いずれも本薬との関連性は否定されたが、投与開始10日目で本薬との関連性が否定できない

Grade 2の消化管出血を発現し休薬した。消化管出血が改善し、400mgの1日2回にて投与が再開された後、病勢進行のために投与中止に至っている。

さらに、Child-Pugh分類A及びBの患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（10874試験）（それぞれ98例及び38例）では、有害事象発現率（いずれも97%）にChild-Pugh分類による違いは認められなかったが、重篤な有害事象発現率（それぞれ52%及び68%）及び投与中止に至った有害事象発現率（それぞれ18%及び26%）はChild-Pugh分類Bの患者でより高かった。一方、本薬との関連性が否定できない有害事象発現率（それぞれ88%及び76%）及び本薬との関連性が否定できない重篤な有害事象発現率（それぞれ15%及び8%）はChild-Pugh分類Bの患者の方が低かった。当該差異は、Child-Pugh分類Aの患者数と比較してBの患者数が少数であったことにも起因すると考える。

なお、治験薬投与中にChild-Pugh分類が悪化した患者は、100554試験で168例（本薬群95例及びプラセボ群73例）認められ、治験薬投与前の肝障害度の内訳は本薬群ではChild-Pugh分類Aが85例、Child-Pugh分類Bが10例、プラセボ群ではChild-Pugh分類Aが72例、Child-Pugh分類Bが1例であった。また、肝予備能悪化までの期間（中央値）は、本薬群428日及びプラセボ群419日と同様であったことから、本薬投与により肝予備能（Child-Pugh分類）が悪化する可能性は低いと考える。

機構は、臨床試験におけるChild-Pugh分類B及びCの患者に対する本薬の投与経験は限られており、肝障害度（Child-Pugh分類）と本薬の安全性の関係は明確ではないと考える。Child-Pugh分類Bの患者に本薬を投与する場合には、リスク・ベネフィットを十分に考慮した上で投与の適否を判断し、投与後はより一層慎重な観察等が必要となると考える。一方、Child-Pugh分類Cの患者については、既承認の「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」では「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]」は慎重投与の項に記載されているが、当該患者は肝細胞癌患者を対象とした本薬の臨床試験で組入れ対象として設定されておらず、通常、全身状態不良のためがん化学療法の対象とはならないことから、本薬の投与対象ではないと考える。しかし、本薬ががん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師に使用されるのであれば、重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）を有する肝細胞癌患者への使用に対して、新たな注意喚起は必要ないとする。

②本薬投与と肝機能検査値異常について

機構は、肝細胞癌患者における本薬投与による肝機能検査値異常について臨床試験成績に基づいて説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

本薬投与中のAST及びALTのGrade別異常値発現状況は下表のとおりであり、ALT及びASTともに、異常値の発現率（全Grade）及びGrade別の発現率は本薬群とプラセボ群で大きな差異は認められなかった。したがって、AST及びALT値の上昇について、肝細胞癌患者に対し、新たな情報提供や注意喚起を行う必要性は特に示唆されていないと考える。

投薬中のAST、ALTの異常値発現状況（100554試験）

項目	Grade	プラセボ群 269例 症例数 (%)	本薬群 275例 症例数 (%)
ALT	1	114 (42.4)	143 (52.0)
	2	47 (17.5)	38 (13.8)
	3	19 (7.1)	9 (3.3)
	4	2 (0.7)	0 (0)
	全Grade	182 (67.7)	190 (69.1)
AST	1	111 (41.3)	137 (49.8)
	2	86 (32.0)	76 (27.6)
	3	45 (16.7)	43 (15.6)
	4	2 (0.7)	2 (0.7)
	全Grade	244 (90.7)	258 (93.8)

機構は、腎細胞癌患者を対象とした本薬の臨床試験では、海外試験と比較して国内試験でALT、AST、ビリルビン及びALP値の上昇が高い割合で認められたことを踏まえ、肝細胞癌患者における本薬投与時の肝機能検査値異常について国内外の臨床試験成績を比較して説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

国内10875試験及び海外100554試験における肝機能検査値異常及び肝機能障害の発現状況は下表のとおりであり、100554試験と比較すると、10875試験におけるALT上昇及びビリルビン上昇の発現率が高く、AST上昇もGrade 3の発現率は高かった。

肝機能検査値異常及び肝機能障害の発現状況（10875試験及び100554試験）

		10875試験 27例 症例数 (%)	100554試験 275例 症例数 (%)
		本薬群	本薬群
臨床検査値異常			
ALT上昇	全Grade	25 (92.6)	190 (69.1)
	3	3 (11.1)	9 (3.3)
	4	0 (0)	0 (0)
AST上昇	全Grade	26 (96.3)	258 (93.8)
	3	8 (29.6)	43 (15.6)
	4	0 (0)	2 (0.7)
ビリルビン上昇	全Grade	20 (74.1)	128 (46.5)
	3	2 (7.4)	24 (8.7)
	4	0 (0)	4 (1.5)
ALP上昇	全Grade	23 (85.2)	226 (82.2)
	3	0 (0)	17 (6.2)
	4	0 (0)	0 (0)
有害事象			
肝機能障害	全Grade	1 (3.7)	34 (11.4) *
	3	1 (3.7)	6 (2.0) *
	4	0 (0)	4 (1.3) *
	5	0 (0)	11 (3.7) *

*：297例中の値

なお、申請者は、肝機能検査値異常に対する注意喚起として、現行の国内添付文書の「重要な基本的注意」の項には肝機能の定期検査の実施を促す旨を、「重大な副作用」の項には「肝機能障害・黄疸」を、「慎重投与」の項には「重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者」をそれぞれ記載している。また、本薬の肝機能障害のリスクを示唆する成績が得られていることから、腎細胞癌患者と同様に、肝細胞癌患者での製造販売後調査の重点調査項目の一つとして、更に情報収集すると説明している。

機構は、本薬による肝機能障害は、肝細胞癌患者においては本薬投与以前から既に肝機能異常を有する患者が多く特に注意が必要と考えられること、及び日本人患者で比較的高い割合で発現する可能性があることから、医療現場に適切に注意喚起及び情報提供を行い、製造販売後調査の重点調査項目として情報収集することが重要と考える。

(6) 肝炎ウイルス感染と本薬の安全性について

機構は、肝炎ウイルスの感染状況と本薬の有害事象発現状況の関係について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

臨床試験に登録された症例のうち肝炎ウイルス感染症例（B型、C型、及びB型・C型肝炎症例）の割合は、国内10875試験では92.6%（11.1%、77.8%及び3.7%）、海外100554試験では39.4%（10.0%、27.7%及び1.7%）であり、C型肝炎ウイルス感染症例の割合は100554試験と比較して10875試験で高かった。本邦における肝炎ウイルス感染状況については、

肝細胞癌患者の HCV 抗体陽性率が 69.6%、HBs 抗原陽性率は 15.5%であったと報告されており（Hepatology Research 2007; 37: 676-91）、10875 試験におけるウイルス性肝炎の割合とほぼ同様であった。100554 試験及び 10875 試験における肝炎ウイルス感染症例（B 型肝炎感染症例、C 型肝炎感染症例、B・C 型肝炎感染症例）並びに肝炎ウイルス非感染症例について、安全性情報を比較した結果、有害事象の発現状況は肝炎ウイルス感染の有無、感染ウイルスの種類によらず同様であり、安全性プロファイルの顕著な違いは示されなかった。

C 型肝炎ウイルス感染者や C 型慢性肝疾患を合併する肝細胞癌患者では、間質性肺線維症を B 型肝炎ウイルス感染者より高い割合で発症するとの報告があること（World J Gastroenterol 2008; 14: 5880-86、Chest 2005; 128: 2882-92）、また、C 型慢性肝疾患患者では、ILD の副作用が知られている IFN の治療歴を有する症例が存在する。したがって、日本人肝細胞癌患者への本薬の使用に際しては、投与前にILDの既往の有無を確認するとともに、投与中はILDの発症に対して、経過を注意深く観察する必要があり、また、その他には、ウイルス性肝疾患を合併している患者がいることから、肝機能障害に関連する重篤な有害事象の発現率が上昇する可能性についても考慮すべきと考える。

機構は、臨床試験成績からは、肝炎ウイルス感染の有無や感染した肝炎ウイルスの種類により安全性プロファイルに大きな違いは見られていないと考える。しかし、肝炎ウイルス感染による合併症（肝炎・肝硬変、その他）等は本薬の安全性に影響を与える可能性があるため、本薬使用時には患者背景と関連する合併症を十分に考慮の上、本薬を投与する必要があると考える。肝炎ウイルス感染患者でのリスクについては、医療現場に十分情報提供し、製造販売後に収集された当該患者における安全性情報についても適切に注意喚起及び情報提供をすべきであると考え。また、「(4)ILDについて」の項にも記載したとおり、ILDの発現リスク増加については、特に注意が必要と判断した。

(7) 局所療法後における安全性について

本薬投与により懸念される出血事象は以下のとおりであった。

100554 試験において、少なくとも 1 回以上の出血事象が発現した患者は、プラセボ群 60/302 例（19.9%）及び本薬群 54/297 例（18.2%）であった。出血事象の多くは消化管出血であり、最もよく見られた出血部位は食道静脈瘤からの出血で、プラセボ群 12 例（4%）及び本薬群 7 例（2.4%）に、腹腔内出血はプラセボ群 7 例（2.3%）に発現した。致死的な転帰を伴う消化管出血事象はプラセボ群及び本薬群各 6 例（いずれも 2.0%）に発現した。出血事象の発現率は本薬群とプラセボ群とで同様であり、肝細胞癌患者において、本薬投与により出血事象の発現リスクが高くなる傾向はみられず、重症な出血が発現する危険性を高めることも示されていないと考える。

なお、100554試験及び10875試験で認められた出血事象に関連し得る血小板数減少、凝固検査異常については以下のとおりである。

血小板及び凝固機能に関するGrade 3及び4の有害事象

	100554試験 症例数 (%)				10875試験 症例数 (%)
	プラセボ 302例		本薬 297例		本薬 ^a 27例
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3
血小板数減少	1/265(0.4%)	0/265	9/270(3.3%)	2/270(0.7%)	3/27(11.1%) ^b
INR ^c	6/268(2.2%)	0/268	11/273(4.0%)	0/273	-
PTT ^d	0/4	0/4	0/1	0/1	-
PT ^e	-	-	-	-	0/27

a：本薬200mg及び400mg群の合計、b：すべてGrade 3、c：国際標準化プロトロンビン時間比、
d：部分トロンボプラスチン時間、e：プロトロンビン時間

機構は、100554試験において肝細胞癌に対する局所療法（施行後4週間以上経過）後の症例が含まれていたことを踏まえ、前治療として施行された局所療法歴毎に安全性プロファ

イル（出血性の有害事象及びその他の有害事象）を比較検討するよう求め、申請者は以下のように回答した。

100554試験の安全性解析対象症例における、局所療法歴別（肝動脈化学塞栓療法（TACE）、経皮的エタノール注入療法（PEI）、ラジオ波焼灼療法（RFA）、局所療法歴なし）の出血事象発現率を下表に示す。

局所療法歴別の出血事象（100554試験）

事象名	Grade	局所療法歴 症例数 (%)							
		TACE		PEI		RFA		なし	
		プラセボ	本薬	プラセボ	本薬	プラセボ	本薬	プラセボ	本薬
		86例	89例	20例	28例	12例	17例	195例	188例
すべての出血性有害事象	3/4	13 (14.6)	2 (2.3)	3 (15.0)	2 (7.1)	2 (16.7)	0 (0)	13 (6.7)	13 (6.9)
	全 Grade	21 (23.6)	17 (19.8)	3 (15.0)	4 (14.3)	2 (16.7)	3 (17.6)	38 (19.5)	33 (17.6)
消化管出血/肝	3/4	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	2 (1.1)
	全 Grade	0 (0)	1 (1.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	3 (1.6)
腹腔内出血	3/4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (1.5)	0 (0)
	全 Grade	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (3.6)	0 (0)

出血部位が肝とされている出血事象については、前治療として TACE が施行された症例では本薬群の 1 例に発現したが、RFA 及び PEI が施行された症例では見られなかった。局所療法歴のない症例では、プラセボ群 1 例及び本薬群 3 例に肝からの出血が認められた。以上、局所療法歴を有する患者において、本薬投与により消化管出血、腹腔内出血及び肝からの出血事象の発現率が高くなる傾向は認められなかった。

次に、局所療法歴別（TACE、PEI、RFA、局所療法歴なし）に発現率がいずれかの投与群で20%以上であった有害事象を下表に示す。

局所療法別の主な有害事象（20%以上、100554試験）

事象名	局所療法歴 症例数 (%)							
	TACE		PEI		RFA		なし	
	プラセボ	本薬	プラセボ	本薬	プラセボ	本薬	プラセボ	本薬
	89例	86例	20例	28例	12例	17例	195例	188例
ヘモグロビン減少	8 (9.0)	6 (7.0)	0 (0)	4 (14.3)	1 (8.3)	4 (23.5)	17 (8.7)	18 (9.6)
疲労	42 (47.2)	36 (41.9)	11 (55.0)	12 (42.9)	4 (33.3)	9 (52.9)	88 (45.1)	91 (48.4)
体重減少	12 (13.5)	26 (30.2)	1 (5.0)	7 (25.0)	0 (0)	10 (58.8)	17 (8.7)	57 (30.3)
死亡-疾患の増悪	17 (19.1)	14 (16.3)	4 (20.0)	8 (28.6)	1 (8.3)	2 (11.8)	43 (22.1)	38 (20.2)
脱毛	4 (4.5)	13 (15.1)	0 (0)	2 (7.1)	0 (0)	5 (29.4)	1 (0.5)	25 (13.3)
皮膚-その他	4 (4.5)	9 (10.5)	0 (0)	3 (10.7)	1 (8.3)	6 (35.3)	7 (3.6)	12 (6.4)
手足症候群	4 (4.5)	18 (20.9)	1 (5.0)	5 (17.9)	0 (0)	5 (29.4)	5 (2.6)	39 (20.7)
掻痒症	13 (14.6)	11 (12.8)	1 (5.0)	1 (3.6)	2 (16.7)	4 (23.5)	20 (10.3)	27 (14.4)
皮疹/落屑	14 (15.7)	16 (18.6)	4 (20.0)	2 (7.1)	1 (8.3)	3 (17.6)	27 (13.8)	36 (19.1)
食欲不振	15 (16.9)	20 (23.3)	2 (10.0)	6 (21.4)	1 (8.3)	4 (23.5)	36 (18.5)	60 (31.9)
腹水	24 (27.0)	21 (24.4)	6 (30.0)	8 (28.6)	0 (0)	6 (35.3)	46 (23.6)	37 (19.7)
下痢	29 (32.6)	51 (59.3)	5 (25.0)	16 (57.1)	3 (25.0)	14 (82.4)	44 (22.6)	99 (52.7)
悪心	20 (22.5)	21 (24.4)	1 (5.0)	5 (17.9)	1 (8.3)	2 (11.8)	39 (20.0)	46 (24.5)
浮腫・四肢	19 (21.3)	13 (15.1)	2 (10.0)	7 (25.0)	1 (8.3)	4 (23.5)	34 (17.4)	28 (14.9)
疼痛-腹部-再分類不能	23 (25.8)	28 (32.6)	3 (15.0)	8 (28.6)	3 (25.0)	5 (29.4)	51 (26.2)	56 (29.8)

前治療としてRFAが施行された症例数が、他の局所療法歴を有する症例数と比較して少数であり、他の治療法群と見かけ上の発現率の差を生じていると考えるが、いずれの有害事象についても概ね局所療法歴によって発現状況は大きく異なっておらず、出血以外の事象に関しても、局所療法施行後の本薬使用が、局所療法を施行していない患者における本薬使用時と比較して、有害事象発現リスクを上昇させることはないとする。

機構は、局所療法後（治療実施後4週間以上経過）の患者について、がん化学療法に十分な経験と知識のある医師が本薬投与の適切性を判断し、投与中及び投与後の管理を慎重に行うのであれば、安全に治療を実施できるものと判断した。一方、日本人肝細胞癌患者については、申請者も述べているとおり海外と比較し局所療法を繰り返し施行された患者が対象となる可能性があること、及び局所療法歴別の安全性については海外100554試験の比較的限られた情報からは必ずしも明確ではないことから、国内の製造販売後調査において、前治療として実施された局所療法の状況と本薬の安全性との関連等について、更に情報収集し、評価する必要があると考える。

また、①本薬による血小板数減少及び凝固機能異常は、プラセボ群に比較して増加する可能性があること、②肝機能低下に伴う血小板数減少・凝固能異常を呈した症例に本薬の投与が予想されること（機構注：100554試験の選択基準 血小板数 $60 \times 10^9/L$ 以上、プロトロンビン時間（PT）INR（国際正常化指数）比 2.3以下、又はPT 対照+6秒以下）、及び③国内においてはウイルス性肝炎・肝硬変の発生割合が高く、これら病態に関連する血小板数減少・凝固能異常を呈している症例が多いと予想されることから、本薬の投与前及び投与中においては、血小板数・凝固機能検査等を含めた血液・生化学・凝固機能検査等を適切に実施し、患者の状態を確認する必要があると考える。以上の情報収集・評価については適切に行い、必要な注意喚起・情報提供が必要であると判断した。

(8) 他の治療法との併用について

100554試験では併用可能な治療法が規定されており、局所療法については緩和目的の放射線治療のみが実施可能とされていた。

機構は、100554試験で実施された併用治療と安全性について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

100554試験に組み入れられた602例（本薬群299例、プラセボ群303例）のうち、治験薬投与中に緩和目的の放射線治療が実施された症例は14例（本薬群5例、プラセボ群9例）であった。放射線治療の照射部位は、骨部8例（本薬群4例、プラセボ群4例）、頭頸部（本薬群1例）、胸部、肩部、腎部、骨盤部、照射部位不明各1例（いずれもプラセボ群）であった。

また、緩和目的の放射線治療以外の局所治療として、1例（患者番号：70001020）に塞栓術が実施されたが、本処置は肝細胞癌に対する局所療法目的ではない。当該症例は、本薬投与開始後45日目に肝細胞癌からの出血を認め、激しい腹痛、低血圧等の症状を認めたため、直ちに腫瘍への流入血管となる肝動脈に対して止血を目的とした塞栓術が施行された。本症例の術後の経過は良好で、4日目に退院となった。本薬投与は肝細胞癌からの出血を認めた日より中断されていたが、5日後より投与が再開された。

機構は、出血の有害事象の治療のために局所療法として塞栓術を実施した1例については、止血目的として処置を施す必要があったものと理解した。しかしながら、100554試験では併用治療として、緩和目的の放射線治療を除く局所療法、並びにVEGF又はVEGFRを標的とする薬剤の投与及び癌に対する治療（全身的薬物療法、幹細胞移植、骨髄移植）（ただしビスフォスフォネート系薬剤を除く）が禁止されていたため、適正使用及び安全性確保の点から、本薬投与中にこれらの治療を併用した際の有効性及び安全性については不明である旨を十分に注意喚起及び情報提供する必要があると考える。医療現場では医療上のリスク・ベネフィットを勘案した上で本薬投与中に局所療法が実施される場合も想定されるが、

本薬により創傷治癒遅延が生じる可能性があり、血管新生阻害作用を有する本薬と局所療法との併用については注意が必要であることから、製造販売後調査において、局所療法が併用された症例があれば詳細な情報を収集し、適切かつ速やかに医療現場に注意喚起及び情報提供すべきと考える。

4) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、以下の検討の結果、本薬は、全身化学療法の治療歴がなく、局所療法（外科的切除、PEI、RFA、マイクロ波凝固療法（PMCT）、肝動脈塞栓療法（TAE）及びTACE、放射線治療等）の適応とならない肝障害度がChild-Pugh分類Aの肝細胞癌に対して標準的に使用されるものと考えられ、効能・効果は「局所療法の適応とならない肝細胞癌」とすることが適切であると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

(1) 臨床的位置付けについて

機構は、本薬の臨床的位置付けに関して、以下の検討を行った。

①国内外の肝細胞癌治療について

肝細胞癌は発現地域の偏りが著しい癌であり、欧米と比較してアジア各国での発生頻度が高い。また、B型肝炎ウイルス及びC型肝炎ウイルスの関与と環境因子の影響が大きく、本邦の肝細胞癌患者の大半はB型又はC型慢性肝疾患患者である（Hepatology Research 2007; 37: 676-91、J Clin Oncol 2005; 23: 2892-9）。

肝細胞癌の治療体系については、各国の治療技術や医療環境（局所療法及び肝臓移植の実施状況）も考慮された上で、患者の状態に基づいて治療選択肢を導き出すというアルゴリズムが各地域（日本、米国、欧州等）で策定されている。本邦では、「科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究班」が「肝癌診療ガイドライン」を作成しており、当該ガイドラインでは、肝障害度、腫瘍数、腫瘍径、脈管浸潤等の患者の状態に基づき、外科的切除、PEI、PMCT、RFA、TA(C)E、化学療法、肝臓移植、緩和治療等の様々な治療法を選択する方針が示されている。一方、米国では、NCCNガイドライン（accessed 2009/3, at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/hepatobiliary.pdf）が代表的であり、外科的切除可能か否かという視点から治療法を選択していく方針が記されている。また欧州では、「Barcelona-Clinic-Liver-Cancer (BCLC) Staging System」（Hepatology 2005; 42: 1208-36）において、腫瘍の進展度、肝機能障害の程度（Child-Pugh分類及びOkuda分類）、患者の全身状態、治療選択に関わる因子によって、Stage及び治療法を分類する方針が示されている。

機構は、日本、米国及び欧州の治療ガイドラインを比較した結果（下表）、肝臓移植の適応は国内外の医療環境の差異も影響しているため、違いが認められるが、各ガイドラインの基本概要は大きく異なっていないと考える。

各地域の治療ガイドラインの比較

	NCCN (2008年)	BCLC (2005年)	Japan (2007年)
切除	Potentially resectable, operable liver mass (non-metastatic, liver confined)	Very early stage (0) and Earliest stage (A) <ul style="list-style-type: none"> • PS 0 • Child-Pugh A • Single <2cm • Normal portal pressure/Bilirubin 	<ul style="list-style-type: none"> • Liver damage A • Single or • 3 nodules, <=3cm

移植	<u>Resectable</u> <ul style="list-style-type: none"> Potentially resectable, Operable liver mass (non-metastatic disease, liver confined) Unresectable or pt. declines surgery <ul style="list-style-type: none"> Tumor location <ul style="list-style-type: none"> Eligible for Criteria for transplantation <ul style="list-style-type: none"> Single <=5cm or 2-3 nodules <=3cm No macrovascular involvement No extrahepatic spread 	<u>Very early stage (0)</u> <ul style="list-style-type: none"> PS 0 Child-Pugh A Single <2cm high portal pressure/Bilirubin <u>Early stage (A)</u> <ul style="list-style-type: none"> PS 0 Child-Pugh A-B 2-3 nodules <=3cm Associated disease (-) 	<ul style="list-style-type: none"> Liver damage C Single <=5cm or 1-3 nodules, <=3cm
局所療法 (Abalation, PEI 等)	<u>Potentially resectable, operable liver mass (non-metastatic, liver confined)</u> <ul style="list-style-type: none"> without IC of surgery, unresectable with IC <u>Unresectable or pt. declines surgery</u> <ul style="list-style-type: none"> Extensive <ul style="list-style-type: none"> Cancer-related symptom (+) <u>Inoperable by PS or comorbidity, local disease</u> <ul style="list-style-type: none"> Cancer-related symptom (+) or (-) 	<u>Early stage (A)</u> <ul style="list-style-type: none"> PS 0 Child-Pugh A-B 2-3 nodules <=3cm Associated disease (+) 	<ul style="list-style-type: none"> Liver damage A-B 2-3 nodules <=3cm
TACE	<u>Unresectable</u> <ul style="list-style-type: none"> Extensive <ul style="list-style-type: none"> Cancer-related symptom (+) <u>Inoperable by PS or comorbidity, local disease</u> <ul style="list-style-type: none"> Cancer-related symptom (+) 	<u>Intermediate stage (B)</u> <ul style="list-style-type: none"> PS 0 Child-Pugh A-B Multinodular 	<ul style="list-style-type: none"> Liver damage A-B more than 4 nodules, <3cm (TAI for patients unsuitable for TACE)
Chemotherapy (sorafenib in NCCN)	<u>Unresectable</u> <ul style="list-style-type: none"> Extensive <ul style="list-style-type: none"> Cancer-related symptom (+) or (-) <u>Inoperable by PS or comorbidity, local disease</u> <ul style="list-style-type: none"> Cancer-related symptom (+) or (-) <u>Metastatic disease</u>	<u>Advanced stage (C)</u> <ul style="list-style-type: none"> PS 1-2 Child-Pugh A-B Portal invasion, N1, M1 	N/A
Supportive care	<u>Metastatic disease</u>	<u>Terminal stage (D)</u> <ul style="list-style-type: none"> PS 2< Child-Pugh C 	<ul style="list-style-type: none"> Liver damage C more than 4 nodules

また、機構は、各種ガイドラインにおける本薬を用いた治療の記載内容については、以下のとおりであることを確認した。

国内や欧州のガイドライン(肝臓診療ガイドライン 2005 年版、BCLC Staging 分類)では、本薬を用いた治療法について記載されていない。一方、国内の臨床腫瘍医が治療の参考としている米国の主要なガイドラインである NCCN ガイドライン (v.1.2009) には、切除不能な肝細胞癌の治療で移植の適応でない場合や広範な進展を示す場合 (Extensive) に治療選択肢の一つとなる旨が、また、PS や合併症のために手術不能、転移性肝細胞癌の場合も治療選択肢の一つとなる旨が記載されていた。さらに、臨床腫瘍学の代表的な教科書である **Cancer Principle and Practice of Oncology 8th edition** には、「本薬は、切除不能の肝細胞癌を対象に生存における改善を示したが、最終結果については得られていない」旨が記載されていた。

以上、現時点の国内外のガイドライン、教科書等において、本薬の治療に関する記載内容は一定ではなかった。

②本薬の投与対象について

本薬は、外科的切除又は局所療法の適応とならない進行性肝細胞癌患者に対する全身化学療法として、臨床開発が行われた。

機構は、国内の肝細胞癌の治療体系及び 100554 試験の結果を踏まえ、国内の医療現場における本薬の投与対象について説明するよう求め、申請者は以下の旨を説明した。

国内における本薬の投与対象は、①Child-Pugh 分類 A 又は B の患者で、腫瘍数は 2~3 個かつ腫瘍径 3cm 超の症例、若しくは腫瘍数が 4 個以上の患者 (ただし、腫瘍数 2~3 個かつ 3cm 超の患者では、塞栓併用等により切除できる症例を除き、肝内病変であるが腫瘍径の大きさや重要血管等との解剖学的位置関係・残肝量・肝機能より切除不可能と判断されるか、

切除後病理学的に癌遺残ありと判断された場合）（科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン（2005年版）；科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン作成に関する研究班/編）、②肝細胞癌診断時、治療施行中に脈管浸潤（Vp3、4）や肝外転移が明らかになり、全身状態良好で肝予備能が比較的良好な Child-Pugh 分類 A 又は B の患者（JSH コンセンサス 2007（日本肝臓学会 肝癌診療マニュアル 2007; 98-102））である。したがって、本薬は、肝予備能が良好な（Child-Pugh 分類 A 又は B）患者に対して、TACE 等の局所療法と同様に、他の治療法と組み合わせて使用されたと考える。

機構は、本薬の臨床的位置付けについて以下のように考える。

「2）有効性について」及び「3）安全性について」の項における検討の結果、本薬は、以下に示す 100554 試験の対象である肝細胞癌患者、すなわち外科的切除のみならず局所療法も適応とならない、全身化学療法歴のない患者に対して有効性及び安全性が認められており、局所療法（外科的切除、PEI、RFA、PMCT、TAE、TACE（Chemolipiodolization、Chemoembolization）、放射線治療等）の適応とならない肝細胞癌に対する標準的な治療法と考える。一方、申請者が本薬の投与対象に含まれる集団として説明している従来の局所療法の対象となっていた患者は 100554 試験には含まれておらず、現時点までに得られている情報からは、局所療法が適応となる患者又は当該療法が推奨される患者に対して、本薬の投与を推奨する十分なエビデンスはないと考える。また、100554 試験の下記の選択・除外基準について、情報提供用資材等を用いて医療現場に情報提供することは、本薬の臨床的位置付けを理解する上で有用であると考えられる。

100554 試験の対象患者（機構注：選択基準等の一部抜粋）

- ▶ 局所療法の適応とならない、全身化学療法歴のない肝細胞癌
- ▶ 肝障害度が Child-Pugh 分類 A の症例
- ▶ 以下の検査基準を満たしている症例

アルブミン：2.8g/dL以上、血小板数： $60 \times 10^9/L$ 以上、ヘモグロビン：8.5g/dL以上、総ビリルビン：3mg/dL以下、ALT及びAST：施設の正常範囲上限の5倍以下、アミラーゼ及びリパーゼ：施設の正常範囲上限の1.5倍以下、血清クレアチニン：施設の正常範囲上限の1.5倍以下、プロトロンビン時間（PT）INR（国際正常化指数）比：2.3以下、又はPT：対照+6秒以下

また、外科的切除の適応対象については国内外で大きな差異はないものと考えられるが、国内外では肝細胞癌の発生頻度及び背景疾患が同様でないこと、国内外の治療体系を比較すると日本ではより局所療法を推奨する傾向があること等を踏まえると、局所療法の適応とならない患者の背景は国内外で異なる可能性がある。すなわち、本邦では、局所療法がより積極的かつ繰り返し行われている症例割合が海外より高いことが想定されるため、外国人肝細胞癌患者と比較し、発生から時間が経ち、局所療法後に増悪・再燃を繰り返した進行症例が本薬の投与対象となる可能性があると考えられる。

したがって、製造販売後調査において、前治療歴（局所療法の施行状況等）が本薬の安全性及び有効性に及ぼす影響に関する情報を収集する必要があると考えられる。

なお、100554試験の対象ではなかった全身化学療法既治療例に対する本薬の有効性及び安全性は不明である。しかし、当該疾患領域での全身化学療法に標準的な薬剤はなく、ガイドライン等から全身化学療法の実施割合は低いと考えられることから、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師に使用されるのであれば、全身化学療法既治療例に対する本薬の有効性及び安全性が明確ではない旨を特段注意喚起する必要はないと考える。

(2) 効能・効果について

申請者は、本薬が肝細胞癌に対して有効であることが確認されたとの理由から、申請効能・効果を「肝細胞癌」と設定し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、本薬の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起すると説明している。

機構は、「(1) 臨床的位置付けについて」の項に記載した議論より、100554 試験の投与対象である「局所療法の適応とならない肝細胞癌」を効能・効果と設定することが適切と考える。また、「(1) (2) 肝障害度と有効性について」及び「(2) (5) 肝機能障害と安全性について」の項で記載した、肝障害度と本薬の有効性及び安全性に関する議論、並びに「(1) 臨床的位置付けについて」の項に記載した、100554 試験で検討された本薬の対象患者及び使用方法に関する議論を踏まえ、効能・効果に関連する使用上の注意として、以下の旨を注意喚起する必要があると判断した。

- ・ 局所療法後の補助療法における本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- ・ 肝障害を有する患者に本薬の投与を行う場合には、【臨床成績】の項の内容を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

5) 用法・用量について

100554 試験では、既承認の「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」(平成 20 年 1 月 25 日承認)における用法・用量と同一の内容が設定されているが、当該試験における休薬、減量及び中止基準は、腎細胞癌を対象とした臨床試験とは一部異なっている。

機構は、100554 試験で設定された用法・用量より「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。」を、肝細胞癌に対する本薬の用法・用量として設定することが適切と判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、当該試験における休薬、減量及び中止基準を情報提供するとともに、肝細胞癌患者においても他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する有効性及び安全性の成績は得られていないため、「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」と同様に併用に関する注意喚起を行うことが適切であると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

本薬の休薬、減量及び中止基準について

機構は、腎細胞癌を対象に実施された海外第Ⅲ相試験(11213 試験)と 100554 試験で用いられた休薬、減量及び中止基準の異同について説明するよう求め、申請者は以下のとおり説明した。

11213 試験では皮膚毒性とそれ以外の有害事象が発現した場合のそれぞれの用量調節基準を設定していたが、100554 試験では、11213 試験を含む臨床試験で得られた本薬の安全性プロファイルを踏まえ、本薬に特徴的な副作用に対応した用量調節の基準が見直されることとなり、11213 試験で用いた規定を基にして、血液学的毒性、非血液学的毒性又は皮膚毒性のそれぞれに対する休薬、減量及び中止基準が設定された。また、100554 試験における用量調節時の投与方法は、11213 試験と同様に 1 段階減量として 1 回 400mg を 1 日 1 回投与、2 段階減量として 1 回 400mg を隔日投与することとされた(下表)。

<100554 試験における減量・休薬・中止基準>
血液学的毒性

Grade	投与継続の可否	用量調節
0~2	投与継続	変更なし
3	投与継続	1段階減量 ^b
4	Grade 2に回復するまで休薬 ^a	1段階減量 ^b

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

非血液毒性（薬物治療を行っていない嘔気／嘔吐又は下痢は除く）

Grade	投与継続の可否	用量調節
0～2	投与継続	変更なし
3	Grade 2に回復するまで休薬 ^a	1段階減量 ^b
4	治験中止	治験中止

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

皮膚毒性（皮疹、手足症候群を含む）

Grade	投与継続の可否	用量調節
1	投与継続	変更なし
2	1回目の発現	Grade 1に回復するまで休薬
	2回目の発現	Grade 1に回復するまで休薬
	3回目の発現	Grade 1に回復するまで休薬
	4回目の発現	治験中止
3	1回目の発現	Grade 1に回復するまで休薬
	2回目の発現	Grade 1に回復するまで休薬
	3回目の発現	治験中止

Grade 3の皮疹/落屑又は手足症候群の発現により減量した被験者については、減量後、Grade 1以上の皮疹/落屑又は手足症候群が発現することなく1サイクル投与継続が可能であった場合、開始用量まで増量することができる。その他の場合には、減量後の増量は行わない。

なお、申請者は、個別の有害事象に対する用量調節基準については、最も高頻度にみられる副作用である皮膚毒性に関してのみ添付文書に記載し、臨床試験で規定されたその他の有害事象に関する休薬、減量及び中止基準は適正使用ガイド等の資料に記載する旨を説明している。

機構は、現在の添付文書案の用量調節基準は、皮膚毒性に関する記載のみであるが、腎細胞癌を対象とした11213試験の安全性情報を踏まえて100554試験で設定された、皮膚毒性以外の有害事象に関する休薬、減量及び中止基準を含む用量調節基準は、本薬の適切な用量調節及び適正使用を推進するために有用と考えること、また肝細胞癌患者では特に肝機能障害等の有害事象による用量調節の頻度も高いと考えられることから、適正使用ガイド等の資料のみならず、添付文書においても当該基準を適切に情報提供することが必要であると判断した。

6) 製造販売後の検討課題について

(1) 実施中又は計画中の臨床試験について

申請者は、肝細胞癌患者を対象として実施中又は計画中の臨床試験について、次のように説明している。

肝細胞癌患者を対象として、日本を含む国際共同第Ⅲ相試験を2試験（11721試験、12414試験）実施している。11721試験は、根治的治療不能の進行性肝細胞癌に対してTACEを施行し、治療効果が認められた患者を対象に、主要評価項目をTTPとして本薬（400mgを1日2回投与）とプラセボの有効性及び安全性を比較検討する無作為化二重盲検比較試験であり、日本70施設及び韓国5施設において目標症例数を414例と設定し2006年4月から実施されている。本試験は、20●●年●●月●●日に●●例の登録を以て症例登録を終了し、20●●年●●月●●日時時点でイベント数は●●であり、試験継続中である（2010年3月終了予定）。また、12414試験

は、肝切除又は局所療法による治療後にRECISTにてCRと判定された肝細胞癌患者を対象に、主要評価項目をTime to recurrenceとして本薬（400mg1日2回投与）の補助療法としての有効性及び安全性をプラセボと比較検討することを目的とした無作為化二重盲検比較試験として計画であり、北米、南米、ヨーロッパ、アジア（日本を含む）で目標症例数を1,100例と設定し、2008年8月15日から症例登録が開始され、20●●年●●月●●日時点で●●例（日本人は●●例）が登録されている（20●●年終了予定）。

機構は、本薬の肝細胞癌領域での新たな臨床的位置付けを明らかにしていくことは重要であり、実施中又は計画中の臨床試験については、国内からも積極的な症例登録を行い、また得られた結果を速やかに臨床現場に情報提供することが必要と考える。

(2) 製造販売後調査について

申請者は、肝細胞癌の適応取得後には、特定使用成績調査として長期使用に関する調査（観察期間 1年間）を一部の施設を対象に実施し、肝細胞癌患者における使用実態下の情報収集を行うこと、及び世界共通プロトコルで実施される調査（機構注：申請者は、国際共同第IV相試験と説明している。）に日本からも参加する旨を説明している。申請者は、予定している調査の概要について次のように説明している。

肝細胞癌患者を対象とした国内外の臨床試験、腎細胞癌患者等における臨床試験、市販後の集積データ及び類薬における安全性情報に基づいて検討した結果、重要な有害事象として、発疹及び手足の皮膚反応、高血圧（可逆性後白質脳症候群を含む）、出血事象、心筋梗塞、リパーゼ及びアミラーゼ上昇、低リン酸血症、肝機能障害、膵炎、脳虚血性疾患、うっ血性心不全、消化管穿孔、ケラトアカントーマ及び扁平上皮癌、創傷治癒不良、急性肺障害/間質性肺炎が挙げられる。これら着目する有害事象の発現状況について、肝細胞癌患者と腎細胞癌患者における発現率には大きな差異は認められていないが、腎細胞癌患者と同様に肝細胞癌患者でも、海外臨床試験に比べて国内臨床試験で発現率が高い傾向にあった。したがって、肝細胞癌患者における製造販売後調査でも、腎細胞癌患者と同様の重点調査項目を設定して観察することとする。また、肝障害度評価及び肝機能検査値異常を含む「肝機能障害」については、特に日本人肝細胞癌患者において留意すべき有害事象と考えられることから、肝細胞癌患者を対象とする当該調査の重点調査項目として追加することとする。これまでに実施された臨床試験及び海外市販後の集積データから、「重要な特定されたリスク」及び「重要な潜在的リスク」として取り上げた上記の有害事象の発現例を95%以上の確率で少なくとも1例検出するために必要な症例数として、約1,000例が必要であり、脱落例も考慮して1,200例の集積を予定している。

進行性肝細胞癌の患者数については、肝細胞癌の年間新規患者数、ステージⅢ及びⅣの再発率、ステージⅢ及びⅣの生存率（いずれもCancer Metrics Japanデータ）等から、2009年に実際に治療対象となる総患者数は約26,600例が存在すると推定している。また、肝癌専門医約30名にインタビュー調査を行った結果、現時点ではピーク時にChild-Pugh分類Aの肝機能障害患者を対象とした場合、進行性肝細胞癌患者の約●●%（●●例）に投与されると推測しており、市場への浸透度から判断して、ピーク時までには約●●年間を要すると考える。これらの状況を基に、目標収集症例数の集積に必要な組入れ期間を概算すると、1カ月あたりの投与患者数は約●●例（●●例÷●●カ月）となり、現時点では約●●カ月間で、1,200例の組み入れが終了すると予測している。したがって、契約締結期間を加味した上での症例の組入れ期間は約1年程度が必要になると推定する。なお、本薬の処方については事前登録制による『医師要件/施設基準』、『患者選択における注意点』を設定する予定である。

また、切除不能の肝細胞癌患者を対象に、製造販売後の日常診療下での本薬の安全性及び有効性に関する情報を収集する非盲検非対照国際共同試験（調査）に本邦からも参加することを検討している。当該試験は2009年1月より米国にて登録が開始されており、20●●年●●月●●日時点で、欧州各国、アジア・環太平洋地域の各国でも試験開始の準備が進められ、近日中に被験者の登録開始が予定されている。

機構は、製造販売後の検討内容について以下のように考える。

①本薬は重篤性の高いものも含め多様な有害事象を引き起こすことが知られており、日本人腎細胞癌患者の使用全例を対象に実施されている特定使用成績調査において、市販直後調査期間（20██年██月██日～10月17日）にSJS及びILDが報告され、企業中核データシート及び添付文書が改訂された経緯があること、②日本人肝細胞癌患者における安全性情報は極めて限られていること、③腎細胞癌患者と異なり肝細胞癌患者においては肝障害等の合併症を有している症例が多く安全性プロファイルが異なる可能性が否定できないこと、また、④「4) 臨床的位置付け及び効能・効果について（1）臨床的位置付けについて」の項に記載したとおり、肝細胞癌の関連疾患（ウイルス性肝炎・肝硬変）や局所治療の実施状況による影響で、本薬の投与を受ける患者の全身状態及び肝障害の程度が国内外で異なる可能性が否定できないことを踏まえると、日本人肝細胞癌患者における更なる情報収集を含め、安全対策は極めて慎重かつ厳密に行う必要があると考える。したがって、例えば、製造販売後の一定期間は使用全例を対象とした調査等によって、迅速かつ十分に情報収集を行うことが必要と考える。

なお、申請者は、肝細胞癌患者においても「添付文書」及び「適正使用ガイド」に従って適切に使用されることが肝要であり、100554試験等の情報を基に当該資料を改訂して肝細胞癌患者に対する情報提供及び注意喚起を行う旨を説明している。

機構は、肝細胞癌患者に対する本薬の適正使用のための資材作成にあたっては、医療現場が混乱することのないように、既存の腎細胞癌に対する資材とは別に作成する必要性等も含めて十分に検討を行う必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

4.4 臨床試験において認められた有害事象

安全性評価のために提出された資料における国内及び海外臨床試験のうち、死亡については「4.3 臨床的有効性及び安全性に関する資料」の項に記載したが、それ以外の主な有害事象は以下の通りであった。

1) 国内第 I 相試験（試験番号 10875）

有害事象は26/27例（96.3%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は26/27例（96.3%）に認められた。いずれかの投与群で発現率が20%以上であった有害事象は下表のとおりであった。

有害事象（いずれかの投与群で発現率20%以上）

器官区分・事象名 (CTCAE version 2.0)	症例数 (%)					
	200mg (13例)		400mg (14例)		合計 (27例)	
	全 Grade	Grade3 又は 4	全 Grade	Grade3 又は 4	全 Grade	Grade3 又は 4
全有害事象	12 (92.3)	10 (76.9)	14 (100)	12 (85.7)	26 (96.3)	22 (81.5)
血液/骨髄						
ヘモグロビン減少	3 (23.1)	3 (23.1)	2 (14.3)	1 (7.1)	5 (18.5)	4 (14.8)
リンパ球減少	7 (53.8)	6 (46.2)	6 (42.9)	4 (28.6)	13 (48.1)	10 (37.0)
血小板数減少	2 (15.4)	1 (7.7)	5 (35.7)	2 (14.3)	7 (25.9)	3 (11.1)
心血管系（一般）						
浮腫	1 (7.7)	0 (0)	3 (21.4)	0 (0)	4 (14.8)	0 (0)
高血圧	3 (23.1)	2 (15.4)	4 (28.6)	4 (28.6)	7 (25.9)	6 (22.2)
全身症状						
疲労（嗜眠、倦怠感、無力）	2 (15.4)	1 (7.7)	3 (21.4)	0 (0)	5 (18.5)	1 (3.70)

発熱（好中球減少がない場合）	5 (38.5)	0 (0)	2 (14.3)	0 (0)	7 (25.9)	0 (0)
体重減少	9 (69.2)	0 (0)	8 (57.1)	0 (0)	17 (63.0)	0 (0)
皮膚科/皮膚						
脱毛	3 (23.1)	0 (0)	2 (14.3)	0 (0)	5 (18.5)	0 (0)
皮膚乾燥	0 (0)	0 (0)	3 (21.4)	0 (0)	3 (11.1)	0 (0)
手足皮膚反応	4 (30.8)	0 (0)	8 (57.1)	2 (14.3)	12 (44.4)	2 (7.4)
掻痒症	1 (7.7)	0 (0)	7 (50.0)	0 (0)	8 (29.6)	0 (0)
発疹/落屑	5 (38.5)	0 (0)	10 (71.4)	1 (7.1)	15 (55.6)	1 (3.7)
消化管系						
食欲不振	4 (30.8)	1 (7.7)	4 (28.6)	0 (0)	8 (29.6)	1 (3.7)
腹水（非悪性）	3 (23.1)	2 (15.4)	3 (21.4)	0 (0)	6 (22.2)	2 (7.4)
便秘	2 (15.4)	0 (0)	4 (28.6)	0 (0)	6 (22.2)	0 (0)
下痢-人工肛門のない患者	9 (69.2)	0 (0)	8 (57.1)	1 (7.1)	17 (63.0)	1 (3.7)
口内炎/咽頭炎（口腔/咽頭粘膜炎）	0 (0)	0 (0)	3 (21.4)	0 (0)	3 (11.1)	0 (0)
出血						
鼻出血	1 (7.7)	0 (0)	3 (21.4)	0 (0)	4 (14.8)	0 (0)
肝臓						
ビリルビン上昇	3 (23.1)	1 (7.7)	1 (7.1)	1 (7.1)	4 (14.8)	2 (7.4)
SGOT (AST) 上昇	3 (23.1)	3 (23.1)	6 (42.9)	5 (35.7)	9 (33.3)	8 (29.6)
感染/発熱性好中球減少						
感染/発熱性好中球減少-その他	0 (0)	0 (0)	3 (21.4)	0 (0)	3 (11.1)	0 (0)
好中球減少を伴わない感染	3 (23.1)	0 (0)	6 (42.9)	1 (7.1)	9 (33.3)	1 (3.7)
代謝/検査						
アミラーゼ上昇	7 (53.8)	2 (15.4)	9 (64.3)	2 (14.3)	16 (59.3)	4 (14.8)
低ナトリウム血症	4 (30.8)	4 (30.8)	2 (14.3)	2 (14.3)	6 (22.2)	6 (22.2)
リパーゼ上昇	12 (92.3)	7 (53.8)	12 (85.7)	10 (71.4)	24 (88.9)	17 (63.0)
代謝/検査-その他	7 (53.8)	4 (30.8)	11 (78.6)	6 (42.9)	18 (66.7)	10 (37.0)
疼痛						
腹痛又は差し込み	3 (23.1)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	4 (14.8)	0 (0)

重篤な有害事象は200mg群の5例（腹水（非悪性）2例、吐血、めまい/ふらつき及び呼吸困難（息切れ）各1例）、400mg群の4例（心血管系（一般）-その他、筋骨格系-その他、肺炎、好中球減少を伴わない感染、中枢神経系脳血管虚血及び呼吸困難（息切れ）各1例）に認められ、このうち400mg群の肺炎は本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は400mg群の2例（呼吸困難及び肺炎各1例）に認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。

2) 海外第Ⅱ相試験（試験番号10874）

有害事象は、133/137例（97%）に発現し、本薬との因果関係が否定できない有害事象は116/137例（85%）に認められた。発現率が20%以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象（発現率20%以上）

器官区分・事象名 (CTCAE version 2.0)	137例、症例数 (%)		
	全 Grade	Grade 3 又は 4	Grade 5
皮膚科/皮膚			

手足皮膚反応	42 (30.7)	7 (5.1)	0 (0)
発疹/落屑	30 (21.9)	3 (2.2)	0 (0)
全身症状			
疲労 (嗜眠、倦怠感、無力)	79 (57.7)	33 (24.1)	0 (0)
消化管			
下痢-人工肛門のない患者	76 (55.5)	13 (9.5)	0 (0)
食欲不振	34 (24.8)	6 (4.4)	0 (0)
悪心	34 (24.8)	0 (0)	0 (0)
嘔吐	28 (20.4)	3 (2.2)	0 (0)
肝臓			
ビリルビン上昇	42 (30.7)	24 (17.5)	0 (0)
SGOT (AST) 上昇	29 (21.2)	14 (10.2)	0 (0)
感染/発熱性好中球減少			
好中球減少を伴わない感染	28 (20.4)	5 (3.6)	2 (1.5)
疼痛			
腹痛又は差し込み	50 (36.5)	7 (5.1)	0 (0)
疼痛-その他	32 (23.4)	3 (2.2)	0 (0)

重篤な有害事象は77/137例 (56%) に、本薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は18/137例 (13%) に認められた。3例以上に認められた重篤な有害事象の内訳は、肝臓-その他20例 (14.6%)、肝機能障害/肝不全15例 (10.9%)、疲労 (嗜眠、倦怠感、無力) 及び好中球減少を伴わない感染各9例 (6.6%)、吐血6例 (4.4%)、嘔吐5例 (3.6%)、発熱 (好中球減少がない場合)、全身症状-その他、腹水、錯乱及び呼吸困難 (息切れ) 各4例 (2.9%)、上室性不整脈 (SVT/心房細動/粗動)、低血圧、腎不全、中枢神経系の出血、筋骨格系-その他、胸痛 (非心臓性、非胸膜炎性)、胸痛又は差し込み、疼痛-その他、胸水、肺-その他各3例であった。

本薬の投与中止に至った有害事象は28/137例 (20%) に認められ、このうち15例は本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った有害事象は、疲労5例、血小板数減少、下痢、中枢神経出血、ALT (SGPT) 上昇及び手足皮膚反応各2例、洞性徐脈、上室性不整脈、全身症状-その他、発熱、腹水、脱水、口内炎/咽頭炎、肝機能障害/肝不全 (臨床的)、肝胆膵-その他、アミラーゼ上昇、AST (SGOT) 上昇、 γ -GTP上昇、クレアチニン上昇、ALP上昇、血清カリウム値上昇、錯乱、記憶障害、神経-その他、肺臓炎/肺浸潤、腎/泌尿生殖器-その他、排尿痛各1例であった。

3) 海外第Ⅲ相試験 (試験番号 100554)

有害事象は本薬群290/297例 (97.6%) 及びプラセボ群291/302例 (96.4%) に発現し、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本薬群236例 (79.5%) 及びプラセボ群158例 (52.3%) に認められた。いずれかの投与群で発現率が10%以上であった有害事象は下表のとおりであった。

有害事象 (いずれかの投与群で発現率10%以上)

器官区分・事象名 (CTCAE version 3.0)	症例数 (%)							
	本薬群 (297 例)				プラセボ群 (302 例)			
	全 Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5	全 Grade	Grade 3	Grade 4	Grade 5
全有害事象	290 (97.6)	117 (39.4)	18 (6.1)	88 (29.6)	291 (96.4)	73 (24.2)	25 (8.3)	110 (36.4)
全身症状								
発熱	30 (10.1)	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)	31 (10.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
疲労	135 (45.5)	27 (9.1)	3 (1.0)	0 (0)	137 (45.4)	37 (12.3)	7 (2.3)	0 (0)
体重減少	89 (30.0)	6 (2.0)	0 (0)	0 (0)	30 (9.9)	4 (1.3)	0 (0)	0 (0)

消化管									
食欲不振	85 (28.6)	8 (2.7)	0 (0)	2 (0.7)	53 (17.5)	8 (2.6)	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)
腹水(非悪性)	65 (21.9)	18 (6.1)	1 (0.3)	0 (0)	73 (24.2)	29 (9.6)	2 (0.7)	0 (0)	0 (0)
便秘	42 (14.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	31 (10.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
下痢	164 (55.2)	31 (10.4)	1 (0.3)	0 (0)	76 (25.2)	6 (2.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
悪心	71 (23.9)	4 (1.3)	0 (0)	0 (0)	60 (19.9)	9 (3.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
嘔吐	44 (14.8)	7 (2.4)	0 (0)	0 (0)	33 (10.9)	5 (1.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
肝胆膵									
肝機能障害	34 (11.4)	6 (2.0)	4 (1.3)	11 (3.7)	23 (7.6)	6 (2.0)	3 (1.0)	7 (2.3)	7 (2.3)
リンパ管									
浮腫-四肢	46 (15.5)	8 (2.7)	0 (0)	0 (0)	53 (17.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
疼痛									
疼痛-背部	38 (12.8)	6 (2.0)	0 (0)	0 (0)	38 (12.6)	9 (3.0)	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)
疼痛-腹部 NOS	92 (31.0)	26 (8.8)	0 (0)	0 (0)	77 (25.5)	15 (5.0)	3 (1.0)	0 (0)	0 (0)
皮膚科/皮膚									
脱毛	42 (14.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (1.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
皮膚乾燥	31 (10.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	18 (6.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
手足皮膚反応	63 (21.2)	23 (7.7)	0 (0)	0 (0)	9 (3.0)	2 (0.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
掻痒症	40 (13.5)	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)	34 (11.3)	1 (0.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
皮疹/落屑	55 (18.5)	4 (1.3)	0 (0)	0 (0)	42 (13.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

重篤な有害事象は、本薬群153/297例 (51.5%) 及びプラセボ群164/302例 (54.3%) に、治験薬との因果関係が否定できなかった有害事象は、本薬群40例 (13.5%) 及びプラセボ群28例 (9.3%) に認められた。いずれかの投与群で発現率5%以上であった重篤な有害事象は、肝機能障害/肝不全 (21例及び14例)、肝胆膵-その他 (11例及び16例) であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬群94例 (31.6%) 及びプラセボ群107例 (35.4%) に認められた。いずれかの投与群で3例以上に認められた有害事象は、疲労 (14例及び7例)、肝機能障害 (14例及び5例)、肝胆膵-その他 (8例及び13例)、全身症状-その他 (7例及び9例) ビリルビン上昇 (4例及び6例)、消化管出血-腹腔 (0例及び6例)、腹水 (4例及び5例)、下痢 (5例及び0例)、AST (SGOT) 上昇 (3例及び5例)、悪心 (4例及び1例)、手足皮膚反応 (4例及び1例) 嚥下障害 (4例及び0例)、嘔吐 (3例及び1例)、ALT (SGPT) 上昇 (1例及び3例)、腎不全 (1例及び3例)、疼痛-腹部NOS (3例及び1例)、心臓虚血/心筋梗塞 (3例及び0例)、消化管出血-胃 (3例及び0例) であった。

4) 海外第 I 相試験 (試験番号 10164)

有害事象は 27 例全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 25/27 例 (92.6%) に認められた。いずれかのコホートで発現例数が 5 例以上であった有害事象は下表のとおりであった。

有害事象 (発現例数 5 例以上)

器官区分・事象名 (CTCAE version2.0)	症例数 (%)							
	コホート 1 (6 例)		コホート 2 (6 例)		コホート 3 (5 例)		コホート 4 (10 例)	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
全有害事象	6 (100.0)	5 (83.3)	6 (100)	6 (100)	5 (100)	5 (100)	10 (100)	10 (100)
血液/骨髄								
好中球/顆粒球減少	5 (83.3)	4 (66.7)	6 (100)	6 (100)	4 (80.0)	4 (80.0)	10 (100)	10 (100)
白血球(総白血球)減少	4 (66.7)	3 (50.0)	6 (100)	6 (100)	5 (100)	5 (100)	9 (90.0)	8 (80.0)
ヘモグロビン減少	1 (16.7)	0 (0)	2 (33.3)	0 (0)	4 (80.0)	0 (0)	6 (60.0)	1 (10.0)
皮膚科/皮膚								
手足皮膚反応	3 (50.0)	1 (16.7)	5 (83.3)	2 (33.3)	4 (80.0)	2 (40.0)	9 (90.0)	3 (30.0)
脱毛	5 (83.3)	0 (0)	6 (100)	0 (0)	4 (80.0)	0 (0)	5 (50.0)	0 (0)

発疹/落屑	5 (83.3)	1 (16.7)	3 (50.0)	0 (0)	3 (60.0)	0 (0)	5 (50.0)	1 (10.0)
全身症状								
疲労(嗜眠、倦怠感、無力)	5 (83.3)	0 (0)	6 (100)	0 (0)	4 (80.0)	2 (40.0)	10 (100)	6 (60.0)
消化管系								
食欲不振	3 (50.0)	0 (0)	5 (83.3)	0 (0)	3 (60.0)	2 (40.0)	5 (50.0)	1 (10.0)
口内炎/咽頭炎 (口腔/咽頭粘膜炎)	2 (33.3)	0 (0)	3 (50.0)	0 (0)	2 (40.0)	1 (20.0)	5 (50.0)	1 (10.0)

コホート1：本薬 200mg1 日 2 回 + ドセタキセル 75mg/m²
コホート2：本薬 200mg1 日 2 回 + ドセタキセル 100mg/m²
コホート3：本薬 400mg1 日 2 回 + ドセタキセル 100mg/m²
コホート4：本薬 400mg1 日 2 回 + ドセタキセル 75mg/m²

重篤な有害事象は 21/27 例 (77.8%) に認められ、主な事象は好中球/顆粒球減少及び手足皮膚反応各 7 例 (25.9%)、白血球 (総白血球) 減少及び発疹/落屑 各 4 例 (14.8%)、疲労 (嗜眠、倦怠感、無力)、口内炎/咽頭炎 (口腔/咽頭粘膜炎) 及び好中球減少を伴わない感染各 3 例 (11.1%) であった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 7/27 例 (25.9%) に認められ、1 例を除き、本薬との因果関係は否定されなかった。

5) 海外第 I 相試験 (試験番号 10977)

有害事象は、46/47 例 (97.9%) に認められ、本薬との関連性が否定できない有害事象は 45/47 例 (95.7%) に認められた。いずれかのコホートで発現例数が 3 例以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象 (発現例数 3 例以上)

器官区分・事象名 (CTCAE version2.0)	症例数 (%)					
	コホート 1 (10 例)		コホート 2 (7 例)		コホート 3 (6 例)	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
全有害事象	10 (100)	5 (50.0)	6 (85.7)	2 (28.6)	6 (100.0)	4 (66.7)
全身症状						
疲労(嗜眠、倦怠感、無力)	5 (50.0)	0 (0)	2 (28.6)	0 (0)	3 (50.0)	1 (16.7)
消化管系						
口内炎/咽頭炎 (口腔/咽頭粘膜炎)	5 (50.0)	0 (0)	3 (42.9)	0 (0)	3 (50.0)	0 (0)
疼痛						
腹痛又は差込み	1 (10.0)	0 (0)	3 (42.9)	2 (28.6)	2 (33.3)	0 (0)
代謝/検査						
低カリウム血症	3 (30.0)	1 (10.0)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0)	0 (0)
低リン血症	3 (30.0)	1 (10.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
皮膚科/皮膚						
脱毛	3 (30.0)	0 (0)	2 (28.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
手足皮膚反応	2 (20.0)	0 (0)	4 (57.1)	0 (0)	4 (66.7)	0 (0)

コホート1：本薬 100mg(50mg x 2) BID + 5-FU/LCV 点滴静注レジメン
コホート2：本薬 200mg(50mg x 4) BID + 5-FU/LCV 点滴静注レジメン
コホート3：本薬 400mg(50mg x 8) BID + 5-FU/LCV 点滴静注レジメン

有害事象 (発現例数 3 例以上)

器官区分・事象名 (CTCAE version2.0)	症例数 (%)					
	コホート 5 (9 例)		コホート 6 (6 例)		コホート 9 (9 例)	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
全有害事象	9 (100)	9 (100)	6 (100)	3 (50.0)	9 (100)	3 (33.3)
血液/骨髄						
好中球/顆粒球減少	5 (55.6)	5 (55.6)	2 (33.3)	0 (0)	1 (11.1)	1 (11.1)
血小板数減少	3 (33.3)	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
全身症状						
発熱 (好中球減少がない場合)	5 (55.6)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)	2 (22.2)	0 (0)
疲労(嗜眠、倦怠感、無力)	4 (44.4)	1 (11.1)	3 (50.0)	0 (0)	7 (77.8)	0 (0)
消化管系						

食欲不振	4 (44.4)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)	4 (44.4)	0 (0)
下痢-人工肛門のない患者	5 (55.6)	4 (44.4)	2 (33.3)	1 (16.7)	3 (33.3)	0 (0)
悪心	2 (22.2)	1 (11.1)	2 (33.3)	0 (0)	6 (66.7)	0 (0)
口内炎/咽頭炎 (口腔/咽頭粘膜炎)	8 (88.9)	3 (33.3)	3 (50.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
消化器-その他	1 (11.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (33.3)	2 (22.2)
疼痛 腹痛又は差し込み	6 (66.7)	1 (11.1)	3 (50.0)	1 (16.7)	2 (22.2)	0 (0)
皮膚科/皮膚 顔面の発作性潮紅 手足皮膚反応	3 (33.3) 3 (33.3)	0 (0) 1 (11.1)	0 (0) 5 (83.3)	0 (0) 1 (16.7)	0 (0) 3 (33.3)	0 (0) 0 (0)

コホート 5：本薬 400mg(50mg x 8) BID + 5-FU/LCV 急速静注レジメン

コホート 6：本薬 400mg(200mg x 2) BID + 5-FU/LCV 点滴静注レジメン

コホート 9：本薬 400mg(200mg x 2) BID + 5-FU/LCV 急速静注レジメン

重篤な有害事象は 19/47 例 (40.4%) に認められ、主な事象は、発熱 (好中球減少がない場合) 4 例 (8.5%)、消化器-その他 3 例 (6.4%) であった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 9/47 例 (19.1%) に認められ、このうち 5 例は本薬との因果関係は否定できないものと判定された。

6) 海外第 I 相試験 (試験番号 11548)

有害事象は 13 例全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象も 13 例全例に認められた。いずれかのコホートで発現例数が 3 例以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象 (発現例数 3 例以上)

器官区分・事象名 (CTCAE version3.0)	症例数 (%)					
	コホート 1 (4 例)		コホート 2 (3 例)		コホート 3 (6 例)	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
全有害事象	4 (100)	0 (0)	3 (100)	1 (33.3)	6 (100)	4 (66.7)
皮膚科/皮膚 掻痒症 皮疹/落屑	0 (0) 1 (25.0)	0 (0) 0 (0)	3 (100) 0 (0)	0 (0) 0 (0)	2 (33.3) 3 (50.0)	0 (0) 0 (0)
全身症状 疲労 体重減少	4 (100) 2 (50.0)	0 (0) 0 (0)	3 (100) 3 (100)	1 (33.3) 0 (0)	6 (100) 6 (100)	3 (50.0) 0 (0)
消化管 下痢 食欲不振 悪心	4 (100) 3 (75.0) 3 (75.0)	0 (0) 0 (0) 0 (0)	2 (66.7) 2 (66.7) 2 (66.7)	0 (0) 0 (0) 0 (0)	6 (100) 5 (83.3) 3 (50.0)	0 (0) 0 (0) 0 (0)
疼痛 疼痛-腹部-細分類不能	4 (100)	0 (0)	1 (33.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

コホート 1：本薬 200mgBID + IFN α -2a(600 万 IU、週 3 回皮下注射)

コホート 2：本薬 400mgBID + IFN α -2a(600 万 IU、週 3 回皮下注射)

コホート 3：本薬 400mgBID + IFN α -2a(900 万 IU、週 3 回皮下注射)

重篤な有害事象は 3/13 例 (23.1%) に認められ、内訳は、中枢神経壊死、疼痛-背部及び肺-その他各 1 例 (7.7%) であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象として、疲労が 1/13 例 (7.7%) に認められ、本薬との因果関係は否定できないものと判定された。

7) 海外第 I 相試験 (試験番号 11879)

有害事象は 23 例全例に認められ、本薬との関連性が否定できない有害事象は 22/23 例 (95.7%) に認められた。発現例数が 5 例以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象（発現例数 5 例以上）

器官区分・事象名 (CTCAE version3.0)	本薬 + ダカルバジン 23 例 症例数 (%)	
	全 Grade	Grade3 以上
全有害事象	23 (100)	20 (87.0)
血液/骨髄		
ヘモグロビン減少	6 (26.1)	5 (21.7)
好中球減少	5 (21.7)	5 (21.7)
血小板数減少	7 (30.4)	5 (21.7)
全身症状		
疲労	19 (82.6)	6 (26.1)
発熱	11 (47.8)	0 (0)
皮膚科/皮膚		
脱毛	8 (34.8)	0 (0)
皮膚科/皮膚-その他	6 (26.1)	1 (4.3)
手足皮膚反応	11 (47.8)	1 (4.3)
掻痒症	5 (21.7)	0 (0)
皮疹/落屑	13 (56.5)	2 (8.7)
消化管		
食欲不振	13 (56.5)	1 (4.3)
便秘	8 (34.8)	0 (0)
下痢	11 (47.8)	0 (0)
悪心	15 (65.2)	1 (4.3)
嘔吐	11 (47.8)	2 (8.7)
代謝/臨床検査値		
リパーゼ上昇	5 (21.7)	5 (21.7)
その他		
CTC コード化できず*	5 (21.7)	5 (21.7)
疼痛		
疼痛-腹部-細分類不能	9 (39.1)	0 (0)
疼痛-背部	5 (21.7)	0 (0)
疼痛-頭部/頭痛	5 (21.7)	0 (0)
肺/上気道		
呼吸困難 (息切れ)	6 (26.1)	1 (4.3)

*：医師報告語はいずれも疾患の増悪であり、増悪した疾患はそれぞれ、転移性悪性黒色腫、膵管状腺癌、胸膜中皮腫、中皮腫、右乳腺腺癌であった。

重篤な有害事象は 10/23 例 (43.5%) に認められ、主な事象は、CTC コード化できなかった事象 5 例 (21.7%)、血小板数減少 2 例 (8.7%) であった。

本薬の投与中止に至った有害事象は 5/23 例 (21.7%) に認められ、内訳は、血液-その他、手足皮膚反応、血小板数減少、肝胆膵-その他、ヘモグロビン減少及び疲労各 1 例 (4.3%) であり、肝胆膵-その他以外、本薬との因果関係は否定されなかった。

8) 海外第 I 相試験 (試験番号 11804)

有害事象は 16/32 例 (50%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 3/32 例 (9%) に認められた。いずれかの群で発現例数が 2 例以上の有害事象は下表のとおりであった。

有害事象（発現例数 2 例以上）

器官別大分類・事象名 (MedDRA version 8.1)	症例数 (%)			
	第 1 群 8 例	第 2 群 8 例	第 3 群 8 例	第 4 群 8 例
全有害事象	4 (50)	5 (63)	3 (38)	4 (50)
胃腸障害				

膝炎	0 (0)	2 (25)	0 (0)	0 (0)
神経系障害				
頭痛	2 (25)	0 (0)	1 (13)	0 (0)

第1群：クレアチンクリアランス 80mL/min 以上、第2群：クレアチンクリアランス 50～80mL/min、
第3群：クレアチンクリアランス 30～50mL/min 未満、第4群：クレアチンクリアランス 30mL/min 未満

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

9) 海外第 I 相試験 (試験番号 11883)

有害事象は 1/20 例 (5.0%) に認められた頭痛のみであり、本薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

10) 海外第 I 相試験 (試験番号 12162)

本試験では安全性を詳細に検討した報告書は作成されていないが、主に薬物動態を検討した報告書において、治験薬投与開始後に重篤な有害事象、死亡、中止に至る有害事象及び臨床的に重要な有害事象は認められなかったと報告されている。

III. 資料適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対してGCP実地調査が実施された。その結果、治験実施医療機関において、治験審査委員会での治験期間中の説明文書の改訂に係る審査が迅速審査により審議されていたこと、被験者から治験参加に関する同意を取得する際、同意説明文書に補足的な説明を行った治験協力者の記名捺印又は署名及び日付が記載されていなかったこと、治験実施計画書からの逸脱（一部血漿中薬物濃度測定用検体の採取時点の逸脱、検査・観察の未実施等）等が、治験依頼者において上記の逸脱等に対し適切なモニタリングが実施されたとは言い難い状況であったことが認められたが、大きな問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

以上の検討から、機構は本薬の有効性及び安全性は認められ、承認可能と判断しており、以下の点を中心に専門協議で議論を行い、それを踏まえて、効能・効果、用法・用量の設定について最終的に判断したい。

- ・ 本薬の有効性について
- ・ 本薬の安全性について
- ・ 本薬の臨床的位置付け及び効能・効果の設定について
- ・ 用法・用量の設定について
- ・ 製造販売後の検討事項について

審査報告 (2)

平成 21 年 4 月 17 日作成

I. 申請品目

[販売名] ネクサバール錠 200mg
[一般名] ソラフェニブトシル酸塩
[申請者] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 5 月 16 日

II. 審査内容

独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は審査報告（1）をもとに、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記す。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」4（2）を除く）又は 5（1）各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1) 有効性について

機構は、申請効能・効果である「肝細胞癌」に対する本薬の有効性を示す最も重要な試験は、海外第Ⅲ相試験（100554 試験）であると判断した。当該試験は、局所療法（外科的切除、経皮的エタノール注入療法（PEI）、ラジオ波焼灼療法（RFA）、マイクロ波凝固療法（PMCT）、肝動脈塞栓療法（TAE）及び肝動脈化学塞栓療法（TACE）、放射線治療等）の適応とならない進行性肝細胞癌患者を対象に実施され、主要評価項目の一つである全生存期間（OS）について、本薬のプラセボに対する優越性が確認された（ハザード比 0.6931、95%信頼区間（95%CI）[0.5549, 0.8658]、 $p=0.000583$ 、層別ログランク検定）。一方、主要評価項目の一つである臨床症状が悪化するまでの期間（TTSP）においては、有意差は認められなかった（ハザード比 1.0764、95%CI [0.8837, 1.3110]、 $p=0.767670$ 、層別ログランク検定）。

機構は、100554 試験では OS 及び TTSP が主要評価項目として設定されたが、当該試験の対象患者は他の有効な治療法が確立されていない肝細胞癌患者であること等から、本薬の有効性を検討するための最も適切な評価指標として OS の結果を中心に評価し、本薬の有効性は示されていると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- 肝細胞癌では患者背景や治療の実施状況が国内外で一部異なる可能性があるため、肝炎ウイルスの感染状況や前治療内容の違いが有効性に与える影響について、更に明確にしておく必要があると考える。また、TACE による腫瘍壊死が認められた肝細胞癌患者を対象に実施中の国際共同第Ⅲ相試験（11721 試験）には日本人症例が組み入れられており、肝細胞癌に対する治療における本薬の臨床的位置付けに関しては当該試験成績についても今後議論していくことが重要と考える。
- 100554 試験の主要評価項目の一つとして設定された TTSP では本薬の有効性が確認できていないが、当該指標のイベントの一つである Functional Assessment of Cancer Therapy Hepatobiliary Symptom Index 質問表（FHSI-8）を用いた評価の妥当性は十分確認されておらず、TTSP の結果評価は困難である。
- 100554 試験の主要評価項目として設定された TTSP の解析について、FDA 及び Bayer 社は探索的に取り扱うと判断した旨が公表論文（Oncologist 2009; 14: 95-100）に示されており、申請者の説明内容（「審査報告（1）＜機構における審査の概要＞ 2）有

効性について「(1) 有効性の評価項目及び評価結果について」の項参照) と異なることから、TTSP の設定から最終的な取扱いに至るまでの経緯については、明確にすべきと考える。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、①局所療法の治療歴別の有効性データ、及び②肝炎ウイルス (HBV、HCV) 感染状況と治療群の交互作用の有無に基づいて、患者背景及び治療方法に関して想定される国内外の差異が本薬の有効性に及ぼす影響を考察するよう求め、申請者は以下のように説明した。

① 局所療法歴別の有効性について

100554 試験における、局所療法歴の有無及び局所療法歴別 (TACE、PEI、RFA) の成績は下表のとおりであった。

局所療法 (TACE、PEI、RFA) の有無	例数	OS の中央値 (日)		ハザード比 (95%CI)	p 値 (交互作用)
		本薬群	プラセボ群		
あり	217	405	297	0.74 (0.50, 1.08)	0.7449
なし	385	302	221	0.69 (0.52, 0.90)	

前治療歴		例数	イベント	打ち切り	OS の中央値 (日)		ハザード比 (95%CI)
					本薬群	プラセボ群	
TACE	あり	176	89	87	362	302	0.75 (0.49, 1.14)
	なし	426	232	194	302	223	0.68 (0.52, 0.88)
PEI	あり	48	29	19	268	171	0.56 (0.26, 1.19)
	なし	554	292	262	327	253	0.71 (0.57, 0.90)
RFA	あり	29	8	21	442	—*	0.82 (0.19, 3.58)
	なし	573	313	260	302	231	0.72 (0.58, 0.90)

*: 推定不能

以上より、OS のハザード比は、前治療として局所療法の有無及び局所療法別で大きな差はないと考える。

② HBV 及び HCV 感染状況別の有効性について

HBV 及び HCV の有無別の成績は下表のとおりであった。

		例数	OS の中央値 (日)		ハザード比 (95%CI)	p 値 (交互作用)
			本薬群	プラセボ群		
HBV	陽性	71	359	186	0.67 (0.35, 1.31)	0.8729
	陰性	489	302	231	0.71 (0.56, 0.91)	
HCV	陽性	178	426	241	0.50 (0.33, 0.78)	0.0695
	陰性	386	275	231	0.83 (0.64, 1.09)	

HBV の有無別では、OS のハザード比に大きな違いは認められなかった。一方、HCV の有無別では、陽性患者で陰性患者と比べて OS の延長傾向が見られた。

③ 患者背景及び治療方法別の有効性について

肝細胞患者を対象とした国内第 I 相試験 (10875 試験) 及び海外 100554 試験で登録された症例の患者背景及び前治療歴は下表のとおりであった。

国内 10875 試験及び海外 100554 試験における患者背景

		10875 試験 (27 例)	100554 試験	
			本薬群 (299 例)	本薬群+プラセボ群 (602 例)
肝炎ウイルス 陽性患者 (%)	B 型のみ	14.8	10.7	10.0
	C 型のみ	81.5	28.8	27.7
	B 型及び C 型	NA	2.3	1.7
前治療歴 (%)	手術	85.2	95.0	95.0
	局所療法	81.5	38.8	39.7
	全身抗癌療法	3.7	3.0	4.0
	放射線療法	25.9	4.3	4.7

10875 試験：安全性解析対象例、100554 試験：ITT 解析対象例

HBV 陽性率は国内外で同程度であるものの HCV 陽性率及び局所療法施行率は、海外に比べて国内で高かった。

上記①及び②の解析結果、並びに国内外の臨床試験に組み入れられた患者背景を踏まえると、HBV の有無及び前治療内容により、本薬の有効性が国内外で差異が生じるとは考えにくい。一方、HCV 陽性率が海外に比べて国内で高く、陰性患者と比べて陽性患者における OS のハザード比が小さい傾向にあったことから、国内外の HCV 感染状況の違いが本薬の有効性に影響する可能性が考えられた。しかしながら、HCV 陽性患者の割合は国内 10875 試験の方が海外 100554 試験より高く、本薬の有効性が外国人肝細胞癌患者と比較して日本人肝細胞癌患者で劣ることを示す結果は得られていないと考える。

機構は、上記検討結果は探索的であるものの、特定の部分集団において有効性が明らかに劣っている結果は得られていないと考え、申請者の回答を了承した。

また、申請者は、100554 試験の主要評価項目の一つである TTSP は FDA の提案に基づき設定し、OS 又は TTSP のいずれか一方の評価項目で有意差が認められれば本薬の有効性が検証されたと判断する計画とした旨を説明しているが（「審査報告（1）＜機構における審査の概要＞ 2）有効性について（1）有効性の評価項目及び評価結果について」の項参照）、公表論文（Oncologist 2009; 14: 95-100）では、正式な解析の前に FDA と Bayer 社の間で TTSP を探索的評価項目とすることが合意された旨が説明されている。

機構は、100554 試験の TTSP の設定等について、①申請者の説明と当該文献の内容に齟齬が生じている理由、及び②TTSP の設定から最終的な取扱いに至るまでの経緯に関する FDA との議論の詳細を説明するよう求め、申請者は以下のように説明した。

100554 試験開始前に「OS 又は TTSP のいずれか一方の評価項目で有意差が認められれば本薬の有効性が検証されたと判断する」旨について FDA と合意した。その後、OS に関する 2 回目の中間解析前に解析計画書に関して FDA と協議した際、FDA より「主観的な情報に基づく TTSP において、患者からの訴えがなかったことによる missing information をどのように取り扱うのか。」と指摘され、最終解析において TTSP でのみ有意差が認められた場合の取扱いについて懸念が示されたものの、当該試験では中間解析において OS の有意な延長が認められたことから、本件についてはそれ以上の議論にはならなかったと思われる。

公表論文（Oncologist 2009; 14: 95-100）における記載と申請者が Bayer 社から入手した情報に齟齬が生じている理由は把握できておらず、当該記載に関連する FDA との協議記録も確認できていない。なお、最終的な解析計画書においても、OS と TTSP の両者を主要評価項目とする取扱いに変更はなかったと考える。

機構は、申請者の説明からは、TTSP の設定から最終的な取扱いに至るまでの経緯に関する FDA との議論の詳細は必ずしも明確ではなく、申請者の説明と当該文献の内容に齟齬が生じている理由は不明であると理解した。

2) 安全性について

機構は、肝細胞癌患者において注意が必要と考える本薬の有害事象は、腎細胞癌患者と同様に、高血圧、皮膚障害、出血、血栓・塞栓症、アミラーゼ及びリパーゼ上昇並びに肝機能異常であると判断した。

特に、肝細胞癌患者では、ウイルス性慢性肝疾患等を合併し、肝障害、血小板数減少、凝固機能異常を呈している患者割合が他の癌腫より高く、さらに食道静脈瘤等の出血リスクの高い合併症等に関連する有害事象の発生も懸念されることから、血小板数、凝固機能、肝機能等のモニタリングを注意深く行うとともに、肝細胞癌や慢性肝疾患の病態に関連する有害事象（出血性の有害事象等）に留意すべきであると考え。また、肝炎ウイルス感染やウイルス性慢性肝疾患等を背景に有する肝細胞癌患者では、インターフェロン投与による間質性肺炎（ILD）の既往を有する患者も含まれることから、本薬投与によるILDの発現率は腎細胞癌患者より高くなる可能性が否定できないと考える。ただし、がん化学療法の知識・経験を持つ医師による慎重な管理下では、肝細胞癌患者においても本薬は忍容可能と判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 全身投与による抗悪性腫瘍薬の臨床開発が肝臓疾患領域では活発に行われていなかった経緯もあり、肝細胞癌の治療を行っている本邦の医師の中には全身がん化学療法の知識・経験が十分とはいえない医師も存在している可能性が懸念される。したがって、製造販売後には適正使用を徹底していくとともに、安全管理は極めて慎重に行う必要がある。
- ・ 肝細胞癌患者において留意すべき事項として機構が提示した上記の内容については、製造販売後の検討事項の中で重点的に取り扱われるべきである。また、現時点ではウイルス性慢性肝疾患、出血リスクの高い合併症等を有する高リスクの集団で副作用発現率が高くなる傾向は示されていないが、検討対象となった被験者数が少ないことから、製造販売後の検討事項とすべきと考える。
- ・ 出血関連事象には注意が必要であるが、特に消化管出血及び腹腔内出血を予期することは困難と思われるため、出血部位（腫瘍又は潰瘍）等の詳細情報を整理し、有用な情報があれば臨床現場に提供すべきと考える。

機構は、100554 試験において本薬投与に伴う出血性の有害事象が認められた症例の詳細を説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

100554 試験において、本薬群の 54/297 例（18.2%）が 1 回以上の出血性事象を発現した。そのうち 21 例（7.1%）における出血性事象が、治験薬との関連性が否定できないと判断されたが、当該事象のほとんどは Grade 1 又は 2 であった（17 例（5.7%））。また、重篤な出血性事象は本薬群の 26 例（8.8%）に発現し、これらのうち本薬との因果関係が否定できないと判断されたのは 6 例（2.0%）であった（下表）。出血性事象の多くは消化管出血であり、本薬群の 30 例（10.1%）に認められた。消化管で最も多く見られた出血部位は、食道静脈瘤（7 例（2.4%））であった。消化管出血のうち潰瘍からの出血が確認されたのは、十二指腸潰瘍出血の 1 例であった。

本薬との因果関係が否定できない重篤な出血性事象発現症例

症例	事象名	Grade	治験薬投与開始からの期間（日）	転帰
1	口腔内出血*	1	67	回復
	脳内出血**	2	141	回復
2	食道静脈瘤出血	5	49	死亡
3	胃出血	3	66	回復
4	消化管出血—腹腔	5	232	死亡

症例	事象名	Grade	治験薬投与開始からの期間（日）	転帰
5	消化管出血—胃	2	-5	回復
6	喀血（出血—肺）	2	86	回復
	喀血（出血—気道）*	1	226	回復

*非重篤、**脳転移部位からの出血の可能性を完全に否定できない

本薬群の4例で肝出血が見られ（下表）外傷により発現した1例を除く3例は腫瘍からの出血と考えられたが、いずれも本薬との因果関係は否定されており、治験期間中に回復した。また、重篤な胃出血（Grade3）を呈し内視鏡検査により胃噴門部腫瘍からの出血と診断された症例が1例みられたが、本薬との因果関係は否定されている。

本薬投与による肝出血発現症例

症例	事象名	Grade	治験薬投与開始からの期間（日）	転帰
1	肝出血	3	46	回復
2	鼻出血*	1	-22	回復
	肝出血**	1	39	回復
	口腔内出血*	1	95	不明
3	肝出血	3	99	回復
	食道静脈瘤出血	3	147	回復
	食道静脈瘤出血	5	170	死亡
4	出血—肝細胞癌	4	45	回復

*非重篤、**外傷による出血、

専門協議における検討等を踏まえ、機構は以下のように考える。

本薬の投与にあたっては、肝細胞癌やウイルス性慢性肝疾患の病態に関連する有害事象やILDの発現等についても留意すべきと考える。出血性事象に関する情報を含めた臨床試験で得られた情報を始め、本薬の適正使用推進のために、申請者は医療現場に対して有用と思われる安全性に関する情報について、注意喚起・情報提供を適切な資材等を用いて実施すべきと判断した。また、国内臨床試験における肝細胞癌症例数は極めて限られていることから、製造販売後には全例調査にて本薬を処方する医師・医療機関の適格性を申請者が確認するとともに、患者背景・安全性情報等について十分に情報収集し、得られた結果は速やかに医療現場に情報提供する必要があると判断した（「5）製造販売後の検討事項」の項参照）。なお、製造販売後調査等において、安全性について新たな検討課題が見出された場合は、申請者は製造販売後臨床試験や調査等により更なる検討を行うことが必要と考える。

以上の内容について申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

(1) 臨床的位置付けについて

機構は、本薬の有効性が確認された100554試験結果を踏まえ、本薬は、全身がん化学療法の治療歴がなく、局所療法（外科的切除、PEI、RFA、PMCT、TAE、TACE、放射線治療等）の適応とならない、肝障害度がChild-Pugh分類Aの肝細胞癌患者に対して使用されるものと判断した。

なお、肝炎ウイルス感染状況等の肝細胞癌の背景が国内外で同様ではないこと、国内外の治療体系を比較すると日本では欧米より局所療法を推奨する傾向があること等を踏まえると、本邦では、局所療法がより積極的かつ繰り返し行われている症例割合が欧米より高いことが想定され、外国人肝細胞癌患者と比較し、本薬の投与対象のうち肝細胞癌の発生から時間が経過し、増悪・再燃を繰り返した進行症例の割合が国内で高い可能性があると考えられる。したがって、製造販売後調査において、本薬の安全性に及ぼす前治療歴（局所療法の施行状況等）の影響に関する情報も収集する必要があると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持されたが、専門委員から以下の意見も出された。

- ・ 今回の申請では、局所療法及び外科的切除との位置付けを明らかにする検討はなされていないことから、100554 試験で規定された対象集団以外の局所療法又は外科的切除の適応となる患者等での本薬の臨床的位置付けは判断できないと考える。
- ・ 国内では局所療法を繰り返すことに伴って肝機能が悪化した患者が多いと考えられることから、100554 試験の対象である、局所療法の適応とならない肝障害度が Child-Pugh 分類 A の肝細胞癌患者は、本邦では極めて少ないと予想される。
- ・ 実施中の国内を含む国際共同第Ⅲ相試験（11721 試験）では TACE 施行後の再発抑制を目的とした検討がなされており、医療現場では、局所療法後の補助療法としての使用も求められていると推測される。
- ・ 本邦の医療現場における局所療法の施行状況を踏まえると、本薬は局所療法の適応となる患者及び局所療法が繰り返し施行された結果、肝障害度が Child-Pugh 分類 B 又は C となった患者に投与される可能性が高いと想定される。
- ・ 本薬の投与対象を局所療法の適応とならない患者に限定することは、医師・患者双方の意向を考慮すると現実的には難しいと考える。
- ・ 今後、本邦の治療体系における本薬の臨床的位置付けは、100554 試験や今後得られる臨床試験成績に基づくガイドライン作成等が関連学会により行われることで、明確になることと推測される。

機構は、専門協議での検討を踏まえて、本薬の臨床的位置付け等について以下のように考える。

- ・ 肝切除及び局所療法後の補助療法としての使用については、実施中の国際共同試験〔根治的治療不能の進行肝細胞癌で TACE により治療効果の認められた患者を対象とした試験（11721 試験）、肝切除及び局所療法による治療後に完全奏効と判定された肝細胞癌患者を対象とした試験（12414 試験）「審査報告（1）＜機構における審査の概要＞ 6）製造販売後の検討課題について」の項参照〕の結果によって位置付けが明らかになるものであり、また、局所療法の適応となる患者における本薬の位置付けも不明確であることから、現時点では、切除及び局所療法後の補助療法としての投与、並びに局所療法の適応となる患者への投与はいずれも推奨できない。
- ・ 11721 試験及び 12414 試験で本薬の安全性又は有効性に問題のある結果が得られた場合には、製造販売後における医療現場でのニーズについての情報も踏まえて、当該試験結果を情報提供する等、適切に対応する必要がある。
- ・ 肝代謝型である本薬の薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響の検討結果より、腎細胞癌では Child-Pugh 分類 A 及び B では肝機能正常者と比較して特に用量調節の必要はないと判断されているものの、本薬の有効性及び安全性が確認された海外 100554 試験では肝障害度が Child-Pugh 分類 B 及び C の患者は組入れ対象とされていないことから、Child-Pugh 分類 B 及び C の肝細胞癌患者における位置付けを判断する情報は得られていない。

また、機構は、本薬の適正使用のための方策に関して関連学会に協力依頼するよう申請者に指示し、申請者は対応する旨を回答した。

(2) 効能・効果について

機構は、100554 試験の対象患者は、局所療法の適応とならない肝障害度が Child-Pugh 分類 A の患者であったことから、本薬の効能・効果を「局所療法の適応とならない肝細胞癌」と設定し、本薬の臨床試験の対象となった患者の肝障害度（Child-Pugh 分類）、全身化学療法歴等に関する情報を臨床成績の項に記載し、医療現場に情報提供するとともに、Child-Pugh 分類 C の患者を慎重投与の項に記載（機構注：既承認の腎細胞癌で既に「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〕と記載されている。）することが適切であると判断した。また、局所療法後の補助療法としての本薬の有効性及び安全性は現在検討段階であることから、添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項等において、下記の内容を注意喚起する必要があると判断した。

- ・ 局所療法後の補助療法における本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- ・ 肝障害を有する患者に本薬の投与を行う場合には、臨床成績の項の内容を十分に理解した上で、患者の選択を行うこと。

なお、国内第 I 相試験、海外第 II 相試験及び 100554 試験に組み入れられた Child-Pugh 分類 B 及び C の患者における本薬の安全性及び有効性は探索的な情報に留まっているが、各肝障害度の患者への本薬の投与及び添付文書における注意喚起については、以下のように考える。

- ① Child-Pugh 分類 A の患者は、他の主要臓器機能等に安全性上の懸念がなければ本薬の投与対象である。
- ② Child-Pugh 分類 B の患者に本薬を投与する場合には、個々の患者のリスク・ベネフィットを十分に考慮した上で投与の適否を判断し、投与中は Child-Pugh 分類 A の患者よりも一層慎重な観察等が必要である。しかし、本薬ががん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師が使用することを前提とすれば、当該患者への使用に関する新たな注意喚起を添付文書で行う必要はない。
- ③ Child-Pugh 分類 C の患者は、肝細胞癌患者を対象とした本薬の臨床試験で組入れ対象として設定されておらず（機構注：100554 試験で組入れ基準違反の 1 例に本薬が投与された。）、通常、全身状態不良のため緩和治療の対象となる集団であることから、本薬の投与は推奨できない。また、既に慎重投与の項に設定されている患者であり、当該患者に対して本薬を使用しないことについて、新たな注意喚起を添付文書で行う必要はない。

専門協議において、以上の機構の判断について、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 本薬の投与対象となる「局所療法の適応とならない患者」と「局所療法の適応となる患者」は、肝細胞癌の治療アルゴリズム上では同一カテゴリーに分類される可能性があることから、投与対象に関する具体的な基準（例えば、腫瘍径・腫瘍個数、TACE により栄養血管がない等）を情報提供することが望ましい。
- ・ 100554 試験の選択・除外基準に基づく、「局所療法の適応となる患者」や「Child-Pugh 分類 C の患者」は本薬の投与対象外と考えられるが、100554 試験の対象患者から除外された理由は当該二集団では異なり、後者は安全性上の問題を懸念したと考えられることから、肝機能障害の規定についてはより注意喚起すべき事項である。本薬の投与対象に関する注意喚起については、日常診療での使用において想定される問題の程度と内容を考慮して、投与対象を明確にするための記載内容を整理する必要がある。
- ・ 本邦の肝細胞癌患者に対する局所療法の施行状況を考慮すると、100554 試験の対象患者の設定について適切に情報提供した上で、効能・効果を「肝細胞癌」又は「切除不能な肝細胞癌」と設定することも一案である。
- ・ Child-Pugh 分類 A の患者は「安全に投与可能な集団」ではなく、「通常考えられるリスクの範囲内に収まると考えられる集団」と認識すべきであり、申請者が作成する情報提供用資材等でも、医療従事者及び患者に対して本薬の安全性上のリスクが過小に認識されないように情報提供すべきである。
- ・ 「局所療法の適応とならない肝細胞癌」という表現については、各医師の想起する局所療法の内容・範囲に違いがある可能性もある。現在の肝細胞癌領域の治療体系において、本薬の投与対象を簡潔かつ的確に表記することは困難であるが、医師が判りやすい表現により、可能な限り明確にすることが望ましい。

機構は、専門協議での検討を踏まえ、効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意について、以下のように考える。

- ・ 本薬の肝細胞癌に対する有効性が検証された臨床試験は 100554 試験のみであることから、投与対象の肝障害度に関する情報提供を行うことと同様に、当該試験の選択・除外基準の規定に基づいて、適応となる治療内容に基づく位置付けも明確に示すことが重要である。
- ・ 「局所療法」に含まれる治療方法及び局所療法の適応の有無に関する判断基準が明確ではないことから、「局所療法の適応とならない肝細胞癌」との表記は本薬の対象患者を必ずしも的確に示していない可能性がある。したがって、効能・効果では明確に定義可能な表記によって対象患者集団に関する一定の範囲を特定するとともに、100554 試験の対象患者の肝障害度、他の治療方法への適応等に関する規定については、効能・効果に関連する使用上の注意及び臨床成績の項に明記することが適切である。
- ・ 当該試験の選択・除外基準の詳細については、情報提供用資材等を用いて情報提供・注意喚起すべきである。

以上の臨床的位置付け及び効能・効果の議論を踏まえ、機構は効能・効果を「切除不能な肝細胞癌」と設定して対象患者に関する一定の範囲を示し、効能・効果に関連する使用上の注意の項で以下の内容を注意喚起し、100554 試験の主要な組入れ基準を臨床成績の項に記載して情報提供することが適切であると判断した。

- ・ 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波熱凝固療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法、肝動脈化学塞栓療法、放射線治療等）の適応となる肝細胞癌における本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- ・ 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薬の有効性及び安全性は確立していない。
- ・ 肝細胞癌患者に本薬を使用する場合には、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、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。

機構は、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を上記のように設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。また、本薬の投与対象が明確になるように、100554 試験の選択・除外基準を参考とした適切な情報について、資材等を用いて判りやすく情報提供する旨を申請者は回答した。

4) 用法・用量について

機構は、肝細胞癌に対する本薬の用法・用量を、100554 試験で設定された用法・用量に基づき、申請内容どおり「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。」と設定することが適切と判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、当該試験で使用された休薬、減量及び中止基準を情報提供するとともに、他の抗悪性腫瘍剤との併用で検証試験成績は得られていないことから、他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する有効性及び安全性の成績は得られていない旨を注意喚起することが適切であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員に支持された。

機構は、上記議論及び「3) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項の議論を踏まえ、申請者に以下の内容を指示し、申請者はこれに従う旨回答した。また、本薬投与時に必要な臨床検査・観察の内容や実施時期等の情報について 100554 試験の設定を参考に適切な資材を用いて情報提供を実施する旨を回答した。

- ・ 用法・用量に関連する使用上の注意の項において、「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。」「局所療法との併用について、有効性及び安全性は確立していない。」の旨の注意喚起を行うこと。

- ・ 用法・用量に関連する使用上の注意の項において、100554 試験で使用された休薬、減量及び中止基準を情報提供すること。

5) 製造販売後の検討事項について

機構は、日本人患者での安全性情報は腎細胞癌の使用全例を対象とした製造販売後調査（全例調査）において集積されつつあるものの、以下の点を踏まえると、本薬の安全対策は極めて慎重かつ厳密に行う必要があると考え、日本人肝細胞癌患者を対象に、迅速かつ十分な更なる情報収集が必要と判断した。また、その情報収集方法の一つとして、全例調査の実施を考えた。

- ・ 日本人肝細胞癌患者における安全性情報は極めて限られていること。
- ・ 腎細胞癌患者と異なり、肝細胞癌患者では肝障害を有している症例が多く安全性プロファイルが異なる可能性が否定できないこと。
- ・ 肝細胞癌の関連疾患（ウイルス性慢性肝炎）や局所療法の実施状況による影響で、本薬の投与を受ける患者の全身状態及び肝障害の程度が国内外で異なる可能性が否定できないこと。
- ・ 本薬は重篤性の高いものも含め多様な有害事象を引き起こすことが知られており、日本人腎細胞癌患者の全例調査において、スティーブンス・ジョンソン症候群及びILDが報告され、それぞれ企業中核データシート及び添付文書が改訂された経緯があること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員より支持された。また、専門委員から以下のような意見が出された。

- ・ 肝細胞癌に対する承認後の一定期間は全例調査を実施すべきである。
- ・ 現在の製造販売後調査計画案では、重点的に調査すべき有害事象は挙げられているが、重点的に調査すべき患者集団からの検討が不十分と考える。「2) 安全性について」の項に記載した、肝細胞癌や慢性肝炎の病態に関連する背景を有する集団における安全性の検討が重要であると考えられる。
- ・ 安全性上の問題が生じる可能性が高い時期は、適応取得後に一定期間が経過して処方が増加する時期と思われることから、製造販売後調査の実施方法として、施設毎（又は医師毎）に一定数の患者数を登録する計画も一案である。また、調査期間を設定して、調査結果が臨床現場に迅速に周知されるような方策が望ましい。

機構は、肝細胞癌に対する製造販売後調査について、使用全例（腎細胞癌を対象とした製造販売後調査に登録された症例を除く）を対象とした調査計画を立案するよう求め、申請者は以下のように回答した。

製造販売後には、全例調査方式による使用成績調査を実施する。製造販売後調査の目的が使用実態下での本薬の安全性及び有効性に関する情報収集又は確認であることに鑑み、当該調査では、想定される本薬の使用状況を踏まえて、腎細胞癌で実施中の全例調査で本薬を納入している施設（既納入施設）及び新規納入施設毎に全例調査期間を以下のように設定し、両施設から一定数の症例登録が可能となるよう計画し、切除不能な肝細胞癌に対する使用実態下における安全性及び有効性に関する情報収集等を行う。

- ・ 本薬の既納入施設のうち肝細胞癌患者に対する処方が想定される約[]施設の殆どは、承認後3ヵ月以内に肝細胞癌患者に対する処方が開始されると想定されるため、承認後3ヵ月以内に処方される全症例（推定約[]例）を調査対象とする。なお、承認後3ヵ月以降も適正使用確認のため、本調査で使用する登録票を用いた症例登録を継続し、追加調査等が必要となった場合には全例調査の調査票による情報収集が可能とな

るように対策を講じる。

- ・ 新規納入施設と想定される約■施設の殆どは、承認後■ヵ月以内に肝細胞癌患者に対する処方開始されると考えられる。当該施設では、全例調査の契約後から納入を開始し、各施設毎に納入開始後2ヵ月以内の処方全例（推定約■例）を調査対象とし、納入後2ヵ月以降は、既納入施設と同様に症例登録のみを継続する。
- ・ 既納入施設及び新規納入施設のいずれも、全例調査への組入れ期間終了後も、新規症例の登録終了の可否の判断が可能になるまでは、Child-Pugh分類B及びCの症例が登録された場合は、当該患者集団での安全性情報が極めて限られていることを処方医師に対して十分説明し、当該内容を医師が理解した上で投与が行われた症例は全例調査の対象とし、調査票による情報収集が可能となるよう計画する。

重点調査項目としては、「発疹及び手足症候群、高血圧及び可逆性後白質脳症候群、出血性事象、心筋梗塞、リパーゼ及びアミラーゼ増加、肝機能障害、低リン酸血症、膵炎、脳虚血、ケラトアcantoma/皮膚扁平上皮癌、うっ血性心不全、創傷治癒遅延、消化管穿孔、急性肺障害/間質性肺炎」を設定する。また、肝炎ウイルス感染、ウイルス性慢性肝疾患、出血リスクの高い合併症等を有する患者を抽出できるように、患者背景（肝炎ウイルス感染状況、罹患期間、前治療歴等）を十分に収集できる調査票を設計し、患者背景別の副作用の発現状況も確認する。

中間解析については、本薬の腎細胞癌の市販直後調査において多くの有害事象は投薬開始後1ヵ月以内に発現したことから、承認後4ヵ月時点で収集された1及び3ヵ月目の調査票により安全性を中心とした解析を行うとともに、本薬の投与が推奨される対象集団及び推奨されない対象集団にどの程度処方されようとしたのかを確認する。また、新規納入施設からの調査票がある程度回収されると想定される、承認後7ヵ月時点で収集された1、3及び6ヵ月目の調査票に基づいて解析を行い、一定の安全性プロファイルが確認された場合は、以後の患者登録継続の要否等を判断し、最終的には全例調査への組入れ対象症例の12ヵ月間のデータを基に解析を行う。ただし、本薬の使用実績推移が想定外に速かった場合には、中間解析実施時期を見直す。また、上記の中間解析の実施時のみならず、市販直後調査の結果及び安全性定期報告書の作成時には、国内臨床試験からの情報や海外の安全性情報に基づいて検討を行い、必要に応じて、その後の適正使用基準、本薬使用の納入施設制限、調査の実施方法等の変更の検討を実施する。当該調査結果については、申請者のホームページ上で迅速かつ定期的に情報提供（毎週更新）する予定である。なお、既納入施設の30施設では、全例調査の組入れ期間終了後に、切除不能な肝細胞癌患者を対象に、使用実態下での本薬の安全性及び有効性に関する情報を収集する非盲検非対照国際共同試験（調査）に本邦より参加することを検討しているが、当該調査に組入れられた症例に対しても全例調査で追加調査が必要になった場合には、その対応が可能となるように対応する。

機構は、回答を概ね了承するものの、製造販売後の本薬の使用状況については予め十分に想定することが困難な点もあることから、調査計画については使用状況を踏まえて適宜見直す必要があると考える。加えて、腎細胞癌を対象とした全例調査での調査票の回収遅延等の問題点等も踏まえ、速やかな調査票の回収、解析及び情報提供が可能な社内体制を十分に整えておく必要があると考える。また、日本人肝細胞癌患者における本薬の使用経験は極めて限られていること、及び国内における腎細胞癌の製造販売後調査ではChild-Pugh分類Cの肝細胞癌患者に適応外使用された1例で早期死亡（投与開始後20日）も認められていることから、製造販売後調査によって得られた安全性情報、特に肝機能障害、ウイルス性慢性肝疾患、出血リスクの高い合併症等を有する高リスクの患者集団における安全性情報は、本薬の適正使用において極めて有用であり、医療現場への迅速な情報提供が必要と考える。特に死亡及び重篤な有害事象に関する情報や製造販売後早期における安全性情報の公開及び伝達が滞ることのないような社内体制を構築しておく必要があると考える。

機構は、以上の内容について申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

また、専門協議では本薬の適正使用に関して、専門委員より以下のような意見も出された。

- ・ 肝細胞癌患者を診療している医師は、肝炎や肝機能の評価及び肝機能に対する支持療法の特権家であるが、これまで全身化学療法が殆ど施行されていない診療領域であるため、必ずしも全身がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師ばかりとは限らないと推測される。したがって、当該領域の治療において本薬が適正使用されるよう、十分な情報提供及び注意喚起が必須と考える。
- ・ 肝細胞癌については、不適切な画像診断のみで治療が開始されている患者も認められる状況であることから、例えば臨床試験で実施された設定のように、組織診又は細胞診による確定診断を本薬使用の要件とすることで、本薬の適正使用を促すことも検討の余地があると考えられる。

機構は、肝細胞癌患者の診療科は全身化学療法が殆ど施行されていない診療領域と考えられるが、本薬は様々な臓器・組織における有害事象が発現する薬剤であることから、ILD、皮膚障害等の本薬に関連する有害事象の発現時には、速やかに各領域の専門医へ相談する等の診療科間の連携を強化することが重要と考える。また、①本薬の適応となる対象についての具体的な内容、②局所療法後の本薬の投与開始時期、③本薬投与後の局所療法の実施の適否、④本薬投与と局所療法の同時施行の適否、⑤腎細胞癌における有害事象との差異を含めた本薬の適正使用推進のために有用な情報を、申請者は十分に情報提供及び注意喚起することが必要であると判断し、申請者に指示した。

申請者は、本薬の適正使用のために各領域の医学専門家の協力を得て作成する資料を用いて情報提供を実施する旨を回答した。

6) その他

機構は、本薬の肝細胞癌領域における有効性、安全性及び臨床的位置付け等をより明らかとするために実施されている臨床試験や調査等について、情報が得られ次第、申請者のホームページ等を利用して速やかに医療現場に情報提供するとともに、適正使用のための適切な注意喚起を行うように申請者に指示した。

申請者は、①本薬投与による低リン血症の発現機序を検討する海外第Ⅰ相試験（12345 試験）、②本薬の薬物動態に及ぼす肝機能障害の影響を検討する海外第Ⅰ相試験（12349 試験）、③TACE 施行後の再発・再増悪抑制効果及び安全性を検討する国際共同第Ⅲ相試験（11721 試験）、④肝切除又は局所療法後の補助療法としての有効性及び安全性を検討する国際共同第Ⅲ相試験（12414 試験）、⑤非盲検非対照国際共同試験（調査、GIDEON: Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment of SorafeNib）が現在実施中であり、これらの情報が得られ次第、ホームページ等も利用して速やかに医療現場へ情報提供を行うとともに、得られた結果に基づき、適切に注意喚起を行っていく予定である、と説明している。

機構は、11721試験及び12414試験において、本薬の有効性又は安全性に問題のある結果が得られた場合にも適切に情報提供や注意喚起が行われるものと理解し、申請者の説明を了承した。

III. 総合評価

機構は、提出された申請内容について、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に対して十分な知識・経験を持つ医師のもと

で適正使用が遵守されるのであれば、以下の承認条件を付した上で、下記の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。なお、再審査期間は平成 28 年 1 月 24 日まで（残余期間）とすることが適当であると判断する。

[効能・効果]（下線部追加）

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

[用法・用量]（変更なし）

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。

[承認条件]

国内での治験症例が極めて限られていることから、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。

[警告]（変更なし）

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。

[効能・効果に関連する使用上の注意]（下線部追加・変更）

1. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対して

- (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。
- (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。

2. 切除不能な肝細胞癌に対して

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

[用法・用量に関連する使用上の注意]（下線部追加・変更）

- (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。
- (2) 肝細胞癌に対する局所療法との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- (3) 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。
- (4) 副作用により本剤を減量、休薬又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮すること。

減量基準

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

皮膚毒性

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

血液学的毒性

グレード	投与継続の可否	用量調節
グレード 0~2	投与継続	変更なし
グレード 3	投与継続	1段階減量 ^b
グレード 4	グレード 0~2 に軽快するまで休薬 ^a	1段階減量 ^b

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

b. 2段階を超える減量が必要な場合、投与中止とする。

非血液学的毒性^a

グレード	投与継続の可否	用量調節
グレード 0~2	投与継続	変更なし
グレード 3	グレード 0~2 に軽快するまで休薬 ^b	1段階減量 ^c
グレード 4	投与中止	投与中止

a. 薬物治療を行っていない嘔気/嘔吐又は下痢は除く。

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

c. 2段階を超える減量が必要な場合、投与中止とする。