

## 審議結果報告書

平成 26 年 6 月 10 日  
医薬食品局審査管理課

[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 名]     バイエル薬品株式会社  
[申請年月日]     平成 25 年 9 月 30 日

### [審 議 結 果]

平成 26 年 5 月 26 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年とされた。

### [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。

## 審査報告書

平成 26 年 5 月 15 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]	ネクサバル錠 200mg
[一 般 名]	ソラフェニブトシル酸塩
[申 請 者 名]	バイエル薬品株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 9 月 30 日
[剤形・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
[特 記 事 項]	希少疾病用医薬品（指定番号：(25 薬) 第 315 号、平成 25 年 9 月 13 日付け薬食審査発 0913 第 9 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
[審査担当部]	新薬審査第五部

## 審査結果

平成 26 年 5 月 15 日

[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 名]                バイエル薬品株式会社

[申請年月日]                平成 25 年 9 月 30 日

### [審 査 結 果]

提出された資料から、本薬の根治切除不能な分化型甲状腺癌に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、発疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群、血中甲状腺刺激ホルモン増加、低カルシウム血症、ケラトア칸トーマ/皮膚有棘細胞癌、高血圧及び可逆性後白質脳症症候群、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、うっ血性心不全、創傷治癒遅延、消化管穿孔並びに急性肺障害/間質性肺炎については、製造販売後調査等においてさらに検討が必要と考える。

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

[効能・効果]                根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、切除不能な肝細胞癌、根治切除不能な分化型甲状腺癌  
(下線部追加)

[用法・用量]                通常、成人にはソラフェニブとして 1 回 400mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。  
(変更なし)

[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 26 年 4 月 9 日

### I. 申請品目

[販売名]	ネクサバル錠 200mg
[一般名]	ソラフェニブトシル酸塩
[申請者名]	バイエル薬品株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 9 月 30 日
[剤形・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
[申請時効能・効果]	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、切除不能な肝細胞癌、 <u>局所進行又は転移性の甲状腺癌</u> (下線部追加)
[申請時用法・用量]	通常、成人にはソラフェニブとして 1 回 400mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 (変更なし)

### II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」、並びに「非臨床に関する資料」のうち薬物動態試験成績及び毒性試験成績は提出されていない。

#### 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) 本薬の概要

ソラフェニブトシル酸塩（以下、「本薬」）は、複数のキナーゼを阻害する化合物として Bayer HealthCare 社と Onyx Pharmaceuticals 社により見出された化合物である。本薬は、①腫瘍細胞の増殖に係わる CRAF、BRAF、変異型 BRAF、幹細胞増殖因子受容体 (KIT) 及び FLT-3、②腫瘍血管新生に係わる血管内増殖因子受容体（以下、「VEGFR」）-2、VEGFR-3 及び血小板増殖因子受容体 (PDGFR) - $\beta$  等の各キナーゼのリン酸化を阻害することにより、腫瘍増殖を抑制すると考えられている。

本邦では、本薬は、2008 年 1 月に「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」、及び 2009 年 5 月に「切除不能な肝細胞癌」を効能・効果として承認されている。

##### (2) 開発の経緯等

甲状腺癌に対する本薬の臨床開発は、20 年 月 から遠隔転移を有する甲状腺癌患者を対象とした医師主導海外第 II 相試験 (100369 試験) により開始され、その後、Bayer HealthCare 社により、20 年 月 から放射性ヨウ素治療抵抗性の局所進行又は遠隔転移を有する分化型甲状腺癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験（以下、「14295 試験」）が、本邦を含む 18 カ国で実施された。

米国及び EU では、14295 試験成績を基に、ともに 2013 年 6 月に甲状腺癌に関する効能・効果を追加する承認申請が行われ、米国では 2013 年 11 月に「NEXAVAR is indicated for the treatment of patients with locally recurrent or metastatic, progressive, differentiated thyroid carcinoma (DTC) that is refractory to radioactive iodine treatment.」を効能・効果として承認され、EU では審査中である。

なお、2014 年 3 月時点において、本薬は、甲状腺癌に関する効能・効果にて 4 カ国で承認されている。

今般、14295 試験を主な試験成績として、「局所進行又は転移性の甲状腺癌」を申請効能・効果とした本薬の承認事項一部変更承認申請がなされた。

なお、本薬は「甲状腺癌」を予定される効能・効果として、2013 年 9 月に希少疾病用医薬品に指定されている（指定番号：(25 薬) 第 315 号）。

## 2. 非臨床に関する資料

### 薬理試験成績の概要

ソラフェニブトシル酸塩（以下、「本薬」）の既承認の効能・効果に対する承認審査時において、腫瘍に対する本薬の増殖抑制作用等が確認されていること（「平成 19 年 10 月 16 日付け審査報告書 ネクサバル錠 200mg」及び「平成 21 年 4 月 17 日付け審査報告書 ネクサバル錠 200mg」参照）から、本承認事項一部変更承認申請において提出された当該内容に関する試験成績（参考資料）については記載を省略する。

なお、甲状腺癌の組織型（分化癌 [乳頭癌及び濾胞癌]、低分化癌、未分化癌及び髓様癌）のうち、①乳頭癌及び②髓様癌においてそれぞれ①RET-PTC 融合遺伝子及び②RET 遺伝子の点突然変異 (C634R 等) による RET の恒常的な活性化が認められること (Expert Opin Ther Targets 2013; 17: 403-19、Biochem Pharmacol 2009; 77: 297-309) から、本承認事項一部変更承認申請において、以下の公表論文が参考資料として提出された。

- 本薬は、融合型 (RET-PTC) 及び変異型 (C634R 等) RET キナーゼのリン酸化を阻害した (J Natl Cancer Inst 2006; 98: 326-34、J Biol Chem 2007; 282: 29230-40 等)。

## 3. 臨床に関する資料

### (i) 臨床薬理試験の概要

#### <提出された資料の概略>

甲状腺癌患者におけるソラフェニブトシル酸塩（以下、「本薬」）の薬物動態（以下、「PK」）は、単独投与時について検討された。

#### (1) 国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.3.5.1 : 14295試験<20■■年■■月～実施中 [データカットオフ : 20■■年■■月■■日] >)

放射性ヨウ素（以下、「RAI」）治療抵抗性の局所進行又は遠隔転移を有する分化型甲状腺癌患者417例（うちPK解析対象は113例）を対象に、本薬400mgを1日2回連日経口投与し、本薬群とプラセボ群との有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験（14295試験）が実施された。これまでに実施された本薬の臨床試験の結果から推定された直線回帰モデルを用いて、定常状態における血漿中本薬濃度に基づき、定常状態におけるAUC<sub>0-12h</sub>（以下、「AUC<sub>0-12h,ss</sub>」）が、PK解析対象者全例、白人集団（71例）及びアジア人集団（24例）についてそれぞれ算出された。その結果、AUC<sub>0-12h,ss</sub>の幾何平均値（変動係数%）は、PK解析対象者全例、白人集団及びアジア人集団において、それぞれ75.4mg・h/L（44.3%）、76.0mg・h/L（44.7%）及び74.7mg・h/L（53.2%）であり、白人集団とアジア人集団との間で明確な差異は認められなかった。なお、アジア人集団には日本人が2例含まれ、AUC<sub>0-12h,ss</sub>の個別値はそれぞれ33.17及び62.85mg・h/Lであった。

#### (2) 心血管系に及ぼす本薬の影響に関する検討 (5.3.5.2.1 : 100561試験<20■■年■■月～20■■年■■月>)

外国人の進行固形癌患者53例を対象に、心血管系の安全性パラメータ（心電図のQT/QTc間隔、左室駆出率（以下、「LVEF」）等）に及ぼす本薬の影響を検討することを目的とした非盲検試験（海外第Ⅰ相試験（100561試験））が実施された。1サイクルを28日間として、本薬投与2日前にプラセボを、1日前にモキシフロキサシン塩酸塩400mg（ECG/QTc評価の陽性対照）をそれぞれ単回経口投与し、その後、本薬400mgを1日2回連日経口投与することとされた。

ベースラインからのLVEF変化率の平均値（解析対象集団は32例）は、第2及び4サイクル終了後において、それぞれ-0.83%及び-1.22%であった。また、本薬の $t_{max}$ 時点におけるQTcB（Bazett補正法によるQTc間隔）及びQTcF（Fridericia補正法によるQTc間隔）のベースラインからの変化量の平均値（解析対象集団36例）はそれぞれ4msec及び9msecであり、陽性対照投与時のQTcB及びQTcFの延長はベースライン値に比べてそれぞれ4msec及び5msecであった。なお、QTcB及びQTcFのベースラインからの変化量が60msecを超えた患者、並びに投与12時間後までにQTcB及びQTcFが500msecを超えた患者は認められなかった。

以上より、本薬が心血管系の安全性パラメータに及ぼす影響はわずかであり、临床上問題となる可能性は低いと考えるものの、本薬投与により、QT間隔が延長する傾向が認められていることから、既に当該試験成績を添付文書に記載し、注意喚起を行っている、と申請者は説明している。

### (3) 薬物相互作用試験

#### ネオマイシンとの薬物相互作用試験（5.3.5.4.9：12348試験<20●●年●●月～20●●年●●月>）

外国人の健康成人28例を対象に、本薬及び代謝物（M-2（N-オキシド体）、M-4（脱メチル体）、M-5（脱メチル/N-オキシド体）、M-7（グルクロン酸抱合体）及びM-8（M-2のグルクロン酸抱合体）のPKに及ぼすネオマイシン（フラジオマイシン硫酸塩（本邦では外用剤のみ承認））の影響を検討することを目的とした非盲検試験が実施された。用法・用量は、本薬400mgを1日1回、試験開始1及び15日目に経口投与、また、ネオマイシン1,000mgを1日3回、試験開始11日目から15日まで反復経口投与することとされた。その結果、本薬の $C_{max}$ 及びAUCの最小二乗平均値の比（ネオマイシンとの併用投与時（試験開始15日目）/本薬単独投与時（試験開始1日目））[90%信頼区間（以下、「CI」）]は、それぞれ0.35 [0.29, 0.43]及び0.46 [0.39, 0.54]であり、また、M2ではそれぞれ0.06 [0.05, 0.08]及び0.05 [0.03, 0.09]であった。M-7及びM-8の尿中排泄率（投与量に対する%）は、本薬単独投与時ではそれぞれ3.5及び0.4%、ネオマイシンとの併用投与時ではそれぞれ1.8及び0.04%であった。M-4及びM-5の $C_{max}$ （標準偏差）は、本薬単独投与時ではそれぞれ0.05（0.05）及び0.03（0.02）mg/L、ネオマイシンとの併用投与時ではそれぞれ0.02（0.01）mg/L及び定量下限値（0.01mg/L）未満であった。なお、M-4及びM-5の $C_{max}$ が定量下限値未満となった例数は、本薬単独投与時ではそれぞれ0及び7例、ネオマイシンとの併用投与時ではそれぞれ23及び28例であった。

以上より、本薬及びその主要な代謝物（M-2、M-4及びM-5）の血漿中曝露量、並びにグルクロン酸抱合体（M-7及びM-8）の尿中排泄量は、ネオマイシンとの併用投与により低下した。本薬の排泄には腸肝循環が寄与すると考えられていること（「平成19年10月16日付け審査報告書 ネクサバール錠200mg」参照）を踏まえると、ネオマイシンの消化管細菌叢への影響が、グルクロン酸抱合体に対する脱抱合を阻害した結果、腸肝循環が阻害され再吸収が減少することが示唆された。また、本薬物相互作用試験で得られた本薬とネオマイシンとの薬物相互作用の結果については、添付文書において注意喚起を行う、と申請者は説明している。

### (4) 曝露量と有効性及び安全性との関連

14295試験成績を基に、本薬の曝露量（ $AUC_{0-12h,ss}$ ）と有効性及び安全性との関連が検討された。本薬の $AUC_{0-12h,ss}$ の結果に基づき、本薬群（ $AUC_{0-12h,ss}$ 中央値（範囲）、例数）は、低曝露量群（第1四分群：46.2（29.0, 58.1）mg・h/L、28例）、中曝露量群（第2及び3四分群：73.8（59.2, 101.8）mg・h/L、57例）、高曝露量群（第4四分群：128.4（101.9, 186.2）mg・h/L、28例）に層別された。

#### 1) 曝露量と有効性との関連

Kaplan-Meier法を用いて無増悪生存期間（以下、「PFS」）が曝露量群ごとに推定された。その結果、低、中及び高曝露量群におけるPFSの中央値 [95%CI]（日）はそれぞれ278 [162,

686]、294 [231, 393] 及び509 [271, 561] であり、高曝露量群におけるPFSは低及び中曝露量群と比較して長い傾向が認められた。ただし、曝露量群間でPFSの95%CIが重なっていることを踏まえると、本薬の曝露量とPFSとの間に明確な関連は認められないと考える、と申請者は説明している。

## 2) 曝露量と安全性との関連

すべての有害事象、重篤な有害事象、治験薬と関連のある有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象、及び14295試験で比較的多く認められた有害事象（手掌・足底発赤知覚不全症候群、下痢及び高血圧）の発現率が曝露量群間で比較された。その結果、すべての有害事象、重篤な有害事象、治験薬と関連のある有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率に、曝露量群間で明確な差異は認められなかった。また、本薬のAUC<sub>0-12,ss</sub>と、手掌・足底発赤知覚不全症候群、下痢及び高血圧の重症度との関連を検討した結果、いずれの有害事象についても、本薬のAUC<sub>0-12,ss</sub>の平均値及び範囲は重症度によらず、概ね同様であった。死亡に至った有害事象については、低曝露量群（1/28例）と比較して、中曝露量群（7/57例）及び高曝露量群（3/28例）で多く認められたが、各曝露量群の例数及び死亡に至った有害事象の件数が少ないことから、本薬の曝露量と死亡に至った有害事象の発現との関連を明確にすることは困難である、と申請者は説明している。

### (5) 母集団薬物動態（PPK）解析

健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験（100483試験及び100484試験）、腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（11515試験）、海外第Ⅱ相試験（11559試験）及び海外第Ⅲ相試験（11213試験）、肝細胞癌患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（10874試験）、海外第Ⅲ相試験（100554試験及び11849試験）及び海外第Ⅳ相試験（14898試験）、並びに甲状腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（14295試験）で得られた本薬の血漿中濃度データ（859例、3,141測定点）を基に、一次吸収過程を伴う1-コンパートメントモデルを用いて母集団薬物動態（以下、「PPK」）解析が実施された。本薬のクリアランス（以下、「CL」）に対する共変量として、体重、BMI、人種（アジア人又は非アジア人）、性別、年齢、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）、総ビリルビン、アルカリホスファターゼ（以下、「ALP」）、乳酸脱水素酵素（以下、「LDH」）、prothrombin international normalized ratio（以下、「PT-INR」）、クレアチニンクリアランス（以下、「CL<sub>CR</sub>」）、シトクロムP450（以下、「CYP」）3A4誘導剤、CYP3A4阻害剤、UDP-グルクロン酸転移酵素（以下、「UGT」）1A9阻害剤、UGT1A9誘導剤及びレボチロキシナトリウム（以下、「レボチロキシン」）の併用の有無、並びに試験（14295試験又はその他の試験）が検討された。その結果、本薬のCLに対する有意な共変量として、性別及び試験が選択された。

### (6) 癌腫別の本薬のPK

14295試験及び100561試験、並びに既承認の効能・効果に対する承認申請時に提出された25試験（「平成19年10月16日付け審査報告書 ネクサバル錠200mg」及び「平成21年4月17日付け審査報告書 ネクサバル錠200mg」参照）の計26試験から得られた本薬のPKデータを基に、癌腫が本薬のPKに及ぼす影響について検討された（下表）。甲状腺癌患者における本薬のAUC<sub>0-12,ss</sub>の範囲は、他癌腫患者の結果の範囲内であったものの、AUC<sub>0-12,ss</sub>の平均値は、他癌腫患者、腎細胞癌患者及び肝細胞癌患者と比較して高値を示した。なお、白人及びアジア人患者の部分集団での検討においても同様の傾向が認められた。

癌腫別の本薬のAUC<sub>0-12h,ss</sub>

	甲状腺癌	他癌腫	腎細胞癌	肝細胞癌
解析対象者全体				
N	114	499	136	194
AUC <sub>0-12h,ss</sub> (mg·h/L)	74.99 (29.03, 186.2)	43.43 (6.13, 242.0)	39.36 (10.69, 103.9)	44.98 (9.94, 242.0)
白人集団				
N	71	380	94	149
AUC <sub>0-12h,ss</sub> (mg·h/L)	76.00 (30.78, 180.1)	46.95 (10.69, 201.4)	41.51 (10.69, 103.9)	48.24 (12.49, 149.2)
アジア人集団				
N	24	92	34	41
AUC <sub>0-12h,ss</sub> (mg·h/L)	74.70 (29.03, 186.2)	34.26 (9.94, 242.0)	33.04 (11.20, 99.12)	36.59 (9.94, 242.0)

幾何平均値（範囲）

また、甲状腺癌患者及び他癌腫患者ごとに、本薬のCL及びAUC<sub>0-12,ss</sub>をPPK解析（「(5)母集団薬物動態（PPK）解析」の項参照）により推定した。なお、本PPK解析において、本薬のCLの共変量として性別が選択されたことから、CL及びAUC<sub>0-12,ss</sub>の推定は男女別に行われた。

その結果、甲状腺癌患者におけるCL（男性及び女性でそれぞれ4.66及び3.68L/h、以下、同順）及びAUC<sub>0-12,ss</sub>（85.8及び109mg·h/L）は、甲状腺癌患者を除く全癌腫患者におけるCL（9.44及び7.45L/h）及びAUC<sub>0-12,ss</sub>（42.4及び53.7mg·h/L）と比較して、CLは男女ともに49.4%低値を示し、AUC<sub>0-12,ss</sub>は男女とも103%高値を示した。

以上より、甲状腺癌患者における本薬の曝露量は、他癌腫患者と比較して高値を示すことが示唆された、と申請者は説明している。

#### <審査の概略>

##### (1) 甲状腺癌患者における本薬のPKの民族差について

申請者は、甲状腺癌患者における本薬のPKの民族差について、以下のように説明している。

14295試験において、本薬の曝露量はPK解析対象者全例、白人集団及びアジア人集団の間で概ね同様であった（「<提出された資料の概略>（1）国際共同第Ⅲ相試験」の項参照）。14295試験においてPK解析対象とされた日本人患者は2例のみであるものの、当該2例の曝露量は、アジア人集団及びPK解析対象全例から当該2例を除いた日本人以外の集団において得られたいずれの曝露量（AUC<sub>0-12,ss</sub>）の範囲にも含まれていたこと、また、腎細胞癌患者及び健康成人において、本薬のPKは日本人と日本人以外のアジア人集団との間で同様であったこと（「平成19年10月16日付け審査報告書 ネクサバール錠200mg」参照）を踏まえると、甲状腺癌患者においてもアジア人のPKの結果を日本人に外挿することは可能と考える。

以上より、甲状腺癌患者において、本薬のPKに明確な民族差は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。

14295試験において本薬のPKが検討された日本人患者数は極めて限られており、当該試験結果に基づき、甲状腺癌患者における本薬のPKの民族差を評価することには限界があると考えるが、提出された試験結果からは、甲状腺癌患者において本薬のPKに明確な民族差は認められていないと考える。ただし、腎細胞癌患者及び肝細胞癌患者では、白人集団と比較してアジア人集団で本薬の曝露量は低値を示す傾向が認められていること（「<提出された資料の概略>（6）癌腫別の本薬のPK」の項参照）を踏まえると、甲状腺癌患者における本薬のPKの民族差については、公表論文等を含めて引き続き情報収集すべきと考える。



## (2) 甲状腺癌と他癌腫における本薬のPKについて

甲状腺癌患者における本薬の曝露量は、他癌腫患者と比較して高値を示すことが示唆されたことから（「<提出された資料の概略> (6) 癌腫別の本薬のPK」の項参照）、機構は、当該曝露量の差異が認められた要因について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬の主な代謝酵素がCYP3A4及びUGT1A9であることから（「平成19年10月16日付け審査報告書 ネクサバル錠200mg」参照）、これらの代謝酵素が甲状腺癌で認められた本薬の高曝露に及ぼす影響を検討した。

CYP3A4については、本薬濃度に対する血漿中M-2（CYP3A4による本薬の代謝物）の濃度比を癌腫間で比較した。その結果、甲状腺癌患者では17.7%、腎細胞癌患者及び肝細胞癌患者ではそれぞれ14.6%及び12.5%であり、甲状腺癌患者と他癌腫患者との間で明らかな差異は認められなかった。したがって、甲状腺癌で認められた本薬の高曝露に、CYP3A4の活性低下が関与した可能性は低いと考える。

また、UGT1A9については、甲状腺癌患者において一般的に投与されるレボチロキシン及びその生体内活性代謝物であるT3がUGT1A9に対する阻害作用を示すこと（Xenobiotica 2004; 34: 449-61）から、本薬（5 $\mu$ mol/L）をウリジン二リン酸グルクロン酸（UDPGA）存在下でヒト肝ミクロソームと37 $^{\circ}$ Cで1時間インキュベートし、本薬のグルクロン酸抱合体（M-7）の生成に及ぼすレボチロキシン及びT3（いずれも2、10及び20 $\mu$ mol/L）の影響を検討した。その結果、レボチロキシン及びT3は、いずれも本薬のグルクロン酸抱合に対する阻害作用を示さなかった。したがって、甲状腺癌患者において、レボチロキシンとの併用により本薬のグルクロン酸抱合が阻害された可能性は低いと考える。なお、PPK解析においても、本薬のCLに対する有意な共変量として、CYP3A4誘導剤及び阻害剤、UGT1A9阻害剤及び誘導剤、並びにレボチロキシンとの併用の有無は選択されなかった（「<提出された資料の概略> (5) 母集団薬物動態（PPK）解析」の項参照）。

また、機構は、手掌・足底発赤知覚不全症候群等が、既承認の効能・効果と比較して甲状腺癌患者で高い発現率で認められたことから（「(ii) <審査の概略> (2) 1 本薬の安全性プロファイルについて」の項参照）、これまでに実施した本薬の臨床試験成績に基づき、本薬の曝露量と安全性と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。

甲状腺癌患者（114例）、腎細胞癌患者（136例）、肝細胞癌患者（194例）等を含む計26試験の成績（「<提出された資料の概略> (6) 癌腫別の本薬のPK」の項参照）を基に、本薬のAUC<sub>0-12h,ss</sub>と安全性との関連を検討した。本薬のAUC<sub>0-12h,ss</sub>に基づき、本薬群（AUC<sub>0-12h,ss</sub>中央値（範囲）、例数）を、低曝露量群（第1四分群：26.7（6.1, 34.7）mg $\cdot$ h/L、154例）、中曝露量群（第2及び3四分群：47.3（34.7, 68.5）mg $\cdot$ h/L、306例）及び高曝露量群（第4四分群：90.8（68.5, 242.0）mg $\cdot$ h/L、153例）に層別し、有害事象の発現について曝露量群間で比較した。その結果、投与中止に至った有害事象、並びに血中甲状腺刺激ホルモン（以下、「TSH」）増加、呼吸困難、下痢及び低カルシウム血症の発現率は、本薬の曝露量の上昇に伴い増加する傾向が認められた。なお、以下の点等を踏まえると、本解析結果に基づき、本薬の曝露量と有害事象の発現との関連を結論付けることには限界があると考えられる。

- 解析に用いた26試験のAUC<sub>0-12h,ss</sub>の解析方法（多数点採血による血漿中濃度を用いたノンコンパートメント解析、少数点採血による血漿中濃度を用いた母集団解析等）が試験間で異なる、また採血日と有害事象発現日が患者ごとに異なり、有害事象発現時の本薬の曝露量を反映していない可能性がある等、本解析の結果解釈を困難とする要因が認められること。
- 血中TSH増加及び低カルシウム血症について、血中TSH増加については全例が、また低カルシウム血症についてはほとんどが甲状腺癌患者で認められたが、本解析では低曝露量群に分類された甲状腺癌患者が4例と極めて少なく、層別化された甲状腺癌の患者数に群間で偏りが大きかったこと。

機構は、以下のように考える。

他癌腫患者と比較して甲状腺癌患者で本薬の曝露量が高値を示した要因、及び本薬の曝露量と安全性との関連については明確となっていない。しかしながら、本薬の曝露量の上昇との関連が示唆されている呼吸困難、下痢等の有害事象の発現が認められていることを踏まえると、甲状腺癌で認められた本薬の高曝露に、CYP3A4の活性低下が関与した可能性は低いこと等については、資材により適切に情報提供する必要があると考える。

また、甲状腺癌患者で本薬の曝露量が高値を示した要因、及び本薬の曝露量と安全性との関連については、公表論文等を含めて引き続き情報収集すべきと考える。

## (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

### <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、国際共同第Ⅲ相試験 1 試験が提出された。また、参考資料として、海外で実施された第Ⅰ相試験 2 試験、第Ⅱ相試験 1 試験及び第Ⅲ相試験 3 試験の計 6 試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	14295	Ⅲ	RAI 治療抵抗性の局所進行又は遠隔転移を有する分化型甲状腺癌	417 ①207 ②210	①本薬 400mg BID 投与 ②プラセボ BID 投与	有効性 安全性 PK
参考	海外	100561	Ⅰ	進行固形癌	53	本薬 400mg BID 投与	安全性
		12348	Ⅰ	健康成人	28	本薬 400mg 日 1 回を 1 及び 15 日目に経口投与、またネオマイシン（経口剤：本邦未販売）1,000mg 日 3 回を 11～15 日目に反復経口投与	PK
		100391	Ⅱ	進行固形癌	502	本薬 400mg BID 投与	安全性
		100554	Ⅲ	進行肝細胞癌	602 ①299 ②303	①本薬 400mg BID 投与 ②プラセボ BID 投与	安全性
		11849	Ⅲ	進行肝細胞癌	226 ①150 ②76	①本薬 400mg BID 投与 ②プラセボ BID 投与	安全性
		11213	Ⅲ	根治切除不能又は遠隔転移を有する腎細胞癌	903 ①451 ②452	①本薬 400mg BID 投与 ②プラセボ BID 投与	安全性

RAI：放射性ヨウ素、BID：1日2回、PK：薬物動態

各臨床試験の概略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「(iii) 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「(i) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

### <評価資料>

国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.1 : 14295 試験<20■■年■■月～実施中 [20■■年■■月■■日データカットオフ]>)

RAI治療抵抗性<sup>\*1</sup>の局所進行又は遠隔転移を有する分化型甲状腺癌<sup>\*2</sup>患者（目標症例数：420例）を対象に、本薬群とプラセボ群との有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、本邦を含む18カ国、81施設で実施された。

- \*1：ヨウ素摂取制限下で、甲状腺ホルモン製剤の投与を中止することにより内因性TSHの分泌を誘導した状態、又は遺伝子組換えヒト型TSH製剤を投与後に実施されたRAIスキャン検査において、その標的病変にヨウ素の取込みが認められないことと定義された。また、ヨウ素取込み能のある腫瘍を有している患者でも、①治験組入れ前16カ月以内に3.7GBq（100mCi）以上のRAI治療歴があり、そのRAI治療にも係らず、病勢進行が認められた患者、②直前のRAI治療が16カ月以前に行われている場合には、複数回のRAI治療歴があり、及び直近の2回のRAI治療（それぞれが3.7GBq（100mCi）以上で、間隔が16カ月以内）の後、病勢進行が認められた患者、③累積線量で22.2GBq（600mCi）以上のRAI治療を受けている患者は組入れ可能とされた。
- \*2：①分化癌（乳頭癌及び濾胞癌〔Hürthle細胞癌を含む〕）、②低分化癌、並びに③未分化癌又は髄様癌の所見が認められない甲状腺癌の特殊型（甲状腺島状癌、高細胞型乳頭癌等）が組入れ可能とされた。

用法・用量は、本薬400mg又はプラセボを1日2回経口投与することとされ、画像評価に基づく病勢進行又は治験中止基準に合致するまで連日投与された（二重盲検期）。なお、試験計画時点においては、画像評価に基づく病勢進行と判定された患者（本薬群も含む）に対する非盲検下での本薬の投与が許容されていた（オープンラベル期）。一方、画像評価に基づく病勢進行が認められない場合でも、症状を伴う悪性胸水や侵襲的な処置を要する「臨床的な病勢進行」が認められる患者も存在することから、治験実施計画書が改訂（20██年██月██日付け）され、臨床的な病勢進行が認められた場合には盲検を解除し、治験責任医師の判断で本薬の投与が可能とされた。

本試験に登録された417例（本薬群207例、プラセボ群210例）全例がFull Analysis Set（以下、「FAS」として、有効性の解析対象とされた。また、FAS集団のうち、治験薬が投与されなかったプラセボ群1例を除外した416例が安全性の解析対象とされた。

本試験の主要評価項目は、独立画像評価委員会判定（以下、「中央判定」）による無増悪生存期間\*（以下、「PFS」として設定された。なお、試験計画時点では、中央判定によるPFSの解析に必要なイベント数（267件）は、最初の患者を無作為化した時点から28カ月後に発現すると予測されていた。しかしながら、病勢進行イベントの発現時期が想定より遅く、必要イベント数に達するまでの期間が大きく延長することが懸念されたため、治験実施計画書が改訂（20██年██月██日付け）され、その時点における盲検下のイベント発現率等に基づき、目標症例数が380例から420例に変更された。

\*：骨病変の病勢進行が以下のように定義され、主解析のPFSイベントに含めることとされた。また、上記の治験実施計画書の改訂（20██年██月██日付け）に伴い、PFS評価にバイアスが生じる可能性を考慮し、「臨床的な病勢進行」は主解析のPFSイベントに含めないこととされた。

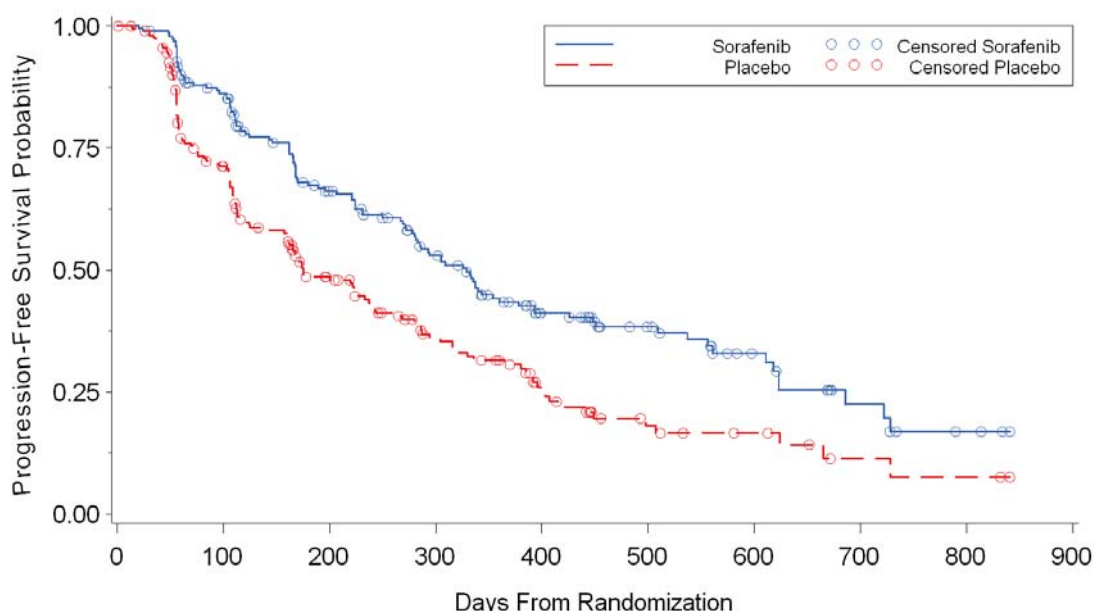
- ▶ 画像評価で確認された新病変の出現。
- ▶ 骨病変を含む全標的病変の最長径和の20%以上の増加（ただし、骨病変が、識別可能な軟部組織部分を有する溶解性骨病変や混合型の溶解性－形成性骨病変で、CT又はMRIで評価することが可能であり、その軟部組織部分がRECIST Ver.1.0による「測定可能病変」の定義に合致する場合）。
- ▶ 外部放射線照射を必要とする骨病変の出現。

有効性について、中央判定に基づくPFSの結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ下表及び下図のとおりであった。

PFSの解析結果（FAS、中央判定、再読影後\*1、20██年██月██日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	207	210
死亡又は増悪数（%）	113（54.6）	137（65.2）
中央値 [95%CI]（日）	329 [278, 393]	175 [160, 238]
ハザード比 [95%CI] *2	0.587 [0.454, 0.758]	
p値（片側） *3	<0.0001	

\*1：治験責任医師判定と中央判定との間でイベント判定の不一致が多数認められたことから、試験実施期間中に3回（20██年██月、20██年██月、20██年██月）にわたり、Bayer HealthCare社及びPerceptive Informatics社による画像の確認が行われ、9/65例の画像が盲検下にて再読影が行われた（「<審査の概略>（1）3）有効性の評価結果について」の項参照）、\*2：層別因子（年齢（60歳未満、60歳以上）及び地理的区分（北米、ヨーロッパ、アジア））により調整したCox比例ハザードモデル、\*3：層別log-rank検定（年齢（60歳未満、60歳以上）及び地理的区分（北米、ヨーロッパ、アジア）により層別）、有意水準片側0.01



Patients at Risk

Sorafenib	207	157	110	81	49	33	18	8	3
Placebo	210	133	76	47	25	12	8	3	2

PFSのKaplan-Meier曲線（FAS、中央判定、再読影後、20██年██月██日データカットオフ）

安全性について、投与期間中又は最終投与後30日以内の死亡は、本薬群で12/207例（5.8%）、プラセボ群で6/209例（2.9%）に認められた。これらの死亡例のうち、病勢進行による死亡例（本薬群2例、プラセボ群2例）を除く患者の死因は、本薬群では呼吸困難、全身症状—その他（全身健康状態低下）、気道閉塞/狭窄—気管、Grade 3/4の好中球減少を伴う感染（臨床的又は微生物学的に確認）（好中球絶対数（以下、「ANC」） $<1.0 \times 10^9/L$ ）—肺（肺炎）、胸水（非悪性）、肺—その他（慢性閉塞性肺疾患）及び好中球数が不明な感染—血液各1例、不明3例が認められ、いずれの患者も死因と本薬との因果関係は否定された。また、プラセボ群では呼吸困難、好中球数が不明な感染—肺（肺炎）、血腫及び血栓症/血栓/塞栓症各1例が認められ、このうち、血腫1例については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

## <参考資料>

### (1) 臨床薬理試験

健康成人を対象とした以下の臨床薬理試験 1 試験が提出され（「(i) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）、当該試験において試験期間中に死亡例は認められなかった。

### 海外第 I 相試験（5.3.5.4.9：12348 試験<20 年 月～20 年 月>）

#### (2) 海外臨床試験

##### 1) 海外第 I 相試験（5.3.5.1.2：100561 試験<20 年 月～20 年 月>）

進行固形癌患者（目標症例数：40～50例）を対象に、本薬投与が心血管系に関する安全性パラメータに及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外2施設で実施された。

本試験に登録された 53 例全例に本薬が投与され、安全性の解析対象とされた。投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は 7 例に認められた。死因は、いずれも病勢進行であり、本薬との因果関係は否定された。

##### 2) 海外第 II 相試験（5.3.5.2.2：100391 試験<20 年 月～20 年 月>）

進行固形癌患者（目標症例数：少なくとも結腸・直腸癌患者約200例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした、二重盲検無作為化比較試験が、海外6施設で実施された。

本試験では、本薬12週間投与（導入期間）後に、①安定（SD）と判定された患者を本薬群又はプラセボ群に無作為に割り付けて試験を継続することとされ、②完全奏効（CR）及び部分奏効（PR）と判定された患者については本薬の投与を継続することとされた（①及び②ともに12週間（二重盲検期間））。また、導入期間後に③病勢進行（PD）と判定された患者については試験を終了することとされた。なお、二重盲検期間後に盲検を解除し、CR、PR及びSDと判定された①及び②の患者については本薬の投与を継続することが可能とされた（オープンラベル投与期間）。

本試験は、開始当初、結腸・直腸癌患者における本薬の有効性を評価することが主目的とされたため、導入期間後に、少なくとも 100 例の結腸・直腸癌患者を無作為に割り付けることが可能となるように、約 200 例の結腸・直腸癌患者を組み入れる計画とされ、結腸・直腸癌以外の進行固形癌患者の組入れは制限された。しかしながら、良好な腫瘍縮小効果が腎細胞癌患者で認められたため、20 年 月に結腸・直腸癌患者の組入れを終了し、腎細胞癌及び腫瘍縮小効果を示した他の進行固形癌の患者の組入れを継続した。

本試験に登録された 569 例中 501 例に本薬が投与され（導入期間）、このうち 102 例（本薬群 51 例、プラセボ群 51 例）が本薬群又はプラセボ群に無作為に割り付けられた（二重盲検期間）。本薬が投与された 501 例が、導入期間及び二重盲検期間の安全性の解析対象とされた。また、二重盲検期間終了後に本薬が継続投与された 76 例が、オープンラベル投与期間の安全性解析対象とされた。導入期間及び二重盲検期間における投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は 68/501 例（13.6%）に認められた。これらの死亡例のうち、病勢進行による死亡 56 例を除く患者の死因は、肺炎 3 例、深部静脈血栓、脳転移及び呼吸困難各 2 例、中枢神経系脳血管虚血、胸膜癒着術の合併症によるもの及び肺塞栓症各 1 例であり、本薬との因果関係は否定された。オープンラベル投与期間における投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡は 5/76 例（6.6%）に認められた。死因は、いずれも病勢進行であり、本薬との因果関係は否定された。

##### 3) 海外第 III 相試験（5.3.4.1：100554 試験<20 年 月～20 年 月>）

進行肝細胞癌患者（目標症例数：560例）を対象に、本薬とプラセボとの有効性及び安全性を比較検討することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、海外121施設で実施され

た。

本試験に登録され、無作為割付けされた602例中599例に本薬又はプラセボが投与され、安全性の解析対象とされた。投与期間中又は最終投与後30日以内の死亡\*は、本薬群で81/297例(27.3%)及びプラセボ群で113/302例(37.4%)に認められた。これらの死亡例のうち、病勢進行による死亡例(本薬群63例、プラセボ群80例)を除く患者の死因は、本薬群で消化管出血-静脈瘤(食道)3例、肝癌、肝不全、心筋梗塞、消化管閉塞-小腸-細分類不能、消化管出血-食道、消化管出血-静脈瘤(直腸)、消化管出血-腹部-細分類不能、食欲不振、内臓動脈虚血(心筋以外)、右室機能不全(肺性心)、気分変動-うつ、Common Terminology Criteria for Adverse Events(以下、「CTCAE」)用語に該当しない死亡-多臓器不全、腎不全、伝導異常/房室ブロック-不全収縮及び不明各1例、プラセボ群で肝機能障害/肝不全4例、肝癌及び消化管出血-腹腔各3例、感染-その他及び血栓症/血栓/塞栓症各2例、腫瘍出血、左室収縮機能不全、心臓虚血/心筋梗塞、心室性不整脈-心室細動、中枢神経系脳血管虚血、低血圧、消化管出血-口腔、消化管出血-食道、肺/上気道出血-胸膜、消化管出血-腹部-細分類不能、消化管出血-静脈瘤(食道)、Grade 3/4の好中球減少を伴う感染(臨床的又は微生物学的に確認)( $ANC < 1.0 \times 10^9/L$ )-皮膚(蜂巣炎)、好中球数が不明な感染-腹腔、CTCAE用語に該当しない死亡-突然死、腎不全、好中球数が不明な感染-尿路-細分類不能、CTCAE用語に該当しない死亡-死亡-細分類不能、神経障害:運動性及び不明各1例であった。このうち、本薬群の消化管閉塞-小腸-細分類不能、内臓動脈虚血(心筋以外)、消化管出血-静脈瘤、消化管出血-腹部-細分類不能及び腎不全各1例、プラセボ群の血栓症/血栓/塞栓症2例、腫瘍出血、心室性不整脈-心室細動、消化管出血-腹腔及び消化管出血-口腔各1例については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

\*: 死亡例は二重盲検期終了時(20██年██月時点)の報告書に基づき集計し、死因及び治験薬との因果関係に関する情報は更新後(20██年██月時点)の報告書に基づき記載した。

#### 4) 海外第Ⅲ相試験(5.3.5.4.3: 11849 試験<20██年██月~20██年██月>)

進行肝細胞癌患者(目標症例数: 222例)を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、海外23施設で実施された。

本試験に登録された271例中224例に本薬又はプラセボが投与され、安全性の解析対象とされた。投与期間中又は最終投与後30日以内の死亡は本薬群で42/149例(28.2%)、プラセボ群で22/75例(29.3%)に認められた。これらの死亡例のうち、病勢進行による死亡例(本薬群33例、プラセボ群20例)を除く患者の死因は、本薬群でCTCAE用語に該当しない死亡-死亡-細分類不能、原因不明の心肺停止(非致命的)、肺-その他、下痢、血糖値低下(低血糖)、好中球数が不明な感染(肺炎)、肺臓炎/肺浸潤、腎不全及び不明各1例、プラセボ群で出血事象及び脳症各1例であった。このうち、本薬群の好中球数が不明な感染(肺炎)1例については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

#### 5) 海外第Ⅲ相試験(5.3.5.4.6: 11213 試験<20██年██月~20██年██月>)

根治切除不能又は遠隔転移を有する腎細胞癌患者(目標症例数: 884例)を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、海外120施設で実施された。

本試験に登録された1,113例中902例に本薬又はプラセボが投与され、安全性の解析対象とされた。投与期間中又は最終投与後30日以内の死亡は本薬群で49/451例(10.9%)、プラセボ群で30/451例(6.7%)に認められた。これらの死亡例のうち、病勢進行による死亡例(本薬群32例、プラセボ群21例)を除く患者の死因は、本薬群で原因不明3例、感染症2例、急性心筋梗塞、急性腎不全、心停止、心肺不全、心血管不全、呼吸困難、心不全、虚血性心疾患・急性心筋梗塞、心不全・心筋梗塞、気管支閉塞、石灰化による心血管疾患及び自殺各1例で、プラセボ群で原因不明2例、急性心肺不全、心筋梗塞、肺浮腫、腎不全、呼

吸不全、敗血性ショック及び自殺各1例であった。このうち、本薬群の心筋梗塞1例及びプラセボ群の腎不全1例については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

### <審査の概略>

#### (1) 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、RAI治療抵抗性の局所進行又は遠隔転移を有する分化型甲状腺癌に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

#### 1) 対照群の設定について

国際共同第Ⅲ相試験（14295試験）の計画時、対象とされたRAI治療抵抗性の局所進行又は遠隔転移を有する分化型甲状腺癌患者に対する標準的な治療法は確立していなかったこと（National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Thyroid Cancer（以下、「NCCNガイドライン」）（v.1.2009））から、申請者は、14295試験の対照群としてプラセボを設定したことは適切であった旨を説明している。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 2) 有効性の評価項目について

申請者は、14295試験の主要評価項目として中央判定によるPFSを設定したことの適切性について、以下のように説明している。

RAI治療抵抗性の局所進行又は遠隔転移を有する分化型甲状腺癌患者では、頸部の神経及び気管への浸潤並びに肺への転移による気道出血及び呼吸困難等が生じることにより、日常生活が困難となる。当該患者においてPFSを延長することは、日常生活に重要な機能等を維持することが期待されることから、臨床的に意義があると考えられる。

以上より、14295試験の主要評価項目として中央判定によるPFSを設定したことは適切であったと考える。

機構は、以下のように考える。

RAI治療抵抗性の局所進行又は遠隔転移を有する分化型甲状腺癌患者に対する治療目的は延命であることから、当該患者における本薬の有効性を評価する上で、全生存期間（以下、「OS」）を主要評価項目とすることが適切であったと考える。一方、生活の質（QOL）の維持等の理由から、当該患者におけるPFSの延長には一定の臨床的意義があり、PFSに基づく有効性評価が可能な場合もあると考える。

以上より、14295試験の有効性評価については、主要評価項目とされた中央判定によるPFSの結果に加えて、OSの結果についても確認する必要があると判断した。

#### 3) 有効性の評価結果について

14295試験の主要評価項目とされた中央判定によるPFSの結果について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示された（「<提出された資料の概略><評価資料>国際共同第Ⅲ相試験」の項参照）。

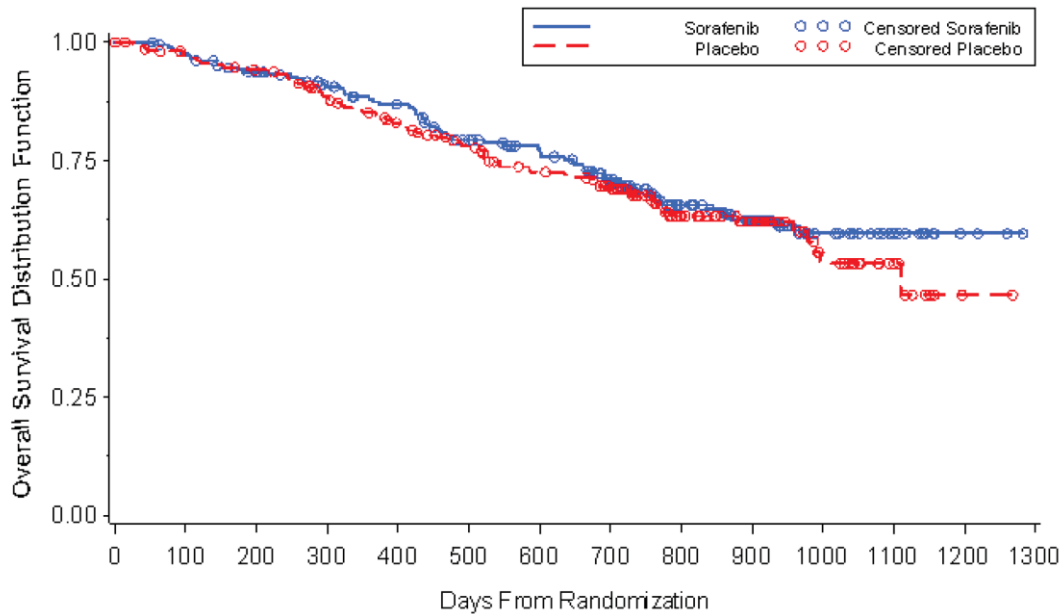
また、副次評価項目の一つとされたOSの追加解析\*の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ下表及び下図のとおりであった。なお、本薬群の61/207例（29.5%）及びプラセボ群の157/210例（74.8%）で病勢進行による盲検解除後に本薬が投与されていた。

\*：治験実施計画書において、主要評価項目とされた中央判定によるPFSの解析時にOSの中間解析、PFSの解析のためのイベント達成日から約9カ月後にOSの追加解析を実施することとされた。なお、OSの最終解析は240例の死亡が確認された時点で実施する予定であり、実施時期は20██年となると推測している。

OS の追加解析結果 (FAS、20██年██月██日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	207	210
死亡数 (%)	66 (31.9)	72 (34.3)
中央値 [95%CI] (日)	NA [NA, NA]	1,110 [979, NA]
ハザード比 [95%CI] *1	0.884 [0.633, 1.236]	
p 値 (片側) *2	0.2359	

NA : 推定不能、\*1 : 層別因子 (年齢 (60 歳未満、60 歳以上) 及び地理的区分 (北米、ヨーロッパ、アジア)) により調整した Cox 比例ハザードモデル、\*2 : 層別 log-rank 検定 (年齢 (60 歳未満、60 歳以上) 及び地理的区分 (北米、ヨーロッパ、アジア) により層別)



Patients at Risk

Sorafenib	207	200	187	174	162	143	133	111	70	51	31	15	3
Placebo	210	199	191	174	157	141	126	112	65	46	22	10	1

OS の追加解析の Kaplan-Meier 曲線 (FAS、20██年██月██日データカットオフ)

また、14295試験では、治験実施計画書が改訂 (20██年██月██日付け) され、臨床的な病勢進行が認められた場合には盲検を解除し、本薬の投与が可能とされたこと (「<提出された資料の概略><評価資料>国際共同第III相試験」の項参照) から、本試験の頑健性を確認するために、画像判定及びあらゆる種類の臨床的な病勢進行をイベントとした感度分析が行われた (下表、1及び3)。また、治験責任医師判定と中央判定との間でイベント判定の不一致が想定よりも多数認められたことから、画像判定による病勢進行のみをイベントとした感度分析が行われた (下表、2及び4)。



PFSの感度分析の結果（FAS、20██年██月██日データカットオフ）

	本薬群 207例	プラセボ群 210例
1.治療責任医師判定（画像判定及びあらゆる種類の臨床的な病勢進行をイベントとした解析）		
死亡又は増悪数（%）	140（67.6）	184（87.6）
中央値 [95%CI]（日）	330 [280, 360]	165 [119, 175]
ハザード比 [95%CI] *1	0.485 [0.386, 0.609]	
p 値（片側） *2	<0.0001	
2.治療責任医師判定（画像判定による病勢進行のみをイベントとした解析）		
死亡又は増悪数（%）	126（60.9）	164（78.1）
中央値 [95%CI]（日）	338 [305, 393]	174 [162, 224]
ハザード比 [95%CI] *1	0.478 [0.375, 0.608]	
p 値（片側） *2	<0.0001	
3.中央判定（画像判定及びあらゆる種類の臨床的な病勢進行をイベントとした解析）		
死亡又は増悪数（%）	115（55.6）	145（69.0）
中央値 [95%CI]（日）	326 [278, 378]	169 [125, 224]
ハザード比 [95%CI] *1	0.567 [0.441, 0.729]	
p 値（片側） *2	<0.0001	
4.中央判定（画像判定による病勢進行のみをイベントとした解析）		
死亡又は増悪数（%）	108（52.2）	131（62.4）
中央値 [95%CI]（日）	333 [283, 426]	200 [162, 262]
ハザード比 [95%CI] *1	0.584 [0.449, 0.759]	
p 値（片側） *2	<0.0001	

\*1：層別因子（年齢（60歳未満、60歳以上）及び地理的区分（北米、ヨーロッパ、アジア））により調整したCox比例ハザードモデル、\*2：層別log-rank検定（年齢（60歳未満、60歳以上）及び地理的区分（北米、ヨーロッパ、アジア））により層別

また、本邦及び米国における承認申請時に提出されたPFS（中央判定）の結果に関する解析は、14295試験の治験実施計画書等に事前に規定されていない「画像の再読影結果」を基に実施されていたことから、機構は、画像の再読影を実施した経緯等を説明した上で、治験実施計画書等に事前に規定した手順に基づくPFS（中央判定）の解析結果を提示するよう求め、申請者は以下のように回答した。

Bayer HealthCare社及びPerceptive Informatics社により20██年██月に実施された画像読影における、治験責任医師による判定と読影担当医師による中央判定の結果の不一致率は61%であり、試験開始前の想定を上回った。当該原因について検討を行った結果、一部の治験責任医師が、画像判定に基づかず症状の増悪をもってPDと判定していたことが判明したことから、すべての治験責任医師に対してRECIST基準について再度周知した上で、画像の再読影を実施することとした。その結果、治験責任医師による判定と読影担当医師による中央判定の不一致率は31%に改善された。なお、画像の再読影について、治験実施計画書等に規定していなかったものの、14295試験の開始前にBayer HealthCare社とPerceptive Informatics社が取り決めた文書に記載されており、また、読影担当医師に対して患者の割付けに関する情報を含め、いかなる情報も開示されなかった。

治験実施計画書等に事前に規定した手順に基づくPFS（中央判定、再読影前）の結果は下表のとおりであり、承認申請時に提出したPFS（中央判定、再読影後）の結果（「<提出された資料の概略><評価資料>国際共同第Ⅲ相試験」の項参照）と同様であった。なお、画像の再読影が実施された9例のうち、再読影前後で画像評価に基づく最良総合効果が異なった患者は3例であり、いずれもプラセボ群の患者であった（再読影前にunknown及びSDとされたそれぞれ2例及び1例は、再読影後にそれぞれSD及びPDと判定された）。

PFS の解析結果 (FAS、中央判定、再読影前、20■■年■■月■■日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	207	210
死亡又は増悪数 (%)	113 (54.6)	136 (64.8)
中央値 [95%CI] (日)	329 [278, 393]	175 [160, 238]
ハザード比 [95%CI] *1	0.589 [0.456, 0.761]	
p 値 (片側) *2	<0.0001	

\*1：層別因子（年齢（60歳未満、60歳以上）及び地理的区分（北米、ヨーロッパ、アジア））により調整したCox比例ハザードモデル、\*2：層別log-rank検定（年齢（60歳未満、60歳以上）及び地理的区分（北米、ヨーロッパ、アジア）により層別）

機構は、以下のように考える。

14295試験において実施された画像の再読影について、画像評価の頑健性を適切に確認するためには、画像確認のための系統的な選択基準を設定し、再読影に関する手順を治験実施計画書に事前に規定すべきであったと考える。しかしながら、下記の理由から、14295試験の対象患者に対して本薬の有効性は示されたと判断した。

- 14295試験の主要評価項目とされた中央判定によるPFSについて、プラセボ群に対する本薬群の優越性が検証されたこと。
- 再読影が必要とされた患者は限られており、また再読影の前後での治験責任医師判定によるPFSの解析結果は同様であったこと。
- OSの追加解析の結果（20■■年■■月■■日データカットオフ）から、プラセボ群と比較して本薬群で劣る傾向は認められなかったこと。

#### 4) 組織型別の有効性について

機構は、14295試験における組織型別の有効性について説明を求め、申請者は以下のよう回答した。

14295試験に組入れ可能とされた組織型である①甲状腺分化癌（乳頭癌、濾胞癌（Hürthle細胞癌を含む））、②低分化癌、並びに③未分化癌又は髓様癌の所見が認められない甲状腺の特殊型（甲状腺島状癌、高細胞型乳頭癌等）別のPFSの結果は下表のとおりであった。患者数が極めて限られる組織型も含まれることから、個々の組織型での本薬の有効性を結論付けることは困難であるが、主な組織型である乳頭癌、濾胞癌及び低分化癌では、部分集団解析においても、全体集団と同様に、プラセボ群と比較して本薬群でPFSが延長する傾向が認められており、14295試験に組入れ可能とされた組織型に対して、本薬の有効性は期待できると考える。

組織型別のPFSの解析結果 (FAS、中央判定、20■■年■■月■■日データカットオフ)

組織型	本薬群		プラセボ群		ハザード比 [95%CI] *2
	例数	中央値 [95%CI] (日)	例数	中央値 [95%CI] (日)	
乳頭癌	118*1	556 [335, 623]	119*1	280 [174, 322]	0.54 [0.37, 0.77]
濾胞癌	50*1	281 [112, 378]	56	124 [90, 220]	0.53 [0.33, 0.84]
低分化癌	24*1	166 [111, 224]	16	157 [56, 168]	0.79 [0.38, 1.64]
膨大細胞型乳頭癌	2	NA [448, NA]	0	NA	NA
高分化癌	2	NA	1	111 [NA, NA]	0 [0, NA]
分類不能の癌	0	NA	3	200 [60, 200]	NA
その他*3	0	NA	2	166 [109, 223]	NA
診断不能	6	152 [107, 267]	6*1	117 [55, NA]	1.62 [0.36, 7.31]
病理検査未実施	7	116 [56, NA]	8	385 [58, NA]	2.34 [0.42, 12.92]

NA：推定不能、\*1：中央病理診断にて2つの組織型と診断された重複例を含む、\*2：非層別化Cox回帰モデル、\*3：髓様癌及び原発巣が甲状腺以外と考えられる癌各1例

機構は、申請者の説明を了承した。

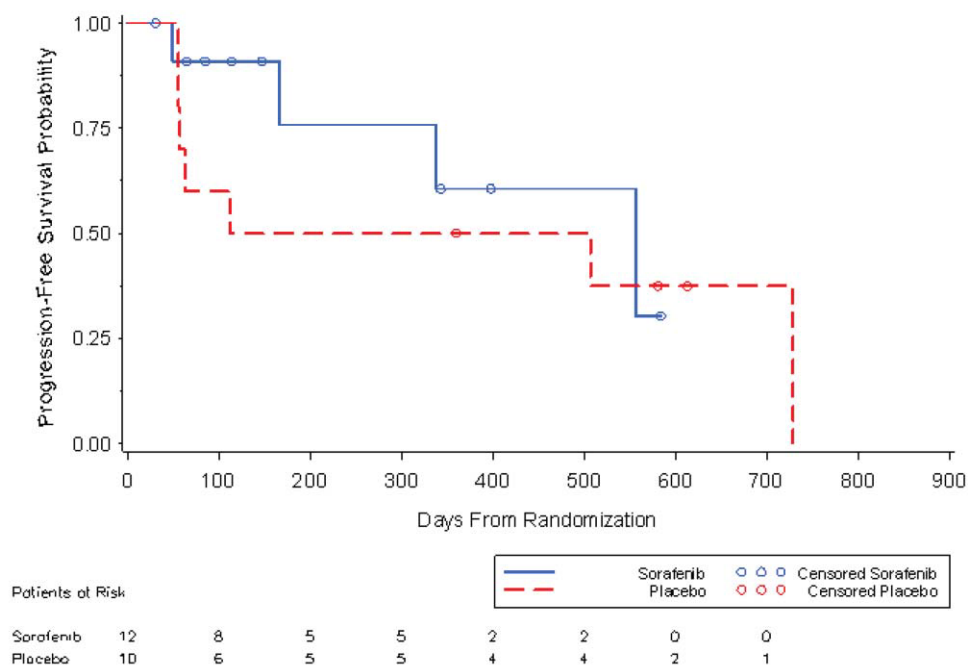
### 5) 日本人患者における有効性について

14295 試験の日本人集団における中央判定による PFS の結果は以下のとおりであった。打ち切り例の内訳は、投与継続中が 3 例（本薬群 1 例、プラセボ群 2 例）、同意撤回が 2 例（本薬群 1 例、プラセボ群 1 例）、有害事象発現が 5 例（本薬群 5 例）、服薬不遵守が 1 例（本薬群 1 例）であった。なお、OS については、追加解析結果（20 年 月 日データカットオフ）において各群で 3 件のイベントが観察された。

日本人患者における PFS の解析結果（FAS、中央判定、20 年 月 日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	12	10
死亡又は増悪数 (%)	4 (33.3)	7 (70.0)
中央値 [95%CI] (日)	556 [166, NA]	310 [56, 728]
ハザード比 [95%CI] *	0.656 [0.183, 2.355]	

NA：推定不能、\*：非層別化 Cox 比例ハザードモデルで推定



日本人患者における PFS の Kaplan-Meier 曲線（FAS、中央判定、20 年 月 日データカットオフ）

機構は、以下のように考える。

14295 試験における日本人の患者数及び PFS イベント数は限られており、日本人の甲状腺癌患者における本薬の有効性を評価することには限界があると考え、PFS のハザード比の点推定値の結果から、日本人患者においても 14295 試験の全体集団と同様の有効性が期待できると考える。

### (2) 安全性について

機構は、以下に示す検討の結果、甲状腺癌患者に本薬を投与する際に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果に対する承認審査時において注意が必要と判断された事象（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増加、肝機能異常（「平成 19 年 11 月 7 日付け審査報告書 ネクサバル錠 200mg」及び「平成 21 年 4 月 17 日付け審査報告書 ネクサバル錠 200mg」参照））に加え、低カルシウム血症、血中 TSH 増加、ケラ

トアコントーマ及び皮膚有棘細胞癌であると判断した。

また、機構は、本薬を甲状腺癌患者に使用する場合においても、がん化学療法に十分な知識と経験を有する医師によって、本薬の安全性プロファイルについて十分理解した上で、有害事象の観察や管理、本薬の投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

### 1) 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、14295 試験において認められた安全性情報を基に、RAI 治療抵抗性の局所進行又は転移性の分化型甲状腺癌患者における本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

14295 試験において、本薬群及びプラセボ群の安全性の概要は下表のとおりであった。

	安全性の概要 (14295 試験)	
	例数 (%)	
	本薬群 207 例	プラセボ群 209 例
死亡	12 (5.8)	6 (2.9)
原疾患の病勢進行による死亡	2 (1.0)	2 (1.0)
原疾患の病勢進行以外の死亡	10 (4.8)	4 (1.9)
重篤な有害事象	77 (37.2)	55 (26.3)
投与中止に至った有害事象	39 (18.8)	8 (3.8)
休薬に至った有害事象	137 (66.2)	54 (25.8)
減量に至った有害事象	133 (64.3)	19 (9.1)

また、14295 試験において、本薬群の発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであり、本薬群でプラセボ群よりも 10%以上発現率が高かった有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群、脱毛症、発疹、掻痒症、下痢、体重減少、血中 TSH 増加、疲労、食欲減退、低カルシウム血症、頭痛及び高血圧であった。5%以上発現率が高かった Grade3 以上の有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群、低カルシウム血症及び高血圧であった。

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.15.1)	本薬群の発現率が 10%以上の有害事象 (14295 試験)			
	例数 (%)			
	本薬群 207 例		プラセボ群 209 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	204 (98.6)	147 (71.0)	183 (87.6)	69 (33.0)
皮膚及び皮下組織障害				
手掌・足底発赤知覚不全症候群	143 (69.1)	40 (19.3)	16 (7.7)	0
脱毛症	138 (66.7)	0	16 (7.7)	0
発疹	73 (35.3)	10 (4.8)	15 (7.2)	0
掻痒症	42 (23.0)	1 (0.5)	22 (10.5)	0
皮膚乾燥	27 (13.0)	1 (0.5)	10 (4.8)	0
紅斑	21 (10.1)	0	1 (0.5)	0
胃腸障害				
下痢	140 (67.6)	12 (5.8)	31 (14.8)	2 (1.0)
悪心	43 (20.8)	0	24 (11.5)	0
便秘	32 (15.5)	0	16 (7.7)	1 (0.5)
口内炎	23 (11.1)	1 (0.5)	5 (2.4)	0
嘔吐	23 (11.1)	1 (0.5)	12 (5.7)	0
腹痛	22 (10.6)	2 (1.0)	6 (2.9)	1 (0.5)
臨床検査				
体重減少	101 (48.8)	12 (5.8)	29 (13.9)	2 (1.0)
血中 TSH 増加	69 (33.3)	0	28 (13.4)	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.15.1)	例数 (%)			
	本薬群 207 例		プラセボ群 209 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
ALT 増加	26 (12.6)	6 (2.9)	9 (4.3)	0
AST 増加	23 (11.1)	2 (1.0)	5 (2.4)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	85 (41.1)	10 (4.8)	42 (20.1)	2 (1.0)
無力症	25 (12.1)	0	14 (6.7)	0
発熱	22 (10.6)	2 (1.0)	10 (4.8)	0
粘膜の炎症	21 (10.1)	3 (1.5)	1 (0.5)	0
代謝及び栄養障害				
食欲減退	63 (30.4)	4 (1.9)	10 (4.8)	0
低カルシウム血症	34 (16.4)	18 (8.7)	10 (4.8)	3 (1.4)
筋骨格系及び結合組織障害				
四肢痛	30 (14.5)	2 (1.0)	14 (6.7)	0
関節痛	21 (10.1)	0	16 (7.7)	3 (1.4)
背部痛	21 (10.1)	2 (1.0)	22 (10.5)	5 (2.4)
筋痙縮	21 (10.1)	0	6 (2.9)	0
呼吸器、胸部及び縦隔障害				
咳嗽	31 (15.0)	0	29 (13.9)	0
発声障害	26 (12.6)	1 (0.5)	7 (3.3)	0
呼吸困難	25 (12.1)	10 (4.8)	22 (10.5)	8 (3.8)
神経系障害				
頭痛	35 (16.9)	0	13 (6.2)	0
血管障害				
高血圧	79 (38.2)	19 (9.2)	23 (11.0)	4 (1.9)

TSH：甲状腺刺激ホルモン、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

機構は、甲状腺癌と既承認の効能・効果における本薬の安全性プロファイルの差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

14295 試験の本薬群において 10%以上の発現率で認められた有害事象について、腎細胞癌を対象に実施された海外第Ⅲ相試験（11213 試験）及び肝細胞癌を対象に実施された海外第Ⅲ相試験（11849 試験及び 100554 試験）の本薬群での発現状況と比較した（下表）。

#### 14295 試験の本薬群で発現率が 10%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.15.1)	例数 (%)			
	14295 試験 207 例	11213 試験 (腎細胞癌) 451 例	11849 試験 (肝細胞癌) 149 例	100554 試験 (肝細胞癌) 297 例
	全有害事象	204 (98.6)	439 (97.3)	146 (98.0)
胃腸障害				
腹痛	22 (10.6)	45 (10.0)	47 (31.5)	86 (29.0)
便秘	32 (15.5)	73 (16.2)	20 (13.4)	42 (14.1)
下痢	140 (67.6)	219 (48.6)	64 (43.0)	169 (56.9)
悪心	43 (20.8)	107 (23.7)	37 (24.8)	69 (23.2)
口内炎	23 (11.1)	23 (5.1)	6 (4.0)	12 (4.0)
嘔吐	23 (11.1)	79 (17.5)	24 (16.1)	44 (14.8)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
無力症	25 (12.1)	67 (14.9)	7 (4.7)	47 (15.8)
疲労	85 (41.1)	117 (25.9)	47 (31.5)	98 (33.0)
粘膜の炎症	21 (10.1)	21 (4.7)	5 (3.4)	9 (3.0)
発熱	22 (10.6)	43 (9.5)	36 (24.2)	32 (10.8)
臨床検査				

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.15.1)	例数 (%)			
	14295 試験	11213 試験 (腎細胞癌)	11849 試験 (肝細胞癌)	100554 試験 (肝細胞癌)
	207 例	451 例	149 例	297 例
ALT 増加	26 (12.6)	8 (1.8)	52 (34.9)	3 (1.0)
AST 増加	23 (11.1)	6 (1.3)	65 (43.6)	8 (2.7)
血中 TSH 増加	69 (33.3)	0	0	0
体重減少	101 (48.8)	78 (17.3)	62 (41.6)	84 (28.3)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	63 (30.4)	88 (19.5)	46 (30.9)	87 (29.3)
低カルシウム血症	34 (16.4)	3 (0.7)	7 (4.7)	2 (0.7)
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	21 (10.1)	63 (14.0)	6 (4.0)	14 (4.7)
背部痛	21 (10.1)	44 (9.8)	22 (14.8)	42 (14.1)
筋痙縮	21 (10.1)	20 (4.4)	1 (0.7)	21 (7.1)
四肢痛	30 (14.5)	48 (10.6)	6 (4.0)	14 (4.7)
神経系障害				
頭痛	35 (16.9)	50 (11.1)	11 (7.4)	26 (8.8)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	31 (15.0)	66 (14.6)	27 (18.1)	20 (6.7)
発声障害	26 (12.6)	23 (5.1)	7 (4.7)	23 (7.7)
呼吸困難	25 (12.1)	70 (15.5)	14 (9.4)	24 (8.1)
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	138 (66.7)	135 (29.9)	40 (26.8)	44 (14.8)
皮膚乾燥	27 (13.0)	56 (12.4)	0	30 (10.1)
紅斑	21 (10.1)	73 (16.2)	3 (2.0)	7 (2.4)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	143 (69.1)	98 (21.7)	65 (43.6)	52 (17.5)
そう痒症	42 (20.3)	83 (18.4)	18 (12.1)	36 (12.1)
発疹	73 (35.3)	139 (30.8)	30 (20.1)	38 (12.8)
血管障害				
高血圧	79 (38.2)	95 (21.1)	33 (22.1)	29 (9.8)

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、TSH：甲状腺刺激ホルモン

14295 試験において認められた有害事象 (MedDRA SOC) は、皮膚及び皮下組織障害 192/207 例 (92.8%)、胃腸障害 176/207 例 (85.0%)、臨床検査 146/207 (70.5%)、一般・全身障害及び投与部位の状態 137/207 (66.2%)、代謝及び栄養障害 103/207 例 (49.8%)、筋骨格系及び結合組織障害 100/207 例 (48.3%)、呼吸器、胸郭及び縦隔障害 100/207 例 (48.3%) 等であり、甲状腺癌と腎細胞癌及び肝細胞癌で認められた本薬投与後の有害事象の種類、頻度及び重篤度と概ね同様であった(「平成 19 年 10 月 16 日付け審査報告書 ネクサバル錠 200mg」及び「平成 21 年 4 月 17 日付け審査報告書 ネクサバル錠 200mg」参照)。ただし、11213 試験、11849 試験及び 100554 試験 (腎細胞癌及び肝細胞癌) と比較して 14295 試験 (甲状腺癌) で、発現率が 10%以上高かった本薬の有害事象は、下痢、低カルシウム血症、血中 TSH 増加、脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び高血圧であった。また発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群、高血圧及び低カルシウム血症であった。一方、11213 試験 (腎細胞癌) 及び 11849 試験又は 100554 試験 (肝細胞癌) で、他の試験と比較して発現率が 10%以上高かった本薬の有害事象は腹痛、腹水及び肝の悪性新生物であった。

なお、腎細胞癌を対象としたネクサバル錠 200mg 特定使用成績調査最終報告書 (平成 24 年 10 月 (バイエル薬品株式会社 HP より)) の結果と 14295 試験で得られた安全性を比較した結果、甲状腺癌において、上記の有害事象以外に新たな安全上の懸念は認められないと考える、と申請者は説明している。

機構は、以下のように考える。

既承認の効能・効果と比較して甲状腺癌で発現率が高かった下痢、低カルシウム血症、血中TSH増加、脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び高血圧については注意が必要であり、当該情報について、適切に情報提供する必要があると考える。

## 2) 国内外の安全性の差異について

申請者は、日本人甲状腺癌患者における本薬の安全性について、以下のように説明している。

14295 試験における、本薬群の日本人患者と外国人患者の安全性の概要、及び日本人患者又は外国人患者のいずれかにおいて 10%以上発現した有害事象は下表のとおりであった。

安全性の概要 (14295 試験)

	例数 (%)			
	日本人患者		外国人患者	
	本薬群 12 例	プラセボ群 10 例	本薬群 195 例	プラセボ群 199 例
死亡	0	0	12 (5.8)	6 (2.9)
原疾患の病勢進行による死亡	0	0	2 (1.0)	2 (1.0)
原疾患の病勢進行以外の死亡	0	0	10 (4.8)	4 (1.9)
重篤な有害事象	6 (50.0)	2 (20.0)	71 (36.4)	53 (26.6)
投与中止に至った有害事象	6 (50.0)	0	33 (16.9)	8 (4.0)
休薬に至った有害事象	11 (91.7)	3 (30.0)	126 (64.6)	51 (25.6)
減量に至った有害事象	11 (91.7)	2 (20.0)	122 (62.6)	17 (8.5)

本薬群の日本人患者又は外国人患者のいずれかで発現率が 10%以上の有害事象 (14295 試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.15.1)	例数 (%)			
	日本人患者 12 例		外国人患者 195 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
全有害事象	12 (100)	12 (100)	195 (100)	195 (100)
胃腸障害				
腹痛	1 (8.3)	0	21 (10.8)	2 (1.0)
便秘	4 (33.3)	0	28 (14.4)	0
下痢	8 (66.7)	1 (8.3)	132 (67.7)	11 (5.6)
悪心	6 (50.0)	0	37 (19.0)	0
口内炎	3 (25.0)	0	20 (10.3)	1 (0.5)
嘔吐	1 (8.3)	0	22 (11.3)	1 (0.5)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
無力症	0	0	25 (12.8)	0
疲労	7 (58.3)	0	78 (40.0)	10 (5.1)
粘膜の炎症	3 (25.0)	0	18 (9.2)	3 (1.5)
発熱	4 (33.3)	0	18 (9.2)	2 (1.0)
臨床検査				
ALT 増加	5 (41.7)	1 (8.3)	21 (10.8)	5 (2.6)
AST 増加	5 (41.7)	0	18 (9.2)	2 (1.0)
血中 TSH 増加	3 (25.0)	0	66 (33.8)	0
体重減少	7 (58.3)	0	94 (48.2)	12 (6.2)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	7 (58.3)	0	56 (28.7)	4 (2.1)
低カルシウム血症	1 (8.3)	0	33 (16.9)	18 (9.2)
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	1 (8.3)	0	20 (10.3)	0
背部痛	2 (16.7)	0	19 (9.7)	2 (1.0)

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.15.1)	例数 (%)			
	日本人患者 12 例		外国人患者 195 例	
	全 Grade	Grade3 以上	全 Grade	Grade3 以上
筋痙縮	0	0	21 (10.8)	0
四肢痛	0	0	30 (15.4)	2 (1.0)
神経系障害				
頭痛	1 (8.3)	0	34 (17.4)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	1 (8.3)	0	30 (15.4)	0
発声障害	2 (16.7)	0	24 (12.3)	1 (0.5)
呼吸困難	0	0	25 (12.8)	10 (5.1)
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	11 (91.7)	0	127 (65.1)	0
皮膚乾燥	2 (16.7)	0	25 (12.8)	1 (0.5)
紅斑	0	0	21 (10.8)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	12 (100)	6 (50.0)	131 (67.2)	34 (17.4)
そう痒症	2 (16.7)	0	40 (20.5)	1 (0.5)
発疹	7 (58.3)	2 (16.7)	66 (33.8)	8 (4.1)
血管障害				
高血圧	4 (33.3)	0	75 (38.5)	19 (9.7)

ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、TSH：甲状腺刺激ホルモン

本薬群において外国人患者と比較して日本人患者で発現率が10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象として、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び発疹が認められた。本薬群の日本人患者で2例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

本薬群で投与中止、休薬及び減量に至った有害事象は、いずれも外国人患者と比較して日本人患者で高頻度に認められた。投与中止に至った有害事象のうち、本薬群の日本人患者で2例以上に認められた事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群及び発疹各2/12例(16.7%)であり、外国人患者(それぞれ9/195例(4.6%)及び1/195例(0.5%))と比較して、いずれも日本人患者で高頻度であった。本薬群で休薬に至った有害事象のうち、本薬群の日本人患者で2例以上に認められた事象は手掌・足底発赤知覚不全症候群9/12例(75.0%)及び高血圧2/12例(16.7%)であり、外国人患者(それぞれ45/195例(23.1%)及び14/195例(7.2%))と比較して、いずれも日本人患者で高頻度であった。本薬群で減量に至った有害事象のうち、本薬群の日本人患者で2例以上に認められた事象は手掌・足底発赤知覚不全症候群10/12例(83.3%)であり、外国人患者(59/195例(30.3%))と比較して、日本人患者で高頻度であった。

機構は、以下のように考える。

日本人の甲状腺癌患者に対する本薬の使用患者数は限られており、国内外の甲状腺癌患者における安全性プロファイルの差異の有無を判断することは困難であるものの、14295試験において外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった手掌・足底発赤知覚不全症候群、発疹等の有害事象が認められており、本邦での使用においては注意が必要であると考えられる。

以上より、臨床試験において日本人患者で発現率が高かったこれらの事象については、国内外での発現状況を添付文書等で適切に注意喚起する必要があると考える。また、これらの事象のうち、手掌・足底発赤知覚不全症候群の日本人患者での発現率について、腎細胞癌患者(11515試験において55.0%)及び肝細胞癌患者(10875試験において44.4%)と比較して、甲状腺癌患者(14295試験において100%)で高頻度であったことから、製造販売後には更なる安全性情報の収集が必要と考える(「(5)製造販売後の検討事項について」の項参



照)。

機構は、以下の項では、下記の理由から、低カルシウム血症、血中 TSH 増加、並びにケラトアkantoma及び皮膚有棘細胞癌について検討を行った。

- 甲状腺癌患者における主な合併症である副甲状腺機能不全症と関連する低カルシウム血症及び甲状腺癌治療と関連する血中TSH増加について、14295試験のプラセボ群と比較して本薬群で高かったこと。
- 本薬によるRAF阻害作用とケラトアkantoma及び皮膚有棘細胞癌との関連が報告されており (J Am Acad Dermatol 2012; 67: 1265-72)、かつ、ケラトアkantoma及び皮膚有棘細胞癌の重篤例の発現率が、腎細胞癌及び肝細胞癌を対象とした試験 (それぞれ11213試験、11849試験及び100554試験) の本薬群と比較して、14295試験の本薬群で高かったこと。

### 3) 低カルシウム血症

申請者は、本薬投与による低カルシウム血症について、以下のように説明している。

14295 試験の二重盲検期において、低カルシウム血症は本薬群及びプラセボ群においてそれぞれ 34/207 例 (16.4%) 及び 10/209 例 (4.8%) で認められ、このうち Grade 3 以上の事象はそれぞれ 18/207 例 (8.7%) 及び 3/209 例 (1.4%) で認められた。休薬に至った低カルシウム血症は本薬群で 3/207 例 (1.4%) に認められたが、プラセボ群では認められなかった。減量に至った低カルシウム血症は本薬群で 5/207 例 (2.4%) に認められたが、プラセボ群では認められなかった。中止に至った低カルシウム血症は、いずれの群にも認められなかった。

甲状腺癌治療に伴う副甲状腺摘出により副甲状腺機能低下症を生じることがあることから、14295 試験における副甲状腺機能低下症の既往歴の有無別の低カルシウム血症の発現率を比較した結果、副甲状腺機能低下症の既往歴がない患者では、本薬群及びプラセボ群でそれぞれ 26/193 例 (13.5%) 及び 7/188 例 (3.7%) であり、このうち Grade 3 以上の事象はそれぞれ 14/193 例 (7.3%) 及び 2/188 例 (1.1%) であった。副甲状腺機能低下症の既往歴がある患者では、本薬群及びプラセボ群でそれぞれ 8/14 例 (57.1%) 及び 3/21 例 (14.3%) であり、このうち Grade 3 以上の事象はそれぞれ 4/14 例 (28.6%) 及び 1/21 例 (4.8%) であった。なお、重篤な低カルシウム血症が副甲状腺機能低下症の既往歴がない本薬群の 1 例で認められた。

機構は、以下のように考える。

副甲状腺機能低下症の既往の有無に係らず、プラセボ群と比較して本薬群で低カルシウム血症の発現率が高かったこと、及び既承認の効能・効果と比較して甲状腺癌患者で発現率が高かったこと (「1) 本薬の安全性プロファイルについて」の項参照) を踏まえ、本薬投与中は定期的に血中カルシウムのモニタリングを行い、血中カルシウム値が低下した場合にはカルシウム補給等の適切な処置を実施する等の低カルシウム血症に対する注意が必要であると考え。さらに、臨床試験における低カルシウム血症の発現状況については、副甲状腺機能低下症の既往歴がある患者で高発現したこと等を含め、添付文書等を用いて医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

### 4) 血中 TSH 増加

申請者は、本薬投与による血中 TSH 増加について、以下のように説明している。

TSH が分化型甲状腺癌の増殖を促進する可能性があることから、分化型甲状腺癌の標準的治療として血中TSHを抑制することが推奨されている (NCCN ガイドライン (v.2.2013))。14295 試験においては、甲状腺ホルモン製剤としてレボチロキシン又はその類似薬の用量調節により血中 TSH 値を 0.5mU/L 未満 (0.1mU/L 未満が望ましい) に抑制することが規定され、試験開始時には、本薬群の 1 例を除く 113 例で甲状腺ホルモン剤が投与されたが、二重

盲検期において、本薬群及びプラセボ群のそれぞれ 81/207 例 (39.1%) 及び 33/209 例 (15.8%) で血中 TSH 値が 0.5mU/L 以上となった。血中 TSH 値の上昇が認められた際の甲状腺ホルモン剤の用量調節に関する情報を収集していなかったことから、血中 TSH の管理が適切に実施されたかについて詳細な検討を行うことはできないが、本薬群で血中 TSH 値が 0.5mU/L 以上となった 81 例 121 件のうち、61 件 (50.4%) で 2 サイクル以内に、また 76 件 (62.8%) で 3 サイクル以内に血中 TSH 値が 0.5mU/L 以下に低下した。

14295 試験の二重盲検期において、血中 TSH 増加に伴う甲状腺機能亢進症は、本薬群のみ 1/207 例 (0.5%) (Grade 1) に認められた。当該症例については、重篤と判断されず、本薬との因果関係は否定されなかった。血中 TSH 増加に伴う甲状腺機能亢進症による治験薬の中止及び休薬に至った患者は認められなかった。日本人患者において、甲状腺機能亢進症の発現は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

14295 試験において、プラセボ群と比較して本薬群で血中 TSH 増加の発現率が高かったことから、本薬投与中は定期的に血中 TSH 値を測定するよう添付文書等を用いて注意喚起する必要があると考える。また、14295 試験における血中 TSH 値の管理に関する規定 (甲状腺ホルモン剤の投与、血中 TSH の検査頻度等) 及び血中 TSH 増加の発現状況については、本薬投与の際の参考になると考えることから、医療現場に適切に情報提供することが望ましいと考える。

#### 5) ケラトアcantoma及び皮膚有棘細胞癌

申請者は、本薬投与によるケラトアcantoma及び皮膚有棘細胞癌について、以下のよう

に説明している。  
ケラトアcantomaについて、14295 試験の二重盲検期には、本薬群及びプラセボ群においてそれぞれ 4/207 例 (1.9%) 及び 1/209 例 (0.5%) で認められ、またオープンラベル期には、本薬群の 1/207 例 (0.5%) 及びプラセボ群に割り付けられ本薬投与に移行した群の 3/150 例 (2.0%) で認められた。当該 9 例において治験薬との因果関係は否定されなかった。二重盲検期のプラセボ群に発現した 1 例は転帰不明であったが、本薬を投与中にケラトアcantomaを発症した全例が減量・休薬及び投与中止には至らず、すべて軽快又は回復した。

皮膚有棘細胞癌について、14295 試験の二重盲検期には、本薬群の 7/207 例 (3.4%) で認められ、またオープンラベル期には、本薬群の 1/207 例 (0.5%) で認められ、当該患者は全例重篤と判断された。本薬が投与されなかった患者で皮膚有棘細胞癌は認められなかった。5/8 例で治験薬との因果関係は否定されなかった。二重盲検期に認められた 1 例のみで減量・休薬を要したものの、投与中止に至った患者は認められず、全例が軽快又は回復した。

ケラトアcantoma及び皮膚有棘細胞癌の発現率は、11213 試験、11849 試験及び 100554 試験 (腎細胞癌及び肝細胞癌) の併合解析及び 14295 試験の二重盲検期の本薬群において、それぞれ 2/897 例 (0.2%) 及び 11/207 例 (5.3%) であった。14295 試験の日本人患者でケラトアcantoma及び皮膚有棘細胞癌は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

下記の理由から、本薬投与中の皮膚病変出現時には皮膚科を受診する等の適切な対応を行うよう、添付文書等を用いて適切に注意喚起する必要があると考える。なお、既承認の効能・効果と比較して甲状腺癌で皮膚有棘細胞癌の発現率が高かった理由は不明であることから、当該差異が認められた要因については引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

- 14295 試験において、治験薬との因果関係が否定できない皮膚有棘細胞癌が、本薬投与を受けた患者でのみ認められていること。また、プラセボ投与のみの患者と比較して本薬投与を受けた患者においてケラトアcantomaが高発現していること。

- 皮膚有棘細胞癌及びケラトアカントーマの本邦における罹患率が、人口 10 万人あたり約 2.5 人と推定されていることを踏まえると（がん情報サービス（独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター））、14295 試験で認められたこれらの事象の発現率が一般集団での罹患率と比較しても高いこと。

### (3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請効能・効果は「局所進行又は転移性の甲状腺癌」と設定されていた。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項では、①分化型甲状腺癌及び低分化癌以外の甲状腺癌患者に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない旨、②放射性ヨウ素治療の適応の有無、治療歴等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行う旨を注意喚起する予定であると、申請者は説明していた。

機構は、「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の効能・効果を、「根治切除不能な甲状腺癌」と設定すること、及び添付文書の臨床成績の項において、14295 試験の対象が RAI 治療抵抗性の分化型甲状腺癌患者であったこと等を記載した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項で下記の旨を設定することが適切であると判断した。

- 未分化癌及び髄様癌に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- 放射性ヨウ素による治療歴のない患者に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない。

### 1) 本薬の臨床的位置付け及び投与対象について

機構は、国内外の代表的な診療ガイドライン及び教科書における局所進行又は転移性の甲状腺癌に対する本薬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。

#### <診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v.3.2013) : 転移性の再発又は治療抵抗性の乳頭癌、濾胞癌、Hürthle 癌、髄様癌で、臨床症状を有する又は臨床的に進行している場合には、臨床試験に参加することを考慮する。臨床試験に参加できない場合には、本薬を含む低分子キナーゼ阻害剤の投与を考慮する旨が記載されている。
- 米国 National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) (2013 年 2 月 13 日版) : 第 II 相試験 (12192 試験) において、RAI 抵抗性の甲状腺癌患者に対し本薬が投与され、7/25 例 (28%) で PR、16/25 例 (64%) で SD が得られ、分化癌における PFS の中央値は 84 週であった。

#### <教科書>

- DeVita, Hellman, and Rosenverg's Cancer Principles & Practice of Oncology 9<sup>th</sup> edition (Lippincott Williams & Wilkins 2011, PA, USA) : 本薬の甲状腺癌に対する有効性が 100369 試験及び Lam 試験から示唆された。14295 試験が実施中である。
- 新臨床腫瘍学 改訂第 3 版 (南江堂、2012 年) : 複数のキナーゼを阻害する本薬は、分化型甲状腺癌に有効となる可能性がある。

また、機構は、甲状腺癌における本薬の臨床的位置付け及び投与対象について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬は、甲状腺癌のうち、14295 試験において本薬の有効性及び安全性が示された RAI 治療抵抗性の局所進行又は遠隔転移を有する分化型甲状腺癌患者に対する治療選択肢として位置付けられると考える。一方、甲状腺癌のうち、未分化癌及び髄様癌については、原則として RAI による治療の適応とならない等、分化型甲状腺癌とは治療体系が異なっていることから、14295 試験の組入れ対象から除外された。そのため、未分化癌及び髄様癌患者に

おける本薬の有効性及び安全性を検討した試験成績は極めて限られており、現時点において当該患者に対する本薬の投与は推奨されないと考える。なお、未分化癌及び髄様癌患者を対象として、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照第Ⅱ相試験（17073試験）が国内で実施中であり、20██年██月に試験が終了する予定である。

以上より、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、分化型甲状腺癌及び低分化癌以外の甲状腺癌患者に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない旨を設定した上で、本薬の申請効能・効果を「局所進行又は転移性の甲状腺癌」と設定した。

機構は、以下のように考える。

本薬はがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により使用される薬剤であり、かつ局所進行又は遠隔転移を有する未分化癌及び髄様癌患者に対する標準的な治療法は確立していないことを考慮すると、承認事項である効能・効果で「分化型甲状腺癌」に限定する必要はなく、未分化癌及び髄様癌に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない旨を効能・効果に関連する使用上の注意の項において注意喚起する旨の申請者の説明は受け入れ可能と判断した。なお、実施中の17073試験結果については、本薬の投与に際して参考となる可能性があることから、当該結果が得られ次第、医療現場への情報提供の必要性を検討すべきと考える。

分化型甲状腺癌に対する初回治療について、欧米では甲状腺の全摘術が選択されるのに対して、本邦では患者の状態に応じて全摘術又は葉切除術のいずれかが選択されることから、本薬の投与対象が外科的切除の適応とならない局所進行例等であることを明確化するために、効能・効果において「根治切除不能」の旨を記載することが適切であると判断した。なお、甲状腺癌の治療体系が遠隔転移の有無別となっていないことを踏まえると、効能・効果で敢えて遠隔転移の有無に言及する必要性は乏しいと考える。

以上より、本薬の効能・効果については、「根治切除不能な甲状腺癌」と設定することが適切であると判断した。

## 2) RAI 治療歴のない患者について

機構は、RAI 治療歴のない甲状腺癌患者に対する本薬の投与について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

RAI 治療歴のない分化型甲状腺癌患者には、①RAI スキャン検査で標的病変にヨウ素の取込みを認める遠隔転移を有する又は外科的切除の適応とならない局所進行した患者、及び②RAI スキャン検査で標的病変にヨウ素の取込みを認めず、RAI 治療の適応とならない患者が含まれる。

①に対しては、国内外の診療ガイドラインにおいて RAI 治療が優先されるべき旨が記載されており、本薬よりも RAI 治療を行うべきであると考え。しかしながら、本邦において RAI 治療を実施可能な医療機関は限られており、適切な時期に RAI 治療が受けられないことがあるため、本薬の投与も考慮されるべきと考える。

②に対しては、現時点において他の治療選択肢がないことから、本薬の投与を考慮するべきと考える。なお、14295試験では、②の3例に本薬が投与された。このうち、2例はデータカットオフ日までに死亡又は病勢進行は認められず、1例のPFSは556日であり、また、当該3例で認められた有害事象について、RAI 治療歴を有する患者と明らかな差異は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

RAI 治療歴のない甲状腺癌患者に対する本薬の有効性及び安全性は明らかでないと考え。ただし、本薬はがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により使用される薬剤であることを考慮すると、RAI 治療歴のない甲状腺癌患者に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない旨を効能・効果に関連する使用上の注意の項等に記載することを前提として、

RAI 治療歴の有無を効能・効果に記載する必要性は乏しいと考える。

#### (4) 用法・用量について

申請用法・用量は既承認の内容と同一の「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。」と設定されていた。また、14295試験において規定された減量・休薬・中止基準が、腎細胞癌及び肝細胞癌を対象とした臨床試験での基準とは異なることから、添付文書案の用法・用量に関連する使用上の注意の項では、甲状腺癌患者に対する注意喚起として、14295試験に基づく減量・休薬・中止基準を追加することが設定されていた。

機構は、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」、並びに以下の本項における検討の結果、本薬の用法・用量を、申請どおり「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。」と設定し、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 根治切除不能な甲状腺癌患者に対して副作用により本薬を減量、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及び1回200mgを12時間間隔で経口投与
2段階減量	1回200mgを1日2回経口投与
3段階減量	1回200mgを1日1回経口投与

#### 血液学的毒性

Grade	投与継続の可否	用量調節
Grade 0～2	投与継続	変更なし
Grade 3	投与継続	1段階減量 <sup>b</sup>
Grade 4	Grade 0～2に軽快するまで休薬 <sup>a</sup>	2段階減量 <sup>b</sup>

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

b: 3段階を超える減量が必要な場合、投与中止とする。

#### 非血液学的毒性<sup>a</sup>

Grade	発現回数	投与継続の可否	用量調節
Grade 0～1	回数問わず <sup>a</sup>	投与継続	変更なし
Grade 2	回数問わず	投与継続	1段階減量 <sup>c,d</sup>
Grade 3	1回目	Grade 0～2に軽快するまで休薬 <sup>b</sup>	1段階減量 <sup>c,d</sup>
	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	Grade 0～2に軽快するまで休薬 <sup>b</sup>	2段階減量 <sup>c,d</sup>
	4回目	Grade 0～2に軽快するまで休薬 <sup>b</sup>	3段階減量 <sup>c,d</sup>
Grade 4	回数問わず	投与中止	投与中止

a: 薬物治療を行っていない嘔気/嘔吐又は下痢は除く。

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

c: 3段階を超える減量が必要な場合、投与中止とする。

d: Grade 2又は3の副作用により減量し、減量後の用量でグレード2以上の副作用が少なくとも28日間認めら

れない場合は、開始時の用量に増量又は1段階増量することができる。

#### 皮膚毒性

Grade	発現回数	投与量の調節 <sup>a</sup>
Grade 1	回数問わず	本薬の投与を継続し、症状緩和のための局所療法を考慮する。
Grade 2	1回目	本薬の投与を継続し、症状緩和のための局所療法及び1段階減量（1回400mg及び1回200mgを12時間間隔で経口投与）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回目の発現	Grade 0～1に軽快するまで休薬する。 本薬の投与を再開する場合は投与量を1段階下げる。
	3回目	Grade 0～1に軽快するまで休薬する。 本薬の投与を再開する場合は投与量を2段階下げる。
	4回目	本薬の投与を中止する。
Grade 3	1回目	Grade 0～1に軽快するまで休薬する。 本薬の投与を再開する場合は投与量を1段階下げる。
	2回目	Grade 0～1に軽快するまで休薬する。 本薬の投与を再開する場合は投与量を2段階下げる。
	3回目	本薬の投与を中止する。

a：Grade 2又は3の副作用により減量し、減量後の用量でGrade 2以上の副作用が少なくとも28日間認められない場合は、開始時の用量に増量することができる。

#### 1) 用法・用量について

申請者は、用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

進行性固形癌患者を対象とした国内外の第I相臨床試験における忍容性、安全性及びPKの成績等から、既承認の効能・効果と同一の用法・用量が甲状腺癌の開発においても選択された。その結果、14295試験の対象患者に対して本薬の有効性及び安全性が示されたことから、甲状腺癌に対しても既承認の効能・効果と同一の用法・用量（400mg1日2回経口投与）を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 2) 休薬・減量・中止基準について

機構は、14295試験の休薬、減量及び中止基準について説明を求め、申請者は以下のよう

に回答した。  
分化型甲状腺癌及び低分化癌を対象として海外で実施された医師主導第II相試験（12791試験）で本薬が投与された分化型甲状腺癌31例において、本薬の投与開始後3カ月、6カ月及び12カ月にそれぞれ42%、52%及び58%の患者で減量が行われ、本薬の1日用量について、平均値はそれぞれ671±198mg、584±230mg及び562±175mgであり、また中央値はいずれの時期においても約600mgであったことが報告されている（Eur J Endocrinol 2009; 161: 923-31、Eur J Endocrinol 2012; 167: 643-50）。当該経験に基づき、より高い用量で甲状腺癌に対する本薬の有効性を検討することが重要であると考えたことから、14295試験では、既承認の効能・効果である腎細胞癌及び肝細胞癌で3段階とされた用量調節段階（①1回400mg1日2回、②1回400mg1日1回、③1回400mg隔日経口投与）に1日用量600mgを追加して、4段階の用量調節段階（①1回400mg1日2回、②1回400mg及び200mg12時間おき、③1回200mg1日2回、④1回200mg1日1回）へと設定を変更した。また、用量調節段階の設定変更に伴い、副作用により休薬・減量・中止する際の基準についても変更した。

なお、用量調節段階の設定変更は、14295 試験の Steering committee の推奨に基づくものであり、変更の際して臨床薬理的な検討は実施していない。

機構は、以下のように考える。

14295 試験において設定された用量調節段階の根拠について、12791 試験における少数例での本薬の減量状況を基に設定され根拠が脆弱であるが、14295 試験における用量調節段階及び減量・休薬・中止基準以外での用量調節による本薬の有効性及び安全性は不明であることから、当該試験の規定に基づき、用法・用量に関連する使用上の注意の項において注意喚起することで差し支えないと考える。ただし、本薬群で投与中止、休薬及び減量に至った有害事象の多くは、外国人患者と比較して日本人患者で高頻度に認められたことから、製造販売後調査等において、14295 試験の規定を基にした当該用量調節段階に基づき用量調節が行われた甲状腺癌患者における安全性情報をさらに収集すべきと考える（「(5) 製造販売後の検討事項について」の項参照）。

#### (5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性を検討することを目的として、局所進行又は転移性の甲状腺癌患者を対象とした製造販売後調査（以下、「本調査」）を計画している。

本調査では、①14295 試験の本薬群において、外国人患者と比較して日本人患者で高頻度であった有害事象のうち、既承認の効能・効果（腎細胞癌又は肝細胞癌）と比較して甲状腺癌の日本人患者において発現率が高い手掌・足底発赤知覚不全症候群、及び②腎細胞癌又は肝細胞癌を対象とした海外第Ⅲ相試験（11213 試験、11849 試験及び 100554 試験）における有害事象の発現率と比較して、14295 試験で高頻度に認められた事象のうち、甲状腺癌において特徴的な事象として、血中 TSH 増加及び低カルシウム血症を重点調査項目に設定する予定である。

本調査の目標症例数は、重点調査項目のうち、発現率が最も低い低カルシウム血症の Grade 3 以上の発現率が 8.7%であったことから、発現率 8.7%の事象を 99%の確率で少なくとも 1 例検出するために必要な解析対象症例数（60 例）を算出し、また安全性解析対象除外例を考慮して、70 例と設定した。

観察期間は、有害事象の大部分が投与開始後 9 カ月以内に発現し、長期間投与された患者において安全性に関する新たな所見は認められていないことから、9 カ月と設定した。

機構は、以下のように考える。

既承認の効能・効果のうち、腎細胞癌患者を対象とした製造販売後調査は終了し、当該調査結果から新たな安全上の懸念は生じておらず（「(2) 1) 本薬の安全性プロファイルについて」の項参照）、日本人における一定の安全性情報は蓄積されていると考えられる。しかしながら、14295 試験の本薬群に組み入れられた日本人患者数は 12 例と極めて限られていること、既承認の効能・効果と比較して甲状腺癌患者で発現率が高い有害事象が認められたこと等から（「(2) 安全性について」の項参照）、本邦での使用実態下における甲状腺癌患者での安全性を検討することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると考える。また、症例数の設定等を含め、日本人の甲状腺癌患者における本薬の安全性情報をより迅速に収集するための方策を検討する必要があると考える。

重点調査項目については、申請者が設定した項目に加えて、既承認の効能・効果と比較して甲状腺癌患者で発現率が高かったケラトア 칸トーマ及び皮膚有棘細胞癌について設定する必要があると考える。

本調査の観察期間については、申請者の計画どおりに設定することで差し支えないと考える。

(iii) 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

(1) 国際共同第Ⅲ相試験 (14295試験)

有害事象は、本薬群で204/207例 (98.6%)、プラセボ群で183/209例 (87.6%) 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、本薬群で200/207例 (96.6%)、プラセボ群で112/209例 (53.6%) に認められた。いずれかの投与群で発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの投与群で発現率が10%以上の有害事象

器官区分・事象名 (NCI CTCAE Ver. 3.0)	例数 (%)			
	本薬群 207 例		プラセボ群 209 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	204 (98.6)	147 (71.0)	183 (87.6)	69 (33.0)
心臓全般				
高血圧	84 (40.6)	20 (9.7)	26 (12.4)	5 (2.4)
全身症状				
疲労 (無力、嗜眠、倦怠感)	103 (49.8)	12 (5.8)	53 (25.4)	3 (1.4)
発熱 (ANC < 1.0 × 10 <sup>9</sup> /L と定義される好中球減少がない場合)	23 (11.1)	3 (1.4)	10 (4.8)	0
体重減少	97 (46.9)	12 (5.8)	29 (13.9)	2 (1.0)
皮膚科/皮膚				
脱毛 (頭皮又は全身)	139 (67.1)	0	16 (7.7)	0
皮膚科/皮膚—その他	27 (13.0)	2 (1.0)	5 (2.4)	0
皮膚乾燥	30 (14.5)	1 (0.5)	12 (5.7)	0
皮疹：手足の皮膚反応	158 (76.3)	42 (20.3)	20 (9.6)	0
掻痒症/掻痒	44 (21.3)	2 (1.0)	22 (10.5)	0
皮疹/落屑	104 (50.2)	10 (4.8)	24 (11.5)	0
消化管				
食欲不振	66 (31.9)	5 (2.4)	10 (4.8)	0
便秘	31 (15.0)	0	17 (8.1)	1 (0.5)
下痢	142 (68.6)	12 (5.8)	32 (15.3)	2 (1.0)
粘膜炎/口内炎 (機能/症状) —口腔	48 (23.2)	2 (1.0)	7 (3.3)	0
悪心	43 (20.8)	0	24 (11.5)	0
嘔吐	23 (11.1)	1 (0.5)	12 (5.7)	0
感染				
感染—その他	22 (10.6)	0	12 (5.7)	0
代謝/臨床検査値				
ALT 増加	26 (12.6)	6 (2.9)	9 (4.3)	0
AST 増加	23 (11.1)	2 (1.0)	5 (2.4)	0
血清カルシウム値低下 (低カルシウム血症)	39 (18.8)	19 (9.2)	10 (4.8)	3 (1.4)
代謝/臨床検査値—その他	74 (35.7)	0	35 (16.7)	0
神経				
神経障害：感覚性	30 (14.5)	2 (1.0)	13 (6.2)	0
疼痛				
疼痛—背部	22 (10.6)	2 (1.0)	22 (10.5)	3 (1.4)
疼痛—四肢	28 (13.5)	1 (0.5)	18 (8.6)	1 (0.5)
疼痛—腹部—細分類不能	29 (14.0)	3 (1.4)	8 (3.8)	1 (0.5)
疼痛—頭部/頭痛	37 (17.9)	0	15 (7.2)	0
疼痛—その他	22 (10.6)	1 (0.5)	16 (7.7)	1 (0.5)
疼痛—咽喉/咽頭/喉頭	21 (10.1)	0	8 (3.8)	0



器官区分・事象名 (NCI CTCAE Ver. 3.0)	例数 (%)			
	本薬群 207 例		プラセボ群 209 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
肺/上気道				
咳	32 (15.5)	0	32 (15.3)	0
呼吸困難 (息切れ)	30 (14.5)	12 (5.8)	28 (13.4)	7 (3.3)
声の変化/構音障害	25 (12.1)	1 (0.5)	6 (2.9)	0

ANC：好中球絶対数、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

重篤な有害事象は、本薬群で 77/207 例 (37.2%)、プラセボ群で 55/209 例 (26.3%) に認められた。4 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群では二次性悪性腫瘍－悪性腫瘍の治療によると思われるもの 9 例 (4.3%)、呼吸困難 (息切れ) 7 例 (3.4%)、胸水 (非悪性) 6 例 (2.9%)、骨折及び発熱 (ANC $<1.0\times 10^9/L$  と定義される好中球減少がない場合) 各 4 例 (1.9%) であり、プラセボ群では呼吸困難 (息切れ) 6 例 (2.9%)、骨折 5 例 (2.4%)、二次性悪性腫瘍－悪性腫瘍の治療によると思われるもの及び胸水 (非悪性) 各 4 例 (1.9%) であった。このうち、本薬群の二次性悪性腫瘍－悪性腫瘍の治療によると思われるもの 4 例、発熱 (ANC $<1.0\times 10^9/L$  と定義される好中球減少がない場合) 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 39/207 例 (18.8%)、プラセボ群で 8/209 例 (3.8%) に認められた。3 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群では皮疹：手足の皮膚反応 11 例 (5.3%)、疲労 (無力、嗜眠、倦怠感) 3 例 (1.4%) 及び皮疹/落屑 3 例 (1.4%) であり、プラセボ群ではなかった。このうち、本薬群の皮疹：手足の皮膚反応 11 例、疲労 (無力、嗜眠、倦怠感) 3 例、皮疹/落屑 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

## (2) 海外第 I 相試験 (100561 試験)

有害事象は 53/53 例 (100%) 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 43/53 例 (81.1%) 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。

### 発現率が20%以上の有害事象

器官区分・事象名 (NCI CTCAE Ver. 3.0)	例数 (%)	
	本薬群 53 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	53 (100)	36 (67.9)
全身症状		
全身症状－その他	11 (20.8)	0
疲労 (無力、嗜眠、倦怠感)	24 (45.3)	2 (3.8)
発熱 (ANC $<1.0\times 10^9/L$ と定義される好中球減少がない場合)	11 (20.8)	0
皮膚科/皮膚		
脱毛 (頭皮又は全身)	16 (30.2)	0
皮膚科/皮膚－その他	13 (24.5)	1 (1.9)
皮膚乾燥	12 (22.6)	0
皮疹：手足の皮膚反応	17 (32.1)	6 (11.3)
皮疹/落屑	21 (39.6)	3 (5.7)
消化管		
食欲不振	21 (39.6)	0
下痢	25 (47.2)	1 (1.9)
消化管－その他	13 (24.5)	0
悪心	20 (37.7)	0
嘔吐	14 (26.4)	0

器官区分・事象名 (NCI CTCAE Ver. 3.0)	例数 (%)	
	本薬群 53 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
リンパ管		
皮膚の変化 リンパ浮腫、静脈リンパ浮腫	12 (22.6)	0
筋骨格/軟部組織		
筋骨格/軟部組織—その他	14 (26.4)	0
疼痛		
疼痛—腹部—細分類不能	20 (37.7)	4 (7.5)
疼痛—四肢	17 (32.1)	0
疼痛—その他	11 (20.8)	0
肺/上気道		
呼吸困難 (息切れ)	14 (26.4)	2 (3.8)

ANC：好中球絶対数

重篤な有害事象は、19/53 例 (35.8%) に認められ、認められた重篤な有害事象は、病勢進行 (疾患の増悪) 9 例 (17.0%)、小腸閉塞 2 例 (3.8%)、労作時の呼吸困難、両肺の肺塞栓、痙攣、脳血管障害による複視と麻痺、高カルシウム血症、喀血、完全房室ブロック及び高カルシウム血症と貧血と疲労各 1 例 (1.9%) であった。このうち、完全房室ブロック及び脳血管虚血各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、7/53 例 (13.2%) に認められ、認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、病勢進行 (疾患の増悪) による死亡 2 例 (3.8%)、手足症候群、完全房室ブロック、小腸閉塞、頭皮の皮疹及び眼メラノーマの増悪各 1 例 (1.9%) であった。このうち、手足症候群、頭皮の皮疹及び完全房室ブロック各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

### (3) 海外第 I 相試験 (12348 試験)

有害事象は 22/28 例 (78.6%) 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 18/28 例 (64.3%) に認められた。発現率が 20%以上の有害事象は下痢 7 例 (25.0%)、悪心及び頭痛各 6 例 (21.4%) であり、このうち頭痛 1 例は中等度、その他は軽度と判定された。

重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### (4) 海外第 II 相試験 (100391 試験)

#### 1) 導入期間及び二重盲検期間

有害事象は 501/501 例 (100%) 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 473/501 例 (94.4%) に認められた。発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

器官区分・事象名 (NCI CTCAE Ver. 2.0)	発現率が 10%以上の有害事象	
	例数 (%)	
	本薬群 501 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	501 (100)	380 (75.8)
血液/骨髄		
ヘモグロビン減少	105 (21.0)	27 (5.4)
心血管系 (一般)		
浮腫	72 (14.4)	4 (0.8)
高血圧	139 (27.7)	101 (20.2)
皮膚科/皮膚		

器官区分・事象名 (NCI CTCAE Ver. 2.0)	例数 (%)	
	本薬群 501 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
脱毛	186 (37.1)	
皮膚乾燥	103 (20.6)	
手足皮膚反応	249 (49.7)	57 (11.4)
皮膚－その他	201 (40.1)	7 (1.4)
発疹/落屑	272 (54.3)	20 (4.0)
全身症状		
発熱 (好中球減少を伴わない)	72 (14.4)	3 (0.6)
倦怠 (嗜眠、愁訴、衰弱)	347 (69.3)	47 (9.4)
体重減少	136 (27.1)	6 (1.2)
全身症状－その他	95 (19.0)	17 (3.4)
消化管系		
食思不振	216 (43.1)	10 (2.0)
便秘	164 (32.7)	12 (2.4)
下痢－人工肛門のない患者	243 (48.5)	20 (4.0)
悪心	178 (35.5)	17 (3.4)
消化管－その他	142 (28.3)	38 (7.6)
口内炎/咽頭炎 (口腔/咽頭粘膜炎)	131 (26.1)	3 (0.6)
嘔吐	122 (24.4)	16 (3.2)
肝臓		
ALP 増加	71 (14.2)	24 (4.8)
ALT 増加	60 (12.0)	8 (1.6)
AST 増加	68 (13.6)	14 (2.8)
感染/発熱性好中球減少		
好中球減少を伴わない感染	143 (28.5)	29 (5.8)
代謝/臨床検査		
高血糖	52 (10.4)	9 (1.8)
低リン血症	70 (14.0)	28 (5.6)
神経		
神経障害－知覚性	71 (14.2)	3 (0.6)
疼痛		
腹痛又は差し込み	131 (26.1)	32 (6.4)
頭痛	79 (15.8)	3 (0.6)
疼痛－その他	252 (50.3)	37 (7.4)
肺		
咳嗽	105 (21.0)	1 (0.2)
肺－その他	53 (10.4)	14 (2.8)
呼吸困難 (息切れ)	163 (32.5)	50 (10.0)

ALP：アルカリホスファターゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ

重篤な有害事象は、215/501例 (42.9%) に認められた。4例以上に認められた重篤な有害事象は、呼吸困難 (息切れ) 40例 (8.0%)、消化管－その他34例 (6.8%)、好中球減少を伴わない感染23例 (4.6%)、腹痛又は差し込み20例 (4.0%)、疼痛－その他19例 (3.8%)、脱水15例 (3.0%)、血栓症/塞栓症14例 (2.8%)、全身症状－その他、腎/泌尿生殖器－その他各14例 (2.8%)、肺－その他13例 (2.6%)、神経－その他12例 (2.4%)、発熱 (好中球減少を伴わない)、倦怠 (嗜眠、愁訴、衰弱)、悪心及び嘔吐各10例 (2.0%)、ヘモグロビン減少、心血管/一般－その他各9例 (1.8%)、筋骨格系－その他7例 (1.4%)、筋脱力 (神経障害によらない)、ビリルビン増加及び腹水 (非悪性) 各6例 (1.2%)、浮腫及び胸痛 (非心臓性、非胸膜炎性) 各5例 (1.0%)、下痢－人工肛門のない患者、胸水 (非悪性)、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ (以下、「 $\gamma$ -GTP」) 増加、膵炎、中枢神経系脳血管虚血、

低ナトリウム血症及び低カリウム血症各4例（0.8%）であった。このうち、倦怠（嗜眠、愁訴、衰弱）4例、ヘモグロビン減少及び心血管/一般-その他各3例、疼痛-その他、中枢神経系脳血管虚血及び下痢-人工肛門のない患者各2例、悪心、 $\gamma$ -GTP 増加、膵炎、呼吸困難（息切れ）、血栓症/塞栓症、脱水及び神経-その他1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、60/501例（12.0%）に認められた。4例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、手足皮膚反応7例（1.4%）、呼吸困難5例（1.0%）、倦怠（嗜眠、愁訴、衰弱）、脱水及びビリルビン増加各4例（0.8%）であった。このうち、手足皮膚反応7例、倦怠（嗜眠、愁訴、衰弱）及び脱水各1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

## 2) オープンラベル投与期間

有害事象は76/76例（100%）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73/76例（96.1%）に認められた。発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

発現率が10%以上の有害事象

器官区分・事象名 (NCI CTCAE Ver. 2.0)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade3 以上
全有害事象	76 (100)	57 (75.0)
アレルギー/免疫		
アレルギー性鼻炎	8 (10.5)	0
血液/骨髄		
ヘモグロビン減少	17 (22.4)	4 (5.3)
心血管系 (一般)		
高血圧	13 (17.1)	12 (15.8)
心血管/一般-その他	8 (10.5)	3 (3.9)
皮膚科/皮膚		
手足皮膚反応	36 (47.4)	4 (5.3)
発疹/落屑	27 (35.5)	1 (1.3)
皮膚-その他	24 (31.6)	3 (3.9)
脱毛	23 (30.3)	0
顔面の発作性紅潮	10 (13.2)	1 (1.3)
皮膚乾燥	8 (10.5)	0
全身症状		
倦怠 (嗜眠、愁訴、衰弱)	51 (67.1)	2 (2.6)
体重減少	42 (55.3)	14 (18.4)
全身症状-その他	20 (26.3)	1 (1.3)
消化管系		
下痢-人工肛門のない患者	42 (55.3)	1 (1.3)
食思不振	22 (28.9)	0
消化管-その他	22 (28.9)	6 (7.9)
悪心	21 (27.6)	1 (1.3)
便秘	15 (19.7)	0
嘔吐	14 (18.4)	2 (2.6)
口内炎/咽頭炎 (口腔/咽頭粘膜炎)	13 (17.1)	0
腎/泌尿生殖器		
クレアチニン	9 (11.8)	0
腎/泌尿生殖器-その他	9 (11.8)	5 (6.6)
感染/発熱性好中球減少		
好中球減少を伴わない感染	34 (44.7)	4 (5.3)
筋骨格系		
筋骨格系-その他	10 (13.2)	2 (2.6)

器官区分・事象名 (NCI CTCAE Ver. 2.0)	例数 (%)	
	本薬群 76 例	
	全 Grade	Grade3 以上
代謝/臨床検査		
高血糖	17 (22.4)	4 (5.3)
高尿酸血症	14 (18.4)	5 (6.6)
低リン血症	10 (13.2)	6 (7.9)
高ナトリウム血症	9 (11.8)	0
神経		
神経障害－知覚性	12 (15.8)	0
疼痛		
疼痛－その他	39 (51.3)	8 (10.5)
筋痛 (筋肉痛)	13 (17.1)	0
腹痛又は差し込み	12 (15.8)	6 (7.9)
肺		
咳嗽	22 (28.9)	0
呼吸困難 (息切れ)	20 (26.3)	3 (3.9)
肺－その他	8 (10.5)	3 (3.9)

重篤な有害事象は、35/76 例 (46.1%) に認められ、2 例以上に認められた重篤な有害事象は、消化管－その他 6 例 (7.9%)、疼痛－その他 6 例 (7.9%)、腎/泌尿生殖器－その他 5 例 (6.6%)、呼吸困難 (息切れ) 5 例 (6.6%)、腹痛又は差し込み 4 例 (5.3%)、好中球減少を伴わない感染 3 例 (3.9%)、神経－その他 3 例 (3.9%)、心臓－虚血/梗塞 2 例 (2.6%)、心血管/一般－その他 2 例 (2.6%)、血栓症/塞栓症 2 例 (2.6%)、肝臓－その他 2 例 (2.6%)、筋骨格系－その他 2 例 (2.6%)、中枢神経系脳血管虚血 2 例 (2.6%)、肺－その他 2 例 (2.6%) であった。このうち、心臓－虚血/梗塞 2 例、心血管/一般－その他 1 例、中枢神経系脳血管虚血 1 例、神経－その他 1 例、疼痛－その他 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、6/76 例 (7.9%) に認められ、認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、神経－その他及び心血管/一般－その他 1 例 (1.3%)、心血管/一般－その他 1 例 (1.3%)、中枢神経系脳血管虚血 1 例 (1.3%)、神経－その他 1 例 (1.3%)、呼吸困難 (息切れ) 及び胸膜炎痛 1 例 (1.3%)、及び筋骨格系－その他 1 例 (1.3%) であった。このうち、神経－その他及び心血管/一般－その他 1 例、及び中枢神経系脳血管虚血 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

#### (5) 海外第Ⅲ相試験 (100554試験)

有害事象は、本薬群で292/297例 (98.3%)、プラセボ群で293/302例 (97.0%) 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、本薬群で240/297例 (80.8%)、プラセボ群で161/302例 (53.3%) に認められた。いずれかの発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの投与群で発現率が10%以上の有害事象

器官区分・事象名 (NCI CTCAE Ver. 3.0)	例数 (%)			
	本薬群 297 例		プラセボ群 302 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	292 (98.3)	237 (79.8)	293 (97.0)	216 (71.5)
血液/骨髄				
ヘモグロビン減少	32 (10.8)	12 (4.0)	28 (9.3)	11 (3.6)
心臓全般				
高血圧	31 (10.4)	11 (3.7)	14 (4.6)	3 (1.0)

器官区分・事象名 (NCI CTCAE Ver. 3.0)	例数 (%)			
	本薬群 297 例		プラセボ群 302 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
死亡				
NCI CTCAE 用語に該当しない死亡－疾患の増悪－細分類不能	63 (21.2)	63 (21.2)	66 (21.9)	66 (21.9)
全身症状				
発熱 (ANC < 1.0 × 10 <sup>9</sup> /L と定義される好中球減少がない場合)	32 (10.8)	1 (0.3)	33 (10.9)	0
疲労 (無力、嗜眠、倦怠感)	139 (46.8)	34 (11.4)	145 (48.0)	49 (16.2)
体重減少	89 (30.0)	8 (2.7)	31 (10.3)	4 (1.3)
消化管				
食欲不振	87 (29.3)	10 (3.4)	57 (18.9)	11 (3.6)
腹水 (非悪性)	73 (24.6)	22 (7.4)	78 (25.8)	35 (11.6)
便秘	42 (14.1)	0	31 (10.3)	0
下痢	169 (56.9)	36 (12.1)	79 (26.2)	7 (2.3)
悪心	71 (23.9)	4 (1.3)	63 (20.9)	9 (3.0)
嘔吐	45 (15.2)	7 (2.4)	36 (11.9)	5 (1.7)
肝胆膵				
肝機能障害/肝不全 (臨床的)	35 (11.8)	21 (7.1)	26 (8.6)	19 (6.3)
肝胆膵－その他	26 (8.8)	18 (6.1)	34 (11.3)	28 (9.3)
リンパ管				
浮腫：四肢	52 (17.5)	9 (3.0)	56 (18.5)	1 (0.3)
筋骨格/軟部組織				
筋骨格/軟部組織－その他	30 (10.1)	3 (1.0)	21 (7.0)	3 (1.0)
疼痛				
疼痛－背部	46 (15.5)	8 (2.7)	42 (13.9)	10 (3.3)
疼痛－腹部－細分類不能	97 (32.7)	29 (9.8)	83 (27.5)	19 (6.3)
皮膚科/皮膚				
脱毛 (頭皮又は全身)	44 (14.8)	0	5 (1.7)	0
皮膚乾燥	31 (10.4)	0	18 (6.0)	0
皮疹：手足の皮膚反応	64 (21.5)	23 (7.7)	9 (3.0)	2 (0.7)
掻痒症/掻痒	42 (14.1)	1 (0.3)	36 (11.9)	1 (0.3)
皮疹/落屑	55 (18.5)	4 (1.3)	45 (14.9)	0

ANC：好中球絶対数

重篤な有害事象は、本薬群で 168/297 例 (56.6%)、プラセボ群で 175/302 例 (57.9%) に認められた。5 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群では CTCAE 用語に該当しない死亡－疾患の増悪－細分類不能 63 例 (21.2%)、肝機能障害/肝不全 (臨床的) 21 例 (7.1%)、腹水 (非悪性) 16 例 (5.4%)、下痢 14 例 (4.7%)、肝胆膵－その他 12 例 (4.0%)、ヘモグロビン減少 10 例 (3.4%)、脱水及び疼痛－腹部－細分類不能 9 例 (3.0%)、心臓虚血/心筋梗塞 8 例 (2.7%)、消化管出血－静脈瘤 (食道) 7 例 (2.4%)、ビリルビン増加 (高ビリルビン血症) 6 例 (2.0%)、疲労 (無力、嗜眠、倦怠感)、嘔吐及び血糖値低下 (低血糖) 各 5 例 (1.7%) であり、プラセボ群では CTCAE 用語に該当しない死亡－疾患の増悪－細分類不能 66 例 (21.9%)、肝胆膵－その他及び腹水 (非悪性) 各 19 例 (6.3%)、肝機能障害/肝不全 (臨床的) 16 例 (5.3%)、消化管出血－静脈瘤 (食道) 11 例 (3.6%)、疼痛－腹部－細分類不能 9 例 (3.0%)、腎不全 8 例 (2.6%)、全身症状－その他及び消化管出血－腹腔各 7 例 (2.3%)、疲労 (無力、嗜眠、倦怠感)、ヘモグロビン減少及び消化管出血－上部消化管－細分類不能各 6 例 (2.0%)、CTCAE 用語に該当しない死亡－死亡－細分類不能及び下痢各 5 例 (1.7%) であった。このうち、本薬群の下痢 9 例、ヘモグロビン減少 8 例、脱水 4 例、疲労 (無力、嗜眠、倦怠感) 3 例、心臓虚血/心筋梗塞、嘔吐及びビリルビン増加 (高ビリルビン血症) 各 2 例、疼痛－腹部－細分類不能、腹水 (非悪性)、消化管出

血一静脈瘤（食道）、肝機能障害/肝不全（臨床的）及び肝胆膵－その他各 1 例、プラセボ群の下痢 3 例、ヘモグロビン減少、疼痛－腹部－細分類不能及び疲労（無力、嗜眠、倦怠感）各 2 例、CTCAE 用語に該当しない死亡－疾患の増悪－細分類不能、消化管出血－静脈瘤（食道）及び消化管出血－上部消化管－細分類不能各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 111/297 例（37.4%）、プラセボ群で 115/302 例（38.1%）に認められた。5 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群では疲労（無力、嗜眠、倦怠感）15 例（5.1%）、肝機能障害/肝不全（臨床的）14 例（4.7%）、CTCAE 用語に該当しない死亡－疾患の増悪－細分類不能及び肝胆膵－その他各 12 例（4.0%）、全身症状－その他 8 例（2.7%）、下痢及び皮疹：手足の皮膚反応各 6 例（2.0%）、悪心及びビリルビン増加（高ビリルビン血症）5 例（1.7%）、プラセボ群では CTCAE 用語に該当しない死亡－疾患の増悪－細分類不能 20 例（6.6%）、肝胆膵－その他 14 例（4.6%）、全身症状－その他 10 例（3.3%）、疲労（無力、嗜眠、倦怠感）、消化管出血－腹腔及びビリルビン増加（高ビリルビン血症）各 7 例（2.3%）、肝機能障害/肝不全（臨床的）及び腹水（非悪性）各 6 例（2.0%）、AST 増加 5 例（1.7%）であった。このうち、本薬群の疲労（無力、嗜眠、倦怠感）8 例、皮疹：手足の皮膚反応及び下痢各 6 例、悪心、肝機能障害/肝不全（臨床的）及び全身症状－その他各 1 例、プラセボ群の消化管出血－腹腔 2 例、疲労（無力、嗜眠、倦怠感）及び AST 増加各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

#### (6) 海外第Ⅲ相試験（11849試験）

有害事象は、本薬群で146/149例（98.0%）、プラセボ群で71/75例（94.7%）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、本薬群で122/149例（81.9%）、プラセボ群で29/75例（38.7%）に認められた。いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの投与群で発現率が10%以上の有害事象

器官区分・事象名 (NCI CTCAE Ver. 3.0)	例数 (%)			
	本薬群 149 例		プラセボ群 75 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	146 (98.0)	112 (75.2)	71 (94.7)	52 (69.3)
血液/骨髄				
ヘモグロビン減少	29 (19.5)	12 (8.1)	11 (14.7)	0
白血球減少	17 (11.4)	2 (1.3)	6 (8.0)	3 (4.0)
血小板減少	33 (22.1)	9 (6.0)	10 (13.3)	1 (1.3)
心臓全般				
高血圧	33 (22.1)	5 (3.4)	4 (5.3)	1 (1.3)
全身症状				
疲労（無力、嗜眠、倦怠感）	51 (34.2)	8 (5.4)	15 (20.0)	3 (4.0)
発熱（ANC<1.0×10 <sup>9</sup> /L と定義される好中球減少がない場合）	38 (25.5)	3 (2.0)	8 (10.7)	2 (2.7)
不眠	25 (16.8)	0	17 (22.7)	1 (1.3)
体重減少	62 (41.6)	5 (3.4)	13 (17.3)	1 (1.3)
死亡				
NCI CTCAE 用語に該当しない死亡－疾患の増悪－細分類不能	16 (10.7)	16 (10.7)	8 (10.7)	8 (10.7)
皮膚科/皮膚				
脱毛（頭皮又は全身）	40 (26.8)	0	1 (1.3)	0
皮疹：手足の皮膚反応	69 (46.3)	16 (10.7)	2 (2.7)	0
掻痒症/掻痒	18 (12.1)	0	9 (12.0)	1 (1.3)
皮疹/落屑	33 (22.1)	1 (0.7)	7 (9.3)	0

器官区分・事象名 (NCI CTCAE Ver. 3.0)	例数 (%)			
	本薬群 149 例		プラセボ群 75 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
消化管				
食欲不振	46 (30.9)	4 (2.7)	13 (17.3)	2 (2.7)
腹水 (非悪性)	39 (26.2)	13 (8.7)	13 (17.3)	6 (8.0)
便秘	20 (13.4)	0	12 (16.0)	0
下痢	63 (42.3)	12 (8.1)	12 (16.0)	0
腹部膨満/鼓腸	23 (15.4)	4 (2.7)	15 (20.0)	4 (5.3)
悪心	37 (24.8)	1 (0.7)	19 (25.3)	2 (2.7)
嘔吐	24 (16.1)	0	13 (17.3)	2 (2.7)
肝胆膵				
肝機能障害/肝不全 (臨床的)	7 (4.7)	7 (4.7)	10 (13.3)	9 (12.0)
リンパ管				
浮腫: 四肢	9 (6.0)	1 (0.7)	8 (10.7)	1 (1.3)
代謝/臨床検査値				
ALP 増加	38 (25.5)	6 (4.0)	14 (18.7)	1 (1.3)
ALT 増加	47 (31.5)	8 (5.4)	18 (24.0)	5 (6.7)
AST 増加	61 (40.9)	29 (19.5)	23 (30.7)	14 (18.7)
ビリルビン増加 (高ビリルビン血症)	53 (35.6)	25 (16.8)	24 (32.0)	13 (17.3)
血清アルブミン値の低下 (低アルブミン血症)	33 (22.1)	0	16 (21.3)	0
血清ナトリウム値低下 (低ナトリウム血症)	23 (15.4)	14 (9.4)	10 (13.3)	6 (8.0)
血清リン酸値低下 (低リン酸血症)	17 (11.4)	5 (3.4)	4 (5.3)	1 (1.3)
リパーゼ増加	19 (12.8)	3 (2.0)	4 (5.3)	
代謝/臨床検査値—その他	33 (22.1)	6 (4.0)	9 (12.0)	2 (2.7)
疼痛				
疼痛—腹部—細分類不能	52 (34.9)	11 (7.4)	15 (20.0)	3 (4.0)
疼痛—背部	23 (15.4)	4 (2.7)	9 (12.0)	1 (1.3)
疼痛—肝	10 (6.7)	1 (0.7)	9 (12.0)	3 (4.0)
肺/上気道				
咳	27 (18.1)	2 (1.3)	11 (14.7)	0
呼吸困難 (息切れ)	16 (10.7)	5 (3.4)	12 (16.0)	1 (1.3)

ANC: 好中球絶対数、ALP: アルカリホスファターゼ、AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ

重篤な有害事象は、本薬群で71/149例 (47.7%)、プラセボ群で34/75例 (45.3%) に認められた。4例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群では CTCAE 用語に該当しない死亡—疾患の増悪—細分類不能16例 (10.7%)、消化管出血—上部消化管—細分類不能9例 (6.0%)、腹水 (非悪性) 及び疼痛—腹部—細分類不能各7例 (4.7%)、肝機能障害/肝不全 (臨床的) 6例 (4.0%)、発熱 (ANC<1.0×10<sup>9</sup>/L と定義される好中球減少がない場合) 5例 (3.4%)、下痢、呼吸困難 (息切れ)、消化管出血—静脈瘤 (食道) 及び好中球数が不明な感染—肺 (肺炎) 各4例 (2.7%) であり、プラセボ群では CTCAE 用語に該当しない死亡—疾患の増悪—細分類不能及び肝機能障害/肝不全 (臨床的) 各8例 (10.7%)、消化管出血—上部消化管—細分類不能4例 (5.3%) であった。このうち、本薬群の下痢及び消化管出血—上部消化管—細分類不能各2例、発熱 (ANC<1.0×10<sup>9</sup>/L と定義される好中球減少がない場合)、消化管出血—静脈瘤 (食道) 及び好中球数が不明な感染—肺 (肺炎) 各1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で29/149例 (19.5%)、プラセボ群で10/75例 (13.3%) に認められた。4例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群では消化管出血—上部消化管—細分類不能、疲労 (無力、嗜眠、倦怠感) 及び腹水 (非悪性) 各4例 (2.7%) であり、プラセボ群ではなかった。このうち、本薬群の疲労 (無力、嗜眠、倦怠感) 4例、消化管出血—上部消化管—細分類不能1例は、治験薬との因果関係が否



定されなかった。

### (7) 海外第Ⅲ相試験 (11213試験)

有害事象は、本薬群で428/451例 (94.9%) プラセボ群で387/451例 (85.8%) 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本薬群で375/451例 (83.1%)、プラセボ群で229/451例 (50.8%) に認められた。いずれかの群で発現率が10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの投与群で発現率が10%以上の有害事象

器官区分・事象名 (NCI CTCAE Ver. 3.0)	例数 (%)			
	本薬群 451 例		プラセボ群 451 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	428 (94.9)	218 (48.3)	387 (85.8)	150 (33.3)
心臓全般				
高血圧	76 (16.9)	17 (3.8)	8 (1.8)	2 (0.4)
全身症状				
疲労 (無力、嗜眠、倦怠感)	165 (36.6)	22 (4.9)	125 (27.7)	16 (3.5)
皮膚科/皮膚				
皮疹/落屑	180 (39.9)	4 (0.9)	70 (15.5)	1 (0.2)
皮疹：手足の皮膚反応	134 (29.7)	25 (5.5)	30 (6.7)	0
脱毛 (頭皮又は全身)	122 (27.1)	1 (0.2)	15 (3.3)	0
掻痒症/掻痒	85 (18.8)	1 (0.2)	29 (6.4)	0
皮膚科/皮膚－その他	68 (15.1)	0	20 (4.4)	0
皮膚乾燥	50 (11.1)	0	18 (4.0)	0
消化管				
下痢	195 (43.2)	11 (2.4)	58 (12.9)	3 (0.7)
悪心	102 (22.6)	3 (0.7)	87 (19.3)	3 (0.7)
食欲不振	73 (16.2)	3 (0.7)	57 (12.6)	5 (1.1)
便秘	68 (15.1)	3 (0.7)	49 (10.9)	3 (0.7)
嘔吐	73 (16.2)	4 (0.9)	53 (11.8)	6 (1.3)
神経				
神経障害：感覚性	59 (13.1)	2 (0.4)	29 (6.4)	3 (0.7)
疼痛				
疼痛－腹部－細分類不能	49 (10.9)	7 (1.6)	41 (9.1)	9 (2.0)
疼痛－頭部/頭痛	47 (10.4)	1 (0.2)	27 (6.0)	2 (0.4)
疼痛－関節	45 (10.0)	7 (1.6)	29 (6.4)	1 (0.2)
肺/上気道				
咳	60 (13.3)	1 (0.2)	64 (14.2)	1 (0.2)
呼吸困難 (息切れ)	65 (14.4)	18 (4.0)	52 (11.5)	13 (2.9)

重篤な有害事象は、本薬群で154/451例 (34.1%)、プラセボ群で110/451例 (24.4%) に認められた。4例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群では心虚血/梗塞、CTCAE用語に該当しない死亡－疾患の増悪－細分類不能及び呼吸困難 (息切れ) 各11例 (2.4%)、全身症状－その他10例 (2.2%)、腎不全、ヘモグロビン減少及び胸水各8例 (1.8%)、疲労 (無力、嗜眠、倦怠感)、骨折及び疼痛－腫瘍痛各7例 (1.6%)、肺臓炎/肺浸潤6例 (1.3%)、原因不明の心肺停止 (非致命的)、高血圧、神経－その他及び肺/上気道－その他各5例 (1.1%)、腎臓/泌尿生殖器－その他、血栓症/血栓/塞栓症、疼痛－腹部－細分類不能、便秘、発熱 (ANC < 1.0 × 10<sup>9</sup>/L と定義される好中球減少がない場合) 及び脱水各4例 (0.9%) であり、プラセボ群ではヘモグロビン減少11例 (2.4%)、CTCAE用語に該当しない死亡－疾患の増悪－細分類不能10例 (2.2%)、呼吸困難 (息切れ) 8例 (1.8%)、全身症状－その他及び神経系－その他各7例 (1.6%)、血清カルシウム値上昇 (高カルシウム血症) 6例 (1.3%)、悪心、嘔吐、骨折、疼痛－四肢及び血栓症/血栓/塞栓症各5例 (1.1%)、疲労 (無力、嗜眠、

倦怠感)、筋骨格/軟部組織—その他、疼痛—腫瘍痛、胸水(非悪性)及び肺/上気道—その他各4例(0.9%)であった。このうち、本薬群の疲労(無力、嗜眠、倦怠感)及び心虚血/梗塞各2例、全身症状—その他、便秘、疼痛—腫瘍痛及び肺臓炎/肺浸潤、ヘモグロビン減少及び呼吸困難(息切れ)各1例、プラセボ群の疲労(無力、嗜眠、倦怠感)3例、ヘモグロビン減少、全身症状—その他及び血栓症/血栓/塞栓症各1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で46/451例(10.2%)、プラセボ群で37/451例(8.2%)に認められた。3例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群では全身症状—その他、呼吸困難(息切れ)及び疼痛—その他各4例(0.9%)、CTCAE用語に該当しない死亡—疾患の増悪—細分類不能、胸水(非悪性)、疲労(無力、嗜眠、倦怠感)、下痢及び皮疹：手足の皮膚反応各3例(0.7%)であり、プラセボ群では神経系—その他4例(0.9%)、肺/上気道—その他3例(0.7%)であった。このうち、本薬群の皮疹：手足の皮膚反応3例、下痢2例、疲労(無力、嗜眠、倦怠感)1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

### III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る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を実施した。その結果、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。

#### 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(5.3.5.1.1)に対してGCP実地調査を実施した。その結果、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

提出された資料から、根治切除不能な甲状腺癌に対する本薬の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、根治切除不能な甲状腺癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考えられる。また、機構は、本薬の効能・効果、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 26 年 5 月 14 日

### I. 申請品目

[販売名]	ネクサバル錠 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 25 年 9 月 30 日

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「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」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### (1) 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 3. (ii) <審査の概略> (1) 有効性について」の項における検討の結果、放射性ヨウ素（以下、「RAI」）治療抵抗性の局所進行又は遠隔転移を有する分化型甲状腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（以下、「14295 試験」）において、ソラフェニブトシル酸塩（以下、「本薬」）の投与により、プラセボ投与と比較して、①主要評価項目とされた独立画像評価委員会判定による無増悪生存期間について優越性が示されたこと、及び②副次評価項目とされた全生存期間が短縮する等の悪影響は認められていないことから、当該患者に対して本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

#### (2) 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 3. (ii) <審査の概略> (2) 安全性について」の項における検討の結果、分化型甲状腺癌に対する本薬の使用に際しては、既承認の効能・効果（腎細胞癌及び肝細胞癌）において本薬投与時に注意する必要がある有害事象と判断した事象（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増加、肝機能異常）に加えて、低カルシウム血症、血中甲状腺刺激ホルモン（以下、「TSH」）増加、ケラトアカントーマ及び皮膚有棘細胞癌に注意が必要であると判断した。

また、機構は、本薬を甲状腺癌患者に使用する場合においても、がん化学療法に十分な知識と経験を有する医師によって、本薬の安全性プロファイルについて十分理解した上で、有害事象の観察や管理、本薬の投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

#### (3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「II. 3. (ii) <審査の概略> (3) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬は、RAI 治療抵抗性の局所進行又は遠隔転移を有する分化型甲状腺癌患者において使用される薬剤として位置付けられることから、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下の旨を記載した上で、本薬の効能・効果を「根治切除不能な甲状腺癌」と設定することが適切であると判断した。

- ・ 未分化癌及び髄様癌に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- ・ RAI 治療歴のない甲状腺癌患者に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない。

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 未分化癌及び髄様癌の治療選択肢が極めて限られることは理解するが、下記の点等を考慮すると、本薬の効能・効果では、本薬の投与が推奨される「分化型甲状腺癌」とすることが適切である。
  - 分化型甲状腺癌と未分化癌及び髄様癌は、原発臓器が同じであるものの、生物学的に異なり、また、治療体系及び臨床経過が異なる疾患であること。
  - 本薬の投与時に注意を要する有害事象には重篤な事象も認められており、本薬の有効性及び安全性が明らかでない未分化癌及び髄様癌については、本薬のベネフィット・リスク評価をより慎重に行う必要があること。

機構は、以下のように考える。

専門協議での議論を踏まえ、本薬の効能・効果については、「根治切除不能な分化型甲状腺癌」と設定することが適切であると判断した。また、添付文書の臨床成績の項に、14295試験で分化型甲状腺癌として定義され、組み入れられた病理組織型を具体的に記載した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、下記の旨を注意喚起する必要があると判断した。

- 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

以上より、機構は、以下のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を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。

<効能・効果>

根治切除不能な分化型甲状腺癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 放射性ヨウ素による治療歴のない患者に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない。

#### (4) 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「II. 3. (ii) <審査の概略> (4) 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の申請用法・用量は既承認の内容と同一の「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、また用法・用量に関連する使用上の注意の項においては、既承認の効能・効果(腎細胞癌及び肝細胞癌)における減量・休薬・中止基準とは別に、分化型甲状腺癌に対する注意喚起として、14295試験に基づく減量・休薬・中止基準を追加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より支持された。

#### (5) 医薬品リスク管理計画(案)について

申請者は、使用実態下における本薬の安全性を検討することを目的として、局所進行又は転移性の分化型甲状腺癌患者を対象とした製造販売後調査(以下、「本調査」)を計画している。また、本調査の重点調査項目としては、14295試験において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった手掌・足底発赤知覚不全症候群、並びに分化型甲状腺癌におい

て特徴的な事象である血中 TSH 増加及び低カルシウム血症を設定することを計画している。

機構は、審査報告 (1) の「II. 3. (ii) <審査の概略> (5) 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、本邦での使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を実施する必要があると判断した。

重点調査項目については、申請者が設定した項目に加えて、既承認の効能・効果と比較して甲状腺癌患者で発現率が高かったケラトアカントーマ及び皮膚有棘細胞癌も設定する必要があると考えた。

また、日本人の分化型甲状腺癌患者における本薬の安全性情報をより迅速に収集するための方策として、本調査を全例調査方式で実施する必要があると考えた。

専門協議において、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 既承認効能・効果である腎細胞癌及び肝細胞癌と比較して、分化型甲状腺癌において本薬の血中濃度の上昇が認められていることを踏まえると、既承認効能・効果の承認時に本薬投与に伴う特徴的な有害事象と判断した事象についても本調査の重点調査項目に設定すべきと考える。
- ケラトアカントーマ及び皮膚有棘細胞癌は発現率が低いため、本調査において当該事象に関する情報収集が困難となる可能性もあり、当該事象の収集を目的とした調査期間の延長を考慮する必要がある。
- 分化型甲状腺癌に対するがん化学療法は殆ど施行されておらず、有害事象に対する適切な対応が困難な施設において、がん化学療法に対する十分な知識・経験を有していない医師の下で本薬が分化型甲状腺癌患者に対して使用される可能性がある。分化型甲状腺癌患者に対する本薬の投与は、緊急時に十分対応できる施設で実施されるべきと考える。
- RAI 治療を実施可能な施設は限られていること等から、本薬が RAI 治療の代替として使用される可能性があり、RAI 治療歴のない患者に対して本薬が使用されることが危惧される。RAI 治療抵抗性の分化型甲状腺癌患者に対する本薬の適正使用が徹底されるよう、臨床現場に十分な情報提供及び注意喚起が必要である。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、本調査計画の再検討等を指示し、申請者は以下のように回答した。

上記の内容に対して適切に対応する。また、本調査計画については以下のように変更する。

- 全例調査方式とする。
- 重点調査項目は、手掌・足底発赤知覚不全症候群、血中 TSH 増加及び低カルシウム血症に、既承認の効能・効果と比較して甲状腺癌患者で発現率が高かったケラトアカントーマ及び皮膚有棘細胞癌を追加する。さらに、既承認効能・効果の承認時に重点調査項目として設定した発疹、高血圧及び可逆性後白質脳症症候群、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、うっ血性心不全、創傷治癒遅延、消化管穿孔並びに急性肺障害/間質性肺炎についても引き続き設定する。
- 本調査の登録期間を 9 カ月間と設定する。本薬の投与対象となる根治切除不能な分化型甲状腺癌患者は 1 年間に 300 例と推計されるため、登録期間を 9 カ月とすることで約 200 例が収集される見込みである。なお、本調査の解析結果を踏まえ、解析対象症例数を追加することの必要性を検討する。
- 観察期間は、14295 試験における重点調査項目の発現時期を考慮して、9 カ月と設定した。なお、ケラトアカントーマ及び皮膚有棘細胞癌については、14295 試験において当該事象の発現は全例で 2 年以内に認められたことから、本調査の観察期間終了時に生存が確認されている患者を対象として、本薬投与開始 2 年後に、当該事象の発現の有

無を確認し、発現を認めた場合は情報収集を行う予定である。

機構は、申請者の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。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、下表のとおり、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 手足症候群</li> <li>• 皮膚症状〔多形紅斑、ステイブンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群）、中毒性表皮壊死融解症（TEN）〕</li> <li>• 出血（消化管出血、気道出血、脳出血等）</li> <li>• 劇症肝炎、肝機能障害・黄疸、肝不全、肝性脳症</li> <li>• 急性肺障害、間質性肺炎</li> <li>• 高血圧クリーゼ</li> <li>• 可逆性後白質脳症</li> <li>• 心筋虚血・心筋梗塞</li> <li>• うっ血性心不全</li> <li>• 消化管穿孔、消化管潰瘍</li> <li>• 出血性腸炎、虚血性腸炎</li> <li>• 白血球減少、好中球減少、リンパ球減少、血小板減少、貧血</li> <li>• 膵炎</li> <li>• 腎不全</li> <li>• ネフローゼ症候群、蛋白尿</li> <li>• 低ナトリウム血症</li> <li>• ショック、アナフィラキシー</li> <li>• 横紋筋融解症</li> <li>• ケラトアカントーマ及び皮膚有棘細胞癌</li> <li>• 低カルシウム血症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 虚血性脳血管障害（脳虚血、脳梗塞、一過性脳虚血発作等）</li> <li>• 創傷治癒合併症</li> <li>• 血栓性微小血管症</li> </ul>	なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 使用実態下における有効性</li> </ul>		

### 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査</li> <li>切除不能な肝細胞癌患者における特定使用成績調査</li> <li>根治切除不能な分化型甲状腺癌患者における使用成績調査（計画骨子（案）は下表参照）</li> <li>RAI 治療抵抗性の局所進行又は転移性分化型甲状腺癌患者を対象とした製造販売後臨床試験、ソラフェニブの有効性及び安全性をプラセボと比較する二重盲検無作為化第Ⅲ相臨床試験</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査による情報提供</li> <li>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> </ul>

下線：今後追加する効能・効果に対して実施予定の活動

### 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	全例調査方式
対象患者	根治切除不能な分化型甲状腺癌患者
観察期間	9カ月
予定症例数	約 200 例
主な調査項目	重点調査項目：発疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群、血中 TSH 増加、低カルシウム血症、ケラトアカントーマ/皮膚有棘細胞癌、高血圧及び可逆性後白質脳症症候群、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、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 上記以外の主な調査項目：患者背景（病理組織型、RAI 治療抵抗性の有無、合併症等）、本薬の投与状況、併用薬剤及び併用療法、有害事象（臨床検査値の異常も含む）、有効性等

### Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、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、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬は今回追加する効能・効果について希少疾病用医薬品に指定されていることから再審査期間は 10 年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、根治切除不能な分化型甲状腺癌

[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。

[禁忌] (変更なし)

- (1) 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性

[効能・効果に関連する使用上の注意] (下線部追加)

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。
3. 根治切除不能な分化型甲状腺癌に対して
  - (1) 臨床試験に組み入れられた患者の病理組織型等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
  - (2) 放射性ヨウ素による治療歴のない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。

[用法・用量に関連する使用上の注意] (下線部追加)

- (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。
  - 1) 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に対して

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 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 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段階下げる <sup>b</sup>
グレード4	グレード0～2に軽快するまで休薬 <sup>a</sup>	1段階下げる <sup>b</sup>

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

b. 2段階を超える減量が必要な場合、投与中止とする。

### 非血液学的毒性<sup>a</sup>

グレード	投与継続の可否	用量調節
グレード0～2	投与継続	変更なし
グレード3	グレード0～2に軽快するまで休薬 <sup>b</sup>	1段階下げる <sup>c</sup>
グレード4	投与中止	投与中止

a. 薬物治療を行っていない嘔気/嘔吐又は下痢は除く。

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

c. 2段階を超える減量が必要な場合、投与中止とする。

2) 根治切除不能な分化型甲状腺癌に対して

減量基準

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

皮膚毒性

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

a. グレード2又は3の副作用により減量し、減量後の用量でグレード2以上の副作用が少なくとも28日間認められない場合は、開始時の用量に増量することができる。

b. 3段階を超える減量が必要な場合、投与中止とする。

血液学的毒性

グレード	投与継続の可否	用量調節
グレード0～2	投与継続	変更なし
グレード3	投与継続	1段階下げる <sup>b</sup>
グレード4	グレード0～2に軽快するまで休薬 <sup>a</sup>	2段階下げる <sup>b</sup>

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

b. 3段階を超える減量が必要な場合、投与中止とする。

非血液学的毒性<sup>a</sup>

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

a. 薬物治療を行っていない嘔気/嘔吐又は下痢は除く。

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

c. 3段階を超える減量が必要な場合、投与中止とする。

d. グレード2又は3の副作用により減量し、減量後の用量でグレード2以上の副作用が少なくとも28日間認められない場合は、開始時の用量に増量又は1段階増量することができる。