ネクサバール錠200mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はバイエル薬品株式会社にあります．当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません．

バイエル薬品株式会社

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯の目次

1.5.1　起原又は発見の経緯 2
1.5.2　甲状腺癌について 2
1.5.3　開発の経緯 3
1.5.3.1　臨床開発 3
1.5.3.1.1　既承認の適応症に対する臨床開発 4
1.5.3.1.1.1　腎細胞癌に対する臨床開発 4
1.5.3.1.1.2　肝細胞癌に対する臨床開発 4
1.5.3.1.2　甲状腺癌に対する臨床開発 5
1.5.3.1.3　申請「効能・効果」以外の癌腫に対する臨床開発 8

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　起原又は発見の経緯

ソラフェニブは、Bayer HealthCare 社と Onyx Pharmaceutical 社が共同で開発したキナーゼ阻害薬であり、*in vitro* で、腫瘍細胞の増殖に関わるキナーゼ（CRAF、BRAF 及び変異型 BRAF、KIT、FLT-3）及び腫瘍血管新生に関わるキナーゼ（VEGFR-2、VEGFR-3 及び PDGFR-β）に対する阻害活性を示し、*in vivo* で、腎細胞癌及び肝細胞癌をはじめ、各種腫瘍の移植モデルにおいて抗腫瘍効果を示すことが明らかになっている。ソラフェニブトシル酸塩の構造式を図 1.5.1-1に示す。

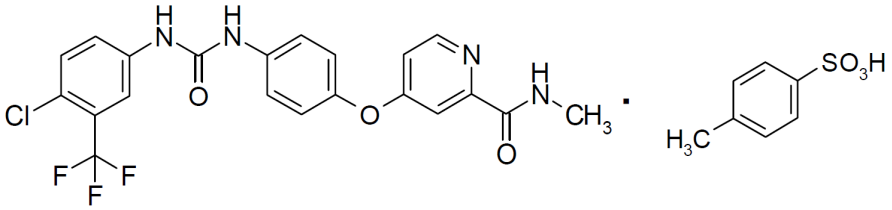


図 1.5.1-1　ソラフェニブトシル酸塩の構造式

本邦において、ソラフェニブは、2008 年 1 月に「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」、並びに 2009 年 5 月に「切除不能な肝細胞癌」の効能・効果で承認されている。

1.5.2　甲状腺癌について

疾患の背景

甲状腺癌はまれな疾患であるが、内分泌系悪性腫瘍の中では最も頻度が高い。悪性腫瘍全体に占める割合は 1%程度で、男性のがんの約 0.5%、女性のがんの約 1.5%を占める[1)]。2008 年の世界全体における甲状腺癌の罹患数は 213,179 人、甲状腺癌による死亡数は 35,383 人と推定されている[2)]。本邦における甲状腺癌の患者総数は、厚生労働省の平成 23 年度患者調査によると、29,000 人と推定されている。また、国立がん研究センターがん対策情報センターの統計によると、本邦における甲状腺癌の推定罹患率は、1998 年では人口 10 万人あたり男性 2.8 人、女性 9.0 人、2008 年では男性 4.9 人、女性 13.2 人と増加傾向を示している。2008 年の甲状腺癌の推定罹患数は、11,658 人（男性 3,043 人、女性 8,615 人）、2011 年における甲状腺癌による死亡数は 1,637 人（男性 546 人、女性 1,091 人）であった。

甲状腺癌は、組織型により乳頭癌、濾胞癌、低分化癌、未分化癌、髄様癌に分類される。2004 年の本邦における甲状腺癌の組織型別の頻度は、乳頭癌 92.5%、濾胞癌 4.8%、未分化癌 1.4%、髄様癌 1.3%、その他 0.0%となっている[3)]。甲状腺癌のうち、予後が比較的良好なのは乳頭癌で

あり、濾胞癌、Hürthle 細胞癌（濾胞癌の亜型）、髄様癌がそれに続く。未分化癌の予後は不良である[4)]。

本邦の甲状腺腫瘍診療ガイドライン（日本内分泌外科/日本甲状腺外科学会編 2010 年版）[3)]及びヨーロッパのガイドライン（Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2012）[5)]では、乳頭癌及び濾胞癌が分化型甲状腺癌として扱われ、米国のガイドライン（NCCN Clinical Practice Guidelines for Oncology/Thyroid Carcinoma/Version 1 2013）では、乳頭癌、濾胞癌、Hürthle 細胞癌[6)]及び低分化癌[7)]が、分化型甲状腺癌として扱われている。本申請資料中では、本邦の甲状腺腫瘍診療ガイドラインにならい、分化型甲状腺癌は乳頭癌及び濾胞癌を指し、これには低分化癌を含めないこととした。各試験の結果の記載においては、冒頭で対象被験者の組織型を明確にした。それ以外の箇所では、必要に応じて組織型を特定して記載した。また、他がん種との比較においては、対象被験者の組織型にかかわらず、その記載は甲状腺癌とした（2.5.1.3.1 参照）。

本邦における甲状腺癌治療の現状

甲状腺癌の治療方針は組織型によって異なる。分化型甲状腺癌に対する治療として、手術療法及び RAI 治療等が行われている[8)]。切除不能の局所病変又は遠隔転移巣を有する患者に対しては RAI 治療が検討される。低分化癌は、術前に分化型甲状腺癌との鑑別がつかない場合が多いため、分化型甲状腺癌に準じた手術が行われ、RAI 取り込みがあれば、RAI 治療の対象となる[9)]。RAI 治療抵抗性、すなわち RAI スキャン検査において病巣に RAI の取り込みが見られない、又は取り込みがあっても RAI 治療後に病勢進行が認められる患者に対する標準治療はなく、このような患者の予後は不良である。髄様癌に対しては、手術が第一選択の治療法である。また、進行・再発髄様癌に対する全身抗がん療法及び化学塞栓療法による抗腫瘍効果は限定的であり、積極的には推奨されない[10)]。未分化癌に対する標準治療は確立されておらず、全身化学療法と放射線外照射等の集学的治療を行っても予後不良である[11)]。

甲状腺癌の適応を有する薬剤として、ブレオ®（ブレオマイシン）とピシバニール®が承認されているものの、これらの薬剤に対する有効性を検証した前向き研究はほとんどない。局所進行あるいは遠隔転移を有する甲状腺癌に対する有効な治療法は確立しておらず、通常、緩和的対症治療を行い癌に起因する症状を緩和しているのが現状である。

このような甲状腺癌に対する治療の現況から、新たな治療選択肢として有効な新薬の開発が強く望まれている（2.5.1.3.2 参照）。

1.5.3 開発の経緯

ソラフェニブの品質に関する開発は、既承認の効能・効果に対する開発時において既に終了している。また、非臨床プロファイルについても既に明らかにされており、追記すべき試験はないが、効能・効果の追加に関わる薬理学的評価については、既存の試験成績や公表論文の結果に基づき考察を行っている。ソラフェニブの臨床開発の経緯図を図 1.5.3-1に示す。

1.5.3.1 臨床開発

ソラフェニブの臨床開発は、20■■ 年 ■ 月に開始した欧米諸国における進行性固形がん患者を対象とした用量漸増法による国外第 I 相臨床試験より開始された。複数の国外第 I 相臨床試験において、ソラフェニブ単剤投与時の安全性、最大耐量、投与スケジュールが検討された。その結

果から、以降に実施する臨床試験におけるソラフェニブの単剤投与の用法・用量として 400mg 1 日 2 回連日投与が選択された。

1.5.3.1.1　既承認の適応症に対する臨床開発

1.5.3.1.1.1　腎細胞癌に対する臨床開発

海外臨床開発

国外第Ⅰ相及び第Ⅱ相臨床試験において腎細胞癌に対するソラフェニブの有効性が認められたため、当該癌腫における臨床開発が最初に進められた。進行性腎細胞癌に対する国外第Ⅲ相臨床試験（試験 11213）が 20[redacted] 年 [redacted] 月より実施され、ソラフェニブ 400mg 1 日 2 回連日投与の有効性と安全性について、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較法を用いて検討された。その結果、ソラフェニブはプラセボと比較して無増悪生存期間（PFS）を 2 倍に延長することが示された。また、安全性プロファイルも許容し得るものであった。そこで、米国では 2005 年 7 月に「進行性腎細胞癌」を予定適応症とした承認申請を行い、2005 年 12 月に承認を取得した。その後、これまでに、100 ヵ国以上において当該癌腫の承認を取得している（1.6 参照）。

国内臨床開発

20[redacted] 年 [redacted] 月から進行性固形がん患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験（試験 10658 及び試験 11497）を実施した。その成績と共に、国外第 Ⅰ 相臨床試験における成績も勘案し、国内第Ⅱ相臨床試験における用法・用量を、国外と同じ 400mg 1 日 2 回連日投与と設定した。その後、20[redacted] 年 [redacted] 月から国内第Ⅱ相臨床試験（試験 11515）を実施し、日本人腎細胞癌患者における有効性と安全性を確認した。そこで、本邦においても、2006 年 6 月に医薬品製造販売承認申請を行い、2008 年 1 月に「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」を効能・効果として承認を取得した。

1.5.3.1.1.2　肝細胞癌に対する臨床開発

海外臨床開発

国外第Ⅰ相臨床試験並びに肝細胞癌患者を対象とした国外第Ⅱ相臨床試験において肝細胞癌に対する有効性が示唆された。これらの結果を基に、進行性肝細胞癌に対する国外第Ⅲ相臨床試験（試験 100554）が 20[redacted] 年 [redacted] 月より実施された。本試験の目的は、進行性肝細胞癌に対するソラフェニブ 400mg 1 日 2 回連日投与の有効性及び安全性について、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較法を用いて検討することであった。20[redacted] 年 [redacted] 月に実施された 2 回目の中間解析（カットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月）において、主要評価項目である全生存期間は、プラセボ群と比較してソラフェニブ群で有意な延長が認められた。またその安全性プロファイルは許容し得るものであった。本成績に基づき、欧米では 2007 年 6 月に「肝細胞癌」を予定適応症とした承認申請を行い、EU では 2007 年 10 月に「肝細胞癌」で、米国では 2007 年 11 月に「根治切除不能の肝細胞癌」を適応症として承認を取得した。その後、これまでに、100 ヵ国以上において当該癌腫の承認を取得している（1.6 参照）。

国内臨床開発

20[redacted] 年 [redacted] 月から、日本人の進行性肝細胞癌患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験（試験 10875）を実施した。投与量は 200mg 又は 400mg 1 日 2 回連日投与とした。本試験において、肝

機能障害が薬物動態及び安全性に大きな影響を及ぼさないこと、並びに日本人肝細胞癌患者に対するソラフェニブの推奨用量及びその忍容性が確認され、日本人肝細胞癌患者における用法・用量を、国外の肝細胞癌患者と同じ1回400mg 1日2回連日投与と設定した。また、本試験結果から、日本人肝細胞癌患者においてもソラフェニブが有効であることが示唆された。その後、本試験結果と海外第Ⅲ相臨床試験（試験 100554）を中心とした臨床データパッケージにより「肝細胞癌」を予定効能・効果とした製造販売承認申請を 2007 年 9 月に行った。この申請は、ソラフェニブの腎細胞癌に関する医薬品製造販売承認を 2008 年 1 月に取得したことに伴い、2008 年 5 月に承認事項一部変更承認申請に切り替え、2009 年 5 月に「切除不能な肝細胞癌」を追加効能・効果として承認を取得した。

1.5.3.1.2 甲状腺癌に対する臨床開発

髄様癌及び未分化癌患者を含む甲状腺癌患者を対象とした 4 つの医師主導第Ⅱ相臨床試験において、ソラフェニブ 400mg 1 日 2 回連日投与により、部分奏効や安定といったソラフェニブの有効性を示す結果が報告されている[12,13,14,15,16,17,18]。これらの試験結果をもとに、Bayer HealthCare 社主導の国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験 14295）を計画した（2.5.1.4.2 参照）。

RAI 治療抵抗性の局所進行又は転移性の分化型甲状腺癌及び低分化癌に対しては、通常、緩和的対症治療が行われている状況下で、新たな治療選択肢として有効な新薬の開発が強く望まれていることを考慮し、試験 14295 の対象患者を RAI 治療抵抗性の局所進行又は転移性の分化型甲状腺癌及び低分化癌患者とした。本試験は、主要評価項目を PFS とし、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国際共同第Ⅲ相比較臨床試験である。RAI 治療抵抗性の分化型甲状腺癌及び低分化癌患者 417 例において、腎細胞癌患者及び肝細胞癌患者に対する推奨用法・用量と同じく、400mg 1 日 2 回連日経口投与を行い、ソラフェニブの有効性及び安全性の検討を行った。カットオフ日を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日としたデータにおいて、PFS の中央値（中央判定）はソラフェニブ群 329 日（95%CI：278 日～393 日）、プラセボ群 175 日（95%CI：160 日～238 日）であり、プラセボ群に比べてソラフェニブ群で PFS の延長が認められた。ハザード比（ソラフェニブ群／プラセボ群）は 0.587（95%CI：0.454～0.758、片側 Log-rank 検定：p＜0.0001）であり、プラセボ群に比べてソラフェニブ群で病勢進行又は死亡リスクが約 41%減少した（2.5.4.2.4.2 参照）。本試験におけるソラフェニブの安全性プロファイルは、既承認の疾患におけるものとおおむね類似していた（2.5.5.4.3 参照）。本成績に基づき、米国及び EU において 2013 年 6 月に「Treatment of patients with locally advanced or metastatic differentiated thyroid carcinoma refractory to radioactive iodine」を予定効能・効果とした承認申請を行った。なお米国では、2011 年 12 月に希少疾病用医薬品に指定されている。

本邦においては、甲状腺癌に対する開発に際し、民族的要因がソラフェニブの有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性について検討を行った。その結果、1）ソラフェニブは民族的要因による影響を比較的受けにくい特性を有していること、2）既に腎細胞癌及び肝細胞癌に対する承認を取得しており、それらのがん種に対する有効性・安全性が国内外で同様であること、3）腎細胞癌患者及び肝細胞癌患者におけるソラフェニブの血中薬物動態プロファイルの民族間の差は臨床的に問題とならないと考えられること、4）分化型甲状腺癌及び低分化癌に対する治療方針は国内外で大きく異ならないことから、上記国際共同第Ⅲ相臨床試験において日本人患者の有効性及び安全性を評価することは可能と考えた。よって、本邦における甲状腺癌に関する効能・効果追加を目的として本試験に参加することとした。本試験には、日本人被験者 22 例が組み入れられ、12 例がソラフェニブ群、10 例がプラセボ群に割り付けられた。日本人集団における PFS の中央値は、ソラフェニブ群で 556 日（95%CI：166 日～算出できず）、プラセボ群で 310 日（95%CI：56 日～728 日）であり、ハザード比（ソラフェニブ群／プラセボ群）は 0.656（95%CI：0.183～2.355）であった。また、無増悪生存率は、ほとんどの時点においてソラフェニブ群

がプラセボ群を上回っており、日本人甲状腺癌患者に対するソラフェニブの有効性が期待できると考えられた。また、比較的多く見られた有害事象は、いずれもソラフェニブの既知の安全性プロファイルと同様のものであり、甲状腺癌患者に特異的な、新たな懸念を要する有害事象は認められなかった。外国人集団と比較して日本人集団では、平均 1 日投与量は少なく、実投与期間は短かったものの、日本人集団においてもその他の集団と同様の有効性結果を示すことが確認されており、推奨用法・用量及び投与調整基準に従い服薬管理を行うことで、日本人においてもソラフェニブによる甲状腺癌治療のベネフィットを得られるものと考えられた（2.5.6.4 参照）。

本試験における外国人データの本邦での利用可能性については、日本人患者が本試験に参加する際に行った前述の検討 1）～4）に加え、試験結果から、日本人集団において外国人集団と同様の有効性結果が示されたこと、本試験における用法・用量及び投与調整基準を用いることによって外国人集団と同様に日本人集団でも有害事象の管理が可能であったと考えられたことから、外国人データを日本人甲状腺癌患者に外挿することは可能であると判断した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に、「[redacted]相談（受付番号 [redacted]）」を行い、[redacted]について相談した。その結果、医薬品医療機器総合機構より「[redacted]」との見解を得た。

表 1.5.3-1　臨床データパッケージ

試験番号	相	対象患者	主な評価項目 (試験デザイン)	被験薬の用法用量	資料区分
14295	Ⅲ	RAI 治療抵抗性の局所進行又は転移性の分化型甲状腺癌及び低分化癌患者 417 例（日本人 22 例を含む）	有効性、安全性、薬物動態 (無作為化、二重盲検、プラセボ対照)	400mg 1 日 2 回	評価資料
100561	Ⅰ	進行性固形がん患者 53 例（分化型甲状腺癌患者：3 例）	心血管系への影響、安全性、薬物動態、有効性 (非盲検)	400mg 1 日 2 回	参考資料*
100391	Ⅱ	進行性固形がん患者 502 例（分化型甲状腺癌患者：6 例）	有効性、安全性 (無作為化、二重盲検、プラセボ対照)	400mg 1 日 2 回	参考資料*
12791 (医師主導)	Ⅱ	RAI 治療抵抗性の進行転移性又は局所進行性の分化型甲状腺癌及び低分化癌患者 32 例	RAI 取り込み再誘導、有効性、骨転移への影響 (非盲検)	400mg 1 日 2 回	参考資料
12636 (医師主導)	Ⅱ	RAI 治療に不適応の進行性又は転移性の分化型甲状腺癌及び低分化癌患者又は髄様癌患者 34 例（分化型甲状腺癌及び低分化癌患者 19 例、髄様癌患者 15 例）	有効性、バイオマーカー、安全性 (非盲検)	400mg 1 日 2 回	参考資料
12192 (医師主導)	Ⅱ	RAI 治療抵抗性の転移性甲状腺癌患者 55 例（分化型甲状腺癌及び低分化癌患者 47 例）	有効性、安全性、薬物動態、遺伝学的検査 (非盲検)	400mg 1 日 2 回	参考資料
100369 (医師主導)	Ⅱ	RAI 治療後、病勢進行した患者又は RAI 治療の適応でない甲状腺癌患者 56 例（分化型甲状腺癌及び低分化癌患者 52 例）	有効性、安全性 (非盲検)	400mg 1 日 2 回	参考資料
Chen study (医師主導)	Ⅱ	肺転移を有する RAI 治療抵抗性乳頭癌患者 9 例	有効性、安全性 (非盲検)	200mg 1 日 2 回	参考資料
100554	Ⅲ	進行性肝細胞癌患者 602 例	有効性、安全性、薬物動態 (無作為化、二重盲検、プラセボ対照)	400mg 1 日 2 回	参考資料
11849	Ⅲ	進行性肝細胞癌患者 226 例	有効性、安全性、薬物動態 (無作為化、二重盲検、プラセボ対照)	400mg 1 日 2 回	参考資料
11213	Ⅲ	切除不能又は転移性の腎細胞癌患者 903 例	有効性、安全性、薬物動態 (無作為化、二重盲検、プラセボ対照)	400mg 1 日 2 回	参考資料

*: 甲状腺癌のみ

以上のことから、表 1.5.3-2に示す内容で、効能・効果追加に関する承認事項一部変更承認申請を行うこととした。なお、本邦では、2013 年 9 月に、甲状腺癌を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定された。

表 1.5.3-2 申請「効能・効果」及び「用法・用量」

申請区分	医療用医薬品、新効能医薬品
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
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、局所進行又は転移性の甲状腺癌
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。

下線部：本承認事項一部変更承認申請における変更箇所

1.5.3.1.3 申請「効能・効果」以外の癌腫に対する臨床開発

申請「効能・効果」である「局所進行又は転移性の甲状腺癌」以外のがん種に対する臨床開発が並行して進められている。本邦においては、[redacted]臨床試験、並びに[redacted]臨床試験を実施中である。

試験			20■年	20■年	20■年	20■年	20■年	20■年	20■年	20■年	20■年	20■年	20■年	20■年	20■年	20■年
項目		実施	H.■	H.■	H.■	H.■	H.■	H.■	H.■	H.■	H.■	H.■	H.■	H.■	H.■	H.■
臨床試験	生物薬剤学に関連する試験	国外	■													
	第Ⅰ相	国内														
		国外														
	第Ⅱ相	国内														
		国外														
	第Ⅲ相	国外														
		国際共同														

■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■

図 1.5.3-1　ソラフェニブの臨床開発の経緯図

参考文献

1) Sherman SI et al., Lancet 2003:361(9356):501-511 (5.4.3参照)

2) GLOBOCAN. International Agency for Research on Cancer. Lyon: World Health Organization; 2010; Estimated Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Disability-adjusted Life Years (DALYs) Worldwide in 2008. http://globocan.iarc.fr/ Accessed 2013 Feb 05 (5.4.4参照)

3) 日本内分泌外科学会／日本甲状腺外科学会, 甲状腺腫瘍診療ガイドライン, 金原出版株式会社 2010:18 (5.4.5参照)

4) Sipos JA et al., Clin Oncol 2010:22(6):395-404 (5.4.6参照)

5) Pacini F et al., Ann Oncol 2012:23,S7:vii110-vii119 (5.4.10参照)

6) National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology, Thyroid Carcinoma, Version 1.2013 2013:MS-3 (5.4.11参照)

7) National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology, Thyroid Carcinoma, Version 1.2013 2013:PAP-2 (5.4.12参照)

8) Cooper DS et al., Thyroid 2009:19(11):1167-1214 (5.4.13参照)

9) 伊藤公一, 実地医家のための甲状腺疾患診療の手引き, 全日本病院出版会 2012:170-171 (5.4.25参照)

10) 日本内分泌外科学会／日本甲状腺外科学会, 甲状腺腫瘍診療ガイドライン, 金原出版株式会社 2010:189 (5.4.24参照)

11) 日本内分泌外科学会／日本甲状腺外科学会, 甲状腺腫瘍診療ガイドライン, 金原出版株式会社 2010:129 (5.4.26参照)

12) Schneider TC et al., Eur J Endocrinol 2012:167:643-650 (5.4.27参照)

13) Hoftijzer H et al., Eur J Endocrinol 2009:161:923-931 (5.4.28参照)

14) Ahmed M et al., Eur J Endocrinol 2011:165:315-322 (5.4.29参照)

15) Gupta-Abramson V et al., J Clin Oncol 2008:26:4714-4719 (5.4.30参照)

16) Brose MS et al., Eur J Cancer Suppl 2009:7(3):22 (5.4.31参照)

17) Keefe SM et al., J Clin Oncol 2011:29(15S):5562 (5.4.32参照)

18) Kloos RT et al., J Clin Oncol 2009:27:1675-1684 (5.4.33参照)

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国での認可（申請）・使用状況

腎細胞癌については、2005 年 12 月 20 日に米国で承認を取得した以降、欧州連合（EU）加盟の 28 ヵ国を含む 100 ヵ国以上の国で承認されている（表 1.6.1- 1）。また、肝細胞癌については、2007 年 10 月 3 日にエクアドルで承認を取得した以降、米国及び EU 加盟の 28 ヵ国を含む合計 100 ヵ国以上の国で承認されている（表 1.6.1- 2）。甲状腺癌に対しては、2013 年 6 月 25 日に米国で承認申請を行って以降、米国及び EU 加盟の 28 ヵ国を含む ■ ヵ国において承認申請を行い（表 1.6.1- 4）、7 ヵ国において承認されている（表 1.6.1- 3）。

表 1.6.1- 1 承認国一覧（腎細胞癌）

国・地域名	承認日	国・地域名	承認日
米国	2005 年 12 月 20 日	イスラエル	2008 年　2 月 12 日
スイス	2006 年　3 月 28 日	パラグアイ	2008 年　2 月 25 日
メキシコ	2006 年　4 月 24 日	アラブ首長国連邦	2008 年　3 月 31 日
チリ	2006 年　5 月 22 日	トリニダード・トバゴ	2008 年　4 月　4 日
ブラジル	2006 年　6 月　5 日	シリア	2008 年　4 月 13 日
韓国	2006 年　6 月 28 日	モロッコ	2008 年　4 月 16 日
アルゼンチン	2006 年　7 月　4 日	ジャマイカ	2008 年　5 月　9 日
EU*	2006 年　7 月 19 日	カザフスタン	2008 年　6 月 11 日
ノルウェー	2006 年　7 月 28 日	スリナム	2008 年　6 月 25 日
カナダ	2006 年　7 月 28 日	アルバニア	2008 年　8 月 24 日
アイスランド	2006 年　8 月　4 日	ヨルダン	2008 年　9 月　2 日
インドネシア	2006 年　8 月 30 日	ガイアナ	2008 年　9 月　8 日
中国	2006 年　9 月 12 日	トルコ	2008 年　9 月 25 日
オーストラリア	2006 年　9 月 27 日	パキスタン	2008 年　9 月 25 日
フィリピン	2006 年 10 月 16 日	アルバ	2008 年 10 月　2 日
コロンビア	2006 年 11 月 21 日	オランダ領アンティル	2008 年 11 月　6 日
ペルー	2006 年 11 月 23 日	アルジェリア	2008 年 12 月 15 日
ベネズエラ	2006 年 12 月 19 日	レバノン	2009 年　1 月 19 日
グアテマラ	2007 年　1 月 15 日	マカオ	2009 年　3 月　6 日
ドミニカ共和国	2007 年　3 月 12 日	コソボ	2009 年　4 月　6 日
ホンジュラス	2007 年　3 月 13 日	ケニア	2009 年　4 月　7 日
コスタリカ	2007 年　3 月 21 日	サウジアラビア	2009 年　5 月 11 日
マケドニア	2007 年　3 月 22 日	ベトナム	2009 年　5 月 19 日
香港	2007 年　3 月 28 日	カタール	2009 年　5 月 20 日
エルサルバドル	2007 年　4 月 11 日	バーレーン	2009 年　6 月　7 日
タイ	2007 年　4 月 30 日	キューバ	2009 年　7 月 15 日
ニカラグア	2007 年　5 月 15 日	オマーン	2009 年 11 月　8 日
エクアドル	2007 年　5 月 23 日	ナイジェリア	2009 年 11 月 16 日
ウルグアイ	2007 年　5 月 28 日	イエメン	2010 年　2 月　8 日
ロシア	2007 年　5 月 31 日	モンテネグロ	2010 年　2 月 26 日
ニュージーランド	2007 年　5 月 31 日	モザンビーク	2010 年　6 月 16 日
南アフリカ	2007 年　6 月　8 日	エジプト	2010 年 12 月 16 日
マレーシア	2007 年　6 月 21 日	アゼルバイジャン	2011 年　3 月 28 日
インド	2007 年　8 月　1 日	ウズベキスタン	2011 年　7 月　8 日
シンガポール	2007 年　8 月 24 日	トルクメニスタン	2012 年　2 月 17 日
クウェート	2007 年　9 月　4 日	ブルネイ	2012 年　2 月 20 日
セルビア	2007 年 10 月 10 日	グルジア	2012 年　2 月 29 日
ウクライナ	2007 年 10 月 11 日	モンゴル	2012 年　4 月 23 日
台湾	2007 年 10 月 23 日	イラン	2012 年　6 月　6 日
ﾎﾞｽﾆｱ･ﾍﾙﾂｪｺﾞﾋﾞﾅ	2007 年 11 月　5 日	ナミビア	2012 年　6 月 21 日
パナマ	2007 年 12 月　6 日	ハイチ	2012 年 12 月 17 日
ベラルーシ	2007 年 12 月 20 日	イラク	2013 年　9 月 25 日
日本	2008 年　1 月 25 日	カンボジア	2014 年　3 月 12 日

＊：中央認可方式による承認

表 1.6.1- 2 承認国一覧（肝細胞癌）

国・地域名	承認日	国・地域名	承認日
エクアドル	2007 年 10 月 3 日	インドネシア	2008 年 8 月 29 日
ウクライナ	2007 年 10 月 11 日	ヨルダン	2008 年 9 月 2 日
EU*	2007 年 10 月 30 日	ガイアナ	2008 年 9 月 8 日
ノルウェー	2007 年 11 月 9 日	パキスタン	2008 年 9 月 25 日
アイスランド	2007 年 11 月 15 日	ロシア	2008 年 9 月 26 日
米国	2007 年 11 月 16 日	アルバ	2008 年 10 月 2 日
エルサルバドル	2007 年 11 月 19 日	アルバニア	2008 年 10 月 24 日
ニカラグア	2007 年 11 月 27 日	アルジェリア	2008 年 12 月 15 日
フィリピン	2007 年 11 月 29 日	オランダ領アンティル	2008 年 12 月 22 日
コロンビア	2007 年 12 月 3 日	アラブ首長国連邦	2009 年 1 月 1 日
メキシコ	2007 年 12 月 10 日	ニュージーランド	2009 年 1 月 12 日
コスタリカ	2007 年 12 月 12 日	レバノン	2009 年 1 月 19 日
グアテマラ	2007 年 12 月 19 日	マケドニア	2009 年 1 月 30 日
マレーシア	2007 年 12 月 27 日	マカオ	2009 年 3 月 6 日
ホンジュラス	2008 年 1 月 18 日	コソボ	2009 年 4 月 6 日
インド	2008 年 1 月 22 日	ケニア	2009 年 4 月 7 日
アルゼンチン	2008 年 1 月 24 日	サウジアラビア	2009 年 4 月 19 日
カナダ	2008 年 1 月 29 日	日本	2009 年 5 月 20 日
ベネズエラ	2008 年 2 月 14 日	カタール	2009 年 5 月 20 日
クウェート	2008 年 2 月 18 日	バーレーン	2009 年 6 月 7 日
オーストラリア	2008 年 2 月 25 日	ブラジル	2009 年 7 月 6 日
パラグアイ	2008 年 2 月 25 日	キューバ	2009 年 7 月 15 日
ウルグアイ	2008 年 2 月 26 日	トルコ	2009 年 10 月 27 日
ペルー	2008 年 3 月 3 日	オマーン	2009 年 11 月 8 日
韓国	2008 年 3 月 18 日	ナイジェリア	2009 年 11 月 16 日
トリニダード・トバゴ	2008 年 4 月 4 日	タイ	2009 年 11 月 17 日
シリア	2008 年 4 月 13 日	イエメン	2010 年 2 月 8 日
モロッコ	2008 年 4 月 15 日	モンテネグロ	2010 年 2 月 26 日
パナマ	2008 年 4 月 24 日	台湾	2010 年 4 月 28 日
イスラエル	2008 年 4 月 27 日	モザンビーク	2010 年 6 月 16 日
ベラルーシ	2008 年 4 月 29 日	エジプト	2010 年 12 月 15 日
ジャマイカ	2008 年 5 月 9 日	アゼルバイジャン	2011 年 3 月 28 日
香港	2008 年 5 月 20 日	南アフリカ	2011 年 5 月 16 日
セルビア	2008 年 5 月 25 日	ウズベキスタン	2011 年 7 月 8 日
カザフスタン	2008 年 6 月 19 日	トルクメニスタン	2012 年 2 月 17 日
チリ	2008 年 6 月 23 日	ブルネイ	2012 年 2 月 20 日
スリナム	2008 年 6 月 25 日	グルジア	2012 年 2 月 29 日
ﾎﾞｽﾆｱ･ﾍﾙﾂｪｺﾞﾋﾞﾅ	2008 年 7 月 5 日	イラン	2012 年 6 月 6 日
シンガポール	2008 年 7 月 7 日	ナミビア	2012 年 6 月 21 日
中国	2008 年 7 月 8 日	ハイチ	2012 年 12 月 17 日
スイス	2008 年 8 月 8 日	イラク	2013 年 9 月 25 日
ドミニカ共和国	2008 年 8 月 27 日	カンボジア	2014 年 3 月 12 日

＊：中央認可方式による承認

表 1.6.1- 3 承認国一覧（甲状腺癌、2014 年 3 月 31 日時点）

国・地域名	承認日
米国	2013 年 11 月 22 日
韓国	2014 年 1 月 14 日
フィリピン	2014 年 1 月 17 日
ベネズエラ	2014 年 2 月 10 日
チリ	2014 年 3 月 17 日
ロシア	2014 年 3 月 19 日
パキスタン	2014 年 3 月 24 日

表 1.6.1- 4 申請国一覧（甲状腺癌、2014 年 3 月 31 日時点）

国・地域名	承認許可申請日
EU*	2013 年 6 月 27 日
[redacted]	20[redacted]年 [redacted]月 [redacted] 日
[redacted]	20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日
[redacted]	20[redacted]年 [redacted]月 [redacted] 日
[redacted]	20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日
[redacted]	20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日
[redacted]	20[redacted]年 [redacted]月 [redacted] 日
[redacted]	20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日
[redacted]	20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日
[redacted]	20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日
[redacted]	20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日
[redacted]	20[redacted] 年 [redacted]月 [redacted] 日
[redacted]	20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日
[redacted]	20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日
[redacted]	20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日
[redacted]	20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日
[redacted]	20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日
[redacted]	20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日
[redacted]	20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日
[redacted]	20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日
[redacted]	20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日
[redacted]	20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日
[redacted]	20[redacted] 年[redacted]月 [redacted] 日

＊：中央認可方式による承認申請

1.6.2　主たる使用国での添付文書

米国における添付文書及び EU における Summary of Product Characteristics (SmPC) の「効能・効果」、「用法・用量」、「使用上の注意」の概要を表 1.6.2- 1及び表 1.6.2- 2に示し、米国の添付文書原文、EU の SmPC 原文、及び企業中核データシート (CCDS) 原文を添付した。

表 1.6.2- 1 米国の添付文書の概要

国名等	米国
販売名	Nexavar
会社名	米国・Bayer HealthCare 社
承認年月日	2005 年 12 月 20 日
剤形・含量	フィルムコーティング錠：200mg
効能・効果	切除不能肝細胞癌（HCC）に対する治療 進行性腎細胞癌（RCC）に対する治療 放射性ヨウ素治療抵抗性の局所再発又は転移性の進行性分化型甲状腺癌（DTC）に対する治療
用法・用量	**2. 用法・用量** **2.1 肝細胞癌（HCC）、腎細胞癌（RCC）、及び分化型甲状腺癌（DTC）における推奨用量** NEXAVAR の推奨 1 日用量は 400mg（2×200mg 錠）1 日 2 回であり、空腹時に投与することとする（少なくとも食事の 1 時間前から食後 2 時間までの間、投与を避けること）。治療による効果が認められる限り、また忍容できない毒性が認められるまで投与を継続する。 **2.2 副作用の疑いがある場合の用量調節** 大手術を実施する患者では本剤の投与を中断することが望ましい。*［「警告・使用上の注意」（5.7）の項参照］* 以下の副作用が発現した場合には、本剤を休薬又は投与中止すること。 ・ 心筋虚血/心筋梗塞*［「警告・使用上の注意」（5.1）の項参照］* ・ 医学的処置を必要とする出血［*「警告・使用上の注意」（5.2）の項参照］* ・ 適切な降圧治療後の重症又は持続性の高血圧*［「警告・使用上の注意」（5.3）の項参照］* ・ 消化管穿孔 *［「警告・使用上の注意」（5.5）の項参照］* ・ QTc 延長 *［「警告・使用上の注意」（5.9）の項参照］* ・ 重篤な薬物性肝障害*［「警告・使用上の注意」（5.10）の項参照］* *肝細胞癌（HCC）及び腎細胞癌（RCC）における用量調節* 減量が必要な場合は 400mg 1 日 1 回投与に減量する。さらに減量が必要な場合は 400mg 隔日 1 回投与に減量する。*［「警告・使用上の注意」（5）の項参照］* 皮膚毒性が認められた際の用量調節について表 1 に示す。 **表 1 HCC 又は RCC 患者における皮膚毒性発現時の用量調節** 皮膚毒性のグレード / 発現回数 / 用量調節 グレード 1：手・足のしびれ感、感覚異常、錯感覚、刺痛、痛みを伴わない腫脹、紅斑、又は日常生活に支障を来さない程度の不快感 / 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・足の痛みを伴う紅斑や腫脹、及び／又は日常生活に支障を来す不快感	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	毒性がグレード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・足の湿性落屑、潰瘍形成、水泡形成、激しい痛み、又は仕事や日常生活が不可能になる重度の不快感	1回目又は2回目	毒性がグレード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。

分化型甲状腺癌（DTC）における用量調節

表2 減量が必要なDTC患者における推奨用量

減量	**投与量**	
1回目	1日用量 600 mg	400mg及び200mgを12時間おき（2錠及び1錠を12時間おき：投与の順は問わない）
2回目	1日用量 400 mg	200mgを1日2回（1錠ずつ、1日2回投与）
3回目	1日用量 200 mg	200mgを1日1回（1錠を1日1回）

皮膚毒性の発現により減量が必要な場合、下記の表 3 に従って本剤の減量を行うこと。

表3 DTC患者における皮膚毒性発現時の推奨用量

皮膚毒性のグレード	発現回数	用量調節
グレード1：手・足のしびれ感、感覚異常、錯感覚、刺痛、痛みを伴わない腫脹、紅斑、又は日常生活に支障を来さない程度の不快感	回数問わず	本剤の投与を継続する。
グレード2：手・足の痛みを伴う紅斑や腫脹、及び／又は日常生活に支障を来す不快感	1回目	本剤の投与量を1日600mgに減量する。 7日以内に改善が見られない場合は下記参照。
	減量後の用量で7日以内に改善が見られない場合あるいは、 2回目	毒性が回復又はグレード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減量する（表2参照）。
	3回目	毒性が回復又はグレード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減量する（表2参照）。
	4回目	本剤の投与を中止する。

<table>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td rowspan="3">グレード3：仕事や日常生活が不可能になる手・足の湿性落屑、潰瘍形成、水泡形成、又は激しい痛み</td><td>1回目</td><td>毒性が回復又はグレード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（表2参照）。</td></tr>
<tr><td>2回目</td><td>毒性が回復又はグレード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（表2参照）。</td></tr>
<tr><td>3回目</td><td>本剤の投与を中止する。</td></tr>
</table>

減量した用量での投与開始から少なくとも 28 日後以降、グレード 2 又はグレード 3 の皮膚毒性がグレード 0～1 に軽快した場合、本剤の投与量を減量時の用量から 1 段階増量することができる。皮膚毒性による減量を必要とする患者の約 50%は減量時より高用量で投与を再開する基準を満たし、減量前の用量で投与を再開する患者の約 50%は減量時より高用量に忍容性がある（つまり、グレード 2 以上の皮膚毒性を再発することなしに、減量時より高用量を維持することができる）と予測される。</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>4　禁忌

・　本剤又は本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者への投与
・　肺扁平上皮癌患者への本剤とカルボプラチン／パクリタキセルの併用投与
［「警告・使用上の注意」（5.8）の項参照］

5　警告・使用上の注意

5.1 心筋虚血/心筋梗塞のリスク

HCC の臨床試験、RCC の Study 1、DTC の臨床試験における心筋虚血/心筋梗塞の発現率はそれぞれ本剤群で 2.7%、2.9%、1.9%、プラセボ群で 1.3%、0.4%、0%で、プラセボ群より本剤群で高かった。不安定冠動脈疾患を有する患者又は近時に心筋梗塞を発症した患者は本試験から除外した。心筋虚血/心筋梗塞が認められた場合は、本剤の休薬又は投与中止を考慮すること。

5.2 出血のリスク

本剤投与後に出血のリスクが増加する可能性がある。HCC の臨床試験において、本剤の投与による明らかな過度の出血（因果関係は問わず）は認められておらず、食道静脈瘤からの出血は、本剤群で 2.4%、プラセボ群で 4%であった。本剤群で 2.4%、プラセボ群で 4%に致死的出血（出血部位を問わない）が報告されている。又、RCC の Study 1 において、本剤群の 15.3%、プラセボ群の 8.2%で出血（因果関係は問わず）が報告された。CTCAE グレード 3 および 4 の出血発現率は本剤群でそれぞれ 2%と 0%、プラセボ群で 1.3%と 0.2%であった。RCC の Study 1 において各投与群に致死的出血が 1 例ずつ認められた。DTC の臨床試験において、本剤群の 17.4%、プラセボ群の 9.6%で出血が報告された。CTCAE グレード 3 の出血の発現率は本剤群で 1%、プラセボ群で 1.4%であった。グレード 4 の出血は認められておらず、プラセボ群で 1 例に致死的出血が報告されている。医学的処置を必要とする出血が認められた場合は、本剤の投与中止を考慮すること。出血のリスクの可能性があるため、DTC 患者に本剤を投与する際には、投与前に気管、気管支、及び食道の浸潤に局所</td></tr>
</table>

	療法を施すべきである。 **5.3 高血圧のリスク** 本剤の投与開始後 6 週間は血圧を週 1 回測定し、その後も必要であれば血圧測定及び標準的な治療を行うこと。HCC の臨床試験において本剤群の約 9.4%、プラセボ群の約 4.3%、RCC の Study 1 においてそれぞれ約 16.9%、約 1.8%、DTC の臨床試験においてそれぞれ 40.6%、12.4%に高血圧が報告された。高血圧は通常、軽度～中等度で、投与開始後早期に見られ、標準的な降圧療法で管理可能であった。降圧治療を行ったにもかかわらず重症又は持続性の高血圧があらわれた場合は、本剤の休薬又は投与中止を考慮すること。HCC の臨床試験において本剤群の 297 例中 1 例、RCC の Study 1 において本剤群の 451 例中 1 例、DTC の臨床試験において本剤群の 207 例中 1 例に高血圧による投与中止が認められた。 **5.4 皮膚毒性のリスク** 本剤投与による主な副作用は手足皮膚反応と発疹である。発疹及び手足皮膚反応は主に CTCAE グレード 1 又は 2 で、通常、本剤投与開始後 6 週間に発現している。皮膚毒性に対しては、症状緩和のための局所療法、本剤の休薬又は投与量の調節を考慮する。重症又は持続性の皮膚毒性があらわれた場合は本剤の投与を中止すること。*［「用法・用量」（2.2）の項参照］*手足皮膚反応による投与中止は、本剤を投与した HCC 患者 297 例中 4 例（1.3%）、RCC 患者 451 例中 3 例（0.7%）、DTC 患者 207 例中 11 例（5.3%）に認められた。 スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）や中毒性表皮壊死融解症（TEN）等の重症の皮膚毒性が報告されており、生命を脅かす可能性があるため、発現が疑われた場合には本剤の投与を中止すること。 **5.5 消化管穿孔のリスク** 消化管穿孔は発現頻度が低く、本剤投与患者の 1%未満で報告されている。報告された消化管穿孔の何例かでは、明らかな腹腔内腫瘍との関連性はみられなかった。消化管穿孔が認められた場合には、本剤の投与を中止すること。 **5.6 ワルファリンの併用** 本剤投与中にワルファリンを併用投与した一部の患者に稀に出血イベント又は INR の上昇が報告されている。ワルファリンを併用投与している患者ではプロトロンビン時間（PT）の変動、INR 又は臨床的出血症状の発現状況を定期的に観察すること。 **5.7 創傷治癒への影響** 本剤の創傷治癒に対する影響を検討する試験は実施されていない。大手術を実施する患者では本剤の投与を中断することが望ましい。大手術後に投与を再開するタイミングについては臨床経験が限られているため、大手術の後では、創傷が十分に治癒したと臨床的に判断されるまで投与を再開しないこと。 **5.8 肺扁平上皮癌における、カルボプラチン／パクリタキセル及びゲムシタビ**

	ン／シスプラチンとの併用による死亡率の増加 化学療法を受けたことのない Stage IIIB-IV の非小細胞肺癌患者を対象に行った 2 つの無作為化対照試験のサブセット解析において、扁平上皮癌患者の死亡率は、カルボプラチン／パクリタキセルを投与した患者（HR 1.81, 95% CI 1.19- 2.74）やゲムシタビン／シスプラチンを投与した患者（HR 1.22, 95% CI 0.82-1.80）に比べ、本剤と併用した患者で高かった。肺扁平上皮癌患者への本剤とカルボプラチン／パクリタキセルの併用投与は行わないこと。肺扁平上皮癌患者への本剤とゲムシタビン／シスプラチンの併用投与は推奨されない。非小細胞肺癌患者における本剤の安全性及び有効性は確立していない。 **5.9 QT 間隔延長のリスク** 本剤により QT/QTc 間隔が延長する可能性がある。QT/QTc 間隔の延長により心室性不整脈のリスクが高くなるため、先天性 QT 延長症候群の患者への投与は避けること。うっ血性心不全や除脈性不整脈を有し、QT 間隔を延長することが知られている薬剤（Class Ia 及び Class III の抗不整脈薬など）を服用している患者については、電解質及び心電図を観察し、電解質異常（マグネシウム、カリウム、カルシウム）を補正すること。QTc 間隔が 500msec を超えた場合、又はベースラインからの変化量が 60msec 以上となった場合は、本剤を休薬すること。*［「臨床薬理」（12.2）の項参照］* **5.10 薬剤性肝炎** 本剤投与による肝炎は、トランスアミナーゼの著しい上昇を伴う肝細胞障害パターンを特徴とし、肝不全や死亡に至ることがある。ビリルビンや INR が上昇するおそれもある。重篤な薬剤性肝炎は、正常上限の 20 倍を超えるトランスアミナーゼ値上昇、又は重大な臨床的続発症（INR 上昇、腹水、致死的な状況、移植手術など）に伴うトランスアミナーゼ上昇と定義され、グローバルの単剤療法のデータベースにおける発現率は 3,357 例中 2 例（0.06%）であった。定期的に肝機能検査を行い、ウイルス肝炎又は原発の悪性腫瘍以外の原因によりトランスアミナーゼが著しく増加した場合は、本剤の投与を中止すること。 **5.11 胚・胎児へのリスク** 動物における作用機序及び所見によると、本剤を妊婦に投与した際に胎児への障害が起こる可能性がある。本剤は動物において臨床推奨投与量 400mg 1 日 2 回よりかなり低い用量で胚・胎児毒性を誘発することが示された。胎児への潜在的危険性があるため、妊娠可能な女性には、本剤の服用中は妊娠しないよう指導すること。*［「特定の患者に対する投与」（8.1）の項参照］* **5.12 DTC における甲状腺刺激ホルモン抑制の減弱** 本剤は外因性の甲状腺抑制に障害を与える。DTC の臨床試験において、ベースラインの甲状腺刺激ホルモン（TSH）のレベルが 0.5mU/L 未満の患者は 99%で、TSH 値が 0.5mU/L を超えた患者は本剤群で 41%、プラセボ群で 16%であった。本剤投与中に TSH 抑制の減弱があらわれた患者の最大 TSH の中央値は 1.6mU/L で、25%の患者の TSH 値は 4.4mU/L を超えるものであった。

TSH 値は月ごとに観察し、必要に応じて DTC 患者への甲状腺ホルモンの補充量を調節すること。

6 副作用

以下の重篤な副作用については別の項目で説明している。

- 心筋虚血、心筋梗塞 *［「警告・使用上の注意」（5.1）の項参照］*
- 出血 *［「警告・使用上の注意」（5.2）の項参照］*
- 高血圧 *［「警告・使用上の注意」（5.3）の項参照］*
- 手足皮膚反応、発疹、Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死融解症 *［「警告・使用上の注意」（5.4）の項参照］*
- 消化管穿孔 *［「警告・使用上の注意」（5.5）の項参照］*
- QT 間隔延長 *［「警告・使用上の注意」（5.9）「臨床薬理」（12.2）の項参照］*
- 薬剤性肝炎 *「警告・使用上の注意」（5.10）*
- DTC における TSH 抑制の減弱 *「警告・使用上の注意」（5.12）の項参照］*

臨床試験は多種多様な条件の下で実施される。したがって、1 つの薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を他剤の臨床試験における発現率と直接比較することは出来ない。また、臨床現場における発現率と異なる可能性がある。

セクション 6.1、6.2 及び 6.3 に、HCC 患者（N=297）、進行性 RCC 患者（N=451）又は DTC 患者（N=207）を対象としたプラセボ対照比較試験に参加した計 955 例の患者に本剤を投与した際のデータを示す。

HCC、RCC、又は DTC 患者で発現し、本剤投与との因果関係があると思われる主な副作用（≧20%）は、下痢、疲労、感染、脱毛、手足皮膚反応、発疹、体重減少、食欲減退、悪心、消化器痛及び腹痛、高血圧、出血であった。

6.1 HCC の臨床試験における副作用

表 4 に本剤投与群の 10%以上で報告された副作用のうち、プラセボ投与群より発現率の高かった事象の発現率を示す。CTCAE グレード 3 の副作用は本剤投与群の 39%、プラセボ投与群の 24%で報告された。CTCAE グレード 4 の副作用は本剤投与群の 6%、プラセボ投与群の 8%で報告された。

表 4 本剤投与患者の 10%以上で報告され、プラセボ投与群より発現率の高かった副作用
－HCC 試験－

	NEXAVAR N=297			プラセボ N=302		
有害事象 NCI-CTCAEv3 カテゴリー/用語	全グレード %	グレード 3 %	グレード 4 %	全グレード %	グレード 3 %	グレード 4 %
全副作用	98	39	6	96	24	8
全身症状						
疲労	46	9	1	45	12	2
体重減少	30	2	0	10	1	0
皮膚科/皮膚						
発疹/落屑	19	1	0	14	0	0

そう痒症	14	<1	0	11	<1	0
手足皮膚反応	21	8	0	3	<1	0
皮膚乾燥	10	0	0	6	0	0
脱毛	14	0	0	2	0	0
消化管						
下痢	55	10	<1	25	2	0
食欲不振	29	3	0	18	3	<1
悪心	24	1	0	20	3	0
嘔吐	15	2	0	11	2	0
便秘	14	0	0	10	0	0
肝胆/膵						
肝機能障害	11	2	1	8	2	1
疼痛						
疼痛-腹部	31	9	0	26	5	1

高血圧は本剤投与群の 9%、プラセボ投与群の 4%で報告された。CTCAE グレード 3 の高血圧は本剤投与群の 4%、プラセボ投与群の 1%で報告された。CTCAE グレード 4 の高血圧は、いずれの投与群にも認められなかった。

出血は本剤投与群の 18%、プラセボ投与群の 20%で報告された。CTCAE グレード 3 及び 4 の出血もプラセボ投与群で発現率が高かった（CTCAE グレード 3 は本剤投与群の 3%及びプラセボ投与群の 5%、CTCAE グレード 4 は本剤投与群の 2%及びプラセボ投与群の 4%）。食道静脈瘤からの出血は、本剤投与群の 2.4%、プラセボ投与群の 4%であった。

腎不全は、本剤投与群の 1%未満、プラセボ投与群の 3%で報告された。

投与中止の原因となる副作用（原疾患進行と関連する事象を含む）の発現率は本剤投与群とプラセボ投与群で同程度であった（本剤投与群 32%、プラセボ投与群 35%）。

臨床検査値異常

HCC 患者で以下の臨床検査値異常が観察された。

低リン酸血症はよく見られる臨床検査値異常所見で、本剤投与群の 35%とプラセボ投与群の 11%に認められた。CTCAE グレード 3 の低リン酸血症（1-2mg/dL）は 本剤投与群の 11%、プラセボ投与群の 2%に認められた。CTCAE グレード 4 の低リン酸血症（＜1mg/dL）はプラセボ投与群で 1 例認められた。低リン酸血症と本剤の因果関係は不明である。

リパーゼ上昇は本剤投与群の 40%、プラセボ投与群の 37%に認められた。CTCAE グレード 3 又は 4 のリパーゼ上昇は各投与群の 9%に認められた。アミラーゼ上昇は本剤投与群の 34%、プラセボ投与群の 29%に認められた。CTCAE グレード 3 又は 4 のアミラーゼ上昇は各投与群の 2%で報告された。リパーゼ及びアミラーゼ上昇の多くは一過性で、ほとんどの症例において本剤の投与は中断されなかった。臨床的膵炎は本剤投与群 297 例中 1 例（CTCAE グレード 2）で報告された。

肝機能検査値の上昇は両投与群で同程度であった。低アルブミン血症は、本剤

投与群の 59%、プラセボ投与群の 47%に認められた。いずれの投与群においても CTCAE グレード 3 又は 4 の低アルブミン血症は認められなかった。

INR 上昇は、本剤投与群の 42%、プラセボ投与群の 34%に認められた。CTCAE グレード 3 の INR 上昇は、本剤投与群の 4%、プラセボ投与群の 2%に認められた。いずれの投与群においても CTCAE グレード 4 の INR 上昇は認められなかった。

リンパ球減少は、本剤投与群の 47%、プラセボ投与群の 42%に認められた。

血小板減少は、本剤投与群の 46%、プラセボ投与群の 41%に認められた。CTCAE グレード 3 又は 4 の血小板減少は、本剤投与群の 4%、プラセボ投与群の 1%未満に認められた。

低カルシウム血症は、本剤投与群の 27%、プラセボ投与群の 15%に認められた。CTCAE グレード 3 の低カルシウム血症（6-7mg/dL）は本剤投与群の 2%、プラセボ投与群の 1%に認められた。CTCAE グレード 4 の低カルシウム血症（＜6mg/dL）が本剤投与群の 0.4%に認められたが、プラセボ投与群では認められなかった。

低カリウム血症は、本剤投与群の 9.5%、プラセボ投与群の 5.9%に認められたが、ほとんどの症例でグレードが低かった（CTCAE グレード 1）。CTCAE グレード 3 の低カリウム血症は、本剤投与群の 0.4%、プラセボ投与群の 0.7%に認められた。CTCAE グレード 4 の低カリウム血症は認められなかった。

6.2 RCC の Study 1 における副作用

表 5 に本剤投与群の 10%以上で報告された副作用のうち、プラセボ投与群より発現率の高かった事象の発現率を示す。CTCAE グレード 3 の有害事象は本剤投与群の 31%、プラセボ投与群の 22%で報告された。CTCAE グレード 4 の有害事象は本剤投与群の 7%、プラセボ投与群の 6%で報告された。

表 5 本剤投与患者の 10%以上で報告され、プラセボ投与群より発現率の高かった副作用
－RCC Study 1－

	本剤 N=451			プラセボ N=451		
有害事象 NCI-CTCAEv3 カテゴリー/用語	全グレード %	グレード3 %	グレード4 %	全グレード %	グレード3 %	グレード4 %
全副作用	95	31	7	86	22	6
心血管全般						
高血圧	17	3	<1	2	<1	0
全身症状						
疲労	37	5	<1	28	3	<1
体重減少	10	<1	0	6	0	0
皮膚科/皮膚						
発疹/落屑	40	<1	0	16	<1	0
手足皮膚反応	30	6	0	7	0	0
脱毛	27	<1	0	3	0	0
そう痒症	19	<1	0	6	0	0
皮膚乾燥	11	0	0	4	0	0
消化管						

下痢	43	2	0	13	<1	0
悪心	23	<1	0	19	<1	0
食欲不振	16	<1	0	13	1	0
嘔吐	16	<1	0	12	1	0
便秘	15	<1	0	11	<1	0
出血						
出血-全部位	15	2	0	8	1	<1
神経						
神経障害-感覚性	13	<1	0	6	<1	0
疼痛						
疼痛-腹部	11	2	0	9	2	0
疼痛-関節	10	2	0	6	<1	0
疼痛-頭痛	10	<1	0	6	<1	0
肺						
呼吸困難	14	3	<1	12	2	<1

投与中止の原因となる副作用（原疾患進行と関連する事象を含む）の発現率は本剤投与群とプラセボ投与群で同様であった（本剤投与群 10%、プラセボ投与群 8%）。

臨床検査値異常

Study 1 では RCC 患者に以下の臨床検査値異常が認められた。

低リン酸血症はよく見られる臨床検査値異常所見で、本剤投与群の 45%とプラセボ投与群の 11%に認められた。CTCAE グレード 3 の低リン酸血症（1-2mg/dL）は本剤投与群の 13%、プラセボ投与群の 3%に認められた。本剤及びプラセボ投与群のいずれにおいても CTCAE グレード 4 の低リン酸血症（<1mg/dL）は見られなかった。低リン酸血症と本剤の因果関係は不明である。

リパーゼ上昇は本剤投与群の 41%、プラセボ投与群の 30%に認められた。CTCAE グレード 3 又は 4 のリパーゼ上昇は本剤投与群の 12%、プラセボ投与群の 7%に認められた。アミラーゼ上昇は本剤投与群の 30%、プラセボ投与群の 23%に認められた。CTCAE グレード 3 又は 4 のアミラーゼ上昇は本剤投与群の 1%、プラセボ投与群の 3%で報告された。リパーゼ及びアミラーゼ上昇の多くは一過性で、ほとんどの症例において本剤の投与は中断されなかった。臨床的膵炎は本剤投与群 451 例中 3 例（CTCAE グレード 2：1 例、グレード 4：2 例）、プラセボ投与群 451 例中 1 例（CTCAE グレード 2）で報告された。

リンパ球減少は本剤投与群の 23%、プラセボ投与群の 13%に認められた。CTCAE グレード 3 又は 4 のリンパ球減少は本剤投与群の 13%、プラセボ投与群 7%で報告された。好中球減少は本剤投与群の 18%、プラセボ投与群の 10%に認められた。CTCAE グレード 3 又は 4 の好中球減少は本剤投与群の 5%、プラセボ投与群の 2%で報告された。

貧血は本剤投与群の 44%、プラセボ投与群の 49%に認められた。CTCAE グレード 3 又は 4 の貧血は本剤投与群の 2%、プラセボ投与群の 4%で報告された。

血小板減少は本剤投与群の 12%、プラセボ投与群の 5%に認められた。CTCAE グレード 3 又は 4 の血小板減少は本剤投与群の 1%で認められたが、プラセボ投与群では認められなかった。

低カルシウム血症は、本剤投与群の 12%、プラセボ投与群の 8%に認められた。CTCAE グレード 3 の低カルシウム血症（6-7mg/dL）が本剤投与群の 1%、プラセボ投与群の 0.2%に認められた。CTCAE グレード 4 の低カルシウム血症（＜6mg/dL）は本剤投与群の 1%、プラセボ投与群の 0.5%に認められた。

低カリウム血症は、本剤投与群の 5.4%、プラセボ投与群の 0.7%に認められたが、ほとんどの症例でグレードが低かった（CTCAE グレード 1）。CTCAE グレード 3 の低カリウム血症は、本剤投与群の 1.1%、プラセボ投与群の 0.2%に認められた。CTCAE グレード 4 の低カリウム血症は認められなかった。

6.3 DTC の臨床試験における副作用

放射性ヨウ素（RAI）治療抵抗性の局所再発又は転移性の進行性分化型甲状腺癌（DTC）患者 416 例［本剤投与群：本剤 400mg を 1 日 2 回投与（N=207）、プラセボ投与群：本剤と識別不能なプラセボを 1 日 2 回投与（N=209）］において、病勢進行又は忍容できない毒性が認められるまで、二重盲検下で本剤の安全性を検討した。*［「臨床試験」（14.3）の項参照］*下記のデータによると、本剤投与期間の中央値は 46 週間（範囲：0.3～135）である。本剤の投与を受けた患者集団の 50%は男性で、年齢の中央値は 63 歳であった。副作用の発現により本剤投与群の 66%が休薬を必要とし、64%が減量した。治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現により投与中止に至った症例は本剤投与群で 14%、プラセボ投与群で 1.4%であった。

表 6 に、DTC の臨床試験の二重盲検期において、プラセボ投与群と比べて本剤投与群で発現率の高い副作用を発現した DTC 患者の割合（%）を示す。CTCAE グレード 3 の有害事象は本剤投与群の 53%、プラセボ投与群の 23%で報告された。CTCAE グレード 4 の有害事象は本剤投与群の 12%、プラセボ投与群の 7%で報告された。

表 6　プラセボ投与群より本剤投与群で発現率の高い副作用の発現率(患者ベース)[2 群間の差が≧5%（全グレード）[1]又は≧2%（グレード 3、4）]

MedDRA プライマリーSOC及び基本語	本剤 N=207		プラセボ N=209	
	全グレード (%)	グレード3及び4 (%)	全グレード (%)	グレード3及び4 (%)
胃腸障害				
下痢	68	6	15	1
悪心	21	0	12	0
腹痛[2]	20	1	7	1
便秘	16	0	8	0.5
口内炎[3]	24	2	3	0
嘔吐	11	0.5	6	0
口腔内痛[4]	14	0	3	0
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	41	5	20	1
無力症	12	0	7	0
発熱	11	1	5	0
臨床検査				
体重減少	49	6	14	1
代謝及び栄養障害				

食欲減退	30	2	5	0
筋骨格系及び結合組織障害				
四肢痛	15	1	7	0
筋痙縮	10	0	3	0
良性、悪性及び詳細不明の新生物				
皮膚有棘細胞癌	3	3	0	0
神経系障害				
頭痛	17	0	6	0
味覚異常	6	0	0	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
発声障害	13	0.5	3	0
鼻出血	7	0	1	0
皮膚及び皮下組織障害				
PPES[5]	69	19	8	0
脱毛症	67	0	8	0
発疹	35	5	7	0
そう痒症	20	0.5	11	0
皮膚乾燥	13	0.5	5	0
紅斑	10	0	0.5	0
過角化	7	0	0	0
血管障害				
高血圧[6]	41	10	12	2

1. 国立がん研究所 CTCAE ver. 3.0
2. 以下の用語を含む：腹痛、腹部不快感、肝臓痛、食道痛、食道不快感、下腹部痛、上腹部痛、腹部圧痛、腹部硬直
3. 以下の用語を含む：口内炎、アフタ性口内炎、口腔内潰瘍形成、粘膜の炎症
4. 以下の用語を含む：口腔内痛、口腔咽頭不快感、舌炎、口腔灼熱感症候群、舌痛
5. 手掌・足底発赤知覚不全症候群（手足皮膚反応）
6. 以下の用語を含む：高血圧、血圧上昇、収縮期血圧上昇

臨床検査値異常

TSH レベル上昇については別の項目で説明している。*［「警告・使用上の注意」（5.12）の項参照］*

HCC 臨床試験及び RCC 臨床試験と同様、DTC 患者においても、プラセボ投与群と比べて本剤投与群で以下の臨床検査値異常の相対的増加がみられた：リパーゼ、アミラーゼ、低カリウム血症、低リン酸血症、好中球減少症、リンパ球減少症、貧血、血小板減少症 *［「副作用」（6.1、6.2）の項参照］*

血清 ALT 及び AST の上昇は、本剤群でそれぞれ 59%及び 54%であり、プラセボ群でそれぞれ 24%及び 15%であった。高グレード（グレード 3 以上）の ALT 及び AST の上昇は本剤群でそれぞれ 4%及び 2%であり、プラセボ群では認められなかった。

低カリウム血症の頻度及び重症度は RCC 又は HCC 患者と比べて DTC 患者（特に副甲状腺機能低下症の既往歴を有する患者）で高かった。低カリウム血症は本剤投与群で 36%（≧10%、グレード 3）、プラセボ投与群で 11%（≧3%、グレード 3）の DTC 患者に認められた。DTC の臨床試験において、血清カルシウム値は月ごとに観察された。

6.4 複数の臨床試験から得られた追加データ

本剤の臨床試験において、以下の治験薬と関連する副作用と臨床検査値異常が追加報告された（very common：10%以上、common：1～10%未満、uncommon：0.1～1%未満、rare：0.1%未満）。

心血管：Common：うっ血性心不全*†、心筋虚血及び/又は心筋梗塞
Uncommon：高血圧クリーゼ* Rare：QT 延長*
皮膚：Very Common：紅斑 Common：剥脱性皮膚炎、ざ瘡、潮紅、毛包炎、過角化 Uncommon：湿疹、多形紅斑
消化器：Very Common：リパーゼ上昇、アミラーゼ上昇 Common：粘膜炎、口内炎（口内乾燥及び舌痛を含む）、消化不良、嚥下障害、胃腸逆流
Uncommon：膵炎、胃炎、消化管穿孔*、胆嚢炎、胆管炎
リパーゼ上昇が非常に多いことに注意すること（41%、下記参照）。臨床検査値異常のみにより膵炎と診断しないこと。
全身障害：Very Common：感染、出血（胃腸出血*、気道出血*、稀に脳出血*を含む）、無力症、疼痛（口内疼痛、骨痛、腫瘍疼痛を含む）、発熱、食欲減退
Common：インフルエンザ様疾患
血液：Very Common：白血球減少、リンパ球減少 Common：貧血、好中球減少、血小板減少 Uncommon：INR 値異常
肝胆道系障害：Rare：薬剤性肝炎（肝不全及び死亡を含む）
過敏症：Uncommon：過敏性反応（皮膚反応及び蕁麻疹を含む）、アナフィラキシー反応
代謝及び栄養：Very Common：低リン酸血症 Common：トランスアミナーゼの一過性の上昇、低カルシウム血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、甲状腺機能低下症 Uncommon：脱水、アルカリホスファターゼの一過性の上昇、ビリルビン上昇（黄疸を含む）、甲状腺機能亢進症
筋骨格：Very Common：関節痛、Common：筋肉痛、筋痙縮
神経系及び精神：Common：うつ、味覚異常 Uncommon：耳鳴、可逆性後白質脳症*
腎および尿生殖器：Common：腎不全、蛋白尿 Rare：ネフローゼ症候群
生殖器：Common：勃起不全 Uncommon：女性化乳房
呼吸器：Common：鼻漏 Uncommon：間質性肺疾患様事象（肺臓炎、放射線性肺臓炎、急性呼吸窮迫、間質性肺炎、肺炎、肺炎症を含む）

さらに、本剤臨床試験期間中に以下の医学的に重要な副作用が稀に認められている：一過性虚血発作、不整脈、血栓塞栓症。これらの事象と本剤との因果関係は確認されていない。

*の事象は致死的又は死亡に至る転帰となることがある。
†本剤を投与した患者（N=2276）の 1.9%で報告されている。

6.5 市販後

本剤の承認後の使用において以下の副作用が確認されている。これらの副作用は自発的に報告され、その数も明確ではないため、発現頻度や本剤との因果関係は正確に推定できないことがある。

皮膚：Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死融解症（TEN）
過敏症：血管浮腫
筋骨格: 横紋筋融解症、顎骨壊死

呼吸器：間質性肺障害（致死的又は死亡に至る転帰となることがある）

7 薬物間相互作用

7.1 強力な CYP3A4 誘導薬の本剤への影響

強力な CYP3A4 誘導薬であるリファンピン（600mg 1 日 1 回 5 日間）と本剤（400mg 単回経口投与）を健康成人に併用投与した際、本剤の平均 AUC が 37%減少した。*［「臨床薬理」(12.3)の項参照］*強力な CYP3A4 誘導薬（カルバマゼピン、デキサメタゾン、フェノバルビタール、フェニトイン、リファンピン、リファブチン、セント・ジョーンズ・ワート等）により本剤の全身曝露量が減少することがあるため、できる限り本剤との併用を避けること。

7.2 強力な CYP3A4 阻害薬の本剤への影響

CYP3A4 及び P-糖蛋白の強力な阻害薬であるケトコナゾール 400mg を 1 日 1 回 7 日間投与した際、本剤 50mg を単回経口投与した健康成人における平均 AUC に変化は認められなかった。

7.3 本剤の他剤への影響

ミダゾラム（CYP3A4 基質）、デキストロメトルファン（CYP2D6 基質）、及びオメプラゾール（CYP2C19 基質）を本剤 400mg 1 日 2 回 28 日間投与時に併用した際、これら薬物の全身曝露量は増加しなかった。*［「臨床薬理」(12.3)の項参照］*

7.4 ネオマイシン

ネオマイシン（1g を 1 日 3 回 5 日間経口投与）と本剤（400mg 単回経口投与）を併用投与した健康成人で、本剤の平均 AUC が 54%減少した。他の抗生物質が本剤の薬物動態に及ぼす影響についての検討は行っていない。*［「臨床薬理」(12.3)の項参照］*

7.5 胃内 pH を上昇させる薬剤

本剤の水溶解度は pH に依存し、pH が高くなるほど溶解度が低くなる。プロトンポンプ阻害薬であるオメプラゾール 40mg を 1 日 1 回 5 日間投与した際、本剤単回投与における曝露量に臨床的に重要な変化は認められなかった。本剤に対する用量調節は必要ない。

8 特定の患者に対する投与

8.1 妊婦

妊娠カテゴリーD（*［「警告・使用上の注意」（5.11）の項参照］*）

作用機序及び動物における所見によると、本剤を妊婦に投与した際に胎児への障害が起こる可能性がある。本剤を臨床推奨投与量 400mg 1 日 2 回よりかなり低い用量で母動物に投与した際、胚・胎児毒性が誘発されることが示された。本剤を投与した妊婦を対象とした適切に管理された試験は行っていない。妊娠の可能性のある患者には、本剤投与による出生異常又は胎児消失の可能性を説

明すること。妊娠の可能性のある女性及び男性患者には本剤投与中及び投与終了2週後まで効果的な避妊法を使用するよう指導すること。女性患者には本剤投与中に妊娠した場合には直ちに医療機関に連絡するよう指導すること。

器官形成期にラット及びウサギに本剤を投与した際、催奇形性を示し、胚・胎児毒性（着床後胚死亡率の増加、胚吸収、骨化遅延、胎児重量の減少など）を誘発した。これらの作用は臨床推奨投与量400mg 1日2回（体表面積換算では約 500mg/m^2/日）よりかなり低い用量で認められた。ラットで≧0.2mg/kg/日（1.2mg/m^2/日）、ウサギで0.3mg/kg/日（3.6mg/m^2/日）（臨床推奨投与量を患者に投与した場合の曝露量（AUC）の約 0.008 倍）で子宮内発育に対する影響が認められた。それ以下の低用量は投与しなかったため、両動物種におけるNOAEL（無毒性量）は決定できなかった。

8.3 授乳婦

本剤がヒトの乳汁中に移行するかについては不明であるが、多くの薬剤がヒト乳汁中に移行し、本剤においても乳児に重篤な副作用が起こる可能性があるため、患者への本剤投与の重要性を考慮した上で、授乳を中止させるか投与を中止するかを判断すること。

放射能標識したソラフェニブを授乳中のWistarラットに投与した際、放射能の約27%が乳汁中に移行した。乳汁中対血漿中AUC比は約5:1であった。

8.4 小児への投与

小児患者における本剤の安全性及び有効性は検討されていない。
成長期の若齢イヌに本剤を反復投与した際、1日投与量≧600mg/m^2（臨床推奨投与量のAUCの約0.3倍）で大腿骨骨端軟骨板の不規則な肥厚、200mg/m^2/日（臨床推奨投与量のAUCの約0.1倍）で骨端軟骨板近傍の骨髄低細胞、600mg/m^2/日で歯の象牙質変性が認められた。成犬に本薬を最長4週間投与した際、同様の作用は見られなかった。

8.5 高齢者への投与

本剤の投与を受けたHCC患者及びRCC患者のそれぞれ59%及び32%が65歳以上、19%及び4%が75歳以上であった。高齢患者と若年患者で安全性又は有効性に差は見られず、他の臨床経験においても高齢患者と若年患者の反応の差は確認されなかったが、一部の高齢患者において感受性が高くなる可能性は否定できない。

8.6 肝機能障害患者

軽度（Child-Pugh A）又は中等度（Child-Pugh B）の肝機能障害を有するHCC患者を対象とした試験において、これらの患者の全身曝露量（AUC）は肝機能の正常な患者におけるAUCの範囲内であった。HCC以外の患者を対象とした別の試験では、軽度（n=15）又は中等度（n=14）の肝機能障害を有する患者と肝機能の正常な患者（n=15）における平均AUCは同様であった。軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者に対する用量調整の必要はない。重度（Child-Pugh C）の肝機能障害を有する患者における本剤の薬物動態は検討されていない。
［「臨床薬理」（12.3）の項参照］

	8.7 腎機能障害患者 腎機能の正常な患者と軽度（CLcr 50～80mL/min）、中等度（CLcr 30～＜50mL/min）又は重度（CLcr ＜30mL/min）の腎機能障害を有する患者（透析患者を除く）に本剤 400mg を単回経口投与した結果、本剤の曝露量と腎機能に関連性は見られなかった。透析患者を除く軽度、中等度、重度の腎機能障害を有する患者に対する用量調節の必要性はない。透析患者における本剤の薬物動態は検討されていない。*［「臨床薬理」（12.3）の項参照］* **10　過量投与** 本剤を過量投与した場合に施すべき特別な処置はない。 臨床的に検討された本剤の最高用量は 800mg 1 日 2 回投与であった。本投与量で認められた主な副作用は下痢と皮膚障害であった。動物で行った経口投与急性毒性試験では本剤の吸収が飽和したため、動物における急性過量投与に関するデータはない。 過量投与が疑われる場合は本剤を休薬し、対症療法を行うこと。

表 1.6.2- 2 EU の Summary of Product Characteristics の概要

国名等	EU
販売名	Nexavar
会社名	Bayer HealthCare 社
承認年月日	2006 年 7 月 19 日
剤形・含量	フィルムコーティング錠：200mg
効能・効果	肝細胞癌 本剤は肝細胞癌への効能・効果を有する。（セクション 5.1 参照） 腎細胞癌 本剤は IFNα 又は IL-2 による治療が無効あるいはこれらの治療法が適さない進行性腎細胞癌への効能・効果を有する。
用法・用量	本剤の投与は抗がん療法の経験を持つ医師の下で行うこと。 用量 本剤の成人における推奨用量は 400mg（2×200mg 錠）1 日 2 回である（1 日総投与量 800mg に相当）。治療による効果が認められる限り、また忍容できない毒性が認められるまで投与を継続する。 用量調節 副作用が疑われる場合は、本剤を休薬するか投与量を減量する。減量が必要な場合は 400mg（2×200mg 錠）1 日 1 回投与に減量する（セクション 4.4 参照）。 *小児等への投与* 本剤の小児及び 18 歳未満の患者に対する安全性及び有効性は確立しておらず、データは得られていない。 *高齢者への投与* 高齢者（65 歳以上の患者）に対する用量調節の必要性はない。 *腎機能障害* 軽度、中等度、又は重度の腎機能障害患者に対する用量調節の必要性はない。透析が必要な患者に対するデータは得られていない（セクション 5.2 参照）。腎機能障害のリスクを有する患者の体液バランス及び電解質を観察すること。 *肝機能障害* Child-Pugh A 又は B（軽度～中等度）の肝機能障害に対する用量調節の必要性はない。Child-Pugh C（重度）の患者に対するデータは得られていない（セクション 4.4、5.2 参照）。 投与方法 経口投与 空腹時、低脂肪又は中脂肪食摂取後に投与することが望ましい。高脂肪食摂取時には少なくとも食事の 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。錠剤は水で服用すること。

使用上の注意	**4.3 禁忌** 有効成分又はセクション 6.1 に記載されたいずれかの添加剤に過敏症を示す患者。 **4.4 特別な警告及び使用上の注意** 皮膚毒性 本剤投与による主な副作用は手足皮膚反応（手掌・足底発赤知覚不全）と発疹である。発疹及び手足皮膚反応は主に CTC グレード 1 又は 2 で、通常、本剤投与開始後 6 週間以内に発現している。皮膚毒性に対しては、症状緩和のための局所療法、本剤の休薬及び／又は用量調節を行い、重症又は持続性の皮膚毒性があらわれた場合は本剤の投与を中止すること（セクション 4.8 参照）。 高血圧 本剤投与群で動脈性高血圧の発現率の上昇が見られた。高血圧は通常軽度～中等度で、投与開始後早期に見られ、標準的な降圧療法で管理可能であった。血圧測定を定期的に行い、必要であれば標準的な治療を行うこと。降圧療法を開始したにもかかわらず重症又は持続性の高血圧、高血圧クリーゼがあらわれた場合は、本剤の投与中止を考慮すること（セクション 4.8 参照）。 出血 本剤投与後に出血のリスクが増加する可能性がある。医学的処置を必要とする出血イベントがあらわれた場合は、本剤の投与中止を考慮すること（セクション 4.8 参照）。 心筋虚血/心筋梗塞 無作為化プラセボ対照二重盲検試験（Study 1　セクション 5.1 参照）では、本剤投与による心筋虚血/心筋梗塞の発現率はプラセボ群（0.4%）より本剤群（4.9%）で高かった。Study 3（セクション 5.1 参照）では、本剤投与による心筋虚血/心筋梗塞の発現率は本剤群で 2.7%、プラセボ群で 1.3%であった。不安定冠動脈疾患を有する患者又は近時に心筋梗塞を発症した患者は本試験から除外した。心筋虚血/心筋梗塞が認められた場合は、本剤の休薬又は投与中止を考慮すること（セクション 4.8 参照）。 QT 間隔の延長 本剤により QT/QTc 間隔が延長し（セクション 5.1 参照）心室性不整脈のリスクが高くなることがある。先天性 QT 延長症候群の患者、アントラサイクリン治療の累積投与量が高い患者、QT 延長の原因となる抗不整脈薬などの薬剤を使用している患者、低カリウム血症、低カルシウム血症、低マグネシウム血症等の電解質異常が見られる患者等、QTc の延長が見られる患者又は QTc 延長の可能性がある患者には慎重に投与すること。これらの患者に本剤を投与する場合は、治療中の心電図及び電解質（マグネシウム、カリウム、カルシウム）の観察を定期的に行うこと。

	消化管穿孔 消化管穿孔は発現頻度が低く、本剤投与患者の 1%未満で報告されている。報告された消化管穿孔の何例かでは、明らかな腹腔内腫瘍との関連性はみられなかった。消化管穿孔が認められた場合には、本剤による治療を中止すること。 肝機能障害 Child-Pugh C（重度）の肝機能障害を有する患者に関するデータはない。本剤は主に肝臓で代謝されるため、重度の肝機能障害を有する患者で曝露量が増加する可能性がある（セクション 4.2、5.2 参照）。 ワルファリンの併用投与 本剤投与中にワルファリンを併用投与した一部の患者に稀に出血イベント又は INR の上昇が報告されている。ワルファリン又はフェンプロクモンを併用投与している患者ではプロトロンビン時間の変動、INR 又は臨床的出血症状の発現状況を定期的に観察すること（セクション 4.5、4.8 参照）。 創傷治癒への影響 本剤の創傷治癒に対する影響を検討する試験は実施されていない。大手術を実施する患者では、予防のため本剤の投与を中断することが望ましい。大手術後に本剤投与を再開するタイミングについては臨床経験が限られているため、大手術の後では、創傷が十分に治癒したと臨床的に判断されるまで本剤投与を再開しないこと。 高齢者 腎不全の発現例が報告されている。腎機能の観察を考慮すること。 腎細胞癌 MSKCC(Memorial Sloan Kettering Cancer Center)予後グループによると、ハイリスク患者は RCC 患者を対象とした第Ⅲ相試験（セクション 5.1 Study 1 参照）には含まれていないため、これらの患者におけるリスク・ベネフィットは評価されていない。 薬物間相互作用 主に UGT1A1 経路で代謝/排泄される化合物（イリノテカンなど）又は UGT1A9 経路で代謝/排泄される化合物と本剤を併用する場合は注意すること（セクション 4.5 参照）。 本剤をドセタキセルと併用する場合は注意すること（セクション 4.5 参照）。 胃腸内のミクロフローラの生体内のバランスを崩す可能性のあるネオマイシン又はその他の抗生物質により本剤のバイオアベイラビリティが減少することがある（セクション 4.5 参照）。抗生物質による治療は本剤の血漿濃度の低下のリスクを考慮した上で開始すること。

白金製剤を用いた化学療法と本剤を併用した肺扁平上皮細胞癌患者で高い死亡率を示すことが報告された。非小細胞肺癌患者を対象とした 2 つの無作為化試験で、扁平上皮細胞癌患者のサブグループにおいて、本剤とパクリタキセル/カルボプラチンを併用投与した群では全生存期間の HR は 1.81（95% CI 1.19～2.74）で、ゲムシタビン／シスプラチンを併用投与した試験では 1.22（95% CI 0.82～1.80）であった。死亡原因は一つに特定できないが、白金製剤を用いた化学療法と本剤を併用した患者に呼吸不全、出血、感染等の有害事象が高頻度で認められた。

4.5　他の薬剤との相互作用及びその他の相互作用

代謝酵素誘導剤

リファンピシンを本剤単回投与前に 5 日間投与した際、本剤の AUC は平均 37%減少した。他の CYP3A4 誘導剤及び/又はグルクロン酸化誘導剤（例：セントジョーンズワートとしても知られているセイヨウオトギリソウ、フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、デキサメタゾン）も本剤の代謝を亢進し本剤の濃度を減少させる可能性がある。

CYP3A4 阻害剤

CYP3A4 の強力な阻害剤であるケトコナゾールを健康成人男性に 1 日 1 回 7 日間投与した際、本剤 50mg 単回投与時の平均 AUC は変わらなかった。これらのデータは本剤と CYP3A4 阻害剤の臨床薬物動態的相互作用が起こる可能性が低いことを示している。

CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 基質

本剤は *in vitro* で同様の効力で CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 を阻害したが、臨床薬物動態試験において本剤 400mg 1 日 2 回を CYP2B6 基質であるシクロホスファミド又は CYP2C8 基質であるパクリタキセルと併用投与した際に、臨床的に重要な阻害は見られなかった。これらのデータは、本剤推奨投与量 400mg1 日 2 回投与した際に *in vitro* で CYP2B6、CYP2C8 が阻害されない可能性を示している。

又、本剤と CYP2C9 基質であるワルファリンの併用投与した際、プラセボ群と比較して平均 PT-INR に変化はみられなかったため、*in vivo* で本剤が臨床的に意義のある CYP2C9 阻害を示すリスクは低いと予測されるが、ワルファリン又はフェンプロクモンを服用している患者については、定期的に INR を検査すること。（セクション 4.4 参照）

CYP3A4、CYP2D6 、CYP2C19 基質

本剤と CYP3A4、CYP2D6、CYP2C19 の基質であるミダゾラム、デキストロメトルファン又はオメプラゾールを併用投与した際、これらの薬剤の曝露量は変化しなかった。これは本剤がチトクローム P450 アイソザイムの阻害剤、誘導剤のいずれでもないことを示している。従って、本剤とこれらの酵素基質の薬物動態的相互作用が起こる可能性は低いと考えられる。

	UGT1A1、UGT1A9 基質： 本剤は *in vitro* で UGT1A1 と UGT1A9 を介してグルクロン酸化を阻害した。本結果の臨床的意義については不明である（下記及びセクション 4.4 参照）。 CYP 酵素誘導 *in vitro* 試験： ヒト培養肝細胞に本剤を投与した際、CYP1A2 及び CYP3A4 活性は変化しなかった。これは本剤が CYP1A2 及び CYP3A4 の誘導剤となる可能性が低いことを示している。 P-gp-基質 *in vitro* で本剤が輸送タンパクの P-糖タンパク（P-gp）を阻害することが示されている。本剤と併用した際にジゴキシン等の P-gp 基質の血漿中濃度が上昇する可能性は否定できない。 他の抗癌剤との併用 臨床試験で本剤は、ゲムシタビン、シスプラチン、オキサリプラチン、パクリタキセル、カルボプラチン、カペシタビン、ドキソルビシン、イリノテカン、ドセタキセル、シクロホスファミド等の種々の抗癌剤の一般的投与レジメンと併用されてきた。本剤はゲムシタビン、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、シクロホスファミドの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。 パクリタキセル／カルボプラチン 本剤（≦400mg 1 日 2 回、パクリタキセル／カルボプラチンの投与 2 日前と投与日の 3 日間休薬）をパクリタキセル（225mg/m^2）及びカルボプラチン（AUC=6）と併用投与した際、パクリタキセルの薬物動態に重要な影響はみられなかった。 本剤（400mg 1 日 2 回、休薬なし）をパクリタキセル（225mg/m^2、3 週間ごとに 1 回）と及びカルボプラチン（AUC=6）と併用投与した際、本剤、パクリタキセル、6-OH パクリタキセルの曝露量はそれぞれ 47%、29%、50%増加した。カルボプラチンの薬物動態には影響しなかった。 これらのデータは、本剤（パクリタキセル／カルボプラチンの投与 2 日前と投与日の 3 日間休薬）をパクリタキセルとカルボプラチンと併用投与した際に用量調節が必要ないことを示している。本剤を休薬なしに併用投与した際の本剤及びパクリタキセルの曝露量増加の臨床的意義については不明である。 カペシタビン 本剤（200mg 又は 400mg を 1 日 2 回、休薬なしの連続投与）をカペシタビン（750-1050mg/m^2 を 1 日 2 回、1 サイクル 21 日のうち Day1 から Day14 まで）と併用投与した際、本剤の曝露量に重要な変化はみられなかったが、カペシタビンの曝露量は 15～50%、5-FU の曝露量は 0～52%増加した。本剤と併用投与した際のカペシタビン及び 5-FU の曝露量のわずかな増加の臨床的意義について

は不明である。

ドキソルビシン／イリノテカン

本剤との併用投与によりドキソルビシンの AUC が 21%増加した。イリノテカン（その活性代謝物 SN-38 は UGT1A1 伝達経路により、さらに代謝される）と併用した際、SN-38 及びイリノテカンの AUC はそれぞれ 67～120%、26～42%増加した。これらの所見の臨床的意義については不明である（セクション 4.4 参照）。

ドセタキセル

本剤（200 mg 1 日 2 回又は 400mg 1 日 2 回を 1 サイクル 21 日のうち Day2 から 19 まで投与、ドセタキセル投与前後の計 3 日間休薬）をドセタキセル（75mg/m^2 又は 100mg/m^2 を 21 日ごとに 1 回投与）と併用投与した際、ドセタキセルの AUC は 36～80%増加し、ドセタキセルの Cmax は 16～32%増加した。本剤とドセタキセルを併用する場合は注意すること（セクション 4.4 参照）。

他剤との併用

ネオマイシン

胃腸内のフローラを根絶するために使用する非全身性抗菌薬ネオマイシンの併用により、本剤の腸肝再循環が妨げられ（セクション 5,2　代謝及び排泄　参照）、本剤の曝露量が減少した。5 日間ネオマイシンの投与を受けた健康な被験者で本剤の平均曝露量が 54%減少した。その他の抗生物質による影響については検討されていないが、グルクロニダーゼ活性を伴う微生物を妨げる能力に依存すると考えられる。

4.6 妊娠、授乳

妊娠

妊婦での本剤の使用に関するデータはない。動物実験では先天性異常を含む生殖毒性が確認されている（セクション 5.3 参照）。ラットにおいて、本剤及びその代謝物が胎盤移行し、本剤が胎児に有害な影響を与えることが予測される。妊娠中は、母体への本剤投与の必要性と胎児へのリスクを慎重に考慮した上で、明らかな必要性がある場合を除いては、本剤を使用しないこと。

妊娠の可能性のある女性は、本剤投与中には有効な避妊法を使用すること。

授乳

本剤がヒトの乳汁中に移行するか否かについては不明であるが、動物では本剤及び／又はその代謝物は乳汁中に移行する。本剤により幼児の成長や発達が阻害される可能性があるため（セクション 5.3 参照）、本剤の投与を受けている女性は授乳をしないこと。

妊孕性

動物実験の結果から、本剤は男性及び女性患者の妊孕性を障害する可能性があ

	ることが示された（セクション 5.3 参照）。 **4.7 運転及び機械操作能力への影響** 運転及び機械操作能力への影響に関する試験は実施されていない。本剤が運転及び機械操作能力に影響を及ぼすという根拠はない。 **4.8 望ましくない副作用** 最も重要な重篤な副作用は、心筋梗塞／心筋虚血、消化管穿孔、薬剤性肝炎、出血、高血圧／高血圧クリーゼであった。 主な副作用は、下痢、発疹、脱毛、手足症候群（MedDRA では「手掌・足底発赤知覚不全症候群」）であった。 複数の臨床試験又は市販後に報告された副作用を器官別大分類（MedDRA）、発生頻度別に表 1 に示す。頻度は以下のように定義される。Very common（≥1/10）、Common（≥1/100～<1/10）、Uncommon（≥1/1,000～<1/100）、Rare（≥1/10,000～<1/1,000）、Not known（有効なデータから評価不可） それぞれの頻度群の中では、副作用の重症度が高い順に表示する。

表１：複数の臨床試験又は市販後に報告された全副作用

器官別大分類	Very common	Common	Uncommon	Rare
感染症及び寄生虫症			毛包炎 感染	
血液及びリンパ系障害	リンパ球減少	白血球減少 好中球減少 貧血 血小板減少		
免疫系障害			過敏症反応(皮膚反応及び蕁麻疹を含む)	血管浮腫 アナフィラキシー反応
内分泌障害			甲状腺機能低下症 甲状腺機能亢進症	
代謝及び栄養障害	低リン酸血症	食欲不振 低カルシウム血症 低カリウム血症	低ナトリウム血症 脱水	
精神障害		うつ病		
神経系障害		末梢性感覚ニューロパチー	可逆性後白質脳症*	
耳及び迷路障害		耳鳴		
心臓障害		うっ血性心不全* 心筋虚血／心筋梗塞*		QT 延長
血管障害	出血（胃腸出血*、気道出血*、脳出血を含む) 高血圧		高血圧クリーゼ*	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		嗄声	鼻漏 間質性肺炎様事象*（肺臓炎、放射線性肺臓炎、急性呼吸窮迫など)	
胃腸障害	下痢 悪心 嘔吐	便秘 口内炎（口内乾燥､舌痛を含む） 消化不良 嚥下障害	胃食道逆流性疾患 膵炎 胃炎 消化管穿孔*	
肝胆道系障害			ビリルビン上昇及び黄疸 胆嚢炎 胆管炎	薬剤性肝炎*
皮膚及び皮下組織障害	発疹 脱毛 手足症候群** 紅斑 そう痒症	皮膚乾燥 剥脱性皮膚炎 ざ瘡 皮膚落屑	湿疹 多形紅斑 ケラトアカントーマ/皮膚扁平上皮癌	放射線照射リコール皮膚炎、スティーブンス・ジョンソン症候群 白血球破砕性血管炎

				中毒性表皮壊死融解症*
筋骨格系組織及び骨障害		関節痛 筋肉痛		横紋筋融解症
腎及び尿障害		腎不全 蛋白尿		ネフローゼ症候群
生殖系及び乳房障害		勃起不全	女性化乳房	
全身障害及び投与局所様態	疲労 疼痛（口内疼痛、腹痛、骨痛、腫瘍疼痛、頭痛を含む）	無力症 発熱 インフルエンザ様疾患		
臨床検査	アミラーゼ上昇 リパーゼ上昇	体重減少 一過性トランスアミナーゼ増加	血中アルカリホスファターゼの一過性の上昇 INR 異常 プロトロンビン値異常	

* これらの副作用は、致死的又は致命的な転帰となる可能性があるが、発現頻度は uncommon 又は uncommon より低い。

** 手足症候群は、MedDRA では手掌・足底発赤知覚不全症候群

特定の副作用に関する詳細情報

うっ血性心不全：Bayer HealthCare 社が実施した臨床試験において、本剤を投与した 1.9%（N=2276）の患者でうっ血性心不全が有害事象として報告された。試験 11213（RCC）において、本剤を投与した 1.7%、プラセボを投与した 0.7%の患者でうっ血性心不全が有害事象として報告された。試験 100554（HCC）において、本剤を投与した 0.99%、プラセボを投与した 1.1%の患者でうっ血性心不全が報告された。

臨床検査値異常

リパーゼ及びアミラーゼの増加は極めて頻繁に報告されている。Study 1（RCC）及び Study 3（HCC）では、CTCAE グレード 3 又は 4 のリパーゼ上昇が本剤投与例の 11%及び 9%、プラセボ投与例の 7%及び 9%でそれぞれ認められた。CTCAE グレード 3 又は 4 のアミラーゼ上昇は、Study 1 及び Study 3 で本剤投与例のそれぞれ 1%及び 2%であったのに対し、プラセボ投与例ではいずれも 3%に認められた。臨床的膵炎は Study 1 において、本剤投与群 451 例中 2 例（CTCAE グレード 4）、プラセボ投与群 451 例中 1 例（CTCAE グレード 2）で、Study 3 では本剤投与群 297 例中 1 例（CTCAE グレード 2）で報告された。

低リン酸血症はよく見られる検査所見で、Study 1 及び Study 3 で本剤投与群の 45%及び 35%とプラセボ投与群の 12%及び 11%にそれぞれ認められた。Study 1 で、CTCAE グレード 3 の低リン酸血症（1-2mg/dL）が本剤投与群の 13%、プラセボ投与群の 3%に、Study 3 では本剤投与群の 11%、プラセボ投与群の 2%に認められた。Study 1 では本剤及びプラセボ投与群のいずれにお

	いても CTCAE グレード 4 の低リン酸血症（＜1mg/dL）は見られなかったが、Study 3 ではプラセボ投与群の 1 例に認められた。低リン酸血症と本剤との因果関係は不明である。 本剤投与患者の 5%以上で認められた CTCAE グレード 3 又は 4 の臨床検査値異常は、リンパ球減少及び好中球減少などであった。 低カルシウム血症は Study 1 及び Study 3 で本剤投与群の 12%及び 26.5%とプラセボ投与群の 7.5%及び 14.8%にそれぞれ認められたが、ほとんどの症例でグレードは低かった（CTCAE グレード 1～2）。Study 1 及び Study 3 で CTCAE グレード 3 の低カルシウム血症（6.0～7.0mg/dL）が本剤投与群の 1.1%及び 1.8%とプラセボ投与群の 0.2%及び 1.1%、CTCAE グレード 4 の低カルシウム血症（＜6.0mg/dL）が本剤投与群の 1.1%及び 0.4%とプラセボ投与群の 0.5%及び 0%にそれぞれ認められた。低カリウム血症と本剤との因果関係は不明である。 Study 1 及び Study 3 でカリウム減少が本剤投与群の 5.4%及び 9.5%とプラセボ投与群の 0.7%及び 5.9%にそれぞれ認められたが、ほとんどの症例でグレードは低かった（CTCAE グレード 1）。これらの試験において、CTCAE グレード 3 の低カリウム血症が本剤投与群の 1.1%及び 0.4%とプラセボ投与群の 0.2%及び 0.7%にそれぞれ認められた。CTCAE グレード 4 の低カリウム血症は報告されていない。 **4.9 過量投与** 本剤を過量投与した場合に施すべき特別な処置はない。臨床的に検討された最高量は 800mg 1 日 2 回投与であった。この投与量で認められた有害事象は主に下痢と皮膚症状であった。過量投与が疑われる場合は、本剤の投与を中止し、必要に応じて対症療法を行うこと。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use NEXAVAR safely and effectively.

See full prescribing information for NEXAVAR.

NEXAVAR (sorafenib) tablets, oral

Initial U.S. Approval: 2005

---------- RECENT MAJOR CHANGES ----------

Indications and Usage

- Differentiated Thyroid Carcinoma (DTC) (1.3) 11/2013

Dosage and Administration

- Patients with DTC (2) 11/2013

Warnings and Precautions

- Impairment of Thyroid Stimulating Hormone (TSH) Suppression in DTC (5.12) 11/2013

---------- INDICATIONS AND USAGE ----------

NEXAVAR is a kinase inhibitor indicated for the treatment of

- Unresectable hepatocellular carcinoma (1.1)
- Advanced renal cell carcinoma (1.2)
- Locally recurrent or metastatic, progressive, differentiated thyroid carcinoma refractory to radioactive iodine treatment (1.3)

---------- DOSAGE AND ADMINISTRATION ----------

- 400 mg (2 tablets) orally twice daily without food. (2.1)
- Treatment interruption and/or dose reduction may be needed to manage suspected adverse drug reactions. (2.2)

---------- DOSAGE FORMS AND STRENGTHS ----------

200 mg Tablets (3)

---------- CONTRAINDICATIONS ----------

- NEXAVAR is contraindicated in patients with known severe hypersensitivity to sorafenib or any other component of NEXAVAR. (4)
- NEXAVAR in combination with carboplatin and paclitaxel is contraindicated in patients with squamous cell lung cancer. (4)

---------- WARNINGS AND PRECAUTIONS ----------

- Cardiac Ischemia and/or Infarction: Consider temporary or permanent discontinuation of NEXAVAR. (5.1)
- Bleeding: Discontinue NEXAVAR if needed. (5.2)
- Hypertension: Monitor blood pressure weekly during the first 6 weeks and periodically thereafter. (5.3)
- Dermatologic Toxicities: Interrupt and/or decrease dose. Discontinue for severe or persistent reactions, or if Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis is suspected. (5.4)
- Gastrointestinal Perforation: Discontinue NEXAVAR. (5.5)
- QT Prolongation: Monitor electrocardiograms and electrolytes in patients at increased risk for ventricular arrhythmias. (5.9, 12.2)
- Drug-Induced Hepatitis: Monitor liver function tests regularly; discontinue for unexplained transaminase elevations. (5.10)
- Embryofetal Toxicity: Advise women of potential risk to fetus and to avoid becoming pregnant. (5.11, 8.1)
- Impairment of TSH suppression in DTC: Monitor TSH monthly and adjust thyroid replacement therapy in patients with thyroid cancer. (5.12)

---------- ADVERSE REACTIONS ----------

The most common adverse reactions (≥20%) for NEXAVAR are diarrhea, fatigue, infection, alopecia, hand-foot skin reaction, rash, weight loss, decreased appetite, nausea, gastrointestinal and abdominal pains, hypertension, and hemorrhage. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. at 1-888-842-2937 or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch.*

---------- DRUG INTERACTIONS ----------

- Avoid strong CYP3A4 inducers. (7.1)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-Approved Patient Labeling.

Revised: 11/2013

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
- 1.1 Hepatocellular Carcinoma
- 1.2 Renal Cell Carcinoma
- 1.3 Differentiated Thyroid Carcinoma

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Recommended Dose for Hepatocellular Carcinoma, Renal Cell Carcinoma, and Differentiated Thyroid Carcinoma
- 2.2 Dose Modifications for Suspected Adverse Drug Reactions

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- 5.1 Risk of Cardiac Ischemia and/or Infarction
- 5.2 Risk of Hemorrhage
- 5.3 Risk of Hypertension
- 5.4 Risk of Dermatologic Toxicities
- 5.5 Risk of Gastrointestinal Perforation
- 5.6 Warfarin
- 5.7 Wound Healing Complications
- 5.8 Increased Mortality Observed with NEXAVAR Administered in Combination with Carboplatin/Paclitaxel and Gemcitabine/Cisplatin in Squamous Cell Lung Cancer
- 5.9 Risk of QT Interval Prolongation
- 5.10 Drug-Induced Hepatitis
- 5.11 Embryofetal Risk
- 5.12 Impairment of Thyroid Stimulating Hormone Suppression in Differentiated Thyroid Carcinoma

6 ADVERSE REACTIONS
- 6.1 Adverse Reactions in HCC Study
- 6.2 Adverse Reactions in RCC Study 1
- 6.3 Adverse Reactions in DTC Study
- 6.4 Additional Data from Multiple Clinical Trials
- 6.5 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS
- 7.1 Effect of Strong CYP3A4 Inducers on Sorafenib
- 7.2 Effect of Strong CYP3A4 Inhibitors on Sorafenib
- 7.3 Effect of Sorafenib on Other Drugs
- 7.4 Neomycin
- 7.5 Drugs that Increase Gastric pH

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Patients with Hepatic Impairment
- 8.7 Patients with Renal Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES
- 14.1 Hepatocellular Carcinoma
- 14.2 Renal Cell Carcinoma
- 14.3 Differentiated Thyroid Carcinoma

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Hepatocellular Carcinoma

NEXAVAR® is indicated for the treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC).

1.2 Renal Cell Carcinoma

NEXAVAR is indicated for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (RCC).

1.3 Differentiated Thyroid Carcinoma

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.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dose for Hepatocellular Carcinoma, Renal Cell Carcinoma, and Differentiated Thyroid Carcinoma

The recommended daily dose of NEXAVAR is 400 mg (2 x 200 mg tablets) taken twice daily without food (at least 1 hour before or 2 hours after a meal). Treatment should continue until the patient is no longer clinically benefiting from therapy or until unacceptable toxicity occurs.

2.2 Dose Modifications for Suspected Adverse Drug Reactions

Temporary interruption of NEXAVAR is recommended in patients undergoing major surgical procedures *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

Temporary interruption or permanent discontinuation of NEXAVAR may be required for the following:

- Cardiac ischemia or infarction *[see Warnings and Precautions (5.1)]*:
- Hemorrhage requiring medical intervention *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Severe or persistent hypertension despite adequate anti-hypertensive therapy *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Gastrointestinal perforation *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- QTc prolongation *[see Warnings and Precautions (5.9)]*
- Severe drug-induced liver injury *[see Warnings and Precautions (5.10)]*

Dose modifications for Hepatocellular Carcinoma and Renal Cell Carcinoma

When dose reduction is necessary, the NEXAVAR dose may be reduced to 400 mg once daily. If additional dose reduction is required, NEXAVAR may be reduced to a single 400 mg dose every other day *[see Warnings and Precautions (5)]*.

Suggested dose modifications for dermatologic toxicities are outlined in Table 1.

Table 1: Suggested Dose Modifications for Dermatologic Toxicities in Patients with Hepatocellular or Renal Cell Carcinoma

Dermatologic Toxicity Grade	Occurrence	Suggested Dose Modification
Grade 1: Numbness, dysesthesia, paresthesia, tingling, painless swelling, erythema or discomfort of the hands or feet which does not disrupt the patient's normal activities	Any occurrence	Continue treatment with NEXAVAR and consider topical therapy for symptomatic relief
Grade 2: Painful erythema and swelling of the hands or feet and/or discomfort affecting the patient's normal activities	1st occurrence	Continue treatment with NEXAVAR and consider topical therapy for symptomatic relief If no improvement within 7 days, see below
	No improvement within 7 days or 2nd or 3rd occurrence	Interrupt NEXAVAR treatment until toxicity resolves to Grade 0–1 When resuming treatment, decrease NEXAVAR dose by one dose level (400 mg daily or 400 mg every other day)
	4th occurrence	Discontinue NEXAVAR treatment
Grade 3: Moist desquamation, ulceration, blistering or severe pain of the hands or feet, or severe discomfort that causes the patient to be unable to work or perform activities of daily living	1st or 2nd occurrence	Interrupt NEXAVAR treatment until toxicity resolves to Grade 0–1 When resuming treatment, decrease NEXAVAR dose by one dose level (400 mg daily or 400 mg every other day)
	3rd occurrence	Discontinue NEXAVAR treatment

Dose modifications for Differentiated Thyroid Carcinoma

Table 2: Recommended Doses for Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma Requiring Dose Reduction

Dose Reduction	NEXAVAR Dose	
First Dose Reduction	600 mg daily dose	400 mg and 200 mg 12 hours apart (2 tablets and 1 tablet 12 hours apart – either dose can come first)
Second Dose Reduction	400 mg daily dose	200 mg twice daily (1 tablet twice daily)
Third Dose Reduction	200 mg daily dose	200 mg once daily (1 tablet once daily)

When dose reduction is necessary for dermatologic toxicities, reduce the NEXAVAR dose as indicated in Table 3 below.

Table 3: Recommended Dose Modifications for Dermatologic Toxicities for Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma

Dermatologic Toxicity Grade	Occurrence	NEXAVAR Dose Modification
Grade 1: Numbness, dysesthesia, paresthesia, tingling, painless swelling, erythema or discomfort of the hands or feet which does not disrupt the patient's normal activities	Any occurrence	Continue treatment with NEXAVAR
Grade 2: Painful erythema and swelling of the hands or feet and/or discomfort affecting the patient's normal activities	1st occurrence	Decrease NEXAVAR dose to 600 mg daily If no improvement within 7 days, see below
	No improvement within 7 days at reduced dose *or* 2nd occurrence	Interrupt NEXAVAR until resolved or improved to grade 1 If NEXAVAR is resumed, decrease dose (see Table 2)
	3rd occurrence	Interrupt NEXAVAR until resolved or improved to grade 1 If NEXAVAR is resumed, decrease dose (see Table 2)
	4th occurrence	Discontinue NEXAVAR permanently
Grade 3: Moist desquamation, ulceration, blistering, or severe pain of the hands or feet, resulting in inability to work or perform activities of daily living	1st occurrence	Interrupt NEXAVAR until resolved or improved to grade 1 If NEXAVAR is resumed, decrease dose by one dose level (see Table 2)
	2nd occurrence	Interrupt NEXAVAR until resolved or improved to grade 1 When NEXAVAR is resumed, decrease dose by 2 dose levels (see Table 2)
	3rd occurrence	Discontinue NEXAVAR permanently

Following improvement of Grade 2 or 3 dermatologic toxicity to Grade 0–1 after at least 28 days of treatment on a reduced dose of NEXAVAR, the dose of NEXAVAR may be increased one dose level from the reduced dose. Approximately 50% of patients requiring a dose reduction for dermatologic toxicity are expected to meet these criteria for resumption of the higher dose and roughly 50% of patients resuming the previous dose are expected to tolerate the higher dose (that is, maintain the higher dose level without recurrent Grade 2 or higher dermatologic toxicity).

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets containing sorafenib tosylate (274 mg) equivalent to 200 mg of sorafenib.

NEXAVAR tablets are round, biconvex, red film-coated tablets, debossed with the "Bayer cross" on one side and "200" on the other side.

4 CONTRAINDICATIONS

- NEXAVAR is contraindicated in patients with known severe hypersensitivity to sorafenib or any other component of NEXAVAR.

- NEXAVAR in combination with carboplatin and paclitaxel is contraindicated in patients with squamous cell lung cancer *[see Warnings and Precautions (5.8)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Risk of Cardiac Ischemia and/or Infarction

In the HCC study, the incidence of cardiac ischemia/infarction was 2.7% in NEXAVAR-treated patients compared with 1.3% in the placebo-treated group, in RCC Study 1, the incidence of cardiac ischemia/infarction was higher in the NEXAVAR-treated group (2.9%) compared with the placebo-treated group (0.4%), and in the DTC study, the incidence of cardiac ischemia/infarction was 1.9% in the NEXAVAR-treated group compared with 0% in the placebo-treated group. Patients with unstable coronary artery disease or recent myocardial infarction were excluded from this study. Temporary or permanent discontinuation of NEXAVAR should be considered in patients who develop cardiac ischemia and/or infarction.

5.2 Risk of Hemorrhage

An increased risk of bleeding may occur following NEXAVAR administration. In the HCC study, an excess of bleeding regardless of causality was not apparent and the rate of bleeding from esophageal varices was 2.4% in NEXAVAR-treated patients and 4% in placebo-treated patients. Bleeding with a fatal outcome from any site was reported in 2.4% of NEXAVAR-treated patients and 4% in placebo-treated patients. In RCC Study 1, bleeding regardless of causality was reported in 15.3% of patients in the NEXAVAR-treated group and 8.2% of patients in the placebo-treated group. The incidence of CTCAE Grade 3 and 4 bleeding was 2% and 0%, respectively, in NEXAVAR-treated patients, and 1.3% and 0.2%, respectively, in placebo-treated patients. There was one fatal hemorrhage in each treatment group in RCC Study 1. In the DTC study, bleeding was reported in 17.4% of NEXAVAR-treated patients and 9.6% of placebo-treated patients; however the incidence of CTCAE Grade 3 bleeding was 1% in NEXAVAR-treated patients and 1.4% in placebo-treated patients. There was no Grade 4 bleeding reported and there was one fatal hemorrhage in a placebo-treated patient. If any bleeding necessitates medical intervention, permanent discontinuation of NEXAVAR should be considered. Due to the potential risk of bleeding, tracheal, bronchial, and esophageal infiltration should be treated with local therapy prior to administering NEXAVAR in patients with DTC.

5.3 Risk of Hypertension

Monitor blood pressure weekly during the first 6 weeks of NEXAVAR. Thereafter, monitor blood pressure and treat hypertension, if required, in accordance with standard medical practice. In the HCC study, hypertension was reported in approximately 9.4% of NEXAVAR-treated patients and 4.3% of patients in the placebo-treated group. In RCC Study 1, hypertension was reported in approximately 16.9% of NEXAVAR-treated patients and 1.8% of patients in the placebo-treated group. In the DTC study, hypertension was reported in 40.6% of NEXAVAR-treated patients and 12.4% of placebo-treated patients. Hypertension was usually mild to moderate, occurred early in the course of treatment, and was managed with standard antihypertensive therapy. In cases of severe or persistent hypertension despite institution of antihypertensive therapy, consider temporary or permanent discontinuation of NEXAVAR. Permanent discontinuation due to hypertension occurred in 1 of 297 NEXAVAR-treated patients in the HCC study, 1 of 451 NEXAVAR-treated patients in RCC Study 1, and 1 of 207 NEXAVAR-treated patients in the DTC study.

5.4 Risk of Dermatologic Toxicities

Hand-foot skin reaction and rash represent the most common adverse reactions attributed to NEXAVAR. Rash and hand-foot skin reaction are usually CTCAE Grade 1 and 2 and generally appear during the first six weeks of treatment with NEXAVAR. Management of dermatologic toxicities may include topical therapies for symptomatic relief, temporary treatment interruption and/or dose modification of NEXAVAR, or in severe or persistent cases, permanent discontinuation of NEXAVAR *[see Dosage and Administration (2.2)]*. Permanent discontinuation of therapy due to hand-foot skin reaction occurred in 4 (1.3%) of 297 NEXAVAR-treated patients with HCC, 3 (0.7%) of 451 NEXAVAR-treated patients with RCC, and 11 (5.3%) of 207 NEXAVAR-treated patients with DTC.

There have been reports of severe dermatologic toxicities, including Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN). These cases may be life-threatening. Discontinue NEXAVAR if SJS or TEN are suspected.

5.5 Risk of Gastrointestinal Perforation

Gastrointestinal perforation is an uncommon adverse reaction and has been reported in less than 1% of patients taking NEXAVAR. In some cases this was not associated with apparent intra-abdominal tumor. In the event of a gastrointestinal perforation, discontinue NEXAVAR.

5.6 Warfarin

Infrequent bleeding or elevations in the International Normalized Ratio (INR) have been reported in some patients taking warfarin while on NEXAVAR. Monitor patients taking concomitant warfarin regularly for changes in prothrombin time (PT), INR or clinical bleeding episodes.

5.7 Wound Healing Complications

No formal studies of the effect of NEXAVAR on wound healing have been conducted. Temporary interruption of NEXAVAR is recommended in patients undergoing major surgical procedures. There is limited clinical experience regarding the timing of reinitiation of NEXAVAR following major surgical intervention. Therefore, the decision to resume NEXAVAR following a major surgical intervention should be based on clinical judgment of adequate wound healing.

5.8 Increased Mortality Observed with NEXAVAR Administered in Combination with Carboplatin/Paclitaxel and Gemcitabine/Cisplatin in Squamous Cell Lung Cancer

In a subset analysis of two randomized controlled trials in chemo-naive patients with Stage IIIB-IV non-small cell lung cancer, patients with squamous cell carcinoma experienced higher mortality with the addition of NEXAVAR compared to those treated with carboplatin/paclitaxel alone (HR 1.81, 95% CI 1.19–2.74) and gemcitabine/cisplatin alone (HR 1.22, 95% CI 0.82-1.80). The use of NEXAVAR in combination with carboplatin/paclitaxel is contraindicated in patients with squamous cell lung cancer. NEXAVAR in combination with gemcitabine/cisplatin is not recommended in patients with squamous cell lung cancer. The safety and effectiveness of NEXAVAR has not been established in patients with non-small cell lung cancer.

5.9 Risk of QT Interval Prolongation

NEXAVAR can prolong the QT/QTc interval. QT/QTc interval prolongation increases the risk for ventricular arrhythmias. Avoid NEXAVAR in patients with congenital long QT syndrome. Monitor electrolytes and electrocardiograms in patients with congestive heart failure, bradyarrhythmias, drugs known to prolong the QT interval, including Class Ia and III antiarrhythmics. Correct electrolyte abnormalities (magnesium, potassium, calcium). Interrupt NEXAVAR if QTc interval is greater than 500 milliseconds or for an increase from baseline of 60 milliseconds or greater *[see Clinical Pharmacology (12.2)]*.

5.10 Drug-Induced Hepatitis

Sorafenib-induced hepatitis is characterized by a hepatocellular pattern of liver damage with significant increases of transaminases which may result in hepatic failure and death. Increases in bilirubin and INR may also occur. The incidence of severe drug-induced liver injury, defined as elevated transaminase levels above 20 times the upper limit of normal or transaminase elevations with significant clinical sequelae (for example, elevated INR, ascites, fatal, or transplantation), was two of 3,357 patients (0.06%) in a global monotherapy database. Monitor liver function tests regularly. In case of significantly increased transaminases without alternative explanation, such as viral hepatitis or progressing underlying malignancy, discontinue NEXAVAR.

5.11 Embryofetal Risk

Based on its mechanism of action and findings in animals, NEXAVAR may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Sorafenib caused embryo-fetal toxicities in animals at maternal exposures that were significantly lower than the human exposures at the recommended dose of 400 mg twice daily. Advise women of childbearing potential to avoid becoming pregnant while on NEXAVAR because of the potential hazard to the fetus *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

5.12 Impairment of Thyroid Stimulating Hormone Suppression in Differentiated Thyroid Carcinoma

NEXAVAR impairs exogenous thyroid suppression. In the DTC study, 99% of patients had a baseline thyroid stimulating hormone (TSH) level less than 0.5 mU/L. Elevation of TSH level above 0.5 mU/L was observed in 41% of NEXAVAR-treated patients as compared with 16% of placebo-treated patients. For patients with impaired

TSH suppression while receiving NEXAVAR, the median maximal TSH was 1.6 mU/L and 25% had TSH levels greater than 4.4 mU/L.

Monitor TSH levels monthly and adjust thyroid replacement medication as needed in patients with DTC.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are discussed elsewhere in the labeling:

- Cardiac ischemia, infarction *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Hemorrhage *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Hypertension *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Hand-foot skin reaction, rash, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Gastrointestinal perforation *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- QT Interval Prolongation *[see Warnings and Precautions (5.9) and Clinical Pharmacology (12.2)]*
- Drug-Induced Hepatitis *[see Warnings and Precautions (5.10)]*
- Impairment of TSH suppression in DTC *[see Warnings and Precautions (5.12)]*

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The data described in sections 6.1, 6.2 and 6.3 reflect exposure to NEXAVAR in 955 patients who participated in placebo controlled studies in hepatocellular carcinoma (N=297), advanced renal cell carcinoma (N=451), or differentiated thyroid carcinoma (N = 207).

The most common adverse reactions (≥20%), which were considered to be related to NEXAVAR, in patients with HCC, RCC or DTC are diarrhea, fatigue, infection, alopecia, hand-foot skin reaction, rash, weight loss, decreased appetite, nausea, gastrointestinal and abdominal pains, hypertension, and hemorrhage.

6.1 Adverse Reactions in HCC Study

Table 4 shows the percentage of patients with HCC experiencing adverse reactions that were reported in at least 10% of patients and at a higher rate in the NEXAVAR arm than the placebo arm. CTCAE Grade 3 adverse reactions were reported in 39% of patients receiving NEXAVAR compared to 24% of patients receiving placebo. CTCAE Grade 4 adverse reactions were reported in 6% of patients receiving NEXAVAR compared to 8% of patients receiving placebo.

Table 4: Adverse Reactions Reported in at Least 10% of Patients and at a Higher Rate in NEXAVAR Arm than the Placebo Arm – HCC Study

	NEXAVAR N=297			Placebo N=302		
Adverse Reaction NCI- CTCAE v3 Category/Term	All Grades %	Grade 3 %	Grade 4 %	All Grades %	Grade 3 %	Grade 4 %
Any Adverse Reaction	98	39	6	96	24	8
Constitutional symptoms						
Fatigue	46	9	1	45	12	2
Weight loss	30	2	0	10	1	0
Dermatology/skin						
Rash/desquamation	19	1	0	14	0	0
Pruritus	14	<1	0	11	<1	0
Hand-foot skin reaction	21	8	0	3	<1	0
Dry skin	10	0	0	6	0	0
Alopecia	14	0	0	2	0	0
Gastrointestinal						
Diarrhea	55	10	<1	25	2	0
Anorexia	29	3	0	18	3	<1
Nausea	24	1	0	20	3	0
Vomiting	15	2	0	11	2	0
Constipation	14	0	0	10	0	0
Hepatobiliary/pancreas						
Liver dysfunction	11	2	1	8	2	1
Pain						
Pain, abdomen	31	9	0	26	5	1

Hypertension was reported in 9% of patients treated with NEXAVAR and 4% of those treated with placebo. CTCAE Grade 3 hypertension was reported in 4% of NEXAVAR-treated patients and 1% of placebo-treated patients. No patients were reported with CTCAE Grade 4 reactions in either treatment group.

Hemorrhage/bleeding was reported in 18% of those receiving NEXAVAR and 20% of placebo-treated patients. The rates of CTCAE Grade 3 and 4 bleeding were also higher in the placebo-treated group (CTCAE Grade 3 – 3% NEXAVAR and 5% placebo and CTCAE Grade 4 – 2% NEXAVAR and 4% placebo). Bleeding from esophageal varices was reported in 2.4% in NEXAVAR-treated patients and 4% of placebo-treated patients.

Renal failure was reported in <1% of patients treated with NEXAVAR and 3% of placebo-treated patients.

The rate of adverse reactions (including those associated with progressive disease) resulting in permanent discontinuation was similar in both the NEXAVAR and placebo-treated groups (32% of NEXAVAR-treated patients and 35% of placebo-treated patients).

Laboratory Abnormalities

The following laboratory abnormalities were observed in patients with HCC:

Hypophosphatemia was a common laboratory finding observed in 35% of NEXAVAR-treated patients compared to 11% of placebo-treated patients; CTCAE Grade 3 hypophosphatemia (1–2 mg/dL) occurred in 11% of NEXAVAR-treated patients and 2% of patients in the placebo-treated group; there was 1 case of CTCAE Grade 4 hypophosphatemia (<1 mg/dL) reported in the placebo-treated group. The etiology of hypophosphatemia associated with NEXAVAR is not known.

Elevated lipase was observed in 40% of patients treated with NEXAVAR compared to 37% of patients in the placebo-treated group. CTCAE Grade 3 or 4 lipase elevations occurred in 9% of patients in each group. Elevated amylase was observed in 34% of patients treated with NEXAVAR compared to 29% of patients in the placebo-treated group. CTCAE Grade 3 or 4 amylase elevations were reported in 2% of patients in each group. Many of the lipase and amylase elevations were transient, and in the majority of cases NEXAVAR treatment was not interrupted. Clinical pancreatitis was reported in 1 of 297 NEXAVAR-treated patients (CTCAE Grade 2).

Elevations in liver function tests were comparable between the 2 arms of the study. Hypoalbuminemia was observed in 59% of NEXAVAR-treated patients and 47% of placebo-treated patients; no CTCAE Grade 3 or 4 hypoalbuminemia was observed in either group.

INR elevations were observed in 42% of NEXAVAR-treated patients and 34% of placebo-treated patients; CTCAE Grade 3 INR elevations were reported in 4% of NEXAVAR-treated patients and 2% of placebo-treated patients; there was no CTCAE Grade 4 INR elevation in either group.

Lymphopenia was observed in 47% of NEXAVAR-treated patients and 42% of placebo-treated patients.

Thrombocytopenia was observed in 46% of NEXAVAR-treated patients and 41% of placebo-treated patients; CTCAE Grade 3 or 4 thrombocytopenia was reported in 4% of NEXAVAR-treated patients and less than 1% of placebo-treated patients.

Hypocalcemia was reported in 27% of NEXAVAR-treated patients and 15% of placebo-treated patients. CTCAE Grade 3 hypocalcemia (6–7 mg /dL) occurred in 2% of NEXAVAR-treated patients and 1% of placebo-treated patients. CTCAE Grade 4 hypocalcemia (<6 mg/dL) occurred in 0.4% of NEXAVAR-treated patients and in no placebo-treated patients.

Hypokalemia was reported in 9.5% of NEXAVAR- treated patients compared to 5.9% of placebo-treated patients. Most reports of hypokalemia were low grade (CTCAE Grade 1). CTCAE Grade 3 hypokalemia occurred in 0.4% of NEXAVAR-treated patients and 0.7% of placebo-treated patients. There were no reports of Grade 4 hypokalemia.

6.2 Adverse Reactions in RCC Study 1

Table 5 shows the percentage of patients with RCC experiencing adverse reactions that were reported in at least 10% of patients and at a higher rate in the NEXAVAR arm than the placebo arm. CTCAE Grade 3 adverse reactions were reported in 31% of patients receiving NEXAVAR compared to 22% of patients receiving placebo. CTCAE Grade 4 adverse reactions were reported in 7% of patients receiving NEXAVAR compared to 6% of patients receiving placebo.

Table 5: Adverse Reactions Reported in at Least 10% of Patients and at a Higher Rate in NEXAVAR Arm than the Placebo Arm – RCC Study 1

	NEXAVAR N=451			Placebo N=451		
Adverse Reactions NCI- CTCAE v3 Category/Term	All Grades %	Grade 3 %	Grade 4 %	All Grades %	Grade 3 %	Grade 4 %
Any Adverse Reactions	95	31	7	86	22	6
Cardiovascular, General						
Hypertension	17	3	<1	2	<1	0
Constitutional symptoms						
Fatigue	37	5	<1	28	3	<1
Weight loss	10	<1	0	6	0	0
Dermatology/skin						
Rash/desquamation	40	<1	0	16	<1	0
Hand-foot skin reaction	30	6	0	7	0	0
Alopecia	27	<1	0	3	0	0
Pruritus	19	<1	0	6	0	0
Dry skin	11	0	0	4	0	0
Gastrointestinal symptoms						
Diarrhea	43	2	0	13	<1	0
Nausea	23	<1	0	19	<1	0
Anorexia	16	<1	0	13	1	0
Vomiting	16	<1	0	12	1	0
Constipation	15	<1	0	11	<1	0
Hemorrhage/bleeding						
Hemorrhage – all sites	15	2	0	8	1	<1
Neurology						
Neuropathy-sensory	13	<1	0	6	<1	0
Pain						
Pain, abdomen	11	2	0	9	2	0
Pain, joint	10	2	0	6	<1	0
Pain, headache	10	<1	0	6	<1	0
Pulmonary						
Dyspnea	14	3	<1	12	2	<1

The rate of adverse reactions (including those associated with progressive disease) resulting in permanent discontinuation was similar in both the NEXAVAR and placebo-treated groups (10% of NEXAVAR-treated patients and 8% of placebo-treated patients).

Laboratory Abnormalities

The following laboratory abnormalities were observed in patients with RCC in Study 1:

Hypophosphatemia was a common laboratory finding observed in 45% of NEXAVAR-treated patients compared to 11% of placebo-treated patients. CTCAE Grade 3 hypophosphatemia (1–2 mg/dL) occurred in 13% of NEXAVAR-treated patients and 3% of patients in the placebo-treated group. There were no cases of CTCAE Grade 4 hypophosphatemia (<1 mg/dL) reported in either NEXAVAR or placebo-treated patients. The etiology of hypophosphatemia associated with NEXAVAR is not known.

Elevated lipase was observed in 41% of patients treated with NEXAVAR compared to 30% of patients in the placebo-treated group. CTCAE Grade 3 or 4 lipase elevations occurred in 12% of patients in the NEXAVAR-treated group compared to 7% of patients in the placebo-treated group. Elevated amylase was observed in 30% of patients treated with NEXAVAR compared to 23% of patients in the placebo-treated group. CTCAE Grade 3 or 4 amylase elevations were reported in 1% of patients in the NEXAVAR-treated group compared to 3% of patients in the placebo-treated group. Many of the lipase and amylase elevations were transient, and in the majority of cases NEXAVAR treatment was not interrupted. Clinical pancreatitis was reported in 3 of 451 NEXAVAR-treated patients (one CTCAE Grade 2 and two Grade 4) and 1 of 451 patients (CTCAE Grade 2) in the placebo-treated group.

Lymphopenia was observed in 23% of NEXAVAR-treated patients and 13% of placebo-treated patients. CTCAE Grade 3 or 4 lymphopenia was reported in 13% of NEXAVAR-treated patients and 7% of placebo-treated patients. Neutropenia was observed in 18% of NEXAVAR-treated patients and 10% of placebo-treated patients. CTCAE Grade 3 or 4 neutropenia was reported in 5% of NEXAVAR-treated patients and 2% of placebo-treated patients.

Anemia was observed in 44% of NEXAVAR-treated patients and 49% of placebo-treated patients. CTCAE Grade 3 or 4 anemia was reported in 2% of NEXAVAR-treated patients and 4% of placebo-treated patients.

Thrombocytopenia was observed in 12% of NEXAVAR-treated patients and 5% of placebo-treated patients. CTCAE Grade 3 or 4 thrombocytopenia was reported in 1% of NEXAVAR-treated patients and in no placebo-treated patients.

Hypocalcemia was reported in 12% of NEXAVAR-treated patients and 8% of placebo-treated patients. CTCAE Grade 3 hypocalcemia (6–7 mg/dL) occurred in 1% of NEXAVAR-treated patients and 0.2% of placebo-treated patients, and CTCAE Grade 4 hypocalcemia (<6 mg/dL) occurred in 1% of NEXAVAR-treated patients and 0.5% of placebo-treated patients.

Hypokalemia was reported in 5.4% of NEXAVAR-treated patients compared to 0.7% of placebo-treated patients. Most reports of hypokalemia were low grade (CTCAE Grade 1). CTCAE Grade 3 hypokalemia occurred in 1.1% of NEXAVAR-treated patients and 0.2% of placebo-treated patients. There were no reports of Grade 4 hypokalemia.

6.3 Adverse Reactions in DTC Study

The safety of NEXAVAR was evaluated in 416 patients with locally recurrent or metastatic, progressive differentiated thyroid carcinoma (DTC) refractory to radioactive iodine (RAI) treatment randomized to receive 400 mg twice daily NEXAVAR (n=207) or matching placebo (n=209) until disease progression or intolerable toxicity in a double-blind trial *[see Clinical Studies (14.3)]*. The data described below reflect a median exposure to NEXAVAR for 46 weeks (range 0.3 to 135). The population exposed to NEXAVAR was 50% male, and had a median age of 63 years.

Dose interruptions for adverse reactions were required in 66% of patients receiving NEXAVAR and 64% of patients had their dose reduced. Drug-related adverse reactions that resulted in treatment discontinuation were reported in 14% of NEXAVAR-treated patients compared to 1.4% of placebo-treated patients.

Table 6 shows the percentage of DTC patients experiencing adverse reactions at a higher rate in NEXAVAR-treated patients than placebo-treated patients in the double-blind phase of the DTC study. CTCAE Grade 3 adverse reactions occurred in 53% of NEXAVAR-treated patients compared to 23% of placebo-treated patients. CTCAE Grade 4 adverse reactions occurred in 12% of NEXAVAR-treated patients compared to 7% of placebo-treated patients.

Table 6: Per-Patient Incidence of Selected Adverse Reactions Occurring at a Higher Incidence in NEXAVAR-Treated Patients [Between Arm Difference of ≥ 5% (All Grades)[1] or ≥ 2% (Grades 3 and 4)]

MedDRA Primary System Organ Class & Preferred Term	NEXAVAR N = 207		Placebo N = 209	
	All Grades (%)	Grades 3 and 4 (%)	All Grades (%)	Grades 3 and 4 (%)
Gastrointestinal disorders				
Diarrhea	68	6	15	1
Nausea	21	0	12	0
Abdominal pain[2]	20	1	7	1
Constipation	16	0	8	0.5
Stomatitis[3]	24	2	3	0
Vomiting	11	0.5	6	0
Oral pain[4]	14	0	3	0
General disorders and administration site conditions				
Fatigue	41	5	20	1
Asthenia	12	0	7	0
Pyrexia	11	1	5	0
Investigations				
Weight loss	49	6	14	1
Metabolism and nutrition disorders				
Decreased appetite	30	2	5	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders				
Pain in extremity	15	1	7	0
Muscle spasms	10	0	3	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified				
Squamous cell carcinoma of skin	3	3	0	0
Nervous system disorders				
Headache	17	0	6	0
Dysgeusia	6	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders				
Dysphonia	13	0.5	3	0
Epistaxis	7	0	1	0
Skin and subcutaneous tissue disorders				
PPES[5]	69	19	8	0
Alopecia	67	0	8	0
Rash	35	5	7	0
Pruritus	20	0.5	11	0
Dry skin	13	0.5	5	0
Erythema	10	0	0.5	0
Hyperkeratosis	7	0	0	0
Vascular disorders				
Hypertension[6]	41	10	12	2

[1] National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 3.0
[2] Includes the following terms: abdominal pain, abdominal discomfort, hepatic pain, esophageal pain, esophageal discomfort, abdominal pain lower, abdominal pain upper, abdominal tenderness, abdominal rigidity
[3] Includes the following terms: stomatitis, aphthous stomatitis, mouth ulceration, mucosal inflammation
[4] Includes the following terms: oral pain, oropharyngeal discomfort, glossitis, burning mouth syndrome, glossodynia
[5] Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome (Hand-foot skin reaction)
[6] Includes the following terms: hypertension, blood pressure increased, blood pressure systolic increased

Laboratory Abnormalities

Elevated TSH levels are discussed elsewhere in the labeling *[see Warnings and Precautions (5.12)]*. The relative increase for the following laboratory abnormalities observed in NEXAVAR-treated DTC patients as compared to placebo-treated patients is similar to that observed in the RCC and HCC studies: lipase, amylase, hypokalemia, hypophosphatemia, neutropenia, lymphopenia, anemia, and thrombocytopenia *[see Adverse Reactions (6.1, 6.2)]*.

Serum ALT and AST elevations were observed in 59% and 54% of the NEXAVAR-treated patients as compared to 24% and 15% of placebo-treated patients, respectively. High grade (≥ 3) ALT and AST elevations were observed in 4% and 2%, respectively, in the NEXAVAR-treated patients as compared to none of the placebo-treated patients.

Hypocalcemia was more frequent and more severe in patients with DTC, especially those with a history of hypoparathyroidism, compared to patients with RCC or HCC. Hypocalcemia was observed in 36% of DTC patients receiving NEXAVAR (with 10% ≥ Grade 3) as compared with 11% of placebo-treated patients (3% ≥ Grade 3). In the DTC study, serum calcium levels were monitored monthly.

6.4 Additional Data from Multiple Clinical Trials

The following additional drug-related adverse reactions and laboratory abnormalities were reported from clinical trials of NEXAVAR (*very common* 10% or greater, *common* 1 to less than 10%, *uncommon* 0.1% to less than 1%, *rare* less than 0.1 %):

Cardiovascular: *Common*: congestive heart failure*[†], myocardial ischemia and/or infarction *Uncommon:* hypertensive crisis* *Rare:* QT prolongation*

Dermatologic: *Very common:* erythema *Common:* exfoliative dermatitis, acne, flushing, folliculitis, hyperkeratosis *Uncommon:* eczema, erythema multiforme

Digestive: *Very common:* increased lipase, increased amylase *Common:* mucositis, stomatitis (including dry mouth and glossodynia), dyspepsia, dysphagia, gastrointestinal reflux *Uncommon:* pancreatitis, gastritis, gastrointestinal perforations*, cholecystitis, cholangitis

Note that elevations in lipase are very common (41%, see below); a diagnosis of pancreatitis should not be made solely on the basis of abnormal laboratory values

General Disorders: *Very common:* infection, hemorrhage (including gastrointestinal* and respiratory tract* and uncommon cases of cerebral hemorrhage*), asthenia, pain (including mouth, bone, and tumor pain), pyrexia, decreased appetite *Common:* influenza-like illness

Hematologic: *Very common:* leukopenia, lymphopenia *Common:* anemia, neutropenia, thrombocytopenia *Uncommon:* INR abnormal

Hepatobiliary disorders: *Rare:* drug-induced hepatitis (including hepatic failure and death)

Hypersensitivity: *Uncommon:* hypersensitivity reactions (including skin reactions and urticaria), anaphylactic reaction

Metabolic and Nutritional: *Very common:* hypophosphatemia *Common:* transient increases in transaminases, hypocalcemia, hypokalemia, hyponatremia, hypothyroidism *Uncommon:* dehydration, transient increases in alkaline phosphatase, increased bilirubin (including jaundice), hyperthyroidism

Musculoskeletal: *Very common:* arthralgia *Common:* myalgia, muscle spasms

Nervous System and Psychiatric: *Common:* depression, dysgeusia *Uncommon:* tinnitus, reversible posterior leukoencephalopathy*

Renal and Genitourinary: *Common*: renal failure, proteinuria *Rare:* nephrotic syndrome

Reproductive: *Common:* erectile dysfunction *Uncommon:* gynecomastia

Respiratory: *Common:* rhinorrhea *Uncommon:* interstitial lung disease-like events (includes reports of pneumonitis, radiation pneumonitis, acute respiratory distress, interstitial pneumonia, pulmonitis and lung inflammation)

In addition, the following medically significant adverse reactions were uncommon during clinical trials of NEXAVAR: transient ischemic attack, arrhythmia, and thromboembolism. For these adverse reactions, the causal relationship to NEXAVAR has not been established.

*adverse reactions may have a life-threatening or fatal outcome.

[†]reported in 1.9% of patients treated with NEXAVAR (N= 2276).

6.5 Postmarketing Experience

The following adverse drug reactions have been identified during post-approval use of NEXAVAR. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Dermatologic: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis (TEN)

Hypersensitivity: Angioedema

Musculoskeletal: Rhabdomyolysis, osteonecrosis of the jaw

Respiratory: Interstitial lung disease-like events (which may have a life-threatening or fatal outcome)

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of Strong CYP3A4 Inducers on Sorafenib

Rifampin, a strong CYP3A4 inducer, administered at a dose of 600 mg once daily for 5 days with a single oral dose of NEXAVAR 400 mg in healthy volunteers resulted in a 37% decrease in the mean AUC of sorafenib *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Avoid concomitant use of strong CYP3A4 inducers (such as, carbamazepine, dexamethasone, phenobarbital, phenytoin, rifampin, rifabutin, St. John's wort), when possible, because these drugs can decrease the systemic exposure to sorafenib.

7.2 Effect of Strong CYP3A4 Inhibitors on Sorafenib

Ketoconazole, a strong inhibitor of CYP3A4 and P-glycoprotein, administered at a dose of 400 mg once daily for 7 days did not alter the mean AUC of a single oral dose of NEXAVAR 50 mg in healthy volunteers.

7.3 Effect of Sorafenib on Other Drugs

NEXAVAR 400 mg twice daily for 28 days did not increase the systemic exposure of concomitantly administered midazolam (CYP3A4 substrate), dextromethorphan (CYP2D6 substrate), and omeprazole (CYP2C19 substrate) *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

7.4 Neomycin

Neomycin administered as an oral dose of 1 g three times daily for 5 days decreased the mean AUC of sorafenib by 54% in healthy volunteers administered a single oral dose of NEXAVAR 400 mg. The effects of other antibiotics on the pharmacokinetics of sorafenib have not been studied *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

7.5 Drugs that Increase Gastric pH

The aqueous solubility of sorafenib is pH dependent, with higher pH resulting in lower solubility. However, omeprazole, a proton pump inhibitor, administered at a dose of 40 mg once daily for 5 days, did not result in a clinically meaningful change in sorafenib single dose exposure. No dose adjustment for NEXAVAR is necessary.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category D *[see Warnings and Precautions (5.11)]*.

Based on its mechanism of action and findings in animals, NEXAVAR may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Sorafenib caused embryo-fetal toxicities in animals at maternal exposures that were significantly lower than the human exposures at the recommended dose of 400 mg twice daily. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women using NEXAVAR. Inform patients of childbearing potential that NEXAVAR can cause birth defects or fetal loss. Instruct both men and women of childbearing potential to use effective birth control during treatment with NEXAVAR and for at least 2 weeks after stopping treatment. Counsel female patients to contact their healthcare provider if they become pregnant while taking NEXAVAR.

When administered to rats and rabbits during the period of organogenesis, sorafenib was teratogenic and induced embryo-fetal toxicity (including increased post-implantation loss, resorptions, skeletal retardations, and retarded

fetal weight). The effects occurred at doses considerably below the recommended human dose of 400 mg twice daily (approximately 500 mg/m^2/day on a body surface area basis). Adverse intrauterine development effects were seen at doses ≥0.2 mg/kg/day (1.2 mg/m^2/day) in rats and 0.3 mg/kg/day (3.6 mg/m^2/day) in rabbits. These doses result in exposures (AUC) approximately 0.008 times the AUC seen in patients at the recommended human dose. A NOAEL (no observed adverse effect level) was not defined for either species, since lower doses were not tested.

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether sorafenib is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from NEXAVAR, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

Following administration of radiolabeled sorafenib to lactating Wistar rats, approximately 27% of the radioactivity was secreted into the milk. The milk to plasma AUC ratio was approximately 5:1.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of NEXAVAR in pediatric patients have not been studied.

Repeat dosing of sorafenib to young and growing dogs resulted in irregular thickening of the femoral growth plate at daily sorafenib doses ≥ 600 mg/m^2 (approximately 0.3 times the AUC at the recommended human dose), hypocellularity of the bone marrow adjoining the growth plate at 200 mg/m^2/day (approximately 0.1 times the AUC at the recommended human dose), and alterations of the dentin composition at 600 mg/m^2/day. Similar effects were not observed in adult dogs when dosed for 4 weeks or less.

8.5 Geriatric Use

In total, 59% of HCC patients treated with NEXAVAR were age 65 years or older and 19% were 75 and older. In total, 32% of RCC patients treated with NEXAVAR were age 65 years or older and 4% were 75 and older. No differences in safety or efficacy were observed between older and younger patients, and other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

8.6 Patients with Hepatic Impairment

In a trial of HCC patients with mild (Child-Pugh A) or moderate (Child-Pugh B) hepatic impairment, the systemic exposure (AUC) of sorafenib was within the range observed in patients without hepatic impairment. In another trial in subjects without HCC, the mean AUC was similar for subjects with mild (n=15) and moderate (n=14) hepatic impairment compared to subjects (n=15) with normal hepatic function. No dose adjustment is necessary for patients with mild or moderate hepatic impairment. The pharmacokinetics of sorafenib have not been studied in patients with severe (Child-Pugh C) hepatic impairment *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.7 Patients with Renal Impairment

No correlation between sorafenib exposure and renal function was observed following administration of a single oral dose of NEXAVAR 400 mg to subjects with normal renal function and subjects with mild (CLcr 50–80 mL/min), moderate (CLcr 30–<50 mL/min), or severe (CLcr <30 mL/min) renal impairment who are not on dialysis. No dose adjustment is necessary for patients with mild, moderate or severe renal impairment who are not on dialysis. The pharmacokinetics of sorafenib have not been studied in patients who are on dialysis *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

10 OVERDOSAGE

There is no specific treatment for NEXAVAR overdose.

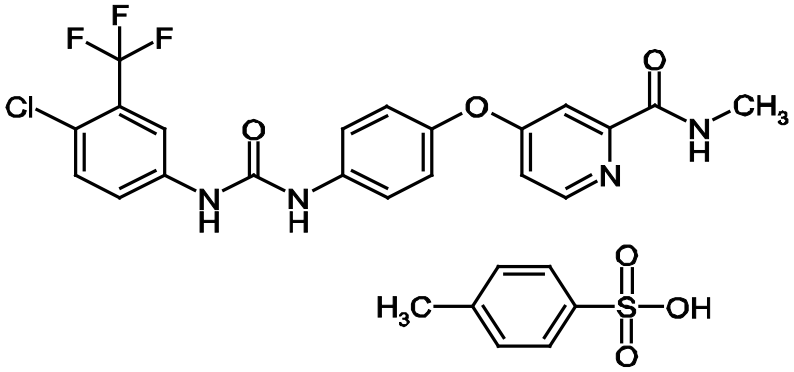
The highest dose of NEXAVAR studied clinically is 800 mg twice daily. The adverse reactions observed at this dose were primarily diarrhea and dermatologic. No information is available on symptoms of acute overdose in animals because of the saturation of absorption in oral acute toxicity studies conducted in animals.

In cases of suspected overdose, NEXAVAR should be withheld and supportive care instituted.

11 DESCRIPTION

NEXAVAR, a kinase inhibitor, is the tosylate salt of sorafenib.

Sorafenib tosylate has the chemical name 4-(4-{3-[4-Chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]ureido}phenoxy)N2-methylpyridine-2-carboxamide 4-methylbenzenesulfonate and its structural formula is:



Sorafenib tosylate is a white to yellowish or brownish solid with a molecular formula of $C_{21}H_{16}ClF_3N_4O_3$ x $C_7H_8O_3S$ and a molecular weight of 637.0 g/mole. Sorafenib tosylate is practically insoluble in aqueous media, slightly soluble in ethanol and soluble in PEG 400.

Each red, round NEXAVAR film-coated tablet contains sorafenib tosylate (274 mg) equivalent to 200 mg of sorafenib and the following inactive ingredients: croscarmellose sodium, microcrystalline cellulose, hypromellose, sodium lauryl sulphate, magnesium stearate, polyethylene glycol, titanium dioxide and ferric oxide red.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Sorafenib is a kinase inhibitor that decreases tumor cell proliferation *in vitro*.

Sorafenib was shown to inhibit multiple intracellular (c-CRAF, BRAF and mutant BRAF) and cell surface kinases (KIT, FLT- 3, RET, RET/PTC, VEGFR-1, VEGFR- 2, VEGFR- 3, and PDGFR-ß). Several of these kinases are thought to be involved in tumor cell signaling, angiogenesis and apoptosis. Sorafenib inhibited tumor growth of HCC, RCC, and DTC human tumor xenografts in immunocompromised mice. Reductions in tumor angiogenesis were seen in models of HCC and RCC upon sorafenib treatment, and increases in tumor apoptosis were observed in models of HCC, RCC, and DTC.

12.2 Pharmacodynamics

Cardiac Electrophysiology

The effect of NEXAVAR 400 mg twice daily on the QTc interval was evaluated in a multi-center, open-label, non-randomized trial in 53 patients with advanced cancer. No large changes in the mean QTc intervals (that is, >20 ms) from baseline were detected in the trial. After one 28-day treatment cycle, the largest mean QTc interval change of 8.5 ms (upper bound of two-sided 90% confidence interval, 13.3 ms) was observed at 6 hours post-dose on day 1 of cycle 2 *[see Warnings and Precautions (5.9)]*.

12.3 Pharmacokinetics

The mean elimination half-life of sorafenib was approximately 25 to 48 hours. Multiple doses of NEXAVAR for 7 days resulted in a 2.5- to 7-fold accumulation compared to a single dose. Steady-state plasma sorafenib concentrations were achieved within 7 days, with a peak-to-trough ratio of mean concentrations of less than 2.

The steady-state concentrations of sorafenib following administration of 400 mg NEXAVAR twice daily were evaluated in DTC, RCC and HCC patients. Patients with DTC have mean steady-state concentrations that are 1.8-fold higher than patients with HCC and 2.3-fold higher than those with RCC. The reason for increased sorafenib concentrations in DTC patients is unknown.

Absorption and Distribution: After administration of NEXAVAR tablets, the mean relative bioavailability was 38–49% when compared to an oral solution. Following oral administration, sorafenib reached peak plasma levels in approximately 3 hours. With a moderate-fat meal (30% fat; 700 calories), bioavailability was similar to that in the fasted state. With a high-fat meal (50% fat; 900 calories), bioavailability was reduced by 29% compared to that in the fasted state. It is recommended that NEXAVAR be administered without food *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

Mean C_{max} and AUC increased less than proportionally beyond oral doses of 400 mg administered twice daily. *In vitro* binding of sorafenib to human plasma proteins was 99.5%.

Metabolism and Elimination: Sorafenib undergoes oxidative metabolism by hepatic CYP3A4, as well as glucuronidation by UGT1A9. Inducers of CYP3A4 activity can decrease the systemic exposure of sorafenib *[see Drug Interactions (7.1)]*.

Sorafenib accounted for approximately 70–85% of the circulating analytes in plasma at steady-state. Eight metabolites of sorafenib have been identified, of which 5 have been detected in plasma. The main circulating metabolite of sorafenib, the pyridine N-oxide that comprises approximately 9–16% of circulating analytes at steady-state, showed *in vitro* potency similar to that of sorafenib.

Following oral administration of a 100 mg dose of a solution formulation of sorafenib, 96% of the dose was recovered within 14 days, with 77% of the dose excreted in feces and 19% of the dose excreted in urine as glucuronidated metabolites. Unchanged sorafenib, accounting for 51% of the dose, was found in feces but not in urine.

Effects of Age, Gender and Race: A study of the pharmacokinetics of sorafenib indicated that the mean AUC of sorafenib in Asians (N=78) was 30% lower than in Caucasians (N=40). Gender and age do not have a clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of sorafenib.

Renal Impairment: Mild (CLcr 50-80 mL/min), moderate (CLcr 30 - <50 mL/min), and severe (CLcr <30 mL/min) renal impairment do not affect the pharmacokinetics of sorafenib. No dose adjustment is necessary *[see Use in Specific Populations (8.7)]*.

Hepatic Impairment: Mild (Child-Pugh A) and moderate (Child-Pugh B) hepatic impairment do not affect the pharmacokinetics of sorafenib. No dose adjustment is necessary *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

Drug-Drug Interactions: Studies in human liver microsomes demonstrated that sorafenib competitively inhibited CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A4. However, NEXAVAR 400 mg twice daily for 28 days with substrates of CYP3A4, CYP2D6 and CYP2C19 did not increase the systemic exposure of these substrates *[see Drug Interactions (7.3)]*.

Studies with cultured human hepatocytes demonstrated that sorafenib did not increase CYP1A2 and CYP3A4 activities, suggesting that sorafenib is unlikely to induce CYP1A2 or CYP3A4 in humans.

Sorafenib inhibits glucuronidation by UGT1A1 and UGT1A9 *in vitro*. NEXAVAR could increase the systemic exposure of concomitantly administered drugs that are UGT1A1 or UGT1A9 substrates.

Sorafenib inhibited P-glycoprotein *in vitro*. NEXAVAR could increase the concentrations of concomitantly administered drugs that are P-glycoprotein substrates.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity studies have not been performed with sorafenib.

Sorafenib was clastogenic when tested in an *in vitro* mammalian cell assay (Chinese hamster ovary) in the presence of metabolic activation. Sorafenib was not mutagenic in the *in vitro* Ames bacterial cell assay or clastogenic in an *in vivo* mouse micronucleus assay. One intermediate in the manufacturing process, which is also present in the final drug substance (<0.15%), was positive for mutagenesis in an *in vitro* bacterial cell assay (Ames test) when tested independently.

No specific studies with sorafenib have been conducted in animals to evaluate the effect on fertility. However, results from the repeat-dose toxicity studies suggest there is a potential for sorafenib to impair reproductive

function and fertility. Multiple adverse effects were observed in male and female reproductive organs, with the rat being more susceptible than mice or dogs. Typical changes in rats consisted of testicular atrophy or degeneration, degeneration of epididymis, prostate, and seminal vesicles, central necrosis of the corpora lutea and arrested follicular development. Sorafenib-related effects on the reproductive organs of rats were manifested at daily oral doses ≥ 5 mg/kg (30 mg/m^2). This dose results in an exposure (AUC) that is approximately 0.5 times the AUC in patients at the recommended human dose. Dogs showed tubular degeneration in the testes at 30 mg/kg/day (600 mg/m^2/day). This dose results in an exposure that is approximately 0.3 times the AUC at the recommended human dose. Oligospermia was observed in dogs at 60 mg/kg/day (1200 mg/m^2/day) of sorafenib.

Adequate contraception should be used during therapy and for at least 2 weeks after completing therapy.

14 CLINICAL STUDIES

The clinical safety and efficacy of NEXAVAR have been studied in patients with hepatocellular carcinoma (HCC), renal cell carcinoma (RCC), and differentiated thyroid carcinoma (DTC).

14.1 Hepatocellular Carcinoma

The **HCC Study** was a Phase 3, international, multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled trial in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. Overall survival was the primary endpoint. A total of 602 patients were randomized; 299 to NEXAVAR 400 mg twice daily and 303 to matching placebo.

Demographics and baseline disease characteristics were similar between the NEXAVAR and placebo-treated groups with regard to age, gender, race, performance status, etiology (including hepatitis B, hepatitis C and alcoholic liver disease), TNM stage (stage I: <1% vs. <1%; stage II: 10.4% vs. 8.3%; stage III: 37.8% vs. 43.6%; stage IV: 50.8% vs. 46.9%), absence of both macroscopic vascular invasion and extrahepatic tumor spread (30.1% vs. 30.0%), and Barcelona Clinic Liver Cancer stage (stage B: 18.1% vs. 16.8%; stage C: 81.6% vs. 83.2%; stage D: <1% vs. 0%). Liver impairment by Child-Pugh score was comparable between the NEXAVAR and placebo-treated groups (Class A: 95% vs. 98%; B: 5% vs. 2%). Only one patient with Child-Pugh class C was entered. Prior treatments included surgical resection procedures (19.1% vs. 20.5%), locoregional therapies (including radiofrequency ablation, percutaneous ethanol injection and transarterial chemoembolization; 38.8% vs. 40.6%), radiotherapy (4.3% vs. 5.0%) and systemic therapy (3.0% vs. 5.0%).

The trial was stopped for efficacy following a pre-specified second interim analysis for survival showing a statistically significant advantage for NEXAVAR over placebo for overall survival (HR: 0.69, p= 0.00058) (see Table 7 and Figure 1). This advantage was consistent across all subsets analyzed.

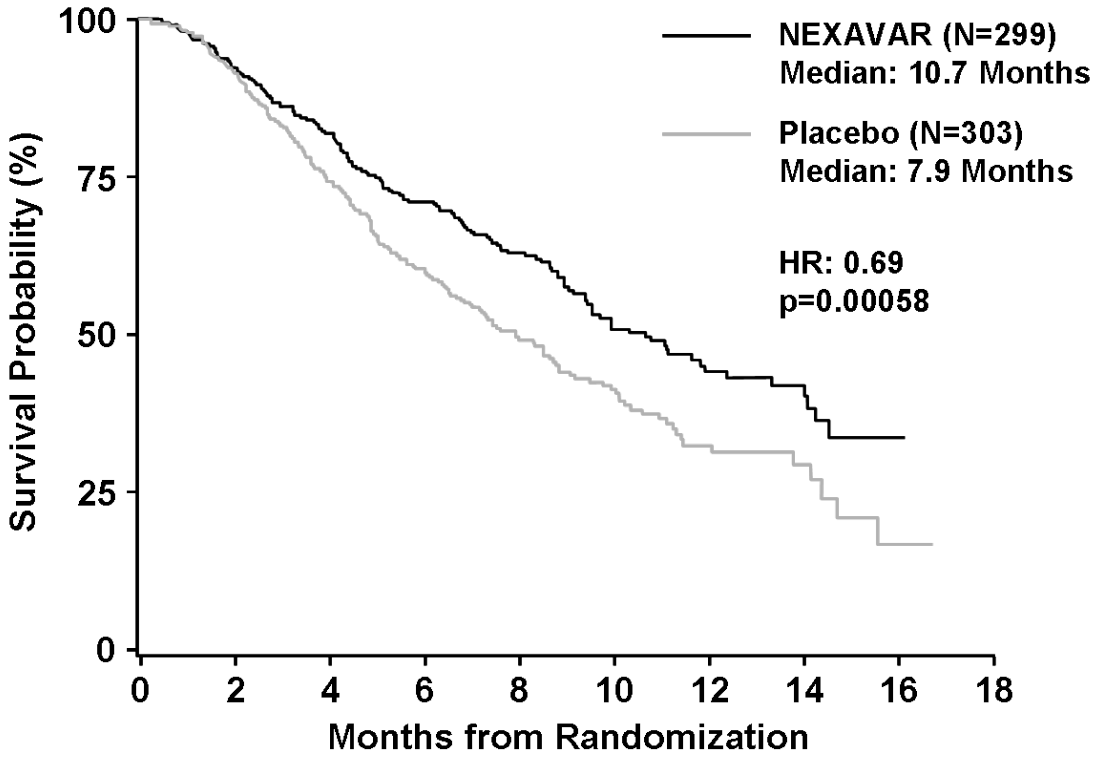
Final analysis of time to tumor progression (TTP) based on data from an earlier time point (by independent radiologic review) also was significantly longer in the NEXAVAR arm (HR: 0.58, p=0.000007) (see Table 7).

Table 7: Efficacy Results from HCC Study

Efficacy Parameter	NEXAVAR (N=299)	Placebo (N=303)	Hazard Ratio[1] (95% CI)	P-value (log-rank test[2])
Overall Survival				
Median, months	10.7	7.9	0.69	0.00058
(95% CI)	(9.4, 13.3)	(6.8, 9.1)	(0.55, 0.87)	
No. of events	143	178		
Time to Progression [3]				
Median, months	5.5	2.8	0.58	0.000007
(95% CI)	(4.1, 6.9)	(2.7, 3.9)	(0.45, 0.74)	
No. of events	107	156		

CI=Confidence interval
[1]Hazard ratio, sorafenib/placebo, stratified Cox model
[2]Stratified log rank (for the interim analysis of survival, the stopping boundary one-sided alpha = 0.0077)
[3]The time-to-progression (TTP) analysis, based on independent radiologic review, was based on data from an earlier time point than the survival analysis

Figure 1: Kaplan-Meier Curve of Overall Survival in HCC Study (Intent-to-Treat Population)



14.2 Renal Cell Carcinoma

The safety and efficacy of NEXAVAR in the treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC) were studied in the following two randomized controlled clinical trials.

RCC Study 1 was a Phase 3, international, multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled trial in patients with advanced renal cell carcinoma who had received one prior systemic therapy. Primary study endpoints included overall survival and progression-free survival (PFS). Tumor response rate was a secondary endpoint. The PFS analysis included 769 patients stratified by MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer

Center) prognostic risk category (low or intermediate) and country and randomized to NEXAVAR 400 mg twice daily (N=384) or to placebo (N=385).

Table 8 summarizes the demographic and disease characteristics of the study population analyzed. Baseline demographics and disease characteristics were well balanced for both treatment groups. The median time from initial diagnosis of RCC to randomization was 1.6 and 1.9 years for the NEXAVAR and placebo-treated groups, respectively.

Table 8: Demographic and Disease Characteristics – RCC Study 1

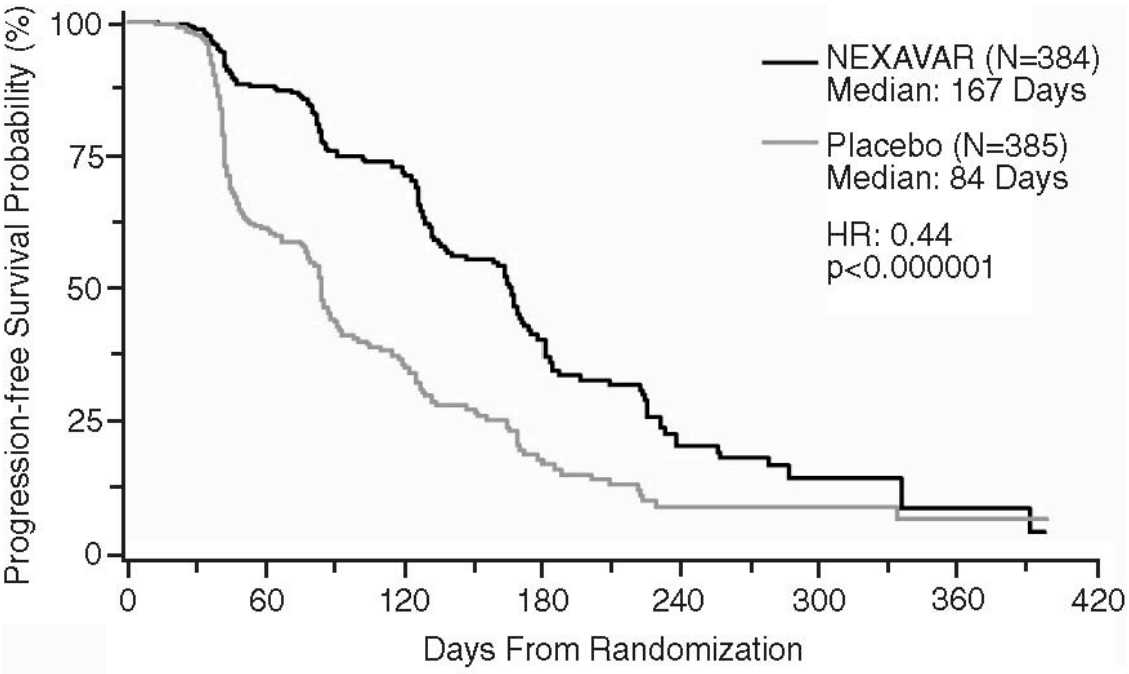
Characteristics	**NEXAVAR N=384**		**Placebo N=385**	
	N	**(%)**	**N**	**(%)**
Gender				
Male	267	(70)	287	(75)
Female	116	(30)	98	(25)
Race				
White	276	(72)	278	(73)
Black/Asian/ Hispanic/Other	11	(3)	10	(2)
Not reported [1]	97	(25)	97	(25)
Age group				
< 65 years	255	(67)	280	(73)
≥ 65 years	127	(33)	103	(27)
ECOG performance status at baseline				
0	184	(48)	180	(47)
1	191	(50)	201	(52)
2	6	(2)	1	(<1)
Not reported	3	(<1)	3	(<1)
MSKCC prognostic risk category				
Low	200	(52)	194	(50)
Intermediate	184	(48)	191	(50)
Prior IL-2 and/or interferon				
Yes	319	(83)	313	(81)
No	65	(17)	72	(19)

[1] Race was not collected from the 186 patients enrolled in France due to local regulations. In 8 other patients, race was not available at the time of analysis.

Progression-free survival, defined as the time from randomization to progression or death from any cause, whichever occurred earlier, was evaluated by blinded independent radiological review using RECIST criteria.

Figure 2 depicts Kaplan-Meier curves for PFS. The PFS analysis was based on a two-sided Log-Rank test stratified by MSKCC prognostic risk category and country.

Figure 2: Kaplan-Meier Curves for Progression-free Survival – RCC Study 1



NOTE: HR is from Cox regression model with the following covariates: MSKCC prognostic risk category and country. P-value is from two-sided Log-Rank test stratified by MSKCC prognostic risk category and country.

The median PFS for patients randomized to NEXAVAR was 167 days compared to 84 days for patients randomized to placebo. The estimated hazard ratio (risk of progression with NEXAVAR compared to placebo) was 0.44 (95% CI: 0.35, 0.55).

A series of patient subsets were examined in exploratory univariate analyses of PFS. The subsets included age above or below 65 years, ECOG PS 0 or 1, MSKCC prognostic risk category, whether the prior therapy was for progressive metastatic disease or for an earlier disease setting and time from diagnosis of less than or greater than 1.5 years. The effect of NEXAVAR on PFS was consistent across these subsets, including patients with no prior IL-2 or interferon therapy (N=137; 65 patients receiving NEXAVAR and 72 placebo), for whom the median PFS was 172 days on NEXAVAR compared to 85 days on placebo.

Tumor response was determined by independent radiologic review according to RECIST criteria. Overall, of 672 patients who were evaluable for response, 7 (2%) NEXAVAR-treated patients and 0 (0%) placebo-treated patients had a confirmed partial response. Thus the gain in PFS in NEXAVAR-treated patients primarily reflects the stable disease population.

At the time of a planned interim survival analysis, based on 220 deaths, overall survival was longer for NEXAVAR than placebo with a hazard ratio (NEXAVAR over placebo) of 0.72. This analysis did not meet the prespecified criteria for statistical significance. Additional analyses are planned as the survival data mature.

RCC Study 2 was a Phase 2 randomized discontinuation trial in patients with metastatic malignancies, including RCC. The primary endpoint was the percentage of randomized patients remaining progression-free at 24 weeks. All patients received NEXAVAR for the first 12 weeks. Radiologic assessment was repeated at week 12. Patients with <25% change in bi-dimensional tumor measurements from baseline were randomized to NEXAVAR or placebo for a further 12 weeks. Patients who were randomized to placebo were permitted to cross over to open-label NEXAVAR upon progression. Patients with tumor shrinkage ≥25% continued NEXAVAR, whereas patients with tumor growth ≥25% discontinued treatment.

A total of 202 patients with advanced RCC were enrolled into RCC Study 2, including patients who had received no prior therapy and patients with tumor histology other than clear cell carcinoma. After the initial 12 weeks of NEXAVAR, 79 patients with RCC continued on open-label NEXAVAR, and 65 patients were randomized to NEXAVAR or placebo. After an additional 12 weeks, at week 24, for the 65 randomized patients, the progression-free rate was significantly higher in patients randomized to NEXAVAR (16/32, 50%) than in patients

randomized to placebo (6/33, 18%) (p=0.0077). Progression-free survival was significantly longer in the NEXAVAR-treated group (163 days) than in the placebo-treated group (41 days) (p=0.0001, HR=0.29).

14.3 Differentiated Thyroid Carcinoma

The safety and effectiveness of NEXAVAR was established in a multicenter, randomized (1:1), double-blind, placebo-controlled trial conducted in 417 patients with locally recurrent or metastatic, progressive differentiated thyroid carcinoma (DTC) refractory to radioactive iodine (RAI) treatment. Randomization was stratified by age (< 60 years versus ≥ 60 years) and geographical region (North America, Europe, and Asia).

All patients were required to have actively progressing disease defined as progression within 14 months of enrollment. RAI-refractory disease was defined based on four criteria that were not mutually exclusive. All RAI treatments and diagnostic scans were to be performed under conditions of a low iodine diet and adequate TSH stimulation. Following are the RAI-refractory criteria and the proportion of patients in the study that met each one: a target lesion with no iodine uptake on RAI scan (68%); tumors with iodine uptake and progression after RAI treatment within 16 months of enrollment (12%); tumors with iodine uptake and multiple RAI treatments with the last treatment greater than 16 months prior to enrollment, and disease progression after each of two RAI treatments administered within 16 months of each other (7%); cumulative RAI dose ≥ 600 mCi administered (34%). The major efficacy outcome measure was progression-free survival (PFS) as determined by a blinded, independent radiological review using a modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors v. 1.0 (RECIST). RECIST was modified by inclusion of clinical progression of bone lesions based on the need for external beam radiation (4.4% of progression events). Additional efficacy outcomes measures included overall survival (OS), tumor response rate, and duration of response.

Patients were randomized to receive NEXAVAR 400 mg twice daily (n=207) or placebo (n=210). Of the 417 patients randomized, 48% were male, the median age was 63 years, 61% were 60 years or older, 60% were white, 62% had an ECOG performance status of 0, and 99% had undergone thyroidectomy. The histological diagnoses were papillary carcinoma in 57%, follicular carcinoma (including Hürthle cell) in 25%, and poorly differentiated carcinoma in 10%, and other in 8% of the study population. Metastases were present in 96% of the patients: lungs in 86%, lymph nodes in 51%, and bone in 27%. The median cumulative RAI activity administered prior to study entry was 400 mCi.

A statistically significant prolongation in PFS was demonstrated among NEXAVAR-treated patients compared to those receiving placebo. Following investigator-determined disease progression, 157 (75%) patients randomized to placebo crossed over to open-label NEXAVAR, and 61 (30%) patients randomized to NEXAVAR received open-label NEXAVAR. There was no statistically significant difference in overall survival between the two treatment arms (see Table 9 and Figure 3).

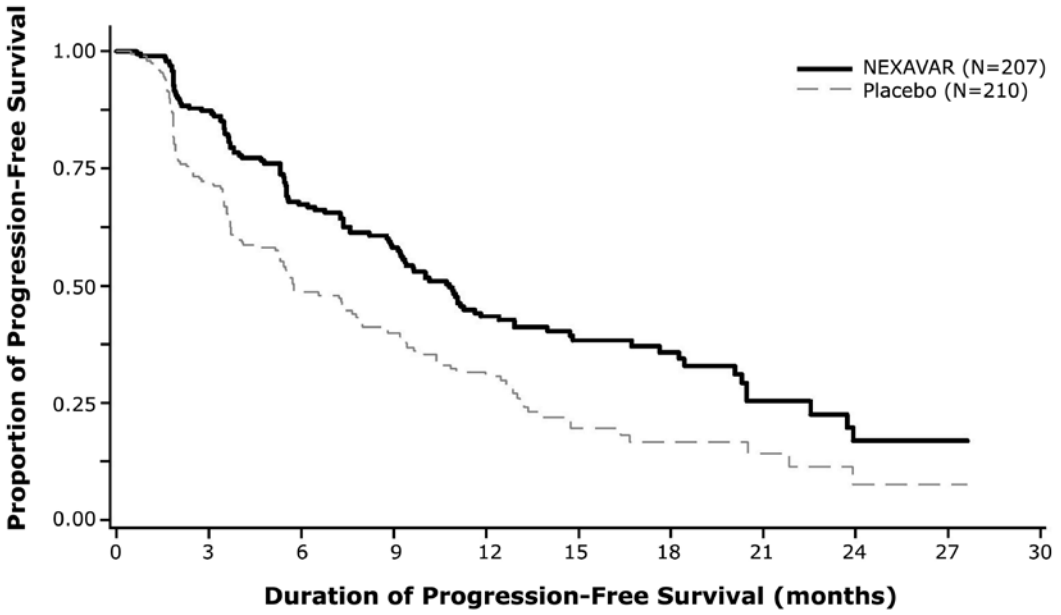
Table 9: Efficacy Results from Study in Differentiated Thyroid Carcinoma

	NEXAVAR N=207	Placebo N=210
Progression-free Survival[1]		
Number of Deaths or Progression	113 (55%)	136 (65%)
Median PFS in Months (95% CI)	10.8 (9.1, 12.9)	5.8 (5.3, 7.8)
Hazard Ratio (95% CI)	0.59 (0.46, 0.76)	
P-value [2]	<0.001	
Overall Survival[3]		
Number of Deaths	66 (32%)	72 (34%)
Median OS in Months (95% CI)	NR	36.5 (32.2, NR)
Hazard Ratio (95% CI)	0.88 (0.63, 1.24)	
P-value[2]	0.47	
Objective Response		
Number of Objective Responders [4]	24 (12%)	1 (0.5%)
(95%CI)	(7.6%, 16.8%)	(0.01%, 2.7%)
Median Duration of Response in Months (95% CI)	10.2 (7.4, 16.6)	NE

[1] Independent radiological review
[2] Two-sided log-rank test stratified by age (< 60 years, ≥ 60 years) and geographic region (North America, Europe, Asia)
[3] Conducted 9 months after the data cut-off for the final PFS analysis
[4] All objective responses were partial responses

NR = Not Reached, CI = Confidence interval, NE = Not Estimable

Figure 3: Kaplan-Meier Curve of Progression-Free Survival in DTC Study



Patients at Risk

NEXAVAR	207	159	115	91	60	35	27	13	5	2
Placebo	210	135	78	55	36	14	9	6	2	2

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

NEXAVAR tablets are supplied as round, biconvex, red film-coated tablets, debossed with the "Bayer cross" on one side and "200" on the other side, each containing sorafenib tosylate equivalent to 200 mg of sorafenib.

Bottles of 120 tablets NDC 50419-488-58

Storage

Store at 25° C (77° F); excursions permitted to 15–30° C (59–86° F) (see USP controlled room temperature). Store in a dry place.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved Patient Labeling

Cardiac Ischemia; Infarction

Discuss with patients that cardiac ischemia and/or infarction has been reported during NEXAVAR treatment, and that they should immediately report any episodes of chest pain or other symptoms of cardiac ischemia *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Bleeding

Inform patients that NEXAVAR can increase the risk of bleeding and that they should promptly report any episodes of bleeding *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Inform patients that bleeding or elevations in the International Normalized Ratio (INR) have been reported in some patients taking warfarin while on NEXAVAR and that their INR should be monitored regularly *[see Warnings and Precautions (5.6)]*.

Hypertension

Inform patients that hypertension can develop during NEXAVAR treatment, especially during the first six weeks of therapy, and that blood pressure should be monitored regularly during treatment *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Skin Reactions

Advise patients of the possible occurrence of hand-foot skin reaction and rash during NEXAVAR treatment and appropriate countermeasures *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

Gastrointestinal Perforation

Advise patients that cases of gastrointestinal perforation have been reported in patients taking NEXAVAR *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

Wound Healing Complications

Inform patients that temporary interruption of NEXAVAR is recommended in patients undergoing major surgical procedures *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

QT Interval Prolongation

Inform patients with a history of prolonged QT interval that NEXAVAR can worsen the condition *[see Warnings and Precautions (5.9) and Clinical Pharmacology (12.2)]*.

Drug-Induced Hepatitis

Inform patients that NEXAVAR can cause hepatitis which may result in hepatic failure and death. Advise patients that liver function tests should be monitored regularly during treatment and to report signs and symptoms of hepatitis *[see Warnings and Precautions (5.10)]*.

Birth Defects and Fetal Loss

Inform patients that NEXAVAR can cause birth defects or fetal loss. Counsel both male and female patients to use effective birth control during treatment with NEXAVAR and for at least 2 weeks after stopping treatment. Inform female patients to contact their healthcare provider if they become pregnant while taking NEXAVAR *[see Warnings and Precautions (5.11), Use in Specific Populations (8.1)]*.

Nursing Mothers

Advise mothers not to breast-feed while taking NEXAVAR *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.

Missed Doses

Instruct patients that if a dose of NEXAVAR is missed, the next dose should be taken at the regularly scheduled time, and not double the dose. Instruct patients to contact their healthcare provider immediately if they take too much NEXAVAR.

Patient Information
NEXAVAR® (NEX-A-VAR)
(sorafenib)
tablets, oral

Read this Patient Information before you start taking NEXAVAR and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking with your doctor about your medical condition or your treatment.

What is NEXAVAR?

NEXAVAR is an anticancer medicine used to treat a certain type of liver, kidney or thyroid cancer called:

- Hepatocellular carcinoma (HCC, a type of liver cancer), when it cannot be treated with surgery
- Renal cell carcinoma (RCC, a type of kidney cancer)
- Differentiated thyroid carcinoma (DTC, a type of thyroid cancer) that can no longer be treated with radioactive iodine and is progressing

NEXAVAR has not been studied in children.

Who should not take NEXAVAR?

Do not take NEXAVAR if you:

- are allergic to sorafenib or any of the other ingredients in NEXAVAR. See the end of this leaflet for a complete list of ingredients in NEXAVAR.
- have a specific type of lung cancer (squamous cell) and receive carboplatin and paclitaxel.

What should I tell my doctor before taking NEXAVAR?

Before you take NEXAVAR, tell your doctor if you:

- have any allergies
- have heart problems, including a problem called "congenital long QT syndrome"
- have chest pain
- have bleeding problems
- have high blood pressure
- plan to have any surgical procedures
- have lung cancer or are being treated for lung cancer
- have kidney problems in addition to kidney cancer
- have liver problems in addition to liver cancer
- are pregnant or plan to become pregnant. See **"What are the possible side effects of NEXAVAR?"**
- are breast-feeding or plan to breast-feed. It is not known if NEXAVAR passes into your breast milk. You and your doctor should decide if you will take NEXAVAR or breast-feed. You should not do both.

Tell your doctor about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

NEXAVAR and certain other medicines can interact with each other and cause serious side effects.

Especially tell your doctor if you are taking the following medicines:

- **warfarin (Coumadin, Jantoven®)**
- **neomycin**
- **St. Johns Wort**
- **dexamethasone**
- **phenytoin (Fosphenytoin sodium, Dilantin, Phenytek)**
- **carbamazepine (Carbatrol, Equetro, Tegretol, Teril, Epitol)**
- **rifampin (Rifater, Rifamate, Rifadin, Rimactane)**
- **rifabutin (Mycobutin)**
- **phenobarbital**

Know the medicines you take. Keep a list of your medicines and show it to your doctor and pharmacist when you get a new medicine. Do not take other medicines with NEXAVAR until you have talked with your doctor.

How should I take NEXAVAR?

- Take NEXAVAR exactly as prescribed by your doctor.
- The usual dose of NEXAVAR is 2 tablets taken 2 times a day (for a total of 4 tablets each day). Your doctor may change your dose during treatment, stop treatment for some time or completely stop treatment with NEXAVAR if you have side effects.
- Take NEXAVAR without food (at least 1 hour before or 2 hours after a meal).
- If you miss a dose of NEXAVAR, skip the missed dose, and take your next dose at your regular time. Do not double your dose of NEXAVAR.
- If you take too much NEXAVAR call your doctor or go to the nearest hospital emergency room right away.

What are the possible side effects of NEXAVAR?

NEXAVAR may cause serious side effects, including:

- **decreased blood flow to the heart and heart attack.** Get emergency help right away and call your doctor if you get symptoms such as chest pain, shortness of breath, feel lightheaded or faint, nausea, vomiting, or sweat a lot.
- **bleeding problems. Bleeding is a common side effect of** NEXAVAR that can be serious and sometimes lead to death. Tell your doctor if you have any bleeding while taking NEXAVAR.
- **high blood pressure. High blood pressure is a common side effect of NEXAVAR and can be serious.** Your blood pressure should be checked every week during the first 6 weeks of starting NEXAVAR. Your blood pressure should be checked regularly and any high blood pressure should be treated while you are taking NEXAVAR.

- **a skin problem called hand-foot skin reaction.** This causes redness, pain, swelling, or blisters on the palms of your hands or soles of your feet. If you get this side effect, your doctor may change your dose or stop treatment for some time.
- **serious skin and mouth reactions.** NEXAVAR can cause serious skin reactions which can be life-threatening. Tell your doctor if you have any of the following symptoms:
  - skin rash
  - blistering and peeling of the skin
  - blistering and peeling on the inside of your mouth
- **an opening in the wall of your stomach or intestines (perforation of the bowel).** Tell your doctor right away if you get high fever, nausea, vomiting or severe stomach (abdominal) pain.
- **possible wound healing problems.** If you need to have a surgical procedure, tell your doctor that you are taking NEXAVAR. NEXAVAR may need to be stopped until your wound heals after some types of surgery.
- **changes in the electrical activity of your heart called QT prolongation.** QT prolongation can cause irregular heartbeats that can be life-threatening. Your doctor may do tests during your treatment with NEXAVAR to check the levels of potassium, magnesium, and calcium in your blood, and check the electrical activity of your heart with an ECG. Tell your doctor right away if you feel faint, lightheaded, dizzy or feel your heart beating irregularly or fast while taking NEXAVAR.
- **inflammation of your liver (drug-induced hepatitis).** NEXAVAR may cause liver problems that may lead to liver failure and death. Your doctor may stop your treatment with NEXAVAR if you develop changes in certain liver function tests. Call your doctor right away if you develop any of the following symptoms:
  - your skin or the white part of your eyes turns yellow (jaundice)
  - dark "tea-colored" urine
  - light-colored bowel movements (stools)
  - worsening nausea
  - worsening vomiting
  - abdominal pain
- **birth defects or death of an unborn baby.** Women should not get pregnant during treatment with NEXAVAR and for at least 2 weeks after stopping treatment. Men and women should use effective birth control during treatment with NEXAVAR and for at least 2 weeks after stopping treatment. Talk with your doctor about effective birth control methods. Call your doctor right away if you become pregnant during treatment with NEXAVAR.
- **change in thyroid hormone levels.** If you have differentiated thyroid cancer, you can have changes in your thyroid hormone levels when taking NEXAVAR. Your doctor may need to increase your dose of thyroid medicine while you are taking NEXAVAR. Your doctor should check your thyroid hormone levels every month during treatment with NEXAVAR.

The most common side effects of NEXAVAR include:

- diarrhea (frequent or loose bowel movements)
- tiredness
- infection
- hair thinning or patchy hair loss

- rash
- weight loss
- loss of appetite
- nausea
- stomach (abdominal) pain
- low blood calcium levels in people with differentiated thyroid cancer

Tell your doctor if you have any side effect that bothers you or that does not go away. These are not all the possible side effects of NEXAVAR. Ask your doctor or pharmacist for more information.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store NEXAVAR?

- Store NEXAVAR tablets at room temperature between 68° F to 77° F (20° C to 25° C).
- Store NEXAVAR tablets in a dry place.

Keep NEXAVAR and all medicines out of the reach of children.

General information about NEXAVAR

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use NEXAVAR for a condition for which it is not prescribed. Do not give NEXAVAR to other people even if they have the same symptoms you have. It may harm them.

This Patient Information leaflet summarizes the most important information about NEXAVAR. If you would like more information, talk with your doctor. You can ask your doctor or pharmacist for information about NEXAVAR that is written for health professionals.

For more information, go to www.NEXAVAR.com, or call 1-866-639-2827.

What are the ingredients in NEXAVAR?

Active Ingredient: sorafenib tosylate

Inactive Ingredients: croscarmellose sodium, microcrystalline cellulose, hypromellose, sodium lauryl sulphate, magnesium stearate, polyethylene glycol, titanium dioxide and ferric oxide red.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Manufactured for:
Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.
Whippany, NJ 07981

Manufactured in Germany

Onyx Pharmaceuticals, Inc.
249 East Grand Avenue, South San Francisco, CA 94080

Distributed and marketed by:
Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.
Whippany, NJ 07981

Marketed by:
Onyx Pharmaceuticals, Inc.
249 East Grand Avenue, South San Francisco, CA 94080

© 2013 Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. Printed in U.S.A.

Revised: 11/2013

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Nexavar ▼ 200 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 200 mg of sorafenib (as tosylate).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

Red, round, biconvex film-coated tablets, debossed with Bayer cross on one side and "200" on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Hepatocellular carcinoma
Nexavar is indicated for the treatment of hepatocellular carcinoma (see section 5.1).

Renal cell carcinoma
Nexavar is indicated for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma who have failed prior interferon-alpha or interleukin-2 based therapy or are considered unsuitable for such therapy.

4.2 Posology and method of administration

Nexavar treatment should be supervised by a physician experienced in the use of anticancer therapies.

Posology
The recommended dose of Nexavar in adults is 400 mg (two tablets of 200 mg) twice daily (equivalent to a total daily dose of 800 mg).

Treatment should continue as long as clinical benefit is observed or until unacceptable toxicity occurs.

Posology adjustments
Management of suspected adverse drug reactions may require temporary interruption or dose reduction of Nexavar therapy. When dose reduction is necessary, the Nexavar dose should be reduced to two tablets of 200 mg once daily (see section 4.4).

Paediatric population
The safety and efficacy of Nexavar in children and adolescents aged < 18 years have not yet been established. No data are available.

Elderly population
No dose adjustment is required in the elderly (patients above 65 years of age).

Renal impairment
No dose adjustment is required in patients with mild, moderate or severe renal impairment. No data is available in patients requiring dialysis (see section 5.2).

Monitoring of fluid balance and electrolytes in patients at risk of renal dysfunction is advised.

Hepatic impairment
No dose adjustment is required in patients with Child Pugh A or B (mild to moderate) hepatic impairment. No data is available on patients with Child Pugh C (severe) hepatic impairment (see sections 4.4 and 5.2).

Method of administration
For oral use.
It is recommended that sorafenib should be administered without food or with a low or moderate fat meal. If the patient intends to have a high-fat meal, sorafenib tablets should be taken at least 1 hour before or 2 hours after the meal. The tablets should be swallowed with a glass of water.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Dermatological toxicities
Hand-foot skin reaction (palmar-plantar erythrodysaesthesia) and rash represent the most common adverse drug reactions with Nexavar. Rash and hand-foot skin reaction are usually CTC (Common Toxicity Criteria) Grade 1 and 2 and generally appear during the first six weeks of treatment with Nexavar. Management of dermatological toxicities may include topical therapies for symptomatic relief, temporary treatment interruption and/or dose modification of Nexavar, or in severe or persistent cases, permanent discontinuation of Nexavar (see section 4.8).

Hypertension
An increased incidence of arterial hypertension was observed in Nexavar-treated patients. Hypertension was usually mild to moderate, occurred early in the course of treatment, and was amenable to management with standard antihypertensive therapy. Blood pressure should be monitored regularly and treated, if required, in accordance with standard medical practice. In cases of severe or persistent hypertension, or hypertensive crisis despite institution of antihypertensive therapy, permanent discontinuation of Nexavar should be considered (see section 4.8).

Haemorrhage
An increased risk of bleeding may occur following Nexavar administration. If any bleeding event necessitates medical intervention it is recommended that permanent discontinuation of Nexavar should be considered (see section 4.8).

Cardiac ischaemia and/or infarction
In a randomised, placebo-controlled, double-blind study (study 1, see section 5.1) the incidence of treatment-emergent cardiac ischaemia/infarction events was higher in the Nexavar group (4.9 %) compared with the placebo group (0.4 %). In study 3 (see section 5.1) the incidence of treatment-emergent cardiac ischaemia/infarction events was 2.7 % in Nexavar patients compared with 1.3 % in the placebo group. Patients with unstable coronary artery disease or recent myocardial infarction were excluded from these studies. Temporary or permanent discontinuation of Nexavar should be considered in patients who develop cardiac ischaemia and/or infarction (see section 4.8).

QT interval prolongation
Nexavar has been shown to prolong the QT/QTc interval (see section 5.1), which may lead to an increased risk for ventricular arrhythmias. Use sorafenib with caution in patients who have, or may develop prolongation of QTc, such as patients with a congenital long QT syndrome, patients treated

with a high cumulative dose of anthracycline therapy, patients taking certain anti-arrhythmic medicines or other medicinal products that lead to QT prolongation, and those with electrolyte disturbances such as hypokalaemia, hypocalcaemia, or hypomagnesaemia. When using Nexavar in these patients, periodic monitoring with on-treatment electrocardiograms and electrolytes (magnesium, potassium, calcium) should be considered.

Gastrointestinal perforation
Gastrointestinal perforation is an uncommon event and has been reported in less than 1% of patients taking sorafenib. In some cases this was not associated with apparent intra-abdominal tumor. Sorafenib therapy should be discontinued (see section 4.8).

Hepatic impairment
No data is available on patients with Child Pugh C (severe) hepatic impairment. Since sorafenib is mainly eliminated via the hepatic route exposure might be increased in patients with severe hepatic impairment (see sections 4.2 and 5.2).

Warfarin co-administration
Infrequent bleeding events or elevations in the International Normalised Ratio (INR) have been reported in some patients taking warfarin while on Nexavar therapy. Patients taking concomitant warfarin or phenprocoumon should be monitored regularly for changes in prothrombin time, INR or clinical bleeding episodes (see sections 4.5 and 4.8).

Wound healing complications
No formal studies of the effect of sorafenib on wound healing have been conducted. Temporary interruption of Nexavar therapy is recommended for precautionary reasons in patients undergoing major surgical procedures. There is limited clinical experience regarding the timing of reinitiation of therapy following major surgical intervention. Therefore, the decision to resume Nexavar therapy following a major surgical intervention should be based on clinical judgement of adequate wound healing.

Elderly population
Cases of renal failure have been reported. Monitoring of renal function should be considered.

Renal cell carcinoma
High Risk Patients, according to MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) prognostic group, were not included in the phase III clinical study in renal cell carcinoma (see study 1 in section 5.1); and benefit-risk in these patients has not been evaluated.

Drug-drug interactions
Caution is recommended when administering Nexavar with compounds that are metabolised/eliminated predominantly by the UGT1A1 (e.g. irinotecan) or UGT1A9 pathways (see section 4.5).

Caution is recommended when sorafenib is co-administered with docetaxel (see section 4.5).

Co-administration of neomycin or other antibiotics that cause major ecological disturbances of the gastrointestinal microflora may lead to a decrease in sorafenib bioavailability (see section 4.5). The risk of reduced plasma concentrations of sorafenib should be considered before starting a treatment course with antibiotics.

Higher mortality has been reported in patients with squamous cell carcinoma of the lung treated with sorafenib in combination with platinum-based chemotherapies. In two randomised trials investigating patients with Non-Small Cell Lung Cancer in the subgroup of patients with squamous cell carcinoma treated with sorafenib as add-on to paclitaxel/carboplatin, the HR for overall survival was found to be 1.81 (95% CI 1.19; 2.74) and as add-on to gemcitabine/cisplatin 1.22 (95% CI 0.82; 1.80). No single cause of death dominated, but higher incidence of respiratory failure, hemorrhages and infectious

adverse events were observed in patients treated with sorafenib as add-on to platinum-based chemotherapies.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Inducers of metabolic enzymes
Administration of rifampicin for 5 days before administration of a single dose of sorafenib resulted in an average 37 % reduction of sorafenib AUC. Other inducers of CYP3A4 activity and/or glucuronidation (e.g. Hypericum perforatum also known as St. John's wort, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, and dexamethasone) may also increase metabolism of sorafenib and thus decrease sorafenib concentrations.

CYP3A4 inhibitors
Ketoconazole, a potent inhibitor of CYP3A4, administered once daily for 7 days to healthy male volunteers did not alter the mean AUC of a single 50 mg dose of sorafenib. These data suggest that clinical pharmacokinetic interactions of sorafenib with CYP3A4 inhibitors are unlikely.

CYP2B6, CYP2C8 and CYP2C9 substrates
Sorafenib inhibited CYP2B6, CYP2C8 and CYP2C9 *in vitro* with similar potency. However, in clinical pharmacokinetic studies, concomitant administration of sorafenib 400 mg twice daily with cyclophosphamide, a CYP2B6 substrate, or paclitaxel, a CYP2C8 substrate, did not result in a clinically meaningful inhibition. These data suggest that sorafenib at the recommended dose of 400 mg twice daily may not be an *in vivo* inhibitor of CYP2B6 or CYP2C8.
Additionally, concomitant treatment with sorafenib and warfarin, a CYP2C9 substrate, did not result in changes in mean PT-INR compared to placebo. Thus, also the risk for a clinically relevant *in vivo* inhibition of CYP2C9 by sorafenib may be expected to be low. However, patients taking warfarin or phenprocoumon should have their INR checked regularly (see section 4.4).

CYP3A4, CYP2D6 and CYP2C19 substrates
Concomitant administration of sorafenib and midazolam, dextromethorphan or omeprazole, which are substrates for cytochromes CYP3A4, CYP2D6 and CYP2C19 respectively, did not alter the exposure of these agents. This indicates that sorafenib is neither an inhibitor nor an inducer of these cytochrome P450 isoenzymes. Therefore, clinical pharmacokinetic interactions of sorafenib with substrates of these enzymes are unlikely.

UGT1A1 and UGT1A9 substrates
In vitro, sorafenib inhibited glucuronidation via UGT1A1 and UGT1A9. The clinical relevance of this finding is unknown (see below and section 4.4).

In vitro studies of CYP enzyme induction
CYP1A2 and CYP3A4 activities were not altered after treatment of cultured human hepatocytes with sorafenib, indicating that sorafenib is unlikely to be an inducer of CYP1A2 and CYP3A4.

P-gp-substrates
In vitro, sorafenib has been shown to inhibit the transport protein p-glycoprotein (P-gp). Increased plasma concentrations of P-gp substrates such as digoxin cannot be excluded with concomitant treatment with sorafenib.

Combination with other anti-neoplastic agents
In clinical studies Nexavar has been administered with a variety of other anti-neoplastic agents at their commonly used dosing regimens including gemcitabine, cisplatin, oxaliplatin, paclitaxel, carboplatin, capecitabine, doxorubicin, irinotecan, docetaxel and cyclophosphamide. Sorafenib had no clinically relevant effect on the pharmacokinetics of gemcitabine, cisplatin, carboplatin, oxaliplatin or cyclophosphamide.

Paclitaxel/carboplatin
Administration of paclitaxel (225 mg/m^2) and carboplatin (AUC = 6) with sorafenib (≤ 400 mg twice daily), administered with a 3-day break in sorafenib dosing (two days prior to and on the day of paclitaxel/carboplatin administration), resulted in no significant effect on the pharmacokinetics of paclitaxel.
Co-administration of paclitaxel (225 mg/m^2, once every 3 weeks) and carboplatin (AUC=6) with sorafenib (400 mg twice daily, without a break in sorafenib dosing) resulted in a 47% increase in sorafenib exposure, a 29% increase in paclitaxel exposure and a 50% increase in 6-OH paclitaxel exposure. The pharmacokinetics of carboplatin were unaffected.
These data indicate no need for dose adjustments when paclitaxel and carboplatin are co-administered with sorafenib with a 3-day break in sorafenib dosing (two days prior to and on the day of paclitaxel/carboplatin administration). The clinical significance of the increases in sorafenib and paclitaxel exposure, upon co-administration of sorafenib without a break in dosing, is unknown.

Capecitabine
Co-administration of capecitabine (750-1050 mg/m^2 twice daily, Days 1-14 every 21 days) and sorafenib (200 or 400 mg twice daily, continuous uninterrupted administration) resulted in no significant change in sorafenib exposure, but a 15-50% increase in capecitabine exposure and a 0-52% increase in 5-FU exposure. The clinical significance of these small to modest increases in capecitabine and 5-FU exposure when co-administered with sorafenib is unknown.

Doxorubicin/Irinotecan
Concomitant treatment with Nexavar resulted in a 21 % increase in the AUC of doxorubicin. When administered with irinotecan, whose active metabolite SN-38 is further metabolised by the UGT1A1 pathway, there was a 67 - 120 % increase in the AUC of SN-38 and a 26 - 42 % increase in the AUC of irinotecan. The clinical significance of these findings is unknown (see section 4.4).

Docetaxel
Docetaxel (75 or 100 mg/m^2 administered once every 21 days) when co-administered with sorafenib (200 mg twice daily or 400 mg twice daily administered on Days 2 through 19 of a 21-day cycle with a 3-day break in dosing around administration of docetaxel) resulted in a 36-80 % increase in docetaxel AUC and a 16-32 % increase in docetaxel C_{max}. Caution is recommended when sorafenib is co-administered with docetaxel (see section 4.4).

Combination with other agents

Neomycin
Co-administration of neomycin, a non-systemic antimicrobial agent used to eradicate gastrointestinal flora, interferes with the enterohepatic recycling of sorafenib (see section 5.2, Metabolism and Elimination), resulting in decreased sorafenib exposure. In healthy volunteers treated with a 5-day regimen of neomycin the average exposure to sorafenib decreased by 54%. Effects of other antibiotics have not been studied, but will likely depend on their ability to interfere with microorganisms with glucuronidase activity.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy
There are no data on the use of sorafenib in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity including malformations (see section 5.3). In rats, sorafenib and its metabolites were demonstrated to cross the placenta and sorafenib is anticipated to cause harmful effects on the foetus. Nexavar should not be used during pregnancy unless clearly necessary, after careful consideration of the needs of the mother and the risk to the foetus.
Women of childbearing potential must use effective contraception during treatment.

Lactation
It is not known whether sorafenib is excreted in human milk. In animals, sorafenib and/or its metabolites were excreted in milk. Because sorafenib could harm infant growth and development (see section 5.3), women must not breast-feed during sorafenib treatment.

Fertility
Results from animal studies further indicate that sorafenib can impair male and female fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. There is no evidence that Nexavar affects the ability to drive or to operate machinery.

4.8 Undesirable effects

The most important serious adverse reactions were myocardial infarction/ischaemia, gastrointestinal perforation, drug induced hepatitis, haemorrhage, and hypertension/hypertensive crisis.

The most common adverse reactions were diarrhoea, rash, alopecia and hand-foot syndrome (corresponds to palmar plantar erythrodysaesthesia syndrome in MedDRA).

Adverse reactions reported in multiple clinical trials or through post-marketing use are listed below in Table 1, by system organ class (in MedDRA) and frequency. Frequencies are defined as: very common (≥1/10), common (≥1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1,000 to <1/100), rare (≥1/10,000 to <1/1,000), not known (cannot be estimated from the data available).

Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1: All adverse reactions reported in patients in multiple clinical trials or through post-marketing use

System organ class	Very common	Common	Uncommon	Rare
Infections and infestations			folliculitis infection	
Blood and lymphatic system disorders	lymphopenia	leucopenia neutropenia anaemia thrombocytopenia		
Immune system disorders			hypersensitivity reactions (including skin reactions and urticaria)	angioedema anaphylactic reaction
Endocrine disorders			hypothyroidism hyperthyroidism	
Metabolism and nutrition disorders	hypo-phosphataemia	anorexia hypocalcaemia hypokalaemia	hyponatraemia dehydration	
Psychiatric disorders		depression		
Nervous system disorders		peripheral sensory neuropathy	reversible posterior leukoencephalo-pathy*	
Ear and labyrinth disorders		tinnitus		
Cardiac disorders		congestive heart failure* myocardial ischaemia and infarction*		QT prolongation
Vascular disorders	haemorrhage (inc. gastrointestinal*, respiratory tract* and cerebral haemorrhage*) hypertension		hypertensive crisis*	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		hoarseness	rhinorrhoea interstitial lung disease-like events* (pneumonitis, radiation pneumonitis, acute respiratory distress, etc.)	

System organ class	Very common	Common	Uncommon	Rare
Gastro-intestinal disorders	diarrhoea nausea vomiting	constipation stomatitis (including dry mouth and glossodynia) dyspepsia dysphagia	gastro oesophageal reflux disease pancreatitis gastritis gastrointestinal perforations*	
Hepatobiliary disorders			increase in bilirubin and jaundice cholecystitis cholangitis	drug induced hepatitis*
Skin and subcutaneous tissue disorders	rash alopecia hand foot syndrome** erythema pruritus	dry skin dermatitis exfoliative acne skin desquamation	eczema erythema multiforme keratoacanthoma/ squamous cell cancer of the skin	radiation recall dermatitis Stevens-Johnson syndrome leucocytoclastic vasculitis toxic epidermal necrolysis*
Musculo-skeletal and connective tissue disorders		arthralgia myalgia		rhabdomyolysis
Renal and urinary disorders		renal failure proteinuria		nephrotic syndrome
Reproductive system and breast disorders		erectile dysfunction	gynaecomastia	
General disorders and administration site conditions	fatigue pain (including mouth, abdominal, bone, tumour pain and headache)	asthenia fever influenza like illness		
Investigations	increased amylase increased lipase	weight decreased transient increase in transaminases	transient increase in blood alkaline phosphatase, INR abnormal, prothrombin level abnormal	

* The adverse reactions may have a life-threatening or fatal outcome. Such events are either uncommon or less frequent than uncommon.

** Hand foot syndrome corresponds to palmar plantar erythrodysaesthesia syndrome in MedDRA.

Further information on selected adverse drug reactions

Congestive heart failure: In company sponsored clinical trials congestive heart failure was reported as an adverse event in 1.9% of patients treated with sorafenib (N= 2276). In study 11213 (RCC) adverse events consistent with congestive heart failure were reported in 1.7% of patients treated with sorafenib and 0.7% receiving placebo. In study 100554 (HCC), 0.99% of those treated with sorafenib and 1.1% receiving placebo were reported with these events.

Laboratory test abnormalities

Increased lipase and amylase were very commonly reported. CTCAE Grade 3 or 4 lipase elevations occurred in 11 % and 9 % of patients in the Nexavar group in study 1 (RCC) and study 3 (HCC), respectively, compared to 7 % and 9 % of patients in the placebo group. CTCAE Grade 3 or 4 amylase elevations were reported in 1 % and 2 % of patients in the Nexavar group in study 1 and study 3, respectively, compared to 3 % of patients in each placebo group. Clinical pancreatitis was reported in 2 of 451 Nexavar treated patients (CTCAE Grade 4) in study 1, 1 of 297 Nexavar treated patients in study 3 (CTCAE Grade 2), and 1 of 451 patients (CTCAE Grade 2) in the placebo group in study 1.

Hypophosphataemia was a very common laboratory finding, observed in 45 % and 35 % of Nexavar treated patients compared to 12 % and 11 % of placebo patients in study 1 and study 3, respectively. CTCAE Grade 3 hypophosphataemia (1 – 2 mg/dl) in study 1 occurred in 13 % of Nexavar treated patients and 3 % of patients in the placebo group, in study 3 in 11 % of Nexavar treated patients and 2 % of patients in the placebo group. There were no cases of CTCAE Grade 4 hypophosphataemia (< 1 mg/dl) reported in either Nexavar or placebo patients in study 1, and 1 case in the placebo group in study 3. The aetiology of hypophosphataemia associated with Nexavar is not known.

CTCAE Grade 3 or 4 laboratory abnormalities occurring in ≥ 5 % of Nexavar treated patients included lymphopenia and neutropenia.

Hypocalcaemia was reported in 12% and 26.5% of sorafenib treated patients compared to 7.5% and 14.8% of placebo patients in study 1 and study 3, respectively. Most reports of hypocalcaemia were low grade (CTCAE Grade 1 and 2). CTCAE grade 3 hypocalcaemia (6.0 – 7.0 mg /dL) occurred in 1.1% and 1.8% of sorafenib treated patients and 0.2% and 1.1% of patients in the placebo group, and CTCAE grade 4 hypocalcaemia (< 6.0 mg/dL) occurred in 1.1% and 0.4% of sorafenib treated patients and 0.5% and 0% of patients in the placebo group in study 1 and 3, respectively. The aetiology of hypocalcaemia associated with sorafenib is not known.

In studies 1 and 3 decreased potassium was observed in 5.4% and 9.5% of Nexavar-treated patients compared to 0.7% and 5.9% of placebo patients, respectively. Most reports of hypokalaemia were low grade (CTCAE Grade 1). In these studies CTCAE Grade 3 hypokalaemia occurred in 1.1% and 0.4% of Nexavar treated patients and 0.2% and 0.7% of patients in the placebo group. There were no reports of hypokalaemia CTCAE grade 4.

4.9 Overdose

There is no specific treatment for Nexavar overdose. The highest dose of sorafenib studied clinically is 800 mg twice daily. The adverse events observed at this dose were primarily diarrhoea and dermatological events. In the event of suspected overdose Nexavar should be withheld and supportive care instituted where necessary.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents, protein kinase inhibitors, ATC code: L01XE05

Sorafenib is a multikinase inhibitor which has demonstrated both anti-proliferative and anti-angiogenic properties in vitro and in vivo.

Mechanism of action and pharmacodynamic effects
Sorafenib is a multikinase inhibitor that decreases tumour cell proliferation *in vitro*. Sorafenib inhibits tumour growth of a broad spectrum of human tumour xenografts in athymic mice accompanied by a reduction of tumour angiogenesis. Sorafenib inhibits the activity of targets present in the tumour cell (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT, and FLT-3) and in the tumour vasculature (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3, and PDGFR-ß). RAF kinases are serine/threonine kinases, whereas c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3, and PDGFR-ß are receptor tyrosine kinases.

Clinical efficacy
The clinical safety and efficacy of Nexavar have been studied in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) and in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC).

Hepatocellular carcinoma
Study 3 (study 100554) was a Phase III, international, multi-centre, randomised, double blind, placebo-controlled study in 602 patients with hepatocellular carcinoma. Demographics and baseline disease characteristics were comparable between the Nexavar and the placebo group with regard to ECOG status (status 0: 54 % vs. 54 %; status 1: 38 % vs. 39 %; status 2: 8 % vs. 7 %), TNM stage (stage I: <1 % vs. <1 %; stage II: 10.4 % vs. 8.3 %; stage III: 37.8 % vs. 43.6 %; stage IV: 50.8 % vs. 46.9 %), and BCLC stage (stage B: 18.1 % vs. 16.8 %; stage C: 81.6 % vs. 83.2 %; stage D: < 1 % vs. 0 %).

The study was stopped after a planned interim analysis of OS had crossed the prespecified efficacy boundary. This OS analysis showed a statistically significant advantage for Nexavar over placebo for OS (HR: 0.69, p = 0.00058, see Table 2).

There are limited data from this study in patients with Child Pugh B liver impairment and only one patient with Child Pugh C had been included.

Table 2: Efficacy Results from study 3 (study 100554) in hepatocellular carcinoma

Efficacy Parameter	Nexavar (N=299)	Placebo (N=303)	P-value	HR (95% CI)
Overall Survival (OS) [median, weeks (95% CI)]	46.3 (40.9, 57.9)	34.4 (29.4, 39.4)	0.00058*	0.69 (0.55, 0.87)
Time to Progression (TTP) [median, weeks (95% CI)]**	24.0 (18.0, 30.0)	12.3 (11.7, 17.1)	0.000007	0.58 (0.45, 0.74)

CI=Confidence interval, HR=Hazard ratio (Nexavar over placebo)
*statistically significant as the p-value was below the prespecified O'Brien Fleming stopping boundary of 0.0077
**independent radiological review

A second Phase III, international, multi-centre, randomised, double blind, placebo-controlled study (Study 4, 11849) evaluated the clinical benefit of Nexavar in 226 patients with advanced hepatocellular carcinoma. This study, conducted in China, Korea and Taiwan confirmed the findings of Study 3 with respect to the favourable benefit-risk profile of Nexavar (HR (OS): 0.68, p = 0.01414).

In the prespecified stratification factors (ECOG status, presence or absence of macroscopic vascular invasion and/or extrahepatic tumour spread) of both Study 3 and 4, the hazard ratio consistently favoured Nexavar over placebo. Exploratory subgroup analyses suggested that patients with distant metastases at baseline derived a less pronounced treatment effect.

Renal cell carcinoma
The safety and efficacy of Nexavar in the treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC) were investigated in two clinical studies:

Study 1 (study 11213) was a Phase III, multi-centre, randomised, double blind, placebo-controlled study in 903 patients. Only patients with clear cell renal carcinoma and low and intermediate risk MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) were included. The primary endpoints were overall survival and progression-free survival (PFS).
Approximately half of the patients had an ECOG performance status of 0, and half of the patients were in the low risk MSKCC prognostic group.
PFS was evaluated by blinded independent radiological review using RECIST criteria. The PFS analysis was conducted at 342 events in 769 patients. The median PFS was 167 days for patients randomised to Nexavar compared to 84 days for placebo patients (HR = 0.44; 95 % CI: 0.35 - 0.55; p < 0.000001). Age, MSKCC prognostic group, ECOG PS and prior therapy did not affect the treatment effect size.

An interim analysis (second interim analysis) for overall survival was conducted at 367 deaths in 903 patients. The nominal alpha value for this analysis was 0.0094. The median survival was 19.3 months for patients randomised to Nexavar compared to 15.9 months for placebo patients (HR = 0.77; 95 % CI: 0.63 - 0.95; p = 0.015). At the time of this analysis, about 200 patients had crossed-over to sorafenib from the placebo group.

Study 2 was a Phase II, discontinuation study in patients with metastatic malignancies, including RCC. Patients with stable disease on therapy with Nexavar were randomised to placebo or continued Nexavar therapy. Progression-free survival in patients with RCC was significantly longer in the Nexavar group (163 days) than in the placebo group (41 days) (p = 0.0001, HR = 0.29).

QT interval prolongation
In a clinical pharmacology study, QT/QTc measurements were recorded in 31 patients at baseline (pre-treatment) and post-treatment. After one 28-day treatment cycle, at the time of maximum concentration of sorafenib, QTcB was prolonged by 4 ±19 msec and QTcF by 9 ±18 msec, as

compared to placebo treatment at baseline. No subject showed a QTcB or QTcF >500 msec during the post-treatment ECG monitoring (see section 4.4).

Paediatric population
The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies, in all subsets of the paediatric population, in kidney and renal pelvis carcinoma (excluding nephroblastoma, nephroblastomatosis, clear cell sarcoma, mesoblastic nephroma, renal medullary carcinoma and rhabdoid tumour of the kidney) and liver and intrahepatic bile duct carcinoma (excluding hepatoblastoma).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption and distribution
After administration of Nexavar tablets the mean relative bioavailability is 38 - 49 % when compared to an oral solution. The absolute bioavailability is not known. Following oral administration sorafenib reaches peak plasma concentrations in approximately 3 hours. When given with a high-fat meal sorafenib absorption was reduced by 30 % compared to administration in the fasted state.
Mean C_{max} and AUC increased less than proportionally beyond doses of 400 mg administered twice daily. *In vitro* binding of sorafenib to human plasma proteins is 99.5 %.
Multiple dosing of Nexavar for 7 days resulted in a 2.5- to 7-fold accumulation compared to single dose administration. Steady state plasma sorafenib concentrations are achieved within 7 days, with a peak to trough ratio of mean concentrations of less than 2.

Biotransformation and elimination
The elimination half-life of sorafenib is approximately 25 - 48 hours. Sorafenib is metabolised primarily in the liver and undergoes oxidative metabolism, mediated by CYP 3A4, as well as glucuronidation mediated by UGT1A9. Sorafenib conjugates may be cleaved in the gastrointestinal tract by bacterial glucuronidase activity, allowing reabsorption of unconjugated drug. Co-administration of neomycin has been shown to interfere with this process, decreasing the mean bioavailability of sorafenib by 54%.

Sorafenib accounts for approximately 70 - 85 % of the circulating analytes in plasma at steady state. Eight metabolites of sorafenib have been identified, of which five have been detected in plasma. The main circulating metabolite of sorafenib in plasma, the pyridine N-oxide, shows *in vitro* potency similar to that of sorafenib. This metabolite comprises approximately 9 - 16 % of circulating analytes at steady state.

Following oral administration of a 100 mg dose of a solution formulation of sorafenib, 96 % of the dose was recovered within 14 days, with 77 % of the dose excreted in faeces, and 19 % of the dose excreted in urine as glucuronidated metabolites. Unchanged sorafenib, accounting for 51 % of the dose, was found in faeces but not in urine, indicating that biliary excretion of unchanged drug might contribute to the elimination of sorafenib.

Pharmacokinetics in special populations
Analyses of demographic data suggest that there is no relationship between pharmacokinetics and age (up to 65 years), gender or body weight.

Paediatric population
No studies have been conducted to investigate the pharmacokinetics of sorafenib in paediatric patients.

Race
There are no clinically relevant differences in pharmacokinetics between Caucasian and Asian subjects.

Renal impairment
In four Phase I clinical trials, steady state exposure to sorafenib was similar in patients with mild or moderate renal impairment compared to the exposures in patients with normal renal function. In a clinical pharmacology study (single dose of 400 mg sorafenib), no relationship was observed between sorafenib exposure and renal function in subjects with normal renal function, mild, moderate or severe renal impairment. No data is available in patients requiring dialysis.

Hepatic impairment
In hepatocellular carcinoma *(HCC)* patients with Child-Pugh A or B (mild to moderate) hepatic impairment, exposure values were comparable and within the range observed in patients without hepatic impairment. The pharmacokinetics (PK) of sorafenib in Child-Pugh A and B non-HCC patients were similar to the PK in healthy volunteers. There are no data for patients with Child-Pugh C (severe) hepatic impairment. Sorafenib is mainly eliminated via the liver, and exposure might be increased in this patient population.

5.3 Preclinical safety data

The preclinical safety profile of sorafenib was assessed in mice, rats, dogs and rabbits.
Repeat-dose toxicity studies revealed changes (degenerations and regenerations) in various organs at exposures below the anticipated clinical exposure (based on AUC comparisons).
After repeated dosing to young and growing dogs effects on bone and teeth were observed at exposures below the clinical exposure. Changes consisted in irregular thickening of the femoral growth plate, hypocellularity of the bone marrow next to the altered growth plate and alterations of the dentin composition. Similar effects were not induced in adult dogs.

The standard program of genotoxicity studies was conducted and positive results were obtained as an increase in structural chromosomal aberrations in an *in vitro* mammalian cell assay (Chinese hamster ovary) for clastogenicity in the presence of metabolic activation was seen. Sorafenib was not genotoxic in the Ames test or in the *in vivo* mouse micronucleus assay. One intermediate in the manufacturing process, which is also present in the final active substance (< 0.15 %), was positive for mutagenesis in an *in vitro* bacterial cell assay (Ames test). Furthermore, the sorafenib batch tested in the standard genotoxicity battery included 0.34 % PAPE.
Carcinogenicity studies have not been conducted with sorafenib.

No specific studies with sorafenib have been conducted in animals to evaluate the effect on fertility. An adverse effect on male and female fertility can however be expected because repeat-dose studies in animals have shown changes in male and female reproductive organs at exposures below the anticipated clinical exposure (based on AUC). Typical changes consisted of signs of degeneration and retardation in testes, epididymides, prostate, and seminal vesicles of rats. Female rats showed central necrosis of the corpora lutea and arrested follicular development in the ovaries. Dogs showed tubular degeneration in the testes and oligospermia.

Sorafenib has been shown to be embryotoxic and teratogenic when administered to rats and rabbits at exposures below the clinical exposure. Observed effects included decreases in maternal and foetal body weights, an increased number of foetal resorptions and an increased number of external and visceral malformations.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core:
Croscarmellose sodium
Microcrystalline cellulose
Hypromellose
Sodium laurilsulfate
Magnesium stearate

Tablet coating:
Hypromellose
Macrogol (3350)
Titanium dioxide (E 171)
Ferric oxide red (E 172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 25°C.

6.5 Nature and contents of container

112 film-coated tablets (4 x 28) in transparent (PP/Aluminium) blister packs.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Germany

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

EU/1/06/342/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 19 July 2006
Date of latest renewal: 21 July 2011

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

02/2013

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.



Company Core Data Sheet
Nexavar *

Sorafenib (sorafenib tosylate)

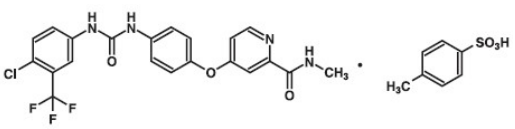
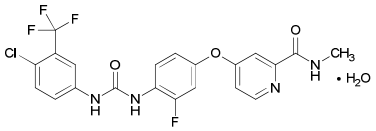
200 mg film-coated tablets

Version [redacted]
Based on GLC decision dated: [redacted] 20[redacted]

* examples for national trade names: Nexavar

1.7　同種同効品一覧表

表 1.7-1　同種同効品一覧　―ソラフェニブトシル酸塩、レゴラフェニブ水和物―

一般的名称	ソラフェニブトシル酸塩 (Sorafenib Tosilate)	レゴラフェニブ水和物 (Regorafenib Hydrate)
販売名	ネクサバール®錠 200mg	スチバーガ®錠 40mg
会社名	バイエル薬品株式会社	バイエル薬品株式会社
承認年月日	2008 年 1 月 25 日	2013 年 3 月 25 日
再評価年月 再審査年月	―	―
規制区分	劇薬、処方せん医薬品	劇薬、処方せん医薬品
構造式		
剤形・含量	フィルムコーティング錠： 1 錠中，ソラフェニブ 200mg（ソラフェニブトシル酸塩として 274.0mg）含有	フィルムコーティング錠： 1 錠中，レゴラフェニブ 40mg（レゴラフェニブ水和物として 41.49mg）を含有する.
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 **効能・効果に関連する使用上の注意** 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.［「臨床成績」の項参照］ (2) 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない. 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	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌，がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍 **効能・効果に関連する使用上の注意** 臨床試験の対象となった患者の前治療歴等について，「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. 1. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 (1) 本剤の一次治療及び二次治療における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. がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍 (1) イマチニブ及びスニチニブによる治療後の患者を対象とすること. (2) 本剤の手術の補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない.

一般的名称	ソラフェニブトシル酸塩 (Sorafenib Tosilate)	レゴラフェニブ水和物 (Regorafenib Hydrate)
	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	通常,成人にはソラフェニブとして1回400mgを1日2回経口投与する．なお，患者の状態により適宜減量する. **用法・用量に関連する使用上の注意** (1) サイトカイン製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用について，有効性及び安全性は確立していない．［「臨床成績」の項参照］ (2) 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．［「薬物動態」の項参照］ (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.	通常，成人にはレゴラフェニブとして1日1回160mgを食後に3週間連日経口投与し，その後1週間休薬する．これを1サイクルとして投与を繰り返す．なお，患者の状態により適宜減量する. **用法・用量に関連する使用上の注意** (1) 本剤と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) 空腹時に本剤を投与した場合，食後投与と比較して未変化体のCmax及びAUCの低下が認められることから，空腹時投与を避けること．また，高脂肪食摂取後に本剤を投与した場合，低脂肪食摂取後の投与と比較して活性代謝物のCmax及びAUCの低下が認められることから，本剤は高脂肪食後の投与を避けることが望ましい．［「薬物動態」の項参照］ (3) 副作用があらわれた場合は，症状，重症度等に応じて以下の基準を考慮して，本剤を減量，休薬又は中止すること．減量して投与を継続する場合には，40mg（1錠）ずつ減量すること（1日1回80mgを下限とすること）.

一般的名称	ソラフェニブトシル酸塩 (Sorafenib Tosilate)	レゴラフェニブ水和物 (Regorafenib Hydrate)

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 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段階下げる[b]
グレード4	グレード0～2に軽快するまで休薬[a]	1段階下げる[b]

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

手足症候群

皮膚毒性のグレード	発現回数/用量調節及び処置
グレード1	本剤の投与を継続し，対症療法を直ちに行う．
グレード2	1回目： 本剤の投与量を40mg（1錠）減量し，対症療法を直ちに行う．改善がみられない場合は，7日間休薬する．休薬によりグレード0～1に軽快した場合,投与を再開する．7日以内に改善がみられない場合は下記参照．
	7日以内に改善がみられない場合又は2回目若しくは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，投与量を40mg（1錠）減量する．
	4回目： 本剤の投与を中止する．
グレード3	1回目又は2回目： 対症療法を直ちに行い，グレード0～1に軽快するまで少なくとも7日間は休薬する．本剤の投与を再開する場合，投与量を40mg（1錠）減量する．
	3回目： 本剤の投与を中止する．

肝機能検査値異常

肝機能検査値異常の程度	発現回数/用量調節及び処置
ALT（GPT）又はAST（GOT）が正常基準値上限の5倍以下	本剤の投与を継続し，検査値が正常基準値上限の3倍未満又は投与前値に回復するまで肝機能検査を頻回に行う．
ALT（GPT）又はAST（GOT）が正常基準値上限の5倍を超過，かつ20倍以下	1回目： 検査値が正常基準値上限の3倍未満又は投与前値に回復するまで休薬する．投与を再開する場合，投与量を40mg（1錠）減量し，少なくとも4週間は肝機能検査を頻回に行う．
	2回目： 本剤の投与を中止する．注1)
ALT（GPT）又はAST（GOT）が正常基準値上限の20倍を超過	本剤の投与を中止する．注1)
ALT（GPT）又はAST（GOT）が正常基準値上限の3倍を超過，かつビリルビン値が正常基準値上限の2倍を超過	本剤の投与を中止する．注1) ジルベール症候群注2)のALT（GPT）又はAST（GOT）の上昇が発現した場合は，本欄のビリルビン値の基準によらず，上欄で規定するALT（GPT）又はAST（GOT）の基準に従う．

注1）肝機能検査値が正常範囲又は投与前値に回復するまで，肝機能検査を頻回に行う．
注2）本剤はUGT1A1によるグルクロン酸抱合を阻害するため，ジルベール症候群の患者においては間接型ビリルビンが上昇する可能性がある．

一般的名称	ソラフェニブトシル酸塩 (Sorafenib Tosilate)	レゴラフェニブ水和物 (Regorafenib Hydrate)

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段階下げる[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．

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

高血圧

高血圧のグレード	用量調節及び処置
グレード2（無症候性）	本剤の投与を継続し，降圧剤投与を行う．降圧剤による治療を行ってもコントロールできない場合，本剤の投与量を40mg（1錠）減量する．
グレード2（症候性）	症状が消失し，血圧がコントロールできるまで休薬し，降圧剤による治療を行う． 投与再開後，降圧剤による治療を行ってもコントロールできない場合，本剤の投与量を40mg（1錠）減量する．
グレード3	症状が消失し，血圧がコントロールできるまで休薬し，降圧剤による治療を行う．本剤の投与を再開する場合，投与量を40mg（1錠）減量する．投与再開後，降圧剤による治療を行ってもコントロールできない場合，本剤の投与量をさらに40mg（1錠）減量する．
グレード4	本剤の投与を中止する．

その他の副作用
グレード3以上の副作用発現時は，グレード2以下に軽快するまで休薬し，投与量を40mg（1錠）減量し再開する，又は投与の中止を考慮すること．

グレードはCommon Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）に準じる．

一般的名称	ソラフェニブトシル酸塩 (Sorafenib Tosilate)	レゴラフェニブ水和物 (Regorafenib Hydrate)

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

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

非血液学的毒性[a]

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

一般的名称	ソラフェニブトシル酸塩 (Sorafenib Tosilate)	レゴラフェニブ水和物 (Regorafenib Hydrate)
	<table><tr><td></td><td>4回目</td><td>グレード0～2に軽快するまで休薬[b]</td><td>3段階下げる[c、d]</td></tr><tr><td>グレード4</td><td>回数問わず</td><td>投与中止</td><td>投与中止</td></tr></table> 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.	
警告	本剤は，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること．また，治療開始に先立ち，患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し，同意を得てから投与すること.	(1) 本剤は，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること．また，治療開始に先立ち，患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し，同意を得てから投与すること. (2) 重篤な肝機能障害があらわれることがあり，肝不全により死亡に至る例も報告されているので，本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い，患者の状態を十分に観察すること．［「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照］
禁忌	（次の患者には投与しないこと） (1) 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者 (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照］	（次の患者には投与しないこと） (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照］
使用上の注意	1. **慎重投与**（次の患者には慎重に投与すること） (1) 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者［使用経験がない．］ (2) 高血圧症の患者［高血圧が悪化するおそれがある．］ (3) 血栓塞栓症の既往のある患者［心筋虚血，心筋梗塞などがあらわれるおそれがある．］ (4) 脳転移のある患者［脳出血があらわれる	1. **慎重投与**（次の患者には慎重に投与すること） (1)重度の肝機能障害のある患者［使用経験がない．「薬物動態」の項参照］ (2)高血圧症の患者［高血圧が悪化するおそれがある．「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項参照］ (3)脳転移のある患者［脳出血があらわれるおそれがある．］ (4)血栓塞栓症又はその既往歴のある患者

一般的名称	ソラフェニブトシル酸塩 (Sorafenib Tosilate)	レゴラフェニブ水和物 (Regorafenib Hydrate)
	おそれがある．］ (5) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］ **2. 重要な基本的注意** (1) 手足症候群，剝脱性皮膚炎，中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群），多形紅斑，ケラトアカントーマ，皮膚有棘細胞癌があらわれることがあるので，必要に応じて皮膚科を受診するよう，患者に指導すること．［「重大な副作用」の項参照］ (2) AST（GOT），ALT（GPT）の上昇を伴う肝機能障害，黄疸，肝不全があらわれることがあるので，本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い，患者の状態を十分に観察すること． なお，主に肝細胞癌又は肝硬変のある患者において肝性脳症が報告されているので，これらの患者に投与する際は，血中アンモニア値等の検査を行うとともに，意識障害等の臨床症状を十分に観察すること．［「重大な副作用」の項参照］ (3) 急性肺障害，間質性肺炎があらわれることがあるので，本剤の投与にあたっては，呼吸困難，発熱，咳嗽等の臨床症状を十分に観察し，異常が認められた場合には，速やかに胸部 X 線検査等を実施すること．急性肺障害，間質性肺炎が疑われる場合には投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと． また，呼吸困難，発熱，咳嗽等の症状があらわれた場合には速やかに連絡するよう患者に説明すること．［「重大な副作用」の項参照］ (4) 血圧の上昇が認められることがあるので，本剤投与中は定期的に血圧測定を行うことが望ましい．高血圧があらわれた場合には，降圧剤の投与など適切な処置を行うこと．重症，持続性あるいは通常の降圧治療でコントロールできない高血圧があらわれた場合には，投与の中止を考慮すること．［「重大な副作用」の項参照］ (5) 白血球減少，好中球減少，リンパ球減少，	［心筋虚血，心筋梗塞等があらわれるおそれがある．］ (5) 高齢者［「高齢者への投与」の項参照］ **2. 重要な基本的注意** (1) 手足症候群，中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis:TEN），皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群），多形紅斑等の皮膚障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと．必要に応じて皮膚科を受診するよう，患者に指導すること．［「用法・用量に関連する使用上の注意」，「重大な副作用」の項参照］ (2) AST（GOT），ALT（GPT）の著しい上昇を伴う肝機能障害，黄疸があらわれ，肝不全により死亡に至る例も報告されているので，本剤の投与開始前及び投与中は，定期的に肝機能検査を行うなど，患者の状態を十分に観察すること．異常が認められた場合には，減量，休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと．［「用法・用量に関連する使用上の注意」，「重大な副作用」の項参照］ (3) 血圧の上昇が認められることがあるので，本剤投与開始前及び投与中は定期的に血圧測定を行い，必要に応じて降圧剤の投与を行うなど，適切な処置を行うこと．重症，持続性あるいは通常の降圧治療でコントロールできない高血圧があらわれた場合には，減量，休薬又は投与を中止すること．［「用法・用量に関連する使用上の注意」，「重大な副作用」の項参照］ (4) 創傷治癒を遅らせる可能性があるので，手術が予定されている場合には，手術の前に本剤の投与を中断すること．手術後の投与再開は患者の状態に応じて判断すること． (5) 蛋白尿があらわれることがあるので，本剤投与開始前及び投与中は定期的に尿蛋白を観察し，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと． (6) 甲状腺機能低下があらわれることがあるので，本剤投与中は定期的に甲状腺

一般的名称	ソラフェニブトシル酸塩 (Sorafenib Tosilate)	レゴラフェニブ水和物 (Regorafenib Hydrate)
	血小板減少，貧血があらわれることがあるので，定期的に白血球分画を含む血液学的検査を行うなど，患者の状態を十分に観察し，感染症，出血傾向等の発現に留意すること．［「重大な副作用」の項参照］ (6) 血清アミラーゼや血清リパーゼの上昇があらわれることがあるので，本剤投与中は定期的に膵酵素を含む血液検査を行い，腹痛等の膵炎を示唆する症状が認められた場合や膵酵素上昇が持続する場合には画像診断等を行うこと．［「重大な副作用」の項参照］ (7) 創傷治癒を遅らせる可能性があるので，手術時は投与を中断することが望ましい．手術後の投与再開は患者の状態に応じて判断すること． (8) 甲状腺癌患者に投与する際は，定期的に血清カルシウム濃度を測定すること． (9) 甲状腺癌患者に投与する際は，定期的に甲状腺刺激ホルモン濃度を測定すること．	機能の検査を実施すること．甲状腺機能低下があらわれた場合には，適切な処置を行うこと．
	3. 相互作用 *In vitro* 試験において，本剤は薬物代謝酵素チトクローム P450 3A4（CYP3A4）による酸化的代謝とグルクロン酸転移酵素（UGT1A9）によるグルクロン酸抱合により代謝されることが示されているので，本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には，注意して投与すること．また，*in vitro* 試験で，本剤の UGT1A1,UGT1A9,CYP2B6,CYP2C9 及び CYP2C8 に対する阻害活性が示されており，これらの酵素により代謝される他の薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある．	**3. 相互作用** 本剤は主にチトクローム P450（CYP）3A4 及びグルクロン酸転移酵素（UGT）1A9 により代謝される．本剤の活性代謝物（N-オキサイド体である M-2 及び N-オキサイドアミド体である M-5）は，乳癌耐性蛋白（BCRP）及び P-糖蛋白（P-gp）の基質であることが示されている．また，定常状態における未変化体，M-2 及び M-5 の血漿中濃度は，UGT1A1，UGT1A9，BCRP，P-gp，CYP2C9，CYP2B6，CYP2D6 及び CYP3A4 を阻害する濃度に達する可能性がある．［「薬物動態」の項参照］

一般的名称	ソラフェニブトシル酸塩 (Sorafenib Tosilate)	レゴラフェニブ水和物 (Regorafenib Hydrate)

併用注意（併用に注意すること）

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

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4誘導薬（リファンピシン等）	本剤単回投与とリファンピシンとの併用により，未変化体のAUC及びCmaxがそれぞれ50%及び20%減少した．M-2のCmaxは1.6倍に増加し，M-5のAUC及びCmaxはそれぞれ3.6倍及び4.2倍増加したが，M-2のAUCは変化しなかった. CYP3A4誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること．併用が避けられない場合には，患者の状態を慎重に観察すること.	*In vitro*試験において，本剤はCYP3A4によって代謝され，また,M-2及びM-5の生成にCYP3A4が関与していることが示されている.
CYP3A4阻害薬（ケトコナゾール等）	本剤単回投与とケトコナゾールとの併用により，未変化体のAUC及びCmaxはそれぞれ33%及び40%増加した．M-2及びM-5のAUCはそれぞれ94%及び93%減少し，Cmaxはそれぞれ97%及び94%減少した. CYP3A4阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること．併用が避けられない場合には，患者の状態を慎重に観察すること.	*In vitro*試験において，本剤はCYP3A4によって代謝され，また,M-2及びM-5の生成にCYP3A4が関与していることが示されている.
イリノテカン	イリノテカンとの併用により，イリノテカン及びその活性代謝物であるSN-38のAUCがそれぞれ28%及び44%増加し，Cmaxはそれぞれ22%増加及び9%減少した.	*In vitro*試験において，本剤はUGT1A1によるグルクロン酸抱合を阻害することが示されている.

一般的名称	ソラフェニブトシル酸塩 (Sorafenib Tosilate)	レゴラフェニブ水和物 (Regorafenib Hydrate)

ン（経口剤：国内未発売）	との併用により本剤の AUC が 54%低下したとの報告がある．抗生物質との併用により本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある．	シンの腸内細菌叢への影響により，本剤の腸肝循環が抑制される．

4. 副作用

腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験，肝細胞癌患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験，及び甲状腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において，352 例（日本人 157 例を含む）中 341 例（96.9%）に副作用が認められた．主な副作用の発現例数（発現率）は，手足症候群 237 例（67.3%），脱毛 192 例（54.5%），下痢 185 例（52.6%），発疹・皮膚落屑 158 例（44.9%），疼痛（口内疼痛，腹痛，骨痛，頭痛及びがん疼痛を含む）120 例（34.1%），高血圧 117 例（33.2%），疲労 112 例（31.8%），体重減少 93 例（26.4%），リパーゼ上昇 86 例（24.4%），食欲不振 81 例（23.0%），口内炎（口内乾燥及び舌痛を含む）77 例（21.9%），アミラーゼ上昇 64 例（18.2%），瘙痒 62 例（17.6%），悪心 45 例（12.8%），嗄声 36 例（10.2%），皮膚乾燥 36 例（10.2%）等であった．（甲状腺癌効能追加承認時）

(1) **重大な副作用**

1) **手足症候群**（10%以上），**剝脱性皮膚炎**（1～10%未満）：手足症候群，剝脱性皮膚炎があらわれることがあるので，皮膚症状があらわれた場合には対症療法，減量，休薬又は投与の中止を考慮すること．

2) **中毒性表皮壊死融解症**（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），**皮膚粘膜眼症候群**（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明），**多形紅斑**（1～10%

4. 副作用

治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において，500 例中（日本人 65 例を含む）465 例（93.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた．主な副作用の発現例数（発現率）は，手足症候群 225 例（45.0%），下痢 169 例（33.8%），食欲減退 152 例（30.4%），疲労 145 例（29.0%），発声障害 142 例（28.4%），高血圧 139 例（27.8%），発疹 113 例（22.6%），等であった．（承認時）

がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍

消化管間質腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において 132 例中（日本人 12 例を含む）130 例（98.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた．主な副作用の発現例数（発現率）は，手足症候群 87 例（65.9%），高血圧 64 例（48.5%），下痢 53 例（40.2%），発声障害 44 例（33.3%），疲労 39 例（29.5%），発疹 38 例（28.8%），脱毛 31 例（23.5%），口内炎 30 例（22.7%），疼痛 29 例（22.0%），食欲減退 28 例（21.2%）等であった。

（効能追加承認時）

副作用の頻度は，結腸・直腸癌患者及び消化管間質腫瘍を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験の集計に基づき記載した．これらの臨床試験以外からの報告は頻度不明とした．

(1) **重大な副作用**

1) **手足症候群**（49.4%）：手足症候群があらわれることがあるので，皮膚症状があらわれた場合には対症療法，減量，休薬又は投与の中止を考慮すること．

2) **中毒性表皮壊死融解症**（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明），**皮膚粘膜眼症候群**（Stevens-Johnson 症候群）（0.2%），**多形紅斑**（0.6%）：中毒性表皮壊死

一般的名称	ソラフェニブトシル酸塩 (Sorafenib Tosilate)	レゴラフェニブ水和物 (Regorafenib Hydrate)
	未満）：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群，多形紅斑があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． 3) **ケラトアカントーマ，皮膚有棘細胞癌**（1～10%未満）：ケラトアカントーマ，皮膚有棘細胞癌があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． 4) **出血（消化管出血，気道出血，脳出血，口腔内出血，鼻出血，爪床出血，血腫，腫瘍出血）**（10%以上）：消化管出血，気道出血，脳出血，腫瘍出血等の重篤な出血があらわれることがあり，死亡に至る例が報告されている．本剤投与中は観察を十分に行い，重篤な出血が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． 5) **劇症肝炎**（頻度不明），**肝機能障害・黄疸**（1～10%未満），**肝不全**（頻度不明），**肝性脳症**（頻度不明）：劇症肝炎，AST（GOT），ALT（GPT）の上昇を伴う肝機能障害，黄疸，肝不全，肝性脳症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には本剤を減量，休薬又は投与中止し，適切な処置を行うこと．なお，肝性脳症は主に肝細胞癌又は肝硬変のある患者において報告されているので，これらの患者に投与する際は，意識障害等の臨床症状を十分に観察すること． 6) **急性肺障害，間質性肺炎**（頻度不明）：急性肺障害，間質性肺炎があらわれることがあるので，呼吸困難，発熱，咳嗽等の臨床症状を十分に観察し，異常が認められた場合には速やかに胸部X線検査等を実施すること．急性肺障害，間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと． 7) **高血圧クリーゼ**（0.1～1%未満）：高血圧クリーゼがあらわれることがあるので，血圧の推移等に十分注意しながら投与すること．高血圧クリーゼが	融解症，皮膚粘膜眼症候群，多形紅斑があらわれることがあるので，本剤投与中は観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． 3) **肝不全**（0.5%），**肝機能障害**（2.7%），**黄疸**（0.5%）：AST（GOT），ALT（GPT）の著しい上昇を伴う肝機能障害，黄疸があらわれ，肝不全により死亡に至る例が報告されている．本剤投与中は観察を十分に行い，異常が認められた場合には減量，休薬又は投与を中止し，適切な処置を行うこと． 4) **出血**（9.8%）：消化管出血（1.1%），喀血（0.3%），肺出血（0.3%），腹腔内出血（0.2%），腟出血（0.2%），脳出血（頻度不明），鼻出血（6.2%），血尿（0.9%）等の出血があらわれることがある．重篤な出血においては，死亡に至る例が報告されているので，本剤投与中は観察を十分に行い，重篤な出血があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． 5) **血栓塞栓症**：心筋虚血（0.2%），心筋梗塞（0.2%）等の血栓塞栓症があらわれることがあるので，本剤投与中は観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． 6) **高血圧**（32.1%），**高血圧クリーゼ**（0.2%）：高血圧があらわれることがあるので，本剤投与中は観察を十分に行い，異常が認められた場合には適切な処置を行うこと．なお，コントロールできない重症の高血圧が認められた場合には休薬すること．また，高血圧クリーゼがあらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． 7) **可逆性後白質脳症**（0.2%）：可逆性後白質脳症があらわれることがあるので，痙攣，頭痛，錯乱，視覚障害，皮質盲等が認められた場合には投与を中止し，血圧のコントロールを含め，適切な処置を行うこと． 8) **消化管穿孔**（頻度不明），**消化管瘻**（0.2%）：消化管穿孔，消化管瘻が

一般的名称	ソラフェニブトシル酸塩 (Sorafenib Tosilate)	レゴラフェニブ水和物 (Regorafenib Hydrate)
	あらわれた場合は，投与を中止し，適切な処置を行うこと． 8) **可逆性後白質脳症**（0.1～1%未満）：可逆性後白質脳症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，可逆性後白質脳症が疑われた場合は，本剤の投与を中止し，血圧のコントロール，抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行うこと． 9) **心筋虚血・心筋梗塞**（1～10%未満）：心筋虚血・心筋梗塞があらわれることがあり，死亡に至る例が報告されているので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． 10) **うっ血性心不全**（1～10%未満）：うっ血性心不全があらわれることがあり，死亡に至る例が報告されているので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． 11) **消化管穿孔**（0.1～1%未満），**消化管潰瘍**（頻度不明）：消化管穿孔，消化管潰瘍があらわれることがあり，消化管穿孔により死亡に至る例が報告されているので，消化管穿孔，消化管潰瘍が疑われた場合には，本剤の投与を中止するなど，適切な処置を行うこと． 12) **出血性腸炎，虚血性腸炎**（頻度不明）：出血性腸炎，虚血性腸炎等の重篤な腸炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，激しい腹痛・下痢・血便等の症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと． 13) **白血球減少，好中球減少，リンパ球減少，血小板減少，貧血**（頻度不明）：白血球減少，好中球減少，リンパ球減少，血小板減少，貧血があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には本剤を減量，休薬又は投与中止し，適切な処置を行うこと． 14) **膵炎**（0.1～1%未満）：膵炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，腹痛等の膵炎を示唆する症状が認められた場合や膵酵素上昇が持続す	あらわれることがあり，死亡に至る例が報告されている．本剤投与中は観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ソラフェニブトシル酸塩
(Sorafenib Tosilate)</th><th>レゴラフェニブ水和物
(Regorafenib Hydrate)</th></tr>
<tr><td></td><td>る場合には，本剤を休薬又は投与中止し，適切な処置を行うこと．
15) 腎不全（頻度不明）：腎不全があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．
16) ネフローゼ症候群，蛋白尿（頻度不明）：ネフローゼ症候群，蛋白尿があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと．
17) 低ナトリウム血症（頻度不明）：意識障害，全身倦怠感，嘔吐等を伴う低ナトリウム血症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと．
18) ショック，アナフィラキシー（頻度不明）：ショック，アナフィラキシー（呼吸困難，血管浮腫，発疹，血圧低下等）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，本剤の投与を中止し，適切な処置を行うこと．
19) 横紋筋融解症（頻度不明）：横紋筋融解症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，筋肉痛，脱力感，CK（CPK）上昇，血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと．また，横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること．
20) 低カルシウム血症（1～10%未満）：低カルシウム血症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，血清カルシウム濃度を確認し，カルシウム剤やビタミンD 製剤の投与等の適切な処置を行うこと．また必要に応じて，減量，休薬又は投与中止を考慮すること．
(2) その他の副作用
次のような副作用が認められた場合には，必要に応じ，減量，休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと．
<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>1～10%未満</th><th>0.1～1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
</table>
</td><td>(2) その他の副作用
以下のような副作用があらわれた場合には，必要に応じて投与を中止するなど適切な処置を行うこと．
<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>1～10%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

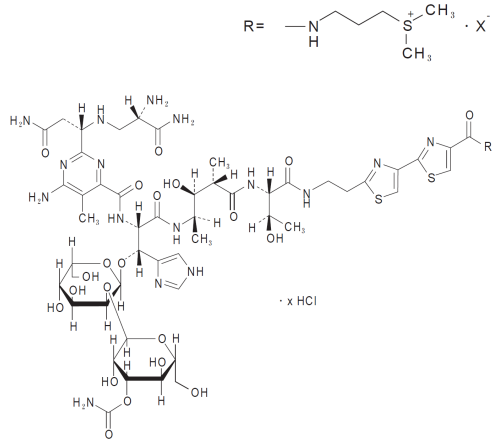
一般的名称	ソラフェニブトシル酸塩 (Sorafenib Tosilate)					レゴラフェニブ水和物 (Regorafenib Hydrate)			
	過敏症		過敏性反応（皮膚反応及び蕁麻疹を含む）			精神神経系		頭痛，末梢性ニューロパシー，浮動性めまい，錯感覚，不眠，失声症	回転性めまい，傾眠，知覚過敏，振戦
	血　液			プロトロンビン時間延長，INR上昇		感覚器		味覚異常	耳鳴
	皮　膚	脱毛，発疹・皮膚落屑，瘙痒，皮膚乾燥，紅斑	潮紅，痤瘡，過角化	湿疹	白血球破砕性血管炎	消化器	下痢，食欲減退，口内炎，悪心	便秘，嘔吐，腹痛，口内乾燥，リパーゼ上昇，アミラーゼ上昇，肛門の炎症，口唇炎，歯周病，消化不良，鼓腸	痔核，胃腸炎，胃食道逆流
	精　神神経系		末梢感覚神経障害，浮動性めまい，うつ，耳鳴			循環器		頻脈	QT 延長，動悸
	筋・骨格系	関節痛	筋痛，筋痙縮			呼吸器	発声障害	呼吸困難，咳嗽	鼻炎，鼻漏
	呼吸器	嗄声	鼻漏			血　液	血小板減少	貧血，好中球減少，ヘモグロビン減少，INR 上昇，白血球減少	リンパ球減少
	循環器	高血圧			QT延長	肝　臓		高ビリルビン血症，AST（GOT）上昇，ALT（GPT）上昇，Al-P 上昇，LDH 上昇	肝機能異常，γ－GTP 上昇
	消化器	下痢，リパーゼ上昇，口内炎（口内乾燥及び舌痛を含む），食欲不振，アミラーゼ上昇，悪心，便秘，嘔吐	消化不良，嚥下障害，胃食道逆流性疾患	胃炎		腎　臓		蛋白尿，血中クレアチニン上昇	高尿酸血症，BUN 上昇，総蛋白減少
	肝　臓		ALT（GPT）上昇，AST（GOT）上昇，Al-P 上昇，ビリルビン上昇	胆嚢炎，胆管炎	LDH上昇	筋・骨格系		筋骨格硬直，関節痛	筋力低下
	その他	疼痛（口内疼痛，腹痛，骨痛，頭痛及びがん疼痛を含む），疲労，体重減少，感染，発熱，低リン酸血症	浮腫，味覚異常，粘膜の炎症，低カリウム血症，インフルエンザ様症状，無力症，甲状腺機能低下，勃起不全，毛包炎	脱水，甲状腺機能亢進，高カリウム血症，女性化乳房	放射線照射リコール反応	皮　膚	発疹，脱毛	皮膚乾燥，紅斑，瘙痒，痤瘡，爪の障害，多汗症	皮膚剥脱，剥脱性発疹，蕁麻疹，皮膚肥厚，皮膚亀裂，皮膚毒性
						その他	疲労，無力症，粘膜炎，疼痛，体重減少，発熱	感染，低リン酸血症，甲状腺機能低下症，浮腫，低カリウム血症，低カルシウム血症，低ナトリウム血症，脱水，低マグネシウム血症	低アルブミン血症，ほてり，悪寒，甲状腺機能亢進症，高トリグリセリド血症，尿潜血

一般的名称	ソラフェニブトシル酸塩 (Sorafenib Tosilate)	レゴラフェニブ水和物 (Regorafenib Hydrate)
	5. 高齢者への投与 本剤の臨床試験成績から，高齢者に対する用量調節の必要性を示唆する所見はみられていない．しかし，一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること．	**5. 高齢者への投与** 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること．
	6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと．また妊娠可能な女性に対しては，投与中及び投与中止後少なくとも2週間は有効な避妊を行うよう指導すること．［動物実験（ラット，ウサギ）でヒトの臨床用量を下回る用量で胚・胎児毒性及び催奇形作用が報告されている．］ (2) 授乳中の女性への投与は避けること．やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること．［動物実験（ラット，経口）で乳汁中へ移行することが報告されている．］	**6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与** (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，投与しないこと．また妊娠可能な女性に対しては，適切な避妊を行うよう指導すること．［妊婦における使用経験はない．ウサギの胚・胎児毒性試験（0.4mg/kg～1.6mg/kg を器官形成期に経口投与）において，着床後胚死亡及び胎児奇形（内臓及び骨格奇形）の増加が報告されている．］ (2) 授乳中の女性への投与は避けること．やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること．［動物実験（ラット，経口）で乳汁中へ移行することが報告されている．］
	7. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない．［小児等に対する使用経験がない．動物実験で成長段階の若齢イヌに骨及び歯への影響が報告されている．］	**7. 小児等への投与** 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない．［使用経験はない．動物実験で成長段階の若齢ラットに骨及び歯への影響が報告されている．］
	8. 過量投与 国外臨床試験において投与された最高用量は，800mg 1日2回である．この際に観察された副作用は主として下痢と皮膚障害であった．過量投与が疑われた場合には，投与を中止し，症状に応じ適切な処置を行うこと．	**8. 過量投与** 国外臨床試験において投与された最高用量は，220mg 1日1回である．この際に観察された副作用は主として皮膚障害，発声障害，下痢，粘膜炎，口腔乾燥，食欲減退，高血圧及び疲労であった．過量投与が疑われた場合には，投与を中止し，症状に応じ適切な処置を行うこと．
	9. 適用上の注意 **薬剤交付時**：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること．［PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている．］	**9. 適用上の注意** 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること．［PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている．］

一般的名称	ソラフェニブトシル酸塩 (Sorafenib Tosilate)	レゴラフェニブ水和物 (Regorafenib Hydrate)
	10. その他の注意 反復投与毒性試験の病理組織学的検査で，ラット及びイヌにおいて精細管変性及び精巣上体の精子減少等，ラットにおいて黄体の中心壊死，卵胞の成熟抑制等が認められており，生殖機能及び受胎能に障害を及ぼす可能性が示唆されている.	**10. その他の注意** (1) 本剤投与後にケラトアカントーマ,皮膚扁平上皮癌が発生したとの報告がある. (2) 反復投与毒性試験（ラット及びイヌ）の病理組織学的検査において，精巣（精細管萎縮，成熟遅延，巨細胞），卵巣（萎縮，嚢胞状黄体），子宮（萎縮）の形態学的変化が認められており,生殖機能及び受胎能に障害を及ぼす可能性が示唆されている.
添付文書の作成年月	―	2013年8月

表 1.7- 2　同種同効品一覧表　―ストレプトコックス・ピオゲネス（A 群 3 型）Su 株ペニシリン処理凍結乾燥粉末製剤、ブレオマイシン塩酸塩―

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>ストレプトコックス・ピオゲネス（A 群 3 型）
Su 株ペニシリン処理凍結乾燥粉末製剤</td><td>ブレオマイシン塩酸塩
（Bleomycin hydrochloride）</td></tr>
<tr><td>販売名</td><td>ピシバニール®注射用 0.2KE
ピシバニール®注射用 0.5KE
ピシバニール®注射用 1KE
ピシバニール®注射用 5KE</td><td>ブレオ®注射用 5mg
ブレオ®注射用 15mg</td></tr>
<tr><td>会社名</td><td>中外製薬株式会社</td><td>日本化薬株式会社</td></tr>
<tr><td>承認年月日</td><td>1975 年 10 月 1 日
（発売年月日）</td><td>1969 年 2 月 5 日
（発売年月日）</td></tr>
<tr><td>再評価年月
再審査年月</td><td>リンパ管腫以外の効能・効果：
1989 年 12 月 20 日（再評価結果通知年月日）
－（再審査は該当せず）

リンパ管腫：
2008 年 10 月 3 日（再審査結果通知年月日）
－（再評価は該当せず）</td><td>1989 年 12 月 20 日（再評価結果公表年月日）
－（再審査は該当せず）</td></tr>
<tr><td>規制区分</td><td>生物由来製品
劇薬、処方せん医薬品</td><td>劇薬、処方せん医薬品</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>―</td><td></td></tr>
<tr><td>剤形・含量</td><td>凍結乾燥注射剤

<table>
<tr><td colspan="2">販売名</td><td colspan="4">ピシバニール注射用</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td><td>0.2KE</td><td>0.5KE</td><td>1KE</td><td>5KE</td></tr>
<tr><td rowspan="2">有効成分</td><td>凍結乾燥粉末(mg)</td><td>0.56</td><td>1.4</td><td>2.8</td><td>14</td></tr>
<tr><td>乾燥菌体として(mg)</td><td>0.02
(0.2KEに相当)</td><td>0.05
(0.5KEに相当)</td><td>0.1
(1KEに相当)</td><td>0.5
(5KEに相当)</td></tr>
</table></td><td>凍結乾燥注射剤

ブレオ注射用 5mg 及びブレオ注射用 15mg は、１バイアル中に次の成分を含有する。
<table>
<tr><td></td><td>成分</td><td colspan="2">含有量（力価）</td></tr>
<tr><td>有効成分</td><td>ブレオマイシン塩酸塩</td><td>5mg</td><td>15mg</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>○胃癌（手術例）患者及び原発性肺癌患者における化学療法との併用による生存期間の延長

○消化器癌患者及び肺癌患者における癌性胸・腹水の減少

○他剤無効の、頭頸部癌（上顎癌、喉頭癌、</td><td>皮膚癌、頭頸部癌（上顎癌、舌癌、口唇癌、咽頭癌、喉頭癌、口腔癌等）、肺癌（特に原発性及び転移性扁平上皮癌）、食道癌、悪性リンパ腫、子宮頸癌、神経膠腫、甲状腺癌、胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）</td></tr>
</table>

一般的名称	ストレプトコックス・ピオゲネス(A群3型) Su株ペニシリン処理凍結乾燥粉末製剤	ブレオマイシン塩酸塩 (Bleomycin hydrochloride)
	咽頭癌、舌癌）及び甲状腺癌 ○リンパ管腫	
用法・用量	○胃癌（手術例）患者及び原発性肺癌患者における化学療法との併用による生存期間の延長の場合 化学療法に併用し、各投与量（KE）を添付の生理食塩液で適宜懸濁溶解して、筋肉内、皮下又は皮内投与する。通常、初回0.2～0.5KEより開始し、患者の状態を観察しつつ、連日又は隔日1回の投与で2～3週間かけて2～5KEまで漸増する。維持量は1回2～5KE、週1～2回とする。 ○消化器癌患者及び肺癌患者における癌性胸・腹水の減少の場合 通常、1回5～10KEを添付の生理食塩液で適宜懸濁溶解して、週に1～2回漿膜腔内投与する。 ○他剤無効の、頭頸部癌（上顎癌、喉頭癌、咽頭癌、舌癌）及び甲状腺癌の場合 通常、1回5～10KEを添付の生理食塩液で適宜懸濁溶解して、毎日又は数日に1回、腫瘍内又は腫瘍辺縁部に注入する。 ただし、同日内に同一患者に対し、2経路による投与は行わない。 ○リンパ管腫の場合 本剤の投与に際しては、生理食塩液で適宜懸濁溶解して、0.05～0.1KE/mL濃度の懸濁溶解液を調製する。通常、吸引リンパ管腫液量と同量の懸濁溶解液を局所に注入する。1回総投与量2KEを上限として、年齢、症状により適宜増減する。 **用法・用量に関連する使用上の注意** 患者によって本剤に対する発熱などの感受性が異なるため、「消化器癌患者及び肺癌患者における癌性胸・腹水の減少の場合」、「他剤無効の、頭頸部癌（上顎癌、喉頭癌、咽頭癌、舌癌）及び甲状腺癌の場合」につ	**1. 静脈内注射** 通常成人には、ブレオマイシン塩酸塩として15mg～30mg（力価）を生理食塩液又は、ブドウ糖液等の適当な静脈用注射液約5～20mLに溶解し、緩徐に静注する。 発熱の著しい場合は1回量を5mg（力価）又はそれ以下とする。 **2. 筋肉内注射、皮下注射** 通常成人には、ブレオマイシン塩酸塩として15mg～30mg（力価）を生理食塩液等の適当な溶解液約5mLに溶解し、筋注又は皮下注する。患部の周辺に皮下注射する場合はブレオマイシン塩酸塩として1mg（力価）/1mL以下の濃度とする。 **3. 動脈注射** 通常成人には、ブレオマイシン塩酸塩として5mg～15mg（力価）を生理食塩液又はブドウ糖液等の適当な注射液に溶解し、シングルショット又は連続的に注射する。 **4. 注射の頻度** 1週2回を原則とし、症状に応じて1日1回（連日）ないし1週間1回に適宜増減する。 **5. 総投与量** ブレオマイシン塩酸塩の総投与量は腫瘍の消失を目標とし、300mg（力価）以下とする。ただし、胚細胞腫瘍に対し、確立された標準的な他の抗癌剤との併用療法にあっては360mg（力価）以下とする。 **6. 小児への投与** 小児の胚細胞腫瘍、悪性リンパ腫に対しては、下記の用法・用量で投与する。 ブレオマイシン塩酸塩として、1回10mg～20mg（力価）/m^2（体表面積）を1～4週間ごとに静脈内投与する。ただし、1回量として成人の最大用量（30mg）を超えないこと。 **用法・用量に関連する使用上の注意** (1) 胚細胞腫瘍に対し、確立された標準的な他の抗癌剤との併用療法における本剤の投与頻度は、原則として週1回とすること。 (2) 本剤は副作用発現の個人差が著しく、

一般的名称	ストレプトコックス・ピオゲネス(A群3型) Su株ペニシリン処理凍結乾燥粉末製剤	ブレオマイシン塩酸塩 (Bleomycin hydrochloride)
	いても少量投与から始め、患者の状態を観察しつつ漸増することが望ましい。	比較的少量の投与でも副作用があらわれることがあるので、使用上の注意に十分留意すること。 なお、投与にあたっては、患者の状態・症状に応じて低用量から開始すること。 (3) 総投与量は300mg(力価)を超えないようにすること。 なお、経路を重複して投与した場合、結果的に投与量が増加することに留意すること。 ［再評価時の結果では、間質性肺炎又は肺線維症等の肺症状は、総投与量150mg(力価)以下6.5%、総投与量151～300mg(力価)10.2%、総投与量301mg(力価)以上18.8%と総投与量の増加に伴い発現率の増加が認められた。］ (4)胚細胞腫瘍に対し、確立された標準的な他の抗癌剤との併用療法を適用することにより、やむを得ず300mg(力価)を超える場合には、間質性肺炎又は肺線維症等の肺症状の発現率が高まる可能性があるので注意すること。 (5)胚細胞腫瘍に対し、確立された標準的な他の抗癌剤との併用療法(BEP療法(ブレオマイシン塩酸塩、エトポシド、シスプラチン併用療法))においては、併用薬剤の添付文書も参照すること。 (6)ペプロマイシンを投与された患者に対するブレオマイシンの投与量は、原則として投与されたペプロマイシン量とブレオマイシン量の和でもって総投与量とすること。
警告	―	(1)本剤の投与により間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を呈することがあり、ときに致命的な経過をたどることがあるので、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与し、投与中及び投与終了後の一定期間（およそ２ヵ月位）は患者を医師の監督下におくこと。特に60歳以上の高齢者及び肺に基礎疾患を有する患者への投与に際しては、使用上の注意に十分留意すること。労作性呼吸困難、発熱、咳、捻髪音（ラ音）、胸部レントゲン異常陰影、A-aDo_2・Pao_2・DLco の異常などの初期症状があらわれた場合には直ちに投

一般的名称	ストレプトコックス・ピオゲネス(A群3型) Su株ペニシリン処理凍結乾燥粉末製剤	ブレオマイシン塩酸塩 (Bleomycin hydrochloride)
		与を中止し、適切な処置を行うこと。 (2)本剤を含む抗癌剤併用療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、癌化学療法に十分な経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、各併用薬剤の添付文書を参照して適応患者の選択に十分注意すること。
禁忌	(次の患者には投与しないこと) 1.　本剤によるショックの既往歴のある患者 2.　ベンジルペニシリンによるショックの既往歴のある患者[本剤はベンジルペニシリンを含有している。]	(次の患者には投与しないこと) (1)重篤な肺機能障害、胸部レントゲン写真上びまん性の線維化病変及び著明な病変を呈する患者 [肺機能障害、線維化病変等が増悪することがある。] (2)本剤の成分及び類似化合物(ペプロマイシン)に対する過敏症の既往歴のある患者 (3)重篤な腎機能障害のある患者 [排泄機能が低下し、間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を起こすことがある。] (4)重篤な心疾患のある患者 [循環機能が低下し、間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を起こすことがある。] (5)胸部及びその周辺部への放射線照射を受けている患者 (6)[「3.相互作用」の項参照]
原則禁忌	(次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること) 本剤又はペニシリン系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者[本剤はベンジルペニシリンを含有している。]	―
使用上の注意	**1.　慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)** (1)　心疾患・腎疾患のある患者[動物による毒性実験において、大量長期投与した場合に溶連菌感染症類似の所見(心障害、腎障害、アミロイドーシス等)がみられている。] (2)　セフェム系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者 (3)本人又は両親、兄弟に気管支喘息、発疹、蕁麻疹等のアレルギー症状を起こしやすい体質を有する患者	**1.　慎重投与**(次の患者には十分に観察を行いながら、投与量を減量するかあるいは投与間隔を延長するなど慎重に投与すること) (1)肺障害の既往歴又は合併症がある患者 [間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を起こすことがある。] (2)60歳以上の高齢者 [間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を起こすことがある。] (3)腎障害のある患者 [副作用が強くあらわれるおそれがあ

一般的名称	ストレプトコックス・ピオゲネス(A群3型) Su株ペニシリン処理凍結乾燥粉末製剤	ブレオマイシン塩酸塩 (Bleomycin hydrochloride)
		る。] (4)心疾患のある患者 [副作用が強くあらわれるおそれがある。] (5)胸部に放射線照射を受けた患者 [間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を起こすことがある。] (6)肝障害のある患者 [副作用が強くあらわれるおそれがある。] (7)水痘患者 [致命的な全身障害を起こすおそれがある。]
	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤による**ショック、アナフィラキシー様症状**の発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。 1)事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、本剤はベンジルペニシリンを含有しているので抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。 2)投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。 3)投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。 4)休薬期間を置いた後、投与を再開する場合には少量から慎重に投与すること。 (2) 本剤は培地に増殖不能の生菌で、全菌体を生体に連続して投与する薬剤であるので、副作用等に十分注意すること。	**2. 重要な基本的注意** (1)**間質性肺炎又は肺線維症** 患者の状態の十分な観察を行い(下記2)参照)、捻髪音(ラ音)が初期指標となることがあるので、その発生に十分注意すること。異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、特発性肺線維症の治療及び処置に準じ、副腎皮質ホルモンの投与と二次感染防止のために適当な抗生物質の投与を行うこと。 1) 間質性肺炎又は肺線維症の発現は、肺に基礎疾患を有する患者や60歳以上の高齢者の場合には、総投与量150mg(力価)以下でも発現頻度が高いので十分な注意を要する。 2) 本剤の投与にあたっては、発熱、咳、労作性呼吸困難等の臨床症状の観察を十分に行い、胸部レントゲン検査異常及び捻髪音(ラ音)の有無を検討し、可能な施設においては肺胞気動脈血酸素分圧較差($A\text{-}aDo_2$)、動脈血酸素分圧(Pao_2)、一酸化炭素拡散能(DLco)などの検査を行い、投与中及び投与後およそ2ヵ月位までについてもこれらの検査を定期的に行うこと。 3) $A\text{-}aDo_2$、Pao_2などの検査は可能な限り1週に1度測定し、$A\text{-}aDo_2$、Pao_2がそれぞれ2週連続して拡大又は低下したときには投与を中止する。具体的には$A\text{-}aDo_2$、Pao_2が投与前値より10Torr以上悪化したときは、他の臨床症状とあわせて十分な観察を行い、副作用の疑いのある場合には、直ちに投与を中止し、ステロイド等の投与を開始すること。ま

一般的名称	ストレプトコックス・ピオゲネス(A群3型) Su株ペニシリン処理凍結乾燥粉末製剤	ブレオマイシン塩酸塩 (Bleomycin hydrochloride)

た、DLcoについては投与前値の15%以上の低下をみたときは同様の処置を行うこと。
なお、投与前に肺機能検査値に低下のみられる患者にやむを得ず投与を必要とする場合には、慎重に経過を観察するとともに、検査値の低下がみられたときは直ちに本剤の投与を中止すること。

(2)使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。

(3)ペプロマイシン及び他のブレオマイシン製剤の投与を受けた患者に本剤を投与した場合、毒性が相加することが考えられるので、慎重に投与すること。

(4)感染症・出血傾向の発現又は増悪に十分注意すること。

(5)小児及び生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

3. 相互作用

(1)併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
胸部及びその周辺部への放射線照射	臨床症状： 間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を起こすことがある。 措置方法： 「2.重要な基本的注意」の項参照	ともに間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を誘発する作用を有する。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗悪性腫瘍剤 放射線照射	臨床症状： 間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を起こすことがある。 措置方法： 「2.重要な基本的注意」の項参照	ともに間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状を誘発する作用を有する。

一般的名称	ストレプトコックス・ピオゲネス(A群3型) Su株ペニシリン処理凍結乾燥粉末製剤	ブレオマイシン塩酸塩 (Bleomycin hydrochloride)

頭頸部放射線照射	口内炎、口角炎が増悪することがある。また、咽喉頭粘膜に炎症を起こし、嗄声があらわれることがある。	ともに粘膜の炎症を誘発する作用を有する。

3. 副作用

悪性腫瘍:総症例260,27例中8,312例(31.9%)13,092件に副作用が認められた。主な副作用は、発熱6,019件(23.1%)、注射部位疼痛2,893件(11.1%)、注射部位発赤(硬結・腫脹を含む)1,198件(4.6%)、全身倦怠感848件(3.3%)、食欲不振789件(3.0%)等であった。(副作用頻度報告終了時:1982.3)

リンパ管腫:総症例352例中333例(94.6%)1,049件に副作用が認められた。主な副作用は、発熱303件(86.1%)、注射部位腫脹279件(79.3%)、注射部位発赤210件(59.7%)、CRP上昇80件(22.7%)、白血球増加64件(18.2%)、注射部位疼痛18件(5.1%)等であった。(再審査終了時:2008.10)

(1) 重大な副作用

1) **ショック、アナフィラキシー様症状**:ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。
2) **間質性肺炎**:間質性肺炎が発現又は増悪することがあるので、観察を十分に行い、発熱、咳嗽、呼吸困難及び胸部X線検査異常等が認められた場合には、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
3) **急性腎不全**:急性腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、BUN、クレアチニンの上昇、尿量の減少等が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

4. 副作用

〈概要〉

総症例1,613例(承認時374例、市販後調査1,239例)における主な副作用は間質性肺炎・肺線維症等の重篤な肺症状10.2%、皮膚の硬化・色素沈着40.6%、発熱・悪寒39.8%、脱毛29.5%、食欲不振・体重減少28.7%、全身倦怠感16.0%、悪心・嘔吐14.6%、口内炎13.3%、爪の変化11.2%などであった。

(1) 重大な副作用

1) **間質性肺炎・肺線維症**(10%):重篤な間質性肺炎・肺線維症を起こすことがあるので観察を十分に行い、肺胞気動脈血酸素分圧較差($A\text{-}aDo_2$)、動脈血酸素分圧(Pao_2)、一酸化炭素拡散能(DLco)、又は胸部レントゲン写真などの検査で異常が認められた場合(重要な基本的注意:(1)-3)参照)、あるいは咳嗽、労作性呼吸困難、捻髪音(ラ音)等の肺症状があらわれた場合は、直ちに投与を中止し、副腎皮質ホルモンの投与と適切な抗生物質等による治療を行うこと。
2) **ショック**(0.1%未満):ショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。(悪性リンパ腫の患者に対する1～2回目の投与時に発現することが多いので、初回及び2回目の投与量を5mg(力価)

一般的名称	ストレプトコックス・ピオゲネス(A群3型) Su株ペニシリン処理凍結乾燥粉末製剤	ブレオマイシン塩酸塩 (Bleomycin hydrochloride)

以下の量で開始し、急性反応が起こらないことを確かめた後に通常の用量に増量すること。)

3) **出血**(2%):癌病巣が急速な壊死を起こし、そのために出血することがあるので注意すること。

(2) その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、減量・休薬など適切な処置を行うこと。

	頻度不明	5%以上	5%未満
過敏症注4)	紫斑		瘙痒感、発疹
局所反応		腫脹注6)、発赤注7)、疼痛	硬結、熱感
血液		白血球増加注8)	血小板増加、貧血
肝臓注5)			AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、Al-P上昇
消化器			食欲不振、悪心・嘔吐、下痢
腎臓	BUN上昇、クレアチニン上昇、尿量減少		蛋白尿
その他		発熱注9)、CRP上昇注10)	全身倦怠、頭痛、CK(CPK)上昇、関節痛

注4) 副作用があらわれた場合には投与を中止すること。
注5) 異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
注6) 79.3%(リンパ管腫)
注7) 59.7%(リンパ管腫)
注8) 18.2%(リンパ管腫)
注9) 23.1%(悪性腫瘍)、86.1%(リンパ管腫)
注10) 22.7%(リンパ管腫)

(2) その他の副作用

		10%以上又は頻度不明	1～10%未満	1%未満
過敏症注1)			発疹、蕁麻疹、発熱を伴う紅皮症	
皮膚		脱毛、皮膚肥厚、色素沈着、爪の変形・変色、皮膚の強皮症様変化、scratch dermatitis		
消化器		食欲不振、悪心・嘔吐、口内炎	口角炎	下痢
肝臓				肝障害
泌尿器				乏尿、排尿痛、頻尿、残尿感
血液		貧血、血小板減少		白血球減少
精神・神経系			頭痛	めまい
投与部位	静注			静脈壁の肥厚・狭窄注2)
	筋注局注			硬結
その他		発熱注3)、倦怠感		腫瘍部位の疼痛

注1) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
注2) このような場合は投与部位を変更するか、筋肉内注射すること。
注3) 発熱は投与後4～5時間あるいはさらに遅れて発現することがある。発熱と1回投与量との間には用量反応性があるので、発熱が強い場合は投与量を減量し、投与間隔を短縮するか、本剤投与前後に抗ヒスタミン剤、解熱剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので用量に注意すること。

5. 高齢者への投与

60歳以上の高齢者では、間質性肺炎又は肺線維症が発現しやすいので慎重に投与すること。

[間質性肺炎又は肺線維症等の重篤な肺症状の発現率は、50歳未満5.9%、50歳代8.1%、60歳代10.9%、70歳以上15.5%と年齢が高くなるに従い高かった。]

一般的名称	ストレプトコックス・ピオゲネス(A群3型) Su株ペニシリン処理凍結乾燥粉末製剤	ブレオマイシン塩酸塩 (Bleomycin hydrochloride)
	5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]	**6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与** (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないことが望ましい。 [動物実験（マウス、ラット）で催奇形作用が報告されている。] (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。 [授乳中の投与に関する安全性は確立していない。]
		7. 小児等への投与 小児に投与する場合には、副作用の発現に注意し、慎重に投与すること。
	6. 適用上の注意 (1)**調製時** 懸濁用溶解液は、ワンポイントカットアンプルであるが、アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭してから、カットすることが望ましい。 (2)**投与時** 1)筋肉内又は皮下投与により注射部位に疼痛、発赤、硬結をみることがある。繰り返し注射する場合には、同一部位の反復注射は避けること。 2)**リンパ管腫への投与**にあたっては下記の点に注意すること。 ① 腫脹等の局所反応、発熱、白血球増加等の発現が高頻度のため、投与後は患者状態を十分観察すること。 ② 投与後の腫脹により、投与部位（特に頸部）によっては気管圧迫、喘鳴の可能性があるため、投与量は必要最小限度にとどめ経過観察を十分行うこと。 (3)**筋肉内注射時** 筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。 1)神経走行部位を避けるよう注意すること。 2)注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位を変えて注射すること。 3) 乳幼小児に適用する場合は必要最小限度にとどめること。	**8. 適応上の注意** (1)**静脈内投与時**：血管内投与により血管痛を起こすことがあるので、注射濃度、注射速度に十分注意すること。静脈内に投与する場合には、できるだけ緩徐に投与すること。 (2)**筋肉内投与時**：筋肉内に投与する場合には、組織・神経などへの影響を避けるため下記の点に注意すること。 1) 筋肉内投与により、投与部位の硬結をきたすことがある。なお、特に同一部位への反復注射は行わないこと。また、新生児、低出生体重児、乳児、小児には特に注意すること。 2) 神経走行部位を避けるよう注意すること。 3) 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

一般的名称	ストレプトコックス・ピオゲネス(A群3型) Su株ペニシリン処理凍結乾燥粉末製剤	ブレオマイシン塩酸塩 (Bleomycin hydrochloride)
	7. その他の注意 本剤の局所又は漿膜腔内への大量投与により遅発性ショック（1～数時間後）があらわれたとの報告がある。	**9. その他の注意** (1) 外国で本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用により、心筋梗塞、脳梗塞等が発現したとの報告がある。 (2) 動物実験(ラット)の皮下投与において、線維肉腫・腎癌が認められたとの報告がある。
添付文書の作成年月	2009年6月	2013年6月

1.8 添付文書（案）の目次

1.8.1 効能・効果及びその設定根拠 2
1.8.1.1 効能・効果（案） 2
1.8.1.2 設定根拠 3
1.8.1.2.1 効能・効果 3
1.8.1.2.2 効能・効果に関連する使用上の注意 3
1.8.2 用法・用量及びその設定根拠 4
1.8.2.1 用法・用量（案） 4
1.8.2.2 設定根拠 7
1.8.2.2.1 用法・用量 7
1.8.2.2.2 用法･ 用量に関連する使用上の注意 8
1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠 9
1.8.4 添付文書（案） 18

1.8 添付文書（案）

本承認事項一部変更承認申請は、効能・効果の追加を目的としたものである。ソラフェニブは、「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、「切除不能な肝細胞癌」を効能・効果として 2009 年 5 月 20 日に承認されている。ネクサバール錠 200mg の添付文書（2013 年 3 月改訂版、以下、現行の添付文書）の記載内容からの変更について、以下に記載した。

1.8.1 効能・効果及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）

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

効能・効果に関連する使用上の注意

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．［「臨床成績」の項参照］

(2) 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない．

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．

下線部：本承認事項一部変更承認申請における変更箇所

1.8.1.2 設定根拠

1.8.1.2.1 効能・効果

甲状腺癌は組織型で各々生物学的特徴が異なり、罹患者の男女比、発育速度、転移形式、治療法、予後などが多様である。分化型甲状腺癌の治療では、手術療法、放射性ヨウ素（RAI）治療等がある。第一選択は手術療法であるが、切除不能の局所病変あるいは遠隔転移巣を有する患者に対しては RAI 治療が検討される。低分化癌は、術前に分化型甲状腺癌との鑑別がつかない場合が多いため、分化型甲状腺癌に準じた手術が行われ、RAI 取り込みがあれば、RAI 治療の対象となる。RAI 治療抵抗性となったものに対しては予後不良となり、確立した標準治療はない。髄様癌では手術が第一選択の治療法である。また、進行・再発髄様癌に対する全身抗がん療法及び化学塞栓療法による抗腫瘍効果は限定的であり、積極的には推奨されない。未分化癌は進行が速く、悪性度が高い。標準治療は確立されておらず、手術の適応は限られており、全身化学療法と放射線外照射による集学的治療を行っても予後不良である。甲状腺癌の適応を有する薬剤として、ブレオ®（ブレオマイシン）とピシバニール®が承認されているものの、これらの薬剤に対する有効性を検証した前向き研究はほとんどなく、新たな治療選択肢として有効な新薬の開発が強く望まれている。（2.5.1.3 参照）

ソラフェニブの甲状腺癌に対する有効性を検証するため、RAI 治療抵抗性の局所進行又は転移性の分化型甲状腺癌及び低分化癌患者を対象として国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験 14295）を実施した。ソラフェニブ群で、プラセボ群と比較し、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある無増悪生存期間（PFS）の延長が認められた（PFS の中央値：ソラフェニブ群 329 日（95%CI：278 日～393 日）、プラセボ群 175 日（95%CI：160 日～238 日）、ハザード比[ソラフェニブ群／プラセボ群]：0.587、片側 p 値＜0.0001）。プラセボ群に比べてソラフェニブ群で病勢進行又は死亡リスクが約 41%減少した。この結果から、甲状腺癌患者に対してソラフェニブの有効性が期待できると考えられた。（2.5.4.2.4.2 参照）

試験 14295 に参加した被験者 417 例（ソラフェニブ群 207 例、プラセボ群 210 例）のうち、22 例（ソラフェニブ群 12 例、プラセボ群 10 例）が日本人であった。日本人患者における有効性を検討するために、本試験の日本人集団について部分集団解析を実施した。日本人集団における PFS の中央値は、ソラフェニブ群で 556 日（95%CI：166 日～算出できず）、プラセボ群で 310 日（95%CI：56 日～728 日）であり、ハザード比（ソラフェニブ群／プラセボ群）は 0.656（95%CI：0.183～2.355）であった（2.5.4.2.4.2 参照）。日本人集団における PFS は、試験全体集団と同様の傾向が示されていることから、ソラフェニブは本邦の甲状腺癌患者の治療においても新しい有効な選択肢になり得ると考えられる（2.5.6.4 参照）。

以上の、国際共同第Ⅲ相臨床試験成績をもとに、本承認事項一部変更承認申請における「効能・効果」（案）として“局所進行又は転移性の甲状腺癌”を設定した。なお、PMDA による審査を踏まえ、「効能・効果」（案）を“根治切除不能な分化型甲状腺癌”とした。

1.8.1.2.2 効能・効果に関連する使用上の注意

試験 14295 の対象患者を考慮し、「局所進行又は転移性の甲状腺癌」に対する「効能・効果に関連する使用上の注意」として、下記（1）及び（2）を記載することとした。

（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剤の有効性及び安全性は確立していない.

(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.

なお、PMDA による審査を踏まえ、「根治切除不能な分化型甲状腺癌」に対する「効能・効果に関連する使用上の注意」を、下記 (1) 及び (2) とした。

(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.

1.8.2 用法・用量及びその設定根拠

1.8.2.1 用法・用量（案）

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

用法・用量に関連する使用上の注意

(1) サイトカイン製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用について，有効性及び安全性は確立していない．［「臨床成績」の項参照］

(2) 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．［「薬物動態」の項参照］

(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．（400mg1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．（400mg1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 [b]
グレード4	グレード0～2に軽快するまで休薬 [a]	1段階下げる [b]

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

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

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

血液学的毒性

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

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

非血液学的毒性[a]

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

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

下線部：本承認事項一部変更承認申請における変更箇所

1.8.2.2 設定根拠

1.8.2.2.1 用法・用量

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、安全性及び薬物動態の成績から、以降の第Ⅱ相臨床試験及び第Ⅲ相臨床試験で用いる用法・用量として、1 回 400mg 1 日 2 回投与が選択された。甲状腺癌での開発においても、用法・用量として 1 回 400mg 1 日 2 回投与を選択した。

ソラフェニブの甲状腺癌に対する有効性及び安全性を検証するため、RAI 治療抵抗性の局所進行又は転移性の分化型甲状腺癌及び低分化癌患者を対象として国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験 14295）を実施した。1.8.1.2.1 に記載したとおり、本試験では、プラセボ群と比較してソラフェニブ群で統計学的に有意かつ臨床的に意義のある PFS の延長が認められた。プラセボ群と比較してソラフェニブ群でより高頻度に見られた有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群、脱毛症、発疹、下痢、体重減少、疲労、食欲減退及び高血圧等であった。いずれもソラフェニブ投与により発現する有害事象として既知の事象であり、投与量の減量、中断並びに対症療法を実施することにより管理可能な事象である。また、比較的多く見られた有害事象は、いずれもソラフェニブの既知の事象であり、甲状腺癌患者に特異的な、懸念を要する有害事象は見られなかった（2.5.5.8 参照）。本試験結果から甲状腺癌患者に対する用法・用量として、腎細胞癌患者及び肝細胞癌患者と同じ 1 回 400mg 1 日 2 回投与を推奨用法・用量とすることは可能であると考えられる。

本試験において、外国人集団と比較して日本人集団では、悪心、疲労、発熱、ALT 増加、食欲減退、脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、発熱が多く見られたが、いずれの事象も生命を脅かすようなくのではなく、臨床的に意味のある安全性の違いは認められなかった。投与中止に

至る有害事象は日本人集団で多く見られたものの、重篤な有害事象及びグレード 3 以上の有害事象は日本人集団と外国人集団で同程度であり、日本人においても外国人と同様の用法・用量及び投与調整によって有害事象の管理が可能であると考えられた。有効性に関しては、日本人集団において、試験全体集団と同様の良好な結果が一貫して得られている。本試験における推奨用法・用量及び投与調整基準に従い服薬管理を行うことで、日本人においてもソラフェニブによる甲状腺癌治療のベネフィットを得られるものと考える（2.5.6.4 参照）。

以上のことから、日本人甲状腺癌患者に対する「用法・用量」（案）を腎細胞癌患者、肝細胞癌患者に対する用法・用量と同じく、“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。”と設定した。

1.8.2.2.2 用法・用量に関連する使用上の注意

現行の添付文書において、以下の 4 点が「用法・用量に関連する使用上の注意」に挙げられている。

(1) サイトカイン製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用について，有効性及び安全性は確立していない．［「臨床成績」の項参照］

(2) 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．［「薬物動態」の項参照］

(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．

上記のうち、(1) 及び (2) については、腎細胞癌患者及び肝細胞癌患者にソラフェニブを投与する場合の使用上の注意であることから、今回の改訂では変更しない。また、(3) については、甲状腺癌患者にソラフェニブを投与する場合においても同様に注意喚起すべき事項であることから、当該使用上の注意を甲状腺癌にも適用することとした。

(4) については、甲状腺癌患者にソラフェニブを投与する場合には、甲状腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において用いられた用量調節基準に基づき、減量、休薬又は中止するよう、記載を追加し、当該項を改訂した。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

本承認事項一部変更承認申請における変更箇所を以下に下線で示す。

添付文書（案）	設定根拠
使用上の注意	
2. 重要な基本的注意	
(1) 手足症候群，剝脱性皮膚炎，中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群），多形紅斑，ケラトアカントーマ，皮膚有棘細胞癌があらわれることがあるので，必要に応じて皮膚科を受診するよう，患者に指導すること．［「重大な副作用」の項参照］ (7) 創傷治癒を遅らせる可能性があるので，手術時は投与を中断することが望ましい．手術後の投与再開は患者の状態に応じて判断すること．	甲状腺癌患者を対象とした臨床試験（試験14295）において、プラセボ群と比較してソラフェニブ群でケラトアカントーマ、皮膚有棘細胞癌の発現頻度が高かったことから（2.5.5.4.1.7参照）、これを記載することとした。
(8) 甲状腺癌患者に投与する際は，定期的に血清カルシウム濃度を測定すること．	甲状腺癌患者を対象とした臨床試験（試験14295）において、副甲状腺機能低下症を有する患者では、ソラフェニブの投与により高頻度の低カルシウム血症が発現したことが報告されている。またその発現頻度及びグレードは、腎細胞癌患者を対象とした試験（試験11213）及び肝細胞癌患者を対象とした試験（試験100554）と比較して、より高頻度でグレードが高かったことが報告されていることから（2.7.4.2.1.9参照）、これを記載することとした。
(9) 甲状腺癌患者に投与する際は，定期的に甲状腺刺激ホルモン濃度を測定すること．	甲状腺癌患者を対象とした臨床試験（試験14295）において、プラセボ群と比較してソラフェニブ群で甲状腺刺激ホルモン濃度が0.5mU/Lを超えた被験者の頻度が高かったことから（2.5.5.4.1.9参照）、これを記載することとした。

<table>
<tr><th>添付文書（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td colspan="2">3. 相互作用</td></tr>
<tr><td>併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・
措置方法</th><th>機序・
危険因子</th></tr><tr><td>カペシタビン</td><td>カペシタビン及びその活性代謝物であるフルオロウラシルのAUCがそれぞれ50%及び52%増加したとの報告がある.</td><td>機序不明</td></tr><tr><td>フラジオマイシン（経口剤:国内未発売）</td><td>フラジオマイシンとの併用により本剤のAUCが54%低下したとの報告がある.
抗生物質との併用により本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある.</td><td>フラジオマイシンの腸内細菌叢への影響により，本剤の腸肝循環が抑制される.</td></tr></table></td><td>健康被験者を対象とした薬物相互作用試験（試験12348）において、フラジオマイシン（ネオマイシン）を併用投与して、腸肝循環を阻害すると、ソラフェニブのバイオアベイラビリティの平均値が54%低下することが報告されているため（2.7.2.3.1.2参照）、これを記載することとした。</td></tr>
<tr><td colspan="2">4. 副作用</td></tr>
<tr><td>腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験，肝細胞癌患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験，及び甲状腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において，352例（日本人157例を含む）中341例（96.9%）に副作用が認められた．主な副作用の発現例数（発現率）は，手足症候群237例（67.3%），脱毛192例（54.5%），下痢185例（52.6%），発疹・皮膚落屑158例（44.9%），疼痛（口内疼痛，腹痛，骨痛，頭痛及びがん疼痛を含む）120例（34.1%），高血圧117例（33.2%），疲労112例（31.8%），体重減少93例（26.4%），リパーゼ上昇86例（24.4%），食欲不振81例（23.0%），口内炎（口内乾燥及び舌痛を含む）77例（21.9%），アミラーゼ上昇64例（18.2%），瘙痒62例（17.6%），悪心45例（12.8%），嗄声36例（10.2%），皮膚乾燥36例（10.2%）等であった．（甲状腺癌効能追加承認時）</td><td>腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験、肝細胞癌患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験、及び甲状腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295）でソラフェニブが投与された症例において、発現率10%以上であった事象について記載した。</td></tr>
</table>

添付文書（案）	設定根拠
(1) **重大な副作用**	
1) 手足症候群（10%以上），剥脱性皮膚炎（1～10%未満）：手足症候群，剥脱性皮膚炎があらわれることがあるので，皮膚症状があらわれた場合には対症療法，減量，休薬又は投与の中止を考慮すること.	腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（試験 11515）、肝細胞癌患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験（試験 10875）、及び甲状腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験 14295）で、ソラフェニブが投与された症例における情報並びに CCDS（1.6.2 参照）の記載に基づき、改訂した。
2) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明），多形紅斑（1～10%未満）：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群，多形紅斑があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと.	
3) ケラトアカントーマ，皮膚有棘細胞癌（1～10%未満）：ケラトアカントーマ，皮膚有棘細胞癌があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと.	
4) 出血（消化管出血，気道出血，脳出血，口腔内出血，鼻出血，爪床出血，血腫，腫瘍出血 ）（10%以上）：消化管出血，気道出血，脳出血，腫瘍出血等の重篤な出血があらわれることがあり，死亡に至る例が報告されている．本剤投与中は観察を十分に行い，重篤な出血が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと.	
5) 劇症肝炎（頻度不明），肝機能障害・黄疸（1～10%未満），肝不全（頻度不明），肝性脳症（頻度不明）：劇症肝炎，AST（GOT），ALT（GPT）の上昇を伴う肝機能障害，黄疸，肝不全，肝性脳症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には本剤を減量，休薬又は投与中止し，適切な処置を行うこと．なお，肝性脳症は主に肝細胞癌又は肝硬変のある患者において報告されているので，これらの患者に投与する際は，意識障害等の臨床症状を十分に観察すること.	

添付文書（案）	設定根拠
6) 急性肺障害，間質性肺炎（頻度不明）：急性肺障害，間質性肺炎があらわれることがあるので，呼吸困難，発熱，咳嗽等の臨床症状を十分に観察し，異常が認められた場合には速やかに胸部X線検査等を実施すること．急性肺障害，間質性肺炎が疑われた場合には投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと．	（前頁参照）
7) 高血圧クリーゼ（0.1～1%未満）：高血圧クリーゼがあらわれることがあるので，血圧の推移等に十分注意しながら投与すること．高血圧クリーゼがあらわれた場合は，投与を中止し，適切な処置を行うこと．	
8) 可逆性後白質脳症（0.1～1%未満）：可逆性後白質脳症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，可逆性後白質脳症が疑われた場合は，本剤の投与を中止し，血圧のコントロール，抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行うこと．	
9) 心筋虚血・心筋梗塞（1～10%未満）：心筋虚血・心筋梗塞があらわれることがあり，死亡に至る例が報告されているので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．	
10) うっ血性心不全（1～10%未満）：うっ血性心不全があらわれることがあり，死亡に至る例が報告されているので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．	
11) 消化管穿孔（0.1～1%未満），消化管潰瘍（頻度不明）：消化管穿孔，消化管潰瘍があらわれることがあり，消化管穿孔により死亡に至る例が報告されているので，消化管穿孔，消化管潰瘍が疑われた場合には，本剤の投与を中止するなど，適切な処置を行うこと．	
12) 出血性腸炎，虚血性腸炎（頻度不明）：出血性腸炎，虚血性腸炎等の重篤な腸炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，激しい腹痛・下痢・血便等の症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．	

添付文書（案）	設定根拠
13）白血球減少，好中球減少，リンパ球減少，血小板減少，貧血（頻度不明）：白血球減少，好中球減少，リンパ球減少，血小板減少，貧血があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には本剤を減量，休薬又は投与中止し，適切な処置を行うこと.	（前頁参照）
14）膵炎（0.1～1%未満）：膵炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，腹痛等の膵炎を示唆する症状が認められた場合や膵酵素上昇が持続する場合には，本剤を休薬又は投与中止し，適切な処置を行うこと.	
15）腎不全（頻度不明）：腎不全があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと.	
16）ネフローゼ症候群，蛋白尿（頻度不明）：ネフローゼ症候群，蛋白尿があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと.	
17）低ナトリウム血症（頻度不明）：意識障害，全身倦怠感，嘔吐等を伴う低ナトリウム血症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと.	
18）ショック，アナフィラキシー（頻度不明）：ショック，アナフィラキシー（呼吸困難，血管浮腫，発疹，血圧低下等）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，本剤の投与を中止し，適切な処置を行うこと.	
19）横紋筋融解症（頻度不明）：横紋筋融解症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，筋肉痛，脱力感，CK（CPK）上昇，血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと．また，横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること.	

添付文書（案）	設定根拠
20）低カルシウム血症（1～10%未満）：低カルシウム血症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，血清カルシウム濃度を確認し，カルシウム剤やビタミンD製剤の投与等の適切な処置を行うこと．また必要に応じて，減量，休薬又は投与中止を考慮すること．	（前頁参照）
(2) **その他の副作用**	
次のような副作用が認められた場合には，必要に応じ，減量，休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと． （表省略；1.8.4参照）	腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（試験 11515）、肝細胞癌患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験（試験 10875）、及び甲状腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験 14295）で、ソラフェニブが投与された症例における情報に基づき発現頻度を集計し、「重大な副作用」に記載した事象を除いて、それぞれの事象における発現頻度のカテゴリーを見直した。 なお、上記 3 試験の結果から算出した発現頻度のカテゴリーよりも、CCDS における発現頻度のカテゴリーの方が高い事象に関しては、注意喚起の観点より、CCDS における発現頻度カテゴリーに分類した。該当する事象は、紅斑、湿疹、うつ、耳鳴、関節痛、鼻漏、便秘、嘔吐、胃食道逆流性疾患、胆嚢炎、胆管炎、感染、発熱、低リン酸血症、勃起不全、甲状腺機能低下、毛包炎、女性化乳房である。 また、CCDS で新たに追加された事象（過角化、筋痙縮、粘膜の炎症）を追記した。

なお、添付文書の「4.副作用、（2）その他の副作用」の項の頻度表では、各臨床試験で報告された事象を統合し、それぞれの事象における発現頻度のカテゴリーの見直しを行った（表1.8.3-1）。

表 1.8.3-1 その他の副作用の統合事象一覧

	添付文書における事象名	n (%)	臨床試験で報告された事象名
過敏症	過敏性反応（皮膚反応及び蕁麻疹を含む）	11 (3.1)	アレルギー反応
			蕁麻疹
血液	INR 上昇	1 (0.3)	INR
	プロトロンビン時間延長	1 (0.3)	PTT
皮膚	脱毛	192 (54.5)	脱毛
	発疹・皮膚落屑	158 (44.9)	皮疹
			皮疹/落屑
			発疹/落屑
	掻痒	62 (17.6)	掻痒症
	皮膚乾燥	36 (10.2)	皮膚乾燥
	潮紅	10 (2.8)	潮紅
	痤瘡	7 (2.0)	ざ瘡
精神神経系	末梢感覚神経障害	26 (7.4)	神経障害:感覚性
	浮動性めまい	11 (3.1)	めまい
	うつ	3 (0.9)	気分変動-鬱
	耳鳴	3 (0.9)	耳鳴
筋・骨格系	関節痛	18 (5.1)	疼痛-関節
	筋痛	11 (3.1)	疼痛-筋肉
呼吸器	嗄声	36 (10.2)	声の変化
循環器	高血圧	117 (33.2)	高血圧
消化器	下痢	185 (52.6)	下痢
	リパーゼ上昇	86 (24.4)	リパーゼ
	口内炎（口内乾燥及び舌痛を含む）	84 (23.9)	粘膜炎(機能/症状)-口腔
			口内乾燥
			粘膜炎(診察所見)-口腔
			口内炎/咽頭炎(口腔/咽頭粘膜炎)
	食欲不振	81 (23.0)	食欲不振
	アミラーゼ上昇	64 (18.2)	アミラーゼ
	悪心	45 (12.8)	悪心
	便秘	24 (6.8)	便秘
	嘔吐	23 (6.5)	嘔吐
	消化不良	7 (2.0)	胸やけ
	嚥下障害	6 (1.7)	嚥下障害
	胃炎	2 (0.6)	胃炎
肝臓	ALT (GPT) 上昇	34 (9.7)	ALT
	AST (GOT) 上昇	32 (9.1)	AST
	Al-P 上昇	11 (3.1)	アルカリフォスファターゼ
	ビリルビン上昇	6 (1.7)	ビリルビン

表 1.8.3-1 その他の副作用の統合事象一覧（続き）

	添付文書における事象名	n (%)	臨床試験で報告された事象名
その他	疼痛（口内疼痛，腹痛，骨痛，頭痛及びがん疼痛を含む）	197 (56.0)	疼痛-頭部/頭痛
			疼痛-腹部-細分類不能
			疼痛-四肢
			疼痛-咽喉/咽頭/喉頭
			疼痛-その他
			疼痛-背部
			疼痛-胃
			疼痛-頭皮
			疼痛-皮膚
			疼痛-口腔
			疼痛-胸部/胸郭-細分類不能
			疼痛-胸壁
			疼痛-疼痛-細分類不能
			疼痛-歯科/歯/歯周(歯根膜)
			疼痛-骨
			疼痛-肛門
			疼痛-頸部
			疼痛-胸膜
			疼痛-骨盤
			疼痛-心臓
			疼痛-腫瘍痛
			疼痛-外耳
			疼痛-食道
			疼痛-腟
			疼痛-腎臓
			疼痛-喉頭
			疼痛-陰嚢
			疼痛-心膜
	疲労	112 (31.8)	疲労
	体重減少	93 (26.4)	体重減少
	感染	23 (6.5)	感染-その他
			G0-2 の好中球減少を伴う感染-上気道-細分類不能
			G0-2 の好中球減少を伴う感染-尿路-細分類不能
			G0-2 の好中球減少を伴う感染-腹部-細分類不能
			G0-2 の好中球減少を伴う感染-骨(骨髄炎)
			好中球数不明の感染-皮膚(蜂巣炎)
			好中球数不明の感染-血液
			G0-2 の好中球減少を伴う感染-皮膚(蜂巣炎)
			G0-2 の好中球減少を伴う感染-肺(肺炎)
			好中球数不明の感染-喉頭
	発熱	23 (6.5)	発熱(G3 以上の好中球減少なし)
	浮腫	18 (5.1)	浮腫:四肢
			浮腫:頭頸部
			浮腫:体幹/生殖器
			浮腫
			皮膚の変化(リンパ浮腫)
	味覚異常	16 (4.5)	味覚変化

表 1.8.3-1 その他の副作用の統合事象一覧（続き）

	添付文書における事象名	n (%)	臨床試験で報告された事象名
	粘膜の炎症	13 (3.7)	粘膜炎(機能/症状)-咽頭
			粘膜炎(診察所見)-食道
			粘膜炎(診察所見)-喉頭
			粘膜炎(診察所見)-肛門
			粘膜炎(診察所見)-咽頭
			粘膜炎(機能/症状)-食道
			粘膜炎(機能/症状)-胃
	低カリウム血症	7 (2.0)	低カリウム血症
	インフルエンザ様症状	6 (1.7)	感冒様症候群
	低リン酸血症	6 (1.7)	低リン酸血症
	無力症	5 (1.4)	筋脱力(非神経性)-全身
	甲状腺機能低下	3 (0.9)	甲状腺機能低下
	脱水	3 (0.9)	脱水
	甲状腺機能亢進	1 (0.3)	甲状腺機能亢進
	勃起不全	1 (0.3)	勃起障害
	高カリウム血症	1 (0.3)	高カリウム血症

1.8.4　　添付文書（案）

次ページ（別紙）参照。

201〇年〇月改訂（第〇版）
2013 年 3 月改訂

抗悪性腫瘍剤/キナーゼ阻害剤

貯　　法：気密容器・室温保存
（取扱い上の注意の
項参照）
使用期限：外箱に表示

劇　薬
処方せん医薬品注)

ネクサバール®錠200mg

（ソラフェニブトシル酸塩錠）

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

Nexavar®200mg

（案）　＊ 最新の添付文書を参照すること

DO

■ 警告

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

■禁忌（次の患者には投与しないこと）

(1) 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
(2) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照］

■ 組成・性状

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

■ 効能・効果

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌，切除不能な肝細胞癌，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

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．［「臨床成績」の項参照］
(2) 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない．
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

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

用法・用量に関連する使用上の注意

(1) サイトカイン製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用について，有効性及び安全性は確立していない．［「臨床成績」の項参照］
(2) 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．［「薬物動態」の項参照］
(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．（400mg1 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．（400mg1 日 1 回又は 400mg 隔日 1 回）
	3 回目	本剤の投与を中止する．

注)注意－医師等の処方せんにより使用すること

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 [b]
グレード 4	グレード 0～2 に軽快するまで休薬 [a]	1段階下げる [b]

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

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

皮膚の副作用のグレード	発現回数	投与量の調節 [a]
グレード 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 [b]
グレード 4	グレード 0～2 に軽快するまで休薬 [a]	2 段階下げる [b]

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

非血液学的毒性 [a]

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

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

■使用上の注意

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
(1) 重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者［使用経験がない．］
(2) 高血圧症の患者［高血圧が悪化するおそれがある．］
(3) 血栓塞栓症の既往のある患者［心筋虚血，心筋梗塞などがあらわれるおそれがある．］

(4)脳転移のある患者［脳出血があらわれるおそれがある.］
(5)高齢者［「高齢者への投与」の項参照］

2.重要な基本的注意

(1)手足症候群,剝脱性皮膚炎,中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis : TEN), 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群),多形紅斑,ケラトアカントーマ,皮膚有棘細胞癌があらわれることがあるので, 必要に応じて皮膚科を受診するよう, 患者に指導すること.［「重大な副作用」の項参照］
(2)AST (GOT), ALT (GPT) の上昇を伴う肝機能障害, 黄疸, 肝不全があらわれることがあるので, 本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い, 患者の状態を十分に観察すること.
なお, 主に肝細胞癌又は肝硬変のある患者において肝性脳症が報告されているので, これらの患者に投与する際は, 血中アンモニア値等の検査を行うとともに, 意識障害等の臨床症状を十分に観察すること.［「重大な副作用」の項参照］
(3)急性肺障害,間質性肺炎があらわれることがあるので,本剤の投与にあたっては,呼吸困難,発熱,咳嗽等の臨床症状を十分に観察し,異常が認められた場合には,速やかに胸部X線検査等を実施すること.急性肺障害,間質性肺炎が疑われる場合には投与を中止し,副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと.
また,呼吸困難,発熱,咳嗽等の症状があらわれた場合には速やかに連絡するよう患者に説明すること.［「重大な副作用」の項参照］
(4)血圧の上昇が認められることがあるので, 本剤投与中は定期的に血圧測定を行うことが望ましい. 高血圧があらわれた場合には, 降圧剤の投与など適切な処置を行うこと. 重症, 持続性あるいは通常の降圧治療でコントロールできない高血圧があらわれた場合には, 投与の中止を考慮すること.［「重大な副作用」の項参照］
(5)白血球減少,好中球減少,リンパ球減少,血小板減少,貧血があらわれることがあるので,定期的に白血球分画を含む血液学的検査を行うなど,患者の状態を十分に観察し,感染症,出血傾向等の発現に留意すること.［「重大な副作用」の項参照］
(6)血清アミラーゼや血清リパーゼの上昇があらわれることがあるので, 本剤投与中は定期的に膵酵素を含む血液検査を行い, 腹痛等の膵炎を示唆する症状が認められた場合や膵酵素上昇が持続する場合には画像診断等を行うこと.［「重大な副作用」の項参照］
(7)創傷治癒を遅らせる可能性があるので,手術時は投与を中断することが望ましい. 手術後の投与再開は患者の状態に応じて判断すること.
(8)甲状腺癌患者に投与する際は,定期的に血清カルシウム濃度を測定すること.
(9)甲状腺癌患者に投与する際は,定期的に甲状腺刺激ホルモン濃度を測定すること.

3.相互作用

In vitro 試験において, 本剤は薬物代謝酵素チトクローム P450 3A4 (CYP3A4) による酸化的代謝とグルクロン酸転移酵素 (UGT1A9) によるグルクロン酸抱合により代謝されることが示されているので, 本酵素の活性に影響を及ぼす薬剤と併用する場合には, 注意して投与すること. また, *in vitro* 試験で, 本剤の UGT1A1, UGT1A9, CYP2B6, CYP2C9 及び CYP2C8 に対する阻害活性が示されており, これらの酵素により代謝される他の薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある.

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イリノテカン	イリノテカン及びその活性代謝物であるSN-38のAUCがそれぞれ26～42%及び67～120%増加するとの報告がある[1].	本剤はUGT1A1によるグルクロン酸抱合を阻害することにより, SN-38の代謝を阻害し, 血中濃度を上昇させる可能性がある.
ドキソルビシン	ドキソルビシンのAUCが21%増加したとの報告がある[2].	機序不明
CYP3A4誘導薬（リファンピシン, フェノバルビタール, フェニトイン, カルバマゼピン, デキサメタゾン等）及びセイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	リファンピシンとの併用により本剤のAUCが37%減少したとの報告がある[3]. CYP3A4誘導薬等の併用により本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある.	*In vitro* 試験において, 本剤はCYP3A4によって代謝されることが示唆されている.
ワルファリン	ワルファリンを併用した症例において, 出血又はプロトロンビン時間の延長（INR値の上昇）の報告がある[4]. 本剤とワルファリンを併用する場合には, 定期的にプロトロンビン時間又はINRのモニタリングを行うこと.	機序不明
ドセタキセル	ドセタキセルのAUCが36～80%増加したとの報告がある[5].	機序不明
パクリタキセル/カルボプラチン	パクリタキセル及びカルボプラチンとの併用により本剤のAUCが47%増加し, パクリタキセル及びその活性代謝物である6-OHパクリタキセルのAUCがそれぞれ29%及び50%増加したとの報告がある.	機序不明
カペシタビン	カペシタビン及びその活性代謝物であるフルオロウラシルのAUCがそれぞれ50%及び52%増加したとの報告がある.	機序不明
フラジオマイシン（経口剤：国内未発売）	フラジオマイシンとの併用により本剤のAUCが54%低下したとの報告がある[6].	フラジオマイシンの腸内細菌叢への影響により, 本剤の腸肝

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	抗生物質との併用により本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある.	循環が抑制される.

4. 副作用

腎細胞癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験[7]，肝細胞癌患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験[8]，及び甲状腺癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験[9]において，352例（日本人157例を含む）中341例（96.9%）に副作用が認められた．主な副作用の発現例数(発現率)は，手足症候群237例(67.3%)，脱毛192例（54.5%），下痢185例（52.6%），発疹・皮膚落屑158例（44.9%），疼痛（口内疼痛，腹痛，骨痛，頭痛及びがん疼痛を含む）120例（34.1%），高血圧117例（33.2%），疲労112例（31.8%），体重減少93例（26.4%），リパーゼ上昇86例（24.4%），食欲不振81例（23.0%），口内炎（口内乾燥及び舌痛を含む）77例（21.9%），アミラーゼ上昇64例（18.2%），瘙痒62例（17.6%），悪心45例（12.8%），嗄声36例（10.2%），皮膚乾燥36例（10.2%）等であった．（甲状腺癌効能追加承認時）

(1)重大な副作用

1)手足症候群（10%以上），**剥脱性皮膚炎**（1～10%未満）：手足症候群，剥脱性皮膚炎があらわれることがあるので，皮膚症状があらわれた場合には対症療法，減量，休薬又は投与の中止を考慮すること．

2)中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明），**多形紅斑**（1～10%未満）：中毒性表皮壊死融解症，皮膚粘膜眼症候群，多形紅斑があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

3) ケラトアカントーマ，皮膚有棘細胞癌（1～10%未満）：ケラトアカントーマ，皮膚有棘細胞癌があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

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

5)劇症肝炎（頻度不明），**肝機能障害・黄疸**（1～10%未満），**肝不全**（頻度不明），**肝性脳症**（頻度不明）：劇症肝炎，AST（GOT），ALT（GPT）の上昇を伴う肝機能障害，黄疸，肝不全，肝性脳症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には本剤を減量，休薬又は投与中止し，適切な処置を行うこと．なお，肝性脳症は主に肝細胞癌又は肝硬変のある患者において報告されているので，これらの患者に投与する際は，意識障害等の臨床症状を十分に観察すること．

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

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

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

9) 心筋虚血・心筋梗塞（1～10%未満）：心筋虚血・心筋梗塞があらわれることがあり，死亡に至る例が報告されているので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

10) うっ血性心不全（1～10%未満）：うっ血性心不全があらわれることがあり，死亡に至る例が報告されているので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

11) 消化管穿孔（0.1～1%未満），**消化管潰瘍**（頻度不明）：消化管穿孔，消化管潰瘍があらわれることがあり，消化管穿孔により死亡に至る例が報告されているので，消化管穿孔，消化管潰瘍が疑われた場合には，本剤の投与を中止するなど，適切な処置を行うこと．

12)出血性腸炎，虚血性腸炎（頻度不明）：出血性腸炎，虚血性腸炎等の重篤な腸炎があらわれることがあるので，観察を十分に行い，激しい腹痛・下痢・血便等の症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

13) 白血球減少，好中球減少，リンパ球減少，血小板減少，貧血（頻度不明）：白血球減少，好中球減少，リンパ球減少，血小板減少，貧血があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には本剤を減量，休薬又は投与中止し，適切な処置を行うこと．

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

15) 腎不全（頻度不明）：腎不全があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと．

16) ネフローゼ症候群，蛋白尿（頻度不明）：ネフローゼ症候群，蛋白尿があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど，適切な処置を行うこと．

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

18) ショック，アナフィラキシー（頻度不明）：ショック，アナフィラキシー（呼吸困難，血管浮腫，発疹，血圧低下等）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，本剤の投与を中止し，適切な処置を行うこと．

19) 横紋筋融解症（頻度不明）：横紋筋融解症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，筋肉痛，脱力感，CK（CPK）上昇，血中及び尿中ミオグロビン上昇等が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと．また，横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること．

20) 低カルシウム血症（1～10%未満）：低カルシウム血症があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，血清カルシウム濃度を確認し，カルシウム剤やビタミンD製剤の投与等の適切な処置を行うこと．また必要に応じて，減量，休薬又は投与中止を考慮すること．

(2)その他の副作用

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

	10%以上	1～10%未満	0.1～1%未満	頻度不明
過敏症		過敏性反応（皮膚反応及び蕁麻疹を含む）		
血　液			プロトロンビン時間延長，INR 上昇	
皮　膚	脱毛，発疹・皮膚落屑，瘙痒，皮膚乾燥，紅斑	潮紅，痤瘡，過角化	湿疹	白血球破砕性血管炎
精神神経系		末梢感覚神経障害，浮動性めまい，うつ，耳鳴		
筋・骨格系	関節痛	筋痛，筋痙縮		
呼吸器	嗄声	鼻漏		
循環器	高血圧			QT 延長
消化器	下痢，リパーゼ上昇，口内炎（口内乾燥及び舌痛を含む），食欲不振，アミラーゼ上昇，悪心，便秘，嘔吐	消化不良，嚥下障害，胃食道逆流性疾患	胃炎	
肝　臓		ALT（GPT）上昇，AST（GOT）上昇，Al-P 上昇，ビリルビン上昇	胆嚢炎，胆管炎	LDH 上昇
その他	疼痛（口内疼痛，腹痛，骨痛，頭痛及びがん疼痛を含む），疲労，体重減少，感染，発熱，低リン酸血症	浮腫，味覚異常，粘膜の炎症，低カリウム血症，インフルエンザ様症状，無力症，甲状腺機能低下，勃起不全，毛包炎	脱水，甲状腺機能亢進，高カリウム血症，女性化乳房	放射線照射リコール反応

5. 高齢者への投与

本剤の臨床試験成績から，高齢者に対する用量調節の必要性を示唆する所見はみられていない．しかし，一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること．

6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと．また妊娠可能な女性に対しては，投与中及び投与中止後少なくとも 2 週間は有効な避妊を行うよう指導すること．［動物実験（ラット，ウサギ）でヒトの臨床用量を下回る用量で胚・胎児毒性及び催奇形作用が報告されている[10,11]．］

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

7. 小児等への投与

低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない．［小児等に対する使用経験がない．動物実験で成長段階の若齢イヌに骨及び歯への影響が報告されている[12]．］

8. 過量投与

国外臨床試験において投与された最高用量は，800mg1 日 2 回である．この際に観察された副作用は主として下痢と皮膚障害であった．過量投与が疑われた場合には，投与を中止し，症状に応じ適切な処置を行うこと．

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

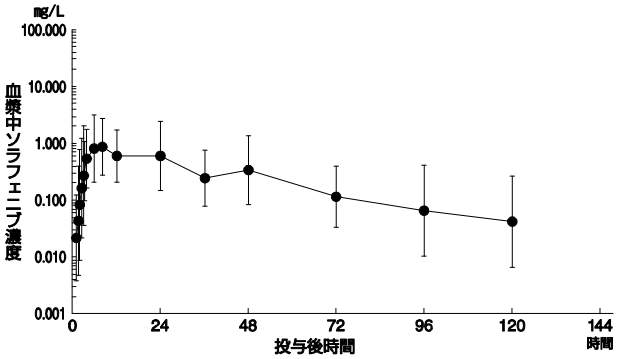
反復投与毒性試験の病理組織学的検査で，ラット及びイヌにおいて精細管変性及び精巣上体の精子減少等，ラットにおいて黄体の中心壊死，卵胞の成熟抑制等が認められており，生殖機能及び受胎能に障害を及ぼす可能性が示唆されている[13～15]．

■ 薬物動態

1. 血中濃度[16]

(1) 日本人固形癌患者に本剤 400mg を単回投与した際の血漿中濃度

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



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

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

投与量	AUC0-∞ (mg･h/L)	Cmax (mg/L)	tmax※ (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/f (L/h)
400mg	35.4 (3.50)	1.21 (3.57)	8 [3～24]	25.5 (1.47)	11.3 (3.50)

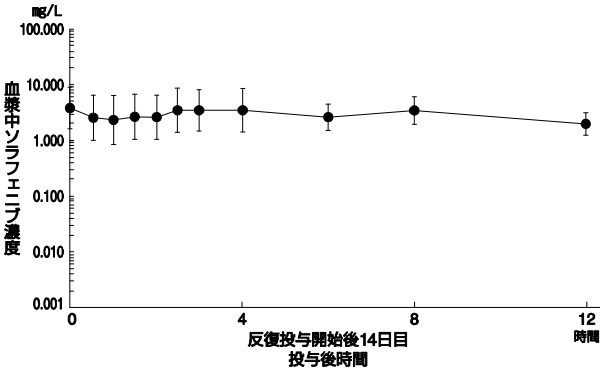
※：中央値［範囲］

tmax：最高血漿中濃度到達時間　CL/f：全身クリアランス

(2) 日本人固形癌患者に本剤 400mg を 1 日 2 回反復投与した際の血漿中濃度

日本人固形癌患者 6 例に本剤 400mg を 1 日 2 回反復投与した際，投与開始後 10 日後には定常状態に達した．定常状態

における血漿中濃度推移は平坦であり，一定の濃度を維持していた．反復投与開始から 14 日後の C_{max} 及び AUC は，それぞれ，4.9mg/L 及び 36.7mg・h/L であった．



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

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

投与量	$AUC_{0\text{-}12}$ (mg・h/L)	C_{max} (mg/L)
400mg	36.7 (1.92)	4.9 (1.96)

2. 食事の影響（外国人における成績）[17)]

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

3. 腎機能障害を伴う被験者における薬物動態（外国人における成績）[18)]

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

4. 肝機能障害を伴う固形癌患者における薬物動態[8)]

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

5. 代謝[16, 19, 20)]

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

6. 排泄（外国人における成績）[20)]

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

7. 薬物間相互作用（*in vitro* 試験及び外国人における成績）

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

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

本剤は CYP2C9 を Ki 値 7～8μM で阻害したが[22, 23)]，CYP2C9 の基質であるワルファリンを併用投与した患者の PT-INR の最大変化率は，プラセボ群を超えるものではなかった[4)]．

本剤は，CYP2B6 及び CYP2C8 を Ki 値 5～6μM 及び 1～2μM で阻害した[22, 23, 25, 26)]．

本剤の血中薬物動態に対する腸肝循環の寄与を評価するため，健康成人にフラジオマイシンを 5 日間反復経口投与して腸内細菌叢を死滅させたのち，本剤を経口投与したところ，本剤の AUC が 54%減少した[6)]．フラジオマイシン以外の抗生物質との相互作用については検討していない．

8. 蛋白結合率

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

9. QT 間隔に対する影響（外国人における成績）

固形癌患者 31 例に本剤 400mg を 1 日 2 回 28 日間経口投与し，QT 間隔延長の評価を行った．本剤の最高血中濃度到達時における，QTcF 間隔のベースラインからの変化の平均値（±標準偏差）は，9.0（±18.0）msec であった．陽性対照として使用したモキシフロキサシン（400mg）の投与 2 時間後における，QTcF 間隔のベースラインからの変化の平均値（±標準偏差）は，4.9（±13.7）msec であった．なお，QTcF が 500msec を超えた例はなかった．

■ 臨床成績

＜根治切除不能又は転移性の腎細胞癌＞

1. 国内データ

第Ⅱ相臨床試験[7)]はサイトカイン製剤（インターフェロンα，インターフェロンγ，インターロイキン 2）及び腎摘出の治療歴のある切除不能又は転移性腎細胞癌患者を対象とし，RECIST による奏効率を有効性の主要評価項目として実施した．本試験における有効性評価対象例 129 例のうち，組織型分類では淡明細胞癌が 112 例（86.8%）であり，Motzer リスク分類では低リスク患者が 52 例（40.3%），中等度リスク患者が 77 例（59.7%）であった．腫瘍評価判定委員会により 16 例が奏効と判定された（奏効率：12.4%［95%信頼区間：7.3～19.4%］）．

2. 外国データ

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

して設定された 0.0005 には至らなかったものの，ハザード比（ソラフェニブ/プラセボ）は 0.71（95%信頼区間：0.54～0.94）であり，ソラフェニブ群ではプラセボ群に比して 39%の延長を示した．

＜切除不能な肝細胞癌＞

1. 外国データ

全身化学療法歴のない切除又は局所療法（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）が適用されない，Child-Pugh 分類 A の肝細胞癌患者を対象として，プラセボ対照，無作為化，二重盲検により，OS 等を主要評価項目，TTP（time to progression）等を副次評価項目とする第Ⅲ相臨床試験[30)]が実施された．有効性評価対象となったのは，602 例（ソラフェニブ群 299 例，プラセボ群 303 例）であった．OS の中央値はプラセボ群 241 日，ソラフェニブ群 324 日であり，プラセボ群と比較しソラフェニブ群で有意な OS の延長が認められた（p=0.000583）．ハザード比（ソラフェニブ/プラセボ）は 0.6931（95%信頼区間：0.5549～0.8658）であった．

＜根治切除不能な分化型甲状腺癌＞

1. 国際共同第Ⅲ相臨床試験データ

本試験への組入れ前 14 ヵ月以内に病勢進行が確認された局所進行又は転移性の分化型甲状腺癌（乳頭癌，濾胞癌，Hürthle 細胞癌，及び低分化癌），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の患者で，かつ放射性ヨウ素治療抵抗性（標的病変にヨウ素の取り込みが認められない，放射性ヨウ素治療後も標的病変における病勢進行が認められる，又は累積線量で 22.2Gbq（600mCi）以上の放射性ヨウ素治療を受けている）の患者を対象として，プラセボ対照，無作為化，二重盲検により，PFS を主要評価項目，OS，TTP 等を副次評価項目とする第Ⅲ相臨床試験[9)]を実施した．なお，適切な局所治療がなされていない気管，気管支，又は食道への出血の危険性を伴う腫瘍の浸潤を認める患者は除外された．有効性評価対象となったのは，417 例（ソラフェニブ群 207 例，プラセボ群 210 例）であり，日本人患者 22 例（ソラフェニブ群 12 例，プラセボ群 10 例）が含まれた．PFS の中央値はプラセボ群で 175 日，ソラフェニブ群で 329 日であり，プラセボ群と比較しソラフェニブ群で有意な PFS の延長が認められた（p<0.0001）．ハザード比（ソラフェニブ/プラセボ）は 0.587（95%信頼区間：0.454～0.758）であった．

■ 薬効薬理

1. 抗腫瘍効果[31～33)]

本剤は腎細胞癌細胞株（RENCA，786-O）及び肝細胞癌細胞株（PLC/PRF/5）を移植したマウスにおいて腫瘍の増殖を抑制した．さらに，*k-ras* 又は *b-raf* の変異を有するヒト由来腫瘍の他，EGFR 等の増殖因子受容体を過剰発現している腫瘍の担癌マウスにおいても，腫瘍増殖を抑制した．

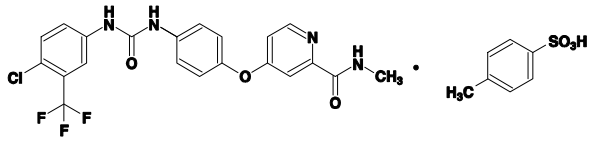
2. 作用機序[31～33)]

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

In vivo 試験では，本剤は腎細胞癌及び肝細胞癌細胞株を用いた担癌マウスにおいて，腫瘍組織中の血管新生を抑制した．また，肝細胞癌細胞株を用いた担癌マウスでは，腫瘍細胞の ERK リン酸化を抑制し，アポトーシスを誘導した．

■ 有効成分に関する理化学的知見

構造式：



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

化学名：4-{4-[3-(4-Chloro-3-trifluoromethylphenyl) ureido]phenoxy}-N^2-methylpyridine-2-carboxamide mono(4-methylbenzenesulfonate)

分子式：$C_{21}H_{16}ClF_3N_4O_3 \cdot C_7H_8O_3S$

分子量：637.03

融　点：223～231℃

性　状：本品は白色～わずかに黄褐色を帯びた白色の粉末である．
本品はジメチルスルホキシド又は *N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく，メタノール又はエタノール（99.5）に溶けにくく，水にほとんど溶けない．

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

■ 取扱い上の注意

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

■ 承認条件

＜切除不能な肝細胞癌＞

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．

＜根治切除不能な分化型甲状腺癌＞

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．

■ 包　　装

錠剤　PTP 包装　56 錠（28 錠×2）

■ 主要文献

1) Mross, K. et al.：*Eur. J. Cancer,* **43**, 55 (2007)
2) Christensen, O. et al.：バイエル薬品社内資料［ドキソルビシンとの相互作用］(2007)
3) Lettieri, J. et al.：バイエル薬品社内資料［リファンピシンとの相互作用］(2006)
4) Anderson, S. et al.：バイエル薬品社内資料［ワルファリンとの相互作用］(2007)
5) Christensen, O. et al.：バイエル薬品社内資料［ドセタキセルとの相互作用］(2005)
6) Lettieri, J. et al.：バイエル薬品社内資料［フラジオマイシン（ネオマイシン）との相互作用］(2008)
7) 中島圭子他：バイエル薬品社内資料［腎細胞癌患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験］(2007)
8) Furuse, J. et al.：*Cancer Sci.,* **99** (1), 159 (2008)
9) Molnar I. et al.：バイエル薬品社内資料［甲状腺癌患者を

対象とした第Ⅲ相臨床試験］(2013)
10) Klaus, A. M. et al.：バイエル薬品社内資料［ラットにおける生殖発生毒性試験］(2004)
11) Langewische, F. W. et al.：バイエル薬品社内資料［ウサギにおける生殖発生毒性試験］(2004)
12) Ruf, J. et al.：バイエル薬品社内資料［イヌにおける反復投与毒性試験］(2000)
13) Renhof, M. et al.：バイエル薬品社内資料［ラットにおける反復投与毒性試験］(2000)
14) Wahle, B. S.：バイエル薬品社内資料［ラットにおける反復投与毒性試験］(2003)
15) Wetzig, H. et al.：バイエル薬品社内資料［イヌにおける反復投与毒性試験］(2004)
16) 中島圭子他：バイエル薬品社内資料［薬物動態］(2006)
17) Smith, W. B.：バイエル薬品社内資料［食事の影響（外国人)］(2003)
18) Mazzu, A. et al.：バイエル薬品社内資料［腎機能障害のある被験者における薬物動態（外国人)］(2006)
19) 中島圭子他：バイエル薬品社内資料［薬物動態］(2006)
20) Christensen, O. et al.：バイエル薬品社内資料［薬物動態（外国人)］(2005)
21) Lathia, C. et al.：Cancer Chemother. Pharmacol., 57 (5), 685 (2006)
22) Stresser, D. M.：バイエル薬品社内資料［薬物間相互作用（*in vitro*)］(2000)
23) Radtke, M.：バイエル薬品社内資料［薬物間相互作用（*in vitro*)］(2004)
24) Lathia, C. et al.：バイエル薬品社内資料［薬物間相互作用（外国人)］(2005)
25) Radtke, M.：バイエル薬品社内資料［薬物間相互作用（*in vitro*)］(2000)
26) Radtke, M.：バイエル薬品社内資料［薬物間相互作用（*in vitro*)］(2005)
27) Kohlsdorfer, C. et al.：バイエル薬品社内資料［蛋白結合］(2004)
28) Kohlsdorfer, C.：バイエル薬品社内資料［蛋白結合］(2004)
29) Escudier, B. et al.：*N. Engl. J. Med.*, **356**, 125 (2007)
30) Llovet, J. M. et al.：*N. Engl. J. Med.*, **359**, 378 (2008)
31) Wilhelm, S. et al.：*Cancer Research*, **64**, 7099 (2004)
32) Chang, Y. S. et al.：*Cancer Chemother. Pharmacol.*, **59** (5), 561 (2007)
33) Liu, L. et al.：*Cancer Research*, **66**, 11851 (2006)

■ 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい.

バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション
〒530-0001　大阪市北区梅田二丁目４番９号

■ バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

バイエル薬品株式会社・くすり相談　0120-106-398

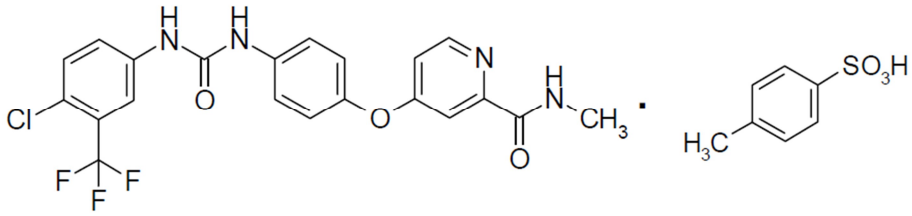
製造販売元 **バイエル薬品株式会社**
大阪市北区梅田二丁目４番９号

1.9　一般的名称に係る文書

初回申請時に提出済みのため、添付資料なし。

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ　［現行］

化学名・別名	4-{4-[3-(4-Chloro-3-trifluoromethylphenyl)ureido]phenoxy}-N^2-methylpyridine-2-carboxamide（別名ソラフェニブ），その塩類及びその製剤
構造式	
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
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。
劇薬等の指定	原体：劇薬 製剤：劇薬、処方せん医薬品
市販名及び有効成分・分量	市販名：ネクサバール錠 200mg 有効成分・分量：1 錠中、ソラフェニブ 200mg（ソラフェニブトシル酸塩として 274.0mg）含有
毒性	急性： 動物種　概略の致死量（経口） マウス ♂，♀　>1460mg/kg ラット ♂，♀　>1460mg/kg 動物種　概略の致死量（経口） イヌ ♂，♀　>1000mg/kg 亜急性： 動物種 / 投与期間 / 投与経路 / 投与量（mg/kg/日） / 無毒性量（mg/kg/日） / 主な所見 ラット / 4 週 / 経口 / 1,5,25,125 / <1 / 1mg/kg/日以上：肝酵素上昇，歯中間層の単細胞壊死 5mg/kg/日以上：大腿骨の骨端軟骨板肥厚，卵巣の黄体中心壊死，歯の象牙質変性 25mg/kg/日以上：死亡，軟便，赤血球数減少，血小板数減少，尿蛋白増加，肝臓の単細胞壊死及び胆管増殖，膵外分泌腺の萎縮，腎臓の好塩基性尿細管及び尿細管拡張，生殖器発育遅滞，精巣上体の精子減少 胆管増殖，好塩基性尿細管，尿細管拡張，骨端軟骨板肥厚，象牙質変性は休薬後にも認められた。 イヌ / 4 週 / 経口 / 10，30，60（10,30,60 の 1 日 2 回又は 1 回） / <10 / 一般状態の悪化のため，投与 2 週目より 1 日 2 回から 1 日 1 回に減量。 10mg/kg/日以上：肝酵素上昇，歯の象牙質変性 30mg/kg/日以上：血便，摂餌量減少，肝臓の胆管増殖及び胆管周囲線維化，胃幽

						門領域の肥厚，脾臓の造血亢進及び鉄沈着，大腿骨の骨端軟骨板肥厚 60mg/kg/日：体重増加抑制，骨髄の低細胞 肝酵素は休薬後に回復した。胆管増殖，胆管周囲線維化，脾臓の鉄沈着及び象牙質変性は休薬後にも認められた。
	ラット	13週	経口	1,5,25	<1	1mg/kg/日以上：副腎の単細胞壊死，歯の象牙質形成異常 5mg/kg/日：死亡，軟便，体重増加抑制，白血球数減少，肝酵素上昇，尿蛋白増加，肝臓の単細胞壊死，胆管増殖及び色素沈着，腎臓の糸球体腎症，副腎の出血及び壊死，脾臓のリンパ球枯渇，卵巣の卵胞成熟抑制，胸骨の骨端軟骨板肥厚 25mg/kg/日：全例死亡
	イヌ	13週	経口	10，30，60	<10	10mg/kg/日以上：肝酵素上昇，肝臓の胆管増殖，脾臓の造血亢進及び鉄沈着，皮膚の脱毛/毛包変性及び皮膚過角化症 30mg/kg/日以上：血便，脱毛/無毛，皮膚赤色化，体重増加抑制，肝臓の門脈周囲線維化，腎臓の好塩基性尿細管及び糸球体腎症，脾臓，胸腺及び回腸リンパ濾胞の萎縮，扁桃リンパ濾胞壊死，歯の象牙質変性，皮膚の毛包炎
	マウス	13週	経口	30,100,300	<30	30mg/kg/日以上：体重増加抑制，肝酵素上昇，胃のびまん性過形成 100mg/kg/日以上：赤血球数減少，肝細胞の萎縮及びグリコーゲン減少，精巣の精細管萎縮，卵巣の成熟黄体減少，骨髄の低細胞，歯の象牙質変性，副腎皮質の好酸球増加 300mg/kg/日：死亡，胸腺萎縮，子宮萎縮，精巣上体萎縮，胸骨骨髄の脂肪髄

慢性：

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	6ヵ月	経口	0.1,1,2.5	<0.1	0.1mg/kg/日以上：歯の象牙質変性 1mg/kg/日以上：体重増加抑制，血糖値低下，尿蛋白増加，腎臓の好塩基性尿細管及び尿細管拡張，顎骨の骨形成異常 2.5mg/kg/日：肝酵素上昇，肝臓クッパー細胞の色素沈着，胸骨の脂肪髄
イヌ	12ヵ月	経口	3,10,30,60	<3	3mg/kg/日以上：体重増加抑制，肝酵素上昇，皮膚の皮膚炎及び脱毛 10mg/kg/日以上：液状便，脱毛，腎臓の糸球体腎症及び尿細管拡張，肝臓の胆管増殖，小葉間線維化，細胞浸潤，色素沈着及び空胞化，肝硬変，脾臓の鉄沈着，大腿骨骨髄の低細胞，皮膚の毛包炎 30mg/kg/日以上：皮膚赤色化，無毛，副腎の単細胞壊死，精巣の精細管変性及び精細管拡張，大腿骨及び胸骨骨髄の脂肪髄，歯の象牙質変性，皮膚の表皮肥厚 60mg/kg/日：死亡，黄疸，摂餌量減少，精巣上体の精子減少

副作用

[根治切除不能又は転移性の腎細胞癌]

1）国内の副作用

安全性解析対象例 131 例中 127 例（96.9%）に副作用が認められた。

副作用発現率　127/131＝96.9%

副作用の種類	例数
リパーゼ増加	73
手足皮膚反応	72
脱毛	51
アミラーゼ増加	50
発疹	49
下痢	44

等

1）国外の副作用

安全性解析対象例 451 例中 375 例（83.1%）に副作用が認められた。

副作用発現率　375/451＝83.1%

副作用の種類	例数
発疹	172
下痢	170
手足皮膚反応	130
脱毛	118
疲労	109
そう痒	74

等

［切除不能な肝細胞癌］

国内で実施された非盲験第Ⅰ相臨床試験（試験 10875）の結果

［副作用：20%以上を表示、グレード 3 又は 4 の臨床検査毒性：10%以上を表示］

副作用発現率　14/14＝100.0%

副作用の種類	例数	発現率
リパーゼ	12	85.7%
発疹/落屑	10	71.4%
アミラーゼ	9	64.3%
代謝/検査-その他	9	64.3%
手足皮膚反応	8	57.1%
掻痒症	7	50.0%
下痢-人工肛門のない患者	7	50.0%
血小板	5	35.7%
体重減少	5	35.7%
高血圧	4	28.6%
リンパ球減少	3	21.4%
皮膚乾燥	3	21.4%
食欲不振	3	21.4%
口内炎/咽頭炎	3	21.4%

グレード 3 又は 4 の臨床検査毒性

臨床検査毒性の種類	例数	発現率
リパーゼ	10	71.4%
リンパ球減少	5	35.7%
SGOT（AST）	5	35.7%
血小板	2	14.3%
低アルブミン血症	2	14.3%
高尿酸血症	2	14.3%
アミラーゼ	2	14.3%
低ナトリウム血症	2	14.3%

国外で実施された二重盲検第Ⅲ相臨床試験（試験 100554）の結果

［副作用：10%以上を表示、グレード 3 又は 4 の臨床検査毒性：5%以上を表示］

副作用発現率　236/297＝79.5%

副作用の種類	例数	発現率
下痢	116	39.1%
疲労	64	21.5%
手足皮膚反応	63	21.2%
皮疹/落屑	47	15.8%
食欲不振	41	13.8%
脱毛	41	13.8%
悪心	33	11.1%

グレード3又は4の臨床検査毒性

臨床検査毒性の種類	例数	発現率
AST（SGOT）	45	16.4%
低リン酸血症	29	10.5%
ビリルビン	28	10.2%
リパーゼ	25	9.1%
リンパ球減少	17	6.3%
アルカリフォスファターゼ	17	6.2%

会社	バイエル薬品株式会社　　製剤：輸入

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ　[追加]

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	根治切除不能な分化型甲状腺癌
用法・用量	
劇薬等の指定	
市販名及び 有効成分・分量	
毒性	
副作用	**[根治切除不能な分化型甲状腺癌]** **国内外で実施された二重盲検第Ⅲ相臨床試験（試験 14295）の結果** [副作用：20%以上を表示、グレード 3 又は 4 の臨床検査毒性：2%以上を表示]
会社	

副作用発現率　200/207＝96.6%

副作用の種類	例数	発現率
手掌・足底発赤知覚不全症候群	142	68.6%
脱毛症	138	66.7%
下痢	133	64.3%
体重減少	79	38.2%
疲労	74	35.7%
高血圧	71	34.3%
発疹	70	33.8%
食欲減退	57	27.5%

グレード 3 又は 4 の臨床検査毒性

臨床検査毒性の種類	例数	発現率
血清リン酸値低下（低リン酸血症）	26	12.6%
リンパ球減少	21	10.1%
血清カルシウム値の低下（低カルシウム血症）	21	10.1%
ALT（GPT）増加	9	4.3%
アミラーゼ増加	8	3.9%
血清ナトリウム値低下（低ナトリウム血症）	6	2.9%
血糖値上昇（高血糖）	6	2.9%
リパーゼ増加	5	2.4%

1.12　モジュール3　添付資料一覧（PDF形式）

該当資料なし

CTD項目番号	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.1.1	BAY 43-9006 Inhibition of oncogenic RET mutants	Carlomagno F et al., J Natl Cancer Inst 2006:98:326-334	Carlomagno F	—	Consiglio Nazionale delle Ricerche, Italy	海外	J Natl Cancer Inst 2006:98:326-334	参考資料
4.2.1.1.2	Sorafenib functions to potently suppress RET tyrosine kinase activity by direct enzymatic inhibition and promoting RET lysosomal degradation independent of proteasomal targeting	Plaza-Menacho I et al., J Biol Chem 2007:282:29230-29240	Plaza-Menacho I	—	Institute of Cancer Research, UK	海外	J Biol Chem 2007:282:29230-29240	参考資料
4.2.1.1.3	Sorafenib and MEK inhibition is synergistic in medullary thyroid carcinoma in vitro	Koh YW et al., Endocr Relat Cancer 2012:19:29-38	Koh YW	-	The Ohio State University, USA	海外	Endocr Relat Cancer 2012:19:29-38	参考資料
4.2.1.1.4	Sorafenib potently inhibits papillary thyroid carcinomas harboring RET/PTC1 rearrangement	Henderson YC et al., Clin Cancer Res 2008:14:4908-4914	Henderson YC	-	The University of Texas, USA	海外	Clin Cancer Res 2008:14:4908-4914	参考資料
4.2.1.1.5	BRAF is a therapeutic target in aggressive thyroid carcinoma	Salvatore G et al., Clin Cancer Res 2006:12:1623-1629	Salvatore G	-	Consiglio Nazionale delle Ricerche, Italy	海外	Clin Cancer Res 2006:12:1623-1629	参考資料
4.2.1.1.6	Sorafenib inhibits the angiogenesis and growth of orthotopic anaplastic thyroid carcinoma xenografts in nude mice	Kim S et al., Mol Cancer Ther 2007:6:1785-1792	Kim S	-	The University of Texas, USA	海外	Mol Cancer Ther 2007:6:1785-1792	参考資料
4.2.1.1.7	Proliferation and survival molecules implicated in the inhibition of BRAF pathway in thyroid cancer cells harbouring different genetic mutations	Preto A et al., BMC Cancer 2009:9:387	Preto A	-	The University of Porto, Portugal	海外	BMC Cancer 2009:9:387	参考資料
4.3.1	RET inhibition: implications in cancer therapy	Borrello MG et al., Expert Opin Ther Targets 2013:17:403-419	Borrello MG	-	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Italy	海外	Expert Opin Ther Targets 2013:17:403-419	-
4.3.2	Targeting RET for thyroid cancer therapy	Lanzi C et al., Biochem Pharmacol 2009:77:297-309	Lanzi C	-	Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Italy	海外	Biochem Pharmacol 2009:77:297-309	-
4.3.3	Role of BRAF in thyroid oncogenesis	Caronia LM et al., Clin Cancer Res 2011:17:7511-7517	Caronia LM	-	Ohio State University College of Medicine, USA	海外	Clin Cancer Res 2011:17:7511-7517	-

CTD項目番号	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
4.3.4	Role of B-Raf^{V600E} in differentiated thyroid cancer and preclinical validation of compounds against B-Raf^{V600E}	Nucera C et al., Biochim Biophys Acta 2009:1795:152-161	Nucera C	-	Thyroid Cancer Research Laboratory, USA	海外	Biochim Biophys Acta 2009:1795:152-161	-
4.3.5	Deoxyribonucleic acid profiling analysis of 40 human thyroid cancer cell lines reveals cross-contamination resulting in cell line redundancy and misidentification	Schweppe RE et al., J Clin Endocrinol Metab 2008:93:4331-4341	Schweppe RE	-	University of Colorado Cancer Center, USA	海外	J Clin Endocrinol Metab 2008:93:4331-4341	-
4.3.6	Serum vascular endotherial growth factor levels are elevated in metastatic differentiated thyroid cancer but not increased by short-term TSH stimulation	Tuttle RM e al., J Clin Endocrinol Metab 2002:87:1737-1742	Tuttle RM	-	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, USA	海外	J Clin Endocrinol Metab 2002:87:1737-1742	-
4.3.7	BRAF^{V600E} mutation, TIMP-1 upregulation, and NF-kB activation: closing the loop on the papillary thyroid cancer trilogy	Bommarito A e al., Endocr Relat Cancer 2011:18:669-685	Bommarito A	-	University of Palermo, Italy	海外	Endocr Relat Cancer 2011:18:669-685	-
4.3.8	Mitochondrial localization and regulation of BRAF^{V600E} in thyroid cancer: A clinically used RAF inhibitor is unable to block the mitochondrial activities of BRAF^{V600E}	Lee MH e al., J Clin Endocrinol Metab 2011:96:E19-E30	Lee MH	-	Chungnam National University School of Medicine, Korea	海外	J Clin Endocrinol Metab 2011:96:E19-E30	-
4.3.9	SCF$^{\beta\text{-TRCP}}$ suppresses angiogenesis and thyroid cancer cell migration by promoting ubiquitination and destruction of VEGF receptor 2	Shaik S et al., J Exp Med 2012:209:1289-1307	Shaik S	-	Dana-Farber Cancer Institute, USA	海外	J Exp Med 2012:209:1289-1307	-

CTD項目番号	前回提出「0001」時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.3.3.1	変更なし	Sorafenib Pharmacokinetics in Subjects with Thyroid Cancer and Inter-Tumor Type Comparison	PH-37268	Mitchell DY et al.	-	Bayer Healthcare AG	国内及び海外	社内報告書	参考資料
5.3.3.5.1	変更なし	Sorafenib PK in Subject with Thyroid Cancer. (cut-off date 31 AUG 2012)	PH-37331	Mitchell DY et al.	-	Bayer Healthcare AG	国内及び海外	社内報告書	参考資料
5.3.3.5.2	変更なし	Assessment of relationship between a single sorafenib concentration of steady-state and sorafenib AUC (0-12)	PH-36699	Rajagopalan P et al.	-	Bayer Healthcare AG	国内及び海外	社内報告書	参考資料
5.3.5.1.1	変更なし（0001時に削除）	A Double-Blind, Randomized Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of Sorafenib Compared to Placebo in Locally Advanced/Metastatic RAI-Refractory Differentiated Thyroid Cancer	A57578	Molnar I	20[redacted] - 20[redacted] (データカットオフ)	Bayer HealthCare AG	国内及び海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.1	変更なし（0001時に新規追加）	A Double-Blind, Randomized Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of Sorafenib Compared to Placebo in Locally Advanced/Metastatic RAI-Refractory Differentiated Thyroid Cancer	A57578 amendment 2	Molnar I	20[redacted] - 20[redacted] (データカットオフ)	Bayer HealthCare AG	国内及び海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.2	変更なし	Additional analyses by global	Global analyses	－	－	－	国内及び海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.3	変更なし	Additional analyses in Japan	Japan analyses	－	－	－	国内及び海外	社内報告書	評価資料
5.3.5.1.4	変更なし（0001時に新規追加）	Updated Overall Survival Data of Study 14295 - DECISION (stuDy of sorafEnib in loCally advanced or metastatIc patientS with radioactive Iodine refractory thyrOid caNcer)	OS update	Molnar I	20[redacted] - 20[redacted] (データカットオフ)	Bayer HealthCare AG	国内及び海外	社内報告書	参考資料
5.3.5.1.5	新規追加	A Double-Blind, Randomized Phase III Study Evaluating the Efficacy and Safety of Sorafenib Compared to Placebo in Locally Advanced/Metastatic RAI-Refractory Differentiated Thyroid Cancer (OS update Analyses for J-CTD)	OS update Analyses for J-CTD	－	20[redacted] - 20[redacted] (データカットオフ)	Bayer HealthCare AG	国内及び海外	社内報告書	参考資料

CTD項目番号	前回提出「0001」時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.5.2.1	変更なし	Effect of BAY 43-9006 (sorafenib) on cardiovascular safety parameters in cancer patients	PH-35781	Mazzu A et al.	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.5.2.2	変更なし	Randomized Discontinuation Study of Sorafenib in Subjects with Advanced Refractory Cancer, Part A All Subjects	MRR-00157	Simantov R et al.	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.5.2.3	変更なし	Randomized Discontinuation Study of Sorafenib in Subjects with Advanced Refractory Cancer, Addendum	MRR-00310	Cupit L et al.	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.5.3.1	変更なし	Integrated Summary of Efficacy	ISE	－	－	－	国内及び海外	社内報告書	参考資料
5.3.5.3.2	変更なし	Integrated Summary of Safety	ISS	－	－	－	国内及び海外	社内報告書	参考資料
5.3.5.3.3	変更なし	Statistical Analysis Plan and Analysis Tables for the Integrated Analysis of Safety for Nexavar (BAY 43-9006)	SAP and Analysis Tables for IA for Safety	－	－	－	国内及び海外	社内報告書	参考資料
5.3.5.3.4	変更なし	Additional Statistical Analysis Plan and Analysis Tables for the Integrated Analysis of Safety for Nexavar (BAY 43-9006)	SAP and Analysis Tables for Additional IA for Safety	－	－	－	国内及び海外	社内報告書	参考資料
5.3.5.3.5	変更なし	Tables for Risk Management Plan (Pool 4)	Tables for Risk Management Plan	－	－	－	国内及び海外	社内報告書	参考資料
5.3.5.3.6	変更なし	By Subject Listing for Subject with DTC in Study100391 and Study 100561	Subject Listing for Subject with DTC in100391 and 100561	－	－	－	海外	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.1	変更なし	A Phase 3 randomized, placebo-controlled study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma (Study 100554)	A45909	Lentini G et al.	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.2	変更なし	A Phase III randomized, placebo-controlled study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma (Study 100554)	A45911	Lentini G et al.	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料

CTD項目番号	前回提出「0001」時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.5.4.3	変更なし	A randomized, double-blinded, placebo-controlled study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma	MRR-00315 Amendment A	Zou J et al.	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.4	変更なし	A randomized, double-blinded, placebo-controlled study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma	A47353	Zou J et al.	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.5	変更なし	A randomized, double-blinded, placebo-controlled study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma	A49952	Zou J et al.	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.6	変更なし	A phase III randomized study of BAY 43-9006 in subjects with unresectable and/or metastatic renal cell cancer	MRR-00252	Anderson S et al.	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.7	変更なし	A phase III randomized study of BAY 43-9006 in subjects with unresectable and/or metastatic renal cell cancer (Study 11213)	A45053	Anderson S et al.	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.8	変更なし	A phase III randomized study of BAY 43-9006 in subjects with unresectable and/or metastatic renal cell cancer (Study 11213)	A51174	Anderson S et al.	20[redacted] - 20[redacted]	Bayer HealthCare AG	海外	社内報告書	参考資料
5.3.5.4.9	変更なし	Effect of oral neomycin on the pharmacokinetics of sorafenib in healthy volunteers	PH-35517 Amendment A	Lettieri J et al.	20[redacted] - 20[redacted]	Charles River Clinical Services Northwest, Inc.	海外	社内報告書	参考資料
5.3.6.1	変更なし	PERIODIC BENEFIT-RISK EVALUATION REPORT/PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT No.10 (2012/01/01-2012/12/31)	PBRER_PSUR #10	-	20[redacted] - 20[redacted]	-	海外	社内報告書	参考資料
5.3.6.2	変更なし	Post Marketing Experience for Thyroid Cancer Indication	Post Marketing Experience	-	N/A - 20[redacted]	-	海外	社内報告書	評価資料

CTD項目番号	前回提出「0001」時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.7.1	変更なし	症例一覧表：国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295）	症例一覧/試験14295	-	20[redacted]-20[redacted]（データカットオフ）	Bayer HealthCare AG	国内及び海外	社内報告書	評価資料
5.3.7.2	変更なし	有害事象発現症例一覧表：国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295）	有害事象症例一覧/試験14295	-	20[redacted]-20[redacted]（データカットオフ）	Bayer HealthCare AG	国内及び海外	社内報告書	評価資料
5.3.7.3	変更なし	重篤な有害事象発現症例一覧表：国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295）	重篤有害事象症例一覧/試験14295	-	20[redacted]-20[redacted]（データカットオフ）	Bayer HealthCare AG	国内及び海外	社内報告書	評価資料
5.3.7.4	変更なし	臨床検査値異常変動症例一覧表：国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295）	臨検値異常症例一覧/試験14295	-	20[redacted]-20[redacted]（データカットオフ）	Bayer HealthCare AG	国内及び海外	社内報告書	評価資料
5.3.7.5	変更なし	臨床検査値推移図：国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14295）	臨検値変動図/試験14295	-	20[redacted]-20[redacted]（データカットオフ）	Bayer HealthCare AG	国内及び海外	社内報告書	評価資料
5.4.1	変更なし	Discovery and development of sorafenib:A multikinase inhibitor for treating cancer	Wilhelm S et al., Nat Rev Drug Discov 2006:5(10):835-844	Wilhelm S et al.	-	-	海外	Nat Rev Drug Discov 2006:5(10):835-844	参考資料
5.4.2	変更なし	Serum Vascular Endothelial Growth Factor Levels Are Elevated in Metastatic Differentiated Thyroid Cancer but Not Increased by Short-Term TSH Stimulation	Tuttle RM et al., J Clin Endocrinol Metab 2002:87:1737-1742	Tuttle RM et al.	-	-	海外	J Clin Endocrinol Metab 2002:87:1737-1742	参考資料
5.4.3	変更なし	Thyroid carcinoma	Sherman SI, Lancet 2003:361(9356):501-511	Sherman SI	-	-	海外	Lancet 2003:361(9356):501-511	参考資料
5.4.4	変更なし	Estimated cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Disability-adjusted life years (DALYs) Worldwide in 2008	GLOBOCAN. International Agency for Research on Cancer. Lyon: World Health Organization; 2010<URL>http://globocan.iarc.fr/ Accessed 2013 Feb 5	World Health Organization	-	-	海外	<URL>http://globocan.iarc.fr/	参考資料

CTD項目番号	前回提出「0001」時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.4.5	変更なし	甲状腺腫瘍診療ガイドライン	日本内分泌外科学会／日本甲状腺外科学会、甲状腺腫瘍診療ガイドライン、金原出版株式会社 2010:18	日本内分泌外科学会/日本甲状腺外科学会	-	-	国内	甲状腺腫瘍診療ガイドライン、金原出版株式会社 2010:18	参考資料
5.4.6	変更なし	Thyroid Cancer Epidemiology and Prognostic Variables	Sipos JA et al., Clin Oncol 2010:22(6):395-404	Sipos JA et al.	-	-	海外	Clin Oncol 2010:22(6):395-404	参考資料
5.4.7	変更なし	Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer	Xing M et al., Lancet 2013:381:1058-1069	Xing M et al.	-	-	海外	Lancet 2013:381:1058-1069	参考資料
5.4.8	変更なし	甲状腺腫瘍診療ガイドライン	日本内分泌外科学会／日本甲状腺外科学会、甲状腺腫瘍診療ガイドライン、金原出版株式会社 2010:10-13	日本内分泌外科学会/日本甲状腺外科学会	-	-	国内	甲状腺腫瘍診療ガイドライン、金原出版株式会社 2010:10-13	参考資料
5.4.9	変更なし	甲状腺腫瘍診療ガイドライン	日本内分泌外科学会／日本甲状腺外科学会、甲状腺腫瘍診療ガイドライン、金原出版株式会社 2010:16-17	日本内分泌外科学会/日本甲状腺外科学会	-	-	国内	甲状腺腫瘍診療ガイドライン、金原出版株式会社 2010:16-17	参考資料
5.4.10	変更なし	Thyroid cancer;ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow up	Pacini F et al., Ann Oncol 2012:23,S7:vii110-vii119	Pacini F et al.	-	-	海外	Ann Oncol 2012:23,S7:vii110-vii119	参考資料
5.4.11	変更なし	National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology, Thyroid Carcinoma, Version 1.2013	National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology, Thyroid Carcinoma, Version 1.2013 2013:MS-3	National Comprehensive Cancer Network	-	-	海外	Clinical Practice Guidelines in Oncology, Thyroid Carcinoma, Version 1.2013 2013:MS-3	参考資料

CTD項目番号	前回提出「0001」時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.4.12	変更なし	National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology, Thyroid Carcinoma, Version I.2013	National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology, Thyroid Carcinoma, Version 1.2013,2013:PAP-2	National Comprehensive Cancer Network	-	-	海外	Clinical Practice Guidelines in Oncology, Thyroid Carcinoma, Version 1.2013,2013:PAP-2	参考資料
5.4.13	変更なし	Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer	Cooper DS et al., Thyroid 2009:19(11):1167-1214	Cooper DS et al.	-	-	海外	Thyroid 2009:19(11):1167-1214	参考資料
5.4.14	変更なし	National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology, Thyroid Carcinoma, Version I.2013	National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology, Thyroid Carcinoma, Version 1.2013 2013:PAP-6	National Comprehensive Cancer Network	-	-	海外	Clinical Practice Guidelines in Oncology, Thyroid Carcinoma, Version 1.2013 2013:PAP-6	参考資料
5.4.15	変更なし	Long-Term Outcome of 444 Patients with Distant Metastases from Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma: Benefits and Limits of Radioiodine Therapy	Durante C et al., J Clin Endocrinol Metab 2006:91(8):2892-2899	Durante C et al.	-	-	海外	J Clin Endocrinol Metab 2006:91(8):2892-2899	参考資料
5.4.16	変更なし	Distant Metastases in Differentiated Thyroid Carcinoma: A Multivariate Analysis of Prognostic Variables	Ruegemer JJ et al., J Clin Endocrinol Metab 1988:67(3):501-508	Ruegemer JJ et al.	-	-	海外	J Clin Endocrinol Metab 1988:67(3):501-508	参考資料
5.4.17	変更なし	Bone metastases from differentiated thyroid carcinoma	Muresan MM et al., Endocr Relat Cancer 2008:15(1):37-49	Muresan MM et al.	-	-	海外	Endocr Relat Cancer, 2008:15(1):37-49	参考資料
5.4.18	変更なし	甲状腺腫瘍診療ガイドライン	日本内分泌外科学会／日本甲状腺外科学会、甲状腺腫瘍診療ガイドライン、金原出版株式会社 2010:162-163	日本内分泌外科学会/日本甲状腺外科学会	-	-	国内	甲状腺腫瘍診療ガイドライン、金原出版株式会社 2010:162-163	参考資料

CTD項目番号	前回提出「0001」時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.4.19	変更なし	Clinical Trials for Progressive Differentiated Thyroid Cancer: Patient Selection, Study Design, and Recent Advances	Schlumberger M et al., Thyroid 2009:19(12):1393-1400	Schlumberger M et al.	-	-	海外	Thyroid 2009:19(12):1393-1400	参考資料
5.4.20	変更なし	CHEMOTHERAPY OF THYROID CANCER: An Evaluation of Experience with 37 Patients	Gottlieb JA et al., Cancer 1972:30:848-853	Gottlieb JA et al.	-	-	海外	Cancer 1972:30:848-853	参考資料
5.4.21	変更なし	CHEMOTHERAPY OF THYROID CANCER WITH ADRIAMYCIN - Experience with 30 Patients	Gottlieb JA et al., N Engl J Med 1974:290(4):193-197	Gottlieb JA et al.	-	-	海外	N Engl J Med 1974:290(4):193-197	参考資料
5.4.22	変更なし	CHEMOTHERAPY IN METASTATIC NONANAPLASTIC THYROID CANCER. EXPERIENCE AT THE INSTITUTE GUSTAVA-ROUSSY	Droz JP et al., Tumori 1990:76(5):480-483	Droz JP et al.	-	-	海外	Tumori 1990:76(5):480-483	参考資料
5.4.23	変更なし	National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology, Thyroid Carcinoma, Version 1.2013	National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology, Thyroid Carcinoma, Version 1.2013 2013:PAP-7	National Comprehensive Cancer Network	-	-	海外	Clinical Practice Guidelines in Oncology, Thyroid Carcinoma, Version 1.2013 2013:PAP-7	参考資料
5.4.24	変更なし	甲状腺腫瘍診療ガイドライン	日本内分泌外科学会／日本甲状腺外科学会,甲状腺腫瘍診療ガイドライン、金原出版株式会社 2010:189	日本内分泌外科学会/日本甲状腺外科学会	-	-	国内	甲状腺腫瘍診療ガイドライン、金原出版株式会社 2010:189	参考資料
5.4.25	変更なし	実地医家のための甲状腺診療の手引き	伊藤　公一、実地医家のための甲状腺診療の手引き 、全日本病院出版 2010:170-171	伊藤　公一	-	-	国内	実地医家のための甲状腺診療の手引き、全日本病院出版 2010:170-171	参考資料

CTD項目番号	前回提出「0001」時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.4.26	変更なし	甲状腺腫瘍診療ガイドライン	日本内分泌外科学会／日本甲状腺外科学会、甲状腺腫瘍診療ガイドライン、金原出版株式会社 2010:129	日本内分泌外科学会/日本甲状腺外科学会	-	-	国内	甲状腺腫瘍診療ガイドライン、金原出版株式会社 2010:129	参考資料
5.4.27	変更なし	Long-term analysis of the efficacy and tolerability of sorafenib in advanced radio-iodine refractory differentiated thyroid carcinoma: final results of a phase II trial	Schneider TC et al., Eur J Endocrinol 2012:167:643-650	Schneider TC et al.	-	-	海外	Eur J Endocrinol 2012:167:643-650	参考資料
5.4.28	変更なし	Beneficial effects of sorafenib on tumor progression, but not on radioiodine uptake, in patients with differentiated thyroid carcinoma	Hoftijzer H et al., Eur J Endocrinol 2009:161:923-931	Hoftijzer H et al.	-	-	海外	Eur J Endocrinol 2009:161: 923-931	参考資料
5.4.29	変更なし	Analysis of the efficacy and toxicity of sorafenib in thyroid cancer: a phase II study in a UK based population	Ahmed M et al., Eur J Endocrinol 2011:165:315-322	Ahmed M et al.	-	-	海外	Eur J Endocrinol 2011:165:315-322	参考資料
5.4.30	変更なし	Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer	Gupta-Abramson V et al., J Clin Oncol 2008:26:4714-4719	Gupta-Abramson V et al.	-	-	海外	J Clin Oncol 2008:26:4714-4719	参考資料
5.4.31	変更なし	Completion of a Phase II study of sorafenib for advanced thyroid cancer	Brose MS et al., Eur J Cancer Supple 2009:7(3):22	Brose MS et al.	-	-	海外	Eur J Cancer Supple 2009:7(3):22	参考資料
5.4.32	変更なし	Phase II trial of sorafenib in patients with advanced thyroid cancer	Keefe SM et al., J Clin Oncol 2011:29(15S):5562	Keefe SM et al.	-	-	海外	J Clin Oncol 2011:29(15S):5562	参考資料
5.4.33	変更なし	Phase II Trial of Sorafenib in Metastatic Thyroid Cancer	Kloos RT et al., J Clin Oncol 2009:27:1675-1684	Kloos RT et al.	-	-	海外	J Clin Oncol 2009:27:1675-1684	参考資料

CTD項目番号	前回提出「0001」時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.4.34	変更なし	Response to Sorafenib at a Low Dose in Patients with Radioiodine-Refractory Pulmonary Metastases from Papillary Thyroid Carcinoma	Chen L et al., Thyroid 2011:21(2):119-124	Chen L et al.	-	-	海外	Thyroid 2011:21(2):119-124	参考資料
5.4.35	変更なし	A phase I open-label study evaluating the cardiovascular safety of sorafenib in patients with advanced cancer	Tolcher AW et al., Cancer Chemother Pharmacol 2011:67:751-764	Tolcher AW et al.	-	-	海外	Cancer Chemother Pharmacol 2011:67:751-764	参考資料
5.4.36	変更なし	National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology, Thyroid Carcinoma, v.1 1.2009	National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology, Thyroid Carcinoma, Version 1.2009 2009:PAP-6, FOLL-5	National Comprehensive Cancer Network	-	-	海外	Clinical Practice Guidelines in Oncology, Thyroid Carcinoma, Version 1.2009 2009:PAP-6, FOLL-5	参考資料
5.4.37	変更なし	Phase II Clinical Trial of Sorafenib in Metastatic Medullary Thyroid Cancer	Lam ET et al., J Clin Oncol 2010:28(14):2323-2330	Lam ET et al.	-	-	海外	J Clin Oncol 2010:28(14):2323-2330	参考資料
5.4.38	変更なし	Phase II Trial of Sorafenib in Patients with Advanced Anaplastic Carcinoma of the Thyroid	Savvides P et al., Thyroid 2013:23(5):600-604	Savvides P et al.	-	-	海外	Thyroid 2013:23(5):600-604	参考資料
5.4.39	変更なし	New Malignancies Following Cancer of the Thyroid and Other Endocrine Glands	Roncker CM et al., New Malignancies Among Cancer Survivors: SEER Cancer Registries, 1973-2000 (Curtis RE et al. (eds.)), National Cancer Institute 2006:375-395	Roncker CM et al.	-	-	海外	New Malignancies Among Cancer Survivors: SEER Cancer Registries, 1973-2000 (Curtis RE et al. (eds.)), National Cancer Institute 2006:375-395	参考資料
5.4.40	変更なし	Sorafenib-Induced Hypothyroidism Is Associated with Increased Type 3 Deiodination.	Abdulrahman RM et al., J Clin Endocrinol Metab 2010:95(8):3758-3762	Abdulrahman RM et al.	-	-	海外	J Clin Endocrinol Metab 2010:95(8):3758-3762	参考資料

CTD項目番号	前回提出「0001」時からの変更	タイトル	略称名	著者名	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・参考資料
5.4.41	変更なし	Sorafenib Therapy Decreases the clearance of Thyrotropin	Verloop H et al., Eur J Endocrinol 2013:168(2):163-167	Verloop H et al.	-	-	海外	Eur J Endocrinol 2013:168(2):163-167	参考資料