

審査報告書

平成 28 年 1 月 13 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	ネクサバル錠 200mg
[一 般 名]	ソラフェニブトシル酸塩
[申 請 者 名]	バイエル薬品株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 7 月 30 日
[剤形・含量]	1 錠中にソラフェニブトシル酸塩 274mg (ソラフェニブとして 200mg) を含有する錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[特 記 事 項]	希少疾病用医薬品 (指定番号: (25 薬) 第 315 号、平成 25 年 9 月 13 日付け薬食審査発 0913 第 9 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
[審査担当部]	新薬審査第五部

審査報告 (1)

平成 27 年 11 月 9 日

I. 申請品目

[販売名]	ネクサバル錠 200mg
[一般名]	ソラフェニブトシル酸塩
[申請者名]	バイエル薬品株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 7 月 30 日
[剤形・含量]	1 錠中にソラフェニブトシル酸塩 274mg (ソラフェニブとして 200mg) を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、切除不能な肝細胞癌、根治切除不能な分化型甲状腺癌 (取消線部削除)
[申請時用法・用量]	通常、成人にはソラフェニブとして 1 回 400mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 (変更なし)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

なお、本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」は提出されていない。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

(1) 申請品目の概要

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

本邦において、本薬は、2008 年 1 月に「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」、2009 年 5 月に「切除不能な肝細胞癌」、及び 2014 年 6 月に「根治切除不能な分化型甲状腺癌」を効能・効果として承認されている。

(2) 開発の経緯等

甲状腺癌に対する本薬の臨床開発は、2010年11月から遠隔転移を有する甲状腺癌患者を対象とした医師主導海外第Ⅱ相試験（100369試験）により開始され、その後、Bayer HealthCare社により、2009年10月から放射性ヨウ素治療抵抗性の局所進行又は遠隔転移を有する分化型甲状腺癌（以下、「DTC」）患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（以下、「14295試験」）が、本邦を含む18カ国で実施された。その後、申請者により、2014年4月から根治切除不能な甲状腺未分化癌（以下、「ATC」）及び局所進行又は遠隔転移を有する甲状腺髄様癌（以下、「MTC」）患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（以下、「17073試験」）が実施された。

本邦において、14295試験を主要な試験成績として、2013年9月に本薬の承認申請が行われ、2014年6月に「根治切除不能な分化型甲状腺癌」を効能・効果として承認され、今般、17073試験を主要な試験成績として、当該効能・効果を「根治切除不能な甲状腺癌」に変更

する本薬の製造販売承認事項一部変更承認申請がなされた。

なお、2015年9月時点において、本薬は、甲状腺癌のうち、DTCに関する効能・効果にて93の国又は地域で承認されているが、ATC及びMTCに関する効能・効果にて承認されている国又は地域はない。

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

2. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

甲状腺未分化癌（以下、「ATC」）及び甲状腺髄様癌（以下、「MTC」）患者において、ソラフェニブトシル酸塩（以下、「本薬」）単独投与時の薬物動態（以下、「PK」）が検討された。

国内第Ⅱ相試験（5.3.5.2.1：17073試験<2014年4月～実施中〔データカットオフ：2014年11月15日〕>）

根治切除不能なATC及び局所進行又は遠隔転移を有するMTC患者18例（PK解析対象は7例）を対象に、本薬の有効性、安全性及びPKを検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、1サイクルを28日間として、本薬1回400mgを1日2回（以下、「BID」）経口投与することとされた。

第2サイクルの投与第1日目における血漿中本薬濃度を測定し、当該データを基に、これまでに実施された本薬の臨床試験成績から構築された母集団薬物動態モデル（「平成26年5月15日付け審査報告書 ネクサバル錠200mg」参照）を用いて、定常状態におけるAUC_{0-12h}（以下、「AUC_{0-12h, ss}」）が推定された。その結果、AUC_{0-12h, ss}の幾何平均値（変動係数%）は、①PK解析対象全例（7例）、②ATC患者（5例）及び③MTC患者（2例）において、それぞれ①48.0mg・h/L（30.0%）、②50.2mg・h/L（34.4%）、並びに③37.6及び48.7mg・h/L*であった。

*：MTC患者については個別値。

以上より、ATC患者とMTC患者の間でAUC_{0-12h, ss}に明確な差異は認められなかった。また、日本人の分化型甲状腺癌（以下、「DTC」）患者（2例）におけるAUC_{0-12h, ss}は33.2及び62.9mg・h/Lであったこと（「平成26年5月15日付け審査報告書 ネクサバル錠200mg」参照）から、DTC、ATC及びMTC患者のAUC_{0-12h, ss}に明確な差異は認められなかった、と申請者は説明している。

<審査の概略>

甲状腺癌患者における本薬のPKの民族差について

DTCに関する本薬の承認審査時において、本薬のPKの民族差を評価することには限界があるとされており（「平成26年5月15日付け審査報告書 ネクサバル錠200mg」参照）、申請者は、今般の製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、「承認申請」）において、甲状腺癌患者における本薬のPKの民族差について、以下のように説明している。

既承認の効能・効果に対する承認申請時に提出された計26試験（「平成19年10月16日付け審査報告書 ネクサバル錠200mg」、「平成21年4月17日付け審査報告書 ネクサバル錠200mg」及び「平成26年5月15日付け審査報告書 ネクサバル錠200mg」参照）に加えて、新たに17073試験において得られた本薬のPKデータを含め、本薬のPKの民族差について検討した（下表）。その結果、すべてのがん種において、外国人患者と比較して日本人患者でAUC_{0-12h, ss}が低値となる傾向が認められた。なお、本薬の曝露量が日本

人患者でより低くなる理由については、現時点では不明である。

本薬の AUC_{0-12h, ss} の民族差

	AUC _{0-12h, ss} (mg·h/L)					
	n	日本人	n	外国人	n	全体
甲状腺癌	9	47.4 (33.2, 75.9)	112	75.7 (29.0, 186)	—	—
ATC 及び MTC	7	48.0 (34.6, 75.9)	—	—	7	48.0 (34.6, 75.9)
DTC	2	33.2, 62.9*2	112	75.7 (29.0, 186)	114	75.0 (29.0, 186)
腎細胞癌	2	22.7, 99.1*2	134	39.3 (10.7, 104)	136	39.4 (10.7, 104)
肝細胞癌	12	28.7 (9.94, 70.3)	182	46.3 (12.5, 242)	194	45.0 (9.94, 242)
他癌腫*1	11	34.3 (19.2, 68.3)	158	46.0 (6.13, 201)	169	45.2 (6.13, 201)

幾何平均値 (範囲)、ATC：甲状腺未分化癌、MTC：甲状腺髄様癌、DTC：分化型甲状腺癌、*1：非小細胞肺癌、乳癌等、*2：個別値、—：該当せず

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

甲状腺癌を含め、外国人患者と比較して日本人患者で本薬の曝露量が低値を示す傾向が認められたことに関して、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供した上で、当該差異が生じた要因については、公表論文等を含め、引き続き情報収集する必要があると考える。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第Ⅱ相試験 1 試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	17073	Ⅱ	根治切除不能な ATC 及び局所進行又は遠隔転移を有する MTC	20	本薬 400mg BID 経口投与	有効性 安全性 PK

ATC：甲状腺未分化癌、MTC：甲状腺髄様癌、BID：1日2回、PK：薬物動態

臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、PKに関する試験成績は「(i) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

<評価資料>

国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.2.1：17073 試験<2014年4月～実施中 [データカットオフ：2014年 月 日]>)

根治切除不能なATC及び局所進行又は遠隔転移を有するMTC患者を対象に、本薬の有効性、安全性及びPKを検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内5施設で実施された。

用法・用量は、1サイクルを28日間として、本薬400mgをBID経口投与することとされ、画像評価に基づく病勢進行又は治験中止基準に合致するまで投与を継続することとされた。ただし、本薬の継続投与による臨床上の利益の可能性があると治験責任医師が判断した場合、病勢進行後も本薬の継続投与が許容された。

本試験に登録された20例のうち、本薬が投与されなかった2例 (いずれもスクリーニング不適格) を除いた18例 (ATC 10例、MTC 8例) が Full analysis set (以下、「FAS」) とされ、有効性の解析対象集団とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象集団とされた。

有効性について、本試験の副次評価項目*とされた治験責任医師判定による RECIST ver.1.1基準に基づく奏効率は、下表のとおりであった。

*：主要評価項目は、①有害事象及び重篤な有害事象が認められた被験者数、並びに②血液学的検査、血液生化学検査及びバイタルサインのベースラインからの変化とされた。

RECIST 判定による奏効率（治験責任医師判定、FAS）

	例数 (%)		
	ATC (10 例)	MTC (8 例)	計 (18 例)
最良総合効果			
完全奏効 (CR)	0	0	0
部分奏効 (PR)	0	2 (25.0)	2 (11.1)
安定 (SD)	4 (40.0)	4 (50.0)	8 (44.4)
病勢進行 (PD)	0	0	0
評価不能 (NE)	4 (40.0)	0	4 (22.2)
測定可能病変なし	2 (20.0)	2 (25.0)	4* (22.2)
奏効 (CR+PR)		2 (25.0)	2 (11.1)
奏効率 [95%CI] (%)	0	[3.2, 65.1]	[1.4, 34.7]

ATC：甲状腺未分化癌、MTC：甲状腺髄様癌、CI：信頼区間、*：試験の規定に従い non-CR/non-PD と評価された。

安全性について、投与期間中又は最終投与後30日以内の死亡は、3/18例（16.7%）に認められた。死因はいずれも病勢進行であり、本薬との因果関係は否定された。

<審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、局所進行又は遠隔転移を有する MTC に対して、本薬の有効性は期待できると判断した。

1) 有効性の評価項目について

17073試験における有効性の評価項目として、治験責任医師判定によるRECIST ver.1.1基準に基づく奏効率が設定されていた（「<提出された資料の概略><評価資料>国内第II相試験」の項参照）。申請者は、根治切除不能なATC及び局所進行又は遠隔転移を有するMTC患者における有効性をRECIST判定による奏効率に基づいて評価することの適切性について、以下のように説明している。

根治切除不能なATC及び局所進行又は遠隔転移を有するMTC患者では、病勢の進行に伴い、頸部の神経及び気管への浸潤、肺転移に起因する気道出血による呼吸困難等が生じることにより日常生活が困難となることから、当該患者で奏効が得られることは、呼吸困難、嚥下困難、出血等の臨床症状が改善され、日常生活に重要な機能が維持されることが期待される。したがって、根治切除不能なATC及び局所進行又は遠隔転移を有するMTC患者における有効性について、RECIST判定による奏効率に基づいて評価することは可能と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

根治切除不能なATC及び局所進行又は遠隔転移を有するMTC患者に対する治療目的は延命であることから、当該患者における本薬の有効性評価にあたっては、全生存期間（以下、「OS」）を設定することが適切であったと考える。ただし、17073試験の対象とされた患者において、奏効が得られること自体に臨床的意義がある旨の申請者の説明について理解は可能であり、当該患者における一定の有効性をRECIST判定による奏効率に基づいて評価することは可能と判断した。

2) 有効性の評価結果について

申請者は、17073試験において、RECIST判定による奏効例が認められたこと（「<提出された資料の概略><評価資料>国内第II相試験」の項参照）等から、17073試験の対象患者に対して本薬の有効性は期待できると考える旨を説明している。

機構は、17073試験において、局所進行又は遠隔転移を有するMTC患者では奏効例が認

められたものの、根治切除不能な ATC 患者では奏効例が認められなかったことから、ATC 患者に対する本薬の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

①17073 試験では極めて稀な疾患である ATC 及び MTC 患者を対象としたことから、実施可能性を考慮して目標症例数が設定されたこと、②17073 試験に組み入れられた ATC 患者 10 例のうち、4 例では最良総合効果の評価が不能であったこと（3 例で投与後の早期死亡による画像評価の未実施、1 例でベースラインの評価から 6 週未満の画像評価のみ）等を考慮すると、17073 試験成績のみに基づいて、組織型別に ATC 患者における本薬の有効性について評価することには限界があると考え。加えて、ATC 患者を対象とした本薬の海外臨床試験において、2/20 例（10%）に奏効が認められたことが報告されていること（Thyroid 2013; 23: 600-4）等も考慮すると、ATC 患者においても本薬の有効性は期待できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

17073試験において、局所進行又は遠隔転移を有するMTC患者で奏効例が認められており、当該患者に対する本薬の有効性は期待できると考える。一方、根治切除不能ATCについては、本薬の有効性を評価可能な資料は提出されておらず、また、公表論文に基づき本薬の有効性を評価することには限界があることを考慮すると、現時点において、ATC患者に対する本薬の有効性は不明であると考え。

(2) 安全性について

機構は、以下に示す検討の結果、17073 試験の対象とされた ATC 及び MTC 患者に本薬を投与する際に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果である、腎細胞癌、肝細胞癌及び DTC に対する本薬投与時に注意を要する有害事象と同様に、皮膚障害（発疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群）、ケラトアカントーマ/皮膚有棘細胞癌、出血性事象、血栓/塞栓症、心筋梗塞、低カルシウム血症、低リン酸血症、膵炎、脳虚血、うっ血性心不全、高血圧及び可逆性後白質脳症症候群、創傷治癒遅延、アミラーゼ及びリパーゼ増加、血中甲状腺刺激ホルモン増加、肝機能異常、消化管穿孔並びに急性肺障害/間質性肺炎であると判断した。

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

本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、17073 試験において認められた安全性の結果を基に、ATC 及び MTC 患者における本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

17073 試験において、有害事象は 18 例全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は全例に認められた。17073 試験における安全性の概要及び発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。重篤な有害事象は、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加 2/18 例（11.1%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）増加、播種性血管内凝固、食欲減退、腫瘍出血、腫瘍疼痛、呼吸困難及び気管狭窄各 1/18 例（5.6%）であり、うち ALT 増加 2 例、AST 増加及び食欲減退各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。投与中止に至った有害事象は、ALT 増加 3/18 例（16.7%）、AST 増加 1/18 例（5.6%）であり、いずれの事象についても本薬との因果関係が否定されなかった。

安全性の概要 (17073 試験)

	例数 (%)
	18 例
死亡	3 (16.7)
重篤な有害事象	7 (38.9)
投与中止に至った有害事象	3 (16.7)
休薬に至った有害事象	12 (66.7)
減量に至った有害事象	14 (77.8)

発現率が 10%以上の有害事象 (17073 試験)

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.17.1)	例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	18 (100)	15 (83.3)
皮膚及び皮下組織障害		
手掌・足底発赤知覚不全症候群	13 (72.2)	4 (22.2)
脱毛症	10 (55.6)	0
発疹	6 (33.3)	0
斑状丘疹状皮疹	6 (33.3)	1 (5.6)
そう痒症	3 (16.7)	0
胃腸障害		
下痢	8 (44.4)	0
悪心	3 (16.7)	0
便秘	3 (16.7)	0
口内炎	7 (38.9)	0
嚥下障害	2 (11.1)	0
嘔吐	2 (11.1)	0
歯肉痛	2 (11.1)	0
口腔内知覚不全	2 (11.1)	0
感染症及び寄生虫症		
鼻咽頭炎	2 (11.1)	0
臨床検査		
体重減少	5 (27.8)	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	6 (33.3)	0
ALT 増加	5 (27.8)	3 (16.7)
AST 増加	4 (22.2)	4 (22.2)
血中 ALP 増加	3 (16.7)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態		
疲労	4 (22.2)	0
顔面浮腫	2 (11.1)	0
倦怠感	2 (11.1)	0
代謝及び栄養障害		
食欲減退	3 (16.7)	1 (5.6)
低リン酸血症	2 (11.1)	1 (5.6)
低カルシウム血症	2 (11.1)	0
筋骨格系及び結合組織障害		
背部痛	3 (16.7)	0
四肢痛	2 (11.1)	0
筋肉痛	2 (11.1)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
湿性咳嗽	2 (11.1)	0
神経系障害		
頭痛	5 (27.8)	0
腎及び尿路障害		
タンパク尿	2 (11.1)	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.17.1)	例数 (%)	
	18 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
血管障害		
高血圧	10 (55.6)	3 (16.7)

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

機構は、甲状腺癌の組織型別での本薬の安全性プロファイルの差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

17073 試験及び放射性ヨウ素（以下、「RAI」）抵抗性の局所進行又は遠隔転移を有する DTC 患者を対象に実施された海外第Ⅲ相試験（14295 試験）において発現率が 20%以上の有害事象の発現状況は下表のとおりであった。14295 試験と比較して 17073 試験で発現率が 10%以上高かった有害事象は、口内炎（17073 試験：38.9%、14295 試験：11.1%、以下、同順）、ALT 増加（27.8%、12.6%）、AST 増加（22.2%、11.1%）、頭痛（27.8%、17.4%）、斑状丘疹状皮疹（33.3%、1.9%）及び高血圧（55.6%、38.2%）であった。また、発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、ALT 増加（16.7%、2.9%）、AST 増加（22.2%、1.0%）、斑状丘疹状皮疹（5.6%、0%）及び高血圧（16.7%、9.2%）であった。

17073 試験 (ATC 及び MTC) 及び 14295 試験 (DTC) において発現率が 20%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver.17.1)	例数 (%)			
	17073 試験 18 例		14295 試験 207 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	18 (100)	15 (83.3)	204 (98.6)	147 (71.0)
胃腸障害				
下痢	8 (44.4)	0	140 (67.6)	12 (5.8)
悪心	3 (16.7)	0	43 (20.8)	0
口内炎	7 (38.9)	0	23 (11.1)	1 (0.5)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	4 (22.2)	0	85 (41.1)	10 (4.8)
臨床検査				
ALT 増加	5 (27.8)	3 (16.7)	26 (12.6)	6 (2.9)
AST 増加	4 (22.2)	4 (22.2)	23 (11.1)	2 (1.0)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	6 (33.3)	0	69 (33.3)	0
体重減少	5 (27.8)	0	101 (48.8)	12 (5.8)
代謝及び栄養障害				
食欲減退	3 (16.7)	1 (5.6)	63 (30.4)	4 (1.9)
神経系障害				
頭痛	5 (27.8)	0	36 (17.4)	0
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	10 (55.6)	0	138 (66.7)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	13 (72.2)	4 (22.2)	143 (69.1)	40 (19.3)
そう痒症	3 (16.7)	0	42 (20.3)	1 (0.5)
発疹	6 (33.3)	0	72 (34.8)	10 (4.8)
斑状丘疹状皮疹	6 (33.3)	1 (5.6)	4 (1.9)	0
血管障害				
高血圧	10 (55.6)	3 (16.7)	79 (38.2)	19 (9.2)

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

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

14295 試験の対象とされた DTC 患者と、17073 試験の対象とされた ATC 及び MTC 患者との間で、有害事象の発現状況に明らかな差異は認められていないことから、ATC 及び

MTC 患者において新たに注目すべき安全上の懸念はないと考える。14295 試験と比較して 17073 試験で ALT 増加、AST 増加、斑状丘疹状皮疹、高血圧等が高発現したことについては、資材等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請効能・効果は、既承認の効能・効果である「根治切除不能な分化型甲状腺癌」から「根治切除不能な甲状腺癌」に変更することとされていた。また、甲状腺癌に係る効能・効果に関連する使用上の注意の項においては、従前のおり、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、本薬の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行う旨、②RAI による治療歴のない DTC 患者に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない旨の注意喚起を継続する予定であると説明されていた。

機構は、「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果から、添付文書の臨床成績の項において、17073 試験の対象とされた甲状腺癌の組織型、組織型別での奏効率等を記載した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項において ATC に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起することを前提として、本薬の効能・効果を申請どおり「根治切除不能な分化型甲状腺癌」から「根治切除不能な甲状腺癌」に変更することが適切であると判断した。なお、効能・効果に関連する使用上の注意の項における、甲状腺癌に係る従前からの注意喚起については、引き続き、医療現場に適切に注意喚起する必要があると判断した。

本薬の臨床的位置付けについて

甲状腺癌に係る代表的な診療ガイドラインにおける、ATC 及び MTC に対する本薬の記載内容は、以下の旨であった。なお、米国 National Cancer Institute Physician Data Query (NCI-PDQ) (2015 年 5 月 13 日版)、甲状腺腫瘍診療ガイドライン 2010 年版日本内分泌外科学会・日本甲状腺外科学会編（金原出版株式会社、2010 年）並びに臨床腫瘍学の代表的な教科書である DeVita, Hellman, and Rosenverg's Cancer Principles & Practice of Oncology 10th edition (Lippincott Williams & Wilkins 2015, PA, USA)、及び新臨床腫瘍学 改訂第 4 版（南江堂、2015 年）において、本薬に関する記載はなかった。

<診療ガイドライン>

- NCCN ガイドライン (v.2.2015) : MTC に対してバンデタニブ又は cabozantinib (本邦未承認) の投与が推奨される。これらの薬剤が入手できない、使用が不適切又はこれらの薬剤を投与しても病勢進行した場合に、本薬の投与を考慮する。

また、申請者は、根治切除不能な ATC 患者及び局所進行又は遠隔転移を有する MTC 患者を対象とした 17073 試験において本薬の一定の臨床的有用性が認められたことから、本薬は、17073 試験の対象患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える旨を説明している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

MTC については、17073 試験の結果から、本薬の一定の臨床的有用性が示されたことから、本薬は MTC 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。一方、ATC については、17073 試験において奏効例は認められていないこと等から、ATC に対する本薬の臨床的有用性は不明であり、現時点では ATC 患者に対する本薬の投与は推奨されないと考えるものの、本薬ががん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって使用される薬剤であること等を考慮すると、本薬の効能・効果については申請どおり「根治

切除不能な甲状腺癌」に変更することは可能と考える。ただし、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、ATCに対する本薬の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起する必要があると判断した。

(4) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

製造販売後の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、根治切除不能な ATC 及び局所進行又は遠隔転移を有する MTC 患者を対象に、全例調査方式の製造販売後調査（以下、「本調査」）を計画している。なお、根治切除不能な DTC 患者を対象とした全例調査方式の製造販売後調査を実施中であることから、当該調査対象に ATC 及び MTC 患者を含め、根治切除不能な甲状腺癌患者に変更した上で、本調査として実施することを計画している。

17073 試験及び 14295 試験における有害事象の発現状況から、ATC 及び MTC 患者における本薬の安全性プロファイルは、DTC 患者における本薬の安全性プロファイルと同様であると考えることから、本調査の重点調査項目及び観察期間については、DTC 患者を対象とした製造販売後調査における下記の設定から変更する必要性は低いと考える。また、調査予定症例数は、根治切除不能な ATC 及び局所進行又は遠隔転移を有する MTC 患者に対して本薬が 1 年間に使用されると予想される患者数から計 50 例と設定した。

- 重点調査項目：手掌・足底発赤知覚不全症候群、血中甲状腺刺激ホルモン増加、低カルシウム血症、ケラトア坎トーマ、皮膚有棘細胞癌、発疹、高血圧、可逆性後白質脳症候群、出血性事象、心筋梗塞、リパーゼ及びアミラーゼ増加、肝機能障害、低リン酸血症、膝炎、脳虚血、うっ血性心不全、創傷治癒遅延、消化管穿孔並びに急性肺障害/間質性肺炎
- 観察期間：9 カ月

機構は、実施中の根治切除不能な DTC 患者を対象とした製造販売後調査の最新の状況について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

根治切除不能な DTC 患者を対象として実施中の製造販売後調査（20 年 月 日データカットオフ）において、データが固定され安全性の解析が可能であった 28 例（登録症例数：530 例、調査票の回収対象：433 例）のうち 26 例（92.9%）で副作用が発現し、重点調査項目のうち 10%以上発現した副作用は、手足症候群 22/28 例（78.6%）、発疹 7/28 例（25.0%）、高血圧 6/28 例（21.4%）及び肝機能障害 4/28 例（14.3%）であった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

本邦において、甲状腺癌患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は極めて限られていることから、実施中の製造販売後調査を継続し、引き続き、製造販売後の一定期間は本薬が投与された全例を対象として、迅速かつ偏りなく情報を収集し、得られた安全性情報を速やかに医療現場に提供することの意義はあると考える。

ただし、調査予定症例数については、ATC 患者に対する本薬の投与は推奨されないこと（「(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項参照）から、再検討する必要があると考える。本調査の重点調査項目及び観察期間については申請者の計画どおりに設定することで差し支えないと考える。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

IV. 総合評価

提出された資料から、局所進行又は遠隔転移を有する甲状腺髄様癌に対する本薬の有効性は期待され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬は、局所進行又は遠隔転移を有する甲状腺髄様癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考え。また、機構は、本薬の効能・効果、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

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

審査報告 (2)

平成 28 年 1 月 13 日

I. 申請品目

[販売名]	ネクサバル錠 200mg
[一般名]	ソラフェニブトシル酸塩
[申請者]	バイエル薬品株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 7 月 30 日

II. 審査内容

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

(1) 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 2. (ii) <審査の概略> (1) 有効性について」の項における検討の結果、根治切除不能な甲状腺未分化癌（以下、「ATC」）及び局所進行又は遠隔転移を有する甲状腺髄様癌（以下、「MTC」）患者を対象とした国内第 II 相試験（17073 試験）において、治験責任医師判定による RECIST ver.1.1 基準に基づく奏効例が認められた局所進行又は遠隔転移を有する MTC 患者に対するソラフェニブトシル酸塩（以下、「本薬」）の有効性は期待できると判断した。一方、根治切除不能な ATC 患者に対する本薬の有効性については、有効性を評価可能な資料は提出されていないこと等から、現時点では不明であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(2) 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 2. (ii) <審査の概略> (2) 安全性について」の項における検討の結果、本薬投与時には、既承認の効能・効果である腎細胞癌、肝細胞癌及び分化型甲状腺癌（以下、「DTC」）の承認時に、本薬投与に伴う特徴的な有害事象と判断した事象である、皮膚障害（発疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群）、ケラトアカントーマ/皮膚有棘細胞癌、出血性事象、血栓/塞栓症、心筋梗塞、低カルシウム血症、低リン酸血症、膵炎、脳虚血、うっ血性心不全、高血圧及び可逆性後白質脳症候群、創傷治癒遅延、アミラーゼ及びリパーゼ増加、血中甲状腺刺激ホルモン増加、肝機能異常、消化管穿孔並びに急性肺障害/間質性肺炎に注意が必要であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

甲状腺癌に係る前回の承認審査時（「平成 26 年 5 月 15 日付け審査報告書 ネクサバル錠 200mg」参照）において、機構は、甲状腺癌における本薬の投与対象として MTC 及び ATC 患者を含めるべきか否かについては、当該患者を対象として当時実施中であった 17073 試験成績も踏まえた上で審査する必要があると考え、本薬の効能・効果を「根治切除不能な分化型甲状腺癌」と設定した。

機構は、審査報告 (1) の「II. 2. (ii) <審査の概略> (3) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、ATC については、17073 試験において奏効例が

認められていないこと等から、本薬の臨床的有用性は不明であり、現時点では本薬の投与は推奨されないと考えるものの、MTCについては、17073試験において本薬の一定の臨床的有用性が示されたと考えることから、治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

以上の点等を考慮し、機構は、本薬の効能・効果については、申請どおり「根治切除不能な分化型甲状腺癌」から「根治切除不能な甲状腺癌」に変更することは可能と考えるものの、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、ATCに対する本薬の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起する必要があると判断した。

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

- MTCに対するバンデタニブの臨床的有用性については、比較試験によって示されていることから、MTCに対する本薬投与については、バンデタニブが適応にならない場合の選択肢となると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

17073試験においてMTCに対する本薬の一定の臨床的有用性が示されたと考えるものの、非対照試験として実施された17073試験成績に基づく評価には限界があることから、17073試験の対象患者及び成績については、添付文書等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

以上より、機構は、以下のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

<効能・効果>

根治切除不能な甲状腺癌

<効能・効果に関連する使用上の注意>

根治切除不能な甲状腺癌に対して

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

(4) 医薬品リスク管理計画(案)について

申請者は、使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として実施中である根治切除不能なDTC患者を対象とした全例調査方式の製造販売後調査(以下、「本調査」)の対象患者に、根治切除不能なATC及び局所進行又は遠隔転移を有するMTC患者を加えて、本調査を継続することを計画している。

本調査の重点調査項目については、従前の計画から変更せず、手掌・足底発赤知覚不全症候群、血中甲状腺刺激ホルモン増加、低カルシウム血症、ケラトアkantoma、皮膚有棘細胞癌、発疹、高血圧、可逆性後白質脳症症候群、出血性事象、心筋梗塞、リパーゼ及びアミラーゼ増加、肝機能障害、低リン酸血症、膵炎、脳虚血、うっ血性心不全、創傷治癒遅延、消化管穿孔並びに急性肺障害/間質性肺炎を設定することを計画している。また、観察期間については、従来の計画から変更せず、9カ月と設定することを計画している。さらに、目標症例数については、DTC患者200例に加えて、ATC及びMTC患者50例と設定することを計画している。

機構は、審査報告(1)の「II. 2. (ii) <審査の概略> (4) 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、甲状腺癌患者に対して本薬を投与した際の安全性情報は極めて限られていることから、実施中の製造販売後調査を継続する必要があると判断した。重点調査項目及び観察期間については、実施中の本調査から変更しないとする申請者の計画どおりに設定することで差し支えないと考えるが、目標症例数については、ATC患者に対する本薬の投与は推奨されないことから、再検討する必要があると考える。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

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

本調査計画については、以下のように変更する。

- 目標症例数については、根治切除不能なATC及び局所進行又は遠隔転移を有するMTC患者に対して本薬が1年間に使用されると予想される患者数から計50例と設定したが、ATCに関する患者数を除く30例と設定する。なお、本調査への組入れ症例を基にした解析結果を踏まえ、解析対象症例を追加することの必要性を検討する。

機構は、申請者の回答を了承した。

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

医薬品リスク管理計画(案)における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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

有効性に関する検討事項
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下での根治切除不能な甲状腺癌患者における有効性 製造販売後臨床試験での局所進行又は転移性 DTC 患者における有効性

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

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 製造販売後調査（根治切除不能な甲状腺癌患者） 製造販売後臨床試験（局所進行又は転移性 DTC 患者） 	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材の作成及び配布

製造販売後調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	全例調査方式
対象患者	根治切除不能な甲状腺癌患者
観察期間	9 カ月間
予定症例数	DTC 患者：200 例、MTC 患者：30 例
主な調査項目	<p>重点調査項目：手掌・足底発赤知覚不全症候群、血中甲状腺刺激ホルモン増加、低カルシウム血症、ケラトア坎トーマ、皮膚有棘細胞癌、発疹、高血圧、可逆性後白質脳症症候群、出血性事象、心筋梗塞、リパーゼ及びアミラーゼ増加、肝機能障害、低リン酸血症、睥炎、脳虚血、うっ血性心不全、創傷治癒遅延、消化管穿孔並びに急性肺障害/間質性肺炎</p> <p>上記以外の主な調査項目：患者背景（病理組織型、放射性ヨウ素治療抵抗性の有無、合併症等）、本薬の投与状況、併用薬剤及び併用療法、有害事象（臨床検査値の異常も含む）、有効性等</p>

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。今般変更される効能・効果について、本薬の再審査期間は平成 36 年 6 月 19 日（残余期間）までとすることが適当であると判断する。

[効能・効果]（取消線部削除）

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、切除不能な肝細胞癌、根治切除不能な分化型甲状腺癌

[用法・用量] (変更なし)

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

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

[警告] (変更なし)

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

[禁忌] (変更なし)

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

[効能・効果に関連する使用上の注意] (下線部追加、取消線部削除)

1. 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対して
 - (1) サイトカイン製剤による治療歴のない根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
 - (2) 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
2. 切除不能な肝細胞癌に対して
 - (1) 局所療法(経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、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) 甲状腺未分化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。
 - (23) 放射性ヨウ素による治療歴のない分化型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。

[用法・用量に関連する使用上の注意] (取消線部削除)

- (1) サイトカイン製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 肝細胞癌に対する局所療法との併用について、有効性及び安全

性は確立していない。

- (3) 高脂肪食の食後に本剤を投与した場合、血漿中濃度が低下するとの報告がある。高脂肪食摂取時には食事の1時間前から食後2時間までの間を避けて服用すること。
- (4) 副作用により本剤を減量、休薬又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮すること。

- 1) 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、切除不能な肝細胞癌に対して
減量基準

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

皮膚毒性

皮膚の副作用のグレード	発現回数	投与量の調節
グレード1：手足の皮膚の感覚障害、刺痛、痛みを伴わない腫脹や紅斑、日常生活に支障を来さない程度の不快な症状	回数問わず	本剤の投与を継続し、症状緩和のための局所療法を考慮する。
グレード2：手足の皮膚の痛みを伴う紅斑や腫脹、日常生活に支障を来す不快な症状	1回目	本剤の投与を継続し、症状緩和のための局所療法を考慮する。 7日以内に改善が見られない場合は下記参照。
	7日以内に改善が見られない場合 あるいは2回目又は3回目	グレード0～1に軽快するまで休薬する。 本剤の投与を再開する場合は投与量を1段階下げる。(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	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. 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。