

再審査報告書

平成 31 年 1 月 31 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ネクサバール錠 200 mg
有 効 成 分 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
承 認 の 効 能 ・ 効 果	① <u>根治切除不能又は転移性の腎細胞癌</u> ② <u>切除不能な肝細胞癌</u> ③ <u>根治切除不能な分化型甲状腺癌</u> ④ <u>根治切除不能な甲状腺癌</u>
承 認 の 用 法 ・ 用 量	<u>通常、成人にはソラフェニブとして1回 400 mg 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。</u>
承 認 年 月 日	① <u>平成 20 年 1 月 25 日</u> ② <u>平成 21 年 5 月 20 日</u> ③ <u>平成 26 年 6 月 20 日</u> ④ <u>平成 28 年 2 月 29 日</u>
再 審 査 期 間	① <u>8 年</u> ② <u>①の残余期間（平成 28 年 1 月 24 日まで）</u> ③ <u>10 年</u> ④ <u>③の残余期間（平成 36 年 6 月 19 日まで）</u>
承 認 条 件	なし
備 考	

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果について、カテゴリー1（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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ネクサバル錠 200 mg (以下、「本剤」) において、医薬品リスク管理計画書は作成されているが、今回の再審査対象の効能・効果、用法・用量にて実施された特定使用成績調査は、医薬品リスク管理計画策定以前より実施されていた。

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 1～2 に示す特定使用成績調査、表 3 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 1 特定使用成績調査（腎細胞癌）の概要

長期使用に関する調査（腎細胞癌）	
目的	長期使用の使用実態下において、以下の情報の検出又は確認を行うことを主な目的とする。 (1) 未知の副作用 (2) 副作用の発生状況 (3) 安全性、有効性に影響を与えると考えられる要因
重点調査項目	発疹/手足症候群、高血圧及び可逆性後白質脳症候群、リパーゼ・アミラーゼ増加、低リン酸血症、出血性事象、動脈血栓症（心筋梗塞）、肝機能障害、膵炎、動脈血栓症（脳虚血性疾患）、創傷治癒不良、消化管穿孔、うっ血性心不全、ケラトアkantoma/皮膚扁平上皮癌
調査方法	全例調査方式
対象患者	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者
実施期間	平成 20 年 2 月～平成 24 年 6 月
目標症例数	800 例
観察期間	12 カ月間
実施施設数	740 施設
収集症例数	3,335 例
安全性解析対象症例数	3,255 例
有効性解析対象症例数	3,171 例
備考	

表 2 特定使用成績調査（肝細胞癌）の概要

長期使用に関する調査（肝細胞癌）	
目的	以下の情報収集又は確認を行う。 (1) 未知の副作用 (2) 使用実態下における副作用発生状況 (3) 安全性、有効性等に影響を与えると考えられる要因
重点調査項目	発疹、手足症候群、高血圧及び可逆性後白質脳症候群、出血性事象、心筋梗塞、リパーゼ及びアミラーゼ増加、肝機能障害、低リン酸血症、膵炎、脳虚血、ケラトアkantoma/皮膚扁平上皮癌、うっ血性心不全、創傷治癒遅延、消化管穿孔、急性肺障害/間質性肺炎
調査方法	全例調査方式
対象患者	切除不能な肝細胞癌患者
実施期間	平成 21 年 5 月～平成 27 年 5 月
目標症例数	<ul style="list-style-type: none"> <li>本剤の既納入施設においては肝細胞癌の適応承認後 3 カ月以内に処方された全症例（見込みとして約 2,700 例）</li> <li>肝細胞癌の適応承認後に本剤が新規に納入された施設においては、当該承認後 6 カ月以内に新規納入された施設を対象に、納入後 2 カ月以内に処方された全症例（見込みとして約 2,000 例）</li> </ul>
観察期間	12 カ月間
実施施設数	550 施設
収集症例数	1,619 例（Child-Pugh 分類 A（以下、「CP-A」）の患者は平成 22 年 1 月 6 日までに 1,079 例*1 が、Child-Pugh 分類 B（以下、「CP-B」）及び Child-Pugh

	分類 C (以下、「CP-C」) 患者は平成 24 年 6 月 14 日までに 565 例が登録され*2、合計 1,644 例が登録された。このうち、平成 26 年 12 月までに 1,619 例の調査票が固定された。)
安全性解析対象症例数	1,608 例 (CP-A : 1,062 例、CP-B : 518 例、CP-C : 12 例)
有効性解析対象症例数	1,553 例
備考	*1 : 一変承認後、既納入施設において 3 カ月以内に処方された全症例及び 6 カ月以内に新規納入された施設において 2 カ月以内に処方された全症例。 *2 : CP-B 及び CP-C の患者での安全性情報が極めて限られていること等を踏まえ、本調査の計画段階から、CP-A の患者が本調査への登録のみへ移行した後も、CP-B 及び CP-C の患者については調査票の回収を継続することとされた。

表 3 製造販売後臨床試験の概要

11515 継続試験 (根治切除不能又は転移性の腎細胞癌)	
目的	長期投与時の有効性及び安全性の検討
試験デザイン	非無作為化、非対照、非盲検試験
対象患者	サイトカイン療法による治療歴のある転移を有する腎細胞癌患者
実施期間	平成 16 年 11 月～平成 20 年 7 月
用法・用量 (対照群がある場合は対照群含む)	第 II 相試験からの移行時の投与量、移行後の有害事象の発現状況に基づき、以下の投与方法から選択/調節することとした。 投与量ケース① : 1 回 400 mg、1 日 2 回 投与量ケース② : 1 回 400 mg、1 日 1 回 投与量ケース③ : 1 回 400 mg、隔日
観察期間	本剤の投与が中止に至らなかった症例は、本剤の市販品の投与に切り替わるまでを観察期間とした。投与中止となった場合は、3 カ月毎の追跡調査により腫瘍評価、生存状況等を確認することとし、本剤の承認日をもって追跡調査を終了した。
予定症例数	100 例
評価項目	<有効性> 主要評価項目 : PFS 副次評価項目 : RR、OS、奏効期間・奏効までの期間、病勢コントロール率 <安全性> 理学的所見、バイタルサイン、有害事象、併用薬、臨床検査等
投与症例数	95 例 (製造販売後臨床試験に切り替えて継続された症例は 12 例)
安全性解析対象症例数	95 例 (製造販売後臨床試験に切り替えて継続された症例は 12 例)
有効性解析対象症例数	94 例 (製造販売後臨床試験に切り替えて継続された症例は 12 例)
備考	

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし。

### 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

#### 4.1 特定使用成績調査 (根治切除不能又は転移性の腎細胞癌)

本調査での副作用発現割合は 93.0% (3,028/3,255 例) であった。発現割合 5%以上の副作用を表 4 に示した。また、国内第 II 相試験での副作用発現割合は 96.9%で、主な副作用 (上位 5 事象) 及びその発現割合はリパーゼ増加 55.7% (73/131 例)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 40.5% (53/131 例)、脱毛症及びアミラーゼ増加各 38.9% (51/131 例) 及び下痢 33.6% (44/131 例) であり、本調

査と同様の発現傾向であった。

重点調査項目で副作用の発現割合は、手足皮膚反応 58.8% (1,914/3,255 例)、高血圧及び可逆性後白質脳症症候群 36.0% (1,171/3,255 例)、発疹 24.7% (804/3,255 例)、リパーゼ・アミラーゼ増加 22.6% (736/3,255 例)、肝機能障害 16.7% (542/3,255 例)、低リン酸血症 7.6% (247/3,255 例)、膵炎 0.5% (17/3,255 例)、出血性事象 9.0% (292/3,255 例)、心筋梗塞 0.7% (24/3,255 例)、脳虚血 0.5% (17/3,255 例)、皮膚扁平上皮癌 0%、うっ血性心不全 1.1% (37/3,255 例)、創傷治癒不良 0.5% (15/3,255 例) 及び消化管穿孔 0.6% (18/3,255 例) であった。

また、承認審査時に提出された海外臨床試験において低リン酸血症の発現割合が高かったものの、国内においては低リン酸血症に関する情報が収集されていなかったため、製造販売後において低リン酸血症に関する情報の収集が必要と判断され、「低リン酸血症の発現機序に関する試験成績について、結果が得られ次第、速やかに公表すること。」が指示事項とされた。

指示事項にて公表を指示された臨床試験については、患者組入れが進まず中止に至ったため、文献報告等を元に検討を行ったが、発現機序は明らかになっていない。したがって、本調査において、低リン酸血症の発現状況について検討を行った。

本調査において、低リン酸血症（血中リン減少を含む）は 7.6% であり、海外第 III 試験における 34.9% (Grade 3 以上 10.5%) と比較して、発現割合は低い傾向を示した。本剤投与開始後に血清リン酸値が測定された 2,003 例のうち、投与前の血清リン酸値が 2.5 mg/dL 未満 (CTCAE<sup>1)</sup> Grade 2 以上) であった 164 例を除く 1,839 例を対象として、患者背景別に低リン酸血症の有無を検討した。本剤投与開始後に Grade 3 以上の低リン酸血症が認められた症例は 481 例 (26.2%) であったが、発現割合に顕著な差異が認められた背景要因は認められなかった。

表 4 特定使用成績調査（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌）における主な副作用発現状況

副作用等の種類	発現症例数	発現割合
代謝および栄養障害	598	18.4%
食欲減退	270	8.3%
低リン酸血症	220	6.8%
血管障害	1,167	35.9%
高血圧	1,139	35.0%
呼吸器、胸郭および縦隔障害	398	12.2%
発声障害	215	6.6%
胃腸障害	1,168	35.9%
下痢	679	20.9%
口内炎	259	8.0%
肝胆道系障害	419	12.9%
肝機能異常	373	11.5%
皮膚および皮下組織障害	2,430	74.7%
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1,913	58.8%
脱毛症	578	17.8%
発疹	460	14.1%
一般・全身障害および投与部位の状態	481	14.8%
倦怠感	220	6.8%
発熱	175	5.4%
臨床検査	1,030	31.6%
アミラーゼ増加	456	14.0%
リパーゼ増加	448	13.8%

<sup>1</sup> Common Terminology Criteria for Adverse Events

副作用等の種類	発現症例数	発現割合
血小板数減少	197	6.1%

MedDRA/J version (18.1)

#### 4.2 特定使用成績調査（切除不能な肝細胞癌）

安全性解析対象症例 1,608 例中 1,396 例で 4,637 件の副作用が認められ、副作用発現割合は 86.8% (1,396/1,608 例) であった。発現割合 5%以上の副作用を表 5 に示した。

重点調査項目で副作用の発現割合は、発疹 17.5% (282/1,608 例)、手足症候群 43.7% (703/1,608 例)、高血圧及び可逆性後白質脳症症候群 19.2% (308/1,608 例)、出血性事象 8.5% (137/1,608 例)、心筋梗塞 0.4% (7/1,608 例)、リパーゼ及びアミラーゼ増加 9.6% (154/1,608 例)、肝機能障害 29.2% (469/1,608 例)、低リン酸血症 3.4% (54/1,608 例)、膵炎 0.2% (4/1,608 例)、脳虚血 0.3% (5/1,608 例)、ケラトアカントマ/皮膚扁平上皮癌 0%、うっ血性心不全 0.5% (8/1,608 例)、創傷治癒遅延 0.1% (2/1,608 例)、消化管穿孔 0.1% (2/1,608 例)、急性肺障害/間質性肺炎 0.6% (10/1,608 例) であった。

重点調査項目以外で特に注意を要する主要な副作用としては、血球減少関連事象 12.0% (193/1,608 例)、消化器症状 34.1% (549/1,608 例)、呼吸器障害 4.7% (76/1,608 例)、甲状腺機能障害 0.5% (8/1,608 例)、肝性脳症、肝性昏睡、脳症 3.9% (63/1,608 例) であった。

C-P 分類 A、B 別で副作用発現割合は、C-P 分類 A の症例では 91.1% (967/1,062 例) であり、B の 78.6% (407/518 例) に比べてやや高かった。C-P 分類 C の症例数は、C-P 分類 A 及び B の症例数に比べ著しく少ないため、単純に比較することは困難であるが、C-P 分類 A 及び B 症例の発現状況と傾向は同じであり、C-P 分類 C 症例に特定の副作用の発現が偏る傾向は認められなかった。

表 5 特定使用成績調査（切除不能な肝細胞癌）における主な副作用発現状況

副作用等の種類	発現症例数	発現割合
代謝および栄養障害	334	20.8%
食欲減退	229	14.2%
低リン酸血症	51	3.2%
血管障害	304	18.9%
高血圧	301	18.7%
胃腸障害	613	38.1%
下痢	373	23.2%
腹水	95	5.9%
肝胆道系障害	332	20.6%
肝機能異常	231	14.4%
皮膚および皮下組織障害	885	55.0%
手掌・足底発赤知覚不全症候群	703	43.7%
発疹	223	13.9%
脱毛症	135	8.4%
一般・全身障害および投与部位の状態	298	18.5%
発熱	112	7.0%
倦怠感	106	6.6%
臨床検査	407	25.3%
血小板数減少	130	8.1%
アミラーゼ増加	92	5.7%

MedDRA/J version (18.1)

なお、承認時の主要評価資料とした、進行性肝細胞癌患者を対象とした国外第 III 相試験（以下、「SHARP 試験」）における副作用発現割合は、79.5%（236/297 例）であり、SHARP 試験の主な（発現割合が 10%以上の）副作用発現割合は、下痢 39.1%（116/297 例）、手掌・足底発赤知覚不全症候群 17.5%（52/297 例）、疲労 15.8%（47/297 例）、脱毛症 13.8%（41/297 例）、食欲減退 13.5%（40/297 例）、悪心及び発疹各 11.1%（33/297 例）であった。

主な副作用として認められた手掌・足底発赤知覚不全症候群、高血圧及び肝機能異常の発現割合は、SHARP 試験の方が低かったが、添付文書の「使用上の注意」に重大な副作用として記載済みであり、新たな対応は不要と考える。

#### 4.3 製造販売後臨床試験（サイトカイン療法による治療歴のある転移を有する腎細胞癌）

安全性評価対象症例 95 例のうち副作用が認められた症例は 94 例（98.9%）であった。発現割合 10%以上の副作用を表 6 に示した。なお、製造販売後臨床試験に切り替えて継続された症例は 12 例であり、当該症例において 5 例 12 件の副作用が認められた。

表 6 製造販売後臨床試験における主な副作用発現状況

副作用等の種類	発現症例数	発現割合
血液/骨髄	13	13.7%
心臓全般	37	38.9%
高血圧	36	37.9%
全身症状	34	35.8%
疲労	17	17.9%
体重減少	19	20.0%
皮膚科/皮膚	83	87.4%
手足の皮膚反応	61	64.2%
脱毛	47	49.5%
皮疹/落屑	45	47.4%
そう痒症	12	12.6%
消化管	64	67.4%
食欲不振	20	21.1%
下痢	52	54.7%
出血	12	12.6%
代謝/臨床検査値	79	83.2%
ALT, SGPT（血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ）	12	12.6%
アミラーゼ	42	44.2%
AST, SGOT（血清グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ）	12	12.6%
リパーゼ	61	64.2%
代謝/検査 その他	34	35.8%
蛋白尿	12	12.6%
神経	10	10.5%
疼痛	35	36.8%
疼痛, 頭部/頭痛	10	10.5%
肺/上気道	25	26.3%
声の変化	14	14.7%

NCI-CTCAE, version (3.0)

#### 4.4 副作用及び感染症

再審査期間中に収集された副作用は 13,855 例 38,164 件であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中における副作用症例報告のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」に記載のない副作用は 2,575 例 3,777 件であり、20 件以上の発現があった副作用は表 7 のとおりであった。なお、いずれの副作用も本剤投与との直接の関連性が疑われるような情報が得られていない、記載済みの副作用に含まれるもの等から、現時点では対応不要と考える。

また、安全性速報が配布された「急性肺障害、間質性肺炎」（2008 年 12 月）及び「肝性脳症・肝不全」（2009 年 11 月）について、安全性速報の配布以降現時点までに、これらの副作用の発生は抑えられている傾向にあり、新たな対応は不要と考える。

表 7 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	2,575	3,777	1,672	2,377	1,088	1,400
感染症および寄生虫症	241	277	216	249	27	28
肺炎	57	60	57	60	0	0
敗血症	35	35	35	35	0	0
肝膿瘍	21	24	18	20	4	4
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	128	132	111	115	17	17
肝細胞癌	43	43	31	31	12	12
腎細胞癌	41	41	40	40	1	1
血液およびリンパ系障害	101	103	93	95	8	8
播種性血管内凝固	33	33	33	33	0	0
汎血球減少症	23	23	23	23	0	0
代謝および栄養障害	332	363	210	226	130	137
食欲減退	122	125	122	125	0	0
低アルブミン血症	57	59	10	10	49	49
高尿酸血症	31	32	1	1	30	31
低血糖	25	25	18	18	7	7
腫瘍崩壊症候群	19	20	17	17	2	3
精神障害	64	68	24	25	40	43
不眠症	31	32	0	0	31	32
神経系障害	197	218	153	168	46	50
脳梗塞	55	55	55	55	0	0
心臓障害	102	112	60	63	47	49
心房細動	21	21	10	10	11	11
動悸	19	20	2	2	18	18
呼吸器、胸郭および縦隔障害	302	342	161	181	144	161
咳嗽	71	72	3	3	68	69
胸水	56	59	37	38	21	21
呼吸困難	54	56	26	26	28	30
間質性肺疾患	40	40	40	40	0	0
胃腸障害	447	509	320	370	132	139
腹水	161	167	80	81	82	86
下痢	111	113	111	113	0	0
嘔吐	23	24	23	24	0	0
悪心	22	22	22	22	0	0
口内炎	21	21	21	21	0	0
肝胆道系障害	184	199	182	197	2	2
肝不全	68	68	68	68	0	0
肝機能異常	33	33	33	33	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	411	449	328	360	84	89
発熱	129	137	129	137	0	0

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
倦怠感	68	70	68	70	0	0
死亡	39	39	39	39	0	0
有害事象	21	21	0	0	21	21
臨床検査	462	568	111	123	359	445
C-反応性蛋白増加	193	202	27	27	167	175
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	49	49	13	13	36	36
血中アルブミン減少	38	41	7	7	31	34
白血球数増加	34	37	5	6	29	31
好酸球数増加	29	31	1	1	28	30
血中尿酸増加	20	20	0	0	20	20

MedDRA/J version (18.1)

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

### 5.1 特定使用成績調査（根治切除不能又は転移性の腎細胞癌）

有効性解析対象症例 3,171 例での抗腫瘍効果について、「CR」43 例、「PR」764 例、「SD」1,669 例、「PD」429 例、及び「評価なし」266 例で、RR は 25.4%（807/3,171 例）であった。

### 5.2 特定使用成績調査（切除不能な肝細胞癌）

有効性解析対象症例 1,553 例における抗腫瘍効果について、「CR」8 例、「PR」65 例、「SD」478 例、「PD」510 例、及び「評価せず」492 例であり、RR は 4.7%（73/1,553 例）であった。

### 5.3 製造販売後臨床試験（サイトカイン療法による治療歴のある転移を有する腎細胞癌）

有効性評価対象症例 94 例における PFS の中央値（95%信頼区間）は、386（274～502）日であった。

## 6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に安全性速報を 2 件配布したが、回収、出荷停止等の措置は実施していない。安全性速報 1 件目は「急性肺障害、間質性肺炎」について、2 件目は「肝性脳症・肝不全」について、いずれも本剤の製造販売後に発現例が集積し、死亡例も報告されたことから、安全性速報を配布（平成 20 年 12 月及び平成 21 年 11 月）し、「使用上の注意」の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項への追記を行った。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は 2 件、研究報告は 3 件であった（表 8）。いずれも、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

また、再審査申請日以降から平成 31 年 1 月までの間で、機構に外国措置報告 1 報を報告した。本件は Health Canada による VEGFR TKIs の使用と動脈解離／動脈瘤の発現の関連性についての評価であるが、文献報告や海外情報等を考慮しても、本剤との関連性は明確でなく、国内において「使用上の注意」改訂等新たな対応は不要と判断した。



表 8 主な措置及び研究報告の概要

措置報告	<p>(1) 外国における、非小細胞肺癌を対象とした臨床試験において、カルボプラチン、パクリタキセル及び本剤の 3 剤併用療法は、本剤を除いた 2 剤併用療法と比較して OS の短縮が認められたことから、当該試験を中止し、EU 及び米国の製品概要が改訂され、さらに米国においては肺扁平上皮癌に対してカルボプラチン、パクリタキセル及び本剤の併用が禁忌とされた。国内においては、非小細胞肺癌への承認は取得していない。</p> <p>(2) 米国において、本剤の添付文書に「中毒性表皮壊死融解症」、「QT 延長」及び「スティーヴンス・ジョンソン症候群」が追記された。</p>
研究報告	<p>(1) 根治的治療不能の進行性肝細胞癌に対して、あらかじめ TACE の治療効果が認められた患者を対象に、本剤 400 mg を 1 日 2 回投与するプラセボ対照試験 (11721 試験) を実施した。主要評価項目である無増悪期間 (TTP) で改善は示されなかったが、安全性上の新たな問題点は認められなかった。</p> <p>(2) 多施設後向きコホート研究では、75 歳以上で本剤 800 mg/日投与された群の食欲不振の発現率が、75 歳未満で 800 mg/日投与された群と比較して有意な上昇が認められた。調査結果から 75 歳以上の高齢者において食欲不振の発現率が上昇すると結論付けることは困難であり、また、既に本剤の添付文書の「使用上の注意」の「その他の副作用」の項には「食欲不振」を記載し、「慎重投与」の項には「高齢者」を設定し、注意喚起を行っている。</p> <p>(3) 肝細胞癌の外科的切除術又は局所焼灼療法による完全奏効が確認できた患者を対象として、本剤 400 mg を 1 日 2 回投与するプラセボ対照試験 (12414 試験) を実施した。主要評価項目の RFS に関して、本剤投与群はプラセボ群と比較して優越性を示すことはできなかった。また、プラセボ群と比較して本剤投与群でより高い発現頻度で認められた主なグレード 3 又は 4 の有害事象は、手足皮膚反応 (28%)、高血圧 (7%)、下痢 (6%) 等であり、これまで国内外で報告されている本剤の安全性プロファイルに矛盾しないものであった。</p>
備考	

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上