

再審査報告書

令和 7 年 10 月 24 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 200mg
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根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 ②切除不能な肝細胞癌 ③根治切除不能な甲状腺癌※1
承 認 の 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。
承 認 年 月 日	①平成 20 年 1 月 25 日 ②平成 21 年 5 月 20 日 ③ (1) 平成 26 年 6 月 20 日 (初回承認時) ③ (2) 平成 28 年 2 月 29 日 (効能・効果の一部変更)
再 審 査 期 間	①8 年 (平成 20 年 1 月 25 日～平成 28 年 1 月 24 日) ②①の残余期間 (平成 21 年 5 月 20 日～平成 28 年 1 月 24 日) ③ (1) 10 年 (平成 26 年 6 月 20 日～令和 6 年 6 月 19 日) ③ (2) 残余期間 (平成 28 年 2 月 29 日～令和 6 年 6 月 19 日)
承 認 条 件 ※ 2	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備 考	※1 甲状腺癌に係る初回承認時の効能・効果は「根治切除不能な分化型甲状腺癌」であった。 ※2 平成 26 年 6 月 20 日の承認事項一部変更承認時に、医薬品リスク管理計画に係る承認条件が付された。全例調査に係る承認条件については、実施された使用成績調査の結果が厚生労働省医薬・生活衛生局 (現医薬局) 医薬品審査管理課に提出され、満たされたものと判断されている (令和 6 年 8 月)

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象について、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)。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画 (今回の再審査対象に限る。) については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、当該承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ネクサバル錠 200mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に重要な特定されたリスクとして、令和 6 年 3 月に「動脈解離」が追加された。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の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 出血 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、蛋白尿 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 動脈解離 	<ul style="list-style-type: none"> 虚血性脳血管障害 創傷治癒合併症 血栓性微小血管症 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし
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 		

下線部：今回の再審査対象

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 切除不能な肝細胞癌患者における特定使用成績調査 根治切除不能な甲状腺癌患者における使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 切除不能な肝細胞癌患者における特定使用成績調査 根治切除不能な甲状腺癌患者における使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向資材（適正使用ガイド）の作成と提供（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、根治切除不能な甲状腺癌）

下線部：今回の再審査対象

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査（根治切除不能な甲状腺癌）	
目的	本剤の根治切除不能な甲状腺癌患者に対する使用実態下における副作用発生状況及び有効性を把握することを目的とする。
安全性検討事項	<p><重要な特定されたリスク></p> <ul style="list-style-type: none"> ・手足症候群 ・皮膚症状 ・出血 ・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 ・高血圧クレーゼ ・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、蛋白尿 ・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 <p><重要な潜在的リスク></p> <ul style="list-style-type: none"> ・虚血性脳血管障害 ・創傷治癒合併症 ・血栓性微小血管症
有効性に関する検討事項	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
調査方法	中央登録方式による全例調査
対象患者	分化型甲状腺癌（DTC）に対する承認日（平成 26 年 6 月 20 日）以降、DTC の治療のために初めて本剤が投与された全ての患者 根治切除不能な甲状腺癌に対する承認日（平成 28 年 2 月 29 日）以降、甲状腺癌の治療のために初めて本剤が投与された DTC 以外の全ての患者
実施期間	平成 26 年 6 月～令和 2 年 8 月
目標症例数	<p><DTC 患者></p> <p>DTC の効能追加承認日（平成 26 年 6 月 20 日）から登録期間 9 ヶ月の間に本剤が投与された全ての DTC 患者（推計約 200 例）</p> <p><DTC 以外の甲状腺癌患者></p> <p>根治切除不能な甲状腺癌の効能追加承認日（平成 28 年 2 月 29 日）から登録期間 2 年の間に本剤が投与された全ての DTC 以外の甲状腺癌患者（推計約 30 例）</p>
観察期間	標準観察期間は 9 カ月間とした。なお、本剤による治療の中止を決定した場合は、その時点から 30 日後までを観察期間とした。また、追跡不能（脱落）の場合は、追跡不能が確認された時点までを観察期間とした。本剤投与開始 2 年後に患者の生存、治療期間、ケラトアカントーマ及び皮膚有棘細胞癌の発現の有無等を確認する予後調査を実施した。
実施施設数	216 施設
収集症例数	446 例
安全性解析対象症例数	435 例
有効性解析対象症例数	431 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 医療従事者向け資材の概要

医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（根治切除不能な甲状腺癌）	
目的	本剤に特徴的な下記副作用の発現状況、早期発見並びに適切な診断・治療のための情報を纏めた資材「適正使用ガイド」を事前に提供し、副作用対策に役立てることにより、患者の受けるリスクに対する相対的ベネフィットを向上させる。また、副作用への対応を適切に行うことにより、本剤を適正に使用する。
安全性検討事項	<ul style="list-style-type: none"> ・手足症候群 ・皮膚症状 ・出血 ・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、蛋白尿 ・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 ・動脈解離 ・創傷治癒合併症
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> ・納入時にMRが医師に提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・企業ホームページに掲載する。
実施期間	本剤の承認日（平成 26 年 6 月 20 日）から実施中
備考	

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 安全性検討事項

使用成績調査における副作用の発現割合は 92.0%（400/435 例）であり、承認時までの臨床試験（国際共同第Ⅲ相試験：14295 試験）における副作用発現割合 96.6%（200/207 例）を上回るものではなかった。

安全性検討事項（各リスクの定義は別添を参照）のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用等について、使用成績調査における発現状況は表 5 のとおりであった。また、重点調査項目（安全性検討事項との重複を除く）に該当する副作用の発現割合は、血中甲状腺刺激ホルモン増加が 1.1%（5/435 例）、発疹が 24.8%（108/435 例）、リパーゼ及びアミラーゼ増加が 5.3%（23/435 例）、低リン酸血症が 2.3%（10/435 例）であった。患者背景等が異なるため直接の比較は困難であるが、承認時までの臨床試験の副作用発現状況と比べ、発現割合及び重篤性について臨床上の懸念となる事項はなかった。症例の集積状況や現行の注意喚起から、現時点では新たな安全対策は不要と考える。

表 5 使用成績調査における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	435	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数（発現割合%）	発現症例数（発現割合%）
重要な特定されたリスク	—	—
手足症候群	20 (4.6)	290 (66.7)
皮膚症状	18 (4.1)	11 (2.5)
出血	11 (2.5)	19 (4.4)
劇症肝炎、肝機能障害・黄疸、肝不全、肝性脳症	21 (4.8)	58 (13.3)
急性肺障害、間質性肺炎	2 (0.5)	0 (0.0)
高血圧クリーゼ	5 (1.1)	139 (32.0)
可逆性後白質脳症症候群	0 (0.0)	0 (0.0)
心筋虚血・心筋梗塞	1 (0.2)	0 (0.0)
うっ血性心不全	2 (0.5)	0 (0.0)
消化管穿孔、消化管潰瘍	2 (0.5)	1 (0.2)
出血性腸炎、虚血性腸炎	4 (0.9)	1 (0.2)
白血球減少、好中球減少、リンパ球減少、血小板減少、貧血	4 (0.9)	30 (6.9)
膵炎	2 (0.5)	0 (0.0)
腎不全	1 (0.2)	1 (0.2)
ネフローゼ症候群、蛋白尿	1 (0.2)	13 (3.0)
低ナトリウム血症	3 (0.7)	5 (1.1)
ショック、アナフィラキシー	0 (0.0)	0 (0.0)
横紋筋融解症	2 (0.5)	1 (0.2)
ケラトアカントーマ及び皮膚有棘細胞癌	2 (0.5)	0 (0.0)
低カルシウム血症	1 (0.2)	28 (6.4)
重要な潜在的リスク	—	—
虚血性脳血管障害	1 (0.2)	1 (0.2)
創傷治癒合併症	0 (0.0)	0 (0.0)
血栓性微小血管症	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA/J version (25.1)

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用報告のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は 267 例 354 件（重篤 171 例 223 件、非重篤 110 例 131 件）であり、予測できる重篤な副作用は 220 例 273 件であった。また、感染症報告はなかった。

「使用上の注意」から予測できない主な副作用（基本語別で総数 5 件以上）は表 6 のとおりであった。いずれの副作用に関しても、合併症等の患者要因、併用薬の影響等の本剤以外の要因が示唆されること、あるいは、情報が不十分であり、本剤との因果関係も不明であること等から、現時点では、添付文書への追記は行わず、今後も同様の情報収集に努めることとした。

なお、「動脈解離」については血管内皮増殖因子／同受容体（VEGF/VEGFR）阻害剤の動脈解離のリスクに関するデータベース調査の結果等を踏まえ、令和 6 年 2 月に「使用上の注意」に追記を行った。

表 6 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（基本語別）

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	267	354	171	223	110	131
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）	82	87	80	85	2	2
肺転移	14	14	14	14	0	0

甲状腺乳頭癌	7	7	7	7	0	0
悪性新生物進行	27	27	27	27	0	0
甲状腺癌	7	7	7	7	0	0
代謝および栄養障害	17	19	10	11	8	8
食欲減退	4	5	4	5	0	0
神経系障害	14	17	10	12	4	5
脳梗塞	5	5	5	5	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	22	26	14	18	8	8
呼吸困難	6	6	2	2	4	4
胃腸障害	27	30	15	16	13	14
下痢	6	6	6	6	0	0
一般・全身障害および投与部位の障害	47	48	32	32	15	16
死亡	19	19	19	19	0	0
疾患進行	8	9	4	4	4	5
臨床検査	32	40	4	4	28	36
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	10	11	1	1	9	10
C-反応性蛋白増加	8	8	1	1	7	7

MedDRA/J version (27.0)

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 使用成績調査

奏効率について、本調査及び国内第Ⅱ相試験（17073 試験）における結果は表 7 のとおりであった。本調査における症例数は極めて限られることから、奏効率を用いて有効性を評価するのは困難であるものの、DTC 以外の甲状腺癌患者における最良総合評価の分布は本調査及び 17073 試験において明らかな違いはなかった。

表 7 DTC 以外の甲状腺癌患者における最良総合効果

	例数 (%)	
	本調査 (DTC 以外の甲状腺 癌患者※1 13 例)	国内第Ⅱ相試験 17073 試験 (ATC 及び MTC 患者 18 例)
最良総合効果		
完全奏効 (CR)	0	0
部分奏効 (PR)	0	2 (11.1)
安定 (SD)	6 (46.2)	8 (44.4)
Non-CR/Non-PD	—※2	4 (22.2)
病勢進行 (PD)	2 (15.4)	0
評価不能 (NE)	5 (38.5)	4 (22.2)
奏効 (CR+PR) (奏効率 (%))	0 (0.0)	2 (11.1)

ATC：甲状腺未分化癌、MTC：甲状腺髄様癌

※1：DTC 以外の甲状腺癌患者のみを対象に調査項目を設定していた。

※2：本調査において Non-CR/Non-PD の項目は設定されなかった。

全生存率及び無増悪生存率について、本調査、国際共同第Ⅲ相試験（14295 試験）及び国内第Ⅱ相試験（17073 試験）における生存率等は表 8 のとおりであった。本調査において臨床試験と比較して死亡数等に高い傾向、生存率等に低い傾向が認められたものの、現時点までに得られている文献・学会情報及び外国措置情報において、本剤の承認された効能・効果を有しない旨の報告は認められなかったことから、本調査の DTC 患者、DTC 以外の甲状腺癌患者において得られた結果は、有効性に関する懸念を示唆するものではなく、現時点で新たな措置を講じる必要はないと考える。

表 8 無増悪生存率、生存率等

	本調査※1			国際共同第Ⅲ相試験 14295 試験※2 (DTC 患者 207 例)	国内第Ⅱ相試験 17073 試験※2 (ATC 及び MTC 患者 18 例)
	全体 (431 例)	DTC 患者 (418 例)	DTC 以外の甲 状腺癌患者 (13 例)		
死亡又は増悪数 (%)	300 (69.6)	288 (68.9)	12 (92.3)	113 (54.6)	10 (55.6)
6 カ月無増悪生存率 [95%信頼区間] (%)	68.6 [63.9, 72.8]	70.2 [65.6, 74.4]	15.4 [2.5, 38.8]	—	43 [18, 66]
12 カ月無増悪生存率 [95%信頼区間] (%)	46.5 [41.6, 51.2]	47.4 [42.5, 52.2]	15.4 [2.5, 38.8]	—	—
死亡数 (%)	179 (41.5)	168 (40.2)	11 (84.6)	45 (21.7)	8 (44.4)
6 カ月生存率 [95%信頼区間] (%)	85.4 [81.7, 88.4]	86.7 [83.0, 89.6]	46.2 [19.2, 69.6]	—	51 [24, 73]
12 カ月生存率 [95%信頼区間] (%)	74.4 [69.9, 78.4]	75.8 [71.3, 79.7]	30.8 [9.5, 55.4]	87	—

ATC：甲状腺未分化癌、MTC：甲状腺髄様癌

※1：本調査においては、投与開始後 2 年の時点で転帰及び癌の病勢増悪に関する情報収集を行った。

※2：試験終了から時間が経過しており信頼性を担保した追加解析が困難であるため、当時の CTD のデータを記載

6. 措置報告及び研究報告

本剤の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、再審査期間中に緊急安全性情報等の配布、回収及び出荷停止等の措置を必要とする事案はなかった。再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 4 件、研究報告は 1 件であり、その概要は表 9 のとおりであった。情報入手時点で添付文書改訂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。

表 9 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	①カナダにおいて、血管内皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤の使用による、動脈解離／動脈瘤の発現に関する報告（平成 30 年 12 月） ②欧州医薬品庁の Pharmacovigilance Risk Assessment Committee（PRAC）の勧告を受け、ソラフェニブによる腫瘍崩壊症候群に関して欧州製品概要（SmPC）を改訂。カナダにおいて、ソラフェニブと腫瘍崩壊症候群のリスク評価に関する報告（計 2 件） ③カナダにおいて、ネクサバールの使用に伴う血栓性微小血管症のリスク評価に関する報告（令和 4 年 8 月）
研究報告	ソラフェニブの第Ⅲ相無作為化比較試験をメタ解析した結果、対照群と比較して、本剤は重篤な有害事象と致死的な有害事象のリスクが高かったとの報告（平成 29 年 8 月）
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。

また、機構は、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画（今回の再審査対象に限る。）については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、当該承認条件は満たされたものと判断した。

以上

(別添)

使用成績調査における安全性検討事項の各リスクの定義

リスク名	定義 (MedDRA の標準検索式を SMQ、基本語を PT と略す。)
重要な特定されたリスク	
手足症候群	PT：手掌・足底発赤知覚不全症候群、手掌紅斑、足底紅斑
皮膚症状	SMQ：重症皮膚副作用（狭域）に包含される PT
出血	SMQ：出血（狭域）に包含される PT、PT：肝癌破裂、肝破裂、腫瘍破裂
劇症肝炎、肝機能障害・黄疸、肝不全、肝性脳症	SMQ：薬剤に関連する肝障害－包括的検索（狭域・広域）に包含される PT（SMQ：良性肝新生物（嚢胞およびポリープを含む）、悪性および詳細不明の肝新生物は除く）
急性肺障害、間質性肺炎	SMQ：間質性肺疾患（狭域・広域）に包含される PT、PT：肺障害
高血圧クリーゼ	SMQ：高血圧（狭域）に包含される PT
可逆性後白質脳症症候群	PT：可逆性後白質脳症症候群、白質脳症、中毒性白質脳症
心筋虚血・心筋梗塞	SMQ：虚血性心疾患（狭域）に包含される PT
うっ血性心不全	SMQ：心不全（狭域）に包含される PT
消化管穿孔、消化管潰瘍	SMQ：消化管の穿孔（狭域）、消化管の潰瘍（狭域）に包含される PT
出血性腸炎、虚血性腸炎	SMQ：虚血性大腸炎（狭域・広域）に包含される PT、PT：十二指腸穿孔、出血性十二指腸炎、小腸出血、腸出血
白血球減少、好中球減少、リンパ球減少、血小板減少、貧血	SMQ：造血障害による血球減少症（狭域・広域）に包含される PT
膵炎	SMQ：急性膵炎（狭域）に包含される PT
腎不全	SMQ：急性腎不全（狭域・広域）（PT：尿中蛋白陽性、蛋白尿は除く）に包含される PT、PT：腎障害、慢性腎臓病
ネフローゼ症候群、蛋白尿	SMQ：蛋白尿（狭域・広域）に包含される PT
低ナトリウム血症	PT：低ナトリウム血症、血中ナトリウム減少
ショック、アナフィラキシー	SMQ：アナフィラキシー／アナフィラキシー様ショック状態（狭域）に包含される PT
横紋筋融解症	SMQ：横紋筋融解症／ミオパチー（狭域）に包含される PT
ケラトアカントーマ及び皮膚有棘細胞癌	PT：ケラトアカントーマ、皮膚有棘細胞癌、扁平上皮癌
低カルシウム血症	PT：低カルシウム血症、血中カルシウム減少
重要な潜在的リスク	
虚血性脳血管障害	SMQ：虚血性中枢神経系血管障害（狭域）に包含される PT
創傷治癒合併症	PT：治癒不良、創離開
血栓性微小血管症	PT：血栓性微小血管症、非定型溶血性尿毒症症候群、溶血性尿毒症症候群、微小血管症性溶血性貧血、微小血管症、分裂赤血球陽性、血小板減少性紫斑病、血栓性血小板減少性紫斑病、血小板減少症を伴う血栓症、腎臓限局型血栓性微小血管症

MedDRA/J 25.1