

# ソラフェニブ（ネクサバル）の副作用

平成20年12月19日

連絡先

医薬食品局安全対策課  
倉持（内線 2755）  
鬼山（内線 2752）

ネクサバル錠による急性肺障害、間質性肺炎について

## 1. 品目の概要

- 一般名：ソラフェニブトシル酸塩
- 販売名：ネクサバル錠 200mg（製造販売元；バイエル薬品株式会社）
- 適応症：根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
- 販売開始：平成20年4月
- 使用患者数：約2,000人（平成20年4月から11月まで）

## 2. 間質性肺障害について

本剤による急性肺障害、間質性肺炎については、国内治験時に見られなかったこと、海外の添付文書にも記載がなかったことから、これまで添付文書に記載がされていなかったが、平成20年12月16日までに、本剤との因果関係が否定できない間質性肺炎を含む急性肺障害が4例、うち死亡2例が報告されたことから、今回、使用上の注意の改訂を行うものである。

## 3. 安全対策

本日、企業に対して、別紙のとおり使用上の注意の改訂指示を通知するとともに、医薬関係者に対して速やかに適正使用情報を提供するように指導した。

【医薬品名】ソラフェニブトシル酸塩

【措置内容】以下のように使用上の注意を改めること。

[重要な基本的注意]の項に

「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。」

を追記し、[副作用]の「重大な副作用」の項に

「急性肺障害、間質性肺炎：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。」

を追記する。

〈参考〉医薬関係者に対して速やかに適正使用情報を提供すること。

[http://www.info.pmda.go.jp/happyou/file/PMDSI\\_081219\\_1.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/happyou/file/PMDSI_081219_1.pdf)

# 副作用が発現した場合の休薬・減量・再開の目安 (ソラフェニブの場合の用量・用法変更)

グレード	発現回数	ソラフェニブの投与量
1	回数を問わず	投与継続 症状緩和のための局所療法を考慮する
2	1回目	投与継続 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または 2回目または3回目	グレード0-1に改善するまで休薬 投与再開時:投与量を一段階減量 (400mg1日1回または400mg隔日1回)
	4回目	投与中止
3	1回目または2回目	グレード0-1に改善するまで休薬 投与再開時:投与量を一段階減量 (400mg1日1回または400mg隔日1回)
	3回目	投与中止

# 副作用が発現した場合の休薬・減量・再開の目安 (スニチニブの場合の用量・用法変更)

グレード	スニチニブの投与量
1	用量変更なく継続
2	用量変更なく継続
3	投与中止 グレード1以下またはベースラインに回復後、 主治医の判断で中止前と同一用量または12.5mg減量で再開
4*	投与中止 グレード1以下またはベースラインに回復後、 中止前の12.5mg減量で再開もしくは主治医の判断で投与中止

\* :手足症候群にはグレード4 の設定はないがこの減量基準は手足症候群以外の非血液毒性にも用いるためグレード4 の場合の投与量の目安が設定されている。

# アフィニトール錠5mg

(一般名:エベロリムス錠)

- もともとは「心移植における拒絶反応の抑制」を効能・効果とする医薬品として平成19年1月に製造販売承認
- エベロリムスは、FKBP-12に結合して免疫作用を抑制。エベロリムスとFKBP-12との結合体は、ほ乳類ラパマイシン標的タンパクであるmTORを介した細胞の増殖シグナルや血管新生を阻害。これにより、腫瘍の増殖を抑制。米国で2009年3月に承認され、米国、EUの他、海外8か国で承認
- 国内臨床試験において間質性肺炎(11.7%)等 重篤な有害事象が約28%に発生
- 外来患者に投与する場合には、患者に対し、処方ごとに、「アフィニトール錠治療確認シート」という説明と同意に関する事項や注意事項等を記載した文書を交付
- 投与前及び投与中は定期的に胸部CT 検査実施

# トーリセル審査時の資料

申請品目	トーリセル点滴静注液 25 mg	申請年月日	2009年12月10日	申請者名	ワイス株式会社
------	------------------	-------	-------------	------	---------

薬事分科会審議参加規程における，上記申請品目に係る競合品目，競合企業及びその選定理由は以下のとおりです。

	販売名 / 開発名	競合企業名
競合品目 1	アフィニトール錠 5 mg (エベロリムス)	ノバルティスファーマ株式会社
競合品目 2	ネクサバール錠 200mg (ソラフェニブ)	バイエル薬品株式会社
競合品目 3	スーテントカプセル 12.5mg (スニチニブ)	ファイザー株式会社

## 競合品目を選定した理由

申請品目の申請効能・効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」であり，上記3品目と同様である。また，上記3品目及び申請品目ともに分子標的薬に属する薬剤である。競合品目1はmTOR阻害剤であり，mTOR阻害作用を有する申請品目は作用機序からみて競合品目1に最も類似する。競合品目2及び3は，VEGFRなどの受容体チロシンキナーゼ阻害剤である。臨床現場では，分子標的薬が市場導入されるまで腎癌の全身療法 of 重要な薬剤であったインターフェロン- $\alpha$ の使用頻度がなお高いが，将来的には分子標的薬が薬物療法 of 中心となり，その中でも作用機序 of 違いによる位置づけが検討されていくものと予想されることから，上記 of 3品目を競合品とした。

<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/05/dl/s0531-25a.pdf>

# トーリセル点滴静注液(テムシロリムス)とは？

- テムシロリムスは、細胞内のFKBP-12に結合して複合体を形成し、この複合体が、哺乳類ラパマイシン標的タンパク質であるmTORを介した細胞の増殖シグナルや血管新生を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制する
- 米国で2007年5月に腎細胞癌を適応として承認され、海外の52の国又は地域で承認
- サイトカイン製剤を含む全身治療歴のない進行性腎細胞癌患者を対象とした海外第III相試験の結果、**高リスク患者で、本剤群のインターフェロン群に対する全生存期間が有意に延長された**
- 間質性肺疾患(ILD、日本人には約5割の発生率)、過敏症反応、感染症、高脂血症等の脂質関連有害事象、高血糖、低リン酸血症・低カリウム血症、粘膜炎関連有害事象、皮膚障害、腎臓関連有害事象に注意
- スニチニブがファーストラインだが、テムシロリムスも一応ファーストライン的。セカンドライン以降でも有効性あり。

# 癌標的免疫療法審査時の資料

高度医療の名称	転移・再発を有する腎細胞癌に対する自己活性化 $\gamma\delta$ 型T細胞と含窒素ビスホスホン酸を用いた癌標的免疫療法
申請医療機関の名称	東京女子医科大学病院
医療技術の概要	末梢血より採取した自己リンパ球を体外でピロリン酸抗原とインターロイキン2の存在下で培養し、抗腫瘍活性を有する $\gamma\delta$ 型T細胞を誘導し、増殖させ、再び体内へ戻す療法。 $\gamma\delta$ 型T細胞を体内へ戻す前に抗腫瘍活性を増強させる目的で、含窒素ビスホスホン酸を体内へ投与する。

# 癌標的免疫療法審査時の他の治療についての言及

## 分子標的薬について

- 現時点におけるサイトカイン不応性腎癌の標準治療は分子標的薬のソラフェニブ。
- INF $\alpha$ に勝る効果であるが、有害事象が多いこと、CRが得にくいこと、投与中止例で急速な増悪がみられることなど投与に制限がある。
- 本邦でのソラフェニブの臨床試験では、サイトカイン抵抗性の進行性腎癌129例に対して投与されPRは19例でCRは認めていない。
- エベロリムスは他の2剤と作用機序が異なる薬剤で、ソラフェニブ、スニチニブに不応性腎癌への使用が推奨されている。
- 分子標的薬を中断すると、腫瘍が急に増大するというリバウンド現象が起こることが報告されている。

## 従来の免疫療法について

- 最初にサイトカイン療法を行った場合、その次のセカンドラインとしては分子標的薬を使用することが、海外でも日本でも標準的。ただし、そもそも最初にインターフェロンを使うかどうかというのは議論の余地があり、欧米のガイドラインでは、ファーストラインでもセカンドラインでも、分子標的薬の使用を最も推奨している。インターフェロンをファーストラインで用いた場合、その直後のセカンドラインとしては、分子標的薬が強く推奨されるのではないかと。

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000tdbb-att/2r9852000000tdhp.pdf>

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000tny3.html>

# 癌標的免疫療法審査時の同療法についての言及

## 良い面

- QOLを低下させる有害事象の多いソラフェニブより高いQOLの維持が期待できると考えられる。
- 疾患制御率が極めて高いとは言えないが、CRの例もあり、3年以上無治療で過ごしている患者もいる。
- 臨床試験の実施体制は、京大の探索医療センターという強いサポート体制を得ている。

## 心配な面

- グレード3以上の有害事象が91%と高いが、有害事象の内10人(91%)にリンパ球の一過性の減尖が見られたためである。これは、細胞投与後1-2日にみられるもので、支持療法なしで自然軽快する。速やかに回復することより、リンパ球数の減尖ではなく、体内でのリンパ球分布の変化によるものと考えられる。このリンパ球減尖を除くとグレード3以上の有害事象の頻度は64%である。その内訳としてはALT上昇(4例、36%)、AST上昇(3例、27%)、クレアチニン上昇(2例、18%)、食欲不振(2例、18%)、低ナトリウム血症(2例、18%)があるが、クレアチン上昇のため補液等の支持療法が1例で要したが、その他は支持療法なしで回復している。
- 患者に十分に説明して理解してもらうこと、もし効かなかった場合は最小限の犠牲で止めることの2つは非常に重要。

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000tdbb-att/2r9852000000tdhp.pdf>

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000tny3.html>

# 分子標的薬のトレンドと課題

種類: 化学療法剤から分子標的薬、抗体から小分子

標的: 細胞表面から細胞質・核内へ

承認: 新規から新規+適応拡大

抗体: 次世代 キメラ→ヒト化→完全ヒト

小分子: 第2世代、標的の複数化・多様化

副作用: 多様化

投与ルート: 注射から内服へ

効果予測: 奏効率あてにならない、治療期間?

分子マーカー: EGFR、KRAS、OncotypeDx etc.

医療費: 高額化 (英国で承認薬の保健非適応)



# 高度医療評価制度の趣旨

- 医学医療の高度化やこれらの医療技術を受けたいという患者のニーズ等に対応するため、薬事法の承認等が得られていない医薬品・医療機器の使用を伴う先進的な医療技術を、一定の要件の下に、「高度医療」として認め、**保険診療と併用できる**こととし、薬事法上の承認申請等に繋がる**科学的評価可能なデータ収集の迅速化を図る**ことが目的

# 高額療養費制度

- 高額療養費制度とは

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/iryohoken/iryohoken13/dl/100714a.pdf>

- ひと月に(月の初めから終わりまで)医療機関や薬局の窓口で支払った額が、自己負担限度額を超えた場合、その超えた金額を支給する制度
- 入院時の食費や差額ベッド代は対象外(保険診療が対象)
- 自己負担限度額は、年齢(70歳以上かどうか)、所得、入院の有無等によって異なる

具体的にはネクサバル発売のバイエル薬品株式会社HP参照

[http://www.nexavar.jp/patient/rcc/big\\_medicalbill.html](http://www.nexavar.jp/patient/rcc/big_medicalbill.html)

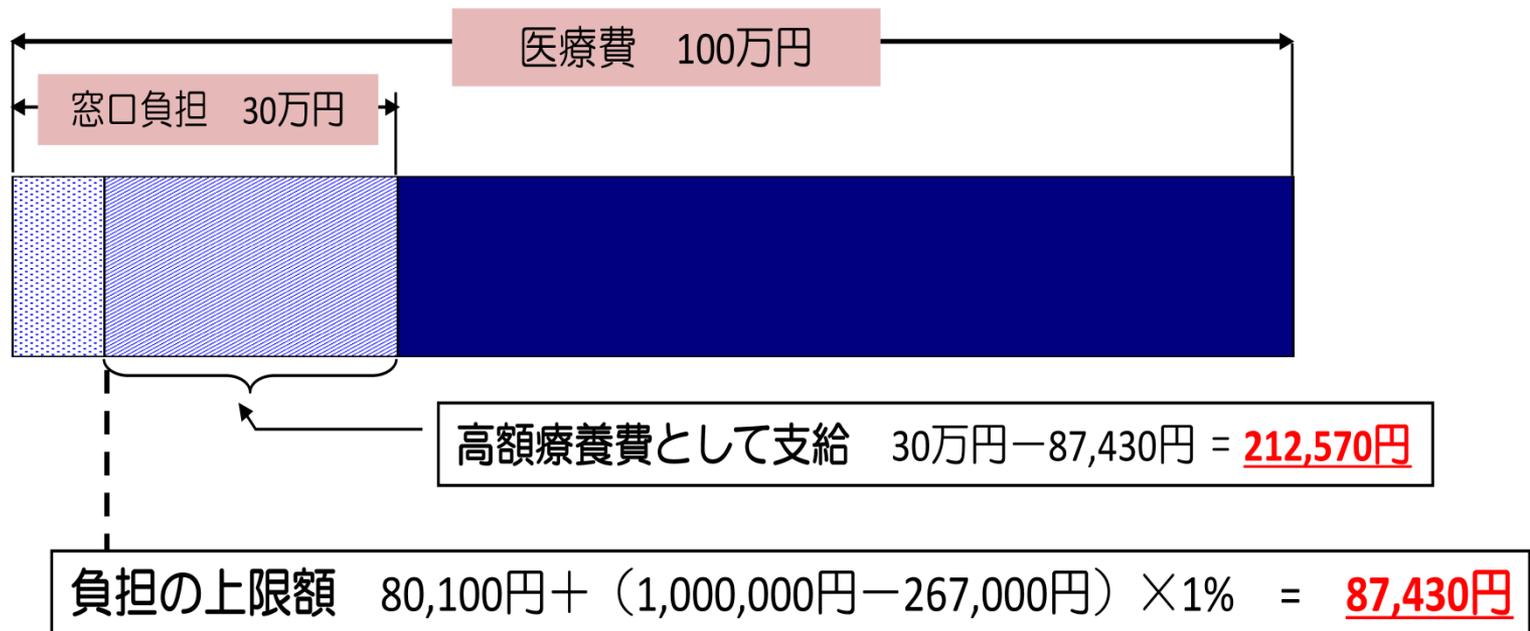
- 年4回以上高額療養費支給の場合は、さらに負担の上限が下がる

70歳未満(通院のみ)の場合、上位所得者は83,400円、一般は44,400円、低所得者は24,600円に。70歳現役並み所得者は44,400円に。

# 高額療養費支給の例

<例>

100万円の医療費で、窓口の負担（3割）が30万円かかる場合



➡ 212,570円を高額療養費として支給し、実際の自己負担額は87,430円となります。

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/iryohoken/iryohoken13/dl/100714a.pdf>



[http://www.nexavar.jp/patient/rcc/big\\_medicalbill.html](http://www.nexavar.jp/patient/rcc/big_medicalbill.html)

## <70歳未満の方の場合>

所得区分	1か月の負担の上限額
上位所得者（月収53万円以上の方など）	150,000円＋（医療費－500,000円）×1%
一般	80,100円＋（医療費－267,000円）×1%
低所得者（住民税非課税の方）	35,400円

（注）同一の医療機関等における自己負担（院外処方代を含みます。）では上限額を超えないときでも、同じ月の複数の医療機関等における自己負担（70歳未満の場合は2万1千円以上であることが必要です。）を合算することができます。

この合算額が負担の上限額を超えれば、高額療養費の支給対象となります。

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/iryouhoken/iryouhoken13/dl/100714a.pdf>

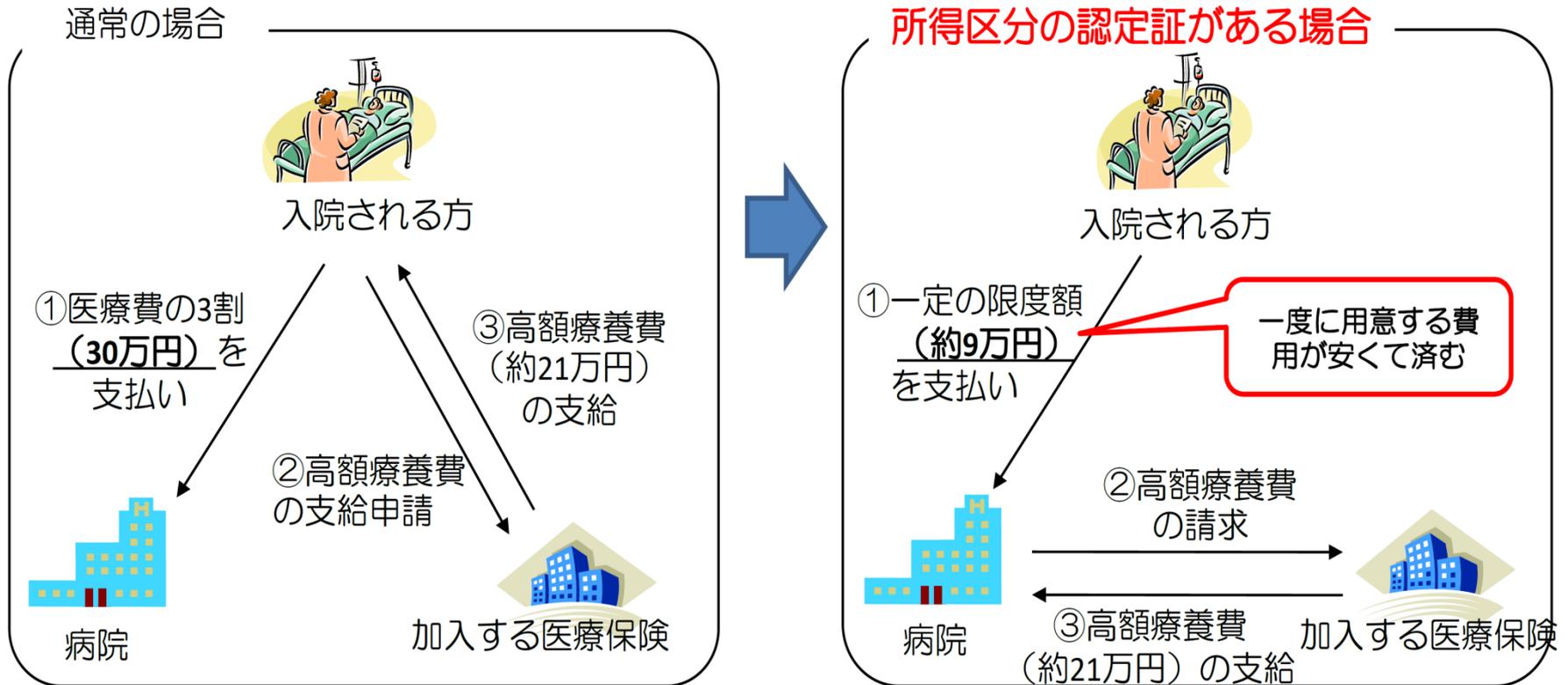
## <70歳以上の方の場合>

所得区分		外来 (個人ごと)	1か月の負担の上限額
現役並み所得者 (月収28万円以上などの窓口負担3割の方)		44,400円	80,100円 + (医療費 - 267,000円) × 1%
一般		12,000円	44,400円
低所得者 (住民税 非課税の方)	Ⅱ (Ⅰ以外の方)	8,000円	24,600円
	Ⅰ (年金収入のみの方の場合、 年金受給額80万円以下など、 総所得金額がゼロの方)		15,000円

(注) 同一の医療機関等における自己負担(院外処方代を含みます。)では上限額を超えないときでも、同じ月の複数の医療機関等における自己負担を合算することができます。この合算額が負担の上限額を超えれば、高額療養費の支給対象となります。

# 入院時に「所得区分」の認定証を発行してもらおうと...

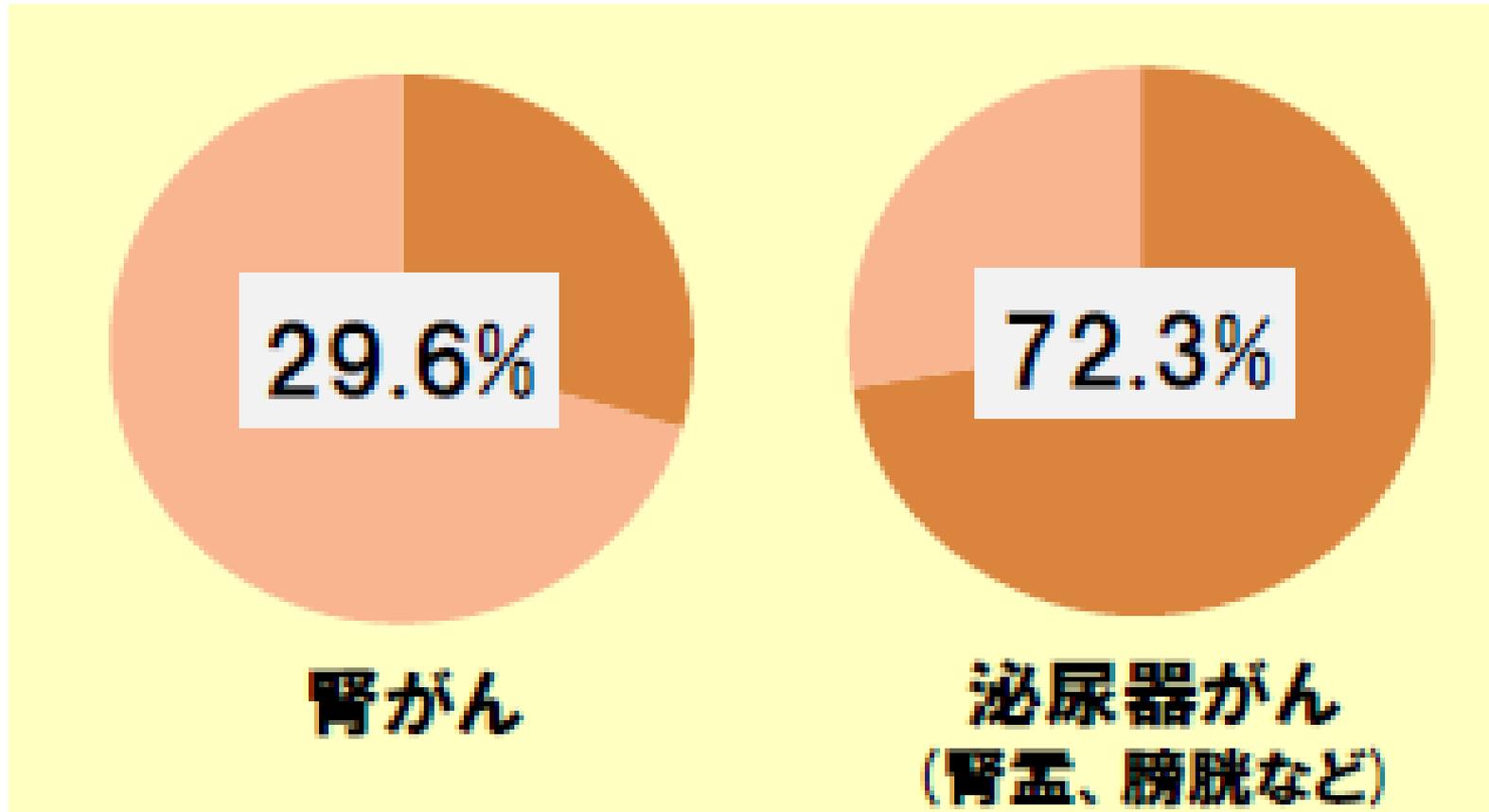
〈例〉100万円の医療費で、窓口の負担（3割）が30万円かかる場合



※70歳以上は、認定証は不要(なくても限度額以上の額を支払わなくてもよい)

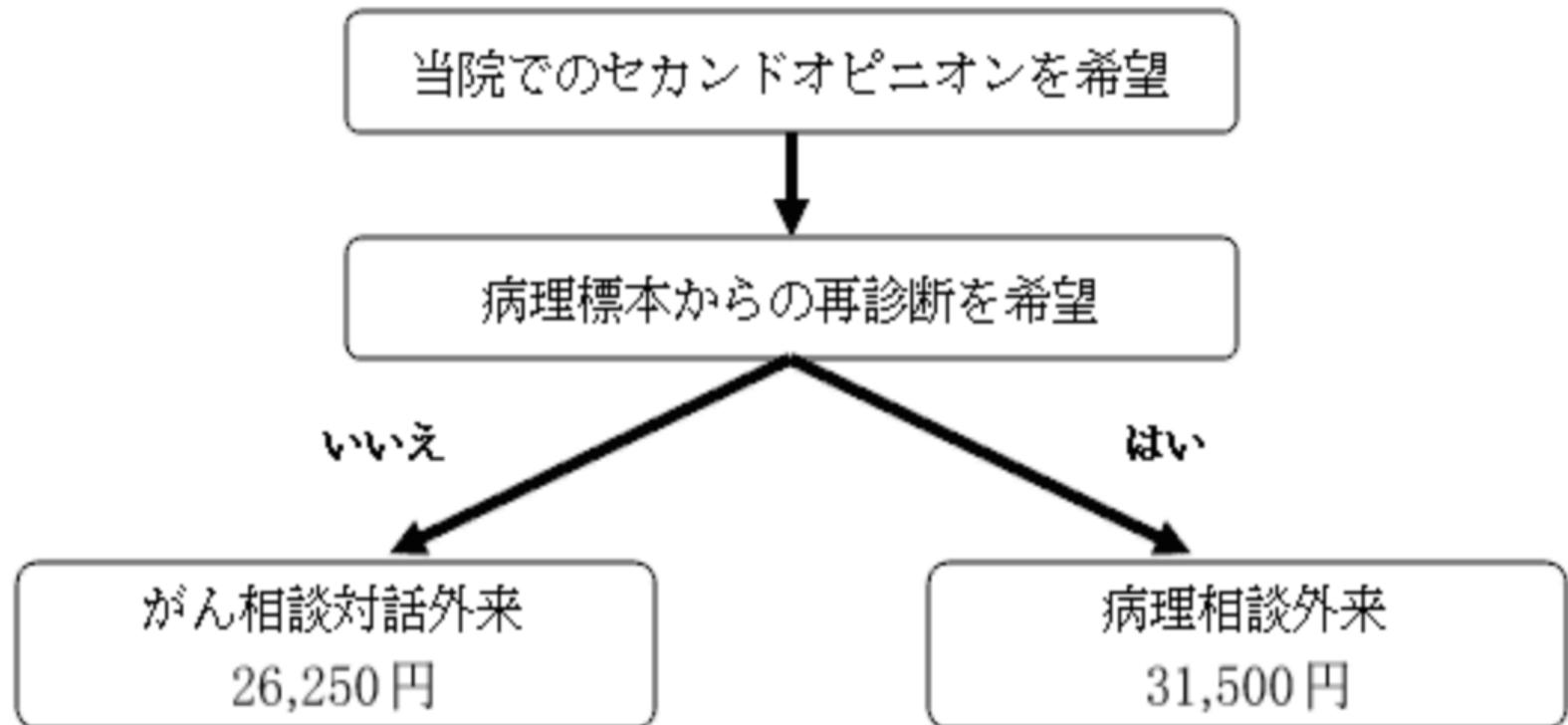
# その他の情報

喫煙が原因として占める割合(男性)



(Katanoda K, et al: J Epidemiol, 18: 251-264, 2008)

# 国立がん研究センターの がん相談対話外来・病理相談外来(セカンドオピニオン)



予約の仕方等は下記URL参照

<http://www.ncc.go.jp/jp/ncch/consultation/jushin.html#02>

# 国立がん研究センター 患者必携サポートセンター

国立がん研究センターは、この4月から、「がん難民をつくらない」という新たな使命を定め、「職員の全ての活動はがん患者の為に！」という新標語のもと、新たな取り組みを開始しております。このたび、国立がん研究センターにおいて、がんに関する情報について知りたい方や相談したい方を支援していくことを目的とし、電話相談窓口『国立がん研究センター患者必携サポートセンター』を9月15日から開設することになりました。

## 『国立がん研究センター患者必携サポートセンター』とは

がん患者の方やそのご家族の方が抱える疑問、不安や悩みをお伺いし、必要な情報や支援の方法について相談することができる電話相談窓口です。「がんについて知りたい」、「療養生活のことでどこに相談していいかわからない」といった声に耳を傾け、がん患者の方々にとって必要な情報について、国立がん研究センターがとりまとめた冊子『患者必携』の情報をもとに、疑問や悩みを解決するためのヒント、相談できる場所をご案内いたします。

## ご利用いただける方と相談できる内容

がんにかかわる情報や患者必携のことについて知りたい方は、どなたでもご利用いただけます。

- ・がん患者、そのご家族やご友人の方々
- ・がんに関心のある一般の方々
- ・医療関係者や研究者の方々 など

**0570—02—3410**

受付時間は、平日(土日祝日を除く)の10時～15時

[http://www.ncc.go.jp/jp/information/hikkei\\_support\\_center.html](http://www.ncc.go.jp/jp/information/hikkei_support_center.html)

# 資料の出所

- 医薬品医療機器情報提供ホームページ  
<http://www.info.pmda.go.jp/>
- 江原伸広島市立広島市民病院泌尿器科部長の「腎細胞癌の治療」  
[http://www.city-hosp.naka.hiroshima.jp/knet/kensyuukai/210115\\_02.pdf](http://www.city-hosp.naka.hiroshima.jp/knet/kensyuukai/210115_02.pdf)
- 厚生労働省HP <http://www.mhlw.go.jp/bunya/iyakuhin/index.html>
- 厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会(2010年5月31日)議事録  
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/05/txt/s0531-26.txt>
- 厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会(2010年5月31日)資料「競合  
品目リスト(申請者提出資料)」  
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/05/dl/s0531-25a.pdf>
- 厚生労働省高度医療評価会議(2010年8月9日)議事録  
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000tny3.html>
- 厚生労働省高度医療評価会議(2010年5月28日)資料「高度医療評価制度の概  
要」 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/05/dl/s0528-8g.pdf>
- 厚生労働省高度医療評価会議(2010年5月28日)資料「高度医療 評価表」  
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/05/dl/s0528-8f.pdf>

- 薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会議事録(平成21年11月30日)  
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2009/11/txt/s1130-29.txt>
- 厚生労働省薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会(2010年3月19日)資料「ネクサバールによる肝不全、肝性脳症について」 <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/03/dl/s0319-12e.pdf>
- 平成21年12月14日文部科学省科学技術・学術審議会研究計画・評価分科会ライフサイエンス委員会がん研究戦略作業部会(第3回)資料「がん薬物療法と戦略的がん研究への期待」 東北大学加齢医学研究所癌化学療法研究分野 東北大学病院腫瘍内科 石岡千加史  
[http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n474\\_04.pdf](http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n474_04.pdf)
- 厚生労働省たばこ・アルコール対策担当者講習会資料(2010年2月22日、東京)「最近の動向を踏まえた効果的なたばこ対策の推進方策」  
<http://www.mhlw.go.jp/topics/tobacco/houkoku/dl/100222b.pdf>
- 国立がん研究センターHP 「がん相談対話外来・病理相談外来(セカンドオピニオン)」  
<http://www.ncc.go.jp/jp/ncch/consultation/jushin.html#02>
- 国立がん研究センターHP 「『国立がん研究センター患者必携サポートセンター』開設(9月15日から)のご案内」 [http://www.ncc.go.jp/jp/information/hikkei\\_support\\_center.html](http://www.ncc.go.jp/jp/information/hikkei_support_center.html)