

sorafenib tosilate（JAN）

ソラフェニブトシル酸塩

抗悪性腫瘍剤・キナーゼ阻害剤

429

【基本電子添文】 [ネクスバール錠2024年12月改訂](#)

【製品】 規制等：[劇] [処方] 《ネクスバール錠200mg 2008.01.25承認》
ネクスバール Nexavar 錠200mg（バイエル薬品）

【組成】 〔錠剤〕：1錠中ソラフェニブとして200mg
ソラフェニブトシル酸塩274mgはソラフェニブ200mgに相当

【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

効能関連注意 ①根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 ④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①a⑦④参照） ⑤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 ④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 ⑥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 ⑦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 ③根治切除不能な甲状腺癌 ④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 ⑥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 ⑦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】 ソラフェニブとして1回400mg、1日2回経口投与。患者の状態により適宜減量

用法関連注意 ①効能共通 ④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①a⑦～c④参照） ⑥高脂肪食の食後に投与した場合、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（薬物動態②参照） ②切除不能な肝細胞癌：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：副作用により減量、休薬又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて次の基準を考慮する

《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（重要な基本的注意①a、重大な副作用④参照）》

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次を参照
	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	本剤を中止する

《血液学的毒性（重要な基本的注意①c、重大な副作用④参照）》

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

※1：30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、中止とする。 ※2：2段階を超える減量が必要な場合、中止とする

《非血液学的毒性（薬物治療を行っていない嘔気/嘔吐又は下痢は除く）》

グレード	投与継続の可否	用量調節
グレード0～2	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※1	1段階下げる※2
グレード4	中止	中止

※1：30日を超える休薬が必要となり、継続について臨床的に意義がないと判断された場合、中止とする。 ※2：2段階を超える減量が必要な場合、中止とする

④根治切除不能な甲状腺癌：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、重症度等に応じて次の基準を考慮する

《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（重要な基本的注意①a、重大な副作用④参照）》

皮膚の副作用のグレード	発現回数	投与量の調節※1
グレード1：手足の皮膚の感覚障害、刺痛、痛み	回数問わず	本剤を継続し、症状緩和のための局所療法を

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		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次を参照
	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。本剤を再開する場合は投与量を2段階下げる※2
	4回目	本剤を中止する
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。本剤を再開する場合は投与量を2段階下げる
	3回目	本剤を中止する

※1：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できる。※2：3段階を超える減量が必要な場合、中止とする

《血液学的毒性（重要な基本的注意①㉔、重大な副作用㉔参照）》

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

※1：30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、中止とする。※2：3段階を超える減量が必要な場合、中止とする

《非血液学的毒性（薬物治療を行っていない嘔気/嘔吐又は下痢は除く）》

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	継続	変更なし
グレード2	回数問わず	継続	1段階下げる※2、※3
グレード3	1回目	グレード0～2に軽快するまで休薬※1。7日以内に改善が見られない場合は次を参照	1段階下げる※2、※3
	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※1	2段階下げる※2、※3
	4回目	グレード0～2に軽快するまで休薬※1	3段階下げる※2、※3
グレード4	回数問わず	中止	中止

※1：30日を超える休薬が必要となり、継続について臨床的に意義がないと判断された場合、中止とする。※2：3段階を超える

減量が必要な場合、中止とする。※3：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、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与する。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

【禁忌】 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（特定背景関連注意④参照）

【重要な基本的注意】 ①効能共通 ㉔手足症候群、剥脱性皮膚炎、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、皮膚有棘細胞癌が現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（用法関連注意③④、重大な副作用㉔～㉔参照） ㉔肝機能障害、黄疸、肝不全が現れることがあるので、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。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（重大な副作用㉔参照） ㉔急性肺障害、間質性肺炎が現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する。また、呼吸困難、発熱、咳嗽等の症状が現れた場合には速やかに連絡するよう患者に説明する（重大な副作用㉔参照） ㉔血圧の上昇が認められることがあるので、投与中は定期的に血圧測定を行うことが望ましい。高血圧クリーゼが現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。高血圧が現れた場合には、降圧剤の投与など適切な処置を行う。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現れた場合には、中止を考慮する（特定背景関連注意①㉔、重大な副作用㉔参照） ㉔白血球減少、好中球減少、リンパ球減少、血小板減少、貧血が現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する（用法関連注意③④、重大な副作用㉔参照） ㉔血清アミラーゼや血清リパーゼの上昇が現れることがあるので、投与中は定期的に膵酵素を含む血液検査を行う（重大な副作用㉔参照） ㉔創傷治癒を遅らせる可能性があるため、手術時は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 ㉔腫瘍崩壊症候群が現れることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察する（重大な副作用㉔参照） ㉔根治切除不能な甲状腺癌 ㉔定期的に血清カルシウム濃度を測定する ㉔定期的に甲状腺刺激ホルモン濃度を測定する **【特定背景関連注意】** ①合併症・既往歴等のある患者 ㉔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①㉔、重大な副作用㉔参照） ㉔血栓塞栓症の既往のある患者：心筋虚血、心筋梗塞などが現れるおそれがある（重大な副作用㉔参照） ㉔脳転移のある患者：脳出血が現れるおそれがある ㉔肝機能障害患者 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者：臨床試験で除

外されている（薬物動態⑥①参照） ③生殖能を有する者：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（特定背景関連注意④参照） ④妊婦：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。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（禁忌②、特定背景関連注意③参照） ⑤授乳婦：授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット、経口投与）で乳汁中へ移行することが報告されている ⑥小児等：小児等を対象とした臨床試験は実施していない。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高齢者：患者の状態を観察しながら慎重に投与する。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い

【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。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

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
ドキシソルビン	ドキシソルビンの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	<i>in vitro</i> 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（薬物動態⑦①参照）	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	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
カベシタビン	カベ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	機序不明

	れ50%及び52%増加したとの報告がある	
フラジオマイシン（経口剤：国内未発売）（薬物動態⑦①参照）	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	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

【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ①手足症候群（46.7%）、剥脱性皮膚炎（頻度不明）：皮膚症状が現れた場合には対症療法、減量、休薬又は中止を考慮する（用法関連注意③④、重要な基本的注意①①参照） 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）（頻度不明）、多形紅斑（1.4%）：（重要な基本的注意①①参照） ③ケラトアカントーマ（0.6%）、皮膚有棘細胞癌（0.6%）：（重要な基本的注意①①参照） 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）（7.5%）：死亡に至る例が報告されている。重篤な出血が認められた場合には中止し、適切な処置を行う ⑤劇症肝炎（頻度不明）、肝機能障害・黄疸（0.8%）、肝不全（頻度不明）、肝性脳症（頻度不明）：劇症肝炎、AST、ALTの上昇を伴う肝機能障害、黄疸、肝不全、肝性脳症が現れることがある（重要な基本的注意①①参照） ⑥急性肺障害、間質性肺炎（いずれも頻度不明）：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。急性肺障害、間質性肺炎が疑われた場合には中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う（重要な基本的注意①①参照） ⑦高血圧クリーゼ（頻度不明）：（重要な基本的注意①①参照、特定背景関連注意①①参照） ⑧可逆性後白質脳症症候群（頻度不明）：可逆性後白質脳症症候群が疑われた場合は、本剤を中止し、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 ⑨心筋虚血・心筋梗塞（1.1%）：死亡に至る例が報告されている（特定背景関連注意①①参照） ⑩うつ血性心不全（0.3%）：死亡に至る例が報告されている ⑪消化管穿孔（頻度不明）、消化管潰瘍（0.3%）：消化管穿孔により死亡に至る例が報告されている ⑫出血性腸炎、虚血性腸炎（いずれも頻度不明）：出血性腸炎、虚血性腸炎等の重篤な腸炎が現れることがある。激しい腹痛・下痢・血便等の症状が現れた場合には中止し、適切な処置を行う ⑬白血球減少（1.5%）、好中球減少（1.2%）、リンパ球減少（1.8%）、血小板減少（2.1%）、貧血（3.4%）：感染症、出血傾向等の発現に留意する（用法関連注意③④、重要な基本的注意①①参照） ⑭脾炎（0.3%）：腹痛等の脾炎を示唆する症状が認められた場合や脾酵素上昇が持続する場合には、休薬又は中止し、適切な処置を行う（重要な基本的注意①①参照） ⑮腎不全（頻度不明） ⑯ネフローゼ症候群（頻度不明）、蛋白尿（1.8%） ⑰低ナトリウム血症（0.6%）：意識障害、全身倦怠感、嘔吐等を伴う低ナトリウム血症が現れることがある ⑱ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）：呼吸困難、血管浮腫、発疹、血圧低下等が現れることがある ⑳横紋筋融解症（頻度不明）：筋肉痛、脱力感、CK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、中止し、適切な処置を行う。また、横紋

筋融解症による急性腎障害の発症に注意する ①**低カルシウム血症**（2.8%）：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 ②**動脈解離**（頻度不明）：大動脈解離を含む動脈解離が現れることがある ③**腫瘍崩壊症候群**（頻度不明）：異常が認められた場合には中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察する（重要な基本的注意⑥参照）

②その他の副作用

	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、痒痒	皮膚乾燥、潮紅、痤瘡		白血球破砕性血管炎、紅斑、過角化、湿疹
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		筋痙攣
呼吸器		嚔声		鼻漏
循環器	高血圧			QT延長
消化器	下痢、リバーゼ上昇、口内炎（口内乾燥及び舌痛を含む）、食欲不振、悪心	アミラーゼ上昇、便秘、嘔吐、消化不良、嚥下障害	胃炎	胃食道逆流性疾患
肝臓		ALT上昇、AST上昇、ALP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、頭痛及び癌疼痛を含む）、疲労、体重減少	発熱、感染、浮腫、味覚異常、粘膜の炎症、低リン酸血症、低カリウム血症、インフルエンザ様症状、無力症、脱水	甲状腺機能低下、甲状腺機能亢進、高カリウム血症、勃起不全、女性化乳房	放射線照射リコール反応、毛包炎

【その他の注意】 非臨床試験に基づく情報：反復投与毒性試験の病理組織学的検査で、ラット及びビ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 【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 【保存等】 室温保存。有効期間：36ヵ月 【承認条件】 根治切除不能甲状腺癌：医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施する

【薬物動態】 ①血中濃度（日本人固形癌患者6例） ②単回投与：400mgを単回経口投与時の薬物動態学的パラメータ〔幾何平均値（幾何標準偏差）〕は、AUC 35.4（3.50）mg・hr/L、C_{max} 1.21（3.57）mg/L、t_{max}（中央値〔範囲〕）8〔3～24〕

時間、t_{1/2} 25.5（1.47）時間、CL/f（全身クリアランス）11.3（3.50）L/hr ③反復投与：400mgを1日2回反復投与開始10日後には定常状態に達した。定常状態の血漿中濃度推移は平坦で、一定の濃度を維持。反復投与開始から14日後のC_{max}及びAUC₀₋₁₂〔共に幾何平均値（幾何標準偏差）〕は、それぞれ4.9（1.96）mg/L、36.7（1.92）mg・hr/L ④吸収 食事の影響（外国人データ）：健康成人15例に、高脂肪食（約900～1,000kcal、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400mgを単回経口投与時、中脂肪食後に投与時のAUCは、空腹時と比較し14%増加、高脂肪食後に投与時は29%低下（用法関連注意①⑥参照） ⑤分布（*in vitro*試験）：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%。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 ⑥代謝：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。日本人固形癌患者に本剤を1日2回反復投与時、定常状態での未変化体AUCが占める割合は、総AUCに対して約74～90%。血漿中主代謝物（ビリジン基のN-酸化体）の定常状態でのAUCは総AUCの約6～12% ⑦排泄（外国人データ）：健康成人4例に¹⁴C-ソラフェニブ100mgを溶液にて単回経口投与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。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。尿中にはソラフェニブのグルクロン酸抱合体が14.8%、ビリジン基のN-酸化体のグルクロン酸抱合体が2.7%排泄 ⑧特定の背景を有する患者 ⑨腎機能障害患者：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（Ccr 30～<50mL/min）及び、重度の腎機能障害（Ccr<30mL/min）を有する被験者に、400mgを経口投与時、腎機能低下による薬物動態への影響は見られなかった（外国人データ）。なお、腎透析を受けている患者での検討は行っていない ⑩肝機能障害患者：日本人固形癌患者で、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400mgを1日2回経口投与時、AUCは、それぞれ33.47及び29.45mg・hr/Lで、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。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（特定背景関連注意②参照） ⑪薬物相互作用（外国人データ） ⑫ワルファリン：本剤はCYP2C9をKi値7～8μmol/Lで阻害したが（*in vitro*試験）、CYP2C9の基質であるワルファリンを本剤400mg 1日2回28日間反復投与時に併用投与時、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（相互作用参照） ⑬フラジオマイシン：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（経口剤：国内未発売）を5日間反復経口投与して腸内細菌叢を死滅させた後、本剤を経口投与時、本剤のAUCが54%減少（相互作用参照）。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 ⑭その他の薬剤 ⑮本剤はCYP3A4及びUGT1A9で代謝されるが、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を単回経口投与時のAUCに変化は認められなかった ⑯本剤はCYP2C19、2D6及び3A4をKi値17、22及び29μmol/Lで阻害したが（*in vitro*試験）、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र्फアン及びオメプラゾールを本剤400mg 1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

⑦本剤は、CYP2B6及びCYP2C8をKi値5～6 μ mol/L及び1～2 μ mol/Lで阻害（*in vitro*試験） 【臨床成績】 ①有効性及び安全性に関する試験 ②根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 ③国内第Ⅱ相試験 (1)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て、非対照、非盲検により、RECISTによる奏効率を有効性の主要評価項目とする試験実施。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、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%）。腫瘍評価判定委員会により16例が奏効と判定（奏効率：12.4% [95%信頼区間：7.3～19.4%]） (2)安全性評価対象131例中127例（96.9%）に副作用が認められた。主な副作用は、リパーゼ増加73例（55.7%）、手足皮膚反応72例（55.0%）、脱毛51例（38.9%）、アミラーゼ増加50例（38.2%）、皮疹49例（37.4%）、下痢44例（33.6%）、代謝/検査-その他39例（29.8%）、高血圧36例（27.5%）（効能関連注意①③、用法関連注意①④参照） ④海外第Ⅲ相試験 (1)全身投与による治療レジメン（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試験を実施。有効性評価対象となったのは、769例〔ソラフェニブ（本剤）群384例、プラセボ群385例〕で、組織型分類では、本剤群377例（98.2%）、プラセボ群380例（98.7%）が淡明細胞癌。Motzerリスク分類では、本剤群の200例（52.1%）、プラセボ群の194例（50.4%）が低リスク患者で、他は中等度リスク患者。有効性評価対象例で、PFSの中央値はプラセボ群84日、本剤群168日。PFSに関する解析はMotzerリスク分類及び国による層別Log-rank検定の結果、本剤のPFSに対する効果は有意（ $p < 0.000001$ ）。ハザード比（本剤/プラセボ）は0.51（95%信頼区間：0.43～0.60）。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、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（本剤/プラセボ）は0.71（95%信頼区間：0.54～0.94）で、本剤群ではプラセボ群に比べて39%の延長 (2)本剤群の安全性評価対象384例中282例（73.4%）に副作用が認められた。主な副作用は、皮疹120例（31.3%）、下痢116例（30.2%）、手足皮膚反応101例（26.3%）、脱毛87例（22.7%）（効能関連注意①③、用法関連注意①④参照） ⑥切除不能な肝細胞癌 海外第Ⅲ相試験 ⑦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）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試験を実施。有効性評価対象となったのは、602例（本剤群299例、プラセボ群303例）。OSの中央値はプラセボ群241日、本剤群324日で、プラセボ群と比較し本剤群で有意にOSが延長（ $p = 0.000583$ ）。ハザード比（本剤/プラセボ）は0.6931（95%信頼区間：0.5549～0.8658） ④本剤群の安全性評価対象297例中236例（79.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、下痢116例（39.1%）、疲労64例（21.5%）、手足皮膚反応63例（21.2%）（用法関連注意①③参照） ③根治切除不能な甲状腺

癌 ⑦国際共同第Ⅲ相試験 (1)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、嚢胞癌、Hurthle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22.2Gy（600mCi）以上の放射性ヨウ素治療を受けている〕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試験を実施。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。有効性評価対象となったのは、417例（本剤群207例、プラセボ群210例）で、日本人患者22例（本剤群12例、プラセボ群10例）を含む。PFSの中央値はプラセボ群で175日、本剤群で329日で、プラセボ群と比較し本剤群で有意なPFSの延長が認められた（ $p < 0.0001$ ）。ハザード比（本剤/プラセボ）は0.587（95%信頼区間：0.454～0.758） (2)本剤群の安全性評価対象207例中200例（96.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、手足皮膚反応157例（75.8%）、脱毛139例（67.1%）、下痢134例（64.7%）、皮疹/落屑99例（47.8%）、疲労89例（43.0%）、高血圧77例（37.2%）、体重減少75例（36.2%）、食欲不振60例（29.0%）、粘膜炎/口内炎44例（21.3%）（用法関連注意①③参照） ④国内第Ⅱ相試験 (1)根治切除不能な甲状腺未分化癌、又は局所進行若しくは転移性の甲状腺髄様癌患者を対象として、非対照、非盲検により、安全性評価を主目的とした試験を実施。有効性評価対象となったのは、それぞれ10例及び8例で、治験担当医師によるRECISTに基づく奏効率は、それぞれ0%及び25.0%（95%信頼区間：3.2～65.1%） (2)安全性評価対象18例中18例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、手足皮膚反応13例（72.2%）、脱毛10例（55.6%）、高血圧9例（50.0%）、口内炎7例（38.9%）、血中甲状腺刺激ホルモン増加6例（33.3%）、発疹6例（33.3%）、斑状丘疹状皮疹6例（33.3%）、下痢5例（27.8%）、ALT増加5例（27.8%）、AST増加4例（22.2%）（用法関連注意①③参照） ②製造販売後調査等 ③切除不能な肝細胞癌 ⑦日韓共同第Ⅲ相試験 (1)根治的治療不能の進行性肝細胞癌に対して肝動脈化学塞栓療法（TACE）を施行し、治療効果（腫瘍壊死効果25%以上又は腫瘍縮小率25%以上）が認められた、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、TTPを主要評価項目、OSを副次評価項目とする試験を実施。有効性評価対象となったのは、458例（本剤群229例、プラセボ群229例）で、日本人患者387例（本剤群196例、プラセボ群191例）が含まれた。TTPの中央値はプラセボ群3.7ヵ月、本剤群5.4ヵ月で、プラセボ群と比較し本剤群で有意なTTPの延長は認められなかった（ $p = 0.252$ ）。ハザード比（本剤/プラセボ）は0.87（95%信頼区間：0.70～1.09） (2)本剤群の安全性評価対象229例中229例（100%）に副作用が認められた。主な副作用は、手足皮膚反応188例（82.1%）、リパーゼ増加101例（44.1%）、脱毛94例（41.0%） ④国際共同第Ⅲ相試験 (1)外科的切除術又は局所療法（ラジオ波焼灼療法又は経皮的エタノール注入療法）による根治的治療施行後に完全奏効が得られた、Child-Pugh分類A又はB（7点以下）の肝細胞癌患者を対象とした術後補助化学療法として、プラセボ対照、無作為化、二重盲検により、無再発生存期間（RFS）を主要評価項目、TTR、OSを副次評価項目

目とする試験を実施。有効性評価対象となったのは、1,114例（本剤群556例、プラセボ群558例）で、日本人患者149例（本剤群72例、プラセボ群77例）が含まれた。RFSの中央値はプラセボ群33.8ヵ月、本剤群33.4ヵ月で、プラセボ群と比較し本剤群で有意なRFSの延長は認められなかった（ $p=0.26$ ）。ハザード比（本剤/プラセボ）は0.940（95%信頼区間：0.780～1.134）

(2)本剤群の安全性評価対象559例中526例（94%）に副作用が認められた。主な副作用は、手足皮膚反応389例（69.6%）、下痢215例（38.5%）、脱毛179例（32.0%）**③**その他 QT間隔に対する影響（外国人データ）：固形癌患者31例に400mgを1日2回28日間経口投与し、QTcF間隔の評価を行った。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（ $\pm$ 標準偏差）は、9.0（ $\pm$ 18.0）msec。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（ $\pm$ 標準偏差）は、4.9（ $\pm$ 13.7）msec。なお、QTcFが500msecを超えた例はなかった

【薬効薬理】**①**作用機序：*in vitro*試験で、

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。更に、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。*in vivo*試験では、腎細胞癌及び肝細胞癌細胞株を用いた担癌マウスで、腫瘍組織中の血管新生を抑制。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 **②**抗腫瘍効果：腎細胞癌細胞株（RENCA, 786-O）及び肝細胞癌細胞株（PLC/PRF/5）を移植したマウスで腫瘍の増殖抑制。更に、*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でも、腫瘍増殖を抑制

【性状】 ソラフェニブトシル酸塩は白色～帯黄白色又は帯褐白色の粉末である。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。融点：223～231℃