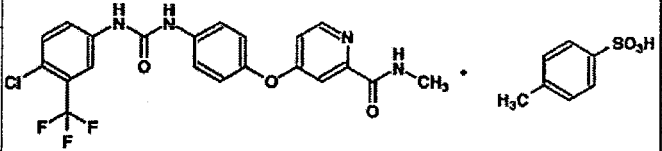


平成21年5月8日
医薬食品局安全対策課

市販直後安全性情報収集事業（定点観測事業）報告書

医薬品の名称	販売名	ネクスバール錠 200mg	構造式 
	一般名	ソラフェニブトシル酸塩	
製造販売業者名	バイエル薬品株式会社		
承認年月日 (販売開始年月日)	平成20年1月25日 (平成20年4月18日)		
効能又は効果	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌		
用法及び用量	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。		

調査実施機関名	砂川市立病院
	岩手医科大学附属病院
	聖路加国際病院
	静岡県立静岡がんセンター
	大阪大学医学部附属病院
	財団法人倉敷中央病院
調査実施期間	平成20年4月18日～平成20年10月17日
使用状況	すべての医療機関において、調査実施期間中に採用され、39名の患者に使用された。
副作用等の発現状況及び報告状況	<p>調査実施期間中、緊急の安全対策措置が必要となる重篤な副作用の発現は認められなかった。</p> <p>それ以外の既知・重篤の副作用として、「肝機能障害」、「心不全の悪化」、「十二指腸潰瘍」、未知・重篤の副作用として「結核」が報告された。これらの症例については、製造販売業者から副作用報告がなされていることを確認した。</p> <p>なお、調査終了後の製造販売業者とのヒアリングにおいて、未知・非重篤の副作用である「肛門周囲膿瘍」、「蛋白尿」についての情報が把握されていないことがわかったため、該当症例について詳細調査を指示。その後、製造販売業者より当該症例について情報を入手したとの連絡を受けた。</p>

製造販売業者による情報提供活動状況	調査実施期間中は、定期的な訪問又はメールにより、安全性情報の提供が行われていたとの報告があった。
その他	医療機関においては、製造販売業者からの安全性情報について院内に周知し、適切に活動した旨の報告があった。

**2008年12月改訂(第3版)
*2008年8月改訂

抗悪性腫瘍剤/キナーゼ阻害剤

日本標準商品分類番号	874291
承認番号	22000AMX00014
薬価収載	2008年4月
販売開始	2008年4月
国際誕生	2005年12月

貯法: 気密容器・室温保存
(取扱上の注意の項参照)
使用期限: 外箱に表示

劇薬
指定医薬品
処方せん医薬品[※]

ネクサバル錠 200mg
(ソラフェニブトシル酸塩錠)



Nexavar®200mg

D5

■ 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(次の患者には投与しないこと)

- (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〔妊婦、産婦、授乳婦等への投与〕の項参照

■ 組成・性状

販売名	ネクサバル錠200mg
成分・含量	1錠中、ソラフェニブ200mg(ソラフェニブトシル酸塩として274.0mg)含有
添加物	クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、ヒプロメロース、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、マクロゴール4000、酸化チタン、三二酸化鉄
色・剤形	赤色のフィルムコーティング錠
外形(識別コード)	
直径(mm)	10
厚さ(mm)	4.5
重さ(mg)	349.85

■ 効能・効果

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌

効能・効果に関連する使用上の注意

- (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。〔臨床成績〕の項参照
- (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。

■ 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。

用法・用量に関連する使用上の注意

- (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。〔臨床成績〕の項参照
- (2)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。〔薬物動態〕の項参照

- (3)副作用が疑われ、対症療法などによりコントロールできない場合には、減量、休薬又は中止を考慮すること。〔副作用〕の項参照

減量して投与を継続する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて以下の減量基準を目安とすること。

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

本剤の投与により最も高頻度に見られる用量調節を必要とする副作用は、手足症候群、発疹などの皮膚症状である。米国の添付文書中には、皮膚症状が発現した場合の用量調節基準として、以下の記載がある。また、投与量の調節にあたっては、臨床試験における減量、休薬、中止の規定^{1,2)}も考慮すること。

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。(400mg 1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。(400mg 1日1回又は400mg 隔日1回)
	3回目	本剤の投与を中止する。

■ 使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 重度の肝機能障害 (Child-Pugh分類C) のある患者 [使用経験がない.]
- (2) 高血圧症の患者 [高血圧が悪化するおそれがある.]
- (3) 血栓塞栓症の既往のある患者 [心筋虚血, 心筋梗塞などがあられるおそれがある.]
- (4) 脳転移のある患者 [脳出血があられるおそれがある.]
- (5) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (1) 血圧の上昇が認められることがあるので, 本剤投与中は定期的に血圧測定を行うことが望ましい。高血圧があらわれた場合には, 降圧剤の投与など適切な処置を行うこと。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あらわれた場合には, 投与の中止を考慮すること。 [「重大な副作用」の項参照]
- (2) 創傷治癒を遅らせる可能性があるため, 手術時は投与を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こと。
- (3) 血清アミラーゼや血清リパーゼの上昇があられることがあるので, 本剤投与中は定期的に膵酵素を含む血液検査を行い, 腹痛等の膵炎を示唆する症状が認められた場合や膵酵素上昇が持続する場合には画像診断等を行うこと。 [「重大な副作用」の項参照]
- (4) 手足症候群, 剥脱性皮膚炎, 多形紅斑があら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, 患者に指導すること。 [「重大な副作用」の項参照]
- (5) AST (GOT), ALT (GPT) の上昇を伴う肝機能障害, 黄疸があられることがあるので, 本剤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こと。 [「重大な副作用」の項参照]
- *(6) 急性肺障害, 間質性肺炎があら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。 [「重大な副作用」の項参照]
- (7) リンパ球減少があら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し, 感染症の発現に留意すること。

3. 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, 注意して投与すること。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 (併用に注意すること)

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 ⁹⁾ 。	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。
ドキシソルピシン	ドキシソルピシンの AUC が 21% 増加したとの報告がある ⁹⁾ 。	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 ⁹⁾ 。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	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 ⁹⁾ 。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こと。	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 ⁷⁾ 。	機序不明

4. 副作用

国内第 II 相臨床試験⁹⁾において, 131 例中 127 例 (96.9%) に副作用が認められた。主な副作用の発現例数 (発現率) は, リパーゼ上昇 73 例 (55.7%), 手足症候群 72 例 (55.0%), 脱毛 51 例 (38.9%), アミラーゼ上昇 50 例 (38.2%), 発疹 49 例 (37.4%), 下痢 44 例 (33.6%), 高血圧 36 例 (27.5%), 疲労 21 例 (16.0%), 食欲不振 18 例 (13.7%), 嗔声 16 例 (12.2%), 痒痒 14 例 (10.7%) 等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

- 1) 手足症候群 (10% 以上), 剥脱性皮膚炎 (1~10% 未満), 多形紅斑 (0.1~1% 未満): 手足症候群, 剥脱性皮膚炎, 多形紅斑があられることがあるので, 皮膚症状があらわれた場合には対症療法, 減量, 休薬又は投与の中止を考慮すること。

- 2)高血圧クリーゼ(0.1~1%未満):高血圧クリーゼがあらわ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こと。高血圧クリーゼがあらわれた場合は、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3)可逆性後白質脳症(0.1~1%未満):可逆性後白質脳症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、可逆性後白質脳症が疑われた場合は、本剤の投与を中止し、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こと。
- 4)消化管穿孔(0.1~1%未満):消化管穿孔があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されているので、消化管穿孔が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5)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)(10%以上):消化管出血、気道出血、脳出血等の重篤な出血があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されている。本剤投与中は観察を十分に行い、重篤な出血が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6)心筋虚血・心筋梗塞(0.1~1%未満):心筋虚血・心筋梗塞があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7)うっ血性心不全(0.1~1%未満):うっ血性心不全があらわれることがあり、死亡に至る例が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8)肝機能障害・黄疸(0.1~1%未満):AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわ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本剤を減量、休薬又は投与中止し、適切な処置を行うこと。
- 9)膵炎(0.1~1%未満):膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、腹痛等の膵炎を示唆する症状が認められた場合や膵酵素上昇が持続する場合には、本剤を休薬又は投与中止し、適切な処置を行うこと。
- **10)急性肺障害、間質性肺炎(頻度不明):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。**

(2)その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、休薬又は投与中止等の適切な処置を行うこと。

	10%以上	1~10%未満	0.1~1%未満
過敏症			過敏性反応(皮膚反応及び蕁麻疹を含む)
血液	リンパ球減少	白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血	INR上昇、プロトロンビン時間延長
皮膚	発疹、脱毛、痒痒、紅斑	皮膚乾燥、痤瘡、皮膚落屑	湿疹
精神神経系		うつ、末梢感覚神経障害、耳鳴	

	10%以上	1~10%未満	0.1~1%未満
筋・骨格系		関節痛、筋痛	
呼吸器		嘔声	鼻漏
循環器	高血圧		
消化器	下痢、悪心、嘔吐、アミラーゼ上昇、リパーゼ上昇	便秘、口内炎(口内乾燥及び舌痛を含む)、消化不良、嚥下障害、食欲不振	胃食道逆流性疾患、胃炎
肝臓		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇	ビリルビン上昇、Al-P上昇
その他	疲労、疼痛(口内疼痛、腹痛、骨痛、頭痛及びがん疼痛を含む)、低リン酸血症	無力症、発熱、インフルエンザ様症状、体重減少、勃起不全	毛包炎、感染、女性化乳房、甲状腺機能低下、低ナトリウム血症、脱水

5. 高齢者への投与

本剤の臨床試験成績から、高齢者に対する用量調節の必要性を示唆する所見はみられていない。しかし、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)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こと。また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こと。[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^{9,10)}。]

(2)授乳中の女性への投与は避けること。やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験(ラット、経口)で乳汁中へ移行することが報告されている。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。[小児等に対する使用経験がない。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¹¹⁾。]

8. 過量投与

国外臨床試験において投与された最高用量は、800mg 1日2回である。この際に観察された副作用は主として下痢と皮膚障害であった。過量投与が疑われた場合には、投与を中止し、症状に応じ適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

薬剤交付時: PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

10. その他の注意

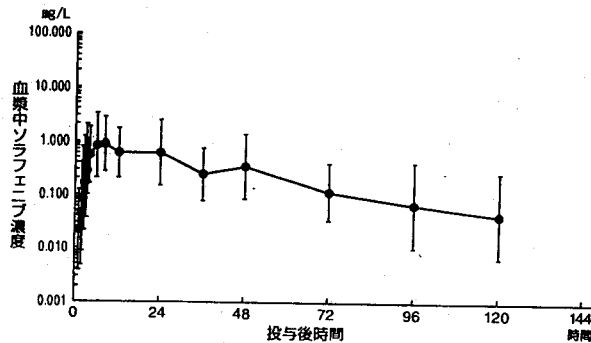
(1)本剤投与後にケラトアカントーマ、皮膚扁平上皮癌が発生したとの報告がある。

(2)反復投与毒性試験の病理組織学的検査で、ラット及びイ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¹²⁻¹⁴。

■ 薬物動態

1. 血中濃度¹⁵⁾

(1)日本人固形癌患者に本剤400mgを単回投与した際の血漿中濃度
日本人固形癌患者6例に本剤400mgを単回経口投与した際の血漿中濃度は、投与8時間後に最高血漿中濃度(C_{max})1.21mg/Lに達した。消失半減期($t_{1/2}$)は25.5時間であり、血漿中濃度時間曲線下面積(AUC)は35.4mg·h/Lであった。



日本人固形癌患者に本剤400mgを単回経口投与した際の血漿中濃度推移 (n=6, 幾何平均値/幾何標準偏差, 片対数表示)

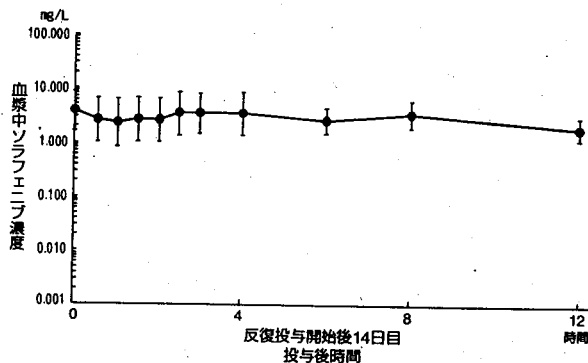
日本人固形癌患者に本剤400mgを単回投与した際の薬物動態学的パラメータ [n=6, 幾何平均値(幾何標準偏差)]

投与量	AUC _{0-∞} (mg·h/L)	C _{max} (mg/L)	t _{max} * (h)	t _{1/2} (h)	CL/f (L/h)
400mg	35.4 (3.50)	1.21 (3.57)	8 [3~24]	25.5 (1.47)	11.3 (3.50)

※: 中央値 [範囲]
t_{max}: 最高血漿中濃度到達時間 CL/f: 全身クリアランス

(2)日本人固形癌患者に本剤400mgを1日2回反復投与した際の血漿中濃度

日本人固形癌患者6例に本剤400mgを1日2回反復投与した際、投与開始後10日後には定常状態に達した。定常状態における血漿中濃度推移は平坦であり、一定の濃度を維持していた。反復投与開始から14日後のC_{max}及びAUCは、それぞれ、4.9mg/L及び36.7mg·h/Lであった。



日本人固形癌患者に本剤400mgを1日2回反復投与した際の血漿中濃度推移 (n=6, 幾何平均値/幾何標準偏差, 片対数表示)

日本人固形癌患者に本剤400mgを1日2回反復投与した際の薬物動態学的パラメータ [n=6, 幾何平均値(幾何標準偏差)]

投与量	AUC ₀₋₁₂ (mg·h/L)	C _{max} (mg/L)
400mg	36.7 (1.92)	4.9 (1.96)

2. 食事の影響(外国人における成績)¹⁶⁾

健康成人15例に、高脂肪食(約900~1000kcal, 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本剤400mgを単回経口投与した場合、中脂肪食後に投与した際のAUCは、空腹時と比較し14%増加し、高脂肪食後に投与した際は29%低下した。

3. 腎機能障害を伴う被験者における薬物動態(外国人における成績)¹⁷⁾

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(Ccr30~<50mL/min)及び、重度の腎機能障害(Ccr<30mL/min)を有する被験者に、本剤400mgを経口投与した場合、腎機能低下による本剤の薬物動態への影響は見られなかった。なお、腎透析を受けている患者における検討は行っていない。

4. 肝機能障害を伴う固形癌患者における薬物動態¹⁸⁾

日本人固形癌患者において、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例に本剤400mgを1日2回経口投与した場合、本剤のAUCは、それぞれ、33.47mg·h/L及び29.45mg·h/Lであり、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%減少した。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。

5. 代謝^{15, 19, 20)}

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種が血漿中に検出された。日本人固形癌患者に本剤を1日2回反復投与した際、定常状態における未変化体AUCが占める割合は、総AUCに対して約74~90%であった。血漿中主代謝物(ピリジン基のN-酸化体)の定常状態におけるAUCは総AUCの約6~12%であった。

6. 排泄(外国人における成績)²⁰⁾

健康成人4例に¹⁴C標識ソラフェニブ100mgを溶液にて単回経口投与した場合、投与14日目までに糞中に77%、尿中に19%が回収され合計96%が排泄された。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%が排泄された。尿中にはソラフェニブのグルクロン酸抱合体が14.8%、ピリジン基のN-酸化体のグルクロン酸抱合体が2.7%排泄された。

7. 薬物間相互作用(in vitro試験及び外国人における成績)

本剤はCYP3A4及びUGT1A9により代謝されるが、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を単回経口投与した際のAUCに変化は認められなかった²¹⁾。

本剤はCYP2C19, 2D6及び3A4をKi値17, 22及び29μMで阻害したが^{22, 23)}、それぞれのプロープ基質であるミダゾラム、デキストロメトルフ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²⁴⁾。

本剤はCYP2C9をKi値7~8μMで阻害したが^{22, 23)}、CYP2C9の基質であるワルファリンを併用投与した患者の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⁵⁾。

本剤は、CYP2B6及びCYP2C8をKi値5~6μM及び1~2μMで阻害した^{22, 23, 25, 26)}。

8. 蛋白結合率

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%であった。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)にも結合した^{27, 28)}。

■ 臨床成績

1. 国内データ

第Ⅱ相臨床試験²⁸⁾はサイトカイン製剤(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, RECISTによる奏効率を有効性の主要評価項目として実施した。本試験における有効性評価対象例129例のうち, 組織型分類では淡明細胞癌が112例(86.8%)であり, 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%)であった。腫瘍評価判定委員会により16例が奏効と判定された(奏効率: 12.4% [95%信頼区間: 7.3~19.4%])。

2. 外国データ

全身投与による治療1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第Ⅲ相臨床試験²⁹⁾が実施された。有効性評価対象となったのは, 769例(ソラフェニブ群384例, プラセボ群385例)であり, 組織型分類では, ソラフェニブ群377例(98.2%), プラセボ群380例(98.7%)が淡明細胞癌であった。Motzerリスク分類では, ソラフェニブ群の200例(52.1%), プラセボ群の194例(50.4%)が低リスク患者であり, 他は中等度リスク患者であった。有効性評価対象例において, PFSの中央値はプラセボ群で84日, ソラフェニブ群で168日であった。PFSに関する解析はMotzerリスク分類及び国による層別Log-rank検定により行い, その結果, ソラフェニブのPFSに対する効果は有意であった($p < 0.000001$)。ハザード比(ソラフェニブ/プラセボ)は0.51(95%信頼区間: 0.43~0.60)であった。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であり, 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(ソラフェニブ/プラセボ)は0.71(95%信頼区間: 0.54~0.94)であり, ソラフェニブ群ではプラセボ群に比して39%の延長を示した。

■ 薬効薬理

1. 抗腫瘍効果^{30, 31)}

*In vivo*試験において, 本剤はマウス由来腎細胞癌細胞株RENCA移植モデルにおける腫瘍の増殖を抑制した。さらに, *k-ras*又は*b-raf*の変異を有するヒト由来腫瘍を移植したマウスモデルの他, EGFR等の増殖因子受容体を過剰発現している腫瘍の移植モデルにおいても, 腫瘍増殖を阻害した。

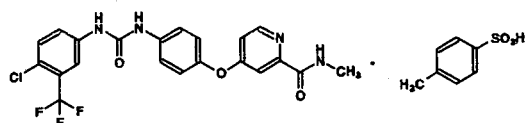
2. 作用機序³⁰⁾

*In vitro*試験において, 本剤は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した。さらに, 本剤は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した。

*In vivo*試験では, 本剤はヒト由来腫瘍細胞株を用いた担癌マウスモデルにおいて, 腫瘍組織中の血管新生抑制作用を示した。これに加えて, ERKリン酸化を抑制する作用も報告されている。

■ 有効成分に関する理化学的知見

構造式:



一般名: ソラフェニブトシル酸塩 (Sorafenib Tosilate) JAN
(Sorafenib) INN

化学名: 4-[4-[3-(4-Chloro-3-trifluoromethylphenyl)ureido]phenoxy]-N²-methylpyridine-2-carboxamide mono(4-methylbenzenesulfonate)

分子式: C₂₁H₁₆ClF₃N₄O₃ · C₇H₈O₂S

分子量: 637.03

融点: 223~231℃

性状: 本品は白色~わずかに黄褐色を帯びた白色の粉末である。

本品は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解やすく, 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。

分配係数: 本品はオクタノール/水及びオクタノール/リン酸塩緩衝液にほとんど溶けないため, 分配係数を測定することはできなかった。

■ 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こと。

■ 承認条件

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。

■ 包装

錠剤 PTP包装 56錠(28錠×2)

■ 主要文献

- 1) 平成19年10月16日 ネクサバール錠200mg 審査報告書
- 2) ネクサバール適正使用ガイド

* 3) Mross, K. et al.: *Eur. J. Cancer*; 43, 55 (2007)

* 4) Christensen, O. et al.: バイエル薬品社内資料(2007)

- 5) Lettieri, J. et al.: バイエル薬品社内資料(2006)
- 6) Anderson, S. et al.: バイエル薬品社内資料(2007)
- 7) Christensen, O. et al.: バイエル薬品社内資料(2005)
- 8) 中島圭子他: バイエル薬品社内資料(2007)
- 9) Klaus, A. M. et al.: バイエル薬品社内資料(2004)
- 10) Langewische, F. W. et al.: バイエル薬品社内資料(2004)
- 11) Ruf, J. et al.: バイエル薬品社内資料(2000)
- 12) Renhof, M. et al.: バイエル薬品社内資料(2000)
- 13) Wahle, B. S.: バイエル薬品社内資料(2003)
- 14) Wetzig, H. et al.: バイエル薬品社内資料(2004)
- 15) 中島圭子他: バイエル薬品社内資料(2006)
- 16) Smith, W. B.: バイエル薬品社内資料(2003)
- 17) Mazzu, A. et al.: バイエル薬品社内資料(2006)
- 18) Furuse, J. et al.: *Cancer Sci.* 99 (1), 159 (2008)
- 19) 中島圭子他: バイエル薬品社内資料(2006)
- 20) Christensen, O. et al.: バイエル薬品社内資料(2005)
- 21) Lathia, C. et al.: *Cancer Chemother. Pharmacol.* 57 (5), 685 (2006)
- 22) Stresser, D. M.: バイエル薬品社内資料(2000)
- 23) Radtke, M.: バイエル薬品社内資料(2004)
- 24) Lathia, C. et al.: バイエル薬品社内資料(2005)
- 25) Radtke, M.: バイエル薬品社内資料(2000)
- 26) Radtke, M.: バイエル薬品社内資料(2005)
- 27) Kohlsdorfer, C. et al.: バイエル薬品社内資料(2004)
- 28) Kohlsdorfer, C.: バイエル薬品社内資料(2004)

- 29) Escudier, B. et al : *N. Engl. J. Med.*, 356, 125 (2007)
30) Wilhelm, S. et al : *Cancer Research*, 64, 7099 (2004)
31) Chang, Y. S. et al : *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 59 (5),
561 (2007)

■ 文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

バイエル薬品株式会社・学術情報

*〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

■ バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先

バイエル薬品株式会社・くすり相談 ☎ 0120-106-398

製造販売元 **バイエル薬品株式会社**
*大阪市北区梅田二丁目4番9号



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma

平成21年5月8日
医薬食品局安全対策課

市販直後安全性情報収集事業（定点観測事業）報告書

医薬品の名称	販売名	リコモジュリン点滴静注用 12800
	一般名	トロンボモデュリン アルファ（遺伝子組換え）
本質		498個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質
製造販売業者名		旭化成ファーマ株式会社
承認年月日 （販売開始年月日）		平成20年1月25日 （平成20年5月12日）
効能又は効果		汎発性血管内血液凝固症（DIC）
用法及び用量		通常、成人には、トロンボモデュリン アルファとして1日1回380U/kgを約30分かけて点滴静注する。なお、症状に応じ適宜減量する。

調査実施機関名	青森県立中央病院
	自治医科大学附属病院
	三重大学医学部附属病院
	独立行政法人国立病院機構京都医療センター
	松山赤十字病院
	NTT西日本九州病院
調査実施期間	平成20年5月12日～平成20年11月11日
使用状況	すべての医療機関において、調査実施期間中に採用され、8名の患者に使用された。
副作用等の発現状況及び報告状況	調査実施期間中、すべての症例で副作用が生じていない旨の報告があり、緊急の安全対策措置が必要となる重篤な副作用の発現は認められなかった。
製造販売業者による情報提供活動状況	調査実施期間中は、定期的な訪問があり、安全性情報の提供が行われていたとの報告があった。
その他	医療機関においては、製造販売業者からの安全性情報について院内に周知し、適切に活動した旨の報告があった。

生物由来製品
指定医薬品
処方せん医薬品

注意—医師等の処方せん
により使用すること

血液凝固阻止剤

リコモジュリン®点滴静注用12800

Recomodulin® Inj. 12800

(トロンボモデュリン アルファ (遺伝子組換え) 製剤)

承認番号	22000AMX00023000
薬価収載	2008年4月
販売開始	2008年5月

貯法: 室温保存

使用期限: 外箱等に表示(3年)

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 頭蓋内出血、肺出血、消化管出血(継続的な吐血・下血、消化管潰瘍による出血)のある患者[出血を助長するおそれがある。][「重要な基本的注意」の項参照]
2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

【組成・性状】

販売名	リコモジュリン点滴静注用12800
成分・含量 (1バイアル中)	トロンボモデュリン アルファ(遺伝子組換え)として 12,800U ^{a)}
添加物 (1バイアル中)	L-アルギニン塩酸塩40mg、pH調節剤
剤形	注射剤
pH	6.8~7.3 ^{b)}
浸透圧比 (生理食塩液 に対する比)	約1.6 ^{b)}
性状	白色の固体又は粉末、凍結乾燥製剤

本剤の有効成分であるトロンボモデュリン アルファ(遺伝子組換え)は、製造工程でチャイニーズハムスター卵巣細胞、ウシ血清(ニュージーランド産又はオーストラリア産)、抗トロンボモデュリン アルファ マウスモノクローナル抗体を使用している。

- a) 国立医薬品食品衛生研究所と旭化成ファーマ㈱にて統一化された活性単位を使用¹⁾
- b) 本剤1バイアルに日局生理食塩液2mLを加え溶解した場合

【効能・効果】

汎発性血管内血液凝固症(DIC)

【効能・効果に関連する使用上の注意】

1. 本剤は、患者が臨床的にDICの状態にあることを確認した場合に限り使用すること。
2. 基礎疾患に対する積極的治療が不可能で、DICを回復させたとしても予後の改善が期待できない患者には、原則として本剤は投与しないこと。
3. 「造血器悪性腫瘍あるいは感染症」以外を基礎疾患とするDIC患者については、本剤の投与経験は少なく、有効性及び安全性は確立していない。

【用法・用量】

通常、成人には、トロンボモデュリン アルファとして1日1回380U/kgを約30分かけて点滴静注する。なお、症状に応じ適宜減量する。

注射液の調製法

1 バイアル(12,800U)当り2mLの日局生理食塩液で溶解し、この溶液から患者の体重にあわせて必要量を取り日局生理食塩液100mLに希釈し、点滴静注する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

本剤の臨床試験において、7日間以上の投与経験はなく、本剤を7日間以上投与した場合の有効性及び安全性は明らかではない。本剤の使用にあたっては、基礎疾患の病態、凝血学的検査値及び臨床症状等から血管内血液凝固亢進状態にあるか否かを総合的に判断した上で投与期間を決定し、漫然と投与を継続することがないように注意すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 重篤な腎機能障害のある患者(患者の症状に応じ適宜130U/kgに減量して投与すること。なお、血液透析療法中の患者には130U/kgに減量して投与すること。)[本剤は主として腎臓から排泄されるため。本剤130U/kgは、DIC患者を対象とした臨床試験(用量設定試験)において有効性が認められた用量である。][「薬物動態」の項参照]
- (2) 重篤な肝機能障害のある患者[一般に肝機能障害が高度の患者では全身状態は悪化し易いため。][「薬物動態」の項参照]
- (3) 1年以内に脳血管障害(頭蓋内出血、脳梗塞等)の既往のある患者[再出血、出血性脳梗塞を起こした場合、重篤な転帰をたどるおそれがある。]
- (4) 急性前骨髄球性白血病が直接誘因となりDICを発症した患者[一般に重篤な出血有害事象の発現率が高いことが報告されている。]
- (5) 白血病等で末梢白血球数が100,000/ μ Lを超える患者[leukostasisを発現する頻度が高いため、脳等重要臓器での出血が発現するおそれがある。]
- (6) 中枢神経系の手術又は外傷後日の浅い患者[出血を助長する可能性がある。]
- (7) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
- (8) 劇症肝炎、新生児、及び産科領域のDIC患者[劇症肝炎のDIC患者に対する本剤の投与経験は少なく、また新生児及び産科領域のDIC患者に対する本剤の投与経験はなく、有効性・安全性は確立していない。これらの患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」「小児等への投与」の項参照]
- (9) 血小板数50,000/ μ L以下の患者、凝血学的検査において線溶系の過度な活性化が疑われる患者[第3相臨床試験において、本剤投与前及び投与中に血小板数が50,000/ μ L以下となった患者では、50,000/ μ Lを超える患者に比べ出血有害事象の発現率が高かった。また、一般に凝血学的検査において線溶系が過度に活性化している状態では、出血のリスクは高くなるため。]

2. 重要な基本的注意

- (1) 頭蓋内出血、肺出血、消化管出血（継続的な吐血・下血、消化管潰瘍による出血）が認められた場合には投与を中止すること。[本剤の国内の臨床試験において、胃腸出血、咯血、気道出血、脳出血、肺出血、メレナ、血胸、生検後出血等の重篤な出血の有害事象が認められている。第3相臨床試験では、本剤の出血に関連する重篤な有害事象の発現率は、6.0%（116例中7例）であった。]
- (2) 本剤の使用にあたっては、出血症状の観察・凝血学的検査を十分に行い、本剤によると考えられる出血症状の発現・増悪がみられた場合には投与を中止すること。
- (3) 本剤投与中に重篤な腎機能障害が認められた際は、次のことに注意すること。
 - 1) 重篤な腎機能障害に伴い出血症状の発現・増悪がみられた場合には投与を中止すること。
 - 2) 本剤投与により有効性が認められた場合には、血小板数、凝固・線溶系マーカー、出血症状に注意しながら、本剤を130U/kgまで減量することを考慮すること。[本剤は主として腎臓から排泄されるため。]
 - 3) 本剤投与による有効性が評価できていない場合には、他の薬剤に変更することも検討すること。[本剤130U/kgを重篤な腎機能障害患者に投与した経験は少ない。]
- (4) 他の血液凝固阻害剤で、脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等の併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫により麻痺に至ったとの報告がある。このような場合に本剤を使用するときには、患者の神経障害の徴候及び症状を十分観察し、異常がみられた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (5) プロテインC濃度が高度に低下している可能性が高い患者に本剤を投与する場合は、可能な限り本剤投与前、又は投与開始後早期にプロテインC濃度を測定し、10%以下の低値であり、かつDICの改善がみられない場合は速やかに他剤での治療に切り替えること。[プロテインCの濃度が検出限界以下（10%以下）に低下した患者では薬効が減じるおそれがある。第3相臨床試験において、プロテインC濃度が10%以下に低下した患者4例はいずれも本剤投与後DICから非離脱であった。]
- (6) 本剤は蛋白製剤であり、ショック、アナフィラキシー様症状等があらわれる可能性があるため、観察を十分に行い、これらの症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (7) DICの再発時には他剤の使用なども考慮し、本剤の再投与は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ行うこと。また、本剤を再投与する場合には、出血傾向の増悪、凝血能の変動、アレルギー症状等について注意深く観察すること。[本剤再投与時の有効性及び安全性は確立されておらず、また、本剤に対する抗体が出現することがある。]

3. 相互作用

他の薬剤との相互作用は、可能な全ての組み合わせについて検討されているわけではないので、本剤の投与中に新たに他剤を併用したり、休薬する場合には、凝血能の変動に注意すること。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固剤 未分画ヘパリン、ダルテパリンナトリウム、ダナパロイドナトリウム、ガベキサートメシル酸塩、ナファモスタットメシル酸塩、乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ等	本剤の作用が増強するおそれがある。他の抗凝固剤と本剤との併用の安全性は明らかになっておらず、併用に際しては慎重に投与の判断を行うこと。これらの薬剤が単独投与で効果が不十分な場合にのみ併用を検討すること。併用にあたっては、出血症状・凝血学的検査値の変動に十分注意すること。	併用により、抗凝固作用が相加的に作用する ²⁻⁶⁾ 。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血栓溶解剤 ウロキナーゼ、t-PA製剤等	他の抗凝固剤（ヘパリン）でその作用を増強することが報告されている。	本剤の抗凝固作用とこれら薬剤のフィブリン溶解作用により出血傾向が増強するおそれがある。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤 アスピリン、ジピリダモール、チクロピジン塩酸塩、非ステロイド系抗炎症剤等		本剤の抗凝固作用とこれら薬剤の血小板凝集抑制作用により出血傾向が増強するおそれがある。

4. 副作用

本剤の承認時までの副作用発現状況は以下のとおりである。国内における臨床試験での安全性評価対象症例279例中36例（12.9%）に副作用が認められた。血清AST（GOT）上昇10例（3.6%）、血清ALT（GPT）上昇8例（2.9%）、カテーテル留置部位出血7例（2.5%）、尿沈渣赤血球5例（1.8%）等であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

出血：肺出血（0.4%）等があらわれることがあるので、観察を十分に行い、徴候がみられた場合には画像診断等により確認し、投与を中止する等、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

頻度	1～5%未満	1%未満
分類		
出血障害	血尿、口内出血、紫斑（病）、カテーテル留置部位出血	鼻出血、消化管出血（下血、便潜血陽性）、血腫、血管穿刺部位出血
皮膚・皮膚付属器障害		多形滲出性紅斑様皮疹、発疹、丘疹
消化管障害		胃潰瘍
肝臓・胆管系障害	血清AST（GOT）上昇、血清ALT（GPT）上昇	黄疸、ビリルビン血症
代謝・栄養障害	アルカリフォスファターゼ上昇	LDH上昇、高コレステロール血症、低カリウム血症、高カリウム血症、低クロール血症、高クロール血症、低血糖、低コレステロール血症、高ナトリウム血症、糖尿、コリンエステラーゼ低下、血中尿酸低下、高トリグリセライド血症
血管（心臓外）障害		アレルギー紫斑病
呼吸器系障害		呼吸困難
赤血球障害		貧血
泌尿器系障害	蛋白尿、尿潜血陽性、尿沈渣赤血球	尿円柱、尿沈渣白血球
一般的全身障害		胸痛、浮腫、発熱

5. 高齢者への投与

- (1) 本剤は、主として腎臓から排泄される。一般に高齢者では腎機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[「薬物動態」の項参照]
- (2) 高齢者では出血の危険性が高まるおそれがあるため、慎重に投与すること。[第3相臨床試験において非高齢者の出血の副作用発現率が8.5%（59例中5例）であったのに対し、高齢者では17.5%（57例中10例）であった。]

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないこと。〔動物実験で大量投与により、臍からの出血（ラット、サル）、母動物の死亡（ラット）、及び胎児の死亡（サル）が報告されている⁷⁻⁹⁾。妊婦への投与は臨床での経験がなく、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- (2)産婦（産科領域のDIC患者）には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。大出血を伴う産婦には、他剤で効果が不十分な場合のみ投与すること。〔産科領域のDIC患者に対する本剤の投与経験がなく、有効性・安全性は確立していない。〕
- (3)授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。〔ラットに静脈内投与した実験で乳汁中への移行が報告されている¹⁰⁾。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 過量投与

誤って過量投与した場合には、その後の投与を中止し、出血傾向の増悪等十分に観察を行い、凝血能の変動に注意する。本剤の抗凝固作用を中和する薬剤は知られていない。

9. 適用上の注意

- (1)調製方法：溶解後は速やかに使用すること。
- (2)投与経路：点滴静注にのみ使用すること。
- (3)注射速度：約30分かけて点滴静注すること（「用法・用量」の項参照）。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1)健康成人

健康成人男性に本剤1,900U/人（0.3mg/人）を2時間かけて静脈内持続投与¹¹⁾したとき、血漿中のトロンボモデュリン アルファは投与終了後にCmaxに達し、その後2相性で消失した（T_{1/2α}約4時間、T_{1/2β}約20時間¹¹⁾。薬物速度論的パラメータを以下に示す。

表 健康成人男性にトロンボモデュリン アルファを静注したときの薬物速度論的パラメータ

投与量	薬物速度論的パラメータ (4例の平均値±標準偏差)				
	Cmax (ng/mL)	AUC ^{a)} (ng·hr/mL)	T _{1/2α} (hr)	T _{1/2β} (hr)	CL _{tot} (mL/hr/kg)
1,900U (0.3mg)	121.75±5.16	3030.89±291.62	3.97±1.96	20.48±2.22	1.52±0.25

a) 時間0～無限大の値

(2)DIC患者

後期第2相臨床試験時の投与前、1日目投与終了時、6日目投与終了時、及び6日目投与後24時間（7日目）の血漿中濃度を測定したところ、各血漿中濃度は用量依存的な増加がみられ6日目投与終了時に最高濃度に達した後、6日目投与後24時間で低下した¹²⁾。各時点の血漿中濃度を以下に示す。

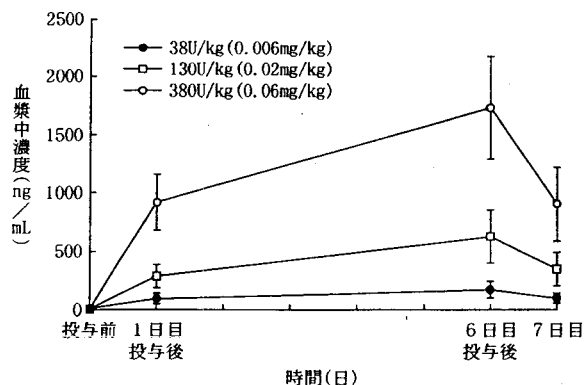


図 DIC患者での各時点の血漿中濃度
(平均値±標準偏差、n=27-40 1日1回30分静脈内投与)

(3)高齢者

65歳以上の高齢者では、非高齢者と比較してトロンボモデュリン アルファのクリアランスに統計学的に有意な低下（16%程度）がみられたが、投与量補正を必要とする程度のものではないと考えられた¹³⁾。

(4)肝機能障害患者

肝機能障害患者においては、トロンボモデュリン アルファの動態に変化は認められなかった¹³⁾。

(5)腎機能障害患者

腎機能障害患者においては、トロンボモデュリン アルファのクリアランスに低下（15%程度）が認められたが、投与量補正を必要とする程度のものではないと考えられた¹³⁾。

(6)性差

トロンボモデュリン アルファの動態に性差は認められなかった¹³⁾。

2. 分布

(1)血漿蛋白結合

<参考>

ラットに¹²⁵I-トロンボモデュリン アルファを静脈内投与した際の放射能の溶出パターンをゲルろ過クロマトグラフィにより調べたところ、いずれの時点も血漿中には、未変化体と同じ溶出位置にのみ放射能ピークが検出されたことから、トロンボモデュリン アルファは血漿蛋白質との結合はほとんどないものと考えられた¹⁰⁾。

(2)組織内分布

<参考>

ラットに¹²⁵I-トロンボモデュリン アルファを静脈内急速投与した際の組織内放射能濃度は血漿で最も高く、肝臓、腎臓、脾臓等の組織はいずれも血漿中濃度の21%以下で、組織移行性は低かった。血球移行性も低く、測定したいずれの時点も血球移行率は5.3%以下であった。消失はいずれの組織も血漿とほぼ同様の減衰を示したことから、残留性は認められなかった¹⁰⁾。

3. 代謝

健康成人男性にトロンボモデュリン アルファを静脈内投与した試験において、投与終了後48時間までの尿中に、投与した量の54~74%のトロンボモデュリン アルファ（ELISAにて検出）が回収されたことから、静脈内投与されたトロンボモデュリン アルファはその多くが代謝を受けず、未変化体のまま尿中に排泄されるものと考えられた¹¹⁾。

4. 尿中排泄

健康成人男性にトロンボモデュリン アルファ1,300U/人（0.2mg/人）を2時間かけて1日1回3日間反復点滴静注¹¹⁾したところ、最終投与後48時間までに総投与量の73.6%が尿中に排泄された¹¹⁾。

5. 薬物相互作用

後期第2相臨床試験において併用率の高かった（15%以上）薬剤（ファモチジン、フロセミド、フルコナゾール、アロプリノール等）についてそれらの併用によるトロンボモデュリン アルファの動態への影響を検討した結果、いずれもトロンボモデュリン アルファの動態には影響がないことが確認された¹³⁾。

注)本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人には、トロンボモデュリン アルファとして1日1回380U/kgを約30分かけて点滴静注する。なお、症状に応じ適宜減量する。」である。

【臨床成績】

本剤の第3相臨床試験における232例の成績の概要は、次のとおりである¹⁴⁾。

- (1)造血器悪性腫瘍・感染症を基礎疾患とするDIC患者を対象とした二重盲検比較試験において、本剤群とヘパリン群におけるDIC離脱率の差の点推定値（95%信頼区間）は16.2%（3.3%~29.1%）であり、本剤のDIC離脱効果がヘパリンに対し非劣性であることが検証された。
- (2)出血症状の経過において、本剤群はヘパリン群に対し優れていた（ $p=0.0271$ ）。同時に本剤群の出血症状消失率はヘパリン群と比較して高かった。
- (3)各凝血学的検査値別にみた場合においても、TAT、D-ダイマー、PAI-1の各項目で、凝固線溶異常を是正する方向への変化率で本剤群ではヘパリン群と比較して差があることが示唆された。
- (4)本剤群の出血に関する有害事象の発現率（7日目）はヘパリン群と比較して低かった（ $p=0.0487$ ）。

【薬効薬理】

1. 作用機序

本剤は、トロンピンによるプロテインCの活性化を促進する。生成した活性化プロテインCは、活性化第V因子及び活性化第VIII因子を不活化することによってトロンピンの生成を抑制し、血液凝固系の活性化を阻害する。本剤は、トロンピンの生成阻害作用に基づいた抗凝固作用により、DICの発症を抑制する。

2. 薬理作用

(1) プロテインC活性化促進作用

トロンピンによるプロテインC活性化を促進した (*in vitro*)¹⁵⁾。

(2) トロンピン生成阻害作用

1) ヒト正常血漿において、組織因子で誘発される活性化第V因子及びプロトロンビナーゼ活性を阻害し、トロンピンの生成を抑制した (*in vitro*)¹⁶⁾。

2) プロテインC、プロテインS又はアンチトロンピン活性が低下したヒト血漿において、組織因子で誘発されるプロトロンビナーゼ活性を阻害した (*in vitro*)¹⁵⁾。

(3) トロンピンの凝固活性に対する阻害作用

ヒト正常血漿におけるトロンピン凝固時間を延長した (*in vitro*)¹⁶⁾。

(4) 血栓成長阻害作用

1) ヒト血小板においてトロンピンによる凝集反応を阻害した (*in vitro*)¹⁵⁾。

2) 各種の凝固時間を延長した (*in vitro*)¹⁶⁾。

(5) 実験的DICモデルに対する作用

1) 組織因子誘発DICモデル (ラット、サル) において、凝血学的検査値を改善した^{17, 18)}。

2) エンドトキシン誘発DICモデル (ラット) において、凝血学的検査値を改善した¹⁹⁾。

3) アンチトロンピン活性を低下させた組織因子誘発DICモデル (ラット) において、凝血学的検査値を改善した²⁰⁾。

4) 組織因子誘発DICモデル (ラット) において、出血時間の延長を抑制した²¹⁾。

5) エンドトキシン誘発DICモデル (ラット) において、炎症性サイトカインの生成及び臓器障害の発生を抑制し、生存率を改善した²²⁾。

<参考>

力価単位について

引用文献7)~9)では、トロンボモデュリン アルファの力価は社内力価測定法に基づいた単位で表示されている。社内力価測定法に基づく単位「1U」は、現測定法の「0.10U」に相当し、本剤1バイアルの含有量12,800Uは、社内力価測定法では128,000Uとなる。

投与量について

引用文献2)~22)では、トロンボモデュリン アルファの投与量 (あるいは設定濃度) は重量表示 (mg等) で表示されている。「1mg」は「6,400U」に相当し、本剤1バイアルの含有量12,800Uは、2mgとなる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：トロンボモデュリン アルファ (遺伝子組換え) (JAN)

本質：ヒトトロンボモデュリンの1-498番目のアミノ酸残基をコードするcDNAの発現により、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される498個のアミノ酸残基 (C220H357N63O71S50; 分子量: 52,124.58) からなる糖タンパク質 (分子量: 約64,000)

【包装】

リコモジュリン点滴静注用12800: 10バイアル

【主要文献】

- 1) Niimi S. et al.: Biologicals, 30(1), 69 (2002)
- 2) 社内資料: 試験報告書 (ART-123とヘパリンのAPTT延長作用における薬力学的薬物相互作用の検討)
- 3) 社内資料: 試験報告書 (ART-123とダルテパリンのAPTT延長作用における薬力学的薬物相互作用の検討)
- 4) 社内資料: 試験報告書 (ART-123のトロンピン生成阻害作用に対するヘパリン、ダルテパリン、メシル酸ガベキサート、及びメシル酸ナファモスタットの作用)
- 5) 社内資料: 試験報告書 (ART-123とメシル酸ガベキサートのAPTT延長作用における薬力学的薬物相互作用の検討)

6) 社内資料: 試験報告書 (ART-123とメシル酸ナファモスタットのAPTT延長作用における薬力学的薬物相互作用の検討)

7) 高橋弘樹他: 薬理と治療, 35(12), 1173(2007)

8) 高橋弘樹他: 薬理と治療, 35(12), 1211(2007)

9) 尾根田暁他: 薬理と治療, 35(12), 1201(2007)

10) 社内資料: AT-908の体内動態試験 (I) ラットにおける分布、代謝、排泄

11) Nakashima M. et al.: J. Clin. Pharmacol., 38(1), 40(1998)

12) 社内資料: 後期第2相臨床試験総括報告書

13) 社内資料: ART-123のpopulation pharmacokinetics解析 (最終報告)

14) Saito H. et al.: J Thromb Haemost., 5(1), 31(2007)

15) 中園 修他: 薬理と治療, 34(4), 347(2006)

16) Mohri M. et al.: Thromb. Haemost., 82(6), 1687(1999)

17) Mohri M. et al.: Am. J. Hematol., 45(4), 298(1994)

18) Mohri M. et al.: Blood Coagul. Fibrinolysis, 8(5), 274(1997)

19) Gonda Y. et al.: Thromb. Res., 71(4), 325(1993)

20) Aoki Y. et al.: Thromb. Haemost., 71(4), 452(1994)

21) 中園 修他: 薬理と治療, 34(4), 355(2006)

22) 中園 修他: 薬理と治療, 34(4), 361(2006)

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

* 旭化成ファーマ株式会社 医薬学術部くすり相談窓口
〒101-8101 東京都千代田区神田神保町一丁目105番地
☎0120-114-936 (9:00~17:45/土日祝日を除く)

製造販売元

旭化成ファーマ株式会社

* 東京都千代田区神田神保町一丁目105番地