

適正使用ガイド

悪性軟部腫瘍

抗悪性腫瘍剤／キナーゼ阻害剤
パゾパニブ塩酸塩錠

ヴォトリエント[®]錠200mg

劇薬、処方箋医薬品
(注意－医師等の処方箋により使用すること)

薬価基準収載

1. 警告

- 1.1 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。
- 1.2 重篤な肝機能障害があらわれることがあり、肝不全により死亡に至った例も報告されているので、本剤投与開始前及び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。[8.1、11.1.1参照]
- 1.3 中等度以上の肝機能障害を有する患者では、本剤の最大耐用量が低いことから、これらの患者への投与の可否を慎重に判断するとともに、本剤を投与する場合には減量すること。[7.4、9.3.1、16.6.2、17.3.1参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

専用アプリ「添文ナビ」[®]でGS1バーコードを読み取るにより、最新の電子添文等を閲覧できます。



略語一覧

略称	内容
ACE阻害薬	アンジオテンシン変換酵素阻害薬
ALP	アルカリフォスファターゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
ALT	アラニン・アミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC ₀₋₂₄	投与後24時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
C _{max}	最高血漿中濃度
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DBP	拡張期血圧
fT ₃	遊離トリヨードサイロニン
fT ₄	遊離サイロキシシン
LLN	施設基準値下限
LVEF	左室駆出率
MUGA	心臓スキャンマルチゲート収集法
NYHA	New York Heart Association
PS	一般状態(パフォーマンスステータス)
PT	プロトロンビン時間
QTc	心電図QT補正間隔
SBP	収縮期血圧
TSH	甲状腺刺激ホルモン
ULN	施設基準値上限

目次

はじめに	3
治療スケジュールと注意事項	4
ご使用に際しての注意点	5
投与対象患者	5
用法及び用量	9
患者さんご家族へのインフォームド・コンセント	13
投与中の注意点	15
併用に注意を要する薬剤	17
注意を要する副作用とその対策	20
■ 重大な副作用	20
肝不全、肝機能障害	21
高血圧、高血圧クリーゼ	27
心機能障害	31
QT間隔延長、心室性不整脈	33
間質性肺炎	35
動脈血栓性事象	41
静脈血栓性事象	41
出血	41
消化管穿孔、消化管瘻	41
甲状腺機能障害	41
ネフローゼ症候群、蛋白尿	41
感染症	41
創傷治癒遅延	41
血栓性微小血管症	42
可逆性後白質脳症症候群	42
膵炎	42
網膜剥離	42
■ その他の副作用	44
下痢	44
疲労、無力症	44
悪心、嘔吐	44
毛髪変色、脱毛症、皮膚色素減少	44
手掌・足底発赤知覚不全症候群、剥脱性発疹	44
血小板減少症、好中球減少症、白血球減少症	44
気胸	45
Q&A	48
付録	54
(1)臨床試験成績	55
(2)副作用発現状況	60
(3)QT間隔延長を引き起こす可能性のある薬剤	69
(4)WHOの一般状態(PS)	70
(5)NYHA分類	70
(6)投与前チェックリスト	71

はじめに

ヴォトリエント(一般名:パゾパニブ塩酸塩、以下、本剤)は、細胞増殖や血管新生に関与する複数のキナーゼを標的とする経口の抗悪性腫瘍剤/キナーゼ阻害剤です。本剤は、2012年9月に「悪性軟部腫瘍」を効能又は効果として、製造販売承認を取得しました。

また本剤は、2014年3月に「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」の効能又は効果が追加承認されました。

本剤のこれまでに実施された臨床試験又は市販後において、肝機能障害、高血圧等の重大な副作用が報告されていることから、使用に際しては十分な注意が必要となります。

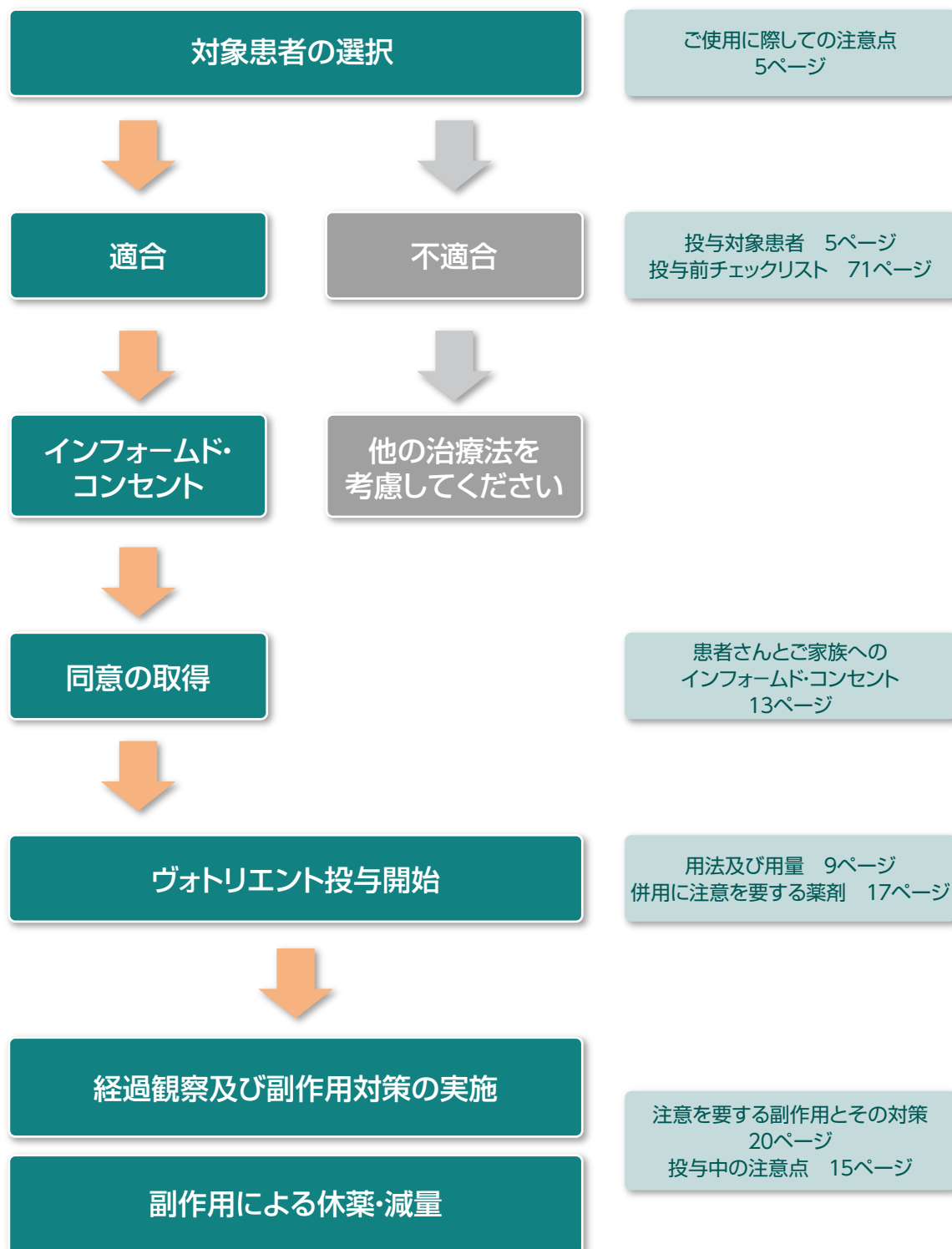
本冊子は、本剤の適正使用推進のため、対象患者の選択、投与方法、投与期間中の注意事項、とくに注意を要する副作用とその対策について解説したものです。本剤の適正使用と患者の安全性確保の一助としてお役立ていただけますようお願いいたします。

なお、本剤を服用される患者やその家族に対しては、投与前に必ず治療法や本剤の有効性・安全性について十分に説明し、同意を得たうえで本剤の投与を開始してください。

本剤をご使用いただく際には、最新の添付文書と併せて本冊子をご熟読のうえ、適正使用をお願いいたします。また、本冊子に引用しているガイドライン等に関しては、最新の情報をご確認ください。

治療スケジュールと注意事項

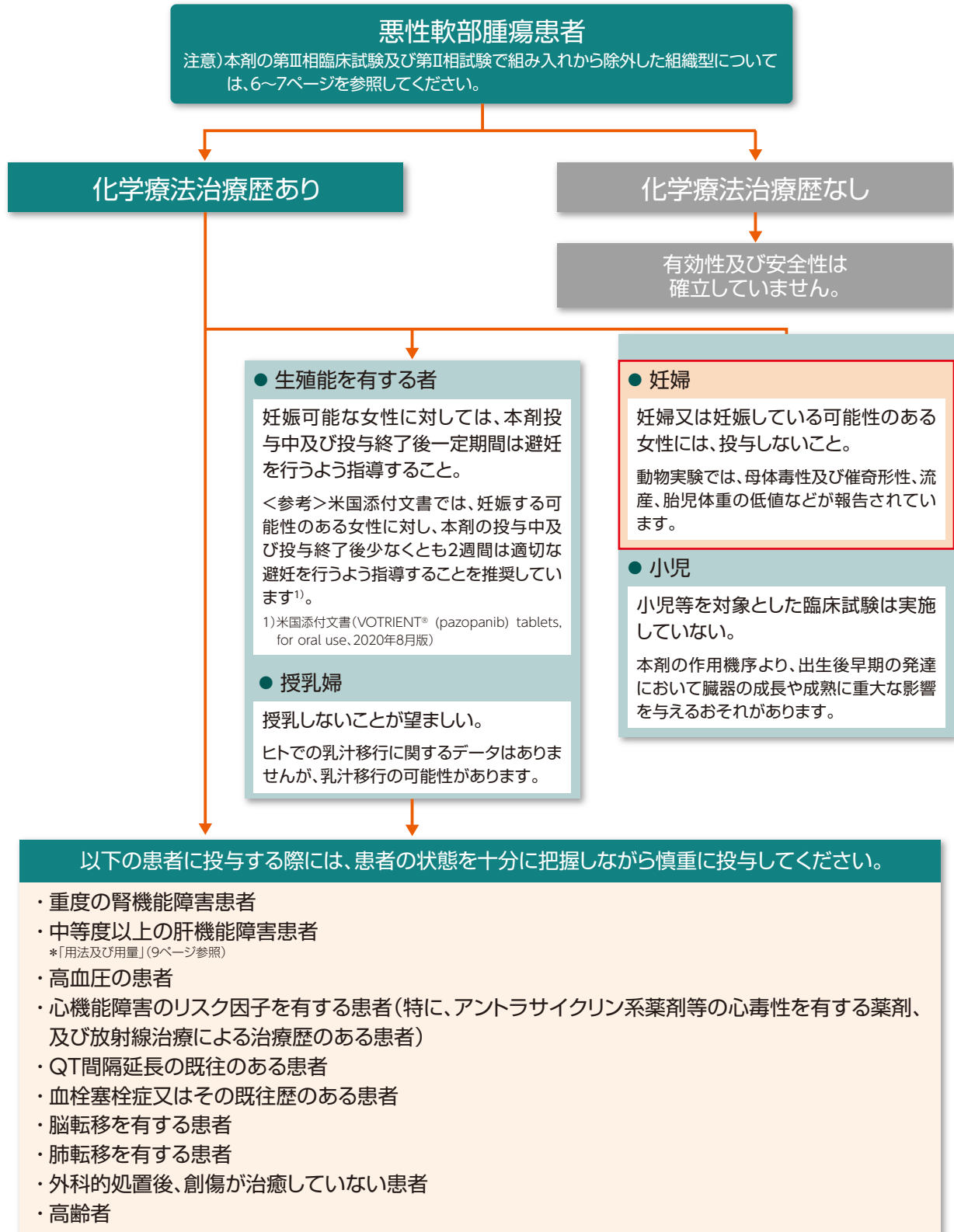
ヴォトリエントの使用に際しては、以下をご確認ください。



ご使用に際しての注意点

【投与対象患者】

本剤の悪性軟部腫瘍患者を対象とした臨床試験に組み入れられた病理組織型等について、臨床成績の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解したうえで、本剤を投与する患者の選択を行ってください。



注意) 他の抗悪性腫瘍剤(サイトカイン製剤を含む)との併用について、有効性及び安全性は確立していません。「Q&A」(52ページ参照)

本剤の悪性軟部腫瘍患者を対象とした臨床試験において組み入れから除外した組織型

悪性軟部腫瘍のWHO分類(2002年)		本剤の臨床試験	
腫瘍型	亜型	第Ⅲ相	第Ⅱ相
脂肪性腫瘍(脂肪肉腫)	脱分化型	除外	
	粘液型/円形細胞型		
	多形型		
	混合型		
	高分化型		
線維芽細胞性腫瘍	成人型線維肉腫		
	粘液線維肉腫		
	硬化性類上皮線維肉腫		
	孤在性線維性腫瘍		
	デスモイド型線維腫症		
	低悪性度線維粘液性肉腫/硝子化紡錘型細胞腫瘍		
	炎症性筋線維芽細胞肉腫	除外	除外
線維組織球性腫瘍	多形型MFH		
	巨細胞型MFH		
	炎症型MFH		
平滑筋性腫瘍	平滑筋肉腫(皮膚を除く)		
血管周皮細胞性腫瘍	筋周皮腫		
横紋筋性腫瘍(横紋筋肉腫)	胎児型横紋筋肉腫(紡錘形細胞型、ブドウ状型、退形成型を含む)	除外	除外
	胞巣型横紋筋肉腫(固形型、退形成型を含む)		
	多形型横紋筋肉腫		
血管性腫瘍	類上皮型血管内皮腫		
	血管肉腫		
軟骨・骨形成性腫瘍	間葉型軟骨肉腫		
	骨外性骨肉腫		
組織由来不明腫瘍	滑膜肉腫		
	類上皮肉腫		
	胞巣状軟部肉腫		
	明細胞肉腫		
	骨外性粘液型軟骨肉腫		
	未熟神経外胚葉性腫瘍(PNET)/骨外性ユーイング肉腫		
	線維形成性小細胞腫瘍		
	腎外ラブドイド腫瘍		
	悪性間葉腫		
	血管周囲性類上皮細胞腫瘍(PEComa)		
	血管内膜肉腫		
消化管間質腫瘍(GIST)		除外	除外
悪性末梢神経鞘腫瘍(MPNST)			
隆起性皮膚線維肉腫		除外	除外
分類不能の未分化軟部肉腫			
その他		一部を除外*	一部を除外*

* 悪性中皮腫、子宮の中胚葉性混合腫瘍を組み入れから除外

注意) 軟骨肉腫、骨肉腫、ユーイング腫瘍/未熟神経外胚葉性腫瘍は骨腫瘍として扱い、組み入れから除外

本剤の悪性軟部腫瘍患者を対象とした臨床試験において組み入れから除外した組織型(英語)

WHO classification of soft tissue sarcoma 2002		本剤の臨床試験	
TUMOUR TYPE	SUBTYPE	第Ⅲ相	第Ⅱ相
Adipocytic (liposarcoma)	Dedifferentiated	除外	
	Myxoid/Round cell		
	Pleomorphic		
	Mixed-type		
	Well differentiated		
Fibroblastic	Adult fibrosarcoma		
	Myxofibrosarcoma		
	Sclerosing epithelioid fibrosarcoma		
	Solitary fibrous tumour		
	Desmoid type fibromatosis		
	Low grade fibro myxoid sarcoma/hyalinizing spindle cell tumour		
	Inflammatory myofibroblastic sarcoma	除外	除外
So-called fibrohistiocytic tumours	Undifferentiated pleomorphic sarcoma (pleomorphic MFH)		
	Undifferentiated pleomorphic sarcoma with giant cells (Giant cell "MFH")		
	Undifferentiated pleomorphic sarcoma with prominent inflammation (Inflammatory "MFH")		
Smooth muscle tumours	Leiomyosarcoma (excluding skin)		
Pericytic (perivascular) tumours	Malignant glomus tumour		
Skeletal muscle tumours (rhabdomyosarcoma)	Embryonal (incl. spindle cell, botryoid, anaplastic)	除外	除外
	Alveolar rhabdomyosarcoma (incl solid anaplastic)		
	Pleomorphic rhabdomyosarcoma		
Vascular tumours	Epithelioid haemangioendothelioma		
	Angiosarcoma		
Chondro-osseous tumours	Mesenchymal chondrosarcoma		
	Extraskeletal osteosarcoma		
Tumors of uncertain differentiation	Synovial sarcoma		
	Epithelioid sarcoma		
	Alveolar soft part sarcoma		
	Clear cell sarcoma		
	Extraskeletal myxoid chondrosarcoma		
	PNET/Extraskeletal Ewing tumour		
	Desmoplastic small round cell tumour		
	Extra-renal rhabdoid tumour		
	Malignant mesenchymoma		
	Neoplasms with perivascular epithelioid cell differentiation (PEComa)		
	Intimal sarcoma		
GIST		除外	除外
MPNST			
Dermatofibrosarcoma protuberans		除外	除外
Undifferentiated sarcoma NOS			
OTHER (specify)		一部を除外*	一部を除外*

* 悪性中皮腫、子宮の中胚葉性混合腫瘍を組み入れから除外
 注意) 軟骨肉腫、骨肉腫、ユーイング腫瘍/未熟神経外胚葉性腫瘍は骨腫瘍として扱い、組み入れから除外

下記に示した悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験における患者の主な選択基準を参考に、投与前に全身状態の評価、臨床検査を実施してください。これらの検査は副作用を早期に把握するためのベースラインの確認としても有用です。投与前チェックリスト〔「付録」-「(6)投与前チェックリスト」(71ページ)〕も参照してください。

検査項目		基準	検討事項
全身状態	WHOの一般状態(PS) ^{※1}	0～1	十分な観察を行い、回復してから投与を検討してください。
	血圧	収縮期血圧(SBP)： 140mmHg以下 拡張期血圧(DBP)： 90mmHg以下	薬物治療等により血圧のコントロールを行ったうえで、投与を検討してください。
血液学的検査	好中球数	1.5×10 ⁹ /L以上	十分な観察及び検査を行い、回復してから投与を検討してください。
	血小板数	100×10 ⁹ /L以上	
	ヘモグロビン	9g/dL以上	
生化学検査	プロトロンビン時間(PT) 又は国際標準比(INR)	1.2×ULN以下	十分な観察及び検査を行い、回復してから投与を検討してください。 抗凝固療法を受けている患者については、PT、INR又はAPTTが安定しており、目標とする抗凝固濃度が適切な範囲内にあるときは投与可能です。
	活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)		
肝機能検査	総ビリルビン	1.5×ULN以下	中等度の肝機能障害を有する患者に対する最大耐用量は200mgであることが確認されており、中等度以上の肝機能障害を有する患者に対して本剤200mgを超える用量の投与は、最大耐用量を超えるため推奨できません。
	AST及びALT	2.5×ULN以下	十分な観察及び検査を行い、回復してから投与を検討してください。
腎機能検査	血清クレアチニン	1.5mg/dL以下	十分な観察及び検査を行い、回復してから投与を検討してください。
	蛋白尿	(-)	
	又は 尿蛋白	0.15g/24hr以下	
甲状腺機能検査	甲状腺刺激ホルモン(TSH)、 遊離サイロキシン(fT ₄)、遊離 トリヨードサイロニン(fT ₃)	正常	十分な観察及び検査を行い、回復してから投与を検討してください。
心機能検査	12誘導心電図	正常	本剤の投与の可否について、専門医へ相談してください。
	心エコー又は心臓スキャンマルチゲート収集法(MUGA)で測定した左室駆出率(LVEF)	LLN以上 (基準値がない場合は50%以上)	
その他		基準	検討事項
年齢		18歳以上	18歳未満の患者は国際共同第Ⅲ相臨床試験からは除外されていました。
心機能 (既往歴・合併症)		過去6ヵ月以内に下記の既往歴がない ・血管形成術又はステント植え込み術 ・心筋梗塞 ・不安定狭心症 ・冠動脈バイパス移植手術 ・症候性の末梢血管疾患 ・NYHA分類 ^{※2} によるクラスⅢ又はⅣの心不全	心機能障害のリスク因子を持つ患者では症状が悪化するおそれがあります。

ULN：施設基準値上限、LLN：施設基準値下限

※1 「付録」-「(4)WHOの一般状態(PS)」(70ページ)参照

※2 「付録」-「(5)NYHA分類」(70ページ)参照

【用法及び用量】

通常、成人にはパゾパニブとして1日1回800mg(200mg錠 4錠)を食事の1時間以上前又は食後2時間以降に経口投与してください。なお、患者の状態により適宜減量してください。

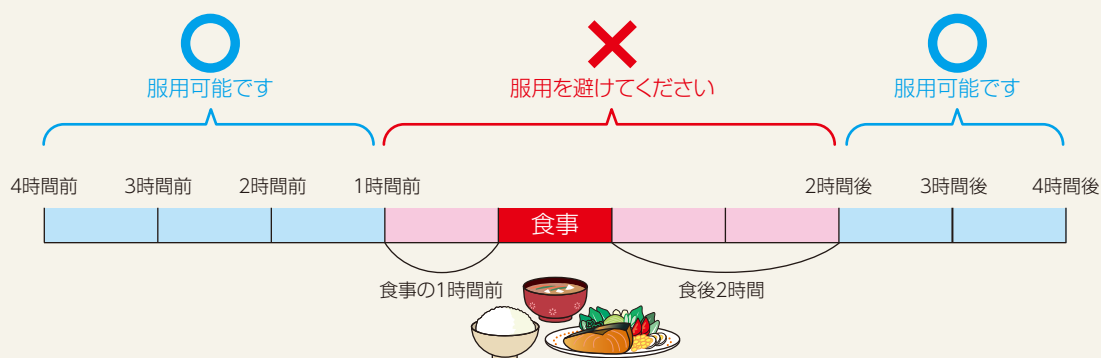
用法及び用量に関連する注意について

	用法及び用量	
通常の用法及び用量	通常、成人にはパゾパニブとして1日1回800mgを食事の1時間以上前又は食後2時間以降に経口投与してください。なお、患者の状態により適宜減量してください。	1日投与量：800mg    
中等度以上の肝機能障害 (総ビリルビン $>1.5\times$ ULN) の患者に投与する場合	臨床試験において、中等度の肝機能障害を有する患者に対する最大耐用量は200mgであることが確認されており、中等度以上の肝機能障害を有する患者に対して本剤200mgを超える用量の投与は、最大耐用量を超えるため推奨しません。 中等度以上の肝機能障害を有する患者に対しては減量するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意してください。	1日投与量：200mg 

- 食事の影響を避けるため、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よう指導してください。また、なるべく一定の時間に服用するよう指導してください。

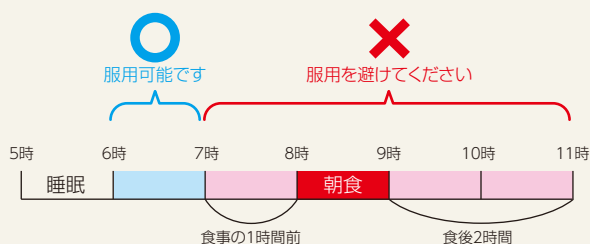
* 固形癌患者を対象に本剤800mgを単回経口投与したときのAUC及び C_{max} は絶食下に比べて、高脂肪食摂食後のAUCは絶食下の約2.3倍に、低脂肪食摂食後では約1.9倍に増加し、高脂肪食及び低脂肪食摂食後の C_{max} はいずれも約2.1倍に増加しました。

本剤の服用可能な時間帯について



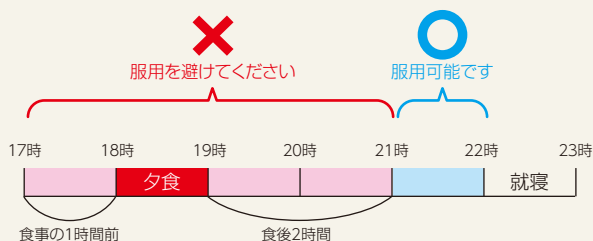
例1) 起床時に服用する場合：朝食の1時間前までに服用するよう指導してください。

・ 6時に起床、朝食を8～9時に1時間かけてとる場合



例2) 就寝前に服用する場合：夕食後2時間までの間を避けて服用するよう指導してください。

・ 夕食を18～19時に1時間かけてとり、22時に就寝する場合



投与量の増減量について

副作用により本剤を減量して投与を継続する場合は、症状、重症度等に応じて、200mgずつ減量してください。また、本剤を減量後に増量を検討する場合は、200mgずつ増量してください。ただし、その際は1日800mgを超えないようにしてください。

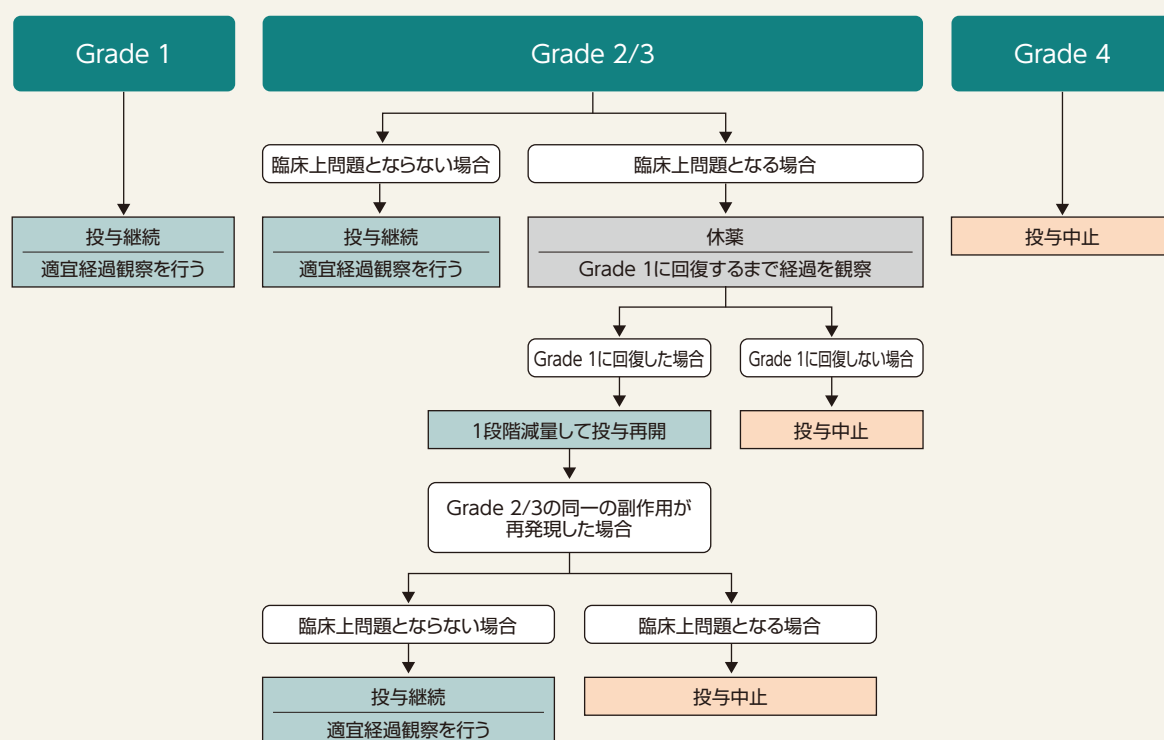
なお、本剤800mgを投与中に $ALT > 8.0 \times ULN$ の肝機能障害が発現し、 $ALT \leq 3.0 \times ULN$ あるいは投与前値に回復するまで休薬した後、本剤の投与を再開する場合は、2段階減量して400mgを投与してください。肝機能検査値異常に対する休薬、減量及び中止基準については、「注意を要する副作用とその対策」-「肝不全、肝機能障害」(24ページ)を参照してください。

副作用発現時の増減量、休薬及び中止基準

副作用が発現した場合は、悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験で使用した以下の基準を参考に適切な処置を行ってください。

肝機能障害、高血圧、心機能障害、QT間隔延長、心室性不整脈が発現した場合は、それぞれ「注意を要する副作用とその対策」-「肝不全、肝機能障害」(24ページ)、「高血圧、高血圧クリーゼ」(28ページ)、「心機能障害」(32ページ)及び「QT間隔延長、心室性不整脈」(34ページ)を参照してください。

副作用発現時の増減量、休薬及び中止基準



※ 減量後に増量を検討する場合は、減量した用量で14日以上経過観察を行い、副作用の状態が安定していることを確認したのちに200mgずつ増量してください
ただし、その際には1日800mgを超えないようにしてください

【患者さんご家族へのインフォームド・コンセント】

本剤を服用される患者さんご家族に対しては、投与前に必ず治療法や本剤の有効性・安全性について十分に説明し、同意を得たうえで本剤の投与を開始してください。

本剤の投与により発現する可能性のある副作用についても、具体的な説明を行ってください。

本剤の投与を適切かつ安全に行っていただくために各種資材を用意しています。患者さんご家族へのインフォームド・コンセントにご利用ください。

【投与中の注意点】

本剤の投与中は、定期的に検査(画像検査を含む)を実施するとともに副作用の初期症状を十分に観察してください。

投与中の検査

本剤の投与中は、以下の検査項目を参考に、患者の状態を十分に観察してください。

検査項目

検査項目	注意を要する副作用 (参照ページ)	観察及び処置
全身状態及び身体所見の確認 ・問診 ・WHOのPS ・心拍数、血圧、体重	・高血圧、高血圧クリーゼ(27ページ参照)	投与開始前及び投与中は定期的に血圧測定を行い、必要に応じて降圧剤の投与を行うなど、適切な処置を行ってください。管理できない重症の高血圧が認められた場合には休薬してください。 また、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て投与してください。高血圧クリーゼがあらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行ってください。
	・動脈血栓性事象(41ページ参照) ・静脈血栓性事象(41ページ参照) ・出血(41ページ参照) ・消化管穿孔、消化管瘻(41ページ参照) ・感染症(41ページ参照) ・創傷治癒遅延(41ページ参照) ・間質性肺炎(35ページ参照) ・可逆性後白質脳症症候群(42ページ参照) ・網膜剥離(42ページ参照)	投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行ってください。
血液学的検査 ・赤血球数、白血球数(分画を含む)、血小板数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、PT	・出血(41ページ参照) ・感染症(41ページ参照) ・血栓性微小血管症(42ページ参照)	投与中は定期的に検査を実施してください。異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行ってください。
肝機能検査 ・AST、ALT、総ビリルビン、ALP、アルブミン 等	・肝不全、肝機能障害(21ページ参照)	投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を実施してください。異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行ってください。
腎機能検査 ・血清クレアチニン、尿蛋白	・ネフローゼ症候群、蛋白尿(41ページ参照) ・血栓性微小血管症(42ページ参照)	投与開始前及び投与中は定期的に観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行ってください。
生化学検査 ・総蛋白 ・アミラーゼ ・血糖 ・リパーゼ ・電解質(カルシウム、マグネシウム、カリウム 等)	・QT間隔延長(33ページ参照) ・心室性不整脈(Torsade de pointesを含む)(33ページ参照) ・膵炎(42ページ参照)	投与開始前及び投与中は定期的に心電図検査及び電解質測定を行い、必要に応じて電解質(カルシウム、マグネシウム、カリウム)を補正するとともに、QT間隔延長等の不整脈が認められた場合には、適切な処置を行ってください。また、膵炎を示唆する症状やアミラーゼやリパーゼに異常が認められた場合には、適切な処置を行ってください。
甲状腺機能検査 ・TSH、fT ₄ 、fT ₃	・甲状腺機能障害(41ページ参照)	投与開始前及び投与中は定期的に甲状腺機能の検査を実施してください。異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行ってください。
尿検査	・ネフローゼ症候群、蛋白尿(41ページ参照) ・膵炎(42ページ参照)	投与開始前及び投与中は定期的に観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行ってください。
心機能検査 ・12誘導心電図検査 ・心エコー(又はMUGA)	・心機能障害(うっ血性心不全、左室駆出率(LVEF)低下等)(31ページ参照)	投与開始前及び投与中は定期的に心エコー等の心機能検査を実施してください。異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行ってください。
	・QT間隔延長(33ページ参照) ・心室性不整脈(Torsade de pointesを含む)(33ページ参照)	投与開始前及び投与中は定期的に心電図検査及び電解質測定を行い、必要に応じて電解質(カルシウム、マグネシウム、カリウム)を補正するとともに、QT間隔延長等の不整脈が認められた場合には、適切な処置を行ってください。
画像検査 ・CT ・MRI	・間質性肺炎(35ページ参照) ・可逆性後白質脳症症候群(42ページ参照)	投与開始前及び投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行ってください。

参考

検査スケジュール(悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験における検査スケジュールを参考に設定)

本剤の投与期間中は、以下の検査スケジュールを参考に、患者の状態を十分に観察してください。

◎：実施、○：臨床上の必要性が認められた場合に実施

	投与前	投与期間中									
		最初の12週間							以降の投与期		
		1週目	2週目	4週目	6週目	8週目	10週目	12週目	2週間ごと	4週間ごと	8週間ごと
全身状態	◎	◎	◎※4	◎	◎※4	◎※4	◎※4	◎※4	◎※4		
血圧	◎	◎	◎※4	◎	◎※4	◎※4	◎※4	◎※4	◎※4		
血液学的検査※1、 生化学検査※2	◎	◎	◎※4	◎	◎※4	◎	○※4	◎	○※4	◎	
尿検査	◎			◎		◎		◎		◎	
12誘導心電図	◎			◎				◎			◎
甲状腺機能検査※3	◎			○	○						
心エコー (又はMUGA)	◎			○	○						
画像検査	◎			○	○						

※1 血液学的検査：赤血球数、白血球数(分画を含む)、血小板数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、PT

※2 生化学検査：総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、血清クレアチニン、血糖、電解質、リパーゼ、アミラーゼ

※3 甲状腺機能検査：TSH、fT₄、fT₃

※4 悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験では規定されていなかったが、その後の腎細胞癌患者を対象とした臨床試験において規定されている項目

【併用に注意を要する薬剤】

*in vitro*試験の結果から、本剤の代謝には主にチトクロームP450(CYP)3A4が、一部CYP1A2及び2C8が関与することから、CYP3A4阻害剤及び誘導剤※は本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性があります。また、本剤はCYP(2B6、2C8、2E1及び3A4)、UGT1A1及びOATP1B1を阻害し、P-糖蛋白質(Pgp)及びBCRP(ヒトbreast cancer resistance protein)の基質であることが確認されています。そのため以下の薬剤と併用する場合は十分注意してください。

※ CYP3A4を誘導する薬剤です。CYP3A4を増加させることにより本剤の代謝が促進されるため、本剤の薬効が減弱します。

プロトンポンプ阻害剤(エソメプラゾール等)

本剤との併用は可能な限り避けてください。

* エソメプラゾールとの併用により、本剤のAUC及びC_{max}がそれぞれ約40%及び42%低下したと報告されています。プロトンポンプ阻害剤が胃内の酸分泌を抑制することで、本剤の溶解度が低下し吸収が低下する可能性があります。

<参考> プロトンポンプ阻害剤

オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール、エソメプラゾール

* 日本人の高齢者は一般的に欧米人と比較して低胃酸状態にある人の割合が高いため、本剤との併用は可能な限り避けてください。

CYP3A4阻害剤(ケトコナゾール等)、グレープフルーツ(ジュース)

CYP3A4阻害作用のない、又は弱い薬剤への代替を考慮してください。

併用が避けられない場合は、副作用の発現・増強に注意し、本剤の減量等を考慮してください。

* 強力なCYP3A4阻害剤であるケトコナゾール(国内外用剤のみ承認)との併用により、本剤のAUC及びC_{max}が、それぞれ約66%及び45%増加することが報告されています。

また、本剤の服用時はグレープフルーツ(ジュース)を摂取しないよう指導してください。

* CYP3A4活性を阻害することにより、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性があります。

<参考> 主な強力なCYP3A4阻害剤

抗真菌薬：ケトコナゾール(国内外用剤のみ承認)、イトラコナゾール、ボリコナゾール、フルコナゾール

HIV治療薬：プロテアーゼ阻害薬[リトナビル、インジナビル、サキナビル(販売中止)、ネルフィナビル、アンブレナビル、ロピナビル]

抗生剤：クラリスロマイシン、エリスロマイシン

制吐薬：アプレピタント(用量依存的)

CYP3A4誘導剤(カルバマゼピン、フェニトイン等)

CYP3A4誘導作用のない、又は弱い薬剤への代替を考慮してください。

併用に際しては、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮してください。

* カルバマゼピン及びフェニトイン等との併用により、本剤のAUC及びC_{max}は、それぞれ約54%及び35%低下したと報告されています。

<参考> 主なCYP3A4誘導剤

グルココルチコイド：コルチゾン(>50mg)、ヒドロコルチゾン(>40mg)、プレドニゾン(>10mg)、メチルプレドニゾン(>8mg)、デキサメタゾン(>1.5mg)

抗痙攣薬：フェニトイン、カルバマゼピン、フェノバルビタール

HIV治療薬：エファビレンツ、ネビラピン

抗生剤：リファンピシン、リファブチン

その他：セント・ジョーンズ・ワート、モダフィニル、ビオグリタゾン、ボセンタン、アプレピタント

パクリタキセル

本剤との併用に注意してください。

* パクリタキセルとの併用により、血漿中パクリタキセルのAUCを約26%、C_{max}を約31%増加させたとの報告があります。本剤がCYP3A4及びCYP2C8活性を阻害することにより、パクリタキセルの代謝が阻害されるため、パクリタキセルの血中濃度が上昇する可能性があります。

ラパチニブ

本剤との併用に注意してください。

* ラパチニブとの併用により、本剤のAUC及びC_{max}は、本剤単独投与時よりもそれぞれ約59%及び51%増加したと報告されています。

シンバスタチン

本剤と併用する場合は、ALT上昇のリスクが増加するため、検査値の変動に注意してください。

* 機序は不明です。

抗不整脈薬(キニジン、プロカインアミド、ジソピラミド等)、QT間隔を延長させる可能性のある薬剤(クラリスロマイシン、イミプラミン、ピモジド等)

本剤と併用する場合は、QT間隔延長や心室性不整脈をおこすおそれがあるため注意してください。

本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあり、併用により作用が増強する可能性があります。

<参考> QT間隔延長を引き起こす可能性のある薬剤

「付録」-「(3)QT間隔延長を引き起こす可能性のある薬剤」(69ページ)参照



本剤の国内における使用経験は限られているため、ここに記載した以外の副作用についても十分注意してください。また、本剤を服用される患者又はその家族に対しては、投与前に必ず治療法や本剤の有効性・安全性について十分に説明し、同意を得たうえで本剤の投与を開始してください。

肝不全、肝機能障害

高血圧、高血圧クリーゼ

心機能障害

QT間隔延長、心室性不整脈(Torsade de pointesを含む)

間質性肺炎

動脈血栓性事象

静脈血栓性事象

出血

消化管穿孔、消化管瘻

甲状腺機能障害

ネフローゼ症候群、蛋白尿

感染症

創傷治癒遅延

血栓性微小血管症

可逆性後白質脳症症候群

瘁炎

網膜剥離

肝不全、肝機能障害

- 肝不全、AST、ALT、ビリルビン及びγ-GTP上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあり、死亡に至った例が報告されています。
- 本剤投与開始前及び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してください。本剤を投与中に肝機能検査値異常が発現した場合は、減量・休薬・中止基準を考慮して、適切な処置を行ってください。(検査スケジュール→16ページ参照、減量・休薬・中止基準→24ページ参照)
- 肝機能障害を早期に発見するため、本剤投与開始後に倦怠感、食欲不振、発熱、黄疸、発疹、悪心・嘔吐、かゆみなどの自覚症状があらわれた場合には、速やかに医療機関に連絡するよう患者にご指導ください。
- 厚生労働省のホームページに重篤副作用疾患別対応マニュアル「薬物性肝障害」が掲載されていますのでご参照ください。

厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性肝障害(肝細胞障害型薬物性肝障害、胆汁うっ滞型薬物性肝障害、混合型薬物性肝障害、急性肝不全、薬物起因の他の肝疾患) 平成20年4月(令和元年9月改定)
(https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1i01_r01.pdf)

■ 発現状況(承認時)

悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験及び腎細胞癌患者を対象とした2つの第Ⅲ相臨床試験(国際共同第Ⅲ相臨床試験及び外国第Ⅲ相臨床試験)の併合解析において、ヴォトリント投与群では28.4%(308/1,084例)に肝機能障害が副作用として報告されました。

悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験※1における肝機能障害の発現率は4.6%(11/240例)であり、そのうちGrade 3以上の発現率は4.2%(10/240例)でした。

なお、腎細胞癌患者を対象とした2試験における肝機能障害の発現率は35.1%(296/844例)でした。

※1 悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験及び外国第Ⅱ相臨床試験の概要は「付録」-「(1)臨床試験成績」(55ページ)参照

肝機能障害関連の副作用(悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験)

n(%)

本剤投与群	全体集団(n=240)		日本人(n=31)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
ALT増加	8(3.3)	6(2.5)	1(3.2)	1(3.2)
AST増加	5(2.1)	5(2.1)	0	0
γ-GTP増加	4(1.7)	3(1.3)	0	0
血中ビリルビン増加	2(0.8)	0	0	0
AST	1(0.4)	1(0.4)	0	0
抱合ビリルビン	1(0.4)※2	0	0	0
血中ALP増加	1(0.4)	0	0	0

※2 Grade分類は不明

社内資料

悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験における有害事象の評価はCTCAE ver.3.0により行われました。

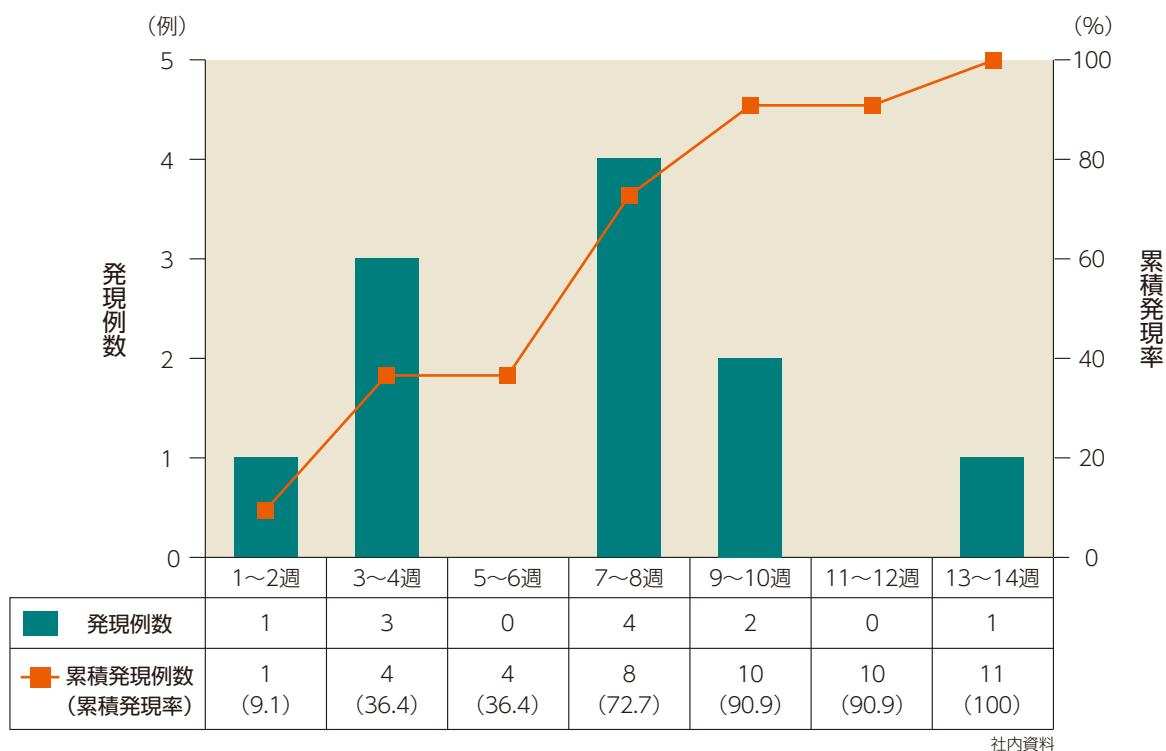
なお、悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験における有害事象としてのビリルビン上昇(基準値上限の2倍超)及びALT上昇(基準値上限の3倍超)の発現率は、本剤投与群でそれぞれ5%及び18%でした。ALTが基準値上限の8倍を超えた患者は13例(5%)、このうちALTが基準値上限の20倍を超えた患者は5例でした。

■ 発現時期

【悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験】

悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験における発現時期は以下のとおりです。また、肝不全1例が認められており、本剤投与後8週目に発現しました。

肝機能障害関連の副作用(11例)

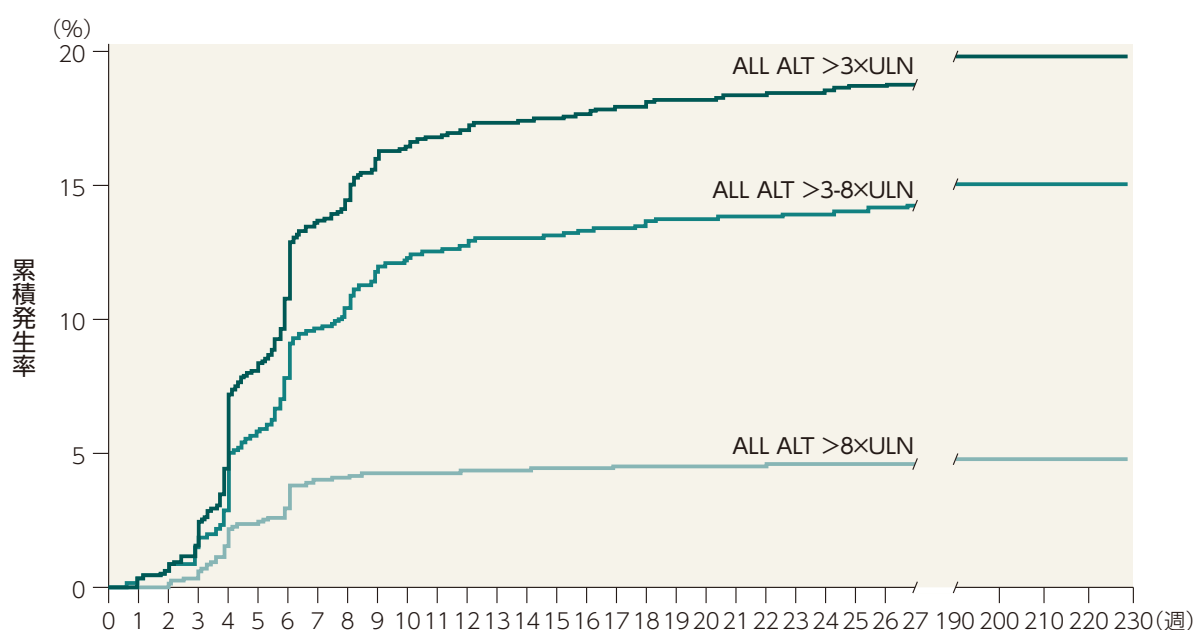


なお、悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験及び外国第Ⅱ相臨床試験の併合解析におけるベースライン以降にALTが基準値上限の3倍を超えた患者の累積発現率から、ALT上昇の大部分は本剤投与開始後18週間までに発現していました。18週までには、56例中52例(92.9%)でベースライン以降のALTが基準値上限の3倍を超えていました。

【腎細胞癌患者、悪性軟部腫瘍患者及び卵巣癌患者[†]を対象とした9試験におけるメタアナリシス^{††}】¹⁾

- 腎細胞癌患者、悪性軟部腫瘍患者及び卵巣癌患者を対象とした9試験に登録された2,080例について肝機能検査値異常に関するメタアナリシスを行いました。
- 本剤投与開始後にALTが基準値上限の3倍を超えた408例(20%)における発現までの期間の中央値は42日でした。また、基準値上限の3～5倍、5～8倍、8～20倍及び20倍を超えるALT増加が発現するまでの期間の中央値は、それぞれ45日、40日、29日及び29日でした。
- ALTが基準値上限の3倍を超えた患者の81%は本剤投与開始後9週以内に、91%は本剤投与開始後18週以内にALTの増加が認められました。

肝機能障害関連の有害事象(基準値上限の3倍超のALTの増加)の累積発生率(外国人のデータ)



＜参考＞ 肝機能異常に関連する因子について(外国人のデータ)

腎細胞癌患者、悪性軟部腫瘍患者及び卵巣癌患者[†]を対象とした9試験に登録された2080例についてのメタアナリシス^{††}においてロジスティック回帰モデルを用いた多変量解析を実施したところ、下記の背景を持つ患者で、肝機能異常発生リスクが有意に高くなることが示唆されました。

関連する因子	オッズ比(95%CI)	p値*
ALT>3xULN		
性別:女性 vs 男性	1.3(1.01-1.67)	0.0456
年齢:60歳未満 vs 60歳以上	0.61(0.49-0.77)	<0.001
ベースラインのALT:≤ULN vs >ULN	0.53(0.36-0.77)	<0.001
抗癌剤の治療歴:なし vs あり	1.88(1.45-2.43)	<0.001
ベースラインのPS:WHO/ECOG 0又はKPS 100-90 vs WHO/ECOG 1-2又はKPS<90	1.56(1.22-2.00)	<0.001
ALT>5xULN		
年齢:60歳未満 vs 60歳以上	0.61(0.45-0.84)	0.0024
ベースラインのALT:≤ULN vs >ULN	0.6(0.36-0.99)	0.0476
抗癌剤の治療歴:なし vs あり	1.45(1.06-1.98)	0.0188
ALT>8xULN		
年齢:60歳未満 vs 60歳以上	0.56(0.37-0.85)	0.0072

*ロジスティック回帰モデルを用いた多変量解析
n=2,080

[†]：ヴォトリエントは、本邦では卵巣癌の効能又は効果を有していない。

^{††}：腎細胞癌患者(n=1,149)、悪性軟部腫瘍患者(n=382)、卵巣癌患者(n=549)を対象とした前向きな臨床試験のメタアナリシス(合計n=2,080)において、治療後初めてALTが増加した場合に関連する因子を検討した。

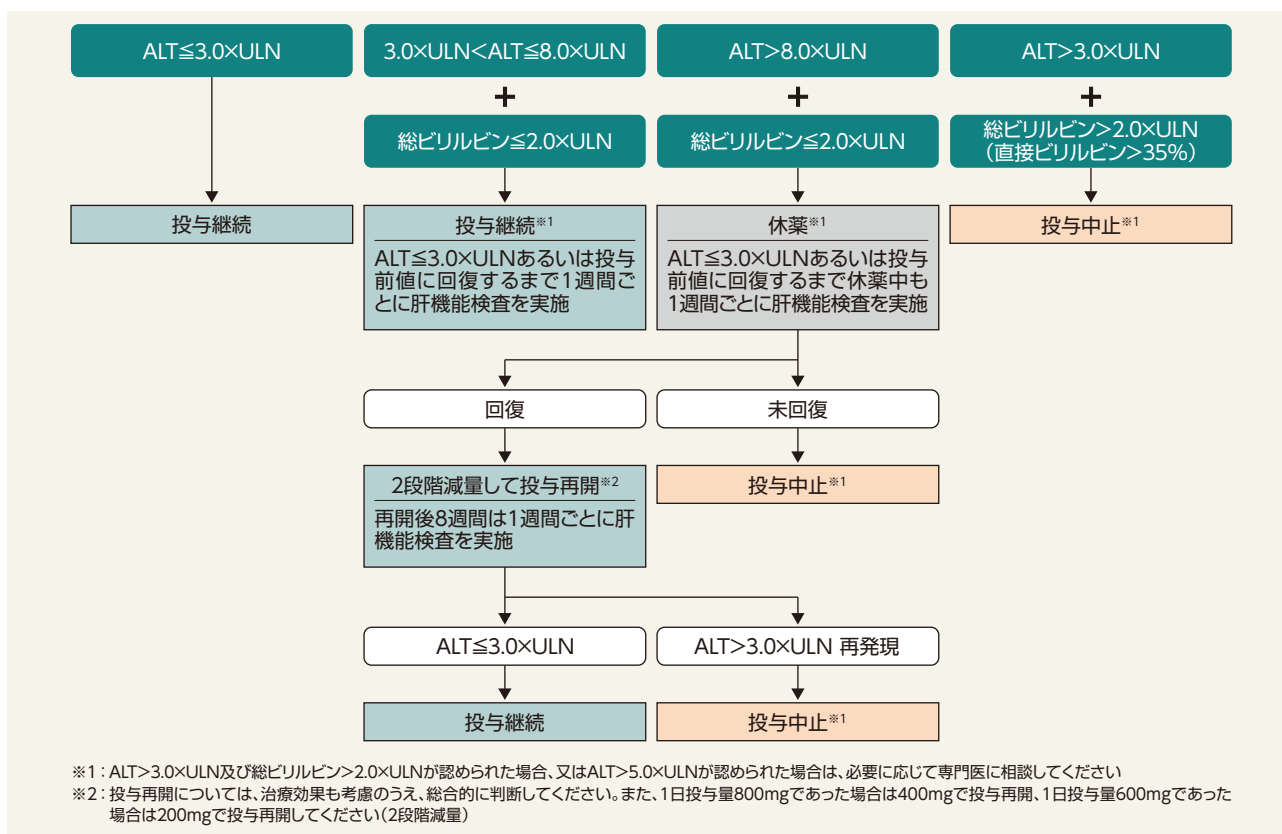
1) Powles T., et al.: Eur J Cancer 51,1293-1302 (2015)

■ 減量・休薬・中止基準

- 本剤を投与中に肝機能検査値異常が認められた場合は、以下の「肝機能検査値異常に対する減量、休薬及び中止基準」を参考に適切な処置を行ってください。
- より安全に使用するために、ALT値が基準値上限の3倍未満であっても、本剤の投与中又は休薬中*にかかわらず、継続的な上昇などの臨床的に意義のある上昇が認められた場合には、より頻回に検査を行うなど慎重に観察を行ってください。
- 肝機能障害を早期に発見するため、本剤投与開始後に倦怠感、食欲不振、発熱、黄疸、発疹、悪心・嘔吐、かゆみなどの自覚症状があらわれた場合には、速やかに医療機関に連絡するよう患者にご指導ください。

*他の有害事象等によって休薬している場合も含む

＜肝機能検査値異常に対する減量、休薬及び中止基準＞



＜参考＞ Grade分類

CTCAE ver.4.0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	>ULN～3.0×ULN	>3.0～5.0×ULN	>5.0～20.0×ULN	>20.0×ULN
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加				
血中ビリルビン増加	>ULN～1.5×ULN	>1.5～3.0×ULN	>3.0～10.0×ULN	>10.0×ULN
肝不全	—	—	羽ばたき振戦；軽度の脳症；身の回りの日常生活動作の制限	中等度から高度の脳症；昏睡；生命を脅かす

Grade 5はすべて省略
ULN：施設基準値上限

有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳(JCOG版より引用、改変)
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp/>

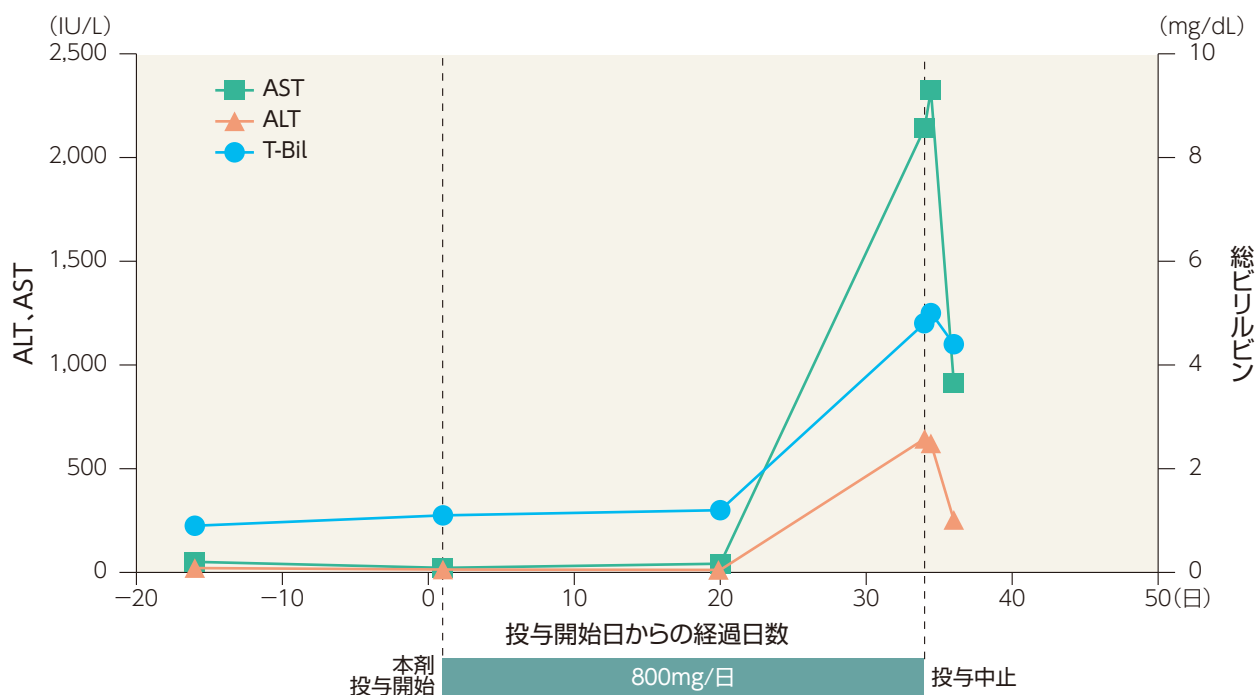
■症例概要

症例1

患者		1日投与量 投与期間	経過及び処置等
性 年齢	現疾患 合併症 前治療歴		
男性 70代 (国内自 発報告症 例)	腎細胞癌 多発肝転移、高血圧 (ウイルス性肝炎なし、 アルコール性肝炎なし、 肝硬変等の肝疾患なし) 前治療歴なし	800mg (33日間)	投与開始前 : 肝機能値は正常、PS 0。 投与開始日 : 入院にて腎細胞癌に対する初回薬物療法として本剤800mg 投与を開始。 投与開始14日目 : 有害事象なく退院。 投与開始20日目 : 外来再診。自覚症状なし、肝機能正常内、食欲良好、明らかな 有害事象なし。CT上、右腎癌、肝転移等の縮小傾向あり。 投与開始26日目 : 食欲不振、全身倦怠感あるも放置。徐々に症状悪化も、主治医 が外来休診のため、来院せず。薬の効果があるため内服継続。 投与開始34日目 : 定期受診日に再診。劇症肝炎にて緊急入院。腹痛、悪心、黄疸、 食欲不振あり。本剤投与中止。 中止翌日 : CHDF(持続血液透析濾過法)、人工呼吸、血漿交換療法、ステ ロイドパルス、薬学的治療実施。 中止4日目 : 死亡。 本剤との関連性 : あり 肝性昏睡(重症度:Ⅱ)を認めた(日付不明)。

各種臨床検査値及び本剤投与量の推移

検査項目	投与16日前	投与開始日	投与20日目	投与中止日	中止翌日	中止3日目
AST(IU/L)	51	22	42	2,141	2324	915
ALT(IU/L)	21	14	12	642	622	253
総ビリルビン (mg/dL)	0.9	1.1	1.2	4.8	5	4.4
PT(%)	64	-	-	10	10	23

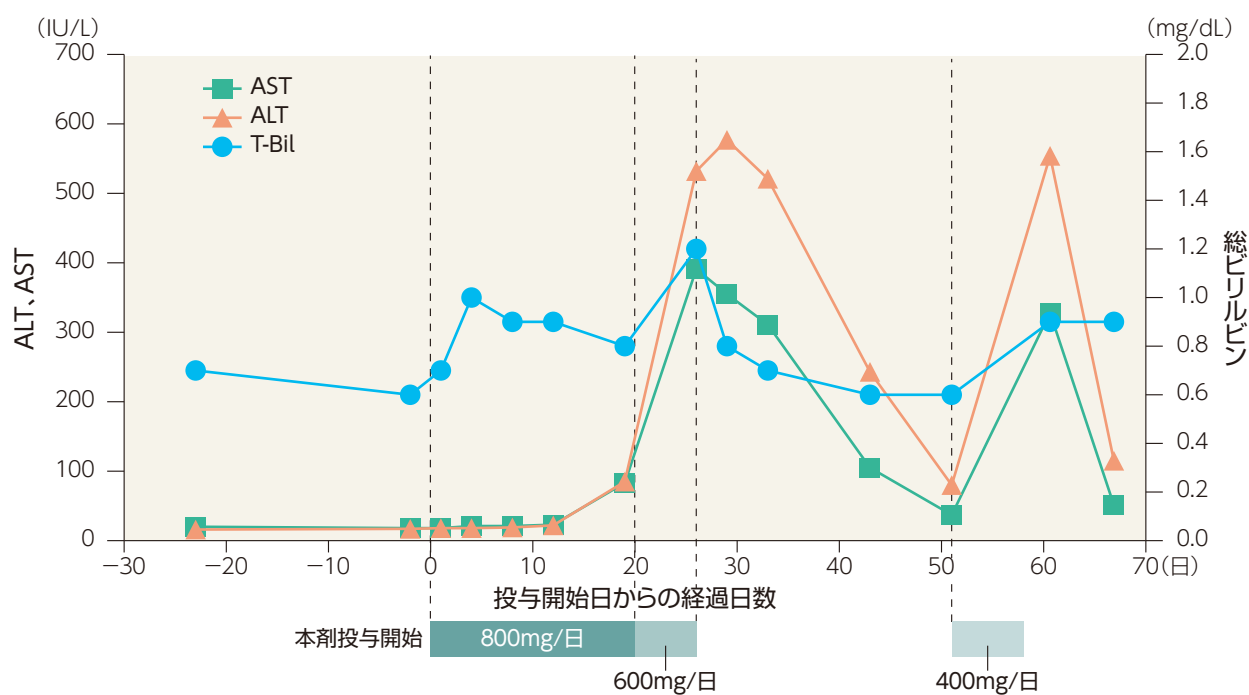


症例2

患者		1日投与量 投与期間	経過及び処置等
性 年齢	現疾患 合併症		
男性 60代 (国内自 発報告症 例)	脱分化型脂肪 肉腫 合併症なし	800mg (19日間) 600mg (6日間) 400mg (7日間)	投与開始日 : 脱分化型脂肪肉腫に対し、本剤800mg投与開始。
			投与開始19日目 : 肝機能障害、血小板減少、好中球減少が発現。
			投与開始20日目 : 本剤600mgに変更。
			投与開始26日目 : 本剤休業(～50日目)。
			投与開始51日目 : 本剤400mgで投与再開(～58日目)。
			投与開始81日目 : 血小板減少、好中球減少は軽快。肝機能障害は回復。 本剤との関連性 : あり

各種臨床検査値及び本剤投与量の推移

	投与 23日 前	投与 2日前	投与 開始日	投与 4日目	投与 8日目	投与 12日 目	投与 19日 目	投与 26日 目	投与 29日 目	投与 33日 目	投与 43日 目	投与 51日 目	投与 58日 目	投与 68日 目
YGTP (IU/L)	39	30	32	34	32	39	36	56	66	95	149	119	116	115
AST (IU/L)	20	18	18	21	21	23	83	391	355	311	105	37	328	51
総ビリルビン (mg/dL)	0.7	0.6	0.7	1	0.9	0.9	0.8	1.2	0.8	0.7	0.6	0.6	0.9	0.9
ALT (IU/L)	16	17	18	18	19	22	85	532	577	521	243	80	554	115



高血圧、高血圧クリーゼ

- 高血圧があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血圧測定を行い、必要に応じて降圧剤の投与を行うなど、適切な処置を行ってください。管理できない重症の高血圧が認められた場合には休薬してください。（検査スケジュール→16ページ参照、減量・休薬・中止基準→28ページ参照）
- 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てください。高血圧クリーゼがあらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行ってください。
- 患者に対しては可能な限り、自宅の家庭用血圧測定器等によって各自で血圧を測定するよう指導してください。

高血圧クリーゼ：主に脳、心血管系、及び腎臓への障害の徴候を示す重症高血圧¹⁾

1)MSDマニュアル プロフェッショナル版 高血圧緊急症
<https://www.msdmanuals.com/ja-jp/プロフェッショナル/04-心血管疾患/高血圧/高血圧緊急症>

■ 発現状況(承認時)

悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験及び腎細胞癌患者を対象とした2つの第Ⅲ相臨床試験（国際共同第Ⅲ相臨床試験及び外国第Ⅲ相臨床試験）の併合解析において、ヴォトリント投与群では42.0%（455/1,084例）に高血圧が、0.6%（6/1,084例）に高血圧クリーゼがそれぞれ副作用として報告されました。

悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験における高血圧の発現率は39.2%（94/240例）であり、そのうちGrade 3以上の発現率は6.6%（16/240例）でした。なお、腎細胞癌患者を対象とした2試験における高血圧の発現率は42.8%（361/844例）、高血圧クリーゼの発現率は0.7%（6/844例）でした。

高血圧関連の副作用（悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験）

n(%)

本剤投与群	全体集団 (n=240)		日本人 (n=31)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
高血圧	94 (39.2)	16 (6.6)	16 (51.6)	5 (16.1)

悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験における有害事象の評価はCTCAE ver.3.0により行われました。

社内資料

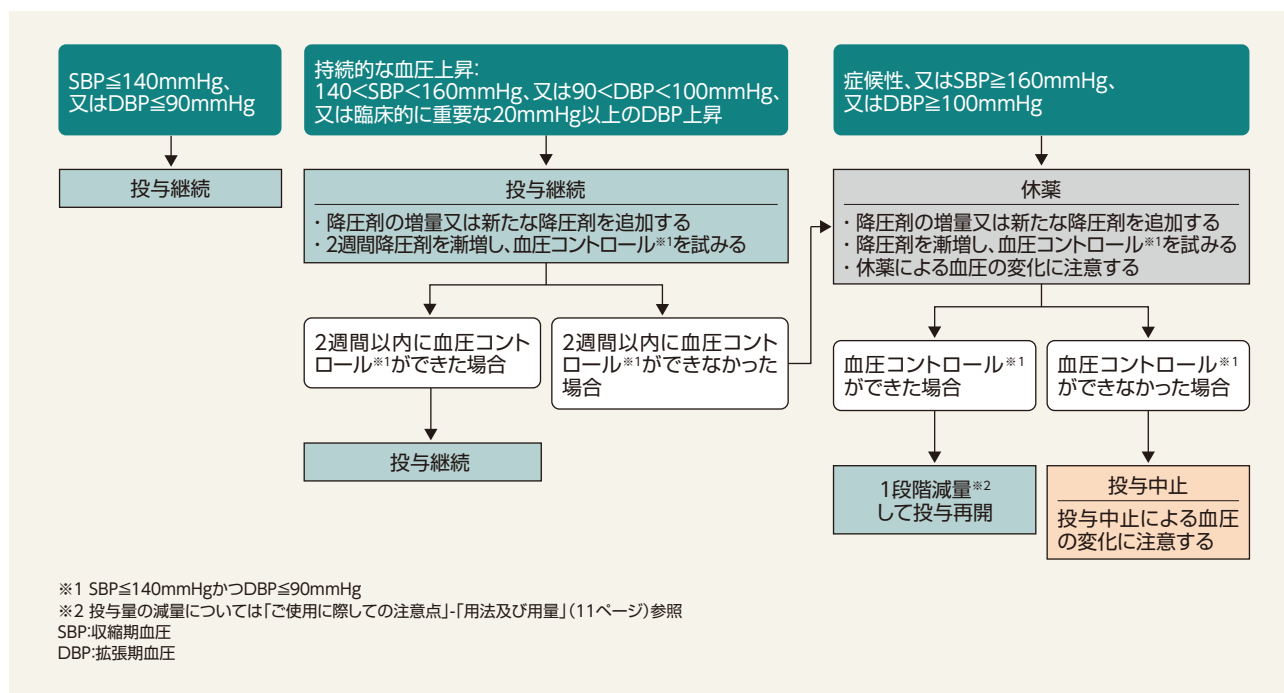
■ 発現時期

悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験及び外国第Ⅱ相臨床試験の併合解析において、高血圧は本剤の投与開始後早期に認められており、高血圧を発現した患者の約40%は投与開始後9日以内に、約90%は18週間以内に高血圧を発現していました。

■ 減量・休薬・中止基準

本剤を投与中に血圧が上昇した場合は、以下の「高血圧に対する減量、休薬及び中止基準」を参考に適切な処置を行ってください。

<高血圧に対する減量、休薬及び中止基準>



<参考> Grade分類

CTCAE ver.4.0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
高血圧	前高血圧状態(収縮期血圧120-139mmHgまたは拡張期血圧80-89mmHg)	ステージ1の高血圧(収縮期血圧140-159mmHgまたは拡張期血圧90-99mmHg); 内科的治療を要する;再発性または持続性(≥24時間); 症状を伴う>20mmHg(拡張期血圧)の上昇または以前正常であった場合は>140/90mmHgへの上昇; 単剤の薬物治療を要する	ステージ2の高血圧(収縮期血圧≥160mmHgまたは拡張期血圧≥100mmHg); 内科的治療を要する;2種類以上の薬物治療または以前よりも強い治療を要する	生命を脅かす(例:悪性高血圧、一過性または恒久的な神経障害、高血圧クレーゼ); 緊急処置を要する

Grade 5はすべて省略

有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳(JCOG版より引用、改変)
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp/>

■ 高血圧への対策

観察

本剤の投与開始後早期(1週間以内)及び血圧のコントロールに至るまでの間は頻回に血圧測定を行ってください。

● 患者指導

投与中は頻回に血圧を測定し、適切に対応する必要があります。自宅においても安静時の血圧を1日1回、できるだけ同じ時間帯に測定し、記録をするよう患者に指導してください。

頭痛、ふらつき等の症状がある場合は速やかに来院するよう指導してください。

治療等

必要に応じて降圧剤の投与を行うなど、適切な処置を行ってください。管理できない重症の高血圧が認められた場合には休薬してください。

<参考> 悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験における高血圧管理に関する推奨事項

本剤の悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験では、本剤の投与により高血圧が発現した場合は、一次治療薬としてカルシウム拮抗薬、二次治療薬としてACE阻害薬を使用することを推奨していました。ただし、治験責任(分担)医師の判断及びガイドラインに従うことも可としていました。

降圧剤処方の例

手順	概要等
Step 1	アムロジピン5mgを1日1回投与する。カルシウム拮抗薬が禁忌の場合は、アテノロール50mgを1日1回投与する。
Step 2	アムロジピンを10mgの1日1回投与に増量し、リシノプリル5mgの1日1回投与またはアテノロール50mgの1日1回投与のいずれかを追加する。 (安静時の脈拍数が毎分80拍を超える場合はアテノロール、80拍未満の場合はリシノプリルを追加する)
Step 3	リシノプリルを10mg(最大20mg)に増量、またはアテノロールを増量する。最終的には、ヒドロクロロチアジド25mgの1日1回投与を追加する。

心機能障害

- うっ血性心不全及び左室駆出率低下等の心機能障害があらわれることがあります。
- 悪性軟部腫瘍を対象とした臨床試験では382例中2例(0.5%)にうっ血性心不全が報告されており、また、プラセボ群に比べて本剤投与群で投与後に測定したLVEF低下の報告が多くみられています。
- 心機能障害が発現した13例は、ベースライン時のLVEFは正常で、アントラサイクリン系薬剤の治療歴を有していました。心機能障害のリスク因子を有する患者(特に、アントラサイクリン系薬剤等の心毒性を有する薬剤、及び放射線治療による治療歴のある患者)は症状が悪化するおそれがあるため注意してください。
- 心機能不全が発現することから、本剤の投与開始前及び投与中は定期的にLVEFの評価(心エコー、心筋シンチなど)を行ってください。(検査スケジュール→16ページ参照)
- 異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行ってください。(減量・休薬・中止基準→32ページ参照)
- 厚生労働省のホームページに重篤副作用疾患別対応マニュアル「うっ血性心不全」が掲載されていますのでご参照ください。

厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル うっ血性心不全 平成21年5月(令和元年9月改定)
(https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1k05_r01.pdf)

■ 発現状況(承認時)

悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験及び腎細胞癌患者を対象とした2つの第Ⅲ相臨床試験(国際共同第Ⅲ相臨床試験及び外国第Ⅲ相臨床試験)の併合解析において、ヴォトリエント投与群では2.8%(30/1,084例)にうっ血性心不全、左室駆出率低下等の心機能障害が副作用として報告されました。

悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験における心機能障害の発現率は5.4%(13/240例)であり、そのうちGrade 3以上の発現率は1.3%(3/240例)でした。

心機能障害関連の副作用(悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験)

n(%)

本剤投与群	全体集団(n=240)		日本人(n=31)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
左室機能不全	13(5.4)	3(1.3)	2(6.5)	0

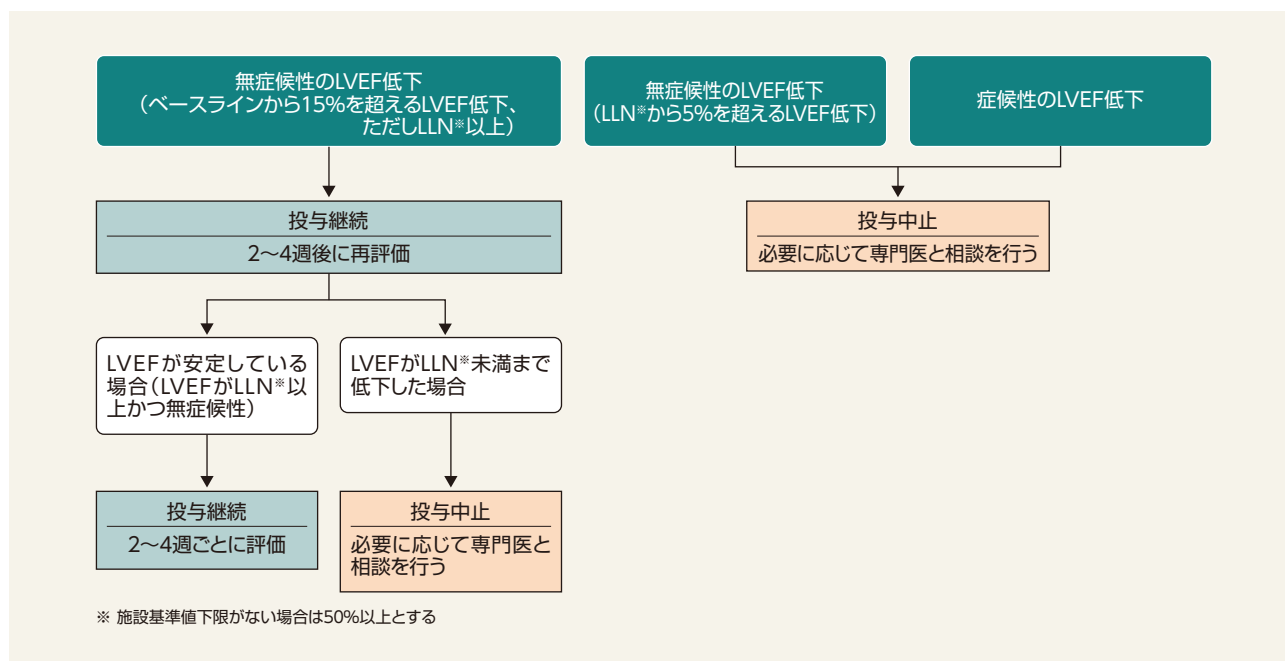
悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験における有害事象の評価はCTCAE ver.3.0により行われました。

社内資料

■ 減量・休薬・中止基準

LVEF低下などの心機能障害が認められた場合は、以下の「心機能障害に対する減量、休薬及び中止基準」を参考に適切な処置を行ってください。

<心機能障害に対する減量、休薬及び中止基準>



<参考> Grade分類

CTCAE ver.4.0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
心不全	症状はないが、検査値(例：BNP[脳性ナトリウム利尿ペプチド])や画像検査にて心臓の異常がある	軽度から中等度の活動や労作で症状がある	安静時またはわずかな活動や労作でも症状があり重症；治療を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する(例：持続的静注療法や機械的な循環動態の補助)
駆出率減少	—	安静時駆出率(EF)が50-40%；ベースラインから10-20%低下	安静時駆出率(EF)が<40-20%；ベースラインから>20%低下	安静時駆出率(EF)<20%
左室収縮機能障害	—	—	心拍出量の低下により症状があるが治療に反応するもの	心拍出量の低下による心不全が治療に反応しないまたはコントロール不良；心室補助装置や静脈内昇圧剤のサポートまたは心臓移植を要する

Grade 5はすべて省略

有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳(COG版より引用、改変)
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp/>

QT間隔延長、心室性不整脈

- 本剤の投与により、QT間隔延長、心室性不整脈(Torsade de pointesを含む)があらわれることがあります。
- 本剤の投与開始前及び投与中は定期的に心電図検査及び電解質測定を行い、必要に応じて、電解質(カルシウム、マグネシウム、カリウム)を補正するとともに、QT間隔延長等の不整脈が認められた場合には、適切な処置を行ってください。(検査スケジュール→16ページ参照、減量・休薬・中止基準→34ページ参照)
- 抗不整脈薬やQT間隔を延長させる可能性のある薬剤を併用する場合は、QT間隔延長や心室性不整脈をおこすおそれがありますので、併用に注意してください。

* 「付録」-「(3)QT間隔延長を引き起こす可能性のある薬剤」(69ページ)参照

■ 発現状況(承認時)

悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験及び腎細胞癌患者を対象とした2つの第Ⅲ相臨床試験(国際共同第Ⅲ相臨床試験及び外国第Ⅲ相臨床試験)の併合解析において、ヴォトリエント投与群では0.6%(7/1,084例)にQT間隔延長が、0.1%(1/1,084例)に心室性不整脈がそれぞれ副作用として報告されました。悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験におけるQT間隔延長の発現率は0.8%(2/240例)であり、そのうちGrade 3以上の発現率は0.4%(1/240例)でした。心室性不整脈(Torsade de pointesを含む)は認められませんでした。なお、腎細胞癌患者を対象とした臨床試験において、1%未満(1/554例)に心室性不整脈(Torsade de pointesを含む)が発現しています。

QT間隔延長、心室性不整脈関連の副作用(悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験)

n(%)

本剤投与群	全体集団(n=240)		日本人(n=31)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
心電図QT延長	2(0.8)	1(0.4)	0	0

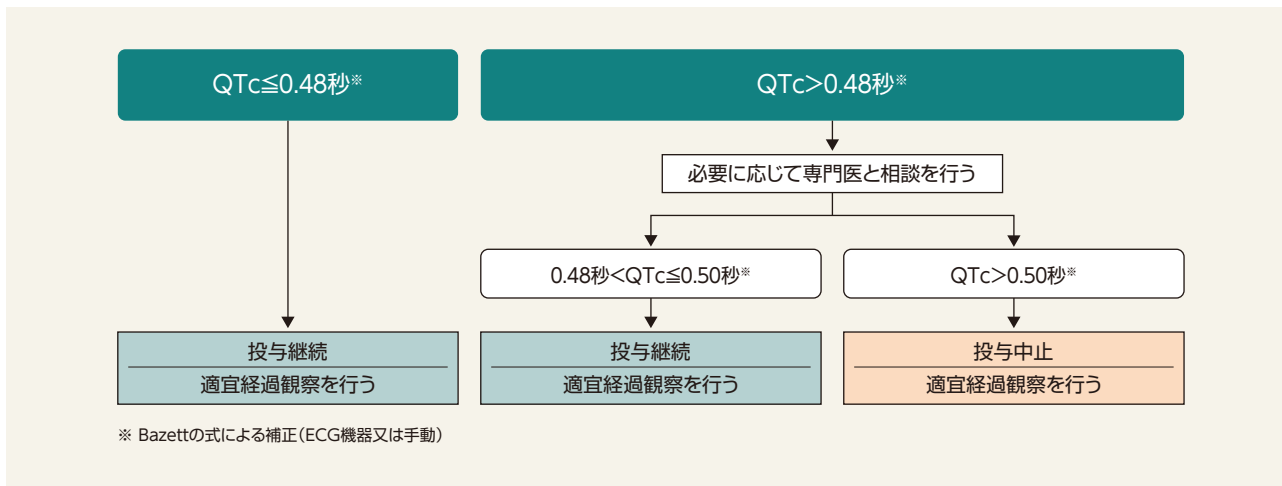
悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験における有害事象の評価はCTCAE ver.3.0により行われました。

社内資料

■ 減量・休薬・中止基準

本剤を投与中にQT間隔延長が認められた場合は以下の「QT間隔延長に対する減量、休薬及び中止基準」を参考に、心室性不整脈が認められた場合は12ページの「副作用発現時の増減量、休薬及び中止基準」を参考に適切な処置を行ってください。

<QT間隔延長に対する減量、休薬及び中止基準>



<参考> Grade分類

CTCAE ver.4.0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
心電図QT補正間隔延長	QTc 0.45～0.48秒	QTc 0.481～0.50秒	少なくとも2回の心電図でQTc ≥ 0.501秒	QTc ≥ 0.501秒またはベースラインから>0.60秒の変化があり、Torsade de pointes、多型性心室頻拍、重篤な不整脈の徴候/症状のいずれかを認める
心室性不整脈	症状がなく、治療を要さない	内科的治療を要するが緊急性はない	内科的治療を要する	生命を脅かす；循環動態に影響がある；緊急処置を要する

Grade 5はすべて省略

有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳(JCOG版より引用、改変)
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp/>

間質性肺炎

- 間質性肺炎があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は患者の状態について観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行ってください。
- 症状や画像所見が認められた場合には、速やかに呼吸器専門医に相談してください。
- 患者に対しては、息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱などの症状があらわれた場合には、医師に相談するよう指導してください。
- 厚生労働省のホームページに重篤副作用疾患別対応マニュアル「間質性肺炎(肺臓炎、胞隔炎、肺線維症)」が掲載されていますのでご参照ください。

厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 間質性肺炎(肺臓炎、胞隔炎、肺線維症) 平成18年11月(令和元年9月改定)
(https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1b01_r01.pdf)

■ 発現状況(承認時)

悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において、間質性肺炎は0.4%(1/240例)に認められました。なお、腎細胞癌患者を対象とした2つの第Ⅲ相臨床試験(国際共同第Ⅲ相臨床試験及び外国第Ⅲ相臨床試験)において間質性肺炎の副作用は認められませんでした。

■ 減量・休薬・中止基準

本剤を投与中に間質性肺炎が認められた場合は、12ページの「副作用発現時の増減量、休薬及び中止基準」を参考に適切な処置を行ってください。

<参考> Grade分類

CTCAE ver.4.0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
肺臓炎	症状がない；臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	症状がある；内科的治療を要する；身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状がある；身の回りの日常生活動作の制限；酸素を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する(例：気管切開/挿管)

Grade 5はすべて省略

有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳(JCOG版より引用、改変)
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp/>

■ 間質性肺炎への対策

観察

- 息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱、呼吸数の増加、胸部ラ音、SpO₂の低下の症状等が発現あるいは悪化した場合には、本剤の投与を中断し、胸部X線、胸部CT検査、動脈血液ガス分析、血液検査（C反応性蛋白（CRP）、LDH、KL-6、SP-D）等により、直ちにその症状を精査してください。
- 間質性肺炎が疑われた場合には、迅速に呼吸器専門医に相談してください。

治療等

- 本剤の投与により間質性肺炎が発現した場合は、呼吸器専門医とともにステロイドパルス療法を含む適切な処置を行ってください。

危険因子について

- 本剤投与後に間質性肺疾患を発現する特定の危険因子は判明していません。
- 一般的に、薬剤性肺障害の非特異的な危険因子として、年齢60歳以上、既存の肺病変（特に間質性肺炎、肺線維症）の存在、肺手術後、呼吸機能の低下、高濃度酸素投与、肺への放射線照射、抗悪性腫瘍薬の多剤併用療法、腎障害の存在などが挙げられます。

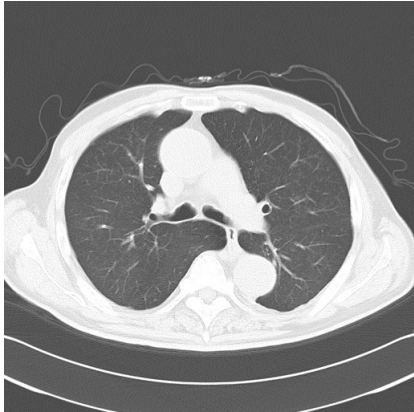
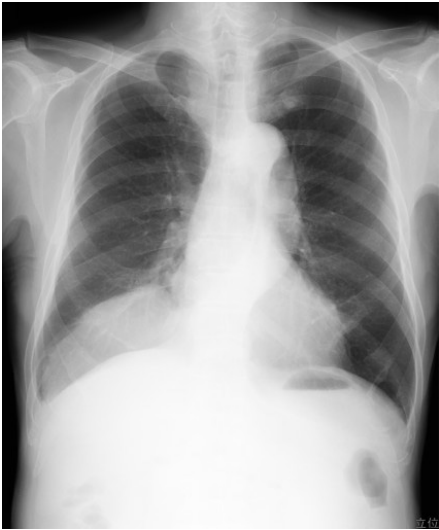
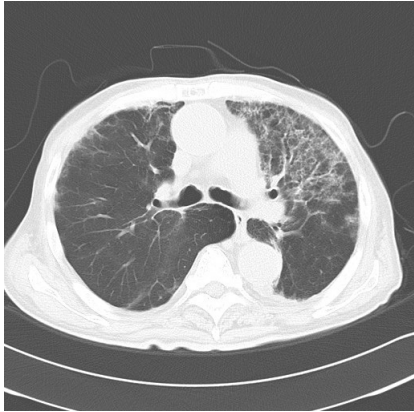
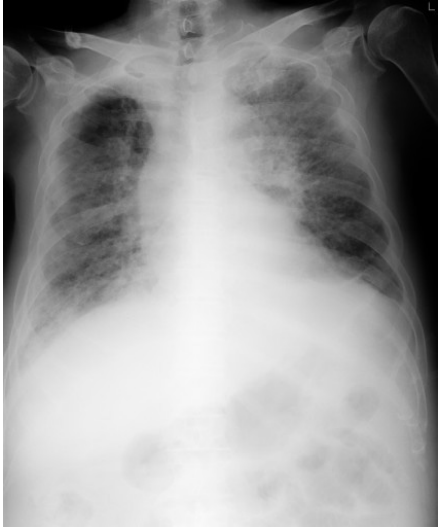
■ 症例概要

症例1

患者		1日投与量 投与期間	副作用	
性・年齢	使用理由(合併症)		経過及び処置	
男性 70代 (国内自発報告症例)	脂肪肉腫 (高血圧、肺転移、骨転移、腹膜転移)	800mg 72日間	投与開始日	: 本剤200mg×4錠/日開始となった。
			投与71日後 (投与中止日)	: 下痢及び食欲不振による高度脱水、β-ブロッカーによると思われる徐脈、低血圧にて来院。 本剤を含む薬剤中止 及び補液にて改善。 入院時CTにて左肺に一部器質化影を伴う網状影を指摘されるも、呼吸器症状や低酸素血症は認められず、本剤の投与は中止し、経過観察となった。
			中止7日後	: 低酸素血症が出現し、胸部レントゲン上も陰影の増強が認められた。薬剤性肺炎が強く疑われたためステロイドパルス療法(メチルプレドニゾン1g/日)が開始となった。また、中止5日後より抗生剤投与(スルタミシリン6g)が開始となった。
			中止10～15日後	: 治療のためプレドニゾン20mgが投与された。
			中止16～17日後	: 低酸素血症の増悪が認められ、ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾン1g/日)再度開始となった。
			中止18～32日後	: プレドニゾン60mg(5日間)、50mg(3日間)、40mg(7日間)と漸減されていたが、中止20日後より呼吸状態は徐々に悪化が認められた。
			中止32日後	: 間質性肺炎により死亡となった。

特記すべき併用薬：
ビソプロロールフマル酸塩、アムロジピンベシル酸塩、セレコキシブ、バルサルタン

臨床検査値：						
検査項目名	投与27日後	投与51日後	投与59日後	投与71日後 (投与中止日)	中止1日後	中止7日後
WBC(×10 ³ /μL)	－	－	13.9	9.7	7.8	7.0
好中球数(%)	－	－	94.9	80.2	81.2	83.7
CRP(mg/dL)	－	－	1.36	2.59	1.90	16.31
KL-6(U/mL)	240.0	478.4	－	－	－	1,821.6
SP-D(ng/mL)	－	－	－	－	－	240.9

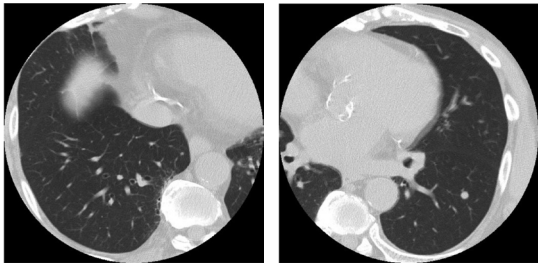
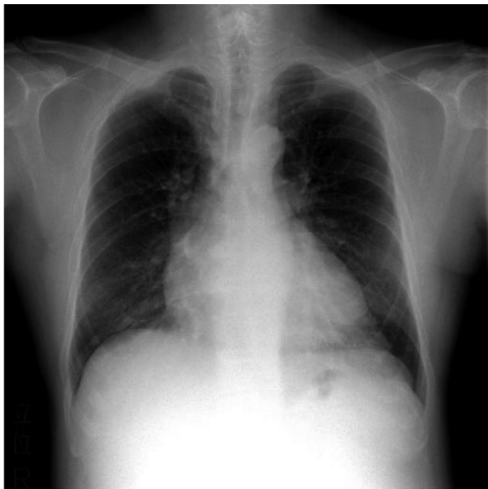
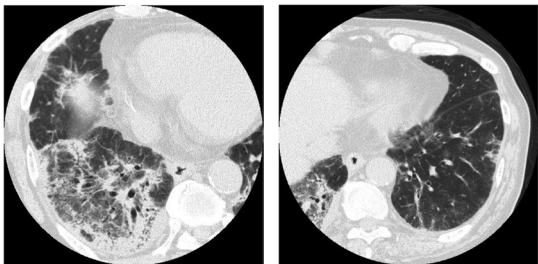
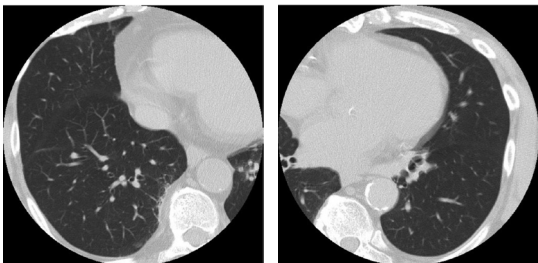
	CT画像	X線画像
発現前		
発現時		
増悪時		

症例2

患者		1日投与量 投与期間	経過及び処置
性・年齢	使用理由(合併症)		
男性 70代 (国内自発報告症例)	腎細胞癌 (高血圧、高脂血症、糖尿病、肺転移) 既往歴:元喫煙者	800mg 48日間	投与開始日 : 腎細胞癌治療のため、本剤200mg×4錠/日開始となった。
			投与48日後 : 降圧剤投与にもかかわらず、血圧上昇が継続し、下痢、軟便、味覚障害が認められたため、本剤600mgに減量。
		600mg 28日間	投与62日後 : CTにて右肺底部に軽微な炎症性変化が認められた。
			投与76日後 : 下痢、軟便、味覚障害が依然認められていたため、本剤400mgに減量。この頃より労作時呼吸苦が発現。
		400mg 29日間	投与104日後 : 外来受診時に息切れ、疲労感の訴えがあり、画像上、間質性肺炎と(投与中止日)の診断から緊急入院となった。 本剤は投与中止となった。
			中止1日後 : メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム100mg/日点滴投与開始。
			中止4日後 : プレドニゾロン35mg/日経口投与開始。
			中止18日後 : プレドニゾロン30mg/日に減量。
			中止56日後 : 間質性肺炎の改善傾向が認められた。 *酸素投与あり。

特記すべき併用薬：
インターフェロンα、メロキシカム、トリクロルメチアジド、メトプロロール酒石酸塩、カンデサルタン シレキセチル、ニフェジピン、硝酸イソソルビド、ロスバスタチンカルシウム、ファモチジン、シメチジン、アセチルサリチル酸、リナグリプチン

臨床検査値：							
検査項目名	開始5日後	減量日: 600mg	減量日:400mg (発現2週間後)	本剤投与 中止日	中止13日後	中止14日後	中止20日後
WBC(×10 ³ /μL)	－	5.2	5.2	8.2	8.8	－	9.1
CRP(mg/dL)	0.17	0.26	0.49	5.61	0.26	－	0.19
PCO ₂ (mmHg)	－	－	－	27.7	－	32.6	－
PO ₂ (mmHg)	－	－	－	71.7	－	77.8	－
KL-6(U/mL)	－	－	－	859	1,011	－	－
SP-A(ng/mL)	－	－	－	119.0	－	－	－
SP-D(ng/mL)	－	－	－	151.8	－	－	－

	CT画像	X線画像
治療前		
増悪時		
回復時		

他の重大な副作用に関する発現状況と処置等の一覧

副作用が認められた場合は12ページの「副作用発現時の増減量、休薬及び中止基準」を参考に適切な処置を行ってください。

副作用 (3試験合算の発現率*) 【n=1,084】	悪性軟部腫瘍患者を対象とした 国際共同第Ⅲ相臨床試験における発現状況(承認時) 【n=240】	処置等
動脈血栓性事象 (1.8%)	動脈血栓性事象関連の副作用として、心筋梗塞が1例(0.4%)、脳梗塞が1例(0.4%)に認められています。	投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行ってください。
静脈血栓性事象 (1.1%)	静脈血栓性事象関連の副作用として、静脈塞栓症が7例(2.9%)に認められています。	投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行ってください。
出血(13.2%)	出血関連の副作用として、腫瘍関連出血を含む、脳出血1例(0.4%)、咯血1例(0.4%)、消化管出血16例(6.7%)、血尿1例(0.4%)、肺出血1例(0.4%)、鼻出血16例(6.7%)等が認められています。	投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行ってください。
消化管穿孔(頻度不明)、消化管瘻 (0.5%)	消化管穿孔、消化管瘻関連の副作用として、消化管瘻が1例(0.4%)に認められています。	投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行ってください。
甲状腺機能障害 (12.6%)	甲状腺機能障害関連の副作用として、甲状腺機能低下症が17例(7.1%)に認められています。	投与開始前及び投与中は定期的に甲状腺機能の検査を実施してください。投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行ってください。
ネフローゼ症候群 (0.1%)、蛋白尿 (12.5%)	ネフローゼ症候群が1例(0.4%)、蛋白尿が2例(0.8%)に認められています。なお、尿蛋白/クレアチニン比が3以上に上昇した症例が3例に認められましたが、全て日本人の症例でした。	投与開始前及び投与中は定期的に尿蛋白を観察してください。投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行ってください。
感染症(8.6%)	感染症22例(9.2%)が認められています。	好中球減少の有無にかかわらず重篤な感染症があらわれることがあります。投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行ってください。
創傷治癒遅延 (0.4%)	創傷治癒遅延が1例(0.4%)に認められています。	創傷治癒遅延が認められた場合は、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止してください。創傷治癒を遅らせる可能性があるため、外科的処置が予定されている場合には、外科的処置の前に本剤の投与を中断してください。外科的処置後の投与再開は、患者の状態に応じて判断してください。

副作用 (3試験合算の発現率*) 【n=1,084】	悪性軟部腫瘍患者を対象とした 国際共同第Ⅲ相臨床試験における発現状況(承認時) 【n=240】	処置等
血栓性微小血管症 (0.1%)	血栓性微小血管症が1例(0.4%)に認められています。	破碎赤血球を伴う貧血、血小板減少、腎機能障害等が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行ってください。定期的に検査を行うなど観察を十分に行ってください。
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(RPLS)は認められませんでした。なお、海外において市販後にRPLSが報告されています。	投与中は観察を十分に行い、可逆性後白質脳症症候群に一致する徴候や症状(高血圧(伴わない例もある)、頭痛、覚醒低下、精神機能変化、及び皮質盲を含めた視力消失など)が認められた場合は、本剤の投与を中止し、高血圧管理を含め、適切な処置を行ってください。
肺炎(3.8%)	肺炎は認められませんでした。なお、腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において、肺炎7例(1%)、アミラーゼ増加31例(6%)、腓酵素増加2例(0.4%)、高アミラーゼ血症1例(0.2%)、リパーゼ増加42例(8%)、リパーゼ異常1例(0.2%)が認められています。	投与中は観察を十分に行い、肺炎を示唆する症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行ってください。
網膜剥離(0.1%)	網膜剥離は認められていません。なお、腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験では1例、国内製造販売後では2014年11月30日時点で3例認められています。	投与中は観察を十分に行い、飛蚊症、光視症、視野欠損、視力低下等が認められた場合には、眼科検査を実施し、投与を中止するなど適切な処置を行ってください。

※悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験ならびに腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験及び外国第Ⅲ相臨床試験の結果(承認時)を併せて算出した。これらの臨床試験以外から報告された副作用については頻度不明とした。



注意を要する副作用とその対策

その他の副作用

はじめに

治療スケジュールと注意事項

ご使用に際しての注意点

注意を要する副作用とその対策

Q & A

付録

副作用が認められた場合は12ページの「副作用発現時の増減量、休薬及び中止基準」を参考に適切な処置を行ってください。

副作用 (3試験合算の発現率*) 【n=1,084】	悪性軟部腫瘍患者を対象とした 国際共同第Ⅲ相臨床試験における発現状況 (承認時) 【n=240】	処置等
下痢(53.6%)	下痢が130例(54.2%)に認められています。	症状が認められた場合は、ロペラミド等の止瀉薬による対症療法を検討してください。また必要に応じて電解質入り糖液や補液等による循環動態の安定化や電解質異常の補正も検討してください。感染の関与が考えられるケースでは止瀉薬の投与は慎重に行ってください。投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行ってください。 厚生労働省のホームページに重篤副作用疾患別対応マニュアルが掲載されていますのでご参照ください。 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 重度の下痢 平成22年3月 (https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1g17.pdf)
疲労(41.5%)、 無力症(6.1%)	疲労が126例(52.5%)、無力症が1例(0.4%)に認められています。	疲労の原因となる電解質異常や心機能障害などを早期に認識するため、必要に応じて検査の実施をしてください。投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行ってください。
悪心(37.1%)、 嘔吐(22.3%)	悪心が116例(48.3%)、嘔吐が61例(25.4%)に認められています。	投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行ってください。
毛髪変色(34.2%)、 脱毛症(11.0%)、 皮膚色素減少(7.6%)	皮膚色素減少が21例(8.8%)、毛髪変色が66例(27.5%)、脱毛症が25例(10.4%)に認められています。	本剤を投与する場合は、その内容を適切に患者に説明してください。投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行ってください。
手掌・足底発赤知覚 不全症候群(16.1%)、 剥脱性発疹(3.5%)	剥脱性発疹が35例(15%)に認められています。	投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行ってください。必要に応じて患者に皮膚科受診等を指導してください。 厚生労働省のホームページに重篤副作用疾患別対応マニュアルが掲載されていますのでご参照ください。 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 手足症候群 平成22年3月(令和元年9月改定) (https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1q01_r01.pdf)
血小板減少症(10.0%)、 好中球減少症(8.9%)、 白血球減少症(7.6%)	血小板減少症、好中球減少症、白血球減少症は認められませんでした。	投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行ってください。

※悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験ならびに腎細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験及び外国第Ⅲ相臨床試験の結果(承認時)を併せて算出した。これらの臨床試験以外から報告された副作用については頻度不明とした。

気胸

■ 発現状況(承認時)

悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験及び腎細胞癌患者を対象とした2つの第Ⅲ相臨床試験(国際共同第Ⅲ相臨床試験及び外国第Ⅲ相臨床試験)の併合解析(ヴォトリエント投与群)において、0.5%(5/1,084例)に気胸が副作用として報告されました。

悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験における気胸の発現率は、ヴォトリエント投与群で2.1%(5/240例)、プラセボ群では発現を認めませんでした。

なお、腎細胞癌患者を対象とした2試験において気胸の副作用はみられませんでした。

気胸関連の副作用<悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験>

n(%)

本剤投与群	全体集団(n=240)		日本人(n=31)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
気胸	5(2.1)	1(0.4)	0	0

悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験における有害事象の評価はCTCAE ver.3.0により行われました。

社内資料

■ 休薬・減量・中止基準

本剤を投与中に気胸が認められた場合は、12ページの「副作用発現時の増減量、休薬及び中止基準」を参考に適切な処置を行ってください。

<参考> Grade分類

CTCAE ver.4.0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
気胸	症状がない:臨床所見または検査所見のみ;治療を要さない	症状がある:治療を要する(例:胸膜癒着術を伴わない胸腔ドレーン留置)	胸膜癒着術、および/または外科的処置を要する;入院を要する	生命を脅かす:緊急処置を要する

Grade 5はすべて省略

有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳(JCOG版より引用、改変)
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp/>

■ 気胸への対策

観察

肺転移を有する患者では気胸が発現又は悪化するおそれがあります。気胸は多くの場合、突然の胸の痛み、息切れ、咳等の症状が発現します。

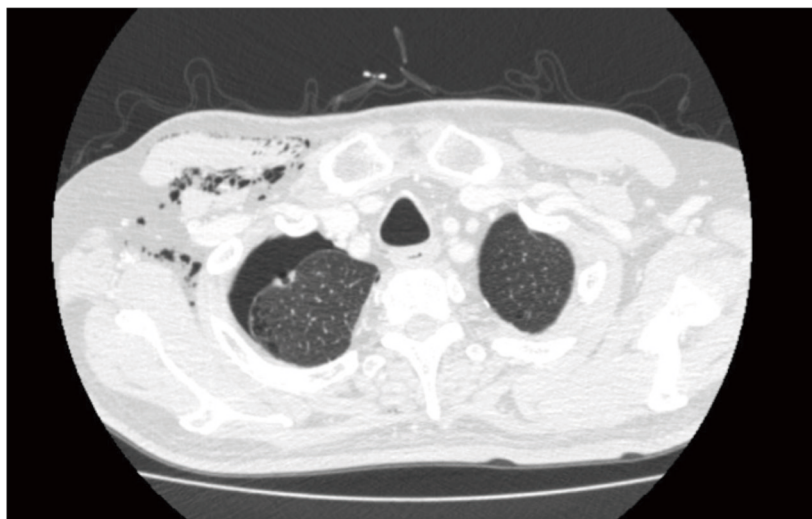
投与中は気胸の発現に注意し、胸痛、低酸素血症、呼吸困難など臨床上問題となる症状が認められた場合は、速やかに専門医に相談してください。

■ 症例概要

気胸・嘔吐を発現した症例

患者		1日投与量 投与期間	経過及び処置等
性 年齢	原疾患 合併症 前治療歴		
男性 60代 (国内自 発報告症 例)	悪性線維性組織球腫 (MFH) 多発性脳／肺転移 肺転移：両側性(7cm) 右下腿MFH切除後に 放射線療法 脳転移巣切除 全脳照射	600mg (4日間) 600mg (3日間) 600mg (3日間)	投与開始日　：本剤投与開始(4日間)。
			投与開始2日目：制吐剤服用。
			投与開始3日目：嘔吐発現。
			投与開始4日目：本剤休業(9日間)。
			投与開始6日目：嘔吐軽快。
			投与開始8日目：リハビリ後に急に胸がしめつけられる感じがした。その後酸素飽和度が92-94%となり酸素を開始。緊急CTで右気胸を確認。本剤が著効したため肺表面の腫瘍が崩壊したと考えられた。胸腔ドレーン留置。
			投与開始13日目：本剤再開(3日間)。
			投与開始16日目：本剤休業(1日間)。
			投与開始17日後：本剤再開(3日間)。
			投与開始20日目：本剤休業。
(本剤以外に疑われる要因)特になし			投与開始26日目：リークが続くため、肺切除術施行。気胸は回復。 気胸部分の病理検査:MFHの転移。
(有害事象を評価する上で参考となる併用薬)なし			

<気胸発現時のCT画像>





目 次

1. 対象患者に関する事項

- Q1** 化学療法未治療の患者へのヴォトリエントの有効性・安全性は？
- Q2** 脂肪肉腫患者に対するヴォトリエントの有効性・安全性は？
- Q3** 肝機能障害のある患者に対してヴォトリエントの投与を開始する場合、投与量の調節は必要ですか？
- Q4** 小児の患者に投与してよいですか？

2. 用法及び用量、投与スケジュールに関する事項

- Q5** 割ったり砕いたりして服用しても大丈夫ですか？
- Q6** ヴォトリエントを服用する時間帯はいつがよいですか？
- Q7** 飲み忘れた場合はどのように対処すればよいですか？
- Q8** 1日投与量を1日2回に分けてもよいですか？
- Q9** 腫瘍の増悪又は効果不十分が認められた患者に対して、1日800mgを超える用量を投与してもよいですか？

3. その他

- Q10** 他の抗悪性腫瘍剤（サイトカイン製剤を含む）と併用したときの有効性・安全性は？
- Q11** 放射線療法と併用したときの有効性・安全性は？
- Q12** 手術まで、どの程度の期間（間隔）をあける必要がありますか？
- Q13** 手術後、どの程度の期間（間隔）をあけてから投与したらよいですか？

1. 対象患者に関する事項

Q1

化学療法未治療の患者へのヴォトリエントの有効性・安全性は？

- A** 化学療法未治療の悪性軟部腫瘍患者に対する有効性及び安全性は確立していません。
- 本剤の悪性軟部腫瘍に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験及び外国第Ⅱ相臨床試験は、アントラサイクリン系薬剤を含む前治療に対して病勢進行が認められた悪性軟部腫瘍患者を対象に実施し、外国第Ⅱ相臨床試験では、化学療法未治療例は2例のみであったことから、化学療法未治療例における使用経験は限られています。

Q2

脂肪肉腫患者に対するヴォトリエントの有効性・安全性は？

- A** 本剤の悪性軟部腫瘍に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験では脂肪肉腫は対象集団から除外されました。なお、外国第Ⅱ相臨床試験における第1ステージにおいて脂肪肉腫の患者は19例組み入れられました。12週時PF率(12週時にRECIST ver.1.0により、CR、PR又はSDと判定された患者割合)は、26%(5/19例)で認められましたが、その後の検討は行われていません。なお、この5例はすべてSDの評価でした。安全性については管理可能なプロファイルを示しました。

* 「付録」-「(1)臨床試験成績」(55ページ)参照

Q3

肝機能障害のある患者に対してヴォトリエントの投与を開始する場合、投与量の調節は必要ですか？

- A** 中等度の肝機能障害を有する患者に対する最大耐用量は200mgであることが確認されており、中等度以上の肝機能障害を有する患者に対して本剤200mgを超える用量の投与は、最大耐用量を超えるため推奨しません。

肝機能障害患者での用量制限毒性(外国人のデータ)

投与量 (mg)	肝機能			
	正常	軽度低下*	中等度低下*	重度低下*
100	—	—	—	1/6例 ・ ビリルビン増加(Grade 4)
200	—	—	1/12例 ・ ビリルビン増加(Grade 3)	1/11例 ・ 下痢(Grade 3)
400	—	1/6例 ・ AST増加(Grade 4)	2/4例 ・ AST増加(Grade 4) ・ AST増加(Grade 4)、 ALT増加(Grade 4)、 ビリルビン増加(Grade 3)	—
800	0/18例	1/13例 ・ 胃出血(Grade 5)	—	—

用量制限毒性が評価できなかった27例は記載を省略

社内資料

※軽度低下：ALT上昇は正常範囲を超えるがビリルビン値は正常範囲内、又はALTにかかわらずビリルビン値の上昇が正常範囲の1.5倍以下

中等度低下：ALTにかかわらずビリルビン値の上昇が正常範囲の1.5～3倍

重度低下：ALTにかかわらずビリルビン値の上昇が正常範囲の3倍超

Q4

小児の患者に投与してよいですか？

- A** 小児等を対象とした臨床試験は実施していませんので、小児に対する安全性は確立していません。
- 本剤の作用機序より、出生後早期の発達において臓器の成長や成熟に重大な影響を与えるおそれがあります。
 - 本剤の悪性軟部腫瘍に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験及び外国第Ⅱ相臨床試験は、18歳以上の患者を対象に行われました。
 - 幼若ラットの生後9～21日まで投与した試験において、30mg/kg/日以上で体重増加抑制及び早期死亡が認められ、生後21～62日まで投与した試験においては、10mg/kg/日以上で大腿骨の短小が認められています(これらの用量はいずれも成熟ラットにおいて同様の影響がみられた用量よりも低用量でした)。

2. 用法及び用量、投与スケジュールに関する事項

Q5

割ったり砕いたりして服用しても大丈夫ですか？

- A** 本剤を砕いて服用した場合、 C_{max} 及びAUCが上昇することが報告されています。したがって、本剤は割ったり砕いたりすることなく、水とともにそのまま服用するよう指導してください。

Q6

ヴォトリントを服用する時間帯はいつがよいですか？

- A** 本剤投与時の曝露量に対する食事の影響を避けるため、食事の1時間前から食後2時間までの間を避けて服用してください。

＊「ご使用に際しての注意点」-「用法及び用量」(10ページ)参照

Q7

飲み忘れた場合はどのように対処すればよいですか？

- A** 飲み忘れたことに当日気がついた場合は、同じ日の空腹時に速やかに服用するよう指導してください。ただし、服用間隔は12時間以上あけてください。
また、翌日になって気がついた場合は、服用予定時間に1回分を服用するよう指導してください。
飲み忘れについては、必ず主治医に報告するよう指導してください。

Q8

1日投与量を1日2回に分けてもよいですか？

- A** 外国第I相臨床試験において、50mg又は100mg週3回、50mg～2000mg1日1回、300mg又は400mg1日2回投与を検討した結果、800mg1日1回の投与量が安全かつ忍容性のある用量であると判断されました。したがって、本剤は分けて飲まず、1日投与量を1日1回で服用するよう指導してください。

Q9

腫瘍の増悪又は効果不十分が認められた患者に対して、1日800mgを超える用量を投与してもよいですか？

- A** 1日800mgを超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していません。そのため、1日800mgを超える用量は投与しないでください。
- 本剤50mg～2000mgを投与した外国第I相臨床試験において、投与量が800mg以上での定常状態の曝露量はプラトーに達していました。

3. その他

Q10

他の抗悪性腫瘍剤(サイトカイン製剤を含む)と併用したときの有効性・安全性は？

- A** 他の抗悪性腫瘍剤(サイトカイン製剤を含む)との併用について有効性及び安全性は確立していません。本剤とペメトレキセド及びラパチニブを併用した固形癌患者を対象とした臨床試験は、毒性の増大、死亡率の増加が懸念されたため早期に中止しています。

Q11

放射線療法と併用したときの有効性・安全性は？

- A** 放射線療法との併用療法について、有効性及び安全性は確立していません。

Q12

手術まで、どの程度の期間(間隔)をあける必要がありますか？

- A** 手術に対する影響についての試験は実施していないため、手術と本剤投与との間にどの程度の期間(間隔)が必要かは明らかになっていません。本剤を投与中の患者において手術が必要となった場合、本剤の薬物動態を考慮して、本剤の投与を中止してください(本剤800mg投与22日目における半減期は37.8時間でした)。

日本人固形癌患者に本剤を単回及び反復投与したときの血漿中パゾパニブの薬物動態パラメータ

パラメータ	400/800mg(n=3)		800mg(n=7)		1000mg(n=3)	
	1日目	22日目	1日目	22日目	1日目	22日目
C _{max} (μg/mL)	25.1 (34.0%)	55.8 (35.2%)	22.9 (69.5%)	40.6 (47.7%)	21.3 (118.1%)	53.9 (55.4%)
t _{max} (hr)	4.00 (3.00~23.72)	2.50 (2.00~3.00)	2.98 (1.97~5.95)	2.52 (1.92~3.97)	3.00 (2.97~3.00)	4.00 (3.00~4.05)
AUC ₀₋₂₄ (μg·hr/mL)	402 (17.7%)	962 (46.3%)	325 (76.7%)	677 (45.5%)	305 (128.6%)	759 (63.8%)
t _{1/2} (hr)	28.4 (35.9%)	40.1 (67.2%)	42.5 (31.6%)	37.8 (47.2%)	33.0 (23.8%)	21.4 (60.7%)
C ₂₄ (μg/mL)	14.8 (12.7%)	34.6 (47.2%)	9.1 (90.1%)	22.0 (48.4%)	8.5 (139.6%)	21.1 (80.5%)

幾何平均値(CVb%)、t_{max}：中央値(範囲)

400/800mg：1日目に400mgを投与し、2日目以降は800mgを投与

社内資料

Q13

手術後、どの程度の期間(間隔)をあけてから投与したらよいですか？

A 外科的処置後、創傷が治癒していない患者では創傷治癒遅延があらわれることがあるので、本剤を投与する場合は慎重に投与してください。外科的処置後の投与再開は、患者の状態に応じて判断してください。なお、重大な副作用として創傷治癒遅延が報告されていますので、投与再開については十分な観察を行ってください。

なお、本剤の悪性軟部腫瘍に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験では、投与前28日以内に重大な手術療法あるいは外傷を受けていない、又は未回復の外傷、骨折、潰瘍のない患者を投与対象としていました。

- (1) 臨床試験成績
- (2) 副作用発現状況
- (3) QT間隔延長を引き起こす可能性のある薬剤
- (4) WHOの一般状態(PS)
- (5) NYHA分類
- (6) 投与前チェックリスト

(1)臨床試験成績

国際共同第Ⅲ相臨床試験¹⁾

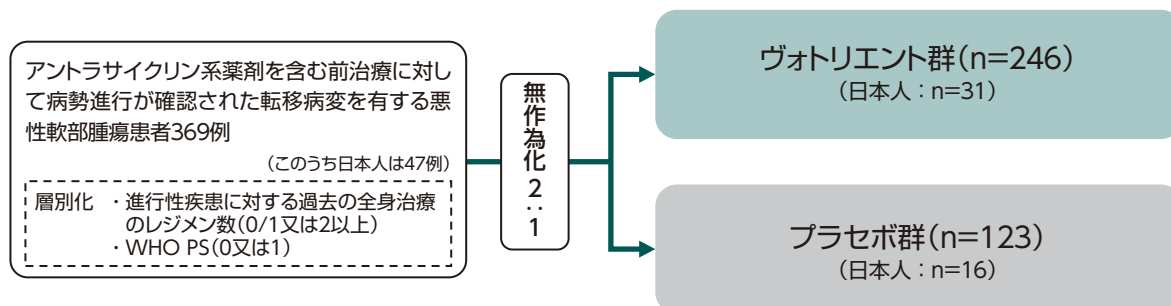
PALETTE : PAzopanib expLorEd in sofT-Tissue sarcoma - A phasE Ⅲ Study

1) 承認時評価資料: 国際共同第Ⅲ相臨床試験 (VEG110727試験)

試験デザイン

無作為化二重盲検プラセボ対照試験

実施地域: 日本、フランス、アメリカ、韓国などの世界13ヵ国



対 象

アントラサイクリン系薬剤を含む前治療に対して病勢進行が確認された転移病変を有する悪性軟部腫瘍※患者369例(このうち日本人は47例)

※ 脂肪肉腫、横紋筋肉腫(多形型又は胞巣型を除く)、軟骨肉腫、骨肉腫、ユーイング腫瘍/未熟神経外胚葉性腫瘍、消化管間質腫瘍、隆起性皮膚線維肉腫、炎症性筋線維芽細胞肉腫、悪性中皮腫、子宮の中胚葉性混合腫瘍を組み入れ対象から除外(6～7ページ)参照

投 与 方 法

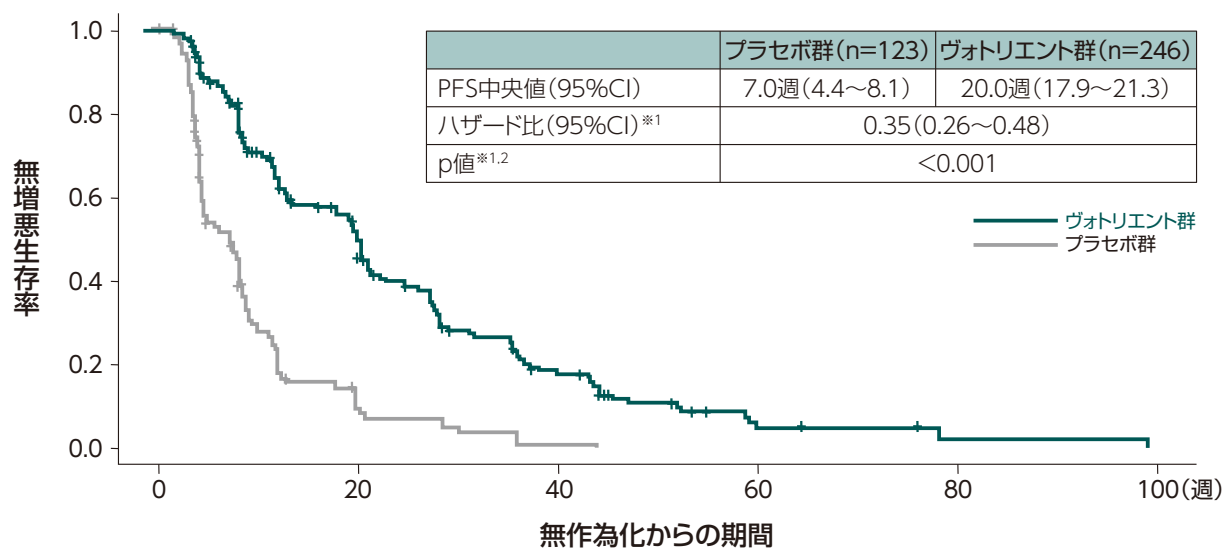
進行性疾患に対する全身治療のレジメン数及びWHOの一般状態(PS)で層別し、2:1の比率でヴォトリエント800mg1日1回経口投与(ヴォトリエント群)又はプラセボ投与(プラセボ群)のいずれかに無作為化した。投与は、病勢進行、死亡、許容できない毒性、同意の撤回のいずれかが発現するまで投与を継続した。

試 験 結 果

有効性:

主要評価項目である無増悪生存期間(PFS)の中央値は、ヴォトリエント群で20.0週、プラセボ群で7.0週であり、ヴォトリエント群のPFSはプラセボ群に比して有意に延長した(ハザード比: 0.35, $p < 0.001$)。

PFS (Kaplan-Meier曲線)

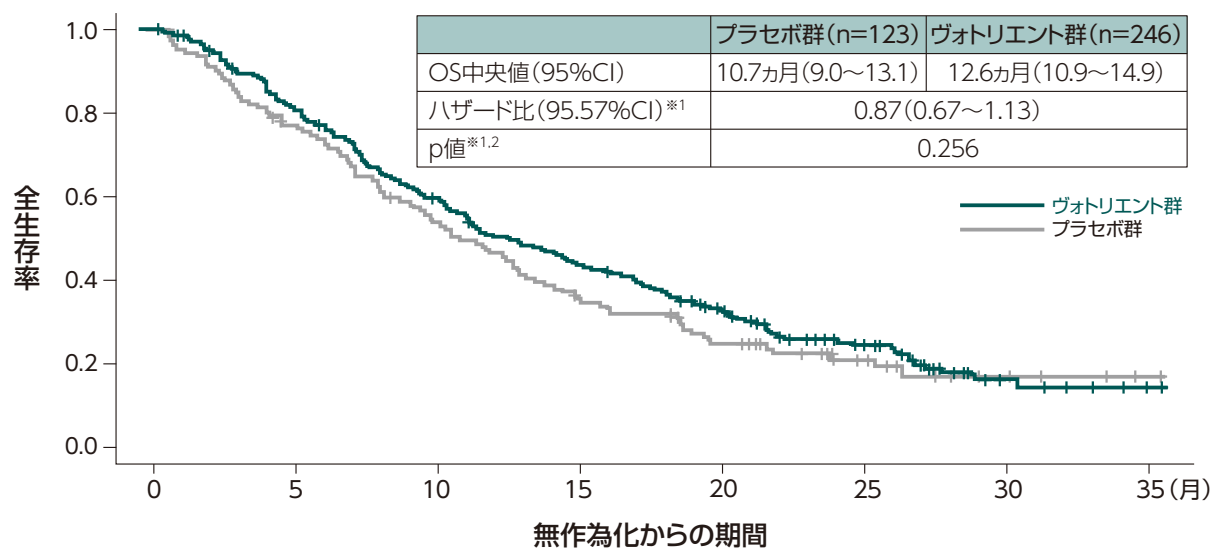


※1 ハザード比及びp値は、WHO PS及び進行性疾患に対する全身治療のレジメン数で調整した。

※2 両側層別ログランク検定

副次的評価項目である全生存期間 (OS) の中央値は、ヴォトリエント群で12.6ヵ月、プラセボ群で10.7ヵ月であり、ハザード比は0.87 (p=0.256) であった。

OS (Kaplan-Meier曲線)



※1 ハザード比及びp値はWHO PS及び進行性疾患に対する過去の全身治療のレジメン数で調整した。

※2 両側層別ログランク検定

安全性：「付録」-「(2) 副作用発現状況」(60~68ページ) 参照

背景因子

n(%), 年齢は中央値(最小値-最大値)(歳)

		全体集団			日本人		
		プラセボ群 (n=123)	ヴォトリエント群 (n=246)	合計 (n=369)	プラセボ群 (n=16)	ヴォトリエント群 (n=31)	合計 (n=47)
年齢		51.0 (18-78)	56.0 (20-83)	55.0 (18-83)	49.0 (24-76)	60.0 (21-82)	59.0 (21-82)
性別	女性	69(56)	147(60)	216(59)	9(56)	13(42)	22(47)
	男性	54(44)	99(40)	153(41)	7(44)	18(58)	25(53)
WHO PS	0	60(49)	118(48)	178(48)	10(63)	19(61)	29(62)
	1	63(51)	128(52)	191(52)	6(38)	12(39)	18(38)

悪性軟部腫瘍の内訳

n(%)

組織型※	亜型※	全体集団		日本人	
		プラセボ群 (n=123)	ヴォトリエント群 (n=246)	プラセボ群 (n=16)	ヴォトリエント群 (n=31)
平滑筋性腫瘍	平滑筋肉腫(皮膚を除く)	49(40)	109(44)	5(31)	8(26)
組織由来不明腫瘍	滑膜肉腫	13(11)	25(10)	3(19)	2(6)
	類上皮肉腫	5(4)	7(3)	1(6)	2(6)
	胞巣状軟部肉腫	4(3)	6(2)	2(13)	3(10)
	線維形成性小細胞腫瘍	1(<1)	3(1)	0	1(3)
	明細胞肉腫	2(2)	1(<1)	2(13)	0
	腎外ラブドイド腫瘍	0	1(<1)	0	1(3)
	血管周囲性類上皮細胞腫瘍(PEComa)	0	1(<1)	0	0
	未熟神経外胚葉性腫瘍(PNET)/ 骨外性ユーイング肉腫	2(2)	0	0	0
線維芽細胞性腫瘍	粘液線維肉腫	6(5)	8(3)	2(13)	0
	孤在性線維性腫瘍	4(3)	8(3)	0	3(10)
	硬化性類上皮線維肉腫	0	3(1)	0	0
	成人型線維肉腫	0	2(<1)	0	0
	低悪性度線維粘液性肉腫/ 硝子化紡錘細胞腫瘍	0	1(<1)	0	0
線維組織球性腫瘍	多形型MFH	11(9)	20(8)	0	4(13)
	巨細胞型MFH	0	1(<1)	0	0
分類不能の未分化悪性 軟部腫瘍		5(4)	15(6)	0	4(13)
悪性末梢神経鞘腫瘍 (MPNST)		4(3)	8(3)	1(6)	0
血管性腫瘍	血管肉腫	3(2)	3(1)	0	0
	類上皮型血管内皮腫	0	1(<1)	0	0
横紋筋性腫瘍 (横紋筋肉腫)	胎児型横紋筋肉腫(紡錘形細胞型、ブドウ状型、退形成型を含む)	1(<1)	0	0	0
	胞巣型横紋筋肉腫(固形型、退形成型を含む)	1(<1)	0	0	0
脂肪性腫瘍(脂肪肉腫)	脱分化型	0	1(<1)	0	0
血管周皮細胞性腫瘍	悪性グロムス腫瘍	1(<1)	0	0	0
軟骨・骨形成性腫瘍	骨外性骨肉腫	1(<1)	0	0	0
その他		10(8)	22(9)	0	3(10)

MFH：悪性線維性組織球腫

※ 悪性軟部腫瘍のWHO分類(2002年、2008年6月改定)より引用。

中央病理診断に従い悪性軟部腫瘍の各組織型に分類された。中央病理診断ができなかった場合には、治験実施医療機関の病理医の診断を用いた。平滑筋肉腫又は滑膜肉腫以外の組織型の被験者は、「その他の悪性軟部腫瘍」のITT集団へ分類した。

原発巣部位※(治験実施医療機関の病理医診断による)

n(%)

	全体集団		日本人	
	プラセボ群 (n=123)	ヴォトリエント群 (n=246)	プラセボ群 (n=16)	ヴォトリエント群 (n=31)
頭頸部	5(4)	7(3)	0	3(10)
皮膚	1(<1)	3(1)	0	0
体幹	6(5)	9(4)	2(13)	1(3)
胸部	23(19)	29(12)	2(13)	2(6)
後腹膜及び腹腔内	20(16)	44(18)	2(13)	5(16)
下肢	31(25)	65(26)	9(56)	15(48)
上肢	10(8)	19(8)	1(6)	4(13)
内臓-泌尿生殖器	5(4)	8(3)	0	0
内臓-消化器	6(5)	10(4)	0	0
内臓-婦人科	12(10)	40(16)	0	0
内臓-乳房	2(2)	0	0	0
内臓-その他	1(<1)	1(<1)	0	0
その他	0	9(4)	0	1(3)
不明	1(<1)	2(<1)	0	0

※ 原発巣部位は、Connective Tissue Oncology Society の原疾患の解剖学的部位/亜部位のコードを用いた。

抗悪性腫瘍療法歴

n(%)

	全体集団			日本人		
	プラセボ群 (n=123)	ヴォトリエント群 (n=246)	合計 (n=369)	プラセボ群 (n=16)	ヴォトリエント群 (n=31)	合計 (n=47)
全身治療	123(100)	246(100)	369(100)	16(100)	31(100)	47(100)
術前補助療法	19(15)	31(13)	50(14)	7(44)	10(32)	17(36)
術後補助療法	26(21)	43(17)	69(19)	6(38)	7(23)	13(28)
維持療法	4(3)	10(4)	14(4)	0	0	0
進行性疾病-1 レジメン	110(89)	232(94)	342(93)	12(75)	25(81)	37(79)
進行性疾病-2 レジメン	67(54)	132(54)	199(54)	5(31)	7(23)	12(26)
進行性疾病-3 レジメン	28(23)	51(21)	79(21)	1(6)	1(3)	2(4)
進行性疾病-4 レジメン	9(7)	16(7)	25(7)	0	0	0
全身治療で使用された化学療法の種類※ ¹						
ドキソルビシン	121(98)	242(98)	363(98)	—	—	—
イホスファミド	93(76)	164(67)	257(70)	—	—	—
ドセタキセル※ ²	35(28)	69(28)	104(28)	—	—	—
ゲムシタピン※ ²	42(34)	85(35)	127(34)	—	—	—
トラベクテジン	22(18)	38(15)	60(16)	—	—	—
mTOR 阻害剤※ ²	3(2)	11(4)	14(4)	—	—	—
その他	53(43)	105(43)	158(43)	—	—	—
外科手術	114(93)	224(91)	338(92)	14(88)	27(87)	41(87)
放射線療法	75(61)	128(52)	203(55)	7(44)	16(52)	23(49)
その他の治療※ ³	15(12)	11(4)	26(7)	6(38)	3(10)	9(19)

※¹ 術前、術後補助療法、維持療法及び進行性疾病に対する療法が含まれる。日本人集団では解析を行っていない。※² 国内では悪性軟部腫瘍に対して承認されていない。※³ 主要なホルモン療法、免疫療法や他の治療薬が含まれる。

試験デザイン

多施設共同非盲検非無作為化試験

標準治療がない再発又は難治性の悪性軟部腫瘍患者142例

悪性軟部腫瘍のWHO分類に従い、4つの組織型のいずれかに層別化

- ・平滑筋肉腫
- ・脂肪肉腫
- ・滑膜肉腫
- ・その他の悪性軟部腫瘍

ヴォトリエント800mgを1日1回経口投与

- ・各組織集団に17例の適格被験者を組み入れ、ヴォトリエント800mgを1日1回経口投与した。
- ・12週時にCR、PR又はSDが17例中4例以上の場合、被験者を追加して組み入れた。

対 象

標準治療がない再発又は難治性の悪性軟部腫瘍^{*}患者142例

^{*} 胎児型横紋筋肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、ユーイング腫瘍/未熟神経外胚葉性腫瘍、消化管間質腫瘍、隆起性皮膚線維肉腫、炎症性筋線維芽細胞肉腫、悪性中皮腫、子宮の中胚葉性混合腫瘍を組み入れから除外(6～7ページ)参照

投 与 方 法

ヴォトリエント800mg(製造販売用製剤とは異なる製剤)を1日1回経口投与した。

投与は、病勢進行、死亡、ヴォトリエントとの因果関係があり許容できない有害事象、又は投与の妨げとなる合併症が認められるまで、あるいは患者が拒否するまで継続した。

試 験 結 果

有効性：

主要評価項目である投与12週時progression-free rate(PF率:その時点の評価がCR、PR又はSDであった被験者の割合)は以下のとおりであった。

中央判定^{*1}による12週時PF率

	脂肪肉腫 ^{*3} (n=19)	平滑筋肉腫 ^{*3} (n=41)	滑膜肉腫 ^{*3} (n=37)	その他 ^{*3} (n=41)
12週時評価 ^{*2}				
完全奏効：CR	0	0	0	0
部分奏効：PR	0	1(2%)	4(11%)	1(2%)
安定：SD	5(26%) ^{*4}	16(39%)	14(38%)	16(39%)
PF率				
CR+PR+SD	26%	41%	49%	41%
(90%CI)	(11.0～47.6)	(28.4～55.5)	(34.3～63.2)	(28.4～55.5)

^{*1} 12週時に治験責任医師によりCR、PR又はSDと判定された生存被験者のスキャンを外部レビューし、中央判定とした。

^{*2} 症例報告書では、12週時の評価である旨が明確に記載されていなかった。本集計はベースライン後の最初の評価を用いて行ったものである。12週時の効果判定は中央判定の結果に基づいた。中央判定がなかった場合は、治験責任医師判定に基づいた。

^{*3} 組織型は中央病理診断に基づいた(可能な場合)。

^{*4} 当初、第1ステージにおいて脂肪肉腫は17例中2例がSDであったため、第2ステージに進むための基準(CR、PR又はSDが17例中4例以上)を満たさなかったことから、さらなる組み入れは行わなかった。しかし、組み入れ中止を決定した頃に脂肪肉腫に組み入れられた1例が12週時にSDと判定された。また、組み入れが完了した後、その他の悪性軟部腫瘍集団のうち2例(いずれもSD判定)が脂肪肉腫に再分類された。

安全性：

副作用は本剤を投与された142例中127例(89%)に認められた。主な副作用は高血圧58例(41%)、皮膚色素減少(毛髪を含む)53例(37%)、疲労52例(37%)、悪心51例(36%)、下痢44例(31%)、嘔吐35例(25%)であった。

(2) 副作用発現状況

悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験における副作用(全体集団)

n(%)

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	全体集団(n=240：日本人31例含む)						計
	Grade						
	1	2	3	4	5	不明	
発現例数	32(13)	85(35)	84(35)	17(7)	1(<1)	0	219(91)
胃腸障害	88(37)	71(30)	27(11)	1(<1)	0	0	187(78)
下痢	73(30)	46(19)	11(5)	0	0	0	130(54)
悪心	84(35)	25(10)	7(3)	0	0	0	116(48)
嘔吐	42(18)	12(5)	7(3)	0	0	0	61(25)
消化器痛	24(10)	7(3)	3(1)	0	0	0	34(14)
口内炎	17(7)	8(3)	1(<1)	0	0	0	26(11)
便秘	10(4)	4(2)	0	0	0	0	14(6)
上腹部痛	11(5)	2(<1)	0	0	0	0	13(5)
口内乾燥	13(5)	0	0	0	0	0	13(5)
消化不良	11(5)	1(<1)	0	0	0	0	12(5)
鼓腸	5(2)	0	0	0	0	0	5(2)
胃炎	1(<1)	4(2)	0	0	0	0	5(2)
口腔内出血	5(2)	0	0	0	0	0	5(2)
肛門出血	4(2)	0	0	0	0	0	4(2)
腹部膨満	1(<1)	0	1(<1)	0	0	0	2(<1)
歯肉出血	2(<1)	0	0	0	0	0	2(<1)
食道炎	1(<1)	0	1(<1)	0	0	0	2(<1)
肛門周囲痛	1(<1)	1(<1)	0	0	0	0	2(<1)
十二指腸潰瘍	0	0	1(<1)	0	0	0	1(<1)
嚥下障害	0	1(<1)	0	0	0	0	1(<1)
腸管皮膚瘻	0	0	1(<1)	0	0	0	1(<1)
白色便	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)
胃腸障害	0	1(<1)	0	0	0	0	1(<1)
胃腸出血	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)
歯肉炎	0	1(<1)	0	0	0	0	1(<1)
イレウス	0	0	1(<1)	0	0	0	1(<1)
口腔障害	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)
口腔内痛	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)
歯周病	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)
腹膜出血	0	0	0	1(<1)	0	0	1(<1)
直腸炎	0	1(<1)	0	0	0	0	1(<1)
直腸出血	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)
後腹膜出血	0	1(<1)	0	0	0	0	1(<1)
歯の障害	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)
変色歯	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)
上部消化管出血	0	0	1(<1)	0	0	0	1(<1)
一般・全身障害及び投与部位の 状態	68(28)	42(18)	25(10)	1(<1)	1(<1)	0	137(57)
疲労	63(26)	39(16)	23(10)	1(<1)	0	0	126(53)
末梢性浮腫	8(3)	2(<1)	1(<1)	0	0	0	11(5)
悪寒	6(3)	2(<1)	0	0	0	0	8(3)
発熱	5(2)	2(<1)	0	0	0	0	7(3)
胸痛	4(2)	0	2(<1)	0	0	0	6(3)

n(%)

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	全体集団(n=240：日本人31例含む)						計
	Grade						
	1	2	3	4	5	不明	
インフルエンザ様疾患	2(<1)	0	0	0	0	0	2(<1)
無力症	0	1(<1)	0	0	0	0	1(<1)
胸部不快感	0	1(<1)	0	0	0	0	1(<1)
冷感	0	1(<1)	0	0	0	0	1(<1)
治癒不良	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)
硬結	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)
易刺激性	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)
多臓器不全	0	0	0	0	1(<1)	0	1(<1)
皮膚及び皮下組織障害	81(34)	41(17)	8(3)	1(<1)	0	0	131(55)
毛髪変色	66(28)	27(11)	0	0	0	0	93(39)
剥脱性発疹	27(11)	6(3)	2(<1)	0	0	0	35(15)
皮膚色素減少	21(9)	6(3)	0	0	0	0	27(11)
皮膚障害	10(4)	12(5)	4(2)	0	0	0	26(11)
脱毛症	25(10)	0	0	0	0	0	25(10)
皮膚乾燥	10(4)	4(2)	0	0	0	0	14(6)
爪の障害	10(4)	0	0	0	0	0	10(4)
そう痒症	10(4)	0	0	0	0	0	10(4)
毛髪成長異常	3(1)	0	0	0	0	0	3(1)
多汗症	3(1)	0	0	0	0	0	3(1)
皮膚潰瘍	0	2(<1)	1(<1)	0	0	0	3(1)
水疱	1(<1)	1(<1)	0	0	0	0	2(<1)
皮膚疼痛	2(<1)	0	0	0	0	0	2(<1)
血性水疱	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)
褥瘡性潰瘍	0	0	0	1(<1)	0	0	1(<1)
紅斑	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)
多形紅斑	0	0	1(<1)	0	0	0	1(<1)
発疹	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)
神経系障害	71(30)	23(10)	2(<1)	3(1)	0	0	99(41)
味覚異常	48(20)	17(7)	0	0	0	0	65(27)
頭痛	33(14)	4(2)	1(<1)	0	0	0	38(16)
末梢性感覚ニューロパチー	12(5)	1(<1)	0	0	0	0	13(5)
浮動性めまい	12(5)	0	0	0	0	0	12(5)
末梢性ニューロパチー	1(<1)	1(<1)	0	0	0	0	2(<1)
無嗅覚	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)
脳梗塞	0	0	0	1(<1)	0	0	1(<1)
認知障害	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)
脳神経障害	0	1(<1)	0	0	0	0	1(<1)
錐体外路障害	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)
頭蓋内出血	0	0	0	1(<1)	0	0	1(<1)
知覚過敏	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)
記憶障害	0	0	1(<1)	0	0	0	1(<1)
神経痛	0	1(<1)	0	0	0	0	1(<1)
嗅覚錯誤	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)
末梢性運動ニューロパチー	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)
傾眠	0	1(<1)	0	0	0	0	1(<1)
くも膜下出血	0	0	0	1(<1)	0	0	1(<1)
失神	0	0	1(<1)	0	0	0	1(<1)

n(%)

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	全体集団(n=240：日本人31例含む)						
	Grade						計
	1	2	3	4	5	不明	
血管障害	28(12)	53(22)	20(8)	2(<1)	0	0	103(43)
高血圧	27(11)	51(21)	16(7)	0	0	0	94(39)
動脈塞栓症	0	3(1)	3(1)	1(<1)	0	0	7(3)
ほてり	5(2)	0	0	0	0	0	5(2)
血腫	2(<1)	0	0	0	0	0	2(<1)
潮紅	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)
出血	0	0	1(<1)	0	0	0	1(<1)
虚血	0	0	0	1(<1)	0	0	1(<1)
臨床検査	40(17)	29(12)	16(7)	8(3)	0	1(<1)	94(39)
体重減少	39(16)	29(12)	5(2)	0	0	0	73(30)
耳鼻咽喉科検査異常	19(8)	5(2)	4(2)	0	0	0	28(12)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	2(<1)	4(2)	2(<1)	0	0	8(3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2(<1)	3(1)	0	0	5(2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1(<1)	0	3(1)	0	0	4(2)
ヘモグロビン減少	0	0	1(<1)	2(<1)	0	0	3(1)
血中ビリルビン増加	1(<1)	1(<1)	0	0	0	0	2(<1)
血中コレステロール異常	1(<1)	0	0	0	0	1(<1)	2(<1)
心電図QT延長	1(<1)	0	1(<1)	0	0	0	2(<1)
体重増加	0	1(<1)	1(<1)	0	0	0	2(<1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	0	0	0	1(<1)	0	0	1(<1)
抱合ビリルビン	0	0	0	0	0	1(<1)	1(<1)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)
血中乳酸脱水素酵素増加	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)
血中乳酸増加	0	0	1(<1)	0	0	0	1(<1)
ヘモグロビン	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)
尿中蛋白/クレアチニン比	0	0	0	0	0	1(<1)	1(<1)
白血球数減少	0	0	0	0	0	1(<1)	1(<1)
代謝及び栄養障害	47(20)	25(10)	13(5)	0	0	0	85(35)
食欲減退	46(19)	25(10)	11(5)	0	0	0	82(34)
脱水	2(<1)	0	2(<1)	0	0	0	4(2)
高トリグリセリド血症	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)
乳酸アシドーシス	0	0	1(<1)	0	0	0	1(<1)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	48(20)	13(5)	3(1)	1(<1)	0	1(<1)	66(28)
発声障害	16(7)	2(<1)	0	0	0	0	18(8)
鼻出血	14(6)	2(<1)	0	0	0	0	16(7)
咳嗽	7(3)	4(2)	0	0	0	0	11(5)
呼吸困難	6(3)	2(<1)	2(<1)	0	0	1(<1)	11(5)
気胸	0	4(2)	0	1(<1)	0	0	5(2)
しゃっくり	3(1)	0	0	0	0	0	3(1)
口腔咽頭痛	3(1)	0	0	0	0	0	3(1)
鼻漏	2(<1)	0	0	0	0	0	2(<1)
気管支出血	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)
咯血	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	全体集団(n=240：日本人31例含む)						計
	Grade						
	1	2	3	4	5	不明	
鼻乾燥	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)
呼吸時疼痛	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)
咽頭の炎症	0	0	1(<1)	0	0	0	1(<1)
胸水	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)
肺臓炎	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)
アレルギー性鼻炎	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)
筋骨格系及び結合組織障害	44(18)	6(3)	5(2)	0	0	0	55(23)
筋肉痛	21(9)	4(2)	2(<1)	0	0	0	27(11)
筋骨格痛	20(8)	2(<1)	1(<1)	0	0	0	23(10)
筋痙縮	6(3)	0	0	0	0	0	6(3)
筋骨格系胸痛	2(<1)	0	1(<1)	0	0	0	3(1)
関節痛	2(<1)	0	0	0	0	0	2(<1)
関節炎	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)
骨痛	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)
筋力低下	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)
筋骨格硬直	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)
四肢痛	0	0	1(<1)	0	0	0	1(<1)
足底筋膜炎	0	1(<1)	0	0	0	0	1(<1)
横紋筋融解	0	0	1(<1)	0	0	0	1(<1)
腱痛	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)
感染症及び寄生虫症	3(1)	15(6)	4(2)	0	0	0	22(9)
歯肉感染	2(<1)	2(<1)	0	0	0	0	4(2)
上気道感染	0	2(<1)	0	0	0	0	2(<1)
創傷感染	0	2(<1)	0	0	0	0	2(<1)
クロストリジウム感染	0	0	1(<1)	0	0	0	1(<1)
膀胱炎	0	1(<1)	0	0	0	0	1(<1)
毛包炎	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)
带状疱疹	0	1(<1)	0	0	0	0	1(<1)
感染性腱鞘炎	0	0	1(<1)	0	0	0	1(<1)
腎感染	0	1(<1)	0	0	0	0	1(<1)
口唇感染	0	1(<1)	0	0	0	0	1(<1)
限局性感染	0	1(<1)	0	0	0	0	1(<1)
下気道感染	0	1(<1)	0	0	0	0	1(<1)
肺感染	0	0	1(<1)	0	0	0	1(<1)
鼻咽頭炎	0	1(<1)	0	0	0	0	1(<1)
口腔感染	0	1(<1)	0	0	0	0	1(<1)
肺炎	0	1(<1)	0	0	0	0	1(<1)
細菌重複感染	0	0	1(<1)	0	0	0	1(<1)
白癬感染	0	1(<1)	0	0	0	0	1(<1)
尿路感染	0	1(<1)	0	0	0	0	1(<1)
外陰部腔カンジダ症	0	1(<1)	0	0	0	0	1(<1)
眼障害	15(6)	4(2)	0	0	0	0	19(8)
霧視	6(3)	3(1)	0	0	0	0	9(4)
眼乾燥	2(<1)	0	0	0	0	0	2(<1)
眼瞼浮腫	2(<1)	0	0	0	0	0	2(<1)
白内障	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)
複視	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)

n(%)

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	全体集団(n=240：日本人31例含む)						計
	Grade						
	1	2	3	4	5	不明	
眼痛	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)
眼瞼機能障害	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)
黄疸眼	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)
オキュラーサーフェス疾患	0	1(<1)	0	0	0	0	1(<1)
光視症	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)
心臓障害	3(1)	9(4)	3(1)	0	0	0	15(6)
左室機能不全	2(<1)	8(3)	3(1)	0	0	0	13(5)
心筋梗塞	0	1(<1)	0	0	0	0	1(<1)
心嚢液貯留	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)
洞性徐脈	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)
内分泌障害	8(3)	9(4)	0	0	0	0	17(7)
甲状腺機能低下症	8(3)	9(4)	0	0	0	0	17(7)
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	4(2)	6(3)	2(<1)	0	0	0	12(5)
腫瘍疼痛	2(<1)	6(3)	1(<1)	0	0	0	9(4)
新生物	2(<1)	0	0	0	0	0	2(<1)
皮膚転移	0	0	1(<1)	0	0	0	1(<1)
精神障害	6(3)	2(<1)	1(<1)	0	0	0	9(4)
不眠症	4(2)	0	1(<1)	0	0	0	5(2)
不安	1(<1)	1(<1)	0	0	0	0	2(<1)
抑うつ気分	0	2(<1)	0	0	0	0	2(<1)
錯乱状態	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)
人格障害	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)
腎及び尿路障害	3(1)	1(<1)	1(<1)	1(<1)	0	0	6(3)
蛋白尿	1(<1)	1(<1)	0	0	0	0	2(<1)
血尿	0	0	1(<1)	0	0	0	1(<1)
ネフローゼ症候群	0	0	0	1(<1)	0	0	1(<1)
頻尿	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)
尿道痛	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)
生殖系及び乳房障害	2(<1)	1(<1)	1(<1)	0	0	0	4(2)
女性化乳房	0	1(<1)	0	0	0	0	1(<1)
不規則月経	0	0	1(<1)	0	0	0	1(<1)
腔出血	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)
腔の炎症	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)
傷害、中毒及び処置合併症	2(<1)	0	1(<1)	1(<1)	0	0	4(2)
動脈損傷	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)
挫傷	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)
放射線損傷	0	0	1(<1)	0	0	0	1(<1)
創合併症	0	0	0	1(<1)	0	0	1(<1)
耳及び迷路障害	3(1)	1(<1)	0	0	0	0	4(2)
耳閉	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)
耳不快感	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)
耳の障害	1(<1)	0	0	0	0	0	1(<1)
耳鳴	0	1(<1)	0	0	0	0	1(<1)
血液及びリンパ系障害	0	1(<1)	1(<1)	0	0	0	2(<1)
鉄欠乏性貧血	0	1(<1)	0	0	0	0	1(<1)
血栓性微小血管症	0	0	1(<1)	0	0	0	1(<1)

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	全体集団(n=240：日本人31例含む)						n(%)
	Grade						計
	1	2	3	4	5	不明	
免疫系障害	1(<1)	0	1(<1)	0	0	0	2(<1)
過敏症	1(<1)	0	1(<1)	0	0	0	2(<1)

悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において登録された日本人のうち、本剤を投与された31例中29例(93.5%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、毛髪変色18例(58.1%)、食欲減退18例(58.1%)、下痢16例(51.6%)、疲労16例(51.6%)、高血圧16例(51.6%)、悪心15例(48.4%)、体重減少14例(45.2%)、味覚異常13例(41.9%)、皮膚障害9例(29.0%)、嘔吐8例(25.8%)、剥脱性発疹8例(25.8%)、脱毛症7例(22.6%)であった。(承認時)

悪性軟部腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験における副作用(日本人)

n(%)

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	日本人(n=31)						計
	Grade						
	1	2	3	4	5	不明	
発現例数	7(23)	10(32)	12(39)	0	0	0	29(94)
胃腸障害	13(42)	8(26)	3(10)	0	0	0	24(77)
下痢	9(29)	5(16)	2(6)	0	0	0	16(52)
悪心	11(35)	4(13)	0	0	0	0	15(48)
嘔吐	6(19)	2(6)	0	0	0	0	8(26)
消化器痛	5(16)	0	0	0	0	0	5(16)
口内炎	4(13)	1(3)	0	0	0	0	5(16)
便秘	3(10)	1(3)	0	0	0	0	4(13)
肛門出血	2(6)	0	0	0	0	0	2(6)
口内乾燥	1(3)	0	0	0	0	0	1(3)
十二指腸潰瘍	0	0	1(3)	0	0	0	1(3)
消化不良	1(3)	0	0	0	0	0	1(3)
肛門周囲痛	1(3)	0	0	0	0	0	1(3)
皮膚及び皮下組織障害	18(58)	6(19)	2(6)	0	0	0	26(84)
毛髪変色	17(55)	1(3)	0	0	0	0	18(58)
皮膚障害	4(13)	4(13)	1(3)	0	0	0	9(29)
剥脱性発疹	6(19)	2(6)	0	0	0	0	8(26)
脱毛症	7(23)	0	0	0	0	0	7(23)
そう痒症	5(16)	0	0	0	0	0	5(16)
皮膚色素減少	5(16)	0	0	0	0	0	5(16)
毛髪成長異常	3(10)	0	0	0	0	0	3(10)
爪の障害	2(6)	0	0	0	0	0	2(6)
多形紅斑	0	0	1(3)	0	0	0	1(3)
多汗症	1(3)	0	0	0	0	0	1(3)
皮膚疼痛	1(3)	0	0	0	0	0	1(3)
皮膚潰瘍	0	1(3)	0	0	0	0	1(3)
代謝及び栄養障害	8(26)	9(29)	1(3)	0	0	0	18(58)
食欲減退	8(26)	9(29)	1(3)	0	0	0	18(58)
一般・全身障害及び投与部位の 状態	12(39)	4(13)	1(3)	0	0	0	17(55)
疲労	11(35)	5(16)	0	0	0	0	16(52)
発熱	1(3)	1(3)	0	0	0	0	2(6)
胸痛	0	0	1(3)	0	0	0	1(3)
硬結	1(3)	0	0	0	0	0	1(3)
神経系障害	11(35)	5(16)	0	0	0	0	16(52)
味覚異常	10(32)	3(10)	0	0	0	0	13(42)
頭痛	3(10)	0	0	0	0	0	3(10)
末梢性感覚ニューロパチー	2(6)	0	0	0	0	0	2(6)
脳神経障害	0	1(3)	0	0	0	0	1(3)

n(%)

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	日本人(n=31)						計
	Grade						
	1	2	3	4	5	不明	
神経痛	0	1(3)	0	0	0	0	1(3)
末梢性ニューロパチー	0	1(3)	0	0	0	0	1(3)
血管障害	2(6)	9(29)	5(16)	0	0	0	16(52)
高血圧	2(6)	9(29)	5(16)	0	0	0	16(52)
臨床検査	9(29)	5(16)	1(3)	0	0	0	15(48)
体重減少	9(29)	5(16)	0	0	0	0	14(45)
耳鼻咽喉科検査異常	3(10)	0	0	0	0	0	3(10)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1(3)	0	0	0	1(3)
血中乳酸脱水素酵素増加	1(3)	0	0	0	0	0	1(3)
筋骨格系及び結合組織障害	9(29)	0	1(3)	0	0	0	10(32)
筋肉痛	4(13)	0	1(3)	0	0	0	5(16)
筋骨格痛	4(13)	0	0	0	0	0	4(13)
関節痛	1(3)	0	0	0	0	0	1(3)
関節炎	1(3)	0	0	0	0	0	1(3)
骨痛	1(3)	0	0	0	0	0	1(3)
筋痙縮	1(3)	0	0	0	0	0	1(3)
筋骨格系胸痛	1(3)	0	0	0	0	0	1(3)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	6(19)	0	0	0	0	0	6(19)
発声障害	3(10)	0	0	0	0	0	3(10)
咳嗽	1(3)	0	0	0	0	0	1(3)
呼吸時疼痛	1(3)	0	0	0	0	0	1(3)
胸水	1(3)	0	0	0	0	0	1(3)
肺臓炎	1(3)	0	0	0	0	0	1(3)
感染症及び寄生虫症	3(10)	3(10)	0	0	0	0	6(19)
歯肉感染	2(6)	0	0	0	0	0	2(6)
膀胱炎	0	1(3)	0	0	0	0	1(3)
毛包炎	1(3)	0	0	0	0	0	1(3)
肺炎	0	1(3)	0	0	0	0	1(3)
白癬感染	0	1(3)	0	0	0	0	1(3)
精神障害	1(3)	1(3)	0	0	0	0	2(6)
不安	0	1(3)	0	0	0	0	1(3)
不眠症	1(3)	0	0	0	0	0	1(3)
心臓障害	0	2(6)	0	0	0	0	2(6)
左室機能不全	0	2(6)	0	0	0	0	2(6)
心嚢液貯留	1(3)	0	0	0	0	0	1(3)
眼障害	1(3)	1(3)	0	0	0	0	2(6)
白内障	1(3)	0	0	0	0	0	1(3)
オキユラーサーフェス疾患	0	1(3)	0	0	0	0	1(3)
良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)	2(6)	0	0	0	0	0	2(6)
新生物	1(3)	0	0	0	0	0	1(3)
腫瘍疼痛	1(3)	0	0	0	0	0	1(3)
生殖系及び乳房障害	0	0	1(3)	0	0	0	1(3)
不規則月経	0	0	1(3)	0	0	0	1(3)
耳及び迷路障害	1(3)	0	0	0	0	0	1(3)
耳閉	1(3)	0	0	0	0	0	1(3)

n(%)

器官別大分類(SOC) 基本語(PT)	日本人(n=31)						計
	Grade						
	1	2	3	4	5	不明	
内分泌障害	0	1(3)	0	0	0	0	1(3)
甲状腺機能低下症	0	1(3)	0	0	0	0	1(3)
免疫系障害	1(3)	0	0	0	0	0	1(3)
過敏症	1(3)	0	0	0	0	0	1(3)
傷害、中毒及び処置合併症	1(3)	0	0	0	0	0	1(3)
挫傷	1(3)	0	0	0	0	0	1(3)
腎及び尿路障害	1(3)	0	0	0	0	0	1(3)
尿道痛	1(3)	0	0	0	0	0	1(3)

(3)QT間隔延長を引き起こす可能性のある薬剤※1,1)

- ・抗不整脈薬(Ia群、Ⅲ群、フレカイニド[タンボコール；Ic群]、プロパフェノン[プロノン；Ic群]、ベプリジル[ベプリコール；Ca拮抗薬、Ⅳ群])
- ・抗精神病薬：フェノチアジン系薬、ブチロフェノン系薬、プロナセリン(ロナセン)、クロザピン(クロザリル)、ベンズアミド系薬(スルトブリド[バルネチール]、チアブリド[グラマリール])、オランザピン(ジプレキサ)など
- ・抗うつ薬：三・四環系抗うつ薬(キニジン作用あり)、SSRI(エスシタロプラム[レクサプロ]、セルトラリン[ジェイゾロフト→セルトラリンでは機序不明だがピモジドのAUC、Cmaxが1.4倍上昇]など)、NaSSA(ミルタザピン[リフレックス、レメロン])
- ・ピペリジン系：アステミゾール※2、テルフェナジン※2、シサブリド※2、ピペリジン系フェノチアジン(チオリダジン※2など)、ブチロフェノン系薬(ピモジド[オーラップ]、ドロペリドール[ドロレプタン；麻酔薬、タラモナール；麻薬にも配合]など)、プロピペリン(パップフォー)、ドネペジル(アリセプト；コリン作動薬)、テネリグリブチン(テネリア；DPP4阻害薬)、デラマニド(デルティバ；抗結核薬)、ドンペリドン(ナウゼリン→重篤な心室性不整脈、突然死が海外で報告)
- ・ミラベグロン(ベタニス；β₃刺激薬)
- ・抗PTH製剤：シナカルセト(レグパラ；二次性副甲状腺機能亢進症治療薬)→低Ca血症に起因、QT延長例5.8%(承認時)。
- ・ゾレドロン酸水和物(ゾメタ；骨吸収抑制薬)→低Ca血症に起因。
- ・フィンゴリモド(ジレニア；多発性硬化症治療薬)
- ・リン酸Na塩配合剤(ビジクリア；経口腸管洗浄剤)→添付文書の警告欄に記載あり。低K及び低Ca血症との関連性指摘。
- ・サキナビル(インビラーゼ；HIVプロテアーゼ阻害薬)
- ・テラプレビル(テラビック；抗HCV薬)
- ・プロブコール(シンレスタール、ロレルコ；高脂血症治療薬)
- ・キヌプリスチン・ダルホプリスチン(シナシッド；ストレプトグラミン系薬)
- ・低K血症誘発薬(β₂刺激薬、K排泄型利尿薬など)、低Mg血症誘発薬も同様
- ・ピペラジン系：キノロン系薬(スバルフロキサシ※2、シプロフロキサシン[シプロキサシ]、ガレノキサシン[ジェニナック]、レボフロキサシン[クラビット]、ガチフロキサシ※2、ロメフロキサシ[パレオン、ロメバクト]など)、トラゾドン(デジレル；5-HT再取り込み阻害)、ロメリジン(テラナス、ミグシス；片頭痛治療薬、Ca拮抗薬)、ヒドロキシジン(アタラックス)、ヒドロキシジンパモ酸塩(アタラックスP)、オランザピン(ジプレキサ)
- ・シルデナフィル(バイアグラ、レバチオ；PDE5阻害薬)、バルデナフィル(レビトラ；PDE5阻害薬)
- ・その他：
メサドン(メサペイン；オピオイド系鎮痛薬)、ガランタミン(レミニール；コリン作動薬)、モキシフロキサシン(アベロックス；キノロン系薬)、フルコナゾール(ジフルカン；アゾール系薬)、トレミフェン(フェアストン；抗エストロゲン薬、K⁺チャネル遮断)、タモキシフェン(ノルバデックス；抗エストロゲン薬、トレミフェン類似薬)、分子標的治療薬(ニロチニブ[タシグナ]、ダサチニブ[スプリセル]、ゲフィチニブ[イレッサ]、ラバチニブ[タイケルブ]、スニチニブ[スーテント→心不全、左室駆出率低下]、クリゾチニブ[ザーコリ]、バゾパニブ[ヴォトリエント]、ボスチニブ[ボシュリフ]、ベムラフェニブ[ゼルボラフ]、パノピノスタット[ファリーダック]、バンデタニブ[カプレルサ]、キニーネ(キニジン異性体)類(キニーネ[キニマックス；抗マラリア薬]、キニジン[硫酸キニジン]、メフロキン[メファキン；抗マラリア薬]など)、マクロライド系薬(エリスロマイシン注射剤[注射用エリスロシン]、クラリスロマイシン[クラリス])、ケトライド系薬※2、アントラサイクリン系薬、造影剤、H₂拮抗薬、ペンタミジン(ベナンバックス注；カリニ肺炎治療薬)、オメプラゾール(オメプラゾン)、ホスフルコナゾール(プロジフ)、三酸化ヒ素(トリセノックス；白血病治療薬)、アデノシン(アデノスキャン)、トルテロジン(デトルシトール；OAB治療薬)、ソリフェナシン(ベシケア；OAB治療薬)、アトモキセチン(ストラテラ；選択的NAd再取り込み阻害薬)、チザニジン(テルネリン)、パロノセトロン(アロキシ；抗5-HT₃薬)、イソフルラン(エスカイン；吸入麻酔薬)、アナグレリド(アグリリン；本態性血小板血症治療薬)、抗てんかん薬(スチリペントール[ディアコミット]、テトラベナジン(コレアジン；非律動性不随意運動治療薬；モノアミン枯渇薬)、ドキシプラム(ドプラム；呼吸中枢刺激薬)、トラマドール(トラマール；オピオイド系薬)

※1 QT間隔延長を引き起こす可能性のある薬剤の参考一覧です。全てを網羅しておりませんので、掲載されていない薬剤についてもQT間隔延長に対する影響をご確認ください。

※2 販売中止

太字の薬剤は特に注意が必要。

1) 杉山 正康 編:新版 薬の相互作用としくみ、日経BP社(2016)

(4)WHOの一般状態(PS)

グレード	基準
0	制限を受けることなく、社会活動ができる
1	肉体的労働は制限を受けるが、歩行や軽労働はできる
2	歩行や身の回りのことはできるが、軽労働はできない。日中の50%以上は起居している
3	身の回りのある程度のことはできる。日中の50%以上は就床している
4	身の回りのことができない。終日就床を必要としている

(5)NYHA分類¹⁾

分類	内容
I度 (class 1)	身体的活動を制限する必要のない心疾患患者。通常の身体活動で疲労、動悸、息切れ、狭心症状は起こさない
II度 (class 2)	身体活動を軽度ないし中等度に制限する必要のある心疾患患者。通常の身体活動で疲労、動悸、息切れ、狭心症状が起こる
III度 (class 3)	身体活動で高度に制限する必要のある心疾患患者。安静時には快適であるが通常の軽い身体活動で疲労、息切れ、狭心症状が起こる
IV度 (class 4)	身体的活動を禁止する必要のある心疾患患者。安静時にも心不全症状や狭心症状が起こり、少しの体動でも不快感が増強する

¹⁾Criteria Committee of the New York Heart Association: Disease of the heart and blood vessels. In: Nomenclature and Criteria for Diagnosis. 6th ed. Little, Brown & Co., Boston(1964)

(6)投与前チェックリスト

本剤投与前の全身状態、臨床検査の評価の目安として下記チェックリストを参考にしてください。

【効能又は効果】

項目	確認
悪性軟部腫瘍	☐ はい

以下の項目に「はい」がある患者に対する有効性及び安全性は確立していません。

項目	確認
化学療法の治療歴がない	☐ はい ☐ いいえ

以下の項目に「はい」がある患者に対しては、本剤の有効性及び安全性を十分に理解したうえで適応患者を選択してください。

項目	確認	
以下のいずれかの組織型に該当する ・脂肪肉腫 ・横紋筋肉腫(多形型又は胞巣型を除く) ・軟骨肉腫 ・骨肉腫 ・ユーイング腫瘍/未熟神経外胚葉性腫瘍 ・消化管間質腫瘍 ・隆起性皮膚線維肉腫 ・炎症性筋線維芽細胞肉腫 ・悪性中皮腫 ・子宮の中胚葉性混合腫瘍	☐ はい	☐ いいえ
左記の組織型は、本剤の国際共同第Ⅲ相臨床試験又は外国第Ⅱ相臨床試験のいずれか、あるいは両試験の対象から除外されています *「ご使用に際しての注意点」(6～7ページ)、「付録」-「(1)臨床試験成績」(55～59ページ)参照		

【禁忌】

以下の項目にひとつでも「はい」がある場合には、投与禁忌となるため、他の治療法をご検討ください。

項目	確認
本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある	☐ はい ☐ いいえ
妊婦又は妊娠している可能性のある女性である	☐ はい ☐ いいえ

【特定の背景を有する患者に関する注意】

以下の項目にひとつでも「はい」がある場合には、患者の状態に十分注意し、慎重に投与してください。

項目	確認	
重度の腎機能障害がある	☐ はい ☐ いいえ	使用経験がありません
中等度以上の肝機能障害がある	☐ はい ☐ いいえ	臨床試験において、中等度の肝機能障害を有する患者に対する最大耐用量は200mgであることが確認されています
高血圧がある	☐ はい ☐ いいえ	高血圧や心機能障害が悪化するおそれがあります
心機能障害のリスク因子を有する(とくに、アントラサイクリン系薬剤等の心毒性を有する薬剤、及び放射線治療による治療歴がある)	☐ はい ☐ いいえ	症状が悪化するおそれがあります
QT間隔延長の既往がある 抗不整脈薬やQT間隔を延長させる可能性のある薬剤を投与中である	☐ はい ☐ いいえ	QT間隔延長や心室性不整脈をおこすおそれがあります
血栓塞栓症又はその既往歴がある	☐ はい ☐ いいえ	血栓塞栓症が悪化又は再発するおそれがあります
脳転移を有する	☐ はい ☐ いいえ	臨床試験において、転移部位からの出血が報告されています
肺転移を有する	☐ はい ☐ いいえ	気胸が悪化又は発現するおそれがあります。また、臨床試験において、転移部位からの出血が報告されています
外科的処置後、創傷が治癒していない	☐ はい ☐ いいえ	創傷治癒遅延があらわれることがあります
高齢者である	☐ はい ☐ いいえ	生理機能が低下していることがあります
年齢が18歳未満である	☐ はい ☐ いいえ	18歳未満の患者は国際共同第Ⅲ相臨床試験からは除外されていました
妊娠可能な女性である	☐ はい ☐ いいえ	本剤投与中及び投与終了後は一定期間避妊を行うようご指導ください 動物実験では、母体毒性、催奇形性、胎児体重の低値、胚致死作用、雌受胎率の低値、流産及び胎児体重の低値が報告されています
授乳婦である	☐ はい ☐ いいえ	授乳しないことが望ましいとされています ヒトにおける乳汁移行に関するデータはありませんが、BCRPの基質であるため、乳汁移行の可能性がります

【臨床検査項目及びその他の項目の目安】

以下の項目にひとつでも「いいえ」がある場合には、患者の状態に十分注意し、慎重に投与してください。

臨床検査項目	確認		検討事項
WHOの一般状態(PS)※が0～1である ※「付録」-「(4)WHOの一般状態(PS)」(70ページ)参照	☐ はい	☐ いいえ	十分な観察を行い、回復してから投与を検討してください
収縮期血圧(SBP)が140mmHg以下又は拡張期血圧(DBP)が90mmHg未満である	☐ はい	☐ いいえ	薬物療法等により血圧のコントロールを行ったうえで、投与を検討してください
好中球数が $1.5 \times 10^9/L$ 以上である	☐ はい	☐ いいえ	十分な観察及び検査を行い、回復してから投与を検討してください
血小板数が $100 \times 10^9/L$ 以上である	☐ はい	☐ いいえ	
ヘモグロビンが9g/dL以上である	☐ はい	☐ いいえ	
プロトロンビン時間(PT)又は国際標準比(INR)が1.2×ULN以下である	☐ はい	☐ いいえ	十分な観察及び検査を行い、投与を検討してください 抗凝固療法を受けている患者については、PT、INR又はAPTTが安定しており、目標とする抗凝固濃度が適切な範囲内にあるときは投与可能です
活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)が1.2×ULN以下である	☐ はい	☐ いいえ	
総ビリルビンが1.5×ULN以下である	☐ はい	☐ いいえ	中等度の肝機能障害を有する患者に対する最大耐用量は200mgであることが確認されており、中等度以上の肝機能障害を有する患者に対して本剤200mgを超える用量の投与は、最大耐用量を超えるため推奨できません
AST及びALTが2.5×ULN以下である	☐ はい	☐ いいえ	
血清クレアチニンが1.5mg/dL以下である	☐ はい	☐ いいえ	十分な観察及び検査を行い、回復してから投与を検討してください
蛋白尿が(－)である あるいは 尿蛋白が0.15g/24hr以下である	☐ はい	☐ いいえ	
甲状腺刺激ホルモン(TSH)、遊離サイロキシン(fT_4)、遊離トリヨードサイロニン(fT_3)が正常である	☐ はい	☐ いいえ	十分な観察及び検査を行い、回復してから投与を検討してください
12誘導心電図が正常である	☐ はい	☐ いいえ	本剤の投与の可否について、専門医へご相談ください
心エコー又は心臓スキャンマルチゲート収集法(MUGA)で測定した左室駆出率(LVEF)が $\geq 50\%$ 以上※である ※ 基準値がない場合は50%以上	☐ はい	☐ いいえ	

その他の項目	確認		検討事項
過去6か月以内に下記の既往歴がない ・血管形成術又はステント植え込み術 ・心筋梗塞 ・不安定狭心症 ・冠動脈バイパス移植手術 ・症候性の末梢血管疾患 ・NYHA分類※によるクラスⅢ又はⅣの心不全 ※「付録」-「(5)NYHA分類」(70ページ)参照	☐ はい	☐ いいえ	心機能障害のリスク因子を持つ患者では症状が悪化するおそれがあります

【警告】インフォームド・コンセント	確認		検討事項
患者又はその家族に本剤の有効性及び安全性を十分に説明し、同意が得られている	☐ はい	☐ いいえ	同意を得てから投与を開始してください

製造販売

(文献請求先及び問い合わせ先)

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1 〒105-6333

ノバルティス ダイレクト

TEL: 0120-003-293

販売情報提供活動に関するご意見

TEL: 0120-907-026

受付時間: 月～金 9:00～17:30 (祝祭日及び当社休日を除く)

VTRS00007ZB0002(DK)

2025年11月改訂