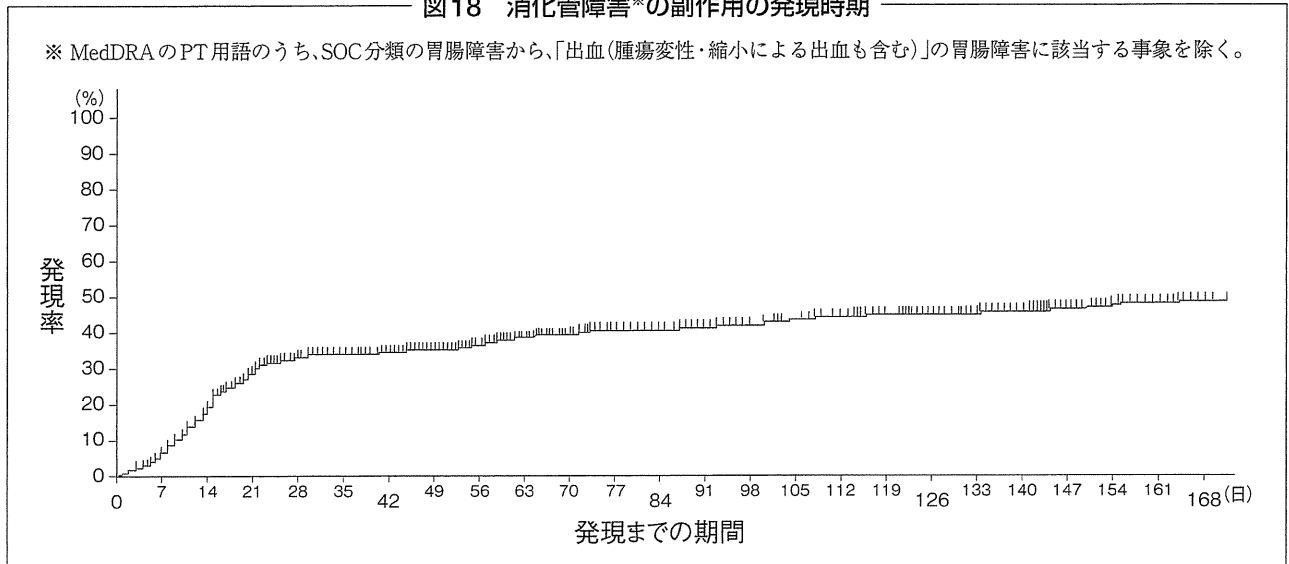


6.8.8. 消化管障害の副作用

消化管障害*の副作用は、安全性解析対象1,671例中735例に認められ、CTCAE グレード3以上の消化管障害の副作用は125例に認められた。消化管障害の副作用は、投与開始から4週までの発現が多かったが、長期投与に伴って発現が高くなる傾向は認められなかった(図18)。

*MedDRAのPT用語のうち、SOC分類の胃腸障害から、「出血(腫瘍変性・縮小による出血も含む)」の胃腸障害に該当する事象を除く。

図18 消化管障害*の副作用の発現時期



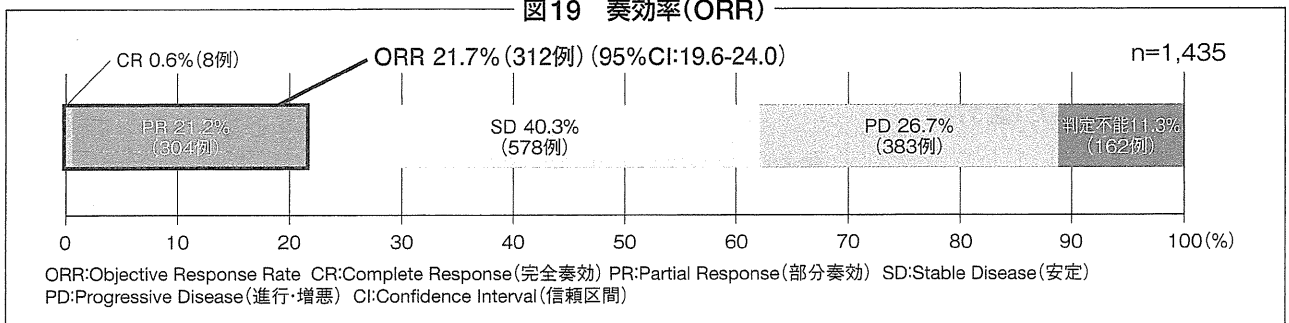
7. 有効性

臨床効果判定は、固形癌における評価基準(RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)に従い、腫瘍縮小効果を判定し、RECISTに準拠できない効果判定についてのみ、腎癌取り扱い規約 第3版(日本泌尿器科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会編. 金原出版株式会社)を参考に判定した。有効性については、評価項目として奏効率(ORR: Objective Response Rate)を用い、「完全奏効(CR: Complete Response)」、「部分奏効(PR: Partial Response)」と判定された症例数を有効性解析対象例数(1,435例)で除して算出した。

7.1. 奏効率(ORR)①

有効性解析対象1,435例の奏効率(ORR)は21.7%(CR:0.6%+PR:21.2%)であった(図19)。

図19 奏効率(ORR)



7.2. 奏効率(ORR)②(患者背景因子別)＜単変量解析＞

奏効率(ORR)に有意差が認められた患者背景因子は、適正使用基準の適合(p=0.025)、体表面積(p=0.026)、肝機能障害(p=0.003)、PS(開始前)(p<0.001)であった(すべて χ_2 検定)。また、適正使用基準の適合、体表面積1.8m²以上、肝機能障害なし、PS 0の患者で高いORRが示された(図20)。

図20-① 奏効率(ORR)(患者背景因子別)

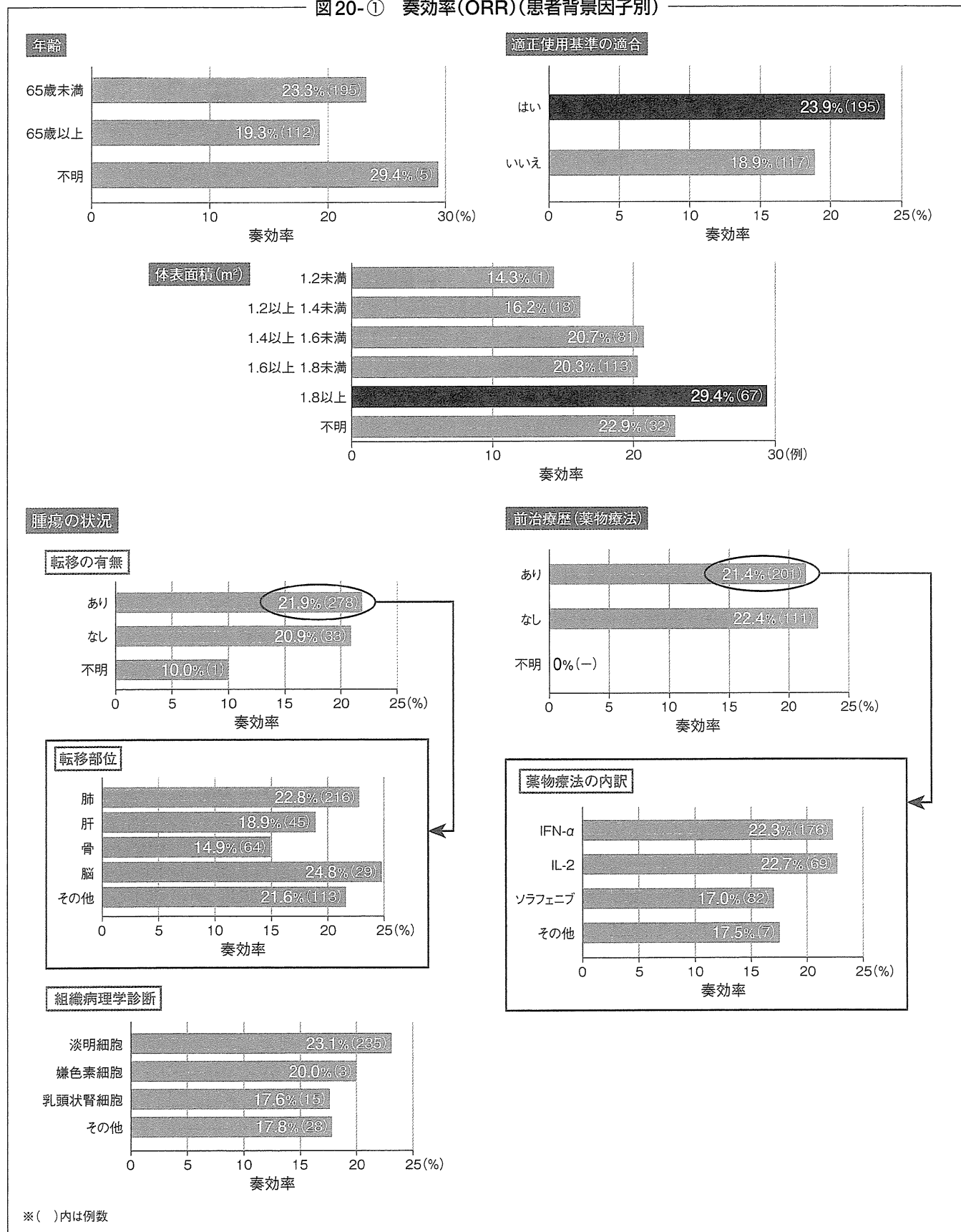
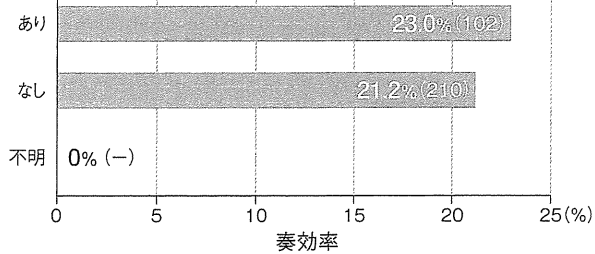
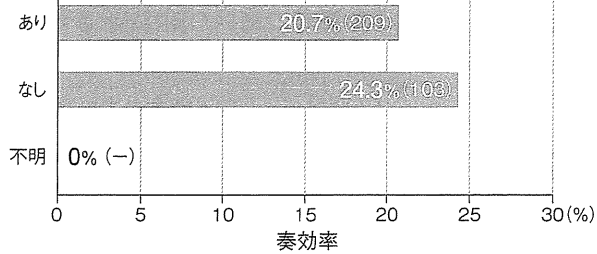


図 20-② 奏効率(ORR) (患者背景因子別)

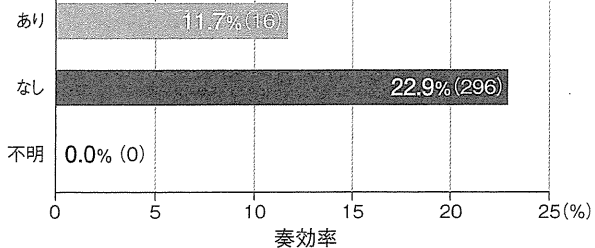
既往歴



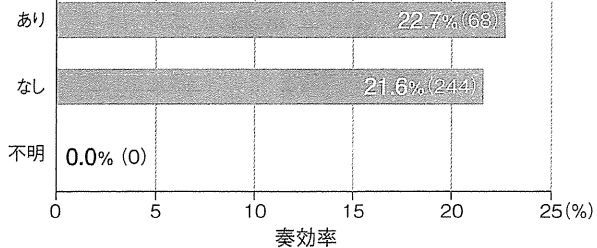
合併症



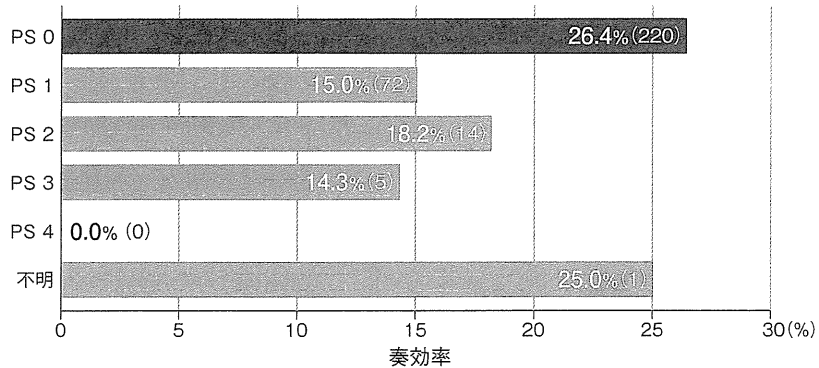
肝機能障害



腎機能障害



PS (開始前) PS: Performance Status

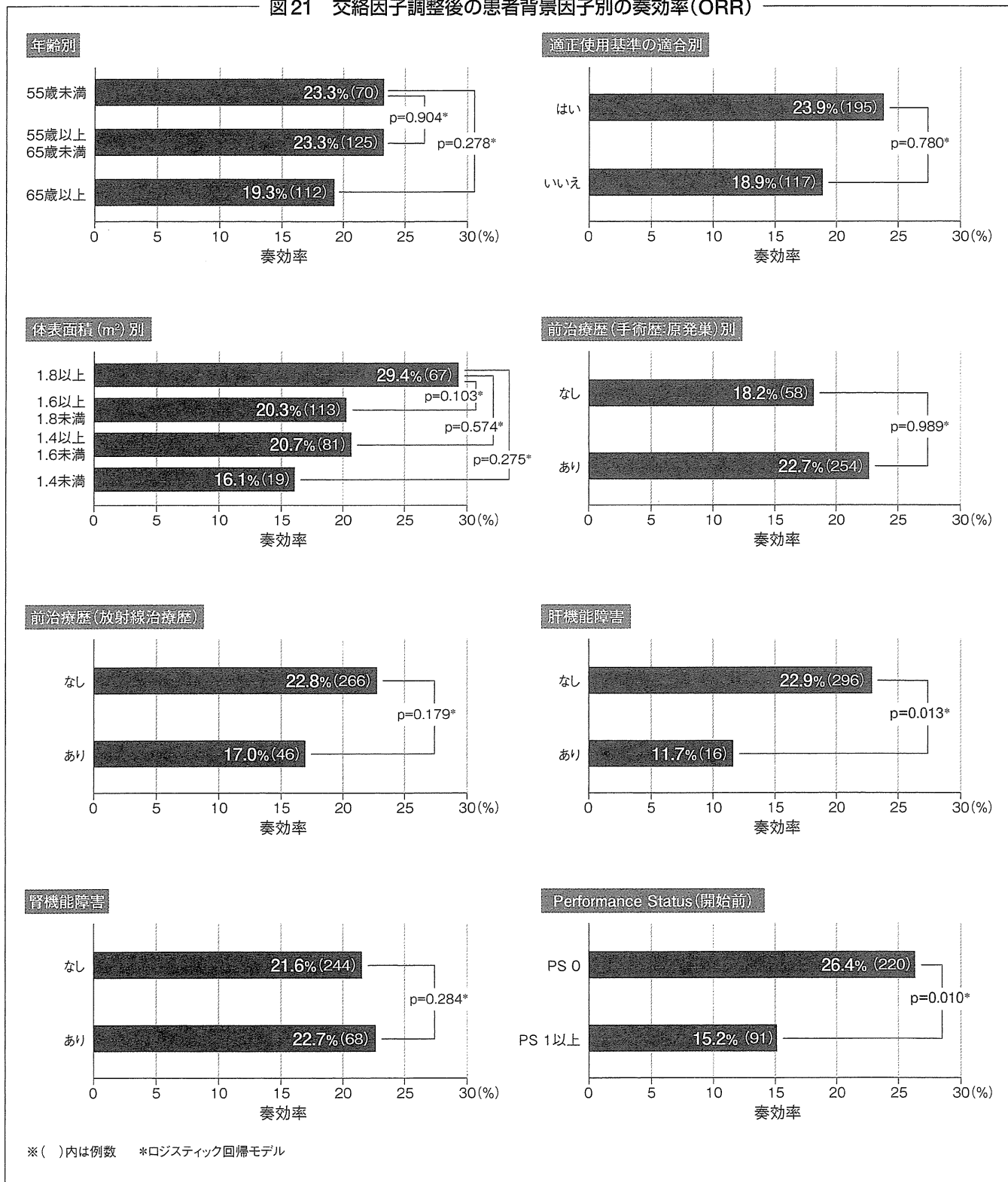


※ ()内は例数

7.3. 交絡因子調整後の患者背景因子別の奏効率(ORR) <多変量解析>

単変量解析の結果(p.17, 18参照)、ORRに対して有意差が認められた適正使用基準の適合、体表面積、前治療歴(放射線治療歴)、肝機能障害、PS(開始前)に、特殊患者に該当する腎機能障害や、その他有効性に影響を与えると考えられた年齢、前治療歴(手術歴：原発巣)、適正使用基準の適合を選択し、交絡因子の影響を考慮して多変量解析を行った。その結果、有効性に対して有意差が認められた患者背景因子は、肝機能障害およびPS(開始前)であった(図21)。

図21 交絡因子調整後の患者背景因子別の奏効率(ORR)

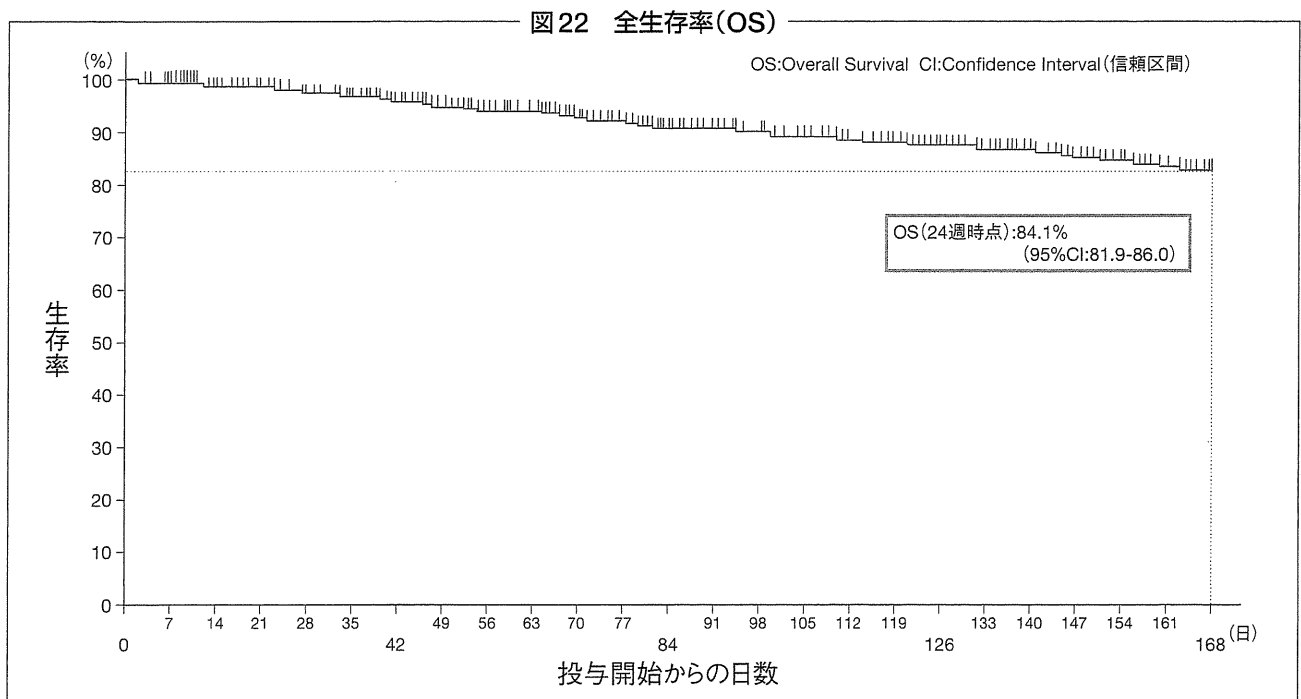


7.4. 全生存率(OS)

7.4.1. 全生存率(OS)

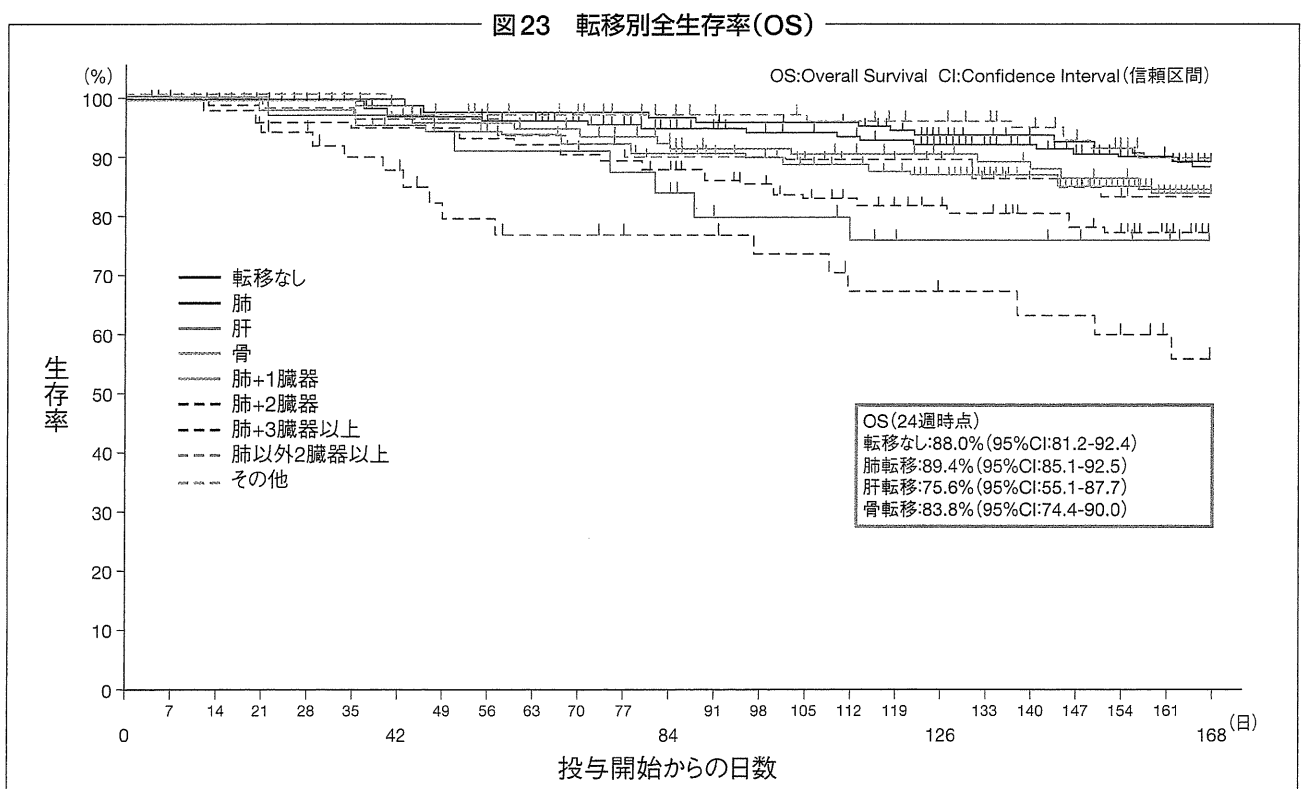
観察期間24週時点での全生存率(OS)は84.1% (95% CI : 81.9-86.0)であった(図22)。

※ OS : Overall Survival CI : Confidence Interval(信頼区間)



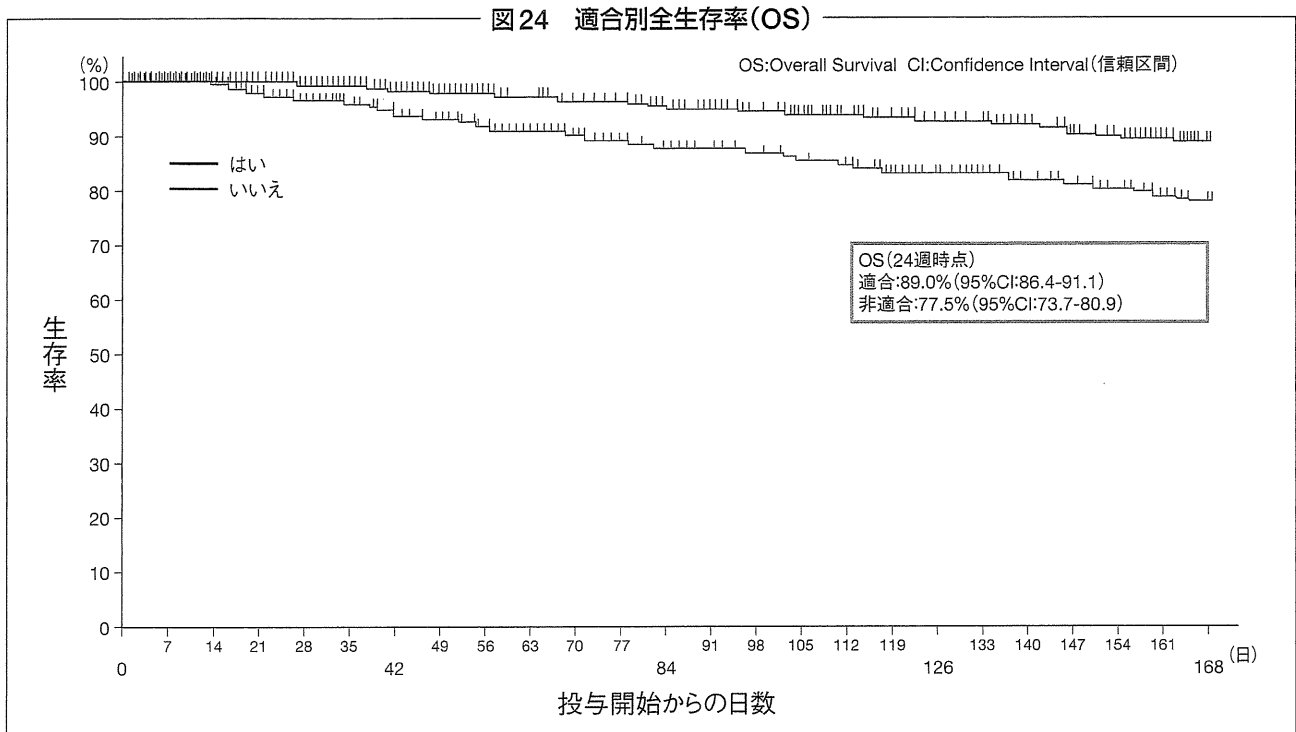
7.4.2. 転移別全生存率(OS)

観察期間24週時点での転移部位別の全生存率(OS)は、転移なし88.0% (95% CI : 81.2-92.4)、肺転移89.4% (95% CI : 85.1-92.5)、肝転移75.6% (95% CI : 55.1-87.7)、骨転移83.8% (95% CI : 74.4-90.0)で、肺転移ありの患者で高かった(図23)。



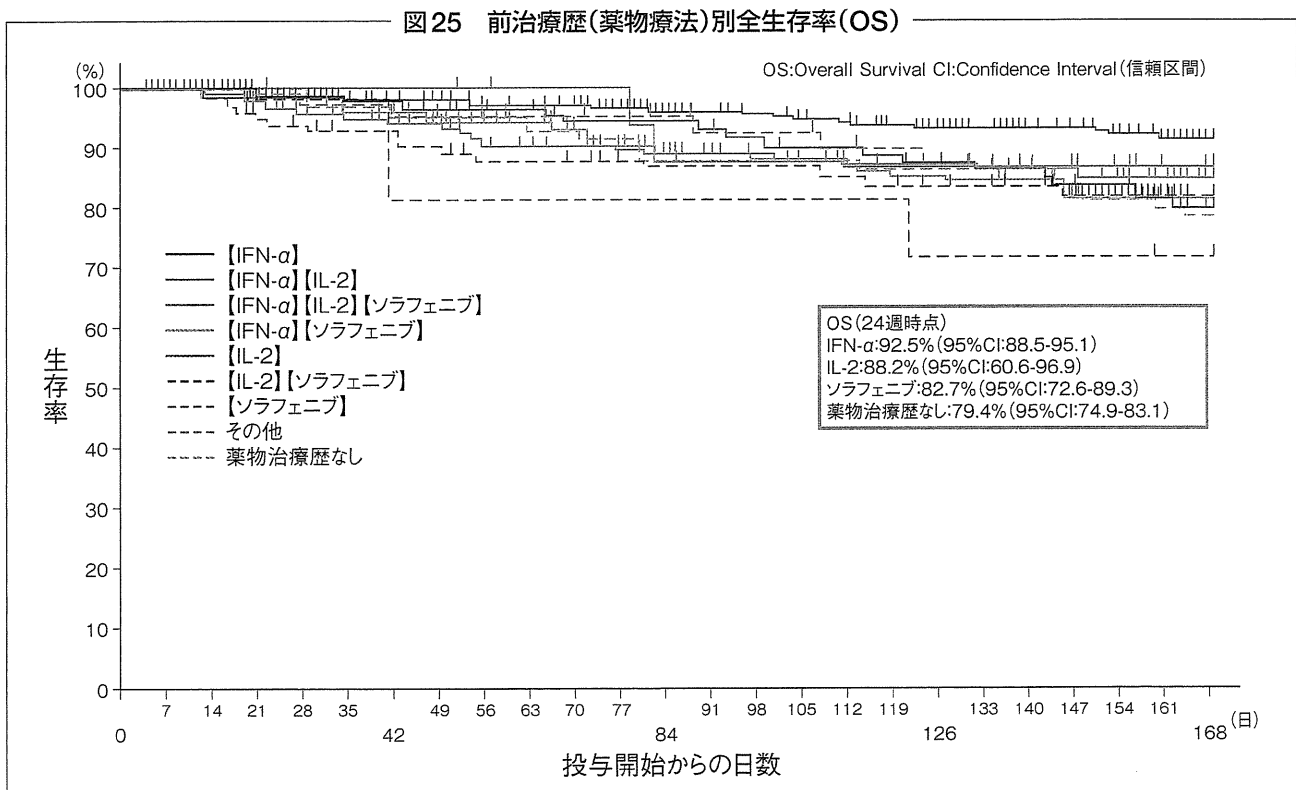
7.4.3. 適正使用基準の適合別全生存率(OS)

観察期間24週時点での適正使用基準の適合別の全生存率(OS)は、適合89.0% (95% CI : 86.4-91.1)、非適合77.5% (95% CI : 73.7-80.9)で、適合の患者で高かった(図24)。



7.4.4. 前治療歴(薬物療法)別全生存率(OS)

観察期間24週時点での前治療歴(薬物療法)別の全生存率(OS)は、IFN- α 92.5% (95% CI : 88.5-95.1)、IL-2 88.2% (95% CI : 60.6-96.9)、ソラフェニブ 82.7% (95% CI : 72.6-89.3)、薬物治療歴なし 79.4% (95% CI : 74.9-83.1)であった(図25)。

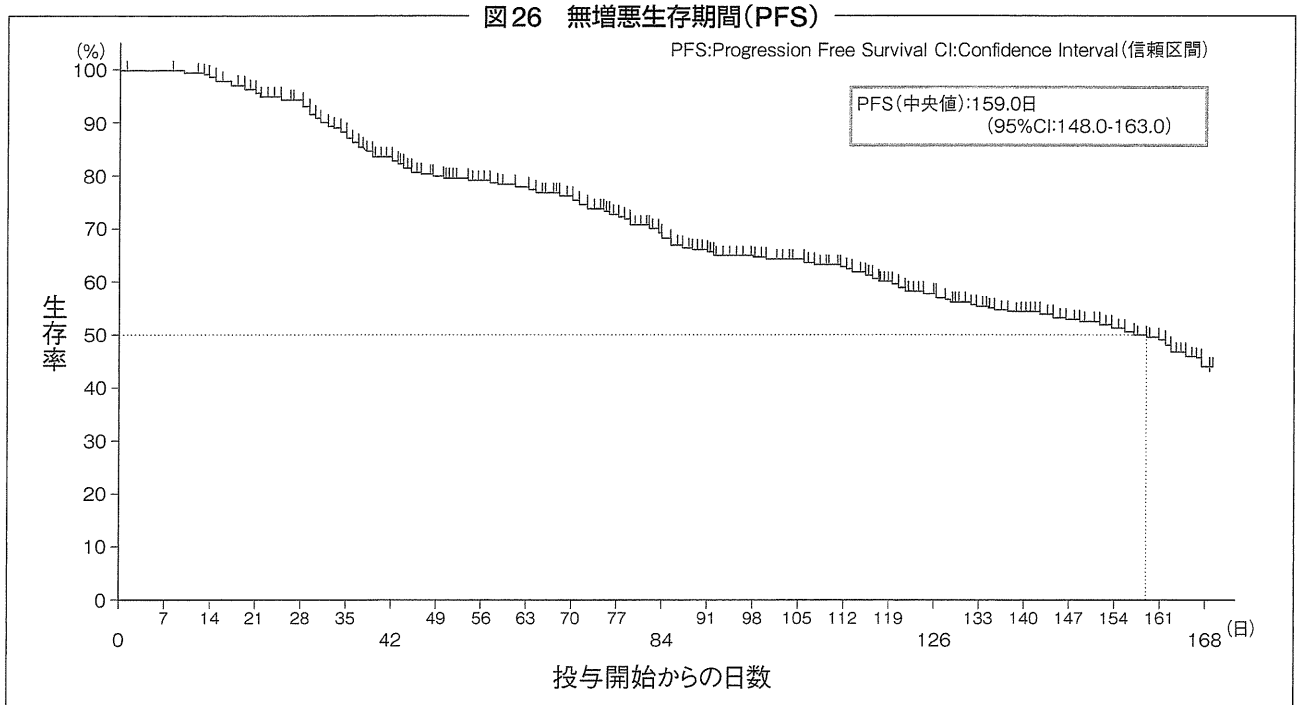


7.5. 無増悪生存期間および無増悪生存率(PFS)

7.5.1. 無増悪生存期間(PFS)

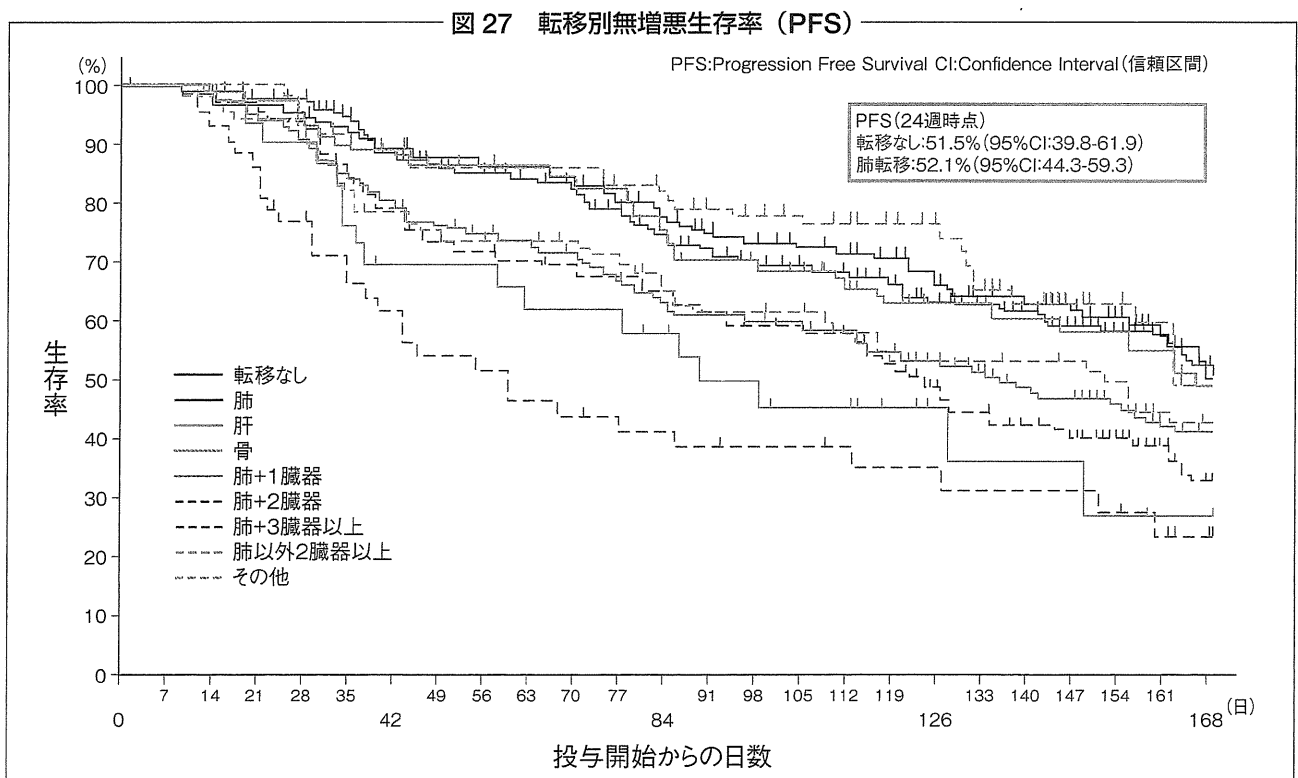
観察期間24週における無増悪生存期間(PFS)の中央値は、159.0日(95%CI:148.0-163.0)であった(図26)。

※PFS: Progression Free Survival



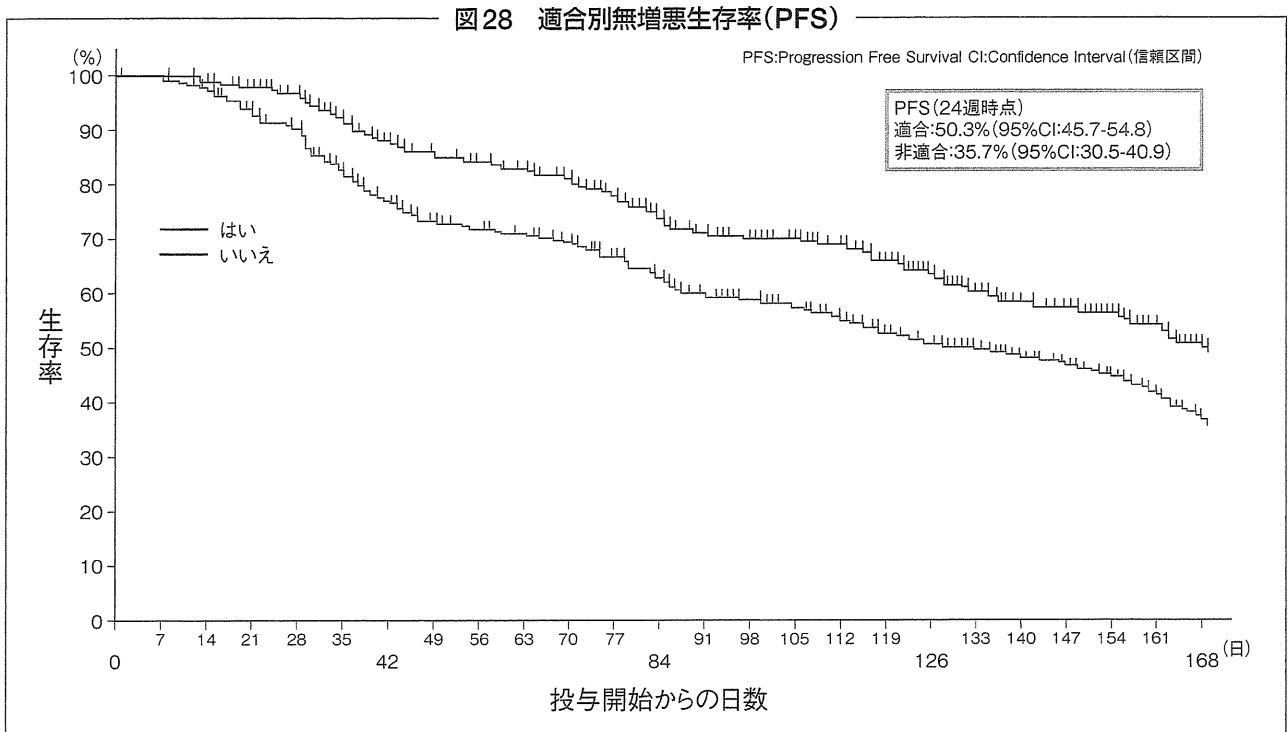
7.5.2. 転移別無増悪生存率(PFS)

観察期間24週時点での転移部位別の無増悪生存率(PFS)は、転移なし51.5%(95%CI:39.8-61.9)、肺転移52.1%(95%CI:44.3-59.3)の患者で高かった(図27)。



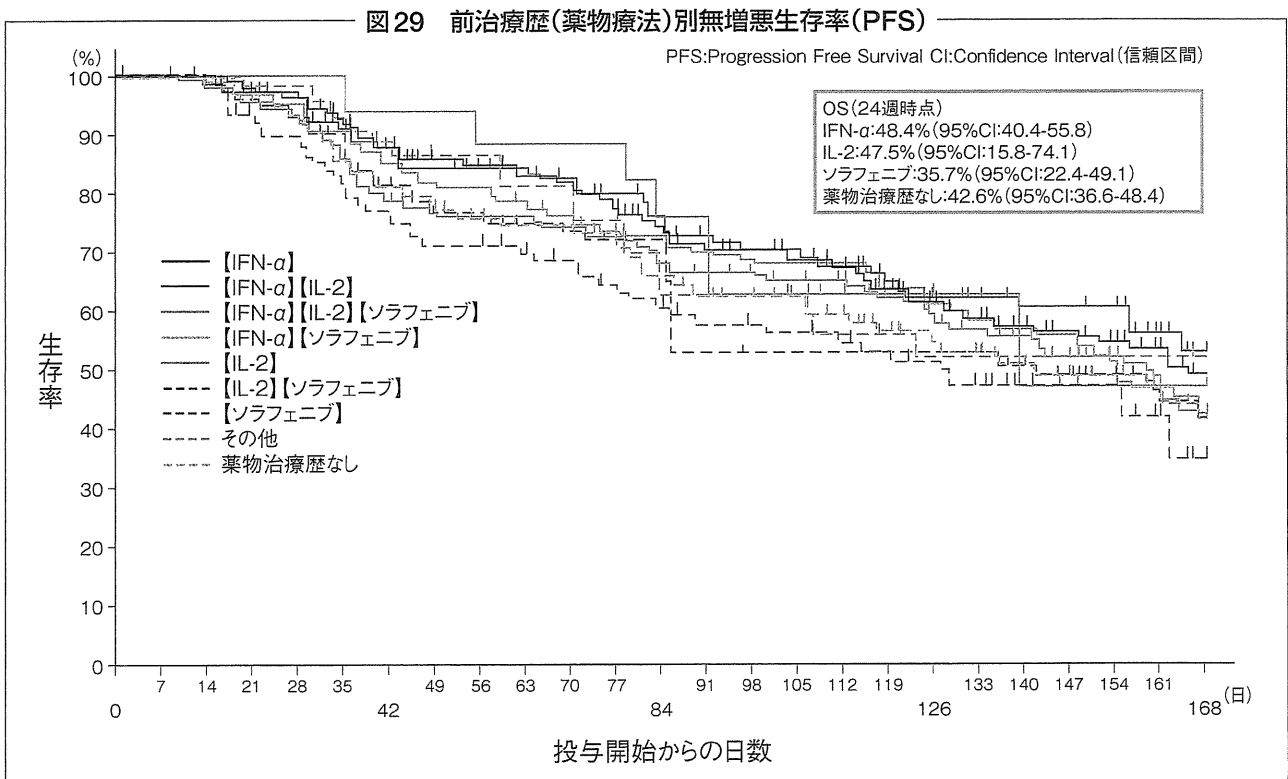
7.5.3. 適正使用基準の適合別無増悪生存率(PFS)

観察期間24週時点での適正使用基準の適合別の無増悪生存率(PFS)は、適合50.3% (95% CI : 45.7-54.8)、非適合35.7% (95% CI : 30.5-40.9)で、適合の患者で高かった(図28)。



7.5.4. 前治療歴(薬物療法)別無増悪生存率(PFS)

観察期間24週時点での前治療歴(薬物療法)別の無増悪生存率(PFS)は、IFN- α 48.4% (95% CI : 40.4-55.8)、IL-2 47.5% (95% CI : 15.8-74.1)、ソラフェニブ 35.7% (95% CI : 22.4-49.1)、薬物治療歴なし 42.6% (95% CI : 36.6-48.4)であった(図29)。



7.6. Relative Dose Intensity(RDI)と有効性

7.6.1. RDIと登録時期別の奏効率(ORR)

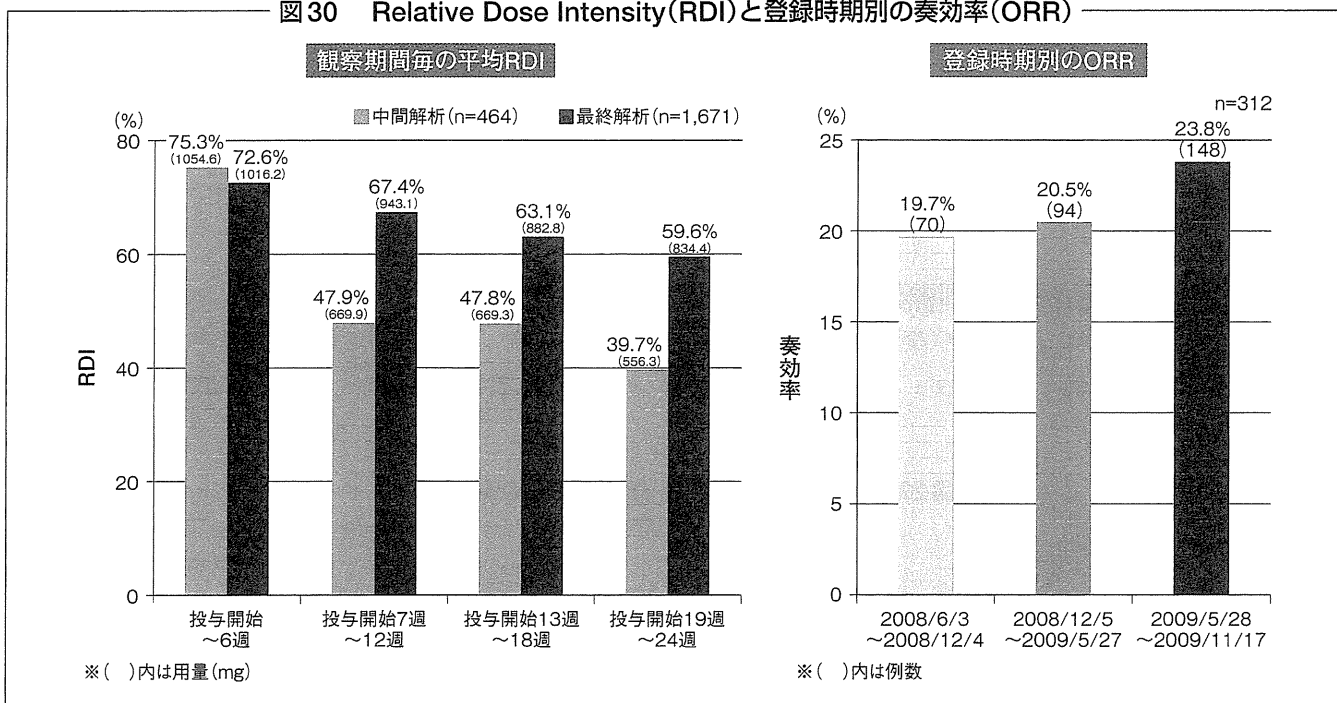
本剤の承認用量^{※1}で投与した際の1コースの総投与量1,400mgに対する実際の総投与量の割合である Relative Dose Intensity (RDI) 平均値を観察期間毎に検討した結果、本最終解析で中間解析^{※2}に比べて向上がみられた(図30左)。また、平成20年6月から平成21年11月までの症例を、約半年ごとに3群に分類し、ORRを検討した結果、ORRは高くなっていった(図30右)。

※1：本剤の用法・用量は、「1日1回50mgを4週間連日経口投与し、その後2週間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。」

※2：平成20年6月13日から平成21年7月31日時点の固定症例数である655例を集計・解析した。

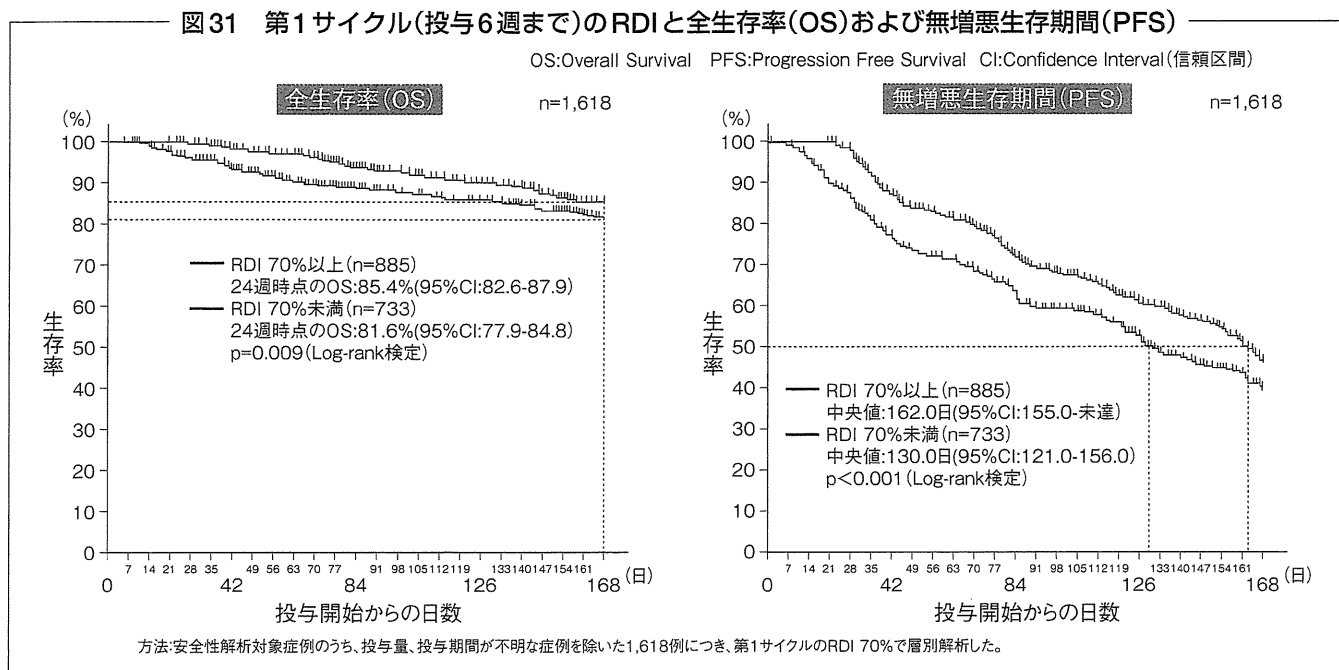
$$\text{Relative Dose Intensity(RDI)}(\%) = \frac{\text{1コースにおける実際の総投与量(mg)}}{1,400\text{mg}(50\text{mg/日} \times 28\text{日})} \times 100$$

図30 Relative Dose Intensity(RDI)と登録時期別の奏効率(ORR)



7.6.2. 第1サイクルのRDIと全生存率(OS)および無増悪生存期間(PFS)

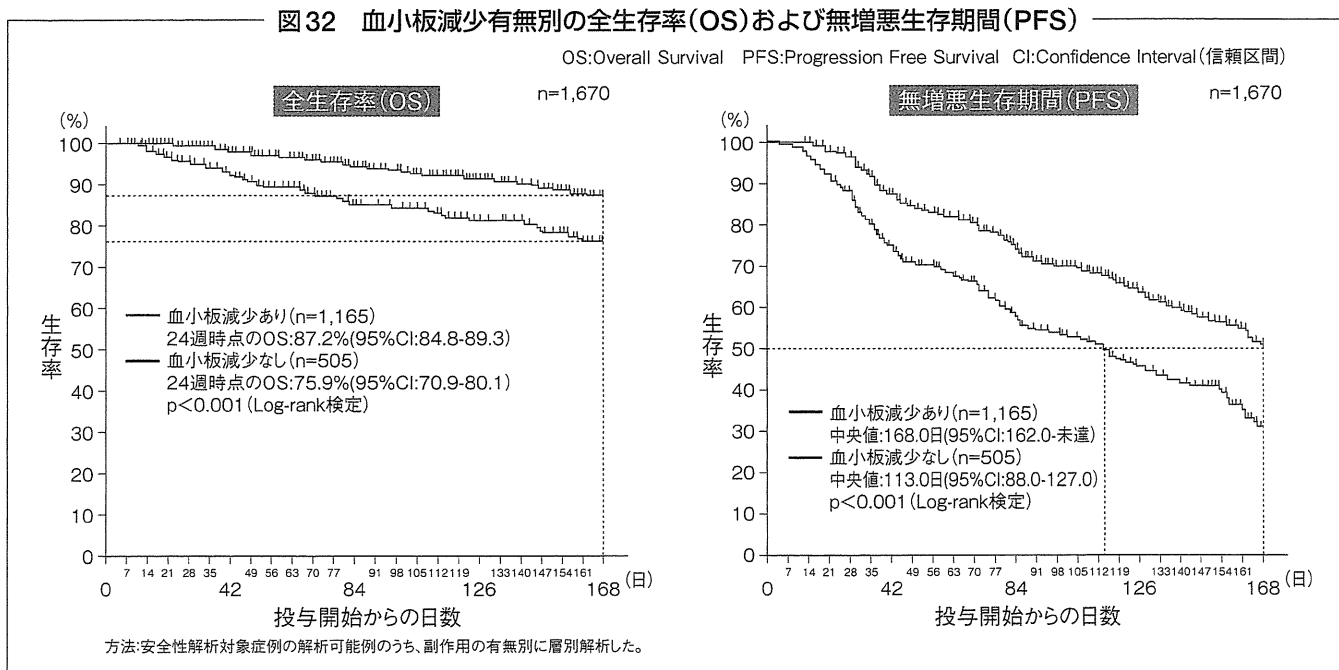
安全性解析対象1,671例から、観察期間不明および投与量・投与期間不明の53例を除いた1,618例を対象に、第1サイクル(投与6週まで)のRDI 70%以上と70%未満でOSおよびPFSを検討した。その結果、観察期間24週時点でのOSは、RDI 70%以上で85.4%、RDI 70%未満で81.6%と、RDI 70%以上の患者で有意に高かった(図31左)。また、PFS中央値も、RDI 70%以上で162日、RDI 70%未満で130日と、RDI 70%以上の患者で有意に長かった(図31右)。



7.7. 副作用有無別の有効性

7.7.1. 血小板減少有無別の全生存率(OS)および無増悪生存期間(PFS)

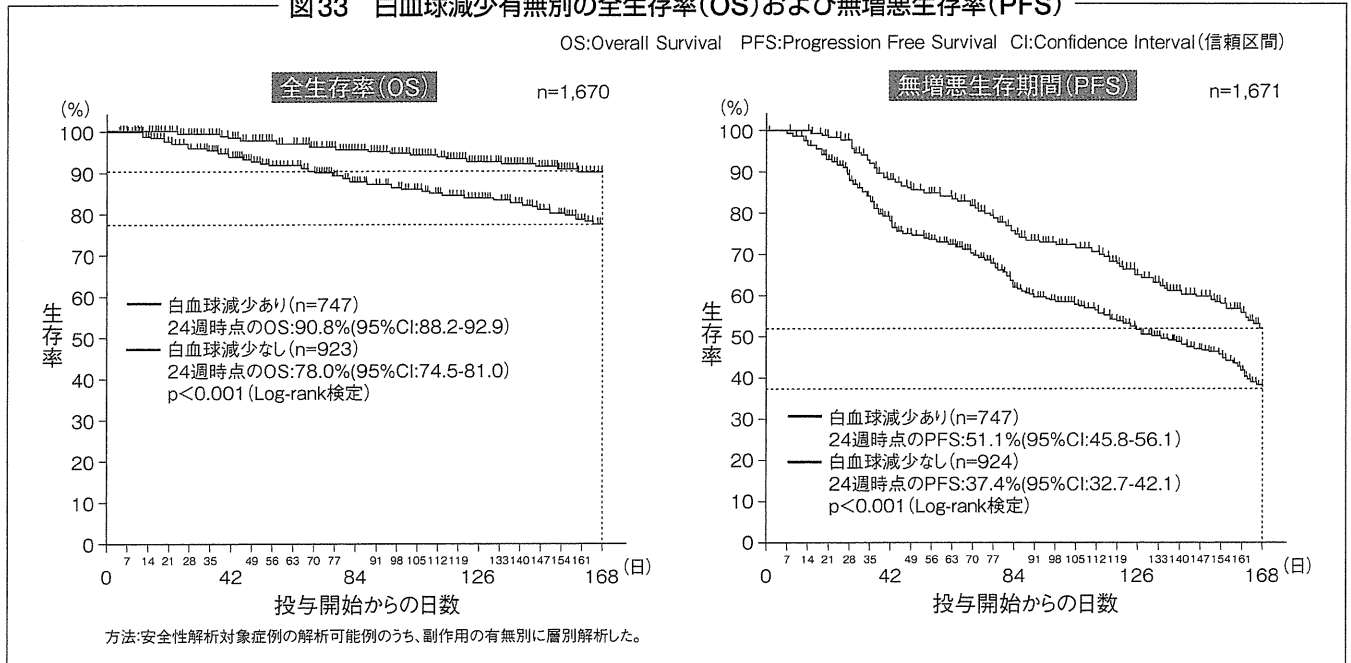
安全性解析対象1,671例中1,670例を対象に、血小板減少有無別のOSおよびPFSを検討した結果、観察期間24週時点でのOSは、血小板減少ありで87.2%、血小板減少なしで75.9%と、血小板減少を発現した患者で有意に高く(図32左)、PFS中央値も、血小板減少ありで168日、血小板減少なしで113日と、血小板減少を発現した患者で有意に長かった(図32右)。



7.7.2. 白血球減少有無別の全生存率(OS)および無増悪生存率(PFS)

安全性解析対象1,671例中1,670例および1,671例を対象に、白血球減少有無別のOSおよびPFSを検討した結果、観察期間24週時点でのOSは、白血球減少ありで90.8%、白血球減少なしで78.0%と、白血球減少を発現した患者で有意に高く(図33左)、観察期間24週時点でのPFSも、白血球減少ありで51.1%、白血球減少なしで37.4%と、白血球減少を発現した患者で有意に高かった(図33右)。

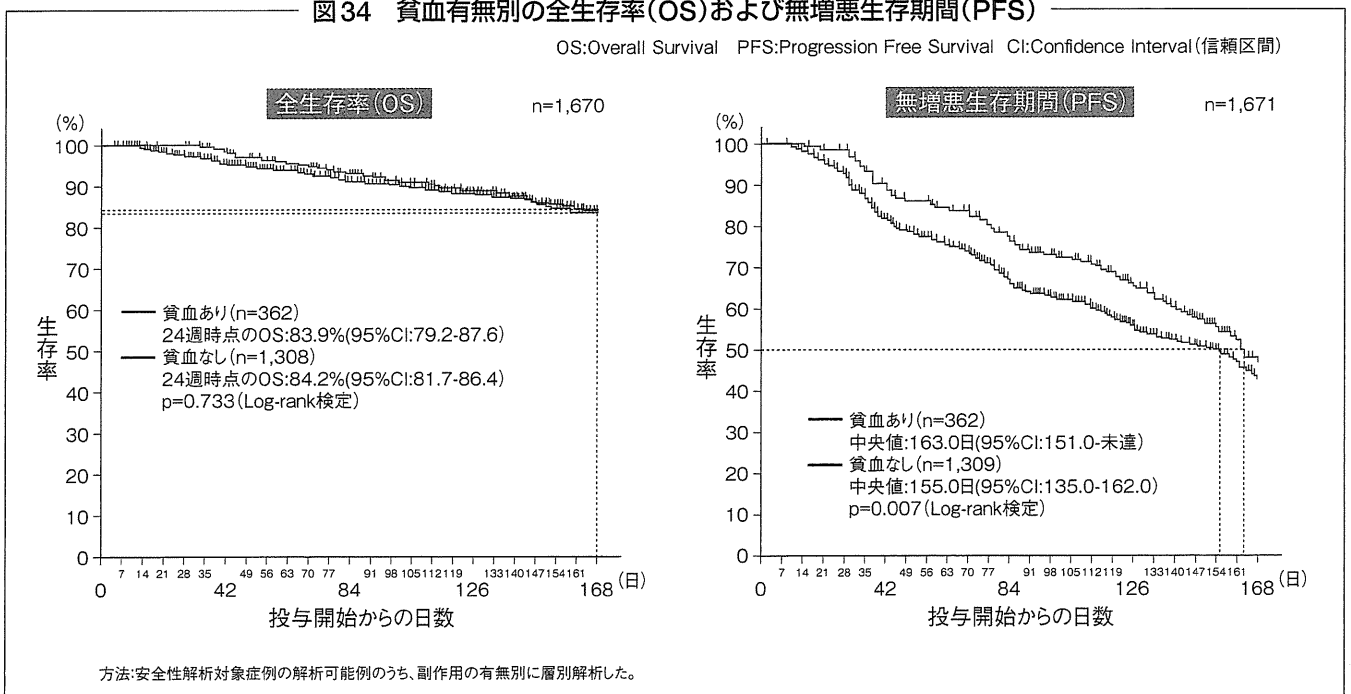
図33 白血球減少有無別の全生存率(OS)および無増悪生存率(PFS)



7.7.3. 貧血有無別の全生存率(OS)および無増悪生存期間(PFS)

安全性解析対象1,671例中1,670例および1,671例を対象に、貧血有無別のOSおよびPFSを検討した結果、観察期間24週時点でのOSは貧血の有無で有意差は認められなかったが、PFS中央値は、貧血ありで163日、貧血なしで155日と、貧血を発現した患者で有意に高かった(図34)。

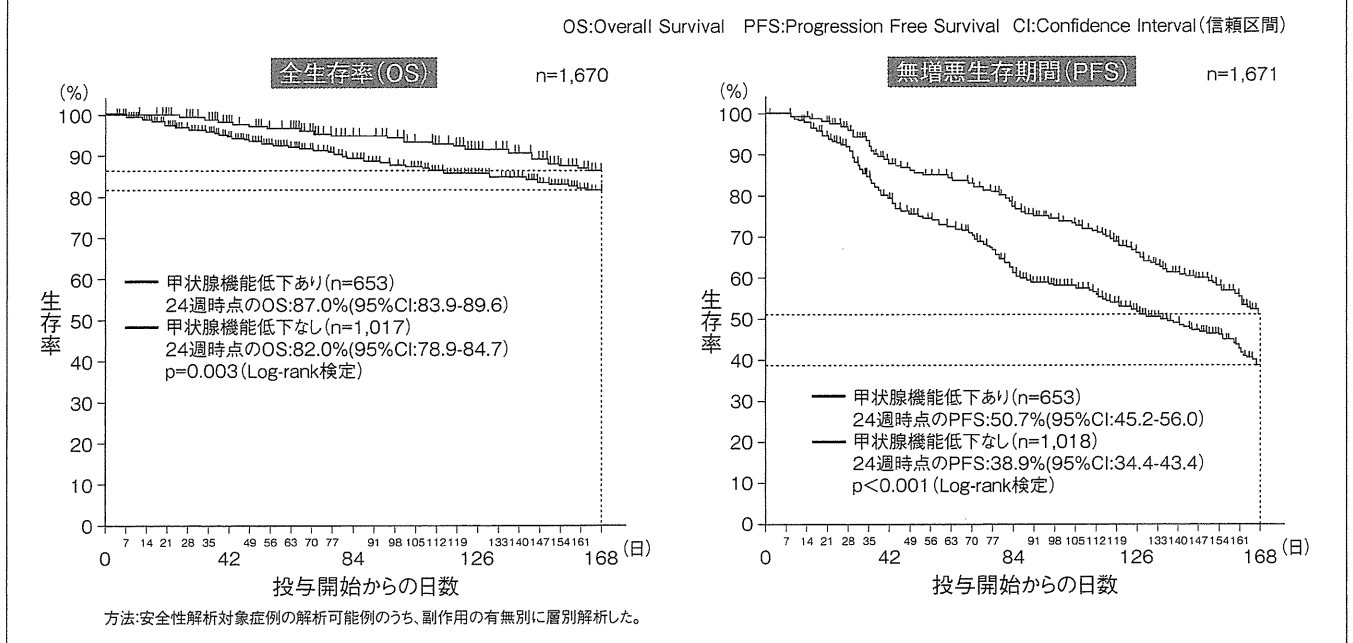
図34 貧血有無別の全生存率(OS)および無増悪生存期間(PFS)



7.7.4. 甲状腺機能低下有無別の全生存率(OS)および無増悪生存率(PFS)

安全性解析対象1,671例中1,670例および1,671例を対象に、甲状腺機能低下有無別のOSおよびPFSを検討した結果、観察期間24週時点でのOSは、甲状腺機能低下ありで87.0%、甲状腺機能低下なしで82.0%と、甲状腺機能低下を発現した患者で有意に高く(図35左)、観察期間24週時点でのPFSも、甲状腺機能低下ありで50.7%、甲状腺機能低下なしで38.9%と、甲状腺機能低下を発現した患者で有意に高かった(図35右)。

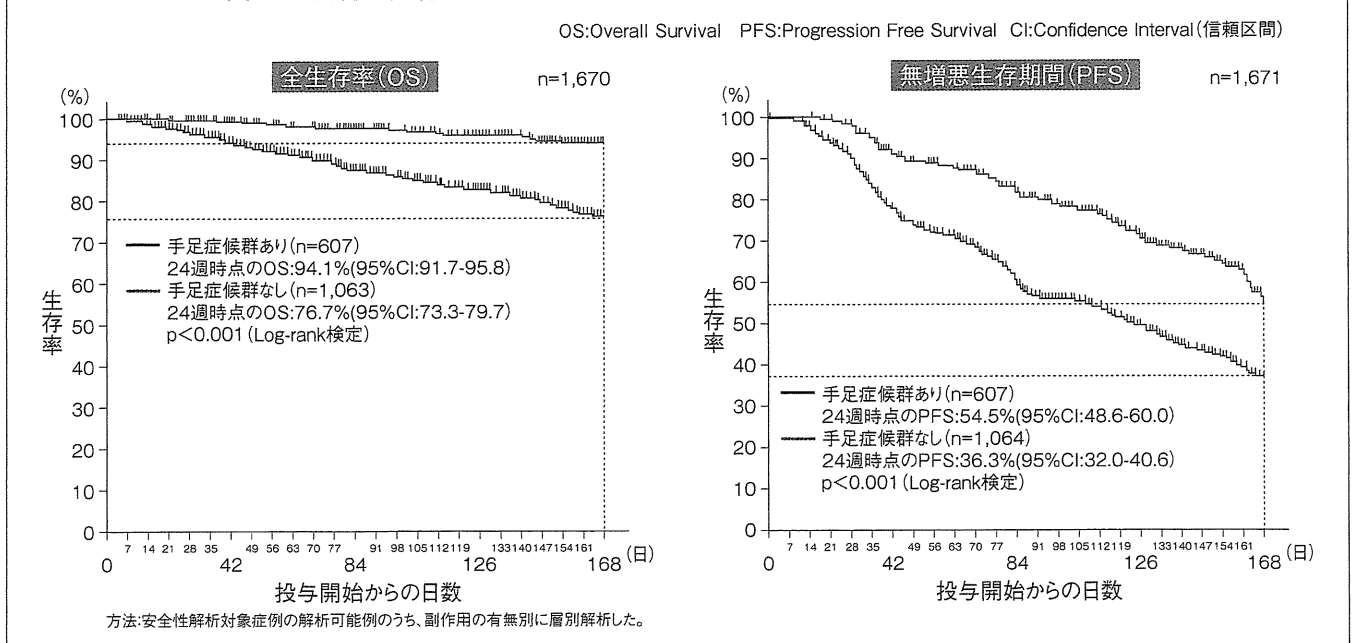
図35 甲状腺機能低下有無別の全生存率(OS)および無増悪生存率(PFS)



7.7.5. 皮膚症状(手足症候群)有無別の全生存率(OS)および無増悪生存率(PFS)

安全性解析対象1,671例中1,670例および1,671例を対象に、皮膚症状(手足症候群)有無別のOSおよびPFSを検討した結果、観察期間24週時点でのOSは、手足症候群ありで94.1%、手足症候群なしで76.7%と、手足症候群を発現した患者で有意に高く(図36左)、観察期間24週時点でのPFSも、手足症候群ありで54.5%、手足症候群なしで36.3%と、手足症候群を発現した患者で有意に高かった(図36右)。

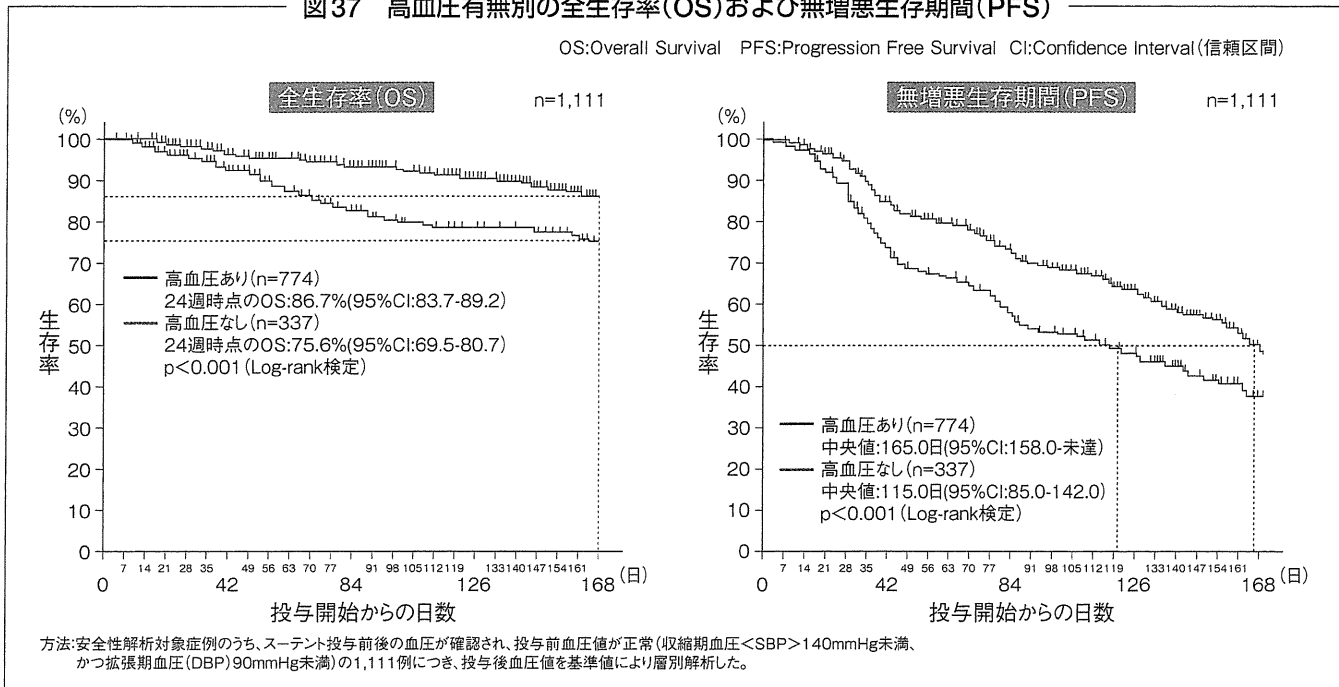
図36 皮膚症状(手足症候群)有無別の全生存率(OS)および無増悪生存率(PFS)



7.7.6. 高血圧有無別の全生存率(OS)および無増悪生存期間(PFS)

安全性解析対象1,671例中1,111例を対象に、高血圧有無別のOSおよびPFSを検討した結果、観察期間24週時点でのOSは、高血圧ありで86.7%、高血圧なしで75.6%と、高血圧を発現した患者で有意に高く(図37左)、PFS中央値も、高血圧ありで165日、高血圧なしで115日と、高血圧を発現した患者で有意に長かった(図37右)。

図37 高血圧有無別の全生存率(OS)および無増悪生存期間(PFS)



8. 特定使用成績調査のまとめ

本調査は、安全性解析対象1,671例、有効性解析対象1,435例で、本剤の安全性および有効性にリスクを与えると考えられる因子の解析を実施した。

8.1. 安全性

- 副作用、重篤な副作用、CTCAE グレード3以上の副作用の発現状況は、国内臨床試験および中間報告時と同様であった。
- CTCAE グレード3以上の副作用発現率で有意差が認められた背景因子は、性別、年齢(65歳以上、65歳未満)、腎機能障害であった。
- 重点調査事項に関連した副作用は、ほとんどの事象で投与開始から4週または6週までに発現し、6週目以降、発現が高くなる傾向は認められなかった。

8.2. 有効性

- 奏効率(ORR)は21.7%、無増悪生存期間(PFS)中央値は159.0日(95% CI : 148.0-163.0)、観察期間24週時点の全生存率(OS)は84.1%(95% CI : 81.9-86.0)であった(有効性解析対象 : 1,435例)。
- 有効性に影響を与える要因について、多変量解析した結果、肝機能障害の有無、PS(開始前)において有意差が認められた。
- Relative Dose Intensity(RDI)は、本最終解析で中間解析に比べて向上した。また、RDI 70%以上の患者で、RDI 70%未満の患者に比べて、全生存率(OS)および無増悪生存期間(PFS)中央値が有意に高いことが示された。
- 副作用有無別の有効性については、血小板減少、白血球減少、甲状腺機能低下、皮膚症状(手足症候群)、高血圧のある患者で、全生存率(OS)および無増悪生存期間/無増悪生存率(PFS)、貧血のある患者で無増悪生存期間(PFS)の有意な延長が示された。

本剤の詳しい情報につきましては、製品情報概要、添付文書、インタビューフォームおよび適正使用ガイドをご確認ください。

また、今回報告させていただきました内容につきまして、不十分な点やお気づきの点などがございます場合には、弊社の医薬情報担当者(MR)または製品情報センターまでご連絡賜りますようお願い申し上げます。

弊社は、今後も更なる適正使用情報の収集および提供に努める所存でございます。先生方におかれましても、本剤の適正使用に今後ともご協力を賜りますようよろしくお願い申し上げます。

弊社製品情報に関するお問い合わせ先

ファイザー株式会社 製品情報センター 学術情報ダイヤル：0120-664-467

〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7(新宿文化クイントビル)



ファイザー株式会社
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

ネクサバル® 錠 200mg
(一般名：ソラフェニブトシル酸塩錠)

特定使用成績調査
第3回中間報告書

(根治切除不能又は転移性の腎細胞癌)

謹啓

時下、先生方におかれましては、益々ご清栄のことと御慶び申し上げます。平素はネクサバル錠(一般名：ソラフェニブトシル酸塩、以下本剤)につきまして、格別のご高配を賜わり、厚く御礼申し上げます。

本剤は、2008年1月に「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」の効能・効果により製造販売承認を取得いたしました。2008年4月より販売が開始されると同時に、承認条件としての特定使用成績調査(全例調査)を実施してまいりました。先生方におかれましては、本調査に対し、多大なるご協力をいただき、心より感謝申し上げます。

この度、特定使用成績調査の中間報告として、2008年1月～2009年9月末(倫理的供給期間を含む)に登録された症例のうち、調査票の収集およびデータの固定が完了した2,453例を対象に集計を実施いたしましたので、ご報告申し上げます。本剤の適正使用のためにご参考としていただければ幸いに存じます。

なお、本結果は中間報告であり、今後の情報の収集に伴い、一部の結果が変更となる可能性がございます。

今後とも本剤の特定使用成績調査について引き続き変わらぬご協力、ご指導を賜りますようお願い申し上げます。

謹白

2011年11月21日

製造販売後調査等管理責任者



バイエル薬品株式会社

目次

1. 特定使用成績調査の概要	4
1.1 目的	
1.2 調査方法	
1.3 観察期間	
1.4 主要調査項目	
2. 解析対象症例	4
3. 患者背景	5
4. 投与状況	8
4.1 治療継続状況	
4.2 初回投与量別の治療継続・中止状況	
4.3 投与中止理由	
4.4 投与継続・中止状況の推移	
4.5 減量および休薬の状況	
4.6 治療期間別の1日平均投与量	
4.7 Relative dose intensity (RDI)	
5. 安全性	12
5.1 副作用発現状況	
5.2 特に注意を要する主要な副作用の発現状況 (重点調査項目)	
5.3 特に注意を要する主要な副作用の発現状況 (血球減少関連事象、間質性肺炎、消化器症状、呼吸器障害、腎不全・腎機能障害)	
5.4 その他の副作用の発現状況 (発現症例率 2.0%以上)	
5.5 副作用の発現時期	
5.6 患者背景別の副作用の発現状況	
5.7 死亡例	
5.8 副作用による死亡例	
6. 有効性	25
6.1 抗腫瘍効果	
6.2 患者背景別の全生存率	
7. まとめ	34
別表 ネクサバル錠 200mg 特定使用成績調査において発現した副作用一覧	35

1. 特定使用成績調査の概要

1.1 目的

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の患者を対象とし、長期使用の使用実態下において、以下の情報の検出又は確認を行うことを主な目的とする。

- (1) 未知の副作用
- (2) 副作用の発生状況
- (3) 安全性、有効性に影響を与えらるる要因

1.2 調査方法

調査期間は2008年4月18日(本剤発売日)から2011年3月31日までとし、中央登録方式を併用した全例調査とした。

本報告では、2008年1月～2009年9月に登録された症例(発売日以前に倫理的供給を行った117例を含む)のうち、調査票の収集およびデータの固定が完了した2,453例を対象とした。

1.3 観察期間

観察期間は本剤投与開始日から12ヵ月とした。12ヵ月以内に投与を中止した場合、中止後30日までの有害事象の有無を確認した。

1.4 主要調査項目

主要調査項目は本剤の投与開始時のベースライン(患者背景、原疾患、治療歴、臨床検査値、併用薬剤)および、治療開始1、3、6、9、12ヵ月後の本剤の投与状況、転移の有無、腫瘍評価、患者転帰、臨床検査値、併用薬剤、有害事象とした。

2. 解析対象症例

本報告の症例構成を図1に示す。固定症例2,453例のうち初回以降来院しなかった症例2例、本剤が未投与であった症例9例、重複登録症例2例を安全性解析対象症例から除外した。また、本剤投与中に転院が確認された33例については、転院前後の情報を統合して1症例として評価したため、安全性解析対象症例は2,407例となった。また、有効性解析対象症例は、適応外症例25例、直前までネクサバールを使用していた症例23例、同種同効薬併用症例14例を除く2,345例となった。各月に登録された症例数と、そのうちでデータが固定された症例数(2011年7月31日までにデータの固定が完了した2,453例)を図2に示した。

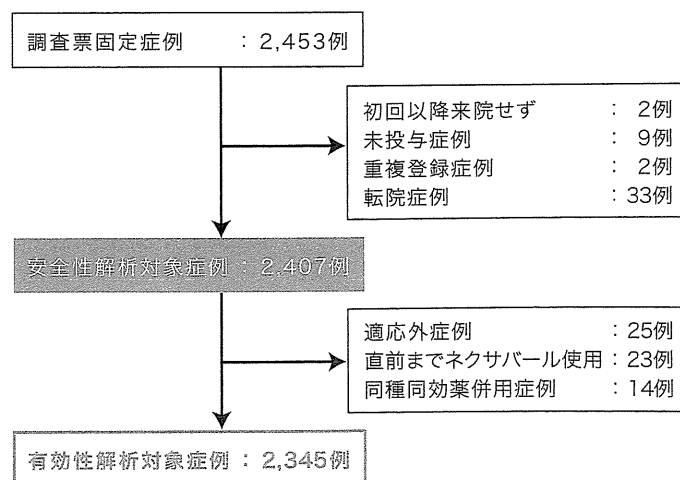


図1 特定使用成績調査(本中間報告)の症例構成

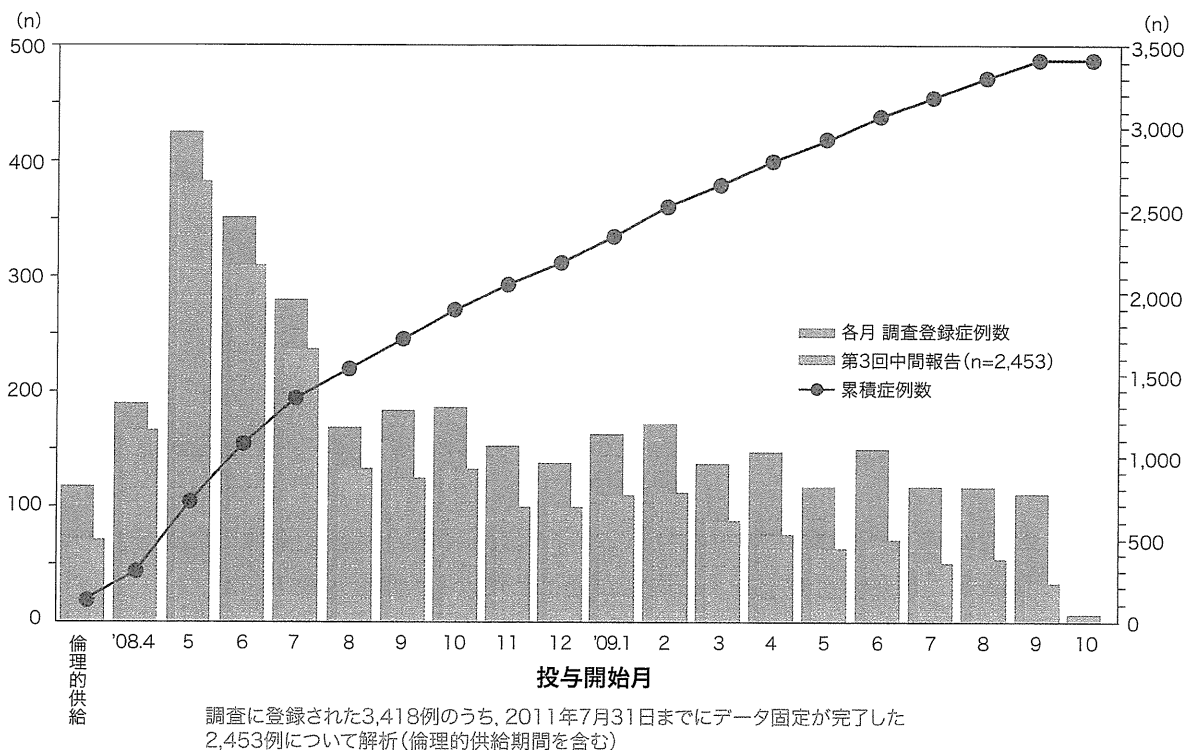


図2 月別の登録症例数とデータ固定症例数

3. 患者背景

安全性解析対象症例2,407例における患者背景の概要は以下のとおり(表1)。

- ・性別の内訳は男性が約76%、女性が約24%であり、国内第II相臨床試験とほぼ同様の割合であった。
- ・年齢は、45歳以上65歳未満(38.9%)と65歳以上75歳未満(35.0%)と75歳以上(21.9%)の割合が高かった。国内第II相臨床試験の年齢は45歳以上65歳未満(51.9%)と65歳以上75歳未満(34.4%)の割合が高かった。
- ・ECOG-PSは、94.3%が0または1であったが、2以上(5.7%)の患者もみられた。一方、国内第II相臨床試験では選択基準により0と1のみであった。
- ・疾患の状態(TNM分類)は、ほぼIV期(97.9%)であったがI~III期の患者もみられた。国内第II相臨床試験ではIV期のみであった。
- ・外科治療歴は、ありが83.0%、なしが17.0%であった。
- ・全身抗癌治療歴は、ありが80.1%、なしが19.9%であった。
- ・サイトカイン治療歴は、ありが77.1%となっており、その内訳はIFN- α のみ47.3%、IL-2のみ1.6%、IFN- α およびIL-2ともにあり28.3%であった。
- ・原疾患名は、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌(RCC)が98.8%であった。
- ・腎細胞癌の組織型(サブタイプ)は、淡明細胞癌が69.1%であった。国内第II相臨床試験では淡明細胞癌が86.3%であった。(特定使用成績調査は複数選択可とし、国内第II相臨床試験は優位なもの1つを選択とした。)
- ・各臓器転移の有無は、全臓器が97.6%であり、肺(71.4%)と骨(31.9%)の割合が高かった。
- ・転移状況は肺のみ(25.7%)、肺+その他1臓器(23.9%)、肺+その他2臓器以上(21.9%)であった。
- ・CRP値は1未満が36.9%、1以上3未満が14.0%、3以上が23.5%であった。
- ・1999年および2004年のMSKCCリスク分類では、いずれの分類においても中リスク群の比率が高かった。
- ・本剤投与開始時の1日投与量は800mgが80.0%であった。