

抗悪性腫瘍剤 / キナーゼ阻害剤

スチバーガ錠<sup>®</sup> 40mgStivarga<sup>®</sup> tablets 40mg劇薬, 処方箋医薬品<sup>注)</sup>

レゴラフェニブ錠

薬価基準収載

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

## 1. 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。
- 重篤な肝機能障害があらわれることがあり、劇症肝炎、肝不全により死亡に至る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。[7.3、8.2、11.1.3参照]

## 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

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

# INDEX

<b>開発の経緯</b>	1
<b>特徴</b>	2
<b>製品情報</b>	4
1. 警告, 2. 禁忌	4
3. 組成・性状	4
4. 効能又は効果, 5. 効能又は効果に関連する注意	5
6. 用法及び用量, 7. 用法及び用量に関連する注意	6
8. 重要な基本的注意	8
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	8
10. 相互作用	9
11. 副作用	10
14. 適用上の注意	11
15. その他の注意	11
<b>臨床成績</b>	12
1. 国内第I相臨床試験	12
2. 結腸・直腸癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験	14
3. 消化管間質腫瘍に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験	20
4. 肝細胞癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験	24
5. 副作用集計	29
<b>薬物動態</b>	40
1. 血中濃度	40
2. 吸収, バイオアベイラビリティ	45
3. 分布	45
4. 代謝	46
5. 排泄	47
<b>薬効薬理</b>	48
1. 作用機序	48
2. 非臨床試験	49
<b>安全性薬理試験及び毒性試験</b>	56
1. 安全性薬理試験	56
2. 毒性試験	57
<b>有効成分に関する理化学的知見</b>	59
<b>製剤学的事項</b>	59
<b>取扱い上の注意</b>	59
<b>包装</b>	60
<b>関連情報</b>	60
<b>主要文献</b>	61
<b>製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)</b>	61

## 開発の経緯

スチバーガ錠40mg(一般名レゴラフェニブ水和物:以下, スチバーガ)は, 腫瘍細胞及び腫瘍微小環境を標的とする経口のマルチキナーゼ阻害剤である。スチバーガは各種のキナーゼを阻害して, 腫瘍細胞の増殖や血管新生を抑制し, 間質の細胞内シグナル伝達を阻害して腫瘍微小環境に影響を及ぼすことにより, 抗腫瘍効果を示す。

スチバーガは, ドイツBayer社で開発されたキナーゼ阻害剤であり, 多くの化合物の中から, 腫瘍の増殖や血管新生に関与する複数のキナーゼの阻害活性を指標としたスクリーニングにより選択された。レゴラフェニブは, 血管新生に関わるキナーゼ(VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, TIE2), 腫瘍微小環境に関わるキナーゼ(PDGFR $\beta$ , FGFR), 腫瘍形成に関わるキナーゼ(KIT, RET, RAF-1, BRAF)を阻害した(*in vitro*)。更に, 消化管間質腫瘍の発症及び進行に関わるとされている変異型KIT及びPDGFR $\alpha$ に対する阻害作用も有していた(*in vitro*)。また, 結腸・直腸癌, 消化管間質腫瘍及び肝細胞癌を含む各種腫瘍の*in vivo*動物モデルにおいて, 経口投与で抗腫瘍効果(腫瘍増殖抑制, 血管新生抑制等)を示した。

スチバーガの臨床開発は2005年7月より開始された。海外第I相臨床試験において, 結腸・直腸癌に対する有効性を示唆する結果が得られたことから, 当該癌腫を対象とした開発が先行して行われた。本邦では, 2009年7月より日本人の進行性固形癌患者を対象とした第I相試験が実施され, 海外第I相臨床試験における推奨用法・用量が, 日本人患者にも適応可能であり, 国際共同臨床試験への参加が妥当と判断された。2010年4月より, 日本を含む国際共同第III相臨床試験(CORRECT試験)が, 標準化学療法後に増悪した切除不能な結腸・直腸癌患者を対象として実施された。本試験成績に基づき, 各国で承認申請が行われ, 2012年9月に米国で最初の承認を取得した。本邦では2012年7月に承認申請を行い, 同年8月に優先審査品目に指定され, 2013年3月に「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」を効能又は効果として承認された。

結腸・直腸癌に続いて開発を行う癌腫として, 非臨床試験からスチバーガの有用性が期待され, かつ医療ニーズの高い切除不能又は転移性の消化管間質腫瘍が選択された。2010年2月より消化管間質腫瘍を対象とした海外第II相臨床試験(医師主導試験)が実施され, 本剤の臨床的有用性が示唆された。本試験結果を受け, 2011年1月より, 日本を含む国際共同第III相臨床試験(GRID試験)が, イマチニブ及びスニチニブ治療後に増悪した切除不能又は転移性の消化管間質腫瘍患者を対象として実施された。本試験成績に基づき, 本邦では2012年12月に承認申請を行い, 2013年2月に優先審査品目に指定され, 同年8月に「がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍」に対する効能又は効果が追加された。

更に, 開発を行う癌腫として, 標準的治療が確立していないソラフェニブ治療後の進行肝細胞癌が選択された。2009年9月よりソラフェニブによる治療後に増悪した切除不能な肝細胞癌患者を対象に, 海外第II相試験が実施され, 本剤の臨床的有用性が示唆された。本試験結果を受け, 2013年5月より, 日本を含む国際共同第III相臨床試験(RESORCE試験)が, ソラフェニブによる治療後に増悪した切除不能な肝細胞癌患者を対象として実施された。本試験成績に基づき, 本邦では, 2016年10月に承認申請を行い, 2017年1月に優先審査品目に指定され, 同年6月に「がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌」に対する効能又は効果が追加された。

## 特 徴

- 1 スチバーガは、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌、がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍及びがん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌に対して承認されたマルチキナーゼ阻害剤です。(P.5参照)

---

- 2 スチバーガは、血管新生、腫瘍微小環境、及び腫瘍形成に関わる複数のキナーゼ阻害作用を有します。
  - 血管新生に関わるキナーゼ (VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, TIE2), 腫瘍微小環境に関わるキナーゼ (PDGFR $\beta$ , FGFR), 及び腫瘍形成に関わるキナーゼ (KIT, RET, RAF-1, BRAF) の活性を阻害しました (*in vitro*)。 (P.49参照)

---

- 3 スチバーガは、消化管間質腫瘍の発症及び進行に関わるとされている変異型キナーゼに対する阻害作用を有します。
  - イマチニブ抵抗性変異を含む変異型KIT及び変異型PDGFR $\alpha$ に阻害作用を示しました (*in vitro*)。 (P.49参照)

---

- 4 スチバーガは、1日1回経口投与の錠剤で、3週間連日投与/1週間休薬を1サイクルとし、これを繰り返します。(P.6参照)

---

- 5 標準化学療法施行後に増悪が認められた三次治療以降の切除不能な結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において、主要評価項目である全生存期間においてプラセボ群に対するスチバーガ群の優越性が検証されました [ハザード比:0.77,  $p=0.0052$  (片側検定), 検証的解析結果]\*1。 (P.14~18参照)
 

\*1:  $p$ 値は層別log-rank検定(層別因子: VEGF阻害薬の治療歴, 転移診断からの経過期間, 地理的区分)に基づく。

---

- 6 がん化学療法後に増悪が認められた切除不能又は転移性の消化管間質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、主要評価項目である無増悪生存期間においてプラセボ群に対するスチバーガ群の優越性が検証されました [ハザード比:0.27,  $p<0.0001$  (片側検定), 検証的解析結果]\*2。 (P.20~22参照)
 

\*2:  $p$ 値は層別log-rank検定(層別因子: 治療ライン, 地理的区分)に基づく。

開発の経緯  
特 徴  
製品情報  
臨床成績  
薬物動態  
薬効薬理  
安全性薬理試験  
及び毒性試験  
有効成分に関する  
理化学的知見/製剤学的事項  
取扱い上の注意  
包装/関連情報  
主要な献/製造販売業者の  
氏名/名称及び住所

7 ソラフェニブによる治療後に増悪が認められた切除不能な肝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、主要評価項目である全生存期間においてプラセボ群に対するスチバーガ群の優越性が検証されました [ハザード比:0.624\*3,  $p=0.000017$ \*3 (片側検定), 検証的解析結果]\*4.  
(P.24~27参照)

\*3: 初回解析時より変更 ([初回解析時]ハザード比:0.627,  $p=0.000020$ )

\*4:  $p$ 値は層別log-rank検定 (層別因子: 地理的区分, ECOG PS, AFPレベル, 肝外病変, 肉眼的血管侵襲) に基づく.

8 重大な副作用として、手足症候群、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑、劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、黄疸、出血 (消化管出血、喀血、肺出血、腹腔内出血、膣出血、脳出血、鼻出血、血尿等)、間質性肺疾患、血栓塞栓症 (心筋虚血、心筋梗塞等)、高血圧、高血圧クリーゼ、可逆性後白質脳症、消化管穿孔、消化管瘻、血小板減少、好中球減少、白血球減少、動脈解離があらわれることがあります。

その他の副作用 (発現頻度10%以上) は、下痢、食欲減退、口内炎、悪心、発声障害、発疹、疲労、疼痛、無力症、体重減少、粘膜炎でした (電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照)。

## 製品情報

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」の改訂には十分ご注意ください。

2024年7月改訂(第4版)

## 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、劇症肝炎、肝不全により死亡に至る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。[7.3、8.2、11.1.3参照]

## 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

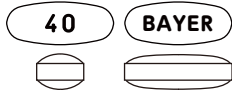
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

## 3. 組成・性状

## 3.1 組成

販売名	スチバーガ錠40mg
有効成分	1錠中レゴラフェニブ40mg含有(レゴラフェニブ水和物として41.49mg)
添加剤	結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポビドン、軽質無水ケイ酸、三酸化鉄、黄色三酸化鉄、大豆レシチン、マクロゴール4000、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、タルク、酸化チタン

## 3.2 製剤の性状

販売名	スチバーガ錠40mg
剤形	楕円形のフィルムコーティング錠
色調	淡赤色
外形	
長径	16mm
短径	7mm
厚さ	5.6mm
質量	472.00mg
識別コード	40 BAYER

## 4. 効能又は効果

- 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
- がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍
- がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌

## 5. 効能又は効果に関連する注意

### 〈効能共通〉

5.1 臨床試験の対象となった患者の前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

### 〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

- 5.2 本剤の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。
- 5.3 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。

### 〈がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍〉

- 5.4 イマチニブ及びスニチニブによる治療後の患者を対象とすること。
- 5.5 本剤の手術の補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。

### 〈がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌〉

- 5.6 局所療法（経皮的エタノール注入療法、ラジオ波焼灼療法、マイクロ波凝固療法、肝動脈塞栓療法/肝動脈化学塞栓療法、放射線療法等）の適応となる肝細胞癌患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- 5.7 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

## 6. 用法及び用量

通常、成人にはレゴラフェニブとして1日1回160mgを食後に3週間連日経口投与し、その後1週間休薬する。これを1サイクル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。

## 7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤と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。
- 7.2 空腹時に本剤を投与した場合、食後投与と比較して未変化体の $C_{max}$ 及びAUCの低下が認められることから、空腹時投与を避けること。また、高脂肪食摂取後に本剤を投与した場合、低脂肪食摂取後の投与と比較して活性代謝物の $C_{max}$ 及びAUCの低下が認められることから、本剤は高脂肪食後の投与を避けることが望ましい。  
[16.2.1参照]
- 7.3 副作用があらわれた場合は、症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮して、本剤を減量、休薬又は中止すること。減量して投与を継続する場合には、40mg(1錠)ずつ減量すること(1日1回80mgを下限とすること)。

・手足症候群[8.1、11.1.1参照]

皮膚毒性のグレード	発現回数/用量調節及び処置
グレード1	本剤の投与を継続し、対症療法を直ちに行う。
グレード2	1回目： 本剤の投与量を40mg(1錠)減量し、対症療法を直ちに行う。改善がみられない場合は、7日間休薬する。休薬によりグレード0~1に軽快した場合、投与を再開する。7日以内に改善がみられない場合は下記参照。
	7日以内に改善がみられない場合又は2回目若しくは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、投与量を40mg(1錠)減量する。
	4回目： 本剤の投与を中止する。
グレード3	1回目又は2回目： 対症療法を直ちに行い、グレード0~1に軽快するまで少なくとも7日間は休薬する。本剤の投与を再開する場合、投与量を40mg(1錠)減量する。
	3回目： 本剤の投与を中止する。



・肝機能検査値異常[1.2、8.2、11.1.3参照]

肝機能検査値異常の程度	発現回数/用量調節及び処置
ALT又はASTが正常基準値上限の5倍以下	本剤の投与を継続し、検査値が正常基準値上限の3倍未満又は投与前値に回復するまで肝機能検査を頻回に行う。
ALT又はASTが正常基準値上限の5倍を超過、かつ20倍以下	1回目： 検査値が正常基準値上限の3倍未満又は投与前値に回復するまで休薬する。投与を再開する場合、投与量を40mg(1錠)減量し、少なくとも4週間は肝機能検査を頻回に行う。
	2回目： 本剤の投与を中止する。 <sup>注1)</sup>
ALT又はASTが正常基準値上限の20倍を超過	本剤の投与を中止する。 <sup>注1)</sup>
ALT又はASTが正常基準値上限の3倍を超過、かつビリルビン値が正常基準値上限の2倍を超過	本剤の投与を中止する。 <sup>注1)</sup> ジルベール症候群 <sup>注2)</sup> の患者においてALT又はASTの上昇が発現した場合は、本欄のビリルビン値の基準によらず、上欄で規定するALT又はASTの基準に従う。

注1) 肝機能検査値が正常範囲又は投与前値に回復するまで、肝機能検査を頻回に行う。

注2) 本剤はUGT1A1によるグルクロン酸抱合を阻害するため、ジルベール症候群の患者においては間接型ビリルビンが上昇する可能性がある。

・高血圧[8.3、11.1.7参照]

高血圧のグレード	用量調節及び処置
グレード2(無症候性)	本剤の投与を継続し、降圧剤投与を行う。降圧剤による治療を行ってもコントロールできない場合、本剤の投与量を40mg(1錠)減量する。
グレード2(症候性)	症状が消失し、血圧がコントロールできるまで休薬し、降圧剤による治療を行う。投与再開後、降圧剤による治療を行ってもコントロールできない場合、本剤の投与量を40mg(1錠)減量する。
グレード3	症状が消失し、血圧がコントロールできるまで休薬し、降圧剤による治療を行う。本剤の投与を再開する場合、投与量を40mg(1錠)減量する。投与再開後、降圧剤による治療を行ってもコントロールできない場合、本剤の投与量をさらに40mg(1錠)減量する。
グレード4	本剤の投与を中止する。

・その他の副作用

グレード3以上の副作用発現時は、グレード2以下に軽快するまで休薬し、投与量を40mg(1錠)減量し再開する、又は投与の中止を考慮すること。

グレードはCommon Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE)に準じる。

## 8. 重要な基本的注意

- 8.1 手足症候群、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑等の皮膚障害があらわ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。[7.3、11.1.1、11.1.2参照]
- 8.2 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[1.2、7.3、11.1.3参照]
- 8.3 血圧の上昇が認められることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血圧測定を行うこと。[7.3、9.1.1、11.1.7参照]
- 8.4 創傷治癒を遅らせる可能性があるため、手術が予定されている場合には、手術の前に本剤の投与を中断すること。手術後の投与再開は、患者の状態に応じて判断すること。
- 8.5 タンパク尿があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に尿タンパクを観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 8.6 甲状腺機能低下があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に甲状腺機能の検査を実施すること。甲状腺機能低下があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。
- 8.7 血小板減少、好中球減少、白血球減少があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行うこと。[11.1.10参照]
- 8.8 間質性肺疾患があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察すること。[11.1.5参照]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
  - 9.1.1 高血圧症の患者  
高血圧が悪化するおそれがある。[8.3、11.1.7参照]
  - 9.1.2 脳転移のある患者  
脳出血があらわれるおそれがある。[11.1.4参照]
  - 9.1.3 血栓塞栓症又はその既往歴のある患者  
心筋虚血、心筋梗塞等があらわれるおそれがある。[11.1.6参照]
- 9.3 肝機能障害患者
  - 9.3.1 重度の肝機能障害のある患者  
重度の肝機能障害 (Child-Pugh分類C) のある患者は臨床試験で除外されている。[16.6.2参照]
- 9.4 生殖能を有する者  
妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]
- 9.5 妊婦  
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。ウサギの胚・胎児毒性試験 (0.4mg/kg～1.6mg/kg を器官形成期に経口投与) において、着床後胚死亡及び胎児奇形 (内臓及び骨格奇形) の増加が報告されている<sup>1)</sup>。[2.2、9.4参照]
- 9.6 授乳婦  
授乳しないことが望ましい。動物実験 (ラット、経口投与) で乳汁中へ移行することが報告されている<sup>2)</sup>。
- 9.7 小児等  
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。動物実験で成長段階の若齢ラットに骨及び歯への影響が報告されている。
- 9.8 高齢者  
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

## 10. 相互作用

本剤は主にチトクロームP450 (CYP) 3A4及びグルクロン酸転移酵素 (UGT) 1A9により代謝される。本剤の活性代謝物 (N-オキサイド体であるM-2及びN-オキサイドアミド体であるM-5) は、乳癌耐性タンパク (BCRP) 及びP-糖タンパク (P-gp) の基質であることが示されている。また、定常状態における未変化体、M-2及びM-5の血漿中濃度は、UGT1A1、UGT1A9、BCRP、CYP2C9、CYP2B6、CYP2D6及びCYP3A4を阻害する濃度に達する可能性がある。[16.3、16.4、16.7.1参照]

### 10.2 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
CYP3A4誘導薬 (リファンピシン等)	本剤単回投与とリファンピシンとの併用により、未変化体のAUC及びC <sub>max</sub> はそれぞれ50%及び20%減少した。M-2のC <sub>max</sub> は1.6倍に増加し、M-5のAUC及びC <sub>max</sub> はそれぞれ3.6倍及び4.2倍に増加したが、M-2のAUCは変化しなかった。 CYP3A4誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用が避けられない場合には、患者の状態を慎重に観察すること。	<i>In vitro</i> 試験において、本剤はCYP 3A4によって代謝され、また、M-2及びM-5の生成にCYP3A4が関与していることが示されている。
CYP3A4阻害薬 (ケトコナゾール等)	本剤単回投与とケトコナゾール (経口剤:国内未発売) との併用により、未変化体のAUC及びC <sub>max</sub> はそれぞれ33%及び40%増加した。M-2及びM-5のAUCはそれぞれ94%及び93%減少し、C <sub>max</sub> はそれぞれ97%及び94%減少した。 CYP3A4阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用が避けられない場合には、患者の状態を慎重に観察すること。	<i>In vitro</i> 試験において、本剤はCYP 3A4によって代謝され、また、M-2及びM-5の生成にCYP3A4が関与していることが示されている。
イリノテカン	イリノテカンとの併用により、イリノテカン及びその活性代謝物であるSN-38のAUCはそれぞれ28%及び44%増加し、C <sub>max</sub> はそれぞれ22%増加及び9%減少した。	<i>In vitro</i> 試験において、本剤はUGT 1A1によるグルクロン酸抱合を阻害することが示されている。
BCRPの基質となる 薬剤 (ロスバスタチン等)	ロスバスタチンとの併用により、ロスバスタチンのAUC及びC <sub>max</sub> はそれぞれ3.8倍及び4.6倍に増加した。 左記薬剤を併用する場合には、患者の状態を慎重に観察すること。	<i>In vitro</i> 試験において、本剤はBCRPを阻害することが示されている。

## 11. 副作用

次の副作用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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 手足症候群(50.3%)

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。[7.3、8.1参照]

#### 11.1.2 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN) (頻度不明)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群) (0.1%)、多形紅斑(0.7%)

[8.1参照]

#### 11.1.3 劇症肝炎(頻度不明)、肝不全(0.3%)、肝機能障害(7.7%)、黄疸(0.9%)

AST、ALTの著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれ、劇症肝炎、肝不全により死亡に至る例が報告されている。[1.2、7.3、8.2参照]

#### 11.1.4 出血(8.8%)

消化管出血(1.8%)、咯血(0.2%)、肺出血(0.2%)、腹腔内出血(0.1%)、腔出血(0.1%)、脳出血(頻度不明)、鼻出血(4.8%)、血尿(0.9%)等の出血があらわれることがある。重篤な出血においては、死亡に至る例が報告されているので、本剤投与中は観察を十分に行い、重篤な出血があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.2参照]

#### 11.1.5 間質性肺疾患(頻度不明)

異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺疾患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。[8.8参照]

#### 11.1.6 血栓塞栓症

心筋虚血(0.2%)、心筋梗塞(0.2%)等の血栓塞栓症があらわれることがある。[9.1.3参照]

#### 11.1.7 高血圧(29.2%)、高血圧クリーゼ(0.2%)

血圧の上昇が認められることがあるので、必要に応じて降圧剤の投与を行うなど、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減量、休薬又は投与を中止すること。[7.3、8.3、9.1.1参照]

#### 11.1.8 可逆性後白質脳症(0.1%)

痙攣、頭痛、錯乱、視覚障害、皮質盲等が認められた場合には投与を中止し、血圧のコントロールを含め、適切な処置を行うこと。

#### 11.1.9 消化管穿孔(0.1%)、消化管瘻(0.1%)

死亡に至る例が報告されている。

#### 11.1.10 血小板減少(9.0%)、好中球減少(1.9%)、白血球減少(1.7%)

[8.7参照]

#### 11.1.11 動脈解離(頻度不明)

大動脈解離を含む動脈解離があらわれることがある<sup>3)</sup>。

## 11.2 その他の副作用

	10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系		頭痛、末梢性ニューロパチー、不眠、浮動性めまい、錯感覚	回転性めまい、失声症、傾眠、知覚過敏、振戦	
感覚器		味覚異常、耳鳴	耳不快感	
消化器	下痢、食欲減退、口内炎、悪心	便秘、嘔吐、口内乾燥、リパーゼ上昇、アミラーゼ上昇、消化不良、口腔内潰瘍形成	腹水、鼓腸、腹部膨満、胃腸炎、嚥下障害、口唇炎、痔核、肛門の炎症、歯周病、膵炎、胃食道逆流	
循環器			頻脈、QT延長、動悸	
呼吸器	発声障害	呼吸困難、咳嗽	鼻漏、鼻炎	
血液		貧血	リンパ球減少、INR上昇	
肝臓		高ビリルビン血症、AST上昇、ALT上昇、Al-P上昇、LDH上昇	肝機能異常、γ-GTP上昇	
腎臓		タンパク尿、血中クレアチニン上昇	BUN上昇、総タンパク減少、高尿酸血症	
筋・骨格系		筋痙縮、関節痛	筋力低下、筋骨格硬直	
皮膚	発疹	脱毛、皮膚乾燥、そう痒、紅斑、ざ瘡、皮膚はく脱、過角化	多汗症、じん麻疹、爪の障害、はく脱性発疹、皮膚亀裂、皮膚毒性、皮膚肥厚	
その他	疲労、疼痛、無力症、体重減少、粘膜炎	感染、発熱、低リン酸血症、甲状腺機能低下症、浮腫、低カリウム血症、低ナトリウム血症、低アルブミン血症、脱水、低カルシウム血症、倦怠感、低マグネシウム血症	甲状腺機能亢進症、ほてり、全身健康状態低下、悪寒、高トリグリセリド血症、尿潜血	CK上昇

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

本剤投与後にケラトア坎トーマ、皮膚扁平上皮癌が発生したとの報告がある。

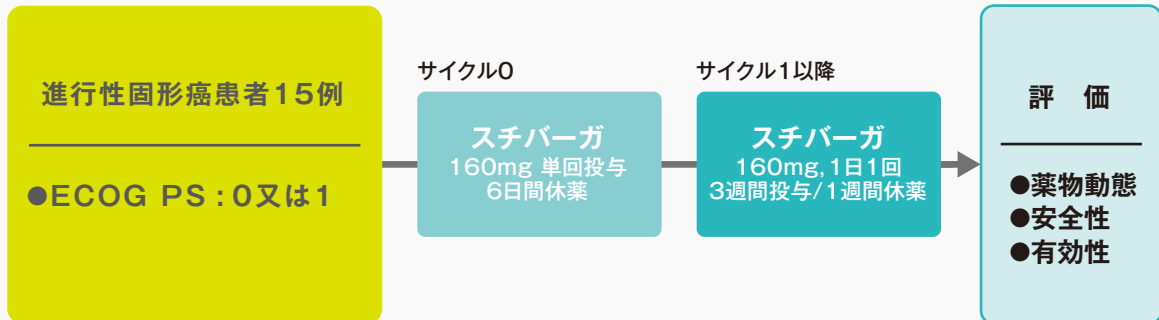
### 15.2 非臨床試験に基づく情報

反復投与毒性試験(ラット及びイヌ)の病理組織学的検査において、精巣(精細管萎縮、成熟遅延、巨細胞)、卵巣(萎縮、のう胞状黄体)、子宮(萎縮)の形態学的変化が認められており、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。

# 臨床成績

## 1. 国内第I相臨床試験<sup>4)</sup>

### 試験方法(抜粋)



**目的** 日本人進行性固形癌患者におけるスチバーガの薬物動態を明らかにし、安全性を評価する。

**試験デザイン** 非対照, 非盲検, 非ランダム化臨床試験

**対象** 進行性固形癌患者15例  
標準的治療法に抵抗性である, あるいは標準的治療法が確立していない進行性固形癌患者を対象とした。

**投与方法** 単回投与期(サイクル0) : スチバーガ160mgを単回経口投与し, その後6日間休薬  
反復投与期(サイクル1以降) : 160mgを1日1回, 3週間投与/1週間休薬のスケジュールで投与  
このサイクルを病勢進行(PD), 又は中止基準に合致するまで継続した。  
通常投与量は1日160mgとしたが, 本剤との因果関係が否定できない  
臨床的に重大な有害事象が発現した場合, あらかじめ規定された用量調節/  
休薬基準に従い用量調節を行った。

**評価項目** 主要評価項目: 薬物動態, 安全性  
副次評価項目: 有効性(RECIST Ver.1.0\*に基づく抗腫瘍効果)  
\*: 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン(RECISTガイドライン)Ver.1.0

**解析計画** 薬物動態: スチバーガ及びその代謝物の血漿中濃度及び薬物動態学的パラメータの要約統計量を表示する。

**判定基準** 有効性: 治験責任医師(治験分担医師)によるRECIST Ver.1.0に基づいた, 最初の6サイクルまでは8週ごと,  
それ以降は12週ごとの評価

バイエル薬品社内資料[日本人進行性固形癌患者を対象とした国内第I相臨床試験](承認時評価資料)  
[Sunakawa Y et al. Invest New Drugs. 32, 104-112(2014)]  
本研究はバイエルの資金により行われた。本論文の著者にバイエルより謝礼金, 研究資金を受領している者が含まれる。  
本論文の著者のうち2名はバイエルの社員である。

4. 効能又は効果 : ○治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌  
○がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍  
○がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌
6. 用法及び用量 : 通常、成人にはレゴラフェニブとして1日1回160mgを食後に3週間連日経口投与し、その後1週間休薬する。  
これを1サイクル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。

## 患者背景

		n=15
性別	男性	11 (73.3%)
	女性	4 (26.7%)
年齢中央値 (範囲)		59歳 (34-68)
ECOG PS	0	12 (80.0%)
	1	3 (20.0%)
前治療歴		
全身抗癌剤療法		13 (86.7%)
手術		12 (80.0%)
放射線療法		3 (20.0%)

		n=15
癌腫		
膵癌		7 (46.7%)
カルチノイド腫瘍		2 (13.3%)
胆管癌		1 (6.7%)
胃癌		1 (6.7%)
陰茎部癌		1 (6.7%)
小腸癌		1 (6.7%)
顎下腺癌		1 (6.7%)
尿路上皮癌		1 (6.7%)

## 薬物動態 [主要評価項目]

本剤160mgを単回投与した際のレゴラフェニブの血漿中濃度は、投与約4時間後に最高濃度に達し、半減期は約27時間でした。21日間反復投与した際の血漿中濃度は、投与約4時間後に明瞭なピークを示し、続いて48時間にわたって二峰性のピークを示しながら推移しました(詳細についてはP.40~41参照)。

## 有効性 (最良総合効果) [副次評価項目]

15例中1例(6.7%)にPR, 7例(46.7%)にSDが認められました。

## 安全性 [主要評価項目]

●副作用は、15例全例に認められました。主な副作用(発現率30%以上)は、下痢10例(66.7%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群10例(66.7%)、AST増加8例(53.3%)、ALT増加7例(46.7%)、血中乳酸脱水素酵素増加7例(46.7%)、脱毛症6例(40.0%)、ヘモグロビン減少6例(40.0%)、蛋白尿6例(40.0%)、体重減少6例(40.0%)、血中アルカリホスファターゼ増加5例(33.3%)、便秘5例(33.3%)、食欲減退5例(33.3%)、発声障害5例(33.3%)、高血圧5例(33.3%)、低アルブミン血症5例(33.3%)、低リン酸血症5例(33.3%)、リンパ球数減少5例(33.3%)でした\*。

グレード3以上の副作用は、12例(80.0%)に認められました。主なグレード3以上の副作用(発現率10%以上)は、リンパ球数減少4例(26.7%)、ALT増加2例(13.3%)、AST増加2例(13.3%)、血中リン減少2例(13.3%)、低リン酸血症2例(13.3%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群2例(13.3%)でした\*。

●投与中止に至った副作用は2例(13.3%)に認められました。

[ALT増加, AST増加, ヘモグロビン減少(各1例)〈重複あり〉]

●本試験において、副作用による死亡例は認められませんでした。

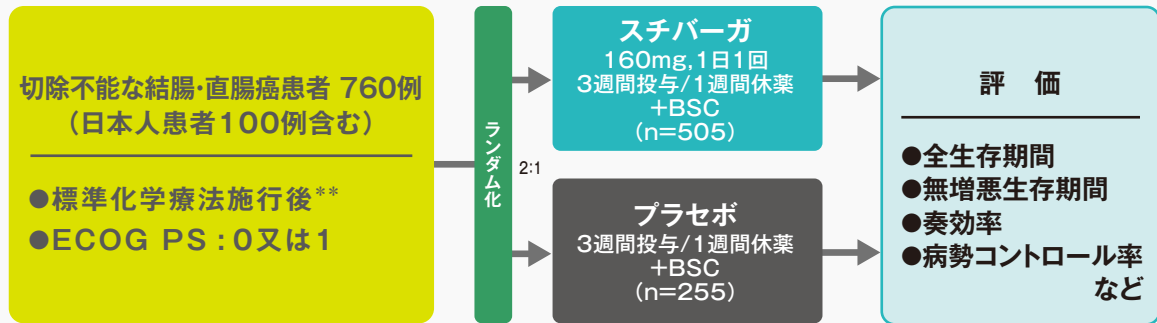
\* : MedDRA Ver.14.1

グレード分類はNCI-CTCAE Ver3.0を使用

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

## 2. 結腸・直腸癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験<sup>5)</sup>

### 試験方法(抜粋)



**目的** 標準化学療法施行後に病勢進行が認められた切除不能な結腸・直腸癌患者を対象に、スチバーガの有効性及び安全性を検討する。

**試験デザイン** ランダム化<sup>\*</sup>、二重盲検、プラセボ対照比較試験  
<sup>\*</sup>: 層別因子: VEGF阻害薬の治療歴, 転移診断からの経過期間, 地理的区分

**対象** 標準化学療法施行後<sup>\*\*</sup>の切除不能な結腸・直腸癌患者760例  
<sup>\*\*</sup>: 標準化学療法施行中又は施行後3ヵ月以内に病勢進行を認めた患者, 又はこれらの治療に対する忍容性不良の患者を対象とした。なお, 標準化学療法の治療歴は, フッ化ピリミジン系薬剤, オキサリプラチン, イリノテカン, ベバシズマブを必須とし, KRAS野生型の場合は抗EGFR抗体(セツキシマブ又はパニツムマブ)の治療歴も必須とした。ただし, 術後補助化学療法としてオキサリプラチンを投与中又は投与終了後6ヵ月以内に病勢進行した患者は, 遠隔転移後にオキサリプラチンが投与されていなくても対象とした。

**投与方法** スチバーガ群又はプラセボ群に2:1の割合でランダム化し, 盲検にて投与  
 ●スチバーガ群: スチバーガ160mgを1日1回3週間経口投与/1週間休薬+至適支持療法(BSC)  
 ●プラセボ群: プラセボを1日1回3週間経口投与/1週間休薬+BSC  
 4週を1サイクルとして, 病勢進行(PD), 重篤な有害事象, 患者からの中止意向等を認めるまで投与を継続

**評価項目** 主要評価項目: 全生存期間(OS) [検証的解析項目]  
 副次評価項目: 無増悪生存期間(PFS), 奏効率, 病勢コントロール率(DCR), 安全性

**解析計画** OSに関して正式な中間解析を2回, 予定される死亡イベント数の約30%及び70%が生じた時点で実施することとした。最初の中間解析は無益性のみの評価, 2回目の中間解析では有効性及び無益性の評価とした。試験全体の有意水準( $\alpha$ )が0.025(片側)以下となるようにし, O'Brien-Fleming型の $\alpha$ 消費関数を用いて有効性の早期中止基準を設定した。中間解析において早期中止基準に合致しなかった場合は, 約582件の死亡イベントが観察された時点で, 最終解析を実施することとした。  
 OS及びPFSに関して層別log-rank検定により, 奏効率及びDCRに関してCochran-Mantel-Haenszel検定によりプラセボと比較することとされた。  
 KRAS変異の有無別を含む患者背景別のサブグループ解析を行うことが事前規定されていた。

**判定基準** 治験責任医師(治験分担医師)によるRECIST Ver.1.1<sup>\*\*\*</sup>に基づいた8週間ごとの評価  
<sup>\*\*\*</sup>: 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン(RECISTガイドライン)改訂版 Ver.1.1

バイエル薬品社内資料[転移性結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験](承認時評価資料)  
 [Grothey A et al. Lancet. 381, 303-312(2013)]  
 本研究はバイエルの資金により行われた。本論文の著者にバイエルより研究資金, 謝礼金等を受領している者が含まれる。  
 本論文の著者のうち4名はバイエルの社員である。

### 解説 有効性の評価時期

本試験では正式な中間解析を2回(予定されている死亡イベント数の約30%及び70%が生じた時点)実施することとされておりました。その結果, 2回目の中間解析でOSに関して有効性が確認されたことから, この時点で早期終了となりました。(有効性の早期中止基準を満たした。)

4. 効能又は効果: ○治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌  
 ○がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍  
 ○がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌



## 患者背景

ITT解析対象となった760例について、2群間の患者背景に差は認められませんでした。  
日本人は100例(スチバーガ群67例, プラセボ群33例)でした。

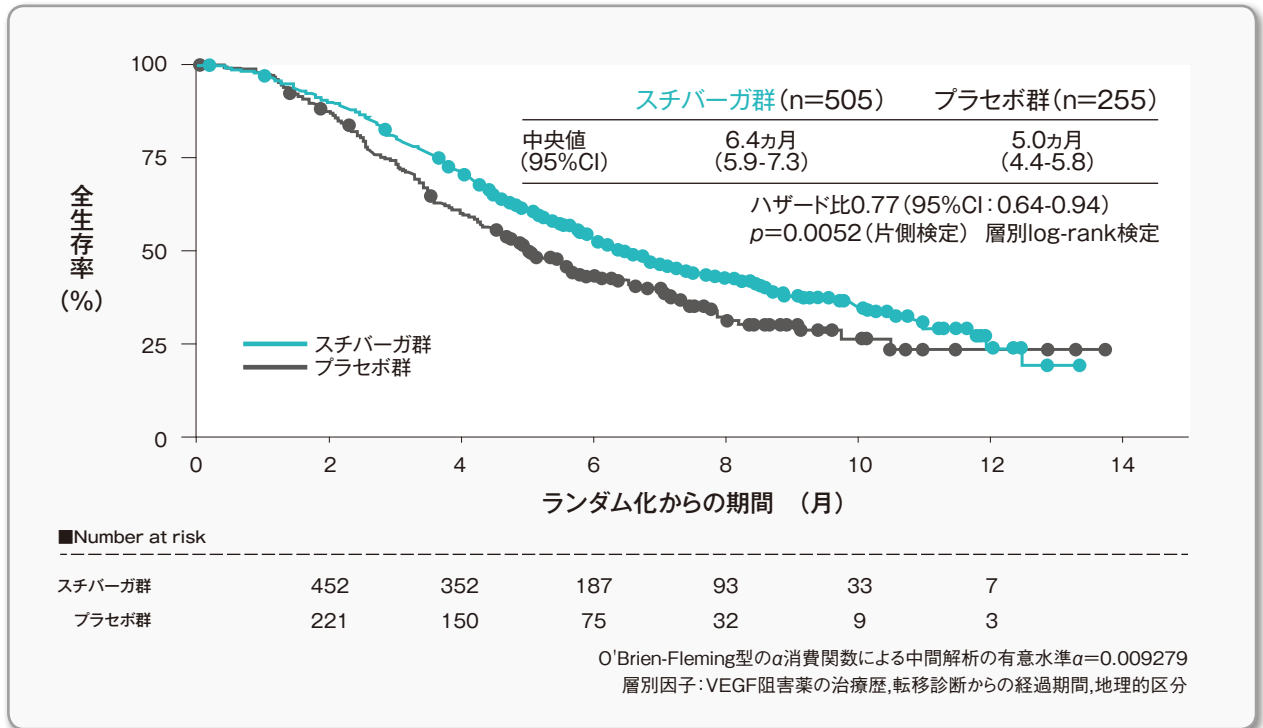
		スチバーガ群 (n=505)	プラセボ群 (n=255)
年齢中央値(範囲)		61 (22-82)	61 (25-85)
性別	男性	311 (61.6%)	153 (60.0%)
	女性	194 (38.4%)	102 (40.0%)
ECOG PS	0	265 (52.5%)	146 (57.3%)
	1	240 (47.5%)	109 (42.7%)
地域	北米, 西欧, イスラエル, オーストラリア	420 (83.2%)	212 (83.1%)
	アジア	69 (13.7%)	35 (13.7%)
	東欧	16 (3.2%)	8 (3.1%)
人種	白人	392 (77.6%)	201 (78.8%)
	黒人	6 (1.2%)	8 (3.1%)
	アジア系	76 (15.0%)	35 (13.7%)
原発巣	結腸	323 (64.0%)	172 (67.5%)
	直腸	151 (29.9%)	69 (27.1%)
	結腸・直腸	30 (5.9%)	14 (5.5%)
KRAS変異*	なし	205 (40.6%)	94 (36.9%)
	あり	273 (54.1%)	157 (61.6%)
	不明	27 (5.3%)	4 (1.6%)
組織型	腺癌	495 (98.0%)	248 (97.3%)
	その他	10 (2.0%)	7 (2.7%)
切除不能な結腸・直腸癌に 対する前治療歴 のレジメン数	1~2	135 (26.7%)	63 (24.7%)
	3	125 (24.8%)	72 (28.2%)
	4以上	245 (48.5%)	120 (47.1%)
ペバシズマブ治療歴		505 (100%)	255 (100%)

\* : ヒストリカルデータによる

開発の経緯  
特徴  
製品情報  
臨床成績  
薬物動態  
薬効薬理  
安全性薬理試験  
及び毒性試験  
有効成分に関する  
理化学的知見/製剤学的事項  
の取扱いの注意  
包装/関連情報  
主要文献/製造販売業者の  
氏名は名称及び住所

## 全生存期間 (OS) [主要評価項目：検証的解析結果]

OSの中央値はスチバーガ群で6.4か月、プラセボ群で5.0か月でした。ハザード比は0.77 [ $p=0.0052$  (片側検定), 層別log-rank検定]であり, OSにおいてプラセボ群に対するスチバーガ群の優越性が検証されました。



### 解説 OSの解析について

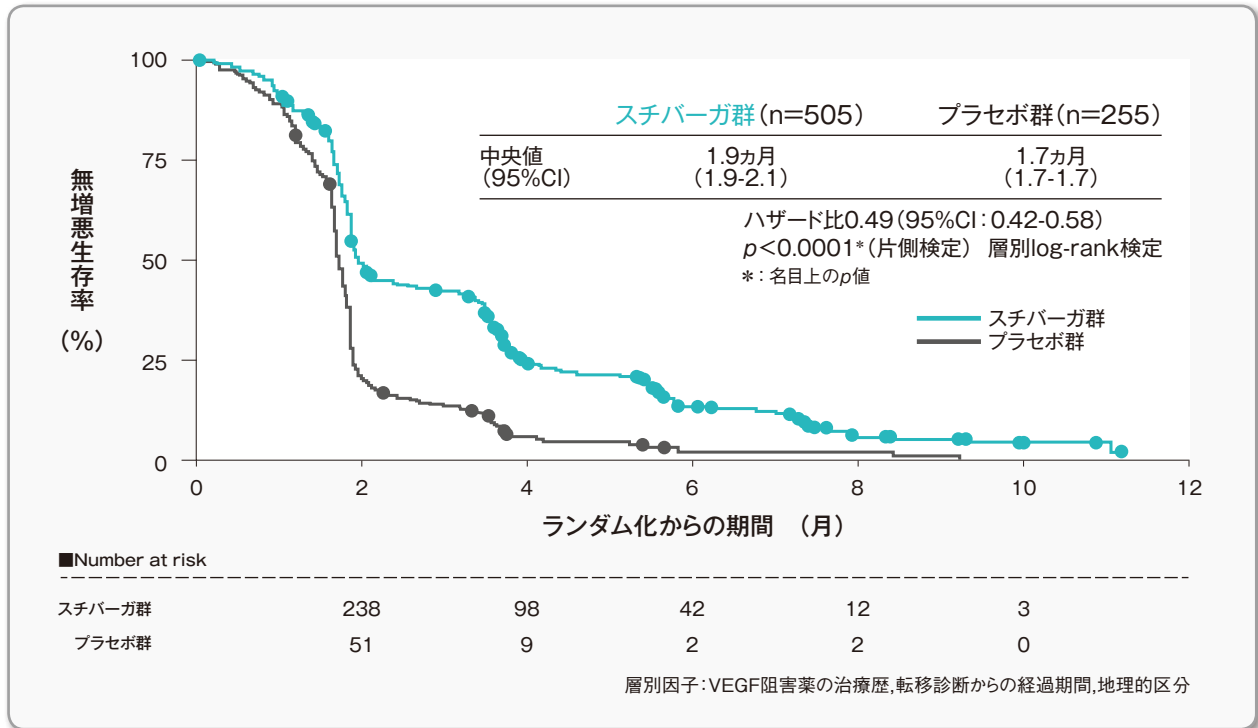
OSは割り付け日からあらゆる原因による死亡までの期間とし, 解析時点での生存例については, 最終追跡日が打ち切り日とされました。本解析時点の死亡例は, ITT解析対象例760例のうち432例で, その内訳は, スチバーガ群505例中275例, プラセボ群255例中157例でした。

[参考: O'Brien-Fleming型の $\alpha$ 消費関数による有意水準]  
この値より $p$ 値が小さくなれば「差あり」として試験を終了することができる限界値

## 無増悪生存期間 (PFS) [副次評価項目]

PFSの中央値はスチバーガ群で1.9ヵ月、プラセボ群で1.7ヵ月でした。ハザード比は0.49 [ $p < 0.0001^*$  (片側検定), 層別log-rank検定]であり、スチバーガ群におけるPD又は死亡のリスクは、プラセボ群と比較して51%低下しました。

\*: 名目上のp値



### 解説 PFSの解析について

PFSは割り付け日から病勢進行(画像評価又は臨床的評価)が認められた最初の日,又は死亡までの期間と定義しました。なお,画像評価については,治験責任医師(治験分担医師)がRECIST Ver.1.1を用い8週間ごとに評価しました。本解析時点では,ITT解析対象例760例のうち671例が病勢進行と判定され,その内訳は,スチバーガ群505例中430例,プラセボ群255例中241例でした。

## KRAS変異の有無別の全生存期間(OS)・無増悪生存期間(PFS) [サブグループ解析]

KRAS変異の有無別のOS・PFSは、以下のとおりでした。

		スチパーガ群 (n=505)	プラセボ群 (n=255)	ハザード比(95%CI)
KRAS変異(%)	なし(野生型)	40.6	36.9	—
	あり(変異型)	54.1	61.6	—
OS中央値(月)	KRAS野生型	7.3	5.0	0.653(0.476-0.895)
	KRAS変異型	6.2	5.1	0.867(0.670-1.123)
PFS中央値(月)	KRAS野生型	2.0	1.8	0.475(0.362-0.623)
	KRAS変異型	1.9	1.7	0.525(0.425-0.649)

## 最良総合効果と病勢コントロール率(DCR) [副次評価項目]

スチパーガ群のDCR\*は41.0%であり、プラセボ群の14.9%と比較して高い割合でした( $p < 0.0001^{**}$ , Cochran-Mantel-Haenszel検定)。

	スチパーガ群 (n=505)	プラセボ群 (n=255)
最良総合効果		
CR	0.0%	0.0%
PR	1.0%	0.4%
SD	42.8%	14.5%
PD	49.5%	80.0%
Non CR/Non PD	0.8%	0.4%
NA	0.2%	0.0%
評価不能	5.7%	4.7%
DCR*	41.0%	14.9%

治験責任医師(治験分担医師)によるRECIST Ver.1.1を用いた評価

CR: Complete Response PR: Partial Response SD: Stable Disease PD: Progressive Disease NA: not applicable

\*: CR+PR+ランダム化6週以降のSD  $p < 0.0001^{**}$ (Cochran-Mantel-Haenszel検定)

\*\* : 名目上のp値

## 副作用

- 安全性解析対象例における副作用は、スチバーガ群で500例中465例(93.0%)に認められ、プラセボ群で253例中154例(60.9%)に認められました。  
また、グレード3以上の副作用は、スチバーガ群で275例(55.0%)に認められ、プラセボ群で35例(13.8%)に認められました。(主な副作用については下記一覧表参照)

主な副作用(いずれかの投与群において全グレードの発現率5%以上)

MedDRA Ver.14.1	スチバーガ群 (n = 500)			プラセボ群 (n = 253)		
	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	223 (44.6)	83 (16.6)	0	18 (7.1)	0	0
下痢	169 (33.8)	35 (7.0)	1 (0.2)	21 (8.3)	2 (0.8)	0
食欲減退	152 (30.4)	16 (3.2)	0	39 (15.4)	7 (2.8)	0
疲労	145 (29.0)	26 (5.2)	2 (0.4)	49 (19.4)	7 (2.8)	1 (0.4)
発声障害	142 (28.4)	0	0	14 (5.5)	0	0
高血圧	139 (27.8)	36 (7.2)	0	15 (5.9)	2 (0.8)	0
無力症	99 (19.8)	20 (4.0)	0	22 (8.7)	5 (2.0)	0
発疹	98 (19.6)	24 (4.8)	0	6 (2.4)	0	0
口内炎	82 (16.4)	12 (2.4)	0	6 (2.4)	0	0
粘膜の炎症	76 (15.2)	11 (2.2)	0	3 (1.2)	0	0
悪心	72 (14.4)	2 (0.4)	0	28 (11.1)	0	0
体重減少	69 (13.8)	0	0	6 (2.4)	0	0
発熱	52 (10.4)	4 (0.8)	0	6 (2.4)	0	0
便秘	42 (8.4)	0	0	12 (4.7)	0	0
血小板減少症	39 (7.8)	8 (1.6)	1 (0.2)	3 (1.2)	1 (0.4)	0
嘔吐	38 (7.6)	3 (0.6)	0	13 (5.1)	0	0
鼻出血	37 (7.4)	0	0	5 (2.0)	0	0
味覚異常	36 (7.2)	0	0	5 (2.0)	0	0
脱毛症	36 (7.2)	0	0	1 (0.4)	0	0
皮膚乾燥	35 (7.0)	0	0	5 (2.0)	0	0
蛋白尿	33 (6.6)	7 (1.4)	0	4 (1.6)	1 (0.4)	0
呼吸困難	28 (5.6)	1 (0.2)	0	4 (1.6)	0	0
高ビリルビン血症	26 (5.2)	5 (1.0)	0	3 (1.2)	2 (0.8)	0
頭痛	25 (5.0)	2 (0.4)	0	7 (2.8)	0	0

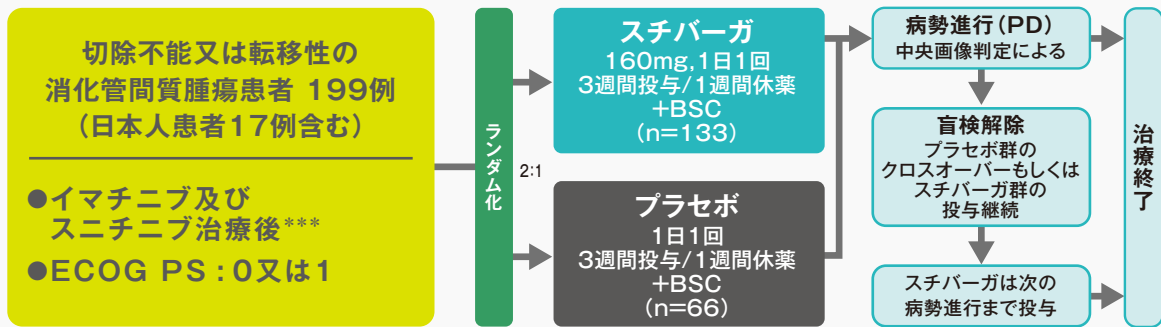
- 投与中止に至った副作用は、スチバーガ群で41例(8.2%)に認められました。  
[手掌・足底発赤知覚不全症候群(7例), 発疹(4例), 多形紅斑(3例), ALT増加, 貧血, 無力症, 下痢, 疲労, 肝機能異常, 蛋白尿(各2例), 腹痛, 急性肝不全, AST増加, 血中アルカリホスファターゼ増加, 血中ナトリウム減少, 脳血管発作, 食欲減退, アレルギー性皮膚炎, 胃十二指腸潰瘍, 低リン酸血症, 黄疸, 粘膜の炎症, 筋力低下, 末梢性ニューロパチー, 骨盤膿瘍, 紅斑性皮疹, 直腸出血, スティーブンス・ジョンソン症候群, 血栓性血小板減少性紫斑病, 尿路感染, 蕁麻疹, 腔出血(各1例)〈重複あり〉]  
また、プラセボ群で3例(1.2%)に認められました。  
[食欲減退, 深部静脈血栓症, 発熱(各1例)]
- 副作用による死亡例は、スチバーガ群で5例(1.0%)に認められました。  
[脳血管発作, 肺出血, 直腸出血, 突然死, 腔出血, 肝不全\*(各1例)〈重複あり〉]  
また、プラセボ群で死亡例は認められませんでした。  
\* : スチバーガと関連ありと記録されましたが、データベース固定後にスチバーガと関連なしと修正された症例です。

グレード分類はNCI-CTCAE Ver3.0を使用

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

### 3. 消化管間質腫瘍に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験<sup>6)</sup>

#### 試験方法(抜粋)



**目的** イマチニブ及びスニチニブ治療にて病勢進行が認められた切除不能又は転移性の消化管間質腫瘍患者を対象に、Modified RECIST Ver.1.1<sup>\*</sup>を用い、中央画像判定による無増悪生存期間(PFS)をスチバーガ群とプラセボ群間で比較検討する。

<sup>\*</sup>: 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン(RECISTガイドライン)改訂版 Ver.1.1

**試験デザイン** ランダム化<sup>\*\*</sup>、二重盲検、プラセボ対照比較試験

<sup>\*\*</sup>: 層別因子: 治療ライン, 地理的区分

**対象** イマチニブ及びスニチニブ治療後<sup>\*\*\*</sup>の消化管間質腫瘍患者199例

<sup>\*\*\*</sup>: 前治療として少なくともイマチニブ及びスニチニブが投与されており、イマチニブ治療にて病勢進行又は不耐容が認められ、かつスニチニブ治療でも病勢進行が認められた患者を対象とした。スニチニブ以外のVEGFR阻害薬の治療歴のある患者は除外した。

**投与方法** スチバーガ群又はプラセボ群に2:1の割合でランダム化し、4週間を1サイクルとして、盲検にて投与

●スチバーガ群: スチバーガ160mgを1日1回3週間経口投与/1週間休薬+至適支持療法(BSC)

●プラセボ群: プラセボを1日1回3週間経口投与/1週間休薬+BSC

病勢進行(中央画像判定)時には盲検解除し、プラセボ群のスチバーガ投与へのクロスオーバーを可能とした。スチバーガ群は治験責任医師が臨床的に有益と判断した場合、投与継続可能とした。

**評価項目** 主要評価項目: PFS[検証的解析項目]

副次評価項目: 全生存期間(OS), 無増悪期間, 奏効率, 病勢コントロール率(DCR), 奏効期間, 安全性

**解析計画** 主要評価項目(PFS): 主要解析(少なくとも144のPFSイベントが生じた時点)及び補完解析(少なくとも122のPFSイベントが生じた時点)を実施することが事前に規定されていた[層別log-rank検定, 有意水準( $\alpha$ )0.01(片側検定)].

副次評価項目(OS, 奏効率及びDCR):

OS; O'Brien-Fleming型の $\alpha$ 消費関数を用いて、試験全体の有意水準( $\alpha$ )が0.025(片側)以下となるように閾値を設定し、中間解析(PFSの解析を行う時点)及び最終解析(約160のOSイベントを確認した時点)を実施することが事前に規定されていた(層別log-rank検定)。

奏効率及びDCR; Cochran-Mantel-Haenszel検定によりプラセボと比較することとされた。

患者背景別のサブグループ解析を行うことが事前規定されていた。

**判定基準** Modified RECIST Ver.1.1に基づいた盲検下における中央画像判定

バイエル薬品社内資料[消化管間質腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験](承認時評価資料)  
[Demetri GD et al. Lancet. 381, 295-302(2013)]

本研究はバイエルの資金により行われた。本論文の著者にバイエルより謝礼金, 研究資金等を受領している者が含まれる。本論文の著者のうち4名はバイエルの社員である。

4. 効能又は効果: ○治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌  
○がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍  
○がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌

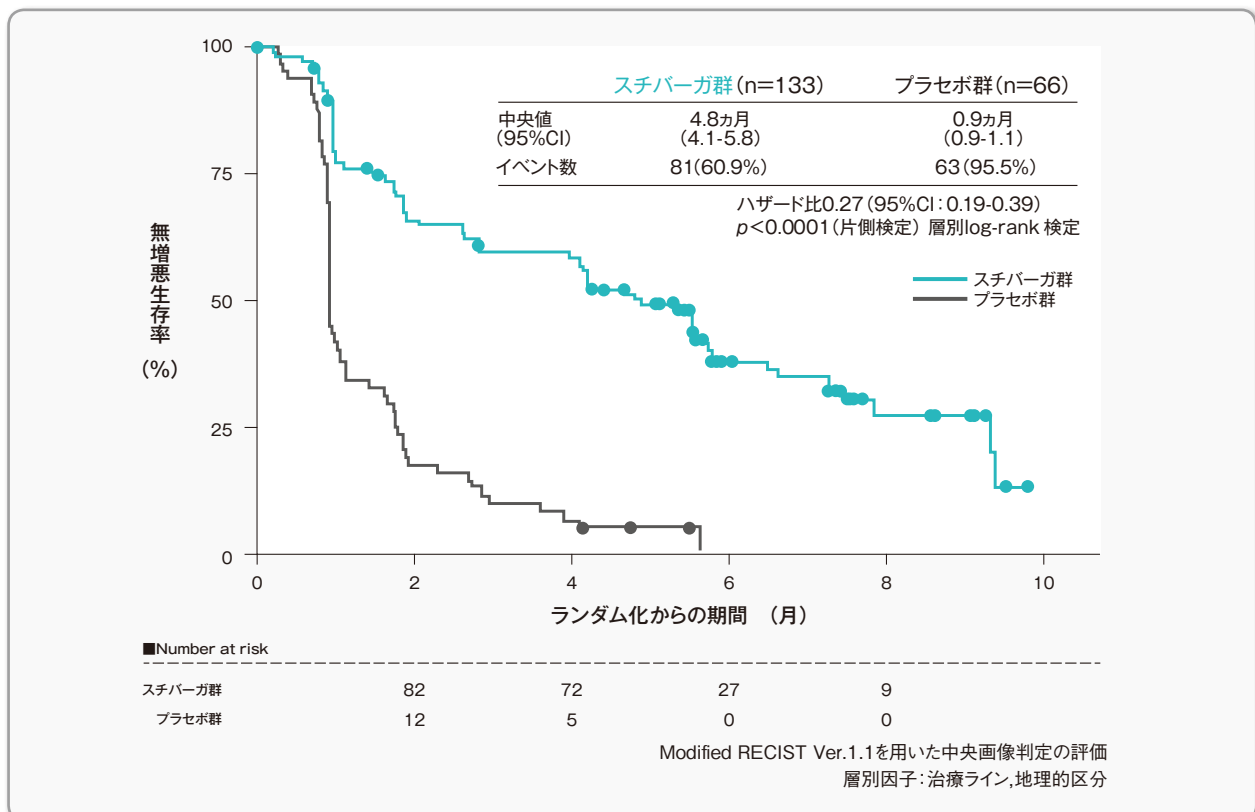
## 患者背景

解析対象199例において、2群間の患者背景に差は認められませんでした。  
日本人は17例(スチバーガ群12例, プラセボ群5例)でした。

		スチバーガ群 (n=133)	プラセボ群 (n=66)
年齢中央値(範囲)		60 (18-82)	61 (25-87)
性別	男性	85 (63.9%)	42 (63.6%)
	女性	48 (36.1%)	24 (36.4%)
人種	白人	90 (67.7%)	45 (68.2%)
	黒人	0 (0.0%)	1 (1.5%)
	アジア系	34 (25.6%)	16 (24.2%)
前治療ライン数	2(イマチニブ・スニチニブのみ)	74 (55.6%)	39 (59.1%)
	3以上(イマチニブ・スニチニブ及びその他)	59 (44.4%)	27 (40.9%)
ECOG PS	0	73 (54.9%)	37 (56.1%)
	1	60 (45.1%)	29 (43.9%)
イマチニブ 治療期間	6ヵ月以下	18 (13.5%)	4 (6.1%)
	6~18ヵ月	26 (19.5%)	7 (10.6%)
	18ヵ月超	89 (66.9%)	55 (83.3%)

## 無増悪生存期間(PFS) [主要評価項目: 検証的解析結果]

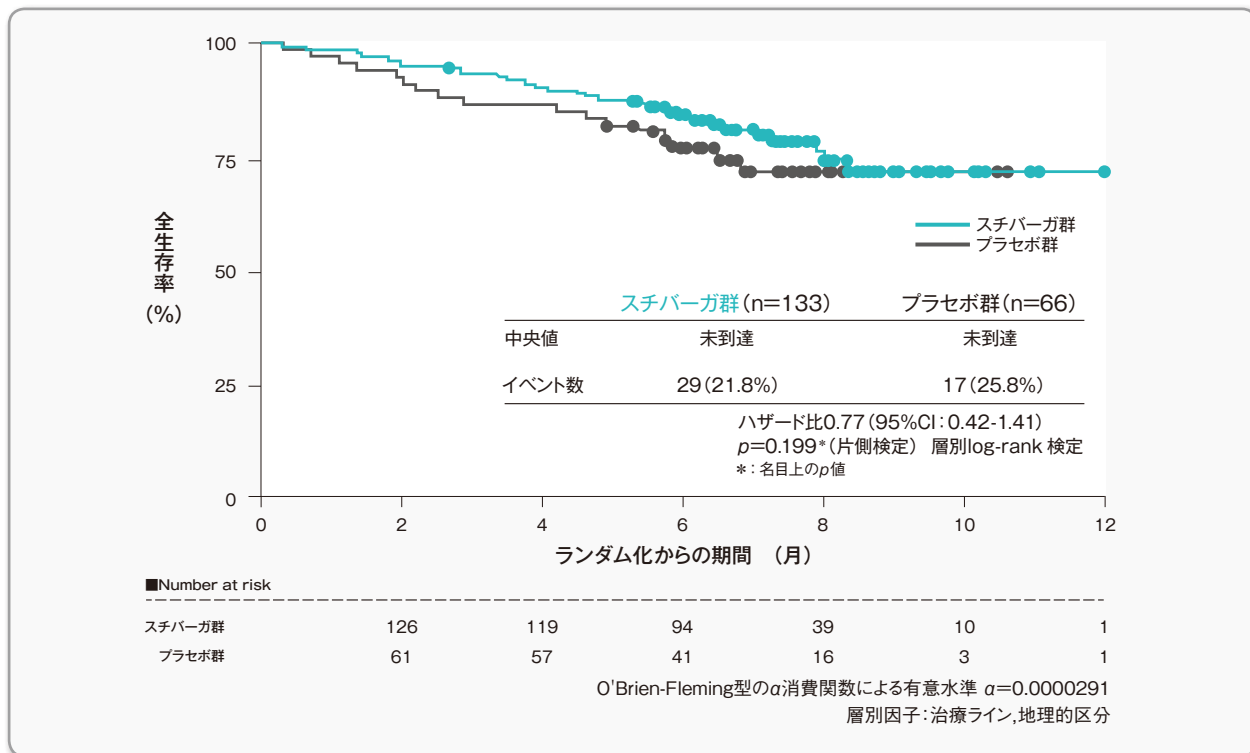
PFSの中央値はスチバーガ群で4.8ヵ月, プラセボ群で0.9ヵ月でした。ハザード比は0.27 [ $p < 0.0001$  (片側検定), 層別log-rank検定]であり, PFSにおいてプラセボ群に対するスチバーガ群の優越性が検証されました。



## 全生存期間 (OS) [副次評価項目]

OSは2群間で有意差は認められませんでした。

なお、プラセボ群の85% (66例中56例) が、病勢進行後にスチバーガ投与へクロスオーバーされました。



## 最良総合効果と病勢コントロール率 (DCR) [副次評価項目]

スチバーガ群のDCR\*は52.6%であり、プラセボ群の9.1%と比較して高い割合でした ( $p < 0.0001^{**}$ , Cochran-Mantel-Haenszel検定)。

	スチバーガ群 (n=133)	プラセボ群 (n=66)
<b>最良総合効果</b>		
CR	0.0%	0.0%
PR	4.5%	1.5%
SD	71.4%	33.3%
PD	21.1%	63.6%
評価不能	3.0%	1.5%
<b>DCR*</b>	<b>52.6%</b>	<b>9.1%</b>

Modified RECIST Ver.1.1を用いた中央画像判定の評価

CR : Complete Response PR : Partial Response SD : Stable Disease PD : Progressive Disease

\* : CR+PR+12週以上持続するSD  $p < 0.0001^{**}$  (Cochran-Mantel-Haenszel検定)

\*\* : 名目上の $p$ 値



## 副作用

- 安全性解析対象例における副作用は、スチバーガ群で132例中130例(98.5%)に認められ、プラセボ群で66例中45例(68.2%)に認められました。また、グレード3以上の副作用は、スチバーガ群で81例(61.4%)に認められ、プラセボ群で7例(10.6%)に認められました。(主な副作用については下記一覧表参照)

主な副作用(いずれかの投与群において全グレードの発現率5%以上)

MedDRA Ver.14.1	スチバーガ群(n=132)			プラセボ群(n=66)		
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	86 (65.2)	28 (21.2)	0	10 (15.2)	1 (1.5)	0
高血圧	64 (48.5)	30 (22.7)	1 (0.8)	11 (16.7)	2 (3.0)	0
下痢	53 (40.2)	7 (5.3)	0	3 (4.5)	0	0
発声障害	44 (33.3)	0	0	5 (7.6)	0	0
疲労	39 (29.5)	3 (2.3)	0	13 (19.7)	0	0
脱毛症	31 (23.5)	2 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0
発疹	30 (22.7)	6 (4.5)	0	2 (3.0)	0	0
食欲減退	28 (21.2)	0	0	5 (7.6)	0	0
口内炎	28 (21.2)	0	0	4 (6.1)	1 (1.5)	0
粘膜の炎症	22 (16.7)	2 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0
悪心	20 (15.2)	1 (0.8)	0	6 (9.1)	1 (1.5)	0
便秘	20 (15.2)	1 (0.8)	0	5 (7.6)	0	0
筋痙縮	15 (11.4)	0	0	2 (3.0)	0	0
無力症	15 (11.4)	1 (0.8)	0	5 (7.6)	0	0
筋肉痛	14 (10.6)	1 (0.8)	0	4 (6.1)	0	0
体重減少	13 (9.8)	0	0	4 (6.1)	0	0
嘔吐	13 (9.8)	1 (0.8)	0	3 (4.5)	0	0
発熱	12 (9.1)	0	0	1 (1.5)	0	0
AST増加	11 (8.3)	2 (1.5)	0	1 (1.5)	0	0
頭痛	11 (8.3)	0	0	3 (4.5)	0	0
甲状腺機能低下症	10 (7.6)	0	0	1 (1.5)	0	0
ALT増加	9 (6.8)	3 (2.3)	0	0	0	0
味覚異常	9 (6.8)	0	0	1 (1.5)	0	0
蛋白尿	9 (6.8)	1 (0.8)	0	0	0	0
そう痒症	9 (6.8)	1 (0.8)	0	8 (12.1)	0	0
血中ビリルビン増加	8 (6.1)	2 (1.5)	0	0	0	0
四肢痛	8 (6.1)	0	0	3 (4.5)	0	0
関節痛	7 (5.3)	1 (0.8)	0	1 (1.5)	0	0

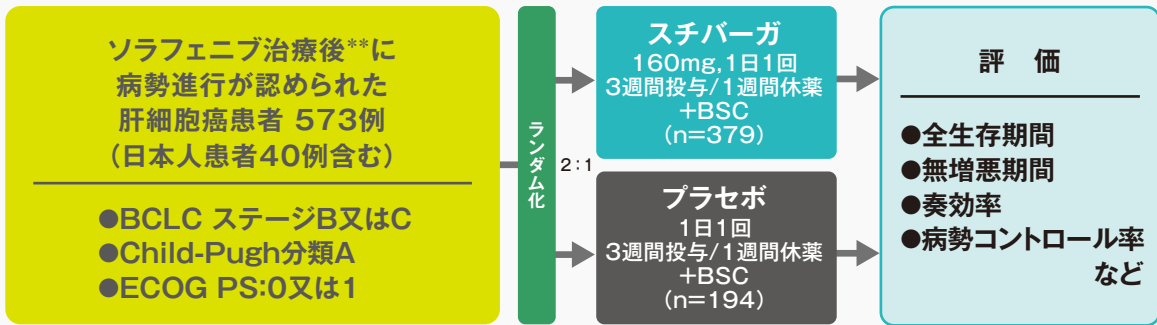
- 投与中止に至った副作用は、スチバーガ群で3例(2.3%)に認められました。  
[急性肝不全, ALT増加, AST増加, 可逆性後白質脳症症候群(各1例)(重複あり)]  
また、プラセボ群で1例(1.5%)に認められました。  
[無力症]
- 副作用による死亡例は、スチバーガ群で2例(1.5%)に認められました。  
[心停止, 急性肝不全(各1例)]  
また、プラセボ群で1例(1.5%)に認められました。  
[無力症]

グレード分類はNCI-CTCAE Ver4.0を使用

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

## 4. 肝細胞癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験<sup>7)</sup>

### 試験方法(抜粋)



**目的** ソラフェニブの治療後に病勢進行が認められた肝細胞癌患者を対象にスチバーガの有効性及び安全性を評価する。

**試験デザイン** ランダム化\*,二重盲検,プラセボ対照比較試験  
\*: 層別因子: 地理的区分, ECOG PS, AFPレベル, 肝外病変, 肉眼的血管侵襲

**対象** ソラフェニブによる治療後\*\*に病勢進行が認められた肝細胞癌患者573例  
\*\* : ソラフェニブによる前治療に抵抗性(放射線評価手順に従った画像診断による病勢進行)を示した患者, ソラフェニブによる前治療に忍容性があつた患者を対象とした。なお, ソラフェニブによる前治療の忍容性は, 治療中止前28日間の最小用量が1日400mg以上(1日1回投与)であり, なおかつ20日間以上投与と定義した。  
ソラフェニブに関連する毒性により, ソラフェニブによる前治療を中止した患者は除外した。

**投与方法** スチバーガ群又はプラセボ群に2:1の割合でランダム化し, 盲検にて投与。  
●スチバーガ群: スチバーガ160mgを1日1回3週間経口投与/1週間休薬+至適支持療法(BSC)  
●プラセボ群: プラセボを1日1回3週間経口投与/1週間休薬+BSC  
4週間を1サイクルとして, 病勢進行(PD), 死亡, 忍容できない毒性, 患者による同意撤回, 治験責任医師による中止決定等を認めるまで投与を継続。

**評価項目** 主要評価項目: 全生存期間(OS) [検証的解析項目]  
副次評価項目: 無増悪期間(TTP), 無増悪生存期間(PFS), 奏効率, 病勢コントロール率(DCR)  
その他評価項目: 奏効期間, 安定期間, QOL, 安全性など

**解析計画** 無益性の中間解析: 約111の死亡イベントが観察された時点で, 全体の $\beta$ を0.1(片側)として実施することと規定されていた(情報分数=0.3)。  
OSの最終解析: 約370の死亡イベントが観察された時点で, スチバーガ群とプラセボ群のハザード比の推定値が0.802以下となる場合(プラセボ群と比較して, OSの中央値で24%以上延長することに相当)をスチバーガがOSの延長に有効であると結論付ける基準とした。  
患者背景別のサブグループ解析を行うことが事前規定されていた。

**判定基準** 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン(RECISTガイドライン)改訂版 Ver.1.1及び肝細胞癌用のmodified RECIST(mRECIST)に基づいた腫瘍評価(CT又はMRI)を, ベースライン時及びベースライン後6週間ごとに評価

バイエル薬品社内資料[切除不能な肝細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験](承認時評価資料)

4. 効能又は効果: ○治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌  
○がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍  
○がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌

## 患者背景

ITT解析対象となった573例について、2群間の患者背景に差は認められませんでした。  
日本人は40例(スチバーガ群30例, プラセボ群10例)でした。

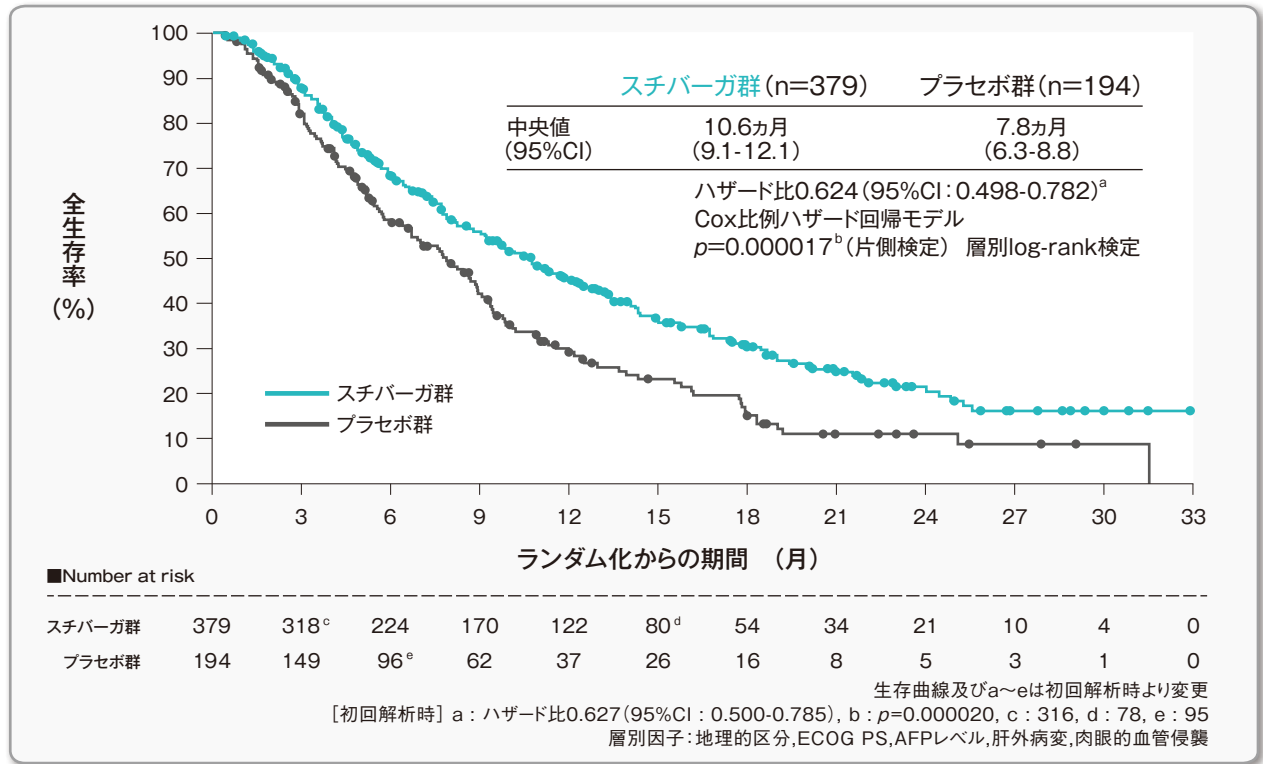
		スチバーガ群 (n=379)	プラセボ群 (n=194)
性別	男性	333(87.9%)	171(88.1%)
	女性	46(12.1%)	23(11.9%)
年齢中央値, 歳(範囲)		64.0(19-85)	62.0(23-83)
人種	白人	138(36.4%)	68(35.1%)
	アジア系	156(41.2%)	78(40.2%)
	黒人	6(1.6%)	2(1.0%)
	その他/未報告	79(20.8%)	46(23.7%)
地域	アジア*	143(37.7%)	73(37.6%)
	その他	236(62.3%)	121(62.4%)
ECOG PS	0	247(65.2%)	130(67.0%)
	1	132(34.8%)	64(33.0%)
肉眼的血管侵襲		110(29.0%)	54(27.8%)
肝外病変		265(69.9%)	147(75.8%)
肉眼的血管侵襲及び/又は肝外病変		304(80.2%)	162(83.5%)
肺, 標的病変あり**		98(25.9%)	48(24.7%)
リンパ節, 標的病変あり**		58(15.3%)	36(18.6%)
肺, 非標的病変あり**		121(31.9%)	57(29.4%)
リンパ節, 非標的病変あり**		61(16.1%)	29(14.9%)
AFP $\geq$ 400ng/mL		162(42.7%)	87(44.8%)
Child-Pugh分類	A	373(98.4%)	188(96.9%)
	B	5(1.3%)	6(3.1%)
BCLCステージ	A (early)	1(0.3%)	0(0.0%)
	B (intermediate)	53(14.0%)	22(11.3%)
	C (advanced)	325(85.8%)	172(88.7%)
肝硬変		285(75.2%)	144(74.2%)
病因	B型肝炎	143(37.7%)	73(37.6%)
	アルコール摂取	90(23.7%)	55(28.4%)
	C型肝炎	78(20.6%)	41(21.1%)
	不明	66(17.4%)	32(16.5%)
	非アルコール性脂肪性肝炎	25(6.6%)	13(6.7%)
	その他	28(7.4%)	10(5.2%)
標的病変数 (mRECIST)	1	67(17.7%)	31(16.0%)
	2	175(46.2%)	88(45.4%)
	3	68(17.9%)	37(19.1%)
	4	43(11.3%)	26(13.4%)
	5	19(5.0%)	12(6.2%)
初回診断から治験薬開始までの期間, 月	中央値(範囲)	21.3(2.0-259.6)	20.2(2.5-122.1)
	平均値(SD)	29.5(28.3)	26.7(21.8)
ソラフェニブによる治療期間, 月, 中央値(範囲)		7.8(0.9-71.9)	7.8(1.1-72.2)
ソラフェニブ治療での病勢進行から治験薬開始までの期間, 月, 中央値(範囲)		1.4(0.1-9.8)	1.4(0.2-17.1)
ソラフェニブの中止から治験薬開始までの期間, 月, 中央値(範囲)		0.9(0.5-2.6)	0.9(0.5-2.3)

\* : 中国, 日本, 韓国, シンガポール, 台湾

\*\* : RECIST Ver.1.1

## 全生存期間 (OS) [主要評価項目: 検証的解析結果]

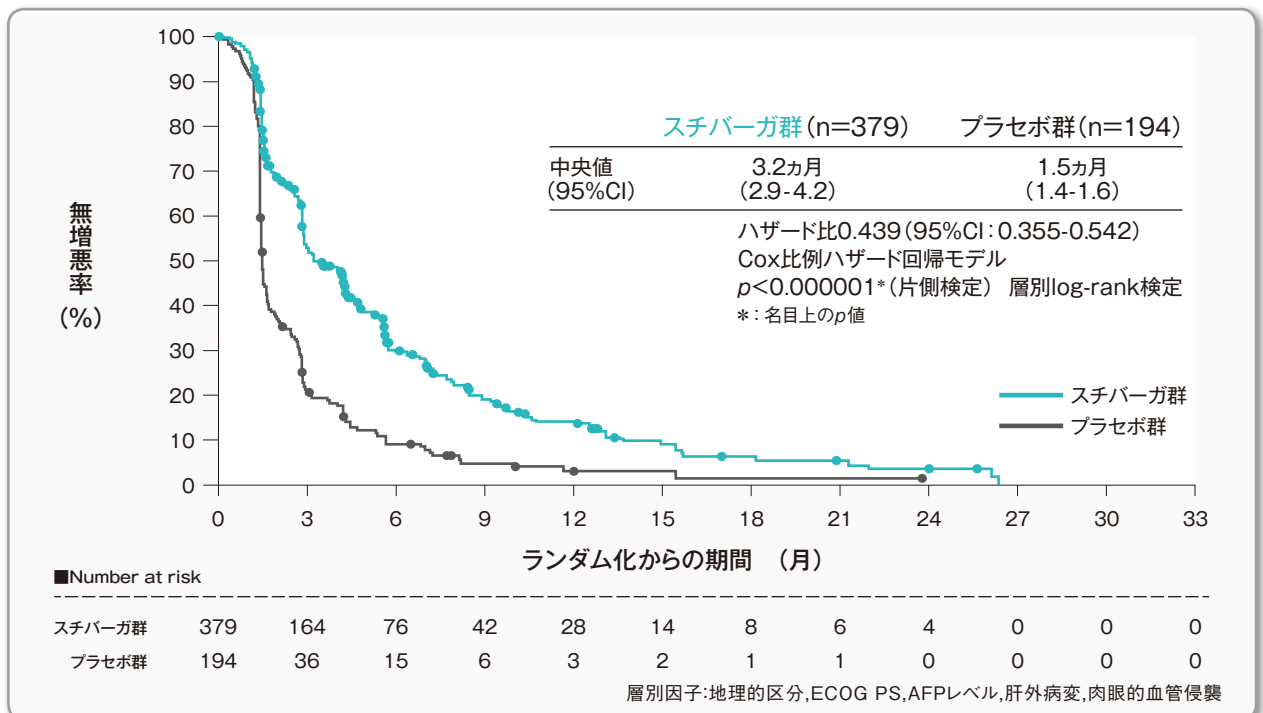
OSの中央値はスチバーガ群で10.6か月, プラセボ群で7.8か月でした。ハザード比は0.624 [ $p=0.000017$  (片側検定), 層別log-rank検定]であり, OSにおいてプラセボ群に対するスチバーガ群の優越性が検証されました。



## 無増悪期間 (TTP) [副次評価項目]

TTPの中央値はスチバーガ群で3.2か月, プラセボ群で1.5か月でした。ハザード比は0.439 [ $p<0.000001^*$  (片側検定), 層別log-rank検定]であり, スチバーガ群のTTPはプラセボ群に比べて延長しました (mRECISTに基づく評価)。

\*: 名目上のp値



## 最良総合効果, 奏効率及び病勢コントロール率 (DCR) [副次評価項目]

スチバーガ群の奏効率及びDCR\*は10.8%及び65.2%であり, プラセボ群の4.1%及び36.1%に比べて高い割合でした ( $p=0.003650^{**}$ 及び $p<0.000001^{**}$ , いずれもCochran-Mantel-Haenszel検定) (mRECISTに基づく評価).

	スチバーガ群 (n=379)	プラセボ群 (n=194)
<b>最良総合効果</b>		
CR	0.5%	0%
PR	10.3%	4.1%
SD	54.1%	32.0%
PD	22.7%	55.7%
Non CR/Non PD	0.3%	0%
評価不能	5.0%	4.1%
未評価	7.1%	4.1%
<b>奏効率 (CR + PR)</b>	10.8%	4.1%
	$p=0.003650^{**}$ (Cochran-Mantel-Haenszel検定)	
<b>DCR*</b>	65.2%	36.1%
	$p<0.000001^{**}$ (Cochran-Mantel-Haenszel検定)	

CR : Complete Response PR : Partial Response SD : Stable Disease PD : Progressive Disease

\* : CR+PR+ランダム化6週以降のSD+Non CR/Non PD

\*\* : 名目上のp値

- 開発の経緯
- 特徴
- 製品情報
- 臨床成績
- 薬物動態
- 薬効薬理
- 安全性薬理試験及び毒性試験
- 有効成分に関する理化学的知見/製剤学的事項  
取扱い上の注意
- 包装/関連情報  
主要文献/製造販売業者の氏名は名称及び住所

## 副作用

- 安全性解析対象例における副作用はスチバーガ群で374例中347例(92.8%)に認められ、プラセボ群で193例中101例(52.3%)に認められました。また、グレード3以上の副作用はスチバーガ群で195例(52.1%)に認められ、プラセボ群で34例(17.6%)に認められました。(主な副作用については下記一覧表参照)

主な副作用(いずれかの投与群において全グレードの発現率5%以上)

MedDRA Ver.19.1	スチバーガ群(n=374)			プラセボ群(n=193)		
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	191 (51.1)	46 (12.3)	0	11 (5.7)	1 (0.5)	0
下痢	126 (33.7)	9 (2.4)	0	19 (9.8)	0	0
食欲減退	88 (23.5)	10 (2.7)	0	11 (5.7)	0	0
高血圧	87 (23.3)	48 (12.8)	0	9 (4.7)	6 (3.1)	0
疲労	80 (21.4)	15 (4.0)	0	27 (14.0)	2 (1.0)	0
血中ビリルビン増加	60 (16.0)	19 (5.1)	0	5 (2.6)	2 (1.0)	0
発声障害	59 (15.8)	0	0	2 (1.0)	0	0
AST増加	50 (13.4)	17 (4.5)	3 (0.8)	15 (7.8)	9 (4.7)	1 (0.5)
無力症	43 (11.5)	11 (2.9)	0	11 (5.7)	1 (0.5)	0
悪心	42 (11.2)	1 (0.3)	0	13 (6.7)	0	0
口内炎	28 (7.5)	3 (0.8)	0	3 (1.6)	0	0
ALT増加	28 (7.5)	5 (1.3)	2 (0.5)	8 (4.1)	2 (1.0)	0
嘔吐	27 (7.2)	1 (0.3)	0	5 (2.6)	0	0
体重減少	27 (7.2)	4 (1.1)	0	2 (1.0)	0	0
腹痛	26 (7.0)	4 (1.1)	0	4 (2.1)	0	0
脱毛症	25 (6.7)	0	0	5 (2.6)	0	0
便秘	24 (6.4)	0	0	3 (1.6)	0	0
筋痙縮	23 (6.1)	0	0	1 (0.5)	0	0
低リン酸血症	22 (5.9)	16 (4.3)	2 (0.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	0
貧血	21 (5.6)	4 (1.1)	1 (0.3)	2 (1.0)	1 (0.5)	0
蛋白尿	21 (5.6)	6 (1.6)	0	2 (1.0)	1 (0.5)	0

- 投与中止に至った副作用は、スチバーガ群で39例(10.4%)に認められました。

[手掌・足底発赤知覚不全症候群(7例), AST増加(6例), 血中ビリルビン増加, 疲労(各3例), 腹痛, 急性冠動脈症候群, 全身健康状態低下, 肝性脳症(各2例), ALT増加, 無力症, 抱合ビリルビン増加, 血中クレアチニン増加, 下痢, 塞栓症, 肝不全, 高ビリルビン血症, 高血圧, 倦怠感, 心筋梗塞, 末梢性浮腫, 蛋白尿, 網膜動脈閉塞, 血小板減少症, 上部消化管出血(各1例)〈重複あり〉]

また、プラセボ群で7例(3.6%)に認められました。

[AST増加, 無力症, 疲労, 全身健康状態低下, 肝不全, 肝機能異常, 尿中蛋白陽性(各1例)]

- 副作用による死亡例は、スチバーガ群で7例(1.9%)に認められました。

[死亡, 十二指腸穿孔, 全身健康状態低下, 肝性脳症, 髄膜出血, 心筋梗塞, 出血性ショック(各1例)]

また、プラセボ群で2例(1.0%)に認められました。[肝不全(2例)]

グレード分類はNCI-CTCAE Ver4.03を使用

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

## 5. 副作用集計

### 1) 結腸・直腸癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験における全副作用 (臨床検査値異常を含む)

結腸・直腸癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験において、スチバーガ群500例中465例(93.0%)に副作用が認められました。主な副作用は、手掌・足底発赤知覚不全症候群223例(44.6%)、下痢169例(33.8%)、食欲減退152例(30.4%)、疲労145例(29.0%)、発声障害142例(28.4%)、高血圧139例(27.8%)等でした。(承認時)

#### 副作用の概括

	スチバーガ群
安全性解析例数	500
副作用発現例数(%)	465(93.0)
グレード3以上の副作用例数(%)	275(55.0)

※グレード分類はNCI-CTCAE Ver3.0を使用

MedDRA Ver.14.1 器官別大分類/基本語	スチバーガ群(n=500)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
感染症および寄生虫症	44 (8.8)	7 (1.4)	2 (0.4)	0
急性扁桃炎	1 (0.2)	0	0	0
気管支炎	1 (0.2)	0	0	0
気管支肺炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
膀胱炎	1 (0.2)	0	0	0
毛包炎	3 (0.6)	0	0	0
感染	3 (0.6)	3 (0.6)	0	0
限局性感染	1 (0.2)	0	0	0
鼻咽頭炎	3 (0.6)	0	0	0
爪真菌症	1 (0.2)	0	0	0
口腔カンジダ症	5 (1.0)	0	0	0
爪囲炎	9 (1.8)	1 (0.2)	0	0
耳下腺炎	1 (0.2)	0	0	0
骨盤膿瘍	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
咽頭炎	1 (0.2)	0	0	0
肺炎	2 (0.4)	0	0	0
鼻炎	2 (0.4)	0	0	0
皮膚感染	1 (0.2)	0	0	0
中毒性ショック症候群	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
気管炎	1 (0.2)	0	0	0
尿道炎	1 (0.2)	0	0	0
尿路感染	5 (1.0)	0	0	0
歯感染	1 (0.2)	0	0	0
肛門膿瘍	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
単径部感染	1 (0.2)	0	0	0
腰筋膿瘍	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
爪感染	1 (0.2)	0	0	0
口腔真菌感染	1 (0.2)	0	0	0
医療機器関連感染	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
真菌性鼻炎	1 (0.2)	0	0	0
粘膜感染	1 (0.2)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の 新生物(嚢胞およびポリープ を含む)	3 (0.6)	2 (0.4)	0	0
皮膚乳頭腫	1 (0.2)	0	0	0
腫瘍フレア	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
新生物腫脹	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
血液およびリンパ系障害	69 (13.8)	22 (4.4)	4 (0.8)	0
貧血	23 (4.6)	8 (1.6)	1 (0.2)	0
凝血異常	1 (0.2)	0	0	0
播種性血管内凝固	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0

MedDRA Ver.14.1 器官別大分類/基本語	スチバーガ群(n=500)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
白血球減少症	2 (0.4)	0	1 (0.2)	0
リンパ球減少症	6 (1.2)	3 (0.6)	0	0
好中球減少症	6 (1.2)	2 (0.4)	1 (0.2)	0
血小板減少症	39 (7.8)	8 (1.6)	1 (0.2)	0
血栓性血小板減少性紫斑病	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
免疫系障害	2 (0.4)	0	0	0
過敏症	2 (0.4)	0	0	0
内分泌障害	16 (3.2)	0	0	0
甲状腺機能亢進症	1 (0.2)	0	0	0
甲状腺機能低下症	15 (3.0)	0	0	0
代謝および栄養障害	184 (36.8)	39 (7.8)	1 (0.2)	0
脱水	9 (1.8)	3 (0.6)	0	0
糖尿病	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
高血糖	1 (0.2)	0	0	0
高カリウム血症	1 (0.2)	0	0	0
高トリグリセリド血症	2 (0.4)	0	0	0
高尿酸血症	1 (0.2)	0	0	0
低アルブミン血症	4 (0.8)	1 (0.2)	0	0
低カルシウム血症	11 (2.2)	1 (0.2)	0	0
低カリウム血症	15 (3.0)	5 (1.0)	0	0
低マグネシウム血症	5 (1.0)	0	0	0
低ナトリウム血症	10 (2.0)	5 (1.0)	1 (0.2)	0
低リン酸血症	16 (3.2)	12 (2.4)	0	0
テタニー	1 (0.2)	0	0	0
食欲減退	152 (30.4)	16 (3.2)	0	0
高リパーゼ血症	3 (0.6)	2 (0.4)	0	0
精神障害	10 (2.0)	0	0	0
錯乱状態	1 (0.2)	0	0	0
うつ病	2 (0.4)	0	0	0
不眠症	7 (1.4)	0	0	0
神経系障害	105 (21.0)	9 (1.8)	1 (0.2)	1 (0.2)
失声症	6 (1.2)	1 (0.2)	0	0
小脳症候群	1 (0.2)	0	0	0
脳虚血	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
脳血管発作	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
浮動性めまい	9 (1.8)	0	0	0
構語障害	1 (0.2)	0	0	0
味覚異常	36 (7.2)	0	0	0
頭痛	25 (5.0)	2 (0.4)	0	0

結腸・直腸癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験における全副作用(続き)

MedDRA Ver.14.1 器官別大分類/基本語	スチバーガ群 (n = 500)			
	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	グレード5 n (%)
知覚過敏	2 (0.4)	0	0	0
感覚鈍麻	2 (0.4)	0	0	0
嗜眠	1 (0.2)	0	0	0
記憶障害	2 (0.4)	0	0	0
片頭痛	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
不随意性筋収縮	1 (0.2)	0	0	0
末梢性ニューロパチー	14 (2.8)	1 (0.2)	0	0
錯感覚	7 (1.4)	1 (0.2)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	5 (1.0)	0	0	0
多発ニューロパチー	6 (1.2)	0	0	0
傾眠	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0
失神	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
振戦	2 (0.4)	0	0	0
中毒性ニューロパチー	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
眼障害	14 (2.8)	0	0	0
結膜出血	2 (0.4)	0	0	0
結膜炎	1 (0.2)	0	0	0
眼脂	1 (0.2)	0	0	0
眼瞼浮腫	3 (0.6)	0	0	0
流涙増加	1 (0.2)	0	0	0
眼窩周囲浮腫	1 (0.2)	0	0	0
霧視	2 (0.4)	0	0	0
視力障害	1 (0.2)	0	0	0
結膜充血	1 (0.2)	0	0	0
黄疸眼	2 (0.4)	0	0	0
耳および迷路障害	12 (2.4)	0	0	0
難聴	1 (0.2)	0	0	0
耳痛	2 (0.4)	0	0	0
聴覚障害	1 (0.2)	0	0	0
耳鳴	5 (1.0)	0	0	0
回転性めまい	2 (0.4)	0	0	0
耳不快感	2 (0.4)	0	0	0
心臓障害	16 (3.2)	1 (0.2)	0	0
急性心筋梗塞	1 (0.2)	0	0	0
心房細動	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
徐脈	1 (0.2)	0	0	0
左脚ブロック	1 (0.2)	0	0	0
心筋虚血	1 (0.2)	0	0	0
動悸	3 (0.6)	0	0	0
洞性徐脈	1 (0.2)	0	0	0
洞性頻脈	2 (0.4)	0	0	0
上室性期外収縮	1 (0.2)	0	0	0
頻脈	4 (0.8)	0	0	0
心室性期外収縮	1 (0.2)	0	0	0
左室肥大	1 (0.2)	0	0	0
血管障害	147 (29.4)	39 (7.8)	0	0
血腫	1 (0.2)	0	0	0
高血圧	139 (27.8)	36 (7.2)	0	0
高血圧クリーゼ	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
低血圧	1 (0.2)	0	0	0
リンパ浮腫	1 (0.2)	0	0	0
表在性血栓性静脈炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
静脈血栓症	1 (0.2)	0	0	0

MedDRA Ver.14.1 器官別大分類/基本語	スチバーガ群 (n = 500)			
	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	グレード5 n (%)
深部静脈血栓症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
ほてり	4 (0.8)	0	0	0
腹腔内出血	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
呼吸器、胸郭および 縦隔障害	194 (38.8)	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)
咳嗽	15 (3.0)	1 (0.2)	0	0
咽喉乾燥	1 (0.2)	0	0	0
発声障害	142 (28.4)	0	0	0
呼吸困難	28 (5.6)	1 (0.2)	0	0
鼻出血	37 (7.4)	0	0	0
咯血	2 (0.4)	0	0	0
肺浸潤	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
鼻閉	1 (0.2)	0	0	0
鼻の炎症	2 (0.4)	0	0	0
咽頭浮腫	1 (0.2)	0	0	0
胸水	2 (0.4)	0	0	0
肺塞栓症	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
肺出血	2 (0.4)	0	0	1 (0.2)
鼻漏	3 (0.6)	0	0	0
咽喉刺激感	1 (0.2)	0	0	0
咽頭紅斑	1 (0.2)	0	0	0
上気道分泌増加	1 (0.2)	0	0	0
咽頭の炎症	1 (0.2)	0	0	0
口腔咽頭痛	5 (1.0)	0	0	0
胃腸障害	291 (58.2)	55 (11.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
腹部不快感	1 (0.2)	0	0	0
腹部膨満	1 (0.2)	0	0	0
腹痛	20 (4.0)	0	0	0
上腹部痛	12 (2.4)	1 (0.2)	0	0
裂肛	1 (0.2)	0	0	0
アフタ性口内炎	3 (0.6)	0	0	0
腹水	1 (0.2)	0	0	0
口唇炎	7 (1.4)	0	0	0
大腸炎	1 (0.2)	0	0	0
便秘	42 (8.4)	0	0	0
下痢	169 (33.8)	35 (7.0)	1 (0.2)	0
口内乾燥	22 (4.4)	0	0	0
消化不良	4 (0.8)	0	0	0
嚥下障害	1 (0.2)	0	0	0
鼓腸	3 (0.6)	0	0	0
胃炎	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.2)	0	0	0
胃十二指腸潰瘍	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
歯肉出血	1 (0.2)	0	0	0
歯肉炎	3 (0.6)	0	0	0
舌炎	1 (0.2)	0	0	0
舌痛	2 (0.4)	0	0	0
痔核	5 (1.0)	0	0	0
イレウス	1 (0.2)	0	0	0
腸閉塞	1 (0.2)	0	0	0
メレナ	1 (0.2)	0	0	0
口腔内潰瘍形成	2 (0.4)	0	0	0
悪心	72 (14.4)	2 (0.4)	0	0
嚥下痛	1 (0.2)	0	0	0

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び毒性試験

有効成分に関する  
理化学的知見/製剤学的事項  
取扱いの注意

包装/関連情報  
主要な副作用/製造販売業者の  
氏名又は名称及び住所



MedDRA Ver.14.1 器官別大分類/基本語	スチバーガ群 (n=500)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
食道炎	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0
口腔内痛	1 (0.2)	0	0	0
歯周病	2 (0.4)	0	0	0
歯周炎	1 (0.2)	0	0	0
肛門周囲炎	3 (0.6)	0	0	0
肛門周囲痛	2 (0.4)	0	0	0
直腸出血	3 (0.6)	0	0	1 (0.2)
レッチング	1 (0.2)	0	0	0
口内炎	82 (16.4)	12 (2.4)	0	0
舌腫脹	1 (0.2)	0	0	0
嘔吐	38 (7.6)	3 (0.6)	0	0
肛門出血	2 (0.4)	0	0	0
肛門の炎症	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0
下部消化管出血	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
痔出血	1 (0.2)	0	0	0
肛門周囲紅斑	1 (0.2)	0	0	0
腸膀胱瘻	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
口腔障害	1 (0.2)	0	0	0
肛門そう痒症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
肛門直腸不快感	2 (0.4)	0	0	0
肝胆道系障害	40 (8.0)	13 (2.6)	1 (0.2)	1 (0.2)
急性肝不全	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
急性胆嚢炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
胆汁うっ滞	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
肝不全	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)*1
肝機能異常*2	6 (1.2)	3 (0.6)	0	0
肝臓痛	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0
肝炎	1 (0.2)	0	0	0
肝毒性	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
高ビリルビン血症	26 (5.2)	5 (1.0)	0	0
黄疸	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
肝障害	1 (0.2)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	333 (66.6)	110 (22.0)	1 (0.2)	0
ざ瘡	6 (1.2)	0	0	0
脱毛症	36 (7.2)	0	0	0
水疱	1 (0.2)	0	0	0
皮膚炎	1 (0.2)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	5 (1.0)	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	2 (0.4)	0	0	0
皮膚乾燥	35 (7.0)	0	0	0
湿疹	1 (0.2)	0	0	0
紅斑	15 (3.0)	0	0	0
多形紅斑	4 (0.8)	3 (0.6)	0	0
多汗症	4 (0.8)	0	0	0
過角化	2 (0.4)	0	0	0
後天性魚鱗癬	1 (0.2)	0	0	0
嵌入爪	1 (0.2)	0	0	0
爪変色	1 (0.2)	0	0	0
爪の障害	5 (1.0)	0	0	0
寝汗	1 (0.2)	0	0	0
皮膚疼痛	5 (1.0)	0	0	0

MedDRA Ver.14.1 器官別大分類/基本語	スチバーガ群 (n=500)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
手掌紅斑	1 (0.2)	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	223 (44.6)	83 (16.6)	0	0
点状出血	1 (0.2)	0	0	0
光線過敏性反応	1 (0.2)	0	0	0
そう痒症	18 (3.6)	0	0	0
発疹	98 (19.6)	24 (4.8)	0	0
紅斑性皮疹	5 (1.0)	1 (0.2)	0	0
全身性皮疹	5 (1.0)	2 (0.4)	0	0
斑状皮疹	2 (0.4)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	2 (0.4)	0	0	0
そう痒性皮疹	2 (0.4)	0	0	0
酒さ	1 (0.2)	0	0	0
皮膚剥脱	4 (0.8)	0	0	0
皮膚亀裂	5 (1.0)	0	0	0
皮膚肥厚	2 (0.4)	0	0	0
皮膚病変	1 (0.2)	0	0	0
皮膚反応	3 (0.6)	0	0	0
皮膚潰瘍	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
スティープンス・ジョンソン症候群	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
蕁麻疹	5 (1.0)	3 (0.6)	0	0
皮膚のつっぱり感	1 (0.2)	0	0	0
足底紅斑	2 (0.4)	0	0	0
睫毛眉毛脱落症	1 (0.2)	0	0	0
全身紅斑	1 (0.2)	0	0	0
掌蹠角化症	1 (0.2)	0	0	0
爪色素沈着	1 (0.2)	0	0	0
皮膚毒性	4 (0.8)	1 (0.2)	0	0
剥脱性発疹	6 (1.2)	1 (0.2)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	75 (15.0)	3 (0.6)	1 (0.2)	0
関節痛	14 (2.8)	0	0	0
背部痛	5 (1.0)	0	0	0
骨痛	1 (0.2)	0	0	0
単径部痛	1 (0.2)	0	0	0
筋痙縮	18 (3.6)	0	0	0
筋力低下	5 (1.0)	1 (0.2)	0	0
筋骨格痛	4 (0.8)	1 (0.2)	0	0
筋肉痛	16 (3.2)	1 (0.2)	0	0
筋炎	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
頸部痛	1 (0.2)	0	0	0
四肢痛	19 (3.8)	0	0	0
顎痛	1 (0.2)	0	0	0
足底筋膜炎	1 (0.2)	0	0	0
重感	1 (0.2)	0	0	0
筋骨格系胸痛	1 (0.2)	0	0	0
筋骨格硬直	1 (0.2)	0	0	0
腎および尿路障害	40 (8.0)	9 (1.8)	0	0
血尿	4 (0.8)	0	0	0
頻尿	2 (0.4)	0	0	0
蛋白尿	33 (6.6)	7 (1.4)	0	0
急性腎不全	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0

\*1: スチバーガと関連ありと記録されましたが、データベース固定後にスチバーガと関連なしと修正された症例です。

\*2: 日本人において肝機能異常による死亡例が1例報告されていますが、本症例は投与終了30日以降の死亡例であるため、本試験の副作用集計表上では、グレード5の死亡例としては計上されていません。

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び毒性試験

理化学的知見/製剤学的事項  
取扱いの注意

有効成分に関する  
主要文献/製造販売業者の  
氏名又は名称及び住所

結腸・直腸癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験における全副作用(続き)

MedDRA Ver.14.1 器官別大分類/基本語	スチバーガ群 (n=500)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
腎機能障害	1 (0.2)	0	0	0
生殖系および乳房障害	8 (1.6)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
乳房痛	2 (0.4)	0	0	0
性器発疹	1 (0.2)	0	0	0
性器潰瘍形成	1 (0.2)	0	0	0
不正子宮出血	1 (0.2)	0	0	0
乳頭痛	1 (0.2)	0	0	0
腔出血	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
陰囊紅斑	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
一般・全身障害および 投与部位の状態	299 (59.8)	58 (11.6)	2 (0.4)	1 (0.2)
無力症	99 (19.8)	20 (4.0)	0	0
胸痛	2 (0.4)	0	0	0
悪寒	4 (0.8)	0	0	0
疲労	145 (29.0)	26 (5.2)	2 (0.4)	0
びくびく感	1 (0.2)	0	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.2)	0	0	0
粘膜の炎症	76 (15.2)	11 (2.2)	0	0
浮腫	1 (0.2)	0	0	0
末梢性浮腫	10 (2.0)	0	0	0
疼痛	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0
発熱	52 (10.4)	4 (0.8)	0	0
突然死	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
乾燥症	2 (0.4)	0	0	0
活動状態低下	1 (0.2)	0	0	0
限局性浮腫	1 (0.2)	0	0	0
カテーテル留置部位疼痛	1 (0.2)	0	0	0
早期満腹	1 (0.2)	0	0	0
硬結	1 (0.2)	0	0	0
臨床検査	144 (28.8)	37 (7.4)	6 (1.2)	0
活性化部分トロンボラスチン 時間延長	2 (0.4)	0	0	0
アラニン・アミノトランスフェラー ゼ増加	13 (2.6)	5 (1.0)	1 (0.2)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェ ラーゼ増加	19 (3.8)	6 (1.2)	0	0
抱合ビリルビン増加	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0
血中アルブミン減少	1 (0.2)	0	0	0
血中アミラーゼ増加	14 (2.8)	3 (0.6)	1 (0.2)	0
血中ビリルビン増加	18 (3.6)	4 (0.8)	0	0
血中カルシウム減少	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
血中クロール減少	1 (0.2)	0	0	0
血中クレアチニン増加	9 (1.8)	1 (0.2)	0	0
血中ブドウ糖増加	1 (0.2)	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	7 (1.4)	0	0	0
血中マグネシウム減少	1 (0.2)	0	0	0
血中カリウム減少	3 (0.6)	0	0	0
血中カリウム増加	1 (0.2)	0	0	0
血中ナトリウム減少	4 (0.8)	4 (0.8)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	7 (1.4)	0	0	0
血中トリグリセリド増加	3 (0.6)	0	0	0
血中尿素増加	3 (0.6)	0	0	0
血中尿酸増加	3 (0.6)	0	0	0
心雑音	1 (0.2)	0	0	0
心電図QT延長	3 (0.6)	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラー ゼ増加	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0

MedDRA Ver.14.1 器官別大分類/基本語	スチバーガ群 (n=500)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
糸球体濾過率減少	1 (0.2)	0	0	0
尿中血陽性	1 (0.2)	0	0	0
ヘモグロビン減少	10 (2.0)	4 (0.8)	1 (0.2)	0
尿中ヘモグロビン陽性	1 (0.2)	0	0	0
INR増加	8 (1.6)	3 (0.6)	0	0
リパーゼ増加	21 (4.2)	10 (2.0)	4 (0.8)	0
肝機能検査異常	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
好中球数減少	2 (0.4)	0	0	0
血小板数減少	24 (4.8)	5 (1.0)	0	0
総蛋白減少	3 (0.6)	0	0	0
総蛋白増加	1 (0.2)	0	0	0
尿中赤血球陽性	3 (0.6)	0	0	0
甲状腺機能検査異常	2 (0.4)	0	0	0
サイロキシン増加	1 (0.2)	0	0	0
トリヨードチロニン増加	1 (0.2)	0	0	0
尿円柱	1 (0.2)	0	0	0
体重減少	69 (13.8)	0	0	0
白血球数減少	2 (0.4)	0	0	0
尿中白血球陽性	1 (0.2)	0	0	0
血中リン減少	9 (1.8)	7 (1.4)	0	0
尿中蛋白陽性	1 (0.2)	0	0	0
尿中蛋白/ クレアチニン比増加	4 (0.8)	0	0	0
血中アルカリ ホスファターゼ増加	13 (2.6)	3 (0.6)	0	0
尿色調異常	1 (0.2)	0	0	0
上皮増殖因子受容体減少	1 (0.2)	0	0	0
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (0.2)	0	0	0
傷害, 中毒および 処置合併症	1 (0.2)	0	0	0
皮下血腫	1 (0.2)	0	0	0

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び毒性試験

有効成分に関する  
理化学的知見/製剤学的事項  
/ 取扱い上の注意

包装/関連情報/  
主要な献/製造販売業者の  
氏名/名称及び住所

## 2) 消化管間質腫瘍に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験における全副作用 (臨床検査値異常を含む)

消化管間質腫瘍に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験において、スチバーガ群132例中130例(98.5%)に副作用が認められました。主な副作用は、手掌・足底発赤知覚不全症候群86例(65.2%)、高血圧64例(48.5%)、下痢53例(40.2%)、発声障害44例(33.3%)、疲労39例(29.5%)、脱毛症31例(23.5%)、発疹30例(22.7%)、食欲減退28例(21.2%)、口内炎28例(21.2%)等でした。(効能追加承認時)

### 副作用の概括

	スチバーガ群
安全性解析例数	132
副作用発現例数(%)	130(98.5)
グレード3以上の副作用例数(%)	81(61.4)

※グレード分類はNCI-CTCAE Ver4.0を使用

MedDRA Ver.14.1 器官別大分類/基本語	スチバーガ群(n=132)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
感染症および寄生虫症	9 (6.8)	0	0	0
歯肉感染	2 (1.5)	0	0	0
ヘルペス性皮膚炎	1 (0.8)	0	0	0
感染	1 (0.8)	0	0	0
粘膜感染	1 (0.8)	0	0	0
腹膜炎カンジダ症	1 (0.8)	0	0	0
前立腺感染	1 (0.8)	0	0	0
鼻炎	1 (0.8)	0	0	0
副鼻腔炎	1 (0.8)	0	0	0
尿路感染	1 (0.8)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の 新生物(嚢胞およびポリープ を含む)	2 (1.5)	0	0	0
皮膚乳頭腫	1 (0.8)	0	0	0
腫瘍出血	1 (0.8)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	9 (6.8)	4 (3.0)	0	0
貧血	5 (3.8)	0	0	0
凝血異常	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
白血球減少症	3 (2.3)	1 (0.8)	0	0
好中球減少症	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0
血小板減少症	4 (3.0)	1 (0.8)	0	0
免疫系障害	1 (0.8)	0	0	0
過敏症	1 (0.8)	0	0	0
内分泌障害	14 (10.6)	0	0	0
甲状腺機能亢進症	4 (3.0)	0	0	0
甲状腺機能低下症	10 (7.6)	0	0	0
代謝および栄養障害	38 (28.8)	6 (4.5)	0	0
食欲減退	28 (21.2)	0	0	0
脱水	3 (2.3)	2 (1.5)	0	0
高血糖	2 (1.5)	0	0	0
高尿酸血症	1 (0.8)	0	0	0
低アルブミン血症	1 (0.8)	0	0	0
低カルシウム血症	1 (0.8)	0	0	0
低カリウム血症	2 (1.5)	0	0	0
低マグネシウム血症	1 (0.8)	0	0	0
低リン酸血症	5 (3.8)	4 (3.0)	0	0

MedDRA Ver.14.1 器官別大分類/基本語	スチバーガ群(n=132)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
精神障害	1 (0.8)	0	0	0
睡眠障害	1 (0.8)	0	0	0
神経系障害	34 (25.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
味覚消失	1 (0.8)	0	0	0
失声症	1 (0.8)	0	0	0
浮動性めまい	2 (1.5)	0	0	0
異常感覚	1 (0.8)	0	0	0
味覚異常	9 (6.8)	0	0	0
頭痛	11 (8.3)	0	0	0
知覚過敏	2 (1.5)	0	0	0
錯感覚	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0
嗅覚錯誤	1 (0.8)	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	6 (4.5)	0	0	0
可逆性後白質脳症候群	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
温度覚過敏	1 (0.8)	0	0	0
声帯不全麻痺	1 (0.8)	0	0	0
眼障害	7 (5.3)	0	0	0
眼乾燥	3 (2.3)	0	0	0
眼の異物感	1 (0.8)	0	0	0
眼窩周囲浮腫	2 (1.5)	0	0	0
霧視	1 (0.8)	0	0	0
耳および迷路障害	7 (5.3)	0	0	0
難聴	1 (0.8)	0	0	0
耳不快感	2 (1.5)	0	0	0
聴覚障害	1 (0.8)	0	0	0
耳鳴	1 (0.8)	0	0	0
回転性めまい	3 (2.3)	0	0	0
心臓障害	5 (3.8)	1 (0.8)	0	1 (0.8)
徐脈	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
心停止	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
左室肥大	1 (0.8)	0	0	0
心嚢液貯留	1 (0.8)	0	0	0
上室性期外収縮	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
上室性頻脈	1 (0.8)	0	0	0

開発の経緯  
特徴  
製品情報  
臨床成績  
薬物動態  
薬効薬理  
安全性薬理試験  
及び毒性試験  
有効成分に関する  
理化学的知見/製剤学的  
取扱い上の注意  
主要文献/製造販売業者の  
氏名又は名称及び住所  
包装/関連情報

消化管間質腫瘍に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験における全副作用(続き)

MedDRA Ver.14.1 器官別大分類/基本語	スチバーガ群 (n=132)				MedDRA Ver.14.1 器官別大分類/基本語	スチバーガ群 (n=132)			
	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	グレード5 n (%)		全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	グレード5 n (%)
血管障害	64 (48.5)	30 (22.7)	1 (0.8)	0	肝胆道系障害	5 (3.8)	1 (0.8)	0	1 (0.8)
潮紅	1 (0.8)	0	0	0	急性肝不全	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
高血圧	64 (48.5)	30 (22.7)	1 (0.8)	0	胆嚢炎	1 (0.8)	0	0	0
末梢冷感	1 (0.8)	0	0	0	肝細胞融解性肝炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
呼吸器、胸郭および 縦隔障害	50 (37.9)	1 (0.8)	0	0	肝機能異常	1 (0.8)	0	0	0
咳嗽	1 (0.8)	0	0	0	高ビリルビン血症	1 (0.8)	0	0	0
発声障害	44 (33.3)	0	0	0	皮膚および皮下組織障害	102 (77.3)	37 (28.0)	0	0
呼吸困難	3 (2.3)	0	0	0	脱毛症	31 (23.5)	2 (1.5)	0	0
鼻出血	2 (1.5)	0	0	0	水疱	1 (0.8)	0	0	0
鼻乾燥	1 (0.8)	0	0	0	ざ瘡様皮膚炎	1 (0.8)	0	0	0
口腔咽頭痛	3 (2.3)	0	0	0	おむつ皮膚炎	1 (0.8)	0	0	0
胸水	1 (0.8)	0	0	0	皮膚乾燥	6 (4.5)	0	0	0
肺塞栓症	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	紅斑	6 (4.5)	2 (1.5)	0	0
胃腸障害	88 (66.7)	9 (6.8)	0	0	多汗症	3 (2.3)	0	0	0
腹部膨満	2 (1.5)	0	0	0	過角化	1 (0.8)	0	0	0
腹痛	5 (3.8)	0	0	0	扁平苔癬	1 (0.8)	0	0	0
上腹部痛	4 (3.0)	0	0	0	爪変色	1 (0.8)	0	0	0
腹部硬直	1 (0.8)	0	0	0	皮膚疼痛	2 (1.5)	0	0	0
肛門の炎症	2 (1.5)	0	0	0	手掌紅斑	1 (0.8)	0	0	0
口唇炎	1 (0.8)	0	0	0	手掌・足底発赤知覚 不全症候群	86 (65.2)	28 (21.2)	0	0
便秘	20 (15.2)	1 (0.8)	0	0	そう痒症	9 (6.8)	1 (0.8)	0	0
齲歯	1 (0.8)	0	0	0	発疹	30 (22.7)	6 (4.5)	0	0
下痢	53 (40.2)	7 (5.3)	0	0	紅斑性皮疹	1 (0.8)	0	0	0
口内乾燥	6 (4.5)	0	0	0	斑状皮疹	1 (0.8)	0	0	0
消化不良	3 (2.3)	1 (0.8)	0	0	斑状丘疹状皮疹	5 (3.8)	2 (1.5)	0	0
嚥下障害	1 (0.8)	0	0	0	丘疹性皮疹	1 (0.8)	0	0	0
便失禁	1 (0.8)	0	0	0	そう痒性皮疹	1 (0.8)	0	0	0
鼓腸	4 (3.0)	0	0	0	皮膚剥脱	2 (1.5)	0	0	0
胃潰瘍	1 (0.8)	0	0	0	皮膚色素過剰	1 (0.8)	0	0	0
歯肉出血	1 (0.8)	0	0	0	皮膚反応	1 (0.8)	0	0	0
歯肉炎	1 (0.8)	0	0	0	蕁麻疹	1 (0.8)	0	0	0
舌炎	1 (0.8)	0	0	0	筋骨格系および 結合組織障害	36 (27.3)	3 (2.3)	0	0
血便排泄	1 (0.8)	0	0	0	関節痛	7 (5.3)	1 (0.8)	0	0
下部消化管出血	2 (1.5)	0	0	0	背部痛	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
口腔内潰瘍形成	2 (1.5)	0	0	0	筋痙縮	15 (11.4)	0	0	0
悪心	20 (15.2)	1 (0.8)	0	0	筋肉痛	14 (10.6)	1 (0.8)	0	0
食道痛	1 (0.8)	0	0	0	四肢痛	8 (6.1)	0	0	0
口腔内痛	2 (1.5)	0	0	0	腎および尿路障害	11 (8.3)	1 (0.8)	0	0
排便痛	2 (1.5)	0	0	0	血尿	2 (1.5)	0	0	0
歯周病	1 (0.8)	0	0	0	頻尿	1 (0.8)	0	0	0
肛門周囲炎	1 (0.8)	0	0	0	蛋白尿	9 (6.8)	1 (0.8)	0	0
肛門周囲痛	1 (0.8)	0	0	0	腎機能障害	1 (0.8)	0	0	0
口内炎	28 (21.2)	0	0	0	生殖系および乳房障害	2 (1.5)	0	0	0
歯痛	1 (0.8)	0	0	0	子宮頸管ポリープ	1 (0.8)	0	0	0
嘔吐	13 (9.8)	1 (0.8)	0	0	不規則月経	1 (0.8)	0	0	0

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び毒性試験

理化学的知見/製剤学的事項  
有効成分に関する  
取扱い上の注意

包装/関連情報  
主要な献/製造販売業者の  
氏名又は名称及び住所

MedDRA Ver.14.1 器官別大分類/基本語	スチバーガ群 (n=132)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
腔の炎症	1 (0.8)	0	0	0
一般・全身障害および 投与部位の状態	74 (56.1)	6 (4.5)	0	0
無力症	15 (11.4)	1 (0.8)	0	0
胸痛	1 (0.8)	0	0	0
悪寒	1 (0.8)	0	0	0
疲労	39 (29.5)	3 (2.3)	0	0
冷感	1 (0.8)	0	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.8)	0	0	0
倦怠感	3 (2.3)	0	0	0
粘膜の炎症	22 (16.7)	2 (1.5)	0	0
浮腫	1 (0.8)	0	0	0
末梢性浮腫	1 (0.8)	0	0	0
発熱	12 (9.1)	0	0	0
臨床検査	38 (28.8)	11 (8.3)	1 (0.8)	0
活性化部分トロンボ プラスチン時間延長	1 (0.8)	0	0	0
活性化部分トロンボ プラスチン時間短縮	1 (0.8)	0	0	0
アラニン・アミノ トランスフェラーゼ増加	9 (6.8)	3 (2.3)	0	0
アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増加	11 (8.3)	2 (1.5)	0	0
抱合ビリルビン増加	1 (0.8)	0	0	0
血中アルカリ ホスファターゼ増加	3 (2.3)	0	0	0
血中ビリルビン増加	8 (6.1)	2 (1.5)	0	0
血中カルシウム減少	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
血中クレアチニン増加	1 (0.8)	0	0	0
血中フィブリノゲン減少	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (1.5)	0	0	0
血中ナトリウム減少	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン 減少	1 (0.8)	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン 増加	1 (0.8)	0	0	0
心電図QT延長	1 (0.8)	0	0	0
ヘマトクリット減少	1 (0.8)	0	0	0
INR増加	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
リパーゼ増加	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0
好中球数減少	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
血小板数減少	4 (3.0)	2 (1.5)	0	0
プロトロンビン時間短縮	1 (0.8)	0	0	0
遊離サイロキシン増加	1 (0.8)	0	0	0
遊離トリヨードチロニン 減少	1 (0.8)	0	0	0
体重減少	13 (9.8)	0	0	0
白血球数減少	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
傷害、中毒および 処置合併症	1 (0.8)	0	0	0
転倒	1 (0.8)	0	0	0

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び毒性試験有効成分に関する  
化学的知見/製剤学的事項  
/ 取扱上の注意包装/関連情報/  
主要文献/製造販売業者の  
氏名は名称及び住所

### 3) 肝細胞癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験における全副作用 (臨床検査値異常を含む)

肝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、374例中(日本人30例を含む)347例(92.8%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められました。

主な副作用の発現例数(発現率)は、手掌・足底発赤知覚不全症候群191例(51.1%)、下痢126例(33.7%)、食欲減退88例(23.5%)、高血圧87例(23.3%)、疲労80例(21.4%)等でした。

#### 副作用の概括

	スチバーガ群
安全性解析例数	374
副作用発現例数(%)	347(92.8)
グレード3以上の副作用例数(%)	195(52.1)

※グレード分類はNCI-CTCAE Ver4.03を使用

MedDRA Ver.19.1 器官別大分類/基本語	スチバーガ群(n=374)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
全事象	347(92.8)	174(46.5)	14(3.7)	7(1.9)
血液およびリンパ系障害	29(7.8)	10(2.7)	2(0.5)	0
貧血	21(5.6)	4(1.1)	1(0.3)	0
リンパ球減少症	2(0.5)	1(0.3)	0	0
好中球減少症	3(0.8)	2(0.5)	0	0
血小板減少症	4(1.1)	3(0.8)	1(0.3)	0
心臓障害	11(2.9)	2(0.5)	1(0.3)	1(0.3)
急性冠動脈症候群	2(0.5)	1(0.3)	1(0.3)	0
狭心症	1(0.3)	0	0	0
心房細動	2(0.5)	1(0.3)	0	0
心房粗動	1(0.3)	0	0	0
伝導障害	1(0.3)	0	0	0
高血圧性心疾患	1(0.3)	0	0	0
心筋梗塞	1(0.3)	0	0	1(0.3)
洞性頻脈	1(0.3)	0	0	0
頻脈	1(0.3)	0	0	0
ウォルフ・パーキンソン・ ホワイト症候群	1(0.3)	0	0	0
耳および迷路障害	12(3.2)	0	0	0
耳不快感	3(0.8)	0	0	0
聴力低下	1(0.3)	0	0	0
耳鳴	5(1.3)	0	0	0
回転性めまい	3(0.8)	0	0	0
内分泌障害	17(4.5)	0	0	0
自己免疫性甲状腺炎	1(0.3)	0	0	0
甲状腺機能亢進症	3(0.8)	0	0	0
甲状腺機能低下症	13(3.5)	0	0	0
眼障害	5(1.3)	1(0.3)	0	0
結膜出血	1(0.3)	0	0	0
眼乾燥	1(0.3)	0	0	0
眼瞼浮腫	1(0.3)	0	0	0
流涙増加	1(0.3)	0	0	0
点状角膜炎	1(0.3)	0	0	0
網膜動脈閉塞	1(0.3)	1(0.3)	0	0
霧視	1(0.3)	0	0	0
胃腸障害	208(55.6)	27(7.2)	1(0.3)	1(0.3)
腹部膨満	5(1.3)	0	0	0
腹痛	26(7.0)	4(1.1)	0	0
下腹部痛	2(0.5)	0	0	0
上腹部痛	14(3.7)	1(0.3)	0	0

MedDRA Ver.19.1 器官別大分類/基本語	スチバーガ群(n=374)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
肛門びらん	1(0.3)	0	0	0
裂肛	1(0.3)	0	0	0
肛門出血	1(0.3)	0	0	0
肛門直腸不快感	1(0.3)	0	0	0
アフタ性潰瘍	1(0.3)	0	0	0
唾液欠乏	1(0.3)	0	0	0
腹水	8(2.1)	3(0.8)	0	0
口唇炎	4(1.1)	0	0	0
慢性胃炎	1(0.3)	0	0	0
便秘	24(6.4)	0	0	0
齲歯	1(0.3)	0	0	0
下痢	126(33.7)	9(2.4)	0	0
血性下痢	1(0.3)	0	0	0
口内乾燥	16(4.3)	0	0	0
十二指腸穿孔	1(0.3)	0	0	1(0.3)
十二指腸潰瘍	1(0.3)	0	0	0
消化不良	8(2.1)	0	0	0
嚥下障害	4(1.1)	2(0.5)	0	0
鼓腸	1(0.3)	0	0	0
胃炎	3(0.8)	1(0.3)	0	0
胃腸出血	1(0.3)	1(0.3)	0	0
消化器痛	2(0.5)	0	0	0
歯肉出血	3(0.8)	0	0	0
歯肉浮腫	1(0.3)	0	0	0
歯肉痛	1(0.3)	0	0	0
舌炎	2(0.5)	1(0.3)	0	0
舌痛	3(0.8)	0	0	0
下部消化管出血	1(0.3)	0	0	0
口腔内潰瘍形成	5(1.3)	0	0	0
悪心	42(11.2)	1(0.3)	0	0
嚥下痛	1(0.3)	1(0.3)	0	0
口腔内痛	2(0.5)	0	0	0
瞬炎	3(0.8)	0	0	0
肛門周囲痛	2(0.5)	0	0	0
直腸出血	2(0.5)	0	0	0
直腸しぶり	2(0.5)	0	0	0
口内炎	28(7.5)	3(0.8)	0	0
舌不快感	1(0.3)	0	0	0
歯の脱落	1(0.3)	1(0.3)	0	0

MedDRA Ver.19.1 器官別大分類/基本語	スチバーガ群 (n=374)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
歯痛	1(0.3)	0	0	0
上部消化管出血	2(0.5)	1(0.3)	1(0.3)	0
嘔吐	27(7.2)	1(0.3)	0	0
一般・全身障害および 投与部位の状態	153(40.9)	32(8.6)	0	2(0.5)
無力症	43(11.5)	11(2.9)	0	0
胸部不快感	1(0.3)	0	0	0
胸痛	1(0.3)	0	0	0
悪寒	1(0.3)	0	0	0
死亡	1(0.3)	0	0	1(0.3)
疲労	80(21.4)	15(4.0)	0	0
冷感	1(0.3)	0	0	0
全身健康状態低下	7(1.9)	5(1.3)	0	1(0.3)
重力性浮腫	1(0.3)	1(0.3)	0	0
炎症	1(0.3)	0	0	0
インフルエンザ様疾患	1(0.3)	0	0	0
倦怠感	12(3.2)	0	0	0
粘膜の炎症	11(2.9)	1(0.3)	0	0
浮腫	1(0.3)	0	0	0
末梢性浮腫	10(2.7)	0	0	0
疼痛	1(0.3)	0	0	0
末梢腫脹	1(0.3)	0	0	0
発熱	13(3.5)	0	0	0
口渇	2(0.5)	0	0	0
肝胆道系障害	18(4.8)	6(1.6)	2(0.5)	0
肝不全	1(0.3)	0	1(0.3)	0
肝機能異常	2(0.5)	0	0	0
肝虚血	1(0.3)	1(0.3)	0	0
肝臓痛	1(0.3)	0	0	0
高ビリルビン血症	9(2.4)	4(1.1)	1(0.3)	0
黄疸	4(1.1)	1(0.3)	0	0
黄疸眼	1(0.3)	0	0	0
感染症および寄生虫症	26(7.0)	2(0.5)	0	0
口角口唇炎	1(0.3)	0	0	0
カンジダ感染	1(0.3)	0	0	0
流行性胸膜痛	1(0.3)	0	0	0
毛包炎	1(0.3)	0	0	0
消化管感染	1(0.3)	0	0	0
感染	1(0.3)	0	0	0
鼻咽頭炎	2(0.5)	0	0	0
口腔カンジダ症	3(0.8)	0	0	0
口腔真菌感染	2(0.5)	0	0	0
外耳炎	1(0.3)	0	0	0
咽頭炎	1(0.3)	0	0	0
肺炎	1(0.3)	0	0	0
膿疱性皮疹	3(0.8)	0	0	0
レンサ球菌性菌血症	1(0.3)	1(0.3)	0	0
股部白癬	1(0.3)	0	0	0
歯感染	1(0.3)	0	0	0
尿路感染	3(0.8)	1(0.3)	0	0
尿路性敗血症	1(0.3)	1(0.3)	0	0
創傷感染	1(0.3)	0	0	0

MedDRA Ver.19.1 器官別大分類/基本語	スチバーガ群 (n=374)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
傷害、中毒および処置 合併症	1(0.3)	0	0	0
転倒	1(0.3)	0	0	0
臨床検査	143(38.2)	64(17.1)	6(1.6)	0
活性化部分トロンボ プラスチン時間延長	1(0.3)	0	0	0
アラニンアミノトランス フェラーゼ増加	28(7.5)	5(1.3)	2(0.5)	0
アンモニア増加	1(0.3)	0	0	0
アミラーゼ増加	7(1.9)	4(1.1)	0	0
アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増加	50(13.4)	17(4.5)	3(0.8)	0
抱合ビリルビン増加	2(0.5)	1(0.3)	0	0
血中アルブミン減少	1(0.3)	0	0	0
血中アルカリホス ファターゼ増加	7(1.9)	1(0.3)	0	0
血中ビリルビン増加	60(16.0)	19(5.1)	0	0
血中クロール増加	1(0.3)	0	0	0
血中クレアチニン増加	2(0.5)	0	0	0
血中ブドウ糖増加	1(0.3)	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素 増加	4(1.1)	0	0	0
血中カリウム減少	2(0.5)	0	1(0.3)	0
拡張期血圧上昇	1(0.3)	1(0.3)	0	0
血圧上昇	1(0.3)	1(0.3)	0	0
血中ナトリウム減少	1(0.3)	0	0	0
血中甲状腺刺激 ホルモン増加	7(1.9)	0	0	0
C-反応性蛋白増加	3(0.8)	0	0	0
心電図T波逆転	1(0.3)	0	0	0
心電図異常	1(0.3)	0	0	0
γ-グルタミルトランス フェラーゼ増加	7(1.9)	5(1.3)	0	0
ヘモグロビン減少	1(0.3)	1(0.3)	0	0
リパーゼ増加	17(4.5)	15(4.0)	1(0.3)	0
リンパ球数減少	1(0.3)	1(0.3)	0	0
好中球数減少	4(1.1)	3(0.8)	0	0
血小板数減少	15(4.0)	4(1.1)	0	0
血小板数増加	1(0.3)	0	0	0
尿中蛋白陽性	1(0.3)	1(0.3)	0	0
遊離サイロキシン増加	1(0.3)	0	0	0
サイロキシン増加	1(0.3)	0	0	0
遊離トリヨード チロニン増加	1(0.3)	0	0	0
体重減少	27(7.2)	4(1.1)	0	0
体重増加	2(0.5)	0	0	0
白血球数減少	8(2.1)	3(0.8)	0	0
白血球数増加	1(0.3)	0	0	0
代謝および栄養障害	112(29.9)	29(7.8)	4(1.1)	0
食欲減退	88(23.5)	10(2.7)	0	0
脱水	2(0.5)	1(0.3)	0	0
高アンモニア血症	2(0.5)	0	0	0
高カルシウム血症	1(0.3)	0	0	0
高血糖	1(0.3)	1(0.3)	0	0
高カリウム血症	2(0.5)	1(0.3)	0	0
高トリグリセリド血症	1(0.3)	0	1(0.3)	0
低アルブミン血症	8(2.1)	2(0.5)	0	0

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び毒性試験

理化学的知見/製剤学的事項  
有効成分に関する  
取扱上の注意

主要文献/製造販売業者の  
氏名又は名称及び住所  
包装/関連情報

肝細胞癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験における全副作用(続き)

MedDRA Ver.19.1 器官別大分類/基本語	スチバーガ群(n=374)				MedDRA Ver.19.1 器官別大分類/基本語	スチバーガ群(n=374)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)		全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
低カリウム血症	6(1.6)	1(0.3)	0	0	ネフローゼ症候群	1(0.3)	0	0	0
低マグネシウム血症	5(1.3)	1(0.3)	0	0	夜間頻尿	1(0.3)	0	0	0
低ナトリウム血症	7(1.9)	4(1.1)	1(0.3)	0	頻尿	1(0.3)	0	0	0
低リン酸血症	22(5.9)	16(4.3)	2(0.5)	0	蛋白尿	21(5.6)	6(1.6)	0	0
栄養障害	1(0.3)	0	0	0	腎不全	1(0.3)	0	0	0
多飲症	1(0.3)	0	0	0	生殖系および乳房障害	10(2.7)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	45(12.0)	2(0.5)	0	0	勃起不全	1(0.3)	0	0	0
関節痛	1(0.3)	0	0	0	性器発疹	1(0.3)	0	0	0
背部痛	3(0.8)	1(0.3)	0	0	女性化乳房	2(0.5)	0	0	0
尾骨痛	1(0.3)	0	0	0	陰茎紅斑	2(0.5)	0	0	0
筋痙縮	23(6.1)	0	0	0	陰囊紅斑	3(0.8)	0	0	0
筋力低下	1(0.3)	0	0	0	陰囊潰瘍	1(0.3)	0	0	0
筋骨格系胸痛	2(0.5)	0	0	0	呼吸器,胸郭および縦隔障害	75(20.1)	1(0.3)	0	0
筋骨格痛	1(0.3)	0	0	0	咳嗽	4(1.1)	0	0	0
筋肉痛	7(1.9)	1(0.3)	0	0	発声障害	59(15.8)	0	0	0
頸部痛	1(0.3)	0	0	0	呼吸困難	4(1.1)	1(0.3)	0	0
四肢痛	11(2.9)	0	0	0	労作性呼吸困難	2(0.5)	0	0	0
良性,悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1(0.3)	1(0.3)	0	0	鼻出血	8(2.1)	0	0	0
感染性新生物	1(0.3)	1(0.3)	0	0	過換気	1(0.3)	0	0	0
神経系障害	51(13.6)	2(0.5)	0	2(0.5)	喉頭痛	1(0.3)	0	0	0
失声症	1(0.3)	0	0	0	鼻閉	1(0.3)	0	0	0
概日リズム睡眠障害	1(0.3)	0	0	0	鼻乾燥	1(0.3)	0	0	0
浮動性めまい	5(1.3)	0	0	0	口腔咽頭痛	5(1.3)	0	0	0
異常感覚	1(0.3)	0	0	0	胸水	1(0.3)	0	0	0
味覚異常	9(2.4)	0	0	0	皮膚および皮下組織障害	227(60.7)	49(13.1)	0	0
微細運動機能障害	1(0.3)	0	0	0	ざ瘡	1(0.3)	0	0	0
頭痛	13(3.5)	0	0	0	脱毛症	25(6.7)	0	0	0
肝性脳症	7(1.9)	2(0.5)	0	1(0.3)	皮膚炎	2(0.5)	0	0	0
知覚過敏	3(0.8)	0	0	0	ざ瘡様皮膚炎	6(1.6)	0	0	0
過眠症	1(0.3)	0	0	0	アトピー性皮膚炎	1(0.3)	0	0	0
感覚鈍麻	1(0.3)	0	0	0	水疱性皮膚炎	1(0.3)	0	0	0
味覚減退	1(0.3)	0	0	0	皮膚乾燥	9(2.4)	0	0	0
嗜眠	2(0.5)	0	0	0	湿疹	1(0.3)	0	0	0
記憶障害	1(0.3)	0	0	0	紅斑	8(2.1)	1(0.3)	0	0
髄膜出血	1(0.3)	0	0	1(0.3)	多形紅斑	3(0.8)	0	0	0
錯感覚	1(0.3)	0	0	0	顔のやせ	1(0.3)	0	0	0
嗅覚錯誤	1(0.3)	0	0	0	多汗症	1(0.3)	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	3(0.8)	0	0	0	過角化	6(1.6)	0	0	0
睡眠の質低下	1(0.3)	0	0	0	爪の障害	1(0.3)	0	0	0
傾眠	1(0.3)	0	0	0	皮膚疼痛	1(0.3)	0	0	0
振戦	1(0.3)	0	0	0	手掌・足底発赤知覚不全症候群	191(51.1)	46(12.3)	0	0
精神障害	7(1.9)	0	0	0	足底紅斑	1(0.3)	0	0	0
抑うつ気分	1(0.3)	0	0	0	そう痒症	10(2.7)	1(0.3)	0	0
うつ病	1(0.3)	0	0	0	全身性そう痒症	1(0.3)	0	0	0
不眠症	6(1.6)	0	0	0	紫斑	1(0.3)	0	0	0
落ち着きのなさ	1(0.3)	0	0	0	発疹	14(3.7)	0	0	0
腎および尿路障害	30(8.0)	7(1.9)	0	0	紅斑性皮疹	2(0.5)	0	0	0
急性腎障害	2(0.5)	1(0.3)	0	0	全身性皮疹	1(0.3)	0	0	0
血尿	3(0.8)	0	0	0	斑状丘疹状皮疹	2(0.5)	0	0	0
失禁	1(0.3)	0	0	0	丘疹性皮疹	2(0.5)	0	0	0
					痲皮	1(0.3)	0	0	0

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び毒性試験

有効成分に関する  
理化学的知見/製剤学的事項  
取扱い上の注意

包装/関連情報  
主要な名称及び住所  
氏名



MedDRA Ver.19.1 器別大分類/基本語	スチバーガ群 (n=374)			
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)	グレード5 n(%)
皮膚剥脱	4(1.1)	0	0	0
皮膚亀裂	1(0.3)	0	0	0
皮膚色素過剰	1(0.3)	0	0	0
皮膚刺激	1(0.3)	0	0	0
皮膚病変	3(0.8)	0	0	0
皮膚反応	1(0.3)	0	0	0
皮膚潰瘍	2(0.5)	1(0.3)	0	0
蕁麻疹	2(0.5)	0	0	0
<b>血管障害</b>	<b>94(25.1)</b>	<b>48(12.8)</b>	<b>1(0.3)</b>	<b>1(0.3)</b>
塞栓症	1(0.3)	1(0.3)	0	0
潮紅	1(0.3)	0	0	0
ほてり	1(0.3)	0	0	0
高血圧	87(23.3)	48(12.8)	0	0
高血圧クリーゼ	1(0.3)	0	1(0.3)	0
蒼白	1(0.3)	0	0	0
末梢動脈狭窄	1(0.3)	1(0.3)	0	0
出血性ショック	1(0.3)	0	0	1(0.3)
血管炎	1(0.3)	0	0	0
四肢静脈血栓症	1(0.3)	0	0	0

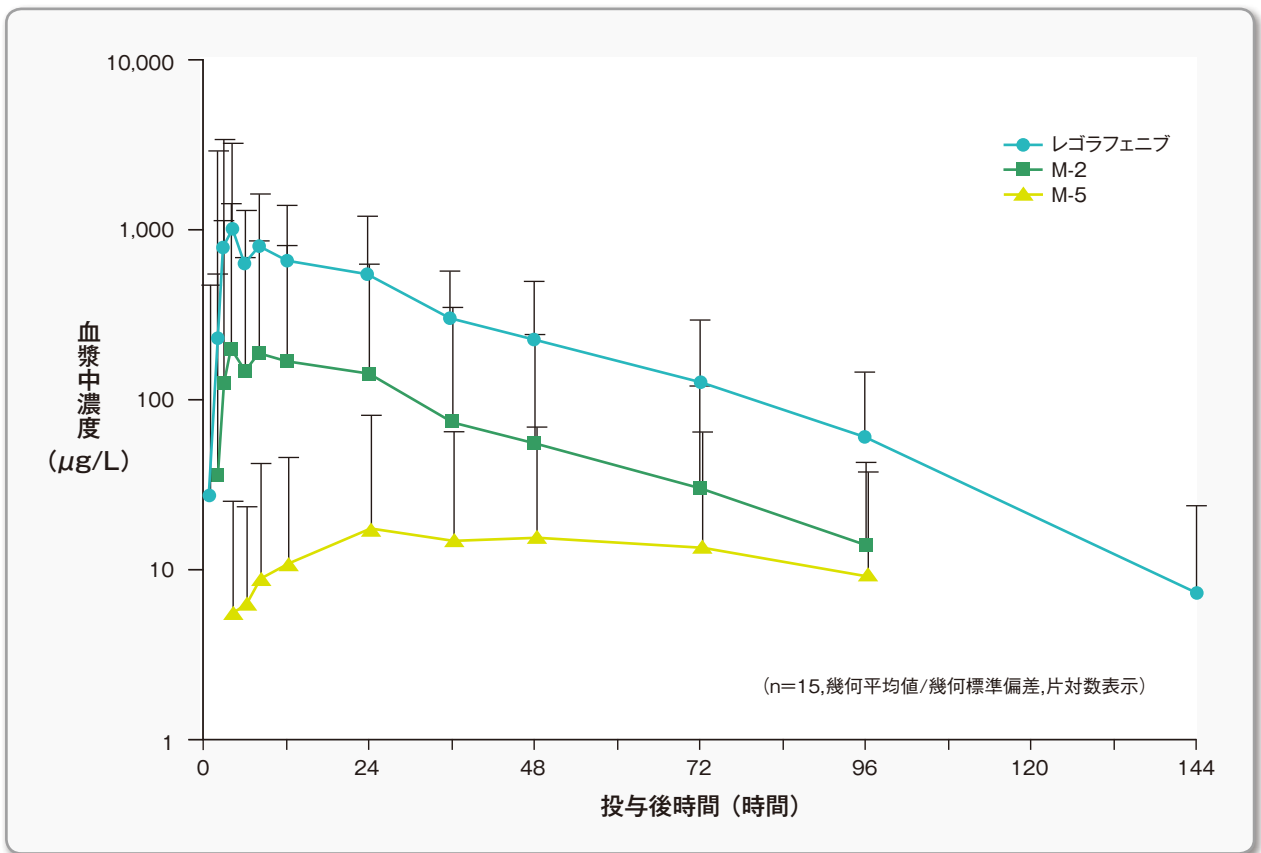
- 開発の経緯
- 特徴
- 製品情報
- 臨床成績
- 薬物動態
- 薬効薬理
- 安全性薬理試験  
及び毒性試験
- 有効成分に関する  
化学的知見/製剤学的事項  
取扱いの注意
- 包装/関連情報/  
主要文献/製造販売業者の  
氏名は名称及び住所

# 薬物動態

## 1. 血中濃度

### 1) 単回投与時(日本人固形癌患者)<sup>8)</sup>

日本人固形癌患者15例に本剤160mgを単回投与した際の血漿中レゴラフェニブ濃度は、投与約4時間後に最高濃度(C<sub>max</sub>)に達しました。レゴラフェニブの消失半減期(t<sub>1/2</sub>)は約27時間、代謝物M-2の消失半減期(t<sub>1/2</sub>)は約25時間、代謝物M-5の消失半減期(t<sub>1/2</sub>)は約61時間でした。



レゴラフェニブ及び代謝物の薬物動態パラメータ(単回経口投与時)

	AUC (mg·h/L)	AUC <sub>(0-24)</sub> (mg·h/L)	C <sub>max</sub> (mg/L)	t <sub>max</sub> * (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
レゴラフェニブ	34.6 (84.2)	16.4 (86.1)	1.37 (108)	4.0 (1.9-8.1)	27.4 (29.9)
M-2	7.82 (301)	3.70 (341)	0.273 (389)	4.3 (2.8-24.0)	24.8 (27.7)
M-5**	3.44 (112)	0.380 (164)	0.0311 (167)	24.0 (2.8-71.3)	60.8 (78.2)

n=15, 幾何平均値(幾何CV%) \* : 中央値(範囲) \*\*: n=13

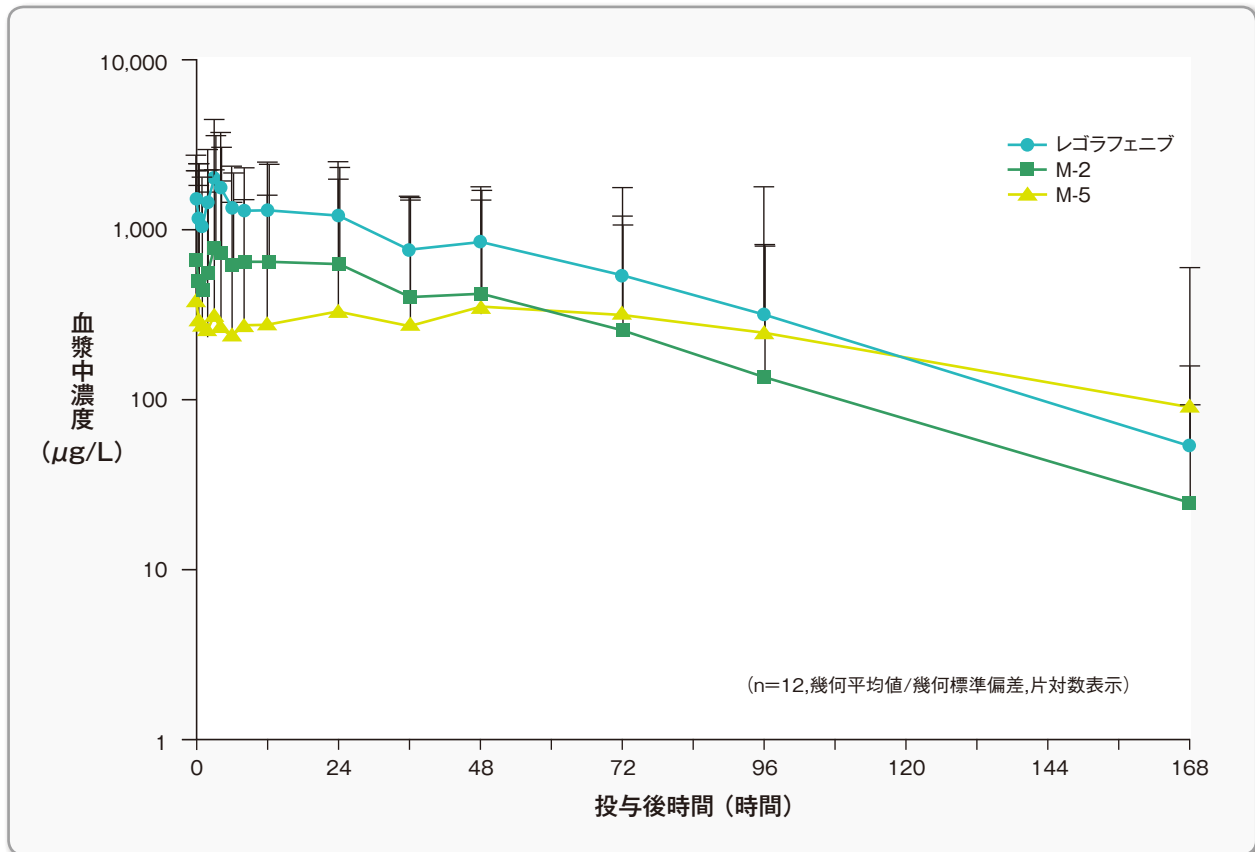
6. 用法及び用量：通常、成人にはレゴラフェニブとして1日1回160mgを食後に3週間連日経口投与し、その後1週間休業する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

開発の経緯  
特徴  
製品情報  
臨床成績  
薬物動態  
薬効薬理  
安全性薬理試験  
及び毒性試験  
有効成分に関する  
理化学的知見/製剤学的事項  
取扱い上の注意  
包装/関連情報  
主要な献/製造販売業者の  
氏名/名称及び住所

## 2) 反復投与時(日本人固形癌患者)<sup>8)</sup>

日本人固形癌患者12例に本剤160mgを1日1回, 21日間反復投与した際の血漿中レゴラフェニブ濃度は, 投与約4時間後に明瞭なピークを示し, 続いて48時間にわたって二峰性のピークを示しながら推移したことから, 本剤の吸収過程において腸肝循環が示唆されました。

定常状態におけるレゴラフェニブ, M-2及びM-5の血漿中濃度のC<sub>max</sub>の蓄積比はそれぞれ2.0, 4.8及び36であり, AUC<sub>(0-24)</sub>の蓄積比はそれぞれ2.1, 5.2及び37でした。



レゴラフェニブ及び代謝物の薬物動態パラメータ(反復経口投与時)

	AUC <sub>(0-24)</sub> (mg·h/L)	C <sub>max</sub> (mg/L)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
レゴラフェニブ	33.0 (68.5)	2.52 (77.0)	3.6 (0.6-47.9)	30.4 (26.2)
M-2	15.6 (213)	1.04 (214)	4.3 (0.6-47.9)	29.5 (24.1)
M-5	7.12 (459)	0.515 (414)	35.6 (0.6-73.2)	57.5 (33.7)

n=12, 幾何平均値(幾何CV%) t<sub>max</sub>: 中央値(範囲)

4. 効能又は効果: ○治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌  
○がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍  
○がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌

### 3) 肝機能障害患者における薬物動態 (外国人データ)<sup>9)</sup>

本剤100mgを単回投与した際の臨床成績 (外国人) では、軽度及び中等度の肝機能障害 (Child-Pugh分類A, Child-Pugh分類B) のある患者のレゴラフェニブ、M-2及びM-5のAUC及びC<sub>max</sub>は、肝機能が正常な患者と類似していました。なお、重度の肝機能障害 (Child-Pugh分類C) のある患者の薬物動態は検討されていません。

肝機能別のレゴラフェニブの薬物動態パラメータ (外国人固形癌患者, 本剤100mg単回投与時)

	AUC <sub>(0-t<sub>last</sub>)</sub> (mg·h/L)	AUC <sub>(0-∞)</sub> (mg·h/L)	C <sub>max</sub> (mg/L)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
肝機能正常 (n=10)	32.7 (38)	43.7 (35) <sup>b)</sup>	1.25 (31)	5 (2-48)	31.6 (32) <sup>b)</sup>
軽度肝機能障害 (n=14)	26.8 (68)	45.2 (84) <sup>c)</sup>	1.38 (98)	3 (2-24)	25.2 (52) <sup>c)</sup>
中等度肝機能障害 (n=4)	33.0 (112)	57.7 (31) <sup>d)</sup>	1.42 (76)	3 (2-10)	45.3 (80) <sup>d)</sup>

幾何平均値 (幾何CV%) a) : 中央値 (範囲), b) : n=5, c) : n=9, d) : n=3

#### 参考 Child-Pugh分類

臨床所見と機能検査を組み合わせた肝硬変重症度の判定法。各項目を重症度に応じて1~3点にスコア化し、その合計が5~6点を分類A, 7~9点を分類B, 10点以上を分類Cと3段階に分類する。

項目	1点	2点	3点
血清ビリルビン値 (mg/dL)	<2.0	2.0~3.0	>3.0
血清アルブミン値 (g/dL)	>3.5	2.8~3.5	<2.8
腹水	ない	少量	中等量
脳症	ない	軽度	ときどき昏睡
プロトロンビン活性値 (%)	>70	40~70	<40

#### 1. 警告 (一部抜粋)

1.2 重篤な肝機能障害があらわれることがあり、劇症肝炎、肝不全により死亡に至る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。[7.3、8.2、11.1.3参照]

6. 用法及び用量：通常、成人にはレゴラフェニブとして1日1回160mgを食後に3週間連日経口投与し、その後1週間休薬する。これを1サイクル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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (一部抜粋)

#### 9.3 肝機能障害患者

##### 9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

重度の肝機能障害 (Child-Pugh分類C) のある患者は臨床試験で除外されている。[16.6.2参照]

#### 4) 腎機能障害患者における薬物動態 (外国人データを含む)<sup>10),11)</sup>

軽度の腎機能障害 (eGFR 60~89mL/min/1.73m<sup>2</sup>) のある患者 (日本人を含む) に本剤160mgを1日1回, 21日間反復投与した際の定常状態におけるレゴラフェニブ, M-2及びM-5のAUC及びC<sub>max</sub>は, 腎機能が正常な患者と類似していました。腎機能が正常又は軽度の腎機能障害 (クレアチニンクリアランス60mL/min以上) のある患者及び重度の腎機能障害 (クレアチニンクリアランス15~29mL/min) のある患者 (外国人) に本剤160mgを単回経口投与, 又は本剤160mgを1日1回, 21日間反復投与した際の定常状態におけるレゴラフェニブ, M-2及びM-5の薬物動態パラメータ [幾何平均値 (幾何CV%)] は, 以下のとおりでした。

	腎機能障害の重症度	測定対象	n	AUC (0-t <sub>last</sub> ) <sup>a)</sup> (mg·h/L)	AUC(0-24) (mg·h/L)	C <sub>max</sub> (mg/L)
単回投与	正常 又は軽度	レゴラフェニブ	18	67.2 (45.5)	30.0 (39.8)	2.45 (47.0)
		M-2	18	27.8 (80.4)	13.5 (70.0)	1.01 (66.7)
		M-5	18	5.25 (145)	1.17 (116) <sup>b)</sup>	0.0877 (125)
	重度	レゴラフェニブ	6	76.6 (50.3)	28.4 (62.0)	2.00 (69.7)
		M-2	6	19.0 (58.7)	7.93 (72.7)	0.525 (69.6)
		M-5	6	2.34 (79.8)	0.474 (101) <sup>c)</sup>	0.0341 (67.0)
反復投与	正常 又は軽度	レゴラフェニブ	13	133 (55.1)	56.0 (56.4)	3.52 (54.9)
		M-2	13	136 (64.9)	53.9 (63.1)	3.52 (58.8)
		M-5	13	183 (128)	49.7 (130)	3.25 (133)
	重度	レゴラフェニブ	4	111 (54.8)	45.2 (45.8)	2.87 (62.2)
		M-2	4	92.3 (280)	35.0 (207)	2.29 (257)
		M-5	4	134 (459)	34.2 (438)	2.23 (659)

a) : 投与0時間から最終データ取得時までのAUC, b) : n=17, c) : n=5

なお, 中等度の腎機能障害 (eGFR 30~59mL/min/1.73m<sup>2</sup>) のある患者の成績は限られています。また, 末期腎疾患の患者における薬物動態は検討していません。

eGFR (estimated glomerular filtration rate : 推算糸球体ろ過量) はMDRD式により算出

### 5) 食事の影響 (外国人データ)<sup>12)</sup>

外国人健康男性に本剤160mgを低脂肪食(約319kcal, 脂肪含量8.2g)摂取後に単回経口投与したとき, 空腹時と比較して, レゴラフェニブ, M-2及びM-5のAUCはそれぞれ136, 140及び123%, C<sub>max</sub>はそれぞれ154, 130及び112%でした。また, 高脂肪食(約945kcal, 脂肪含量54.6g)摂取後に単回経口投与したとき, 空腹時と比較して, レゴラフェニブ, M-2及びM-5のAUCはそれぞれ148, 80及び49%, C<sub>max</sub>はそれぞれ173, 72及び41%でした。レゴラフェニブ並びに活性代謝物の総曝露量は, 低脂肪食摂取後投与時に最も高値を示しました。

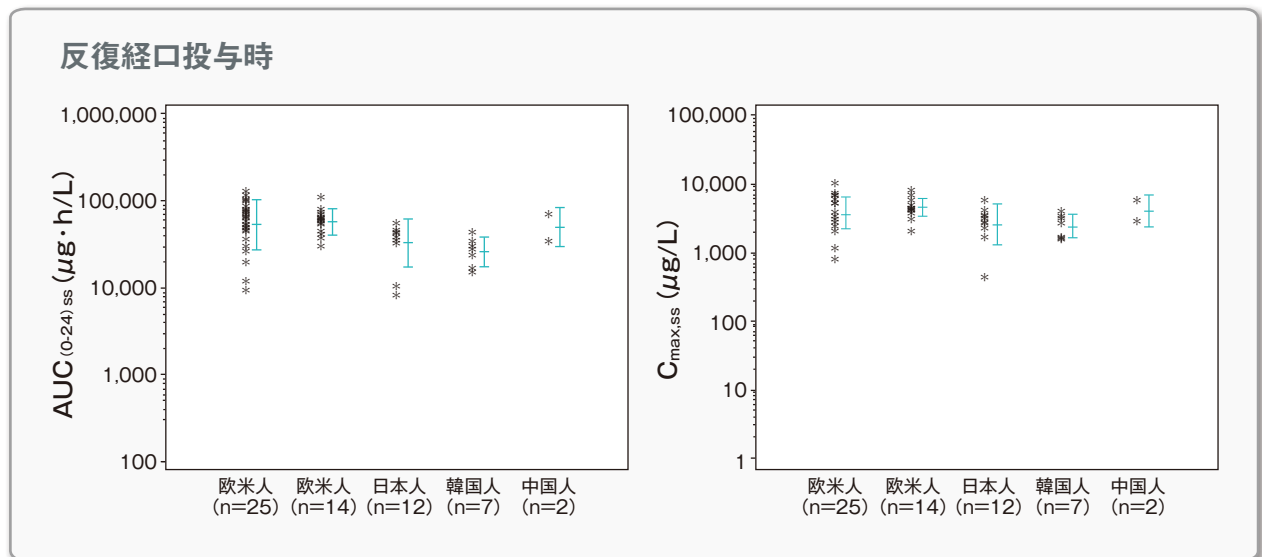
	食事	AUC <sub>(0-∞)</sub> (mg·h/L)	C <sub>max</sub> (mg/L)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)
レゴラフェニブ	空腹時	45.4 (36.9)	1.25 (36.9)	4 (2-24)	37.9 (28.7)
	低脂肪食	61.8 (31.4)	1.93 (28.0)	4 (2-16)	35.0 (20.9)
	高脂肪食	67.3 (35.6)	2.16 (31.8)	6 (3-6)	35.0 (21.7)
M-2	空腹時	27.4 (52.8)	0.895 (45.7)	4 (2-24)	28.1 (21.6)
	低脂肪食	38.3 (37.2)	1.17 (34.6)	6 (3-16)	26.2 (21.5)
	高脂肪食	21.9 (70.2)	0.647 (66.3)	6 (3-12)	27.5 (23.0)
M-5	空腹時	12.8 (68.6)	0.125 (64.0)	24 (4-48)	64.1 (28.0)
	低脂肪食	15.7 (41.5)	0.139 (41.0)	48 (12-96)	56.8 (17.3)
	高脂肪食	6.22 (71.6)	0.0508 (78.2)	48 (12-96)	65.5 (36.6)

n=24 幾何平均値(幾何CV%) a) 中央値(範囲) 低脂肪食: 約319kcal, 脂肪含量8.2g 高脂肪食: 約945kcal, 脂肪含量54.6g

### 6) 薬物動態の民族間比較 (外国人データを含む)<sup>13)</sup>

レゴラフェニブの薬物動態を民族間で比較するため, 製剤, 投与量及び投与スケジュールの観点から比較可能と考えられた国内外の第I相及び第II相臨床試験を併合解析し, 民族差を検討しました。

日本人及びアジア人の定常状態におけるレゴラフェニブの曝露量(幾何平均値)は欧米人に比べるとやや低い傾向でしたが, それらの個別値の範囲はおおむね同様であり, 投与量の調節は不要と考えられました。



### 7. 用法及び用量に関連する注意 (一部抜粋)

7.2 空腹時に本剤を投与した場合, 食後投与と比較して未変化体のC<sub>max</sub>及びAUCの低下が認められることから, 空腹時投与を避けること。また, 高脂肪食摂取後に本剤を投与した場合, 低脂肪食摂取後の投与と比較して活性代謝物のC<sub>max</sub>及びAUCの低下が認められることから, 本剤は高脂肪食後の投与を避けることが望ましい。[16.2.1 参照]

## 2. 吸収, バイオアベイラビリティ (外国人データ)<sup>14)</sup>

外国人固形癌患者における本薬の液剤投与に対する錠剤投与時の相対的バイオアベイラビリティは70~83%でした(レゴラフェニブは溶解性が低く静注製剤が開発できなかったため、ヒトにおける絶対的バイオアベイラビリティは検討されていません)。

## 3. 分布

### 1) 分布容積 (外国人データ)<sup>15)</sup>

外国人固形癌患者に本剤120mg及び160mgを単回経口投与した際の未変化体の分布容積(V/F)は、それぞれ99L及び93Lでした。

### 2) 血漿蛋白結合率 (*in vitro*)<sup>16)</sup>

*In vitro*におけるレゴラフェニブのヒト血漿蛋白結合率は99.5%であり、主にアルブミンに結合しました。代謝物M-2及びM-5のヒト血漿蛋白結合率は更に高く、それぞれ99.8%及び99.95%でした。

### 3) 血液-脳関門通過性 (ラット)<sup>17)</sup>

ラットに[<sup>14</sup>C]レゴラフェニブ3mg/kgを単回経口投与したところ、脳内の放射能濃度のAUC<sub>(0-24)</sub>は血液中の0.2倍であり、血液-脳関門通過性は低いことが示唆されました。

### 4) 血液-胎盤関門通過性 (ラット)<sup>18)</sup>

妊娠ラットに[<sup>14</sup>C]レゴラフェニブ3mg/kgを単回経口投与したところ、放射能の胎盤通過を認めました。特に胎児脳の曝露量は母動物の1.6倍と高い移行性を示しました。胎児の他の臓器の曝露量は、母動物の対応する臓器より低く、胎児の平均曝露量は、母動物の血中曝露量の約50%でした。

### 5) 乳汁中への移行性 (ラット)<sup>2)</sup>

授乳中のラットに[<sup>14</sup>C]レゴラフェニブ2mg/kgを単回経口投与したところ、乳汁中放射能のAUCは、母動物血漿中よりも明らかに高く、AUCの乳汁/血漿比は6.8でした。投与後48時間までに乳汁中に分泌された放射能は投与量の約49%と推定されました。

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと) (一部抜粋)  
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]

4. 効能又は効果：○治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌  
○がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍  
○がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌
6. 用法及び用量：通常、成人にはレゴラフェニブとして1日1回160mgを食後に3週間連日経口投与し、その後1週間休業する。これを1サイクル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。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (一部抜粋)
- 9.5 妊婦  
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。ウサギの胚・胎児毒性試験 (0.4mg/kg~1.6mg/kgを器官形成期に経口投与) において、着床後胚死亡及び胎児奇形 (内臓及び骨格奇形) の増加が報告されている。 [2.2、9.4参照]
- 9.6 授乳婦  
授乳しないことが望ましい。動物実験 (ラット、経口投与) で乳汁中へ移行することが報告されている。

## 4. 代謝

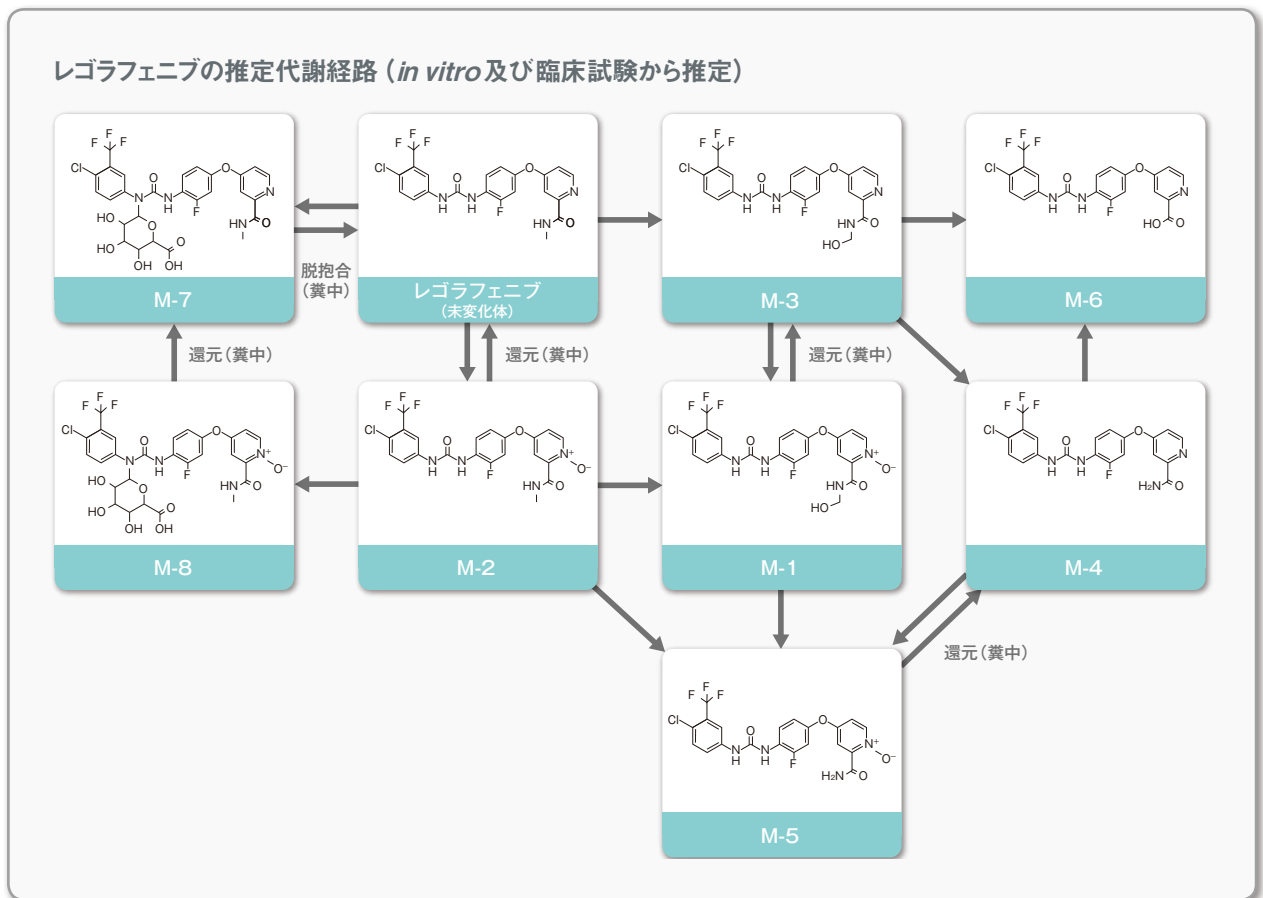
### 代謝経路 (*in vitro*, 外国人データ)<sup>19)</sup>

*In vitro*試験において、ヒトではCYP3A4によるM-2への酸化反応が主な代謝経路であると考えられました。

また、グルクロン酸抱合体M-7及びM-8の産生には、主にUGT1A9が関与することが示唆されました。

健康成人男性に<sup>14</sup>Cレゴラフェニブ120mgを単回投与した試験での代謝物プロファイルは、未変化体が総放射能の57.4%、代謝物M-2が28.7%、M-5及びM-7はそれぞれ6.3%及び3.1%を占めました。

外国人固形癌患者にレゴラフェニブ160mgを反復投与した試験では、代謝物M-2とM-5は定常状態において未変化体と同程度の曝露量に達しました。



4. 効能又は効果：○治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌  
 ○がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍  
 ○がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌
6. 用法及び用量：通常、成人にはレゴラフェニブとして1日1回160mgを食後に3週間連日経口投与し、その後1週間休薬する。これを1サイクル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。



## 5. 排泄 (外国人データ)<sup>20)</sup>

外国人健康男性4例に<sup>14</sup>Cレゴラフェニブ120mgを単回経口投与した際、投与量の90%が投与後12日以内に排泄され、71% (未変化体47%, 代謝物24%) が糞中に、19%が主にグルクロン酸抱合体として尿中に排泄されました。

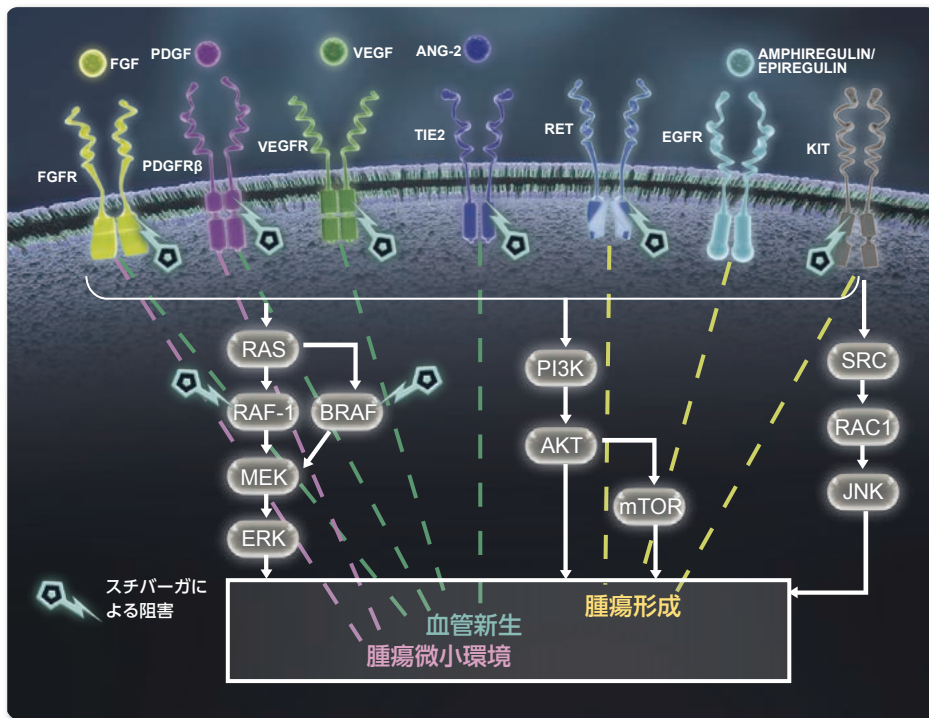
投与後12日目までの投与量に対する排泄率 (%)

	糞中 (%)	尿中 (%)
レゴラフェニブ (未変化体)	47.1	検出されず
M-7 (未変化体グルクロン酸抱合体)	5.1	13.0
M-6	14.7	検出されず
M-3	1.8	検出されず
M-4	2.2	検出されず
M-8 (M-2グルクロン酸抱合体)	検出されず	4.7
累積排泄率	71.2	19.3

# 薬効薬理

## 1. 作用機序

スチパーガは、血管新生に関わるキナーゼ (VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, TIE2), 腫瘍微小環境に関わるキナーゼ (PDGFRβ, FGFR), 及び腫瘍形成に関わるキナーゼ (KIT, RET, RAF-1, BRAF) を阻害することにより、腫瘍増殖を抑制します。



開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び毒性試験

有効成分に関する  
理化学的知見/製剤学的事項  
取扱上の注意

包装/関連情報/  
主要文献/製造販売業者の  
氏名/名称及び住所

## 2. 非臨床試験

### 1) レゴラフェニブのキナーゼ活性阻害作用 (*in vitro*)<sup>21)</sup>

レゴラフェニブは、血管新生、腫瘍微小環境、腫瘍形成に関わるキナーゼなど、複数のプロテインキナーゼ活性を阻害しました。

血管新生		腫瘍形成		腫瘍微小環境	
キナーゼ	IC <sub>50</sub> (nM) ±SD (n)	キナーゼ	IC <sub>50</sub> (nM) ±SD (n)	キナーゼ	IC <sub>50</sub> (nM) ±SD (n)
VEGFR1	13±0.4 (2)	RAF-1	2.5±0.6 (4)	PDGFRβ	22±3 (2)
VEGFR2(マウス由来)	4.2±1.6 (10)	BRAF	28±10 (6)	FGFR1	202±18 (6)
VEGFR3(マウス由来)	46±10 (4)	BRAF <sup>V600E</sup>	19±6 (6)		
TIE2	311±46 (4)	RET	1.5±0.7 (2)		
		KIT	7±2 (4)		

EGFR, PKC, CDK, IGFR, MET, MEK, ERK1/2, AKTに対するIC<sub>50</sub>は1,000nM以上でした。

#### 試験方法

キナーゼ阻害活性は、放射性ATP (γ-[<sup>33</sup>P]ATP) 存在下のリン酸化反応において生成する<sup>33</sup>Pで標識された基質の放射活性を定量する実験系、あるいはユーロピウム標識抗体を用いた均一系時間分解蛍光法 (HTRF) により測定した。

Wilhelm SM et al. Int J Cancer. 129, 245-255 (2011)  
本論文の著者全員がバイエルの社員である。

### 2) KIT, PDGFRαに対する阻害作用 (*in vitro*)<sup>22)</sup>

レゴラフェニブは、野生型のKIT, PDGFRαに加え、イマチニブ抵抗性変異を含む変異型KIT及び変異型PDGFRαに阻害作用を示しました。

キナーゼ	レゴラフェニブ IC <sub>50</sub> (nM)	キナーゼ	レゴラフェニブ IC <sub>50</sub> (nM)
KIT	7±2 (4)*	PDGFRα	886
KIT <sup>V560G</sup>	13	PDGFRα <sup>V561D</sup>	6
KIT <sup>V654A</sup>	79	PDGFRα <sup>D842V</sup>	50
KIT <sup>D816H</sup>	329		
KIT <sup>D816V</sup>	>1,000		

D842V: イマチニブ抵抗性のPDGFRα変異

\*: 平均値±SD (n)

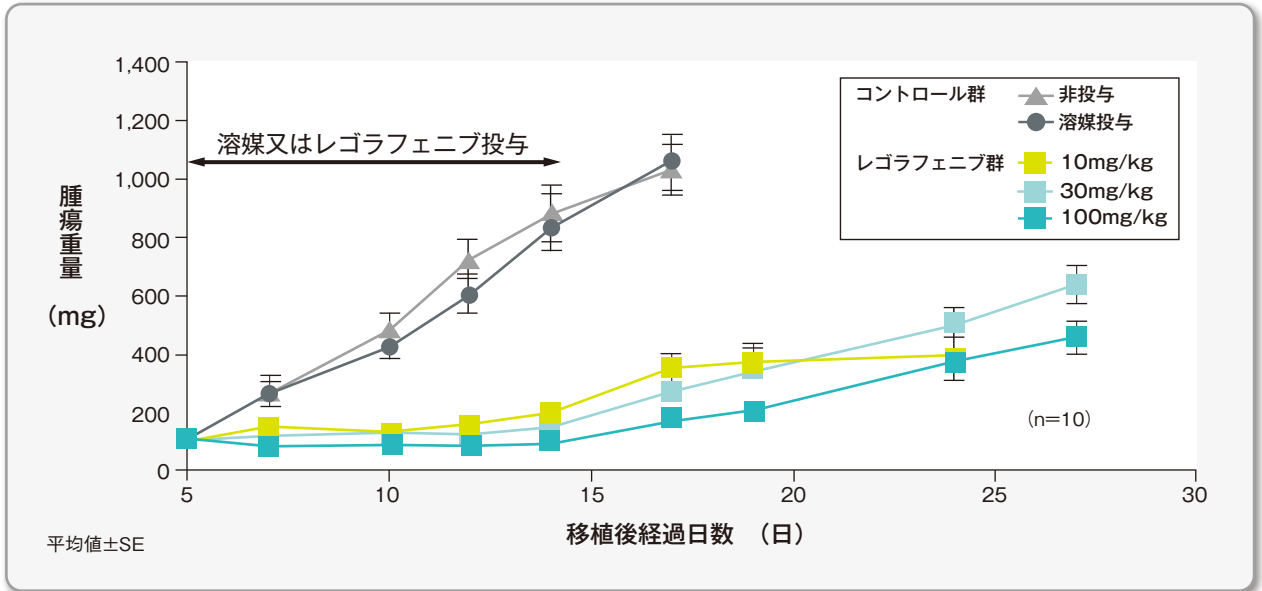
V654A, D816H/V: イマチニブ抵抗性のKIT変異

#### 試験方法

キナーゼ阻害活性は、放射性ATP (γ-[<sup>33</sup>P]ATP) 存在下のリン酸化反応において生成する<sup>33</sup>Pで標識された基質の放射活性を定量する実験系、あるいはユーロピウム標識抗体を用いた均一系時間分解蛍光法 (HTRF) により測定した。

### 3) 結腸癌移植モデルにおける腫瘍増殖の抑制効果(マウス)<sup>21)</sup>

レゴラフェニブはヒト結腸癌移植マウスにおける腫瘍増殖を抑制しました。



#### 試験方法

ヒト結腸癌由来細胞株 (Colo-205) をヌードマウスに皮下移植し、腫瘍重量が100~200mgに達した時点より、溶媒又はレゴラフェニブを1日1回、9日間経口投与した。

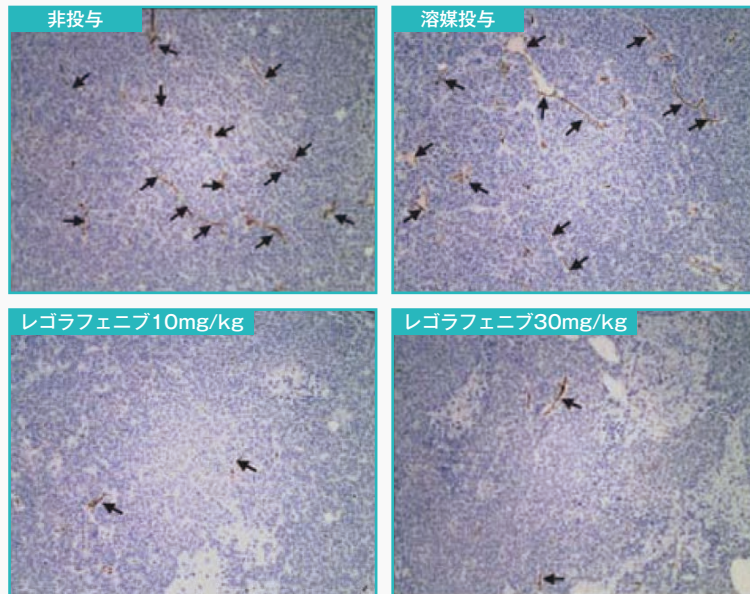
Wilhelm SM et al. Int J Cancer. 129, 245-255(2011)  
本論文の著者全員がバイエルの社員である。

開発の経緯  
特徴  
製品情報  
臨床成績  
薬物動態  
薬効薬理  
安全性薬理試験  
及び毒性試験  
有効成分に関する  
理化学的知見/製剤学的事項  
の  
取扱い上の注意  
包装/関連情報/  
主要文献/製造販売業者の  
氏名/名称及び住所

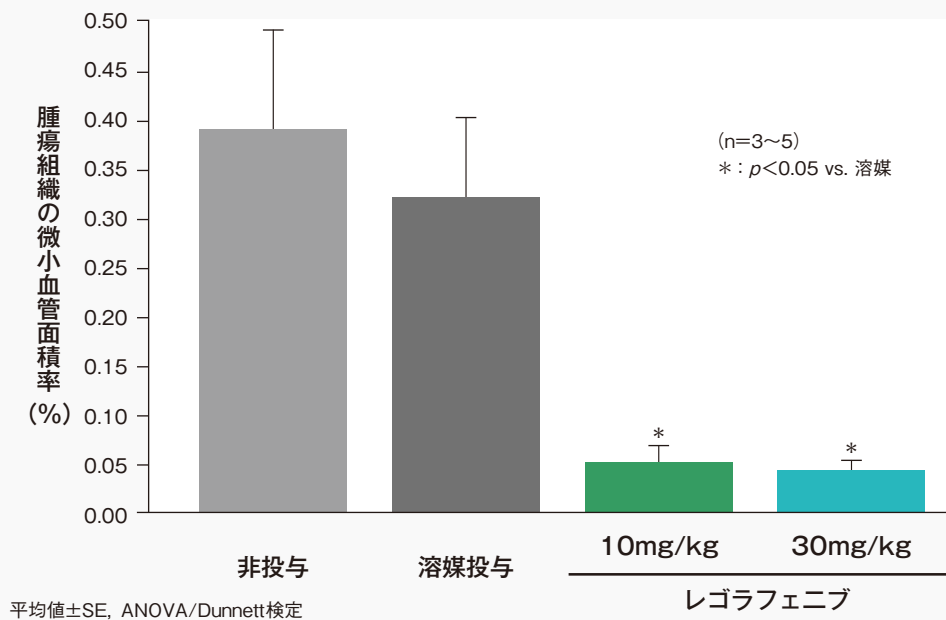
#### 4) 結腸癌移植モデルにおける血管新生抑制効果 (マウス)<sup>21)</sup>

レゴラフェニブの投与により、微小血管面積の減少が認められ、本薬の抗腫瘍効果には血管新生抑制作用が関与していることが示唆されました。

CD31に対する免疫組織染色 (矢印は微小血管を示す)



腫瘍組織の微小血管面積



#### 試験方法

ヒト結腸癌由来細胞株 (Colo-205) をヌードマウスに皮下移植し、腫瘍重量が100~200mgに達した時点から、溶媒又はレゴラフェニブ (10又は30mg/kg) を1日1回5日間経口投与した。最終投与3時間後に腫瘍を摘出し、血管内皮細胞マーカー (CD31) に対する免疫組織染色により、微小血管面積率 (CD31陽性面積率) を評価した。

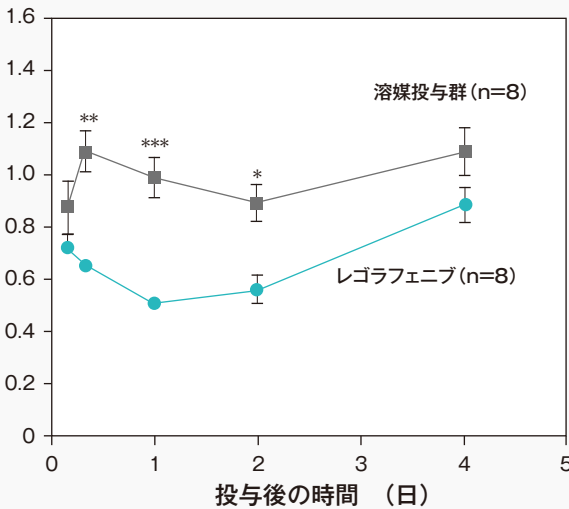
Wilhelm SM et al. Int J Cancer. 129, 245-255 (2011)  
本論文の著者全員がバイエルの社員である。

### 5) 神経膠芽腫モデルにおける腫瘍血管に対する作用(ラット)<sup>21)</sup>

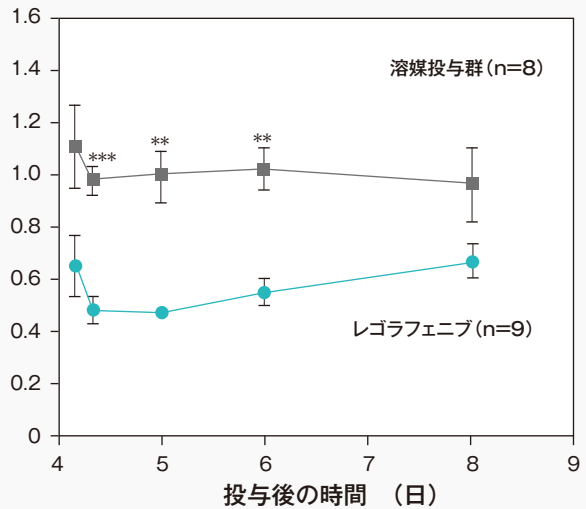
レゴラフェニブは、腫瘍における造影剤の曝露量(灌流量又は血管外漏出)を溶媒投与群と比較して低下させました。また、この作用は、レゴラフェニブの投与終了後も持続し、腫瘍増殖抑制も認められました。

ラット神経膠芽腫モデルにおける腫瘍血管の造影剤曝露量及び腫瘍体積に及ぼすレゴラフェニブの効果

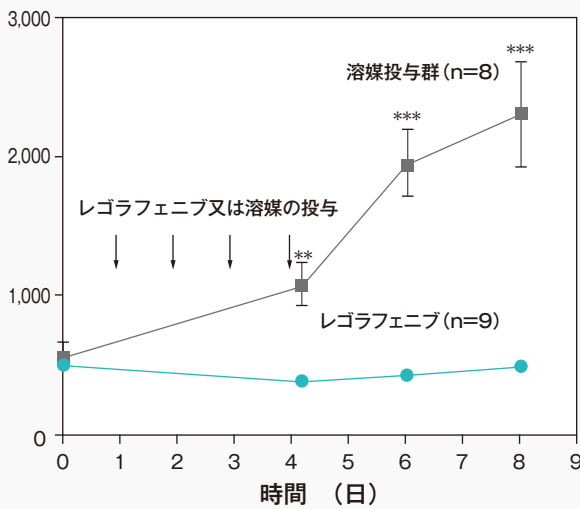
A 単回投与後のΔ IAU<sub>C360</sub> [normalized]



B 4日間連続投与後のΔ IAU<sub>C360</sub> [normalized]



C 4日間投与後の腫瘍体積 (mm<sup>3</sup>)



\*:  $p < 0.01$   
 \*\*:  $p < 0.001$   
 \*\*\*:  $p < 0.0001$

平均値±SE, t検定

※ IAU<sub>C360</sub> [normalized]

造影剤注入直後の360秒間における腫瘍内のMRIシグナル強度曲線下面積 (IAU<sub>C360</sub>) を、各動物の無処置筋肉における値で標準化した値

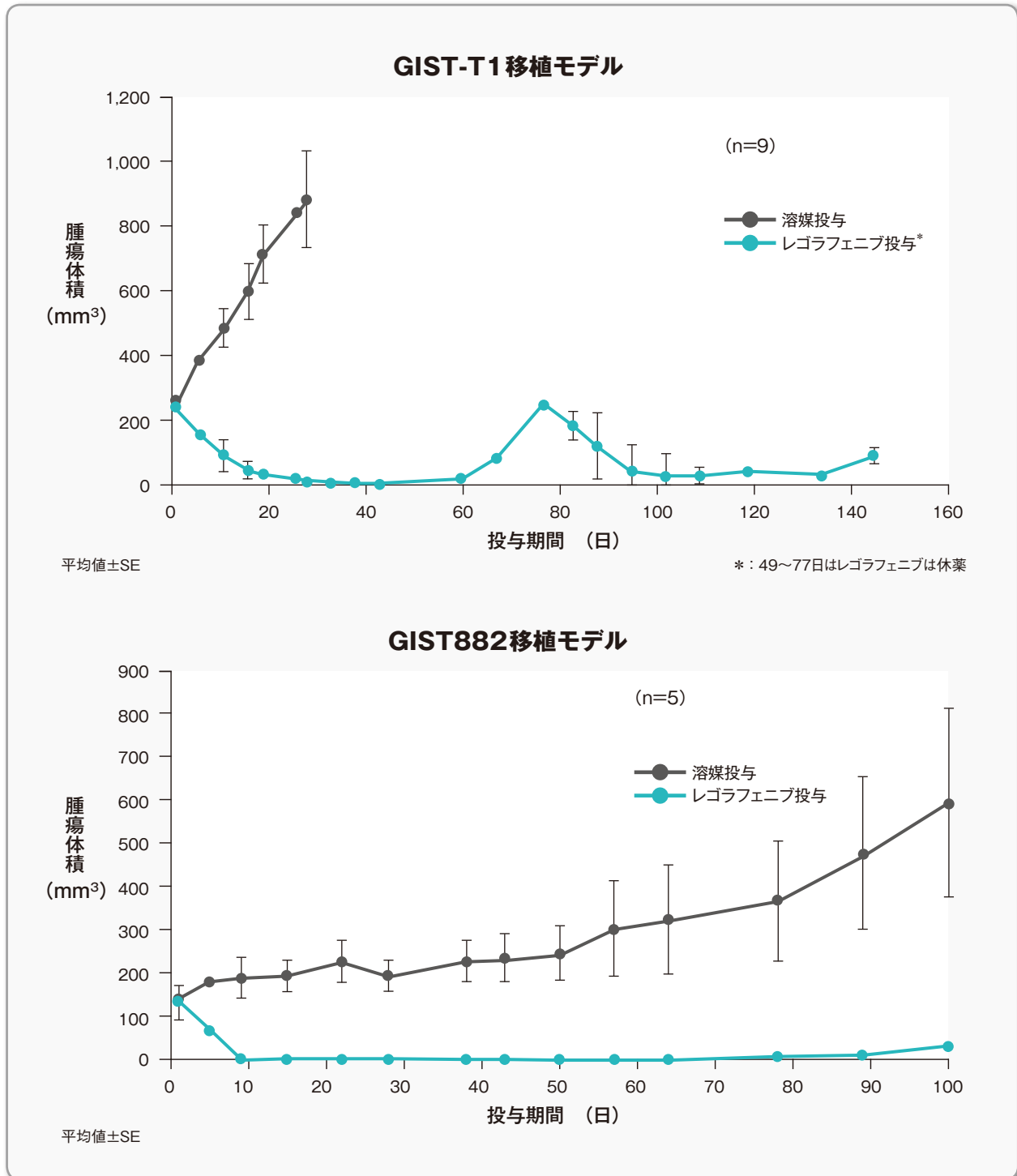
#### 試験方法

ラット神経膠芽腫細胞株 (GS9L) を雄性ラットの左大腿筋肉内に移植し、腫瘍体積が300~700mm<sup>3</sup>に達した時点より、溶媒又はレゴラフェニブ10mg/kgを1日又は4日間連続1日1回経口投与した。投与前及び最終投与一定時間後に、ダイナミック造影MRI (DCE-MRI) を実施し、腫瘍内の造影剤の曝露量を検討した。腫瘍体積は、MRIパルスシーケンスを用いて測定した。

Wilhelm SM et al. Int J Cancer. 129, 245-255 (2011)  
 本論文の著者全員がバイエルの社員である。

## 6) 消化管間質腫瘍 (GIST) 移植モデルにおける抗腫瘍効果 (マウス)<sup>23)</sup>

レゴラフェニブは、ヒトGIST移植マウスにおいて、腫瘍退縮効果を示しました。

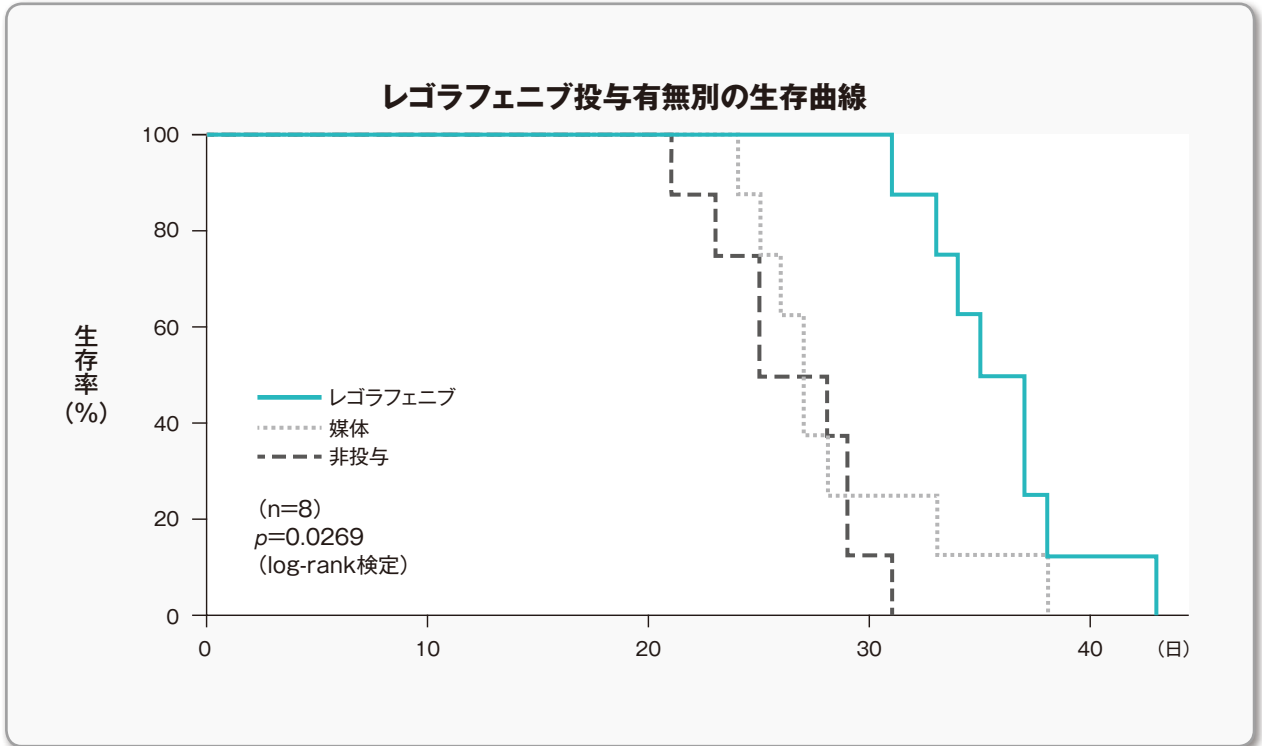


### 試験方法

ヒトGIST由来細胞株 (GIST-T1あるいはGIST882) をヌードマウスに移植し、GIST-T1移植マウスは移植3週間後、GIST882移植マウスは移植10週間後より、レゴラフェニブ50mg/kg又は溶媒を1日1回経口投与した。なお、GIST-T1移植マウスのレゴラフェニブ投与群では、投与開始49日目より休業し、腫瘍が再増殖した78日目より投与再開して、抗腫瘍効果の持続性を検討した。

## 7) H129マウス肝細胞癌モデルにおける効果(マウス)<sup>24)</sup>

マウスHCC由来H129細胞株同所性移植マウスモデルにおいて、レゴラフェニブの投与により、生存の延長が示唆されました。



### 試験方法

マウス(C3H/HeN)の肝臓の左上葉に、マウス肝細胞癌細胞株H129を移植し、移植の4又は5日後より、レゴラフェニブ10mg/kg又は媒体を1日1回経口投与した(最長43日間)。生存動物数を指標とした生存分析により、レゴラフェニブの効果を検討した。

開発の経緯  
特徴  
製品情報  
臨床成績  
薬物動態  
薬効薬理  
安全性薬理試験  
及び毒性試験  
有効成分に関する  
理化学的知見/製剤学的事項  
の取扱い上の注意  
包装/関連情報/  
主要文献/製造販売業者の  
氏名又は名称及び住所



## 8) 主要代謝物の薬理作用

### (1) 代謝物のキナーゼ活性阻害作用 (*in vitro*)<sup>22)</sup>

レゴラフェニブ及び代謝物M-2, M-5の各種キナーゼに対するIC<sub>50</sub>値は以下のとおりでした。

キナーゼ	酵素阻害 IC <sub>50</sub> (nM)		
	レゴラフェニブ	M-2	M-5
VEGFR1 (FLT1)	10/16 <sup>a)</sup>	9	11
PDGFRβ	>1,000 <sup>b)</sup>	134	221
FGFR1 (FLT2)	26	46	84
FGFR2	50	78	152
KIT	>1,000/807 <sup>a)</sup>	715	684
RET	1/2 <sup>a)</sup>	1	1

a) : 2試験実施

b) : スクリーニング試験では、1μMの濃度でM-2及びM-5の抑制率(33%)と同様の抑制率(36%)を示した。

#### 試験方法

キナーゼ阻害活性は、放射性ATP (γ[-<sup>33</sup>P]ATP) 存在下のリン酸化反応において生成する<sup>33</sup>Pで標識された基質の放射活性を定量する実験系、あるいはユーロピウム標識抗体を用いた均一系時間分解蛍光法 (HTRF) により測定した。

### (2) 代謝物の腫瘍増殖抑制効果(マウス)<sup>25)</sup>

ヒト結腸癌移植マウスにおいて、レゴラフェニブ及び代謝物M-2, M-5を3mg/kg又は10mg/kg投与したときの腫瘍増殖抑制率は以下のとおりでした。

1日投与量	腫瘍増殖抑制率(%)		
	レゴラフェニブ	M-2	M-5
3mg/kg	30	16	7
10mg/kg	68	60	54

#### 試験方法

ヒト結腸癌由来細胞株 (HT-29) をヌードマウスに皮下移植し、腫瘍面積が30~40mm<sup>2</sup>に達した11日目より、レゴラフェニブ又は代謝物 (M-2, M-5) を1日1回、28日間経口投与した。

投与終了後、腫瘍重量を測定し、コントロール(溶媒投与)群の重量との比より、腫瘍増殖抑制率を算出した。

腫瘍増殖抑制率 : [1 - (治療群の腫瘍重量 / コントロール群の腫瘍重量)] × 100

# 安全性薬理試験及び毒性試験

## 1. 安全性薬理試験<sup>26)</sup>

試験項目		動物種/系統等	性別 (n/群)	投与量 [投与経路]	試験成績
心血管系及び呼吸器系	hERGカリウム電流	hERG発現HEK293細胞	—	レゴラフェニブ: 0, 0.1, 1, 10, 20 $\mu$ M [ <i>in vitro</i> ]	hERGカリウム電流を濃度依存的に阻害
	活動電位持続時間 (APD), プラトー電位	ウサギプルキンエ線維	(5)	M-2, M-5: 0, 0.1, 1, 10 $\mu$ M [ <i>in vitro</i> ]	hERGカリウム電流を強力に阻害
	心血管系パラメータ(血圧, 心拍数など), 心電図パラメータ(PQ, QRS, QT, QTc), 肺機能, 血液/呼吸ガス, 酸-塩基平衡, ヘマトクリット, 血漿カリウム/ナトリウム	麻酔下イヌ(ビーグル)	雌雄 (3)	レゴラフェニブ: 10, 30, 100mg/kg [十二指腸内]	影響なし
			雌雄 (4)	レゴラフェニブ, M-2, M-5: 0.25, 0.75, 2.25 mg/kg [静脈内持続, 30分間]	影響なし
中枢神経系	体温, 行動, 自発運動量	ラット(Wistar)	雄 (6)	レゴラフェニブ: 2, 10, 50mg/kg [経口]	影響なし
	熱刺激に対する侵害受容反応, ヘキソバルビタール誘発睡眠時間, ベンチレンテトラゾール痙攣誘発閾値	ラット(Wistar)	雄 (6)	M-2, M-5: 1, 5, 20mg/kg [経口]	M-2: 20mg/kgの投与を受けた1例で一過性の行動異常がみられたが, その他の異常なし
			雄 (5~8)	レゴラフェニブ: 2, 10, 50mg/kg [経口]	影響なし
血糖	ラット(Wistar)	雄 (6)	レゴラフェニブ: 2, 10, 50mg/kg [経口]	絶食下のラットで血糖低下 (2, 50mg/kg: 約-22%, $p < 0.05$ vs. 溶媒対照群 Dunnett検定, 10mg/kg: 影響なし), 非絶食下のラットでは影響なし	
胃腸管系	薬剤による摘出回腸の収縮に対する影響 (アセチルコリン, セロトニン, ヒスタミン, 塩化バリウム)	モルモット摘出回腸	(4)	レゴラフェニブ: 0.2, 2 $\mu$ M [ <i>in vitro</i> ]	影響なし
	硫酸バリウムの腸管内輸送に対する影響	ラット(Wistar)	雄 (5)	レゴラフェニブ: 2, 10, 50mg/kg [経口]	いずれの用量も有意に抑制 ( $p < 0.05$ vs. 溶媒対照群, Duncan検定) 抑制作用は用量依存的であった
腎機能, 脂質代謝及び血液学的パラメータ	ラット(Wistar)	雄 (9又は10)	レゴラフェニブ: 2, 10, 50mg/kg [経口]	影響なし	

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び毒性試験

有効成分に関する  
理化学的知見/製剤学的事項  
/ 取扱上の注意

包装/関連情報/  
主要な献/製造販売業者の  
氏名/名称及び住所

## 2. 毒性試験

### 1) 単回投与毒性試験(マウス, ラット)<sup>27)</sup>

マウス及びラットの概略の致死量は、技術的に投与可能な最高用量である250mg/kgにおいても毒性徴候は認められませんでした。

動物種(系統,性別,n/群)	投与経路	概略の致死量(mg/kg)
マウス(NMRI, 雌, 6)	経口	>250
ラット(Wistar, 雌, 6)	経口	>250

### 2) 反復投与毒性試験(マウス, ラット, イヌ)<sup>28)</sup>

マウス, ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験における毒性プロファイルはいずれも同様で、複数の組織に再生や炎症を伴う変性変化が認められました。主な標的臓器・組織は3動物種で同様でしたが、イヌと比較すると、ラットとマウスは特に腎臓、消化器及び歯への影響に対して感受性が高く、皮膚及び肝臓への影響に対しては感受性が低い傾向がみられました。

イヌで4週間及びラットで13週間の投与期間終了時に認められた臨床検査所見及び病理組織学的検査所見のほとんどは、4週間の回復期間中に完全に回復又は回復傾向を示しました。

動物種(系統,性別,n/群)	試験期間	投与量(mg/kg) [投与経路]	無毒性量 (mg/kg/日)	最大耐用量 (mg/kg/日)
マウス (CD-1, 雌雄, 10)	4週間投与	5, 20, 80 [経口]	<5	5
	5週間投与	1, 5, 20 [経口]	1	20
ラット (Wistar, 雌雄, 10)	4週間投与	1, 4, 16 [経口]	<1	4
	13週間投与	0.5, 2, 8 [経口]	<0.5	2
	26週間投与	0.1, 0.5, 2 [経口]	0.1	2
イヌ (ビーグル, 雌雄, 3~4)	4週間投与	5, 20, 80 [経口]	5	80
	13週間投与	5, 20, 80 [経口]	<5	80
	52週間投与	1, 4, 16 [経口]	<1	16

### 3) 生殖発生毒性試験

#### (1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

レゴラフェニブは進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍薬であることから、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施されていません。

作用機序及び一般毒性試験成績から判断すると、レゴラフェニブは雌雄受胎能に影響を及ぼすと考えられます。

#### (2) 胚・胎児発生に関する試験(ウサギ)<sup>1)</sup>

妊娠ウサギ(Himalaya, n=20/群)に、レゴラフェニブ0.4, 0.8及び1.6mg/kg/日を妊娠6~20日目まで経口投与しました。

母動物では、0.8mg/kgまで平均摂餌量, 摂水量, 排泄物及び絶対/補正体重増加量にレゴラフェニブ投与の影響は認められませんでした。全胚吸収がみられた1.6mg/kg群の4例中2例で投与期間に軽微~軽度な体重減少が認められました。

胚及び胎児への影響として、1.6mg/kg群では4例に全胚吸収がみられたために妊娠率が低下しました。この用量で着床後胚死亡の明らかな増加が認められました。1.6mg/kg群(主に泌尿器系, 心臓及び中軸骨格の所見)及び0.8mg/kg群[主に前肢又は後肢の位置異常, 心臓及び大血管異常, 泌尿器系及び骨格(頭蓋骨, 尾椎体)]でレゴラフェニブ投与に関連する奇形が認められました。

以上の結果より、母動物及び胚・胎児発生に関する無毒性量は、それぞれ0.8及び0.4mg/kg/日と考えられました。

## 4) その他の特殊毒性試験

### (1) 遺伝毒性試験 (*in vitro*, マウス)<sup>29)</sup>

ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験 (*in vitro*), チャイニーズハムスターV79細胞を用いた染色体異常試験 (*in vitro*) 及び *in vivo* でのマウス骨髄小核試験のいずれにおいても陰性でした。

### (2) 局所刺激性試験 (マウス, ラット, イヌ)

レゴラフェニブを経口投与した動物の消化管に種々の組織学的変化が認められました。特にマウス及びラットの胃及び十二指腸には、変性及び再生の徴候が認められました。イヌでは消化管の形態学的変化は顕著ではありませんでしたが、消化管障害を示唆する一般症状(血性下痢, 嘔吐)が認められました。これらの影響は、分裂の盛んな細胞に対するレゴラフェニブの影響(薬理作用)によるものと考えられました。

### (3) 光毒性試験 (*in vitro*, マウス)

レゴラフェニブは, *in vitro* 3T3 NRU光毒性試験(レゴラフェニブ水和物として50 $\mu$ g/mLまでの濃度範囲)において, 軽度な光毒性を有する可能性が示唆されましたが, NMRIマウスにレゴラフェニブを経口投与する局所リンパ節試験(LLNA)(投与量:レゴラフェニブ水和物として1, 5, 20mg/kg)では, 光毒性は検出されなかったことから, レゴラフェニブに光毒性はないと考えられました。

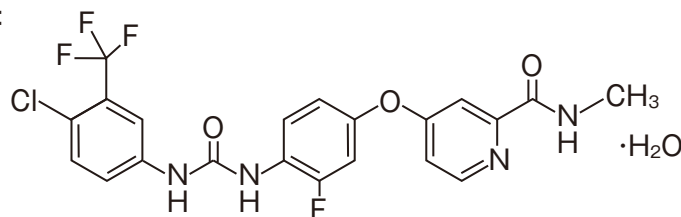
## 5) 代謝物の毒性試験 (*in vitro*, マウス)<sup>30)</sup>

試験項目	動物種/系統	試験成績
4週間反復投与毒性試験	マウス (CD-1, 雌雄, n=10)	代謝物M-2及びM-5の全身毒性はレゴラフェニブよりも明らかに弱く, 毒性全体に占める代謝物の寄与は小さいと考えられた。
<b>遺伝毒性試験</b>		
復帰突然変異試験 ( <i>in vitro</i> )	ネズミチフス菌	代謝物M-2及びM-5に復帰突然変異誘発性は認められなかった。
染色体異常試験 ( <i>in vitro</i> )	チャイニーズハムスター V79細胞	代謝物M-2は細胞毒性が認められる濃度で染色体異常細胞数を増加させた。M-5に染色体異常細胞数の増加は認められなかった。
<b>光安全性試験</b>		
3T3 NRU試験 ( <i>in vitro</i> )		<i>In vitro</i> 3T3 NRUにおいて, 代謝物M-2及びM-5に光毒性を有する可能性が示唆された。相対的な反応はM-2では弱かったが, M-5では強かった。
局所リンパ節試験(LLNA)	マウス (NMRI, 雌, n=6)	代謝物M-5に対するLLNA試験では, 光毒性は認められなかった。

## 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称： レゴラフェニブ水和物 (Regorafenib Hydrate)  
 化学名： 4-[4-({[4-Chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl] carbamoyl} amino)-3-fluorophenoxy]-N-methylpyridine-2-carboxamide monohydrate  
 分子式：  $C_{21}H_{15}ClF_4N_4O_3 \cdot H_2O$   
 分子量： 500.83  
 性状： 本品は白色～微淡赤色又は微帯褐色の粉末である。  
 本品はエタノール(99.5)に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



## 製剤学的事項

### スチバーガ錠40mgの各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃, 60%RH	PTP包装	36ヵ月	規格内
中間的試験	30℃, 75%RH	PTP包装	36ヵ月	36ヵ月目に類縁物質が規格外となった。 その他の項目は規格内であった。
加速試験	40℃, 75%RH	PTP包装	6ヵ月	6ヵ月目に類縁物質が規格外となった。 その他の項目は規格内であった。
苛酷試験	温度	ポリエチレン容器(開放)	4週間	規格内
	湿度		40℃, 75%RH	4週間
	光(キセノンランプ)		シャーレ(開放)	積算照度 135万lx・hr, 570W・h/m <sup>2</sup>

## 取扱い上の注意

### 規制区分

劇薬, 処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

### 貯法

室温保存

### 有効期間

30ヵ月

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び毒性試験

有効成分に関する  
理化学的知見 / 製剤学的事項 /  
取扱い上の注意

包装 / 関連情報 /  
主要文献 / 製造販売業者の  
氏名又は名称及び住所

## 包装

錠剤：28錠 [4錠 (PTP) × 7]



## 関連情報

### 承認番号・承認年月

承認番号：22500AMX00886000

承認年月日：2013年3月

### 薬価基準収載年月

2013年5月

### 販売開始年月

2013年5月

### 効能又は効果追加承認年月

2013年8月（がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍）

2017年6月（がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌）

### 国際誕生年月

2012年9月（米国）

### 再審査結果公表年月

2022年12月

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び毒性試験

有効成分に関する  
理化学的知見、製剤学的事項  
取扱上の注意

包装 / 関連情報  
主要文献 / 製造販売業者の  
氏名又は名称及び住所

## 主要文献

- 1) バイエル薬品社内資料 [ウサギにおける胚・胎児発生に関する毒性試験] (承認時評価資料)
- 2) バイエル薬品社内資料 [ラットにおける乳汁中分泌に関する試験] (承認時評価資料)
- 3) NDBを用いた調査結果の概要 (VEGF/VEGFR阻害作用を有する薬剤の動脈解離に関するリスク評価):  
<https://www.pmda.go.jp/files/000266521.pdf>
- 4) バイエル薬品社内資料 [日本人進行固形がん患者を対象とした国内第I相臨床試験] (承認時評価資料)  
[Sunakawa Y et al. Invest New Drugs. 32, 104-112 (2014)]
- 5) バイエル薬品社内資料 [転移性結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第III相臨床試験] (承認時評価資料)  
[Grothey A et al. Lancet. 381, 303-312 (2013)]
- 6) バイエル薬品社内資料 [消化管間質腫瘍患者を対象とした国際共同第III相臨床試験] (承認時評価資料)  
[Demetri GD et al. Lancet. 381, 295-302 (2013)]
- 7) バイエル薬品社内資料 [切除不能な肝細胞癌患者を対象とした国際共同第III相臨床試験] (承認時評価資料)
- 8) バイエル薬品社内資料 [日本人進行固形がん患者を対象とした国内第I相臨床試験: 薬物動態] (承認時評価資料)  
[Sunakawa Y et al. Invest New Drugs. 32, 104-112 (2014)]
- 9) バイエル薬品社内資料 [内因性因子の影響: 肝機能] (承認時評価資料)
- 10) バイエル薬品社内資料 [内因性因子の影響: 腎機能] (承認時評価資料)
- 11) バイエル薬品社内資料 [内因性因子の影響: 重度腎機能障害] (承認時評価資料)
- 12) バイエル薬品社内資料 [食事の影響試験] (承認時評価資料)
- 13) バイエル薬品社内資料 [薬物動態の民族差比較] (承認時評価資料)
- 14) バイエル薬品社内資料 [海外第I相用量反応探索試験 (3週間投与 / 1週間休業)] (承認時評価資料)
- 15) バイエル薬品社内資料 [薬物動態: 分布] (承認時評価資料)
- 16) バイエル薬品社内資料 [血漿たん白結合試験] (承認時評価資料)
- 17) バイエル薬品社内資料 [定量的組織分布] (承認時評価資料)
- 18) バイエル薬品社内資料 [妊娠ラットにおける定量的組織分布 (胎盤通過性)] (承認時評価資料)
- 19) バイエル薬品社内資料 [薬物動態: 代謝] (承認時評価資料)
- 20) バイエル薬品社内資料 [薬物動態: 排泄] (承認時評価資料)
- 21) Wilhelm SM et al. Int J Cancer. 129, 245-255 (2011)
- 22) バイエル薬品社内資料 [キナーゼ阻害に関する試験] (承認時評価資料)
- 23) バイエル薬品社内資料 [消化管間質腫瘍モデルに対する作用に関する試験] (承認時評価資料)
- 24) バイエル薬品社内資料 [マウス肝細胞癌同所性移植モデルに対する作用に関する試験] (承認時評価資料)
- 25) バイエル薬品社内資料 [ヒト結腸癌異種移植モデルにおけるレゴラフェニブ及び代謝物の作用に関する試験] (承認時評価資料)
- 26) バイエル薬品社内資料 [安全性薬理試験] (承認時評価資料)
- 27) バイエル薬品社内資料 [単回投与毒性試験] (承認時評価資料)
- 28) バイエル薬品社内資料 [反復投与毒性試験] (承認時評価資料)
- 29) バイエル薬品社内資料 [遺伝毒性試験] (承認時評価資料)
- 30) バイエル薬品社内資料 [代謝物の毒性試験] (承認時評価資料)

## 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

製造販売元: バイエル薬品株式会社

〒530-0001 大阪市北区梅田二丁目4番9号

文献請求先: バイエル薬品株式会社・メディカルインフォメーション

〒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・コンタクトセンター

 **0120-106-398**

受付時間: 9:00-17:30 (土・日・祝日・弊社休日を除く)

開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効薬理

安全性薬理試験  
及び毒性試験

有効成分に関する  
理化学的知見/製剤学的事項  
取扱いの注意

包装/関連情報/  
主要文献/製造販売業者の  
氏名又は名称及び住所

専用アプリ「添文ナビ®」で下記バーコードを読み取ると、最新の電子添文等を閲覧できます。

スチバーガ錠  
電子添文



(01)14987341110205

「添文ナビ®」の使い方は下記URLをご参照ください。  
[https://www.gs1.jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi\\_HowToUse.pdf](https://www.gs1.jp.org/standard/healthcare/tenbunnavi/pdf/tenbunnavi_HowToUse.pdf)

弊社製品情報サイト(<https://pharma-navi.bayer.jp/stivarga>)をご参照ください



Bayer

製造販売元 [文献請求先及び問い合わせ先]

バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

<https://pharma.bayer.jp>

[コンタクトセンター]

0120-106-398

<受付時間> 9:00~17:30(土日祝日・当社休日を除く)