大腸癌
消化管間質腫瘍 編

スチバーガ適正使用ガイド

抗悪性腫瘍剤 / キナーゼ阻害剤

スチバーガ®錠40mg

Stivarga® tablets 40 mg　　レゴラフェニブ錠　　薬価基準収載

劇薬，処方箋医薬品注)　　注）注意－医師等の処方箋により使用すること

本ガイドでは，スチバーガを適正に使用していただくため，スチバーガに特徴的な副作用とその対策をはじめ，投与前の確認事項，患者選択，投与中の注意事項などについて解説しています．特に注意が必要な副作用には，以下のようなものがあります．

1. 劇症肝炎，肝不全，肝機能障害，黄疸
2. 手足症候群
3. 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：SJS），多形紅斑
4. 出血
5. 間質性肺疾患
6. 高血圧，高血圧クリーゼ
7. 可逆性後白質脳症
8. 血栓塞栓症
9. 消化管穿孔，消化管瘻
10. 血小板減少，好中球減少，白血球減少
11. 動脈解離
12. 高アンモニア血症

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]

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等は、最新の電子添文をご参照ください。記載されている薬剤の使用にあたっては、各製品の電子添文をご参照ください。

作成年月：2026年6月
版番号：第12版

適正使用のお願い

スチバーガ®錠（一般名　レゴラフェニブ水和物）は，細胞増殖や血管新生に関わる複数のキナーゼを標的とする経口の抗悪性腫瘍剤/キナーゼ阻害剤です．

2013年3月に「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」，2013年8月に「がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍」，2017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」を適応症として，製造販売承認を取得しました．

スチバーガは，国内外の臨床試験において，手足症候群，肝機能障害，出血などをはじめとする副作用の発現が確認されています．そのため，スチバーガの適正使用の推進と安全確保の観点から，この「適正使用ガイド」を作成し，投与対象患者の選択，適正使用基準，注意すべき副作用とその対策について解説しました．

スチバーガ使用に際しましては，本適正使用ガイド，最新の製品情報概要及び製品電子添文を熟読の上，適正使用をお願いいたします．なお，スチバーガの適正使用情報は，弊社製品情報サイト（https://pharma-navi.bayer.jp/stivarga）でもご確認いただけます．

作用機序

スチバーガは，治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及び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する有効性が確認されたマルチキナーゼ阻害剤です．

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（PDGFRβ，FGFR），及び腫瘍形成に関わるキナーゼ（KIT，RET，RAF-1，BRAF）を阻害します（*in vitro*）．

Stivarga®
(regorafenib) tablets 40 mg

Contents

投与前

確認事項 p3 効能又は効果

患者選択 p4 患者選択における注意点
p75 適正使用患者チェックシート

インフォームド・コンセント p5 患者への説明

副作用予防措置 p19 手足症候群に対する予防措置

投与前及び投与中の注意事項
p6 国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14387, CORRECT及び試験14874, GRID）における検査スケジュール
p7 用法及び用量，用法及び用量に関連する注意
p8 相互作用

投与中

副作用とその対策

特に注意を要する副作用
p9～ 劇症肝炎，肝不全，肝機能障害，黄疸
p18～ 手足症候群
p25～ 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：SJS），多形紅斑
p29～ 出血
p32～ 間質性肺疾患
p35～ 高血圧，高血圧クリーゼ
p39～ 可逆性後白質脳症
p41～ 血栓塞栓症
p44～ 消化管穿孔，消化管瘻
p46～ 血小板減少，好中球減少，白血球減少
p49 動脈解離
p50 高アンモニア血症

発現のおそれのある副作用
p51 創傷治癒障害

その他の副作用
p52

臨床成績 p53～ 国際共同第Ⅲ相臨床試験

安全性情報
p58～ 1．国際共同第Ⅲ相臨床試験における全副作用
p71 2．切除不能な大腸癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14387, CORRECT）における発現率の高い副作用（日本人/外国人）［スチバーガ群で10％を超える］
p72 3．切除不能な大腸癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14387, CORRECT）における発現率の高い副作用（全体集団）［体表面積/いずれかの群で10%を超える］

参考
p73～ 1．切除不能な大腸癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14387, CORRECT）における患者登録基準
p75 2．適正使用患者チェックシート
p76 3．CTCAE Ver. 3.0によるグレード分類

適応疾患について，電子添文にて「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」となっていますが，より一般的に使用されている切除不能な大腸癌と記載しています．また，「がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍」については切除不能又は遠隔転移を有する消化管間質腫瘍と記載しています．

確認事項

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

効能又は効果に関連する注意

臨床試験の対象となった患者の前治療歴等について,「電子添文(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.

1. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
(1) 本剤の一次治療及び二次治療[注1]における有効性及び安全性は確立していない.
(2) 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない.

2. がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍
(1) 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[注2].
(2) 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.

3. がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌(以下省略)

注1 切除不能な大腸癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験14387,CORRECT)は,フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤,オキサリプラチン,イリノテカン及びベバシズマブ,ならびに腫瘍組織における*KRAS*遺伝子が野生型の患者の場合はセツキシマブ又はパニツムマブを含む治療後に病勢進行した,もしくはこれらの治療法が適応とならない遠隔転移を有する結腸・直腸癌の患者において,単剤投与にて実施しています.当該試験成績についてはp53をご参照ください.

注2 消化管間質腫瘍に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験14874, GRID)は, イマチニブ及びスニチニブによる治療にて病勢進行が認められた切除不能又は遠隔転移を有する消化管間質腫瘍患者において, 単剤投与にて実施しています.当該試験成績についてはp55をご参照ください.

患者選択

患者選択における注意点

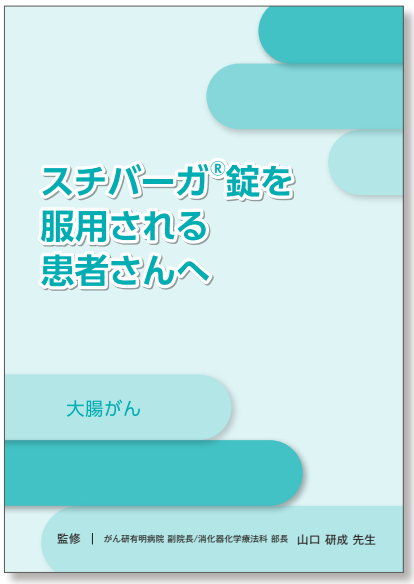
対象	投与の可否
スチバーガの成分に対し過敏症の既往歴のある患者	**スチバーガの成分に対し過敏症の既往歴のある患者には，投与しないこと．** 重篤なアレルギー反応を惹起するおそれがあります．
重度の肝機能障害のある患者	**推奨できません．** 重度の肝機能障害のある患者における使用経験がありません．
高血圧症の患者	**慎重に投与してください．** 高血圧が悪化するおそれがあります．
脳転移のある患者	**慎重に投与してください．** 脳出血があらわれるおそれがあります．
血栓塞栓症又はその既往歴のある患者	**慎重に投与してください．** 心筋虚血，心筋梗塞等があらわれるおそれがあります．
高齢者	**慎重に投与してください．** 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いので，患者の状態を観察しながら慎重に投与してください．
妊婦又は妊娠している可能性のある患者	**妊婦又は妊娠している可能性のある患者には，投与しないこと．** 動物試験において，着床後胚死亡及び胎児奇形の増加が報告されています．
妊娠可能な患者	**適切な避妊を行うよう指導してください．** 動物試験において，着床後胚死亡及び胎児奇形の増加が報告されています．
授乳中の女性	**授乳しないことが望ましい．** 動物試験において乳汁移行性が報告されています．
小児など	**低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立されていません．** 小児などへの使用経験がなく，動物試験において成長段階の骨及び歯への影響が報告されています．

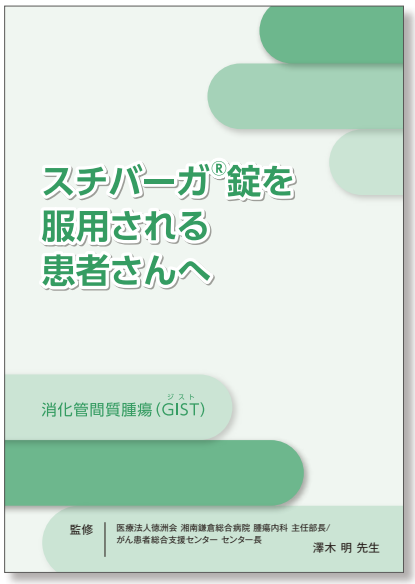
＊国際共同第Ⅲ相臨床試験で規定された選択・除外基準についてはp73を参照してください．

インフォームド・コンセント

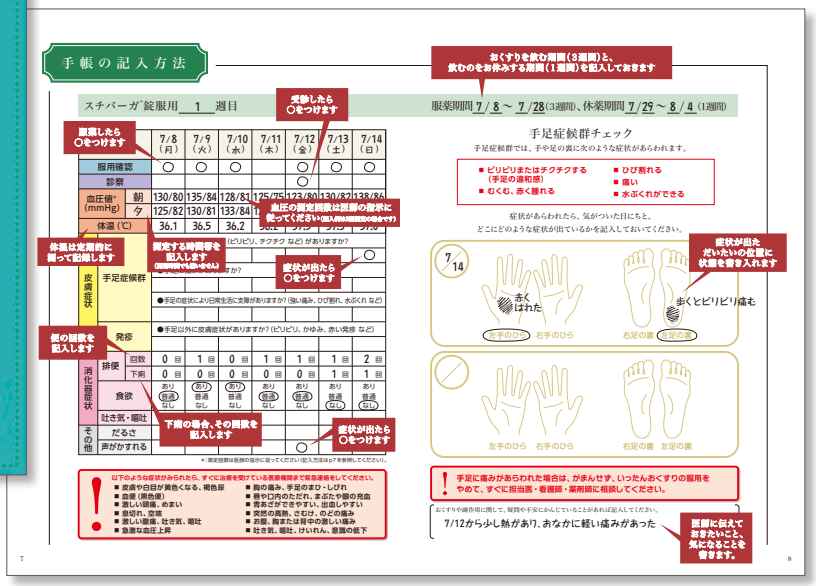
患者への説明

スチバーガを服用される患者又はその家族の方に対しては，投与前に本剤の効果，発現する可能性のある副作用とその予防・対処方法などについて十分に説明し，同意を得てから投与を開始してください．
説明に際しては，以下の資材等をご活用ください．









投与前及び投与中の注意事項

国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14387,CORRECT及び試験14874,GRID）における検査スケジュール

国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14387,CORRECT及び試験14874,GRID）では以下のスケジュールで検査がなされていたので，投与前及び投与中は以下も参考として，患者の観察を十分に行ってください．

検査項目	スクリーニング	サイクル1（4週間）				サイクル2（4週間）				サイクル3以降	終了時
		1週	2週	3週	4週	5週	6週	7週	8週		
AST, ALT, T-Bil	7日以内	○[a]	○[a]	○[a]	○[a]	○[a]	○[a]	○[a]	○[a]	2週間に1回実施[a]（投与開始6ヵ月まで）	○
血圧測定	14日以内[c]	○[b]	○[b]	○[b]	○[b]	○[b]	○[b]	–	–	–	–
分画を含む血液学的検査[d]	7日以内	○	–	○	–	○	–	○	–	サイクル1に同じ	14日以内
血液生化学検査及び電解質検査[d]	7日以内	○	–	○	–	○	–	○	–	サイクル1に同じ	14日以内
尿検査[d]	7日以内	○	–	○	–	○	–	○	–	サイクル1に同じ	14日以内
甲状腺機能検査（TSH, T3, T4）[d]	7日以内	○	–	–	–	○	–	–	–	サイクル1に同じ	–
血液凝固検査（PT/PT-INR, PTT）[d,e]	7日以内	○	–	–	–	○	–	–	–	サイクル1に同じ	14日以内

a 投与期間の最初の2サイクルにおいては，週1回，サイクル3以降投与開始6ヵ月までは2週間に1回実施する．両治験とも開始時は，2週間に1回の頻度だったが，肝不全による死亡例の集積により週1回に変更された．

b 最初の6週間は週1回の割合で血圧を測定する※．

c 消化管間質腫瘍に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14874,GRID）にて設定された．

d 治験薬投与開始前7日以内に臨床検査が実施されている場合は，サイクル1の1日目の検査は不要である．

e ベースラインのPT/INRが安定しているワルファリン投与患者については，サイクル1の5日目（±3日）にPT/INRを測定すること．いずれかの値が治療域を上回っている場合は，投与量を調節し値が安定するまで週1回の程度で測定を行う．

※消化管間質腫瘍に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14874,GRID）では，「投与期間の最初の6週間は少なくとも週1回，又はそれ以上の頻度で行う．」とされた．

投与にあたって

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160 mg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．

用法及び用量に関連する注意

(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．

(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Cmax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Cmax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．※1 [電子添文(16.2.1)参照]

(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※2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，40 mg(1錠)ずつ減量すること(1日1回80 mgを下限とすること)．

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40 mg(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．

※1 食事の影響(p8)をご参照ください．
※2 手足症候群(p20)，肝機能検査値異常(p14)，高血圧(p36)をご参照ください．

参考 切除不能な大腸癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験14387,CORRECT)及び消化管間質腫瘍に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験14874,GRID)における用量調節基準(手足症候群，高血圧及び肝機能検査値異常を除く)[a]

グレード(CTCAE)	投与継続の可否	用量調節	サイクルにおける投与
グレード0～2	投与継続	変更なし	変更なし
グレード3	グレード2以下に回復するまで休薬[b]	40 mg(1錠)減量	毒性がグレード2以下で症状が安定している場合は，治験担当医師の判断により増量してもよい．増量によりグレード3以上の毒性が再び発現した場合，以後，減量での投与を継続する．
グレード4	グレード2以下に回復するまで休薬[b]	40 mg(1錠)減量 治験担当医師の判断により，スチバーガ投与を中止することを検討してもよい．	―

a 脱毛，治療反応性の悪心/嘔吐，治療反応性の過敏症，無症候性の検査値異常を除く．
b スチバーガを4週間休薬しても回復がみられない場合，スチバーガの投与を中止とする．

相互作用

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Cmaxはそれぞれ50%及び20%減少した.M-2のCmaxは1.6倍に増加し,M-5のAUC及びCmax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.	*In vitro*試験において，本剤はCYP3A4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Cmax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，Cmax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.	*In vitro*試験において，本剤はCYP3A4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，Cmaxはそれぞれ22%増加及び9%減少した.	*In vitro*試験において，本剤はUGT1A1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Cmax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.	*In vitro*試験において，本剤はBCRPを阻害することが示されている.

●食事の影響

外国人健康男性に本剤160 mgを低脂肪食（約319 kcal，脂肪含量8.2 g）摂取後に単回経口投与したとき，空腹時と比較して，未変化体，M-2及びM-5のAUCはそれぞれ136，140及び123%，Cmaxはそれぞれ154，130及び112%となりました．また，高脂肪食（約945 kcal，脂肪含量54.6 g）摂取後に単回経口投与したとき，空腹時と比較して，未変化体，M-2及びM-5のAUCはそれぞれ148，80及び49%，Cmaxはそれぞれ173，72及び41%となりました．

国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14387及び試験14874）では，本剤は，低脂肪（脂肪30%未満）の朝食を摂った後，約240 mLの水とともに，朝に服用しています．

【低脂肪朝食の例】

- ごはん150 g，味噌汁（米みそ/淡色辛みそ12 g，カットわかめ0.3 g，絹ごし豆腐30 g，煮干しだし120 g，根深ねぎ5 g），鯵開き（あじ/まあじ/開き干し40 g），おひたし（ほうれんそう75 g，かつお/かつお節1 g，こいくちしょうゆ3 g，大根40 g），梅干し5 g（約441 kcal及び脂肪7.7 g）
- 低脂肪マーガリン大さじ1杯付き白パントースト2切れ，ゼリー大さじ1杯，スキムミルク約240 mL（約319 kcal及び脂肪8.2 g）
- シリアル1カップ，スキムミルク約240 mL，ジャム付きトースト1切れ（バター又はマーマレードは不可），リンゴジュース，コーヒー又は紅茶1杯（約520 kcal及び脂肪2.0 g）

【その他】

- CYP3A4誘導作用を有するため，併用時にスチバーガの血中濃度が低下する可能性がある飲食物
  セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）含有食品（サプリメント等）
- CYP3A4阻害作用を有するため，併用時にスチバーガの血中濃度が上昇する可能性がある飲食物
  グレープフルーツ又はグレープフルーツジュース

劇症肝炎，肝不全，肝機能障害，黄疸

●AST（GOT），ALT（GPT）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ます．
スチバーガ投与中は観察を十分に行い，異常が認められた場合には減量，休薬又は投与を中止し，適切な処置を行ってください．

・肝機能検査値異常に関する用量調節基準（p14）をご参照ください．

●スチバーガの投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行ってください．

・切除不能な大腸癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14387，CORRECT）及び消化管間質腫瘍に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14874，GRID）では，投与期間の最初の2サイクルにおいては，AST，ALT及びビリルビンの検査を週1回※1，サイクル3以降投与開始6ヵ月までは2週間に1回の頻度での検査が設定されていました※2．

※1 両治験とも開始時は，2週間に1回の頻度でしたが，死亡例の集積により週1回に変更されました．

※2 両治験における検査スケジュールは，p6をご参照ください．

●より安全に使用するために，AST及びALT値が基準値上限の3倍未満であっても

・前値から臨床的に意義のある上昇が認められた場合※3には，より頻回に検査を行うなど，慎重に観察を行ってください．

・休薬期間※4にもかかわらず，前値から臨床的に意義のある上昇が認められた場合※3には，休薬期間を延長，又は，より頻回に検査を行うなど，慎重に観察を行ってください．

※3 例えば，前回の検査値の2倍以上に上昇した場合等．

※4 スチバーガの3週間連日経口投与後の1週間及び他の有害事象等による休薬期間を示します．

●患者に対し，副作用として肝機能障害が発生する場合があることを予め説明し，食欲不振，悪心・嘔吐，全身倦怠感，腹痛，下痢，発熱，尿濃染，眼球結膜黄染等があらわれた場合には，直ちに医療機関に連絡するよう，十分説明を行ってください．

発現状況

●国内市販後に報告された副作用としての劇症肝炎

市販後から2013年11月22日時点において，劇症肝炎に該当する症例が3例集積し，死亡に至った例も報告されています．

●切除不能な大腸癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14387,CORRECT）における肝障害関連副作用

MedDRA Ver19.0 PT（基本語）	国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14387, CORRECT）					
全体集団	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(%)
肝障害関連事象	81(16.2)	31(6.2)	3(0.6)	14(5.5)	7(2.8)	0
急性肝不全	1(0.2)	0	1(0.2)	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)増加	14(2.8)	5(1.0)	2(0.4)	2(0.8)	0	0
腹水	1(0.2)	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)増加	20(4.0)	6(1.2)	0	4(1.6)	1(0.4)	0
抱合ビリルビン増加	3(0.6)	1(0.2)	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ(ALP)増加	14(2.8)	3(0.6)	0	5(2.0)	4(1.6)	0
血中ビリルビン増加	18(3.6)	4(0.8)	0	1(0.4)	0	0
胆汁うっ滞	1(0.2)	1(0.2)	0	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ(γ-GTP)増加	3(0.6)	1(0.2)	0	2(0.8)	1(0.4)	0
肝機能異常#	6(1.2)	3(0.6)	0	0	0	0
肝臓痛	3(0.6)	1(0.2)	0	0	0	0
肝毒性	1(0.2)	1(0.2)	0	0	0	0
高ビリルビン血症	27(5.4)	6(1.2)	0	3(1.2)	2(0.8)	0
低アルブミン血症	4(0.8)	1(0.2)	0	0	0	0
INR増加	8(1.6)	3(0.6)	0	0	0	0
黄疸	1(0.2)	1(0.2)	0	0	0	0
肝障害	1(0.2)	0	0	0	0	0
肝機能検査異常	1(0.2)	1(0.2)	0	0	0	0
肝機能検査増加	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0
黄疸眼	3(0.6)	0	0	0	0	0
尿中ウロビリノーゲン増加	1(0.2)	0	0	0	0	0
日本人集団	スチバーガ群（N=65）			プラセボ群(N=32)		
	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(%)
肝障害関連事象	21(32.3)	10(15.4)	0	5(15.6)	2(6.3)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)増加	8(12.3)	3(4.6)	0	1(3.1)	0	0
腹水	1(1.5)	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)増加	12(18.5)	4(6.2)	0	1(3.1)	0	0
抱合ビリルビン増加	1(1.5)	0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ(ALP)増加	6(9.2)	0	0	3(9.4)	2(6.3)	0
血中ビリルビン増加	6(9.2)	0	0	1(3.1)	0	0
肝機能異常#	4(6.2)	2(3.1)	0	0	0	0
高ビリルビン血症	4(6.2)	1(1.5)	0	1(3.1)	1(3.1)	0
低アルブミン血症	3(4.6)	1(1.5)	0	0	0	0
INR増加	1(1.5)	1(1.5)	0	0	0	0
黄疸	1(1.5)	1(1.5)	0	0	0	0
尿中ウロビリノーゲン増加	1(1.5)	0	0	0	0	0

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（p16 症例概要参照），本症例は投与終了30日以降の死亡例であるため，CORRECT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．

グレードはCTCAE Ver.3.0に基づいて判定されています．グレード5の発現はありません．

特に注意を要する副作用

●消化管間質腫瘍に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14874,GRID）における肝障害関連副作用

MedDRA Ver19.0 PT（基本語）	国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14874, GRID）							
全体集団	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(%)	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(%)
肝障害関連事象	23(17.4)	6(4.5)	0	1(0.8)	3(4.5)	0	1(1.5)	0
急性肝不全	1(0.8)	0	0	1(0.8)	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)増加	9(6.8)	3(2.3)	0	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)増加	11(8.3)	2(1.5)	0	0	1(1.5)	0	0	0
抱合ビリルビン増加	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ(ALP)増加	3(2.3)	0	0	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	8(6.1)	2(1.5)	0	0	0	0	0	0
血中フィブリノゲン減少	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ(γ-GTP)増加	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0
肝機能異常	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0
肝細胞損傷	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0	0
肝毒性	0	0	0	0	1(1.5)	0	1(1.5)	0
高ビリルビン血症	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0
低アルブミン血症	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0
肝機能検査異常	0	0	0	0	1(1.5)	0	0	0
黄色皮膚	0	0	0	0	1(1.5)	0	0	0
日本人集団	スチバーガ群（N=12）				プラセボ群(N=5)			
	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(%)
肝障害関連事象	5(41.7)	0	0	1(8.3)	0	0	0	0
急性肝不全	1(8.3)	0	0	1(8.3)	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)増加	2(16.7)	0	0	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)増加	5(41.7)	0	0	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	2(16.7)	0	0	0	0	0	0	0
肝機能異常	1(8.3)	0	0	0	0	0	0	0
低アルブミン血症	1(8.3)	0	0	0	0	0	0	0

グレードはCTCAE Ver.4.0に基づいて判定されています.

●切除不能な大腸癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験14387,CORRECT)及び消化管間質腫瘍に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験14874,GRID)において認められた肝毒性の臨床検査値異常

臨床検査値	国際共同第Ⅲ相臨床試験 (試験14387, CORRECT)		国際共同第Ⅲ相臨床試験 (試験14874, GRID)	
全体集団	**スチバーガ群 (N=500) n(%)**	**プラセボ群 (N=253) n(%)**	**スチバーガ群 (N=132) n(%)**	**プラセボ群 (N=66) n(%)**
AST又はALT>3×ULN	70(14.7)	29(11.6)	11/131(8.4)	5/66(7.6)
AST又はALT>5×ULN	35(7.4)	16(6.4)	6/131(4.6)	2/66(3.0)
AST又はALT>10×ULN	13(2.7)	5(2.0)	3/131(2.3)	1/66(1.5)
AST又はALT>20×ULN	5(1.1)	2(0.8)	1/131(0.8)	0
AST又はALT>3×ULN, T-Bil>1.5×ULN	44(9.3)	18(7.3)	2/120(1.7)	1/65(1.5)
AST又はALT>3×ULN, T-Bil>2×ULN	35(7.4)	17(6.9)	2/120(1.7)	1/65(1.5)
AST又はALT>3×ULN 及び前後3日以内の 悪心, 嘔吐, 食欲減退, 腹痛, 疲労	20(4.2)	11(4.4)	0	1/66(1.5)
Hy's law criteria※	4(0.8)	1(0.4)	1/120(0.8)	0
日本人集団	**スチバーガ群 (N=65) n(%)**	**プラセボ群 (N=32) n(%)**	**スチバーガ群 (N=12) n(%)**	**プラセボ群 (N=5) n(%)**
AST又はALT>3×ULN	14/61(23.0)	3/32(9.4)	2/12(16.7)	1/5(20.0)
AST又はALT>5×ULN	11/61(18.0)	2/32(6.3)	2/12(16.7)	1/5(20.0)
AST又はALT>10×ULN	5/61(8.2)	1/32(3.1)	2/12(16.7)	1/5(20.0)
AST又はALT>20×ULN	2/61(3.3)	1/32(3.1)	1/12(8.3)	0
AST又はALT>3×ULN, T-Bil>1.5×ULN	9/61(14.8)	3/31(9.7)	1/12(8.3)	1/5(20.0)
AST又はALT>3×ULN, T-Bil>2×ULN	8/61(13.1)	3/31(9.7)	1/12(8.3)	1/5(20.0)
AST又はALT>3×ULN 及び前後3日以内の 悪心, 嘔吐, 食欲減退, 腹痛, 疲労	5/61(8.2)	2/32(6.3)	0	0
Hy's law criteria※	1/59(1.7)	0/31(0.0)	1/12(8.3)	0

注)ULN:(施設)基準値上限

※Hy's lawについて
Hy's lawとは,Zimmermanら[1]が提唱した,主として肝細胞障害型の薬物性肝障害に対する概念で,
1.トランスアミナーゼ値(AST,ALT)が基準値上限の3倍以上の試験薬群における発現頻度が,対照群に比して高いこと
2.上記1の症例の中で,総ビリルビン値が基準値上限の2倍以上の症例が試験薬群に1例以上認められること
3.上記1及び2の臨床検査値異常について,他に説明可能な要因がないこと
の3要素から成り,これに該当する症例が試験薬群に1例以上認められた場合,より大規模な対象集団においては,その発現頻度の10分の1以上の頻度で,重症の薬物性肝障害が起こる可能性があるとされています.
この概念に基づき,2009年のFDA guidance for industry[2]では,開発段階の薬剤における薬物性肝障害の重症化の評価指標として,
・トランスアミナーゼ値(AST,ALT)が基準値上限の3倍超
・総ビリルビン値が基準値上限の2倍以上
・アルカリホスファターゼ値が基準値上限の2倍未満
に該当する症例を"possible Hy's law case"と定義し,薬剤申請時にこのような症例の同定,ならびに臨床情報の詳細の提出を行うよう指針が出されています.

上記集計は, FDAの"possible Hy's law case"の定義に基づいて行いました.

1) Zimmerman HJ(1999) Drug-Induced Liver Disease,in: Hepatotoxicity,The Adverse Effects of Drugs and Other Chemicals on the Liver, 2nd Ed.
2) FDA,CDER and CBER(2009) Guidance for Industry. Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation

特に注意を要する副作用

●重症薬物性肝障害（severe DILI）

国際DILI Expert Working Group[1)]によって提案された標準の定義の上位から2つのカテゴリー※を重症DILIと定義し，検討を行いました．
Bayer Global Pharmacovigilance（GPV）データベースのレゴラフェニブ投与患者における肝障害関連事象の検討において，臨床試験及び患者アクセスプログラムに登録された7,800例以上の被験者のうち，重症DILIは12例認められ，うち3例が日本人でした（2016年3月31日時点）．

重症DILIの日本人3例について以下に要約します．

- 60歳代日本人男性，切除不能な大腸癌患者（試験14387），（肝転移は2009年以降，肺転移及び多発性リンパ節転移の疑いもあり）．サイクル1の3週間及びサイクル2の約2週間，スチバーガ160 mgの投与を受けた．この時点で肝障害（グレード4）及び黄疸（グレード3）が発現したため，スチバーガの投与は中止された．事象発現前に開始された併用薬には，ランソプラゾール，ロキソプロフェンナトリウム，及びレバミピドが含まれた．治療薬として，肝不全用アミノ酸製剤，肝庇護剤，ビタミンK，及びプレドニゾロンが投与された．スチバーガの投与中止から6週間後に患者は死亡した．肝生検の結果，急性所見ならびに高度肝線維化所見が認められ，長期にわたる肝へのダメージが示唆された．併用薬のロキソプロフェンナトリウムが，交絡因子の可能性があると考えられる．（p16参照）
- 40歳代日本人男性，消化管間質腫瘍患者（試験14874）．投与開始時点で肝機能は正常，肝転移は認められず．サイクル2の投与中に急性肝不全を発症し，集中治療室に入院した．スチバーガの投与は中止された．肝生検の結果，リンパ球及び好中球の浸潤を伴う急性の壊死性変化が認められた．血漿交換が2回行われ，その他の治療として，メチルプレドニゾロンのパルス療法（1 g/日を3日間），免疫グロブリン，抗生物質製剤及び抗真菌剤の予防的投与が行われた．患者は，約2週間後に肝不全により死亡した．（p17参照）
- 60歳代日本人男性，切除不能な大腸癌患者（医師主導治験），肝転移なし．スチバーガ160 mg/日サイクル1の3週間，サイクル2の5日目に倦怠感，下痢，嘔吐あり．翌日血圧70 mmHg台と家族から報告あり，医師は本剤の休薬及びその翌日の受診を指示．受診及び検査にてAST/ALT/T-Bil 1556/826/3.0と異常を認めた．入院にて対症療法が施行され，回復した．

※国際DILI Expert Working Groupによって提案された標準の定義の上位から2つのカテゴリーについて
1. DILIによる死亡又は移植
2. ALTがULNの3倍以上（ベースラインでULNを超えている場合は，ベースライン値の3倍以上）又はALPがULNの2倍以上（ベースラインでULNを超えている場合は，ベースライン値の2倍以上）で骨病変がないこと，かつ（総）ビリルビンがULNの2倍を超え，以下の項目の1つ以上に該当する場合：
   - INRが1.5以上
   - 既存の肝硬変を有しない腹水又は脳症
   - DILIによると思われるその他の臓器不全
   - 症候性肝炎：疲労，悪心，嘔吐，右上腹部痛，そう痒感，皮疹，黄疸，脱力，食欲不振，及び体重減少，これらの症状がDILIに起因するものと当該被験者の担当医がみなした場合

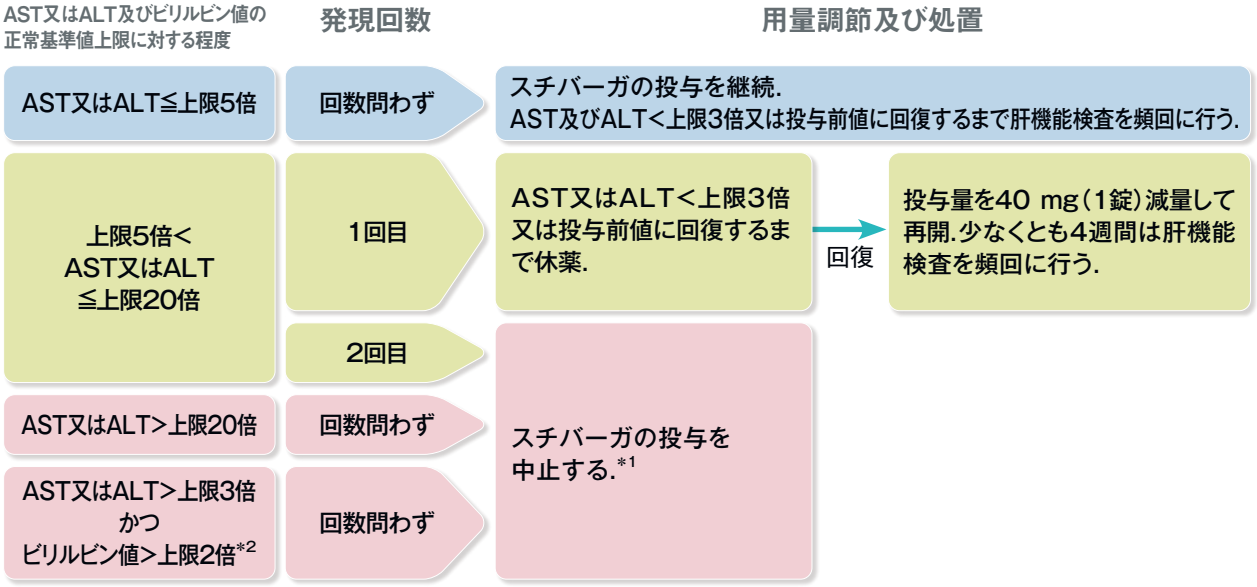
1）Aithal GP et al. Clin Pharmacol Ther 89（6），806（2011）

発現時期

上記Bayer Global Pharmacovigilance（GPV）データベースにおける臨床試験及び患者アクセスプログラムに登録された7,800例以上の被験者のうち，重症DILI 12例の投与開始からの日数は中央値35日（範囲16日～98日）でした．
試験15982 スチバーガ群における肝機能障害関連事象の投与開始からの日数は、中央値 35.4日（範囲 7日～ 735日）でした。

対処法

●肝機能検査値異常に関する用量調節基準



*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.
*2：スチバーガは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.そのため,ジルベール症候群の患者においてAST又はALTが上昇した場合,本欄のビリルビン値の基準によらず,上欄で規定するAST又はALTの基準に従う.

薬物性肝障害の診断,対処方法等については,以下の文献を参考にしてください.

参考文献:
滝川一ら　DDW-J 2004 ワークショップ薬物性肝障害診断基準の提案.肝臓 46(2):85-90(2005)
厚生労働省(2008年作成、2019年改定)　重篤副作用疾患別対応マニュアル　薬物性肝障害
(https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1i01_r01.pdf)

特に注意を要する副作用

参考 切除不能な大腸癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14387,CORRECT）及び消化管間質腫瘍に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14874,GRID）における肝機能検査値異常に関する用量調節基準

グレード（CTCAE）	初回発現時	スチバーガの投与再開時	再発現時
ベースラインがグレード0でグレード1に上昇した場合 又は ベースラインがグレード1でグレード2に上昇した場合	同用量で投与を継続し，AST，ALT，ビリルビンを初回発現時から2週は週2回測定する．その後最低4週間は週1回測定を行う．	―	同用量で投与を継続し，AST，ALT，ビリルビンを再発現時から最初の2週は週2回測定する．その後最低4週間は週1回測定を行う．
ベースラインがグレード0でグレード2に上昇した場合	グレード1以下に軽快するまで休薬する． AST，ALT，ビリルビンの測定を週2回行う．	40 mg（1錠）減量で投与を行う．AST，ALT，ビリルビンを再開時から最初の2週は週2回測定し，その後最低4週間は週1回測定を行う．[a]	スチバーガの投与を中止する．[b]
ベースラインのグレードにかかわらずグレード3に上昇した場合	ベースラインがグレード0もしくは1の場合は，グレード1以下に軽快するまで休薬する．ベースラインがグレード2の場合は，グレード2に回復するまで休薬する． AST，ALT，ビリルビンの測定を初回発現時から週2回行う． AST又はALTが基準値上限の8倍を超え，前回のビリルビン値と比較して，程度を問わず上昇を伴う場合は，初回発現時であってもスチバーガ投与中止を検討する．[b]	40 mg（1錠）減量して投与を行う．AST，ALT，ビリルビンを再開時から最初の2週は週2回測定し，その後最低4週間は週1回測定を行う．[a]	スチバーガの投与を中止する．[b]
ベースラインのグレードにかかわらずグレード4に上昇した場合	スチバーガの投与を中止する．[b]	―	―

a 全ての測定値が2サイクル以上継続して安定している場合は，治験担当医師の判断により増量してもよい．増量後は，AST，ALT，ビリルビンを最初の2週は週2回測定し，その後最低4週間は週1回測定を行う．

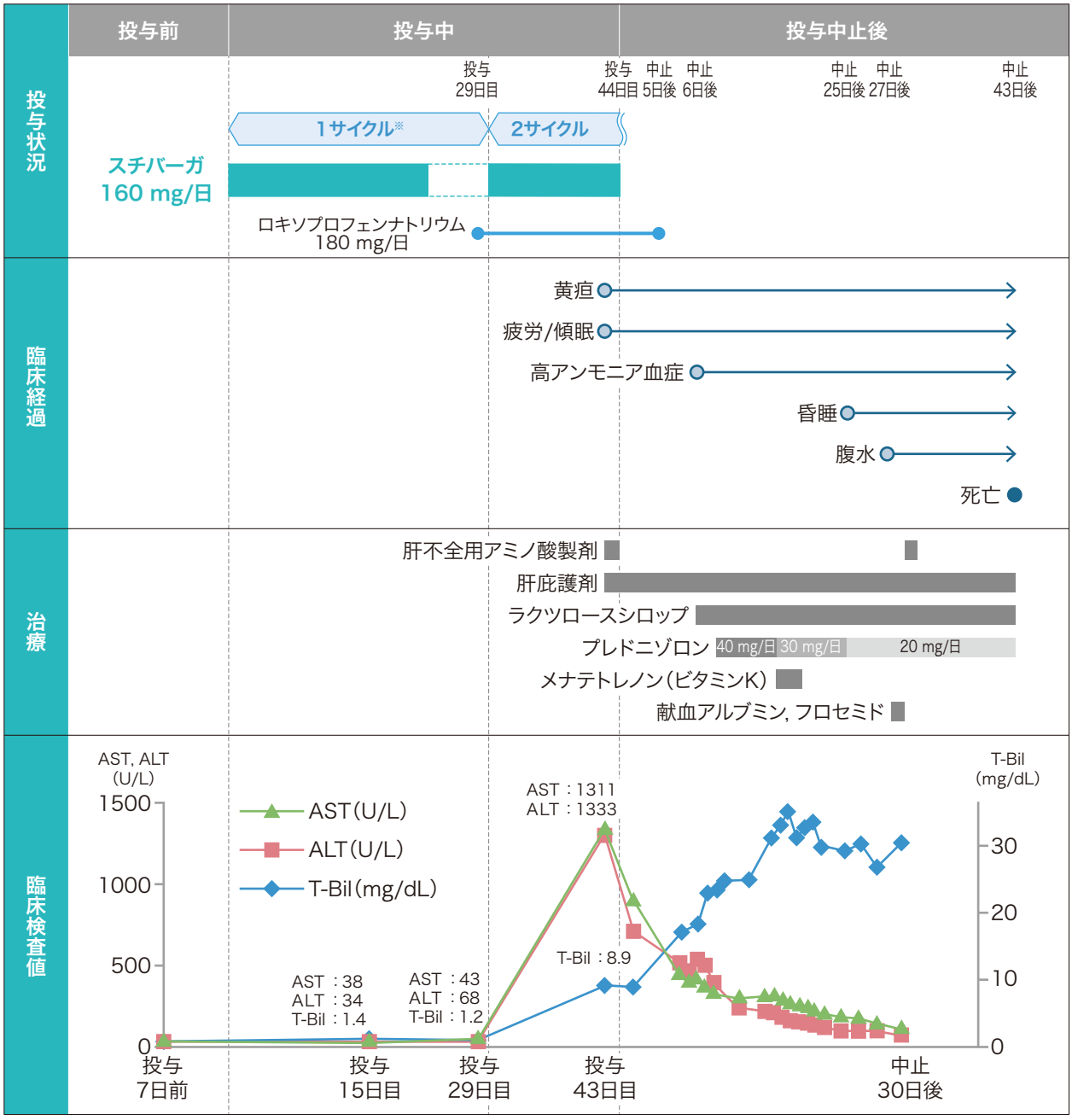
b スチバーガの投与を中止した場合には，AST，ALT，ビリルビンを最初の2週は週2回測定し，その後はベースライン値に回復するまで週1回測定を行う．

※肝不全等による死亡例の集積により，肝機能検査値異常の用量調節基準が新たに設定されました．

症例概要

●肝機能異常例（日本人）の概要〔切除不能な大腸癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14387,CORRECT）より〕

患者背景	
性別・年齢	男性・60歳代
原疾患	大腸癌
併存症	肝転移
併用薬	ランソプラゾール , ロキソプロフェンナトリウム, レバミピド, ラクトミン

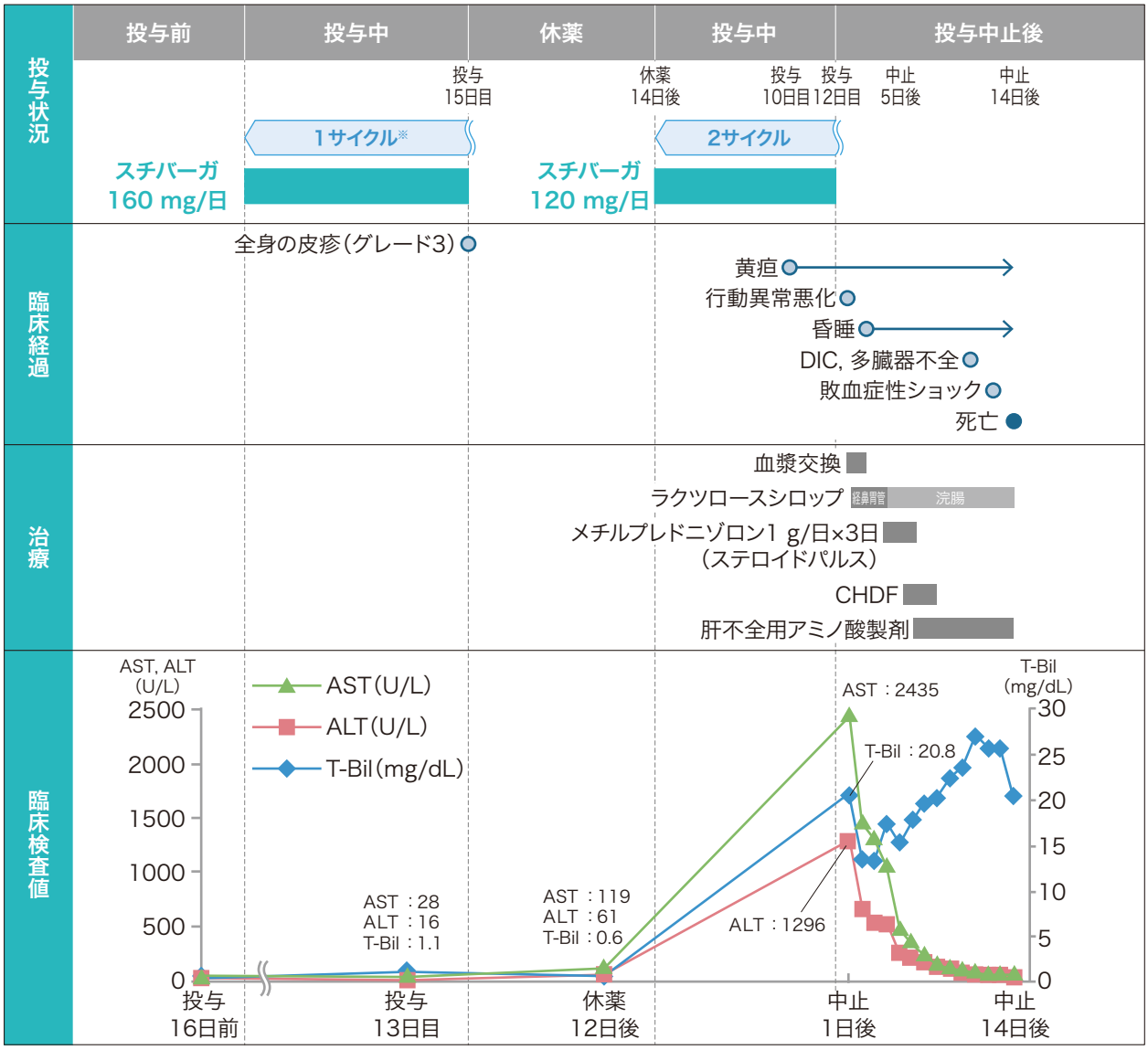


※1サイクル：3週間連日経口投与,1週間休薬

特に注意を要する副作用

●急性肝不全例（日本人）の概要〔消化管間質腫瘍に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14874,GRID）より〕

患者背景	
性別・年齢	男性・40歳代
原疾患	消化管間質腫瘍
併存症	胆石症
既往症・治療歴	鼠径ヘルニア，左肋骨骨折，回腸バイパス術，回腸部分切除腫瘍摘出術
併用薬	リルマザホン塩酸塩水和物，ロキサチジン酢酸エステル塩酸塩，乾燥甲状腺，ラクトミン，ロペラミド塩酸塩，ベルベリン塩化物水和物・ゲンノショウコエキス，ジノプロスト，ヒトインスリン（遺伝子組換え），アルプロスタジル アルファデクス



※1サイクル：3週間連日経口投与，1週間休薬

手足症候群

- 手足症候群は高頻度に認められており，発現・重症化を避けるためにはスチバーガ投与前より適切な予防的措置を講じてください．
  - ・予防的措置には，物理的刺激の除去，角質処理，保湿等が含まれます．
  - ・予防的措置に関して，患者への説明と指導を行ってください．
- 重症度に応じて対症療法，減量，休薬又は投与の中止を考慮ください．
  - ・手足症候群に関する用量調節基準（p20）をご参照ください．
  - ・CTCAEグレード2であっても，疼痛を伴う場合は休薬を考慮ください．
- 必要に応じて皮膚科へ紹介し，皮膚科医の指示を仰いでください．
- 必要に応じて皮膚科を受診するよう，患者に指導してください．

発現状況

●切除不能な大腸癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14387,CORRECT）における手足症候群の副作用

MedDRA Ver19.0 PT（基本語）	国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14387, CORRECT）			
全体集団	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(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)
手足症候群	226(45.2)	87(17.4)	18(7.1)	0
手掌紅斑	1(0.2)	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	226(45.2)	87(17.4)	18(7.1)	0
足底紅斑	2(0.4)	0	0	0
日本人集団	スチバーガ群（N=65）		プラセボ群（N=32）	
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)
手足症候群	52(80.0)	18(27.7)	1(3.1)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	52(80.0)	18(27.7)	1(3.1)	0

グレードはCTCAE Ver.3.0に基づいて判定されています．グレード4以上は定義されていません．

特に注意を要する副作用

●消化管間質腫瘍に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験14874,GRID)における手足症候群の副作用

MedDRA Ver19.0 PT(基本語)	国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験14874, GRID)			
全体集団	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(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)
手足症候群	89(67.4)	29(22.0)	10(15.2)	1(1.5)
手掌紅斑	1(0.8)	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	89(67.4)	29(22.0)	10(15.2)	1(1.5)
日本人集団	スチバーガ群(N=12)		プラセボ群(N=5)	
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)
手足症候群	12(100.0)	3(25.0)	1(20.0)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	12(100.0)	3(25.0)	1(20.0)	0

グレードはCTCAE Ver.4.0に基づいて判定されています.グレード4以上は定義されていません.

発現時期

国際共同第Ⅲ相臨床試験において,日本人被験者における手足症候群の発現例の多くは,スチバーガ投与2ヵ月以内に認められました.

予防措置及び治療

●手足症候群の予防及び治療のポイント

①保　　湿：普段から保湿剤を用いて皮膚を保護し,乾燥や角化・角質肥厚を防ぐ
②刺激除去：普段から手足への過剰な刺激を避ける
③角質処理：必要に応じ厚くなった角質を取り除く

以上の3点は,手足症候群の予防だけでなく,治療における重要なポイントです.
特に①と②は,患者自身による積極的な取り組みが求められ,このことは手足症候群の早期発見にも役立つと考えられます.

● 患者への指導(予防及び治療)

物理的刺激を避ける	やわらかく厚めで少し余裕のある靴下を履く 足にあった柔らかい靴を履く 圧のかかりにくい靴の中敷(ジェルや低反発のもの)を使用する 長時間の立ち仕事や歩行, ジョギングを避け, 細目に休む 家庭で使う用具(包丁, スクリュードライバー, ガーデニング用具など)を使う時握りしめる時間を短くするか, 圧をかけなくてよいもの(ピーラーなど)を使用する 炊事, 水仕事の際にはゴム手袋等を用いて, 洗剤類にじかに触れないようにする
熱刺激を避ける	熱い風呂やシャワーを控え, 手や足を湯に長時間さらさないようにする
皮膚の保護	保湿剤を塗布する(外用法の指導を含む)
2次感染予防	清潔を心がける

厚生労働省(2010年作成, 2019年改定)　重篤副作用疾患別対応マニュアル　手足症候群
(https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1q01_r01.pdf)

スチバーガによる皮膚毒性の変化

●第一段階：
限局性の紅斑から始まることが多い.
日常生活には支障をきたさない.




●第二段階：
皮膚が角化し,亀裂を伴うこともある.
疼痛を引き起こすことにより,日常生活に支障を及ぼすようになる.




●第三段階：
角化が高度になり,また,水疱や膿疱が形成されることもある.まれに潰瘍化し激しい疼痛や重度の不快感を伴い,仕事や日常生活が不可能になる.





写真提供:国立がん研究センター東病院

対処法

●手足症候群に関する用量調節基準

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	回数問わず	スチバーガの投与を継続し,対症療法を直ちに行う.
グレード２	1回目	スチバーガの投与量を40 mg（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 7日間休薬 → グレード0～1に軽快 → 投与再開 ↓改善がみられない場合
	2回目 3回目	グレード0～1に軽快するまで休薬し,投与再開時には投与量を休薬前の投与量から40 mg（1錠）減量.
	4回目	スチバーガの投与中止
グレード３	1回目 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日間休薬. スチバーガの投与を再開する場合,休薬前の投与量から40 mg（1錠）減量.
	3回目	スチバーガの投与中止

参考 切除不能な大腸癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14387,CORRECT）及び消化管間質腫瘍に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14874,GRID）における手足症候群に関する用量調節基準

皮膚毒性のグレード	発現回数[c]	用量調節[c]
グレード1： 日常生活に支障を来さない手足のしびれ感，異常感覚，錯感覚，ピリピリ感，痛みのない腫脹や紅斑	回数問わず	同用量で投与を継続し，直ちに症状緩和のための支持療法を行う．
グレード2： 日常生活に支障を及ぼす手足の有痛性の紅斑及び腫脹あるいは不快感	1回目	40 mg（1錠）減量して投与することを考慮してもよい．直ちに支持療法を行う．改善がみられない場合は，最低7日以上グレードが0～1に軽快するまで，休薬する．[b]
	7日以内に改善がみられない場合又は2回目	グレード0～1に軽快するまで休薬する．投与を再開する場合，投与量を40 mg（1錠）減量して投与する．[b]
	3回目	グレード0～1に軽快するまで休薬する．投与を再開する場合，さらに投与量を40 mg（1錠）減量して投与する．[a,b]
	4回目	スチバーガの投与を中止する．
グレード3： 仕事や日常生活が不可能となる，手足の湿性落屑，潰瘍形成，水疱形成，激しい疼痛，又は重度の不快感	1回目	直ちに支持療法を行う．最低7日以上グレード0～1に軽快するまで，休薬する．投与を再開する場合，投与量を40 mg（1錠）減量して投与する．[b]
	2回目	直ちに支持療法を行う．最低7日以上グレード0～1に軽快するまで，休薬する．投与を再開する場合，さらに投与量を40 mg（1錠）減量して投与する．[a,b]
	3回目	スチバーガの投与を中止する．

a 80 mgを超える減量が必要な場合，治験中止とする（1日1回80 mgを下限とする）．
b 減量後にグレード0～1に軽快した場合は，治験担当医師の判断により増量してもよい．
c 医学的に妥当と判断すれば，より慎重な用量調節も可能であるが，用量調節を行う前にCROに連絡すること．

発現機序

手足症候群はVEGFレセプター阻害剤共通の作用(クラスエフェクト)と考えられています.
現時点で詳細な発現機序は不明な点が多いですが,皮膚基底細胞や皮膚血管などへの直接的作用が考えられています.

症例概要

●手足症候群(HFS)例の概要

〔切除不能な大腸癌に対する国際共同第Ⅲ相試験(試験14387,CORRECT)より〕

患者背景	
性別・年齢	女性・60歳代
原疾患	切除不能な大腸癌



写真提供:国立がん研究センター東病院

※1サイクル:3週間連日経口投与,1週間休薬
※※ケラチナミンを予防的に使用し,症状が出現したら刺激の少ないヒルドイドを使用.

特に注意を要する副作用

参考 切除不能な大腸癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14387,CORRECT）及び消化管間質腫瘍に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14874,GRID）での予防及び処置

●角質肥厚へ対応

スチバーガ投与開始前	●手足の状態を確認 ●必要に応じてマニキュア/ペディキュアの使用を推奨 ●皮膚硬結部分又はカサつく部分の除去に軽石の使用を推奨
スチバーガ投与中	●局所的な圧迫を避ける ●皮膚を摘む,圧迫,摩擦がするような衣類の着用を避ける

●保湿クリームなどの使用

尿素を含まないクリームを多めに使用する（以下事例）*

- Cetaphil
- Aveeno
- Udderly Smooth
- Gold Bond
- Norwegian Formula
- Eucerin

角質溶解薬（クリーム）:患部（過角化した部分）のみに控えめに使用する

- 尿素を含む皮膚軟化剤
- 6%サリチル酸を含む製剤

α-ヒドロキシ酸（AHA）配合クリーム

- 約5～8%製剤で,穏やかな化学的皮膚剥脱を行う
- 毎日2回多めに塗布する

疼痛対応のため,2%リドカインなどの鎮痛薬を検討する

グレード2又は3の手足症候群の患者に対し,0.05%クロベタゾールなどの局所副腎皮質ステロイドを塗布することを考慮する

全身的なステロイド投与は避ける

●クッション

圧痛部位を保護する

- 保湿クリーム塗布部分を覆うために靴下・手袋を使用する
- 適切なパッドが施された靴を履く
- 靴に中敷きとなるクッションやシリコン,ゲルなどを入れる
- 硫酸マグネシウム（エプソム塩）を溶かしたぬるめの湯に足を浸す

＊海外における市販薬です.
保湿剤として,サンホワイト®P-1（白色ワセリン）,ニュートロジーナ®ハンドクリームは国内においてドラッグストア等で購入可能です.

参考 キナーゼ阻害薬とフッ化ピリミジン系薬剤との皮膚症状の違い

キナーゼ阻害薬による手足症候群は,広く知られているフッ化ピリミジン系薬剤による手足症候群とは皮膚症状が異なりますので,ご注意ください.

	キナーゼ阻害薬 (スチバーガ錠, ネクサバール錠 等)	フッ化ピリミジン系薬剤 (カペシタビン等)
早期症状	物理的刺激のかかる部位など圧力のかかる部位に限局性に紅斑, 水疱が生じることが多い.	早期にしびれ, 感覚異常が認められ, この時期には視診では手足の皮膚に視覚的な変化を伴わない可能性がある. 最初にみられる皮膚の変化は, 比較的びまん性の発赤, 紅斑であり, 進行に従い皮膚表面に光沢が生じ, 指紋が消失する傾向がみられると疼痛を生じるようになる.
所見	限局性のことが多く, 発赤, 過角化, 知覚の異常, 疼痛に始まり, 水疱の形成へと進展する.	初めはびまん性の紅斑, 腫脹が出現する. 進行すると角化し, 色素沈着も伴う.

厚生労働省(2010年作成, 2019年改定) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 手足症候群
(https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1q01_r01.pdf)

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:SJS),多形紅斑

●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:SJS),多形紅斑が報告されています.
スチバーガ投与中は観察を十分に行い,異常が認められた場合には投与を中止し,適切な処置を行ってください.
・厚生労働省の重篤副作用疾患別対応マニュアル等の引用情報(p28)をご参照ください.

発現状況

●切除不能な大腸癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験14387,CORRECT)におけるTEN/SJS/多形紅斑

MedDRA Ver19.0 PT(基本語)	国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験14387, CORRECT)					
全体集団	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(%)
多形紅斑	4(0.8)	3(0.6)	0	1(0.4)	0	0
スティーブンス・ジョンソン症候群	1(0.2)	0	1(0.2)	0	0	0
日本人集団	スチバーガ群(N=65)			プラセボ群(N=32)		
	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(%)
多形紅斑	3(4.6)	2(3.1)	0	0	0	0

海外臨床試験(切除不能な大腸癌に対する第Ⅲb相臨床試験;試験15967)において,中毒性表皮壊死融解症(TEN)が1例報告されています.

グレードはCTCAE Ver.3.0に基づいて判定されています.グレード5の発現はありません.

●消化管間質腫瘍に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験14874,GRID)において,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:SJS),多形紅斑は報告されていません.

症状

中毒性表皮壊死融解症（TEN）
広範囲な紅斑と，全身の10%以上の水疱，表皮剥離・びらんなどの顕著な表皮の壊死性障害を認め，高熱と粘膜疹を伴います．

皮膚粘膜眼症候群（SJS）
発熱を伴う口唇，眼結膜，外陰部などの皮膚粘膜移行部における重症の粘膜疹及び皮膚の紅斑で，しばしば水疱，表皮剥離などの表皮の壊死性障害を認めます．

多形紅斑
特徴的な環状浮腫性紅斑が手背や四肢伸側を中心にして左右対称に多発します．主に皮膚のみに病変が限定されます．

症例概要

●中毒性表皮壊死融解症（TEN）例の概要
〔切除不能な大腸癌に対する海外第Ⅲb相臨床試験（試験15967）より〕

患者背景	
性別・年齢	男性・70歳代
原疾患	切除不能な大腸癌
併存症	良性前立腺肥大症
併用薬	ランソプラゾール，アルフゾシン，オメプラゾール，ラニチジン塩酸塩，ハロペリドール，ラクツロース，フォンダパリヌクスナトリウム，フラボキサート塩酸塩

中毒性表皮壊死融解症（TEN）例の概要（つづき）

経過および処置	
投与開始日	スチバーガ160 mg/日の投与開始．併用薬であるランソプラゾールの投与も開始．
投与17日目 （投与中止日）	発熱（最高40℃）を認める．その他に関連した症状や徴候なし．治療として，アセトアミノフェンを投与．スチバーガの投与中止．
中止5日後	発熱（38.2℃），口内炎，手足症候群，強いそう痒感を伴う斑状丘疹状皮疹（体表の大部分に及ぶ），ならびに食欲不振（重度）のため受診．体表面の大部分に，赤色で厚みのある皮内プラークがはっきりとみられる． 血液検査にて，電解質喪失，血小板減少，トランスアミナーゼ増加，クレアチニン高値及びLDH高値を認める．粘膜に病変は及んでおらず，感染の合併もなし．副腎皮質ステロイド剤及び抗ヒスタミン剤を投与し，補液及び電解質補充にて，全身状態はやや改善．上部消化管症状予防目的と思われるランソプラゾールの投与も中断するよう指示．併用薬は，前立腺肥大のため泌尿器科にて処方されたアルフゾシンを除き継続中のものはなし．
中止6日後	状態悪化のため再診．水疱及びびらん性病変が口腔及び生殖器粘膜，ならびに体表部の80%以上に及んでおり，またそれに関連した真皮表皮剥離を初めて確認．皮膚科医より中毒性表皮壊死融解症（TEN）と診断．熱傷治療部に入院．治療として免疫グロブリン製剤，メチルプレドニゾロン及びオメプラゾールを投与．その他，感染予防のためピペラシリン+タゾバクタム及びアモキシシリン水和物+クラブラン酸カリウム，電解質失調に対し塩化カリウム，そう痒症及び皮膚毒性に対しオキサトミド，低アルブミン血症に対し人血清アルブミン，他にフロセミド，スピロノラクトンを投与． 臨床検査の結果，血小板低値，クレアチニン高値，LDH高値． 患者には過去に皮膚真菌感染症，水疱性皮膚疾患，薬剤アレルギー，1ヵ月以内の細菌又はウイルス感染症の既往なし．患者は壊死融解性の皮膚反応を引き起こし得る併用薬は使用していなかった． <中毒性表皮壊死融解症（TEN）の臨床所見> 皮膚及び粘膜所見： ・融合性の紅斑（中止5日後）．部位：頭部/顔面，体幹及び四肢，ならびに頬部，口腔及び生殖器の粘膜． ・丘疹/小水疱（中止5日後）．部位：頭部/顔面，体幹及び四肢，ならびに頬部，口腔及び生殖器の粘膜． ・上皮壊死（中止5日後）．部位：頭部/顔面，体幹及び四肢，ならびに頬部，口腔及び生殖器の粘膜．非融合性の紅斑，標的病変及びニコルスキー現象は認められず． 全身症状： ・発熱（グレード2）（投与17日目，回復日：不明）． ・咽喉痛（グレード3）（中止5日後に発現し，中止26日後に回復）．
中止12日後	支持療法を継続．全身状態は徐々に改善．
中止26日後	メチルプレドニゾロンの投与中止．退院． <退院時の使用薬剤> フラボキサート塩酸塩，フォンダパリヌクスナトリウム，メチルプレドニゾロン，オキサトミド，アモキシシリン水和物 + クラブラン酸カリウム，ラニチジン
中止62日後	中毒性表皮壊死融解症（TEN）から回復したが，後遺症（非活動性のびまん性色素沈着）あり．

●皮膚粘膜眼症候群（SJS）例の概要

〔切除不能な大腸癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14387,CORRECT）より〕

患者背景	
性別・年齢	女性・40歳代
原疾患	切除不能な大腸癌
併存症	高血圧, 肝転移
既往症	下痢
併用薬	エナラプリルマレイン酸塩, 造影剤（詳細及び期間不明）, セフトリアキソンナトリウム, アセトアミノフェン

経過及び処置	
投与開始日	スチバーガ160 mg/日の投与開始（サイクル1）. 同日より下痢を発症.
投与9日目（投与中止日）	失神（グレード3）を発現し, 入院. 患者は短時間意識消失状態となった. 感染の兆候はなし. 脳CT, 腹部超音波及び胸部CT画像上, 異常所見なし. 治療として, 抗生剤投与及び輸液を実施. 失神発現のため, スチバーガ投与中止. 同日, 失神から回復.
中止2日後	顔面, 頭部, 体幹, 四肢及び粘膜表面に紅色斑が出現. これら病変は互いに融合し, 体表面積の30%以上にまで拡大. その他全身症状として発熱及び下痢等も確認. 以上の臨床的特徴から, 皮膚粘膜眼症候群（SJS）（グレード4）と診断. 画像検査及び生検はいずれも未実施. 皮膚科医の評価によると, この皮膚症状はスチバーガによるものとのこと. 治療として, メチルプレドニゾロン及びセタフィルを投与. 入院治療は行わず.
中止3日後	3日前より無力症/脱力, 黄疸, 肝腫大及び疲労あり. ビリルビン2.87 mg/dL. 急性肝不全と診断. 入院. 休薬していたスチバーガは, 皮膚粘膜眼症候群（SJS）及び急性肝不全両事象の発現を考慮し, 中止を決定. 急性肝不全に対する治療内容は報告されていない.
中止5日後	好中球減少症（グレード4）を発現し, 入院. 治療として, コロニー刺激因子を投与. 5日前より発熱が持続しているが, 感染症の診断は未確定.
中止8日後	急性肝不全及び好中球減少症は回復.
中止12日後	皮膚粘膜眼症候群（SJS）は回復.

中毒性表皮壊死融解症（TEN）,皮膚粘膜眼症候群（SJS）,多形紅斑の診断,対処法等については以下の資料を参考にしてください.
参考資料:
難治性皮膚疾患（重症多形滲出性紅斑（急性期）を含む）の画期的治療法に関する研究: 平成16年度～平成18年度　総合研究報告書:厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業,橋本公二, 2007
厚生労働省（2006年作成、2017年改定）重篤副作用疾患別対応マニュアル　中毒性表皮壊死症（中毒性表皮壊死融解症）（ライエル症候群,ライエル症候群型薬疹）
（https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1a25.pdf）
厚生労働省（2006年作成、2017年改定）　重篤副作用疾患別対応マニュアル　スティーブンス・ジョンソン症候群（皮膚粘膜眼症候群）
（https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1a21.pdf）

出血（消化管出血，喀血，肺出血，腹腔内出血，腟出血，脳出血，鼻出血，血尿など）

●消化管出血，喀血，肺出血，腹腔内出血等が報告されています．
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，スチバーガ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，適切な処置を行ってください．

発現状況

●切除不能な大腸癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14387，CORRECT）における出血関連副作用

MedDRA Ver19.0 PT（基本語）	国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14387，CORRECT）							
全体集団	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(%)	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(%)
出血関連事象	58(11.6)	3(0.6)	0	2(0.4)	7(2.8)	0	0	0
肛門出血	2(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
尿中血陽性	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
結膜出血	2(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
播種性血管内凝固	2(0.4)	1(0.2)	0	0	0	0	0	0
鼻出血	37(7.4)	0	0	0	5(2.0)	0	0	0
歯肉出血	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
血腫	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
血尿	4(0.8)	0	0	0	0	0	0	0
喀血	2(0.4)	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
痔出血	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
腹腔内出血	1(0.2)	1(0.2)	0	0	0	0	0	0
下部消化管出血	1(0.2)	1(0.2)	0	0	0	0	0	0
メレナ	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
不正子宮出血	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
点状出血	1(0.2)	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
肺出血	2(0.4)	0	0	1(0.2)	0	0	0	0
直腸出血	3(0.6)	0	0	1(0.2)	0	0	0	0
皮下血腫	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
血栓性血小板減少性紫斑病	1(0.2)	1(0.2)	0	0	0	0	0	0
腟出血	1(0.2)	0	0	1(0.2)	0	0	0	0
日本人集団	スチバーガ群（N=65）				プラセボ群（N=32）			
	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(%)
出血関連事象	16(24.6)	1(1.5)	0	0	2(6.3)	0	0	0
肛門出血	1(1.5)	0	0	0	0	0	0	0
尿中血陽性	1(1.5)	0	0	0	0	0	0	0
結膜出血	2(3.1)	0	0	0	0	0	0	0
播種性血管内凝固	2(3.1)	1(1.5)	0	0	0	0	0	0
鼻出血	10(15.4)	0	0	0	1(3.1)	0	0	0
血尿	2(3.1)	0	0	0	0	0	0	0
痔出血	1(1.5)	0	0	0	0	0	0	0
腹腔内出血	1(1.5)	1(1.5)	0	0	0	0	0	0
不正子宮出血	1(1.5)	0	0	0	0	0	0	0
点状出血	0	0	0	0	1(3.1)	0	0	0

グレードはCTCAE Ver. 3.0に基づいて判定されています．

●消化管間質腫瘍に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14874,GRID）における出血関連副作用

MedDRA Ver19.0 PT（基本語）	国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14874, GRID）							
全体集団	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(%)	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(%)
出血関連事象	9(6.8)	0	0	0	0	0	0	0
鼻出血	3(2.3)	0	0	0	0	0	0	0
歯肉出血	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0
血便排泄	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0
血尿	2(1.5)	0	0	0	0	0	0	0
下部消化管出血	2(1.5)	0	0	0	0	0	0	0
腫瘍出血	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0
日本人集団	スチバーガ群（N=12）				プラセボ群（N=5）			
	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(%)
出血関連事象	3(25.0)	0	0	0	0	0	0	0
鼻出血	2(16.7)	0	0	0	0	0	0	0
腫瘍出血	1(8.3)	0	0	0	0	0	0	0

グレードはCTCAE Ver.4.0に基づいて判定されています.グレード3以上の発現はありません.

発現時期

国際共同第Ⅲ相臨床試験において，発現時期に特定の傾向は認められず，試験期間をとおして報告されました.

発現機序

出血はVEGFレセプター阻害剤共通の作用（クラスエフェクト）と考えられています.[1)]
VEGFを介した血小板，凝固活性，血管新生及び腫瘍増殖における複雑な相互作用が知られていますが，VEGFレセプター阻害により，全身性あるいは腫瘍内の血管・止血機構の破綻が出血事象を引き起こす契機になり得るとされています.[2)]

1）Chen HX et al. Nat Rev Clin Oncol 6, 465（2009）
2）Elice F et al. Am J Hematol 83, 862（2008）

症例概要

●直腸出血,腟出血例の概要〔切除不能な大腸癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14387,CORRECT）より〕

患者背景	
性別・年齢	女性･60歳代
原疾患	切除不能な大腸癌
併存症	直腸腟瘻，高血圧，高脂血症，腟出血
既往症・治療歴	放射線療法，背部痛，息切れ，直腸出血，疲労，貧血，血小板減少，凝固異常
併用薬	オンダンセトロン塩酸塩，オキシコドン塩酸塩水和物，エジシル酸プロクロルペラジン，コレカルシフェロール，アトロピン硫酸塩水和物，ジフェノキシレート，ロペラミド塩酸塩，エストロゲンエステル，リシノプリル，オメプラゾール，塩酸セルトラリン

経過及び処置	
投与開始日	スチバーガ160 mg/日の投与開始． 腟出血（グレード1）を発現．スチバーガの投与状況に変更なし．
投与58日目 （投与中止日）	原疾患の悪化による直腸出血の発現及び腟出血の悪化により，入院した．下部消化管内視鏡検査により，直腸に血塊を認めたが，活動性出血の所見はなし．原疾患である直腸S状部癌及び凝固異常に伴う下部消化管出血と診断され，スチバーガの投与を中止した．
中止1日後	腟鏡検査において，多量の血塊と腟からの血液滲出を確認し，出血部位を直腸腟領域と特定．同部位に原発腫瘍の増殖あるいは転移が認められ，また患者には骨盤への放射線治療歴があった．呼吸不全のため挿管し，集中治療部，消化器科，呼吸器科により，血液製剤の投与を含めた全身管理が行われた． その後，直腸出血による失血多量のため心停止に至り，同日，集中治療室にて死亡した．

間質性肺疾患

- 間質性肺疾患が報告されています.
- 臨床症状の十分な観察を行い,症状が認められた場合には速やかにスチバーガの投与を中止し,胸部X線,胸部CT(HRCT)(吸気時)などの画像検査,SpO_2の測定(必要に応じ動脈血ガス分析)を行ってください.
- 間質性肺疾患の診断及び処置については,呼吸器専門医にご相談ください.
- 間質性肺疾患の疑われる症状(咳嗽,呼吸困難,発熱など)があらわれた場合には,速やかに連絡するよう患者に説明してください.

発現状況

●国内市販後に報告された副作用としての間質性肺疾患

市販後から2013年11月22日時点において,間質性肺疾患が8例集積し,死亡に至った例も報告されています.

切除不能な大腸癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験14387,CORRECT)における間質性肺疾患の副作用としては,スチバーガ群で肺浸潤(グレード3)が1例報告されました.消化管間質腫瘍に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験14874,GRID)においては,報告はありませんでした.

対処法

呼吸困難,乾性咳嗽,発熱等※の症状が認められ,間質性肺疾患が疑われる場合は,速やかにスチバーガの投与を中止し,胸部CT(HRCT)を行うとともに,呼吸器科医の指示を仰いでください.

※一般的に間質性肺疾患の初発症状として,呼吸困難・乾性咳嗽・発熱の3つが多いとされています.

特に注意を要する副作用

参考 診断・治療のフローチャート

患者の主訴：
- 呼吸困難（息切れ）
- 乾性咳嗽
- 発熱

観察所見：
- 捻髪音
- SpO_2 低下
- PaO_2 低下

直ちに投与中止，呼吸器内科医等へ相談
これ以降の診断・治療は，結果に従って進める

胸部X線・胸部CT（HRCT）による評価：
- 肺野陰影の悪化
- 特にすりガラス状陰影や網状陰影

重症度によっては，検査結果を待たず早期に治療開始

間質性肺炎治療開始前にKL-6，SP-D，SP-Aなどの間質性肺炎マーカーや感染症関連の検査試料を採取しておくと，診断に役立つ．

鑑別診断のための検査を実施

感染症検査：
- 喀痰，血液，尿の微生物学的検査（細菌／抗酸性菌塗抹，培養，各種抗原検査，PCR）
- β-D-グルカン
- サイトメガロウイルス抗原

血液検査：
血算，血液像，CRP，肝機能，KL-6，SP-D，SP-A，IgE，LDH，DLST など

気管支鏡検査：
- BAL
- 肺生検

生理学的検査：
- 心電図
- 心エコー検査

血栓症検査：
- 胸部造影CT
- 血栓症検査

感染症 / **原疾患の悪化** / **心疾患** / **肺血栓症**

鑑別および除外診断

薬剤性肺障害の診断

＊薬剤性肺障害に対するステロイド治療
- パルス療法 メチルプレドニゾロン 1 g/日 3日間 あるいはプレドニゾロン 0.5～1.0 mg/kg/日

＊＊ALI/ARDSの治療
- 現状では，生存率の改善をエンドポイントとした無作為臨床試験によって有効であると判断された薬剤はないが，有効性の期待できる薬剤の使用は妥当と考えられる
- 有効性が証明された呼吸管理法は，いまのところ低容量換気のみとされている

＊薬剤性肺障害の評価・治療についてのガイドライン（日本呼吸器学会，2006）より引用
＊＊ ALI/ARDS 診療のためのガイドライン（日本呼吸器学会，2005）より引用

症例概要

●間質性肺疾患の概要〔切除不能な大腸癌に対する使用成績調査〕

患者背景	
性別・年齢	男性・60歳代
原疾患	直腸癌
併存症	肺転移, 脳転移, 骨転移
既往症・治療歴	直腸切除

経過及び処置	
投与開始日	スチバーガ160 mg/日の投与開始.
投与6日目 (投与中止日)	採血にてCRPの異常高値あり. レントゲンにて著変ないが, CTを施行し間質性肺炎と診断. スチバーガ投与を中止し, ステロイドパルス療法開始. セフトリアキソンナトリウム水和物2 g/日の投与開始. 初発症状 : 無症状(検査値異常による発見)
中止3日後	呼吸不全あり, 酸素, プレドニゾロン50 mg開始.
中止8日後	単純X線にて両側肺野にびまん性のすりガラス陰影を認めた. 抗生剤をタゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウムに変更.
中止10日後	2度目のステロイドパルス療法開始.
中止11日後	CTにて, 肺転移巣以外の肺野をほぼ占めるすりガラス陰影を確認.
中止15日後	間質性肺炎にて, 死亡に至る.

臨床検査値						
検査項目名	投与前日	投与6日目 投与中止 発現日	中止2日後	中止4日後	中止8日後	中止11日後
白血球数(/μL)	8160	8400	6560	9690	16010	16560
好中球(%)	86.6	74.8	90.9	89.3	91.8	94.1
リンパ球(%)	5.0	7.7	4.1	3.1	1.8	2.2
好酸球(%)	2.7	6.8	0.0	0.0	0.2	0.0
LDH(U/L)	964	870	684	1239	857	858
CRP(mg/dL)	10.68	27.29	10.69	4.68	7.84	6.95

検査所見

【胸部X線】	投与前日	: 両側多発性転移性肺腫瘍あり.
	発現日	: 前回とほぼ変化なし.
	中止8日後	: 両側肺野にびまん性のすりガラス陰影あり.
【胸部CT】	投与約2週間前	: 両側肺転移増大.
	発現日	: 両側に肺転移以外にランダムな分布のすりガラス陰影出現.
	中止11日後	: 肺転移巣以外の肺野をほぼ占めるすりガラス陰影あり.
【β-D-グルカン】	検査日不明	: 陰性
【カンジダ抗原】	検査日不明	: 陰性
【KL-6】	発現日	: 824

高血圧，高血圧クリーゼ

●高血圧，高血圧クリーゼが報告されています．
スチバーガ投与開始前及び投与中は定期的に血圧測定を行ってください．
・高血圧があらわれた場合には，降圧剤の投与など適切な処置を行ってください．

●高血圧が悪化するおそれがあるため，慎重に投与してください．

発現状況

●切除不能な大腸癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14387，CORRECT）における高血圧関連副作用

MedDRA Ver19.0 PT（基本語）	国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14387，CORRECT）					
全体集団	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(%)
高血圧関連事象	139(27.8)	37(7.4)	0	15(5.9)	2(0.8)	0
高血圧	139(27.8)	37(7.4)	0	15(5.9)	2(0.8)	0
高血圧クリーゼ	1(0.2)	1(0.2)	0	0	0	0
日本人集団	スチバーガ群（N=65）			プラセボ群（N=32）		
	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(%)
高血圧関連事象	39(60.0)	7(10.8)	0	1(3.1)	0	0
高血圧	39(60.0)	7(10.8)	0	1(3.1)	0	0

グレードはCTCAE Ver.3.0に基づいて判定されています．グレード4,5の発現はありません．

●消化管間質腫瘍に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14874，GRID）における高血圧関連副作用

MedDRA Ver19.0 PT（基本語）	国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14874，GRID）					
全体集団	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(%)
高血圧関連事象	66(50.0)	31(23.5)	1(0.8)	10(15.2)	2(3.0)	0
高血圧	66(50.0)	31(23.5)	1(0.8)	10(15.2)	2(3.0)	0
日本人集団	スチバーガ群（N=12）			プラセボ群（N=5）		
	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(%)
高血圧関連事象	6(50.0)	3(25.0)	0	0	0	0
高血圧	6(50.0)	3(25.0)	0	0	0	0

グレードはCTCAE Ver.4.0に基づいて判定されています．グレード5の発現はありません．

発現時期

国際共同第Ⅲ相臨床試験において，多くはスチバーガ投与開始から2ヵ月以内に，特に投与開始から1ヵ月以内で多く認められました．

対処法

早期発見，及び重篤化の予防のため，定期的な血圧測定を行ってください．

- 来院時の測定結果，及び自己測定結果は，医療従事者が確認するようにしてください．
- 血圧の異常上昇がみられた際には，施設あるいは主治医へ連絡する，予定より早く来院するなどの対応を，患者へご指導ください．

スチバーガ投与開始前及び投与中は定期的に血圧測定を行い，必要に応じて降圧剤の投与を行うなど，適切な処置を行ってください．症候性又は降圧治療でコントロールできない場合はスチバーガを休薬してください．

●高血圧に関する用量調節基準

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）	スチバーガの投与を継続し，降圧剤投与を行う． →（血圧コントロール不可能）投与量を40 mg（1錠）減量
グレード2（症候性）	症状が消失するまで休薬し，降圧剤による治療を行う． ↓（血圧コントロール可能） 投与再開 ↓（降圧剤による治療を行っても血圧コントロール不可能） 投与量を40 mg（1錠）減量
グレード3	症状が消失するまで休薬し，降圧剤の増量又は別の降圧剤の追加を行う． ↓（血圧コントロール可能） 投与量を40 mg（1錠）減量して投与再開 ↓（降圧剤による治療を行っても血圧コントロール不可能） 投与量をさらに40 mg（1錠）減量
グレード4	スチバーガの投与を中止する．

参考 切除不能な大腸癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14387,CORRECT）における高血圧に関する用量調節基準

高血圧のグレード（CTCAE Ver. 3.0）	発現	処置
グレード1	——	血圧測定回数を増やすことを考慮する.
グレード2	無症候性のグレード2（再発性又は持続性[24時間], 拡張期圧>20 mmHgの上昇, 又は>150/100 mmHgへの上昇）	降圧薬投与を開始し, スチバーガ投与は継続する. 降圧薬による治療を行っても拡張期血圧が100 mmHg以下にコントロールできない場合は, 投与量を40 mg（1錠）減量して投与する[a].
	症候性のグレード2（症状を伴う, 拡張期圧>20 mmHg以上の上昇, 又は>150/100 mmHgへの上昇）	症状が消失し, かつ拡張期血圧が100 mmHg以下になるまで休薬する[b]. 同時に降圧薬による治療を行う. 降圧薬による治療を行っても拡張期血圧が100 mmHg以下にコントロールできない場合は, 投与量を40 mg（1錠）減量して投与する[a].
グレード3	——	症状が消失し, かつ拡張期血圧が100 mmHg以下になるまで休薬する[b]. 同時に, 現在投与している降圧薬の増量, 又は追加の降圧薬を投与する. スチバーガの投与を再開する場合, 投与量を40 mg（1錠）減量して投与する[a]. 降圧薬治療を強化しても拡張期血圧のコントロールが難しい（100 mmHg以下とならない）場合は, さらに投与量を40 mg（1錠）減量して投与する[c].
グレード4	——	スチバーガの投与を中止する.

a 血圧が少なくとも1サイクル以上,コントロールされている場合,治験担当医師の判断によりスチバーガを増量してもよい.
b スチバーガを4週間休薬しても回復がみられない場合,スチバーガの投与を中止とする.
c 80 mgを超える減量が必要な場合,スチバーガの投与を中止とする（1日1回80 mgを下限とする）.

参考 消化管間質腫瘍に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14874,GRID）における高血圧に関する用量調節基準

高血圧のグレード（CTCAE Ver. 4.0）	定義	降圧治療	スチバーガの投与
グレード1	前高血圧状態（収縮期血圧 120-139 mmHg 又は 拡張期血圧 80-89 mmHg）	なし	スチバーガ投与は継続する. 血圧測定回数を増やすことを考慮する.
グレード2	収縮期血圧 140-159 mmHg 又は拡張期血圧 90-99 mmHg 又は以前正常であった場合は症状を伴う, 拡張期血圧>20 mmHg の上昇	拡張期血圧を90 mmHg以下にコントロールすることを目標に治療を行う. ・以前正常であった場合は, 降圧剤の単剤治療を開始する. ・既に降圧剤が投与されている場合は, 増量する.	スチバーガ投与は継続する. 症状を伴う場合は, 症状が回復し, 拡張期血圧が90 mmHg以下に回復するまでスチバーガの投与を休薬する[a]. スチバーガを再開する場合は同じ投与量で継続する.
グレード3	収縮期血圧≧160 mmHg 又は拡張期血圧 ≧100 mmHgへの上昇 又は2種類以上の薬物治療 又は以前よりも強い治療（intensive therapy）を要する	拡張期血圧を90 mmHg以下にコントロールすることを目標に治療を行う. ・降圧剤を開始する. 又は ・現在使用している降圧剤を増量する. 又は ・新たな降圧剤を追加する.	拡張期血圧が90 mmHg以下になるまで, ならびに症状を伴う場合は症状が回復するまでスチバーガを休薬する[a]. スチバーガを再開する場合は, 同じ投与量で継続する. 新しい降圧剤を追加する, 又はより強い治療（intensive therapy）を使用しても血圧をコントロールできない場合, 投与量を40 mg（1錠）減量して投与する[b]. 減量及び降圧治療にもかかわらずグレード3の高血圧が再発する場合は, さらに投与量を40 mg（1錠）減量して投与する[c].
グレード4	生命を脅かす（悪性高血圧, 一過性又は 恒常的な神経障害, 高血圧クリーゼなど）	——	スチバーガの投与を中止する.

a スチバーガを4週間休薬しても回復がみられない場合,スチバーガの投与を中止とする.
b 血圧が少なくとも1サイクル以上,コントロールされている場合,治験担当医師の判断によりスチバーガを増量してもよい.
c 80 mgを超える減量が必要な場合,スチバーガの投与を中止とする（1日1回80 mgを下限とする）.

発現機序

高血圧は, VEGFレセプター阻害剤共通の作用（クラスエフェクト）と考えられています.
VEGFR-2は一酸化窒素（NO）合成酵素の発現を介して血圧制御に関与しているとされていますが, 動物モデルにおいてこの経路の阻害により血圧上昇を引き起こすことが知られており, ヒトにおいても早期発現例についてはこの機序が関与すると考えられています.[1)2)] 加えて, ヒトにおいてVEGFレセプター阻害により腫瘍血管の脆弱化が引き起こされ, 末梢血管抵抗が増加し血圧上昇に寄与すると考えられています.[3)]

1） Facemire CS et al. Hypertension 54, 652（2009）
2） van Cruijsen H et al. Front Biosci 14, 2248（2009）
3） Mourad JJ et al. Ann Oncol 19, 927（2008）

可逆性後白質脳症

●可逆性後白質脳症が報告されています.
可逆性後白質脳症が疑われる症状(痙攣, 頭痛, 錯乱, 視覚障害, 皮質盲等)が認められた場合には, スチバーガの投与を中止し, 血圧のコントロール, 抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行ってください.
・可逆性後白質脳症は, 高血圧との関連が知られています.

発現状況・発現時期

消化管間質腫瘍に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験14874, GRID)における発現例1例については, スチバーガ投与開始2日目に発現していますが, 発現例が少数のため, スチバーガにおける発現時期の傾向は現時点で不明です.
なお, 切除不能な大腸癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験14387, CORRECT)における報告はありませんでした.

症例概要

●可逆性後白質脳症, 高血圧例の概要

〔消化管間質腫瘍に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験14874, GRID)より〕

患者背景	
性別・年齢	男性・60歳代
原疾患	消化管間質腫瘍
併存症	高血圧, 末梢動脈閉塞性疾患, 腎嚢胞
既往症・治療歴	腹痛, 虫垂・胆嚢切除
併用薬	ニフェジピン, メトプロロール酒石酸塩, アセチルサリチル酸, エナラプリルマレイン酸塩, ヒドロクロロチアジド, イルベサルタン, メタミゾールナトリウム, ニトログリセリン

経過及び処置	
投与開始前	患者は併存症として高血圧を有していた. なお, スニチニブ及びイマチニブ投与下では高血圧の増悪はなかった.
投与開始日	PM3:00頃, スチバーガ160 mgの経口投与. 投与時の血圧:135/65 mmHg. PM10:00頃, 血圧が215/90 mmHgへ上昇. ニトログリセリンを投与. PM11:00, 血圧は160/80 mmHgへ下降.
投与2日目 (発現日/中止日)	AM3:00頃, 神経学的症状(黒内障, 失見当識, 痙攣, 不穏)を来した. AM4:30, 血圧:170/80 mmHg. 集中治療室に入院. 気管挿管し, 翌日まで人工呼吸管理. 降圧治療が行われ, この時点では血圧はコントロール可能であった. AM11:30, 頭部MRIにて, 可逆性後白質脳症の診断と一致する非特異的な信号の乱れを検出. スチバーガの投与中止(投与は1回のみ). ニトロプルシドを持続投与するも, 間欠的に血圧の上昇(収縮期血圧:180 mmHg)がみられたため, 入院を継続した. 高血圧増悪に対する治療として, ニトロプルシド, メトプロロール, ウラピジル, ジヒドララジン, クロニジン, エナラプリル, カルベジロール, ニフェジピン, モクソニジン, イルベサルタン, フェロジピン, アリスキレン, ミノキシジル, カンデサルタン, アムロジピン及びスピロノラクトンが投与され, その他に脱水・胃炎・浮腫・感染・血栓症等の予防目的の薬剤や鎮静剤の投与, 経腸栄養が行われた.
中止1日後	可逆性後白質脳症は回復.
中止12日後	高血圧増悪から回復. 血圧コントロールが可能になった.

検査所見	
	投与2日目 【画 像 検 査】; ○頭部MRI:(AM11:30)虚血, 出血及び脳転移はみられず. 皮質, 後頭及び小脳両半球に非特異的な信号の乱れ(unspecific signal irritation)を認める. ○頭部CT:(AM4:50)脳内出血及び陰影欠損はみられず. (PM9:00)頭蓋内出血, 虚血及び脳浮腫はみられず. 【その他の検査】; ○髄液検査:タンパク質816 mg/L(基準域:<450), ブドウ糖5.11 mmol/L(基準域:2.22-3.89), IgG:69.2 mg/L, IgM:0.72 mg/L, IgA:11.6 mg/L, アルブミン554.0 mg/L, NSE(神経細胞特異的エノラーゼ)20.5 ng/mL(基準域:<13.0), ベータアミロイド1495.0 pg/mL(基準域:<375) 所見) 1. 血液脳関門の損傷を確認. 2. Reiber's diagramにおいて, 髄腔内のIgG, IgA及びIgMの産生は認められず. 3. 髄液内にオリゴクローナルバンドは検出されず. 髄液内に多量の新鮮赤血球を認める.

参考 可逆性後白質脳症の病態

- 可逆性後白質脳症は, 頭痛, 痙攣, 視覚異常, 意識障害ならびにしばしば血圧の急速な上昇を臨床的に主症状とし, 画像上, 脳浮腫と思われる病変が主に後部大脳白質を中心に認められ, しかも臨床的・画像的異常が原因となっている状態の是正により可逆的に消失するという病態に対して, 1996年Hincheyらによって提唱された疾患概念である.
- 神経放射線学的特徴として, 病変部位はMRI T2強調画像FLAIR(fluid-attenuated inversion recovery)画像で高信号域としてとらえられ, DWI(拡散強調画像:diffusion weighted image)では低～等信号, ADC(拡散係数:apparent diffusion coefficient)の上昇がみられることが多く, これらの所見は血管原性浮腫を反映するとされている. 病変は原則的には後頭, 頭頂葉領域の皮質下白質, 両側性で比較的対称性であるが, 皮質病変を伴っていたり, 視床, 前頭葉, 脳幹, 小脳に病変がみられることもある. この異常所見の多くは消退するが, 一部では脳出血や脳梗塞あるいは, くも膜下出血を呈し, 不可逆的な病変を形成し, 神経学的後遺症を残すことがある. また可逆的な脳血管攣縮を認める場合もある.

参考文献:
岸田修二　癌と化学療法 35(10), 1659(2008)
厚生労働省(2006)　重篤副作用疾患別対応マニュアル　白質脳症
(http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm0611007.pdf)
Hinchey J et al. N Engl J Med 334, 494(1996)

血栓塞栓症

●心筋虚血，心筋梗塞等の血栓塞栓症が報告されています．
投与中は観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行ってください．

●血栓塞栓症又はその既往歴のある患者は，心筋虚血，心筋梗塞等があらわれるおそれがあるため，慎重に投与してください．

・このような患者においては，リスクベネフィットを十分に考慮して投与可否をご判断ください．

・スチバーガの投与を行う場合，スチバーガ投与中は患者の状態を十分に観察してください．

発現状況

●切除不能な大腸癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14387,CORRECT）における血栓塞栓症関連副作用

MedDRA Ver19.0 PT（基本語）	国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14387, CORRECT）						
全体集団	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(%)	グレード5 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)
血栓塞栓症関連事象	10(2.0)	5(1.0)	1(0.2)	1(0.2)	4(1.6)	2(0.8)	1(0.4)
急性心筋梗塞	1(0.2)	1(0.2)	0	0	0	0	0
狭心症	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0
心筋虚血	1(0.2)	0	0	0	0	0	0
脳虚血	1(0.2)	0	1(0.2)	0	0	0	0
脳血管発作	1(0.2)	0	0	1(0.2)	0	0	0
深部静脈血栓症	1(0.2)	1(0.2)	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0
播種性血管内凝固	2(0.4)	1(0.2)	0	0	0	0	0
肺塞栓症	1(0.2)	0	1(0.2)	0	1(0.4)	0	1(0.4)
血栓性静脈炎	0	0	0	0	1(0.4)	0	0
表在性血栓性静脈炎	1(0.2)	1(0.2)	0	0	0	0	0
血栓性血小板減少性紫斑病	1(0.2)	1(0.2)	0	0	0	0	0
静脈血栓症	1(0.2)	0	0	0	0	0	0
日本人集団	スチバーガ群（N=65）				プラセボ群（N=32）		
	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(%)
血栓塞栓症関連事象	2(3.1)	1(1.5)	0	0	0	0	0
播種性血管内凝固	2(3.1)	1(1.5)	0	0	0	0	0

グレードはCTCAE Ver.3.0に基づいて判定されています．

●消化管間質腫瘍に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験14874,GRID)における血栓塞栓症関連副作用

MedDRA Ver19.0 PT(基本語)	国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験14874, GRID)						
全体集団	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(%)	グレード5 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	グレード4 n(%)
血栓塞栓症関連事象	1(0.8)	1(0.8)	0	0	1(1.5)	0	0
肺塞栓症	1(0.8)	1(0.8)	0	0	0	0	0
静脈血栓症	0	0	0	0	1(1.5)	0	0
日本人集団	スチバーガ群(N=12)				プラセボ群(N=5)		
	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(%)
血栓塞栓症関連事象	1(8.3)	1(8.3)	0	0	0	0	0
肺塞栓症	1(8.3)	1(8.3)	0	0	0	0	0

グレードはCTCAE Ver.4.0に基づいて判定されています.グレード4,5の発現はありません.

特に注意を要する副作用

発現時期

国際共同第Ⅲ相臨床試験において，発現時期に特定の傾向は認められず，試験期間をとおして報告されました．

発現機序

心虚血事象はVEGFレセプター阻害剤共通の作用（クラスエフェクト）と考えられています．
VEGFレセプター阻害により，局所的な血管内皮の不安定性が誘発され，その結果血栓を生ずると考えられているほか，心筋のストレス応答に対するVEGFの関与が想定されています．[1] また，チロシンキナーゼ阻害薬における冠動脈攣縮も報告されています．[2]

1）Chen HX et al. Nat Rev Clin Oncol 6, 465（2009）
2）Arima Y et al. J Cardiol 54, 512（2009）

症例概要

●心筋梗塞例の概要〔切除不能な大腸癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14387,CORRECT）より〕

患者背景	
性別・年齢	男性・60歳代
原疾患	切除不能な結腸癌
併存症	肝転移，肺転移，筋転移，骨転移，リンパ節転移，軟部組織転移，胸壁転移，骨粗鬆症，直腸炎，白内障，胞隔炎，高血圧，脱水
既往症・治療歴	発疹，疲労，食欲減退，呼吸困難，発熱，薬物過敏症，結腸切除，腎摘除，中心静脈カテーテル留置，肝切除，腫瘍切除，肋骨切除，放射線療法，高周波アブレーション，胆嚢切除
併用薬	ロペラミド塩酸塩，リシノプリル水和物，アムロジピンベシル酸塩，酸化マグネシウム，アセトアミノフェン

経過及び処置	
投与開始日	スチバーガ160 mg/日の投与開始．
投与10日目	38.4℃の発熱が発現．
投与13日目	意識消失発作を起こし転倒，このとき以来右肩に違和感を覚えていた．
投与14日目	発熱に対しアセトアミノフェンを服用した1時間後，自宅での血圧は87/51 mmHgで，顔面・体幹に広範な発疹が認められた．
投与15日目	スチバーガの投与中止．
中止1日後	発熱，脱水を伴う感染疑いのため入院した．入院時，患者には6 kg以上の体重減少が認められた．肺炎は確定診断されず，感染源は不明であったが，その後10日間にわたりロキシスロマイシン，セフトリアキソンナトリウムにより治療が行われた． 同日，患者は循環虚脱及び意識消失発作を起こし，心筋酵素上昇（トロポニン 128 ng/L）が認められたため，ECG施行，非ST部分上昇型心筋梗塞（NSTEMI グレード2）と診断された．低用量アスピリン，フラグミンにより治療が行われた．
中止11日後	心筋梗塞は回復，感染は軽快．

消化管穿孔，消化管瘻

●消化管穿孔，消化管瘻があらわれることがあり，死亡に至る例が報告されています．
スチバーガ投与中は観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行ってください．

発現状況

●切除不能な大腸癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14387,CORRECT）における消化管穿孔・消化管瘻関連副作用

MedDRA Ver19.0 PT（基本語）	国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14387, CORRECT）					
全体集団	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（%）
消化管穿孔・消化管瘻関連事象	2（0.4）	2（0.4）	0	0	0	0
肛門膿瘍	1（0.2）	1（0.2）	0	0	0	0
腸膀胱瘻	1（0.2）	1（0.2）	0	0	0	0

グレードはCTCAE Ver. 3.0に基づいて判定されています．グレード4,5の発現はありません．

なお，日本人集団において，消化管穿孔・消化管瘻関連副作用の発現はありませんでした．

●消化管間質腫瘍に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14874,GRID）における消化管穿孔・消化管瘻関連副作用の報告はありませんでした．

発現機序

消化管穿孔は，VEGFレセプター阻害剤共通の副作用（クラスエフェクト）と考えられています．
現時点で詳細な発現機序は不明な点が多いのですが，VEGFレセプター阻害による腸管壁の虚血性変化や再生障害が想定されています．また，大腸癌をはじめとする腹腔内病変を来す癌腫については，病勢進行及び治療反応性の変化が寄与する可能性も考えられます．[1)]

1）Chen HX et al. Nat Rev Clin Oncol 6, 465（2009）

症例概要

●腸膀胱瘻例の概要〔切除不能な大腸癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14387,CORRECT）より〕

患者背景	
性別・年齢	男性・50歳代
原疾患	転移性結腸直腸癌
併用薬	フェンタニル，ガバペンチン，アミトリプチリン塩酸塩，塩化カリウム，ビソプロロール

経過及び処置	
投与開始日	スチバーガ160 mg/日で投与開始．
投与開始21日後	投与休止．
中止9日後	スチバーガ投与再開．
投与再開21日後	投与休止．
中止8日後	効果判定目的で胸部・腹部・骨盤部CTを実施したところ，直腸～仙骨前部間の浸潤部，並びに直腸～膀胱間において瘻孔形成が認められた（腸膀胱瘻）．瘻孔修復のため入院．
中止9日後	内視鏡治療を実施したが，奏効せず．
中止10日後	腸膀胱瘻は軽快．退院．

血小板減少，好中球減少，白血球減少

- 血小板減少，好中球減少及び白血球減少が報告されています．
- 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い，異常が認められた場合には，減量，休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行ってください．

発現状況

●国内市販後に報告された副作用としての血小板減少，好中球減少，白血球減少関連事象

市販後から2021年3月24日時点において，集積された重篤な副作用は以下のとおりです．

MedDRA Ver23.1 PT（基本語）	n
血小板数減少	171
血小板減少症	18
発熱性好中球減少症	7
リンパ球数減少	2
好中球減少症	6
好中球数減少	11
白血球数減少	4

●使用成績調査（安全性解析対象症例：大腸癌1,227例，消化管間質腫瘍143例）における血小板減少，好中球減少及び白血球減少関連副作用

MedDRA Ver24.0 PT（基本語）	使用成績調査			
副作用名	大腸癌（N=1,227）		消化管間質腫瘍（N=143）	
	全グレード n(%)	グレード3以上 n(%)	全グレード n(%)	グレード3以上 n(%)
血小板数減少	183(14.91)	57(4.65)	13(9.09)	2(1.40)
血小板クリット減少	1(0.08)	0	0	0
血小板減少症	3(0.24)	1(0.08)	0	0
発熱性好中球減少症	3(0.24)	0	1(0.70)	0
リンパ球数減少	1(0.08)	0	0	0
好中球減少症	1(0.08)	0	2(1.40)	1(0.70)
好中球数減少	32(2.61)	10(0.81)	9(6.29)	4(2.80)
白血球数減少	28(2.28)	6(0.49)	4(2.80)	3(2.10)

特に注意を要する副作用

●切除不能な大腸癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14387,CORRECT）における血小板減少関連副作用

MedDRA Ver19.0 PT（基本語）	国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14387, CORRECT）					
全体集団	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(%)
血小板減少関連事象	64(12.8)	13(2.6)	1(0.2)	5(2.0)	1(0.4)	0
血小板数減少	25(5.0)	5(1.0)	0	2(0.8)	0	0
血小板減少症	39(7.8)	8(1.6)	1(0.2)	3(1.2)	1(0.4)	0
日本人集団	スチバーガ群（N=65）			プラセボ群(N=32)		
	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(%)
血小板減少関連事象	25(38.5)	3(4.6)	1(1.5)	2(6.3)	0	0
血小板数減少	16(24.6)	3(4.6)	0	2(6.3)	0	0
血小板減少症	9(13.8)	0	1(1.5)	0	0	0

グレードはCTCAE Ver.3.0に基づいて判定されています.グレード5の発現はありません.

●消化管間質腫瘍に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14874,GRID）における血小板減少関連副作用

MedDRA Ver19.0 PT（基本語）	国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14874, GRID）			
全体集団	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(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)
血小板減少関連事象	8(6.1)	3(2.3)	0	0
血小板数減少	4(3.0)	2(1.5)	0	0
血小板減少症	4(3.0)	1(0.8)	0	0
日本人集団	スチバーガ群（N=12）		プラセボ群(N=5)	
	全グレード n(%)	グレード3 n(%)	全グレード n(%)	グレード3 n(%)
血小板減少関連事象	2(16.7)	1(8.3)	0	0
血小板数減少	2(16.7)	1(8.3)	0	0

グレードはCTCAE Ver.4.0に基づいて判定されています.グレード4,5の発現はありません.

発現時期

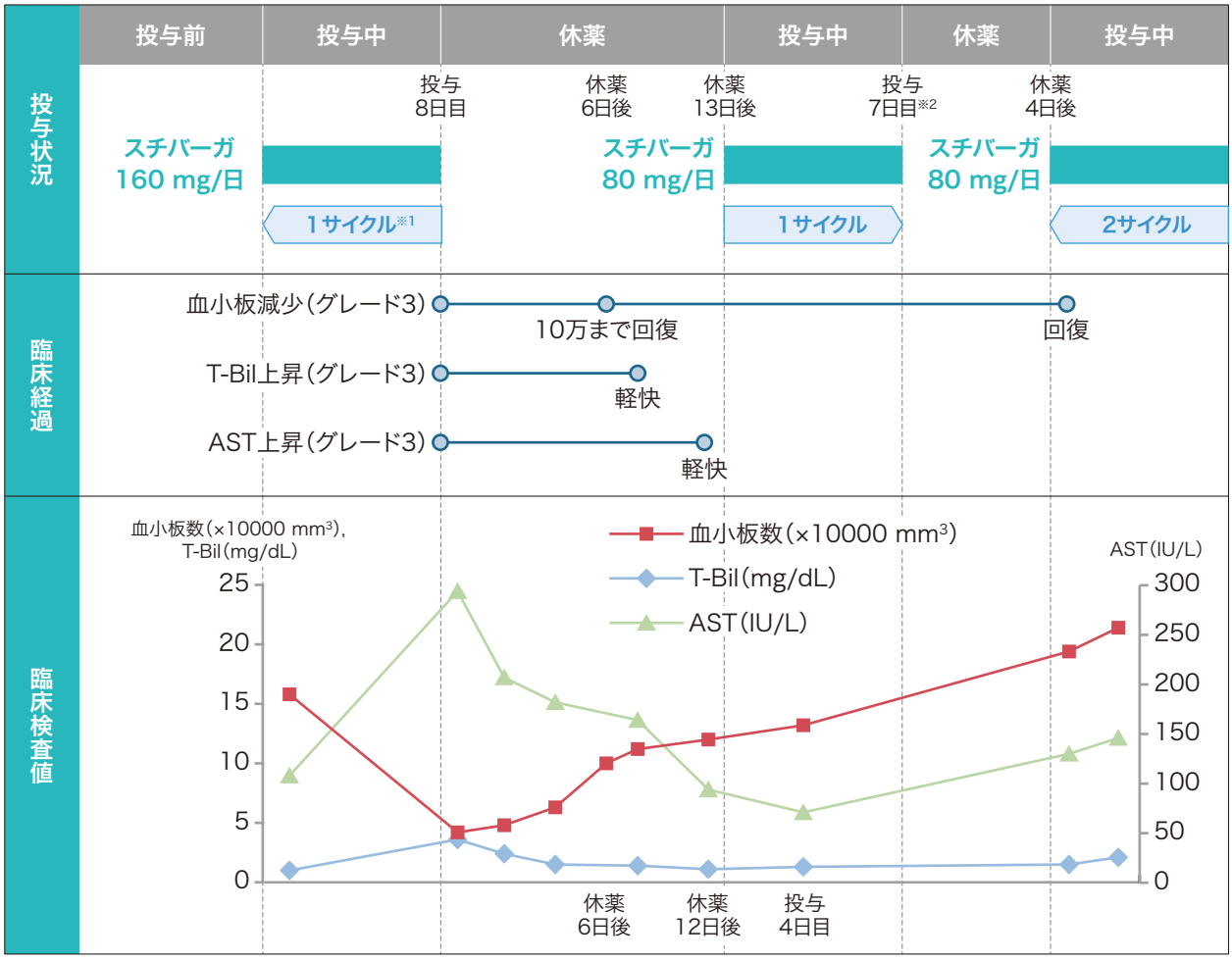
●血小板減少例

切除不能な大腸癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験において，1サイクル目に46例，2サイクル目に12例，4サイクル目に2例，投与終了後に3例発現し，初回投与から発現までの中央値は15日（8～114日）でした．
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，1サイクル目に7例，3サイクル目に1例発現し，初回投与から発現までの中央値は14.5日（12～67日）でした．
なお，複数回認められた症例については，初発発現時期を記載しました．

症例概要

●血小板減少例の概要〔結腸癌患者における自発報告〕

患者背景	
性別・年齢	女性・40歳代
原疾患	結腸癌
併存症	肝転移，肺転移，高血圧
既往症・治療歴	悪性リンパ腫，甲状腺機能低下症，結腸切除
併用薬	レボチロキシンナトリウム水和物，ビソプロロールフマル酸塩，メチルジゴキシン，ラベプラゾールナトリウム



※1　1サイクル：3週間連日経口投与，1週間休薬
※2　1サイクル目の休薬開始

動脈解離

- レセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）を用いた調査結果より，VEGF又はVEGF受容体の阻害作用を有する薬剤（VEGF/VEGFR阻害剤）では，動脈解離が既知のリスクであるベバシズマブ（遺伝子組換え）と比較して，動脈解離の発現リスクが一貫して同程度以上に高い傾向が認められています（https://www.pmda.go.jp/files/000266521.pdf）．
- スチバーガを投与中は観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行ってください．
- 動脈解離の疑われる症状（腹部，胸部又は背部に激しい痛みなど）があらわれた場合には，速やかに連絡するように患者に説明してください．

発現状況

- 切除不能な大腸癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14387,CORRECT），消化管間質腫瘍に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14874,GRID）における動脈解離の副作用は報告されていません．

- 使用成績調査（安全性解析対象症例:大腸癌1,227例，消化管間質腫瘍124例）における動脈解離の副作用

MedDRA Ver23.0	使用成績調査			
副作用名	大腸癌（N=1,227）		消化管間質腫瘍（N=124）	
	全例 n(%)	重篤 n(%)	全例 n(%)	重篤 n(%)
大動脈解離	1（0.08）	1（0.08）	0	0

高アンモニア血症

- 肝機能異常を伴わない高アンモニア血症が報告されています.
- 投与中に意識障害が認められた場合は,アンモニア値を含めた血液検査を実施するなど観察を十分に行い,高アンモニア血症が確認された場合には,投与を中止するなど適切な処置を行ってください.

発現状況

- 切除不能な大腸癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験14387,CORRECT),消化管間質腫瘍に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験14874,GRID)における高アンモニア血症の副作用は報告されていません.

- 独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)における副作用等報告データベースに登録された高アンモニア血症関連症例を評価した結果,国内症例13例(うち本剤との因果関係が否定できない症例7例,死亡例なし),海外症例7例(うち本剤との因果関係が否定できない症例1例,死亡例なし)が集積しました(2025年3月時点).

発現のおそれのある副作用，その他の副作用

＊以下の「発現のおそれのある副作用」については，類薬における情報等から「重要な潜在的リスク」と考えられているもので，現時点ではスチバーガの電子添文の「重大な副作用」の項目への記載はありません．

創傷治癒障害

●創傷治癒を遅らせる可能性があります．
●手術が予定されている場合には，手術の前にスチバーガの投与を中断してください*．
手術後の投与再開は，患者の状態を十分観察した上で慎重に判断してください．

＊スチバーガ投与中に手術が必要な場合は，手術実施前に少なくとも2週間の休薬期間を設けることを推奨します．この休薬期間については，スチバーガ及びその活性代謝物のうち，半減期の最長のもの（M-5，消失半減期の平均値：51時間）の5倍である約10日間に，さらに4日間の安全域を加えた期間となります．

発現状況

切除不能な大腸癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14387，CORRECT）及び消化管間質腫瘍に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14874，GRID）において，スチバーガ投与群で創傷治癒障害の副作用の報告はありませんでした．他の海外臨床試験において報告がありますが，創傷感染や病勢進行等の交絡因子を有していました．
なお，臨床試験では，スチバーガの投与開始前28日以内に大きな手術を行った患者は除外されていたため，術創の治癒に対するスチバーガの影響を検討した成績はありません．

発現機序

創傷治癒障害は，VEGFレセプター阻害剤共通の作用（クラスエフェクト）と考えられています．
スチバーガは血管新生抑制作用を有する薬剤であることから，スチバーガの投与により創傷治癒を遅らせる可能性があり，手術後には術部の離開を引き起こす可能性があります．

その他の副作用

①定期的な検査が必要なその他の副作用

蛋白尿,甲状腺機能低下

②外国人と比較して日本人で発現率が高かったその他の副作用

リパーゼ及びアミラーゼ増加,低リン酸血症,蛋白尿

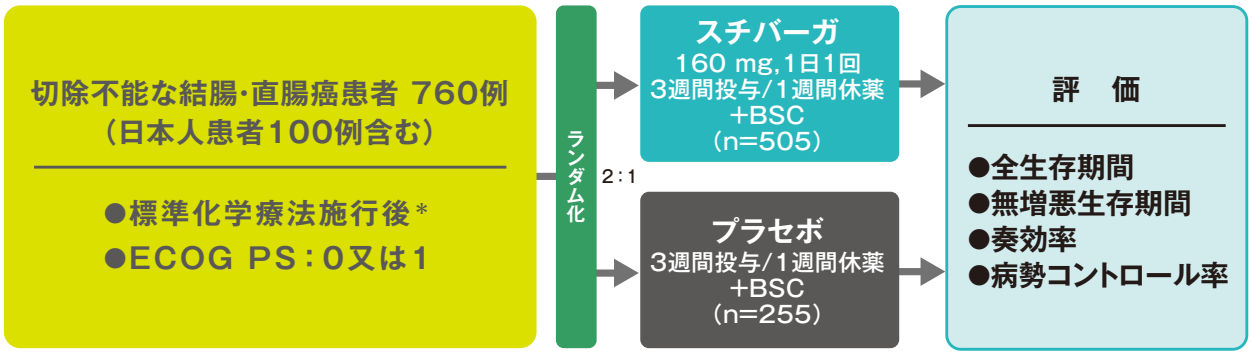
③注意を要するその他の副作用

ケラトアカントーマ・皮膚有棘細胞癌,発声障害,下痢

これらの発現状況については,安全性情報(p58)をご参照ください.
なお,切除不能な大腸癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験14387,CORRECT)において,ケラトアカントーマ(グレード1),皮膚有棘細胞癌(グレード3)が各1件報告されています.

国際共同第Ⅲ相臨床試験

切除不能な大腸癌に対する試験14387,CORRECT 試験方法（抜粋）



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

対　　象　標準化学療法施行後*の切除不能な結腸・直腸癌患者

*：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160 mgを1日1回3週間経口投与/1週間休薬+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），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］
副次的評価項目：無増悪生存期間（PFS），奏効率，病勢コントロール率（DCR）　など

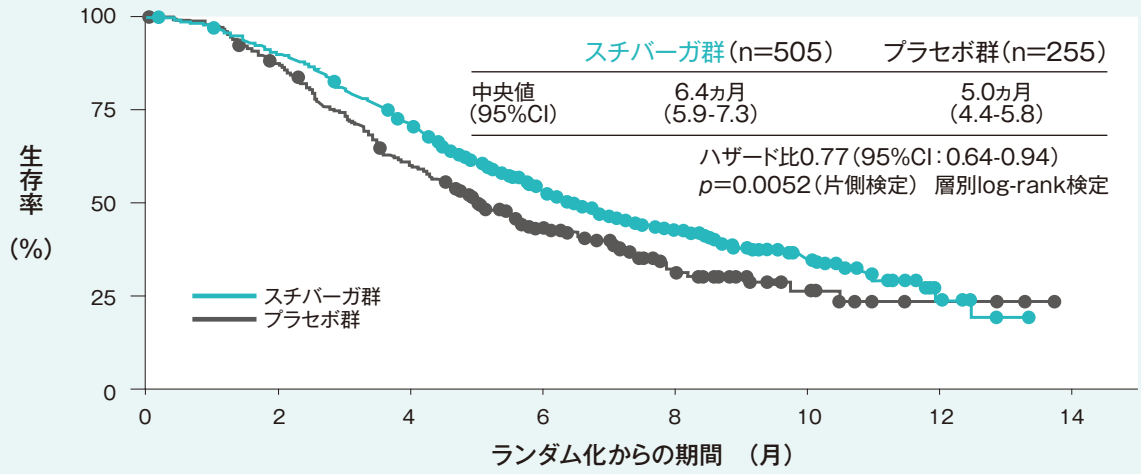
解説 有効性の評価時期

試験デザインにおいて，全生存期間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ました．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ました．試験全体の有意水準（α）が0.025（片側）以下となるようにし，O'Brien-Fleming型のα消費関数を用いて有効性の早期中止基準を設定しました．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ました．
本試験は，第2回中間解析で事前に設定された有効性の早期中止基準を満たしたことから，この時点で早期終了となりました．

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等は電子添文をご参照ください．

切除不能な大腸癌に対する試験14387,CORRECTにおける全生存期間
[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ヵ月，プラセボ群で5.0ヵ月でした．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．



■Number at risk

スチバーガ群	452	352	187	93	33	7
プラセボ群	221	150	75	32	9	3

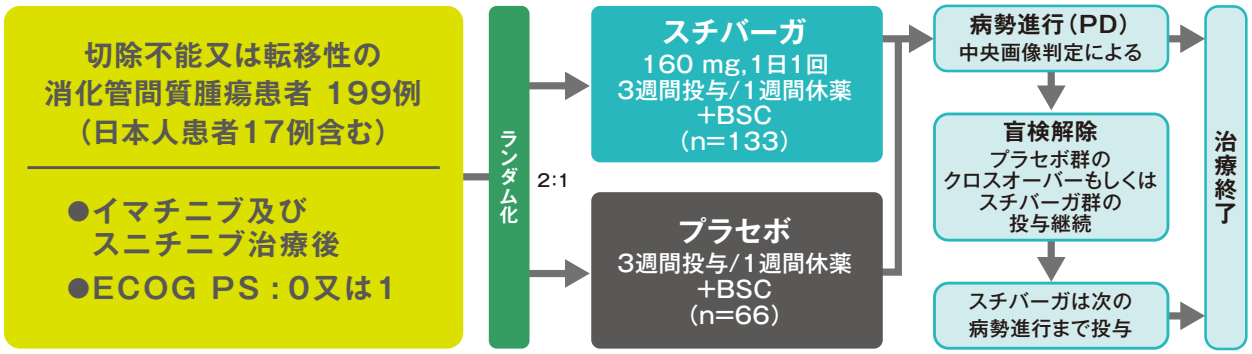
O'Brien-Flemingのα消費関数による中間解析の有意水準α=0.009279
層別因子:VEGF阻害薬の治療歴，転移診断からの経過期間，地理的区分

解説 全生存期間の解析について

全生存期間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α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

消化管間質腫瘍に対する試験14874, GRID 試験方法（抜粋）



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

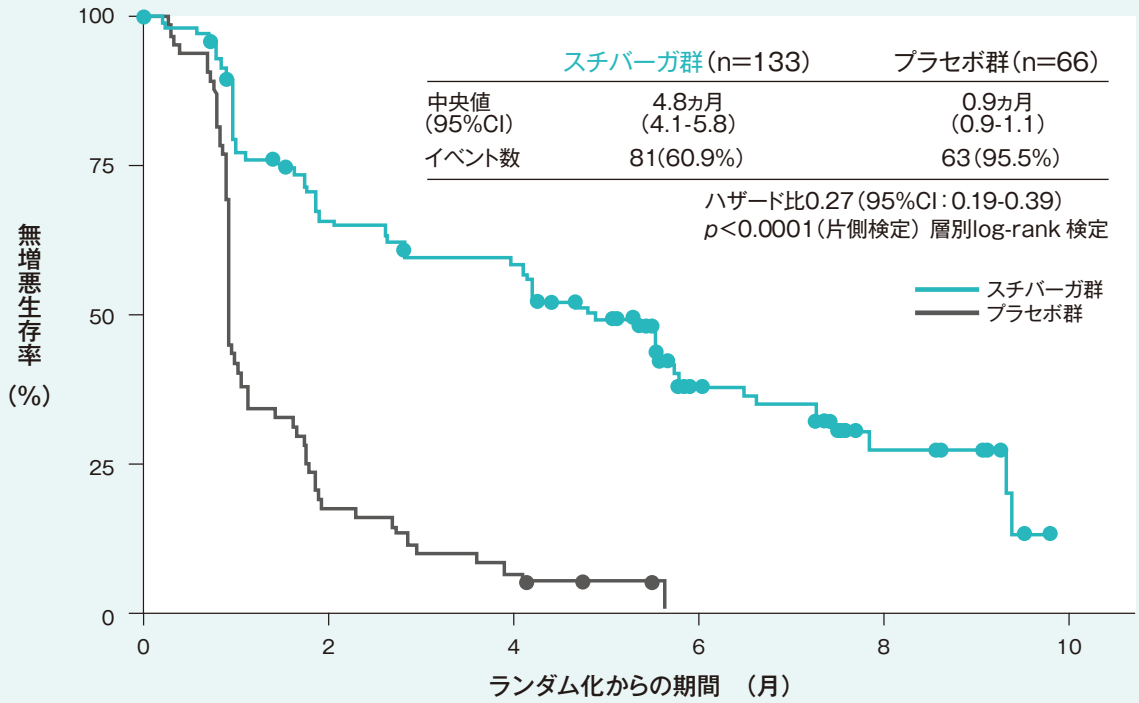
対　　象　イマチニブ及びスニチニブ治療後の消化管間質腫瘍患者
前治療として少なくともイマチニブ及びスニチニブが投与されており，イマチニブ治療にて病勢進行又は不耐容が認められ，かつスニチニブ治療でも病勢進行が認められた患者を対象とした．
スニチニブ以外のVEGFR阻害剤の治療歴のある患者は除外した．

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160 mgを1日1回3週間経口投与/1週間休薬+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：無増悪生存期間（PFS）［検証的解析項目］
副次的評価項目：全生存期間（OS），奏効率，病勢コントロール率（DCR） など

消化管間質腫瘍に対する試験14874,GRIDにおける無増悪生存期間
[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.



■Number at risk

スチバーガ群	82	72	27	9
プラセボ群	12	5	0	0

Modified RECIST Ver.1.1を用いた中央画像判定の評価
層別因子:治療ライン,地理的区分

患者背景

●切除不能な大腸癌に対する試験14387, CORRECT

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．

●消化管間質腫瘍に対する試験14874, GRID

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．

		CORRECT		GRID	
		スチバーガ群（n=505）	プラセボ群（n=255）	スチバーガ群（n=133）	プラセボ群（n=66）
年齢中央値（範囲）		61(22-82)	61(25-85)	60(18-82)	61(25-87)
性別	男性	311（61.6%）	153（60.0%）	85（63.9%）	42（63.6%）
	女性	194（38.4%）	102（40.0%）	48（36.1%）	24（36.4%）
ECOG PS	0	265（52.5%）	146（57.3%）	73（54.9%）	37（56.1%）
	1	240（47.5%）	109（42.7%）	60（45.1%）	29（43.9%）
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%）	90（67.7%）	45（68.2%）
	黒人	6（1.2%）	8（3.1%）	0（0.0%）	1（1.5%）
	アジア系	76（15.0%）	35（13.7%）	34（25.6%）	16（24.2%）
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（2.8%）	—	—
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%）	—	—
ベバシズマブ治療歴		505（100%）	255（100%）	—	—
消化管間質腫瘍に対する前治療歴のレジメン数	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%）
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%）

＊：ヒストリカルデータによる．

Stivarga®
(regorafenib) tablets 40 mg

1.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）

1.1 切除不能な大腸癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14387, CORRECT）

切除不能な大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．

副作用の概括

	スチバーガ	プラセボ
安全性解析例数	500	253
副作用発現例数（%）	465（93.0）	154（60.9）
グレード3以上の副作用例数（%）	275（55.0）	35（13.9）

MedDRA Ver.14.1 カテゴリー／用語	スチバーガ（n=500）				プラセボ（n=253）			
	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（%）
感染症および寄生虫症	44（8.8）	7（1.4）	2（0.4）	0	5（2.0）	1（0.4）	0	0
急性扁桃炎	1（0.2）	0	0	0	0	0	0	0
気管支炎	1（0.2）	0	0	0	0	0	0	0
気管支肺炎	1（0.2）	1（0.2）	0	0	0	0	0	0
膀胱炎	1（0.2）	0	0	0	1（0.4）	0	0	0
毛包炎	3（0.6）	0	0	0	0	0	0	0
感染	3（0.6）	3（0.6）	0	0	0	0	0	0
限局性感染	1（0.2）	0	0	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	3（0.6）	0	0	0	1（0.4）	0	0	0
爪真菌症	1（0.2）	0	0	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	5（1.0）	0	0	0	0	0	0	0
爪囲炎	9（1.8）	1（0.2）	0	0	0	0	0	0
耳下腺炎	1（0.2）	0	0	0	0	0	0	0
骨盤膿瘍	1（0.2）	1（0.2）	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	1（0.2）	0	0	0	0	0	0	0
肺炎	2（0.4）	0	0	0	1（0.4）	1（0.4）	0	0
腎盂腎炎	0	0	0	0	1（0.4）	0	0	0
鼻炎	2（0.4）	0	0	0	0	0	0	0
皮膚感染	1（0.2）	0	0	0	1（0.4）	0	0	0
中毒性ショック症候群	1（0.2）	0	1（0.2）	0	0	0	0	0
気管炎	1（0.2）	0	0	0	0	0	0	0
尿道炎	1（0.2）	0	0	0	0	0	0	0
尿路感染	5（1.0）	0	0	0	0	0	0	0
歯感染	1（0.2）	0	0	0	0	0	0	0
肛門膿瘍	1（0.2）	1（0.2）	0	0	0	0	0	0
鼡径部感染	1（0.2）	0	0	0	0	0	0	0
腰筋膿瘍	1（0.2）	0	1（0.2）	0	0	0	0	0
爪感染	1（0.2）	0	0	0	0	0	0	0
口腔真菌感染	1（0.2）	0	0	0	0	0	0	0
医療機器関連感染	1（0.2）	1（0.2）	0	0	0	0	0	0
真菌性鼻炎	1（0.2）	0	0	0	0	0	0	0
口唇感染	0	0	0	0	1（0.4）	0	0	0
粘膜感染	1（0.2）	0	0	0	0	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	0	0	0	0
皮膚乳頭腫	1（0.2）	0	0	0	0	0	0	0
腫瘍フレア	1（0.2）	1（0.2）	0	0	0	0	0	0
新生物腫脹	1（0.2）	1（0.2）	0	0	0	0	0	0

効能又は効果，効能又は効果に関連する注意，用法及び用量，用法及び用量に関連する注意，警告・禁忌を含む使用上の注意につきましては製品電子添文をご参照ください．

切除不能な大腸癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14387, CORRECT）（つづき）

MedDRA Ver.14.1 カテゴリー/用語	スチバーガ(n=500)				プラセボ(n=253)			
	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(%)
血液およびリンパ系障害	69(13.8)	22(4.4)	4(0.8)	0	7(2.8)	1(0.4)	0	0
貧血	23(4.6)	8(1.6)	1(0.2)	0	4(1.6)	0	0	0
凝血異常	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
播種性血管内凝固	2(0.4)	1(0.2)	0	0	0	0	0	0
白血球減少症	2(0.4)	0	1(0.2)	0	1(0.4)	0	0	0
リンパ球減少症	6(1.2)	3(0.6)	0	0	0	0	0	0
好中球減少症	6(1.2)	2(0.4)	1(0.2)	0	0	0	0	0
血小板減少症	39(7.8)	8(1.6)	1(0.2)	0	3(1.2)	1(0.4)	0	0
血栓性血小板減少性紫斑病	1(0.2)	1(0.2)	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	2(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
過敏症	2(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
内分泌障害	16(3.2)	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
甲状腺機能亢進症	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	15(3.0)	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
代謝および栄養障害	184(36.8)	39(7.8)	1(0.2)	0	41(16.2)	9(3.6)	0	0
脱水	9(1.8)	3(0.6)	0	0	2(0.8)	0	0	0
糖尿病	1(0.2)	1(0.2)	0	0	0	0	0	0
高血糖	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
高カリウム血症	1(0.2)	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
高トリグリセリド血症	2(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
高尿酸血症	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
低アルブミン血症	4(0.8)	1(0.2)	0	0	0	0	0	0
低カルシウム血症	11(2.2)	1(0.2)	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症	15(3.0)	5(1.0)	0	0	0	0	0	0
低マグネシウム血症	5(1.0)	0	0	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症	10(2.0)	5(1.0)	1(0.2)	0	2(0.8)	1(0.4)	0	0
低リン酸血症	16(3.2)	12(2.4)	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0
テタニー	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
食欲減退	152(30.4)	16(3.2)	0	0	39(15.4)	7(2.8)	0	0
高リパーゼ血症	3(0.6)	2(0.4)	0	0	0	0	0	0
精神障害	10(2.0)	0	0	0	4(1.6)	0	0	0
不安	0	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
錯乱状態	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
うつ病	2(0.4)	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
不眠症	7(1.4)	0	0	0	2(0.8)	0	0	0
神経系障害	105(21.0)	9(1.8)	1(0.2)	1(0.2)	25(9.9)	0	0	0
失声症	6(1.2)	1(0.2)	0	0	0	0	0	0
小脳症候群	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
脳虚血	1(0.2)	0	1(0.2)	0	0	0	0	0
脳血管発作	1(0.2)	0	0	1(0.2)	0	0	0	0
浮動性めまい	9(1.8)	0	0	0	4(1.6)	0	0	0
構語障害	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
味覚異常	36(7.2)	0	0	0	5(2.0)	0	0	0
頭痛	25(5.0)	2(0.4)	0	0	7(2.8)	0	0	0
知覚過敏	2(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	2(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
嗜眠	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
記憶障害	2(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
片頭痛	1(0.2)	1(0.2)	0	0	0	0	0	0
不随意性筋収縮	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
末梢性ニューロパチー	14(2.8)	1(0.2)	0	0	1(0.4)	0	0	0
神経毒性	0	0	0	0	1(0.4)	0	0	0

効能又は効果,効能又は効果に関連する注意,用法及び用量,用法及び用量に関連する注意,警告・禁忌を含む使用上の注意につきましては製品電子添文をご参照ください.

MedDRA Ver.14.1 カテゴリー/用語	スチバーガ(n=500)				プラセボ(n=253)			
	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(%)
錯感覚	7(1.4)	1(0.2)	0	0	6(2.4)	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	5(1.0)	0	0	0	0	0	0	0
多発ニューロパチー	6(1.2)	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
傾眠	3(0.6)	1(0.2)	0	0	0	0	0	0
失神	1(0.2)	1(0.2)	0	0	0	0	0	0
緊張性頭痛	0	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
振戦	2(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
中毒性ニューロパチー	1(0.2)	1(0.2)	0	0	0	0	0	0
眼障害	14(2.8)	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
結膜出血	2(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
結膜炎	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
眼脂	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
眼瞼浮腫	3(0.6)	0	0	0	0	0	0	0
流涙増加	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
眼窩周囲浮腫	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
霧視	2(0.4)	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
視力障害	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
結膜充血	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
黄疸眼	2(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	12(2.4)	0	0	0	3(1.2)	0	0	0
難聴	1(0.2)	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
耳痛	2(0.4)	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
聴覚障害	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
耳鳴	5(1.0)	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
回転性めまい	2(0.4)	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
耳不快感	2(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	16(3.2)	1(0.2)	0	0	3(1.2)	1(0.4)	0	0
急性心筋梗塞	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
狭心症	0	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0
心房細動	1(0.2)	1(0.2)	0	0	0	0	0	0
徐脈	1(0.2)	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
左脚ブロック	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
心筋虚血	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
動悸	3(0.6)	0	0	0	0	0	0	0
洞性不整脈	0	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
洞性徐脈	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
洞性頻脈	2(0.4)	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
上室性期外収縮	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
頻脈	4(0.8)	0	0	0	0	0	0	0
心室性期外収縮	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
左室肥大	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	147(29.4)	39(7.8)	0	0	20(7.9)	3(1.2)	0	0
血腫	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
高血圧	139(27.8)	36(7.2)	0	0	15(5.9)	2(0.8)	0	0
高血圧クリーゼ	1(0.2)	1(0.2)	0	0	0	0	0	0
低血圧	1(0.2)	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
リンパ浮腫	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
末梢冷感	0	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
血栓性静脈炎	0	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
表在性血栓性静脈炎	1(0.2)	1(0.2)	0	0	0	0	0	0
静脈血栓症	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
深部静脈血栓症	1(0.2)	1(0.2)	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0

効能又は効果,効能又は効果に関連する注意,用法及び用量,用法及び用量に関連する注意,警告・禁忌を含む使用上の注意につきましては製品電子添文をご参照ください.

切除不能な大腸癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14387, CORRECT）（つづき）

MedDRA Ver.14.1 カテゴリー／用語	スチバーガ(n=500)				プラセボ(n=253)			
	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(%)
ほてり	4(0.8)	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
腹腔内出血	1(0.2)	1(0.2)	0	0	0	0	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)	25(9.9)	0	1(0.4)	0
咳嗽	15(3.0)	1(0.2)	0	0	4(1.6)	0	0	0
咽喉乾燥	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
発声障害	142(28.4)	0	0	0	14(5.5)	0	0	0
呼吸困難	28(5.6)	1(0.2)	0	0	4(1.6)	0	0	0
鼻出血	37(7.4)	0	0	0	5(2.0)	0	0	0
喀血	2(0.4)	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
肺浸潤	1(0.2)	1(0.2)	0	0	0	0	0	0
鼻閉	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
鼻の炎症	2(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
鼻潰瘍	0	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
咽頭浮腫	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
胸水	2(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
肺塞栓症	1(0.2)	0	1(0.2)	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0
肺出血	2(0.4)	0	0	1(0.2)	0	0	0	0
鼻漏	3(0.6)	0	0	0	0	0	0	0
咽喉刺激感	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
咽頭紅斑	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
上気道分泌増加	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
咽頭の炎症	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	5(1.0)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	291(58.2)	55(11.0)	1(0.2)	1(0.2)	71(28.1)	2(0.8)	0	0
腹部不快感	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
腹部膨満	1(0.2)	0	0	0	2(0.8)	0	0	0
腹痛	20(4.0)	0	0	0	8(3.2)	0	0	0
上腹部痛	12(2.4)	1(0.2)	0	0	2(0.8)	0	0	0
裂肛	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
アフタ性口内炎	3(0.6)	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
腹水	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
口唇炎	7(1.4)	0	0	0	2(0.8)	0	0	0
大腸炎	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
便秘	42(8.4)	0	0	0	12(4.7)	0	0	0
下痢	169(33.8)	35(7.0)	1(0.2)	0	21(8.3)	2(0.8)	0	0
口内乾燥	22(4.4)	0	0	0	4(1.6)	0	0	0
消化不良	4(0.8)	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
嚥下障害	1(0.2)	0	0	0	2(0.8)	0	0	0
おくび	0	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
鼓腸	3(0.6)	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
胃炎	3(0.6)	1(0.2)	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
胃十二指腸潰瘍	1(0.2)	1(0.2)	0	0	0	0	0	0
歯肉出血	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
歯肉痛	0	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
歯肉炎	3(0.6)	0	0	0	0	0	0	0
舌炎	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
舌痛	2(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
痔核	5(1.0)	0	0	0	0	0	0	0
イレウス	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
腸閉塞	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
メレナ	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0

効能又は効果，効能又は効果に関連する注意，用法及び用量，用法及び用量に関連する注意，警告・禁忌を含む使用上の注意につきましては製品電子添文をご参照ください．

MedDRA Ver.14.1 カテゴリー/用語	スチバーガ(n=500)				プラセボ(n=253)			
	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(%)
口腔内潰瘍形成	2(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
悪心	72(14.4)	2(0.4)	0	0	28(11.1)	0	0	0
嚥下痛	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
食道炎	3(0.6)	1(0.2)	0	0	0	0	0	0
口腔内痛	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
膵炎	0	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
歯周病	2(0.4)	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
歯周炎	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
肛門周囲炎	3(0.6)	0	0	0	0	0	0	0
肛門周囲痛	2(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
直腸出血	3(0.6)	0	0	1(0.2)	0	0	0	0
レッチング	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	82(16.4)	12(2.4)	0	0	6(2.4)	0	0	0
舌腫脹	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	38(7.6)	3(0.6)	0	0	13(5.1)	0	0	0
肛門出血	2(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
肛門の炎症	3(0.6)	1(0.2)	0	0	0	0	0	0
下部消化管出血	1(0.2)	1(0.2)	0	0	0	0	0	0
痔出血	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
肛門周囲紅斑	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
腸膀胱瘻	1(0.2)	1(0.2)	0	0	0	0	0	0
口腔障害	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
肛門そう痒症	1(0.2)	1(0.2)	0	0	0	0	0	0
肛門直腸不快感	2(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	40(8.0)	13(2.6)	1(0.2)	1(0.2)	3(1.2)	2(0.8)	0	0
急性肝不全	1(0.2)	0	1(0.2)	0	0	0	0	0
急性胆嚢炎	1(0.2)	1(0.2)	0	0	0	0	0	0
胆汁うっ滞	1(0.2)	1(0.2)	0	0	0	0	0	0
肝不全	1(0.2)	0	0	1(0.2)*1	0	0	0	0
肝機能異常*2	6(1.2)	3(0.6)	0	0	0	0	0	0
肝臓痛	3(0.6)	1(0.2)	0	0	0	0	0	0
肝炎	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
肝毒性	1(0.2)	1(0.2)	0	0	0	0	0	0
高ビリルビン血症	26(5.2)	5(1.0)	0	0	3(1.2)	2(0.8)	0	0
黄疸	1(0.2)	1(0.2)	0	0	0	0	0	0
肝障害	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	333(66.6)	110(22.0)	1(0.2)	0	43(17.0)	1(0.4)	0	0
ざ瘡	6(1.2)	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
脱毛症	36(7.2)	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
血管浮腫	0	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
水疱	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚炎	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	5(1.0)	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	2(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	35(7.0)	0	0	0	5(2.0)	0	0	0
湿疹	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
紅斑	15(3.0)	0	0	0	4(1.6)	0	0	0
多形紅斑	4(0.8)	3(0.6)	0	0	1(0.4)	0	0	0
多汗症	4(0.8)	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
過角化	2(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
後天性魚鱗癬	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
嵌入爪	1(0.2)	0	0	0	0	0	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,CORRECT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.

効能又は効果,効能又は効果に関連する注意,用法及び用量,用法及び用量に関連する注意,警告・禁忌を含む使用上の注意につきましては製品電子添文をご参照ください.

切除不能な大腸癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14387, CORRECT）（つづき）

MedDRA Ver.14.1 カテゴリー/用語	スチバーガ(n=500)				プラセボ(n=253)			
	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(%)
爪変色	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
爪の障害	5(1.0)	0	0	0	0	0	0	0
寝汗	1(0.2)	0	0	0	3(1.2)	0	0	0
爪甲離床症	0	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
皮膚疼痛	5(1.0)	0	0	0	0	0	0	0
手掌紅斑	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	223(44.6)	83(16.6)	0	0	18(7.1)	0	0	0
点状出血	1(0.2)	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
光線過敏性反応	1(0.2)	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
そう痒症	18(3.6)	0	0	0	3(1.2)	0	0	0
発疹	98(19.6)	24(4.8)	0	0	6(2.4)	0	0	0
紅斑性皮疹	5(1.0)	1(0.2)	0	0	0	0	0	0
全身性皮疹	5(1.0)	2(0.4)	0	0	0	0	0	0
斑状皮疹	2(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	2(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
丘疹性皮疹	0	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
そう痒性皮疹	2(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
酒さ	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚剥脱	4(0.8)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚亀裂	5(1.0)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚肥厚	2(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚病変	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚反応	3(0.6)	0	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0
皮膚潰瘍	1(0.2)	1(0.2)	0	0	1(0.4)	0	0	0
スティーブンス・ジョンソン症候群	1(0.2)	0	1(0.2)	0	0	0	0	0
蕁麻疹	5(1.0)	3(0.6)	0	0	1(0.4)	0	0	0
瘢痕痛	0	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
皮膚のつっぱり感	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
足底紅斑	2(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
睫毛眉毛脱落症	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
全身紅斑	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
掌蹠角化症	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
爪色素沈着	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚毒性	4(0.8)	1(0.2)	0	0	0	0	0	0
剥脱性発疹	6(1.2)	1(0.2)	0	0	1(0.4)	0	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	13(5.1)	1(0.4)	0	0
関節痛	14(2.8)	0	0	0	3(1.2)	1(0.4)	0	0
背部痛	5(1.0)	0	0	0	0	0	0	0
骨痛	1(0.2)	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
鼡径部痛	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	18(3.6)	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
筋力低下	5(1.0)	1(0.2)	0	0	0	0	0	0
筋骨格痛	4(0.8)	1(0.2)	0	0	1(0.4)	0	0	0
筋肉痛	16(3.2)	1(0.2)	0	0	5(2.0)	1(0.4)	0	0
筋炎	1(0.2)	0	1(0.2)	0	0	0	0	0
頚部痛	1(0.2)	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
変形性関節症	0	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
四肢痛	19(3.8)	0	0	0	2(0.8)	0	0	0
顎痛	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
足底筋膜炎	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
重感	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0

効能又は効果,効能又は効果に関連する注意,用法及び用量,用法及び用量に関連する注意,警告・禁忌を含む使用上の注意につきましては製品電子添文をご参照ください.

MedDRA Ver.14.1 カテゴリー/用語	スチバーガ(n=500)				プラセボ(n=253)			
	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(%)
筋骨格系胸痛	1(0.2)	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
筋骨格硬直	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	40(8.0)	9(1.8)	0	0	4(1.6)	1(0.4)	1(0.4)	0
血尿	4(0.8)	0	0	0	0	0	0	0
頻尿	2(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
蛋白尿	33(6.6)	7(1.4)	0	0	4(1.6)	1(0.4)	0	0
腎不全	0	0	0	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0
急性腎不全	2(0.4)	2(0.4)	0	0	0	0	0	0
腎機能障害	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	8(1.6)	1(0.2)	0	1(0.2)	2(0.8)	0	0	0
乳房痛	2(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
性器発疹	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
性器潰瘍形成	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
不正子宮出血	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
乳頭痛	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
前立腺炎	0	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
腟出血	1(0.2)	0	0	1(0.2)	0	0	0	0
腟の炎症	0	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
陰嚢紅斑	2(0.4)	1(0.2)	0	0	0	0	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)	83(32.8)	12(4.7)	1(0.4)	0
無力症	99(19.8)	20(4.0)	0	0	22(8.7)	5(2.0)	0	0
胸痛	2(0.4)	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
悪寒	4(0.8)	0	0	0	0	0	0	0
疲労	145(29.0)	26(5.2)	2(0.4)	0	49(19.4)	7(2.8)	1(0.4)	0
熱感	0	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
びくびく感	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	1(0.2)	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
倦怠感	0	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
粘膜の炎症	76(15.2)	11(2.2)	0	0	3(1.2)	0	0	0
浮腫	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	10(2.0)	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
疼痛	3(0.6)	1(0.2)	0	0	1(0.4)	0	0	0
発熱	52(10.4)	4(0.8)	0	0	6(2.4)	0	0	0
突然死	1(0.2)	0	0	1(0.2)	0	0	0	0
乾燥症	2(0.4)	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
活動状態低下	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
限局性浮腫	1(0.2)	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
カテーテル留置部位疼痛	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
早期満腹	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
硬結	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	144(28.8)	37(7.4)	6(1.2)	0	25(9.9)	6(2.4)	1(0.4)	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2(0.4)	0	0	0	0	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	2(0.8)	0	0	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	4(1.6)	1(0.4)	0	0
抱合ビリルビン増加	3(0.6)	1(0.2)	0	0	0	0	0	0
血中アルブミン減少	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
血中アミラーゼ増加	14(2.8)	3(0.6)	1(0.2)	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	18(3.6)	4(0.8)	0	0	1(0.4)	0	0	0
血中カルシウム減少	2(0.4)	1(0.2)	0	0	0	0	0	0
血中クロール減少	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	9(1.8)	1(0.2)	0	0	3(1.2)	0	0	0
血中ブドウ糖増加	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0

効能又は効果,効能又は効果に関連する注意,用法及び用量,用法及び用量に関連する注意,警告・禁忌を含む使用上の注意につきましては製品電子添文をご参照ください.

切除不能な大腸癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14387, CORRECT）（つづき）

MedDRA Ver.14.1 カテゴリー/用語	スチバーガ(n=500)				プラセボ(n=253)			
	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(%)
血中乳酸脱水素酵素増加	7(1.4)	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
血中マグネシウム減少	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
血中カリウム減少	3(0.6)	0	0	0	0	0	0	0
血中カリウム増加	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
血中ナトリウム減少	4(0.8)	4(0.8)	0	0	1(0.4)	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	7(1.4)	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
血中トリグリセリド増加	3(0.6)	0	0	0	0	0	0	0
血中尿素増加	3(0.6)	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
血中尿酸増加	3(0.6)	0	0	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0
心雑音	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
心電図ＱＴ延長	3(0.6)	0	0	0	0	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	2(0.8)	1(0.4)	0	0
糸球体濾過率減少	1(0.2)	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
尿中血陽性	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	10(2.0)	4(0.8)	1(0.2)	0	2(0.8)	0	0	0
尿中ヘモグロビン陽性	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
ＩＮＲ増加	8(1.6)	3(0.6)	0	0	0	0	0	0
リパーゼ増加	21(4.2)	10(2.0)	4(0.8)	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0
肝機能検査異常	1(0.2)	1(0.2)	0	0	1(0.4)	1(0.4)	0	0
好中球数減少	2(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
血小板数減少	24(4.8)	5(1.0)	0	0	2(0.8)	0	0	0
総蛋白減少	3(0.6)	0	0	0	0	0	0	0
総蛋白増加	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
尿中赤血球陽性	3(0.6)	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能検査異常	2(0.4)	0	0	0	0	0	0	0
サイロキシン増加	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
トリヨードチロニン増加	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
尿円柱	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
体重減少	69(13.8)	0	0	0	6(2.4)	0	0	0
体重増加	0	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
白血球数減少	2(0.4)	0	0	0	1(0.4)	0	0	0
尿中白血球陽性	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
血中リン減少	9(1.8)	7(1.4)	0	0	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
尿中蛋白/クレアチニン比増加	4(0.8)	0	0	0	0	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	5(2.0)	4(1.6)	0	0
尿色調異常	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
上皮増殖因子受容体減少	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
尿中ウロビリノーゲン増加	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症	1(0.2)	0	0	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0
皮下血腫	1(0.2)	0	0	0	0	0	0	0
創合併症	0	0	0	0	1(0.4)	0	1(0.4)	0

効能又は効果,効能又は効果に関連する注意,用法及び用量,用法及び用量に関連する注意,警告・禁忌を含む使用上の注意につきましては製品電子添文をご参照ください.

1.2 消化管間質腫瘍に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14874, GRID）

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.

副作用の概括

	スチバーガ	プラセボ
安全性解析例数	132	66
副作用発現例数（%）	130（98.5）	45（68.2）
グレード3以上の副作用例数（%）	81（61.4）	7（10.6）

MedDRA Ver.14.1 カテゴリー / 用語	スチバーガ（n＝132）				プラセボ（n＝66）			
	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（%）
感染症および寄生虫症	9（6.8）	0	0	0	0	0	0	0
歯肉感染	2（1.5）	0	0	0	0	0	0	0
ヘルペス性皮膚炎	1（0.8）	0	0	0	0	0	0	0
感染	1（0.8）	0	0	0	0	0	0	0
粘膜感染	1（0.8）	0	0	0	0	0	0	0
腹膜カンジダ症	1（0.8）	0	0	0	0	0	0	0
前立腺感染	1（0.8）	0	0	0	0	0	0	0
鼻炎	1（0.8）	0	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	1（0.8）	0	0	0	0	0	0	0
尿路感染	1（0.8）	0	0	0	0	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	0	0	0	0
皮膚乳頭腫	1（0.8）	0	0	0	0	0	0	0
腫瘍出血	1（0.8）	0	0	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	9（6.8）	4（3.0）	0	0	3（4.5）	1（1.5）	0	0
貧血	5（3.8）	0	0	0	1（1.5）	1（1.5）	0	0
凝血異常	1（0.8）	1（0.8）	0	0	0	0	0	0
白血球減少症	3（2.3）	1（0.8）	0	0	1（1.5）	0	0	0
好中球減少症	2（1.5）	2（1.5）	0	0	1（1.5）	0	0	0
血小板減少症	4（3.0）	1（0.8）	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	1（0.8）	0	0	0	0	0	0	0
過敏症	1（0.8）	0	0	0	0	0	0	0
内分泌障害	14（10.6）	0	0	0	2（3.0）	0	0	0
甲状腺機能亢進症	4（3.0）	0	0	0	1（1.5）	0	0	0
甲状腺機能低下症	10（7.6）	0	0	0	1（1.5）	0	0	0
代謝および栄養障害	38（28.8）	6（4.5）	0	0	5（7.6）	0	0	0
食欲減退	28（21.2）	0	0	0	5（7.6）	0	0	0
脱水	3（2.3）	2（1.5）	0	0	0	0	0	0
高血糖	2（1.5）	0	0	0	0	0	0	0
高尿酸血症	1（0.8）	0	0	0	0	0	0	0
低アルブミン血症	1（0.8）	0	0	0	0	0	0	0
低カルシウム血症	1（0.8）	0	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症	2（1.5）	0	0	0	0	0	0	0
低マグネシウム血症	1（0.8）	0	0	0	0	0	0	0
低リン酸血症	5（3.8）	4（3.0）	0	0	0	0	0	0
精神障害	1（0.8）	0	0	0	3（4.5）	0	0	0
不安	0	0	0	0	1（1.5）	0	0	0
不眠症	0	0	0	0	1（1.5）	0	0	0
悪夢	0	0	0	0	1（1.5）	0	0	0
睡眠障害	1（0.8）	0	0	0	0	0	0	0

効能又は効果，効能又は効果に関連する注意，用法及び用量，用法及び用量に関連する注意，警告・禁忌を含む使用上の注意につきましては製品電子添文をご参照ください.

消化管間質腫瘍に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14874, GRID）（つづき）

MedDRA Ver.14.1 カテゴリー/用語	スチバーガ（n＝132）				プラセボ（n＝66）			
	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(%)
神経系障害	34 (25.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	7 (10.6)	0	0	0
味覚消失	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
失声症	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	2 (1.5)	0	0	0	2 (3.0)	0	0	0
異常感覚	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
味覚異常	9 (6.8)	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0
頭痛	11 (8.3)	0	0	0	3 (4.5)	0	0	0
知覚過敏	2 (1.5)	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0
錯感覚	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
嗅覚錯誤	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	6 (4.5)	0	0	0	0	0	0	0
可逆性後白質脳症症候群	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
温度覚過敏	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
声帯不全麻痺	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	7 (5.3)	0	0	0	0	0	0	0
眼乾燥	3 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0
眼の異物感	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
眼窩周囲浮腫	2 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0
霧視	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	7 (5.3)	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0
難聴	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
耳不快感	2 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0
聴覚障害	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
耳鳴	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
回転性めまい	3 (2.3)	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0
心臓障害	5 (3.8)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	0	0	0
徐脈	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
心停止	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
左室肥大	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
心嚢液貯留	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
上室性期外収縮	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
上室性頻脈	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	64 (48.5)	30 (22.7)	1 (0.8)	0	11 (16.7)	2 (3.0)	0	0
潮紅	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
高血圧	64 (48.5)	30 (22.7)	1 (0.8)	0	11 (16.7)	2 (3.0)	0	0
末梢冷感	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
静脈血栓症	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	50 (37.9)	1 (0.8)	0	0	7 (10.6)	0	0	0
咳嗽	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
発声障害	44 (33.3)	0	0	0	5 (7.6)	0	0	0
呼吸困難	3 (2.3)	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0
鼻出血	2 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0
鼻乾燥	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	3 (2.3)	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0
胸水	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
肺塞栓症	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
胃腸障害*	88 (66.7)	9 (6.8)	0	0	21 (31.8)	2 (3.0)	0	0
腹部膨満	2 (1.5)	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0
腹痛	5 (3.8)	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0
上腹部痛	4 (3.0)	0	0	0	2 (3.0)	0	0	0
腹部硬直	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
腹部圧痛	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0

＊ 大腸穿孔による死亡例が報告されていますが，本症例は盲検解除後の発現のため，GRID試験の副作用集計表上では計上されていません．

効能又は効果，効能又は効果に関連する注意，用法及び用量，用法及び用量に関連する注意，警告・禁忌を含む使用上の注意につきましては製品電子添文をご参照ください．

MedDRA Ver.14.1 カテゴリー/用語	スチバーガ(n=132)				プラセボ(n=66)			
	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(%)
肛門の炎症	2 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0
口唇炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
便秘	20 (15.2)	1 (0.8)	0	0	5 (7.6)	0	0	0
齲歯	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
下痢	53 (40.2)	7 (5.3)	0	0	3 (4.5)	0	0	0
口内乾燥	6 (4.5)	0	0	0	3 (4.5)	0	0	0
消化不良	3 (2.3)	1 (0.8)	0	0	2 (3.0)	0	0	0
嚥下障害	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
おくび	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0
便失禁	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
鼓腸	4 (3.0)	0	0	0	0	0	0	0
胃潰瘍	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
歯肉出血	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
歯肉炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
舌炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
血便排泄	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
下部消化管出血	2 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	2 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0
悪心	20 (15.2)	1 (0.8)	0	0	6 (9.1)	1 (1.5)	0	0
食道痛	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
口腔内痛	2 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0
排便痛	2 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0
歯周病	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
肛門周囲炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
肛門周囲痛	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
レッチング	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0
口内炎	28 (21.2)	0	0	0	4 (6.1)	1 (1.5)	0	0
歯痛	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
嘔吐	13 (9.8)	1 (0.8)	0	0	3 (4.5)	0	0	0
肝胆道系障害	5 (3.8)	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0
急性肝不全	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)	0	0	0	0
胆嚢炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
肝細胞融解性肝炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
肝機能異常	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
肝毒性	0	0	0	0	1 (1.5)	0	1 (1.5)	0
高ビリルビン血症	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	102 (77.3)	37 (28.0)	0	0	16 (24.2)	1 (1.5)	0	0
脱毛症	31 (23.5)	2 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0
水疱	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
おむつ皮膚炎	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	6 (4.5)	0	0	0	0	0	0	0
紅斑	6 (4.5)	2 (1.5)	0	0	1 (1.5)	0	0	0
多汗症	3 (2.3)	0	0	0	2 (3.0)	0	0	0
過角化	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
扁平苔癬	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
爪変色	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚疼痛	2 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0
手掌紅斑	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	86 (65.2)	28 (21.2)	0	0	10 (15.2)	1 (1.5)	0	0
そう痒症	9 (6.8)	1 (0.8)	0	0	8 (12.1)	0	0	0
発疹	30 (22.7)	6 (4.5)	0	0	2 (3.0)	0	0	0

効能又は効果,効能又は効果に関連する注意,用法及び用量,用法及び用量に関連する注意,警告・禁忌を含む使用上の注意につきましては製品電子添文をご参照ください.

消化管間質腫瘍に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14874, GRID）（つづき）

MedDRA Ver.14.1 カテゴリー/用語	スチバーガ（n＝132）				プラセボ（n＝66）			
	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(%)
紅斑性皮疹	1（0.8）	0	0	0	0	0	0	0
斑状皮疹	1（0.8）	0	0	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	5（3.8）	2（1.5）	0	0	0	0	0	0
丘疹性皮疹	1（0.8）	0	0	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹	1（0.8）	0	0	0	0	0	0	0
皮膚剥脱	2（1.5）	0	0	0	0	0	0	0
皮膚色素過剰	1（0.8）	0	0	0	0	0	0	0
皮膚色素減少	0	0	0	0	1（1.5）	0	0	0
皮膚反応	1（0.8）	0	0	0	1（1.5）	0	0	0
蕁麻疹	1（0.8）	0	0	0	1（1.5）	0	0	0
黄色皮膚	0	0	0	0	1（1.5）	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	36（27.3）	3（2.3）	0	0	10（15.2）	0	0	0
関節痛	7（5.3）	1（0.8）	0	0	1（1.5）	0	0	0
背部痛	1（0.8）	1（0.8）	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	15（11.4）	0	0	0	2（3.0）	0	0	0
筋骨格痛	0	0	0	0	1（1.5）	0	0	0
筋肉痛	14（10.6）	1（0.8）	0	0	4（6.1）	0	0	0
四肢痛	8（6.1）	0	0	0	3（4.5）	0	0	0
腎および尿路障害	11（8.3）	1（0.8）	0	0	0	0	0	0
血尿	2（1.5）	0	0	0	0	0	0	0
頻尿	1（0.8）	0	0	0	0	0	0	0
蛋白尿	9（6.8）	1（0.8）	0	0	0	0	0	0
腎機能障害	1（0.8）	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	2（1.5）	0	0	0	0	0	0	0
子宮頚管ポリープ	1（0.8）	0	0	0	0	0	0	0
不規則月経	1（0.8）	0	0	0	0	0	0	0
腟の炎症	1（0.8）	0	0	0	0	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	19（28.8）	0	0	1（1.5）
無力症	15（11.4）	1（0.8）	0	0	5（7.6）	0	0	1（1.5）
胸痛	1（0.8）	0	0	0	0	0	0	0
悪寒	1（0.8）	0	0	0	0	0	0	0
早期満腹	0	0	0	0	1（1.5）	0	0	0
疲労	39（29.5）	3（2.3）	0	0	13（19.7）	0	0	0
冷感	1（0.8）	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	1（0.8）	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感	3（2.3）	0	0	0	0	0	0	0
粘膜の炎症	22（16.7）	2（1.5）	0	0	1（1.5）	0	0	0
浮腫	1（0.8）	0	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	1（0.8）	0	0	0	2（3.0）	0	0	0
疼痛	0	0	0	0	1（1.5）	0	0	0
発熱	12（9.1）	0	0	0	1（1.5）	0	0	0
臨床検査	38（28.8）	11（8.3）	1（0.8）	0	7（10.6）	1（1.5）	0	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	0	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	0	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	0	0	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	1（1.5）	0	0	0
抱合ビリルビン増加	1（0.8）	0	0	0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	3（2.3）	0	0	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	8（6.1）	2（1.5）	0	0	0	0	0	0
血中カルシウム減少	1（0.8）	1（0.8）	0	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	1（0.8）	0	0	0	0	0	0	0

効能又は効果,効能又は効果に関連する注意,用法及び用量,用法及び用量に関連する注意,警告・禁忌を含む使用上の注意につきましては製品電子添文をご参照ください.

MedDRA Ver.14.1 カテゴリー/用語	スチバーガ(n＝132)				プラセボ(n＝66)			
	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(%)
血中フィブリノゲン減少	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (1.5)	0	0	0	0	0	0	0
血中ナトリウム減少	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
心電図ＱＴ延長	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
ヘマトクリット減少	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0
INR増加	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0
リパーゼ増加	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0	0	0	0	0
リンパ球数減少	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0
リンパ球百分率減少	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0
好中球数減少	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (0.8)	0	1 (1.5)	0	0	0
血小板数減少	4 (3.0)	2 (1.5)	0	0	0	0	0	0
プロトロンビン時間短縮	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
赤血球数減少	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0
遊離サイロキシン増加	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
遊離トリヨードチロニン減少	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
体重減少	13 (9.8)	0	0	0	4 (6.1)	0	0	0
白血球数減少	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0	1 (1.5)	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0
転倒	1 (0.8)	0	0	0	0	0	0	0

効能又は効果,効能又は効果に関連する注意,用法及び用量,用法及び用量に関連する注意,警告・禁忌を含む使用上の注意につきましては製品電子添文をご参照ください.

2. 切除不能な大腸癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14387, CORRECT）における発現率の高い副作用（日本人/外国人）[スチバーガ群で10%を超える]

MedDRA Ver.14.1	日本人（n＝65）			外国人（n＝435）		
	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	52(80.0)	18(27.7)	0	171(39.3)	65(14.9)	0
高血圧	39(60.0)	7(10.8)	0	100(23.0)	29(6.7)	0
疲労	28(43.1)	4(6.2)	1(1.5)	117(26.9)	22(5.1)	1(0.2)
食欲減退	28(43.1)	6(9.2)	0	124(28.5)	10(2.3)	0
蛋白尿	26(40.0)	4(6.2)	0	7(1.6)	3(0.7)	0
発疹	24(36.9)	2(3.1)	0	74(17.0)	22(5.1)	0
発声障害	21(32.3)	0	0	121(27.8)	0	0
発熱	17(26.2)	2(3.1)	0	35(8.0)	2(0.5)	0
リパーゼ増加	16(24.6)	8(12.3)	1(1.5)	5(1.1)	2(0.5)	3(0.7)
血小板数減少	16(24.6)	3(4.6)	0	8(1.8)	2(0.5)	0
下痢	14(21.5)	1(1.5)	0	155(35.6)	34(7.8)	1(0.2)
口内炎	13(20.0)	1(1.5)	0	69(15.9)	11(2.5)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12(18.5)	4(6.2)	0	7(1.6)	2(0.5)	0
悪心	11(16.9)	1(1.5)	0	61(14.0)	1(0.2)	0
体重減少	10(15.4)	0	0	59(13.6)	0	0
鼻出血	10(15.4)	0	0	27(6.2)	0	0
血小板減少症	9(13.8)	0	1(1.5)	30(6.9)	8(1.8)	0
便秘	9(13.8)	0	0	33(7.6)	0	0
血中アミラーゼ増加	9(13.8)	2(3.1)	0	5(1.1)	1(0.2)	1(0.2)
低リン酸血症	9(13.8)	7(10.8)	0	7(1.6)	5(1.1)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	8(12.3)	3(4.6)	0	5(1.1)	2(0.5)	1(0.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	7(10.8)	0	0	0	0	0
味覚異常	7(10.8)	0	0	29(6.7)	0	0
末梢性ニューロパチー	7(10.8)	0	0	7(1.6)	1(0.2)	0
粘膜の炎症	1(1.5)	0	0	75(17.2)	11(2.5)	0
無力症	0	0	0	99(22.8)	20(4.6)	0

効能又は効果，効能又は効果に関連する注意，用法及び用量，用法及び用量に関連する注意，警告・禁忌を含む使用上の注意につきましては製品電子添文をご参照ください．

3. 切除不能な大腸癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14387, CORRECT）における発現率の高い副作用（全体集団）[体表面積/いずれかの群で10%を超える]

MedDRA Ver.14.1	体表面積 1.5m²未満 (n=33) n (%)	体表面積 1.5m²～1.7m² (n=110) n (%)	体表面積 1.7m²を超える (n=345) n (%)	体表面積 不明 (n=12) n (%)
いずれかの副作用	33(100.0)	110(100.0)	343(99.4)	12(100.0)
血液およびリンパ系障害	8(24.2)	28(25.5)	74(21.4)	4(33.3)
貧血	3(9.1)	12(10.9)	36(10.4)	4(33.3)
血小板減少症	4(12.1)	10(9.1)	35(10.1)	0
胃腸障害	28(84.8)	86(78.2)	271(78.6)	10(83.3)
腹痛	3(9.1)	20(18.2)	72(20.9)	3(25.0)
便秘	12(36.4)	21(19.1)	81(23.5)	5(41.7)
下痢	15(45.5)	41(37.3)	150(43.5)	8(66.7)
悪心	11(33.3)	29(26.4)	69(20.0)	3(25.0)
口内炎	11(33.3)	18(16.4)	56(16.2)	0
嘔吐	11(33.3)	15(13.6)	51(14.8)	3(25.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	30(90.9)	88(80.0)	283(82.0)	10(83.3)
無力症	6(18.2)	32(29.1)	87(25.2)	7(58.3)
疲労	17(51.5)	40(36.4)	142(41.2)	2(16.7)
全身健康状態低下	1(3.0)	15(13.6)	28(8.1)	2(16.7)
粘膜の炎症	4(12.1)	20(18.2)	56(16.2)	2(16.7)
発熱	13(39.4)	30(27.3)	94(27.2)	3(25.0)
肝胆道系障害	9(27.3)	17(15.5)	72(20.9)	1(8.3)
高ビリルビン血症	6(18.2)	6(5.5)	53(15.4)	0
臨床検査	19(57.6)	53(48.2)	186(53.9)	2(16.7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5(15.2)	7(6.4)	16(4.6)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6(18.2)	9(8.2)	19(5.5)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	4(12.1)	11(10.0)	17(4.9)	0
リパーゼ増加	4(12.1)	6(5.5)	18(5.2)	0
血小板数減少	6(18.2)	10(9.1)	12(3.5)	0
体重減少	7(21.2)	30(27.3)	122(35.4)	2(16.7)
代謝および栄養障害	27(81.8)	63(57.3)	201(58.3)	9(75.0)
食欲減退	23(69.7)	54(49.1)	150(43.5)	7(58.3)
低カルシウム血症	6(18.2)	5(4.5)	17(4.9)	1(8.3)
低カリウム血症	6(18.2)	4(3.6)	26(7.5)	2(16.7)
低リン酸血症	6(18.2)	5(4.5)	12(3.5)	0
筋骨格系および結合組織障害	9(27.3)	34(30.9)	143(41.4)	8(66.7)
背部痛	2(6.1)	10(9.1)	48(13.9)	3(25.0)
神経系障害	9(27.3)	42(38.2)	137(39.7)	5(41.7)
頭痛	2(6.1)	15(13.6)	33(9.6)	1(8.3)
腎および尿路障害	7(21.2)	21(19.1)	52(15.1)	2(16.7)
蛋白尿	4(12.1)	12(10.9)	21(6.1)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	17(51.5)	46(41.8)	197(57.1)	5(41.7)
咳嗽	4(12.1)	9(8.2)	40(11.6)	0
発声障害	8(24.2)	26(23.6)	112(32.5)	4(33.3)
呼吸困難	5(15.2)	11(10.0)	69(20.0)	0
皮膚および皮下組織障害	26(78.8)	80(72.7)	248(71.9)	6(50.0)
脱毛症	4(12.1)	5(4.5)	29(8.4)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	18(54.5)	50(45.5)	152(44.1)	5(41.7)
発疹	15(45.5)	31(28.2)	64(18.6)	0
血管障害	16(48.5)	39(35.5)	114(33.0)	3(25.0)
高血圧	14(42.4)	34(30.9)	102(29.6)	2(16.7)

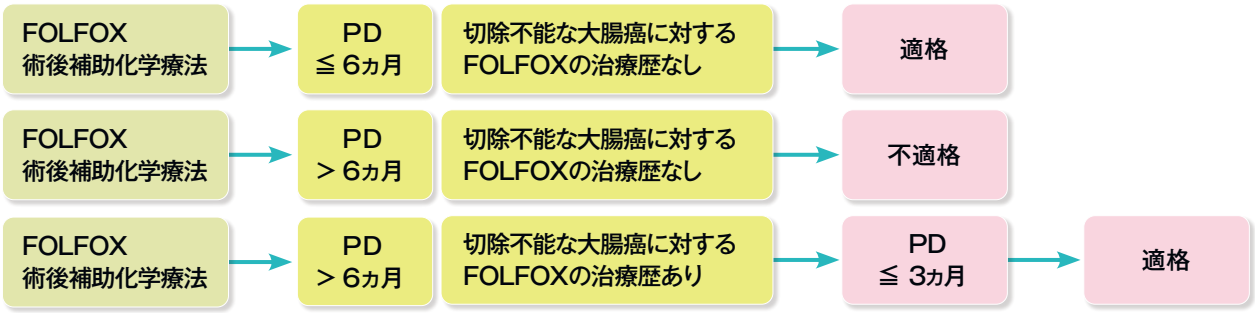
効能又は効果,効能又は効果に関連する注意,用法及び用量,用法及び用量に関連する注意,警告・禁忌を含む使用上の注意につきましては製品電子添文をご参照ください.

1. 切除不能な大腸癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験14387, CORRECT)における患者登録基準 (抜粋)

選択基準

- 年齢18歳以上(性別不問)
- 組織学的あるいは細胞学的に結腸又は直腸の腺癌と診断された患者. その他の組織型は除外する
- 切除不能な大腸癌(結腸・直腸癌)(Stage IV)の患者
- 標準化学療法施行中又は標準化学療法の最終投与から3ヵ月以内に, 増悪した患者
  標準化学療法としては, フッ化ピリミジン系薬剤, オキサリプラチン, イリノテカン及びベバシズマブ, (野生型*KRAS*の場合)セツキシマブ又はパニツムマブを含む. 術後補助化学療法としてオキサリプラチン投与を受けた患者については, 施行中又は終了後6ヵ月以内に再発の有無の検査がなされていることが必要である. オキサリプラチンを含む術後補助化学療法の終了後6ヵ月を超えて再発した患者も, 再度オキサリプラチンを含む化学療法を施行していれば, 本治験に適格とする. 忍容できない毒性により標準化学療法の中止を余儀なくされた, 若しくは病勢進行を認める前に治療継続が困難になった患者も本治験への参加が可能である. スクリーニング時に*KRAS*の変異の有無が不明な患者は, 抗EGFR抗体薬による治療歴がなければ適格とならない

図:術後補助化学療法としてのオキサリプラチンの説明



- RECIST version 1.1の基準に基づき測定可能病変又は測定不能病変を有する切除不能な大腸癌(結腸・直腸癌)患者
- ECOGの一般状態が0又は1の患者
- 3ヵ月以上の生存が期待できる患者
- 妊娠の可能性のある患者(女性及び男性)は, 同意取得から治験薬最終投与後3ヵ月間は適切な避妊法を使用することに同意すること. 治験担当医師あるいは治験協力者は, 適切な避妊方法を患者へ説明することが必要である. 適切な避妊方法とは, 医学的に推奨される避妊法(又は避妊法の組合せ)とする
- 治験薬投与開始前7日以内に実施した以下の臨床検査基準にて, 骨髄, 肝及び腎の各機能が保たれていることが確認できる患者
  - ◆総ビリルビン:基準値上限の1.5倍以下
  - ◆AST及びALT:基準値上限の2.5倍以下(肝転移を伴う患者の場合,基準値上限の5倍以下)
  - ◆アミラーゼ及びリパーゼ:基準値上限の1.5倍以下
  - ◆血清クレアチニン:基準値上限の1.5倍以下
  - ◆簡易MDRD(Modified diet in renal disease)式によって算出された腎糸球体ろ過量(GFR):30 mL/分/1.73 m^2以上
  - ◆INR/PTT:基準値上限の1.5倍以下
    ワルファリン,ヘパリンなどの薬剤を使用している患者は血液凝固系検査で異常を示す投与前所見がなければ,本治験への参加が可能である.治験実施施設の基準値に従って,治験薬投与開始後にINR/PTT値が安定したと判断できるまで,少なくとも週1回の評価を実施すること
  - ◆血小板数:100,000/mm^3以上,ヘモグロビン(Hb):9 g/dL以上,好中球数(ANC):1,500/mm^3以上.選択基準を満たすために輸血を行ってはならない
  - ◆アルカリホスファターゼ:基準値上限の2.5倍以下(肝転移を伴う患者の場合,基準値上限の5倍以下)

除外基準

- 無作為割付前5年以内に原発部位又は組織学的所見に異なる別の癌種の既往を有する患者. ただし, 子宮頸部上皮内癌, 非黒色腫皮膚癌, 表在性膀胱腫瘍[Ta, Tis及びT1]は除く
- 無作為割付前4週間以内に拡大照射野放射線療法を受けた患者, 又は無作為割付前2週間以内に局所放射線療法を受けた患者. 患者は, 放射線療法に起因するすべての毒性から回復していなければならない. 放射線照射部位以外に病変を有さない場合は, その病変の病勢進行が認められなければならない
- 投薬開始前28日以内に侵襲の大きい手術, 切開術による直視下生検, 又は重大な外傷を受けた患者
- 妊娠中又は授乳中の患者. 妊娠の可能性のある女性は, 投薬開始前7日以内に実施した妊娠検査が陰性であること
- NYHAクラス2以上のうっ血性心不全を有する患者
- 不安定狭心症(安静時の症状発現), 初発狭心症(過去3ヵ月以内に発症), 投薬開始前6ヵ月以内に心筋梗塞の発作の既往歴を有する患者
- 抗不整脈の治療を必要とする不整脈を有する患者(ただし, βブロッカー又はジゴキシンによる治療であれば該当しない)
- コントロール不能の高血圧症患者(降圧薬を使用しても収縮期血圧150 mmHg超又は拡張期血圧90 mmHg超の場合)
- 褐色細胞腫を有する患者
- 呼吸困難(CTCAE version 3.0 グレード2以上)の原因となる胸水又は腹水を有する患者
- 投薬開始前6ヵ月以内に脳血管発作(一過性脳虚血発作を含む), 深部静脈血栓症又は肺塞栓症など, 動脈又は静脈の血栓性あるいは塞栓性の既往歴を有する患者
- CTCAE version 3.0 グレード3以上の活動性感染症を有する患者
- HIV感染歴のある患者
- 抗ウイルス療法を要する活動性若しくは慢性のB型又はC型肝炎を有する患者
- 薬物療法を必要とする発作性疾患を有する患者
- 脳転移又はその既往を有する患者
- 臓器移植歴のある患者
- 重症度にかかわらず, 何らかの出血傾向の症状又は病歴を有する患者
- 投薬開始前4週間以内に何らかの出血(CTCAE version 3.0 グレード3以上)を有する患者
- 非治癒性の創傷, 潰瘍又は骨折を有する患者
- 血液透析又は腹膜透析を必要とする腎不全を有する患者
- CTCAE version 3.0 グレード1以上の脱水症状を有する患者
- 薬物乱用や治験の参加, あるいは結果の評価に支障をきたす健康状態, 心理状態, 社会的状況にある患者
- 治験薬, 同種同効薬又は賦形剤に対する過敏症の既往歴を有する患者
- 治験実施上, 患者の安全を損なう可能性があり, あるいは治験実施計画書の遵守が困難と考えられる病気や病状を有する患者
- 同意取得時に活動性の徴候や症状を有する間質性肺疾患の患者
- CTCAE version 3.0 グレード3以上のタンパク尿を持続的に呈する患者(随時尿サンプルによる尿タンパク/クレアチニン比測定で尿タンパクが24時間あたり3.5 g超)
- 薬剤の経口摂取が困難な患者
- 消化吸収障害の患者
- 治験実施医療機関の関係者(例:治験記録及びeCRFデータにアクセスできる実施医療機関の職員又は学生)
- 過去の治療や処置に起因する未回復の有害事象を有する患者(CTCAE version 3.0 グレード2以上). ただし, 脱毛やグレード2以下のオキサリプラチンを原因とする神経毒性は除く
- 治験薬投薬開始前4週間以内(マイトマイシンCを用いた治療の場合は6週間以内)に, 化学療法, 分子標的治療薬, 免疫療法, ホルモン療法を含む抗癌剤の全身治療を受けた患者

2.適正使用患者チェックシート

適正患者基準確認項目	適合	不適合（投与回避）
①診断名	□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	□治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及びがん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍以外
②スチバーガの成分に対する過敏症の既往歴【禁忌】	□なし	□あり
③妊娠又はその可能性【禁忌】/授乳中	□なし	□あり
④今回実施する治療レジメン	□単剤	□併用
適正患者基準確認項目	**適合**	**不適合（慎重投与）**
⑤重度の肝機能障害	□なし	□あり
⑥高血圧症	□なし	□あり
⑦脳転移	□なし	□あり
⑧血栓塞栓症又はその既往歴	□なし	□あり

解説

①治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌及びがん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍以外の疾患（がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌を除く）について，有効性・安全性が確立していません．他の治療法をご検討ください．

②重篤なアレルギー反応を惹起する可能性があると考えられるため，スチバーガの投与は行わないでください．

③妊婦に対するスチバーガの安全性を検討した臨床試験は行われていません．動物試験において，着床後胚死亡及び胎児奇形の増加が報告されています．妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対してスチバーガの投与は行わないでください．動物試験において乳汁移行性が報告されていますので，授乳中の女性においては，授乳をしないことが望ましいです．

④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ません．

⑤国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14387及び試験14874）において，肝機能障害・黄疸が報告されており，肝不全により死亡に至った症例も報告されています．重度の肝機能障害の患者は，臨床試験で除外されています．肝機能障害のある患者では，肝機能が悪化するおそれがありますので，投与の適否を慎重に検討及び判断してください．

⑥国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14387及び試験14874）において，高血圧が高い頻度で報告されています．また，高血圧クリーゼや，重度の高血圧に可逆性後白質脳症が併発した症例も認められています．高血圧を有する患者では，スチバーガ投与により高血圧が悪化するおそれがあります．降圧剤等により適切に血圧をコントロールした上でスチバーガの投与を開始してください．また，スチバーガ投与中は，定期的に血圧を測定し，患者の状態を特に注意深く観察するなど慎重な対応を行ってください．

⑦国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14387及び試験14874）において，スチバーガ投与により出血のリスクが高まることが示唆されています．脳転移病巣は正常組織よりも出血しやすい傾向がありますので，脳転移のある患者では，投与の適否を慎重に検討及び判断してください．また，このような患者にスチバーガを投与する場合には，脳出血の危険性に十分配慮してください．

⑧国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験14387及び試験14874）において，血栓塞栓症等が報告されています．血栓塞栓症又はその既往歴のある患者では，悪化・再発のおそれがありますので，スチバーガ投与前に患者の病歴を確認し，投与の適否を慎重に検討及び判断してください．また，このような患者にスチバーガを投与する場合には，患者の状態を特に注意深く観察するなど慎重な対応を行ってください．

3.CTCAE Ver. 3.0によるグレード分類

手足症候群

●手足の皮膚反応のグレード[抜粋]

グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	グレード 5
疼痛を伴わない軽微な皮膚の変化または皮膚炎(例:紅斑)	機能障害のない皮膚の変化(例:角層剥離, 水疱, 出血, 腫脹)または疼痛	潰瘍性皮膚炎または疼痛による機能障害を伴う皮膚の変化	–	–

注)「手足症候群」はCTCAE Ver.3.0では「手足の皮膚反応」となります.

劇症肝炎, 肝不全, 肝機能障害, 黄疸

●肝機能障害のグレード[抜粋]

	グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	グレード 5
肝機能障害	–	黄疸	羽ばたき振戦	脳症または昏睡	死亡
ALT	> ULN – 2.5×ULN	> 2.5 – 5.0×ULN	> 5.0 – 20.0×ULN	> 20.0×ULN	–
AST	> ULN – 2.5×ULN	> 2.5 – 5.0×ULN	> 5.0 – 20.0×ULN	> 20.0×ULN	–
ビリルビン	> ULN – 1.5×ULN	> 1.5 – 3.0×ULN	> 3.0 – 10.0×ULN	> 10.0×ULN	–

注)ULN:(施設)基準値上限

高血圧

●高血圧のグレード[抜粋]

グレード 1	グレード 2	グレード 3	グレード 4	グレード 5
症状はなく一過性(<24時間)の>20 mmHg(拡張期圧)の上昇 以前正常であった場合は>150/100への上昇;治療を要さない	再発性, または持続性(≧24時間), または症状を伴う>20 mmHg(拡張期圧)の上昇 以前正常であった場合は>150/100への上昇;単剤の薬物治療を要することもある	2種類以上の薬物治療または以前よりも強い治療を要する	生命を脅かす(例:高血圧クリーゼ)	死亡

注)小児に関する記載は省略

スチバーガ適正使用アドバイザリー・ボード（監修時）

〈委員長・総監修〉

東京医科歯科大学　名誉教授　特任教授　**杉原 健一** 先生

愛知県がんセンター　副院長／薬物療法部　部長　**室　圭** 先生

〈委員・監修〉

東京大学大学院医学系研究科・医学部
外科学専攻　臓器病態外科学講座　腫瘍外科　教授　**渡邉 聡明** 先生

東京医科歯科大学大学院　総合外科学分野 教授　**植竹 宏之** 先生

がん研究会有明病院　消化器化学療法科　部長　**山口 研成** 先生

大阪大学大学院医学系研究科　先進癌薬物療法開発学　教授　**佐藤 太郎** 先生

国立研究開発法人　国立がん研究センター東病院　消化管内科　科長　**吉野 孝之** 先生

国立研究開発法人　国立がん研究センター中央病院　院長　**西田 俊朗** 先生

北海道大学病院　腫瘍センター　診療教授　**小松 嘉人** 先生

国立研究開発法人　国立がん研究センター中央病院　皮膚腫瘍科　科長　**山﨑 直也** 先生

帝京大学医療技術学部長　**滝川　一** 先生

※所属および「スチバーガ適正使用アドバイザリー・ボード」における役割は監修時

最新の電子添文は以下の掲載場所からご覧ください。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（PMDA）ホームページ
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/

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.gs1jp.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

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）

(202606) STC-0.3 (SZ/HH)
PP-STI-JP-1275-14-06

2026年6月作成
資材番号 STC262801