肝細胞癌 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7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

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 p18 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 切除不能な肝細胞癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験15982, RESORCE)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
- p17～ 手足症候群
- p24～ 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
- p27～ 出血
- p29～ 間質性肺疾患
- p32～ 高血圧，高血圧クリーゼ
- p35～ 可逆性後白質脳症
- p37～ 血栓塞栓症
- p39～ 消化管穿孔，消化管瘻
- p41～ 血小板減少，好中球減少，白血球減少
- p43 動脈解離
- p44 高アンモニア血症

発現のおそれのある副作用
- p45 創傷治癒障害

その他の副作用
- p46

臨床成績 p47～ 切除不能な肝細胞癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験15982, RESORCE)

安全性情報 p50～ 切除不能な肝細胞癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験15982, RESORCE)における全副作用

参考
- p57～ 1. 切除不能な肝細胞癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験15982, RESORCE)における患者登録基準
- p60 2. CTCAE Ver. 4.0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(以下省略)

2. がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍(以下省略)

3. がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌[注1]

(1) 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.
(2) 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.

注1 切除不能な肝細胞癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験15982, RESORCE)は,ソラフェニブによる前治療に抵抗性を示し,かつ忍容性があった肝細胞癌患者で,Child-Pugh分類A,局所療法の適応とならない患者を対象に,単剤投与で実施しています. 当該試験成績についてはp47をご参照ください.

患者選択

患者選択における注意点

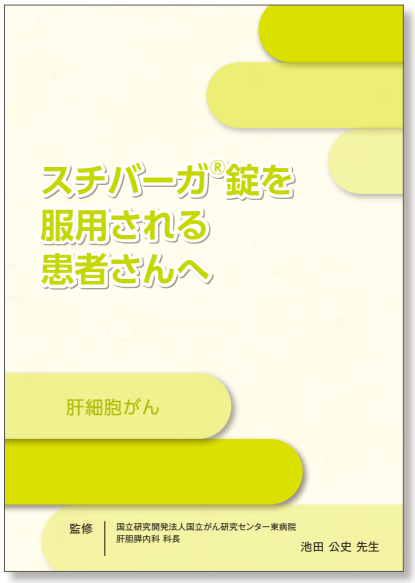
対象	投与の可否
スチバーガの成分に対し過敏症の既往歴のある患者	**スチバーガの成分に対し過敏症の既往歴のある患者には，投与しないこと．** 重篤なアレルギー反応を惹起するおそれがあります．
重度の肝機能障害のある患者	**推奨できません．** 重度の肝機能障害のある患者における使用経験がありません．
高血圧症の患者	**慎重に投与してください．** 高血圧が悪化するおそれがあります．
脳転移のある患者	**慎重に投与してください．** 脳出血があらわれるおそれがあります．
血栓塞栓症又はその既往歴のある患者	**慎重に投与してください．** 心筋虚血，心筋梗塞等があらわれるおそれがあります．
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p57を参照してください．

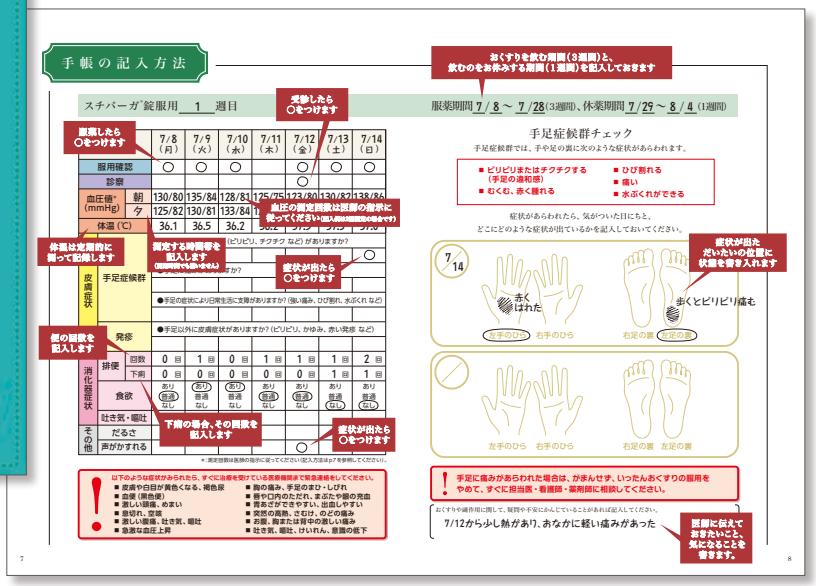
インフォームド・コンセント

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

切除不能な肝細胞癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験15982，RESORCE）における検査スケジュール

切除不能な肝細胞癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験15982，RESORCE）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以降（4週間）		投与終了
		第1日 ±3日	第15日 ±3日	第1日 ±3日	第15日 ±3日	14日以内
AST, ALT, T-Bil	7日以内	○[a]	○	○	○[f]	○
血圧測定	14日以内	○[b]				○
分画を含む血液学的検査	7日以内	○[c]	○	○	○[f]	○
血液生化学検査及び電解質検査	7日以内	○[c]	○	○	○[f]	○
尿検査	7日以内	○[c]	○	○	○[f]	○
甲状腺機能検査（TSH, T3, T4）	7日以内	○[c]		○		○
血液凝固検査（PT-INR, PTT）	7日以内	○[c,d,e]		○		○

a 最初の2サイクルにおいては，ALT，AST及びビリルビンの検査を週1回実施した．

b 最初の6週間は週1回の割合で血圧を測定した．血圧は，決められた来院時に試験実施医療機関の適切なスタッフ〔例：治験責任（分担）医師，看護師〕が測定してeCRFに記入した．

c 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の第1日の検査は不要とした．

d ベースラインのPT-INRが安定しているワルファリン投与被験者については，サイクル1の第5日（±3日）にPT-INRを測定することとした．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った．この情報はeCRFに記録した．

e サイクル1の第15日及びサイクル2の第1日と第15日に被験者全員から治験薬投与前に採血を行った．少なくとも80例の被験者から，サイクル1の第15日，サイクル2の第1日，サイクル2の第15日に治験薬投与後2～4時間後に追加の採血を実施した．

f サイクル6終了後以降は，治験責任（分担）医師の判断に基づき第15日の評価を行うことができることとした．

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(p19)，肝機能検査値異常(p13)，高血圧(p33)をご参照ください．

参考 切除不能な肝細胞癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験15982, RESORCE)における用量調節基準

用量段階	用量
投与レベル0(通常投与量)	1日1回160 mg(4錠)を経口投与
投与レベル－1	1日1回120 mg(3錠)を経口投与
投与レベル－2	1日1回80 mg(2錠)を経口投与

参考 切除不能な肝細胞癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験15982, RESORCE)における治験薬と関連のある毒性に対する用量調節／投与中断基準(HFSR, ALT又はAST値の上昇及び高血圧を除く)[a]

グレード (NCI-CTCAE Ver 4.0)	投与継続の可否	用量調節	その後のサイクルにおける投与量
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投与中断[b]	1レベル減量	毒性がグレード2以下で症状が安定している場合は，治験責任(分担)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投与中断[b]	1レベル減量 治験責任(分担)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，無症候性の検査異常値を除く．
b スチバーガの投与を4週間中断しても回復がみられない場合，スチバーガの投与を中止する．

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（p13）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．

・切除不能な肝細胞癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験15982，RESORCE）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，サイクル3以降サイクル6終了時までは2週間に1回の頻度での検査が設定されていました．※1

※1 本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※2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※3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※2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．

※2 例えば，前回の検査値の2倍以上に上昇した場合等．
※3 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．

●切除不能な肝細胞癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験15982,RESORCE）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15982, RESORCE）							
全体集団	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(%)	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	107(28.6)	45(12.0)	4(1.1)	1(0.3)	25(13.0)	14(7.3)	1(0.5)	2(1.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)増加	28(7.5)	5(1.3)	2(0.5)	0	8(4.1)	2(1.0)	0	0
アンモニア増加	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
腹水	8(2.1)	3(0.8)	0	0	1(0.5)	1(0.5)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)増加	50(13.4)	17(4.5)	3(0.8)	0	15(7.8)	9(4.7)	1(0.5)	0
抱合ビリルビン増加	2(0.5)	1(0.3)	0	0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ(ALP)増加	7(1.9)	1(0.3)	0	0	4(2.1)	2(1.0)	0	0
血中ビリルビン増加	60(16.0)	19(5.1)	0	0	5(2.6)	2(1.0)	0	0
胆汁うっ滞	0	0	0	0	2(1.0)	1(0.5)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ(γ-GTP)増加	7(1.9)	5(1.3)	0	0	4(2.1)	1(0.5)	0	0
肝性脳症	7(1.9)	2(0.5)	0	1(0.3)#	1(0.5)	0	0	0
肝不全	1(0.3)	0	1(0.3)	0	3(1.6)	1(0.5)	0	2(1.0)
肝機能異常	2(0.5)	0	0	0	1(0.5)	1(0.5)	0	0
肝臓痛	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
肝細胞損傷	0	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
高アンモニア血症	2(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
高ビリルビン血症	9(2.4)	4(1.1)	1(0.3)	0	2(1.0)	2(1.0)	0	0
低アルブミン血症	8(2.1)	2(0.5)	0	0	0	0	0	0
黄疸	4(1.1)	1(0.3)	0	0	1(0.5)	1(0.5)	0	0
黄疸眼	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
日本人集団	スチバーガ群（N=30）				プラセボ群（N=10）			
	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	18(60.0)	7(23.3)	1(3.3)	0	1(10.0)	1(10.0)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)増加	9(30.0)	1(3.3)	1(3.3)	0	1(10.0)	0	0	0
アンモニア増加	1(3.3)	0	0	0	0	0	0	0
腹水	2(6.7)	1(3.3)	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	15(50.0)	3(10.0)	1(3.3)	0	1(10.0)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ(ALP)増加	1(3.3)	0	0	0	1(10.0)	1(10.0)	0	0
血中ビリルビン増加	8(26.7)	0	0	0	1(10.0)	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ(γ-GTP)増加	4(13.3)	3(10.0)	0	0	0	0	0	0
肝性脳症	2(6.7)	1(3.3)	0	0	0	0	0	0
肝不全	1(3.3)	0	1(3.3)	0	0	0	0	0
高アンモニア血症	2(6.7)	0	0	0	0	0	0	0
低アルブミン血症	6(20.0)	2(6.7)	0	0	0	0	0	0

肝性脳症グレード5は,本剤との因果関係が否定されなかったものの,被験者の自由意思による同意撤回が投与中止理由であり,原疾患進行の影響が強いと考えられる症例でした.

グレードはCTCAE Ver.4.0に基づいて判定されています.

特に注意を要する副作用

●切除不能な肝細胞癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験15982,RESORCE）における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15982, RESORCE）	
全体集団	**スチバーガ群 (n=374)**	**プラセボ群 (n=193)**
AST又はALT>3×ULN	155/371（41.8）	73/191（38.2）
AST又はALT>5×ULN	70/371（18.9）	40/191（20.9）
AST又はALT>10×ULN	16/371（4.3）	14/191（7.3）
AST又はALT>20×ULN	7/371（1.9）	5/191（2.6）
AST又はALT>3×ULN, T-Bil>1.5×ULN	83/371（22.4）	41/191（21.5）
AST又はALT>3×ULN, T-Bil>2×ULN	57/371（15.4）	37/191（19.4）
Hy's law criteria※	16/368（4.3）	10/188（5.3）
日本人集団	**スチバーガ群 (n=30)**	**プラセボ群 (n=10)**
AST又はALT>3×ULN	14/30（46.7）	2/10（20.0）
AST又はALT>5×ULN	5/30（16.7）	0/10
AST又はALT>10×ULN	1/30（3.3）	0/10
AST又はALT>20×ULN	1/30（3.3）	0/10
AST又はALT>3×ULN, T-Bil>1.5×ULN	4/30（13.3）	1/10（10.0）
AST又はALT>3×ULN, T-Bil>2×ULN	0/30	1/10（10.0）
Hy's law criteria※	0/30	0/10

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.

Possible Hy's law caseは,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）ではスチバーガ群で全体集団（N=500）の0.8%（4/500）,日本人集団（N=65）の1.7%（1/59）において,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）ではスチバーガ群で全体集団（N=132）の0.8%（1/120）,日本人集団（N=12）の8.3%（1/12）において,それぞれ認められています.

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

●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.(p15参照)
- 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.(p16参照)
- 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.

特に注意を要する副作用

対処法

●肝機能検査値異常に関する用量調節基準

AST又はALT及びビリルビン値の正常基準値上限に対する程度	発現回数	用量調節及び処置
AST又はALT≦上限5倍	回数問わず	スチバーガの投与を継続. AST及びALT<上限3倍又は投与前値に回復するまで肝機能検査を頻回に行う.
上限5倍<AST又はALT≦上限20倍	1回目	AST又はALT<上限3倍又は投与前値に回復するまで休薬. → 回復 → 投与量を40 mg(1錠)減量して再開.少なくとも4週間は肝機能検査を頻回に行う.
	2回目	スチバーガの投与を中止する.*1
AST又はALT>上限20倍	回数問わず	
AST又はALT>上限3倍かつビリルビン値>上限2倍*2	回数問わず	

*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)

参考 切除不能な肝細胞癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験15982,RESORCE）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 (NCI-CTCAE Ver. 4.0)	1回目	2回目	3回目
グレード0～2	同用量レベルで投与を継続し，少なくとも4週間はAST，ALT，ビリルビンを週1回測定する.	同用量レベルで投与を継続し，少なくとも4週間はAST，ALT，ビリルビンを週1回測定する.	同用量レベルで投与を継続し，少なくとも4週間はAST，ALT，ビリルビンを週1回測定する.
グレード3	投与中断する. グレード2以下又はベースライン値に回復するまでAST，ALT，ビリルビンを測定する. 用量を1レベル減量し，少なくとも4週間はAST，ALT，ビリルビンを週1回測定する.[a]	投与中断する. グレード2以下又はベースライン値に回復するまでAST，ALT，ビリルビンを測定する. 用量をさらに1レベル減量し，少なくとも4週間はAST，ALT，ビリルビンを週1回測定する.[a]	スチバーガの投与を中止する.[b]
グレード3でALT又はASTが基準上限値の8倍超，しかも同時に以前の値に比べてビリルビン値が（程度に関係なく）上昇した場合	同上．リスクがベネフィットを上回ると判断した場合，1回目の発現でスチバーガの投与中止を検討する.[b,c]	スチバーガの投与を中止する.[b]	―
グレード4以上	スチバーガの投与を中止する.[b]	―	―

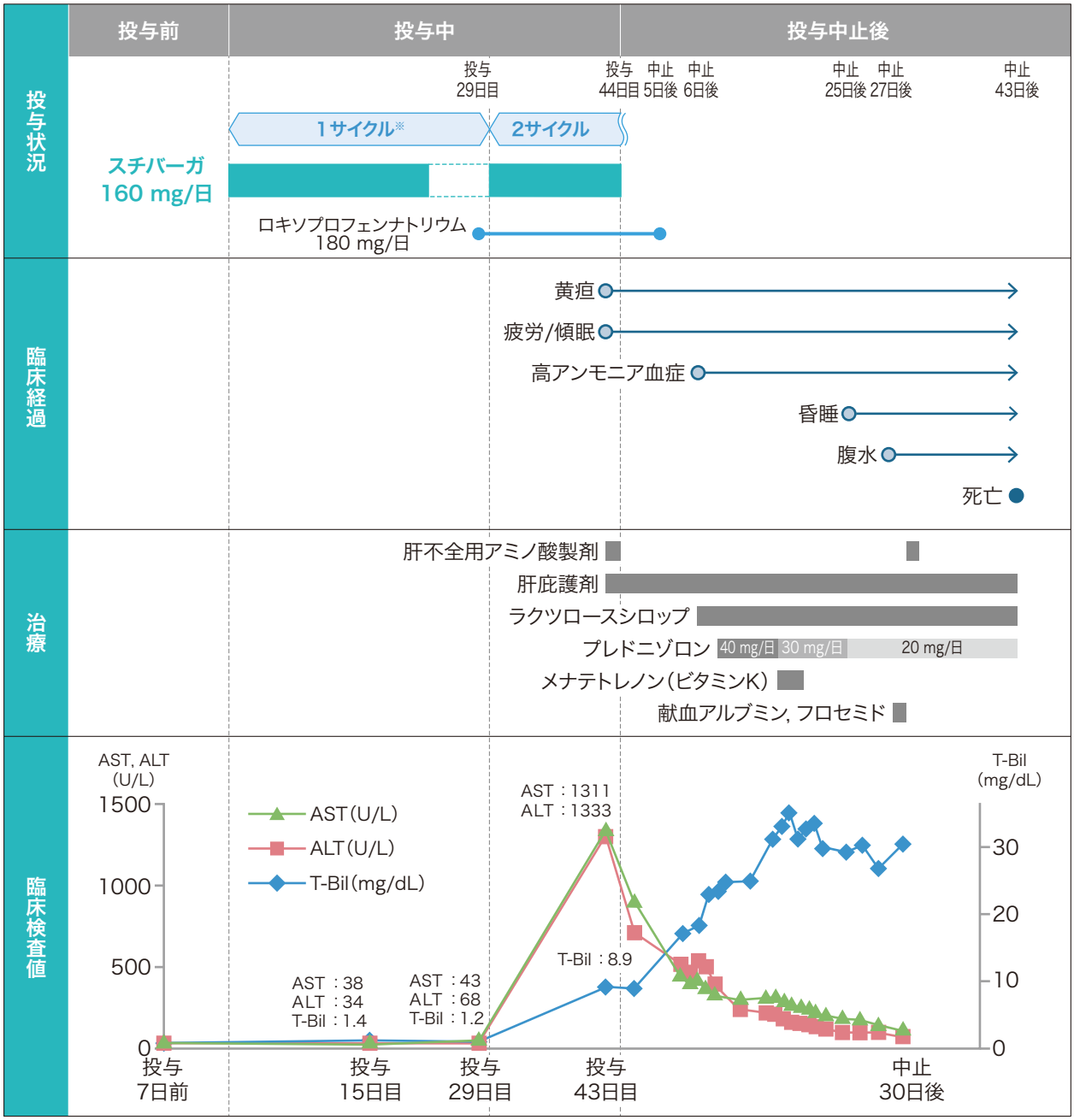
a 2サイクルの間，すべての値が安定した値を維持した場合，治験責任（分担）医師の判断により投与量を再び増量してもよい．投薬量を再び増量後，最低4週間はAST，ALT，ビリルビンを週1回測定する.
b 投薬を中止した場合，ベースライン値に回復するか安定するまでAST，ALT，ビリルビンを週1回測定する.
c ジルベール症候群患者にトランスアミナーゼ値の上昇がみられた場合，認められたAST及び／又はALTの上昇について上記の基準に従って投薬を管理する.

特に注意を要する副作用

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〕

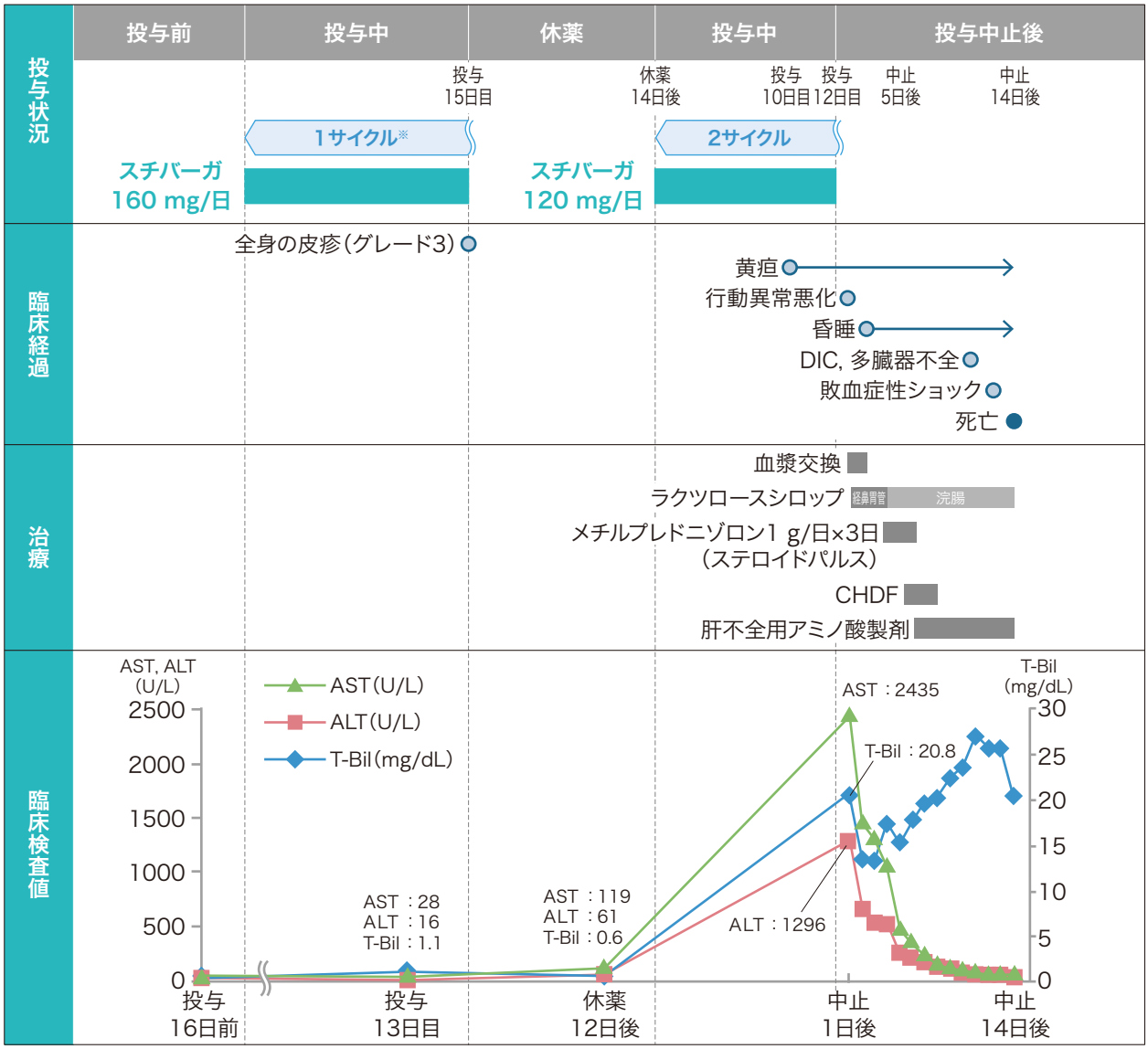
患者背景	
性別・年齢	男性・60歳代
原疾患	大腸癌
併存症	肝転移
併用薬	ランソプラゾール，ロキソプロフェンナトリウム，レバミピド，ラクトミン



※1サイクル：3週間連日経口投与,1週間休薬

●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（p19）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

●切除不能な肝細胞癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験15982, RESORCE）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15982, RESORCE）			
全体集団	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(%)	全グレード (%)	グレード3 (%)
手足症候群	191(51.1)	46(12.3)	12(6.2)	1(0.5)
手掌紅斑	0	0	1(0.5)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	191(51.1)	46(12.3)	11(5.7)	1(0.5)
足底紅斑	1(0.3)	0	0	0
日本人集団	スチバーガ群（N=30）		プラセボ群（N=10）	
	全グレード n(%)	グレード3 (%)	全グレード (%)	グレード3 n(%)
手足症候群	23(76.7)	7(23.3)	1(10.0)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	23(76.7)	7(23.3)	1(10.0)	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）

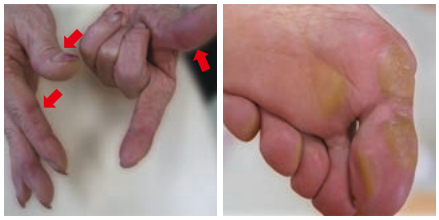
特に注意を要する副作用

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．



大腸癌症例
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 切除不能な肝細胞癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験15982, RESORCE）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 (NCI-CTCAE Ver. 4.0)	発現回数	推奨される用量調節[b]
グレード1[a]: 日常生活に支障を来た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, 紅斑又は不快感	回数問わず	同用量レベルで投与を継続し, 対症療法を直ちに行う.
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	1レベル減量することを考慮し, 対症療法を直ちに行う. 改善がみられない場合は, 消失若しくはグレード1に軽快するまで少なくとも7日間は投与を中断する.[a]
	7日以内に改善がみられない場合又は2 回目	消失若しくはグレード1に軽快するまで投与を中断する.[a] 投与を再開する場合, 投与量を1レベル減量して投与する.
	3 回目	消失若しくはグレード1に軽快するまで投与を中断する.[a] 投与を再開する場合, さらに投与量を1レベル減量して投与する（合計2レベル減量）.[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	対症療法を直ちに行い, 消失若しくはグレード1に軽快するまで少なくとも7日間は投与を中断する.[a] 投与を再開する場合, 投与量を1レベル減量して投与する.
	2 回目	対症療法を直ちに行い, 消失若しくはグレード1に軽快するまで少なくとも7日間は投与を中断する.[a] 投与を再開する場合, さらに投与量を1レベル減量して投与する（合計2レベル減量）.[b]
	3 回目	スチバーガの投与を中止する.

a 減量後に消失若しくはグレード1に軽快した場合は,治験責任（分担）医師の判断により増量してもよい.
b 最小推奨用量は80 mgである.投与レベル−2を超える減量が必要な場合,試験中止とする.

特に注意を要する副作用

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



大腸癌症例
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.

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),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)及び切除不能な肝細胞癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験15982,RESORCE)における予防及び処置

●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.

特に注意を要する副作用

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(p26)をご参照ください．

発現状況

●切除不能な肝細胞癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験15982，RESORCE)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15982，RESORCE)					
全体集団	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(%)
多形紅斑	3(0.8)	0	0	0	0	0
日本人集団	スチバーガ群(N=30)			プラセボ群(N=10)		
	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(10.0)	0	0	0	0	0

切除不能な大腸癌に対する海外第Ⅲb相臨床試験(試験15967)でTEN 1例，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)でSJS 1例が報告されています．

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．

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

経過及び処置	
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

●切除不能な肝細胞癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験15982，RESORCE）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15982，RESORCE）							
全体集団	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(%)	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	22(5.9)	2(0.5)	1(0.3)	2(0.5)	5(2.6)	0	0	0
肛門出血	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
結膜出血	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
血性下痢	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
鼻出血	8(2.1)	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
胃腸出血	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0	0	0
歯肉出血	3(0.8)	0	0	0	0	0	0	0
血腫	0	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
血尿	3(0.8)	0	0	0	0	0	0	0
下部消化管出血	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
髄膜出血	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0	0	0
点状出血	0	0	0	0	2(1.0)	0	0	0
紫斑	1(0.3)	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
直腸出血	2(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
出血性ショック	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0	0	0
上部消化管出血	2(0.5)	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0	0
日本人集団	スチバーガ群（N=30）				プラセボ群（N=10）			
	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(10.0)	0	0	0	0	0	0	0
結膜出血	1(3.3)	0	0	0	0	0	0	0
鼻出血	2(6.7)	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．

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

●出血例の概要〔肝細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験15982,RESORCE）より〕

患者背景	
性別・年齢	男性・40歳代
原疾患	肝細胞癌
併存症	B型肝炎，肝硬変，癌疼痛
併用薬	エンテカビル
その他（治療歴等）	TACE施行歴

経過及び処置	
投与開始56日前	ソラフェニブによる前治療終了．
投与開始日	スチバーガ160 mg/日の投与開始．
投与開始27日後	腹水が発現．
投与開始30日後	AST（189 U/L），ALT（132 U/L）の上昇が認められる．ヘモグロビン値10 g/dL．
投与開始37日後	スチバーガ120 mg/日に減量． ヘモグロビン減少（8.1 g/L）あり．血小板数（245×10^9/L）， プロトロンビン時間（9.9秒），活性化部分トロンボプラスチン時間（27秒）は正常．
投与開始42日後（最終投与日）	自宅で大量に吐血後，昏睡状態に陥る（上部消化管出血，出血性ショック）．
最終投与2日後	死亡に至る．なお，食道静脈瘤は確認されていない．

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．

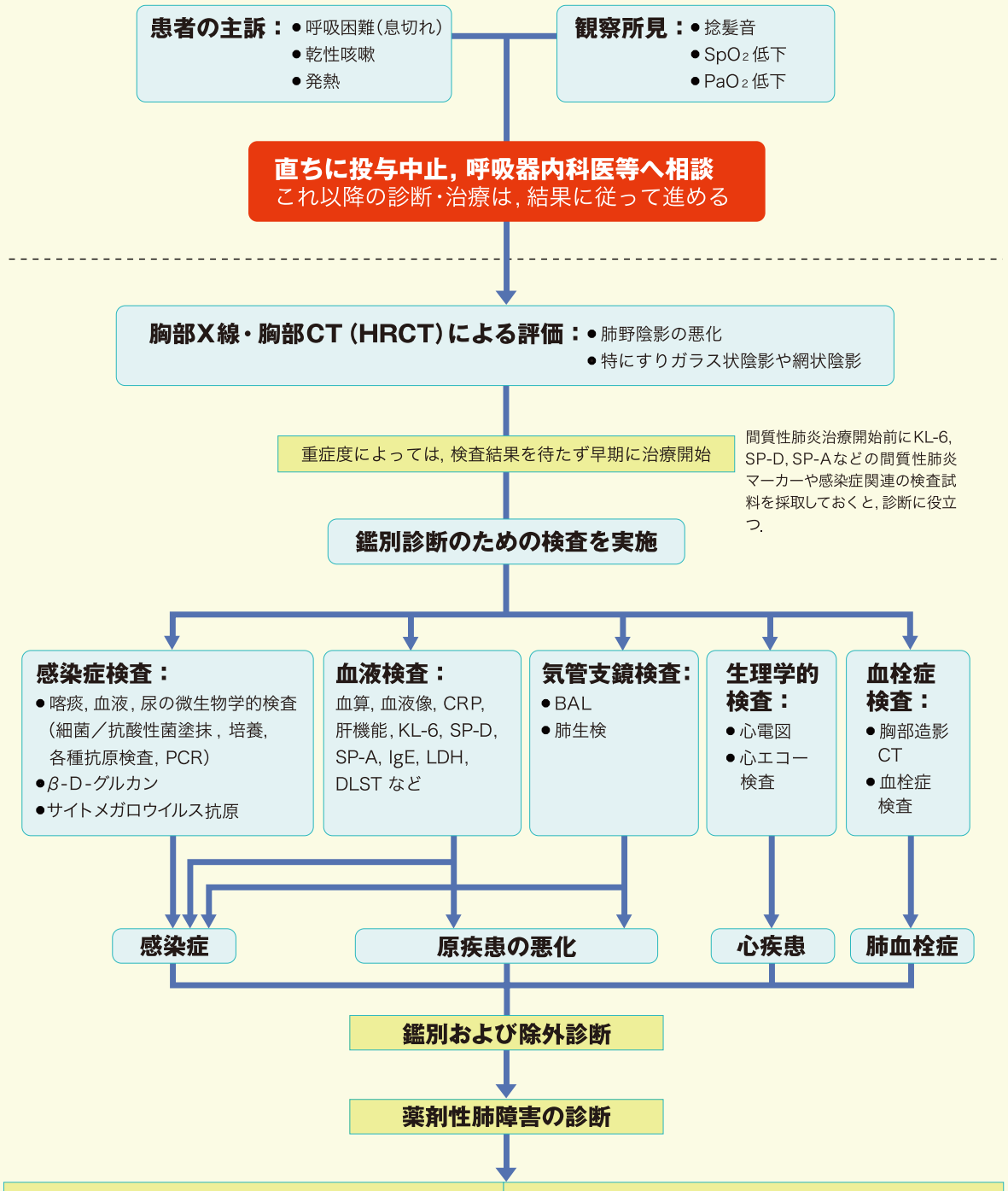
切除不能な肝細胞癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験15982，RESORCE）における間質性肺疾患の副作用の報告はありませんでした．

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．

参考 診断・治療のフローチャート



＊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

●切除不能な肝細胞癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験15982，RESORCE）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15982，RESORCE）					
全体集団	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(%)
高血圧関連事象	87(23.3)	48(12.8)	1(0.3)	9(4.7)	6(3.1)	0
血圧上昇	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0
高血圧	86(23.0)	48(12.8)	0	9(4.7)	6(3.1)	0
高血圧クリーゼ	1(0.3)	0	1(0.3)	0	0	0
日本人集団	スチバーガ群（N=30）			プラセボ群（N=10）		
	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	12(40.0)	4(13.3)	0	1(10.0)	1(10.0)	0
高血圧	12(40.0)	4(13.3)	0	1(10.0)	1(10.0)	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．

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，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 切除不能な肝細胞癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験15982,RESORCE）における高血圧に関する用量調節基準

グレード (NCI-CTCAE Ver 4.0)	定義	降圧療法	スチバーガ用量
グレード1	前高血圧症（収縮期血圧 120～139 mmHg又は拡張期血圧80～89 mmHg）	なし	スチバーガ投与を継続し，血圧測定回数を増やすことを検討する．
グレード2	収縮期血圧140～159 mmHg又は拡張期血圧90～99 mmHgあるいは，拡張期血圧で20 mmHgを超える症候性の血圧上昇（前回が正常な範囲だった場合）	拡張期血圧90 mmHg以下になるように治療する： - 血圧が以前は正常な範囲だった場合は，降圧薬の単剤治療を開始する． - 被験者が既に降圧薬を服用している場合は，降圧薬を増量する．	スチバーガ投与を継続する． 症候性の場合症状が消失し，拡張期血圧が90 mmHg以下にコントロールできるまでスチバーガ投与を中断する[a]． スチバーガ投与を再開する場合，同じ用量レベルで継続する．
グレード3	収縮期血圧160 mmHg以上又は拡張期血圧100 mmHg以上あるいは，2種類以上の降圧薬による集中的治療が必要（服用していた薬以外に）	拡張期血圧90 mmHg以下になるように治療する： - 降圧薬の服用を開始する． - 服用中の降圧薬を増量する． - 追加の降圧薬を投与する．	拡張期血圧が90 mmHg以下になるまで，症候性の場合は症状が消失するまでスチバーガ投与を中断する[a]． スチバーガの投与を再開する場合，同じ用量レベルで継続する． 新しい降圧薬又はより集中的な治療を追加しても血圧のコントロールが難しい場合，投与量を1レベル減量して投与する[b]． スチバーガを減量して降圧薬を使用してもグレード3の高血圧が再発した場合，さらに投与量を1レベル減量する[c]．
グレード4	生命に危険を及ぼす高血圧（悪性高血圧，一過性又は恒久的神経障害，高血圧性緊張症など）	——	スチバーガの投与を中止する．

a スチバーガの投与を4週間中断しても回復がみられない場合，スチバーガの投与を中止する．
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，治験責任（分担）医師の判断によりスチバーガを増量してもよい．
c 投与レベル－2を超える減量（80 mg未満）が必要な場合，スチバーガの投与を中止する．

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, 切除不能な肝細胞癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験15982, RESORCE)における副作用の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，ベネフィット・リスク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

●切除不能な肝細胞癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験15982，RESORCE）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15982，RESORCE）							
全体集団	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(%)	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(%)
血栓塞栓症関連事象	5(1.3)	2(0.5)	0	1(0.3)	0	0	0	0
塞栓症	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0	0	0
心筋梗塞	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0	0	0
網膜動脈閉塞	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0	0	0
四肢静脈血栓症	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
狭心症	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
日本人集団	スチバーガ群（N=30）				プラセボ群（N=10）			
	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(%)
血栓塞栓症関連事象	1(3.3)	1(3.3)	0	0	0	0	0	0
塞栓症	1(3.3)	1(3.3)	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．

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〔肝細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験15982,RESORCE）より〕

患者背景	
性別・年齢	男性・60歳代
原疾患	肝細胞癌
併存症	肝硬変，うつ病
既往症	アルコール乱用，脳出血
併用薬	セルトラリン，オメプラゾール，スピロノラクトン，ナドロール

経過及び処置	
投与開始28日前	ソラフェニブによる前治療終了．
投与開始日	スチバーガ160 mg/日の投与開始．
投与開始3日後	肝性脳症が発現．
投与開始6日後	肝性脳症が悪化したため，スチバーガ120 mg/日に減量．
投与開始8日後	スチバーガの投与を中止．
中止4日後	肝性脳症は回復．
中止5日後	スチバーガ80 mg/日で投与再開．
投与再開4日後	スチバーガ120 mg/日に増量．
投与再開61日後	高血圧のためエナラプリルの投与を開始．
投与再開66日後	スチバーガ最終投与日．
最終投与19日後	心筋梗塞の症状が発現．
最終投与23日後	心電図でST部分上昇が認められ入院（トロポニンⅠ：28.61 ng/mL，クレアチンホスホキナーゼ：94.5 ng/mL）．アスピリン，ビソプロロール，クロピドグレル，シンバスタチンにより治療．
最終投与26日後	意識レベルが突然低下し，死亡に至る． 剖検による死因：心筋梗塞による心穿孔を原因とする心嚢血腫．

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

●切除不能な肝細胞癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験15982，RESORCE）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15982，RESORCE）							
全体集団	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(%)	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(%)
消化管穿孔・消化管瘻関連事象	1(0.3)	0	0	1(0.3)	1(0.5)	0	0	0
十二指腸穿孔	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0	0	0
腹膜炎	0	0	0	0	1(0.5)	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．

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．

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

●十二指腸穿孔例の概要〔肝細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験15982,RESORCE）より〕

患者背景	
性別・年齢	男性･70歳代
原疾患	肝細胞癌（大血管浸潤, 肝外転移）
併存症	B型肝炎, 肝硬変, 良性前立腺肥大症, 便秘
併用薬	ランソプラゾール, テノホビルジソプロキシルフマル酸塩
その他（治療歴等）	放射線塞栓療法

経過及び処置	
投与開始22日前	ソラフェニブによる前治療終了.
投与開始日	スチバーガ160 mg/日で投与開始.
投与開始29日後	腹痛が発現.
投与開始43日後	腹痛は回復.
投与開始58日後（最終投与日）	腹痛を伴う吐血, 発熱が発現. CTにて, 十二指腸に浸潤する肝病変と, それによる十二指腸壁の壊死が認められた. ヘモグロビン11.7 g/dL, ALT 86 U/L, AST 165 U/L, 総ビリルビン 6.4 mg/dL. パラセタモール, モルヒネ, フェンタニルクエン酸塩, ドパミン塩酸塩, デロラゼパムを投与.
最終投与2日後	死亡に至る.

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

●切除不能な肝細胞癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験15982，RESORCE）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15982，RESORCE）					
全体集団	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(%)
血小板減少関連事象	19(5.1)	7(1.9)	1(0.3)	3(1.6)	0	0
血小板数減少	15(4.0)	4(1.1)	0	1(0.5)	0	0
血小板減少症	4(1.1)	3(0.8)	1(0.3)	2(1.0)	0	0
日本人集団	スチバーガ群（N=30）			プラセボ群（N=10）		
	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	7(23.3)	1(3.3)	0	0	0	0
血小板数減少	7(23.3)	1(3.3)	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

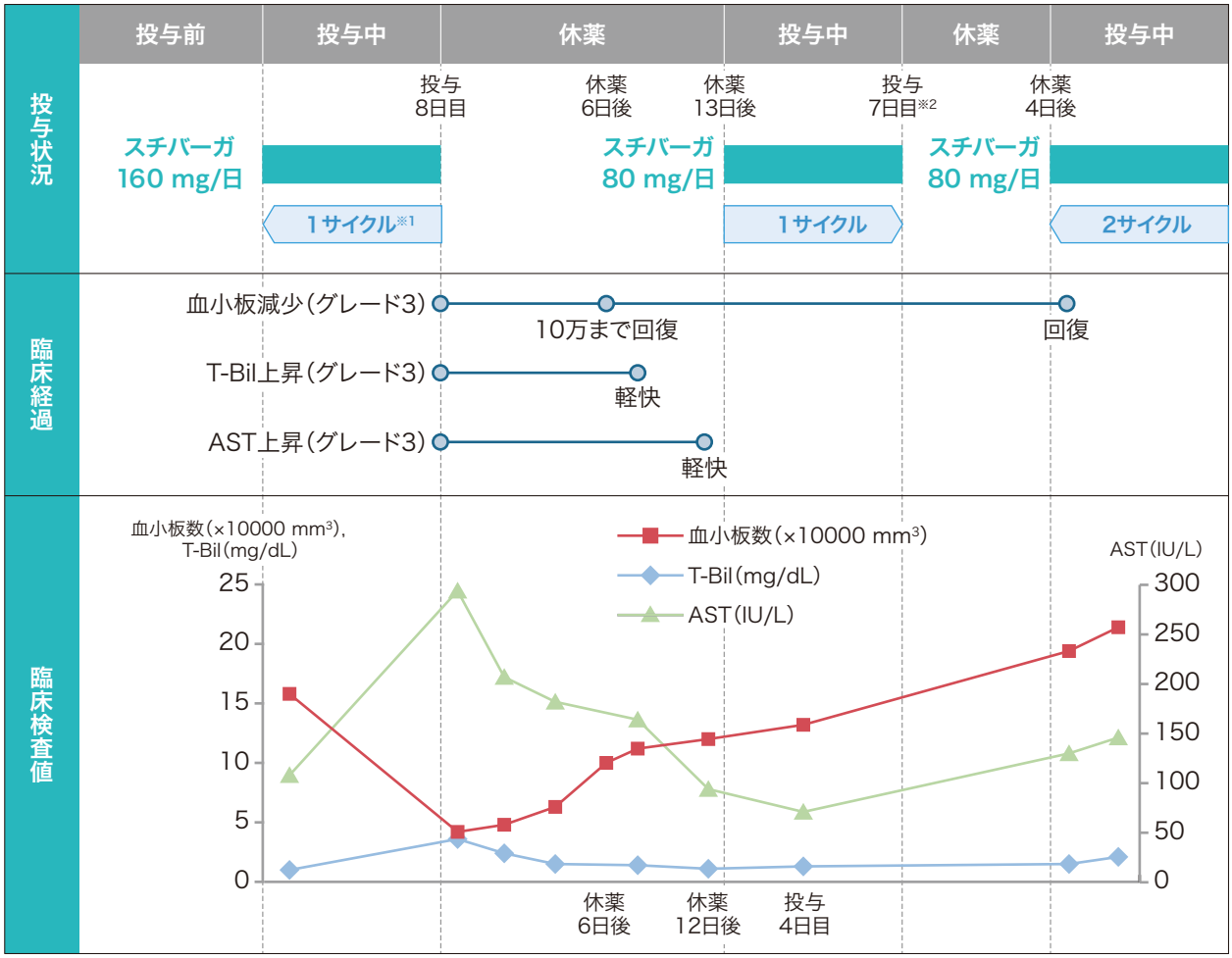
●血小板減少例

切除不能な肝細胞癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験において，血小板数減少の有害事象として，1サイクル目に12例，2サイクル目に9例，3サイクル目に4例発現し，3サイクル目までの発現が25/34例を占めていました．
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．
試験15982 スチバーガ群における血小板減少の投与開始からの日数は，中央値37.5日（範囲7日～161日）でした．

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

- 切除不能な肝細胞癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験15982，RESORCE）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

●切除不能な肝細胞癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験15982, RESORCE)における高アンモニア血症関連副作用

MedDRA Ver19.0 PT(基本語)	国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験15982, RESORCE)							
全体集団	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(%)	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(%)
高アンモニア血症関連事象	3(0.8)	0	0	0	0	0	0	0
高アンモニア血症	2(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
アンモニア増加	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
日本人集団	スチバーガ群(N=30)				プラセボ群(N=10)			
	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(%)
高アンモニア血症関連事象	3(10.0)	0	0	0	0	0	0	0
高アンモニア血症	2(6.7)	0	0	0	0	0	0	0
アンモニア増加	1(3.3)	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.

●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

切除不能な肝細胞癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験15982，RESORCE）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

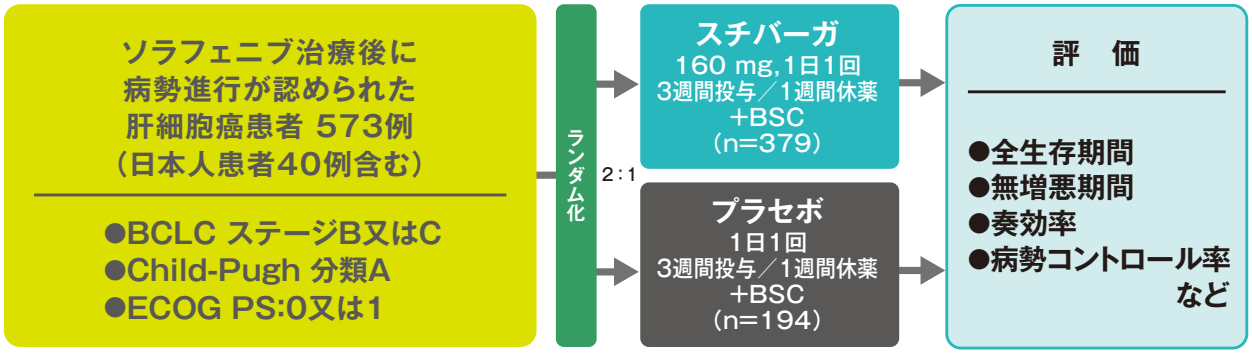
③注意を要するその他の副作用

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(p50)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

切除不能な肝細胞癌に対する試験15982, RESORCE 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
*: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
**: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っ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),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.

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　無増悪期間(TTP),奏効率,病勢コントロール率(DCR)など

解析計画　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.

患者背景

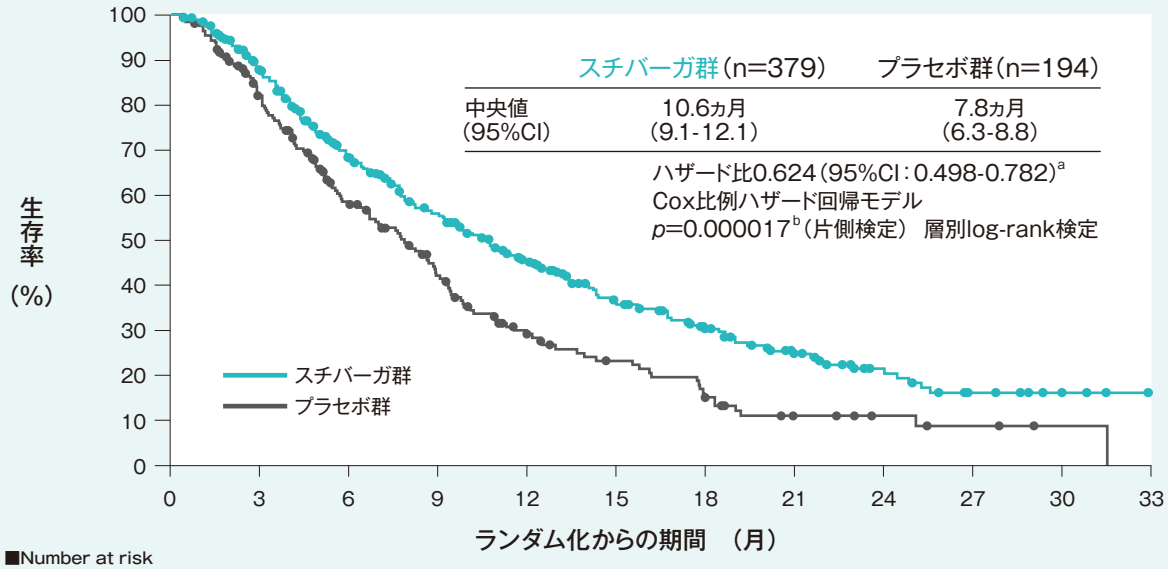
ITT解析対象となった573例について，2群間の患者背景に差は認められませんでした．
日本人は40例（スチバーガ群30例，プラセボ群10例）でした．

		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≧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

切除不能な肝細胞癌に対する試験15982,RESORCE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10.6ヵ月,プラセボ群で7.8ヵ月でした.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.



■Number at risk

スチバーガ群	379	318c	224	170	122	80d	54	34	21	10	4	0
プラセボ群	194	149	96e	62	37	26	16	8	5	3	1	0

生存曲線及びa～eは初回解析時より変更
[初回解析時] a:ハザード比0.627(95%CI:0.500-0.785), b:*p*=0.000020, c:316, d:78, e:95
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

Stivarga®
(regorafenib) tablets 40 mg

切除不能な肝細胞癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験15982,RESORCE)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	プラセボ群
安全性解析例数	374	193
副作用発現例数(%)	347(92.8)	101(52.3)
グレード3以上の副作用例数(%)	195(52.1)	34(17.6)

MedDRA Ver19.1 PT(基本語)	国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験15982, RESORCE) (グレード分類はNCI-CTCAE Ver4.03を使用)							
全体集団	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(%)	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(%)
全事象	347(92.8)	174(46.5)	14(3.7)	7(1.9)	101(52.3)	31(16.1)	1(0.5)	2(1.0)
血液およびリンパ系障害	29(7.8)	10(2.7)	2(0.5)	0	7(3.6)	1(0.5)	0	0
貧血	21(5.6)	4(1.1)	1(0.3)	0	2(1.0)	1(0.5)	0	0
白血球減少症	0	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
リンパ節痛	0	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
リンパ節炎	0	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
リンパ球減少症	2(0.5)	1(0.3)	0	0	0	0	0	0
好中球減少症	3(0.8)	2(0.5)	0	0	0	0	0	0
血小板減少症	4(1.1)	3(0.8)	1(0.3)	0	2(1.0)	0	0	0
心臓障害	11(2.9)	2(0.5)	1(0.3)	1(0.3)	3(1.6)	0	0	0
急性冠動脈症候群	2(0.5)	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0	0
狭心症	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
不整脈	0	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
心房細動	2(0.5)	1(0.3)	0	0	0	0	0	0
心房粗動	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
伝導障害	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
高血圧性心疾患	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
心筋梗塞	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0	0	0
動悸	0	0	0	0	2(1.0)	0	0	0
洞性頻脈	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
頻脈	1(0.3)	0	0	0	0	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	0	0	0	0
耳および迷路障害	12(3.2)	0	0	0	3(1.6)	0	0	0
耳不快感	3(0.8)	0	0	0	0	0	0	0
聴力低下	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
耳鳴	5(1.3)	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
回転性めまい	3(0.8)	0	0	0	2(1.0)	0	0	0
内分泌障害	17(4.5)	0	0	0	0	0	0	0
自己免疫性甲状腺炎	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能亢進症	3(0.8)	0	0	0	0	0	0	0
甲状腺機能低下症	13(3.5)	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	5(1.3)	1(0.3)	0	0	1(0.5)	0	0	0
結膜出血	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
眼乾燥	1(0.3)	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.

切除不能な肝細胞癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験15982,RESORCE）（つづき）

全体集団	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(%)	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(%)
眼痛	0	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
眼瞼浮腫	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
流涙増加	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
点状角膜炎	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
網膜動脈閉塞	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0	0	0
霧視	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	208(55.6)	27(7.2)	1(0.3)	1(0.3)	45(23.3)	2(1.0)	0	0
腹部膨満	5(1.3)	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
腹痛	26(7.0)	4(1.1)	0	0	4(2.1)	0	0	0
下腹部痛	2(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
上腹部痛	14(3.7)	1(0.3)	0	0	2(1.0)	0	0	0
肛門びらん	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
裂肛	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
肛門出血	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
肛門直腸不快感	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
アフタ性潰瘍	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
唾液欠乏	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
腹水	8(2.1)	3(0.8)	0	0	1(0.5)	1(0.5)	0	0
口唇炎	4(1.1)	0	0	0	0	0	0	0
慢性胃炎	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
便秘	24(6.4)	0	0	0	3(1.6)	0	0	0
齲歯	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
下痢	126(33.7)	9(2.4)	0	0	19(9.8)	0	0	0
血性下痢	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
口内乾燥	16(4.3)	0	0	0	7(3.6)	0	0	0
十二指腸穿孔	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0	0	0
十二指腸潰瘍	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
消化不良	8(2.1)	0	0	0	2(1.0)	0	0	0
嚥下障害	4(1.1)	2(0.5)	0	0	0	0	0	0
鼓腸	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
胃炎	3(0.8)	1(0.3)	0	0	0	0	0	0
胃腸出血	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0	0	0
消化器痛	2(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
歯肉出血	3(0.8)	0	0	0	0	0	0	0
歯肉浮腫	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
歯肉痛	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
舌炎	2(0.5)	1(0.3)	0	0	0	0	0	0
舌痛	3(0.8)	0	0	0	0	0	0	0
下部消化管出血	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	5(1.3)	0	0	0	2(1.0)	1(0.5)	0	0
悪心	42(11.2)	1(0.3)	0	0	13(6.7)	0	0	0
嚥下痛	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0	0	0
口腔内痛	2(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
膵炎	3(0.8)	0	0	0	0	0	0	0
肛門周囲痛	2(0.5)	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
直腸出血	2(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
直腸しぶり	2(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
口内炎	28(7.5)	3(0.8)	0	0	3(1.6)	0	0	0
舌不快感	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
歯の脱落	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0	0	0
歯痛	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
上部消化管出血	2(0.5)	1(0.3)	1(0.3)	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.

全体集団	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(%)	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(%)
嘔吐	27(7.2)	1(0.3)	0	0	5(2.6)	0	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)	40(20.7)	4(2.1)	0	0
無力症	43(11.5)	11(2.9)	0	0	11(5.7)	1(0.5)	0	0
胸部不快感	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
胸痛	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
悪寒	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
死亡	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0	0	0
疲労	80(21.4)	15(4.0)	0	0	27(14.0)	2(1.0)	0	0
冷感	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
全身健康状態低下	7(1.9)	5(1.3)	0	1(0.3)	1(0.5)	1(0.5)	0	0
重力性浮腫	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0	0	0
炎症	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感	12(3.2)	0	0	0	0	0	0	0
粘膜の炎症	11(2.9)	1(0.3)	0	0	0	0	0	0
非心臓性胸痛	0	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
浮腫	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	10(2.7)	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
疼痛	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
末梢腫脹	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
発熱	13(3.5)	0	0	0	4(2.1)	0	0	0
口渇	2(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	18(4.8)	6(1.6)	2(0.5)	0	7(3.6)	4(2.1)	0	2(1.0)
胆汁うっ滞	0	0	0	0	2(1.0)	1(0.5)	0	0
肝不全	1(0.3)	0	1(0.3)	0	3(1.6)	1(0.5)	0	2(1.0)
肝機能異常	2(0.5)	0	0	0	1(0.5)	1(0.5)	0	0
肝虚血	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0	0	0
肝臓痛	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
肝細胞損傷	0	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
高ビリルビン血症	9(2.4)	4(1.1)	1(0.3)	0	2(1.0)	2(1.0)	0	0
黄疸	4(1.1)	1(0.3)	0	0	1(0.5)	1(0.5)	0	0
黄疸眼	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	26(7.0)	2(0.5)	0	0	3(1.6)	0	0	0
口角口唇炎	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
カンジダ感染	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
蜂巣炎	0	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
流行性胸膜痛	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
毛包炎	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
消化管感染	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
感染	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	2(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	3(0.8)	0	0	0	0	0	0	0
口腔真菌感染	2(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
中咽頭カンジダ症	0	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
外耳炎	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
腹膜炎	0	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
咽頭炎	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
肺炎	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
膿疱性皮疹	3(0.8)	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
レンサ球菌性菌血症	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0	0	0
股部白癬	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
歯感染	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
尿路感染	3(0.8)	1(0.3)	0	0	0	0	0	0
尿路性敗血症	1(0.3)	1(0.3)	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.

切除不能な肝細胞癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験15982,RESORCE）（つづき）

全体集団	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(%)	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(%)
創傷感染	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
傷害,中毒および処置合併症	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
転倒	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	143(38.2)	64(17.1)	6(1.6)	0	27(14.0)	14(7.3)	1(0.5)	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	0	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	8(4.1)	2(1.0)	0	0
アンモニア増加	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
アミラーゼ増加	7(1.9)	4(1.1)	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	50(13.4)	17(4.5)	3(0.8)	0	15(7.8)	9(4.7)	1(0.5)	0
抱合ビリルビン増加	2(0.5)	1(0.3)	0	0	0	0	0	0
血中アルブミン減少	1(0.3)	0	0	0	0	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	4(2.1)	2(1.0)	0	0
血中ビリルビン増加	60(16.0)	19(5.1)	0	0	5(2.6)	2(1.0)	0	0
血中クロール増加	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチニン増加	2(0.5)	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
血中ブドウ糖増加	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	4(1.1)	0	0	0	0	0	0	0
血中カリウム減少	2(0.5)	0	1(0.3)	0	0	0	0	0
拡張期血圧上昇	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0	0	0
血圧上昇	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0	0	0
血中ナトリウム減少	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	7(1.9)	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
C-反応性蛋白増加	3(0.8)	0	0	0	0	0	0	0
心電図T波逆転	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
心電図異常	1(0.3)	0	0	0	0	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	4(2.1)	1(0.5)	0	0
ヘモグロビン減少	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0	0	0
リパーゼ増加	17(4.5)	15(4.0)	1(0.3)	0	4(2.1)	1(0.5)	0	0
リンパ球数減少	1(0.3)	1(0.3)	0	0	1(0.5)	0	0	0
好中球数減少	4(1.1)	3(0.8)	0	0	0	0	0	0
血小板数減少	15(4.0)	4(1.1)	0	0	1(0.5)	0	0	0
血小板数増加	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
尿中蛋白陽性	1(0.3)	1(0.3)	0	0	1(0.5)	1(0.5)	0	0
遊離サイロキシン増加	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
サイロキシン増加	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
遊離トリヨードチロニン増加	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
体重減少	27(7.2)	4(1.1)	0	0	2(1.0)	0	0	0
体重増加	2(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
白血球数減少	8(2.1)	3(0.8)	0	0	0	0	0	0
白血球数増加	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	112(29.9)	29(7.8)	4(1.1)	0	21(10.9)	4(2.1)	0	0
食欲減退	88(23.5)	10(2.7)	0	0	11(5.7)	0	0	0
脱水	2(0.5)	1(0.3)	0	0	0	0	0	0
痛風	0	0	0	0	1(0.5)	1(0.5)	0	0
高アンモニア血症	2(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
高カルシウム血症	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
高血糖	1(0.3)	1(0.3)	0	0	1(0.5)	1(0.5)	0	0
高カリウム血症	2(0.5)	1(0.3)	0	0	2(1.0)	0	0	0
高トリグリセリド血症	1(0.3)	0	1(0.3)	0	1(0.5)	0	0	0
低アルブミン血症	8(2.1)	2(0.5)	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.

全体集団	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(%)	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	0	0	0	0
低マグネシウム血症	5(1.3)	1(0.3)	0	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症	7(1.9)	4(1.1)	1(0.3)	0	1(0.5)	1(0.5)	0	0
過小食	0	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
低リン酸血症	22(5.9)	16(4.3)	2(0.5)	0	2(1.0)	1(0.5)	0	0
鉄欠乏	0	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
栄養障害	1(0.3)	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
多飲症	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	45(12.0)	2(0.5)	0	0	6(3.1)	0	0	0
関節痛	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
背部痛	3(0.8)	1(0.3)	0	0	2(1.0)	0	0	0
尾骨痛	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
鼡径部痛	0	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
筋痙縮	23(6.1)	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
筋力低下	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	2(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格痛	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	0	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
筋肉痛	7(1.9)	1(0.3)	0	0	1(0.5)	0	0	0
頚部痛	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
四肢痛	11(2.9)	0	0	0	1(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	0	0	0	0
感染性新生物	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0	0	0
神経系障害	51(13.6)	2(0.5)	0	2(0.5)	13(6.7)	0	0	0
味覚消失	0	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
失声症	1(0.3)	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
灼熱感	0	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
概日リズム睡眠障害	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	5(1.3)	0	0	0	2(1.0)	0	0	0
異常感覚	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
味覚異常	9(2.4)	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
微細運動機能障害	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	13(3.5)	0	0	0	3(1.6)	0	0	0
肝性脳症	7(1.9)	2(0.5)	0	1(0.3)	1(0.5)	0	0	0
知覚過敏	3(0.8)	0	0	0	0	0	0	0
過眠症	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
味覚減退	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
嗜眠	2(0.5)	0	0	0	2(1.0)	0	0	0
記憶障害	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
髄膜出血	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0	0	0
錯感覚	1(0.3)	0	0	0	3(1.6)	0	0	0
嗅覚錯誤	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	3(0.8)	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
睡眠の質低下	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
傾眠	1(0.3)	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
振戦	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	7(1.9)	0	0	0	5(2.6)	1(0.5)	0	0
抑うつ気分	1(0.3)	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
うつ病	1(0.3)	0	0	0	2(1.0)	1(0.5)	0	0
不眠症	6(1.6)	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
落ち着きのなさ	1(0.3)	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.

切除不能な肝細胞癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験15982,RESORCE）（つづき）

全体集団	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(%)	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(%)
睡眠障害	0	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
腎および尿路障害	30(8.0)	7(1.9)	0	0	5(2.6)	1(0.5)	1(0.5)	0
急性腎障害	2(0.5)	1(0.3)	0	0	0	0	0	0
血尿	3(0.8)	0	0	0	0	0	0	0
失禁	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
ネフローゼ症候群	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
夜間頻尿	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
頻尿	1(0.3)	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
蛋白尿	21(5.6)	6(1.6)	0	0	2(1.0)	1(0.5)	0	0
腎不全	1(0.3)	0	0	0	2(1.0)	0	1(0.5)	0
生殖系および乳房障害	10(2.7)	0	0	0	2(1.0)	0	0	0
勃起不全	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
生殖器嚢胞	0	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
性器発疹	1(0.3)	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
女性化乳房	2(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
陰茎紅斑	2(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
陰嚢紅斑	3(0.8)	0	0	0	0	0	0	0
陰嚢潰瘍	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器,胸郭および縦隔障害	75(20.1)	1(0.3)	0	0	5(2.6)	0	0	0
咳嗽	4(1.1)	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
発声障害	59(15.8)	0	0	0	2(1.0)	0	0	0
呼吸困難	4(1.1)	1(0.3)	0	0	0	0	0	0
労作性呼吸困難	2(0.5)	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
鼻出血	8(2.1)	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
過換気	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
喉頭痛	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
鼻閉	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
鼻乾燥	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	5(1.3)	0	0	0	0	0	0	0
胸水	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
湿性咳嗽	0	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	227(60.7)	49(13.1)	0	0	41(21.2)	2(1.0)	0	0
ざ瘡	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
脱毛症	25(6.7)	0	0	0	5(2.6)	0	0	0
水疱	0	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
皮膚炎	2(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	6(1.6)	0	0	0	0	0	0	0
アトピー性皮膚炎	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
水疱性皮膚炎	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	9(2.4)	0	0	0	5(2.6)	0	0	0
湿疹	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
紅斑	8(2.1)	1(0.3)	0	0	1(0.5)	0	0	0
多形紅斑	3(0.8)	0	0	0	0	0	0	0
顔のやせ	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
多汗症	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
過角化	6(1.6)	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
爪の障害	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚疼痛	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
手掌紅斑	0	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	191(51.1)	46(12.3)	0	0	11(5.7)	1(0.5)	0	0
丘疹	0	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
点状出血	0	0	0	0	2(1.0)	0	0	0
足底紅斑	1(0.3)	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.

全体集団	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(%)	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(%)
そう痒症	10(2.7)	1(0.3)	0	0	9(4.7)	1(0.5)	0	0
全身性そう痒症	1(0.3)	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
紫斑	1(0.3)	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
発疹	14(3.7)	0	0	0	9(4.7)	0	0	0
紅斑性皮疹	2(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
全身性皮疹	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	2(0.5)	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
丘疹性皮疹	2(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
痂皮	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚剥脱	4(1.1)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚亀裂	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚色素過剰	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚刺激	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚病変	3(0.8)	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
皮膚反応	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚潰瘍	2(0.5)	1(0.3)	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	2(0.5)	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	94(25.1)	48(12.8)	1(0.3)	1(0.3)	12(6.2)	6(3.1)	0	0
塞栓症	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0	0	0
潮紅	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
血腫	0	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
ほてり	1(0.3)	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
高血圧	87(23.3)	48(12.8)	0	0	9(4.7)	6(3.1)	0	0
高血圧クリーゼ	1(0.3)	0	1(0.3)	0	0	0	0	0
蒼白	1(0.3)	0	0	0	0	0	0	0
末梢動脈狭窄	1(0.3)	1(0.3)	0	0	0	0	0	0
出血性ショック	1(0.3)	0	0	1(0.3)	0	0	0	0
血管炎	1(0.3)	0	0	0	1(0.5)	0	0	0
四肢静脈血栓症	1(0.3)	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.

1. 切除不能な肝細胞癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験15982, RESORCE）における患者登録基準

選択基準

- 文書による同意を得たもの
- 年齢18歳以上（性別不問）
- 組織学的あるいは細胞学的にHCCと診断されたもの，又は肝硬変と診断を受けたもので米国肝臓学会（AASLD）の基準により非侵襲的にHCCと診断されたもの
- 肝切除，肝部分切除，化学塞栓療法，ソラフェニブの全身投与など優先順位が高く有効性が確立されている治療法から医学的利益を得られない，Barcelona Clinic Liver Cancer（BCLC）ステージBあるいはステージCのもの（治験実施計画書の改訂2で「肝移植」の記載を削除）
- ソラフェニブによる前治療に抵抗性を示したもの（放射線評価手順に従った画像診断による病勢進行の記録があること）．ソラフェニブの最終投与後10週間以内に無作為割付けできるもの．（改訂2で「8週間以内」から「10週間以内」に変更）
- ソラフェニブによる前治療に忍容性があったもの．定義として，治療中止前28日間の最小用量が1日400 mg以上（1日1回投与）であり，なおかつ20日間以上投与されたもの．
- 肝機能の状態がChild-Pugh分類でAのもの．Child-Pugh分類はスクリーニング期に臨床所見と検査結果に基づいて判定すること．
- 肝内腫瘍病変部の局部又は局所領域的治療（例:手術，放射線治療，肝動脈塞栓，化学塞栓，ラジオ波焼灼，経皮的エタノール注入又は冷凍切除）が治験薬の初回投与4週間以上前に終了しているもの．注:リピオドール又は塞栓物質を用いない肝動脈化学療法のみを受けていた患者は適格ではない．（改訂2で「肝内腫瘍病変部の」を追加，改訂3で注の記載を変更）
- ECOG-PSが0又は1のもの
- 無作為割付け前7日以内に実施した以下の臨床検査基準を満たし，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もの
  - ヘモグロビン8.5 g/dL 超
  - 絶対好中球数1,500/mm^3以上
  - 血小板数60,000/mm^3以上
  - 総ビリルビン2 mg/dL以下〔ただし，ジルベール症候群が報告されている場合，軽度の総ビリルビンの上昇（6 mg/dL未満）であれば組入れ可能〕
  - ALT及びASTが基準値上限の5倍以下
  - プロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）が基準値上限の2.3倍未満，部分トロンボプラスチン時間（PTT）が基準値上限の1.5倍未満．ワルファリン，ヘパリンなどの薬剤による抗凝固治療を受けている患者は投与前に血液凝固系検査で異常を示す所見がなければ，本試験への参加は可とした．試験実施医療機関の基準値に従って，治験薬投与前にPT-INR又はPTT値が安定していると判断できるまで，少なくとも週1回の評価を実施すること．（改訂2でPTTに関する記載を変更）
  - 血清クレアチニンが基準上限値の1.5倍以下
  - リパーゼが基準上限値の2倍以下（改訂3でアミラーゼを削除）
- Modified Diet in Renal Disease（MDRD）計算式によって算出した糸球体ろ過量（GFR）が30 mL/分/1.73 m^2以上のもの（改訂3 で「簡易MDRD式」を「MDRD計算式」に変更）
- RECIST Ver.1.1及びHCC用のmRECISTにより，CT又はMRIで一次元的に測定可能な病変部を1ヵ所以上有するもの．放射線照射の既治療部位又は他の局所療法の対象となっている部位にある腫瘍病変部は，病勢の進行を確認している場合は測定可能とみなすこととした．（改訂1で「放射線照射の」以降の記載を追加）

- 3 ヵ月以上の生存が期待できるもの
- 男性及び妊娠可能な女性は，性交の際には適切な避妊を行うことに同意しなければならない．これは，同意書に署名した時点から，治験薬の最終投与2ヵ月後まで適用することとした．治験責任（分担）医師又は指名された担当者は，適切な避妊方法を被験者へ説明することが必要であり，適切な避妊方法とは医学的に推奨される避妊法（又は避妊法の組合わせ）とした．（改訂2で「最終投与後3 ヵ月（男性），又は12ヵ月（女性）」から「最終投与後2ヵ月後」に変更）

除外基準

- 肝移植歴のあるもの，又は肝移植の候補となっているもの
- 過去に本試験への割付けが行われたもの
- 無作為割付け前4週間以内にソラフェニブ以外の臨床試験で治験薬の投与を受けているもの（改訂2で「参加している」の記載を「治験薬の投与を受けている」に変更）
- 無作為割付け前2週間以内にソラフェニブの治療を受けているもの
- βブロッカーや内視鏡治療などの標準的な治療を受けていない出血リスクのある大きな食道静脈瘤があるもの．標準的な治療が行われている既知の食道静脈瘤を有する患者に対しては，実施国の治療基準に従って内視鏡で評価すること．（改訂1でこの除外基準を変更し，「実施国の治療基準に従って内視鏡で評価すること」を追加）
- ソラフェニブを除くHCCの全身治療歴を有するもの
- 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もの
- 無作為割付け前10週間より前に何らかの理由でソラフェニブによる前治療を中止したもの（改訂2で「10週間」に変更）
- HCC以外に別の癌腫の既往又は合併を有するもの．ただし，子宮頸部上皮内癌及び悪性黒色腫以外の皮膚癌及び表在性膀胱腫瘍〔Ta（非侵襲的腫瘍），Tis（上皮内癌）及びT1（粘膜固有層に浸潤する腫瘍）〕は除く．また，試験組入れの3年前までに癌が完治していれば該当しない．（改訂2で「基底細胞癌」を「悪性黒色腫以外の皮膚癌及び表在性膀胱腫瘍〔Ta（非侵襲的腫瘍），Tis（上皮内癌）及びT1（粘膜固有層に浸潤する腫瘍）〕」に変更）
- 脳転移又は髄膜腫瘍の既往あるいは症候を有するもの（患者に中枢神経系疾患を示唆する症状を認めた場合，スクリーニング時の頭部CT又はMRIで中枢神経系疾患がないことを確認することとした）
- 無作為割付け前28日以内に侵襲性の大きい手術又は重大な外傷を受けたもの
- ニューヨーク心臓協会（NYHA）クラス2以上のうっ血性心不全を有するもの
- 不安定狭心症（安静時の症状発現，過去3ヵ月以内に発症した初発狭心症）又は無作為割付け前6ヵ月以内に心筋梗塞の発作の既往歴を有するもの
- 抗不整脈治療を必要とする不整脈を有するもの（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のもの（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もの
- コントロール不能の腹水を有するもの（利尿薬又は穿刺治療で容易にコントロールできないもの）
- 呼吸困難〔米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE，以下CTCAE）Ver. 4.0グレード2以上〕の原因となる胸水又は腹水を有するもの
- CTCAE Ver. 4.0グレード3以上の尿タンパクを持続的に呈するもの．ただし，尿タンパク排出量（随時尿サンプルの尿タンパク／クレアチニン比測定）が3.5 g/24時間未満の場合，尿試験紙の結果が3+であれば該当しない．
- CTCAE Ver. 4.0グレード3以上の活動性感染症を有するもの．ただし，活動性でないB型肝炎は該当しない．C型肝炎は抗ウイルス療法が必要でない場合には参加可能．（改訂1でC型肝炎に関する記載を追加）
- 無作為割付け前30日以内にCTCAE Ver. 4.0グレード3以上の臨床的に重大な出血があったもの
- 治験薬投与開始前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血栓症など，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もの
- 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もの（CTCAE Ver. 4.0 グレード2以上）．ただし，脱毛と貧血は該当しない．
- 試験実施上，患者の安全を損なう可能性があり，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もの

参考

- ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染歴のあるもの
- 薬物治療を必要とする発作性疾患を有するもの
- 臓器移植歴のあるもの
- 治癒していない創傷,潰瘍又は骨折を有するもの
- 血液透析又は腹膜透析を必要とする腎不全を有するもの
- 薬物乱用や試験の参加,あるいは結果の評価に支障をきたす健康状態,心理状態,社会的状態にあるもの
- 治験薬,類似薬又は賦形剤に対する過敏症の既往歴を有するもの
- 薬剤の経口摂取が困難なもの
- スクリーニング時に活動性の兆候や症状を有する間質性肺疾患のもの
- 消化吸収障害のもの
- 授乳中のもの
- 妊娠中のもの
- 試験実施医療機関と密接な関係にあるもの〔例:治験責任(分担)医師の近親者,実施医療機関の職員又は学生〕

2. CTCAE Ver. 4.0によるグレード分類

手足症候群

●手掌・足底発赤知覚不全症候群のグレード[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
疼痛を伴わないわずかな皮膚の変化または皮膚炎（例:紅斑,浮腫,角質増殖症）	疼痛を伴う皮膚の変化（例:角層剥離,水疱,出血,浮腫,角質増殖症);身の回り以外の日常生活動作の制限	疼痛を伴う高度の皮膚の変化（例:角層剥離,水疱,出血,浮腫,角質増殖症）;身の回りの日常生活動作の制限	–	–

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
肝不全	–	–	羽ばたき振戦；軽度の脳症；身の回りの日常生活動作の制限	中等度から高度の脳症；昏睡;生命を脅かす	死亡
肝胆道系障害，その他	症状がない，または軽度の症状がある；臨床所見または診断所見のみ；治療を要さない	中等症；最小限／局所的／非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限	重症または医学的に重大であるが，ただちに生命を脅かすものではない;入院または入院期間の延長を要する；活動不能／動作不能;身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす;緊急処置を要する	死亡
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	＞ULN－3.0×ULN	>3.0－5.0×ULN	>5.0－20.0×ULN	>20.0×ULN	–
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	＞ULN－3.0×ULN	>3.0－5.0×ULN	>5.0－20.0×ULN	>20.0×ULN	–
血中ビリルビン増加	＞ULN－1.5×ULN	>1.5－3.0×ULN	>3.0－10.0×ULN	>10.0×ULN	–

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

愛知県がんセンター　副院長／薬物療法部　部長　**室　　圭** 先生

〈常任委員・監修〉

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

金沢大学大学院　医薬保健学総合研究科　消化器内科学　教授　**金子 周一** 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

〈肝細胞癌委員・監修〉

国立研究開発法人　国立がん研究センター東病院　肝胆膵内科　科長　**池田 公史** 先生

広島大学病院　消化器・代謝内科　准教授　**相方　　浩** 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) STH-0.2 (SZ/HH)
PP-STI-JP-1273-11-06

2026年6月作成
資材番号 STH262801