



スチバーガ[®]錠 投与基準 ポケットガイド

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

薬価基準記載

劇薬、処方箋医薬品^(※)

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

■ 警告

- (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。
- (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。[「重要な基本的注意」、 「重大な副作用」の項参照]

■ 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

効能・効果、用法・用量、警告・禁忌を含む使用上の注意等につきましてはスチバーガ[®]錠の添付文書をご参照ください。治療薬等として記載されている薬剤の使用にあたっては、製品添付文書をご参照ください。

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



Bayer

資料請求先

バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001
<http://byl.bayer.co.jp/>

2018年7月作成
PP-STI-JP-0017-09-07

資料番号 STI180106

Index

適正使用のお願い	1
はじめに	2
患者選択における注意点	3
推奨される適正使用患者	4
各副作用への対処法	11
肝機能障害の対処法	11
手足症候群の対処法	17
高血圧の対処法	24
下痢の対処法	28
その他の副作用への対処法	30
検査スケジュール	31
Q&A	35
DI	43

はじめに

スチバーガ®錠は「治療切除不能な進行・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」および「がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌」を効能・効果として承認されました。

適正な患者選択と副作用管理をお願いします。

効能・効果に関連する使用上の注意

臨床試験の対象となった患者の前治療歴等について、「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. 治療切除不能な進行・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^{注3}

- (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 切除不能な大腸癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験14387, CORRECT)は、フツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン、イリノテカンおよびベシズマブ、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また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。

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、イマチニブおよ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また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。

注3 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、局所治療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。

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	慎重投与。 高血圧が悪化するおそれがあります。
脳転移のある患者	慎重投与。 脳出血があらわれるおそれがあります。
血栓塞栓症またはその既往歴のある患者	慎重投与。 心筋虚血、心筋梗塞があらわれるおそれがあります。
高齢者	慎重投与。 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。
妊婦または妊娠している可能性のある患者	妊婦また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、着床後胚死亡およ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、着床後胚死亡および胎児奇形の増加が報告されています。
授乳中の女性	授乳は避けてください。やむを得ず投与する場合には授乳を中止するよう指導してください。 動物試験において乳汁移行性が報告されています。
小児など	低出生体重児、新生児、乳児、幼児また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および歯への影響が報告されています。

推奨される適正使用患者（結腸・直腸癌 および消化管間質腫瘍）

確認項目	適合	不適合		解説*
		慎重投与	投与回避	
診断名	☐ 治癒切除不能進行・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	—	☐ 治癒切除不能進行・再発の結腸・直腸癌およびがん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍以外	治癒切除不能進行患について、有効性・
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	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。
妊娠またはその可能性【禁忌】/授乳中	☐ なし	—	☐ あり	一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、着床後胚の増加が報告されています。妊婦または妊娠している可能性のある女性に対して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。授乳中のないでください。やむを得ず投与する場合には授乳を中止させてください。
今回実施する治療レジメン	☐ 単剤	—	☐ 併用	他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性および安全性は確立していません。
重度の肝機能障害	☐ なし	☐ あり 2.5×ULN<ASTまたはALT ≤5.0×ULN (目安：100 IU/L 以上)	☐ あり ASTまたはALT>5.0×ULN (目安：200 IU/L 以上) ビリルビン>2.0×ULN (目安：2.0mg/dL 以上)	国際共同第Ⅲ相臨床症例も報告されている対象です。肝機能障害および判断してくだ
高血圧症	☐ なし	☐ あり コントロールされている	☐ あり コントロール不良	国際共同第Ⅲ相臨床症例の高血圧に可逆バーガ投与により高コントロールした上を測定し、患者の状態
脳転移	☐ なし	☐ あり	—	国際共同第Ⅲ相臨床症例も報告されています。脳転移病巣は適否を慎重に検討脳出血の危険性に十
血栓塞栓症またはその既往歴	☐ なし	☐ あり	—	国際共同第Ⅲ相臨床症例のある患者では、悪化・を慎重に検討およびを特に注意深く観察
手術（28日以内に施行された、開腹・開胸・腹腔鏡手術等の侵襲の大きな手術）	☐ なし	—	☐ あり	スチバーガは血管新らせる可能性があり、を中断してください。した上で慎重に判断なお、臨床試験では、め、術創の治癒に対大きな手術を行った
ECOG PS	☐ 0,1	—	☐ 2,3または4	国際共同第Ⅲ相臨床PSが2以上の患者に他の治療法をご検討

参考 推奨される臨床検査値の基準

臨床検査項目(単位)	適正
好中球数 (/mm ³)	☐ ≥1,500
ヘモグロビン (g/dL)	☐ ≥9
血小板数 (/mm ³)	☐ ≥100,000
AST (IU/L)	☐ <100
ALT (IU/L)	☐ <100
総ビリルビン (mg/dL)	☐ <2.0

スチバーガ錠の適正使用患者基準(適正使用アドバイザリー・ボードのステートメント)より抜粋

*試験14387, CORRECTおよび試験14874, GRID 注)ULN：(施設)基準値上限試験の患者登録基準(抜粋))および「製品添付文書(禁忌・慎重投与)」をご参照ください。

*詳しくは「スチバーガ適正使用ガイド(国際共同第Ⅲ相臨床

推奨される適正使用患者（肝細胞癌）

確認項目		適正	推奨できない	解説	
添付文書記載事項（禁忌、慎重投与、その他）	診断名	☐ がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌	☐ 左記以外	本剤の適応は「治療切除不能な進行・再「がん化学療法後に増悪した切除不能な肝	発の結腸・直腸癌」、「がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍」及び細胞癌」です。国内ではその他の悪性腫瘍への使用は認められておりません。
	本剤の成分に対する過敏症の既往歴【禁忌】	☐ なし	☐ あり	本剤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でください【禁忌】。
	妊娠またはその可能性【禁忌】/授乳中	☐ なし	☐ あり	妊娠又は妊娠している可能性のある女性への移行が報告されています。授乳中は	には投与しないでください【禁忌】。動物実験において催奇形性及び乳汁中投与を避けるか、やむを得ず投与する場合には授乳を中止してください。
	今回予定の治療レジメン	☐ 単剤	☐ 他の抗悪性腫瘍剤との併用	本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用、及び	肝細胞癌における本剤の一次治療について、有効性及び安全性は確立していません。
	中等度以上の肝機能障害	☐ なし	☐ あり	重度の肝機能障害の患者は、臨床試験に	おける使用経験がなく、慎重投与の対象です。切除不能な肝細胞癌に対するRESORCE)においてはChild-Pugh分類Aの患者が選択基準となっていました。
	コントロール不良の高血圧	☐ なし	☐ あり	高血圧症の患者は慎重投与の対象です。RESORCE)においては、コントロール	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、不良の高血圧症は除外基準になっていました。
	脳転移	☐ なし	☐ あり	脳転移のある患者は慎重投与の対象です。	脳出血があらわれるおそれがあります。
	血栓塞栓症またはその既往歴	☐ なし	☐ あり	血栓塞栓症又はその既往歴のある患者は	慎重投与の対象です。心筋虚血、心筋梗塞等があらわれるおそれがあります。
臨床試験の患者登録基準による推奨事項	手術 (28日以内に施行された、侵襲の大きな手術又は重大な外傷)	☐ なし	☐ あり	創傷治癒を遅らせる可能性があるため、投与再開は、患者の状態に応じて判断して15982、RESORCE)においては、28日以内	手術が予定されている場合には、手術の前に本剤の投与を中断し、手術後のください。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)においては、28日以内に施行された侵襲の大きな手術又は重大な外傷は除外基準になっていました。
	ソラフェニブに対する忍容性	☐ あり	☐ なし	ソラフェニブに対する忍容性のない患者第Ⅲ相臨床試験(試験15982、RESORCE)の最小用量として1日400mg以上(1日副作用により投与中止に至った患者は	には、本剤の投与は推奨されません。切除不能な肝細胞癌に対する国際共同における「ソラフェニブに対する忍容性の定義」では、治療中止前28日間1回投与)が20日間以上投与された患者を忍容性ありとし、ソラフェニブの除外されていました。
	ECOG PS	☐ 0, 1	☐ 2, 3, 4		
	臨床検査項目	好中球数 (/mm ³)	☐ ≥1,500	☐ <1,500	
		ヘモグロビン (g/dL)	☐ >8.5	☐ ≤8.5	
		血小板数 (/mm ³)	☐ ≥60,000	☐ <60,000	
		AST (U/L)	☐ 施設基準値上限の5倍以下	☐ 施設基準値上限の5倍超	本剤を投与するには主要臓器機能が十分リスク評価を十分行った上で本剤投与のから投与を行ってください。
		ALT (U/L)	☐ 施設基準値上限の5倍以下	☐ 施設基準値上限の5倍超	
		総ビリルビン (mg/dL)	☐ ≤2.0	☐ >2.0	

スチーパ・ガ錠の適正使用に関するステートメントより改変

肝機能障害の対処法

スチバーガ投与により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(頻度不明)、肝不全(0.3%)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、休薬または投与を中止し、適切な処置を行ってください。スチバーガの投与開始前および投与中は**定期的に肝機能検査**を行ってください。より安全に使用するために、ASTおよび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^{*1}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。休業期間^{*2}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^{*1}には、休業期間を延長、または、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。

※1 例えば、前回の検査値の2倍以上に上昇した場合等。

※2 スチバーガの3週間連日経口投与後の1週間および他の有害事象等による休業期間を示します。

【国際共同第Ⅲ相臨床試験*におけるAST、ALTおよびビリルビンの検査頻度】

投与期間の最初の2サイクル：週1回^{*}

サイクル3以降投与開始6ヵ月まで：2週間に1回

*試験14387、CORRECT、試験14874、GRIDおよび試験15982、RESORCE

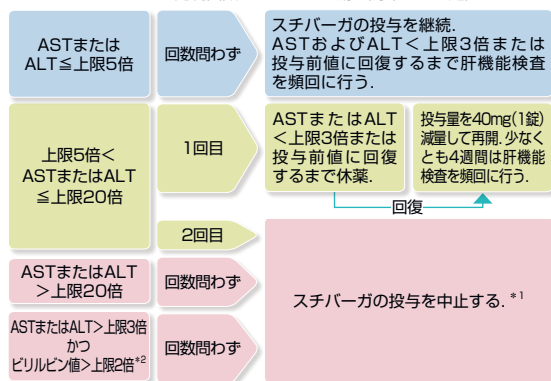
※試験14387、CORRECTおよび試験14874、GRIDの治療開始時は、2週間に1回の頻度でしたが、死亡例の集積により週1回に変更されました。

●肝機能検査値異常に関する用量調節基準

ASTまたはALTおよび
ビリルビン値の正常基
準値上限に対する程度

発現回数

用量調節および処置



*1：肝機能検査値が正常範囲また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または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またはALTの基準に従う。

●肝機能障害のグレード(CTCAE Ver.4.0) [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	$> \text{ULN} - 3.0 \times \text{ULN}$	$> 3.0 - 5.0 \times \text{ULN}$	$> 5.0 - 20.0 \times \text{ULN}$	$> 20.0 \times \text{ULN}$	—
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	$> \text{ULN} - 3.0 \times \text{ULN}$	$> 3.0 - 5.0 \times \text{ULN}$	$> 5.0 - 20.0 \times \text{ULN}$	$> 20.0 \times \text{ULN}$	—
血中ビリルビン増加	$> \text{ULN} - 1.5 \times \text{ULN}$	$> 1.5 - 3.0 \times \text{ULN}$	$> 3.0 - 10.0 \times \text{ULN}$	$> 10.0 \times \text{ULN}$	—

注)ULN：(施設)基準値上限

参考 DDW-J 2004 薬物性肝障害ワークショップのスコアリング

	肝細胞障害型	胆汁うっ滞または混合型	スコア
1. 発症までの期間 ¹⁾	初回投与	再投与	
a 投与中の発症の場合 投与開始からの日数	5〜90日 <5日、>90日	1〜15日 >15日	5〜90日 <5日、>90日
b 投与中止後の発症の場合 投与中止後の日数	15日以内 >15日	15日以内 >15日	30日以内 >30日
2. 経過	ALTのピーク値と正常上限との差		ALPのピーク値と正常上限との差
投与中止後の データ	8日以内に50% 以上の減少		(該当なし)
	30日以内に50% 以上の減少		180日以内に50% 以上の減少
	(該当なし)		180日以内に50% 未満の減少
	不明または30日以内に 50%未満の減少		不変、上昇、不明
	30日後も50%未満の 減少が再上昇		(該当なし)
投与続行および不明			
3. 危険因子	肝細胞障害型	胆汁うっ滞または混合型	
4. 薬物以外の原因 の有無 ²⁾	飲酒あり	飲酒または妊娠あり	
	飲酒なし	飲酒、妊娠なし	
	カテゴリー1, 2がすべて除外		
	カテゴリー1で6項目すべて除外		
	カテゴリー1で4つから5つ除外		
5. 過去の肝障害の 報告	カテゴリー1の除外が3つ以下		
	薬物以外の原因が濃厚		
6. 好酸球増多 (6%以上)	過去の報告あり、もしくは添付文書に記載		
7. DLST	なし		
	陰性		
8. 偶然的再投与が行 われた時の反応	疑陽性		
	陰性および未施行		
単独再投与	肝細胞障害型	胆汁うっ滞または混合型	
	ALT倍増	ALP (T-Bil)倍増	
	ALT倍増	ALP (T-Bil)倍増	
	ALT増加するも正常域	ALP (T-Bil)増加するも 正常域	
初回肝障害時と 同じ条件で再投与			
偶然的再投与なし、 または判断不能			
総スコア			

- 1) 薬物投与前に発症した場合は「関係なし」、発症までの経過が不明の場合は「記載不十分」と判断して、スコアリングの対象としない。投与中の発症か、投与中止後の発症かにより、aまたはbどちらかのスコアを使用する。
- 2) カテゴリー1: HAV, HBV, HCV, 胆道疾患(US), アルコール, ショック肝, カテゴリー2: CMV, EBV, ウイルスはIgM HA抗体, HBs抗体, HCV抗体, IgM CMV抗体, IgM EB VCA抗体で判断する。

判定基準

総スコア 2点以下: 可能性が低い/3, 4点: 可能性あり/5点以上: 可能性が高い

参考 薬物性肝障害診断基準の使用マニュアル

- 肝障害をみた場合は薬物性肝障害の可能性を念頭に置き、民間薬や健康食品を含めたあらゆる薬物服用歴を問診すべきである。
- この診断基準は、あくまで肝臓専門医以外の利用を目的としたもので、個々の症例での判断には、肝臓専門医の判断が優先する。
- この基準で扱う薬物性肝障害は肝細胞障害型、胆汁うっ滞型もしくは混合型の肝障害であり、ALTが正常上限の2倍、もしくはALPが正常上限を超える症例と定義する。ALTおよびALP値から次のタイプ分類を行い、これに基づきスコアリングする。
肝細胞障害型 ALT>2N + ALP≤N または ALT比/ALP比≥5
胆汁うっ滞型 ALT≤N + ALP>2N または ALT比/ALP比≤2
混合型 ALT>2N + ALP>Nかつ2<ALT比/ALP比<5
N: 正常上限, ALT比=ALT値/N, ALP比=ALP値/N
- 重症例では早急に専門医に相談すること(スコアが低くなる場合がある)。
- 自己免疫性肝炎との鑑別が困難な場合(抗核抗体陽性の場合など)は、肝生検所見や副腎皮質ステロイド薬への反応性から肝臓専門医が鑑別すべきである。
- 併用薬がある場合は、その中で最も疑わしい薬を選んでスコアリングを行う。薬物性肝障害の診断を行った後、併用薬の中でどれが疑わしいかは、1 発症までの期間、2 経過、5 過去の肝障害の報告、7 DLSTの項目から推定する。
- 項目4 薬物以外の原因の有無で、経過からウイルス肝炎が疑わしい場合は、鑑別診断のためにIgM HBC抗体、HCV-RNA定性の測定が必須である。
- DLSTが偽陽性になる薬物がある(肝臓専門医の判断)。DLSTは別記の施行要領に基づいて行うことが望ましい。アレルギー症状として、皮疹の存在も参考になる。
- 項目8 偶然的再投与が行われた時の反応は、あくまで偶然、再投与された場合にスコアを加えるためのものであり、診断目的に行ってはならない。倫理的観点から原則、禁忌である。なお、代謝性の特異体質による薬物性肝障害では、再投与によりすぐに肝障害が起こらないことがあり、このような薬物ではスコアを減点しないように考慮する。
- 急性期(発症より7日目まで)における診断では、薬物中止後の経過が不明のため、2の経過を除いたスコアリングを行い、1点以下を可能性が少ない、2点以上を可能性ありと判断する。その後のデータ集積により、通常のスコアリングを行う。

滝川一ほか 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) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性肝障害
(http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1101.pdf)

手足症候群の対処法

スチバーガの発現頻度の高い副作用の1つとして手足症候群があります。発現・重症化を避けるためには投与前より適切な予防措置を講じるとともに、重症度に応じた対処を考慮ください。

手足症候群の予防措置には、保湿、物理的刺激の除去、角質処理等が含まれます。予防措置については、治療開始前に患者への説明と指導を行ってください。

手足症候群が発現した場合には、用量調節基準を参考に、重症度に応じて対症療法、減量、休薬または投与の中止を考慮ください。

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。

●手足症候群の予防および治療のポイント

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(予防および治療)

物理的刺激を避ける	締め付けの強い靴下を着用しない 足に合った柔らかい靴を履く エアロビクス、長時間歩行、ジョギングなどの禁止 包丁の使用、ぞうきん絞りを控える 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る
皮膚の保護	保湿剤を塗布する 木綿の厚めの靴下を履く 柔らかい靴の中敷を使用する
2次感染予防	清潔を心がける
直射日光にあたらな いようにする	外出時には日傘、帽子、手袋を使用する 露出部分にはサンスクリーン剤を使用する

厚生労働省(2010) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 手足症候群
(<http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1q01.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

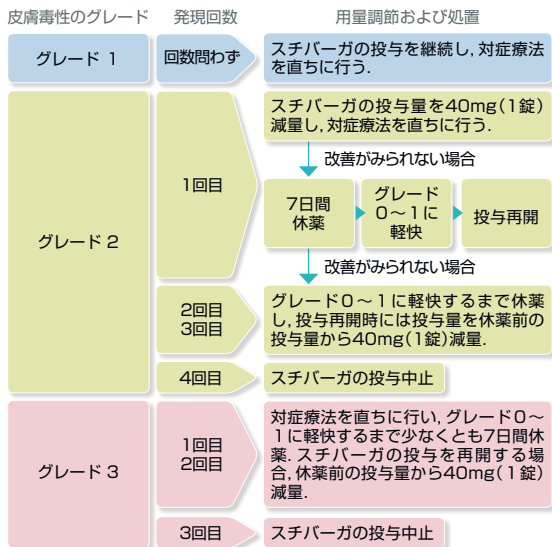
角化が高度になり、また、水疱や膿疱が形成されることもある。まれに潰瘍化し激しい疼痛や重度の不快感を伴い、仕事や日常生活が不可能になる。



大腸癌症例

写真提供: 国立がん研究センター東病院

●手足症候群に関する用量調節基準



グレードはCTCAEに準じる。

●手掌・足底発赤知覚不全症候群のグレード(CTCAE Ver.4.0) [抜粋]

グレード1	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)
グレード2	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
グレード3	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

グレード4以上は定義されていません。

(注)「手足症候群」はCTCAE Ver.4.0では「手掌・足底発赤知覚不全症候群」となります。

参考 国際共同第Ⅲ相臨床試験*における手足症候群の予防および処置

●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 ●皮膚硬結部分また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 ●皮膚を摘み、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または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

疼痛部位を保護する

- 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

*試験14387, CORRECT, 試験14874, GRIDおよび試験15982, RESORCE

※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ビ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ビ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、 ネクサパール錠等)	フッ化ビリミジン系薬剤 (カペシタビン等)
早期 症状	限局性の紅斑で 始まることが多く、 通常疼痛を伴う。	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	以下の皮膚所見が単独あるいは混在して認められる： ①紅斑・腫脹 ②色素沈着・色素斑 ③過角化(角質増生)・落屑・亀裂 ④水疱・びらん・潰瘍	
	限局性のことが多く、①紅斑・腫脹、③過角化(角質増生)・落屑・亀裂および知覚の異常、疼痛に始まり、④水疱・びらん・潰瘍へと進展。	まず①紅斑・腫脹、②色素沈着・色素斑が生じ、次いで③過角化(角質増生)・落屑・亀裂、④水疱・びらん・潰瘍を生じることが多い。 なお、②色素沈着・色素斑は手掌、足底のびまん性・褐色の色素沈着の他、関節背面や爪周囲にもみられることがある。

厚生労働省(2010) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 手足症候群
(<http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/t01122-1q01.pdf>)

参考 手足症候群の予防法(類薬ネクサパール錠での例)

●手足症候群に対する予防法

内容	ポイント
角質 処理	1) ネクサパール投与前に角質肥厚の有無を確認し、個々の症状に応じた角質処理の方法(P23参照)を選択する。 2) 物理的処理(角質肥厚が重度の場合)は、ネクサパール投与開始前に行う。
刺激 除去	1) 足の保護 ・ 足に合った履きやすい靴、柔らかい中敷きで除圧する。 ・ 足に合わない小さい靴、革靴、ハイヒール等は避ける。 ・ 健康サンダルは不可。 ・ 木綿の厚めの靴下を着用する。 ・ 屋内ではスリッパを使用する。 ・ 長時間の歩行や立ち仕事、ジョギング等は控える。 2) 手の保護 ・ 木綿の手袋を着用する。 ・ 圧のかかる手作業は控える。 ・ 長時間の筆記、雑巾絞り、固い蓋の開け閉め、包丁仕事、土仕事など。 ・ 水仕事をできるだけ避ける。 ・ 水仕事を行う際には、保湿剤を塗布後、木綿の手袋の上にゴム手袋をして行う。 ・ 重い荷物をもつことは控える。 3) その他の注意 ・ 熱い風呂には入らない(40℃までを目安とする)。 ・ 長時間の入浴は避ける(入浴時間を10分程度にする)。
保湿	1) 保湿剤の塗布により角質化を防止する。 2) 推奨される保湿剤：各種W/O型乳剤、油脂性基剤、ニュートロジナー [®] など。 W/O型乳剤* (保湿効果の持続時間、基剤の低刺激性の点でO/W型**より予防に有用と考えられる) ・ 尿素含有製剤(例：バスタロン [®] ソフト軟膏 10%、20%) ・ ヴェリン類似物質含有製剤(例：ヒルドイド [®] ソフト軟膏0.3%) 油脂性基剤 ・ ジメチルイソプロピルアズレン(例：アズノール [®] 軟膏0.033%) ・ 白色ワセリン(例：プロベト [®] 、サンホワイト [®] P-1) 市販のスキンケア用品 ・ グリセリン含有製品(例：ニュートロジナー [®] ハンドクリーム) *W/O型：water in oil/油中水型 **O/W型：oil in water/水中油型
	3) 手洗い・入浴後は保湿剤を塗布する。 4) 就寝時は保湿剤を塗布後、保湿効果持続を考慮し木綿の手袋・靴下を着用する。

山崎直也ほか 皮膚病診療 32(8), 836-840(2010)

参考 手足症候群の重症度別処置の方法 (類薬ネクサパール錠での例)

●肥厚の程度に応じた角質処理方法

投与前の角質肥厚のレベル		方法	ネクサパール錠投与との併用の可否
状態			
軽度	視覚的に明らかではないが、角質の変化が触知される(ざらざらする、少し硬く触れる).	保存的観察. 処理を行うと過度に薄くなり、適度な防御機能まで損う可能性があるので、処理は行わないことが望ましい.	—
中等度	視覚的に黄白色調を呈した角質肥厚を確認できる.	化学的処理. 20%尿素配合外用薬、10%サリチル酸含有外用薬によるケア.	化学的処理はネクサパール錠投与との併用可*
重度	黄白色調を呈し、隆起を認める. 角栓(芯)を伴うことがある。胼胝腫(たこ)、鶏眼(うおのめ)などが生じ、圧痛を有する.	物理的処理＝皮膚科に相談. 専門家による鶏眼・胼胝処理(保険適応). 必要以上に角質を除かないように注意を払う.	物理的刺激が加わるため、ネクサパール錠投与とは併用せず、投与開始前に行うことが望ましい.*

※中等度の角質肥厚に対して行う化学的処理は、ネクサパールの服用前、服用中ともに実施が可能であるが、重度の角質肥厚に対して物理的処理を行う場合は、処理の際に加わる物理的刺激が手足症候群を発症・悪化させるのを避けるために、ネクサパールによる治療を開始する前に済ませておくことが望ましい。

山崎直也ほか 皮膚病診療 32(8)、836-840(2010)

高血圧の対処法

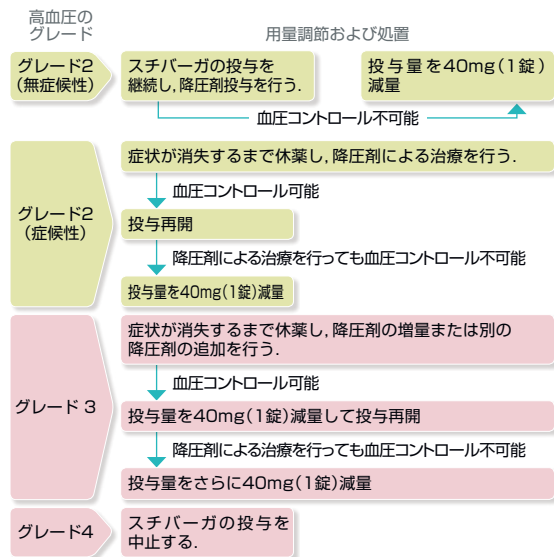
スチバーガの発現頻度の高い副作用の1つとして高血圧があります。また、高血圧クリーゼ、可逆性後白質脳症が発現することがあります。高血圧の患者は慎重投与の対象となっています。スチバーガ投与開始前および投与中は定期的に血圧測定を行ってください。

【国際共同第Ⅲ相臨床試験*】における血圧測定の頻度

投与期間の最初の6週：週1回

*試験14387, CORRECT, 試験14874, GRIDおよび試験15982, RESORCE

●高血圧に関する用量調節基準



グレードはCTCAEに準じる。

●高血圧のグレード(CTCAE Ver.4.0)[抜粋]

グレード1	前高血圧状態(収縮期血圧120-139mmHgまたは拡張期血圧80-89mmHg)
グレード2	ステージ1の高血圧(収縮期血圧140-159mmHgまたは拡張期血圧90-99mmHg): 内科的治療を要する; 再発性または持続性(≥24時間): 症状を伴う>20mmHg(拡張期血圧)の上昇または以前正常であった場合は>140/90mmHgへの上昇: 単剤の薬物治療を要する
グレード3	ステージ2の高血圧(収縮期血圧≥160mmHgまたは拡張期血圧≥100mmHg): 内科的治療を要する; 2種類以上の薬物治療または以前よりも強い治療を要する
グレード4	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、高血圧クライゼ): 緊急処置を要する
グレード5	死亡

(注)小児に関する記載は省略

参考 高血圧緊急症

■乳頭浮腫を伴う加速型-悪性高血圧

■高血圧性脳症

■急性の臓器障害を伴う重症高血圧*

- アテローム血栓性脳梗塞 ●脳出血 ●くも膜下出血
- 頭部外傷 ●急性大動脈解離 ●急性左心不全
- 急性心筋梗塞および急性冠症候群
- 急性または進行性の腎不全

■脳梗塞血栓溶解療法後の重症高血圧*

■カテコラミンの過剰

- 褐色細胞腫クリーゼ
- モノアミン酸化酵素阻害薬と食品・薬物との相互作用
- 交感神経作動薬の使用 ●降圧薬中断による反跳性高血圧
- 脊髄損傷後の自動性反射亢進

■収縮期血圧≥180mmHgあるいは拡張期血圧≥120mmHgの妊婦

■子癇

■手術に関連したもの

- 緊急手術が必要な患者の重症高血圧* ●術後の高血圧
- 血管縫合部からの出血

■冠動脈バイパス術後高血圧

■重症火傷

■重症鼻出血

加速型・悪性高血圧、周術期高血圧、反跳性高血圧、火傷、鼻出血などは重症でなければ切迫症の範疇に入りうる。

*ここで「重症高血圧」はJSH2014の血圧レベル分類に一致したものではない。各病態に応じて緊急降圧が必要な血圧レベルが考慮される。

参考 高血圧緊急症に用いられる注射薬(降圧薬)

薬剤	用法・用量	効果発現	作用持続	副作用・注意点	主な適応
血管拡張薬					
ニカルジピン	持続静注 0.5~ 6μg/kg/分	5~ 10分	60分	頻脈、頭痛、顔面紅潮、局所の静脈炎など	ほとんどの緊急症、頭蓋内圧亢進や急性冠症候群では要注意
ジルチアゼム	持続注入 5~ 15μg/kg/分	5分 以内	30分	徐脈、房室ブロック、洞停止など、不安定狭心症では低用量	急性心不全を除くほとんどの緊急症
ニトログリセリン	持続静注 5~ 100μg/分	2~ 5分	5~ 10分	頭痛、嘔吐、頻脈、メトヘモグロビン血症、耐性が生じやすいなど、遮光が必要	急性冠症候群
ニトロカインドナトリウム	持続静注 0.25~ 2μg/kg/分	瞬時	1~ 2分	悪心、嘔吐、頻脈、高濃度・長時間でシアン中毒など、遮光が必要	ほとんどの緊急症、頭蓋内圧亢進や腎障害例では要注意
ヒドララジン	静注 10~ 20mg	10~ 20分	3~6 時間	頻脈、顔面紅潮、頭痛、狭心症の増悪、持続性の低血圧など	子癇(第一選択薬ではない)
交感神経抑制薬					
フェントラミン	静注 1~10mg 初回静注後 0.5~ 2mg/分で 持続投与 してもよい	1~ 2分	3~ 10分	頻脈、頭痛など	褐色細胞腫、カテコラミン過剰
プロプラノロール	静注 2~10mg (1mg/分) ↓ 2~4mg/ 4~6時間ごと	-	-	徐脈、房室ブロック、心不全など	他薬による頻脈

肺水腫、心不全や体液の貯留がある場合にはフロセミドやカルベリチドを併用する。

高血圧治療ガイドライン2014 日本高血圧学会

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。

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)

下痢の対処法

スチバーガの発現頻度の高い副作用の1つとして下痢があります。投与中は観察を十分に行い、下痢や脱水の徴候があらわれた場合には、症状、重症度等に応じてスチバーガを減量、休薬または中止することを考慮ください。また、必要に応じて止瀉薬(ロペラミド等)の投与や補液等の適切な処置を行ってください。

●肝機能検査値異常, 手足症候群, 高血圧以外の用量調節基準

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

グレードはCTCAEに準じる。

●下痢のグレード(CTCAE Ver.4.0) [抜粋]

グレード1	ベースラインと比べて<4回/日の排便回数増加; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度増加
グレード2	ベースラインと比べて4-6回/日の排便回数増加; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が中等度増加
グレード3	ベースラインと比べて≥7回/日の排便回数増加;便失禁; 入院を要する;ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が高度に増加;身の回りの日常生活動作の制限
グレード4	生命を脅かす;緊急処置を要する
グレード5	死亡

●下痢のアセスメント

- 下痢の出現時期、期間
- 下痢の回数、性状(水様、血便など)
- PS低下、悪心・嘔吐、発熱、めまい、激しい腹痛、脱水の程度などの自己覚症状
- 薬剤投与歴
- 食事内容の確認

参考 下痢の重症度別対処法(類薬ネクサバル錠での例)

●グレード1・2の場合の対処法

①以下の飲食を中止する。

- ラクトース(乳糖)を多く含む食品：牛乳、ヨーグルト、チーズなど
- アルコール
- 高浸透圧食：あんこ、ケーキ、チョコレート、ビザなど

②大量の飲水(1日コップ8～10杯分のスポーツドリンクなど)を促す。

③ネクサバルの減量、休薬を考慮。

④ロベミン[®](ロベラミド)開始量4mg、その後4時間ごとに2mg追加。

- 下痢が12時間以上止まるまで継続(放射線による下痢と考えられる場合は継続)。
- 下痢が24時間以上持続する場合、2時間ごとに2mg追加、経口抗菌薬(ニューキノロン系など)開始(放射線による下痢と考えられる場合は、抗菌薬の投与は一般に推奨されない)。
- 下痢が48時間以上持続する場合、ロベミン[®](ロベラミド)を中止、サンドスタチン[®](オクトレオチド)を開始[開始量100～150 μ g皮下注1日3回または静注(25～50 μ g/時)、下痢が止まらなければ500 μ gまで増量]。

●グレード3・4の場合の対処法^{*}

下痢が止まっても24時間は治療を継続する。

①十分な補液(電解質補正を含め)

②ロベミン[®](ロベラミド)開始量4mg、その後4時間ごとに2mg追加。

もしくは、リン酸コデインなどのオピオイド系止瀉薬による治療

③サンドスタチン[®](オクトレオチド)：高度の脱水症例に対し使用する。開始量100～150 μ g皮下注1日3回または静注(25～50 μ g/時)。下痢が止まらなければ500 μ gまで増量。

④経口抗菌薬(ニューキノロン系など)。

※グレード1・2の下痢で合併症(筋痙攣、グレード2以上の嘔吐、PS低下、敗血症、好中球減少、脱水など)がある場合も含む

●その他の薬物療法

①乳酸菌製剤(ビオフェルミン[®]、ラックビー[®])

1回1.0g 1日3回

②タンニン酸製剤(タンナルビン)

1回1.0g 1日3回

監修：杏林大学 医学部内科学腫瘍内科教授 古瀬 純司 先生

その他の副作用への対処法

副作用があらわれた場合は、下記の用量調節基準を考慮して、本剤を減量、休薬または中止してください。減量して投与を継続する場合には、40mg(1錠)ずつ減量してください(1日1回80mgを下限とすること)。

各副作用の発現状況等については「スチバーガ適正使用ガイド」を参照ください。

●肝機能検査値異常、手足症候群、高血圧以外の用量調節基準

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

グレードはCTCAEに準じる。

参考 国際共同第Ⅲ相臨床試験^{*}における

用量調節基準

(手足症候群、高血圧および肝機能検査値異常を除く)^{*}

グレード	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	1錠(40mg)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	1錠(40mg)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、治療反応性の悪化、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。

*試験14387、CORRECT、試験14874、GRIDおよび試験15982、RESORCE

検査スケジュール(結腸・直腸癌および消化管間質腫瘍)

結腸・直腸癌および消化管間質腫瘍に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験(試験検査がなされていたので、投与前および投与中は以下も参考として、患者の

14387,CORRECTおよび試験14874,GRID)では以下のスケジュールで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
血液生化学検査および電解質検査 ^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。両試験とも開始時は、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^{*}。

^{*}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、またはそれ以上の頻度で行う。」とされた。

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。

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, およ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。

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

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)		終了時
		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	○
血液生化学検査および電解質検査	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,AST,ALT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。

効果について

Q.1 どのような効果が期待されますか？

- A.1** スチパーガは、血管新生に関わるキナーゼ(VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, Tie2)、腫瘍微小環境に関わるキナーゼ(PDGFR β , FGFR)、腫瘍形成に関わるキナーゼ(KIT, RET, RAF-1, BRAF)など、複数のプロテインキナーゼを阻害します。
- 切除不能大腸癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験(CORRECT試験)において、プラセボ投与群と比較しスチパーガ投与群で有意な全生存期間(OS)および無増悪生存期間(PFS)の延長が認められました。
- 消化管間質腫瘍に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験(GRID試験)において、プラセボ投与群と比較しスチパーガ投与群で有意なPFSの延長が認められました。
- 切除不能肝細胞癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験(RESORCE試験)において、プラセボ投与群と比較しスチパーガ投与群で有意なOSの延長が認められました。

Q.2 大腸癌における効果の指標となるバイオマーカーはありますか？

- A.2** CORRECT試験において、大腸癌のバイオマーカーであるKRAS遺伝子の野生型と変異型の患者でスチパーガの有効性(OSおよびPFS)に差は認められませんでした。現在、バイオマーカー探索を目的としたさまざまな研究が行われています。

副作用について

Q.3 間質性肺疾患の副作用はありますか？

- A.3** 国際共同第Ⅲ相臨床試験(CORRECT試験, GRID試験およびRESORCE試験)において、間質性肺疾患と診断された報告はありませんが、市販後6ヵ月間に間質性肺疾患に該当する症例が8例(疑いも含む)報告されており、十分な注意が必要です。早期発見、早期診断、早期治療のために、呼吸困難、発熱、咳嗽等の臨床症状の十分な観察を行い、これらの症状が出たら、できるだけ早く担当医に連絡するよう患者や家族に伝えてください。
- また、症状が認められた場合はすみやかに本剤の投与を中止し、

胸部X線、胸部CT(HRCT)(吸気時)などの画像検査を行ってください。間質性肺疾患が疑われた場合は、ステロイドパルス療法等の適切な処置を行ってください。診断および処置については、早めに呼吸器専門医にご相談ください。

Q.4 出血の副作用はありますか？

- A.4** 消化管出血、咯血、肺出血、腹腔内出血、腔出血、脳出血、鼻出血、血尿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、スチパーガ投与中は観察を十分にを行い、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。

投与について

Q.5 食事によって薬剤の吸収に影響はありますか？

- A.5** 海外で健康成人を対象としてスチパーガの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した結果、空腹時にスチパーガを投与した場合、食後投与と比較して未変化体のCmaxおよびAUCの低下が認められることから、空腹時投与を避けてください。
- また、高脂肪食摂取後にスチパーガを投与した場合、低脂肪食摂取後の投与と比較して活性代謝物のCmaxおよびAUCの低下が認められることから、スチパーガは高脂肪食後の投与を避けることが望ましいとされています。
- 国際共同第Ⅲ相臨床試験では、スチパーガは、低脂肪(脂肪30%未満)の朝食を摂った後、約240mL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150g、味噌汁(米みそ/淡色辛みそ12g、カットわかめ0.3g、絹ごし豆腐30g、煮干しだし120g、根深ねぎ5g)、鰹開き(あじ/まあい/開き干し40g)、おひたし(ほうれんそう75g、かつお/かつお節1g、こいくちしょうゆ3g、大根40g)、梅干し5g(約441kcalおよび脂肪7.7g)
- 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240mL(約319kcalおよび脂肪8.2g)
- シリアル1カップ、スキムミルク約240mL、ジャム付きトースト1切れ(バターまたはマーマレードは不可)、リンゴジュース、コーヒーマーまたは紅茶1杯(約520kcalおよび脂肪2.0g)

Q.6 高齢者では用量調節の必要はありますか？

A.6 スチバーガの臨床試験成績において、高齢者に対する用量調節の必要性を示唆する所見は認められていません。ただし、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。

Q.7 腎機能障害のある患者では用量調節の必要はありますか？

A.7 これまでに実施した臨床試験において、軽度、中等度及び重度の腎機能障害のある患者の未変化体、M-2およびM-5のAUCおよびCmaxは、腎機能が正常な被験者と類似していました。また、レゴラフェニブの安全性プロファイルに、腎機能が影響を及ぼすような兆候は認められなかったことから、腎機能障害のある患者における用量調節の必要はないと考えられます。但し、末期腎疾患の患者における薬物動態は検討されていません。

Q.8 透析患者に投与できますか？

A.8 透析患者に対する有効性、安全性は確立していないため、推奨できません。

Q.9 手術前後に休薬する必要はありますか？

A.9 スチバーガは血管新生抑制作用を有することから、創傷治癒を遅らせる可能性があります。スチバーガ投与中に手術が必要な場合は手術実施前、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。手術後は、手術部位の創傷の状態および治癒を確認してから投与を再開してください。なお、臨床試験では、スチバーガ投与開始前28日以内に大きな手術を行った患者は除外しています。

Q.10 過量投与をした場合はどうすればよいですか？

A.10 過量投与が疑われた場合はスチバーガの投与を中止し、症状に応じて適切な処置を行ってください。

Q.11 併用に注意する薬剤はありますか？

A.11 スチバーガは主にCYP3A4*とUGT1A9**によって代謝されます。また、スチバーガの排泄にBCRP***が関与することが示唆されています。したがって、これらの代謝酵素の活性に影響を及ぼす薬剤との併用には注意してください。（詳しくは、巻末のD欄「3. 相互作用」をご参照ください）

*CYP3A4 : 肝代謝酵素チトクロームP450 3A4

**UGT1A9 : グルクロン酸転移酵素1A9

***BCRP : 乳癌耐性蛋白

Handwriting practice lines on page 39, consisting of 20 horizontal dotted lines.

Handwriting practice lines on page 40, consisting of 20 horizontal dotted lines.

Handwriting practice lines on page 41, consisting of 20 horizontal dotted lines.

Handwriting practice lines on page 42, consisting of 20 horizontal dotted lines.

劇薬	抗悪性腫瘍剤 / キナーゼ阻害剤
処方箋医薬品 ^{注)}	薬価基準収載
スチバーガ錠40mg	
注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること	
日本標準品分類番号	874291
承認年月日	2013年3月25日
承認番号	22500AMX0086000
薬価収載	2013年5月24日
再審査期間	8年(満了年月2021年3月)
販売開始	2013年5月24日
国際誕生	2012年9月
効能追加	2013年8月20日, 2017年6月26日
製造販売元	バイエル薬品株式会社

警 告

- (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。
- (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、患者の状態で十分に観察すること。
[[重要な基本的注意], 「重大な副作用」の項参照]

禁 忌 (次の患者には投与しないこと)

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[[妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与]の項参照]

商品名	和名	スチバーガ錠40mg
	洋名	Stivarga® tablets 40mg
一般名	和名	レゴラフェニブ水和物
	洋名	Regorafenib Hydrate
貯法	室温保存	
使用期限	外箱に表示	

組成・性状	販売名	スチバーガ錠40mg
	成分・含量	1錠中、レゴラフェニブ40mg(レゴラフェニブ水和物として41.49mg)を含有する。
	添加物	結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポビドン、軽質無水ケイ酸、三酸化鉄、黄色三酸化鉄、大豆レシチン、マクロゴール4000、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、タルク、酸化チタン
	色・剤形	淡赤色楕円形のフィルムコーティング錠
	外形 (識別コード)	
	長径(mm)	16
	短径(mm)	7
	厚さ(mm)	5.6
	重さ(mg)	472.00

■ 効能・効果 ■

治療切除不能な進行・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・効果に関連する使用上の注意 ■

臨床試験の対象となった患者の前治療歴等について、「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. 治療切除不能な進行・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。
- (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

- (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。

■ 用法・用量 ■

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

■ 用法・用量に関連する使用上の注意 ■

- (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

脂肪摂取後に本剤を投与した場合、低脂肪食摂取後の投与と比較して活性代謝物のC_{max}及びAUCの低下が認められることから、本剤は高脂肪食後の投与を避けることが望ましい。〔薬物動態〕の項参照〕

- (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を考慮して、本剤を減量、休業又は中止すること、減量して投与を継続する場合に、40mg(1錠)ずつ減量すること(1日1回80mgを下限とすること)。

手足症候群

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

肝機能検査値異常

肝機能検査値異常の程度	発現回数/用量調節及び処置
ALT(GPT)又はAST(GOT)が正常基準値上限の5倍以下	本剤の投与を継続し、検査値が正常基準値上限の3倍未満又は投与前値に回復するまで肝機能検査を頻回に行う。
ALT(GPT)又はAST(GOT)が正常基準値上限の5倍を超過、かつ20倍以下	1回目： 検査値が正常基準値上限の3倍未満又は投与前値に回復するまで休業する。投与を再開する場合、投与量を40mg(1錠)減量し、少なくとも4週間は肝機能検査を頻回に行う。 2回目： 本剤の投与を中止する。 ^(注1)
ALT(GPT)又はAST(GOT)が正常基準値上限の20倍を超過	本剤の投与を中止する。 ^(注1)
ALT(GPT)又はAST(GOT)が正常基準値上限の3倍を超過、かつビリルビン値が正常基準値上限の2倍を超過	本剤の投与を中止する。 ^(注2)
ALT(GPT)又はAST(GOT)が正常基準値上限の3倍を超過、かつビリルビン値が正常基準値上限の2倍を超過	ALT(GPT)又はAST(GOT)の基準に従う。

- 注1) 肝機能検査値が正常範囲又は投与前値に回復するまで、肝機能検査を頻回に行う。
注2) 本剤はUGT1A1によるグルクロン酸抱合を阻害するため、ジルベール症候群の患者においては間接型ビリルビンが上昇する可能性がある。

高血圧

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

その他の副作用

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

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

■ 使用上の注意 ■

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 重度の肝機能障害のある患者[使用経験がない、「薬物動態」の項参照]
- 高血圧症の患者[高血圧が悪化するおそれがある。「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]
- 脳転移のある患者[脳出血があらわれるおそれがある。]
- 血栓塞栓症又はその既往歴のある患者[心筋虚血、心筋梗塞等があらわれるおそれがある。]
- 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- 手足症候群、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑等の皮膚障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。必要に応じて皮膚科を受診するよう、患者に指導すること。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕、「重大な副作用」の項参照]
- 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うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、減量、休業又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕、「重大な副作用」の項参照]
- 血圧の上昇が認められることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血圧測定を行い、必要に応じて降圧剤の投与を行うなど、適切な処置を行うこと。重症、持続性あるいは通常の降圧治療でコントロールできない高血圧があらわれた場合には、減量、休業又は投与を中止すること。〔用法・用量に関連する使用上の注意〕、「重大な副作用」の項参照]
- 創傷治癒を遅らせる可能性があるため、手術が予定されている場合には、手術の前に本剤の投与を中断すること。手術後の投与再開は、患者の状態に応じて判断すること。
- 蛋白尿があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に尿蛋白を観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 甲状腺機能低下があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に甲状腺機能の検査を実施すること。甲状腺機能低下があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

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

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倍増加したが、M-2のAUCは変化しなかった。 CYP3A4誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用が避けられない場合には、患者の状態を慎重に観察すること。	<i>In vitro</i> 試験において、本剤は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 (テトコナゾール等)	本剤単回投与とテトコナゾール（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-3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。	<i>In vitro</i> 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。	<i>In vitro</i> 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 (ロズバスタチン等)	ロズバスタチンとの併用により、ロズバスタチンのAUC及びCmaxはそれぞれ3.8倍及び0.6倍増加した。 左記薬剤を併用する場合には、患者の状態を慎重に観察すること。	<i>In vitro</i> 試験において、本剤はABCRPを阻害することが示されている。

4. 副作用

治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において、500例中（日本人65例を含む）465例（93.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用の発現例数（発現率）は、手足症候群225例（45.0%）、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%）、発疹113例（22.6%）等であった。（承認時）

がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍

消化管間質腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において、132例中（日本人12例を含む）130例（98.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用の発現例数（発現率）は、手足症候群87例（65.9%）、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%）、発疹38例（28.8%）、脱毛31例（23.5%）、口内炎30例（22.7%）、疼痛29例（22.0%）、食欲減退28例（21.2%）等であった。（効能追加承認時）

がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌

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）が認められた。主な副作用の発現例数（発現率）は、手足症候群191例（51.1%）、下痢126例（33.7%）、高血圧89例（23.8%）、食欲減退88例（23.5%）、疲労80例（21.4%）等であった。（効能追加承認時）

副作用の頻度は、結腸・直腸癌患者、消化管間質腫瘍患者及び肝細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験の集計に基づき記載した。これらの臨床試験以外からの報告は頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

- 1) **手足症候群** (50.3%)：手足症候群があらわれることがあるので、皮膚症状があらわれた場合には対症療法、減量、休薬又は投与の中止を考慮すること。
- 2) **中毒性表皮壊死融解症** (Toxic Epidermal Necrolysis) (TEN) (頻度不明)、**皮膚粘膜眼症候群** (Stevens-Johnson症候群) (0.1%)、**多形紅斑** (0.7%)：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑があらわれることがあるので、本剤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、適切な処置を行うこと。
- 3) **劇症肝炎** (頻度不明)、**肝不全** (0.3%)、**肝機能障害** (7.7%)、**黄疸** (0.9%)：AST (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る。本剤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、適切な処置を行うこと。
- 4) **出血** (8.8%)：消化管出血 (1.8%)、咯血 (0.2%)、肺出血 (0.2%)、腹腔内出血 (0.1%)、脳出血 (0.1%)、脳出血 (頻度不明)、鼻出血 (4.8%)、血尿 (0.9%) 等の出血があらわれることがあるので、重篤な出血においては、死亡に至る例が報告されているので、本剤投与中は観察を十分に行い、重篤な出血があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) **間質性肺炎** (頻度不明)：間質性肺炎患者があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺炎患者が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 6) **血栓塞栓症**：心筋虚血 (0.2%)、心筋梗塞 (0.2%) 等の血栓塞栓症があらわれることがあるので、本剤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、適切な処置を行うこと。
- 7) **高血圧** (29.2%)、**高血圧クリーゼ** (0.2%)：高血圧があらわれることがあるので、本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。なお、コントロールできない重症の高血圧が認められた場合には休薬すること。また、高血圧クリーゼがあらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) **可逆性後白質脳症** (0.1%)：可逆性後白質脳症があらわれることがあるので、痙攣、頭痛、錯乱、視覚障害、皮質盲等が認められた場合には投与を中止し、血圧のコントロールを含め、適切な処置を行うこと。
- 9) **消化管穿孔** (0.1%)、**消化管瘻** (0.1%)：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る。本剤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、適切な処置を行うこと。
- 10) **血小板減少** (9.0%)：血小板減少があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行い、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うこと。

(2)その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、必要に応じて投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

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

5. 高齢者への投与

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すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。また妊娠可能な女性に対しては、適切な避妊を行うよう指導すること。〔妊婦における使用経験はない。ウサギの胚・胎児毒性試験(0.4mg/kg～1.6mg/kgを器官形成期に経口投与)において、着床後胚死亡及び胎児奇形(内臓及び骨格奇形)の増加が報告されている。〕
- (2) 授乳中の女性への投与は避けること。やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験(ラット、経口)で乳汁中へ移行することが報告されている。〕

7. 小児等への投与

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していない。〔使用経験はない。動物実験で成長段階の若齢ラットに骨及び歯への影響が報告されている。〕

8. 過量投与

国外臨床試験において投与された最高用量は、220mg/日1回である。この際に観察された副作用は主として皮膚障害、発声障害、下痢、粘膜炎、口内乾燥、食欲減退、高血圧及び疲労であった。過量投与が疑われた場合には、投与を中止し、症状に応じ適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

薬剤交付時: PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

10. その他の注意

- (1) 本剤投与後にケラトアcantoma、皮膚扁平上皮癌が発生したとの報告がある。
- (2) 反復投与毒性試験(ラット及びイヌ)の病理組織学的検査において、精巣(精細管萎縮、成熟遅延、巨細胞)、卵巣(萎縮、囊胞状黄体)、子宮(萎縮)の形態学的変化が認められており、生殖機能及び受胎能に障害を及ぼす可能性が示唆されている。

■ 承認条件 ■

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

■ 包装 ■

錠剤

PTP包装 28錠(4錠×7)

■ バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先 ■

バイエル薬品株式会社・くすり相談 ☎ 0120-106-398

(※2018年3月改訂)

2018年3月作成(新様式第6版)

詳細は製品添付文書をご参照ください。
添付文書の改訂にご留意ください。