



スチバーガ[®]錠

手足症候群対策 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

薬価基準収載

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。[「用法及び用量に関連する注意(3)」]、[「重要な基本的注意(2)」]、[「副作用1.(3)」]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[「特定の背景を有する患者に関する注意 4」]の項参照]

効能又は効果、用法及び用量、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。

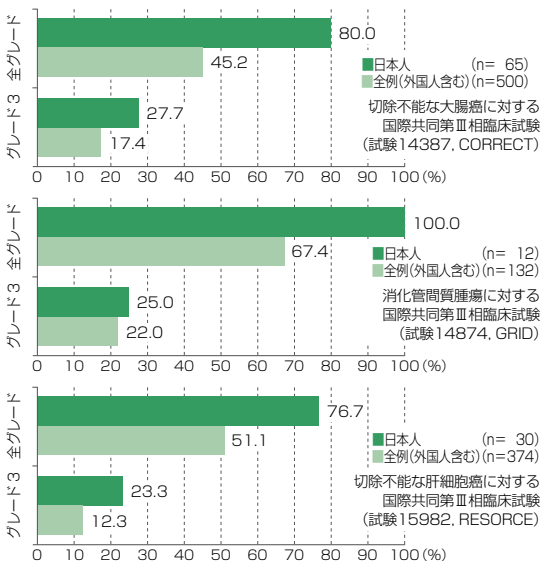
手足症候群とは

抗癌剤の副作用として

手のひらや足の裏に生じる皮膚病変です。

日本人のスチバーガ錠投与患者では高頻度に手足症候群の発現が認められました。

●スチバーガ錠投与時の手足症候群*の発現頻度



* MedDRA Ver. 19.0における手掌・足底発赤知覚不全症候群、手掌紅斑、足底紅斑

手足症候群の発現・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、角質処理などが含まれます。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、休薬又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。
- 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。

手足症候群症状の違い

抗癌剤の種類によって
早期症状や所見に特徴があります。

参考 キナーゼ阻害薬とフッ化ピリミジン系薬剤との皮膚症状の違い

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

	キナーゼ阻害薬 (スチバーガ錠、ネクサパール錠 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 <u>限局性</u> 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 <u>びまん性</u> 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)

早期発見のポイント

投与初期は、手のひら、足の裏、かかとなどを注意して観察してください。

- 手のひら、足の裏など普段から圧力や摩擦のかかるところ、角質が厚くなっているかかとなど(角質肥厚部)に多く発現します。
- 発現例の多くは、スチバーガ錠投与開始から2ヵ月間に認められる傾向がありますが、投与開始2～3日以内に発現する例も認められています。

第一段階

手足の症状

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

手足の症状

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

手足の症状

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

上記のような症状に気付いた場合は、CTCAEのグレードに応じた対処が必要です。

症状の自己申告を行うよう、治療開始前に患者に説明してください。

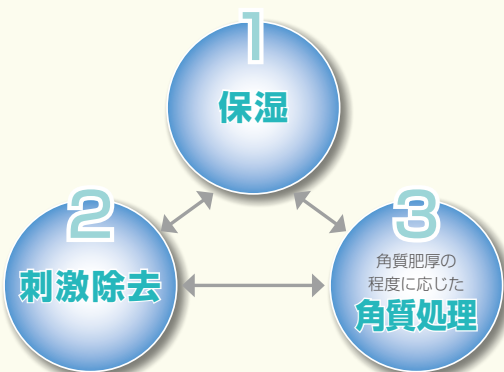
●手掌・足底発赤知覚不全症候群のグレード(CTCAE Ver.4.0) [抜粋]

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。

手足ケアの3つのポイント



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

特に1と2は、患者自身による積極的な取り組みが重要です。予防や早期発見のために、毎日のケアを指導してください。

1. 保湿

- スチバーガ錠投与開始前～投与期間中は、こまめに保湿剤を塗り、皮膚の乾燥を防ぐ必要があります。
- 患者には、毎日、手足をよく観察し、保湿剤を用いたケアを行うよう指導してください。

●保湿剤を塗るタイミング



手を洗った後



入浴後10分以内
熱いお風呂や長風呂は
避けましょう



寝る前

クリームを塗った後は木綿の手袋・
靴下を着用して、乾燥を防ぎましょう

- 保湿剤は、保湿効果の持続時間、基剤の低刺激性の観点から乳剤性軟膏(W/O型乳剤)が推奨されます。
- ドラッグストアで購入可能(処方箋不要)な市販のスキンケア用品でも保湿効果は得られますが、角質肥厚部位の軟化作用、抗炎症作用を望む場合は、尿素、ヘパリン類似物質、ジメチルイソプロピルアズレンを含有した保湿剤を選択します。

1. 保湿

●推奨される保湿剤(類薬ネクサバル錠での例)

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 型乳剤より手足症候群予防に有用と考えられる

分類	商品名	期待効果
尿素含有製剤	パスタロン®ソフト軟膏 20%	・保湿効果 ・角質肥厚部位に 対する軟化作用等
	パスタロン®ソフト軟膏 10%	
ヘパリン類似物質 含有製剤	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 アズレン含有軟膏	アズノール®軟膏0.033%	・保湿効果 ・抗炎症効果
白色ワセリン	プロペト®	・主に保湿効果
	サンホワイト®P-1※	
市販のスキンケア用品		
グリセリン	ニュートロジーナ® ハンドクリーム※	・主に保湿効果

※：サンホワイト[®]P-1、ニュートロジーナ[®]ハンドクリームは、ドラッグストア等で購入可能(処方箋不要)

参考 W/O型乳剤とO/W型乳剤

●W/O型乳剤(軟膏)

油脂中に水滴が懸濁したもの
O/W型乳剤に比べ、保湿効果が長時間持続し、
基剤の刺激性は低いが、べたつきが強い

●O/W型乳剤

乳化剤により水中に油脂の微粒子を懸濁させたもの
W/O型乳剤に比べ、べたつきが少なく塗り心地もよい
とされるが、保湿効果の持続時間と、基剤の刺激性を
考慮しながら使用する

●主なO/W型乳剤

種類	商品名
尿素含有製剤	ウレパール [®] クリーム10% ウレパール [®] ローション10% ケラチナミンコーワクリーム20% パスタロン [®] クリーム
ヘパリン類似物質 含有製剤	ヒルドイド [®] クリーム0.3%
ビタミン含有軟膏	ザーネ [®] 軟膏0.5%(ビタミンA含有) ユベラ [®] 軟膏(ビタミンE・A含有)

2. 刺激除去

- 手足症候群は皮膚への刺激がきっかけで発症すると考えられます。
- スチバーガ錠投与開始前～投与期間中は、物理的刺激、水による刺激などから指先や足の裏を保護する必要があります。
- 手足の皮膚は、日常動作で絶えず刺激を受ける部分なので、生活指導やさまざまな工夫により刺激を除去・軽減する必要があります。
- 患者には、皮膚への刺激を避けるために日常生活で以下のようなことを心がけるよう指導してください。

● 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)

参考 スチバーガ錠の国際共同第Ⅲ相臨床試験*での 予防及び処置

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

*試験14387, CORRECT, 試験14874, GRID及び試験15982, RESORCE

●手足の保護の例



木綿の手袋をつける

水を使うときは、保湿剤を塗り木綿
の手袋の上にゴム手袋をしてから



しめつけの強い靴下は避ける

木綿の厚めの靴下をはく

足に合った柔らかい素材の靴を選ぶ

柔らかい中敷やパッドをあてても
よい

●良くない例

- ・ 足に合わない小さめの靴
- ・ 革靴
- ・ ハイヒール
- ・ 健康サンダル

3. 角質処理

- スチバーガ錠投与開始前には、必ず手のひらや足の裏に角質肥厚が無いか確認してください。
- 角質肥厚がある場合は、その程度に応じて、処理を行います。
- 角質肥厚が重度の場合の物理的処置は、スチバーガ錠投与開始前に行うことが望めます。
- 白癬は皮膚科と相談の上治療してください。

参考 スチバーガ錠の国際共同第Ⅲ相臨床試験*での皮膚に対する処置

スチバーガ錠 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
スチバーガ錠 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

* 試験14387, CORRECT, 試験14874, GRID及び試験15982, RESORCE

参考 角質処理の方法(類薬ネクスバール錠での例)

内容	ポイント
角質処理	1) ネクスバール錠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(下表)を選択する。 2) 物理的処理(角質肥厚が重度の場合)は、ネクスバール錠投与開始前に行う。

投与前の角質肥厚のレベル		角質処理の方法	ネクスバール錠 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ため、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 ネクスバ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、ネクスバ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、ネクスバール錠の服用前、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、ネクスバール錠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)

スチバーガ錠による手足症候群の対処法

対処法のポイント

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。

第一段階

- 手足の一部が赤くなったり, 見た目の変化はなくても, 手足に違和感を感じたら, 速やかに医師に知らせるよう指導してください。
- 対症療法を行いながら, スチバーガ錠の投与は継続できます。

手足の症状

疼痛を伴わない限局性の紅斑



大腸癌症例

写真提供：国立がん研究センター東病院

● グレード1の手足症候群発現時のスチバーガ錠の用量調節

発現回数

用量調節及び処置

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。

注) グレードはCTCAEに準じる。

参考 早期発見のためのポイント

手足症候群を早期に発見するためには、メディカルスタッフはもちろん、患者さん自身による手足の観察と症状への気づきが重要です。

以下のような患者さん用資材を活用し、手足症候群に対する意識を高めてもらいましょう。

● スチバーガ®錠を服用される患者さんへ



大腸がん編



消化管間質腫瘍
(GIST)編



肝細胞がん編

手足症候群の症状や対処方法について、具体的に紹介しています。

● 服用ダイアリー手帳



手足の状態について、気づいたことを記録し、診察時に持参してもらいます。

上記冊子をご希望の場合は、弊社MRまでご連絡ください。

スチバーガ錠による手足症候群の対処法

第二段階

- 見た目に変化が起こり、痛みのために日常生活に支障が出始めます。
- スチバーガ錠の減量・休薬が必要になるので、速やかに医師に知らせるよう指導してください。
- スチバーガ錠は速やかに減量し、改善した場合は用量を休薬前に戻して治療を継続します。改善がみられない場合は段階的に減量していきます。

手足の症状

日常生活に支障を及ぼす
皮膚の角化、亀裂、疼痛



大腸癌症例

写真提供：国立がん研究センター東病院

● グレード2の手足症候群発現時のスチバーガ錠の用量調節

発現回数

用量調節及び処置

1回目

スチバーガの投与量を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

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40mg(1錠)減量。

4回目

スチバーガの投与中止

注)グレードはCTCAEに準じる。

※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。

第三段階

- 見た目に明らかな変化が起こり、痛みのために日常生活が困難になります。
- 休薬が必要になるので、速やかに医師に知らせるよう患者を指導してください。
- スチバーガ錠は速やかに、少なくとも7日間休薬します。改善した場合は用量を以前の用量から1錠減量して治療を再開します。改善が見られない場合は投与中止します。

手足の症状

角化が高度になり、水疱・膿疱の形成。まれに潰瘍化し、仕事や日常生活が不可能なほどの激しい疼痛、不快感



大腸癌症例

写真提供：国立がん研究センター東病院

● グレード3の手足症候群発現時のスチバーガ錠の用量調節

発現回数

用量調節及び処置

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40mg（1錠）減量。

3回目

スチバーガの投与中止

注) グレードはCTCAEに準じる。

memo

劇薬

抗悪性腫瘍剤 / キナーゼ阻害剤

薬価基準収載

処方箋医薬品^{注)}

スチバーガ錠 40mg
Stivarga® tablets 40mg

レゴラフェニブ錠

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号	874291
承認年月日	2013年3月25日
承認番号	22500AMX00886000
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	パイエル薬品株式会社

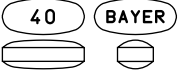
警 告

- (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、患者の状態を十分に観察すること。〔「用法及び用量に関連する注意(3)」, 「重要な基本的注意(2)」, 「副作用1.(3)」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〔「特定の背景を有する患者に関する注意 4」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
有効期間		30ヵ月

組成・性状	販売名	スチバーガ錠40mg
	有効成分	1錠中レゴラフェニブ40mg含有(レゴラフェニブ水和物として41.49mg)
	添加剤	結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポビドン、軽質無水ケイ酸、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、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
	色調・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	16mm
	短径	7mm
	厚さ	5.6mm
	質量	472.00mg

■ 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、添付文書(17.臨床成績)の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

1. 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

- (1) 本剤の一次治療及び二次治療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。

■ 用法及び用量 ■

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

■ 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。〔添付文書(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を考慮して、本剤を減量、休薬又は中止すること。減量して投与を継続する場合には、40mg(1錠)ずつ減量すること(1日1回80mgを下限とすること)。

手足症候群 〔「重要な基本的注意 (1)」,「副作用 1. (1)」の項参照〕

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

肝機能検査値異常 〔「警告 (2)」,「重要な基本的注意 (2)」,「副作用 1. (3)」の項参照〕

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

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

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

高血圧 〔「重要な基本的注意 (3)」,「副作用 1. (7)」の項参照〕

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

その他の副作用

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

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

■ 重要な基本的注意 ■

- (1) 手足症候群、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑等の皮膚障害があらわれることがあるので、必要に応じて皮膚科を受診するよう、患者に指導すること。[「用法及び用量に関連する注意 (3)」,「副作用 1.(1),(2)」の項参照]
- (2) 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は、定期的に肝機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[「警告 (2)」,「用法及び用量に関連する注意 (3)」,「副作用 1.(3)」の項参照]
- (3) 血圧の上昇が認められることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血圧測定を行うこと。[「用法及び用量に関連する注意 (3)」,「特定の背景を有する患者に関する注意 1.(1)」,「副作用 1.(7)」の項参照]
- (4) 創傷治癒を遅らせる可能性があるため、手術が予定されている場合には、手術の前に本剤の投与を中断すること。手術後の投与再開は、患者の状態に応じて判断すること。
- (5) タンパク尿があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に尿タンパクを観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- (6) 甲状腺機能低下があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に甲状腺機能の検査を実施すること。甲状腺機能低下があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。
- (7) 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うこと。[「副作用 1.(10)」の項参照]
- (8) 間質性肺疾患があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察すること。[「副作用 1.(5)」の項参照]

■ 特定の背景を有する患者に関する注意 ■

1. 合併症・既往歴等のある患者

(1) 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 (3)」,「副作用 1.(7)」の項参照]

(2) 脳転移のある患者

脳出血があらわれるおそれがある。[「副作用 1.(4)」の項参照]

(3) 血栓塞栓症又はその既往歴のある患者

心筋虚血、心筋梗塞等があらわれるおそれがある。[「副作用 1.(6)」の項参照]

2. 肝機能障害患者

(1) 重度の肝機能障害のある患者

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

3. 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。〔特定の背景を有する患者に関する注意 4〕の項参照]

4. 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。ウサギの胚・胎児毒性試験(0.4mg/kg～1.6mg/kgを器官形成期に経口投与)において、着床後胚死亡及び胎児奇形(内臓及び骨格奇形)の増加が報告されている。〔禁忌 (2)〕、〔特定の背景を有する患者に関する注意 3〕の項参照]

5. 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験(ラット、経口投与)で乳汁中へ移行することが報告されている。

6. 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。動物実験で成長段階の若齢ラットに骨及び歯への影響が報告されている。

7. 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

■ 相互作用 ■

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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。	<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。	<i>In vitro</i> 試験において、本剤はBCRPを阻害することが示されている。

■ 副作用 ■

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

1. 重大な副作用

(1) 手足症候群 (50.3%)

皮膚症状があらわれた場合には対症療法、減量、休薬又は投与の中止を考慮すること。〔用法及び用量に関連する注意 (3)〕、〔重要な基本的注意 (1)〕の項参照

(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%)

〔重要な基本的注意 (1)〕の項参照

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

AST、ALTの著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれ、劇症肝炎、肝不全により死亡に至る例が報告されている。〔警告 (2)〕、〔用法及び用量に関連する注意 (3)〕、〔重要な基本的注意 (2)〕の項参照

(4) 出血 (8.8%)

消化管出血 (1.8%)、咯血 (0.2%)、肺出血 (0.2%)、腹腔内出血 (0.1%)、腔出血 (0.1%)、脳出血 (頻度不明)、鼻出血 (4.8%)、血尿 (0.9%) 等の出血があらわれることがある。重篤な出血においては、死亡に至る例が報告されているので、本剤投与中は観察を十分に行い、重篤な出血があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔特定の背景を有する患者に関する注意 1. (2)〕の項参照

(5) 間質性肺疾患 (頻度不明)

異常が認められた場合には、胸部X線、胸部CT等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。〔重要な基本的注意 (8)〕の項参照

(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。〔特定の背景を有する患者に関する注意 1. (3)〕の項参照

(7) 高血圧 (29.2%)、高血圧クリーゼ (0.2%)

血圧の上昇が認められることがあるので、必要に応じて降圧剤の投与を行うなど、適切な処置を行うこと。重症、持続性あるいは通常の降圧治療でコントロールできない高血圧があらわれた場合には減量、休薬又は投与を中止すること。〔用法及び用量に関連する注意 (3)〕、〔重要な基本的注意 (3)〕、〔特定の背景を有する患者に関する注意 1. (1)〕の項参照

(8) 可逆性後白質脳症(0.1%)

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

(9) 消化管穿孔(0.1%)、消化管瘻(0.1%)

死亡に至る例が報告されている。

(10) 血小板減少(9.0%)

〔重要な基本的注意(7)〕の項参照

2. その他の副作用

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

■ 適用上の注意 ■

(1) 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

■ その他の注意 ■

(1) 臨床使用に基づく情報

本剤投与後にケラトアkantoma、皮膚扁平上皮癌が発生したとの報告がある。

(2)非臨床試験に基づく情報

反復投与毒性試験(ラット及びイヌ)の病理組織学的検査において,精巣(精細管萎縮,成熟遅延,巨細胞),卵巣(萎縮,のう胞状黄体),子宮(萎縮)の形態学的変化が認められており,生殖機能及び受胎能に障害を及ぼす可能性が示唆されている.

■ 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 ■

28錠[4錠(PTP)×7]

■ バイエル医療用医薬品のお問い合わせ先 ■

電話 0120-106-398

PP-STI-JP-0459-26-01

2019年9月改訂(第1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.



Stivarga[®]
(regorafenib) tablets 40 mg

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



Bayer

製造販売元 [文献請求先及び問い合わせ先]

バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

<https://byl.bayer.co.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)

2020年10月作成

PP-STI-JP-0573-27-08

資材番号 STI200105