

医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読み下さい。

使用上の注意改訂のお知らせ

 劇 薬
 処方せん医薬品[※]

抗悪性腫瘍剤 / キナーゼ阻害剤

スチバーガ[®]錠40mg

(レゴラフェニブ錠)

注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

2013年8月

バイエル薬品株式会社

このたび、標記製品の効能・効果一部変更承認に伴い「効能・効果」及び「使用上の注意」を下記のとおり改訂致しましたのでお知らせ申し上げます。今後のご使用に際しましては改訂した「使用上の注意」に十分ご留意賜りますようお願い申し上げます。

なお、このたびの改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日数を要すると思われるので、ご使用に際しましては、ここにご案内申し上げました改訂内容をご参照賜りますようお願い申し上げます。

記

1. 「効能・効果」改訂内容

改 訂 後	改 訂 前
■効能・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	■効能・効果 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

_____ : 下線部追加改訂箇所

がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍に対する効能・効果が承認されたことから追加記載致しました。

2. 「使用上の注意」改訂内容

改 訂 後	改 訂 前
■効能・効果 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。	■効能・効果 効能・効果に関連する使用上の注意 (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) 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。 (3) 本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

医薬品添付文書改訂情報は医薬品医療機器総合機構のインターネット情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) に最新添付文書並びに医薬品安全対策情報 (DSU) が掲載されています。あわせてご利用ください。

改訂後	改訂前								
<p>2. <u>がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍</u> (1) <u>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。</u> (2) <u>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。</u></p> <p>■用法・用量 用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>(省略)</p> <p>高血圧</p> <table border="1" data-bbox="172 638 764 712"> <tr> <td>高血圧のグレード</td> <td>用量調節及び処置</td> </tr> <tr> <td>(以下省略)</td> <td>(以下省略)</td> </tr> </table> <p>その他の副作用 (省略)</p> <p>グレードはCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) に準じる。</p>	高血圧のグレード	用量調節及び処置	(以下省略)	(以下省略)	<p>←追記</p> <p>■用法・用量 用法・用量に関連する使用上の注意</p> <p>(省略)</p> <p>高血圧</p> <table border="1" data-bbox="825 638 1417 712"> <tr> <td>高血圧のグレード</td> <td>用量調節及び処置</td> </tr> <tr> <td>(以下省略)</td> <td>(以下省略)</td> </tr> </table> <p>注2) 血圧コントロールの基準は、拡張期血圧100mmHg以下とした。</p> <p>その他の副作用 (省略)</p> <p>グレードはCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 3.0に準じる。</p>	高血圧のグレード	用量調節及び処置	(以下省略)	(以下省略)
高血圧のグレード	用量調節及び処置								
(以下省略)	(以下省略)								
高血圧のグレード	用量調節及び処置								
(以下省略)	(以下省略)								
<p>■使用上の注意 3. 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, P-gp, 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]</p>	<p>■使用上の注意 3. 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。また、定常状態における未変化体及び活性代謝物 (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) の血漿中濃度は、UGT1A1, UGT1A9, 乳癌耐性蛋白 (BCRP), P-糖蛋白 (P-gp), 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]</p>								
<p>4. 副作用 治癒切除不能な進行・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)</p> <p>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)</p>	<p>4. 副作用 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)</p> <p>副作用の頻度は、結腸・直腸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。この臨床試験以外からの報告は頻度不明とした。</p> <p>←追記</p>								

改訂後				改訂前			
副作用の頻度は、結腸・直腸癌患者及び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 (49.4%) : (省略) 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) (0.2%), 多形紅斑 (0.6%) : (省略) 3) 肝不全 (0.5%), 肝機能障害 (2.7%), 黄疸 (0.5%) : (省略) 4) 出血 (9.8%) : 消化管出血 (1.1%), 咯血 (0.3%), 肺出血 (0.3%), 腹腔内出血 (0.2%), 腔出血 (0.2%), 脳出血 (頻度不明), 鼻出血 (6.2%), 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。 5) (省略) 6) 高血圧 (32.1%), 高血圧クリーゼ (0.2%) : (省略) 7) 可逆性後白質脳症 (0.2%) : (省略) 8) (省略) (2) その他の副作用 (該当箇所) 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。				(1) 重大な副作用 1) 手足症候群 (45.0%) : (省略) 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) (0.2%), 多形紅斑 (0.8%) : (省略) 3) 肝不全 (0.4%), 肝機能障害 (2.8%), 黄疸 (0.6%) : (省略) 4) 出血 (10.8%) : 消化管出血 (1.0%), 咯血 (0.4%), 肺出血 (0.4%), 腹腔内出血 (0.2%), 腔出血 (0.2%), 脳出血 (頻度不明), 鼻出血 (7.4%), 血尿 (1.2%) 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。 5) (省略) 6) 高血圧 (27.8%), 高血圧クリーゼ (0.2%) : (省略) 7) 可逆性後白質脳症 (頻度不明) : (省略) 8) (省略) (2) その他の副作用 (該当箇所) 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		10%以上	1~10%未満	1%未満
精神神経系		頭痛, 末梢性ニューロパチー, 浮動性めまい, 錯感覚, 不眠, 失声症	回転性めまい, 傾眠, 知覚過敏, 振戦	精神神経系		頭痛, 末梢性ニューロパチー, 浮動性めまい, 錯感覚, 不眠, 失声症	傾眠, 振戦
感覚器		味覚異常	耳鳴	感覚器		味覚異常, 耳鳴	
消化器	下痢, 食欲減退, 口内炎, 悪心	便秘, 嘔吐, 腹痛, 口内乾燥, リパーゼ上昇, アミラーゼ上昇, 肛門の炎症, 口唇炎, 歯周病, 消化不良, 鼓腸	痔核, 胃腸炎, 胃食道逆流	消化器	下痢, 食欲減退, 口内炎, 悪心	便秘, 嘔吐, 腹痛, リパーゼ上昇, 口内乾燥, アミラーゼ上昇, 口唇炎, 肛門の炎症, 歯周病, 痔核	消化不良, 胃腸炎, 胃食道逆流, 鼓腸
血液	血小板減少	貧血, 好中球減少, ヘモグロビン減少, INR 上昇, 白血球減少	リンパ球減少	血液	血小板減少	貧血, ヘモグロビン減少, INR 上昇, 好中球減少, リンパ球減少	白血球減少
筋・骨格系		筋骨格硬直, 関節痛	筋力低下	筋・骨格系		筋骨格硬直, 関節痛, 筋力低下	
皮膚	発疹, 脱毛	皮膚乾燥, 紅斑, 痒痒, 痤瘡, 爪の障害, 多汗症	皮膚剥脱, 剥脱性発疹, 蕁麻疹, 皮膚肥厚, 皮膚亀裂, 皮膚毒性	皮膚	発疹	皮膚乾燥, 脱毛, 紅斑, 痒痒, 爪の障害, 痤瘡, 剥脱性発疹, 皮膚亀裂, 蕁麻疹, 皮膚肥厚	多汗症, 皮膚毒性, 皮膚剥脱

_____ : 下線部追加改訂箇所 _____ : 二重線削除箇所 _____ : 頻度更新に伴う記載場所の移動

改訂後				改訂前			
	10%以上	1～10%未満	1%未満		10%以上	1～10%未満	1%未満
その他	疲労, 無力症, 粘膜炎, 疼痛, 体重減少, 発熱	感染, 低リン酸血症, 甲状腺機能低下症, 浮腫, 低カリウム血症, 低カルシウム血症, 低ナトリウム血症, 脱水, 低マグネシウム血症	低アルブミン血症, ほてり, 悪寒, 甲状腺機能亢進症, 高トリグリセリド血症, 尿潜血	その他	疲労, 無力症, 疼痛, 粘膜炎, 体重減少, 発熱	感染, 低リン酸血症, 低カリウム血症, 浮腫, 甲状腺機能低下症, 低ナトリウム血症, 低カルシウム血症, 甲状腺機能検査値異常, 脱水, 低マグネシウム血症, 高トリグリセリド血症, 低アルブミン血症	ほてり, 悪寒, 尿潜血

— : 下線部追加改訂箇所 ——— : 二重線削除箇所 ■ : 頻度更新に伴う記載場所の移動

2. 「使用上の注意」の改訂理由

がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍に対する効能・効果の一部変更承認に基づく改訂

●「効能・効果に関連する使用上の注意」の項

「効能・効果に関連する使用上の注意」の記載に関して、得られた臨床エビデンスに基づいて適応患者を適切に選択することができるよう、従来の添付文書の記載と同様「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。」とし、「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。」と記載することに致しました。また、消化管間質腫瘍患者に対して、本剤の手術の補助化学療法としての使用経験がないことから、「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。」と記載し、注意喚起を図ることにしました。

●「用法・用量に関連する使用上の注意」の項

「注3) 血圧コントロールの基準は、拡張期血圧 100mmHg 以下とした」の記載については、治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験で使用していました血圧コントロールの基準（拡張期血圧 100mmHg 以下）を引用していましたが、実地臨床において重要なことは血圧のコントロールであること、また血圧コントロールの基準は最新の知見に基づく降圧目標値等により変わり得ることから、本脚注を削除することに致しました。また、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) についても、最新の知見に基づき更新されることからバージョンの記載を削除することにしました。

●「相互作用」の項

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）に関して、新たに得られた非臨床試験結果に基づき、乳癌耐性蛋白（BCRP）及び P-糖蛋白（P-gp）の情報を追記しました。

●「副作用」の項

国内外で実施された消化管間質腫瘍に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験での結果を含めて、「副作用」の項の発現例数・頻度を更新しました。また、国際共同第Ⅲ相臨床試験において報告された“回転性めまい”，“知覚過敏”及び“甲状腺機能亢進症”を「その他の副作用」の項に追記しました。なお、「その他の副作用」に“甲状腺機能低下症”及び“甲状腺機能検査値異常”を記載しておりましたが、“甲状腺機能亢進症”の追記に伴い、“甲状腺機能検査値異常”を削除しました。

改訂内容につきましては医薬品安全対策情報(DSU)No. 223(2013年10月)に掲載される予定です。