

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

抗悪性腫瘍剤 / キナーゼ阻害剤

 劇薬
 処方せん医薬品^{注)}

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

 2014年2月
 バイエル薬品株式会社

このたび、標記製品の「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「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まますので、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. 改訂内容

改訂後	改訂前
<p>■警告</p> <p>(1)省略</p> <p>(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]</p>	<p>■警告</p> <p>(1)省略</p> <p>(2)重篤な肝機能障害があらわれることがあり、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]</p>
<p>■使用上の注意</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)省略</p> <p>(2)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、休薬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]</p> <p>(3)～(6)省略</p>	<p>■使用上の注意</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1)省略</p> <p>(2)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、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、休薬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]</p> <p>(3)～(6)省略</p>

: 下線部追加改訂箇所

改 訂 後	改 訂 前
<p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1)～2) 省略</p> <p>3) <u>劇症肝炎 (頻度不明), 肝不全 (0.5%), 肝機能障害 (2.7%), 黄疸 (0.5%)</u> : 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, <u>劇症肝炎, 肝不全により死亡に至る例が報告されている</u>. 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.</p> <p>4) 出血 (9.8%) : 省略</p> <p>5) <u>間質性肺疾患 (頻度不明)</u> : <u>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.</u></p> <p>6) 血栓塞栓症 : 省略</p> <p>7) 以下省略</p>	<p>4. 副作用</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1)～2) 省略</p> <p>3) 肝不全 (0.5%), 肝機能障害 (2.7%), 黄疸 (0.5%) : 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, 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.</p> <p>4) 出血 (9.8%) : 省略</p> <p>5) 血栓塞栓症 : 省略</p> <p>6) 以下省略</p>

_____ : 下線部追加改訂箇所

2. 改訂理由

厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知による改訂

●「警告」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項

「劇症肝炎」について、国内で本剤との因果関係が否定できない重篤な症例が集積していることから、「警告」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項の重篤な肝機能障害に関する記載に劇症肝炎を追加し、注意喚起を強化することにしました。

●「重大な副作用」の項

「間質性肺疾患」について、国内で本剤との因果関係が否定できない重篤な症例が集積していることから、「重大な副作用」の項に追加記載し、注意喚起を図ることにしました。

「劇症肝炎」及び「間質性肺疾患」について、次頁に代表症例を紹介します。

〈劇症肝炎〉

患者		1日投与量 投与期間	副作用		
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		転帰
女 30歳代	結腸癌 (肝転移、 出血性胃 炎、タバコ 使用者、アル コール摂取)	160mg 21日間	投与1日目 (投与開始日) 投与8日目 投与22日目 (投与中止日) (発現日) 中止8日後 中止11日後 中止12日後 中止14日後 中止15日後	本剤(160mg/日)の投与開始。投与開始直前の ECOG-PS:0 爪囲炎(CTCAE G1)、食欲不振(CTCAE G1)が発現。 本剤3週投与後、AST:169、ALT:131。肝障害 (CTCAE G3)、手足症候群(CTCAE G1)が発現。 本剤の投与中止(前日まで投与)。倦怠感はなく、 食欲不振は軽度。 AST:2683、ALT:2336(CTCAE G4)、T-bil: 10.2(CTCAE G3)。食欲不振増強、倦怠感、発熱、 黄疸出現し、入院。グリチルリチン・グリシン・ L-システイン 60ml 静注、ウルソデオキシコー ル酸 600mg 経口、ラクツロースシロップ 65% 60ml 経口を開始(8日間)。手足症候群(CTCAE G1) は軽快、爪囲炎(CTCAE G1)は回復。 眠気、倦怠感訴えあり。 Japan Coma Scale (JCS) : I。 歩行可であるが、経口摂取低下。 JCS: II→IIIへ悪化。NH3:178に上昇、肝不全 用アミノ酸製剤 500ml 点滴静注。不穏状態あり、 ハロペリドール 10mg 点滴静注 24h にて鎮静。 12:10 肝障害(CTCAE G5)にて死亡に至る。	死亡

臨床検査値

検査項目	単位	投与 開始日	投与 8日目	投与 15日目	投与 22日目 投与中止 発現日	中止 8日後	中止 9日後	中止 10日後	中止 12日後	中止 14日後
AST	IU/L	21	43	28	169	2683	1929	1608	1706	585
ALT	IU/L	14	46	21	131	2336	1881	1492	988	673
LDH	IU/L	334	477	480	572	1306	671	598	543	608
ALP	IU/L	245	447	410	487	578	512	509	516	556
γ-GTP	IU/L	28	86	56	76	115	92	75	50	38
T-Bil	mg/dL	0.5	0.9	0.7	1.2	10.2	11.5	13.1	16.2	18.9
D-Bil	mg/dL					7.8	9.1	10.3	12.3	12.7
Alb	g/dL	3.9	3.9	4.0	3.9	3.4	3.0	2.8	2.8	3.0
PT	%	91				44		38		
NH3	μg/dL					41				178

併用薬: なし

〈間質性肺疾患〉

患者		1日投与量 投与期間	副作用		転帰
性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		
男 60歳代	直腸癌 (肺転移、 脳転移、骨 転移)	160mg 6日間	投与1日目 (投与開始日) 投与6日目 (投与中止日) (発現日) 中止3日後 中止8日後 中止10日後 中止11日後 中止15日後	本剤(160mg/日)の投与開始。投与開始直前の ECOG-PS:2 9:00採血にてCRPの異常高値、LDH上昇あり。 9:10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。本剤の投与中止し、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2g/日の投与開始。 初発症状:無症状(検査値異常による発見) 9:00呼吸不全あり、酸素、プレドニゾロン50mg 開始。 単純X-rayにて両側肺野にびまん性のすりガラ ス陰影を認めた。 9:00、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。 9:00、2度目のステロイドパルス療法開始。 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。 間質性肺炎にて、死亡に至る。	死亡

臨床検査値

検査項目名	単位	本剤投与前日	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	/ μ L	8160	8400	6660	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	670	664	1239	857	858
CRP	mg/dL	10.68	27.29	10.69	4.68	7.84	6.95

検査結果

胸部X線:(本剤投与前日) 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) 両側びまん性のすりガラス影あり。
胸部CT:(本剤投与約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影出現。
(中止11日後) 肺転移以外の肺野をほぼ占めるすりガラス影あり。
 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

併用薬: なし

改訂内容につきましては医薬品安全対策情報(DSU)No. 227(2014年3月)に掲載される予定です。