

2017年6月26日

医療関係者各位

レゴラフェニブ適正使用アドバイザー・ボード

がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌を適応とする

レゴラフェニブの使用にあたっての留意事項

2017年6月26日に抗悪性腫瘍剤/キナーゼ阻害剤「スチバーガ錠 40 mg」（一般名：レゴラフェニブ水和物）が、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に加え，「がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌」の効能・効果にて製造販売承認されました。

それに伴い，製造販売会社であるバイエル薬品（株）から以下のような安全対策への協力を求められており，医療関係者各位におきましては，御留意頂けますよう宜しくお願い致します。

記

がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌を適応とするスチバーガ錠の適正使用の周知徹底

- ・ 本剤を使用できる施設として，4つの施設要件が設定されていること（別添①参照）
- ・ 投与前の適正使用患者基準の確認および投与前患者登録への協力（別添②参照）
- ・ 本剤投与前・投与中の定期的な検査（特に肝機能検査）の実施（別添③参照）
- ・ 手足症候群，高血圧，肝機能障害の検査・診断・処置等について，処方医と専門医とが連携し対応すること
- ・ 患者に対し，手足症候群の予防措置，毎日の血圧測定，肝機能障害の症状について説明し，本剤による副作用の予防および早期発見を促すこと（別添④参照）
- ・ 患者又はその家族への本剤の安全性および有効性情報や肝細胞癌治療法等についての十分な説明を実施し，同意を得ること

不明な点等につきましては，製造販売会社であるバイエル薬品の医薬情報担当者にお問い合わせください。

以上

別添①：肝細胞癌患者に対するスチバーガ錠使用における施設要件

- 1) 以下の項目を満たす、使用成績調査の契約が可能な施設、または、使用患者登録の協力が得られる施設。
 - ・ 適正使用の協力が得られる。
 - ・ 使用患者の事前登録が可能である。
 - ・ 担当 MR の定期的面談が可能である。
- 2) 緊急時の体制が整っている施設で以下の項目を含む。
 - ・ CT 等の画像検査を含む臨床検査が直ちに実施できる。
 - ・ 実施した臨床検査結果を確認し、それに基づいた適切な処置を行える。
- 3) 重篤な有害事象の診断や対応が院内の関連診療科（肝胆膵の専門科、循環器内科、皮膚科、呼吸器科、放射線科、ICU 等）との連携に基づいて適切に行うことができる。
- 4) 大腸癌／消化管間質腫瘍の分子標的治療薬 2 剤以上の既納入施設、肝細胞癌に対するソラフェニブの既納入施設、および以下の何れかの資格を有する医師が常勤している施設。
 - ①日本臨床腫瘍学会がん薬物療法指導医・専門医
 - ②日本消化器外科学会認定指導医・認定専門医
 - ③日本がん治療認定医機構によるがん治療指導責任者・認定医
 - ④大腸癌研究会 在籍医師
 - ⑤日本消化器病学会認定指導医・認定専門医
 - ⑥日本肝臓学会認定指導医・認定専門医

別添②：スチバーガ錠の適正使用患者基準

(添付文書および肝細胞癌患者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を基に、推奨される基準を設定)

	確認事項	適正	
(禁忌、添付文書記載事項、慎重投与を含む)	① 診断名	がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌	
	② 本剤の成分に対する過敏症の既往歴【禁忌】	なし	
	③ 妊娠またはその可能性【禁忌】／授乳中	なし	
	④ 今回予定の治療レジメン	単剤	
	⑤ 中等度以上の肝機能障害	なし	
	⑥ コントロール不良の高血圧	なし	
	⑦ 脳転移	なし	
	⑧ 血栓塞栓症またはその既往歴	なし	
	⑨ 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	
臨床試験の患者登録基準による推奨事項	⑩ ソラフェニブに対する忍容性※	あり	
	⑪ ECOG PS	0, 1	
	⑫ 臨床検査値	好中球数 (/mm ³)	≥1,500
		ヘモグロビン (g/dL)	>8.5
		血小板数 (/mm ³)	≥60,000
		AST (U/L)	施設基準値上限の 5 倍以下
		ALT (U/L)	施設基準値上限の 5 倍以下
総ビリルビン (mg/dL)	≤2.0		

※ソラフェニブに対する忍容性のない患者には、スチバーガ錠の投与は推奨されません。

国際共同第Ⅲ相臨床試験（試験 15982, RESORCE）における“ソラフェニブに対する忍容性の定義”：

- ・ 治療中止前 28 日間の最小用量として 1 日 400mg 以上（1 日 1 回投与）が 20 日間以上投与された患者を忍容性ありと定義していました。
- ・ ソラフェニブの副作用により投与中止に至った患者は除外されていました。

【参考】類薬ソラフェニブにおける肝細胞癌患者国内市販後安全性情報の検討結果^{1,2}において、

Child-Pugh 分類 B の患者はソラフェニブ投与のベネフィットが低いことが示唆されたほか、本剤投与開始後 30 日以内の死亡例においては、投与開始時の肝腫瘍状態が著しく悪いと考えられる症例が多数認められたことが報告されました。

これらの報告を踏まえ、スチバーガ錠での適正使用推進のため、投与前患者登録において、肝腫瘍状態を含む患者背景情報の収集に協力を求められています。

¹肝細胞癌患者において市販後に集積した本剤投与開始後 30 日以内の死亡例に関する検討結果速報（2009 年 12 月 22 日、バイエル薬品株式会社）

²ネクサバル®錠 200mg 副作用検討報告 -肝障害・間質性肺疾患-（2010 年 5 月 10 日、バイエル薬品株式会社）

別添③：スチバーガ錠投与中の検査・観察スケジュール

検査項目	注意すべき副作用	頻度・期間									
		投与前	2w	4w	6w	8w	12w	16w	20w	...	終了時
肝機能 [AST, ALT, T-Bil, PT, Alb, ALP, LDH, NH3]	劇症肝炎, 肝不全, 肝機能障害, 黄疸 〔「重大な副作用」として〕	○	◎	◎	◎	◎	○	○	○	...	○
		前値からの推移などを慎重に観察し, 必要に応じて検査頻度を増やしてください。※									
血球算定 [白血球数, 好中球数, ヘモグロビン, 血小板数]	白血球減少, 好中球減少, リンパ球減少, ヘモグロビン減少, 血小板減少 〔「その他の副作用」として〕	○	○	○	○	○	○	○	○	...	○
血圧	高血圧クリーゼ 〔「重大な副作用」として〕 高血圧 〔「その他の副作用」として〕	○	○	○	○	○	○	○	○	...	○
		来院時には測定を行ってください。また, 可能なら毎日の自己測定を患者に指導いただき, 来院時に結果をチェックしてください。									
膵酵素	膵炎, アミラーゼ上昇, リパーゼ上昇 〔「その他の副作用」として〕	○	○	○	○	○	○	○	○	...	○
尿検査, 腎機能 [尿蛋白, 血清Cr]	尿蛋白 〔「その他の副作用」として〕	○	○	○	○	○	○	○	○	...	○

◎：2週間に1回以上

※大腸癌患者・消化管間質腫瘍患者の臨床試験および市販後において、投与開始2ヵ月目までに、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ます。肝機能検査の頻度については、以下についてもご留意ください。

- 投与開始後2ヵ月間は2週間に1回以上、その後も1ヵ月に1回等、必要に応じた頻度で定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察してください。

【参考】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、最初の2サイクルにおいてはAST, ALTおよびビリルビンの検査を週1回実施していました。

- AST または ALT の値が施設基準値上限の3倍を超えた場合にはより頻回に検査を実施し、5倍を超えた場合には、ただちに休薬してください。
- より安全に使用するために、AST および ALT が施設値基準上限の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（例えば、前回の検査値の2倍以上に上昇した場合等）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には、休薬期間を延長、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。

別添④：患者自身による副作用の予防および早期発見について

<手足症候群>

本剤の投与開始前に、患者に対し、手足症候群の症状と予防法を予め説明し、重篤化を防ぐために、患者自身による以下の予防措置への取り組みを促してください。

- ✓ 手足への過剰な刺激を避けること
- ✓ 保湿剤を用いて皮膚の乾燥や角化・角質肥厚を防ぐこと

<高血圧>

早期発見、重篤化の予防のため、患者自身による毎日の血圧自己測定を促し、来院時に患者の自己測定結果を確認してください。また、血圧の異常上昇がみられた際には、医療機関あるいは主治医へ連絡するよう、説明を行ってください。

<肝機能障害>

患者に対し、副作用として肝機能障害が発生する可能性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、直ちに医療機関あるいは主治医に連絡するよう、十分説明を行ってください。

【レゴラフェニブ適正使用アドバイザー・ボード】

<委員長>

愛知県がんセンター中央病院 薬物療法部 部長 室 圭

<常任委員>

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

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

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
(肝細胞癌委員長 兼任) 金子 周一

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 山崎 直也

帝京大学医学部 内科学講座 主任教授 滝川 一

<肝細胞癌委員>

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

広島大学病院 消化器・代謝内科 診療准教授 相方 浩