regorafenib hydrate (JAN)

レゴラフェニブ水和物

抗悪性腫瘍剤・キナーゼ阻害剤

429

【基本電子添文】 スチバーガ錠2024年7月改訂

【製品】 規制等：[劇][処方]，[保険通知] 《スチバーガ錠40mg 2013.03.25承認》

スチバーガ Stivarga 錠40mg (バイエル薬品)

【組成】 〔錠剤〕：1錠中レゴラフェニブとして40mg
レゴラフェニブ水和物41.49mgはレゴラフェニブ40mgに相当【効能・効果】 ① 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌
② がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍 ③ がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌

効能関連注意 ① 効能共通：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、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 ② 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 a) 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 b) 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 ③ がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍 a) 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 b) 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 ④ がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌 a) 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 b) 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】 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

用法関連注意 ① 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 空腹時に投与した場合、食後投与と比較して未変化体の C_{max} 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。また、高脂肪食摂取後に投与した場合、低脂肪食摂取後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②参照） ③ 副作用が現れた場合は、症状、重症度等に応じて次の基準を考慮して、減量、休薬又は中止する。減量して継続する場合には、40mgずつ減量する（1日1回80mgを下限とする）〔グレードはCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) に準じる〕 a) 手足症候群（重要な基本的注意①，重大な副作用③参照）：皮膚毒性のグレード別の発現回数/用量調節及び処置 ⑦グレード1：本剤を継続し、対症療法を直ちに行う ④グレード2（1）1回目：投与量を40mg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次記参照（2）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。再開

する場合、投与量を40mg減量する（3）4回目：中止する ⑧グレード3（1）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。再開する場合、投与量を40mg減量する（2）3回目：中止する ⑥肝機能検査値異常（警告②，重要な基本的注意②，重大な副作用③参照）：肝機能検査値異常の程度別の発現回数/用量調節及び処置（※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。※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） ⑦ALT又はASTが正常基準値上限の5倍以下：本剤を継続し、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 ④ALT又はASTが正常基準値上限の5倍を超過、かつ20倍以下（1）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。再開する場合、投与量を40mg減量し、少なくとも4週間は肝機能検査を頻回に行う（2）2回目：中止する※1 ⑤ALT又はASTが正常基準値上限の20倍を超過：中止する※1 ⑥ALT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：中止する※1。ジルベール症候群※2の患者においてALT又はASTの上昇が発現した場合は、このビリルビン値の基準によらず、前記で規定するALT又はASTの基準に従う ⑧高血圧（重要な基本的注意③，重大な副作用⑧参照）：高血圧のグレード別の用量調節及び処置 ⑦グレード2（無症候性）：本剤を継続し、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、投与量を40mg減量する ④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。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、投与量を40mg減量する ⑤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。再開する場合、投与量を40mg減量する。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、投与量を更に40mg減量する ⑥グレード4：中止する ④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減量し再開する、又は中止を考慮する

【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、本剤が適切と判断される症例についてのみ投与する。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 ② 重篤な肝機能障害が現れることがあり、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（用法関連注意③，重要な基本的注意②，重大な副作用③参照）

【禁忌】 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（特定背景関連注意④参照）

【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現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(用法関連注意③、重大な副作用①⑥参照) ②劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、黄疸が現れることがあるので、本剤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(警告②、用法関連注意③、重大な副作用①参照) ③血圧の上昇が認められることがあるので、本剤開始前及び投与中は定期的に血圧測定を行う(用法関連注意③、特定背景関連注意①a)、重大な副作用⑧参照) 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、手術の前に本剤を中断する。手術後の再開は、患者の状態に応じて判断する ⑤蛋白尿が現れることがあるので、本剤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 ⑥甲状腺機能低下が現れることがあるので、投与中は定期的に甲状腺機能の検査を実施する。甲状腺機能低下が現れた場合には、適切な処置を行う ⑦血小板減少、好中球減少、白血球減少が現れることがあるので、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(重大な副作用①参照) ⑧間質性肺炎が現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(重大な副作用①参照) 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 ①a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、重大な副作用⑧参照) ①b脳転移のある患者：脳出血が現れるおそれがある(重大な副作用①参照) ①c血栓塞栓症又はその既往歴のある患者：心筋虚血、心筋梗塞等が現れるおそれがある(重大な副作用①参照) ②肝機能障害患者 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(薬物動態⑥⑦参照) 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(特定背景関連注意④参照) 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。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、特定背景関連注意③参照) 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。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-オキシド体であるM-2及びN-オキシドアミド体である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、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③④⑦a参照)

併用注意

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C _{max} はそれぞれ50%及び20%減少した。M-2のC _{max} は1.6倍に増加し、M-5のAUC及びC _{max} 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。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	<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C _{max} 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、C _{max} 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。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	<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、C _{max} 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C _{max} はそれぞれ3.8倍及び4.6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	<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】次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ①a手足症候群(50.3%)：皮膚症状が現れた場合には対症療法、減量、休薬又は中止を考慮する(用法関連注意③、重要な基本的注意①参照) ①b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①参照) ②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、黄疸が現れ、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、用法関連注意③、重要な基本的注意②参照) ③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%)、陰出血(0.1%)、脳出血(頻度不明)、鼻出血(4.8%)、血尿(0.9%)等の出血が現れることがある。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、投与中は観察を十分に行い、重篤な出血が現れた場合には中止し、適切な処置を行う(特定背景関連注意

①⑥参照) ③**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。間質性肺疾患が疑われた場合には中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う (重要な基本的注意⑧参照) ④**血栓塞栓症**: 心筋虚血 (0.2%), 心筋梗塞 (0.2%) 等の血栓塞栓症が現れることがある (特定背景関連注意①③参照) ⑤**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。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現れた場合には減量、休業又は中止する (用法関連注意③, 重要な基本的注意③, 特定背景関連注意①a参照) ⑥**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中止し、血圧のコントロールを含め、適切な処置を行う ⑦**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 ⑧**血小板減少** (9.0%), **好中球減少** (1.9%), **白血球減少** (1.7%): (重要な基本的注意⑦参照) ⑨**動脈解離** (頻度不明): 大動脈解離を含む動脈解離が現れることがある

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、菌周病、膵炎、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	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		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		筋痙攣、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、痒疹、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、粘膜炎	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	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	CK上昇

	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	セリド血症、尿潜血	
--	--	-----------	--

【その他の注意】①臨床使用に基づく情報: 投与後にケラトアカントーマ、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、嚢胞状黄体)、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 【保存等】室温保存。有効期間: 30ヵ月

【薬物動態】 (#: 本剤の承認用量は160mg/日) ①血中濃度: 単回及び反復投与 ②日本人固形癌患者に160mgを1日1回、単回 (15例) 又は21日間反復投与 (12例) 時の血漿中未変化体濃度は、投与約4時間後に明瞭なピークを示し、続いて48時間にわたって二峰性のピークを示しながら推移したことから、本剤の吸収過程において腸肝循環が示唆された。定常状態における未変化体、M-2及びM-5の血漿中濃度の C_{max} の蓄積比はそれぞれ2.0、4.8及び36、AUC (0-24) の蓄積比はそれぞれ2.1、5.2及び37

	AUC (mg·h/L)	AUC (0-24) (mg·h/L)	C_{max} (mg/L)	t_{max} ※ (h)	$t_{1/2}$ (h)
単回: 未変化体	34.6 (84.2)	16.4 (86.1)	1.37 (108)	4.0 (1.9-8.1)	27.4 (29.9)
単回: M-2	7.82 (301)	3.70 (341)	0.273 (389)	4.3 (2.8-24.0)	24.8 (27.7)
単回: M-5	3.44 (112)	0.380 (164)	0.0311 (167)	24.0 (2.8-71.3)	60.8 (78.2)
反復: 未変化体	-	33.0 (68.5)	2.52 (77.0)	3.6 (0.6-47.9)	30.4 (26.2)
反復: M-2	-	15.6 (213)	1.04 (214)	4.3 (0.6-47.9)	29.5 (24.1)
反復: M-5	-	7.12 (459)	0.515 (414)	35.6 (0.6-73.2)	57.5 (33.7)

幾何平均値 (幾何CV%) ※: 中央値 (範囲)

③外国人固形癌患者に120~220mg[#]投与時、定常状態における未変化体のAUC (0-24) は用量に伴い増加したが、その増加は用量比を下回るものだった。 C_{max} は増量による上昇はみられなかった ④吸収 食事の影響: 外国人健康男性に160mgを低脂肪食 (約319kcal、脂肪含量8.2g) 摂取後に単回経口投与時、空腹時と比べ、未変化体、M-2及びM-5のAUCはそれぞれ136、140及び123%、 C_{max} はそれぞれ154、130及び112%。また、高脂肪食 (約945kcal、脂肪含量54.6g) 摂取後に単回経口投与時、空腹時と比べ、未変化体、M-2及びM-5のAUCはそれぞれ148、80及び49%、 C_{max} はそれぞれ173、72及び41% (用法関連注意②参照) ⑤分布: *in vitro*試験で、未変化体、M-2及びM-5の血漿蛋白結合率は、それぞれ99.5、99.8及び99.95%。また、*in vitro*試験でM-2及びM-5はBCRP及びP-gpの基質であることが示されている (相互作用参照) ⑥代謝 (*in vitro*試験): 本剤は、CYP3A4で酸化的に代謝され、また、未変化体と同様の薬理活性を持つ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。更に、UGT1A9によるグルクロン酸抱合により代謝されることが示されている (相互作用

参照) ⑤排泄：外国人健康男性4例に¹⁴C-レゴラフェニブ 120mgを経口投与時、投与量の90%が投与後12日以内に排泄され、71% (未変化体47%, 代謝物24%) が糞中に、19%がグルクロン酸抱合体として尿中に排泄 ⑥特定の背景を有する患者 ⑦腎機能障害患者：eGFR (estimated glomerular filtration rate；推算糸球体ろ過量) はMDRD式により算出 ⑧軽度の腎機能障害患者 (eGFR60~89mL/min/1.73m²。日本人を含む) に160mgを1日1回、21日間反復投与時、定常状態における未変化体、M-2及びM-5のAUC及びC_{max}は、腎機能が正常な患者と類似 ⑨腎機能が正常又は軽度の腎機能障害患者 (クレアチニンクリアランス60mL/min以上) 及び重度の腎機能障害患者 (クレアチニンクリアランス15~29mL/min。外国人) に160mgを単回経口投与、又は160mgを1日1回、21日間反復投与時の定常状態における未変化体、M-2及びM-5の薬物動態パラメータ〔幾何平均値 (幾何CV%)〕は、次表のとおり

(1)単回投与〔上段：正常又は軽度 (18例)、下段：重度 (6例)〕

	AUC (0-t _{1/2}) [※] (mg・h/L)	AUC (0-24) (mg・h/L)	C _{max} (mg/L)
未変化体	67.2 (45.5) 76.6 (50.3)	30.0 (39.8) 28.4 (62.0)	2.45 (47.0) 2.00 (69.7)
M-2	27.8 (80.4) 19.0 (58.7)	13.5 (70.0) 7.93 (72.7)	1.01 (66.7) 0.525 (69.6)
M-5	5.25 (145) 2.34 (79.8)	1.17 (116) [17例] 0.474 (101) [5例]	0.0877 (125) 0.0341 (67.0)

(2)反復投与〔上段：正常又は軽度 (13例)、下段：重度 (4例)〕

	AUC (0-t _{1/2}) [※] (mg・h/L)	AUC (0-24) (mg・h/L)	C _{max} (mg/L)
未変化体	133 (55.1) 111 (54.8)	56.0 (56.4) 45.2 (45.8)	3.52 (54.9) 2.87 (62.2)
M-2	136 (64.9) 92.3 (280)	53.9 (63.1) 35.0 (207)	3.52 (58.8) 2.29 (257)
M-5	183 (128) 134 (459)	49.7 (130) 34.2 (438)	3.25 (133) 2.23 (659)

※：投与0時間から最終データ取得時までのAUC

⑩中等度の腎機能障害患者 (eGFR30~59mL/min/1.73m²) の成績は限られている。また、末期腎疾患患者での薬物動態は検討していない ⑪肝機能障害患者：100mg[#]を単回投与時の臨床成績 (外国人) で、軽度及び中等度の肝機能障害患者 (Child-Pugh分類A, Child-Pugh分類B) の未変化体、M-2及びM-5のAUC及びC_{max}は、肝機能が正常な患者と類似。重度の肝機能障害患者 (Child-Pugh分類C) の薬物動態は検討していない

(特定背景関連注意⑫参照) ⑬薬物相互作用 ⑭相互作用の機序 (in vitro試験)：160mgを1日1回反復投与時、定常状態において未変化体はCYP2B6, CYP2C8, CYP2C9及びCYP3A4を、M-2はCYP2C8, CYP2C9, CYP2D6及びCYP3A4を、M-5はCYP2C8を阻害する可能性が示唆された。また、160mgを1日1回反復投与時、定常状態において未変化体及びM-2はUGT1A1及びUGT1A9を介するグルクロン酸抱合を阻害し、M-5はUGT1A1を阻害する可能性が示唆された。更に、160mgを1日1回反復投与時、定常状態において未変化体はP-gp及びBCRPを阻害する可能性が示唆された (相互作用参照) ⑮その他の薬剤 ⑯外国人固形癌患者を対象に本剤併用投与がCYPプローブ基質

の薬物動態に及ぼす影響を検討した試験において、本剤併用投与によりロシグリタゾン (CYP2C8基質)、ワルファリン (CYP2C9基質)、及びミダゾラム (CYP3A4基質) のAUCはそれぞれ102, 125及び112%, C_{max}はそれぞれ99.1, 126及び128%となった。また、オメプラゾール (CYP2C19基質) については、本剤併用投与により投与6時間後の血漿中5-OHオメプラゾール/オメプラゾール濃度比は96.1%となった ⑰外国人固形癌患者を対象に本剤併用投与がジゴキシン (P-gp基質) の薬物動態に及ぼす影響を検討した試験において、本剤併用投与によりジゴキシンのAUC (0-24) 及びC_{max}はそれぞれ105及び112%となった ⑱外国人健康男性を対象にフラジオマイシン (経口剤：国内未発売) が本剤の薬物動態に及ぼす影響を検討した試験において、未変化体、M-2及びM-5のAUCはそれぞれ94.3, 23.7及び14.1%, C_{max}はそれぞれ96.2, 18.4及び

19.6%となった 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験

①治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌：国際共同第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照試験 ②フツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン (術後補助化学療法としてオキサリプラチンを投与中又は投与終了後6ヵ月以内に増悪した患者は、遠隔転移後にオキサリプラチンが投与されていなくても対象とした)、イリノテカン及びベバシズマブ、並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又はパニツムマブを含む治療後に増悪した、若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760例

(Performance Status：全身状態の指標0又は1, 日本人100例を含む) を対象に、至適支持療法併用下で本剤160mg 1日1回食事 (総熱量に占める脂肪の割合は30%未満) 摂取後に3週間投与+1週間休薬〔本剤群；505例 (日本人67例)〕とプラセボ投与〔プラセボ群；255例 (日本人33例)〕を比較検討した結果、全生存期間の有意な延長が認められた (CORRECT試験)。有効性解析の結果、全生存期間〔中央値 (95%信頼区間)〕は、本剤群196日 (178, 222), プラセボ群151日 (134, 177) で、P値 (片側検定) 0.005178, ハザード比0.774 (0.636, 0.942)。全生存期間のKaplan-Meier曲線は電子添文参照、生存例数は無作為割付からの期間 (本剤群, プラセボ群の順) 別に、2ヵ月 (452, 221), 4ヵ月 (352, 150), 6ヵ月 (187, 75), 8ヵ月 (93, 32), 10ヵ月 (33, 9), 12ヵ月 (7, 3) ③副作用 (臨床検査値異常を含む) は500例中 (日本人65例を含む) 465例 (93.0%) に認められた。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

④がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍：国際共同第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照試験 ⑤イマチニブ及びスニチニブによる治療後に増悪した切除不能又は転移性の消化管間質腫瘍患者199例 (Performance Status：全身状態の指標0又は1, 日本人17例を含む) を対象に、至適支持療法の併用下で本剤160mg 1日1回食事 (総熱量に占める脂肪の割合は30%未満) 摂取後に3週間投与+1週間休薬〔本剤群；133例 (日本人12例)〕とプラセボ投与〔プラセボ群；66例 (日本人5例)〕を比較検討した結果、無増悪生存期間の有意な延長が認められた (GRID試験)。有効性解析の結果、無増悪生存期間〔中央値 (95%信頼区間)〕は、本剤群147日 (122, 173), プラセボ群28日 (28, 32) で、P値 (片側検定) <0.000001, ハザード比0.268 (0.185, 0.388)。無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線は電子添文参照、

無増悪生存例数は無作為割付からの期間（本剤群、プラセボ群の順）別に、2ヵ月（82, 12）、4ヵ月（72, 5）、6ヵ月（27, 0）、8ヵ月（9, 0）⑤副作用（臨床検査値異常を含む）は132例中（日本人12例を含む）130例（98.5%）に認められた。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 ③がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌：国際共同第Ⅲ相二重盲検プラセボ対照試験 ④ソラフェニブによる治療後に増悪した切除不能な肝細胞癌患者（局所療法の適応とならない患者、及び肝機能の状態がChild-Pugh分類Aの患者が対象とされた）573例（Performance Status：全身状態の指標0又は1、日本人40例を含む）を対象に、至適支持療法の併用下で本剤160mg 1日1回軽食後に3週間投与＋1週間休薬〔本剤群；379例（日本人30例）〕とプラセボ投与〔プラセボ群；194例（日本人10例）〕を比較検討した結果、全生存期間の有意な延長が認められた。なお、ソラフェニブに関連する副作用のためソラフェニブによる治療を中止した患者、又はソラフェニブによる治療において1日1回400mg未満の用量でしか忍容できなかった患者は、本試験から除外された（RESORCE試験）。有効性解析の結果、全生存期間〔中央値（95%信頼区間）〕は、本剤群323日（276, 369）、プラセボ群237日（192, 269）で、P値（片側検定）0.000020、ハザード比0.627（0.500, 0.785）。全生存期間のKaplan-Meier曲線は電子添文参照、生存例数は無作為割付からの期間（本剤群、プラセボ群の

順）別に、3ヵ月（316, 149）、6ヵ月（224, 95）、9ヵ月（170, 62）、12ヵ月（122, 37）、15ヵ月（78, 26）、18ヵ月（54, 16）、21ヵ月（34, 8）、24ヵ月（21, 5）、27ヵ月（10, 3）、30ヵ月（4, 1）⑥副作用（臨床検査値異常を含む）は374例中（日本人30例を含む）347例（92.8%）に認められた。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 【薬効薬理】 ①作用機序：レゴラフェニブは、腫瘍血管新生（VEGFR1～3, TIE2）、腫瘍微小環境（PDGFR, FGFR）及び腫瘍形成（KIT, RET, RAF-1, BRAF）に関わるキナーゼを阻害（*in vitro*）。また、変異型KIT（V560G, V654A, D816H, D820Y及びN822K変異）の活性を阻害（*in vitro*）。腫瘍を移植したマウス又はラットで、腫瘍血管新生を抑制し、腫瘍細胞増殖のシグナル伝達経路を阻害 ②抗腫瘍効果：レゴラフェニブは、結腸・直腸癌及び消化管間質腫瘍由来腫瘍を移植したマウスに経口投与時、腫瘍増殖を抑制し、また、肝細胞癌由来腫瘍を移植したマウスに経口投与時、生存率を改善

【性状】 レゴラフェニブ水和物は白色～微淡赤色又は微帯褐色の粉末である。エタノール（99.5）に溶けにくく、水にほとんど溶けない

【保険通知】 平成25年5月24日保医発第0524第4号 薬価基準の一部改正に伴う留意事項について スチバーガ錠40mg 本製剤は、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・経験を持つ医師の下で投与することが適切と判断される症例に使用した場合に限り算定すること