

2013年3月25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

切除不能な大腸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について

2013年3月25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」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

切除不能な大腸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）
- ・ 使用成績調査及び投与前患者登録への協力
- ・ 投与前の適正使用患者基準の確認（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及び有効性情報や大腸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

ご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：大腸癌患者に対するスチバーガ錠の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) 大腸癌の分子標的治療薬2剤以上の既納入施設、または、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専門医・暫定指導医
 - 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認定医・暫定教育医
 - ④大腸癌研究会 在籍医師

別添②：スチバーガ錠の適正使用患者基準

	確認事項	適正
	<input type="checkbox"/> 今回予定の治療レジメン	単剤（スチバーガ錠 40mg 単独）
	<input type="checkbox"/> 患者同意	あり
	<input type="checkbox"/> 本剤の成分に対する過敏症の既往歴【禁忌】	なし
	<input type="checkbox"/> 妊娠またはその可能性【禁忌】/授乳中	なし
	<input type="checkbox"/> 中等度以上の肝機能障害	なし
	<input type="checkbox"/> コントロール不良の高血圧	なし
	<input type="checkbox"/> 脳転移	なし
	<input type="checkbox"/> 血栓塞栓症またはその既往歴	なし
	<input type="checkbox"/> 手術（28日以内に施行された、開腹・開胸・腹腔鏡手術等の侵襲の大きな手術）	なし
	<input type="checkbox"/> ECOG PS	0, 1
臨床検査項目	<input type="checkbox"/> 好中球数 (/mm ³)	≥1,500
	<input type="checkbox"/> ヘモグロビン (g/dL)	≥9
	<input type="checkbox"/> 血小板数 (/mm ³)	≥100,000
	<input type="checkbox"/> AST (IU/L)	<100
	<input type="checkbox"/> ALT (IU/L)	<100
	<input type="checkbox"/> 総ビリルビン (mg/dL)	<2.0

別添③：スチバーガ錠の検査・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]	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。									
酵素	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

* 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、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。
- 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*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。

* 例えば、前回の検査値の2倍以上に上昇した場合等

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>

東京医科歯科大学大学院 腫瘍外科学
愛知県がんセンター中央病院 薬物療法部

杉原 健一
室 圭

<委 員>

東京大学 腫瘍外科
東京医科歯科大学大学院 応用腫瘍学
埼玉県立がんセンター 消化器内科
大阪大学大学院医学系研究科
消化器癌先進化学療法開発学寄附講座
国立がん研究センター東病院 消化管内科
大阪警察病院 外科
北海道大学病院 腫瘍センター
国立がん研究センター中央病院 皮膚腫瘍科
帝京大学 内科学講座

渡邊 聡明
植竹 宏之
山口 研成
佐藤 太郎
吉野 孝之
西田 俊朗
小松 嘉人
山崎 直也
滝川 一