


医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018 に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤 / キナーゼ阻害剤	
スチバーガ[®]錠 40mg	
Stivarga [®] tablets 40mg 劇薬, 処方箋医薬品 [※]	レゴラフェニブ錠 薬価基準収載 注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

剤形	錠剤（フィルムコーティング錠）
製剤の規制区分	劇薬 処方箋医薬品：注意一医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中レゴラフェニブ40mg含有（レゴラフェニブ水和物として41.49mg）
一般名	和名：レゴラフェニブ水和物（JAN） 洋名：Regorafenib Hydrate（JAN） regorafenib（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2013年3月25日 薬価基準収載年月日：2013年5月24日 販売開始年月日：2013年5月24日
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売元：バイエル薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	バイエル薬品株式会社・コンタクトセンター  TEL：0120-106-398 FAX：06-6344-2249 受付時間：9：00～17：30（土・日・祝日・弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://pharma-navi.bayer.jp/

本 I F は 2019 年 9 月 改 訂 の 添 付 文 書 の 記 載 に 基 づ き 改 訂 し た。

最新の情報、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

I F 利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I Fは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「I F記載要領2018」として公表された。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMD Aの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMD Aの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

I Fを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。I Fは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2018年10月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	01
2. 製品の治療学的特性	02
3. 製品の製剤学的特性	04
4. 適正使用に関して周知すべき特性	04
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	04
(1)承認条件	04
(2)流通・使用上の制限事項	04
6. RMPの概要	04
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	06
(1)和名	06
(2)洋名	06
(3)名称の由来	06
2. 一般名	06
(1)和名(命名法)	06
(2)洋名(命名法)	06
(3)ステム	06
3. 構造式又は示性式	06
4. 分子式及び分子量	06
5. 化学名(命名法)又は本質	06
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	06
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	07
(1)外観・性状	07
(2)溶解性	07
(3)吸湿性	07
(4)融点(分解点)、沸点、凝固点	07
(5)酸塩基解離定数	07
(6)分配係数	07
(7)その他の主な示性値	07
2. 有効成分の各種条件下における安定性	07
3. 有効成分の確認試験法、定量法	07
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	08
(1)剤形の区別	08
(2)製剤の外観及び性状	08
(3)識別コード	08
(4)製剤の物性	08
(5)その他	08
2. 製剤の組成	08
(1)有効成分(活性成分)の含量及び添加剤	08
(2)電解質等の濃度	08
(3)熱量	08
3. 添付溶解液の組成及び容量	08
4. 力価	09
5. 混入する可能性のある夾雑物	09
6. 製剤の各種条件下における安定性	09
7. 調製法及び溶解後の安定性	09
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	09
9. 溶出性	09
10. 容器・包装	10
(1)注意が必要な容器・包装、 外観が特殊な容器・包装に関する情報	10
(2)包装	10
(3)予備容量	10
(4)容器の材質	10
11. 別途提供される資材類	10
12. その他	10
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	11
2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 用法及び用量	12
(1)用法及び用量の解説	12
(2)用法及び用量の設定経緯・根拠	12
4. 用法及び用量に関連する注意	13
5. 臨床成績	15
(1)臨床データパッケージ	15
(2)臨床薬理試験	17
(3)用量反応探索試験	17
(4)検証的試験	21
1)有効性検証試験	21
2)安全性試験	30
(5)患者・病態別試験	31
(6)治療の使用	36
1)使用成績調査(一般使用成績調査、 特定使用成績調査、使用成績比較調査)、 製造販売後データベース調査、 製造販売後臨床試験の内容	36
2)承認条件として実施予定の内容又は 実施した調査・試験の概要	37
(7)その他	37
VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	38
2. 薬理作用	38
(1)作用部位・作用機序	38
(2)薬効を裏付ける試験成績	39
(3)作用発現時間・持続時間	46
VII. 薬物動態に関する項目	
1. 血中濃度の推移	47
(1)治療上有効な血中濃度	47
(2)臨床試験で確認された血中濃度	47
(3)中毒域	49
(4)食事・併用薬の影響	49

目 次

2. 薬物速度論的パラメータ	50	(2)その他の副作用	74
(1)解析方法	50	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	96
(2)吸収速度定数	50	10. 過量投与	96
(3)消失速度定数	50	11. 適用上の注意	96
(4)クリアランス	50	12. その他の注意	96
(5)分布容積	50	(1)臨床使用に基づく情報	96
(6)その他	50	(2)非臨床試験に基づく情報	97
3. 母集団(ポピュレーション)解析	51	IX. 非臨床試験に関する項目	
(1)解析方法	51	1. 薬理試験	98
(2)パラメータ変動要因	51	(1)薬効薬理試験	98
4. 吸収	53	(2)安全性薬理試験	98
5. 分布	53	(3)その他の薬理試験	99
(1)血液-脳関門通過性	53	2. 毒性試験	99
(2)血液-胎盤関門通過性	53	(1)単回投与毒性試験	99
(3)乳汁への移行性	54	(2)反復投与毒性試験	99
(4)髄液への移行性	54	(3)遺伝毒性試験	101
(5)その他の組織への移行性	54	(4)がん原性試験	101
(6)血漿蛋白結合率	55	(5)生殖発生毒性試験	101
6. 代謝	55	(6)局所刺激性試験	102
(1)代謝部位及び代謝経路	55	(7)その他の特殊毒性	102
(2)代謝に関与する酵素(CYP等)の 分子種、寄与率	56	X. 管理的事項に関する項目	
(3)初回通過効果の有無及びその割合	56	1. 規制区分	103
(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	56	2. 有効期間	103
7. 排泄	57	3. 包装状態での貯法	103
8. トランスポーターに関する情報	57	4. 取扱い上の注意	103
9. 透析等による除去率	57	5. 患者向け資材	103
10. 特定の背景を有する患者	57	6. 同一成分・同効薬	103
11. その他	58	7. 国際誕生年月日	103
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目		8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	103
1. 警告内容とその理由	59	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	103
2. 禁忌内容とその理由	60	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	104
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	60	11. 再審査期間	104
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	60	12. 投薬期間制限に関する情報	104
5. 重要な基本的注意とその理由	60	13. 各種コード	104
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	63	14. 保険給付上の注意	104
(1)合併症・既往歴等のある患者	63	XI. 文献	
(2)腎機能障害患者	64	1. 引用文献	105
(3)肝機能障害患者	64	2. その他の参考文献	106
(4)生殖能を有する者	64	XII. 参考資料	
(5)妊婦	64	1. 主な外国での発売状況	107
(6)授乳婦	65	2. 海外における臨床支援情報	108
(7)小児等	65	XIII. 備考	
(8)高齢者	66	その他の関連資料	110
7. 相互作用	66		
(1)併用禁忌とその理由	67		
(2)併用注意とその理由	67		
8. 副作用	70		
(1)重大な副作用と初期症状	70		

略号表

略語	略語内容
AASLD	米国肝臓学会
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	投与0 時間から無限大時間までの濃度－時間曲線下面積
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer
BCRP	乳癌耐性蛋白
BSA	ウシ血清アルブミン
BSC	支持療法
BV	ベバシズマブ
C_{eqmax}	当量最高濃度
CI	信頼区間
CL/F	経口クリアランス
CL _{CR}	クレアチニンクリアランス
C_{max}	最高濃度
CPT-11	イリノテカン
CR	完全奏効
CRC	結腸・直腸癌
CT	コンピュータ断層撮影法
CTCAE	有害事象共通用語規準
CYP	チトクロームP450
DCE-MRI	ダイナミック造影MRI
DCR	病勢コントロール率
ECD	心電図
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
PS	Performance Status
EGFR	上皮成長因子受容体
eGFR	推算糸球体ろ過量
ELISA	酵素免疫定量法
FCS	ウシ胎仔血清
FGFR	線維芽細胞増殖因子受容体
GIST	消化管間質腫瘍
HCC	肝細胞癌
HR	ハザード比
HTRF	均一系時間分解蛍光法
IC ₅₀	50%阻害濃度
JAN	日本医薬品一般名称
L-OHP	オキサリプラチン
MedDRA	ICH 国際医薬用語集

略号表

mRECIST	肝細胞癌に基づく放射線学的評価
MRI	磁気共鳴画像法
MTD	最大耐用量
NYHA	ニューヨーク心臓協会
OS	全生存期間
PD	進行
PDGFR	血小板由来増殖因子受容体
PFS	無増悪生存期間
P-gp	P-糖蛋白
PR	部分奏効
PTP	Press Through Pack
QOL	生活の質
RECIST	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
RMP	医薬品リスク管理計画
SD	標準偏差
SD	安定
SRI	重度腎機能障害
Stevens-Johnson症候群	皮膚粘膜眼症候群
$t_{1/2}$	消失半減期
TEN	中毒性表皮壊死融解症
t_{max}	最高濃度到達時間
TSH	甲状腺刺激ホルモン
TTF	治療成功期間
TTP	無増悪期間
UGT	グルクロン酸転移酵素
V/F	分布容積
VEGF	血管内皮増殖因子
VEGFR	血管内皮増殖因子受容体

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

スチバーガ錠40mg（一般名レゴラフェニブ水和物：以下、スチバーガ）は腫瘍細胞及び腫瘍微小環境を標的とする経口のマルチキナーゼ阻害剤である。スチバーガは各種のキナーゼを阻害して、腫瘍細胞の増殖や血管新生を抑制し、間質の細胞内シグナル伝達を阻害して腫瘍微小環境に影響を及ぼすことにより、抗腫瘍効果を示す。

スチバーガは、ドイツBayer社で開発されたキナーゼ阻害剤であり、多くの化合物の中から、腫瘍の増殖や血管新生に関与する複数のキナーゼの阻害活性を指標としたスクリーニングにより選択された。スチバーガは、血管新生に関わるキナーゼ（VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、TIE2）、腫瘍微小環境に関わるキナーゼ（PDGFRβ、FGFR）、腫瘍形成に関わるキナーゼ（KIT、RET、RAF-1、BRAF）を阻害する（*in vitro*）。更に、消化管間質腫瘍（GIST）の発症及び進行に関わるとされている変異型KIT及びPDGFRαに対する阻害作用も有する（*in vitro*）。また、結腸・直腸癌、消化管間質腫瘍及び肝細胞癌を含む各種腫瘍の*in vivo* 動物モデルにおいて、経口投与で抗腫瘍効果（腫瘍増殖抑制、血管新生抑制等）を示した。

スチバーガの臨床開発は2005年7月より開始された。海外第I相臨床試験において、結腸・直腸癌に対する有効性を示唆する結果が得られたことから、当該癌腫を対象とした開発が先行して行われた。本邦では、2009年7月より日本人の進行性固形癌患者を対象とした第I相臨床試験が実施され、海外第I相臨床試験における推奨用法・用量が、日本人患者にも適応可能であり、国際共同臨床試験への参加が妥当と判断された。2010年4月より、日本を含む国際共同第III相臨床試験（CORRECT試験）が、標準化学療法後に増悪した切除不能な結腸・直腸癌患者を対象として実施され、スチバーガ投与群は、プラセボ投与群と比較して有意な生存期間の延長〔ハザード比：0.77、 $p=0.0052$ （層別log-rank検定）〕を示した。本試験成績に基づき、各国で承認申請が行われ、2012年9月に米国で最初の承認を取得した。本邦では2012年7月に承認申請を行い、同年8月に優先審査品目に指定され、2013年3月に「治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌」を効能又は効果として承認された。

結腸・直腸癌に続いて開発を行う癌腫として、非臨床試験からスチバーガの有用性が期待され、かつ医療ニーズの高い切除不能又は転移性の消化管間質腫瘍が選択された。2010年2月より消化管間質腫瘍患者を対象とした海外第II相臨床試験（医師主導試験）が実施され、本剤の臨床的有用性が示唆された。本試験結果を受け、2011年1月より、日本を含む国際共同第III相臨床試験（GRID試験）が、イマチニブ及びスニチニブ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を対象として実施され、スチバーガ投与群は、プラセボ投与群と比較して有意な無増悪生存期間の延長〔ハザード比：0.27、 $p<0.0001$ （層別log-rank検定）〕を示した。本試験成績に基づき、本邦では2012年12月に承認申請を行い、2013年2月に優先審査品目に指定され、同年8月に「がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍」に対する効能又は効果が追加された。

更に、開発を行う癌腫として、標準的治療が確立していないソラフェニブ治療後の進行肝細胞癌が選択された。2009年9月より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を対象に、海外第II相試験が実施され、本剤の臨床的有用性が示唆された。本試験結果を受け、2013年5月より、日本を含む国際共同第III相臨床試験（RESORCE試験）が、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を対象として実施され、スチバーガ投与群は、プラセボ投与群と比較して、有意な全生存期間の延長〔ハザード比：0.624*、 $p=0.000017$ *（層

I. 概要に関する項目

別log-rank検定)]を示した。本試験成績に基づき、本邦では、2016年10月に承認申請を行い、2017年1月に優先審査品目に指定され、同年6月に「がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌」に対する効能又は効果が追加された。

*初回解析時より変更

[初回解析時] ハザード比：0.627、 $p=0.000020$

2. 製品の治療学的特性

- ① スチバーガは、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及びがん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌に対する有効性が確認されたマルチキナーゼ阻害剤である。(21～35ページ参照)
- ② スチバーガは、血管新生に関わるキナーゼ (VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、TIE2)、腫瘍微小環境に関わるキナーゼ (PDGFR β 、FGFR)、及び腫瘍形成に関わるキナーゼ (KIT、RET、RAF-1、BRAF) を阻害する (*in vitro*)。(38～40ページ参照)
- ③ スチバーガは、消化管間質腫瘍の発症及び進行に関わるとされている変異型KIT及びPDGFR α を阻害する (*in vitro*)。(38～40、45ページ参照)
- ④ スチバーガは、1日1回経口投与の錠剤で、3週間連日投与/1週間休薬を1サイクルとし、これを繰り返す。(12ページ参照)
- ⑤ 標準化学療法施行後に増悪が認められた三次治療以降の切除不能な結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (CORRECT試験)において、スチバーガは、プラセボと比較し、全生存期間を有意に延長した。(21～24ページ参照)
- ⑥ がん化学療法後に増悪が認められた切除不能又は転移性の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 (GRID試験)において、スチバーガは、プラセボと比較し、無増悪生存期間を有意に延長した。(24～27ページ参照)
- ⑦ ソラフェニブによる治療後に増悪が認められた切除不能な肝細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (RESORCE試験)において、スチバーガは、プラセボと比較し、全生存期間を有意に延長した。(27～30ページ参照)
- ⑧ 重大な副作用として、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、劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、黄疸、出血 (消化管出血、咯血、肺出血、腹腔内出血、膣出血、脳出血、鼻出血、血尿等)、間質性肺疾患、血栓塞栓症 (心筋虚血、心筋梗塞等)、高血圧、高血圧クリーゼ、可逆性後白質脳症、消化管穿孔、消化管瘻、血小板減少があらわれることがある。
その他の副作用 (発現頻度10%以上) は、下痢、食欲減退、口内炎、悪心、発声障害、発疹、疲労、疼痛、無力症、体重減少、粘膜炎でした (添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照)。

I . 概要に関する項目

このような製品特性を踏まえ、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、本剤の投与が適切だと判断される症例についてのみ投与されることが求められている。(103ページ参照)

I. 概要に関する項目

3. 製品の製剤学的特性

特になし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	医療従事者向け資材 適正使用ガイド (大腸癌・消化管間質腫瘍編、肝細胞癌編)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること」(「I. 6. RMPの概要」の項参照)

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

但し、適正使用の確保のため、企業の自主的な活動として、医薬情報担当者(MR)による医療機関及び医師の要件を確認後、本剤に関する情報提供を行い納入している。

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

安全性検討項目		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝機能障害 ・ 血栓塞栓症 ・ 高血圧・高血圧クリーゼ ・ 出血 ・ 手足症候群 ・ 可逆性後白質脳症症候群 ・ 消化管穿孔及び瘻 ・ 中毒性表皮壊死融解症／スティーブンス・ジョンソン症候群(皮膚粘膜眼症候群)／多形紅斑 ・ 血小板減少 ・ 間質性肺疾患 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 創傷治癒障害 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 使用実態下での治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者及びがん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍患者における有効性 		

I. 概要に関する項目

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> ・ 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者及びがん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍患者における使用成績調査 ・ ソラフェニブ治療後に病勢進行が認められた肝細胞癌患者を対象としたレゴラフェニブの無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同第Ⅲ相比較臨床試験 ・ バイエルが治験依頼者として実施したレゴラフェニブの先行試験（単剤投与及び併用療法）のうち、主要評価項目若しくは主要データ解析に至った試験、又は早期中止に至った試験で、レゴラフェニブが投与継続中の被験者を対象とした、単一群、非盲検、多施設共同の製造販売後臨床試験
有効性に関する調査・試験の計画の概要
<ul style="list-style-type: none"> ・ 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者及びがん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍患者における使用成績調査

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者向資材（適正使用ガイド）の作成、配布（大腸癌・消化管間質腫瘍編、肝細胞癌編）

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

スチバーガ®錠40mg

(2) 洋名

Stivarga® tablets 40mg

(3) 名称の由来

STI (Signal Transduction Inhibitor) を含む合成用語より命名

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

レゴラフェニブ水和物 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

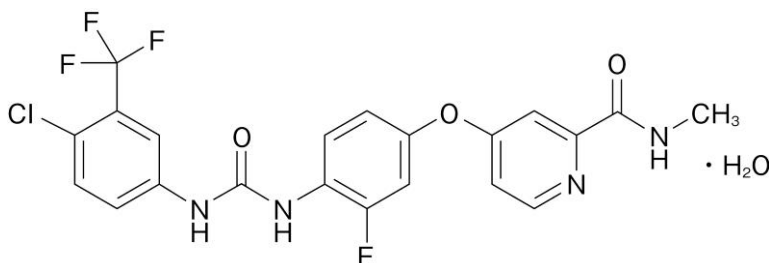
Regorafenib Hydrate (JAN)

regorafenib (INN)

(3) ステム

キナーゼ阻害剤 : -nib

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₂₁H₁₅ClF₄N₄O₃ · H₂O

分子量 : 500.83

5. 化学名 (命名法) 又は本質

4-[4-({[4-Chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]carbonyl}amino)-3-fluorophenoxy]-N-methylpyridine-2-carboxamide monohydrate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号 : BAY 73-4506

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・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。

(2) 溶解性

レゴラフェニブ水和物はエタノール（99.5）に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

吸湿性はない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：206℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

計算により求めた推定値

pKa₁=1.3（ピリジンのプロトン化）

pKa₂=12.0（尿素の脱プロトン化）

(6) 分配係数

計算により求めた推定値

log P_{OW}=5.2（1-オクタノール/水系）

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

レゴラフェニブ水和物の安定性試験の概要

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃、 60%RH	ポリプロピレン 袋又はポリエチ レン袋	36ヵ月	規格内
加速試験	40℃、 75%RH	ポリプロピレン 袋又はポリエチ レン袋	12ヵ月	規格内
苛酷試験	光（固体）	キセノンラ ンプ（21.7 万lx、100 W/m ² ）	石英セル 積算照度430万 lx・hr、2000 W・h/m ²	規格内

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：近赤外吸収スペクトル測定法、液体クロマトグラフィー

定量法：液体クロマトグラフィー

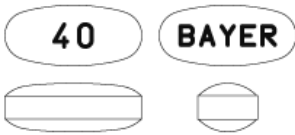
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤（フィルムコーティング錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	スチバーガ錠40mg
剤形	楕円形のフィルムコーティング錠
色調	淡赤色
外形	
長径	16mm
短径	7mm
厚さ	5.6mm
質量	472.00mg

(3) 識別コード

表示部位	錠剤表面	錠剤裏面	PTPシート
表示内容	40	BAYER	BAYER 40

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	スチバーガ錠40mg
有効成分	1錠中レゴラフェニブ40mg含有（レゴラフェニブ水和物として41.49mg）
添加剤	結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポビドン、軽質無水ケイ酸、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、大豆レシチン、マクロゴール4000、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、タルク、酸化チタン

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

4. カ価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

安定性試験（中間的・加速及び湿度条件）において、規格範囲を超える1種類の分解物が認められた。

6. 製剤の各種条件下における安定性

スチバーガ錠40mgの安定性試験の概要

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃ 60%RH	PTP包装	36ヵ月	規格内
中間的試験	30℃ 75%RH	PTP包装	36ヵ月	36ヵ月目に類縁物質が規格外となった。その他の項目は規格内であった。
加速試験	40℃ 75%RH	PTP包装	6ヵ月	6ヵ月目に類縁物質が規格外となった。その他の項目は規格内であった。
苛酷試験	温度	ポリエチレン 容器（開放）	4週間	規格内
	湿度		4週間	2週目以降、1種類の類縁物質が規格外となった。その他の項目は規格内であった。
	光（キセノンランプ）		シャーレ （開放）	積算照度 135万lx・hr、 570W・h/m ²

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

日局溶出試験法のパドル法による

IV. 製剤に関する項目

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
特になし

(2) 包装

28錠 [4錠 (PTP) ×7]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTPシート：両面アルミニウム

紙ケース：紙

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 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
- がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌

2. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

- 5.1 臨床試験の対象となった患者の前治療歴等について、「17. 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。

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

- 5.2 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。
5.3 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。

〈がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍〉

- 5.4 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。
5.5 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。

〈がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌〉

- 5.6 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。
5.7 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

（解説）

- (1) 本剤の有効性・安全性は、主に日本が参加した結腸・直腸癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験¹⁾、消化管間質腫瘍に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験²⁾及び肝細胞癌患者に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験³⁾の成績に基づいて評価された。本剤の適応患者については、臨床試験の対象患者の前治療薬等、「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に理解した上で、適切に選択すること。

「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験」の項 (21～24ページ) 参照

- (2) 全身化学療法における一次治療及び二次治療としての使用経験が限られており、本剤の有効性及び安全性は確立していない。また、腫瘍摘出後の結腸・直腸癌の再発防止を目的とした術後補助化学療法における本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- (3) 前治療として少なくともイマチニブ及びスニチニブが投与されており、イマチニブ治療に病勢進行又は不耐容が認められ、スニチニブ治療で病勢進行が認められた切除不能又は転移性の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、プラセボと比較して有意に無増悪生存期間 (PFS) を延長した。また、本剤投与による副作用は管理可能で、許容可能な安全性プロファイルが示された。
- 消化管間質腫瘍患者に対して、本剤の補助化学療法としての使用経験がなく、本剤の有効性及び安全性は確立していない。
- (4) ソラフェニブ治療後に病勢進行が認められた肝細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (RESORCE試験) において、本剤群はプラセボ群と比較して有意に全生存期間 (OS) を延長した。また、本剤投与による副作用は管理可能であり、許容可能な安全性プロファイルが示された。なお、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しては、本剤の使用経験がなく、本剤の有効性及び安全性は確立していない。

RESORCE試験の対象がソラフェニブによる治療にて病勢進行が認められた患者であったことから、“がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌”に対する効能又は効果に関連する

V. 治療に関する項目

使用上の注意として、“本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。”と記載した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人には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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

海外第Ⅰ相臨床試験（試験11650）〔3週間投与／1週間休薬のスケジュール〕⁷⁾において、レゴラフェニブ10～220mgを1日1回経口投与した結果、3週間投与／1週間休薬のスケジュールにおけるMTDは1日1回160mgと決定した。また、海外第Ⅰ相臨床試験（試験11651）〔連日投与スケジュール〕⁸⁾では、20～140mgの1日1回経口投与をした結果、連日投与スケジュールにおけるMTDは1日1回100mgと決定した。

上記に2つの臨床試験の結果から、以下の点に基づき、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験におけるレゴラフェニブの推奨用法・用量として、3週間投与／1週間休薬のスケジュールの1日1回160mgを選択した。

- ・ MTDでの安全性及び忍容性は3週間投与／1週間休薬と連日投与スケジュールで類似していたが、最大耐用量での4週間のレゴラフェニブの総投与量は、3週間投与／1週間休薬スケジュール（3,360mg）の方が連日投与スケジュール（2,800mg）よりも20%高く、より高い効果が期待できる。
- ・ 3週間投与／1週間休薬スケジュールでの休薬期間は、毒性からの回復の機会になると考えられた。また、試験11651〔連日投与スケジュール〕及び試験11650〔3週間投与／1週間休薬のスケジュール〕における病勢コントロール率はそれぞれ37%（29/79例）および58%（44/76例）であり、3週間投与／1週間休薬のスケジュールの効果は連日投与に劣らない。
- ・ 定常状態におけるレゴラフェニブ並びに2つの活性代謝物M-2及びM-5のAUC₍₀₋₂₄₎及びC_{max}は、3週間投与／1週間休薬のスケジュールの方がより高値になることが期待され、より高い効果が期待できる。

国内第Ⅰ相臨床試験（試験13172）⁹⁾において、レゴラフェニブ1日1回160mgを3週間投与／1週間休薬のスケジュールで投与した場合の日本人患者における忍容性が確認され、また、民族間でレゴラフェニブのPKに大きな違いがないと考えられた。さらに、この用法・用量が設定された国際共同第Ⅲ相臨床試験（CORRECT試験）¹⁾において、日本人部分集団を含めた有効性が示され、安全性は忍容可能と考えられた。

以上より、レゴラフェニブの用法・用量は1日1回160mg、3週間投与／1週間休薬とされた。

V. 治療に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤と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。
- 7.2 空腹時に本剤を投与した場合、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こと。また、高脂肪食摂取後に本剤を投与した場合、低脂肪食摂取後の投与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。[16.2.1参照]
- 7.3 副作用があらわれた場合は、症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮して、本剤を減量、休薬又は中止すること。減量して投与を継続する場合には、40mg（1錠）ずつ減量すること（1日1回80mgを下限とすること）。

・手足症候群 [8.1、11.1.1参照]

皮膚毒性の グレード	発現回数/用量調節及び処置
グレード1	本剤の投与を継続し、対症療法を直ちに行う。
グレード2	1回目： 本剤の投与量を40mg（1錠）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下記参照。
	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。本剤の投与を再開する場合、投与量を40mg（1錠）減量する。
	4回目： 本剤の投与を中止する。
グレード3	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。本剤の投与を再開する場合、投与量を40mg（1錠）減量する。
	3回目： 本剤の投与を中止する。

・肝機能検査値異常 [1.2、8.2、11.1.3参照]

肝機能検査値 異常の程度	発現回数/用量調節及び処置
ALT又はASTが正常基準値上限の5倍以下	本剤の投与を継続し、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。
ALT又はASTが正常基準値上限の5倍を超過、かつ20倍以下	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。投与を再開する場合、投与量を40mg（1錠）減量し、少なくとも4週間は肝機能検査を頻回に行う。
	2回目： 本剤の投与を中止する。 ^{注1)}
ALT又はASTが正常基準値上限の20倍を超過	本剤の投与を中止する。 ^{注1)}
ALT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	本剤の投与を中止する。 ^{注1)} ジルベール症候群 ^{注2)} の患者においてALT又はASTの上昇が発現した場合は、本欄のビリルビン値の基準によらず、上欄で規定するALT又はASTの基準に従う。

注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。

注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。

V. 治療に関する項目

・高血圧 [8. 3、11. 1. 7参照]

高血圧の グレード	用量調節及び処置
グレード2 (無症候性)	本剤の投与を継続し、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、本剤の投与量を40mg (1錠) 減量する。
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。 投与再開後、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、本剤の投与量を40mg (1錠) 減量する。
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。本剤の投与を再開する場合、投与量を40mg (1錠) 減量する。 投与再開後、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、本剤の投与量をさらに40mg (1錠) 減量する。
グレード4	本剤の投与を中止する。

・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 (1錠) 減量し再開する、又は投与の中止を考慮すること。

グレードはCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) に準じる。

(解 説)

- (1) 他の抗悪性腫瘍剤との併用については、臨床試験で十分な検討が行われておらず、有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 国外において健康成人を対象として本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した⁴⁾。
食事の影響を評価した国外第 I 相臨床試験 (試験14656) ⁴⁾において、本剤160mgを低脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時と比較して、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%となった。また、高脂肪食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時と比較して、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%となった。
「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (4) 食事・併用薬の影響」の項 (49ページ) 参照
- (3) 臨床試験において、手足症候群が高頻度に認められたが、多くの場合は、本剤の投与量を減量又は休薬することにより症状の改善がみられた。副作用が疑われ、対症療法などにより改善がみられない場合には、この基準を参考に減量、休薬又は投与の中止を考慮すること。
- (4) 本剤の適切な用量調節及び適正使用のために、肝機能検査値異常に関する休薬、減量及び中止基準を含む用量調節基準を記載した。
本剤投与中は、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。肝機能障害、黄疸などの異常が認められた場合には、本剤を減量、休薬又は投与中止し、適切な処置を行うこと。
- (5) 臨床試験において、高血圧の発現が高頻度に認められ、また、本剤の休薬も高頻度に行われた。本剤投与中は定期的に血圧測定を行い、症状が認められた際には、降圧剤による治療を行うとともに、減量基準に基づき本剤の投与減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

V. 治療に関する項目

- (6) 本剤の適切な用量調節及び適正使用のために、その他の副作用発現時の休薬、減量及び中止基準を含む用量調節基準を記載した。グレード3以上の副作用が認められた場合には、減量、休薬又は投与の中止を考慮すること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

Phase	試験番号	実施国	対象	試験概要	資料区分*
第 I 相臨床試験	11650	ドイツ	進行性固形癌患者 (n=76)	用量反応探索試験 ・ 10～220mgを1日1回3週間投与／1週間休薬、用量漸増	◎
	11651	米国	進行性固形癌患者 (n=84)	用量反応探索試験 ・ 20、40、100、120及び140mgを1日1回連日投与	○
	13172	日本	進行性固形癌患者 (n=15)	日本人患者における安全性、薬物動態、有効性を検討 ・ 160mgを単回投与 ・ 160mgを1日1回3週間投与／1週間休薬	◎
	14996	シンガポール、香港	進行性固形癌患者 (n=12)	中国人患者における安全性、薬物動態、有効性を検討 ・ 160mgを単回投与 ・ 160mgを1日1回3週間投与／1週間休薬	○
	12436	英国	健康成人男性 (n=4)	[¹⁴ C] を用いたマスバランス試験 ・ [¹⁴ C] レゴラフェニブ 120mgを単回経口投与	◎
	12437	米国	健康成人男性 (n=48)	相対的バイオアベイラビリティを検討	◎
	14656	米国	健康成人男性 (n=24)	薬物動態に及ぼす食事の影響を検討 ・ 高脂肪食摂取後、低脂肪食摂取後及び空腹時に160mgを単回投与	◎
	11656	ドイツ	転移性結腸・直腸癌患者 (n=45)	mFOLFOX6又はFOLFILIとの併用による薬物動態、安全性を検討	○
	12435	米国	健康成人男性 (n=24)	ケトコナゾール併用時の薬物動態を検討	◎
	15524	米国	健康成人男性 (n=24)	リファンピシン併用時の薬物動態を検討	◎
	12434	カナダ	進行性固形癌患者 (n=16)	CYPプローブ基質（ワルファリン、オメプラゾール、ミダゾラム、ロシグリダゾン）との併用による相互作用を検討	○
	14814	米国	進行性固形癌患者	QTへの影響を検討 ・ 160mgを1日1回3週間投与／1	○

V. 治療に関する項目

			(n=25)	週間休薬	
	16653	米国、カナダ	腎機能が正常又は軽度及び重度腎機能障害を有する固形癌患者 (n=24)	腎機能が正常又は軽度及び重度の腎機能障害のある患者における有効性、薬物動態、安全性を検討 ・第1期 160mgを単回経口投与 第2期 160mgを1日1回3週間経口投与/1週間休薬	○
	16674	ドイツ、ハンガリー	進行性固形癌患者 (n=42)	進行性固形癌患者を対象とした、P-糖蛋白 (P-gp) 及び乳癌耐性蛋白 (BCRP) の基質薬 (それぞれ、ジゴキシン及びロスバスタチン) の薬物動態に及ぼすレゴラフェニブ反復投与の影響を検討する多施設共同、非無作為化、非盲検、薬物相互作用第 I 相試験	○
	16675	ドイツ	健康成人男性 (n=27)	健康男性被験者を対象とした、レゴラフェニブの薬物動態に及ぼすネオマイシンの影響を検討する単施設、非無作為化、非盲検、2期逐次投与試験	○
第 II 相臨床試験	14596	欧州 (3カ国)、韓国	肝細胞癌患者 (n=36)	肝細胞癌患者を対象とした非対照、非盲検、多施設共同第 II 相臨床試験	◎
	11726	米国、欧州 (5カ国)	転移性又は切除不能な腎細胞癌患者 (n=49)	腎細胞癌患者を対象とした非対照、非盲検、多施設共同第 II 相臨床試験	○
	14935 (医師主導)	米国	切除不能又は転移性の消化管間質腫瘍患者 (n=33)	イマチニブ及びスニチニブ治療後に病勢進行が認められた切除不能又は転移性の消化管間質腫瘍患者を対象とした非対照、非盲検、多施設共同第 II 相臨床試験 (医師主導試験)	○
第 III 相臨床試験	14387	日本、米国、欧州等、全 16カ国	転移性結腸・直腸癌患者 (n=760) (日本人n=100)	標準化学療法施行後に病勢進行が認められた転移性結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照比較第 III 相臨床試験 (CORRECT試験)	◎
	14874	日本、米国、欧州等、全 17カ国	切除不能又は転移性の消化管間質腫瘍患者 (n=199) (日本人n=17)	イマチニブ及びスニチニブ治療後に病勢進行が認められた切除不能又は転移性の消化管間質腫瘍患者を対象とした国際共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照比較第 III 相臨床試験 (GRID試験)	◎
	15982	日本、米	切除不能な肝	ソラフェニブによる治療後に病	◎

V. 治療に関する項目

		国、欧州等全21カ国	細胞癌患者 (n=573) (日本人n=40)	勢進行が認められた切除不能な肝細胞癌患者を対象とした国際共同無作為化、二重盲検、プラセボ対照比較第Ⅲ相臨床試験 (RESORCE試験)	
	15808	アジア	転移性結腸・直腸癌患者 (n=204)	標準化学療法施行後に病勢進行が認められた転移性結腸・直腸癌を有するアジア人患者を対象とした、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅲ相臨床試験 (CONCUR試験)	○

* ◎：評価資料、○：参考資料

(2) 臨床薬理試験

1. 忍容性試験（単回投与/反復投与）

国内第Ⅰ相臨床試験（試験13172）⁵⁾では日本人進行性固形癌患者15例を対象に、本剤160mgを単回経口投与し、6日間の休薬後、本剤160mg1日1回、3週間投与/1週間休薬のスケジュールで反復経口投与した際の忍容性及び安全性を検討した。15例全例において副作用が認められ、主な副作用は、手掌・足底発赤知覚不全症候群（10例、66.7%）、下痢（10例、66.7%）、AST増加（8例、53.3%）等であった。

2. QT/QTc評価試験

QT間隔に及ぼす影響を検討した試験（試験14814、外国人データ）⁶⁾では、進行性固形癌患者25例にレゴラフェニブ160mgを1日1回反復経口投与し、QT間隔延長の評価を行った。投与21日目におけるECGのQTc間隔に及ぼすレゴラフェニブの影響（ t_{max} 付近）はわずかであり、中央値の最大変化も軽微であった。

(3) 用量反応探索試験

1. 用量反応探索試験

■海外第Ⅰ相臨床試験（試験11650）[3週間投与/1週間休薬のスケジュール]⁷⁾（参考：海外データ）

目的	進行固形がん患者に対しレゴラフェニブを経口投与した際の安全性、薬物動態、最大耐用量を明らかにし、単剤投与での第Ⅱ相試験の推奨用量・用法を決定する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非無作為化、用量漸増、第Ⅰ相試験
対象	進行性固形がん患者76例（非ホジキンリンパ腫又は多発性骨髄腫含む）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 組織診又は細胞診により固形がん、非ホジキンリンパ腫又は多発性骨髄腫と確定診断されているもの ・ 年齢18歳以上 ・ ECOG PS 0-2 ・ 12週以上の生存が期待されるもの ・ サイクル1のDay1の14日以内に実施した検査の結果、適正な骨髄、肝、腎機能を有していることが確認されたもの
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ コントロール不良の高血圧（3種類以上の降圧剤の使用にもかかわらず、拡張期高血圧が90mmHg超のもの）

V. 治療に関する項目

	<ul style="list-style-type: none"> NYHA クラスⅢ以上のうっ血性心不全、活動性冠動脈疾患（6 ヶ月以内の心筋梗塞発症の既往）、抗不整脈薬による治療を必要とする不整脈（β ブロッカー及びジギトキシンの使用はこの基準に該当しない） NYHA クラスⅢ又はⅣのうっ血性心不全 重篤な腎機能障害又は人工透析 前治療の抗がん剤療法や免疫療法の有害事象が完全に消失していない 治験薬投与開始前 4 週間以内の大手術
試験方法	<p>コホート1：</p> <ul style="list-style-type: none"> サイクル 1 の 1 日目に 10mg のレゴラフェニブを単回投与し、7 日間休薬後、8 日目より 1 日 1 回 7 日間投与し、14 日間の休薬（サイクル 1 終了後、コホート 2 に移行） <p>コホート2～8：</p> <ul style="list-style-type: none"> 10～220mg を 1 日 1 回、3 週間経口投与／1 週間休薬
評価項目	<p>安全性：有害事象（CTCAE Ver. 3.0）など</p> <p>有効性：固形がんの腫瘍縮小及び増悪（RECIST Ver. 1.0）</p>
結果	<p>進行性固形がん患者76例（用量漸増コホート53例、結腸・直腸癌拡大コホート23例）を対象として、レゴラフェニブ10～220mgを1日1回経口投与した結果、3週間投与／1週間休薬のスケジュールでの最大耐用量（MTD）は1日1回160mgと決定した。用量をさらに高用量の1日1回220mgに増量すると、副作用の発現頻度が増加した。</p> <p>本試験において、レゴラフェニブ投与を受けた全例の病勢コントロール率は58%であり、そのうち3例がPRと判定された。</p>

■海外第 I 相臨床試験（試験11651）〔連日投与スケジュール〕⁸⁾（参考：海外データ）

目的	<p>進行固形がん患者に対しレゴラフェニブを経口反復投与した際の安全性、薬物動態、最大耐用量を明らかにし、単剤投与での第 II 相試験の推奨用量を決定する。</p>
試験デザイン	<p>国際共同、非盲検、非無作為化、用量漸増、第 I 相試験</p>
対象	<p>進行性固形がん患者84例</p>
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 組織診又は細胞診により進行固形がん、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫と確定診断されており、標準的治療法に抵抗性であるか、標準治療が確立していないか、あるいは標準治療を受けることを拒否したもの 画像上、血液学的あるいは臨床的に評価可能な腫瘍 年齢 18 歳以上 ECOG PS 0-2 3 ヶ月以上の生存が期待されるもの 治験薬投与開始前 14 日以内に実施した検査の結果、適正な骨髄、肝、腎機能を有していることが確認されたもの <p>拡大コホートの肝細胞癌患者：</p> <ul style="list-style-type: none"> 肝硬変が Child-PughA 又は B のもの
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> コントロール不良の高血圧（最適の降圧剤の使用にもかかわらず、拡張期高血圧が 90mmHg 超のもの） NYHA クラスⅢ以上のうっ血性心不全、活動性冠動脈疾患若しくは組み入れ 6 ヶ月以内の心筋梗塞発症；3 ヶ月以内の新規発症の狭心症又は不安定狭心症、抗不整脈薬による治療を必要とする不整脈（β ブロッカー及びジギトキシンの使用はこの基準に該当しない） NYHA クラスⅢ又はⅣのうっ血性心不全 重症の腎機能障害又は人工透析

V. 治療に関する項目

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 治験薬投与開始前 4 週間以内の、他の抗がん剤療法、免疫療法。過去の抗腫瘍化学療法あるいは免疫療法の毒性が完全に消失していない ・ 4 週以内の大手術、切開生検又は重大な外傷
試験方法	<p>用量漸増コホート：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 5 用量（20、40、100、120 及び 140mg）を 5 コホートで検討。 ・ レゴラフェニブは 1 日 1 回、空腹時（食事摂取 1 時間前又は食事摂取 2 時間後）、休薬期間なしの 21 日間投与。 ・ 治験薬に関連した臨床上重要な毒性所見がみられた場合は、この被験者で減量または休薬可能とした。病勢進行、並びに忍容できない毒性又は他の事象が発現するまで投与継続された。 <p>拡大コホート：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 肝細胞癌患者及び非小細胞肺癌患者を対象にレゴラフェニブ 1 日 1 回 100mg を休薬なしの連日投与。
評価項目	<p>安全性：有害事象（CTCAE Ver. 3.0）など</p> <p>有効性：固形がんの腫瘍縮小及び増悪（RECIST Ver. 1.0）など</p>
結果	<p>進行性固形がん患者 84 例（用量漸増コホート 38 例、拡大コホートの肝細胞癌 20 例及び非小細胞肺癌 26 例）を対象として、レゴラフェニブ 20～140mg を 1 日 1 回経口投与した結果、連日投与スケジュールでの MTD は 100mg/日であった。これより高用量（120mg/日、140mg/日）では副作用の発現が増加した。本試験において、レゴラフェニブ連日投与を受けた全例の病勢コントロール率は 37% であり、そのうち 4 例が PR と判定された。</p>

2. 海外第Ⅱ相臨床試験（試験14596）^{9),10)}

試験デザイン	多施設共同、非対照、非盲検、第Ⅱ相安全性試験
対象	ソラフェニブによる治療後に病勢進行した切除不能な肝細胞癌患者 36 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 年齢 18 歳以上（性別不問） ・ 組織学的あるいは細胞学的に肝細胞癌と診断されたもの、あるいは米国肝臓学会（AASLD）の基準により非侵襲的に肝細胞癌と診断されたもの ・ 肝切除、肝移植、肝部分切除、化学塞栓療法、ソラフェニブの全身投与など優先順位が高く有効性が確立されている治療法から医学的利益を得られない、Barcelona Clinic Liver Cancer（BCLC）ステージ A、B あるいはステージ C のもの ・ 肝機能状態が Child-Pugh A のもの。Child Pugh のスコアは、スクリーニング期間中の臨床所見及び臨床検査結果に基づいて算出する。 ・ ソラフェニブによる前治療が無効（ソラフェニブ治療下での画像診断による病勢進行と定義）となったもの ・ 局所療法（手術、放射線療法、肝動脈塞栓術、化学塞栓術、ラジオ波焼灼療法、経皮的エタノール注入、又は凍結融解壊死療法）が終了してからレゴラフェニブ初回投与までに 4 週間以上経過しているもの ・ 過去の治療や処置に起因する有害事象が米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE、以下 CTCAE）Ver. 3.0 グレード 0 又は 1、あるいはベースライン時の値まで回復したものの。ただし、脱毛は該当しない。 ・ ECOG PS が 0 又は 1 のもの ・ 本剤投与開始前 7 日以内に実施した臨床検査の値によって、骨髄、肝及び腎の各機能が保たれていることが確認できるもの
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ レゴラフェニブの投与を過去に受けたことのあるもの。本試験を中止したもの

V. 治療に関する項目

	<ul style="list-style-type: none"> ・ ソラフェニブを除く分子標的薬による肝細胞癌の全身治療歴を有するもの。ただし、化学療法の治療歴のあるものは該当しない。 ・ 毒性によりソラフェニブによる前治療を中止したもの ・ コントロール不能の高血圧症のもの（降圧薬を使用しても収縮期血圧150mmHg超又は拡張期血圧90mmHg超の場合） ・ 褐色細胞腫を有するもの 																		
投与方法	レゴラフェニブ160mgを1日1回3週間経口投与し、その後1週間休薬（1サイクル4週間）した。																		
主要評価項目	安全性																		
副次評価項目	奏効率、病勢コントロール率（DCR）、全生存期間（OS）、無増悪期間（TTP）など																		
試験結果	<p>①安全性の結果</p> <p>36例中35例（97.2%）に副作用が認められた。 主な副作用（50%以上）の発現例数（発現率）は、手掌・足底発赤知覚不全症候群20例（55.6%）および下痢が19例（52.8%）であった。</p> <p>②有効性の結果</p> <p>■最良総合効果および病勢コントロール率（DCR）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>レゴラフェニブ群 (n=36)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>最良総合効果</td> <td></td> </tr> <tr> <td>CR</td> <td>0 (0%)</td> </tr> <tr> <td>PR</td> <td>1 (2.8%)</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>25 (69.4%)</td> </tr> <tr> <td>PD</td> <td>5 (13.9%)</td> </tr> <tr> <td>NA^{a)}</td> <td>5 (13.9%)</td> </tr> <tr> <td>奏効率^{b)}</td> <td>1 (2.8%)</td> </tr> <tr> <td>病勢コントロール率^{c)}</td> <td>26 (72.2%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>治験責任医師（治験分担医師）によるRECIST Ver. 1.0を用いた評価 a) : Not applicable b) : CR+PR c) : CR+PR+SD</p> <p>■標的病変の最大縮小率</p> <p>標的病変の最大縮小率は、ベースライン以降の病変の測定が行われなかった5例を除く31例（86.1%）で算出可能であった。PDに相当する20%を超える増大がみられた被験者は2例（5.6%）であった。9例（25.0%）において、1%から12%の増大がみられ、8例（22.2%）では変化が認められなかった。12例（33.3%）で縮小が認められた。1例でPRに相当する30%を超える縮小が認められた。</p>		レゴラフェニブ群 (n=36)	最良総合効果		CR	0 (0%)	PR	1 (2.8%)	SD	25 (69.4%)	PD	5 (13.9%)	NA ^{a)}	5 (13.9%)	奏効率 ^{b)}	1 (2.8%)	病勢コントロール率 ^{c)}	26 (72.2%)
	レゴラフェニブ群 (n=36)																		
最良総合効果																			
CR	0 (0%)																		
PR	1 (2.8%)																		
SD	25 (69.4%)																		
PD	5 (13.9%)																		
NA ^{a)}	5 (13.9%)																		
奏効率 ^{b)}	1 (2.8%)																		
病勢コントロール率 ^{c)}	26 (72.2%)																		

V. 治療に関する項目

	<p>腫瘍の最大縮小率(%)</p> <p>症例(n=31)</p> <p>■全生存期間（OS）に関する評価 OSが評価された36例のうち、28例（77.8%）が死亡、8例（22.2%）が打ち切り又は生存例であった。OSの中央値は13.8ヵ月〔範囲（打ち切り例を除く）：1.4～28.9ヵ月、95%CI：9.3～18.7ヵ月〕であった。</p> <p>■無増悪期間（TTP）に関する評価 TTPが評価された36例のうち22例（61.1%）に病勢進行が認められ14例（38.9%）が打ち切りとされた。TTPの中央値は4.3ヵ月〔範囲（打ち切り例を除く）：1.0～27.4ヵ月、95%CI：2.9～13.1ヵ月〕であった。</p>
--	---

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

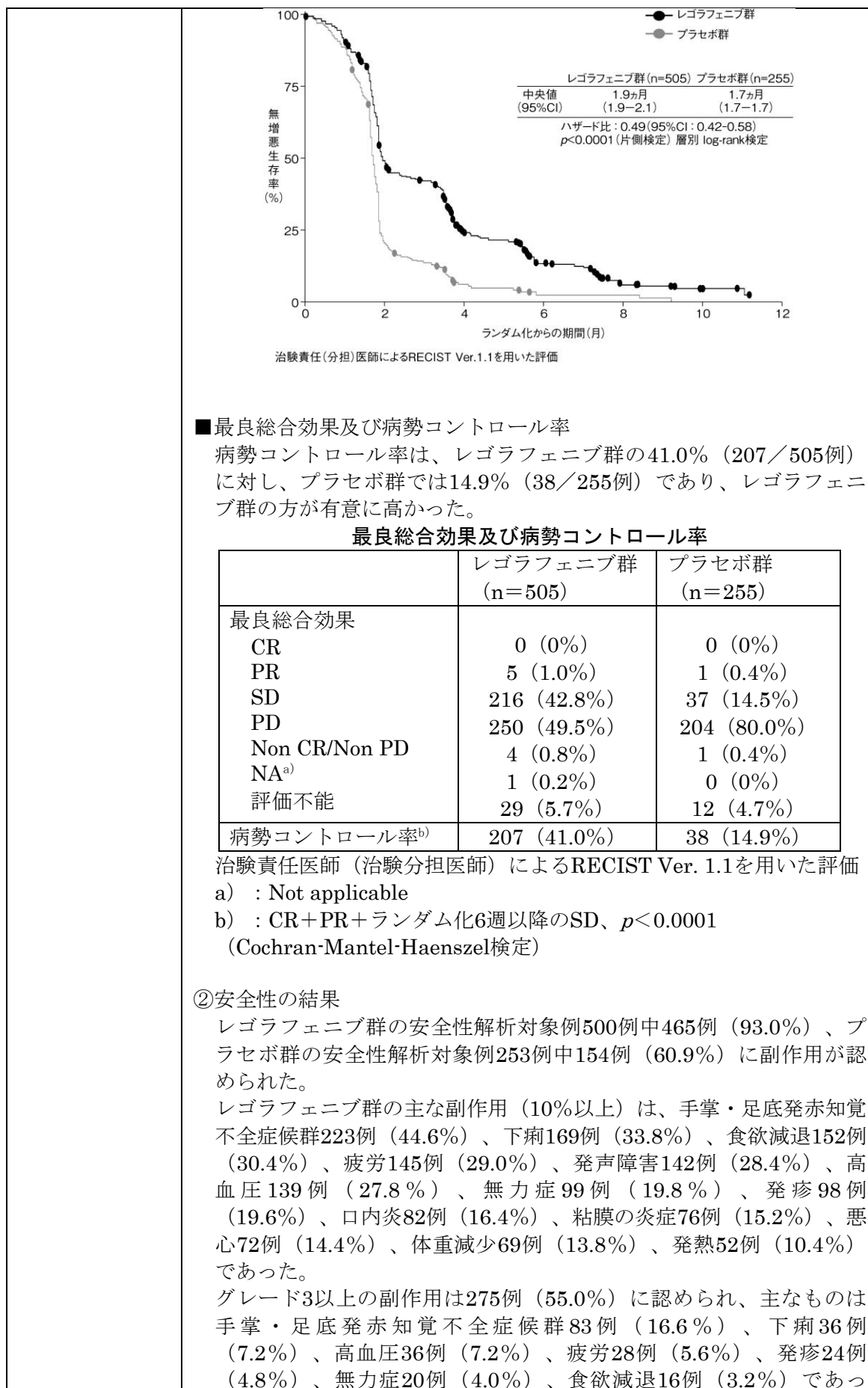
1. 結腸・直腸癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（CORRECT試験）¹⁾

試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅲ相臨床試験
対象	標準化学療法*施行後に病勢進行が認められた切除不能な結腸・直腸癌患者760例 レゴラフェニブ群505症例、プラセボ群255症例 日本人患者100例（レゴラフェニブ群67例、プラセボ群33例）を含む。 *：標準化学療法としては、フッ化ピリミジン系薬剤、オキサリプラチン、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 <i>KRAS</i> 遺伝子が野生型の場合はセツキシマブ又はパニツムマブを含む。
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 組織学的あるいは細胞学的に結腸又は直腸の腺癌と診断された患者 ・ 標準化学療法施行中又は施行後3ヵ月以内に増悪した患者、又は忍容できない毒性により標準化学療法を中止した患者 ・ 年齢18歳以上（性別不問） ・ ECOG PSが0又は1の患者 ・ 3ヵ月以上の生存が期待できる患者 ・ 試験開始時の検査において、骨髄、肝臓及び腎臓の各機能が保たれている患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ レゴラフェニブによる治療歴のある患者 ・ 5年以内に原発部位又は組織学的所見の異なる別の癌腫の既往を有する患者

V. 治療に関する項目

<p>投与方法</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ コントロール不良の内科的疾患を有する患者 <p>レゴラフェニブ群又はプラセボ群に2：1の割合で無作為化し、盲検にて投与</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ レゴラフェニブ群（505例）：レゴラフェニブ160mgを1日1回3週間経口投与／1週間休薬＋支持療法（BSC） ・ プラセボ群（255例）：プラセボを1日1回3週間経口投与／1週間休薬＋BSC <p>4週間を1サイクルとして、病勢進行（PD）、重篤な有害事象、患者からの中止意向等を認めるまで投与を継続</p>						
<p>主要評価項目</p>	<p>全生存期間（OS）</p>						
<p>副次評価項目</p>	<p>無増悪生存期間（PFS）、奏効率、病勢コントロール率、安全性</p>						
<p>解析方法</p>	<p>全生存期間に関して正式な中間解析を2回、予定される死亡イベント数の約30%及び70%が生じた時点で実施することとした。最初の中間解析は無益性のみの評価、2回目の中間解析では有効性及び無益性の評価とした。試験全体の有意水準（α）が0.025（片側）以下となるようにし、O'Brien-Fleming型のα消費関数を用いて有効性の早期中止基準を設定した。中間解析において早期中止基準に合致しなかった場合は、約582件の死亡イベントが観察された時点で、最終解析を実施することとした。</p> <p>全生存期間及び無増悪生存期間は層別log-rank検定により、奏効率及び病勢コントロール率はCochran-Mantel-Haenszel検定によりプラセボと比較することとされた。</p> <p>KRAS変異の有無別を含む患者背景別のサブグループ解析を行うことが事前規定されていた。</p>						
<p>試験結果</p>	<p>①有効性の結果</p> <p>■全生存期間（OS）に関する評価</p> <p>全生存期間の中央値はレゴラフェニブ群で6.4ヵ月であり、プラセボ群の5.0ヵ月に比べて有意に延長した（ハザード比0.77 [95%CI：0.64-0.94]、$p=0.0052$）。</p> <table border="1" data-bbox="949 1384 1292 1444"> <thead> <tr> <th></th> <th>レゴラフェニブ群 (n=505)</th> <th>プラセボ群 (n=255)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>中央値 (95%CI)</td> <td>6.4ヵ月 (5.9-7.3)</td> <td>5.0ヵ月 (4.4-5.8)</td> </tr> </tbody> </table> <p>ハザード比：0.77 (95%CI：0.64-0.94) $p=0.0052$ (片側検定) 層別 log-rank検定</p> <p>0'Brien-Flemingのα消費関数による中間解析の有意水準$\alpha=0.009279$</p> <p>■無増悪生存期間（PFS）に関する評価</p> <p>無増悪生存期間の中央値はレゴラフェニブ群で1.9ヵ月であり、プラセボ群の1.7ヵ月に比べ有意に延長した（ハザード比0.49 [95%CI：0.42-0.58]、$p<0.0001$）。</p>		レゴラフェニブ群 (n=505)	プラセボ群 (n=255)	中央値 (95%CI)	6.4ヵ月 (5.9-7.3)	5.0ヵ月 (4.4-5.8)
	レゴラフェニブ群 (n=505)	プラセボ群 (n=255)					
中央値 (95%CI)	6.4ヵ月 (5.9-7.3)	5.0ヵ月 (4.4-5.8)					

V. 治療に関する項目



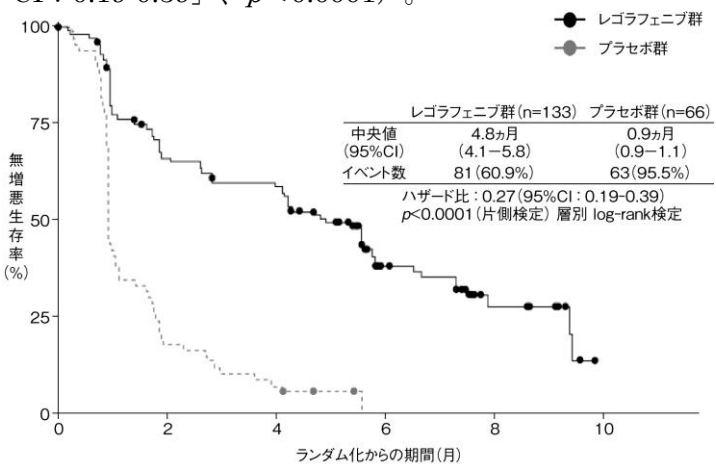
V. 治療に関する項目

	<p>た。</p> <p>プラセボ群の主な副作用（10%以上）は、疲労49例（19.4%）、食欲減退39例（15.4%）、悪心28例（11.1%）であった。グレード3以上の副作用は35例（13.8%）に認められ、主なものは疲労8例（3.2%）、食欲減退7例（2.8%）、無力症5例（2.0%）、血中アルカリホスファターゼ増加4例（1.6%）、下痢、高血圧および高ビリルビン血症各2例（0.8%）であった。</p> <p>また投与中止に至った副作用は、レゴラフェニブ群で41例（8.2%）に認められた〔手掌・足底発赤知覚不全症候群（7例）、発疹（4例）、多形紅斑（3例）、ALT増加、貧血、無力症、下痢、疲労、肝機能異常、蛋白尿（各2例）、腹痛、急性肝不全、AST増加、血中アルカリホスファターゼ増加、血中ナトリウム減少、脳血管発作、食欲減退、アレルギー性皮膚炎、胃十二指腸潰瘍、低リン酸血症、黄疸、粘膜の炎症、筋力低下、末梢性ニューロパチー、骨盤膿瘍、紅斑性皮疹、直腸出血、ステイーブンス・ジョンソン症候群、血栓性血小板減少性紫斑病、尿路感染、蕁麻疹、腔出血（各1例）〈重複あり〉〕。</p> <p>また、プラセボ群では3例（1.2%）に認められた〔食欲減退、深部静脈血栓症、発熱（各1例）〕。</p> <p>副作用による死亡例は、レゴラフェニブ群で5例（1.0%）に認められた〔脳血管発作、肺出血、直腸出血、突然死、腔出血、肝不全*（各1例）〈重複あり〉〕。</p> <p>また、プラセボ群で死亡例は認められなかった。</p> <p>副作用名はMedDRA Ver.14.1に準拠</p> <p>*：レゴラフェニブと関連ありと記録されたが、データベース固定後にレゴラフェニブと関連なしと修正された症例。</p>
--	--

2. 消化管間質腫瘍に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（GRID試験）²⁾

試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅲ相臨床試験
対象	イマチニブ及びスニチニブ治療後に病勢進行が認められた切除不能又は転移性の消化管間質腫瘍（GIST）患者199例 レゴラフェニブ群133例、プラセボ群66例 日本人患者17例（レゴラフェニブ群12例、プラセボ群5例）を含む。
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 切除不能又は転移性であり、GISTであることが組織学的に認められている患者 ・ 前治療として少なくともイマチニブ及びスニチニブが投与されており、イマチニブ治療にて病勢進行又は不耐容が認められ、かつスニチニブ治療でも病勢進行が認められた患者 ・ 年齢18歳以上（性別不問） ・ ECOG PSが0又は1の患者 ・ Modified RECIST Ver. 1.1に基づき、1ヵ所以上の測定可能病変を有する患者 ・ 試験開始時の検査において、骨髄、肝臓及び腎臓の各機能が保たれている患者 ・ 前治療／前処置に起因する毒性所見がCTCAE Ver. 4.0基準によるグレード0又は1、あるいは前治療／前処置の前の値に回復している患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ スニチニブ以外のVEGFR阻害剤の治療歴のある患者 ・ 5年以内にGIST以外のがんが認められた患者 ・ コントロール不良の内科的疾患を有する患者

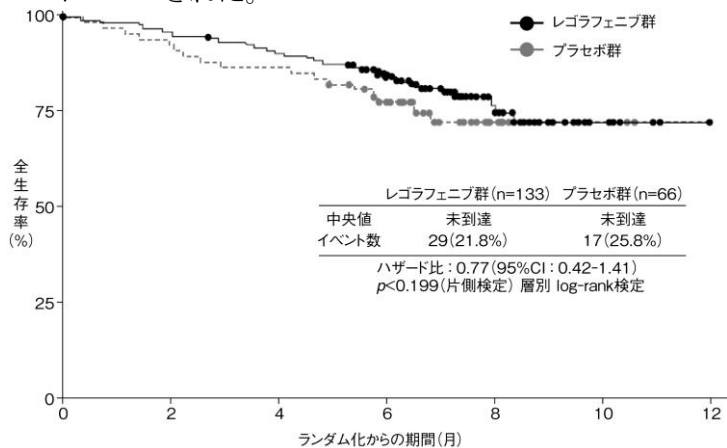
V. 治療に関する項目

<p>投与方法</p>	<p>レゴラフェニブ群又はプラセボ群に2：1の割合で無作為化し、盲検にて投与</p> <ul style="list-style-type: none"> レゴラフェニブ群（133例）：レゴラフェニブ160mgを1日1回3週間経口投与／1週間休薬＋支持療法（BSC） プラセボ群（66例）：プラセボを1日1回3週間経口投与／1週間休薬＋BSC <p>4週間を1サイクルとして、中央画像判定で評価された病勢進行*、忍容できない毒性、患者からの中止意向等を認めるまで投与を継続</p> <p>*：中央画像判定による病勢進行時には盲検解除し、プラセボ群のレゴラフェニブ投与へのクロスオーバーを可能とした。レゴラフェニブ群は治験責任医師が臨床的に有益と判断した場合、投与継続を可能とした。</p>									
<p>主要評価項目</p>	<p>無増悪生存期間（PFS）</p>									
<p>副次評価項目</p>	<p>全生存期間（OS）、無増悪期間、奏効率、病勢コントロール率、奏効期間、安全性</p>									
<p>解析方法</p>	<ul style="list-style-type: none"> 主要評価項目（PFS） 主要解析（少なくとも144のPFSイベントが生じた時点）及び補完解析（少なくとも122のPFSイベントが生じた時点）を実施することが事前に規定されていた（層別log-rank検定、有意水準（α）0.01 [片側検定]）。 副次評価項目（OS、奏効率及び病勢コントロール率） <ul style="list-style-type: none"> ■OS O'Brien-Fleming型のα消費関数を用いて、試験全体の有意水準（α）が0.025（片側）以下となるように閾値を設定し、中間解析（PFSの解析を行う時点）及び最終解析（約160のOSイベントを確認した時点）を実施することが事前に規定されていた（層別log-rank検定）。 ■奏効率及び病勢コントロール率 Cochran-Mantel-Haenszel検定によりプラセボと比較することとされた。 患者背景別のサブグループ解析を行うことが事前規定されていた。 									
<p>試験結果</p>	<p>①有効性の結果</p> <ul style="list-style-type: none"> ■無増悪生存期間（PFS）に関する評価 無増悪生存期間の中央値はレゴラフェニブ群で4.8ヵ月であり、プラセボ群の0.9ヵ月に比べて有意に延長した（ハザード比0.27 [95% CI：0.19-0.39]、$p<0.0001$）。  <table border="1" data-bbox="869 1657 1252 1758"> <thead> <tr> <th></th> <th>レゴラフェニブ群 (n=133)</th> <th>プラセボ群 (n=66)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>中央値 (95%CI)</td> <td>4.8ヵ月 (4.1-5.8)</td> <td>0.9ヵ月 (0.9-1.1)</td> </tr> <tr> <td>イベント数</td> <td>81 (60.9%)</td> <td>63 (95.5%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>ハザード比：0.27 (95%CI：0.19-0.39) $p<0.0001$ (片側検定) 層別 log-rank検定</p> <p>Modified RECIST Ver.1.1 に基づく中央画像判定による評価</p>		レゴラフェニブ群 (n=133)	プラセボ群 (n=66)	中央値 (95%CI)	4.8ヵ月 (4.1-5.8)	0.9ヵ月 (0.9-1.1)	イベント数	81 (60.9%)	63 (95.5%)
	レゴラフェニブ群 (n=133)	プラセボ群 (n=66)								
中央値 (95%CI)	4.8ヵ月 (4.1-5.8)	0.9ヵ月 (0.9-1.1)								
イベント数	81 (60.9%)	63 (95.5%)								

V. 治療に関する項目

■全生存期間（OS）に関する評価

全生存期間は2群間で有意差は認められなかった。なお、プラセボ群の85%（66例中56例）が、病勢進行後にレゴラフェニブ投与へクロスオーバーされた。



O'Brien-Flemingの α 消費関数による有意水準 $\alpha=0.0000291$

■最良総合効果及び病勢コントロール率

病勢コントロール率は、レゴラフェニブ群の52.6%（70/133例）に対し、プラセボ群では9.1%（6/66例）であり、レゴラフェニブ群の方が有意に高かった。

最良総合効果及び病勢コントロール率

	レゴラフェニブ群 (n=133)	プラセボ群 (n=66)
最良総合効果		
CR	0 (0%)	0 (0%)
PR	6 (4.5%)	1 (1.5%)
SD	95 (71.4%)	22 (33.3%)
PD	28 (21.1%)	42 (63.6%)
評価不能	4 (3.0%)	1 (1.5%)
病勢コントロール率 ^{a)}	70 (52.6%)	6 (9.1%)

Modified RECIST Ver. 1.1に基づく中央画像判定による評価

a) : CR+PR+12週以上持続するSD、 $p < 0.0001$

(Cochran Mantel-Haenszel検定)

②安全性の結果

レゴラフェニブ群の安全性解析対象例132例中130例（98.5%）、プラセボ群の安全性解析対象例66例中45例（68.2%）に副作用が認められた。

レゴラフェニブ群の主な副作用（10%以上）は、手掌・足底発赤知覚不全症候群86例（65.2%）、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%）、脱毛症31例（23.5%）、発疹30例（22.7%）、食欲減退、口内炎各28例（21.2%）、粘膜の炎症22例（16.7%）、悪心、便秘各20例（15.2%）、筋痙縮、無力症各15例（11.4%）、筋肉痛14例（10.6%）であった。

グレード3以上の副作用は81例（61.4%）に認められ、主な副作用は高血圧31例（23.5%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群28例（21.2%）、下痢7例（5.3%）であった。

プラセボ群の主な副作用（10%以上）は、疲労13例（19.7%）、高

V. 治療に関する項目

	<p>血圧11例（16.7%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群10例（15.2%）であった。グレード3以上の副作用は7例（10.6%）に認められ、主なものは高血圧2例（3.0%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群、口内炎、悪心が各1例（1.5%）、であった。</p> <p>投与中止に至った副作用は、レゴラフェニブ群で3例（2.3%）に認められ〔急性肝不全、ALT増加、AST増加、可逆性後白質脳症症候群（各1例）〈重複あり〉〕、プラセボ群では1例（1.5%）に認められた〔無力症〕。</p> <p>副作用による死亡例は、レゴラフェニブ群で2例（1.5%）に認められ〔心停止、急性肝不全（各1例）〕、プラセボ群では1例（1.5%）に認められた〔無力症〕。</p> <p>副作用名はMedDRA Ver.14.1に準拠</p>
--	---

3. 肝細胞癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験（RESORCE試験）³⁾

試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、第Ⅲ相臨床試験
対象	<p>ソラフェニブによる治療後に病勢進行した切除不能な肝細胞癌患者573例</p> <p>レゴラフェニブ群379例、プラセボ群194例</p> <p>日本人患者40例（レゴラフェニブ群30例、プラセボ群10例）を含む</p>
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 年齢18歳以上（性別不問） ・ 組織学的あるいは細胞学的に肝細胞癌と診断されたもの、又は肝硬変と診断を受けたもので米国肝臓学会（AASLD）の基準により非侵襲的に肝細胞癌と診断されたもの ・ 肝切除、肝部分切除、化学塞栓療法、ソラフェニブの全身投与など優先順位が高く有効性が確立されている治療法から医学的利益を得られない、Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) ステージBあるいはステージCのもの ・ ソラフェニブによる前治療に抵抗性を示したもの（放射線評価手順に従った画像診断による病勢進行の記録があること）。ソラフェニブの最終投与後10週間以内に無作為割付けできるもの ・ ソラフェニブによる前治療に忍容性があったもの。定義として、治療中止前28日間の最小用量が1日400mg以上（1日1回投与）であり、なおかつ20日間以上投与されたもの ・ 肝機能の状態がChild-Pugh分類でAのもの。Child-Pugh分類はスクリーニング期に臨床所見と検査結果に基づいて判定すること ・ 肝内腫瘍病変部の局部又は局所領域的治療（例：手術、放射線治療、肝動脈塞栓、化学塞栓、ラジオ波焼灼、経皮的エタノール注入又は冷凍切除）が治験薬の初回投与4週間以上前に終了しているもの。注：リピオドール又は塞栓物質を用いない肝動脈化学療法のみを受けていた患者は適格ではない。 ・ ECOG PSが0又は1のもの ・ 無作為割付け前7日以内に実施した臨床検査基準により、骨髄、肝及び腎の各機能が保たれていることが確認できるもの
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 無作為割付け前2週間以内にソラフェニブの治療を受けているもの ・ ソラフェニブに関連する毒性により、ソラフェニブによる前治療を中止したもの ・ 脳転移又は髄膜腫瘍の既往あるいは症候を有するもの（患者に中枢神経系疾患を示唆する症状を認めた場合、スクリーニング時の頭部CT又はMRIで中枢神経系疾患がないことを確認することとした）

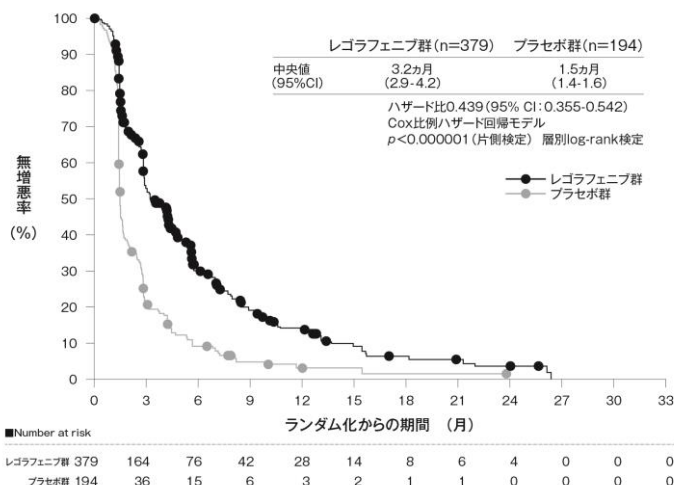
V. 治療に関する項目

	<ul style="list-style-type: none"> 無作為割付け前28日以内に侵襲性の大きい手術又は重大な外傷を受けたもの ニューヨーク心臓協会（NYHA）クラス2以上のうっ血性心不全を有するもの コントロール不能の高血圧症のもの（降圧薬を使用しても収縮期血圧150mmHg超又は拡張期血圧90mmHg超の場合） 褐色細胞腫を有するもの 																																																						
投与方法	<p>レゴラフェニブ又はプラセボ群に2：1の割合で無作為化し、盲検にて投与</p> <ul style="list-style-type: none"> レゴラフェニブ群（379例）：レゴラフェニブ160mgを1日1回3週間経口投与／1週間休薬＋支持療法（BSC） プラセボ群（194例）：プラセボを1日1回3週間経口投与／1週間休薬＋BSC <p>4週間を1サイクルとして、病勢進行（PD）、死亡、忍容できない毒性、患者による同意撤回、治験責任医師による中止決定等を認めるまで投与を継続</p>																																																						
主要評価項目	全生存期間（OS）																																																						
副次評価項目	無増悪期間（TTP）、無増悪生存期間（PFS）、奏効率、病勢コントロール率（DCR）																																																						
その他評価項目	奏効期間、安定期間、QOL、安全性など																																																						
解析方法	<ul style="list-style-type: none"> 無益性の中間解析 約111の死亡イベントが観察された時点で、全体の8を0.1（片側）として実施することと規定されていた（情報分数=0.3）。 OSの最終解析 約370の死亡イベントが観察された時点で、スチバーガ群とプラセボ群のハザード比の推定値が0.802以下となる場合（プラセボ群と比較して、OSの中央値で24%以上延長することに相当）を、レゴラフェニブがOSの延長に有効であると結論付ける基準とした。 患者背景別のサブグループ解析を行うことが事前規定されていた。 																																																						
試験結果	<p>①有効性の結果</p> <p>■全生存期間（OS）に関する評価</p> <p>全生存期間の中央値はレゴラフェニブ群で10.6ヵ月であり、プラセボ群の7.8ヵ月に比べて有意に延長した（ハザード比0.624 [95%CI：0.498-0.782]、$p=0.000017$、層別log-rank検定：追加解析結果）（ハザード比0.627 [95%CI：0.500-0.785]、$p=0.000020$、層別log-rank検定：初回解析結果）。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>レゴラフェニブ群 (n=379)</th> <th>プラセボ群 (n=194)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>中央値 (95%CI)</td> <td>10.6ヵ月 (9.1-12.1)</td> <td>7.8ヵ月 (6.3-8.8)</td> </tr> <tr> <td>ハザード比0.624 (95%CI: 0.498-0.782)^a</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Cox比例ハザード回帰モデル</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>$p=0.000017^a$ (片側検定) 層別log-rank検定</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>■Number at risk</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>0</th> <th>3</th> <th>6</th> <th>9</th> <th>12</th> <th>15</th> <th>18</th> <th>21</th> <th>24</th> <th>27</th> <th>30</th> <th>33</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>レゴラフェニブ群</td> <td>379</td> <td>318</td> <td>224</td> <td>170</td> <td>122</td> <td>80</td> <td>54</td> <td>34</td> <td>21</td> <td>10</td> <td>4</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>194</td> <td>149</td> <td>96</td> <td>62</td> <td>37</td> <td>26</td> <td>16</td> <td>8</td> <td>5</td> <td>3</td> <td>1</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>生存曲線およびa-eは初回解析時より変更 [初回解析時] a: ハザード比0.627(95%CI: 0.500-0.785), b: $p=0.000020$, c: 316, d: 78, e: 95</p>		レゴラフェニブ群 (n=379)	プラセボ群 (n=194)	中央値 (95%CI)	10.6ヵ月 (9.1-12.1)	7.8ヵ月 (6.3-8.8)	ハザード比0.624 (95%CI: 0.498-0.782) ^a			Cox比例ハザード回帰モデル			$p=0.000017^a$ (片側検定) 層別log-rank検定				0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	レゴラフェニブ群	379	318	224	170	122	80	54	34	21	10	4	0	プラセボ群	194	149	96	62	37	26	16	8	5	3	1	0
	レゴラフェニブ群 (n=379)	プラセボ群 (n=194)																																																					
中央値 (95%CI)	10.6ヵ月 (9.1-12.1)	7.8ヵ月 (6.3-8.8)																																																					
ハザード比0.624 (95%CI: 0.498-0.782) ^a																																																							
Cox比例ハザード回帰モデル																																																							
$p=0.000017^a$ (片側検定) 層別log-rank検定																																																							
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33																																											
レゴラフェニブ群	379	318	224	170	122	80	54	34	21	10	4	0																																											
プラセボ群	194	149	96	62	37	26	16	8	5	3	1	0																																											

V. 治療に関する項目

■無増悪期間 (TTP) に関する評価

mRECISTに基づく評価では、無増悪期間の中央値はレゴラフェニブ群で3.2ヵ月であり、プラセボ群の1.5ヵ月に比べて有意に延長した (ハザード比0.439 [95% CI : 0.355-0.542]、 $p < 0.000001$ 、層別 log-rank 検定)。また、RECIST1.1の基準に従った場合も、mRECISTの基準で比較したときと同様の結果が得られた。



■最良総合効果及び病勢コントロール率

mRECISTに基づく評価における病勢コントロール率は、レゴラフェニブ群の65.2% (247/379例) に対し、プラセボ群では36.1% (70/194例) であり、レゴラフェニブ群の方が有意に高かった。

最良総合効果、奏効率及び病勢コントロール率

	レゴラフェニブ群 (n=379)	プラセボ群 (n=194)
最良総合効果		
CR	2 (0.5%)	0 (0%)
PR	39 (10.3%)	8 (4.1%)
SD	205 (54.1%)	62 (32.0%)
Non CR/Non PD	1 (0.3%)	0 (0%)
PD	86 (22.7%)	108 (55.7%)
評価不能	19 (5.0%)	8 (4.1%)
未評価	27 (7.1%)	8 (4.1%)
臨床的進行 ^{a)}	86 (22.7%)	40 (20.6%)
奏効率 ^{b)}	41 (10.8%)	8 (4.1%)
病勢コントロール率 ^{c)}	247 (65.2%)	70 (36.1%)

mRECIST (肝細胞癌) に基づく放射線学的評価

a) ECOG PSの悪化または肝機能検査値の上昇を含む症状の悪化

b) CR+PR、 $p = 0.003650$

c) CR+PR+ランダム化6週以降のSD+Non CR/Non PD、 $p < 0.000001$ (Cochran-Mantel-Haenszel検定)

V. 治療に関する項目

	<p>②安全性の結果</p> <p>レゴラフェニブ群の安全性解析対象例374例中347例（92.8%）、プラセボ群の安全性解析対象例193例中101例（52.3%）に副作用が認められた。レゴラフェニブ群の主な副作用（10%以上）は、手掌・足底発赤知覚不全症候群191例（51.1%）、下痢126例（33.7%）、食欲減退88例（23.5%）、高血圧87例（23.3%）、疲労80例（21.4%）、血中ビリルビン増加60例（16.0%）、発声障害59例（15.8%）、AST増加50例（13.4%）、無力症43例（11.5%）、悪心42例（11.2%）であった。グレード3以上の副作用は195例（52.1%）に認められ、主な副作用は高血圧48例（12.8%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群46例（12.3%）、AST増加20例（5.3%）、血中ビリルビン増加19例（5.1%）、低リン酸血症18例（4.8%）、リパーゼ増加16例（4.3%）、疲労15例（4.0%）であった。プラセボ群の主な副作用（10%以上）は、疲労27例（14.0%）であった。グレード3以上の副作用は34例（17.6%）に認められ、主な副作用はAST増加10例（5.2%）、高血圧6例（3.1%）であった。</p> <p>投与中止に至った副作用は、レゴラフェニブ群で39例（10.4%）に認められた〔手掌・足底発赤知覚不全症候群（7例）、AST増加（6例）、血中ビリルビン増加、疲労（各3例）、腹痛、急性冠動脈症候群、全身健康状態低下、肝性脳症（各2例）、ALT増加、無力症、抱合ビリルビン増加、血中クレアチニン増加、下痢、塞栓症、肝不全、高ビリルビン血症、高血圧、倦怠感、心筋梗塞、末梢性浮腫、蛋白尿、網膜動脈閉塞、血小板減少症、上部消化管出血（各1例）〈重複あり〉〕。</p> <p>また、プラセボ群で7例（3.6%）に認められた〔AST増加、無力症、疲労、全身健康状態低下、肝不全、肝機能異常、尿中蛋白陽性（各1例）〕。</p> <p>副作用による死亡例は、レゴラフェニブ群で7例（1.9%）に認められ〔死亡、十二指腸穿孔、全身健康状態低下、肝性脳症、髄膜出血、心筋梗塞、出血性ショック（各1例）〕、プラセボ群では2例（1.0%）に認められた〔肝不全（2例）〕。</p> <p>副作用名はMedDRA Ver. 19.1に準拠</p>
--	--

2) 安全性試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(5) 患者・病態別試験

■ 重度腎機能障害を有する固形がん患者を対象とした第 I 相試験（試験16653）²⁸⁾（参考：海外データ）

目的	重度腎機能障害のがん患者を対象としてレゴラフェニブの安全性及び忍容性を検討する						
試験デザイン	多施設共同、非無作為化、非盲検、並行群間比較、第 I 相試験						
対象	局所進行性及び／又は転移性の固形がん患者24例						
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 組織診により局所進行性及び／又は転移性の難治性固形がんと確定診断され、レゴラフェニブ以外を用いた標準治療に適さないもの ・ 年齢 18 歳以上 ・ ECOG PS 0-2 ・ 治験薬投与開始前 7 日以内に実施した検査の結果、適正な骨髄、肝、機能が保たれているもの 						
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 本試験中に、強力な CYP3A4 阻害剤又は誘導剤を使用するもの ・ 重度腎機能障害の患者（SRI 群）：血液透析又は腹膜透析を要する腎不全、急性腎不全、急性腎炎、ネフローゼ症候群 						
試験方法	<p>適格性が確認された局所進行性及び／又は転移性の固形がん患者を、Cockcroft-Gault式を用いて算出した推定CL_{CR}に基づき、以下のいずれかの群に層別化した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 対照群：腎機能が正常又は軽度の腎機能障害（CL_{CR}：60mL/min 以上） ・ 重度腎機能障害（SRI）群：重度の腎機能障害（CL_{CR}：15～29mL/min） <p>対照群又はSRI 群に層別化された被験者に、以下の投与を行った。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 第 1 期（単回投与期、5 日間）：第 1 日にレゴラフェニブ 160mg（40mg 錠 4 錠）を単回経口投与し、その後 5 日間以上の休薬期間を設けた。 ・ 第 2 期（反復投与期、1 サイクル 28 日間を 2 サイクル）：1 サイクルは、レゴラフェニブ 160mg（40mg 錠 4 錠）を 1 日 1 回 3 週間反復経口投与（第 1 日から第 21 日）／1 週間休薬（第 22 日から第 28 日）とし、2 サイクル実施した。 ・ 病勢進行（PD）、忍容できない毒性、同意撤回、治験責任（分担）医師等の中止判断がない限りレゴラフェニブ投与の継続を可能とした。 						
評価項目	薬物動態パラメーター（未変化体、M-2、M-5）						
結果		腎機能障害の重症度	測定対象	n	AUC _(0-tlast) ^a (mg・h/L)	AUC ₍₀₋₂₄₎ (mg・h/L)	C _{max} (mg/L)
単回投与	正常 又は軽度	未変化体	18	67.2 (45.5)	30.0 (39.8)	2.45 (47.0)	
		M-2	18	27.8 (80.4)	13.5 (70.0)	1.01 (66.7)	
		M-5	18	5.25 (145)	1.17 (116) ^b	0.0877 (125)	
	重度	未変化体	6	76.6 (50.3)	28.4 (62.0)	2.00 (69.7)	
		M-2	6	19.0 (58.7)	7.93 (72.7)	0.525 (69.6)	
		M-5	6	2.34 (79.8)	0.474 (101) ^c	0.0341 (67.0)	
反復投与	正常 又は軽度	未変化体	13	133 (55.1)	56.0 (56.4)	3.52 (54.9)	
		M-2	13	136 (64.9)	53.9 (63.1)	3.52 (58.8)	
		M-5	13	183 (128)	49.7 (130)	3.25 (133)	
	重度	未変化体	4	111 (54.8)	45.2 (45.8)	2.87 (62.2)	
		M-2	4	92.3 (280)	35.0 (207)	2.29 (257)	
		M-5	4	134 (459)	34.2 (438)	2.23 (659)	
a：投与0時間から最終データ取得時までのAUC、b：N=17、c：N=5							

V. 治療に関する項目

(参考：国際共同第Ⅲ相臨床試験における部分集団解析)

1) 結腸・直腸癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験における部分集団解析¹⁾

レゴラフェニブ群は*KRAS*変異の有無にかかわらず、プラセボ群に比較して全生存期間 (OS) 及び無増悪生存期間 (PFS) を延長した。

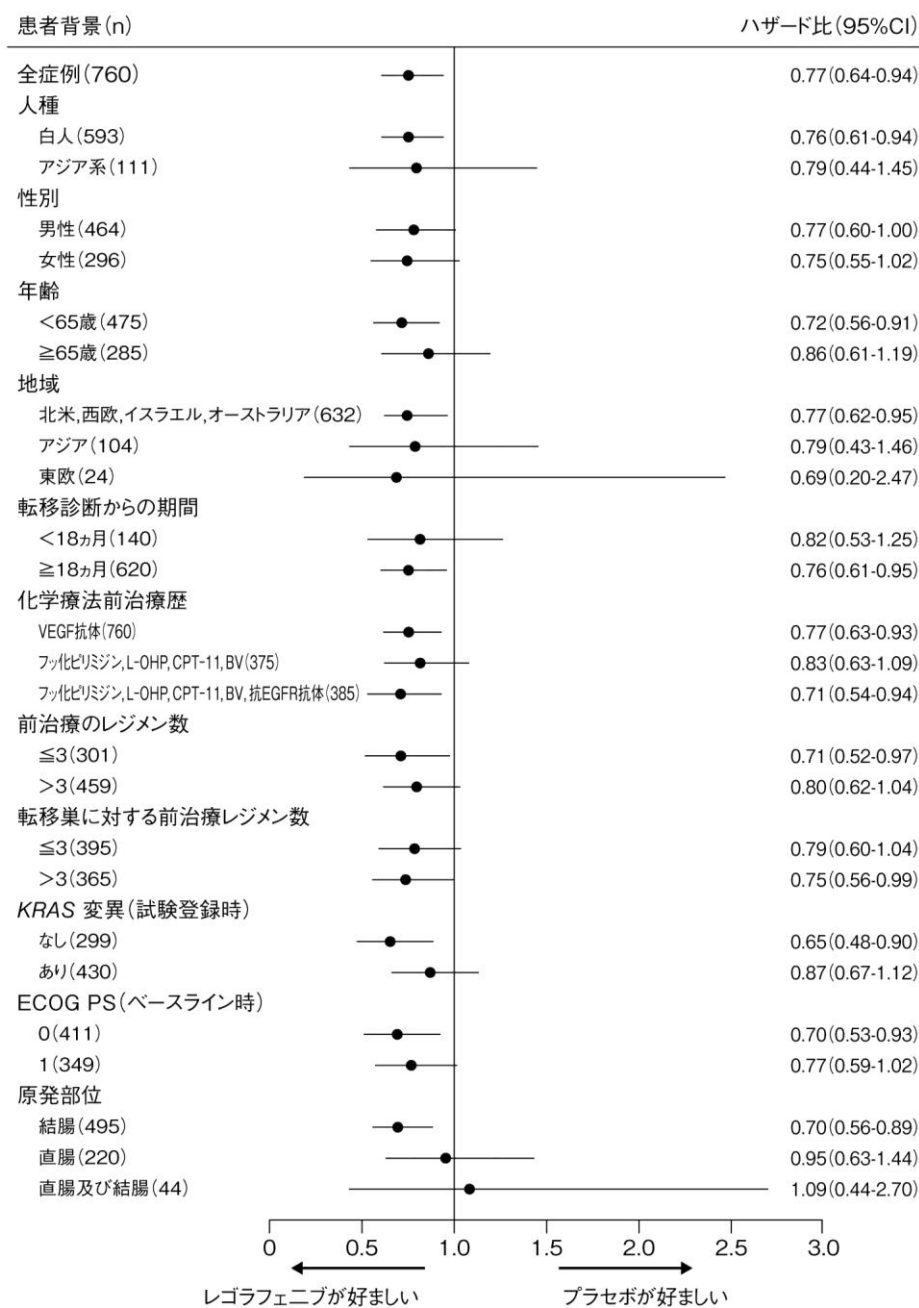
*KRAS*変異の有無別の全生存期間・無増悪生存期間

	レゴラフェニブ群 (505例)	プラセボ群 (255例)	ハザード比 (95%CI)
<i>KRAS</i> 変異 (%) なし (野生型)	40.6	36.9	-
あり (変異型)	54.1	61.6	-
OS中央値 (月) <i>KRAS</i> 野生型	7.3	5.0	0.653 (0.476-0.895)
<i>KRAS</i> 変異型	6.2	5.1	0.867 (0.670-1.123)
PFS中央値 (月) <i>KRAS</i> 野生型	2.0	1.8	0.475 (0.362-0.623)
<i>KRAS</i> 変異型	1.9	1.7	0.525 (0.425-0.649)

その他、患者背景別に行ったほとんどの部分集団解析でも試験全体の結果と同様の傾向が示された。

V. 治療に関する項目

全生存期間（OS）における患者背景別部分集団解析 [CORRECT試験]



L-OHP : オキサリプラチン, CPT-11 : イリノテカン, BV : ベバシズマブ

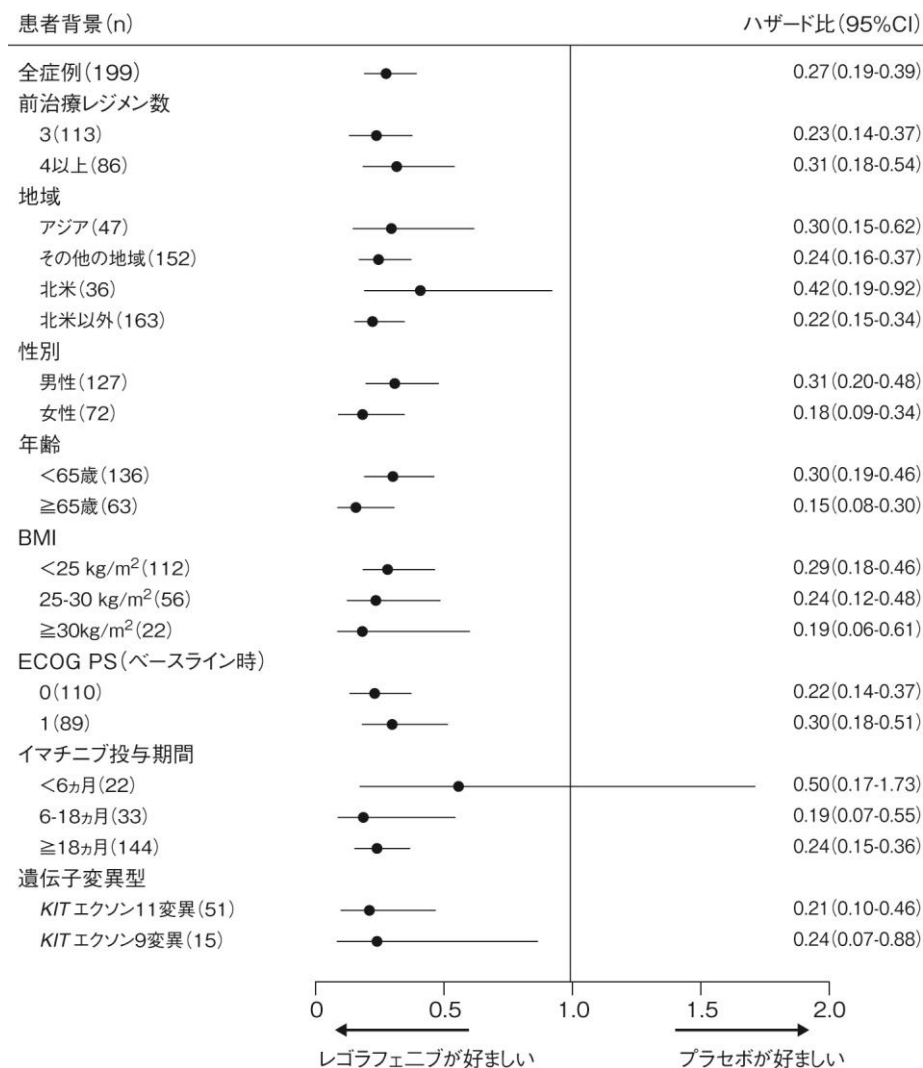
V. 治療に関する項目

2) 消化管間質腫瘍に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験における部分集団解析²⁾

全症例での結果と同様の傾向が示された。

KIT エクソン11変異及び*KIT* エクソン9変異の部分集団においても、レゴラフェニブ群は、プラセボ群に比較して無増悪生存期間を延長する傾向であった。

無増悪生存期間（PFS）における患者背景別部分集団解析 [GRID試験]

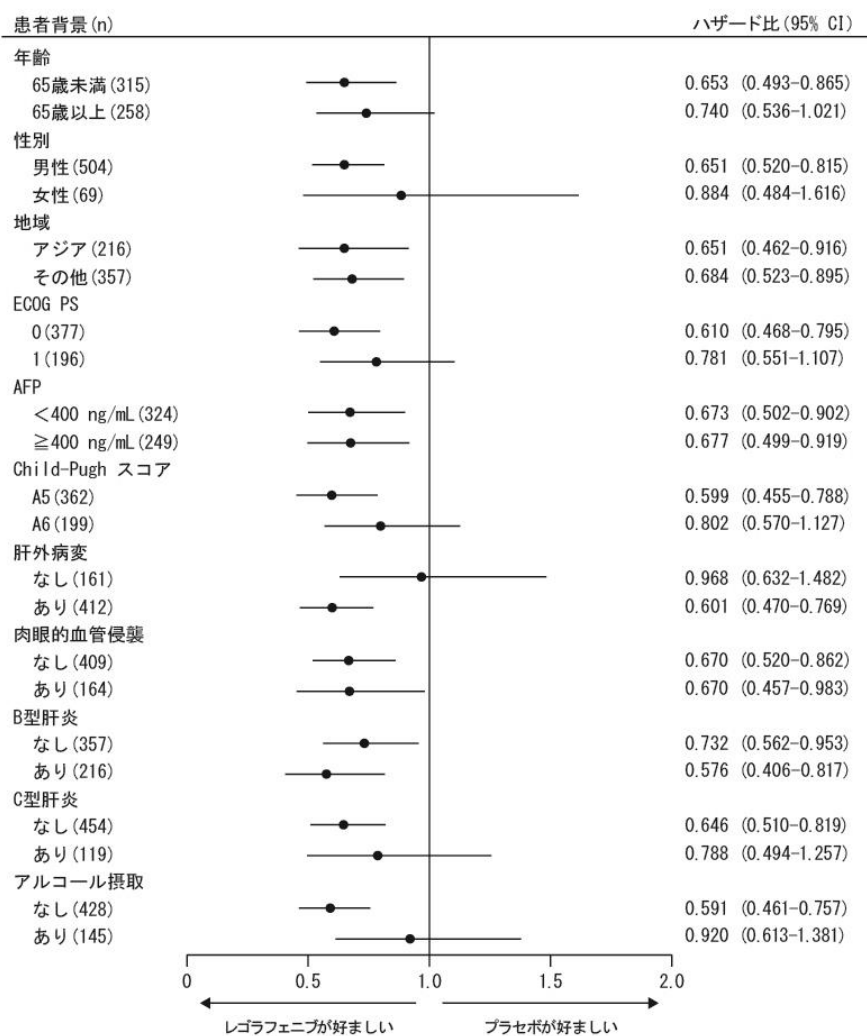


V. 治療に関する項目

3) 肝細胞癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験における部分集団解析³⁾

全症例での結果と同様の傾向が示された。

全生存期間（OS）における患者背景別部分集団解析 [RESORCE試験]



ランダム化割付因子(地理的区分、ECOG PS、AFPレベル、肝外病変、肉眼的血管侵襲)を層別因子としたCoxモデル

V. 治療に関する項目

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、 製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

■使用成績調査（治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌）（終了）

調査の目的	レゴラフェニブ製造販売後の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者に対する使用実態下において、以下の事項を確認する (1) 主に重点調査項目と定めた有害事象及びそのリスク因子の探索 (2) 安全性、有効性等に影響を与えると考えられる要因 (3) 未知の副作用及び使用実態下における副作用発生状況
調査方式	中央登録方式
症例数	解析対象症例数1,227例（予定症例数1,250例、登録症例数1,301例）
調査期間等	調査期間：2013年5月～2016年9月 観察期間：6ヵ月間
主な評価項目	患者背景、前治療、手足症候群予防処置、併用薬剤、本剤の使用状況、患者転帰、効果判定（最良総合効果時）、有害事象（重点調査項目：肝機能障害、高血圧・高血圧クリーゼ、手足症候群を含む）、臨床検査値、予後調査（本剤投与開始後1年：本剤の使用状況、確認日、患者転帰）
主な調査結果	<p>投与状況</p> <ul style="list-style-type: none"> 本調査中の投与中止と判断された症例は 90.5%で、その 60.5%が癌の病勢増悪、44.6%が有害事象によるものであった。投与中止に至った重点調査項目の有害事象は、肝機能障害 12.4%、手足症候群 10.8%、疲労・倦怠感 3.9%、高血圧・高血圧クリーゼ 2.3%であった。 全症例の投与期間の中央値は、「休薬期間を含む」で 53.0 日、「休薬期間を含まず」で 35.0 日であり、男性よりも女性で短かった。 <p>安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> 安全性解析対象症例 1,227 例のうち 1,096 例（89.3%）で副作用が観察されたが、新たに注視すべき副作用は認められなかった。 主な副作用（発現症例割合＞5%）は、手掌・足底発赤知覚不全症候群（58.2%）、高血圧（28.7%）、血小板数減少（14.8%）、肝機能異常（13.4%）、倦怠感及び発熱（11.9%）、食欲減退（10.4%）、発声障害及び AST 増加（9.5%）、下痢（8.4%）、血中ビリルビン増加（7.3%）、ALT 増加（6.7%）、口内炎（5.9%）であった。 安全性解析対象症例 1,227 例のうち、死亡は 887 例（事象として 903 件）で、その大部分が原疾患の病勢増悪（進行・再発の結腸・直腸癌）が原因であった。 レゴラフェニブの副作用による死亡は 12 例（事象として 18 件）で認められ、それらのうち 7 例に肝機能障害が関連していた。 <p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> 有効性解析対象症例のうち RECIST 規準による抗腫瘍効果判定を実施した 772 例の最良総合効果は、奏効率（PR 以上）2.5%、病勢コントロール率（SD 以上）35.0%、PD 62.3%であった。 全生存期間の中央値（95%信頼区間）は、6.9（6.4 - 7.4）ヵ月であった。また、患者背景因子別における全生存期間は、投与開始時の ECOG-PS が不良なほど患者の生存期間の HR が低かった。 治療成功期間（TTF）の中央値（95%信頼区間）は、2.2（2.1-2.3）ヵ月であった。また、患者背景因子別における TTF は、投与開始時の ECOG-PS が不良なほど患者の TTF の中央値が短かった。

V. 治療に関する項目

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要
該当しない

(7) その他
該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

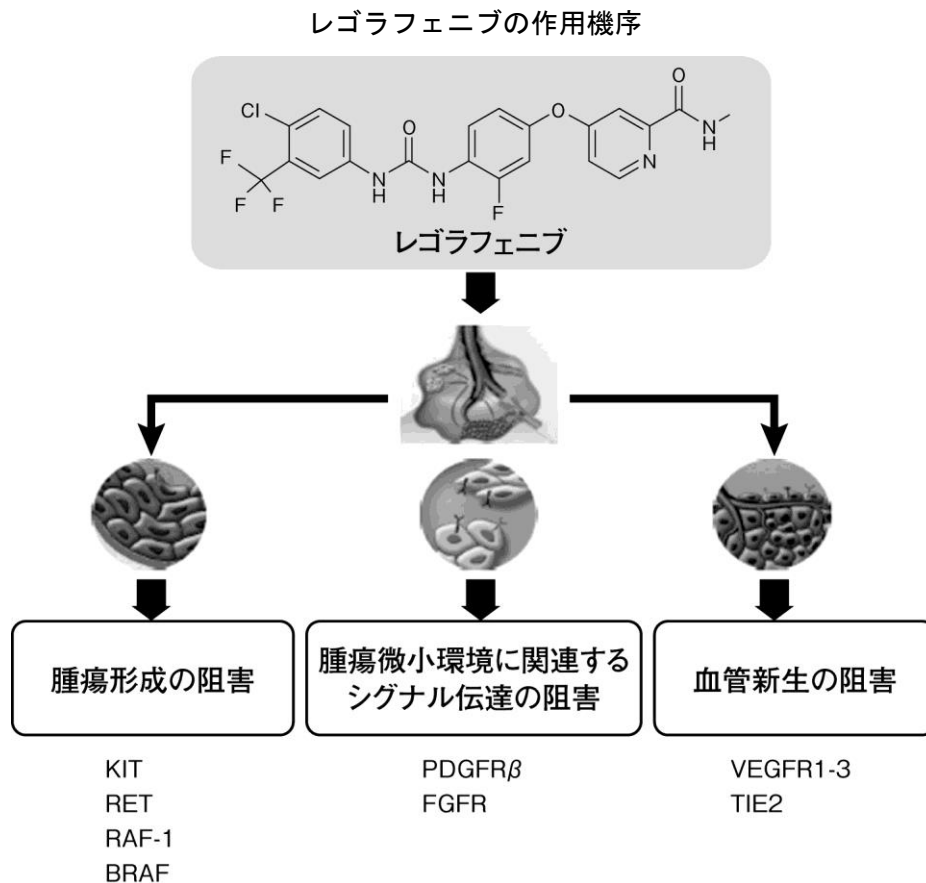
ソラフェニブトシル酸塩

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

レゴラフェニブは血管新生に関わるキナーゼ（VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、TIE2）、腫瘍微小環境に関わるキナーゼ（PDGFR β 、FGFR）及び腫瘍形成に関わるキナーゼ（KIT、RET、RAF-1、BRAF）を阻害することにより、抗腫瘍効果を示す¹¹⁾。さらに、消化管間質腫瘍の発症及び進行に関わるとされている変異型KIT（V560G、V654A、D816H、D820Y及びN822K変異）及び変異型PDGFR α の活性を阻害し、腫瘍細胞の増殖を抑制する^{12),13),14)}。また、ヒト血漿中におけるレゴラフェニブの主代謝物M-2及びM-5は、*in vitro* 及び*in vivo* 試験において、レゴラフェニブと同様の薬理活性を示すことが確認されている。^{12),15)}



VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

(1) レゴラフェニブの薬理作用

1) 各種キナーゼ活性に対する阻害作用 (*in vitro*)

① キナーゼ活性阻害作用¹¹⁾

レゴラフェニブは、血管新生、腫瘍微小環境、腫瘍形成に関わるキナーゼなど、複数のプロテインキナーゼ活性を阻害した。

	キナーゼ	酵素阻害 IC ₅₀ (nM) ±SD (n)
血管新生	VEGFR1	13 ± 0.4 (2)
	VEGFR2マウス由来	4.2 ± 1.6 (10)
	VEGFR3マウス由来	46 ± 10 (4)
	TIE2	311 ± 46 (4)
腫瘍微小環境	PDGFRβ	22 ± 3 (2)
	FGFR1	202 ± 18 (6)
腫瘍形成	RAF-1	2.5 ± 0.6 (4)
	BRAF	28 ± 10 (6)
	BRAF ^{V600E}	19 ± 6 (6)
	RET	1.5 ± 0.7 (2)
	KIT	7 ± 2 (4)

[試験方法]

様々な濃度のレゴラフェニブ存在下でキナーゼ活性を測定し、レゴラフェニブのIC₅₀値を算出した。キナーゼ活性は、放射性ATP (γ [⁻³³P] ATP) 存在下のリン酸化反応において生成する³³Pで標識された基質の放射活性を定量する実験系、あるいはユーロピウム標識抗体を用いた均一系時間分解蛍光法 (HTRF) により測定した。

② KIT、PDGFRαに対する阻害作用¹²⁾

レゴラフェニブは、野生型のKIT及びPDGFRαに加え、イマチニブ抵抗性変異を含む変異型KIT及びPDGFRαに阻害作用を示した。

キナーゼ	酵素阻害 IC ₅₀ (nM)
KIT	7 ± 2 (4) a)
KIT ^{V560G}	13
KIT ^{V654A}	79
KIT ^{D816H}	329
KIT ^{D816V}	>1000

a) 平均値±SD (n)

KIT^{V654A}、KIT^{D816H}、KIT^{D816V} : イマチニブ抵抗性のKIT変異

キナーゼ	酵素阻害 IC ₅₀ (nM)
PDGFRα	886
PDGFRα ^{V561D}	6
PDGFRα ^{D842V}	50

PDGFRα^{D842V} : イマチニブ抵抗性のPDGFRα変異

[試験方法]

様々な濃度のレゴラフェニブ存在下でキナーゼ活性を測定し、レゴラフェニブのIC₅₀値を算出した。キナーゼ活性は、放射性ATP (γ [⁻³³P] ATP) 存在下のリン酸化反応において生成する³³Pで標識された基質の放射活性を定量する実験系、あるいはユーロピウム標識抗体を用いた均一系時間分解蛍光法 (HTRF) により測定した。

VI. 薬効薬理に関する項目

③細胞内リン酸化阻害^{11),12)}

酵素阻害アッセイの結果と同様、レゴラフェニブは血管新生、腫瘍微小環境、腫瘍環境に関わる複数のプロテインキナーゼによるリン酸化を阻害した。また、pERK1/2の減少により、MAPキナーゼ経路の阻害が示唆された。

キナーゼ (細胞株)	IC ₅₀ (nM) ±SD (n)	キナーゼ (細胞株)	IC ₅₀ (nM) ±SD (n)
VEGFR2 (NIH-3T3)	3±2 (3)	KIT (M07e)	23 (1)
VEGFR3マウス由来 (HEK-293)	135±10 (2)	KIT ^{K642E} (GIST 882)	22±10 (2)
TIE2 (CHO)	31±9 (3)	pERK1/2 (BxPC-3)	380±60 (2)
PDGFRβ (HAoSMC)	~90 (1)	pERK1/2 (LOX)	272 (1)
FGFR (MCF-7)	~200 (1)	pERK1/2 (MDA-MB231)	43±32 (5)
RET ^{C634W} (thyroid TT)	~10 (1)		

* 細胞株 (NIH-3T3 : マウス胎仔由来線維芽細胞、HEK-293 : ヒト胎児腎細胞、CHO : チャイニーズハムスター卵巣由来細胞、HAoSMC : ヒト大動脈平滑筋細胞、MCF-7 : ヒト乳癌細胞、thyroid TT : ヒト甲状腺髄様癌細胞、M07e : ヒト骨髄巨核球性白血病細胞、GIST 882 : ヒト消化管間質腫瘍細胞、BxPC-3 : ヒト膵臓線癌細胞、LOX : ヒトメラノーマ細胞、MDA-MB231 : ヒト乳癌細胞)

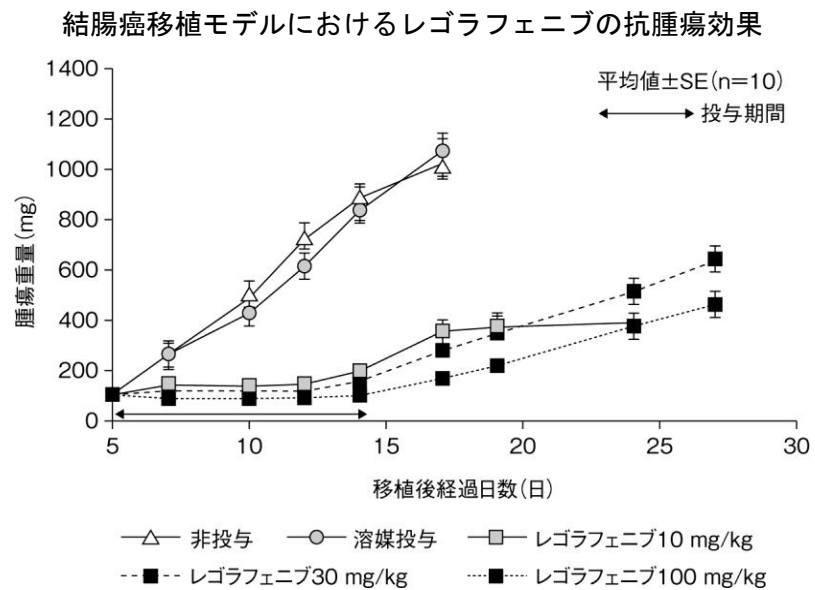
[試験方法]

1%ウシ血清アルブミン (BSA) 又は10%ウシ胎仔血清 (FCS) を含む培地中で、レゴラフェニブの標的キナーゼを発現している各細胞株とレゴラフェニブを処理した後、酵素免疫定量法 (ELISA) 又はウェスタンブロット法でリン酸化された標的タンパク質を解析した。

VI. 薬効薬理に関する項目

2) 結腸癌移植モデルにおける腫瘍増殖抑制効果 (マウス) 11)

レゴラフェニブはヒト結腸癌移植マウスにおける腫瘍増殖を抑制した。



[試験方法]

ヒト結腸癌由来細胞株 (Colo-205) をヌードマウスに皮下移植し、腫瘍重量が100～200mgに達した時点より、溶媒又はレゴラフェニブを1日1回9日間経口投与した。

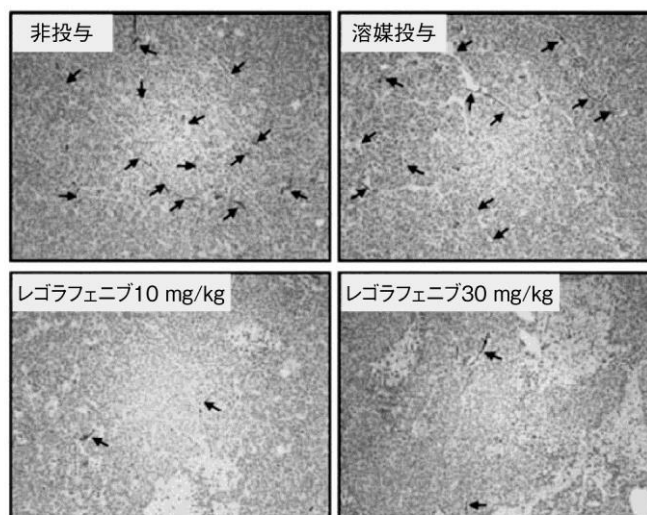
VI. 薬効薬理に関する項目

3) 結腸癌移植モデルにおける血管新生抑制効果（マウス）¹⁾

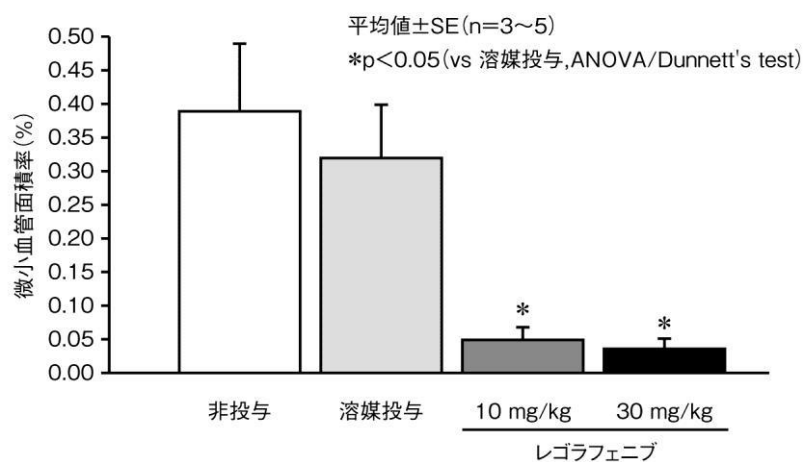
レゴラフェニブの投与により、微小血管面積の減少が認められ、本薬の抗腫瘍効果には血管新生抑制作用が関与していることが示唆された。

結腸癌移植モデルの腫瘍微小血管に対するレゴラフェニブの効果

(A) CD31に対する免疫組織染色(矢印は微小血管を示す)



(B) 腫瘍組織の微小血管面積



[試験方法]

ヒト結腸癌由来細胞株 (Colo-205) をヌードマウスに皮下移植し、腫瘍重量が100～200mgに達した時点から、溶媒又はレゴラフェニブ (10又は30mg/kg) を1日1回5日間経口投与した。最終投与3時間後に腫瘍を摘出し、血管内皮細胞マーカー (CD31) に対する免疫組織染色により、微小血管面積率 (CD31陽性面積率) を評価した。

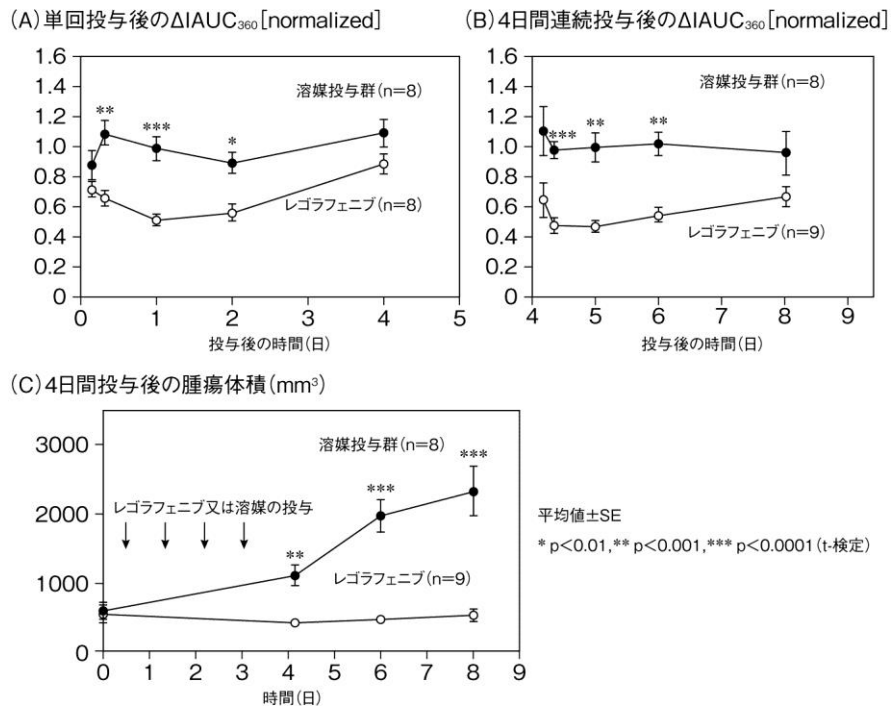
VI. 薬効薬理に関する項目

4) 神経膠芽腫モデルにおける腫瘍血管に対する作用 (ラット) 11)

レゴラフェニブは、腫瘍における造影剤の曝露量 (灌流量又は血管外漏出) を溶媒投与群と比較して有意に低下させた。また、この作用はレゴラフェニブの投与終了後も持続し、腫瘍増殖抑制も認められた。

レゴラフェニブの抗腫瘍効果には、腫瘍血管の血液量あるいは透過性の低下作用が寄与していることが示唆された。

ラット神経膠芽腫モデルにおける腫瘍血管の造影剤曝露量及び腫瘍体積に及ぼすレゴラフェニブの効果



[試験方法]

ラット神経膠芽腫細胞株 (GS9L) を雄性ラットの左大腿筋肉内に移植し、腫瘍体積が $300 \sim 700 \text{mm}^3$ に達した時点より、溶媒又はレゴラフェニブ 10mg/kg を1日又は4日間連続1日1回経口投与した。投与前及び最終投与一定時間後に、ダイナミック造影MRI (DCE-MRI) を実施し、腫瘍内の造影剤の曝露量を検討した。腫瘍体積は、MRIパルスシーケンスを用いて測定した。

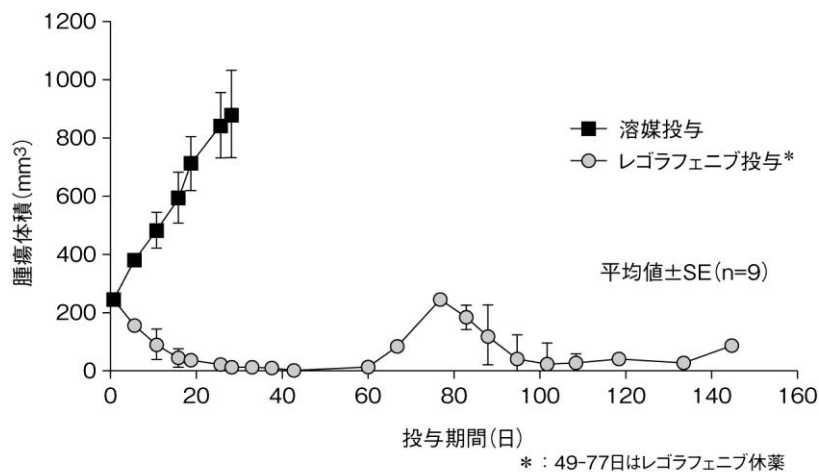
VI. 薬効薬理に関する項目

5) 消化管間質腫瘍 (GIST) 移植モデルにおける抗腫瘍効果 (マウス) 14)

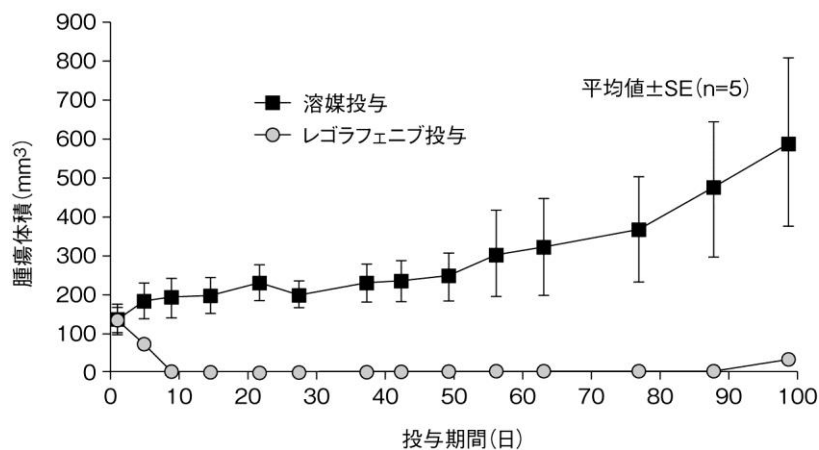
レゴラフェニブは、ヒトGIST移植マウスにおいて、腫瘍退縮効果を示した。また、GIST-T1移植モデルを用いた効果の持続性の検討では、レゴラフェニブ休薬後、腫瘍の再増殖が認められたものの、レゴラフェニブの再投与により、初期投与時と同様の腫瘍の退縮を認めた。

さらに、少数例での検討ではあるものの、レゴラフェニブは短期間の投与により、腫瘍の糖代謝活性を顕著に低下することが示唆された。

GISTモデルにおける腫瘍増殖に対するレゴラフェニブの効果
(A) GIST-T1移植モデル



(B) GIST882移植モデル



[試験方法]

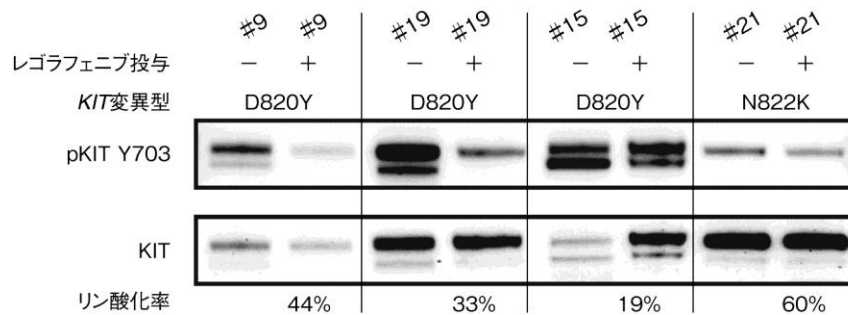
ヒトGIST由来細胞株 (GIST-T1あるいはGIST882) をヌードマウスに移植し、GIST-T1移植マウスは移植3週間後、GIST882移植マウスは移植10週間後より、レゴラフェニブ50mg/kg又は溶媒を1日1回経口投与した。なお、GIST-T1移植マウスのレゴラフェニブ投与群では、抗腫瘍効果の持続性を検討するため、投与開始49日目より休薬し、腫瘍が再増殖した78日目より投与を再開した。

さらに、抗腫瘍効果の検討を終えた溶媒投与のマウスに、レゴラフェニブ又は溶媒を2〜3日間追加投与した後、PDG-PET法で腫瘍の糖代謝活性に及ぼす影響を検討した。

VI. 薬効薬理に関する項目

6) 消化管間質腫瘍患者におけるリン酸化KITの解析¹³⁾

イマチニブ及びスニチニブ抵抗性のKITエクソン17変異 (D820Y及びN822K) において、レゴラフェニブの投与によりKITのリン酸化低下が認められた。



[試験方法]

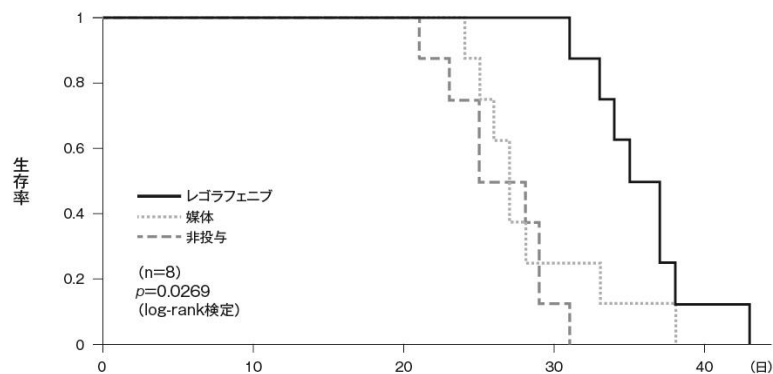
イマチニブ及びスニチニブ治療後に病勢進行が認められた切除不能又は転移性の消化管間質腫瘍患者4例の生検検体を用いて、レゴラフェニブ投与前のKITのリン酸化を100%として、投与後のリン酸化率を算出した。

*リン酸化率 = (レゴラフェニブ投与後のpKIT/total-KIT) ÷ (ベースラインのpKIT/total-KIT)

7) H129マウス肝細胞癌モデルにおける効果 (マウス) ¹⁶⁾

マウスHCC由来H129細胞株同所性移植マウスモデルにおいて、レゴラフェニブの投与により、有意な生存の延長が示唆された。

レゴラフェニブ投与有無別の生存曲線



[試験方法]

マウス (C3H/HeN) の肝臓の左上葉に、マウス肝細胞癌細胞株H129を移植し、移植の4又は5日後より、レゴラフェニブ10mg/kg又は媒体を1日1回経口投与した (最長43日間)。生存動物数を指標とした生存分析により、レゴラフェニブの効果を検討した。

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 主代謝物の薬理作用

1) 各種キナーゼ活性に対する阻害作用 (*in vitro*)¹²⁾

レゴラフェニブのヒト血漿中の主代謝物M-2及びM-5は、*in vitro*においてレゴラフェニブと同様のキナーゼ活性阻害作用を示した。

M-2、M-5及びレゴラフェニブによるキナーゼ阻害作用

キナーゼ	酵素阻害IC ₅₀ (nM)		
	レゴラフェニブ	M-2	M-5
VEGFR1 (FLT1)	10/16 ^a	9	11
PDGFRβ	>1,000 ^b	134	221
FGFR1 (FLT2)	26	46	84
FGFR2	50	78	152
KIT	>1,000/807 ^a	715	684
RET	1/2 ^a	1	1

a : 2試験実施

b : スクリーニング試験では、1μMの濃度でM-2及びM-5の抑制率 (33%) と同様の抑制率 (36%) を示した。

[試験方法]

キナーゼ活性は、放射性ATP (γ [³³P] ATP) 存在下のリン酸化反応において生成する³³Pで標識された基質の放射活性を定量する実験系、あるいはユーロピウム標識抗体を用いた均一系時間分解蛍光法 (HTRF) により測定した。

2) 結腸癌移植モデルにおける腫瘍増殖抑制効果 (マウス)¹⁵⁾

ヒト結腸癌移植マウスにおいて、代謝物M-2、M-5を10mg/kg投与することにより、レゴラフェニブ10mg/kgと同程度の腫瘍増殖抑制が認められた。

M-2、M-5及びレゴラフェニブの腫瘍増殖抑制効果 (n=7-8)

1日投与量	腫瘍増殖抑制率 (%)		
	レゴラフェニブ	M-2	M-5
3mg/kg	30	16	7
10mg/kg	68	60	54

[試験方法]

ヒト結腸癌由来細胞株 (HT-29) をヌードマウスに皮下移植し、腫瘍面積が30~40mm²に達した11日目より、レゴラフェニブ又は代謝物 (M-2、M-5) を1日1回、28日間経口投与した。

投与終了後、腫瘍重量を測定し、コントロール (溶媒投与) 群の重量との比より、腫瘍増殖抑制率を算出した。

* 腫瘍増殖抑制率 : $[1 - (\text{治療群の腫瘍重量} / \text{コントロール群の腫瘍重量})] \times 100$

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

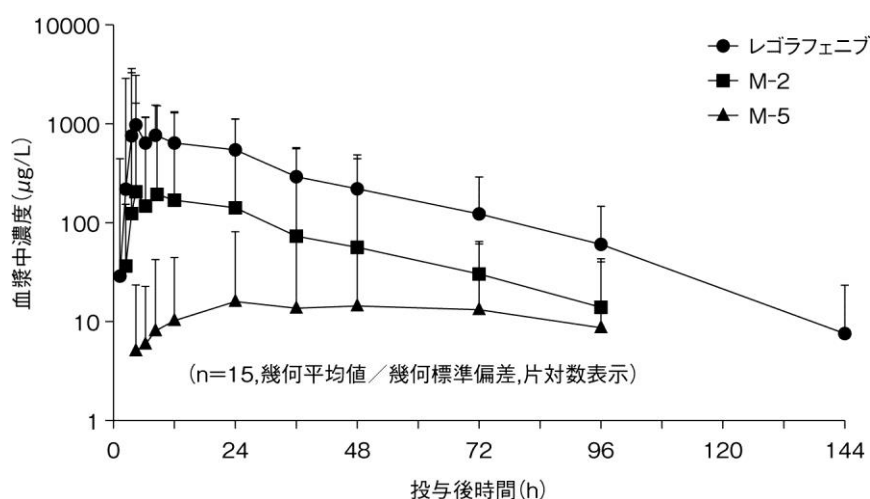
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

① 血漿中濃度：単回投与時⁵⁾

日本人進行性固形がん患者15例に本剤160mgを単回投与した際の血漿中レゴラフェニブ濃度は、投与4時間後に最高濃度（ C_{max} ）1.37mg/Lに達した。レゴラフェニブの消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は約27時間、代謝物M-2及びM-5の $t_{1/2}$ はそれぞれ約25時間及び約61時間であった。

レゴラフェニブ160mgを単回経口投与した際の
レゴラフェニブ及び代謝物の血漿中濃度推移



レゴラフェニブ及び代謝物の薬物動態パラメータ（単回経口投与時）

	AUC _(0-∞) (mg·h/L)	AUC ₍₀₋₂₄₎ (mg·h/L)	C _{max} (mg/L)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)
レゴラフェニブ	34.6 (84.2)	16.4 (86.1)	1.37 (108)	4.0 (1.9-8.1)	27.4 (29.9)
M-2	7.82 (301)	3.70 (341)	0.273 (389)	43 (2.8-24.0)	24.8 (27.7)
M-5 ^{b)}	3.44 (112)	0.380 (164)	0.0311 (167)	24.0 (2.8-71.3)	60.8 (78.2)

n=15、幾何平均値（幾何%CV）、a) 中央値（範囲）、b) n=13

AUC_(0-∞)：投与後0－無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、AUC₍₀₋₂₄₎：投与後0－24時間目までの血漿中濃度－時間曲線下面積、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間

② 血漿中濃度：反復投与時⁵⁾

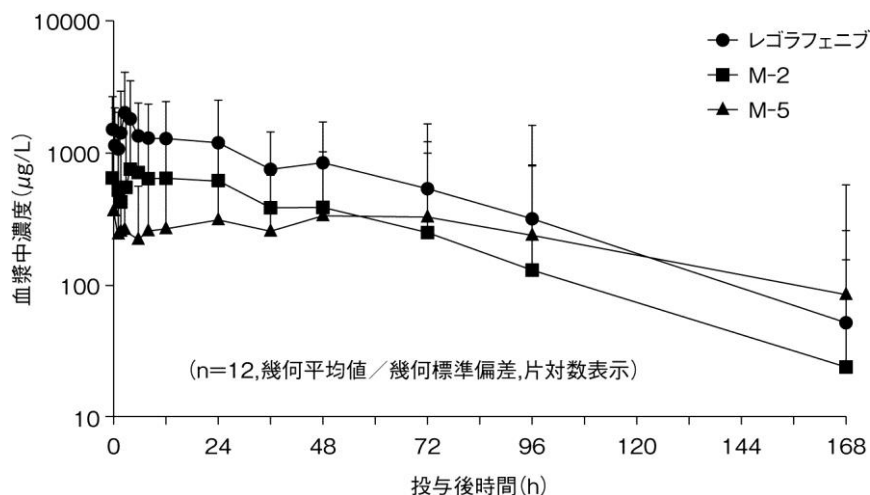
日本人進行性固形がん患者12例に本剤160mgを1日1回、21日間反復投与した際の血漿中レゴラフェニブ濃度は、投与約4時間後に明瞭なピークを示し、続いて48時間にわたって二峰性のピークを示しながら推移したことから、本剤の吸収過程において腸肝循環が示唆された。

定常状態におけるレゴラフェニブ並びに代謝物M-2及びM-5の血漿中濃度のC_{max}の蓄積比

VII. 薬物動態に関する項目

($C_{max, md}/C_{max, sd}$) はそれぞれ2.0、4.8及び36であり、 $AUC_{(0-24)md}/AUC_{(0-24)sd}$ はそれぞれ2.1、5.2及び37であった。レゴラフェニブ及び代謝物M-2の消失半減期 ($t_{1/2}$) は約30時間、代謝物M-5の $t_{1/2}$ は約60時間であった。

レゴラフェニブ160mgを1日1回、21日間反復経口投与した際の
レゴラフェニブ及び代謝物の血漿中濃度推移



レゴラフェニブ及び代謝物の薬物動態パラメータ (反復経口投与時)

	$AUC_{(0-\infty)}$ (mg·h/L)	C_{max} (mg/L)	$t_{max}^a)$ (h)	$t_{1/2}$ (h)
レゴラフェニブ	33.0 (68.5)	2.52 (77.0)	3.6 (0.6-47.9)	30.4 (26.2)
M-2	15.6 (213)	1.04 (214)	4.3 (0.6-47.9)	29.5 (24.1)
M-5	7.12 (459)	0.515 (414)	35.6 (0.6-73.2)	57.5 (33.7)

n=12、幾何平均値 (幾何%CV)、a) 中央値 (範囲)

$AUC_{(0-24)}$: 投与後0-24時間目までの血漿中濃度-時間曲線下面積、 C_{max} : 最高血漿中濃度、 t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間

(外国人データ) 7)

進行性固形がん患者を対象に用量漸増試験を実施し、本剤10~220mgを1日1回、3週間投与/1週間休薬スケジュールで反復経口投与した際の薬物動態を検討した。

120~220mg (錠剤) 投与時の定常状態におけるレゴラフェニブの $AUC_{(0-24)}$ 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であった。 C_{max} は増量による上昇はみられなかった。なお、30~60mg (液剤) 投与時には用量に比例した AUC 及び C_{max} の増加を示した。

レゴラフェニブの薬物動態パラメータ (反復経口投与時/用量別)

	レゴラフェニブ 用量	$AUC_{(0-24)ss}$ (mg·h/L)	$C_{max,ss}$ (mg/L)	$t_{max,ss}^a)$ (h)	$t_{1/2}$ (h)
液 剤	10mg (n=3)	5.7 (52.2)	0.5 (53.8)	2.9 (2.9-3.2)	27.3 (6.7)
	30mg (n=3)	18.6 (11.6)	1.6 (38.1)	6.0 (2.0-6.0)	20.1 (23.7)
	60mg (n=6)	48.3 (45.7)	4.1 (28.4)	2.0 (0.6-4.0)	32.9 (69.1) ^{b)}
錠 剤	120mg (n=7)	50.9 (81.2)	4.4 (74.1)	2.2 (1.9-3.5)	30.5 (55.1) ^{c)}
	160mg (n=10)	58.3 (43.3)	3.9 (43.8)	5.0 (0.6-8.8)	22.2 (45.4)
	220mg (n=10)	63.7 (40.6)	4.5 (41.9)	3.1 (0.4-8.0)	35.4 (30.4) ^{c)}

VII. 薬物動態に関する項目

幾何平均値（幾何%CV）、a) 中央値（範囲）、b) n=3、c) n=5

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

① 食事の影響（外国人データ）⁴⁾

健康成人男性24例を対象に、本剤の薬物動態に及ぼす食事（低脂肪食、高脂肪食）の影響を検討した。本剤160mgを低脂肪食（約319kcal、脂肪含量8.2g）摂取後に単回経口投与したとき、空腹時と比較して、レゴラフェニブ、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%となった。また、高脂肪食（約945kcal、脂肪含量54.6g）摂取後に単回経口投与したとき、空腹時と比較して、レゴラフェニブ、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%となった。

空腹時及び食後にレゴラフェニブ160mgを単回経口投与した際の
レゴラフェニブ及び代謝物の薬物動態パラメータ

	食事	AUC _(0-∞) (mg·h/L)	C_{max} (mg/L)	$t_{max}^{a)}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)
レゴラフェニブ	空腹時	45.4 (36.9)	1.25 (36.9)	4 (2-24)	37.9
	低脂肪食	61.8 (31.4)	1.93 (28.0)	4 (2-16)	35.0
	高脂肪食	67.3 (35.6)	2.16 (31.8)	6 (3-6)	35.0
M-2	空腹時	27.4 (52.8)	0.895 (45.7)	4 (2-24)	28.1
	低脂肪食	38.3 (37.2)	1.17 (34.6)	6 (3-16)	26.2
	高脂肪食	21.9 (70.2)	0.647 (66.3)	6 (3-12)	27.5
M-5	空腹時	12.8 (68.6)	0.125 (64.0)	24 (4-48)	64.1
	低脂肪食	15.7 (41.5)	0.139 (41.0)	48 (12-96)	56.8
	高脂肪食	6.22 (71.6)	0.0508 (78.2)	48 (12-96)	65.5

n=24、幾何平均値（幾何%CV）、a) 中央値（範囲）

② リファンピシン（強力なCYP3A4の誘導薬）との薬物相互作用（外国人データ）¹⁷⁾

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」の項（67～68ページ）参照

③ ケトコナゾール（強力なCYP3A4阻害薬）との相互作用（外国人データ）¹⁸⁾

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」の項（68～69ページ）参照

④ ワルファリン（CYP2C9基質）、オメプラゾール（CYP2C19基質）、ミダゾラム（CYP3A4基質）及びロシグリダゾン（CYP2C8基質）との相互作用（外国人データ）¹⁹⁾

進行性固形癌患者40例を対象に、ワルファリン10mg、オメプラゾール40mg、ミダゾラム2mgの混合投与、又はロシグリタゾン4mg単剤を単回投与後、7日後より本剤160mgを3週間投与/1週間休薬のスケジュールで1日1回反復投与し、14日目に再びワルファリン、オメプラゾール、ミダゾラムの混合併用投与又はロシグリタゾン単剤を併用投与した。その結果、ワルファリン、ミダゾラム及びロシグリタゾンのAUCは、単独投与時に比べ、それぞれ125、112及び102%となり、 C_{max} はそれぞれ126、128、99.1%となった。また、オメプラゾールについては、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

VII. 薬物動態に関する項目

は、単独投与時と同程度であった。

⑤イリノテカンとの相互作用（外国人データ）²⁰⁾

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」の項（69ページ）参照

⑥ロスバスタチン（BCRP基質）との相互作用（外国人データ）²¹⁾

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 7. 相互作用」の項（70ページ）参照

⑦ネオマイシン（フラジオマイシン*）との相互作用（外国人データ）²²⁾

健康成人27例を対象に、本剤160mgを単回経口投与（第1期）後、14日間以上の休薬期間を設け、ネオマイシン1,000mgを1日3回、5日間経口投与し、投与5日目に本剤160mgを単回経口投与（第2期）した。

その結果、ネオマイシンと併用投与した際のレゴラフェニブ、M-2及びM-5のAUCは、レゴラフェニブ単独投与時に比べてそれぞれ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。M-2及びM-5の曝露量は減少したが、レゴラフェニブの薬物動態に大きな影響を及ぼさなかった。

*フラジオマイシン（経口剤：国内未発売）

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

*薬物動態学的パラメータについてはノンコンパートメント解析により算出している。

（WinNonlinソフトウェア Ver.4.1）

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

（外国人データ）²³⁾

健康成人男性4例を対象に、¹⁴Cレゴラフェニブ120mgを単回経口投与した際のレゴラフェニブの経口クリアランス（CL/F）は、3.08L/hであった。

(5) 分布容積

（外国人データ）²⁴⁾

進行性固形癌患者を対象に、本剤120mg（n=7）及び160mg（n=12）を単回経口投与した際のレゴラフェニブの分布容積（V/F）は、それぞれ99L及び93Lであった。

(6) その他

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

ノンコンパートメント（モーメント）解析

(2) パラメータ変動要因

①年齢、性差、体重と曝露量の関係（参考：国内外データの併合解析）²⁵⁾

第Ⅰ相及び第Ⅱ相臨床試験から得られたデータを併合解析した結果、年齢、性別、体重とレゴラフェニブ及び主代謝物の曝露量との関係において明確な関連性は認められなかった。

②肝機能と曝露量の関係（外国人データ）²⁶⁾

進行性固形癌患者に本剤100mgを単回経口投与した際の臨床成績では、軽度及び中等度の肝機能障害（Child-Pugh A、Child-Pugh B）のある患者のレゴラフェニブ並びに代謝物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していた。さらに、国際共同第Ⅲ相臨床試験の母集団薬物動態解析の結果は、本剤160mg、1日1回反復経口投与においてもこの結果が当てはまることを示した。

重度の肝機能障害（Child-Pugh C）のある患者の薬物動態は検討していない。

肝機能別のレゴラフェニブの薬物動態パラメータ（単回経口投与時）

	AUC _(0-tlast) (mg・h/L)	AUC _(0-∞) (mg・h/L)	C _{max} (mg/L)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)
肝機能正常 (n=10)	32.7 (38)	43.7 (35) ^{b)}	1.25 (31)	5 (2-48)	31.6 (32) ^{b)}
軽度肝機能障害 (n=14)	26.8 (68)	45.2 (84) ^{c)}	1.38 (98)	3 (2-24)	25.2 (52) ^{c)}
中等度肝機能障害 (n=4)	33.0 (112)	57.7 (31) ^{d)}	1.42 (76)	3 (2-10)	45.3 (80) ^{d)}

幾何平均値（幾何%CV）、a) 中央値（範囲）、b) n=5、c) n=9、d) n=3

③腎機能と曝露量の関係（参考：国内外データの併合解析）²⁷⁾

第Ⅰ相及び第Ⅱ相臨床試験の併合データを用いて解析した結果、軽度の腎機能障害（eGFR60～89mL/min/1.73m²）のある患者に本剤160mgを1日1回、21日間反復経口投与した際の定常状態におけるレゴラフェニブ、代謝物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していた。また、この結果は国際共同第Ⅲ相臨床試験の母集団薬物動態解析によっても支持された。

*eGFR（estimated glomerular filtration rate：推算糸球体ろ過量）はMDRD式により算出した。

（外国人データ）²⁸⁾

腎機能が正常又は軽度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス60mL/min以上）のある患者及び重度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス15～29mL/min）のある患者（外国人）に本剤160mgを単回経口投与、又は本剤160mgを1日1回、21日間反復投与した際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）〕を検討した第Ⅰ相試験（試験16653）については「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績（5）患者・病態別試験」の項を参照すること。

「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績（5）患者・病態別試験」の項（31～32ページ）参照

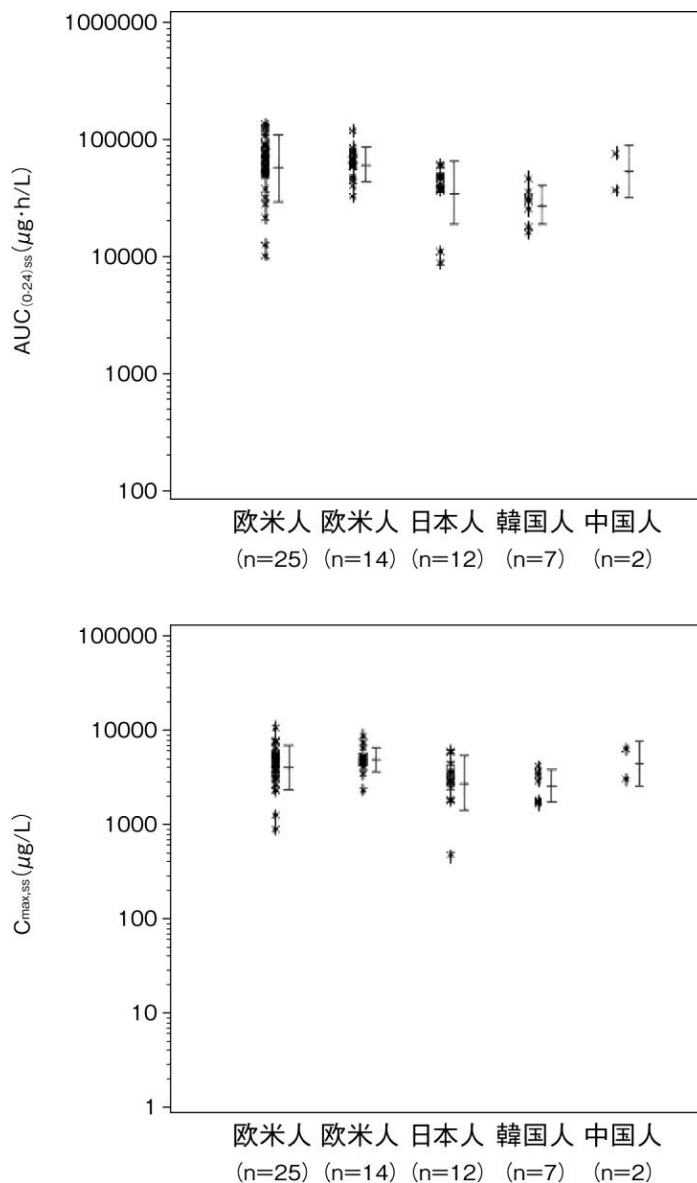
VII. 薬物動態に関する項目

なお、中等度の腎機能障害（ $eGFR30\sim59\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ）のある患者の成績は限られている。また、末期腎疾患の患者における薬物動態は検討していない。

④人種と曝露量の関係（参考：国内外データの併合解析）²⁹⁾

レゴラフェニブ160mgを1日1回21日間反復投与した際のレゴラフェニブ並びに代謝物M-2及びM-5の薬物動態について国内外の第I相及び第II相臨床試験を併合解析し、民族差を検討した。日本人及びアジア人の定常状態におけるレゴラフェニブの曝露量（幾何平均値）は、欧米人に比べるとやや低い傾向を示したものの、その個別値は欧米人の個別間変動の範囲内に概ね含まれるものであった。

反復経口投与時の定常状態におけるレゴラフェニブの $AUC_{(0-24)ss}$ 及び $C_{max,ss}$



VII. 薬物動態に関する項目

4. 吸収

(1) 吸収部位

該当資料なし

(2) 吸収率

該当資料なし

(参考：ラット及びイヌのデータ)³⁰⁾

Wistar系ラット及びビーグル犬を用いた^[14C]レゴラフェニブの経口及び静脈内投与試験より、レゴラフェニブの経口投与時の吸収率は、ラットで81%、イヌで62%と推定された。

(3) 腸肝循環

国内第I相臨床試験において、進行性固形癌患者を対象に本剤160mgを1日1回、21日間反復投与した際の血漿中レゴラフェニブ濃度は、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⁵⁾。

また、海外第I相臨床試験においても同様に、定常状態におけるレゴラフェニブ及び代謝物の血中濃度推移には、腸肝循環を示唆する複数のピークが観察された⁷⁾。

(4) 相対的バイオアベイラビリティ（外国人データ）⁷⁾

進行性固形癌患者における本薬の液剤投与に対する錠剤投与時の相対的バイオアベイラビリティは、70～83%であった。

*レゴラフェニブの静注製剤は、レゴラフェニブの溶解性が低く開発できなかったため、ヒトでの絶対的バイオアベイラビリティは検討されていない。

絶対的バイオアベイラビリティ（参考：ラット及びイヌのデータ）³⁰⁾

ラット：<89%、イヌ：<70%

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(参考：ラットのデータ)³¹⁾

Wistar系ラットに^[14C]レゴラフェニブ3mg/kgを単回経口投与した際の、脳内の放射能濃度のAUCは血液中の0.2倍であり、レゴラフェニブの血液－脳関門透過性は低いことが示唆された。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(参考：ラットのデータ)³²⁾

妊娠ラット（Wistar系、妊娠19日目）に^[14C]レゴラフェニブ3mg/kgを単回経口投与したところ、放射能の胎盤通過が認められた。放射能の分布パターンは母動物と胎児でほぼ同様であったが、胎児では脳移行性が高く、胎児脳の曝露量は母動物より1.6倍高かった。胎児の他の臓器の曝露量は母動物の対応する臓器よりも低く、胎児の平均曝露量は、母動物の血中曝露量の約50%であった。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(参考：ラットのデータ) ³³⁾

授乳中のWistar系ラット（分娩後8日目）に [¹⁴C] レゴラフェニブ2mg/kgを単回経口投与したところ、投与後48時間までに投与された放射能の約49%が乳汁中に分泌されると推定された。乳汁中の放射能AUCは、母動物血漿中よりも明らかに高く、AUCの乳汁／血漿比は6.8であった。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(参考：ラットのデータ) ³¹⁾

Wistar系ラットに [¹⁴C] レゴラフェニブ3mg/kgを単回経口投与したところ、臓器・組織中放射能は投与後2～8時間に最高濃度に達した。放射能のAUCは、腎髄質外側部、副腎皮質、肝臓、腎皮質、ハーダー腺で特に高い曝露が認められたが、精囊、脳及び精巣では血液と比較して曝露量は少なかった。

ラットに [¹⁴C] レゴラフェニブを3mg/kg単回経口投与したときの
臓器・組織中の放射能の薬物動態学的パラメータ

臓器／組織	Ceq _{max} (mg·eq/L)	t _{max} (h)	AUC (mg·eq·h/L)	t _{1/2} (h)
褐色脂肪組織	4.62	2.00	187	～346
白色脂肪組織	4.84	2.00	57.8	n.c.
副腎皮質	10.2	2.00	310	～48
副腎髄質	3.57	2.00	83.7	～46
副腎	9.18	2.00	274	～45
血管	1.81	4.00	51.6	～208
血液（心臓）	1.63	2.00	33.1	～182
骨髄	2.01	2.00	38.7	～79
脳	0.301	2.00	6.68	n.c.
心筋	4.40	2.00	119	～189
副睾丸	1.17	4.00	25.7	n.c.
眼球	1.03	2.00	27.4	～93
ハーダー腺	5.91	8.00	193	～120
脳下垂体	3.71	2.00	73.3	～66
腎臓皮質	4.88	2.00	246	～171
腎髄質内帯	3.32	2.00	74.2	～129
腎髄質外帯	5.18	2.00	347	～298
腎乳頭	2.16	2.00	40.4	～82
腎臓	4.22	2.00	187	～165
肝臓	10.7	2.00	300	～98

VII. 薬物動態に関する項目

肺	2.77	2.00	52.2	~119
リンパ節	2.09	8.00	39.6	n.c.
膵臓	5.13	2.00	96.5	~97
松果体	3.68	4.00	85.1	~81
精囊	0.207	8.00	6.02	n.c.
骨格筋（背部）	1.54	2.00	34.5	~89
皮膚（背部）	1.36	2.00	29.2	~194
脾臓	2.65	2.00	46.3	n.c.
顎下腺	4.47	4.00	109	~130
睾丸	0.597	8.00	15.7	n.c.
胸腺	1.87	4.00	37.0	n.c.
甲状腺	3.58	4.00	85.3	~96

n=21、幾何平均値、n.c.：算出不能

Ceq_{max}：当量最高濃度

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

(参考：*in vitro*)³⁴⁾

*In vitro*試験において、レゴラフェニブ（濃度範囲0.56~18.2mg/L）のヒト血漿蛋白結合率は99.5%であり、主な結合蛋白は血清アルブミンであった。代謝物M-2及びM-5のヒト血漿蛋白結合率はさらに高く、それぞれ99.8%及び99.95%であった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位³⁵⁾：

主に肝臓で代謝される (*in vitro*, *in vivo*)。

代謝経路（参考：*in vitro*、外国人データ）³⁵⁾：

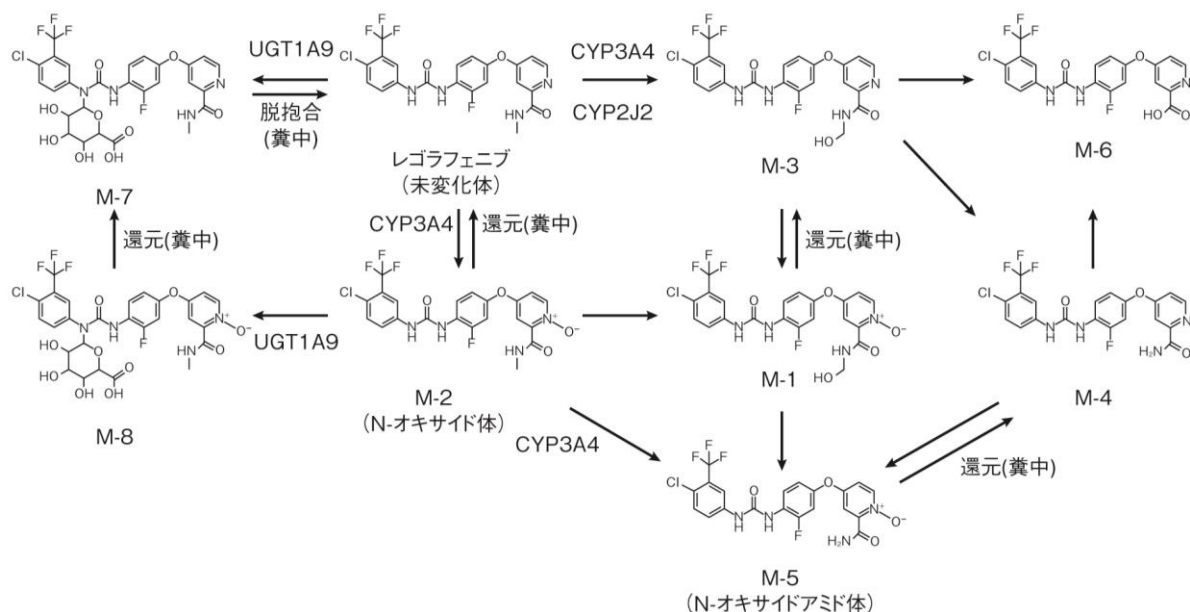
*In vitro*試験において、ヒトではCYP3A4によるM-2への酸化反応が主な代謝経路であると考えられた。また、*in vitro*試験において、未変化体と同様の薬理活性を有するM-2及びM-5の生成にCYP3A4が関与し、グルクロン酸抱合体M-7及びM-8の生成には、主にUGT1A9が関与することが示された。

健康成人男性に [¹⁴C] レゴラフェニブ120mgを単回投与した試験での代謝物プロファイルは、レゴラフェニブ（未変化体）が総放射能の57.4%、代謝物M-2が28.7%、M-5及びM-7はそれぞれ6.3%及び3.1%を示した。

進行性固形癌患者にレゴラフェニブ160mgを反復経口投与した試験では、代謝物M-2とM-5は定常状態において未変化体と同程度の曝露量に達した。

VII. 薬物動態に関する項目

レゴラフェニブの推定代謝経路（*in vitro* 及び臨床試験から推定）



(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

（参考：*in vitro*、外国人データ）³⁵⁾

リコンビナントヒトCYP分子種20種とともにインキュベーションしたところ、CYP3A4が一次代謝物M-2及びM-3の産生に関与していることが示された。CYP2J2はM-3の産生のみを触媒した。

また、健康成人男性を対象とした薬物相互作用試験において、レゴラフェニブを強力なCYP3A4阻害薬であるケトコナゾールと併用したところ、M-2と同様にM-5の曝露量も顕著に低下したことから、CYP3A4はM-5の産生にも関与することが示唆された。

リコンビナントUDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）12種を用いた検討では、M-7及びM-8産生には主にUGT1A9が関与していることが示された。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

（参考：ラット及びイヌのデータ）³⁰⁾

ラット及びイヌを用いた試験において、レゴラフェニブの吸収率はそれぞれ81%、62%と推定され、その数値は両動物種に¹⁴Cレゴラフェニブを投与して算出されたバイオアベイラビリティ（ラット：<89%、イヌ：<70%）とほぼ一致することから、ラット及びイヌでは初回通過効果は小さいことが示唆された。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

（参考：*in vitro*、*in vivo*試験データ）^{12),15)}

レゴラフェニブのヒトにおける主代謝物として、M-2及びM-5が同定されており、*in vitro* 及び*in vivo*における検討の結果、これらの代謝物はレゴラフェニブと同様の薬理活性を有すると考えられる。

「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項（46ページ）参照

VII. 薬物動態に関する項目

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

本剤及び本剤の代謝物は、糞便及び腎臓を介する経路で排泄される³⁶⁾。

(2) 排泄率（外国人データ）³⁶⁾

健康成人男性4例に [¹⁴C] レゴラフェニブ120mgを単回経口投与した際、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%が主にグルクロン酸抱合体として尿中に排泄された。

[¹⁴C] レゴラフェニブ120mgを単回経口投与した際の
レゴラフェニブ及び代謝物の排泄率（投与後12日間）

	糞中 (%)	尿中 (%)
レゴラフェニブ（未変化体）	47.1	—
M-3	1.8	—
M-4	2.2	—
M-6	14.7	—
M-7（未変化体のグルクロン酸抱合体）	5.1	13.0
M-8（M-2のグルクロン酸抱合体）	—	4.7
累積排泄率	71.2	19.3

—：検出不能

8. トランスポーターに関する情報

（参考：*in vitro* 試験データ）³⁷⁾

*In vitro*試験成績から、レゴラフェニブはP-糖蛋白（P-gp）及び乳癌耐性蛋白（BCRP）に対して阻害作用を示した。

（外国人データ、試験16674）²¹⁾

進行性固形癌患者42例を対象とした、ジゴキシシン（P-gp基質薬）及びロスバスタチン（BCRP基質薬）の薬物動態に及ぼすレゴラフェニブ併用の影響を検討した試験16674において、ジゴキシシンのC_{max}及びAUCに大きな影響は認められなかった。一方、レゴラフェニブ併用投与時のロスバスタチンのC_{max}及びAUCは、それぞれ4.6倍及び3.8倍に増加した。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

腎機能障害患者

「VII. 薬物動態に関する項目 3. 母集団（ポピュレーション）解析 (2) パラメータ変動要因 ③腎機能と曝露量の関係」（参考：国内外データの併合解析）の項（51～52ページ）参照

肝機能障害患者

「VII. 薬物動態に関する項目 3. 母集団（ポピュレーション）解析 (2) パラメータ変動要因 ②肝機能と曝露量の関係（外国人データ）」の項（51ページ）参照

VII. 薬物動態に関する項目

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

1.1 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、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。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こと。

【解説】

本剤の重大な副作用として、以下の事象が報告されている。重篤な有害事象の発現に際して緊急時の臨床検査の実施等による的確な診断、迅速かつ適切な対応が可能な医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与を行うこと。

また、本剤の使用にあたっては、患者又はその家族に、本剤の有効性及び危険性について十分に説明を行い、同意を得てから本剤による治療を開始すること。

「重大な副作用」

- ・ 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
- ・ 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、黄疸
- ・ 出血（消化管出血、喀血、肺出血、腹腔内出血、腔出血、脳出血、鼻出血、血尿等）
- ・ 間質性肺疾患
- ・ 血栓塞栓症（心筋虚血、心筋梗塞等）
- ・ 高血圧、高血圧クリーゼ
- ・ 可逆性後白質脳症
- ・ 消化管穿孔、消化管瘻
- ・ 血小板減少

1. 警告

1.2 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。[7.3、8.2、11.1.3参照]

【解説】

結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（CORRECT試験）、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（GRID試験）及び肝細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（RESORCE試験）では、日本人のレゴラフェニブ群において、グレード3以上のトランスアミナーゼの臨床検査値異常の発現率が全体集団と比較して高い傾向が認められている。また、日本人において、結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験及び消化管間質腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験の各1例（計2例）で、本剤との因果関係が否定できない肝機能障害による死亡例が認められている。

「劇症肝炎」については、発売後、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追加記載した。

本剤投与開始前には、必ず肝機能検査を実施し、本剤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。肝機能障害や黄疸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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【解説】

本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合、重篤なアレルギー反応を惹起する可能性があると考えられるため、このような患者に対しては本剤の投与は行わないこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]

【解説】

動物実験（ウサギ）において、ヒトの臨床用量を下回る用量で胚・胎児毒性及び催奇形性が認められており³⁸⁾、妊婦に対する本剤の安全性を検討した臨床試験は行われていない。

従って、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して本剤の投与は行わないこと。

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (5) 妊婦」の項（64～65ページ）参照

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 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あらわ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、患者に指導すること。 [7.3、11.1.1、11.1.2参照]

【解説】

本剤の投与により、手足症候群、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑等が発現することがある。皮膚の有害事象は、国内外の臨床試験を通じて、高い頻度で報告されている。

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状」の項（70～71ページ）参照

手足症候群は、概して、投与開始後比較的早期（投与開始2ヵ月以内）に発現する傾向にある。手足症候群に対する対処としては、本剤投与前の適切な予防措置（角質処理、刺激除去、保湿）、患者への指導、局所の対症療法や本剤の用量調節基準に沿った休薬や減量が有効と考えられる。重篤あるいは症状が長引く場合には、本剤の投与を中止し、皮膚科を受診するよう患者に指導するなど、適切な処置を行うこと。

「V. 治療に関する項目 4. 用法及び用量に関連する注意」の項（13ページ）参照

中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑が疑われる場合には、すみやかに本剤の投与を中止し、皮膚科医の指示を仰ぐなど、適切な処置を行うこと。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 重要な基本的注意

8.2 劇症肝炎、肝不全、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、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。〔1.2、7.3、11.1.3参照〕

【解説】

結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（CORRECT試験）、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（GRID試験）及び肝細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（RESORCE試験）では、日本人のレゴラフェニブ群において、グレード3以上のトランスアミナーゼの臨床検査値異常の発現率が全体集団と比較して高い傾向が認められている。また、日本人において、結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験及び消化管間質腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験の各1例（計2例）で、本剤との因果関係が否定できない肝機能障害による死亡例が認められている。

「劇症肝炎」については、発売後、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追加記載した。

本剤投与開始前及び投与中には、必ず定期的に肝機能検査を実施し、患者の状態を十分に観察すること。肝機能障害や黄疸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。

「V. 治療に関する項目 4. 用法及び用量に関連する注意」の項（13ページ）、「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用（1）重大な副作用と初期症状」の項（71ページ）参照

8. 重要な基本的注意

8.3 血圧の上昇が認められることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に血圧測定を行うこと。〔7.3、9.1.1、11.1.7参照〕

【解説】

結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（CORRECT試験）、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（GRID試験）及び肝細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（RESORCE試験）において、高血圧が、プラセボ群に比べ、レゴラフェニブ群で高い頻度で認められた。概して、本剤投与開始後早期（投与開始2ヵ月以内）に認められている。本剤の投与開始前及び投与中は、定期的に血圧測定を行い、血圧の推移等に十分注意すること。

血圧が上昇した場合には、降圧剤の投与などの内科的処置及び本剤の休薬などの適切な処置を行うこと。また、グレード3の高血圧の発現率は、高血圧を合併する患者で高く認められた。高血圧症を有する患者では、本剤の投与により高血圧が悪化するおそれがあることから、このような患者に本剤を投与する場合には、降圧剤等により適切に血圧をコントロールした上で本剤の投与を開始すること。また本剤投与中は、定期的に血圧を測定し、患者の状態等を特に注意深く観察するなど慎重な対応を行うこと。

「V. 治療に関する項目 4. 用法及び用量に関連する注意」の項（14ページ）、「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用（1）重大な副作用と初期症状」の項（72～73ページ）参照

結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（CORRECT試験）、肝細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（RESORCE試験）及び進行性固形癌患者を対象とした国

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

外第Ⅰ相臨床試験では、高血圧クリーゼが各1例報告されている。高血圧クリーゼが発現した場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、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発現した場合は、本剤の投与中止を考慮すること。

8. 重要な基本的注意

8.4 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、手術の前に本剤の投与を中断すること。手術後の投与再開は、患者の状態に応じて判断すること。

【解説】

本剤は血管新生阻害作用を有する薬剤であることから、本剤の投与により創傷治癒を抑制・遅延する可能性があり、手術後には術部の離開を引き起こす可能性がある。手術が予定されている場合には、手術の前に本剤の投与を中断すること。また、手術後の投与再開については、術創の治癒状況及び患者の状態を十分観察した上で慎重に判断すること。

なお、臨床試験では、本剤の投与開始前28日以内に大きな手術を行った患者は除外されていたため、術創の治癒に対する本剤の影響を検討した成績はない。

8. 重要な基本的注意

8.5 タンパク尿があらわれることがあるため、本剤投与開始前及び投与中は定期的に尿タンパクを観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

【解説】

結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（CORRECT試験）、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（GRID試験）及び肝細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（RESORCE試験）において、プラセボ群に比べレゴラフェニブ群でより高い頻度でタンパク尿が認められた。

本剤投与開始前及び投与中は定期的に尿タンパクを観察すること。また、異常が認められた場合には、必要に応じて腎機能の評価を行い、症状、重症度等に応じて本剤を減量、休薬又は中止することを考慮すること。

8. 重要な基本的注意

8.6 甲状腺機能低下があらわれることがあるため、本剤投与中は定期的に甲状腺機能の検査を実施すること。甲状腺機能低下があらわれた場合には、適切な処置を行うこと。

【解説】

結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（CORRECT試験）、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（GRID試験）及び肝細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（RESORCE試験）において、副作用として、甲状腺機能低下症がそれぞれ3.0%、7.6%及び3.5%、血中甲状腺刺激ホルモン増加が1.4%、0.8%及び1.9%に報告された。本剤投与中は定期的に甲状腺機能の検査を実施し、甲状腺機能低下があらわれた場合には、症状、重症度等に応じて本剤を減量、休薬又は中止することを考慮すること。

8. 重要な基本的注意

8.7 血小板減少があらわれることがあるため、本剤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こと。[11.1.10参照]

【解説】

血小板減少の発現の防止や早期発見のため、定期的に血液検査を実施するなど観察を十分に行うことを注意喚起するため設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状」の項（73ページ）参照

8. 重要な基本的注意

8.8 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すること。〔11.1.5参照〕

【解説】

間質性肺疾患の発現の防止や早期発見のため、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察することを注意喚起するため設定した。

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状」の項（72ページ）参照

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 高血圧症の患者

高血圧が悪化するおそれがある。〔8.3、11.1.7参照〕

【解説】

結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（CORRECT試験）、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（GRID試験）及び肝細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（RESORCE試験）において、高血圧が高い頻度で報告されており、また、グレード3の高血圧の発現率は、高血圧を合併する患者で高く認められた。

高血圧症を有する患者では、本剤の投与により高血圧が悪化するおそれがあることから、このような患者に本剤を投与する場合には、降圧剤等により適切に血圧をコントロールした上で本剤の投与を開始すること。また、本剤投与中は、定期的に血圧を測定し、患者の状態等を特に注意深く観察するなど慎重な対応を行うこと。

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 5. 重要な基本的注意とその理由」の項（61～62ページ）及び「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状」の項（72～73ページ）参照

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.2 脳転移のある患者

脳出血があらわれるおそれがある。〔11.1.4参照〕

【解説】

脳転移のある患者への使用経験が限られており、一般に転移病巣では正常組織よりも出血しやすい傾向にあること、本剤投与により出血事象の発現リスクが高まることが示唆されていることから、脳転移のある患者では脳出血があらわれるおそれがある。このような患者に本剤を投与する場合には、患者の状態等を特に注意深く観察するなど慎重な対応を行うこと。

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.3 血栓塞栓症又はその既往歴のある患者

心筋虚血、心筋梗塞等があらわれるおそれがある。〔11.1.6参照〕

【解説】

結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（CORRECT試験）、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（GRID試験）及び肝細胞癌患者を対象とした国

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

際共同第Ⅲ相臨床試験（RESORCE試験）において、本剤投与により心筋虚血又は心筋梗塞の発現リスクが僅かに高まる可能性が示唆された。血栓塞栓症の既往のある患者では、心筋虚血、心筋梗塞等が発現するおそれがあるので、本剤投与前に患者の既往歴を確認し、投与の適否を慎重に検討及び判断すること。また、このような患者に本剤を投与する場合には、患者の状態等を特に注意深く観察するなど慎重な対応を行うこと。

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状」の項（72ページ）参照

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 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。
[16.6.2参照]

【解説】

重度の肝機能障害を有する患者は、臨床試験において組入れ対象として設定されていないことから、本剤の使用経験がない。通常、重度の肝機能障害を有する患者は、全身状態不良のためがん化学療法の対象とはならないことから、本剤の投与対象ではないと考えられる。

本剤100mgを単回投与した際の臨床成績では、軽度及び中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類A、Child-Pugh 分類B）のある患者のレゴラフェニブ、代謝物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していた。

重度の肝障害のある患者への使用経験がないことから、これらの患者に投与する場合には、全般的に安全性を確認しながら慎重に投与すること。

「VII. 薬物動態に関する項目 3. 母集団（ポピュレーション）解析 (2) パラメータ変動要因 ②肝機能と曝露量の関係（外国人データ）」の項（51ページ）参照

(4) 生殖能を有する者

9.4 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こと。 [9.5参照]

【解説】

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び投与中止後少なくとも8週間は有効な避妊を行うように指導すること。

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (5) 妊婦」の項（64～65ページ）参照

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。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³⁸⁾。 [2.2、9.4参照]

【解説】

動物実験（ウサギ）において胚・胎児毒性（着床後胚死亡の増加）及び催奇形性が認められ

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

ている³⁸⁾。

妊娠ウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験において、1.6mg/kg群（ヒトに臨床用量投与時の全身曝露〔非結合型AUC〕とほぼ同程度〔約1.3倍〕の曝露量に相当）に、着床後胚死亡の増加、胎児に主として泌尿器系、心臓及び中軸骨格の異常が、0.8mg/kg群（ヒトに臨床用量投与時の全身曝露の約半分〔約0.6倍〕の曝露量に相当）には、主に前肢又は後肢の位置異常、心臓及び大血管異常、泌尿器系及び骨格（頭蓋骨、尾椎体）異常が認められた。また、1.6及び0.8mg/kg群の泌尿器系の異常所見より、内臓変異誘発が示唆された。胎児の骨格検査において、0.8及び1.6mg/kg群で胸骨分節癒合及び第7頸肋の発生頻度増加が認められた。従って、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して本剤の投与は行わないこと。

(6) 授乳婦

9.6 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³³⁾。

【解説】

動物実験（ラット、経口投与）で本剤の乳汁中への移行が報告されていることから、ヒトにおいても母乳へ移行する可能性が示唆される。本剤投与中は授乳しないことが望ましい。授乳中のWistar系ラット（分娩後8日目）に¹⁴Cレゴラフェニブ2mg/kgを単回経口投与し、投与後48時間までの血漿中及び乳汁中の総放射能濃度を測定した。放射能は乳汁中へ移行し、投与後48時間までに投与量の約49%が乳汁分泌されると算定された。乳汁中総放射能のAUCは、母動物血漿中よりも高く、血漿に対する乳汁のAUC比は6.8であった³⁴⁾。ヒトにおける乳汁中移行に関するデータはないが、ラットと同様にヒトにおいても母乳へ移行する可能性が考えられる。

(7) 小児等

9.7 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。

【解説】

臨床試験では18歳未満の患者は除外されており、また、大部分の臨床試験実施計画書では18歳未満の患者の組み入れが除外された。従って、小児等における本剤の有効性、安全性は検討されていない。

ラットの反復投与試験では、成長段階の若齢ラットにおいて、顕著な一般症状として歯の成長が著しく亢進し、組織学的検査において、象牙質及びエナメル芽細胞の変性が認められた。これらの所見はレゴラフェニブの薬理作用に起因するものと考えられた。VEGFは象牙質の形成及び石灰化に重要な役割を果たすことから、VEGFを阻害すると歯に病変が生じる。この影響は急速に成長を続ける歯に限られ、げっ歯類ではそれが一生続くが、ヒト成人においては影響しないものと考えられる。同様に、骨の成長速度増加（成長板肥厚、軟骨形成異常）も観察されたが、ヒト成人の骨は成長しないことからリスクにはならないと考えられる。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

【解説】

臨床試験成績から、高齢者に対する用量調節の必要性を示唆する所見は認められていない。しかし、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いことから、高齢者に本剤を投与する際は、慎重に投与を行うこと。

臨床試験において、年齢と本剤の曝露量との関係について検討したが、明らかな関係は認められなかった。

結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（CORRECT試験）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（GRID試験）の年齢群（65歳未満、65歳以上）別の高頻度に発現した有害事象の多くの発現率は、年齢群間で類似していた。レゴラフェニブ群において、65歳以上の集団では65歳未満の集団と比べて、結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験では、食欲減退、高血圧等の発現率が高く、手足症候群の発現率が低い傾向がみられた。また、消化管間質腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験では、疲労、下痢、消化不良の発現率が高く、手足症候群、腹痛、嘔吐が低い発現率であった。プラセボ群においては、65歳以上の集団では65歳未満の集団と比べて、結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験では、食欲減退の発現率が低く、消化管間質腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験では腹痛、下痢の発現率が低かったが、他はほぼ同程度であった。

7. 相互作用

10. 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、乳癌耐性タンパク（BCRP）及びP-糖タンパク（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。
[16.3、16.4、16.7.1参照]

【解説】

In vitro 試験において、本剤は肝代謝酵素チトクロームP450（CYP）3A4による酸化代謝及びグルクロン酸転移酵素（UGT）1A9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³⁵⁾。また、本剤の活性代謝物（M-2及びM-5）の排泄に、BCRP及びP-gpが関与することが示唆されている³⁹⁾。従って、これらの酵素活性に影響を及ぼす薬剤と併用する際は、十分に注意して投与すること。

In vitro 試験において、各CYP分子種及びUGT分子種に対する本剤の阻害作用を検討した。その結果、本剤160mgを癌患者に1日1回反復投与した際の定常状態において、レゴラフェニブ（未変化体）はCYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP3A4、UGT1A1及びUGT1A9を、M-2はCYP2C8、CYP2C9、CYP2D6、CYP3A4、UGT1A1及びUGT1A9を、M-5はCYP2C8及びUGT1A1を阻害する濃度に達する可能性が示された。従って、本剤との併用投与により、これらの酵素により代謝される他の薬剤の血漿中濃度を上昇させる可能性がある。

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

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

した試験において、本剤併用投与によりワルファリン（CYP2C9基質）及びミダゾラム（CYP3A4基質）のAUCはそれぞれ125及び112%、 C_{max} はそれぞれ126及び128%となった。ロシグリダゾン（CYP2C8基質）及びオメプラゾール（CYP2C19基質）の薬物動態には、臨床的意義のある影響を及ぼさなかった¹⁹⁾。

「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移 (4) 食事・併用薬の影響」の項（49ページ）参照

また、*in vitro* 試験の結果から、本剤160mgを1日1回反復投与した際の定常状態において、未変化体はP-gp及びBCRPを阻害する濃度に達する可能性が示され³⁷⁾、レゴラフェニブ投与によりメトトレキサートなどのBCRP基質薬又はジゴキシンなどのP-gp基質薬などの併用薬剤の血漿中濃度が増加する可能性が考えられた。そのため、外国人進行性固形癌患者を対象とした、ジゴキシン（P-gp基質薬）及びロスバスタチン（BCRP基質薬）の薬物動態に及ぼすレゴラフェニブ併用の影響を検討した（試験16674）²¹⁾。この試験の薬物動態成績より、レゴラフェニブ併用投与時のジゴキシンの C_{max} 及びAUCに大きな影響がないことが示された。一方、レゴラフェニブ併用投与時のロスバスタチンの C_{max} 及びAUCは、それぞれ4.6倍及び3.8倍に増加した。

以上より、レゴラフェニブの併用投与はP-gp基質薬の薬物動態に対して臨床的に重要な影響を及ぼさないと考えられた。一方、レゴラフェニブを併用した場合にBCRP基質薬（メトトレキサート、フルバスタチン及びアトルバスタチンなど）の血漿中濃度を増加させる可能性があることが示された。

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
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との併用により、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倍に増加したが、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こと。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こと。	<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。

【解説】

*In vitro*試験において、本剤はCYP3A4によって代謝されることが示唆されている³⁵⁾。本剤とCYP3A4誘導薬を併用することにより本剤の血漿中濃度が低下する可能性があるため、CYP3A4誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。また、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こと。

外国において、本剤とリファンピシンを併用投与した際の薬物動態が検討された¹⁷⁾。本試験

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

は、健康成人男性を対象に本剤160mgを単回投与し、14日間休薬後、リファンピシン600mgを1日1回9日間反復投与中の投与7日目に本剤160mgを単回併用投与した。その結果、リファンピシンとの併用により本剤のAUC及びC_{max}がそれぞれ50%及び20%減少した。代謝物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。

リファンピシン併用/非併用時のレゴラフェニブ及び代謝物の薬物動態パラメータ

測定物質	投与薬剤		AUC _(0-∞) (mg·h/L)	C _{max} (mg/L)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)
	レゴラフェニブ	リファンピシン				
レゴラフェニブ	160mg	—	50.6 (36)	1.53 (34)	4 (2-4)	37.0 (23)
	160mg	600mg	25.5 (31)	1.23 (51)	4 (2-4)	27.0 (33)
M-2	160mg	—	24.6 (46)	0.924 (40)	4 (2-4)	34.0 (32)
	160mg	600mg	22.4 (42)	1.46 (49)	4 (4-4)	19.3 (33)
M-5	160mg	—	9.34 (54)	0.087 (53)	24 (4-96)	67.7 (21)
	160mg	600mg	34.0 (61)	0.364 (70)	24 (4-72)	68.9 (27)

n=22、幾何平均値（幾何%CV）、a) 中央値（範囲）

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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こと。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こと。	<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。

【解説】

In vitro 試験において、本剤はCYP3A4によって代謝されることが示唆されている³⁵⁾。本剤とCYP3A4阻害薬を併用することにより本剤の血漿中濃度が増加する可能性があるため、CYP3A4阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。また、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こと。

外国において、本剤とケトコナゾールを併用投与した際の薬物動態が検討された¹⁸⁾。本試験は、健康成人男性を対象に本剤160mgを単回投与し、14日間休薬後、ケトコナゾール400mgを1日1回18日間反復投与中の投与5日目に本剤160mgを単回併用投与した。その結果、ケトコナゾールとの併用により、本剤のAUC及びC_{max}はそれぞれ33%及び40%増加し、代謝物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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

ケトコナゾール併用/非併用時のレゴラフェニブ及び代謝物の
薬物動態学的パラメータ

	投与薬剤		AUC _(0-∞) (mg·h/L)	C _{max} (mg/L)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)
	レゴラフェニブ	ケトコナゾール				
レゴラフェニブ	160mg	---	64.2 (39.1)	2.01 (35.1)	4(2-12)	30.5 (16.7)
	160mg	400mg	85.0 (33.3)	2.82 (42.3)	4(4-16)	34.3 (24.0)
M-2	160mg	---	42.0 (53.6)	1.19 (38.7)	4(4-16)	28.0 (24.6)
	160mg	400mg	2.36 (52.8)	0.0326 (60.1)	16(4-48)	38.2 (41.9)
M-5	160mg	---	16.1 (90.2)	0.148 (91.6)	48(12-72)	61.5 (27.0)
	160mg	400mg	1.16 (103) ^{b)}	0.00943 (79.4)	12(4-48)	75.8 (88.9) ^{b)}

n=18、幾何平均値（幾何%CV）、a) 中央値（範囲）、b) n=17

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。

【解説】

イリノテカンはカルボキシシルエステラーゼによって、活性代謝物SN-38に、CYP3A4によって他の非活性代謝物へと代謝される。また、SN-38はUGT1A1によってグルクロン酸抱合を受ける。

本剤はUGT1A1に対し強力な阻害作用を示す。本剤がUGT1A1によるグルクロン酸抱合を阻害することにより、SN-38の代謝を阻害し、血漿中濃度を上昇させる可能性があるため、本剤とイリノテカンを併用する場合には、注意して投与すること。

外国において結腸・直腸癌患者を対象に本剤とFOLFIRI療法の併用試験が実施され、イリノテカン及び活性代謝物SN-38の薬物動態に及ぼすレゴラフェニブ投与の影響が検討された²⁰⁾。その結果、本剤160mgとイリノテカン180mg/m²の併用時には、イリノテカン及びその活性代謝物であるSN-38のAUCがそれぞれ28%及び44%増加し、C_{max}はそれぞれ22%増加及び9%減少した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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倍に増加した。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こと。	<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。

【解説】

本剤160mgを14日間投与後に、BCRP基質であるロスバスタチン5mgを単回投与したところ、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倍に増加した²⁾。また*in vitro*試験の結果から、本剤160mgを1日1回反復投与した際の定常状態において、未変化体はBCRPを阻害することが示唆された。本剤併用により、BCRP基質となる薬剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、併用する場合は患者の状態を慎重に観察すること。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわ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) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 手足症候群（50.3%）

皮膚症状があらわれた場合には対症療法、減量、休薬又は投与の中止を考慮すること。
[7.3、8.1参照]

【解説】

本剤の投与により、手足症候群が発現することがある。皮膚の副作用は、国内外の臨床試験を通じて、高い頻度で報告されている。

手足症候群は、概して、投与開始後比較的早期（投与開始2ヵ月以内）に発現する傾向にある。手足症候群に対する対処としては、本剤投与前の措置、局所の対症療法や本剤の休薬や減量が有効と考えられる。

重篤あるいは症状が長引く場合には、本剤の投与を中止し、皮膚科を受診するよう患者に指導するなど、適切な処置を行うこと。

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 5. 重要な基本的注意とその理由」の項（60ページ）参照

なお、手足症候群が発現した場合の用量調節基準については「V. 治療に関する項目 4. 用法及び用量に関連する注意」の項（13ページ）参照

11.1 重大な副作用

11.1.2 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）（0.1%）、多形紅斑（0.7%）

[8.1参照]

【解説】

臨床試験において、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑が報告されている。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

本剤の投与期間中は、観察を十分に行い、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、多形紅斑が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.3 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る。[1.2、7.3、8.2参照]

【解説】

結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（CORRECT試験）では、日本人のレゴラフェニブ群において、肝胆道系障害の発現率は全体集団と同様であったが、グレード3以上のトランスアミナーゼの臨床検査値異常の発現率が全体集団と比較して高い傾向が認められた。また、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1例[†]、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（GRID試験）において1例の計2例、日本人において本剤との因果関係が否定できない肝機能障害による死亡例が発現している。

「劇症肝炎」については、発売後、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追加記載した。

本剤投与により肝不全、AST（GOT）、ALT（GPT）の著しい上昇を伴う重篤な肝機能障害、黄疸が認められることがあるので、本剤投与中は、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。肝機能障害、黄疸などの異常が認められた場合には、本剤を減量、休薬又は投与中止するなど適切な処置を行うこと。

[†] 観察期間以降に死亡したため、グレード5には含まれていない。

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 5. 重要な基本的注意とその理由」の項（61ページ）参照

11.1 重大な副作用

11.1.4 出血（8.8%）

消化管出血（1.8%）、喀血（0.2%）、肺出血（0.2%）、腹腔内出血（0.1%）、腭出血（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。[9.1.2参照]

【解説】

結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（CORRECT試験）、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（GRID試験）及び肝細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（RESORCE試験）において、プラセボ群に比べ、レゴラフェニブ群で高い頻度で出血事象の発現が認められ、本剤投与により出血事象の発現リスクが高まることが示唆された。また、臨床試験において、死亡に至る例も報告されている。

臨床試験において、重篤な出血の大多数の事象が消化管内で発現しており、対象患者の多くが結腸・直腸癌、消化管間質腫瘍、又は肝細胞癌を罹患していることを反映していると考えられる。

本剤投与中は、患者の状態を注意深く観察し、重篤な出血事象が発現した場合には、本剤の投与を中止し、迅速かつ適切な処置を行うこと。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11.1 重大な副作用

11.1.5 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。[8.8参照]

【解説】

「間質性肺疾患」については、発売後、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、本項に追加記載した。

本剤投与中は咳嗽、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、本剤の投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.6 血栓塞栓症

心筋虚血（0.2%）、心筋梗塞（0.2%）等の血栓塞栓症があらわれることがある。[9.1.3参照]

【解説】

結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（CORRECT試験）において、レゴラフェニブ群で急性心筋梗塞が500例中1例（0.2%）、心筋虚血が1例（0.2%）に、プラセボ群で狭心症が253例中1例（0.4%）に認められた。また、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（GRID試験）において、レゴラフェニブ群で肺塞栓症が132例中1例（0.8%）、プラセボ群で静脈血栓症が66例中1例（1.5%）に認められた。結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験では、日本人における血栓塞栓症の副作用の報告はなかったが、消化管間質腫瘍患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験では、肺塞栓症が12例中1例（8.3%）に認められている。さらに、肝細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（RESORCE試験）においては、狭心症及び心筋梗塞が本剤群で374例中各1例（0.3%）、塞栓症、網膜動脈閉塞、四肢静脈血栓症が各1例（0.3%）認められたのに対し、プラセボ群193例中に血栓塞栓症の発現は認められなかった。また、肝細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験の日本人においても、本剤投与群30例中1例（3.3%）で塞栓症が認められている。

血栓塞栓症発現のリスク因子を有する患者への本剤投与については、慎重にリスクベネフィットを考慮する必要がある。また、本剤の投与中は、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.7 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、適切な処置を行うこと。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あらわれた場合には減量、休薬又は投与を中止すること。[7.3、8.3、9.1.1参照]

【解説】

結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（CORRECT試験）、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（GRID試験）及び肝細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（RESORCE試験）において、高血圧が高い頻度で報告された。また、結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験及び肝細胞癌患者を対象とした国際

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

共同第Ⅲ相臨床試験で、グレード3以上の高血圧クリーゼが各1例報告された。

本剤の投与開始後は、定期的に血圧測定を行い、血圧の推移等に十分注意し、血圧が上昇した場合には、降圧剤の投与などの内科的処置及び本剤の休薬など、適切な処置を行うこと。高血圧クリーゼが発現した場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

「VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 5. 重要な基本的注意とその理由」の項（61～62ページ）参照

11.1 重大な副作用

11.1.8 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投与を中止し、血圧のコントロールを含め、適切な処置を行うこと。

【解説】

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（GRID試験）において、急激な高血圧増悪による重度の合併症として可逆性後白質脳症が報告されている。

本剤の投与期間中は、血圧を定期的に測定し、観察を十分に行うこと。痙攣、頭痛、錯乱、視覚障害、皮質盲等の可逆性後白質脳症が疑われる兆候を認めた場合には、本剤の投与を中止し、降圧剤による血圧のコントロールや抗痙攣薬の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.9 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。

【解説】

結腸・直腸癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（CORRECT試験）及び肝細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（RESORCE試験）において、消化管穿孔及び消化管瘻が報告されている。そのほとんどに交絡となる基礎疾患又は病勢進行（広範囲な腹腔内悪性病変、疾患関連の膿瘍）、既往歴（憩室炎、便秘、胃食道逆流性疾患、自己免疫炎症性疾患）が認められた。

本剤投与中は観察を十分に行い、消化管穿孔、消化管瘻が疑われた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.10 血小板減少（9.0%）

[8.7参照]

【解説】

「血小板減少」については、本剤の発売当初より「その他の副作用」の項に記載して注意喚起が行われていたが、国内において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状況を鑑み、「その他の副作用」から「重大な副作用」の項に移項し、注意喚起を強化することとした。

本剤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い、異常が認められた場合には、本剤を減量、休薬又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 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、歯周病、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、好中球減少、白血球減少	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		タンパク尿、血中クレアチニン上昇	BUN上昇、総タンパク減少、高尿酸血症	
筋・骨格系		筋痙縮、関節痛	筋力低下、筋骨格硬直	
皮膚	発疹	脱毛、皮膚乾燥、そう痒、紅斑、ざ瘡、皮膚はく脱、過角化	多汗症、じん麻疹、爪の障害、はく脱性発疹、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、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	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、尿潜血	CK上昇

*切除不能な大腸癌を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（CORRECT試験）、消化管間質腫瘍を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（GRID試験）及び切除不能な肝細胞癌を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（RESORCE試験）において、本剤との因果関係は否定されているが有害事象の転帰死亡が報告されている。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用一覧表

1. 結腸・直腸癌に対する国際共同第III相臨床試験における全副作用

	レゴラフェニブ
安全性解析例数	500
副作用発現例数 (%)	465 (93.0)
グレード3以上の副作用例数 (%)	275 (55.0)

MedDRA Ver.14.1 カテゴリー/用語	レゴラフェニブ (n=500)			
	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	グレード5 n (%)
感染症および寄生虫症	44 (8.8)	7 (1.4)	2 (0.4)	0
急性扁桃炎	1 (0.2)	0	0	0
気管支炎	1 (0.2)	0	0	0
気管支肺炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
膀胱炎	1 (0.2)	0	0	0
毛包炎	3 (0.6)	0	0	0
感染	3 (0.6)	3 (0.6)	0	0
限局性感染	1 (0.2)	0	0	0
鼻咽頭炎	3 (0.6)	0	0	0
爪真菌症	1 (0.2)	0	0	0
口腔カンジダ症	5 (1.0)	0	0	0
爪囲炎	9 (1.8)	1 (0.2)	0	0
耳下腺炎	1 (0.2)	0	0	0
骨盤膿瘍	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
咽頭炎	1 (0.2)	0	0	0
肺炎	2 (0.4)	0	0	0
鼻炎	2 (0.4)	0	0	0
皮膚感染	1 (0.2)	0	0	0
中毒性ショック症候群	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
気管炎	1 (0.2)	0	0	0
尿道炎	1 (0.2)	0	0	0
尿路感染	5 (1.0)	0	0	0
歯感染	1 (0.2)	0	0	0
肛門膿瘍	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
兪径部感染	1 (0.2)	0	0	0
腰筋膿瘍	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
爪感染	1 (0.2)	0	0	0
口腔真菌感染	1 (0.2)	0	0	0
医療機器関連感染	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
真菌性鼻炎	1 (0.2)	0	0	0
粘膜感染	1 (0.2)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	3 (0.6)	2 (0.4)	0	0
皮膚乳頭腫	1 (0.2)	0	0	0
腫瘍フレア	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
新生物腫脹	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
血液およびリンパ系障害	69 (13.8)	22 (4.4)	4 (0.8)	0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA Ver.14.1 カテゴリー/用語	レゴラフェニブ (n=500)			
	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	グレード5 n (%)
貧血	23 (4.6)	8 (1.6)	1 (0.2)	0
凝血異常	1 (0.2)	0	0	0
播種性血管内凝固	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
白血球減少症	2 (0.4)	0	1 (0.2)	0
リンパ球減少症	6 (1.2)	3 (0.6)	0	0
好中球減少症	6 (1.2)	2 (0.4)	1 (0.2)	0
血小板減少症	39 (7.8)	8 (1.6)	1 (0.2)	0
血栓性血小板減少性紫斑病	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
免疫系障害	2 (0.4)	0	0	0
過敏症	2 (0.4)	0	0	0
内分泌障害	16 (3.2)	0	0	0
甲状腺機能亢進症	1 (0.2)	0	0	0
甲状腺機能低下症	15 (3.0)	0	0	0
代謝および栄養障害	184 (36.8)	39 (7.8)	1 (0.2)	0
脱水	9 (1.8)	3 (0.6)	0	0
糖尿病	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
高血糖	1 (0.2)	0	0	0
高カリウム血症	1 (0.2)	0	0	0
高トリグリセリド血症	2 (0.4)	0	0	0
高尿酸血症	1 (0.2)	0	0	0
低アルブミン血症	4 (0.8)	1 (0.2)	0	0
低カルシウム血症	11 (2.2)	1 (0.2)	0	0
低カリウム血症	15 (3.0)	5 (1.0)	0	0
低マグネシウム血症	5 (1.0)	0	0	0
低ナトリウム血症	10 (2.0)	5 (1.0)	1 (0.2)	0
低リン酸血症	16 (3.2)	12 (2.4)	0	0
テタニー	1 (0.2)	0	0	0
食欲減退	152 (30.4)	16 (3.2)	0	0
高リパーゼ血症	3 (0.6)	2 (0.4)	0	0
精神障害	10 (2.0)	0	0	0
錯乱状態	1 (0.2)	0	0	0
うつ病	2 (0.4)	0	0	0
不眠症	7 (1.4)	0	0	0
神経系障害	105 (21.0)	9 (1.8)	1 (0.2)	1 (0.2)
失声症	6 (1.2)	1 (0.2)	0	0
小脳症候群	1 (0.2)	0	0	0
脳虚血	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
脳血管発作	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
浮動性めまい	9 (1.8)	0	0	0
構語障害	1 (0.2)	0	0	0
味覚異常	36 (7.2)	0	0	0
頭痛	25 (5.0)	2 (0.4)	0	0
知覚過敏	2 (0.4)	0	0	0
感覚鈍麻	2 (0.4)	0	0	0
嗜眠	1 (0.2)	0	0	0
記憶障害	2 (0.4)	0	0	0
片頭痛	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
不随意性筋収縮	1 (0.2)	0	0	0
末梢性ニューロパチー	14 (2.8)	1 (0.2)	0	0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA Ver.14.1 カテゴリー/用語	レゴラフェニブ (n=500)			
	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	グレード5 n (%)
錯感覚	7 (1.4)	1 (0.2)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	5 (1.0)	0	0	0
多発ニューロパチー	6 (1.2)	0	0	0
傾眠	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0
失神	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
振戦	2 (0.4)	0	0	0
中毒性ニューロパチー	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
眼障害	14 (2.8)	0	0	0
結膜出血	2 (0.4)	0	0	0
結膜炎	1 (0.2)	0	0	0
眼脂	1 (0.2)	0	0	0
眼瞼浮腫	3 (0.6)	0	0	0
流涙増加	1 (0.2)	0	0	0
眼窩周囲浮腫	1 (0.2)	0	0	0
霧視	2 (0.4)	0	0	0
視力障害	1 (0.2)	0	0	0
結膜充血	1 (0.2)	0	0	0
黄疸眼	2 (0.4)	0	0	0
耳および迷路障害	12 (2.4)	0	0	0
難聴	1 (0.2)	0	0	0
耳痛	2 (0.4)	0	0	0
聴覚障害	1 (0.2)	0	0	0
耳鳴	5 (1.0)	0	0	0
回転性めまい	2 (0.4)	0	0	0
耳不快感	2 (0.4)	0	0	0
心臓障害	16 (3.2)	1 (0.2)	0	0
急性心筋梗塞	1 (0.2)	0	0	0
心房細動	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
徐脈	1 (0.2)	0	0	0
左脚ブロック	1 (0.2)	0	0	0
心筋虚血	1 (0.2)	0	0	0
動悸	3 (0.6)	0	0	0
洞性徐脈	1 (0.2)	0	0	0
洞性頻脈	2 (0.4)	0	0	0
上室性期外収縮	1 (0.2)	0	0	0
頻脈	4 (0.8)	0	0	0
心室性期外収縮	1 (0.2)	0	0	0
左室肥大	1 (0.2)	0	0	0
血管障害	147 (29.4)	39 (7.8)	0	0
血腫	1 (0.2)	0	0	0
高血圧	139 (27.8)	36 (7.2)	0	0
高血圧クリーゼ	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
低血圧	1 (0.2)	0	0	0
リンパ浮腫	1 (0.2)	0	0	0
表在性血栓性静脈炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
静脈血栓症	1 (0.2)	0	0	0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA Ver.14.1 カテゴリー/用語	レゴラフェニブ (n=500)			
	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	グレード5 n (%)
深部静脈血栓症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
ほてり	4 (0.8)	0	0	0
腹腔内出血	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	194 (38.8)	3 (0.6)	1 (0.2)	1 (0.2)
咳嗽	15 (3.0)	1 (0.2)	0	0
咽喉乾燥	1 (0.2)	0	0	0
発声障害	142 (28.4)	0	0	0
呼吸困難	28 (5.6)	1 (0.2)	0	0
鼻出血	37 (7.4)	0	0	0
喀血	2 (0.4)	0	0	0
肺浸潤	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
鼻閉	1 (0.2)	0	0	0
鼻の炎症	2 (0.4)	0	0	0
咽頭浮腫	1 (0.2)	0	0	0
胸水	2 (0.4)	0	0	0
肺塞栓症	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
肺出血	2 (0.4)	0	0	1 (0.2)
鼻漏	3 (0.6)	0	0	0
咽喉刺激感	1 (0.2)	0	0	0
咽頭紅斑	1 (0.2)	0	0	0
上気道分泌増加	1 (0.2)	0	0	0
咽頭の炎症	1 (0.2)	0	0	0
口腔咽頭痛	5 (1.0)	0	0	0
胃腸障害	291 (58.2)	55 (11.0)	1 (0.2)	1 (0.2)
腹部不快感	1 (0.2)	0	0	0
腹部膨満	1 (0.2)	0	0	0
腹痛	20 (4.0)	0	0	0
上腹部痛	12 (2.4)	1 (0.2)	0	0
裂肛	1 (0.2)	0	0	0
アフタ性口内炎	3 (0.6)	0	0	0
腹水	1 (0.2)	0	0	0
口唇炎	7 (1.4)	0	0	0
大腸炎	1 (0.2)	0	0	0
便秘	42 (8.4)	0	0	0
下痢	169 (33.8)	35 (7.0)	1 (0.2)	0
口内乾燥	22 (4.4)	0	0	0
消化不良	4 (0.8)	0	0	0
嚥下障害	1 (0.2)	0	0	0
鼓腸	3 (0.6)	0	0	0
胃炎	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.2)	0	0	0
胃十二指腸潰瘍	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
歯肉出血	1 (0.2)	0	0	0
歯肉炎	3 (0.6)	0	0	0
舌炎	1 (0.2)	0	0	0
舌痛	2 (0.4)	0	0	0
痔核	5 (1.0)	0	0	0
イレウス	1 (0.2)	0	0	0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA Ver.14.1 カテゴリー/用語	レゴラフェニブ (n=500)			
	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	グレード5 n (%)
腸閉塞	1 (0.2)	0	0	0
メレナ	1 (0.2)	0	0	0
口腔内潰瘍形成	2 (0.4)	0	0	0
悪心	72 (14.4)	2 (0.4)	0	0
嚥下痛	1 (0.2)	0	0	0
食道炎	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0
口腔内痛	1 (0.2)	0	0	0
歯周病	2 (0.4)	0	0	0
歯周炎	1 (0.2)	0	0	0
肛門周囲炎	3 (0.6)	0	0	0
肛門周囲痛	2 (0.4)	0	0	0
直腸出血	3 (0.6)	0	0	1 (0.2)
レッチング	1 (0.2)	0	0	0
口内炎	82 (16.4)	12 (2.4)	0	0
舌腫脹	1 (0.2)	0	0	0
嘔吐	38 (7.6)	3 (0.6)	0	0
肛門出血	2 (0.4)	0	0	0
肛門の炎症	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0
下部消化管出血	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
痔出血	1 (0.2)	0	0	0
肛門周囲紅斑	1 (0.2)	0	0	0
腸膀胱瘻	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
口腔障害	1 (0.2)	0	0	0
肛門そう痒症	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
肛門直腸不快感	2 (0.4)	0	0	0
肝胆道系障害	40 (8.0)	13 (2.6)	1 (0.2)	1 (0.2)
急性肝不全	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
急性胆嚢炎	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
胆汁うっ滞	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
肝不全	1 (0.2)	0	0	1 (0.2) *1
肝機能異常*2	6 (1.2)	3 (0.6)	0	0
肝臓痛	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0
肝炎	1 (0.2)	0	0	0
肝毒性	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
高ビリルビン血症	26 (5.2)	5 (1.0)	0	0
黄疸	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
肝障害	1 (0.2)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	333 (66.6)	110 (22.0)	1 (0.2)	0
ざ瘡	6 (1.2)	0	0	0
脱毛症	36 (7.2)	0	0	0
水疱	1 (0.2)	0	0	0
皮膚炎	1 (0.2)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	5 (1.0)	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	2 (0.4)	0	0	0
皮膚乾燥	35 (7.0)	0	0	0
湿疹	1 (0.2)	0	0	0
紅斑	15 (3.0)	0	0	0

*1：レゴラフェニブと関連ありと記録されたが、データベース固定後にレゴラフェニブと関連なしと修正された症例。

*2：日本人において肝機能異常による死亡例が1例報告されているが、本症例は投与終了30日以降の死亡例であるため、CORRECT試験の副作用集計表上では、グレード5の死亡例としては計上されていない。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA Ver.14.1 カテゴリー/用語	レゴラフェニブ (n=500)			
	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	グレード5 n (%)
多形紅斑	4 (0.8)	3 (0.6)	0	0
多汗症	4 (0.8)	0	0	0
過角化	2 (0.4)	0	0	0
後天性魚鱗癬	1 (0.2)	0	0	0
嵌入爪	1 (0.2)	0	0	0
爪変色	1 (0.2)	0	0	0
爪の障害	5 (1.0)	0	0	0
寝汗	1 (0.2)	0	0	0
皮膚疼痛	5 (1.0)	0	0	0
手掌紅斑	1 (0.2)	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	223 (44.6)	83 (16.6)	0	0
点状出血	1 (0.2)	0	0	0
光線過敏性反応	1 (0.2)	0	0	0
そう痒症	18 (3.6)	0	0	0
発疹	98 (19.6)	24 (4.8)	0	0
紅斑性皮疹	5 (1.0)	1 (0.2)	0	0
全身性皮疹	5 (1.0)	2 (0.4)	0	0
斑状皮疹	2 (0.4)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	2 (0.4)	0	0	0
そう痒性皮疹	2 (0.4)	0	0	0
酒さ	1 (0.2)	0	0	0
皮膚剥脱	4 (0.8)	0	0	0
皮膚亀裂	5 (1.0)	0	0	0
皮膚肥厚	2 (0.4)	0	0	0
皮膚病変	1 (0.2)	0	0	0
皮膚反応	3 (0.6)	0	0	0
皮膚潰瘍	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
スティーブンス・ジョンソン症候群	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0
蕁麻疹	5 (1.0)	3 (0.6)	0	0
皮膚のつっぱり感	1 (0.2)	0	0	0
足底紅斑	2 (0.4)	0	0	0
睫毛眉毛脱落症	1 (0.2)	0	0	0
全身紅斑	1 (0.2)	0	0	0
掌蹠角化症	1 (0.2)	0	0	0
爪色素沈着	1 (0.2)	0	0	0
皮膚毒性	4 (0.8)	1 (0.2)	0	0
剥脱性発疹	6 (1.2)	1 (0.2)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	75 (15.0)	3 (0.6)	1 (0.2)	0
関節痛	14 (2.8)	0	0	0
背部痛	5 (1.0)	0	0	0
骨痛	1 (0.2)	0	0	0
腓径部痛	1 (0.2)	0	0	0
筋痙縮	18 (3.6)	0	0	0
筋力低下	5 (1.0)	1 (0.2)	0	0
筋骨格痛	4 (0.8)	1 (0.2)	0	0
筋肉痛	16 (3.2)	1 (0.2)	0	0
筋炎	1 (0.2)	0	1 (0.2)	0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA Ver.14.1 カテゴリー/用語	レゴラフェニブ (n=500)			
	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	グレード5 n (%)
頸部痛	1 (0.2)	0	0	0
四肢痛	19 (3.8)	0	0	0
顎痛	1 (0.2)	0	0	0
足底筋膜炎	1 (0.2)	0	0	0
重感	1 (0.2)	0	0	0
筋骨格系胸痛	1 (0.2)	0	0	0
筋骨格硬直	1 (0.2)	0	0	0
腎および尿路障害	40 (8.0)	9 (1.8)	0	0
血尿	4 (0.8)	0	0	0
頻尿	2 (0.4)	0	0	0
蛋白尿	33 (6.6)	7 (1.4)	0	0
急性腎不全	2 (0.4)	2 (0.4)	0	0
腎機能障害	1 (0.2)	0	0	0
生殖系および乳房障害	8 (1.6)	1 (0.2)	0	1 (0.2)
乳房痛	2 (0.4)	0	0	0
性器発疹	1 (0.2)	0	0	0
性器潰瘍形成	1 (0.2)	0	0	0
不正子宮出血	1 (0.2)	0	0	0
乳頭痛	1 (0.2)	0	0	0
膣出血	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
陰囊紅斑	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	299 (59.8)	58 (11.6)	2 (0.4)	1 (0.2)
無力症	99 (19.8)	20 (4.0)	0	0
胸痛	2 (0.4)	0	0	0
悪寒	4 (0.8)	0	0	0
疲労	145 (29.0)	26 (5.2)	2 (0.4)	0
びくびく感	1 (0.2)	0	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.2)	0	0	0
粘膜の炎症	76 (15.2)	11 (2.2)	0	0
浮腫	1 (0.2)	0	0	0
末梢性浮腫	10 (2.0)	0	0	0
疼痛	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0
発熱	52 (10.4)	4 (0.8)	0	0
突然死	1 (0.2)	0	0	1 (0.2)
乾燥症	2 (0.4)	0	0	0
活動状態低下	1 (0.2)	0	0	0
限局性浮腫	1 (0.2)	0	0	0
カテーテル留置部位疼痛	1 (0.2)	0	0	0
早期満腹	1 (0.2)	0	0	0
硬結	1 (0.2)	0	0	0
臨床検査	144 (28.8)	37 (7.4)	6 (1.2)	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2 (0.4)	0	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	13 (2.6)	5 (1.0)	1 (0.2)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	19 (3.8)	6 (1.2)	0	0
抱合ビリルビン増加	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0
血中アルブミン減少	1 (0.2)	0	0	0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA Ver.14.1 カテゴリー/用語	レゴラフェニブ (n=500)			
	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	グレード5 n (%)
血中アミラーゼ増加	14 (2.8)	3 (0.6)	1 (0.2)	0
血中ビリルビン増加	18 (3.6)	4 (0.8)	0	0
血中カルシウム減少	2 (0.4)	1 (0.2)	0	0
血中クロール減少	1 (0.2)	0	0	0
血中クレアチニン増加	9 (1.8)	1 (0.2)	0	0
血中ブドウ糖増加	1 (0.2)	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	7 (1.4)	0	0	0
血中マグネシウム減少	1 (0.2)	0	0	0
血中カリウム減少	3 (0.6)	0	0	0
血中カリウム増加	1 (0.2)	0	0	0
血中ナトリウム減少	4 (0.8)	4 (0.8)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	7 (1.4)	0	0	0
血中トリグリセリド増加	3 (0.6)	0	0	0
血中尿素増加	3 (0.6)	0	0	0
血中尿酸増加	3 (0.6)	0	0	0
心雑音	1 (0.2)	0	0	0
心電図 QT 延長	3 (0.6)	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (0.6)	1 (0.2)	0	0
糸球体濾過率減少	1 (0.2)	0	0	0
尿中血陽性	1 (0.2)	0	0	0
ヘモグロビン減少	10 (2.0)	4 (0.8)	1 (0.2)	0
尿中ヘモグロビン陽性	1 (0.2)	0	0	0
INR 増加	8 (1.6)	3 (0.6)	0	0
リパーゼ増加	21 (4.2)	10 (2.0)	4 (0.8)	0
肝機能検査異常	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
好中球数減少	2 (0.4)	0	0	0
血小板数減少	24 (4.8)	5 (1.0)	0	0
総蛋白減少	3 (0.6)	0	0	0
総蛋白増加	1 (0.2)	0	0	0
尿中赤血球陽性	3 (0.6)	0	0	0
甲状腺機能検査異常	2 (0.4)	0	0	0
サイロキシン増加	1 (0.2)	0	0	0
トリヨードチロニン増加	1 (0.2)	0	0	0
尿円柱	1 (0.2)	0	0	0
体重減少	69 (13.8)	0	0	0
白血球数減少	2 (0.4)	0	0	0
尿中白血球陽性	1 (0.2)	0	0	0
血中リン減少	9 (1.8)	7 (1.4)	0	0
尿中蛋白陽性	1 (0.2)	0	0	0
尿中蛋白/クレアチニン比増加	4 (0.8)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	13 (2.6)	3 (0.6)	0	0
尿色調異常	1 (0.2)	0	0	0
上皮増殖因子受容体減少	1 (0.2)	0	0	0
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (0.2)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.2)	0	0	0
皮下血腫	1 (0.2)	0	0	0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2. 消化管間質腫瘍に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験における全副作用

	レゴラフェニブ
安全性解析例数	132
副作用発現例数 (%)	130 (98.5)
グレード3以上の副作用例数 (%)	81 (61.4)

MedDRA Ver.14.1 カテゴリー/用語	レゴラフェニブ (n=132)			
	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	グレード5 n (%)
感染症および寄生虫症	9 (6.8)	0	0	0
歯肉感染	2 (1.5)	0	0	0
ヘルペス性皮膚炎	1 (0.8)	0	0	0
感染	1 (0.8)	0	0	0
粘膜感染	1 (0.8)	0	0	0
腹膜カンジダ症	1 (0.8)	0	0	0
前立腺感染	1 (0.8)	0	0	0
鼻炎	1 (0.8)	0	0	0
副鼻腔炎	1 (0.8)	0	0	0
尿路感染	1 (0.8)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	2 (1.5)	0	0	0
皮膚乳頭腫	1 (0.8)	0	0	0
腫瘍出血	1 (0.8)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	9 (6.8)	4 (3.0)	0	0
貧血	5 (3.8)	0	0	0
凝血異常	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
白血球減少症	3 (2.3)	1 (0.8)	0	0
好中球減少症	2 (1.5)	2 (1.5)	0	0
血小板減少症	4 (3.0)	1 (0.8)	0	0
免疫系障害	1 (0.8)	0	0	0
過敏症	1 (0.8)	0	0	0
内分泌障害	14 (10.6)	0	0	0
甲状腺機能亢進症	4 (3.0)	0	0	0
甲状腺機能低下症	10 (7.6)	0	0	0
代謝および栄養障害	38 (28.8)	6 (4.5)	0	0
食欲減退	28 (21.2)	0	0	0
脱水	3 (2.3)	2 (1.5)	0	0
高血糖	2 (1.5)	0	0	0
高尿酸血症	1 (0.8)	0	0	0
低アルブミン血症	1 (0.8)	0	0	0
低カルシウム血症	1 (0.8)	0	0	0
低カリウム血症	2 (1.5)	0	0	0
低マグネシウム血症	1 (0.8)	0	0	0
低リン酸血症	5 (3.8)	4 (3.0)	0	0
精神障害	1 (0.8)	0	0	0
睡眠障害	1 (0.8)	0	0	0
神経系障害	34 (25.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
味覚消失	1 (0.8)	0	0	0
失声症	1 (0.8)	0	0	0
浮動性めまい	2 (1.5)	0	0	0
異常感覚	1 (0.8)	0	0	0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA Ver.14.1 カテゴリー/用語	レゴラフェニブ (n=132)			
	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	グレード5 n (%)
味覚異常	9 (6.8)	0	0	0
頭痛	11 (8.3)	0	0	0
知覚過敏	2 (1.5)	0	0	0
錯感覚	2 (1.5)	1 (0.8)	0	0
嗅覚錯誤	1 (0.8)	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	6 (4.5)	0	0	0
可逆性後白質脳症症候群	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
温度覚過敏	1 (0.8)	0	0	0
声帯不全麻痺	1 (0.8)	0	0	0
眼障害	7 (5.3)	0	0	0
眼乾燥	3 (2.3)	0	0	0
眼の異物感	1 (0.8)	0	0	0
眼窩周囲浮腫	2 (1.5)	0	0	0
霧視	1 (0.8)	0	0	0
耳および迷路障害	7 (5.3)	0	0	0
難聴	1 (0.8)	0	0	0
耳不快感	2 (1.5)	0	0	0
聴覚障害	1 (0.8)	0	0	0
耳鳴	1 (0.8)	0	0	0
回転性めまい	3 (2.3)	0	0	0
心臓障害	5 (3.8)	1 (0.8)	0	1 (0.8)
徐脈	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
心停止	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
左室肥大	1 (0.8)	0	0	0
心嚢液貯留	1 (0.8)	0	0	0
上室性期外収縮	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
上室性頻脈	1 (0.8)	0	0	0
血管障害	64 (48.5)	30 (22.7)	1 (0.8)	0
潮紅	1 (0.8)	0	0	0
高血圧	64 (48.5)	30 (22.7)	1 (0.8)	0
末梢冷感	1 (0.8)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	50 (37.9)	1 (0.8)	0	0
咳嗽	1 (0.8)	0	0	0
発声障害	44 (33.3)	0	0	0
呼吸困難	3 (2.3)	0	0	0
鼻出血	2 (1.5)	0	0	0
鼻乾燥	1 (0.8)	0	0	0
口腔咽頭痛	3 (2.3)	0	0	0
胸水	1 (0.8)	0	0	0
肺塞栓症	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
胃腸障害	88 (66.7)	9 (6.8)	0	0
腹部膨満	2 (1.5)	0	0	0
腹痛	5 (3.8)	0	0	0
上腹部痛	4 (3.0)	0	0	0
腹部硬直	1 (0.8)	0	0	0
肛門の炎症	2 (1.5)	0	0	0
口唇炎	1 (0.8)	0	0	0
便秘	20 (15.2)	1 (0.8)	0	0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA Ver.14.1 カテゴリー/用語	レゴラフェニブ (n=132)			
	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	グレード5 n (%)
齲歯	1 (0.8)	0	0	0
下痢	53 (40.2)	7 (5.3)	0	0
口内乾燥	6 (4.5)	0	0	0
消化不良	3 (2.3)	1 (0.8)	0	0
嚥下障害	1 (0.8)	0	0	0
便失禁	1 (0.8)	0	0	0
鼓腸	4 (3.0)	0	0	0
胃潰瘍	1 (0.8)	0	0	0
歯肉出血	1 (0.8)	0	0	0
歯肉炎	1 (0.8)	0	0	0
舌炎	1 (0.8)	0	0	0
血便排泄	1 (0.8)	0	0	0
下部消化管出血	2 (1.5)	0	0	0
口腔内潰瘍形成	2 (1.5)	0	0	0
悪心	20 (15.2)	1 (0.8)	0	0
食道痛	1 (0.8)	0	0	0
口腔内痛	2 (1.5)	0	0	0
排便痛	2 (1.5)	0	0	0
歯周病	1 (0.8)	0	0	0
肛門周囲炎	1 (0.8)	0	0	0
肛門周囲痛	1 (0.8)	0	0	0
口内炎	28 (21.2)	0	0	0
歯痛	1 (0.8)	0	0	0
嘔吐	13 (9.8)	1 (0.8)	0	0
肝胆道系障害	5 (3.8)	1 (0.8)	0	1 (0.8)
急性肝不全	1 (0.8)	0	0	1 (0.8)
胆嚢炎	1 (0.8)	0	0	0
肝細胞融解性肝炎	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
肝機能異常	1 (0.8)	0	0	0
高ビリルビン血症	1 (0.8)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	102 (77.3)	37 (28.0)	0	0
脱毛症	31 (23.5)	2 (1.5)	0	0
水疱	1 (0.8)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.8)	0	0	0
おむつ皮膚炎	1 (0.8)	0	0	0
皮膚乾燥	6 (4.5)	0	0	0
紅斑	6 (4.5)	2 (1.5)	0	0
多汗症	3 (2.3)	0	0	0
過角化	1 (0.8)	0	0	0
扁平苔癬	1 (0.8)	0	0	0
爪変色	1 (0.8)	0	0	0
皮膚疼痛	2 (1.5)	0	0	0
手掌紅斑	1 (0.8)	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	86 (65.2)	28 (21.2)	0	0
そう痒症	9 (6.8)	1 (0.8)	0	0
発疹	30 (22.7)	6 (4.5)	0	0
紅斑性皮疹	1 (0.8)	0	0	0
斑状皮疹	1 (0.8)	0	0	0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA Ver.14.1 カテゴリー/用語	レゴラフェニブ (n=132)			
	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	グレード5 n (%)
斑状丘疹状皮疹	5 (3.8)	2 (1.5)	0	0
丘疹性皮疹	1 (0.8)	0	0	0
そう痒性皮疹	1 (0.8)	0	0	0
皮膚剥脱	2 (1.5)	0	0	0
皮膚色素過剰	1 (0.8)	0	0	0
皮膚反応	1 (0.8)	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.8)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	36 (27.3)	3 (2.3)	0	0
関節痛	7 (5.3)	1 (0.8)	0	0
背部痛	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
筋痙縮	15 (11.4)	0	0	0
筋肉痛	14 (10.6)	1 (0.8)	0	0
四肢痛	8 (6.1)	0	0	0
腎および尿路障害	11 (8.3)	1 (0.8)	0	0
血尿	2 (1.5)	0	0	0
頻尿	1 (0.8)	0	0	0
蛋白尿	9 (6.8)	1 (0.8)	0	0
腎機能障害	1 (0.8)	0	0	0
生殖系および乳房障害	2 (1.5)	0	0	0
子宮頸管ポリープ	1 (0.8)	0	0	0
不規則月経	1 (0.8)	0	0	0
膣の炎症	1 (0.8)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	74 (56.1)	6 (4.5)	0	0
無力症	15 (11.4)	1 (0.8)	0	0
胸痛	1 (0.8)	0	0	0
悪寒	1 (0.8)	0	0	0
疲労	39 (29.5)	3 (2.3)	0	0
冷感	1 (0.8)	0	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.8)	0	0	0
倦怠感	3 (2.3)	0	0	0
粘膜の炎症	22 (16.7)	2 (1.5)	0	0
浮腫	1 (0.8)	0	0	0
末梢性浮腫	1 (0.8)	0	0	0
発熱	12 (9.1)	0	0	0
臨床検査	38 (28.8)	11 (8.3)	1 (0.8)	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.8)	0	0	0
活性化部分トロンボプラスチン時間短縮	1 (0.8)	0	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	9 (6.8)	3 (2.3)	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11 (8.3)	2 (1.5)	0	0
抱合ビリルビン増加	1 (0.8)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (2.3)	0	0	0
血中ビリルビン増加	8 (6.1)	2 (1.5)	0	0
血中カルシウム減少	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
血中クレアチニン増加	1 (0.8)	0	0	0
血中フィブリノゲン減少	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (1.5)	0	0	0
血中ナトリウム減少	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	1 (0.8)	0	0	0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA Ver.14.1 カテゴリー/用語	レゴラフェニブ (n=132)			
	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	グレード5 n (%)
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1 (0.8)	0	0	0
心電図 QT 延長	1 (0.8)	0	0	0
ヘマトクリット減少	1 (0.8)	0	0	0
INR 増加	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
リパーゼ増加	2 (1.5)	0	1 (0.8)	0
好中球数減少	2 (1.5)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
血小板数減少	4 (3.0)	2 (1.5)	0	0
プロトロンビン時間短縮	1 (0.8)	0	0	0
遊離サイロキシン増加	1 (0.8)	0	0	0
遊離トリヨードチロニン減少	1 (0.8)	0	0	0
体重減少	13 (9.8)	0	0	0
白血球数減少	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.8)	0	0	0
転倒	1 (0.8)	0	0	0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

3. 肝細胞癌に対する国際共同第Ⅲ相臨床試験における全副作用

	レゴラフェニブ
安全性解析例数	374
副作用発現例数 (%)	347 (92.8)
グレード3以上の副作用例数 (%)	195 (52.1)

MedDRA Ver.19.1 PT (基本語)	レゴラフェニブ (n=374)			
	全グレード n (%)	グレード3 n (%)	グレード4 n (%)	グレード5 n (%)
血液およびリンパ系障害	29 (7.8)	10 (2.7)	2 (0.5)	0
貧血	21 (5.6)	4 (1.1)	1 (0.3)	0
リンパ球減少症	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0
好中球減少症	3 (0.8)	2 (0.5)	0	0
血小板減少症	4 (1.1)	3 (0.8)	1 (0.3)	0
心臓障害	11 (2.9)	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)
急性冠動脈症候群	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
狭心症	1 (0.3)	0	0	0
心房細動	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0
心房粗動	1 (0.3)	0	0	0
伝導障害	1 (0.3)	0	0	0
高血圧性心疾患	1 (0.3)	0	0	0
心筋梗塞	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)
洞性頻脈	1 (0.3)	0	0	0
頻脈	1 (0.3)	0	0	0
ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	1 (0.3)	0	0	0
耳および迷路障害	12 (3.2)	0	0	0
耳不快感	3 (0.8)	0	0	0
聴力低下	1 (0.3)	0	0	0
耳鳴	5 (1.3)	0	0	0
回転性めまい	3 (0.8)	0	0	0
内分泌障害	17 (4.5)	0	0	0
自己免疫性甲状腺炎	1 (0.3)	0	0	0
甲状腺機能亢進症	3 (0.8)	0	0	0
甲状腺機能低下症	13 (3.5)	0	0	0
眼障害	5 (1.3)	1 (0.3)	0	0
結膜出血	1 (0.3)	0	0	0
眼乾燥	1 (0.3)	0	0	0
眼瞼浮腫	1 (0.3)	0	0	0
流涙増加	1 (0.3)	0	0	0
点状角膜炎	1 (0.3)	0	0	0
網膜動脈閉塞	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
霧視	1 (0.3)	0	0	0
胃腸障害	208 (55.6)	27 (7.2)	1 (0.3)	1 (0.3)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA Ver.19.1 PT（基本語）	レゴラフェニブ（n=374）			
	全グレード n（%）	グレード3 n（%）	グレード4 n（%）	グレード5 n（%）
腹部膨満	5（1.3）	0	0	0
腹痛	26（7.0）	4（1.1）	0	0
下腹部痛	2（0.5）	0	0	0
上腹部痛	14（3.7）	1（0.3）	0	0
肛門びらん	1（0.3）	0	0	0
裂肛	1（0.3）	0	0	0
肛門出血	1（0.3）	0	0	0
肛門直腸不快感	1（0.3）	0	0	0
アフタ性潰瘍	1（0.3）	0	0	0
唾液欠乏	1（0.3）	0	0	0
腹水	8（2.1）	3（0.8）	0	0
口唇炎	4（1.1）	0	0	0
慢性胃炎	1（0.3）	0	0	0
便秘	24（6.4）	0	0	0
齲歯	1（0.3）	0	0	0
下痢	126（33.7）	9（2.4）	0	0
血性下痢	1（0.3）	0	0	0
口内乾燥	16（4.3）	0	0	0
十二指腸穿孔	1（0.3）	0	0	1（0.3）
十二指腸潰瘍	1（0.3）	0	0	0
消化不良	8（2.1）	0	0	0
嚥下障害	4（1.1）	2（0.5）	0	0
鼓腸	1（0.3）	0	0	0
胃炎	3（0.8）	1（0.3）	0	0
胃腸出血	1（0.3）	1（0.3）	0	0
消化器痛	2（0.5）	0	0	0
歯肉出血	3（0.8）	0	0	0
歯肉浮腫	1（0.3）	0	0	0
歯肉痛	1（0.3）	0	0	0
舌炎	2（0.5）	1（0.3）	0	0
舌痛	3（0.8）	0	0	0
下部消化管出血	1（0.3）	0	0	0
口腔内潰瘍形成	5（1.3）	0	0	0
悪心	42（11.2）	1（0.3）	0	0
嚥下痛	1（0.3）	1（0.3）	0	0
口腔内痛	2（0.5）	0	0	0
腭炎	3（0.8）	0	0	0
肛門周囲痛	2（0.5）	0	0	0
直腸出血	2（0.5）	0	0	0
直腸しぶり	2（0.5）	0	0	0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA Ver.19.1 PT（基本語）	レゴラフェニブ（n=374）			
	全グレード n（%）	グレード3 n（%）	グレード4 n（%）	グレード5 n（%）
口内炎	28（7.5）	3（0.8）	0	0
舌不快感	1（0.3）	0	0	0
歯の脱落	1（0.3）	1（0.3）	0	0
歯痛	1（0.3）	0	0	0
上部消化管出血	2（0.5）	1（0.3）	1（0.3）	0
嘔吐	27（7.2）	1（0.3）	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	153（40.9）	32（8.6）	0	2（0.5）
無力症	43（11.5）	11（2.9）	0	0
胸部不快感	1（0.3）	0	0	0
胸痛	1（0.3）	0	0	0
悪寒	1（0.3）	0	0	0
死亡	1（0.3）	0	0	1（0.3）
疲労	80（21.4）	15（4.0）	0	0
冷感	1（0.3）	0	0	0
全身健康状態低下	7（1.9）	5（1.3）	0	1（0.3）
重力性浮腫	1（0.3）	1（0.3）	0	0
炎症	1（0.3）	0	0	0
インフルエンザ様疾患	1（0.3）	0	0	0
倦怠感	12（3.2）	0	0	0
粘膜の炎症	11（2.9）	1（0.3）	0	0
浮腫	1（0.3）	0	0	0
末梢性浮腫	10（2.7）	0	0	0
疼痛	1（0.3）	0	0	0
末梢腫脹	1（0.3）	0	0	0
発熱	13（3.5）	0	0	0
口渇	2（0.5）	0	0	0
肝胆道系障害	18（4.8）	6（1.6）	2（0.5）	0
肝不全	1（0.3）	0	1（0.3）	0
肝機能異常	2（0.5）	0	0	0
肝虚血	1（0.3）	1（0.3）	0	0
肝臓痛	1（0.3）	0	0	0
高ビリルビン血症	9（2.4）	4（1.1）	1（0.3）	0
黄疸	4（1.1）	1（0.3）	0	0
黄疸眼	1（0.3）	0	0	0
感染症および寄生虫症	26（7.0）	2（0.5）	0	0
口角口唇炎	1（0.3）	0	0	0
カンジダ感染	1（0.3）	0	0	0
流行性胸膜痛	1（0.3）	0	0	0
毛包炎	1（0.3）	0	0	0
消化管感染	1（0.3）	0	0	0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA Ver.19.1 PT（基本語）	レゴラフェニブ（n=374）			
	全グレード n（%）	グレード3 n（%）	グレード4 n（%）	グレード5 n（%）
感染	1（0.3）	0	0	0
鼻咽頭炎	2（0.5）	0	0	0
口腔カンジダ症	3（0.8）	0	0	0
口腔真菌感染	2（0.5）	0	0	0
外耳炎	1（0.3）	0	0	0
咽頭炎	1（0.3）	0	0	0
肺炎	1（0.3）	0	0	0
膿疱性皮疹	3（0.8）	0	0	0
レンサ球菌性菌血症	1（0.3）	1（0.3）	0	0
股部白癬	1（0.3）	0	0	0
歯感染	1（0.3）	0	0	0
尿路感染	3（0.8）	1（0.3）	0	0
尿路性敗血症	1（0.3）	1（0.3）	0	0
創傷感染	1（0.3）	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1（0.3）	0	0	0
転倒	1（0.3）	0	0	0
臨床検査	143（38.2）	64（17.1）	6（1.6）	0
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1（0.3）	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	28（7.5）	5（1.3）	2（0.5）	0
アンモニア増加	1（0.3）	0	0	0
アミラーゼ増加	7（1.9）	4（1.1）	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	50（13.4）	17（4.5）	3（0.8）	0
抱合ビリルビン増加	2（0.5）	1（0.3）	0	0
血中アルブミン減少	1（0.3）	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	7（1.9）	1（0.3）	0	0
血中ビリルビン増加	60（16.0）	19（5.1）	0	0
血中クロール増加	1（0.3）	0	0	0
血中クレアチニン増加	2（0.5）	0	0	0
血中ブドウ糖増加	1（0.3）	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	4（1.1）	0	0	0
血中カリウム減少	2（0.5）	0	1（0.3）	0
拡張期血圧上昇	1（0.3）	1（0.3）	0	0
血圧上昇	1（0.3）	1（0.3）	0	0
血中ナトリウム減少	1（0.3）	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	7（1.9）	0	0	0
C-反応性蛋白増加	3（0.8）	0	0	0
心電図T波逆転	1（0.3）	0	0	0
心電図異常	1（0.3）	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	7（1.9）	5（1.3）	0	0
ヘモグロビン減少	1（0.3）	1（0.3）	0	0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA Ver.19.1 PT（基本語）	レゴラフェニブ（n=374）			
	全グレード n（%）	グレード3 n（%）	グレード4 n（%）	グレード5 n（%）
リパーゼ増加	17（4.5）	15（4.0）	1（0.3）	0
リンパ球数減少	1（0.3）	1（0.3）	0	0
好中球数減少	4（1.1）	3（0.8）	0	0
血小板数減少	15（4.0）	4（1.1）	0	0
血小板数増加	1（0.3）	0	0	0
尿中蛋白陽性	1（0.3）	1（0.3）	0	0
遊離サイロキシン増加	1（0.3）	0	0	0
サイロキシン増加	1（0.3）	0	0	0
遊離トリヨードチロニン増加	1（0.3）	0	0	0
体重減少	27（7.2）	4（1.1）	0	0
体重増加	2（0.5）	0	0	0
白血球数減少	8（2.1）	3（0.8）	0	0
白血球数増加	1（0.3）	0	0	0
代謝および栄養障害	112（29.9）	29（7.8）	4（1.1）	0
食欲減退	88（23.5）	10（2.7）	0	0
脱水	2（0.5）	1（0.3）	0	0
高アンモニア血症	2（0.5）	0	0	0
高カルシウム血症	1（0.3）	0	0	0
高血糖	1（0.3）	1（0.3）	0	0
高カリウム血症	2（0.5）	1（0.3）	0	0
高トリグリセリド血症	1（0.3）	0	1（0.3）	0
低アルブミン血症	8（2.1）	2（0.5）	0	0
低カリウム血症	6（1.6）	1（0.3）	0	0
低マグネシウム血症	5（1.3）	1（0.3）	0	0
低ナトリウム血症	7（1.9）	4（1.1）	1（0.3）	0
低リン酸血症	22（5.9）	16（4.3）	2（0.5）	0
栄養障害	1（0.3）	0	0	0
多飲症	1（0.3）	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	45（12.0）	2（0.5）	0	0
関節痛	1（0.3）	0	0	0
背部痛	3（0.8）	1（0.3）	0	0
尾骨痛	1（0.3）	0	0	0
筋痙縮	23（6.1）	0	0	0
筋力低下	1（0.3）	0	0	0
筋骨格系胸痛	2（0.5）	0	0	0
筋骨格痛	1（0.3）	0	0	0
筋肉痛	7（1.9）	1（0.3）	0	0
頸部痛	1（0.3）	0	0	0
四肢痛	11（2.9）	0	0	0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA Ver.19.1 PT（基本語）	レゴラフェニブ（n=374）			
	全グレード n（%）	グレード3 n（%）	グレード4 n（%）	グレード5 n（%）
良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）	1（0.3）	1（0.3）	0	0
感染性新生物	1（0.3）	1（0.3）	0	0
神経系障害	51（13.6）	2（0.5）	0	2（0.5）
失声症	1（0.3）	0	0	0
概日リズム睡眠障害	1（0.3）	0	0	0
浮動性めまい	5（1.3）	0	0	0
異常感覚	1（0.3）	0	0	0
味覚異常	9（2.4）	0	0	0
微細運動機能障害	1（0.3）	0	0	0
頭痛	13（3.5）	0	0	0
肝性脳症	7（1.9）	2（0.5）	0	1（0.3）
知覚過敏	3（0.8）	0	0	0
過眠症	1（0.3）	0	0	0
感覚鈍麻	1（0.3）	0	0	0
味覚減退	1（0.3）	0	0	0
嗜眠	2（0.5）	0	0	0
記憶障害	1（0.3）	0	0	0
髄膜出血	1（0.3）	0	0	1（0.3）
錯感覚	1（0.3）	0	0	0
嗅覚錯誤	1（0.3）	0	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	3（0.8）	0	0	0
睡眠の質低下	1（0.3）	0	0	0
傾眠	1（0.3）	0	0	0
振戦	1（0.3）	0	0	0
精神障害	7（1.9）	0	0	0
抑うつ気分	1（0.3）	0	0	0
うつ病	1（0.3）	0	0	0
不眠症	6（1.6）	0	0	0
落ち着きのなさ	1（0.3）	0	0	0
腎および尿路障害	30（8.0）	7（1.9）	0	0
急性腎障害	2（0.5）	1（0.3）	0	0
血尿	3（0.8）	0	0	0
失禁	1（0.3）	0	0	0
ネフローゼ症候群	1（0.3）	0	0	0
夜間頻尿	1（0.3）	0	0	0
頻尿	1（0.3）	0	0	0
蛋白尿	21（5.6）	6（1.6）	0	0
腎不全	1（0.3）	0	0	0
生殖系および乳房障害	10（2.7）	0	0	0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA Ver.19.1 PT（基本語）	レゴラフェニブ（n=374）			
	全グレード n（%）	グレード3 n（%）	グレード4 n（%）	グレード5 n（%）
勃起不全	1（0.3）	0	0	0
性器発疹	1（0.3）	0	0	0
女性化乳房	2（0.5）	0	0	0
陰茎紅斑	2（0.5）	0	0	0
陰囊紅斑	3（0.8）	0	0	0
陰囊潰瘍	1（0.3）	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	75（20.1）	1（0.3）	0	0
咳嗽	4（1.1）	0	0	0
発声障害	59（15.8）	0	0	0
呼吸困難	4（1.1）	1（0.3）	0	0
労作性呼吸困難	2（0.5）	0	0	0
鼻出血	8（2.1）	0	0	0
過換気	1（0.3）	0	0	0
咽頭痛	1（0.3）	0	0	0
鼻閉	1（0.3）	0	0	0
鼻乾燥	1（0.3）	0	0	0
口腔咽頭痛	5（1.3）	0	0	0
胸水	1（0.3）	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	227（60.7）	49（13.1）	0	0
ざ瘡	1（0.3）	0	0	0
脱毛症	25（6.7）	0	0	0
皮膚炎	2（0.5）	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	6（1.6）	0	0	0
アトピー性皮膚炎	1（0.3）	0	0	0
水疱性皮膚炎	1（0.3）	0	0	0
皮膚乾燥	9（2.4）	0	0	0
湿疹	1（0.3）	0	0	0
紅斑	8（2.1）	1（0.3）	0	0
多形紅斑	3（0.8）	0	0	0
顔のやせ	1（0.3）	0	0	0
多汗症	1（0.3）	0	0	0
過角化	6（1.6）	0	0	0
爪の障害	1（0.3）	0	0	0
皮膚疼痛	1（0.3）	0	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	191（51.1）	46（12.3）	0	0
足底紅斑	1（0.3）	0	0	0
そう痒症	10（2.7）	1（0.3）	0	0
全身性そう痒症	1（0.3）	0	0	0
紫斑	1（0.3）	0	0	0
発疹	14（3.7）	0	0	0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

MedDRA Ver.19.1 PT（基本語）	レゴラフェニブ（n=374）			
	全グレード n（%）	グレード3 n（%）	グレード4 n（%）	グレード5 n（%）
紅斑性皮疹	2（0.5）	0	0	0
全身性皮疹	1（0.3）	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	2（0.5）	0	0	0
丘疹性皮疹	2（0.5）	0	0	0
痂皮	1（0.3）	0	0	0
皮膚剥脱	4（1.1）	0	0	0
皮膚亀裂	1（0.3）	0	0	0
皮膚色素過剰	1（0.3）	0	0	0
皮膚刺激	1（0.3）	0	0	0
皮膚病変	3（0.8）	0	0	0
皮膚反応	1（0.3）	0	0	0
皮膚潰瘍	2（0.5）	1（0.3）	0	0
蕁麻疹	2（0.5）	0	0	0
血管障害	94（25.1）	48（12.8）	1（0.3）	1（0.3）
塞栓症	1（0.3）	1（0.3）	0	0
潮紅	1（0.3）	0	0	0
ほてり	1（0.3）	0	0	0
高血圧	87（23.3）	48（12.8）	0	0
高血圧クリーゼ	1（0.3）	0	1（0.3）	0
蒼白	1（0.3）	0	0	0
末梢動脈狭窄	1（0.3）	1（0.3）	0	0
出血性ショック	1（0.3）	0	0	1（0.3）
血管炎	1（0.3）	0	0	0
四肢静脈血栓症	1（0.3）	0	0	0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

<参考>

国外第Ⅰ相臨床試験において投与された最高用量は、3週間投与/1週間休薬による1日1回220mgで、この際に観察された副作用は主として皮膚障害、発声障害、下痢、粘膜炎、口内乾燥、食欲減退、高血圧及び疲労であった。また、患者自身による不注意で予定より高い用量を投与した報告が1例（160mgを1日1回投与のところ、160mgを1日2回、6日間投与）あり、7日目から疲労、14日目から手足症候群と発疹を同時に発現している。

レゴラフェニブの過量投与に対する特定の解毒剤はない。過量投与が疑われた場合は投与を中止し、症状に応じて適切な処置を行うこと。なお、臨床試験において、上記以外に意図的もしくは偶発的な本剤の過量投与は報告されていない。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

【解説】

PTPシートの誤飲対策の為に設定している（平成8年3月27日付、日薬連発 第240号、304号）。患者がPTPシートをそのまま服用し、食道や気管を損傷するという事故例が増加してきたことに伴い、日本気管食道科学学会からその対応について検討するよう日本製薬団体連合会等に要望があった。これを受けて、日本製薬団体連合会の自主申し合わせ事項として、業界の統一した対応に基づき上記内容を記載している。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤投与後にケラトアkantoma、皮膚扁平上皮癌が発生したとの報告がある。

【解説】

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、重篤な有害事象として外国人患者にケラトアkantoma、皮膚扁平上皮癌各1件を含む皮膚の過角化病変が報告されている。

本剤投与とこれら皮膚病変発症との関連性は現時点では明らかではなく、完全に排除できないことから、本項に、ケラトアkantoma及び皮膚扁平上皮癌が発生したとの報告がある旨を記載した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 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）、卵巢（萎縮、のう胞状黄体）、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。

【解説】

動物（ラット及びイヌ）における反復投与毒性試験の結果、生殖機能及び受胎能に障害を及ぼす可能性が示されている⁴⁰⁾。

反復投与毒性試験の病理組織学的検査では、ラットにおいては4週間投与試験の16mg/kg群（ヒトに臨床用量投与時の非結合型全身曝露 [AUC₀₋₂₄] の約2倍の曝露量に相当）で雌雄生殖器に組織変化（卵巢・子宮・膣の萎縮／精巣上体の細胞残屑）が認められた。

イヌにおいても13週間投与試験の20mg/kg（ヒトに臨床用量投与時の全身曝露とほぼ同程度 [約0.9倍] の曝露量に相当）以上で、雌雄生殖器に組織変化（精巣：成熟遅延／巨細胞／生殖細胞消失、精巣上体：乏精子又は無精子症、卵巢：発育卵胞数の減少／卵胞変性の増加）がみられ、月齢相応の成熟度に達しなかった。また、イヌ52週間投与試験の16mg/kg群（ヒトに臨床用量投与時の全身曝露とほぼ同程度 [約1.2倍] の曝露量に相当）の卵巢に嚢胞状黄体、発育卵胞の減少、卵胞嚢胞が、4mg/kg（ヒトに臨床用量投与時の全身曝露と約半分の曝露量に相当）以上で変性卵胞数の増加、1mg/kg（ヒトに臨床用量投与時の全身曝露の約1/7の曝露量に相当）以上で卵巢の鉍質化が認められ、4mg/kg以上の子宮に嚢胞状腺腔拡張が認められた。また、4mg/kg以上の精巣では、精細管に巨細胞、セルトリ細胞空胞形成及び／又は精細管萎縮が認められ、精巣上体には1mg/kg以上で上皮空胞変性及びその病変が更に進行した鉍質化が認められる例もあり、さらにリンパ球様細胞浸潤及び細胞残屑が認められた。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」 (38～46ページ参照)

(2) 安全性薬理試験⁴¹⁾

試験項目		動物 /系統等	性別 (n/群)	投与量 [投与経路]	試験成績
心血管系 及び呼吸器系	hERGカリウム電流	hERG発現 HEK293細胞	—	レゴラフェニブ： 0、0.1、1、10、 20 μ M [<i>in vitro</i>]	hERGカリウム電流を濃度 依存的に阻害
				M-2、M-5： 0、0.1、1、10 μ M [<i>in vitro</i>]	hERGカリウム電流を強力 に阻害
	活動電位持続時間 (APD)、プラトー電 位	ウサギブルキ ンエ線維	(5)	レゴラフェニブ： 0.2、2、20 μ M [<i>in vitro</i>]	0.2、2 μ M：活動電位に影響 なし 20 μ M：APD ₅₀ 及びAPD ₉₀ は 有意に短縮、プラトー電位 は有意に負方向にシフト (p <0.05、ANOVA /Dunnett's test)
	心血管系パラメータ (血圧、心拍数など)、心電図パラメー タ (PQ、QRS、QT、 QTc)、肺機能、血液/ 呼吸ガス、酸-塩基平 衡、ヘマトクリット、 血漿カリウム/ナトリウ ム	麻酔下イヌ (ビーグル)	雌雄 (3)	レゴラフェニブ： 10、30、100mg/kg [十二指腸内]	影響なし
中枢神経系	体温、行動、自発運動 量	ラット (Wistar)	雄 (6)	レゴラフェニブ： 2、10、50mg/kg [経口]	影響なし
			雄 (6)	M-2、M-5： 1、5、20mg/kg [経口]	M-2/20mg/kgの投与を受け た1例で一過性の行動異常が 見られたが、その他の異常 なし
	熱刺激に対する侵害受 容反応、ヘキソバルビ タール誘発睡眠時間、 ペンチレンテトラゾール 痙攣誘発閾値	ラット (Wistar)	雄 (5～8)	レゴラフェニブ： 2、10、50mg/kg [経口]	影響なし
血糖	ラット (Wistar)	雄 (6)	レゴラフェニブ： 2、10、50mg/kg [経口]	絶食下のラットで血糖低下 (2、50mg/kg：約22%、 p <0.05 vs 溶媒対照群 Dunnett's検定、10mg/kg： 影響なし)、非絶食下のラ ットでは影響なし	
胃腸管系	薬剤による摘出回腸の 収縮に対する影響 (ア セチルコリン、セロト ニン、ヒスタミン、塩 化バリウム)	モルモット 摘出回腸	(4)	レゴラフェニブ： 0.2、2 μ M [<i>in vitro</i>]	影響なし
	硫酸バリウムの腸管内 輸送に対する影響	ラット (Wistar)	雄 (5)	レゴラフェニブ： 2、10、50mg/kg [経口]	いずれの用量も有意に抑制 (p <0.05 vs 溶媒対照群、 Duncan's test) 抑制作用は用量依存的であ った
腎機能、脂質代謝及び血液 学的パラメータ	ラット (Wistar)	雄 (9又は 10)	レゴラフェニブ： 2、10、50mg/kg [経口]	影響なし	

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(3) その他の薬理試験

VEGF誘発血圧低下に対する抑制作用（参考情報）

レゴラフェニブは、1mg/kg投与でVEGFによる血圧低下をほぼ完全に抑制した。M-2及びM-5（それぞれ1 mg/kg）投与でも、VEGFによる血圧低下が抑制された⁴²⁾。

VEGF誘発血圧低下に対する抑制作用（ラット）

時間 (分)	溶媒 投与群	レゴラフェニブ		M-2	M-5
		0.1 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg
収縮期血圧 (mmHg)					
0	138 ± 4	152 ± 4	138 ± 3	142 ± 4	132 ± 3
5 ^{a)}	142 ± 3	154 ± 8	144 ± 4	150 ± 3	137 ± 4
15 ^{b)}	121 ± 8	138 ± 4	144 ± 2	147 ± 9	129 ± 5
16 ^{c)}	104 ± 5	129 ± 9	143 ± 3	146 ± 10	127 ± 5
最低血圧	104 ± 5	129 ± 9	135 ± 3	138 ± 5	127 ± 5
拡張期血圧 (mmHg)					
0	90 ± 3	104 ± 4	89 ± 4	96 ± 3	84 ± 3
5 ^{a)}	93 ± 4	104 ± 5	94 ± 4	103 ± 2	89 ± 3
15 ^{b)}	72 ± 7	89 ± 5	93 ± 3	100 ± 7	81 ± 5
16 ^{c)}	58 ± 4	82 ± 9	92 ± 3	98 ± 8	79 ± 5
最低血圧	58 ± 4	82 ± 9	86 ± 2	92 ± 5	79 ± 5

平均値 ± SEM、n = 4-6例

a) 5分の時点で溶媒又は薬物を投与、b) 15分の時点でVEGFを投与

c) 16分の時点で、溶媒対照群で最低血圧を観察

[試験方法]

麻酔ラットにレゴラフェニブ（0.1、1 mg/kg）、M-2（1mg/kg）、M-5（1mg/kg）を静脈内投与した10分後に組換えヒトVEGF（9 µg/kg）を静脈内投与し、VEGFで誘発される一過性低血圧を指標にレゴラフェニブ、M-2及びM-5のVEGF拮抗作用を検討した。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

マウス及びラットの概略の致死量は、技術的に投与可能な最高用量である250mg/kgにおいても毒性徴候は認められなかった⁴³⁾。

動物種（系統、性別、n/群）	投与経路	概略の致死量（mg/kg）
マウス（NMRI、雌、n=6）	経口	>250
ラット（Wistar、雌、n=6）	経口	>250

(2) 反復投与毒性試験⁴⁰⁾

マウス、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験における毒性プロファイルはいずれも同様に、複数の組織に再生や炎症を伴う変性変化が認められた。主な標的臓器・組織は3動物種で同じであったが、イヌと比較すると、ラットとマウスは特に腎臓、消化器及び歯への影響に対して感受性が高く、皮膚及び肝臓への影響に対しては感受性が低かった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

イヌで4週間及びラットで13週間の投与期間終了時に認められた臨床検査所見及び病理組織学的検査所見のほとんどは、4週間の回復期間中に完全に回復又は回復傾向を示した。

動物種 (系統、 性別、 n/群)	試験 期間	投与量 (mg/kg) [投与経 路]	無毒 性量 (mg/kg /日)	最大耐用 量 (mg/kg/ 日)	主な所見・症状
マウス (CD-1、 雌雄、 10/群)	4週間 投与	5、20、80 [経口]	<5	5	20mg/kg以上群で本薬投与に起因する死亡例を認めた(20mg/kg:雄2例、80mg/kg:雄6例、雌5例)。 5mg/kg以上群で歯の象牙質変化、前胃過角化。 雌5mg/kg以上、雄20mg/kg以上群で肝酵素増加。 20mg/kg以上群で体重増加抑制。
	5週間 投与	1、5、20 [経口]	1	20	本薬投与に起因する死亡例なし。 5mg/kg以上群で食道及び前胃重層扁平上皮の過角化/肥厚、歯の象牙質変化。 雄5mg/kg以上群、雌20mg/kg群で肝機能へ影響。 20mg/kg群でリンパ・造血器系の変化。 雌5mg/kg以上群で発情周期へ影響、20mg/kg群で平均子宮重量の増加。
ラット (Wistar 、雌雄、 10/群)	4週間 投与	1、4、16 [経口]	<1	4	本薬投与期間中に重度の一般症状は発現せず。 1mg/kg以上の群で赤血球/白血球パラメータ、肝機能へ影響。16mg/kg群で甲状腺機能、尿排出へ影響。 主として16mg/kg群で副腎、肝臓、消化器系、雌生殖器系、歯、骨の成長域等に形態学的変化。
	13週間 投与	0.5、2、8 [経口]	<0.5	2	雌8mg/kg群で本薬に関連した死亡又は切迫屠殺例を認めた(回復試験群も含め20例中4例)。 雄0.5mg/kg以上、雌8mg/kg群で体重増加抑制。 0.5mg/kg以上群でALT上昇、8mg/kg群でAST・ビリルビンの上昇など肝機能に影響。 雄0.5mg/kg以上群、雌2mg/kg以上群で腎臓に炎症性/変性性病変。雄8mg/kg群で腎機能パラメータに影響。 2mg/kg以上群で赤血球/白血球パラメータに影響。 病理組織学的検査にて、8mg/kg群で歯、大腿骨及び胸骨、副腎、消化器系に毒性所見。
	26週間 投与	0.1、0.5、 2 [経口]	0.1	2	本薬投与に起因する死亡例なし。 0.1mg/kg以上群で白血球パラメータ、0.5mg/kg以上群で赤血球パラメータに影響。 0.5mg/kg以上群で肝酵素の増加、病理組織学的検査で門脈周囲肝細胞の変性を認めた。 0.5mg/kg以上群で軽度の糸球体腎症、雄2mg/kg群の少数例で軽度の尿細管変性。 2mg/kg群で心臓の房室弁肥厚の増加。
イヌ (ビーグル、雌 雄、3-4/ 群)	4週間 投与	5、20、80 [経口]	5	80	本薬投与に起因する死亡例なし。雌80mg/kg群で軟便/液状便の増加、1例で下痢・歯槽出血を呈し一般状態悪化。 5mg/kg以上群で歯の象牙質の変化。 20mg/kg以上群で異形白血球の増加、大腿骨及び胸骨の軟骨に影響。 80mg/kg群で肝酵素上昇、腎症、膵臓腺房萎縮等。
	13週間 投与	5、20、80 [経口]	<5	80	本薬投与に起因する死亡例なし。 5mg/kg以上群で脱毛、20mg/kg以上群で粘液便/血便、歯肉出血、全身状態悪化等、

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

					80mg/kg群で軟便/液状便、嘔吐の増加。 20mg/kg以上群で腎臓、リンパ系、肝臓、副腎、甲状腺等の異常所見、歯の象牙質変化、胸骨及び大腿骨骨髓の脂肪化増強、生殖器の組織変化など。 80mg/kg群で赤血球/白血球パラメータに影響。
	52週間投与	1、4、16 [経口]	<1	16	本薬投与に起因する死亡例なし。1mg/kg以上群で脱毛、痲痺、膿瘍様病変等を用量依存的に認めた。 1mg/kg以上群で骨髄細胞増加、甲状腺鉍質化、生殖器の組織変化等。 4mg/kg以上群で腎臓、肝臓等炎症性/変性性病変。 16mg/kg群でTSHが顕著に増加。

(3) 遺伝毒性試験 (*in vitro*、マウス) ⁴⁴⁾

ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験 (*in vitro*)、チャイニーズハムスターV79細胞を用いた染色体異常試験 (*in vitro*) 及びマウス骨髄小核試験 (*in vivo*) のいずれの結果も陰性であり、レゴラフェニブは遺伝毒性を有しないと考えられた。

(4) がん原性試験

レゴラフェニブは進行がん患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍薬であることから、がん原性試験は実施していない。

(5) 生殖発生毒性試験

① 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

本剤が進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施されていない。

作用機序及び一般毒性試験成績から判断すると、レゴラフェニブは雌雄受胎能に影響を及ぼすと考えられる。

② 出生前及び出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験

本剤が進行癌患者の治療を目的とした抗悪性腫瘍剤であることから、出生前及び出生後の発生ならびに母体の機能に関する試験は実施されていない。

作用機序及び一般毒性試験成績から判断すると、レゴラフェニブは出生前及び出生後の発生に影響を及ぼすと考えられる。

③ 胚・胎児発生に関する試験 (ウサギ) ³⁸⁾

妊娠ウサギ (Himalaya、n=20/群) に、レゴラフェニブ0.4、0.8及び1.6mg/kg/日を妊娠6～20日目まで経口投与した。

母動物では、0.8mg/kgまで平均摂餌量、摂水量、排泄物及び絶対/補正体重増加量にレゴラフェニブ投与の影響は認められなかった。全胚吸収がみられた1.6mg/kg群の4例中2例で投与期間に軽微～軽度な体重減少が認められた。

胚及び胎児への影響として、1.6mg/kg群では4例に全胚吸収がみられたために妊娠率が低下した。この用量で着床後胚死亡の明らかな増加が認められた。1.6mg/kg群 (主に泌尿器系、心臓及び中軸骨格の所見) 及び0.8mg/kg群 [主に前肢又は後肢の位置異常、心臓及び大血管異常、泌尿器系及び骨格 (頭蓋骨、尾椎体)] でレゴラフェニブ投与に関連する奇形が

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

認められた。1.6及び0.8mg/kg群の泌尿器系の異常所見より、レゴラフェニブ投与による内臓変異誘発が示唆された。胎児の骨格検査において、0.8及び1.6mg/kg群で胸骨分節癒合及び第7頸肋の発生頻度増加が認められた。

以上の結果より、母動物及び胚・胎児発生に関する無毒性量は、それぞれ0.8及び0.4mg/kg/日と判断された。

(6) 局所刺激性試験（マウス、ラット、イヌ）

レゴラフェニブを経口投与した動物の消化管に種々の組織学的変化が認められた。特にマウス及びラットの胃及び十二指腸には、変性及び再生の徴候が認められた。イヌでは消化管の形態学的変化は顕著ではなかったが、消化管障害を示唆する一般症状（血性下痢、嘔吐）が認められた。これらの影響は、分裂の盛んな細胞に対するレゴラフェニブの影響（薬理作用）によるものと考えられた。

(7) その他の特殊毒性

① 光毒性試験（*in vitro*、マウス）

レゴラフェニブは、*in vitro* 試験である3T3 NRU光毒性試験〔レゴラフェニブ水和物として50µg/mLまでの濃度範囲〕において、軽度な光毒性を有する可能性が示唆されたが、NMRIマウス（雌、n=6/群）を用いた局所リンパ節試験（LLNA）〔投与量：レゴラフェニブ水和物として1、5、20mg/kg〕では光毒性は検出されなかったことから、レゴラフェニブに光毒性はないと考えられた。

② 代謝物の毒性試験⁴⁵⁾

試験項目		動物種 (系統、性別、n/群)	試験成績
4週間反復投与毒性試験		マウス (CD-1、雌雄、n=10)	代謝物 M-2 及び M-5 の全身毒性はレゴラフェニブよりも明らかに弱く、毒性全体に占める代謝物の寄与は小さいと考えられた。
遺伝毒性 試験	復帰突然変異試験 〔 <i>in vitro</i> 〕	ネズミチフス菌	代謝物 M-2 及び M-5 に復帰突然変異誘発性は認められなかった。
	染色体異常試験 〔 <i>in vitro</i> 〕	チャイニーズハムスター V79 細胞	代謝物 M-2 は細胞毒性が認められる濃度で染色体異常細胞数を増加させた。M-5 に染色体異常細胞数の増加は認められなかった。
光安全性 試験	3T3 NRU 試験 〔 <i>in vitro</i> 〕		<i>in vitro</i> 3T3 NRU において、代謝物 M-2 及び M-5 に光毒性を有する可能性が示唆された。 (M-2 < M-5)
	局所リンパ節試験 (LLNA)	マウス (NMRI、雌、n=6)	代謝物 M-5 に対する LLNA 試験では、光毒性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：スチバーガ錠40mg 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること

有効成分：レゴラフェニブ水和物 劇薬

2. 有効期間

30ヵ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資料：スチバーガ®錠を服用される患者さんへ

(バイエル薬品株式会社 医療関係者向けホームページ <https://pharma-navi.bayer.jp/> 参照)

6. 同一成分・同効薬

同一成分：該当なし

同効薬：ソラフェニブトシル酸塩、ベバシズマブ（遺伝子組換え）、スニチニブリンゴ酸塩、イマチニブメシル酸塩

7. 国際誕生年月日

2012年9月27日（米国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2013年3月25日

製造販売一部変更承認年月日：2013年8月20日（効能又は効果の追加）

2017年6月26日（効能又は効果の追加）

承認番号：22500AMX00886000

薬価基準収載年月日：2013年5月24日

販売開始年月日：2013年5月24日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能又は効果の追加：2013年8月20日

追加された効能又は効果：がん化学療法後に増悪した消化管間質腫瘍

効能又は効果の追加：2017年6月26日

追加された効能又は効果：がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌

X. 管理的事項に関する項目

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容
該当しない

11. 再審査期間
8年：2013年3月25日～2021年3月24日

12. 投薬期間制限に関する情報
本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	HOT番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
スチバーガ錠 40mg	1222586010101	4291029F1028	622225801

14. 保険給付上の注意
該当しない

X I . 文 献

1. 引用文献

番号	書 誌 事 項	PMID	CTD番号
1)	Grothey A et al. Lancet. 381, 303-312 (2013) (CORRECT 試験)	23177514	
2)	Demetri GD et al. Lancet. 381, 295-302 (2013) (GRID 試験)	23177515	
3)	バイエル薬品社内資料 [切除不能な肝細胞癌患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験 (RESORCE試験)]	—	2.7.6.4 [†]
4)	バイエル薬品社内資料 [食事の影響試験]	—	2.7.2.2.5.1 [*]
5)	バイエル薬品社内資料 [日本人進行固形がん患者を対象とした国内第Ⅰ相臨床試験 (試験13172)]	—	2.7.6.6 [*]
6)	バイエル薬品社内資料 [QTへの影響]	—	2.7.2.2.4.1 [*]
7)	バイエル薬品社内資料 [海外第Ⅰ相用量反応探索試験 (3週間投与/1週間休薬) (試験11650)]	—	2.7.2.2.2.1 [*]
8)	バイエル薬品社内資料 [海外第Ⅰ相用量反応探索試験 (連日投与) (試験11651)]	—	2.7.2.2.2.2 [*]
9)	バイエル薬品社内資料 [肝細胞癌 (HCC) 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (試験14596)]	—	2.7.6.6 [†]
10)	Bruix J et al. Eur J Cancer 49, 3412-3419 (2013)	23809766	
11)	Wilhelm SM et al. Int J Cancer. 129, 245-255 (2011)	21170960	
12)	バイエル薬品社内資料 [キナーゼ阻害に関する試験]	—	2.6.2.2.1.4 [*]
13)	George S et al. J Clin Oncol. 30, 2401-2407 (2012)	22614970	
14)	バイエル薬品社内資料 [消化管間質腫瘍モデルに対する作用に関する試験]	—	2.6.2.2.2.1 [#]
15)	バイエル薬品社内資料 [ヒト結腸癌異種移植モデルにおけるレゴラフェニブ及び代謝物の作用に関する試験]	—	2.6.2.2.6.1 [*]
16)	バイエル薬品社内資料 [マウス肝細胞癌同所性移植モデルに対する作用に関する試験]	—	2.6.2.2.2.3 [†]
17)	バイエル薬品社内資料 [リファンピシンの相互作用試験]	—	2.7.2.2.5.2.3 [*]
18)	バイエル薬品社内資料 [ケトコナゾールとの相互作用試験]	—	2.7.2.2.5.2.2 [*]
19)	バイエル薬品社内資料 [CYPプローブ基質薬との相互作用試験]	—	2.7.2.2.3.2 [*]
20)	バイエル薬品社内資料 [mFOLFOX6、FOLFIRIとの相互作用試験]	—	2.7.2.2.3.1 [*]
21)	バイエル薬品社内資料 [ジゴキシン又はロスバスタチンとの相互作用試験]	—	2.7.6.3 [†]
22)	バイエル薬品社内資料 [ネオマイシンの相互作用試験]	—	2.7.6.2 [†]
23)	バイエル薬品社内資料 [[¹⁴ C]マスバランス試験]	—	2.7.6.3 [*]
24)	バイエル薬品社内資料 [薬物動態：分布]	—	2.7.2.3.1.2 [*]
25)	バイエル薬品社内資料 [内因性因子の影響：年齢・性差・体重]	—	2.7.2.3.2 [*]
26)	バイエル薬品社内資料 [内因性因子の影響：肝機能]	—	2.7.2.3.2.5 [*]
27)	バイエル薬品社内資料 [内因性因子の影響：腎機能]	—	2.7.2.3.2.4 [*]
28)	バイエル薬品社内資料 [内因性因子の影響：重度腎機能障害]	—	2.7.6.1 [†]
29)	バイエル薬品社内資料 [薬物動態の民族差比較]	—	2.7.2.3.2.6 [*]
30)	バイエル薬品社内資料 [単回投与後の吸収及び薬物動態試験]	—	2.6.4.3.1 [*]

* : スチバーガ錠2013年3月25日承認

: 2013年8月20日承認

† : 2017年6月26日承認

X I . 文 献

31) バイエル薬品社内資料 [定量的組織分布]	—	2.6.4.4.2.2*
32) バイエル薬品社内資料 [妊娠ラットにおける定量的組織分布 (胎盤通過性)]	—	2.6.4.4.2.3*
33) バイエル薬品社内資料 [ラットにおける乳汁中分泌に関する試験]	—	2.6.4.6.4*
34) バイエル薬品社内資料 [血漿たん白結合試験]	—	2.6.4.4.1*
35) バイエル薬品社内資料 [薬物動態：代謝]	—	2.6.4.5*
36) バイエル薬品社内資料 [薬物動態：排泄]	—	2.7.2.3.1.4*
37) バイエル薬品社内資料 [P-gp及びBCRPに対する阻害作用]	—	2.6.4.8.7*
38) バイエル薬品社内資料 [ウサギにおける胚・胎児発生に関する毒性試験]		2.6.6.6.3*
39) バイエル薬品社内資料 [代謝物のP-gp及びBCRPに対する基質特性についての検討]	—	2.6.4.8.2* 2.6.4.8.3*
40) バイエル薬品社内資料 [反復投与毒性試験]	—	2.6.6.3*
41) バイエル薬品社内資料 [安全性薬理試験]	—	2.6.2.4*
42) バイエル薬品社内資料 [副次的薬理試験]		2.6.2.3*
43) バイエル薬品社内資料 [単回投与毒性試験]	—	2.6.6.2*
44) バイエル薬品社内資料 [遺伝毒性試験]	—	2.6.6.4*
45) バイエル薬品社内資料 [代謝物の毒性試験]	—	2.6.6.8.2*

* : スチバーガ錠2013年3月25日承認

: 2013年8月20日承認

† : 2017年6月26日承認

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、結腸・直腸癌を適応症として、2012年9月27日に米国で最初の承認を取得し、販売されて以降、96の国及び地域で承認されている（2018年9月時点）。

結腸・直腸癌については欧州連合加盟28カ国を含む95の国及び地域で承認されている。

また、消化管間質腫瘍については2013年2月25日に米国で承認を取得した以降、欧州連合加盟28カ国を含む92の国及び地域で承認されている。

肝細胞癌に対しては、米国で2017年4月に承認されて以降、欧州連合加盟28カ国を含む78の国及び地域で承認されている。

本剤の海外での承認状況は以下のとおりである。（2019年6月時点）

米国（2012年9月承認）
会社名：Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.
販売名：STIVARGA® (regorafenib)
剤形・規格：Tablets：40 mg
効能又は効果 1 INDICATIONS AND USAGE 1.1 Colorectal Cancer STIVARGA is indicated for the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (CRC) who have been previously treated with fluoropyrimidine-, oxaliplatin- and irinotecan-based chemotherapy, an anti-VEGF therapy, and, if RAS wild-type, an anti-EGFR therapy. 1.2 Gastrointestinal Stromal Tumors STIVARGA is indicated for the treatment of patients with locally advanced, unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST) who have been previously treated with imatinib mesylate and sunitinib malate. 1.3 Hepatocellular Carcinoma STIVARGA is indicated for the treatment of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) who have been previously treated with sorafenib.
用法及び用量 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.1 Recommended Dose The recommended dose is 160 mg STIVARGA (four 40 mg tablets) taken orally once daily for the first 21 days of each 28-day cycle. Continue treatment until disease progression or unacceptable toxicity. Take STIVARGA at the same time each day. Swallow tablet whole with water after a low-fat meal that contains less than 600 calories and less than 30% fat [see Clinical Pharmacology (12.3)]. Do not take two doses of STIVARGA on the same day to make up for a missed dose from the previous day. 2.2 Dose Modifications If dose modifications are required, reduce the dose in 40 mg (one tablet) increments; the lowest recommended daily dose of STIVARGA is 80 mg daily. Interrupt STIVARGA for the following: •Grade 2 hand-foot skin reaction (HFSR) [palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome (PPES)] that is recurrent or does not improve within 7 days despite dose reduction; interrupt therapy for a minimum of 7 days for Grade 3 HFSR •Symptomatic Grade 2 hypertension •Any Grade 3 or 4 adverse reaction •Worsening infection of any grade Reduce the dose of STIVARGA to 120 mg: •For the first occurrence of Grade 2 HFSR of any duration •After recovery of any Grade 3 or 4 adverse reaction except infection •For Grade 3 aspartate aminotransferase (AST)/alanine aminotransferase (ALT) elevation, only resume if the potential benefit outweighs the risk of hepatotoxicity

XII. 参考資料

Reduce the dose of STIVARGA to 80 mg:

- For re-occurrence of Grade 2 HFSR at the 120 mg dose
- After recovery of any Grade 3 or 4 adverse reaction at the 120 mg dose (except hepatotoxicity or infection)

Discontinue STIVARGA permanently for the following:

- Failure to tolerate 80 mg dose
- Any occurrence of AST or ALT more than 20 times the upper limit of normal (ULN)
- Any occurrence of AST or ALT more than 3 times ULN with concurrent bilirubin more than 2 times ULN
- Re-occurrence of AST or ALT more than 5 times ULN despite dose reduction to 120 mg
- For any Grade 4 adverse reaction; only resume if the potential benefit outweighs the risks

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

<効能又は効果>

- 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
- がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌

「効能又は効果に関連する注意」は「V. 治療に関する項目 2. 効能又は効果に関連する注意」の項（11～12ページ）を参照

<用法及び用量>

通常、成人には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。

「用法及び用量に関連する注意」は「V. 治療に関する項目 4. 用法及び用量に関連する注意」の項（13～15ページ）を参照

2. 海外における臨床支援情報

妊婦への投与に関する情報

オーストラリア分類：D（2013年11月）

日本の添付文書の「9.4 生殖能を有する患者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通り。

本邦における使用上の注意

9.4 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こと。 [9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。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³⁸⁾。 [2.2、9.4参照]

9.6 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³³⁾。

XII. 参考資料

(参考)

The Australian categories for prescribing medicines in pregnancy	
Category D	Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects. Accompanying texts should be consulted for further details.

小児等への投与に関する情報

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書とは異なる。

本邦における使用上の注意

9.7 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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019年6月)	8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS<抜粋> 8.4 Pediatric Use The safety and efficacy of Stivarga in pediatric patients less than 18 years of age have not been established. <u>Animal Data</u> In 28-day repeat dose studies in rats there were dose-dependent findings of dentin alteration and angiectasis. These findings occurred at regorafenib doses as low as 4 mg/kg (approximately 25% of the AUC in humans at the recommended dose) . In 13-week repeat-dose studies in dogs there were similar findings of dentin alteration at doses as low as 20 mg/kg (approximately 43% of the AUC in humans at the recommended dose) . Administration of regorafenib in these animals also led to persistent growth and thickening of the femoral epiphyseal growth plate.

XIII. 備 考

その他の関連資料

医療従事者向け資料：

適正使用ガイド（大腸癌・消化管間質腫瘍編、肝細胞癌編）

バイエル薬品株式会社 医療関係者向けホームページ <https://pharma-navi.bayer.jp/> 参照



Bayer

製造販売元 [資料請求先]

バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

<https://byl.bayer.co.jp/>

[コンタクトセンター]

0120-106-398

<受付時間> 9:00~17:30(土日祝日・当社休日を除く)

PP-STI-JP-0420-25-09

資料記号

STI190401