

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害剤

ラパチニブトシル酸塩水和物錠

タイケルブ[®]錠250mg**Tykerb[®] Tablets 250mg**

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－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中ラパチニブトシル酸塩水和物 405mg（ラパチニブとして 250mg）を含有
一般名	和名：ラパチニブトシル酸塩水和物（JAN） 洋名：Lapatinib Tosilate Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2009年4月22日 薬価基準収載年月日：2009年6月19日 販売開始年月日：2009年6月19日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元： ノバルティス ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ノバルティス ファーマ株式会社 ノバルティスダイレクト TEL：0120-003-293 受付時間：月～金 9：00～17：30（祝祭日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://drs-net.novartis.co.jp/hcp/

®：登録商標

本 IF は 2020 年 10 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

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）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）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF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IF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFは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IFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIF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IFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その最新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIF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IFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDA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IFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF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利用者自らが内容を充実させ、IF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、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、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、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDA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「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、 「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、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。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	(3) 予備容量	8
I-1. 開発の経緯	1	(4) 容器の材質	8
I-2. 製品の治療学的特性	2	IV-11. 別途提供される資材類	8
I-3. 製品の製剤学的特性	2	IV-12. その他	8
I-4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	V. 治療に関する項目	9
I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	V-1. 効能又は効果	9
(1) 承認条件	3	V-2. 効能又は効果に関連する注意	9
(2) 流通・使用上の制限事項	3	V-3. 用法及び用量	9
I-6. RMP の概要	3	(1) 用法及び用量の解説	9
II. 名称に関する項目	4	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	10
II-1. 販売名	4	V-4. 用法及び用量に関連する注意	11
(1) 和名	4	V-5. 臨床成績	15
(2) 洋名	4	(1) 臨床データパッケージ	15
(3) 名称の由来	4	(2) 臨床薬理試験	17
II-2. 一般名	4	(3) 用量反応探索試験	18
(1) 和名 (命名法)	4	(4) 検証的試験	19
(2) 洋名 (命名法)	4	1) 有効性検証試験	19
(3) ステム	4	2) 安全性試験	22
II-3. 構造式又は示性式	4	(5) 患者・病態別試験	23
II-4. 分子式及び分子量	4	(6) 治療的使用	23
II-5. 化学名 (命名法) 又は本質	4	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	23
II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	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	23
III. 有効成分に関する項目	5	(7) その他	23
III-1. 物理化学的性質	5	VI. 薬効薬理に関する項目	24
(1) 外観・性状	5	VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	24
(2) 溶解性	5	VI-2. 薬理作用	24
(3) 吸湿性	5	(1) 作用部位・作用機序	24
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	25
(5) 酸塩基解離定数	5	(3) 作用発現時間・持続時間	29
(6) 分配係数	6	VII. 薬物動態に関する項目	30
(7) その他の主な示性値	6	VII-1. 血中濃度の推移	30
III-2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	(1) 治療上有効な血中濃度	30
III-3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	30
IV. 製剤に関する項目	7	(3) 中毒域	32
IV-1. 剤形	7	(4) 食事・併用薬の影響	33
(1) 剤形の区別	7	VII-2. 薬物速度論的パラメータ	34
(2) 製剤の外観及び性状	7	(1) 解析方法	34
(3) 識別コード	7	(2) 吸収速度定数	34
(4) 製剤の物性	7	(3) 消失速度定数	34
(5) その他	7	(4) クリアランス	34
IV-2. 製剤の組成	7	(5) 分布容積	34
(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤	7	(6) その他	34
(2) 電解質等の濃度	7	VII-3. 母集団 (ポピュレーション) 解析	34
(3) 熱量	7	(1) 解析方法	34
IV-3. 添付溶解液の組成及び容量	7	(2) パラメータ変動要因	34
IV-4. 力価	7	VII-4. 吸収	34
IV-5. 混入する可能性のある夾雑物	7	VII-5. 分布	35
IV-6. 製剤の各種条件下における安定性	8	(1) 血液-脳関門通過性	35
IV-7. 調製法及び溶解後の安定性	8	(2) 血液-胎盤関門通過性	35
IV-8. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)	8	(3) 乳汁への移行性	35
IV-9. 溶出性	8	(4) 髄液への移行性	35
IV-10. 容器・包装	8		
(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	8		
(2) 包装	8		

(5) その他の組織への移行性	35	X-2. 有効期間	59
(6) 血漿蛋白結合率	37	X-3. 包装状態での貯法	59
VII-6. 代謝	37	X-4. 取扱い上の注意	59
(1) 代謝部位及び代謝経路	37	X-5. 患者向け資材	59
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、 寄与率	38	X-6. 同一成分・同効薬	59
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	38	X-7. 国際誕生年月日	59
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	38	X-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	59
VII-7. 排泄	39	X-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	59
VII-8. トランスポーターに関する情報	39	X-10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	59
VII-9. 透析等による除去率	39	X-11. 再審査期間	59
VII-10. 特定の背景を有する患者	39	X-12. 投薬期間制限に関する情報	59
VII-11. その他	39	X-13. 各種コード	59
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	40	X-14. 保険給付上の注意	59
VIII-1. 警告内容とその理由	40	X I. 文献	60
VIII-2. 禁忌内容とその理由	41	X I-1. 引用文献	60
VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	41	X I-2. その他の参考文献	61
VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	41	X II. 参考資料	62
VIII-5. 重要な基本的注意とその理由	41	X II-1. 主な外国での発売状況	62
VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意	42	X II-2. 海外における臨床支援情報	64
(1) 合併症・既往歴等のある患者	42	X III. 備考	67
(2) 腎機能障害患者	43	X III-1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	67
(3) 肝機能障害患者	43	(1) 粉碎	67
(4) 生殖能を有する者	43	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性	67
(5) 妊婦	43	X III-2. その他の関連資料	67
(6) 授乳婦	44	<別紙>	
(7) 小児等	44	本剤とカペシタビンの併用による国内臨床試験での グレード別の全副作用の発現状況 (国内第 I / II 相臨床試験: EGF109749)	68
(8) 高齢者	44	本剤とカペシタビンの併用による外国臨床試験での グレード別の全副作用の発現状況 (外国第 III 相臨床試験: EGF100151)	70
VIII-7. 相互作用	44	本剤とレトロゾールの併用による外国臨床試験での グレード別の全副作用の発現状況 (外国第 III 相臨床試験: EGF30008)	73
(1) 併用禁忌とその理由	44	本剤の単独投与における国内臨床試験での グレード別の主な副作用の発現状況 (国内第 I 相臨床試験: EGF10020 及び 国内第 II 相臨床試験: EGF100642)	77
(2) 併用注意とその理由	45	HER2 過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌を 有する患者を対象とした使用成績調査における 副作用の種類別発現状況一覧	79
VIII-8. 副作用	48		
(1) 重大な副作用と初期症状	48		
(2) その他の副作用	51		
VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響	53		
VIII-10. 過量投与	53		
VIII-11. 適用上の注意	53		
VIII-12. その他の注意	54		
(1) 臨床使用に基づく情報	54		
(2) 非臨床試験に基づく情報	54		
IX. 非臨床試験に関する項目	55		
IX-1. 薬理試験	55		
(1) 薬効薬理試験	55		
(2) 安全性薬理試験	55		
(3) その他の薬理試験	55		
IX-2. 毒性試験	55		
(1) 単回投与毒性試験	55		
(2) 反復投与毒性試験	56		
(3) 遺伝毒性試験	57		
(4) がん原性試験	57		
(5) 生殖発生毒性試験	57		
(6) 局所刺激性試験	58		
(7) その他の特殊毒性	58		
X. 管理的事項に関する項目	59		
X-1. 規制区分	59		

略語表

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
AI	Aromatase inhibitor	アロマトラーゼ阻害剤
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	Area under the concentration time curve	血中濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白質
Cmax	Maximum drug concentration	最高血中濃度
Cmin	Minimum drug concentration	最低血中濃度
CR	Complete response	完全奏効
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
DLT	Dose limiting toxicity	用量制限毒性
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	－
EGFR	Epidermal growth factor receptor	上皮成長因子受容体 / 上皮増殖因子受容体
ER	Estrogen receptor	エストロゲン受容体
Erk	Extracellular signal-regulated kinase	細胞外シグナル制御キナーゼ
FISH	Fluorescence <i>in situ</i> hybridization	蛍光 <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション
HER2	Human epidermal growth factor receptor type2	ヒト上皮増殖因子受容体 2
HPMC	Hydroxypropyl methylcellulose	ヒドロキシプロピルメチルセルロース
IC ₅₀	Half maximal (50%) inhibitory concentration	50%阻害濃度
IHC	Immunohistochemistry	免疫組織化学法
LVEF	Left ventricular ejection fraction	左室駆出率
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
OATP1B1	Organic anion transporting polypeptide 1B1	－
OS	Overall survival	全生存期間
OTR	Optimal tolerance regimen	至適忍容レジメン
PFS	Progression-free survival	無増悪生存期間
Pgp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
PgR	Progesterone receptor	プロゲステロン受容体
PR	Partial response	部分奏効
PS	Performance status	全身状態
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	－
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
SD	Stable disease	病勢安定
Tmax	Time to maximum concentration	最高血中濃度到達時間
TTP	Time to progression	無増悪期間

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

タイケルブ（一般名：ラパチニブトシル酸塩水和物）は、グラクソ・スミスクライン社で開発された4-アニリノキナズリン構造を有するチロシンキナーゼ阻害薬である。本剤は細胞増殖促進のシグナル伝達系を活性化するHER（ErbB受容体）ファミリーのEGFR（ErbB1）とHER2（ErbB2）の両者に対して選択的な可逆的阻害作用を有し、腫瘍細胞の増殖を抑制すると考えられている。

本剤の臨床開発は2001年に米国で健康被験者を対象とした第I相臨床試験（EGF10001）により開始された。その後、本剤単独療法ならびに種々の他剤との併用療法における検討が行われた。

カペシタビンとの併用

本剤とカペシタビンの併用療法での外国第I相臨床試験（EGF10005）が2002年9月から実施され、その後、HER2過剰発現が確認された進行性又は転移性乳癌患者に対するカペシタビン単独療法を対照とした本剤とカペシタビンの併用療法の外国第III相臨床試験（EGF100151）を開始し、この外国第III相臨床試験において、有効性と安全性が確認された。本試験結果に基づき、米国では2007年3月に、「腫瘍細胞にHER2過剰発現がみられ、アントラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤、トラスツズマブを含む治療歴を有する進行性又は転移性乳癌患者の治療」として、カペシタビンとの併用療法において承認された。

本邦では、本剤単独療法による第I相臨床試験（EGF10020）が2002年10月より開始され、第II相臨床試験（EGF100642）において、少なくともトラスツズマブ、アントラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤を含む治療後に進行・再発した乳癌患者に対する本剤単独療法による有用性が検討された。外国第III相臨床試験（EGF100151）において本剤とカペシタビンとの併用療法の有用性が示されたことから、本邦においても本剤とカペシタビンの併用療法における第I/II相臨床試験（EGF109749）を開始し、第I相パートにおいて忍容性が確認され、第II相パートにおいて更なる安全性及び有効性が検討された。これら試験成績に基づき、2007年3月に承認申請を行い、2009年4月にHER2過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌に対する治療薬としてカペシタビンとの併用療法において承認された。

アロマターゼ阻害剤（AI）との併用

2004年1月よりホルモン受容体陽性の進行性乳癌又はラパチニブとAI併用療法の効果があると考えられる他の固形癌患者を対象として外国第I相臨床試験（EGF10030）が開始され、本剤とレトロゾール併用の至適忍容レジメン（OTR）と決定された。EGF10030試験で決定された用法及び用量を用いて、ホルモン受容体陽性かつ閉経後の進行性又は転移性乳癌患者を対象とした外国第III相臨床試験（EGF30008）を実施し、本剤とレトロゾール併用療法の有効性及び安全性が評価された。これら2つの試験成績に基づき、本剤はホルモン受容体陽性かつ閉経後のHER2陽性転移性乳癌患者を対象として、米国において2010年1月にレトロゾールとの併用療法として迅速承認され、また欧州においては2010年5月にAIとの併用療法として承認を取得した。

本邦では、米国でレトロゾール併用、欧州でAI併用に対して承認されたことから、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」にて医療上の必要性が高いと評価され、厚生労働省から「乳癌に対するホルモン剤併用療法」に係る開発の要請（2010年12月13日付）を受けた。その後外国第III相臨床試験（EGF30008）と国際共同第III相臨床試験（EGF106708；ALTTO試験）で本剤とAIが併用投与された日本人被験者における安全性成績を評価資料とし、ホルモン受容体陽性かつ閉経後のHER2過剰発現が確認された手術不能

又は再発乳癌患者に対する本剤と AI 併用療法に関して、2015 年 1 月に承認事項一部変更承認申請を行い、2015 年 11 月に承認を取得した。なお、2017 年 7 月に再審査申請を行い、2019 年 12 月に「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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない」との再審査結果が通知された。

I-2. 製品の治療学的特性

- (1) 乳癌治療に対する新規の経口分子標的薬であり、*in vitro* で EGFR (ErbB1) と HER2 (ErbB2) の両者に対して選択的な可逆的阻害作用を示すチロシンキナーゼ阻害剤である。
(「VI-2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)
- (2) アントラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤、トラスツズマブによる前治療歴があり、HER2 過剰発現が確認された進行性又は転移性乳癌に対するカペシタビンとの併用による外国第Ⅲ相臨床試験 (EGF100151) において、本剤とカペシタビン併用療法の無増悪期間 (TTP) 中央値は 36.9 週間、カペシタビン単独療法で 19.7 週間 (ハザード比：0.51、95% 信頼区間：0.35～0.74、 $p = 0.00032$ 、Log-rank 検定) であった。
(「V-5. (4) 検証的試験」の項参照)
- (3) ホルモン受容体陽性 (ER 陽性及び/又は PgR 陽性) の進行性又は転移性乳癌で、進行性又は転移性病変の治療歴がない閉経後の患者に対するレトロゾールとの併用による外国第Ⅲ相臨床試験 (EGF30008) において、本剤とレトロゾール併用療法の無増悪生存期間 (PFS) の中央値は 8.2 ヶ月、レトロゾール単独療法で 3.0 ヶ月 (ハザード比：0.71、95% 信頼区間：0.53～0.96、 $p = 0.019$ 、層別 Log-rank 検定) であった。
(「V-5. (4) 検証的試験」の項参照)
- (4) 重大な副作用として肝機能障害、間質性肺疾患、心障害、下痢、QT 間隔延長及び重度の皮膚障害が報告されている。
(「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

注 1) 本剤の承認された用法及び用量：通常、成人にはラパチニブとして以下の用量を 1 日 1 回、食事の 1 時間以上前又は食後 1 時間以降に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

- ・カペシタビンとの併用：1250mg
- ・アロマターゼ阻害剤との併用：1500mg

注 2) 本剤を単剤で使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。

I-3. 製品の製剤学的特性

該当しない

I-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料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画 (RMP)	無	—
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	—
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	—

I-5. 承認条件及び流通・
使用上の制限事項

(1) 承認条件

2009年4月製造販売承認取得時、以下の承認条件が付与されたが、特定使用成績調査（全例調査）の実施により3946症例のデータを集積したことから、2014年8月付承認条件が解除となった。（「V-5. (6) 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」の項参照）

「国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」

(2) 流通・使用上の
制限事項

該当しない

I-6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

II-1. 販売名

(1) 和名 タイケルブ錠 250mg

(2) 洋名 Tykerb[®] Tablets 250mg

(3) 名称の由来 チロシンキナーゼ阻害剤 (Tyrosine Kinase Inhibitor) が EGFR (ErbB1) と HER2 (ErbB2) の両者に対して作用を示すことに由来。

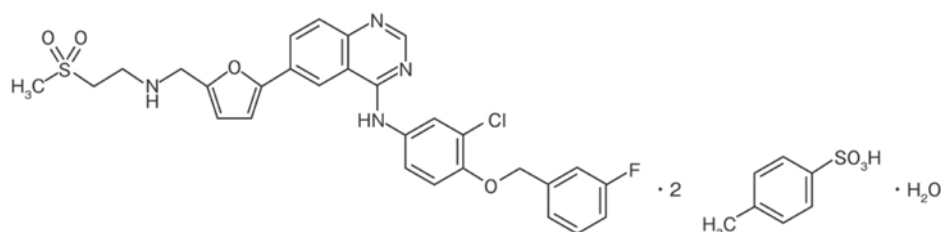
II-2. 一般名

(1) 和名 (命名法) ラパチニブトシル酸塩水和物 (JAN)

(2) 洋名 (命名法) Lapatinib Tosilate Hydrate (JAN)
lapatinib (INN)

(3) ステム tyrosine kinase inhibitors (チロシンキナーゼ阻害剤) : -tinib

II-3. 構造式又は示性式



II-4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{29}H_{26}ClFN_4O_4S \cdot 2C_7H_8O_3S \cdot H_2O$

分子量 : 943.48

II-5. 化学名 (命名法) 又は本質

N-{3-Chloro-4-[(3-fluorobenzyl)oxy]phenyl}-6-[5-({2-(methylsulfonyl)ethyl} amino)methyl]furan-2-yl]quinazolin-4-amine bis(4-methylbenzenesulfonate) monohydrate (JAN)

II-6. 慣用名、別名、略号、 記号番号

開発番号 : GW572016

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

黄色の粉末である。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒に対する溶解性

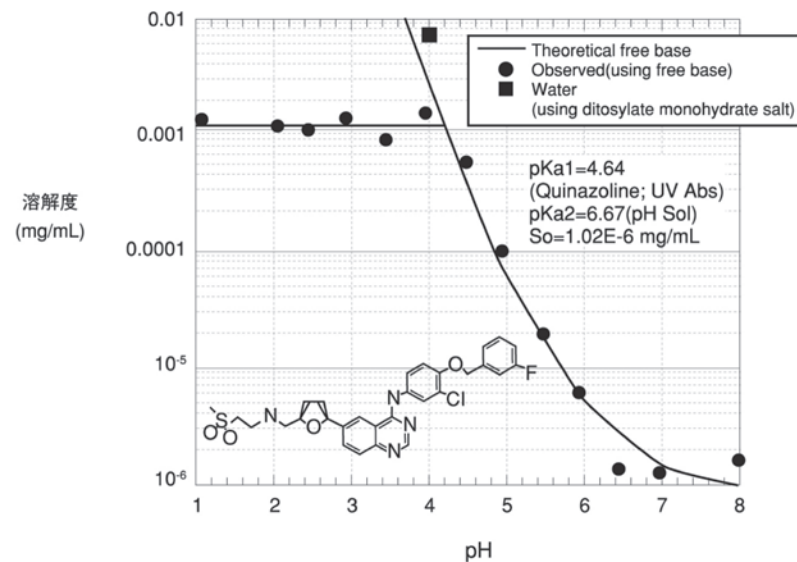
溶媒	遊離塩基としての溶解度 (mg/mL)	溶解性
0.1mol/L 塩酸 (pH1.1)	0.001	ほとんど溶けない
水 (pH4.0)	0.007	ほとんど溶けない
空腹時人工腸液 (pH6.8)	0.03	ほとんど溶けない
0.1% Tween80 含有 0.5% HPMC 水溶液	0.25	極めて溶けにくい
水/アセトニトリル混液 (1:1)	4.4	溶けにくい
エタノール	0.11	極めて溶けにくい
メタノール	1.1	溶けにくい
テトラヒドロフラン	0.02	ほとんど溶けない
プロピレングリコール	1.8	溶けにくい
ポリエチレングリコール 400	3.6	溶けにくい

測定温度：25℃

2) 各種 pH 溶液に対する溶解性

酸性及び中性ではほとんど溶けにくく、塩基性では極めてほとんど溶けにくかった。

ラパチニブの溶解度の pH プロファイル



(測定温度：25℃、イオン強度：0.1mol/L)

(3) 吸湿性

0.1%未満 (25℃、10～90% RH)

(4) 融点 (分解点)、
沸点、凝固点

融点：250～256℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa1=4.6

pKa2=6.7

(6) 分配係数

分配係数 (log P) : 6.0 (1-オクタノール / 水)

(7) その他の主な示性値

1) 旋光度

ラパチニブトシル酸塩水和物は、不斉中心を有さないため、旋光性を示さない。

2) pH

pH : 4.0 (飽和水溶液)

Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性

ラパチニブの安定性試験結果

試験	保存条件	包装形態	保存期間	結果
長期保存試験	30°C /65% RH	PE袋 ^{注3)}	36ヵ月	36ヵ月まで規格内であった
加速試験	40°C /75% RH	PE袋 ^{注3)}	6ヵ月	6ヵ月まで規格内であった
苛酷試験 ^{注1)} (光 ^{注2)})	遮光	PE袋 ^{注3、4)}	5日間	規格内であった
	曝光	無包装	5日間	類縁物質増加

測定項目：性状、類縁物質、ラパチニブ含量、水分、結晶形（粉末 X 線回折測定法）（長期保存、加速）、性状、類縁物質、ラパチニブ含量（苛酷）

注1) 1ロットで実施

注2) 約 25°C（湿度調節せず） / 白色蛍光ランプで総照度として 120 ~ 180 万 lx・hr 及び近紫外蛍光ランプで総近紫外放射エネルギーとして 200 ~ 300W・h/m² の光を照射

注3) ポリエチレン袋

注4) ポリエチレン袋を金属又はプラスチックタイで密閉後、金属、プラスチック又は段ボール容器で遮光

Ⅲ-3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法

定量法：液体クロマトグラフィー


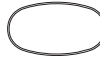

IV. 製剤に関する項目

IV-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

性状	外形			大きさ（約）
	表	裏	側面	
黄色楕円形のフィルムコーティング錠				長径：19.1mm 短径：10.5mm 厚さ：6.5mm 質量：0.927g

(3) 識別コード

表示部位：錠剤表面に GS XJG と表示

(4) 製剤の物性

硬度：平均 16 ～ 22kp

崩壊時間：5 分未満

摩損度：0.3%以下

(5) その他

該当しない

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

有効成分：1 錠中ラパチニブトシル酸塩水和物 405mg（ラパチニブとして 250mg）を含有

添加剤：結晶セルロース、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 400、ポリソルベート 80、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

IV-3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV-4. 力価

該当しない

IV-5. 混入する可能性のある夾雑物

製造工程における分解生成物の混在が予想される。

IV-6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	包装形態	保存期間	結果
長期保存試験	30℃/65%RH	両面アルミニウム PTP	36ヵ月	36ヵ月まで規格内であった
加速試験	40℃/75%RH	両面アルミニウム PTP	6ヵ月	6ヵ月まで規格内であった
苛酷試験 ^{注1)} (光 ^{注2)})	曝光	無包装	5日間	規格内であった

測定項目：性状、類縁物質、溶出性、ラパチニブ含量、水分（長期保存、加速）

性状、類縁物質、ラパチニブ含量（苛酷）

注1) 1ロットで実施

注2) 白色蛍光ランプで総照度として 120 万 lx・hr 以上及び近紫外蛍光ランプで総近紫外放射エネルギーとして 200W・h/m² 以上の光を照射

IV-7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV-8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当しない

IV-9. 溶出性

日局 溶出試験法、パドル法

条件：回転数 毎分 55 回転

試験液 2%ポリソルベート 80 の 0.1mol/L 塩酸試液溶液 900mL

IV-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

本剤は、用法に関する注意事項「食事中及び食事の前後 1 時間以内を避けて服用ください。」を記載した PTP に包装している。



(2) 包装

タイケルブ錠 250mg 100錠 (10錠×10) 両面アルミニウム PTP

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：アルミニウム

IV-11. 別途提供される資材類

該当しない

IV-12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

HER2 過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌

V-2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 「17. 臨床成績」の内容を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- 5.2 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2 過剰発現が確認された患者に投与すること。
- 5.3 カペシタビンと併用する場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤、タキサン系抗悪性腫瘍剤及びトラスツズマブ（遺伝子組換え）による化学療法後の増悪もしくは再発例を対象とすること。
- 5.4 アロマターゼ阻害剤と併用する場合には、ホルモン受容体陽性かつ閉経後の患者を対象とすること。
- 5.5 本剤の術前・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。

(解説)

- 5.1 本剤の効能又は効果は、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤、タキサン系抗悪性腫瘍剤及びトラスツズマブによる化学療法後の増悪もしくは再発した患者を対象とした臨床試験（EGF100151）及び進行性又は転移性病変に対して未治療のホルモン受容体陽性かつ閉経後の患者を対象とした臨床試験（EGF30008）の結果に基づき設定した。本剤とカペシタビンとの併用療法、及びAIとの併用療法に際しての用法・用量及び用量調節方法の設定の根拠となった臨床試験の概略と成績、対象疾患等については、「V-5. (4) 検証的試験」の項参照。
- 5.2 本剤の投与開始に先立つHER2 過剰発現の検査は、十分な経験を有する病理医又はHER2 検査についてバリデーションの確保された検査機関にて検査を実施すること。
- 5.3 外国臨床試験（EGF100151）では、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤、タキサン系抗悪性腫瘍剤及びトラスツズマブによる化学療法後の増悪もしくは再発した患者を対象として実施されたため記載した。
- 5.4 外国臨床試験（EGF30008）では、ホルモン受容体陽性かつ閉経後の進行性又は転移性乳癌患者を対象として実施されたため記載した。
- 5.5 本剤の術前・術後補助化学療法に対する有効性及び安全性に関する十分なデータは得られていないことから設定した。

V-3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、成人にはラパチニブとして以下の用量を1日1回、食事の1時間以上前又は食後1時間以降に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

- ・カペシタビンとの併用：1250mg
- ・アロマターゼ阻害剤との併用：1500mg

食後に本剤を投与した場合、C_{max} 及びAUCが上昇するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の前後1時間以内の服用は避けること。（「V-4. 用法及び用量に関連する注意」、「VII-1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照）

(2) 用法及び用量の設定 経緯・根拠

〈カペシタビン併用〉

本剤とカペシタビンの併用療法について、外国第Ⅰ相臨床試験（EGF10005）にて、至適レジメンとして本剤 1250mg を（食事の前後 1 時間以内を避けて）1 日 1 回連日経口投与とカペシタビン 1000mg/m² を 1 日 2 回 2 週間連日投与後、1 週間休薬をもって 1 サイクルとする用法・用量が決定され、また、外国第Ⅲ相臨床試験（EGF100151）にて、同至適レジメンが用いられ、アントラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤及びトラスツズマブの前治療を受けていた HER2 過剰発現乳癌患者に対して、本剤及びカペシタビンの併用療法による有効性及び安全性が確認された。

同至適レジメンを用いて日本人癌患者に対する第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（EGF109749）を実施した結果、有効性及び安全性が認められた。

〈AI 併用〉

ホルモン受容体陽性の進行乳癌又はその他の固形癌患者を対象とした外国第Ⅰ相臨床試験（EGF10030）において、本剤とレトロゾールの併用投与時の忍容性、安全性及び薬物動態が評価された。その結果、本剤 1500mg とレトロゾール 2.5mg の併用投与に関しては、明らかな薬物動態学的相互作用は認められなかった。また、本剤 1250mg 又は 1500mg とレトロゾール 2.5mg の併用投与における忍容性は概ね良好であった。この結果から、本剤 1500mg の 1 日 1 回経口投与とレトロゾール 2.5mg の 1 日 1 回経口投与の併用が OTR と決定された。さらに、ホルモン受容体陽性かつ閉経後の進行又は転移乳癌患者を対象とした外国第Ⅲ相臨床試験（EGF30008）では、同至適レジメンが用いられ、本剤とレトロゾール併用療法の有効性及び安全性が評価された。その結果、主要評価項目である HER2 陽性集団における PFS の中央値は、レトロゾール単独群 3.0 ヶ月に対し本剤とレトロゾール併用群では 8.2 ヶ月であり、統計学的に有意な PFS の延長が示された（ハザード比：0.71、95% 信頼区間：0.53～0.96、 $p=0.019$ 、層別 Log-rank 検定）。また、本剤とレトロゾール併用療法の安全性プロファイルは、両剤をそれぞれ単独投与したときの既知の安全性プロファイルと類似しており、忍容可能であった。以上より、欧米における本剤とレトロゾール併用投与時の推奨用法・用量は、本剤 1500mg、1 日 1 回とレトロゾール 2.5mg、1 日 1 回と決定された。

本剤単独療法の国内第Ⅰ相臨床試験（EGF10020）において、本剤 900～1800mg、1 日 1 回を反復経口投与したときの薬物動態に明らかな人種差はみられなかった。また、これまで実施された乳癌患者を対象とした本剤の臨床試験において、有効性及び安全性に人種差を示唆するデータは得られていない。レトロゾールについては、CYP2A6 遺伝子多型がレトロゾールの曝露量に影響を及ぼす可能性があり、国内外の臨床試験の薬物動態パラメータに差異がみられたものの、安全性に大きな問題は認められず、国内外では同一の用法・用量で承認されている。

これらのことから、本剤とレトロゾール併用の欧米における推奨用法・用量を日本人に対しても推奨することは妥当であると判断された。さらに、術後補助療法の国際共同第Ⅲ相臨床試験（ALTT0 試験）において、本剤 1500mg、1 日 1 回と 3 種類の AI（レトロゾール、アナストロゾール又はエキセメスタン）をそれぞれ併用した日本人の安全性成績の検討においても、併用による安全性上の明らかな懸念はみられず、日本人においても本剤と AI 併用療法は忍容可能であった。

以上のことから、本剤とカペシタビン又は AI との併用療法における用法及び用量が設定された。

副作用等による減量・中止規定

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

V-4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 カペシタビンと併用する場合には、「17. 臨床成績」の内容、特に、用法・用量及び用量調節方法を十分に理解した上で行うこと。
- 7.2 本剤を単剤で使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- 7.3 食後に本剤を投与した場合、Cmax 及びAUCが上昇するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の前後1時間以内の服用は避けること。[16.2.1 参照]
- 7.4 1回の投与量を1日2回に分割投与した場合、AUCが上昇するとの報告があるので、分割投与しないこと。
- 7.5 副作用により、本剤を休薬、減量又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮すること。

海外臨床試験における本剤の休薬、減量及び中止基準
 駆出率低下及び間質性肺炎による休薬、減量及び中止基準 (*A)

有害事象	発現回数	処置	
無症候性の 駆出率低下 ^{注1)}	1回目	投与継続 (1~2週後に再検)	回復：投与継続 回復：カペシタビンとの併用においては1000mg/日、アロマターゼ阻害剤との併用においては1250mg/日に減量して再開可能 持続：休薬(3週以内に再検) 持続：中止
	2回目 (減量前)	1回目に準じる	
	2回目 (減量後)	中止	
症候性の 駆出率低下 (Grade 3、4)	—	中止	
間質性肺炎 (Grade 3、4)	—	中止	

注1) LVEFがベースラインから20%以上低下かつ施設基準値を下回った場合

肝機能検査値異常による休薬、減量及び中止基準 (*B)

有害事象		処置
総ビリルビン	ALT	
> 2.0 × ULN (直接ビリルビン > 35% ^{注2)})	> 3.0 × ULN	中止
上記以外	> 8.0 × ULN > 5.0 × ULN ^{注3)} (無症候性にて 2週間継続)	休薬(2週後に再検) 有効性が得られている場合、カペシタビンとの併用においては1000mg/日、アロマターゼ阻害剤との併用においては1250mg/日に減量して再開可能
	> 3.0 × ULN (症候性 ^{注4)})	減量して再開可能
	> 3.0 × ULN (無症候性)	継続(1週間ごとに再検) ALT > 3.0 × ULNが4週間継続した場合は中止
—	≤ 3.0 × ULN	継続

注2) 測定していない場合は> 35%とみなす

注3) ALT > 5.0 × ULN 発現時点で3日以内に再検し、その後1週間毎に検査

注4) 肝炎又は過敏症の徴候・症状(疲労、嘔気、嘔吐、右上腹部の痛みあるいは圧痛、発熱、発疹又は好酸球増加)のいずれかの発現もしくは増悪

好中球数、血小板数、ヘモグロビン、クレアチニン及び
クレアチニンクリアランス検査値異常による休薬、減量及び中止基準 (*C)

有害事象	処置
500/mm ³ ≤ Neu < 1000/mm ³ 25000/mm ³ ≤ Pt < 75000/mm ³ 6.5g/dL ≤ Hb < 9.0g/dL ^{注5)} 1.5mg/dL < Cre ≤ 6 × ULN CCr < 40mL/min	休薬 (Grade 1 以下に回復するまで最大 14 日間可能) した後、 1 回目：減量せず再開 2～3 回目：減量せず又はカペシタビンとの併用においては 1000mg/ 日、アロマターゼ阻害剤との併用においては 1250mg/ 日に減量して再開
Neu < 500/mm ³ Pt < 25000/mm ³ Hb < 6.5g/dL ^{注5)} Cre > 6 × ULN	休薬 (Grade 1 以下に回復するまで最大 14 日間可能) した後、 減量、継続、再開等は事象毎に判断

注5) 輸血時は輸血後の数値

上記*A～*C以外の有害事象発現時の休薬、減量及び中止基準

有害事象	処置
Grade 2	1～2 回目：減量せず継続 3 回目：減量せず又はカペシタビンとの併用においては 1000mg/ 日、アロマターゼ阻害剤との併用においては 1250mg/ 日に減量して継続 4 回目：カペシタビンとの併用においては 1000mg/ 日、アロマターゼ阻害剤との併用においては 1250mg/ 日に減量して継続
Grade 3	休薬 (Grade 1 以下に回復するまで最大 14 日間可能) した後、発現回数にかかわらず、減量せず又はカペシタビンとの併用においては 1000mg/ 日、アロマターゼ阻害剤との併用においては 1250mg/ 日に減量して再開可能
Grade 4	休薬 (Grade 1 以下に回復するまで最大 14 日間可能) した後、減量、継続、再開等は事象毎に判断

Grade は NCI CTCAE * (ver3.0) による。

ULN：施設基準値上限

カペシタビンの用量調節基準については 17.1.2 参照

* Common Terminology Criteria for Adverse Events (National Cancer Institute, https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm)

(解説)

7.1 本剤とカペシタビンとの併用療法に際しての用法・用量及び用量調節方法の設定の根拠となった臨床試験の概略と成績、対象疾患等については、「V-5. (4) 検証的試験」の項の内容を十分に理解した上で使用すること。

〈参考〉カペシタビンの投与量

本剤とカペシタビンの併用療法において、カペシタビンは 1000mg/m² を朝食後と夕食後 30 分以内に 1 日 2 回 14 日間連日経口投与し、その後 7 日間休薬する。これを 1 コース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こと。

本剤との併用療法時におけるカペシタビン 1 回投与量 (1000mg/m²) についてはカペシタビンの添付文書第 1 版 (2019 年 10 月改訂) で定められている投与量が異なるので注意すること。

カペシタビン 1 回投与量 (1000mg/m²) に基づき体表面積に合わせて換算した参考投与量を以下に示す。

体表面積	1 回投与量
1.36m ² 未満	1200mg
1.36m ² 以上 1.66m ² 未満	1500mg
1.66m ² 以上 1.96m ² 未満	1800mg
1.96m ² 以上	2100mg

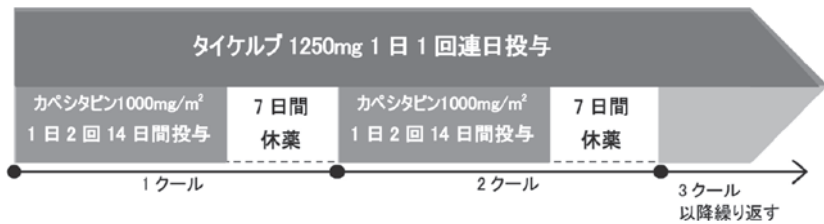
なお、その他、注意事項についてはカペシタビンの最新の添付文書を参照すること。

- 7.2 現時点において、本剤を単剤で使用した場合の有効性及び安全性に関する十分なデータは得られていないことから設定した。
- 7.3 外国臨床薬理試験（EGF10032）において本剤は食事の影響を受けることが示されたため、服用時間に関する注意として設定した。（「VII-1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照）
 なお、本剤と併用薬剤の具体的な投与スケジュールについては下記を参照すること。

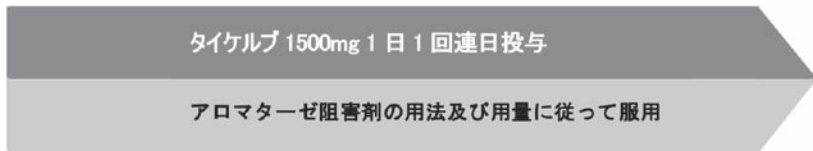
■投与スケジュール

① 1クールごとの投与スケジュール

カペシタビンとの併用の場合



AI との併用の場合

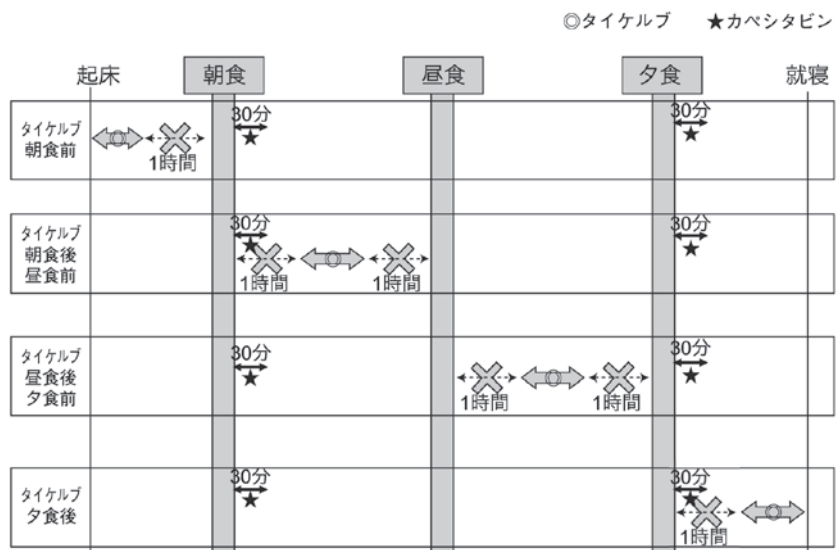


② 1日の投与スケジュール

カペシタビンとの併用の場合

タイケルブ：1日1回、食事中及び食事の前後1時間を避けて経口投与する。毎日決められた時間に服用すること。
 カペシタビン：1日2回、朝食後と夕食後30分以内に経口投与する（休薬期間を除く）。

■カペシタビンとの併用の場合の投与スケジュール



AI との併用の場合

タイケルブ：1日1回、食事中及び食事の前後1時間を避けて経口投与する。毎日決められた時間に服用すること。
 AI：併用する AI の用法及び用量に従って服用すること。

- 7.4 外国臨床薬理試験（EGF10003）¹⁾において本剤は1日の服用回数の影響を受けることが示されたため、服用回数に関する注意として設定した。
 欧米人癌患者に対して500mg、750mg及び900mgを1日2回の投与スケジュールで投与したとき、1日投与量として同じ用量で1日1回投与した場合と比較して、全身曝露量は約2倍に増加した。投与頻度が高くなることでバイオアベイラビリティが上昇する理由は不明であるが、本剤1日投与量を分割して投与しないよう注意すること。
- 7.5 本剤の休薬・減量基準の目安を情報提供するために、外国臨床試験における基準に基づき設定した。副作用の早期発見・対処のために、「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項も参照すること。

〈参考〉カペシタビンの休薬・減量基準

本剤との併用療法においてカペシタビンに関連する有害事象が発現し、カペシタビンを減量する際は、臨床試験で用いた有害事象発現時のカペシタビンの休薬、減量及び中止基準を参照すること。（「V-5. (4) 検証的試験」の項参照）

カペシタビンの減量段階1では750mg/m²を1日2回（25%減量）、減量段階2では500mg/m²を1日2回（50%減量）にて投与すること。

休薬、減量及び中止基準に応じて減量を行う際には、次の投与量を参考にすること。

体表面積	1回投与量		
	初回投与量	減量段階1	減量段階2
1.36m ² 未満	1200mg	900mg	600mg
1.36m ² 以上 1.41m ² 未満	1500mg		
1.41m ² 以上 1.51m ² 未満		1200mg	
1.51m ² 以上 1.66m ² 未満	1800mg		1500mg
1.66m ² 以上 1.81m ² 未満			
1.81m ² 以上 1.96m ² 未満	2100mg		
1.96m ² 以上			

なお、カペシタビンに関連する有害事象が発現した場合には、カペシタビンの最新の添付文書に定められている規定も参照すること。

〈参考〉AIの休薬・減量基準

外国第Ⅲ相臨床試験（EGF30008）では、レトロゾールは減量せず、適宜休薬してマネジメントすることが推奨されていた。AIの使用にあたっては各製剤の添付文書を参考に検討すること。

V-5. 臨床成績

(1) 臨床データ
パッケージ

<カペシタビン併用承認時申請資料>

試験区分	試験番号	対象：例数	試験デザイン	目的	投与	資料区分*1
ラパチニブ単剤						
第I相	EGF10020 (国内)	EGFR 又は HER2 を発現していることが確認されている固形癌患者：24 例	非盲検、非無作為化、用量漸増	安全性 薬物動態	・本剤 900 ～ 1800mg を 1 日 1 回連日経口投与	◎
第I相	EGF10003 (外国)	固形癌患者：81 例	非盲検、非無作為化、用量漸増	安全性 薬物動態	・コホート 1 (33 例)：本剤 175 ～ 1800mg を 1 日 1 回経口投与 ・コホート 2 (18 例)：本剤 500 ～ 900mg を 1 日 2 回経口投与 ・コホート 3 (6 例)：本剤 1250mg を単回投与、空腹時投与及び食後投与	○
第I相	EGF10004 (外国)	EGFR 又は HER2 を発現していることが確認された固形癌患者：67 例	非盲検、非無作為化、用量漸増	安全性 薬物動態	・本剤 500 ～ 1600mg を 1 日 1 回経口投与	○
第I相	EGF10005 (外国)	進行性固形癌患者：45 例	非盲検、非無作為化、用量漸増、クロスオーバー (薬物動態)	安全性 薬物動態	・本剤 750 ～ 1500mg を 1 日 1 回経口投与 ・カペシタビン 750 ～ 1250mg/m ² を 1 日 2 回投与	○
第II相	EGF100642 (国内)	アントラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤を含む治療後の進行性又は転移性乳癌患者：64 例	非盲検 2 コホート ／非対照	有効性 安全性	・本剤 1500mg を 1 日 1 回連日経口投与	◎
第II相	EGF20002 (外国)	トラスツズマブを含む治療レジメン施行中に認められた進行性又は転移性乳癌患者：78 例	非盲検 ／非対照	有効性 安全性	・本剤 1250mg 又は 1500mg を 1 日 1 回連日経口投与	○
第II相	EGF20008 (国際共同)	トラスツズマブを含む治療レジメン施行中に認められた進行性又は転移性乳癌患者：229 例	無作為化 非盲検 2 コホート ／非対照	有効性 安全性	・本剤 1500mg を 1 日 1 回連日経口投与	○
ラパチニブとカペシタビン併用療法						
第I / II相	EGF109749 (国内)	アントラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤及びトラスツズマブによる前治療歴を有し、HER2 過剰発現が確認された進行性又は転移性乳癌患者：6 例*2	非盲検 ／非対照	有効性 安全性	・本剤 1250mg を 1 日 1 回連日経口投与＋カペシタビン 1000mg/m ² を 1 日 2 回 14 日間投与後に 7 日間休薬のレジメン	◎
第III相	EGF100151 (外国)	アントラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤、トラスツズマブによる前治療歴があり、HER2 過剰発現が確認された進行性又は転移性乳癌患者：399 例	無作為化 非盲検 並行群間比較 ／実薬対照	有効性 安全性	・本剤 1250mg を 1 日 1 回連日経口投与＋カペシタビン 1000mg/m ² を 1 日 2 回 14 日間投与後に 7 日間休薬のレジメン ・カペシタビン 1250mg/m ² を 1 日 2 回 14 日間投与後に 7 日間休薬のレジメン	◎

* 1：◎：評価資料、○：参考資料

* 2：カペシタビンとの併用療法承認時

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「HER2 過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌」、用法及び用量は「通常、成人にはラパチニブとして以下の用量を 1 日 1 回、食事の 1 時間以上前又は食後 1 時間以降に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
・カペシタビンとの併用：1250mg
・アロマターゼ阻害剤との併用：1500mg」である。

<アロマターゼ阻害剤併用承認時申請資料>

試験区分	試験番号	対象：例数	試験デザイン	目的	投与	資料区分*5
ラパチニブとアロマターゼ阻害剤併用療法						
第Ⅰ相	EGF10030 (外国)	ホルモン受容体陽性進行性乳癌又は他の固形癌患者：39例	非無作為化 非盲検	有効性 安全性 薬物動態	・本剤＋レトロゾール2.5mgを1日1回経口投与。本剤は1250mgから開始。	○
第Ⅲ相	EGF30008 (外国)	ホルモン受容体陽性かつ閉経後の進行性又は転移性乳癌患者：219*1例	無作為化 プラセボ対照 二重盲検 並行群間	有効性 安全性	・本剤1500mg＋レトロゾール2.5mg、又はプラセボ＋レトロゾール2.5mgを1日1回経口投与	◎
第Ⅲ相	EGF106708 (国際共同)	HER2陽性原発乳癌（術後補助療法）患者：14*2（413*3）例	無作為化 非盲検 並行群間	安全性	<p>・デザイン1：①トラスツズマブ単独投与、②本剤単独投与、③トラスツズマブ単独投与後に休薬をはさんで本剤単独投与、④トラスツズマブと本剤の併用投与のいずれかを52週間実施*4。</p> <p>・デザイン2：①～④の最初の12週間にパクリタキセル又はドセタキセルを併用</p> <p>・デザイン2B：①～④の最初の18週間にドセタキセル及びカルボプラチンを併用</p> <p>各薬剤の投与量は下記のとおり。 ①トラスツズマブ6mg/kgを3週1回静脈内投与（化学療法併用時は2mg/kgを週1回）、②本剤1500mgを経口投与（化学療法併用時は750mg）、③トラスツズマブ2mg/kgを週1回静脈内投与、本剤1500mgを経口投与、④本剤1000mgを経口投与（化学療法併用時は750mg）、トラスツズマブ6mg/kgを3週1回静脈内投与（化学療法併用時は2mg/kgを週1回）。トラスツズマブの初回投与時は急速飽和量として8mg/kg又は4mg/kgを投与。</p>	◎

*1：HER2陽性集団の例数（レトロゾール単独群：108例、本剤＋レトロゾール併用群：111例）

*2：本剤＋AI併用集団において安全性が評価された例数（日本人評価資料）

*3：本剤＋AI併用集団において安全性が評価された例数（外国人参考資料）

*4：本試験では、デザイン1の本剤単独又はトラスツズマブ療法後に本剤を投与する逐次療法群に登録された症例において、ホルモン受容体陽性被験者に対しては、実施医療機関の治療方針に基づき、治験治療に加えて内分泌療法の併用が可能であった。

*5：◎：評価資料、○：参考資料

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「HER2過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌」、用法及び用量は「通常、成人にはラパチニブとして以下の用量を1日1回、食事の1時間以上前又は食後1時間以降に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
・カペシタビンとの併用：1250mg
・アロマターゼ阻害剤との併用：1500mg」である。

(2) 臨床薬理試験

1) カペシタビン併用療法での成績

外国第 I 相臨床試験 (EGF10005、外国人のデータ)²⁾

組織診断により固形癌と確定診断され、併用療法による効果が期待できる患者を対象に、本剤とカペシタビンを併用で投与する非盲検、反復投与、用量漸増試験を行った (n=45)。被験者には、21 日間を 1 サイクルとしてカペシタビンを 1 日 2 回の標準投与スケジュールで 14 日間経口投与し、本剤を第 1 サイクル投与初日の午前より、全試験期間にわたり 1 日 1 回経口投与した。本剤及びカペシタビンの開始用量はそれぞれ 1250mg/日及び 1500mg/m²/日 (750mg/m² 1 日 2 回) とし、併用療法につき 4 用量段階を検討した。本剤 1500mg/日 + カペシタビン 2000mg/m²/日では、Grade 3 の下痢及び Grade 3 の発疹が認められたため、至適レジメンとして本剤 1250mg を (食事の前後 1 時間以内を避けて) 1 日 1 回連日経口投与とカペシタビン 1000mg/m² を 1 日 2 回 2 週間連日投与後、1 週間休薬をもって 1 サイクルとする用法及び用量を決定した。

本剤とカペシタビン併用療法における検討用量段階

用量段階	本剤	カペシタビン	投与例数
1	1250mg QD	1500mg/m ² /日 (750mg/m ² BID)	4 例
2 (至適レジメン)	1250mg QD	2000mg/m ² /日 (1000mg/m ² BID)	31 例
3	1250mg QD	2500mg/m ² /日 (1250mg/m ² BID)	3 例
4	1500mg QD	2000mg/m ² /日 (1000mg/m ² BID)	7 例

QD : 1 日 1 回、BID : 1 日 2 回

2) ラパチニブ単独療法での成績

国内第 I 相臨床試験 (EGF10020)³⁾

EGFR 又は HER2 を発現していることが報告されている固形癌患者を対象に、本剤の 900 ~ 1800mg/日 を 21 日間反復経口投与し最大耐量を推定した (n=24)。DLT (用量制限毒性) は 1800mg/日の用量段階において 6 例中 2 例で認められた Grade 3 の下痢であり、MTD (最大耐用量) は 1800mg/日と決定された。900mg/日、1200mg/日及び 1600mg/日の投与では、1600mg/日の 1 例に Grade 3 の下痢を認めた以外はすべて Grade 1 又は Grade 2 の副作用であり、忍容性は良好であった。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「HER2 過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌」、用法及び用量は「通常、成人にはラパチニブとして以下の用量を 1 日 1 回、食事の 1 時間以上前又は食後 1 時間以降に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
・カペシタビンとの併用 : 1250mg
・アロマターゼ阻害剤との併用 : 1500mg」である。

3) レトロゾール併用療法での成績

外国第 I 相臨床試験 (EGF10030、外国人のデータ)⁴⁾

ホルモン受容体陽性進行性乳癌又はその他の固形癌患者を対象に、本剤とレトロゾールの併用投与の OTR (最初の投与サイクルで DLT の発現が 6 例中 1 例以下である用量と定義)、安全性、忍容性、PK 及び有効性を検討する非盲検臨床薬理試験を実施した。患者は 3 つのコホートに登録され、39 例中 38 例^{*1} が 1 ヶ月を 1 サイクルとして本剤とレトロゾールの 1 日 1 回経口投与を受けた。OTR 設定コホートに組み込まれた最初の 4 例 (本剤及びレトロゾールの開始用量はそれぞれ 1250mg/日及び 2.5mg/日) において、最初の 4 週間の治療期に DLT が認められなかったが、用量レベル + 1 (本剤及びレトロゾールの用量はそれぞれ 1500mg/日及び 2.5mg/日) に組み込まれた 8 例中 1 例に Grade

2の下痢 (DLT) が認められた。最初の4週間にその他のDLTは認められず、OTRは本剤1500mg、レトロゾール2.5mg/日の1日1回連日経口投与と決定した。

本剤とレトロゾール併用療法における検討用量段階

用量レベル	1日投与量	
	本剤	レトロゾール
-2	750mg ^{*2}	2.5mg
-1	1000mg ^{*2}	2.5mg
0 (開始用量)	1250mg	2.5mg
+1	1500mg	2.5mg

*1: 本剤1500mg + レトロゾール2.5mg 併用34例、本剤1250mg + レトロゾール2.5mg 併用4例 (残りの1例はレトロゾール2.5mgを単独投与された)

*2: 結果的に750mgと1000mgの用量に関しては検討していない。

4) QT 間隔に対する影響を検討した試験

外国臨床薬理試験 (EGF114271、外国人のデータ)⁵⁾

進行固形癌患者 (58例) を対象に本剤2000mgを12時間ごとに3回経口投与したときのQTcF間隔への影響をプラセボと比較した。評価対象患者 (37例) において、QTcF間隔のベースラインからの平均変化量のプラセボとの差 ($\Delta \Delta$ QTcF) は、3回目投与の10時間後に最大となり、その平均値 (90%信頼区間) は8.75 (4.08, 13.42) msecであった。 $\Delta \Delta$ QTcFの平均値は閾値の5msecを上回り、90%信頼区間上限は複数の評価時点で10msecを上回った。また、母集団PK/PD解析より本剤の血漿中濃度と $\Delta \Delta$ QTcFとの間に正の関係があることが確認された。なお、QT延長、心室性不整脈、トルサード・ド・ポアントの有害事象は認められなかった。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「HER2過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌」、用法及び用量は「通常、成人にはラパチニブとして以下の用量を1日1回、食事の1時間以上前又は食後1時間以降に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

- ・カペシタビンとの併用：1250mg
- ・アロマターゼ阻害剤との併用：1500mg」である。

(3) 用量反応探索試験

「V-5. (2) 臨床薬理試験」の項参照

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

1) カペシタビン併用療法での成績

①国内第 I / II 相臨床試験 (EGF109749) ⁶⁾

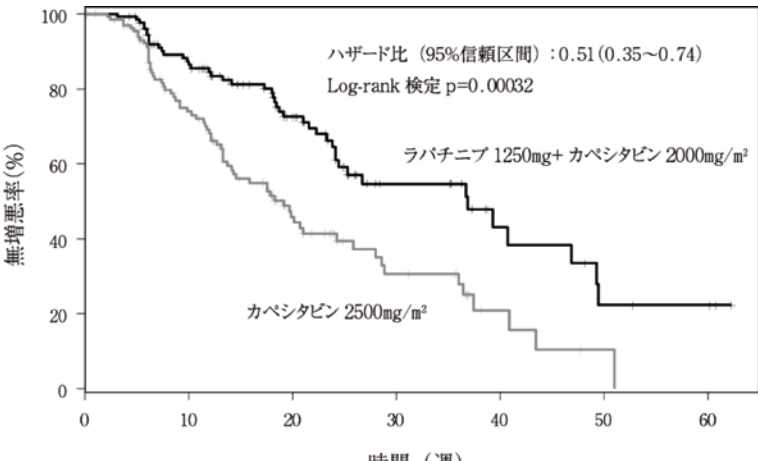
目的：本剤とカペシタビンを海外推奨用量（本剤 1250mg/日、1日1回＋カペシタビン 2000mg/m²/日、1日2回）で併用投与した際の安全性、忍容性及び有効性（臨床効果：CR、PR 又は6ヵ月以上のSD）を検討する。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非無作為化
実施国	日本
対象	進行性又は転移性の HER2 過剰発現乳癌患者 51 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・HER2 の過剰発現が認められる進行性又は転移性の浸潤性乳癌の 20 歳以上の女性患者 ・RECIST で定義される測定可能な病変を有すること ・タキサン系薬剤、アントラサイクリン系薬剤及びトラスツズマブによる治療歴を有する患者 ・ECOG PS : 0 又は 1 ・12 週以上の生存が予測されている患者
主な除外基準	<p>本剤の有効性及び安全性の評価に影響を及ぼす疾患がある患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・カペシタビン又はトラスツズマブ以外の EGFR 阻害剤や HER2 阻害剤による治療歴のある患者 ・吸収不良症候群を伴う患者 など
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤とカペシタビン併用による国内第 I / II 相臨床試験において、第 I 相パート 6 例及び第 II 相パート 45 例、合計 51 例にて安全性と臨床効果を評価した。 ・本剤：1日1回 1250mg (250mg 錠を5錠) を、朝食の1時間以上前又は後に経口投与することを推奨した。 ・カペシタビン：体表面積にあわせ、1回投与量 1000mg/m² を約 12 時間あけて1日2回、14日間連日経口投与し (1～14日目)、その後7日間休薬し、21日間を1サイクルとして投与を繰り返した。体表面積は、投与1日目の体重値により算出した。食事と一緒に又は食後30分以内に約 200mL の水で経口投与した。 <p>本剤とカペシタビンの投与は、病勢進行もしくは忍容不能な有害事象の発現又は同意の撤回などの他の理由による試験の中止まで継続した。</p>
主要評価項目	臨床効果：抗腫瘍効果において CR 又は PR が認められた症例、あるいは6ヵ月以上にわたって SD が継続した症例の割合
副次評価項目	TTP、PFS、6ヵ月無増悪生存率、奏効率 (CR 及び PR)、全生存期間 (OS)、効果発現までの期間、効果持続期間、有害事象 (全試験期間) 等
結果	<p>有効性 カットオフ：2010年12月 (試験終了時)</p> <p>【主要評価項目】 RECIST 判定による抗腫瘍効果は、PR が 12 例、24 週以上持続する SD が 18 例であり、主要評価項目である臨床効果 (CR、PR 及び 24 週以上持続する SD の割合) は 58.8% (95% 信頼区間：44.2～72.4) であった。</p> <p>【副次評価項目】 独立判定による TTP の中央値は、36.0 週 (95% 信頼区間：27.1～48.0)、PFS の中央値は、36.0 週 (95% 信頼区間：27.1～48.0) であり、6ヵ月無増悪生存率の推定値は、0.682 (95% 信頼区間：0.527～0.795) であった。また、独立判定による奏効率は、24% (95% 信頼区間：12.8～37.5) であった。OS の中央値は、78.6 週 (95% 信頼区間：51.6～103.0)、効果発現までの期間の中央値は、6.9 週 (95% 信頼区間：5.4～11.6) であり、効果持続期間の中央値は、42.7 週 (95% 信頼区間：26.9～68.4) であった。</p> <p>安全性 カットオフ：2010年12月 (試験終了時)</p> <p>51 例中 51 例 (100%) に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、手掌・足底発赤知覚不全症候群 39 例 (76%)、下痢 33 例 (65%)、口内炎 21 例 (41%) であった。重篤な有害事象は、7 例 (14%) に認められ、そのうち重大な副作用は回転性めまい、失神、左室機能不全、及び肺結核であった。投与中止に至った有害事象は、5 例 (10%) であった。その内訳は手掌・足底発赤知覚不全症候群、発疹、肺結核、白血球数減少及び間質性肺疾患であった。死亡に至った有害事象は嚥下障害、呼吸不全が各 1 例 (2%) に認められ、主な原因は原疾患の悪化と判断された。</p>

②外国第 III 相臨床試験 (EGF100151、外国人のデータ) ^{7) 8)}

目的：本剤とカペシタビン併用療法による有効性及び安全性をカペシタビン単独療法と比較検討する。

試験デザイン	非盲検、無作為化
実施国	アルゼンチン、オーストラリア、ブラジル、カナダ、フランス、ドイツ、ギリシャ、香港、アイスランド、イスラエル、イタリア、ポーランド、ポルトガル、ロシア、南アフリカ共和国、スペイン、スイス、英国、及び米国の計 19 ヵ国
対象	18 歳以上の進行性又は転移性乳癌の女性患者 399 例

<p>主な登録基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・アントラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤及びトラスツズマブによる治療歴を有する患者 ・RECISTで定義される測定可能病変を有すること ・ECOG PS：0又は1 ・HER2の過剰発現（IHC法による染色スコアが3+、又はIHC法による染色スコアが2+かつFISH法にてHER2の過剰発現が確認された場合）が認められること 										
<p>主な除外基準</p>	<p>カペシタビンによる治療歴を有する患者</p>										
<p>試験方法</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・併用療法群：本剤 1250mg を朝食の前後1時間を避けて1日1回連日経口投与し、カペシタビン 1000mg/m² を1日2回14日間投与し7日間休薬するレジメンで併用 ・カペシタビン単独療法群：カペシタビン 1250mg/m² を1日2回14日間投与し7日間休薬するレジメン ・カペシタビンの休薬・減量及び中止は下表を基準とし、1段階減量する際は750mg/m² を1日2回（25%減量）、2段階減量する際は500mg/m² を1日2回（50%減量）とする用量を用いた。投与は病勢の進行が認められるまで、あるいは忍容できない毒性の発現又はその他の理由により試験を中止するまで継続 <p>有害事象発現時のカペシタビンの休薬、減量及び中止基準</p> <table border="1" data-bbox="400 622 1428 1131"> <thead> <tr> <th>有害事象</th> <th>処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Grade 2 以下に規定する事象以外</td> <td>休薬(Grade 1以下に回復するまで最大14日間可能)した後、 1回目：減量せず又は1段階減量して再開 2回目：1段階減量して再開 3回目：2段階減量して再開 4回目：中止</td> </tr> <tr> <td>Grade 2、3 500/mm³ ≤ Neu < 1000/mm³ 25000/mm³ ≤ Pt < 75000/mm³ 6.5g/dL ≤ Hb < 9.0g/dL^{注1)} 1.5mg/dL < Cre ≤ 6 × ULN CCr < 40mL/min</td> <td>休薬(Grade 1以下に回復するまで最大14日間可能)した後、 1回目：減量せず又は1段階減量して再開 2回目：1段階減量して再開 3回目：2段階減量して再開 4回目：中止</td> </tr> <tr> <td>Grade 3 上記に規定する事象以外</td> <td>休薬(Grade 1以下に回復するまで最大14日間可能)した後、 1回目：1段階減量して再開 2回目：2段階減量して再開 3回目：中止</td> </tr> <tr> <td>Grade 4</td> <td>休薬(Grade 1以下に回復するまで最大14日間可能)した後、 減量、継続、再開等は事象毎に判断</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1) 輸血時は輸血後の数値 GradeはNCI CTCAE* (ver3.0)による。 * Common Terminology Criteria for Adverse Events (National Cancer Institute, https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm) ULN：施設基準値上限</p>	有害事象	処置	Grade 2 以下に規定する事象以外	休薬(Grade 1以下に回復するまで最大14日間可能)した後、 1回目：減量せず又は1段階減量して再開 2回目：1段階減量して再開 3回目：2段階減量して再開 4回目：中止	Grade 2、3 500/mm ³ ≤ Neu < 1000/mm ³ 25000/mm ³ ≤ Pt < 75000/mm ³ 6.5g/dL ≤ Hb < 9.0g/dL ^{注1)} 1.5mg/dL < Cre ≤ 6 × ULN CCr < 40mL/min	休薬(Grade 1以下に回復するまで最大14日間可能)した後、 1回目：減量せず又は1段階減量して再開 2回目：1段階減量して再開 3回目：2段階減量して再開 4回目：中止	Grade 3 上記に規定する事象以外	休薬(Grade 1以下に回復するまで最大14日間可能)した後、 1回目：1段階減量して再開 2回目：2段階減量して再開 3回目：中止	Grade 4	休薬(Grade 1以下に回復するまで最大14日間可能)した後、 減量、継続、再開等は事象毎に判断
有害事象	処置										
Grade 2 以下に規定する事象以外	休薬(Grade 1以下に回復するまで最大14日間可能)した後、 1回目：減量せず又は1段階減量して再開 2回目：1段階減量して再開 3回目：2段階減量して再開 4回目：中止										
Grade 2、3 500/mm ³ ≤ Neu < 1000/mm ³ 25000/mm ³ ≤ Pt < 75000/mm ³ 6.5g/dL ≤ Hb < 9.0g/dL ^{注1)} 1.5mg/dL < Cre ≤ 6 × ULN CCr < 40mL/min	休薬(Grade 1以下に回復するまで最大14日間可能)した後、 1回目：減量せず又は1段階減量して再開 2回目：1段階減量して再開 3回目：2段階減量して再開 4回目：中止										
Grade 3 上記に規定する事象以外	休薬(Grade 1以下に回復するまで最大14日間可能)した後、 1回目：1段階減量して再開 2回目：2段階減量して再開 3回目：中止										
Grade 4	休薬(Grade 1以下に回復するまで最大14日間可能)した後、 減量、継続、再開等は事象毎に判断										
<p>主要評価項目</p>	<p>TTP</p>										
<p>副次評価項目</p>	<p>OS、PFS、6ヵ月無増悪生存率、奏効率（CR + PR）、臨床効果（CR、PR、又は6ヵ月以上持続しているSD）、奏効期間等</p>										
<p>結果</p> <p>有効性（データカットオフ：2005年11月、2006年4月）</p>	<p>【主要評価項目】 本剤とカペシタビン併用療法群（160例）はカペシタビン単独療法群（161例）に比べてTTPを有意に延長させた。TTPの中央値は本剤とカペシタビン併用療法群で36.9週間、カペシタビン単独療法群で19.7週間であった。ハザード比は、カペシタビン単独療法群に対して0.51（95%信頼区間：0.35～0.74、$p=0.00032$、Log-rank検定）であった。（2005年11月時点の中間解析結果）</p> <p>TTPのカプランマイヤー曲線 （外国臨床試験、中間解析結果：2005年11月カットオフデータ）</p>  <p>ハザード比（95%信頼区間）：0.51（0.35～0.74） Log-rank 検定 $p=0.00032$</p> <p>ラパチニブ 1250mg+ カペシタビン 2000mg/m²</p> <p>カペシタビン 2500mg/m²</p> <p>無増悪率 (%)</p> <p>時間 (週)</p>										

	<p>なお、2006年4月時点の追加解析結果における独立判定に基づくTTPの中央値は、本剤とカペシタビンの併用療法群（198例）、カペシタビン単独療法群（201例）でそれぞれ27.1週、18.6週であった（ハザード比：0.57、95%信頼区間：0.43～0.77、$p=0.00013$、Log-rank検定）。</p> <p>【副次評価項目】（データカットオフ：2006年4月）</p> <p>独立判定によるOSの中央値は、本剤とカペシタビン併用療法（198例）で67.7週、カペシタビン単独療法（201例）で66.6週であった（ハザード比：0.78、95%信頼区間：0.55～1.12、$p=0.177$、Log-rank検定）。独立判定によるPFSの中央値は、本剤とカペシタビン併用療法群では27.1週、カペシタビン単独療法群では17.6週であった（ハザード比：0.55、95%信頼区間：0.41～0.74、$p=0.000033$、Log-rank検定）。6ヵ月無増悪生存率は、本剤とカペシタビン併用療法群では52%、カペシタビン単独療法群では33%であった。独立判定による奏効率は、本剤とカペシタビン併用療法群では23.7%、カペシタビン単独療法群では13.9%であった（オッズ比：1.9、95%信頼区間：1.1～3.4、$p=0.017$、正確検定）。独立判定による臨床効果[CR+PR+6ヵ月（183日）以上持続したSD]が認められた被験者の割合は、本剤とカペシタビン併用療法群（29%）がカペシタビン単独療法群（17%）に比較して高かった（オッズ比：2.0、95%CI：1.2～3.3、$p=0.008$）。奏効例における奏効期間の中央値は、本剤とカペシタビン併用療法群では32.1週、カペシタビン単独療法群は30.6週であった。</p>
安全性（データカットオフ：2006年4月）	<p>副作用は本剤とカペシタビン併用療法群の安全性解析対象198例中172例（87%）、カペシタビン単独療法群の安全性解析対象191例中156例（82%）に認められた。本剤とカペシタビン併用療法群における主な副作用は、下痢119例（60%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群97例（49%）、悪心80例（40%）であった。カペシタビン単独療法群における主な副作用は手掌・足底発赤知覚不全症候群93例（49%）、悪心74例（39%）、下痢71例（37%）であった。</p> <p>重篤な有害事象は、本剤とカペシタビン併用療法群で48例（24%）、カペシタビン単独療法群で44例（23%）であり、発現率の高かった事象は、本剤とカペシタビン併用療法群では下痢13例（7%）、脱水6例（3%）、嘔吐率減少5例（3%）であり、カペシタビン単独療法群では下痢11例（6%）、脱水及び嘔吐各4例（2%）であった。重篤な副作用は、本剤とカペシタビン併用療法群では23例（12%）、カペシタビン単独療法群では18例（9%）であった。発現頻度の高かった重篤な副作用は、本剤とカペシタビン併用療法群では下痢10例（5%）、脱水及び嘔吐率減少各5例（3%）であり、カペシタビン単独療法群では下痢10例（5%）であった。</p> <p>投与中止に至った有害事象は、本剤とカペシタビン併用療法群で28例（14%）、カペシタビン単独療法群で27例（14%）に認められた。発現率が高かった事象は、本剤とカペシタビン併用療法群で下痢9例（5%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群5例（3%）、カペシタビン単独療法群で下痢及び手掌・足底発赤知覚不全症候群各5例（3%）であった。</p> <p>死亡に至った有害事象は、本剤とカペシタビン併用療法群で4例（2%）、カペシタビン単独療法群で7例（4%）であった。その内訳は、本剤とカペシタビン併用療法群では疾患進行、心肺停止、中枢神経系転移、リンパ浮腫各1例（<1%）であり、カペシタビン単独療法群では疾患進行、骨痛、心停止、下痢、好中球減少症、肺塞栓症、呼吸停止、小腸閉塞、血小板減少症、嘔吐各1例（<1%）が認められた。</p>

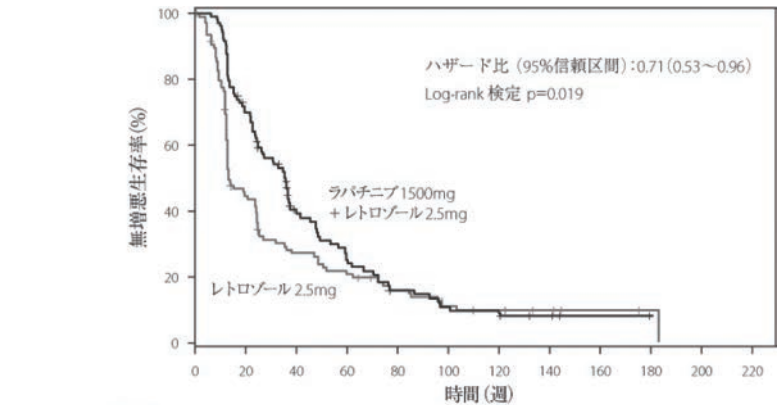
注）試験終了時（データカットオフ：2010年2月）の副作用一覧は別紙参照（p70）

2) レトロゾール併用療法での成績

③外国第Ⅲ相臨床試験（EGF30008、外国人のデータ）^{9) 10)}

目的：HER2陽性かつホルモン受容体陽性（ER陽性及び／又はPgR陽性）の進行性又は転移性乳癌で、進行性又は転移性病変の治療歴がない閉経後の患者を対象として、治験責任医師判定に基づくPFSを本剤とレトロゾール併用群とレトロゾール単独群で比較検討する。

試験デザイン	多施設共同、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較試験
実施国	アルゼンチン、オーストラリア、ブラジル、ブルガリア、カナダ、チリ、コロンビア、クロアチア、チェコ共和国、デンマーク、フランス、ドイツ、ハンガリー、アイルランド、イタリア、メキシコ、オランダ、ニュージーランド、パキスタン、ペルー、ポーランド、ロシア、南アフリカ、韓国、スペイン、チュニジア、トルコ、英国及び米国の計29ヵ国
対象	ホルモン受容体陽性（ER陽性及び／又はPgR陽性）の進行性又は転移性乳癌で、進行性又は転移性病変の治療歴がない閉経後の患者219例（HER2陽性集団）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・閉経後ホルモン受容体陽性（ER陽性及び／又はPgR陽性） ・進行性又は転移性病変に対して未治療の患者 ・ECOG PS：0又は1 ・腫瘍組織が保存されている 等
主な除外基準	1年以内にAI又はトラスツズマブを術後補助療法として受けた患者
試験方法	本剤1500mgとレトロゾール2.5mg、又はプラセボ+レトロゾール2.5mgを1日1回経口投与。病勢進行又は治験治療の中止（許容できない毒性、同意の撤回等）まで投与する。
主要評価項目	HER2陽性集団における治験責任医師判定によるPFS（無作為化日から病勢進行又は原因を問わない死亡のいずれか早い方までの期間）

副次評価項目	奏効率 (CR + PR)、クリニカルベネフィット率 [CR 又は PR 又は 6ヵ月以上継続した病勢安定 (SD)]、OS 等																																	
結果 有効性 (データ カットオフ： 2008年6月)	<p>【主要評価項目】</p> <p>HER2陽性集団における治験責任医師判定によるPFSは、本剤とレトロゾール併用療法群が8.2ヵ月に対し、レトロゾール単独群は3.0ヵ月であり、統計学的に有意な延長が認められた (ハザード比：0.71、95%信頼区間：0.53～0.96、$p=0.019$、層別Log-rank検定)。</p> <p>PFSのカプランマイヤー曲線 (外国臨床試験)</p>  <table border="1" data-bbox="399 806 1181 873"> <thead> <tr> <th>at risk数</th> <th>0</th> <th>20</th> <th>40</th> <th>60</th> <th>80</th> <th>100</th> <th>120</th> <th>140</th> <th>160</th> <th>180</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラパチニブ+レトロゾール</td> <td>111</td> <td>72</td> <td>34</td> <td>22</td> <td>13</td> <td>9</td> <td>5</td> <td>3</td> <td>1</td> <td></td> </tr> <tr> <td>レトロゾール</td> <td>108</td> <td>44</td> <td>26</td> <td>20</td> <td>14</td> <td>8</td> <td>6</td> <td>4</td> <td>2</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> <p>【副次評価項目】</p> <p>①奏効率 (HER2陽性集団) 併用療法群が27.9% (95%信頼区間：19.8～37.2) に対し、レトロゾール単独群は14.8% (95%信頼区間：8.7～22.9) であり、統計学的に有意な延長が認められた (オッズ比：0.4、95%信頼区間：0.2～0.9、Fisherの正確検定$p=0.021$)。</p> <p>②クリニカルベネフィット率 (HER2陽性集団) 併用療法群が47.7% (95%信頼区間：38.2～57.4) に対し、レトロゾール単独群は28.7% (95%信頼区間：20.4～38.2) であり、統計学的に有意な延長が認められた (オッズ比：0.4、95%信頼区間：0.2～0.8、Fisherの正確検定$p=0.003$)。</p> <p>③OSの中間解析結果 (データカットオフ：2008年6月) 併用療法群の方がレトロゾール単独群に比べて有効であることを示す傾向が認められた (ハザード比：0.74、95%信頼区間：0.5～1.1、$p=0.113$、層別Log-rank検定)。OSの中央値は、併用療法群が33.3ヵ月、レトロゾール単独群は32.3ヵ月であった。</p> <p>④OSの最終解析結果 (データカットオフ：2013年8月) 併用療法群とレトロゾール単独群でOSに統計学的な有意差は認められなかった (ハザード比：0.97、95%信頼区間：0.7～1.3、$p=0.842$、層別Log-rank検定)。OSの中央値は、併用療法群が約30ヵ月、レトロゾール単独群は約32ヵ月であった。</p>	at risk数	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180	ラパチニブ+レトロゾール	111	72	34	22	13	9	5	3	1		レトロゾール	108	44	26	20	14	8	6	4	2	1
at risk数	0	20	40	60	80	100	120	140	160	180																								
ラパチニブ+レトロゾール	111	72	34	22	13	9	5	3	1																									
レトロゾール	108	44	26	20	14	8	6	4	2	1																								
安全性 (データ カットオフ： 2008年6月)	<p>副作用は併用療法群の安全性解析対象654例中548例 (84%)、レトロゾール単独群の安全性解析対象624例中343例 (55%) にみられた。併用療法群における主な副作用は、下痢348例 (53%)、発疹244例 (37%)、悪心129例 (20%) であった。レトロゾール単独群における主な副作用は下痢79例 (13%)、悪心69例 (11%)、発疹56例 (9%) であった。</p> <p>重篤な有害事象は、併用療法群で144例 (22%)、レトロゾール単独群で94例 (15%) であり、発現率が高かった重篤な有害事象は、併用療法群では駆出率減少17例 (3%)、下痢15例 (2%)、嘔吐10例 (2%) であり、レトロゾール単独群では駆出率減少8例 (1%)、嘔吐7例 (1%) であった。重篤な副作用は、併用療法群で54例 (8%)、レトロゾール単独群で27例 (4%) であり、発現率の高かった重篤な副作用は、併用療法群では駆出率減少14例 (2%)、下痢10例 (2%) であり、レトロゾール単独群では駆出率減少7例 (1%) などであった。</p> <p>投与中止に至った有害事象は、併用療法群で95例 (15%)、レトロゾール単独群で35例 (6%) に認められた。発現率が高かった有害事象は、併用療法群で下痢24例 (4%)、嘔吐11例 (2%)、悪心9例 (1%) で、レトロゾール単独群では下痢、嘔吐、駆出率減少各2例 (<1%) であった。死亡に至った有害事象は、各治療群で8例 (1%) と同数に認められた。併用療法群では、敗血症性ショック2例 (<1%)、腸管虚血、肺感染、敗血症、転移性乳癌、脳血管発作、腎不全、急性腎不全、多臓器不全、肝機能異常、横紋筋融解各1例 (<1%) であった。レトロゾール単独群では、急性心筋梗塞、心肺停止、心筋梗塞、出血性肺炎、小腸閉塞、リンパ腫、脳血管発作、交通事故、呼吸困難、低血圧各1例 (<1%) であった。そのうち死亡に至った副作用は、併用療法群では肝機能異常 (1例)、レトロゾール単独群では心筋梗塞、呼吸困難各1例 (<1%) であった。</p>																																	

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(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

「V-5. (6) 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」の項参照

- 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

HER2 過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌を有する患者を対象とした使用成績調査 (終了)

調査目的	HER2 過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌を有する患者を対象に、使用実態下でタイケルブ®錠 250mg を投与したときの安全性及び有効性を検討する。
調査方法	全例調査
調査方式	中央登録方式
調査期間等	調査期間：2009年6月～2017年4月
主な評価項目	安全性：副作用、重点調査項目（心機能障害、肝機能障害を合併する患者の副作用発現状況、心機能異常、下痢、発疹、間質性肺疾患、肝機能障害の有害事象発現状況、本剤とカペシタビンを併用した場合の副作用リスク） 有効性：奏効率、無増悪期間
症例数	調査票回収症例数 4054 例（目標症例数 3000 例） ・安全性解析対象症例数：3946 例 ・有効性解析対象症例数：3424 例（奏効率解析対象症例） 3913 例（無増悪期間（TTP）解析対象症例）
主な調査結果	安全性 <ul style="list-style-type: none"> ・本調査の副作用発現割合は 74.53%（2941/3946 例）であり、承認時の副作用発現割合 90.41%（264/292 例）と比較すると低かった。 ・本調査に認めた主な副作用は、下痢、手掌・足底発赤知覚不全症候群、発疹、爪囲炎、肝機能異常、口内炎、及び悪心であり、承認時まで認めた主な副作用と類似していた。 ・カペシタビン併用時と非併用時を比較した結果、副作用発現割合に大きな違いは認めなかった。カペシタビン併用時では、手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現割合が高く、カペシタビンの影響が疑われた。 ・特別な患者背景の有無別での層別集計では、本剤投与前より肝機能障害を合併していた患者で肝機能異常の発現割合が高かったが、その他の副作用の発現割合や副作用の種類に特記すべき違いは認めなかった。その他の特別な患者背景を有する患者（高齢者、腎機能障害患者）については、安全性上の懸念は認めなかった。 ・重点調査項目では、肝機能障害患者での肝機能異常、カペシタビン併用患者での手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現割合が高かったものの、その他の重点調査項目では安全性上の懸念は認めなかった。以上より、特別な対策は不要であると判断した。 有効性 <ul style="list-style-type: none"> ・奏効率：医師判定により完全奏効（CR）、又は部分奏効（PR）と評価された症例割合を奏効率としたとき、本調査における奏効率は 18.0%（616/3424 例）であった。 ・無増悪期間（TTP）：Kaplan-Meier 法を用いて本剤投与開始後の TTP を求めた結果、TTP の中央値は 194 日（28 週）（95% 信頼区間：185-202 日）であった。

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

EGFR/HER2 チロシンキナーゼ阻害剤

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

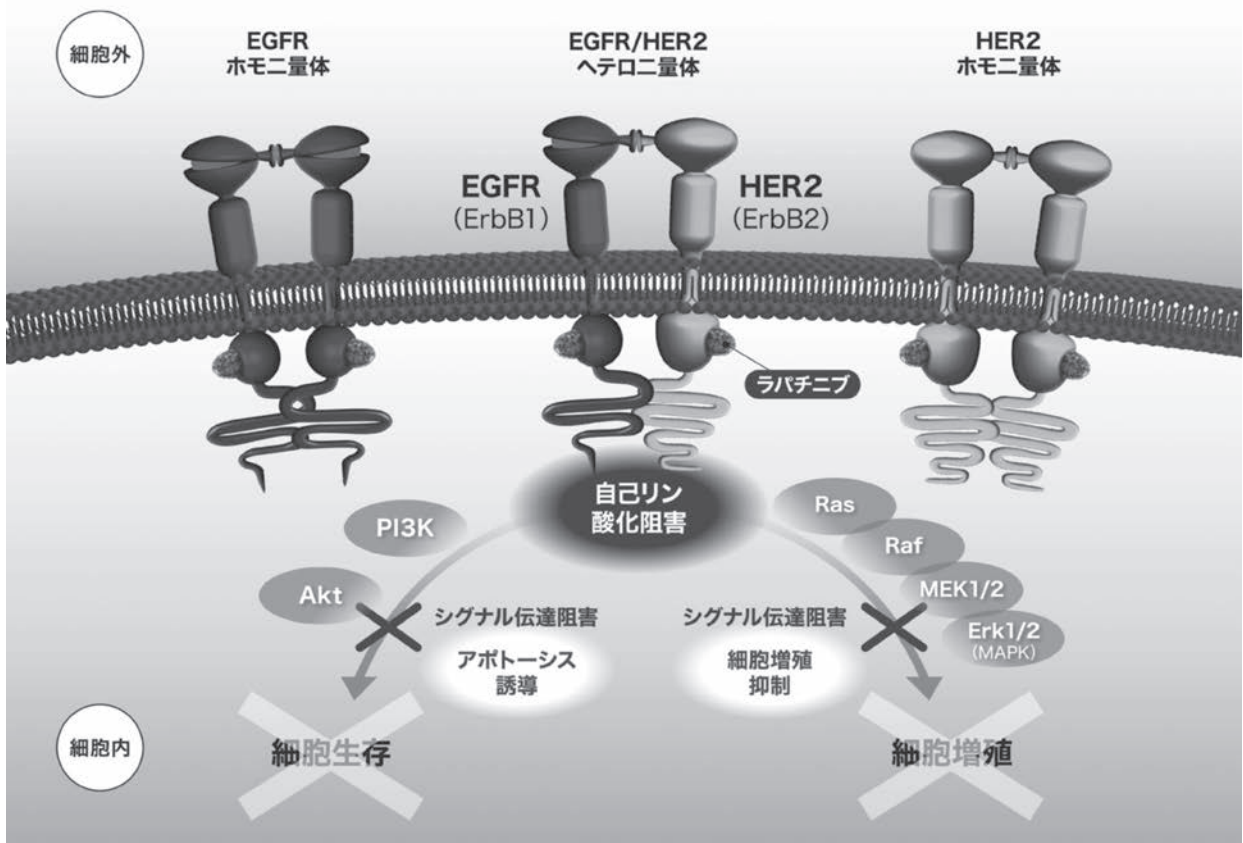
VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

上皮増殖因子受容体 (EGFR) は受容体型チロシンキナーゼファミリーに属し、EGFR (ErbB1)、HER2 (ErbB2)、HER3 (ErbB3) 及び HER4 (ErbB4) の4種類に分類されている¹¹⁾。各種癌患者の腫瘍におけるEGFR及びHER2の過剰発現は予後の不良及び生存期間の短縮に参与していると考えられており¹²⁾⁻¹⁴⁾、EGFR及びHER2阻害薬は抗腫瘍薬として期待されている。

ラパチニブトシル酸塩水和物は4-アニリノキナゾリン構造を有するチロシンキナーゼ阻害薬である。EGFR及びHER2チロシン自己リン酸化を選択的かつ可逆的に阻害することにより、その結果としてアポトーシスを誘導し、腫瘍細胞の増殖を抑制する¹⁵⁾。

ラパチニブの作用機序



(2) 薬効を裏付ける
試験成績

1) 各種キナーゼ活性に及ぼす影響 (*in vitro*)

①EGFR 及び HER2 チロシンキナーゼ活性阻害作用¹⁶⁾

バキュロウイルス発現系を用いて作製した EGFR 及び HER2 の細胞内キナーゼ領域を、合成ペプチドであるビオチン化 EEEEEYFELVKKK を基質として、ラパチニブ二塩酸塩 (0.5 nM ~ 10 μM) とともに反応させたところ、ラパチニブ二塩酸塩は濃度依存的に EGFR 及び HER2 のチロシンキナーゼ活性を阻害した。IC₅₀ 値はそれぞれ 10.8 及び 9.2 nM であった。

一方、EGFR 及び HER2 以外の 16 種類のキナーゼについても同様に検討したところ、いずれも EGFR 及び HER2 の IC₅₀ 値に比べて高い値を示し、ラパチニブは EGFR 及び HER2 に選択的なキナーゼ阻害薬であることが示された。

EGFR 及び HER2 チロシンキナーゼ活性阻害作用

酵素	チロシンリン酸化阻害作用 (IC ₅₀ 値、nM)
EGFR	10.8 ± 0.53
HER2	9.2 ± 0.75

平均値 ± 標準誤差 (n=2)

各種キナーゼ活性に対する阻害作用

酵素	IC ₅₀ 値 (μM)	
HER4 (ErbB4)	0.36	
cSrc	3.5	
p38	> 10	(n=1)
VEGFR-2 ^{※1}	> 10	※1: vascular endothelial growth factor receptor-2
Zap70	> 10	※2: lymphocyte-specific protein kinase
Lck ^{※2}	> 10	※3: glycogen synthase kinase 3
GSK-3 ^{※3}	> 13	※4: cyclin-dependent kinase 2
CDK-2 ^{※4} /Cyclin A	> 10	※5: cyclin-dependent kinase 4
CDK-4 ^{※5} /Cyclin A	> 10	※6: inhibitor of κ B kinase-2
IKK-2 ^{※6}	> 1.5	※7: mitogen-activated protein kinase kinase
Raf/MEK ^{※7} /ERK ^{※8}	> 6	※8: extracellular signal-regulated kinase
PDHK-4 ^{※9}	> 11	※9: pyruvate dehydrogenase kinase-4
PLK ^{※10}	> 10	※10: Polo-like kinase
TIE-2 ^{※11}	> 7	※11: endothelium-specific tyrosine kinase-2
Z-PKC ^{※12}	> 10	※12: protein kinase C-zeta
cFMS ^{※13}	> 10	※13: macrophage colony stimulating factor receptor

②腫瘍細胞における EGFR 及び HER2 のチロシン自己リン酸化阻害作用¹⁵⁾

EGFR 過剰発現細胞 (HN5 ヒト頭頸部扁平上皮癌細胞) 及び HER2 過剰発現細胞 (BT474 ヒト乳管癌細胞) をラパチニブ二塩酸塩 (0.03 ~ 10 μM) とともに培養したところ、ラパチニブ二塩酸塩は濃度依存的に HN5 細胞及び BT474 細胞の EGFR 及び HER2 チロシン自己リン酸化を阻害した。

腫瘍細胞における EGFR 及び HER2 チロシン自己リン酸化阻害作用

細胞株		酵素	チロシンリン酸化阻害作用 (IC ₅₀ 値、μM)
HN5	頭頸部扁平上皮癌細胞	EGFR	0.21 ± 0.06
		HER2	0.06 ± 0.03
BT474	乳管癌細胞	EGFR	0.17 ± 0.03
		HER2	0.08 ± 0.02

平均値 ± 標準誤差 (n=4)

③Akt 及び Erk のリン酸化に対する阻害作用¹⁷⁾

HN5 ヒト頭頸部扁平上皮癌細胞及び BT474 ヒト乳管癌細胞をラパチニブ二塩酸塩 (0.03 ~ 10 μM) とともに培養したところ、ラパチニブ二塩酸塩は Akt のリン酸化を濃度依存的に阻害し、その阻害活性は HN5 細胞 (IC₅₀ 値: 約 3 μM) より BT474 細胞 (IC₅₀ 値: 約 0.1 μM) の方が高かった。また、ラパチニブ二塩酸塩は HN5 細胞及び BT474 細胞における Erk1 及び Erk2 のリン酸化を濃度依存的に阻害し、いずれも IC₅₀ 値は約 0.1 μM であった。

2) アポトーシス誘導作用又はヒト腫瘍細胞に対する増殖抑制作用 (*in vitro*)

①アポトーシス誘導作用¹⁸⁾

HB4a ヒト乳腺由来細胞に HER2 遺伝子を導入した HB4a C5.2 細胞をサブクローニングして作製した S1 細胞にラパチニブトシル酸塩水和物 (5 μM) を添加し、細胞周期を解析したところ、ラパチニブトシル酸塩水和物は、HER2 を過剰発現させた S1 細胞において、DNA 量が少ないアポトーシス細胞の分画である Sub-G1 期の細胞の割合を増加させた。

②各種ヒト腫瘍細胞及び正常細胞の増殖に対する抑制作用¹⁹⁾

各種ヒト細胞をラパチニブトシル酸塩水和物 (0.0015 ~ 30 μM) とともに 3 日間培養したところ、すべての細胞において増殖が抑制され、EGFR を過剰発現している HN5 ヒト頭頸部扁平上皮癌細胞、HER2 を過剰発現している BT474 ヒト乳管癌細胞及び NCI-N87 ヒト胃癌細胞はラパチニブに対して高い感受性を示した。一方、HFF ヒト正常包皮線維芽細胞の増殖に対する抑制作用は、EGFR や HER2 を過剰発現している高感受性の癌細胞と比較して弱かった。

3 日間処置による細胞増殖抑制試験におけるラパチニブの IC₅₀ 値

細胞株		相対的な発現		IC ₅₀ (μM)
		EGFR	HER2	
HN5	頭頸部扁平上皮癌細胞	+++	+	0.029 ± 0.005
BT474	乳管癌細胞	+	+++	0.025 ± 0.004
NCI-N87	胃癌細胞	+	+++	0.028 ± 0.002
HFF	正常包皮線維芽細胞	+	-	6.45 ± 0.78

平均値 ± 標準誤差 (n ≥ 2)

3) 他の抗腫瘍薬との併用効果 (*in vitro*)

①5-フルオロウラシル (5-FU) との併用による腫瘍細胞増殖抑制作用²⁰⁾

A549 ヒト肺癌細胞、NCI-H1299 ヒト肺癌細胞、Colo205 ヒト結腸癌細胞及び MDA-MB-468 ヒト乳癌細胞をラパチニブトシル酸塩水和物 (0.06 ~ 30 μM) 及びカペシタビンの活性代謝物である 5-FU (0.06 ~ 30 μM) とともに培養したところ、ラパチニブトシル酸塩水和物及び 5-FU はいずれの細胞においても増殖を抑制し、ラパチニブトシル酸塩水和物及び 5-FU を併用すると、細胞増殖抑制作用はいずれの細胞においても増強された。

ラパチニブトシル酸塩水和物及び 5-フルオロウラシルの併用による腫瘍増殖抑制効果のコンビネーションインデックス値

細胞株		CI 値 (平均値)
A549	肺癌細胞	0.84
NCI-H1299	肺癌細胞	1.14
Colo205	結腸癌細胞	0.95
MDA-MB-468	乳癌細胞	1.10

(n=2)

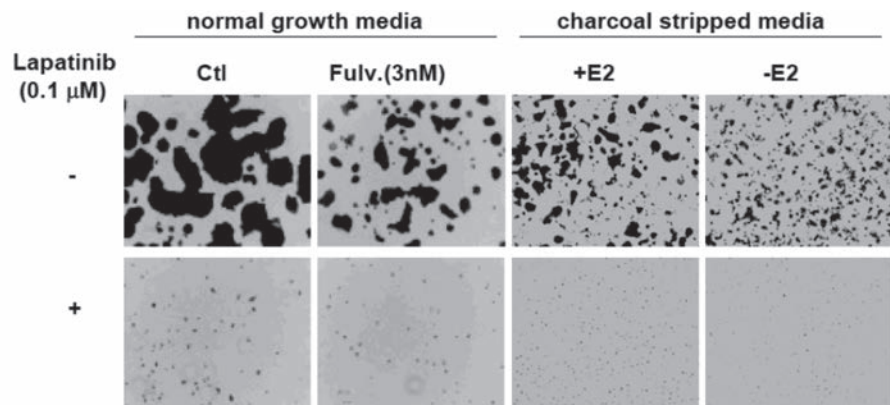
CI (コンビネーションインデックス): 併用効果をみる指標の一つ。CI < 0.75 は相乗作用、0.75 ≤ CI ≤ 1.33 は相加作用、1.33 < CI は拮抗作用を示す。

②BT474 ヒト乳癌細胞株に対するコロニー形成抑制作用²¹⁾

ラパチニブトシル酸塩水和物と選択的 ER ダウンレギュレーターであるフルベストラントとの併用によるコロニー形成抑制作用を検討するため、BT474 細胞株にラパチニブトシル酸塩水和物 (0.1 μM) あるいはフルベストラント (3 nM) を単独又は併用で標準培養液中に添加して、10 日間培養した。また、アロマターゼ阻害剤投与時のようにエストロゲン濃度を低下させた状態と類似させるため、エストロゲンを除去した条件でのラパチニブトシル酸塩水和物のコロニー形成抑制作用を検討した。エストロゲン (17 β -エストラジオール : E2) を添加した条件での作用と比較検討するため、エストロゲンを除去した条件では、活性炭でエストロゲンを除去した血清を含むフェノールレッドフリーの培養液中で BT474 細胞株にラパチニブトシル酸塩水和物 (0.1 μM) を添加して 14 日間培養した。一方、エストロゲン存在下の条件では、E2 (10 nM) を添加して同様に 14 日間培養した。

その結果、ラパチニブトシル酸塩水和物単独で BT474 細胞株のコロニー数及びサイズを減少させた。ラパチニブトシル酸塩水和物及びフルベストラントを併用するとコロニー形成抑制作用は各単独処理時と比較して増強した。また、エストロゲンを除去した条件では、エストロゲン添加時と比較してラパチニブトシル酸塩水和物のコロニー形成抑制作用は増強した。

BT474 ヒト乳癌細胞株に対するコロニー形成抑制作用

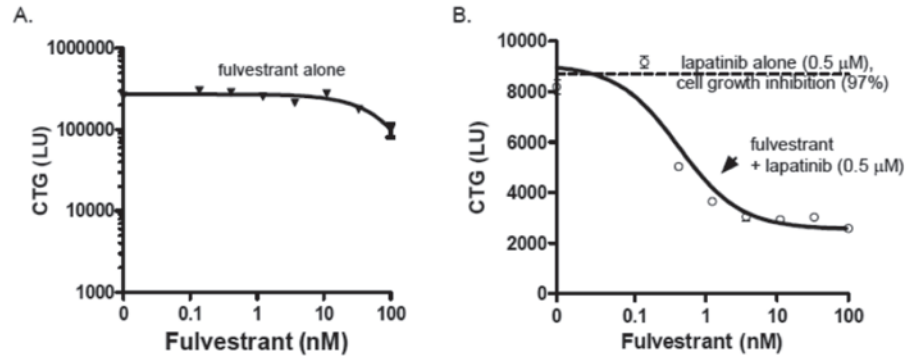


Ctl : コントロール (ジメチルスルホキシド)、Fulv : フルベストラント、E2 : 17 β -エストラジオール
charcoal stripped media : 活性炭でエストロゲンを除去した培養液

③BT474 ヒト乳癌細胞株に対する細胞増殖抑制作用 (CTG アッセイ)²²⁾

ラパチニブトシル酸塩水和物とフルベストラントとの併用による腫瘍増殖抑制作用の増強効果を CTG アッセイにより検討するため、BT474 細胞株にラパチニブトシル酸塩水和物 (0.5 μM) 及びフルベストラント (0.1 ~ 100 nM) を単独又は併用で添加して 14 日間培養し、細胞数を CTG アッセイにより測定した。その結果、フルベストラントは単独で BT474 細胞株に対して高濃度 (100 nM) でのみ軽度の増殖抑制作用を示したが、作用が弱かったため IC₅₀ は算出できなかった。ラパチニブトシル酸塩水和物は単独で細胞増殖に影響を及ぼさなかったが、フルベストラントと併用処理することにより、フルベストラントの濃度依存的に増殖抑制作用を増強した。ラパチニブトシル酸塩水和物 (0.5 μM) と併用したときの、フルベストラントの増殖抑制作用の IC₅₀ は 1.44 nM であった。

BT474 ヒト乳癌細胞株に対する増殖抑制作用



平均値 (n=1)

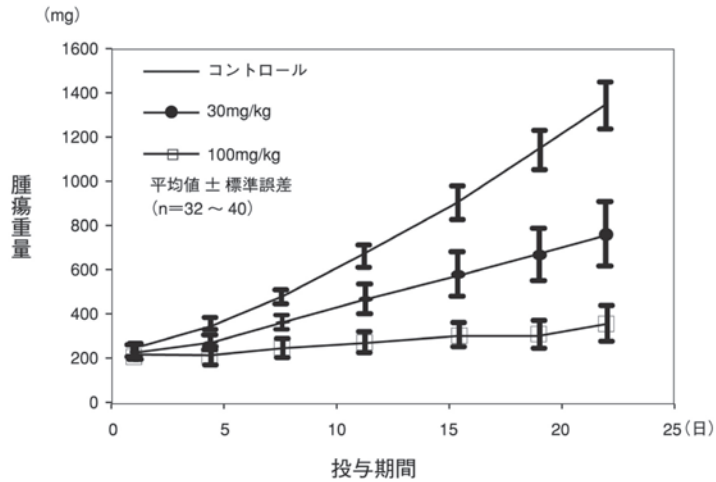
A: フルベストラント単独、B: 本薬 (0.5 μM) 及びフルベストラントの併用
CTG (LU) : CTG アッセイにより細胞数を蛍光強度を指標として測定

4) ヒト腫瘍細胞に対する増殖抑制作用 (in vivo)

①BT474 ヒト乳管癌細胞を用いたマウス異種移植モデルにおける腫瘍増殖抑制作用²³⁾

HER2 過剰発現細胞 (BT474 ヒト乳管癌細胞) を移植した雌 CB-17SCID マウスに、ラパチニブ二塩酸塩 (30 及び 100mg/kg) を 1 日 2 回 21 日間経口投与したところ、ラパチニブ二塩酸塩は用量依存的に腫瘍重量の増加を抑制した。また、ラパチニブ二塩酸塩の 100mg/kg を 1 日 2 回計 5 回投与することにより、HER2 のチロシン自己リン酸化は 93% 阻害された。

BT474 ヒト乳管癌細胞を用いたマウス異種移植モデルにおける腫瘍増殖抑制作用

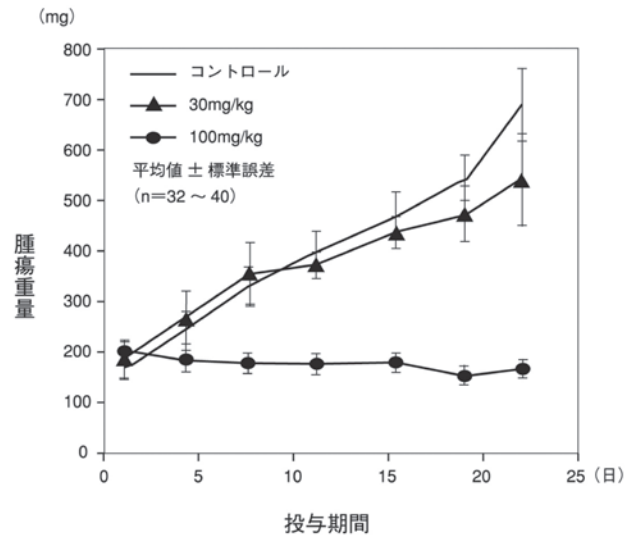


コントロール: 10%スルフォブチルエーテルβ-シクロデキストリン (SBE-β-CD) または 0.5% HPMC-0.1%Tween 80

②HN5 ヒト頭頸部扁平上皮癌細胞を用いたマウス異種移植モデルにおける腫瘍増殖抑制作用²⁴⁾

EGFR 過剰発現細胞 (HN5 ヒト頭頸部扁平上皮癌細胞) を移植した雌 CD-1 ノードマウスに、ラパチニブ二塩酸塩 (30 及び 100mg/kg) を 1 日 2 回 21 日間経口投与したところ、ラパチニブ二塩酸塩 100mg/kg を経口投与することにより、投与期間中の腫瘍の増殖は完全に抑制され、1 日 2 回計 3 回投与により、EGFR のチロシン自己リン酸化は 30mg/kg 群で 50.9%、100mg/kg 群で 84.7%、150mg/kg 群で 93.0% 阻害された。

HN5 ヒト頭頸部扁平上皮癌細胞を用いたマウス異種移植モデルにおける腫瘍増殖抑制作用



コントロール：10%スルフォブチルエーテル β -シクロデキストリン (SBE- β -CD) または 0.5% HPMC-0.1%Tween 80

(3) 作用発現時間・持続時間

1) 作用発現時間

該当資料なし

2) 作用持続時間

① EGFR チロシン自己リン酸化阻害作用の持続性 (*in vitro*)²⁵⁾

EGFR 過剰発現細胞 (HN5 ヒト頭頸部扁平上皮癌細胞) をラパチニブトシル酸塩水和物 (1 μ M) とともに 4 時間培養した後、細胞を洗浄した。

EGFR チロシン自己リン酸化はラパチニブトシル酸塩水和物除去 96 時間後でも約 85%阻害されていた。

② HER2 チロシン自己リン酸化阻害作用の持続性 (マウス、*in vivo*)²⁶⁾

HER2 過剰発現細胞 (BT474 ヒト乳管癌細胞) を移植した雌 CB-17SCID マウスに、ラパチニブトシル酸塩水和物 (30、60 及び 100mg/kg) を単回又は 12 時間間隔で計 6 回、あるいは、200mg/kg を単回又は 24 時間間隔で計 3 回経口投与した。

ラパチニブトシル酸塩水和物による HER2 チロシン自己リン酸化阻害作用は、単回及び反復投与のいずれの場合も最終投与 24 時間後まで認められた。

VII. 薬物動態に関する項目

VII-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

〈参考〉

HER2 を過剰発現している BT474 ヒト乳管癌細胞におけるラパチニブの増殖抑制作用の IC_{50} 値は $0.025 \mu\text{M}$ (14.5ng/mL) であった。この濃度はカペシタビン併用時のラパチニブの臨床用量に近い 1200mg を日本人固形癌患者に単回経口投与した際の血漿中ラパチニブの C_{max} 値である 1027.36ng/mL の約 $1/70$ であった。また、投与 1 ~ 24 時間後のヒト血清中ラパチニブ濃度はいずれもこの IC_{50} 値 (14.5ng/mL) 以上であった。更に、マウスにおいて腫瘍増殖抑制作用を発現した際の血漿中濃度は約 $1282 \sim 1667\text{ng/mL}$ であり、この濃度は上記のヒトにおける C_{max} 値である 1027.36ng/mL と同程度であった。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 日本人固形癌患者を対象とした反復経口投与試験 (EGF10020) ²⁷⁾

本剤を日本人固形癌患者に 21 日間反復経口投与したときのラパチニブの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。ラパチニブの血漿中濃度はばらつきが大きかった。ラパチニブの最高血漿中濃度は投与約 4 時間 ($3.59 \sim 5.05$ 時間) 後にみられ、血漿中半減期は約 24 時間 ($19.41 \sim 28.46$ 時間) であった。

21 日間反復経口投与後の薬物動態パラメータ

投与量 (例数)	C_{max} ^{注1)} (ng/mL)	T_{max} ^{注2)} (h)	AUC_{0-24} ^{注1)} (ng · h/mL)	$t_{1/2}$ ^{注1)} (h)
900mg (n=6)	1895 (1319, 2721)	3.99 (3.00-5.97)	29272 (21618, 39638)	21.05 (13.08, 33.89)
1200mg (n=6)	1715 (965, 3048)	3.59 (3.00-7.93)	25680 (13728, 48038)	19.41 (14.09, 26.72)
1600mg (n=6)	3111 (1937, 4996)	5.05 (0.93-8.02)	51099 (28674, 91062)	26.93 (16.38, 44.28)
1800mg (n=5)	2333 (927, 5870)	3.92 (2.98-7.32)	39451 (14909, 104391)	28.46 (11.49, 70.46)

注 1) 幾何平均値 (95%信頼区間)

注 2) 中央値 (範囲)

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「HER2 過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌」、用法及び用量は「通常、成人にはラパチニブとして以下の用量を 1 日 1 回、食事の 1 時間以上前又は食後 1 時間以降に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

- ・カペシタビンとの併用：1250mg
- ・アロマターゼ阻害剤との併用：1500mg」である。

2) 日本人進行性又は転移性の HER2 過剰発現乳癌患者を対象としたカペシタビン併用投与試験 (EGF109749) ⁶⁾

進行性又は転移性の HER2 過剰発現乳癌患者 6 例を対象にラパチニブ 1250mg (食事の前後 1 時間を避けて 1 日 1 回連日経口投与) とカペシタビン $1000\text{mg}/\text{m}^2$ (食後 30 分以内に 1 日 2 回、14 日間連日経口投与) を併用投与した。14 日目に採取した血液につき、5 例で薬物動態を評価したときのラパチニブ及びカペシタビンの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

ラパチニブの T_{max} は約 3 ~ 6 時間、カペシタビンの T_{max} は約 0.5 ~ 3 時間であった。ラパチニブ及びカペシタビンの血漿中濃度は C_{max} に達した後、ラパチニブは半減期約 12 時間、カペシタビンは半減期約 1 時間で低下した。

ラパチニブ及びカペシタビンの薬物動態パラメータ

	Cmax ^{注1)} (ng/mL)	Tmax ^{注2)} (h)	t _{1/2} ^{注1)} (h)	AUC _{0-t} ^{注1)} (ng・h/mL)	AUC _{0-τ} ^{注1)} (ng・h/mL)
例数	5	5	5	5	5
ラパチニブ	3521 (2570, 4823)	5.55 (3.02-5.93)	11.95 (9.27, 15.41)	48154 (34576, 67064)	48064 (34432, 67094)
カペシタビン	2698 (1492, 4880)	1.90 (0.53-3.25)	0.87 (0.44, 1.71)	3997 (3009, 5310)	3999 (3011, 5312)

AUC_{0-t}：血漿中濃度 - 時間曲線下面積（ゼロ時間から最終検出時間まで）

AUC_{0-τ} (AUC_{tau})：血漿中濃度 - 時間曲線下面積（ゼロ時間から次の投与時（本試験ではτ=24時間）まで）

注1) 幾何平均値（95%信頼区間）

注2) 中央値（範囲）

3) 固形癌患者を対象としたカペシタビン併用投与試験（EGF10005、外国人のデータ）²⁾

進行性固形癌患者 21 例を対象にラパチニブ 1250mg/日（毎朝 1 日 1 回連日経口投与）とカペシタビン 2000mg/m²/日（1000mg/m²を 1 日 2 回、14 日間連日経口投与）を反復併用投与し、ラパチニブ及びカペシタビンの単独ならびに併用時の薬物動態を検討した。その結果、薬物動態パラメータは以下のとおりであった。ラパチニブの AUC 及び Cmax は単独投与時のそれぞれ 1.20 及び 1.34 倍に増加した。カペシタビンの AUC 及び Cmax は単独投与時のそれぞれ 0.96 及び 0.72 倍であった。

進行性固形癌患者にラパチニブ単独、又はラパチニブとカペシタビンを併用投与したときのラパチニブの薬物動態パラメータ

パラメータ	ラパチニブ単独 (n=18)	ラパチニブ+ カペシタビン (n=19)	ラパチニブ+ カペシタビン対 ラパチニブ単独の比較 (n=18)
AUC _{tau} (μg・h/mL)	36.2 (23.4, 56.0)	45.5 (32.7, 63.2)	1.20 (0.80, 1.79)
Cmax (μg/mL)	2.43 (1.57, 3.77)	3.20 (2.40, 4.28)	1.34 (0.90, 1.99)
Tmax (h)	3.5 (2.0, 10)	4.0 (0.5, 10.17)	-0.5(-1.24, 0.25)

平均値（90%信頼区間）

進行性固形癌患者にカペシタビン単独、又はラパチニブとカペシタビンを併用投与したときのカペシタビンの薬物動態パラメータ

パラメータ	カペシタビン単独 (n=19)	ラパチニブ+ カペシタビン (n=19)	ラパチニブ+ カペシタビン対 カペシタビン単独の比較 (n=19)
AUC _{tau} (μg・h/mL)	6.64 (5.56, 7.93)	6.71 (5.64, 7.98)	0.96 (0.78, 1.17)
Cmax (μg/mL)	7.17 (5.16, 9.96)	5.87 (4.31, 7.98)	0.72 (0.49, 1.07)
Tmax (h)	0.75 (0.25, 3.0)	1.0 (0.48, 2.5)	0.13(-0.13, 0.5)

平均値（90%信頼区間）

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「HER2 過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌」、用法及び用量は「通常、成人にはラパチニブとして以下の用量を 1 日 1 回、食事の 1 時間以上前又は食後 1 時間以降に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

- ・カペシタビンとの併用：1250mg
- ・アロマターゼ阻害剤との併用：1500mg」である。

4) 乳癌又はその他の固形癌患者を対象としたレトロゾール併用投与試験 (EGF10030、外国人のデータ)²⁸⁾

ホルモン受容体陽性進行性乳癌又はその他の固形癌患者 20 例を対象にラパチニブ (1500mg を毎朝 1 日 1 回連日経口投与) とレトロゾール (2.5mg を 1 日 1 回連日経口投与) を反復併用投与し、ラパチニブ及びレトロゾールの単独ならびに併用時の薬物動態を検討した。その結果、薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

血漿中ラパチニブの AUC 及び Cmax は単独投与時のそれぞれ 0.84 及び 0.78 倍であった。血漿中レトロゾールの AUC 及び Cmax は単独投与時のそれぞれ 0.94 及び 0.90 倍であった。

進行性乳癌又は他の癌の患者に本剤単独、又はラパチニブとレトロゾールを併用投与したときのラパチニブの薬物動態パラメータ

パラメータ	ラパチニブ単独 (n=9) ^{注1)}	ラパチニブ +レトロゾール (n=10) ^{注1)}	C/B ^{注2)}
AUC _{tau} (µg・h/mL)	31.9 (17.2, 59.2)	27.0 (13.3, 54.8)	0.84 (0.62, 1.13)
Cmax (µg/mL)	2.47 (1.47, 4.13)	1.94 (1.13, 3.34)	0.78 (0.57, 1.06)
Tmax (h)	3.00 (0.00, 12.2)	3.00 (2.50, 12.0)	0.02 (-0.37, 1.75)

注 1) 幾何平均 (95%信頼区間)、Tmax は中央値 (範囲)

注 2) 幾何最小二乗平均比 (90%信頼区間)、Tmax は中央値の差 (90%信頼区間)

C: 併用投与時、B: ラパチニブ単独投与時

進行性乳癌又は他の癌の患者にレトロゾール単独、又はラパチニブとレトロゾールを併用投与したときのレトロゾールの薬物動態パラメータ

パラメータ	レトロゾール単独 (n=8) ^{注1)}	ラパチニブ +レトロゾール (n=8) ^{注1)}	C/A ^{注2)}
AUC _{tau} (µg・h/mL)	2.23 (1.34, 3.71)	2.09 (1.30, 3.34)	0.94 (0.79, 1.11)
Cmax (µg/mL)	0.14 (0.08, 0.22)	0.12 (0.08, 0.19)	0.90 (0.79, 1.02)
Tmax (h)	1.75 (1.50, 24.0)	1.25 (0.00, 6.00)	-1.75 (-12.0, 1.00)

注 1) 幾何平均 (95%信頼区間)、Tmax は中央値 (範囲)

注 2) 幾何最小二乗平均比 (90%信頼区間)、Tmax は中央値の差 (90%信頼区間)

C: 併用投与時、A: レトロゾール単独投与時

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「HER2 過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌」、用法及び用量は「通常、成人にはラパチニブとして以下の用量を 1 日 1 回、食事の 1 時間以上前又は食後 1 時間以降に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
・カペシタビンとの併用: 1250mg
・アロマターゼ阻害剤との併用: 1500mg」である。

(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 (EGF10032、外国人のデータ)²⁹⁾

癌患者にラパチニブ 1500mg を単回経口投与したとき、低脂肪食 (5%脂肪 [500kcal]) 及び高脂肪食 (50%脂肪 [1000kcal]) とともに投与するとラパチニブの全身曝露量 (AUC_{0-∞}) は、空腹時と比べそれぞれ約 2.7 及び 4.3 倍に増加し、最高血漿中濃度はそれぞれ約 2.4 及び 3.0 倍に増加した。

各種食事条件下での薬物動態パラメータとその比較

パラメータ	食事の状態 ^{*1}			比較 ^{*2}	
	絶食	低脂肪食	高脂肪食	低脂肪食 / 絶食	高脂肪食 / 絶食
AUC _{0-∞} (mg · h/L)	14.5 (11.8-17.8)	38.6 (32.6-45.8)	60.9 (50.2-74.0)	2.67 (2.26-3.16)	4.25 (3.60-5.02)
Cmax (mg/L)	0.94 (0.77-1.14)	2.38 (1.96-2.89)	2.90 (2.44-3.45)	2.42 (2.02-2.90)	3.03 (2.53-3.63)
Tmax (h)	4.0 (3.1-4.3)	4.0 (3.9-5.7)	6.0 (4.9-7.2)	1.09 (0.50-2.00)	2.53 (1.50-4.00)
t _{lag} (min)	15 (0-30)	15 (0-30)	15 (0-121)	8 (0-8)	8 (0-15)
t _{1/2} (h)	13.4 (11.7-15.3)	12.0 (10.9-13.3)	11.9 (10.4-13.6)	0.91 (0.82-1.02)	0.92 (0.83-1.02)

※ 1 : 平均値 (95%信頼区間)

※ 2 : 最小二乗平均値 (90%信頼区間)

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「HER2 過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌」、用法及び用量は「通常、成人にはラパチニブとして以下の用量を 1 日 1 回、食事の 1 時間以上前又は食後 1 時間以降に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
 ・カペシタビンとの併用 : 1250mg
 ・アロマターゼ阻害剤との併用 : 1500mg」である。

2) 併用薬の影響

併用において影響を及ぼす薬剤については「VIII-7. 相互作用」の項参照

[カペシタビン、レトロゾール]

「VII-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

[カルボプラチン]

癌患者にラパチニブ 750mg とカルボプラチン (AUC 6) を併用投与したときの血漿中ラパチニブの薬物動態はカルボプラチンによる影響を受けなかった。カルボプラチン濃度はラパチニブの併用により、わずかに低下した³⁰⁾。

[タモキシフェン]

癌患者にラパチニブ 1500mg とタモキシフェン 20mg を併用投与したときの定常状態における血漿中ラパチニブの AUC、Cmax 及び Cmin は単独投与時よりわずかに低下したものの、臨床的に意義のある変化ではないと考えられた。また、定常状態における血漿中タモキシフェンの Cmin はラパチニブ併用投与による影響を受けなかった³¹⁾。

[ドセタキセル]

癌患者にラパチニブ 1250mg とドセタキセル 75mg/m² を併用投与したときの血漿中ラパチニブ及びドセタキセルの薬物動態は併用投与による影響を受けなかった³²⁾。

〔トラスツズマブ〕

癌患者にラパチニブ 1000mg とトラスツズマブ 2mg/kg を併用投与したときの血漿中ラパチニブ及びトラスツズマブの薬物動態は併用投与による影響を受けなかった³³⁾。

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「HER2 過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌」、用法及び用量は「通常、成人にはラパチニブとして以下の用量を 1 日 1 回、食事の 1 時間以上前又は食後 1 時間以降に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
・カペシタビンとの併用：1250mg
・アロマターゼ阻害剤との併用：1500mg」である。

VII-2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(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

該当資料なし

〈参考〉動物データ (マウス、ラット、イヌ)

雄のマウス、ラット及びイヌにラパチニブ 10mg/kg を単回静脈内投与したときの血漿クリアランスは、それぞれ 48.0、22.9、14.6mL/min/kg であった。

(5) 分布容積

該当資料なし

〈参考〉動物データ (マウス、ラット、イヌ)

雄のマウス、ラット及びイヌにラパチニブ 10mg/kg を単回静脈内投与したときの定常状態における分布容積は、それぞれ 9550、1815、5163mL/kg であった。

(6) その他

該当資料なし

VII-3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

VII-4. 吸収

該当資料なし

〈参考〉

1) バイオアベイラビリティ

動物データ (マウス、ラット、イヌ)

雄のマウス、ラット及びイヌにラパチニブ 10mg/kg を単回経口投与したときのバイオアベイラビリティは、それぞれ 50%、28.7%及び 63.2%であった。

2) 吸収率

動物データ (マウス、ラット)

ラパチニブの消化管吸収をラット空腸灌流モデルで検討した結果、陽性対照であるメトプロロールより速いことが示されたことから、ラパチニブの消化管吸収は良好であると考えられる。

吸収率：マウス及びラットに¹⁴C-ラパチニブのそれぞれ 30 及び 10mg/kg を単回経口投与したときの吸収率はマウスでは約 44%、ラットでは約 61%と考えられる。

VII-5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

〈参考〉動物データ（ラット）³⁴⁾

ラットに¹⁴C-ラパチニブ 10mg/kg を単回経口投与したとき、投与 4 時間後から 8 時間後に脳内に放射能が検出されたことから、ラパチニブが中枢神経系へ移行することが示された。

ラットへの単回経口投与後の血液及び脳内放射能分布

組織	組織内放射能 (µg eq./g)			
	0.5 時間	4 時間	8 時間	24 時間
血液	0.26	0.92	0.31	ND
脳	ND	0.09	0.04	ND

ND：定量下限未満、平均値

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考〉動物データ（ラット）

ラットの交差哺育試験において、子宮内曝露の出生児で生存率の低値及び出生後の体重増加抑制がみられたことから、ラパチニブ又は代謝物は胎盤を透過して、胎児に移行すると考えられた。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

〈参考〉動物データ（ラット）

ラットの生殖発生毒性試験において、ラパチニブの 20 及び 60mg/kg/ 日を妊娠 6 日～分娩 10 日まで経口投与したときの生後 10 日の出生児の血漿中に未変化体が検出されたことから、ラパチニブは乳汁中に排泄されると考えられた。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

〈参考〉動物データ（ラット）³⁴⁾

ラットに¹⁴C-ラパチニブの 10mg/kg を単回経口投与したときの投与 0.5 時間後、4 時間後及び 8 時間後の脳脊髄液中の放射能は各々、0.03、0.36 及び 0.29µg eq./g であった。

(5) その他の組織への移行性

in vitro のデータ³⁵⁾

ヒトの血液に¹⁴C-ラパチニブを添加し（最終濃度：1～100 µM）、血球中への移行を検討したところ、ラパチニブは主に血漿中に分布した。

ヒトにおける¹⁴C-標識体の血液 / 血漿比

濃度 (µM)	血液 / 血漿比
1	0.79 ± 0.06
5	0.84 ± 0.13
10	0.78 ± 0.06
25	0.63 ± 0.04
100	0.88 ± 0.11

平均値±標準偏差、n=3

〈参考〉動物データ（マウス、ラット、ウサギ、イヌ）

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの血液に ^{14}C -ラパチニブを添加し（最終濃度：1～100 μM ）、血球中への移行を検討したところ、マウス、ラット及びヒトでラパチニブは主に血漿中に分布するが、ウサギでは血球中への移行も考えられた。

マウス、ラット、ウサギ、イヌにおける ^{14}C -ラパチニブの血液 / 血漿比

濃度 (μM)	血液 / 血漿比			
	マウス	ラット	ウサギ	イヌ
1	0.78 \pm 0.03	0.47 \pm 0.03	1.95 \pm 0.34	0.95 \pm 0.13
5	0.60 ^{#1}	0.41 \pm 0.08	1.13 \pm 0.16	0.85 \pm 0.14
10	0.68 \pm 0.08	0.46 \pm 0.01	0.92 \pm 0.05	1.02 \pm 0.02
25	0.66 \pm 0.10	0.51 \pm 0.02	0.87 \pm 0.03	0.99 ^{#1}
100	0.76 \pm 0.11	0.54 \pm 0.07	0.91 \pm 0.08	0.92 \pm 0.11

平均値 \pm 標準偏差、n=3 (#1 : n=2)

〈参考〉動物データ（ラット）

ラットに ^{14}C -ラパチニブ 10mg/kg を単回経口投与したときの放射能は広く組織に分布し、消化管、胆管、肝臓、副腎、肺、腎臓、包皮腺、ブドウ膜、脾臓、下垂体、膵臓及び唾液腺で高かった。放射能はほとんどの組織で投与 4 時間後に最大となり、投与 24 時間後までに大部分が組織から消失した。

組織	組織内放射能 ($\mu\text{g eq./g}$)				
	0.5 時間	4 時間	8 時間	24 時間	168 時間
血液	0.23	1.10	0.37	ND	ND
大動脈	0.20	1.31	0.59	0.10	ND
下顎リンパ節	0.06	1.46	0.92	0.19	ND
胆管	9.92	29.00	12.29	0.29	ND
腎皮質	0.61	3.74	1.68	0.16	ND
腎髄質	0.72	2.08	0.98	ND	ND
腎錐体	0.49	1.83 ^{*1}	1.13	ND	ND
肝臓	1.25	6.61	2.56	0.23	ND
膀胱内尿	0.70 ^{*1}	0.22 ^{*1}	1.14	ND	ND
脳	ND	0.14	0.06	ND	ND
脳脊髄液	0.05	0.38	0.30	ND	ND
松果体	0.17	1.54	1.43	0.32	ND
脊髄	ND	ND	ND	ND	ND
副腎皮質	0.60	6.13	4.12	0.96	ND
副腎髄質	0.56	4.16	1.81	0.27	ND
下垂体	0.13	2.62	1.74	0.89	0.10
胸腺	ND	0.97	0.52	0.12	ND
甲状腺	0.74	1.85	1.47	0.11 ^{*1}	ND
眼窩外涙腺	ND	1.43	0.91	0.16	ND
ハーダー腺	0.08	1.36	1.25	0.66	ND
眼窩内涙腺	ND	1.44	0.85	0.15	ND
唾液腺	0.11	2.03	1.13	0.18	ND
褐色脂肪	0.08	0.99	0.50	0.17	ND
白色脂肪	ND	0.41	0.16	ND	ND
尿道球腺	0.12	0.98	0.51	ND	ND
精巣上体	0.32	0.51	0.34	ND	ND
包皮腺	0.09	3.63	2.11	1.47	ND
前立腺	0.22	0.70	0.36	ND	ND
精囊	ND	0.24	0.06	ND	ND
精巣	ND	0.40	0.28	ND	ND
筋肉	0.05	0.55	0.28	ND	ND

組織	組織内放射能 (μg eq./g)				
	0.5 時間	4 時間	8 時間	24 時間	168 時間
心筋	0.16	1.30	0.56	ND	ND
舌	0.09	1.27	0.79	ND	ND
非有色部皮膚	ND	0.62	0.36	ND	ND
有色部皮膚	0.09	0.82	0.42	0.20	0.10
骨髄	0.08	1.13	0.74	ND	ND
肺	0.38	5.13	2.53	0.28	ND
鼻粘膜	0.05	0.41	0.22	ND	ND
食道	7.48	5.61	1.98	ND	ND
膵臓	1.30	2.15	1.03	ND	ND
脾臓	1.26	3.56	2.34	0.26	ND
歯髄	0.10	0.87	0.43	0.06	ND
ブドウ膜	0.07	3.59	4.94	2.81	2.03
胃粘膜	6.76	1.52	0.70	ND	ND
小腸粘膜	1.97	14.02	8.68	0.11	ND
盲腸粘膜	0.26	1.83	7.09	0.23 ^{※1}	ND
大腸粘膜	0.06	1.28	1.83	0.21	ND
直腸粘膜	0.05	0.70	1.83	0.15	ND
胃内容物	117.00	42.31	32.76	ND	ND
小腸内容物	60.91	103.60	17.87	0.52	ND
盲腸内容物	ND	41.60	108.30	1.89 ^{※1}	ND
大腸内容物	ND	5.76	58.91	2.76	ND
直腸内容物	ND	ND ^{※1}	3.54	2.54	ND

ND : 定量下限 (0.09 ~ 0.10μg eq./g) 未満、平均値 (n=2、ND は 0 として算出、※1 : n=1)

(6) 血漿蛋白結合率

in vitro のデータ³⁵⁾

ヒトの血漿に¹⁴C-ラパチニブトシル酸塩水和物 (以下、¹⁴C-ラパチニブ) を添加し (最終濃度 : 1 ~ 100 μM) インキュベーションしたところ、血漿蛋白結合率は極めて高く 5 ~ 100 μM の濃度の範囲で 99% 超であった。また、濃度依存性もみられなかった。

VII-6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位 : 主に肝臓

代謝経路 :

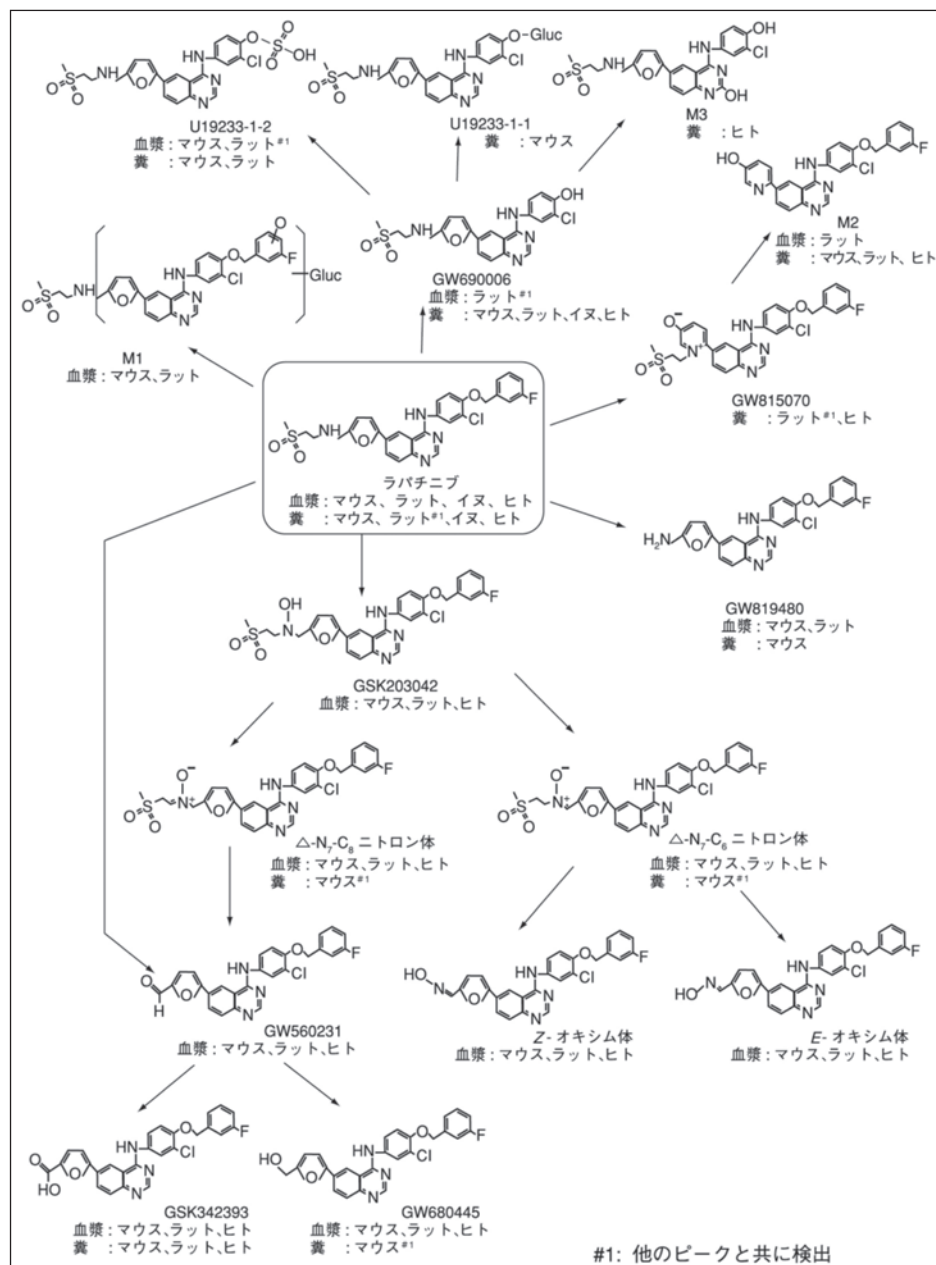
〈外国人のデータ〉³⁶⁾

健康成人男女 6 例に、¹⁴C-ラパチニブ 250mg を経口投与したところ、ラパチニブは血漿中で主に未変化体として存在し、その割合は血漿中総放射活性の 46% (中央値) であった。代謝物として多くの種類の酸化体が血漿及び糞中に検出されたが、いずれの代謝物も血漿中では未変化体濃度の 10% 未満、糞中では投与量の 14% 以下 (中央値) であった。

〈参考〉動物データ (マウス、ラット、イヌ)

マウス、ラット及びイヌに¹⁴C-ラパチニブをそれぞれ 30、10 及び 10mg/kg 単回経口投与したときの血漿中には主に未変化体 (イヌでは未変化体のみ) が検出された。マウス血漿中には O-脱アルキル体の硫酸抱合体及び酸化体のグルクロン酸抱合体も確認され、胆汁中では O-脱アルキル体の硫酸抱合体が主に検出された。ラット血漿、胆汁及び糞中には未変化体を含めて 10 種類の代謝物が確認され、マウス、ラット及びイヌの糞中の主な代謝物は O-脱アルキル体であった。これらのことから、動物での本剤の主な代謝経路は O-脱アルキル化、更にグルクロン酸及び硫酸抱合体の生成であると考えられた。

〈参考〉
推定代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

ラパチニブは主に CYP3A4 及び CYP3A5 で、一部 CYP2C19 及び CYP2C8 で代謝された³⁷⁾。

〈参考〉

in vitro 試験において、CYP3A4 活性 [Ki 値 (阻害定数) : 0.6 ~ 2.3µg/mL] 及び CYP2C8 活性 [Ki 値 (阻害定数) : 0.3µg/mL] を阻害した³⁸⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

in vitro のデータ

ヒト血漿及び糞中に検出された N-脱アルキルカルボン酸体の GSK342393A は HER2 を過剰発現している BT474 ヒト乳管癌細胞及び EGFR を過剰発現している HN5 ヒト頭頸部扁平上皮癌細胞に対して弱い細胞増殖抑制作用を示し、その IC₅₀ 値はそれぞれ 1.8 及び 3.6 µM であり、ラパチニブの作用の 1/40 以下であった。

Ⅶ-7. 排泄

1) 排泄部位及び経路

主として糞中に排泄される。

2) 排泄率

〈外国人のデータ〉³⁹⁾

健康成人 6 例に ¹⁴C-ラパチニブ 250mg を単回経口投与したとき、投与されたラパチニブの大部分は糞中に排泄され（投与後 168 時間までに放射活性の 92%）、尿中排泄率は 2%未満であった。糞中へのラパチニブ未変化体の排泄率は投与量の約 27%であった。

Ⅶ-8. トランスポーターに関する情報

in vitro のデータ

ラパチニブはトランスポーターの Pgp (ABCB1) 及び BCRP (ABCG2) の基質であることが示された。また、*in vitro* 試験において、ラパチニブは Pgp、BCRP 及び OATP1B1 を臨床血漿中濃度付近で阻害した³⁴⁾。

ラパチニブによるヒト ABC トランスポーター抑制作用

トランスポーター	IC ₅₀ (μM)	基質
Pgp	3.9 ± 0.6	[³ H] Digoxin
BCRP	0.025 ± 0.003	[³ H] Cimetidine
OATP1B1	4.0 ± 2.1	[³ H] Estradiol 17β-D-glucuronide

平均値±標準偏差

Ⅶ-9. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅶ-10. 特定の背景を有する患者

肝機能障害患者における薬物動態 (EGF10014、外国人のデータ)⁴⁰⁾

肝障害患者にラパチニブ 100mg を単回経口投与したとき、健康成人に比し、ラパチニブの全身曝露量 (AUC_{0-∞}) は、中等度障害患者において 56%、重度障害患者において 85%増加し、重度障害患者における消失半減期は 55%延長した。(「Ⅷ-6. (3) 肝機能障害患者」の項参照)

外国人の肝機能障害患者に本剤 100mg を単回投与したときの薬物動態パラメータの比

PK パラメータ	被験者	最小二乗平均	健康成人に対する比	90%信頼区間
AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	健康成人	1492.80	NA	NA
	中等度	2328.34	1.56	[0.73, 3.34]
	重度	2754.72	1.85	[0.47, 7.21]
Cmax (ng/mL)	健康成人	100.61	NA	NA
	中等度	170.70	1.70	[0.79, 3.64]
	重度	108.64	1.08	[0.27, 4.24]
t _{1/2} (h)	健康成人	13.65	NA	NA
	中等度	13.10	0.96	[0.68, 1.36]
	重度	21.21	1.55	[0.83, 2.91]
Tmax (h)	健康成人	3.50 ^{*1}	NA	NA
	中等度	3.00 ^{*1}	0.5 ^{*2}	[-0.5, 1.5]
	重度	2.75 ^{*1}	0.5 ^{*2}	[-0.5, 2.0]

NA : Not applicable、※ 1 : Median、※ 2 : Median difference

Ⅶ-11. その他

特になし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII-1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 本剤を含むがん化学療法は、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療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また治療開始に先立ち、患者又はその家族に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。
- 1.2 重篤な肝機能障害があらわれることがあり、死亡に至った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。本剤投与中に重篤な肝機能障害がみられた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。[8.1、11.1.1 参照]
- 1.3 間質性肺炎、肺臓炎等の間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。[8.2、11.1.2 参照]

（解説）

- 1.1 抗悪性腫瘍剤に共通する注意として記載した。

本剤の国内における使用経験は限られており、投与中に予期しない副作用が発現する可能性がある。治療中は十分な観察と速やかな対処ができるよう専門の医療施設及び医師の管理下で投与を行うこと。

本剤の使用に際しては、本剤及び併用するカペシタビン又はAIの添付文書の内容を熟読し、本療法のリスクとベネフィットを十分検討し、投与の可否を判断すること。

また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本療法のリスクベネフィットを十分に説明し、同意を得た上で投与を開始すること。
- 1.2 国内及び外国臨床試験にて、トランスアミナーゼ上昇やビリルビン上昇を含む肝障害が報告されている。国内臨床試験においては、カペシタビンとの併用臨床試験（EGF109749）において、有害事象としてGrade 4のALT上昇が1例、本剤単独療法試験（EGF100642）⁴¹⁾において、Grade 4のビリルビン上昇が1例、 γ -GTP上昇が1例報告されている（承認時）。

肝障害は重度となる場合があり、死亡に至った例も報告されていることから、特に注意が必要な事象として設定した。（「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）
- 1.3 本剤投与により間質性肺疾患と考えられる症状が発現し、死亡に至った例も報告されている。間質性肺疾患の重篤化を防ぐため、息切れや呼吸困難などの初期症状の確認や胸部X線検査の実施により、早期に適切な診断や処置を行うことが重要と考え設定した。

臨床試験においては、乳癌患者を対象とした本剤単独投与の国際共同第II相臨床試験（EGF20008：完了した試験）の日本人1例に、Grade 2の間質性肺炎が報告されている（2008年3月末時点）。カペシタビン併用療法（外国第III相臨床試験 EGF100151、中間報告時点）、本剤単独療法^{*}（国内第I相臨床試験 EGF10020 及び国内第II相臨床試験 EGF100642、いずれも承認時点）において間質性肺疾患は認められなかったが、レトロゾール併用療法（外国第III相臨床試験 EGF30008、承認時点）において、Grade 2の間質性肺疾患が認められた。（「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

^{*}本剤を単剤で使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。

本剤の使用に際しては、本剤及び併用するカペシタビン又はAIの添付文

書の内容を熟読し、本療法のリスクとベネフィットを十分検討した上で投与の可否を判断すること。また、本剤及びカペシタビンの投与中にみられる副作用や副作用が発現した時の本剤及びカペシタビンの用法及び用量についても十分注意すること。

VIII-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
- 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）

- 2.1 医薬品全般に対する一般的な注意事項である。
本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により、更に重篤な過敏症状を発現するおそれがある。本剤の投与に際しては問診等を行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤を投与しないこと。
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある患者に対する本剤の安全性は確立されていないため、これらの患者に対するリスクを考慮し、禁忌に設定した。
また、妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行い妊娠しないよう患者を指導すること。（「VIII-6. (4) 生殖能を有する者」、「VIII-6. (5) 妊婦」の項参照）

VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

VIII-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 重篤な肝機能障害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（AST、ALT、ALP 及びビリルビン等）を行うこと。 [1.2、11.1.1、11.2、15.1 参照]
- 8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また必要に応じて胸部 CT 検査、動脈血酸素分圧（PaO₂）、肺泡気動脈血酸素分圧較差（A-aDO₂）、肺拡散能力（DLco）などの検査を行うこと。 [1.3、9.1.1、11.1.2 参照]
- 8.3 重篤な心障害があらわれることがあるので、必ず本剤投与開始前には心機能検査を行い、患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は適宜心機能検査（心エコー等）を行う等、患者の状態を十分に観察すること。 [9.1.2、11.1.3 参照]
- 8.4 QT 間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は適宜心電図検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。 [9.1.3、11.1.5 参照]

（解説）

- 8.1 本剤の投与により、トランスアミナーゼあるいはビリルビンなどの著しい上昇を伴う重篤な肝機能障害が発現する可能性がある。なお、外国臨床試験では死亡に至った例も報告されている。本剤投与開始前とその後は定期的に（目安として4～6週間ごと）、あるいは患者の状態に応じて定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、投与の継続、減量、中止を検討すること。重度の肝機能検査値異常が認められた場合は投与を中止し、再投与は行わないこと。（「VIII-1. 警告内容とその理由」、「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」及び「VIII-12. その他の注意」の項参照）

- 8.2 本剤の投与により、間質性肺炎、肺臓炎等の間質性肺疾患を発現する可能性があり、外国では死亡に至った例も報告されている。本剤投与中は、息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の初期症状の確認と、胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には、投与の中止、呼吸器専門医へ相談する等の適切な処置を行うこと。必要に応じて胸部 CT 検査、動脈血酸素分圧 (PaO₂)、肺泡気動脈血酸素分圧較差 (A-aDO₂)、肺拡散能力 (DLco) などの検査を行うこと。急性肺傷害・間質性肺疾患と診断された場合、あるいは上記初期症状に加え胸部画像検査などにより間質性肺疾患が強く疑われる場合には本剤の投与を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。(「VIII-1. 警告内容とその理由」、「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」及び「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)
- 8.3 本剤の投与により、左室駆出率 (LVEF) 低下などの心障害が報告されている。症状として呼吸困難、心不全、動悸がみられることがあるが、ほとんどは無症候性である。
本剤投与開始前には必ず心機能検査を行い、本剤投与中も適宜心機能検査 (心エコー等) を行う等、十分な観察を行うこと。異常が認められた場合は、本剤の投与を中止するなどし、適切な処置を行うこと。(「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)
- 8.4 本剤の投与により、QT 間隔延長があらわれる可能性がある。本剤投与開始前及び本剤投与中は適宜心電図検査を行うなど十分に観察すること。異常が認められた場合には、必要に応じて減量、休薬又は投与を中止する等の適切な処置を行うこと。(「V-5. (2) 臨床薬理試験」、「VIII-7. (2) 併用注意とその理由」及び「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

VIII-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. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺疾患 (放射線性肺臓炎を含む) のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が増悪するおそれがある。[8.2、11.1.2 参照]

9.1.2 心不全症状のある患者又はその既往歴のある患者

症状が悪化するおそれがある。[8.3、11.1.3 参照]

9.1.3 左室駆出率が低下している患者、コントロール不能な不整脈のある患者、临床上重大な心臓弁膜症のある患者

症状が悪化するおそれがある。[8.4、11.1.5 参照]

(解説)

- 9.1.1 本剤投与後に間質性肺疾患の報告があることから、本剤投与前に間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者は、本剤投与により間質性肺疾患が悪化するおそれがある。従って、このような患者に投与する場合は、本剤投与前に、必要に応じて呼吸状態や胸部 X 線などの異常所見を確認すること。また、本剤投与中も問診や胸部 X 線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。(「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)
- 9.1.2 心不全症状のある患者又はその既往歴のある患者は、症状が悪化するおそれがある。(「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)
- 9.1.3 左室駆出率が低下している患者、コントロール不能な不整脈のある患者、临床上重大な心臓弁膜症のある患者は、症状が悪化するおそれがある。
本剤投与後に左室駆出率 (LVEF) 低下などの心障害の報告があることから、以下に示すような患者では、本剤投与により症状が悪化する可能

性がある。

- ・本剤投与前に心不全症状が認められる患者又はその既往歴のある患者
- ・本剤投与前に左室駆出率が低下している患者
- ・コントロール不能な不整脈のある患者
- ・臨床上重大な心臓弁膜症のある患者

従って、このような患者に投与する場合は、本剤投与開始前には必ず心機能検査を行い、本剤投与中も適宜心機能検査（心エコー等）を行い、左室駆出率（LVEF）の変動や異常所見の有無を確認するなど、患者の状態を十分に観察すること。（「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

(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

肝機能障害が悪化するおそれがある。ラパチニブは主として肝臓で代謝されるので、AUCが増加するおそれがある。[16.6.2 参照]

(解説)

本剤は主に肝臓で代謝されるので、肝機能障害のある患者においてはAUCが増加するおそれがあり、注意が必要であることから設定した。従って、肝機能障害患者に対して本剤を投与する場合には、肝機能障害が悪化するおそれがあるので、観察を十分に行いながら注意して投与すること。（「Ⅶ-10. 特定の背景を有する患者」の項参照）

(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い妊娠しないよう指導すること。[9.5 参照]

(解説)

妊婦に対する本剤の安全性について、適切な実施計画のもとに検討した臨床試験は実施されておらず、妊娠に対する本剤の影響は不明である。従って、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い妊娠しないよう患者を指導すること。（「Ⅷ-6. (5) 妊婦」の項参照）

ラットあるいはウサギにおける動物実験において、母動物毒性及び胎児異常が認められている。（「Ⅸ-2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

〈参考〉

欧州添付文書においては、避妊に関して以下のように記載されている。

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Women of childbearing potential should be advised to use adequate contraception and avoid becoming pregnant while receiving treatment with Tyverb and for at least 5 days after the last dose.

欧州添付文書（Tyverb[®] 250 mg film-coated tablets、2019年9月版）

(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。動物実験では、ラットで生後21日までに出生児生存率の低値（60mg/kg/日以上）、母動物毒性及び軽度な胎児異常（骨化促進）（120mg/kg/日）が認められた。また、ウサギで母動物毒性、胎児体重の低値及び軽度な骨格変異（60mg/kg/日以上）、流産（120mg/kg/日）が認められた。[2.2、9.4 参照]

(解説)

妊婦に対する本剤の安全性について、適切な実施計画のもとに検討した臨床試験は実施されておらず、妊娠に対する本剤の影響は不明である。従って、妊婦

又は妊娠している可能性のある患者に対する本剤の安全性は確立されていないため、妊婦及び妊娠している可能性のある女性に対しては、本剤を投与しないこと。（「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由」、「Ⅷ-6. (4) 生殖能を有する者」の項参照）ラットあるいはウサギにおける動物実験において、母動物毒性及び胎児異常が認められている。（「Ⅸ-2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

(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）でラパチニブを授乳動物に投与したとき、乳児への移行が認められている。

(解説)

動物実験において、本剤を授乳動物に投与したとき、乳児への移行が認められたことから設定した。（「Ⅶ-5. 分布」の項参照）

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験を実施していない。

(解説)

小児を対象とした臨床試験は実施されておらず、本剤の有効性及び安全性は確立されていないことから設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら注意して投与すること。一般に生理機能が低下している。

(解説)

高齢者では一般的に生理機能が低下している場合が多いため、患者の状態を観察しながら注意して投与すること。

〈参考〉

米国添付文書においては、65歳以上の患者に関して以下のように記載されている。

8.5 Geriatric Use

Of the total number of metastatic breast cancer patients in clinical studies of TYKERB in combination with capecitabine (N = 198), 17% were 65 years of age and older, and 1% were 75 years of age and older. Of the total number of hormone receptor-positive, HER2-positive metastatic breast cancer patients in clinical studies of TYKERB in combination with letrozole (N = 642), 44% were 65 years of age and older, and 12% were 75 years of age and older. No overall differences in safety or effectiveness were observed between elderly subjects and younger subjects, and other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

米国添付文書（TYKERB® (lapatinib) tablets, for oral use, 2018年12月版）

Ⅷ-7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、主として CYP3A により代謝される。また、P-糖蛋白質及び BCRP の基質である。更に *in vitro* において本剤の CYP3A4、CYP2C8、P-糖蛋白質、BCRP 及び OATP1B1 に対する阻害作用が示されている。[16.3、16.4 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(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 を阻害する薬剤等 イトラコナゾール等	健康成人において、ケトコナゾールとの併用により本剤の AUC が約 3.6 倍に増加し、半減期が 1.7 倍に延長したとの報告がある。 CYP 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	本剤の代謝酵素である CYP3A4 が阻害されることにより、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。
グレープフルーツ（ジュース）	本剤投与時はグレープフルーツ（ジュース）を摂取しないよう注意すること。	
CYP3A4 を誘導する薬剤 カルバマゼピン リファンピシン フェニトイン等	健康成人において、カルバマゼピンとの併用により本剤の AUC が約 72% 減少したとの報告がある。 CYP 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用に際しては、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。	本剤の代謝酵素である CYP3A4 が誘導されることにより、本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下する可能性がある。
治療域が狭く CYP3A4 で代謝される薬剤 ミダゾラム（経口剤：国内未発売）等	ミダゾラムの AUC が経口投与では約 45% 及び静脈内投与では約 14% 増加したとの報告がある。	本剤の CYP3A4 に対する阻害作用が示されている。経口投与製剤では本剤が消化管での CYP3A4 による代謝を阻害すると考えられる。
治療域が狭く CYP3A4 又は CYP2C8 で代謝される薬剤 ビノレルビン等	これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、本剤との併用は避けることが望ましいが、併用する場合には、副作用の発現・増強に注意し、減量等を考慮すること。	本剤の CYP3A4 と CYP2C8 に対する阻害作用が示されている。
パクリタキセル	本剤の AUC が約 21%、パクリタキセルの AUC が約 23% 増加したとの報告がある。また、臨床試験において、パクリタキセル単独投与時と比較して、本剤とパクリタキセル併用時に下痢と好中球数減少の発現率及び重症度が増加した。	本剤の CYP3A4 と CYP2C8 に対する阻害作用が示されている。また、パクリタキセルは P-糖蛋白質の基質であるため、その寄与の可能性もある。
P-糖蛋白質を阻害する薬剤 ベラパミル イトラコナゾール キニジン シクロスポリン エリスロマイシン等 P-糖蛋白質を誘導する薬剤等 リファンピシン セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品等	本剤の血中濃度や分布に影響を与える可能性がある。	本剤は P-糖蛋白質の基質であることが示されている。
P-糖蛋白質の基質薬剤 ジゴキシン等	経口投与のジゴキシンの AUC が約 80% 増加したとの報告がある。	本剤の P-糖蛋白質に対する阻害作用が示されている。

パゾパニブ塩酸塩	本剤との併用によりパゾパニブ塩酸塩の AUC 及び Cmax は、それぞれ約 59% 及び 51% 増加した。	本剤は CYP3A4、P-糖蛋白質及び BCRP の基質であり阻害作用を有することによる。
イリノテカン	FOLFIRI レジメンの一部として投与した時、イリノテカンの活性代謝物である SN-38 の AUC が約 41% 増加したとの報告がある。	機序は不明である。
プロトンポンプ阻害剤 エソメプラゾール等	エソメプラゾールとの併用により、本剤の AUC が約 15% 減少したとの報告がある。	胃内 pH の上昇により、本剤の溶解度が低下し吸収が低下する可能性がある。
QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 イミプラミン ピモジド等 抗不整脈薬 キニジン プロカインアミド ジソピラミド等	QT 間隔延長を起こす又は悪化させるおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれも QT 間隔を延長させるおそれがあり、併用により作用が増強する可能性がある。

(解説)

CYP3A4 を阻害する薬剤、CYP3A4 を誘導する薬剤等

本剤の *in vitro* での試験において、本剤は CYP3A で代謝されることが示されている。従って、特に CYP3A4 を阻害する薬剤あるいは CYP3A4 を誘導する薬剤との併用により本剤の血中濃度に影響を及ぼす可能性があることから設定した。

・ケトコナゾール⁴²⁾

ラパチニブの単回経口投与後の薬物動態に及ぼすケトコナゾール反復経口投与の影響を健康成人を対象とした外国第 I 相臨床試験 (EGF10013) において検討した結果、ラパチニブをケトコナゾール 200mg 1 日 2 回投与と併用した時の AUC_{0-∞} と Cmax は、単独投与時に比べ 3.6 倍、2.1 倍にそれぞれ増加し、t_{1/2} は 1.7 倍に延長した。

・カルバマゼピン⁴²⁾

ラパチニブの単回経口投与後の薬物動態に対するカルバマゼピン反復経口投与の影響を健康成人を対象とした外国第 I 相臨床試験 (EGF10018) において検討した。
ラパチニブをカルバマゼピンと併用投与した時の AUC_{0-∞} と Cmax はそれぞれ 72%、59% 低下した。

治療域が狭く CYP3A4 で代謝される薬剤、治療域が狭く CYP3A4 又は CYP2C8 で代謝される薬剤等

本剤の *in vitro* での試験結果にて CYP3A4 及び CYP2C8 に対する阻害作用が示されている。従って、CYP3A4 及び CYP2C8 で代謝される薬剤と併用することにより、併用薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。また、本剤とパクリタキセルの併用により、両薬剤の血中濃度が上昇する可能性があることから設定した。特に治療域の狭い薬剤との併用に関しては注意が必要である。

・ミダゾラム⁴³⁾

経口投与又は静脈内投与後のミダゾラムの薬物動態に及ぼすラパチニブの影響を、癌患者を対象とした外国臨床薬理試験 (EGF10015) において検討した結果、ラパチニブの併用により経口投与後のミダゾラムの AUC は 45% 増加し、静脈内投与後のミダゾラムの AUC は 14% 増加した。

・ビノレルビン⁴⁴⁾

乳癌患者にラパチニブとビノレルビンを併用投与したときの血漿中ラパチニブ及びビノレルビンを母集団薬物動態解析した結果、ラパチニブの用量に依存して、ビノレルビンのクリアランスが30～40%低下する可能性を示唆した報告がある。

・パクリタキセル^{45) 46)}

ラパチニブとパクリタキセルとの薬物動態学的相互作用を、癌患者を対象とした外国第I相臨床試験(EGF10009)において検討した結果、ラパチニブとパクリタキセルの併用により、ラパチニブのAUCが21%、パクリタキセルのAUCが23%増加した。また、進行性又は転移性乳癌患者を対象としてラパチニブとパクリタキセルの併用療法の有効性と忍容性を検討した外国第III相臨床試験(EGF30001)において、パクリタキセル単独投与時と比較して、ラパチニブとパクリタキセル併用時に下痢と好中球数減少の発現率及び重症度の増加がみられた。

P-糖蛋白質を阻害する薬剤、P-糖蛋白質を誘導する薬剤等

本剤の*in vitro*での試験結果にて、本剤はP-糖蛋白質(Pgp)の基質であることが示され、更にPgpに対する阻害作用が示されている。従って、Pgpを阻害あるいは誘導する薬剤との併用により、本剤の血中濃度に影響を及ぼす可能性がある。また、Pgpの基質薬剤との併用により、これらの併用薬剤の血中濃度や分布に影響を与える可能性がある。

・ジゴキシシン⁴⁷⁾

Pgpの基質であるジゴキシシンの薬物動態に及ぼすラパチニブの影響を、乳癌患者を対象とした外国第I相臨床試験(EGF110557)において検討した結果、本剤併用によりジゴキシシンのAUCは約80%、Cmaxは約113%上昇した。以上のことから、本剤と安全域の狭いPgpの基質である薬剤を併用する際には注意が必要であり、投与量の調整を考慮する必要があると考えられた。

・パゾパニブ塩酸塩⁴⁸⁾

パゾパニブはラパチニブ同様にCYP3A4、Pgp及びBCRPの基質である。パゾパニブ塩酸塩800mgと、CYP3A4、Pgp及びBCRPの基質であり、弱い阻害作用を有するラパチニブ1500mgを1日1回併用投与したときの血漿中パゾパニブのAUC及びCmaxは、単独投与時よりそれぞれ約59%及び51%増加した。

機序不明な薬剤

・イリノテカン⁴⁹⁾

ラパチニブとFOLFIRIレジメン(イリノテカン、5-FU、ロイコボリン)の併用によりそれぞれの薬物動態に及ぼす影響を、癌患者を対象とした外国第I相臨床試験(EGF10011)において検討した結果、単独投与時と比べ、ラパチニブ、5-FU、イリノテカンの薬物動態に変化はみられなかった。一方、イリノテカンの活性代謝物であるSN-38のAUC及びCmaxは、ラパチニブ併用により単独投与時よりそれぞれ41%及び32%増加した。

プロトンポンプ阻害剤

・エソメプラゾール⁵⁰⁾

本剤の溶解度はpH4を超えると減少することが*in vitro*において示されている。胃内pHの上昇が本剤の薬物動態に与える影響を評価するため、乳癌患者を対象に本剤とエソメプラゾールとの併用を検討する外国臨床薬理試験を実施した。その結果、本剤単独投与時に比べ、エソメプラゾールを併用し

た場合には、本剤の AUC が平均で約 15%減少したとの知見が得られた。従って、本剤をプロトンポンプ阻害剤と併用する場合には、本剤の吸収が低下する可能性がある。

QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤、抗不整脈薬

本剤は QT 間隔を延長させる可能性がある。従って、QT 間隔を延長させるおそれのある薬剤との併用により、相加的に作用が増強する可能性があるため、併用する場合は QT 間隔延長、心室性不整脈（Torsade de pointes を含む）等の発現に注意し、十分に観察等を実施すること。（「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

VIII-8. 副作用

(1) 重大な副作用と初期症状

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。

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害 (8%^{注1})

AST、ALT、 γ -GTP、ALP 及び血中ビリルビン等の著しい増加を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。[1.2、8.1、15.1 参照]

(解説)

本剤の投与により、トランスアミナーゼあるいはビリルビンなどの著しい上昇を伴う重篤な肝機能障害が発現する可能性がある。なお、外国臨床試験では死亡に至った例も報告されている。本剤投与開始前とその後は定期的に（目安として 4～6 週間ごと）、あるいは患者の状態に応じて定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、投与の継続、減量、中止を検討すること。重度の肝機能検査値異常が認められた場合は投与を中止し、再投与は行わないこと。（「VIII-1. 警告内容とその理由」、「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」及び「VIII-12. その他の注意」の項参照）

11.1.2 間質性肺疾患 (0%^{注1})

間質性肺疾患（間質性肺炎、肺臓炎等）があらわれることがある。異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。[1.3、8.2、9.1.1 参照]

(解説)

本剤投与により間質性肺炎、肺臓炎などの間質性肺疾患があらわれることがある。また、本剤投与中に間質性肺疾患と考えられる症状が発現し、死亡に至った例も報告されている。本剤投与中は、息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の初期症状の確認と、胸部 X 線検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には、投与の中止、呼吸器専門医へ相談、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。（「VIII-1. 警告内容とその理由」、「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」及び「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照）

なお、臨床試験においては、乳癌患者を対象とした本剤単独投与の国際共同第 II 相臨床試験（EGF20008：完了した試験）の日本人 1 例に、Grade 2 の間質性肺炎が報告されている（2008 年 3 月末時点）。カペシタビン併用療法（外国第 III 相臨床試験 EGF100151、中間報告時点）、本剤単独療法^{*}（国内第 I 相臨床試験 EGF10020 及び国内第 II 相臨床試験 EGF100642、いずれも承認時点）において間質性肺疾患は認められなかったが、レトロゾール併用療法（外国第 III 相臨床試験 EGF30008、承認時点）において、Grade 2 の間質性肺疾患が認められた。

^{*}本剤を単剤で使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。

【本剤投与後に間質性肺炎（Grade 2）を認めた症例】

症例：60歳代、女性（ECOG PS：2）

診断：乳癌

転移部位：肝、皮膚、骨、肺

既往歴：肺炎

・前治療歴

手術 (投与7年10ヵ月前)	非定型的左乳房切除術
薬物療法 (投与7年10ヵ月前 ～投与1ヵ月前)	タモキシフェン／メドロキシプロゲステロン／ドキシフルリジン＋シクロホスファミド／ピラルビシン／パミドロン酸二ナトリウム／アナストロゾール／ドセタキセル／トラスツズマブ＋パクリタキセル／カペシタビン／カペシタビン＋トラスツズマブ
胸部放射線療法	なし

・発現状況、症状及び処置等の経過

本剤投与開始からの日数	経過、処置	検査結果 (CRP)
本剤投与開始	投与量：1500mg/日	
6日後		1.25mg/dL
18日後	38.3℃の発熱出現 本剤投与前より Grade 1 の下痢、投与4日後より Grade 2 の浮腫以外は症状なし 胸部 X 線：異常なし 便・尿培養：陰性	4.26mg/dL (19日後)
20日後 (本剤投与中止)	抗生物質（フロモキシセフナトリウム）投与するも解熱せず 本剤との関連を疑い本剤投与中止	5.45mg/dL
23日後 (投与中止3日後)	β-D-グルカン、カンジダ抗原は陰性	15.59mg/dL
26日後 (投与中止6日後)	本剤投与中止から、約1週間で発熱改善 胸部 CT にて間質性肺炎（Grade 2）を確認	
30日後 (投与中止10日後)	間質性肺炎に対する治療としてメチルプレドニゾン 500mg/日を2日間投与	
32日後 (投与中止12日後)	間質性肺炎に対する治療としてプレドニゾン 40mg/日を投与	
33日後 (投与中止13日後)	ステロイドの投与中止（プレドニゾン 40mg/日投与：1日間のみ）	2.22mg/dL
55日後 (投与中止35日後)	胸部 CT にて間質性肺炎は回復と判断 本剤投与は再開せず	

11.1.3 心障害

左室駆出率低下があらわれ（3%^{註1)}）、心不全等の重篤な心障害があらわれることがある。[8.3、9.1.2 参照]

(解説)

本剤の投与により、左室駆出率（LVEF）低下などの心障害が報告されている。症状として呼吸困難、心不全、動悸がみられることがあるが、ほとんどは無症候性である。本剤投与開始前には必ず心機能検査を行い、本剤投与中も適宜心機能検査（心エコー等）を行う等、十分な観察を行うこと。異常が認められた場合は、本剤の投与を中止するなどし、適切な処置を行うこと。（「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照）なお、類薬のトラスツズマブなどにおいても、左室駆出率低下等の心障害が知られている⁵¹⁾。更に、本剤の投与対象となる患者は、手術不能又は再発乳癌患者でありアントラサイクリン系薬剤での治療等を既に受けていることから、心障害については特に注意すること。

11.1.4 下痢 (56%^{注1)})

下痢があらわれ、脱水症状をきたすことがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には早期に止瀉剤などによる治療を考慮すること。重度の下痢が認められた場合には、電解質又は輸液投与及び本剤の投与中止や休薬を行うなど適切な処置を行うこと。

(解説)

本剤の投与により、下痢が高頻度に報告されている。重度の下痢があらわれ、脱水症状をきたすことがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には早期に止瀉剤などによる治療を考慮すること。重度の下痢が認められた場合には、電解質又は輸液投与及び本剤の投与中止や休薬を行うなど適切な処置を行うこと。

11.1.5 QT 間隔延長 (0%^{注1)})

[8.4、9.1.3 参照]

(解説)

本剤の投与により、QT 間隔延長があらわれることがある。異常が認められた場合には、必要に応じて減量、休薬又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。(「V-5.(2) 臨床薬理試験」、「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照)

11.1.6 重度の皮膚障害

中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) (0%^{注1)})、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) (0%^{注1)})、多形紅斑 (0.2%^{注1)}) 等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

注1) カペシタビン又はレトロゾールとの併用による海外臨床試験でみられた NCI CTCAE * Grade 1 以上の発現頻度

* Common Terminology Criteria for Adverse Events (National Cancer Institute, https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm)

(解説)

本剤との因果関係が否定できない重度の皮膚障害が報告されているため、本剤投与中は観察を十分に行うこと。異常が認められた場合は投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

なお、重度の皮膚障害が認められた場合は、必要に応じて皮膚科専門医へ相談すること。

(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
胃腸障害	下痢 ^{注2)} 、悪心、嘔吐	口内炎、消化不良、腹痛、上腹部痛、口内乾燥、便秘、口腔内潰瘍形成、胃食道逆流性疾患、腹部膨満（鼓腸を含む）、放屁	嚥下障害、痔核、口唇のひび割れ、口唇乾燥、歯肉炎、舌痛、胃炎、口唇水疱、歯肉痛、アフタ性口内炎、口唇炎、口唇潰瘍、消化器痛、大腸炎、レッチング、胃腸炎、口腔咽頭痛	消化管潰瘍、胃不快感、胃腸出血、下腹部痛、血便排泄、口の錯感覚、口唇びらん、歯肉出血、心窩部不快感、舌炎、舌障害、舌苔、肛門出血
皮膚及び皮下組織障害 ^{注3)}	手掌・足底発赤知覚不全症候群、発疹、爪の障害、皮膚乾燥	そう痒症、脱毛症、ざ瘡、ざ瘡様皮膚炎、皮膚亀裂（ひび・あかぎれを含む）、紅斑、爪破損、皮膚色素過剰、皮膚剥脱、爪毒性、皮膚炎	爪甲離床症、斑状皮疹、剥脱性発疹、斑状丘疹状皮疹、皮膚病変、皮膚疼痛、痂皮、紅斑性皮疹、多汗症、皮膚障害、全身性皮疹、皮膚変色、乾皮症、皮膚刺激、皮膚潰瘍、毛髪成長異常、手掌紅斑、水疱、多形紅斑、過角化、色素沈着障害、斑、皮膚肥厚	脂漏性皮膚炎、湿疹、皮膚反応、接触性皮膚炎、嵌入爪、丘疹、紅色汗疹、爪痛、皮脂欠乏性湿疹
全身障害及び投与局所様態	疲労	疼痛、無力症、粘膜の炎症、浮腫、発熱、末梢性浮腫、粘膜乾燥、悪寒	腋窩痛、治癒不良、顔面浮腫、壊死、不快感	けん怠感、胸部不快感、胸痛、口渇、熱感、冷感
神経系障害	—	頭痛、味覚異常、嗜眠、錯感覚、末梢性ニューロパチー、浮動性めまい、感覚鈍麻	末梢性感覚ニューロパチー、異常感覚、知覚過敏、血管迷走神経性失神、神経毒性、嗅覚錯誤、神経痛	傾眠、体位性めまい
代謝及び栄養障害	—	食欲減退（食欲不振を含む）、低カリウム血症、脱水	低ナトリウム血症、ラクトース不耐性、低蛋白血症	高血糖、高カリウム血症（血中カリウム増加を含む）、高尿酸血症（血中尿酸増加を含む）、低アルブミン血症（血中アルブミン減少を含む）、高カルシウム血症（血中カルシウム増加を含む）、低クロール血症
筋骨格系及び結合組織障害	—	四肢痛、背部痛、筋痙縮、筋痛	関節痛、筋骨格硬直、骨痛、関節硬直、四肢不快感	筋骨格痛
呼吸器、胸部及び縦隔障害	—	鼻出血、呼吸困難、鼻乾燥、咳嗽	鼻部不快感、鼻潰瘍、アレルギー性鼻炎、肺塞栓症、鼻漏、副鼻腔障害、喘息	咽喉頭疼痛、発声障害、鼻閉
感染症及び寄生虫症	—	爪囲炎、限局性感染、爪感染、上気道感染、口腔カンジダ症	真菌感染、鼻炎、皮膚感染、足部白癬、尿路感染、鼻咽頭炎、膀胱炎、インフルエンザ様疾患、感染、耳感染、大腸菌性敗血症	咽頭炎、帯状疱疹、単純ヘルペス、爪白癬、肺感染、蜂巣炎、毛包炎

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
臨床検査	—	駆出率減少、血中アルカリホスファターゼ増加、体重減少	ヘモグロビン減少、腎クリアチン・クリアランス減少、血中クレアチニン増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチニン異常、血中クレアチン異常	リンパ球数減少、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、C-反応性蛋白増加、好塩基球数増加、好酸球百分率増加、総蛋白減少、脳性ナトリウム利尿ペプチド上昇、リンパ球数増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中コレステロール増加、血中乳酸脱水素酵素減少、血中乳酸脱水素酵素増加、好塩基球百分率増加、好酸球数増加、単球百分率減少、尿中ケトン体陽性、尿比重増加
眼障害 ^{注4)}	—	眼乾燥、結膜炎、流涙増加	視覚障害、霧視、眼刺激、角膜炎、眼球乾燥、眼瞼浮腫	眼の異常感、眼そう痒症、角膜びらん、眼部不快感、羞明、霰粒腫
血液及びリンパ系障害	—	好中球減少症(好中球数減少を含む)、白血球減少症(白血球数減少を含む)、貧血	血小板減少症(血小板数減少を含む)、白血球増加症、血液毒性、好中球増加症	—
精神障害	—	不眠症	うつ病、抑うつ気分、気分変動	—
肝胆道系障害	—	高ビリルビン血症(血中ビリルビン増加を含む)	肝毒性、胆嚢炎	—
生殖系及び乳房障害	—	—	陰分泌物、陰の炎症、陰出血、女性生殖器痛、生殖器の炎症	—
血管障害	—	ほてり	蒼白、低血圧	潮紅
心臓障害	—	心室機能不全	動悸、心筋梗塞、心房細動、プリンツメタル狭心症、上室性期外収縮	洞性頻脈
その他	—	皮膚裂傷、回転性めまい	排尿困難、皮膚の新生物、急性骨髄性白血病	血尿(尿中血陽性を含む)、蛋白尿(尿蛋白を含む)、過敏症

注2) 下痢は、下痢、排便回数増加を含む。

注3) 必要に応じて、皮膚科を受診するよう患者を指導すること。

注4) 眼の異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行い、適切な処置を行うこと。

本剤とカペシタビンの併用による国内臨床試験でのグレード別の全副作用の発現状況(国内第I/II相臨床試験:EGF109749)

別紙参照

本剤とカペシタビンの併用による外国臨床試験でのグレード別の全副作用の発現状況（外国第Ⅲ相臨床試験：EGF100151）

別紙参照

本剤とレトゾールの併用による外国臨床試験でのグレード別の全副作用の発現状況（外国第Ⅲ相臨床試験：EGF30008）

別紙参照

本剤の単独投与における国内臨床試験でのグレード別の主な副作用の発現状況（国内第Ⅰ相臨床試験：EGF10020 及び国内第Ⅱ相臨床試験：EGF100642）

別紙参照

HER2 過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌を有する患者を対象とした使用成績調査における副作用の種類別発現状況一覧

別紙参照

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

VIII-10. 過量投与

設定されていない

〈参考〉

米国添付文書においては、過量投与に関して以下のように記載されている。

10 OVERDOSAGE

There is no known antidote for overdoses of TYKERB. The maximum oral doses of lapatinib that have been administered in clinical trials are 1,800 mg once daily. More frequent ingestion of TYKERB could result in serum concentrations exceeding those observed in clinical trials and could result in increased toxicity. Therefore, missed doses should not be replaced and dosing should resume with the next scheduled daily dose.

Asymptomatic and symptomatic cases of overdose have been reported. The doses ranged from 2,500 to 9,000 mg daily and where reported, the duration varied between 1 and 17 days. Symptoms observed include TYKERB-associated events [see Adverse Reactions (6.1)] and in some cases sore scalp, sinus tachycardia (with otherwise normal ECG), and/or mucosal inflammation.

Because TYKERB is not significantly renally excreted and is highly bound to plasma proteins, hemodialysis would not be expected to be an effective method to enhance the elimination of lapatinib.

Treatment of overdose with TYKERB should consist of general supportive measures.

米国添付文書（TYKERB® (lapatinib) tablets, for oral use、2018年12月版）

注) 本剤の承認されている効能又は効果は「HER2 過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌」、用法及び用量は「通常、成人にはラパチニブとして以下の用量を1日1回、食事の1時間以上前又は食後1時間以降に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

- ・カペシタビンとの併用：1250mg
- ・アロマターゼ阻害剤との併用：1500mg」である。

VIII-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 包装の誤飲事故防止のため、「PTP 誤飲対策について」(平成 8 年 3 月 27 日 日薬連発第 240 号)に則り、設定した。

VIII-12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外で実施されたプラセボ対照無作為化比較試験での本剤単独投与群において、HLA 遺伝子型が特定された患者のうち、HLA-DQA1*02:01 又は DRB1*07:01 の保有者での重篤な肝機能障害 (ALT が $> 5.0 \times \text{ULN}$) の発現頻度は 7.7% (それぞれ 19/247 例及び 19/247 例) であり、非保有者での発現頻度は 0.5% (それぞれ 4/855 例及び 4/857 例) であったとの報告がある。なお、これらの HLA 遺伝子型の保有率は、白人、アジア系、アフリカ系などの人種では概ね 15 ~ 30% であるが、日本人では 2% 未満との報告がある。[8.1、11.1.1 参照]

(解説)

外国で実施されたプラセボ対照無作為化比較試験 (EGF105485) でラパチニブが単独投与された患者において、特定の HLA 遺伝子型 (HLA-DQA1*02:01 又は DRB1*07:01) の保有者で重篤な肝機能障害の発現頻度が高くなることが示された⁵²⁾。また、日本人における HLA 遺伝子型の保有率について記載した*。(「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

* The Allele Frequency (<http://www.allelefrequencys.net/>)

(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

ラットを用いた 104 週間の経口投与によるがん原性試験では、雌で腎梗塞 (AUC はヒトの約 6 倍) 及び腎乳頭壊死 (AUC はヒトの約 8 倍) がみられたが、これらの所見のヒトへの外挿性は不明である。

(解説)

ラットでの本剤のがん原性試験結果に基づき記載した。(「IX-2. (4) がん原性試験」の項参照)

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

Ⅸ-1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

安全性薬理試験として中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響を検討し、その結果の概略を下表に示した。ラット及びイヌの中枢神経系及び心血管系ならびにモルモットの呼吸系に対して、ラパチニブは500mg/kgの用量で影響を及ぼさなかった。また、イヌ摘出プルキンエ線維において、活動電位パラメータに影響を及ぼさず、QT延長に起因した有害事象を発現する可能性は低いと考えられた。

ラパチニブトシル酸塩水和物の薬理作用一覧

試験の種類	試験系	投与経路/用量	結果	
中枢神経系	雌 Wistar Han ラット	経口 50 ~ 500mg/kg	行動及び一般状態に影響なし	
	雄 ビーグル犬	経口 50 ~ 500mg/kg	行動、一般状態、呼吸数、心拍数及び体温に影響なし	
心血管系	イヌ摘出プルキンエ線維標本における影響	雌雄 ビーグル犬プルキンエ線維標本 <i>In vitro</i> 0.08 ~ 4 µg/mL	2.6 µg/mL までの濃度で活動電位パラメータに影響なし	
	血圧、心拍数、心電図に及ぼす影響	雄 Wistar Han ラット	経口 50 ~ 500mg/kg	心拍数、拡張期血圧、収縮期血圧及び平均血圧、心電図、体温、体重ならびに一般状態に影響なし
		雄 ビーグル犬	経口 50 ~ 500mg/kg	心拍数、拡張期血圧、収縮期血圧、平均血圧及び心電図に影響なし
呼吸系	雄 Hartley モルモット	経口 50 ~ 500mg/kg	動肺コンプライアンス、気道抵抗、呼吸数及び一般状態に影響なし	

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

Ⅸ-2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

ラット単回経口投与毒性試験における概略の致死量は2000mg/kgを上回るものと推定された。また、イヌ2週間経口投与毒性試験の成績から急性毒性を評価した結果、単回投与時の概略の致死量は360mg/kgを上回るものと推定された。これらの試験では、ラットで一過性の体重増加抑制、イヌでは軟便がみられた。

ラパチニブトシル酸塩水和物の単回投与毒性

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
ラット	経口	2000	> 2000
イヌ	経口	10, 60, 360	> 360

(2) 反復投与毒性試験

ラット及びイヌの反復経口投与毒性試験（最長それぞれ 26 及び 39 週間）を実施した結果、ラットでは雌の血漿中未変化体の曝露量は雄に比べて高く、毒性所見も強くみられた。

ラットでは、雌の 180mg/kg/日群においてラパチニブとの関連性を完全に否定できない死亡（1 例）がみられた。イヌでは 100mg/kg/日以上以上の群で本剤に関連すると考えられる一般状態悪化のため、数例を切迫と殺した。ラットの 10mg/kg/日以上又はイヌの 100mg/kg/日以上の群で、皮膚の変化（脱毛、痂皮、落屑、肉球腫脹・潰瘍など）、皮膚/強膜の黄色化、軟便がみられ、雌ラットの 180mg/kg/日群及びイヌの 100mg/kg/日以上の群で摂餌量の減少を伴う体重の低値が認められた。

ラットの 60mg/kg/日以上又はイヌの 40mg/kg/日以上の群で、白血球数の高値、網状赤血球数の高値を伴う赤血球系パラメータ（赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット）の低値がみられ、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）/アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アルカリホスファターゼ（ALP）、総ビリルビン及び胆汁酸の高値が認められた。

ラットの 20mg/kg/日以上及びイヌの 10mg/kg/日以上の群で、皮膚への影響（表皮潰瘍、真皮の線維化、毛包炎/周囲炎など）及び消化管への影響（胃粘膜上皮変性・潰瘍、盲結腸粘膜上皮のびらん/炎症など）、雌ラットの 180mg/kg/日群及びイヌの 40mg/kg/日以上の群で肝胆道系への影響（ラット：びまん性肝細胞肥大、限局性単核細胞浸潤、イヌ：肝臓の炎症、肝細胞変性/壊死、胆汁うっ滞など）、雌ラットの 180mg/kg/日群で乳腺・子宮への影響（乳腺上皮空胞化、子宮内膜萎縮）がみられた。雌ラットの 60mg/kg/日以上及びイヌの 40mg/kg/日以上の群では、複数の器官で褐色色素含有食細胞の浸潤/集簇がみられたが、含有色素の成分は鉄及びビリポフスチンではなかった。

休薬により上記所見はおおむね回復傾向を示した。

長期反復経口投与毒性試験における無毒性量は、ラットでは雄 60mg/kg/日、雌 10mg/kg/日、イヌでは雌雄とも 10mg/kg/日であった。また、最大耐量は、ラットでは雄 180mg/kg/日、雌 120mg/kg/日、イヌでは雌雄とも 40mg/kg/日であった。

ラパチニブシル酸塩水和物の反復投与毒性

動物種	投与経路、期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	経口、13 週間	20、60、180	雄 60 雌 20	雄：180mg/kg/日；胆汁酸高値、盲腸炎 雌：≥ 60mg/kg/日；毛包炎、びまん性肝細胞肥大 180mg/kg/日；毛包上皮変性/壊死、ALT・胆汁酸の高値、盲腸炎、前胃部潰瘍
	経口、26 週間	雄 20、60、180 雌 10、60、120	雄 60 雌 10	雄：180mg/kg/日；毛包炎、ALT 高値 雌：≥ 60mg/kg/日；毛包炎、ALT 高値 120mg/kg/日；盲腸粘膜上皮びらん・炎症
イヌ	経口、13 週間	10、40、160	10	≥ 40mg/kg/日：皮膚のびらん/潰瘍・炎症、ALT・ALP・胆汁酸・総ビリルビンの高値、肝臓の炎症 160mg/kg/日：舌粘膜上皮のびらん/潰瘍、舌粘膜固有層の炎症、肝細胞空胞化/グリコーゲン枯渇
	経口、39 週間	10、40、100	10	≥ 40mg/kg/日：表皮の潰瘍・炎症、毛包炎、ALT・ALP・総ビリルビンの高値、肝臓の炎症 100mg/kg/日：舌粘膜上皮のびらん/潰瘍、小葉中心性肝細胞変性/壊死、胆汁うっ滞

- (3) 遺伝毒性試験 細菌を用いる復帰突然変異試験、培養哺乳類細胞を用いる染色体異常試験及びラットを用いる染色体異常試験において陰性であったことから、ラパチニブはヒトに対して遺伝子突然変異及び染色体異常誘発作用を示す可能性はないものと考えられた。
- (4) がん原性試験 ラパチニブのマウス及びラットを用いた 104 週間経口投与によるがん原性試験を実施した結果、ラパチニブに関連すると考えられる腫瘍の増加はみられず、ラパチニブにがん原性は認められなかった。（「Ⅷ-12. (2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照）
- (5) 生殖発生毒性試験 雄受胎能に関する試験では、高用量の 180mg/kg/ 日においても雄生殖能に影響は認められなかった。雌受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、高用量の 120mg/kg/ 日においても雌生殖能に影響はみられなかったが、60mg/kg/ 日以上で胎児体重の低値及び 120mg/kg/ 群で生存胎児数の低値及び早期吸収胚数の高値が認められた。雌雄親動物の生殖能に関する無毒性量はそれぞれ 120 及び 180mg/kg/ 日、胚・胎児発生に関する無毒性量は 20mg/kg/ 日と推定された。
- 胚・胎児発生に関する試験では、ラット及びウサギの母動物のそれぞれ 120mg/kg/ 日群及び 60mg/kg/ 日以上で摂餌量の低値及び体重増加抑制、ウサギの 120mg/kg/ 日群で流産がみられた。胎児では、ラットの全投薬群において骨化促進を示す所見がみられたが、各部位の骨格構成に異常は認められず、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では生後 4 日の出生児に骨格異常は認められなかったことから、発生に悪影響を及ぼすものではないと考えられた。また、ウサギの 60mg/kg/ 日以上で体重の低値及び骨格変異の発現頻度の高値がみられたが、これらの所見は体重増加抑制、摂餌量低値などの母体毒性に関連した変化と考えられた。いずれの動物種においても催奇形性は認められなかった。ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する無毒性量は、それぞれ 120 及び 30mg/kg/ 日と推定された。ラットの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では、60mg/kg/ 日以上の群において、交叉哺育試験の結果から主に子宮内曝露による影響と考えられる出生児生存率の低下がみられ、120mg/kg/ 日群では出生児体重及び離乳までの体重増加量は低値であった。出生児の離乳以降の発達及び生殖能ならびに F₂ 胎児に対する影響は認められなかった。親動物の生殖能及び F₁ 出生児に関する無毒性量は、それぞれ 120 及び 20mg/kg/ 日と推定された。（「Ⅷ-6. (4) 生殖能を有する者」、「Ⅷ-6. (5) 妊婦」の項参照）

生殖発生毒性試験

試験系	動物種	投与経路 (投与期間)	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
受胎能及び 初期胚発生	ラット (雄)	経口 (交配4週前～最長 67日間)	0(媒体)、20、 60、180	親動物：60(一般毒性) 180(生殖能) 胚・胎児：180
	ラット (雌)	経口 (交配15日前～妊娠 6日 ^{※1})	0(媒体)、20、 60、120	親動物：20(一般毒性) 120(生殖能) 胚・胎児：20
胚・胎児 発生	ラット (雌)	経口 (妊娠7～17日 ^{※2})	0(媒体)、30、 60、120	親動物：60(一般毒性) 120(生殖能) 胚・胎児：120
	ウサギ (雌)	経口 (妊娠7～20日 ^{※1})	0(媒体)、30、 60、120	親動物：30(一般毒性) 60(生殖能) 胚・胎児：30
出生前・ 後発生及び 母体機能	ラット (雌)	経口 (妊娠6日 ^{※1} ～分娩 20日 ^{※3})	0(媒体)、20、 60、120	親動物：60(一般毒性) 120(生殖能) F ₁ 出生児：20

媒体：0.1% Tween 80 含有 0.5% ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液

※1：妊娠0日＝交尾成立日

※2：妊娠1日＝交尾成立日

※3：分娩0日＝出産日

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

免疫毒性

雌雄ラットにそれぞれラパチニブ 120 及び 180mg/kg/ 日を 28 日間経口投与したところ、T 細胞依存性抗体産生を指標とした免疫機能に対する有害作用は認められなかった。

光毒性試験

ヘアレスマウスを用いた光毒性試験では、600mg/kg/ 日群でラパチニブの光毒性による可能性を完全に否定することができない紅斑がみられたが、300mg/kg/ 日まで皮膚光毒性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

X-1. 規制区分	製 剤：タイケルブ錠 250mg 劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること 有効成分：ラパチニブトシル酸塩水和物 劇薬										
X-2. 有効期間	3年										
X-3. 包装状態での貯法	室温保存										
X-4. 取扱い上の注意	設定されていない										
X-5. 患者向け資料	患者向医薬品ガイド：あり くすりのしおり：あり										
X-6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：なし 同 効 薬：トラスツズマブ（遺伝子組換え）										
X-7. 国際誕生年月日	2007年3月13日（米国）										
X-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：2009年4月22日 承認番号：22100AMX00647000 薬価基準収載年月日：2009年6月19日 販売開始年月日：2009年6月19日										
X-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	用法及び用量一部変更：2015年11月20日 「2. アロマターゼ阻害剤との併用：1500mg」を追加（アロマターゼ阻害剤との併用が追加された）										
X-10. 再審査結果、再評価 結果公表年月日及び その内容	再審査結果通知年月日：2019年12月19日付（厚生労働省薬生発1219第1号） 再審査結果：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 法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。										
X-11. 再審査期間	8年（2009年4月22日～2017年4月21日）										
X-12. 投薬期間制限に 関する情報	本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。										
X-13. 各種コード	<table border="1"> <thead> <tr> <th>販 売 名</th> <th>厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード</th> <th>個別医薬品 コード (YJコード)</th> <th>HOT (9桁) 番号</th> <th>レセプト 電算処理 コード</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>タイケルブ錠 250mg</td> <td>4291022F1026</td> <td>4291022F1026</td> <td>119116502</td> <td>621911601</td> </tr> </tbody> </table>	販 売 名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト 電算処理 コード	タイケルブ錠 250mg	4291022F1026	4291022F1026	119116502	621911601
販 売 名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト 電算処理 コード							
タイケルブ錠 250mg	4291022F1026	4291022F1026	119116502	621911601							
X-14. 保険給付上の注意	特になし										

X I . 文献

X I -1. 引用文献

- | | 社内文献 No. |
|---|------------|
| 1) 社内資料：海外第 I 相試験 (EGF10003) (2009 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.6.3.2.1) | [20155889] |
| 2) Chu, Q.S.C. et al. : J. Clin. Oncol. 2007; 25(24): 3753-3758 (PMID : 17704424) | [20152754] |
| 3) Nakagawa, K. et al. : Jpn. J. Clin. Oncol. 2009; 39(2): 116-123 (PMID : 19052038) | [20152927] |
| 4) 社内資料：海外第 I 相試験 (EGF10030) (2015 年 11 月 20 日承認) | [20155908] |
| 5) 社内資料：海外臨床薬理試験 (EGF114271) | [20170446] |
| 6) 社内資料：国内第 I / II 相試験 (EGF109749) (2009 年 4 月 22 日承認) | [20155906] |
| 7) Geyer, C.E. et al. : N. Engl. J. Med. 2006; 355(26): 2733-2743 (PMID : 17192538) | [20152718] |
| 8) 社内資料：海外臨床試験 (EGF100151) (2009 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.6.3.1.1) | [20155903] |
| 9) Johnston, S. et al. : J. Clin. Oncol. 2009; 27(33): 5538-5546 (PMID : 19786658) | [20153316] |
| 10) 社内資料：海外臨床試験 (EGF30008) (2015 年 11 月 20 日承認) | [20155904] |
| 11) Olayioye, M.A. et al. : EMBO J. 2000; 19(13): 3159-3167 (PMID : 10880430) | [20153197] |
| 12) Slamon, D.J. et al. : Science 1987; 235(4785): 177-182 (PMID : 3798106) | [20153155] |
| 13) Salomon, D.S. et al. : Crit. Rev. Oncol. Hematol. 1995; 19(3): 183-232 (PMID : 7612182) | [20152712] |
| 14) Sainsbury, J.R.C. et al. : J. Clin. Pathol. 1985; 38(11): 1225-1228 (PMID : 2999195) | [20152933] |
| 15) Rusnak, D.W. et al. : Mol. Cancer Ther. 2001; 1(2): 85-94 (PMID : 12467226) | [20152843] |
| 16) 社内資料：薬効薬理試験 (2) (2009 年 4 月 22 日承認、CTD2.6.2.2.1.1) | [20155892] |
| 17) 社内資料：薬効薬理試験 (3) (2009 年 4 月 22 日承認、CTD2.6.2.2.1.7) | [20155893] |
| 18) 社内資料：薬効薬理試験 (4) (2009 年 4 月 22 日承認、CTD2.6.2.2.1.10) | [20155894] |
| 19) 社内資料：薬効薬理試験 (5) (2009 年 4 月 22 日承認、CTD2.6.2.2.1.12) | [20155895] |
| 20) 社内資料：薬効薬理試験 (2009 年 4 月 22 日承認、CTD2.6.2.2.1.14) | [20155891] |
| 21) 社内資料：薬効薬理試験 (6) (2015 年 11 月 20 日承認) | [20155896] |
| 22) 社内資料：薬効薬理試験 (7) (2015 年 11 月 20 日承認) | [20155897] |
| 23) 社内資料：薬効薬理試験 (8) (2009 年 4 月 22 日承認、CTD2.6.2.2.2.1) | [20155898] |
| 24) 社内資料：薬効薬理試験 (9) (2009 年 4 月 22 日承認、CTD2.6.2.2.2.3) | [20155899] |
| 25) 社内資料：薬効薬理試験 (10) (2009 年 4 月 22 日承認、CTD2.6.2.2.1.6) | [20155900] |
| 26) 社内資料：薬効薬理試験 (11) (2009 年 4 月 22 日承認、CTD2.6.2.2.2.2) | [20155901] |

- 27) 社内資料：国内臨床試験 (EGF10020) (2009年4月22日承認、 [20155884]
CTD2.7.2.2.3.1)
- 28) Chu, Q.S.C. et al. : Clin. Cancer Res. 2008; 14(14): 4484- [20152865]
4490 (PMID : 18628463)
- 29) Koch, K.M. et al. : J. Clin. Oncol. 2009; 27(8): 1191-1196 [20152930]
(PMID : 19188677)
- 30) Kimball, K.J. et al. : Gynecol. Oncol. 2008; 111(1): 95-101 [20152907]
(PMID : 18692224)
- 31) Fumoleau, P. et al. : Breast 2014; 23(5): 663-669 (PMID : [20160034]
25065668)
- 32) LoRusso, P.M. et al. : J. Clin. Oncol. 2008; 26(18): 3051-3056 [20152836]
(PMID : 18565892)
- 33) Storniolo, A.M. et al. : J. Clin. Oncol. 2008; 26(20): 3317- [20152837]
3323 (PMID : 18490651)
- 34) Polli, J.W. et al. : Drug Metab. Dispos. 2008; 36(4): 695-701 [20152934]
(PMID : 18216274)
- 35) 社内資料：分布に関する試験 (2009年4月22日承認、 [20155885]
CTD2.7.2.3.3)
- 36) 社内資料：代謝に関する試験 (EGF10019) (2009年4月22 [20155890]
日承認、CTD2.7.6.2.1.1)
- 37) 社内資料：代謝に関する試験 (1) (2009年4月22日承認、 [20155886]
CTD2.6.4.5.2.1)
- 38) 社内資料：代謝に関する試験 (2) (2009年4月22日承認、 [20155887]
CTD2.6.4.5.4.3)
- 39) Castellino, S. et al. : Drug Metab. Dispos. 2012; 40(1): [20160032]
139-150 (PMID : 21965624)
- 40) 社内資料：海外臨床薬理試験 (EGF10014) (2009年4月22 [20155888]
日承認、CTD2.7.2.2.5.2)
- 41) 社内資料：国内第Ⅱ相試験 (EGF100642) (2009年4月22 [20155905]
日承認、CTD2.7.6.3.2.7)
- 42) Smith, D.A. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2009; 67(4): [20152946]
421-426 (PMID : 19371315)
- 43) 社内資料：海外臨床薬理試験 (EGF10015) [20155880]
- 44) Brain, E. et al. : Br. J. Cancer 2012; 106(4): 673-677 (PMID : [20160035]
22240778)
- 45) 社内資料：海外臨床薬理試験 (EGF10009) [20155881]
- 46) 社内資料：海外臨床試験 (EGF30001) (2009年4月22日承認、 [20155907]
CTD2.7.4.2.1.3)
- 47) 社内資料：海外臨床薬理試験 (EGF110557) (2015年11月 [20155882]
20日承認)
- 48) de Jonge, M.J.A. et al. : Invest. New Drugs 2013; 31(3): [20155115]
751-759 (PMID : 23054212)
- 49) Midgley, R.S. et al. : Ann. Oncol. 2007; 18(12): 2025-2029 [20152914]
(PMID : 17846021)
- 50) 社内資料：海外臨床試験 (EGF109275) (2015年11月20日 [20155883]
承認)
- 51) Force, T. et al. : Nat. Rev. Cancer 2007; 7(5): 332-344 [20152935]
(PMID : 17457301)
- 52) 社内資料：海外臨床試験 (EGF105485) (2009年4月22日 [20155902]
承認、CTD2.7.4.2.1.4)

X II . 参考資料

X II -1. 主な外国での発売状況

2020年9月現在、タイケルブ錠はHER2過剰発現を示す進行性又は転移性乳癌の治療薬として2007年3月に米国で承認されて以来、TykerbあるいはTyverbの販売名で世界100以上の国及び地域で承認されている。

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り、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

HER2過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌

6. 用法及び用量

通常、成人にはラパチニブとして以下の用量を1日1回、食事の1時間以上前又は食後1時間以降に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

- ・カペシタビンとの併用：1250mg
- ・アロマターゼ阻害剤との併用：1500mg

海外の承認内容については、各国の最新の添付文書を確認すること。

主要国における承認状況（2020年8月現在）

国名	米国
販売名	TYKERB
剤形・規格	錠剤（フィルムコーティング錠）・250mg
承認年月日	2007年3月13日
効能又は効果	<p>タイケルブはキナーゼ阻害薬であり、以下のとおり併用で使用する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・HER2が過剰発現した進行性又は転移性乳癌、かつアントラサイクリン、タキサン、及びトラスツズマブを含む治療の施行歴がある患者に対しカペシタビンと併用する。使用制限：タイケルブとカペシタビンの併用投与を開始する前にトラスツズマブ投与により増悪がみられた患者を対象とすること。 ・HER2受容体が過剰発現したホルモン受容体陽性の転移性乳癌、かつホルモン療法への適応となる閉経後の女性に対しレトロゾールと併用する。 <p>転移性乳癌治療を対象とした、タイケルブとアロマターゼ阻害剤の併用療法とトラスツズマブを含む化学療法レジメンとの比較は行われていない。</p>
用法及び用量 (抜粋)	<p>進行性又は転移性乳癌に対するタイケルブの推奨用量は、1250mg（5錠）1日1回、1日目～21日目まで連日経口投与とし、これをカペシタビン2000mg/m²/日（2回に分割、約12時間間隔で経口投与）21日間サイクルの1日目～14日目まで投与（これを反復）と併用する。</p> <p>ホルモン受容体及びHER2ともに陽性の転移性乳癌に対するタイケルブの推奨用量は、1500mg（6錠）1日1回、連日経口投与とし、これをレトロゾールと併用する。タイケルブと併用するときのレトロゾールの推奨用量は2.5mg 1日1回である。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・タイケルブの投与は食事の1時間以上前又は食後1時間以降に行うこと。なお、カペシタビンの投与は食事とともに又は食後30分以内に行うこと。 ・タイケルブの投与は1日1回とすること。分割投与しないこと。 ・心毒性又は他の毒性、重度の肝障害、下痢、及びCYP3A4薬物相互作用の場合は用量を調整すること。 ・飲み忘れた場合、翌日に2回分飲んではいならない。

(2018年12月改訂)

国名	欧州
販売名	Tyverb
剤形・規格	錠剤（フィルムコーティング錠）・250mg
承認年月日	2008年6月10日
効能又は効果	<p>Tyverb は、腫瘍に HER2（ErbB2）が過剰発現している成人乳癌患者に対し以下のとおり使用する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・アントラサイクリンとタキサン、ならびに転移病変に対するトラスツズマブ治療後に増悪がみられた進行性又は転移性乳癌患者に対し、カペシタビンと併用する。 ・トラスツズマブと化学療法との併用による治療後に増悪がみられた、ホルモン受容体陰性の転移性乳癌患者に対しトラスツズマブと併用する。 ・現在化学療法非適応の、ホルモン受容体陽性かつ閉経後の転移性乳癌患者に対し、アロマターゼ阻害剤（AI）と併用する。申請に用いた試験の患者は、トラスツズマブ又は AI による前治療を受けていなかった。本患者集団を対象として Tyverb + AI 併用とトラスツズマブ + AI 併用の有効性を比較したデータはない。
用法及び用量 (抜粋)	<p>Tyverb 療法を始める医師は、抗癌剤投与に経験を積んだ医師に限ること。</p> <p>HER2（ErbB2）を過剰発現した腫瘍とは、IHC3＋、又は IHC2＋と遺伝子増幅、又は遺伝子増幅のみが確認された腫瘍と規定される。</p> <p>HER2 の状態は、正確で検証済みの方法を用いて検査すること。</p> <p><u>用法・用量</u></p> <p><u>Tyverb / カペシタビン併用時の用法・用量</u></p> <p>Tyverb の推奨される用法・用量は、1250mg（5錠）1日1回、連日投与である。</p> <p>カペシタビンの推奨される用法・用量は、2000mg/m²/日を12時間間隔で1日2回、21日間サイクルの1日目～14日目まで投与である。カペシタビンの投与は食事とともに又は食後30分以内に行うこと。カペシタビンの処方情報を参照のこと。</p> <p><u>Tyverb / トラスツズマブ併用時の用法・用量</u></p> <p>Tyverb の推奨される用法・用量は、1000mg（4錠）1日1回、連日投与である。</p> <p>トラスツズマブの推奨される用法・用量は、初回投与量4mg/kg、2回目以降は2mg/kgの週1回静注である。トラスツズマブの処方情報を参照のこと。</p> <p><u>Tyverb / アロマターゼ阻害剤併用時の用法・用量</u></p> <p>Tyverb の推奨される用法・用量は1500mg（6錠）1日1回、連日投与である。</p> <p>投与の詳細については、併用するアロマターゼ阻害剤の処方情報を参照のこと。</p> <p><u>投与方法</u></p> <p>1日量を分割してはならない。</p> <p>本剤は食事の1時間以上前又は食事の1時間以上後に服用すること。個々の患者内での変動を最小限にするため、毎日食事の1時間以上前に服用するなどして、食事に対し一定の時間に服用すること。</p> <p>服用を忘れた場合、その日は服用せず、次の日に1日量を服用すること。</p>

(2019年9月改訂)

X II -2. 海外における臨床 支援情報

1) 妊婦に関する海外情報

本邦における本剤の妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌である。本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書や豪 ADEC 分類とは異なる。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）（抜粋）

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行い妊娠しないよう指導すること。[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。動物実験では、ラットで生後 21 日までに出生児生存率の低値 (60mg/kg/ 日以上)、母動物毒性及び軽度な胎児異常 (骨化促進) (120mg/kg/ 日) が認められた。また、ウサギで母動物毒性、胎児体重の低値及び軽度な骨格変異 (60mg/kg/ 日以上)、流産 (120mg/kg/ 日) が認められた。[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) でラパチニブを授乳動物に投与したとき、乳児への移行が認められている。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年12月改訂)	<p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u> Based on findings in animal studies and its mechanism of action, TYKERB can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see <i>Clinical Pharmacology (12.1)</i>]. There are no available human data to inform of the drug-associated risks. In an animal reproduction study, administration of lapatinib to pregnant rats during organogenesis and through lactation led to death of offspring within the first 4 days after birth at maternal exposures that were ≥ 3.3 times the human clinical exposure based on AUC following 1250 mg dose of lapatinib plus capecitabine. When administered to pregnant animals during the period of organogenesis, lapatinib caused fetal anomalies (rats) or abortions (rabbits) at maternally toxic doses (see <i>Data</i>).</p> <p>Advise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk to the fetus.</p> <p>The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown; however, in the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects is 2%-4% and of miscarriage is 15%-20% of clinically recognized pregnancies.</p> <p><u>Data</u></p> <p><u>Animal Data</u> In embryo-fetal development studies in rats and rabbits, pregnant animals received oral doses of lapatinib at 30, 60, and 120 mg/kg/day during the period of organogenesis. Minor anomalies (left-sided umbilical artery, cervical rib, and precocious ossification) occurred in rats at the maternally toxic dose of 120 mg/kg/day (approximately 6.4 times the human clinical exposure based on AUC following 1,250 mg dose of lapatinib plus capecitabine) . In rabbits, lapatinib was associated with maternal toxicity at 60 and 120 mg/kg/day (approximately 0.07 and 0.2 times the human clinical exposure, respectively, based on AUC following 1,250 mg dose of lapatinib plus capecitabine) and abortions at 120 mg/kg/day. Maternal toxicity was associated with decreased fetal body weights and minor skeletal variations.</p> <p>In a pre- and post-natal development study, rats were given oral doses of 20, 60, and 120 mg/kg/day during gestation through lactation up to weaning. In rats, doses of 60 and 120 mg/kg/day (approximately 3.3 and 6.4 times the human clinical exposure, respectively, based on AUC following 1,250 mg dose of lapatinib plus capecitabine) led to decrease in F1 postnatal survival (91% and 34% of the pups died by the fourth day after birth, at 60 and 120 mg/kg/day, respectively) .</p>
米国の添付文書 (2018年12月改訂)	<p>8.2 Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u> There are no data on the presence of lapatinib in human milk, or its effects on the breastfed child, or milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed child from TYKERB, advise lactating women not to breastfeed during treatment with TYKERB and for 1 week after the last dose.</p>

	分類
オーストラリアの分類 (Australian categorization system for prescribing medicines in pregnancy)	C (2020年3月改訂)

<参考>オーストラリアの分類の概要：Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy

C：Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations.

These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

2) 小児に関する海外情報

本邦における本剤の特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験を実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年12月改訂)	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of TYKERB in pediatric patients have not been established.

XIII. 備考

XIII-1. 調剤・服薬支援に 際して臨床判断を 行うにあたっての 参考情報

(1) 粉碎

個別に照会すること

照会先：表紙の「問い合わせ窓口」の項参照

(2) 崩壊・懸濁性及び 経管投与チューブ の通過性

個別に照会すること

照会先：表紙の「問い合わせ窓口」の項参照

XIII-2. その他の関連資料

該当資料なし

別紙

本剤とカペシタビンの併用による国内臨床試験^{*1}でのグレード別の全副作用の発現状況
(国内第 I / II 相臨床試験 : EGF109749)

安全性評価対象例数	51 例
副作用発現例数 (発現率)	51 例 (100%)

重症度分類^{*2}別の主な副作用発現状況

副作用の種類	発現例数 (%)				副作用の種類	発現例数 (%)			
	全体	Grade 1	Grade 2	Grade 3		全体	Grade 1	Grade 2	Grade 3
副作用発現例数 (%)	51 (100)	4 (8)	29 (57)	18 (35)					
皮膚および皮下組織障害	46 (90)	17 (33)	23 (45)	6 (12)	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	14 (27)	9 (18)	4 (8)	1 (2)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	39 (76)	18 (35)	16 (31)	5 (10)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13 (25)	9 (18)	2 (4)	2 (4)
発疹	20 (39)	13 (25)	6 (12)	1 (2)	白血球数減少	13 (25)	2 (4)	10 (20)	1 (2)
そう痒症	16 (31)	15 (29)	1 (2)	0	好中球数減少	10 (20)	3 (6)	4 (8)	3 (6)
皮膚乾燥	14 (27)	12 (24)	1 (2)	1 (2)	血中アルカリホスファターゼ増加	7 (14)	7 (14)	0	0
色素沈着障害	9 (18)	9 (18)	0	0	赤血球数減少	7 (14)	7 (14)	0	0
皮膚剥脱	7 (14)	6 (12)	1 (2)	0	ヘモグロビン減少	4 (8)	2 (4)	1 (2)	1 (2)
ざ瘡	5 (10)	3 (6)	1 (2)	1 (2)	血中アルブミン減少	3 (6)	3 (6)	0	0
多形紅斑	4 (8)	4 (8)	0	0	血小板数減少	3 (6)	3 (6)	0	0
爪の障害	4 (8)	4 (8)	0	0	血中ブドウ糖増加	2 (4)	1 (2)	0	1 (2)
湿疹	3 (6)	3 (6)	0	0	ヘマトクリット減少	2 (4)	2 (4)	0	0
嵌入爪	3 (6)	2 (4)	1 (2)	0	リンパ球数減少	2 (4)	0	2 (4)	0
ざ瘡様皮膚炎	2 (4)	2 (4)	0	0	体重減少	2 (4)	2 (4)	0	0
肢端皮膚炎	1 (2)	1 (2)	0	0	血中コレステロール増加	1 (2)	0	1 (2)	0
水疱	1 (2)	0	1 (2)	0	血中乳酸脱水素酵素増加	1 (2)	1 (2)	0	0
紅斑	1 (2)	1 (2)	0	0	血中カリウム減少	1 (2)	0	0	1 (2)
丘疹性皮膚疹	1 (2)	1 (2)	0	0	脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (2)	1 (2)	0	0
痂皮	1 (2)	1 (2)	0	0	心電図 QT 補正間隔延長	1 (2)	0	0	1 (2)
脂漏性皮膚炎	1 (2)	0	1 (2)	0	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2)	1 (2)	0	0
皮膚亀裂	1 (2)	1 (2)	0	0	単球数減少	1 (2)	1 (2)	0	0
皮膚反応	1 (2)	1 (2)	0	0	好中球数増加	1 (2)	1 (2)	0	0
蕁麻疹	1 (2)	1 (2)	0	0	総蛋白減少	1 (2)	1 (2)	0	0
胃腸障害	43 (84)	34 (67)	8 (16)	1 (2)	総蛋白増加	1 (2)	1 (2)	0	0
下痢	33 (65)	25 (49)	7 (14)	1 (2)	尿量減少	1 (2)	1 (2)	0	0
口内炎	21 (41)	21 (41)	0	0	体重増加	1 (2)	1 (2)	0	0
悪心	13 (25)	12 (24)	1 (2)	0	白血球数増加	1 (2)	1 (2)	0	0
口唇炎	7 (14)	7 (14)	0	0	感染症および寄生虫症	23 (45)	15 (29)	6 (12)	2 (4)
胃不快感	4 (8)	4 (8)	0	0	爪囲炎	13 (25)	10 (20)	3 (6)	0
嘔吐	4 (8)	3 (6)	1 (2)	0	蜂巣炎	3 (6)	1 (2)	0	2 (4)
上腹部痛	3 (6)	3 (6)	0	0	膿痂疹	2 (4)	2 (4)	0	0
腹痛	2 (4)	2 (4)	0	0	膀胱炎	1 (2)	0	1 (2)	0
便秘	2 (4)	2 (4)	0	0	感染性腸炎	1 (2)	1 (2)	0	0
消化不良	2 (4)	2 (4)	0	0	毛包炎	1 (2)	1 (2)	0	0
齲歯	1 (2)	1 (2)	0	0	単純ヘルペス	1 (2)	1 (2)	0	0
口内乾燥	1 (2)	1 (2)	0	0	帯状疱疹	1 (2)	0	1 (2)	0
心窩部不快感	1 (2)	1 (2)	0	0	鼻咽頭炎	1 (2)	1 (2)	0	0
胃炎	1 (2)	1 (2)	0	0	口腔ヘルペス	1 (2)	1 (2)	0	0
痔核	1 (2)	1 (2)	0	0	咽頭炎	1 (2)	0	1 (2)	0
口の感覚鈍麻	1 (2)	1 (2)	0	0	肺結核	1 (2)	0	1 (2)	0
口の錯感覚	1 (2)	1 (2)	0	0					
歯周病	1 (2)	1 (2)	0	0					
肛門周囲痛	1 (2)	1 (2)	0	0					
臨床検査	36 (71)	11 (22)	16 (31)	9 (18)					
血中ビリルビン増加	16 (31)	6 (12)	10 (20)	0					

※ 1 : 試験終了時 : 2010 年 12 月 20 日カットオフデータに基づく成績

※ 2 : NCI CTCAE ver3.0 に基づく評価

発現例数 (%)

発現例数 (%)

副作用の種類	タイケルブ 1250mg/日＋ カペシタビン 2000mg/m ² /日			
	全体	Grade 1	Grade 2	Grade 3
化膿	1 (2)	1 (2)	0	0
一般・全身障害および 投与部位の状態	20 (39)	19 (37)	1 (2)	0
疲労	15 (29)	14 (27)	1 (2)	0
けん怠感	3 (6)	3 (6)	0	0
口渇	2 (4)	2 (4)	0	0
炎症	1 (2)	1 (2)	0	0
粘膜の炎症	1 (2)	1 (2)	0	0
末梢性浮腫	1 (2)	1 (2)	0	0
発熱	1 (2)	1 (2)	0	0
代謝および栄養障害	14 (27)	11 (22)	2 (4)	1 (2)
食欲不振	13 (25)	12 (24)	1 (2)	0
高カリウム血症	1 (2)	0	1 (2)	0
低カリウム血症	1 (2)	0	0	1 (2)
神経系障害	12 (24)	10 (20)	1 (2)	1 (2)
浮動性めまい	4 (8)	4 (8)	0	0
頭痛	4 (8)	4 (8)	0	0
味覚異常	2 (4)	2 (4)	0	0
痙攣	1 (2)	0	1 (2)	0
神経毒性	1 (2)	1 (2)	0	0
嗅覚錯誤	1 (2)	1 (2)	0	0
末梢性感覚ニューロ パチー	1 (2)	1 (2)	0	0
失神	1 (2)	0	0	1 (2)
肝胆道系障害	5 (10)	1 (2)	4 (8)	0
高ビリルビン血症	3 (6)	1 (2)	2 (4)	0
肝機能異常	2 (4)	0	2 (4)	0
血管障害	5 (10)	5 (10)	0	0
潮紅	3 (6)	3 (6)	0	0

副作用の種類	タイケルブ 1250mg/日＋ カペシタビン 2000mg/m ² /日			
	全体	Grade 1	Grade 2	Grade 3
出血	1 (2)	1 (2)	0	0
起立性低血圧	1 (2)	1 (2)	0	0
筋骨格系および結合組 織障害	4 (8)	3 (6)	1 (2)	0
関節痛	1 (2)	1 (2)	0	0
筋固縮	1 (2)	1 (2)	0	0
筋骨格硬直	1 (2)	1 (2)	0	0
筋肉痛	1 (2)	1 (2)	0	0
四肢痛	1 (2)	0	1 (2)	0
呼吸器、胸郭および縦 隔障害	4 (8)	4 (8)	0	0
鼻出血	2 (4)	2 (4)	0	0
間質性肺疾患	1 (2)	1 (2)	0	0
鼻乾燥	1 (2)	1 (2)	0	0
血液およびリンパ系障害	3 (6)	0	2 (4)	1 (2)
貧血	3 (6)	1 (2)	1 (2)	1 (2)
骨髄機能不全	1 (2)	0	1 (2)	0
心臓障害	3 (6)	2 (4)	1 (2)	0
左室機能不全	3 (6)	2 (4)	1 (2)	0
眼障害	3 (6)	3 (6)	0	0
眼瞼浮腫	1 (2)	1 (2)	0	0
眼瞼下垂	1 (2)	1 (2)	0	0
眼瞼そう痒症	1 (2)	1 (2)	0	0
耳および迷路障害	1 (2)	0	0	1 (2)
回転性めまい	1 (2)	0	0	1 (2)
精神障害	1 (2)	0	1 (2)	0
気分変化	1 (2)	0	1 (2)	0
生殖系および乳房障害	1 (2)	1 (2)	0	0
性器出血	1 (2)	1 (2)	0	0

※ 2 : NCI CTCAE ver3.0 に基づく評価

別紙

本剤とカペシタビンの併用による外国臨床試験^{*1}でのグレード別の全副作用の発現状況
(外国第Ⅲ相臨床試験：EGF100151)

安全性評価対象例数	210 例
副作用発現例数 (発現率)	187 例 (89%)

重症度分類^{*2}別の主な副作用発現状況

副作用の種類	タイケルブ 1250mg/ 日＋ カペシタビン 2000mg/m ² / 日					発現例数 (%)
	全体	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	
副作用発現例数 (%)	187 (89)	25 (12)	79 (38)	76 (36)	7 (3)	
胃腸障害	163 (78)	64 (30)	64 (30)	33 (16)	2 (<1)	
下痢	135 (64)	61 (29)	45 (21)	27 (13)	2 (<1)	
悪心	88 (42)	60 (29)	25 (12)	3 (1)	0	
嘔吐	46 (22)	30 (14)	14 (7)	2 (<1)	0	
口内炎	34 (16)	22 (10)	12 (6)	0	0	
腹痛	15 (7)	11 (5)	2 (<1)	2 (<1)	0	
消化不良	17 (8)	10 (5)	6 (3)	1 (<1)	0	
上腹部痛	9 (4)	6 (3)	3 (1)	0	0	
口内乾燥	7 (3)	7 (3)	0	0	0	
便秘	6 (3)	6 (3)	0	0	0	
口腔内潰瘍形成	8 (4)	7 (3)	1 (<1)	0	0	
腹部膨満	4 (2)	3 (1)	1 (<1)	0	0	
嚥下障害	4 (2)	3 (1)	1 (<1)	0	0	
鼓腸	4 (2)	3 (1)	1 (<1)	0	0	
胃食道逆流性疾患	5 (2)	3 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0	
痔核	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0	
口唇水疱	3 (1)	3 (1)	0	0	0	
胃炎	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	
歯肉痛	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0	
歯肉炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
舌痛	3 (1)	3 (1)	0	0	0	
口唇乾燥	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	
アフタ性口内炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
口唇のひび割れ	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0	
口唇痛	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
口唇潰瘍	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
口唇炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
大腸炎	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	
消化器痛	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	
口唇浮腫	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
口唇腫脹	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
レッチング	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
皮膚および皮下組織障害	149 (71)	38 (18)	75 (36)	36 (17)	0	
手掌・足底発赤知覚不全症候群	120 (57)	27 (13)	62 (30)	31 (15)	0	
発疹	55 (26)	39 (19)	14 (7)	2 (<1)	0	
皮膚乾燥	21 (10)	20 (10)	1 (<1)	0	0	
爪の障害	13 (6)	5 (2)	8 (4)	0	0	
皮膚色素過剰	9 (4)	9 (4)	0	0	0	
脱毛症	9 (4)	9 (4)	0	0	0	
そう痒症	9 (4)	4 (2)	5 (2)	0	0	
ざ瘡様皮膚炎	6 (3)	4 (2)	1 (<1)	1 (<1)	0	
爪甲離床症	5 (2)	2 (<1)	3 (1)	0	0	
ひび・あかざれ	4 (2)	2 (<1)	2 (<1)	0	0	
剥脱性発疹	3 (1)	1 (<1)	2 (<1)	0	0	
皮膚疼痛	4 (2)	1 (<1)	3 (1)	0	0	
色素沈着障害	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
斑状皮疹	4 (2)	4 (2)	0	0	0	
皮膚変色	3 (1)	1 (<1)	2 (<1)	0	0	
皮膚剥脱	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	
水疱	2 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	
爪破損	3 (1)	3 (1)	0	0	0	
全身性皮疹	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
毛髪成長異常	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0	
爪毒性	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
紅斑性皮疹	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	
皮膚亀裂	2 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	
皮膚病変	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0	
皮膚潰瘍	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0	
乾皮症	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0	
多形紅斑	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	
多汗症	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
過角化	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
寝汗	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
手掌紅斑	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
斑状丘疹状皮疹	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
痂皮	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	
皮膚障害	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	
皮膚肥厚	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	
皮膚刺激	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
全身障害および投与局所様態	83 (40)	40 (19)	35 (17)	8 (4)	0	
疲労	40 (19)	17 (8)	17 (8)	6 (3)	0	
粘膜の炎症	31 (15)	21 (10)	10 (5)	0	0	
無力症	20 (10)	8 (4)	10 (5)	2 (<1)	0	
発熱	5 (2)	5 (2)	0	0	0	
末梢性浮腫	5 (2)	4 (2)	1 (<1)	0	0	
悪寒	3 (1)	3 (1)	0	0	0	
浮腫	3 (1)	2 (<1)	1 (<1)	0	0	
治癒不良	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0	
疼痛	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	
腋窩痛	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	
不快感	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	
顔面浮腫	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
インフルエンザ様疾患	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	
粘膜乾燥	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
壊死	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	
神経系障害	45 (21)	27 (13)	16 (8)	2 (<1)	0	
頭痛	12 (6)	8 (4)	4 (2)	0	0	
味覚異常	10 (5)	7 (3)	3 (1)	0	0	

※1：試験終了時：2010年2月18日カットオフデータに基づく成績

※2：NCI CTCAE ver3.0に基づく評価

発現例数 (%)

発現例数 (%)

副作用の種類	タイケルブ 1250mg/日＋ カペシタビン 2000mg/m ² /日				
	全体	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
末梢性感覚ニューロパチー	3 (1)	1 (<1)	2 (<1)	0	0
錯感覚	6 (3)	6 (3)	0	0	0
嗜眠	7 (3)	4 (2)	2 (<1)	1 (<1)	0
末梢性ニューロパチー	6 (3)	4 (2)	2 (<1)	0	0
浮動性めまい	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0
神経毒性	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
知覚過敏	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
異常感覚	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
感覚鈍麻	3 (1)	3 (1)	0	0	0
嗅覚錯誤	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
神経痛	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
多発ニューロパチー	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
失神	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
代謝および栄養障害	42 (20)	24 (11)	11 (5)	4 (2)	3 (1)
食欲減退	34 (16)	24 (11)	9 (4)	1 (<1)	0
脱水	8 (4)	1 (<1)	2 (<1)	3 (1)	2 (<1)
低カリウム血症	5 (2)	3 (1)	0	1 (<1)	1 (<1)
低ナトリウム血症	2 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
低蛋白血症	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
ラクトース不耐性	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
感染症および寄生虫症	30 (14)	13 (6)	14 (7)	2 (<1)	0
限局性感染	8 (4)	1 (<1)	7 (3)	0	0
爪感染	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
爪囲炎	4 (2)	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
鼻炎	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
皮膚感染	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
上気道感染	3 (1)	1 (<1)	2 (<1)	0	0
爪真菌症	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
口腔カンジダ症	3 (1)	2 (<1)	1 (<1)	0	0
尿路感染	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
蜂巣炎	2 (<1)	0	1 (<1)	0	0
膀胱炎	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
手足口病	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
鼻咽頭炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
足部白癬	2 (<1)	0	2 (<1)	0	0
カンジダ症	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
耳感染	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
大腸菌性敗血症	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
真菌感染	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
皮膚真菌感染	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
胃腸炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
感染	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
口腔真菌感染	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
直腸膿瘍	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
臨床検査	26 (12)	4 (2)	20 (10)	2 (<1)	0
体重減少	5 (2)	2 (<1)	3 (1)	0	0
駆出率減少	7 (3)	2 (<1)	4 (2)	1 (<1)	0
血中ビリルビン増加	6 (3)	0	5 (2)	1 (<1)	0
ヘモグロビン減少	4 (2)	0	4 (2)	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0

副作用の種類	タイケルブ 1250mg/日＋ カペシタビン 2000mg/m ² /日				
	全体	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
白血球数減少	2 (<1)	0	2 (<1)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (1)	2 (<1)	1 (<1)	0	0
好中球数減少	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
血小板数減少	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0
血中クレアチニン増加	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0
血中ビリルビン異常	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
血中クレアチン異常	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
血中クレアチニン異常	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	31 (15)	19 (9)	9 (4)	2 (<1)	1 (<1)
鼻出血	14 (7)	13 (6)	1 (<1)	0	0
呼吸困難	8 (4)	1 (<1)	5 (2)	2 (<1)	0
咳嗽	3 (1)	2 (<1)	1 (<1)	0	0
鼻漏	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
鼻の炎症	3 (1)	3 (1)	0	0	0
肺塞栓症	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
鼻乾燥	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0
鼻潰瘍	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0
口腔咽頭痛	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
喘息	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
鼻部不快感	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
副鼻腔障害	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	30 (14)	21 (10)	7 (3)	2 (<1)	0
四肢痛	12 (6)	8 (4)	3 (1)	1 (<1)	0
関節痛	6 (3)	5 (2)	1 (<1)	0	0
筋痙縮	4 (2)	1 (<1)	3 (1)	0	0
筋肉痛	4 (2)	3 (1)	1 (<1)	0	0
背部痛	4 (2)	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
頸部痛	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
骨痛	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
関節硬直	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
筋骨格硬直	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
重感	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	22 (10)	6 (3)	11 (5)	4 (2)	1 (<1)
貧血	11 (5)	4 (2)	6 (3)	1 (<1)	0
好中球減少症	10 (5)	2 (<1)	4 (2)	3 (1)	1 (<1)
血小板減少症	3 (1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
白血球減少症	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0
血液毒性	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
白血球増加症	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
好中球増加症	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
眼障害	25 (12)	17 (8)	8 (4)	0	0
流涙増加	9 (4)	7 (3)	2 (<1)	0	0
眼乾燥	4 (2)	3 (1)	1 (<1)	0	0
結膜炎	5 (2)	2 (<1)	3 (1)	0	0
眼刺激	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
眼瞼浮腫	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
視力障害	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
眼球乾燥	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0

※ 2 : NCI CTCAE ver3.0 に基づく評価

発現例数 (%)

発現例数 (%)

副作用の種類	タイケルブ 1250mg/日+ カペシタビン 2000mg/m ² /日				
	全体	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
眼瞼紅斑	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
角膜炎	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
霧視	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
精神障害	8 (4)	5 (2)	1 (<1)	2 (<1)	0
不眠症	7 (3)	4 (2)	2 (<1)	1 (<1)	0
抑うつ気分	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
うつ病	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
気分変化	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
肝胆道系障害	8 (4)	5 (2)	3 (1)	0	0
高ビリルビン血症	6 (3)	3 (1)	3 (1)	0	0
肝毒性	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
胆嚢炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
心臓障害	6 (3)	2 (<1)	3 (1)	0	1 (<1)
左室機能不全	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0
動悸	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
心房細動	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
心筋梗塞	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
プリンツメタル狭心症	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
上室性期外収縮	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
血管障害	4 (2)	4 (2)	0	0	0
ほてり	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
低血圧	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0

副作用の種類	タイケルブ 1250mg/日+ カペシタビン 2000mg/m ² /日				
	全体	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
蒼白	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
耳および迷路障害	3 (1)	2 (<1)	1 (<1)	0	0
回転性めまい	3 (1)	2 (<1)	1 (<1)	0	0
生殖系および乳房障害	5 (2)	4 (2)	1 (<1)	0	0
腔分泌物	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
生殖器痛	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
生殖器の炎症	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
腔出血	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
腔の炎症	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (1)	2 (<1)	1 (<1)	0	0
挫傷	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
皮膚裂傷	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
創傷	1 (<1)	0	1 (<1)	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 (1)	1 (<1)	0	0	1 (<1)
急性骨髄性白血病	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
皮膚の新生物	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
化膿性肉芽腫	1 (<1)	0	0	0	0
腎および尿路障害	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
排尿困難	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0

※ 2 : NCI CTCAE ver3.0 に基づく評価

別紙

本剤とレトロゾールの併用による外国臨床試験^{※1}でのグレード別の全副作用の発現状況
(外国第Ⅲ相臨床試験：EGF30008)

安全性評価対象例数	654 例
副作用発現例数 (発現率)	548 例 (84%)

重症度分類^{※2}別の主な副作用発現状況

副作用の種類	タイケルブ 1500mg/日＋ レトロゾール 2.5mg/日					発現例数 (%)	副作用の種類	タイケルブ 1500mg/日＋ レトロゾール 2.5mg/日					発現例数 (%)
	全体	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4			全体	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	
副作用発現例数 (%)	548 (84)	155 (24)	248 (38)	134 (20)	11 (2)		消化管運動障害	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
胃腸障害	413 (63)	193 (30)	155 (24)	62 (9)	2 (<1)		口の感覚鈍麻	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
下痢	348 (53)	174 (27)	116 (18)	55 (8)	2 (<1)		口唇潰瘍	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	
悪心	129 (20)	92 (14)	33 (5)	4 (<1)	0		嚥下痛	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
嘔吐	62 (9)	35 (5)	21 (3)	6 (<1)	0		食道痛	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
便秘	19 (3)	16 (2)	3 (<1)	0	0		逆流性胃炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
消化不良	31 (5)	18 (3)	12 (2)	1 (<1)	0		唾液腺障害	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
腹痛	18 (3)	9 (1)	8 (1)	1 (<1)	0		脆弱歯	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
上腹部痛	18 (3)	9 (1)	9 (1)	0	0		舌水疱形成	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
口内乾燥	18 (3)	16 (2)	2 (<1)	0	0		舌粘膜剥脱	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
口内炎	26 (4)	20 (3)	5 (<1)	1 (<1)	0		舌潰瘍	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
胃食道逆流性疾患	8 (1)	6 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0		筋骨格系および結合組織障害	77 (12)	56 (9)	17 (3)	4 (<1)	0	
鼓腸	9 (1)	7 (1)	2 (<1)	0	0		関節痛	33 (5)	29 (4)	4 (<1)	0	0	
腹部膨満	8 (1)	8 (1)	0	0	0		背部痛	15 (2)	8 (1)	4 (<1)	3 (<1)	0	
腹部不快感	7 (1)	6 (<1)	1 (<1)	0	0		四肢痛	13 (2)	10 (2)	3 (<1)	0	0	
痔核	3 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	0		筋骨格痛	8 (1)	6 (<1)	2 (<1)	0	0	
直腸出血	3 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	0		骨痛	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0	
歯痛	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0		筋痛	10 (2)	8 (1)	2 (<1)	0	0	
嚥下障害	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0		筋骨格系胸痛	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	
口腔内潰瘍形成	7 (1)	5 (<1)	1 (<1)	0	0		筋痙縮	13 (2)	11 (2)	2 (<1)	0	0	
胃炎	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0		頸部痛	3 (<1)	3 (<1)	0	0	0	
歯肉出血	6 (<1)	5 (<1)	1 (<1)	0	0		筋力低下	3 (<1)	2 (<1)	0	1 (<1)	0	
歯肉痛	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0		関節炎	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	
血便排泄	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0		筋骨格硬直	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	
アフタ性口内炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0		骨関節炎	5 (<1)	4 (<1)	1 (<1)	0	0	
歯肉炎	3 (<1)	3 (<1)	0	0	0		側腹部痛	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	
口唇炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0		顎痛	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
腹部圧痛	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0		関節硬直	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
心窩部不快感	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0		骨粗鬆症	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
口唇乾燥	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0		四肢不快感	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
口腔内痛	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0		運動性低下	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
肛門そう痒症	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0		デュプイトラン拘縮	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
大腸炎	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0		椎間板障害	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	
おくび	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0		皮膚および皮下組織障害	370 (57)	208 (32)	136 (21)	26 (4)	0	
食道炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0		発疹	244 (37)	151 (23)	86 (13)	7 (1)	0	
口唇のひび割れ	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0		そう痒症	64 (10)	44 (7)	19 (3)	1 (<1)	0	
便失禁	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0		脱毛症	64 (10)	61 (9)	2 (<1)	1 (<1)	0	
胃潰瘍	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0		皮膚乾燥	69 (11)	55 (8)	13 (2)	1 (<1)	0	
胃腸音異常	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0		爪の障害	66 (10)	53 (8)	11 (2)	1 (<1)	0	
舌痛	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0		ざ瘡様皮膚炎	32 (5)	17 (3)	13 (2)	2 (<1)	0	
口唇痛	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0		爪破損	20 (3)	18 (3)	1 (<1)	1 (<1)	0	
メレナ	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0		皮膚亀裂	21 (3)	12 (2)	7 (1)	2 (<1)	0	
口腔内不快感	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0		多汗症	3 (<1)	3 (<1)	0	0	0	
膵炎	2 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0		寝汗	4 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	0	0	
舌障害	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0		皮膚病変	4 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	
唾液欠乏	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0								

※1：承認時：2008年6月3日カットオフデータに基づく成績

※2：NCI CTCAE ver3.0に基づく評価

発現例数 (%)

発現例数 (%)

副作用の種類	タイケルブ 1500mg/日＋ レトゾール 2.5mg/日				
	全体	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
手掌・足底発赤知覚不全症候群	12 (2)	5 (<1)	3 (<1)	4 (<1)	0
皮膚剥脱	10 (2)	8 (1)	2 (<1)	0	0
爪毒性	9 (1)	8 (1)	0	1 (<1)	0
皮膚色素過剰	8 (1)	7 (1)	1 (<1)	0	0
そう痒性皮膚疹	5 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	0	0
嵌入爪	4 (<1)	0	4 (<1)	0	0
斑状皮膚疹	6 (<1)	3 (<1)	3 (<1)	0	0
ひび・あかぎれ	6 (<1)	4 (<1)	2 (<1)	0	0
蕁麻疹	6 (<1)	4 (<1)	2 (<1)	0	0
毛質異常	5 (<1)	4 (<1)	1 (<1)	0	0
皮膚疼痛	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
紫斑	3 (<1)	3 (<1)	0	0	0
紅斑性皮膚疹	4 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0	0
斑状丘疹状皮膚疹	6 (<1)	4 (<1)	2 (<1)	0	0
皮膚潰瘍	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
剥脱性発疹	4 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	0
全身性皮膚疹	3 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
毛髪成長異常	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
爪痛	3 (<1)	3 (<1)	0	0	0
痂皮	4 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	0	0
皮膚障害	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0
皮膚刺激	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
爪変色	4 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	0	0
爪甲離床症	3 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	0
光線過敏性反応	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
全身性そう痒症	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0
男性型多毛症	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
皮膚毒性	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
乾皮症	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
黄色皮膚	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
皮膚筋炎	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
多形紅斑	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
過剰肉芽組織	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
毛髪変色	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
爪床出血	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
爪の不快感	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
爪成長異常	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
爪甲脱落症	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
手掌紅斑	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
アレルギー性光線過敏性反応	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
皮膚びらん	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
皮膚脆弱性	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
皮膚のつっぱり感	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
中毒性皮膚疹	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
全身障害および投与局所様態	165 (25)	92 (14)	61 (9)	12 (2)	0
疲労	70 (11)	38 (6)	28 (4)	4 (<1)	0
無力症	45 (7)	31 (5)	11 (2)	3 (<1)	0
末梢性浮腫	11 (2)	6 (<1)	4 (<1)	1 (<1)	0
発熱	6 (<1)	4 (<1)	2 (<1)	0	0
粘膜の炎症	32 (5)	21 (3)	9 (1)	2 (<1)	0
疼痛	8 (1)	3 (<1)	4 (<1)	1 (<1)	0

副作用の種類	タイケルブ 1500mg/日＋ レトゾール 2.5mg/日				
	全体	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
インフルエンザ様疾患	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
悪寒	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
腋窩痛	3 (<1)	3 (<1)	0	0	0
浮腫	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
粘膜乾燥	9 (1)	7 (1)	2 (<1)	0	0
炎症	7 (1)	5 (<1)	0	2 (<1)	0
胸部不快感	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
局所腫脹	3 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	0	0
けん怠感	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0
口渇	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
熱感	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
顔面浮腫	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
非心臓性胸痛	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
治癒不良	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
腫脹	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
感染症および寄生虫症	83 (13)	29 (4)	45 (7)	9 (1)	0
鼻咽頭炎	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
尿路感染	2 (<1)	0	2 (<1)	0	0
上気道感染	7 (1)	4 (<1)	3 (<1)	0	0
気管支炎	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
爪囲炎	24 (4)	5 (<1)	16 (2)	3 (<1)	0
インフルエンザ	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
膀胱炎	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
爪感染	12 (2)	3 (<1)	4 (<1)	5 (<1)	0
限局性感染	8 (1)	3 (<1)	5 (<1)	0	0
鼻炎	3 (<1)	3 (<1)	0	0	0
真菌感染	2 (<1)	0	2 (<1)	0	0
下気道感染	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
口腔ヘルペス	4 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	0	0
咽頭炎	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
気道感染	2 (<1)	0	2 (<1)	0	0
丹毒	2 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
発疹	7 (1)	5 (<1)	2 (<1)	0	0
感染	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
爪真菌症	4 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0	0
口腔カンジダ症	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0
眼感染	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
皮膚真菌感染	2 (<1)	0	2 (<1)	0	0
皮膚感染	2 (<1)	0	2 (<1)	0	0
乳房蜂巣炎	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
ブドウ球菌感染	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
足部白癬	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
腔カンジダ症	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
膿瘍	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
爪床感染	2 (<1)	0	2 (<1)	0	0
膿皮症	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
単純ヘルペス	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
カンジダ性間擦疹	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
肛門周囲真菌感染	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
軟部組織感染	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
神経系障害	93 (14)	67 (10)	22 (3)	4 (<1)	0
頭痛	34 (5)	23 (4)	10 (2)	1 (<1)	0
浮動性めまい	11 (2)	7 (1)	3 (<1)	1 (<1)	0

※ 2: NCI CTCAE ver3.0 に基づく評価

発現例数 (%)

副作用の種類	タイケルブ 1500mg/日＋ レトロゾール 2.5mg/日				
	全体	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
錯感覚	10 (2)	9 (1)	1 (<1)	0	0
味覚異常	17 (3)	15 (2)	2 (<1)	0	0
感覚鈍麻	6 (<1)	5 (<1)	1 (<1)	0	0
末梢性ニューロパチー	6 (<1)	6 (<1)	0	0	0
嗜眠	9 (1)	4 (<1)	4 (<1)	1 (<1)	0
末梢性感覚ニューロパチー	4 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	0	0
傾眠	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
片頭痛	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
記憶障害	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
失神	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
灼熱感	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
下肢静止不能症候群	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
平衡障害	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
異常感覚	3 (<1)	2 (<1)	0	1 (<1)	0
知覚過敏	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
血管迷走神経性失神	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
注意力障害	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
過眠症	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
睡眠の質低下	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
健忘障害	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
神経圧迫	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
神経毒性	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
多発ニューロパチー	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	67 (10)	47 (7)	19 (3)	0	1 (<1)
咳嗽	9 (1)	8 (1)	1 (<1)	0	0
呼吸困難	10 (2)	7 (1)	3 (<1)	0	0
鼻出血	28 (4)	24 (4)	4 (<1)	0	0
咽喉頭疼痛	6 (<1)	5 (<1)	1 (<1)	0	0
鼻乾燥	15 (2)	9 (1)	6 (<1)	0	0
鼻閉	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
肺塞栓症	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
アレルギー性鼻炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
鼻部不快感	6 (<1)	5 (<1)	1 (<1)	0	0
喀血	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
鼻潰瘍	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
鼻の炎症	2 (<1)	0	2 (<1)	0	0
くしゃみ	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
鼻粘膜障害	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
口腔咽頭水疱形成	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
呼吸不全	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
過換気	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
間質性肺疾患	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
代謝および栄養障害	70 (11)	38 (6)	21 (3)	11 (2)	0
食欲不振	39 (6)	26 (4)	10 (2)	3 (<1)	0
低カリウム血症	12 (2)	11 (2)	0	1 (<1)	0
高血糖	4 (<1)	0	3 (<1)	1 (<1)	0
脱水	7 (1)	1 (<1)	3 (<1)	3 (<1)	0
食欲減退	7 (1)	4 (<1)	3 (<1)	0	0
高リン酸塩血症	5 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	0	0
高カルシウム血症	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
高クレアチニン血症	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0
高コレステロール血症	4 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	0	0
高尿酸血症	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0

※ 2 : NCI CTCAE ver3.0 に基づく評価

発現例数 (%)

副作用の種類	タイケルブ 1500mg/日＋ レトロゾール 2.5mg/日				
	全体	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
低ナトリウム血症	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
低血糖症	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
高カリウム血症	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
低マグネシウム血症	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
高ナトリウム血症	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
高アミラーゼ血症	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
血管障害	59 (9)	38 (6)	14 (2)	6 (<1)	1 (<1)
ほてり	39 (6)	30 (5)	7 (1)	2 (<1)	0
高血圧	8 (1)	3 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	0
潮紅	7 (1)	5 (<1)	2 (<1)	0	0
血栓性静脈炎	3 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
起立性低血圧	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
深部静脈血栓症	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
充血	4 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0	0
出血	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
創傷出血	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
臨床検査	98 (15)	38 (6)	32 (5)	24 (4)	4 (<1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	38 (6)	17 (3)	9 (1)	11 (2)	1 (<1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	34 (5)	13 (2)	11 (2)	10 (2)	0
体重減少	14 (2)	9 (1)	5 (<1)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	19 (3)	13 (2)	2 (<1)	3 (<1)	1 (<1)
駆出率減少	20 (3)	7 (1)	9 (1)	3 (<1)	1 (<1)
体重増加	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	8 (1)	0	2 (<1)	5 (<1)	1 (<1)
血中尿素増加	3 (<1)	3 (<1)	0	0	0
血中尿酸増加	4 (<1)	4 (<1)	0	0	0
血中クレアチニン増加	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
血中ブドウ糖増加	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
肝酵素上昇	2 (<1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)
血中リン増加	3 (<1)	2 (<1)	0	1 (<1)	0
トランスアミナーゼ上昇	3 (<1)	0	2 (<1)	1 (<1)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ減少	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
血中カリウム減少	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
血圧上昇	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
ヘモグロビン減少	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
好中球数減少	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
白血球数減少	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
血中ビリルビン増加	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0
血中コレステロール増加	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
体温上昇	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
駆出率異常	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
血中カルシウム増加	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
精神障害	23 (4)	13 (2)	10 (2)	0	0
不眠症	11 (2)	7 (1)	4 (<1)	0	0
不安	7 (1)	4 (<1)	3 (<1)	0	0

発現例数 (%)

発現例数 (%)

副作用の種類	タイケルブ 1500mg/日＋ レトロゾール 2.5mg/日				
	全体	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
うつ病	4 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0	0
抑うつ気分	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
パニック発作	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
落ち着きのなさ	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
リビドー減退	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
眼障害	40 (6)	27 (4)	13 (2)	0	0
結膜炎	8 (1)	2 (<1)	6 (<1)	0	0
眼乾燥	13 (2)	11 (2)	2 (<1)	0	0
霧視	4 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	0	0
流涙増加	3 (<1)	3 (<1)	0	0	0
眼充血	4 (<1)	4 (<1)	0	0	0
眼痛	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0
眼そう痒症	4 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	0	0
視力低下	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
視覚障害	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
眼刺激	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
眼部腫脹	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
羞明	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
眼瞼紅斑	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0
眼の炎症	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
角膜炎	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
眼瞼痙攣	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
失明	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
アレルギー性結膜炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
眼瞼縁痂皮	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
眼部不快感	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	16 (2)	10 (2)	4 (<1)	2 (<1)	0
皮膚裂傷	8 (1)	5 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
脊椎圧迫骨折	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
創傷	5 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	0	0
創部分泌	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
裂傷	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	33 (5)	21 (3)	10 (2)	2 (<1)	0
貧血	16 (2)	12 (2)	4 (<1)	0	0
好中球減少症	5 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
白血球減少症	6 (<1)	1 (<1)	5 (<1)	0	0
血小板減少症	3 (<1)	3 (<1)	0	0	0
好酸球増加症	4 (<1)	4 (<1)	0	0	0
白血球増加症	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
血小板血症	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
単球減少症	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
生殖系および乳房障害	15 (2)	9 (1)	4 (<1)	1 (<1)	0
乳房痛	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
外陰腔乾燥	2 (<1)	0	2 (<1)	0	0
腔分泌物	4 (<1)	4 (<1)	0	0	0
骨盤痛	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
外陰腔そう痒症	3 (<1)	3 (<1)	0	0	0
外陰腔灼熱感	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0

副作用の種類	タイケルブ 1500mg/日＋ レトロゾール 2.5mg/日				
	全体	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
外陰腔不快感	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
萎縮性外陰腔炎	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0
陰部そう痒症	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
子宮出血	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
乳房圧痛	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
女性外陰部潰瘍	1 (<1)	0	0	0	0
心臓障害	21 (3)	9 (1)	10 (2)	1 (<1)	1 (<1)
動悸	5 (<1)	4 (<1)	1 (<1)	0	0
左室機能不全	8 (1)	3 (<1)	4 (<1)	1 (<1)	0
心房細動	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
心不全	2 (<1)	0	2 (<1)	0	0
心嚢液貯留	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
狭心症	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
左室肥大	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
僧帽弁閉鎖不全症	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
心筋梗塞	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
大動脈弁閉鎖不全症	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
心筋症	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
左房拡張	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
心室壁運動低下	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
腎および尿路障害	6 (<1)	4 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
排尿困難	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
頻尿	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
着色尿	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
夜間頻尿	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
多尿	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
排尿異常	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
慢性腎不全	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
耳および迷路障害	12 (2)	9 (1)	2 (<1)	1 (<1)	0
回転性めまい	7 (1)	5 (<1)	2 (<1)	0	0
耳鳴	4 (<1)	3 (<1)	0	1 (<1)	0
耳そう痒症	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
聴力低下	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
乗物酔い	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
肝胆道系障害	20 (3)	8 (1)	7 (1)	3 (<1)	2 (<1)
高ビリルビン血症	17 (3)	9 (1)	7 (1)	1 (<1)	0
肝機能異常	3 (<1)	0	0	2 (<1)	1 (<1)
肝毒性	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
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）	4 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)	0
化膿性肉芽腫	2 (<1)	0	0	2 (<1)	0
皮膚乳頭腫	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
内分泌障害	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
抗利尿ホルモン不適分泌	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
表皮融解	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0

※ 2 : NCI CTCAE ver3.0 に基づく評価

別紙

本剤の単独投与^{注)}における国内臨床試験^{※1}でのグレード別の主な副作用の発現状況
(国内第 I 相臨床試験：EGF10020 及び国内第 II 相臨床試験：EGF100642)

安全性評価対象例数	88 例
副作用発現例数 (発現率)	86 例 (98%)

重症度分類^{※2}別の主な副作用発現状況

副作用の種類	発現例数 (%)				副作用の種類	発現例数 (%)			
	全体	Grade 1	Grade 2	Grade 3		全体	Grade 1	Grade 2	Grade 3
副作用発現例数 (%)	86 (98)	28 (32)	46 (52)	12 (14)					
皮膚および皮下組織障害									
発疹	48 (55)	34 (39)	14 (16)	0	口内乾燥	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0
皮膚乾燥	26 (30)	22 (25)	4 (5)	0	消化不良	2 (2)	2 (2)	0	0
そう痒症	23 (26)	20 (23)	3 (3)	0	胃腸出血	1 (1)	0	1 (1)	0
爪の障害	12 (14)	7 (8)	5 (6)	0	下腹部痛	1 (1)	0	1 (1)	0
脂漏性皮膚炎	11 (13)	6 (7)	5 (6)	0	血便排泄	1 (1)	1 (1)	0	0
皮膚剥脱	11 (13)	8 (9)	3 (3)	0	口の錯感覚	1 (1)	0	1 (1)	0
ざ瘡	7 (8)	3 (3)	3 (3)	1 (1)	口唇のひび割れ	1 (1)	1 (1)	0	0
湿疹	5 (6)	3 (3)	2 (2)	0	口唇びらん	1 (1)	1 (1)	0	0
皮膚反応	4 (5)	3 (3)	1 (1)	0	歯肉出血	1 (1)	1 (1)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	3 (3)	2 (2)	1 (1)	0	心窩部不快感	1 (1)	0	1 (1)	0
ひび・あかざれ	3 (3)	2 (2)	1 (1)	0	舌炎	1 (1)	1 (1)	0	0
紅斑	3 (3)	3 (3)	0	0	舌障害	1 (1)	1 (1)	0	0
接触性皮膚炎	3 (3)	1 (1)	2 (2)	0	舌苔	1 (1)	1 (1)	0	0
脱毛症	3 (3)	3 (3)	0	0	嚥下障害	1 (1)	1 (1)	0	0
剥脱性発疹	3 (3)	2 (2)	1 (1)	0	肛門出血	1 (1)	1 (1)	0	0
嵌入爪	3 (3)	2 (2)	1 (1)	0	臨床検査				
色素沈着障害	2 (2)	2 (2)	0	0	リンパ球数減少	10 (11)	2 (2)	5 (6)	3 (3)
過角化	1 (1)	1 (1)	0	0	血中アルカリホスファターゼ増加	10 (11)	7 (8)	3 (3)	0
丘疹	1 (1)	1 (1)	0	0	体重減少	10 (11)	9 (10)	1 (1)	0
紅色汗疹	1 (1)	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	9 (10)	7 (8)	2 (2)	0
水疱	1 (1)	1 (1)	0	0	血中ビリルビン増加	8 (9)	3 (3)	5 (6)	0
多形紅斑	1 (1)	0	1 (1)	0	白血球数減少	7 (8)	5 (6)	2 (2)	0
爪痛	1 (1)	1 (1)	0	0	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	6 (7)	6 (7)	0	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (1)	0	1 (1)	0	ヘモグロビン減少	6 (7)	4 (5)	2 (2)	0
皮膚炎	1 (1)	0	1 (1)	0	赤血球数減少	6 (7)	5 (6)	1 (1)	0
胃腸障害					ヘマトクリット減少	5 (6)	4 (5)	1 (1)	0
下痢	64 (73)	37 (42)	22 (25)	5 (6)	駆出率減少	5 (6)	5 (6)	0	0
口内炎	31 (35)	19 (22)	12 (14)	0	好中球数減少	5 (6)	3 (3)	2 (2)	0
悪心	21 (24)	20 (23)	1 (1)	0	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (3)	1 (1)	0	2 (2)
嘔吐	12 (14)	10 (11)	2 (2)	0	血中アルブミン減少	3 (3)	3 (3)	0	0
便秘	7 (8)	5 (6)	2 (2)	0	尿中血陽性	3 (3)	3 (3)	0	0
口唇炎	6 (7)	6 (7)	0	0	C-反応性蛋白増加	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0
胃不快感	5 (6)	4 (5)	1 (1)	0	血中カルシウム増加	2 (2)	2 (2)	0	0
上腹部痛	4 (5)	3 (3)	1 (1)	0	血中尿酸増加	2 (2)	2 (2)	0	0
鼓腸	3 (3)	3 (3)	0	0	好塩基球数増加	2 (2)	2 (2)	0	0
歯肉炎	3 (3)	2 (2)	1 (1)	0	好酸球百分率増加	2 (2)	2 (2)	0	0
腹痛	3 (3)	3 (3)	0	0	好中球数増加	2 (2)	2 (2)	0	0
胃炎	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0					

※1 [EGF10020] 承認時：2004年5月11日カットオフデータに基づく成績
[EGF100642] 承認時：2007年12月25日カットオフデータに基づく成績

※2 [EGF10020] NCI-CTC ver2.0 に基づく評価
[EGF100642] NCI CTCAE ver3.0 に基づく評価

注) 本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人にはラパチニブとして以下の用量を1日1回、食事の1時間以上前又は食後1時間以降に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

- ・カペシタビンとの併用：1250mg
- ・アロマターゼ阻害剤との併用：1500mg」である。

発現例数 (%)

副作用の種類	タイケルブ 900 ~ 1800mg/日			
	全体	Grade 1	Grade 2	Grade 3
総蛋白減少	2 (2)	2 (2)	0	0
尿蛋白	2 (2)	2 (2)	0	0
脳性ナトリウム利尿 ペプチド上昇	2 (2)	2 (2)	0	0
白血球数増加	2 (2)	2 (2)	0	0
リンパ球数増加	1 (1)	1 (1)	0	0
血小板数減少	1 (1)	1 (1)	0	0
血中カリウム増加	1 (1)	1 (1)	0	0
血中クレアチニン増加	1 (1)	1 (1)	0	0
血中クレアチンホス ホキナーゼ増加	1 (1)	1 (1)	0	0
血中コレステロール 増加	1 (1)	1 (1)	0	0
血中ナトリウム減少	1 (1)	1 (1)	0	0
血中乳酸脱水素酵素 減少	1 (1)	1 (1)	0	0
血中乳酸脱水素酵素 増加	1 (1)	1 (1)	0	0
好塩基球百分率増加	1 (1)	1 (1)	0	0
好酸球数増加	1 (1)	1 (1)	0	0
単球百分率減少	1 (1)	1 (1)	0	0
尿中ケトン体陽性	1 (1)	1 (1)	0	0
尿比重増加	1 (1)	1 (1)	0	0
全身障害および投与局 所様態				
疲労	21 (24)	16 (18)	3 (3)	2 (2)
けん怠感	7 (8)	6 (7)	1 (1)	0
発熱	7 (8)	5 (6)	1 (1)	1 (1)
胸部不快感	2 (2)	2 (2)	0	0
胸痛	1 (1)	1 (1)	0	0
口渇	1 (1)	1 (1)	0	0
熱感	1 (1)	1 (1)	0	0
浮腫	1 (1)	1 (1)	0	0
末梢性浮腫	1 (1)	1 (1)	0	0
冷感	1 (1)	1 (1)	0	0
代謝および栄養障害				
食欲不振	25 (28)	20 (23)	4 (5)	1 (1)
高血糖	4 (5)	4 (5)	0	0
高カリウム血症	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0
高尿酸血症	2 (2)	2 (2)	0	0
低アルブミン血症	2 (2)	2 (2)	0	0
低ナトリウム血症	2 (2)	1 (1)	0	1 (1)
高カルシウム血症	1 (1)	1 (1)	0	0
食欲減退	1 (1)	1 (1)	0	0
低クロール血症	1 (1)	1 (1)	0	0
呼吸器、胸郭および縦 隔障害				
鼻出血	12 (14)	10 (11)	2 (2)	0
咳嗽	5 (6)	5 (6)	0	0
呼吸困難	4 (5)	2 (2)	2 (2)	0
咽喉頭疼痛	3 (3)	3 (3)	0	0
鼻乾燥	3 (3)	2 (2)	1 (1)	0
鼻漏	2 (2)	2 (2)	0	0

発現例数 (%)

副作用の種類	タイケルブ 900 ~ 1800mg/日			
	全体	Grade 1	Grade 2	Grade 3
発声障害	1 (1)	1 (1)	0	0
鼻部不快感	1 (1)	1 (1)	0	0
鼻閉	1 (1)	1 (1)	0	0
感染症および寄生虫症				
爪囲炎	11 (13)	6 (7)	5 (6)	0
鼻炎	3 (3)	3 (3)	0	0
咽頭炎	1 (1)	1 (1)	0	0
感染	1 (1)	0	1 (1)	0
帯状疱疹	1 (1)	0	1 (1)	0
単純ヘルペス	1 (1)	0	1 (1)	0
爪感染	1 (1)	0	1 (1)	0
爪白癬	1 (1)	1 (1)	0	0
尿路感染	1 (1)	1 (1)	0	0
肺感染	1 (1)	0	0	1 (1)
鼻咽頭炎	1 (1)	1 (1)	0	0
蜂巣炎	1 (1)	0	0	1 (1)
毛包炎	1 (1)	0	1 (1)	0
神経系障害				
頭痛	11 (13)	8 (9)	3 (3)	0
味覚異常	5 (6)	4 (5)	1 (1)	0
浮動性めまい	3 (3)	3 (3)	0	0
傾眠	1 (1)	1 (1)	0	0
錯感覚	1 (1)	1 (1)	0	0
体位性めまい	1 (1)	1 (1)	0	0
眼障害				
眼の異常感	3 (3)	3 (3)	0	0
角膜炎	2 (2)	2 (2)	0	0
眼そう痒症	2 (2)	2 (2)	0	0
角膜びらん	1 (1)	0	1 (1)	0
眼乾燥	1 (1)	0	1 (1)	0
眼部不快感	1 (1)	1 (1)	0	0
霧視	1 (1)	1 (1)	0	0
羞明	1 (1)	0	1 (1)	0
霰粒腫	1 (1)	0	1 (1)	0
腎および尿路障害				
血尿	6 (7)	6 (7)	0	0
蛋白尿	3 (3)	3 (3)	0	0
筋骨格系および結合組 織障害				
筋痙縮	2 (2)	2 (2)	0	0
四肢痛	2 (2)	2 (2)	0	0
背部痛	2 (2)	2 (2)	0	0
筋骨格痛	1 (1)	0	1 (1)	0
血管障害				
潮紅	2 (2)	2 (2)	0	0
ほてり	1 (1)	1 (1)	0	0
心臓障害				
心室機能不全	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0
上室性期外収縮	1 (1)	1 (1)	0	0
洞性頻脈	1 (1)	1 (1)	0	0
肝胆道系障害				
高ビリルビン血症	1 (1)	1 (1)	0	0

※ 2 : NCI-CTC ver2.0、NCI CTCAE ver3.0 に基づく評価

別紙

HER2 過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌を有する患者を対象とした使用成績調査における副作用の種類別発現状況一覧

時 期	承認時迄の状況	使用成績調査
		2009年3月13日～ 2017年3月12日
調査施設数	121	949
調査症例数	292	3,946
副作用等の発現症例数	264	2,941
副作用等の発現件数	1,703	7,518
副作用等の発現症例率	(90.41)	(74.53)

副作用等の種類	副作用等の種類別 発現症例(件数)率(%)		副作用等の種類	副作用等の種類別 発現症例(件数)率(%)	
	承認時迄の状況	使用成績調査		承認時迄の状況	使用成績調査
感染症および寄生虫症	55 (18.84)	590 (14.95)	扁桃炎	0 (0.00)	1 (0.03)
急性副鼻腔炎	0 (0.00)	1 (0.03)	上気道感染	2 (0.68)	3 (0.08)
口角口唇炎	5 (1.71)	17 (0.43)	尿路感染	2 (0.68)	2 (0.05)
蜂巣炎	1 (0.34)	22 (0.56)	* 四肢膿瘍	0 (0.00)	1 (0.03)
結膜炎	5 (1.71)	8 (0.20)	* 膿痂疹性湿疹	0 (0.00)	1 (0.03)
膀胱炎	2 (0.68)	9 (0.23)	* 皮膚カンジダ	0 (0.00)	1 (0.03)
爪の皮膚糸状菌症	1 (0.34)	0 (0.00)	感染性腸炎	0 (0.00)	2 (0.05)
耳感染	1 (0.34)	1 (0.03)	白癬感染	0 (0.00)	1 (0.03)
* 脳炎	0 (0.00)	1 (0.03)	細菌性肺炎	0 (0.00)	1 (0.03)
* 丹毒	0 (0.00)	1 (0.03)	* 細菌性肺炎	0 (0.00)	2 (0.05)
大腸菌性敗血症	1 (0.34)	0 (0.00)	肺感染	1 (0.34)	0 (0.00)
毛包炎	1 (0.34)	3 (0.08)	爪感染	2 (0.68)	1 (0.03)
真菌感染	1 (0.34)	0 (0.00)	非定型マイコバクテリア感染	0 (0.00)	1 (0.03)
皮膚真菌感染	2 (0.68)	0 (0.00)	* 化膿	0 (0.00)	2 (0.05)
胃腸炎	0 (0.00)	3 (0.08)	医療機器関連感染	0 (0.00)	1 (0.03)
陰部ヘルペス	0 (0.00)	1 (0.03)	口腔ヘルペス	0 (0.00)	3 (0.08)
歯肉炎	4 (1.37)	3 (0.08)	カンジダ感染	0 (0.00)	2 (0.05)
* 手足口病	0 (0.00)	4 (0.10)	良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびボリープを含む)	2 (0.68)	4 (0.10)
単純ヘルペス	1 (0.34)	0 (0.00)	急性骨髄性白血病	1 (0.34)	0 (0.00)
带状疱疹	1 (0.34)	19 (0.48)	* 胆管癌	0 (0.00)	1 (0.03)
* 膿痂疹	1 (0.34)	5 (0.13)	骨髄異形成症候群	0 (0.00)	1 (0.03)
感染	1 (0.34)	4 (0.10)	皮膚の新生物	1 (0.34)	0 (0.00)
* 感染	0 (0.00)	1 (0.03)	* 癌性リンパ管症	0 (0.00)	1 (0.03)
易感染性亢進	0 (0.00)	1 (0.03)	* 中枢神経系転移	0 (0.00)	1 (0.03)
注射部位感染	0 (0.00)	1 (0.03)	血液およびリンパ系障害	15 (5.14)	53 (1.34)
限局性感染	6 (2.05)	0 (0.00)	貧血	9 (3.08)	35 (0.89)
* リンパ管炎	0 (0.00)	1 (0.03)	* 大球性貧血	0 (0.00)	1 (0.03)
鼻咽頭炎	2 (0.68)	3 (0.08)	* 播種性血管内凝固	0 (0.00)	2 (0.05)
口腔カンジダ症	2 (0.68)	2 (0.05)	発熱性好中球減少症	0 (0.00)	3 (0.08)
* 骨髄炎	0 (0.00)	2 (0.05)	白血球減少症	2 (0.68)	2 (0.05)
* 中耳炎	0 (0.00)	1 (0.03)	リンパ球減少症	1 (0.34)	0 (0.00)
爪囲炎	15 (5.14)	486 (12.32)	好中球減少症	5 (1.71)	5 (0.13)
咽頭炎	1 (0.34)	1 (0.03)	* 汎血球減少症	0 (0.00)	5 (0.13)
* 肺炎	0 (0.00)	7 (0.18)	血小板減少症	2 (0.68)	0 (0.00)
術後創感染	0 (0.00)	1 (0.03)	血液毒性	1 (0.34)	0 (0.00)
* 偽膜性大腸炎	0 (0.00)	2 (0.05)	* 骨髄機能不全	0 (0.00)	1 (0.03)
* 腎盂腎炎	0 (0.00)	1 (0.03)	内分泌障害	0 (0.00)	2 (0.05)
* 急性腎盂腎炎	0 (0.00)	1 (0.03)	* パセドウ病	0 (0.00)	1 (0.03)
膿疱性皮膚疹	0 (0.00)	4 (0.10)	* 甲状腺機能低下症	0 (0.00)	1 (0.03)
* 後腹膜膿瘍	0 (0.00)	1 (0.03)	代謝および栄養障害	71 (24.32)	229 (5.80)
鼻炎	5 (1.71)	1 (0.03)	脱水	6 (2.05)	13 (0.33)
* 敗血症	0 (0.00)	2 (0.05)	* 電解質失調	0 (0.00)	1 (0.03)
皮膚感染	1 (0.34)	1 (0.03)	高カルシウム血症	1 (0.34)	0 (0.00)
足部白癬	0 (0.00)	1 (0.03)			

副作用等の種類	副作用等の種類別 発現症例（件数）率（％）		副作用等の種類	副作用等の種類別 発現症例（件数）率（％）	
	承認時迄の状況	使用成績調査		承認時迄の状況	使用成績調査
高血糖	4 (1.37)	2 (0.05)	* 多発ニューロパチー	0 (0.00)	1 (0.03)
高カリウム血症	2 (0.68)	0 (0.00)	* 痙攣発作	1 (0.34)	1 (0.03)
* 高トリグリセリド血症	0 (0.00)	1 (0.03)	傾眠	1 (0.34)	0 (0.00)
高尿酸血症	2 (0.68)	1 (0.03)	失神	1 (0.34)	0 (0.00)
低アルブミン血症	2 (0.68)	4 (0.10)	* 振戦	0 (0.00)	1 (0.03)
* 低カルシウム血症	0 (0.00)	1 (0.03)	* 脳浮腫	0 (0.00)	2 (0.05)
低クロール血症	1 (0.34)	0 (0.00)	* 認知障害	0 (0.00)	1 (0.03)
低カリウム血症	5 (1.71)	16 (0.41)	眼障害	26 (8.90)	21 (0.53)
* 低マグネシウム血症	0 (0.00)	2 (0.05)	眼の異常感	3 (1.03)	0 (0.00)
低ナトリウム血症	4 (1.37)	0 (0.00)	眼瞼炎	0 (0.00)	1 (0.03)
低蛋白血症	1 (0.34)	0 (0.00)	* 霰粒腫	1 (0.34)	0 (0.00)
* 食欲亢進	0 (0.00)	1 (0.03)	アレルギー性結膜炎	0 (0.00)	2 (0.05)
ラクトース不耐性	1 (0.34)	0 (0.00)	角膜びらん	1 (0.34)	0 (0.00)
* 腫瘍崩壊症候群	0 (0.00)	1 (0.03)	眼乾燥	5 (1.71)	1 (0.03)
* 栄養補給障害	0 (0.00)	2 (0.05)	* 眼脂	0 (0.00)	3 (0.08)
* 栄養障害	0 (0.00)	1 (0.03)	眼刺激	3 (1.03)	0 (0.00)
食欲減退	57 (19.52)	195 (4.94)	眼瞼浮腫	1 (0.34)	1 (0.03)
* 高脂血症	0 (0.00)	1 (0.03)	角膜炎	3 (1.03)	3 (0.08)
過小食	0 (0.00)	1 (0.03)	流涙増加	6 (2.05)	2 (0.05)
精神障害	8 (2.74)	22 (0.56)	* 眼充血	0 (0.00)	1 (0.03)
抑うつ気分を伴う適応障害	0 (0.00)	1 (0.03)	羞明	1 (0.34)	1 (0.03)
* 身体疾患による不安障害	0 (0.00)	1 (0.03)	* 網膜出血	0 (0.00)	1 (0.03)
* 譫妄	0 (0.00)	1 (0.03)	霧視	2 (0.68)	1 (0.03)
抑うつ気分	1 (0.34)	0 (0.00)	視力低下	0 (0.00)	1 (0.03)
うつ病	1 (0.34)	5 (0.13)	視力障害	1 (0.34)	0 (0.00)
* 摂食障害	0 (0.00)	1 (0.03)	眼球乾燥症	1 (0.34)	0 (0.00)
* 錯覚	0 (0.00)	1 (0.03)	眼そう痒症	2 (0.68)	1 (0.03)
不眠症	7 (2.40)	11 (0.28)	眼部不快感	1 (0.34)	0 (0.00)
気分変化	1 (0.34)	0 (0.00)	* 結膜障害	0 (0.00)	1 (0.03)
気分動揺	0 (0.00)	1 (0.03)	* 潰瘍性角膜炎	0 (0.00)	1 (0.03)
* 不安障害	0 (0.00)	1 (0.03)	耳および迷路障害	2 (0.68)	5 (0.13)
神経系障害	56 (19.18)	144 (3.65)	* 難聴	0 (0.00)	1 (0.03)
* 意識変容状態	0 (0.00)	1 (0.03)	回転性めまい	2 (0.68)	3 (0.08)
* 運動失調	0 (0.00)	1 (0.03)	* 突発性難聴	0 (0.00)	1 (0.03)
* 認知症	0 (0.00)	1 (0.03)	心臓障害	6 (2.05)	35 (0.89)
* 意識レベルの低下	0 (0.00)	2 (0.05)	急性心筋梗塞	0 (0.00)	2 (0.05)
浮動性めまい	6 (2.05)	18 (0.46)	* 不整脈	0 (0.00)	2 (0.05)
体位性めまい	1 (0.34)	0 (0.00)	* 右脚ブロック	0 (0.00)	1 (0.03)
異常感覚	1 (0.34)	0 (0.00)	心不全	0 (0.00)	11 (0.28)
* 構語障害	0 (0.00)	1 (0.03)	うっ血性心不全	0 (0.00)	1 (0.03)
味覚異常	13 (4.45)	20 (0.51)	* 心肺停止	0 (0.00)	1 (0.03)
* てんかん	0 (0.00)	2 (0.05)	* 心拡大	0 (0.00)	1 (0.03)
頭痛	19 (6.51)	6 (0.15)	* 心筋梗塞	0 (0.00)	1 (0.03)
知覚過敏	2 (0.68)	0 (0.00)	動悸	1 (0.34)	3 (0.08)
感覚鈍麻	2 (0.68)	70 (1.77)	* 心嚢液貯留	0 (0.00)	3 (0.08)
* 味覚減退	0 (0.00)	1 (0.03)	プリンツメタル狭心症	1 (0.34)	0 (0.00)
* 第3脳神経麻痺	0 (0.00)	1 (0.03)	* 右室不全	0 (0.00)	1 (0.03)
嗜眠	7 (2.40)	0 (0.00)	洞性頻脈	1 (0.34)	0 (0.00)
意識消失	0 (0.00)	1 (0.03)	上室性期外収縮	1 (0.34)	1 (0.03)
* 神経系障害	0 (0.00)	1 (0.03)	頻脈	0 (0.00)	2 (0.05)
神経痛	1 (0.34)	0 (0.00)	* 心室性期外収縮	0 (0.00)	1 (0.03)
末梢性ニューロパチー	5 (1.71)	15 (0.38)	* 心室肥大	0 (0.00)	1 (0.03)
神経毒性	1 (0.34)	2 (0.05)	左室機能不全	3 (1.03)	3 (0.08)
錯感覚	4 (1.37)	0 (0.00)	* 心室壁運動低下	0 (0.00)	1 (0.03)
嗅覚錯誤	2 (0.68)	0 (0.00)	* 拡張機能障害	0 (0.00)	1 (0.03)
末梢性感覚ニューロパチー	3 (1.03)	0 (0.00)	* ストレス心筋症	0 (0.00)	1 (0.03)

副作用等の種類	副作用等の種類別 発現症例（件数）率（％）		副作用等の種類	副作用等の種類別 発現症例（件数）率（％）	
	承認時迄の状況	使用成績調査		承認時迄の状況	使用成績調査
血管障害	6 (2.05)	16 (0.41)	* 痔瘻	0 (0.00)	1 (0.03)
潮紅	2 (0.68)	2 (0.05)	アフタ性潰瘍	1 (0.34)	3 (0.08)
* 高血圧	0 (0.00)	2 (0.05)	* 腹水	0 (0.00)	1 (0.03)
低血圧	1 (0.34)	3 (0.08)	口唇炎	3 (1.03)	8 (0.20)
* リンパ浮腫	0 (0.00)	2 (0.05)	慢性胃炎	1 (0.34)	1 (0.03)
* 起立性低血圧	0 (0.00)	1 (0.03)	大腸炎	1 (0.34)	1 (0.03)
蒼白	1 (0.34)	0 (0.00)	便秘	13 (4.45)	35 (0.89)
* 末梢血管障害	0 (0.00)	1 (0.03)	* 齲歯	0 (0.00)	1 (0.03)
* 血栓性静脈炎	0 (0.00)	1 (0.03)	下痢	187 (64.04)	1,619 (41.03)
* 血栓症	0 (0.00)	1 (0.03)	* 下痢	0 (0.00)	1 (0.03)
* 静脈血栓症	0 (0.00)	1 (0.03)	* 血性下痢	0 (0.00)	1 (0.03)
* 深部静脈血栓症	0 (0.00)	2 (0.05)	口内乾燥	6 (2.05)	3 (0.08)
ほてり	2 (0.68)	0 (0.00)	* 十二指腸穿孔	0 (0.00)	1 (0.03)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	48 (16.44)	81 (2.05)	十二指腸潰瘍	0 (0.00)	5 (0.13)
喘息	1 (0.34)	0 (0.00)	* 穿孔性十二指腸潰瘍	0 (0.00)	1 (0.03)
咳嗽	7 (2.40)	8 (0.20)	消化不良	17 (5.82)	15 (0.38)
発声障害	1 (0.34)	1 (0.03)	嚥下障害	3 (1.03)	2 (0.05)
呼吸困難	9 (3.08)	6 (0.15)	腸炎	0 (0.00)	1 (0.03)
* 呼吸困難	0 (0.00)	1 (0.03)	* おくび	0 (0.00)	3 (0.08)
労作性呼吸困難	1 (0.34)	1 (0.03)	鼓腸	7 (2.40)	0 (0.00)
鼻出血	25 (8.56)	16 (0.41)	胃潰瘍	0 (0.00)	4 (0.10)
* 喀血	0 (0.00)	1 (0.03)	* 出血性胃潰瘍	0 (0.00)	1 (0.03)
* 低酸素症	0 (0.00)	1 (0.03)	胃炎	2 (0.68)	21 (0.53)
間質性肺炎患	0 (0.00)	20 (0.51)	胃食道逆流性疾患	4 (1.37)	8 (0.20)
* 喉頭痛	1 (0.34)	0 (0.00)	* 胃腸障害	0 (0.00)	1 (0.03)
鼻閉	1 (0.34)	0 (0.00)	胃腸出血	1 (0.34)	0 (0.00)
鼻乾燥	4 (1.37)	0 (0.00)	消化器痛	1 (0.34)	0 (0.00)
鼻の炎症	0 (0.00)	2 (0.05)	歯肉出血	1 (0.34)	0 (0.00)
鼻潰瘍	2 (0.68)	0 (0.00)	歯肉痛	2 (0.68)	0 (0.00)
* 胸水	0 (0.00)	2 (0.05)	舌炎	1 (0.34)	3 (0.08)
* 誤嚥性肺炎	0 (0.00)	1 (0.03)	舌痛	2 (0.68)	1 (0.03)
湿性咳嗽	0 (0.00)	2 (0.05)	* 吐血	0 (0.00)	1 (0.03)
肺塞栓症	1 (0.34)	3 (0.08)	血便排泄	1 (0.34)	0 (0.00)
* 肺線維症	0 (0.00)	1 (0.03)	痔核	1 (0.34)	1 (0.03)
* 肺高血圧症	0 (0.00)	1 (0.03)	口唇乾燥	2 (0.68)	0 (0.00)
* 肺水腫	0 (0.00)	1 (0.03)	* 口唇浮腫	1 (0.34)	0 (0.00)
* 肺血栓症	0 (0.00)	1 (0.03)	口唇潰瘍	1 (0.34)	0 (0.00)
アレルギー性鼻炎	1 (0.34)	1 (0.03)	* 口腔内出血	0 (0.00)	1 (0.03)
鼻漏	4 (1.37)	3 (0.08)	口腔内潰瘍形成	8 (2.74)	0 (0.00)
* 上気道の炎症	0 (0.00)	5 (0.13)	悪心	102 (34.93)	288 (7.30)
鼻部不快感	1 (0.34)	0 (0.00)	* 急性膵炎	0 (0.00)	1 (0.03)
副鼻腔障害	1 (0.34)	0 (0.00)	* 肛門周囲痛	0 (0.00)	1 (0.03)
鼻粘膜潰瘍	0 (0.00)	1 (0.03)	レッチング	1 (0.34)	0 (0.00)
* 気管支出血	0 (0.00)	1 (0.03)	口内炎	57 (19.52)	336 (8.51)
* 口腔咽頭不快感	0 (0.00)	1 (0.03)	舌苔	1 (0.34)	0 (0.00)
口腔咽頭痛	2 (0.68)	4 (0.10)	舌障害	1 (0.34)	0 (0.00)
* 口腔咽頭痛	0 (0.00)	1 (0.03)	* 歯痛	0 (0.00)	1 (0.03)
鼻そう痒症	1 (0.34)	0 (0.00)	嘔吐	52 (17.81)	143 (3.62)
胃腸障害	224 (76.71)	1,923 (48.73)	口唇のひび割れ	2 (0.68)	1 (0.03)
腹部不快感	5 (1.71)	25 (0.63)	口唇水疱	3 (1.03)	0 (0.00)
腹部膨満	2 (0.68)	1 (0.03)	肛門出血	1 (0.34)	0 (0.00)
* 腹部膨満	0 (0.00)	1 (0.03)	口唇びらん	1 (0.34)	1 (0.03)
腹痛	14 (4.79)	21 (0.53)	心窩部不快感	1 (0.34)	2 (0.05)
下腹部痛	1 (0.34)	1 (0.03)	口の感覚鈍麻	0 (0.00)	1 (0.03)
上腹部痛	11 (3.77)	26 (0.66)	口の錯感覚	1 (0.34)	0 (0.00)
* 裂肛	0 (0.00)	1 (0.03)	消化管運動障害	0 (0.00)	1 (0.03)

副作用等の種類	副作用等の種類別 発現症例（件数）率（％）		副作用等の種類	副作用等の種類別 発現症例（件数）率（％）	
	承認時迄の状況	使用成績調査		承認時迄の状況	使用成績調査
* 口腔粘膜びらん 口腔粘膜紅斑	0 (0.00) 0 (0.00)	1 (0.03) 1 (0.03)	全身性皮疹 斑状丘疹状皮疹	1 (0.34) 1 (0.34)	22 (0.56) 1 (0.03)
肝胆道系障害	8 (2.74)	425 (10.77)	丘疹性皮疹 そう痒性皮疹	1 (0.34) 0 (0.00)	2 (0.05) 4 (0.10)
* 胆管結石	0 (0.00)	1 (0.03)	癬皮	1 (0.34)	0 (0.00)
* 胆管炎	0 (0.00)	1 (0.03)	脂漏性皮膚炎	11 (3.77)	5 (0.13)
* 急性胆管炎	0 (0.00)	1 (0.03)	皮膚変色	2 (0.68)	1 (0.03)
胆嚢炎	1 (0.34)	0 (0.00)	皮膚障害	1 (0.34)	44 (1.12)
* 肝硬変	0 (0.00)	1 (0.03)	皮膚びらん	0 (0.00)	12 (0.30)
* 肝不全	0 (0.00)	2 (0.05)	皮膚剥脱	12 (4.11)	19 (0.48)
肝機能異常	0 (0.00)	337 (8.54)	皮膚亀裂	7 (2.40)	70 (1.77)
肝毒性	1 (0.34)	0 (0.00)	皮膚色素過剰	6 (2.05)	0 (0.00)
高ビリルビン血症	6 (2.05)	49 (1.24)	皮膚肥厚	1 (0.34)	0 (0.00)
* 黄疸	0 (0.00)	13 (0.33)	皮膚刺激	1 (0.34)	1 (0.03)
肝障害	0 (0.00)	33 (0.84)	皮膚病変	2 (0.68)	0 (0.00)
薬物性肝障害	0 (0.00)	2 (0.05)	皮膚反応	4 (1.37)	0 (0.00)
皮膚および皮下組織障害	208 (71.23)	1,757 (44.53)	皮膚潰瘍	2 (0.68)	8 (0.20)
ざ瘡	18 (6.16)	40 (1.01)	ステイアプルス・ジョンソン症候群	0 (0.00)	3 (0.08)
脱毛症	10 (3.42)	8 (0.20)	顔面腫脹	0 (0.00)	1 (0.03)
水疱	3 (1.03)	10 (0.25)	蕁麻疹	0 (0.00)	16 (0.41)
* 褥瘡性潰瘍	0 (0.00)	2 (0.05)	乾皮症	2 (0.68)	4 (0.10)
皮膚炎	2 (0.68)	31 (0.79)	爪破損	3 (1.03)	6 (0.15)
ざ瘡様皮膚炎	9 (3.08)	48 (1.22)	爪甲脱落症	0 (0.00)	3 (0.08)
アレルギー性皮膚炎	0 (0.00)	3 (0.08)	足底紅斑	0 (0.00)	1 (0.03)
接触皮膚炎	3 (1.03)	0 (0.00)	全身性そう痒症	0 (0.00)	7 (0.18)
* 剥脱性皮膚炎	0 (0.00)	1 (0.03)	中毒性皮疹	0 (0.00)	3 (0.08)
薬疹	0 (0.00)	6 (0.15)	皮脂欠乏症	0 (0.00)	2 (0.05)
皮膚乾燥	46 (15.75)	58 (1.47)	爪色素沈着	0 (0.00)	2 (0.05)
湿疹	5 (1.71)	105 (2.66)	手皮膚炎	0 (0.00)	5 (0.13)
皮脂欠乏性湿疹	1 (0.34)	4 (0.10)	爪毒性	1 (0.34)	0 (0.00)
紅斑	10 (3.42)	46 (1.17)	色素沈着障害	3 (1.03)	46 (1.17)
多形紅斑	2 (0.68)	3 (0.08)	* 過剰肉芽組織	0 (0.00)	3 (0.08)
* 皮膚肉芽腫	0 (0.00)	2 (0.05)	爪痛	1 (0.34)	2 (0.05)
毛髪成長異常	1 (0.34)	0 (0.00)	* 皮膚出血	0 (0.00)	1 (0.03)
* ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	0 (0.00)	1 (0.03)	剥脱性発疹	5 (1.71)	0 (0.00)
多汗症	1 (0.34)	0 (0.00)	筋骨格系および結合組織障害	29 (9.93)	39 (0.99)
過角化	1 (0.34)	8 (0.20)	関節痛	2 (0.68)	5 (0.13)
嵌入爪	3 (1.03)	12 (0.30)	* 関節炎	0 (0.00)	1 (0.03)
斑	4 (1.37)	0 (0.00)	背部痛	6 (2.05)	6 (0.15)
汗疹	1 (0.34)	0 (0.00)	骨痛	1 (0.34)	0 (0.00)
* 爪変色	0 (0.00)	1 (0.03)	関節硬直	1 (0.34)	0 (0.00)
爪の障害	22 (7.53)	28 (0.71)	* 関節腫脹	0 (0.00)	1 (0.03)
* 爪の障害	0 (0.00)	1 (0.03)	筋痙縮	5 (1.71)	3 (0.08)
* 爪肥厚	0 (0.00)	1 (0.03)	* 筋力低下	0 (0.00)	2 (0.05)
爪甲剥離症	5 (1.71)	0 (0.00)	筋骨格痛	1 (0.34)	3 (0.08)
皮膚疼痛	4 (1.37)	1 (0.03)	筋肉痛	4 (1.37)	4 (0.10)
手掌紅斑	1 (0.34)	0 (0.00)	* 骨粗鬆症	0 (0.00)	1 (0.03)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	100 (34.25)	905 (22.93)	四肢痛	14 (4.79)	9 (0.23)
* 手掌・足底発赤知覚不全症候群	0 (0.00)	8 (0.20)	* 関節周囲炎	0 (0.00)	1 (0.03)
掌蹠角皮症	0 (0.00)	1 (0.03)	* 筋緊張	0 (0.00)	1 (0.03)
丘疹	0 (0.00)	9 (0.23)	筋骨格硬直	1 (0.34)	2 (0.05)
* 光線過敏性反応	0 (0.00)	1 (0.03)	四肢不快感	1 (0.34)	0 (0.00)
痒疹	0 (0.00)	3 (0.08)	* 顎骨壊死	0 (0.00)	1 (0.03)
* 痒疹	0 (0.00)	1 (0.03)	* リウマチ性障害	1 (0.34)	0 (0.00)
そう痒症	34 (11.64)	85 (2.15)	腎および尿路障害	10 (3.42)	18 (0.46)
発疹	86 (29.45)	612 (15.51)	* 急性腎前性腎不全	0 (0.00)	1 (0.03)
紅斑性皮疹	1 (0.34)	1 (0.03)			

副作用等の種類	副作用等の種類別 発現症例（件数）率（％）		副作用等の種類	副作用等の種類別 発現症例（件数）率（％）	
	承認時迄の状況	使用成績調査		承認時迄の状況	使用成績調査
* 出血性膀胱炎	0 (0.00)	1 (0.03)	アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	0 (0.00)	2 (0.05)
排尿困難	2 (0.68)	2 (0.05)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	9 (3.08)	42 (1.06)
血尿	6 (2.05)	4 (0.10)	* アミラーゼ増加	0 (0.00)	1 (0.03)
* 神経因性膀胱	0 (0.00)	1 (0.03)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	0 (0.00)	2 (0.05)
蛋白尿	3 (1.03)	1 (0.03)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12 (4.11)	53 (1.34)
* 腎障害	0 (0.00)	1 (0.03)	好塩基球数増加	2 (0.68)	0 (0.00)
* 腎機能障害	0 (0.00)	6 (0.15)	血中アルブミン減少	3 (1.03)	3 (0.08)
* 急性腎障害	0 (0.00)	1 (0.03)	血中ビリルビン増加	15 (5.14)	101 (2.56)
* 尿管結石症	0 (0.00)	1 (0.03)	血中カルシウム増加	2 (0.68)	1 (0.03)
生殖系および乳房障害	5 (1.71)	5 (0.13)	血中コレステロール増加	1 (0.34)	1 (0.03)
* 乳房痛	0 (0.00)	1 (0.03)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.34)	2 (0.05)
* 不正子宮出血	0 (0.00)	1 (0.03)	血中クレアチニン増加	1 (0.34)	5 (0.13)
* 膣分泌物	1 (0.34)	0 (0.00)	血中ブドウ糖増加	0 (0.00)	1 (0.03)
* 膣出血	1 (0.34)	0 (0.00)	血中乳酸脱水素酵素異常	0 (0.00)	1 (0.03)
膣の炎症	1 (0.34)	0 (0.00)	血中乳酸脱水素酵素減少	1 (0.34)	0 (0.00)
* 女性外陰部潰瘍	0 (0.00)	1 (0.03)	血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.34)	4 (0.10)
生殖器の炎症	1 (0.34)	0 (0.00)	血中カリウム減少	0 (0.00)	2 (0.05)
生殖器痛	1 (0.34)	0 (0.00)	血中カリウム増加	1 (0.34)	1 (0.03)
* 外陰部びらん	0 (0.00)	1 (0.03)	血圧低下	0 (0.00)	1 (0.03)
* 性器びらん	0 (0.00)	1 (0.03)	* 血圧低下	0 (0.00)	1 (0.03)
一般・全身障害および投与部位の状態	111 (38.01)	289 (7.32)	血中ナトリウム減少	1 (0.34)	1 (0.03)
無力症	14 (4.79)	3 (0.08)	* 血中トリグリセリド増加	0 (0.00)	1 (0.03)
胸部不快感	2 (0.68)	4 (0.10)	* 血中尿素増加	0 (0.00)	3 (0.08)
胸痛	1 (0.34)	1 (0.03)	血中尿酸増加	2 (0.68)	0 (0.00)
悪寒	3 (1.03)	0 (0.00)	C-反応性蛋白増加	2 (0.68)	5 (0.13)
* 死亡	0 (0.00)	1 (0.03)	腎クレアチニン・クリアランス減少	2 (0.68)	0 (0.00)
顔面浮腫	1 (0.34)	3 (0.08)	* 薬物濃度増加	0 (0.00)	1 (0.03)
疲労	62 (21.23)	44 (1.12)	* 心電図異常	0 (0.00)	3 (0.08)
冷感	1 (0.34)	0 (0.00)	心電図QT延長	0 (0.00)	2 (0.05)
熱感	1 (0.34)	0 (0.00)	好酸球数増加	1 (0.34)	0 (0.00)
全身性浮腫	0 (0.00)	2 (0.05)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常	0 (0.00)	1 (0.03)
* 肉芽腫	0 (0.00)	4 (0.10)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (1.03)	8 (0.20)
治癒不良	2 (0.68)	0 (0.00)	ヘマトクリット減少	5 (1.71)	0 (0.00)
倦怠感	7 (2.40)	154 (3.90)	尿中血陽性	3 (1.03)	0 (0.00)
粘膜の炎症	27 (9.25)	0 (0.00)	* ヘモグロビン異常	0 (0.00)	1 (0.03)
* 粘膜障害	0 (0.00)	3 (0.08)	ヘモグロビン減少	11 (3.77)	16 (0.41)
壊死	1 (0.34)	0 (0.00)	* 臨床検査異常	0 (0.00)	2 (0.05)
浮腫	2 (0.68)	12 (0.30)	肝機能検査異常	0 (0.00)	7 (0.18)
末梢性浮腫	4 (1.37)	20 (0.51)	リンパ球数減少	10 (3.42)	2 (0.05)
疼痛	1 (0.34)	8 (0.20)	リンパ球数増加	1 (0.34)	0 (0.00)
発熱	11 (3.77)	52 (1.32)	好中球数	1 (0.34)	0 (0.00)
* 発熱	0 (0.00)	1 (0.03)	好中球数減少	6 (2.05)	27 (0.68)
* 腫脹	0 (0.00)	1 (0.03)	好中球数増加	2 (0.68)	0 (0.00)
口渇	2 (0.68)	0 (0.00)	* 酸素飽和度低下	0 (0.00)	1 (0.03)
* 乾燥症	0 (0.00)	1 (0.03)	血小板数減少	4 (1.37)	35 (0.89)
腋窩痛	1 (0.34)	0 (0.00)	総蛋白減少	2 (0.68)	2 (0.05)
* 活動状態低下	0 (0.00)	1 (0.03)	尿蛋白	2 (0.68)	0 (0.00)
末梢腫脹	0 (0.00)	1 (0.03)	赤血球数減少	6 (2.05)	1 (0.03)
* 顎下腫瘍	0 (0.00)	1 (0.03)	体重減少	12 (4.11)	6 (0.15)
* 硬結	0 (0.00)	1 (0.03)	白血球数減少	10 (3.42)	59 (1.50)
炎症	0 (0.00)	1 (0.03)	白血球数増加	2 (0.68)	1 (0.03)
臨床検査	73 (25.00)	300 (7.60)			
* 活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0 (0.00)	1 (0.03)			

副作用等の種類	副作用等の種類別 発現症例（件数）率（％）		副作用等の種類	副作用等の種類別 発現症例（件数）率（％）	
	承認時迄の状況	使用成績調査		承認時迄の状況	使用成績調査
駆出率減少	12 (4.11)	11 (0.28)	* 細胞マーカー増加	0 (0.00)	1 (0.03)
尿比重増加	1 (0.34)	0 (0.00)	* 残留薬剤存在	0 (0.00)	1 (0.03)
好塩基球百分率増加	1 (0.34)	0 (0.00)	肝機能検査値上昇	0 (0.00)	6 (0.15)
好酸球百分率増加	2 (0.68)	0 (0.00)	傷害、中毒および処置合併症	1 (0.34)	8 (0.20)
単球百分率減少	1 (0.34)	0 (0.00)	* 大腿骨頸部骨折	0 (0.00)	1 (0.03)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	2 (0.68)	3 (0.08)	* 上腕骨骨折	0 (0.00)	1 (0.03)
尿中ケトン体陽性	1 (0.34)	0 (0.00)	裂傷	1 (0.34)	1 (0.03)
血中ビリルビン異常	0 (0.00)	3 (0.08)	* 放射線性肺臓炎	0 (0.00)	1 (0.03)
* 心機能検査異常	0 (0.00)	2 (0.05)	* 硬膜下血腫	0 (0.00)	1 (0.03)
血中アルカリホスファターゼ増加	13 (4.45)	18 (0.46)	* 腰椎骨折	0 (0.00)	1 (0.03)
肝酵素上昇	0 (0.00)	2 (0.05)	術後創合併症	0 (0.00)	1 (0.03)
* 心エコー像異常	0 (0.00)	1 (0.03)	* 熱中症	0 (0.00)	1 (0.03)
* 心電図低電位	0 (0.00)	1 (0.03)			

器官別大分類（SOC）、事象名（PT）：MedDRA/J version 19.1

*：使用上の注意から予測できない（未知）副作用、機構への報告対象ではない効果の欠如による原疾患の進行、及び有害事象ではない手技、処置等を含む

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合は1件とカウントした

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門 1-23-1

TYK00008ZG0001 (EM)