

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 2013 に準拠して作成

抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害剤

タイケルブ錠250mg

Tykerb Tablets 250mg

ラパチニブトシル酸塩水和物錠

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・発売年月日	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 発 売 年 月 日：2009 年 6 月 19 日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販 売 会 社 名	製造販売： 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://www.novartis.co.jp/

®：登録商標

本 IF は 2019 年 5 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.pmda.go.jp/> にて
ご確認ください。

IF 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公式サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

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

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

〔IF の様式〕

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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

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

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	9
I-1 開発の経緯	1	V-1 効能又は効果	9
I-2 製品の治療学的・製剤学的特性	3	V-2 用法及び用量	10
II. 名称に関する項目	4	V-3 臨床成績	14
II-1 販売名	4	(1) 臨床データパッケージ	14
(1) 和名	4	(2) 臨床効果	16
(2) 洋名	4	(3) 臨床薬理試験	18
(3) 名称の由来	4	(4) 探索的試験	19
II-2 一般名	4	(5) 検証的試験	19
(1) 和名 (命名法)	4	1) 無作為化並行用量反応試験	19
(2) 洋名 (命名法)	4	2) 比較試験	19
(3) ステム	4	3) 安全性試験	21
II-3 構造式又は示性式	4	4) 患者・病態別試験	22
II-4 分子式及び分子量	4	(6) 治療的使用	22
II-5 化学名 (命名法)	4	1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調	
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	4	査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試	
II-7 CAS 登録番号	4	験)	22
III. 有効成分に関する項目	5	2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した	
III-1 物理化学的性質	5	試験の概要	22
(1) 外観・性状	5	VI. 薬効薬理に関する項目	23
(2) 溶解性	5	VI-1 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	23
(3) 吸湿性	5	VI-2 薬理作用	23
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	5	(1) 作用部位・作用機序	23
(5) 酸塩基解離定数	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	24
(6) 分配係数	5	(3) 作用発現時間・持続時間	28
(7) その他の主な示性値	6	VII. 薬物動態に関する項目	30
III-2 有効成分の各種条件下における安定性	6	VII-1 血中濃度の推移・測定法	30
III-3 有効成分の確認試験法	6	(1) 治療上有効な血中濃度	30
III-4 有効成分の定量法	6	(2) 最高血中濃度到達時間	30
IV. 製剤に関する項目	7	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	30
IV-1 剤形	7	(4) 中毒域	33
(1) 剤形の区別、外観及び性状	7	(5) 食事・併用薬の影響	33
(2) 製剤の物性	7	(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により	
(3) 識別コード	7	判明した薬物体内動態変動要因	34
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨		VII-2 薬物速度論的パラメータ	34
及び安定な pH 域等	7	(1) 解析方法	34
IV-2 製剤の組成	7	(2) 吸収速度定数	34
(1) 有効成分 (活性成分) の含量	7	(3) バイオアベイラビリティ	34
(2) 添加物	7	(4) 消失速度定数	34
(3) その他	7	(5) クリアランス	35
IV-3 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	(6) 分布容積	35
IV-4 製剤の各種条件下における安定性	7	(7) 血漿蛋白結合率	35
IV-5 調製法及び溶解後の安定性	7	VII-3 吸収	35
IV-6 他剤との配合変化 (物理化学的変化)	8	VII-4 分布	35
IV-7 溶出性	8	(1) 血液-脳関門通過性	35
IV-8 生物学的試験法	8	(2) 血液-胎盤関門通過性	35
IV-9 製剤中の有効成分の確認試験法	8	(3) 乳汁への移行性	35
IV-10 製剤中の有効成分の定量法	8	(4) 髄液への移行性	35
IV-11 力価	8	(5) その他の組織への移行性	36
IV-12 混入する可能性のある夾雑物	8	VII-5 代謝	37
IV-13 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する		(1) 代謝部位及び代謝経路	37
情報	8	(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	39
IV-14 その他	8	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	39
		(4) 代謝物の活性の有無及び比率	39
		(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	39

VII-6	排泄	39	X-3	貯法・保存条件	62
	(1)排泄部位及び経路	39	X-4	薬剤取扱い上の注意点	62
	(2)排泄率	39		(1)薬局での取扱い上の留意点について	62
	(3)排泄速度	39		(2)薬剤交付時の取扱いについて	62
VII-7	トランスポーターに関する情報	39		(患者等に留意すべき必須事項等)	62
VII-8	透析等による除去率	39		(3)調剤時の留意点について	62
VIII	安全性（使用上の注意等）に関する項目	40	X-5	承認条件等	62
VIII-1	警告内容とその理由	40	X-6	包装	62
VIII-2	禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	41	X-7	容器の材質	62
VIII-3	効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	41	X-8	同一成分・同効薬	62
VIII-4	用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	41	X-9	国際誕生年月日	62
VIII-5	慎重投与内容とその理由	41	X-10	製造販売承認年月日及び承認番号	62
VIII-6	重要な基本的注意とその理由及び処置方法	42	X-11	薬価基準収載年月日	62
VIII-7	相互作用	43	X-12	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	62
	(1)併用禁忌とその理由	43	X-13	再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	63
	(2)併用注意とその理由	43	X-14	再審査期間	63
VIII-8	副作用	47	X-15	投薬期間制限医薬品に関する情報	63
	(1)副作用の概要	47	X-16	各種コード	63
	(2)重大な副作用と初期症状	47	X-17	保険給付上の注意	63
	(3)その他の副作用	51			
	(4)項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	54	X I	文献	64
	(5)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等 背景別の副作用発現頻度	54	X I-1	引用文献	64
	(6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法	55	X I-2	その他の参考文献	65
VIII-9	高齢者への投与	55	X II	参考資料	66
VIII-10	妊婦、産婦、授乳婦等への投与	55	X II-1	主な外国での発売状況	66
VIII-11	小児等への投与	56	X II-2	海外における臨床支援情報	68
VIII-12	臨床検査結果に及ぼす影響	56	X III	備考	70
VIII-13	過量投与	56	X III-1	その他の関連資料	70
VIII-14	適用上の注意	56			
VIII-15	その他の注意	57			
VIII-16	その他	57			
IX	非臨床試験に関する項目	58			
IX-1	薬理試験	58		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 相試験：EGF109749)	71
	(1)薬効薬理試験	58		本剤とカペシタビンの併用による海外臨床試験での グレード別の全副作用の発現状況 (海外第 III 相試験：EGF100151)	75
	(2)副次的薬理試験	58		本剤とレトロゾールの併用による海外臨床試験での グレード別の全副作用の発現状況 (海外第 III 相試験：EGF30008)	80
	(3)安全性薬理試験	58		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 相試験： EGF10020 及び国内第 II 相試験：EGF100642）	89
	(4)その他の薬理試験	58			
IX-2	毒性試験	58			
	(1)単回投与毒性試験	58			
	(2)反復投与毒性試験	59			
	(3)生殖発生毒性試験	60			
	(4)その他の特殊毒性	61			
X	管理的事項に関する項目	62			
X-1	規制区分	62			
X-2	有効期間又は使用期限	62			

<別紙>

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 相試験：EGF109749)	71
本剤とカペシタビンの併用による海外臨床試験での グレード別の全副作用の発現状況 (海外第 III 相試験：EGF100151)	75
本剤とレトロゾールの併用による海外臨床試験での グレード別の全副作用の発現状況 (海外第 III 相試験：EGF30008)	80
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 相試験： EGF10020 及び国内第 II 相試験：EGF100642）	89

略語一覧

略語（略称）	定義・省略されていない名称
AI	aromatase inhibitor（アロマターゼ阻害剤）
BA	bioavailability（バイオアベイラビリティ）
BCRP	breast cancer resistance protein
CR	complete response（完全奏効）
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
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）
Erk	extracellular signal-regulated kinase（細胞外シグナル制御キナーゼ）
FISH	fluorescence in situ hybridization
Gluc	glucuronic acid（グルクロン酸）
HER2	human epidermal growth factor receptor type2
HPMC	hydroxypropyl methylcellulose（ヒドロキシプロピルメチルセルロース）
IHC	immunohistochemistry（免疫組織化学染色）
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
PFS	progression-free survival（無増悪生存期間）
Pgp	P-glycoprotein（P-糖蛋白質）
PR	partial response（部分奏効）
PS	performance status（パフォーマンスステータス）
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SD	stable disease（病勢安定）
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-アニリノキナゾリン構造を有するチロシンキナーゼ阻害薬（TKI）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なされた。

カペシタビンとの併用

カペシタビンは、代謝により腫瘍組織中で 5-fluorouracil（5-FU）に変換され、チミジル酸合成を抑制することで抗腫瘍効果を示す経口プロドラッグであり、HER2 過剰発現が認められた転移性乳癌患者に対しては、通常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後に使用される。また *in vitro* 試験データから、乳癌細胞系では HER2 過剰発現の有無にかかわらず、カペシタビンと HER2 阻害剤との併用療法は相乗効果を発揮しうることが示唆されている¹⁾。そのため、本剤とカペシタビンの併用療法での海外第 I 相臨床試験（EGF10005）が 2002 年から実施された。その後、HER2 過剰発現が確認された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海外第 III 相臨床試験（EGF100151）が 2004 年より開始された。この海外第 III 相臨床試験において、カペシタビン単独療法に対して本剤とカペシタビンの併用療法における統計学的に有意な TTP の延長が認められ、臨床的有用性が示された²⁾。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。HER2 過剰発現が確認された患者群においては、24%（RECIST 判定）の腫瘍縮小効果、36%の臨床効果（CR、PR+24 週間以上の SD）が得られている³⁾。なお、海外第 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 相パートにおいて既に忍容性が確認され、第 II 相パートにおいて更なる安全性及び臨床活性が検討された。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

閉経後のホルモン受容体陽性転移性乳癌に対しては、国内外ともに AI が第一選択薬とされている⁴⁾⁵⁾。しかし、HER2 陽性転移性乳癌は内分泌療法に対して抵抗性を示すことが知られている⁶⁾。本剤は EGFR 及び HER2 の TKI であり、内分泌療法と併用することでホルモン受容体陽性 HER2 陽性転移性乳癌患者の予後が改善されることが予想され、本剤と内分泌療法との併用に関する検討が開始された。

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海外第 I 相試験（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。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海外第 III 相試験（EGF30008）は、2003 年 12 月より開始され、主要評価項

目である HER2 陽性集団における PFS において、本剤＋レトロゾール併用群のレトロゾール単独群に対する統計学的に有意な PFS の延長が示された。なお、本試験では、EGF10030 試験で決定された用法及び用量が用いられ、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。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。その後海外第Ⅲ相試験（EGF30008）と国際共同第Ⅲ相試験（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。

2015 年 7 月現在、本剤は 100 以上の国及び地域で承認されている。

I-2. 製品の治療学的・
製剤学的特性

- (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。
(23～25 頁参照)
- (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海外第Ⅲ相臨床試験 (EGF100151) において、カペシタビン単独療法に比べ TTP を有意に延長させた。
(16～17、19～20 頁参照)
- (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海外第Ⅲ相臨床試験 (EGF30008) において、レトロゾール単独療法に比べ PFS を有意に延長させた。
(17、20～21 頁参照)
- (4) 本剤とカペシタビンの併用による国内臨床試験において、本剤を投与された 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。(試験終了時)
(47、71～74 頁参照)
- (5) 本剤とカペシタビンの併用による海外臨床試験 (EGF100151) において、併用群 210 例中 187 例 (89%) 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、下痢 135 例 (64%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 120 例 (57%)、悪心 88 例 (42%) であった。(試験終了時)
(47、75～79 頁参照)
- (6) 本剤とレトロゾールの併用による海外臨床試験において、調査例数 654 例中 548 例 (84%) 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、下痢 348 例 (53%)、発疹 214 例 (33%)、悪心 129 例 (20%) であった。(承認時)
(47、80～88 頁参照)
- (7) 本剤の単独投与による国内臨床試験において、調査例数 88 例中 86 例 (98%) 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、下痢 64 例 (73%)、発疹 (ざ瘡様皮膚炎を含む) 59 例 (67%)、口内炎 31 例 (35%) であった。(承認時)
(47、89～92 頁参照)
- (8) 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みられている。
(47～50 頁参照)

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。

1. カペシタビンとの併用：1250mg

2. 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。

Ⅱ. 名称に関する項目

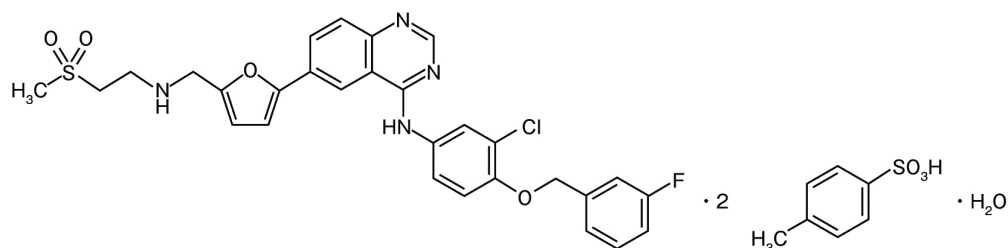
Ⅱ-1. 販売名

- | | |
|-----------|---|
| (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 (<u>Ty</u> rosine <u>K</u> inase Inhibitor) が EGFR (<u>Erb</u> B1) と HER2 (<u>Erb</u> B2) 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 ⁷⁾ |

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)

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

GW2016、GW572016F、572016、GW572016

Ⅱ-7. C A S 登録番号

388082-78-8

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

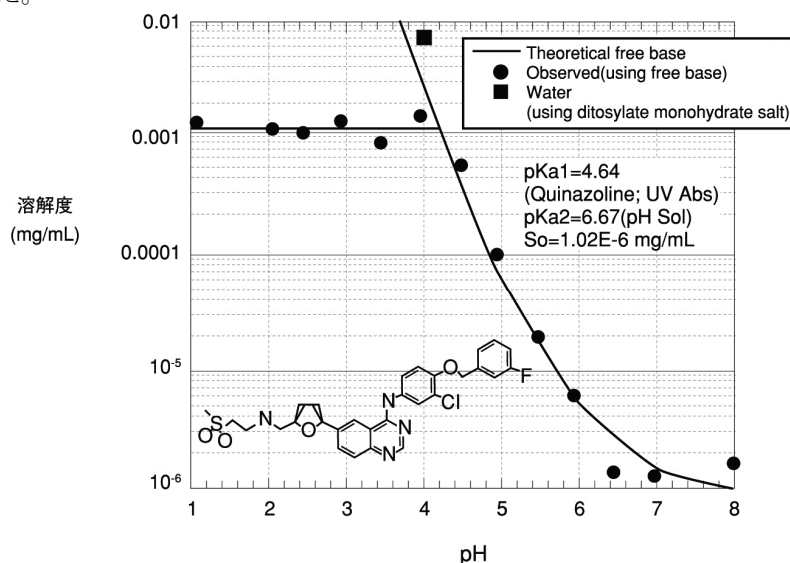
1) 各種溶媒に対する溶解性

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

Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性

Ⅲ-3. 有効成分の確認試験法

Ⅲ-4. 有効成分の定量法

1) 旋光度

2) pH

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。

pH：4.0（飽和水溶液）

試験	保存条件	包装形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	30℃/65%RH	PE 袋 ^{注 3)}	36 ヲ月	変化なし
加速試験	40℃/75%RH	PE 袋 ^{注 3)}	6 ヲ月	変化なし
苛酷試験 ^{注 1)} (光 ^{注 2)})	遮光	PE 袋 ^{注 3、4)}	5 日間	変化なし
	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℃（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

赤外吸収スペクトル測定法（ATR 法）

液体クロマトグラフィー

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、 外観及び性状

1) 剤形の区別：錠剤（フィルムコーティング錠）

2) 外観及び性状

タイケルブ錠 250mg

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

(2) 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

(3) 識別コード

錠剤表に GS XJG と表示

(4) pH、浸透圧比、 粘度、比重、無 菌の旨及び安定 な pH 域等

該当しない

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性 成分）の含量

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

(2) 添加物

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

(3) その他

該当資料なし

IV-3. 懸濁剤、乳剤の 分散性に対する 注意

該当しない

IV-4. 製剤の各種条件 下における安定 性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	30℃/65%RH	両面アルミニウム PTP	36 ヶ月	変化なし
加速試験	40℃/75%RH	両面アルミニウム PTP	6 ヶ月	変化なし
苛酷試験 ^{注1)} (光 ^{注2)})	曝光	無包装	5 日間	変化なし

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-5. 調製法及び溶解 後の安定性

該当しない

IV-6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	該当しない
IV-7. 溶出性	（方法）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 （結果）タイケルブ錠 250mg 30 分間の溶出率は 80%以上であった。
IV-8. 生物学的試験法	該当しない
IV-9. 製剤中の有効成分の確認試験法	紫外可視吸光度測定法
IV-10. 製剤中の有効成分の定量法	液体クロマトグラフィー
IV-11. 力価	該当しない
IV-12. 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-13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	該当しない
IV-14. 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

HER2 過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

- (1) 【臨床成績】の項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。
- (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。
- (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。
- (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) 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）

- (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、及びアロマターゼ阻害剤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添付文書の【臨床成績】の項に記載している。本剤の投与の対象となる患者選択にあたっては、添付文書の【臨床成績】の項の内容（「V-3. (2) 臨床効果」の項参照）を十分に理解した上で使用すること。
- (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。
- (3) 海外臨床試験（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。
- (4) 海外臨床試験（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) 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-2. 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。

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

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

- (1) カペシタビンと併用する場合には、【臨床成績】の項の内容、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。
- (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。
- (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。（【薬物動態】の項参照）
- (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。
- (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 持続：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 (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	休薬（2週後に再検）
	>5.0×ULN ^{注3)} (無症候性にて2週間継続)	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)})	継続（1週間ごとに再検）
	>3.0×ULN (無症候性)	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 CTCAE⁸⁾（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【臨床成績】の項参照

（解説）

- (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添付文書の【臨床成績】の項に記載している。本剤とカペシタビンの併用に際しては、添付文書の【臨床成績】の項の内容を十分に理解した上で使用すること。
なお、本剤の添付文書の【臨床成績】の項の内容については、「V-3. (2) 臨床効果」の項を参照すること。

<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。

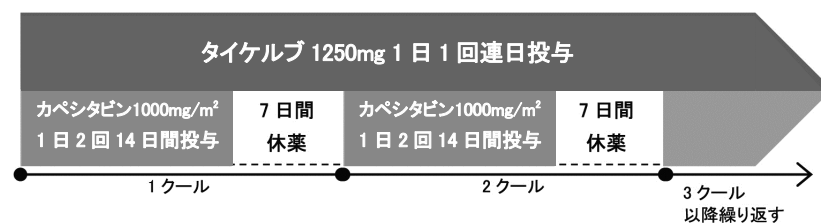
- (2) 現時点において、本剤を単剤で使用した場合の有効性及び安全性に関する十分なデータは得られていないことから設定した。

- (3) 海外臨床薬理試験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（「VII-1. (5) 食事・併用薬の影響」の項参照）、服用時間に関する注意として設定した。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。

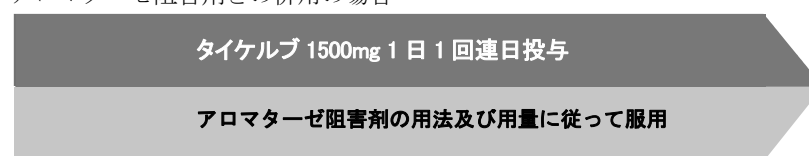
■投与スケジュール

①1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



アロマターゼ阻害剤との併用の場合



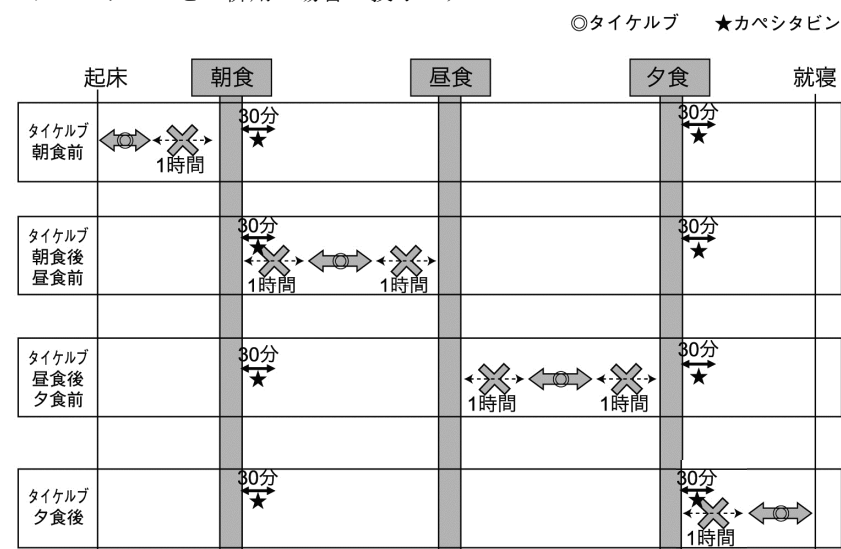
②1日の投与スケジュール

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



アロマターゼ阻害剤との併用の場合

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。

アロマターゼ阻害剤：併用するアロマターゼ阻害剤の用法及び用量に従って服用すること。

- (4) 海外臨床薬理試験（EGF10003）⁹⁾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。
- (5) 本剤の休薬・減量基準の目安を情報提供するために、海外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、添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項も参照すること。（「Ⅷ-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「Ⅷ-8. (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

＜参考＞カペシタビンの休薬・減量基準

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に応じて休薬・減量を行うこと。本剤との併用療法において減量を行う際は、カペシタビンの最新の添付文書に定められた減量段階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。
有害事象発現時のカペシタビンの休薬、減量及び中止基準については、「V-3. (2) 臨床効果」の項を参照すること。

なお上記の休薬・減量の規定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	900mg
1.51m ² 以上 1.66m ² 未満	1800mg		
1.66m ² 以上 1.81m ² 未満		1500mg	
1.81m ² 以上 1.96m ² 未満	2100mg		
1.96m ² 以上			

＜参考＞アロマターゼ阻害剤の休薬・減量基準

海外第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。アロマターゼ阻害剤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-3. 臨床成績

(1) 臨床データ パッケージ

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*6
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*1	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 (海外)	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：389 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	◎
第Ⅲ相	EGF30008 (海外)	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*2 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*3(413*4)例	無作為化 非盲検 並行群間	安全性	・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*5。 ・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 ・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 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。	◎

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。

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

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*6
第Ⅰ相	EGF10003 (海外)	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 (海外)	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 (海外)	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 750～1250 mg/m ² を 1 日 2 回投与	○
第Ⅰ相	EGF10030 (海外)	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Ⅱ相	EGF20002 (海外)	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	○

*1：カペシタビンとの併用療法承認時

*2：HER2陽性集団の例数（レトロゾール単独群：108 例、ラパチニブ+レトロゾール併用群：111 例）

*3：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）

*4：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）

*5：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。

*6：◎：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。 1.カペシタビンとの併用：1250mg 2.アロマターゼ阻害剤との併用：1500mg」である。
--

(2) 臨床効果

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) ¹⁰⁾

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前治療後のカペシタビンによる前治療歴のないHER2過剰発現を示す進行性又は転移性乳癌 (n=51) を対象として、本剤とカペシタビン併用療法によるオープン試験を実施した。ラパチニブは1日1回1250mgを朝食の前後1時間以内を避けて連日経口投与し、カペシタビンは1000mg/m²を1日2回14日間投与し7日間休薬するレジメンにより投与した。その結果、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週間以上持続するSDの割合) は58.8% (95%信頼区間: 44.2~72.4) であった。

②海外第Ⅲ相臨床試験 (EGF100151、外国人のデータ) ¹¹⁾

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前治療後のカペシタビンによる前治療歴のないHER2過剰発現を示す進行性又は転移性乳癌を対象として、カペシタビン単独療法を対照群 (n=161) とし、本剤とカペシタビン併用療法 (n=160) による無作為化比較試験を実施した。本剤とカペシタビン併用療法では、ラパチニブ1250mgを朝食の前後1時間を避けて連日経口投与し、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した。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) とする用量が用いられた¹²⁾。カペシタビン単独療法は、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であった。本試験の2005年11月15日カットオフデータに基づく解析の結果、本剤とカペシタビン併用療法はカペシタビン単独療法に比べ、無増悪期間 (Time to progression: TTP) を有意に延長させた。中央値は本剤とカペシタビン併用療法で36.9週間、カペシタビン単独療法で19.7週間であった。ハザード比は、カペシタビン単独療法に対して0.51 (95%信頼区間: 0.35~0.74、Log-rank検定p=0.00032) であった。(2005年11月時点の中間解析結果)

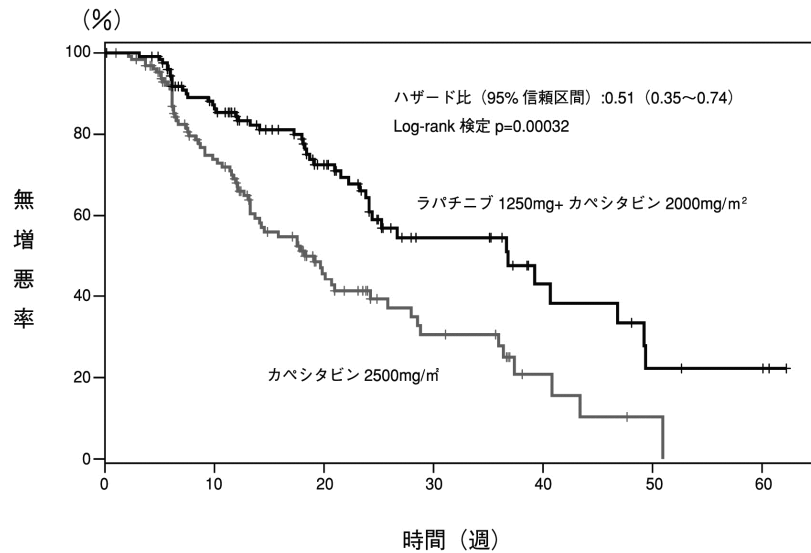
有害事象発現時のカペシタビンの休薬、減量及び中止基準

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

注 1) 輸血時は輸血後の数値

Grade は NCI CTCAE⁸⁾ (ver3.0) による。

ULN: 施設基準値上限

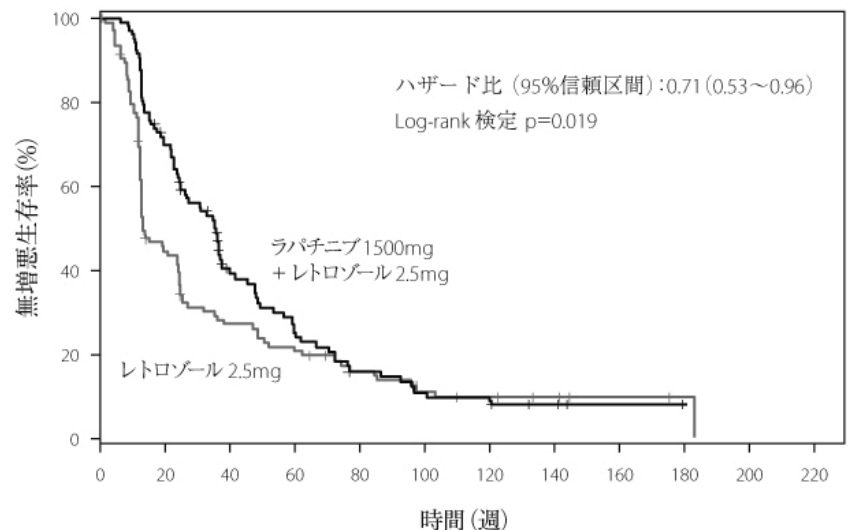


TTPのカプランマイヤー曲線（海外臨床試験）

2) レトロゾール併用療法での成績

海外第Ⅲ相臨床試験（EGF30008、外国人のデータ）^{13) 14)}

海外において、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 HER2 過剰発現を示す進行性又は転移性乳癌を対象として、レトロゾール単独療法を対照群（n=108）とし、本剤とレトロゾール併用療法（n=111）による無作為化比較試験を実施した。本剤とレトロゾール併用療法では、ラパチニブ 1500mg を朝食の前後 1 時間を避けて連日経口投与し、レトロゾール 2.5mg と併用した。その結果、本剤とレトロゾール併用療法はレトロゾール単独療法に比べ、無増悪生存期間（Progression Free Survival : PFS）を有意に延長させた。中央値は、本剤とレトロゾール併用療法で 8.2 カ月、レトロゾール単独療法で 3.0 カ月であった。ハザード比は、レトロゾール単独療法に対して 0.71（95%信頼区間：0.53～0.96、Log-rank 検定 p=0.019）であった。全生存期間に関する post-hoc 解析の結果（2013 年 8 月時点）、レトロゾール単独療法に対する本剤とレトロゾール併用療法のハザード比は 0.97（95%信頼区間：0.7～1.3、Log-rank 検定 p=0.842）であった。



at risk数

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

PFS のカプランマイヤー曲線（海外臨床試験）

(3) 臨床薬理試験

1) カペシタビン併用療法での成績

海外第I相臨床試験 (EGF10005、外国人のデータ) ¹⁵⁾

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、ラパチニブ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、ラパチニブを第 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。ラパチニブ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。ラパチニブ 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ラパチニブ 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。

ラパチニブ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	ラパチニブ	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

<参考>ラパチニブ単独療法での成績 (EGF10020) ¹⁶⁾

国内第 I 相試験として、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、ラパチニブの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。

1.カペシタビンとの併用：1250mg

2.アロマターゼ阻害剤との併用：1500mg」である。

2) レトロゾール併用療法での成績

海外第I相臨床試験 (EGF10030、外国人のデータ) ¹⁷⁾

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、ラパチニブとレトロゾールの併用投与の至適忍容レジメン (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 サイクルとしてラパチニブとレトロゾールの 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 (ラパチニブ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 週間の治療期に用量制限毒性 (DLT) が認められなかったが、用量レベル+1 (ラパチニブ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 はラパチニブ 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。

ラパチニブ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	
	ラパチニブ	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。

3) QT間隔に対する影響を検討した海外臨床薬理試験 (EGF114271、外国人のデータ)¹⁸⁾

進行固形がん患者 (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 ($\Delta \Delta \text{QTcF}$) 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。 $\Delta \Delta \text{QTcF}$ 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 解析よりラパチニブの血漿中濃度と $\Delta \Delta \text{QTcF}$ 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。
1.カペシタビンとの併用: 1250mg
2.アロマターゼ阻害剤との併用: 1500mg」である。

(4) 探索的試験

「V-3. (3) 臨床薬理試験」の項参照

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

1) カペシタビン併用療法での成績

①海外第Ⅲ相臨床試験 (EGF100151、外国人のデータ)^{2) 11)}

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。

実施地域: 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、アイルランド、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、及び米国の世界 19 カ国

試験デザイン	無作為化非盲検比較試験
対象	18 歳以上の進行性又は転移性乳癌の女性患者
主な登録基準	・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
主な除外基準	カペシタビンによる治療歴を有する患者
試験方法	・併用療法群：ラパチニブ 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 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
主要評価項目	TTP
副次評価項目	PFS、奏効率 (CR+PR)、臨床的有用率 (CR、PR、又は 6 ヶ月以上持続している SD)、全生存 (overall survival)
結果	・主要評価 2005 年 11 月 15 日の中間報告に基づく解析の結果、併用療法群において TTP の有意な延長が認められた。中央値は併用療法群で 36.9 週間、単独療法群で 19.7 週間であった (Log-rank 検定 p=0.00032)。
	・副次評価 2005 年 11 月 15 日の中間報告に基づく解析の結果、PFS の中央値は、併用療法群 8.4 ヶ月、単独療法群 4.1 ヶ月 (p<0.001)、奏効率は併用療法群 22%、単独療法群 14% (p=0.09)、臨床的有用率は併用療法群 27%、単独療法群 18%、死亡率は両群ともに 22%であった。
	・副作用 (カットオフ日：2006 年 4 月 3 日) 副作用は併用療法群の安全性解析対象 198 例中 172 例 (87%)、カペシタビン単独群の安全性解析対象 191 例中 156 例 (82%) に認められた。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。併用療法群の忍容性は良好であり、単独療法群と比較して安全性プロファイルに大きな変化はみられなかった。

②海外第Ⅲ相臨床試験 (EGF30008、外国人のデータ) ^{13) 14)}

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 をラパチニブ+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。

実施地域：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、英国及び米国の世界 29 カ国

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
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
主な登録基準	・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 年以内にアロマターゼ阻害剤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	ラパチニブ 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。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〔完全奏効（CR）＋部分奏効（PR）〕、クリニカルベネフィット率〔CR 又は PR 又は 6 ヶ月以上継続した病勢安定（SD）〕、OS、安全性 等
結果	・主要評価 主要評価項目である HER2 陽性集団における治験責任医師判定による PFS は、併用療法群が 8.2 ヶ月に対し、レトロゾール単独群は 3.0 ヶ月であり、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、Log-rank 検定 $p=0.019$）。 ・副次評価 ①奏効率 併用療法群が 28%に対し、レトロゾール単独群は 15%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 $p=0.021$）。 ②クリニカルベネフィット率 併用療法群が 48%に対し、レトロゾール単独群は 29%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 $p=0.003$）。 ③OS の中間解析（カットオフ日：2008 年 6 月 3 日） 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、層別 Log-rank 検定 $p=0.113$）。OS の中央値は、併用療法群が 33.3 ヶ月、レトロゾール単独群は 32.3 ヶ月であった。 ④OS の最終解析（カットオフ日：2013 年 8 月 7 日） 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、層別 Log-rank 検定 $p=0.842$）。OS の中央値は、併用療法群が約 30 ヶ月、レトロゾール単独群は約 32 ヶ月であった。 ・副作用（カットオフ日：2008 年 6 月 3 日） 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 53%、発疹 37%、悪心 20%等であった。一方、レトロゾール単独群における主な副作用は、下痢 13%、悪心 11%、発疹 9%であった。

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・ 特定使用成績調 査（特別調査） ・製造販売後臨 床試験（市販後 臨床試験）	該当資料なし
2) 承認条件として 実施予定の内容 又は実施した試 験の概要	承認条件により、使用成績調査（全例調査）を実施

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

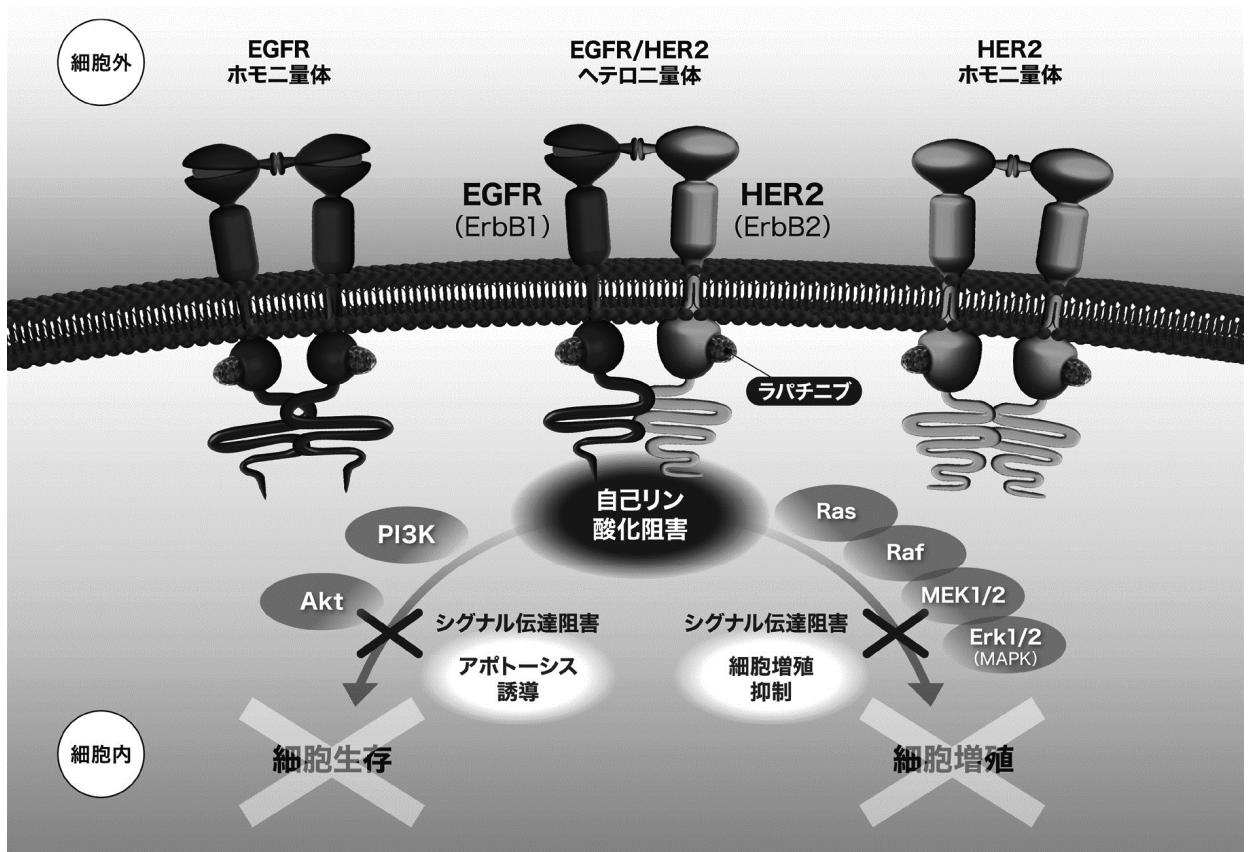
ゲフィチニブ、エルロチニブ

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¹⁹⁾。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関与していると考えられており^{20)・22)}、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新規の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²³⁾。



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²⁴⁾

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 (0.5nM~10 μ M) 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 9.2nM 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 (μ M)	
HER4 (ErbB4)	0.36	(n=1)
cSrc	3.5	
p38	> 10	
VEGFR-2 ^{※1}	> 10	
Zap70	> 10	
Lck ^{※2}	> 10	
GSK-3 ^{※3}	> 13	
CDK-2 ^{※4} /Cyclin A	> 10	
CDK-4 ^{※5} /Cyclin A	> 10	
IKK-2 ^{※6}	> 1.5	
Raf/MEK ^{※7} /ERK ^{※8}	> 6	
PDHK-4 ^{※9}	> 11	
PLK ^{※10}	> 10	
TIE-2 ^{※11}	> 7	
Z-PKC ^{※12}	> 10	
cFMS ^{※13}	> 10	

※ 1 : vascular endothelial growth factor receptor-2

※ 2 : lymphocyte-specific protein kinase

※ 3 : glycogen synthase kinase 3

※ 4 : cyclin-dependent kinase 2

※ 5 : cyclin-dependent kinase 4

※ 6 : inhibitor of κ B kinase-2

※ 7 : mitogen-activated protein kinase kinase

※ 8 : extracellular signal-regulated kinase

※ 9 : pyruvate dehydrogenase kinase-4

※ 10 : Polo-like kinase

※ 11 : endothelium-specific tyrosine kinase-2

※ 12 : protein kinase C-zeta

※ 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²³⁾

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 μ M) 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、 μ M)
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²⁵⁾

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 μ M) 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 μ M) より BT474 細胞 (IC₅₀ 値: 約 0.1 μ M) 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 μ M 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²⁶⁾

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 μ M) 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²⁷⁾

各種ヒト細胞をラパチニブトシル酸塩水和物 (0.0015~30 μ M) 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 (μ M)
		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

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²⁸⁾

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 μ M) 及びカペシタビンの活性代謝物である 5-FU (0.06~30 μ M) 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

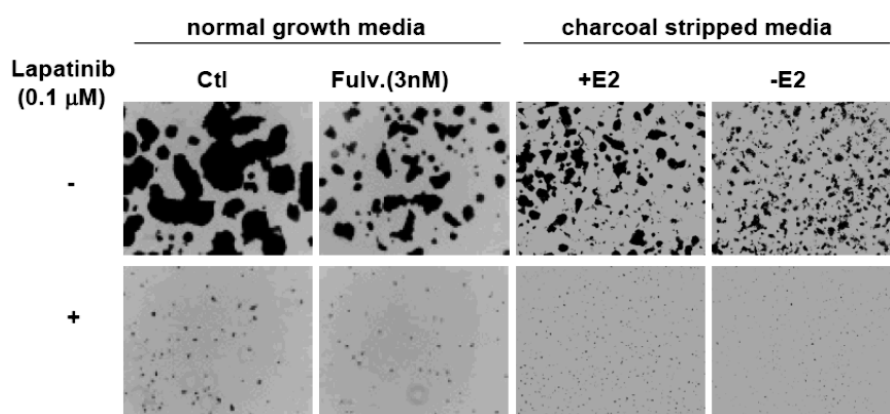
(n=2)

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、 $0.75 \leq CI \leq 1.33$ 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²⁹⁾

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 μ M) あるいはフルベストラント (3nM) 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 μ M) 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 (10nM) 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。



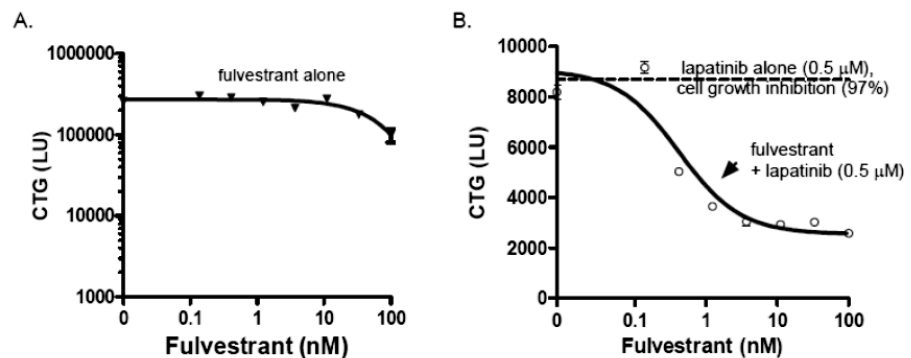
Ctl : コントロール (ジメチルスルホキシド)、Fulv : フルベストラント、E2 : 17 β -エストラジオール
charcoal stripped media : 活性炭でエストロゲンを除去した培養液

BT474 ヒト乳癌細胞株に対するコロニー形成抑制作用

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) ³⁰⁾

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 ($0.5 \mu\text{M}$) 及びフルベストラント ($0.1 \sim 100\text{nM}$) 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 (100nM) 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 IC_{50} 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 ($0.5 \mu\text{M}$) と併用したときの、フルベストラントの増殖抑制作用の IC_{50} は 1.44nM であった。



平均値 (n=1)

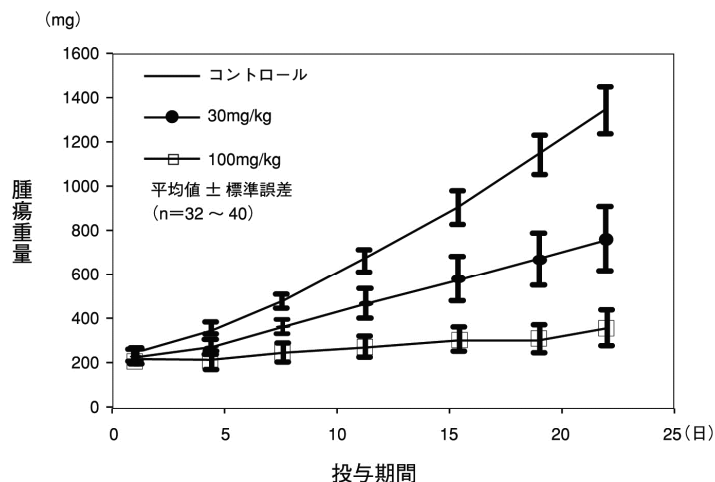
A: フルベストラント単独、B: 本薬 ($0.5 \mu\text{M}$) 及びフルベストラントの併用
CTG (LU): CTG アッセイにより細胞数を蛍光強度を指標として測定

BT474 ヒト乳癌細胞株に対する増殖抑制作用

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 ³¹⁾

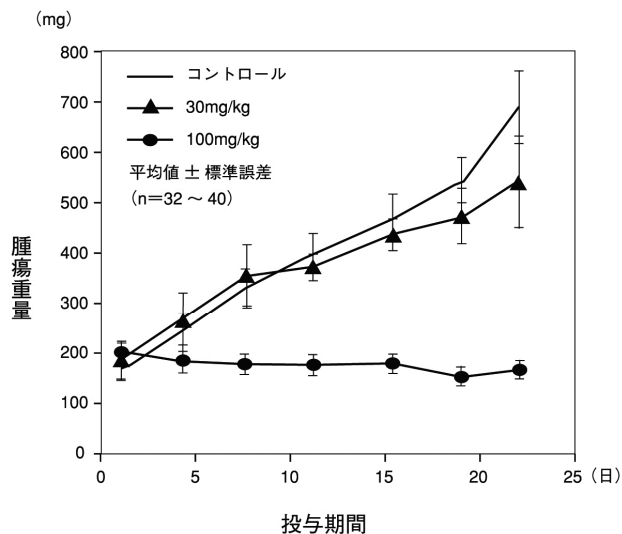
HER2 過剰発現細胞 (BT474 ヒト乳管癌細胞) を移植した雌 CB-17SCID マウスに、ラパチニブ二塩酸塩 (30 及び 100mg/kg) を 1 日 2 回 21 日間経口投与したところ、ラパチニブ二塩酸塩は用量依存的に腫瘍重量の増加を抑制した。また、ラパチニブ二塩酸塩の 100mg/kg を 1 日 2 回計 5 回投与することにより、HER2 のチロシン自己リン酸化は 93% 阻害された。



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
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

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³²⁾

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。



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
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

(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

①EGFR チロシン自己リン酸化阻害作用の持続性 (*in vitro*)³³⁾

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 ($1\mu\text{M}$) 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。

②HER2 チロシン自己リン酸化阻害作用の持続性 (マウス、*in vivo*)³⁴⁾

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・測定法

(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 IC₅₀ 値は 0.025 μ 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 IC₅₀ 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 1282～1667ng/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) 最高血中濃度到達時間

「VII-1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 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) ³⁵⁾

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 (3.59～5.05 時間) 後にみられ、血漿中半減期は約 24 時間 (19.41～28.46 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。

1.カペシタビンとの併用：1250mg

2.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) ¹⁰⁾

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 1000mg/m² (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)¹⁵⁾

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。

1.カペシタビンとの併用：1250mg

2.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)³⁶⁾

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 C_{max} 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 C_{max} 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} (μ g·h/mL)	31.9 (17.2, 59.2)	27.0 (13.3, 54.8)	0.84 (0.62, 1.13)
C _{max} (μ g/mL)	2.47 (1.47, 4.13)	1.94 (1.13, 3.34)	0.78 (0.57, 1.06)
T _{max} (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)、T_{max} は中央値 (範囲)

注 2) 幾何最小二乗平均比 (90%信頼区間)、T_{max} 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} (μ g·h/mL)	2.23 (1.34, 3.71)	2.09 (1.30, 3.34)	0.94 (0.79, 1.11)
C _{max} (μ g/mL)	0.14 (0.08, 0.22)	0.12 (0.08, 0.19)	0.90 (0.79, 1.02)
T _{max} (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)、T_{max} は中央値 (範囲)

注 2) 幾何最小二乗平均比 (90%信頼区間)、T_{max} 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。

1.カペシタビンとの併用：1250mg

2.アロマターゼ阻害剤との併用：1500mg」である。

5) 腎機能障害患者における薬物動態

該当資料なし

6) 肝機能障害患者における薬物動態 (EGF10014、外国人のデータ) ³⁷⁾

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。

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

7) QT 間隔に対する影響

「V-3. (3) 臨床薬理試験」の項参照

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 (EGF10032、外国人のデータ) ³⁸⁾

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[500 kcal]) 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。

1.カペシタビンとの併用 : 1250mg

2.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. (3) 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³⁹⁾。

〔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⁴⁰⁾。

〔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⁴¹⁾。

〔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⁴²⁾。

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。

1.カペシタビンとの併用：1250mg

2.アロマターゼ阻害剤との併用：1500mg」である。

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

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) バイオアベイラビリティ

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。

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) 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。

(6) 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。

(7) 血漿蛋白結合率

in vitro 試験（海外データ）⁴³⁾

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-3. 吸収

該当資料なし

＜参考＞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-4. 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）⁴⁴⁾

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）

ラットの交叉哺育試験において、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）⁴⁴⁾

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 0.29 μg eq./g であった。

(5) その他の組織への移行性

<in vitro試験>⁴³⁾

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 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、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 ¹⁴C-標識体の血液/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 ± 0.03	0.47 ± 0.03	1.95 ± 0.34	0.95 ± 0.13
5	0.60 ^{#1}	0.41 ± 0.08	1.13 ± 0.16	0.85 ± 0.14
10	0.68 ± 0.08	0.46 ± 0.01	0.92 ± 0.05	1.02 ± 0.02
25	0.66 ± 0.10	0.51 ± 0.02	0.87 ± 0.03	0.99 ^{#1}
100	0.76 ± 0.11	0.54 ± 0.07	0.91 ± 0.08	0.92 ± 0.11

平均値±標準偏差、n=3（#1：n=2）

<参考>動物データ（ラット）

ラットに ¹⁴C-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 (μg 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

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
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
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（0.09～0.10 $\mu\text{g eq./g}$ ）未満、平均値（n=2、NDは0として算出、※1：n=1）

VII-5. 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：

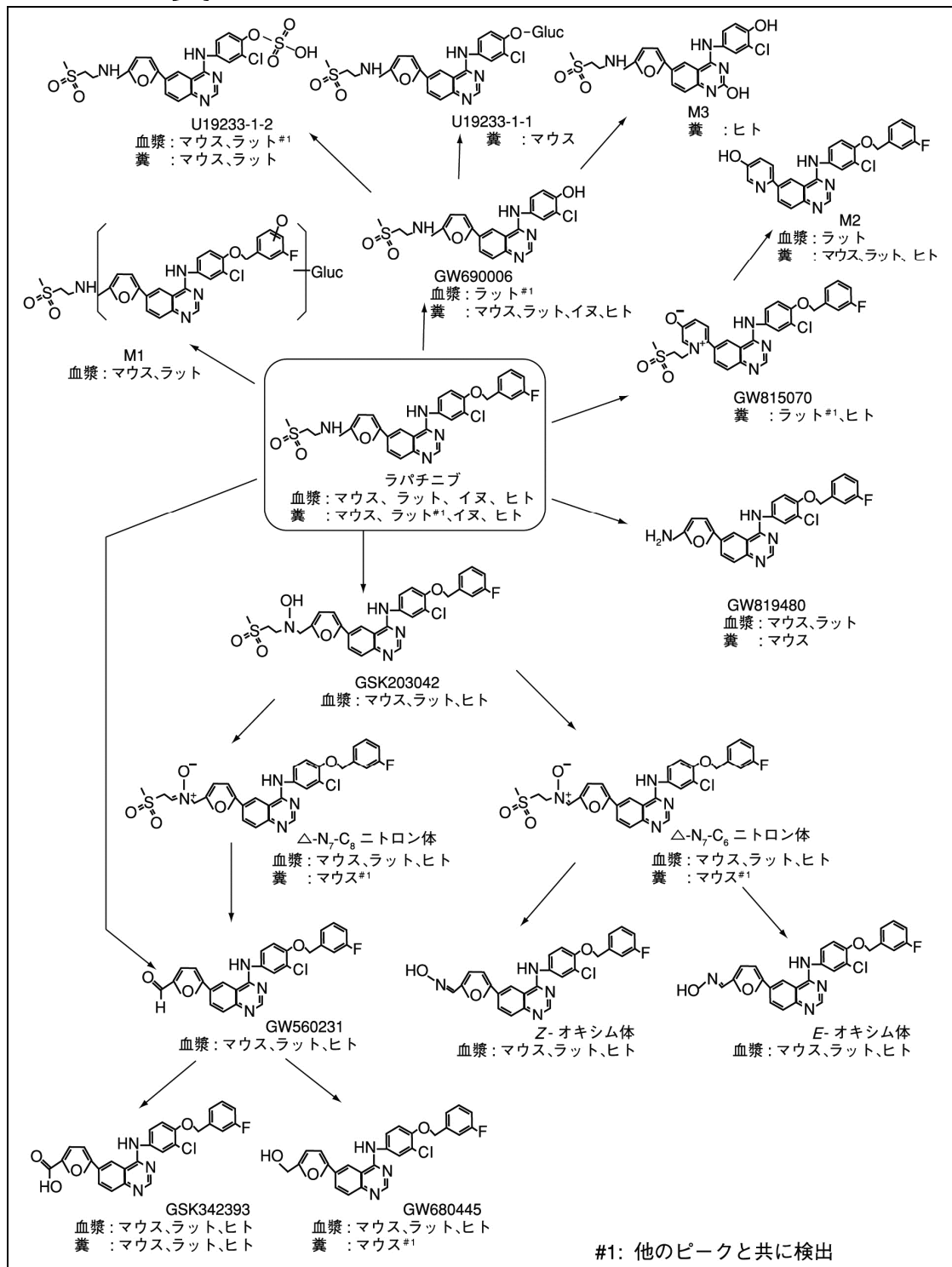
<外国人のデータ>⁴⁵⁾

健康成人男女6例に、 ^{14}C -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 ^{14}C -ラバチニブをそれぞれ 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(CYP450 等)の分子種	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 ⁴⁶⁾ 。 <参考> <i>in vitro</i> 試験において、CYP3A4 活性 (Ki 値 : 0.6~2.3 μg/mL) 及び CYP2C8 活性 (Ki 値 : 0.3 μg/mL) を阻害した ⁴⁷⁾ 。												
(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比率	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 IC ₅₀ 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。												
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	該当資料なし												
VII-6. 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>⁴⁸⁾ 健康成人 6 例に ¹⁴ C-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。												
(3) 排泄速度	「VII-6. (2) 排泄率」の項参照												
VII-7. 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、 <i>in vitro</i> 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 ⁴⁴⁾ 。 ラパチニブによるヒト ABC トランスポーター抑制作用 <table><tr><th>トランスポーター</th><th>IC₅₀ (μM)</th><th>基質</th></tr><tr><td>Pgp</td><td>3.9±0.6</td><td>[³H]Digoxin</td></tr><tr><td>BCRP</td><td>0.025±0.003</td><td>[³H]Cimetidine</td></tr><tr><td>OATP1B1</td><td>4.0±2.1</td><td>[³H]Estradiol 17 β-D-glucuronide</td></tr></table> 平均値±標準偏差	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 17 β-D-glucuronide
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 17 β-D-glucuronide											
VII-8. 透析等による除去率	該当資料なし												

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

【警告】

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。
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。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）
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。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）

なお、本剤の使用にあたっては、本剤及び併用薬剤の添付文書を熟読すること。

（解説）

- (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。

- (2) 国内及び海外臨床試験にて、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）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。

肝障害については「V-2. 用法及び用量」及び「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「VIII-8. (2) 重大な副作用と初期症状」の項もあわせて参照すること。

- (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（海外第 III 相試験 EGF100151、中間報告時点）、本剤単独療法※（国内第 I 相試験 EGF10020 及び国内第 II 相試験 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（海外第 III 相試験 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。

間質性肺疾患については「V-2. 用法及び用量」及び「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「VIII-8. (2) 重大な副作用と初期症状」の項もあわせて参照すること。

VIII-2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

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。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

（解説）

- (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) 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。
なお、「VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項もあわせて参照すること。

VIII-3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項を参照すること。

VIII-4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項を参照すること。

VIII-5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 肝機能障害のある患者〔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。〕（【薬物動態】の項参照）
- (2) 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。〕（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）
- (3) 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。〕（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）
- (4) 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。〕（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）
- (5) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

（解説）

- (1) 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ため、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。（「VII-1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。）
- (2) 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。
なお、「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」及び「VIII-8. (2) 重大な副作用と初期症状」の項もあわせて参照すること。

VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (3) (4) 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。
- なお、「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「VIII-8. (2) 重大な副作用と初期症状」の項もあわせて参照すること。
- (5) 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慎重に投与すること。
- なお、「VIII-9. 高齢者への投与」の項もあわせて参照すること。

重要な基本的注意

- (1) AST（GOT）、ALT（GPT）、ビリルビン等の著しい上昇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（GOT）、ALT（GPT）、ALP 及びビリルビン等）を行い、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。（「重大な副作用」及び「その他の注意」の項参照）
- (2) 間質性肺炎、肺臓炎等の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。（「重大な副作用」の項参照）
- (3) 心不全等の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し、異常が認められた場合には休薬、減量又は中止し、適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）
- (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し、異常が認められた場合には休薬、減量又は中止し、適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）

（解説）

- (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、海外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。
- なお、「VIII-8. (2) 重大な副作用と初期症状」及び「VIII-15. その他の注意」の項やタイケルブ適正使用ガイドもあわせて参照すること。
- (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、海外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。
- なお、「VIII-8. (2) 重大な副作用と初期症状」の項やタイケルブ適正使用ガイドもあわせて参照すること。

- (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。
なお、「Ⅷ-8. (2) 重大な副作用と初期症状」の項やタイケルブ適正使用ガイドもあわせて参照すること。
- (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。
なお、「Ⅷ-8. (2) 重大な副作用と初期症状」、「Ⅴ-3. (3) 臨床薬理試験」の項やタイケルブ適正使用ガイドもあわせて参照すること。

Ⅷ-7. 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。（【薬物動態】の項参照）

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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。 ⁴⁹⁾ 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。 ⁴⁹⁾ 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。

(解説)

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⁴⁹⁾

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海外第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 C_{max} 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⁴⁹⁾

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海外第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 C_{max} はそれぞれ 72%、59% 低下した。

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
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	ミダゾラムとの併用により、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。 ⁵⁰⁾	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	パクリタキセルとの併用により、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。 ⁵¹⁾ 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。 ⁵²⁾	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。

（解説）

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⁵⁰⁾

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海外臨床薬理試験（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⁵³⁾

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^{51) 52)}

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海外第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海外第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。

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
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 ジゴキシシン等	経口投与のジゴキシシンとの併用により、ジゴキシシンの AUC が約 80%増加したとの報告がある。 ⁵⁴⁾	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。 ⁵⁵⁾	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。

（解説）

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⁵⁴⁾

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海外第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⁵⁵⁾

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。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
イリノテカン	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。 ⁵⁶⁾	機序は不明である。

（解説）

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海外第 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。

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
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。 ⁵⁷⁾	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。

（解説）

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海外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。

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
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）

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。

なお、QT 間隔延長に関しては、「Ⅷ-8.（2）重大な副作用と初期症状」の項もあわせて参照すること。

VIII-8. 副作用

(1) 副作用の概要

副作用

<カペシタビン併用療法での成績>

本剤とカペシタビンの併用による国内臨床試験において、本剤を投与された 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。（試験終了時）

本剤とカペシタビンの併用による海外臨床試験（EGF100151 試験）において、併用群 210 例中 187 例（89％）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、下痢 135 例（64％）、手掌・足底発赤知覚不全症候群 120 例（57％）、悪心 88 例（42％）であった。（試験終了時）

<レトロゾール併用療法での成績>

本剤とレトロゾールの併用による海外臨床試験において、調査例数 654 例中 548 例（84％）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、下痢 348 例（53％）、発疹 214 例（33％）、悪心 129 例（20％）であった。（承認時）

<単独投与での成績>

本剤の単独投与による国内臨床試験において、調査例数 88 例中 86 例（98％）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、下痢 64 例（73％）、発疹（ご瘡様皮膚炎を含む） 59 例（67％）、口内炎 31 例（35％）であった。（承認時）

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

1) 肝機能障害：AST（GOT）、ALT（GPT）、 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る（25%^{注1)}、8%^{注2)}）ので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、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。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉、「重要な基本的注意」及び「その他の注意」の項参照）

注1) 本剤の単独投与による国内臨床試験でみられたNCI CTCAE[®] Grade 1以上の発現頻度

注2) 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

（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、海外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。

重大な副作用

2) 間質性肺疾患：間質性肺疾患（間質性肺炎、肺臓炎等）（0%^{注1)}、0%^{注2)}）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。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。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉及び「重要な基本的注意」の項参照）

注1) 本剤の単独投与による国内臨床試験でみられたNCI CTCAE[®] Grade 1以上の発現頻度

注2) 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

(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。

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（海外第Ⅲ相試験 EGF100151、中間報告時点）、本剤単独療法※（国内第Ⅰ相試験 EGF10020 及び国内第Ⅱ相試験 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（海外第Ⅲ相試験 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 ヶ月前)	非定型的左乳房切除術
薬物療法 (投与 7 年 10 ヶ月前 ～投与 1 ヶ月前)	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ロン 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ロン 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（プレドニゾロン 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	

重大な副作用

3) **心障害**：左室駆出率低下があらわれ（8%^{注1)}、3%^{注2)}）、心不全等の重篤な心障害があらわれることがあるため、本剤投与中は適宜心機能検査（心エコー等）を行い患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するなどし、適切な処置を行うこと。（〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉及び「重要な基本的注意」の項参照）

注1) 本剤の単独投与による国内臨床試験でみられたNCI CTCAE⁸⁾ Grade 1以上の発現頻度

注2) 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 CTCAE⁸⁾ Grade 1以上の発現頻度

（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。

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⁵⁸⁾。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。

重大な副作用

4) **下痢**：下痢があらわれ（73%^{注1)}、56%^{注2)}）、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。

注1) 本剤の単独投与による国内臨床試験でみられたNCI CTCAE⁸⁾ Grade 1以上の発現頻度

注2) 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 CTCAE⁸⁾ Grade 1以上の発現頻度

（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。

重大な副作用

5) **QT 間隔延長**：QT 間隔延長（0%^{注1)}、0%^{注2)}）があらわれることがあるので、心電図検査を行うなど観察を十分に行い、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。

注1) 本剤の単独投与による国内臨床試験でみられたNCI CTCAE⁸⁾ Grade 1以上の発現頻度

注2) 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 CTCAE⁸⁾ Grade 1以上の発現頻度

（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等の適切な処置を行うこと。「V-3. (3) 臨床薬理試験」の項参照。

重大な副作用

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)}、0%^{注2)}）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（0%^{注1)}、0%^{注2)}）、多形紅斑（1%^{注1)}、0.2%^{注2)}）等の重度の皮膚障害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し、適切な処置を行うこと。

注1) 本剤の単独投与による国内臨床試験でみられたNCI CTCAE⁸⁾ Grade 1以上の発現頻度

注2) 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 CTCAE⁸⁾ Grade 1以上の発現頻度

（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し、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。

(3) その他の副作用

次のような症状があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

1) カペシタビン又はレトロゾールとの併用時^{注3)}

	10%以上	1%～10%未満	1%未満
胃腸障害	下痢 ^{注4)} 、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 ^{注7)}
皮膚及び皮下組織障害 ^{注5)}	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
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
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
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
筋骨格系及び結合組織障害	-	四肢痛、背部痛、筋痙攣、筋痛	関節痛、筋骨格硬直、骨痛、関節硬直、四肢不快感
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	-	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
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

	10%以上	1%～10%未満	1%未満
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、腎クレアチニン・クレアチニン減少、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、血中クレアチニン異常
眼障害 ^{注6)}	－	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
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	－	－	膣分泌物、膣の炎症、膣出血、女性生殖器痛、生殖器の炎症
血管障害	－	ほてり	蒼白、低血圧
心臓障害	－	心室機能不全	動悸、心筋梗塞、心房細動、プリンスメタル狭心症、上室性期外収縮
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

注3) 海外臨床試験でみられた全副作用

注4) 下痢は、下痢、排便回数増加を含む。

注5) 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6) 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。

注7) 頻度不明

2) 単独投与時^{注8)}

	10%以上	2%～10%未満	2%未満
胃腸障害	下痢、口内炎、悪心、嘔吐	便秘、口唇炎、胃不快感、上腹部痛、鼓腸、歯肉炎、腹痛、胃炎、口内乾燥、消化不良	胃腸出血、下腹部痛、血便排泄、口の錯感覚、口唇のひび割れ、口唇びらん、歯肉出血、心窩部不快感、舌炎、舌障害、舌苔、嚥下障害、肛門出血
皮膚及び皮下組織障害 ^{注9)}	発疹、皮膚乾燥、そう痒症、爪の障害、脂漏性皮膚炎、皮膚剥脱	ざ瘡、湿疹、皮膚反応、ざ瘡様皮膚炎、ひび・あかぎれ、紅斑、接触性皮膚炎、脱毛症、剥脱性発疹、嵌入爪、色素沈着障害	過角化、丘疹、紅色汗疹、水疱、多形紅斑、爪痛、皮脂欠乏性湿疹、皮膚炎
全身障害及び投与局所様態	疲労	けん怠感、発熱、胸部不快感	胸痛、口渇、熱感、浮腫、末梢性浮腫、冷感
神経系障害	頭痛	味覚異常、浮動性めまい	傾眠、錯感覚、体位性めまい
代謝及び栄養障害	食欲不振	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）、低ナトリウム血症（血中ナトリウム減少を含む）、高カルシウム血症（血中カルシウム増加を含む）	食欲減退、低クロール血症
筋骨格系及び結合組織障害	-	筋痙縮、四肢痛、背部痛	筋骨格痛
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	鼻出血	咳嗽、呼吸困難、咽喉頭疼痛、鼻乾燥、鼻漏	発声障害、鼻部不快感、鼻閉
感染症及び寄生虫症	爪囲炎	鼻炎	咽喉炎、感染、带状疱疹、単純ヘルペス、爪感染、爪白癬、尿路感染、肺感染、鼻咽頭炎、蜂巣炎、毛包炎

	10%以上	2%～10%未満	2%未満
臨床検査	リンパ球数減少、血中アルカリホスファターゼ増加、体重減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	白血球数減少、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、ヘモグロビン減少、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、駆出率減少、好中球数減少、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、好中球数増加、総蛋白減少、脳性ナトリウム利尿ペプチド上昇、白血球数増加	リンパ球数増加、血小板数減少、血中クレアチニン増加、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10)}	-	眼の異常感、角膜炎、眼そう痒症	角膜びらん、眼乾燥、眼部不快感、霧視、羞明、霰粒腫
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）	-	-
血管障害	-	潮紅	ほてり
心臓障害	-	心室機能不全	上室性期外収縮、洞性頻脈
その他	血尿（尿中血陽性を含む）	蛋白尿（尿蛋白を含む）	過敏症 ^{注11)}

注 8) 国内臨床試験（EGF10020、EGF100642）でみられた全副作用（ただし過敏症は除く）

注 9) 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 10) 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。

注 11) 海外のみで報告されている副作用

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

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相試験：EGF109749）

別紙参照

本剤とカペシタビンの併用による海外臨床試験でのグレード別の全副作用の発現状況
（海外第Ⅲ相試験：EGF100151）

別紙参照

本剤とレトロゾールの併用による海外臨床試験でのグレード別の全副作用の発現状況
（海外第Ⅲ相試験：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相試験：EGF10020 及び国内第Ⅱ相試験：EGF100642）

別紙参照

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギー
に対する注意及
び試験法

「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項参照

Ⅷ-9. 高齢者への投与

高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら注意して投与すること。

（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慎重に投与すること。

<参考>

8.5 高齢者への投与

本剤とカペシタピンの併用臨床試験に参加した遠隔転移を伴う乳癌患者（N=198）のうち、65歳以上は17%、75歳以上は1%であった。本剤とレトロゾールの併用臨床試験に参加した、遠隔転移を伴うホルモン受容体及びHER2ともに陽性の乳癌患者（N=642）のうち、65歳以上は44%、75歳以上は12%であった。高齢被験者と若年被験者との間で安全性又は有効性に全体的な差はみられず、また高齢被験者と若年被験者間で反応性に差があることを示す臨床報告もなかったが、一部の年齢が高い被験者において感受性が高い可能性は排除できない。

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

Ⅷ-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないため、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。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指導すること。〔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) 授乳中の女性に投与する場合には授乳を避けさせること。〔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）

- (1) 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。（詳細は「Ⅸ-2. 毒性試験」の項参照）

妊婦に対するラパチニブの安全性について、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、ヒトの妊娠又は授乳中の胎児に対するラパチニブ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。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。

- (2) 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ているので、授乳中の女性に投与する場合には授乳を避けるよう患者へ指導すること。（詳細は「Ⅶ-4. 分布」の項参照）

<参考>

欧州添付文書では、妊娠する可能性のある女性に対しては、本剤の投与中及び投与終了後少なくとも5日間は適切な避妊を行うよう指導することが推奨されている。

欧州添付文書（Tyverb® 250 mg film-coated tablets, 2018年12月版）

VIII-11. 小児等への投与

小児等への投与

小児等に対する有効性及び安全性は確立されていない（使用経験がない）。

（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。

VIII-12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

VIII-13. 過量投与

過量投与

徴候、症状：本剤の過量投与により観察された症状は下痢、悪心・嘔吐、食欲不振等の「副作用」の項に挙げる症状の他、洞性頻脈、注意力障害であった。

処置：本剤の過量投与時の特別な解毒剤はない。また、本剤は腎排泄がほとんどなく血漿蛋白結合が強いいため、血液透析は有効な除去法ではないと考えられる。

（解説）

海外症例において過量投与に関する報告が集積されたため記載した。

<参考>

10 過量投与

本剤の過量投与に対する解毒剤は知られていない。臨床試験でこれまでに経口投与されているラパチニブの最高用量は、1800mg を 1 日 1 回である。本剤の服用頻度が増えると、血清中濃度が臨床試験で認められている濃度を超え、毒性が増す可能性がある。そのため、飲み忘れが生じた場合でもすぐには服用せず、次に予定されている服用時に 1 日投与量で再開すること。

無症候性のあるいは、症状を伴った過量投与例の報告がある。投与量は 1 日 2500mg から 9000mg、投与期間は 1 日から 17 日まで様々であった。報告された症状としては、ラパチニブに関連して発現する症状、及び一部の症例では頭痛、洞性頻脈（正常心電図）、かつ/又は、粘膜炎症であった。

ラパチニブはほとんど尿中排泄されず、血漿蛋白結合率が高いため、血液透析はラパチニブの排泄を促進する効果的な方法ではないと予測される。

タイケルブによる過量投与の治療には一般的な対症療法を行うこと。

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。

1.カペシタビンとの併用：1250mg

2.アロマターゼ阻害剤との併用：1500mg」である。

VIII-14. 適用上の注意

適用上の注意

薬剤交付時：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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

（解説）

「PTP シートから薬剤を取り出さず、分割したシートのまま飲み込む」誤飲事例で、緊急処置を要する症例が報告されているため注意を喚起した。

VIII-15. その他の注意

その他の注意

- (1) 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。⁵⁹⁾

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。⁶⁰⁾

- (2) 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)

- (1) 海外で実施されたプラセボ対照無作為化比較試験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。
- (2) ラットでの本剤のがん原性試験結果に基づき記載した。

VIII-16. その他

該当しない

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」参照

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 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	投与方法/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 μ g/mL	2.6 μ g/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

(4) 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) 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/日以上で、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。

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 週間～ 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

(4) その他の
特殊毒性

1) 遺伝毒性

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。

2) がん原性

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。

3) 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。

4) 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. 有効期間又は使用期限	有効期間：3 年（安定性試験結果に基づく） 包装に使用期限を表示
X-3. 貯法・保存条件	室温保存
X-4. 薬剤取扱い上の注意点	
(1) 薬局での取扱い上の留意点について	該当しない
(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）	「Ⅷ-14. 適用上の注意」の項参照 患者向け医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り
(3) 調剤時の留意点について	該当しない
X-5. 承認条件等	該当しない
X-6. 包装	タイケルブ錠 250mg 100 錠（10 錠×10）両面アルミニウム PTP
X-7. 容器の材質	PTP：アルミニウム 箱：紙
X-8. 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-9. 国際誕生年月日	2007 年 3 月 13 日
X-10. 製造販売承認年月日及び承認番号	承認年月日：2009 年 4 月 22 日 承認番号：22100AMX00647000
X-11. 薬価基準収載年月日	2009 年 6 月 19 日
X-12. 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	2015 年 11 月 20 日（アロマターゼ阻害剤との併用） 用法及び用量 追加変更： 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。 1. カペシタビンとの併用：1250mg 2. アロマターゼ阻害剤との併用：1500mg

X-13. 再審査結果、再
評価結果公表年
月日及びその内
容

該当しない

X-14. 再審査期間

8 年（2009 年 4 月 22 日～2017 年 4 月 21 日）

X-15. 投薬期間制限医
薬品に関する情
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-16. 各種コード

販 売 名	厚生労働省 薬価基準 収載医薬品 コード	レセプト電算 処理コード	HOT (13 桁) 番号
タイケルブ錠 250mg	4291022F1026	621911601	1191165020101

X-17. 保険給付上の
注意

特になし

X I . 文 献

X I -1. 引用文献

- 1) Budman, D.R. et al. : Anti-Cancer Drugs 17(8), 921, 2006 [20152931]
- 2) Geyer, C.E. et al. : N. Engl. J. Med. 355(26), 2733, 2006 [20152718]
- 3) 社内資料：国内第Ⅱ相試験 (EGF100642) [20155905]
- 4) 日本乳癌学会：乳癌診療ガイドライン①治療編. 金原出版, 2018
- 5) National Comprehensive Cancer Network : NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer, Version 1. 2019
- 6) De Laurentiis, M. et al. : Clin. Cancer Res. 11(13), 4741, 2005 [20160033]
- 7) WHO : The use of stems in the selection of International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances, 2018
- 8) Common Terminology Criteria for Adverse Events (National Cancer Institute, <http://ctep.cancer.gov>)
- 9) 社内資料：海外第Ⅰ相試験 (EGF10003) [20155889]
- 10) 社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 (EGF109749) [20155906]
- 11) 社内資料：海外臨床試験 (EGF100151) [20155903]
- 12) タイケルブ適正使用ガイド
- 13) Johnston, S. et al. : J. Clin. Oncol. 27(33), 5538, 2009 [20153316]
- 14) 社内資料：海外臨床試験 (EGF30008) [20155904]
- 15) Chu, Q.S.C. et al. : J. Clin. Oncol. 25(24), 3753, 2007 [20152754]
- 16) Nakagawa, K. et al. : Jpn. J. Clin. Oncol. 39(2), 116, 2009 [20152927]
- 17) 社内資料：海外第Ⅰ相試験 (EGF10030) [20155908]
- 18) 社内資料：海外臨床薬理試験 (EGF114271) [20170446]
- 19) Olayioye, M.A. et al. : EMBO J. 19(13), 3159, 2000 [20153197]
- 20) Slamon, D.J. et al. : Science 235(4785), 177, 1987 [20153155]
- 21) Salomon, D.S. et al. : Crit. Rev. Oncol. Hematol. 19(3), 183, 1995 [20152712]
- 22) Sainsbury, J.R.C. et al. : J. Clin. Pathol. 38(11), 1225, 1985 [20152933]
- 23) Rusnak, D.W. et al. : Mol. Cancer Ther. 1(2), 85, 2001 [20152843]
- 24) 社内資料：薬効薬理試験 (2) [20155892]
- 25) 社内資料：薬効薬理試験 (3) [20155893]
- 26) 社内資料：薬効薬理試験 (4) [20155894]
- 27) 社内資料：薬効薬理試験 (5) [20155895]
- 28) 社内資料：薬効薬理試験 [20155891]
- 29) 社内資料：薬効薬理試験 (6) [20155896]
- 30) 社内資料：薬効薬理試験 (7) [20155897]
- 31) 社内資料：薬効薬理試験 (8) [20155898]
- 32) 社内資料：薬効薬理試験 (9) [20155899]
- 33) 社内資料：薬効薬理試験 (10) [20155900]
- 34) 社内資料：薬効薬理試験 (11) [20155901]
- 35) 社内資料：国内臨床試験 (EGF10020) [20155884]
- 36) Chu, Q.S.C. et al. : Clin. Cancer Res. 14(14), 4484, 2008 [20152865]
- 37) 社内資料：海外臨床薬理試験 (EGF10014) [20155888]
- 38) Koch, K.M. et al. : J. Clin. Oncol. 27(8), 1191, 2009 [20152930]
- 39) Kimball, K.J. et al. : Gynecol. Oncol. 111(1), 95, 2008 [20152907]
- 40) Fumoleau, P. et al. : Breast 23(5), 663, 2014 [20160034]
- 41) LoRusso, P.M. et al. : J. Clin. Oncol. 26(18), 3051, 2008 [20152836]
- 42) Storniolo, A.M. et al. : J. Clin. Oncol. 26(20), 3317, 2008 [20152837]
- 43) 社内資料：分布に関する試験 [20155885]
- 44) Polli, J.W. et al. : Drug Metab. Dispos. 36(4), 695, 2008 [20152934]
- 45) 社内資料：代謝に関する試験 (EGF10019) [20155890]
- 46) 社内資料：代謝に関する試験 (1) [20155886]

- | | |
|--|------------|
| 47) 社内資料：代謝に関する試験（2） | [20155887] |
| 48) Castellino, S. et al. : Drug Metab. Dispos. 40(1), 139, 2012 | [20160032] |
| 49) Smith, D.A. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 67(4), 421, 2009 | [20152946] |
| 50) 社内資料：海外臨床薬理試験（EGF10015） | [20155880] |
| 51) 社内資料：海外臨床薬理試験（EGF10009） | [20155881] |
| 52) 社内資料：海外臨床試験（EGF30001） | [20155907] |
| 53) Brain, E. et al. : Br. J. Cancer 106(4), 673, 2012 | [20160035] |
| 54) 社内資料：海外臨床薬理試験（EGF110557） | [20155882] |
| 55) de Jonge, M.J.A. et al. : Invest. New Drugs 31(3), 751, 2013 | [20155115] |
| 56) Midgley, R.S. et al. : Ann. Oncol. 18(12), 2025, 2007 | [20152914] |
| 57) 社内資料：海外臨床試験（EGF109275） | [20155883] |
| 58) Thomas, F. et al. : Nat. Rev. Cancer 7(5), 332, 2007 | [20152935] |
| 59) 社内資料：海外臨床試験（EGF105485） | [20155902] |
| 60) The Allele Frequency (http://www.allelefrequencies.net/) | |

X I-2. その他の参考文献

該当資料なし

X II . 参考資料

X II-1. 主な外国での発売状況

本剤は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（2015年7月現在）。また、本剤とレトロゾール又はアロマターゼ阻害剤との併用療法は85の国及び地域で承認されている（2015年7月現在）。

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。

【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

【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。

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

下表に、米国及び英国における販売名、剤形・規格、承認年月日、効能・効果、及び用法・用量（翻訳）を示す。なお、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。

国名	米国
販売会社	Novartis
販売名	TYKERB
剤形・規格	錠剤・250mg
承認年月日	2007 年 3 月 13 日
効能・効果	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。 ・ 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。 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。
用法・用量	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。 ホルモン受容体及び HER2 と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。 ・ 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 回分飲んでではない。 （2018 年 12 月改訂）

国名	英国
販売会社	Novartis
販売名	Tyverb
剤形・規格	錠剤・250mg
承認年月日	2008年6月10日
効能・効果	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。 ・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アロマターゼ阻害剤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+アロマターゼ阻害剤併用とトラスツズマブ+アロマターゼ阻害剤併用の有効性を比較したデータはない。
用法・用量	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。 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。 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。 <u>用法・用量</u> <u>Tyverb／カペシタビン併用時の用法・用量</u> 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。 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。 <u>Tyverb／トラスツズマブ併用時の用法・用量</u> 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。 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。 <u>Tyverb／アロマターゼ阻害剤併用時の用法・用量</u> 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。 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。 <u>投与方法</u> 1日量を分割してはならない。 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。 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。 (2018年12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。使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」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。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【使用上の注意】「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」

- (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないため、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。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指導すること。〔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) 授乳中の女性に投与する場合には授乳を避けさせること。〔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)	8.1 Pregnancy <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>]. Advise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk to the fetus. 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. <u>Data</u> <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. 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). 8.2 Lactation <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.
--	--

	分類
オーストラリアの分類 (Australian categorization system for prescribing medicines in pregnancy)	C (2018 年 10 月改訂)

オーストラリアの分類 (Australian categorization 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) 小児等に関する情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

【使用上の注意】「小児等への投与」

小児等に対する有効性及び安全性は確立されていない（使用経験がない）。

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.
英国の SPC (2018 年 12 月改訂)	<u>Paediatric Population</u> The safety and efficacy of Tyverb in children below the age of 18 years have not yet been established. No data are available.

XⅢ. 備考

XⅢ-1. 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 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
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）
手掌・足底発赤知覚不全症候群	39（76）	18（35）	16（31）	5（10）
発疹	20（39）	13（25）	6（12）	1（2）
そう痒症	16（31）	15（29）	1（2）	0
皮膚乾燥	14（27）	12（24）	1（2）	1（2）
色素沈着障害	9（18）	9（18）	0	0
皮膚剥脱	7（14）	6（12）	1（2）	0
ざ瘡	5（10）	3（6）	1（2）	1（2）
多形紅斑	4（8）	4（8）	0	0
爪の障害	4（8）	4（8）	0	0
湿疹	3（6）	3（6）	0	0
嵌入爪	3（6）	2（4）	1（2）	0
ざ瘡様皮膚炎	2（4）	2（4）	0	0
肢端皮膚炎	1（2）	1（2）	0	0
水疱	1（2）	0	1（2）	0
紅斑	1（2）	1（2）	0	0
丘疹性皮膚疹	1（2）	1（2）	0	0
痂皮	1（2）	1（2）	0	0
脂漏性皮膚炎	1（2）	0	1（2）	0
皮膚亀裂	1（2）	1（2）	0	0
皮膚反応	1（2）	1（2）	0	0
蕁麻疹	1（2）	1（2）	0	0
胃腸障害	43（84）	34（67）	8（16）	1（2）
下痢	33（65）	25（49）	7（14）	1（2）
口内炎	21（41）	21（41）	0	0
悪心	13（25）	12（24）	1（2）	0
口唇炎	7（14）	7（14）	0	0
胃不快感	4（8）	4（8）	0	0
嘔吐	4（8）	3（6）	1（2）	0
上腹部痛	3（6）	3（6）	0	0
腹痛	2（4）	2（4）	0	0
便秘	2（4）	2（4）	0	0
消化不良	2（4）	2（4）	0	0
齦歯	1（2）	1（2）	0	0
口内乾燥	1（2）	1（2）	0	0
心窩部不快感	1（2）	1（2）	0	0
胃炎	1（2）	1（2）	0	0
痔核	1（2）	1（2）	0	0
口の感覚鈍麻	1（2）	1（2）	0	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

※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

重症度分類※2 別の主な副作用発現状況				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
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
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)
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)
白血球数減少	13 (25)	2 (4)	10 (20)	1 (2)
好中球数減少	10 (20)	3 (6)	4 (8)	3 (6)
血中アルカリホスファターゼ増加	7 (14)	7 (14)	0	0
赤血球数減少	7 (14)	7 (14)	0	0
ヘモグロビン減少	4 (8)	2 (4)	1 (2)	1 (2)
血中アルブミン減少	3 (6)	3 (6)	0	0
血小板数減少	3 (6)	3 (6)	0	0
血中ブドウ糖増加	2 (4)	1 (2)	0	1 (2)
ヘマトクリット減少	2 (4)	2 (4)	0	0
リンパ球数減少	2 (4)	0	2 (4)	0
体重減少	2 (4)	2 (4)	0	0
血中コレステロール増加	1 (2)	0	1 (2)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (2)	1 (2)	0	0
血中カリウム減少	1 (2)	0	0	1 (2)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (2)	1 (2)	0	0
心電図QT補正間隔延長	1 (2)	0	0	1 (2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2)	1 (2)	0	0
単球数減少	1 (2)	1 (2)	0	0
好中球数増加	1 (2)	1 (2)	0	0
総蛋白減少	1 (2)	1 (2)	0	0
総蛋白増加	1 (2)	1 (2)	0	0
尿量減少	1 (2)	1 (2)	0	0
体重増加	1 (2)	1 (2)	0	0
白血球数増加	1 (2)	1 (2)	0	0
感染症および寄生虫症	23 (45)	15 (29)	6 (12)	2 (4)
爪囲炎	13 (25)	10 (20)	3 (6)	0
蜂巣炎	3 (6)	1 (2)	0	2 (4)
膿痂疹	2 (4)	2 (4)	0	0
膀胱炎	1 (2)	0	1 (2)	0
感染性腸炎	1 (2)	1 (2)	0	0
毛包炎	1 (2)	1 (2)	0	0
単純ヘルペス	1 (2)	1 (2)	0	0
帯状疱疹	1 (2)	0	1 (2)	0
鼻咽頭炎	1 (2)	1 (2)	0	0
口腔ヘルペス	1 (2)	1 (2)	0	0
咽頭炎	1 (2)	0	1 (2)	0
肺結核	1 (2)	0	1 (2)	0
化膿	1 (2)	1 (2)	0	0

※2 : NCI CTCAE ver3.0 に基づく評価

重症度分類※2 別の主な副作用発現状況				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
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
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)
骨髓機能不全	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

※2 : NCI CTCAE ver3.0 に基づく評価

重症度分類※2 別の主な副作用発現状況				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
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海外臨床試験※¹でのグレード別の全副作用の発現状況（海外第Ⅲ相試験：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%）

副作用の種類	重症度分類※ ² 別副作用発現状況					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	
皰瘡様皮膚炎	6（3）	4（2）	1（<1）	1（<1）	0	
爪甲離床症	5（2）	2（<1）	3（1）	0	0	

※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

重症度分類※2 別副作用発現状況					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
ひび・あかぎれ	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
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

※2：NCI CTCAE ver3.0 に基づく評価

重症度分類※2 別副作用発現状況					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
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
白血球数減少	2（＜1）	0	2（＜1）	0	0

※2：NCI CTCAE ver3.0 に基づく評価

重症度分類※2 別副作用発現状況					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
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

※2：NCI CTCAE ver3.0 に基づく評価

重症度分類※2 別副作用発現状況					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
視力障害	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
眼球乾燥	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
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)
プリンスメタル狭心症	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
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
膣分泌物	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
膣出血	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
膣の炎症	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海外臨床試験^{※1}でのグレード別の全副作用の発現状況（海外第Ⅲ相試験：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%）

副作用の種類	重症度分類 ^{※2} 別副作用発現状況 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	
副作用発現例数 (%)	548 (84)	155 (24)	248 (38)	134 (20)	11 (2)	
胃腸障害	413 (63)	193 (30)	155 (24)	62 (9)	2 (<1)	
下痢	348 (53)	174 (27)	116 (18)	55 (8)	2 (<1)	
悪心	129 (20)	92 (14)	33 (5)	4 (<1)	0	
嘔吐	62 (9)	35 (5)	21 (3)	6 (<1)	0	
便秘	19 (3)	16 (2)	3 (<1)	0	0	
消化不良	31 (5)	18 (3)	12 (2)	1 (<1)	0	
腹痛	18 (3)	9 (1)	8 (1)	1 (<1)	0	
上腹部痛	18 (3)	9 (1)	9 (1)	0	0	
口内乾燥	18 (3)	16 (2)	2 (<1)	0	0	
口内炎	26 (4)	20 (3)	5 (<1)	1 (<1)	0	
胃食道逆流性疾患	8 (1)	6 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	
鼓腸	9 (1)	7 (1)	2 (<1)	0	0	
腹部膨満	8 (1)	8 (1)	0	0	0	
腹部不快感	7 (1)	6 (<1)	1 (<1)	0	0	
痔核	3 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	0	
直腸出血	3 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	0	
歯痛	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
嚥下障害	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0	
口腔内潰瘍形成	7 (1)	5 (<1)	1 (<1)	0	0	
胃炎	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	
歯肉出血	6 (<1)	5 (<1)	1 (<1)	0	0	
歯肉痛	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
血便排泄	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0	
アフタ性口内炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
歯肉炎	3 (<1)	3 (<1)	0	0	0	
口唇炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
腹部圧痛	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
心窩部不快感	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0	
口唇乾燥	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0	
口腔内痛	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
肛門そう痒症	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	
大腸炎	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0	
おくび	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	
食道炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
口唇のひび割れ	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	
便失禁	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	
胃潰瘍	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	
胃腸音異常	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
舌痛	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
口唇痛	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
メレナ	1 (<1)	1 (<1)	0	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

副作用の種類	重症度分類※2 別副作用発現状況					発現例数 (%)
	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	
口腔内不快感	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
腭炎	2 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0	
舌障害	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
唾液欠乏	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	
消化管運動障害	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
口の感覚鈍麻	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
口唇潰瘍	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	
嚥下痛	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
食道痛	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
逆流性胃炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
唾液腺障害	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
脆弱歯	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
舌水疱形成	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
舌粘膜剥脱	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
舌潰瘍	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
筋骨格系および結合組織障害	77 (12)	56 (9)	17 (3)	4 (<1)	0	
関節痛	33 (5)	29 (4)	4 (<1)	0	0	
背部痛	15 (2)	8 (1)	4 (<1)	3 (<1)	0	
四肢痛	13 (2)	10 (2)	3 (<1)	0	0	
筋骨格痛	8 (1)	6 (<1)	2 (<1)	0	0	
骨痛	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0	
筋痛	10 (2)	8 (1)	2 (<1)	0	0	
筋骨格系胸痛	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	
筋痙縮	13 (2)	11 (2)	2 (<1)	0	0	
頸部痛	3 (<1)	3 (<1)	0	0	0	
筋力低下	3 (<1)	2 (<1)	0	1 (<1)	0	
関節炎	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	
筋骨格硬直	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	
骨関節炎	5 (<1)	4 (<1)	1 (<1)	0	0	
側腹部痛	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0	
顎痛	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
関節硬直	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
骨粗鬆症	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
四肢不快感	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
運動性低下	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
デュピイトラン拘縮	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0	
椎間板障害	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0	
皮膚および皮下組織障害	370 (57)	208 (32)	136 (21)	26 (4)	0	
発疹	244 (37)	151 (23)	86 (13)	7 (1)	0	
そう痒症	64 (10)	44 (7)	19 (3)	1 (<1)	0	
脱毛症	64 (10)	61 (9)	2 (<1)	1 (<1)	0	
皮膚乾燥	69 (11)	55 (8)	13 (2)	1 (<1)	0	
爪の障害	66 (10)	53 (8)	11 (2)	1 (<1)	0	
ざ瘡様皮膚炎	32 (5)	17 (3)	13 (2)	2 (<1)	0	
爪破損	20 (3)	18 (3)	1 (<1)	1 (<1)	0	
皮膚亀裂	21 (3)	12 (2)	7 (1)	2 (<1)	0	
多汗症	3 (<1)	3 (<1)	0	0	0	

※2 : NCI CTCAE ver3.0 に基づく評価

重症度分類※2 別副作用発現状況					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
寝汗	4 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	0	0
皮膚病変	4 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
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
そう痒性皮疹	5 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	0	0
嵌入爪	4 (<1)	0	4 (<1)	0	0
斑状皮疹	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
紅斑性皮疹	4 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0	0
斑状丘疹状皮疹	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
中毒性皮疹	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0

※2：NCI CTCAE ver3.0に基づく評価

重症度分類※2 別副作用発現状況					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
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
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

※2 : NCI CTCAE ver3.0 に基づく評価

副作用の種類	重症度分類※2 別副作用発現状況				発現例数 (%)
	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
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
膣カンジダ症	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
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

※2 : NCI CTCAE ver3.0 に基づく評価

重症度分類※2 別副作用発現状況					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
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
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

※2：NCI CTCAE ver3.0 に基づく評価

副作用の種類	重症度分類※2 別副作用発現状況					発現例数 (%)
	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	
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	
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	

※2：NCI CTCAE ver3.0 に基づく評価

重症度分類※2 別副作用発現状況					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
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
膣分泌物	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
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

※2：NCI CTCAE ver3.0 に基づく評価

重症度分類※2 別副作用発現状況					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
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相試験：EGF10020 及び国内第Ⅱ相試験：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				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
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
皮膚乾燥	26（30）	22（25）	4（5）	0
そう痒症	23（26）	20（23）	3（3）	0
爪の障害	12（14）	7（8）	5（6）	0
脂漏性皮膚炎	11（13）	6（7）	5（6）	0
皮膚剥脱	11（13）	8（9）	3（3）	0
ざ瘡	7（8）	3（3）	3（3）	1（1）
湿疹	5（6）	3（3）	2（2）	0
皮膚反応	4（5）	3（3）	1（1）	0
ざ瘡様皮膚炎	3（3）	2（2）	1（1）	0
ひび・あかぎれ	3（3）	2（2）	1（1）	0
紅斑	3（3）	3（3）	0	0
接触性皮膚炎	3（3）	1（1）	2（2）	0
脱毛症	3（3）	3（3）	0	0
剥脱性発疹	3（3）	2（2）	1（1）	0
嵌入爪	3（3）	2（2）	1（1）	0
色素沈着障害	2（2）	2（2）	0	0
過角化	1（1）	1（1）	0	0
丘疹	1（1）	1（1）	0	0
紅色汗疹	1（1）	1（1）	0	0
水疱	1（1）	1（1）	0	0
多形紅斑	1（1）	0	1（1）	0
爪痛	1（1）	1（1）	0	0
皮脂欠乏性湿疹	1（1）	0	1（1）	0
皮膚炎	1（1）	0	1（1）	0
胃腸障害				
下痢	64（73）	37（42）	22（25）	5（6）
口内炎	31（35）	19（22）	12（14）	0
悪心	21（24）	20（23）	1（1）	0
嘔吐	12（14）	10（11）	2（2）	0
便秘	7（8）	5（6）	2（2）	0
口唇炎	6（7）	6（7）	0	0
胃不快感	5（6）	4（5）	1（1）	0
上腹部痛	4（5）	3（3）	1（1）	0
鼓腸	3（3）	3（3）	0	0
歯肉炎	3（3）	2（2）	1（1）	0
腹痛	3（3）	3（3）	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。

1.カペシタビンとの併用：1250mg

2.アロマターゼ阻害剤との併用：1500mg」である。

副作用の種類	タイケルブ 900～1800mg/日			
	全体	Grade 1	Grade 2	Grade 3
口内乾燥	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0
消化不良	2 (2)	2 (2)	0	0
胃腸出血	1 (1)	0	1 (1)	0
下腹部痛	1 (1)	0	1 (1)	0
血便排泄	1 (1)	1 (1)	0	0
口の錯感覚	1 (1)	0	1 (1)	0
口唇のひび割れ	1 (1)	1 (1)	0	0
口唇びらん	1 (1)	1 (1)	0	0
歯肉出血	1 (1)	1 (1)	0	0
心窩部不快感	1 (1)	0	1 (1)	0
舌炎	1 (1)	1 (1)	0	0
舌障害	1 (1)	1 (1)	0	0
舌苔	1 (1)	1 (1)	0	0
嚥下障害	1 (1)	1 (1)	0	0
肛門出血	1 (1)	1 (1)	0	0
臨床検査				
リンパ球数減少	10 (11)	2 (2)	5 (6)	3 (3)
血中アルカリホスファターゼ増加	10 (11)	7 (8)	3 (3)	0
体重減少	10 (11)	9 (10)	1 (1)	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
血中ビリルビン増加	8 (9)	3 (3)	5 (6)	0
白血球数減少	7 (8)	5 (6)	2 (2)	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
ヘモグロビン減少	6 (7)	4 (5)	2 (2)	0
赤血球数減少	6 (7)	5 (6)	1 (1)	0
ヘマトクリット減少	5 (6)	4 (5)	1 (1)	0
駆出率減少	5 (6)	5 (6)	0	0
好中球数減少	5 (6)	3 (3)	2 (2)	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)
血中アルブミン減少	3 (3)	3 (3)	0	0
尿中血陽性	3 (3)	3 (3)	0	0
C-反応性蛋白増加	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0
血中カルシウム増加	2 (2)	2 (2)	0	0
血中尿酸増加	2 (2)	2 (2)	0	0
好塩基球数増加	2 (2)	2 (2)	0	0
好酸球百分率増加	2 (2)	2 (2)	0	0
好中球数増加	2 (2)	2 (2)	0	0
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

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

副作用の種類	タイケルブ 900~1800mg/日			
	全体	Grade 1	Grade 2	Grade 3
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
带状疱疹	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

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

重症度分類※2別の主な副作用発現状況

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
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

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 〒105-6333

TYK00007ZG0001 (DK)