

# 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2008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<sup>®</sup> Tablets 250mg**

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方せん医薬品 注意－医師等の処方せんにより使用すること
規格・含量	1錠中にラパチニブトシル酸塩水和物 405mg（ラパチニブとして 250mg）を含有する。
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	製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社 提携：日本化薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	グラクソ・スミスクライン株式会社 カスタマー・ケア・センター TEL 0120 - 561 - 007 (9:00～18:00 / 土日祝日および当社休業日を除く) FAX 0120 - 561 - 047 (24時間受付) <a href="http://www.glaxosmithkline.co.jp">http://www.glaxosmithkline.co.jp</a> 日本化薬株式会社 医薬事業本部 営業本部 学術情報部 医薬品情報センター TEL 0120 - 505 - 282 (9:00～17:30 / 土日祝日および当社休業日を除く) 医療関係者向けホームページ <a href="http://mink.nipponkayaku.co.jp/">http://mink.nipponkayaku.co.jp/</a>

本IFは2011年3月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

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.info.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年が経過した現在、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新たな IF 記載要領が策定された。

### 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。
- ② IF 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]

- ① IF 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。

- ② IF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2008」（以下、「IF記載要領2008」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2008」は、平成21年4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2008」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2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、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、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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、今後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。

(2008年9月)

# 目 次

略語一覧	1	7. 溶出性	9
<b>I. 概要に関する項目</b>		8. 生物学的試験法	9
1. 開発の経緯	2	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	3	10. 製剤中の有効成分の定量法	9
		11. 力価	9
<b>II. 名称に関する項目</b>		12. 混入する可能性のある夾雑物	9
1. 販売名	4	13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	10
(1) 和名	4	14. その他	10
(2) 洋名	4		
(3) 名称の由来	4	<b>V. 治療に関する項目</b>	
2. 一般名	4	1. 効能又は効果	11
(1) 和名(命名法)	4	2. 用法及び用量	12
(2) 洋名(命名法)	4	3. 臨床成績	16
(3) ステム	4	(1) 臨床データパッケージ	16
3. 構造式又は示性式	4	(2) 臨床効果	16
4. 分子式及び分子量	4	(3) 臨床薬理試験：忍容性試験	19
5. 化学名(命名法)	5	(4) 探索的試験：用量反応探索試験	19
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	(5) 検証的試験	20
7. CAS登録番号	5	1) 無作為化並行用量反応試験	20
		2) 比較試験	20
<b>III. 有効成分に関する項目</b>		3) 安全性試験	21
1. 物理化学的性質	6	4) 患者・病態別試験	21
(1) 外観・性状	6	(6) 治療的使用	21
(2) 溶解性	6	1) 使用成績調査・特定使用成績調査	
(3) 吸湿性	6	(特別調査)・製造販売後臨床試験	
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	7	(市販後臨床試験)	21
(5) 酸塩基解離定数	7	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	21
(6) 分配係数	7		
(7) その他の主な示性値	7		
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
3. 有効成分の確認試験法	7	1. 薬理的に関連ある化合物	
4. 有効成分の定量法	7	又は化合物群	22
		2. 薬理作用	22
<b>IV. 製剤に関する項目</b>		(1) 作用部位・作用機序	22
1. 剤形	8	(2) 薬効を裏付ける試験成績	23
(1) 剤形の区別、規格及び性状	8	(3) 作用発現時間・持続時間	27
(2) 製剤の物性	8		
(3) 識別コード	8	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、		1. 血中濃度の推移・測定法	28
無菌の旨及び安定な pH 域等	8	(1) 治療上有効な血中濃度	28
2. 製剤の組成	8	(2) 最高血中濃度到達時間	28
(1) 有効成分(活性成分)の含量	8	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	28
(2) 添加物	8	(4) 中毒域	29
(3) その他	8	(5) 食事・併用薬の影響	30
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	8	(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	30
4. 製剤の各種条件下における安定性	9	2. 薬物速度論的パラメータ	30
5. 調製法及び溶解後の安定性	9	(1) コンパートメントモデル	30
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9		

(2) 吸収速度定数	30
(3) バイオアベイラビリティ	30
(4) 消失速度定数	30
(5) クリアランス	30
(6) 分布容積	31
(7) 血漿蛋白結合率	31
3. 吸収	31
4. 分布	31
(1) 血液 - 脳関門通過性	32
(2) 血液 - 胎盤関門透過性	32
(3) 乳汁への移行性	32
(4) 髄液への移行性	32
(5) その他の組織への移行性	32
5. 代謝	33
(1) 代謝部位及び代謝経路	33
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種	35
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	35
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	35
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	35
6. 排泄	35
(1) 排泄部位及び経路	35
(2) 排泄率	35
(3) 排泄速度	35
7. 透析等による除去率	35

## VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

1. 警告内容とその理由	36
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	37
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	37
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	38
5. 慎重投与内容とその理由	38
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	39
7. 相互作用	40
(1) 併用禁忌とその理由	40
(2) 併用注意とその理由	41
8. 副作用	44
(1) 副作用の概要	44
(2) 重大な副作用と初期症状	45
(3) その他の副作用	49
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	53
(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	60

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	60
9. 高齢者への投与	60
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	61
11. 小児等への投与	61
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	61
13. 過量投与	62
14. 適用上の注意	62
15. その他の注意	62
16. その他	62

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	63
(1) 薬効薬理試験 (「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)	63
(2) 副次的薬理試験	63
(3) 安全性薬理試験	63
(4) その他の薬理試験	63
2. 毒性試験	64
(1) 単回投与毒性試験	64
(2) 反復投与毒性試験	64
(3) 生殖発生毒性試験	66
(4) その他の特殊毒性	67

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	68
2. 有効期間又は使用期限	68
3. 貯法・保存条件	68
4. 薬剤取扱い上の注意点	68
(1) 薬局での取り扱いについて	68
(2) 薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	68
5. 承認条件等	68
6. 包装	68
7. 容器の材質	69
8. 同一成分・同効薬	69
9. 国際誕生年月日	69
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	69
11. 薬価基準収載年月日	69
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	69
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	69
14. 再審査期間	69
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	69
16. 各種コード	69
17. 保険給付上の注意	70

---

<b>XI. 文献</b>	
1. 引用文献	71
2. その他の参考文献	71
<b>XII. 参考資料</b>	
1. 主な外国での発売状況	72
2. 海外における臨床支援情報	74
(1) 妊婦に関する海外情報 (FDA・ オーストラリア分類)	74
(2) 小児等への投与に関する海外情報	74
<b>XIII. 備考</b>	
その他の関連資料	75

## 略語一覧

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)  
P-gp : 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

## 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新規のチロシンキナーゼ阻害薬である。本剤は細胞増殖促進のシグナル伝達系を活性化する HER（ErbB 受容体）ファミリーの EGFR（ErbB1）と HER2（ErbB2）の両者に対して強力かつ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 試験）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<sup>1)</sup>。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 試験）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 試験）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<sup>2)</sup>。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また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。また、2010 年 12 月現在、本剤は 98 の国および地域で承認されている。

本邦では、本剤単独療法による第 I 相臨床試験（EGF10020 試験）が 2002 年より開始され、第 II 相臨床試験（EGF100642 試験）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<sup>3)</sup>。なお、海外第 III 相臨床試験（EGF100151 試験）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 試験）を開始し、第 I 相パートにおいて既に忍容性が確認されている。2011 年 4 月現在、第 II 相パートにおける検討が進行中である。

本邦では 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。

## 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) の両者に対して強力かつ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。(22～25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 試験)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。(17～18頁参照)
3. 日本国内における本剤単独療法による第Ⅱ相臨床試験(EGF100642 試験)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し、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) が認められた<sup>3) 注1) 注2)</sup>。
4. 海外におけるカペシタビンとの併用による第Ⅲ相臨床試験(EGF100151 試験) の本薬とカペシタビンとの併用療法群において、臨床検査値異常を含む副作用発現率は87% (172例/198例) であり、発現率が20%以上の副作用は下痢(60%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群(49%)、悪心(40%)、発疹(25%) および嘔吐(20%)であった。(54頁参照)
5. 日本国内における本剤とカペシタビンの併用による第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験(EGF109749 試験) での第Ⅰ相パートにおいて、臨床検査値異常を含む副作用発現率は100% (6例/6例) であり、発現率が20%以上の副作用は疲労(83%)、下痢(67%)、瘙癢症(67%)、食欲不振(50%)、発疹(50%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加(50%)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加(33%)、血中ビリルビン増加(33%)、皮膚乾燥(33%) および手掌・足底発赤知覚不全症候群(33%) であった。(53頁参照)
6. 日本国内における本剤単独療法による第Ⅱ相臨床試験(EGF100642 試験) において、臨床検査値異常を含む副作用発現率は97% (62例/64例) であり、発現率が20%以上の副作用は下痢(75%)、発疹(55%)、口内炎(41%)、そう痒症(31%)、食欲不振(31%)、疲労(28%)、皮膚乾燥(28%) および悪心(27%) であった<sup>3) 注1) 注2)</sup>。
7. カペシタビンとの併用において、本剤1日1回の経口投与で抗腫瘍効果を示す。(20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、下痢およびQT 間隔延長がみられている。(45～49頁参照)

注1) 本剤の承認された用法・用量：カペシタビンとの併用において、通常、成人にはラパチニブとして1250mg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。

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

### 1. 販売名

(1) 和名

タイケルブ<sup>®</sup>錠 250mg

(2) 洋名

Tykerb<sup>®</sup> Tablets 250mg

(3) 名称の由来

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

### 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)

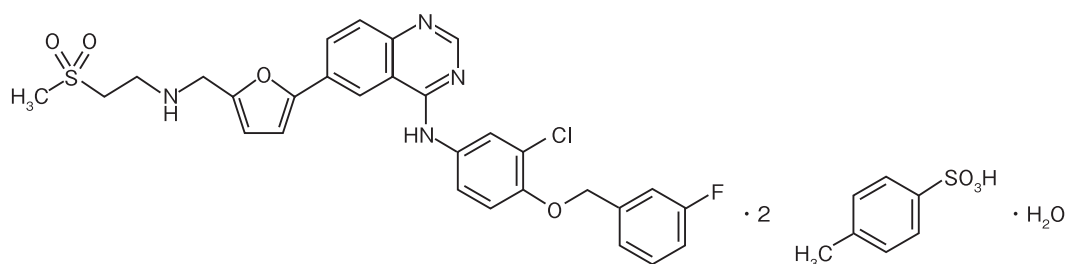
Lapatinib Tosilate Hydrate (JAN)

lapatinib (INN)

(3) ステム

tyrosine kinase inhibitors (チロシンキナーゼ阻害剤) : -tinib<sup>4)</sup>

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 : C<sub>29</sub>H<sub>26</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S · 2C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S · H<sub>2</sub>O

分子量 : 943.48

**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)

**6. 慣用名、別名、略号、記号番号**

G W2016、GW572016F、572016、GW572016

**7. CAS 登録番号**

388082 - 78 - 8

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

黄色の粉末である。

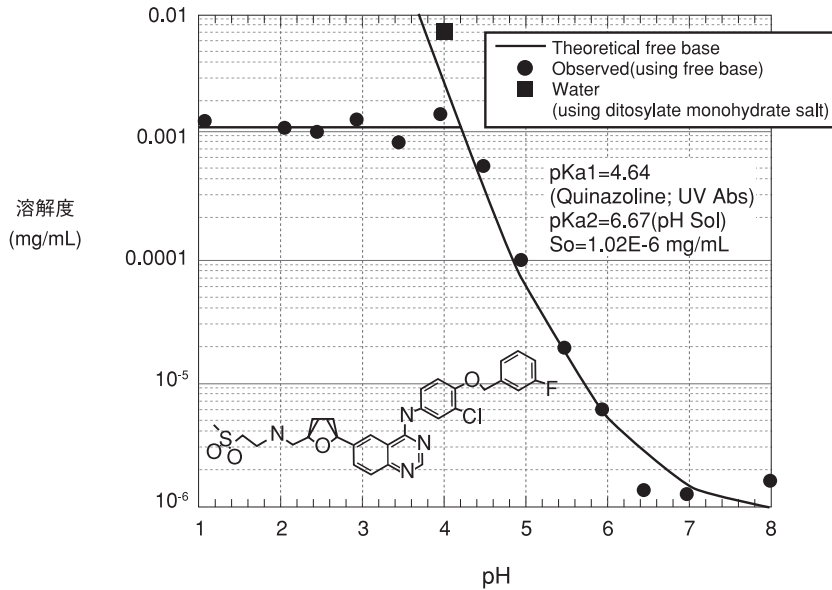
##### (2) 溶解性

###### 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



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

$pK_{a1} = 4.6$

$pK_{a2} = 6.7$

(6) 分配係数

分配係数（log P）：6.0（1-オクタノール／水）

(7) その他の主な示性値

1) 旋光度

ラパチニプトシル酸塩水和物は、不斉中心を有さないため、旋光性を示さない。

2) pH

pH：4.0（飽和水溶液）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	包装形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	30℃ /65% RH	PE 袋 <sup>注3)</sup>	36 ヶ月	変化なし
加速試験	40℃ /75% RH	PE 袋 <sup>注3)</sup>	6 ヶ月	変化なし
苛酷試験 <sup>注1)</sup> (光 <sup>注2)</sup> )	遮光	PE 袋 <sup>注3,4)</sup>	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 およ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/m<sup>2</sup> 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またはプラスチックタイで密閉後、金属、プラスチックまたは段ボール容器で遮光

3. 有効成分の確認試験法

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




4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

## Ⅳ. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、規格及び性状

販売名	表	裏	側面	質量	色 / 剤形
タイケルブ錠 250mg	 長径：19.1mm 短径：10.5mm		 厚さ：6.9mm	927.0mg	黄色楕円形のフィルム コーティング錠

#### (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。

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

1 錠中に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。

### 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない。

#### 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	24 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 <sup>注1)</sup> (光 <sup>注2)</sup> )	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/m<sup>2</sup>以上の光を照射

#### 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない。

#### 6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない。

#### 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。

#### 8. 生物学的試験法

該当しない。

#### 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

#### 10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

#### 11. 力価

該当しない。

#### 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. 製剤に関する項目

#### 13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない。

#### 14. その他

該当しない。

## V. 治療に関する項目

### 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・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) 本剤の投与を行う場合には、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) 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。
- (5) 初回化学療法における本剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に関して、有効性及び安全性は確立していない。

(解説)

(1)

本剤の適応となる患者は、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が対象となる。本剤とカペシタビン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)

本剤の術前・術後補助化学療法に対する本剤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。

(5)

初回化学療法における本剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用療法において、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. 治療に関する項目

### 2. 用法及び用量

カペシタビンとの併用において、通常、成人にはラパチニブとして1250mg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。

#### 用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 本剤を含むがん化学療法は、「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、 $C_{max}$  及び AUC が上昇するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の前後1時間以内の服用は避けること。（「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（EGF100151 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 <sup>注1)</sup>	1回目	投与継続 (1～2週後に再検)	回復：投与継続 持続：休薬 (3週以内に再検)
			回復：1000mg/日に減量して再開可能 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	

※ 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

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% <sup>注2)</sup> )	> 3.0 × ULN	中止
上記以外	> 8.0 × ULN	休薬 (2週後に再検) 有効性が得られている場合、1000mg/日に減量して再開可能
	> 5.0 × ULN <sup>注3)</sup> (無症候性にて2週間継続)	
	> 3.0 × ULN (症候性 <sup>注4)</sup> )	
－	> 3.0 × ULN (無症候性)	継続 (1週間ごとに再検) ALT > 3.0 × ULN が4週間継続した場合は中止
－	≤ 3.0 × ULN	継続

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

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 <sup>3</sup> ≤ Neu < 1000/mm <sup>3</sup> 25000/mm <sup>3</sup> ≤ Pt < 75000/mm <sup>3</sup> 6.5g/dL ≤ Hb < 9.0g/dL <sup>注5)</sup> 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 1000mg/日に減量して再開
Neu < 500/mm <sup>3</sup> Pt < 25000/mm <sup>3</sup> Hb < 6.5g/dL <sup>注5)</sup> 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 1000mg/日に減量して継続 4 回目：1000mg/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 1000mg/日に減量して再開可能
Grade 4	休薬 (Grade 1 以下に回復するまで最大 14 日間可能) した後、減量、継続、再開等は事象毎に判断

Grade は NCI CTCAE<sup>5)</sup> (ver.3.0) 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。本剤の投与にあたっては、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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup>) 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 <sup>2</sup> 未満	1200mg
1.36m <sup>2</sup> 以上 1.66m <sup>2</sup> 未満	1500mg
1.66m <sup>2</sup> 以上 1.96m <sup>2</sup> 未満	1800mg
1.96m <sup>2</sup> 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。



(4)

海外臨床薬理試験において本剤は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ころ、同じ1日投与量を1日1回投与した場合と比較して、約4倍の蓄積が認められ、全身曝露量は約2倍の高値となった。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・減量の基準

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/m<sup>2</sup>を1日2回（25%減量）、減量段階2では500mg/m<sup>2</sup>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)－2) 海外臨床試験」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 <sup>2</sup> 未満	1200mg	900mg	600mg
1.36m <sup>2</sup> 以上1.41m <sup>2</sup> 未満	1500mg		
1.41m <sup>2</sup> 以上1.51m <sup>2</sup> 未満		1200mg	
1.51m <sup>2</sup> 以上1.66m <sup>2</sup> 未満			900mg
1.66m <sup>2</sup> 以上1.81m <sup>2</sup> 未満	1800mg		
1.81m <sup>2</sup> 以上1.96m <sup>2</sup> 未満	2100mg		
1.96m <sup>2</sup> 以上			

## V. 治療に関する項目

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

分類	国	試験相	試験番号	用法・用量		投与症例数
評価資料	日本	第Ⅰ相	EGF10020	Lap 単独	900 ~ 1800mg QD	24 例
		第Ⅱ相	EGF100642	Lap 単独	①コホート A 1500mg QD ②コホート B 1500mg QD	64 例 ① 42 例 ② 22 例
		第Ⅰ / Ⅱ相	EGF109749	Lap + Cap 併用	Lap1250mg QD + Cap2000 mg/m <sup>2</sup> (1000mg/m <sup>2</sup> BID) (14 日 /3 週間ごと)	6 例 (パート 1)
	海外	第Ⅲ相	EGF100151	① Cap 単独 ② Lap+Cap 併用	① Cap2500mg/m <sup>2</sup> (1250mg/m <sup>2</sup> BID) (14 日 /3 週間ごと) ② Lap1250mg QD + Cap2000 mg/m <sup>2</sup> (1000mg/m <sup>2</sup> BID) (14 日 /3 週間ごと)	389 例 ① 191 例 ② 198 例
参考資料	海外	第Ⅰ相	EGF10003	Lap 単独	175 ~ 1800mg QD 500 ~ 900mg BID	81 例
			EGF10004	Lap 単独	500 ~ 1600mg QD	67 例
			EGF10005	Lap + Cap 併用	Lap1250 または 1500mg QD + Cap1500 ~ 2500mg/m <sup>2</sup> (750 ~ 1250mg/m <sup>2</sup> BID)	45 例
		第Ⅱ相	EGF20002	Lap 単独	1250 または 1500mg QD	78 例
			EGF20008	Lap 単独	①コホート A 1500mg QD ②コホート B 1500mg QD	229 例 ① 140 例 ② 89 例

Lap：ラパチニブ、Cap: カペシタビン、QD：1日1回、BID：1日2回

コホート A：HER2 が過剰発現している患者群（IHC 3 +あるいは FISH +の患者）

コホート B：HER2 が過剰発現していない患者群（IHC 0、1 +あるいは FISH -の患者）

#### (2) 臨床効果

##### 1) 国内臨床試験<sup>6)</sup>

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 = 6) 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/m<sup>2</sup>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、2サイクル終了時点における New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors (RECIST) 判定による抗腫瘍効果は、PR (30%以上の腫瘍縮小効果) が1例、SDが5例であった。(2007年9月時点の中間解析結果)

社内資料：国内第Ⅰ / Ⅱ相試験 (EGF109749)

2) 海外臨床試験<sup>2)</sup>

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とし、本剤とカペシタビン併用療法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/m<sup>2</sup> 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た<sup>7)</sup>。カペシタビン単独療法は、カペシタビン 1250mg/m<sup>2</sup> 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（独立データモニタリング委員会における評価結果）、本剤とカペシタビン併用療法（n=160）はカペシタビン単独療法（n=161）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（NCI-CTCAE）	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 Neu < 1.0 × 10 <sup>9</sup> /L Pt < 75.0 × 10 <sup>9</sup> /L Hb < 9.0g/dL <sup>注1)</sup> Cre > 1.5mg/dL 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

V. 治療に関する項目

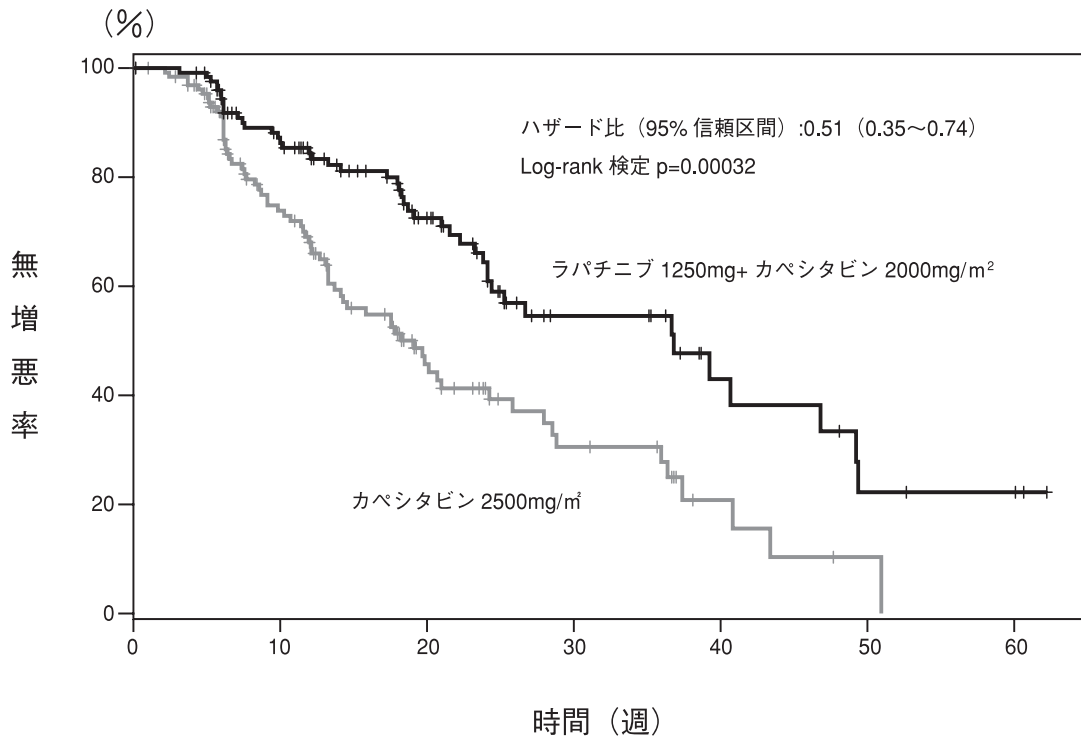


図 TTP の Kaplan-Meier 曲線 (海外臨床試験)

Geyer CE, et al. N Engl J Med. 2006; 355: 2733-2743

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

＜外国人における成績＞<sup>8) 9)</sup>

海外第 I 相試験として、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/m<sup>2</sup>/日 (750mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup> を 1 日 2 回 2 週間連日投与後、1 週間休薬をもって 1 サイクルとする用法・用量を決定した。

表 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 <sup>2</sup> /日 (750mg/m <sup>2</sup> BID)	4 例
2 (至適レジメン)	1250mg QD	2000mg/m <sup>2</sup> /日 (1000mg/m <sup>2</sup> BID)	31 例
3	1250mg QD	2500 mg/m <sup>2</sup> /日 (1250mg/m <sup>2</sup> BID)	3 例
4	1500mg QD	2000mg/m <sup>2</sup> /日 (1000mg/m <sup>2</sup> BID)	7 例

QD : 1 日 1 回、BID : 1 日 2 回

Chu QSC, et al. J Clin Oncol. 2007; 25: 3753-3758  
社内資料：海外臨床試験 (EGF10005)

＜参考：ラパチニブ単独療法での成績＞<sup>10)</sup>

国内第 I 相試験として、EGFR または 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 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 または Grade 2 の副作用であり、忍容性は良好であった。

社内資料：国内第 I 相試験 (EGF10020)

注) 本剤の承認された用法・用量：カペシタビンとの併用において、通常、成人にはラパチニブとして 1250mg 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。

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

「V - 3 - (3) 臨床薬理試験」＜外国人における成績＞参照。

## V. 治療に関する項目

### (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

<外国人のデータ><sup>2) 11)</sup>

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。本治験は国際共同治験であり、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、および米国の医療機関 141 施設で実施された。

試験デザイン	無作為化非盲検比較試験
対象	18 歳以上の進行性または転移性乳癌の女性患者
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・アントラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤およびトラスツズマブによる治療歴を有する患者</li> <li>・RECIST で定義される測定可能病変を有すること</li> <li>・ECOG-PS：0 または 1</li> <li>・HER2 の過剰発現（IHC 法による染色スコアが 3 +、または 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</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・カペシタビンによる治療歴を有する患者</li> </ul>
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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/m<sup>2</sup> 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</li> <li>・カペシタビン単独療法群：カペシタビン 1250mg/m<sup>2</sup> を 1 日 2 回 14 日間投与し 7 日間休薬するレジメン</li> </ul> <p>投与は病勢の進行が認められるまで、あるいは忍容できない毒性の発現又はその他の理由により試験を中止するまで継続</p>
主要評価項目	無増悪期間（time to progression：TTP）
副次評価項目	PFS、奏効率（CR+PR）、臨床的有用率（CR、PR、または 6 ヶ月以上持続している SD）、全生存（overall survival）
結果	<p><u>主要評価</u></p> <p>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）。（「V - 3 - (2) 臨床効果 2) 海外臨床試験」参照）</p> <p><u>副次評価</u></p> <p>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&lt;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。</p> <p><u>副作用</u>（カットオフ日：2006 年 4 月 3 日）</p> <p>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（併用療法群の副作用詳細は、「Ⅷ - 8 - (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項を参照）。</p> <p>カペシタビン単独療法群における主な副作用は手掌・足底発赤知覚不全症候群 93 例（49%）、悪心 74 例（39%）、下痢 71 例（37%）であった。</p> <p>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。</p>

Geyer CE, et al. N Engl J Med. 2006; 355: 2733-2743  
社内資料：海外臨床試験（EGF100151）

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）

該当しない。

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]

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

[指示事項]

1. 実施中の国内第 I / II 相試験（EGF109749 試験）について、結果が得られ次第、当該結果を迅速かつ適切に公開すること。
2. 海外で実施中の低脂肪食摂取後 1 時間前、低脂肪食又は高脂肪食摂取 1 時間後に本薬を投与した場合の薬物動態を検討する試験（EGF111582 試験）について、結果が得られ次第、当該結果を迅速かつ適切に公開すること。
3. 海外で実施中の P-gp 基質の薬物動態に及ぼす本薬の影響を検討する試験（EGF110557 試験）について、結果が得られ次第、当該結果を迅速かつ適切に公開すること。
4. 海外で実施中の胃内 pH が本薬の BA に及ぼす影響を検討する試験（EGF109275 試験）について、結果が得られ次第、当該結果を迅速かつ適切に公開すること。

## Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ゲフィチニブ、エルロチニブ

### 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<sup>12)</sup>。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<sup>13)-15)</sup>、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<sup>16)</sup>。

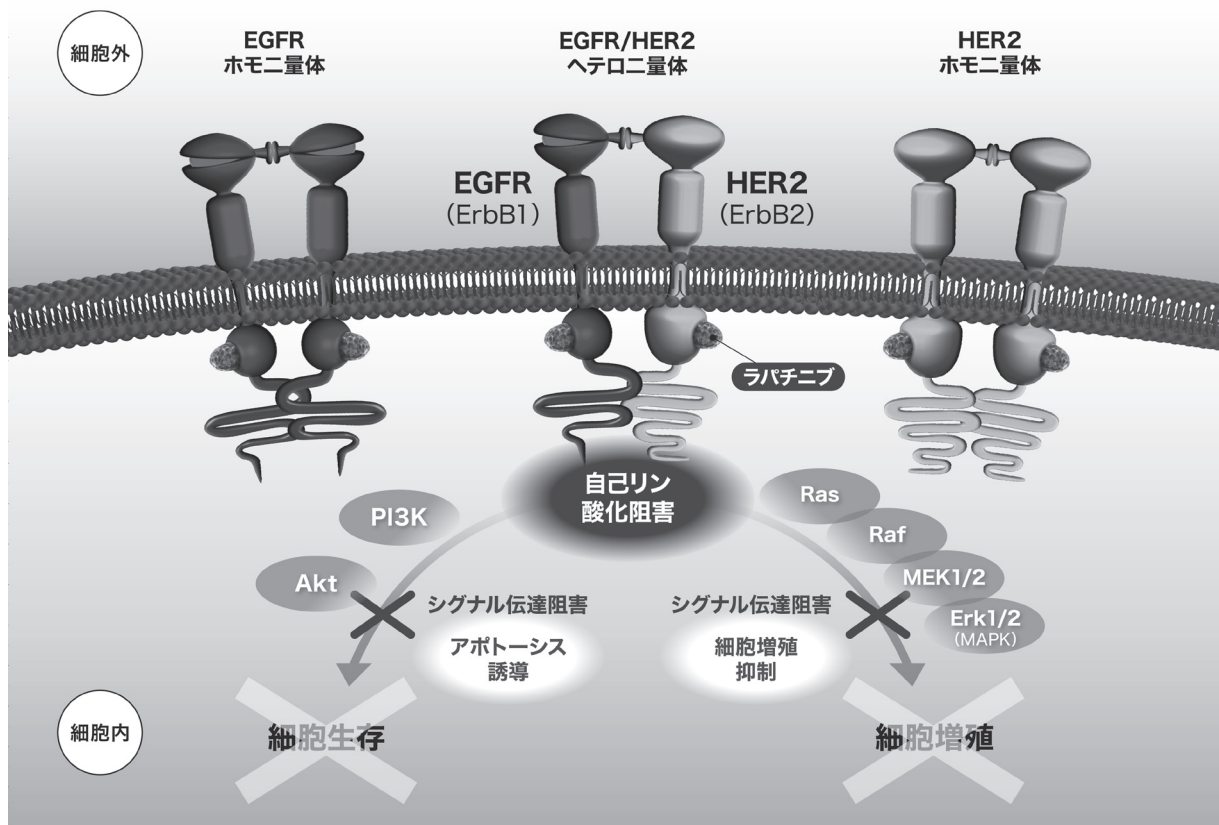


図 ラパチニブの作用機序

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *In vitro* における作用

① EGFR 及び HER2 チロシンキナーゼ活性阻害作用

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 μM) とともに反応させたところ、ラパチニブ二塩酸塩は濃度依存的に EGFR 及び HER2 のチロシンキナーゼ活性を阻害した。IC<sub>50</sub> 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 IC<sub>50</sub> 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。

表 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 <sub>50</sub> 値、nM)
EGFR	10.8 ± 0.53
HER2	9.2 ± 0.75

平均値 ± 標準誤差 (n = 2)

表 各種キナーゼ活性に対する阻害作用

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

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 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<sup>16)</sup>

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  $\mu$ 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。

表 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 <sub>50</sub> 値、 $\mu$ M)
HN5	頭頸部扁平上皮癌細胞	EGFR	0.21 $\pm$ 0.06
		HER2	0.06 $\pm$ 0.03
BT474	乳管癌細胞	EGFR	0.17 $\pm$ 0.03
		HER2	0.08 $\pm$ 0.02

平均値  $\pm$  標準誤差 (n = 4)

### ③ Akt 及び Erk のリン酸化に対する阻害作用

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  $\mu$ 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 (IC<sub>50</sub> 値: 約 3  $\mu$ M) より BT474 細胞 (IC<sub>50</sub> 値: 約 0.1  $\mu$ 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 IC<sub>50</sub> 値は約 0.1  $\mu$ M であった。

### ④ アポトーシス誘導作用

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  $\mu$ 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。

⑤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

各種ヒト細胞をラパチニブトシル酸塩水和物 (0.0015 ~ 30  $\mu$ 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。

表 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IC<sub>50</sub>値及びIC<sub>90</sub>値

細胞株		相対的な発現		IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	IC <sub>90</sub> ( $\mu$ M)
		EGFR	HER2		
HN5	頭頸部扁平上皮癌細胞	+++	+	0.029 ± 0.005	1.65 ± 0.37
BT474	乳管癌細胞	+	+++	0.025 ± 0.004	0.36 ± 0.07
NCI-N87	胃癌細胞	+	+++	0.028 ± 0.002	0.19 ± 0.03
HFF	正常包皮線維芽細胞	+	-	6.45 ± 0.78	20.8 ± 2.5

平均値 ± 標準誤差 (n ≥ 12)

⑥5-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<sup>17)</sup>

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

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

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

(n = 2)

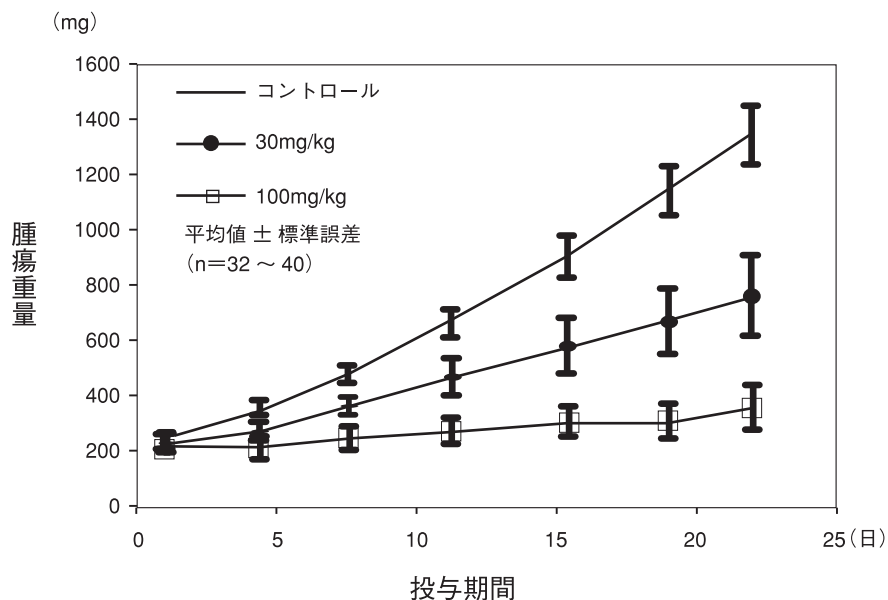
CI (コンビネーションインデックス) : 併用効果をみる指標の一つ。CI < 0.75は相乗作用、0.75 ≤ CI ≤ 1.33は相加作用、1.33 < CIは拮抗作用を示す。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 2) *In vivo* における抗腫瘍効果

#### ① 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

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。

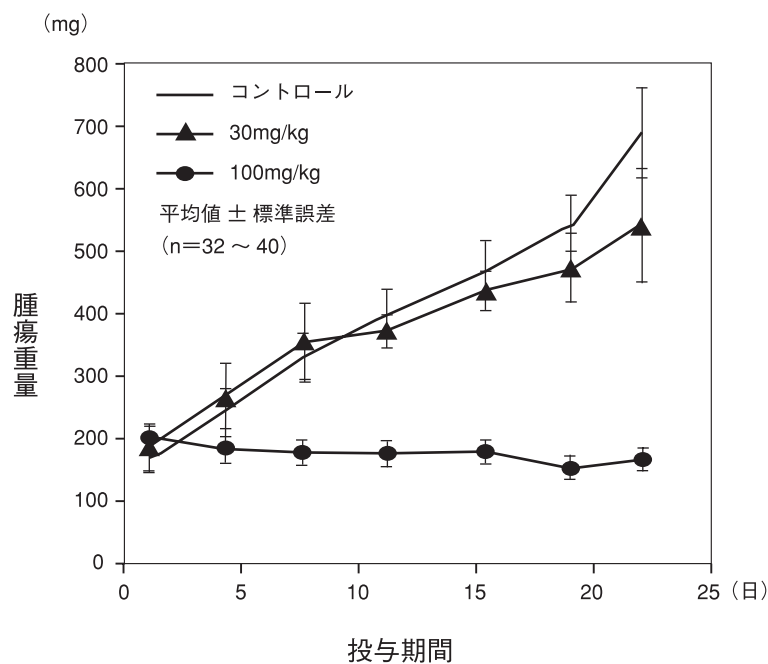


コントロール：10%スルフォブチルエーテル $\beta$ -シクロデキストリン (SBE- $\beta$ -CD) または 0.5% HPMC-0.1%Tween 80

図 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

#### ② 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

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 $\beta$ -シクロデキストリン (SBE- $\beta$ -CD) または 0.5% HPMC-0.1%Tween 80

図 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

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

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 $\mu$ M) とともに 4 時間培養した後、細胞を洗浄した。

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

##### ② HER2 チロシン自己リン酸化阻害作用の持続性 (マウス)

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) を単回または 12 時間間隔で計 6 回、あるいは、200mg/kg を単回または 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

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

<参考>

HER2 を過剰発現している BT474 ヒト乳管癌細胞におけるラパチニブの増殖抑制作用の IC<sub>50</sub> 値は 0.025 $\mu$ 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<sub>max</sub> 値である 1027.36ng/mL の約 1/70 であった。また、投与 1～24 時間後のヒト血清中ラパチニブ濃度はいずれもこの IC<sub>50</sub> 値 (14.5ng/mL) 以上であった。さらに、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<sub>max</sub> 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) 単独投与での血漿中濃度<sup>10)</sup>

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 時間後にみられ、血漿中半減期は約 24 時間であった。

表 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 <sub>max</sub> <sup>注1)</sup> (ng/mL)	T <sub>max</sub> <sup>注2)</sup> (h)	AUC <sub>0-24</sub> <sup>注1)</sup> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> <sup>注1)</sup> (h)
900mg (6)	1895 (1319, 2721)	3.99 (3.00-5.97)	29272 (21618, 39638)	21.05 (13.08, 33.89)
1200mg (6)	1715 (965, 3048)	3.59 (3.00-7.93)	25680 (13728, 48038)	19.41 (14.09, 26.72)
1600mg (6)	3111 (1937, 4996)	5.05 (0.93-8.02)	51099 (28674, 91062)	26.93 (16.38, 44.28)
1800mg (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) 本剤の承認された用法・用量：カペシタビンとの併用において、通常、成人にはラパチニブとして 1250mg 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。

2) カペシタビン併用投与での血漿中濃度

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 を食事の前後 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/m<sup>2</sup> を食後 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<sub>max</sub> は約 3～6 時間、カペシタビンの T<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> に達した後、直線的に低下した。

表 ラパチニブ及びカペシタビンの薬物動態パラメータ

	C <sub>max</sub> <sup>注1)</sup> (ng/mL)	T <sub>max</sub> <sup>注2)</sup> (h)	t <sub>1/2</sub> <sup>注1)</sup> (h)	AUC <sub>0-t</sub> <sup>注1)</sup> (ng・h/mL)	AUC <sub>0-τ</sub> <sup>注1)</sup> (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<sub>0-t</sub>：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<sub>0-τ</sub>：血漿中濃度 - 時間曲線下面積（ゼロ時間から次の投与時（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) 腎機能障害患者

ラパチニブの薬物動態に及ぼす腎障害の影響及び腎透析の影響は検討されていない。

4) 肝機能障害患者<sup>18)</sup>

< 外国人のデータ >

肝障害患者 12 例（中等度 8 例及び重度 4 例）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<sub>0-∞</sub>）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 3 倍に延長した。

注) 本剤の承認された用法・用量：カペシタビンとの併用において、通常、成人にはラパチニブとして 1250mg 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。

(4) 中毒域

該当資料なし。

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### (5) 食事・併用薬の影響

#### ① 食事の影響<sup>19)</sup>

< 外国人のデータ >

癌患者 27 例にラパチニブ 1500mg を単回経口投与したとき、低脂肪食 (5%脂肪 [500 カロリー]) 及び高脂肪食 (50%脂肪 [1000 カロリー]) とともに投与するとラパチニブの全身曝露量 ( $AUC_{0-\infty}$ ) は、空腹時と比べそれぞれ 3 及び 4 倍に増加し、最高血漿中濃度はそれぞれ 2.5 及び 3 倍に増加した。

注) 本剤の承認された用法・用量：カペシタビンとの併用において、通常、成人にはラパチニブとして 1250mg 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。

#### ② 併用薬の影響

「Ⅷ. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目 7. 相互作用」の項を参照のこと。

### (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。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) コンパートメントモデル

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

< 参考 >

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

< 参考 >

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

<参考>

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、5163 mL/kg であった。

(7) 血漿蛋白結合率<sup>20)</sup>

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの血漿に<sup>14</sup>C-ラパチニブトシル酸塩水和物(以下、<sup>14</sup>C-ラパチニブ) 1～100 μM を加えてインキュベーションしたところ、動物及びヒトでのラパチニブの血漿蛋白結合率は極めて高く (5～100 μM: >99%)、濃度依存性もみられなかった。

## 3. 吸収

<参考>

吸収部位：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<sup>14</sup>C-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。

## 4. 分布

<参考>

*In vitro* 試験において、ラパチニブはトランスポーターの P-糖蛋白質 (ABCB1) 及び BCRP (ABCG2) の基質であることが示された。また、*in vitro* 試験において、ラパチニブはトランスポーターの P-糖蛋白質、BCRP 及び OATP1B1 を臨床血漿中濃度付近で阻害した<sup>21)</sup>。

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

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### (1) 血液 - 脳関門通過性

<参考><sup>21)</sup>

ラットに<sup>14</sup>C-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へ移行することが示された。

表 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 ( $\mu\text{g eq./g}$ )			
	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 - 胎盤関門透過性

<参考>

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および出生後の体重増加抑制がみられたことから、本薬また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

<参考>

ラットの生殖発生毒性試験において、本薬の 20 および 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、本薬は乳汁中に排泄されると考えられた。

### (4) 髄液への移行性

<参考><sup>21)</sup>

ラットに<sup>14</sup>C-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  $\mu\text{g eq./g}$  であった。

### (5) その他の組織への移行性

<参考>

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトの血液に<sup>14</sup>C-ラパチニブ 1～100  $\mu\text{M}$  を加え、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。

## 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 ><sup>22) 23)</sup>

健康成人男女 6 例に、<sup>14</sup>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% 未満 (中央値) であった。

< 参考 >

マウス、ラット及びイヌに <sup>14</sup>C-ラパチニブをそれぞれ 30、10 及び 10mg/kg 単回経口投与したときの血漿中にはおもに未変化体 (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おもに検出された。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、動物での本剤のおもな代謝経路は O-脱アルキル化、さら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。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

< 参考 >

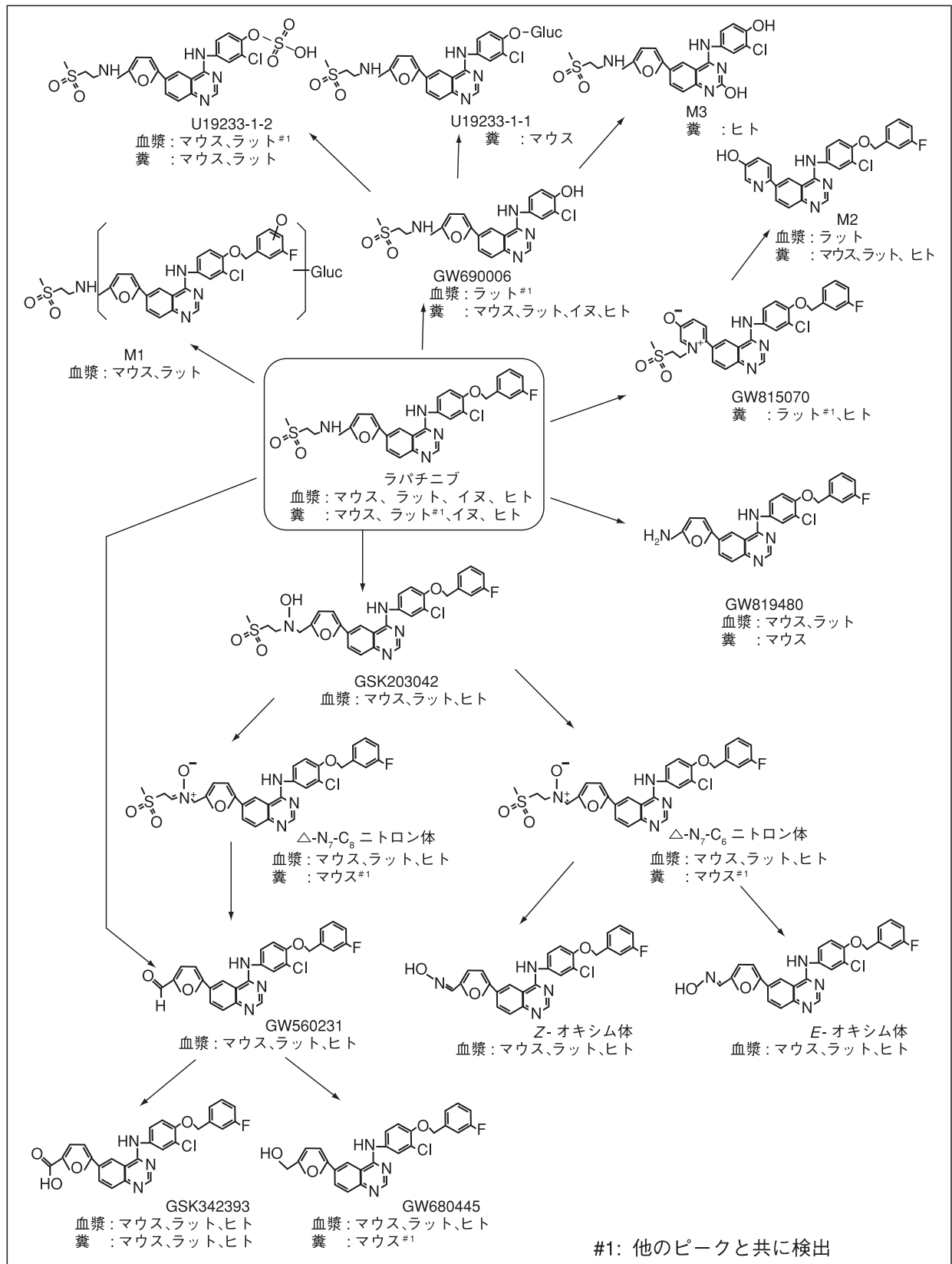


図 推定代謝経路

(2) 代謝に關与する酵素（CYP450 等）の分子種<sup>24)</sup>

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

(参考)

*In vitro* 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。

(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

ヒト血漿およ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 ヒト乳管癌細胞および 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<sub>50</sub> 値はそれぞれ 1.8 および 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。

6. 排泄<sup>25)</sup>

(1) 排泄部位及び経路

<外国人のデータ>

主に糞中に排泄される。

(2) 排泄率

<外国人のデータ>

健康成人 6 例に <sup>14</sup>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」参照。

7. 透析等による除去率

血液透析：ラパチニブは腎排泄がほとんどなく血漿蛋白結合が強いため、血液透析は有効な除去法ではないと考えられる。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 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。

#### (解説)

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、本剤及びカペシタビン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。

#### 【警告】

- (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・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）

#### (解説)

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、これまでに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、 $\gamma$ -GTP 上昇が 1 例報告されている。

肝障害は重度となる場合があり、海外においては、死亡例（死亡との因果関係は不明）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「用法・用量に関連する使用上の注意 (5)」（「V - 2. 用法及び用量」）及び「重要な基本的注意 (1)」（「Ⅷ - 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」）、「重大な副作用 1)」（「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。

#### 【警告】

- (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・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）

#### (解説)

海外臨床試験にて、間質性肺炎を含む間質性肺疾患が報告されている。日本人患者においては、国内のカペシタビンとの併用臨床試験（EGF109749：2009年4月時点で実施中の試験）及び本剤単独療法試験（EGF100642：完了した試験）ではみられていないが、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）において、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）。

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。

間質性肺疾患については「用法・用量に関連する使用上の注意（5）」（「Ⅴ-2. 用法及び用量」）及び「重要な基本的注意（2）」（「Ⅷ-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」）、「重大な副作用2）」（「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。

**【警告】**

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）

本剤の使用に際しては、本剤及びカペシタビン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用量についても十分注意すること。

## 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

**【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

（解説）

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。

本剤には、有効成分及び添加物として次の成分が含まれている。

成分・含量	1錠中にラパチニブトシル酸塩水和物 405mg（ラパチニブとして 250mg）を含有する。
添加物	結晶セルロース、ポピドン、カルボキシメチルスターチナトリウム、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

**【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婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

（解説）

妊婦また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、妊娠可能な婦人には、本剤投与中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。

## 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」を参照すること。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 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」を参照すること。

### 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）

（解説）

本剤は主に肝臓で代謝されるので、肝機能障害のある患者においてはAUCが増加するおそれがあり、注意が必要であることから設定した。したがって、肝機能障害患者に対して本剤を投与する場合には、肝機能障害が悪化するおそれがあるので、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。（「Ⅶ-1-(3)-4) 肝機能障害患者」の項参照。）

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (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）

（解説）

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。

したがって、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、「重要な基本的注意 (2)」(「Ⅷ-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」) 及び「重大な副作用 2)」(「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。

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (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、臨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）

（解説）

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

したがって、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、「重要な基本的注意 (3)」(「Ⅷ-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」)、「重大な副作用 3)」(「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。

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(5) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

（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。

なお、「VIII-9. 高齢者への投与」の項もあわせて参照すること。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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)、Al-P 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」の項参照）

（解説）

本剤の投与により、トランスアミナーゼあるいはビリルビンなどの著しい上昇を伴う重篤な肝機能障害が発現する可能性がある。なお、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、「重大な副作用1）」（「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。

重要な基本的注意

(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 (PaO<sub>2</sub>)、肺泡気動脈血酸素分圧較差 (A-aDO<sub>2</sub>)、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）

（解説）

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 (PaO<sub>2</sub>)、肺泡気動脈血酸素分圧較差 (A-aDO<sub>2</sub>)、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、「重大な副作用2）」（「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。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 重要な基本的注意

- (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）

### （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、「重大な副作用3」（「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。

### 重要な基本的注意

- (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）

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、「重大な副作用5」（「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。

## 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。）

### （解説）

本剤のトランスポーターを介した輸送及び代謝について、*in vitro*での試験結果を記載した。

### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない。

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 を阻害する 薬剤等 イトラコナゾール等	健康成人において、ケトコナゾールとの併用により本剤の AUC が約 3.6 倍に増加し、半減期が 1.7 倍に延長したとの報告がある。 CYP 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	本剤の代謝酵素である CYP3A4 が阻害されることにより、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。
グレープフルーツ (ジュース)	本剤投与時はグレープフルーツ（ジュース）を摂取しないよう注意すること。	
CYP3A4 を誘導する 薬剤 カルバマゼピン リファンピシン フェニトイン等	健康成人において、カルバマゼピンとの併用により本剤の AUC が約 72% 減少したとの報告がある。 CYP 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用に際しては、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。	本剤の代謝酵素である CYP3A4 が誘導されることにより、本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下する可能性がある。

(解説)

本剤の *in vitro* での試験結果にて、本剤は CYP3A4 で代謝されることが示されている。

海外における臨床薬理試験の結果、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。

①ケトコナゾールとの相互作用の検討〈外国人のデータ〉

健康成人を対象にラパチニブ単回経口投与又はケトコナゾールとの併用投与を行った。ケトコナゾールとの併用投与時の AUC<sub>0-∞</sub> 及び C<sub>max</sub> は単独投与時と比較してそれぞれ 3.6 倍、2.1 倍に増加し、t<sub>1/2</sub> は 1.7 倍に延長した。t<sub>lag</sub> 又は T<sub>max</sub> においては差は認められなかった。

単独投与時及びケトコナゾールとの併用投与時におけるラパチニブの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ		ラパチニブ単独投与 (n=22)	ケトコナゾールとの併用投与 (n=21)	投与間の比較
AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	幾何平均値 [95%信頼区間]	1429 [1198, 1704]	5242 [4388, 6263]	3.57* <sup>1</sup> [3.15, 4.04]
AUC <sub>0-last</sub> (ng·h/mL)	幾何平均値 [95%信頼区間]	1395 [1167, 1667]	4918 [4164, 5807]	3.43* <sup>1</sup> [3.02, 3.89]
C <sub>max</sub> (ng/mL)	幾何平均値 [95%信頼区間]	115 [101, 130]	252 [210, 301]	2.14* <sup>1</sup> [1.80, 2.54]
t <sub>1/2</sub> (h)	幾何平均値 [95%信頼区間]	9.55 [8.52, 10.70]	16.03 [14.03, 18.32]	1.66* <sup>1</sup> [1.52, 1.81]
t <sub>lag</sub> (h)	中央値 [範囲]	0.25 [0.00~0.77]	0.25 [0.00~1.00]	0.12* <sup>2</sup> [0.00, 0.13]
T <sub>max</sub> (h)	中央値 [範囲]	4.00 [2.50~8.00]	4.00 [2.50~10.00]	0.75* <sup>2</sup> [0.00, 1.50]

\*1：幾何最小二乗平均値の比[90%信頼区間]

\*2：中央値の差[90%信頼区間]

AUC<sub>0-last</sub>：ゼロ時間から最終検出時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

t<sub>lag</sub>：吸収遅延時間

(対象) 健康成人22例

(投与方法) 非盲検、無作為化、クロスオーバー法により、ラパチニブ100 mg単回経口投与又はケトコナゾール200 mg1日2回7日間経口投与を行った。ケトコナゾール投与の4日目にラパチニブ100 mgを単回併用経口投与した。それぞれの投与期に7日間以上の休業期間を設定した。

注) 本剤の承認された用法・用量：カペシタビンとの併用において、通常、成人にはラパチニブとして1250 mg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。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### ②カルバマゼピンとの相互作用の検討〈外国人のデータ〉

健康成人を対象にラパチニブ単回経口投与又はカルバマゼピンとの併用投与を行った。カルバマゼピンと併用投与時の  $AUC_{0-\infty}$  及び  $C_{max}$  は単独投与時と比較してそれぞれ72%及び59%低下した。 $t_{1/2}$ 、 $t_{lag}$  及び  $T_{max}$  に差は認められなかった。

単独投与時及びカルバマゼピンとの併用投与時におけるラパチニブの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ		ラパチニブ単独投与 (n=24)	カルバマゼピンとの併用投与 (n=23)	投与間の比較
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	幾何平均値 [95%信頼区間]	3526 [2888, 4306]	984 [826, 1171]	0.28* <sup>1</sup> [0.24, 0.32]
$AUC_{0-last}$ (ng·h/mL)	幾何平均値 [95%信頼区間]	3382 [2754, 4152]	947 [791, 1134]	0.28* <sup>1</sup> [0.24, 0.32]
$C_{max}$ (ng/mL)	幾何平均値 [95%信頼区間]	261 [209, 327]	110 [91, 134]	0.41* <sup>1</sup> [0.35, 0.49]
$t_{1/2}$ (h)	幾何平均値 [95%信頼区間]	10.21 [9.24, 11.27]	9.98 [8.12, 12.25]	0.98* <sup>1</sup> [0.83, 1.15]
$t_{lag}$ (h)	中央値 [範囲]	0.12 [0.00~0.50]	0.25 [0.00~1.00]	0.00* <sup>2</sup> [0.00, 0.13]
$T_{max}$ (h)	中央値 [範囲]	4.00 [2.50~6.00]	3.00 [1.00~8.00]	-0.21* <sup>2</sup> [-0.50, 0.52]

\*1：幾何最小二乗平均値の比[90%信頼区間]

\*2：中央値の差[90%信頼区間]

$AUC_{0-last}$ ：ゼロ時間から最終検出時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

$t_{lag}$ ：吸収遅延時間

（対 象）健康成人24例

（投与方法）投与順序固定、2期、非盲検、非無作為化法によりラパチニブ及びカルバマゼピンを投与した。ラパチニブ250 mg単回経口投与後、1週間の休薬期間においてカルバマゼピンを20日間経口投与した（1~3日目100 mg1日2回投与、4~20日目200 mg1日2回投与）。21日目にカルバマゼピン200 mgとともにラパチニブ250 mgを単回経口投与した。

注）本剤の承認された用法・用量：カペシタピンとの併用において、通常、成人にはラパチニブとして1250 mg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。

### 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。	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。また、臨床試験において、パクリタキセル単独投与時と比較して、本剤とパクリタキセル併用時に下痢と好中球数減少の発現率及び重症度が増加した。	本剤の CYP3A4 と CYP2C8 に対する阻害作用が示されている。また、パクリタキセルは P-糖蛋白質の基質であるため、その寄与の可能性もある。

### （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。したがって、CYP3A4 及び CYP2C8 で代謝される薬剤、特に治療域の狭い薬剤との併用により、これら併用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。

〔ミダゾラム〕

経口投与また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、がん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、ラパチニブは経口投与後のミダゾラムのAUCを45%上昇させ、静脈内投与後のAUCを14%上昇させた。ラパチニブが経口投与後のミダゾラムの薬物動態に大きな影響を及ぼした理由は、CYP3A4による消化管での代謝（初回通過）をラパチニブが阻害したことによりミダゾラムの絶対的バイオアベイラビリティが増加したためであると考えられた。ミダゾラムの経口投与製剤は国内では発売されていないが、CYP3A4により代謝される経口投与製剤においては同様に薬物動態に大きな影響がみられる可能性が考えられる。

〔パクリタキセル〕

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、がん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、進行性または転移性乳がん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。

ラパチニブとパクリタキセルはともにCYP3A4とP-糖蛋白質の基質であり、ラパチニブはパクリタキセルの代謝に関与するCYP2C8も阻害することから、相互作用を生じる可能性が考えられる。

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
P-糖蛋白質を阻害する薬剤 ベラパミル イトラコナゾール キニジン シクロスポリン エリスロマイシン等 P-糖蛋白質を誘導する薬剤等 リファンピシン セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort, セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等	本剤の血中濃度や分布に影響を与える可能性がある。	本剤はP-糖蛋白質の基質であることが示されている。
P-糖蛋白質の基質薬剤 ジゴキシン等	経口投与のジゴキシンとの併用により、ジゴキシンのAUCが約98%増加したとの報告がある。	本剤のP-糖蛋白質に対する阻害作用が示されている。

（解説）

本剤の*in vitro*での試験結果にて、本剤はP-糖蛋白質の基質であることが示され、更にP-糖蛋白質に対する阻害作用が示されている。

したがって、P-糖蛋白質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、P-糖蛋白質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。

〔ジゴキシン〕

P-糖蛋白質の基質であるジゴキシンの薬物動態に及ぼすラパチニブの影響を、乳がん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、ラパチニブは経口投与のジゴキシンの吸収を増加させ、腎クリアランスを減少させた結果、全身曝露量を増加させた。他の併用薬の影響が考えられる被験者を除いたデータより、AUCが約98%増加する可能性が示されている。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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 40%増加したとの報告がある。	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）の併用により薬物動態に及ぼす影響を、がん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、FOLFIRI 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が、イリノテカンの活性代謝物である SN-38 の AUC が約 40%増加した。なお、この相互作用の発現機序は不明である。

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。したがって、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、「重大な副作用 5）」（「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。

## 8. 副作用

### （1）副作用の概要

<p><b>副作用</b></p> <p>&lt;カペシタビン併用療法での成績&gt;</p> <p>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、調査例数 6 例中 6 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、疲労 5 例（83%）、下痢 4 例（67%）、瘙癢 4 例（67%）であった。（承認時）</p> <p>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 198 例中 172 例（87%）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 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。（承認時）</p> <p>&lt;単独投与での成績&gt;</p> <p>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）</p>
--

## (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)、 $\gamma$ -GTP、Al-P 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%<sup>注1)</sup>、10%<sup>注2)</sup>) 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・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。

本剤とカペシタビンとの併用療法（海外第Ⅲ相試験）及び、本剤単独療法（国内第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験）での臨床試験における肝機能障害の副作用発現状況を以下に示す。

肝機能障害の副作用発現状況：海外第Ⅲ相試験<sup>\*1</sup>（カペシタビン併用療法）

副作用の種類	タイケルブ 1250 mg/日+カペシタビン 2000mg/m <sup>2</sup> /日				
	全体	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
AST 増加 <sup>*2</sup>	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (2)	2 (1)	1 (< 1)	0	0
高ビリルビン血症 <sup>*3</sup>	10 (6)	3 (2)	6 (4)	1 (< 1)	0
肝毒性	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0
胆嚢炎	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0

発現例数 (%)

※1 2006年4月3日カットオフデータによる中間報告書に基づく成績

※2 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加

※3 血中ビリルビン増加を含む。

肝機能障害の副作用発現状況：国内第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験（単独療法<sup>\*1</sup>）

副作用の種類	タイケルブ 900～1800mg/日			
	全体	Grade1	Grade2	Grade3
AST 増加 <sup>*2</sup>	9 (10)	7 (8)	2 (2)	0
ALT 増加 <sup>*3</sup>	6 (7)	6 (7)	0	0
$\gamma$ -GTP 増加 <sup>*4</sup>	3 (3)	1 (< 1)	0	2 (2)
血中アルカリホスファターゼ増加	10 (11)	7 (8)	3 (3)	0
高ビリルビン血症 <sup>*5</sup>	9 (10)	4 (5)	5 (6)	0

発現例数 (%)

※1 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。

※2 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加

※3 アラニンアミノトランスフェラーゼ増加

※4  $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加

※5 血中ビリルビン増加を含む。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 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%<sup>注1)</sup>、0%<sup>注2)</sup>）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・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、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。

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。

カペシタビン併用療法（海外第Ⅲ相試験：カットオフ 2006 年 4 月 3 日）及び、単独療法（国内第Ⅰ相試験及び国内第Ⅱ相試験）での臨床試験においては、間質性肺炎は認められなかった。

2007 年 12 月までに 8,000 例を超えるデータが集積されており、全世界で 24 例の間質性肺疾患と思われる症例が報告されている。転帰は、24 例中 12 例が回復し、8 例が死亡、3 例が未回復、1 例が不明であった。死亡した 8 例中、4 例に間質性肺疾患による死亡が認められている。これら 24 例中 2 例はアジア人であり、そのうち 1 例は日本人であった。

この日本人症例は、これまでに実施された、又は現在実施中の臨床試験に参加し、本剤の投与を受けた 169 例の日本人患者集団のうち、国際臨床試験（EGF20008）にて本剤の単独投与<sup>\*</sup>を受けた 1 例で、因果関係が否定できない Grade2（非重篤）の間質性肺炎を認めた。

※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。

### 重大な副作用

3) 心障害：左室駆出率低下があらわれ（8%<sup>注1)</sup>、4%<sup>注2)</sup>）、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・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、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（ハーセプチン）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<sup>26)</sup>。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。

本剤とカペシタビンとの併用療法（海外第Ⅲ相試験）及び単独療法（国内第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験）での臨床試験における心障害の副作用発現状況を以下に示す。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 心障害の副作用発現状況：海外第Ⅲ相試験<sup>※1</sup>（カペシタビン併用療法）

副作用の種類	タイケルブ 1250 mg/日+カペシタビン 2000mg/m <sup>2</sup> /日				
	全体	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
駆出率減少 <sup>※2</sup>	7 (4)	2 (1)	3 (2)	1 (< 1)	0
プリントメタル狭心症	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	0
心室機能不全	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0
動悸	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0

発現例数 (%)

※1 2006年4月3日カットオフデータによる中間報告書に基づく成績

※2 グレード不明1例を含む

### 心障害の副作用発現状況：国内第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験（単独療法<sup>※1</sup>）

副作用の種類	タイケルブ 900～1800 mg/日			
	全体	Grade 1	Grade 2	Grade 3
駆出率減少 <sup>※2</sup>	7 (8)	6 (7)	1 (< 1)	0
上室性期外収縮	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0

発現例数 (%)

※1 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。

※2 心室機能不全を含む

### 臨床試験における駆出率減少の有害事象発現状況

	国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 <sup>※1</sup> (カペシタビン併用療法)	海外第Ⅲ相試験 <sup>※2</sup> (カペシタビン併用療法)	国内第Ⅰ相試験及び 国内第Ⅱ相試験 (単独療法)
タイケルブ投与量 (1日投与量)	1250mg	1250mg	900～1800mg
投与群	タイケルブ+カペシタビン	タイケルブ+カペシタビン	タイケルブ単独 <sup>※3</sup>
安全性評価対象例数	6	198	88
発現例数 (%)	0	7 (4)	7 (8)
発現時期	1～14日目	0	0
	15～28日目	0	4 (57)
	≥29日目	0	3 (43)

発現例数 (%)

※1 2007年9月7日カットオフデータによる中間報告書に基づく成績

※2 2006年4月3日カットオフデータによる中間報告書に基づく成績

※3 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。

#### 重大な副作用

- 4) 下痢：下痢があらわれ（73%<sup>注1)</sup>、60%<sup>注2)</sup>）、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 CTCAE Grade 1 以上の発現頻度

注2) カペシタビン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

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（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。

本剤とカペシタビンとの併用療法（海外第Ⅲ相試験）及び単独療法（国内第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験）での臨床試験における下痢の副作用発現状況を以下に示す。

なお、タイケルブ適正使用ガイドもあわせて参照すること。

下痢の副作用発現状況：海外第Ⅲ相試験<sup>\*</sup>（カペシタビン併用療法）

副作用の種類	タイケルブ 1250mg/日+カペシタビン 2000mg/m <sup>2</sup> /日				
	全体	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
下痢	119 (60)	56 (28)	38 (19)	23 (12)	2 (1)

発現例数 (%)

※ 2006年4月3日カットオフデータによる中間報告書に基づく成績

下痢の副作用発現状況：国内第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験（単独療法<sup>\*</sup>）

副作用の種類	タイケルブ 900～1800mg/日			
	全体	Grade1	Grade2	Grade3
下痢	64 (73)	37 (42)	22 (25)	5 (6)

発現例数 (%)

※ 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。

臨床試験における下痢の有害事象発現状況

		国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 <sup>*1</sup> (カペシタビン併用療法)	海外第Ⅲ相試験 <sup>*2</sup> (カペシタビン併用療法)	国内第Ⅰ相試験及び 国内第Ⅱ相試験 (単独療法)
タイケルブ投与量 (1日投与量)		1250mg	1250mg	900～1800mg
投与群		タイケルブ+カペシタビン	タイケルブ+カペシタビン	タイケルブ単独 <sup>*3</sup>
安全性評価対象例数		6	198	88
発現例数 (%)		4 (67)	128 <sup>*4</sup> (65)	67 (76)
発現時期	1～14日目	4 (100)	81 (63)	54 (81)
	15～28日目	0	18 (14)	1 (1)
	≥29日目	0	29 (23)	12 (18)

発現例数 (%)

※1 2007年9月7日カットオフデータによる中間報告書に基づく成績

※2 2006年4月3日カットオフデータによる中間報告書に基づく成績

※3 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。

※4 下痢及び排便回数増加を含む。

### 重大な副作用

5) QT 間隔延長：QT 間隔延長（0%<sup>注1)</sup>、0%<sup>注2)</sup>）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 CTCAE Grade 1 以上の発現頻度

注2) カペシタビン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、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。

カペシタビン併用療法（国内第Ⅰ / Ⅱ相試験（EGF109749）、海外第Ⅲ相試験（EGF100151））及び、単独療法（国内第Ⅱ相試験（EGF100642））での臨床試験における QT 間隔延長の発現頻度を以下に示す。EGF109749 試験で報告された QT 間隔延長は、本剤とカペシタビンの併用療法を 6 サイクル投与された症例において、投与終了時に Grade 2 の QTc（Bazett 式により補正された QT 時間）の延長が認められたものであり、スクリーニング時に 0.43 秒（Grade 1）であった QTc が投与 20 週後に 0.496 秒（Grade 2）に延長している。その後 1 週間ごとの追跡検査において QTc のさらなる延長（最悪値：0.548 秒、Grade 3）が認められているが、QT 間隔延長に伴う症状は認められなかった。

臨床試験における QT 間隔延長（有害事象）の発現状況

	国内第Ⅰ / Ⅱ相試験 <sup>※1</sup> （カペシタビン併用療法）	海外第Ⅲ相試験 <sup>※2</sup> （カペシタビン併用療法）	国内第Ⅰ相試験及び 国内第Ⅱ相試験 （単独療法）
タイケルブ投与量 （1日投与量）	1250mg	1250mg	900～1800mg
投与群	タイケルブ+カペシタビン	タイケルブ+カペシタビン	タイケルブ単独 <sup>※3</sup>
安全性評価対象例数	27	198	88
発現例数	1（4%）	0	0

※1 2008年8月31日までに報告された事象に関する成績

※2 2006年4月3日カットオフデータによる中間報告書に基づく成績

※3 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。

（参考）

固形癌患者を対象とした海外第Ⅰ相臨床試験（EGF10003）において、本剤の血漿中濃度と QT 延長との関連性の有無について、得られた QT データを機械的に読み取り解析された結果、わずかながら有意な相関がみられたが、QT 延長に対するその影響は BMI 及びドキシソルビシンやトラスツズマブによる治療歴の影響に比べると小さいものであった。なお、本試験で得られた QT データについて、手動読み取りにより解析された ECG データ<sup>※1</sup>と、より適切なベースラインを用いて改良された再分析が行われた結果、QT 延長と本剤の血漿中濃度との間に有意な関連性は示されなかった。

また、QTcF 間隔 > 0.480 秒<sup>※2</sup>、又は QTcF 延長 > 0.060 秒<sup>※2</sup> に該当する所見は認められなかった。

※1 ICH-E14 ガイドラインにおいては、QT 延長の評価にあたっては、手動読み取りにより ECG を解析し、その結果により判断することが提唱されている。

※2 ICH-E14 ガイドラインにて明記された QT 閾値

### （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。

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

その他の副作用			
1) カペシタビンとの併用時 <sup>注1)</sup>			
	10%以上	1～10%未満	1%未満
胃腸障害	下痢 <sup>注2)</sup> 、悪心、嘔吐、口内炎	消化不良、腹痛、口腔内潰瘍形成、上腹部痛、便秘、胃食道逆流性疾患、鼓腸、口内乾燥、口唇水疱、口唇炎、口唇乾燥、歯肉痛、舌痛、腹部膨満、嚥下障害	アフタ性口内炎、レッチング、胃炎、口唇のひび割れ、口唇潰瘍、歯肉炎、痔核、消化器痛、大腸炎
皮膚及び皮下組織障害 <sup>注3)</sup>	手掌・足底発赤知覚不全症候群、発疹	皮膚乾燥、ざ瘡、爪の障害、紅斑、痒痒症、脱毛症、ざ瘡様皮膚炎、皮膚色素過剰、爪甲離床症、斑状皮疹、皮膚疼痛、爪破損、ひび・あかぎれ、乾皮症、水疱、剥脱性発疹、皮膚亀裂、皮膚潰瘍、皮膚病変、皮膚変色	紅斑性皮疹、手掌紅斑、色素沈着障害、全身性皮疹、多汗症、多形紅斑、爪毒性、斑状丘疹状皮疹、皮膚炎、皮膚刺激、皮膚障害、皮膚剥脱、皮膚肥厚、毛髪成長異常、痂皮
全身障害及び投与局所様態	疲労、粘膜の炎症	無力症、発熱、悪寒、顔面浮腫、治癒不良、末梢性浮腫	壊死、浮腫、疼痛、腋窩痛
神経系障害		頭痛、味覚異常、嗜眠、末梢性ニューロパシー、錯感覚、感覚鈍麻、知覚過敏、浮動性めまい、末梢性感覚ニューロパシー、嗅覚錯誤	異常感覚、血管迷走神経性失神、神経痛、神経毒性
代謝及び栄養障害	食欲不振	食欲減退、脱水、低カリウム血症、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、筋痛、背部痛、筋痙縮、関節痛	関節硬直、筋骨格硬直、骨痛、重感、殿部痛
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		鼻出血、呼吸困難、咳嗽、鼻潰瘍、鼻漏	アレルギー性鼻炎、肺塞栓症、鼻乾燥、鼻部不快感、副鼻腔障害、労作性呼吸困難、喘息
感染症及び寄生虫症		限局性感染、爪囲炎、口腔カンジダ症、上気道感染、爪感染、鼻炎	耳感染、真菌感染、真菌性皮疹、足部白癬、大腸菌性敗血症、尿路感染、皮膚感染、鼻咽頭炎、膀胱炎
臨床検査		駆出率減少、ヘモグロビン減少、血中アルカリホスファターゼ増加、腎クレアチニン・クリアランス減少、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
眼障害 <sup>注4)</sup>		流涙増加、結膜炎、眼乾燥、眼刺激	角膜炎、眼球乾燥、眼瞼浮腫、視覚障害、霧視
血液及びリンパ系障害		貧血、好中球減少症（好中球数減少を含む）、血小板減少症（血小板数減少を含む）、白血球減少症（白血球数減少を含む）	リンパ球減少症、血液毒性
精神障害		不眠症	うつ病、気分変動、抑うつ気分
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			女性生殖器痛、生殖器の炎症、膣の炎症、膣出血、膣分泌物
血管障害			ほてり、蒼白、低血圧
心臓障害			プリンツメタル狭心症、心室機能不全、動悸
その他		回転性めまい、排尿困難	急性骨髄性白血病、皮膚の新生物、皮膚裂傷

注1) 海外臨床試験（EGF100151）でみられた全副作用（2006年4月3日時点でのカペシタビン併用群198例の集計結果）

注2) 下痢は、下痢、排便回数増加を含む。

注3) 必要に応じて、皮膚科を受診するよう患者を指導すること。

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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

その他の副作用

2) 単独投与時<sup>注1)</sup>

	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 <sup>注2)</sup>	発疹、皮膚乾燥、 痒痒症、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	倦怠感、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	咽頭炎、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
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、 $\gamma$ -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 <sup>注3)</sup>		眼の異常感、角膜炎、眼痒痒症	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 <sup>注4)</sup>

注1) 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2) 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3) 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4) 海外のみで報告されている副作用

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（解説）

本剤の国内及び海外における臨床試験成績に基づき記載した。

発疹などの皮膚障害は高頻度にあられる場合があるので、患者の状態をみながら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。また眼の異常があられる場合があるので、自他覚症状や異常所見の有無を十分に観察し、何らかの異常がみられた場合には、眼科的検査を行う等の適切な処置を行うこと。

なお、皮膚障害については、タイケルブ適正使用ガイドもあわせて参照すること。

カペシタビンとの併用において高頻度にもみられた有害事象（皮膚障害）の詳細を示す。

臨床試験における皮膚障害（有害事象）の発現例数（％）

		国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 <sup>※1</sup> (カペシタビン併用療法)	海外第Ⅲ相試験 <sup>※2</sup> (カペシタビン併用療法)	国内第Ⅰ相試験及び 国内第Ⅱ相試験 (単独療法)
タイケルブ投与量 (1日投与量)		1250mg	1250mg	900～1800mg
投与群		タイケルブ+カペシタビン	タイケルブ+カペシタビン	タイケルブ単独 <sup>※3</sup>
安全性評価対象例数		6	198	88
発現例数 (%)	発疹関連事象 <sup>※4</sup>	4 (67)	55 (28)	61 (69)
	痒痒	4 (67)	10 (5)	27 (31)
	皮膚乾燥	2 (33)	20 (10)	26 (30)
	手足症候群 <sup>※5</sup>	2 (33)	105 (53)	0
	爪の障害	0	10 (5)	12 (14)

臨床試験における発疹関連事象と手足症候群の有害事象発現時期と症状持続時間

		国内第Ⅰ/Ⅱ相試験 <sup>※1</sup> (カペシタビン併用療法)	海外第Ⅲ相試験 <sup>※2</sup> (カペシタビン併用療法)	国内第Ⅰ相試験及び 国内第Ⅱ相試験 (単独療法) <sup>※3</sup>	
※4 発疹 関連 事象	発現例数	4	55	61	
	発現時期	1～14日目	1 (25)	21 (38)	42 (69)
		15～28日目	2 (50)	14 (25)	9 (15)
		≥29日目	1 (25)	20 (36)	10 (16)
	症状持続期間	1～5日間	0	8 (15)	6 (10)
		6～10日間	0	7 (13)	5 (8)
		≥11日間	1 (25)	24 (44)	37 (61)
不明		3 (75)	16 (29)	13 (21)	
※5 手足 症候 群	発現例数	2	105	－	
	発現時期	1～14日目	0	13 (12)	－
		15～28日目	1 (50)	25 (24)	－
		≥29日目	1 (50)	67 (64)	－
	症状持続期間	1～5日間	0	2 (2)	－
		6～10日間	0	10 (10)	－
		≥11日間	0	68 (65)	－
不明		2 (100)	25 (24)	－	

発現例数（％）

※1 2007年9月7日カットオフデータによる中間報告書に基づく成績

※2 2006年4月3日カットオフデータによる中間報告書に基づく成績

※3 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。

※4 発疹関連事象：発疹、ざ瘡、紅斑、丘疹、皮膚炎、毛包炎及び膿疱性皮疹を含む。これらのうち発疹を認めた発疹及び毛包炎（国内併用療法）、ざ瘡、皮膚炎、紅斑及び発疹（海外併用療法）、湿疹、紅斑、丘疹及び発疹（国内単独療法）を集約。

※5 手足症候群：タイケルブ添付文書中では、MedDRAの基本語に従い、手掌・足底発赤知覚不全症候群（palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome：PPE症候群）と記載されている。

本剤とカペシタビンの併用による国内臨床試験成績（EGF109749）及び海外臨床試験成績（EGF100151）でのグレード別の全副作用の発現状況、更に、本剤の単剤投与における国内臨床試験成績（EGF10020及びEGF100642）でのグレード別の主な副作用の発現状況（5%以上）を「Ⅷ－8－（4）項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項に記載した。

## (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時までの調査結果を下表に示す。

本剤とカペシタビンの併用による国内臨床試験成績<sup>※1</sup>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	6 例
副作用発現例数（発現率）	6 例（100%）

重症度分類<sup>※2</sup>別副作用発現状況

副作用の種類	タイケルブ 1250mg/日+カペシタビン 2000mg/m <sup>2</sup> /日			
	全体	Grade1	Grade2	Grade3
副作用発現例数	6 (100)	1 (17)	4 (67)	1 (17)
<b>胃腸障害</b>				
下痢	4 (67)	1 (17)	3 (50)	0
悪心	1 (17)	1 (17)	0	0
<b>皮膚および皮下組織障害</b>				
掻痒症	4 (67)	3 (50)	1 (17)	0
発疹	3 (50)	1 (17)	2 (33)	0
皮膚乾燥	2 (33)	1 (17)	1 (17)	0
PPE 症候群 <sup>※3</sup>	2 (33)	1 (17)	1 (17)	0
<b>全身障害および投与局所様態</b>				
疲労	5 (83)	5 (83)	0	0
末梢性浮腫	1 (17)	1 (17)	0	0
口渇	1 (17)	1 (17)	0	0
<b>神経系障害</b>				
痙攣	1 (17)	0	1 (17)	0
浮動性めまい	1 (17)	1 (17)	0	0
末梢性感覚ニューロパシー	1 (17)	1 (17)	0	0
<b>感染症および寄生虫症</b>				
膀胱炎	1 (17)	0	1 (17)	0
膿痂疹	1 (17)	1 (17)	0	0
<b>代謝および栄養障害</b>				
食欲不振	3 (50)	3 (50)	0	0
<b>臨床検査</b>				
ALT 増加 <sup>※4</sup>	3 (50)	3 (50)	0	0
AST 増加 <sup>※5</sup>	2 (33)	2 (33)	0	0
血中ビリルビン増加	2 (33)	2 (33)	0	0
好中球数減少	1 (17)	0	0	1 (17)
血小板数減少	1 (17)	1 (17)	0	0
白血球数減少	1 (17)	0	1 (17)	0

発現例数 (%)

※1 2007年9月7日カットオフデータによる中間報告書に基づく成績

※2 NCI CTCAE ver3.0 に基づく評価

※3 手掌・足底発赤知覚不全症候群

※4 アラニンアミノトランスフェラーゼ増加

※5 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

本剤とカペシタビンの併用による海外臨床試験成績<sup>\*1</sup>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	198 例
副作用発現例数（発現率）	172 例（87%）

### 重症度分類<sup>\*2</sup>別副作用発現状況

副作用の種類	タイケルブ 1250mg/日＋カペシタビン 2000mg/m <sup>2</sup> /日				
	全体	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
副作用発現例数	172 (87)	28 (14)	78 (39)	60 (30)	6 (3)
<b>胃腸障害</b>					
下痢	119 (60)	56 (28)	38 (19)	23 (12)	2 (1)
悪心	80 (40)	56 (28)	23 (12)	1 (< 1)	0
嘔吐	40 (20)	30 (15)	8 (4)	2 (1)	0
口内炎	26 (13)	18 (9)	8 (4)	0	0
腹痛	11 (6)	8 (4)	1 (< 1)	2 (1)	0
消化不良	15 (8)	9 (5)	5 (3)	1 (< 1)	0
上腹部痛	7 (4)	4 (2)	3 (2)	0	0
便秘	6 (3)	5 (3)	1 (< 1)	0	0
口内乾燥	4 (2)	4 (2)	0	0	0
口腔内潰瘍形成	8 (4)	6 (3)	2 (1)	0	0
腹部膨満	2 (1)	2 (1)	0	0	0
鼓腸	4 (2)	3 (2)	1 (< 1)	0	0
嚥下障害	2 (1)	2 (1)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	4 (2)	3 (2)	0	1 (< 1)	0
口唇水疱	3 (2)	3 (2)	0	0	0
口唇炎	2 (1)	2 (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
痔核	1 (< 1)	1 (< 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	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0
舌痛	2 (1)	2 (1)	0	0	0
口唇潰瘍	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
レッチング	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0
<b>皮膚および皮下組織障害</b>					
PPE 症候群 <sup>*3</sup>	97 (49)	26 (13)	52 (26)	19 (10)	0
発疹	49 (25)	35 (18)	11 (6)	3 (2)	0
皮膚乾燥	18 (9)	17 (9)	1 (< 1)	0	0
爪の障害	10 (5)	4 (2)	6 (3)	0	0
皮膚色素過剰	6 (3)	6 (3)	0	0	0
脱毛症	7 (4)	7 (4)	0	0	0
痒痒症	7 (4)	3 (2)	4 (2)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	6 (3)	4 (2)	1 (< 1)	1 (< 1)	0
爪甲離床症	5 (3)	2 (1)	3 (2)	0	0
皮膚疼痛	4 (2)	1 (< 1)	3 (2)	0	0
色素沈着障害	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	タイケルブ 1250mg/日+カペシタビン 2000mg/m <sup>2</sup> /日				
	全体	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
剥脱性発疹	2 (1)	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0
斑状皮疹	4 (2)	4 (2)	0	0	0
皮膚変色	2 (1)	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0
水疱	2 (1)	0	1 (< 1)	1 (< 1)	0
爪破損	3 (2)	3 (2)	0	0	0
全身性皮疹	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0
ひび・あかぎれ	2 (1)	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0
紅斑性皮疹	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	0
皮膚剥脱	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
毛髪成長異常	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0
多汗症	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0
爪毒性	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
<b>全身障害および投与局所様態</b>					
疲労	36 (18)	18 (9)	14 (7)	4 (2)	0
粘膜の炎症	27 (14)	18 (9)	9 (5)	0	0
無力症	14 (7)	7 (4)	5 (3)	2 (1)	0
発熱	4 (2)	4 (2)	0	0	0
悪寒	3 (2)	3 (2)	0	0	0
末梢性浮腫	2 (1)	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0
顔面浮腫	2 (1)	2 (1)	0	0	0
治癒不良	2 (1)	2 (1)	0	0	0
浮腫	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0
疼痛	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	0
腋窩痛	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	0
壊死	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	0
<b>代謝および栄養障害</b>					
食欲不振	22 (11)	15 (8)	6 (3)	1 (< 1)	0
脱水	6 (3)	0	2 (1)	2 (1)	2 (1)
食欲減退	6 (3)	4 (2)	2 (1)	0	0
低カリウム血症	5 (3)	3 (2)	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
<b>神経系障害</b>					
頭痛	8 (4)	4 (2)	4 (2)	0	0
味覚異常	8 (4)	7 (4)	1 (< 1)	0	0
嗜眠	7 (4)	4 (2)	2 (1)	1 (< 1)	0
末梢性感覚ニューロパシー	2 (1)	0	2 (1)	0	0
末梢性ニューロパシー	5 (3)	3 (2)	2 (1)	0	0

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	タイケルブ 1250mg/日+カペシタビン 2000mg/m <sup>2</sup> /日				
	全体	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
錯感覚	3 (2)	3 (2)	0	0	0
浮動性めまい	2 (1)	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0
神経毒性	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0
知覚過敏	2 (1)	2 (1)	0	0	0
異常感覚	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0
感覚鈍麻	2 (1)	2 (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
血管迷走神経性失神	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	0
<b>感染症および寄生虫症</b>					
限局性感染	6 (3)	1 (< 1)	5 (3)	0	0
爪感染	2 (1)	0	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
爪囲炎	3 (2)	2 (1)	1 (< 1)	0	0
上気道感染	2 (1)	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0
膀胱炎	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	0
鼻咽頭炎	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0
口腔カンジダ症	2 (1)	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0
尿路感染	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
真菌性皮疹	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0
足部白癬	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	0
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>					
四肢痛	12 (6)	8 (4)	3 (2)	1 (< 1)	0
関節痛	2 (1)	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0
筋痙縮	3 (2)	1 (< 1)	2 (1)	0	0
筋痛	4 (2)	3 (2)	1 (< 1)	0	0
背部痛	4 (2)	2 (1)	1 (< 1)	1 (< 1)	0
骨痛	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0
殿部痛	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
<b>臨床検査</b>					
体重減少	2 (1)	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0
駆出率減少 <sup>*4</sup>	7 (4)	2 (1)	3 (2)	1 (< 1)	0
ヘモグロビン減少	5 (3)	1 (< 1)	4 (2)	0	0
血中ビリルビン増加	5 (3)	1 (< 1)	3 (2)	1 (< 1)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (2)	2 (1)	1 (< 1)	0	0
白血球数減少	2 (1)	0	2 (1)	0	0
AST 増加 <sup>*5</sup>	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
好中球数減少	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	0
血小板数減少	2 (1)	2 (1)	0	0	0
<b>眼障害</b>					
流涙増加	6 (3)	4 (2)	2 (1)	0	0
眼乾燥	4 (2)	3 (2)	1 (< 1)	0	0

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	タイケルブ 1250mg/日+カペシタビン 2000mg/m <sup>2</sup> /日				
	全体	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
結膜炎	5 (3)	2 (1)	3 (2)	0	0
眼刺激	3 (2)	2 (1)	1 (< 1)	0	0
視覚障害	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	0
眼瞼浮腫	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
眼球乾燥	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>					
鼻出血	13 (7)	13 (7)	0	0	0
呼吸困難	5 (3)	1 (< 1)	2 (1)	2 (1)	0
咳嗽	2 (1)	2 (1)	0	0	0
肺塞栓症	1 (< 1)	0	0	0	1 (< 1)
鼻漏	2 (1)	2 (1)	0	0	0
鼻潰瘍	2 (1)	1 (< 1)	1 (< 1)	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
労作性呼吸困難	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	0
鼻部不快感	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0
鼻乾燥	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0
副鼻腔障害	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0
<b>血液およびリンパ系障害</b>					
貧血	9 (5)	3 (2)	6 (3)	0	0
好中球減少症	5 (3)	1 (< 1)	0	3 (2)	1 (< 1)
白血球減少症	2 (1)	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0
血小板減少症	2 (1)	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)
リンパ球減少症	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	0
血液毒性	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0
<b>精神障害</b>					
不眠症	7 (4)	4 (2)	2 (1)	1 (< 1)	0
うつ病	1 (< 1)	0	0	1 (< 1)	0
抑うつ気分	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0
気分変動	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0
<b>肝胆道系障害</b>					
高ビリルビン血症	5 (3)	2 (1)	3 (2)	0	0
肝毒性	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0
胆嚢炎	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0
<b>生殖系および乳房障害</b>					
膣分泌物	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0
女性生殖器痛	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
<b>心臓障害</b>					
動悸	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0
心室機能不全	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0
プリンツメタル狭心症	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0	0
<b>耳および迷路障害</b>					
回転性めまい	2 (1)	2 (1)	0	0	0
<b>血管障害</b>					
ほてり	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	タイケルブ 1250mg/日+カペシタビン 2000mg/m <sup>2</sup> /日				
	全体	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
低血圧	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0
蒼白	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0
腎および尿路障害					
排尿困難	2 (1)	1 (< 1)	0	1 (< 1)	0
傷害、中毒および処置合併症					
皮膚裂傷	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）					
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

発現例数 (%)

※1 2006年4月3日カットオフデータによる中間報告書に基づく成績

※2 NCI CTCAE ver3.0 に基づく評価

※3 手掌・足底発赤知覚不全症候群

※4 重症度 (Grade) 不明1例を含む

※5 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

本剤の単独投与<sup>\*1</sup>における国内臨床試験成績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<sup>\*2</sup>別の主な副作用発現状況（発現率 5%以上）

副作用の種類	タイケルブ 900 ～ 1800 mg/ 日			
	全体	Grade 1	Grade 2	Grade 3
副作用発現例数	86 (98)	28 (32)	46 (52)	12 (14)
<b>胃腸障害</b>				
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
上腹部痛	4 (5)	3 (3)	1 (1)	0
胃不快感	5 (6)	4 (5)	1 (1)	0
口唇炎	6 (7)	6 (7)	0	0
<b>皮膚および皮下組織障害</b>				
発疹	48 (55)	34 (39)	14 (16)	0
掻痒症	23 (26)	20 (23)	3 (3)	0
皮膚乾燥	26 (30)	22 (25)	4 (5)	0
爪の障害	12 (14)	7 (8)	5 (6)	0
ざ瘡	7 (8)	3 (3)	3 (3)	1 (1)
脂漏性皮膚炎	11 (13)	6 (7)	5 (6)	0
皮膚剥脱	11 (13)	8 (9)	3 (3)	0
湿疹	5 (6)	3 (3)	2 (2)	0
皮膚反応	4 (5)	3 (3)	1 (1)	0
<b>全身障害および投与局所様態</b>				
疲労	21 (24)	16 (18)	3 (3)	2 (2)
発熱	7 (8)	5 (6)	1 (1)	1 (1)
倦怠感	7 (8)	6 (7)	1 (1)	0
<b>感染症および寄生虫症</b>				
爪囲炎	11 (13)	6 (7)	5 (6)	0
<b>神経系障害</b>				
頭痛	11 (13)	8 (9)	3 (3)	0
味覚異常	5 (6)	4 (5)	1 (1)	0
<b>代謝および栄養障害</b>				
食欲不振	25 (28)	20 (23)	4 (5)	1 (1)
高血糖	4 (5)	4 (5)	0	0
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>				
咳嗽	5 (6)	5 (6)	0	0
鼻出血	12 (14)	10 (11)	2 (2)	0
呼吸困難	4 (5)	2 (2)	2 (2)	0
<b>腎および尿路障害</b>				
血尿	6 (7)	6 (7)	0	0

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	タイケルブ 900 ～ 1800 mg/ 日			
	全体	Grade 1	Grade 2	Grade 3
臨床検査				
AST 増加 <sup>※3</sup>	9 (10)	7 (8)	2 (2)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	10 (11)	7 (8)	3 (3)	0
血中ビリルビン増加	8 (9)	3 (3)	5 (6)	0
体重減少	10 (11)	9 (10)	1 (1)	0
ALT 増加 <sup>※4</sup>	6 (7)	6 (7)	0	0
リンパ球数減少	10 (11)	2 (2)	5 (6)	3 (3)
赤血球数減少	6 (7)	5 (6)	1 (1)	0
白血球数減少	7 (8)	5 (6)	2 (2)	0
ヘモグロビン減少	6 (7)	4 (5)	2 (2)	0
駆出率減少	5 (6)	5 (6)	0	0
ヘマトクリット減少	5 (6)	4 (5)	1 (1)	0
好中球数減少	5 (6)	3 (3)	2 (2)	0

発現例数 (%)

社内集計

※1 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。

※2 NCI CTCAE ver3.0 に基づく評価

※3 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加

※4 アラニンアミノトランスフェラーゼ増加

注) 本剤の承認された用法・用量：カペシタビンとの併用において、通常、成人にはラパチニブとして 1250mg 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。

(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

**【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

(解説)

「VIII - 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項参照

## 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ため、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)

<米国添付文書（2008年7月版）より>

8.5 高齢者への投与

カペシタビンとの併用による本剤の臨床試験では、対象患者である転移性乳癌患者総数（198例）のうち、65歳以上は17%で、75歳以上は1%であった。本剤とカペシタビン併用療法での安全性又は有効性については、これらの高齢者と若年者との間で全般的な差は認められなかった。また、報告のあった他の臨床使用経験においても、高齢者と若年者間で効果に差は確認されていないが、本剤に対する感受性が高い高齢者がいることも否定できない。

## 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婦人には投与しないこと。また、妊娠可能な婦人には、本剤投与中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。]

#### (解説)

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。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。したがって、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、妊娠可能な婦人には、本剤投与中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。

### 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(2) 授乳中の婦人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)

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、授乳中の婦人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。

## 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。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 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)

<米国添付文書（2010年1月版）より>

#### 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。

本剤 3000mg を 10 日間投与された患者の報告がある。この患者は、10 日目に Grade 3 の下痢および嘔吐を発現した。これらの事象は、輸液および本剤とレトロゾールの投与中断により消失した。

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。

### 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 包装の誤飲対策として、薬剤交付時の注意を記載した。

### 15. その他の注意

#### その他の注意

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

(解説)

ラットでの本剤のがん原性試験結果に基づき記載した。

### 16. その他

該当しない。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」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。

表 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 $\mu$ g/mL	2.6 $\mu$ 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. 非臨床試験に関する項目

### 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。

表 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/日群において本薬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/日以上またはイヌの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/日以上またはイヌの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。

表 ラパチニブト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： $\geq 60$ mg/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： $\geq 60$ mg/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	$\geq 40$ mg/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	$\geq 40$ mg/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

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### (3) 生殖発生毒性試験

ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、無処置雄親動物と交配させた雌親動物の60mg/kg/日以上群で胎児体重の低値、生存胎児数の低値あるいは早期吸収胚数の高値がみられた。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、母体毒性に関連すると考えられる変化として、ウサギの60mg/kg/日以上群では骨格変異がみられた。また、ラットの30mg/kg/日以上群で骨化促進がみられたが、骨格構成に異常は認められなかった。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。母動物の生殖能に関する無毒性量は、ラット及びウサギでそれぞれ120及び60mg/kg/日、胚・胎児発生に関する無毒性量は、ラット及びウサギでそれぞれ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/日以上群において、交叉哺育試験の結果から主に子宮内曝露による影響と考えられる出生児生存率の低下がみられ、120mg/kg/日群では出生児体重及び離乳までの体重増加量は低値であった。出生児の離乳以降の発達及び生殖能ならびにF<sub>2</sub>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F<sub>1</sub>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。

表 生殖発生毒性試験

試験系	動物種	投与経路 (投与期間)	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
受胎能及び初期胚発生	ラット (雄)	経口 (交配4週前～最長67日間)	0 (媒体)、20、60、180	親動物:60 (一般毒性) 180 (生殖能) 胚・胎児:180
	ラット (雌)	経口 (交配15日前～妊娠6日 <sup>※1</sup> )	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 <sup>※2</sup> )	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 <sup>※1</sup> )	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 <sup>※1</sup> ～分娩20日 <sup>※3</sup> )	0 (媒体)、20、60、120	親動物:60 (一般毒性) 120 (生殖能) F <sub>1</sub> 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

本薬のマウスおよびラットを用いた 104 週間経口投与によるがん原性試験を実施した結果、本薬に関連すると考えられる腫瘍の増加はみられず、本薬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/ 日群で本薬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

### 1. 規制区分

製剤：タイケルブ錠 250mg 劇薬、処方せん医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意 - 医師等の処方せん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

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：2年（包装に使用期限を表示、安定性試験結果に基づく）

### 3. 貯法・保存条件

室温保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱いについて

該当しない。

#### (2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」の項 参照

### 5. 承認条件等

[承認条件]

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

[指示事項]

1. 実施中の国内第Ⅰ / Ⅱ相試験（EGF109749 試験）について、結果が得られ次第、当該結果を迅速かつ適切に公開すること。
2. 海外で実施中の低脂肪食摂取後1時間前、低脂肪食又は高脂肪食摂取1時間後に本薬を投与した場合の薬物動態を検討する試験（EGF111582 試験）について、結果が得られ次第、当該結果を迅速かつ適切に公開すること。
3. 海外で実施中のP-gp基質の薬物動態に及ぼす本薬の影響を検討する試験（EGF110557 試験）について、結果が得られ次第、当該結果を迅速かつ適切に公開すること。
4. 海外で実施中の胃内pHが本薬のBAに及ぼす影響を検討する試験（EGF109275 試験）について、結果が得られ次第、当該結果を迅速かつ適切に公開すること。

### 6. 包装

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

**7. 容器の材質**

PTP：アルミニウム  
箱：紙

**8. 同一成分・同効薬**

同一成分：なし  
同効薬：なし

**9. 国際誕生年月日**

2007年3月13日

**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

**11. 薬価基準収載年月日**

2009年6月19日

本剤はトラスツズマブを薬価算定上の比較薬とし、類似薬効方式（I）にて算定され、カペシタビンとの併用により既存の治療法では効果が不十分な患者に対する新たな治療の選択肢を提供することが評価され、有効性加算（II）加算率10%が適用された。

**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**

該当しない。

**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。

**14. 再審査期間**

8年（2009年4月22日～2017年4月21日）

**15. 投薬期間制限医薬品に関する情報**

本剤は厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）で定められた「投与期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

**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	HOT（9桁）番号	レセプト電算コード
タイケルブ錠250mg	4291022F1026	119116501	621911601

---

## X. 管理的事項に関する項目

### 17. 保険給付上の注意

特になし。

# XI. 文 献

## 1. 引用文献

- 1) Budman DR, et al. *Anti-Cancer Drugs*. 2006; 17: 921-928.
- 2) Geyer CE, et al. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2733-2743.
- 3) 社内資料：国内第Ⅱ相試験（EGF100642）
- 4) WHO: The use of stems in the selection of International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances 2006; 150.
- 5) Common Terminology Criteria for Adverse Events (National Cancer Institute, <http://ctep.cancer.gov>)
- 6) 社内資料：国内第Ⅰ / Ⅱ相試験（EGF109749）
- 7) タイケルブ適正使用ガイド
- 8) Chu QSC, et al. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 3753-3758
- 9) 社内資料：海外臨床試験（EGF10005）
- 10) 社内資料：国内第Ⅰ相試験（EGF10020）
- 11) 社内資料：海外臨床試験（EGF100151）
- 12) Olayioye MA, et al. *EMBO J*. 2000; 19: 3159-3167.
- 13) Slamon DJ, et al. *Science*. 1987; 235: 177-182.
- 14) Salomon DS, et al. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1995; 19: 183-232.
- 15) Sainsbury JRC, et al. *J Clin Pathol*. 1985; 38: 1225-1228.
- 16) Rusnak DW, et al. *Mol Cancer Ther*. 2001; 1: 85-94.
- 17) 社内資料：薬効薬理試験
- 18) 社内資料：海外臨床薬理試験（EGF10014）
- 19) 社内資料：海外臨床薬理試験（EGF10032）
- 20) 社内資料：分布に関する試験
- 21) Polli JW, et al. *Drug Metab Dispos*. 2008; 36: 695-701.
- 22) 社内資料：代謝に関する試験（2）
- 23) 社内資料：代謝に関する試験（3）
- 24) 社内資料：代謝に関する試験（1）
- 25) 社内資料：海外臨床薬理試験（EGF10019）
- 26) Thomas F, et al. *Nat Rev Cancer*. 2007; 7: 332-344.

## 2. その他の参考文献

該当資料なし。

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は HER2 過剰発現を示す進行性または転移性乳がんの治療薬として 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 98 の国および地域で承認されている (2010 年 12 月現在)。

表 米国及び英国における承認状況 (2011 年 3 月現在)

国/ 地域名	販売名	承認 年月日	剤形・含量	効能・効果	用法・用量
米国	TYKERB	2007 年 3 月 13 日	250mg 錠	<p>タイケルブはキナーゼ阻害薬であり、以下の薬剤との併用により、以下の治療を適応とする</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•カペシタビン：腫瘍に HER2 過剰発現がみられ、アントラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤およびトラスツズマブを含む治療歴を有する進行性または転移性乳癌患者の治療。</li> <li>•レトロゾール：HER2 受容体過剰発現を示すホルモン受容体陽性でホルモン療法が適応となる閉経後転移性乳癌患者の治療。</li> </ul> <p>転移性乳癌の治療に関して、タイケルブとアロマターゼ阻害薬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っていない。</p>	<p>進行性または転移性乳癌に対する本剤の推奨用法・用量は、1,250 mg (5 錠) を 1 日目から 21 日目まで 1 日 1 回連日経口投与して、カペシタビン 2,000 mg/m<sup>2</sup>/日を 1 日目から 14 日目まで併用投与 (約 12 時間おきに 2 回に分けて経口投与) する。この 21 日間を 1 サイクルとして繰り返し投与する。</p> <p>ホルモン受容体陽性で HER2 陽性の転移性乳癌に対する本剤の推奨用法・用量は、レトロゾールと併用で 1,500 mg (6 錠) を 1 日 1 回連日経口投与する。タイケルブとレトロゾールを併用投与する際のレトロゾールの推奨用法・用量は 2.5 mg 1 日 1 回である。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•本剤は食事の 1 時間以上前か 1 時間以上後に服用すること。カペシタビンは食直後または食後 30 分以内に服用すること。</li> <li>•本剤は 1 日 1 回服用し、1 日量は分割しないことが望ましい。</li> <li>•心毒性やその他の毒性、重症の肝機能障害および CYP3A4 による薬物相互作用がみられる場合は投与量を調整すること。</li> </ul>

国/ 地域名	販売名	承認 年月日	剤形・含量	効能・効果	用法・用量
英国	TYVERB	2008年 6月10日	250mg錠	<p>タイケルブは、腫瘍にHER2 (ErbB2) 過剰発現がみられる乳癌患者の治療を適応とする；</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•カペシタビンとの併用により、前治療後に病勢の進行が認められた進行性または転移性乳癌患者に用いる（前治療には、アントラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤および転移性乳癌に対するトラスツズマブ療法が含まれていなければならない）。</li> <li>•アロマターゼ阻害薬との併用により、ホルモン受容体陽性で現在化学療法が適応とならない閉経後転移性乳癌患者に用いる。登録試験の患者は、トラスツズマブまたはアロマターゼ阻害薬による治療歴のない患者であった。</li> </ul>	<p>本剤による治療は抗癌剤の投与経験のある医師が行うこと。HER2 (ErbB2) 過剰発現腫瘍とは、IHC3+ または IHC2+ と遺伝子増幅、あるいは遺伝子増幅のみが確認された場合をいう。遺伝子増幅には正確かつ妥当性検証済みの検査法を用いること。</p> <p>本剤の1日量を分割してはならない。本剤は食事の1時間以上前または食事の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抑えるため、必ず食事の1時間前に投与するなどして、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、次の日に規定の1日量を服用すること。</p> <p>本剤/カペシタビン併用療法の用法・用量</p> <p>本剤の推奨用量は、1250 mg (5錠) を1日1回連日投与である。カペシタビンは推奨用量として2000 mg/m<sup>2</sup>/日を2回に分けて1日目から14日目まで12時間おきに併用投与し21日間を1サイクルとして服用する。カペシタビンは食直後または食後30分以内に服用すること。</p> <p>本剤/アロマターゼ阻害薬併用療法の用法・用量</p> <p>本剤の推奨用量は1500 mg (6錠) を1日1回連日投与である。</p>

## XII. 参考資料

### 2. 海外における臨床支援情報

#### (1) 妊婦に関する海外情報（FDA・オーストラリア分類）

本邦における本剤の妊婦または妊娠している可能性のある婦人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FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）（抜粋）

(2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「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婦人には投与しないこと。また、妊娠可能な婦人には、本剤投与中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) 授乳中の婦人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。]

	分類
FDA：Pregnancy Category	D（2010年1月）
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	C（2010年12月）

参考：分類の概要

FDA：Pregnancy Category

D：There is positive evidence of human fetal risk based on adverse reaction data from investigational or marketing experience or studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

オーストラリアの分類（An Australian categorisation of risk of drug use 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) 小児等への投与に関する海外情報

本邦における使用上の注意「7. 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】「7. 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 (2010年1月)	<b>Pediatric Use</b> The safety and effectiveness of TYKERB in pediatric patients have not been established.
英国のSPC (2010年8月12日)	<u>Paediatric Population</u> Tyverb is not recommended for use in the paediatric population due to insufficient data on safety and efficacy.

## XIII. 備 考

### その他の関連資料

該当資料なし。

製造販売元

**グラクソ・スミスクライン株式会社**

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15 GSKビル

提携

 **日本化薬株式会社**

東京都千代田区富士見一丁目11番2号

TKXTIF01-D1106D

改訂年月 2011年6月

TK-10-GSK-201106-3-1-00