

市販直後調査

平成21年6月～平成21年12月

2009年6月作成

－ 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。 －

新医薬品の「使用上の注意」の解説

抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害剤

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）

タイケルブ錠250mg Tykerb® Tablets 250mg

ラパチニブトシル酸塩水和物錠

【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・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・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。

【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婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

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

はじめに

タイケルブ® (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低分子チロシンキナーゼ阻害剤であり、ErbB1 (EGFR)[†] 及び ErbB2 (HER2)[‡] に対して強力かつ選択的な可逆的阻害作用を有しています (*in vitro*)。

2001 年から海外における臨床試験が開始され、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 HER2 過剰発現を示す進行性又は転移性乳癌に対する本剤とカペシタビンの併用療法の有効性が示されました。米国ではこの結果に基づき、2007 年 3 月に「トラスツズマブを含む初回治療歴を有し HER2 過剰発現の進行性又は転移性乳癌患者に対する治療薬」として、カペシタビンとの併用療法での承認を取得しました。本邦においては、海外第Ⅲ相臨床試験の成績に基づき、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」を効能・効果としてカペシタビンとの併用療法において承認されました。

本剤は、HER2 乳癌治療の新規分子標的治療薬であり、経口投与により抗腫瘍効果を示すことから、乳癌治療の新たな選択肢として期待されます。しかし、本邦における使用経験は限られており、また肝機能障害や、間質性肺疾患、心障害、重度の下痢、QT 間隔延長など、重大な副作用も報告されていることから、使用にあたって十分な注意が必要になります。

本冊子では、本剤の使用に際しての注意事項等を製品添付文書の「使用上の注意」の項目に応じて解説致しました。本解説書が本剤の適正使用の一助となれば幸甚です。

[†] EGFR : Epidermal growth factor receptor (ErbB1)

[‡] HER2 : Human epidermal growth factor receptor type2 (ErbB2)

目 次

効能・効果／用法・用量	1
警告	3
禁忌	7
効能・効果に関連する使用上の注意	9
用法・用量に関連する使用上の注意	15
使用上の注意	
1. 慎重投与	23
2. 重要な基本的注意	27
3. 相互作用	31
4. 副作用	37
(1)重大な副作用	37
(2)その他の副作用	49
5. 高齢者への投与	61
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	61
7. 小児等への投与	63
8. 過量投与	63
9. 適用上の注意	63
10. その他の注意	63
参考文献	65

【効能・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・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。

⇒ 効能・効果

本剤の効能・効果は、「HER2 過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌」です。海外第Ⅲ相臨床試験において、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 ErbB2 過剰発現乳癌患者に対する本剤とカペシタビンの併用療法が有用であることが示されました。

<海外第Ⅲ相臨床試験成績>

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が実施されました。

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され、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実施されました。

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) を有意に延長させました。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 週間であり、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) という結果が得られました。

⇒ 用法・用量

海外臨床試験成績 (EGF100151) に基づき設定しました。また現在国内で実施中のカペシタビンとの併用臨床試験は、海外臨床試験 (EGF100151) と同じレジメンで実施中です。

なお、EGF100151 試験の具体的なレジメンについては、「効能・効果に関連する使用上の注意(1)」(p.9) の項に、また本剤を「食事の 1 時間以上前又は食後 1 時間以降」に服用する理由については、「用法・用量に関連する使用上の注意(3)」(p.17) の項をご参照ください。

【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・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）

⇒ 警告 (1)

抗悪性腫瘍剤に共通する注意として記載しました。

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ります。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ってください。

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、投与の可否を判断いただくようお願いします。

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してください。

⇒ 警告 (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おります。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、 γ -GTP 上昇が 1 例報告されております。

肝障害は重度となる場合があります。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、特に注意していただきたい事象として設定しました。

肝障害については「用法・用量に関連する使用上の注意(5)」(p.21) 及び「重要な基本的注意(1)」(p.27)、「重大な副作用 1)」(p.37) の項もあわせてご参照ください。

【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）

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。

⇒ 警告 (3)

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おります。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）ではみられていませんが、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おります（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ました。

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)」(p.21)及び「重要な基本的注意(2)」(p.27)、「重大な副作用 2)」(p.39)の項もあわせてご参照ください。

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ご判断いただくようお願いいたします。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きましても十分注意していただきますようお願いいたします。

【禁 忌】

- (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婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

⇒ 禁忌 (1)

医薬品全般に対する一般的な注意事項です。

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ります。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、本剤を投与しないで下さい。

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ます。

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

(本剤の添付文書【組成・性状】の項から抜粋)

⇒ 禁忌 (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、禁忌に設定しました。

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さんを指導してください。

なお、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」(p.61)の項もあわせてご参照ください。

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。

⇒ **効能・効果に関連する使用上の注意 (1)**

本剤の適応となる患者さんは、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さんが対象となります。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」の項に記載しております。本剤の投与の対象となる患者選択にあたっては、「臨床成績」の項の内容（以下に表示）を十分に理解された上で使用してください。

＜本剤の添付文書【臨床成績】の項の内容＞

1.国内臨床試験¹⁾

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/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、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)

2.海外臨床試験²⁾

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た³⁾。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 (NCI-CTCAE)	処置
Grade 2 以下に規定する事象以外	休薬（Grade1 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 x 10 ⁹ /L Pt < 75.0 x 10 ⁹ /L Hb < 9.0 g/dL (注1) Cre > 1.5 mg/dL CCr < 40 mL/min	休薬（Grade1 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（Grade1 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（Grade1 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

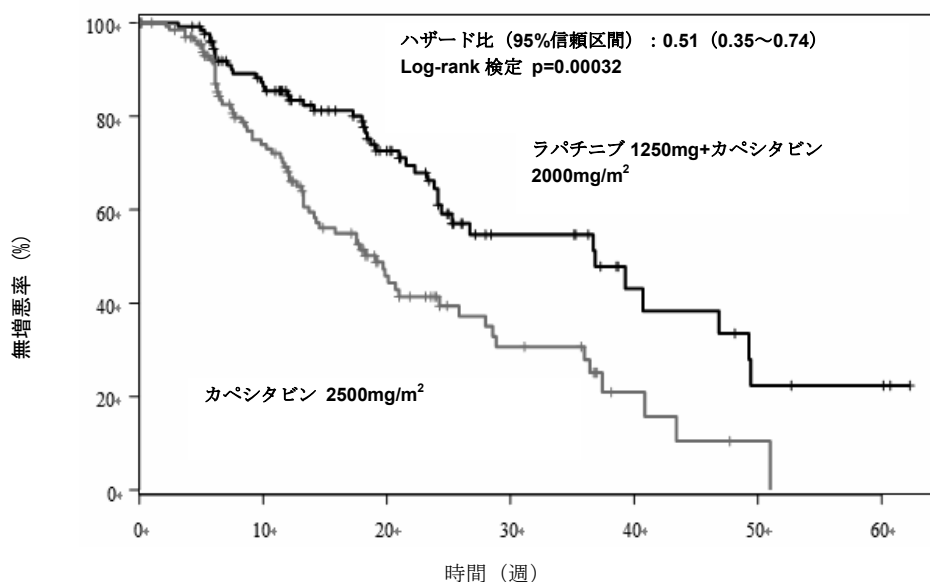


図-1 TTP の Kaplan-Meier 曲線 (海外臨床試験)

Memo

効能・効果に関連する使用上の注意

- (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。

⇒ 効能・効果に関連する使用上の注意 (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してください。

⇒ 効能・効果に関連する使用上の注意 (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さんを対象として実施されたため記載しました。

⇒ 効能・効果に関連する使用上の注意 (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ました。

⇒ 効能・効果に関連する使用上の注意 (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ました。

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。

⇒ **用法・用量に関連する使用上の注意 (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」の項に記載しております。本剤の投与にあたっては、「臨床成績」の項の内容を十分に理解された上で使用してください。

なお、本剤の添付文書の「臨床成績」の項の内容につきましては、「効能・効果に関連する使用上の注意(1)」(p.9)をご参照ください。

(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 $1000\text{mg}/\text{m}^2$ 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 日間休薬します。これを 1 コースとして投与を繰り返します。なお、患者の状態により適宜減量してください。

カペシタビン 1 回投与量 ($1000\text{mg}/\text{m}^2$) 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します (海外第Ⅲ相試験 EGF100151 で用いられた用量設定に基づく)。

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ご参照ください。

用法・用量に関連する使用上の注意

- (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。

⇒ 用法・用量に関連する使用上の注意 (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ました。

⇒ 用法・用量に関連する使用上の注意 (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、服用時間に関する注意として設定しました。なお、本剤とカペシタビンの具体的な投与スケジュールについては次頁をご参照ください。

<本剤の添付文書【薬物動態】の項>

5. 食事の影響⁴⁾

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 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-∞}) 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。(外国人のデータ)

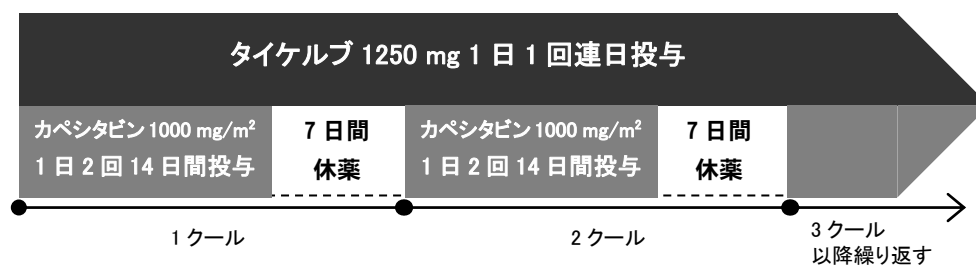
⇒ 用法・用量に関連する使用上の注意 (4)

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ました。

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 倍の高値となりました。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すが、本剤 1 日投与量を分割して投与しないよう注意してください。

■ 投与スケジュール

① 1クールごとの投与スケジュール

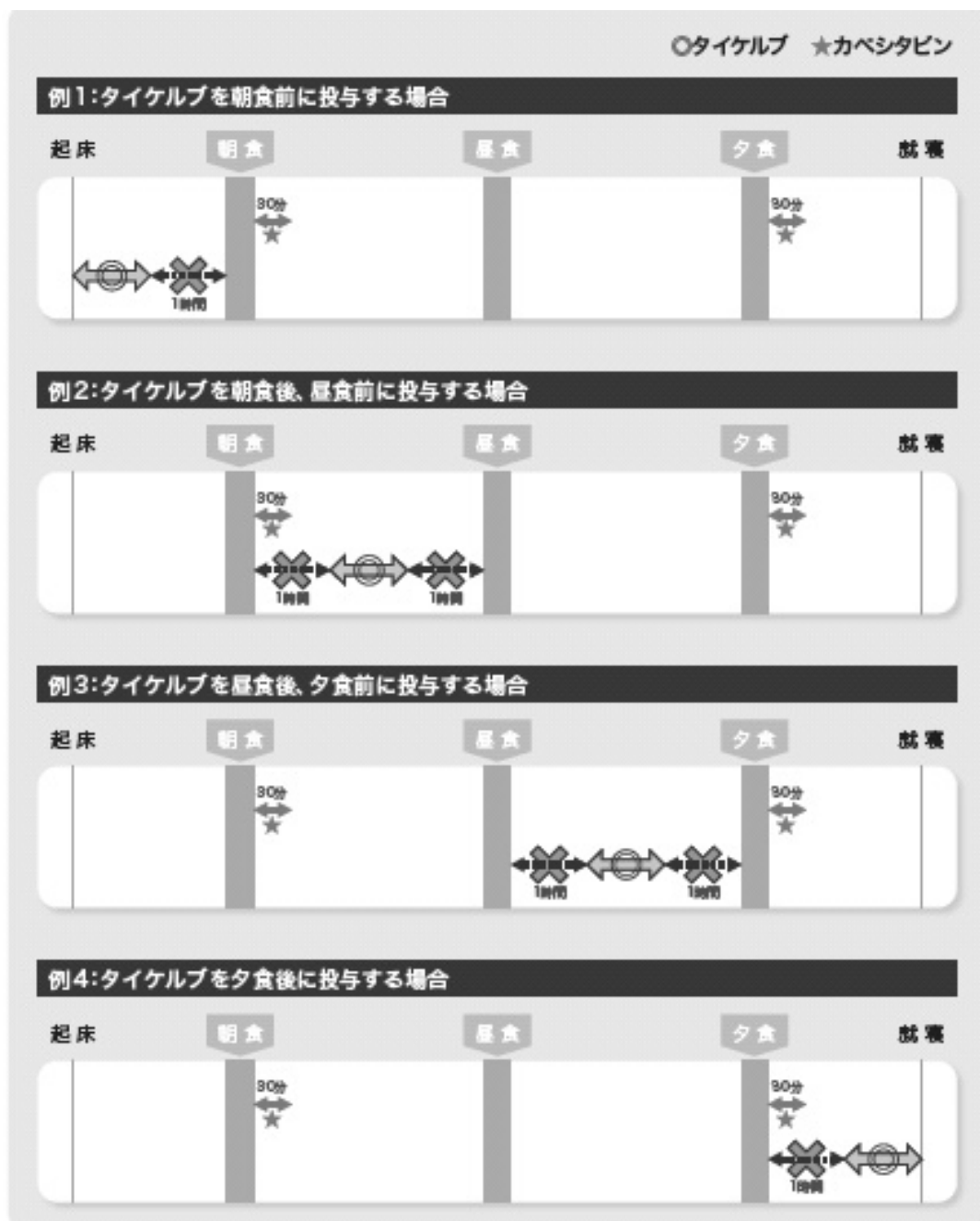


② 1日の投与スケジュール

タイケルブ: 1250mg (5錠)、1日1回を食事中及び食事の前後1時間を避けて経口投与します。毎日決められた時間に服用するようにしてください。

カペシタビン: 1000mg/m²、1日2回を朝食後と夕食後30分以内に経口投与します(休薬期間を除く)。

投与スケジュール例



用法・用量に関連する使用上の注意

(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

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：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

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1)})	> 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 ^{注2)} (無症候性にて2週間継続)	
	> 3.0 × ULN (症候性 ^{注3)})	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

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1) 測定していない場合は >35% とみなす

注2) 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3) 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

駆出率低下、間質性肺炎及び肝機能検査値異常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 (NCI-CTCAE)	処置
Grade 2 以下に規定する事象以外	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 2、3 Neu < 1.0 × 10 ⁹ /L Pt < 75.0 × 10 ⁹ /L Hb < 9.0 g/dL ^{注1)} Cre > 1.5 mg/dL CCr < 40 mL/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
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、 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

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1) 輸血時は輸血後の数値

⇒ **用法・用量に関連する使用上の注意 (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ました。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」の項もご参照ください。（「重要な基本的注意(1)～(4)」(p.27～p.30)、「重大な副作用 1)～5)」(p.37～p.48) 参照)

(参考)

カペシタビンの休薬・減量の基準

本剤との併用療法において、カペシタビンに関連する有害事象が発現し、カペシタビンを減量する際は、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)にて投与してください。なお、海外カペシタビン併用第Ⅲ相試験(EGF100151)ならびに国内カペシタビン併用第Ⅰ/Ⅱ相試験(EGF109749)に用いた基準に基づいています。

<本剤の添付文書【臨床成績】の項より一部抜粋>

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 (Grade1 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 x 10 ⁹ /L Pt < 75.0 x 10 ⁹ /L Hb < 9.0 g/dL (注1) Cre > 1.5 mg/dL CCr < 40 mL/min	休薬 (Grade1 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 (Grade1 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 (Grade1 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

なお上記の休薬・減量の規定に応じてカペシタビンの減量を行う際には、次の投与量を参考にしてください。減量した後は増量を行わないでください。

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			
1.66m ² 以上 1.81m ² 未満	1800mg	1500mg	
1.81m ² 以上 1.96m ² 未満	2100mg		
1.96m ² 以上			

【使用上の注意】

1. 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）

⇒ 慎重投与 (1)

本剤は主に肝臓で代謝されますので、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ました。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りますので、観察を十分に行いながら慎重に投与してください。

<肝機能障害患者における薬物動態⁵⁾>

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 3 倍に延長した。(外国人のデータ)

(本剤の添付文書【薬物動態】の項から抜粋)

(参考)

<米国添付文書 (2008 年 7 月版) より>

2 用法・用量

2.2 投与量変更ガイドライン

肝障害：重度の肝障害 (Child-Pugh 分類クラス C) のある患者は、本剤の投与量を減量すること。重度の肝障害のある患者では、750mg/日に減量すると濃度曲線下面積 (AUC) が肝機能正常患者の場合と合致すると予測されるので、減量を考慮する必要がある。しかし、重度の肝障害のある患者における用量調節については、臨床データはない。

⇒ 慎重投与 (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ります。

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 線などの異常所見の有無を確認してください。また、本剤投与中も問診や胸部 X 線検査の実施等、患者さんの状態を十分に観察してください。

なお、「重要な基本的注意(2)」(p.27)、「重大な副作用 2)」(p.39) の項もあわせてご参照ください。

【使用上の注意】

1. 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）
 - (5) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

⇒ 慎重投与 (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ります。

- 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
- 临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してください。

なお、「重要な基本的注意(3)」(p.29)、「重大な副作用 3)」(p.43)の項もあわせてご参照ください。

⇒ 慎重投与 (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、患者さんの状態を観察しながら慎重に投与してください。

なお、「高齢者への投与」(p.61)の項もあわせてご参照ください。

【使用上の注意】

2. 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）
- (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）

⇒ 重要な基本的注意 (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ります。なお、海外臨床試験では死亡に至った例も報告されています。本剤投与開始前とその後は定期的に（目安として3～6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、中止を検討してください。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、再投与は行わないでください。

なお、「重大な副作用 1）」(p.37)の項やタイケルブ適正使用ガイドもあわせてご参照ください。

⇒ 重要な基本的注意 (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ます。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、観察を十分に行ってください。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ってください。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) などの検査を行ってください。急性肺障害・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ってください。

なお、「重大な副作用 2）」(p.39)の項やタイケルブ適正使用ガイドもあわせてご参照ください。

【使用上の注意】

2. 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）
- (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）

⇒ 重要な基本的注意 (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ます。症状として呼吸困難、心不全、動悸がみられることがあります。ほとんどは無症候性です。

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、十分な観察を行ってください。異常が認められた場合は、本剤の投与を中止するなどし、適切な処置を行ってください。

なお、「重大な副作用 3）」（p.43）の項やタイケルブ適正使用ガイドもあわせてご参照ください。

⇒ 重要な基本的注意 (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ります。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してください。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ってください。

なお、「重大な副作用 5）」（p.47）の項やタイケルブ適正使用ガイドもあわせてご参照ください。

【使用上の注意】

3. 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）

⇒ 相互作用

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ました。

<本剤の添付文書【薬物動態】の項の内容>

2.分布

ラパチニブのヒト血漿蛋白結合率は99%を超えていた⁶⁾。

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⁷⁾。

ラットに¹⁴C-ラパチニブ10mg/kgを単回経口投与したときには、中枢神経系への移行が認められた⁷⁾。

3.代謝

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⁸⁾。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%以下であった。また、*in vitro* 試験において、CYP3A4活性(Ki値:0.6~2.3µg/mL)及びCYP2C8活性(Ki値:0.3µg/mL)を阻害した^{9,10)}。

[§] breast cancer resistance protein

^{**} organic anion transporting polypeptide 1B1

【使用上の注意】

3. 相互作用

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。

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 又は CYP2C8 で代謝される薬剤 ビノレルビン パクリタキセル等	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。

⇒ 相互作用（併用注意：CYP3A4 を阻害又は誘導する薬剤等）

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ます。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ました。

⇒ 相互作用（併用注意：CYP3A4 又は CYP2C8 で代謝される薬剤）

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ます。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ました。

【使用上の注意】

3. 相互作用

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等 ジゴキシン等	これらの薬剤の血中濃度や分布に影響を与える可能性がある。	本剤の P-糖蛋白質に対する阻害作用が示されている。

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。

⇒ 相互作用（併用注意：P-糖蛋白質を阻害又は誘導する薬剤、P-糖蛋白質の基質薬剤）

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おります。

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ります。

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ります。

⇒ 相互作用（併用注意：QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤、抗不整脈薬）

本剤は QT 間隔を延長させる可能性があります。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りますので、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してください。

なお、QT 間隔延長に関しては、「重大な副作用 5）」（p.47）の項もあわせてご参照ください。

【使用上の注意】

4. 副作用

(1) 重大な副作用

- 1) 肝機能障害：AST (GOT)、ALT (GPT)、 γ -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%^{注1)}、10%^{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・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 Grade1 以上の発現頻度

注2) カペシタビンの併用による海外臨床試験でみられた NCI CTCAE Grade1 以上の発現頻度

⇒ 副作用 (1) 重大な副作用 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ります。なお、海外臨床試験では死亡に至った例も報告されています。本剤投与開始前とその後は定期的に（目安として3～6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、中止を検討してください。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、再投与は行わないでください。

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します。

肝機能障害の副作用発現状況：海外第Ⅲ相試験^{※1}（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 ² /日				
	全体	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
AST増加 ^{※2}	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 ^{※3}	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^{※1}）

副作用の種類	タイケルブ 900～1800mg/日			
	全体	Grade1	Grade2	Grade3
AST増加 ^{※2}	9(10)	7(8)	2(2)	0
ALT増加 ^{※3}	6(7)	6(7)	0	0
γ-GTP増加 ^{※4}	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 ^{※5}	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ません

※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 γ-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

【使用上の注意】

4. 副作用

(1) 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・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 Grade1 以上の発現頻度

注2) カペシタビンの併用による海外臨床試験でみられた NCI CTCAE Grade1 以上の発現頻度

⇒副作用 (1) 重大な副作用 2)

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ります。

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、観察を十分に行ってください。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ってください。

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ませんでした。

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ます。転帰は、24 例中 12 例が回復し、8 例が死亡、3 例が未回復、1 例が不明でした。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ます。これら 24 例中 2 例はアジア人であり、そのうち 1 例は日本人でした。

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※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ました。

次頁に、その症例概要を紹介します。

※ 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ません

本剤投与後に間質性肺炎(Grade 2)を認めた症例

症例：60歳代、女性（ECOG PS：2）

診断：乳癌

転移部位：肝、皮膚、骨、肺

既往歴：肺炎

・前治療歴

手術 (投与7年10ヵ月前)	非定型的左乳房切除術
薬物療法 (投与7年10ヵ月前 ～投与1ヵ月前)	タモキシフェン/メドロキシプロゲステロン/ドキシフルリジン+シクロホスファミド/ピラルピシン/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 (GRP)
本剤投与開始	投与量：1500mg/日	
6日後		1.25mg/dL
18日後	38.3℃の発熱出現 本剤投与前より Grade 1 の下痢、投与4日後より Grade 2 の浮腫以外は症状なし 胸部 X 線：異常なし 便・尿培養：陰性	4.26mg/dL (19日後)
20日後 (本剤投与中止)	抗生物質（フロモキシセフナトリウム）投与するも解熱せず 本剤との関連を疑い本剤投与中止	5.45mg/dL
23日後 (投与中止3日後)	β-D-グルカン、カンジダ抗原は陰性	15.59mg/dL
26日後 (投与中止6日後)	本剤投与中止から、約1週間で発熱改善 胸部 CT にて間質性肺炎（Grade 2）を確認	
30日後 (投与中止10日後)	間質性肺炎に対する治療としてメチルプレドニゾン 500mg/日を2日間投与	
32日後 (投与中止12日後)	間質性肺炎に対する治療としてプレドニゾン 40mg/日を投与	
33日後 (投与中止13日後)	ステロイドの投与中止（プレドニゾン 40mg/日投与：1日間のみ）	2.22mg/dL
55日後 (投与中止35日後)	胸部 CT にて間質性肺炎は回復と判断 本剤投与は再開せず	

Memo

【使用上の注意】

4. 副作用

(1) 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)}、4%^{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・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 Grade1 以上の発現頻度

注2) カペシタビンの併用による海外臨床試験でみられた NCI CTCAE Grade1 以上の発現頻度

⇒副作用 (1) 重大な副作用 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ます。症状として呼吸困難、心不全、動悸がみられることがあります。ほとんどは無症候性です。

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、十分な観察を行ってください。異常が認められた場合は、本剤の投与を中止するなどし、適切な処置を行ってください。

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ます¹⁾。更に、本剤の投与対象となる患者さんは、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していただくようお願いいたします。

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します。

心障害の副作用発現状況：海外第Ⅲ相試験^{※1} (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 ² /日				
	全体	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
駆出率減少 ^{※2}	7(4)	2(1)	3(2)	1(<1)	0
プリンツメタル狭心症	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^{※1})

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 ^{※2}	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ません

※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 ^{※1} (カペシタビン併用療法)	海外第Ⅲ相試験 ^{※2} (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 ^{※3}
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
	15~28日目	-	4 (57)
	≥29日目	-	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ません

【使用上の注意】

4. 副作用

(1) 重大な副作用

- 4) 下痢：下痢があらわれ（73%^{注1)}、60%^{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 CTCAE Grade1 以上の発現頻度

注2) カペシタビンの併用による海外臨床試験でみられた NCI CTCAE Grade1 以上の発現頻度

⇒副作用 (1) 重大な副作用 4)

本剤の投与により、下痢が高頻度に報告されております。重度の下痢があらわれ、脱水症状をきたすことがありますので、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してください。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ってください。

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します。

なお、タイケルブ適正使用ガイドもあわせてご参照ください。

下痢の副作用発現状況：海外第Ⅲ相試験*（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 ² /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*）

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ません

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* ¹ (カペシタビン併用療法)	海外第Ⅲ相試験* ² (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* ³
安全性評価対象例数	6	198	88
発現例数 (%)	4 (67)	128* ⁴ (65)	67 (76)
発現時期	1～14日目	4 (100)	54 (81)
	15～28日目	0	1 (1)
	≥29日目	0	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ません

※4 下痢及び排便回数増加を含む

【使用上の注意】

4. 副作用

(1) 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 CTCAE Grade1 以上の発現頻度

注2) カペシタビンの併用による海外臨床試験でみられた NCI CTCAE Grade1 以上の発現頻度

⇒副作用 (1) 重大な副作用 5)

本剤の投与により、QT 間隔延長があらわれることがあります。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ってください。

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します。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) に延長しています。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) が認められていますが、QT 間隔延長に伴う症状は認められませんでした。

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 ^{※1} (カペシタビン併用療法)	海外第 III 相試験 ^{※2} (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 ^{※3}
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ません

(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ましたが、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した。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^{※1}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ませんでした。また、QTcF 間隔 > 0.480 秒^{※2}、又は QTcF 延長 > 0.060 秒^{※2} に該当する所見は認められませんでした。

※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おります。
 ※2 ICH-E14 ガイドラインにて明記された QT 閾値

【使用上の注意】

4. 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、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%）、瘙痒 4 例（67%）であった。（承認時）

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 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）

＜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) 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、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 ^{注5)}	手掌・足底発赤知覚不全症候群、発疹	皮膚乾燥、ご瘡、爪の障害、紅斑、瘙痒症、脱毛症、ご瘡様皮膚炎、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

【使用上の注意】

	10%以上	1～10%未満	1%未満
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、腎クリアチニン・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 ^{注6)}		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3) 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。

【使用上の注意】

2) 単独投与時^{注7)}

	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8)}	発疹、皮膚乾燥、癢痒症、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、帯状疱疹、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、γ-グルト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9)}		眼の異常感、角膜炎、眼癢痒症	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10)}

注7) 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8) 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9) 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10) 海外のみで報告されている副作用

⇒ **副作用 (2) その他の副作用**

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ました。

発疹などの皮膚障害は高頻度にあられる場合がありますので、患者さん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さんを指導してください。また眼の異常があられる場合がありますので、自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ってください。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ご参照ください。

次頁にカペシタビンとの併用において高頻度に見られた有害事象（皮膚障害）の詳細を示します。

本剤とカペシタビンの併用による国内臨床試験成績（EGF109749）でのグレード別の全副作用の発現状況を p.54 に記載しました。また、本剤とカペシタビンの併用による海外臨床試験成績（EGF100151）でのグレード別の全副作用の発現状況を p.55～p.58 に記載しました。

更に、本剤の単独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 p.59～p.60 に記載しました。

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※ ¹ (カペシタピン併用療法)	海外第Ⅲ相試験※ ² (カペシタピン併用療法)	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+カペシタピン	タイケルブ+カペシタピン	タイケルブ単独※ ³
安全性評価対象例数		6	198	88
発現例数 (%)	発疹関連事象※ ⁴	4 (67)	55 (28)	61 (69)
	掻痒	4 (67)	10 (5)	27 (31)
	皮膚乾燥	2 (33)	20 (10)	26 (30)
	手足症候群※ ⁵	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※ ¹ (カペシタピン併用療法)	海外第Ⅲ相試験※ ² (カペシタピン併用療法)	国内第Ⅰ相試験及 び国内第Ⅱ相試験 (単独療法)※ ³	
※ 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ません

※⁴ 発疹関連事象：発疹、掻痒、紅斑、丘疹、皮膚炎、毛包炎及び膿疱性皮疹を含む。これらのうち発現を認めた発疹及び毛包炎（国内併用療法）、掻痒、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）と記載されています。

本剤とカペシタピンの併用による国内臨床試験成績^{※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	6 例
副作用発現例数(発現率)	6 例 (100%)

重症度分類^{※2}別副作用発現状況

副作用の種類	タイケルブ 1250mg/日+カペシタピン 2000mg/m ² /日			
	全体	Grade1	Grade2	Grade3
副作用発現例数	6 (100)	1 (17)	4 (67)	1 (17)
胃腸障害				
下痢	4 (67)	1 (17)	3 (50)	0
悪心	1 (17)	1 (17)	0	0
皮膚および皮下組織障害				
痒疹	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 ^{※3}	2 (33)	1 (17)	1 (17)	0
全身障害および投与局所様態				
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
神経系障害				
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
感染症および寄生虫症				
膀胱炎	1 (17)	0	1 (17)	0
膿痂疹	1 (17)	1 (17)	0	0
代謝および栄養障害				
食欲不振	3 (50)	3 (50)	0	0
臨床検査				
ALT増加 ^{※4}	3 (50)	3 (50)	0	0
AST増加 ^{※5}	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

本剤とカペシタピンの併用による海外臨床試験成績^{*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	198 例
副作用発現例数(発現率)	172 例 (87%)

重症度分類^{*2}別副作用発現状況

副作用の種類	タイケルブ 1250mg/日+カペシタピン 2000mg/m ² /日				
	全体	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
副作用発現例数	172(87)	28(14)	78(39)	60(30)	6(3)
胃腸障害					
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
皮膚および皮下組織障害					
PPE症候群 ^{*3}	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
剥脱性発疹	2(1)	1(<1)	1(<1)	0	0
斑状皮疹	4(2)	4(2)	0	0	0

副作用の種類	タイケルブ 1250mg/日+カペンタピン 2000mg/m ² /日				
	全体	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
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
全身障害および投与局所様態					
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
代謝および栄養障害					
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
神経系障害					
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
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

副作用の種類	タイケルブ 1250mg/日+カペンタピン 2000mg/m ² /日				
	全体	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
血管迷走神経性失神	1(<1)	0	0	1(<1)	0
感染症および寄生虫症					
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
筋骨格系および結合組織障害					
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
臨床検査					
体重減少	2(1)	1(<1)	1(<1)	0	0
駆出率減少 ^{※4}	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 ^{※5}	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
眼障害					
流涙増加	6(3)	4(2)	2(1)	0	0
眼乾燥	4(2)	3(2)	1(<1)	0	0
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
呼吸器、胸郭および縦隔障害					
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)

副作用の種類	タイケルブ 1250mg/日+カペンタピン 2000mg/m ² /日				
	全体	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4
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
血液およびリンパ系障害					
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
精神障害					
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
肝胆道系障害					
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
生殖系および乳房障害					
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
心臓障害					
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
耳および迷路障害					
回転性めまい	2(1)	2(1)	0	0	0
血管障害					
ほてり	1(<1)	1(<1)	0	0	0
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

本剤の単独投与^{*1}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^{*2}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)
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
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
皮膚および皮下組織障害				
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
全身障害および投与局所様態				
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
感染症および寄生虫症				
爪囲炎	11 (13)	6 (7)	5 (6)	0
神経系障害				
頭痛	11 (13)	8 (9)	3 (3)	0
味覚異常	5 (6)	4 (5)	1 (1)	0
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
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
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
腎および尿路障害				
血尿	6 (7)	6 (7)	0	0
臨床検査				
AST 増加 ^{*3}	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 ^{*4}	6 (7)	6 (7)	0	0

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

※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

【使用上の注意】

5. 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。

6. 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。〕

⇒ 高齢者への投与

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、患者さんの状態を観察しながら慎重に投与してください。

(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。

⇒ 妊婦、産婦、授乳婦等への投与(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ます。

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す。

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、本剤を投与しないでください。

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さんを指導してください。

⇒ 妊婦、産婦、授乳婦等への投与(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ますので、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さんへ指導してください。

【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）。

8. 過量投与

徴候・症状：本剤 3000mg を 10 日間過量投与した症例の報告がある。NCI CTCAE Grade 3 の下痢、嘔吐が発現したが、補液の静注及び投与薬剤の中止により回復した。

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。

9. 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。]

10. 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。

⇒ 小児等への投与

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ました。

⇒ 過量投与

海外臨床試験において、推奨用量を超える投与量（3000mg）が投与された際に、NCI CTCAE Grade 3 の下痢、嘔吐が発現したという報告があることから記載しました。

（参考）

<米国添付文書（2008年7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の下痢及び嘔吐を発現した。これらの事象は、輸液及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。

⇒ 適用上の注意

PTP包装の誤飲対策として、薬剤交付時の注意を記載しました。

⇒ その他の注意

ラットでの本剤のがん原性試験結果に基づき記載しました。

【参考文献】

- 1) 社内資料：国内第 I / II 相試験(EGF109749)
- 2) Geyer C.E., et al.: N Engl J Med, 355, 2733-2743 (2006)
- 3) タイケルブ適正使用ガイド
- 4) 社内資料：海外臨床薬理試験(EGF10032)
- 5) 社内資料：海外臨床薬理試験(EGF10014)
- 6) 社内資料：分布に関する試験
- 7) Polli J.W., et al.: Drug Metab Dispos, 36, 695-701 (2008)
- 8) 社内資料：代謝に関する試験(1)
- 9) 社内資料：代謝に関する試験(2)
- 10) 社内資料：代謝に関する試験(3)
- 11) Thomas F., et al.: Nat Rev Cancer, 7, 332-344 (2007)

タイケルブ錠250mg

(詳細は添付文書をご参照下さい)




販売名	和名	タイケルブ錠250mg
	洋名	Tykerb Tablets250mg
一般名	和名	ラパチニプトシル酸塩水和物
	洋名	Lapatinib Tosilate Hydrate
承認番号		22100AMX00647000
承認年月		2009年4月
薬価収載		2009年6月
販売開始		2009年6月
規制区分		劇薬、処方せん医薬品

【警告】

- 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。
 - 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
 - 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
- 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。

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 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)

組成・性状	1. 組成	<table border="1"> <tr> <td>成分・含量</td> <td colspan="5">1錠中にラパチニプトシル酸塩水和物405mg(ラパチニブとして250mg)を含有する。</td> </tr> <tr> <td>添加物</td> <td colspan="5">結晶セルロース、ポビドン、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、黄色三酸化鉄、三酸化鉄</td> </tr> </table>					成分・含量	1錠中にラパチニプトシル酸塩水和物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、ポビドン、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、黄色三酸化鉄、三酸化鉄																												
	成分・含量	1錠中にラパチニプトシル酸塩水和物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、ポビドン、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、黄色三酸化鉄、三酸化鉄																																									
	2. 性状	<p>本剤は黄色楕円形のフィルムコーティング錠であり、識別コード及び形状は以下のとおりである。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>販売名</th> <th>識別コード</th> <th>表</th> <th>裏</th> <th>側面</th> <th>質量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>タイケルブ錠250mg</td> <td>GS XJG</td> <td> 長径：19.1mm 短径：10.5mm</td> <td></td> <td> 厚さ：6.9mm</td> <td>927.0mg</td> </tr> </tbody> </table>					販売名	識別コード	表	裏	側面	質量	タイケルブ錠250mg	GS XJG	 長径：19.1mm 短径：10.5mm		 厚さ：6.9mm	927.0mg																								
販売名	識別コード	表	裏	側面	質量																																					
タイケルブ錠250mg	GS XJG	 長径：19.1mm 短径：10.5mm		 厚さ：6.9mm	927.0mg																																					
効能・効果	<p>HER2過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌</p> <p>効能・効果に関連する使用上の注意</p> <ol style="list-style-type: none"> 「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。 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。 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。 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。 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。 																																									
用法・用量	<p>カベ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。</p> <p>用法・用量に関連する使用上の注意</p> <ol style="list-style-type: none"> 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。 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。 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 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。 副作用により、本剤を休業、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。 <p style="text-align: center;">＜海外臨床試験(EGF100151試験)における本剤の休業、減量及び中止基準＞ 駆出率低下及び間質性肺炎による休業、減量及び中止基準</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>有害事象</th> <th>発現回数</th> <th>処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">無症候性の駆出率低下^{注1)}</td> <td>1回目</td> <td>投与継続(1～2週後に再検) ; 回復：投与継続 持続：休業(3週以内に再検) ; 回復：1000mg/日に減量して再開可能 持続：中止</td> </tr> <tr> <td>2回目(減量前)</td> <td>1回目に準じる</td> </tr> <tr> <td>2回目(減量後)</td> <td>中止</td> </tr> <tr> <td>症候性の駆出率低下(Grade 3, 4)</td> <td>—</td> <td>中止</td> </tr> <tr> <td>間質性肺炎(Grade 3, 4)</td> <td>—</td> <td>中止</td> </tr> </tbody> </table> <p>*カベシタピ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</p> <p style="text-align: center;">肝機能検査値異常による休業、減量及び中止基準</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">有害事象</th> <th>処置</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>総ビリルビン</td> <td>ALT</td> <td rowspan="5">中止 休業(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</td> </tr> <tr> <td>>2.0×ULN(直接ビリルビン>35%^{注1)})</td> <td>>3.0×ULN</td> </tr> <tr> <td>上記以外</td> <td>>8.0×ULN</td> </tr> <tr> <td></td> <td>>5.0×ULN^{注2)}(無症候性に2週間継続)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>>3.0×ULN(症候性^{注3)})</td> </tr> <tr> <td></td> <td>>3.0×ULN(無症候性)</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>—</td> <td>≤3.0×ULN</td> <td>継続</td> </tr> </tbody> </table> <p>ULN：施設基準値上限 *カベシタピンの用量調節基準については「臨床成績」の項参照 ^{注1)} 測定していない場合は>35%とみなす ^{注2)} 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3)} 肝炎又は過敏症の徴候・症状(疲労、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</p>						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：休業(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	有害事象		処置	総ビリルビン	ALT	中止 休業(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	>2.0×ULN(直接ビリルビン>35% ^{注1)})	>3.0×ULN	上記以外	>8.0×ULN		>5.0×ULN ^{注2)} (無症候性に2週間継続)		>3.0×ULN(症候性 ^{注3)})		>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
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：休業(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																																								
有害事象		処置																																								
総ビリルビン	ALT	中止 休業(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																																								
>2.0×ULN(直接ビリルビン>35% ^{注1)})	>3.0×ULN																																									
上記以外	>8.0×ULN																																									
	>5.0×ULN ^{注2)} (無症候性に2週間継続)																																									
	>3.0×ULN(症候性 ^{注3)})																																									
	>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																																								

駆出率低下、間質性肺炎及び肝機能検査値異常以外の有害事象発現時の休業、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	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 2, 3 Neu<1.0×10 ⁹ /L Pt<75.0×10 ⁹ /L Hb<9.0g/dL ^(注1) Cre>1.5mg/dL CCR<10mL/min	休業(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
Grade 3 上記に規定する事象以外	休業(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	休業(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

ULN：施設基準値上限
*カペシタピンの用量調節基準については「臨床成績」の項参照
注1) 輸血時は輸血後の数値

用法・用量

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
 - 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)
 - 間質性肺炎(放射線性肺炎を含む)のある患者又はその既往歴のある患者[間質性肺炎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)
 - 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)
 - 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、臨床的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)
 - 高齢者[「高齢者への投与」の項参照]
- 重要な基本的注意
 - 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)
 - 間質性肺炎、肺臓炎等の間質性肺炎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)
 - 心不全等の重篤な心臓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業、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)
 - 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業、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)
- 相互作用

本剤は、主としてCYP3A4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)

併用注意(併用に注意すること)

- 副作用

<カペシタピン併用療法での成績>
本剤とカペシタピ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%)、痙攣4例(67%)であった。(承認時)

本剤とカペシタピ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)

<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(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)

 - 重大な副作用
 - 肝機能障害：AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-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%^(注1)、10%^(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・用量」に関する使用上の注意)及び「重要な基本的注意」の項参照)
 - 間質性肺炎：間質性肺炎(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・用量」に関する使用上の注意)及び「重要な基本的注意」の項参照)
 - 心障害：左室駆出率低下があらわれ(8%^(注1)、4%^(注2))、心不全等の重篤な心臓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」に関する使用上の注意)及び「重要な基本的注意」の項参照)
 - 下痢：下痢があらわれ(73%^(注1)、60%^(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。重篤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業を行うなど適切な処置を行うこと。
 - 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、休業又は投与を中止する等の適切な処置を行うこと。
 - 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。

 - カペシタピンの併用時^(注3)

使用上の注意

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4を阻害する薬剤等 イトラコナゾール等	健康成人において、ケトコナゾールとの併用により本剤のAUCが約3.6倍に増加し、半減期が1.7倍に延長したとの報告がある。 CYP阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	本剤の代謝酵素であるCYP3A4が阻害されることにより、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。
グレープフルーツ(ジュース)	本剤投与時はグレープフルーツ(ジュース)を摂取しないよう注意すること。	
CYP3A4を誘導する薬剤 カルバマゼピン リファンピシン フェニトイン等	健康成人において、カルバマゼピンとの併用により本剤のAUCが約72%減少したとの報告がある。 CYP誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用に際しては、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。	本剤の代謝酵素であるCYP3A4が誘導されることにより、本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下する可能性がある。
治療域が狭くCYP3A4又はCYP2C8で代謝される薬剤 ビノレルビン バクリタキセル等	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。
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	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	これらの薬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。
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 レモジド等	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。
抗不整脈薬 キニジン プロカイナムド ジソピラミド等		

	10%以上	1～10%未満	1%未満
胃腸障害	下痢 ^(注1) 、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、口唇皸裂、歯肉炎、舌炎、口唇潰瘍、嚥下障害	アフタ性口内炎、レウチン、胃炎、口唇潰瘍、口唇皸裂、口唇炎、歯肉炎、舌炎、口唇潰瘍、嚥下障害
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	皮膚乾燥、ざ瘡、爪の障害、紅斑、掻痒症、脱毛症、ざ瘡様皮膚炎、皮膚色素過剰、爪甲離床症、環状皮膚炎、皮膚疼痛、爪破壊、ひび・あかぎれ、乾皮症、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、全身性発疹、多汗症、多形紅斑、爪毒性、斑状紅斑、皮膚炎、皮膚炎、皮膚ひび・あかぎれ、乾皮症、剥脱性発疹、皮膚肥厚、毛髮成長異常、癬皮
全身障害及び投与局所様態	疲労、粘膜炎、顔面浮腫、治癒不良、末梢性浮腫	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、持続性ニューロパシー、錯覚、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、嗅覚鈍感	頭痛、味覚異常、嗜眠、持続性ニューロパシー、錯覚、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、嗅覚鈍感	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、筋痙攣、関節痛	関節硬直、筋骨格硬直、骨痛、重感、股関節痛
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		鼻出血、呼吸困難、咳嗽、痰多、鼻淵	アレルギー性鼻炎、肺炎、肺塞栓症、鼻乾燥、鼻部不快感、副鼻腔炎、労作性呼吸困難、喘息

使用上の注意

	10%以上	1～10%未満	1%未満
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、真菌性皮膚、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 ^{注9)}		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			プリンツメタル様心臓症、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3) 海外臨床試験(EGF100151)でみられた全副作用(2006年4月3日時点でのカベシタピン併用群198例の集計結果)

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。

2) 単独投与時^{注7)}

	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、筋肉炎、腹痛、胃炎、口内乾燥、消化不良	胃腸出血、下腹部痛、血便排泄、口の錯覚、口唇のひび割れ、口唇びらん、筋肉出血、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8)}	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		筋痙攣、四肢痛、背部痛	筋骨格痛
呼吸器、胸部及び縦隔障害	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、帯状疱疹、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、テグルト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、血中クレアチニ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、好酸球百分率減少、尿中ケトン体陽性、尿比重増加
眼障害 ^{注9)}		眼の異常感、角膜炎、眼痛痒症	角膜びらん、眼乾燥、眼瞼不快感、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10)}

注7) 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8) 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9) 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10) 海外のみで報告されている副作用

5. 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。

6. 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)でラバ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。]

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)。

8. 過量投与

徴候・症状：本剤3000mgを10日間過量投与した症例の報告がある。NCI CTCAE Grade 3の下痢、嘔吐が発現したが、補液の静注及び投与薬剤の中止により回復した。

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。

9. 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。]

10. 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、腫瘍野梗塞(AUCはヒトの約6倍)及び腎臓壊死(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。

[資料請求先]

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

カスタマー・ケア・センター：☎ 0120-561-007

<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

提携



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)

作成年月 2009年6月