

適正使用ガイド

抗悪性腫瘍剤
チロシンキナーゼ阻害剤
ラパチニブトシル酸塩水和物

タイケルブ[®]錠250mg

劇薬、処方箋医薬品

薬価基準収載

(注意-医師等の処方箋により使用すること)

1. 警告

- 1.1 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 重篤な肝機能障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。本剤投与中に重篤な肝機能障害がみられた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。[8.1、11.1.1参照]
- 1.3 間質性肺炎、肺臓炎等の間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った例も報告されているので、初期症状(息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。[8.2、11.1.2参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

■ 本資料で取り上げた主な臨床試験一覧

試験名	投与方法	対象患者	カットオフ日*
国内第Ⅰ相臨床試験 (EGF10020)	タイケルブ単独*	EGFR又はHER2を発現していることが報告されている固形癌患者	2004年5月11日
国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験 (EGF109749)	タイケルブ+カベシタピン併用	アントラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤及びトラスツズマブによる前治療歴を有し、HER2過剰発現が確認された進行性又は転移性乳癌患者	2008年8月31日
国内第Ⅱ相臨床試験 (EGF100642)	タイケルブ単独*	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	2007年12月25日
国内第Ⅱ相臨床試験 (EGF104911)	タイケルブ単独*	HER2過剰発現が確認された進行性又は転移性乳癌患者	2007年4月30日
外国第Ⅲ相臨床試験 (EGF100151)	①タイケルブ+カベシタピン併用 ②カベシタピン単独	アントラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤、トラスツズマブによる前治療歴があり、HER2過剰発現が確認された進行性又は転移性乳癌患者	2006年4月3日 (中間報告書)又は 2007年12月31日
外国第Ⅲ相臨床試験 (EGF30008)	①タイケルブ+レトロゾール併用 ②レトロゾール単独	ホルモン受容体陽性、閉経後の進行性又は転移性乳癌患者	2008年6月3日

※：本剤を単剤で使用した場合の安全性及び有効性は確立していません。

EGF10020試験の有害事象/副作用の重症度はNational Cancer Institute -Common Toxicity Criteria (NCI-CTC ver2.0)に基づき評価しました。EGF109749試験、EGF100642試験、EGF104911試験、EGF100151試験、EGF30008試験の有害事象/副作用の重症度はCommon Terminology Criteria for Adverse Events v3.0(CTCAE ver3.0, National Cancer Institute, <https://ctep.cancer.gov>)-JCOGに基づき評価しました。

*本資料「4. 注意を要する副作用とその対策」に掲載している副作用データの主要なカットオフ日は上記の表のとおりです。EGF100151試験及びEGF109749試験に関しては、添付文書に掲載している副作用データ(試験終了時)と異なります。

目次

1. 適正使用に関するお願い	4
2. 治療スケジュールと注意事項	5
3. ご使用にあたって	6
■ 投与前の注意事項	6
① 適正な患者選択	6
② 相互作用	9
■ 投与スケジュール	11
① 1クールごとの投与スケジュール	11
② 1日の投与スケジュール	12
■ 投与期間中の注意事項	14
① 患者状態の把握	14
② タイケルブの休薬・減量の基準	16
③ カペシタビンの休薬・減量の基準	18
④ アロマトラーゼ阻害剤の休薬・減量の基準	18
4. 注意を要する副作用とその対策	19
■ 肝機能障害	20
■ 間質性肺疾患	24
■ 左室駆出率 (LVEF)低下	28
■ QT間隔延長	32
■ 皮膚障害	36
■ 下痢	44
5. Q&A	50
6. 別添	60
■ 主要な国内外臨床試験成績	60
① カペシタビン併用療法における外国臨床試験 (第Ⅲ相無作為化非盲検比較試験：EGF100151)	60
② カペシタビン併用療法における国内臨床試験 (第I/Ⅱ相非無作為化非盲検試験：EGF109749)	64
③ レトロゾール併用療法における外国臨床試験 (第Ⅲ相無作為化二重盲検試験：EGF30008)	66
■ 副作用発現状況	70
① カペシタビン併用療法での副作用の発現状況	70
② レトロゾール併用療法での副作用の発現状況	78
③ タイケルブ単独投与での副作用の発現状況	86

1. 適正使用に関するお願い

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チロシンキナーゼ阻害剤であり、EGFR及びHER2に対して選択的な可逆的阻害作用を有しています(*in vitro*)。

本剤は、「HER2過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌」を効能又は効果として2009年4月に外国第Ⅲ相臨床試験(EGF100151)の成績に基づき、カペシタビンとの併用療法、2015年11月に外国第Ⅲ相臨床試験(EGF30008)の成績に基づき、アロマターゼ阻害剤との併用療法が承認されました。

本剤は肝機能障害や、間質性肺疾患、心障害、下痢、QT間隔延長、重度の皮膚障害など、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。

本資材は、本剤を適正に使用していただくため、対象患者の選択、投与方法、治療期間中の注意事項や、注意を要する副作用とその対策などについて解説したものです。本剤をご使用いただく前に必ず最新の添付文書及び本冊子を熟読の上、適正使用をお願いいたします。

なお、本剤の投与を受ける患者又はその家族に対しては、投与前に本剤の効果、発現する可能性のある副作用とその対策等の治療上の有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始してください。

特に発現する可能性の高い副作用である、皮膚障害、下痢については、対処・予防方法についても十分ご説明ください。

本剤とカペシタビン又はアロマターゼ阻害剤との併用においては、併用薬剤の最新の添付文書、適正使用ガイドなども併せてご参照ください。

また、本冊子に引用しているガイドライン等に関しては、最新の情報をご確認ください。

2. 治療スケジュールと注意事項

タイケルブの投与に際しては、治療上の必要性を十分に検討の上、投与の可否を判断してください。本剤の適応患者に該当しない場合、適切な併用療法でない場合は、他の治療法をご検討ください。

投与に際し、以下をご確認ください。



3. ご使用にあたって

投与前の注意事項

注意

- タイケルブの投与に伴って、アナフィラキシーを含む過敏症の発現が報告されています。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考慮してください。
- 本剤はカペシタビン又はアロマターゼ阻害剤との併用にて投与してください。
- 本剤の適正な患者選択に加えて、併用する薬剤の添付文書を熟読の上、投与を行ってください。
- 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されていません。

① 適正な患者選択

本選択基準に基づき適正な患者に本剤を投与してください。

【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

患者の選択基準：

■ 以下の基準をすべて満たしていることを確認してください。

- HER2の過剰発現(IHC法による染色スコアが3+、又はFISH法にてHER2遺伝子増幅が確認された場合)が認められること
- カペシタビンと併用する場合には、アントラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤及びトラスツズマブによる化学療法後に増悪もしくは再発した患者
- カペシタビンと併用する場合には、カペシタビンによる前治療歴がないこと
- アロマターゼ阻害剤と併用する場合には、ホルモン受容体陽性かつ閉経後の患者
- ECOG PS* : 0又は1
- 十分な骨髄機能、心、肝及び腎機能を有する患者
- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のない患者
- 妊娠していない患者、及び妊娠している可能性のない患者

* : Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status

■ 以下の患者に投与する際には、患者の状態を観察しながら注意して投与してください。

【特定の背景を有する患者に関する注意】

合併症・既往歴等	注意事項及び対応
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ります。
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ります。
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ります。
肝機能障害患者	肝機能障害が悪化するおそれがあります。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ります。
生殖能を有する者	妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行い妊娠しないよう指導してください。
妊婦	妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないでください。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)が認められています。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)が認められました。
授乳婦	授乳しないことが望ましいです。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ます。
小児等	小児等を対象とした臨床試験を実施していません。
高齢者	患者の状態を観察しながら注意して投与してください。一般に生理機能が低下しています。

■ 以下に該当する場合は、本剤の投与の可否について再検討をお願いします。必要に応じて、専門医に相談してください。

検査項目等		検査値等	検討事項
心機能検査	左室駆出率 [心エコー又はMUGA]	施設基準値以下 (基準値がない場合は<50%)	本剤の投与の可否について循環器専門医に相談してください。 ⇒「4. 注意を要する副作用とその対策 左室駆出率(LVEF)低下」(28頁)参照
	QT間隔延長 [心電図]	あり	本剤の投与の可否について循環器専門医に相談してください。 ⇒「4. 注意を要する副作用とその対策 QT間隔延長」(32頁)参照
胸部画像検査	間質性肺疾患	あり(既往歴も含む)	本剤の投与の可否について呼吸器専門医に相談してください。 ⇒「4. 注意を要する副作用とその対策 間質性肺疾患」(24頁)参照
肝機能検査	血清ビリルビン	>1.5×ULN	十分な観察及び検査を行い、慎重に投与してください。 ⇒「4. 注意を要する副作用とその対策 肝機能障害」(20頁)参照
	AST及びALT	>5×ULN(肝転移ありの場合) >3×ULN(肝転移なしの場合)	十分な観察及び検査を行い、慎重に投与してください。 ⇒「4. 注意を要する副作用とその対策 肝機能障害」(20頁)参照
腎機能検査	血清クレアチニン	CCr推定値 ^{*1} <50 mL/分 ^{*2}	
血液学的検査	好中球数	<1500/mm ³	EGF100151試験では基準外でした。治療上の有益性が危険性を上回るか判断の上、投与を検討してください。
	ヘモグロビン	<9 g/dL	
	血小板数	<100000/mm ³	
既往歴 (合併症含む)	不整脈 (心室性期外収縮以外)	あり(コントロール不良)	症状がコントロールされていない場合、投与の可否について循環器専門医に相談してください。 ⇒「4. 注意を要する副作用とその対策 QT間隔延長」(32頁)参照
	心室性期外収縮	あり	投与の可否について循環器専門医に相談してください。 ⇒「4. 注意を要する副作用とその対策 QT間隔延長」(32頁)参照
	心不全	あり	十分な観察及び検査を行い、慎重に投与してください。 ⇒「4. 注意を要する副作用とその対策 左室駆出率(LVEF)低下」(28頁)参照
	心臓弁膜症	あり	十分な観察及び検査を行い、慎重に投与してください。 ⇒「4. 注意を要する副作用とその対策 QT間隔延長」(32頁)参照

ULN：施設基準値上限

※1：Cockcroft-Gault方式、体表面積補正により算出

※2：重篤な腎障害のある患者へのカペシタビンの投与は禁忌とされています(カペシタビン添付文書参照。目安としてCCr推定値30 mL/分未満の場合)。

本選択基準は外国第Ⅲ相臨床試験及び国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験(カペシタビン又はレトロゾール併用)の適格症例規準及び除外規準等を参考に設定したものです。本剤の投与に際し、上記を目安として患者の状態を事前に確認してください。

試験の概要は、「6. 別添 主要な国内外臨床試験成績」(60頁)を参照してください。

②相互作用

本剤は、主にCYP3Aにより代謝されます。また、P-糖蛋白質及びBCRPの基質です。更に*in vitro*において本剤のCYP3A4、CYP2C8、P-糖蛋白質、BCRP及びOATP1B1に対する阻害作用が示されています。

■ 本剤の血中濃度が上昇する可能性がある薬剤等

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。 ¹⁾ 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。	

■ 本剤の血中濃度が低下する可能性がある薬剤

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。 ¹⁾ 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。
プロトンポンプ阻害剤 エソメプラゾール等	エソメプラゾールとの併用により、本剤のAUCが約15%減少したとの報告がある。 ²⁾	胃内pHの上昇により、本剤の溶解度が低下し吸収が低下する可能性がある。

■ 併用する薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある薬剤

併用する薬剤名等	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。 ³⁾	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 ピノレルピン等	これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、本剤との併用は避けることが望ましいが、併用する場合には、副作用の発現・増強に注意し、減量等を考慮すること。	本剤のCYP3A4とCYP2C8に対する阻害作用が示されている。
パクリタキセル (本剤及びパクリタキセル両方の血中濃度が上昇する可能性がある)	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。 ⁴⁾ 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。 ⁵⁾	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。
イリノテカン	FOLFIRIレジメンの一部として投与した時、イリノテカンの活性代謝物であるSN-38のAUCが約41%増加したとの報告がある。 ⁶⁾	機序は不明である。
P-糖蛋白質の基質薬剤 ジゴキシン等	経口投与のジゴキシンの併用により、ジゴキシンのAUCが約80%増加したとの報告がある。 ⁷⁾	本剤のP-糖蛋白質に対する阻害作用が示されている。
パゾパニブ塩酸塩	本剤との併用によりパゾパニブ塩酸塩のAUC及びC _{max} は、それぞれ約59%及び51%増加した。 ⁸⁾	本剤はCYP3A4、P-糖蛋白質及びBCRPの基質であり阻害作用を有することによる。

■ 本剤の血中濃度や分布に影響を与える可能性がある薬剤等

併用する薬剤名等	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。

■ QT間隔延長を発現又は悪化させるおそれがある薬剤

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。

1) Smith, D.A. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 67(4), 421, 2009

2) 社内資料：海外臨床試験(EGF109275)

3) 社内資料：海外臨床薬理試験(EGF10015)

4) 社内資料：海外臨床薬理試験(EGF10009)

5) 社内資料：海外臨床試験(EGF30001)

6) Midgley, R.S. et al.: Ann. Oncol. 18(12), 2025, 2007

7) 社内資料：海外臨床薬理試験(EGF110557)

8) de Jonge, M.J.A. et al.: Invest. New Drugs 31(3), 751, 2013

投与スケジュール

【用法及び用量】

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

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

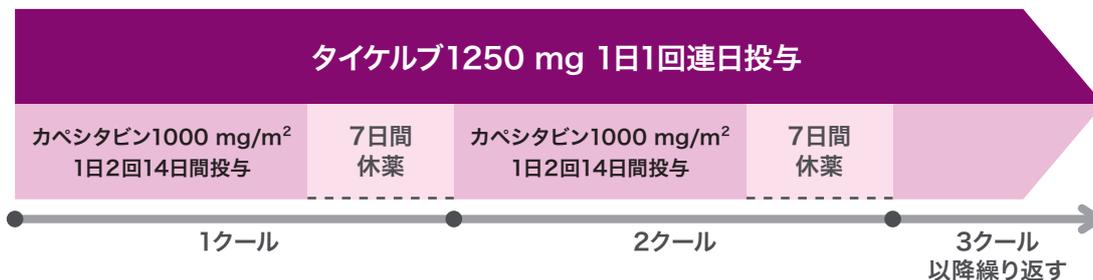
【用法及び用量に関連する注意】

- ・カペシタビンと併用する場合には、「投与期間中の注意事項*」(16～18頁)及び「6. 別添 主要な国内外臨床試験成績」の内容、特に、用法・用量及び用量調節方法を十分に理解した上で行ってください。
- ・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。
- ・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ります。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てください。
- ・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、分割投与しないでください。
- ・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「投与期間中の注意事項*」(16～18頁)を考慮してください。

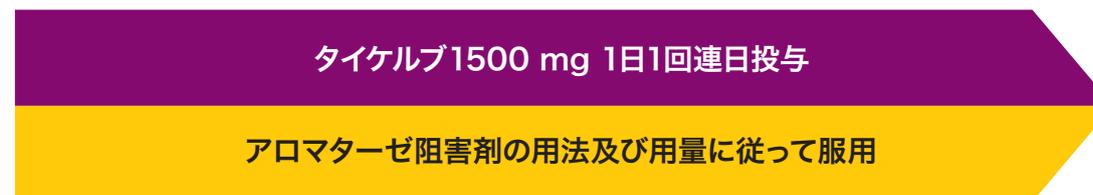
※：休薬、減量及び中止基準：「②タイケルブの休薬・減量の基準」(16、17頁)、「③カペシタビンの休薬・減量の基準」(18頁)参照

①1クールごとの投与スケジュール

カペシタビンとの併用の場合



アロマターゼ阻害剤との併用の場合



②1日の投与スケジュール

カペシタビンとの併用の場合

タイケルブ： 1250 mg (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： 1000 mg/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)。

アロマターゼ阻害剤との併用の場合

タイケルブ： 1500 mg (6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。

アロマターゼ阻害剤： 併用するアロマターゼ阻害剤の用法及び用量に従って服用してください。

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 mg/m²を朝食後と夕食後30分以内に1日2回14日間連日経口投与し、その後7日間休薬します。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。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。

カペシタビン1回用量(1000 mg/m²)に基づき体表面積に合わせて換算した参考投与量を以下に示します (外国第Ⅲ相臨床試験EGF100151で用いられた用量設定に基づく)。

体表面積	1回用量
1.36 m ² 未満	1200 mg (4錠)
1.36 m ² 以上1.66 m ² 未満	1500 mg (5錠)
1.66 m ² 以上1.96 m ² 未満	1800 mg (6錠)
1.96 m ² 以上	2100 mg (7錠)

カペシタビン1回用量(ゼローダ®錠300の錠数)

■ カペシタビンとの併用の場合の投与スケジュール例

◎タイケルブ ★カペシタビン(ゼローダ®)

例1:タイケルブを朝食前に投与する場合



例2:タイケルブを朝食後、昼食前に投与する場合



例3:タイケルブを昼食後、夕食前に投与する場合



例4:タイケルブを夕食後に投与する場合



投与期間中の注意事項

①患者状態の把握

本剤の投与により、注意を要する副作用として肝機能障害、間質性肺疾患、心障害等が報告されています。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考慮してください。

本剤の投与期間中は以下の表を参考に、十分に患者状態を観察してください。

注意を要する副作用	注意すべき症状・検査項目	観察時期/方法
肝機能障害	AST、ALT、 γ -GTP、ALP、ビリルビンの上昇	本剤投与開始後は4～6週ごと、あるいは患者の状態に応じて定期的に肝機能検査[AST、ALT、 γ -GTP、ALP及びビリルビン等]を行ってください。 ⇒「4. 注意を要する副作用とその対策 肝機能障害」(20頁)参照
間質性肺疾患	・息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等の初期症状 ・胸部X線検査による肺の異常所見	初期症状の確認及び胸部X線検査等、観察を十分に行ってください。 必要に応じて胸部CT検査、肺機能検査[動脈血酸素分圧(PaO ₂)、肺胞気動脈血酸素分圧較差(A-aDO ₂)、肺拡散能力(DLco)]などの検査を行ってください。 ⇒「4. 注意を要する副作用とその対策 間質性肺疾患」(24頁)参照
左室駆出率低下	心エコー、MUGAスキャン	本剤投与中は定期的に心機能検査(心エコー等)を行い、患者の状態を確認してください。 ⇒「4. 注意を要する副作用とその対策 左室駆出率(LVEF)低下」(28頁)参照
QT間隔延長	心電図	リスクの高い患者(心室性期外収縮を認める患者、QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤を投与されている患者等)の場合は、本剤投与中は定期的(月1回程度)に検査を行う等、観察を十分に行ってください。 ⇒「4. 注意を要する副作用とその対策 QT間隔延長」(32頁)参照
胃腸障害	下痢、脱水症状	患者の状態に応じて、適宜症状の確認等、観察を十分に行ってください。 ⇒「4. 注意を要する副作用とその対策 下痢」(44頁)参照
皮膚障害	重度の皮膚障害: 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑等	患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。 ⇒「4. 注意を要する副作用とその対策 皮膚障害」(36頁)参照
	発疹、そう痒、皮膚乾燥、爪の障害、手足症候群等	患者の状態に応じて、適宜症状の確認等、観察を十分に行ってください。 ⇒「4. 注意を要する副作用とその対策 皮膚障害」(36頁)参照

参考 カペシタビン併用療法の外国臨床試験 (EGF100151)における臨床検査スケジュール

項目	投与前	1、2週目	3週目	3週目～	3週目～24週目まで	24週目以降
				3週間ごと	6週間ごと	12週間ごと
身体所見	○		○		○	○
ECOG Performance Status	○				○	○
バイタルサイン ^{※1}	○				○	○
心エコー(又はMUGA) ^{※2}	○				○	○
12誘導心電図	○					
血液学的検査 ^{※3}	○	○	○	○		○
血液生化学的検査 ^{※4}	○				○	○
クレアチンクリアランス計算値	○				○	○
有害事象/毒性評価	○	○	○		○	○
腫瘍評価(CT、MRI、骨スキャン ^{※5})	○				○	○

※1: 血圧、座位血圧、体温、体重

※2: 心エコーを実施できない場合はMUGAを実施

※3: 血液学的検査; ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、白血球数(分画を含む)、血小板数

※4: 血液生化学的検査; ナトリウム、カリウム、クロール、重炭酸塩、カルシウム、血糖、BUN、クレアチニン、AST、ALT、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン

※5: 骨転移を有する場合には6ヵ月ごとに実施

参考 レトロゾール併用療法の外国臨床試験 (EGF30008)における臨床検査スケジュール

項目	投与前	108週まで				108週以降	
		4週間ごと	8週間ごと	12週間ごと	6ヵ月ごと	12週間ごと	6ヵ月ごと
身体所見	○	○				○	
ECOG Performance Status	○	○				○	
バイタルサイン ^{※1}	○	○				○	
心エコー又はMUGA	○		○			○	
12誘導心電図	○						
血液学的検査 ^{※2}	○	○				○	
血液生化学的検査 ^{※3}	○	○				○	
クレアチンクリアランス計算値 ^{※4}	○	○				○	
有害事象/毒性評価	○	○				○	
腫瘍評価(CT、MRI、骨スキャン ^{※5} 、画像診断)	○			○	○	○	○

※1: 血圧、座位血圧、体温、体重

※2: 血液学的検査; ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、白血球数(分画を含む)、血小板数

※3: 血液生化学的検査; ナトリウム、カリウム、カルシウム、血糖、BUN、クレアチニン、AST、ALT、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン(ビリルビン分画は総ビリルビン>2×ULNの場合は推奨)、総蛋白、アルブミン

※4: 血清クレアチニン>1.5 mg/dLの場合にCockcroft-Gault法を用いて計算

※5: 骨転移のある場合には6ヵ月ごとに実施

②タイケルブの休薬・減量の基準

カベシタピン及びアロマターゼ阻害剤との併用療法において、有害事象により本剤の投与を休薬・減量又は中止する場合には、以下を参照してください。

■ 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	
		回復：投与継続	持続：休薬 (3週以内に再検)
無症候性の駆出率低下 ^{※1}	1回目	投与継続 (1～2週後に再検)	回復：カベシタピンとの併用においては1000 mg/日、アロマターゼ阻害剤との併用においては1250 mg/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) ^{※2}	—	中止	
間質性肺炎 (Grade 3、4) ^{※2}	—	中止	

※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

※2：NCI CTCAE ver3.0に基づく評価

カベシタピンの用量調節基準については「③カベシタピンの休薬・減量の基準」(18頁)参照

- 推奨されるマネジメントについては「心障害(LVEF低下)のマネジメントアルゴリズム」(30頁)、及び「間質性肺疾患」の「推奨されるマネジメント」(25頁)を参照してください。

■ 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% ^{※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、カベシタピンとの併用においては1000 mg/日、アロマターゼ阻害剤との併用においては1250 mg/日に減量して再開可能
	>5.0×ULN ^{※2} (無症候性にて2週間継続)	
	>3.0×ULN(症候性 ^{※3})	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

※1：測定していない場合は>35%とみなす。

※2：ALT>5.0×ULN発現時点で3日以内に再検し、その後1週間ごとに検査

※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

カベシタピンの用量調節基準については「③カベシタピンの休薬・減量の基準」(18頁)参照

- 推奨されるマネジメントについては「肝機能障害発現時のマネジメントアルゴリズム」(23頁)を参照してください。

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

有害事象	処置
500/mm ³ ≤ Neu < 1000/mm ³ 25000/mm ³ ≤ Pt < 75000/mm ³ 6.5 g/dL ≤ Hb < 9.0 g/dL ^{※1} 1.5 mg/dL < Cre ≤ 6×ULN 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：減量せず又はカペシタピンとの併用においては1000 mg/日、アロマターゼ阻害剤との併用においては1250 mg/日に減量して再開
Neu < 500/mm ³ Pt < 25000/mm ³ Hb < 6.5 g/dL ^{※1} 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

ULN：施設基準値上限

※1：輸血時は輸血後の数値

カペシタピンの用量調節基準については「③カペシタピンの休薬・減量の基準」(18頁)参照

■ 前項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 ^{※1}	処置
Grade 2	1～2回目：減量せず継続 3回目：減量せず又はカペシタピンとの併用においては1000 mg/日、アロマターゼ阻害剤との併用においては1250 mg/日に減量して継続 4回目：カペシタピンとの併用においては1000 mg/日、アロマターゼ阻害剤との併用においては1250 mg/日に減量して継続
Grade 3	休薬(Grade 1以下に回復するまで最大14日間可能)した後、発現回数にかかわらず、減量せず又はカペシタピンとの併用においては1000 mg/日、アロマターゼ阻害剤との併用においては1250 mg/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

※1：NCI CTCAE ver3.0に基づく評価

カペシタピンの用量調節基準については「③カペシタピンの休薬・減量の基準」(18頁)参照

③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750 mg/m²を1日2回(25%減量)、減量段階2では500 mg/m²を1日2回(50%減量)にて投与してください。

なお、カペシタビン併用外国第Ⅲ相臨床試験(EGF100151)ならびにカペシタビン併用国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験(EGF109749)に用いた基準に基づいています。

■ 有害事象発現時の休薬、減量及び中止基準

有害事象※1	処置
Grade 2 以下に規定する事象以外	休薬(Grade 1以下に回復するまで最大14日間可能)した後、 1回目：減量せず又は1段階減量して再開 2回目：1段階減量して再開 3回目：2段階減量して再開 4回目：中止
Grade 2, 3 500/mm ³ ≤ Neu < 1000/mm ³ 25000/mm ³ ≤ Pt < 75000/mm ³ 6.5 g/dL ≤ Hb < 9.0 g/dL ※2 1.5 mg/dL < Cre ≤ 6 × ULN 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

ULN：施設基準値上限

※1：NCI CTCAE ver3.0に基づく評価

※2：輸血時は輸血後の数値

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、次の用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回用量		
	初回投与量	減量段階1	減量段階2
1.36 m ² 未満	1200 mg (4錠)	900 mg (3錠)	600 mg (2錠)
1.36 m ² 以上1.41 m ² 未満			
1.41 m ² 以上1.51 m ² 未満	1500 mg (5錠)	1200 mg (4錠)	900 mg (3錠)
1.51 m ² 以上1.66 m ² 未満			
1.66 m ² 以上1.81 m ² 未満	1800 mg (6錠)	1500 mg (5錠)	900 mg (3錠)
1.81 m ² 以上1.96 m ² 未満			
1.96 m ² 以上	2100 mg (7錠)		

カペシタビン1回用量(ゼローダ®錠300の錠数)

④アロマターゼ阻害剤の休薬・減量の基準

外国第Ⅲ相臨床試験(EGF30008)では、レトロゾールは減量せず、適宜休薬してマネジメントすることが推奨されていました。

アロマターゼ阻害剤の使用にあたっては各製剤の添付文書を参考に検討してください。

4. 注意を要する副作用とその対策

肝機能障害	20頁
間質性肺疾患	24頁
左室駆出率(LVEF)低下	28頁
QT間隔延長	32頁
皮膚障害	36頁
下痢	44頁

適正使用に関するお願い

治療スケジュールと
注意事項

ご使用にあたって

注意を要する
副作用とその対策

Q
&
A

別添

肝機能障害

- AST、ALT、 γ -GTP、ALP及び血中ビリルビン等の著しい増加を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されています。本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合は投与を中止するなど適切な処置を行ってください。
- 投与開始前及び投与開始後4～6週ごと、あるいは患者の状態に応じて定期的に肝機能検査（AST、ALT、ALP及びビリルビン等）を行ってください。
- 肝機能検査値異常が認められた場合は、本剤の休薬、減量及び中止基準を参考に適切な処置を行ってください。
- 重度の肝機能障害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。

【リスクが予想される患者】

● 肝機能障害のある患者

- ➡ タイケルブは主に肝臓で代謝されるため、AUCが増加し本剤による副作用が増すおそれ、及び肝機能がさらに悪化する可能性があります。

肝障害患者にラパチニブ100 mg³⁾を単回経口投与したとき、健康成人に比し、ラパチニブの全身曝露量(AUC_{0-∞})は、中等度障害患者において56%、重度障害患者において85%増加し、重度障害患者における消失半減期は55%延長しました(外国人のデータ)¹⁾。

注)本剤の承認された用法及び用量は、[通常、成人にはラパチニブとして、カペシタビンとの併用時には1250 mg、アロマトラーゼ阻害剤との併用時には1500 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。]である。

● HLA遺伝子型のHLA-DQA1*02:01又はDRB1*07:01保有者

- ➡ 外国で実施されたプラセボ対照無作為化比較試験での本剤単独投与群において、HLA遺伝子型が特定された患者のうち、HLA-DQA1*02:01又はDRB1*07:01の保有者での重篤な肝機能障害(ALTが $>5.0 \times \text{ULN}$)の発現頻度は7.7%(それぞれ19/247例及び19/247例)であり、非保有者での発現頻度は0.5%(それぞれ4/855例及び4/857例)であったとの報告があります²⁾。

なお、これらのHLA遺伝子型の保有率は、白人、アジア系、アフリカ系などの人種では概ね15～30%であるが、日本人では2%未満との報告があります³⁾。

【発現状況】

カペシタビン併用療法(国内第I/II相臨床試験、外国第III相臨床試験)及びタイケルブ単独療法(国内第II相臨床試験)での臨床試験又はレトロゾール併用療法(外国第III相臨床試験)での臨床試験における肝機能検査値異常の発現状況を以下に示します。

■ カペシタビン併用療法及びタイケルブ単独療法での臨床試験における肝機能検査値異常(有害事象)の発現状況

	国内第I/II相臨床試験※1 (カペシタビン併用療法)	外国第III相臨床試験※2 (カペシタビン併用療法)	国内第II相臨床試験※3 (タイケルブ単独療法)
タイケルブ投与量	1250 mg	1250 mg	1500 mg
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
安全性評価対象例数	27	207	64
AST又はALT>3×ULNかつ 総ビリルビン>1.5×ULN	1(4)	3(1)	2(3)
AST又はALT>3×ULNかつ 総ビリルビン>2.0×ULN	1(4)	3(1)	2(3)
AST及び ALT増加	≥3×ULN	1(4)	6(9)
	≥5×ULN	1(4)	2(3)
	≥10×ULN	0	1(2)
	≥20×ULN	0	0
ALT増加	≥3×ULN	1(4)	6(9)
	≥5×ULN	1(4)	3(5)
	≥10×ULN	0	1(2)
	≥20×ULN	0	0
AST増加	≥3×ULN	1(4)	11(17)
	≥5×ULN	1(4)	4(6)
	≥10×ULN	0	1(2)
	≥20×ULN	0	0
総ビリルビン 増加	>1.5×ULN	7(26)	7(11)
	>2.0×ULN	2(7)	3(5)
ALP増加	>1.5×ULN	2(7)	19(30)

例数(%)

ULN: 施設基準値上限

※1 [EGF109749]: 2008年8月31日までに報告された事象に関する成績

※2 [EGF100151]: 2007年12月31日カットオフデータに基づく成績

※3 [EGF100642]: 本剤を単剤で使用した場合の安全性及び有効性は確立していません。

■ レトロゾール併用療法での臨床試験における肝機能検査値異常(有害事象)の発現状況

		外国第Ⅲ相臨床試験* (レトロゾール併用療法)	
タイケルブ投与量		0 mg	1500 mg
投与群		レトロゾール	タイケルブ+レトロゾール
安全性評価対象例数		624	654
AST及び/又はALTが $>3\times\text{ULN}$ かつALPが $<2\times\text{ULN}$ かつ総ビリルビンが $\geq 2\times\text{ULN}^a$		0	1 (<1)
AST及び/又はALTが $>3\times\text{ULN}$ かつALPが $<2\times\text{ULN}$ かつ総ビリルビンが $\geq 1.5\times\text{ULN}^b$		1 (<1)	7 (1)
ALTが $>3\times\text{ULN}$ かつ総ビリルビンが $\geq 2\times\text{ULN}^b$		4 (<1)	6 (<1)
ALT、AST 及び総ビリルビンの増加	AST及び/又はALTが $>3\times\text{ULN}$ かつ総ビリルビンが $>1.5\times\text{ULN}$	6 (<1)	17 (3)
	AST及び/又はALTが $>3\times\text{ULN}$ かつ総ビリルビンが $>2\times\text{ULN}$	5 (<1)	7 (1)
ALT及びASTの増加	$\geq 3\times\text{ULN}$	21 (3)	37 (6)
	$\geq 5\times\text{ULN}$	5 (<1)	20 (3)
	$\geq 10\times\text{ULN}$	1 (<1)	3 (<1)
	$\geq 20\times\text{ULN}$	0	0
ALTの増加	$\geq 3\times\text{ULN}$	28 (4)	60 (9)
	$\geq 5\times\text{ULN}$	9 (1)	35 (5)
	$\geq 10\times\text{ULN}$	2 (<1)	9 (1)
	$\geq 20\times\text{ULN}$	0	1 (<1)
ASTの増加	$\geq 3\times\text{ULN}$	44 (7)	68 (10)
	$\geq 5\times\text{ULN}$	15 (2)	36 (6)
	$\geq 10\times\text{ULN}$	5 (<1)	6 (<1)
	$\geq 20\times\text{ULN}$	2 (<1)	0
総ビリルビンの増加	$>1.5\times\text{ULN}$	30 (5)	50 (8)
	$>2\times\text{ULN}$	17 (3)	22 (3)
ALP増加	$>1.5\times\text{ULN}$	150 (24)	177 (27)

例数(%)

ULN: 施設基準値上限

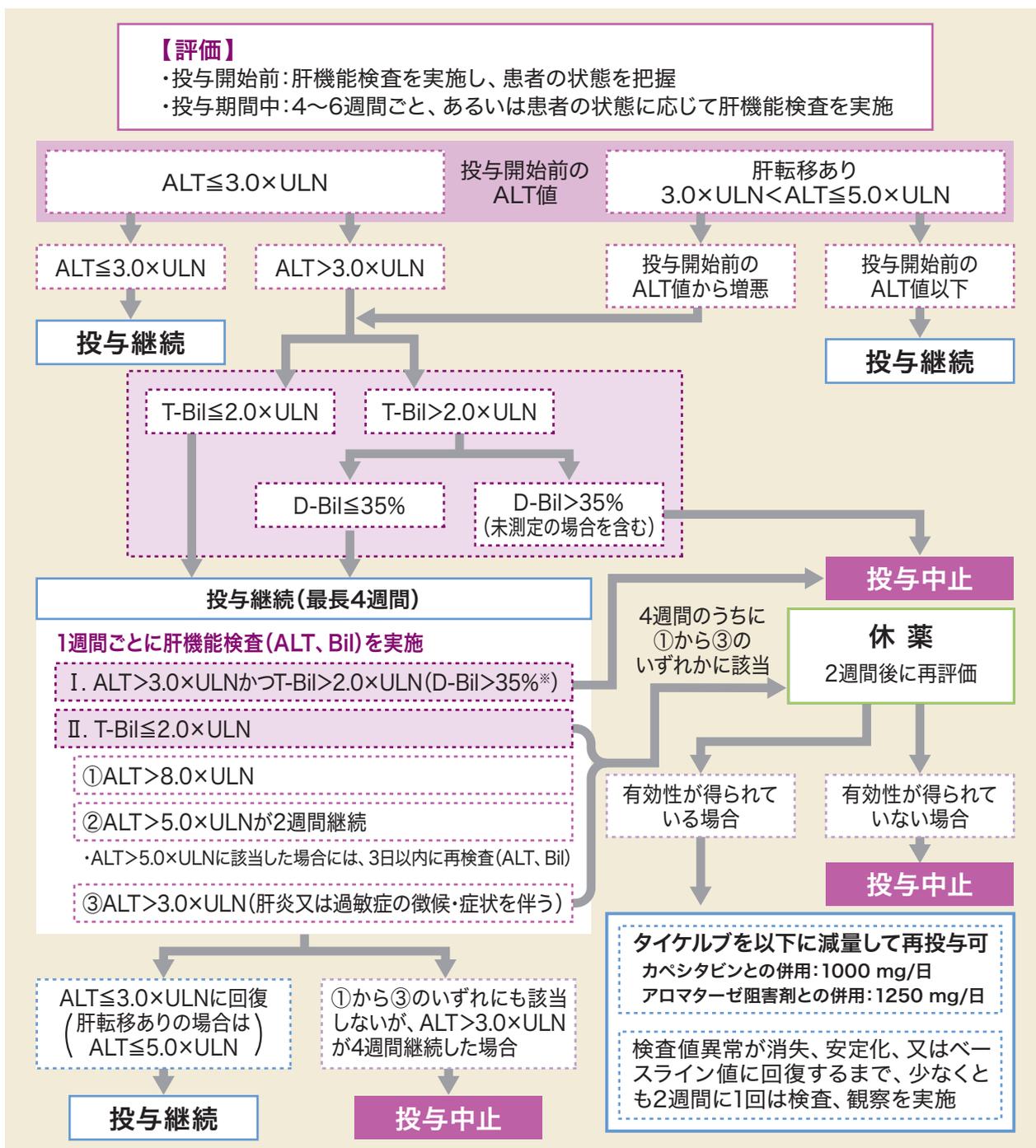
a. FDAによる定義。 b. 製薬企業による、より保守的な定義

※ [EGF30008]: 2008年6月3日カットオフデータに基づく成績

【推奨されるマネジメント】

- 本剤投与開始前及び投与開始後4～6週ごと、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ってください。
- 肝機能検査値異常が認められた場合は、以下のアルゴリズムを参考に本剤の投与の継続、休薬、減量、中止を検討してください。
- カペシタビンの因果関係が疑われる場合は、カペシタビンの休薬、減量、中止も検討してください(カペシタビンの休薬・減量の基準：18頁参照)。

■ 肝機能障害発現時のマネジメントアルゴリズム



ULN：施設基準値上限、T-Bil：総ビリルビン、D-Bil：直接ビリルビン

※：D-Bil未測定の場合は>35%とみなす。

1) 社内資料：海外臨床薬理試験 (EGF10014)

2) 社内資料：海外臨床試験 (EGF105485)

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

間質性肺疾患

- 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ます。
- 息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱、呼吸数の増加、胸部ラ音、SpO₂の低下等の症状が発現あるいは悪化した場合には、本剤の投与を中断し、胸部画像検査(胸部X線、胸部CT検査等)、肺機能検査、動脈血液ガス分析等により、直ちにその症状を精査してください。すりガラス陰影あるいは浸潤影が両側びまん性に認められる等の間質性肺疾患が疑われる場合には、迅速に呼吸器専門医に相談してください。

【リスクが予想される患者】

- 放射線性肺臓炎を含む間質性肺疾患のある患者、又はその既往歴のある患者
- ➡ 本剤の投与により間質性肺疾患が増悪するおそれがあります。

【発現状況】

2007年12月までに本剤の臨床試験より8000例を超える本剤投与例の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。

この時点で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^{※1}にてタイケルブ単独投与を受けた1例に、因果関係が否定できないGrade 2(非重篤)の間質性肺炎を認めました。

全世界で報告された間質性肺疾患による死亡例(外国の4症例)の情報、日本人症例において発現を認めた間質性肺疾患の詳細を26頁に示します。

なお、本邦で承認審査に用いられたカペシタビン併用療法(国内第I/II相臨床試験^{※2}、外国第III相臨床試験^{※3})及び、タイケルブ単独療法(国内第I相臨床試験、国内第II相臨床試験)^{※4}においては、間質性肺疾患を認めていません。

レトロゾール併用療法(外国第III相臨床試験)^{※5}においては、レトロゾール併用療法を受けていた654例中1例に、因果関係が否定できないGrade 2の間質性肺疾患を認めました。また、レトロゾール単独療法を受けていた624例中1例に、因果関係がないと判断されたGrade 1の間質性肺疾患が認められました。

※1 [EGF20008]: 本剤を単剤で使用した場合の安全性及び有効性は確立していません。

※2 [EGF109749]: 2008年8月31日までに報告された事象に関する成績

※3 [EGF100151]: 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

※4 [EGF10020, EGF100642]: 本剤を単剤で使用した場合の安全性及び有効性は確立していません。

※5 [EGF30008]: 2008年6月3日カットオフデータに基づく成績

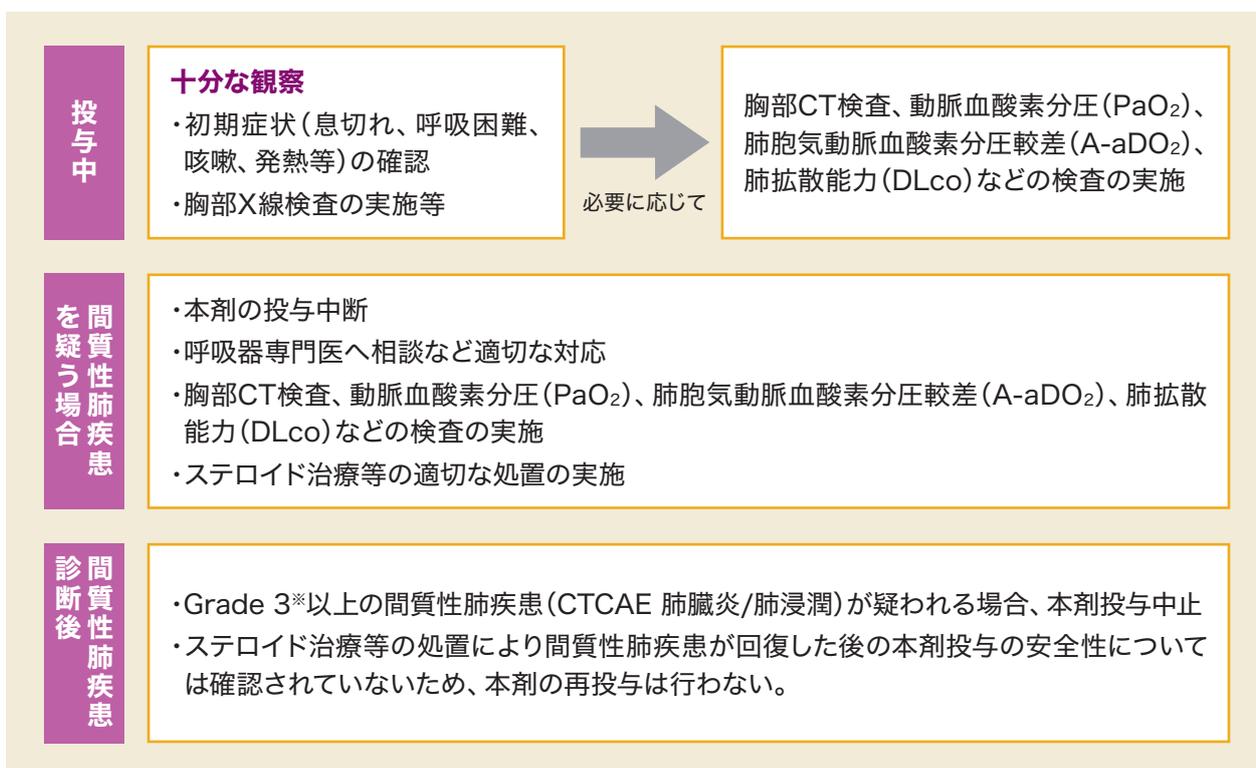
【推奨されるマネジメント】

- 放射線性肺臓炎を含む間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者は、間質性肺疾患が増悪するおそれがあるため、本剤を注意して投与してください。

本剤投与開始前

- 胸部画像検査(胸部X線又はCT)を実施してください。
 - ➡胸部X線検査で何らかの異常陰影が疑われた場合には、CT検査(できればHRCT)を行うことを検討してください。また、本剤の投与の可否について呼吸器専門医に相談してください。

本剤投与開始後



※: NCI CTCAE ver3.0に基づく評価

参考

■「肺臓炎/肺浸潤」のグレード分類(CTCAE ver3.0)

有害事象名	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
肺臓炎/肺浸潤	症状がなく、画像所見のみ	症状あり、日常生活に支障がない	症状があり、日常生活に支障あり; 酸素吸入を要する	生命を脅かす; 人工呼吸を要する

有害事象共通用語規準v3.0日本語訳JCOG/JSCO版(<http://www.jcog.jp/>)より引用

【症例報告】

■ 全世界の臨床試験における本剤投与例のうち間質性肺疾患による死亡例(外国の4症例)*

年齢/性別 人種/国名	原疾患 ^{注)}	治療レジメン ^{注)}	報告事象名	本剤投与開始から 発現までの期間	発現から死亡 までの期間
51歳/男性 白人/米国	下顎癌	タイケルブ単独	間質性肺疾患	69日 (投与終了後20日)	2日間
45歳/女性 白人/米国	乳癌	トラスツズマブ 併用	肺炎	19日	11日間
45歳/男性 アメリカ先住民又は アラスカ先住民/ペルー	食道癌	タイケルブ単独	肺臓炎	23日	15日間
68歳/男性 白人/フランス	腎細胞癌	タイケルブ単独	間質性肺疾患	809日 (投与終了後213日)	37日間

注) 本邦での本剤の承認された効能又は効果、用法及び用量とは異なります。

*: 2007年12月時点

■ 本剤投与後に間質性肺疾患(Grade 2)を認めた日本人症例

症 例 : 60歳代、女性(ECOG PS : 2) 転移部位 : 肝、皮膚、骨、肺
診 断 : 乳癌 既往歴 : 肺炎

● 前治療歴

手術 (投与開始7年10ヵ月前)	非定型的左乳房切除術
薬物療法 (投与開始7年10ヵ月前 ～投与開始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/パミドロン酸ニナトリウム/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/カペシタピン/カペシタピン+トラスツズマブ
胸部放射線療法	なし

● 発現状況、症状及び処置等の経過

本剤投与開始からの日数	経過、処置	検査結果 (CRP)
本剤投与開始	投与量 : 1500 mg/日	
6日後		1.25 mg/dL
18日後	38.3°C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	4.26 mg/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	5.45 mg/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	15.59 mg/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500 mg/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40 mg/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40 mg/日投与 : 1日間のみ)	2.22 mg/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	

適正使用に関するお願い

治療スケジュールと
注意事項

ご使用にあたって

注意を要する
副作用とその対策

Q & A

別添

左室駆出率(LVEF)低下

- 本剤の投与により、左室駆出率(LVEF)の低下が起こることがあります。
- 投与開始前に必ず患者の心機能を心機能検査(心エコー等)にて確認してください。
- 投与中は定期的に心機能検査(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、本剤の休薬、減量及び中止基準を参考に適切な処置を行ってください。

重大な副作用としてLVEF低下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。

【リスクが予想される患者】

- 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LVEFが低下している患者
- ➡ 本剤の投与により症状が悪化するおそれがあります。

【発現状況】

カペシタビン併用療法(国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験、外国第Ⅲ相臨床試験)及びタイケルブ単独療法(国内第Ⅱ相臨床試験)での臨床試験における駆出率低下の発現状況を以下に示します。LVEF低下の発現率^{*}は国内タイケルブ単独療法において6%、カペシタビン併用療法の外国第Ⅲ相臨床試験で4%でした。そのほとんどが無症候性(Grade 2以下)で、Grade 3はカペシタビン併用療法(外国第Ⅲ相臨床試験)における1例でした。

レトロゾール併用療法(外国第Ⅲ相臨床試験)における駆出率低下(有害事象)の発現率は5%でした。

^{*}: NCI CTCAE ver3.0のGrade 1以上に該当するLVEF低下の発現率

■ カペシタビン併用療法及びタイケルブ単独療法での臨床試験におけるLVEF低下(有害事象)の発現状況

	国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験 ^{※1} (カペシタビン併用療法)	外国第Ⅲ相臨床試験 ^{※2} (カペシタビン併用療法)	国内第Ⅱ相臨床試験 ^{※3} (タイケルブ単独療法)
タイケルブ投与量	1250 mg	1250 mg	1500 mg
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
安全性評価対象例数	27	198	64
発現例数(%)	0	7(4)	4(6)
Grade 3例数(%)	—	1(<1)	0
発現時期(日目)	中央値[範囲]	79.0 [34~176]	28.5 [28~53]
症状持続期間(日間)	中央値[範囲]	28.0 [12~106]	29.0

^{※1} [EGF109749]: 2008年8月31日までに報告された事象に関する成績

^{※2} [EGF100151]: 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} [EGF100642]: 本剤を単剤で使用した場合の安全性及び有効性は確立していません。

■ レトロゾール併用療法での臨床試験におけるLVEF低下(有害事象)の発現状況

		外国第Ⅲ相臨床試験 ^{※1} (レトロゾール併用療法)	
タイケルブ投与量		0 mg	1500 mg
投与群		レトロゾール	タイケルブ+レトロゾール
安全性評価対象例数		624	654
発現例数(%) ^{※2}		15 (2)	31 (5)
Grade 3例数(%) ^{※3}		2 (13)	5 (16)
Grade 4例数(%) ^{※3}		0	1 (3)
発現時期(日目)	中央値[範囲]	242[28~953]	141[29~952]
症状持続期間(日間)	中央値[範囲]	38.0[13~181]	57.0[7~665]

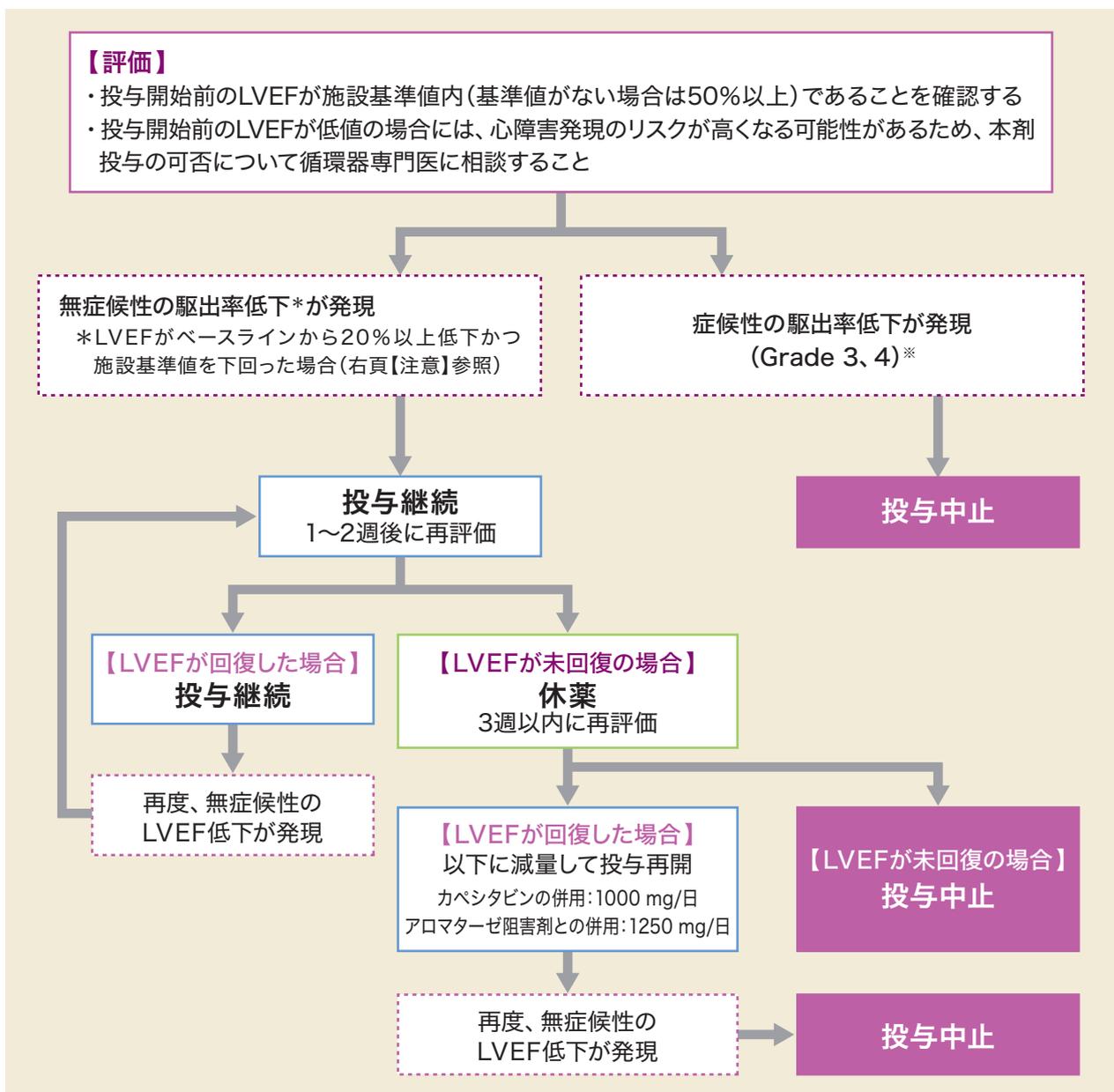
※1 [EGF30008]: 2008年6月3日カットオフデータに基づく成績

※3: ※2のnを分母とした場合の割合

【推奨されるマネジメント】

- 必ず本剤投与開始前には心機能検査を行い、患者の心機能を観察してください。
- 本剤投与中は定期的に心機能検査(心エコー等)を行う等、十分な観察を行ってください。
- 本剤はLVEF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では症状が悪化するおそれがあるため、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の休薬、減量及び中止基準を参考に適切な処置を行ってください。
- LVEFの低下など異常が認められた場合は、以下のマネジメントアルゴリズムを参考に本剤の投与の継続、休薬、減量、中止を検討してください。

■心障害(LVEF低下)のマネジメントアルゴリズム



※: NCI CTCAE ver3.0に基づく評価

【注意】

カペシタビン併用外国第Ⅲ相臨床試験(EGF100151)、レトロゾール併用外国第Ⅲ相臨床試験(EGF30008)、カペシタビン併用国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験(EGF109749)では、「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」を基準として本剤投与のマネジメントが行われており、国内添付文書においてはこの基準を記載しています。しかし、CTCAE ver5.0では、Grade 2に「ベースラインから10～<20%低下」と記載されていることから、安全性に留意し、10%以上低下した患者においても患者の状態を観察し、必要に応じて適切な処置を行ってください。

LVEFがベースラインから10%低下の例

ベースライン		10%低下
60%	→	54%
55%	→	49.5%

LVEFがベースラインから20%低下の例

ベースライン		20%低下
60%	→	48%
55%	→	44%

参考**■「左室収縮機能不全」のグレード分類(CTCAE ver3.0)**

有害事象名	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
左室収縮機能不全	症状がなく、安静時の駆出率(EF)が<60-50%;左室短縮率(SF)<30-24%	症状がなく、安静時のEF;<50-40%;SF:<24-15%	症状があり、治療に反応するうっ血性心不全;EF:<40-20%;SF:<15%	治療に反応しないうっ血性心不全またはコントロールが不良;EF<20%;心室補助装置、心室縮小手術、または心臓移植などの処置を要する

有害事象共通用語規準v3.0日本語訳JCOG/JSCO版 (<http://www.jcog.jp/>) より引用

■「駆出率減少」のグレード分類(CTCAE ver5.0)

有害事象名	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
駆出率減少	—	安静時駆出率(EF)が50-40%;ベースラインから10-<20%低下	安静時駆出率(EF)が<40-20%;ベースラインから≥20%低下	安静時駆出率(EF)<20%

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版 (<http://www.jcog.jp/>) より引用。Grade 5を省略し、掲載

QT間隔延長

- 心室性の期外収縮を認める患者では、本剤の投与によりトルサード・ド・ポアント（多形性心室頻拍）を誘発し心室細動に移行する危険性があります。
- 心室性の期外収縮の既往を有する患者については、投与の可否を必要に応じて循環器専門医に相談してください。
- QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤（10頁参照）が投与されている患者については、適切な検査により、心室性期外収縮の有無を確認、及び程度を評価し、投与の可否を必要に応じて循環器専門医に相談してください。
- 上記のいずれかに該当する患者は定期的（月1回程度）に心電図検査を行ってください。
- QT間隔延長が認められた場合は、循環器専門医に相談し、心室性期外収縮の有無を確認してください。また、その程度をLOWN分類又はNCI CTCAEにより評価し、本剤、併用薬剤の休薬、減量及び中止基準を参考に適切な処置を行ってください。

【リスクが予想される患者】

- 心室性の期外収縮を認める患者
- QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤を投与されている患者
- 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

【発現状況】

カペシタビン併用療法（国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験、外国第Ⅲ相臨床試験）及び、タイケルブ単独療法（国内第Ⅱ相臨床試験）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。国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験で報告されたQT間隔延長は、カペシタビン併用療法を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0.46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。

レトロゾール併用療法（外国第Ⅲ相臨床試験）において、QT間隔延長は認められませんでした。

■ カペシタビン併用療法及びタイケルブ単独療法での臨床試験におけるQT間隔延長（有害事象）の発現状況

	国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験 ^{※1} （カペシタビン併用療法）	外国第Ⅲ相臨床試験 ^{※2} （カペシタビン併用療法）	国内第Ⅱ相臨床試験 ^{※3} （タイケルブ単独療法）
タイケルブ投与量	1250 mg	1250 mg	1500 mg
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
安全性評価対象例数	27	198	64
発現例数（%）	1（4）	0	0

※1 [EGF109749]：2008年8月31日までに報告された事象に関する成績

※2 [EGF100151]：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 [EGF100642]：本剤を単剤で使用した場合の安全性及び有効性は確立していません。

【推奨されるマネジメント】

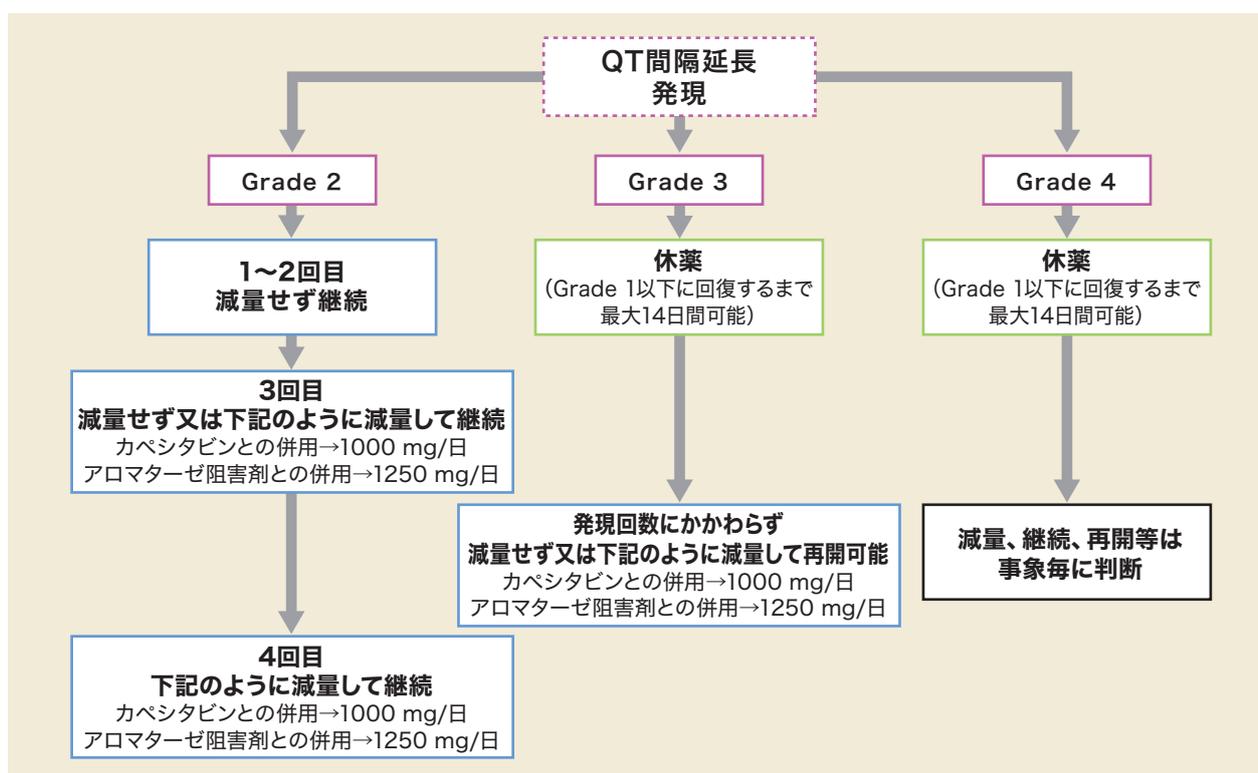
本剤投与開始前

- 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してください。
- 心室性の期外収縮の既往を有する患者については、必要に応じて循環器専門医に投与の可否を相談してください。
- QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤(10頁参照)が投与されている患者については、適切な検査により、心室性期外収縮の有無を確認及び程度を評価し、必要に応じて循環器専門医に投与の可否を相談してください。

本剤投与開始後

- 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てください。
- 心室性の期外収縮の既往を有する患者又はQT間隔延長を起こすことが知られている薬剤を投与されている患者では定期的(月1回程度を目安)に心電図検査を行ってください。
- QT間隔延長が認められた場合は、循環器専門医に相談し、心室性期外収縮の有無を確認してください。
- 期外収縮がある場合はその程度をLOWN分類又はNCI CTCAE ver3.0「QTc間隔延長」により評価し、本剤、併用薬剤の減量、休薬を含め、以下を参考に対応してください。(カペシタピンの休薬・減量の基準: 18頁参照)
- 休薬後にGrade 1以下に回復しない場合には、投与再開の可否を循環器専門医に相談してください。
- QT間隔延長が認められた患者に再投与する場合には定期的(2~4週ごとを目安)に心電図検査を行い注意深く観察してください。
- 再度Grade 3以上のQT間隔延長が認められた患者に再投与する場合には、患者の状態を勘案し、本剤及び併用薬剤の減量についても検討してください。

■ QT間隔延長発現時の休薬、減量及び中止基準(フローチャート)



参考

■ LOWN分類：心室性期外収縮の重症度分類¹⁾

重症度	性質・特徴
Grade 0	期外収縮なし
Grade 1	散発性(1時間に30個未満)
Grade 2	散発性(1時間に30個以上)
Grade 3	多形性

重症度	性質・特徴
Grade 4a	2連発
Grade 4b	3連発以上
Grade 5	R on T型

■ 「QTc間隔延長」のグレード分類(CTCAE ver3.0)

有害事象名	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
QTc間隔延長	QTcが>0.45-0.47秒	QTcが>0.47-0.50秒；ベースラインよりも ≥ 0.06 秒延長	QTc>0.50秒	QTc>0.50秒；生命を脅かす徴候または症状(例：不整脈、うっ血性心不全、ショック、失神)；トルサデポアン型(Torsade de pointes)

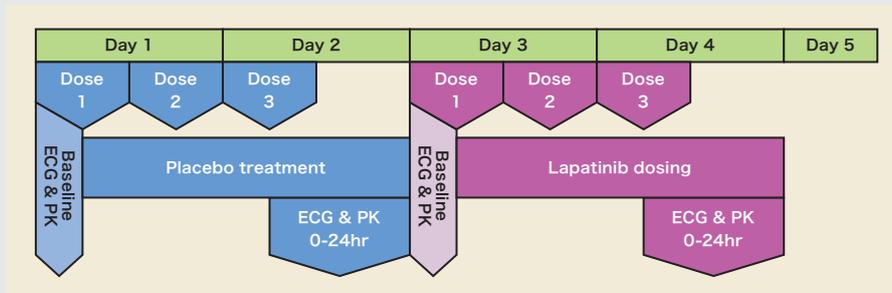
有害事象共通用語規準v3.0日本語訳JCOG/JSCO版 (<http://www.jcog.jp/>) より引用

QT間隔に対する影響を検討した外国臨床薬理試験 (EGF114271)²⁾

進行固形がん患者(58例)を対象に、プラセボ及び本剤2000 mgをそれぞれ12時間ごとに3回投与したときの心電図及びラパチニブの血漿中濃度を測定し(投与前、投与1、2、3、4、6、8、10、12、及び24時間後)、QTcF間隔への経時的な影響を評価しました。評価対象患者(37例)において、QTcF間隔のベースラインからの平均変化量のプラセボとの差($\Delta\Delta$ QTcF)は、3回目投与の10時間後に最大となり、その平均値(90%信頼区間)は8.75(4.08、13.42)msecでした。 $\Delta\Delta$ QTcFの平均値は閾値の5msecを上回り、90%信頼区間上限は複数の評価時点で10msecを上回ったことが確認されました。また、母集団PK/PD解析よりラパチニブの血漿中濃度と $\Delta\Delta$ QTcFとの間に正の関係があることが確認されました。なお、QT延長、心室性不整脈、トルサード・ド・ポアントの有害事象は認められませんでした。

1msec=1/1000秒

試験方法：



注) 本剤の承認された用法及び用量：通常、成人にはラパチニブとして以下の用量を1日1回、食事の1時間以上前又は食後1時間以降に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。カベシタピンとの併用：1250 mg、アロマトラーゼ阻害剤との併用：1500 mg

1) 高久史磨 監修：臨床検査データブック2019-2020：医学書院
2) 社内資料：海外臨床薬理試験(EGF114271)

適正使用に関するお願い

治療スケジュールと
注意事項

ご使用にあたって

注意を要する
副作用とその対策

Q & A

別添

皮膚障害

- 重度の皮膚障害：中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑等が認められています。これらの重度の皮膚障害があらわれることがあるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与を中止するなど、適切な処置を行ってください。
- 重度の皮膚障害が認められた場合は、必要に応じて皮膚科専門医へ相談してください。
- 発疹やそう痒、皮膚乾燥、爪の障害、手足症候群*等の皮膚症状が高い頻度で認められています。
- 主に頭部・顔部を含む上半身での発現を認めるため、予防として、保湿クリームの塗布などにより乾燥を防ぐこと、紫外線を避けることを患者に指導してください。
- NCI CTCAE Grade 2以上の皮膚障害が発現した場合、本剤の休薬、減量及び中止基準を参考に適切な処置を行ってください。

※：手足症候群：本剤添付文書中では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。

【発現状況】

重度の皮膚障害

外国の臨床試験及び市販後において、本剤との因果関係が否定できない重度の皮膚障害が報告されました。タイケルブ単独療法*¹及びカペシタビン又はレトロゾールとの併用による外国臨床試験*²において、Grade 1以上のTEN、Stevens-Johnson症候群の副作用が(0%、0%)、多形紅斑(1%、0.2%)等が報告されました。

*1 国内第I/II相臨床試験；[EGF10020]（データカットオフ日：2004年5月11日）、[EGF100642]（データカットオフ日：2007年12月25日）

*2 カペシタビン又はレトロゾールとの併用による外国臨床試験；[EGF100151]（データカットオフ日：2010年2月18日）、[EGF30008]（データカットオフ日：2008年6月3日）

皮膚障害

カペシタビン併用療法(国内第I/II相臨床試験、外国第III相臨床試験)及び、タイケルブ単独療法(国内第II相臨床試験)での臨床試験における皮膚障害の発現状況を右頁に示します。

国内臨床試験における発疹関連事象の発現率は、カペシタビン併用療法において52%、タイケルブ単独療法で67%でした。その他、そう痒、皮膚乾燥、手足症候群(カペシタビン併用療法のみ)等、いずれも20%を超えていました。

レトロゾール併用療法(外国第III相臨床試験)における発疹関連事象の発現率はレトロゾール併用療法において67%でした。

■ カペシタビン併用療法及びタイケルブ単独療法での臨床試験における皮膚障害(有害事象)の発現状況

	国内第I/II相臨床試験 ^{※1} (カペシタビン併用療法)	外国第III相臨床試験 ^{※2}		国内第II相臨床試験 ^{※3} (タイケルブ単独療法)	
		(カペシタビン併用療法)	(カペシタビン単独療法)		
タイケルブ投与量	1250 mg	1250 mg	—	1500 mg	
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	カペシタビン単独	タイケルブ単独	
安全性評価対象例数	27	198	191	64	
発現例数 (%)	発疹関連事象 ^{※4}	14(52)	55(28)	26(14)	43(67)
	そう痒	8(30)	10(5)	5(3)	23(36)
	皮膚乾燥	7(26)	20(10)	11(6)	18(28)
	手足症候群	20(74)	105(53)	97(51)	0
	爪の障害	1(4)	10(5)	4(2)	11(17)

※1 [EGF109749]: 2008年8月31日までに報告された事象に関する成績

※2 [EGF100151]: 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 [EGF100642]: 本剤を単剤で使用した場合の安全性及び有効性は確立していません。

※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。

■ カペシタビン併用療法での臨床試験における発疹関連事象と手足症候群(有害事象)の発現時期と症状持続期間

	国内第I/II相臨床試験 ^{※1} (カペシタビン併用療法)	外国第III相臨床試験 ^{※2}		国内第II相臨床試験 ^{※3} (タイケルブ単独療法)	
		(カペシタビン併用療法)	(カペシタビン単独療法)		
発現例数(%)	14	55	26	43	
発疹時期	1~14日目	6(43)	21(38)	10(38)	29(67)
	15~28日目	3(21)	14(25)	6(23)	6(14)
	≥29日目	5(36)	20(36)	10(38)	8(19)
	中央値[範囲]	21.0日目[9~105]	22.0日目[2~175]	21.0日目[1~225]	10.0日目[1~133]
症状持続期間 ^{※4}	1~5日間	0	8(15)	1(4)	6(14)
	6~10日間	2(14)	7(13)	2(8)	2(5)
	≥11日間	9(64)	24(44)	16(62)	26(60)
	不明	3(21)	16(29)	7(27)	9(21)
中央値[範囲]	47.0日[9~177]	20.0日[1~136]	21.0日[3~91]	47.5日[1~376]	
発現例数(%)	20	105	97	—	
手足症候群	1~14日目	4(20)	13(12)	36(37)	—
	15~28日目	3(15)	25(24)	22(23)	—
	≥29日目	13(65)	67(64)	39(40)	—
	中央値[範囲]	42.0日目[7~178]	40.0日目[1~425]	21.0日目[1~244]	—
症状持続期間	1~5日間	0	2(2)	10(10)	—
	6~10日間	1(5)	10(10)	16(16)	—
	≥11日間	9(45)	68(65)	49(51)	—
	不明	10(50)	25(24)	22(23)	—
中央値[範囲]	124.0日[8~290]	25.5日[5~156]	17.0日[2~430]	—	

※1 [EGF109749]: 2008年8月31日までに報告された事象に関する成績

※2 [EGF100151]: 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 [EGF100642]: 本剤を単剤で使用した場合の安全性及び有効性は確立していません。

※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。

■ レトロゾール併用療法での臨床試験における皮膚障害(有害事象)の発現状況

		外国第Ⅲ相臨床試験 ^{※2} (レトロゾール併用療法)	
タイケルブ投与量		1500 mg	
投与群		タイケルブ+レトロゾール	レトロゾール+プラセボ
安全性評価対象例数		654	624
発現例数 (%) ^{※1}	発疹関連事象	436(67)	203(33)
	そう痒	80(12)	55(9)
	皮膚乾燥	87(13)	27(4)
	手足症候群	13(2)	2(<1)
	爪の障害	6(<1)	73(11)

※1：発疹関連事象：ざ瘡様皮膚炎、湿疹、剥脱性発疹、光線過敏性反応、発疹、紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹、皮膚潰瘍を含む。

※2[EGF30008]：2008年6月3日カットオフデータに基づく成績

■ レトロゾール併用療法での臨床試験における発疹関連事象(有害事象)の発現時期と症状持続期間

			外国第Ⅲ相臨床試験 ^{※2} (レトロゾール併用療法)		
発疹関連 事象 ^{※1}	投与群		タイケルブ+レトロゾール	レトロゾール+プラセボ	
	発現例数(%)		328(50)	93(15)	
	発現 時期	1～14日		140(43)	13(14)
		15～28日		51(16)	11(12)
		≥29日		137(42)	69(74)
		中央値[範囲]		20.0日目[1～950]	71日目[1～808]
	症状 持続 期間	1～5日間		25(8)	13(14)
		6～10日間		29(9)	6(6)
		≥11日間		274(84)	74(80)

※1：発疹関連事象：ざ瘡様皮膚炎、湿疹、剥脱性発疹、光線過敏性反応、発疹、紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹、そう痒性皮疹、膿疱性皮疹、皮膚潰瘍を含む。

※2[EGF30008]：2008年6月3日カットオフデータに基づく成績

【推奨されるマネジメント】

中毒性表皮壊死融解症・皮膚粘膜眼症候群・多形紅斑等

1. 対処方法

- 重度の皮膚障害が認められた場合は投与を中止し、必要に応じて皮膚科専門医に相談してください。
- 厚生労働省の重篤副作用疾患別対応マニュアルなどを参考に対処方法を検討してください。
- 中毒性表皮壊死融解症(中毒性表皮壊死融解症)及びStevens-Johnson症候群のマニュアル^{1, 2)}より抜粋した内容を以下にお示しします。詳細は厚生労働省の重篤副作用疾患別対応マニュアルをご参照ください。

- 発熱(38℃以上)、粘膜症状(結膜充血、口唇びらん、咽頭痛、陰部びらん、排尿排便時痛)、多発する紅斑(進行すると水疱・びらんを形成)を伴う皮疹の3つが主要徴候です。
- 早期に認められる症状[発熱(38℃以上)、眼の充血、眼脂(眼分泌物)、まぶたの腫れ、目が開けづらい、口唇や陰部のびらん、咽頭痛、紅斑]のいずれかが認められ、その症状の持続や急激な悪化を認めた場合には早急に入院設備のある皮膚科の専門機関に紹介してください。
- 薬剤により皮疹や呼吸器症状・肝機能障害などを認めた既往のある患者には、十分に注意して投与をしてください。
- 対処方法として、まず被疑薬を中止します。以下にあげる治療方法などが有効とされています。
 - (1)ステロイド全身投与
 - (2)免疫グロブリン大量静注(IVIg)療法
 - (3)血漿交換療法
 - (4)急性期の眼病変に対して：眼表面の消炎、感染予防、偽膜除去、癒着解除、眼圧チェック

参考

■「皮疹：多形紅斑(例：Stevens-Johnson症候群、中毒性皮膚壊死)」のグレード分類(CTCAE ver3.0)

有害事象名	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
多形紅斑	—	全身性でない散在性 皮疹	重症(例：全身性の 皮疹または疼痛を伴 う口内炎)； 静脈内輸液/経管米 養/TPNを要する	生命を脅かす； 活動不能/動作不能

有害事象共通用語規準v3.0日本語訳JCOG/JSCO版 (<http://www.jcog.jp/>) より引用

発疹関連事象

1. 予防

本剤による発疹関連事象の予防として、乾燥に対する保湿と紫外線を避けることが推奨されます。

■ 発疹関連事象の予防³⁾

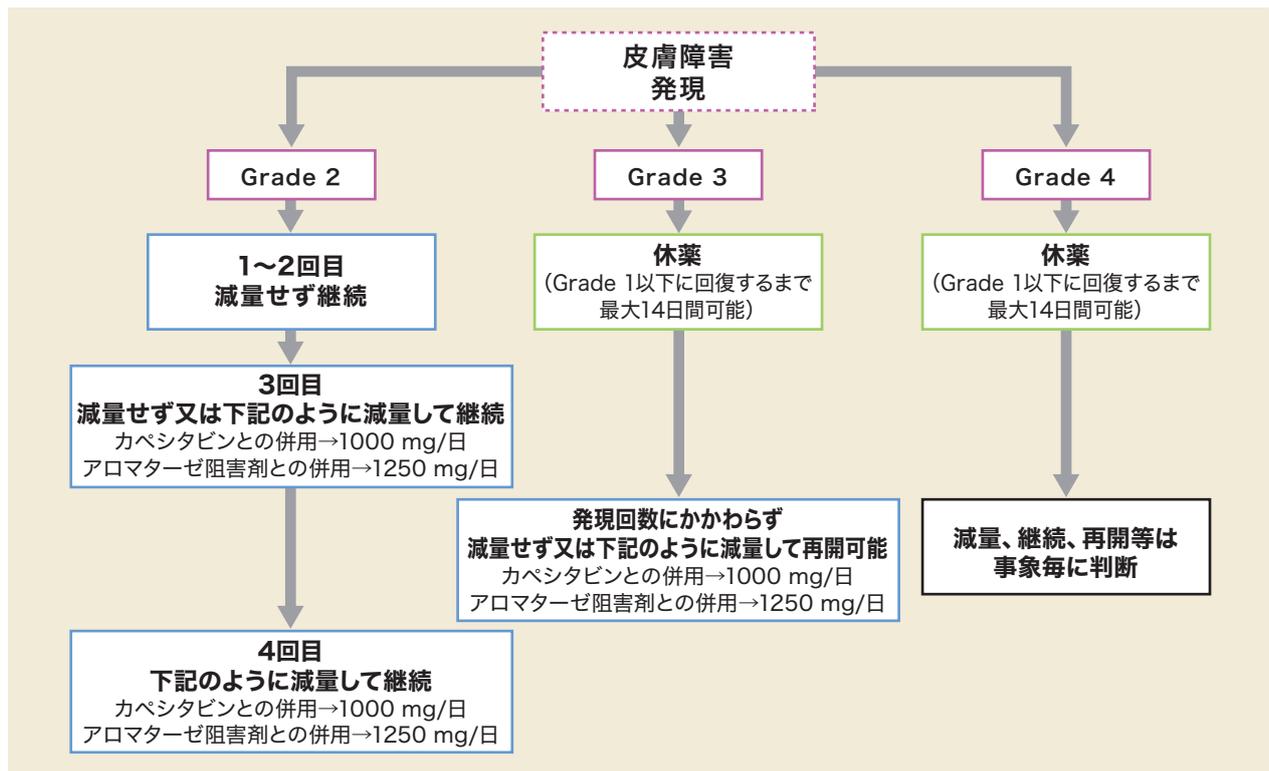
- 乾燥に対する保湿
 - 保湿剤の塗布
 - ・市販品等でも良いが、アルコールを含まない低刺激のものが望ましい(例：ワセリン、馬油、保湿クリーム等)
 - 皮膚の乾燥部には厚めに塗布
- 紫外線を避ける
 - 日焼け止めを顔、手足等に塗布
 - ・SPF30以上の紫外線散乱剤(酸化亜鉛や二酸化チタン)によるタイプで、紫外線吸収剤を含まないものが望ましい
 - ・日光を浴びる1～2時間前には塗布し、長時間日光を浴びる時には繰り返し塗布
 - 長時間日光にあたることはできるだけ避ける

2. 対処方法

- 患者の皮膚状態について十分に観察を行ってください。
- 皮膚疾患の徴候・症状(そう痒、圧迫、皮膚あるいは爪の可視病変)を呈した患者には全身の皮膚検査を行ってください。
- NCI CTCAE ver3.0を参考にGrade分類をし、本剤又は併用薬剤の休薬、減量を検討してください。Grade 2の皮膚障害で、許容できない場合や2週間以上持続する場合には休薬・減量も検討してください。(カペシタピンの休薬・減量の基準：18頁参照)
- 重度なものは皮膚科専門医に相談してください。
- 各施設での皮膚障害のマネジメントの方法があればそれに従ってください。

■ 皮膚障害発現時の休薬、減量及び中止基準(フローチャート)

重度の皮膚障害；中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、多形紅斑等、及び皮疹/落屑；手足症候群を除く。



参考

■ タイケルブにおける皮膚障害の対処方法^{注)}

対処方法	<ul style="list-style-type: none"> ・本剤特有の対処方法はありません。 ・紫外線を避け、SPF30以上の紫外線散乱剤(二酸化チタン又は酸化亜鉛)を使用する。 ・以下の薬剤の使用を検討する。 <ul style="list-style-type: none"> ・mild-moderateのステロイドクリーム(fluticasone propionate 0.5%) ・抗生物質(ミノサイクリン、ドキシサイクリン、フルクロキサシリン、テトラサイクリン、メトロニダゾールクリーム) ・(そう痒の場合)抗ヒスタミン剤 ・免疫調整剤 ・乾燥部位に、低アレルギー性保湿剤や皮膚軟化剤の塗布(5-10%セトマクロゴールクリーム又はソフトパラフィン) <p>膿疱性皮膚疹</p> <ul style="list-style-type: none"> ・経口又は局所抗生物質(ミノサイクリン、ドキシサイクリン、フルクロキサシリン、メトロニダゾールクリーム) ・局所ステロイドは専門医に相談の上使用する。 <p>そう痒</p> <ul style="list-style-type: none"> ・経口抗ヒスタミン剤 <p>爪囲炎</p> <ul style="list-style-type: none"> ・消毒溶液 ・局所作用型コルチコステロイド ・テトラサイクリン ・改善しない場合には皮膚科又は外科に相談する。 <p>感染病変</p> <ul style="list-style-type: none"> ・局所又は全身性の抗生物質投与 <p>丘疹</p> <ul style="list-style-type: none"> ・経口ステロイドを短期間(最大14日間)投与することを検討する。 <p>Grade 3-4の皮膚障害又はGrade 1-2であるが慢性的、持続的、再発の場合には皮膚科に相談し、他の治療オプション(局所タクロリムス又はピメクロリムスを含む免疫調整剤)を検討してください。</p>
------	--

注)当対処方法は、EGF30008試験などの臨床試験の途中で適応されたため、被験者全例において実施された対処方法ではありません。また、一部国内承認外の薬剤が含まれます。使用の際は各薬剤の最新の添付文書をご参照ください。

■ 「皮膚乾燥」、「皮疹/落屑」、「そう痒症/そう痒」、「爪の変化」のグレード分類(CTCAE ver3.0)

有害事象名	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
皮膚乾燥	症状がない	症状があるが日常生活に支障なし	日常生活に支障あり	—
皮疹/落屑	自覚症状を伴わない斑状/丘疹状の皮疹又は紅斑	そう痒や随伴症状を伴う、斑状/丘疹状の皮疹又は紅斑；体表面積(BSA)50%未満の限局性の落屑 その他の病変	高度又は全身性の紅皮症や斑状/丘疹状/小水疱状の皮疹；BSA50%以上を占める落屑	全身性の剥脱性/潰瘍性/水疱性皮膚炎
そう痒症/そう痒	軽度又は限局性のそう痒	激しい又は広範囲のそう痒	激しい又は広範囲のそう痒であり、日常生活に支障あり	—
爪の変化	変色；隆起(匙状爪)；陥凹	部分的又は完全な爪の欠損；爪床痛	日常生活に支障あり	—

有害事象共通用語規準v3.0日本語訳JCQ/JSCO版 (<http://www.jcog.jp/>) より引用

参考 Grade別 皮膚症状の例³⁾

A: 皮疹(背部)



Grade 1

Grade 2

Grade 3

B: 爪囲炎



Grade 1

Grade 2

Grade 3

重症度はNCI CTC ver2.0に基づく評価

手足症候群**1. 対処方法**

- 患者の手足の状態について十分に観察を行い、必要に応じて皮膚科専門医に相談してください。
 - 厚生労働省の重篤副作用疾患別対応マニュアルなどを参考に対処方法を検討してください。
 - 手足症候群のマニュアル⁴⁾より抜粋した内容を以下にお示しします。詳細は厚生労働省の重篤副作用疾患別対応マニュアルをご参照ください。
- 好発部位は手や足で反復した物理的刺激が起こる場所であり、手足の感覚の異常、発赤の有無を頻繁に確認し初期症状を見逃さないようにしてください。
 - 休薬によりすみやかに改善することが多いため、重症度を参考に原因薬剤の休薬など適切な対処を検討してください。
 - 手足症候群の予防、増悪の予防のために、以下を検討してください。
 - (1) 長時間の歩行や立ち続けることを避けて足に力がかかるべくかからないようにします
 - (2) 靴は柔らかい材質で足に合ったものを履くようにします
 - (3) 厚めの靴下やジェル状の靴の中敷を使用して足を保護します
 - (4) きつい靴下を履かないようにします
 - (5) 手足に保湿クリームを塗り、爪の手入れをします
 - (6) 熱い風呂やシャワーを控えてください

参考

■「手掌・足底発赤知覚不全症候群」のグレード分類(CTCAE ver5.0)

有害事象名	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
手掌・足底発赤知覚不全症候群	疼痛を伴わない軽微な皮膚の変化または皮膚炎(例:紅斑,浮腫,角質増殖症)	疼痛を伴う皮膚の変化(例:角層剥離,水疱,出血,亀裂,浮腫,角質増殖症);身の回り以外の日常生活動作の制限	疼痛を伴う高度の皮膚の変化(例:角層剥離,水疱,出血,亀裂,浮腫,角質増殖症);身の回りの日常生活動作の制限	—

有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳JCOG版 (<http://www.jcog.jp/>) より引用。Grade 5を省略し、掲載

- 1) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 中毒性表皮壊死融解症(中毒性表皮壊死症)(ライエル症候群、ライエル症候群型薬疹) 平成29年6月改定 厚生労働省 (<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1a25.pdf>)
- 2) 重篤副作用疾患別対応マニュアル スティーヴンス・ジョンソン症候群(皮膚粘膜眼症候群) 平成29年6月改定 厚生労働省 (<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1a21.pdf>)
- 3) Lacouture, M.E. et al.: Breast Cancer Res. Treat. 114(3), 485, 2009
- 4) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 手足症候群 令和元年9月改定 厚生労働省 (https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1q01_r01.pdf)

下痢

- 高頻度で発現し、脱水症状をきたすことがあります。
- 多くの場合、早期に止瀉剤を投与することで対処可能ですが、特に脱水、腎障害や電解質異常を伴う場合は、重篤な症状に至ることがあります。
- 患者に、本剤による下痢の特徴、症状について、事前に十分な説明をし、1日4～6回以上の排便回数の増加が生じた場合は来院するよう伝えてください。下痢の発現後、すぐに止瀉剤を服用するよう、また、水分も同時に補給するよう指導してください。
- Grade 2以上の下痢が発現した場合、本剤及び、あるいはカペシタピンの休薬、減量及び中止基準を参考に適切な処置を行ってください。

【発現状況】

カペシタピン併用療法(国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験、外国第Ⅲ相臨床試験)及びタイケルブ単独療法(国内第Ⅱ相臨床試験)において、下痢(有害事象)の発現率は65～77%でした。

レトロゾール併用療法(外国第Ⅲ相臨床試験)における下痢(有害事象)の発現率は64%でした。

下痢の発現時期は、カペシタピン併用療法(外国第Ⅲ相臨床試験)では、9日目(中央値)、持続期間は7日間(中央値)でした。

レトロゾール併用療法(外国第Ⅲ相臨床試験)では14日目(中央値)、持続期間は24日間(中央値)でした。

国内臨床試験(タイケルブ単独、カペシタピン併用)にて認めた下痢は、主にGrade 2以下でした。

■ カペシタピン併用療法及びタイケルブ単独療法での臨床試験における下痢関連事象(有害事象)の発現状況

		国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験 ^{※1} (カペシタピン併用療法)	外国第Ⅲ相臨床試験 ^{※2} (カペシタピン併用療法)	国内第Ⅱ相臨床試験 ^{※3} (タイケルブ単独療法)
タイケルブ投与量		1250 mg	1250 mg	1500 mg
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
安全性評価対象例数		27	198	64
発現例数(%)		18(67)	128(65) ^{※4}	49(77)
Grade別 例数(%)	Grade 1	12(44)	61(31)	27(42)
	Grade 2	5(19)	40(20)	19(30)
	Grade 3	1(4)	25(13)	3(5)
	Grade 4	0	2(1)	0
発現時期(日目)	中央値[範囲]	4.0[1~77]	9.0[1~161]	4.0[1~188]
症状持続期間(日間)	中央値[範囲]	7.0[2~185]	7.0[1~228]	3.5[1~401]

※1 [EGF109749]: 2008年8月31日までに報告された事象に関する成績

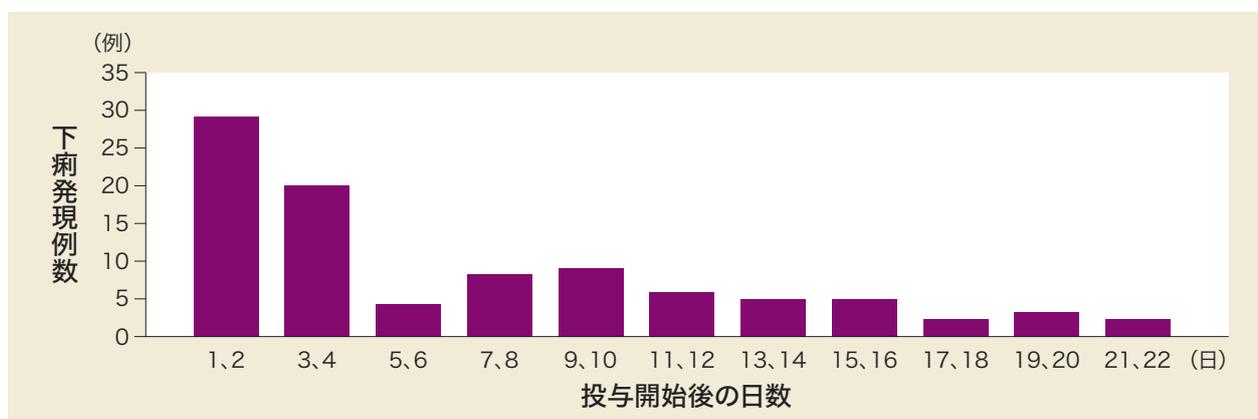
※2 [EGF100151]: 2006年4月3日カットオフデータによる中間報告書に基づく成績

※3 [EGF100642]: 本剤を単剤で使用した場合の安全性及び有効性は確立していません。

※4: 下痢及び排便回数増加を含む。

■ カペシタビン併用療法における下痢発現のヒストグラム(外国第Ⅲ相臨床試験)

投与開始後約3週間以内に初回の下痢が発現した症例について以下に示します。下痢の発現例数128例のうち、投与開始後22日までに発現した症例は93例でした。



■ レトロゾール併用療法での臨床試験における下痢関連事象(有害事象)の発現状況

		外国第Ⅲ相臨床試験 ^{※1} (レトロゾール併用療法)	
タイケルブ投与量		0 mg	1500 mg
投与群		レトロゾール	タイケルブ+レトロゾール
安全性評価対象例数		624	654
発現例数(%) ^{※2}		124(20)	419(64)
Grade別 例数(%) ^{※3}	Grade 1	91(73)	210(50)
	Grade 2	27(22)	147(35)
	Grade 3	6(5)	58(14)
	Grade 4	0	2(<1)
	該当せず	0	1(<1)
	不明	0	1(<1)
発現時期(日目)	中央値[範囲]	58.5[1~1016]	14.0[1~1007]
症状持続期間(日間)	中央値[範囲]	8.0[1~999]	24.0[1~142]

※1 [EGF30008]: 2008年6月3日カットオフデータに基づく成績

※3: ※2のnを分母とした場合の割合

【推奨されるマネジメント】

本剤投与開始前

1. 患者への指導

発現頻度が高いため、事前に以下について患者に十分説明してください。

- 服用後排便パターンの変化に注意し、本剤による下痢と思われる症状が出たら、止瀉剤を服用するよう指示する。
- 止瀉剤を服用しても症状が軽減せず、NCI CTCAE Grade 2以上の症状(1日4回以上の排便回数増加)である場合はできるだけ早く来院するよう指示する。またその間、十分な水分の補給をする。
- 服用開始後、患者日誌※に下痢の発現時期、止瀉剤服用時期などを記録しておくこと。

※：患者日誌「タイケルブ® (ラパチニブ)をカペシタビンと一緒に服用される方へ」及び「タイケルブ® (ラパチニブ)をアロマトラーゼ阻害剤と一緒に服用される方へ」を別途作成しております。

2. 投与前の患者の排便パターンの把握

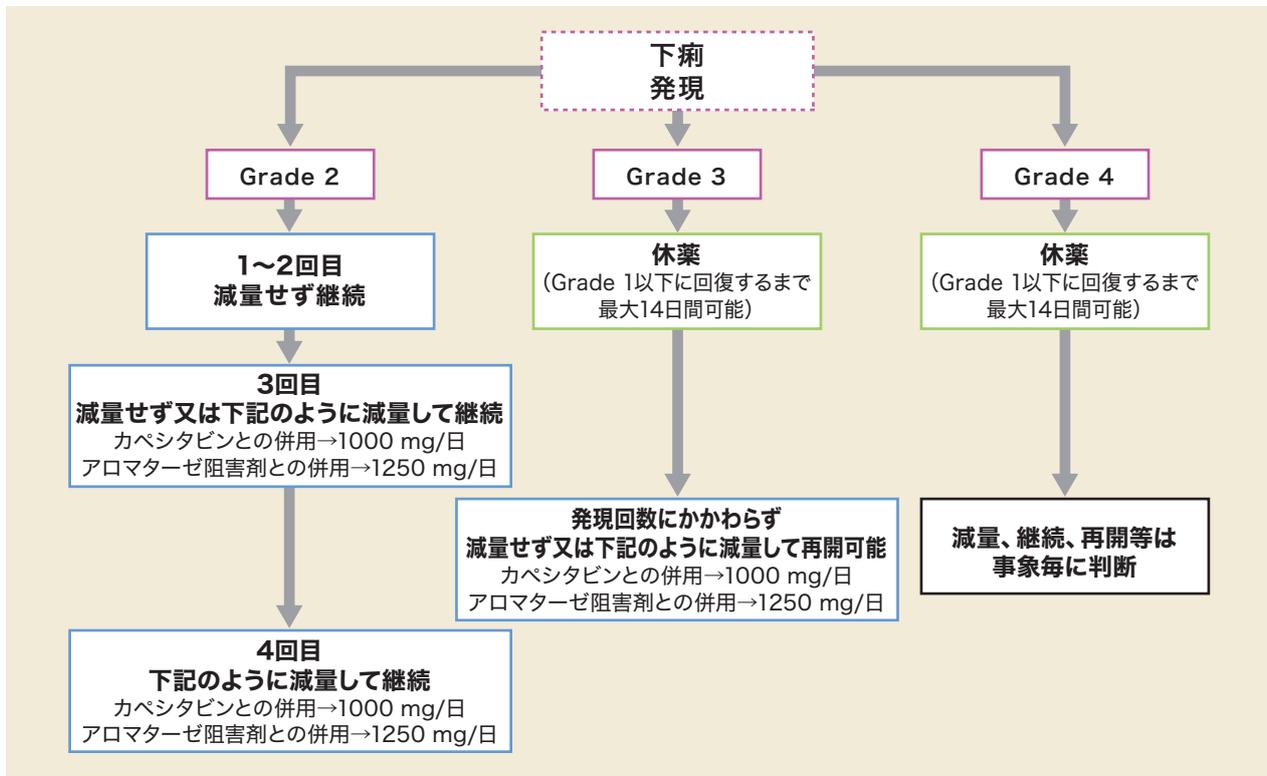
医師、患者本人ともに、本剤投与開始後の変化を確認するために、本剤投与前の排便パターン(頻度、便の状態等)を把握しておいてください。

本剤投与開始後

3. 投与後の観察とアセスメント及び対処方法

- 患者来院時、発現した下痢についてのアセスメントを行い、NCI CTCAEを参考にGrade分類してください。
- Grade 2以上の下痢が発現した場合、必要に応じて本剤及び、あるいは併用薬の休薬、減量あるいは投与の中止などの適切な処置を行ってください。(カペシタビンの休薬・減量の基準：18頁参照)
- 各施設での下痢マネジメントの方法があればそれに従ってください。
- 対処方法として、止瀉剤の投与、電解質及び水分の経口又は静脈内投与を検討してください。

■ 下痢発現時の休薬、減量及び中止基準(フローチャート)



適正使用に関するお願い

治療スケジュールと
注意事項

ご使用にあたって

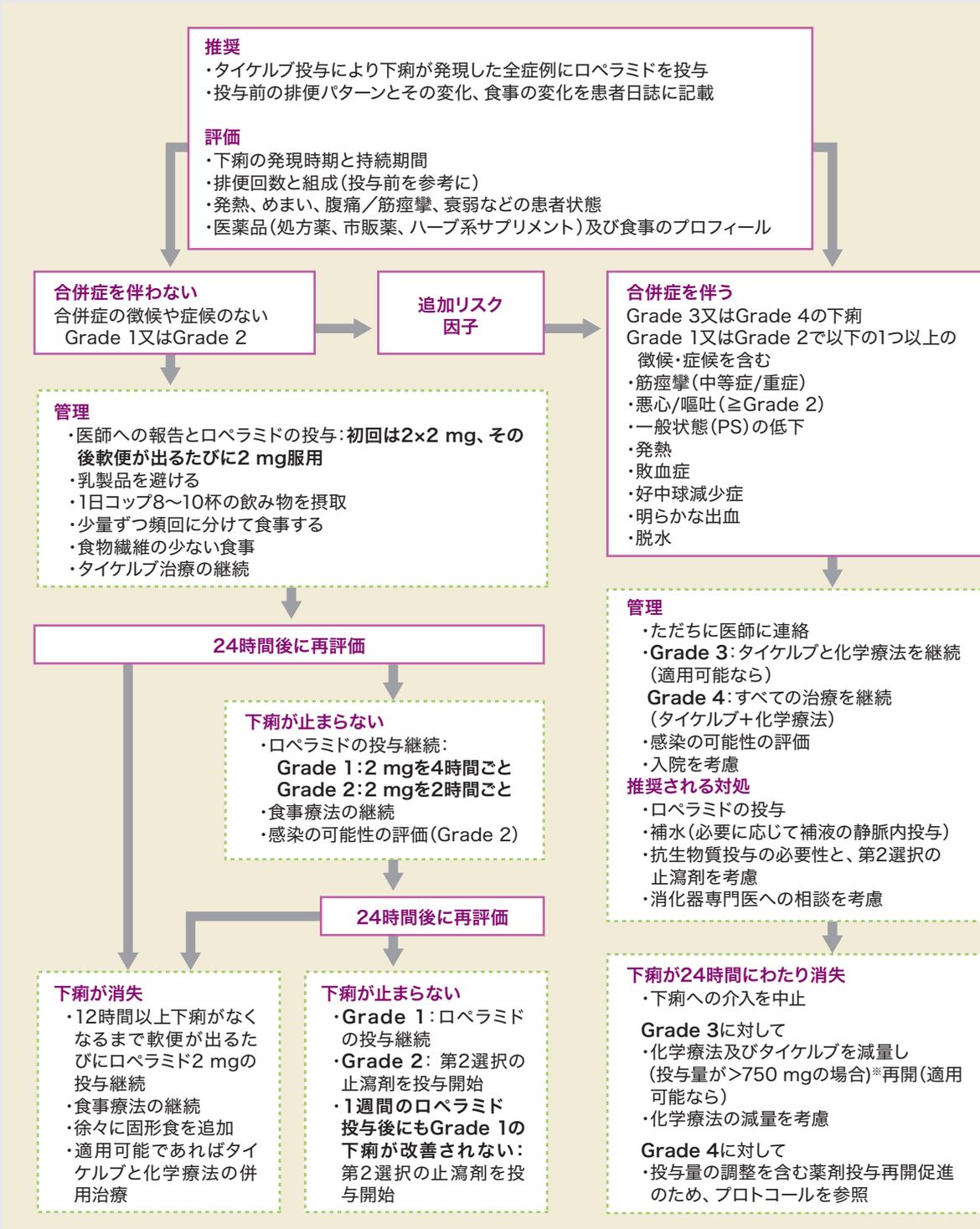
注意を要する
副作用とその対策

Q & A

別添

参考

■ タイケルブにおける下痢の対処方法^{注)}



※: カペシタピン併用の場合には1000 mg未満に減量、及びアロマターゼ阻害剤併用の場合には1250 mg未満に減量して投与した場合の有効性及び安全性は確立していません。

注) 当対処方法は、EGF30008試験などの臨床試験の途中で適応されたため、被験者全例において実施された対処方法ではありません。ロペラミド使用に関しては、ロペラミドの最新の添付文書をご確認の上、投与をご検討ください。

参考

■「下痢」のグレード分類(CTCAE ver3.0)

有害事象名	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
下痢	ベースラインと比べて <4回/日の排便回数 増加; ベースラインと比べて 人工肛門からの排泄 量が軽度に増加	ベースラインと比べて4 -6回/日の排便回数増 加; <24時間の静脈内輸液 を要する;ベースライン と比べて人工肛門から の排泄量が中等度増加; 日常生活に支障がない	ベースラインと比べて ≥7回/日の排便回数 増加; 便失禁; ≥24時間の静 脈内輸液を要する;入 院を要する; ベースラインと比べて 人工肛門からの排泄 量が高度に増加; 日常生活に支障あり	生命を脅かす (例:循環動態の虚脱)

有害事象共通用語規準v3.0日本語訳JCOG/JSCO版 (<http://www.jcog.jp/>) より引用

適正使用に関するお願い

治療スケジュールと
注意事項

ご使用にあたって

注意を要する
副作用とその対策

Q
&
A

別添

5. Q&A

Q&A 目次

1. 対象に関する事項

〈共通〉

- Q1** タイケルブ治療開始前のHER2検査実施は必要ですか？
- Q2** HER2非過剰発現でEGFR陽性の患者に対してタイケルブは投与できますか？

〈カペシタビン併用療法〉

- Q3** アントラサイクリン系、タキサン系薬剤ならびにトラスツズマブが投与されていない患者に対してタイケルブとカペシタビンは併用投与できますか？
- Q4** カペシタビンによる前治療後に増悪した患者に対するタイケルブとカペシタビン併用療法の効果はありますか？

〈アロマターゼ阻害剤併用療法〉

- Q5** タイケルブとアロマターゼ阻害剤を併用する場合にはホルモン受容体の発現状況の確認は必要ですか？
- Q6** アロマターゼ阻害剤と併用する場合にはどのアロマターゼ阻害剤を使用すればよいですか？

2. 投与に関する事項

- Q7** カペシタビン又はアロマターゼ阻害剤以外の抗悪性腫瘍剤と併用できますか？
- Q8** 食事の前後1時間を避けて投与するのはなぜですか？
- Q9** タイケルブを投与する時間帯はいつですか？
- Q10** カペシタビンとの併用において、タイケルブを1000 mg/日未満に減量してもよいですか？
- Q11** アロマターゼ阻害剤との併用において、タイケルブを1250 mg/日未満に減量してもよいですか？
- Q12** タイケルブを1日2回に分けて投与してもよいですか？
- Q13** タイケルブを砕いて投与してもよいですか？
- Q14** タイケルブを飲み忘れた場合の対応はどうすればよいですか？
- Q15** タイケルブを単独投与してもよいですか？
- Q16** タイケルブを放射線療法と同時併用してもよいですか？
- Q17** タイケルブとチトクロームP450(CYP)に影響する薬剤を併用してもよいですか？

Q18 タイケルブとP-糖蛋白質に影響する薬剤を併用してもよいですか？

Q19 タイケルブ投与期間中にグレープフルーツ、グレープフルーツジュースは摂取してよいですか？

3. 安全性に関する事項

Q20 タイケルブとカペシタビン併用療法による長期投与の影響はありますか？

Q21 タイケルブとカペシタビンとの併用と、タイケルブとアロマターゼ阻害剤との併用において有害事象の発現に違いはありますか？

Q22 脳転移巣に対する効果はありますか？

1. 対象に関する事項

〈共通〉

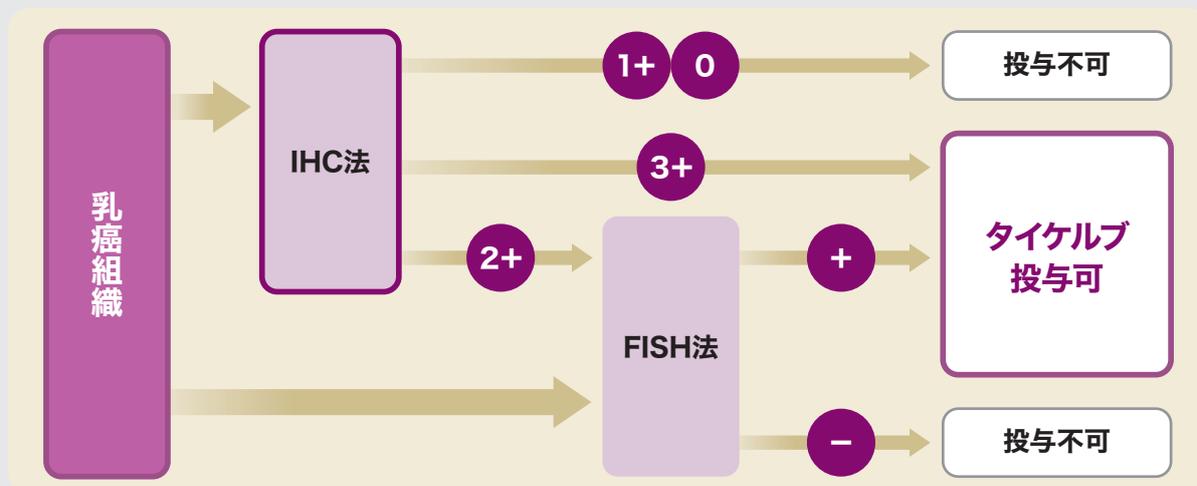
Q1 タイケルブ治療開始前のHER2検査実施は必要ですか？

A タイケルブの投与を開始する場合、以前に行われたHER2検査によってHER2過剰発現が確認可能な患者に対しては、再度、検査を行う必要はありません。
なお、トラスツズマブの治療前などに行われたHER2発現の検査結果を確認できない場合は、本剤投与前にHER2過剰発現を確認するための検査を実施してください。

参考 HER2過剰発現の確認

タイケルブはEGFR及びHER2に対するチロシンキナーゼ阻害剤であり、HER2の過剰発現が確認されていない乳癌患者における有効性は確立していません。したがって、患者選択にあたっては患者の乳癌組織についてHER2検査を行い、HER2過剰発現が確認された乳癌患者に対してのみ本剤を使用してください。

■ HER2検査フローチャート



Q2 HER2非過剰発現でEGFR陽性の患者に対してタイケルブは投与できますか？

A 国内で承認された本剤の効能又は効果は「HER2過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌」です。
現時点では、本剤の抗EGFR作用に基づいた乳癌患者に対する臨床的な有用性データは得られていません。そのため、EGFRの発現状態にかかわらず、HER2過剰発現の状態が確認できた場合のみタイケルブの投与対象となります。

〈カペシタビン併用療法〉

Q3 アントラサイクリン系、タキサン系薬剤ならびにトラスツズマブが投与されていない患者に対してタイケルブとカペシタビンは併用投与できますか？

A 前治療としてアントラサイクリン系、タキサン系薬剤ならびにトラスツズマブによって治療がなされた乳癌患者を対象としてタイケルブとカペシタビン併用の臨床試験が行われ、この試験結果に基づき承認を得ています。
アントラサイクリン系、タキサン系薬剤ならびにトラスツズマブによる治療を施されていない患者における本剤とカペシタビン併用療法の有効性及び安全性は検討されていないため、推奨できません。

Q4 カペシタビンによる前治療後に増悪した患者に対するタイケルブとカペシタビン併用療法の効果はありますか？

A カペシタビン併用療法における国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験(EGF109749)及び外国第Ⅲ相臨床試験(EGF100151)では、カペシタビンの治療歴がある患者を対象から除外して実施されましたので、有効性及び安全性は確立していません。

〈アロマターゼ阻害剤併用療法〉

Q5 タイケルブとアロマターゼ阻害剤を併用する場合にはホルモン受容体の発現状況の確認は必要ですか？

A タイケルブとアロマターゼ阻害剤を併用する場合には、HER2過剰発現が確認され、かつエストロゲン受容体とプロゲステロン受容体の両方又はどちらか一方が陽性であり、閉経後の手術不能又は再発乳癌であることを確認してください。

Q6 アロマターゼ阻害剤と併用する場合にはどのアロマターゼ阻害剤を使用すればよいですか？

A タイケルブはレトロゾール、アナストロゾール、エキセメスタンのアロマターゼ阻害剤と併用することができます。
患者の状態や各アロマターゼ阻害剤の特徴を考慮し、併用するアロマターゼ阻害剤について検討してください。
なお、外国第Ⅲ相臨床試験(EGF30008)は、進行性又は転移性病変に対して未治療の患者を対象として、レトロゾール併用下で実施されました。

2. 投与に関する事項

Q7 カペシタビン又はアロマトラーゼ阻害剤以外の抗悪性腫瘍剤と併用できますか？

A タイケルブはカペシタビン又はアロマトラーゼ阻害剤との併用においてのみ承認されています。カペシタビン以外のフッ化ピリミジン系薬剤(UFT、5'-DFUR、S-1など*)やアロマトラーゼ阻害剤以外の内分泌療法剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用における有効性及び安全性は確立していません。

※：UFT：テガフル・ウラシル、5'-DFUR：ドキシフルリジン、S-1：テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム

Q8 食事の前後1時間を避けて投与するのはなぜですか？

A 癌患者にタイケルブ1500 mgを単回経口投与した時、低脂肪食[5%脂肪(500 kcal)]及び高脂肪食[50%脂肪(1000 kcal)]とともに投与すると、空腹時と比べてAUC_{0-∞}がそれぞれ約2.7倍及び4.3倍に増加し、C_{max}はそれぞれ約2.4倍及び3.0倍に増加しました。
本剤を投与する場合には食事の影響を避けるため食事の前後1時間以内の投与は避けてください。

➡ 「投与スケジュール」の「カペシタビンとの併用の場合の投与スケジュール例」(13頁)参照

Q9 タイケルブを投与する時間帯はいつですか？

A 食事の前後1時間を避け、患者ごとに毎日一定の時間を決めて投与してください。

なお、カペシタビン併用療法における国内第I/II相臨床試験(EGF109749)及び外国第III相臨床試験(EGF100151)又はレトロゾール併用療法における外国第III相臨床試験(EGF30008)では、タイケルブを1日1回朝食の前後1時間を避けて、毎日同じ時間帯に投与していました。

➡ 「投与スケジュール」の「カペシタビンとの併用の場合の投与スケジュール例」(13頁)参照

Q10 カペシタビンとの併用において、タイケルブを1000 mg/日未満に減量してもよいですか？

A カペシタビンとの併用においてタイケルブを1000 mg/日未満に減量した投与は推奨できません。
カペシタビンとの併用において、本剤を1000 mg/日未満に減量して投与した乳癌患者における有効性及び安全性は確立していません。

注)本剤の承認された用法及び用量：通常、成人にはラパチニブとして以下の用量を1日1回、食事の1時間以上前又は食後1時間以降に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。カペシタビンとの併用：1250 mg、アロマトラーゼ阻害剤との併用：1500 mg

Q11 アロマターゼ阻害剤との併用において、タイケルブを1250 mg/日未満に減量してもよいですか？

- A** アロマターゼ阻害剤との併用においてタイケルブを1250 mg/日未満に減量した投与は推奨できません。
アロマターゼ阻害剤との併用において、本剤を1250 mg/日未満に減量して投与した乳癌患者における有効性及び安全性は確立していません。

Q12 タイケルブを1日2回に分けて投与してもよいですか？

- A** 1日2回に分けて投与した場合の、有効性及び安全性については確立していません。同一の1日用量を1日2回に分けて投与した際、1日1回投与に比べてタイケルブのAUCが増加することが報告されており、副作用の増悪が懸念されます。1日2回以上に分けての投与は推奨できません。

Q13 タイケルブを砕いて投与してもよいですか？

- A** タイケルブを粉砕したり、割って投与した場合や、水やぬるま湯で溶解して投与した場合の有効性及び安全性は確立していないため、推奨できません。

Q14 タイケルブを飲み忘れた場合の対応はどうすればよいですか？

- A** 予定の時刻に飲み忘れてしまった時には、その日は飲み忘れた分を服用しないでください。
翌日は決められた錠数のみを服用し、決して2回分を服用しないよう患者に指導してください。

Q15 タイケルブを単独投与してもよいですか？

- A** タイケルブはカペシタビン又はアロマターゼ阻害剤との併用においてのみ承認されており、単独での有効性及び安全性は確立していません。
本剤単独投与では国内第Ⅱ相臨床試験(EGF100642/EGF104911)において、腫瘍縮小効果がみられています¹⁾。しかし、検証的試験を実施していないため、本剤の単独投与は推奨できません。

1)Toi, M. et al.: Br. J. Cancer 101(10), 1676, 2009

注)本剤の承認された用法及び用量：通常、成人にはラパチニブとして以下の用量を1日1回、食事の1時間以上前又は食後1時間以降に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。カペシタビンとの併用：1250 mg、アロマターゼ阻害剤との併用：1500 mg

Q16 タイケルブを放射線療法と同時併用してもよいですか？

A タイケルブと放射線療法を同時併用したときの有効性及び安全性は確立していません。

Q17 タイケルブとチトクロームP450(CYP)に影響する薬剤を併用してもよいですか？

A タイケルブは主にCYP3A4により代謝されます。更にCYP3A4、CYP2C8に対する阻害作用が示されています。
そのため、CYP3A4を阻害する薬剤、CYP3A4を誘導する薬剤、治療域が狭くCYP3A4で代謝される薬剤、CYP2C8に影響する薬剤については、CYPに影響のない又は影響が弱い他の薬剤へ変更することを考慮してください。
やむを得ず併用する場合には、患者の状態を慎重に観察し、有効性又は副作用発現に十分注意してください。

➡ 「投与前の注意事項 ②相互作用」(9、10頁)参照

Q18 タイケルブとP-糖蛋白質に影響する薬剤を併用してもよいですか？

A タイケルブはP-糖蛋白質の基質であるため、P-糖蛋白質を阻害する薬剤、P-糖蛋白質を誘導する薬剤、P-糖蛋白質の基質薬剤の併用は、血中濃度や分布、副作用発現等に影響を与える可能性があります。
やむを得ず併用する場合には、患者の状態を慎重に観察し、有効性又は副作用発現に十分注意してください。

➡ 「投与前の注意事項 ②相互作用」(10頁)参照

Q19 タイケルブ投与期間中にグレープフルーツ、グレープフルーツジュースは摂取してよいですか？

A タイケルブの投与期間を通じて、グレープフルーツ、グレープフルーツジュースを摂取しないようご注意ください。
本剤は主としてCYP3A4により代謝され、グレープフルーツ、グレープフルーツジュースはCYP3A4を阻害することが知られています。
そのため、本剤の臨床試験では、投与期間中にグレープフルーツ、グレープフルーツジュースを摂取することは禁止されていました。したがって、本剤を投与している期間にグレープフルーツ、グレープフルーツジュースを摂取した場合の有効性及び安全性の情報は得られていません。

3. 安全性に関する事項

Q20 タイケルブとカペシタビン併用療法による長期投与の影響はありますか？

A カペシタビン併用療法における外国第Ⅲ相臨床試験(EGF100151)において、57例に対して6ヵ月以上の長期投与が実施されました。6ヵ月以上投与された症例における有害事象の発現率は、全症例における有害事象の発現率と比べ、下痢、便秘、口内炎、手足症候群、発疹、皮膚乾燥、疲労、四肢痛、背部痛、頭痛等において上昇を認めました。

■ 6ヵ月以上投与された症例で報告された主な有害事象(発現率10%以上)

有害事象の種類	長期投与例(6ヵ月以上投与した症例) (n=57)
有害事象発現例数(%)	57(100)
手足症候群	44(77)
下痢 ^{※1}	43(75)
悪心	21(37)
発疹 ^{※2}	21(37)
疲労	16(28)
口内炎	13(23)
皮膚乾燥	11(19)
背部痛	11(19)
嘔吐	10(18)
便秘	10(18)
骨痛	10(18)
四肢痛	10(18)
頭痛	9(16)
不眠症	9(16)
爪の障害	8(14)
腹痛	8(14)
粘膜の炎症	8(14)
呼吸困難	8(14)
食欲不振	8(14)
鼻咽頭炎	7(12)
血中ビリルビン増加	7(12)
消化不良	6(11)
関節痛	6(11)

※1：下痢は、下痢、排便回数増加を含む。

※2：発疹は、発疹、ざ瘡、紅斑、皮膚炎を含む。

Q21 タイケルブとカペシタビンとの併用と、タイケルブとアロマターゼ阻害剤との併用において有害事象の発現に違いはありますか？

A カペシタビン併用療法における外国第Ⅲ相臨床試験(EGF100151)と比較して、レトロゾール(AI)併用療法における外国第Ⅲ相臨床試験(EGF30008)で発現率が10%以上高かった有害事象は、関節痛(AI併用群20%、カペシタビン併用群10%)、発疹(AI併用群44%、カペシタビン併用群29%)、ほてり(AI併用群11%、カペシタビン併用群1%)でした。

EGF30008試験と比較して、EGF100151試験のタイケルブとカペシタビンの併用投与群で発現率が10%以上高かった有害事象は、悪心(AI併用群31%、カペシタビン併用群47%)、嘔吐(AI併用群17%、カペシタビン併用群30%)、口内炎(AI併用群5%、カペシタビン併用群18%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群(AI併用群2%、カペシタビン併用群62%)、粘膜の炎症(AI併用群6%、カペシタビン併用群16%)、食欲減退(AI併用群2%、カペシタビン併用群21%)でした。

認められた有害事象の発現率の違いは併用薬剤に特徴的な有害事象の発現率の差による可能性が考えられます。ただし、これら以外の有害事象も発現するおそれがあります。投与中は患者の状態を定期的に観察し、必要に応じて本剤の減量・休薬及び症状に応じた処置を検討・実施してください。

Q22 脳転移巣に対する効果はありますか？

A タイケルブの乳癌脳転移巣に対する有効性は確立していません。

カペシタビン併用療法における外国第Ⅲ相臨床試験(EGF100151)では、無症候性又はコルチコステロイドと抗けいれん剤の投与を少なくとも3か月間は中止し、臨床的に安定しているcentral nervous system(CNS)転移のある患者は登録可能でした。

本剤とレトロゾールとの併用における外国第Ⅲ相臨床試験(EGF30008)ではCNS転移のある患者は除外基準でした。

なお、本剤のHER2過剰発現を示す乳癌を原発巣とした進行性脳転移患者を対象とした国際第Ⅱ相臨床試験(EGF105084)において、本剤の乳癌脳転移巣に対する検討がされています¹⁾。

¹⁾Lin, N.U. et al.: Clin. Cancer Res. 15(4), 1452, 2009

適正使用に関するお願い

治療スケジュールと
注意事項

ご使用にあたって

注意を要する
副作用とその対策

Q
&
A

別添

6. 別添

主要な国内外臨床試験成績

①カペシタビン併用療法における外国臨床試験(第Ⅲ相無作為化非盲検比較試験: EGF100151)^{1,2)}

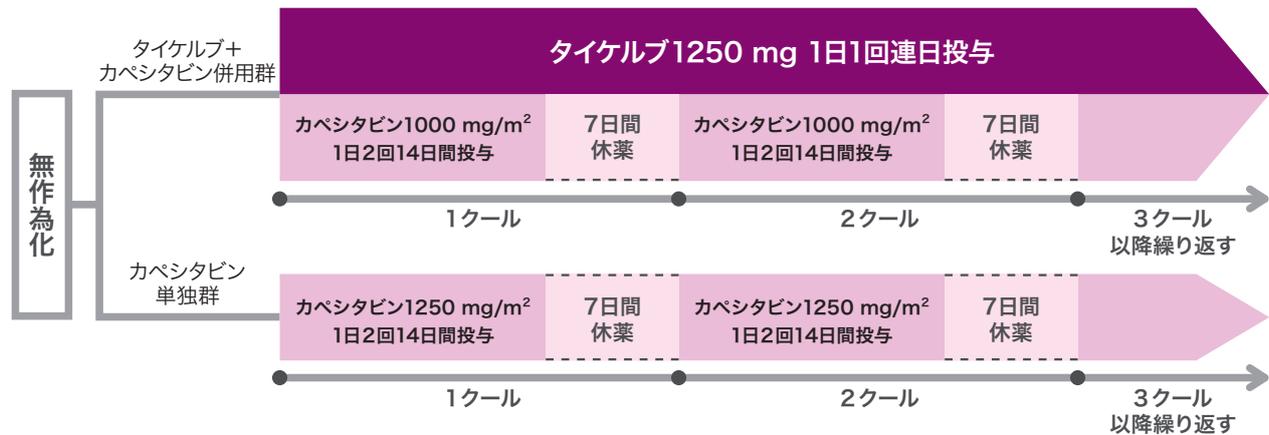
1) Geyer, C.E. et al.: N. Engl. J. Med. 355(26), 2733, 2006

2) 社内資料: 海外臨床試験(EGF100151)

試験概要

- 対 象:**
- ・18歳以上の進行性又は転移性乳癌の女性患者
 - ・アントラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤及びトラスツズマブによる前治療歴を有する
 - ・カペシタビンによる前治療歴がない
 - ・New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors (RECIST)で定義される測定可能病変を有すること
 - ・ECOG PS: 0又は1
 - ・HER2の過剰発現(IHC法による染色スコアが3+, 又はIHC法による染色スコアが2+かつFISH法にてHER2遺伝子増幅が確認された場合)が認められること

試験方法:



主要評価項目: 無増悪期間(time to progression: TTP); 無作為割付け日から乳癌の増悪が確認された最初の時点又は乳癌による死亡のいずれか早い時点までの期間

注) 本項では2005年11月15日カットオフデータによる中間報告に基づく成績を紹介します。

患者背景

項目		カペシタピン単独群 (n=161)	タイケルブ+ カペシタピン併用群 (n=163)
年齢(歳)	中央値[範囲]	51[28~83]	54[26~80]
ECOG PS 例数(%)	0 1 不明	89(55) 68(42) 4(2)	96(59) 61(37) 6(4)
疾患の特性 例数(%)	ホルモン 受容体	ER陽性及び/又はPgR陽性 ER陰性及びPgR陰性 不明	78(48) 80(49) 5(3)
	病期	ⅢB又はⅢC 転移	7(4) 156(96)
転移巣 例数(%)	転移巣数	3カ所以上 2カ所 1カ所	79(48) 53(33) 31(19)
	転移部位	臓器のみ 臓器及び臓器以外 臓器以外のみ	27(17) 98(60) 38(23)
前治療	使用薬剤 例数(%)	アントラサイクリン系薬剤 タキサン系薬剤 フルオロウラシル ビンレルピン トラスツズマブ 術後補助療法 術前補助療法 転移に対する治療	158(97) 159(98) 83(51) 71(44) 157(96) 7(4) 0 150(96)
	トラスツズマブ治療期間(週)	中央値[範囲]	44[5~329]
	トラスツズマブ治療期間 例数(%)	<6週 6~12週 >12週	2(1) 19(12) 136(87)
	トラスツズマブ治療終了から 無作為割付けまでの期間 例数(%)	<4週 4~8週 >8週 不明	49(31) 49(31) 59(38) 0

ER : Estrogen Receptor (エストロゲン受容体)
PgR : Progesterone Receptor (プロゲステロン受容体)

適正使用に関するお願い

治療スケジュールと
注意事項

ご使用にあたって

副作用とその対策
注意を要する

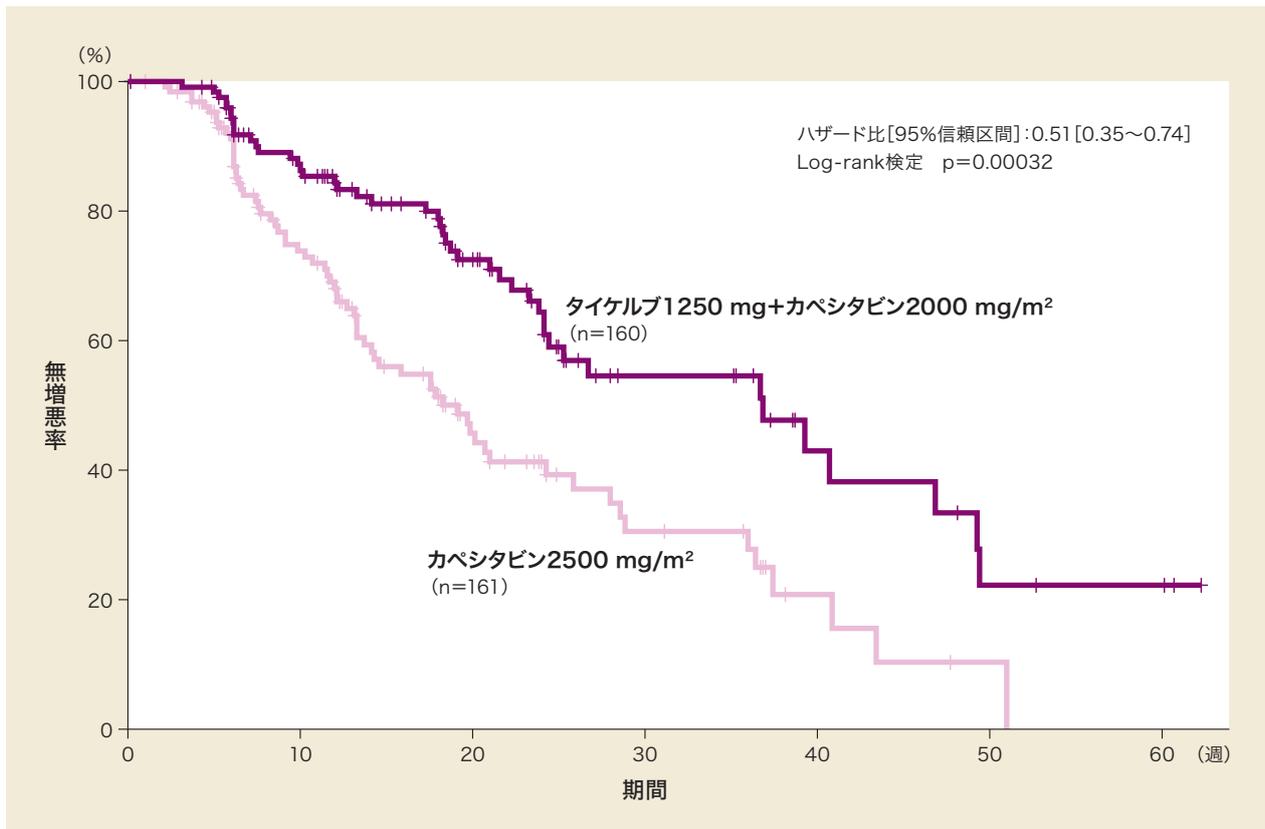
Q & A

別添

有効性

タイケルブとカペシタビンの併用療法は、カペシタビン単独療法に比べ無増悪期間を有意に延長させました。中央値はタイケルブ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週間でした。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、 $p=0.00032$ 、Log-rank検定]でした(2005年11月時点の中間解析結果)。

■ TTPのカプランマイヤー曲線



	カペシタビン単独群	タイケルブ+カペシタビン併用群
評価例数	161	160
無増悪期間(中央値)(週)	19.7	36.9
ハザード比[95%信頼区間]	0.51 ^{*1} [0.35~0.74]	
p値 ^{*2}	0.00032	

※1: カペシタビン単独群(無増悪期間(中央値)19.7週)に対するハザード比

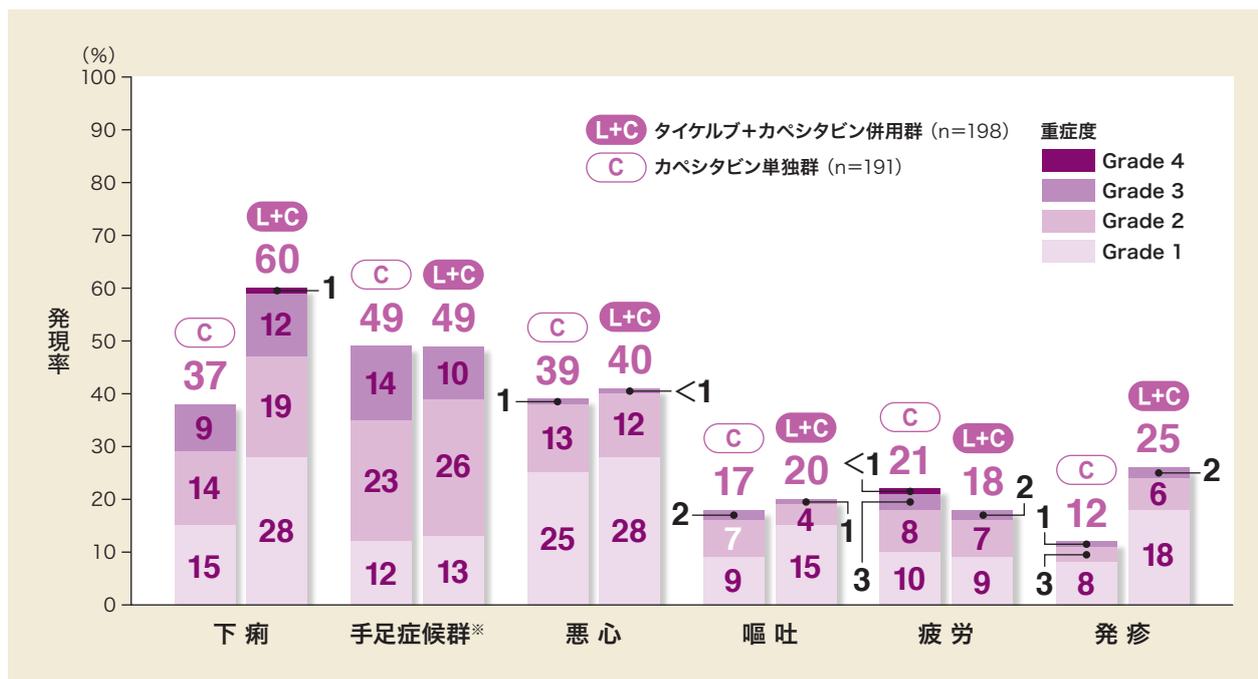
※2: Log-rank検定

安全性

タイケルブとカペシタビンの併用群210例中187例(89%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告されました。その主なものは、下痢135例(64%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群120例(57%)、悪心88例(42%)でした。(試験終了時：データカットオフ日 2010年2月18日)

➡ 「①カペシタビン併用療法での副作用の発現状況」(70頁)参照

■ 重症度分類別の主な副作用(データカットオフ日 2006年4月3日)



※：手掌・足底発赤知覚不全症候群

注)各項目の割合は小数第1位を四捨五入しているため、合計値があわない場合がある。

②カペシタビン併用療法における国内臨床試験(第I/II相非無作為化非盲検試験:EGF109749)¹⁾

1)社内資料:国内第I/II相臨床試験(EGF109749)

試験概要

- 対 象 :** アントラサイクリン系薬剤、タキサン系薬剤及びトラスツズマブによる前治療歴を有するHER2過剰発現が確認された進行性又は転移性乳癌患者
- 試験方法 :** タイケルブ1250 mg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1000 mg/m²を1日2回14日間経口投与して7日間休薬するレジメンで併用投与しました。
- 評価項目 :** 安全性、忍容性、有効性(臨床的有用率:CR、PR及び24週間以上持続するSD)

患者背景

タイケルブとカペシタビンの併用による国内第I/II相臨床試験において、第I相パート6例及び第II相パート45例、合計51例が登録されました。

背景因子	タイケルブ1250 mg+カペシタビン2000 mg/m ² (n=51)
年齢、歳 平均値 ± SD 中央値 最小値~最大値	55.5 ± 8.85 55.0 35~75
性別、n(%) 女性 男性	51(100) 0
人種、n(%) アジア-日本人	51(100)
身長、cm 平均値 ± SD 中央値 最小値~最大値	156.7 ± 5.29 156.0 141~169
体重、kg 平均値 ± SD 中央値 最小値~最大値	55.56 ± 8.144 55.00 40.1~71.6
スクリーニング時の ECOG PS、n(%) 0 1 2	39(76) 12(24) 0

注)本項では2010年12月20日(試験終了時)カットオフデータに基づく成績を紹介します。

有効性

RECIST判定による抗腫瘍効果は、PRが12例、24週以上持続するSDが18例であり、主要評価項目である臨床効果(CR、PR及び24週以上持続するSDの割合)は58.8%(95%信頼区間:44.2~72.4)でした。

評価例数	RECIST判定		
	PR	SD*	PR+SD*
51	12	18	30(58.8%)

※:24週以上持続するSD

安全性

51例中51例(100%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告されました。その主なものは、手掌・足底発赤知覚不全症候群39例(76%)、下痢33例(65%)、口内炎21例(41%)でした。

➡ 「①カペシタビン併用療法での副作用の発現状況」(75頁)参照

③レトロゾール併用療法における外国臨床試験(第Ⅲ相無作為化二重盲検試験: EGF30008)^{1, 2)}

1) 社内資料: 海外臨床試験 (EGF30008)

2) Johnston, S. et al.: J. Clin. Oncol. 27(33), 5538, 2009

試験概要

対象: ホルモン受容体陽性、閉経後の進行性又は転移性乳癌患者

- ・ 進行性又は転移性病変に対して未治療
- ・ ホルモン受容体陽性 (ER陽性及び/又はPgR陽性)
- ・ ECOGのPSが0又は1
- ・ 腫瘍組織が保存されている
- ・ 心駆出率は施設の正常範囲内である
- ・ レトロゾール又はトラスツズマブを術後補助療法として受けた患者は、治療開始日より1年前に投与を完了していること
- ・ 広範かつ症候性の内臓転移がない

試験方法^{※1}:



主要評価項目^{※2}: HER2陽性集団における治験責任医師判定による無増悪生存期間 (progression free survival: PFS 無作為化割付け日からPD又は原因を問わない死亡のどちらか早い方が確認された日までの期間)

※1: 試験開始時点では、タイケルブの有効性が期待できる患者集団が不明であったことから、HR陽性の患者が本試験の対象とされ、無作為化された全例を有効性の解析対象とし、目標症例数は760例と設定された。しかしながら、手術不能又は再発乳癌患者を対象にタイケルブとカペシタビンの併用投与の有効性及び安全性を検討した外国第Ⅲ相臨床試験 (EGF100151) 等の結果、タイケルブの有効性はHER2陽性の患者において期待できると判断されたことから、HER2陽性集団におけるタイケルブ群とプラセボ群との比較の検出力を担保するため、目標症例数を1,280例に変更する治験実施計画書の改訂が行われた。

※2: 試験開始時点では、主要な有効性の解析対象はITT集団とされたが、EGF100151試験等の結果からタイケルブの有効性はHER2陽性集団において期待できると判断されたことから、主要な有効性の解析対象集団をHER2陽性患者に変更する治験実施計画書の改訂が行われた。

注) 本項では2008年6月3日カットオフデータに基づく成績を紹介します。

患者背景 (HER2陽性集団)

背景因子		レトロゾール (n=108)	タイケルブ+レトロゾール (n=111)	
年齢(歳) 中央値[範囲]		59[45~87]	60[44~85]	
人種 例数(%)	白人	91(84)	82(74)	
	その他	17(16)	29(26)	
乳癌の初回診断からの期間(月)				
	平均値±標準偏差 中央値[範囲]	46.0±57.36 27.8[1~309]	50.7±54.55 29.2[1~280]	
転移性乳癌の診断からの期間(月) ^{*1}				
	平均値±標準偏差 中央値[範囲]	1.5±1.59 1.1[0~10]	2.3±5.49 1.0[0~45]	
組織型 例数(%)	浸潤性乳管癌	87(81)	96(86)	
	浸潤性小葉癌	11(10)	11(10)	
	その他 ^{*2}	10(9)	4(4)	
スクリーニング時の 病期 例数(%)	ⅢB/ⅢC	7(6)	5(5)	
	Ⅳ	101(94)	106(95)	
転移部位数 例数(%)	≥3	42(39)	47(42)	
	2	28(26)	35(32)	
	1	38(35)	29(26)	
病変部位 例数(%)	骨のみ ^{*3}	18(17)	13(12)	
	内臓又は軟部組織 ^{*4}	90(83)	98(88)	
	肝臓	37(34)	33(30)	
	肺	40(37)	43(39)	
	リンパ節	43(40)	57(51)	
	軟部組織	31(29)	35(32)	
	その他	18(17)	19(17)	
ホルモン受容体 例数(%)	ER陽性	PgR陽性	75(69)	76(68)
	ER陽性	PgR陰性	27(25)	23(21)
	ER陰性	PgR陽性	2(2)	3(3)
	ER陽性	PgR不明 又は欠測	4(4)	9(8)
前治療歴 例数(%)	内分泌療法 ^{*5}		62(57)	60(54)
	アナストロゾール、エキセメスタン又は レトロゾールのみ ^{*6}		1(2)	1(2)
	タモキシフェン又はトレミフェンのみ ^{*6}		60(97)	59(98)
	その他の内分泌療法1剤のみ ^{*6}		1(2)	0
	2剤以上の内分泌療法 ^{*6}		0	0
	化学療法 ^{*5}		51(47)	61(55)
	アントラサイクリンのみ ^{*6}		38(75)	41(67)
	タキサンのみ ^{*6}		0	0
	アントラサイクリン及びタキサン ^{*6}		9(18)	9(15)
	その他 ^{*6}		4(8)	11(18)
生物学的療法 ^{*5}		1(<1)	1(<1)	
トラスツズマブ ^{*6}		1(100)	1(100)	
内分泌療法及び化学療法 ^{*5}		43(40)	44(40)	
前治療なし ^{*5}		38(35)	34(31)	

注) 病変部位は最初に病変評価のデータ、次に病歴のデータから得た。患者は複数の病変部位を有する可能性があった。

「軟部組織」には乳房、胸壁、皮膚を含む。「骨のみ」には骨髄は含まれない。

※1: 無作為化前に転移性乳癌と診断された患者における値

※2: 管状癌、腺様嚢胞癌、癌肉腫、その他を含む。

※3: 骨病変に加えて測定不能又は測定可能な病変を有する患者は骨のみの層には含めなかった。

※4: 骨のみの患者を除いた数

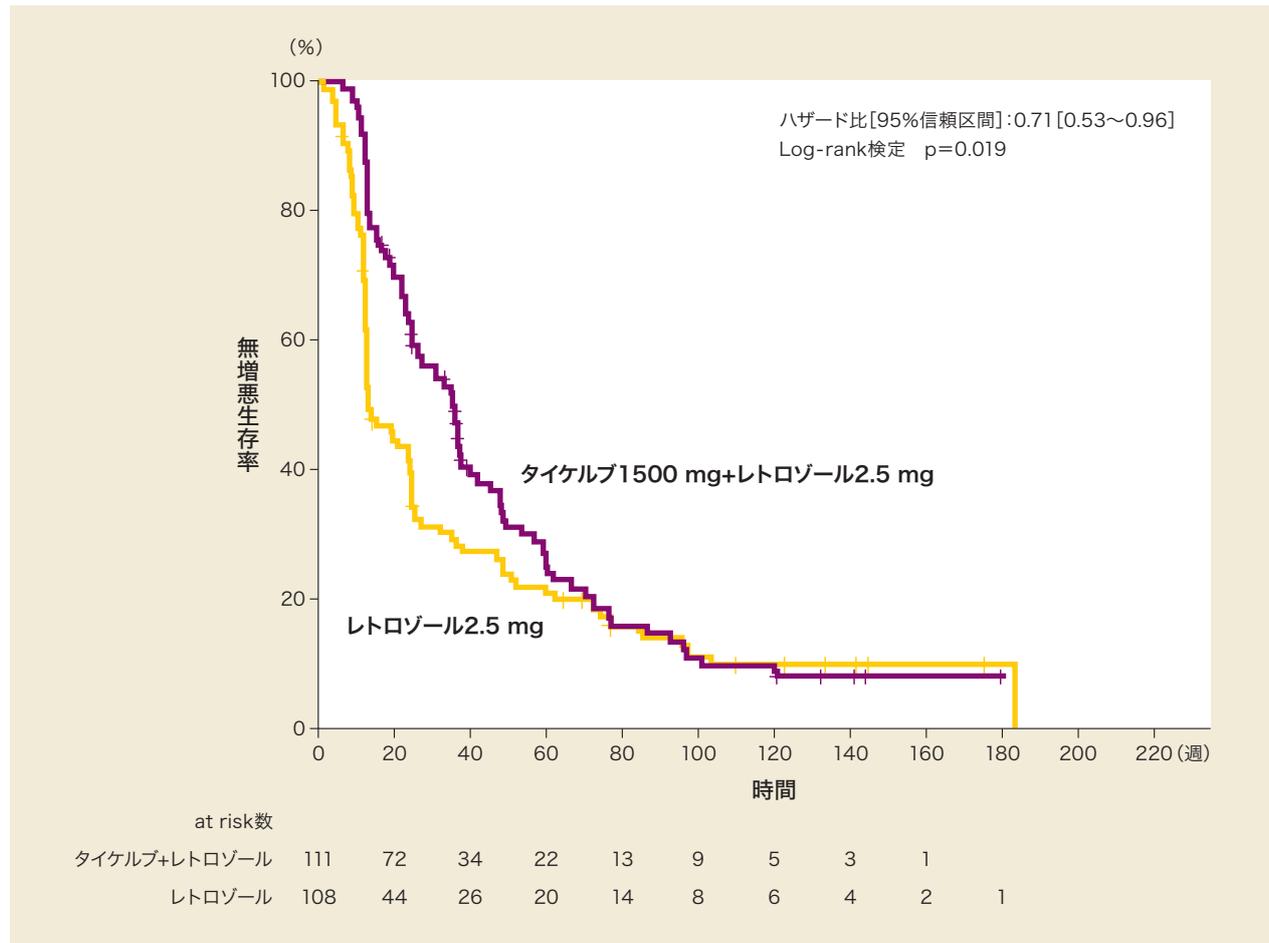
※5: レトロゾール群は (n=108)、タイケルブ+レトロゾール群は (n=111) を分母とした場合の割合 (%)

※6: ※5のnを分母とした場合の割合 (%)

有効性

タイケルブとレトロゾールの併用療法は、レトロゾール単独療法に比べ無増悪生存期間を有意に延長させました。中央値はタイケルブとレトロゾール併用療法で8.2ヵ月、レトロゾール単独療法で3.0ヵ月でした。ハザード比は、レトロゾール単独療法に対して0.71[95%信頼区間:0.53~0.96、 $p=0.019$ 、Log-rank検定]でした。

■ PFSのカプランマイヤー曲線



	レトロゾール単独群	タイケルブ+レトロゾール併用群
評価例数	108	111
無増悪生存期間(中央値)(月)	3.0	8.2
ハザード比[95%信頼区間]	0.71 ^{※1} [0.53~0.96]	
p値 ^{※2}	0.019	

※1: レトロゾール単独群(無増悪生存期間(中央値)3.0ヵ月)に対するハザード比

※2: Log-rank検定

安全性

タイケルブとレトロゾールの併用による外国臨床試験において、調査例数654 例中548 例(84%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告されました。その主なものは、下痢348 例(53%)、発疹214 例(33%)、悪心129 例(20%)でした。

➡ 「②レトロゾール併用療法での副作用の発現状況」(78頁)参照

適正使用に関するお願い

治療スケジュールと
注意事項

ご使用にあたって

注意を要する
副作用とその対策

Q
&
A

別添

副作用発現状況

①カペシタビン併用療法での副作用の発現状況

タイケルブとカペシタビンの併用による外国臨床試験での副作用発現状況

タイケルブとカペシタビンの併用群210例中187例(89%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告されました。その主なものは、下痢135例(64%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群120例(57%)、悪心88例(42%)でした。(試験終了時：2010年2月18日 カットオフデータ)

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

EGF100151試験における重症度分類※別副作用発現状況

副作用の種類	タイケルブ1250 mg/日+カペシタビン2000 mg/m ² /日				
	全体	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
副作用発現例数(%)	187 (89)	25 (12)	79 (38)	76 (36)	7 (3)
胃腸障害	163 (78)	64 (30)	64 (30)	33 (16)	2 (<1)
下痢	135 (64)	61 (29)	45 (21)	27 (13)	2 (<1)
悪心	88 (42)	60 (29)	25 (12)	3 (1)	0
嘔吐	46 (22)	30 (14)	14 (7)	2 (<1)	0
口内炎	34 (16)	22 (10)	12 (6)	0	0
腹痛	15 (7)	11 (5)	2 (<1)	2 (<1)	0
消化不良	17 (8)	10 (5)	6 (3)	1 (<1)	0
上腹部痛	9 (4)	6 (3)	3 (1)	0	0
口内乾燥	7 (3)	7 (3)	0	0	0
便秘	6 (3)	6 (3)	0	0	0
口腔内潰瘍形成	8 (4)	7 (3)	1 (<1)	0	0
腹部膨満	4 (2)	3 (1)	1 (<1)	0	0
嚥下障害	4 (2)	3 (1)	1 (<1)	0	0
鼓腸	4 (2)	3 (1)	1 (<1)	0	0
胃食道逆流性疾患	5 (2)	3 (1)	1 (<1)	1 (<1)	0
痔核	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
口唇水疱	3 (1)	3 (1)	0	0	0
胃炎	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
歯肉痛	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
歯肉炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
舌痛	3 (1)	3 (1)	0	0	0
口唇乾燥	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0
アフタ性口内炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
口唇のひび割れ	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
口唇痛	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
口唇潰瘍	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
口唇炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
大腸炎	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
消化器痛	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
口唇浮腫	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
口唇腫脹	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
レッチング	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	149 (71)	38 (18)	75 (36)	36 (17)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	120 (57)	27 (13)	62 (30)	31 (15)	0
発疹	55 (26)	39 (19)	14 (7)	2 (<1)	0
皮膚乾燥	21 (10)	20 (10)	1 (<1)	0	0
爪の障害	13 (6)	5 (2)	8 (4)	0	0

※：NCI CTCAE ver3.0に基づく評価
(次頁へ続く)

副作用の種類	タイケルブ1250 mg/日+カペシタピン2000 mg/m ² /日				
	全体	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
皮膚色素過剰	9 (4)	9 (4)	0	0	0
脱毛症	9 (4)	9 (4)	0	0	0
そう痒症	9 (4)	4 (2)	5 (2)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	6 (3)	4 (2)	1 (<1)	1 (<1)	0
爪甲離床症	5 (2)	2 (<1)	3 (1)	0	0
ひび・あかぎれ	4 (2)	2 (<1)	2 (<1)	0	0
剥脱性発疹	3 (1)	1 (<1)	2 (<1)	0	0
皮膚疼痛	4 (2)	1 (<1)	3 (1)	0	0
色素沈着障害	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
斑状皮疹	4 (2)	4 (2)	0	0	0
皮膚変色	3 (1)	1 (<1)	2 (<1)	0	0
皮膚剥脱	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0
水疱	2 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
爪破損	3 (1)	3 (1)	0	0	0
全身性皮疹	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
毛髪成長異常	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
爪毒性	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
紅斑性皮疹	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
皮膚亀裂	2 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
皮膚病変	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
皮膚潰瘍	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
乾皮症	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
多形紅斑	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
多汗症	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
過角化	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
寝汗	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
手掌紅斑	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
痂皮	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
皮膚障害	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
皮膚肥厚	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
皮膚刺激	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
全身障害および投与局所様態	83 (40)	40 (19)	35 (17)	8 (4)	0
疲労	40 (19)	17 (8)	17 (8)	6 (3)	0
粘膜の炎症	31 (15)	21 (10)	10 (5)	0	0
無力症	20 (10)	8 (4)	10 (5)	2 (<1)	0
発熱	5 (2)	5 (2)	0	0	0
末梢性浮腫	5 (2)	4 (2)	1 (<1)	0	0
悪寒	3 (1)	3 (1)	0	0	0
浮腫	3 (1)	2 (<1)	1 (<1)	0	0
治癒不良	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
疼痛	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
腋窩痛	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
不快感	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
顔面浮腫	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
粘膜乾燥	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
壊死	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
神経系障害	45 (21)	27 (13)	16 (8)	2 (<1)	0
頭痛	12 (6)	8 (4)	4 (2)	0	0
味覚異常	10 (5)	7 (3)	3 (1)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	3 (1)	1 (<1)	2 (<1)	0	0
錯感覚	6 (3)	6 (3)	0	0	0
嗜眠	7 (3)	4 (2)	2 (<1)	1 (<1)	0
末梢性ニューロパチー	6 (3)	4 (2)	2 (<1)	0	0
浮動性めまい	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0
神経毒性	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
知覚過敏	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
異常感覚	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0

副作用の種類	タイケルブ1250 mg/日+カペンタピン2000 mg/m ² /日				
	全体	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
感覚鈍麻	3 (1)	3 (1)	0	0	0
嗅覚錯誤	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
神経痛	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
多発ニューロパチー	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
失神	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
代謝および栄養障害	42 (20)	24 (11)	11 (5)	4 (2)	3 (1)
食欲減退	34 (16)	24 (11)	9 (4)	1 (<1)	0
脱水	8 (4)	1 (<1)	2 (<1)	3 (1)	2 (<1)
低カリウム血症	5 (2)	3 (1)	0	1 (<1)	1 (<1)
低ナトリウム血症	2 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
低蛋白血症	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
ラクトース不耐性	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
感染症および寄生虫症	30 (14)	13 (6)	14 (7)	2 (<1)	0
限局性感染	8 (4)	1 (<1)	7 (3)	0	0
爪感染	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
爪囲炎	4 (2)	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
鼻炎	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
皮膚感染	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
上気道感染	3 (1)	1 (<1)	2 (<1)	0	0
爪真菌症	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
口腔カンジダ症	3 (1)	2 (<1)	1 (<1)	0	0
尿路感染	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
蜂巣炎	2 (<1)	0	1 (<1)	0	0
膀胱炎	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
手足口病	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
鼻咽頭炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
足部白癬	2 (<1)	0	2 (<1)	0	0
カンジダ症	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
耳感染	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
大腸菌性敗血症	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
真菌感染	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
皮膚真菌感染	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
胃腸炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
感染	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
口腔真菌感染	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
直腸膿瘍	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
臨床検査	26 (12)	4 (2)	20 (10)	2 (<1)	0
体重減少	5 (2)	2 (<1)	3 (1)	0	0
駆出率減少	7 (3)	2 (<1)	4 (2)	1 (<1)	0
血中ビリルビン増加	6 (3)	0	5 (2)	1 (<1)	0
ヘモグロビン減少	4 (2)	0	4 (2)	0	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
白血球数減少	2 (<1)	0	2 (<1)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (1)	2 (<1)	1 (<1)	0	0
好中球数減少	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
血小板数減少	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0
血中クレアチニン増加	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0
血中ビリルビン異常	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
血中クレアチニン異常	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
血中クレアチニン異常	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	31 (15)	19 (9)	9 (4)	2 (<1)	1 (<1)
鼻出血	14 (7)	13 (6)	1 (<1)	0	0
呼吸困難	8 (4)	1 (<1)	5 (2)	2 (<1)	0
咳嗽	3 (1)	2 (<1)	1 (<1)	0	0
鼻漏	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
鼻の炎症	3 (1)	3 (1)	0	0	0
肺塞栓症	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)

(次頁へ続く)

副作用の種類	タイケルブ1250 mg/日+カペシタピン2000 mg/m ² /日				
	全体	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
鼻乾燥	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0
鼻潰瘍	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0
口腔咽頭痛	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
喘息	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
鼻部不快感	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
副鼻腔障害	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	30 (14)	21 (10)	7 (3)	2 (<1)	0
四肢痛	12 (6)	8 (4)	3 (1)	1 (<1)	0
関節痛	6 (3)	5 (2)	1 (<1)	0	0
筋痙縮	4 (2)	1 (<1)	3 (1)	0	0
筋肉痛	4 (2)	3 (1)	1 (<1)	0	0
背部痛	4 (2)	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
頸部痛	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
骨痛	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
関節硬直	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
筋骨格硬直	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
重感	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	22 (10)	6 (3)	11 (5)	4 (2)	1 (<1)
貧血	11 (5)	4 (2)	6 (3)	1 (<1)	0
好中球減少症	10 (5)	2 (<1)	4 (2)	3 (1)	1 (<1)
血小板減少症	3 (1)	1 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)
白血球減少症	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0
血液毒性	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
白血球増加症	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
好中球増加症	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
眼障害	25 (12)	17 (8)	8 (4)	0	0
流涙増加	9 (4)	7 (3)	2 (<1)	0	0
眼乾燥	4 (2)	3 (1)	1 (<1)	0	0
結膜炎	5 (2)	2 (<1)	3 (1)	0	0
眼刺激	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
眼瞼浮腫	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
視力障害	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
眼球乾燥	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
眼瞼紅斑	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
角膜炎	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
霧視	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
精神障害	8 (4)	5 (2)	1 (<1)	2 (<1)	0
不眠症	7 (3)	4 (2)	2 (<1)	1 (<1)	0
抑うつ気分	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
うつ病	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
気分変化	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
肝胆道系障害	8 (4)	5 (2)	3 (1)	0	0
高ビリルビン血症	6 (3)	3 (1)	3 (1)	0	0
肝毒性	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
胆嚢炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
心臓障害	6 (3)	2 (<1)	3 (1)	0	1 (<1)
左室機能不全	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0
動悸	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
心房細動	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
心筋梗塞	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
プリンツメタル狭心症	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
上室性期外収縮	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
血管障害	4 (2)	4 (2)	0	0	0
ほてり	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
低血圧	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
蒼白	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
耳および迷路障害	3 (1)	2 (<1)	1 (<1)	0	0
回転性めまい	3 (1)	2 (<1)	1 (<1)	0	0

副作用の種類	タイケルブ1250 mg/日+カペシタピン2000 mg/m ² /日				
	全体	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
生殖系および乳房障害	5 (2)	4 (2)	1 (<1)	0	0
腔分泌物	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
生殖器痛	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
生殖器の炎症	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
腔出血	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
腔の炎症	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (1)	2 (<1)	1 (<1)	0	0
挫傷	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
皮膚裂傷	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
創傷	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	3 (1)	1 (<1)	0	0	1 (<1)
急性骨髄性白血病	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
皮膚の新生物	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
化膿性肉芽腫	1 (<1)	0	0	0	0
腎および尿路障害	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
排尿困難	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0

タイケルブとカペシタビンの併用による国内臨床試験での副作用発現状況

タイケルブとカペシタビンの併用による国内臨床試験において、本剤を投与された51例中51例(100%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告されました。その主なものは、手掌・足底発赤知覚不全症候群39例(76%)、下痢33例(65%)、口内炎21例(41%)でした。(試験終了時:2010年12月20日 カットオフデータ)

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

EGF109749試験における重症度分類[※]別副作用発現状況

副作用の種類	タイケルブ 1250 mg/日+カペシタビン 2000 mg/m ² /日			
	全体	Grade 1	Grade 2	Grade 3
副作用発現例数(%)	51 (100)	4 (8)	29 (57)	18 (35)
皮膚および皮下組織障害	46 (90)	17 (33)	23 (45)	6 (12)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	39 (76)	18 (35)	16 (31)	5 (10)
発疹	20 (39)	13 (25)	6 (12)	1 (2)
そう痒症	16 (31)	15 (29)	1 (2)	0
皮膚乾燥	14 (27)	12 (24)	1 (2)	1 (2)
色素沈着障害	9 (18)	9 (18)	0	0
皮膚剥脱	7 (14)	6 (12)	1 (2)	0
ざ瘡	5 (10)	3 (6)	1 (2)	1 (2)
多形紅斑	4 (8)	4 (8)	0	0
爪の障害	4 (8)	4 (8)	0	0
湿疹	3 (6)	3 (6)	0	0
嵌入爪	3 (6)	2 (4)	1 (2)	0
ざ瘡様皮膚炎	2 (4)	2 (4)	0	0
肢端皮膚炎	1 (2)	1 (2)	0	0
水疱	1 (2)	0	1 (2)	0
紅斑	1 (2)	1 (2)	0	0
丘疹性皮膚疹	1 (2)	1 (2)	0	0
痂皮	1 (2)	1 (2)	0	0
脂漏性皮膚炎	1 (2)	0	1 (2)	0
皮膚亀裂	1 (2)	1 (2)	0	0
皮膚反応	1 (2)	1 (2)	0	0
蕁麻疹	1 (2)	1 (2)	0	0
胃腸障害	43 (84)	34 (67)	8 (16)	1 (2)
下痢	33 (65)	25 (49)	7 (14)	1 (2)
口内炎	21 (41)	21 (41)	0	0
悪心	13 (25)	12 (24)	1 (2)	0
口唇炎	7 (14)	7 (14)	0	0
胃不快感	4 (8)	4 (8)	0	0
嘔吐	4 (8)	3 (6)	1 (2)	0
上腹部痛	3 (6)	3 (6)	0	0
腹痛	2 (4)	2 (4)	0	0
便秘	2 (4)	2 (4)	0	0
消化不良	2 (4)	2 (4)	0	0
齲歯	1 (2)	1 (2)	0	0
口内乾燥	1 (2)	1 (2)	0	0
心窩部不快感	1 (2)	1 (2)	0	0
胃炎	1 (2)	1 (2)	0	0
痔核	1 (2)	1 (2)	0	0
口の感覚鈍麻	1 (2)	1 (2)	0	0
口の錯感覚	1 (2)	1 (2)	0	0
歯周病	1 (2)	1 (2)	0	0
肛門周囲痛	1 (2)	1 (2)	0	0

※: NCI CTCAE ver3.0に基づく評価

(次頁へ続く)

副作用の種類	タイケルブ 1250 mg/日+カペシタピン 2000 mg/m ² /日			
	全体	Grade 1	Grade 2	Grade 3
臨床検査	36 (71)	11 (22)	16 (31)	9 (18)
血中ビリルビン増加	16 (31)	6 (12)	10 (20)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	14 (27)	9 (18)	4 (8)	1 (2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13 (25)	9 (18)	2 (4)	2 (4)
白血球数減少	13 (25)	2 (4)	10 (20)	1 (2)
好中球数減少	10 (20)	3 (6)	4 (8)	3 (6)
血中アルカリホスファターゼ増加	7 (14)	7 (14)	0	0
赤血球数減少	7 (14)	7 (14)	0	0
ヘモグロビン減少	4 (8)	2 (4)	1 (2)	1 (2)
血中アルブミン減少	3 (6)	3 (6)	0	0
血小板数減少	3 (6)	3 (6)	0	0
血中ブドウ糖増加	2 (4)	1 (2)	0	1 (2)
ヘマトクリット減少	2 (4)	2 (4)	0	0
リンパ球数減少	2 (4)	0	2 (4)	0
体重減少	2 (4)	2 (4)	0	0
血中コレステロール増加	1 (2)	0	1 (2)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (2)	1 (2)	0	0
血中カリウム減少	1 (2)	0	0	1 (2)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1 (2)	1 (2)	0	0
心電図QT補正間隔延長	1 (2)	0	0	1 (2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2)	1 (2)	0	0
単球数減少	1 (2)	1 (2)	0	0
好中球数増加	1 (2)	1 (2)	0	0
総蛋白減少	1 (2)	1 (2)	0	0
総蛋白増加	1 (2)	1 (2)	0	0
尿量減少	1 (2)	1 (2)	0	0
体重増加	1 (2)	1 (2)	0	0
白血球数増加	1 (2)	1 (2)	0	0
感染症および寄生虫症	23 (45)	15 (29)	6 (12)	2 (4)
爪囲炎	13 (25)	10 (20)	3 (6)	0
蜂巣炎	3 (6)	1 (2)	0	2 (4)
膿痂疹	2 (4)	2 (4)	0	0
膀胱炎	1 (2)	0	1 (2)	0
感染性腸炎	1 (2)	1 (2)	0	0
毛包炎	1 (2)	1 (2)	0	0
単純ヘルペス	1 (2)	1 (2)	0	0
帯状疱疹	1 (2)	0	1 (2)	0
鼻咽頭炎	1 (2)	1 (2)	0	0
口腔ヘルペス	1 (2)	1 (2)	0	0
咽頭炎	1 (2)	0	1 (2)	0
肺結核	1 (2)	0	1 (2)	0
化膿	1 (2)	1 (2)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	20 (39)	19 (37)	1 (2)	0
疲労	15 (29)	14 (27)	1 (2)	0
けん怠感	3 (6)	3 (6)	0	0
口渇	2 (4)	2 (4)	0	0
炎症	1 (2)	1 (2)	0	0
粘膜の炎症	1 (2)	1 (2)	0	0
末梢性浮腫	1 (2)	1 (2)	0	0
発熱	1 (2)	1 (2)	0	0
代謝および栄養障害	14 (27)	11 (22)	2 (4)	1 (2)
食欲不振	13 (25)	12 (24)	1 (2)	0
高カリウム血症	1 (2)	0	1 (2)	0
低カリウム血症	1 (2)	0	0	1 (2)

(次頁へ続く)

副作用の種類	タイケルブ 1250 mg/日+カペシタピン 2000 mg/m ² /日			
	全体	Grade 1	Grade 2	Grade 3
神経系障害	12 (24)	10 (20)	1 (2)	1 (2)
浮動性めまい	4 (8)	4 (8)	0	0
頭痛	4 (8)	4 (8)	0	0
味覚異常	2 (4)	2 (4)	0	0
痙攣	1 (2)	0	1 (2)	0
神経毒性	1 (2)	1 (2)	0	0
嗅覚錯誤	1 (2)	1 (2)	0	0
末梢性感覚ニューロパチー	1 (2)	1 (2)	0	0
失神	1 (2)	0	0	1 (2)
肝胆道系障害	5 (10)	1 (2)	4 (8)	0
高ビリルビン血症	3 (6)	1 (2)	2 (4)	0
肝機能異常	2 (4)	0	2 (4)	0
血管障害	5 (10)	5 (10)	0	0
潮紅	3 (6)	3 (6)	0	0
出血	1 (2)	1 (2)	0	0
起立性低血圧	1 (2)	1 (2)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (8)	3 (6)	1 (2)	0
関節痛	1 (2)	1 (2)	0	0
筋固縮	1 (2)	1 (2)	0	0
筋骨格硬直	1 (2)	1 (2)	0	0
筋肉痛	1 (2)	1 (2)	0	0
四肢痛	1 (2)	0	1 (2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (8)	4 (8)	0	0
鼻出血	2 (4)	2 (4)	0	0
間質性肺疾患	1 (2)	1 (2)	0	0
鼻乾燥	1 (2)	1 (2)	0	0
血液およびリンパ系障害	3 (6)	0	2 (4)	1 (2)
貧血	3 (6)	1 (2)	1 (2)	1 (2)
骨髄機能不全	1 (2)	0	1 (2)	0
心臓障害	3 (6)	2 (4)	1 (2)	0
左室機能不全	3 (6)	2 (4)	1 (2)	0
眼障害	3 (6)	3 (6)	0	0
眼瞼浮腫	1 (2)	1 (2)	0	0
眼瞼下垂	1 (2)	1 (2)	0	0
眼瞼そう痒症	1 (2)	1 (2)	0	0
耳および迷路障害	1 (2)	0	0	1 (2)
回転性めまい	1 (2)	0	0	1 (2)
精神障害	1 (2)	0	1 (2)	0
気分変化	1 (2)	0	1 (2)	0
生殖系および乳房障害	1 (2)	1 (2)	0	0
性器出血	1 (2)	1 (2)	0	0

②レトロゾール併用療法での副作用の発現状況

タイケルブとレトロゾールの併用による外国臨床試験での副作用発現状況

タイケルブとレトロゾールの併用による外国臨床試験(EGF30008)において、併用群654例中548例(84%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告されました。その主なものは、下痢348例(53%)、発疹214例(33%)、悪心129例(20%)でした。(承認時:2008年6月3日 カットオフデータ)

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

EGF30008試験における重症度分類^{*}別副作用発現状況

副作用の種類	タイケルブ1500 mg/日+レトロゾール2.5 mg/日				
	全体	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
副作用発現例数(%)	548 (84)	155 (24)	248 (38)	134 (20)	11 (2)
胃腸障害	413 (63)	193 (30)	155 (24)	62 (9)	2 (<1)
下痢	348 (53)	174 (27)	116 (18)	55 (8)	2 (<1)
悪心	129 (20)	92 (14)	33 (5)	4 (<1)	0
嘔吐	62 (9)	35 (5)	21 (3)	6 (<1)	0
便秘	19 (3)	16 (2)	3 (<1)	0	0
消化不良	31 (5)	18 (3)	12 (2)	1 (<1)	0
腹痛	18 (3)	9 (1)	8 (1)	1 (<1)	0
上腹部痛	18 (3)	9 (1)	9 (1)	0	0
口内乾燥	18 (3)	16 (2)	2 (<1)	0	0
口内炎	26 (4)	20 (3)	5 (<1)	1 (<1)	0
胃食道逆流性疾患	8 (1)	6 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
鼓腸	9 (1)	7 (1)	2 (<1)	0	0
腹部膨満	8 (1)	8 (1)	0	0	0
腹部不快感	7 (1)	6 (<1)	1 (<1)	0	0
痔核	3 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	0
直腸出血	3 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	0
歯痛	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
嚥下障害	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
口腔内潰瘍形成	7 (1)	5 (<1)	1 (<1)	0	0
胃炎	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
歯肉出血	6 (<1)	5 (<1)	1 (<1)	0	0
歯肉痛	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
血便排泄	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
アフタ性口内炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
歯肉炎	3 (<1)	3 (<1)	0	0	0
口唇炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
腹部圧痛	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
心窩部不快感	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
口唇乾燥	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
口腔内痛	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
肛門そう痒症	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
大腸炎	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
おくび	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0
食道炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
口唇のひび割れ	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0
便失禁	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
胃潰瘍	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
胃腸音異常	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
舌痛	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0

※: NCI CTCAE ver3.0に基づく評価
(次頁へ続く)

副作用の種類	タイケルブ1500 mg/日+レトロゾール2.5 mg/日				
	全体	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
口唇痛	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
メラナ	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
口腔内不快感	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
腭炎	2 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
舌障害	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
唾液欠乏	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
消化管運動障害	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
口の感覚鈍麻	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
口唇潰瘍	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
嚥下痛	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
食道痛	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
逆流性胃炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
唾液腺障害	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
脆弱歯	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
舌水泡形成	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
舌粘膜剥脱	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
舌潰瘍	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	77 (12)	56 (9)	17 (3)	4 (<1)	0
関節痛	33 (5)	29 (4)	4 (<1)	0	0
背部痛	15 (2)	8 (1)	4 (<1)	3 (<1)	0
四肢痛	13 (2)	10 (2)	3 (<1)	0	0
筋骨格痛	8 (1)	6 (<1)	2 (<1)	0	0
骨痛	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
筋痛	10 (2)	8 (1)	2 (<1)	0	0
筋骨格系胸痛	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0
筋痙縮	13 (2)	11 (2)	2 (<1)	0	0
頸部痛	3 (<1)	3 (<1)	0	0	0
筋力低下	3 (<1)	2 (<1)	0	1 (<1)	0
関節炎	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
筋骨格硬直	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0
骨関節炎	5 (<1)	4 (<1)	1 (<1)	0	0
側腹部痛	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0
顎痛	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
関節硬直	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
骨粗鬆症	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
四肢不快感	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
運動性低下	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
デュピトラン拘縮	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
椎間板障害	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
皮膚および皮下組織障害	370 (57)	208 (32)	136 (21)	26 (4)	0
発疹	244 (37)	151 (23)	86 (13)	7 (1)	0
そう痒症	64 (10)	44 (7)	19 (3)	1 (<1)	0
脱毛症	64 (10)	61 (9)	2 (<1)	1 (<1)	0
皮膚乾燥	69 (11)	55 (8)	13 (2)	1 (<1)	0
爪の障害	66 (10)	53 (8)	11 (2)	1 (<1)	0
ざ瘡様皮膚炎	32 (5)	17 (3)	13 (2)	2 (<1)	0
爪破損	20 (3)	18 (3)	1 (<1)	1 (<1)	0
皮膚亀裂	21 (3)	12 (2)	7 (1)	2 (<1)	0
多汗症	3 (<1)	3 (<1)	0	0	0
寝汗	4 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	0	0
皮膚病変	4 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	12 (2)	5 (<1)	3 (<1)	4 (<1)	0
皮膚剥脱	10 (2)	8 (1)	2 (<1)	0	0
爪毒性	9 (1)	8 (1)	0	1 (<1)	0
皮膚色素過剰	8 (1)	7 (1)	1 (<1)	0	0
そう痒性皮膚疹	5 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	0	0
嵌入爪	4 (<1)	0	4 (<1)	0	0

(次頁へ続く)

副作用の種類	タイケルブ1500 mg/日+レトロゾール2.5 mg/日				
	全体	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
斑状皮疹	6 (<1)	3 (<1)	3 (<1)	0	0
ひび・あかぎれ	6 (<1)	4 (<1)	2 (<1)	0	0
蕁麻疹	6 (<1)	4 (<1)	2 (<1)	0	0
毛質異常	5 (<1)	4 (<1)	1 (<1)	0	0
皮膚疼痛	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
紫斑	3 (<1)	3 (<1)	0	0	0
紅斑性皮疹	4 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0	0
斑状丘疹状皮疹	6 (<1)	4 (<1)	2 (<1)	0	0
皮膚潰瘍	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
剥脱性発疹	4 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	0
全身性皮疹	3 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
毛髪成長異常	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
爪痛	3 (<1)	3 (<1)	0	0	0
痂皮	4 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	0	0
皮膚障害	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0
皮膚刺激	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
爪変色	4 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	0	0
爪甲離床症	3 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0	0
光線過敏性反応	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
全身性そう痒症	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0
男性型多毛症	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
皮膚毒性	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
乾皮症	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
黄色皮膚	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
皮膚筋炎	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
多形紅斑	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
過剰肉芽組織	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
毛髪変色	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
爪床出血	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
爪の不快感	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
爪成長異常	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
爪甲脱落症	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
手掌紅斑	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
アレルギー性光線過敏性反応	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
皮膚びらん	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
皮膚脆弱性	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
皮膚のつっぱり感	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
中毒性皮疹	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
全身障害および投与局所様態	165 (25)	92 (14)	61 (9)	12 (2)	0
疲労	70 (11)	38 (6)	28 (4)	4 (<1)	0
無力症	45 (7)	31 (5)	11 (2)	3 (<1)	0
末梢性浮腫	11 (2)	6 (<1)	4 (<1)	1 (<1)	0
発熱	6 (<1)	4 (<1)	2 (<1)	0	0
粘膜の炎症	32 (5)	21 (3)	9 (1)	2 (<1)	0
疼痛	8 (1)	3 (<1)	4 (<1)	1 (<1)	0
インフルエンザ様疾患	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
悪寒	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
腋窩痛	3 (<1)	3 (<1)	0	0	0
浮腫	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
粘膜乾燥	9 (1)	7 (1)	2 (<1)	0	0
炎症	7 (1)	5 (<1)	0	2 (<1)	0
胸部不快感	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
局所腫脹	3 (<1)	2 (<1)	1 (<1)	0	0
けん怠感	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0
口渇	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
熱感	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0

(次頁へ続く)

副作用の種類	タイケルブ1500 mg/日+レトロゾール2.5 mg/日				
	全体	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
顔面浮腫	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
非心臓性胸痛	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
治癒不良	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
腫脹	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
感染症および寄生虫症	83 (13)	29 (4)	45 (7)	9 (1)	0
鼻咽頭炎	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
尿路感染	2 (<1)	0	2 (<1)	0	0
上気道感染	7 (1)	4 (<1)	3 (<1)	0	0
気管支炎	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
爪囲炎	24 (4)	5 (<1)	16 (2)	3 (<1)	0
インフルエンザ	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
膀胱炎	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
爪感染	12 (2)	3 (<1)	4 (<1)	5 (<1)	0
限局性感染	8 (1)	3 (<1)	5 (<1)	0	0
鼻炎	3 (<1)	3 (<1)	0	0	0
真菌感染	2 (<1)	0	2 (<1)	0	0
下気道感染	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
口腔ヘルペス	4 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	0	0
咽頭炎	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
気道感染	2 (<1)	0	2 (<1)	0	0
丹毒	2 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
発疹	7 (1)	5 (<1)	2 (<1)	0	0
感染	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
爪真菌症	4 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0	0
口腔カンジダ症	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0
眼感染	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
皮膚真菌感染	2 (<1)	0	2 (<1)	0	0
皮膚感染	2 (<1)	0	2 (<1)	0	0
乳房蜂巣炎	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
ブドウ球菌感染	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
足部白癬	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
腔カンジダ症	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
膿瘍	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
ヘルペスウイルス感染	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
爪床感染	2 (<1)	0	2 (<1)	0	0
膿皮症	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
単純ヘルペス	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
カンジダ性間擦疹	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
肛門周囲真菌感染	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
軟部組織感染	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
神経系障害	93 (14)	67 (10)	22 (3)	4 (<1)	0
頭痛	34 (5)	23 (4)	10 (2)	1 (<1)	0
浮動性めまい	11 (2)	7 (1)	3 (<1)	1 (<1)	0
錯感覚	10 (2)	9 (1)	1 (<1)	0	0
味覚異常	17 (3)	15 (2)	2 (<1)	0	0
感覚鈍麻	6 (<1)	5 (<1)	1 (<1)	0	0
末梢性ニューロパチー	6 (<1)	6 (<1)	0	0	0
嗜眠	9 (1)	4 (<1)	4 (<1)	1 (<1)	0
末梢性感覚ニューロパチー	4 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	0	0
傾眠	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
片頭痛	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
記憶障害	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
失神	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
灼熱感	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
下肢静止不能症候群	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
平衡障害	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
異常感覚	3 (<1)	2 (<1)	0	1 (<1)	0

(次頁へ続く)

副作用の種類	タイケルブ1500 mg/日+レトロゾール2.5 mg/日				
	全体	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
知覚過敏	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
血管迷走神経性失神	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
注意力障害	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
過眠症	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
睡眠の質低下	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
健忘障害	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
神経圧迫	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
神経毒性	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
多発ニューロパチー	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	67 (10)	47 (7)	19 (3)	0	1 (<1)
咳嗽	9 (1)	8 (1)	1 (<1)	0	0
呼吸困難	10 (2)	7 (1)	3 (<1)	0	0
鼻出血	28 (4)	24 (4)	4 (<1)	0	0
咽喉頭疼痛	6 (<1)	5 (<1)	1 (<1)	0	0
鼻乾燥	15 (2)	9 (1)	6 (<1)	0	0
鼻閉	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
肺塞栓症	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
アレルギー性鼻炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
鼻部不快感	6 (<1)	5 (<1)	1 (<1)	0	0
喀血	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
鼻潰瘍	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
鼻の炎症	2 (<1)	0	2 (<1)	0	0
くしゃみ	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
鼻粘膜障害	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
口腔咽頭水疱形成	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
呼吸不全	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
過換気	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
間質性肺疾患	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
代謝および栄養障害	70 (11)	38 (6)	21 (3)	11 (2)	0
食欲不振	39 (6)	26 (4)	10 (2)	3 (<1)	0
低カリウム血症	12 (2)	11 (2)	0	1 (<1)	0
高血糖	4 (<1)	0	3 (<1)	1 (<1)	0
脱水	7 (1)	1 (<1)	3 (<1)	3 (<1)	0
食欲減退	7 (1)	4 (<1)	3 (<1)	0	0
高リン酸塩血症	5 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	0	0
高カルシウム血症	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
高クレアチニン血症	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0
高コレステロール血症	4 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	0	0
高尿酸血症	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0
低ナトリウム血症	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
低血糖症	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
高カリウム血症	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
低マグネシウム血症	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
高ナトリウム血症	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
高アミラーゼ血症	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
血管障害	59 (9)	38 (6)	14 (2)	6 (<1)	1 (<1)
ほてり	39 (6)	30 (5)	7 (1)	2 (<1)	0
高血圧	8 (1)	3 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	0
潮紅	7 (1)	5 (<1)	2 (<1)	0	0
血栓性静脈炎	3 (<1)	0	1 (<1)	1 (<1)	1 (<1)
起立性低血圧	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
深部静脈血栓症	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
充血	4 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0	0
出血	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
創傷出血	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0

(次頁へ続く)

副作用の種類	タイケルブ1500 mg/日+レトロゾール2.5 mg/日				
	全体	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
臨床検査	98 (15)	38 (6)	32 (5)	24 (4)	4 (<1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	38 (6)	17 (3)	9 (1)	11 (2)	1 (<1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	34 (5)	13 (2)	11 (2)	10 (2)	0
体重減少	14 (2)	9 (1)	5 (<1)	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	19 (3)	13 (2)	2 (<1)	3 (<1)	1 (<1)
駆出率減少	20 (3)	7 (1)	9 (1)	3 (<1)	1 (<1)
体重増加	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	8 (1)	0	2 (<1)	5 (<1)	1 (<1)
血中尿素増加	3 (<1)	3 (<1)	0	0	0
血中尿酸増加	4 (<1)	4 (<1)	0	0	0
血中クレアチニン増加	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
血中ブドウ糖増加	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
肝酵素上昇	2 (<1)	0	0	1 (<1)	1 (<1)
血中リン増加	3 (<1)	2 (<1)	0	1 (<1)	0
トランスアミナーゼ上昇	3 (<1)	0	2 (<1)	1 (<1)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ減少	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
血中カリウム減少	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
血圧上昇	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
ヘモグロビン減少	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
好中球数減少	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
白血球数減少	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
血中ビリルビン増加	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0
血中コレステロール増加	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
体温上昇	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
駆出率異常	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ減少	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
血中カルシウム増加	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
精神障害	23 (4)	13 (2)	10 (2)	0	0
不眠症	11 (2)	7 (1)	4 (<1)	0	0
不安	7 (1)	4 (<1)	3 (<1)	0	0
うつ病	4 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	0	0
抑うつ気分	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
パニック発作	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
落ち着きのなさ	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
リビドー減退	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
眼障害	40 (6)	27 (4)	13 (2)	0	0
結膜炎	8 (1)	2 (<1)	6 (<1)	0	0
眼乾燥	13 (2)	11 (2)	2 (<1)	0	0
霧視	4 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	0	0
流涙増加	3 (<1)	3 (<1)	0	0	0
眼充血	4 (<1)	4 (<1)	0	0	0
眼痛	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0
眼そう痒症	4 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	0	0
視力低下	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
視覚障害	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
眼刺激	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
眼部腫脹	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
羞明	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
眼瞼紅斑	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0
眼の炎症	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
角膜炎	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
眼瞼痙攣	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
失明	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0

(次頁へ続く)

副作用の種類	タイケルブ1500 mg/日+レトロゾール2.5 mg/日				
	全体	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
アレルギー性結膜炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
眼瞼縁痂皮	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
眼部不快感	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	16 (2)	10 (2)	4 (<1)	2 (<1)	0
皮膚裂傷	8 (1)	5 (<1)	1 (<1)	2 (<1)	0
脊椎圧迫骨折	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
創傷	5 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	0	0
創部分泌	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
裂傷	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
血液およびリンパ系障害	33 (5)	21 (3)	10 (2)	2 (<1)	0
貧血	16 (2)	12 (2)	4 (<1)	0	0
好中球減少症	5 (<1)	3 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
白血球減少症	6 (<1)	1 (<1)	5 (<1)	0	0
血小板減少症	3 (<1)	3 (<1)	0	0	0
好酸球増加症	4 (<1)	4 (<1)	0	0	0
白血球増加症	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
血小板血症	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
単球減少症	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
生殖系および乳房障害	15 (2)	9 (1)	4 (<1)	1 (<1)	0
乳房痛	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
外陰腔乾燥	2 (<1)	0	2 (<1)	0	0
膣分泌物	4 (<1)	4 (<1)	0	0	0
骨盤痛	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
外陰腔そう痒症	3 (<1)	3 (<1)	0	0	0
外陰腔灼熱感	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
外陰腔不快感	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
萎縮性外陰腔炎	2 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0	0
陰部そう痒症	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
子宮出血	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
乳房圧痛	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
女性外陰部潰瘍	1 (<1)	0	0	0	0
心臓障害	21 (3)	9 (1)	10 (2)	1 (<1)	1 (<1)
動悸	5 (<1)	4 (<1)	1 (<1)	0	0
左室機能不全	8 (1)	3 (<1)	4 (<1)	1 (<1)	0
心房細動	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
心不全	2 (<1)	0	2 (<1)	0	0
心嚢液貯留	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
狭心症	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
左室肥大	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
僧帽弁閉鎖不全症	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
心筋梗塞	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
大動脈弁閉鎖不全症	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
心筋症	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
左房拡張	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
心室壁運動低下	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
腎および尿路障害	6 (<1)	4 (<1)	1 (<1)	1 (<1)	0
排尿困難	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
頻尿	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
着色尿	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
夜間頻尿	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
多尿	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
排尿異常	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
慢性腎不全	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
耳および迷路障害	12 (2)	9 (1)	2 (<1)	1 (<1)	0
回転性めまい	7 (1)	5 (<1)	2 (<1)	0	0
耳鳴	4 (<1)	3 (<1)	0	1 (<1)	0
耳そう痒症	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0

(次頁へ続く)

副作用の種類	タイケルブ1500 mg/日+レトロゾール2.5 mg/日				
	全体	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
聴力低下	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
乗物酔い	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
肝胆道系障害	20 (3)	8 (1)	7 (1)	3 (<1)	2 (<1)
高ビリルビン血症	17 (3)	9 (1)	7 (1)	1 (<1)	0
肝機能異常	3 (<1)	0	0	2 (<1)	1 (<1)
肝毒性	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	4 (<1)	2 (<1)	0	2 (<1)	0
化膿性肉芽腫	2 (<1)	0	0	2 (<1)	0
皮膚乳頭腫	2 (<1)	2 (<1)	0	0	0
内分泌障害	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
抗利尿ホルモン不適合分泌	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
表皮融解	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0

適正使用に関するお願い

治療スケジュールと
注意事項

ご使用にあたって

注意を要する
副作用とその対策

Q
&
A

別
添

③タイケルブ単独投与での副作用の発現状況

タイケルブの単独投与^{注)}による国内臨床試験(EGF10020、EGF100642)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ました。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%)でした。(EGF10020試験 承認時：2004年5月11日、EGF100642試験 承認時：2007年12月25日カットオフデータ)

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

■ EGF10020試験及びEGF100642試験における重症度分類[※]別副作用発現状況

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)
皮膚および皮下組織障害				
発疹	48 (55)	34 (39)	14 (16)	0
皮膚乾燥	26 (30)	22 (25)	4 (5)	0
そう痒症	23 (26)	20 (23)	3 (3)	0
爪の障害	12 (14)	7 (8)	5 (6)	0
脂漏性皮膚炎	11 (13)	6 (7)	5 (6)	0
皮膚剥脱	11 (13)	8 (9)	3 (3)	0
ざ瘡	7 (8)	3 (3)	3 (3)	1 (1)
湿疹	5 (6)	3 (3)	2 (2)	0
皮膚反応	4 (5)	3 (3)	1 (1)	0
ざ瘡様皮膚炎	3 (3)	2 (2)	1 (1)	0
ひび・あかざれ	3 (3)	2 (2)	1 (1)	0
紅斑	3 (3)	3 (3)	0	0
接触性皮膚炎	3 (3)	1 (1)	2 (2)	0
脱毛症	3 (3)	3 (3)	0	0
剥脱性発疹	3 (3)	2 (2)	1 (1)	0
嵌入爪	3 (3)	2 (2)	1 (1)	0
色素沈着障害	2 (2)	2 (2)	0	0
過角化	1 (1)	1 (1)	0	0
丘疹	1 (1)	1 (1)	0	0
紅色汗疹	1 (1)	1 (1)	0	0
水疱	1 (1)	1 (1)	0	0
多形紅斑	1 (1)	0	1 (1)	0
爪痛	1 (1)	1 (1)	0	0
皮脂欠乏性湿疹	1 (1)	0	1 (1)	0
皮膚炎	1 (1)	0	1 (1)	0
胃腸障害				
下痢	64 (73)	37 (42)	22 (25)	5 (6)
口内炎	31 (35)	19 (22)	12 (14)	0
悪心	21 (24)	20 (23)	1 (1)	0
嘔吐	12 (14)	10 (11)	2 (2)	0
便秘	7 (8)	5 (6)	2 (2)	0
口唇炎	6 (7)	6 (7)	0	0
胃不快感	5 (6)	4 (5)	1 (1)	0
上腹部痛	4 (5)	3 (3)	1 (1)	0
鼓腸	3 (3)	3 (3)	0	0
歯肉炎	3 (3)	2 (2)	1 (1)	0
腹痛	3 (3)	3 (3)	0	0
胃炎	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0

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

注)本剤の承認された用法及び用量：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。

(次頁へ続く)

副作用の種類	タイケルブ900~1800 mg/日			
	全体	Grade 1	Grade 2	Grade 3
口内乾燥	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0
消化不良	2 (2)	2 (2)	0	0
胃腸出血	1 (1)	0	1 (1)	0
下腹部痛	1 (1)	0	1 (1)	0
血便排泄	1 (1)	1 (1)	0	0
口の錯感覚	1 (1)	0	1 (1)	0
口唇のひび割れ	1 (1)	1 (1)	0	0
口唇びらん	1 (1)	1 (1)	0	0
歯肉出血	1 (1)	1 (1)	0	0
心窩部不快感	1 (1)	0	1 (1)	0
舌炎	1 (1)	1 (1)	0	0
舌障害	1 (1)	1 (1)	0	0
舌苔	1 (1)	1 (1)	0	0
嚥下障害	1 (1)	1 (1)	0	0
肛門出血	1 (1)	1 (1)	0	0
臨床検査				
リンパ球数減少	10 (11)	2 (2)	5 (6)	3 (3)
血中アルカリホスファターゼ増加	10 (11)	7 (8)	3 (3)	0
体重減少	10 (11)	9 (10)	1 (1)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (10)	7 (8)	2 (2)	0
血中ビリルビン増加	8 (9)	3 (3)	5 (6)	0
白血球数減少	7 (8)	5 (6)	2 (2)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	6 (7)	6 (7)	0	0
ヘモグロビン減少	6 (7)	4 (5)	2 (2)	0
赤血球数減少	6 (7)	5 (6)	1 (1)	0
ヘマトクリット減少	5 (6)	4 (5)	1 (1)	0
駆出率減少	5 (6)	5 (6)	0	0
好中球数減少	5 (6)	3 (3)	2 (2)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (3)	1 (1)	0	2 (2)
血中アルブミン減少	3 (3)	3 (3)	0	0
尿中血陽性	3 (3)	3 (3)	0	0
C-反応性蛋白増加	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0
血中カルシウム増加	2 (2)	2 (2)	0	0
血中尿酸増加	2 (2)	2 (2)	0	0
好塩基球数増加	2 (2)	2 (2)	0	0
好酸球百分率増加	2 (2)	2 (2)	0	0
好中球数増加	2 (2)	2 (2)	0	0
総蛋白減少	2 (2)	2 (2)	0	0
尿蛋白	2 (2)	2 (2)	0	0
脳性ナトリウム利尿ペプチド上昇	2 (2)	2 (2)	0	0
白血球数増加	2 (2)	2 (2)	0	0
リンパ球数増加	1 (1)	1 (1)	0	0
血小板数減少	1 (1)	1 (1)	0	0
血中カリウム増加	1 (1)	1 (1)	0	0
血中クレアチニン増加	1 (1)	1 (1)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1)	1 (1)	0	0
血中コレステロール増加	1 (1)	1 (1)	0	0
血中ナトリウム減少	1 (1)	1 (1)	0	0
血中乳酸脱水素酵素減少	1 (1)	1 (1)	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1)	1 (1)	0	0
好塩基球百分率増加	1 (1)	1 (1)	0	0
好酸球数増加	1 (1)	1 (1)	0	0
単球百分率減少	1 (1)	1 (1)	0	0
尿中ケトン体陽性	1 (1)	1 (1)	0	0
尿比重増加	1 (1)	1 (1)	0	0
全身障害および投与局所様態				
疲労	21 (24)	16 (18)	3 (3)	2 (2)

(次頁へ続く)

副作用の種類	タイケルブ900~1800 mg/日			
	全体	Grade 1	Grade 2	Grade 3
けん怠感	7 (8)	6 (7)	1 (1)	0
発熱	7 (8)	5 (6)	1 (1)	1 (1)
胸部不快感	2 (2)	2 (2)	0	0
胸痛	1 (1)	1 (1)	0	0
口渇	1 (1)	1 (1)	0	0
熱感	1 (1)	1 (1)	0	0
浮腫	1 (1)	1 (1)	0	0
末梢性浮腫	1 (1)	1 (1)	0	0
冷感	1 (1)	1 (1)	0	0
代謝および栄養障害				
食欲不振	25 (28)	20 (23)	4 (5)	1 (1)
高血糖	4 (5)	4 (5)	0	0
高カリウム血症	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0
高尿酸血症	2 (2)	2 (2)	0	0
低アルブミン血症	2 (2)	2 (2)	0	0
低ナトリウム血症	2 (2)	1 (1)	0	1 (1)
高カルシウム血症	1 (1)	1 (1)	0	0
食欲減退	1 (1)	1 (1)	0	0
低クロール血症	1 (1)	1 (1)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
鼻出血	12 (14)	10 (11)	2 (2)	0
咳嗽	5 (6)	5 (6)	0	0
呼吸困難	4 (5)	2 (2)	2 (2)	0
咽喉頭疼痛	3 (3)	3 (3)	0	0
鼻乾燥	3 (3)	2 (2)	1 (1)	0
鼻漏	2 (2)	2 (2)	0	0
発声障害	1 (1)	1 (1)	0	0
鼻部不快感	1 (1)	1 (1)	0	0
鼻閉	1 (1)	1 (1)	0	0
感染症および寄生虫症				
爪囲炎	11 (13)	6 (7)	5 (6)	0
鼻炎	3 (3)	3 (3)	0	0
咽頭炎	1 (1)	1 (1)	0	0
感染	1 (1)	0	1 (1)	0
带状疱疹	1 (1)	0	1 (1)	0
単純ヘルペス	1 (1)	0	1 (1)	0
爪感染	1 (1)	0	1 (1)	0
爪白癬	1 (1)	1 (1)	0	0
尿路感染	1 (1)	1 (1)	0	0
肺感染	1 (1)	0	0	1 (1)
鼻咽頭炎	1 (1)	1 (1)	0	0
蜂巣炎	1 (1)	0	0	1 (1)
毛包炎	1 (1)	0	1 (1)	0
神経系障害				
頭痛	11 (13)	8 (9)	3 (3)	0
味覚異常	5 (6)	4 (5)	1 (1)	0
浮動性めまい	3 (3)	3 (3)	0	0
傾眠	1 (1)	1 (1)	0	0
錯感覚	1 (1)	1 (1)	0	0
体位性めまい	1 (1)	1 (1)	0	0
眼障害				
眼の異常感	3 (3)	3 (3)	0	0
角膜炎	2 (2)	2 (2)	0	0
眼そう痒症	2 (2)	2 (2)	0	0
角膜びらん	1 (1)	0	1 (1)	0
眼乾燥	1 (1)	0	1 (1)	0
眼部不快感	1 (1)	1 (1)	0	0

(次頁へ続く)

副作用の種類	タイケルブ900~1800 mg/日			
	全体	Grade 1	Grade 2	Grade 3
霧視	1 (1)	1 (1)	0	0
羞明	1 (1)	0	1 (1)	0
霰粒腫	1 (1)	0	1 (1)	0
腎および尿路障害				
血尿	6 (7)	6 (7)	0	0
蛋白尿	3 (3)	3 (3)	0	0
筋骨格系および結合組織障害				
筋痙縮	2 (2)	2 (2)	0	0
四肢痛	2 (2)	2 (2)	0	0
背部痛	2 (2)	2 (2)	0	0
筋骨格痛	1 (1)	0	1 (1)	0
血管障害				
潮紅	2 (2)	2 (2)	0	0
ほてり	1 (1)	1 (1)	0	0
心臓障害				
心室機能不全	2 (2)	1 (1)	1 (1)	0
上室性期外収縮	1 (1)	1 (1)	0	0
洞性頻脈	1 (1)	1 (1)	0	0
肝胆道系障害				
高ビリルビン血症	1 (1)	1 (1)	0	0

適正使用に関するお願い

治療スケジュールと
注意事項

ご使用にあたって

注意を要する
副作用とその対策

Q
&
A

別
添

タイケルブの単独投与^{注)}による国内臨床試験(EGF100642、EGF104911)において、調査例数122例中120例(98%)に臨床検査値異常を含む副作用が報告されました。主な事象は、下痢82例(67%)、発疹56例(46%)、口内炎49例(40%)でした。(EGF100642試験 承認時:2007年12月25日、EGF104911試験承認時:2007年4月30日 カットオフデータ)

安全性評価対象例数	122例	副作用発現例数(発現率)	120例(98%)
-----------	------	--------------	-----------

EGF100642試験及びEGF104911試験における重症度分類[※]別副作用発現状況

副作用の種類	タイケルブ1500 mg				
	全体	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
副作用発現例数(%)	120 (98)	30 (25)	68 (56)	21 (17)	1 (<1)
胃腸障害					
下痢	82 (67)	47 (39)	31 (25)	4 (3)	0
口内炎	49 (40)	38 (31)	11 (9)	0	0
悪心	33 (27)	27 (22)	5 (4)	1 (<1)	0
嘔吐	17 (14)	14 (11)	2 (2)	1 (<1)	0
便秘	12 (10)	10 (8)	2 (2)	0	0
胃不快感	6 (5)	5 (4)	1 (<1)	0	0
口唇炎	6 (5)	6 (5)	0	0	0
上腹部痛	6 (5)	4 (3)	2 (2)	0	0
鼓腸	4 (3)	4 (3)	0	0	0
口内乾燥	4 (3)	3 (2)	1 (<1)	0	0
腹痛	4 (3)	4 (3)	0	0	0
胃炎	3 (2)	2 (2)	1 (<1)	0	0
歯肉炎	3 (2)	2 (2)	1 (<1)	0	0
消化不良	3 (2)	3 (2)	0	0	0
胃腸出血	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
胃潰瘍	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
下腹部痛	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
血便排泄	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
口唇のひび割れ	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
口唇びらん	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
歯肉出血	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
痔核	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
心窩部不快感	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
舌炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
舌障害	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
舌苔	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
腹水	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
嚥下障害	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
肛門周囲痛	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
肛門出血	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
皮膚及び皮下組織障害					
発疹	56 (46)	35 (29)	21 (17)	0	0
そう痒症	33 (27)	27 (22)	6 (5)	0	0
皮膚乾燥	26 (21)	19 (16)	7 (6)	0	0
ざ瘡	18 (15)	8 (7)	9 (7)	1 (<1)	0
爪の障害	15 (12)	7 (6)	8 (7)	0	0
脂漏性皮膚炎	10 (8)	6 (5)	4 (3)	0	0
剥脱性発疹	8 (7)	5 (4)	3 (2)	0	0
皮膚剥脱	8 (7)	6 (5)	2 (2)	0	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	7 (6)	5 (4)	2 (2)	0	0
湿疹	5 (4)	3 (2)	2 (2)	0	0

※: NCI CTCAE ver3.0に基づく評価

注)本剤の承認された用法及び用量: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。

(次頁へ続く)

副作用の種類	タイケルブ1500 mg				
	全体	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
皮膚及び皮下組織障害(続き)					
面皰	5 (4)	5 (4)	0	0	0
嵌入爪	5 (4)	4 (3)	1 (<1)	0	0
ひび・あかぎれ	4 (3)	3 (2)	1 (<1)	0	0
紅斑	4 (3)	4 (3)	0	0	0
接触性皮膚炎	4 (3)	2 (2)	2 (2)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	3 (2)	2 (2)	1 (<1)	0	0
多形紅斑	3 (2)	0	3 (2)	0	0
脱毛症	3 (2)	3 (2)	0	0	0
皮膚反応	3 (2)	2 (2)	1 (<1)	0	0
色素沈着障害	2 (2)	2 (2)	0	0	0
皮脂欠乏性湿疹	2 (2)	1 (<1)	1 (<1)	0	0
丘疹	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
紅色汗疹	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
水疱	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
全身紅斑	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
中毒性皮膚疹	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
爪痛	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
皮膚炎	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
臨床検査					
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	17 (14)	12 (10)	5 (4)	0	0
体重減少	15 (12)	9 (7)	6 (5)	0	0
血中ビリルビン増加	14 (11)	7 (6)	6 (5)	1 (<1)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	13 (11)	8 (7)	4 (3)	1 (<1)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	13 (11)	10 (8)	2 (2)	1 (<1)	0
白血球数減少	8 (7)	3 (2)	5 (4)	0	0
ヘモグロビン減少	7 (6)	5 (4)	2 (2)	0	0
リンパ球数減少	7 (6)	0	2 (2)	4 (3)	1 (<1)
赤血球数減少	6 (5)	6 (5)	0	0	0
尿中血陽性	6 (5)	6 (5)	0	0	0
好中球数減少	5 (4)	1 (<1)	4 (3)	0	0
ヘマトクリット減少	4 (3)	4 (3)	0	0	0
血中尿酸増加	4 (3)	4 (3)	0	0	0
尿蛋白	4 (3)	3 (2)	1 (<1)	0	0
駆出率減少	3 (2)	3 (2)	0	0	0
血中アルブミン減少	3 (2)	3 (2)	0	0	0
血小板数減少	2 (2)	2 (2)	0	0	0
血中カルシウム増加	2 (2)	2 (2)	0	0	0
好塩基球数増加	2 (2)	2 (2)	0	0	0
好酸球数増加	2 (2)	2 (2)	0	0	0
好中球数増加	2 (2)	2 (2)	0	0	0
白血球数増加	2 (2)	2 (2)	0	0	0
C-反応性蛋白増加	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
リンパ球数増加	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
血小板数増加	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
血中カリウム増加	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
血中クレアチニン増加	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
血中コレステロール増加	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
血中ブドウ糖増加	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
血中尿素減少	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
血中尿素増加	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
総蛋白減少	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
体重増加	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
尿比重	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
尿比重増加	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0

(次頁へ続く)

副作用の種類	タイケルブ1500 mg				
	全体	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
全身障害及び投与局所様態					
疲労	33 (27)	24 (20)	7 (6)	2 (2)	0
発熱	11 (9)	8 (7)	2 (2)	1 (<1)	0
けん怠感	9 (7)	5 (4)	3 (2)	1 (<1)	0
浮腫	3 (2)	3 (2)	0	0	0
末梢性浮腫	3 (2)	2 (2)	1 (<1)	0	0
胸痛	2 (2)	2 (2)	0	0	0
胸部不快感	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
口渇	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
熱感	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
冷感	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
疼痛	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
代謝及び栄養障害					
食欲不振	36 (30)	24 (20)	5 (4)	7 (6)	0
高血糖	3 (2)	3 (2)	0	0	0
高カリウム血症	2 (2)	1 (<1)	1 (<1)	0	0
高カルシウム血症	2 (2)	2 (2)	0	0	0
低アルブミン血症	2 (2)	2 (2)	0	0	0
低ナトリウム血症	2 (2)	1 (<1)	0	1 (<1)	0
食欲減退	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
低クロール血症	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害					
鼻出血	13 (11)	11 (9)	2 (2)	0	0
咳嗽	7 (6)	7 (6)	0	0	0
鼻乾燥	5 (4)	4 (3)	1 (<1)	0	0
咽喉頭疼痛	4 (3)	4 (3)	0	0	0
呼吸困難	4 (3)	2 (2)	2 (2)	0	0
鼻漏	2 (2)	2 (2)	0	0	0
湿性咳嗽	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
発声障害	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
鼻部不快感	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
神経系障害					
頭痛	12 (10)	10 (8)	2 (2)	0	0
味覚異常	8 (7)	7 (6)	1 (<1)	0	0
浮動性めまい	3 (2)	3 (2)	0	0	0
傾眠	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
口の錯感覚	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
体位性めまい	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
感染症及び寄生虫症					
爪囲炎	8 (7)	4 (3)	4 (3)	0	0
感染	2 (2)	1 (<1)	1 (<1)	0	0
蜂巣炎	2 (2)	0	1 (<1)	1 (<1)	0
咽頭炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
眼瞼感染	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
四肢膿瘍	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
带状疱疹	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
尿路感染	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
肺感染	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
鼻咽頭炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
鼻炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
膈炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0

(次頁へ続く)

副作用の種類	タイケルブ1500 mg				
	全体	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
眼障害					
眼そう痒症	2 (2)	2 (2)	0	0	0
角膜びらん	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
眼乾燥	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
眼部不快感	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
眼瞼痙攣	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
結膜炎	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
結膜充血	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
複視	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
霧視	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
霰粒腫	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
血管障害					
潮紅	6 (5)	6 (5)	0	0	0
ほてり	3 (2)	3 (2)	0	0	0
血管拡張	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
腎及び尿路障害					
血尿	4 (3)	4 (3)	0	0	0
蛋白尿	2 (2)	2 (2)	0	0	0
排尿困難	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
膀胱炎様症状	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
筋骨格系及び結合組織障害					
背部痛	3 (2)	3 (2)	0	0	0
筋痙攣	2 (2)	2 (2)	0	0	0
四肢痛	2 (2)	2 (2)	0	0	0
関節痛	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
筋骨格硬直	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
筋骨格痛	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
心臓障害					
心室機能不全	3 (2)	2 (2)	1 (<1)	0	0
上室性期外収縮	2 (2)	2 (2)	0	0	0
心室性期外収縮	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
洞性頻脈	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
血液及びリンパ系障害					
貧血	2 (2)	0	2 (2)	0	0
鉄欠乏性貧血	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
白血球減少症	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
肝胆道系障害					
高ビリルビン血症	2 (2)	2 (2)	0	0	0
肝機能異常	1 (<1)	0	0	1 (<1)	0
傷害、中毒及び処置合併症					
爪裂離	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
皮膚裂傷	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
精神障害					
不眠症	2 (2)	2 (2)	0	0	0
耳及び迷路障害					
回転性めまい	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
乗物酔い	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0
免疫系障害					
季節性アレルギー	1 (<1)	1 (<1)	0	0	0

Drug Information

抗悪性腫瘍剤 / チロシンキナーゼ阻害剤
ラパチニブトシル酸塩水和物錠

タイケルブ錠250mg

Tykerb® Tablets 250mg

劇薬、処方箋医薬品
(注意—医師等の処方箋により使用すること)

日本標準商品分類番号	874291
貯法	室温保存
有効期間	3年
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
国際誕生	2007年3月
効能追加	2015年11月

1. 警告

- 1.1 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- 1.2 重篤な肝機能障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。本剤投与中に重篤な肝機能障害がみられた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。[8.1、11.1.1 参照]
- 1.3 間質性肺炎、肺臓炎等の間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。[8.2、11.1.2 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	タイケルブ錠 250mg
有効成分	1錠中ラパチニブトシル酸塩水和物 405mg（ラパチニブとして 250mg）
添加剤	結晶セルロース、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール 400、ポリソルベート 80、黄色三酸化鉄、三酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	タイケルブ錠 250mg		
性状	黄色楕円形のフィルムコーティング錠		
外形			
識別コード	GS XJG		
大きさ（約）	長径：19.1mm 短径：10.5mm 厚さ：6.5mm 質量：0.927g		

4. 効能又は効果

HER2 過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

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

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

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 カペシタビンと併用する場合には、[17. 臨床成績] の内容、特に、用法・用量及び用量調節方法を十分に理解した上で行うこと。
- 7.2 本剤を単剤で使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- 7.3 食後に本剤を投与した場合、Cmax 及び AUC が上昇するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の前1時間以内の服用は避けること。[16.2.1 参照]
- 7.4 1回の投与量を1日2回に分割投与した場合、AUC が上昇するとの報告があるので、分割投与しないこと。

- 7.5 副作用により、本剤を休業、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。

海外臨床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（*A）

有害事象	発現回数	処置
無症候性の駆出率低下 ^{注1)}	1回目	回復：投与継続 投与継続（1～2週後に再検） 持続：休業（3週以内に再検） 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

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業、減量及び中止基準（*B）

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

注2) 測定していない場合は > 35% とみなす

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

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

好中球数、血小板数、ヘモグロビン、クレアチニン及び

クレアチンクリアランス検査値異常による休業、減量及び中止基準（*C）

有害事象	処置
500/mm ³ ≤ Neu < 1000/mm ³ 25000/mm ³ ≤ Pt < 75000/mm ³ 6.5g/dL ≤ Hb < 9.0g/dL ^{注5)} 1.5mg/dL < Cre ≤ 6 × ULN CCr < 40mL/min	休業（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：減量せず又はカペシタビンとの併用においては1000mg/日、アロマトラーゼ阻害剤との併用においては1250mg/日に減量して再開
Neu < 500/mm ³ Pt < 25000/mm ³ Hb < 6.5g/dL ^{注5)} Cre > 6 × ULN	休業（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

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業、減量及び中止基準

有害事象	処置
Grade 2	1～2回目：減量せず継続
	3回目：減量せず又はカペシタビンとの併用においては1000mg/日、アロマトラーゼ阻害剤との併用においては1250mg/日に減量して継続
	4回目：カペシタビンとの併用においては1000mg/日、アロマトラーゼ阻害剤との併用においては1250mg/日に減量して継続
Grade 3	休業（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、減量せず又はカペシタビンとの併用においては1000mg/日、アロマトラーゼ阻害剤との併用においては1250mg/日に減量して再開可能
Grade 4	休業（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

Grade は NCI CTCAE (ver3.0) による。

ULN：施設基準値上限

カペシタビンの用量調節基準については17.1.2 参照

8. 重要な基本的注意

- 8.1 重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査（AST、ALT、ALP 及びビリルビン等）を行うこと。[1.2、11.1.1、11.2、15.1 参照]
- 8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧（PaO₂）、肺動脈血酸素分圧較差（A-aDO₂）、肺拡散能力（DLco）などの検査を行うこと。[1.3、9.1.1、11.1.2 参照]

- 8.3 重篤な心障害があらわれることがあるので、必ず本剤投与開始前には心機能検査を行い、患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は適宜心機能検査（心エコー等）を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.2、11.1.3 参照]
- 8.4 QT 間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は適宜心電図検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。[9.1.3、11.1.5 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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

間質性肺疾患が増悪するおそれがある。[8.2、11.1.2 参照]

9.1.2 心不全症状のある患者又はその既往歴のある患者

症状が悪化するおそれがある。[8.3、11.1.3 参照]

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

症状が悪化するおそれがある。[8.4、11.1.5 参照]

9.3 肝機能障害患者

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

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行い妊娠しないよう指導すること。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験では、ラットで生後21日までに出生児生存率の低値（60mg/kg/日以上）、母動物毒性及び軽度な胎児異常（骨化促進）（120mg/kg/日）が認められた。また、ウサギで母動物毒性、胎児体重の低値及び軽度な骨格変異（60mg/kg/日以上）、流産（120mg/kg/日）が認められた。[2.2、9.4 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）でラパチニブを授乳動物に投与したとき、乳児への移行が認められている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験を実施していない。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 を阻害する薬剤等 イトラコナゾール等	健康成人において、ケトコナゾールとの併用により本剤の AUC が約 3.6 倍に増加し、半減期が 1.7 倍に延長したとの報告がある。 CYP 阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。 本剤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。	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。
CYP3A4 を誘導する薬剤 カルバマゼピン リファンピシン フェニトイン等	健康成人において、カルバマゼピンとの併用により本剤の AUC が約 72% 減少したとの報告がある。 CYP 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用に際しては、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。	本剤の代謝酵素である CYP3A4 が誘導されることにより、本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下する可能性がある。
治療域が狭く CYP3A4 で代謝される薬剤 ミダゾラム（経口剤：国内未発売）等	ミダゾラムの AUC が経口投与では約 45% 及び静脈内投与では約 14% 増加したとの報告がある。	本剤の CYP3A4 に対する阻害作用が示されている。経口投与製剤では本剤が消化管での CYP3A4 による代謝を阻害すると考えられる。
治療域が狭く CYP3A4 又は CYP2C8 で代謝される薬剤 ビノレルビン等	これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性があるため、本剤との併用は避けることが望ましいが、併用する場合には、副作用の発現・増強に注意し、減量等を考慮すること。	本剤の CYP3A4 と CYP2C8 に対する阻害作用が示されている。
パクリタキセル	本剤の AUC が約 21%、パクリタキセルの AUC が約 23% 増加したとの報告がある。また、臨床試験において、パクリタキセル単独投与時と比較して、本剤とパクリタキセル併用時に下痢と好中球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。

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の AUC が約 80% 増加したとの報告がある。	本剤の P-糖蛋白質に対する阻害作用が示されている。
パゾパニブ塩酸塩	本剤との併用によりパゾパニブ塩酸塩の AUC 及び Cmax は、それぞれ約 59% 及び 51% 増加した。	本剤は CYP3A4、P-糖蛋白質及び BCRP の基質であり阻害作用を有することによる。
イリノテカン	FOLFIRI レジメンの一部として投与した時、イリノテカンの活性代謝物である SN-38 の AUC が約 41% 増加したとの報告がある。	機序は不明である。
プロトンポンプ阻害剤 エソメプラゾール等	エソメプラゾールとの併用により、本剤の AUC が約 15% 減少したとの報告がある。	胃内 pH の上昇により、本剤の溶解度が低下し吸収が低下する可能性がある。
QT 間隔延長を起こすことが知られている薬剤 イミプラミン ピモジド等 抗不整脈薬 キニジン プロカインアミド ジソピラミド等	QT 間隔延長を起こす又は悪化させるおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれも QT 間隔を延長させるおそれがあり、併用により作用が増強する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害（8%^{注1)}）

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

11.1.2 間質性肺疾患（0%^{注1)}）

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

11.1.3 心障害

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

11.1.4 下痢（56%^{注1)}）

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

11.1.5 QT 間隔延長（0%^{注1)}）

[8.4、9.1.3 参照]

11.1.6 重度の皮膚障害

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

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

11.2 その他の副作用

	10% 以上	1～10% 未満	1% 未満	頻度不明
胃腸障害	下痢 ^{注2)} 、悪心、嘔吐	口内炎、消化不良、腹痛、上腹部痛、口内乾燥、便秘、口腔内潰瘍形成、胃食道逆流性疾患、腹部膨満（鼓腸を含む）、放屁	嚥下障害、痔核、口唇のひび割れ、口唇乾燥、歯肉炎、舌痛、胃炎、口唇水疱、歯肉痛、アフタ性口内炎、口唇炎、口唇潰瘍、消化器痛、大腸炎、レッチング、胃腸炎、口腔咽頭痛	消化管潰瘍、胃不快感、胃腸出血、下腹部痛、血便排泄、口の錯感覚、口唇びらん、歯肉出血、心窩部不快感、舌炎、舌障害、舌苔、肛門出血
皮膚及び皮下組織障害 ^{注3)}	手掌・足底発赤知覚不全症候群、発疹、爪の障害、皮膚乾燥	そう痒症、脱毛症、ざ瘡、ざ瘡様皮膚炎、皮膚亀裂（ひび・あかざれを含む）、紅斑、爪破損、皮膚色素過剰、皮膚剥脱、爪毒性、皮膚炎	爪甲離床症、斑状皮膚疹、剥脱性発疹、斑状丘疹状皮膚疹、皮膚病変、皮膚疼痛、痂皮、紅斑性皮膚疹、多汗症、皮膚障害、全身性皮膚疹、皮膚変色、乾皮症、皮膚刺激、皮膚潰瘍、毛髪成長異常、手掌紅斑、水疱、多形紅斑、過角化、色素沈着障害、斑、皮膚肥厚	脂漏性皮膚炎、湿疹、皮膚反応、接触性皮膚炎、嵌入爪、丘疹、紅色汗疹、爪痛、皮膚欠乏性湿疹

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
全身障害及び投与局所様態	疲労	疼痛、無力症、粘膜炎の炎症、浮腫、発熱、末梢性浮腫、粘膜乾燥、悪寒	腋窩痛、治癒不良、顔面浮腫、壊死、不快感	けん怠感、胸部不快感、胸痛、口渇、熱感、冷感
神経系障害	-	頭痛、味覚異常、嗜眠、錯覚、末梢性ニューロパチー、浮動性めまい、感覚鈍麻	末梢性感覚ニューロパチー、異常感覚、知覚過敏、血管迷走神経性失神、神経毒性、嗅覚錯乱、神経痛	傾眠、体位性めまい
代謝及び栄養障害	-	食欲減退（食欲不振を含む）、低カリウム血症、脱水	低ナトリウム血症、ラクトース不耐性、低蛋白血症	高血糖、高カリウム血症（血中カリウム増加を含む）、高尿酸血症（血中尿酸増加を含む）、低アルブミン血症（血中アルブミン減少を含む）、高カルシウム血症（血中カルシウム増加を含む）、低クロール血症
筋骨格系及び結合組織障害	-	四肢痛、背部痛、筋痙攣、筋痛	関節痛、筋骨格硬直、骨痛、関節硬直、四肢不快感	筋骨格痛
呼吸器、胸部及び縦隔障害	-	鼻出血、呼吸困難、鼻乾燥、咳嗽	鼻部不快感、鼻潰瘍、アレルギー性鼻炎、肺塞栓症、鼻漏、副鼻腔障害、喘息	咽喉頭疼痛、発声障害、鼻閉
感染症及び寄生虫症	-	爪囲炎、限局性感染、爪感染、上気道感染、口腔カンジダ症	真菌感染、鼻炎、皮膚感染、足部白癬、尿路感染、鼻咽頭炎、膀胱炎、インフルエンザ様疾患、感染、耳感染、大腸菌性敗血症	咽頭炎、帯状疱疹、単純ヘルペス、爪白癬、肺感染、蜂巣炎、毛包炎
臨床検査	-	駆出率減少、血中アルカリホスファターゼ増加、体重減少	ヘモグロビン減少、腎クレアチニン・クリアランス減少、血中クレアチニン増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチニン異常	リンパ球数減少、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、C-反応性蛋白増加、好塩球数増加、好酸球百分率増加、総蛋白減少、脳性ナトリウム利尿ペプチド上昇、リンパ球数増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中コレステロール増加、血中乳酸脱水素酵素減少、血中乳酸脱水素酵素増加、好塩球百分率増加、好酸球数増加、単球百分率減少、尿中ケトン体陽性、尿比重増加
眼障害 ^{注4)}	-	眼乾燥、結膜炎、流涙増加	視覚障害、霧視、眼刺激、角膜炎、眼球乾燥、眼瞼浮腫	眼の異常感、眼そう痒症、角膜びらん、眼部不快感、羞明、霰粒腫
血液及びリンパ系障害	-	好中球減少症（好中球数減少を含む）、白血球減少症（白血球数減少を含む）、貧血	血小板減少症（血小板数減少を含む）、白血球増加症、血液毒性、好中球増加症	-
精神障害	-	不眠症	うつ病、抑うつ気分、気分変動	-
肝胆道系障害	-	高ビリルビン血症（血中ビリルビン増加を含む）	肝毒性、胆嚢炎	-

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
生殖系及び乳房障害	-	-	膣分泌物、膣の炎症、膣出血、女性生殖器痛、生殖器の炎症	-
血管障害	-	ほてり	蒼白、低血圧	潮紅
心臓障害	-	心室機能不全	動悸、心筋梗塞、心房細動、プリンツメタル狭心症、上室性期外収縮	洞性頻脈
その他	-	皮膚裂傷、回転性めまい	排尿困難、皮膚の新生物、急性骨髄性白血病	血尿（尿中血陽性を含む）、蛋白尿（尿蛋白を含む、過敏症）

注2) 下痢は、下痢、排便回数増加を含む。

注3) 必要に応じて、皮膚科を受診するよう患者を指導すること。

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外で実施されたプラセボ対照無作為比較試験での本剤単独投与群において、HLA 遺伝子型が特定された患者のうち、HLA-DQA1*02:01又はDRB1*07:01の保有者での重篤な肝機能障害（ALTが $>5.0 \times \text{ULN}$ ）の発現頻度は7.7%（それぞれ19/247例及び19/247例）であり、非保有者での発現頻度は0.5%（それぞれ4/855例及び4/857例）であったとの報告がある。

なお、これらのHLA遺伝子型の保有率は、白人、アジア系、アフリカ系などの人種では概ね15～30%であるが、日本人では2%未満との報告がある。[8.1、11.1.1参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

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

22. 包装

100錠 [10錠（両面アルミニウムPTP）×10]

2020年10月改訂（第1版）

- 詳細につきましては製品の添付文書をご覧ください。
- 添付文書の改訂にご留意下さい。

製造販売 (文献請求先及び問い合わせ先)

バルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1 〒105-6333

ノバルティスダイレクト

TEL: 0120-003-293

販売情報提供活動に関するご意見

TEL: 0120-907-026

受付時間：月～金 9:00～17:30（祝祭日及び当社休日を除く）

■ 総監修

洛和会音羽病院 腫瘍内科部長

佐々木 康綱

京都大学大学院 医学研究科 外科学講座 乳腺外科学 教授

戸井 雅和

■ 監修

公益財団法人 がん研究会有明病院 院長補佐 兼 化学療法部長

伊藤 良則

愛知県がんセンター 副院長 兼 乳腺科部長

岩田 広治

湘南東部総合病院 副院長

新海 哲

昭和大学医学部 乳腺外科 教授

昭和大学病院 プレストセンター長

中村 清吾

神戸大学大学院医学研究科 内科学講座 腫瘍・血液内科学分野 教授

南 博信

(五十音順)

製造販売

(文献請求先及び問い合わせ先)

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1 〒105-6333

ノバルティス ダイレクト

TEL: 0120-003-293

販売情報提供活動に関するご意見

TEL: 0120-907-026

受付時間: 月~金 9:00~17:30 (祝祭日及び当社休日を除く)

TYK00007ZB0001(EM)
2020年10月改訂