

**タイケルブ錠 使用成績調査
(CLAP016A1401, HER2 過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌患者) の
最終集計結果 (再審査終了)**

最新情報に基づき、薬剤を適正かつ安全にご使用いただくために、タイケルブ錠使用成績調査 (CLAP016A1401, HER2 過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌患者) の最終集計結果 (再審査終了) を、ノバルティスファーマ株式会社 医療関係者向け情報サイト (DR's Net) に掲載致しました。

<留意点>

- 2009 年 6 月～2017 年 4 月までに収集された情報です
- 薬機法 14 条の 4 に定められる再審査は終了しています
- 再審査申請資料として評価された成績です

添付文書 2019 年 5 月改訂 (第 10 版) 抜粋

【効能又は効果】

HER2 過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌

【用法及び用量】

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

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

※本剤の使用に際しては、最新の添付文書をご参照ください。

ノバルティスファーマ株式会社

目 次

目 次	2
表 一 覧	2
図 一 覧	3
1 調査の要約	4
2 略語一覧	6
3 結果	6
3.1 対象患者及び施設数	6
3.2 症例構成	6
3.3 患者背景	8
3.4 本剤の投与状況	15
3.4.1 中止・脱落症例	17
3.5 安全性	19
3.5.1 有害事象及び副作用発現状況	19
3.5.2 重点調査項目	22
3.5.3 患者背景要因別安全性解析	36
3.5.4 特別な背景を有する患者	45
3.6 有効性	47
3.6.1 奏効率	47
3.6.2 無増悪期間	48
3.6.3 生存期間	49
3.6.4 患者背景要因別有効性解析	50
3.6.5 特別な背景を有する患者	54
3.7 その他の解析	55
4 考察	55
4.1 調査結果及び結論	55
4.1.1 安全性	55
4.1.2 有効性	56
5 結論	56
6 参考文献	エラー!ブックマークが定義されていません。

表 一 覧

Table 3-1	患者背景	8
Table 3-2	本剤の投与状況（安全性解析対象症例）	16
Table 3-3	本剤の投与状況と終了・中止理由（安全性解析対象症例）	18

Table 3-4	本剤とカペタシタピン併用患者の投与状況と終了・中止理由（安全性解析対象症例）	18
Table 3-5	主な有害事象発現状況（安全性解析対象症例）	19
Table 3-6	転帰が死亡であった副作用一覧	21
Table 3-7	心機能障害を合併する患者及び合併しない患者の主な副作用発現状況	23
Table 3-8	心機能障害を合併する患者及び合併しない患者の主な重篤な副作用発現状況	24
Table 3-9	心機能障害を合併する患者及び合併しない患者の重篤な「心臓障害」の副作用発現状況	24
Table 3-10	肝機能障害を合併する患者及び合併しない患者の主な副作用発現状況	25
Table 3-11	肝機能障害を合併する患者及び合併しない患者の主な重篤な副作用発現状況	26
Table 3-12	肝機能障害を合併する患者及び合併しない患者の重篤な「肝胆道系障害」の副作用発現状況	26
Table 3-13	患者背景要因別心機能異常の有害事象発現状況	27
Table 3-14	患者背景要因別間質性肺疾患の有害事象発現状況	29
Table 3-15	患者背景要因別肝機能異常の有害事象発現状況	31
Table 3-16	患者背景要因別発疹及び皮膚異常の有害事象発現状況	33
Table 3-17	患者背景要因別下痢の有害事象発現状況	34
Table 3-18	カペタシタピン併用・非併用別の主な副作用発現状況	36
Table 3-19	カペタシタピン併用・非併用別の主な重篤な副作用発現状況	36
Table 3-20	患者背景要因別副作用発現状況	39
Table 3-21	高齢者と非高齢者の主な副作用発現状況	45
Table 3-22	高齢者と非高齢者の主な重篤な副作用発現状況	46
Table 3-23	腎機能障害を合併する患者及び合併しない患者の主な副作用発現状況	46
Table 3-24	腎機能障害を合併する患者及び合併しない患者の主な重篤な副作用発現状況	47
Table 3-25	奏効率と医師判定の内訳	48
Table 3-26	患者背景要因別奏効率	50

図 一 覧

Figure 3-1	症例構成図（奏効率・無増悪期間（TTP）・生存時間解析対象例）	7
Figure 3-2	無増悪曲線	48
Figure 3-3	生存曲線	49

1 調査の要約

調査の標題	タイケルブ®錠 250 mg 使用成績調査
根拠及び背景	本剤は国内の治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じることが承認条件として付与され、2009年6月より本調査を実施した。
調査の課題及び目的	HER2 過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌を有する患者を対象に、使用実態下でタイケルブ®錠 250 mg を投与したときの安全性及び有効性を検討する。
調査デザイン	本調査は、医薬品医療機器等法、GPSP 省令及び実施計画書に従い実施された、多施設共同、非対照、非盲検の使用成績調査である。 調査方法は全例調査方式とし、各症例の本剤投与開始日からの標準的な観察期間を1年とした。
調査の要件	以下の要件を満たす施設で、本調査を実施することとした。 1) がん診療連携拠点病院、日本乳癌学会認定・関連施設、日本臨床腫瘍学会がん薬物療法専門医所属施設のいずれかの施設 2) 上述 1) 以外の施設で、乳腺疾患の専門性が高いと判断される施設、又は、本薬の投与対象となる患者が前治療として受けているアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤、タキサン系抗悪性腫瘍剤及びトラスツズマブによる化学療法を行っている施設で、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師が在籍し、緊急時に十分対応できる施設、本剤を使用した全医療機関のうち調査協力の得られた施設
対象患者	本適応症の承認日（2009年4月22日）以降に本剤が投与された全症例を対象とした。 本調査は全例調査であるため、契約締結前にすでに本剤が投与された症例も登録を可能とした。なお、本調査の対象については、本剤発売後に投与を開始した症例とした。
調査項目及びデータ源	患者背景、投与状況、有効性評価、有害事象等
結果	調査開始から再審査期間終了（Cut-off date：2017年4月21日）までに、以下の結果が得られた。 <ul style="list-style-type: none"> 962施設より4,054例の調査票を回収・固定した。 安全性解析対象症例は3,946例であった。有効性として「奏効率」、「無増悪期間」及び「生存期間」について評価した。それぞれの有効性解析対象症例は、3,424例、3,913例及び2,334例であった。 本調査の副作用発現割合は74.53%（2,941/3,946例）であり、承認時の副作用発現割合90.41%（264/292例）と比較すると低かった。

	<ul style="list-style-type: none"> • 本調査に認めた主な副作用は、下痢、手掌・足底発赤知覚不全症候群、発疹、爪囲炎、肝機能異常、口内炎、及び悪心であり、承認時まで認めた主な副作用と類似していた。 • カペシタビン併用時と非併用時を比較した結果、副作用発現割合に大きな違いは認めなかった。カペシタビン併用時では、手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現割合が高く、カペシタビンの影響が疑われた。 • 特別な患者背景の有無別での層別集計では、本剤投与前より肝機能障害を合併していた患者で肝機能異常の発現割合が高かったが、その他の副作用の発現割合や副作用の種類に特記すべき違いは認めなかった。その他の特別な患者背景を有する患者（高齢者、腎機能障害患者）については、安全性上の懸念は認めなかった。 • 重点調査項目では、肝機能障害患者での肝機能異常、カペシタビン併用患者での手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現割合が高かったものの、その他の重点調査項目では安全性上の懸念は認めなかった。以上より、特別な対策は不要であると判断した。 • 有効性について、「奏効率」、「無増悪期間」、「生存期間」について評価した。奏効率は 17.99%、無増悪期間（中央値）は 194.00 日（28 週）、生存期間（中央値）は 230.00 日（32.9 週）であった。
考察	<p>本調査を実施し、本剤の安全性プロファイルを確認した結果、概ね承認時のデータと類似しており、新たな問題点を認めなかった。また高齢者、腎機能障害又は肝機能障害を有する患者についても、新たな問題点を認めなかった。</p> <p>奏効率及び無増悪期間についても、臨床試験と特記すべき違いは無く、一定の有効性が示されたものと考えた。</p>
販売承認取得者	ノバルティス ファーマ株式会社

2 略語一覧

略号	略していない語（英）	略していない語（日）
ALT（GPT）	Alanine Aminotransferase (Glutamic Pyruvic Transaminase)	アラニンアミノ基転移酵素（グルタミン酸 ピルビン酸転移酵素）
AST（GOT）	Aspartate Aminotransferase (Glutamic Oxaloacetic Transaminase)	アスパラギン酸アミノ基転移酵素（グルタ ミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ）
CI	Confidence Interval	信頼区間
CR	Complete Response	完全奏功
GPSP	Good Post-marketing Study Practice	医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施 の基準
HER2	Human epidermal growth factor receptor type2	HER2 受容体
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MST	Median Survival Time	生存期間中央値
NE	Not Evaluated	評価不能
PD	Progressive Disease	病勢進行
PR	Partial Response	部分奏功
PT	Preferred Term	基本語
SD	Stable Disease	病勢安定
SOC	System Organ Class	器官別大分類
TTP	Time to progression	無増悪期間

3 結果

3.1 対象患者及び施設数

HER2 過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌患者で、全例調査方式により使用成績調査を実施した（観察期間：1年間）。

本調査開始から 2017 年 4 月 21 日までに、4,916 症例が登録された。そのうち、862 例が調査票未回収（179 例：回収不能、683 例：登録のみへ移行後の症例）であり、962 施設より 4,054 例の調査票を回収及び固定した。

3.2 症例構成

症例構成図を [Figure 3-1](#) に示す。

本調査期間の 2009 年 6 月 19 日から 2017 年 4 月 21 日までに調査票を固定した 4,054 例のうち、安全性解析除外症例 108 例を除いた 3,946 例を安全性解析対象症例とした。また、有効性解析対象症例は、奏効率解析対象症例が 3,424 例、無増悪期間（TTP）解析対象症例が 3,913 例、及び生存時間解析対象症例が 2,334 例であった。

Figure 3-1 症例構成図（奏効率・無増悪期間（TTP）・生存時間解析対象例）



*調査票「転帰」の生存確認にチェックが入っているが、該当の日付が記載されていない症例

3.3 患者背景

安全性解析対象症例 3,946 例及び奏効率解析対象例 3,424 例の患者背景を、Table 3-1 に示す。

安全性解析対象症例 3,946 例中、男性が 5 例、女性が 3,941 例であり、本疾患の特性から多くが女性であったが、男性も認めた。

年齢は 15 歳以上 65 歳未満が 69.23%、65 歳以上が 24.99% 及び不明・未記載が 5.78% であった。小児（15 歳未満）及び妊産婦の使用例は認めなかったが、妊娠の有無で、不明・未記載が 2 例あった。

原病に対する治療歴（化学療法・ホルモン療法）の有及び無は、それぞれ 97.26% 及び 2.74% であり、多くが原病に対する治療歴（化学療法・ホルモン療法）有であった。

組織型は浸潤性乳管癌（乳頭腺管癌をのぞく）及び乳頭腺管癌が多く、それぞれ 63.58% 及び 19.08% であった。

初回診断時の病期は I 期 6.89%、II 期 34.72%、III 期 26.18%、IV 期 24.66% と半数以上が I~III 期であったが、本剤投与開始時の病期は、IIIb 期 2.81%、T4IIIc 期 2.76%、IV 期 87.71% であり、多くが IV 期であった。

転移有の患者は 98.23% であり、転移部位（重複選択あり）は、主にリンパ節転移 46.88%、骨転移 42.65%、肺転移 40.90%、肝転移 34.24%、脳転移 28.54% であった。

PS(Performance status) (ECOG 分類)では、0 : 42.17%、1 : 40.72%、2 : 9.60%、3 : 6.08%、4 : 1.12% であり、多くが 0~1 であった。

Table 3-1 患者背景

患者因子	安全性解析対象		奏効率解析対象		
	症例数	(%)	症例数	(%)	
計	3,946		3,424		
性別	男性	5	(0.13)	5	(0.15)
	女性	3,941	(99.87)	3,419	(99.85)
	不明・未記載	0	(0.00)	0	(0.00)
年齢区分 平均値±SD=58.1 ± 11.12 中央値 [最小~最大]=59.0 [24 ~ 96]	~ < 15 歳	0	(0.00)	0	(0.00)
	15 歳 ≤ ~ < 65 歳	2,732	(69.23)	2,383	(69.60)
	65 歳 ≤ ~	986	(24.99)	842	(24.59)
	不明・未記載	228	(5.78)	199	(5.81)
診療区分	入院	498	(12.62)	412	(12.03)
	外来	3,438	(87.13)	3,004	(87.73)
	入院&外来	1	(0.03)	1	(0.03)
	不明・未記載	9	(0.23)	7	(0.20)
妊娠の有無	無	3,939	(99.95)	3,418	(99.97)

患者因子		安全性解析対象		奏効率解析対象	
		症例数	(%)	症例数	(%)
計		3,946		3,424	
※女性を対象とする	有	0	(0.00)	0	(0.00)
	不明・未記載	2	(0.05)	1	(0.03)
身長	～<140 cm	45	(1.14)	38	(1.11)
平均値±SD=154.4 ± 6.22	140 cm ≤ ～<150 cm	683	(17.31)	590	(17.23)
中央値 [最小～最大]=154.5 [119 ～ 177]	150 cm ≤ ～<160 cm	2,207	(55.93)	1,932	(56.43)
	160 cm ≤ ～<170 cm	731	(18.53)	644	(18.81)
	170 cm ≤ ～	22	(0.56)	19	(0.55)
	不明・未記載	258	(6.54)	201	(5.87)
体重	～<40 kg	269	(6.82)	225	(6.57)
平均値±SD=52.3 ± 9.78	40 kg ≤ ～<50 kg	1,312	(33.25)	1,144	(33.41)
中央値 [最小～最大]=51.0 [24 ～ 100]	50 kg ≤ ～<60 kg	1,393	(35.30)	1,225	(35.78)
	60 kg ≤ ～<70 kg	550	(13.94)	490	(14.31)
	70 kg ≤ ～<80 kg	150	(3.80)	131	(3.83)
	80 kg ≤ ～	48	(1.22)	39	(1.14)
	不明・未記載	224	(5.68)	170	(4.96)
使用理由	乳癌	3,941	(99.87)	3,420	(99.88)
	その他	2	(0.05)	2	(0.06)
	不明・未記載	3	(0.08)	2	(0.06)
既往歴の有無	無	3,254	(82.46)	2,806	(81.95)
	有	692	(17.54)	618	(18.05)
	不明・未記載	0	(0.00)	0	(0.00)
既往歴：循環器障害の有無	無	3,838	(97.26)	3,327	(97.17)
	有	108	(2.74)	97	(2.83)
	不明・未記載	0	(0.00)	0	(0.00)
既往歴：肝機能障害の有無	無	3,891	(98.61)	3,381	(98.74)
	有	55	(1.39)	43	(1.26)
	不明・未記載	0	(0.00)	0	(0.00)
既往歴：腎機能障害の有無	無	3,917	(99.27)	3,399	(99.27)
	有	29	(0.73)	25	(0.73)
	不明・未記載	0	(0.00)	0	(0.00)
既往歴：呼吸器障害の有無	無	3,882	(98.38)	3,365	(98.28)

患者因子	安全性解析対象		奏効率解析対象	
	症例数	(%)	症例数	(%)
計	3,946		3,424	
	有	64 (1.62)	59 (1.72)	
	不明・未記載	0 (0.00)	0 (0.00)	
既往歴：その他の有無	無	3,404 (86.26)	2,939 (85.84)	
	有	542 (13.74)	485 (14.16)	
	不明・未記載	0 (0.00)	0 (0.00)	
合併症の有無	無	2,009 (50.91)	1,718 (50.18)	
	有	1,937 (49.09)	1,706 (49.82)	
	不明・未記載	0 (0.00)	0 (0.00)	
合併症：循環器障害の有無	無	3,378 (85.61)	2,929 (85.54)	
	有	568 (14.39)	495 (14.46)	
	不明・未記載	0 (0.00)	0 (0.00)	
合併症：肝機能障害の有無	無	3,695 (93.64)	3,214 (93.87)	
	有	251 (6.36)	210 (6.13)	
	不明・未記載	0 (0.00)	0 (0.00)	
合併症：腎機能障害の有無	無	3,884 (98.43)	3,372 (98.48)	
	有	62 (1.57)	52 (1.52)	
	不明・未記載	0 (0.00)	0 (0.00)	
合併症：呼吸器障害の有無	無	3,715 (94.15)	3,219 (94.01)	
	有	231 (5.85)	205 (5.99)	
	不明・未記載	0 (0.00)	0 (0.00)	
合併症：その他の有無	無	2,380 (60.31)	2,026 (59.17)	
	有	1,566 (39.69)	1,398 (40.83)	
	不明・未記載	0 (0.00)	0 (0.00)	
アレルギー歴の有無	無	3,583 (90.80)	3,100 (90.54)	
	有	363 (9.20)	324 (9.46)	
	不明・未記載	0 (0.00)	0 (0.00)	
医薬品アレルギーの有無	無	3,708 (93.97)	3,210 (93.75)	
	有	238 (6.03)	214 (6.25)	
	不明・未記載	0 (0.00)	0 (0.00)	
食物アレルギーの有無	無	3,882 (98.38)	3,367 (98.34)	
	有	64 (1.62)	57 (1.66)	
	不明・未記載	0 (0.00)	0 (0.00)	
その他アレルギーの有無	無	3,837 (97.24)	3,326 (97.14)	

患者因子	安全性解析対象		奏効率解析対象		
	症例数	(%)	症例数	(%)	
計	3,946		3,424		
	有	109	(2.76)	98	(2.86)
	不明・未記載	0	(0.00)	0	(0.00)
原病に対する治療歴(化学療法・ホルモン療法)	無	108	(2.74)	50	(1.46)
	有	3,838	(97.26)	3,374	(98.54)
	不明・未記載	0	(0.00)	0	(0.00)
原病に対する治療歴(手術)	無	714	(18.09)	610	(17.82)
	有	3,232	(81.91)	2,814	(82.18)
	不明・未記載	0	(0.00)	0	(0.00)
原病に対する治療歴(放射線療法)	無	1,677	(42.50)	1,422	(41.53)
	有	2,269	(57.50)	2,002	(58.47)
	不明・未記載	0	(0.00)	0	(0.00)
原病に対する治療歴(その他の療法)	無	3,802	(96.35)	3,293	(96.17)
	有	144	(3.65)	131	(3.83)
	不明・未記載	0	(0.00)	0	(0.00)
カペシタビン以外の併用薬(抗腫瘍薬)	無	3,253	(82.44)	2,804	(81.89)
	有	693	(17.56)	620	(18.11)
	不明・未記載	0	(0.00)	0	(0.00)
カペシタビン以外の併用薬(合併症の治療薬)	無	2,688	(68.12)	2,295	(67.03)
	有	1,258	(31.88)	1,129	(32.97)
	不明・未記載	0	(0.00)	0	(0.00)
カペシタビン以外の併用薬(有害事象の治療薬)	無	1,685	(42.70)	1,405	(41.03)
	有	2,261	(57.30)	2,019	(58.97)
	不明・未記載	0	(0.00)	0	(0.00)
カペシタビン以外の併用薬(その他)	無	1,785	(45.24)	1,479	(43.20)
	有	2,161	(54.76)	1,945	(56.80)
	不明・未記載	0	(0.00)	0	(0.00)
併用療法(放射線療法)	無	3,551	(89.99)	3,059	(89.34)
	有	395	(10.01)	365	(10.66)
	不明・未記載	0	(0.00)	0	(0.00)
併用療法(その他)	無	3,802	(96.35)	3,298	(96.32)
	有	144	(3.65)	126	(3.68)
	不明・未記載	0	(0.00)	0	(0.00)
閉経の区分	前	701	(17.79)	609	(17.81)

患者因子		安全性解析対象		奏効率解析対象	
		症例数	(%)	症例数	(%)
計		3,946		3,424	
※女性を対象とする	後	3,127	(79.35)	2,722	(79.61)
	不明・未記載	113	(2.87)	88	(2.57)
初回診断時の状態：病期(Stage)	I期	272	(6.89)	245	(7.16)
	II期	1,370	(34.72)	1,201	(35.08)
	III期	1,033	(26.18)	888	(25.93)
	IV期	973	(24.66)	862	(25.18)
	不明・未記載	298	(7.55)	228	(6.66)
組織型	粘液癌	21	(0.53)	19	(0.55)
	浸潤性小葉癌	50	(1.27)	42	(1.23)
	管状癌	43	(1.09)	36	(1.05)
	髓様癌	12	(0.30)	9	(0.26)
	乳頭腺管癌	753	(19.08)	664	(19.39)
	浸潤性乳管癌(乳頭腺管癌をのぞく)	2,509	(63.58)	2,214	(64.66)
	その他	178	(4.51)	143	(4.18)
	不明・未記載	380	(9.63)	297	(8.67)
ホルモン受容体の発現状態 (エストロゲン受容体(ER))	陽性	1,716	(43.49)	1,483	(43.31)
	陰性	2,130	(53.98)	1,880	(54.91)
	不明・未記載	100	(2.53)	61	(1.78)
ホルモン受容体の発現状態 (プロゲステロン受容体(PR))	陽性	1,126	(28.54)	979	(28.59)
	陰性	2,665	(67.54)	2,339	(68.31)
	不明・未記載	155	(3.93)	106	(3.10)
HER2(ErbB2)の発現状態(免疫組織染色)	非実施	137	(3.47)	117	(3.42)
	実施	3,772	(95.59)	3,282	(95.85)
	0	20	(0.53)	14	(0.43)
	1+	58	(1.54)	45	(1.37)
	2+	513	(13.60)	435	(13.25)
	3+	3,148	(83.46)	2,763	(84.19)
	不明	33	(0.87)	25	(0.76)
	不明・未記載	37	(0.94)	25	(0.73)
HER2(ErbB2)の発現状態(FISH法)	非実施	3,092	(78.36)	2,704	(78.97)
	実施	768	(19.46)	651	(19.01)
	陽性	677	(88.15)	577	(88.63)
	陰性	34	(4.43)	31	(4.76)

患者因子	安全性解析対象		奏効率解析対象	
	症例数	(%)	症例数	(%)
計	3,946		3,424	
	不明	57 (7.42)	43 (6.61)	
	不明・未記載	86 (2.18)	69 (2.02)	
本剤投与開始時の状態：病期(Stage)	IIIb 期	111 (2.81)	92 (2.69)	
	T4IIIc 期	109 (2.76)	98 (2.86)	
	IV 期	3,461 (87.71)	3,017 (88.11)	
	不明・未記載	265 (6.72)	217 (6.34)	
本剤投与開始時の状態：原発巣の状態	再発無し	2,264 (57.37)	1,950 (56.95)	
	再発有り	1,358 (34.41)	1,195 (34.90)	
	不明・未記載	324 (8.21)	279 (8.15)	
本剤投与開始時の状態：転移の有無	無	70 (1.77)	45 (1.31)	
	有	3,876 (98.23)	3,379 (98.69)	
	不明・未記載	0 (0.00)	0 (0.00)	
本剤投与開始時の状態：転移部位(リンパ節)	無	2,096 (53.12)	1,779 (51.96)	
	有	1,850 (46.88)	1,645 (48.04)	
	不明・未記載	0 (0.00)	0 (0.00)	
本剤投与開始時の状態：転移部位(骨)	無	2,263 (57.35)	1,968 (57.48)	
	有	1,683 (42.65)	1,456 (42.52)	
	不明・未記載	0 (0.00)	0 (0.00)	
本剤投与開始時の状態：転移部位(乳房)	無	3,655 (92.63)	3,168 (92.52)	
	有	291 (7.37)	256 (7.48)	
	不明・未記載	0 (0.00)	0 (0.00)	
本剤投与開始時の状態：転移部位(胸壁)	無	3,382 (85.71)	2,925 (85.43)	
	有	564 (14.29)	499 (14.57)	
	不明・未記載	0 (0.00)	0 (0.00)	
本剤投与開始時の状態：転移部位(肝臓)	無	2,595 (65.76)	2,246 (65.60)	
	有	1,351 (34.24)	1,178 (34.40)	
	不明・未記載	0 (0.00)	0 (0.00)	
本剤投与開始時の状態：転移部位(肺)	無	2,332 (59.10)	1,994 (58.24)	
	有	1,614 (40.90)	1,430 (41.76)	
	不明・未記載	0 (0.00)	0 (0.00)	
本剤投与開始時の状態：転移部位(脳)	無	2,820 (71.46)	2,444 (71.38)	

患者因子	安全性解析対象		奏効率解析対象		
	症例数	(%)	症例数	(%)	
計	3,946		3,424		
	有	1,126	(28.54)	980	(28.62)
	不明・未記載	0	(0.00)	0	(0.00)
本剤投与開始時の状態：転移部位(その他)	無	3,437	(87.10)	2,959	(86.42)
	有	509	(12.90)	465	(13.58)
	不明・未記載	0	(0.00)	0	(0.00)
本剤投与開始時の状態：脳転移数	1箇所	289	(7.32)	260	(7.59)
	2箇所	126	(3.19)	111	(3.24)
	3箇所以上	392	(9.93)	347	(10.13)
	不明・未記載	3,139	(79.55)	2,706	(79.03)
本剤投与開始時の状態：脳転移の最大長径	～<1.0 cm	856	(21.69)	760	(22.20)
	1.0 cm ≤ ～<2.0 cm	5	(0.13)	4	(0.12)
	2.0 cm ≤ ～	0	(0.00)	0	(0.00)
	不明・未記載	3,085	(78.18)	2,660	(77.69)
本剤投与開始時の状態 (Performance status) (ECOG 分類)	0	1,664	(42.17)	1,437	(41.97)
	1	1,607	(40.72)	1,442	(42.11)
	2	379	(9.60)	321	(9.38)
	3	240	(6.08)	186	(5.43)
	4	44	(1.12)	30	(0.88)
	不明・未記載	12	(0.30)	8	(0.23)
出産歴 ※女性を対象とする	無	1,255	(31.84)	1,050	(30.71)
	有	2,686	(68.16)	2,369	(69.29)
	不明・未記載	0	(0.00)	0	(0.00)
原病発症以前のホルモン治療歴	無	3,755	(95.16)	3,250	(94.92)
	有	191	(4.84)	174	(5.08)
	不明・未記載	0	(0.00)	0	(0.00)
本剤投与前検査(心機能検査所見：MUGA)	正常	12	(0.30)	9	(0.26)
	異常	0	(0.00)	0	(0.00)
	不明・未記載	3,934	(99.70)	3,415	(99.74)
本剤投与前検査 (心機能検査所見：MUGA 左室駆出率 (LVEF))	～<50%	0	(0.00)	0	(0.00)
	50% ≤ ～<80%	11	(0.28)	9	(0.26)
	80% ≤ ～	0	(0.00)	0	(0.00)
	不明・未記載	3,935	(99.72)	3,415	(99.74)
本剤投与前検査(心機能検査所見：心エコー)	正常	2,261	(57.30)	2,004	(58.53)

患者因子	安全性解析対象		奏効率解析対象		
	症例数	(%)	症例数	(%)	
計	3,946		3,424		
	異常	233	(5.90)	206	(6.02)
	不明・未記載	1,452	(36.80)	1,214	(35.46)
本剤投与前検査	～<50%	54	(1.37)	46	(1.34)
(心機能検査所見：心エコー 左室駆出率	50%≤～<80%	2,244	(56.87)	2,002	(58.47)
(LVEF))	80%≤～	87	(2.20)	70	(2.04)
	不明・未記載	1,561	(39.56)	1,306	(38.14)
本剤投与前検査(胸部画像所見)	正常	1,793	(45.44)	1,568	(45.79)
	異常	1,462	(37.05)	1,315	(38.41)
	不明・未記載	691	(17.51)	541	(15.80)
本剤投与前検査(呼吸機能検査所見)	正常	398	(10.09)	356	(10.40)
	異常	42	(1.06)	37	(1.08)
	不明・未記載	3,506	(88.85)	3,031	(88.52)

3.4 本剤の投与状況

本剤の投与状況を [Table 3-2](#) に示す。

本剤の平均 1 日投与量は、 $1,214.29 \pm 117.876$ mg (平均値±標準偏差) であり、1,250 mg 以上、1,500 mg 以下に 80.69% (3,184/3,946 例) と最も多く分布していた。1,500 mg を超えて投与された患者は 0.18% (7/3,946 例)、不明未記載が 80 例であった。また、カペシタビン併用時の本剤の平均 1 日投与量は、 $1,215.84 \pm 115.524$ mg (平均値±標準偏差) であり、1,250 mg 以上、1,500 mg 以下に 81.21% (3,077/3,789 例) と最も多く分布していた。1,500 mg を超えて投与された患者は 0.18% (7/3,789 例)、不明未記載が 66 例であった。カペシタビン併用患者は 96.02% (3,789/3,946 例) であり、ほとんどの患者が添付文書の用法及び用量に従って投与されていた。

【添付文書中の用法及び用量】

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

1. カペシタビンとの併用：1,250 mg
2. アロマターゼ阻害剤との併用：1,500 mg

Table 3-2 本剤の投与状況（安全性解析対象症例）

患者因子	安全性解析対象	
	症例数	(%)
計	3,946	
本剤の平均1日投与量	~< 1,250 mg	675 (17.11)
平均値±SD=1,214.29 ± 117.876	1,250 mg ≤ ~ ≤ 1,500 mg	3,184 (80.69)
中央値 [最小~最大]=1,250.00 [250.0 ~ 2,500.0]	1,500 mg < ~	7 (0.18)
	不明・未記載	80 (2.03)
本剤の総投与量	~< 50,000 mg	529 (13.41)
平均値±SD=216,393.0 ± 150,498.80	50,000 mg ≤ ~< 100,000 mg	530 (13.43)
中央値 [最小~最大]=192,500.0 [1,250 ~ 1,271,250]	100,000 mg ≤ ~< 150,000 mg	499 (12.65)
	150,000 mg ≤ ~< 200,000 mg	420 (10.64)
	200,000 mg ≤ ~< 250,000 mg	472 (11.96)
	250,000 mg ≤ ~< 300,000 mg	313 (7.93)
	300,000 mg ≤ ~< 350,000 mg	214 (5.42)
	350,000 mg ≤ ~< 400,000 mg	222 (5.63)
	400,000 mg ≤ ~	667 (16.90)
	不明・未記載	80 (2.03)
本剤の投与期間	~ ≤ 7 日	65 (1.65)
平均値±SD=184.6 ± 124.49	7 日 < ~ ≤ 14 日	87 (2.20)
中央値 [最小~最大]=168.0 [1 ~ 1,017]	14 日 < ~ ≤ 28 日	210 (5.32)
	28 日 < ~ ≤ 56 日	323 (8.19)
	56 日 < ~ ≤ 84 日	363 (9.20)
	84 日 < ~ ≤ 168 日	887 (22.48)
	168 日 < ~ ≤ 252 日	768 (19.46)
	252 日 < ~ ≤ 365 日	944 (23.92)
	365 日 < ~	221 (5.60)
	不明・未記載	78 (1.98)
カペシタビンの平均1日投与量	~< 2,400 mg	1,424 (36.09)
平均値±SD=2,302.79 ± 667.664	2,400 mg ≤ ~< 3,000 mg	1,270 (32.18)
中央値 [最小~最大]=2,400.00 [300.0 ~ 5,179.4]	3,000 mg ≤ ~< 3,600 mg	788 (19.97)
	3,600 mg ≤ ~< 4,200 mg	118 (2.99)
	4,200 mg ≤ ~< 4,800 mg	16 (0.41)
	4,800 mg ≤ ~	2 (0.05)
	不明・未記載	328 (8.31)
カペシタビンの総投与量	~< 50,000 mg	493 (12.49)
平均値±SD=252,231.7 ± 198,350.92	50,000 mg ≤ ~< 100,000 mg	446 (11.30)

患者因子	安全性解析対象	
	症例数	(%)
計	3,946	
中央値 [最小～最大]=205,200.0 [1,200 ～ 1,470,600]	100,000 mg ≤ ～ < 150,000 mg	429 (10.87)
	150,000 mg ≤ ～ < 200,000 mg	373 (9.45)
	200,000 mg ≤ ～ < 250,000 mg	326 (8.26)
	250,000 mg ≤ ～ < 300,000 mg	314 (7.96)
	300,000 mg ≤ ～ < 350,000 mg	260 (6.59)
	350,000 mg ≤ ～ < 400,000 mg	209 (5.30)
	400,000 mg ≤ ～	768 (19.46)
	不明・未記載	328 (8.31)
カペシタビンの投与期間 平均値±SD=170.8 ± 123.84 中央値 [最小～最大]=150.0 [1 ～ 937]	～ ≤ 7 日	91 (2.31)
	7 日 < ～ ≤ 14 日	139 (3.52)
	14 日 < ～ ≤ 28 日	196 (4.97)
	28 日 < ～ ≤ 56 日	379 (9.60)
	56 日 < ～ ≤ 84 日	368 (9.33)
	84 日 < ～ ≤ 168 日	821 (20.81)
	168 日 < ～ ≤ 252 日	721 (18.27)
	252 日 < ～ ≤ 365 日	793 (20.10)
	365 日 < ～	172 (4.36)
不明・未記載	266 (6.74)	
コンプライアンス	指示通り服用	3,389 (85.88)
	指示通り服用せず	454 (11.51)
	不明・未記載	103 (2.61)

3.4.1 中止・脱落症例

本剤の投与状況と終了・中止理由，及び本剤とカペシタビン併用患者の投与状況と終了・中止理由を [Table 3-3](#) 及び [Table 3-4](#) に示す。

安全性解析対象症例 3,946 例のうち，3,789 例はカペシタビンを併用していた。

本剤，またはカペシタビン併用患者の投与終了・中止した症例は，それぞれ 3,140 例（79.57%）及び 2,899 例（76.51%）であり，本剤またはカペシタビン併用患者の主な中止理由は，「原疾患の増悪」がそれぞれ 2,087 例（52.89%）及び 1,846 例（48.72%），「有害事象」がそれぞれ 631 例（15.99%）及び 673 例（17.76%）であった。

Table 3-3 本剤の投与状況と終了・中止理由（安全性解析対象症例）

	症例数(%)*	
安全性解析対象症例	3,946	
投与継続	730	(18.50)
投与継続不明・未記載	76	(1.93)
投与終了・中止	3,140	(79.57)
投与終了・中止理由(重複あり)		
原疾患の増悪	2,087	(52.89)
有害事象	631	(15.99)
原疾患による死亡	205	(5.20)
その他	187	(4.74)
転院	143	(3.62)
投与スケジュールの終了	35	(0.89)
来院せず	25	(0.63)
不明	7	(0.18)

*(%)の分母は安全性解析対象症例数

Table 3-4 本剤とカペタシタピン併用患者の投与状況と終了・中止理由（安全性解析対象症例）

	症例数(%)*	
安全性解析対象症例（カペシタビン併用）	3,789	
投与継続	644	(17.00)
投与継続不明・未記載	246	(6.49)
投与終了・中止	2,899	(76.51)
投与終了・中止理由(重複あり)		
原疾患の増悪	1,846	(48.72)
有害事象	673	(17.76)
原疾患による死亡	157	(4.14)
その他	194	(5.12)
転院	107	(2.82)
投与スケジュールの終了	48	(1.27)
来院せず	16	(0.42)
不明	7	(0.18)

*(%)の分母は安全性解析対象症例数（カペシタビン併用例）

3.5 安全性

3.5.1 有害事象及び副作用発現状況

3.5.1.1 有害事象発現状況

有害事象の主な発現状況を [Table 3-5](#) に示す。

安全性解析対象症例 3,946 例中 3,168 例 (80.28%) に有害事象を認めた。

主な有害事象は、下痢 41.76% (1,648/3,946 例)，手掌・足底発赤知覚不全症候群 29.17% (1,151/3,946 例)，発疹 15.71% (620/3,946 例)，爪囲炎 12.52% (494/3,946 例)，肝機能異常 10.52% (415/3,946 例)，口内炎 9.17% (362/3,946 例)，悪心 7.73% (305/3,946 例) 及び食欲減退 5.50% (217/3,946 例) であった。

Table 3-5 主な有害事象発現状況 (安全性解析対象症例)

SOC	PT	安全性解析対象症例 N=3,946	
		発現症例数 (%)	
合計		3,168	(80.28)
感染症および寄生虫症		658	(16.68)
	爪囲炎	494	(12.52)
血液およびリンパ系障害		71	(1.80)
	貧血	44	(1.12)
代謝および栄養障害		264	(6.69)
	食欲減退	217	(5.50)
神経系障害		215	(5.45)
	感覚鈍麻	83	(2.10)
胃腸障害		1,984	(50.28)
	下痢	1,648	(41.76)
	口内炎	362	(9.17)
	悪心	305	(7.73)
	嘔吐	158	(4.00)
	便秘	48	(1.22)
肝胆道系障害		526	(13.33)
	肝機能異常	415	(10.52)
	高ビリルビン血症	50	(1.27)
	肝障害	43	(1.09)
皮膚および皮下組織障害		1,973	(50.00)
	手掌・足底発赤知覚不全症候群	1,151	(29.17)
	発疹	620	(15.71)
	湿疹	108	(2.74)
	そう痒症	90	(2.28)

SOC	PT	安全性解析対象症例 N=3,946 発現症例数 (%)	
		皮膚亀裂	74
	皮膚乾燥	61	(1.55)
	色素沈着障害	55	(1.39)
	ざ瘡様皮膚炎	49	(1.24)
	紅斑	49	(1.24)
	皮膚障害	48	(1.22)
	ざ瘡	41	(1.04)
一般・全身障害および投与部位の状態		333	(8.44)
	倦怠感	165	(4.18)
	発熱	71	(1.80)
	疲労	45	(1.14)
臨床検査		346	(8.77)
	血中ビリルビン増加	115	(2.91)
	白血球数減少	65	(1.65)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	63	(1.60)
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	48	(1.22)

同一症例に同一事象 (PT) が複数回発現した場合, 1 例としてカウント

MedDRA/J version 19.1

3.5.1.2 重篤な有害事象発現状況

安全性解析対象症例 3,946 例中 474 例 (12.01%) に重篤な有害事象を認めた。

主な重篤な有害事象は下痢 2.61% (103/3,946 例), 肝機能異常 1.39% (55/3,946 例) 及び手掌・足底発赤知覚不全症候群 1.12% (44/3,946 例) であった。

3.5.1.3 副作用発現状況

安全性解析対象症例 3,946 例中 2,941 例 (74.53%) に副作用を認めた。

主な副作用は, 下痢 41.05% (1,620/3,946 例), 手掌・足底発赤知覚不全症候群 23.14% (913/3,946 例), 発疹 15.51% (612/3,946 例), 爪囲炎 12.32% (486/3,946 例), 肝機能異常 8.54% (337/3,946 例), 口内炎 8.51% (336/3,946 例) 及び悪心 7.30% (288/3,946 例) であった。

承認時までの副作用発現割合は 90.41% (264/292 例) であり, 主な副作用は下痢 64.04% (187/292 例), 手掌・足底発赤知覚不全症候群 34.25% (100/292 例), 発疹 29.45% (86/292 例), 爪囲炎 5.14% (15/292 例), 肝機能異常 0.00% (0/292 例), 口内炎 19.52% (57/292 例), 及び悪心 34.93% (102/292 例) であった。本調査では肝機能異常を除いて, 発現している主な副作用は臨床試験でも認められており, 副作用発現割合は承認時までの割合と比較して概ね低かった。

3.5.1.4 重篤な副作用発現状況

安全性解析対象症例 3,946 例中 364 例（9.22%）に重篤な副作用を認めた。

主な重篤な副作用は、下痢 2.56%（101/3,946 例）、肝機能異常 0.94%（37/3,946 例）、手掌・足底発赤知覚不全症候群 0.89%（35/3,946 例）、食欲減退 0.53%（21/3,946 例）及び爪囲炎 0.51%（20/3,946 例）であった。

3.5.1.5 死亡例

転帰が死亡であった副作用一覧を Table 3-6 に示す。

安全性解析対象症例 3,946 例中 1,142 例（28.94%）が死亡した。

有害事象の転帰が死亡であった症例は 44 例（1.12%）であり、そのうち副作用で死亡した症例は 18 例（0.46%）であった。

転帰が死亡であった副作用は、肝機能異常 3 例、肝不全 2 例、肝硬変、肝障害、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、感染、間質性肺疾患、死亡、血圧低下、呼吸困難、心筋梗塞、深部静脈血栓症、爪の障害、爪囲炎、脳炎、敗血症、肺血栓症、吐血、発熱、浮腫及び便秘が各 1 例（重複症例あり）であった。

Table 3-6 転帰が死亡であった副作用一覧

症例番号	年齢(歳)	死因	有害事象名	発現までの日数 ¹	転帰までの日数 ²	転帰	重篤度	本剤との因果関係
			PT					
1	54	原癌死	深部静脈血栓症	15	49	死亡	重篤	否定できない
			肺血栓症	22	42	死亡	重篤	否定できない
2	53	原疾患以外	心筋梗塞	102	1	死亡	重篤	否定できない
3	79	原癌死	浮腫	9	115	死亡	重篤	否定できない
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	123	死亡	重篤	否定できない
			アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	123	死亡	重篤	否定できない
4	44	原癌死	肝機能異常	15	11	死亡	重篤	否定できない
5	80	原疾患以外	脳炎	28	6	死亡	重篤	否定できない
6	68	原疾患以外	肝不全	8	21	死亡	重篤	否定できない
7	72	不明	死亡	99	4	死亡	重篤	否定できない
8	70	原癌死	便秘	-	-	死亡	重篤	否定できない
			爪囲炎	-	-	死亡	重篤	疑われる
9	48	原癌死	肝硬変	24	21	死亡	重篤	否定できない
10	66	原癌死	間質性肺疾患	26	1	死亡	重篤	否定できない
11	50	原疾患以外	敗血症	293	6	死亡	重篤	否定できない
12	54	原癌死	呼吸困難	12	13	死亡	重篤	否定できない
			血圧低下	13	12	死亡	重篤	否定できない
			発熱	13	12	死亡	重篤	否定できない

症例番号	年齢(歳)	死因	有害事象名	発現までの日数 ^{*1}	転帰までの日数 ^{*2}	転帰	重篤度	本剤との因果関係
			PT					
			肝機能異常	15	10	死亡	重篤	否定できない
13	75	原疾患以外	肝不全	35	40	死亡	重篤	疑われる
14	66	原癌死	感染	263	1	死亡	重篤	疑われる
15	60	原疾患以外	吐血	59	1	死亡	重篤	不明
16	66	原癌死	肝機能異常	92	56	死亡	重篤	否定できない
17	51	原癌死	肝障害	167	80	死亡	重篤	否定できない
18	44	不明	爪の障害	1	-	死亡	重篤	確実

*1 発現日 - 初回投与日 + 1

*2 転帰日 - 発現日 + 1

3.5.2 重点調査項目

3.5.2.1 心機能障害、肝機能障害を合併する患者の副作用発現状況

3.5.2.1.1 心機能障害を合併する患者の副作用発現状況

心機能障害を合併する患者及び合併しない患者の主な副作用発現状況を [Table 3-7](#)、主な重篤な副作用発現状況を [Table 3-8](#)、重篤な「心臓障害」の副作用発現状況を [Table 3-9](#) に示す。

安全性解析対象症例 3,946 例中、心機能障害を合併する患者を 204 例認めた。

心機能障害を合併する患者の副作用発現割合は、86.27% (176/204 例) であり、心機能障害を合併しない患者の副作用発現割合 73.89% (2,765/3,742 例) であった。また、[3.5.2.2.1](#) で記載する通り、心機能障害は心機能障害を合併する患者で有害事象の発現割合が高かった。

心機能障害を合併する患者の主な副作用は、下痢 51.47% (105/204 例)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 25.49% (52/204 例)、発疹 18.14% (37/204 例)、爪囲炎 16.67% (34/204 例)、肝機能異常 15.20% (31/204 例)、口内炎 14.71% (30/204 例) 及び悪心 10.78% (22/204 例) であった。また、心機能障害を合併しない患者の主な副作用は、下痢 40.49% (1,515/3,742 例)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 23.01% (861/3,742 例)、発疹 15.37% (575/3,742 例)、爪囲炎 12.08% (452/3,742 例)、口内炎及び肝機能異常が各 8.18% (306/3,742 例) 及び悪心 7.11% (266/3,742 例) であり、心機能障害を合併する患者及び合併しない患者で副作用の発現割合や種類に特記すべき違いは認めなかった。

心機能障害を合併する患者の重篤な副作用発現割合は 13.73% (28/204 例) であり、心機能障害を合併しない患者の重篤な副作用発現割合は 8.98% (336/3,742 例) であった。

心機能障害を合併する患者の主な重篤な副作用は、下痢 4.41% (9/204 例)、脱水 1.47% (3/204 例) であった。心機能障害を合併しない患者の主な重篤な副作用は、下痢 2.46% (92/3,742 例) であり、心機能障害を合併する患者及び合併しない患者で主な重篤な副作用の種類に特記すべき

違いは認めなかった。また心機能障害を合併する患者の重篤な副作用の転帰は、28例中、回復17例（60.71%）、軽快6例（21.43%）、死亡2例（7.14%）、未回復3例（10.71%）であった。

心機能障害を合併する又は合併しない患者の重篤な「心臓障害」の発現状況について比較したところ、心機能障害を合併する患者では、心不全及び右室不全が各 0.49%（1/204例）、心機能障害を合併しない患者では、心不全 0.13%（5/3,742例）、急性心筋梗塞 0.05%（2/3,742例）、うっ血性心不全、心肺停止、心筋梗塞、心嚢液貯留、左室機能不全及びストレス心筋症が各 0.03%（1/3,742例）であった。両群の重篤な心臓障害の副作用発現割合は同程度であり、その発現割合は1%未満であった。

なお、心不全等に関しては、添付文書の慎重投与の項に「心不全症状のある患者又はその既往歴のある患者、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、臨床で重大な心臓弁膜症のある患者」について記載し、本剤の投与開始に際して、医師及び医療機関への注意喚起をしている。また、重要な基本的注意及び重大な副作用の項に「心不全等の重篤な心臓障害があらわれることがあるので、必ず本剤投与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」旨を記載し、本剤の投与中における医師及び医療機関への注意喚起をしている。

Table 3-7 心機能障害を合併する患者及び合併しない患者の主な副作用発現状況

心機能障害「有」 (204例)			心機能障害「無」 (3,742例)		
副作用発現症例数	176例		副作用発現症例数	2,765例	
副作用発現割合	86.27%		副作用発現割合	73.89%	
事象名	例数 (発現割合)		事象名	例数 (発現割合)	
下痢	105	(51.47)	下痢	1,515	(40.49)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	52	(25.49)	手掌・足底発赤知覚不全症候群	861	(23.01)
発疹	37	(18.14)	発疹	575	(15.37)
爪囲炎	34	(16.67)	爪囲炎	452	(12.08)
肝機能異常	31	(15.20)	肝機能異常	306	(8.18)
口内炎	30	(14.71)	口内炎	306	(8.18)
悪心	22	(10.78)	悪心	266	(7.11)

Table 3-8 心機能障害を合併する患者及び合併しない患者の主な重篤な副作用発現状況

心機能障害「有」 (204 例)			心機能障害「無」 (3,742 例)		
重篤な副作用発現症例数	28 例		重篤な副作用発現症例数	336 例	
重篤な副作用発現割合	13.73%		重篤な副作用発現割合	8.98%	
事象名	例数 (発現割合)		事象名	例数 (発現割合)	
下痢	9	(4.41)	下痢	92	(2.46)
脱水	3	(1.47)	脱水	4	(0.11)
肝機能異常	2	(0.98)	肝機能異常	35	(0.94)
悪心	2	(0.98)	悪心	17	(0.45)
間質性肺疾患	2	(0.98)	間質性肺疾患	12	(0.32)
発疹	2	(0.98)	発疹	10	(0.27)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1	(0.49)	手掌・足底発赤知覚不全症候群	34	(0.91)
爪囲炎	1	(0.49)	爪囲炎	19	(0.51)
食欲減退	0	(0.00)	食欲減退	21	(0.56)

Table 3-9 心機能障害を合併する患者及び合併しない患者の重篤な「心臓障害」の副作用発現状況

心機能障害「有」 (204 例)			心機能障害「無」 (3,742 例)		
事象名	例数 (発現割合)		事象名	例数 (発現割合)	
心不全	1	(0.49)	心不全	5	(0.13)
右室不全	1	(0.49)	右室不全	0	(0.00)
急性心筋梗塞	0	(0.00)	急性心筋梗塞	2	(0.05)
うっ血性心不全	0	(0.00)	うっ血性心不全	1	(0.03)
心肺停止	0	(0.00)	心肺停止	1	(0.03)
心筋梗塞	0	(0.00)	心筋梗塞	1	(0.03)
心嚢液貯留	0	(0.00)	心嚢液貯留	1	(0.03)
左室機能不全	0	(0.00)	左室機能不全	1	(0.03)
ストレス心筋症	0	(0.00)	ストレス心筋症	1	(0.03)

3.5.2.1.2 肝機能障害を合併する患者の副作用発現状況

肝機能障害を合併する患者及び合併しない患者の主な副作用発現状況を [Table 3-10](#)、主な重篤な副作用発現状況を [Table 3-11](#)、重篤な「肝胆道系障害」の副作用発現状況を [Table 3-12](#) に示す。

安全性解析対象症例 3,946 例のうち、肝機能障害を合併する患者は 251 例であった。

肝機能障害を合併する患者の副作用発現割合は、77.69% (195/251 例) であり、肝機能障害を合併しない患者の副作用発現割合は 74.32% (2,746/3,695 例) であった。

肝機能障害を合併する患者の主な副作用は、下痢 46.61% (117/251 例)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 20.32% (51/251 例)、肝機能異常 18.33% (46/251 例)、発疹 15.14% (38/251 例)、及び爪囲炎 14.34% (36/251 例) であった。また、肝機能障害を合併しない患者の主な副作用は、

下痢 40.68% (1,503/3,695 例) , 手掌・足底発赤知覚不全症候群 23.33% (862/3,695 例) , 肝機能異常 7.88% (291/3,695 例) , 発疹 15.53% (574/3,695 例) , 及び爪囲炎 12.18% (450/3,695 例) であった。肝機能障害を合併する患者及び合併しない患者で副作用発現割合は、合併する患者で肝機能異常の発現割合が高かったが、その他事象の発現割合や副作用の種類に特記すべき違いは認めなかった。

肝機能障害を合併する患者の重篤な副作用発現割合は 13.55% (34/251 例) であり、肝機能障害を合併しない患者の重篤な副作用発現割合は 8.93% (330/3,695 例) であった。

肝機能障害を合併する患者の主な重篤な副作用は、肝機能異常及び下痢が各 3.19% (8/251 例) , 悪心 1.99% (5/251 例) , 倦怠感及び食欲減退が各 1.20% (3/251 例) であった。また、肝機能障害を合併しない患者の主な重篤な副作用は、下痢 2.52% (93/3,695 例) , 手掌・足底発赤知覚不全症候群 0.95% (35/3,695 例) , 肝機能異常 0.78% (29/3,695 例) , 及び爪囲炎 0.54% (20/3,695 例) であった。肝機能障害を合併する患者及び合併しない患者で重篤な副作用の発現割合は、合併する患者で肝機能異常の発現割合が高かったが、その他事象の発現割合や種類に特記すべき違いは認めなかった。

肝機能障害を合併する患者の重篤な副作用の転帰は、34 例中、回復及び軽快が各 8 例 (23.53%) , 死亡 7 例 (20.59%) , 未回復 9 例 (26.47%) , 不明 2 例 (5.88%) であった。

肝機能障害を合併する患者及び合併しない患者で重篤な副作用の種類と発現割合について検討したところ、合併する患者で肝機能異常の発現割合が高かったが、その他事象の副作用発現割合や副作用の種類に特記すべき違いは認めなかった。本剤は主に肝臓で代謝されるため、肝機能障害を合併する患者では AUC が増加することが知られており、肝機能関連の副作用発現が高くなる可能性がある。本調査では、重篤な副作用は回復、軽快する患者も多かったものの、死亡例も認められていることから、肝機能障害を合併する患者への本剤投与は注意が必要である。

なお、添付文書の慎重投与の項に、「肝機能障害のある患者〔肝機能障害が悪化するおそれがある。ラパチニブは主として肝臓で代謝されるので、AUCが増加するおそれがある。〕」を記載し、医師及び医療機関への注意喚起をしている。

Table 3-10 肝機能障害を合併する患者及び合併しない患者の主な副作用発現状況

肝機能障害の「有」 (251 例)		肝機能障害「無」 (3,695 例)	
副作用発現症例数	195 例	副作用発現症例数	2,746 例
副作用発現割合	77.69%	副作用発現割合	74.32%
事象名 (PT)	例数 (発現割合)	事象名 (PT)	例数 (発現割合)
下痢	117 (46.61)	下痢	1,503 (40.68)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	51 (20.32)	手掌・足底発赤知覚不全症候群	862 (23.33)
肝機能異常	46 (18.33)	肝機能異常	291 (7.88)
発疹	38 (15.14)	発疹	574 (15.53)

肝機能障害の「有」 (251 例)		肝機能障害「無」 (3,695 例)	
爪囲炎	36 (14.34)	爪囲炎	450 (12.18)

Table 3-11 肝機能障害を合併する患者及び合併しない患者の主な重篤な副作用発現状況

肝機能障害の「有」 (251 例)			肝機能障害の「無」 (3,695 例)		
重篤な副作用発現症例数	34 例		重篤な副作用発現症例数	330 例	
重篤な副作用発現割合	13.55%		重篤な副作用発現割合	8.93%	
事象名 (PT)	例数 (発現割合)		事象名 (PT)	例数 (発現割合)	
下痢	8	(3.19)	下痢	93	(2.52)
肝機能異常	8	(3.19)	肝機能異常	29	(0.78)
悪心	5	(1.99)	悪心	14	(0.38)
倦怠感	3	(1.20)	倦怠感	12	(0.32)
食欲減退	3	(1.20)	食欲減退	18	(0.49)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	(0.00)	手掌・足底発赤知覚不全症候群	35	(0.95)
爪囲炎	0	(0.00)	爪囲炎	20	(0.54)

Table 3-12 肝機能障害を合併する患者及び合併しない患者の重篤な「肝胆道系障害」の副作用発現状況

肝機能障害の「有」 (251 例)			肝機能障害「無」 (3,695 例)		
事象名 (PT)	例数 (発現割合)		事象名 (PT)	例数 (発現割合)	
肝機能異常	8	(3.19)	肝機能異常	29	(0.78)
黄疸	1	(0.40)	黄疸	5	(0.14)
肝不全	1	(0.40)	肝不全	1	(0.03)
胆管炎	1	(0.40)	胆管炎	0	(0.00)
肝硬変	1	(0.40)	肝硬変	0	(0.00)
肝障害	1	(0.40)	肝障害	0	(0.00)
高ビリルビン血症	0	(0.00)	高ビリルビン血症	2	(0.05)

3.5.2.2 心機能異常（駆出率低下等），間質性肺疾患，肝機能異常，発疹及びに皮膚異常，及び下痢の有害事象発現状況

3.5.2.2.1 心機能異常（駆出率低下等）の有害事象発現状況

患者背景要因別の心機能異常の有害事象発現状況を、[Table 3-13](#) に示す。

安全性解析対象症例 3,946 例のうち、68 例に心機能異常に関連した有害事象を認め、有害事象の発現割合は 1.72% (68/3,946 例) であった。

心機能異常に関連した有害事象のうち、23例に重篤な有害事象を認め、主な重篤な有害事象は心不全6例、心嚢液貯留4例、急性心筋梗塞、心電図異常、及び駆出率減少が各2例であった。転帰は、死亡4例（17.39%）、後遺症1例（4.35%）、未回復4例（17.39%）、不明4例（17.39%）であった以外はいずれも回復又は軽快であった。

心機能異常に関連した有害事象発現に影響を及ぼすと考えられる要因について検討した結果、心機能障害を合併しない患者に比べて、合併する患者で心機能異常に関連した有害事象の発現割合が有意に高かった。詳細は以下のとおりであった。

合併症（心機能障害）

心機能異常に関連した有害事象の発現割合は、心機能障害を合併する患者で8.82%、合併しない患者で1.34%であり、心機能障害を合併する患者の方が有害事象発現割合が高かった。

また、本剤とカペシタビンの併用による国内臨床試験の心機能異常の有害事象発現割合は6%であり、本調査での心機能異常の有害事象発現割合は臨床試験時と類似していたが、心機能障害は本剤及びカペシタビン投与により発現する副作用であるため注意が必要である。

なお、添付文書の重要な基本的注意の項に、「心不全等の重篤な心障害があらわれることがあるので、必ず本剤投与開始前には心機能検査を行い、患者の心機能を確認すること、また、本剤投与中は適宜心機能検査（心エコー等）を行う等、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には休薬、減量又は中止し、適切な処置を行うこと。」と記載し、医師及び医療機関への注意喚起をしている。

Table 3-13 患者背景要因別心機能異常の有害事象発現状況

患者背景要因		症例数	心機能異常 発現症例数 (%)	オッズ比 (95% CI)	
安全性解析対象症例		3,946	68 (1.72)	--	--
合併症(心機能障害)	無*	3,742	50 (1.34)	--	--
	有	204	18 (8.82)	7.15	(4.09, 12.49)
	不明・未記載	0	0 (-)	--	--
原疾患に対する治療歴 ホルモン/化学療法	無*	108	3 (2.78)	--	--
	有	3,838	65 (1.69)	0.60	(0.19, 1.95)
	不明・未記載	0	0 (-)	--	--
原疾患に対する治療歴 放射線療法	無*	1,677	24 (1.43)	--	--
	有	2,269	44 (1.94)	1.36	(0.82, 2.25)
	不明・未記載	0	0 (-)	--	--
原疾患に対する治療歴 手術歴	無*	714	12 (1.68)	--	--
	有	3,232	56 (1.73)	1.03	(0.55, 1.93)
	不明・未記載	0	0 (-)	--	--

患者背景要因		症例数	心機能異常 発現症例数 (%)		オッズ比 (95% CI)	
安全性解析対象症例		3,946	68	(1.72)	--	--
カペシタビン併用	無*	157	4	(2.55)	--	--
	有	3,789	64	(1.69)	0.66	(0.24, 1.83)
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--
平均 1 日投与量	～<1,250 mg	675	14	(2.07)	1.25	(0.69, 2.27)
中央値：1,250.00	1,250 mg ≤ ～ ≤ 1,500 mg*	3,184	53	(1.66)	--	--
	1,500 mg < ～	7	0	(0.00)	--	--
	不明・未記載	80	1	(1.25)	--	--

* オッズ比の基準には「*」を付した。

不明・未記載はオッズ比の算出対象外とした。

--：算出対象外

3.5.2.2.2 間質性肺疾患の有害事象発現状況

患者背景要因別の間質性肺疾患発現状況を、Table 3-14 に示す。

安全性解析対象症例 3,946 例のうち、26 例に「間質性肺疾患」を認め、有害事象の発現割合は 0.66% (26/3,946 例) であった。

このうち重篤な有害事象は 16 例であり、転帰は死亡 1 例 (6.25%)、未回復 2 例 (12.50%) であった以外はいずれも回復又は軽快であった。

間質性肺疾患に関連した有害事象発現に影響を及ぼすと考えられる要因について検討した結果、特記すべき要因は認めなかった。

本剤とカペシタビンの併用による国内臨床試験の間質性肺疾患の副作用（国内の臨床試験では有害事象の集計を実施していないため、副作用データを使用）の発現割合は 2%であり、本調査及び臨床試験での間質性肺疾患の発現割合は共に低かった。

添付文書の警告の項に、「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、また、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。」と記載し、医師及び医療機関への注意喚起をしている。

Table 3-14 患者背景要因別間質性肺疾患の有害事象発現状況

患者背景要因		症例数	間質性肺疾患 発現症例数 (%)	オッズ比 (95% CI)	
安全性解析対象症例		3,946	26 (0.66)	--	--
合併症(呼吸器障害)	無*	3,715	24 (0.65)	--	--
	有	231	2 (0.87)	1.34	(0.32, 5.72)
	不明・未記載	0	0 (-)	--	--
原疾患に対する治療歴 ホルモン/化学療法	無*	108	0 (0.00)	--	--
	有	3,838	26 (0.68)	--	--
	不明・未記載	0	0 (-)	--	--
原疾患に対する治療歴 放射線療法	無*	1,677	11 (0.66)	--	--
	有	2,269	15 (0.66)	1.01	(0.46, 2.20)
	不明・未記載	0	0 (-)	--	--
原疾患に対する治療歴 手術歴	無*	714	6 (0.84)	--	--
	有	3,232	20 (0.62)	0.73	(0.29, 1.83)
	不明・未記載	0	0 (-)	--	--
カペシタビン併用	無*	157	2 (1.27)	--	--
	有	3,789	24 (0.63)	0.49	(0.12, 2.11)
	不明・未記載	0	0 (-)	--	--
平均1日投与量 中央値：1,250.00	～<1,250 mg	675	4 (0.59)	0.86	(0.29, 2.49)
	1,250 mg ≤ ～ ≤ 1,500 mg*	3,184	22 (0.69)	--	--
	1,500 mg < ～	7	0 (0.00)	--	--
	不明・未記載	80	0 (0.00)	--	--

* オッズ比の基準には「*」を付した。

不明・未記載はオッズ比の算出対象外とした。

--：算出対象外

3.5.2.2.3 肝機能異常の有害事象発現状況

患者背景要因別の肝機能異常の有害事象発現状況を、Table 3-15 に示す。

安全性解析対象症例 3,946 例のうち、696 例に肝機能異常に関連した有害事象を認め、有害事象の発現割合は 17.64% (696/3,946 例) であった。

このうち、重篤な有害事象は 84 例であり、主な重篤な有害事象は肝機能異常 55 例、黄疸 8 例、胆汁うっ滞性黄疸及び肝障害各 6 例、肝不全 4 例であった。転帰は回復 18 例 (21.43%)、軽快 12 例 (14.29%)、未回復 31 例 (36.90%)、死亡 20 例 (23.81%) 及び不明 3 例 (3.57%) であった。

肝機能異常に関連した有害事象発現に影響を及ぼすと考えられる要因について検討した結果、肝機能障害を合併しない患者に対して合併する患者、原疾患に対するホルモン療法又は化学療法による治療歴「無」に対して「有」、カペシタビン併用「無」に対して「有」、及び 1 日平均投

与量「1,250 mg 以上, 1,500 mg 以内」に対して「1,250 mg 未満」で有害事象の発現割合は有意に高かった。詳細は以下のとおりであった。

合併症（肝機能障害）

肝機能異常の有害事象発現割合は、肝機能障害を合併する患者が 36.25%、合併しない患者が 16.37% であり、肝機能障害を合併する患者の方が有害事象発現割合が高かった。

ホルモン療法又は化学療法による治療歴

肝機能異常の有害事象発現割合は、ホルモン療法又は化学療法による治療歴「有」が 17.87%、治療歴「無」が 9.26% であり、ホルモン療法又は化学療法による治療歴「有」の方が有害事象発現割合が高かった。

カペシタビン併用

肝機能異常の有害事象発現割合は、カペシタビン併用「有」が 17.89%、「無」が 11.46% であり、カペシタビン併用患者の方が有害事象発現割合が高かった。

1 日平均投与量

肝機能異常の有害事象発現割合は、1 日平均投与量「1,250 mg 未満」が 20.89%、「1,250 mg 以上, 1,500 mg 以下」が 16.77% であり、1 日平均投与量「1,250 mg 未満」で有害事象発現割合が高かった。

本剤とカペシタビンの併用による国内臨床試験の肝胆道系障害の副作用（国内の臨床試験では有害事象の集計を実施していないため、副作用データを使用）の発現割合は 10% であった。本調査での肝機能異常の有害事象発現割合は、臨床試験時の発現割合と違いは認めなかったが、肝機能障害は本剤及びカペシタビン投与により発現する副作用であるため注意が必要である。また、肝機能障害を合併する患者では、「10.5.2.1.2 肝機能障害を合併する患者の副作用発現状況」で述べた通り、肝機能異常が多く発現していること、更に、重篤な副作用を発現した場合、死亡につながる症例が確認されていることから、このような患者では、特に注意が必要である。

なお、医師及び医療機関への注意喚起として、添付文書の警告欄に「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」旨が記載されており、また、重大な副作用の項に「肝機能障害：AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、ALP 及び血中ビリルビン等の著しい増加を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。」と記載している。さらに、適正使用ガイドでは、「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（GOT）、ALT（GPT）、ALP及びビリルビン等〕を行うなど、観察を十分に行う」旨を記載している。

Table 3-15 患者背景要因別肝機能異常の有害事象発現状況

患者背景項目		症例数	肝機能異常 発現症例数 (%)		オッズ比 (95% CI)	
安全性解析対象症例		3,946	696	(17.64)	--	--
合併症(肝機能障害)	無*	3,695	605	(16.37)	--	--
	有	251	91	(36.25)	2.90	(2.21, 3.81)
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--
原疾患に対する治療歴 ホルモン/化学療法	無*	108	10	(9.26)	--	--
	有	3,838	686	(17.87)	2.13	(1.11, 4.11)
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--
原疾患に対する治療歴 放射線療法	無*	1,677	283	(16.88)	--	--
	有	2,269	413	(18.20)	1.10	(0.93, 1.29)
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--
原疾患に対する治療歴 手術歴	無*	714	125	(17.51)	--	--
	有	3,232	571	(17.67)	1.01	(0.82, 1.25)
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--
カペシタビン併用	無*	157	18	(11.46)	--	--
	有	3,789	678	(17.89)	1.68	(1.02, 2.77)
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--
平均1日投与量 中央値：1,250.00	～<1,250 mg	675	141	(20.89)	1.31	(1.06, 1.61)
	1,250 mg ≤ ～ ≤ 1,500 mg*	3,184	534	(16.77)	--	--
	1,500 mg < ～	7	2	(28.57)	1.99	(0.39, 10.28)
	不明・未記載	80	19	(23.75)	--	--

* オッズ比の基準には「*」を付した。

不明・未記載はオッズ比の算出対象外とした。

--：算出対象外

3.5.2.2.4 発疹及び皮膚異常の有害事象発現状況

患者背景要因別の発疹及び皮膚異常の有害事象発現状況を、Table 3-16に示す。

安全性解析対象症例 3,946 例のうち、1,974 例に発疹及び皮膚異常に関連した有害事象を認め、有害事象の発現割合は 50.03% (1,974/3,946 例) であった。

このうち、重篤な有害事象は 89 例であり、主な重篤な有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群 44 例、発疹 13 例、及び全身性皮疹 5 例であった。転帰は、回復 38 例 (42.70%)、軽快 40 例 (44.94%)、未回復 9 例 (10.11%)、死亡 1 例 (1.12%)、及び不明 1 例 (1.12%) であった。

発疹及び皮膚異常に関連した有害事象発現に影響を及ぼすと考えられる要因について検討した結果、原疾患に対するホルモン療法又は化学療法による治療歴「無」に対して「有」、カペシタ

ビン併用「無」に対して「有」，及び1日平均投与量「1,250 mg 以上，1,500 mg 以内」に対して「1,250 mg 未満」で有害事象の発現割合は有意に高かった。詳細は以下のとおりであった。

ホルモン療法又は化学療法

発疹及び皮膚異常に関連した有害事象発現割合は，ホルモン療法又は化学療法による治療歴「有」50.36%，治療歴「無」37.96%であり，ホルモン療法又は化学療法による治療歴「有」の方が有害事象発現割合が高かった。

カペシタビン併用患者

発疹及び皮膚異常に関連した有害事象発現割合は，カペシタビン併用「有」50.67%，「無」34.39%であり，カペシタビン併用患者の方が発現割合が高かった。

1日平均投与量

発疹及び皮膚異常に関連した有害事象発現割合は，「1,250 mg 未満」で60.15%，「1,250 mg 以上，1,500 mg 以下」で47.77%であり，「1,250 mg 未満」で発現割合が高かった。

本剤とカペシタビンの併用による国内臨床試験の有害事象発現割合では，発疹関連事象53%，手掌・足底発赤知覚不全症候群76%であった。本調査での皮膚および皮下組織障害に関連した有害事象発現割合は，臨床試験での発疹関連事象の有害事象発現割合と違いは認めなかった。また，本調査の皮膚および皮下組織障害に関連した有害事象は，臨床試験と同様にカペシタビン併用患者で多く認めた。

カペシタビン投与患者では「手掌・足底発赤知覚不全症候群」が高頻度で発現することが知られており，カペシタビン併用が，発疹及び皮膚異常の発現に影響していると考えられる（3.5.2.3 参照）。

添付文書の重大な副作用の項に，「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），多形紅斑等の重度の皮膚障害があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。」と記載し，医師及び医療機関への注意喚起をしている。

Table 3-16 患者背景要因別発疹及び皮膚異常の有害事象発現状況

患者背景項目		症例数	発疹及び皮膚の異常 発現症例数 (%)		オッズ比 (95% CI)	
安全性解析対象症例		3,946	1,974	(50.03)	--	--
原疾患に対する治療歴	無*	108	41	(37.96)	--	--
ホルモン/化学療法	有	3,838	1,933	(50.36)	1.66	(1.12, 2.46)
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--
原疾患に対する治療歴	無*	1,677	836	(49.85)	--	--
放射線療法	有	2,269	1,138	(50.15)	1.01	(0.89, 1.15)
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--
原疾患に対する治療歴	無*	714	353	(49.44)	--	--
手術歴	有	3,232	1,621	(50.15)	1.03	(0.88, 1.21)
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--
カペシタビン併用	無*	157	54	(34.39)	--	--
	有	3,789	1,920	(50.67)	1.96	(1.40, 2.74)
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--
平均 1 日投与量	～<1,250 mg	675	406	(60.15)	1.65	(1.39, 1.95)
中央値：1,250.00	1,250 mg ≤ ～ ≤ 1,500 mg*	3,184	1,521	(47.77)	--	--
	1,500 mg < ～	7	4	(57.14)	1.46	(0.33, 6.52)
	不明・未記載	80	43	(53.75)	--	--

オッズ比の基準には「」を付した。

不明・未記載はオッズ比の算出対象外とした。

--：算出対象外

3.5.2.2.5 下痢の有害事象発現状況

患者背景要因別の下痢の有害事象発現状況を、Table 3-17 に示す。

安全性解析対象症例 3,946 例のうち、1,648 例に下痢に関連した有害事象を認め、有害事象の発現割合は 41.76% (1,648/3,946 例) であった。このうち、重篤な有害事象は 104 例で、重篤な有害事象は下痢 103 例、及び血性下痢 1 例であった。転帰は回復 53 例 (50.96%)、軽快 45 例 (43.27%)、未回復が 4 例 (3.85%)、不明が 2 例 (1.92%) であった。

下痢に関連した有害事象発現に影響を及ぼすと考えられる要因について検討した結果、原疾患に対するホルモン療法又は化学療法、放射線療法による治療歴「無」に対して「有」、及び 1 日平均投与量「1,250 mg 以上、1,500 mg 以内」に対して「1,250 mg 未満」で有害事象の発現割合は有意に高かった。詳細は以下のとおりであった。

ホルモン療法又は化学療法

下痢に関連した有害事象発現割合は、ホルモン療法又は化学療法による治療歴「有」42.26%、治療歴「無」24.07%であった。ホルモン療法又は化学療法による治療歴「無」に対して、「有」の方が有意に発現割合が高かった。

放射線療法による治療歴

下痢に関連した有害事象発現割合は、放射線療法による治療歴「有」の患者44.47%、「無」の患者38.10%であった。放射線療法による治療歴「無」に対して、「有」の方が有意に発現割合が高かった。

1日平均投与量

下痢に関連した有害事象発現割合は、1日平均投与量「1,250 mg未満」の患者58.37%、1日平均投与量「1,250 mg以上, 1,500 mg以下」の患者38.25%であった。「1,250 mg以上, 1,500 mg以下」に対して「1,250 mg未満」の方が有意に発現割合が高かった。

本調査での下痢の有害事象の発現割合は、本剤とカペシタビンの併用による国内臨床試験の発現割合65%と比較すると低かった。

下痢は本剤の有害事象で最も多く発現しており、重篤化した場合であっても、ほとんどの症例で回復、軽快していることから、対症療法等で対応することが可能であったものの、二次的に脱水症状や電解質異常等を発現する恐れがあり、注意が必要である。

なお、添付文書の重大な副作用の項に、「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。」と記載し、医師及び医療機関への注意喚起をしている。

Table 3-17 患者背景要因別下痢の有害事象発現状況

患者背景要因	症例数	下痢 発現症例数 (%)		オッズ比 (95% CI)	
		症例数	(%)	オッズ比	(95% CI)
安全性解析対象症例	3,946	1,648	(41.76)	--	--
原疾患に対する治療歴 ホルモン/化学療法	無*	108	26 (24.07)	--	--
	有	3,838	1,622 (42.26)	2.31	(1.48, 3.61)
	不明・未記載	0	0 (-)	--	--
原疾患に対する治療歴 放射線療法	無*	1,677	639 (38.10)	--	--
	有	2,269	1,009 (44.47)	1.30	(1.14, 1.48)
	不明・未記載	0	0 (-)	--	--
原疾患に対する治療歴 手術歴	無*	714	276 (38.66)	--	--
	有	3,232	1,372 (42.45)	1.17	(0.99, 1.38)
	不明・未記載	0	0 (-)	--	--

患者背景要因		症例数	下痢 発現症例数 (%)		オッズ比 (95% CI)	
カペシタビン併用	無*	157	60	(38.22)	--	--
	有	3,789	1,588	(41.91)	1.17	(0.84, 1.62)
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--
平均 1 日投与量 中央値：1,250.00	～<1,250 mg	675	394	(58.37)	2.26	(1.91, 2.68)
	1,250 mg ≤ ～ ≤ 1,500 mg*	3,184	1,218	(38.25)	--	--
	1,500 mg < ～	7	3	(42.86)	1.21	(0.27, 5.42)
	不明・未記載	80	33	(41.25)	--	--

* オッズ比の基準には「*」を付した。

不明・未記載はオッズ比の算出対象外とした。

--：算出対象外

3.5.2.3 本剤とカペシタビンを併用した場合の副作用発現リスク

本剤とカペシタビンを併用した症例は、安全性解析対象症例 3,946 例のうち 3,789 例であり、副作用発現割合は 75.03% (2,843/3,789 例) であった。カペシタビン非併用症例は 157 例であり、副作用発現割合は 62.42% (98/157 例) であった。カペシタビン併用時の主な副作用及び重篤な副作用の発現状況を Table 3-18 及び Table 3-19 に示す。

カペシタビンを併用した患者では手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現割合が 23.73% (899/3,789 例) であり、カペシタビンを併用しなかった患者 8.92% (14/157 例) に比べ高かった。

また、本剤とカペシタビン併用による国内臨床試験での副作用発現割合は 100% (51/51 例) であり、手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現割合は 76% であった。

カペシタビン併用時と非併用時を比較した結果、副作用発現割合に大きな違いは認めなかったものの、手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現割合は、国内臨床試験と同様に特に高かった。カペシタビン併用患者では、「手掌・足底発赤知覚不全症候群」が高頻度で発現することが知られており、カペシタビンの併用が本事象の発現に影響していると考えられる。

なお、添付文書の用法及び用量に関連する使用上の注意の項で、「カペシタビンと併用する場合には、【臨床成績】の項の内容、特に、用法・用量及び用量調節方法を十分に理解した上で行うこと。」と記載し、有害事象発現時の用量調整の基準を規定する等、医師及び医療機関への注意喚起をしている。

Table 3-18 カペタシタビン併用・非併用別の主な副作用発現状況

	安全性解析対象症例 N=3,946	
	カペシタビン併用 3,789 例	カペシタビン非併用 157 例
	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)
合計	2,843(75.03)	98 (62.42)
下痢	1,561(41.20)	59(37.58)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	899(23.73)	14(8.92)
発疹	591(15.60)	21(13.38)
爪囲炎	473(12.48)	13(8.28)
口内炎	331(8.74)	5(3.18)
肝機能異常	328(8.66)	9(5.73)

同一症例に同一事象（PT）が複数回発現した場合、1例としてカウント

Table 3-19 カペタシタビン併用・非併用別の主な重篤な副作用発現状況

	安全性解析対象症例 N=3,946	
	カペシタビン併用 3,789 例	カペシタビン非併用 157 例
	発現症例数 (%)	発現症例数 (%)
合計	349(9.21)	15(9.55)
下痢	97(2.56)	4(2.55)
肝機能異常	34(0.90)	3(1.91)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	33(0.87)	2(1.27)
食欲減退	20(0.53)	1(0.64)
爪囲炎	20(0.53)	0(0.00)

3.5.3 患者背景要因別安全性解析

安全性に影響を及ぼすと考えられる要因について検討するために、以下の患者背景要因別に副作用発現割合の解析を行った。

年齢、合併症（循環器障害、肝機能障害、腎機能障害及び呼吸器障害、原病に対する治療歴（化学療法・ホルモン療法、手術、放射線療法）、カペシタビン以外の併用薬（抗腫瘍薬）、本剤及びカペシタビンの投与（平均1日投与量、総投与量、投与期間）、ホルモン受容体の発現状態（エストロゲン受容体（ER）、プロゲステロン受容体（PR））、HER2（ErbB2）の発現状態（免疫組織染色、FISH法）、本剤投与開始時の状態：転移部位（リンパ節、骨、乳房、胸壁、肝臓、肺、脳）及び Performance status（ECOG分類）、本剤投与前検査（心機能検査所見：MUGA）、本剤投与前検査（心機能検査所見：MUGA 左室駆出率（LVEF））、心機能検査所

見：心エコー，心エコー 左室駆出率（LVEF），胸部画像所見，呼吸機能検査所見，コンプライアンス

解析は，安全性解析対象症例を対象に，それぞれ前述した「背景要因」の症例数及びその副作用発現症例数，副作用発現割合，重篤な副作用発現症例数，重篤な副作用発現割合，要約統計量（※算出する項目は「背景要因」を参照する）を算出し，各項目の症例数と（重篤な）副作用発現症例数のオッズ比及びその95%CIを算出した。

患者背景要因別副作用発現状況を [Table 3-20](#) に示す。

安全性に影響を及ぼすと考えられる要因について解析した結果，副作用又は重篤な副作用の以下の要因で発現割合が高かった。

- 15歳以上 65歳未満に対して 65歳以上
- 合併しない患者に対して合併する患者（循環器障害，肝機能障害，呼吸器障害）
- 原病に対する治療歴無の患者に対して治療例有の患者(化学療法・ホルモン療法)
- 原病に対する治療歴無の患者に対して治療例有の患者(放射線療法)
- 本剤の平均1日投与量「1,250 mg 以上，1,500 mg 以下」に対して「1,250 mg 未満」
- 本剤投与開始時の状態：転移部位無の患者に対して有の患者（肝臓）
- Performance status(ECOG 分類)0 に対して 1～4
- コンプライアンスが指示通り服用した患者に対して服用しなかった患者

これらについて調整解析を実施した結果，副作用又は重篤な副作用の以下の要因で発現割合が高かった。調整解析の詳細は「調整解析結果報告書 Version 1.0」を参照。

- 15歳以上 65歳未満に対して 65歳以上
- 合併しない患者に対して合併する患者（循環器障害）
- 原病に対する治療歴無の患者に対して治療例有の患者(化学療法・ホルモン療法)
- 原病に対する治療歴無の患者に対して治療例有の患者(放射線療法)
- 本剤の平均1日投与量「1,250 mg 以上，1,500 mg 以下」に対して「1,250 mg 未満」
- 本剤投与開始時の状態：転移部位無の患者に対して有の患者（肝臓）
- Performance status(ECOG 分類)0 に対して 1～4
- コンプライアンスが指示通り服用した患者に対して服用しなかった患者

以下，特に重要と考える項目について詳述する。

3.5.3.1 高齢者

[3.5.4.2](#) 高齢者の項，参照

3.5.3.2 合併症（循環器障害）の有無

循環器障害を合併する患者及び合併しない患者の副作用発現割合は、それぞれ 81.87% (465/568 例) 及び 73.30% (2,476/3,378 例) であった。両群ともに主な副作用は、下痢、手掌・足底発赤知覚不全症候群、発疹、及び爪囲炎であり、類似していた。

重篤な副作用の発現割合は、循環器障害を合併する患者及び合併しない患者で、それぞれ 12.85% (73/568 例) 及び 8.61% (291/3,378 例) であった。

両群ともに主な重篤な副作用は、下痢、手掌・足底発赤知覚不全症候群、肝機能異常であり、副作用の種類及び発現割合は類似していた。調整した解析では、循環器障害を合併していない患者に対して、合併している患者は有意に副作用及び重篤な副作用の発現割合が高かった。しかし、循環器障害を合併する患者及び合併しない患者で副作用の種類は類似しており、循環器障害を合併する患者及び合併しない患者の PS や副作用の転帰等を確認したが、特記すべき傾向は認めなかった。

3.5.3.3 合併症（肝機能障害）の有無

3.5.2.1.2 肝機能障害を合併する患者の副作用発現状況の項参照

3.5.3.3.1 転移部位（肝臓）

副作用発現割合は、肝臓転移している患者 74.61% (1,008/1,351 例) と、肝臓転移していない患者 74.49% (1,933/2,595 例) で、有意な発現割合の違いは認めなかった。一方で、重篤な副作用発現割合は、肝臓転移している患者 11.32% (153/1,351 例) は、転移していない患者 8.13% (211/2,595 例) に対して、有意に発現割合が高かった。調整した解析でも、肝臓転移していない患者に対して、転移している患者は有意に重篤な副作用の発現割合は有意に高く、肝臓転移の影響については統計的に否定することはできなかった。本剤は主に肝臓で代謝されるため、肝転移を有する患者の場合、副作用発現割合が高くなることが考えられる。

3.5.3.4 Performance status (ECOG 分類)

副作用発現割合は、Performance status 0 : 75.06% (1,249/1,664 例) , 1 : 75.86% (1,219/1,607 例) , 2 : 72.30% (274/379 例) , 3 : 65.83% (158/240 例) , 4 : 77.27% (34/44 例) であった。

一方で、重篤な副作用発現割合は、Performance status 0 : 6.49% (108/1,664 例) , 1 : 9.52% (153/1,607 例) , 2 : 12.93% (49/379 例) , 3 : 18.75% (45/240 例) , 4 : 18.18% (8/44 例) であり、Performance status が高い患者で副作用発現割合が高かった。調整した解析でも、副作用発現割合は、Performance status : 2~3 の患者で、有意に発現割合が高かった。また、重篤な副作用の発現割合では、Performance status : 1~4 の患者で、有意に発現割合が高く、副作用及び重篤な副作用発現割合に対する影響については統計的に否定することはできなかった。Performance status

が高くなるほど全身状態が悪い患者がより多く含まれることから、副作用及び重篤な副作用発現割合が高くなると考えられる。

Table 3-20 患者背景要因別副作用発現状況

患者背景要因	調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現割合(%)	Odds Ratio	95%CI		重篤な副作用発現症例数	重篤な副作用発現割合(%)	Odds Ratio	95%CI		
					Lower	Upper				Lower	Upper	
安全性解析対象症例	3,946	2,941	(74.53)	--	--	--	364	(9.22)	--	--	--	
年齢区分	～<15歳	0	0	(-)	-	-	0	(-)	-	-	-	
平均値±SD=58.1 ± 11.12	15歳≤～<65歳*	2,732	2,012	(73.65)	--	--	231	(8.46)	--	--	--	
中央値 [最小～最大]=59.0 [24～96]	65歳≤～	986	749	(75.96)	1.13	0.96	1.34	114	(11.56)	1.42	1.12	1.79
	不明・未記載	228	180	(78.95)	--	--	--	19	(8.33)	--	--	--
合併症：循環器障害の有無	無*	3,378	2,476	(73.30)	--	--	--	291	(8.61)	--	--	--
	有	568	465	(81.87)	1.64	1.31	2.06	73	(12.85)	1.56	1.19	2.06
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--	0	(-)	--	--	--
合併症：肝機能障害の有無	無*	3,695	2,746	(74.32)	--	--	--	330	(8.93)	--	--	--
	有	251	195	(77.69)	1.20	0.89	1.63	34	(13.55)	1.60	1.09	2.33
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--	0	(-)	--	--	--
合併症：腎機能障害の有無	無*	3,884	2,890	(74.41)	--	--	--	355	(9.14)	--	--	--
	有	62	51	(82.26)	1.59	0.83	3.07	9	(14.52)	1.69	0.83	3.45
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--	0	(-)	--	--	--
合併症：呼吸器障害の有無	無*	3,715	2,766	(74.45)	--	--	--	332	(8.94)	--	--	--
	有	231	175	(75.76)	1.07	0.79	1.46	32	(13.85)	1.64	1.11	2.42
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--	0	(-)	--	--	--
原病に対する治療歴(化学療法・ホルモン療法)	無*	108	60	(55.56)	--	--	--	17	(15.74)	--	--	--
	有	3,838	2,881	(75.07)	2.41	1.64	3.55	347	(9.04)	0.53	0.31	0.90
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--	0	(-)	--	--	--
原病に対する治療歴(手術)	無*	714	520	(72.83)	--	--	--	64	(8.96)	--	--	--
	有	3,232	2,421	(74.91)	1.11	0.93	1.34	300	(9.28)	1.04	0.78	1.38
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--	0	(-)	--	--	--
原病に対する治療歴(放射線療法)	無*	1,677	1,203	(71.74)	--	--	--	153	(9.12)	--	--	--
	有	2,269	1,738	(76.60)	1.29	1.12	1.49	211	(9.30)	1.02	0.82	1.27
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--	0	(-)	--	--	--

患者背景要因	調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現割合(%)	Odds Ratio	95%CI		重篤な副作用発現症例数	重篤な副作用発現割合(%)	Odds Ratio	95%CI		
					Lower	Upper				Lower	Upper	
安全性解析対象症例	3,946	2,941	(74.53)	--	--	--	364	(9.22)	--	--	--	
カペシタビン以外の併用薬(抗腫瘍薬)	無*	3,253	2,419	(74.36)	--	--	296	(9.10)	--	--	--	
	有	693	522	(75.32)	1.05	0.87	1.27	68	(9.81)	1.09	0.82	1.43
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--	0	(-)	--	--	--
本剤の平均 1 日投与量	～<1,250 mg	675	616	(91.26)	4.28	3.24	5.64	106	(15.70)	2.18	1.71	2.78
	1,250 mg ≤ ～ ≤ 1,500 mg*	3,184	2,259	(70.95)	--	--	--	251	(7.88)	--	--	--
平均値 ±SD=1,214.29± 117.876	1,500 mg<～	7	4	(57.14)	0.55	0.12	2.44	1	(14.29)	1.95	0.23	16.24
中央値 [最小～最大]]=1,250.00 [250.0 ～2,500.0]	不明・未記載	80	62	(77.50)	--	--	--	6	(7.50)	--	--	--
本剤の総投与量	～<50,000 mg	529	376	(71.08)	--	--	--	107	(20.23)	--	--	--
	50,000 mg ≤ ～<100,000 mg	530	373	(70.38)	--	--	--	60	(11.32)	--	--	--
平均値 ±SD=216,393.0 ± 150,498.80	100,000 mg ≤ ～<150,000 mg	499	355	(71.14)	--	--	--	43	(8.62)	--	--	--
中央値 [最小～最大]]=192,500.0 [1,250 ～1,271,250]	150,000 mg ≤ ～<200,000 mg	420	304	(72.38)	--	--	--	37	(8.81)	--	--	--
	200,000 mg ≤ ～<250,000 mg	472	352	(74.58)	--	--	--	31	(6.57)	--	--	--
	250,000 mg ≤ ～<300,000 mg	313	248	(79.23)	--	--	--	21	(6.71)	--	--	--
	300,000 mg ≤ ～<350,000 mg	214	167	(78.04)	--	--	--	16	(7.48)	--	--	--
	350,000 mg ≤ ～<400,000 mg	222	189	(85.14)	--	--	--	17	(7.66)	--	--	--
	400,000 mg ≤ ～	667	515	(77.21)	--	--	--	26	(3.90)	--	--	--
	不明・未記載	80	62	(77.50)	--	--	--	6	(7.50)	--	--	--
本剤の投与期間	～≤7 日	65	45	(69.23)	--	--	--	13	(20.00)	--	--	--
	7 日<～≤14 日	87	61	(70.11)	--	--	--	27	(31.03)	--	--	--
平均値±SD=184.6 ± 124.49	14 日<～≤28 日	210	149	(70.95)	--	--	--	36	(17.14)	--	--	--
中央値 [最小～最大]]=168.0 [1 ～1,017]	28 日<～≤56 日	323	217	(67.18)	--	--	--	41	(12.69)	--	--	--
	56 日<～≤84 日	363	259	(71.35)	--	--	--	40	(11.02)	--	--	--
	84 日<～≤168 日	887	623	(70.24)	--	--	--	76	(8.57)	--	--	--

患者背景要因	調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現割合(%)	Odds Ratio	95%CI		重篤な副作用発現症例数	重篤な副作用発現割合(%)	Odds Ratio	95%CI	
					Lower	Upper				Lower	Upper
安全性解析対象症例	3,946	2,941	(74.53)	--	--	--	364	(9.22)	--	--	--
168日<~≦252日	768	582	(75.78)	--	--	--	59	(7.68)	--	--	--
252日<~≦365日	944	768	(81.36)	--	--	--	54	(5.72)	--	--	--
365日<~	221	176	(79.64)	--	--	--	12	(5.43)	--	--	--
不明・未記載	78	61	(78.21)	--	--	--	6	(7.69)	--	--	--
カペシタビンの平均1日投与量											
~<2,400 mg	1,424	1,052	(73.88)	--	--	--	146	(10.25)	--	--	--
2,400 mg ≦ ~ < 3,000 mg	1,270	978	(77.01)	--	--	--	115	(9.06)	--	--	--
平均値 ±SD=2,302.79 ± 667.664											
3,000 mg ≦ ~ < 3,600 mg	788	578	(73.35)	--	--	--	57	(7.23)	--	--	--
中央値 [最小~最大]=2,400.00 [300.0~5,179.4]											
3,600 mg ≦ ~ < 4,200 mg	118	95	(80.51)	--	--	--	16	(13.56)	--	--	--
4,200 mg ≦ ~ < 4,800 mg	16	8	(50.00)	--	--	--	1	(6.25)	--	--	--
4,800 mg ≦ ~	2	1	(50.00)	--	--	--	0	(0.00)	--	--	--
不明・未記載	328	229	(69.82)	--	--	--	29	(8.84)	--	--	--
カペシタビンの総投与量											
~<50,000 mg	493	364	(73.83)	--	--	--	104	(21.10)	--	--	--
50,000 mg ≦ ~ < 100,000 mg	446	334	(74.89)	--	--	--	56	(12.56)	--	--	--
平均値 ±SD=252,231.7 ± 198,350.92											
100,000 mg ≦ ~ < 150,000 mg	429	303	(70.63)	--	--	--	39	(9.09)	--	--	--
中央値 [最小~最大]=205,200.0 [1,200~1,470,600]											
150,000 mg ≦ ~ < 200,000 mg	373	266	(71.31)	--	--	--	27	(7.24)	--	--	--
200,000 mg ≦ ~ < 250,000 mg	326	249	(76.38)	--	--	--	27	(8.28)	--	--	--
250,000 mg ≦ ~ < 300,000 mg	314	237	(75.48)	--	--	--	17	(5.41)	--	--	--
300,000 mg ≦ ~ < 350,000 mg	260	199	(76.54)	--	--	--	25	(9.62)	--	--	--
350,000 mg ≦ ~ < 400,000 mg	209	159	(76.08)	--	--	--	6	(2.87)	--	--	--
400,000 mg ≦ ~	768	601	(78.26)	--	--	--	34	(4.43)	--	--	--
不明・未記載	328	229	(69.82)	--	--	--	29	(8.84)	--	--	--
カペシタビンの投与期間											
~≦7日	91	68	(74.73)	--	--	--	19	(20.88)	--	--	--
7日<~≦14日	139	104	(74.82)	--	--	--	34	(24.46)	--	--	--

患者背景要因		調査 症例 数	副作 用発 現症 例数	副作用 発現割 合(%)	Odds Ratio	95%CI		重篤な 副作用 発現症 例数	重篤な 副作用 発現割 合 (%)	Odds Ratio	95%CI	
						Lower	Upper				Lower	Upper
安全性解析対象症例		3,946	2,941	(74.53)	--	--	--	364	(9.22)	--	--	--
平均値±SD=170.8 ± 123.84	14日<~≤28日	196	143	(72.96)	--	--	--	36	(18.37)	--	--	--
中央値 [最小~最大]=150.0 [1~937]	28日<~≤56日	379	273	(72.03)	--	--	--	52	(13.72)	--	--	--
	56日<~≤84日	368	261	(70.92)	--	--	--	35	(9.51)	--	--	--
	84日<~≤168日	821	577	(70.28)	--	--	--	65	(7.92)	--	--	--
	168日<~≤252日	721	557	(77.25)	--	--	--	56	(7.77)	--	--	--
	252日<~≤365日	793	638	(80.45)	--	--	--	32	(4.04)	--	--	--
	365日<~	172	131	(76.16)	--	--	--	12	(6.98)	--	--	--
	不明・未記載	266	189	(71.05)	--	--	--	23	(8.65)	--	--	--
ホルモン受容体の発現状態	陽性*	1,716	1,265	(73.72)	--	--	--	149	(8.68)	--	--	--
(エストロゲン受容体(ER))	陰性	2,130	1,614	(75.77)	1.12	0.96	1.29	206	(9.67)	1.13	0.90	1.40
	不明・未記載	100	62	(62.00)	--	--	--	9	(9.00)	--	--	--
ホルモン受容体の発現状態	陽性*	1,126	846	(75.13)	--	--	--	103	(9.15)	--	--	--
(プロゲステロン受容体(PR))	陰性	2,665	1,998	(74.97)	0.99	0.84	1.16	248	(9.31)	1.02	0.80	1.30
	不明・未記載	155	97	(62.58)	--	--	--	13	(8.39)	--	--	--
HER2(ErbB2)の発現状態(免疫組織染色)	非実施	137	104	(75.91)	--	--	--	13	(9.49)	--	--	--
	実施	3,772	2,811	(74.52)	--	--	--	343	(9.09)	--	--	--
	0	20	15	(75.00)	--	--	--	4	(20.00)	--	--	--
	1+	58	40	(68.97)	--	--	--	7	(12.07)	--	--	--
	2+	513	379	(73.88)	--	--	--	46	(8.97)	--	--	--
	3+	3,148	2,355	(74.81)	--	--	--	284	(9.02)	--	--	--
	不明	33	22	(66.67)	--	--	--	2	(6.06)	--	--	--
	不明・未記載	37	26	(70.27)	--	--	--	8	(21.62)	--	--	--
HER2(ErbB2)の発現状態(FISH法)	非実施	3,092	2,301	(74.42)	--	--	--	278	(8.99)	--	--	--
	実施	768	569	(74.09)	--	--	--	70	(9.11)	--	--	--
	陽性	677	504	(74.45)	--	--	--	62	(9.16)	--	--	--
	陰性	34	27	(79.41)	--	--	--	3	(8.82)	--	--	--
	不明	57	38	(66.67)	--	--	--	5	(8.77)	--	--	--
	不明・未記載	86	71	(82.56)	--	--	--	16	(18.60)	--	--	--

患者背景要因		調査 症例 数	副作 用発 現症 例数	副作用 発現割 合(%)	Odds Ratio	95%CI		重篤な 副作用 発現症 例数	重篤な 副作用 発現割 合(%)	Odds Ratio	95%CI	
						Lower	Upper				Lower	Upper
安全性解析対象症例		3,946	2,941	(74.53)	--	--	--	364	(9.22)	--	--	--
本剤投与開始時の 状態：転移部位(リンパ節)	無*	2,096	1,546	(73.76)	--	--	--	197	(9.40)	--	--	--
	有	1,850	1,395	(75.41)	1.09	0.94	1.26	167	(9.03)	0.96	0.77	1.19
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--	0	(-)	--	--	--
本剤投与開始時の 状態：転移部位(骨)	無*	2,263	1,676	(74.06)	--	--	--	207	(9.15)	--	--	--
	有	1,683	1,265	(75.16)	1.06	0.92	1.23	157	(9.33)	1.02	0.82	1.27
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--	0	(-)	--	--	--
本剤投与開始時の 状態：転移部位(乳房)	無*	3,655	2,733	(74.77)	--	--	--	339	(9.27)	--	--	--
	有	291	208	(71.48)	0.85	0.65	1.10	25	(8.59)	0.92	0.60	1.41
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--	0	(-)	--	--	--
本剤投与開始時の 状態：転移部位(胸壁)	無*	3,382	2,534	(74.93)	--	--	--	318	(9.40)	--	--	--
	有	564	407	(72.16)	0.87	0.71	1.06	46	(8.16)	0.86	0.62	1.18
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--	0	(-)	--	--	--
本剤投与開始時の 状態：転移部位(肝臓)	無*	2,595	1,933	(74.49)	--	--	--	211	(8.13)	--	--	--
	有	1,351	1,008	(74.61)	1.01	0.87	1.17	153	(11.32)	1.44	1.16	1.80
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--	0	(-)	--	--	--
本剤投与開始時の 状態：転移部位(肺)	無*	2,332	1,739	(74.57)	--	--	--	217	(9.31)	--	--	--
	有	1,614	1,202	(74.47)	0.99	0.86	1.15	147	(9.11)	0.98	0.78	1.22
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--	0	(-)	--	--	--
本剤投与開始時の 状態：転移部位(脳)	無*	2,820	2,098	(74.40)	--	--	--	251	(8.90)	--	--	--
	有	1,126	843	(74.87)	1.03	0.87	1.20	113	(10.04)	1.14	0.90	1.44
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--	0	(-)	--	--	--
本剤投与開始時の 状態 (Performance status) (ECOG 分類)	0*	1,664	1,249	(75.06)	--	--	--	108	(6.49)	--	--	--
	1	1,607	1,219	(75.86)	1.04	0.89	1.22	153	(9.52)	1.52	1.17	1.96
	2	379	274	(72.30)	0.87	0.67	1.11	49	(12.93)	2.14	1.50	3.06
	3	240	158	(65.83)	0.64	0.48	0.85	45	(18.75)	3.33	2.28	4.85
	4	44	34	(77.27)	1.13	0.55	2.31	8	(18.18)	3.20	1.45	7.06
	不明・未記載	12	7	(58.33)	--	--	--	1	(8.33)	--	--	--

患者背景要因	調査症例数	副作用発現症例数	副作用発現割合(%)	Odds Ratio	95%CI		重篤な副作用発現症例数	重篤な副作用発現割合(%)	Odds Ratio	95%CI		
					Lower	Upper				Lower	Upper	
安全性解析対象症例	3,946	2,941	(74.53)	--	--	--	364	(9.22)	--	--	--	
本剤投与前検査(心機能検査所見：MUGA)	正常	12	10	(83.33)	--	--	2	(16.67)	--	--	--	
	異常	0	0	(-)	--	--	0	(-)	--	--	--	
	不明・未記載	3,934	2,931	(74.50)	--	--	362	(9.20)	--	--	--	
本剤投与前検査(心機能検査所見：MUGA 左室駆出率(LVEF))	～<50%	0	0	(-)	--	--	0	(-)	--	--	--	
	50%≦～<80%	11	10	(90.91)	--	--	2	(18.18)	--	--	--	
	80%≦～	0	0	(-)	--	--	0	(-)	--	--	--	
	不明・未記載	3,935	2,931	(74.49)	--	--	362	(9.20)	--	--	--	
本剤投与前検査(心機能検査所見：心エコー)	正常	2,261	1,757	(77.71)	--	--	215	(9.51)	--	--	--	
	異常	233	191	(81.97)	--	--	33	(14.16)	--	--	--	
	不明・未記載	1,452	993	(68.39)	--	--	116	(7.99)	--	--	--	
本剤投与前検査(心機能検査所見：心エコー 左室駆出率(LVEF))	～<50%	54	40	(74.07)	--	--	4	(7.41)	--	--	--	
	50%≦～<80%	2,244	1,757	(78.30)	--	--	219	(9.76)	--	--	--	
	80%≦～	87	74	(85.06)	--	--	12	(13.79)	--	--	--	
	不明・未記載	1,561	1,070	(68.55)	--	--	129	(8.26)	--	--	--	
本剤投与前検査(胸部画像所見)	正常	1,793	1,355	(75.57)	--	--	161	(8.98)	--	--	--	
	異常	1,462	1,112	(76.06)	--	--	143	(9.78)	--	--	--	
	不明・未記載	691	474	(68.60)	--	--	60	(8.68)	--	--	--	
本剤投与前検査(呼吸機能検査所見)	正常	398	296	(74.37)	--	--	43	(10.80)	--	--	--	
	異常	42	33	(78.57)	--	--	7	(16.67)	--	--	--	
	不明・未記載	3,506	2,612	(74.50)	--	--	314	(8.96)	--	--	--	
コンプライアンス	指示通り服用*	3,389	2,526	(74.54)	--	--	285	(8.41)	--	--	--	
	指示通り服用せず	454	348	(76.65)	1.12	0.89	1.41	64	(14.10)	1.79	1.34	2.39
	不明・未記載	103	67	(65.05)	--	--	15	(14.56)	--	--	--	

* オッズ比の基準には「*」を付した。不明・未記載はオッズ比の算出対象外とした。(--：算出対象外)

3.5.4 特別な背景を有する患者

3.5.4.1 小児

小児（15歳未満）の患者は、認めなかった。

3.5.4.2 高齢者

安全性解析対象症例 3,946 例中、高齢者は 986 例（65～96 歳）、非高齢者は 2,732 例であった。副作用発現割合は、それぞれ 75.96%（749/986 例）及び 73.65%（2,012/2,732 例）であり、副作用発現割合は類似していた。

発現した主な副作用は、高齢者及び非高齢者ともに、下痢、手掌・足底発赤知覚不全症候群、発疹、口内炎、爪囲炎、及び肝機能異常であり、同様の事象を認めた。

重篤な副作用発現割合は、高齢者及び非高齢者でそれぞれ 11.56%（114/986 例）及び 8.46%（231/2,732 例）であり、重篤な副作用発現割合は高齢者は非高齢者に対し、有意に高かった。また調整した解析においても、高齢者は非高齢者に対して有意に高かった。

発現した主な重篤な副作用は、高齢者及び非高齢者ともに、下痢、手掌・足底発赤知覚不全症候群であり、同様の事象を認めた。

高齢者の重篤な副作用の転帰は、回復 47 例（41.23%）、軽快 44 例（38.60%）、死亡 9 例（7.89%）、後遺症あり 1 例（0.88%）、未回復 10 例（8.77%）、不明 3 例（2.63%）であった。約 80%は回復及び軽快を認められているが、高齢者では一般的に生理機能が低下しているため、重篤化した場合、注意する必要があると考える。

なお、添付文書では、高齢者への投与の項で「高齢者では一般に生理機能が低下しているため、患者の状態を観察しながら注意して投与すること。」と記載し、医師及び医療機関への注意喚起をしており、新たな処置は不要であると考えます。

Table 3-21 高齢者と非高齢者の主な副作用発現状況

高齢者（986 例）		非高齢者（2,732 例）	
副作用発現症例数	749 例	副作用発現症例数	2,012 例
副作用発現割合	75.96%	副作用発現割合	73.65%
事象名（PT）	例数（発現割合）	事象名（PT）	例数（発現割合）
下痢	424 (43.00)	下痢	1,088 (39.82)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	224 (22.72)	手掌・足底発赤知覚不全症候群	625 (22.88)
発疹	135 (13.69)	発疹	441 (16.14)
口内炎	99 (10.04)	口内炎	217 (7.94)
爪囲炎	98 (9.94)	爪囲炎	352 (12.88)
肝機能異常	78 (7.91)	肝機能異常	241 (8.82)

Table 3-22 高齢者と非高齢者の主な重篤な副作用発現状況

高齢者 (986 例)		非高齢者 (2,732 例)	
重篤な副作用発現症例数	114 例	重篤な副作用発現症例数	231 例
重篤な副作用発現割合	11.56%	重篤な副作用発現割合	8.46%
事象名 (PT)	例数 (発現割合)	事象名 (PT)	例数 (発現割合)
下痢	35 (3.55)	下痢	58 (2.12)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	11 (1.12)	手掌・足底発赤知覚不全症候群	23 (0.84)
肝機能異常	9 (0.91)	肝機能異常	26 (0.95)
爪囲炎	7 (0.71)	爪囲炎	12 (0.44)
食欲減退	6 (0.61)	食欲減退	14 (0.51)
間質性肺疾患	5 (0.51)	間質性肺疾患	9 (0.33)

3.5.4.3 妊産婦

妊産婦の患者は、認めなかった。

3.5.4.4 腎機能障害を合併する患者

安全性解析対象症例 3,946 例中、腎機能障害を合併する患者は 62 例であった。副作用発現割合は腎機能障害を合併する患者 82.26% (51/62 例) であり、合併しない患者 74.41% (2,890/3,884 例) に対して、有意な発現割合の違いは認めなかった。発現した主な副作用は、腎機能障害を合併する患者及び合併しない患者ともに、下痢、手掌・足底発赤知覚不全症候群、及び発疹であり、同様の事象を認めた。腎および尿路障害に関する副作用発現割合は、腎機能障害を合併する患者 1.61% (1/62 例)、合併しない患者 0.44% (17/3,884 例) であり、特記すべき違いは認めなかった。

重篤な副作用の発現割合は、腎機能障害を合併する患者 14.52% (9/62 例) であり、合併しない患者 9.14% (355/3,884 例) に対して、有意な発現割合の違いは認めなかった。腎機能障害を合併する患者及び合併しない患者ともに多く認めた重篤な副作用は下痢であった。なお、腎機能障害を合併する患者では、間質性肺疾患が 2 例認めたが、発現例数が限られており、転帰は回復及び軽快であることから、特別な対応は不要であると考えている。

Table 3-23 腎機能障害を合併する患者及びを合併しない患者の主な副作用発現状況

腎機能障害の「有」 (62 例)		腎機能障害の「無」 (3,884 例)	
副作用発現症例数	51 例	副作用発現症例数	2,890 例
副作用発現割合	82.26%	副作用発現割合	74.41%
事象名 (PT)	例数 (発現割合)	事象名 (PT)	例数 (発現割合)
下痢	31 (50.00)	下痢	1,589 (40.91)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	9 (14.52)	手掌・足底発赤知覚不全症候群	904 (23.27)
悪心	9 (14.52)	悪心	279 (7.18)
発疹	8 (12.90)	発疹	604 (15.55)
食欲減退	6 (9.68)	食欲減退	189 (4.87)

腎機能障害の「有」 (62 例)			腎機能障害の「無」 (3,884 例)		
嘔吐	6	(9.68)	嘔吐	137	(3.53)
爪囲炎	4	(6.45)	爪囲炎	482	(12.41)
肝機能異常	3	(4.84)	肝機能異常	334	(8.60)
口内炎	3	(4.84)	口内炎	333	(8.57)

Table 3-24 腎機能障害を合併する患者及び合併しない患者の主な重篤な副作用発現状況

腎機能障害の「有」 (62 例)			腎機能障害の「無」 (3,884 例)		
重篤な副作用発現症例数	9 例		重篤な副作用発現症例数	355 例	
重篤な副作用発現割合	14.52%		重篤な副作用発現割合	9.14%	
事象名 (PT)	例数 (発現割合)		事象名 (PT)	例数 (発現割合)	
下痢	2	(3.23)	下痢	99	(2.55)
間質性肺疾患	2	(3.23)	間質性肺疾患	12	(0.31)
肝機能異常	1	(1.61)	肝機能異常	36	(0.93)
食欲減退	0	(0.00)	食欲減退	21	(0.54)
爪囲炎	0	(0.00)	爪囲炎	20	(0.51)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	0	(0.00)	手掌・足底発赤知覚不全症候群	35	(0.90)

3.5.4.5 肝機能障害を合併する患者

肝機能障害を合併する患者は 251 例認めた。安全性については 3.5.2.1.2 肝機能障害を合併する患者の副作用発現状況の項参照。

3.6 有効性

有効性として「奏効率」, 「無増悪期間」及び「生存期間」について評価した。それぞれの有効性解析対象症例数は, 3,424 例, 3,913 例及び 2,334 例であった。

3.6.1 奏効率

奏効率と医師判定の内訳を, Table 3-27 に示す。

奏効率解析対象症例は 3,424 例で, 奏効率 (CR+PR) は 17.99% (616/3,424 例) であった。本剤とカペシタビンの併用による国内臨床試験で, CR+PR 率は 23.53% (12/51 例) であった。EGF100151 試験 (海外第 III 相臨床試験) では, CR+PR 率は, 本剤とカペシタビン併用療法群で 23.74% (47/198 例), カペシタビン単剤群で 13.93% (28/201 例) であった。

本調査の奏効率は, Best response の評価ではないこと, さまざまな背景を持つ患者が登録されていること等を考慮すると, 本調査での奏効率は本剤の一定の有効性を示していると考えられる。

Table 3-25 奏効率と医師判定の内訳

合計 症例 数	奏効率*		RECIST				
	症例数 (%)	95% CI	CR	PR	SD	PD	NE
			症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)	症例数 (%)
3,424	616 (17.99)	(16.72, 19.32)	95 (2.77)	521 (15.22)	864 (25.23)	1,677 (48.98)	128 (3.74)

* 奏効 (CR+PR)

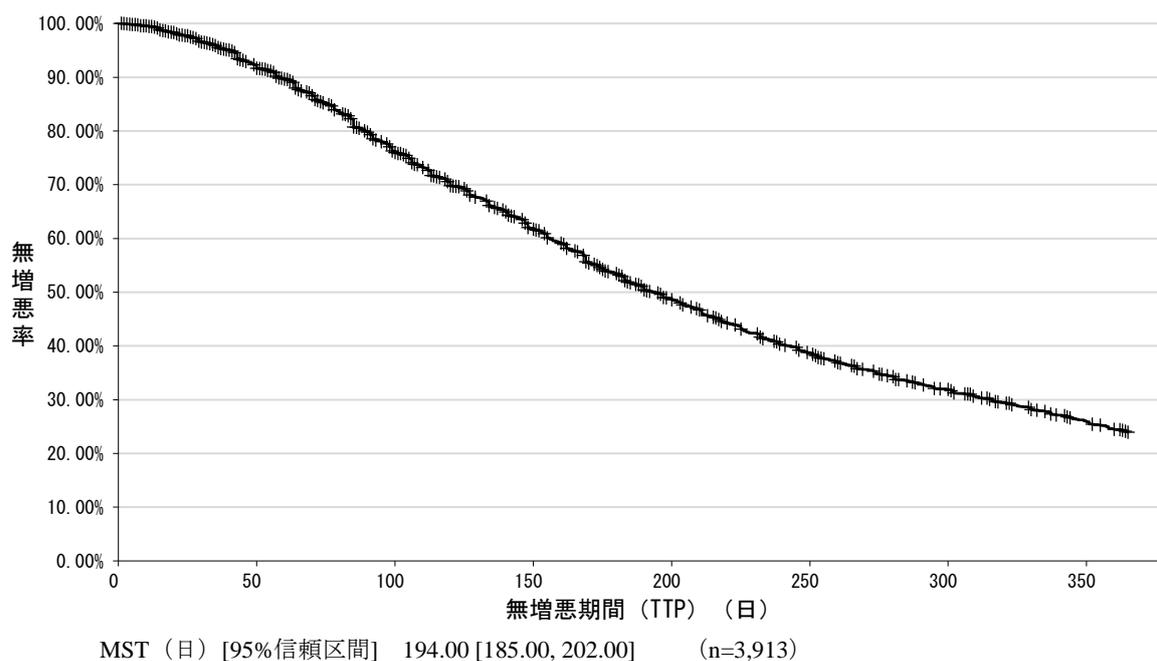
3.6.2 無増悪期間

Kaplan-Meier 法を用いて本剤投与開始後の無増悪曲線を求めた。無増悪期間の中央値は 194.00 日 (28 週) (95%CI : 185.00-202.00) であった (Figure 3-2)。

本剤とカペシタビンの併用による国内臨床試験では, ITT (包括解析) における担当医判定による無増悪期間の中央値は, 26.6 週 (95%信頼区間 : 18.3~48.0) であった。

本調査の無増悪期間は, 一定の有効性が示されたと考える。

Figure 3-2 無増悪曲線



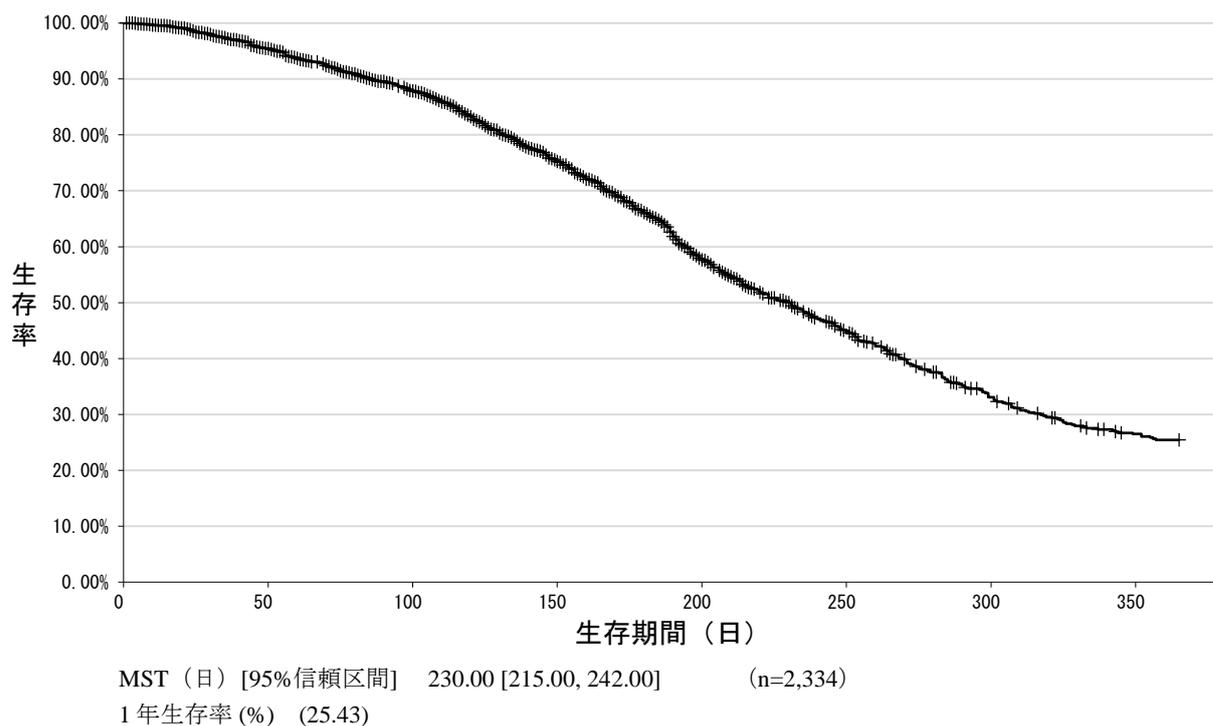
3.6.3 生存期間

本調査では打ち切り症例の最終生存日が確認できないため、一般的に行われる生存期間の算出と異なる、以下の定義に基づき、生存期間を算出している。

本調査の生存期間は、死亡をイベントと定義し、生存期間を本剤投与開始日から死亡日までの期間とし、Kaplan-Meier 曲線を作成した。また、転帰が生存の場合は最終投与日、不明の場合は最終生存確認日を打ち切り日として期間を算出した。但し、365 日を超えて投与している場合、365 日時点で打ち切りとした。

本調査の生存期間（中央値）は230.00日（32.9週）（95%CI：215.00-242.00）であった（Figure 3-3）。本調査では特に生存期間の中央値に至るまでの打ち切りが多く、生存確認日ではなく最終投与日を生存期間の評価に用いたため、実際の生存期間より短く算出された可能性が高い。

Figure 3-3 生存曲線



3.6.4 患者背景要因別有効性解析

患者背景要因別奏効率を Table 3-26 に示す。

有効性（奏効率）に影響を及ぼすと考えられる要因について検討するために、以下の患者背景要因別に奏効率の解析を行った。

年齢，合併症（循環器障害，肝機能障害，腎機能障害，呼吸器障害），原病に対する治療歴（化学療法・ホルモン療法，手術，放射線療法），カペシタビン以外の併用薬（抗腫瘍薬），本剤及びカペシタビンの（平均 1 日投与量，総投与量，投与期間），組織型，ホルモン受容体の発現状態（エストロゲン受容体（ER），プロゲステロン受容体（PR）），HER2（ErbB2）の発現状態（免疫組織染色，FISH 法），本剤投与開始時の状態：原発巣の状態，本剤投与開始時の状態：転移部位（リンパ節，骨，乳房，胸壁，肝臓，肺，脳），Performance status（ECOG 分類）及びコンプライアンス。

解析は，奏効率解析対象を対象にそれぞれ前述した「背景要因」の症例数及びその奏効症例数，奏効率，要約統計量（※算出する項目は「背景要因」を参照する）を算出し，各項目における症例数と奏効症例数のオッズ比及びその 95%信頼区間を算出した。

有効性に影響を及ぼすと考えられる要因について検討した結果，原病に対する治療歴（放射線療法）有の患者，ホルモン受容体の発現状態（エストロゲン受容体（ER），プロゲステロン受容体（PR））陰性の患者，本剤投与開始時に骨転移している患者，Performance status：1～3 の患者，コンプライアンス指示通り服用しなかった患者は，奏効率で有意差を認めたが，調整解析の結果 Performance status 以外の要因については，奏効率の有意差を認めず，交絡によるものであったと考えられる。Performance status が高くなると全身状態が悪い患者が含まれていることから，奏効率は低くなると考えられる。

調整解析の結果については，「調整解析結果報告書 Version 1.0」を参照。

Table 3-26 患者背景要因別奏効率

患者背景要因	調査症例数	奏効症例数	奏効率 (%)	Odds Ratio	95% CI	
					Lower	Upper
奏効率解析対象症例	3,424	616	(17.99)	--	--	--
年齢区分						
～<15 歳	0	0	(-)	-	-	-
平均値±SD=58.0±11.05						
15 歳≤～<65 歳*	2,383	435	(18.25)	--	--	--
中央値 [最小～最大]=59.0 [24～96]						
65 歳≤～	842	151	(17.93)	0.98	0.80	1.20
不明・未記載	199	30	(15.08)	--	--	--
合併症：循環器障害の有無						
無*	2,929	521	(17.79)	--	--	--
有	495	95	(19.19)	1.10	0.86	1.40
不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--
合併症：肝機能障害の有無						
無*	3,214	579	(18.01)	--	--	--

患者背景要因		調査 症例 数	奏効 症例 数	奏効率 (%)	Odds Ratio	95%CI		
						Lower	Upper	
	有	210	37	(17.62)	0.97	0.68	1.40	
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--	
	合併症：腎機能障害の有無							
	無*	3,372	611	(18.12)	--	--	--	
	有	52	5	(9.62)	0.48	0.19	1.21	
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--	
	合併症：呼吸器障害の有無							
	無*	3,219	580	(18.02)	--	--	--	
	有	205	36	(17.56)	0.97	0.67	1.40	
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--	
	原病に対する治療歴(化学療法・ホルモン療法)	無*	50	12	(24.00)	--	--	--
		有	3,374	604	(17.90)	0.69	0.36	1.33
不明・未記載		0	0	(-)	--	--	--	
	原病に対する治療歴(手術)							
	無*	610	115	(18.85)	--	--	--	
	有	2,814	501	(17.80)	0.93	0.74	1.17	
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--	
	原病に対する治療歴(放射線療法)	無*	1,422	284	(19.97)	--	--	--
		有	2,002	332	(16.58)	0.80	0.67	0.95
不明・未記載		0	0	(-)	--	--	--	
	カペシタビン以外の併用薬(抗腫瘍薬)							
	無*	2,804	506	(18.05)	--	--	--	
	有	620	110	(17.74)	0.98	0.78	1.23	
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--	
	本剤の平均1日投与量	～<1,250 mg	615	119	(19.35)	1.15	0.92	1.43
		1,250 mg ≤ ～ ≤ 1,500 mg*	2,732	473	(17.31)	--	--	--
1,500 mg < ～		7	3	(42.86)	3.58	0.80	16.03	
中央値 [最小～最大]=1,250.00 [250.0 ～ 2,500.0]	不明・未記載	70	21	(30.00)	--	--	--	
	本剤の総投与量	～<50,000 mg	337	17	(5.04)	--	--	--
		50,000 mg ≤ ～<100,000 mg	452	25	(5.53)	--	--	--
		100,000 mg ≤ ～<150,000 mg	463	28	(6.05)	--	--	--
	本剤の総投与量	150,000 mg ≤ ～<200,000 mg	395	31	(7.85)	--	--	--
		200,000 mg ≤ ～<250,000 mg	435	77	(17.70)	--	--	--
		250,000 mg ≤ ～<300,000 mg	281	59	(21.00)	--	--	--
	本剤の総投与量	300,000 mg ≤ ～<350,000 mg	194	55	(28.35)	--	--	--
		350,000 mg ≤ ～<400,000 mg	205	68	(33.17)	--	--	--
		400,000 mg ≤ ～	592	235	(39.70)	--	--	--
	本剤の投与期間	不明・未記載	70	21	(30.00)	--	--	--
		～ ≤ 7 日	30	0	(0.00)	--	--	--
		7 日 < ～ ≤ 14 日	46	2	(4.35)	--	--	

患者背景要因		調査 症例 数	奏効 症例 数	奏効率 (%)	Odds Ratio	95%CI	
						Lower	Upper
平均値±SD=191.6 ± 120.45 中央値 [最小～最大]=175.0 [1 ～ 785]	14 日 < ~ ≤ 28 日	137	7	(5.11)	--	--	--
	28 日 < ~ ≤ 56 日	249	10	(4.02)	--	--	--
	56 日 < ~ ≤ 84 日	317	18	(5.68)	--	--	--
	84 日 < ~ ≤ 168 日	830	52	(6.27)	--	--	--
	168 日 < ~ ≤ 252 日	701	123	(17.55)	--	--	--
	252 日 < ~ ≤ 365 日	846	315	(37.23)	--	--	--
	365 日 < ~	200	69	(34.50)	--	--	--
	不明・未記載	68	20	(29.41)	--	--	--
カペシタビンの平均 1 日投与量 平均値±SD=2,310.83 ± 655.177 中央値 [最小～最大]=2,400.00 [300.0 ～ 4,800.0]	～ < 2,400 mg	1,225	228	(18.61)	--	--	--
	2,400 mg ≤ ~ < 3,000 mg	1,136	192	(16.90)	--	--	--
	3,000 mg ≤ ~ < 3,600 mg	697	116	(16.64)	--	--	--
	3,600 mg ≤ ~ < 4,200 mg	91	19	(20.88)	--	--	--
	4,200 mg ≤ ~ < 4,800 mg	14	2	(14.29)	--	--	--
	4,800 mg ≤ ~	1	1	(100.00)	--	--	--
	不明・未記載	260	58	(22.31)	--	--	--
カペシタビンの総投与量 平均値±SD=260,796.3 ± 197,207.71 中央値 [最小～最大]=216,000.0 [1,200 ～ 1,470,600]	～ < 50,000 mg	340	20	(5.88)	--	--	--
	50,000 mg ≤ ~ < 100,000 mg	379	21	(5.54)	--	--	--
	100,000 mg ≤ ~ < 150,000 mg	401	42	(10.47)	--	--	--
	150,000 mg ≤ ~ < 200,000 mg	342	32	(9.36)	--	--	--
	200,000 mg ≤ ~ < 250,000 mg	295	44	(14.92)	--	--	--
	250,000 mg ≤ ~ < 300,000 mg	289	47	(16.26)	--	--	--
	300,000 mg ≤ ~ < 350,000 mg	235	49	(20.85)	--	--	--
	350,000 mg ≤ ~ < 400,000 mg	190	52	(27.37)	--	--	--
	400,000 mg ≤ ~	693	251	(36.22)	--	--	--
	不明・未記載	260	58	(22.31)	--	--	--
カペシタビンの投与期間 平均値±SD=176.1 ± 121.31 中央値 [最小～最大]=155.5 [1 ～ 748]	～ ≤ 7 日	55	2	(3.64)	--	--	--
	7 日 < ~ ≤ 14 日	90	6	(6.67)	--	--	--
	14 日 < ~ ≤ 28 日	144	11	(7.64)	--	--	--
	28 日 < ~ ≤ 56 日	313	18	(5.75)	--	--	--
	56 日 < ~ ≤ 84 日	331	18	(5.44)	--	--	--
	84 日 < ~ ≤ 168 日	771	62	(8.04)	--	--	--
	168 日 < ~ ≤ 252 日	651	126	(19.35)	--	--	--
	252 日 < ~ ≤ 365 日	709	273	(38.50)	--	--	--
365 日 < ~	159	52	(32.70)	--	--	--	
不明・未記載	201	48	(23.88)	--	--	--	
組織型	粘液癌	19	2	(10.53)	--	--	--
	浸潤性小葉癌	42	7	(16.67)	--	--	--
	管状癌	36	6	(16.67)	--	--	--

患者背景要因		調査 症例 数	奏効 症例 数	奏効率 (%)	Odds Ratio	95%CI	
						Lower	Upper
	髄様癌	9	1	(11.11)	--	--	--
	乳頭腺管癌	664	127	(19.13)	--	--	--
	浸潤性乳管癌(乳頭腺管癌をのぞく)	2,214	397	(17.93)	--	--	--
	その他	143	31	(21.68)	--	--	--
	不明・未記載	297	45	(15.15)	--	--	--
ホルモン受容体の発現状態 (エストロゲン受容体(ER))	陽性*	1,483	241	(16.25)	--	--	--
	陰性	1,880	370	(19.68)	1.26	1.06	1.51
	不明・未記載	61	5	(8.20)	--	--	--
ホルモン受容体の発現状態 (プロゲステロン受容体(PR))	陽性*	979	147	(15.02)	--	--	--
	陰性	2,339	455	(19.45)	1.37	1.12	1.67
	不明・未記載	106	14	(13.21)	--	--	--
HER2(ErbB2)の発現状態(免疫組織染色)	非実施	117	20	(17.09)	--	--	--
	実施	3,282	593	(18.07)	--	--	--
	0	14	1	(7.14)	--	--	--
	1+	45	4	(8.89)	--	--	--
	2+	435	55	(12.64)	--	--	--
	3+	2,763	526	(19.04)	--	--	--
	不明	25	7	(28.00)	--	--	--
HER2(ErbB2)の発現状態(FISH 法)	非実施	2,704	511	(18.90)	--	--	--
	実施	651	93	(14.29)	--	--	--
	陽性	577	85	(14.73)	--	--	--
	陰性	31	4	(12.90)	--	--	--
	不明	43	4	(9.30)	--	--	--
	不明・未記載	69	12	(17.39)	--	--	--
	本剤投与開始時の状態：原発巣の状態	再発無し*	1,950	369	(18.92)	--	--
再発有り		1,195	205	(17.15)	0.89	0.73	1.07
不明・未記載		279	42	(15.05)	--	--	--
本剤投与開始時の状態：転移部位(リンパ節)	無*	1,779	317	(17.82)	--	--	--
	有	1,645	299	(18.18)	1.02	0.86	1.22
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--
本剤投与開始時の状態：転移部位(骨)	無*	1,968	390	(19.82)	--	--	--
	有	1,456	226	(15.52)	0.74	0.62	0.89
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--
本剤投与開始時の状態：転移部位(乳房)	無*	3,168	569	(17.96)	--	--	--
	有	256	47	(18.36)	1.03	0.74	1.43
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--

患者背景要因		調査 症例 数	奏効 症例 数	奏効率 (%)	Odds Ratio	95%CI	
						Lower	Upper
本剤投与開始時の状態：転移部位(胸壁)	無*	2,925	535	(18.29)	--	--	--
	有	499	81	(16.23)	0.87	0.67	1.12
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--
本剤投与開始時の状態：転移部位(肝臓)	無*	2,246	395	(17.59)	--	--	--
	有	1,178	221	(18.76)	1.08	0.90	1.30
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--
本剤投与開始時の状態：転移部位(肺)	無*	1,994	380	(19.06)	--	--	--
	有	1,430	236	(16.50)	0.84	0.70	1.00
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--
本剤投与開始時の状態：転移部位(脳)	無*	2,444	447	(18.29)	--	--	--
	有	980	169	(17.24)	0.93	0.77	1.13
	不明・未記載	0	0	(-)	--	--	--
本剤投与開始時の状態 (Performance status) (ECOG 分類)	0*	1,437	316	(21.99)	--	--	--
	1	1,442	239	(16.57)	0.70	0.58	0.85
	2	321	37	(11.53)	0.46	0.32	0.67
	3	186	20	(10.75)	0.43	0.26	0.69
	4	30	4	(13.33)	0.55	0.19	1.58
	不明・未記載	8	0	(0.00)	--	--	--
コンプライアンス	指示通り服用*	3,027	581	(19.19)	--	--	--
	指示通り服用せず	382	33	(8.64)	0.40	0.28	0.58
	不明・未記載	15	2	(13.33)	--	--	--

1 オッズ比の基準には「」を付した。

*2 不明・未記載はオッズ比の算出対象外とした。

--：算出対象外

3.6.5 特別な背景を有する患者

3.6.5.1 小児

小児（15歳未満）の患者は、認めなかった。

3.6.5.2 高齢者

高齢者（65歳以上）の奏効率解析対象症例は 842 例であり、奏効率は 17.93%（151/842 例）であった。非高齢者（15歳以上 65歳未満）の奏効率 18.25%（435/2,383 例）と、類似していた。

3.6.5.3 妊産婦

妊産婦の患者は、認めなかった。

3.6.5.4 腎機能障害を有する患者

腎機能障害を合併する患者の奏効率解析対象症例は 52 例であり、奏効率は 9.62% (5/52 例) であった。腎機能障害を合併しない患者の奏効率は 18.12% (611/3,372 例) であった。腎機能障害を合併しない患者に対して、合併しない患者は有意な奏効率の違いは認めなかった。(Table 10-25 患者背景要因別奏効率を参照)。

3.6.5.5 肝機能障害を有する患者

肝機能障害を合併する患者の奏効率解析対象症例は 210 例であり、奏効率は 17.62% (37/210 例) であった。肝機能障害を合併しない患者の奏効率 18.01% (579/3,214 例) と、類似していた。

3.7 その他の解析

該当なし。

4 考察

4.1 調査結果及び結論

本調査開始から 2017 年 4 月 21 日までに、962 施設から 4,054 例の調査票を収集及び固定した。

安全性解析対象症例は 3,946 例、奏効率解析対象症例は 3,424 例、無増悪期間 (TTP) 解析対象症例は 3,913 例及び生存時間解析対象症例は 2,334 例であった。

4.1.1 安全性

本調査の副作用発現割合は 74.53% (2,941/3,946 例) であり、承認時の副作用発現割合 90.41% (264/292 例) と比較すると副作用発現割合は低かった。

本調査及び承認時まで認められた主な副作用は、下痢、手掌・足底発赤知覚不全症候群、発疹、爪囲炎、肝機能異常、口内炎、及び悪心であり、発現した副作用は類似していた。

カペシタビン併用時と非併用時を比較した結果、副作用発現割合に大きな違いは認めなかったものの、カペシタビン併用時の手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現割合が高く、カペシタビンの影響が疑われた。なお、添付文書中ではカペシタビン併用による副作用について注意喚起をしている。

本剤は主に肝臓で代謝されるため、肝機能障害を合併する患者では AUC が増加することが知られており、肝機能関連の副作用発現が高くなる可能性がある。肝機能障害を合併しない患者と比較し、合併する患者の副作用発現割合は、肝機能異常の発現割合が高かったが、その他事象の発現割合や副作用の種類に特記すべき違いは認めなかった。その他の特別な患者背景を有する患者（高齢者、腎機能障害患者）については、安全性上の懸念は認めなかった。

重点調査項目では、上述した通り肝機能障害を合併する患者の肝機能異常、カペシタビン併用患者の手掌・足底発赤知覚不全症候群の副作用発現割合が高かったものの、その他の重点調査項目では安全性上の懸念は認めなかった。以上より、特別な対策は不要であると判断した。

4.1.2 有効性

有効性について、奏効率、無増悪期間、及び生存期間について評価した。

本調査での奏効率は 17.99%（616/3,424 例）であり、臨床試験の奏効率 23.53%（12/51 例）であった。本調査が Best response ではないこと、また、さまざまな背景を持つ患者が登録されていること等を考慮すると、一定の有効性が示唆されたものと考えている。

本調査の無増悪期間の中央値は 28 週であり、臨床試験の医師判定の無増悪期間も 26 週であったことから、承認時と同様の無増悪期間であった。

本調査の生存期間の中央値は 230.00 日（32.9 週）であった。

5 結論

HER2 過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌を有する患者に対し、本調査を実施し、安全性及び有効性プロファイルを検討した結果、概ね承認時のデータと類似しており、新たな問題点は検出されなかった。また高齢者、腎機能障害又は肝機能障害を合併する患者での安全性についても新たな問題点は認めなかった。

注意を要する情報については添付文書等で注意喚起を行っており、新たな対応は不要と考える。今後も引き続き副作用自発報告や文献・学会報告等により安全性情報を収集し、適切な措置を講じることとする。