

貯法：室温保存

有効期間：3年

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

承認番号	22100AMX00647000
販売開始	2009年6月

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)


NOVARTIS
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]

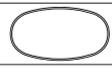
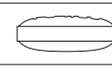
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 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 アロマターゼ阻害剤と併用する場合には、ホルモン受容体陽性かつ閉経後の患者を対象とすること。
- 5.5 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
- ・アロマタ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後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、本剤を休薬、減量又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮すること。

海外臨床試験における本剤の休薬、減量及び中止基準
駆出率低下及び間質性肺炎による休薬、減量及び中止基準（*A）

有害事象	発現回数	処置	
		回復：投与継続	回復：投与継続
無症候性の駆出率低下 ^{注1)}	1回目	投与継続（1～2週後に再検）	回復：カペシタビンとの併用においては持続：休薬1000mg/日、アロマターゼ阻害剤との併用においては1250mg/日に減量して再開可能 持続：中止
	2回目（減量前）	1回目に準じる	
	2回目（減量後）	中止	
症候性の駆出率低下（Grade 3、4）	－	中止	
間質性肺炎（Grade 3、4）	－	中止	

注1) LVEFがベースラインから20%以上低下かつ施設基準値を下回った場合

肝機能検査値異常による休薬、減量及び中止基準（*B）

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

注2) 測定していない場合は>35%とみなす

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

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

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

有害事象	処置
500/mm ³ ≤Neu<1000/mm ³ 25000/mm ³ ≤Pt<75000/mm ³ 6.5g/dL≤Hb<9.0g/dL ^{注5)} 1.5mg/dL<Cre≤6×ULN CCr<40mL/min	休薬（Grade 1以下に回復するまで最大14日間可能）した後、 1回目：減量せず再開 2～3回目：減量せず又はカペシタビンとの併用においては1000mg/日、アロマターゼ阻害剤との併用においては1250mg/日に減量して再開
Neu<500/mm ³ Pt<25000/mm ³ Hb<6.5g/dL ^{注5)} Cre>6×ULN	休薬（Grade 1以下に回復するまで最大14日間可能）した後、 減量、継続、再開等は事象毎に判断

注5) 輸血時は輸血後の数値

上記*A～*C以外の有害事象発現時の休薬、減量及び中止基準

有害事象	処置
Grade 2	1～2回目：減量せず継続 3回目：減量せず又はカペシタビンとの併用においては1000mg/日、アロマターゼ阻害剤との併用においては1250mg/日に減量して継続 4回目：カペシタビンとの併用においては1000mg/日、アロマターゼ阻害剤との併用においては1250mg/日に減量して継続
Grade 3	休薬（Grade 1以下に回復するまで最大14日間可能）した後、発現回数にかかわらず、減量せず又はカペシタビンとの併用においては1000mg/日、アロマターゼ阻害剤との併用においては1250mg/日に減量して再開可能
Grade 4	休薬（Grade 1以下に回復するまで最大14日間可能）した後、減量、継続、再開等は事象毎に判断

GradeはNCI CTCAE¹⁾ (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）、肺泡気動脈血酸素分圧較差（A-aDO₂）、肺拡散能力（DLco）などの検査を行うこと。[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、臨床上重大な心臓弁膜症のある患者

症状が悪化するおそれがある。[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 ²⁾ 。 CYP阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	本剤の代謝酵素であるCYP3A4が阻害されることにより、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。
グレープフルーツ（ジュース）	本剤投与時はグレープフルーツ（ジュース）を摂取しないよう注意すること。	
CYP3A4を誘導する薬剤 カルバマゼピン リファンピシン フェニトイン等	健康成人において、カルバマゼピンとの併用により本剤のAUCが約72%減少したとの報告がある ²⁾ 。 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 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 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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
バクリタキセル	本剤のAUCが約21%、バクリタキセルの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、バクリタキセル単独投与時と比較して、本剤とバ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、バクリタキセルはP-糖蛋白質の基質であるため、その寄与の可能性もある。
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 ⁶⁾ 。	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 ⁷⁾ 。	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 ⁸⁾ 。	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 ⁹⁾ 。	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 プロカイナムイド 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) カベシタピン又はレトロゾールとの併用による海外臨床試験でみられたNCI CTCAE¹⁾ 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	毛甲離床症、斑状皮疹、剥脱性発疹、斑状丘疹状皮疹、皮膚病変、皮膚疹、皮膚痛、癬皮、紅斑性皮疹、多汗症、皮膚障害、全身性皮疹、皮膚変色、乾皮症、皮膚刺激、皮膚潰瘍、毛髪成長異常、手掌紅斑、水疱、多形紅斑、過角化、色素沈着障害、斑、皮膚肥厚	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、皮脂欠乏性湿疹
全身障害及び投与局所様態	疲労	疼痛、無力症、粘膜の炎症、浮腫、発熱、末梢性浮腫、粘膜乾燥、悪寒	腋窩痛、治療不良、顔面浮腫、壊死、不快感	けん怠感、胸部不快感、胸痛、口渴、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、嗅覚錯誤、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、胸郭及び縦隔障害	-	鼻出血、呼吸困難、鼻乾燥、咳嗽	鼻部不快感、鼻潰瘍、アレルギー性鼻炎、肺塞栓症、鼻漏、副鼻腔障害、喘息	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	咽喉炎、帯状疱疹、単純ヘルペス、爪白癬、肺感染、蜂巣炎、毛包炎

	10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明
臨床検査	-	駆出率減少、血中アルカリホスファターゼ増加、体重減少	ヘモグロビン減少、腎クレアチニン・クレアチニン減少、血中クレアチニン増加、アスパラギン酸γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中クレアチニン異常、血中クレアチン異常	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、好塩基球数増加、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、好塩基球百分率増加、好酸球数増加、単球百分率減少、尿中ケトン体陽性、尿比重増加
眼障害 ^{注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	-
生殖系及び乳房障害	-	-	膈分泌物、膈の炎症、膈出血、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×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¹⁰⁾。

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¹¹⁾。[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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

本剤を日本人固形癌患者に21日間反復経口投与したときのラパチニブの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。ラパチニブの血漿中濃度はばらつきが大きかった。ラパチニブの最高血漿中濃度は投与約4時間後にみられ、血漿中半減期は約24時間であった¹²⁾。

表-1 21日間反復経口投与後の薬物動態パラメータ

投与量 (例数)	Cmax ^{注1)} (ng/mL)	Tmax ^{注2)} (h)	AUC ₀₋₂₄ ^{注1)} (ng・h/mL)	t _{1/2} ^{注1)} (h)
900mg (n=6)	1895 (1319,2721)	3.99 (3.00-5.97)	29272 (21618,39638)	21.05 (13.08,33.89)
1200mg (n=6)	1715 (965,3048)	3.59 (3.00-7.93)	25680 (13728,48038)	19.41 (14.09,26.72)
1600mg (n=6)	3111 (1937,4996)	5.05 (0.93-8.02)	51099 (28674,91062)	26.93 (16.38,44.28)
1800mg (n=5)	2333 (927,5870)	3.92 (2.98-7.32)	39451 (14909,104391)	28.46 (11.49,70.46)

注1) 幾何平均値(95%信頼区間)

注2) 中央値(範囲)

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

癌患者にラパチニブ1500mgを単回経口投与したとき、低脂肪食(5%脂肪[500kcal])及び高脂肪食(50%脂肪[1000kcal])とともに投与するとラパチニブの全身曝露量(AUC_{0-∞})は、空腹時と比べそれぞれ約2.7及び4.3倍に増加し、最高血漿中濃度はそれぞれ約2.4及び3.0倍に増加した¹³⁾(外国人のデータ)。[7.3参照]

16.3 分布

ラパチニブのヒト血漿蛋白結合率は99%を超えていた¹⁴⁾。*In vitro*試験において、ラパチニブはトランスポーターのP-糖蛋白質(ABCB1)及びBCRP(ABCG2)の基質であることが示された。また、*in vitro*試験において、ラパチニブはトランスポーターのP-糖蛋白質、BCRP及びOATP1B1を臨床血漿中濃度付近で阻害した¹⁵⁾。

ラットに¹⁴C-ラパチニブ10mg/kgを単回経口投与したときには、中枢神経系への移行が認められた¹⁵⁾。[10.参照]

16.4 代謝

ラパチニブは主にCYP3A4及びCYP3A5で、一部CYP2C19及びCYP2C8で代謝された¹⁶⁾。代謝物として多くの種類の酸化体が血漿及び糞中に検出されたが、いずれの代謝物も血漿中では未変化体濃度の10%未満、糞中では投与量の14%以下であった。また、*in vitro*試験において、CYP3A4活性(Ki値:0.6~2.3μg/mL)及びCYP2C8活性(Ki値:0.3μg/mL)を阻害した¹⁷⁾。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人に¹⁴C-ラパチニブ250mgを単回経口投与したとき、投与されたラパチニブの大部分は糞中に排泄され(投与後168時間までに放射活性の約92%)、尿中排泄率は2%未満であった。糞中へのラパチニブ未変化体の排泄率は投与量の約27%であった¹⁸⁾(外国人のデータ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

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

16.6.2 肝機能障害患者

肝障害患者にラパチニブ100mg^{注)}を単回経口投与したとき、健康成人に比し、ラパチニブの全身曝露量(AUC_{0-∞})は、

中等度障害患者において56%、重度障害患者において85%増加し、重度障害患者における消失半減期は55%延長した¹⁹⁾(外国人のデータ)。(9.3参照)

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、カベシタピンとの併用時には1250mg、アロマターゼ阻害剤との併用時には1500mg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。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 カベシタピン

癌患者にラパチニブ1250mgとカベシタピン2000mg/m²を併用投与したときの血漿中ラパチニブのAUC及びCmaxは単独投与時のそれぞれ1.20及び1.34倍に増加した。血漿中カベシタピンのAUC及びCmaxは単独投与時のそれぞれ0.96及び0.72倍であった²⁰⁾。

16.7.2 レトロゾール

癌患者にラパチニブ1500mgとレトロゾール2.5mgを併用投与したときの血漿中ラパチニブのAUC及びCmaxは単独投与時のそれぞれ0.84及び0.78倍であった。血漿中レトロゾールのAUC及びCmaxは単独投与時のそれぞれ0.94及び0.90倍であった²¹⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第I/II相臨床試験

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マブによる前治療後のカベシタピンによる前治療歴のないHER2過剰発現を示す進行性又は転移性乳癌 (n=51) を対象として、本剤とカベシタピン併用療法による非盲検非対照試験を実施した。ラパチニブは1日1回1250mgを朝食の前後1時間以内を避けて連日経口投与し、カベシタピンは1000mg/m²を1日2回14日間投与し7日間休薬するレジメンにより投与した。その結果、RECIST判定による抗腫瘍効果は、PRが12例、24週以上持続するSDが18例であり、主要評価項目である臨床効果 (CR、PR及び24週間以上持続するSDの割合) は58.8% (95%信頼区間: 44.2~72.4) であった²²⁾。(試験終了時)

副作用発現頻度は100% (51/51例) であった。主な副作用は、手掌・足底発赤知覚不全症候群76% (39/51例)、下痢65% (33/51例)、口内炎41% (21/51例) であった。(試験終了時)

17.1.2 外国第III相臨床試験

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マブによる前治療後のカベシタピンによる前治療歴のないHER2過剰発現を示す進行性又は転移性乳癌を対象として、カベシタピン単独療法を対照群 (n=161) とし、本剤とカベシタピン併用療法 (n=160) による無作為化非盲検並行群間比較試験を実施した。本剤とカベシタピン併用療法では、ラパチニブ1250mgを朝食の前後1時間内を避けて連日経口投与し、カベシタピン1000mg/m²を1日2回14日間投与し7日間休薬するレジメンで併用した。カベシタピンの休薬・減量及び中止は下表を基準とし、1段階減量する際は750mg/m²を1日2回 (25%減量)、2段階減量する際は500mg/m²を1日2回 (50%減量) とする用量が用いられた²³⁾。カベシタピン単独療法は、カベシタピン1250mg/m²を1日2回14日間投与し7日間休薬するレジメンであった。本剤とカベシタピン併用療法はカベシタピン単独療法に比べ、無増悪期間 (Time to progression: TTP) を有意に延長させた。中央値は本剤とカベシタピン併用療法で36.9週間、カベシタピン単独療法で19.7週間であった。ハザード比は、カベシタピン単独療法に対して0.51 (95%信頼区間: 0.35~0.74、Log-rank検定p=0.00032) であった²⁴⁾。(2005年11月時点の中間解析結果)

副作用発現頻度は本剤とカベシタピン併用療法群で89% (187/210例) であった。主な副作用は、下痢64% (135/210

例)、手掌・足底発赤知覚不全症候群57% (120/210例)、悪心42% (88/210例) であった。(試験終了時)

有害事象発現時のカベシタピン休薬、減量及び中止基準

有害事象	処置
Grade 2 以下に規定する事象以外	休薬 (Grade 1以下に回復するまで最大14日間可能) した後、1回目: 減量せず又は1段階減量して再開 2回目: 1段階減量して再開 3回目: 2段階減量して再開 4回目: 中止
Grade 2、3 500/mm ³ ≤ Neu < 1000/mm ³ 25000/mm ³ ≤ Pt < 75000/mm ³ 6.5g/dL ≤ Hb < 9.0g/dL ^{註1)} 1.5mg/dL < Cre ≤ 6 × ULN CCr < 40mL/min	休薬 (Grade 1以下に回復するまで最大14日間可能) した後、1回目: 減量せず又は1段階減量して再開 2回目: 1段階減量して再開 3回目: 2段階減量して再開 4回目: 中止
Grade 3 上記に規定する事象以外	休薬 (Grade 1以下に回復するまで最大14日間可能) した後、1回目: 1段階減量して再開 2回目: 2段階減量して再開 3回目: 中止
Grade 4	休薬 (Grade 1以下に回復するまで最大14日間可能) した後、減量、継続、再開等は事象毎に判断

注1) 輸血時は輸血後の数値

GradeはNCI CTCAE¹⁾ (ver3.0) による。

ULN: 施設基準値上限

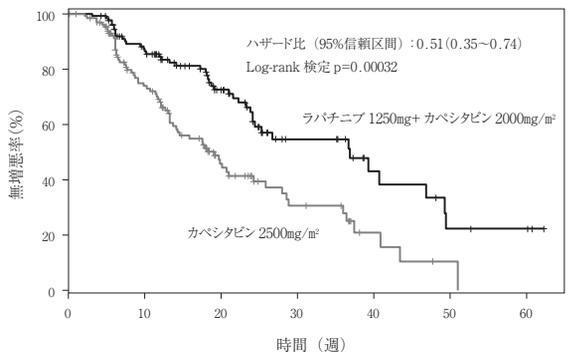


図-1 TTPのカプランマイヤー曲線 (外国臨床試験)

17.1.3 外国第III相臨床試験

海外において、進行性又は転移性病変に対して未治療のホルモン受容体陽性かつ閉経後のHER2過剰発現を示す進行性又は転移性乳癌を対象として、レトロゾール単独療法を対照群 (n=108) とし、本剤とレトロゾール併用療法 (n=111) による無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。本剤とレトロゾール併用療法では、ラパチニブ1500mgを朝食の前後1時間内を避けて連日経口投与し、レトロゾール2.5mgと併用した。その結果、本剤とレトロゾール併用療法はレトロゾール単独療法に比べ、無増悪生存期間 (Progression Free Survival: PFS) を有意に延長させた。中央値は、本剤とレトロゾール併用療法で8.2ヵ月、レトロゾール単独療法で3.0ヵ月であった。ハザード比は、レトロゾール単独療法に対して0.71 (95%信頼区間: 0.53~0.96、Log-rank検定p=0.019) であった^{25,26)}。

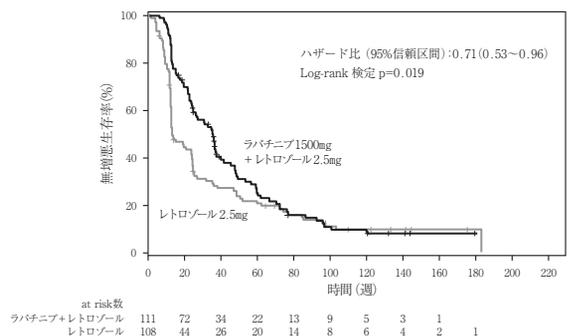


図-2 PFSのカプランマイヤー曲線 (外国臨床試験)

全生存期間に関するpost-hoc解析の結果（2013年8月時点）、レトロゾール単独療法に対する本剤とレトロゾール併用療法とのハザード比は0.97（95%信頼区間：0.7～1.3、Log-rank検定 $p=0.842$ ）であった。

副作用発現頻度は本剤とレトロゾール併用療法で84%（548/654例）であった。主な副作用は、下痢53%（348/654例）、発疹33%（214/654例）、悪心20%（129/654例）であった。（2008年6月中間解析時）

17.3 その他

17.3.1 QT間隔に対する影響

進行固形がん患者（ $n=37$ ）にラパチニブ2000mg^(注)を12時間ごとに3回経口投与したとき、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は3回目投与の10時間後に最大となり、その平均値（90%信頼区間）は8.75（4.08、13.42）msecであった²⁷⁾（外国人のデータ）。

注）本剤の承認最大用量は、カペシタビンとの併用時は1250mg、アロマターゼ阻害剤との併用時は1500mgである。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

EGFR及びHER2チロシン自己リン酸化を選択的かつ可逆的に阻害することにより、その結果としてアポトーシスを誘導し、腫瘍細胞の増殖を抑制する²⁸⁾。

18.2 抗腫瘍効果

18.2.1 *In vitro*試験において、HER2過剰発現細胞（BT474ヒト乳管癌及びN87ヒト胃癌）及びEGFR過剰発現細胞（HN5ヒト頭頸部扁平上皮癌）の増殖を抑制する²⁸⁾。また、5-FUとの併用により、MDA-MB-468ヒト乳癌、A549ヒト肺癌、NCI-H1299ヒト肺癌及びColo205ヒト結腸癌細胞の増殖を相加的に抑制する²⁹⁾。

18.2.2 BT474ヒト乳管癌又はHN5ヒト頭頸部扁平上皮癌細胞を用いたマウス異種移植モデルにおいて、それぞれHER2又はEGFRチロシン自己リン酸化を阻害し、腫瘍増殖を抑制する²⁸⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

ラパチニブトシル酸塩水和物（Lapatinib Tosilate Hydrate）

化学名

N-[3-Chloro-4-[(3-fluorobenzyl)oxy]phenyl]-6-[5-[(2-(methylsulfonyl)ethyl)amino]methyl]furan-2-yl]quinazolin-4-amine bis(4-methylbenzenesulfonate) monohydrate

分子式

$C_{29}H_{26}ClFN_4O_4S \cdot 2C_7H_8O_3S \cdot H_2O$

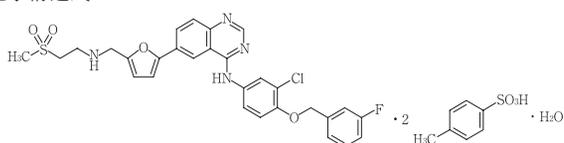
分子量

943.48

性状

黄色の粉末である。

化学構造式



分配係数（log P）

6.0（1-オクタノール/水）

22. 包装

100錠 [10錠（両面アルミニウムPTP）×10]

23. 主要文献

- 1) Common Terminology Criteria for Adverse Events (National Cancer Institute, https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm)
- 2) Smith, D. A. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2009;67 (4) :421-426 [20152946]
- 3) 社内資料：海外臨床薬理試験（EGF10015）[20155880]
- 4) 社内資料：海外臨床薬理試験（EGF10009）[20155881]
- 5) 社内資料：海外臨床試験（EGF30001）（2009年4月22日承認、CTD2.7.4.2.1.3）[20155907]
- 6) 社内資料：海外臨床薬理試験（EGF110557）[20155882]
- 7) de Jonge, M. J. A. et al. : Invest. New Drugs. 2013;31 (3) :751-759 [20155115]
- 8) Midgley, R. S. et al. : Ann. Oncol. 2007;18 (12) :2025-2029 [20152914]
- 9) 社内資料：海外臨床試験（EGF109275）[20155883]
- 10) 社内資料：海外臨床試験（EGF105485）（2009年4月22日承認、CTD2.7.4.2.1.4）[20155902]
- 11) The Allele Frequency (<http://allelefrequencies.net/>)
- 12) 社内資料：国内臨床試験（EGF10020）（2009年4月22日承認、CTD2.7.2.2.3.1）[20155884]
- 13) Koch, K. M. et al. : J.Clin. Oncol. 2009;27 (8) 1191-1196 [20152930]
- 14) 社内資料：分布に関する試験（2009年4月22日承認、CTD2.7.2.3.3）[20155885]
- 15) Polli, J. W. et al. : Drug Metab. Dispos. 2008;36 (4) :695-701 [20152934]
- 16) 社内資料：代謝に関する試験（1）（2009年4月22日承認、CTD2.6.4.5.2.1）[20155886]
- 17) 社内資料：代謝に関する試験（2）（2009年4月22日承認、CTD2.6.4.5.4.3）[20155887]
- 18) Castellino, S. et al. : Drug Metab. Dispos. 2012;40 (1) :139-150 [20160032]
- 19) 社内資料：海外臨床薬理試験（EGF10014）（2009年4月22日承認、CTD2.7.2.2.5.2）[20155888]
- 20) Chu, Q. S. C. et al. : J.Clin. Oncol. 2007;25 (24) :3753-3758 [20152754]
- 21) Chu, Q. S. C. et al. : Clin. Cancer Res. 2008;14 (14) :4484-4490 [20152865]
- 22) 社内資料：国内第I/II相試験（EGF109749）[20155906]
- 23) タイケルブ錠250mg適正使用ガイド
- 24) 社内資料：海外臨床試験（EGF100151）（2009年4月22日承認、CTD2.7.6.3.1.1）[20155903]
- 25) Johnston, S. et al. : J. Clin. Oncol. 2009;27 (33) :5538-5546 [20153316]
- 26) 社内資料：海外臨床試験（EGF30008）[20155904]
- 27) 社内資料：海外臨床薬理試験（EGF114271）[20170446]
- 28) Rusnak, D. W. et al. : Mol. Cancer Ther. 2001;1 (2) :85-94 [20152843]
- 29) 社内資料：薬効薬理試験（2009年4月22日承認、CTD2.6.2.2.1.14）[20155891]

24. 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 ノバルティスダイレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9:00～17:30
（祝祭日及び当社休日を除く）

www.novartis.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

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

(04)

