医薬品リスク管理計画
(RMP)

日本標準商品分類番号 874291

乳癌

適正使用ガイド

監修 昭和医科大学 先端がん治療研究所 所長・教授
昭和医科大学病院 先端がん治療研究臨床センター 教授 鶴谷 純司 先生

抗悪性腫瘍剤/HER2チロシンキナーゼ阻害剤

薬価基準収載

ツカイザ® 錠 50mg 150mg

TUKYSA® Tablets 50 mg | 150 mg ツカチニブ エタノール付加物錠

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

新発売
一部変更承認
(胆道癌※)

1. 警告

本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

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 次の薬剤を投与中の患者：ベネトクラクス(慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)、再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫の用量漸増期)、アナモレリン塩酸塩、ボクロスポリン、イバブラジン塩酸塩、キニジン硫酸塩水和物、チカグレロル、マバカムテン、リバーロキサバン、アゼルニジピン、オルメサルタン メドキソミル・アゼルニジピン、エプレレノン、エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、シンバスタチン、タダラフィル(アドシルカ)、マシテンタン・タダラフィル、フィネレノン、ロミタピドメシル酸塩、スボレキサント、ダリドレキサント塩酸塩、トリアゾラム、ブロナンセリン、ボルノレキサント水和物、ルラシドン塩酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩、ロナファルニブ、イブルチニブ、パロバロテン[10.1参照]

2.3 肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを服用中の患者[9.2.1、9.3.1、10.2参照]

※ がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な胆道癌(標準的な治療が困難な場合に限る)

ファイザー株式会社

目次

1. 適正使用に関するお願い …… 2

2. 治療スケジュール …… 3

3. 投与に際して …… 4

3-1 患者の選択 …… 4

①適応となる患者の確認 …… 4

②本剤の投与が禁忌または投与に注意が必要な患者の確認 …… 7

3-2 投与開始前の確認事項 …… 11

①トラスツズマブ、カペシタビンに関する注意事項 …… 11

②本剤との併用が禁忌の薬剤・注意が必要な薬剤 …… 14

③投与開始前に行う問診・検査 …… 17

④患者またはその家族への説明・同意取得 …… 17

3-3 投与方法 …… 18

①投与スケジュール …… 19

3-4 投与期間中の注意事項 …… 21

①投与期間中の主な検査項目 …… 21

②副作用発現時の休薬・減量・投与中止 …… 22

4. 注意すべき副作用とその対策 …… 28

4-1 特に注意が必要な副作用 …… 28

①下痢 …… 28

②肝機能障害 …… 32

③心機能障害（左室駆出率低下、心不全） …… 36

④血球減少 …… 41

⑤間質性肺疾患 …… 45

⑥胚・胎児毒性 …… 48

4-2 その他の注意が必要な副作用 …… 50

①手足症候群 …… 50

②悪心・嘔吐 …… 52

5. Q&A …… 55

6. 付録 …… 63

6-1 投与開始前チェックリスト …… 63

6-2 投与スケジュールと検査 …… 66

7. 国内外の主要な臨床試験 …… 69

7-1 海外第Ⅱ相試験（HER2CLIMB試験） …… 69

7-2 国際共同第Ⅱ相試験（HER2CLIMB-03試験） …… 75

1. 適正使用に関するお願い

ツカイザ®錠（一般名：ツカチニブ エタノール付加物、以下ツカイザ）は、ヒト上皮増殖因子受容体2型［HER2：Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2（別称：c-erbB-2）］を阻害する低分子チロシンキナーゼ阻害剤です。ツカイザは腫瘍細胞に発現するHER2の細胞内ドメインに結合し、HER2のキナーゼ活性を阻害することにより、細胞の増殖や生存を促進するシグナル伝達を抑制し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられています[1)]。

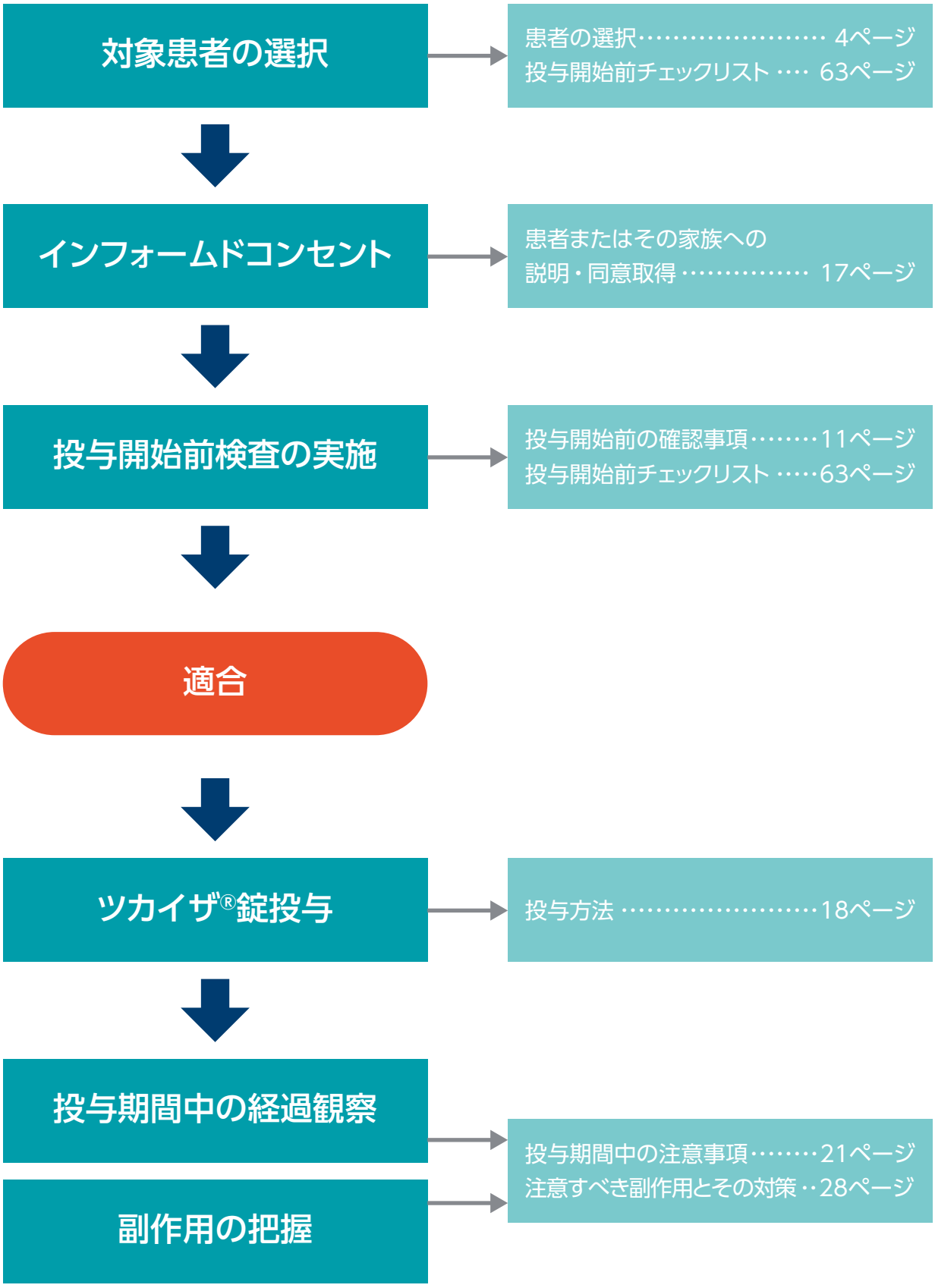
本冊子は、ツカイザの適正使用推進のため、投与開始前の注意事項、投与中の注意事項、重要な副作用とその対処法等について紹介しています。

ご使用にあたっては、患者またはその家族にツカイザの効能又は効果、副作用およびその対策など、治療上のリスクとベネフィットを十分に説明し、同意を得てから投与を開始してください。

ツカイザの使用に際しては、最新の電子添文、ツカイザと併用投与するトラスツズマブ（抗HER2ヒト化モノクローナル抗体：抗悪性腫瘍剤）、カペシタビン（抗悪性腫瘍剤）の最新の電子添文や本冊子を熟読の上、適正なご使用をお願いいたします。

1）Kulukian A. et al.：Mol Cancer Ther 19（4）：976, 2020

2. 治療スケジュール


対象患者の選択
患者の選択…… 4ページ
投与開始前チェックリスト …· 63ページ
インフォームドコンセント
患者またはその家族への
説明・同意取得 …… 17ページ
投与開始前検査の実施
投与開始前の確認事項……11ページ
投与開始前チェックリスト ……63ページ
適合
ツカイザ®錠投与
投与方法 ……18ページ
投与期間中の経過観察
副作用の把握
投与期間中の注意事項……21ページ
注意すべき副作用とその対策‥28ページ

3. 投与に際して

3-1 患者の選択

①適応となる患者の確認

本剤の電子添文をご確認の上、適応となる患者を適切に選択してください。
本剤の効能又は効果は「化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌」です。
本剤の臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等について、臨床試験の内容を熟知し、本剤の有効性および安全性を十分に理解したうえで、国内外の最新の診療ガイドライン等を参考に、適応患者の選択を行ってください。
<注意事項>
本剤の術前・術後薬物療法における有効性および安全性は確立していません。

効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果	化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌
効能又は効果に関連する注意	①臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、国内外の最新の診療ガイドライン等を参考に、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1、17.1.2参照] ②本剤の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。
用法及び用量	トラスツズマブ(遺伝子組換え)及びカペシタビンとの併用において、通常、成人にはツカチニブとして1回300mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
用法及び用量に関連する注意	①本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。 ②重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者では、本剤の開始用量は1回200mgを1日2回とすること。[9.3.2、16.6.1参照] ③副作用が発現した場合は、以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。[11.1.1、11.1.2参照]

減量・中止する場合の投与量

減量レベル	投与量
通常投与量	1回300mgを1日2回
1段階減量	1回250mgを1日2回
2段階減量	1回200mgを1日2回
3段階減量	1回150mgを1日2回
4段階減量	投与中止

④強いCYP2C8阻害剤と併用する場合、本剤の開始用量は1回100mgを1日2回とすること。[10.2、16.7.2参照]
⑤本剤とトラスツズマブ(遺伝子組換え)及びカペシタビンを併用する際のカペシタビンの用法及び用量は以下のとおりとすること。
体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後30分以内に1日2回、14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

体表面積	1回用量
1.36m^{2}未満	1,200mg
1.36m^{2}以上1.66m^{2}未満	1,500mg
1.66m^{2}以上1.96m^{2}未満	1,800mg
1.96m^{2}以上	2,100mg

3. 投与に際して

<参考>臨床試験の対象患者の前治療歴

海外第Ⅱ相試験（HER2CLIMB試験）では、周術期もしくは手術不能または再発乳癌に対する化学療法として、タキサン系抗悪性腫瘍剤[注1)]、トラスツズマブ、ペルツズマブおよびトラスツズマブ エムタンシン（T-DM1）による治療歴のあるHER2陽性[注2)]の切除不能または再発乳癌患者、また、国際共同第Ⅱ相試験（HER2CLIMB-03試験）では、周術期もしくは手術不能または再発乳癌に対する化学療法として、トラスツズマブ、ペルツズマブ、T-DM1およびタキサン系抗悪性腫瘍剤（ただし、タキサン系抗悪性腫瘍剤の使用が禁忌、または主治医判断で最善の治療ではないと判断された場合を除く）による治療歴のあるHER2陽性[注3)]の切除不能または再発乳癌患者を対象としました。

注1）試験開始時点では、タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある患者が対象とされたが、試験途中で、タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴は問わないこととされた。
注2）IHC法3+、FISH法陽性またはISH法陽性の患者が対象とされた。
注3）IHC法3+、またはIHC法2+かつISH法陽性の患者が組み入れられた。

前治療の全身療法レジメン数および前治療薬は右の表の通りでした。

■HER2CLIMB試験における前治療歴

			海外第Ⅱ相試験 HER2CLIMB試験	
			ツカイザ群 (n=410)	プラセボ群 (n=202)
前治療の全身療法レジメン数	平均値±標準偏差		4.0±1.8	4.0±1.9
	中央値(範囲)		4.0(2-14)	4.0(2-17)
転移性疾患に対する前治療の全身療法レジメン数	例数		409	202
	平均値±標準偏差		3.1±1.6	3.0±1.6
	中央値(範囲)		3.0(1-14)	3.0(1-13)
前治療薬[a] n(%)	トラスツズマブ	全体	410(100)	202(100)
		術前補助療法/術後補助療法での投与のみ	25(6.1)	14(6.9)
		転移性疾患に対する投与のみ	233(56.8)	129(63.9)
		術前補助療法/術後補助療法および転移性疾患に対する投与	152(37.1)	59(29.2)
	ペルツズマブ	全体	409(99.8)	201(99.5)
		術前補助療法/術後補助療法での投与のみ	38(9.3)	16(7.9)
		転移性疾患に対する投与のみ	354(86.3)	174(86.1)
		術前補助療法/術後補助療法および転移性疾患に対する投与	17(4.1)	11(5.4)
	T-DM1	全体	410(100)	202(100)
		術前補助療法/術後補助療法での投与のみ	3(0.7)	4(2.0)
		転移性疾患に対する投与のみ	406(99.0)	198(98.0)
		術前補助療法/術後補助療法および転移性疾患に対する投与	1(0.2)	0
	ドセタキセル	全体	312(76.1)	152(75.2)
		術前補助療法/術後補助療法での投与のみ	84(20.5)	30(14.9)
		転移性疾患に対する投与のみ	176(42.9)	93(46.0)
		術前補助療法/術後補助療法および転移性疾患に対する投与	52(12.7)	29(14.4)
	パクリタキセル	全体	181(44.1)	88(43.6)
		術前補助療法/術後補助療法での投与のみ	41(10.0)	25(12.4)
		転移性疾患に対する投与のみ	120(29.3)	59(29.2)
		術前補助療法/術後補助療法および転移性疾患に対する投与	20(4.9)	4(2.0)
	T-DXd	全体	0	0

a:トラスツズマブ、ペルツズマブ、T-DM1、タキサン系抗悪性腫瘍剤、T-DXdを示す。本試験には示した薬剤以外の薬剤の投与歴もある患者を含む。

■HER2CLIMB-03試験における前治療歴

		国際共同第Ⅱ相試験 HER2CLIMB-03試験	
		日本人集団 (n=53)	全集団 (n=66)
前治療の全身療法レジメン数	平均値±標準偏差	3.7±1.3	3.5±1.3
	中央値(範囲)	4.0(2-7)	3.0(2-7)
転移性疾患に対する前治療の全身療法レジメン数	例数	53	66
	平均値±標準偏差	2.9±1.3	2.8±1.2
	中央値(範囲)	3.0(1-6)	3.0(1-6)
前治療薬[a] n(%)	トラスツズマブ	53(100)	66(100)
	ペルツズマブ	53(100)	66(100)
	T-DM1	53(100)	66(100)
	ドセタキセル	45(84.9)	58(87.9)
	パクリタキセル	22(41.5)	22(33.3)
	T-DXd	23(43.4)	24(36.4)

a:トラスツズマブ、ペルツズマブ、T-DM1、タキサン系抗悪性腫瘍剤、T-DXdを示す。本試験では、術前補助療法/術後補助療法、転移性疾患に対する投与に関係なく、前治療薬データが収集された。本試験には示した薬剤以外の薬剤の投与歴もある患者を含む。

HER2CLIMB試験およびHER2CLIMB-03試験の詳細および患者背景については69ページをご確認ください。

3. 投与に際して

②本剤の投与が禁忌または投与に注意が必要な患者の確認

本剤の電子添文をご確認の上、本剤の投与の可否をご判断ください。

本剤の投与が禁忌・注意が必要な患者	注意事項
❶本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	投与しないでください。 本剤の投与は禁忌です。 8ページ
❷併用禁忌薬を投与中の患者	投与しないでください。 本剤の投与は禁忌です。 8ページ
❸肝臓または腎臓に障害があり、コルヒチンを服用中の患者	投与しないでください。 本剤の投与は禁忌です。 8ページ
❹左室駆出率(LVEF)が低下している患者	本剤投与開始前および投与中は、適宜、心機能検査を行い患者の状態を十分に観察してください。 LVEF低下が悪化するおそれがあります。 8ページ
❺重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者(コルヒチンを投与中の患者を除く)	本剤の開始用量を1回200mgを1日2回とし、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意してください。 本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがあります。 9ページ
❻妊娠する可能性のある女性	本剤投与中および最終投与後1週間において避妊する必要性および適切な避妊法について説明してください。 9ページ
❼妊娠または妊娠している可能性のある女性	治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与してください。 動物試験において催奇形性等が確認されています。 9ページ
❽授乳婦	授乳をしないことが望ましいです。 乳児が乳汁を介して摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがあります。 10ページ
❾小児等	小児等を対象とした臨床試験は実施していません。 10ページ
❿強いCYP2C8阻害剤と併用する患者	本剤の開始用量を1回100mgを1日2回としてください。 本剤の血中濃度が上昇する可能性があります。 10ページ

■投与が禁忌の患者

❶本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

> **2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)**(抜粋)
> **2.1** 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

本剤に含まれる成分でこれまでに過敏症が認められた患者には投与しないでください。

本剤の組成

有効成分	ツカチニブ エタノール付加物
添加剤	コポビドン、クロスポビドン、塩化ナトリウム、塩化カリウム、炭酸水素ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄

❷併用禁忌薬を投与中の患者

> **2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)**(抜粋)
> **2.2** 次の薬剤を投与中の患者:ベネトクラクス(慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)、再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫の用量漸増期)、アナモレリン塩酸塩、ボクロスポリン、イバブラジン塩酸塩、キニジン硫酸塩水和物、チカグレロル、マバカムテン、リバーロキサバン、アゼルニジピン、オルメサルタンメドキソミル・アゼルニジピン、エプレレノン、エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、シンバスタチン、タダラフィル(アドシルカ)、マシテンタン・タダラフィル、フィネレノン、ロミタピドメシル酸塩、スボレキサント、ダリドレキサント塩酸塩、トリアゾラム、ブロナンセリン、ボルノレキサント水和物、ルラシドン塩酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩、ロナファルニブ、イブルチニブ、パロバロテン[10.1参照]

併用禁忌薬を投与中の患者には投与しないでください。
併用禁忌薬については14ページおよび64ページの「併用禁忌薬・併用注意薬チェックリスト」をご確認ください。

❸肝臓または腎臓に障害があり、コルヒチンを服用中の患者

> **2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)**(抜粋)
> **2.3** 肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを服用中の患者[9.2.1、9.3.1、10.2参照]

肝臓または腎臓に障害があり、コルヒチンを服用中の患者には投与しないでください。
コルヒチンの血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度および重症度が増加するおそれがあります。

■投与に注意が必要な患者

❹左室駆出率(LVEF)が低下している患者

> **9. 特定の背景を有する患者に関する注意**(抜粋)
> **9.1 合併症・既往歴等のある患者**
> **9.1.1 左室駆出率(LVEF)が低下している患者**
> LVEF低下を悪化させるおそれがある。[8.3参照]

本剤投与開始前および投与中は、適宜、心機能検査(心エコー等)を行い、LVEFの変動を含む患者の状態を十分観察してください。
LVEF低下が悪化するおそれがあります。
心機能障害については36ページをご確認ください。

3. 投与に際して

❺重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C※)のある患者(コルヒチンを投与中の患者を除く)

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)
9.3 肝機能障害患者(抜粋)
9.3.2 重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者(コルヒチンを投与中の患者を除く)
本剤の開始用量を減量するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。重度の肝機能障害を有する患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[7.2、16.6.1参照]

※Child-Pugh分類は、脳症、腹水、血清ビリルビン値、血清アルブミン値、プロトロンビン時間を各項目ごとに点数化し、その合計点でA、B、Cに分類する。Child-Pugh分類Cは合計点が10～15点で、肝不全準備状態であり、一般的に外科手術の適応がなく、肝移植を考慮する状態である。

本剤の開始用量は1回200mgを1日2回としてください。
本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがあるため、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意してください。
なお、重度の肝機能障害を有する患者を対象とした本剤の有効性および安全性を指標とした臨床試験は実施していません。
肝機能障害については32ページをご確認ください。

肝機能障害を有する成人患者に本剤300mgを単回経口投与した試験において、正常肝機能者と比較して重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者の本剤のAUC_{inf}の調整済み幾何平均値の比は、正常肝機能者と比較して1.61、C_{max}の調整済み幾何平均値の比が1.17であったことが示されています(外国人データ)。
対象:肝機能障害を有する成人患者22例[軽度(Child-Pugh分類A)8例、中等度(Child-Pugh分類B)8例、重度(Child-Pugh分類C)6例]、正常肝機能の健康成人15例
方法:肝機能障害を有する患者(肝機能障害群:Child-Pugh分類により、軽度、中等度、重度肝機能障害群に分類)および人口統計学的特性を1:1マッチングさせた正常肝機能の健康成人(正常肝機能群)にツカチニブ300mgを単回経口投与したときのAUC_{inf}およびC_{max}の幾何平均値の比を算出した。
結果:正常肝機能者と比較して各肝機能障害のある患者のAUC_{inf}およびC_{max}の調整済み幾何平均値の比は、軽度肝機能障害のある患者でそれぞれ0.99、1.04、中等度肝機能障害のある患者で1.15、0.89、重度肝機能障害のある患者で1.61、1.17であった。

❻妊娠する可能性のある女性

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)
9.4 生殖能を有する者
妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5参照]

本剤の投与中、最終投与後1週間において避妊する必要性および適切な避妊法について、妊娠する可能性のある女性に説明してください。
動物試験(ウサギ・ラット)において、催奇形性等が確認されています。
胚・胎児毒性については48ページをご確認ください。

❼妊娠または妊娠している可能性のある女性

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ウサギの胚・胎児発生試験において、臨床曝露量(AUC)と同程度の曝露量で吸収胚の高値、胎児生存率の低値、並びに骨格、内臓及び外表の奇形が認められた。ラットの胚・胎児発生試験において、臨床曝露量(AUC)の約9倍の曝露量で胎児体重の低値及び骨化遅延が認められた。[9.4参照]

妊娠または妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ、本剤を投与してください。妊娠している可能性のある女性では、本剤の投与前に妊娠検査を実施してください。

動物試験(ウサギ・ラット)において、催奇形性等が確認されています。
胚・胎児毒性については48ページをご確認ください。

❽授乳婦

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)
9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。本剤の乳汁中への移行は不明であるが、乳児が乳汁を介して摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。

授乳をしないことが望ましいです。
乳汁中における本剤や本剤の代謝物、授乳中の乳児または乳汁分泌への影響に関するデータは得られていませんが、乳児が母乳を介して本剤を摂取した場合、乳児に重篤な副作用があらわれるおそれがあります。

❾小児等

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(抜粋)
9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、有効性および安全性は確立していません。

❿強いCYP2C8阻害剤と併用する患者

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)
7.4 強いCYP2C8阻害剤と併用する場合、本剤の開始用量は1回100mgを1日2回とすること。[10.2、16.7.2参照]
10. 相互作用(抜粋)
10.2 併用注意(併用に注意すること)(抜粋)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強いCYP2C8阻害剤 ゲムフィブロジル(国内未承認)等 [7.4、16.7.2参照]	本剤の副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP2C8阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。併用する場合は本剤を減量して開始すること。	これらの薬剤がCYP2C8の代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

本剤の開始用量を1回100mgを1日2回としてください。
本剤の血中濃度が上昇する可能性があり、副作用の発現頻度および重症度が増加するおそれがあります。

健康成人に強いCYP2C8阻害剤であるゲムフィブロジル*(600mg1日2回反復経口投与)併用下で本剤300mgを単回経口投与した試験において、本剤の単独投与時と比較して、本剤のAUC_{inf}およびC_{max}の調整済み幾何平均値の比がそれぞれ、3.04、1.62であったことが示されています(外国人データ)。
＊本邦未承認
対象：健康成人28例
方法：第1日にツカチニブ300mgを単回経口投与、第3～8日にゲムフィブロジル600mgを1日2回経口投与、第7日にツカチニブ300mgを単回経口投与し、ツカチニブ単独投与時およびゲムフィブロジル併用時の薬物動態を検討した。

その他の薬剤の相互作用は14ページおよび64ページの「併用禁忌薬・併用注意薬チェックリスト」をご確認ください。

4. 効能又は効果
化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌
6. 用法及び用量
トラスツズマブ(遺伝子組換え)及びカペシタビンとの併用において、通常、成人にはツカチニブとして1回300mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

3. 投与に際して

3-2　投与開始前の確認事項

①トラスツズマブ、カペシタビンに関する注意事項

本剤は、トラスツズマブおよびカペシタビンと併用します。トラスツズマブおよびカペシタビンの最新の電子添文等をご確認ください。

本剤の用法及び用量・用法及び用量に関連する注意

6. 用法及び用量
トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びカペシタビンとの併用において、通常、成人にはツカチニブとして1回300mgを1日2回投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）

7.1 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。

7.5 本剤とトラスツズマブ（遺伝子組換え）及びカペシタビンを併用する際のカペシタビンの用法及び用量は以下のとおりとすること。
体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後30分以内に1日2回、14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

体表面積	1回用量
1.36m^2未満	1,200mg
1.36m^2以上1.66m^2未満	1,500mg
1.66m^2以上1.96m^2未満	1,800mg
1.96m^2以上	2,100mg

■トラスツズマブに関する注意事項（トラスツズマブの電子添文より作成）

・トラスツズマブが投与できない患者

トラスツズマブの成分に対して過敏症の既往歴がある患者にはトラスツズマブを投与できません。

・トラスツズマブの投与に際する注意

・心不全等の重篤な心障害があらわれ、死亡に至った例も報告されているので、必ずトラスツズマブの投与開始前には、患者の心機能を確認してください。また、トラスツズマブ投与中は適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態（左室駆出率（LVEF）の変動を含む）を十分に観察してください。
特に以下の患者については、心機能検査（心エコー等）を頻回に行ってください。
　・アントラサイクリン系薬剤を投与中の患者またはその前治療歴のある患者
　・胸部へ放射線を照射中の患者
　・心不全症状のある患者
　・冠動脈疾患（心筋梗塞、狭心症等）の患者またはその既往歴のある患者
　・高血圧症の患者またはその既往歴のある患者

・トラスツズマブの投与中または投与開始後24時間以内に多くあらわれるInfusion reactionのうち、アナフィラキシー、肺障害等の重篤な副作用（気管支痙攣、重度の血圧低下、急性呼吸促迫症候群等）が発現し、死亡に至った例が報告されています。これらの副作用は、特に、安静時呼吸困難（肺転移、循環器疾患等による）のある患者や安静時呼吸困難の既往歴がある患者において重篤化しやすいことが分かっています。患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与してください。

詳細は、トラスツズマブの最新の電子添文等をご確認ください。

■カペシタビンに関する注意事項（カペシタビンの電子添文より作成）

・カペシタビンが投与できない患者

・カペシタビンの成分またはフルオロウラシルに対して過敏症の既往歴のある患者にはカペシタビンを投与できません。
・テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中の患者及び投与中止後7日以内の患者にはカペシタビンを投与できません。
・重篤な腎機能障害のある患者にはカペシタビンを投与できません。
・妊娠または妊娠している可能性のある女性にはカペシタビンを投与できません。

・カペシタビンの投与に際する注意

カペシタビンとワルファリンカリウムの併用により血液凝固能検査値異常、出血が発現し死亡に至った例が報告されています。これらの副作用は、カペシタビンとワルファリンカリウムの併用開始数日後からカペシタビン投与中止後1ヵ月以内に発現することが分かっています。カペシタビンとワルファリンカリウムを併用する場合には、血液凝固能検査を定期的に行い、必要に応じて適切な処置を行ってください。

・カペシタビンの休薬・減量

副作用があらわれた際には規定を参考にして休薬・減量を行います。ラパチニブトシル酸塩水和物と併用する際に用いるC法における副作用発現時の休薬・減量は以下の通りです。

休薬・減量の規定

NCIによる毒性のGrade判定注)		治療期間中の処置	治療再開時の投与量
Grade 1		休薬・減量不要	減量不要
Grade 2	初回発現	Grade 0-1に軽快するまで休薬	減量不要
	2回目発現	Grade 0-1に軽快するまで休薬	減量段階1
	3回目発現	Grade 0-1に軽快するまで休薬	減量段階2
	4回目発現	投与中止・再投与不可	-
Grade 3	初回発現	Grade 0-1に軽快するまで休薬	減量段階1
	2回目発現	Grade 0-1に軽快するまで休薬	減量段階2
	3回目発現	投与中止・再投与不可	-
Grade 4	初回発現	投与中止・再投与不可 あるいは治療継続が患者にとって望ましいと判定された場合は、Grade 0-1に軽快するまで投与中断	減量段階2

1,000mg/m^{2}相当量で投与を開始した場合の減量時の投与量

体表面積	1回用量	
	減量段階1	減量段階2
1.41m^{2}未満	900mg	600mg
1.41m^{2}以上1.51m^{2}未満	1,200mg	
1.51m^{2}以上1.81m^{2}未満		900mg
1.81m^{2}以上2.11m^{2}未満	1,500mg	
2.11m^{2}以上		1,200mg

一旦減量した後に増量は行わないこと。
注）C法による国内臨床試験においては手足症候群も含めてCTCAE ver. 3.0又はver. 4.03によりGradeを判定した。

詳細は、カペシタビンの最新の電子添文等をご確認ください。

3. 投与に際して

■本剤と併用する際のカペシタビンの用法および用量

本剤とトラスツズマブおよびカペシタビンを併用する際のカペシタビンの投与量は体表面積にあわせた投与量とし、朝食後と夕食後30分以内に1日2回、14日連日経口投与し、その後7日間休薬してください。14日連日投与・7日間休薬を1コースとして投与を繰り返してください。なお、患者の状態により適宜減量してください。

本剤・トラスツズマブと併用する際のカペシタビンの用量

体表面積	1回用量
1.36m^2未満	1,200mg
1.36m^2以上1.66m^2未満	1,500mg
1.66m^2以上1.96m^2未満	1,800mg
1.96m^2以上	2,100mg

②本剤との併用が禁忌の薬剤・注意が必要な薬剤

本剤は主にCYP2C8によって代謝され、CYP3Aでも一部代謝されること、また、本剤はCYP3Aを強く阻害し、CYP2C8およびP-gpに対して阻害作用を示すことが分かっています。CYP3A誘導剤、CYP3A阻害剤、CYP2C8誘導剤、CYP2C8阻害剤、CYP3Aの基質となる薬剤、CYP2C8の基質となる薬剤、P-gpの基質となる薬剤には、併用禁忌に該当する薬剤、または、併用に注意が必要な薬剤があります。
本剤の投与を開始する前に64ページの「併用禁忌薬・併用注意薬チェックリスト」を使用して、併用薬を確認してください。

本剤の相互作用

10. 相互作用(抜粋)
本剤は、主にCYP2C8によって代謝され、CYP3Aでも一部代謝される。また、本剤はCYP3Aを強く阻害し、CYP2C8及びP-gpに対して阻害作用を示す。[16.4参照]

本剤との併用が禁忌の薬剤

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ベネトクラクス(慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)、再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫の用量漸増期) (ベネクレクスタ) [2.2参照]	腫瘍崩壊症候群の発現が増強されるおそれがある。	本剤がCYP3Aの代謝活性を強く阻害することにより、ベネトクラクスの血中濃度が上昇する可能性がある。
アナモレリン塩酸塩 (エドルミズ) ボクロスポリン (ルプキネス) イバブラジン塩酸塩 (コララン) キニジン硫酸塩水和物 チカグレロル (ブリリンタ) マバカムテン (カムザイオス) アゼルニジピン (カルブロック) オルメサルタン メドキソミル・アゼルニジピン (レザルタス配合錠) エプレレノン (セララ) エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン (クリアミン配合錠) シンバスタチン (リポバス) タダラフィル (アドシルカ) マシテンタン・タダラフィル (ユバンシ配合錠) フィネレノン (ケレンディア)	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがある。	本剤がCYP3Aの代謝活性を強く阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

3. 投与に際して

本剤との併用が禁忌の薬剤（つづき）

10.1 併用禁忌（併用しないこと）（つづき）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ロミタピドメシル酸塩 （ジャクスタピッド） スボレキサント （ベルソムラ） ダリドレキサント塩酸塩 （クービビック） トリアゾラム （ハルシオン） ブロナンセリン （ロナセン） ボルノレキサント水和物 （ボルズィ） ルラシドン塩酸塩 （ラツーダ） バルデナフィル塩酸塩水和物 メチルエルゴメトリンマレイン酸塩 （パルタンM） ロナファルニブ （ゾキンヴィ） イブルチニブ （イムブルビカ） パロバロテン （ソホノス） [2.2参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがある。	本剤がCYP3Aの代謝活性を強く阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
リバーロキサバン （イグザレルト） [2.2参照]	リバーロキサバンの抗凝固作用を増強させ、出血の危険性を増大させるおそれがある。	本剤がCYP3Aの代謝活性を強く阻害し、P-gpを阻害することにより、リバーロキサバンの血中濃度が上昇する可能性がある。

本剤との併用に注意が必要な薬剤

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
強いCYP3A誘導剤 フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシン、リファブチン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ含有食品等 [16.7.1参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等がCYP3Aの代謝活性を誘導するため、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
中程度のCYP2C8誘導剤 リファンピシン等 [16.7.1参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP2C8誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤がCYP2C8の代謝活性を誘導するため、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
強いCYP3A阻害剤 イトラコナゾール、ケトコナゾール、クラリスロマイシン等	本剤の副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤がCYP3A4の代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
強いCYP2C8阻害剤 ゲムフィブロジル(国内未承認)等 [7.4、16.7.2参照]	本剤の副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP2C8阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。併用する場合は本剤を減量して開始すること。	これらの薬剤がCYP2C8の代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
中程度以下のCYP2C8阻害剤 クロピドグレル、デフェラシロクス、アビラテロン等	本剤の副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤がCYP2C8の代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3Aの基質となる薬剤(併用禁忌の薬剤を除く) ミダゾラム(経口剤は国内未承認)、フェンタニル、タクロリムス等 [16.7.3参照]	これらの薬剤の副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がCYP3Aの代謝活性を強く阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
コルヒチン [2.3、9.2.1、9.3.1参照]		
ベネトクラクス(慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)の維持投与期、再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫の維持投与期、急性骨髄性白血病)		
CYP2C8の基質となる薬剤 レパグリニド、ピオグリタゾン、パクリタキセル等 [16.7.4参照]	これらの薬剤の副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がCYP2C8の代謝活性を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
P-gpの基質となる薬剤 ジゴキシン、エベロリムス、シロリムス等 [16.7.5参照]	これらの薬剤の副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がP-gpを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

3. 投与に際して

③投与開始前に行う問診・検査

本剤の投与開始前に、問診・検査を実施し、患者の状態を確認してください。

<参考>海外第Ⅱ相試験(HER2CLIMB試験)および国際共同第Ⅱ相試験(HER2CLIMB-03試験)で実施された検査および基準値

検査	項目	基準値
血液学的検査	絶対好中球数	1,500/μL以上
	血小板数	100,000/μL以上 (血小板数が75～100×10^3/μLでも安定していれば、治験依頼者が承認すれば組入れ可とする)
	ヘモグロビン	9g/dL以上
腎機能検査	糸球体濾過量	50mL/min/1.73m^2以上 (MDRD式を用いて推定)
肝機能検査	総ビリルビン	基準値上限の1.5倍以下 (ジルベール症候群の既往歴がある患者については、抱合型ビリルビン値が基準値上限の1.5倍以下である場合に組入れ可とする)
	ASTおよびALT	基準値上限の2.5倍以下 (肝転移がある患者については基準値上限の5倍以下)
血液凝固系検査	国際基準比(INR)および活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)	基準値上限の1.5倍以下 (INRおよびaPTTを変化させることが既知の薬剤の投与を受けている場合を除く※) ※ワルファリン及びその他のクマリン誘導体は禁止
心機能検査	左室駆出率(LVEF)	50%以上 (心エコー検査またはマルチゲート収集スキャン検査による)

出典:社内資料:海外第Ⅱ相試験[ONT-380-206試験(HER2CLIMB試験)]<承認時評価資料>、
社内資料:国際共同第Ⅱ相試験[MK-7119-001(HER2CLIMB-03試験)]<承認時評価資料>
HER2CLIMB試験、HER2CLIMB-03試験の試験概要および主な結果については69ページをご確認ください。

④患者またはその家族への説明・同意取得

投与開始に先立ち、患者またはその家族に対して、治療法および投与方法、有効性およびリスクを十分に説明し、同意を得てから投与を開始してください。本剤の投与によって発現する副作用については具体的に説明し、本剤の投与中に異変を感じた場合には、速やかに主治医、薬剤師等に相談するように指導してください。

患者またはその家族に対して本剤の理解を促すための患者向け説明冊子を用意しています。
患者またはその家族への説明の際にご活用ください。

■患者向け説明冊子(服薬指導箋)



3-3 投与方法

本剤はトラスツズマブおよびカペシタビンと併用します。
本剤の電子添文の用法及び用量等およびトラスツズマブおよびカペシタビンの最新の電子添文等を確認し、適切に投与してください。

本剤の用法及び用量・用法及び用量に関連する注意

6. 用法及び用量
トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びカペシタビンとの併用において、通常、成人にはツカチニブとして1回300mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）

7.1 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。

7.5 本剤とトラスツズマブ（遺伝子組換え）及びカペシタビンを併用する際のカペシタビンの用法及び用量は以下のとおりとすること。
体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後30分以内に1日2回、14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

体表面積	1回用量
1.36m^2未満	1,200mg
1.36m^2以上1.66m^2未満	1,500mg
1.66m^2以上1.96m^2未満	1,800mg
1.96m^2以上	2,100mg

3. 投与に際して

①投与スケジュール

1サイクルを21日間とし、本剤は300mgを1日2回21日間経口投与、カペシタビンは体表面積にあわせた投与量を朝食後と夕食後30分以内に1日2回14日間経口投与し、トラスツズマブは負荷用量8mg/kg(体重)で静脈内投与し、その後21日ごとに6mg/kg(体重)で静脈内投与します。

1サイクル(21日間)の投与量と投与期間

ツカイザ　経口投与　1回300mg 1日2回 21日間投与

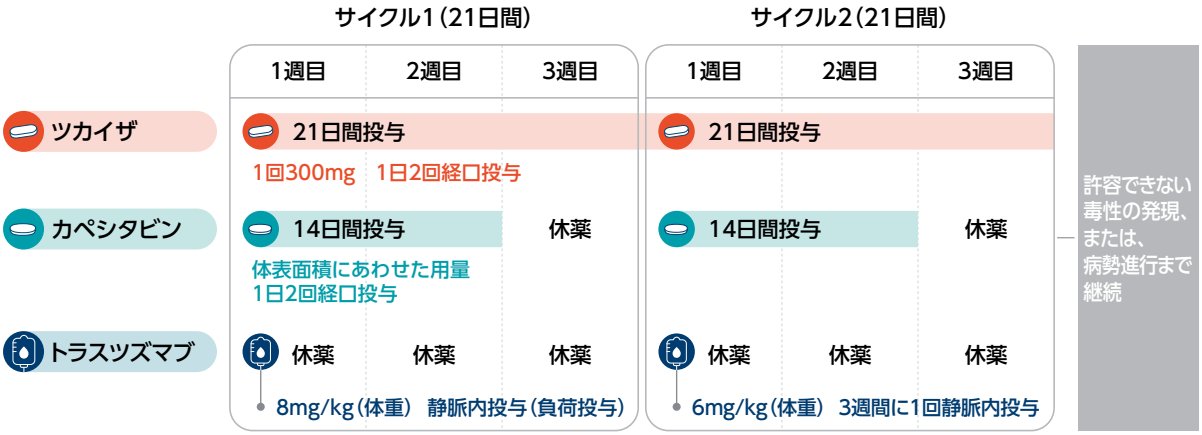
カペシタビン　経口投与　体表面積にあわせた用量 1日2回 14日間投与

体表面積	1回用量
1.36m²未満	1,200mg
1.36m²以上1.66m²未満	1,500mg
1.66m²以上1.96m²未満	1,800mg
1.96m²以上	2,100mg

トラスツズマブ　静脈内投与 6mg/kg(体重) 3週間に1回投与

	1回用量
負荷用量	8mg/kg(体重)
通常用量	6mg/kg(体重)

投与スケジュール



■開始用量に関する注意

重度の肝機能障害のある患者に投与する場合、強いCYP2C8阻害剤と併用する場合は、本剤の開始用量を減量してください。

本剤の用法及び用量に関連する注意

> **7. 用法及び用量に関連する注意**（抜粋）
> **7.2** 重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者では、本剤の開始用量は1回200mgを1日2回とすること。[9.3.2、16.6.1参照]
> **7.4** 強いCYP2C8阻害剤と併用する場合、本剤の開始用量は1回100mgを1日2回とすること。[10.2、16.7.2参照]

・重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者

本剤の開始用量は1回200mgを1日2回としてください。

肝機能障害を有する成人患者に本剤300mgを単回経口投与した試験において、正常肝機能者と比較して重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者の本剤のAUC_{inf}の調整済み幾何平均値の比は、正常肝機能者と比較して1.61、C_{max}の調整済みの幾何平均値の比が1.17であったことが示されています（外国人データ）。

対象：肝機能障害を有する成人患者22例［軽度（Child-Pugh分類A）8例、中等度（Child-Pugh分類B）8例、重度（Child-Pugh分類C）6例］、正常肝機能の健康成人15例
方法：肝機能障害を有する患者（肝機能障害群：Child-Pugh分類により、軽度、中等度、重度肝機能障害群に分類）および人口統計学的特性を1：1マッチングさせた正常肝機能の健康成人（正常肝機能群）にツカチニブ300mgを単回経口投与したときのAUC_{inf}およびC_{max}の幾何平均値の比を算出した。

・強いCYP2C8阻害剤と併用する場合

本剤の開始用量は1回100mgを1日2回としてください。

健康成人に強いCYP2C8阻害剤であるゲムフィブロジル*（600mg1日2回反復経口投与）併用下で本剤300mgを単回経口投与した試験において、本剤の単独投与時と比較して、本剤のAUC_{inf}およびC_{max}の調整済み幾何平均値の比が、それぞれ、3.04、1.62であったことが示されています（外国人データ）。
＊本邦未承認

対象：健康成人28例
方法：第1日にツカチニブ300mgを単回経口投与、第3～8日にゲムフィブロジル600mgを1日2回経口投与、第7日にツカチニブ300mgを単回経口投与し、ツカチニブ単独投与時およびゲムフィブロジル併用時の薬物動態を検討した。

4. 効能又は効果
化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌
6. 用法及び用量
トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びカペシタビンとの併用において、通常、成人にはツカチニブとして1回300mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

3. 投与に際して

3-4 投与期間中の注意事項

①投与期間中の主な検査項目

投与中は、問診・検査を実施し、患者の状態を確認してください。
本剤の投与中に肝機能障害、間質性肺疾患、左室駆出率(LVEF)低下があらわれることがあります。
本剤の投与中は患者の状態に注意し、定期的に肝機能検査・胸部画像検査・心機能検査等を行ってください。
肝機能障害については32ページ、間質性肺疾患については45ページ、左室駆出率低下については36ページもご確認ください。

本剤の重要な基本的注意

8. 重要な基本的注意

8.1 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い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.2参照]

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(呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び胸部画像検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう説明すること。[11.1.3参照]

8.3 左室駆出率(LVEF)低下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適宜心機能検査(心エコー等)を行い、患者の状態(LVEFの変動を含む)を十分に観察すること。[9.1.1参照]

<参考>HER2CLIMB試験およびHER2CLIMB-03試験で実施された検査

		検査実施日				
		サイクル1		サイクル2		サイクル3以降
検査	項目等	第1日	第12日(±3日)	第1日	第12日(±3日)	第1日(−1〜+3日)
身体検査	腹部、四肢、頭部、心臓、肺、頚部、神経系の検査	○	○	○		○
バイタルサイン	呼吸数、脈拍数、血圧、パルスオキシメトリ、体温等	○	○	○		○
ECOG PS		○	○	○		○
血液検査	全血球算定、白血球分画、血液生化学検査、肝機能検査	○	○	○	○(肝機能検査のみ)	○
心エコー検査・マルチゲート収集スキャン検査	心駆出率	12週ごと				
有害事象および併用薬の聴取		○	○	○		○
治療効果判定	造影CT、PET/CT、MRI等	24週までは6週間ごと、24週以降は9週間ごと				

出典：社内資料：海外第II相試験[ONT-380-206試験(HER2CLIMB試験)]<承認時評価資料>、
社内資料：国際共同第II相試験[MK-7119-001(HER2CLIMB-03試験)]<承認時評価資料>
HER2CLIMB試験、HER2CLIMB-03試験の試験概要および主な結果については69ページをご確認ください。

上記の表は参考です。患者の状態に応じて検査等を実施してください。

②副作用発現時の休薬・減量・投与中止

副作用があらわれた場合には、休薬、減量、投与中止を検討してください。

本剤の用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）

7.3 副作用が発現した場合は、以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。[11.1.1、11.1.2参照]

減量・中止する場合の投与量

減量レベル	投与量
通常投与量	1回300mgを1日2回
1段階減量	1回250mgを1日2回
2段階減量	1回200mgを1日2回
3段階減量	1回150mgを1日2回
4段階減量	投与中止

副作用に対する休薬、減量又は中止基準

副作用	程度[a)]	処置[a)]
下痢	Grade 3 止瀉薬による治療なし	Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後、同一投与量で再開できる。
	Grade 3 止瀉薬による治療あり	Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後、1段階減量して再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。
肝機能障害	Grade 2の血中ビリルビン増加 (>1.5×ULNかつ≦3×ULN)	Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後、同一投与量で再開できる。
	Grade 3のALT若しくはAST増加 (>5×ULNかつ≦20×ULN) 又は Grade 3の血中ビリルビン増加 (>3×ULNかつ≦10×ULN)	Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後、1段階減量して再開できる。
	Grade 4のALT若しくはAST増加 (>20×ULN) 又は Grade 4の血中ビリルビン増加 (>10×ULN)	投与を中止する。
	ALT又はAST増加 (>3×ULN) かつ 血中ビリルビン増加 (>2×ULN)	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後、1段階減量して再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。

ULN：基準値上限
a) GradeはNCI-CTCAE ver. 4.03に準じる。

3. 投与に際して

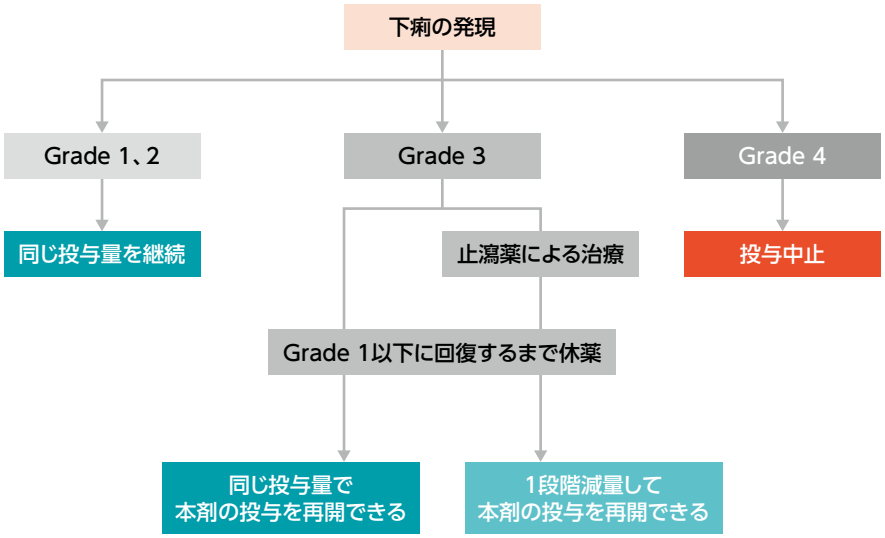
■本剤の減量基準

300mg 1日2回	250mg 1日2回	200mg 1日2回	150mg 1日2回	
通常投与量	1段階減量	2段階減量	3段階減量	4段階減量
1回300mgを 1日2回	1回250mgを 1日2回	1回200mgを 1日2回	1回150mgを 1日2回	投与中止

■下痢が発現した際の本剤の休薬・減量・投与中止

下痢が発現した場合はGradeに従って、本剤を休薬、減量、投与中止してください。

■本剤の休薬、減量、投与中止基準



下痢の重症度(Grade):CTCAE ver. 4.0-JCOG

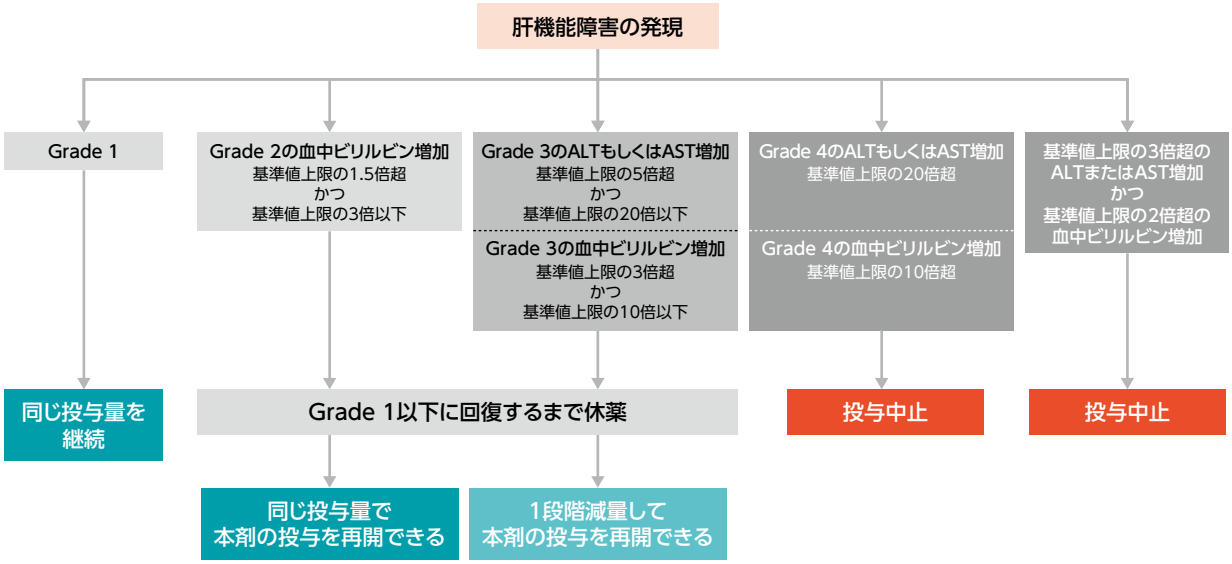
Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
ベースラインと比べて<4回/日の排便回数増加;ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度に増加	ベースラインと比べて4-6回/日の排便回数増加;ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が中等度増加	ベースラインと比べて7回以上/日の排便回数増加;便失禁;入院を要する;ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が高度に増加;身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす;緊急処置を要する	死亡

※臨床試験ではCTCAE ver. 4.03に従って有害事象のグレードが分類されました。CTCAEの最新版は日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)の有害事象に関する共通用語規準および米国National Cancer Institute(NCI)のCTCAEの最新版をご確認ください。

■肝機能障害が発現した際の本剤の休薬・減量・投与中止

肝機能障害が発現した場合はGradeに従って、本剤を休薬、減量、投与中止してください。

■本剤の休薬、減量、投与中止基準



肝機能障害の重症度(Grade):CTCAE ver. 4.0-JCOG

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	>ULN-3.0×ULN	>3.0-5.0×ULN	>5.0-20.0×ULN	>20.0×ULN	—
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	>ULN-3.0×ULN	>3.0-5.0×ULN	>5.0-20.0×ULN	>20.0×ULN	—
血中ビリルビン増加	>ULN-1.5×ULN	>1.5-3.0×ULN	>3.0-10.0×ULN	>10.0×ULN	—

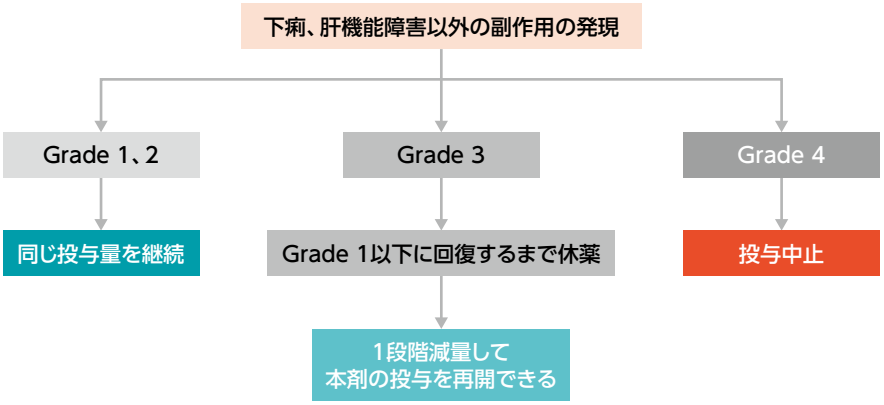
ULN:基準値上限
※臨床試験ではCTCAE ver. 4.03に従って有害事象のグレードが分類されました。CTCAEの最新版は日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)の有害事象に関する共通用語規準および米国National Cancer Institute(NCI)のCTCAEの最新版をご確認ください。

3. 投与に際して

■下痢、肝機能障害以外の副作用が発現した際の本剤の休薬・減量・投与中止

下痢、肝機能障害以外の副作用が発現した場合はGradeに従って、本剤を休薬、減量、投与中止してください。

■本剤の休薬、減量、投与中止基準



CTCAE ver. 4.0-JCOGの重症度(Grade)

下記はCTCAE ver. 4.0-JCOGの一般的な重症度です。各症状や検査値の重症度(Grade)を確認してください。

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
軽症；症状がない、または軽度の症状がある;臨床所見または検査所見のみ；治療を要さない	中等症;最小限/局所的/非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限*	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない；入院または入院期間の延長を要する；活動不能/動作不能；身の回りの日常生活動作の制限**	生命を脅かす；緊急処置を要する	AEによる死亡

＊身の回り以外の日常生活動作とは食事の準備、日用品や衣服の買い物、電話の使用、金銭の管理などをさす。
＊＊身の回りの日常生活動作とは入浴、着衣・脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の内服が可能で、寝たきりではない状態をさす。
※臨床試験ではCTCAE ver. 4.03に従って有害事象のグレードが分類されました。CTCAEの最新版は日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)の有害事象に関する共通用語規準および米国National Cancer Institute(NCI)のCTCAEの最新版をご確認ください。

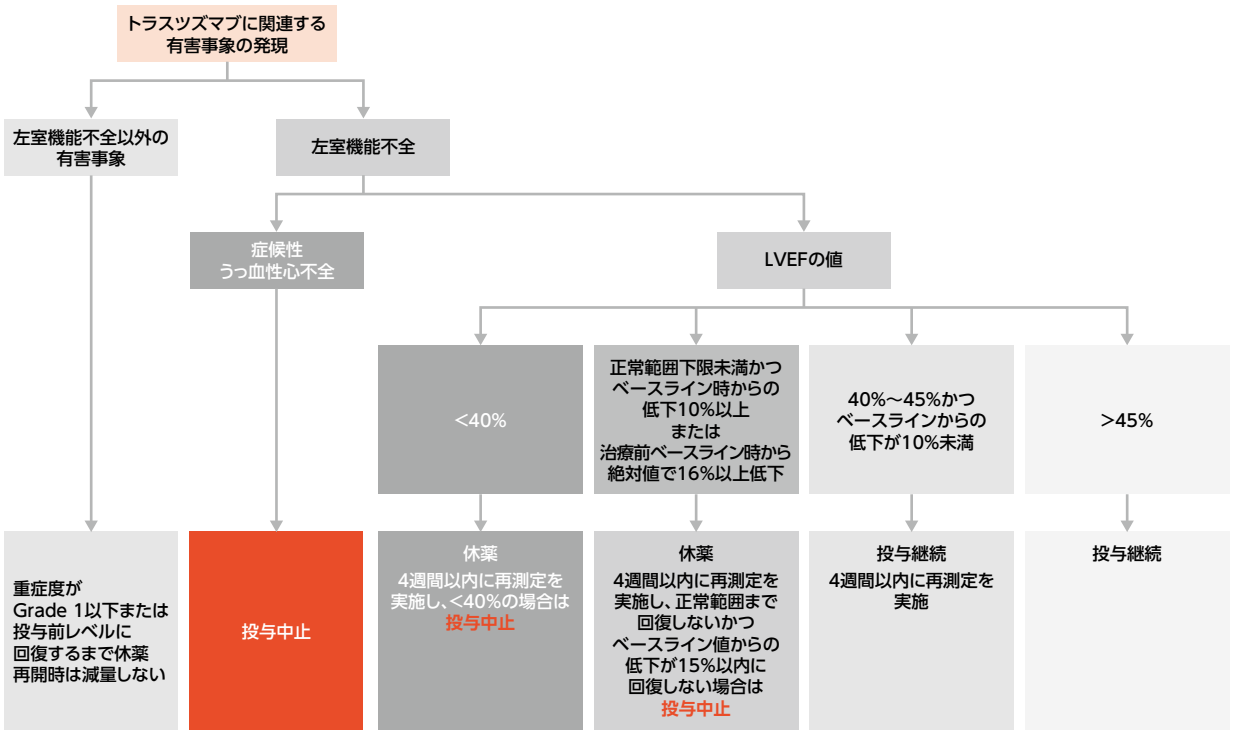
<参考>トラスツズマブおよびカペシタビンの休薬・減量・投与中止

海外第Ⅱ相試験(HER2CLIMB試験)、国際共同第Ⅱ相試験(HER2CLIMB-03試験)では、トラスツズマブおよびカペシタビンに関連する有害事象が発現した際のトラスツズマブおよびカペシタビンの休薬、減量、投与中止基準が設定されました。トラスツズマブおよびカペシタビンに関する副作用が発現した場合は、HER2CLIMB試験、HER2CLIMB-03試験の基準およびトラスツズマブおよびカペシタビンの最新の電子添文等を参照し、トラスツズマブおよびカペシタビンの休薬、減量、投与中止を検討してください。

・トラスツズマブの休薬・投与中止

HER2CLIMB試験、HER2CLIMB-03試験のプロトコルでは、トラスツズマブの用量調節は規定されませんでした。トラスツズマブの休薬、投与中止は基準に従い、実施されました。

■HER2CLIMB-03試験におけるトラスツズマブの休薬、投与中止基準



LVEFの低下が継続する場合(4週間超)、またはLVEF低下のため3回を超える投与保留が必要な場合、トラスツズマブを永続的に中止する。

※HER2CLIMB試験において規定されたトラスツズマブの休薬・投与中止基準はHER2CLIMB-03試験と異なりますが、HER2CLIMB試験は海外第Ⅱ相試験であり、日本人が含まれていないため、日本人を含む国際共同第Ⅱ相試験であるHER2CLIMB-03試験のトラスツズマブの休薬・投与中止基準を示します。

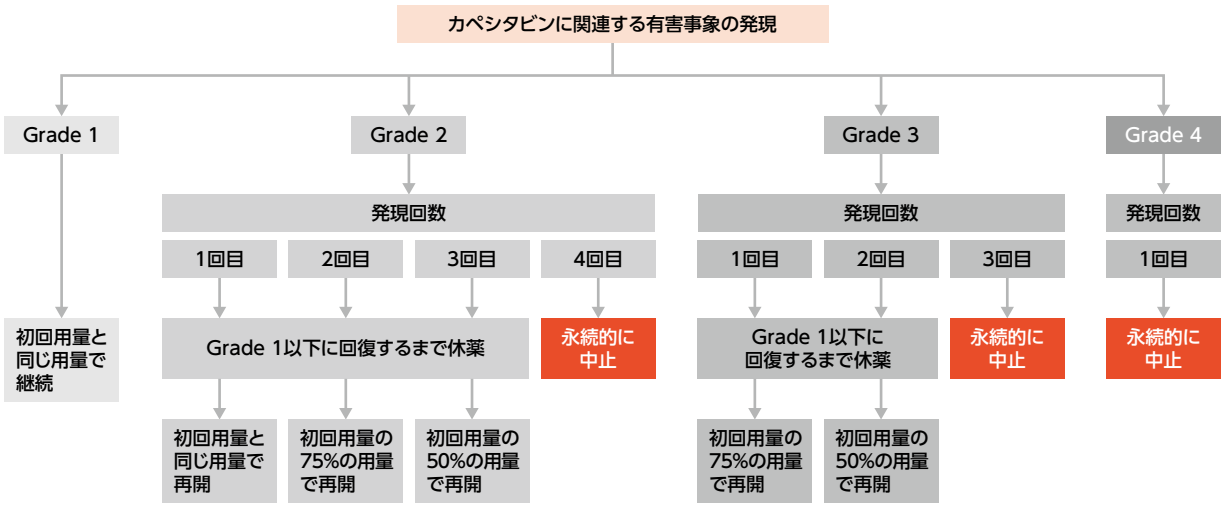
HER2CLIMB試験、HER2CLIMB-03試験の試験概要および主な結果については69ページをご確認ください。

3. 投与に際して

・カペシタビンの休薬・減量・投与中止

HER2CLIMB試験およびHER2CLIMB-03試験では、副作用発現時の用量調節はカペシタビンの添付文書のC法の休薬・減量方法に従いました。

■HER2CLIMB試験、HER2CLIMB-03試験におけるカペシタビンの休薬、減量、投与中止基準



2回目、3回目、4回目の発現は同じ事象についてであり、Gradeが同じ別の事象という意味ではない。
一旦減量した後の増量は実施していない。

HER2CLIMB試験、HER2CLIMB-03試験の試験概要および主な結果については69ページをご確認ください。

4. 注意すべき副作用とその対策

ツカイザの国内における臨床使用実績は限られているため、ここに記載した以外の副作用についても十分にご注意ください。また、必ず事前に患者またはその家族へ副作用等の説明を行ってください。

4-1 特に注意が必要な副作用

①下痢

- 本剤とトラスツズマブおよびカペシタビンの併用投与において、下痢があらわれることがあります。
- HER2CLIMB試験ではツカイザ群404例中331例(81.9%)、HER2CLIMB-03試験では66例中40例(60.6%)[日本人集団53例中32例(60.4%)]に下痢が発現しました§。

  § 治験薬と因果関係を問わない下痢の発現割合
- HER2CLIMB試験では、ツカイザ群の2例でGrade 4の下痢が発現し、脱水、多臓器機能不全症候群により死亡に至ったことが報告されています。HER2CLIMB-03試験では、Grade 4以上または重篤な下痢は認められませんでした。
- 本剤の休薬、減量、投与中止は、下痢のGradeに従い、ご検討ください。Grade 3の場合は、Grade 1以下に回復するまで本剤を休薬してください。Grade 4の場合は、本剤の投与を中止してください。
  トラスツズマブおよびカペシタビンの休薬、減量、投与中止は26ページの臨床試験で設定された基準や各薬剤の最新の電子添文等をご確認ください。

参考：下痢が発現した際の対処法

(治療の原則)

- 脱水による循環障害や電解質異常、アシドーシスなどにより緊急対応が必要か否かを判断し、原因となる薬物に応じて、下痢以外の副作用の発現の有無を確認します。
- 治療にあたっての原則は、原因薬物の把握と中止、適切な補液などによる循環動態の安定、電解質異常の補正などの優先です。
- 同時に起こりやすい他の副作用に関して、状態を把握し、適切な対応を行います。
- 必要に応じて経管栄養などを選択します。
- 循環動態や電解質異常を伴わない程度の下痢やコントロール後はロペラミドなどの止瀉薬による治療を行います。
- ASCOのガイドラインの推奨ステートメント[1)]では、Grade 1、2の下痢で他の症状がない単純型の症例では保存的治療を選択、Grade 3以上の下痢あるいは中等度以上の痙攣、Grade 2以上の嘔吐・活力低下・発熱・敗血症・白血球減少・血便・脱水などの症状を伴うケースは合併症例として、より綿密な観察と治療を行うとされています。

1) Benson, A. B. et al. : J Clin Oncol 22(14): 2918, 2004

参考：厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル(重度の下痢)令和3年4月改訂

4. 注意すべき副作用とその対策

［下痢が発現した際の本剤の休薬・減量・投与中止］

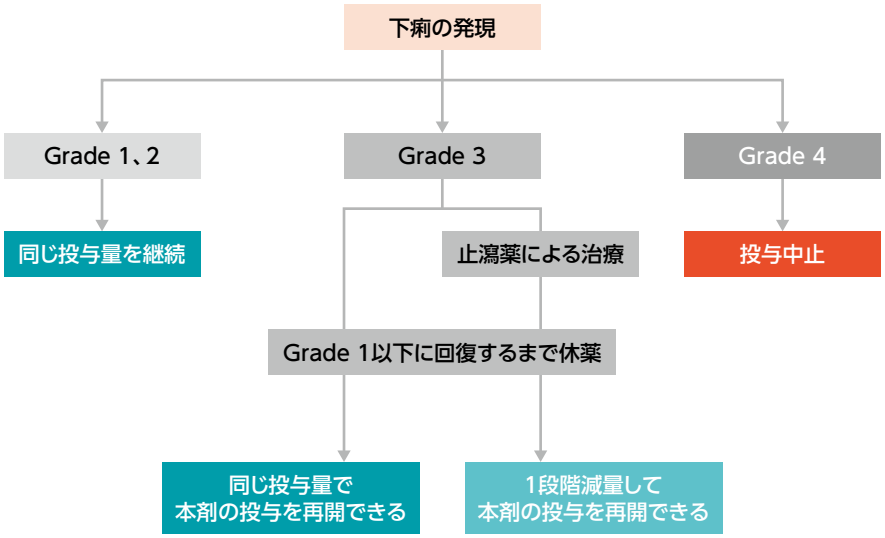
●下痢が発現した場合はCTCAE ver. 4.03を参考にGrade分類し、Grade 3の場合はGrade 1以下に回復するまで本剤を休薬してください。Grade 4の場合は本剤の投与を中止してください。

■下痢の重症度(Grade)：CTCAE ver. 4.0-JCOG

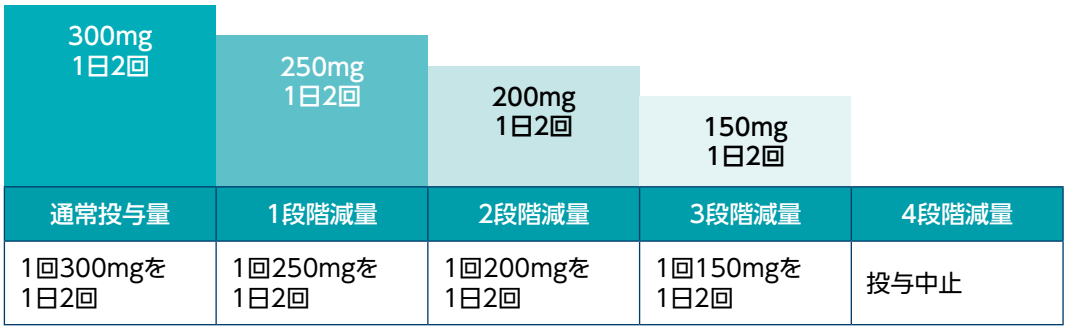
Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
ベースラインと比べて<4回/日の排便回数増加；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度に増加	ベースラインと比べて4-6回/日の排便回数増加；ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が中等度増加	ベースラインと比べて7回以上/日の排便回数増加；便失禁；入院を要する;ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が高度に増加;身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡

※臨床試験ではCTCAE ver. 4.03に従って有害事象のグレードが分類されました。CTCAEの最新版は日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)の有害事象に関する共通用語規準および米国National Cancer Institute(NCI)のCTCAEの最新版をご確認ください。

■本剤の休薬、減量、投与中止基準



■本剤の減量基準



通常投与量	1段階減量	2段階減量	3段階減量	4段階減量
1回300mgを 1日2回	1回250mgを 1日2回	1回200mgを 1日2回	1回150mgを 1日2回	投与中止

＊トラスツズマブおよびカペシタビンの休薬・減量・投与中止については26ページを参照してください。

[臨床試験における下痢の発現]

■発現状況

海外第Ⅱ相試験(HER2CLIMB試験)*、国際共同第Ⅱ相試験(HER2CLIMB-03試験)において下痢の発現状況は以下の通りでした§。

*HER2CLIMB試験では、主たる解析後、盲検を解除し、プラセボ群にツカイザ投与の機会が提供されました。安全性の解析は無作為割り付け時の投与群に従って解析したため、プラセボ群に盲検期にプラセボ+トラスツズマブ+カペシタビンを投与し、非盲検期にツカイザ+トラスツズマブ+カペシタビンを投与した26例が含まれます。
§治験薬と因果関係を問わない下痢の発現割合を示します。

	海外第Ⅱ相試験 HER2CLIMB試験		国際共同第Ⅱ相試験 HER2CLIMB-03試験	
	ツカイザ群 (n=404)	プラセボ群 (n=197)	日本人集団 (n=53)	全集団 (n=66)
下痢	331(81.9)	106(53.8)	32(60.4)	40(60.6)
Grade 3以上の下痢	54(13.4)	17(8.6)	2(3.8)	2(3.0)
重篤な下痢	17(4.2)	7(3.6)	0	0
死亡に至った下痢	0	0	0	0
ツカイザまたはプラセボの休薬・減量・投与中止			**ツカイザの休薬・減量・投与中止**	
休薬	58(14.4)	17(8.6)	2(3.8)	2(3.0)
減量	24(5.9)	9(4.6)	0	0
投与中止	4(1.0)	1(0.5)	0	0

n(%)
HER2CLIMB試験:MedDRA ver. 24.1、2022年9月12日データカットオフ
HER2CLIMB-03試験:MedDRA ver. 26.0、2023年7月17日データカットオフ
重症度スケールにはNCI CTCAE ver. 4.03を用いた

HER2CLIMB試験において、ツカイザ群の2例にGrade 4の下痢が認められ、その後1例は脱水、別の1例は多臓器機能不全症候群により死亡しました。両者とも下痢は死亡時まで持続していました。

■発現時期、回復までの期間

HER2CLIMB試験、HER2CLIMB-03試験において下痢の発現時期、回復までの期間は以下の通りでした。

	海外第Ⅱ相試験 HER2CLIMB試験		国際共同第Ⅱ相試験 HER2CLIMB-03試験	
	ツカイザ群 (n=404)	プラセボ群 (n=197)	日本人集団 (n=53)	全集団 (n=66)
下痢				
例数(%)	331(81.9)	106(53.8)	32(60.4)	40(60.6)
初回発現までの期間(日)、中央値(範囲)	12.0(1-420)	22.0(1-265)	9.0(1-169)	11.0(1-169)
回復件数(%)	675(81.3)	159(84.1)	30(69.8)	40(70.2)
回復までの期間(日)、中央値(範囲)	7.5(1-548)	6.0(1-248)	42.5(2-519)	43.0(2-519)
Grade 3以上の下痢				
例数(%)	54(13.4)	17(8.6)	—	—
初回発現までの期間(日)、中央値(範囲)	36.5(4-858)	34.0(10-124)	—	—
回復件数(%)	52(82.5)	20(87.0)	—	—
回復までの期間(日)、中央値(範囲)	8.0(1-287)	6.5(1-66)	—	—

HER2CLIMB試験:MedDRA ver. 24.1、2022年9月12日データカットオフ
HER2CLIMB-03試験:MedDRA ver. 26.0、2023年7月17日データカットオフ
重症度スケールにはNCI CTCAE ver. 4.03を用いた
—:データなし

4. 注意すべき副作用とその対策

■止瀉薬の投与

HER2CLIMB試験、HER2CLIMB-03試験において止瀉薬の予防投与は規定されませんでした。

HER2CLIMB試験における止瀉薬の投与は以下の通りでした。

	海外第II相試験 HER2CLIMB試験	
	ツカイザ群 (n=404)	プラセボ群 (n=197)
下痢が認められた例数	331	106
止瀉薬を投与した例数(%)	256(77.3)	62(58.5)
止瀉薬の投与期間(日)、中央値(範囲)	3.0(1.0-21.0)	3.0(1.0-21.1)

2022年9月12日データカットオフ

HER2CLIMB試験、HER2CLIMB-03試験の試験概要および主な結果については69ページをご確認ください。

②肝機能障害

- 本剤とトラスツズマブおよびカペシタビンの併用投与において、高ビリルビン血症、AST増加、ALT増加等を伴う肝機能障害があらわれることがあります。
- HER2CLIMB試験ではツカイザ群404例中191例(47.3%)、HER2CLIMB-03試験では66例中40例(60.6%)[日本人集団53例中33例(62.3%)]に肝機能障害が認められました§。
  § 治験薬と因果関係を問わない肝機能障害の発現割合
- HER2CLIMB試験では、ツカイザ群の1例にGrade 4の血中ビリルビン増加が認められました。
  HER2CLIMB-03試験では、日本人集団の1例にGrade 4のALT増加が認められました。
- 本剤の投与開始前およ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してください。
- 本剤の休薬、減量、投与中止は、肝機能障害のGradeに従い、ご検討ください。Grade 2、3の血中ビリルビンの増加、Grade 3のALTもしくはASTの増加が認められた場合はGrade 1以下に回復するまで本剤を休薬してください。Grade 4のALTもしくはASTの増加、血中ビリルビンの増加、また、基準値上限の3倍超のALTもしくはASTの増加に加え、基準値上限の2倍超の血中ビリルビンの増加が認められた場合は本剤の投与を中止してください。
  トラスツズマブおよびカペシタビンの休薬、減量、投与中止は26ページの臨床試験で設定された基準や各薬剤の最新の電子添文等をご確認ください。

- 厚生労働省の重篤副作用疾患別マニュアル等を参照し、適切に対処してください。

参考：厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル(薬物性肝障害)令和元年9月改訂

[肝機能障害が発現した際の本剤の休薬・減量・投与中止]

- 肝機能障害が認められた場合はCTCAE ver. 4.03を参考にGrade分類し、Grade 2、3の血中ビリルビン増加またはGrade 3のALTもしくはASTの増加が認められた場合はGrade 1以下に回復するまで本剤を休薬してください。Grade 4のALTもしくはASTの増加、血中ビリルビン増加が認められた場合、また、基準値上限の3倍超のALTまたはAST増加に加え、基準値上限の2倍超の血中ビリルビン増加が認められた場合は投与を中止してください。

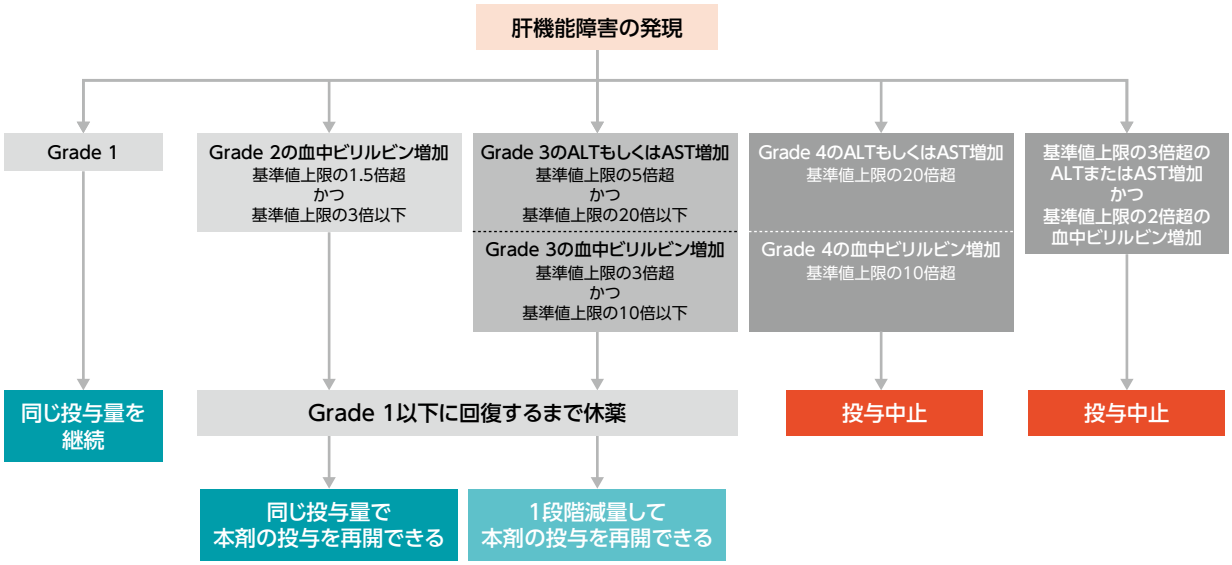
■肝機能障害の重症度(Grade):CTCAE ver. 4.0-JCOG

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	>ULN-3.0×ULN	>3.0-5.0×ULN	>5.0-20.0×ULN	>20.0×ULN	—
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	>ULN-3.0×ULN	>3.0-5.0×ULN	>5.0-20.0×ULN	>20.0×ULN	—
血中ビリルビン増加	>ULN-1.5×ULN	>1.5-3.0×ULN	>3.0-10.0×ULN	>10.0×ULN	—

ULN:基準値上限
※臨床試験ではCTCAE ver. 4.03に従って有害事象のグレードが分類されました。CTCAEの最新版は日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)の有害事象に関する共通用語規準および米国National Cancer Institute(NCI)のCTCAEの最新版をご確認ください。

4. 注意すべき副作用とその対策

■本剤の休薬、減量、投与中止基準



■本剤の減量基準

300mg 1日2回	250mg 1日2回	200mg 1日2回	150mg 1日2回	
通常投与量	1段階減量	2段階減量	3段階減量	4段階減量
1回300mgを 1日2回	1回250mgを 1日2回	1回200mgを 1日2回	1回150mgを 1日2回	投与中止

＊トラスツズマブおよびカペシタビンの休薬・減量・投与中止については26ページを参照してください。

[臨床試験における肝機能障害の発現]

■発現状況

海外第Ⅱ相試験(HER2CLIMB試験)*、国際共同第Ⅱ相試験(HER2CLIMB-03試験)において肝機能障害の発現状況は以下の通りでした§。

※肝機能障害については、HER2CLIMB試験では、「肝障害(Hepatic disorders)(SMQ)」 (狭域および広域)、HER2CLIMB-03試験では「薬剤に関する肝障害-包括的検索(Drug related hepatic disorders-comprehensive search)(SMQ)」(狭域)で抽出しました。
SMQ:Standardised MedDRA Queries(MedDRA標準検索式)

＊HER2CLIMB試験では、主たる解析後、盲検を解除し、プラセボ群にツカイザ投与の機会が提供されました。安全性の解析は無作為割り付け時の投与群に従って解析したため、プラセボ群に盲検期にプラセボ+トラスツズマブ+カペシタビンを投与し、非盲検期にツカイザ+トラスツズマブ+カペシタビンを投与した26例が含まれます。

§治験薬と因果関係を問わない肝機能障害の発現割合を示します。

		海外第Ⅱ相試験 HER2CLIMB試験		国際共同第Ⅱ相試験 HER2CLIMB-03試験	
		ツカイザ群 (n=404)	プラセボ群 (n=197)	日本人集団 (n=53)	全集団 (n=66)
肝機能障害					
肝機能障害		191(47.3)	53(26.9)	33(62.3)	40(60.6)
Grade 3以上の肝機能障害		42(10.4)	10(5.1)	14(26.4)	15(22.7)
重篤な肝機能障害		2(0.5)	4(2.0)	0	0
死亡に至った肝機能障害		0	0	0	0
ツカイザまたはプラセボの用量調節または投与中止				**ツカイザの用量調節または投与中止**	
		82(20.3)	18(9.1)	25(47.2)	30(45.5)
AST/ALT/血中ビリルビンの増加					
AST/ALT/血中ビリルビンの増加		170(42.1)	47(23.9)	27(50.9)	34(51.5)
AST増加		92(22.8)	23(11.7)	14(26.4)	16(24.2)
ALT増加		87(21.5)	13(6.6)	17(32.1)	20(30.3)
血中ビリルビン増加		81(20.0)	21(10.7)	12(22.6)	18(27.3)
Grade 3以上のAST/ALT/血中ビリルビンの増加		37(9.2)	7(3.6)	9(17.0)	10(15.2)
AST増加		20(5.0)	1(0.5)	5(9.4)	6(9.1)
ALT増加		24(5.9)	1(0.5)	9(17.0)	10(15.2)
血中ビリルビン増加		4(1.0)	5(2.5)	0	0
重篤なAST/ALT/血中ビリルビンの増加		1(0.2)	1(0.5)	0	0
死亡に至ったAST/ALT/血中ビリルビンの増加		0	0	0	0
ツカイザまたはプラセボの休薬、減量、投与中止				**ツカイザの休薬、減量、投与中止**	
休薬	**AST増加**	25(6.2)	2(1.0)	2(3.8)	2(3.0)
	ALT増加	28(6.9)	1(0.5)	2(3.8)	2(3.0)
	血中ビリルビン増加	34(8.4)	14(7.1)	9(17.0)	13(19.7)
減量	**AST増加**	17(4.2)	2(1.0)	3(5.7)	4(6.1)
	ALT増加	20(5.0)	1(0.5)	7(13.2)	8(12.1)
	血中ビリルビン増加	10(2.5)	2(1.0)	0	0
投与中止	**AST増加**	3(0.7)	1(0.5)	0	0
	ALT増加	4(1.0)	1(0.5)	1(1.9)	1(1.5)
	血中ビリルビン増加	3(0.7)	1(0.5)	0	0

n(%)
HER2CLIMB試験:MedDRA ver. 24.1、2022年9月12日データカットオフ
HER2CLIMB-03試験:MedDRA ver. 26.0、2023年7月17日データカットオフ
重症度スケールにはNCI CTCAE ver. 4.03を用いた

4. 注意すべき副作用とその対策

■発現時期、回復までの期間

HER2CLIMB試験、HER2CLIMB-03試験において肝機能障害の発現時期、回復までの期間は以下の通りでした。

	海外第Ⅱ相試験 HER2CLIMB試験		国際共同第Ⅱ相試験 HER2CLIMB-03試験	
	ツカイザ群 (n=404)	プラセボ群 (n=197)	日本人集団 (n=53)	全集団 (n=66)
肝機能障害				
例数	191(47.3)	53(26.9)	33(62.3)	40(60.6)
初回発現までの期間(日)、中央値(範囲)	36.0(1-778)	32.0(1-335)	36.0(8-735)	36.0(8-735)
回復件数	468(81.3)	86(65.6)	66(90.4)	78(88.6)
回復までの期間(日)、中央値(範囲)	23.0(1-435)	22.5(1-196)	29.0(5-225)	29.0(5-225)
Grade 3以上の肝機能障害				
例数	42(10.4)	10(5.1)	14(26.4)	15(22.7)
初回発現までの期間(日)、中央値(範囲)	35.0(14-697)	74.5(6-307)	36.0(24-105)	36.0(24-105)
回復件数	41(70.7)	6(40.0)	19(95.0)	20(90.9)
回復までの期間(日)、中央値(範囲)	35.0(4-197)	3.0(1-24)	34.0(7-155)	38.5(7-155)
AST/ALT/血中ビリルビン増加				
例数	170(42.1)	47(23.9)	27(50.9)	34(51.5)
初回発現までの期間(日)、中央値(範囲)	37.0(10-778)	33.0(1-335)	36.0(8-735)	36.0(8-735)
回復件数	399(83.6)	68(70.1)	56(93.3)	68(90.7)
回復までの期間(日)、中央値(範囲)	22.0(1-435)	26.5(3-196)	29.0(5-221)	22.0(5-221)
Grade 3以上のAST/ALT/血中ビリルビン増加				
例数	37(9.2)	7(3.6)	9(17.0)	10(15.2)
初回発現までの期間(日)、中央値(範囲)	35.0(14-697)	44.0(6-89)	36.0(24-50)	36.0(24-50)
回復件数	38(71.7)	3(30.0)	15(100)	16(94.1)
回復までの期間(日)、中央値(範囲)	31.5(4-197)	23.0(3-24)	32.0(7-155)	33.0(7-155)

HER2CLIMB試験：MedDRA ver. 24.1、2022年9月12日データカットオフ
HER2CLIMB-03試験：MedDRA ver. 26.0、2023年7月17日データカットオフ
重症度スケールにはNCI CTCAE ver. 4.03を用いた

HER2CLIMB試験、HER2CLIMB-03試験の試験概要および主な結果については69ページをご確認ください。

③心機能障害（左室駆出率低下、心不全）

- 本剤とトラスツズマブおよびカペシタビンの併用投与において、心機能障害（左室駆出率低下、心不全）があらわれることがあります。
- 本剤投与開始前および投与中は、適宜、心エコー等の心機能検査を実施し、LVEFの変動を含む患者の状態を十分観察してください。
- LVEFが低下している患者や、心機能が低下する可能性のある患者に本剤を投与する際は特に注意してください。
- 心機能障害（QT間隔延長を除く）はHER2CLIMB試験ではツカイザ群404例中66例（16.3%）、HER2CLIMB-03試験では66例中9例（13.6%）に認められました§。

  § 治験薬と因果関係を問わない心機能障害（QT間隔延長を除く）の発現割合
- 本剤の休薬、減量、投与中止は、心機能障害のGradeに従い、ご検討ください。Grade 3の場合はGrade 1以下に回復するまで本剤を休薬してください。Grade 4の場合は、本剤の投与を中止してください。
  トラスツズマブおよびカペシタビンの休薬、減量、投与中止は26ページの臨床試験で設定された基準や各薬剤の最新の電子添文等をご確認ください。

参考：心機能障害が発現した際の対処法

- 呼吸困難・全身倦怠感・下腿浮腫などの心不全症状および所見を早期に発見し、推定原因医薬品の投与を中止します。
- 虚血性心疾患、高血圧、弁膜症、心筋症などの心血管疾患を基礎に有する患者では心不全が重症化しやすいため、心不全の加療に加えて、これらの基礎疾患に対する加療も併せて行う必要があります。
- 心不全急性期に対しては、主に酸素投与や陽圧換気、利尿薬や血管拡張薬を用いて加療し、必要に応じて強心薬を併用します。
- 抗がん剤による心毒性・心機能低下は薬剤中止後も不可逆的に残存することが多く、また、投与終了数年後に心不全が出現することもあるため、過去の抗がん剤投与歴を十分に確認します。
- 急性の心不全状態を脱した後も心機能低下が持続する場合は、慢性心不全治療薬の継続が必要です。
- 重症心不全を呈する場合には、薬物療法に加えて、大動脈内バルーンパンピング、経皮的心肺補助装置などの補助循環装置が必要となります。

参考：厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル（うっ血性心不全）令和元年9月改訂

4. 注意すべき副作用とその対策

［心機能障害が発現した際の本剤の休薬・減量・投与中止］

左室駆出率低下（左室収縮機能障害）

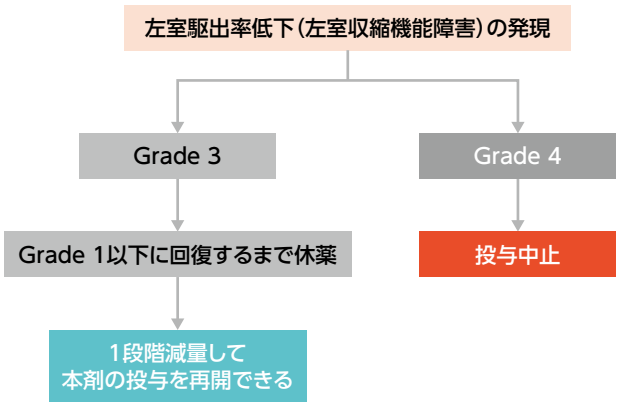
左室駆出率低下が発現した場合はCTCAE ver. 4.03を参考にGrade分類し、Grade 3の場合はGrade 1以下に回復するまで休薬してください。Grade 4の場合は本剤の投与を中止してください。

■左室収縮機能障害の重症度（Grade）：CTCAE ver. 4.0-JCOG

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
―	―	心拍出量の低下により症状があるが治療に反応するもの	心拍出量の低下による心不全が治療に反応しないまたはコントロール不良；心室補助装置や静脈内昇圧剤のサポートまたは心臓移植を要する	死亡

※臨床試験ではCTCAE ver. 4.03に従って有害事象のグレードが分類されました。CTCAEの最新版は日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）の有害事象に関する共通用語規準および米国National Cancer Institute（NCI）のCTCAEの最新版をご確認ください。

■左室駆出率低下（左室収縮機能障害）が発現した場合の本剤の休薬、減量、投与中止基準



心不全

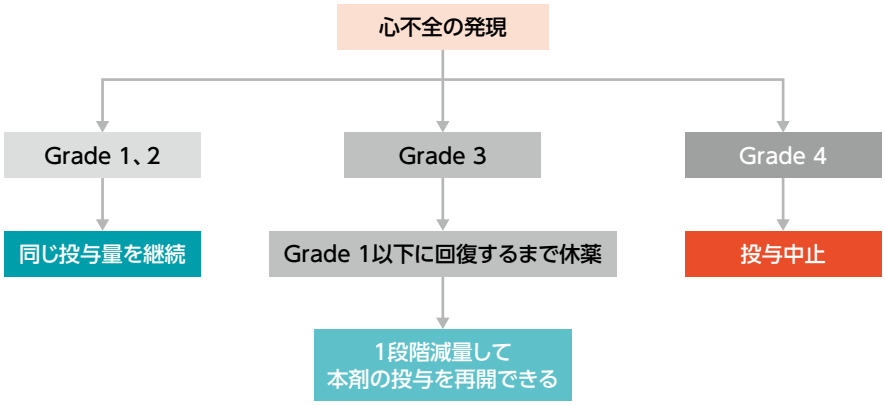
心不全が発現した場合はCTCAE ver. 4.03を参考にGrade分類し、Grade 3の場合はGrade 1以下に回復するまで休薬してください。Grade 4の場合は本剤の投与を中止してください。

■心不全の重症度(Grade):CTCAE ver. 4.0-JCOG

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
症状はないが、検査値(例:BNP[脳性ナトリウム利尿ペプチド])や画像検査にて心臓の異常がある	軽度から中等度の活動や労作で症状がある	安静時またはわずかな活動や労作でも症状があり重症;治療を要する	生命を脅かす;緊急処置を要する(例:持続的静注療法や機械的な循環動態の補助)	死亡

※臨床試験ではCTCAE ver. 4.03に従って有害事象のグレードが分類されました。CTCAEの最新版は日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)の有害事象に関する共通用語規準および米国National Cancer Institute(NCI)のCTCAEの最新版をご確認ください。

■心不全が発現した場合の本剤の休薬、減量、投与中止基準



■本剤の減量基準

300mg 1日2回	250mg 1日2回	200mg 1日2回	150mg 1日2回	
通常投与量	1段階減量	2段階減量	3段階減量	4段階減量
1回300mgを 1日2回	1回250mgを 1日2回	1回200mgを 1日2回	1回150mgを 1日2回	投与中止

＊トラスツズマブおよびカペシタビンの休薬・減量・投与中止については26ページを参照してください。

4. 注意すべき副作用とその対策

[臨床試験における心機能障害の発現]

■心機能障害の発現状況

海外第Ⅱ相試験(HER2CLIMB試験)*、国際共同第Ⅱ相試験(HER2CLIMB-03試験)において心機能障害(QT間隔延長を除く)は以下の通りでした§。

※心機能障害の発現状況は、MedDRA SMQ「心不全(狭域および広域)」および「心筋症(狭域)」に該当する事象を集計しました。
SMQ:Standardised MedDRA Queries(MedDRA標準検索式)

＊HER2CLIMB試験では、主たる解析後、盲検を解除し、プラセボ群にツカイザ投与の機会が提供されました。安全性の解析は無作為割り付け時の投与群に従って解析したため、プラセボ群に盲検期にプラセボ+トラスツズマブ+カペシタビンを投与し、非盲検期にツカイザ+トラスツズマブ+カペシタビンを投与した26例が含まれます。

§治験薬と因果関係を問わない心機能障害(QT間隔延長を除く)の発現割合を示します。

	海外第Ⅱ相試験 HER2CLIMB試験		国際共同第Ⅱ相試験 HER2CLIMB-03試験
	ツカイザ群 (n=404)	プラセボ群 (n=197)	全集団 (n=66)
心機能障害(QT間隔延長を除く)	66(16.3)	29(14.7)	9(13.6)
末梢性浮腫	46(11.4)	20(10.2)	4(6.1)
左室駆出率低下	11(2.7)	5(2.5)	2(3.0)
末梢腫脹	7(1.7)	2(1.0)	1(1.5)
心不全	3(0.7)	1(0.5)	0
浮腫	0	0	2(3.0)
Grade 3以上の心機能障害(QT間隔延長を除く)	4(1.0)	3(1.5)	0
末梢性浮腫	0	1(0.5)	0
左室駆出率低下	3(0.7)	0	0
末梢腫脹	0	0	0
心不全	2(0.5)	1(0.5)	0
浮腫	0	0	0
死亡に至った心機能障害	1(0.2)	0	0
心不全[a]	1(0.2)	0	0
重篤な心機能障害	9(2.2)	5(2.5)	0
左室駆出率低下	6(1.5)	3(1.5)	0
心不全	3(0.7)	1(0.5)	0
急性心不全	1(0.2)	0	0
投与中止に至った心機能障害[b]	4(1.0)	1(0.5)	0
心不全	2(0.5)	1(0.5)	0
左室駆出率低下	2(0.5)	0	0
休薬に至った心機能障害[b]	15(3.7)	7(3.6)	2(3.0)
左室駆出率低下	10(2.5)	4(2.0)	1(1.5)
末梢性浮腫	4(1.0)	1(0.5)	1(1.5)
減量に至った心機能障害[c]	1(0.2)	0	0

HER2CLIMB試験のツカイザ群またはHER2CLIMB-03試験において全グレードおよびGrade 3以上の事象は2例以上、死亡に至った有害事象および重篤な有害事象は1例以上、これらの有害事象以外の事象は2例以上で発現した事象をそれぞれ示した。

a:治験薬との因果関係は否定されている

b:いずれかの治験薬の投与中止または休薬に至った有害事象

c:ツカイザ、プラセボまたはカペシタビンのいずれかの減量に至った有害事象

n(%)

MedDRA ver. 26.0

HER2CLIMB試験:2022年9月12日データカットオフ

HER2CLIMB-03試験:2023年7月17日データカットオフ

重症度スケールにはNCI CTCAE ver. 4.03を用いた

■発現時期

HER2CLIMB試験、HER2CLIMB-03試験において心機能障害の発現時期は以下の通りでした。

	海外第Ⅱ相試験 HER2CLIMB試験		国際共同第Ⅱ相試験 HER2CLIMB-03試験
	ツカイザ群 (n=404)	プラセボ群 (n=197)	全集団 (n=66)
心機能障害			
初回発現までの期間(日)、中央値(範囲)	108.5(5-942)	63(2-399)	60(16-506)

MedDRA ver. 26.0
HER2CLIMB試験：2022年9月12日データカットオフ
HER2CLIMB-03試験：2023年7月17日データカットオフ

■左室駆出率低下の発現状況

海外第Ⅱ相試験(HER2CLIMB試験)*、国際共同第Ⅱ相試験(HER2CLIMB-03試験)において左室駆出率の発現状況は以下の通りでした。

＊HER2CLIMB試験では、主たる解析後、盲検を解除し、プラセボ群にツカイザ投与の機会が提供されました。安全性の解析は無作為割り付け時の投与群に従って解析したため、プラセボ群に盲検期にプラセボ+トラスツズマブ+カペシタビンを投与し、非盲検期にツカイザ+トラスツズマブ+カペシタビンを投与した26例が含まれます。

	海外第Ⅱ相試験 HER2CLIMB試験		国際共同第Ⅱ相試験 HER2CLIMB-03試験	
	ツカイザ群 (n=404)	プラセボ群 (n=197)	日本人集団 (n=53)	全集団 (n=66)
ベースラインのLVEF n(%)				
50%以上	404(100)	197(100)	53(100)	66(100)
50%未満	0	0	0	0
ベースライン後の最低LVEF n(%)				
20%未満	0	0	0	0
20%以上39%以下	3(0.7)	1(0.5)	0	0
40%以上49%以下	11(2.7)	7(3.6)	0	0
50%以上	336(83.2)	160(81.2)	50(94.3)	63(95.5)
ベースラインからの変化 n(%)				
例数[a]	350	168	50	63
変化なし	284(81.1)[b]	139(82.7)[b]	15(30.0)	19(30.2)
ベースラインからの変化量が10%未満			33(66.0)	41(65.1)
ベースラインからの変化量が10%以上16%未満	53(15.1)	24(14.3)	2(4.0)	2(3.2)
ベースラインからの変化量が16%以上20%未満	9(2.6)	4(2.4)	0	1(1.6)
ベースラインからの変化量が20%以上	4(1.1)	1(0.6)	0	0
ベースライン後の最低LVEFと変化量 n(%)				
ベースライン後の最低LVEFが50%未満で ベースラインからの変化量が10%以上	10(2.5)	8(4.1)	0	0
ベースライン後の最低値までの期間(月)				
例数[c]	66	29	2	3
平均値(標準偏差)	11.2(10.9)	4.6(3.3)	6.4(2.1)	5.1(2.6)
中央値(範囲)	7.8(2.1-47.2)	2.7(0.1-13.1)	6.4(5-8)	4.9(3-8)

a：ベースラインおよびベースライン後の測定値が1つ以上ある患者数
b：HER2CLIMB試験の結果は変化なしおよびベースラインからの変化量が10%未満の例数をまとめて示す
c：ベースラインの測定値があり、ベースラインから10%以上LVEFが減少した患者数

HER2CLIMB試験：2022年9月12日データカットオフ
HER2CLIMB-03試験：2023年7月17日データカットオフ

HER2CLIMB試験、HER2CLIMB-03試験の試験概要および主な結果については69ページをご確認ください。

4. 注意すべき副作用とその対策

④血球減少

- 本剤とトラスツズマブおよびカペシタビンの併用投与において、好中球・血小板・白血球・リンパ球数の減少、貧血等の血球減少があらわれることがあります。
- 本剤投与前に血液検査を実施し、患者の状態を十分観察してください。本剤投与中は定期的に血液検査を実施し、各検査値の変動に十分注意してください。
- 血球減少はHER2CLIMB試験ではツカイザ群404例中157例(38.9%)、HER2CLIMB-03試験では66例中33例(50.0%)[日本人集団53例中29例(54.7%)]に認められました§。

  § 治験薬と因果関係を問わない血球減少の発現割合
- 本剤の休薬、減量、投与中止は、血球減少のGradeに従い、ご検討ください。Grade 3の場合はGrade 1以下に回復するまで本剤を休薬してください。Grade 4の場合は、本剤の投与を中止してください。
  トラスツズマブおよびカペシタビンの休薬、減量、投与中止は26ページの臨床試験で設定された基準や各薬剤の最新の電子添文等をご確認ください。

参考：血球減少が発現した際の対処法

出血傾向

- 副作用による出血が疑われた場合には、速やかに疑われた医薬品の投与を中止し、血液専門医と相談し、治療を行います。

顆粒球減少症、好中球減少症

- 疑わしい医薬品を即時服用中止し、発熱している場合には血液培養を含めた細菌学的検査を行い、広域スペクトラムの抗菌薬を十分量用いた感染症の治療を直ちに開始します。

再生不良性貧血

- 疑わしい医薬品の服用を直ちに中止し、同時に強力な支持療法を血球減少の程度に応じて開始します。
- 貧血に対する赤血球輸血の施行は、ヘモグロビン値を7g/dL以上に保つことが一つの目安です。
- 血小板数が5,000/μL以下、または鼻出血等の粘膜出血がある場合は、血小板輸血の適応があります。
- 重症感染症の合併がみられた場合には、適切な抗生物質、抗真菌薬を投与するとともに好中球数が500/μL以下であれば、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)の投与も考慮します。

薬剤性貧血

- 溶血が出現した段階では医薬品の中止が重要です。

血小板減少症

- 疑われる医薬品の投与を直ちに中止します。
- 出血傾向や血小板減少が重篤である場合は、副腎皮質ステロイドホルモン、γ-グロブリン大量療法等を行います。
- 著しい出血時には血小板輸血を行います。

参考：厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル(出血傾向)令和4年2月改訂
重篤副作用疾患別対応マニュアル(無顆粒球症)令和4年2月改訂
重篤副作用疾患別対応マニュアル(再生不良性貧血)令和3年4月改訂
重篤副作用疾患別対応マニュアル(薬剤性貧血)令和3年4月改訂
重篤副作用疾患別対応マニュアル(血小板減少症)令和4年2月改訂

[血球減少が発現した際の本剤の休薬・減量・投与中止]

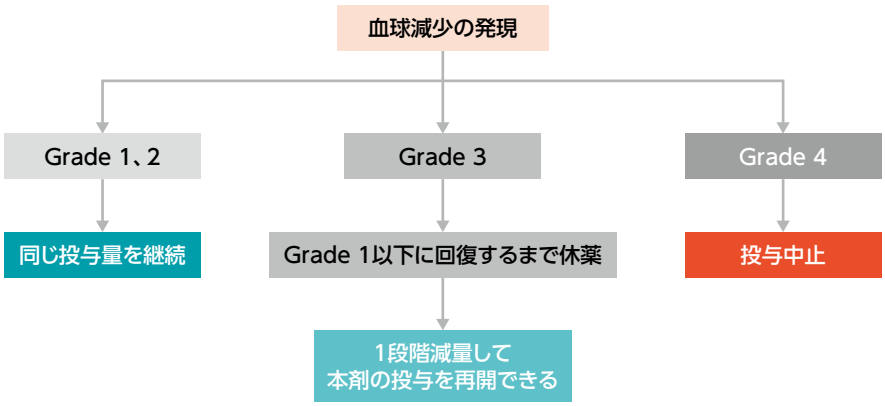
血球減少が発現した場合はCTCAE ver. 4.03を参考にGrade分類し、Grade 3の場合はGrade 1以下に回復するまで休薬してください。Grade 4の場合は本剤の投与を中止してください。

■血球減少の重症度(Grade):CTCAE ver. 4.0-JCOG

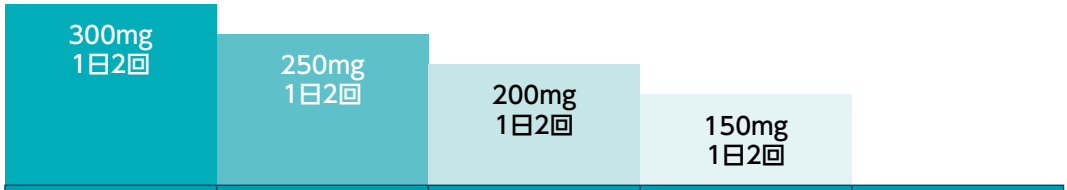
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
貧血	ヘモグロビン <LLN-10.0g/dL; <LLN-6.2mmol/L; <LLN-100g/L	ヘモグロビン <10.0-8.0g/dL; <6.2-4.9mmol/L; <100-80g/L	ヘモグロビン <8.0g/dL; <4.9mmol/L; <80g/L; 輸血を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
好中球数減少	<LLN-1,500/mm³; <LLN-1.5×10e9/L	<1,500-1,000/mm³; <1.5-1.0×10e9/L	<1,000-500/mm³; <1.0-0.5×10e9/L	<500/mm³; <0.5×10e9/L	—
血小板数減少	<LLN-75,000/mm³; <LLN-75.0×10e9/L	<75,000-50,000/mm³; <75.0-50.0×10e9/L	<50,000-25,000/mm³; <50.0-25.0×10e9/L	<25,000/mm³; <25.0×10e9/L	—
白血球減少	<LLN-3,000/mm³; <LLN-3.0×10e9/L	<3,000-2,000/mm³; <3.0-2.0×10e9/L	<2,000-1,000/mm³; <2.0-1.0×10e9/L	<1,000/mm³; <1.0×10e9/L	—
リンパ球数減少	<LLN-800/mm³; <LLN-0.8×10e9/L	<800-500/mm³; <0.8-0.5×10e9/L	<500-200/mm³; <0.5-0.2×10e9/L	<200/mm³; <0.2×10e9/L	—

※臨床試験ではCTCAE ver. 4.03に従って有害事象のグレードが分類されました。CTCAEの最新版は日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)の有害事象に関する共通用語規準および米国National Cancer Institute(NCI)のCTCAEの最新版をご確認ください。

■血球減少が発現した場合の本剤の休薬、減量、投与中止基準



■本剤の減量基準



通常投与量	1段階減量	2段階減量	3段階減量	4段階減量
1回300mgを 1日2回	1回250mgを 1日2回	1回200mgを 1日2回	1回150mgを 1日2回	投与中止

＊トラスツズマブおよびカペシタビンの休薬・減量・投与中止については26ページを参照してください。

4. 注意すべき副作用とその対策

[臨床試験における血球減少の発現]

■血球減少の発現状況

海外第Ⅱ相試験(HER2CLIMB試験)*、国際共同第Ⅱ相試験(HER2CLIMB-03試験)において血球減少の発現状況は以下の通りでした§。

*HER2CLIMB試験では、主たる解析後、盲検を解除し、プラセボ群にツカイザ投与の機会が提供されました。安全性の解析は無作為割り付け時の投与群に従って解析したため、プラセボ群に盲検期にプラセボ+トラスツズマブ+カペシタビンを投与し、非盲検期にツカイザ+トラスツズマブ+カペシタビンを投与した26例が含まれます。

§治験薬と因果関係を問わない血球減少の発現割合を示します。

	海外第Ⅱ相試験 HER2CLIMB試験		国際共同第Ⅱ相試験 HER2CLIMB-03試験	
	ツカイザ群 (n=404)	プラセボ群 (n=197)	日本人集団 (n=53)	全集団 (n=66)
血球減少[a]	157(38.9)	57(28.9)	29(54.7)	33(50.0)
貧血	89(22.0)	24(12.2)	12(22.6)	13(19.7)
好中球減少症	37(9.2)	17(8.6)	0	1(1.5)
血小板減少症	27(6.7)	11(5.6)	0	0
血小板数減少	22(5.4)	5(2.5)	5(9.4)	7(10.6)
白血球数減少	21(5.2)	10(5.1)	16(30.2)	16(24.2)
好中球数減少	21(5.2)	6(3.0)	18(34.0)	19(28.2)
リンパ球数減少	14(3.5)	7(3.6)	4(7.5)	4(6.1)
白血球減少症	11(2.7)	7(3.6)	0	0
リンパ球減少症	11(2.7)	4(2.0)	0	0
ヘモグロビン減少	5(1.2)	1(0.5)	0	0
ヘマトクリット減少	3(0.7)	0	0	0
Grade 3以上の血球減少[a]	35(8.7)	18(9.1)	12(22.6)	13(19.7)
貧血	17(4.2)	5(2.5)	5(9.4)	5(7.6)
好中球減少症	12(3.0)	9(4.6)	0	0
血小板減少症	2(0.5)	2(1.0)	0	0
血小板数減少	2(0.5)	0	2(3.8)	2(3.0)
白血球数減少	2(0.5)	0	1(1.9)	1(1.5)
好中球数減少	1(0.2)	0	6(11.3)	7(10.6)
リンパ球数減少	3(0.7)	0	2(3.8)	2(3.0)
白血球減少症	0	1(0.5)	0	0
リンパ球減少症	1(0.2)	3(1.5)	0	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	0
ヘマトクリット減少	0	0	0	0
重篤な血球減少[b]	4(1.0)	0	1(1.9)	1(1.5)
好中球減少症	2(0.5)	0	0	0
発熱性好中球減少症	1(0.2)	0	1(1.9)	1(1.5)
血小板減少症	1(0.2)	0	0	0
貧血	1(0.2)	0	0	0
白血球数減少	1(0.2)	0	0	0
死亡に至った血球減少	0	0	0	0

a:個別の事象はHER2CLIMB試験のツカイザ群またはHER2CLIMB-03試験において3例以上発現した事象を示した
b:個別の事象はHER2CLIMB試験のツカイザ群またはHER2CLIMB-03試験において1例以上発現した事象を示した

n(%)
HER2CLIMB試験:MedDRA ver. 26.0、2022年9月12日データカットオフ
HER2CLIMB-03試験:MedDRA ver. 26.0、2023年7月17日データカットオフ
重症度スケールにはNCI CTCAE ver. 4.03を用いた

■血球減少の発現状況(つづき)

	海外第Ⅱ相試験 HER2CLIMB試験		国際共同第Ⅱ相試験 HER2CLIMB-03試験	
	ツカイザ群 (n=404)	プラセボ群 (n=197)	日本人集団 (n=53)	全集団 (n=66)
いずれかの治験薬の休薬・減量・投与中止				
休薬	47(11.6)	24(12.2)	20(37.7)	21(31.8)
好中球減少症	15(3.7)	14(7.1)	0	0
貧血	15(3.7)	3(1.5)	5(9.4)	5(7.6)
好中球数減少	11(2.7)	2(1.0)	13(24.5)	14(21.2)
血小板減少症	6(1.5)	4(2.0)	0	0
血小板数減少	5(1.2)	2(1.0)	0	0
白血球数減少	2(0.5)	1(0.5)	10(18.9)	10(15.2)
リンパ球数減少	2(0.5)	0	2(3.8)	2(3.0)
減量	22(5.4)	9(4.6)	9(17.0)	9(13.6)
好中球減少症	11(2.7)	6(3.0)	0	0
貧血	3(0.7)	1(0.5)	1(1.9)	1(1.5)
血小板減少症	3(0.7)	1(0.5)	0	0
好中球数減少	3(0.7)	0	7(13.2)	7(10.6)
血小板数減少	2(0.5)	1(0.5)	1(1.9)	1(1.5)
白血球数減少	1(0.2)	0	2(3.8)	2(3.0)
投与中止	3(0.7)	2(1.0)	3(5.7)	3(4.5)
好中球減少症	2(0.5)	0	0	0

個別の事象はHER2CLIMB試験のツカイザ群またはHER2CLIMB-03試験において2例以上発現した事象を示した

n(%)

HER2CLIMB試験:MedDRA ver. 26.0、2022年9月12日データカットオフ
HER2CLIMB-03試験:MedDRA ver. 26.0、2023年7月17日データカットオフ

■発現時期

HER2CLIMB試験、HER2CLIMB-03試験において血球減少の発現時期は以下の通りでした。

	海外第Ⅱ相試験 HER2CLIMB試験		国際共同第Ⅱ相試験 HER2CLIMB-03試験
	ツカイザ群 (n=404)	プラセボ群 (n=197)	全集団 (n=66)
血球減少			
初回発現までの期間(日)、中央値(範囲)	33(1-1200)	22(8-436)	22(1-213)

MedDRA ver. 26.0
HER2CLIMB試験:2022年9月12日データカットオフ
HER2CLIMB-03試験:2023年7月17日データカットオフ

HER2CLIMB試験、HER2CLIMB-03試験の試験概要および主な結果については69ページをご確認ください。

4. 注意すべき副作用とその対策

⑤間質性肺疾患

- 抗HER2療法においては、間質性肺疾患があらわれることが確認されています。
- 間質性肺疾患のある患者または間質性肺疾患の既往歴のある患者は、間質性肺疾患を発症・増悪する可能性があるため、リスクとベネフィットを十分勘案したうえで、本剤を投与してください。
- 呼吸困難や咳嗽、発熱等の初期症状の確認、胸部画像検査の実施等、患者の状態を十分に観察してください。患者およびご家族等に、初期症状があらわれた場合には速やかに医療機関を受診するようご説明ください。
- 間質性肺疾患*はHER2CLIMB試験ではツカイザ群404例中2例(0.5%)、HER2CLIMB-03試験では66例中1例(1.5%)[日本人集団53例中1例(1.9%)]に認められました§。

  ＊間質性肺疾患[SMQ(狭域および広域)]で抽出、§治験薬と因果関係を問わない間質性肺疾患の発現割合
- 本剤の休薬、減量、投与中止は、間質性肺疾患のGradeに従い、ご検討ください。Grade 3の場合はGrade 1以下に回復するまで本剤を休薬してください。Grade 4の場合は、本剤の投与を中止してください。
  トラスツズマブおよびカペシタビンの休薬、減量、投与中止は26ページの臨床試験で設定された基準や各薬剤の最新の電子添文等をご確認ください。

参考：間質性肺疾患が発現した際の対処法

- 薬剤服用後、患者が予想外の発熱、息切れ・呼吸困難、乾性咳などを訴えた場合は、ただちに、血液検査を行い、CRPなどの炎症所見に加え、KL-6、SP-Dなどの間質性肺炎の血清マーカーを検索すると同時に、動脈血酸素飽和度の測定や胸部X線の撮影を行います。
- 治療としては、まず、原因と推測される薬剤を中止します。
- 薬剤を中止しても改善しない場合、あるいは、呼吸不全を呈する症例では副腎皮質ステロイドの投与を考慮します。
- 一般的には、重症の呼吸不全を呈する症例には、メチルプレドニゾロン(1g/日、3日間)のパルス療法などの大量ステロイド投与が行われることが多く、これらの治療に抵抗性の症例では、免疫抑制薬や好中球エラスターゼ阻害薬の投与、ポリミキシンB固定化繊維カラム療法などが行われることもあります。

参考：厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル(間質性肺炎)令和元年9月改訂

[間質性肺疾患が発現した際の本剤の休薬・減量・投与中止]

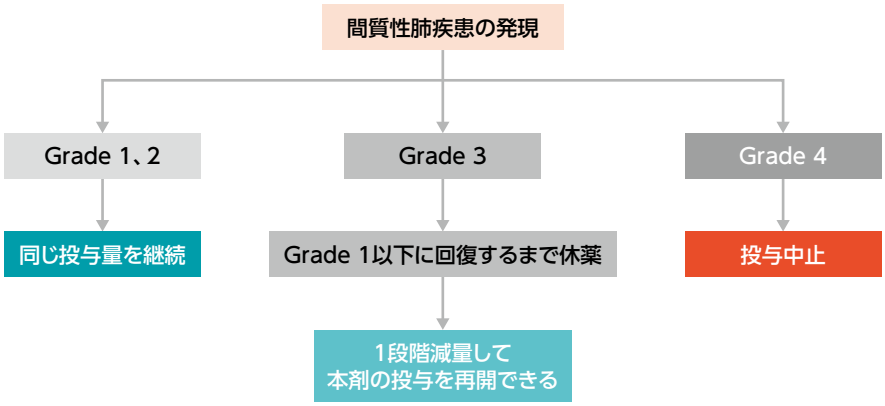
間質性肺疾患が発現した場合はCTCAE ver. 4.03を参考にGrade分類し、Grade 3の場合はGrade 1以下に回復するまで休薬してください。Grade 4の場合は本剤の投与を中止してください。

■肺臓炎の重症度(Grade):CTCAE ver. 4.0-JCOG

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
症状がない;臨床所見または検査所見のみ;治療を要さない	症状がある;内科的治療を要する;身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状がある;身の回りの日常生活動作の制限;酸素を要する	生命を脅かす;緊急処置を要する(例:気管切開/挿管)	死亡

※臨床試験ではCTCAE ver. 4.03に従って有害事象のグレードが分類されました。CTCAEの最新版は日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)の有害事象に関する共通用語規準および米国National Cancer Institute(NCI)のCTCAEの最新版をご確認ください。

■間質性肺疾患が発現した場合の本剤の休薬、減量、投与中止基準



■本剤の減量基準

300mg 1日2回	250mg 1日2回	200mg 1日2回	150mg 1日2回	
通常投与量	1段階減量	2段階減量	3段階減量	4段階減量
1回300mgを 1日2回	1回250mgを 1日2回	1回200mgを 1日2回	1回150mgを 1日2回	投与中止

＊トラスツズマブおよびカペシタビンの休薬・減量・投与中止については26ページを参照してください。

4. 注意すべき副作用とその対策

[臨床試験における間質性肺疾患の発現]

■発現状況

海外第Ⅱ相試験(HER2CLIMB試験)*、国際共同第Ⅱ相試験(HER2CLIMB-03試験)において間質性肺疾患の発現状況は以下の通りでした§。

※間質性肺疾患に関する有害事象の発現状況は、「間質性肺疾患(SMQ)」と各MedDRA基本語での発現状況を示します。
SMQ:Standardised MedDRA Queries(MedDRA標準検索式)

＊HER2CLIMB試験では、主たる解析後、盲検を解除し、プラセボ群にツカイザ投与の機会が提供されました。安全性の解析は無作為割り付け時の投与群に従って解析したため、プラセボ群に盲検期にプラセボ+トラスツズマブ+カペシタビンを投与し、非盲検期にツカイザ+トラスツズマブ+カペシタビンを投与した26例が含まれます。

§治験薬と因果関係を問わない間質性肺疾患の発現割合を示します。

	海外第Ⅱ相試験 HER2CLIMB試験		国際共同第Ⅱ相試験 HER2CLIMB-03試験	
	ツカイザ群 (n=404)	プラセボ群 (n=197)	日本人集団 (n=53)	全集団 (n=66)
間質性肺疾患	2(0.5)	1(0.5)	1(1.9)	1(1.5)
肺臓炎	2(0.5)	1(0.5)	1(1.9)	1(1.5)
Grade 3以上の間質性肺疾患	0	0	0	0
重篤な間質性肺疾患	0	0	0	0
死亡に至った間質性肺疾患	0	0	0	0
いずれかの治験薬の休薬・減量・投与中止				
休薬	0	1(0.5)	1(1.9)	1(1.5)
減量	0	0	0	0
投与中止	0	0	0	0

n(%)
HER2CLIMB試験:MedDRA ver. 26.0、2022年9月12日データカットオフ
HER2CLIMB-03試験:MedDRA ver. 26.0、2023年7月17日データカットオフ
重症度スケールにはNCI CTCAE ver. 4.03を用いた

■発現時期

HER2CLIMB試験、HER2CLIMB-03試験において間質性肺疾患(肺臓炎)の発現時期は以下の通りでした。

	海外第Ⅱ相試験 HER2CLIMB試験		国際共同第Ⅱ相試験 HER2CLIMB-03試験	
	ツカイザ群 (n=404)	プラセボ群 (n=197)	日本人集団 (n=53)	全集団 (n=66)
間質性肺疾患(肺臓炎)				
初回発現までの期間(日)、中央値(範囲)	133.0(38-228)	390.0(390-390)	226.0(226-226)	226.0(226-226)

HER2CLIMB試験:MedDRA ver. 26.0、2022年9月12日データカットオフ
HER2CLIMB-03試験:MedDRA ver. 26.0、2023年7月17日データカットオフ
HER2CLIMB試験、HER2CLIMB-03試験の試験概要および主な結果については69ページをご確認ください。

⑥胚・胎児毒性

- ヒトでの本剤の胚・胎児毒性に関する情報は得られていませんが、動物実験（ウサギ・ラット）において催奇形性等が確認されています。妊娠または妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ、本剤を投与してください。
- 妊娠する可能性のある女性には、本剤の投与中、最終投与後1週間における避妊の必要性および適切な避妊法について、説明してください。

4. 注意すべき副作用とその対策

<参考> 胚・胎児発生に関する試験（ウサギ、ラット）

・ウサギの胚・胎児発生試験において、90mg/kg/日※1以上のツカチニブを妊娠ウサギに投与したときに吸収胚の高値、胎児生存率の低値、並びに骨格、内臓および外表の奇形が認められました。このときの曝露量（AUC）は臨床曝露量（ヒトに本剤を300mgの用量で1日2回投与したときのAUC）と同程度でした。

・ラットの胚・胎児発生試験において、90mg/kg/日以上の用量で母動物の体重減少、120mg/kg/日※2以上の用量で胎児体重の低値および骨化遅延が認められました。このときの曝露量は臨床曝露量の約9倍でした。

※1 ヒト換算用量：29.16mg/kg/日

※2 ヒト換算用量：19.35mg/kg/日

	ウサギを用いた胚・胎児発生試験	ラットを用いた胚・胎児発生試験
試験動物	妊娠NZWウサギ（6匹／群）	妊娠SDラット（6匹／群）
ツカチニブ投与量（mg/kg/日）	0（溶媒対照）、60、90、120、150	0（溶媒対照）、90、120、150
投与方法	1日2回、経口	1日2回、経口
投与期間	妊娠7日～19日	妊娠7日～17日
母動物への影響		
死亡および一般状態の変化、剖検所見	なし	120mg/kg/日以上 脱毛または被毛の薄化
体重および摂餌量の変化	120mg/kg/日以上 体重、体重増加量、摂餌量の減少	90mg/kg/日以上 体重、体重増加量、摂餌量の減少
卵巣および子宮の検査	90mg/kg/日以上 後期吸収胚、総吸収胚および着床後損失率の増加、生存胎児数および雄胎児率の減少	90mg/kg/日以上 着床数、総胎児数および生存胎児数の減少、着床前後の胚損失率および吸収胚数の増加
無毒性量	90mg/kg/日	算出できず
HNSTD	150mg/kg/日	150mg/kg/日
胚・胎児への影響		
体重および摂餌量の変化	なし	120mg/kg/日以上 体重低値
骨格の変異	90および120mg/kg/日 頭蓋骨前頭骨および頭頂骨の骨化不全、頭頂部の大泉門開大	120mg/kg/日以上 後肢の足根骨および指骨、前肢の指骨および中足骨の平均骨化数の減少
外表および内臓の変異	90mg/kg/日以上 ドーム状頭部、脳室拡張	なし
無毒性量	60mg/kg/日	90mg/kg/日

HNSTD：重篤な毒性が発現しない最大投与量

4-2 その他の注意が必要な副作用

①手足症候群

- 本剤とトラスツズマブおよびカペシタビンの併用投与において、手足症候群があらわれることがあります。
- HER2CLIMB試験ではツカイザ群404例中265例(65.6%)、HER2CLIMB-03試験では66例中41例(62.1%)[日本人集団53例中35例(66.0%)]に手足症候群が認められました§。

  § 治験薬と因果関係を問わない手足症候群の発現割合
- 本剤の休薬、減量、投与中止は、手足症候群のGradeに従い、ご検討ください。Grade 3の場合はGrade 1以下に回復するまで本剤を休薬してください。
  トラスツズマブおよびカペシタビンの休薬、減量、投与中止は26ページの臨床試験で設定された基準や各薬剤の最新の電子添文等をご確認ください。

参考：手足症候群が発現した際の対処法

- 手足症候群の治療法と予防法は確立していないため、確実な処置は原因薬剤の休薬です。
- 対症療法として、疼痛や腫脹を抑え、感染の合併を防ぐことが大切です。
- 手足症候群は物理的刺激がかかる部分に起こりやすいことが知られているので、刺激を避けるような処置を行い、保湿を目的とした尿素軟膏、ヘパリン類似物質含有軟膏などの保湿剤を使用します。
  Grade 1ではベリーストロングクラスのステロイド外用剤を併用します。症状が強くなればランクアップします。
  Grade 2では同様にベリーストロングクラス～ストロンゲストのステロイド外用を行います。
  Grade 3では休薬し、ベリーストロングクラスのステロイド外用を行い、皮膚科に紹介します。
- 手足症候群発症後の対症療法として腫脹が強い場合は、四肢の挙上と手足のcooling(冷却)が有効です。
- びらん・潰瘍化した場合は、病変部を洗浄し(水道水で可)、白色ワセリンやアズレン含有軟膏などで保護します。
- 二次感染を伴った場合には、抗生物質(内服、外用)の投与も考慮します。
- Grade 3の重症の場合、短期間ステロイド薬内服を検討します。

参考：厚生労働省. 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月改訂

[手足症候群が発現した際の本剤の休薬・減量・投与中止]

手足症候群が発現した場合はCTCAE ver. 4.03を参考にGrade分類し、Grade 3の場合はGrade 1以下に回復するまで休薬してください。

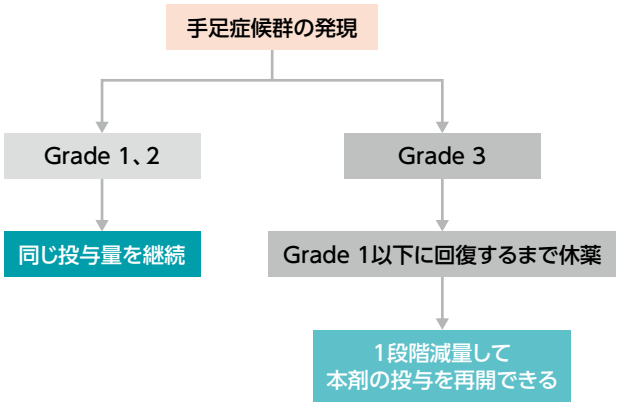
■手足症候群の重症度(Grade):CTCAE ver. 4.0-JCOG

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
疼痛を伴わないわずか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:角質剥離、水疱、出血、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、浮腫、角質増殖症);身の回りの日常生活動作の制限	―	―

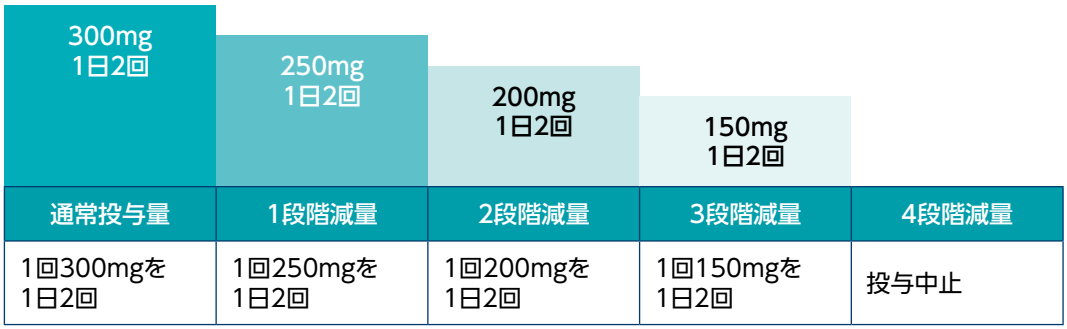
※臨床試験ではCTCAE ver. 4.03に従って有害事象のグレードが分類されました。CTCAEの最新版は日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)の有害事象に関する共通用語規準および米国National Cancer Institute(NCI)のCTCAEの最新版をご確認ください。

4. 注意すべき副作用とその対策

■本剤の休薬、減量、投与中止基準



■本剤の減量基準



通常投与量	1段階減量	2段階減量	3段階減量	4段階減量
1回300mgを 1日2回	1回250mgを 1日2回	1回200mgを 1日2回	1回150mgを 1日2回	投与中止

＊トラスツズマブおよびカペシタビンの休薬・減量・投与中止については26ページを参照してください。

[臨床試験における手足症候群の発現]

■発現状況

海外第Ⅱ相試験(HER2CLIMB試験)*、国際共同第Ⅱ相試験(HER2CLIMB-03試験)において手足症候群の発現状況は以下の通りでした§。

＊HER2CLIMB試験では、主たる解析後、盲検を解除し、プラセボ群にツカイザ投与の機会が提供されました。安全性の解析は無作為割り付け時の投与群に従って解析したため、プラセボ群に盲検期にプラセボ+トラスツズマブ+カペシタビンを投与し、非盲検期にツカイザ+トラスツズマブ+カペシタビンを投与した26例が含まれます。
§ 治験薬と因果関係を問わない手足症候群の発現割合を示します。

	海外第Ⅱ相試験 HER2CLIMB試験		国際共同第Ⅱ相試験 HER2CLIMB-03試験	
	ツカイザ群 (n=404)	プラセボ群 (n=197)	日本人集団 (n=53)	全集団 (n=66)
手足症候群	265(65.6)	105(53.3)	35(66.0)	41(62.1)
Grade 3以上の手足症候群	57(14.1)	18(9.1)	2(3.8)	3(4.5)
重篤な手足症候群	0	0	0	0
ツカイザまたはプラセボの休薬・減量・投与中止			**ツカイザの休薬・減量・投与中止**	
休薬	27(6.7)	4(2.0)	1(1.9)	2(3.0)
減量	5(1.2)	1(0.5)	1(1.9)	1(1.5)
投与中止	0	0	0	0

n(%)
HER2CLIMB試験：MedDRA ver. 24.1、2022年9月12日データカットオフ
HER2CLIMB-03試験：MedDRA ver. 26.0、2023年7月17日データカットオフ
重症度スケールにはNCI CTCAE ver. 4.03を用いた

HER2CLIMB試験、HER2CLIMB-03試験の試験概要および主な結果については69ページをご確認ください。

②悪心・嘔吐

- 本剤とトラスツズマブおよびカペシタビンの併用投与において、悪心・嘔吐があらわれることがあります。
- 悪心はHER2CLIMB試験ではツカイザ群404例中243例(60.1%)、HER2CLIMB-03試験では66例中32例(48.5%)[日本人集団53例中25例(47.2%)]、嘔吐はHER2CLIMB試験ではツカイザ群404例中156例(38.6%)、HER2CLIMB-03試験では66例中9例(13.6%)[日本人集団53例中8例(15.1%)]に認められました§。

  § 治験薬と因果関係を問わない悪心・嘔吐の発現割合
- 本剤の休薬、減量、投与中止は、悪心・嘔吐のGradeに従い、ご検討ください。Grade 3の場合はGrade 1以下に回復するまで本剤を休薬してください。Grade 4の嘔吐が発現した場合は、本剤の投与を中止してください。
  トラスツズマブおよびカペシタビンの休薬、減量、投与中止は26ページの臨床試験で設定された基準や各薬剤の最新の電子添文等をご確認ください。

参考：悪心・嘔吐が発現した際の対処法

- 連日投与の経口抗がん薬は急性期と遅発期の悪心・嘔吐が混在し、治療期間が長期であるため、悪心・嘔吐の発現様式は一定でなく、適切な制吐療法は確立されていません。救済治療薬の処方と適切な休薬・減量による対応を行います。
- 予期性悪心・嘔吐の予防は、各治療サイクルにおいて可能な限り悪心・嘔吐を経験させないことが重要です。発現した際には、ベンゾジアゼピン系抗不安薬(ロラゼパム、アルプラゾラム)を治療前日と当日に投与します。
- 制吐薬の選択は、予定する薬物療法の催吐性リスクとともに、過去のがん薬物療法における悪心・嘔吐の発現状況、患者関連リスク因子や患者の置かれた社会状況も考慮して決定します。

参考：日本癌治療学会 編：制吐薬適正使用ガイドライン 2023年10月改訂 第3版 金原出版 Ⅱ総論
(http://www.jsco-cpg.jp/antiemetic-therapy/guideline/#II)(2025年8月閲覧)

[悪心・嘔吐が発現した際の本剤の休薬・減量・投与中止]

悪心

悪心が発現した場合はCTCAE ver. 4.03を参考にGrade分類し、Grade 3の場合はGrade 1以下に回復するまで休薬してください。

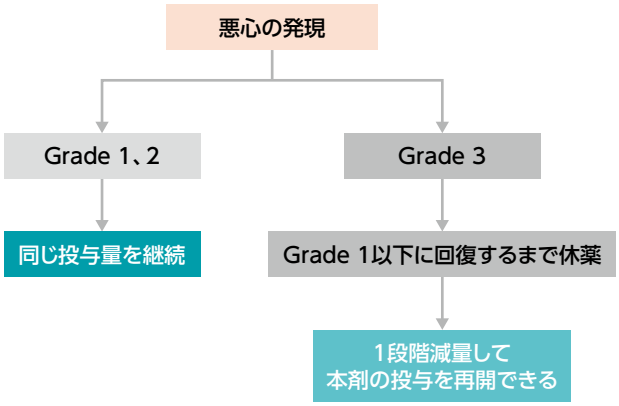
■悪心の重症度(Grade)：CTCAE ver. 4.0-JCOG

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
摂食習慣に影響のない食欲低下	顕著な体重減少、脱水または栄養失調を伴わない経口摂取量の減少	カロリーや水分の経口摂取が不十分；経管栄養/TPN/入院を要する	―	―

※臨床試験ではCTCAE ver. 4.03に従って有害事象のグレードが分類されました。CTCAEの最新版は日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)の有害事象に関する共通用語規準および米国National Cancer Institute(NCI)のCTCAEの最新版をご確認ください。

4. 注意すべき副作用とその対策

■悪心が発現した場合の本剤の休薬、減量、投与中止基準



嘔吐

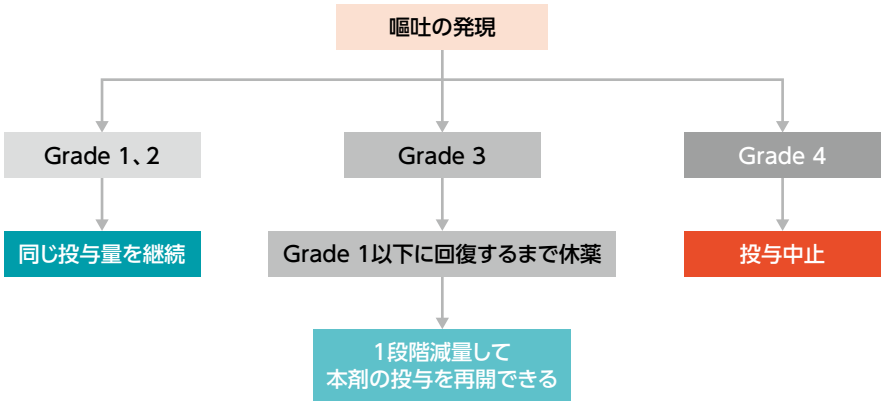
嘔吐が発現した場合はCTCAE ver. 4.03を参考にGrade分類し、Grade 3の場合はGrade 1以下に回復するまで休薬してください。Grade 4の場合は本剤の投与を中止してください。

■嘔吐の重症度(Grade):CTCAE ver. 4.0-JCOG

Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
24時間に1-2エピソードの嘔吐(5分以上間隔が開いたものをそれぞれ1エピソードとする)	24時間に3-5エピソードの嘔吐(5分以上間隔が開いたものをそれぞれ1エピソードとする)	24時間に6エピソード以上の嘔吐(5分以上間隔が開いたものをそれぞれ1エピソードとする);TPNまたは入院を要する	生命を脅かす;緊急処置を要する	死亡

※臨床試験ではCTCAE ver. 4.03に従って有害事象のグレードが分類されました。CTCAEの最新版は日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)の有害事象に関する共通用語規準および米国National Cancer Institute(NCI)のCTCAEの最新版をご確認ください。

■嘔吐が発現した場合の本剤の休薬、減量、投与中止基準



■本剤の減量基準

300mg 1日2回	250mg 1日2回	200mg 1日2回	150mg 1日2回	
通常投与量	1段階減量	2段階減量	3段階減量	4段階減量
1回300mgを 1日2回	1回250mgを 1日2回	1回200mgを 1日2回	1回150mgを 1日2回	投与中止

＊トラスツズマブおよびカペシタビンの休薬・減量・投与中止については26ページを参照してください。

[臨床試験における悪心・嘔吐の発現]

■発現状況

海外第Ⅱ相試験(HER2CLIMB試験)*、国際共同第Ⅱ相試験(HER2CLIMB-03試験)において悪心・嘔吐の発現状況は以下の通りでした§。

＊HER2CLIMB試験では、主たる解析後、盲検を解除し、プラセボ群にツカイザ投与の機会が提供されました。安全性の解析は無作為割り付け時の投与群に従って解析したため、プラセボ群に盲検期にプラセボ+トラスツズマブ+カペシタビンを投与し、非盲検期にツカイザ+トラスツズマブ+カペシタビンを投与した26例が含まれます。
§ 治験薬と因果関係を問わない悪心・嘔吐の発現割合を示します。

	海外第Ⅱ相試験 HER2CLIMB試験		国際共同第Ⅱ相試験 HER2CLIMB-03試験	
	ツカイザ群 (n=404)	プラセボ群 (n=197)	日本人集団 (n=53)	全集団 (n=66)
悪心				
悪心	243(60.1)	88(44.7)	25(47.2)	32(48.5)
Grade 3以上の悪心	16(4.0)	7(3.6)	0	0
重篤な悪心	9(2.2)	3(1.5)	0	0
悪心によるツカイザまたはプラセボの休薬・減量・投与中止			**悪心によるツカイザの休薬・減量・投与中止**	
休薬	24(5.9)	6(3.0)	1(1.9)	2(3.0)
減量	4(1.0)	0	0	0
投与中止	2(0.5)	0	0	0
嘔吐				
嘔吐	156(38.6)	51(25.9)	8(15.1)	9(13.6)
Grade 3以上の嘔吐	13(3.2)	8(4.1)	0	0
重篤な嘔吐	11(2.7)	5(2.5)	0	0
死亡に至った嘔吐	0	0	0	0
嘔吐によるツカイザまたはプラセボの休薬・減量・投与中止			**嘔吐によるツカイザの休薬・減量・投与中止**	
休薬	24(5.9)	7(3.6)	0	0
減量	4(1.0)	0	0	0
投与中止	3(0.7)	0	0	0

n(%)
HER2CLIMB試験：MedDRA ver. 24.1、2022年9月12日データカットオフ
HER2CLIMB-03試験：MedDRA ver. 26.0、2023年7月17日データカットオフ
重症度スケールにはNCI CTCAE ver. 4.03を用いた
HER2CLIMB試験、HER2CLIMB-03試験の試験概要および主な結果については69ページをご確認ください。

5. Q&A

本剤を投与する患者について

Q1 投与の適応となる患者はどのような患者ですか?

Q2 T-DM1の治療歴がない患者で、T-DXdを投与した後にツカイザを投与できますか?

Q3 肝機能障害を有する患者に対して、どのように投与すればいいですか?

Q4 腎機能障害を有する患者に対して、どのように投与すればいいですか?

Q5 心機能障害を有する患者への投与の際、気を付けることはありますか?

Q6 間質性肺疾患の既往歴を有する患者への投与は可能ですか?

Q7 臨床試験に組み入れられた脳転移を有する患者の詳細を教えてください。

本剤の投与について

Q8 ツカイザを飲み忘れた時の対応を教えてください。

Q9 ツカイザは分割、粉砕や簡易懸濁して投与できますか?

Q10 投与スケジュールの変更はできますか?

Q11 脳転移に対する局所治療との併用はできますか?

Q12 手術を行う場合に、ツカイザは休薬すべきですか?

Q13 カペシタビンやトラスツズマブの投与を中止した場合、ツカイザの投与は継続できますか?

Q14 併用に注意が必要な薬剤について教えてください。

安全性について

Q15 有害事象の発現頻度について、外国人と日本人で差はありますか?

Q1 投与の適応となる患者はどのような患者ですか?

A1 本剤の投与の適応となる患者は、化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能または再発乳癌患者です。ツカイザの投与にあたっては、臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴等の患者背景、本剤の有効性および安全性を理解したうえで、患者の状態や治療経過、国内外の最新の診療ガイドライン等を総合的に判断の上、ご検討ください。

[参考]

臨床試験[海外第Ⅱ相試験(HER2CLIMB試験)、国際共同第Ⅱ相試験(HER2CLIMB-03試験)]では、当該試験が実施された当時の標準治療薬であるトラスツズマブ、ペルツズマブ、T-DM1、タキサン系抗悪性腫瘍剤*を前治療として投与されたHER2陽性の手術不能または再発乳癌患者を対象としました。

しかし、HER2陽性乳癌に対する薬剤開発の進行に伴い、国内外診療ガイドラインの推奨内容は上記臨床試験の実施時から変更され、近年の本疾患に対する薬剤開発等の進展を踏まえると、今後も国内外診療ガイドラインの推奨内容は変更される可能性が高いと考えられます。そのため、本剤の電子添文では本剤投与前の治療薬を具体的に明記せず、臨床成績の内容を熟知し、本剤の有効性および安全性を十分に理解したうえで、国内外の最新の診療ガイドライン等を参考に適応患者の選択を行うこととしました。

臨床試験に組み入れられた患者の前治療歴については6ページ、臨床試験については69ページをご確認ください。

＊HER2CLIMB試験では、試験開始時点では、タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある患者が対象とされましたが、試験途中で、タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴の有無は問わないことに変更されました。また、HER2CLIMB-03試験では、タキサン系抗悪性腫瘍剤の使用が禁忌、または主治医判断で最善の治療ではないと判断された場合は、タキサン系抗悪性腫瘍剤の治療歴は問わないこととされました。

4. 効能又は効果
化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

5.1 臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、国内外の最新の診療ガイドライン等を参考に、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1、17.1.2参照]

5. Q&A

Q2 T-DM1の治療歴がない患者で、T-DXdを投与した後にツカイザを投与できますか?

A2 T-DM1の治療歴がない場合でも、トラスツズマブおよびペルツズマブに加え、T-DXdの治療歴を有する場合は、本剤の投与の対象となります。

[参考]

本剤の臨床試験[海外第Ⅱ相試験(HER2CLIMB試験)、国際共同第Ⅱ相試験(HER2CLIMB-03試験)]は、当該試験が実施された当時の標準治療薬であるトラスツズマブ、ペルツズマブ、T-DM1、タキサン系抗悪性腫瘍剤を前治療として投与された患者を対象としましたが、治療の変遷により本邦の乳癌診療ガイドライン2022年版[1]ではHER2陽性転移・再発乳癌の二次治療としてT-DXdの投与が強く推奨されています。また、T-DXd後の三次治療は乳癌診療ガイドライン2022年版では推奨された薬剤はありませんが、例えば、欧州のガイドラインであるESMOガイドラインver. 1.2[2]では、二次治療のT-DXdの後の三次治療では、本剤+トラスツズマブ+カペシタビン併用療法、T-DM1が推奨されています*。乳癌診療ガイドライン、ESMOガイドライン等、最新の国内外のガイドラインをご参照ください。

＊ESMOガイドラインver. 1.2では、HER2陽性転移乳癌の三次治療で、これまでに使用していない場合、T-DXd、ツカチニブ+トラスツズマブ+カペシタビン併用療法、T-DM1(脳転移を有さない、不明、安定した脳転移、または活動性脳転移を有し局所療法が適応の場合)が推奨されている。

1)一般社団法人 日本乳癌学会. 乳癌診療ガイドライン2022年版. 2022.(https://jbcs.xsrv.jp/guideline/2022/)(2026年1月閲覧)

2)ESMOガイドラインver. 1.2(https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-metastatic-breast-cancer/her2-positive-breast-cancer/her2-positive-mbc-third-line-treatment)(2026年1月閲覧)

★HER2CLIMB-03試験に組み入れられた患者66例中24例(36.4%)[日本人集団53例中23例(43.4%)]には、選択基準としたトラスツズマブ、ペルツズマブ、T-DM1の投与歴に加え、T-DXdの投与歴がありました。測定可能病変がある日本人集団(ORR解析集団)48例では、T-DXdの治療歴がある患者は22例で、最良総合効果は部分奏効3例(13.6%)、安定13例(59.1%)、進行6例(27.3%)、cORR§(90%CI)は13.6%(3.8-31.6)でした。

HER2CLIMB-03試験については75ページをご確認ください。

§確定した客観的奏効率(RECIST ver. 1.1に基づき、最良総合効果が確定した完全奏効または部分奏効を達成した患者の割合)

★本剤の海外市販後に行われた実臨床下での研究では、フランスの総合がんセンターで2020年8月1日～2022年12月31日までに治療を受けたT-DXdの投与歴があり、本剤+トラスツズマブ+カペシタビン併用療法を受けたHER2陽性転移乳癌患者101例において、追跡期間中央値11.6ヵ月におけるPFS中央値は4.7ヵ月(95%CI:3.9-5.6)、OS中央値は13.4ヵ月(95%CI:11.1-未達)でした。なお、本研究の対象患者の転移性乳癌に対する前治療レジメン中央値は4(範囲:2-15)でした[3]。

★米国の電子カルテに基づくMBCデータベースを用いた実臨床における研究では、2017年1月1日～2022年12月31日の間にHER2陽性転移乳癌と診断された患者3,449例中89例に本剤+トラスツズマブ+カペシタビンが投与されており、そのうち30例が直前にT-Dxdを投与されていました。本研究の対象となった89例では、治療中止までの期間中央値は5.9ヵ月(95%CI:5.0-9.4)[T-DXdの治療歴がある患者:6.4ヵ月(95%CI:3.6-11.6)]、次治療までの期間中央値は8.4ヵ月(95%CI:6.2-11.8)[T-DXdの治療歴がある患者:6.4ヵ月(95%CI:4.5-11.9)]、OS中央値は24.9ヵ月(95%CI:15.6-未達)[T-DXdの治療歴がある患者:12.6ヵ月(95%CI:11.9-未達)]でした[4]。

3)Frenel, J. S. et al.: JAMA Netw Open. 7(4): e244435, 2024

対象:2020年8月1日～2022年12月31日までにフランスの総合がんセンター12施設で治療を受けたT-DXdの治療歴があり、ツカイザ+トラスツズマブ+カペシタビン併用療法を受けたHER2陽性転移乳癌患者 101例

方法:多施設、後ろ向き研究。患者のデータを医療記録から抽出し、解析した。評価項目は、PFS(責任医師判定)[ツカイザ+トラスツズマブ+カペシタビン併用療法を開始してからRECIST ver. 1.1に基づいて評価した疾患進行または死亡までの期間]、次治療までの期間[ツカイザ+トラスツズマブ+カペシタビン併用療法を開始してから次のレジメンを開始するまでの期間]、全奏効率[RECIST ver. 1.1に基づき完全奏効および部分奏効が認められた患者割合]、OS[ツカイザ+トラスツズマブ+カペシタビン併用療法を開始してから死亡または最終フォローアップ(打ち切り)までの期間]とし、PFSおよび次治療までの期間およびOSはKaplan-Meier法を用いて中央値および95%CIを推定した。

安全性：本論文に安全性の記載なし
Limitation：後ろ向き研究デザインであること、患者選択にバイアスがある可能性があることなど、本研究にはいくつかの制限があるため、結果の解釈には注意が必要である。

4) Anders, C. et al：Cancer Control 32：10732748251327711, 2025（著者にファイザー株式会社より研究費等を受領している者、同社の社員および株式を保有している者が含まれる。また、本文献のメディカルライティングのサポートに対し同社が資金提供した）

対象：2017年1月1日～2022年12月31日までにHER2陽性転移乳癌と診断され、転移乳癌に対して2レジメン以上の抗HER2療法を受けた後に、ツカイザ+トラスツズマブ+カペシタビン併用療法を受けた患者 89例
方法：後ろ向きコホート研究。電子医療記録をベースとしたFlatiron Health MBCデータベースから患者のデータを抽出し、解析した。評価項目は、治療中止までの期間［ツカイザ+トラスツズマブ+カペシタビン併用療法の開始から中止までの期間］、次治療までの期間［ツカイザ+トラスツズマブ+カペシタビン併用療法の開始から次治療までの期間］、OS［ツカイザ+トラスツズマブ+カペシタビン併用療法の開始から死亡までの期間］、治療継続率とし、治療中止までの期間、次治療までの期間、OSはKaplan-Meier法を用いて中央値および95%CIを推定した。
安全性：本論文に安全性の記載なし
Limitation：診療記録や医療文書の可用性と完全性に関する制限があること、転移性乳癌に対して2レジメン以上の抗HER2療法歴がある患者を対象としたこと、米国においてツカイザが承認される前にHER2陽性転移乳癌と診断された患者も含むこと、T-DXdの投与期間が短い可能性があることなど、本研究にはいくつかの制限があるため、結果の解釈には注意が必要である。

Q3 肝機能障害を有する患者に対して、どのように投与すればいいですか？

A3 重度肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）への投与は、本剤の開始用量は1回200mgを1日2回に減量するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意してください。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがあります。
肝臓に障害があり、コルヒチンを服用中の患者には、投与しないでください。禁忌に該当します。
肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前およ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してください。
なお、重度の肝機能障害を有する患者を対象とした本剤の有効性および安全性を指標とした臨床試験は実施していません。
肝機能障害については32ページもご確認ください。

［参考］
肝機能障害を有する患者にツカチニブ300mgを単回経口投与した際のツカチニブのAUC_{inf}およびC_{max}の調整済みの幾何平均値の比は、肝機能が正常な健康成人と比較して、軽度肝機能障害患者では0.99、1.04、中等度肝機能障害患者では1.15、0.89、重度肝機能障害患者では1.61、1.17でした（外国人データ）。

対象：肝機能障害を有する成人患者22例［軽度（Child-Pugh分類A）8例、中等度（Child-Pugh分類B）8例、重度（Child-Pugh分類C）6例］、正常肝機能の健康成人15例
方法：肝機能障害を有する患者（肝機能障害群：Child-Pugh分類により、軽度、中等度、重度に分類）および人口統計学的特性を1：1マッチングさせた正常肝機能の健康成人（正常肝機能群）にツカチニブ300mgを単回経口投与したときのAUC_{inf}およびC_{max}の幾何平均値の比を算出した。

5. Q&A

Q4 腎機能障害を有する患者に対して、どのように投与すればいいですか?

A4 ツカイザの消失において、腎排泄の寄与は小さく、腎機能障害はツカイザの薬物動態にほとんど影響しないと考えられることが示されています。クレアチニン・クリアランスはCL/Fの変化量に特定されておらず、腎機能障害に対する本剤の用量調節は必要ないと考えられます。
なお、腎機能に障害があり、コルヒチンを服用中の患者には投与しないでください。禁忌に該当します。
弊社では、本剤の透析患者への投与は検討しておらず、透析患者に対する本剤の有効性および安全性は確立していません。

[参考]
健康成人を対象とした海外第I相試験(ONT-380-008試験)において、^{14}C標識ツカチニブ317mg(^{14}C標識ツカチニブ約150μCiを含む)を単回経口投与したとき、尿中に排泄された総放射能は投与量の5%未満であることから、腎機能はツカチニブの代謝および排泄にほとんど影響しないと考えられます(外国人データ)。

対象:健康成人8例
方法:^{14}C標識ツカチニブを含有するツカチニブ300mg(名目投与量)を経口液剤で単回経口投与し、薬物動態を検討した。

腎機能障害のある患者へのカペシタビンの投与は副作用が重症化または発現率が上昇するおそれがあるため、投与に注意が必要です。また、重篤な腎機能障害のある患者にはカペシタビンは投与できません。カペシタビンの投与において、腎機能検査値異常を伴う腎機能障害があらわれることがあるため、カペシタビンの投与中は定期的に臨床検査を行うなど、患者の状態を十分に観察してください。詳しくはカペシタビンの最新の電子添文をご確認ください。

腎機能障害を伴う固形癌患者の薬物動態[1)]
対象:固形癌患者27例[腎機能正常患者(クレアチニン・クリアランス>80mL/min)6例、軽度腎機能障害患者(クレアチニン・クリアランス51-80mL/min)8例、中等度腎機能障害患者(クレアチニン・クリアランス30-50mL/min)6例、高度腎機能障害患者(クレアチニン・クリアランス<30mL/min)4例]
方法:カペシタビン1,255mg/m^{2}を1日2回2週間経口投与、1週間休薬を1コースとした間欠投与を行い、腎機能障害によるカペシタビンとその代謝物の薬物動態パラメータへの影響について検討した。
結果:クレアチニン・クリアランスの低下はカペシタビンおよび5-FUのAUCに影響を与えなかったが、代謝物である5′-DFCRのAUCは1日目には影響がなかったが、14日目ではクレアチニン・クリアランスの50%低下に伴い、36%減少し(p=0.013)、5′-DFURのAUCは1日目、14日目でクレアチニン・クリアランスの50%の低下に伴い、それぞれ、35、23%増加し(p=0.0034、0.11)、FBALのAUCは1日目、14日目でクレアチニン・クリアランスの50%低下に伴い、それぞれ、114、109%増加した(いずれもp=0.0001)。

1)ゼローダ錠300(カペシタビン)申請資料概要(2003年04月16日)

Q5 心機能障害を有する患者への投与の際、気を付けることはありますか?

A5 左室駆出率(LVEF)が低下している患者への本剤の投与には注意が必要です。LVEFの低下を悪化させるおそれがあるため、本剤投与開始前および投与中は適宜、心エコー等の心機能検査を実施し、LVEFの変動を含む患者の状態を十分に観察してください。
なお、本剤の臨床試験(HER2CLIMB試験、HER2CLIMB-03試験)では、LVEFが50%以上であることを選択基準とし、心機能検査は12週ごとに行われました。
また、トラスツズマブの投与において、心不全症状のある患者またはその既往歴のある患者、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、臨床上重大な心臓弁膜症のある患者、冠動脈疾患(心筋梗塞、狭心症等)の患者またはその既往歴のある患者、高血圧症の患者またはその既往歴のある患者では、症状が悪化するおそれや心不全等の心障害があらわれやすいことがあるので、トラスツズマブの投与前および投与中は、心機能などの患者の状態を十分に観察し、心症状の発現状況・重症度等に応じて、トラスツズマブの休薬、投与再開、あるいは、投与中止を検討してください。
なお、トラスツズマブの投与中は、12週ごと(無症候性心機能障害患者では6〜8週ごと)の心機能検査の実施が目安となっています。
詳細については、トラスツズマブの最新の電子添文や適正使用ガイド等をご確認ください。
心機能障害については36ページもご確認ください。

Q6 間質性肺疾患の既往歴を有する患者への投与は可能ですか?

A6 間質性肺疾患の既往歴を有する患者への本剤の有効性および安全性は確立していません。
間質性肺疾患のある患者または間質性肺疾患の既往歴のある患者は、間質性肺疾患を発症・増悪する可能性があるため、リスクとベネフィットを十分勘案したうえで、本剤を投与してください。
間質性肺疾患があらわれることがあるため、本剤投与中は、呼吸困難、咳嗽、発熱等の初期症状を確認し、胸部画像検査を実施するなど、患者の状態を十分に観察してください。初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう、患者およびご家族等へご説明ください。
間質性肺疾患については45ページもご確認ください。

[参考]
本剤の臨床試験において、海外第Ⅱ相試験(HER2CLIMB試験)では間質性肺疾患に関する項目は組み入れ基準で規定されておらず、国際共同第Ⅱ相試験(HER2CLIMB-03試験)ではGrade 2以上の間質性肺疾患または肺臓炎の既往を有する患者は除外されました。

Q7 臨床試験に組み入れられた脳転移を有する患者の詳細を教えてください。

A7 海外第Ⅱ相試験(HER2CLIMB試験)に組み入れられた脳転移を有する患者の患者背景は下記の通りでした。

■脳転移歴を有する患者のベースラインの疾患特性[海外第Ⅱ相試験(HER2CLIMB試験)]

	ITT-PFS$_{BrainMets}$集団	
	ツカイザ群 (n=198)	プラセボ群 (n=93)
年齢(歳)		
中央値(範囲)	53.0(22-75)	52.0(25-75)
性別 n(%)		
女性	197(99.5)	92(98.9)
エストロゲン/プロゲステロン受容体の発現状況 n(%)		
いずれかの受容体または両受容体が陽性	107(54.0)	59(63.4)
両受容体が陰性	88(44.4)	34(36.6)
その他	3(1.5)	0
初回診断時の病期 n(%)		
ステージ0-Ⅲ	118(59.6)	53(57.0)
ステージⅣ	77(38.9)	39(41.9)
データなし	3(1.5)	1(1.1)
転移部位		
試験登録時にCNS以外の転移あり n(%)	192(97.0)	90(96.8)
ECOG PS n(%)		
0	92(46.5)	38(40.9)
1	106(53.5)	55(59.1)

	ITT-PFS$_{BrainMets}$集団	
	ツカイザ群 (n=198)	プラセボ群 (n=93)
ベースライン時の脳転移治療のステータス n(%)		
治療後に安定[a]	80(40.4)	37(39.8)
治療後に進行[b]	74(37.4)	34(36.6)
未治療[c]	44(22.2)	22(23.7)
脳転移の初回診断から無作為割り付けまでの期間[d]、月		
例数[e]	148	68
平均値±標準偏差	19.4±19.7	19.2±18.5
中央値(範囲)	15.8(1.1-169.2)	14.5(0.5-99.3)
脳転移に対する手術歴 n(%)		
あり	33(16.7)	13(14.0)
なし	165(83.3)	80(86.0)
脳転移に対する放射線療法歴 n(%)		
あり	140(70.7)	64(68.8)
なし	58(29.3)	29(31.2)
脳転移に対する放射線療法の種類 n(%)		
全脳照射	77(38.9)	45(48.4)
定位放射線照射	92(46.5)	32(34.4)

a:手術/放射線療法歴後の脳転移の進行に関する記録がないすべての患者
b:脳転移に対する直近の手術/放射線療法後に脳転移の進行が認められた患者
c:脳転移に対する手術/放射線療法歴がない患者
d:日付が欠測している場合は、その月の15日とした
e:MRI画像によるスクリーニング前に脳転移疾患を有していた患者

データカットオフ日:2019年9月4日

HER2CLIMB試験、HER2CLIMB-03試験の試験概要および主な結果については69ページをご確認ください。

5. Q&A

Q8 ツカイザを飲み忘れた時の対応を教えてください。

A8 服用予定時刻の6時間以内に気付いた場合は、その時点で服用してください。6時間以上経過していた場合は、その回の分は服用せず、次の予定時刻から通常の服用を再開してください。
飲み忘れを防ぐため、また、飲み忘れた際の服用再開目安のためにも、あらかじめ、服用予定時刻を決めるよう、ご指導ください。

Q9 ツカイザは分割、粉砕や簡易懸濁して投与できますか?

A9 本剤を分割、粉砕、簡易懸濁法で投与した場合の体内動態、安全性および有効性の検討は行っておらず、承認された剤形での投与ではありませんので、適正使用の観点から、弊社では推奨していません。

Q10 投与スケジュールの変更はできますか?

A10 基本的には、1サイクルを21日間とし、第1日目にトラスツズマブ、カペシタビン、本剤を投与、第2日～第14日まではカペシタビンと本剤を投与、第15日～第21日までは本剤のみの投与としてください。
投与スケジュールを変更される場合は、患者の状態、および、各施設のご経験からご判断ください。

[参考]
海外第Ⅱ相試験(HER2CLIMB試験)および国際共同第Ⅱ相試験(HER2CLIMB-03試験)では、トラスツズマブの投与が延期され、21日サイクルに合わせる必要がある場合において、治験依頼者との協議のうえ、週1回2mg/kgでの静脈内投与が認められました。さらに、4週間を超えてトラスツズマブ投与を中断した場合は、負荷用量8mg/kgを再度静脈内投与することが定められました。

Q11 脳転移に対する局所治療との併用はできますか?

A11 脳転移に対する局所治療との併用は、患者の状態および各施設のご経験からご判断ください。

[参考]
国際共同第Ⅱ相試験(HER2CLIMB-03試験)では、脳転移に対する局所治療を行う場合は、局所治療の1週間前から本剤とカペシタビンを休薬し、定位放射線手術/定位放射線療法の場合は7日以上、全脳放射線照射の場合は14日以上、外科的切除の場合は28日以上の期間をあけてから、治験依頼者と協議のうえ、本剤とカペシタビンの投与を再開しました。

Q12 手術を行う場合に、ツカイザは休薬すべきですか?

A12 患者の状態および各施設のご経験からご判断ください。

[参考]
海外第Ⅱ相試験(HER2CLIMB試験)および国際共同第Ⅱ相試験(HER2CLIMB-03試験)では、試験中に、癌とは直接関係のない手術(手術の規模を問わない)が計画されている場合は、手術の3～7日前に治験薬を中断し、術後は手術の性質に応じて3～21日経過してから治験薬を再開することとし、緊急手術の場合には、術後の治験薬の再開については協議することとしました。

Q13 カペシタビンやトラスツズマブの投与を中止した場合、ツカイザの投与は継続できますか?

A13 本剤単独投与での有効性および安全性は確立していません。

[参考]
国際共同第Ⅱ相試験(HER2CLIMB-03試験)では、トラスツズマブおよび/またはカペシタビンを中止した場合においても、本剤の投与を継続が可能であると規定されました。一方、海外第Ⅱ相試験(HER2CLIMB試験)では、トラスツズマブまたはカペシタビンを中止した場合には、本剤の投与継続は可能でしたが、両剤を中止した場合は本剤も中止することが規定されました。

Q14 併用に注意が必要な薬剤について教えてください。

A14 本剤は主にCYP2C8によって代謝され、CYP3Aでも一部代謝されること、また、本剤はCYP3Aを強く阻害し、CYP2C8およびP-gpに対して阻害作用を示すことが分かっています。CYP3A誘導剤、CYP3A阻害剤、CYP2C8誘導剤、CYP2C8阻害剤、CYP3Aの基質となる薬剤、CYP2C8の基質となる薬剤、P-gpの基質となる薬剤との併用には注意が必要です。

詳しくは14ページおよび64ページの「併用禁忌薬・併用注意薬チェックリスト」をご確認ください。

Q15 有害事象の発現頻度について、外国人と日本人で差はありますか?

A15 海外第Ⅱ相試験（HER2CLIMB試験）*および国際共同第Ⅱ相試験（HER2CLIMB-03試験）の主な有害事象は下記の通りでした。

＊HER2CLIMB試験では、主たる解析後、盲検を解除し、プラセボ群にツカイザ投与の機会が提供されました。安全性の解析は無作為割り付け時の投与群に従って解析したため、プラセボ群に盲検期にプラセボ+トラスツズマブ+カペシタビンを投与し、非盲検期にツカイザ+トラスツズマブ+カペシタビンを投与した26例が含まれます。

■HER2CLIMB試験でツカイザ群で20%以上に発現した有害事象およびHER2CLIMB-03試験で日本人集団で20%以上に発現した有害事象

	海外第Ⅱ相試験 HER2CLIMB試験		国際共同第Ⅱ相試験 HER2CLIMB-03試験	
	ツカイザ群 (n=404)	プラセボ群 (n=197)	日本人集団 (n=53)	全集団 (n=66)
全有害事象	401 (99.3)	191 (97.0)	53 (100)	66 (100)
下痢	331 (81.9)	106 (53.8)	32 (60.4)	40 (60.6)
手足症候群	265 (65.6)	105 (53.3)	35 (66.0)	41 (62.1)
悪心	243 (60.1)	88 (44.7)	25 (47.2)	32 (48.5)
疲労	194 (48.0)	87 (44.2)	3 (5.7)	9 (13.6)
嘔吐	156 (38.6)	51 (25.9)	8 (15.1)	9 (13.6)
食欲減退	108 (26.7)	41 (20.8)	9 (17.0)	11 (16.7)
口内炎	105 (26.0)	28 (14.2)	15 (28.3)	18 (27.3)
頭痛	99 (24.5)	40 (20.3)	6 (11.3)	7 (10.6)
AST増加	92 (22.8)	23 (11.7)	14 (26.4)	16 (24.2)
貧血	89 (22.0)	24 (12.2)	12 (22.6)	13 (19.7)
ALT増加	87 (21.5)	13 (6.6)	17 (32.1)	20 (30.3)
関節痛	82 (20.3)	17 (8.6)	0	1 (1.5)
血中ビリルビン増加	81 (20.0)	21 (10.7)	12 (22.6)	18 (27.3)
好中球数減少	21 (5.2)	6 (3.0)	18 (34.0)	19 (28.8)
白血球数減少	21 (5.2)	10 (5.1)	16 (30.2)	16 (24.2)
倦怠感	9 (2.2)	3 (1.5)	13 (24.5)	13 (19.7)

n (%)

HER2CLIMB試験：MedDRA ver. 24.1、2022年9月12日データカットオフ

HER2CLIMB-03試験：MedDRA ver. 26.0、2023年7月17日データカットオフ

HER2CLIMB試験、HER2CLIMB-03試験の試験概要および主な結果については69ページをご確認ください。

6. 付録

6-1 投与開始前チェックリスト

【同意取得】			
患者またはその家族に有効性および危険性を十分説明し、同意を得た	□ はい	□ いいえ	治療開始に先立ち、患者またはその家族に有効性および危険性を十分説明し、同意を得てから投与してください。
【禁忌】			
ツカイザの成分に対し過敏症の既往歴がある	□ いいえ	□ はい	ツカイザを投与しないでください。禁忌に該当します。
併用禁忌の薬剤を投与中である	□ いいえ	□ はい	ツカイザを投与しないでください。禁忌に該当します。 併用禁忌薬については、「併用禁忌薬・併用注意薬チェックリスト」をご確認ください。
肝臓または腎臓に障害があり、コルヒチンを服用中である	□ いいえ	□ はい	ツカイザを投与しないでください。禁忌に該当します。
(参考)トラスツズマブに関する禁忌[a]			
トラスツズマブの成分に対し過敏症の既往歴がある	□ いいえ	□ はい	トラスツズマブを投与しないでください。禁忌に該当します。
(参考)カペシタビンに関する禁忌[b]			
カペシタビンの成分またはフルオロウラシルに対し過敏症の既往歴がある	□ いいえ	□ はい	カペシタビンを投与しないでください。禁忌に該当します。
テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中である/投与中止後7日以内である	□ いいえ	□ はい	カペシタビンを投与しないでください。禁忌に該当します。
重篤な腎機能障害がある	□ いいえ	□ はい	カペシタビンを投与しないでください。禁忌に該当します。
妊娠または妊娠している可能性がある	□ いいえ	□ はい	カペシタビンを投与しないでください。禁忌に該当します。
【効能又は効果】			
HER2陽性の手術不能または再発乳癌である	□ はい	□ いいえ	ツカイザの効能又は効果の範囲外です。
化学療法歴がある	□ はい	□ いいえ	前治療歴等については臨床試験の内容を確認し、国内外の最新の診療ガイドライン等を参考に、適応患者の選択を行ってください。
術前・術後療法である	□ いいえ	□ はい	術前・術後薬物療法における有効性および安全性は確立していません。
【特定の背景を有する患者】			
左室駆出率(LVEF)が低下している患者	□ 該当しない	□ 該当する	注意が必要です。投与開始前および投与中は、適宜、心エコー等の心機能検査を行い、患者の状態を観察してください。 LVEF低下が悪化するおそれがあります。
重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)がある患者(コルヒチン投与中の患者を除く)	□ 該当しない	□ 該当する	ツカイザの開始用量を1回200mg1日2回に減量してください。 本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがあります。
妊娠する可能性のある女性	□ 該当しない	□ 該当する	ツカイザ投与中および最終投与後1週間において避妊する必要性および適切な避妊法について説明してください。
妊婦または妊娠している可能性のある女性	□ 該当しない	□ 該当する	治療上の有益性を検討してください。 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与してください。
授乳婦	□ 該当しない	□ 該当する	授乳をしないことが望ましいです。 ツカイザの乳汁中への移行は不明ですが、乳児が乳汁を介して摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがあります。
小児等	□ 該当しない	□ 該当する	小児等を対象とした臨床試験は行われていません。

a:トラスツズマブ電子添文より作成
b:カペシタビン電子添文より作成

併用禁忌薬・併用注意薬チェックリスト

併用禁忌薬［下記の薬剤を投与中の患者には本剤を投与しないでください］

併用チェック	薬剤名		適応症
	一般名	製品名	
□	ベネトクラクス ※慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）、再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫の用量漸増期での投与時は本剤との併用は禁忌	ベネクレクスタ	慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む） 再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫 急性骨髄性白血病
□	アナモレリン塩酸塩	エドルミズ	非小細胞肺癌、胃癌、膵癌、大腸癌におけるがん悪液質
□	ボクロスポリン	ルプキネス	ループス腎炎
□	イバブラジン塩酸塩	コララン	洞調律かつ投与開始時の安静時心拍数が75回/分以上の慢性心不全
□	キニジン硫酸塩水和物		期外収縮（上室性、心室性）、発作性頻拍（上室性、心室性）、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防、陳旧性心房細動、心房粗動、電気ショック療法との併用およびその後の洞調律の維持、急性心筋梗塞時における心室性不整脈の予防
□	チカグレロル	ブリリンタ	アテローム血栓症の発現リスクが特に高い陳旧性心筋梗塞 経皮的冠動脈形成術（PCI）が適用される急性冠症候群（不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞、ST上昇心筋梗塞）
□	マバカムテン	カムザイオス	閉塞性肥大型心筋症
□	アゼルニジピン	カルブロック	高血圧症
□	オルメサルタン メドキソミル・アゼルニジピン	レザルタス配合錠	高血圧症
□	エプレレノン	セララ	高血圧症
□	エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン	クリアミン配合錠	血管性頭痛 片頭痛 緊張性頭痛
□	シンバスタチン	リポバス	高脂血症、家族性高コレステロール血症
□	タダラフィル	アドシルカ	肺動脈性肺高血圧症
□	マシテンタン・タダラフィル	ユバンシ配合錠	肺動脈性肺高血圧症
□	フィネレノン	ケレンディア	2型糖尿病を合併する慢性腎臓病、慢性心不全
□	ロミタピドメシル酸塩	ジャクスタピッド	ホモ接合体家族性高コレステロール血症
□	スボレキサント	ベルソムラ	不眠症
□	ダリドレキサント塩酸塩	クービビック	不眠症
□	トリアゾラム	ハルシオン	不眠症 麻酔前投薬
□	ブロナンセリン	ロナセン	統合失調症
□	ボルノレキサント水和物	ボルズィ	不眠症
□	ルラシドン塩酸塩	ラツーダ	統合失調症 双極性障害におけるうつ症状の改善
□	バルデナフィル塩酸塩水和物		勃起不全
□	メチルエルゴメトリンマレイン酸塩	パルタンM	子宮収縮の促進ならびに子宮出血の予防および治療の目的で次の場合に使用する。 胎盤娩出後、子宮復古不全、流産、人工妊娠中絶
□	ロナファルニブ	ゾキンヴィ	ハッチンソン・ギルフォード・プロジェリア症候群およびプロセシング不全性のプロジェロイド・ラミノパチー
□	イブルチニブ	イムブルビカ	慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む） 原発性マクログロブリン血症およびリンパ形質細胞リンパ腫 マントル細胞リンパ腫 造血幹細胞移植後の慢性移植片対宿主病（ステロイド剤の投与で効果不十分な場合）
□	パロバロテン	ソホノス	進行性骨化性線維異形成症
□	リバーロキサバン	イグザレルト	非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制 静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症および肺血栓塞栓症）の治療および再発抑制

適応症等は各種薬剤の最新の電子添文をご確認ください。

6. 付録

併用注意薬［下記の薬剤と併用する際は注意が必要です］			
併用チェック	薬剤名		注意
□	強いCYP3A誘導剤	フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシン、リファブチン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ含有食品等	**CYP3A誘導作用のないまたは弱い薬剤への代替を考慮してください。** 本剤の血中濃度が低下し、有効性が減弱するおそれがあります。
□	中程度のCYP2C8誘導剤	リファンピシン等	**CYP2C8誘導作用のないまたは弱い薬剤への代替を考慮してください。** 本剤の血中濃度が低下し、有効性が減弱するおそれがあります。
□	強いCYP3A阻害剤	イトラコナゾール、ケトコナゾール、クラリスロマイシン等	**患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に注意してください。** 本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度および重症度が増加するおそれがあります。
□	強いCYP2C8阻害剤	ゲムフィブロジル（国内未承認）等	**CYP2C8阻害作用のない薬剤への代替を考慮してください。** **併用する場合は、本剤の開始用量を1回100mgを1日2回投与としてください。** 本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度および重症度が増加するおそれがあります。
□	中程度以下のCYP2C8阻害剤	クロピドグレル、デフェラシロクス、アビラテロン等	**患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に注意してください。** 本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度および重症度が増加するおそれがあります。
□	CYP3Aの基質となる薬剤 (併用禁忌の薬剤を除く)	ミダゾラム（経口剤は国内未承認）、フェンタニル、タクロリムス等	**患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に注意してください。** これらの薬剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度および重症度が増加するおそれがあります。
□	コルヒチン		**患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に注意してください。** コルヒチンの薬剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度および重症度が増加するおそれがあります。
□	ベネトクラクス ※慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の維持投与期、再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫の維持投与期、急性骨髄性白血病に対して投与する場合		**患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に注意してください。** ベネトクラクスの薬剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度および重症度が増加するおそれがあります。
□	CYP2C8の基質となる薬剤	レパグリニド、ピオグリタゾン、パクリタキセル等	**患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に注意してください。** これらの薬剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度および重症度が増加するおそれがあります。
□	P-gpの基質となる薬剤	ジゴキシン、エベロリムス、シロリムス等	**患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に注意してください。** これらの薬剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度および重症度が増加するおそれがあります。

6-2 投与スケジュールと検査

1サイクルを21日間とし、本剤は300mgを1日2回21日間経口投与、カペシタビンは体表面積にあわせた投与量を朝食後と夕食後30分以内に1日2回14日間経口投与し、トラスツズマブは負荷用量8mg/kg（体重）で静脈内投与し、その後21日ごとに6mg/kg（体重）で静脈内投与します。

■開始用量と投与期間

ツカイザ　経口投与　1回300mg 1日2回 21日間投与

開始用量に関する注意
重度肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある患者：［ツカイザの開始用量］1回200mgを1日2回
強いCYP2C8阻害剤と併用する場合：［ツカイザの開始用量］1回100mgを1日2回

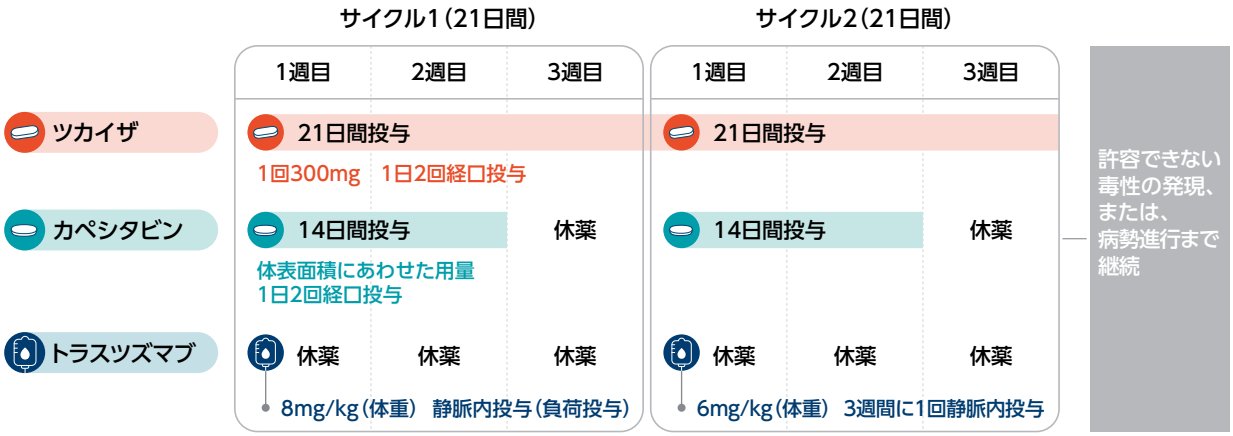
カペシタビン　経口投与　体表面積にあわせた用量 1日2回 14日間投与

体表面積	1回用量
1.36m²未満	1,200mg
1.36m²以上1.66m²未満	1,500mg
1.66m²以上1.96m²未満	1,800mg
1.96m²以上	2,100mg

トラスツズマブ　静脈内投与 6mg/kg（体重） 3週間に1回投与

	1回用量
負荷用量	8mg/kg（体重）
通常用量	6mg/kg（体重）

■投与スケジュール



6. 付録

投与中の問診・検査

投与中は、問診・検査を実施し、患者の状態を確認してください。
本剤の投与中に肝機能障害、間質性肺疾患、左室駆出率低下等があらわれることがあります。
本剤の投与中は患者の状態に注意し、検査等を実施してください。

<参考>海外第Ⅱ相試験(HER2CLIMB試験)・国際共同第Ⅱ相試験(HER2CLIMB-03試験)で実施された検査

			検査実施日				
			サイクル1		サイクル2		サイクル3以降
	検査	項目等	第1日	第12日(±3日)	第1日	第12日(±3日)	第1日(−1〜+3日)
	身体検査	腹部、四肢、頭部、心臓、肺、頚部、神経系の検査	○	○	○		○
	バイタルサイン	呼吸数、脈拍数、血圧、パルスオキシメトリ、体温等	○	○	○		○
	ECOG PS		○	○	○		○
	血液検査	全血球算定、白血球分画、血液生化学検査、肝機能検査	○	○	○	○ (肝機能検査のみ)	○
	心エコー検査・マルチゲート収集スキャン検査	心駆出率	12週ごと				
有害事象および併用薬の聴取			○	○	○		○
治療効果判定		造影CT、PET/CT、MRI等	24週までは6週間ごと、24週以降は9週間ごと				

出典：社内資料：海外第Ⅱ相試験[ONT-380-206試験(HER2CLIMB試験)]<承認時評価資料>、
社内資料：国際共同第Ⅱ相試験[MK-7119-001(HER2CLIMB-03試験)]<承認時評価資料>
HER2CLIMB試験、HER2CLIMB-03試験の試験概要および主な結果については69ページをご確認ください。

上記の表は参考です。患者の状態に応じて検査等を実施してください。

副作用

副作用があらわれることがあるので、患者の状態を観察し、副作用が認められた場合は休薬、減量、投与中止する等、適切な処置を行ってください。本剤の休薬、減量、投与中止基準については22ページをご確認ください。

7. 国内外の主要な臨床試験

7-1 海外第Ⅱ相試験[HER2CLIMB試験(ONT-380-206試験)] 海外データ

社内資料：海外第Ⅱ相試験[ONT-380-206試験(HER2CLIMB試験)]<承認時評価資料>

本邦未承認のトラスツズマブの皮下注製剤を投与した例が含まれますが、承認時評価資料のため、掲載します。

目　　的：トラスツズマブ、ペルツズマブ、T-DM1の治療歴がある切除不能な局所進行または転移・再発HER2陽性乳癌患者にトラスツズマブおよびカペシタビンとの併用でツカイザを投与した際の有効性、安全性および薬物動態を検討する。

対　　象：トラスツズマブ、ペルツズマブおよびT-DM1による治療歴がある切除不能な局所進行または転移・再発HER2陽性乳癌患者 612例(ITT-PFS集団：480例、ITT-OS集団：612例、安全性解析集団：601例)

主な選択基準

・組織学的にHER2陽性乳癌であり、ISH、FISHまたはIHCのいずれかでHER2陽性が確認されている
・トラスツズマブ、ペルツズマブ、T-DM1による治療歴がある
・同意取得時に18歳以上である
・直前の全身療法後に切除不能な局所進行または転移・再発乳癌の進行が治験責任医師により確認された、または直前の全身療法に不耐容であった
・RECIST ver. 1.1に基づく測定可能病変または測定不能病変がある
・ECOG PSが0または1である
・十分な肝機能を有する[総ビリルビン≦1.5×基準値上限(Gilbert症候群の既往がある場合は、抱合型ビリルビン≦1.5×基準値上限)、AST/SGOTおよびALT/SGPT≦2.5×基準値上限(肝転移がある場合は、AST/SGOTおよびALT/SGPT≦5×基準値上限)]
・治験薬初回投与4週間以内に実施した心エコー検査またはマルチゲート収集スキャン検査で左室駆出率(LVEF)が50%以上であることが確認される

中枢神経系(CNS)関連の基準-スクリーニング時の脳MRI検査で以下の項目の少なくとも1つに該当する患者
・脳転移の所見がない
・直ちに局所治療の必要がない未治療の脳転移がある。スクリーニング時に直径2.0cmを超える未治療のCNS病変が認められた患者については治験依頼者の承認を得た上で組み入れ可とする
・脳転移の治療歴がある
　・局所治療による治療歴がある脳転移については、直近の治療以降、脳転移が安定している場合および直近のCNS治療後に病勢進行した場合でも治験責任医師の判断で直ちに局所治療の必要はないと判断された場合、組み入れ可とする
　・スクリーニング時に新たに確認された脳転移病変に対してCNS局所治療を実施した患者は以下の場合は組み入れ可とする
　　・全脳照射は治験薬初回投与21日以前、定位手術的照射は治験薬初回投与前7日以前、外科的切除は治験薬初回投与前28日以前に完了している
　　・その他の部位にRECIST ver. 1.1に基づく評価可能病変を有する

主な除外基準

・治験薬投与開始前12ヵ月以内にラパチニブの投与を受けた(ただし、投与期間が21日以内で、病勢進行または重度の毒性以外の理由で投与中止した場合を除く)
・Neratinib*、アファチニブ§、その他のHER2/EGFRまたはHER2チロシンキナーゼ阻害剤の治験薬の投与を1回でも受けたことがある
　＊本邦未承認、§本邦では「EGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」に対して承認されており、乳癌に対しては未承認である
・転移性疾患に対してカペシタビン[またはその他のフルオロピリミジン(5-フルオロウラシル等)]の投与を受けたことがある(ただし、投与期間が21日以内で、病勢進行または重度の毒性以外の理由で投与中止した場合を除く)

方　　法：無作為化、二重盲検、プラセボ対照、海外第Ⅱ相試験。患者を2：1の割合でツカイザ群(ツカイザ+トラスツズマブ+カペシタビン投与)またはプラセボ群(プラセボ+トラスツズマブ+カペシタビン投与)に割り付け、1サイクルを21日間とし、ツカイザ300mgまたはプラセボは1日2回経口投与、カペシタビンは第1日から第14日に1,000mg/m^2(体表面積)*を1日2回経口投与*、トラスツズマブは第1日に負荷用量8mg/kg(体重)を静脈内投与、その後、6mg/kg(体重)を21日ごとに静脈内投与した[皮下投与§の場合、21日ごとに600mg(負荷投与なし)を投与]。

§トラスツズマブの皮下投与製剤は本邦未承認
＊日本において、カペシタビンは体表面積にあわせて用量が規定されているが[体表面積(1回用量)：1.36m^{2}未満(1,200mg)、1.36m^{2}以上1.66m^{2}未満(1,500mg)、1.66m^{2}以上1.96m^{2}未満(1,800mg)、1.96m^{2}以上(2,100mg)]、本試験では1,000mg/m^2(体表面積)で算出した用量を用いた。

評価項目： 主たる解析

主要評価項目：PFS（BICR判定）（検証的解析項目）

重要な副次評価項目：OS、脳転移歴を有する患者のPFS（BICR判定）、cORR*（BICR判定）（いずれも検証的解析項目）

＊cORR（確定した客観的奏効率）：RECIST ver. 1.1に基づき、最良総合効果が確定したCRまたはPRを達成した患者の割合

解析計画： 主たる解析では、PFS（BICR判定）はITT-PFS集団を対象に、層別因子［脳転移歴（あり、なし）、ECOG PS（0、1）、地域（北米、その他の地域）］で調整した両側層別ログランク検定を用いて二群間を比較し、割り付け手法を考慮し、p値を算出した。Kaplan-Meier法を用いて生存曲線を推定し、各群のPFSの中央値および95%CIを推定した。安全性解析は安全性解析集団を対象に解析した。

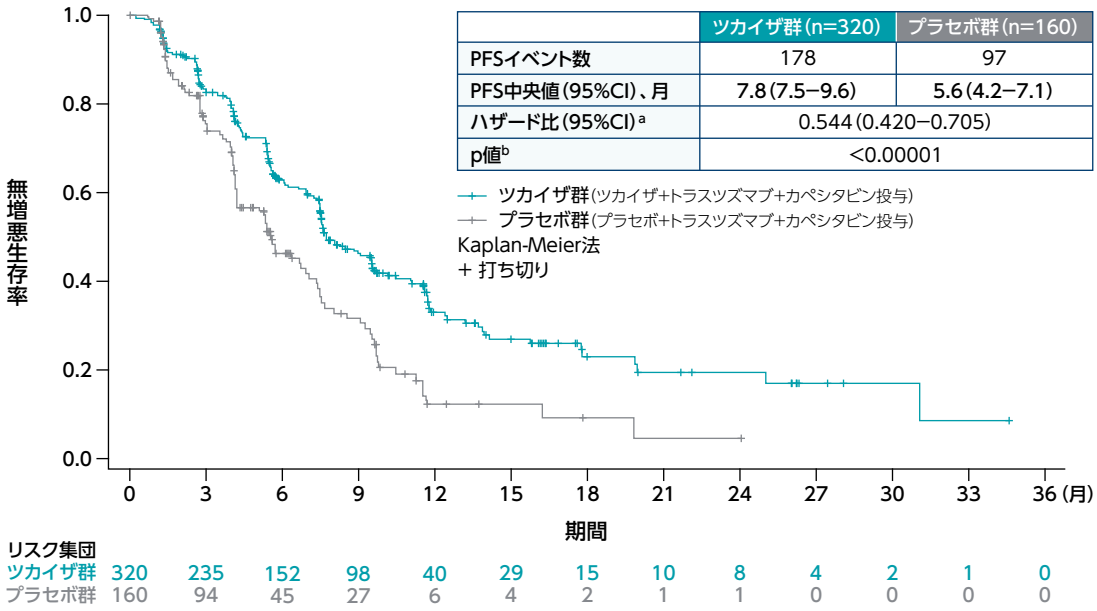
・ITT-PFS集団：本試験の実施中に試験デザインの頑健性を向上させるために症例数の上乗せを2回実施した。1回目の症例数の上乗せで目標症例数を480例とし、この480例をITT-PFS集団とした。

・安全性解析集団：無作為割り付けされ、治験薬の投与を少なくとも1回受けた患者

患者背景： 患者背景は表1に示す。

有 効 性： 主たる解析の主要評価項目であるPFS（BICR判定）の中央値は、ツカイザ群7.8ヵ月（95%CI：7.5-9.6）、プラセボ群5.6ヵ月（95%CI：4.2-7.1）であり、プラセボ群に対するツカイザ群の優越性が検証された［ハザード比：0.54、95%CI：0.42-0.71、p<0.00001（有意水準：0.05）］（データカットオフ日：2019年9月4日）。

＊ツカイザ群（ツカイザ+トラスツズマブ+カペシタビン投与）、プラセボ群（プラセボ+トラスツズマブ+カペシタビン投与）



	ツカイザ群（n=320）	プラセボ群（n=160）
PFSイベント数	178	97
PFS中央値（95%CI）、月	7.8（7.5–9.6）	5.6（4.2–7.1）
ハザード比（95%CI）[a]	0.544（0.420–0.705）	
p値[b]	<0.00001	

リスク集団

ツカイザ群	320	235	152	98	40	29	15	10	8	4	2	1	0
プラセボ群	160	94	45	27	6	4	2	1	1	0	0	0	0

a：Cox比例ハザードモデル［層別因子：脳転移歴（有、無）、ECOG PS（0、1）、地域（北米、その他の地域）］

b：両側層別ログランク検定［層別因子：脳転移歴（有、無）、ECOG PS（0、1）、地域（北米、その他の地域）］

データカットオフ日：2019年9月4日

安 全 性： 有害事象は表2に示す（データカットオフ日：2022年9月12日）。

HER2CLIMB試験では、主たる解析後、盲検を解除し、プラセボ群にツカイザ投与の機会を提供した。安全性の解析は無作為割り付け時の投与群に従って解析したため、プラセボ群に盲検期にプラセボ+トラスツズマブ+カペシタビンを投与し、非盲検期にツカイザ+トラスツズマブ+カペシタビンを投与した26例が含まれる。

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）

7.5 本剤とトラスツズマブ（遺伝子組換え）及びカペシタビンを併用する際のカペシタビンの用法及び用量は以下のとおりとすること。

体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後30分以内に1日2回、14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

体表面積	1.36m²未満	1.36m²以上1.66m²未満	1.66m²以上1.96m²未満	1.96m²以上
1回用量	1,200mg	1,500mg	1,800mg	2,100mg

7. 国内外の主要な臨床試験

■表1：患者背景(ITT-OS集団・ITT-PFS集団)

	ITT-OS集団		ITT-PFS集団	
	ツカイザ群 (n=410)	プラセボ群 (n=202)	ツカイザ群 (n=320)	プラセボ群 (n=160)
年齢(歳)				
中央値(範囲)	55.0(22-80)	54.0(25-82)	54.0(27-80)	54.0(25-78)
年齢区分 n(%)				
65歳未満	328(80.0)	168(83.2)	252(78.8)	132(82.5)
65歳以上	82(20.0)	34(16.8)	68(21.3)	28(17.5)
性別 n(%)				
女性	407(99.3)	200(99.0)	317(99.1)	158(98.8)
ECOG PS n(%)				
0	206(50.2)	101(50.0)	161(50.3)	81(50.6)
1	204(49.8)	101(50.0)	159(49.7)	79(49.4)
試験登録時の疾患ステータス n(%)				
切除不能な局所進行乳癌	1(0.2)	2(1.0)	1(0.3)	2(1.3)
転移乳癌	409(99.8)	200(99.0)	319(99.7)	158(98.8)
エストロゲン/プロゲステロン受容体の発現状況 n(%)				
いずれかの受容体または両受容体が陽性	243(59.3)	127(62.9)	190(59.4)	99(61.9)
両受容体が陰性	161(39.3)	75(37.1)	126(39.4)	61(38.1)
その他	6(1.5)	0	4(1.3)	0
初回診断時の病期 n(%)				
ステージ0-Ⅲ	264(64.4)	122(60.4)	211(65.9)	90(56.2)
ステージⅣ	143(34.9)	77(38.1)	108(33.8)	67(41.9)
データなし	3(0.7)	3(1.5)	1(0.3)	3(1.9)
転移部位 n(%)				
試験登録時に脳転移の既往歴あり	198(48.3)	93(46.0)	148(46.3)	71(44.4)
試験登録時にCNS以外の転移あり	402(98.0)	198(98.0)	313(97.8)	157(98.1)
肺	200(48.8)	100(49.5)	160(50.0)	82(51.3)
肝臓	137(33.4)	78(38.6)	108(33.8)	64(40.0)
骨	223(54.4)	111(55.0)	178(55.6)	85(53.1)
皮膚または皮下組織	58(14.1)	28(13.9)	49(15.3)	23(14.4)
前治療の全身療法レジメン数				
中央値(範囲)	4.0(2-14)	4.0(2-17)	4.0(2-14)	4.0(2-17)
転移性疾患に対する前治療の全身療法レジメン数				
例数	409	202	319	160
中央値(範囲)	3.0(1-14)	3.0(1-13)	3.0(1-14)	3.0(1-13)
前治療薬 n(%)				
トラスツズマブ	410(100)	202(100)	320(100)	160(100)
術前/術後補助療法のみ	25(6.1)	14(6.9)	21(6.6)	12(7.5)
転移性疾患に対する投与のみ	233(56.8)	129(63.9)	180(56.3)	107(66.9)
術前/術後補助療法+転移性疾患に対する投与	152(37.1)	59(29.2)	119(37.2)	41(25.6)
ペルツズマブ	409(99.8)	201(99.5)	320(100)	159(99.4)
術前/術後補助療法のみ	38(9.3)	16(7.9)	31(9.7)	13(8.1)
転移性疾患に対する投与のみ	354(86.3)	174(86.1)	277(86.6)	139(86.9)
術前/術後補助療法+転移性疾患に対する投与	17(4.1)	11(5.4)	12(3.8)	7(4.4)
T-DM1	410(100)	202(100)	320(100)	160(100)
術前/術後補助療法のみ	3(0.7)	4(2.0)	3(0.9)	2(1.3)
転移性疾患に対する投与のみ	406(99.0)	198(98.0)	316(98.8)	158(98.8)
術前/術後補助療法+転移性疾患に対する投与	1(0.2)	0	1(0.3)	0
ドセタキセル	312(76.1)	152(75.2)	244(76.3)	121(75.6)
術前/術後補助療法のみ	84(20.5)	30(14.9)	71(22.2)	17(10.6)
転移性疾患に対する投与のみ	176(42.9)	93(46.0)	134(41.9)	81(50.6)
術前/術後補助療法+転移性疾患に対する投与	52(12.7)	29(14.4)	39(12.2)	23(14.4)
パクリタキセル	181(44.1)	88(43.6)	141(44.1)	71(44.4)
術前/術後補助療法のみ	41(10.0)	25(12.4)	28(8.8)	21(13.1)
転移性疾患に対する投与のみ	120(29.3)	59(29.2)	97(30.3)	47(29.4)
術前/術後補助療法+転移性疾患に対する投与	20(4.9)	4(2.0)	16(5.0)	3(1.9)

前治療薬はトラスツズマブ、ペルツズマブ、T-DM1、タキサン系抗悪性腫瘍剤を示す。本試験には、示した薬剤以外の薬剤の投与歴がある患者も含む。
ツカイザ群(ツカイザ+トラスツズマブ+カペシタビン投与)、プラセボ群(プラセボ+トラスツズマブ+カペシタビン投与)
ITT-OS集団：無作為割り付けした全612例(ツカイザ群410例、プラセボ群202例)。

データカットオフ日：2019年9月4日

■表2：有害事象

・主な有害事象（ツカイザ群で10%以上に発現）

	ツカイザ群 (n=404)	プラセボ群 (n=197)
全有害事象	401 (99.3)	191 (97.0)
下痢	331 (81.9)	106 (53.8)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	265 (65.6)	105 (53.3)
悪心	243 (60.1)	88 (44.7)
疲労	194 (48.0)	87 (44.2)
嘔吐	156 (38.6)	51 (25.9)
食欲減退	108 (26.7)	41 (20.8)
口内炎	105 (26.0)	28 (14.2)
頭痛	99 (24.5)	40 (20.3)
AST増加	92 (22.8)	23 (11.7)
貧血	89 (22.0)	24 (12.2)
ALT増加	87 (21.5)	13 (6.6)
関節痛	82 (20.3)	17 (8.6)
血中ビリルビン増加	81 (20.0)	21 (10.7)
低カリウム血症	71 (17.6)	25 (12.7)
便秘	69 (17.1)	42 (21.3)
咳嗽	67 (16.6)	24 (12.2)
腹痛	66 (16.3)	32 (16.2)

	ツカイザ群 (n=404)	プラセボ群 (n=197)
血中クレアチニン増加	65 (16.1)	3 (1.5)
体重減少	62 (15.3)	12 (6.1)
背部痛	58 (14.4)	25 (12.7)
呼吸困難	55 (13.6)	25 (12.7)
浮動性めまい	54 (13.4)	27 (13.7)
末梢性感覚ニューロパチー	53 (13.1)	13 (6.6)
鼻出血	52 (12.9)	10 (5.1)
四肢痛	52 (12.9)	18 (9.1)
消化不良	46 (11.4)	19 (9.6)
筋攣縮	46 (11.4)	6 (3.0)
末梢性浮腫	46 (11.4)	20 (10.2)
尿路感染症	46 (11.4)	16 (8.1)
上気道感染症	45 (11.1)	16 (8.1)
皮膚乾燥	43 (10.6)	18 (9.1)

ツカイザ群（ツカイザ+トラスツズマブ+カペシタビン投与）、プラセボ群（プラセボ+トラスツズマブ+カペシタビン投与）

n (%)
MedDRA ver. 24.1
データカットオフ日：2022年9月12日

・プラセボ群と比べてツカイザ群で発現割合が10%以上高かった有害事象

	ツカイザ群 (n=404)	プラセボ群 (n=197)
下痢	331 (81.9)	106 (53.8)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	265 (65.6)	105 (53.3)
悪心	243 (60.1)	88 (44.7)
嘔吐	156 (38.6)	51 (25.9)
口内炎	105 (26.0)	28 (14.2)
AST増加	92 (22.8)	23 (11.7)
ALT増加	87 (21.5)	13 (6.6)
関節痛	82 (20.3)	17 (8.6)
血中クレアチニン増加	65 (16.1)	3 (1.5)

ツカイザ群（ツカイザ+トラスツズマブ+カペシタビン投与）、プラセボ群（プラセボ+トラスツズマブ+カペシタビン投与）

n (%)
MedDRA ver. 24.1
データカットオフ日：2022年9月12日

7. 国内外の主要な臨床試験

・Grade 3以上の有害事象（ツカイザ群で2%以上に発現）

	ツカイザ群 (n=404)	プラセボ群 (n=197)
Grade 3以上の有害事象	248(61.4)	101(51.3)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	57(14.1)	18(9.1)
下痢	54(13.4)	17(8.6)
ALT増加	24(5.9)	1(0.5)
疲労	23(5.7)	8(4.1)
AST増加	20(5.0)	1(0.5)
貧血	17(4.2)	5(2.5)
悪心	16(4.0)	7(3.6)

	ツカイザ群 (n=404)	プラセボ群 (n=197)
低カリウム血症	15(3.7)	10(5.1)
低リン血症	13(3.2)	4(2.0)
肺塞栓症	13(3.2)	4(2.0)
嘔吐	13(3.2)	8(4.1)
好中球減少症	12(3.0)	9(4.6)
口内炎	10(2.5)	1(0.5)
肺炎	9(2.2)	1(0.5)
呼吸困難	8(2.0)	10(5.1)

ツカイザ群（ツカイザ+トラスツズマブ+カペシタビン投与）、プラセボ群（プラセボ+トラスツズマブ+カペシタビン投与）

n(%)
MedDRA ver. 24.1
データカットオフ日：2022年9月12日
重症度スケールにはNCI CTCAE ver. 4.03を用いた

・重篤な有害事象（ツカイザ群で2例以上に発現）

	ツカイザ群 (n=404)	プラセボ群 (n=197)
重篤な有害事象	123(30.4)	58(29.4)
下痢	17(4.2)	7(3.6)
痙攣発作	11(2.7)	2(1.0)
嘔吐	11(2.7)	5(2.5)
悪心	9(2.2)	3(1.5)
肺炎	8(2.0)	2(1.0)
呼吸困難	6(1.5)	6(3.0)
駆出率減少	6(1.5)	3(1.5)
腹痛	4(1.0)	0
脱水	4(1.0)	0
肺塞栓症	4(1.0)	3(1.5)
敗血症	4(1.0)	1(0.5)
上腹部痛	3(0.7)	1(0.5)
関節痛	3(0.7)	0
心不全	3(0.7)	1(0.5)
胆嚢炎	3(0.7)	0
疲労	3(0.7)	2(1.0)
胃腸炎	3(0.7)	1(0.5)
筋力低下	3(0.7)	1(0.5)
胸水	3(0.7)	6(3.0)

	ツカイザ群 (n=404)	プラセボ群 (n=197)
癌性疼痛	2(0.5)	1(0.5)
錯乱状態	2(0.5)	1(0.5)
便秘	2(0.5)	2(1.0)
転倒	2(0.5)	0
頭痛	2(0.5)	3(1.5)
片側不全麻痺	2(0.5)	0
低血圧	2(0.5)	0
好中球減少症	2(0.5)	0
膵炎	2(0.5)	0
心嚢液貯留	2(0.5)	2(1.0)
気胸	2(0.5)	0
橈骨骨折	2(0.5)	0
呼吸不全	2(0.5)	1(0.5)
脊椎骨折	2(0.5)	0
突然死	2(0.5)	0
失神	2(0.5)	1(0.5)

ツカイザ群（ツカイザ+トラスツズマブ+カペシタビン投与）、プラセボ群（プラセボ+トラスツズマブ+カペシタビン投与）

n(%)
MedDRA ver. 24.1
データカットオフ日：2022年9月12日

・投与中止に至った有害事象

	ツカイザ群 (n=404)	プラセボ群 (n=197)
投与中止に至った有害事象	56(13.9)	20(10.2)
ツカイザまたはプラセボの投与中止に至った有害事象	25(6.2)	7(3.6)
カペシタビンの投与中止に至った有害事象	51(12.6)	20(10.2)
トラスツズマブの投与中止に至った有害事象	19(4.7)	6(3.0)

	ツカイザ群 (n=404)	プラセボ群 (n=197)
ツカイザまたはプラセボの投与中止に至った有害事象 (ツカイザ群で2例以上に発現)		
ALT増加	4(1.0)	1(0.5)
下痢	4(1.0)	1(0.5)
AST増加	3(0.7)	1(0.5)
血中ビリルビン増加	3(0.7)	1(0.5)
嘔吐	3(0.7)	0
心不全	2(0.5)	1(0.5)
悪心	2(0.5)	0
呼吸不全	2(0.5)	0
敗血症	2(0.5)	1(0.5)

ツカイザ群(ツカイザ+トラスツズマブ+カペシタビン投与)、プラセボ群(プラセボ+トラスツズマブ+カペシタビン投与)

n(%)
MedDRA ver. 24.1
データカットオフ日:2022年9月12日

・死亡に至った有害事象

死亡に至った有害事象はツカイザ群8例、プラセボ群6例に認められた。

ツカイザ群では突然死2例、心不全、敗血症、多臓器機能不全症候群、脱水、心停止および敗血症性ショック各1例、プラセボ群では呼吸不全、心停止、全身性炎症反応症候群、心筋梗塞、敗血症および多臓器機能不全症候群各1例であった。

ツカイザ群(ツカイザ+トラスツズマブ+カペシタビン投与)、プラセボ群(プラセボ+トラスツズマブ+カペシタビン投与)

MedDRA ver. 24.1
データカットオフ日:2022年9月12日

7. 国内外の主要な臨床試験

7-2 国際共同第Ⅱ相試験[HER2CLIMB-03試験(MK-7119-001試験)]

日本人を含む海外データ

社内資料：国際共同第Ⅱ相試験[MK-7119-001(HER2CLIMB-03試験)]<承認時評価資料>

目　　的： タキサン系抗悪性腫瘍剤、トラスツズマブ、ペルツズマブおよびT-DM1による治療歴がある切除不能な局所進行または転移・再発HER2陽性乳癌の日本人、韓国人および台湾人患者にトラスツズマブおよびカペシタビンとの併用でツカイザを投与した際の有効性、安全性および薬物動態を検討する。

対　　象： タキサン系抗悪性腫瘍剤、トラスツズマブ、ペルツズマブおよびT-DM1による治療歴がある切除不能な局所進行または転移・再発HER2陽性乳癌患者 66例(日本人53例、韓国人10例、台湾人3例)

主な選択基準

・組織学的にHER2陽性の乳癌であり、ISHまたはIHCにてHER2陽性が確認されている
・タキサン系抗悪性腫瘍剤、トラスツズマブ、ペルツズマブ、T-DM1による治療歴がある(ただし、タキサン系抗悪性腫瘍剤の使用が禁忌、または主治医判断で最善の治療でないと判断された場合は除く)
・切除不能な局所進行または転移・再発HER2陽性乳癌に対する直前の全身療法後に疾患進行が確認された
・RECIST ver. 1.1に基づく測定可能病変がある
・同意取得時に成人年齢である
・ECOG PSが0または1である
・適切な肝機能を有する[総ビリルビン≦1.5×基準値上限(Gilbert症候群の既往歴がある場合は、抱合型ビリルビン≦1.5×基準値上限)、AST/SGOTおよびALT/SGPT≦2.5×基準値上限(肝転移がある場合は、AST/SGOTおよびALT/SGPT≦5×基準値上限)]
・治験薬初回投与4週間以内に実施した心エコー検査またはマルチゲート収集スキャン検査で左室駆出率(LVEF)が50%以上であることが確認される

中枢神経系(CNS)関連の基準-スクリーニング時の脳MRI検査で以下の項目の少なくとも1つに該当する患者
・脳転移の所見がない
・直ちに局所治療の必要がない未治療の脳転移がある。スクリーニング時に直径2.0cmを超える未治療のCNS病変がある患者の場合、治験依頼者の承認を得た上で組み入れ可とする
・脳転移の治療歴がある
　・局所治療による治療歴がある脳転移については、直近の治療以降、脳転移が安定している場合および直近の局所CNS治療以降に病勢が進行した場合でも、主治医の判断で直ちに局所治療の適応とならない場合は組み入れ可とする
　・スクリーニング時に新たに確認された脳転移病変または既治療の進行性病変に対してCNS局所治療を実施した患者は以下の場合は組み入れ可とする
　　・全脳放射線照射は治験薬初回投与前14日以前、定位手術的照射は治験薬初回投与前7日以前、外科的切除は治験薬初回投与前28日以前に完了している
　　・その他の部位にRECIST ver. 1.1に基づく評価可能病変を有する

主な除外基準

・治験薬投与開始前12ヵ月以内にラパチニブの投与を受けた
・Neratinib*、アファチニブ§、その他のHER2/EGFRまたはHER2チロシンキナーゼ阻害剤の治験薬の投与を1回でも受けたことがある

＊本邦未承認、§本邦では「EGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」に対して承認されており、乳癌に対しては未承認である。

・転移性疾患に対してカペシタビン[またはその他のフルオロピリミジン(5-フルオロウラシル等)]の投与を受けたことがある(ただし、投与期間が21日以内であり、病勢進行または重度の毒性以外の理由で投与した場合を除く)

方　　法： 非盲検、単群、国際共同第Ⅱ相試験。safety run-inにおいて日本人患者におけるツカイザ・トラスツズマブ・カペシタビン併用療法の忍容性および安全性を確認した後、主試験を実施した。safety run-in、主試験とも、21日間を1サイクルとし、ツカイザ300mgは1日2回経口投与、カペシタビンは第1日から第14日に1,000mg/m^2(体表面積)*を1日2回経口投与、トラスツズマブは第1日に負荷用量8mg/kg(体重)を静脈内投与、その後、6mg/kg(体重)を21日ごとに静脈内投与した。

＊日本において、カペシタビンは体表面積にあわせて用量が規定されているが[体表面積(1回用量):1.36m^{2}未満(1,200mg)、1.36m^{2}以上1.66m^{2}未満(1,500mg)、1.66m^{2}以上1.96m^{2}未満(1,800mg)、1.96m^{2}以上(2,100mg)]、本試験では1,000mg/m^2(体表面積)で算出した用量を用いた。

評価項目： 主要評価項目：日本人集団におけるcORR*（ICR判定）
副次評価項目：全集団におけるcORR*（ICR判定）、日本人集団/全集団における奏効期間（ICR判定）、日本人集団/全集団におけるPFS（ICR判定）、日本人集団/全集団におけるOS 等

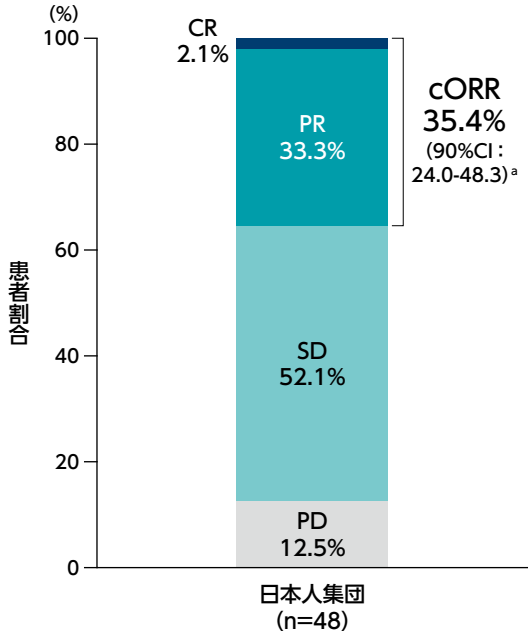
＊cORR：RECIST ver. 1.1に基づき、最良総合効果が確定したCRまたはPRを達成した患者の割合

解析計画： 主要評価項目である日本人集団におけるcORRは、ORR解析集団のうちの日本人集団を対象に算出し、Clopper-Pearsonの正確法を用いて両側90%CIを算出した。cORRが20%超を対立仮説とし、対立仮説に対する帰無仮説（cORRは20%以下）を有意水準片側5%で検定した。cORRの両側90%CIの下限が20%超であれば帰無仮説が棄却されたと規定した。安全性は全投与集団を対象に解析した。

・ORR解析集団：safety run-in期間の患者を除外し、ベースライン時に測定可能病変が確認され、治験薬が投与され、ベースライン後に1回以上の腫瘍評価が実施されている、または、臨床的病勢進行、毒性または死亡のために投与を中止した患者
・全投与集団：safety run-in期間の患者を含む、投与量を問わず治験薬を投与した患者

患者背景： 患者背景は表1に示す。

有 効 性： 主要評価項目である日本人集団のcORR（ICR判定）は、35.4%（90%CI：24.0-48.3）であり、90%CIの下限が20%を上回り、帰無仮説は棄却された（データカットオフ日：2023年7月17日）。



	日本人集団（n=48）
最良総合効果b、n（%）	
完全奏効（CR）	1（2.1）
部分奏効（PR）	16（33.3）
安定（SD）c	25（52.1）
進行（PD）	6（12.5）
該当なし（NA）d	0

a：Clopper-Pearsonの正確法
b：RECIST ver. 1.1に基づいて評価
c：SDの患者およびnon-CR/non-PDの患者が含まれる
d：ベースライン後の最良総合効果のデータが欠測している患者および疾患評価を実施されなかった患者が含まれる

cORR：RECIST ver. 1.1に基づき確定CRまたはPRと認められた患者の割合
投与薬剤：ツカイザ+トラスツズマブ+カペシタビン

安 全 性： 有害事象は表2に示す（データカットオフ日：2023年7月17日）。

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）
7.5 本剤とトラスツズマブ（遺伝子組換え）及びカペシタビンを併用する際のカペシタビンの用法及び用量は以下のとおりとすること。
体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後30分以内に1日2回、14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

体表面積	1.36m²未満	1.36m²以上1.66m²未満	1.66m²以上1.96m²未満	1.96m²以上
1回用量	1,200mg	1,500mg	1,800mg	2,100mg

7. 国内外の主要な臨床試験

■表1：患者背景

	日本人集団 (n=53)	全集団 (n=66)
年齢(歳)		
中央値(範囲)	54.0(31-84)	53.0(31-84)
年齢区分 n(%)		
65歳未満	45(84.9)	58(87.9)
65歳以上	8(15.1)	8(12.1)
性別 n(%)		
女性	53(100)	66(100)
ECOG PS n(%)		
0	45(84.9)	51(77.3)
1	8(15.1)	15(22.7)
試験登録時の疾患ステータス n(%)		
局所進行乳癌	1(1.9)	1(1.5)
転移乳癌	52(98.1)	65(98.5)
エストロゲン/プロゲステロン受容体の発現状況 n(%)		
いずれかの受容体または両受容体が陽性	20(37.7)	28(42.4)
両受容体が陰性	28(52.8)	32(48.5)
不明	5(9.4)	6(9.1)
ベースライン時の内臓疾患[a] n(%)		
あり	33(62.3)	42(63.6)
なし	20(37.7)	24(36.4)
前治療の全身療法レジメン数		
中央値(範囲)	4.0(2-7)	3.0(2-7)
転移性疾患に対する前治療の全身療法レジメン数		
中央値(範囲)	3.0(1-6)	3.0(1-6)
転移性疾患に対する前治療の全身療法レジメン数 n(%)		
1	7(13.2)	8(12.1)
2	15(28.3)	22(33.3)
3以上	31(58.5)	36(54.5)
前治療薬 n(%)		
トラスツズマブ	53(100)	66(100)
ペルツズマブ	53(100)	66(100)
T-DM1	53(100)	66(100)
T-DXd	23(43.4)	24(36.4)
ドセタキセル	45(84.9)	58(87.9)
パクリタキセル	22(41.5)	22(33.3)

a：内臓疾患には、副腎/腎臓、肝臓、肺、心膜/心嚢液、腹膜/腹腔、胸膜、胸腔/胸水の腫瘍を含む。脳転移等、その他の部位は非内臓疾患に分類した。
前治療薬はトラスツズマブ、ペルツズマブ、T-DM1、タキサン系抗悪性腫瘍剤、T-DXdを示す。本試験には示した薬剤以外の薬剤の投与歴もある患者を含む。
投与薬剤：ツカイザ+トラスツズマブ+カペシタビン

データカットオフ日：2023年7月17日

■表2：有害事象

・主な有害事象（日本人集団または全集団で10%以上に発現）

	日本人集団 (n=53)	全集団 (n=66)
全有害事象	53(100)	66(100)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	35(66.0)	41(62.1)
下痢	32(60.4)	40(60.6)
悪心	25(47.2)	32(48.5)
ALT増加	17(32.1)	20(30.3)
好中球数減少	18(34.0)	19(28.8)
血中ビリルビン増加	12(22.6)	18(27.3)
口内炎	15(28.3)	18(27.3)
AST増加	14(26.4)	16(24.2)
白血球数減少	16(30.2)	16(24.2)
貧血	12(22.6)	13(19.7)
倦怠感	13(24.5)	13(19.7)
COVID-19	10(18.9)	11(16.7)
食欲減退	9(17.0)	11(16.7)
爪囲炎	9(17.0)	10(15.2)
血中クレアチニン増加	9(17.0)	9(13.6)
疲労	3(5.7)	9(13.6)
嘔吐	8(15.1)	9(13.6)
発熱	8(15.1)	8(12.1)
皮膚乾燥	6(11.3)	7(10.6)
頭痛	6(11.3)	7(10.6)
血小板数減少	5(9.4)	7(10.6)
上腹部痛	6(11.3)	6(9.1)
肝機能異常	6(11.3)	6(9.1)

投与薬剤：ツカイザ+トラスツズマブ+カペシタビン

n(%)
MedDRA ver. 26.0
データカットオフ日：2023年7月17日

・Grade 3以上の有害事象（日本人集団または全集団で3%以上に発現）

	日本人集団 (n=53)	全集団 (n=66)
Grade 3以上の有害事象	26(49.1)	29(43.9)
ALT増加	9(17.0)	10(15.2)
好中球数減少	6(11.3)	7(10.6)
AST増加	5(9.4)	6(9.1)
貧血	5(9.4)	5(7.6)
肝機能異常	5(9.4)	5(7.6)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	2(3.8)	3(4.5)
下痢	2(3.8)	2(3.0)
リンパ球数減少	2(3.8)	2(3.0)
血小板数減少	2(3.8)	2(3.0)

投与薬剤：ツカイザ+トラスツズマブ+カペシタビン

n(%)
MedDRA ver. 26.0
データカットオフ日：2023年7月17日
重症度スケールにはNCI CTCAE ver. 4.03を用いた

7. 国内外の主要な臨床試験

・重篤な有害事象

	日本人集団 (n=53)	全集団 (n=66)
重篤な有害事象	6(11.3)	6(9.1)
COVID-19	2(3.8)	2(3.0)
脳浮腫	1(1.9)	1(1.5)
発熱性好中球減少症	1(1.9)	1(1.5)
高カルシウム血症	1(1.9)	1(1.5)
食欲減退	1(1.9)	1(1.5)
胸水	1(1.9)	1(1.5)
細菌性肺炎	1(1.9)	1(1.5)

n(%)
MedDRA ver. 26.0
データカットオフ日：2023年7月17日

投与薬剤：ツカイザ+トラスツズマブ+カペシタビン

・投与中止に至った有害事象

	日本人集団 (n=53)	全集団 (n=66)
投与中止に至った有害事象	6(11.3)	6(9.1)
ツカイザの投与中止に至った有害事象	2(3.8)	2(3.0)
ALT増加	1(1.9)	1(1.5)
肺炎	1(1.9)	1(1.5)
カペシタビンの投与中止に至った有害事象	6(11.3)	6(9.1)
ALT増加	2(3.8)	2(3.0)
好中球数減少	1(1.9)	1(1.5)
血小板数減少	1(1.9)	1(1.5)
白血球数減少	1(1.9)	1(1.5)
肺炎	1(1.9)	1(1.5)
トラスツズマブの投与中止に至った有害事象	2(3.8)	2(3.0)
ALT増加	1(1.9)	1(1.5)
肺炎	1(1.9)	1(1.5)

n(%)
MedDRA ver. 26.0
データカットオフ日：2023年7月17日

投与薬剤：ツカイザ+トラスツズマブ+カペシタビン

・死亡に至った有害事象

本試験では、日本人集団、全集団とも死亡に至った有害事象は認められなかった。

投与薬剤：ツカイザ+トラスツズマブ+カペシタビン

データカットオフ日：2023年7月17日

略語一覧

略語・用語	省略していない表現または用語の定義	
AE	adverse event	有害事象
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
aPTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC_{inf}	area under the concentration-time curve(AUC) from time 0 to infinity	0時間から無限大時間までの血中濃度–時間曲線下面積
BICR	blinded independent central review	盲検下独立中央評価
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum observed concentration	最高血中濃度
CNS	central nervous system	中枢神経系
cORR	confirmed objective response rate	確定した客観的奏効率
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CR	complete response	完全奏効
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	有害事象共通用語規準
CTCAE ver. 4.0-JCOG		有害事象共通用語規準 ver. 4.0日本語訳JCOG版
CYP	cytochrome P450	シトクロムP450
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status	米国東海岸癌臨床試験グループパフォーマンスステータス
FISH	fluorescence in situ hybridization	蛍光 in situ ハイブリダイゼーション
HER2	human epidermal growth factor receptor-2	ヒト上皮増殖因子受容体2
HNSTD	highest non-severely toxic dose	重篤な毒性が発現しない最大投与量
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
ICR	independent central review	独立中央評価
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
INR	International normalized ratio	国際標準比
ISH	in situ hybridization	in situ ハイブリダイゼーション
ITT	Intent-to-treat	
JCOG	Japan Clinical Oncology Group	日本臨床腫瘍研究グループ
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease	
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
PD	progressive disease	疾患進行
PET	positron emission tomography	陽電子放出断層撮影
PFS	progression-free survival	無増悪生存期間
P-gp	P-glycoprotein	P糖タンパク質
PR	partial response	部分奏効
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	固形癌の治療効果判定のための新ガイドライン
SD	stable disease	安定
T-DM1	trastuzumab emtansine	トラスツズマブ エムタンシン
TPN	Total Parenteral Nutrition	非経口栄養
ULN	upper limit of normal	基準値上限

抗悪性腫瘍剤/HER2チロシンキナーゼ阻害剤　薬価基準収載

ツカイザ® 50mg 錠 150mg

TUKYSA® Tablets 50 mg | 150 mg　ツカチニブ エタノール付加物錠

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
承認番号	50mg	30800AMX00082
	150mg	30800AMX00083
承認年月		2026年2月
販売開始年月		2026年4月
国際誕生年月		2020年4月

貯法:室温保存　有効期間:3年

1. 警告

本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

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 次の薬剤を投与中の患者:ベネトクラクス(慢性リンパ性白血病(小リンパ球性リンパ腫を含む)、再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫の用量漸増期)、アナモレリン塩酸塩、ボクロスポリン、イバブラジン塩酸塩、キニジン硫酸塩水和物、チカグレロル、マバカムテン、リバーロキサバン、アゼルニジピン、オルメサルタン メドキソミル・アゼルニジピン、エプレレノン、エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン、シンバスタチン、タダラフィル(アドシルカ)、マシテンタン・タダラフィル、フィネレノン、ロミタピドメシル酸塩、スボレキサント、ダリドレキサント塩酸塩、トリアゾラム、ブロナンセリン、ボルノレキサント水和物、ルラシドン塩酸塩、バルデナフィル塩酸塩水和物、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩、ロナファルニブ、イブルチニブ、パロバロテン[10.1参照]

2.3 肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを服用中の患者[9.2.1、9.3.1、10.2参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	ツカイザ錠50mg	ツカイザ錠150mg
有効成分	1錠中 ツカチニブ エタノール付加物 52.4mg (ツカチニブとして50mg)	1錠中 ツカチニブ エタノール付加物 157.2mg (ツカチニブとして150mg)
添加剤	コポビドン、クロスポビドン、塩化ナトリウム、塩化カリウム、炭酸水素ナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄	

3.2 製剤の性状

販売名	外形 上面	外形 下面	外形 側面	識別コード	色調等
ツカイザ錠50mg	TUC	50		TUC 50	淡黄色のフィルムコーティング錠
	直径7.9mm、厚さ 約4.1mm				
ツカイザ錠150mg	TUC	150		TUC 150	淡黄色のフィルムコーティング錠
	長径17.2mm、短径7.3mm、厚さ 約5.1mm				

＊4. 効能又は効果

○化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌

○がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な胆道癌
(標準的な治療が困難な場合に限る)

＊5. 効能又は効果に関連する注意

<化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌>

5.1 臨床試験に組み入れられた患者における前治療歴等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、国内外の最新の診療ガイドライン等を参考に、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1、17.1.2参照]

5.2 本剤の術前・術後薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。

<がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な胆道癌(標準的な治療が困難な場合に限る)>

5.3 本剤の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

5.4 本剤の術後補助療法における有効性及び安全性は確立していない。

5.5 HER2陽性の定義について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、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陽性が確認された患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断用医薬品又は医療機器を用いること。なお、承認された体外診断用医薬品又は医療機器に関する情報については、以下のウェブサイトから入手可能である:https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html[17.1.3参照]

＊6. 用法及び用量

<化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌>

トラスツズマブ(遺伝子組換え)及びカペシタビンとの併用において、通常、成人にはツカチニブとして1回300mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な胆道癌(標準的な治療が困難な場合に限る)>

トラスツズマブ(遺伝子組換え)との併用において、通常、成人にはツカチニブとして1回300mgを1日2回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

＊7. 用法及び用量に関連する注意

<効能共通>

7.1 本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。

7.2 重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者では、本剤の開始用量は1回200mgを1日2回とすること。[9.3.2、16.6.1参照]

7.3 副作用が発現した場合は、以下の基準を考慮して、本剤を休薬、減量又は中止すること。[11.1.1、11.1.2参照]

減量・中止する場合の投与量

<減量レベル:投与量>●通常投与量:1回300mgを1日2回●1段階減量:1回250mgを1日2回●2段階減量:1回200mgを1日2回●3段階減量:1回150mgを1日2回●4段階減量:投与中止

副作用に対する休薬、減量又は中止基準

副作用	程度a)	処置a)
下痢	Grade 3 止瀉薬による治療なし	Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後、同一投与量で再開できる。
	Grade 3 止瀉薬による治療あり	Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後、1段階減量して再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。
肝機能障害	Grade 2の血中ビリルビン増加(>1.5×ULNかつ≦3×ULN)	Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後、同一投与量で再開できる。
	Grade 3のALT若しくはAST増加(>5×ULNかつ≦20×ULN)又はGrade 3の血中ビリルビン増加(>3×ULNかつ≦10×ULN)	Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後、1段階減量して再開できる。
	Grade 4のALT若しくはAST増加(>20×ULN)又はGrade 4の血中ビリルビン増加(>10×ULN)	投与を中止する。
	ALT又はAST増加(>3×ULN)かつ血中ビリルビン増加(>2×ULN)	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後、1段階減量して再開できる。
	Grade 4	投与を中止する。

ULN:基準値上限

a) GradeはNCI-CTCAE Version 4.03に準じる。

7.4 強いCYP2C8阻害剤と併用する場合、本剤の開始用量は1回100mgを1日2回とすること。[10.2、16.7.2参照]

<化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌>

7.5 本剤とトラスツズマブ(遺伝子組換え)及びカペシタビンを併用する際のカペシタビンの用法及び用量は以下のとおりとすること。
体表面積にあわせて次の投与量を朝食後と夕食後30分以内に1日2回、14日間連日経口投与し、その後7日間休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。
<体表面積:1回用量>●1.36m^{2}未満:1,200mg●1.36m^{2}以上1.66m^{2}未満:1,500mg●1.66m^{2}以上1.96m^{2}未満:1,800mg●1.96m^{2}以上:2,100mg

<がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な胆道癌(標準的な治療が困難な場合に限る)>

7.6 トラスツズマブ(遺伝子組換え)との併用に際しては、通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブ(遺伝子組換え)として初回投与時には8mg/kg(体重)を、2回目以降は6mg/kgを90分以上かけて3週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば、2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。投与予定日より1週間を超えた後に投与する際は、改めて8mg/kgで投与を行う。なお、次回以降は6mg/kgを3週間間隔で投与する。

8. 重要な基本的注意

8.1 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い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.2参照]

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(呼吸困難、咳嗽、発熱等)の確認及び胸部画像検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、患者に対して、初期症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう説明すること。[11.1.3参照]

8.3 左室駆出率(LVEF)低下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適宜心機能検査(心エコー等)を行い、患者の状態(LVEFの変動を含む)を十分に観察すること。[9.1.1参照]

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 左室駆出率(LVEF)が低下している患者
LVEF低下を悪化させるおそれがある。[8.3参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者
投与しないこと。コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがある。[2.3、10.2参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝機能障害のある患者で、コルヒチンを投与中の患者
投与しないこと。コルヒチンの血中濃度が上昇するおそれがある。[2.3、10.2参照]

9.3.2 重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者(コルヒチンを投与中の患者を除く)
本剤の開始用量を減量するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇し、副作用が強くあらわれるおそれがある。重度の肝機能障害を有する患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。[7.2、16.6.1参照]

9.4 生殖能を有する者
妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1週間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[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、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ウサギの胚・胎児発生試験において、臨床曝露量(AUC)と同程度の曝露量で吸収胚の高値、胎児生存率の低値、並びに骨格、内臓及び外表の奇形が認められた。ラットの胚・胎児発生試験において、臨床曝露量(AUC)の約9倍の曝露量で胎児体重の低値及び骨化遅延が認められた。[9.4参照]

9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。本剤の乳汁中への移行は不明であるが、乳児が乳汁を介して摂取した場合、乳児に重篤な副作用が発現するおそれがある。

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は、主にCYP2C8によって代謝され、CYP3Aでも一部代謝される。また、本剤はCYP3Aを強く阻害し、CYP2C8及びP-gpに対して阻害作用を示す。[16.4参照]

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ベネトクラクス（慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）、再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫の用量漸増期）（ベネクレクスタ）[2.2参照]	腫瘍崩壊症候群の発現が増強されるおそれがある。	本剤がCYP3Aの代謝活性を強く阻害することにより、ベネトクラクスの血中濃度が上昇する可能性がある。
アナモレリン塩酸塩（エドルミズ）、ボクロスポリン（ルプキネス）、イバブラジン塩酸塩（コララン）、キニジン硫酸塩水和物、チカグレロル（ブリリンタ）、マバカムテン（カムザイオス）、アゼルニジピン（カルブロック）、オルメサルタン メドキソミル・アゼルニジピン（レザルタス配合錠）、エプレレノン（セララ）、エルゴタミン酒石酸塩・無水カフェイン・イソプロピルアンチピリン（クリアミン配合錠）、シンバスタチン（リポバス）、タダラフィル（アドシルカ）、マシテンタン・タダラフィル（ユバンシ配合錠）、フィネレノン（ケレンディア）、ロミタピドメシル酸塩（ジャクスタビッド）、スボレキサント（ベルソムラ）、ダリドレキサント塩酸塩（クービビック）、トリアゾラム（ハルシオン）、ブロナンセリン（ロナセン）、ボルノレキサント水和物（ボルズィ）、ルラシドン塩酸塩（ラツーダ）、パルデナフィル塩酸塩水和物、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩（パルタンM）、ロナファルニブ（ゾキンヴィ）、イブルチニブ（イムブルビカ）、パロパロテン（ソホノス）[2.2参照]	これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがある。	本剤がCYP3Aの代謝活性を強く阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
リバーロキサバン（イグザレルト）[2.2参照]	リバーロキサバンの抗凝固作用を増強させ、出血の危険性を増大させるおそれがある。	本剤がCYP3Aの代謝活性を強く阻害し、P-gpを阻害することにより、リバーロキサバンの血中濃度が上昇する可能性がある。

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
強いCYP3A誘導剤 フェニトイン、カルバマゼピン、リファンピシン、リファブチン、フェノバルビタール、セイヨウオトギリソウ含有食品等[16.7.1参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等がCYP3Aの代謝活性を誘導するため、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
中程度のCYP2C8誘導剤 リファンピシン等 [16.7.1参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、CYP2C8誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤がCYP2C8の代謝活性を誘導するため、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
強いCYP3A阻害剤 イトラコナゾール、ケトコナゾール、クラリスロマイシン等	本剤の副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤がCYP3A4の代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
強いCYP2C8阻害剤 ゲムフィブロジル（国内未承認）等 [7.4、16.7.2参照]	本剤の副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、CYP2C8阻害作用のない薬剤への代替を考慮すること。併用する場合は本剤を減量して開始すること。	これらの薬剤がCYP2C8の代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
中程度以下のCYP2C8阻害剤 クロピドグレル、デフェラシロクス、アビラテロン等	本剤の副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	これらの薬剤がCYP2C8の代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3Aの基質となる薬剤（併用禁忌の薬剤を除く） ミダゾラム（経口剤は国内未承認）、フェンタニル、タクロリムス等[16.7.3参照]	これらの薬剤の副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がCYP3Aの代謝活性を強く阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
コルヒチン [2.3、9.2.1、9.3.1参照]		
ベネトクラクス（慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）の維持投与期、再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫の維持投与期、急性骨髄性白血病）		
CYP2C8の基質となる薬剤 レパグリニド、ピオグリタゾン、パクリタキセル等 [16.7.4参照]	これらの薬剤の副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がCYP2C8の代謝活性を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
P-gpの基質となる薬剤 ジゴキシン、エベロリムス、シロリムス等[16.7.5参照]	これらの薬剤の副作用の発現頻度及び重症度が増加するおそれがあるので、患者の状態を慎重に観察し、副作用の発現に十分注意すること。	本剤がP-gpを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

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 重度の下痢（10.4%）
[7.3参照]

11.1.2 肝機能障害
高ビリルビン血症（20.6%）、AST増加（19.6%）、ALT増加（20.2%）等を伴う肝機能障害があらわれることがある。[7.3、8.1参照]

11.1.3 間質性肺疾患（0.2%）
[8.2参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1%以上～5%未満	1%未満
感染症及び寄生虫症	感染症（眼、耳、上咽頭、上気道、気管支、皮膚、爪、爪床、尿路、膣、限局性）	ウイルス感染（口腔ヘルペス、咽頭炎、陰部ヘルペス、帯状疱疹）、真菌感染（口腔カンジダ症、食道カンジダ症、外陰部膣カンジダ症、足部白癬、爪真菌症、外陰膣真菌感染、真菌性足感染）、細菌感染（細菌性肺炎、クロストリジウム・ディフィシレ感染、せつ、ブドウ球菌皮膚感染、細菌性膣炎）	肺炎、鼻炎、蜂巣炎、結膜炎、骨髄炎、敗血症、鼻前庭炎、毛包炎
血液及びリンパ系障害	貧血、好中球減少症、白血球減少症、血小板減少症	リンパ球減少症	赤血球分布幅増加、ヘモグロビン増加、血小板増加症、好酸球百分率増加、国際標準比増加、汎血球減少症、平均赤血球容積増加
内分泌障害			甲状腺炎、甲状腺機能亢進症、副腎機能不全
＊ 代謝及び栄養障害	食欲減退（20.4%）、低カリウム血症	低マグネシウム血症、低リン血症、脱水	高血糖、低ナトリウム血症、高ナトリウム血症、高尿酸血症、低アルブミン血症、栄養障害、血液量減少症、血中リン増加、高カリウム血症、高クロール血症、高トリグリセリド血症、高マグネシウム血症、低カルシウム血症、鉄欠乏、乳酸アシドーシス
精神障害		睡眠障害（不眠症、睡眠の質低下、異常な夢）	うつ病、抑うつ気分、錯乱状態、失見当識、食事及び食物恐怖症、転換性障害、譫妄
神経系障害	末梢性ニューロパチー（末梢性運動ニューロパチー、末梢性感覚ニューロパチー）、味覚障害（味覚不全）、頭痛	浮動性めまい、錯感覚	感覚鈍麻、神経痛、嗜眠、異常感覚、傾眠、失神、注意力障害、嗅覚錯誤、協調運動異常、健忘、灼熱感、振戦、神経毒性、前兆、認知障害、半盲、微細運動機能障害
眼障害		ドライアイ、流涙増加	眼刺激、眼瞼炎、霧視、角膜炎、眼の異常感覚、眼の異物感、眼充血、眼痛、視力障害、硝子体浮遊物、羞明
耳及び迷路障害			耳鳴、頭位性回転性めまい
心臓障害		駆出率減少、心電図QT延長	心不全、期外収縮、心血管障害、心拍数増加、心膜疾患、動悸、洞性頻脈
血管障害		ほてり	潮紅、低血圧、高血圧
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	鼻出血	鼻漏、呼吸困難、咳嗽	口腔咽頭痛、肺塞栓症、鼻乾燥、胸水、鼻閉、鼻痂皮、アレルギー性鼻炎、急性呼吸不全、肺水腫、鼻痛、鼻潰瘍、労作性呼吸困難
＊ 胃腸障害	下痢（70.4%）、悪心（49.6%）、口内炎（25.4%）、嘔吐（24.4%）、腹痛、消化不良、口腔障害（口腔内出血、口腔内痛、口腔内不快感、口内乾燥）	便秘、口唇炎（潰瘍、水疱、ひび割れ、乾燥等）、胃食道逆流性疾患、腹部膨満、鼓腸、胃腸炎	嚥下障害、舌痛、腹部不快感、リパーゼ増加、血便、歯の障害（歯の知覚過敏等）、歯肉出血、歯肉痛、痔核、食道炎、舌色素沈着、舌水疱形成、腹水、マロリー・ワイス症候群、呼気臭、口の感覚鈍麻、口唇色素沈着、歯痛、消化器痛、食道痙攣、舌潰瘍、舌不快感、舌変色、腸の軸捻転、腹部硬直、便意切迫、流涎過多、肛門失禁、肛門周囲痛、膵不全
肝胆道系障害			肝細胞融解、γ-GTP増加、高トランスアミナーゼ血症、黄疸、肝損傷
＊ 皮膚及び皮下組織障害	手足症候群（61.4%）、爪の障害（爪甲脱落症、爪甲剥離症、爪線状隆起、爪破損、陥入爪、爪変色、爪ジストロフィー、爪痛、爪毒性）、皮膚乾燥、皮膚色素過剰、爪囲炎、そう痒症、脱毛症	斑状丘疹状皮疹、皮疹（そう痒性皮疹、丘疹性皮疹、斑状皮疹、紅斑性皮疹、膿疱性皮疹等）、ざ瘡様皮膚炎、発疹、紅斑、水疱、皮膚亀裂、皮膚変色	色素沈着障害、ざ瘡、光線過敏性反応、紫斑、湿疹、掌蹠角皮症、皮膚剥脱、蕁麻疹、過角化、寝汗、雀卵斑、多汗症、皮膚萎縮、皮膚筋炎、皮膚灼熱感、皮膚色素減少、皮膚潰瘍、皮膚毒性、皮膚熱感、敏感肌
筋骨格系及び結合組織障害	筋骨格痛（筋肉痛、骨痛、関節痛、顎痛、頚部痛、胸痛、背部痛、四肢痛）	筋痙縮、筋力低下	ミオキミア、顎下痩、顎骨壊死、関節炎、関節可動域低下、関節硬直
腎及び尿路障害	血中クレアチニン増加		腎機能障害、排尿困難、BUN増加、急性腎障害、糸球体濾過率減少、腎不全、尿意切迫、血中クレアチニン減少、蛋白尿、尿道出血、尿路痛、非感染性膀胱炎、頻尿
生殖系及び乳房障害			外陰膣乾燥、外陰膣の炎症、外陰膣不快感、不規則月経、閉経後出血、無月経、膣出血、膣潰瘍
＊ 一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労（34.0%）	無力症、倦怠感、末梢性浮腫、悪寒、発熱、疼痛、インフルエンザ様疾患	末梢腫脹、粘膜の炎症、歩行障害、限局性浮腫、浮腫、冷感、温度変化不耐症、治癒不良、腫脹、全身健康状態悪化、多臓器機能不全症候群、注入部位溢出
＊ その他	体重減少	ALP増加、注入に伴う反応、外傷、転倒	LDH増加、アミラーゼ増加、化膿性肉芽腫、体重増加、CPK増加、トロポニンI増加、血液浸透圧上昇、処置による高血圧、総蛋白減少、足骨折

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は、糸球体機能に影響を及ぼさないものの、クレアチニンの腎尿細管輸送を阻害し血清クレアチニンを増加させることがある。

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラットの反復投与毒性試験において、臨床曝露量の約0.09倍以上の曝露量で卵巣の黄体数減少、黄体嚢胞及び間質細胞増加、子宮の萎縮並びに膣の粘液産生が認められた。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈ツカイザ錠50mg〉 80錠[8錠(PTP)×10]
〈ツカイザ錠150mg〉 40錠[4錠(PTP)×10]

25. 保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号(平成18年3月6日付)に基づき、2027年4月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされています。

●警告・禁忌を含む注意事項等情報の改訂に十分ご注意ください。●詳細は電子化された添付文書をご参照ください。

＊2026年11月改訂(第3版、効能変更、用法変更)

製造販売
ファイザー株式会社
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7

文献請求先及び製品の問い合わせ先：
Pfizer Connect /メディカル・インフォメーション 0120-664-467
https://www.pfizermedicalinformation.jp

販売情報提供活動に関するご意見：
0120-407-947
https://www.pfizer.co.jp/pfizer/contact/index.html

TKY51P004E
2026年11月作成