医薬品リスク管理計画
(RMP)

日本標準商品分類番号	874291

市販直後調査
2026年11月～2027年5月

対象：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）

胆道癌

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）

適正使用ガイド

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

新発売
一部変更承認

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

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]

ファイザー株式会社

目次

1. 適正使用に関するお願い …… 3

2. 治療スケジュール …… 4

3. 投与に際して …… 5

3-1 患者の選択 …… 5

①適応となる患者の確認 …… 5

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 投与開始前の注意事項 …… 11

①トラスツズマブに関する注意事項 …… 11

②本剤との併用が禁忌の薬剤・注意が必要な薬剤 …… 12

③投与開始前に行う問診・検査 …… 15

④患者またはその家族への説明・同意取得 …… 15

3-3 投与方法 …… 16

①投与スケジュール …… 16

3-4 投与期間中の注意事項 …… 18

①投与期間中の主な検査項目 …… 18

②副作用発現時の休薬・減量・投与中止 …… 19

4. 注意すべき副作用とその対策 …… 24

4-1 特に注意が必要な副作用 …… 24

①下痢 …… 24

②肝機能障害 …… 27

③心機能障害（左室駆出率低下、心不全） …… 31

④血球減少 …… 36

⑤間質性肺疾患 …… 39

⑥胚・胎児毒性 …… 41

5. Q&A …… 43

6. 付録 …… 51

6-1 投与開始前チェックリスト …… 51

6-2 投与スケジュールと検査 …… 54

7. 主要な臨床試験 …… 56

7-1 国際共同第Ⅱ相試験［SGNTUC-019試験（C4251003試験）］ …… 56

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-erb*B-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、細胞の増殖を抑制すると考えられています[1)]。

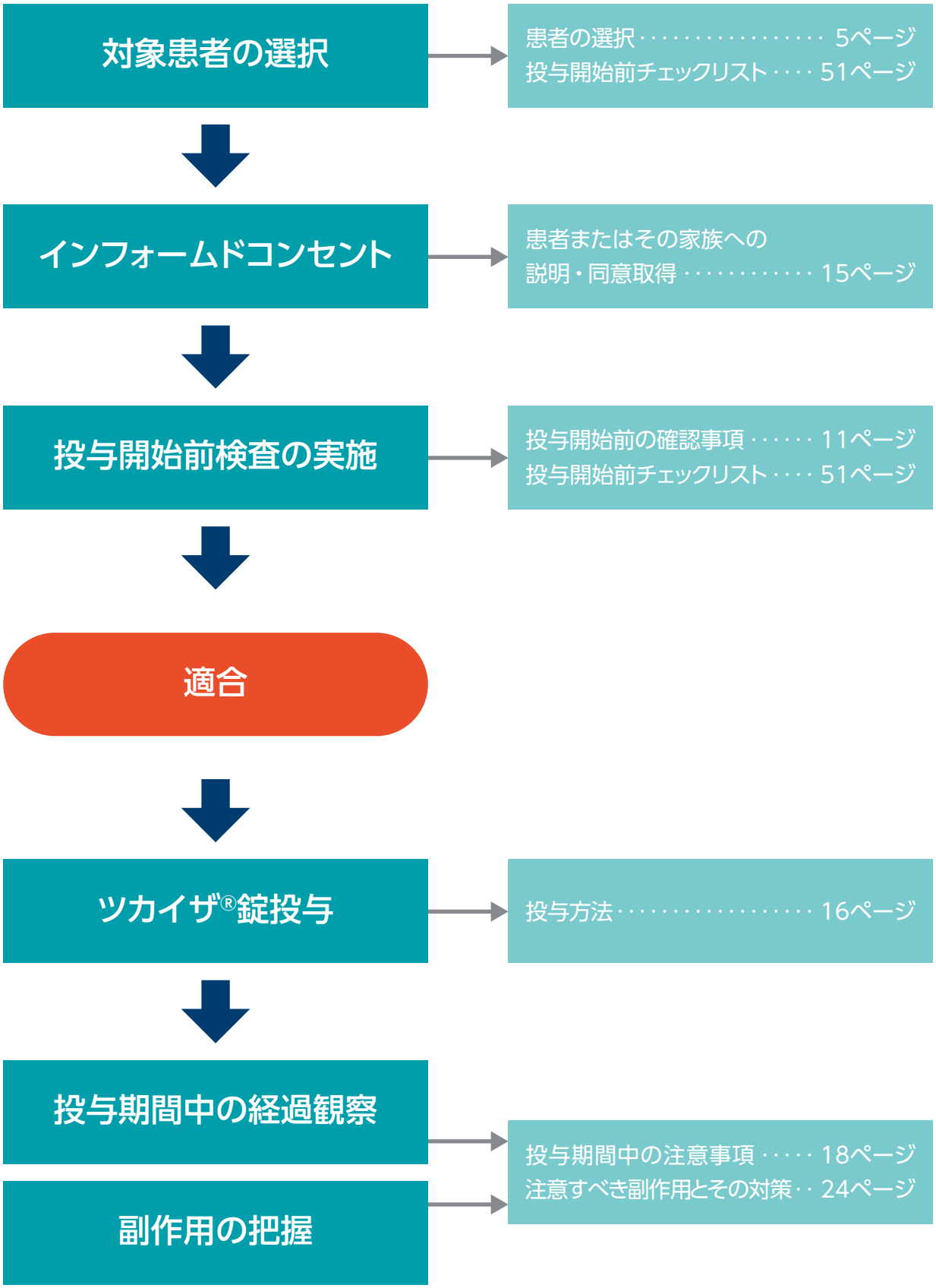
本冊子は、ツカイザの適正使用推進のため、投与開始前の注意事項、投与中の注意事項、重要な副作用とその対処法等について紹介しています。

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等、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）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 5ページ
投与開始前チェックリスト 51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 15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 51ページ
適合
ツカイザ®錠投与
投与方法 16ページ
投与期間中の経過観察
投与期間中の注意事項 18ページ
副作用の把握
注意すべき副作用とその対策 24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「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）」です。

<注意事項>

本剤の一次治療、術後補助療法における有効性および安全性は確立していません。

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してください。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す。: https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/cd/0001.html [17.1.3参照]

効能又は効果、用法及び用量（抜粋）

効能又は効果	**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）**
効能又は効果に関連する注意	**<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）>** ①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。 ②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。 ③HER2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]
用法及び用量	**<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。

用法及び用量に関連する注意	

<効能共通>

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]

<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。

4. 効能又は効果(抜粋)
○ 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(抜粋)
<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(抜粋)
<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(抜粋)
<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。

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12ページおよび52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。
なお、コルヒチンとの併用時の注意喚起に関しては、コルヒチンの電子化された添付文書をもとに記載しています。

■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31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27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41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41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)
<効能共通>
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12ページおよび52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(抜粋)
○ 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)
6. 用法及び用量(抜粋)
<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。

3. 投与に際して

3-2　投与開始前の確認事項

①トラスツズマブに関する注意事項

本剤は、トラスツズマブと併用します。トラスツズマブ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**(抜粋)
> **<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**(抜粋)
> **<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。
> **<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。

■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関連する注意

・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わかっています。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。

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52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>国際共同第Ⅱ相試験(SGNTUC-019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	1,000/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、メディカルモニターが承認すれば組入れ可とする)
	ヘモグロビン	9.0g/dL以上 (ヘモグロビンが8.0g/dL以上9.0g/dL未満でも安定していれば、メディカルモニターが承認すれば組入れ可とする)
腎機能検査	糸球体濾過量	30mL/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、かつASTおよびALTが正常値である場合に組入れ可とする)
	ASTおよびALT	基準値上限の3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)
心機能検査	LVEF	50%以上 (心エコー検査またはMUGAによる)

ALT:アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST:アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、LVEF:左室駆出率、MUGA:マルチゲート収集スキャン検査

出典:社内資料:国際共同第Ⅱ相試験(SGNTUC-019試験)<承認時評価資料>

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(遺伝子組換え)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(抜粋)
<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(抜粋)
<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。
<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。

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、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

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. 用法及び用量(抜粋)
<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(抜粋)
<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。

3. 投与に際して

■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)
<効能共通>
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(抜粋)
○ 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)
6. 用法及び用量(抜粋)
<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。

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27ページ、間質性肺疾患については39ページ、左室駆出率低下については31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>SGNTUC-019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（−1〜+3日）	第1日（−1〜+3日）	第12日（−1〜+3日）	第1日（−1〜+3日）
身体検査	腹部、四肢、頭部、心臓、肺、頸部、神経系の検査	○		○		○
バイタルサイン	呼吸数、血圧、心拍数、体温等	○		○		○
ECOG PS		○		○		○
CBC（白血球分画を含む）	ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、赤血球数、白血球数（リンパ球数、好中球数を含む）	○	○	○	○	○
血清又は血漿生化学検査	ALT、AST、血中ビリルビン等	○	○	○	○	○
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週ごと、24週以降は12週ごと（±7日）				

出典：社内資料：国際共同第Ⅱ相試験（SGNTUC-019試験）<承認時評価資料>

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。

3. 投与に際して

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)
<効能共通>
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。

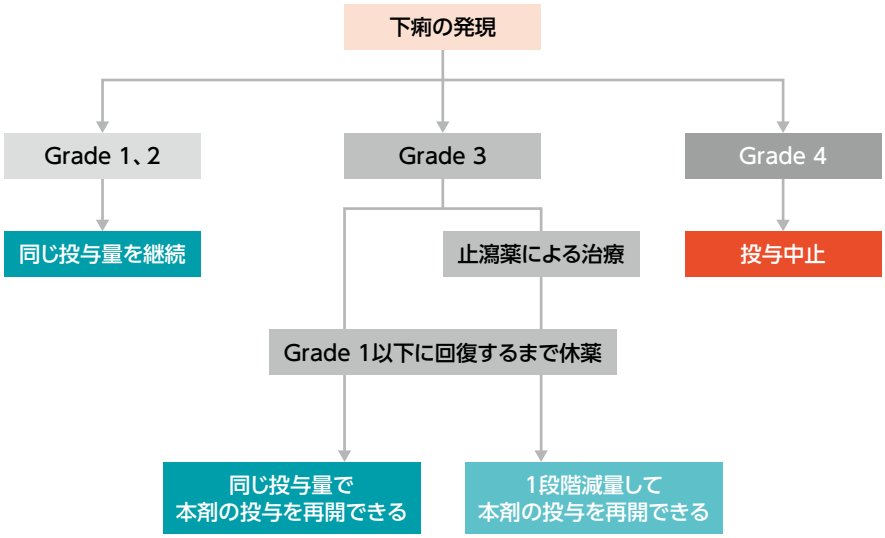
■本剤の減量基準

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. 5.0-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の中等度増加;身の回り以外の日常生活動作の制限	ベースラインと比べて7回以上/日の排便回数増加;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の高度増加;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

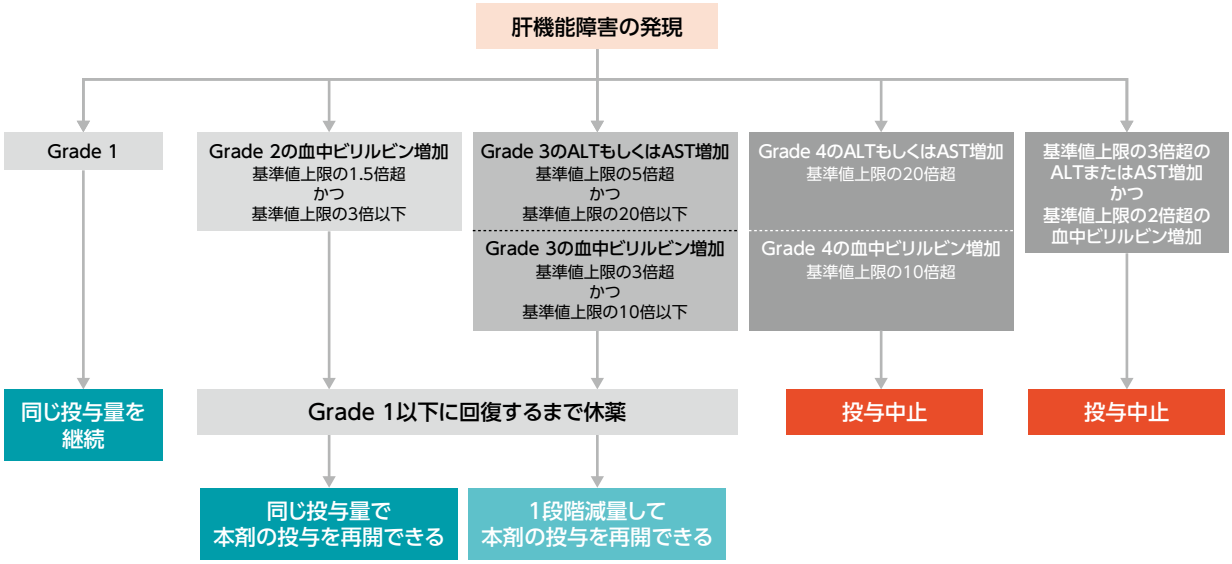
※臨床試験ではCTCAE ver.5.0に従って有害事象のグレードが分類されました。CTCAEの最新版は日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)の有害事象に関する共通用語基準および米国National Cancer Institute(NCI)のCTCAE最新版をご確認ください。

3. 投与に際して

■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. 5.0-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	ベースラインが基準範囲内の場合>ULN-3.0×ULN;ベースラインが異常値の場合1.5-3.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>3.0-5.0×ULN;ベースラインが異常値の場合3.0-5.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>5.0-20.0×ULN;ベースラインが異常値の場合>5.0-20.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>20.0×ULN;ベースラインが異常値の場合>20.0×ベースライン	―
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	ベースラインが基準範囲内の場合>ULN-3.0×ULN;ベースラインが異常値の場合1.5-3.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>3.0-5.0×ULN;ベースラインが異常値の場合3.0-5.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>5.0-20.0×ULN;ベースラインが異常値の場合>5.0-20.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>20.0×ULN;ベースラインが異常値の場合>20.0×ベースライン	―
血中ビリルビン増加	ベースラインが基準範囲内の場合>ULN-1.5×ULN;ベースラインが異常値の場合1.0-1.5×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>1.5-3.0×ULN;ベースラインが異常値の場合1.5-3.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>3.0-10.0×ULN;ベースラインが異常値の場合>3.0-10.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合>10.0×ULN;ベースラインが異常値の場合>10.0×ベースライン	―

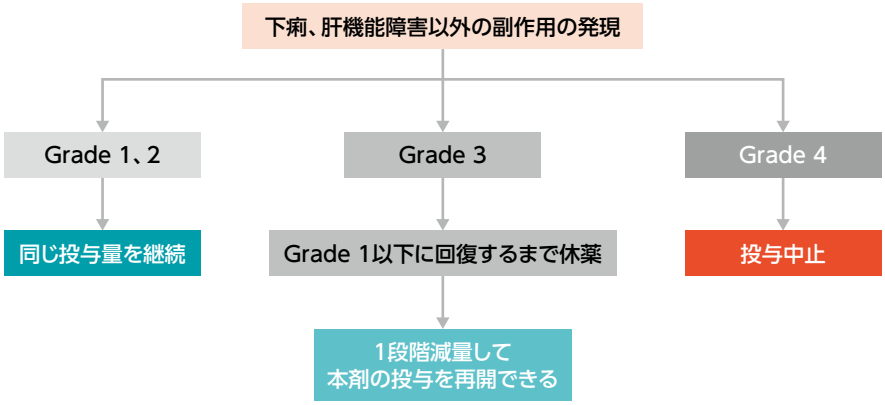
ULN:基準値上限

※臨床試験ではCTCAE ver.5.0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基準および米国National Cancer Institute(NCI)のCTCAE最新版をご確認ください。

■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. 5.0-JCOGの重症度(Grade)

下記は CTCAE ver. 5.0-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；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.5.0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基準および米国National Cancer Institute(NCI)のCTCAE最新版をご確認ください。

3. 投与に際して

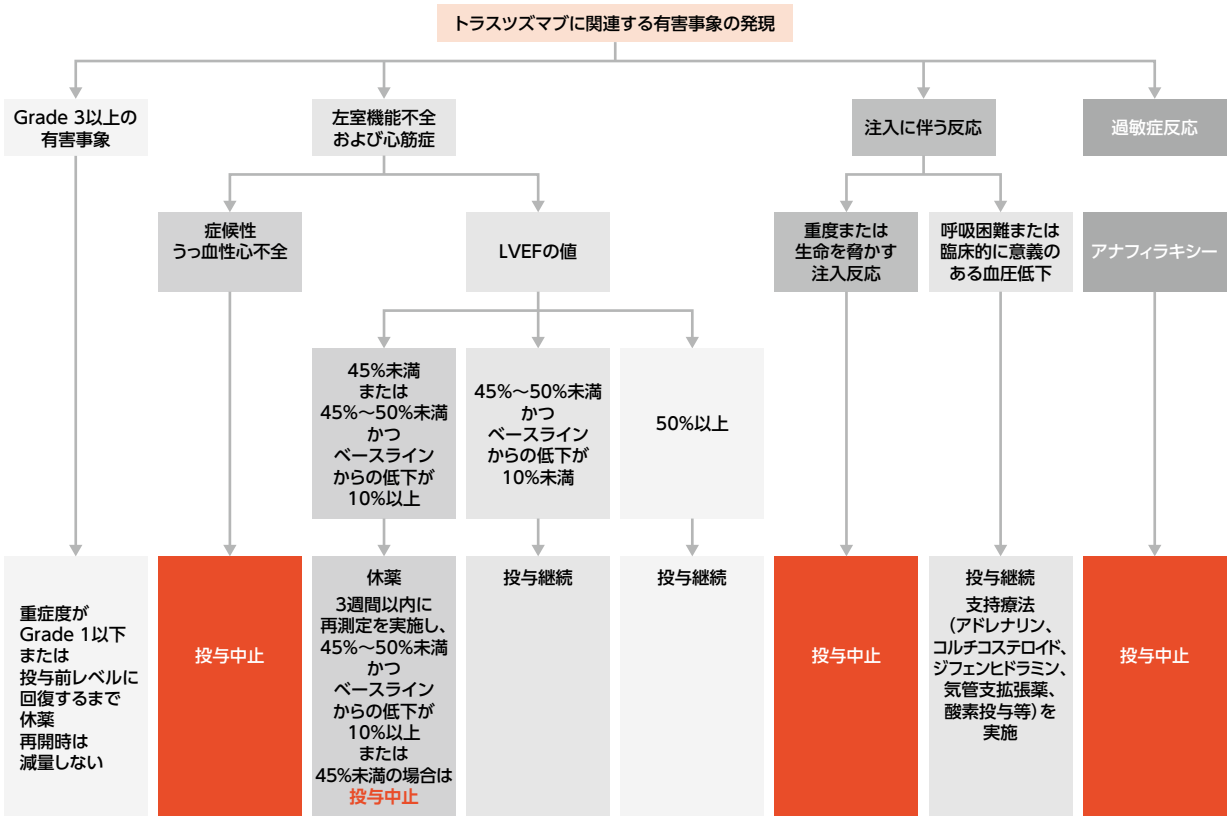
<参考>トラスツズマブの休薬・減量・投与中止

国際共同第Ⅱ相試験(SGNTUC-019試験)では、トラスツズマブに関連する有害事象が発現した際のトラスツズマブの休薬、投与中止基準が設定されました。トラスツズマブに関連する有害事象が発現した場合は、SGNTUC-019試験の基準およびトラスツズマブの最新の電子添文等を参照し、トラスツズマブの休薬、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

SGNTUC-019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。

■SGNTUC-019試験におけるトラスツズマブの休薬・投与中止基準



SGNTUC-019試験の試験概要および主な結果については56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の併用投与において、下痢があらわれることがあります。
- SGNTUC-019試験では胆道癌コホート30例中12例(40.0%)に下痢が発現しました§。

  § 治験薬との因果関係を問わない下痢の発現割合
- SGNTUC-019試験の胆道癌コホートではGrade 3の下痢が2例(6.7%)発現しましたが、いずれも回復しました。重篤な下痢は1例(3.3%)報告されています。Grade 4以上の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。トラスツズマブの休薬、投与中止は、23ページの臨床試験で設定された基準や、トラスツズマブ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月改定

4. 注意すべき副作用とその対策

［下痢が発生した際の本剤の休薬・減量・投与中止］

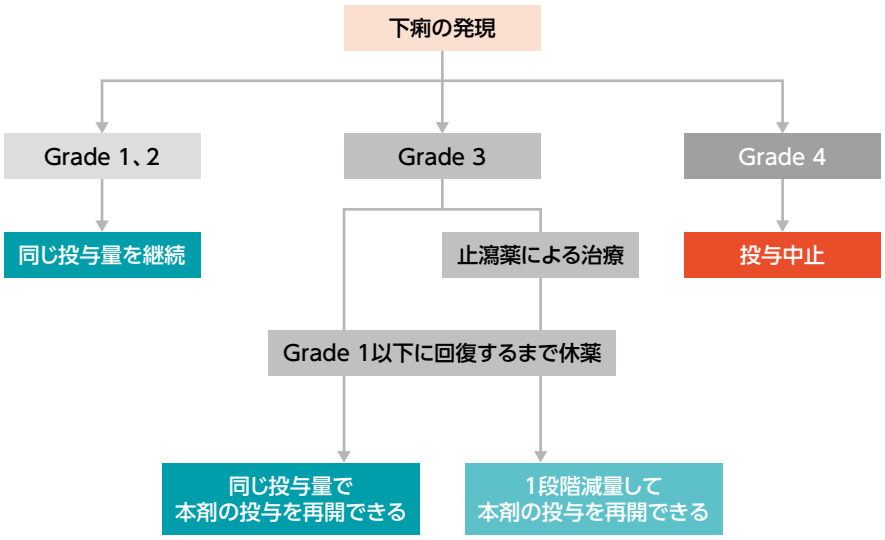
●下痢が発現した場合はCTCAE ver.5.0を参考にGrade分類し、Grade 3の場合はGrade 1以下に回復するまで本剤を休薬してください。Grade 4の場合は投与を中止してください。

■下痢の重症度(Grade):CTCAE ver. 5.0-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の中等度増加;身の回り以外の日常生活動作の制限	ベースラインと比べて7回以上/日の排便回数増加;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の高度増加;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.5.0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基準および米国National Cancer Institute(NCI)のCTCAE最新版をご確認ください。

■下痢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
300mg 1日2回	250mg 1日2回	200mg 1日2回	150mg 1日2回	
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

＊トラスツズマブの休薬・投与中止については23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

国際共同第Ⅱ相試験(SGNTUC-019試験)において下痢の発現状況は以下の通りでした§。

§治験薬との因果関係を問わない下痢の発現割合を示します。

	国際共同第Ⅱ相試験 SGNTUC-019試験	
	胆道癌コホート (n=30)	全コホート (n=217)
下痢	12(40.0)	114(52.5)
Grade 3以上の下痢	2(6.7)	14(6.5)
重篤な下痢	1(3.3)	4(1.8)
死亡に至った下痢	0	0
ツカイザの休薬・減量・投与中止		
休薬	3(10.0)	16(7.4)
減量	2(6.7)	13(6.0)
投与中止	0	0

投与薬剤:ツカイザ+トラスツズマブ

n(%)

SGNTUC-019試験:MedDRA ver. 27.1、2024年11月22日データベースロック

重症度スケールにはCTCAE ver. 5.0-JCOGを用いた

■発現時期、回復までの期間

SGNTUC-019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。

	国際共同第Ⅱ相試験 SGNTUC-019試験	
	胆道癌コホート (n=30)	全コホート (n=217)
下痢		
例数(%)	12(40.0)	114(52.5)
件数	19	196
初回発現までの期間(日)、中央値(範囲)	17.0(2-220)	8.0(1-596)
回復件数(%)	13(68.4)	146(74.5)
回復までの期間(日)、中央値(範囲)	42.0(2-508)	11.0(1-530)
Grade 3以上の下痢		
例数(%)	2(6.7)	14(6.5)
件数	2	15
初回発現までの期間(日)、中央値(範囲)	10.5(3-18)	18.0(1-293)
回復件数	2(100)	14(93.3)
回復までの期間(日)、中央値(範囲)	26.5(4-49)	3.0(1-56)

投与薬剤:ツカイザ+トラスツズマブ

n(%)

SGNTUC-019試験:MedDRA ver. 27.1、2024年11月22日データベースロック

重症度スケールにはCTCAE ver. 5.0-JCOGを用いた

4. 注意すべき副作用とその対策

②肝機能障害

●本剤とトラスツズマブ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。

●SGNTUC-019試験では胆道癌コホート30例中14例(46.7%)に肝機能障害[AST増加：6例(20.0%)、ALT増加：8例(26.7%)、血中ビリルビン増加：1例(3.3%)]が認められました§。

§治験薬との因果関係を問わない肝機能障害の発現割合

●Grade 3の肝機能障害は7例(23.3%)9件認められ、9件中5件(55.6%)が回復しました。胆道癌コホートにおいて、重篤なAST/ALT/血中ビリルビン増加は認められませんでした。

●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。Grade2、3の血中ビリルビン増加、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、ASTもしくは血中ビリルビンの増加、または基準値上限の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。
トラスツズマブの休薬、投与中止は、23ページの臨床試験で設定された基準や、トラスツズマブ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月改定

[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.5.0を参考にGrade分類し、Grade 2、3の血中ビリルビン増加、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、ASTもしくは血中ビリルビンの増加、または基準値上限の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。

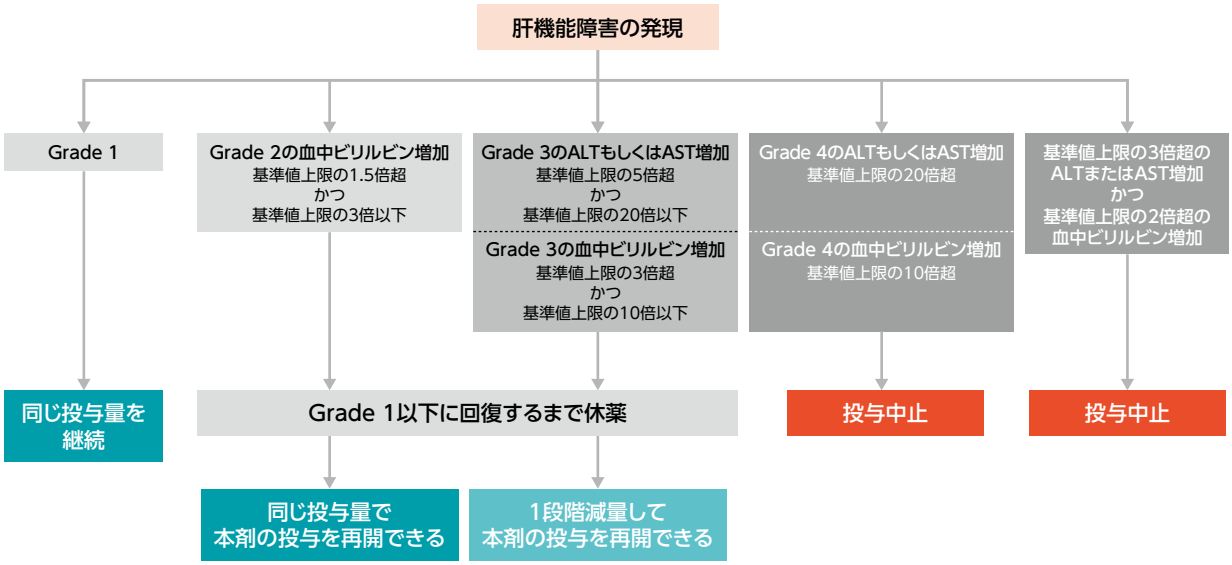
■肝機能障害の重症度(Grade)：CTCAE ver. 5.0-JCOG

	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	ベースラインが基準範囲内の場合＞ULN-3.0×ULN；ベースラインが異常値の場合1.5-3.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合＞3.0-5.0×ULN；ベースラインが異常値の場合3.0-5.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合＞5.0-20.0×ULN；ベースラインが異常値の場合>5.0-20.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合＞20.0×ULN;ベースラインが異常値の場合>20.0×ベースライン	—
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	ベースラインが基準範囲内の場合＞ULN-3.0×ULN；ベースラインが異常値の場合1.5-3.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合＞3.0-5.0×ULN；ベースラインが異常値の場合3.0-5.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合＞5.0-20.0×ULN；ベースラインが異常値の場合>5.0-20.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合＞20.0×ULN;ベースラインが異常値の場合>20.0×ベースライン	—
血中ビリルビン増加	ベースラインが基準範囲内の場合＞ULN-1.5×ULN；ベースラインが異常値の場合1.0-1.5×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合＞1.5-3.0×ULN；ベースラインが異常値の場合1.5-3.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合＞3.0-10.0×ULN；ベースラインが異常値の場合>3.0-10.0×ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合＞10.0×ULN;ベースラインが異常値の場合>10.0×ベースライン	—

ULN：基準値上限

※臨床試験ではCTCAE ver.5.0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基準および米国National Cancer Institute(NCI)のCTCAE最新版をご確認ください。

■肝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



■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

＊トラスツズマブの休薬・投与中止については23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

[臨床試験における肝機能障害の発現]

■発現状況

国際共同第Ⅱ相試験(SGNTUC-019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、「薬剤に関する肝障害-包括的検索(Drug related hepatic disorder-comprehensive search(SMQ))」(狭域)から「肝毒性(Hepatotoxicity)」を抽出しました。
SMQ:Standardised MedDRA Queries(MedDRA標準検索式)
§治験薬との因果関係を問わない肝機能障害の発現割合を示します。

	国際共同第Ⅱ相試験 SGNTUC-019試験	
	胆道癌コホート (n=30)	全コホート (n=217)
肝機能障害		
肝機能障害	14(46.7)	68(31.3)
Grade 3以上の肝機能障害	7(23.3)	33(15.2)
死亡に至った肝機能障害	0	0
休薬・減量・投与中止		
ツカイザの休薬に至った肝機能障害	6(20.0)	33(15.2)
ツカイザの減量に至った肝機能障害	3(10.0)	19(8.8)
ツカイザの投与中止に至った肝機能障害	1(3.3)	3(1.4)
AST/ALT/血中ビリルビン増加		
AST/ALT/血中ビリルビン増加	15(50.0)	93(42.9)
AST増加	6(20.0)	38(17.5)
ALT増加	8(26.7)	48(22.1)
血中ビリルビン増加	1(3.3)	7(3.2)
Grade 3以上のAST/ALT/血中ビリルビンの増加	5(16.7)	30(13.8)
AST増加	2(6.7)	13(5.5)
ALT増加	2(6.7)	16(7.4)
血中ビリルビン増加	1(3.3)	1(0.5)
重篤なAST/ALT/血中ビリルビンの増加	0	3(1.4)
死亡に至ったAST/ALT/血中ビリルビンの増加	0	0

投与薬剤:ツカイザ+トラスツズマブ

n(%)

SGNTUC-019試験:MedDRA ver. 27.1、2024年11月22日データベースロック
重症度スケールにはCTCAE ver. 5.0-JCOGを用いた

■発現時期、回復までの期間

SGNTUC-019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。

	国際共同第II相試験 SGNTUC-019試験	
	胆道癌コホート (n=30)	全コホート (n=217)
肝機能障害		
例数(%)	14(46.7)	68(31.3)
件数	30	135
初回発現までの期間(日)、中央値(範囲)	42.5(8-169)	42.5(8-647)
回復件数(%)	21(70.0)	102(75.6)
回復までの期間(日)、中央値(範囲)	24.0(8-318)	23.0(3-395)
Grade 3以上の肝機能障害		
例数(%)	7(23.3)	33(15.2)
件数	9	46
初回発現までの期間(日)、中央値(範囲)	36.0(11-169)	43.0(8-607)
回復件数(%)	5(55.6)	29(63.0)
回復までの期間(日)、中央値(範囲)	43.0(13-318)	36.0(7-318)

投与薬剤：ツカイザ+トラスツズマブ

n(%)

SGNTUC-019試験：MedDRA ver. 27.1、2024年11月22日データベースロック

重症度スケールにはCTCAE ver. 5.0-JCOGを用いた

4. 注意すべき副作用とその対策

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。
- SGNTUC-019試験の胆道癌コホートは、30例全例がベースライン以降も心駆出率50%以上を維持しました。
- 心駆出率のベースラインからの低下が認められなかった患者は5例（20.8%）、ベースラインから10%未満の低下を示した患者は17例（70.8%）、ベースラインから10%以上16%未満の低下を示した患者は2例（8.3%）で、心駆出率がベースラインから16%以上低下した患者は認められませんでした§。

  § ベースラインおよび少なくとも1回ベースライン後のデータが得られた24例を対象に集計
- 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。

  トラスツズマブの休薬、投与中止は、23ページの臨床試験で設定された基準や、トラスツズマブ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月改定

[心機能障害が発生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)

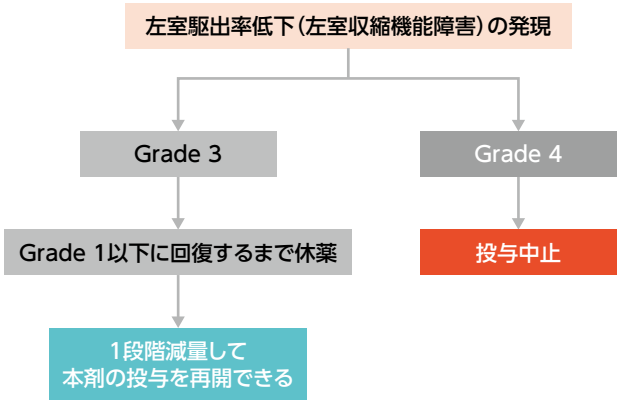
左室駆出率低下が発現した場合はCTCAE ver.5.0を参考にGrade分類し、Grade 3の場合はGrade 1以下に回復するまで本剤を休薬してください。Grade 4の場合は投与を中止してください。

■左室収縮機能障害の重症度(Grade):CTCAE ver. 5.0-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	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.5.0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基準および米国National Cancer Institute(NCI)のCTCAE最新版をご確認ください。

■左室駆出率低下が発現した場合の本剤の休薬、減量、投与中止基準



*トラスツズマブの休薬・投与中止については23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

心不全

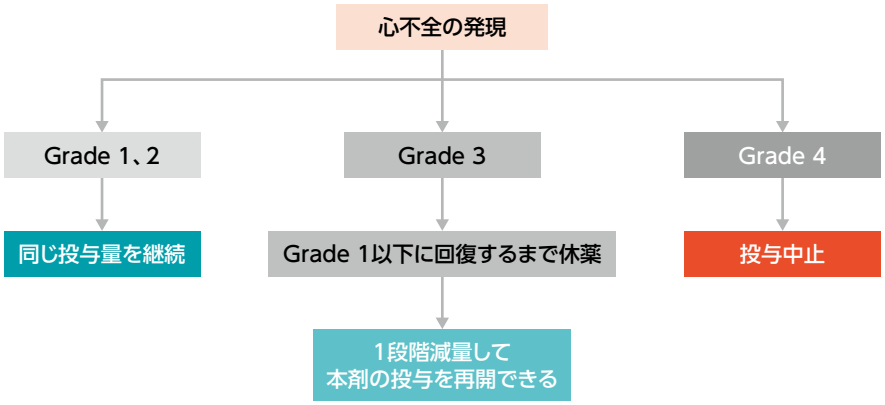
心不全が発現した場合はCTCAE ver.5.0を参考にGrade分類し、Grade 3の場合はGrade 1以下に回復するまで本剤を休薬してください。Grade 4の場合は投与を中止してください。

■心不全の重症度(Grade):CTCAE ver. 5.0-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	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る;入院を要する;症状の新規発症	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.5.0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基準および米国National Cancer Institute(NCI)のCTCAE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

＊トラスツズマブの休薬・投与中止については23ページを参照してください。

[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

国際共同第Ⅱ相試験(SGNTUC-019試験)において心機能障害の発現状況※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)
§治験薬との因果関係を問わない心機能障害の発現割合を示します。

	国際共同第Ⅱ相試験 SGNTUC-019試験	
	胆道癌コホート (n=30)	全コホート (n=217)
心機能障害[a]	2(6.7)	34(15.7)
末梢性浮腫	2(6.7)	19(8.8)
左室駆出率低下	0	8(3.7)
浮腫	0	3(1.4)
心機能障害	0	2(0.9)
不安定狭心症	0	1(0.5)
心筋虚血	0	1(0.5)
Grade 3以上の心機能障害[b]	0	2(0.9)
左室駆出率低下	0	1(0.5)
心筋虚血	0	1(0.5)
重篤な心機能障害[b]	0	3(1.4)
不安定狭心症	0	1(0.5)
左室駆出率低下	0	1(0.5)
心筋虚血	0	1(0.5)
死亡に至った心機能障害[b]	0	1(0.5)
心筋虚血	0	1(0.5)
ツカイザの投与中止に至った心機能障害[b]	0	1(0.5)
心筋虚血	0	1(0.5)
ツカイザの休薬に至った心機能障害[b]	0	4(1.8)
不安定狭心症	0	1(0.5)
心機能障害	0	1(0.5)
左室駆出率低下	0	1(0.5)
浮腫	0	1(0.5)
ツカイザの減量に至った心機能障害[b]	0	0

投与薬剤:ツカイザ+トラスツズマブ
a:個別の事象はSGNTUC-019試験の胆道癌コホートまたは全コホートにおいて1例以上発現した事象を示した
b:個別の事象はSGNTUC-019試験の胆道癌コホートまたは全コホートにおいて1例以上発現した事象を示した

n(%)
SGNTUC-019試験:MedDRA ver. 27.1、2024年11月22日データベースロック
重症度スケールにはCTCAE ver. 5.0-JCOGを用いた

4. 注意すべき副作用とその対策

■左室駆出率低下の発現状況

SGNTUC-019試験において左室駆出率低下の発現状況※は以下の通りでした。

	国際共同第Ⅱ相試験 SGNTUC-019試験	
	胆道癌コホート (n=30)	全コホート (n=217)
ベースラインのLVEF、n(%)		
50%以上	30(100)	217(100)
50%未満	0	0
ベースライン後の最低LVEF、n(%)		
例数	24	153
20%未満	0	0
20%以上40%未満	0	2(1.3)
40%以上50%未満	0	4(2.6)
50%以上	24(100)	147(96.1)
ベースラインからの変化、n(%)		
例数	24	153
変化なし	5(20.8)	53(34.6)
ベースラインからの変化量が10%未満	17(70.8)	80(52.3)
ベースラインからの変化量が10%以上16%未満	2(8.3)	16(10.5)
ベースラインからの変化量が16%以上20%未満	0	3(2.0)
ベースラインからの変化量が20%以上	0	1(0.7)
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%以下かつ ベースラインから10%以上低下	0	9(5.9)
ベースライン後の最低値までの期間(月)		
例数	24	153
中央値(範囲)	2.8(1-14)	2.8(1-19)

投与薬剤：ツカイザ+トラスツズマブ

※左室駆出率低下の回復件数および回復までの期間中央値については、データ収集および解析は行っていません。

SGNTUC-019試験：MedDRA ver. 27.1、2024年11月22日データベースロック

重症度スケールにはCTCAE ver. 5.0-JCOGを用いた

④血球減少

- 本剤とトラスツズマブ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。
- SGNTUC-019試験では胆道癌コホート30例中6例(20.0%)に血球減少[貧血：4例(13.3%)、血小板数減少：2例(6.7%)]が認められました§。胆道癌コホートにおいて、重篤な血球減少およびツカイザの休薬、減量、投与中止に至った血球減少の発現はありませんでした。

  §治験薬との因果関係を問わない血球減少の発現割合
- 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。
- 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。
  トラスツズマブの休薬、投与中止は、23ページの臨床試験で設定された基準や、トラスツズマブ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月改定
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月改定
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月改定
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月改定
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月改定

4. 注意すべき副作用とその対策

[血球減少が発生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.5.0を参考にGrade分類し、Grade3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。

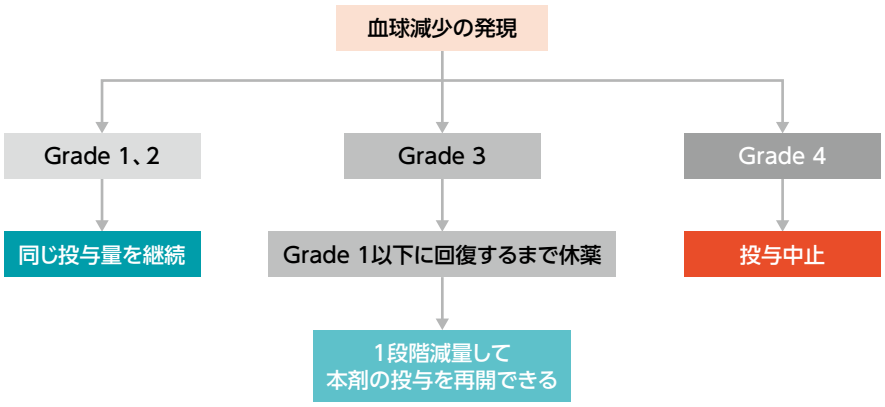
■血球減少の重症度(Grade):CTCAE ver. 5.0-JCOG

	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	—

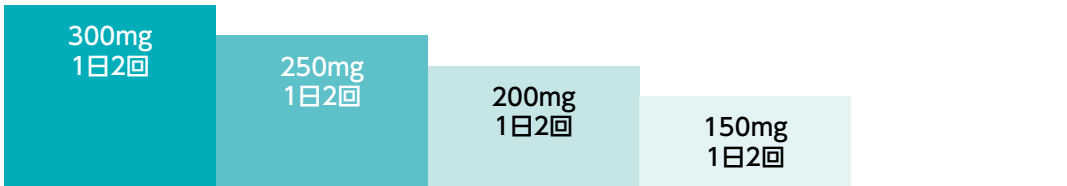
LLN:基準値下限

※臨床試験ではCTCAE ver.5.0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基準および米国National Cancer Institute(NCI)のCTCAE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

*トラスツズマブの休薬・投与中止については23ページを参照してください。

[臨床試験における血球減少の発現]

■発現状況

国際共同第Ⅱ相試験(SGNTUC-019試験)において血球減少の発現状況※は以下の通りでした§。

§治験薬との因果関係を問わない血球減少の発現割合を示します。

	国際共同第Ⅱ相試験 SGNTUC-019試験	
	胆道癌コホート (n=30)	全コホート (n=217)
血球減少[a]	6(20.0)	45(20.7)
貧血	4(13.3)	37(17.1)
血小板数減少	2(6.7)	3(1.4)
好中球減少症	0	3(1.4)
好中球数減少	0	2(0.9)
Grade 3以上の血球減少[b]	2(6.7)	22(10.1)
貧血	2(6.7)	21(9.7)
血小板数減少	0	1(0.5)
重篤な血球減少[b]	0	1(0.5)
貧血	0	1(0.5)
死亡に至った血球減少[b]	0	0
ツカイザの投与中止に至った血球減少[b]	0	0
ツカイザの休薬に至った血球減少[b]	0	2(0.9)
貧血	0	1(0.5)
血小板数減少	0	1(0.5)
ツカイザの減量に至った血球減少[b]	0	0

投与薬剤:ツカイザ+トラスツズマブ
a:個別の事象はSGNTUC-019試験の胆道癌コホートまたは全コホートにおいて2例以上発現した事象を示した
b:個別の事象はSGNTUC-019試験の胆道癌コホートまたは全コホートにおいて1例以上発現した事象を示した
※血球減少の回復件数および回復までの期間中央値については、データ収集および解析は行っていません。

n(%)
SGNTUC-019試験:MedDRA ver. 27.1、2024年11月22日データベースロック
重症度スケールにはCTCAE ver. 5.0-JCOGを用いた

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あります。
- 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上で、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、SGNTUC-019試験において、胆道癌コホート30例中1例(3.3%)に認められました§。
  発現した1例はGrade 3以上、重篤な有害事象と判定され、ツカイザおよびトラスツズマブの投与中止に至りました。
  ＊間質性肺疾患[SMQ(狭域および広域)]で抽出、§ 治験薬との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。
  トラスツズマブの休薬、投与中止は、23ページの臨床試験で設定された基準や、トラスツズマブ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、患者が予想外の乾性咳嗽、息切れ・呼吸困難、発熱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、経皮的動脈血酸素飽和度の測定や血液ガス分析、胸部単純X線写真の撮影を行います。
- 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固定化線維カラム療法などが行われることもありますが、現在のところ一定の見解は得られていません。

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8年2月改定

[間質性肺疾患が発現した際の本剤の休薬・減量・投与中止]

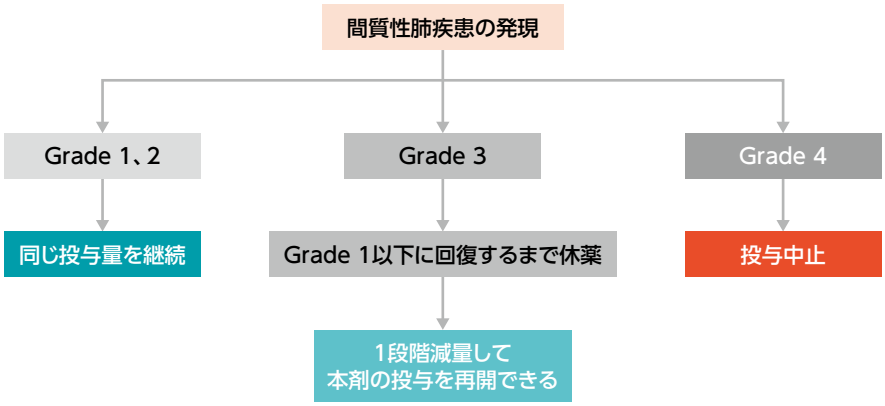
間質性肺疾患が発現した場合はCTCAE ver.5.0を参考にGrade分類し、Grade 3の場合はGrade 1以下に回復するまで本剤を休薬してください。Grade 4の場合は投与を中止してください。

■肺臓炎の重症度(Grade): CTCAE ver. 5.0-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;酸素投与を要する	生命を脅かす;緊急処置を要する(例:気管切開や気管内挿管)	死亡

※臨床試験ではCTCAE ver.5.0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基準および米国National Cancer Institute(NCI)のCTCAE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

＊トラスツズマブの休薬・投与中止については23ページを参照してください。

[臨床試験における間質性肺疾患の発現]

■発現状況

国際共同第Ⅱ相試験（SGNTUC-019試験）において、間質性肺疾患は、胆道癌コホート30例中1例（3.3%）、全コホート217例中1例（0.5%）に認められました。胆道癌コホートで発現した1例はGrade 3以上、重篤な有害事象と判定され、ツカイザおよびトラスツズマブとの因果関係が否定できないと判断されたため両剤の投与は中止されました。治験薬の投与中止後に回復が報告されました。

投与薬剤：ツカイザ+トラスツズマブ

SGNTUC-019試験：MedDRA ver. 27.1、2024年11月22日データベースロック
重症度スケールにはCTCAE ver. 5.0-JCOGを用いた

4. 注意すべき副作用とその対策

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。

<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

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 抗HER2療法以外の分子標的薬を投与したあとにツカイザを投与できますか?

Q3 HER2陽性の確認において、指定されている検査法・検査キットはありますか?

Q4 検査法によってHER2陽性率や有効性に違いはありますか?

Q5 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?

Q6 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?

Q7 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?

Q8 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?

本剤の投与について

Q9 ツカイザを飲み忘れた時の対応を教えてください。

Q10 ツカイザは分割、粉砕や簡易懸濁して投与できますか?

Q11 投与スケジュールの変更はできますか?

Q12 手術を行う場合に、ツカイザは休薬すべきですか?

Q13 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。

Q15 ツカイザの有効成分名の「ツカチニブエタノール付加物」の「エタノール」は、患者に何らかの影響を及ぼしますか?
ツカチニブエタノール付加物は、アルコールによる影響を心配する必要はありますか?

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、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)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背景、本剤の有効性および安全性を理解した上で、患者の状態や治療経過、国内外の最新の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]
国際共同第Ⅱ相試験(SGNTUC-019試験)の胆道癌コホートは、既治療のHER2異常(過剰発現または増幅)の局所進行、切除不能または転移胆道癌患者を対象としました。
胆道癌患者の多くは局所進行または転移を認めますが、胆道癌に対する二次治療の薬物療法のエビデンスおよび選択肢は限定的です。
胆道癌はHER2をはじめ、治療ターゲットとなり得る遺伝子異常が複数報告されており、これらの遺伝子異常に対する標的療法の開発が進んでいます。胆道癌に対する標的療法はエビデンスの蓄積が進み、今後さらに進展することが想定され、それに伴い国内外の診療ガイドラインにおける位置づけや推奨内容が変更される可能性が高いと考えられます。
臨床試験については56ページをご確認ください。

4. 効能又は効果(抜粋)
○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. Q&A

Q2 抗HER2療法以外の分子標的薬を投与したあとにツカイザを投与できますか?

A2 化学療法による治療歴があれば、抗HER2療法以外の分子標的薬による治療歴を有する場合であっても、本剤の投与の対象となります。

[参考]

本邦の胆道癌診療ガイドライン 改訂第4版では、進行胆道癌に対する二次治療のエビデンスは限定的であり、積極的治療を希望する患者において、標的療法はリスクよりもベネフィットが上回る可能性があることから、特定の遺伝子異常を有する切除不能胆道癌に対する二次治療として、当該遺伝子異常に対する標的療法が推奨あるいは提案されています。分子標的薬治療後の本剤の投与については、本剤の有効性および安全性を十分に理解した上で、最新の国内外のガイドライン等を参考にご検討ください。

臨床試験については56ページをご確認ください。

★国際共同第Ⅱ相試験(SGNTUC-019試験)は、化学療法歴のあるHER2陽性の切除不能な進行固形癌患者を対象とした臨床試験であり、胆道癌コホートは治癒切除不能な胆道癌に対する1つ以上の化学療法歴のある患者を対象としました。胆道癌コホート30例中、抗HER2阻害薬以外の分子標的薬による治療歴がある患者は2例(6.7%)でした。

Q3 HER2陽性の確認において、指定されている検査法・検査キットはありますか?

A3 本剤は十分な経験を有する病理医または検査施設による検査によりHER2陽性が確認された、標準的な治療が困難で治癒切除不能な胆道癌患者に投与します。HER2検査にあたり、関連学会のガイドラインや関連通知*等を参考に、がんゲノムプロファイリング検査によって*HER2*(*ERBB2*)遺伝子増幅を確認してください。なお、本剤のコンパニオン診断薬として承認されている体外診断用医薬品又は医療機器はありません。

＊「固形腫瘍を対象とした遺伝子パネル検査の取扱いについて」(令和8年5月29日)
https://kouseikyoku.mhlw.go.jp/shikoku/000486580.pdf

[参考]

国際共同第Ⅱ相試験(SGNTUC-019試験)のHER2陽性の確認は実施医療施設または中央検査機関において、IHC(検体:腫瘍組織)、FISH(検体:腫瘍組織)、NGS(検体:血液)の3つの検査法が用いられました。HER2陽性の定義は以下のとおりとしました。

<HER2陽性の定義>

- HER2過剰発現:ASCO/CAPの乳癌又は胃癌アルゴリズムに従ったIHC3+
- FISH/ISH法によるHER2遺伝子増幅:HER2/CEN-17比が2以上または遺伝子コピー数6超
- NGS法によるHER2遺伝子(ERBB2)増幅:腫瘍組織または血中循環腫瘍DNAを測定

胆道癌の治療では遺伝子検査に基づく標的療法の開発が進んでおり、それに伴い国内外の関連学会が推奨する検査法が変更される可能性が考えられます。また医療機関によって実施可能な検査法が異なることを踏まえ、本剤の電子添文ではHER2検査法や専用の検査キットの指定は行わず、十分な経験を有する病理医または検査施設において、関連学会のガイドライン等、最新の情報を参考に、承認された体外診断用医薬品または医療機器を用いてHER2陽性の確認を行い、検査の結果を踏まえて適応患者の選択を行うこととしました。

検査法別の陽性率および検査法別の有効性についてはQ4をご確認ください。

Q4 検査法によってHER2陽性率や有効性に違いはありますか?

A4 国際共同第Ⅱ相試験(SGNTUC-019試験)では、探索的評価項目として中央検査機関で実施したHER2陽性検査の検査法間の陽性一致率および検査法間の確定ORRを評価しました。その結果、検査法間のHER2陽性一致率はいずれの組み合わせにおいても80%以上であり、確定ORRは検査法の種類を問わず一貫した結果が認められました。

[参考]

国際共同第Ⅱ相試験(SGNTUC-019試験)では、事前に規定された探索的評価項目として、中央検査機関において異なる検査法で検出されたHER2陽性の一致率、および検査法別の確定ORRを評価しました。

中央検査機関における検査方法間のHER2陽性一致率(90%CI)は、IHC/FISHおよびNGS間で83.3%(65.8-94.1)、FISHおよびNGS間で83.3%(65.8-94.1)、IHCおよびFISH間で100%(83.8-100.0)、IHCおよびNGS間で82.4%(60.4-95.0)でした。

また中央検査機関における検査法別の確定ORRは57.1%～63.6%であり、検査法の種類を問わず、一貫した結果が得られました。

4. 効能又は効果(抜粋)
○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(抜粋)
<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)>
5.5 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]

5. Q&A

Q5 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?

A5 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27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。

Q6 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?

A6 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。

Q7 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?

A7 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、国際共同第Ⅱ相試験(SGNTUC-019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、心不全状態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)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等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31ページもご確認ください。

Q8 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?

A8 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上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、患者およびご家族へご説明ください。

間質性肺疾患については39ページもご確認ください。

[参考]

国際共同第Ⅱ相試験(SGNTUC-019試験)の組み入れ基準に間質性肺疾患に関する項目は規定されていませんでした。

5. Q&A

Q9 ツカイザを飲み忘れた時の対応を教えてください。

A9 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。

Q10 ツカイザは分割、粉砕や簡易懸濁して投与できますか?

A10 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。

Q11 投与スケジュールの変更はできますか?

A11 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および本剤を投与、第2日～第21日目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]
国際共同第Ⅱ相試験(SGNTUC-019試験)では、トラスツズマブの投与が1週間以上遅れた場合は、負荷用量8mg/kgで静脈内投与を再開することが規定されていました。

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]
国際共同第Ⅱ相試験(SGNTUC-019試験)では、試験期間中の切除不能な腫瘍に対するdown-stageを目的とした手術は、病変部位のRECIST ver.1.1による評価が可能な場合に限り、非標的部位に限定して許容されましたが、可能であれば2回目の奏効が確認されるまで避けることが提案されています。

Q13 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(SGNTUC-019試験)では、トラスツズマブを中止した場合においても、本剤の投与継続が可能であると規定されました。

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12ページおよび52ページ「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 ツカイザの有効成分名の「ツカチニブエタノール付加物」の「エタノール」は、患者に何らかの影響を及ぼしますか?
ツカチニブエタノール付加物は、アルコールによる影響を心配する必要はありますか?

A15 ツカイザ50mg錠、150mg錠はエタノール付加物を含有していますが、ツカイザの電子化された添付文書においてはエタノールアレルギー及びアルコールに対して過敏症のある患者への注意喚起は行っていません。

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。
【効能又は効果】			
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)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。
未治療である	□ いいえ	□ はい	一次治療における有効性及び安全性は確立していません。
術後療法である	□ いいえ	□ はい	術後補助療法における有効性及び安全性は確立していません。
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。
【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

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、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

ツカイザの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：1回200mgを1日2回
強いCYP2C8阻害剤と併用する場合：1回100mgを1日2回

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>国際共同第Ⅱ相試験(SGNTUC-019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(−1〜+3日)	第1日(−1〜+3日)	第12日(−1〜+3日)	第1日(−1〜+3日)
	身体検査	腹部、四肢、頭部、心臓、肺、頸部、神経系の検査	○		○		○
	バイタルサイン	脈拍数、血圧、呼吸数、体温等	○		○		○
	ECOG PS		○		○		○
	全血球計算(白血球分画を含む)	ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、赤血球数、白血球数(リンパ球数、好中球数を含む)	○	○	○	○	○
	血清又は血漿生化学検査	ALT、AST、血中ビリルビン等	○	○	○	○	○
	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週ごと、24週以降は12週ごと(±7日)				

出典：社内資料：国際共同第Ⅱ相試験(SGNTUC-019試験)<承認時評価資料>
SGNTUC-019試験の試験概要および主な結果については56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、19ページをご確認ください。

「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等はDIページをご参照ください。

7. 主要な臨床試験

7-1 国際共同第Ⅱ相試験[SGNTUC-019試験(C4251003試験)] 海外データ

社内資料：国際共同第Ⅱ相試験[C4251003試験(SGNTUC-019試験)](承認時評価資料)
Nakamura, Y. et al.：J Clin Oncol 41(36)：5569, 2023
(著者にファイザー株式会社より助成金、研究費、講演料、旅費等を受領している者、コンサルタントが含まれる)
Okines, A. F. C. et al.：Nat Med 31(3)：909, 2025
(著者にファイザー株式会社の社員、ファイザー株式会社より助成金、研究費、講演料、コンサル料等を受領している者、コンサルタント又は諮問委員会のメンバーが含まれる)

目　　的： 既治療のHER2異常(過剰発現又は増幅、若しくは変異)局所進行、切除不能又は転移性の固形癌患者にトラスツズマブとの併用でツカイザを投与した際の有効性、安全性及び薬物動態を検討する。

試験デザイン： 非盲検、複数コホート、国際多施設共同、第Ⅱ相バスケット試験

対　　象： 既治療のHER2異常(過剰発現又は増幅、若しくは変異)局所進行、切除不能又は転移性の固形癌患者
217例
<HER2過剰発現または増幅>
コホート1：子宮頸癌コホート　11例
コホート2：子宮癌コホート　31例
コホート3：胆道癌コホート　30例
コホート4：尿路上皮癌コホート　25例
コホート5：非扁平非小細胞肺癌(NSCLC)コホート　12例
コホート6：その他の固形癌コホート　31例
<HER2変異>
コホート7：非扁平NSCLCコホート　13例
コホート8：乳癌コホート　31例
コホート9：その他固形癌コホート　33例

主な選択基準

- ●組織学的又は細胞学的に局所進行性、切除不能又は転移性の固形癌(原発性脳腫瘍を含む)と確定診断された患者
- ●前治療歴については以下を満たすこと
  - ・非扁平NSCLCを有する患者：標準治療中又は標準治療後に増悪が認められた、若しくは標準治療歴がない
  - ・その他の腫瘍型を有する患者：局所進行性、切除不能又は転移性疾患に対する一次治療以上の全身療法中又はその後に増悪が認められた
- ●直近の全身療法中又はその後に増悪が認められた、又はこれに不耐である患者
- ●以下のいずれかの基準に従い、CLIA又はISOにより認証を受けた臨床検査機関を利用した施設検査又は中央検査により判定されたHER2異常(過剰発現又は増幅、若しくはHER2変異)を示す腫瘍を有する患者
  - ・乳癌、胃腺癌又は食道胃接合部腺癌、大腸癌以外の腫瘍タイプの治験参加者において、新規または保存腫瘍組織若しくは血液を用いた以下のいずれかの検査によるHER2過剰発現又は増幅
    - ・HER2過剰発現(IHC 3+)(乳癌又は胃癌のアルゴリズム)
    - ・In situハイブリダイゼーションアッセイで確認されたHER2増幅[蛍光in situハイブリダイゼーション(FISH)又はchromogenic in situ hybridization(CISH)のシグナル比2.0以上、または遺伝子コピー数6超]
    - ・腫瘍組織を用いたNGSアッセイで確認されたHER2増幅
    - ・血液を用いたNGSアッセイにより確認された循環腫瘍DNA(ctDNA)におけるHER2増幅
  - ・新規又は保存腫瘍組織、若しくは血液において検出された以下を含む既知の活性化HER2変異
    - ・細胞外ドメイン：G309A/E、S310F/Y、C311R/S、C334S
    - ・キナーゼドメイン：T733I、L755P/S、I767M、L768S、D769N/Y/H、Y772、A775、G776、V777L/M、G778、T798、L841V、V842I、N857S、T862A、L869R、H878Y、R896C、その他のエクソン20挿入
    - ・膜貫通／膜近傍ドメイン：S653C、I655V、V659E、G660D、R678Q、V697
    - ・上記にないHER2変異を有する患者は、科学文献による裏付けがありメディカルモニターにより承認された場合、適格となる場合がある。
- ●RECIST 第1.1版基準に従った治験責任医師の評価により、測定可能病変を有する患者
- ●ECOG PSが0又は1である患者

主な除外基準

- ●HER2増幅／過剰発現を示す乳癌、胃腺癌または食道胃接合部腺癌、若しくは大腸癌を有する患者
- ●HER2標的療法による前治療を受けた患者。子宮漿液性腺癌、若しくはHER2過剰発現又は増幅を伴わないHER2変異胃腺癌又は食道胃接合部腺癌を有する患者では、トラスツズマブによる前治療を受けた可能性がある患者
- ●ツカチニブまたはトラスツズマブの製剤中の成分(原薬、賦形剤、マウスタンパク質)に対する既知の過敏症、又はホルモン受容体(HR)陽性HER2変異乳癌を有する患者で、フルベストラントの製剤中の成分に対する既知の過敏症がある患者
- ●アントラサイクリン系薬剤の既治療歴があり、累積投与量がドキソルビシン換算量で360mg/m^{2}超、又はエピルビシン換算量で720mg/m^{2}超である患者
- ●治験薬の初回投与前3週間に、全身の抗癌治療、放射線治療、大手術、又は治験薬の投与を受けた者、若しくは現在他の介入的臨床試験に参加している患者

7. 主要な臨床試験

方　　法： 患者は、腫瘍の組織学的所見及びHER2異常の状態(過剰発現又は増幅、若しくはHER2変異)に基づき、コホート1～9のいずれかに組み入れられ、ツカイザ+トラスツズマブを投与した[コホート8(HR陽性かつHER2変異を有する乳癌)に対してはフルベストラント500mgの筋肉内投与も行った]。投与方法は、1サイクルを21日間とし、ツカイザは300mgを1日2回経口投与、トラスツズマブは負荷投与として第1日に8mg/kg(体重)、その後21日ごとに6mg/kg(体重)で1日1回静脈内投与した。治験薬の投与は、疾患進行、許容できない毒性の発現、死亡、同意撤回又は試験終了のいずれかの時点まで継続した。

評価項目： 有効性

主要評価項目：確定客観的奏効率(cORR)※1(治験責任医師判定)[cORRに関連する個別の結果として、初回確定奏効までの期間及び奏効期間、腫瘍縮小効果(標的病変の径和のベースラインからの最大縮小率及び変化率)を記述的に示した]

副次評価項目：確定客観的疾患コントロール率(cDCR)※2(治験責任医師判定)、奏効期間※3(治験責任医師判定)、PFS(治験責任医師判定)、OS　等

探索的評価項目：EQ-5D-5Lで評価する、健康関連QOL(HRQoL)のベースラインからの変化量　等

その他の評価項目：原発部位(肝外胆管癌、肝内胆管癌、胆嚢癌)別の有効性結果　等

※1：最良総合効果として治験責任医師がRECIST ver. 1.1に従って評価した、CR又はPRを達成した患者の割合(CR又はPRを達成した患者は、最初に奏効が認められた後、少なくとも4週間後に奏効が維持されていることを確認した)、※2：治験責任医師がRECIST ver.1.1に基づいて判断した、CR、PR又はSDを達成した患者の割合、※3：客観的奏効(CR又はPR)が最初に認められた時点から、RECIST ver.1.1に基づくPDが最初に確認された日又は死亡日(死因は問わない)のいずれか早い方までの期間

解析計画： 抗腫瘍効果評価可能集団(30例)を対象に、Clopper-Pearsonの正確法を用いてcORR及びcDCRとその両側90%CIを算出した※4。安全性は安全性解析対象集団を対象に解析した。奏効期間※5、PFS※5、OS※6についてはKaplan-Meier法を用いて生存曲線を推定し、中央値及びその両側90%CIを推定した。サブグループ解析として、原発部位別の有効性を検討した。

●抗腫瘍効果評価可能集団：以下の3つの基準を満たしたすべての患者
- ベースライン時に測定可能病変(少なくとも1つの標的病変)を有する
- 治験薬の投与を受けた
- ベースライン後に疾患評価が行われている、又は疾患進行が確認された、あるいは臨床的な進行により治験薬の投与を中止した

●安全性解析対象集団：治験薬の投与を受けたすべての患者

※4：ベースライン後に2回の腫瘍評価を受けていない患者は非奏効例として取り扱った。※5：原則として、欠損データの補完は行わなかった。※6：不完全な死亡日は定められた代入規則に従い補完した。

患者背景： 人口統計学的特性は表1に示す。

有 効 性： 【治験責任医師判定に基づく最良総合効果(主要評価項目)】【cDCR(副次評価項目)】

胆道癌コホートの治験責任医師判定に基づく最良総合効果は、CR 1例(3.3%)、PR 13例(43.3%)、SD 9例(30.0%)であり、主要評価項目であるcORR[90%CI]は46.7%[30.8-63.0]、副次評価項目であるcDCR[90%CI]は76.7%[60.6-88.5]であった。(データベースロック日：2024年11月22日)

	胆道癌コホート (n=30)
最良総合効果、n(%)	
完全奏効(CR)	1(3.3)
部分奏効(PR)	13(43.3)
安定(SD)[a]	9(30.0)
進行(PD)	6(20.0)
該当なし(NA)[b]	1(3.3)
確定CR又はPRが認められた患者数	**14**
cORR(90%CI)[c]、%	**46.7(30.8-63.0)**
確定CR、PR又はSDが認められた患者数	**23**
cDCR(90%CI)[c]、%	**76.7(60.6-88.5)**

投与薬剤：ツカイザ+トラスツズマブ
a：試験開始後少なくとも5週間の間隔を置いて実施したフォローアップ評価で少なくとも1回SDの基準を満たす必要がある
b：ベースライン後の最良総合効果のデータが欠損している患者及び疾患評価が実施されなかった患者が含まれる
c：Clopper-Pearsonの正確法

有 効 性：【奏効期間（副次評価項目）】
胆道癌コホート30例のうち、奏効を達成した14例中13例（92.9%）が疾患進行または死亡に至った。治験責任医師判定に基づく奏効期間中央値［90%CI］は、6.4ヵ月［5.6-9.4］であった。（データベースロック日：2024年11月22日）

【PFS（副次評価項目）】
胆道癌コホートにおいて、PFSイベントは28例（93.3%）に認められた。治験責任医師判定に基づくPFS中央値［90%CI］は5.5ヵ月［3.9-8.1］であった。（データベースロック日：2024年11月22日）

	胆道癌コホート (n=30)
イベント数、n（%）	**28（93.3）**
進行（PD）	24（80.0）
死亡	4（13.3）
PFS中央値［90%CI］、月	**5.5［3.9-8.1］**
Q1, Q3	1.6, 8.2
最小値, 最大値	1.0, 16.2
推定無増悪生存率（90%CI）[a]、%	
3ヵ月	66.7（50.4-78.6）
6ヵ月	49.8（34.1-63.6）
9ヵ月	21.3（10.4-34.9）
12ヵ月	17.1（7.3-30.3）
15ヵ月	8.5（2.2-20.4）
18ヵ月	0.0（―, ―）

投与薬剤：ツカイザ+トラスツズマブ
a：Kaplan-Meier法を用いて推定した。信頼区間は補完対数変換法（Collett. 1994）により算出した。

【OS（副次評価項目）】
胆道癌コホートの死亡例は30例中25例（83.3%）で、OS中央値［90%CI］は、11.6ヵ月［6.5-15.5］であった。（データベースロック日：2024年11月22日）

	胆道癌コホート (n=30)
イベント数、n（%）	**25（83.3）**
OS中央値［90%CI］[a]、月	**11.6［6.5-15.5］**
Q1, Q3	4.6, 19.0
最小値, 最大値[b]	1.5, 28.5
推定生存率（90%CI）[a]、%	
3ヵ月	90.0（76.2-96.0）
6ヵ月	73.0（56.9-83.9）
9ヵ月	54.5（37.9-68.4）
12ヵ月	42.8（27.1-57.6）
15ヵ月	38.9（23.7-53.8）
18ヵ月	25.9（13.0-40.9）
21ヵ月	8.6（2.2-21.0）
24ヵ月	8.6（2.2-21.0）
27ヵ月	8.6（2.2-21.0）
30ヵ月	―

投与薬剤：ツカイザ+トラスツズマブ
a：Kaplan-Meier法を用いて推定した。信頼区間は補完対数変換法（Collett. 1994）により算出した。
b：最大値は打ち切り例のデータである。

7. 主要な臨床試験

有 効 性：【治験責任医師判定に基づく原発部位別のcORR（その他の評価項目、サブグループ解析）】
（つづき） 胆道癌コホートの治験責任医師判定に基づく原発部位（肝外胆管癌、肝内胆管癌、胆嚢癌）別のcORR［90%CI］は、肝外胆管癌（n=8）で62.5%［28.9-88.9］、肝内胆管癌（n=7）で14.3%［0.7-52.1］、胆嚢癌（n=15）で53.3%［30.0-75.6］であった。（データベースロック日：2024年11月22日）

	胆道癌コホート（n=30）
肝外胆管癌、n（%）	8（26.7）
cORR（90%CI）[a]、%	62.5（28.9-88.9）
最良総合効果、n（%） 完全奏効（CR） 部分奏効（PR）	 1（12.5） 4（50.0）
肝内胆管癌、n（%）	7（23.3）
cORR（90%CI）[a]、%	14.3（0.7-52.1）
最良総合効果、n（%） 完全奏効（CR） 部分奏効（PR）	 0 1（14.3）
胆嚢癌、n（%）	15（50.0）
cORR（90%CI）[a]、%	53.3（30.0-75.6）
最良総合効果、n（%） 完全奏効（CR） 部分奏効（PR）	 0 8（53.3）

投与薬剤：ツカイザ+トラスツズマブ
a：Clopper-Pearsonの正確法

安 全 性：有害事象の発現状況は表2に示す（データベースロック日：2024年11月22日）

■表1　患者背景：人口統計学的特性

		胆道癌コホート（n=30）	全コホート（n=217）
年齢（歳）	平均値±標準偏差	66.4±10.1	64.9±11.0
	中央値（範囲）	68.5（33-79）	66.0（31-90）
年齢区分、n（%）	65歳未満	8（26.7）	90（41.5）
	65歳以上	22（73.3）	127（58.5）
性別、n（%）	女性	15（50.0）	140（64.5）
民族、n（%）	ヒスパニック又はラテン系及びスペイン系	1（3.3）	10（4.6）
	ヒスパニック又はラテン系及びスペイン系以外	26（86.7）	179（82.5）
	不明	0	8（3.7）
	報告なし	3（10.0）	20（9.2）
人種、n（%）	アジア人	23（76.7）	101（46.5）
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	1（3.3）	10（4.6）
	白人	3（10.0）	78（35.9）
	不明	0	8（3.7）
	報告なし	3（10.0）	20（9.2）
ECOG PS[a]	0	17（56.7）	108（49.8）
	1	13（43.3）	107（49.3）
	2	0	2（0.9）

投与薬剤：ツカイザ+トラスツズマブ［コホート8（HR陽性かつHER2変異を有する乳癌）に対してはフルベストラント500mgの筋肉内投与も行った］
a：治験薬の投与日当日又は初回投与以前の直近値

データベースロック日：2024年11月22日

■表2：有害事象

・主な有害事象（胆道癌コホートまたは全コホートにおいて発現割合5%以上）

	胆道癌コホート (n=30)	全コホート (n=217)
全有害事象	30(100.0)	212(97.7)
下痢	12(40.0)	114(52.5)
発熱	12(40.0)	55(25.3)
注入に伴う反応	8(26.7)	66(30.4)
血中クレアチニン増加	8(26.7)	52(24.0)
ALT増加	8(26.7)	48(22.1)
悪心	7(23.3)	68(31.3)
悪寒	7(23.3)	59(27.2)
食欲減退	7(23.3)	49(22.6)
AST増加	6(20.0)	38(17.5)
腹痛	5(16.7)	27(12.4)
COVID-19	5(16.7)	18(8.3)
倦怠感	5(16.7)	15(6.9)
嘔吐	4(13.3)	56(25.8)
疲労	4(13.3)	48(22.1)
貧血	4(13.3)	37(17.1)
口内炎	4(13.3)	15(6.9)
背部痛	3(10.0)	22(10.1)
皮膚乾燥	3(10.0)	16(7.4)
浮動性めまい	3(10.0)	14(6.5)

	胆道癌コホート (n=30)	全コホート (n=217)
呼吸困難	2(6.7)	23(10.6)
頭痛	2(6.7)	20(9.2)
末梢性浮腫	2(6.7)	19(8.8)
そう痒	2(6.7)	19(8.8)
高血圧	2(6.7)	17(7.8)
斑状丘疹状皮疹	2(6.7)	14(6.5)
不眠症	2(6.7)	13(6.0)
低カリウム血症	2(6.7)	12(5.5)
鼻出血	2(6.7)	11(5.1)
便秘	1(3.3)	23(10.6)
体重減少	1(3.3)	23(10.6)
関節痛	1(3.3)	22(10.1)
咳嗽	1(3.3)	19(8.8)
尿路感染	0	15(6.9)

投与薬剤：ツカイザ+トラスツズマブ[コホート8（HR陽性かつHER2変異を有する乳癌）に対してはフルベストラント500mgの筋肉内投与も行った]

n(%)
MedDRA v27.1
データベースロック日：2024年11月22日

4. 効能又は効果（抜粋）
○ 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. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）
<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。

7. 主要な臨床試験

・Grade 3以上の有害事象（胆道癌コホートまたは全コホートにおいて発現割合3%以上）

	胆道癌コホート (n=30)	全コホート (n=217)
Grade 3以上の有害事象	18(60.0)	120(55.3)
食欲減退	3(10.0)	7(3.2)
悪心	3(10.0)	7(3.2)
胆管炎	3(10.0)	5(2.3)
貧血	2(6.7)	21(9.7)
ALT増加	2(6.7)	16(7.4)
下痢	2(6.7)	14(6.5)
AST増加	2(6.7)	13(6.0)
急性腎障害	1(3.3)	8(3.7)
高血圧	1(3.3)	8(3.7)
疲労	1(3.3)	7(3.2)
血中クレアチニン増加	1(3.3)	5(2.3)
肝機能異常	1(3.3)	4(1.8)
COVID-19	1(3.3)	3(1.4)
肝障害	1(3.3)	3(1.4)
肝毒性	1(3.3)	2(0.9)
低ナトリウム血症	1(3.3)	2(0.9)
呼吸不全	1(3.3)	2(0.9)
アミラーゼ増加	1(3.3)	1(0.5)
胆道感染	1(3.3)	1(0.5)
血中ビリルビン増加	1(3.3)	1(0.5)
出血性胃炎	1(3.3)	1(0.5)
血性胆汁	1(3.3)	1(0.5)
肝性脳症	1(3.3)	1(0.5)
肝感染	1(3.3)	1(0.5)
間質性肺疾患	1(3.3)	1(0.5)

投与薬剤：ツカイザ+トラスツズマブ[コホート8（HR陽性かつHER2変異を有する乳癌）に対してはフルベストラント500mgの筋肉内投与も行った]

n(%)

MedDRA v27.1

重症度スケールにはCTCAE ver.5.0-JCOGを用いた

データベースロック日：2024年11月22日

・重篤な有害事象

	胆道癌コホート (n=30)	全コホート (n=217)
重篤な有害事象	**13例(43.3%)** **2例以上に発現した事象：** 胆管炎2例(6.7%)	**79例(36.4%)** **2例以上に発現した事象：** 急性腎障害8例(3.7%)、腹痛5例(2.3%)、COVID-19、胆管炎、下痢、悪心各4例(1.8%)、腸閉塞、肺炎、敗血症各3例(1.4%)、胆管結石、胆嚢炎、食欲減退、脱水、低血圧、イレウス、注入に伴う反応、肝障害、小腸閉塞、尿管感染、膣出血各2例(0.9%)

投与薬剤：ツカイザ+トラスツズマブ[コホート8(HR陽性かつHER2変異を有する乳癌)に対してはフルベストラント500mgの筋肉内投与も行った]
n(%)
MedDRA v27.1
重症度スケールにはCTCAE ver.5.0-JCOGを用いた
データベースロック日：2024年11月22日

・投与中止に至った有害事象

	胆道癌コホート (n=30)	全コホート (n=217)
投与中止に至った有害事象	**3例(10.0%)** ツカイザの投与中止に至った有害事象3例(10.0%)、トラスツズマブの投与中止に至った有害事象1例(3.3%)	**16例(7.4%)** ツカイザの投与中止に至った有害事象13例(6.0%)、トラスツズマブの投与中止に至った有害事象11例(5.1%)
	ツカイザの投与中止に至った事象 胆管炎、間質性肺疾患、肝障害各1例(3.3%) **トラスツズマブの投与中止に至った事象** 間質性肺疾患1例(3.3%)	**ツカイザの投与中止に至った事象** 急性腎障害2例(0.9%)、AST増加、脳卒中、胆管炎、女性生殖器癆、間質性肺疾患、肝障害、心筋虚血、偽性肝硬変、肺毒性、敗血症、敗血症性ショック各1例(0.5%) **トラスツズマブの投与中止に至った事象** 駆出率減少4例(1.8%)、急性腎障害、脳卒中、女性生殖器癆、間質性肺疾患、心筋虚血、肺毒性、敗血症各1例(0.5%)

投与薬剤：ツカイザ+トラスツズマブ[コホート8(HR陽性かつHER2変異を有する乳癌)に対してはフルベストラント500mgの筋肉内投与も行った]
n(%)
MedDRA v27.1
データベースロック日：2024年11月22日

・死亡に至った有害事象

	胆道癌コホート (n=30)	全コホート (n=217)
死亡に至った有害事象	**胆道癌コホートにおいて、死亡に至った有害事象は認められなかった。**	**6例(2.8%)** **死亡に至った事象：** 敗血症(コホート4)2例、心筋虚血(コホート2)、敗血症性ショック(コホート7)、十二指腸穿孔(コホート9)、女性生殖器癆(コホート9)各1例

投与薬剤：ツカイザ+トラスツズマブ[コホート8(HR陽性かつHER2変異を有する乳癌)に対してはフルベストラント500mgの筋肉内投与も行った]
n(%)
MedDRA v27.1
重症度スケールにはCTCAE ver.5.0-JCOGを用いた
データベースロック日：2024年11月22日

7. 主要な臨床試験

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
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CI	confidence interval	信頼区間
cORR	confirmed objective response rate	確定した客観的奏効率
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.5.0-JCOG		有害事象共通用語規準 ver.5.0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
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IHC	immunohistochemistry	免疫組織化学染色
ISH	in situ hybridization	in situハイブリダイゼーション
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
LLN	lower limit of normal	正常値下限
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
OS	overall survival	全生存期間
PD	progressive disease	疾患進行
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	固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン
SD	stable disease	安定
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）、ポクロスポリン（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			外陰腟乾燥、外陰腟の炎症、外陰腟不快感、不規則月経、閉経後出血、無月経、腟出血、腟潰瘍
＊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

TKY51Q005A
2026年11月作成