

審査報告書

平成 27 年 10 月 13 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	タイケルブ錠 250mg
[一 般 名]	ラパチニブトシル酸塩水和物
[申 請 者 名]	グラクソ・スミスクライン株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 27 年 1 月 30 日
[剤 形 ・ 含 量]	1 錠中にラパチニブトシル酸塩水和物 405mg（ラパチニブとして 250mg）を含有する錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（6）新用量医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審 査 担 当 部]	新薬審査第五部

審査結果

平成 27 年 10 月 13 日

[販 売 名] タイケルブ錠 250mg
[一 般 名] ラパチニブトシル酸塩水和物
[申 請 者 名] グラクソ・スミスクライン株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 1 月 30 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 型 (HER2) 過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌に対する本薬とアロマターゼ阻害剤との併用投与の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] HER2 過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌
(変更なし)

[用法・用量] ~~カペシタビンとの併用において、~~通常、成人にはラパチニブとして ~~1250mg~~ 以下の用量を 1 日 1 回、食事の 1 時間以上前又は食後 1 時間以降に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
1. カペシタビンとの併用：1250mg
2. アロマターゼ阻害剤との併用：1500mg
(取消線部削除、下線部追加)

審査報告 (1)

平成 27 年 8 月 26 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	タイケルブ錠 250mg
〔一 般 名〕	ラパチニブトシル酸塩水和物
〔申 請 者 名〕	グラクソ・スミスクライン株式会社
〔申請年月日〕	平成 27 年 1 月 30 日
〔剤形・含量〕	1 錠中にラパチニブトシル酸塩水和物 405mg (ラパチニブとして 250mg) を含有する錠剤
〔申請時効能・効果〕	HER2 過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌 (変更なし)

〔申請時用法・用量〕	カペシタビンとの併用において、 通常、成人にはラパチニブとして 1250mg 以下の用量を 1 日 1 回、食事の 1 時間以上前又は食後 1 時間以降に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。 1. <u>カペシタビンとの併用：1250mg</u> 2. <u>アロマターゼ阻害剤との併用：1500mg</u> (取消線部削除、下線部追加)
------------	---

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」のうち、薬物動態試験成績及び毒性試験成績は提出されていない。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

(1) 申請品目の概要

ラパチニブトシル酸塩水和物（以下、「本薬」）は、英国 GlaxoSmithKline 社により創製された 4-アニリノキナゾリン構造を有する低分子化合物であり、上皮細胞増殖因子受容体（EGFR）及びヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 型（以下、「HER2」）のチロシンキナーゼを可逆的に阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本邦において、本薬は、2009 年 4 月に「HER2 過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌」を効能・効果として承認されている。

(2) 開発の経緯等

海外において、本薬とアロマターゼ阻害剤（以下、「AI」）との併用投与に関する臨床開発として、英国 GlaxoSmithKline 社により、ホルモン受容体（以下、「HR」）陽性の手術不能又は再発乳癌を含む固形癌患者を対象に、本薬とレトロゾールとの併用投与時における忍容性等を検討することを目的とした第 I 相試験（以下、「EGF10030 試験」）が 2004 年 1 月から実施された。また、HR 陽性かつ HER2 陽性*の手術不能又は再発閉経後乳癌患者を対象に、本薬とレトロゾールとの併用投与時における有効性及び安全性を検討することを目的とした第 III 相試験（以下、「EGF30008 試験」）が 2003 年 12 月から実施された。

*: 本薬の効能・効果では「HER2 過剰発現が確認された」とされているが、近年、同義の「HER2 陽性」という表現が広く受け入れられていることから、本報告書では「HER2 陽性」と記載する。

米国及び EU では、GlaxoSmithKline 社により、EGF30008 試験を主要な試験成績として、

2009年3月に本薬とAIとの併用投与に関する承認申請が行われ、米国では2010年1月に「TYKERB is indicated in combination with: letrozole for the treatment of postmenopausal women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer that overexpresses the HER2 receptor for whom hormonal therapy is indicated. TYKERB in combination with an aromatase inhibitor has not been compared to a trastuzumab-containing chemotherapy regimen for the treatment of metastatic breast cancer.」、EUでは2010年5月に「Tyverb is indicated for the treatment of adult patients with breast cancer, whose tumours overexpress HER2 (ErbB2) ; in combination with an aromatase inhibitor for postmenopausal women with hormone receptor positive metastatic disease, not currently intended for chemotherapy. The patients in the registration study were not previously treated with trastuzumab or an aromatase inhibitor. No data are available on the efficacy of this combination relative to trastuzumab in combination with an aromatase inhibitor in this patient population.」を効能・効果として承認された。

また、HER2 陽性乳癌の術後患者を対象に、本薬とトラスツズマブ（遺伝子組換え）の術後補助化学療法としての有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験（EGF106708 試験、以下、「ALTTO 試験」）が2007年5月から実施された。

なお、2015年7月時点において、本薬は、HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者へのAIとの併用投与に関する用法・用量にて、85の国又は地域で承認されている。

本邦においては、ALTTO試験に2010年12月から患者登録が開始された。

今般、EGF30008試験及びALTTO試験を主要な試験成績として、HR陽性かつHER2陽性の手術不能又は再発乳癌に対する本薬とAIとの併用投与に関する用法・用量を追加する本薬の製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

なお、本薬は、2010年10月に開催された第5回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、医療上の必要性に係る基準に該当すると判断され、2010年12月に厚生労働省から申請者に対して本薬の「乳癌に対するホルモン剤併用療法」に関する開発が要請されている（「未承認薬・適応外薬の開発の要請について」（平成22年12月13日付け医政研発1213第1号・薬食審査発1213第1号））。

以下の記載においては、特に断りのない限り、本薬の投与量及び濃度は、遊離塩基換算量で記載する。

2. 非臨床に関する資料

薬理試験成績の概要

<提出された試験の概略>

効力を裏付ける試験

(1) 乳癌細胞株における遺伝子発現等に対する作用（報告書 RH2008/00145/00）

ヒト乳癌由来 BT474、SKBr3、T47D 及び MDA468 細胞株を用いて、タンパクのリン酸化、遺伝子発現等に対するラパチニブトシル酸塩水和物（以下、「本薬」）の作用がウエスタンブロット法、マイクロアレイ法等により検討された。その結果、ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 型（以下、「HER2」）高発現かつ本薬による増殖抑制作用が強い BT474 及び SKBr3 細胞株において、本薬による AKT 及び FOXO3A リン酸化阻害作用、細胞周期、アポトーシス等に関わる CCND1、AKT1、BAD、FOXO3A、p27 等の遺伝子発現の減少又は増加等が認められた。一方、HER2 低発現かつ本薬による増殖抑制作用が弱い T47D 及び MDA468 細胞株においては、本薬によるタンパクのリン酸化阻害作用、細胞周期、アポトーシス等に関わる遺伝子発現の減少又は増加に対する作用等は弱かった。

以上より、本薬による HER2 陽性腫瘍の増殖抑制に、細胞周期、アポトーシス等に関わる遺伝子発現の減少又は増加に対する作用が関与していることが示唆される、と申請者は説明している。

また、BT474、SKBr3、T47D 及び MDA468 細胞株を用いて、エストロゲン受容体 1（以下、「ESR1」）及びプロゲステロン受容体（以下、「PgR」）の mRNA の発現量が、マイクロアレイ法により検討された。その結果、BT474 及び T47D 細胞株と比較して SKBr3 及び MDA468 細胞株では、ESR1 及び PgR の mRNA 発現量が低いことが示された。本薬 1 μ mol/L で処理した場合、ESR1 及び PgR の mRNA 発現量は、BT474 及び T47D 細胞株では溶媒（0.1% DMSO）処理と比較して 7～11 倍に増加した一方、SKBr3 及び MDA468 細胞株では増加はほとんど認められなかった。

（2）本薬とアロマターゼ阻害剤の併用に関する検討（報告書 CH2009/00070/00）

抗エストロゲン剤であるフルベストラント処理又はエストロゲンを除去した培養条件下では、アロマターゼ阻害剤（以下、「AI」）処理と同様にエストロゲンの作用が抑制されること（「平成 23 年 8 月 15 日付け審査報告書 フェソロデックス筋注 250mg」参照）から、AI 処理の代替としてフルベストラント処理又はエストロゲンを除去した培養条件下で、本薬と AI との併用投与時における以下の検討が行われた。

- BT474 細胞株を用いて、フルベストラント処理又はエストロゲンを除去した培養条件下における本薬のコロニー形成抑制作用が画像解析により検討された。その結果、本薬によるコロニー形成抑制作用が増強された。
- BT474 細胞株を用いて、フルベストラント処理条件下における本薬の細胞増殖抑制作用が細胞内 ATP 量を指標として検討された。その結果、フルベストラント処理条件下において、フルベストラント濃度依存性に本薬の増殖抑制作用が増強された。また、フルベストラントの IC₅₀ 値は、本薬 0.5 μ mol/L との併用処理時は 1.44nmol/L であった一方、フルベストラント単独処理時は 100nmol/L 超であった。

<審査の概略>

HER2 を過剰発現する乳癌に対する本薬の増殖抑制作用は初回承認申請時に示されている（「平成 21 年 2 月 9 日付け審査報告書 タイケルブ錠 250mg」参照）。

申請者は、提出された資料及び以下の知見等から、乳癌に対する本薬と AI との併用投与の有効性が期待できる旨を説明している。

- HER2/PI3K/AKT経路及びエストロゲン/エストロゲン受容体（以下、「ER」）経路を介した細胞内増殖シグナルに関して、エストロゲン/ER経路を介した上皮細胞増殖因子（EGF）遊離促進によるHER2/PI3K/AKT経路の活性化、及びHER2阻害によるエストロゲン/ER経路のシグナル伝達の亢進等のシグナル間の相互制御が報告されていること（Cancer Chemother Pharmacol 2005; 56 Suppl 1: 10-20、Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103: 7795-800）。
- 本薬はp27の遺伝子及びタンパク発現を増加させ（「<提出された資料の概略>（1）乳癌細胞株における遺伝子発現等に対する作用」の項参照）、AIはp27を介して細胞周期停止を起こすことが報告されていること（Clin Cancer Res 2009; 15: 3396-405）から、本薬がAIのp27を介した細胞周期停止作用を増強する可能性が考えられること。

機構は、申請者の説明を了承した。

3. 臨床に関する資料

（i）生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

ラパチニブトシル酸塩水和物（以下、「本薬」）の初回承認審査時において、本薬の薬物動態（以下、「PK」）に及ぼす食事の影響を検討する試験（EGF111582 試験）及び本薬の PK に及ぼす胃内 pH の影響を検討する試験（EGF109275 試験）が実施中であった（「平成 21 年 2 月 9 日付け審査報告書 タイケルブ錠 250mg」参照）。本承認申請において、当該試験

成績が得られ提出された。

<提出された資料の概略>

(1) 海外第 I 相試験 (5.3.1.1 : EGF111582 試験<2009 年 3 月～2011 年 3 月>)

ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 型 (以下、「HER2」) 陽性の手術不能又は再発乳癌を含む固形癌患者 25 例 (PK 解析対象は 12 例) を対象に、本薬の PK に及ぼす食事の影響を検討することを目的とした 3 群 3 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本薬 1,250mg を①低脂肪食 (総カロリー約 283～300kcal、うち脂質約 5%) 摂取 1 時間前、②低脂肪食摂取 1 時間後、又は③高脂肪食 (総カロリー約 800～1,000kcal、うち脂質約 50%) 摂取 1 時間後に単回経口投与することとされた。

本薬の PK パラメータは下表のとおりであった。低脂肪食摂取 1 時間前投与に対する低脂肪食又は高脂肪食摂取 1 時間後投与における、本薬の C_{max} の幾何平均値の比 [90%信頼区間 (以下、「CI」)] は、それぞれ 1.90 [1.49, 2.43] 及び 2.66 [2.08, 3.41] であり、 AUC_{0-24h} の幾何平均値の比 [90%CI] はそれぞれ 1.80 [1.37, 2.37] 及び 2.61 [1.98, 3.43] であった。

以上より、本薬の曝露量は摂食により増加すると考える、と申請者は説明している。

食前又は食後に投与した際の本薬の PK パラメータ

本薬の投与条件	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (h)	AUC_{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
低脂肪食摂取 1 時間前	1.29 [0.86, 1.94]	3.0 (1.5, 8.0)	17.5 [10.7, 28.7]
低脂肪食摂取 1 時間後	2.52 [1.96, 3.25]	3.9 (3.0, 6.0)	32.7 [23.7, 45.2]
高脂肪食摂取 1 時間後	3.65 [2.80, 4.75]	5.0 (2.5, 10.0)	48.7 [36.8, 64.3]

幾何平均値 [95%CI]、n=12、*：中央値 (範囲)

(2) エソメプラゾールとの薬物相互作用試験 (5.3.3.4 : EGF109275 試験<2009 年 3 月～11 月>)

HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者 17 例 (PK 解析対象は 17 例) を対象に、本薬の PK に及ぼすプロトンポンプ阻害剤であるエソメプラゾールマグネシウム水和物 (以下、「エソメプラゾール」) の影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、第 1 期において本薬 1,250mg を空腹時に 1 週間 1 日 1 回 (以下、「QD」) 反復経口投与し、第 2 期において本薬 1,250mg 及びエソメプラゾール 40mg をそれぞれ空腹時及び食事摂取 3 時間後に 1 週間 QD 反復経口投与することとされた。

その結果、本薬単独投与時 (第 7 日目) に対するエソメプラゾール併用投与時 (第 7 日目) における本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.87 [0.76, 1.01] 及び 0.85 [0.74, 0.99] であり、エソメプラゾールの併用投与により本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} がそれぞれ 13 及び 15%低下した。

以上より、エソメプラゾール等のプロトンポンプ阻害剤と本薬を併用投与した際に、本薬の曝露量が低下することが示された、と申請者は説明している。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

本薬の初回承認審査時において、P-糖タンパク (以下、「P-gp」) の基質の PK に及ぼす本薬の影響を検討する試験 (EGF110557 試験) が実施中であった (「平成 21 年 2 月 9 日付け審査報告書 タイケルブ錠 250mg」参照)。本承認申請において、当該試験成績が得られ提出された。

<提出された資料の概略>

癌患者における本薬の PK は、本薬単独投与時及びレトロゾールとの併用投与時について検討された。また、ジゴキシンの PK に及ぼす本薬の影響が検討された。

(1) 海外第 I 相試験 (5.3.3.4 : EGF10030 試験<2004 年 1 月~2005 年 4 月>)

ホルモン受容体 (以下、「HR」) 陽性の手術不能又は再発乳癌を含む固形癌患者 39 例 (PK 解析対象は 18 例) を対象に、本薬とレトロゾールとの併用投与時における PK 等を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、グループ 1 では本薬 1,500mg を第 1~23 日目に QD 反復経口投与するとともに、レトロゾール 2.5mg を第 8 日目に単回経口投与することとされ、グループ 2 ではレトロゾール 2.5mg を第 1~28 日目に QD 反復経口投与するとともに、本薬 1,500mg を第 21 又は 28 日目に単回経口投与することとされた。

その結果、本薬単独投与時に対するレトロゾール併用投与時における本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.78 [0.57, 1.06] 及び 0.84 [0.62, 1.13] であった。また、レトロゾール単独投与時に対する本薬併用投与時におけるレトロゾールの C_{max} 及び AUC_{0-24h} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 0.90 [0.79, 1.02] 及び 0.94 [0.79, 1.11] であった。

以上より、本薬とレトロゾールを併用投与した際に、薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

(2) 薬物相互作用試験

ジゴキシンの薬物相互作用試験 (5.3.3.4 : EGF110557 試験<2008 年 4 月~2009 年 7 月>)

HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者 17 例 (PK 解析対象は 17 例) を対象に、ジゴキシンの (P-gp 基質) の PK に及ぼす本薬の影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

用法・用量は、ジゴキシリン 0.5mg を第 1 及び 9 日目に単回経口投与するとともに、本薬 1,500mg を第 2~9 日目に QD 反復経口投与することとされた。

その結果、ジゴキシリン単独投与時に対する本薬併用投与時におけるジゴキシンの C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90%CI] は、それぞれ 2.13 [1.83, 2.48] 及び 1.80 [1.39, 2.34] であり、本薬の併用投与によりジゴキシンの C_{max} 及び AUC_{inf} がそれぞれ 113 及び 80% 上昇した。

以上より、本薬と P-gp 基質を併用投与した際に、P-gp 基質の曝露量が上昇することが示された、と申請者は説明している。

<審査の概略>

(1) 薬物動態学的相互作用について

申請者は、本薬とアロマターゼ阻害剤 (以下、「AI」) (レトロゾール、エキセメスタン及びアナストロゾール) との併用投与時に薬物動態学的相互作用が発現する可能性について、以下のように説明している。

レトロゾール及びエキセメスタンについては、それぞれ海外第 I 相試験 (EGF10030 試験) の結果 (「<提出された資料の概略> (1) 海外第 I 相試験」の項参照) 及び下記の検討内容から、併用投与時に薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考える。

- *in vitro* において、エキセメスタンはシトクロム P450 (以下、「CYP」) 3A に対する阻害及び誘導作用を示さなかったこと (Eur J Cancer 1999; 35: S294) から、エキセメスタンが CYP3A の基質である本薬 (「平成 21 年 2 月 9 日付け審査報告書 タイケルブ錠 250mg」参照) の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考えること。
- エキセメスタンと 4-hydroxy-tamoxifen (P-gp 及び乳癌耐性タンパク (以下、「BCRP」)

基質)との薬物相互作用試験において、エキセメスタンとの併用投与は 4-hydroxy-tamoxifen の PK に影響を及ぼさなかったこと (J Pharmacol Exp ther 2011; 337: 710-7) から、エキセメスタンが P-gp 及び BCRP の基質である本薬 (「平成 21 年 2 月 9 日付け審査報告書 タイケルブ錠 250mg」参照) の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考えること。

- CYP3A4 の基質であるエキセメスタンとケトコナゾール (強い CYP3A 阻害剤) との薬物相互作用試験において、ケトコナゾールはエキセメスタンの PK に影響を及ぼさなかったこと (「アロマシン錠 25mg 添付文書」参照) から、CYP3A4 に対する阻害作用を示す本薬 (「平成 21 年 2 月 9 日付け審査報告書 タイケルブ錠 250mg」参照) がエキセメスタンの PK に影響を及ぼす可能性は低いと考えること。なお、エキセメスタンが P-gp、BCRP 及び有機アニオン輸送ポリペプチド (以下、「OATP」) 1B1 の基質であることを示した報告はないことから、P-gp、BCRP 及び OATP1B1 に対する阻害作用を示す本薬 (「平成 21 年 2 月 9 日付け審査報告書 タイケルブ錠 250mg」参照) がエキセメスタンの PK に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

アナストロゾールについては、アナストロゾールは P-gp 及び CYP3A4 の基質であること (J Pharm Sci 2013; 102: 3309-19、Br J Clin Pharmacol 2010; 70: 854-69) から、CYP3A4 及び P-gp に対する阻害作用を示す本薬 (「平成 21 年 2 月 9 日付け審査報告書 タイケルブ錠 250mg」参照) との併用投与時に薬物動態学的相互作用が発現し、アナストロゾールの曝露量が上昇する可能性が考えられるが、下記の点を考慮すると、本薬の PK が影響を受ける可能性は低いと考える。

- 本薬は CYP3A の基質である (「平成 21 年 2 月 9 日付け審査報告書 タイケルブ錠 250mg」参照) もの、*in vitro* において CYP3A4 に対する阻害作用を示すアナストロゾールとタモキシフェン (CYP3A 基質) との薬物相互作用試験において、薬物動態学的相互作用は認められなかったこと (「アリミデックス錠 1mg 添付文書」参照)。
- 本薬は P-gp 及び BCRP の基質である (「平成 21 年 2 月 9 日付け審査報告書 タイケルブ錠 250mg」参照) もの、アナストロゾールの P-gp 及び BCRP に対する阻害作用を示した報告はないこと。

なお、EU における製造販売後の安全性情報において、現時点で AI 併用時と非併用時との間で、本薬の副作用の発現状況に明確な差異は認められていない。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬とエキセメスタン又はアナストロゾールとの併用投与時の薬物動態学的相互作用に関して検討した臨床試験成績は得られていないことから、当該成績については、公表論文を含め引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(2) AI との併用投与時における本薬の PK の国内外差について

機構は、AI との併用投与時における本薬の PK の国内外差について説明を求め、申請者は、以下の点を考慮すると、国内外差が生じる可能性は低いと考える旨を回答した。

- 本薬の単独投与時における PK に明確な国内外差はないと考えられたこと (「平成 21 年 2 月 9 日付け審査報告書 タイケルブ錠 250mg」参照)。
- AI との併用投与が本薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いと考えること (「＜提出された資料の概略＞ (1) 海外第 I 相試験」及び「(1) 薬物動態学的相互作用について」の項参照)。

機構は、申請者の説明を了承した。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

有効性及び安全性に関する評価資料として、海外第Ⅲ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験の計 2 試験が提出された。また、参考資料として、海外第Ⅰ相試験 4 試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外	EGF30008	Ⅲ	HR 陽性かつ HER2 陽性の手術不能又は再発閉経後乳癌	1,286 ①642 ②644	レトロゾール 2.5mg を QD 経口投与するとともに、①本薬 1,500mg 又は②プラセボを QD 経口投与	有効性 安全性
	国際共同	EGF106708 (ALTTO) *	Ⅲ	HER2 陽性の術後乳癌	4,613 ①1,147 ②1,168 ③1,143 ④1,155	①トラスツズマブ（初回 8mg/kg、2 回目を以降 6mg/kg）を 3 週間間隔で 52 週間静脈内投与 ②本薬 1,500mg を QD 52 週間経口投与 ③トラスツズマブ（初回 4mg/kg、2 回目を以降 2mg/kg）を 1 週間間隔で 12 週間静脈内投与した後、6 週間休薬し、本薬 1,500mg を QD 34 週間経口投与 ④トラスツズマブ（初回 8mg/kg、2 回目を以降 6mg/kg）を 3 週間間隔で 52 週間静脈内投与するとともに、本薬 1,000mg を QD 52 週間経口投与	有効性 安全性
参考	海外	EGF10030	Ⅰ	HR 陽性の手術不能又は再発乳癌を含む固形癌	39 ①1 ②4 ③34	①レトロゾール 2.5mg を QD 経口投与 ②本薬 1,250mg 及びレトロゾール 2.5mg を QD 経口投与 ③本薬 1,500mg 及びレトロゾール 2.5mg を QD 経口投与	安全性 PK
	海外	EGF111582	Ⅰ	HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌を含む固形癌	25	本薬 1,250mg を QD 低脂肪食摂取 1 時間前、低脂肪食摂取 1 時間後又は高脂肪食摂取 1 時間後に単回経口投与	安全性 PK
	海外	EGF110557	Ⅰ	HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌	パート 1 : 17 パート 2 : 10 ①2 ②8	パート 1 : ジゴキシン 0.5mg を第 1 及び 9 日目に単回経口投与するとともに、本薬 1,500mg を第 2～9 日目に QD 経口投与 パート 2 : ①本薬 1,500mg を QD 経口投与 ②3 週間を 1 サイクルとして、カペシタビン 1,000mg/m ² を BID 2 週間経口投与するとともに、本薬 1,250mg を QD 経口投与	安全性 PK
	海外	EGF109275	Ⅰ	HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌	①17 ②16	①本薬 1,250mg を空腹時に QD 1 週間経口投与 ②本薬 1,250mg 及びエソメプラゾール 40mg をそれぞれ空腹時及び食事摂取 3 時間後に QD 1 週間経口投与	安全性 PK

HR：ホルモン受容体、HER2：ヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 型、QD：1 日 1 回、BID：1 日 2 回、トラスツズマブ：トラスツズマブ（遺伝子組換え）、エソメプラゾール：エソメプラゾールマグネシウム水和物、PK：薬物動態、*：デザイン 1 のみを抜粋（「＜評価資料＞（2）国際共同試験」の項参照）

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK 等に関する試験成績は、「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

<評価資料>

(1) 海外臨床試験

海外第Ⅲ相試験（5.3.5.1：EGF30008 試験<2003年12月～20■年■月〔総括報告書のデータカットオフ：20■年■月■日、簡易報告書のデータカットオフ：20■年■月■日〕>）

HR陽性かつHER2陽性の手術不能又は再発閉経後乳癌患者（目標症例数：1,280例^{*1}）を対象に、本薬とレトロゾールとの併用投与（以下、「本薬群」）とプラセボとレトロゾールとの併用投与（以下、「プラセボ群」）との有効性及び安全性を比較することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、海外212施設で実施された。

^{*1}：試験開始時点では、本薬の有効性が期待できる患者集団が不明であったことから、HR陽性の患者が本試験の対象とされ、無作為化された全例を有効性の解析対象とし、目標症例数は760例と設定された。しかしながら、本薬の初回承認審査時に検討した手術不能又は再発乳癌患者を対象に本薬とカペシタビンとの併用投与の有効性及び安全性を検討した海外第Ⅲ相試験（以下、「EGF100151試験」）等の結果、本薬の有効性はHER2陽性の患者において期待できると判断されたこと（「平成21年2月9日付け審査報告書 タイケルブ錠250mg」参照）から、HER2陽性集団における本薬群とプラセボ群との比較の検出力を担保するため、目標症例数を1,280例に変更する治験実施計画書の改訂（20■年■月■日付け）が行われた。

用法・用量は、レトロゾール2.5mgをQD経口投与するとともに、本薬1,500mg又はプラセボをQD経口投与することとされ、病勢進行又は治験中止基準に合致するまで投与を継続することとされた。

本試験に登録され無作為化された1,286例（本薬群：642例、プラセボ群：644例）全例がintent-to-treat（以下、「ITT」）集団とされ、うち、HER2陽性の患者219例（本薬群：111例、プラセボ群：108例）がHER2陽性集団として有効性の解析対象^{*2}とされた。また、ITT集団のうち、プラセボ群に割り付けられた14例に本薬とレトロゾールとの併用投与が行われ、かつ8例（本薬群：2例、プラセボ群：6例）には治験薬が投与されなかったため、1,278例（本薬群：654例、プラセボ群：624例）が安全性の解析対象とされた。

^{*2}：試験開始時点では、主要な有効性の解析対象はITT集団とされたが、上記のEGF100151試験等の結果から本薬の有効性はHER2陽性集団において期待できると判断されたこと（「平成21年2月9日付け審査報告書 タイケルブ錠250mg」参照）から、主要な有効性の解析対象集団をHER2陽性の患者に変更する治験実施計画書の改訂（20■年■月■日付け）が行われた。

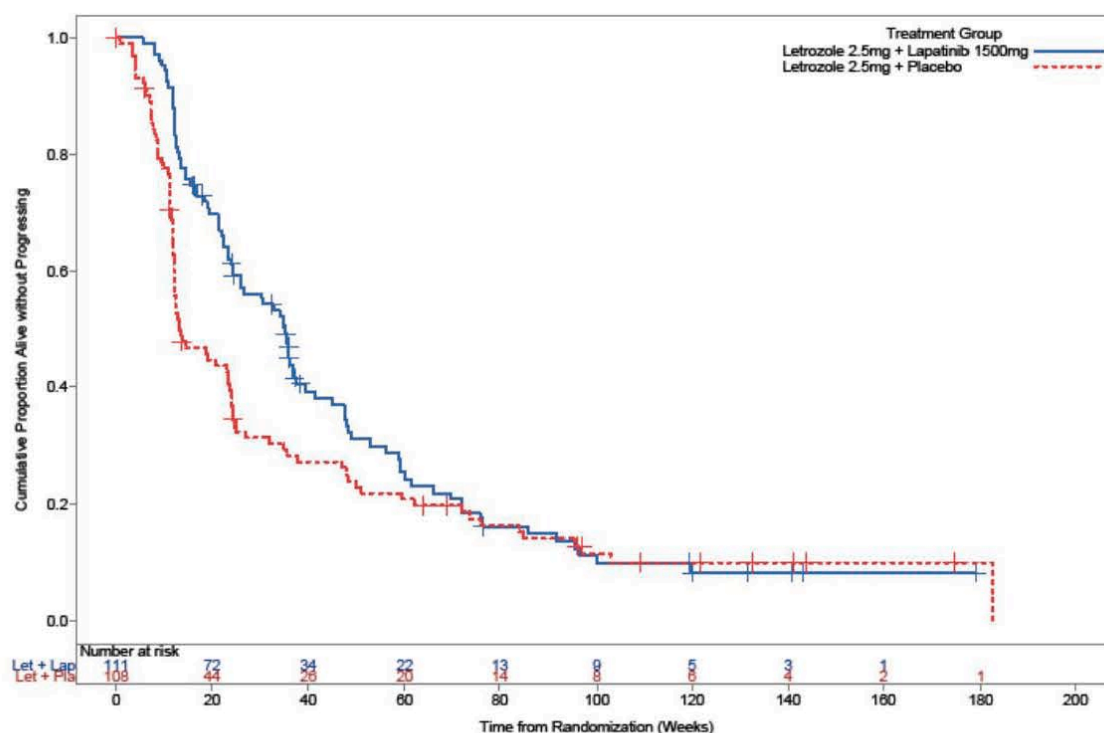
本試験の主要評価項目は、試験開始時点では治験責任医師判定に基づく無増悪期間（以下、「TTP」）と設定された。しかしながら、TTPと比較して無増悪生存期間（以下、「PFS」）がより真のエンドポイントである全生存期間（以下、「OS」）と相関すること等から、TTPよりもPFSが主要評価項目として望ましい旨の米国食品医薬品局（FDA）のガイダンス（FDA Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics, 2007）及び欧州医薬品庁（EMA）のガイドライン（Guideline on the Evaluation of Anticancer Medicinal Products in Man, CPMP/EWP/205/95/Rev.3/Corr）が発出されたことから、治験実施計画書が改訂（20■年■月■日付け）され、PFSに変更された。

有効性について、治験責任医師判定に基づくPFSの結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ下表及び下図のとおりであり、本薬群のプラセボ群に対する優越性が示された。

PFS の解析結果 (HER2 陽性集団、治験責任医師判定、20 年 月 日データカットオフ)

	本薬群	プラセボ群
例数	111	108
死亡又は増悪数 (%)	88 (79.3)	89 (82.4)
中央値 [95%CI] (週)	35.4 [24.1, 39.4]	13.0 [12.0, 23.7]
ハザード比 [95%CI] *1	0.71 [0.53, 0.96]	
p 値 (両側) *2,*3	0.019	

CI: 信頼区間、*1: Pike推定値、*2: 病変部位 (骨転移のみ、内臓又は軟部組織への転移)、及び術後補助内分泌療法終了から無作為化までの期間 (6カ月以上又は術後補助内分泌療法歴がない、6カ月未満) を層別因子とした層別log-rank検定、*3: 有意水準両側0.05



PFS の Kaplan-Meier 曲線 (HER2 陽性集団、治験責任医師判定、20 年 月 日データカットオフ)

安全性について、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡に至った有害事象は、本薬群で 8 例、プラセボ群で 8 例に認められた。死因は本薬群で敗血症性ショック/横紋筋融解/急性腎不全、肺感染/敗血症性ショック、転移性乳癌、肝機能異常、腸管虚血、敗血症/多臓器不全、腎不全及び脳血管発作各 1 例、プラセボ群で脳血管発作、心肺停止、呼吸困難、低血圧、心筋梗塞、出血性膵炎、交通事故及びリンパ腫/急性心筋梗塞/小腸閉塞各 1 例であった。このうち、本薬群の肝機能異常 1 例、プラセボ群の呼吸困難及び心筋梗塞各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(2) 国際共同試験

国際共同第Ⅲ相試験 (5.3.5.1: EGF106708 試験 (ALTTO 試験) <2007 年 5 月～2013 年 12 月>)

HER2陽性乳癌の術後患者 (目標症例数: 8,000例) を対象に、①トラスツズマブ (遺伝子組換え) (以下、「トラスツズマブ」) 単独群、②本薬単独群、③トラスツズマブ投与後、本薬を逐次投与する群 (以下、「トラスツズマブー本薬逐次群」)、及び④トラスツズマブと本薬との併用群 (以下、「トラスツズマブ/本薬併用群」) の術後補助化学療法としての有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検無作為化比較試験が、本邦を含む44カ国945

施設で実施された。なお、本承認申請において、本試験成績については、本薬とAIとの併用投与がされた日本人患者14例における本薬とAIとの併用投与の安全性等を検討することを目的に提出され、また、適合性調査及びGCP実施調査についても本薬とAIとの併用投与がされた日本人患者に限定して実施されていることから、以下の記載では安全性に関する内容を中心に記載する。

日本人患者が組み入れられたデザイン1の用法・用量は、以下のとおりであり、再発又は治験中止基準に合致しない限り52週まで継続することとされた。なお、HR陽性の患者にはAI等の内分泌療法を併用することが許容された。なお、デザイン2は、投与開始から12週間は、パクリタキセル80mg/m²を1週間間隔、又はドセタキセル水和物（以下、「ドセタキセル」）75mg/m²を3週間間隔で静脈内投与を、デザイン2Bは、投与開始から18週間は、ドセタキセル75mg/m²及びカルボプラチン（AUC 6mg・min/mL相当量）を3週間間隔で静脈内投与を、デザイン1に準じたトラスツズマブ及び本薬の投与に追加して行うこととされた。

- ① トラスツズマブ単独群：トラスツズマブ（初回8mg/kg、2回目以降6mg/kg）を3週間間隔で52週間静脈内投与
- ② 本薬単独群：本薬1,500mgをQD 52週間経口投与
- ③ トラスツズマブー本薬逐次群：トラスツズマブ（初回4mg/kg、2回目以降2mg/kg）を1週間間隔で12週間静脈内投与した後、6週間休薬し、本薬1,500mgをQD 34週間経口投与
- ④ トラスツズマブ/本薬併用群：トラスツズマブ（初回8mg/kg、2回目以降6mg/kg）を3週間間隔で52週間静脈内投与するとともに、本薬1,000mgをQD 52週間経口投与

本試験に登録された8,381例（トラスツズマブ単独群：2,097例、本薬単独群：2,100例、トラスツズマブー本薬逐次群：2,091例、トラスツズマブ/本薬併用群：2,093例）全例がITT集団として、有効性の解析対象とされた。また、ITT集団のうち、治験薬の投与を1回以上受けた8,270例（トラスツズマブ単独群：2,076例、本薬単独群：2,057例、トラスツズマブー本薬逐次群：2,076例、トラスツズマブ/本薬併用群：2,061例）が安全性の解析対象とされた。日本人患者において本薬と併用されたAIの内訳は、レトロゾール4例、アナストロゾール8例、エキセメスタン1例及び複数のAI 1例であった。

安全性について、投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡に至った有害事象は、トラスツズマブ単独群で 9 例、本薬単独群で 15 例、トラスツズマブー本薬逐次群で 14 例、トラスツズマブ/本薬併用群で 9 例に認められた。死因はトラスツズマブ単独群で急性骨髄性白血病 2 例、うっ血性心不全、心筋梗塞、うつ病、胃腺癌、腸管腺癌、第 2 原発性悪性疾患及び敗血症各 1 例、本薬単独群でうっ血性心不全、死亡、急性冠動脈症候群、不整脈、結腸癌、胃癌、肝硬変、肝機能異常、C 型肝炎、低ナトリウム血症、中枢神経系転移、髄膜転移、肺炎、肺塞栓症及び交通事故各 1 例、トラスツズマブー本薬逐次群で心不全 2 例、うっ血性心不全、心停止/脳低酸素症、死亡、うつ病、一酸化炭素中毒、自殺既遂、対側乳癌、肝細胞癌、悪性黒色腫、卵巣新生物、腎癌及び突然死各 1 例、トラスツズマブ/本薬併用群で急性リンパ性白血病/急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、うっ血性心不全、心停止、アルコール中毒、胆嚢新生物、虚血性心筋症、白血病及び小細胞肺癌各 1 例であった。このうち、トラスツズマブ単独群のうっ血性心不全、急性骨髄性白血病及び敗血症各 1 例、本薬単独群のうっ血性心不全、死亡、肝硬変及び肝機能異常各 1 例、トラスツズマブー本薬逐次群のうっ血性心不全、死亡及び心不全各 1 例、トラスツズマブ/本薬併用群のうっ血性心不全及び急性リンパ性白血病各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

なお、本薬と AI が併用投与された日本人患者 14 例のうち投与期間中又は最終投与後 30 日以内の死亡に至った有害事象は認められなかった。

<参考資料>

(1) 臨床薬理試験

固形癌及び HER2 陽性の乳癌患者を対象とした以下の臨床薬理試験 3 試験が提出され（「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照）、投与期間中又は投与終了後 8 日以内の死亡は認められなかった。

- 1) 海外第 I 相試験 (5.3.1.1 : EGF111582 試験<2009 年 3 月～2011 年 3 月>)
- 2) 海外第 I 相試験 (5.3.3.4 : EGF110557 試験<2008 年 4 月～2009 年 7 月>)
- 3) 海外第 I 相試験 (5.3.3.4 : EGF109275 試験<2009 年 3 月～11 月>)

(2) 海外臨床試験

海外第 I 相試験 (5.3.3.4/5.3.5.2 : EGF10030 試験<2004 年 1 月～2005 年 4 月>)

HR陽性の手術不能又は再発乳癌を含む固形癌患者（目標症例数：51例）を対象に、本薬とレトロゾールとの併用投与の安全性、忍容性及びPKを検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外3施設で実施された。

用法・用量は、レトロゾール2.5mgをQD経口投与するとともに、本薬750mg、1,000mg、1,250mg又は1,500mgをQD経口投与することとされた。

本試験に登録された39例全例に治験薬が投与され、安全性の解析対象とされた。

本薬1,500mg QDとレトロゾール2.5mg QDを併用投与された1/8例において用量制限毒性が認められ（下痢1例）、推奨投与量は本薬1,500mg QDとレトロゾール2.5mg QDの併用投与とされた。

安全性について、投与期間中又は最終投与後28日以内の死亡に至った有害事象は、本薬1,500mgとレトロゾールとの併用投与の1例に認められた。死因は呼吸不全であり、治験薬との因果関係は否定された。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、提出された資料のうち、本薬と AI との併用投与の有効性及び安全性を評価する上で最も重要な臨床試験は、HR 陽性かつ HER2 陽性の手術不能又は再発閉経後乳癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（以下、「EGF30008 試験」）であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、機構は、HR 陽性かつ HER2 陽性の手術不能又は再発の日本人閉経後乳癌患者に対する本薬と AI との併用投与の有効性及び安全性について検討した臨床試験は実施されておらず、日本人患者に対する本薬と AI との併用投与の有効性に関する臨床試験成績は提出されていないものの、以下に示す EGF30008 試験の利用可能性に関する検討の結果、EGF30008 試験成績を基に評価することは可能であると判断した。さらに、日本人患者に対する本薬と AI との併用投与の安全性については、HER2 陽性乳癌の術後患者を対象として、EGF30008 試験と同一の用法・用量を含む用法・用量で実施された国際共同第Ⅲ相試験（EGF106708 試験、以下、「ALTTO 試験」）に組み入れられた日本人 14 例（本薬とレトロゾールとの併用投与：4 例、本薬とレトロゾール以外の AI であるアナストロゾール又はエキセメスタンとの併用投与：10 例）についても検討することとした。

EGF30008 試験の利用可能性について

機構は、EGF30008 試験成績を基に、日本人乳癌患者に対する本薬とレトロゾールとの併用投与の有効性及び安全性について評価することが可能か否かについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

①手術不能又は再発乳癌に対して本薬及びレトロゾールはいずれも承認されており、いずれの薬剤ともに使用経験が十分に蓄積されていること、②本薬とレトロゾールとの併用投与において薬物動態学的相互作用は認められていないこと（「(ii) <審査の概略> (1)

薬物動態学的相互作用について」の項参照)、並びに③下記の点を考慮すると、乳癌の診断、治療体系及び治療成績が国内外で類似していることから、日本人の乳癌患者に対する本薬とレトロゾールとの併用投与の有効性及び安全性については、EGF30008 試験成績を基に評価することは可能と考える。

- 国内外いずれにおいても、乳癌の組織分類及び病期分類には、それぞれ American Joint Committee on Cancer (AJCC) の分類が用いられており、また、HER2 の発現の有無は、米国臨床腫瘍学会 (ASCO) 及び米国病理学会 (CAP) の合同ガイドライン (J Clin Oncol. 2013; 31: 3997-4013) に準じて診断されていること。
- 乳癌に関する国内外の代表的な診療ガイドラインである米国 National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer (以下、「NCCN ガイドライン」) (v.1.2015) と科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 1. 治療編 2013 年版 日本乳癌学会編 (金原出版株式会社、2013 年) を比較した結果、HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に対する治療体系に明確な国内外差はなく、治療成績においても明確な国内外差は報告されていないこと。

機構は、申請者の説明を了承した。

(2) 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、HR 陽性かつ HER2 陽性の手術不能又は再発閉経後乳癌患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

1) 対照群の設定について

申請者は、EGF30008 試験における対照群として、プラセボとレトロゾールとの併用投与を設定したことの適切性について、以下のように説明している。

EGF30008 試験の計画時 (2003 年)、HER2 の発現状況にかかわらず、HR 陽性の手術不能又は再発閉経後乳癌患者に対する一次内分泌療法としてレトロゾール、アナストロゾール及びエキセメスタンが推奨されていた (N Engl J Med 2003; 348: 2431-42)。また、レトロゾール、アナストロゾール及びエキセメスタンの間で、有効性及び安全性において臨床的な差異はないと考えられていた。

以上より、HR 陽性の手術不能又は再発閉経後乳癌患者を対象とした EGF30008 試験の対照群として、プラセボとレトロゾールとの併用投与を設定したことは適切であったと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

2) 有効性の評価項目について

申請者は、EGF30008試験の主要評価項目としてPFSを設定したことについて、手術不能又は再発閉経後乳癌患者において、PFSの延長により疾患進行に伴い発生する症状の発現を遅らせることで、患者の生活の質 (QOL) の改善が期待できる旨が報告されていること (Oncologist 2010; 15: 944-53等) 等から、適切であったと考える旨を説明している。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

手術不能又は再発閉経後乳癌患者に対する治療は延命を目的として実施されることから、EGF30008試験の主要評価項目としてOSを設定すべきであったと考える。一方、当該患者におけるPFSの延長には一定の臨床的意義があり、PFSに基づく有効性評価が可能な場合もあると考える。

以上より、本薬の有効性評価については、OSの結果についても確認した上で、主要評価項目とされたPFSの結果に基づき評価を行うことは可能と判断した。

3) 有効性の評価結果について

EGF30008試験の主要評価項目とされた、治験責任医師判定に基づくPFSの結果について、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示された（「＜提出された資料の概略＞＜評価資料＞（1）海外臨床試験」の項参照）。感度分析として実施された独立判定によるPFSの結果は下表のとおりであった。

PFSの解析結果（HER2陽性集団、独立判定、2017年12月14日データカットオフ）		
	本薬群	プラセボ群
例数	111	108
死亡又は増悪数（%）	49（44.1）	52（48.1）
中央値［95%CI］（週）	60.0［42.3, 82.6］	35.4［16.0, 61.1］
ハザード比［95%CI］ ^{*1}	0.64［0.43, 0.96］	
p値（両側） ^{*2}	0.022	

CI：信頼区間、^{*1}：Pike推定値、^{*2}：病変部位（骨転移のみ、内臓又は軟部組織への転移）、及び術後補助内分泌療法終了から無作為化までの期間（6カ月以上又は術後補助内分泌療法歴がない、6カ月未満）を層別因子とした層別log-rank検定

また、本試験においては、HER2陽性集団において統計学的な有意差が認められた場合には、副次解析としてITT集団における治験責任医師判定に基づくPFSについて解析する計画であり、当該解析結果は下表のとおりであった。なお、探索的に解析されたHER2陰性集団（本薬群：478例、プラセボ群：474例）における治験責任医師判定に基づくPFSについて、中央値［95%CI］（週）は本薬群59.7［48.6, 69.7］、プラセボ群58.3［47.9, 62.0］であり、プラセボ群に対するハザード比［95%CI］は0.90［0.77, 1.05］であった。

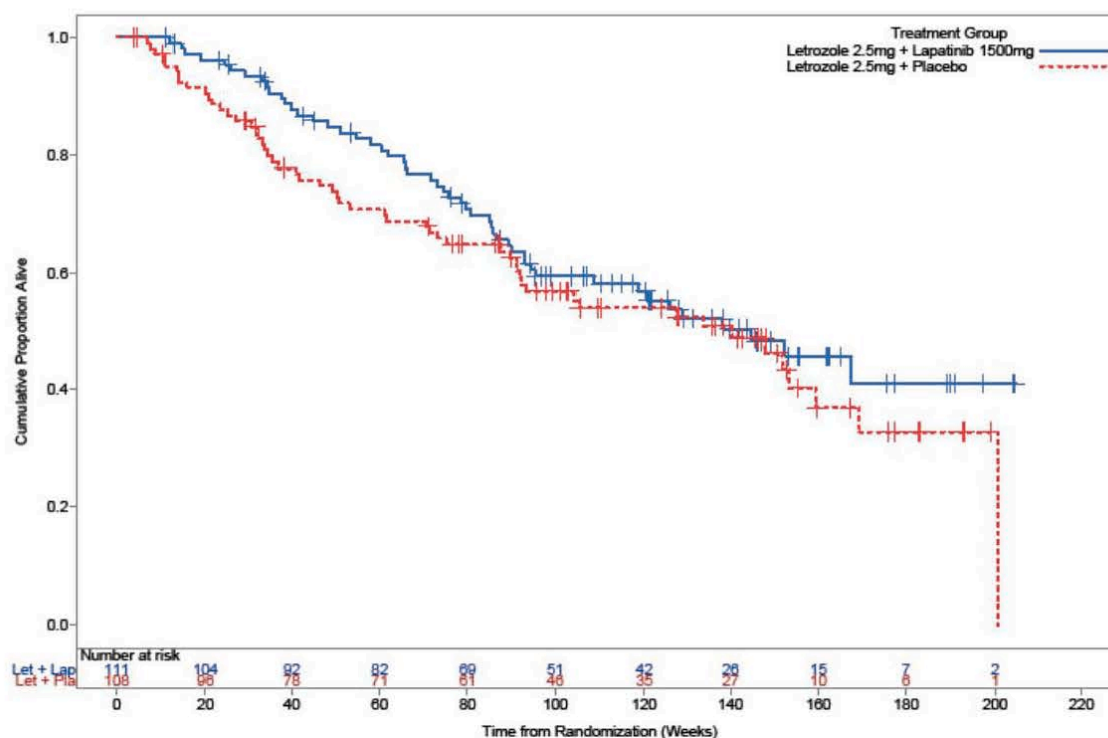
PFSの解析結果（ITT集団、治験責任医師判定、2017年12月14日データカットオフ）		
	本薬群	プラセボ群
例数	642	644
死亡又は増悪数（%）	413（64.3）	476（73.9）
中央値［95%CI］（週）	51.7［47.6, 59.6］	47.0［36.9, 50.9］
ハザード比［95%CI］ ^{*1}	0.86［0.76, 0.98］	
p値（両側） ^{*2,*3}	0.026	

CI：信頼区間、^{*1}：Pike推定値、^{*2}：病変部位（骨転移のみ、内臓又は軟部組織への転移）、及び術後補助内分泌療法終了から無作為化までの期間（6カ月以上又は術後補助内分泌療法歴がない、6カ月未満）を層別因子とした層別log-rank検定、^{*3}：有意水準両側0.05

さらに、副次評価項目の一つとされたOSの結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ下表及び下図のとおりであった。

OSの解析結果（HER2陽性集団、2017年12月14日データカットオフ）		
	本薬群	プラセボ群
例数	111	108
死亡数（%）	50（45.0）	54（50.0）
中央値［95%CI］（週）	144.7［95.6, NE］	140.3［92.1, 159.4］
ハザード比［95%CI］ [*]	0.77［0.52, 1.14］	
p値（両側） [*]	0.185	

CI：信頼区間、NE：推定不能、^{*}：ベースラインのPerformance Status（0、1以上）、転移部位数（3箇所以上、3箇所未満）、HRの状態（陽性、陰性、不明）、乳癌と診断されてから転移を認めるまでの期間、転移部位（骨転移のみ、内臓又は軟部組織への転移）により調整したCox回帰



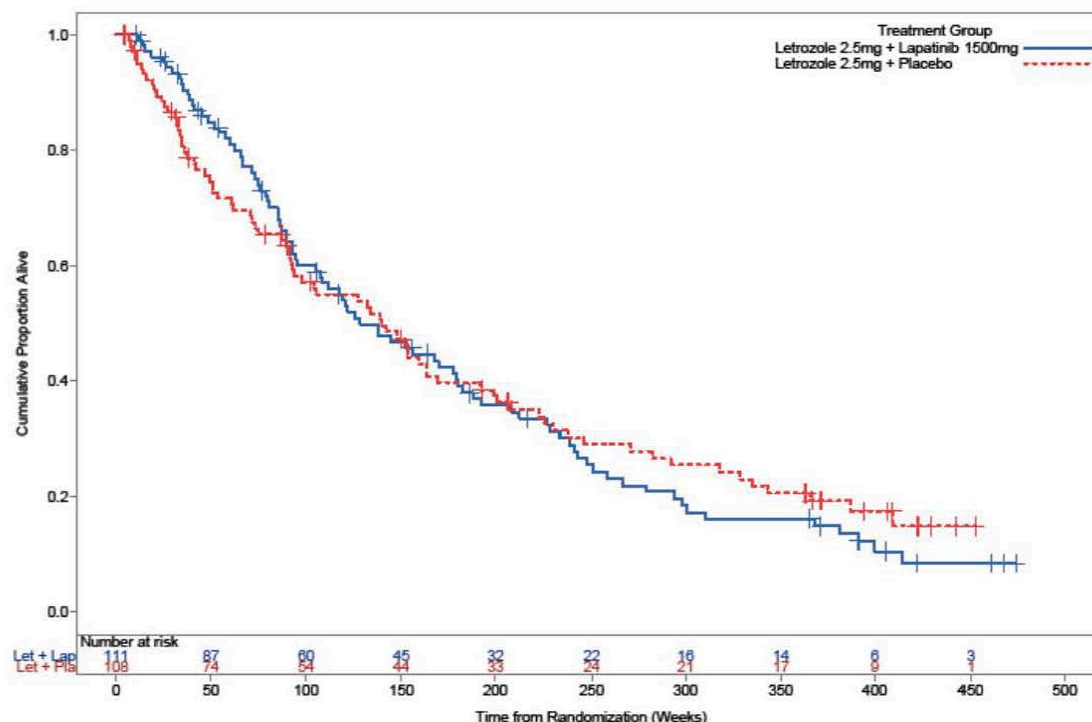
OSのKaplan-Meier曲線（HER2陽性集団、2017年10月10日データカットオフ）

上記のOSの解析時点におけるOSのイベント発生率は47%であり、41%の患者ではOSに関する追跡調査が継続中であったため、欧州医薬品庁（EMA）から、より多くのOSイベントが観察された時点でOSの最終解析を実施するよう承認時に指示された。当該指示に基づき、上記の追跡調査を継続している患者の75%以上で死亡イベントが発生した時点でOSの最終解析が実施され、当該解析の結果及びKaplan-Meier曲線は、それぞれ下表及び下図のとおりであった。

OSの最終解析結果（HER2陽性集団、2017年10月10日データカットオフ）

	本薬群	プラセボ群
例数	111	108
死亡数（%）	86（77.5）	78（72.2）
中央値 [95%CI]（週）	128.7 [105.3, 179.7]	140.3 [92.6, 169.3]
ハザード比 [95%CI] *	0.97 [0.70, 1.33]	
p 値（両側） *	0.848	

CI：信頼区間、*：ベースラインのPerformance Status（0、1以上）、転移部位数（3箇所以上、3箇所未満）、中央判定によるHRの状態（陽性、陰性、不明）、乳癌と診断されてから転移を認めるまでの期間、転移部位（骨転移のみ、内臓又は軟部組織への転移）により調整したCox回帰



OSの最終解析のKaplan-Meier曲線（HER2陽性集団、2017年12月14日データカットオフ）

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

EGF30008試験において、HR陽性かつHER2陽性の手術不能又は再発閉経後乳癌患者で、主要評価項目とされた治験責任医師判定に基づくPFSに加え、独立判定によるPFSについても、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示された。また、プラセボ群と比較して本薬群でOSを短縮する傾向は認められなかった。

以上の結果等より、HR陽性かつHER2陽性の手術不能又は再発閉経後乳癌患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

(3) 安全性について（有害事象については、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

機構は、以下に示す検討の結果、本薬の安全性プロファイルについて、既承認の用法・用量との間に明確な差異はなく、また、本承認申請において新たに問題となる有害事象の発現は認められていないことから、レトロゾール以外のAIを含め、本薬とAIを併用投与する場合においても、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、休薬・減量・中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

ただし、初回承認審査時に本薬投与時に注意を要する有害事象と判断した事象（心臓毒性、消化器関連事象、間質性肺疾患（ILD）、肝機能障害（ビリルビン上昇を含む）、皮膚関連事象及び過敏症）（「平成21年2月19日付け審査報告書 タイケルブ錠 250mg」参照）の発現には、本薬とAIを併用投与する場合においても同様に注意すべきであり、製造販売後の安全対策については、現行の内容を継続して実施する必要があると判断した。

1) 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、EGF30008試験において認められた安全性情報を基に、手術不能又は再発乳癌患者に対して本薬とレトロゾールを併用投与した際の安全性プロファイルについて、以

下のように説明している。

EGF30008 試験において、本薬群及びプラセボ群の安全性の概要は下表のとおりであった。

安全性の概要 (EGF30008 試験)		
	例数 (%)	
	本薬群 654 例	プラセボ群 624 例
全有害事象	628 (96.0)	536 (85.9)
Grade 3 以上の有害事象	252 (38.5)	152 (24.4)
重篤な有害事象	144 (22.0)	94 (15.1)
死亡に至った有害事象	8 (1.2)	8 (1.3)
投与中止に至った有害事象	95 (14.5)	35 (5.6)
休薬に至った有害事象	159 (24.3)	56 (9.0)
減量に至った有害事象	49 (7.5)	4 (0.6)

プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 20%以上高かった有害事象は、全 Grade では、下痢（本薬群：64.1%、プラセボ群：19.9%、以下、同順）及び発疹（44.3%、12.8%）であった。プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、下痢（9.2%、1.0%）であった。

プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 1%以上高かった重篤な有害事象は、下痢（2.3%、0.3%）及び駆出率減少（2.6%、1.3%）であった。また、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が 1%以上高かった投与中止に至った有害事象は、下痢（3.7%、0.3%）、嘔吐（1.7%、0.3%）及び悪心（1.4%、0%）であった。

機構は、本薬とレトロゾールを併用投与した際と既承認の用法・用量である本薬とカペシタビンを併用投与（以下、「本薬/カペシタビン」）した際の安全性プロファイルの差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

EGF30008 試験の本薬群と、本薬の初回承認審査時に検討された HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした EGF100151 試験の本薬/カペシタビン群での有害事象の発現状況を比較した（下表）。

EGF30008 試験の本薬群又は EGF100151 試験の本薬/カペシタビン群の
いずれかで発現率が 10%以上の有害事象

器官別大分類 基本語	例数 (%)			
	EGF30008 試験 654 例		EGF100151 試験 210 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	628 (96.0)	252 (38.5)	205 (97.6)	121 (57.6)
胃腸障害				
下痢	419 (64.1)	60 (9.2)	145 (69.0)	33 (15.7)
悪心	200 (30.6)	6 (0.9)	98 (46.7)	5 (2.4)
嘔吐	109 (16.7)	8 (1.2)	63 (30.0)	5 (2.4)
便秘	60 (9.2)	0	24 (11.4)	0
消化不良	61 (9.3)	1 (0.2)	24 (11.4)	1 (0.5)
腹痛	52 (8.0)	5 (0.8)	31 (14.8)	3 (1.4)
口内炎	32 (4.9)	1 (0.2)	37 (17.6)	0
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	128 (19.6)	7 (1.1)	22 (10.5)	2 (1.0)
背部痛	105 (16.1)	12 (1.8)	27 (12.9)	3 (1.4)
四肢痛	67 (10.2)	2 (0.3)	26 (12.4)	2 (1.0)
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	290 (44.3)	7 (1.1)	61 (29.0)	2 (1.0)

器官別大分類 基本語	例数 (%)			
	EGF30008 試験 654 例		EGF100151 試験 210 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	628 (96.0)	252 (38.5)	205 (97.6)	121 (57.6)
そう痒症	80 (12.2)	2 (0.3)	12 (5.7)	0
脱毛症	85 (13.0)	1 (0.2)	10 (4.8)	0
皮膚乾燥	87 (13.3)	1 (0.2)	23 (11.0)	0
爪の障害	73 (11.2)	1 (0.2)	13 (6.2)	0
PPES	13 (2.0)	4 (0.6)	130 (61.9)	36 (17.1)
全身障害及び投与局所様態				
疲労	134 (20.5)	10 (1.5)	51 (24.3)	7 (3.3)
無力症	80 (12.2)	5 (0.8)	27 (12.9)	3 (1.4)
粘膜の炎症	41 (6.3)	2 (0.3)	33 (15.7)	0
神経系障害				
頭痛	91 (13.9)	2 (0.3)	29 (13.8)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	80 (12.2)	2 (0.3)	23 (11.0)	1 (0.5)
呼吸困難	64 (9.8)	6 (0.9)	31 (14.8)	6 (2.9)
鼻出血	70 (10.7)	1 (0.2)	18 (8.6)	0
代謝及び栄養障害				
食欲不振*	72 (11.0)	5 (0.8)	—	—
食欲減退	15 (2.3)	0	44 (21.0)	1 (0.5)
血管障害				
ほてり	69 (10.6)	3 (0.5)	3 (1.4)	0
精神障害				
不眠症	42 (6.4)	0	21 (10.0)	1 (0.5)

PPES: 手掌・足底発赤知覚不全症候群、各試験で用いた MedDRA のバージョンは、EGF30008 試験では MedDRA 11.0/J 11.0、EGF100151 試験では MedDRA 12.1/J 12.1 である、*: MedDRA 12.1/J 12.1 の基本語に食欲不振がないため、EGF100151 試験における食欲不振の発現率は不明である。

EGF100151試験の本薬/カペシタビン群と比較して、EGF30008試験の本薬群で発現率が10%以上高かった有害事象は、全Gradeでは、発疹（EGF30008試験の本薬群：44.3%、EGF100151試験の本薬/カペシタビン群：29.0%、以下、同順）のみであり、大部分はGrade 2以下であった。また、EGF100151試験の本薬/カペシタビン群と比較して、EGF30008試験の本薬群で発現率が2%以上高かったGrade 3以上の有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）増加（2.4%、0%）であった。

また、本薬の安全性について、HER2陽性の手術不能又は再発乳癌を対象とした使用成績調査報告（2019年12月14日データカットオフ）とEGF30008試験の本薬群を比較した結果、EGF30008試験の本薬群で新たに認められた発現率1%以上の有害事象は、骨関節炎及び高リン酸塩血症各1.5%（10/654例）、白内障及び耳鳴各1.2%（8/654例）、肺感染及び記憶障害各1.1%（7/654例）であった。このうち、本薬との因果関係が否定されなかったGrade 3以上の有害事象は、耳鳴1例（Grade 3）のみであった。

以上より、本薬の既承認の用法・用量と比較して、本薬とレトロゾールとの併用投与の安全性プロファイルに明確な差異はないことに加え、EGF30008試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率の高かった有害事象については既に添付文書で注意喚起されていること等から、本薬とレトロゾールを併用投与する際の新たな注意喚起は必要ないと考えられる。

また、機構は、EGF30008試験では本薬と併用されたAIはレトロゾールのみであったものの、本薬の申請用法・用量において、本薬はレトロゾール以外のAIとの併用投与が許容さ

れる設定であったこと（「(5) 用法・用量について」の項参照）から、本薬と併用するAIの種類による安全性の差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本薬とレトロゾール、アナストロゾール又はエキセメスタン併用投与した際の安全性をALTTO試験の成績に基づき比較した（下表）。

いずれかの AI 併用集団で発現率が 10%以上の有害事象（ALTTO 試験）

基本語 (MedDRA 17.0/J 17.0)	例数 (%)					
	レトロゾール併用集団		アナストロゾール併用集団		エキセメスタン併用集団	
	190 例		191 例		14 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	184 (96.8)	52 (27.4)	176 (92.1)	50 (26.2)	14 (100)	3 (21.4)
下痢	95 (50.0)	7 (3.7)	97 (50.8)	8 (4.2)	5 (35.7)	0
発疹	65 (34.2)	7 (3.7)	61 (31.9)	4 (2.1)	6 (42.9)	0
関節痛	42 (22.1)	0	31 (16.2)	0	6 (42.9)	0
爪囲炎	34 (17.9)	6 (3.2)	22 (11.5)	3 (1.6)	3 (21.4)	0
疲労	30 (15.8)	2 (1.1)	27 (14.1)	4 (2.1)	4 (28.6)	0
高トランスアミナーゼ血症	29 (15.3)	2 (1.1)	43 (22.5)	4 (2.1)	3 (21.4)	0
皮膚乾燥	27 (14.2)	0	29 (15.2)	1 (0.5)	2 (14.3)	0
悪心	20 (10.5)	0	17 (8.9)	2 (1.0)	2 (14.3)	0
そう痒症	19 (10.0)	0	20 (10.5)	2 (1.0)	2 (14.3)	0
爪の障害	18 (9.5)	1 (0.5)	22 (11.5)	4 (2.1)	5 (35.7)	0
ざ瘡	13 (6.8)	0	9 (4.7)	0	3 (21.4)	0
ざ瘡様皮膚炎	10 (5.3)	1 (0.5)	7 (3.7)	0	2 (14.3)	0
口内炎	10 (5.3)	0	5 (2.6)	0	3 (21.4)	0
消化不良	9 (4.7)	0	12 (6.3)	0	3 (21.4)	0
四肢痛	9 (4.7)	0	5 (2.6)	0	2 (14.3)	0
PPES	8 (4.2)	1 (0.5)	12 (6.3)	2 (1.0)	2 (14.3)	1 (7.1)
高ビリルビン血症	5 (2.6)	1 (0.5)	16 (8.4)	0	2 (14.3)	0
紅斑	5 (2.6)	0	4 (2.1)	0	3 (21.4)	0

PPES：手掌・足底発赤知覚不全症候群

有害事象の多くは Grade 2 以下であり、Grade 3 以上の有害事象の発現率は、併用した AI による明確な差異はなく、本薬と併用する AI による安全性プロファイルに明確な差異は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

EGF30008試験において、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が高かった有害事象については、注意が必要であり、医療現場に適切に情報提供する必要があると考えるものの、当該有害事象は、概ね個々の薬剤投与時に認められる注意を要する事象であり、がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、休薬・減量等の用量調節を行う等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。ただし、既承認用法・用量と比較して発現率が高かった有害事象等については、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

また、本薬と併用するAIの種類により、発現率に差異がある有害事象が認められたものの、大部分がGrade 2以下であり、臨床的に意義のある差異はなく、本薬とAIを併用投与した際の安全性のプロファイルは、いずれのAIでも概ね同様であったと考える。

2) 安全性の国内外差について

申請者は、本薬と AI との併用投与の安全性の国内外差について、以下のように説明している。

ALTTO 試験において、本薬と AI を併用投与された日本人患者と外国人患者の安全性の概要は下表のとおりであった。

国内外の安全性の概要 (ALTTO 試験)

	例数 (%)	
	日本人 14 例	外国人 413 例
全有害事象	14 (100)	391 (94.7)
Grade 3 以上の有害事象	0	116 (28.1)
重篤な有害事象	1 (7.1)	58 (14.0)
死亡に至った有害事象	0	2 (0.5)
投与中止に至った有害事象	0	42 (10.2)
休薬に至った有害事象	3 (21.4)	97 (23.5)
減量に至った有害事象	3 (21.4)	59 (14.3)

また、日本人又は外国人患者のいずれかにおいて、10%以上発現した有害事象は下表のとおりであった。

日本人又は外国人患者のいずれかで発現率が 10%以上の有害事象 (ALTTO 試験)

基本語 (MedDRA 17.0/J 17.0)	例数 (%)			
	日本人 14 例		外国人 413 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
下痢	8 (57.1)	0	210 (50.8)	19 (4.6)
発疹	7 (50.0)	0	134 (32.4)	12 (2.9)
皮膚乾燥	7 (50.0)	0	56 (13.6)	2 (0.5)
そう痒症	6 (42.9)	0	40 (9.7)	2 (0.5)
爪囲炎	5 (35.7)	0	58 (14.0)	9 (2.2)
爪の障害	5 (35.7)	0	42 (10.2)	5 (1.2)
関節痛	3 (21.4)	0	85 (20.6)	1 (0.2)
疲労	3 (21.4)	0	65 (15.7)	7 (1.7)
鼻出血	3 (21.4)	0	31 (7.5)	0
口内炎	3 (21.4)	0	18 (4.4)	0
放射線皮膚損傷	3 (21.4)	0	9 (2.2)	0
湿疹	2 (14.3)	0	4 (1.0)	1 (0.2)
高トランスアミナーゼ血症	0	0	78 (18.9)	6 (1.5)

外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった有害事象は、発疹（日本人：50.0%、外国人：32.4%、以下、同順）、爪囲炎（35.7%、14.0%）、皮膚乾燥（50.0%、13.6%）、爪の障害（35.7%、10.2%）、そう痒症（42.9%、9.7%）、鼻出血（21.4%、7.5%）、口内炎（21.4%、4.4%）、放射線皮膚損傷（21.4%、2.2%）及び湿疹（14.3%、1.0%）であった。これらの有害事象の日本人患者の重症度は、いずれも Grade 2 以下であった。

重篤な有害事象の発現は、日本人患者で 1/14 例 (7.1%)、外国人患者で 58/413 例 (14.0%) であった。

投与中止に至った有害事象の発現は、日本人患者で認められず、外国人患者で 42/413 例 (10.2%) に認められた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

検討された日本人患者数は限られているため、ALTTO 試験成績から国内外の安全性の差異について考察することには限界があると考えられるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高い有害事象はいずれも Grade 2 以下であり、投与中止に至った有害事象はなく、減量及び休薬で管理可能であったことから、本薬と AI との併用投与は日本人患者においても忍容可能であると考えられる。

機構は、海外の製造販売後の安全性情報として本薬との因果関係が否定できない皮膚粘膜眼症候群（以下、「SJS」）、中毒性表皮壊死融解症（以下、「TEN」）等の重篤な皮膚障害が認められ、企業中核データシートが改訂されたことから、以下の項において、皮膚障害について検討を行った。

3) 皮膚障害について

申請者は、本薬投与による皮膚障害について、以下のように説明している。

皮膚障害を示す有害事象として、MedDRA 器官別大分類で「皮膚及び皮下組織障害」に該当する事象を集計した。

EGF30008 試験において、いずれかの群で発現率が 10%以上であった皮膚障害は下表のとおりであった。

皮膚障害の発現状況（EGF30008 試験）				
基本語 (MedDRA 11.0/J 11.0)	例数 (%)			
	本薬群 654 例		プラセボ群 624 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	436 (66.7)	27 (4.1)	203 (32.5)	1 (0.2)
発疹	290 (44.3)	7 (1.1)	80 (12.8)	0
皮膚乾燥	87 (13.3)	1 (0.2)	27 (4.3)	0
脱毛症	85 (13.0)	1 (0.2)	45 (7.2)	0
そう痒症	80 (12.2)	2 (0.3)	55 (8.8)	1 (0.2)
爪の障害	73 (11.2)	1 (0.2)	6 (1.0)	0

EGF30008 試験の本薬群において、重篤な皮膚障害は 5/654 例（0.8%：発疹 2 例、皮膚筋炎、過剰肉芽組織、そう痒症及び中毒性皮膚疹各 1 例（重複あり））に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

皮膚障害により休薬、減量及び投与中止に至った患者は、それぞれ 30/654 例（4.6%）、11/654 例（1.7%）及び 15/654 例（2.3%）に認められた。

機構は、本薬投与による SJS、TEN、多形紅斑及び中毒性皮膚疹について、臨床試験等における発現状況、及び注意喚起の必要性について説明を求め、申請者は以下のように説明している。

EGF30008 試験の本薬群において、中毒性皮膚疹を発現した患者は下表のとおりであった。

本薬により中毒性皮膚疹を発現した患者一覧（EGF30008 試験）								
年齢	性別	Grade	重篤性	発現時期 (日)	対処内容	本薬との 因果関係	本薬の 対応	転帰
46	女性	3	重篤	160	薬物治療（ステロイド）	あり	中止	回復

SJS、TEN、多形紅斑及び中毒性皮膚疹について、EGF30008 試験以外の海外の臨床試験及び製造販売後の安全性情報において、本薬との因果関係が否定されなかった患者がそれぞれ 5 例、1 例、4 例及び 10 例に認められた。しかしながら、現時点で SJS 等の事象と本薬との関連性は明確ではないことから、新たに注意喚起は行わず、引き続き当該事象の情報収集を行う予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

EGF30008 試験において中毒性皮膚疹を発現した患者が認められていること、及び海外の臨床試験等において本薬との因果関係が否定されない SJS 等が認められていることに加え、SJS 等は致死的な転帰となる疾患であることから、当該事象の発現状況等について、添付

文書等を用いて、医療現場に適切に注意喚起する必要があると考える。

(4) 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬は、「HER2 過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌」を効能・効果として既に承認されており、本承認申請において、効能・効果に係る製造販売承認事項一部変更承認申請はなされていない。

また、申請者は、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、現在の添付文書で既に注意喚起されている内容を含め、以下の内容を注意喚起する予定である旨を説明している。

- ・ 「臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- ・ 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2 過剰発現が確認された患者に投与すること。
- ・ AI と併用する場合には、HR 陽性かつ閉経後の患者を対象とすること。
- ・ 本薬の術前・術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

機構は、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の効能・効果を変更する必要はなく、また、効能・効果に関連する使用上の注意の項については、申請者が提示した上記の内容を注意喚起することが適切であると判断した。

1) 本薬の臨床的位置付けについて

国内外の代表的な診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の教科書における EGF30008 試験の対象となった HR 陽性かつ HER2 陽性の手術不能又は再発閉経後乳癌患者に対する本薬の記載内容については、以下のとおりであった。

<診療ガイドライン>

- ・ NCCN ガイドライン (v.2.2015) : 重篤な臓器転移のない HR 陽性かつ HER2 陽性の手術不能又は再発閉経後乳癌患者に対して、本薬と AI との併用投与は推奨される。ただし、PFS の延長は認められたが、OS の延長は認められていない。
- ・ 欧州臨床腫瘍学会 (ESMO) の ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2) (Ann Oncol 2014; 25: 1871-88) : HR陽性かつHER2陽性の手術不能又は再発閉経後乳癌患者に対する内分泌療法として、本薬とAIとの併用投与は、PFSの延長が示されており推奨される。ただし、OSの延長は示されていない。
- ・ 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン1. 治療編 2015年版 日本乳癌学会編 (金原出版株式会社、2015年) : EGF30008試験の結果から、重篤な臓器転移のないHR陽性かつHER2陽性の手術不能又は再発閉経後乳癌に対して、本薬とAIとの併用投与を考慮しても良い。

<教科書>

- ・ DeVita, Hellman, and Rosenberg' s Cancer Principles & Practice of Oncology 10th edition (Lippincott Williams & Wilkins 2014, PA, USA) : EGF30008 試験等の結果から、本薬と AI との併用投与により PFS の軽度の延長が認められる。
- ・ 新臨床腫瘍学 がん薬物療法専門医のために 改訂第3版 日本臨床腫瘍学会編 (南江堂、2012年) : HR 陽性かつ HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対して、本薬と AI との併用療法も選択可能である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項での検討結果、並びに上記の

各種診療ガイドライン及び教科書における記載内容に基づき、本薬と AI との併用投与は、HR 陽性かつ HER2 陽性の手術不能又は再発閉経後乳癌患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。

2) 本薬の投与対象について

申請者は、本薬の投与対象及び効能・効果等について、以下のように説明している。

EGF30008 試験の結果等から、本薬と AI との併用投与の臨床的有用性については、HR 陽性かつ HER2 陽性の手術不能又は再発閉経後乳癌患者で示され、一方、HR 陽性かつ HER2 陰性の患者では示されていないことから、本薬と AI との併用投与の投与対象は、既承認の本薬とカペシタビンとの併用投与と同様に、HER2 陽性の患者であると考える。

以上より、本薬の効能・効果については、既承認効能・効果である「HER2 過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌」から変更する必要はないと判断した。ただし、EGF30008 試験の対象患者は、HR 陽性かつ閉経後の患者であり、HR 陰性又は閉経前乳癌患者に対する本薬と AI との併用投与は推奨されないことから、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、本薬と AI を併用する場合には、HR 陽性かつ閉経後の患者が投与対象である旨を注意喚起する予定である。

なお、現在の添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項において注意喚起されている、初回化学療法における本薬を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に関して有効性及び安全性は確立していない旨については、EGF30008 試験では化学療法歴のない乳癌患者を対象としたことから、当該記載を削除し、その他の内容については引き続き効能・効果に関連する使用上の注意の項で注意喚起する予定である。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

①本薬と併用投与する AI の効能・効果はいずれも「閉経後乳癌」と設定されており、閉経前乳癌に対する AI の使用は適応外であること、及び②がん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師であれば、本薬と AI との併用投与の対象は HR 陽性の患者であることは自明であることを考慮し、上記の申請者の説明を了承した。

以上より、本薬の効能・効果を既承認効能・効果である「HER2 過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌」から変更する必要はなく、また、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、現在の添付文書で既に注意喚起されている内容を含め、下記の内容を注意喚起することが適切であると判断した。

- ・ 「臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- ・ 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2 過剰発現が確認された患者に投与すること。
- ・ AI と併用する場合には、HR 陽性かつ閉経後の患者を対象とすること。
- ・ 本薬の術前・術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

(5) 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、以下のように設定されていた。また、用法・用量に関連する使用上の注意において、既承認の用法・用量と同一の注意喚起を行う予定である旨が説明されていた。

<用法・用量>（取消線部削除、下線部追加）

~~カペシタビンとの併用において、通常、成人にはラパチニブとして 1,250mg 以下の用量を~~
1 日 1 回、食事の 1 時間以上前又は食後 1 時間以降に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

1. カペシタビンとの併用：1,250mg

2. アロマターゼ阻害剤との併用：1,500mg

機構は、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項、並びに以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量を申請どおり設定することが適切であると判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、既承認の内容を以下のように記載整備した上で注意喚起することが適切であると判断した。

- 本薬を単剤で使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- 食後に本薬を投与した場合、 C_{max} 及び AUC が上昇するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の前後 1 時間以内の服用は避けること。
- 1 回の投与量を 1 日 2 回に分割投与した場合、AUC が上昇するとの報告があるので、分割投与しないこと。
- 副作用が発現した場合の本薬の休薬、減量及び中止基準について。

1) 本薬の用法・用量について

申請者は、EGF30008 試験における本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

下記の理由を基に用法・用量を設定した EGF30008 試験において本薬の有効性及び安全性が示されたことから、EGF30008 試験の設定に基づき、本薬の申請用法・用量を上記のように設定した。

- 固形癌患者を対象とした海外第 I 相試験 (EGF10003 試験) の結果から、本薬 1,200mg 又は 1,600mg QD 投与の忍容性が良好であることが確認されていたこと (「平成 21 年 2 月 9 日付け審査報告書 タイケルブ錠 250mg」参照)。
- 固形癌患者を対象とした海外第 I 相試験 (EGF10004 試験) において、本薬の投与量 (500~1,600mg) と腫瘍組織中の HER2 等のタンパクのリン酸化との関連を検討した結果、投与量の増加とともに本薬による HER2 タンパクのリン酸化が抑制され、特に本薬 1,200~1,600mg QD 投与においてリン酸化を抑制する効果が高いことを示唆する結果が得られていたこと。
- *in vitro* において、HER2 等の過剰発現が認められる腫瘍細胞の増殖を 90%抑制するために必要なラパチニブの濃度 (以下、「 IC_{90} 」) は、520~1,313ng/mL であり、当該濃度では腫瘍の増殖のみならず、HER2 のリン酸化の抑制が期待でき、本薬 1,500mg QD 経口投与時の定常状態における血漿中本薬濃度は IC_{90} を超えることが予測されたこと。

機構は、申請者の説明を了承した。

2) 休薬・減量・中止基準について

申請者は、本薬の休薬・減量及び中止の目安の設定根拠について、以下のように説明している。

EGF30008 試験において、本薬の休薬、減量、中止及び投与再開基準が具体的に設定され、当該基準に従うことにより本薬の有効性及び安全性が示されたことから、本薬の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、EGF30008 試験における休薬、減量、中止及び投与再開基準を参考にした目安を設定する予定である。なお、EGF30008 試験において設定された本薬の休薬、減量、中止及び投与再開基準は、現在の添付文書に記載されている内容と同様であり、減量時の用量が 1,000mg/日ではなく 1,250mg/日である点のみが異なる。

機構は、申請者の説明を了承した。

3) 本薬と併用投与する AI について

機構は、EGF30008 試験の用法・用量では、本薬とレトロゾールの併用投与が設定されていたものの、申請用法・用量では、本薬と併用する AI はレトロゾールに限定しなかった理

由について説明を求め、申請者は以下のように説明している。

手術不能又は再発閉経後乳癌患者を対象にレトロゾール以外の AI であるアナストロゾール又はエキセメスタン为本薬と併用投与した際の有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていないものの、以下の理由等から、本薬と併用する AI としてレトロゾールに限定する必要はないと考えた。なお、トラスツズマブ及び AI による治療歴がある HR 陽性かつ HER2 陽性の手術不能又は再発閉経後乳癌患者（目標症例数：525 例）を対象に、本薬と AI との併用投与の有効性及び安全性を検討することを目的とした国際共同第Ⅲ相試験（EGF114299 試験）が実施中であり（2024 年に有効性に関する解析を実施する予定）、今後、本薬とレトロゾール以外の AI との併用投与の有効性及び安全性に関する情報が得られる予定である。

- 安全性について、本薬と併用する AI の種類による明確な差異はないと考えられたこと（「(3) 安全性について」の項参照）。
- レトロゾール、アナストロゾール及びエキセメスタンの有効性及び安全性について、明確な国内外差は報告されていないこと。
- EU においては、本薬と併用する AI としてレトロゾールに限定せず承認されているが、現時点までに新たな安全性上の懸念は報告されていないこと。
- 国内外の診療ガイドラインにおいて、レトロゾール、アナストロゾール及びエキセメスタンは、いずれも同様の有効性及び安全性プロファイルを有していると考えられており、いずれの AI を選択するかについては、患者の前治療歴等により判断されていることから、本薬と併用する AI をレトロゾールに限定しないことにより、患者の前治療歴等に応じた薬剤選択が可能となり、臨床的な意義は高いと考えられること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明は理解可能であり、本薬はがん化学療法に十分な知識と経験を持つ医師により使用される薬剤であることを考慮すると、本薬と併用する AI について用法・用量において明確に設定する必要性は乏しいと考える。なお、EGF30008 試験において本薬と併用された AI がレトロゾールであったことについては、添付文書の臨床成績の項に記載し、医療現場に情報提供する必要があると考える。また、実施中の EGF114299 試験結果については、本薬の投与に際して参考となる可能性があることから、当該試験結果が得られ次第、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の検討を踏まえ、本承認申請において新たに特定された安全性の検討課題はなく、現時点では、AI との併用で本薬が投与された、HR 陽性かつ HER2 陽性の手術不能又は再発閉経後乳癌患者を対象とした製造販売後調査を、承認取得後直ちに実施する必要はないと考える旨を説明している。

- 本薬と AI との併用投与の有効性及び安全性を検討した主要な臨床試験（EGF30008 試験等）において、本薬の新たな安全性の懸念は認められなかったこと。
- 本薬を AI と併用投与した際の安全性プロファイルとカペシタビンと併用投与した際の安全性プロファイルとの間で明確な差異は認められなかったこと。
- HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした本薬の使用成績調査の結果が得られており、日本人患者における本薬の安全性情報は一定程度蓄積されていること。

機構は、上記の申請者の説明を了承し、本薬と AI との併用投与に関する使用成績調査を、本承認申請に係る承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

(iv) 臨床試験において認められた有害事象等

提出された臨床試験成績のうち、死亡については「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

(1) 海外第Ⅲ相試験 (EGF30008 試験)

有害事象は、本薬群 628/654 例 (96%) 及びプラセボ群 536/624 例 (86%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 548/654 例 (84%) 及び 343/624 例 (55%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver. 11.0)	いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象 例数 (%)			
	本薬群 654 例		プラセボ群 624 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	628 (96)	252 (39)	536 (86)	152 (24)
胃腸障害				
下痢	419 (64)	60 (9)	124 (20)	6 (<1)
悪心	200 (31)	6 (<1)	129 (21)	4 (<1)
嘔吐	109 (17)	8 (1)	68 (11)	5 (<1)
便秘	60 (9)	0	67 (11)	2 (<1)
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	128 (20)	7 (1)	145 (23)	8 (1)
背部痛	105 (16)	12 (2)	97 (16)	14 (2)
四肢痛	67 (10)	2 (<1)	71 (11)	5 (<1)
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	290 (44)	7 (1)	80 (13)	0
そう痒症	80 (12)	2 (<1)	55 (9)	1 (<1)
脱毛症	85 (13)	1 (<1)	45 (7)	0
皮膚乾燥	87 (13)	1 (<1)	27 (4)	0
爪の障害	73 (11)	1 (<1)	6 (<1)	0
全身障害及び投与局所様態				
疲労	134 (20)	10 (2)	108 (17)	3 (<1)
無力症	80 (12)	5 (<1)	69 (11)	5 (<1)
神経系障害				
頭痛	91 (14)	2 (<1)	83 (13)	3 (<1)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
咳嗽	80 (12)	2 (<1)	90 (14)	2 (<1)
呼吸困難	64 (10)	6 (<1)	72 (12)	9 (1)
鼻出血	70 (11)	1 (<1)	11 (2)	1 (<1)
代謝及び栄養障害				
食欲不振	72 (11)	5 (<1)	54 (9)	2 (<1)
血管障害				
ほてり	69 (11)	3 (<1)	92 (15)	0

重篤な有害事象は、本薬群で 144/654 例 (22%)、プラセボ群で 94/624 例 (15%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群で駆出率減少 17 例 (3%)、下痢 15 例 (2%)、嘔吐 10 例 (2%)、脱水 7 例 (1%)、尿路感染 6 例 (<1%)、左室機能不全、悪心、呼吸困難、蜂巣炎及び貧血各 5 例 (<1%)、腹痛、丹毒及び発熱各 4 例 (<1%)、胸痛、無力症、肺塞栓症及び大腿骨骨折各 3 例 (<1%)、胸水、喀血、肺炎、肺感染、下気道感染、爪囲炎、敗血症性ショック、腹水、直腸出血、胃腸出血、吐血、低酸素症、心房細動、高尿酸血症、背部痛、関節痛、頸部痛、血小板減少症、失神、発熱性

好中球減少症、肝機能異常、深部静脈血栓症、発疹及び腎不全各 2 例 (<1%)、プラセボ群で駆出率減少 8 例 (1%)、嘔吐 7 例 (1%)、背部痛 5 例 (<1%)、悪心、呼吸困難及び発熱各 4 例 (<1%)、肺炎、胸痛及び肺塞栓症各 3 例 (<1%)、腹痛、便秘、丹毒、腎盂腎炎、下痢、脱水、食欲不振、上室性頻脈、深部静脈血栓症、頭痛、不全片麻痺、股関節部骨折、貧血、肝毒性、高カルシウム血症及び低カリウム血症各 2 例 (<1%) であった。このうち、本薬群の駆出率減少 14 例、下痢 10 例、左室機能不全 5 例、嘔吐 4 例、悪心及び脱水各 3 例、爪囲炎、発疹、無力症及び肝機能異常各 2 例、直腸出血、心房細動、丹毒、喀血、失神、肺塞栓症、深部静脈血栓症及び背部痛各 1 例、プラセボ群の駆出率減少 7 例、嘔吐 3 例、食欲不振及び貧血各 2 例、下痢、悪心、上室性頻脈、脱水、高カルシウム血症、丹毒、発熱、肝毒性及び呼吸困難各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 95/654 例 (15%)、プラセボ群で 35/624 例 (6%) に認められた。各群で 2 例以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で下痢 24 例 (4%)、嘔吐 11 例 (2%)、悪心 9 例 (1%)、発疹 6 例 (<1%)、駆出率減少、アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) 増加及び食欲不振各 4 例 (<1%)、腹痛及び AST 増加各 3 例 (<1%)、血中アルカリホスファターゼ (以下、「ALP」) 増加、肝酵素上昇、疼痛、無力症、浮動性めまい、頭痛、嗜眠、左室機能不全、呼吸困難、脊椎圧迫骨折及び爪囲炎各 2 例 (<1%)、プラセボ群で下痢、嘔吐、駆出率減少、左室機能不全及び高クレアチニン血症各 2 例 (<1%) であった。このうち、本薬群の下痢 24 例、嘔吐 10 例、悪心 9 例、発疹 5 例、駆出率減少及び ALT 増加各 4 例、AST 増加及び食欲不振各 3 例、血中 ALP 増加、肝酵素上昇、腹痛、疼痛、無力症、左室機能不全、浮動性めまい、頭痛、嗜眠及び爪囲炎各 2 例、プラセボ群の下痢、駆出率減少及び左室機能不全各 2 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(2) 国際共同第Ⅲ相試験 (EGF106708 試験)

有害事象は、トラスツズマブ単独群 1,820/2,076 例 (88%)、本薬単独群 1,962/2,057 例 (95%)、トラスツズマブー本薬逐次群 1,948/2,076 例 (94%) 及びトラスツズマブ/本薬併用群 1,974/2,061 例 (96%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 1,319/2,076 例 (64%)、1,855/2,057 例 (90%)、1,797/2,076 例 (87%) 及び 1,919/2,061 例 (93%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver. 17.0)	例数 (%)							
	トラスツズマブ 単独群 2,076 例		本薬 単独群 2,057 例		トラスツズマブー本薬 逐次群 2,076 例		トラスツズマブ/本薬 併用群 2,061 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	1,820 (88)	519 (25)	1,962 (95)	851 (41)	1,948 (94)	677 (33)	1,974 (96)	949 (46)
胃腸障害								
下痢	406 (20)	27 (1)	1,305 (63)	233 (11)	1,041 (50)	100 (5)	1,547 (75)	315 (15)
悪心	291 (14)	13 (<1)	387 (19)	21 (1)	395 (19)	12 (<1)	399 (19)	13 (<1)
嘔吐	158 (8)	13 (<1)	222 (11)	19 (<1)	182 (9)	10 (<1)	258 (13)	12 (<1)
口内炎	99 (5)	2 (<1)	161 (8)	6 (<1)	141 (7)	3 (<1)	203 (10)	13 (<1)
皮膚及び皮下組織障害								
発疹	221 (11)	6 (<1)	756 (37)	76 (4)	677 (33)	52 (3)	759 (37)	71 (3)
爪の障害	222 (11)	3 (<1)	296 (14)	17 (<1)	280 (13)	10 (<1)	359 (17)	18 (<1)
そう痒症	124 (6)	4 (<1)	314 (15)	22 (1)	249 (12)	12 (<1)	288 (14)	12 (<1)
皮膚乾燥	86 (4)	1 (<1)	280 (14)	3 (<1)	245 (12)	3 (<1)	262 (13)	5 (<1)
一般・全身障害及び投与部位の状態								
疲労	440 (21)	23 (1)	446 (22)	44 (2)	517 (25)	32 (2)	515 (25)	42 (2)

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver. 17.0)	例数 (%)							
	トラスツズマブ 単独群 2,076 例		本薬 単独群 2,057 例		トラスツズマブー本薬 逐次群 2,076 例		トラスツズマブ/本薬 併用群 2,061 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
発熱	175 (8)	3 (<1)	143 (7)	8 (<1)	202 (10)	6 (<1)	238 (12)	3 (<1)
無力症	172 (8)	10 (<1)	177 (9)	15 (<1)	178 (9)	11 (<1)	204 (10)	17 (<1)
粘膜の炎症	114 (5)	2 (<1)	166 (8)	8 (<1)	149 (7)	5 (<1)	229 (11)	17 (<1)
感染症及び寄生虫症								
爪囲炎	22 (1)	1 (<1)	206 (10)	24 (1)	166 (8)	22 (1)	260 (13)	38 (2)
筋骨格系及び結合組織障害								
関節痛	402 (19)	6 (<1)	291 (14)	8 (<1)	313 (15)	10 (<1)	306 (15)	9 (<1)
筋肉痛	253 (12)	4 (<1)	174 (8)	9 (<1)	215 (10)	9 (<1)	214 (10)	7 (<1)
神経系障害								
頭痛	263 (13)	5 (<1)	164 (8)	5 (<1)	240 (12)	4 (<1)	195 (9)	2 (<1)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害								
鼻出血	165 (8)	0	244 (12)	2 (<1)	215 (10)	2 (<1)	319 (15)	4 (<1)
咳嗽	243 (12)	2 (<1)	152 (7)	0	202 (10)	5 (<1)	218 (11)	2 (<1)
肝胆道系障害								
高トランスアミナーゼ血症	286 (14)	12 (<1)	415 (20)	72 (4)	408 (20)	42 (2)	405 (20)	59 (3)
血管障害								
ほてり	274 (13)	6 (<1)	191 (9)	2 (<1)	226 (11)	1 (<1)	214 (10)	3 (<1)
血液及びリンパ系障害								
好中球減少症	188 (9)	100 (5)	243 (12)	143 (7)	187 (9)	98 (5)	253 (12)	149 (7)
貧血	229 (11)	23 (1)	181 (9)	26 (1)	174 (8)	18 (<1)	231 (11)	25 (1)
代謝及び栄養障害								
食欲減退	143 (7)	1 (<1)	190 (9)	7 (<1)	172 (8)	0	226 (11)	9 (<1)

重篤な有害事象は、トラスツズマブ単独群で 292/2,076 例 (14%)、本薬単独群で 431/2,057 例 (21%)、トラスツズマブー本薬逐次群で 352/2,076 例 (17%)、トラスツズマブ/本薬併用群で 430/2,061 例 (21%) に認められた。各群で 1%以上に認められた重篤な有害事象は、本薬単独群で高トランスアミナーゼ血症 87 例 (4%)、下痢 44 例 (2%)、好中球減少症 37 例 (2%)、トラスツズマブー本薬逐次群で高トランスアミナーゼ血症 55 例 (3%)、好中球減少症 21 例 (1%)、トラスツズマブ/本薬併用群で高トランスアミナーゼ血症 74 例 (4%)、下痢 53 例 (3%)、好中球減少症 37 例 (2%)、うっ血性心不全 24 例 (1%)、対側乳癌 22 例 (1%) であり、トラスツズマブ単独群では認められなかった。このうち、本薬単独群の高トランスアミナーゼ血症 84 例、下痢 42 例、好中球減少症 36 例、トラスツズマブー本薬逐次群の高トランスアミナーゼ血症 51 例、好中球減少症 21 例、トラスツズマブ/本薬併用群の高トランスアミナーゼ血症 72 例、下痢 52 例、好中球減少症 37 例、うっ血性心不全 24 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、トラスツズマブ単独群で 169/2,076 例 (8%)、本薬単独群で 314/2,057 例 (15%)、トラスツズマブー本薬逐次群で 262/2,076 例 (13%)、トラスツズマブ/本薬併用群で 482/2,061 例 (23%) に認められた。各群で 1%以上に認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、トラスツズマブ単独群で左室機能不全 56 例 (3%)、うっ血性心不全 25 例 (1%)、本薬単独群で高トランスアミナーゼ血症 72 例 (4%)、下痢 71 例 (3%)、トラスツズマブー本薬逐次群で高トランスアミナーゼ血症 44 例 (2%)、下痢 28 例 (1%)、発疹 24 例 (1%)、左室機能不全 23 例 (1%)、トラスツズマブ/本薬併用群で下痢 153 例 (7%)、高トランスアミナーゼ血症 62 例 (3%)、うっ血性心不全 42 例 (2%)、発疹 34 例 (2%)、左室機能不全 31 例 (2%) であった。このうち、トラスツズマブ単独群の左室機能不全 56 例、うっ血性心不全 25 例、本薬単独群の下痢 71 例、高トランスアミナーゼ血症 70 例、トラスツズマブー本薬逐次群の高トランスアミナーゼ血症 42 例、下痢 26

例、発疹 24 例、左室機能不全 21 例、トラスツズマブ/本薬併用群の下痢 151 例、高トランスアミナーゼ血症 62 例、うっ血性心不全 42 例、発疹 34 例、左室機能不全 31 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(3) 海外第 I 相試験 (EGF10030 試験)

有害事象は、本薬 1,250mg とレトロゾールの併用投与群（以下、「本薬 1,250mg 群」）4/4 例（100%）、本薬 1,500mg とレトロゾールの併用投与群（以下、「本薬 1,500mg 群」）32/34 例（94%）及びレトロゾール単独群 1/1 例（100%）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 4/4 例（100%）、30/34 例（88%）及び 0 例に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver. 11.1)	いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象					
	例数 (%)					
	本薬 1,250mg 群 4 例		本薬 1,500mg 群 34 例		レトロゾール単独群 1 例 ^{*1}	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	4 (100)	0	32 (94)	13 (38)	1 (100)	0
胃腸障害						
下痢	4 (100)	0	26 (76)	6 (18)	0	0
悪心	3 (75)	0	16 (47)	0	0	0
嘔吐	3 (75)	0	11 (32)	0	0	0
腹痛	1 (25) ^{*2}	0	2 (6)	0	0	0
粘膜炎	1 (25)	0	2 (6)	0	0	0
下腹部痛	0	0	1 (3)	0	1 (100)	0
鼓腸	1 (25)	0	0	0	0	0
皮膚及び皮下組織障害						
発疹	3 (75)	0	22 (65)	1 (3)	0	0
皮膚乾燥	1 (25)	0	4 (12)	0	0	0
毛細血管拡張症	1 (25) ^{*2}	0	0	0	0	0
全身障害及び投与局所様態						
疲労	1 (25)	0	11 (32)	0	0	0
発熱	1 (25)	0	4 (12)	0	0	0
悪寒	0	0	4 (12)	0	0	0
無力症	1 (25)	0	1 (3)	1 (3)	1 (100)	0
活動状態低下	0	0	0	0	1 (100) ^{*2}	0
腫脹	1 (25) ^{*2}	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
呼吸困難	1 (25)	0	6 (18)	1 (3)	1 (100)	0
咳嗽	3 (75)	0	3 (9)	0	0	0
鼻の炎症	1 (25)	0	0	0	0	0
代謝及び栄養障害						
食欲不振	3 (75)	0	9 (26)	0	0	0
低カリウム血症	1 (25)	0	2 (6)	2 (6)	0	0
過食	1 (25)	0	0	0	0	0
血液量減少症	1 (25) ^{*2}	0	0	0	0	0
筋骨格系及び結合組織障害						
背部痛	1 (25)	0	3 (9)	1 (3)	1 (100)	0
関節痛	0	0	4 (12)	0	0	0
感染症及び寄生虫症						
尿路感染	0	0	4 (12)	0	0	0
口腔カンジダ症	1 (25)	0	0	0	0	0
臨床検査						
体重減少	1 (25)	0	5 (15)	0	0	0
駆出率減少	1 (25)	0	0	0	0	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver. 11.1)	例数 (%)					
	本薬 1,250mg 群 4 例		本薬 1,500mg 群 34 例		レトロゾール単独群 1 例*1	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
神経系障害						
頭痛	0	0	4 (12)	0	0	0
味覚異常	1 (25)	0	0	0	0	0
ジスキネジー	1 (25)	0	0	0	0	0
血管障害						
ほてり	0	0	6 (18)	0	0	0
精神障害						
不眠症	0	0	2 (6)	0	1 (100)	0
うつ病	1 (25)	0	1 (3)	0	0	0
血液及びリンパ系障害						
貧血	0	0	5 (15)	3 (9)	0	0
眼障害						
眼瞼炎	1 (25)	0	0	0	0	0
角膜炎	1 (25)	0	0	0	0	0

*1：レトロゾールを 2.7 週間投与し、本薬投与前に中止した、*2：Grade に関する情報は収集されなかった。

重篤な有害事象は、本薬 1,250mg 群で 1/4 例 (25%)、本薬 1,500mg 群で 9/34 例 (26%)、レトロゾール単独群で 1/1 例 (100%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、本薬 1,250mg 群で腹痛及び血液量減少症各 1 例 (25%)、本薬 1,500mg 群で呼吸困難及び貧血各 3 例 (9%)、低カリウム血症、胸水、気胸及び悪心各 2 例 (6%)、呼吸不全、下腹部痛、便秘、下痢、食道静脈瘤出血、低マグネシウム血症、無力症、発熱、頻脈性不整脈、心室性期外収縮、気管支肺炎、大腿骨骨折、背部痛及び水腎症各 1 例 (3%)、レトロゾール単独群で呼吸困難、無力症及び活動状態低下各 1 例 (100%) であった。このうち、本薬 1,500mg 群の貧血、悪心及び下痢各 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬 1,250mg 群及びレトロゾール単独群には認められず、本薬 1,500mg 群の 2/34 例 (6%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、呼吸不全及び発疹各 1 例 (3%) であった。このうち、発疹 1 例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(4) 海外第 I 相試験 (EGF111582 試験)

有害事象は、初回投与 16/25 例 (64%)、低脂肪食摂取 1 時間前投与 11/23 例 (48%)、低脂肪食摂取 1 時間後投与 12/24 例 (50%)、及び高脂肪食摂取 1 時間後投与 13/23 例 (57%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 14/25 例 (56%)、8/23 例 (35%)、4/24 例 (17%) 及び 10/23 例 (43%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver. 14.0)	例数 (%)							
	初回投与 25 例		低脂肪食摂取 1 時間 前投与 23 例		低脂肪食摂取 1 時間 後投与 24 例		高脂肪食摂取 1 時間 後投与 23 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	16 (64)	2 (8)	11 (48)	0	12 (50)	2 (8)	13 (57)	2 (9)
胃腸障害								
下痢	7 (28)	0	2 (9)	0	0	0	3 (13)	0
悪心	6 (24)	0	3 (13)	0	1 (4)	0	2 (9)	0
嘔吐	4 (16)	0	2 (9)	0	3 (13)	0	1 (4)	0
消化不良	3 (12)	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害及び投与部位の状態								
疲労	2 (8)	0	1 (4)	0	0	0	3 (13)	1 (4)
皮膚及び皮下組織障害								
発疹	2 (8)	0	2 (9)	0	1 (4)	0	3 (13)	0

重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、初回投与で 1/25 例 (4%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、嘔吐 1 例 (4%) であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

(5) 海外第 I 相試験 (EGF110557 試験)

有害事象は、パート 1 13/17 例 (76%) 及びパート 2 9/10 例 (90%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 10/17 例 (59%) 及び 7/10 例 (70%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver. 12.1)	例数 (%)			
	パート 1 17 例		パート 2 10 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	13 (76)	1 (6)	9 (90)	0
皮膚及び皮下組織障害				
発疹	7 (41)	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	2 (20)	0
手掌・足底発赤知覚不全症候群	1 (6)	0	2 (20)	0
色素沈着障害	0	0	3 (30)	0
爪甲離床症	0	0	1 (10)	0
胃腸障害				
口内炎	2 (12)	0	3 (30)	0
下痢	2 (12)	0	1 (10)	0
悪心	2 (12)	0	1 (10)	0
消化不良	1 (6)	0	1 (10)	0
上腹部痛	1 (6)	0	1 (10)	0
嘔吐	0	0	1 (10)	0
全身障害及び投与局所様態				
疲労	3 (18)	0	2 (20)	0
疼痛	1 (6)	0	1 (10)	0
無力症	0	0	1 (10)	0
浮腫	0	0	1 (10)	0
血液及びリンパ系障害				
貧血	2 (12)	1 (6)	0	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver. 12.1)	例数 (%)			
	パート 1 17 例		パート 2 10 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
好中球減少症	0	0	1 (10)	0
筋骨格系及び結合組織障害				
筋骨格痛	0	0	2 (20)	0
背部痛	0	0	1 (10)	0
四肢痛	0	0	1 (10)	0
代謝及び栄養障害				
食欲減退	0	0	1 (10)	0
神経系障害				
頭痛	1 (6)	0	1 (10)	0
末梢性感覚ニューロパチー	0	0	1 (10)	0

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(6) 海外第 I 相試験 (EGF109275 試験)

有害事象は、第 1 期 10/17 例 (59%) 及び第 2 期 9/16 例 (56%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、それぞれ 8/17 例 (47%) 及び 7/16 例 (44%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象				
器官別大分類 基本語 (MedDRA/J ver. 13.0)	例数 (%)			
	第 1 期 17 例		第 2 期 16 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	10 (59)	2 (12)	9 (56)	1 (6)
胃腸障害				
腹部不快感	2 (12)	0	0	0
下痢	3 (18)	0	1 (6)	0
代謝及び栄養障害				
食欲減退	1 (6)	0	2 (13)	0
呼吸器、胸部及び縦隔障害				
咳嗽	2 (12)	0	0	0
皮膚及び皮下組織障害				
そう痒症	3 (18)	0	1 (6)	0
発疹	3 (18)	0	1 (6)	0

重篤な有害事象は、第 1 期で 2/17 例 (12%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、脊髄圧迫及び胸水各 1 例 (6%) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、第 1 期で 1/17 例 (6%) に認められた。認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、脊髄圧迫 1 例 (6%) であり、治験薬との因果関係は否定された。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本薬とアロマターゼ阻害剤（以下、「AI」）との併用投与のヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 型（以下、「HER2」）過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌に対する一定の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本薬と AI との併用投与は、HER2 過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また、機構は、用法・用量等については、専門協議においてさらに議論したい。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 27 年 10 月 9 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	タイケルブ錠 250mg
〔一 般 名〕	ラパチニブトシル酸塩水和物
〔申 請 者 名〕	グラクソ・スミスクライン株式会社
〔申請年月日〕	平成 27 年 1 月 30 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 3. (iii) <審査の概略> (2) 有効性について」の項における検討の結果、ホルモン受容体（以下、「HR」）陽性かつヒト上皮細胞増殖因子受容体 2 型（以下、「HER2」）陽性の手術不能又は再発閉経後乳癌患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（EGF30008 試験）において、プラセボとレトロゾールとの併用投与（プラセボ群）と比較してラパチニブトシル酸塩水和物（以下、「本薬」）とレトロゾールの併用投与（以下、「本薬群」）で、主要評価項目とされた治験責任医師判定に基づく無増悪生存期間について優越性が示されたこと等から、当該患者に対して本薬群の有効性は示されたと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(2) 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 3. (iii) <審査の概略> (3) 安全性について」の項における検討の結果、EGF30008 試験の本薬群で認められた有害事象は、本薬とカペシタビンとの併用投与で報告されている既知の事象と明確な差異はなく、本薬とカペシタビンとの併用投与時に注意を要する有害事象に加えて、本薬とレトロゾールとの併用投与時に新たに注意を要する有害事象は認められていないと判断した。

また、機構は、本薬と併用投与するアロマターゼ阻害剤（以下、「AI」）の種類による安全性の差異について、発現率に差異がある有害事象が認められたものの、大部分が Grade 2 以下であり、臨床的に意義のある差異はなく、本薬と AI を併用投与した際の安全性のプロファイルは、いずれの AI でも概ね同様であることを考慮すると、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、休薬・減量・中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬と AI との併用投与は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告 (1) の「II. 3. (iii) <審査の概略> (4) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬と AI との併用投与は HR 陽性かつ HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられることから、効能・効果に関連する使用上の注意の項において以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を既承認の効能・効果である「HER2 過剰発現が確認された手術不能又は再発乳

癌」から変更する必要はないと判断した。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- ・ 「臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- ・ 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2 過剰発現が確認された患者に投与すること。
- ・ AI と併用する場合には、HR 陽性かつ閉経後の患者を対象とすること。
- ・ 本薬の術前・術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(4) 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「II. 3. (iii)＜審査の概略＞(5)用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を、以下のように設定することが適切であると判断した。

＜用法・用量＞（取消線部削除、下線部追加）

~~カペシタビンとの併用において、~~通常、成人にはラパチニブとして 1,250mg 以下の用量を1日1回、食事の1時間以上前又は食後1時間以降に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

1. カペシタビンとの併用：1,250mg

2. アロマターゼ阻害剤との併用：1,500mg

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- ・ 本薬を単剤で使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- ・ 食後に本薬を投与した場合、 C_{max} 及び AUC が上昇するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の前後1時間以内の服用は避けること。
- ・ 1回の投与量を1日2回に分割投与した場合、AUC が上昇するとの報告があるので、分割投与しないこと。
- ・ 副作用により、本薬を休薬、減量又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮すること。

駆出率低下及び間質性肺炎による休薬、減量及び中止基準（A）

有害事象	発現回数	処置		
		投与継続 (1～2 週後に再検)	回復：投与継続	
無症候性の駆出率低下 ^{*1}	1 回目		持続：休薬 (3 週以内に再検)	回復：1,250mg/日に減量して再開可能 持続：中止
	2 回目（減量前）	1 回目に準じる		
	2 回目（減量後）	中止		
症候性の駆出率低下 (Grade 3、4 ^{*2})	—	中止		
間質性肺炎 (Grade 3、4 ^{*2})	—	中止		

*1: 駆出率がベースラインから 20%以上低下かつ施設基準値を下回った場合、*2: Grade は、CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version3.0 に準じる

肝機能検査値異常による休薬、減量及び中止基準 (B)

有害事象		処置
総ビリルビン	ALT	
>2.0×ULN (直接ビリルビン>35%*1)	>3.0×ULN	中止
上記以外	>8.0×ULN	休薬 (2 週後に再検) 有効性が得られている場合、1,250mg/日に減量して再開可能
	>5.0×ULN*2 (無症候性にて 2 週間継続)	
	>3.0×ULN (症候性*3)	
	>3.0×ULN (無症候性)	継続 (1 週間ごとに再検) ALT>3.0×ULN が 4 週間継続した場合は中止
—	≤3.0×ULN	継続

ULN：施設基準値上限、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、*1：測定していない場合は>35%とみなす、*2：ALT>5.0×ULN 発現時点で 3 日以内に再検し、その後 1 週間ごとに検査、*3：肝炎又は過敏症の徴候・症状（疲労、嘔気、嘔吐、右上腹部の痛み若しくは圧痛、発熱、発疹又は好酸球増加）のいずれかの発現又は増悪

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

有害事象	処置
500/mm ³ ≤好中球数<1,000/mm ³ 25,000/mm ³ ≤血小板数<75,000/mm ³ 6.5g/dL≤ヘモグロビン<9.0g/dL*1 1.5mg/dL<クレアチニン≤6×ULN クレアチニンクリアランス<40mL/min	休薬 (Grade 1*2 以下に回復するまで最大 14 日間可能) した後、 1 回目：減量せず再開 2～3 回目：減量せず又は 1,250mg/日に減量して再開
好中球数<500/mm ³ 血小板数<25,000/mm ³ ヘモグロビン<6.5g/dL*1 クレアチニン>6×ULN	休薬 (Grade 1*2 以下に回復するまで最大 14 日間可能) した後、 減量、継続、再開等は事象ごとに判断

ULN：施設基準値上限、*1：輸血時は輸血後の数値、*2：Grade は、CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version3.0 に準じる

上記 A～C 以外の有害事象発現時の休薬、減量及び中止基準

有害事象	処置
Grade 2*	1～2 回目：減量せず継続 3 回目：減量せず又は 1,250mg/日に減量して継続 4 回目：1,250mg/日に減量して継続
Grade 3*	休薬 (Grade 1*以下に回復するまで最大 14 日間可能) した後、発現回数にかかわらず、減量せず又は 1,250mg/日に減量して再開可能
Grade 4*	休薬 (Grade 1*以下に回復するまで最大 14 日間可能) した後、減量、継続、再開等は事象ごとに判断

ULN：施設基準値上限、*：Grade は、CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version3.0 に準じる

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(5) 医薬品リスク管理計画 (案) について

機構は、審査報告 (1) の「Ⅱ. 3. (iii) <審査の概略> (3) 安全性について」及び「Ⅱ.

3. (iii) <審査の概略> (6) 製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、本承認申請において、新たに特定された安全性の検討課題は認められていないことから、本薬と AI との併用投与に関する製造販売後調査を、本承認申請に係る承認取得後直ちに実施する必要性は低く、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、専門協議における議論に基づき、本承認申請に関する医薬品リスク管理計画において、追加の安全性監視活動は現時点では不要と判断した。また、「(2) 安全性について」の項における検討結果等を踏まえ、追加のリスク最小化活動についても現時点では不要と判断した。

Ⅲ. 機構における承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.5.1 EGF106708 Analysis Report of an Additional Analysis for ALTTO (Adjuvant lapatinib and/or trastuzumab Treatment Optimisation): A randomised, multi-centre, open-label, phase III study of adjuvant lapatinib, trastuzumab, their sequence and their combination in patients with HER2/ErbB2 positive primary breast cancer.) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

<改善すべき事項>

実施医療機関

- ・ 治験の実施に係る業務の一部委託に関する契約書の記載不備

Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、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適正使用が遵守されるのであれば、機構は、用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本薬の再審査期間は、追加する用法・用量を含め、平成 29 年 4 月 21 日までである。

[効能・効果] (変更なし)

HER2 過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌

[用法・用量] (取消線部削除、下線部追加)

~~カペシタビンとの併用において、通常、成人にはラパチニブとして 1250mg~~以下の用量を 1 日 1 回、食事の 1 時間以上前又は食後 1 時間以降に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

1. カペシタビンとの併用：1250mg

2. アロマターゼ阻害剤との併用：1500mg

〔警告〕（変更なし）

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

なお、本剤の使用にあたっては、本剤及び併用薬剤の添付文書を熟読すること。

〔禁忌〕（変更なし）

- (1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

〔効能・効果に関連する使用上の注意〕（取消線部削除、下線部追加）

- (1) 「臨床成績」の項の内容を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。
- (2) 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2 過剰発現が確認された患者に投与すること。
- (3) 本剤の投与を行うカペシタビンと併用する場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤、タキサン系抗悪性腫瘍剤及びトラスツズマブ（遺伝子組換え）による化学療法後の増悪もしくは再発例を対象とすること。
- (4) アロマターゼ阻害剤と併用する場合には、ホルモン受容体陽性かつ閉経後の患者を対象とすること。
- (45) 本剤の術前・術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。
- ~~(5) 初回化学療法における本剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用療法に関して、有効性及び安全性は確立していない。~~

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕（取消線部削除、下線部追加）

- (1) ~~本剤を含むがん化学療法~~カペシタビンと併用する場合には、「臨床成績」の項の内容、特に、用法・用量及び用量調節方法を十分に理解した上で行うこと。
- (2) 本剤を単剤で使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。
- (3) 食後に本剤を投与した場合、 C_{max} 及び AUC が上昇するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の前後 1 時間以内の服用は避けること。
- (4) 1 回の投与量を 1 日 2 回に分割投与した場合、AUC が上昇するとの報告があるので、分割投与しないこと。
- (5) 副作用により、本剤を休薬、減量又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮すること。

<海外臨床試験における本剤の休薬、減量及び中止基準>

駆出率低下及び間質性肺炎による休薬、減量及び中止基準 (*A)

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

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

肝機能検査値異常による休薬、減量及び中止基準 (*B)

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

注 2) 測定していない場合は>35%とみなす

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

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

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

有害事象	処置
500/mm ³ ≤ Neu < 1000/mm ³ 25000/mm ³ ≤ Pt < 75000/mm ³ 6.5g/dL ≤ Hb < 9.0g/dL ^{注5)} 1.5mg/dL < Cre ≤ 6×ULN CCr < 40mL/min	休薬 (Grade 1 以下に回復するまで最大 14 日間可能) した後、 1 回目：減量せず再開 2~3 回目：減量せず又はカペシタビンとの併用においては 1000mg/日、アロマターゼ阻害剤との併用においては 1250mg/日に減量して再開
Neu < 500/mm ³ Pt < 25,000/mm ³ Hb < 6.5g/dL ^{注5)} Cre > 6×ULN	休薬 (Grade 1 以下に回復するまで最大 14 日間可能) した後、 減量、継続、再開等は事象毎に判断

注 5) 輸血時は輸血後の数値

上記*A～*C 以外の有害事象発現時の休薬、減量及び中止基準

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

Grade は NCI CTCAE（ver3.0）による。

ULN：施設基準値上限

カペシタビンの用量調節基準については「臨床成績」の項参照