ツカイザ®錠 50mg
ツカイザ®錠 150mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ファイザー株式会社にあります。当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ファイザー株式会社

開発の経緯図を除く当該内容については，2.5.1 項を参照。

1. 開発の経緯図

開発の経緯図を Table 1 に示す。

Table 1.　　開発の経緯図

試験項目		試験内容	[redacted]
品質に関する試験	外国	原薬	
		製剤	
薬理試験	外国	効力を裏付ける試験	
		副次的薬理試験	
		安全性薬理試験	
薬物動態試験	外国	分析法	
		吸収	
		分布	
		代謝	
		排泄	
		薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）	
毒性試験	外国	反復投与毒性試験	
		遺伝毒性試験	
		生殖発生毒性試験	
		その他の毒性試験	

試験項目		試験内容		2003 平成15	2004 平成16	2005 平成17	2006 平成18	2007 平成19	2008 平成20	2009 平成21	2010 平成22	2011 平成23	2012 平成24	2013 平成25	2014 平成26	2015 平成27	2016 平成28	2017 平成29	2018 平成30	2019 令和1	2020 令和2	2021 令和3	2022 令和4	2023 令和5	2024 令和6	2025 令和7
臨床試験	外国	第I相	ARRAY-380-102*								1 3															
		第I相	ARRAY-380-103*									9 11															
		第I相	ONT-380-008*															12	1								
		第I相	ARRAY-380-101						4					2													
		第Ib相	ONT-380-005												1						3						
		第Ib相	ONT0380-004*												2							9					
		第I相	ONT-380-009*																10	5							
		第I相	SGNTUC-015																	5 8							
		第I相	ONT-380-012*																9	1							
		第I相	SGNTUC-020*																	2 3							
		第I相	ONT-380-011*																12	4							
		第II相	ONT-380-206														2						9				
	国内および外国	第II相	MK-7119-001																			4					継続中

* 参考資料

ツカチニブ　エタノール付加物は 2020 年 4 月に米国で承認されて以降、2025 年 10 月 2 日現在、スイス、シンガポール、カナダ、オーストラリア、欧州連合をはじめとする 50 以上の国又は地域で承認されている。

また、外国の添付文書として米国および欧州連合の原文・和訳、ならびにコアデータシートを添付した。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use TUKYSA safely and effectively. See full prescribing information for TUKYSA.

TUKYSA® (tucatinib) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2020

----------RECENT MAJOR CHANGES ----------

Indications and Usage (1.2)	1/2023
Patient Selection (2.1)	1/2023
Warnings and Precautions (5.1), (5.2)	1/2023

---------- INDICATIONS AND USAGE ----------

TUKYSA is a kinase inhibitor indicated:

- in combination with trastuzumab and capecitabine for treatment of adult patients with advanced unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer, including patients with brain metastases, who have received one or more prior anti-HER2-based regimens in the metastatic setting. (1.1)
- in combination with trastuzumab for the treatment of adult patients with RAS wild-type HER2-positive unresectable or metastatic colorectal cancer that has progressed following treatment with fluoropyrimidine-, oxaliplatin-, and irinotecan-based chemotherapy. (1.2)

  This indication is approved under accelerated approval based on tumor response rate and durability of response [see Clinical Studies (14.2)]. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials.

---------- DOSAGE AND ADMINISTRATION ----------

- In patients with unresectable or metastatic colorectal cancer, confirm the presence of HER2 protein overexpression and RAS wild-type in tumor specimens prior to the initiation of TUKYSA (2.1)
- Recommended dosage: 300 mg taken orally twice daily with or without food. (2.1)
- For patients with severe hepatic impairment, the recommended dosage is 200 mg orally twice daily. (2.3, 8.7)

---------- DOSAGE FORMS AND STRENGTHS ----------

Tablets: 50 mg and 150 mg. (3)

----------CONTRAINDICATIONS ----------

None. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS ----------

- Diarrhea: Severe diarrhea, including dehydration, acute kidney injury, and death, has been reported. Administer antidiarrheal treatment as clinically indicated. Interrupt dose, then dose reduce, or permanently discontinue TUKYSA based on severity. (2.2, 5.1)
- Hepatotoxicity: Severe hepatotoxicity has been reported on TUKYSA. Monitor ALT, AST and bilirubin prior to starting TUKYSA, every 3 weeks during treatment and as clinically indicated. Interrupt dose, then dose reduce, or permanently discontinue TUKYSA based on severity. (2.2, 5.2)
- Embryo-Fetal Toxicity: TUKYSA can cause fetal harm. Advise patients of potential risk to a fetus and to use effective contraception. (5.3, 8.1, 8.3) Also, refer to the Full Prescribing Information of trastuzumab and capecitabine for pregnancy and contraception information.

---------- ADVERSE REACTIONS ----------

- The most common adverse reactions (≥20%) with TUKYSA in combination with trastuzumab and capecitabine in patients with metastatic breast cancer are diarrhea, palmar-plantar erythrodysesthesia, nausea, hepatotoxicity, vomiting, stomatitis, decreased appetite, anemia, and rash. (6.1)
- The most common adverse reactions (≥20%) with TUKYSA in combination with trastuzumab in patients with unresectable or metastatic colorectal cancer are diarrhea, fatigue, rash, nausea, abdominal pain, infusion related reactions, and pyrexia.

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Seagen at 1-855-4SEAGEN or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

---------- DRUG INTERACTIONS ----------

- Strong CYP3A Inducers or Moderate CYP2C8 Inducers: Avoid concomitant use. (7.1)
- Strong CYP2C8 Inhibitors: Avoid concomitant use; reduce TUKYSA dose if concomitant use cannot be avoided. (2.4, 7.1)
- CYP3A Substrates: Avoid concomitant use with CYP3A substrates, where minimal concentration changes may lead to serious or life-threatening toxicities. (7.2)
- P-gp Substrates: Consider reducing the dose of P-gp substrates, where minimal concentration changes may lead to serious or life-threatening toxicities. (7.2)

---------- USE IN SPECIFIC POPULATIONS ----------

Lactation: Advise not to breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 01/2023

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
- 1.1 Metastatic Breast Cancer
- 1.2 Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Patient Selection
- 2.2 Recommended Dosage
- 2.3 Dosage Modifications for Adverse Reactions
- 2.4 Dosage Modifications for Severe Hepatic Impairment
- 2.5 Dosage Modifications for Concomitant Use with Strong CYP2C8 Inhibitors

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- 5.1 Diarrhea
- 5.2 Hepatotoxicity
- 5.3 Embryo-Fetal Toxicity

6 ADVERSE REACTIONS
- 6.1 Clinical Trials Experience

7 DRUG INTERACTIONS
- 7.1 Effects of Other Drugs on TUKYSA
- 7.2 Effects of TUKYSA on Other Drugs

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment
- 8.7 Hepatic Impairment

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES
- 14.1 HER2-Positive Metastatic Breast Cancer
- 14.2 HER2-Positive Metastatic Colorectal Cancer

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- 16.1 How Supplied

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

***SECTIONS OR SUBSECTIONS OMITTED FROM THE FULL PRESCRIBING INFORMATION ARE NOT LISTED.**

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Metastatic Breast Cancer

TUKYSA is indicated in combination with trastuzumab and capecitabine for treatment of adult patients with advanced unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer, including patients with brain metastases, who have received one or more prior anti-HER2-based regimens in the metastatic setting.

1.2 Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer

TUKYSA is indicated in combination with trastuzumab for the treatment of adult patients with RAS wild-type, HER2-positive unresectable or metastatic colorectal cancer that has progressed following treatment with fluoropyrimidine-, oxaliplatin-, and irinotecan-based chemotherapy.

This indication is approved under accelerated approval based on tumor response rate and durability of response *[see Clinical Studies (14.2)]*. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Patient Selection

Select patients for treatment of unresectable or metastatic colorectal cancer with TUKYSA based on the presence of:

- HER2 overexpression or gene amplification *[see Clinical Studies (14.2)]*. FDA-approved tests for the detection of HER2 overexpression and gene amplification in patients with unresectable or metastatic colorectal cancer are not currently available, *and*

- RAS wild-type *[see Clinical Studies (14.2)]*. Information on FDA-approved tests for the detection of RAS mutations in patients with unresectable or metastatic colorectal cancer is available at http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics.

2.2 Recommended Dosage

Metastatic Breast Cancer

The recommended dosage of TUKYSA is 300 mg taken orally twice daily in combination with trastuzumab and capecitabine until disease progression or unacceptable toxicity *[see Clinical Studies (14.1)]*.

Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer

The recommended dosage of TUKYSA is 300 mg taken orally twice daily in combination with trastuzumab until disease progression or unacceptable toxicity *[see Clinical Studies (14.2)]*.

Advise patients to swallow TUKYSA tablets whole and not to chew, crush, or split prior to swallowing. Advise patients not to ingest tablet if it is broken, cracked, or not otherwise intact.

Advise patients to take TUKYSA approximately 12 hours apart and at the same time each day with or without a meal.

If the patient vomits or misses a dose of TUKYSA, instruct the patient to take the next dose at its usual scheduled time.

When given in combination with TUKYSA, the recommended dosage of capecitabine is 1000 mg/m^2 orally twice daily taken within 30 minutes after a meal. TUKYSA and capecitabine can be taken at the same time. Refer to the Full Prescribing Information for trastuzumab and capecitabine for additional information.

2.3 Dosage Modifications for Adverse Reactions

The recommended TUKYSA dose reductions and dosage modifications for adverse reactions are provided in Tables 1 and 2. Refer to the Full Prescribing Information for trastuzumab and capecitabine for information about dosage modifications for these drugs.

Table 1: Recommended TUKYSA Dose Reductions for Adverse Reactions

Dose Reduction	**Recommended TUKYSA Dosage**
First	250 mg orally twice daily
Second	200 mg orally twice daily
Third	150 mg orally twice daily

Permanently discontinue TUKYSA in patients unable to tolerate 150 mg orally twice daily.

Table 2: Recommended TUKYSA Dosage Modifications for Adverse Reactions

Adverse Reaction[1]	Severity	TUKYSA Dosage Modification
Diarrhea *[see Warnings and Precautions (5.1)]*	Grade 3 without anti-diarrheal treatment	Initiate or intensify appropriate medical therapy. Hold TUKYSA until recovery to ≤ Grade 1, then resume TUKYSA at the same dose level.
	Grade 3 with anti-diarrheal treatment	Initiate or intensify appropriate medical therapy. Hold TUKYSA until recovery to ≤ Grade 1, then resume TUKYSA at the next lower dose level.
	Grade 4	Permanently discontinue TUKYSA.
Hepatotoxicity[2] *[see Warnings and Precautions (5.2)]*	Grade 2 bilirubin (>1.5 to 3 × ULN)	Hold TUKYSA until recovery to ≤ Grade 1, then resume TUKYSA at the same dose level.
	Grade 3 ALT or AST (> 5 to 20 × ULN) OR Grade 3 bilirubin (> 3 to 10 × ULN)	Hold TUKYSA until recovery to ≤ Grade 1, then resume TUKYSA at the next lower dose level.
	Grade 4 ALT or AST (> 20 × ULN) OR Grade 4 bilirubin (> 10 × ULN)	Permanently discontinue TUKYSA.
	ALT or AST > 3 × ULN AND Bilirubin > 2 × ULN	Permanently discontinue TUKYSA.
Other adverse reactions *[see Adverse Reactions (6.1)]*	Grade 3	Hold TUKYSA until recovery to ≤ Grade 1, then resume TUKYSA at the next lower dose level.
	Grade 4	Permanently discontinue TUKYSA.

1. Grades based on National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.03
2. Abbreviations: ULN = upper limit of normal; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase

2.4 Dosage Modifications for Severe Hepatic Impairment

For patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C), reduce the recommended dosage to 200 mg orally twice daily *[see Use in Specific Populations (8.7), Clinical Pharmacology (12.3)]*.

2.5 Dosage Modifications for Concomitant Use with Strong CYP2C8 Inhibitors

Avoid concomitant use of strong CYP2C8 inhibitors with TUKYSA. If concomitant use with a strong CYP2C8 inhibitor cannot be avoided, reduce the recommended dosage to 100 mg orally twice daily. After discontinuation of the strong CYP2C8 inhibitor for 3 elimination half-lives, resume the TUKYSA dose that was taken prior to initiating the inhibitor *[see Drug Interactions (7.1), Clinical Pharmacology (12.3)]*.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets:

- 50 mg: round, yellow, film-coated, debossed with “TUC” on one side and “50” on the other side.
- 150 mg: oval-shaped, yellow, film-coated, debossed with “TUC” on one side and “150” on the other side.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Diarrhea

TUKYSA can cause severe diarrhea including dehydration, hypotension, acute kidney injury, and death *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

If diarrhea occurs, administer antidiarrheal treatment as clinically indicated. Perform diagnostic tests as clinically indicated to exclude other causes of diarrhea. Based on the severity of the diarrhea, interrupt dose, then dose reduce or permanently discontinue TUKYSA *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

TUKYSA with trastuzumab and capecitabine

In HER2CLIMB, 81% of patients who received TUKYSA experienced diarrhea, including 0.5% with Grade 4 diarrhea and 12% with Grade 3 diarrhea. Both patients who developed Grade 4 diarrhea subsequently died, with diarrhea as a contributor to death. The median time to onset of the first episode of diarrhea was 12 days and the median time to resolution was 8 days. Diarrhea led to dose reductions of TUKYSA in 6% of patients and discontinuation of TUKYSA in 1% of patients. Prophylactic use of antidiarrheal treatment was not required on HER2CLIMB.

TUKYSA with trastuzumab

In MOUNTAINEER, diarrhea occurred in 64% of patients, including Grade 3 (3.5%), Grade 2 (10%), and Grade 1 (50%).

5.2 Hepatotoxicity

TUKYSA can cause severe hepatotoxicity *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Monitor ALT, AST, and bilirubin prior to starting TUKYSA, every 3 weeks during treatment, and as clinically indicated. Based on the severity of hepatotoxicity, interrupt dose, then dose reduce or permanently discontinue TUKYSA *[see Dosage and Administration (2.2)]*.

TUKYSA with trastuzumab and capecitabine

In HER2CLIMB, 8% of patients who received TUKYSA had an ALT increase > 5 × ULN, 6% had an AST increase > 5 × ULN, and 1.5% had a bilirubin increase > 3 × ULN (Grade ≥3). Hepatotoxicity led to dose reduction of TUKYSA in 8% of patients and discontinuation of TUKYSA in 1.5% of patients.

TUKYSA with trastuzumab

In MOUNTAINEER, 6% of patients had a bilirubin increase > 3 × ULN (Grade ≥3), 6% had an AST increase > 5 × ULN, and 4.7% had an ALT increase > 5 × ULN. Hepatotoxicity led to dose reduction of TUKYSA in 3.5% of patients and discontinuation of TUKYSA in 2.3% of patients.

5.3 Embryo-Fetal Toxicity

Based on findings from animal studies and its mechanism of action, TUKYSA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In animal reproduction studies, administration of tucatinib to pregnant rats and rabbits during organogenesis caused embryo-fetal mortality, reduced fetal weight and fetal abnormalities at maternal exposures ≥ 1.3 times the human exposure (AUC) at the recommended dose.

Advise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TUKYSA and for 1 week after the last dose. Advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TUKYSA and for 1 week after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.

TUKYSA is used in combination with trastuzumab and capecitabine. Refer to the Full Prescribing Information of trastuzumab and capecitabine for pregnancy and contraception information.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Diarrhea *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Hepatotoxicity *[see Warnings and Precautions (5.2)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

HER2-Positive Metastatic Breast Cancer

The safety of TUKYSA in combination with trastuzumab and capecitabine was evaluated in HER2CLIMB *[see Clinical Studies (14)]*. Patients received either TUKYSA 300 mg twice daily plus trastuzumab or a non-US approved trastuzumab product, and capecitabine (n=404) or placebo plus trastuzumab or a non-US approved trastuzumab product and capecitabine (n=197). The median duration of treatment was 5.8 months (range: 3 days, 2.9 years) for the TUKYSA arm.

Serious adverse reactions occurred in 26% of patients who received TUKYSA. Serious adverse reactions in ≥ 2% of patients who received TUKYSA were diarrhea (4%), vomiting (2.5%), nausea (2%), abdominal pain (2%), and seizure (2%). Fatal adverse reactions occurred in 2% of patients who received TUKYSA including sudden death, sepsis, dehydration, and cardiogenic shock.

Adverse reactions leading to treatment discontinuation occurred in 6% of patients who received TUKYSA. Adverse reactions leading to treatment discontinuation of TUKYSA in ≥1% of patients were hepatotoxicity (1.5%) and diarrhea (1%).

Adverse reactions leading to dose reduction occurred in 21% of patients who received TUKYSA. Adverse reactions leading to dose reduction of TUKYSA in ≥2% of patients were hepatotoxicity (8%) and diarrhea (6%).

The most common adverse reactions in patients who received TUKYSA (≥20%) were diarrhea, palmar-plantar erythrodysesthesia, nausea, hepatotoxicity, vomiting, stomatitis, decreased appetite, anemia, and rash.

Table 3 summarizes the adverse reactions in HER2CLIMB.

Table 3: Adverse Reactions (≥10%) in Patients Who Received TUKYSA and with a Difference Between Arms of ≥ 5% Compared to Placebo in HER2CLIMB (All Grades)

Adverse Reaction	TUKYSA + Trastuzumab + Capecitabine N = 404			Placebo + Trastuzumab + Capecitabine N = 197		
	All Grades %	Grade 3 %	Grade 4 %	All Grades %	Grade 3 %	Grade 4 %
Gastrointestinal disorders						
Diarrhea	81	12	0.5	53	9	0
Nausea	58	3.7	0	44	3	0
Vomiting	36	3	0	25	3.6	0
Stomatitis[1]	32	2.5	0	21	0.5	0
Skin and subcutaneous tissue disorders						
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	63	13	0	53	9	0
Rash[2]	20	0.7	0	15	0.5	0
Hepatobiliary disorders						
Hepatotoxicity[3]	42	9	0.2	24	3.6	0
Metabolism and nutrition disorders						
Decreased appetite	25	0.5	0	20	0	0
Blood and lymphatic system disorders						
Anemia[4]	21	3.7	0	13	2.5	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders						
Arthralgia	15	0.5	0	4.6	0.5	0
Investigations						
Creatinine increased[5]	14	0	0	1.5	0	0
Weight decreased	13	1	0	6	0.5	0
Nervous System Disorders						
Peripheral neuropathy[6]	13	0.5	0	7	1	0

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders						
Epistaxis	12	0	0	5	0	0

1. Stomatitis includes stomatitis, oropharyngeal pain, oropharyngeal discomfort, mouth ulceration, oral pain, lip ulceration, glossodynia, tongue blistering, lip blister, oral dysesthesia, tongue ulceration, and aphthous ulcer
2. Rash includes rash maculo-papular, rash, dermatitis acneiform, erythema, rash macular, rash papular, rash pustular, rash pruritic, rash erythematous, skin exfoliation, urticaria, dermatitis allergic, palmar erythema, plantar erythema, skin toxicity, and dermatitis
3. Hepatotoxicity includes hyperbilirubinemia, blood bilirubin increased, bilirubin conjugated increased, alanine aminotransferase increased, transaminases increased, hepatotoxicity, aspartate aminotransferase increased, liver function test increased, liver injury, and hepatocellular injury
4. Anemia includes anemia, hemoglobin decreased, and normocytic anemia
5. Due to inhibition of renal tubular transport of creatinine without affecting glomerular function
6. Peripheral neuropathy includes peripheral sensory neuropathy, neuropathy peripheral, peripheral motor neuropathy, and peripheral sensorimotor neuropathy

Table 4: Laboratory Abnormalities (≥20%) Worsening from Baseline in Patients Who Received TUKYSA and with a Difference of ≥5% Compared to Placebo in HER2CLIMB

Laboratory Abnormality	TUKYSA + Trastuzumab +Capecitabine[1]		Placebo + Trastuzumab +Capecitabine[1]	
	All Grades %	Grades ≥3 %	All Grades %	Grades ≥3 %
Hematology				
Decreased hemoglobin	59	3.3	51	1.5
Chemistry				
Decreased phosphate	57	8	45	7
Increased bilirubin	47	1.5	30	3.1
Increased ALT	46	8	27	0.5
Increased AST	43	6	25	1
Decreased magnesium	40	0.8	25	0.5
Decreased potassium[2]	36	6	31	5
Increased creatinine[3]	33	0	6	0
Decreased sodium[4]	28	2.5	23	2
Increased alkaline phosphatase	26	0.5	17	0

1. The denominator used to calculate the rate varied from 351 to 400 in the TUKYSA arm and 173 to 197 in the control arm based on the number of patients with a baseline value and at least one post-treatment value. Grading was based on NCI-CTCAE v.4.03 for laboratory abnormalities, except for increased creatinine which only includes patients with a creatinine increase based on the upper limit of normal definition for grade 1 events (NCI CTCAE v5.0).
2. Laboratory criteria for Grade 1 is identical to laboratory criteria for Grade 2.
3. Due to inhibition of renal tubular transport of creatinine without affecting glomerular function.
4. There is no definition for Grade 2 in CTCAE v.4.03.

Increased Creatinine

The mean increase in serum creatinine was 32% within the first 21 days of treatment with TUKYSA. The serum creatinine increases persisted throughout treatment and were reversible upon treatment completion. Consider

alternative markers of renal function if persistent elevations in serum creatinine are observed *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

RAS Wild-Type, HER2-Positive Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer

The safety of TUKYSA in combination with trastuzumab or a non-US approved trastuzumab product was evaluated in 86 patients enrolled in MOUNTAINEER with unresectable or metastatic colorectal cancer *[see Clinical Studies (14.2)]*. The median duration of exposure to TUKYSA was 6.9 months (range 0.7, 49.3).

Serious adverse reactions occurred in 22% of patients. Serious adverse reactions that occurred in ≥ 2% of patients were intestinal obstruction (7%), urinary tract infection (3.5%), pneumonia (2.3%), abdominal pain (2.3%) and rectal perforation (2.3%).

Permanent discontinuation of TUKYSA due to an adverse reaction occurred in 6% of patients. The adverse reaction which resulted in permanent discontinuation of TUKYSA in ≥2% of patients was increased ALT (2.3%). Dosage interruptions of TUKYSA due to an adverse reaction occurred in 23% of patients. Adverse reactions which required dosage interruption in ≥3% of patients were increased ALT (3.5%) and diarrhea (3.5%). Dose reductions of TUKYSA due to an adverse reaction occurred in 9% of patients. Adverse reactions which required dose reductions in ≥2% of patients were increased ALT (2.3%) and diarrhea (2.3%).

The most common adverse reactions reported in ≥ 20% of patients treated with TUKYSA and trastuzumab were diarrhea, fatigue, rash, nausea, abdominal pain, infusion related reactions, and pyrexia. The most common laboratory abnormalities reported in ≥ 20% of patients were increased creatinine, increased glucose, increased ALT, decreased hemoglobin, increased AST, increased bilirubin, increased alkaline phosphatase, decreased lymphocytes, decreased albumin, decreased leukocytes, and decreased sodium.

Table 5 summarizes the adverse reactions in MOUNTAINEER.

Table 5: Adverse Reactions (≥10%) in Patients with Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer (MOUNTAINEER)

Adverse Reaction	**TUKYSA + Trastuzumab N= 86***	
	All Grades %	**Grade 3 %**
Gastrointestinal disorders		
Diarrhea	64	3.5
Nausea	35	0
Vomiting	16	0
Abdominal pain[1]	21	2.3
Constipation	14	1.2
General disorders		
Fatigue	44	2.3
Pyrexia	20	0
Chills	19	1.2

Skin and subcutaneous disorders		
Rash[2]	37	0
Injury, poisoning, and procedural complications		
Infusion related reaction	21	0
Metabolism and nutrition disorders		
Decreased appetite	19	0
Blood and lymphatic system disorders		
Anemia	10	0
Vascular disorders		
Hypertension	17	7
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Back pain	17	2.3
Arthralgia	16	1.2
Myalgia	13	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		
Cough	16	0
Dyspnea	14	0
Psychiatric disorders		
Anxiety	10	0

*Includes 1 patient who only received trastuzumab.
1. Abdominal pain includes abdominal discomfort, abdominal pain, and abdominal pain upper.
2. Rash includes acne, dermatitis acneiform, dermatitis contact, erythema, erythema multiforme, rash, rash macular, rash maculo-papular, rash papular, rash pustular, skin exfoliation, and urticaria.

Other adverse reactions (<10%) include epistaxis (7%), weight decreased (7%), oropharyngeal pain (5%), oral dysesthesia (1%), and stomatitis (1%).

Table 6: Laboratory Abnormalities (≥15%) Worsening from Baseline in Patients with Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer (MOUNTAINEER)

Laboratory Abnormality	**TUKYSA + Trastuzumab N=85[1]**		
	All Grades %	**Grade 3 %**	**Grade 4 %**
Hematology			
Decreased hemoglobin	46	3.5	0
Decreased lymphocytes	39	12	0
Decreased leukocytes	22	0	0

Decreased platelets	15	0	0
Chemistry			
Increased creatinine[2,3]	58	0	0
Increased glucose	56	2.4	0
Increased ALT	46	2.4	2.4
Increased AST	33	2.4	3.5
Increased bilirubin	28	3.5	2.4
Increased alkaline phosphatase	25	1.2	0
Decreased albumin	24	1.2	0
Decreased sodium	20	6	0
Decreased potassium	16	1.2	0

1. Number of patients with both baseline and post-baseline results for each test
2. NCI CTCAE v5.0 was used for creatinine increased. NCI CTCAE v4.03 was used for all other laboratory parameters.
3. Due to inhibition of renal tubular transport of creatinine without affecting glomerular function

Increased Creatinine

The mean increase in serum creatinine was 32% within the first 21 days of treatment with TUKYSA. The serum creatinine increases persisted throughout treatment and were reversible in 87% of patients with values outside normal lab limits upon treatment completion. Consider alternative markers of renal function if persistent elevations in serum creatinine are observed *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effects of Other Drugs on TUKYSA

Table 7 summarizes the effect of other drugs on TUKYSA.

Table 7: Drug Interactions that Affect TUKYSA

Strong CYP3A Inducers or Moderate CYP2C8 Inducers	
Clinical Impact	Concomitant use of TUKYSA with a strong CYP3A or moderate CYP2C8 inducer decreased tucatinib plasma concentrations *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may reduce TUKYSA activity.
Management	Avoid concomitant use of TUKYSA with a strong CYP3A inducer or a moderate CYP2C8 inducer.
Strong or Moderate CYP2C8 Inhibitors	
Clinical Impact	Concomitant use of TUKYSA with a strong CYP2C8 inhibitor increased tucatinib plasma concentrations *[see Clinical*

	Pharmacology (12.3)], which may increase the risk of TUKYSA toxicity.
Management	Avoid concomitant use of TUKYSA with a strong CYP2C8 inhibitor. Increase monitoring for TUKYSA toxicity with moderate CYP2C8 inhibitors.

7.2 Effects of TUKYSA on Other Drugs

Table 8 summarizes the effect of TUKYSA on other drugs.

Table 8: TUKYSA Drug Interactions that Affect Other Drugs

CYP3A Substrates	
Clinical Impact	Concomitant use of TUKYSA with a CYP3A substrate increased the plasma concentrations of CYP3A substrate *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may increase the toxicity associated with a CYP3A substrate.
Management	Avoid concomitant use of TUKYSA with CYP3A substrates, where minimal concentration changes may lead to serious or life-threatening toxicities. If concomitant use is unavoidable, decrease the CYP3A substrate dosage in accordance with approved product labeling.
P-glycoprotein (P-gp) Substrates	
Clinical Impact	Concomitant use of TUKYSA with a P-gp substrate increased the plasma concentrations of P-gp substrate *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*, which may increase the toxicity associated with a P-gp substrate.
Management	Consider reducing the dosage of P-gp substrates, where minimal concentration changes may lead to serious or life-threatening toxicities.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

TUKYSA is used in combination with trastuzumab and capecitabine. Refer to the Full Prescribing Information of trastuzumab and capecitabine for pregnancy information.

Based on findings in animals and its mechanism of action, TUKYSA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Clinical Pharmacology (12.1)]*. There are no available human data on TUKYSA use in pregnant women to inform a drug-associated risk. In animal reproduction studies, administration of tucatinib to pregnant rats and rabbits during organogenesis resulted in embryo-fetal mortality, reduced fetal weight and fetal abnormalities at maternal exposures ≥ 1.3 times the human exposure (AUC) at the recommended dose *(see Data)*. Advise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk to the fetus.

The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2%-4% and 15%-20%, respectively.

Data

Animal Data

In pilot embryo-fetal development studies, pregnant rats and rabbits received oral doses of tucatinib up to 150 mg/kg/day during the period of organogenesis.

In rats, oral administration of tucatinib resulted in maternal toxicity (body weight loss, reduced body weight gain, low food consumption) at doses ≥ 90 mg/kg/day. Fetal effects included reduced number of live fetuses, decreased fetal weight, and fetal abnormalities (increase in skeletal variations, incomplete ossification) at ≥ 90 mg/kg/day (approximately 3.5 times the human exposure at the recommended dose based on AUC).

In rabbits, oral administration of tucatinib resulted in increased resorptions, decreased percentages of live fetuses, and skeletal, visceral, and external malformations in fetuses at doses ≥ 90 mg/kg/day (1.3 times the human exposure at the recommended dose based on AUC). Fetal abnormalities included domed head, brain dilation, incomplete ossification of frontal and parietal bones, and a hole in the parietal bone.

8.2 Lactation

Risk Summary

TUKYSA is used in combination with trastuzumab and capecitabine. Refer to the Full Prescribing Information of trastuzumab and capecitabine for lactation information.

There are no data on the presence of tucatinib or its metabolites in human or animal milk or its effects on the breastfed child or on milk production. Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed child, advise women not to breastfeed during treatment with TUKYSA and for 1 week after the last dose.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

TUKYSA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman *[see Use in Specific Populations (8.1)]*. TUKYSA is used in combination with trastuzumab and capecitabine. Refer to the Full Prescribing Information of trastuzumab and capecitabine for contraception and infertility information.

Pregnancy Testing

Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating treatment with TUKYSA.

Contraception

Females

Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TUKYSA and for 1 week after the last dose.

Males

Advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TUKYSA and for 1 week after the last dose.

Infertility

Based on findings from animal studies, TUKYSA may impair male and female fertility *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of TUKYSA in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

In HER2CLIMB, 82 patients who received TUKYSA were ≥ 65 years, of whom 8 patients were ≥ 75 years. The incidence of serious adverse reactions in those receiving TUKYSA was 34% in patients ≥ 65 years compared to 24% in patients <65 years. The most frequent serious adverse reactions in patients ≥65 years who received TUKYSA were diarrhea (9%), vomiting (6%), and nausea (5%). There were no observed overall differences in the effectiveness of TUKYSA in patients ≥ 65 years compared to younger patients. There were too few patients ≥75 years to assess differences in effectiveness or safety.

In MOUNTAINEER, 12 patients were ≥65 years of age. There were too few patients ≥65 years to assess differences in effectiveness or safety.

8.6 Renal Impairment

The use of TUKYSA in combination with capecitabine and trastuzumab is not recommended in patients with severe renal impairment (creatinine clearance [CLcr]: < 30 mL/min estimated by Cockcroft-Gault Equation), because capecitabine is contraindicated in patients with severe renal impairment. Refer to the Full Prescribing Information of capecitabine for additional information in severe renal impairment.

No dose adjustment is recommended for patients with mild or moderate renal impairment (CLcr: 30 to 89 mL/min).

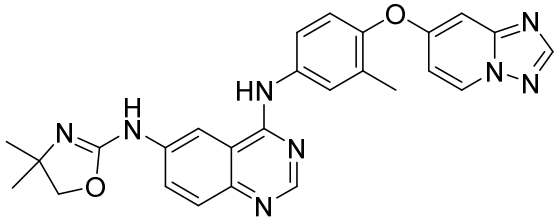
8.7 Hepatic Impairment

Tucatinib exposure is increased in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C). Reduce the dose of TUKYSA for patients with severe (Child-Pugh C) hepatic impairment *[see Dosage and Administration (2.3), Clinical Pharmacology (12.3)]*.

No dose adjustment for TUKYSA is required for patients with mild (Child-Pugh A) or moderate (Child-Pugh B) hepatic impairment.

11 DESCRIPTION

Tucatinib is a kinase inhibitor. The chemical name is (N4-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-7-yloxy)-3-methylphenyl)-N6-(4,4-dimethyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)quinazoline-4,6-diamine. The molecular formula is $C_{26}H_{24}N_8O_2$ and the molecular weight is 480.52 g/mol. The chemical structure is as follows:



TUKYSA (tucatinib) is supplied as 50 mg and 150 mg film-coated tablets for oral use and contain the following inactive ingredients:

Tablet core: copovidone, crospovidone, sodium chloride, potassium chloride, sodium bicarbonate, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate, and microcrystalline cellulose.

Coating: yellow film coat: polyvinyl alcohol, titanium dioxide, macrogol/polyethylene glycol, talc, and yellow iron oxide non-irradiated.

Each TUKYSA 50 mg tablet contains 10.10 mg (0.258 mEq) potassium and 9.21 mg (0.401 mEq) sodium.

Each TUKYSA 150 mg tablet contains 30.29 mg (0.775 mEq) potassium and 27.64 mg (1.202 mEq) sodium.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Tucatinib is a tyrosine kinase inhibitor of HER2. In vitro, tucatinib inhibits phosphorylation of HER2 and HER3, resulting in inhibition of downstream MAPK and AKT signaling and cell proliferation, and showed anti-tumor activity in HER2 expressing tumor cells. In vivo, tucatinib inhibited the growth of HER2 expressing tumors. The combination of tucatinib and trastuzumab showed increased anti-tumor activity in vitro and in vivo compared to either drug alone.

12.2 Pharmacodynamics

Exposure Response Relationship

Tucatinib exposure-response relationships and the time course of pharmacodynamics response have not been fully characterized.

Cardiac Electrophysiology

No large mean increase in QTc (i.e., > 20 ms) was detected following treatment with TUKYSA at the recommended dose of 300 mg taken orally twice daily.

12.3 Pharmacokinetics

Tucatinib $AUC_{0\text{-}INF}$ and C_{max} increased proportionally over a dosage range from 50 mg to 300 mg (0.17 to 1 times the approved recommended dosage). Time to steady state was approximately 4 days. Steady-state pharmacokinetic parameters following administration of TUKYSA 300 mg twice daily for 7 days in patients with mBC and mCRC are described in Table 9. The geometric mean (CV%) tucatinib AUC accumulation ratios ranged from 2.0 (26) fold to 2.5 (28) fold.

Table 9: Tucatinib C_{max} and AUC

Tumor Type	AUC_{ss} (ng*h/mL)	$C_{max,ss}$ (ng/mL)	$C_{trough,ss}$ (ng/mL)
mBC	5620 (43)	747 (45)	288 (59)
mCRC	3370 (49)	405 (45)	197 (63)

Absorption

The median time to peak plasma concentration of tucatinib was approximately 2 hours (range 1 to 4 hours).

Effects of Food

Following administration of a single oral dose of TUKYSA in 11 subjects after a high-fat meal (approximately 58% fat, 26% carbohydrate, and 16% protein), the mean $AUC_{0\text{-}INF}$ increased by 1.5-fold, the T_{max} shifted from 1.5 hours to 4 hours, and C_{max} was unaltered. The effect of food on the pharmacokinetics of tucatinib was not clinically meaningful.

Distribution

The geometric mean (CV%) apparent volume of distribution of tucatinib at steady-state were 903 (42) L and 829 (21) L in patients with mBC and mCRC, respectively. The plasma protein binding was 97.1% at clinically relevant concentrations.

At steady-state, concentrations of tucatinib and its metabolite ONT-993 in the cerebrospinal fluid were comparable to unbound plasma concentrations.

Elimination

At steady-state, tucatinib effective half-life was approximately 11.9 hours and geometric mean (CV%) apparent clearance was 53 (43) L/h in patients with mBC. Tucatinib effective half-life was approximately 16.4 hours and geometric mean (CV%) apparent clearance was 89 (49) L/h in patients with mCRC.

Metabolism

Tucatinib is metabolized primarily by CYP2C8 and to a lesser extent via CYP3A.

Excretion

Following a single oral dose of 300 mg radiolabeled tucatinib, approximately 86% of the total radiolabeled dose was recovered in feces (16% of the administered dose as unchanged tucatinib) and 4.1% in urine with an overall total recovery of 90% within 13 days post-dose. In plasma, approximately 76% of the plasma radioactivity was unchanged, 19% was attributed to identified metabolites, and approximately 5% was unassigned.

Specific Populations

Age (18-77 years), albumin (19 to 52 g/L), creatinine clearance (CLcr: 60 to 89 mL/min (n = 63); CLcr 30 to 59 mL/min (n = 6)), body weight (41 to 146 kg), sex (male (n = 170), female (n = 113)) and race (White (n = 205), Black (n = 37), or Asian (n = 25)) did not have a clinically meaningful effect on tucatinib exposure.

Renal Impairment

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of tucatinib were observed in patients with mild to moderate renal impairment (CLcr: 30 to 89 mL/min by Cockcroft-Gault). The effect of severe renal impairment (CLcr: < 30 mL/min) on the pharmacokinetics of tucatinib is unknown.

Hepatic Impairment

Mild (Child-Pugh A) and moderate (Child-Pugh B) hepatic impairment had no clinically relevant effect on tucatinib exposure. Tucatinib $AUC_{0\text{-}INF}$ was increased by 1.6 fold in subjects with severe (Child-Pugh C) hepatic impairment compared to subjects with normal hepatic function.

Drug Interaction Studies

Clinical Studies

Table 10: Effect of Other Drugs on TUKYSA

Concomitant Drug (Dose)	TUKYSA Dose	Ratio (90% CI) of Tucatinib Exposure With and Without Concomitant Drug	
		C_{max}	AUC
Strong CYP3A Inhibitor Itraconazole (200 mg BID)	300 mg single dose	1.3 (1.2, 1.4)	1.3 (1.3, 1.4)
Strong CYP3A/Moderate 2C8 Inducer Rifampin (600 mg once daily)		0.6 (0.5, 0.8)	0.5 (0.4, 0.6)
Strong CYP2C8 Inhibitor Gemfibrozil (600 mg BID)		1.6 (1.5, 1.8)	3.0 (2.7, 3.5)

Table 11: Effect of TUKYSA on Other Drugs

Concomitant Drug (Dose)	TUKYSA Dose	Ratio (90% CI) of Exposure Measures of Concomitant Drug with/without Tucatinib	
		C_{max}	AUC
CYP2C8 Substrate Repaglinide (0.5 mg single dose)	300 mg twice daily	1.7 (1.4, 2.1)	1.7 (1.5, 1.9)
CYP3A Substrate Midazolam (2 mg single dose)		3.0 (2.6, 3.4)	5.7 (5.0, 6.5)
P-gp Substrate Digoxin (0.5 mg single dose)		2.4 (1.9, 2.9)	1.5 (1.3, 1.7)
MATE1/2-K substrate[a] Metformin (850 mg single dose)		1.1 (1.0, 1.2)	1.4 (1.2, 1.5)

a. Tucatinib reduced the renal clearance of metformin without any effect on glomerular filtration rate (GFR) as measured by iohexol clearance and serum cystatin C.

No clinically significant difference in the pharmacokinetics of tucatinib were observed when used concomitantly with omeprazole (proton pump inhibitor) or tolbutamide (sensitive CYP2C9 substrate).

In Vitro Studies

Cytochrome P450 (CYP) Enzymes: Tucatinib is a reversible inhibitor of CYP2C8 and CYP3A and a time-dependent inhibitor of CYP3A, but is not an inhibitor of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, or CYP2D6.

Uridine diphosphate (UDP)-glucuronosyl transferase (UGT) Enzymes: Tucatinib is not an inhibitor of UGT1A1.

Transporter Systems: Tucatinib is a substrate of P-gp and BCRP, but is not a substrate of OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, or BSEP.

Tucatinib inhibits MATE1/MATE2-K-mediated transport of metformin and OCT2/MATE1-mediated transport of creatinine. The observed serum creatinine increase in clinical studies with tucatinib is due to inhibition of tubular secretion of creatinine via OCT2 and MATE1.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity studies have not been conducted with tucatinib.

Tucatinib was not mutagenic in an in vitro bacterial reverse mutation (Ames) assay. Tucatinib was not clastogenic in either an in vitro chromosome aberration assay or an in vivo mouse bone marrow micronucleus assay.

Fertility studies in animals have not been conducted. In repeat-dose toxicity studies up to 13 weeks duration, decreased corpora lutea/corpus luteum cyst, increased interstitial cells of the ovary, atrophy of the uterus, and mucification of the vagina were observed in female rats at doses ≥ 6 mg/kg/day (approximately 0.1 times the human exposure at the recommended dose based on AUC). Atrophy and edema of the testes and oligospermia/germ cell debris in the epididymides were observed in male rats at ≥ 120 mg/kg/day (approximately 13 times the human exposure at the recommended dose based on AUC).

14 CLINICAL STUDIES

14.1 HER2-Positive Metastatic Breast Cancer

The efficacy of TUKYSA in combination with trastuzumab and capecitabine was evaluated in 612 patients in HER2CLIMB (NCT02614794), a randomized (2:1), double-blind, placebo-controlled trial. Patients were required to have HER2-positive, unresectable locally advanced or metastatic breast cancer, with or without brain metastases, and prior treatment with trastuzumab, pertuzumab, and ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) separately or in combination, in the neoadjuvant, adjuvant or metastatic setting. HER2 positivity was based on archival or fresh tissue tested with an FDA-approved test at a central laboratory prior to enrollment with HER2 positivity defined as HER2 IHC 3+ or ISH positive.

Patients with brain metastases, including those with progressing or untreated lesions, were eligible provided they were neurologically stable and did not require immediate radiation or surgery. The trial excluded patients with leptomeningeal disease. Randomization was stratified by the presence or history of brain metastases (yes vs. no), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (0 vs. 1), and region (U.S., Canada, or rest of world).

Patients received TUKYSA 300 mg or placebo orally twice daily with a trastuzumab or a non-US approved trastuzumab product loading dose of 8 mg/kg on Day 1 of Cycle 1 if needed and then a maintenance dose of 6 mg/kg on Day 1 of every 21-day cycle thereafter and capecitabine 1000 mg/m^2 orally twice daily on Days 1 through 14 of every 21-day cycle. An alternate trastuzumab dosing regimen was 600 mg administered subcutaneously on Day 1 of every 21-day cycle. Patients were treated until disease progression or unacceptable toxicity. Tumor assessments, including brain-MRI in patients with presence or history of brain metastases at baseline, occurred every 6 weeks for the first 24 weeks and every 9 weeks thereafter.

The major efficacy outcome measure was progression-free survival (PFS) in the first 480 randomized patients assessed by blinded independent central review (BICR) using Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

(RECIST) v1.1. Additional efficacy outcome measures were evaluated in all randomized patients and included overall survival (OS), PFS among patients with a history or presence of brain metastases ($PFS_{BrainMets}$), and confirmed objective response rate (ORR).

The median age was 54 years (range: 22 - 82); 116 (19%) patients were age 65 or older. The majority were White (73%) and female (99%) and 51% had an ECOG performance status of 1. Sixty percent had estrogen and/or progesterone receptor-positive disease. Forty-eight percent had a presence or history of brain metastases; of these patients, 23% had untreated brain metastases, 40% had treated but stable brain metastases, and 37% had treated but radiographically progressing brain metastases. Seventy-four percent of patients had visceral metastases. Patients had received a median of 4 (range, 2 to 17) prior lines of systemic therapy and a median of 3 (range, 1 to 14) prior lines of systemic therapy in the metastatic setting. All patients received prior trastuzumab and T-DM1 and all but two patients had prior pertuzumab.

Efficacy results are summarized in Table 12 and Figure 1 and 2. Efficacy results were consistent across patient subgroups defined by stratification factors (presence or history of brain metastases, ECOG status, region of world) and hormone receptor status.

Table 12: Efficacy Results in HER2CLIMB

	TUKYSA + Trastuzumab + Capecitabine	**Placebo + Trastuzumab + Capecitabine**
PFS[1]	**N=320**	**N=160**
Number of events (%)	178 (56)	97 (61)
Median, months (95% CI)	7.8 (7.5, 9.6)	5.6 (4.2, 7.1)
Hazard ratio (95% CI) [2]	0.54 (0.42, 0.71)	
P-value[3]	<0.00001	
OS	**N=410**	**N=202**
Number of deaths (%)	130 (32)	85 (42)
Median, months (95% CI)	21.9 (18.3, 31.0)	17.4 (13.6, 19.9)
Hazard ratio (95% CI)[2]	0.66 (0.50, 0.87)	
P-value[4]	0.00480	
$PFS_{BrainMets}$[5]	**N=198**	**N=93**
Number of events (%)	106 (53.5)	51 (54.8)
Median, months (95% CI)	7.6 (6.2, 9.5)	5.4 (4.1, 5.7)
Hazard ratio (95% CI)[2]	0.48 (0.34, 0.69)	
P-value[6]	<0.00001	
Confirmed ORR for Patients with Measurable Disease	**N=340**	**N=171**
ORR (95% CI)[7]	40.6 (35.3, 46.0)	22.8 (16.7, 29.8)
CR (%)	3 (0.9)	2 (1.2)
PR (%)	135 (39.7)	37 (21.6)
P-value[3]	0.00008	

DOR		
Median, months (95% CI)[8]	8.3 (6.2, 9.7)	6.3 (5.8, 8.9)

BICR=blinded independent central review; CI=confidence interval; PFS=progression-free survival; OS=overall survival; ORR=objective response rate; CR=complete response; PR=partial response; DOR=duration of response.

1. Primary PFS analysis conducted in first 480 randomized patients.
2. Hazard ratio and 95% confidence intervals are based on stratified Cox proportional hazards regression model controlling for stratification factors (presence or history of brain metastases, ECOG status, and region of world)
3. Two-sided p-value based on re-randomization procedure (Rosenberger and Lachin 2002) controlling for stratification factors, compared with the allocated alpha of 0.05
4. Two-sided p-value based on re-randomization procedure (Rosenberger and Lachin 2002) controlling for stratification factors, compared with the allocated alpha of 0.0074 for this interim analysis (with 60% of the planned number of events for final analysis)
5. Analysis includes patients with history or presence of parenchymal brain metastases at baseline, including target and non-target lesions. Does not include patients with dural lesions only.
6. Two-sided p-value based on re-randomization procedure (Rosenberger and Lachin 2002) controlling for stratification factors, compared with the allocated alpha of 0.0080 for this interim analysis (with 71% of the planned number of events for final analysis)
7. Two-sided 95% exact confidence interval, computed using the Clopper-Pearson method (1934)
8. Calculated using the complementary log-log transformation method (Collett, 1994)

Figure 1: Kaplan-Meier Curve of PFS per BICR in HER2CLIMB

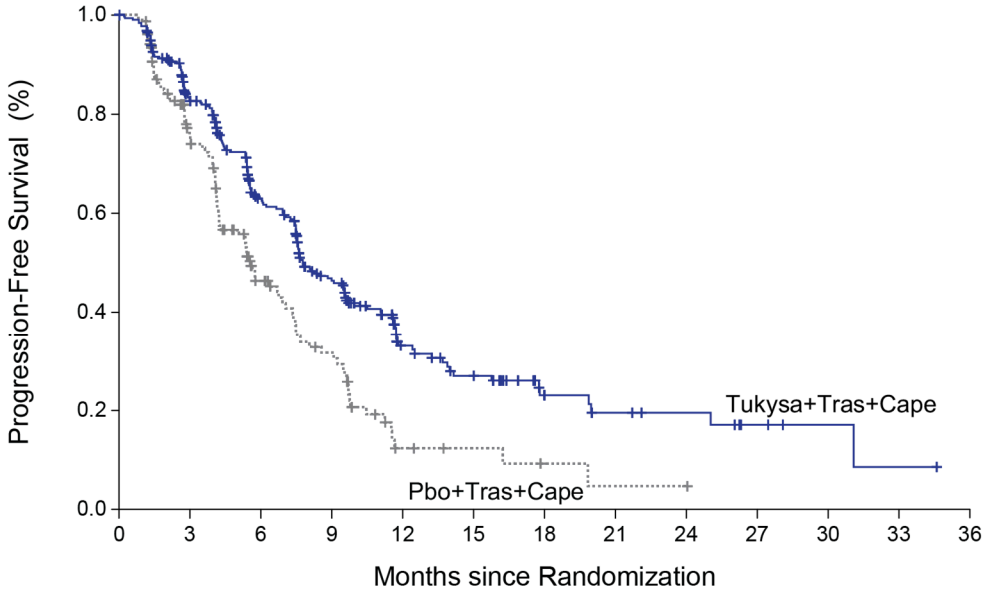
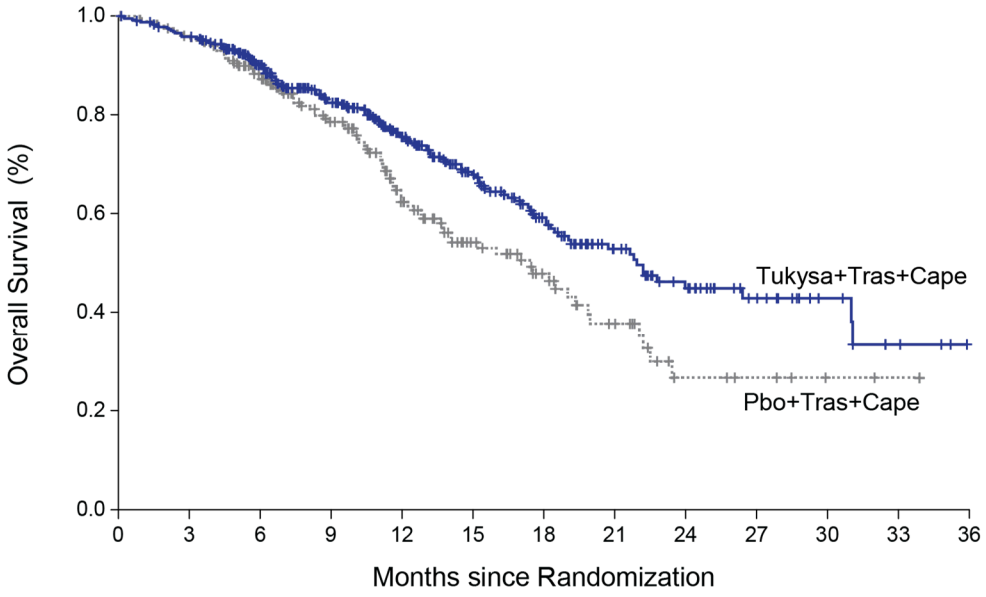


Figure 2: Kaplan-Meier Curve of Overall Survival in HER2CLIMB



No. at Risk													
Tukysa+Tras+Cape	410	388	322	245	178	123	80	51	34	20	10	4	0
Pbo+Tras+Cape	202	191	160	119	77	48	32	19	7	5	2	1	0

14.2 HER2-Positive Metastatic Colorectal Cancer

The efficacy of TUKYSA in combination with trastuzumab was evaluated in 84 patients in MOUNTAINEER (NCT03043313), an open-label, multicenter trial. Patients were required to have HER2-positive, RAS wild-type, unresectable or metastatic colorectal cancer and prior treatment with fluoropyrimidines, oxaliplatin, irinotecan, and anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) monoclonal antibody (mAb). Patients whose disease had deficient mismatch repair (dMMR) proteins or microsatellite instability-high (MSI-H) must have also received an anti-programmed cell death protein-1 (PD-1) mAb. Patients who received prior anti-HER2 targeting therapy were excluded. HER2 positivity as defined by HER2 overexpression or gene amplification was prospectively determined in local laboratories using immunohistochemistry (IHC), in situ hybridization (ISH), and/or next generation sequencing (NGS) on tumor tissue. RAS status was performed as standard of care prior to study entry based on expanded RAS testing including KRAS exons 2, 3, and 4 and NRAS exons 2, 3, and 4.

The median age was 55 years (range: 24 to 77); 12 (14%) patients were age 65 or older. Seventy-seven percent of patients were White, 4% were Black, 4% were Asian, and 4% were Hispanic or Latino. Sixty-one percent of patients were male. Seventy percent of patients had lung metastases, 64% had liver metastases, 60% had an ECOG performance status of 0, 37% had an ECOG performance status of 1, and 4% had an ECOG performance status of 2. Ninety-nine percent of patients received prior treatment with fluoropyrimidine, oxaliplatin, and irinotecan and 83% and 52% received anti-VEGF antibodies and anti-EGFR antibodies respectively; 23%, 38%, and 39% received 1, 2, or ≥3 prior lines of therapy, respectively.

Patients received TUKYSA 300 mg orally twice per day with a loading dose of trastuzumab or a non-US approved trastuzumab product 8 mg/kg intravenously on Day 1 of Cycle 1, followed by a maintenance dose of trastuzumab 6 mg/kg on Day 1 of each subsequent 21-day cycle. Patients were treated until disease progression or unacceptable toxicity.

The major efficacy outcome measures were overall response rate (ORR) and duration of response (DOR) as assessed by blinded independent central review (BICR) according to RECIST version 1.1.

Efficacy results are summarized in Table 13.

Table 13: Efficacy Results in MOUNTAINEER

	TUKYSA + trastuzumab **N=84**
Overall Response Rate (%) (95% CI)	38 (28, 49)
CR (%)	3 (3.6)
PR (%)	29 (35)
Duration of Response	N=32
Median[1], months (95% CI)	12.4 (8.5, 20.5)
Patients with DOR≥6 months[2]	81%
Patients with DOR≥12 months[2]	34%

1. Based on Kaplan-Meier method.

2. Based on observed duration of response.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

TUKYSA 50 mg tablets are supplied as yellow, film-coated, round tablets containing 50 mg of tucatinib. Each tablet is debossed with “TUC” on one side and “50” on the other side, and is packaged as follows:

50 mg tablets: 60 count in 75 cc bottle: NDC 51144-001-60

TUKYSA 150 mg tablets are supplied as yellow, film-coated, oval-shaped tablets containing 150 mg of tucatinib. Each tablet is debossed with “TUC” on one side and “150” on the other side, and is packaged as follows:

150 mg tablets: 60 count in 75 cc bottle: NDC 51144-002-60

150 mg tablets: 120 count in 150 cc bottle: NDC 51144-002-12

Store at controlled room temperature, 20ºC to 25ºC (68ºF to 77ºF); excursions permitted from 15ºC to 30ºC (59ºF to 86ºF) [see USP Controlled Room Temperature].

Dispense to patient in original container only. Store in original container to protect from moisture. Replace cap securely each time after opening. Do not discard desiccant.

Once opened, use within 3 months. Discard any unused tablets 3 months after opening the bottle.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Diarrhea

- Inform patients that TUKYSA has been associated with severe diarrhea. Instruct patients on how to manage diarrhea and to inform their healthcare provider immediately if there is any change in bowel patterns *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Hepatotoxicity

- Inform patients that TUKYSA has been associated with severe hepatotoxicity and that they should report signs and symptoms of liver dysfunction to their healthcare provider immediately *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

Embryo-Fetal Toxicity

- Inform pregnant women and females of reproductive potential of the risk to a fetus. Advise females to inform their healthcare provider of a known or suspected pregnancy *[see Warnings and Precautions (5.3) and Use in Specific Populations (8.1)]*.
- Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TUKYSA and for 1 week after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.
- Advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TUKYSA and for 1 week after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.3)]*.
- Refer to the Full Prescribing Information of trastuzumab and capecitabine for pregnancy and contraception information.

Lactation

- Advise women not to breastfeed during treatment with TUKYSA and for 1 week after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.2)]*. Refer to the Full Prescribing Information of trastuzumab and capecitabine for lactation information.

Infertility

- Advise males and females of reproductive potential that TUKYSA may impair fertility *[see Use in Specific Populations (8.3)]*. Refer to the Full Prescribing Information of trastuzumab and capecitabine for infertility information.

Seagen®

Manufactured for:

Seagen Inc.
Bothell, WA 98021
1-855-4SEAGEN

TUKYSA, Seagen, and ⟳ are US registered trademarks of Seagen Inc.

© 2023 Seagen Inc., Bothell, WA 98021. All rights reserved.

USPI-213411-v04

PATIENT INFORMATION
TUKYSA® (too-KYE-sah)
(tucatinib)
tablets

Important information: If your healthcare provider prescribes TUKYSA in combination with capecitabine for your breast cancer, also read the Patient Information that comes with capecitabine.

What is TUKYSA?

TUKYSA is a prescription medicine used to treat adults with:

- a type of breast cancer called human epidermal growth factor receptor-2 (HER2)-positive breast cancer. TUKYSA is used with the medicines trastuzumab and capecitabine, when your cancer has spread to other parts of the body such as the brain (metastatic), or cannot be removed by surgery, **and** you have received one or more anti-HER2 breast cancer treatments.
- a type of colorectal cancer called RAS wild-type HER2-positive colorectal cancer. TUKYSA is used with the medicine trastuzumab, when your cancer has spread to other parts of the body (metastatic), or cannot be removed by surgery, **and** you have received treatment with fluoropyrimidine-, oxaliplatin-, and irinotecan-based chemotherapy and it did not work or is no longer working.

It is not known if TUKYSA is safe and effective in children.

Before taking TUKYSA, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have liver problems.
- are pregnant or plan to become pregnant. TUKYSA can harm your unborn baby.
  Females who are able to become pregnant:
  - Your healthcare provider will do a pregnancy test before you start treatment with TUKYSA.
  - You should use effective birth control (contraception) during treatment with TUKYSA and for 1 week after the last dose of TUKYSA. Talk with your healthcare provider about forms of birth control that you can use during this time.
  - Tell your healthcare provider right away if you become pregnant or think you may be pregnant during treatment with TUKYSA.

  Males with female partner who are able to become pregnant should use effective birth control during treatment with TUKYSA and for 1 week after the last dose of TUKYSA.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if TUKYSA passes into your breast milk. Do not breastfeed during treatment with TUKYSA and for 1 week after the last dose of TUKYSA.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. TUKYSA may affect the way your other medicines work, and other medicines may affect the way TUKYSA works.

Know the medicines you take. Keep a list of all the medicines you take and show it to your healthcare provider and pharmacist every time you get a new medicine.

How should I take TUKYSA?

- Take TUKYSA exactly as your healthcare provider tells you.
- TUKYSA is used with the medicine trastuzumab for colorectal cancer or with trastuzumab and capecitabine for breast cancer. Your healthcare provider will tell you the dose of trastuzumab and capecitabine you will take and how you will receive them.
- Take TUKYSA 2 times a day, with or without a meal.
- Take TUKYSA about 12 hours apart or at the same times every day.
- Swallow TUKYSA tablets whole. Do not chew, crush, or split TUKYSA tablets before swallowing. Do not take TUKYSA tablets if they are broken, cracked, or damaged.
- If you vomit or miss a dose of TUKYSA, take your next dose at your regular time.

What are the possible side effects of TUKYSA?

TUKYSA may cause serious side effects, including:

- **Diarrhea.** Diarrhea is common with TUKYSA and can sometimes be severe. Tell your healthcare provider if you have a change in your bowel movements or severe diarrhea. Severe diarrhea can lead to loss of too much body fluids (dehydration), low blood pressure, kidney problems and death. Your healthcare provider may prescribe medicines to treat your diarrhea during treatment with TUKYSA.

- **Liver Problems.** TUKYSA can cause severe liver problems. Your healthcare provider will do blood tests to check your liver function before and every 3 weeks during treatment with TUKYSA, or as needed. Tell your healthcare provider right away if you have any signs and symptoms of liver problems including:
  - itching
  - yellowing of your skin or eyes
  - dark or brown urine (tea-colored)
  - pain in the upper right side of your stomach-area (abdomen)
  - feel very tired
  - decreased appetite
  - bleeding or bruising more easily than normal

The most common side effects of TUKYSA in combination with trastuzumab and capecitabine in adults with HER2-positive breast cancer include:

- diarrhea
- rash, redness, pain, swelling or blisters on the palms of your hands or soles of your feet
- nausea
- increased liver function blood tests
- vomiting
- mouth sores (stomatitis)
- decreased appetite
- low red blood cell counts (anemia)
- rash

The most common side effects of TUKYSA in combination with trastuzumab in adults with RAS wild-type HER2-positive colorectal cancer include:

- diarrhea
- tiredness
- rash
- nausea
- stomach-area (abdomen) pain
- infusion-related reactions
- fever

Your healthcare provider may change your dose of TUKYSA, temporarily stop, or permanently stop treatment with TUKYSA if you have certain side effects.

TUKYSA may cause fertility problems in males and females, which may affect the ability to have children. Talk to your healthcare provider if you have concerns about fertility.

These are not all of the possible side effects of TUKYSA. Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store TUKYSA?

- Store TUKYSA at room temperature 68°F to 77°F (20ºC to 25ºC).
- Keep TUKYSA in its original container. The TUKYSA bottle contains a desiccant packet to help keep your tablets dry (protect from moisture). Keep the desiccant in the bottle.
- Tightly close the bottle of TUKYSA after you take your dose.
- TUKYSA must be used within 3 months after opening the bottle. Throw away (discard) any unused tablets 3 months after opening the bottle.

Keep TUKYSA and all medicines out of reach of children.

General information about the safe and effective use of TUKYSA.

Medicines are sometimes prescribed for conditions not listed in the Patient Information. Do not use TUKYSA for a condition for which it was not prescribed. Do not give TUKYSA to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about TUKYSA that is written for healthcare professionals.

What are the ingredients in TUKYSA?

Active ingredient: tucatinib

Inactive ingredients:

Tablet core: copovidone, crospovidone, sodium chloride, potassium chloride, sodium bicarbonate, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate, and microcrystalline cellulose.

Tablet coating: yellow film coat: polyvinyl alcohol, titanium dioxide, macrogol/polyethylene glycol, talc, and yellow iron oxide non-irradiated.

Manufactured for: Seagen Inc., Bothell, WA 98021

TUKYSA is a registered trademark owned by Seagen Inc.
©2023 Seagen Inc.

PPI-213411-v04

For more information, call 1-855-473-2436 (1-855-4SEAGEN) or go to www.TUKYSA.com.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Revised: 01/2023

1. 効能・効果

1.1. 転移性乳癌

ツカチニブ（本剤）は、転移性乳癌に対する 1 レジメン以上の抗 HER2 療法の治療歴を有する HER2 陽性の切除不能又は転移性進行乳癌成人患者（脳転移患者を含む）に対するトラスツズマブ及びカペシタビンとの併用療法を適応とする。

1.2. 切除不能又は転移性結腸直腸癌

本剤は、フッ化ピリミジン系薬剤、オキサリプラチン及びイリノテカンによる併用化学療法の施行後に進行した RAS 野生型・HER2 陽性の切除不能又は転移性結腸直腸癌成人患者に対するトラスツズマブとの併用療法を適応とする。

本適応は、奏効率及び腫瘍縮小効果の持続期間の結果*［臨床試験（14.2）参照］*に基づき迅速承認されている。本適応の継続的な承認には、検証試験における臨床的ベネフィット及び説明が条件となる場合がある。

2. 用法・用量

2.1. 患者の選択

切除不能又は転移性結腸直腸癌患者に対して行う場合は、以下の情報に基づいて、本剤による対象患者を選択する。

- HER2 の過剰発現又は遺伝子増幅*［臨床試験（14.2）参照］*。切除不能又は転移性結腸直腸癌患者に対する HER2 の過剰発現及び遺伝子増幅を検出する FDA 既承認の検査は、現時点でない。
- RAS 野生型*［臨床試験（14.2）参照］*。切除不能又は転移性結腸直腸癌患者に対する RAS 変異を検出する FDA 既承認の検査の情報は、http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics で入手可能である。

2.2. 推奨用量

転移性乳癌

本剤の推奨用量は、トラスツズマブ及びカペシタビンとの併用において 300 mg の 1 日 2 回経口投与である。疾患進行又は許容できない毒性の発現まで継続できる*［臨床試験（14.1）参照］*。

切除不能又は転移性結腸直腸癌

本剤の推奨用量は、トラスツズマブとの併用において 300 mg の 1 日 2 回経口投与である。疾患進行又は許容できない毒性の発現まで継続できる*［臨床試験（14.2）参照］*。

ツカチニブ錠はそのまま服用し、服用前にかみ砕いたり粉砕又は分割したりすることのないよう患者に指導すること。ツカチニブ錠が砕けている、割れている又はその他破損している場合は、服用しないよう患者に指導すること。

本剤は約 12 時間間隔で、毎日同じ時刻に食事の有無にかかわらず服用するよう患者に指導すること。

患者が本剤 1 回の服用を吐き戻した又は飲み忘れた場合は、次回服用予定時刻に次回分を服用するよう患者に指導すること。

本剤と併用投与する際のカペシタビンの推奨用量は、食後 30 分以内の 1000 mg/m^2 の 1 日 2 回経口投与である。本剤とカペシタビンを同時に服用してもよい。その他の情報についてはトラスツズマブ及びカペシタビンの添付文書本文を参照のこと。

2.3. 副作用に対する用量調節

副作用に対して推奨される本剤の用量減量及び用量調節を Table 1 及び Table 2 に示す。トラスツズマブ及びカペシタビンの用量調節についてはこれらの薬剤の添付文書本文を参照のこと。

Table 1.　副作用に対して推奨される本剤の用量減量

用量減量	本剤の推奨用量
1 回目	250 mg を 1 日 2 回経口投与
2 回目	200 mg を 1 日 2 回経口投与
3 回目	150 mg を 1 日 2 回経口投与

本剤 150 mg の 1 日 2 回経口投与に忍容性を示さない患者では、本剤の投与を中止すること。

Table 2.　副作用に対して推奨される本剤の用量調節

副作用 [1]	重症度	本剤の用量調節
下痢 *［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*	グレード 3（止瀉薬の使用なし）	適切な内科治療を開始又は強化する。グレード 1 以下に回復するまで本剤の投与を中断し、回復後に同一用量で本剤投与を再開する。
	グレード 3（止瀉薬の使用あり）	適切な内科治療を開始又は強化する。グレード 1 以下に回復するまで本剤の投与を中断し、回復後に一段階低い用量で本剤投与を再開する。
	グレード 4	本剤の投与を中止する。
肝毒性 [2] *［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*	グレード 2 のビリルビン増加（ULN の 1.5 倍超～3 倍）	グレード 1 以下に回復するまで本剤の投与を中断し、回復後に同一用量で本剤投与を再開する。
	グレード 3 の ALT 又は AST 増加（ULN の 5 倍超～20 倍） 又は グレード 3 のビリルビン増加（ULN の 3 倍超～10 倍）	グレード 1 以下に回復するまで本剤の投与を中断し、回復後に一段階低い用量で本剤投与を再開する。

Table 2.　副作用に対して推奨される本剤の用量調節

副作用 [1]	重症度	本剤の用量調節
	グレード 4 の ALT 又は AST 増加（ULN の 20 倍超） 又は グレード 4 のビリルビン増加（ULN の 10 倍超）	本剤の投与を中止する。
	ALT 又は AST 増加（ULN の 3 倍超） かつ ビリルビン増加（ULN の 2 倍超）	本剤の投与を中止する。
その他の副作用 *［副作用（6.1）参照］*	グレード 3	グレード 1 以下に回復するまで本剤の投与を中断し、回復後に一段階低い用量で本剤投与を再開する。
	グレード 4	本剤の投与を中止する。

1. グレードは米国国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）v4.03 に基づく。
2. 略号：ULN = 基準値上限、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

2.4. 重度の肝機能障害に対する用量調節

重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）を有する患者では、推奨用量を 200 mg の 1 日 2 回経口投与に減量する *［特別な患者集団への投与（8.7）及び臨床薬理（12.3）参照］*。

2.5. 強い CYP2C8 阻害薬との併用に対する用量調節

本剤と強い CYP2C8 阻害薬の併用を避けること。強い CYP2C8 阻害薬との併用を避けることができない場合は、推奨用量を 100 mg の 1 日 2 回経口投与に減量する。強い CYP2C8 阻害薬の投与を中止して消失半減期の 3 倍の期間が経過した後は、強い CYP2C8 阻害薬の投与開始前に服用していた用量で本剤の投与を再開する *［薬物相互作用（7.1）、臨床薬理（12.3）参照］*。

3. 剤形及び含量

錠剤：

- 50 mg：円形で黄色のフィルムコート錠、片面に「TUC」、もう片面に「50」と刻印。
- 150 mg：楕円形で黄色のフィルムコート錠、片面に「TUC」、もう片面に「150」と刻印。

4. 禁忌

なし。

5. 警告及び使用上の注意

5.1. 下痢

本剤の投与によって脱水、低血圧、急性腎障害及び死亡に至る重度の下痢が生じる可能性がある*［副作用（6.1）参照］*。

下痢が生じた場合は、臨床的に必要であれば止瀉薬を投与する。臨床的に必要であれば、他に下痢の原因がないことを確認するための診断検査を実施する。下痢の重症度に基づき、本剤の投与を中断し、その後、用量を減量するか又は本剤の投与を中止する*［用法・用量（2.2）参照］*。

本剤とトラスツズマブ及びカペシタビンの併用投与

HER2CLIMB 試験では、本剤を投与された患者の 81%で下痢が認められ、そのうち 0.5%はグレード 4、12%はグレード 3 の下痢であった。グレード 4 の下痢が認められた 2 例の患者はその後死亡し、下痢は死亡の一因と考えられた。下痢の初回エピソード発現までの期間の中央値は 12 日であり、回復までの期間の中央値は 8 日であった。下痢のために患者の 6%が本剤の用量を減量し、1%が本剤の投与を中止した。HER2CLIMB 試験では、止瀉薬の予防的投与は必要とされなかった。

本剤とトラスツズマブの併用投与

MOUNTAINEER 試験では、患者の 64%で下痢が認められ、そのうち 3.5%はグレード 3、10%はグレード 2、50%はグレード 1 であった。

5.2. 肝毒性

本剤の投与によって重度の肝毒性が生じる可能性がある*［副作用（6.1）参照］*。

本剤の投与開始前、投与期間中に 3 週間ごと及び臨床的に必要な場合に、ALT、AST 及びビリルビンをモニタリングすること。肝毒性の重症度に基づき投与を中断し、その後、本剤の用量を減量するか又は本剤の投与を中止する*［用法・用量（2.2）参照］*。

本剤とトラスツズマブ及びカペシタビンの併用投与

HER2CLIMB 試験では、本剤を投与された患者の 8%で ALT 増加［基準値上限（ULN）の 5 倍超］、6%で AST 増加（ULN の 5 倍超）、1.5%でビリルビン増加（ULN の 3 倍超、グレード 3 以上）が認められた。肝毒性のために患者の 8%が本剤の用量を減量し、1.5%が本剤の投与を中止した。

本剤とトラスツズマブの併用投与

MOUNTAINEER 試験では、患者の 6%でビリルビン増加（ULN の 3 倍超、グレード 3 以上）、6%で AST 増加（ULN の 5 倍超）、4.7%で ALT 増加（ULN の 5 倍超）が認められた。肝毒性のために患者の 3.5%が本剤の用量を減量し、2.3%が本剤の投与を中止した。

5.3. 胚・胎児毒性

動物試験の結果及び作用機序に基づき、本剤を妊婦に投与すると胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。動物を用いた生殖試験では、器官形成期の妊娠ラット及び妊娠ウサギに本剤を投与したところ、推奨用量投与時のヒト曝露量（AUC）の 1.3 倍以上の母体曝露量で、胚・胎児の死亡、胎児重量の減少及び胎児異常が認められた。

妊婦及び妊娠する可能性のある女性には、胎児への潜在的リスクについて説明すること。妊娠する可能性のある女性には、本剤の投与期間中及び最終投与後 1 週間は有効な避妊法を用いるよう指導すること。妊娠する可能性のある女性パートナーがいる男性患者には、本剤の投与期間中及び最終投与後 1 週間は有効な避妊法を用いるよう指導すること*［特別な患者集団への投与（8.1、8.3）参照］*。

本剤はトラスツズマブ及びカペシタビンと併用投与される。妊娠及び避妊法についてはトラスツズマブ及びカペシタビンの添付文書本文を参照のこと。

6. 副作用

以下の臨床的に意味のある副作用は、本文書の別項に記載した。

- 下痢*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*
- 肝毒性*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*

6.1. 臨床試験での使用経験

臨床試験はさまざまな条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現割合を別の薬剤の臨床試験の発現割合と直接比較することはできない。また、臨床試験で認められた副作用の発現割合は、臨床現場の発現割合を反映していない可能性がある。

<u>HER2 陽性転移性乳癌</u>

本剤をトラスツズマブ及びカペシタビンと併用投与したときの安全性が HER2CLIMB 試験で評価された*［臨床試験（14）参照］*。患者は本剤（300 mg 1 日 2 回）＋トラスツズマブ若しくは米国以外の国で承認されたトラスツズマブ製剤＋カペシタビンの併用投与（本剤群、404 例）又はプラセボ＋トラスツズマブ若しくは米国以外の国で承認されたトラスツズマブ製剤＋カペシタビンの併用投与（プラセボ群、197 例）のいずれかを受けた。本剤群の投与期間の中央値は 5.8 カ月（範囲：3 日～2.9 年）であった。

本剤群の患者の 26%で重篤な副作用が認められた。本剤群の患者の 2%以上で認められた重篤な副作用は、下痢（4%）、嘔吐（2.5%）、悪心（2%）、腹痛（2%）及び痙攣発作（2%）であった。本剤群の患者の 2%で死亡に至った副作用が認められ、それらの副作用には突然死、敗血症、脱水及び心原性ショックが含まれた。

本剤群の患者の 6%で投与中止に至った副作用が認められた。患者の 1%以上で認められた本剤の投与中止に至った副作用は、肝毒性（1.5%）及び下痢（1%）であった。

本剤群の患者の 21%で用量減量に至った副作用が認められた。患者の 2%以上で認められた本剤の用量減量に至った副作用は、肝毒性（8%）及び下痢（6%）であった。

本剤群の患者で主に認められた副作用（発現割合 20%以上）は、下痢、手掌・足底発赤知覚不全症候群、悪心、肝毒性、嘔吐、口内炎、食欲減退、貧血及び発疹であった。

HER2CLIMB 試験の副作用の要約を Table 3 に示す。

Table 3.　本剤群での発現割合が 10%以上かつプラセボ群との発現割合の差が 5%以上の副作用（全グレード）：HER2CLIMB 試験

副作用	本剤＋トラスツズマブ＋カペシタビン（N = 404）			プラセボ＋トラスツズマブ＋カペシタビン（N = 197）		
	全グレード %	グレード 3 %	グレード 4 %	全グレード %	グレード 3 %	グレード 4 %
胃腸障害						
下痢	81	12	0.5	53	9	0
悪心	58	3.7	0	44	3	0
嘔吐	36	3	0	25	3.6	0
口内炎 [1]	32	2.5	0	21	0.5	0
皮膚および皮下組織障害						
手掌・足底発赤知覚不全症候群	63	13	0	53	9	0
発疹 [2]	20	0.7	0	15	0.5	0
肝胆道系障害						
肝毒性 [3]	42	9	0.2	24	3.6	0
代謝および栄養障害						
食欲減退	25	0.5	0	20	0	0
血液およびリンパ系障害						
貧血 [4]	21	3.7	0	13	2.5	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	15	0.5	0	4.6	0.5	0
臨床検査						
クレアチニン増加 [5]	14	0	0	1.5	0	0
体重減少	13	1	0	6	0.5	0
神経系障害						
末梢性ニューロパチー [6]	13	0.5	0	7	1	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
鼻出血	12	0	0	5	0	0

Table 3.　本剤群での発現割合が 10%以上かつプラセボ群との発現割合の差が 5%以上の副作用（全グレード）：HER2CLIMB 試験

副作用	本剤 + トラスツズマブ + カペシタビン（N = 404）			プラセボ + トラスツズマブ + カペシタビン（N = 197）		
	全グレード %	グレード 3 %	グレード 4 %	全グレード %	グレード 3 %	グレード 4 %

1. 口内炎には、口内炎、口腔咽頭痛、口腔咽頭不快感、口腔内潰瘍形成、口腔内痛、口唇潰瘍、舌痛、舌水疱形成、口唇水疱、口腔知覚不全、舌潰瘍及びアフタ性潰瘍が含まれる。
2. 発疹には、斑状丘疹状皮疹、発疹、ざ瘡様皮膚炎、紅斑、斑状皮疹、丘疹性皮疹、膿疱性皮疹、そう痒性皮疹、紅斑性皮疹、皮膚剥脱、蕁麻疹、アレルギー性皮膚炎、手掌紅斑、足底紅斑、皮膚毒性及び皮膚炎が含まれる。
3. 肝毒性には、高ビリルビン血症、血中ビリルビン増加、抱合ビリルビン増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、トランスアミナーゼ上昇、肝毒性、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝機能検査値上昇、肝損傷及び肝細胞損傷が含まれる。
4. 貧血には、貧血、ヘモグロビン減少及び正球性貧血が含まれる。
5. 糸球体機能に影響はなく、クレアチニンの腎尿細管輸送が阻害されたため。
6. 末梢性ニューロパチー（peripheral neuropathy）には、末梢性感覚ニューロパチー、末梢性ニューロパチー（neuropathy peripheral）、末梢性運動ニューロパチー及び末梢性感覚運動ニューロパチーが含まれる。

Table 4.　本剤群での発現割合が 20%以上かつプラセボ群との発現割合の差が 5%以上の臨床検査値異常（ベースラインからの悪化）：HER2CLIMB 試験

臨床検査値異常	本剤 + トラスツズマブ + カペシタビン [1]		プラセボ + トラスツズマブ + カペシタビン [1]	
	全グレード %	グレード 3 以上 %	全グレード %	グレード 3 以上 %
血液学的検査				
ヘモグロビン減少	59	3.3	51	1.5
血液生化学検査				
リン酸塩減少	57	8	45	7
ビリルビン増加	47	1.5	30	3.1
ALT 増加	46	8	27	0.5
AST 増加	43	6	25	1
マグネシウム減少	40	0.8	25	0.5
カリウム減少 [2]	36	6	31	5
クレアチニン増加 [3]	33	0	6	0
ナトリウム減少 [4]	28	2.5	23	2
アルカリホスファターゼ増加	26	0.5	17	0

1. ベースライン値及び投与後 1 時点以上の測定値が確認された患者数に基づき、発現割合の算出に用いた分母の例数は、本剤群では 351 例から 400 例まで、プラセボ群では 173 例から 197 例までさまざまである。臨床検査値異常のグレード分類は、NCI CTCAE v4.03 に基づいた。ただしクレアチニン増加は例外として、グレード 1 の事象については ULN に関する定義（NCI CTCAE v5.0）に基づきクレアチニン増加が認められた患者のみを含めた。
2. グレード 1 の検査値の基準はグレード 2 と同一である。
3. 糸球体機能に影響はなく、クレアチニンの腎尿細管輸送が阻害されたため。
4. NCI CTCAE v4.03 にはグレード 2 の定義はない。

クレアチニン増加

本剤の投与開始後 21 日間の血清クレアチニンの平均増加率は 32%であった。血清クレアチニン増加は投与期間を通じて持続し、投与期間終了後に回復した。持続的な血清クレアチニン増加が認められた場合は、代わりの腎機能マーカーを検討すること*［臨床薬理（12.3）参照］*。

RAS 野生型・HER2 陽性の切除不能又は転移性結腸直腸癌

MOUNTAINEER 試験では切除不能又は転移性結腸直腸癌患者 86 例を組み入れ、本剤及びトラスツズマブ若しくは米国以外の国で承認されたトラスツズマブ製剤を併用投与したときの安全性を評価した*［臨床試験（14.2）参照］*。本剤への曝露期間の中央値は 6.9 カ月（範囲：0.7～49.3）であった。

患者の 22%で重篤な副作用が認められた。患者の 2%以上で認められた重篤な副作用は、腸閉塞（7%）、尿路感染（3.5%）、肺炎（2.3%）、腹痛（2.3%）及び直腸穿孔（2.3%）であった。

患者の 6%が副作用により本剤の投与を中止した。患者の 2%以上で認められた本剤の投与中止に至った副作用は、ALT 増加（2.3%）であった。患者の 23%が副作用により本剤の投与を中断した。患者の 3%以上で認められた本剤の投与中断を要した副作用は、ALT 増加（3.5%）及び下痢（3.5%）であった。患者の 9%が副作用により本剤の用量を減量した。患者の 2%以上で認められた本剤の用量減量を要した副作用は、ALT 増加（2.3%）及び下痢（2.3%）であった。

本剤及びトラスツズマブを併用投与された患者で主に認められた副作用（発現割合 20%以上）は、下痢、疲労、発疹、悪心、腹痛、注入に伴う反応及び発熱であった。患者の 20%以上に認められた主な臨床検査値異常は、クレアチニン増加、グルコース増加、ALT 増加、ヘモグロビン減少、AST 増加、ビリルビン増加、アルカリホスファターゼ増加、リンパ球数減少、アルブミン減少、白血球数減少及びナトリウム減少であった。

MOUNTAINEER 試験で認められた副作用の要約を Table 5 に示す。

Table 5.　切除不能又は転移性結腸直腸癌患者で認められた副作用（発現割合 10%以上）：MOUNTAINEER 試験

副作用	本剤 + トラスツズマブ（N = 86）*	
	全グレード %	グレード 3 %
胃腸障害		
下痢	64	3.5
悪心	35	0
嘔吐	16	0
腹痛 [1]	21	2.3
便秘	14	1.2
一般・全身障害		
疲労	44	2.3
発熱	20	0
悪寒	19	1.2

Table 5.　切除不能又は転移性結腸直腸癌患者で認められた副作用（発現割合 10%以上）：MOUNTAINEER 試験

副作用	本剤 + トラスツズマブ（N = 86）*	
	全グレード %	グレード 3 %
皮膚および皮下組織障害		
発疹 [2]	37	0
傷害、中毒および処置合併症		
注入に伴う反応	21	0
代謝および栄養障害		
食欲減退	19	0
血液およびリンパ系障害		
貧血	10	0
血管障害		
高血圧	17	7
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	17	2.3
関節痛	16	1.2
筋肉痛	13	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	16	0
呼吸困難	14	0
精神障害		
不安	10	0

*トラスツズマブのみを投与された患者 1 例を含む。
1. 腹痛には、腹部不快感、腹痛及び上腹部痛が含まれる。
2. 発疹には、ざ瘡、ざ瘡様皮膚炎、接触皮膚炎、紅斑、多形紅斑、発疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、膿疱性皮疹、皮膚剥脱及び蕁麻疹が含まれる。

その他の副作用（発現割合 10%未満）には、鼻出血（7%）、体重減少（7%）、口腔咽頭痛（5%）、口腔知覚不全（1%）及び口内炎（1%）が含まれる。

Table 6.　切除不能又は転移性結腸直腸癌患者の 15%以上で認められた臨床検査値異常（ベースラインからの悪化）：MOUNTAINEER 試験

臨床検査値異常	本剤 + トラスツズマブ（N = 85）[1] 全グレード %	グレード 3 %	グレード 4 %
血液学的検査			
ヘモグロビン減少	46	3.5	0
リンパ球数減少	39	12	0
白血球数減少	22	0	0
血小板数減少	15	0	0
血液生化学検査			
クレアチニン増加 [2,3]	58	0	0

Table 6.　切除不能又は転移性結腸直腸癌患者の 15%以上で認められた臨床検査値異常（ベースラインからの悪化）：MOUNTAINEER 試験

	本剤 + トラスツズマブ（N = 85）[1]		
	全グレード	グレード 3	グレード 4
臨床検査値異常	**%**	**%**	**%**
グルコース増加	56	2.4	0
ALT 増加	46	2.4	2.4
AST 増加	33	2.4	3.5
ビリルビン増加	28	3.5	2.4
アルカリホスファターゼ増加	25	1.2	0
アルブミン減少	24	1.2	0
ナトリウム減少	20	6	0
カリウム減少	16	1.2	0

1. 各検査でベースライン及びベースライン後の両方の結果が確認された患者数
2. クレアチニン増加については NCI CTCAE v5.0 を使用した。その他のすべての臨床検査パラメータについては NCI CTCAE v4.03 を使用した。
3. 糸球体機能に影響はなく、クレアチニンの腎尿細管輸送が阻害されたため。

クレアチニン増加

本剤の投与開始後 21 日間の血清クレアチニンの平均増加率は 32%であった。血清クレアチニン増加は投与期間を通じて持続し、測定値が基準値の範囲外であった患者の 87%で投与期間終了後に血清クレアチニン増加は回復した。持続的な血清クレアチニン増加が認められた場合は、代わりの腎機能マーカーを検討すること*［臨床薬理（12.3）参照］*。

7. 薬物相互作用

7.1. 本剤に対する他剤の影響

本剤に対する他剤の影響の要約を Table 7 に示す。

Table 7.　本剤に影響を及ぼす薬物相互作用

強い CYP3A 誘導薬又は中程度の CYP2C8 誘導薬	
臨床的影響	本剤と強い CYP3A 誘導薬又は中程度の CYP2C8 誘導薬の併用投与によって、本剤の血漿中濃度が減少した*［臨床薬理（12.3）参照］*。したがって、この併用投与により本剤の活性が低下する可能性がある。
管理	本剤と強い CYP3A 誘導薬又は中程度の CYP2C8 誘導薬の併用投与を避けること。
強い又は中程度の CYP2C8 阻害薬	
臨床的影響	本剤と強い CYP2C8 阻害薬の併用投与によって、本剤の血漿中濃度が増加した*［臨床薬理（12.3）参照］*。したがって、この併用投与により本剤の毒性発現のリスクが増加する可能性がある。
管理	本剤と強い CYP2C8 阻害薬の併用投与を避けること。中程度の CYP2C8 阻害薬を本剤と併用投与する場合は、本剤の毒性についてモニタリングを強化すること。

7.2. 他剤に対する本剤の影響

他剤に対する本剤の影響の要約を Table 8 に示す。

Table 8.　　他剤に影響を及ぼす本剤の薬物相互作用

CYP3A 基質	
臨床的影響	本剤と CYP3A 基質の併用投与によって、CYP3A 基質の血漿中濃度が増加した*［臨床薬理（12.3）参照］*。したがって、この併用投与により CYP3A 基質と関連のある毒性が増加する可能性がある。
管理	狭い濃度変化によって重篤な又は生命を脅かす毒性の発現に至る可能性がある場合は、本剤と CYP3A 基質の併用投与を避けること。併用投与が避けられない場合は、承認された添付文書に従って CYP3A 基質の用量を減量すること。
P 糖タンパク質（P-gp）基質	
臨床的影響	本剤と P-gp 基質の併用投与によって、P-gp 基質の血漿中濃度が増加した*［臨床薬理（12.3）参照］*。したがって、この併用投与により P-gp 基質と関連のある毒性が増加する可能性がある。
管理	狭い濃度変化によって重篤な又は生命を脅かす毒性の発現に至る可能性がある場合は、P-gp 基質の用量減量を検討すること。

8. 特別な患者集団への投与

8.1. 妊婦

リスクの要約

本剤はトラスツズマブ及びカペシタビンと併用投与される。妊娠についてはトラスツズマブ及びカペシタビンの添付文書本文を参照のこと。

動物試験の結果及び作用機序に基づき、本剤を妊婦に投与すると胎児に悪影響を及ぼす可能性がある*［臨床薬理（12.1）参照］*。本剤の妊婦での使用に関する、薬剤関連リスクの知見を得るためのヒトのデータは得られていない。動物を用いた生殖試験では、器官形成期の妊娠ラット及び妊娠ウサギに本剤を投与したところ、推奨用量投与時のヒト曝露量（AUC）の 1.3 倍以上の母体曝露量で、胚・胎児の死亡、胎児重量の減少及び胎児異常が認められた*（データ参照）*。妊婦及び妊娠する可能のある女性には、胎児への潜在的リスクについて説明すること。

本剤の投与対象となる患者集団での重大な先天異常及び流産の背景リスクは不明である。米国の一般集団では、臨床的に確認された妊娠における重大な先天異常及び流産の背景リスクの推定値は、それぞれ 2%～4%及び 15%～20%である。

データ

動物でのデータ

胚・胎児発生の予備試験において、期間形成期の妊娠ラット及び妊娠ウサギに最高 150 mg/kg/日の本剤を経口投与した。

ラットに本剤を経口投与したとき、90 mg/kg/日以上の用量で母体毒性（体重減少、体重増加量の減少、摂餌量減少）が認められた。90 mg/kg/日（AUC に基づく推奨用量投与時のヒト曝露量の約 3.5 倍）以上の用量で胎児に認められた影響として、生存胎児数の減少、胎児重量の減少及び胎児異常（骨格変異の増加、骨化不全）が含まれていた。

ウサギに本剤を経口投与したとき、90 mg/kg/日（AUC に基づく推奨用量投与時のヒト曝露量の 1.3 倍）以上の用量で吸収胚数の増加、胎児生存率の低下並びに胎児の骨格、内臓及び外表の奇形が認められた。胎児異常には、ドーム状頭部、脳室拡張、前頭骨及び頭頂骨の骨化不全並びに頭頂骨の大泉門開大が含まれていた。

8.2. 授乳婦

リスクの要約

本剤はトラスツズマブ及びカペシタビンと併用投与される。授乳についてはトラスツズマブ及びカペシタビンの添付文書本文を参照のこと。

ヒト又は動物の乳汁中に本剤又はその代謝物が存在するか否か、あるいは本剤の授乳児への影響又は乳汁産生への影響に関するデータは得られていない。授乳児に重篤な副作用が生じる可能性があるため、女性には本剤の投与期間中及び最終投与後 1 週間は授乳しないよう指導すること。

8.3. 生殖能を有する男女

本剤を妊婦に投与すると胎児に悪影響を及ぼす可能性がある*［特別な患者集団への投与（8.1）参照］*。本剤はトラスツズマブ及びカペシタビンと併用投与される。避妊法及び不妊症についてはトラスツズマブ及びカペシタビンの添付文書本文を参照のこと。

妊娠検査

本剤の投与開始前に妊娠する可能性のある女性には妊娠状態を確認すること。

避妊法

女性

妊娠する可能性のある女性には、本剤の投与期間中及び最終投与後 1 週間は有効な避妊法を用いるよう指導すること。

男性

妊娠する可能性のある女性パートナーがいる男性患者には、本剤の投与期間中及び最終投与後 1 週間は有効な避妊法を用いるよう指導すること。

不妊

動物試験の結果に基づき、本剤は男性及び女性の受胎能に悪影響を及ぼす可能性がある*［非臨床毒性（13.1）参照］*。

8.4. 小児への投与

小児患者では、本剤の安全性及び有効性は確立されていない。

8.5. 高齢者への投与

HER2CLIMB 試験では、本剤を投与された患者の 82 例は 65 歳以上であり、そのうち 8 例は 75 歳以上であった。本剤を投与された患者での重篤な副作用の発現割合は、65 歳以上では 34%であったのに対し、65 歳未満では 24%であった。本剤を投与された 65 歳以上の患者で認められた主な重篤な副作用は、下痢（9%）、嘔吐（6%）及び悪心（5%）であった。65 歳以上の患者と 65 歳未満の患者では、概して本剤の有効性に差は認められなかった。75 歳以上の患者は少数であったため、有効性又は安全性の差を評価することはできなかった。

MOUNTAINEER 試験では、患者の 12 例は 65 歳以上であった。65 歳以上の患者は少数であったため、有効性又は安全性の差を評価することはできなかった。

8.6. 腎機能障害

重度の腎機能障害（Cockcroft-Gault 式によるクレアチニン・クリアランスが 30 mL/min 未満）を有する患者ではカペシタビンが禁忌であるため、本剤とカペシタビン及びトラスツズマブを併用投与することは推奨されない。重度の腎機能障害の詳細についてはカペシタビンの添付文書本文を参照のこと。

軽度又は中等度の腎機能障害（クレアチニン・クリアランスが 30～89 mL/min）を有する患者に対する用量調節は推奨されない。

8.7. 肝機能障害

重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害を有する患者では、本剤の曝露量は増加する。重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害を有する患者では、本剤の用量を減量すること*［用法・用量（2.3）、臨床薬理（12.3）参照］*。

軽度（Child-Pugh 分類 A）又は中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する患者に対する本剤の用量調節は不要である。

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

TUKYSA 50 mg film-coated tablets
TUKYSA 150 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

TUKYSA 50 mg film-coated tablets
Each film-coated tablet contains 50 mg of tucatinib.

TUKYSA 150 mg film-coated tablets
Each film-coated tablet contains 150 mg of tucatinib.

Excipients with known effect
Each 150 mg film-coated tablet contains 27.64 mg of sodium and 30.29 mg of potassium.
A 300 mg dose of TUKYSA contains 55.3 mg of sodium and 60.6 mg of potassium.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

TUKYSA 50 mg film-coated tablets

Round, yellow, film-coated tablet, debossed with “TUC” on one side and “50” on the other side. The 50 mg tablet has a diameter of approximately 8 mm.

TUKYSA 150 mg film-coated tablets

Oval-shaped, yellow, film-coated tablet, debossed with “TUC” on one side and “150” on the other side. The 150 mg tablet is approximately 17 mm in length and 7 mm in width.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

TUKYSA is indicated in combination with trastuzumab and capecitabine for the treatment of adult patients with HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer who have received at least 2 prior anti-HER2 treatment regimens.

4.2 Posology and method of administration

Treatment with TUKYSA should be initiated and supervised by a physician experienced in the administration of anti–cancer medicinal products.

Posology

The recommended dose is 300 mg tucatinib (two 150 mg tablets) taken twice daily continuously in combination with trastuzumab and capecitabine, at doses described in table 1. Refer to the summary of product characteristics (SmPC) for co-administered trastuzumab and capecitabine for additional information. The treatment components can be administered in any order.

Table 1: Recommended dosing

Treatment	Dose	Treatment days	Timing relative to food intake
Tucatinib	300 mg orally twice daily	Continuously	With or without a meal
Capecitabine	1000 mg/m^2 orally twice daily	Days 1 to 14 every 21 days	Within 30 minutes after a meal
Trastuzumab			
Intravenous dosing			
Initial dose	8 mg/kg intravenously	Day 1	
Subsequent doses	6 mg/kg intravenously	Every 21 days	Not applicable
OR			
Subcutaneous dosing	600 mg subcutaneously	Every 21 days	

Treatment with TUKYSA should be continued until disease progression or unacceptable toxicity.

Missed dose
In the case of a missed dose, the patient should take their next dose at the regularly scheduled time.

Dose modification
The recommended tucatinib dose modifications for patients with adverse reactions (see section 4.8) are provided in Tables 2 and 3. Refer to the SmPC for co-administered trastuzumab and capecitabine for dose modifications for toxicities suspected to be caused by those therapies.

Table 2: Recommended tucatinib dose reductions for adverse reactions

Dose level	Tucatinib dose
Recommended starting dose	300 mg twice daily
First dose reduction	250 mg twice daily
Second dose reduction	200 mg twice daily
Third dose reduction	150 mg twice daily[1]

1.TUKYSA should be permanently discontinued in patients unable to tolerate 150 mg orally twice daily.

Table 3: Recommended tucatinib dose modifications for adverse reactions

Adverse Reaction	**Severity**[1]	**Tucatinib dosage modification**
Diarrhoea	Grade 1 and 2	No dose modification is required.
	Grade 3 without anti-diarrheal treatment	Initiate or intensify appropriate medical therapy. Interrupt tucatinib until recovery to ≤ Grade 1, then resume tucatinib at the same dose level.
	Grade 3 with anti-diarrheal treatment	Initiate or intensify appropriate medical therapy. Interrupt tucatinib until recovery to ≤ Grade 1, then resume tucatinib at the next lower dose level.
	Grade 4	Permanently discontinue tucatinib.
Increased ALT, AST or total bilirubin[2]	Grade 1 bilirubin (> ULN to 1.5 x ULN)	No dose modification is required.
	Grade 2 bilirubin (> 1.5 to 3 × ULN)	Interrupt tucatinib until recovery to ≤ Grade 1, then resume tucatinib at the same dose level.
	Grade 3 ALT or AST (> 5 to 20 × ULN) OR Grade 3 bilirubin (> 3 to 10 × ULN)	Interrupt tucatinib until recovery to ≤ Grade 1, then resume tucatinib at the next lower dose level.
	Grade 4 ALT or AST (> 20 × ULN) OR Grade 4 bilirubin (> 10 × ULN)	Permanently discontinue tucatinib.
	ALT or AST > 3 × ULN AND Bilirubin > 2 × ULN	Permanently discontinue tucatinib.
Other adverse reactions	Grade 1 and 2	No dose modification is required.
	Grade 3	Interrupt tucatinib until recovery to ≤ Grade 1, then resume tucatinib at the next lower dose level.
	Grade 4	Permanently discontinue tucatinib.

1. Grades based on National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.03
2. Abbreviations: ULN = upper limit of normal; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase

Co-administration with CYP2C8 inhibitors

Concomitant use with strong CYP2C8 inhibitors should be avoided. If coadministration with a strong CYP2C8 inhibitor cannot be avoided, the starting tucatinib dose should be reduced to 100 mg orally

twice daily. After discontinuation of the strong CYP2C8 inhibitor for 3 elimination half-lives, the tucatinib dose that was taken prior to initiating the inhibitor should be resumed (see section 4.4 and section 4.5). Monitoring for TUKYSA toxicity should be increased when administered with moderate CYP2C8 inhibitors.

Special populations

Elderly

No dose adjustment is required in patients aged ≥ 65 years (see section 5.2). Tucatinib has not been investigated in patients above the age of 80 years.

Renal impairment

No dose adjustment is required in patients with mild, moderate, or severe renal impairment (see section 5.2).

Hepatic impairment

No dose adjustment is required in patients with mild or moderate hepatic impairment (see section 5.2). For patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C), a reduced starting dose of 200 mg orally twice daily is recommended.

Paediatric population

The safety and efficacy of TUKYSA in paediatric patients have not been established. No data are available.

Method of administration

TUKYSA is for oral use. The tablets should be swallowed whole and should not be chewed, crushed, or split prior to swallowing (see section 5.2).

TUKYSA should be taken approximately 12 hours apart, at the same time every day, with or without a meal. TUKYSA may be taken at the same time with capecitabine.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Laboratory Tests

Increased ALT, AST, and bilirubin

Increased ALT, AST, and bilirubin have been reported during treatment with tucatinib (see section 4.8). ALT, AST, and total bilirubin should be monitored every three weeks or as clinically indicated. Based on the severity of the adverse reaction, treatment with tucatinib should be interrupted, then dose reduced or permanently discontinued (see section 4.2).

Increased creatinine without impaired renal function

Increase in serum creatinine (30% mean increase) has been observed due to inhibition of renal tubular transport of creatinine without affecting glomerular function (see section 4.8). Alternative markers such as BUN, cystatin C, or calculated GFR, which are not based on creatinine, may be considered to determine whether renal function is impaired.

Diarrhoea

Diarrhoea, including severe events such as dehydration, hypotension, acute kidney injury and death, has been reported during treatment with tucatinib (see section 4.8). If diarrhoea occurs, antidiarrheals should be administered as clinically indicated. For Grade ≥3 diarrhoea, treatment with tucatinib should be interrupted, then dose reduced or permanently discontinued (see section 4.2). Prompt medical management should also be instituted in the event of persistence of concomitant Grade 2 diarrhoea with concomitant Grade ≥2 nausea and/or vomiting. Diagnostic tests should be performed as clinically indicated to exclude infectious causes of Grade 3 or 4 diarrhoea or diarrhoea of any grade with complicating features (dehydration, fever, neutropenia).

Embryo-foetal toxicity

Based on findings from animal studies and its mechanism of action, tucatinib may cause harmful effects to the foetus when administered to a pregnant woman. In animal reproduction studies, administration of tucatinib to pregnant rabbits during organogenesis caused foetal abnormalities in rabbits at maternal exposures similar to the clinical exposures at the recommended dose.
Pregnant women should be advised of the potential risk to a foetus. Women of childbearing potential should be advised to use effective contraception during and up to at least 1 week after the last dose of treatment (see section 4.6). Male patients with female partners of childbearing potential should also be advised to use an effective method of contraception during and up to at least 1 week after the last dose of treatment.

Sensitive CYP3A substrates

Tucatinib is a strong CYP3A inhibitor. Thus, tucatinib has the potential to interact with medicinal products that are metabolised by CYP3A, which may lead to increased plasma concentrations of the other product (see section 4.5). When tucatinib is co-administered with other medicinal products, the SmPC for the other product should be consulted for the recommendations regarding co-administration with CYP3A inhibitors. Concomitant treatment of tucatinib with CYP3A substrates when minimal concentration changes may lead to serious or life–threatening adverse reactions should be avoided. If concomitant use is unavoidable, the CYP3A substrate dosage should be reduced in accordance with the concomitant medicinal product SmPC.

P-gp substrates

Concomitant use of tucatinib with a P-gp substrate increased the plasma concentrations of P-gp substrate, which may increase the toxicity associated with a P-gp substrate. Dose reduction of P-gp substrates (including sensitive intestinal substrate such as dabigatran) should be considered in accordance with the concomitant medicine SmPC and P-gp substrates should be administered with caution when minimal concentration changes may lead to serious or life-threatening toxicities.

Strong CYP3A/moderate CYP2C8 inducers

Concomitant use of tucatinib with a strong CYP3A or moderate CYP2C8 inducer decreased tucatinib concentrations, which may reduce tucatinib activity. Concomitant use with a strong CYP3A inducer or moderate CYP2C8 inducer should be avoided.

Strong/moderate CYP2C8 inhibitors

Concomitant use of tucatinib with a strong CYP2C8 inhibitor increased tucatinib concentrations , which may increase the risk of tucatinib toxicity. Concomitant use with strong CYP2C8 inhibitors should be avoided (see section 4.2).
There are no clinical data on the impact of concomitant use of moderate CYP2C8 inhibitors on tucatinib concentrations. Monitoring for tucatinib toxicity should be increased with moderate CYP2C8 inhibitors.

Information about excipients

This medicinal product contains 55.3 mg sodium per 300 mg dose. This is equivalent to 2.75% of the recommended maximum daily dietary intake of sodium for an adult.

This medicinal product contains 60.6 mg potassium per 300 mg dose. This should be taken into consideration for patients who have impaired kidney function or are on a controlled potassium diet (diet with low potassium content).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Tucatinib is primarily metabolised by CYP2C8. Tucatinib is a metabolism-based inactivator of CYP3A and inhibits renal transporters of metformin and creatinine. Tucatinib is a substrate of P–gp.

Effects of other medicinal products on tucatinib

CYP3A/CYP2C8 inducers
A clinical drug interaction study found that co-administration of a single dose of 300 mg tucatinib with rifampicin (a strong CYP3A and moderate CYP2C8 inducer) resulted in a reduction in tucatinib concentrations (0.6-fold C_{max} (90% CI: 0.5, 0.8) and 0.5-fold AUC (90% CI: 0.4, 0.6)).
Co-administration of tucatinib with strong CYP3A or moderate CYP2C8 inducers such as rifampicin, phenytoin, St. John's wort, or carbamazepine should be avoided as this may result in decreased activity of tucatinib (see section 4.4).

CYP2C8 inhibitors
A clinical drug interaction study found that co-administration of a single dose of 300 mg tucatinib with gemfibrozil (a strong CYP2C8 inhibitor) resulted in an increase in tucatinib concentrations (1.6-fold C_{max} (90% CI: 1.5, 1.8) and 3.0-fold AUC (90% CI: 2.7, 3.5)). Co-administration of tucatinib with strong CYP2C8 inhibitors such as gemfibrozil should be avoided as this may result in increased risk of tucatinib toxicity (see section 4.4).

CYP3A inhibitors
A clinical drug interaction study found that co-administration of a single dose of 300 mg tucatinib with itraconazole (a strong CYP3A inhibitor) resulted in an increase in tucatinib concentrations (1.3-fold C_{max} (90% CI: 1.2, 1.4) and 1.3-fold AUC (90% CI: 1.3, 1.4)). No dose adjustment is required.

Proton pump inhibitors
Based on clinical drug interaction studies conducted with tucatinib, no drug interactions were observed when tucatinib is combined with omeprazole (a proton pump inhibitor). No dose adjustment is required.

Effects of tucatinib on other medicinal products

CYP3A substrates
Tucatinib is a strong CYP3A inhibitor. A clinical drug interaction study found that co-administration of tucatinib with midazolam (a sensitive CYP3A substrate) resulted in an increase in midazolam concentrations (3.0-fold C_{max} (90% CI: 2.6, 3.4) and 5.7-fold AUC (90% CI: 5.0, 6.5)).
Co-administration of tucatinib with sensitive CYP3A substrates such as alfentanil, avanafil, buspirone, darifenacin, darunavir, ebastine, everolimus, ibrutinib, lomitapide, lovastatin, midazolam, naloxegol, saquinavir, simvastatin, sirolimus, tacrolimus, tipranavir, triazolam, and vardenafil may increase their systemic exposures which may increase the toxicity associated with a CYP3A substrate. Concomitant use of tucatinib with CYP3A substrates, when minimal concentration changes may lead to serious or life-threatening toxicities, should be avoided. If concomitant use is unavoidable, the CYP3A substrate dosage should be decreased in accordance with the concomitant medicinal product SmPC.

P-gp substrates
A clinical drug interaction study found that co-administration of tucatinib with digoxin (a sensitive P-gp substrate) resulted in an increase in digoxin concentrations (2.4-fold C_{max} (90% CI: 1.9, 2.9) and 1.5-fold AUC (90% CI: 1.3, 1.7)). Concomitant use of tucatinib with a P-gp substrate may increase the plasma concentrations of the P-gp substrate, which may increase the toxicity associated with the P-gp substrate. Dose reduction of P-gp substrates (including sensitive intestinal substrate such as dabigatran) should be considered in accordance with the concomitant medicine SmPC and P-gp substrates should be administered with caution when minimal concentration changes may lead to serious or life-threatening toxicities (see section 4.4).

CYP2C8 substrates
A clinical drug interaction study found that co-administration of tucatinib with repaglinide (a CYP2C8 substrate) resulted in an increase in repaglinide concentrations (1.7-fold C_{max} (90% CI: 1.4, 2.1) and 1.7-fold AUC (90% CI: 1.5, 1.9)). No dose adjustment is required.

MATE1/2K substrates
A clinical drug interaction study found that co-administration of tucatinib with metformin (a MATE1/2-K substrate) resulted in an increase in metformin concentrations (1.1-fold C_{max} (90% CI: 1.0, 1.2) and 1.4-fold AUC (90% CI: 1.2, 1.5)). Tucatinib reduced the renal clearance of metformin without any effect on glomerular filtration rate (GFR) as measured by iohexol clearance and serum cystatin C. No dose adjustment is required.

CYP2C9 substrates
Based on clinical drug interaction studies conducted with tucatinib, no drug interactions were observed when tucatinib is combined with tolbutamide (a sensitive CYP2C9 substrate). No dose adjustment is required.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential / Contraception in males and females

Based on findings in animals, tucatinib may cause harmful pharmacological effects when administered to women during pregnancy and/or on the foetus/newborn child. Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant and to use effective contraception during and up to at least 1 week after treatment. Male patients with female partners of childbearing potential should also be advised to use effective contraception during and up to at least 1 week after treatment (see section 4.4).

Please also refer to section 4.6 of the prescribing information for trastuzumab and capecitabine.

Pregnancy

There are no data from the use of tucatinib in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). TUKYSA should not be used during pregnancy unless the clinical condition of the woman requires treatment with tucatinib. The pregnancy status of women of childbearing potential should be verified prior to initiating treatment with tucatinib. If the patient becomes pregnant during treatment, the potential hazard to the foetus/newborn child must be explained to the patient.

Breast-feeding

It is unknown whether tucatinib/metabolites are excreted in human milk. A risk to the newborns/infants cannot be excluded. Breast-feeding should be discontinued during treatment with TUKYSA. Breast-feeding may be resumed 1 week after treatment.

Fertility

No fertility studies in men or women have been conducted. Based on findings from animal studies, tucatinib may impair fertility in females of reproductive potential (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

TUKYSA has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. The clinical status of the patient should be considered when assessing the patient's ability to perform tasks that require judgment, motor, or cognitive skills.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most commonly reported Grade 3 and 4 adverse reactions (≥5%) during treatment are diarrhoea (13%), ALT increased (6%) and AST increased (5%).
Serious adverse reactions occurred in 29% of patients treated with tucatinib, and include diarrhoea (4%), vomiting (3%), and nausea (2%).
Adverse reactions leading to discontinuation of TUKYSA occurred in 6% of patients; the most common adverse reactions leading to discontinuation were diarrhoea (1%) and ALT increased (1%).
Adverse reactions leading to dose reduction of TUKYSA occurred in 23% of patients; the most common adverse reactions leading to dose reduction were diarrhoea (6%), ALT increased (5%), and AST increased (4%).

Tabulated list of adverse reactions

The data summarised in this section reflect exposure to TUKYSA in 431 patients with locally advanced unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer who received TUKYSA in combination with trastuzumab and capecitabine across two studies, HER2CLIMB and ONT-380-005 (see section 5.1). The median duration of exposure to TUKYSA across these studies was 7.4 months (range, <0.1, 43.6).

The adverse reactions observed during treatment are listed in this section by frequency category. Frequency categories are defined as follows: very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100); rare (≥1/10,000 to <1/1,000); very rare (<1/10,000); not known (cannot be estimated from the available data).

Table 4. Adverse reactions

System organ class	Frequency	Adverse reaction
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Very common	Epistaxis
Gastrointestinal disorders	Very common	Diarrhoea, Nausea, Vomiting, Stomatitis[1]
Skin and subcutaneous tissue disorders	Very common	Rash[2]
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very common	Arthralgia
Investigations	Very common	AST increase, ALT increase, Blood bilirubin increased[3], weight decrease

1. Stomatitis includes stomatitis, oropharyngeal pain, mouth ulceration, oral pain, lip ulceration, glossodynia, tongue blistering, lip blister, oral dysaesthesia, tongue ulceration, aphthous ulcer
2. Rash includes rash maculo-papular, rash, dermatitis acneiform, erythema, rash macular, rash papular, rash pustular, rash pruritic, rash erythematous, skin exfoliation, urticaria, dermatitis allergic, palmar erythema, plantar erythema and skin toxicity
3. Blood bilirubin increased also includes hyperbilirubinemia

Description of selected adverse reactions

Increased ALT, AST, or bilirubin
In HER2CLIMB, increased ALT, AST or bilirubin occurred in 41% of patients treated with tucatinib in combination with trastuzumab and capecitabine. Grade 3 and above events occurred in 9% of patients. Increased ALT, AST or bilirubin led to dose reduction in 9% of patients and treatment discontinuation in 1.5% of patients. The median time to onset of any grade increased ALT, AST, or bilirubin was 37 days; 84% of events resolved, with a median time to resolution of 22 days. Monitoring and dose modification (including discontinuation) should be considered (see section 4.4).

Diarrhoea
In HER2CLIMB, diarrhoea occurred in 82% of patients treated with tucatinib in combination with trastuzumab and capecitabine. Grade 3 and above diarrhoea events occurred in 13% of patients. Two patients who developed Grade 4 diarrhoea subsequently died, with diarrhoea as a contributor to death. Diarrhoea led to dose reduction in 6% of the patients and treatment discontinuation in 1% of the patients. The median time to onset of any grade diarrhoea was 12 days; 81% of diarrhoea events resolved, with a median time to resolution of 8 days. Prophylactic use of antidiarrheals was not required. Antidiarrheal medicinal products were used in less than half of the treatment cycles where diarrhoea events were reported. The median duration of antidiarrheal use was 3 days per cycle (see section 4.4).

Increased creatinine without impaired renal function
Increase in serum creatinine has been observed in patients treated with tucatinib due to inhibition of renal tubular transport of creatinine without affecting glomerular function. In clinical studies, increases in serum creatinine (30% mean increase) occurred within the first cycle of tucatinib, remained elevated but stable throughout treatment and were reversible upon treatment discontinuation.

Special populations

Elderly
In the HER2CLIMB study, 82 patients who received tucatinib were ≥65 years, of whom 8 patients were ≥75 years. The incidence of serious adverse reactions was 34% in patients ≥ 65 years compared to 28% in patients < 65 years. There were too few patients ≥75 years to assess differences in safety.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

There is no specific antidote, and the benefit of haemodialysis in the treatment of tucatinib overdose is unknown. In the event of an overdose, treatment with tucatinib should be withheld and general supportive measures should be applied.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antineoplastic agents, protein kinase inhibitors, ATC code: L01EH03.

Mechanism of action

Tucatinib is a reversible, potent and selective tyrosine kinase inhibitor of HER2. In cellular signalling assays, tucatinib is >1000-fold more selective for HER2 compared to epidermal growth factor receptor. *In vitro*, tucatinib inhibits phosphorylation of HER2 and HER3, resulting in inhibition of downstream cell signalling and cell proliferation, and induces death in HER2 driven tumour cells. *In vivo*, tucatinib inhibits the growth of HER2 driven tumours and the combination of tucatinib and trastuzumab showed enhanced anti-tumour activity *in vitro* and *in vivo* compared to either medicinal product alone.

Pharmacodynamic effects

Cardiac electrophysiology
Multiple doses of tucatinib 300 mg twice a day did not have an effect on the QTc interval in a TQT study in healthy subjects.

Clinical efficacy and safety

The efficacy of tucatinib in combination with trastuzumab and capecitabine was evaluated in a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator, global study (HER2CLIMB). Patients enrolled had locally advanced unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer, with or without brain metastases, and had prior treatment with trastuzumab, pertuzumab, and trastuzumab emtansine (T-DM1) separately or in combination, in the neoadjuvant, adjuvant or metastatic setting. HER2 overexpression or amplification was confirmed by central laboratory analysis.
Patients with brain metastases, including those with untreated or progressing lesions, were eligible to enrol provided they were neurologically stable and did not require immediate brain radiation or surgery. Patients who required immediate local intervention could receive local therapy and be subsequently enrolled. The study included patients with untreated brain metastases and patients with treated brain metastases that were either stable or progressing since last brain radiation or surgery. Patients were excluded from the study if they received systemic corticosteroids (≥2 mg total daily of dexamethasone or equivalent) for control of symptoms of CNS metastases <28 days prior to the first dose of study treatment. The study also excluded patients with leptomeningeal disease. Patients who had previously been treated with HER2 tyrosine kinase inhibitors were excluded with the exception of patients who received lapatinib for ≤21 days and was discontinued for reasons other than disease progression or severe toxicity. For patients with hormone receptor positive tumors, endocrine therapy was not permitted as concomitant therapy, with the exception of gonadotropin-releasing hormone agonists used for ovarian suppression in premenopausal women.

A total of 612 patients were randomised 2:1 to receive tucatinib in combination with trastuzumab and capecitabine (N=410) or placebo in combination with trastuzumab and capecitabine (N=202). Randomisation was stratified by the presence or history of brain metastases (yes *vs.* no), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (0 *vs.* 1), and region (U.S., Canada, or rest of world).

Patient demographics were balanced between treatment arms. The median age was 54 years (range, 25 to 82); 116 (19%) patients were aged 65 years or older. 444 patients were white (73%) and 607 were female (99%). 314 patients (51%) had an ECOG performance status of 1 and 298 patients (49%) had an ECOG performance status of 0. Sixty percent had oestrogen and/or progesterone receptor-positive disease. Forty-eight percent of patients had a presence or history of brain metastases; of these, 23% had untreated brain metastases, 40% had treated but stable brain metastases, and 37% had treated but radiographically progressing brain metastases. Additionally, 49% of patients had lung metastases, 35% had liver metastases, and 14% had skin metastases. Patients had a median of 4 (range, 2 to 17) prior lines of systemic therapy and a median of 3 (range, 1 to 14) prior lines of systemic therapy in the metastatic setting. All patients received prior trastuzumab-based treatments and trastuzumab emtansine, while all but two patients had prior pertuzumab-based treatment.

Tucatinib or placebo, 300 mg orally twice per day, was administered until disease progression or unacceptable toxicity. Trastuzumab was administered intravenously as a loading dose of 8 mg/kg on Day 1 of Cycle 1, followed by a maintenance dose of 6 mg/kg on Day 1 of each subsequent 21-day cycle. An alternate dosing option for trastuzumab was a fixed dose of 600 mg administered subcutaneously on Day 1 of each 21-day cycle. Capecitabine, 1000 mg/m^2 orally twice per day, was administered on Days 1 through 14 of each 21-day cycle.

The primary endpoint was progression-free survival (PFS) by blinded independent central review (BICR) in the first 480 randomized patients. In this population, the median duration of exposure to tucatinib was 7.3 months (range <0.1, 35.1) for patients on the tucatinib + trastuzumab + capecitabine arm compared to 4.4 months (range <0.1, 24.0) of placebo for patients on the placebo + trastuzumab + capecitabine arm. Similar differences in exposure to trastuzumab and capecitabine were observed. Secondary endpoints were evaluated in all randomized patients (N=612) and included overall survival (OS), PFS among patients with a history or presence of brain metastases ($PFS_{BrainMets}$) and confirmed objective response rate (ORR).

Primary and key secondary endpoint results were consistent across pre-specified subgroups: hormone receptor status, presence or history of brain metastases, ECOG status, and region. PFS as determined by the investigator was consistent with PFS as assessed by BICR.

Efficacy results from the primary analysis are summarized in Table 5 and Figures 1 and 2.

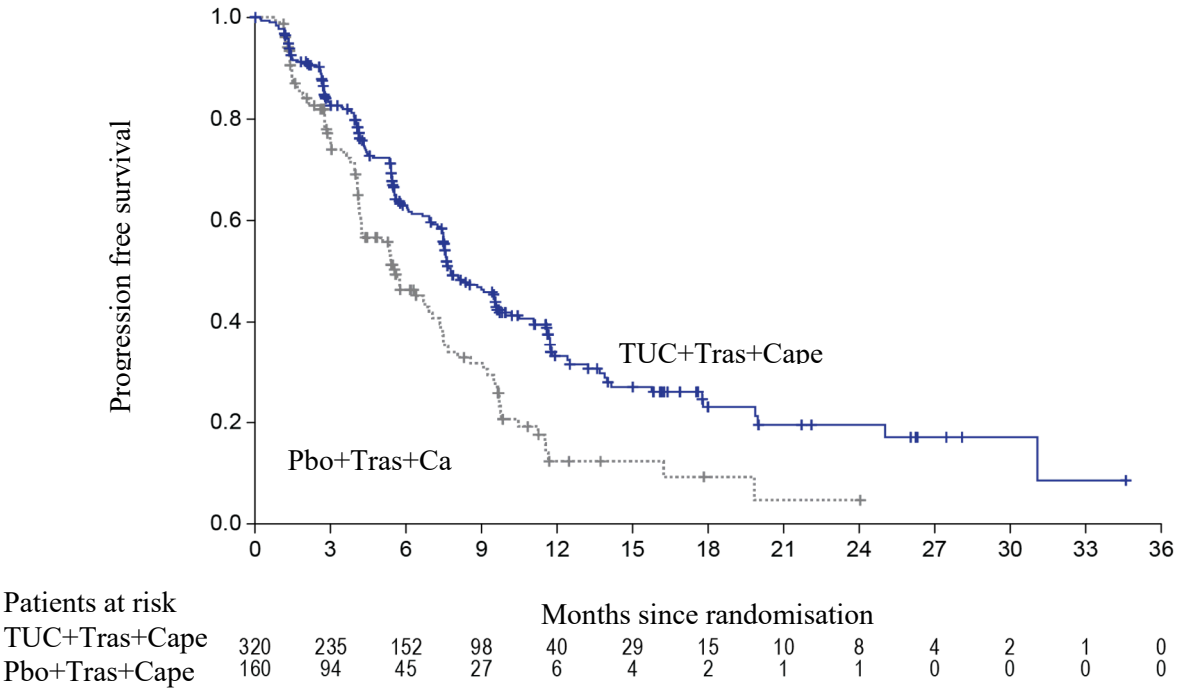
Table 5. Efficacy results from the HER2CLIMB study (primary analysis)

	Tucatinib + Trastuzumab + Capecitabine	Placebo + Trastuzumab + Capecitabine
PFS[1]	**N=320**	**N=160**
Number of events (%)	178 (56)	97 (61)
Hazard ratio (95% CI)[2]	0.54 (0.42, 0.71)	
P-value[3]	<0.00001	
Median (months) (95% CI)	7.8 (7.5, 9.6)	5.6 (4.2, 7.1)
OS	**N=410**	**N=202**
Number of deaths, n (%)	130 (32)	85 (42)
Hazard ratio (95% CI)[2]	0.66 (0.50, 0.87)	
P-value[3]	0.00480	
Median OS, months (95% CI)	21.9 (18.3, 31.0)	17.4 (13.6, 19.9)
$PFS_{BrainMets}$[4]	**N=198**	**N=93**
Number of events (%)	106 (53.5)	51 (54.8)
Hazard ratio (95% CI)[2]	0.48 (0.34, 0.69)	
P-value[3]	<0.00001	
Median (months) (95% CI)	7.6 (6.2, 9.5)	5.4 (4.1, 5.7)
Confirmed ORR for Patients with Measurable Disease	**N=340**	**N=171**
ORR (95% CI)[5]	40.6 (35.3, 46.0)	22.8 (16.7, 29.8)
P-value[6]	0.00008	
CR (%)	3 (0.9)	2 (1.2)
PR (%)	135 (39.7)	37 (21.6)
DOR		
Median DOR in months (95% CI) [7]	8.3 (6.2, 9.7)	6.3 (5.8, 8.9)

BICR=blinded independent central review; CI=confidence interval; PFS=progression-free survival; OS=overall survival; ORR=objective response rate; CR=complete response; PR=partial response; DOR=duration of response.

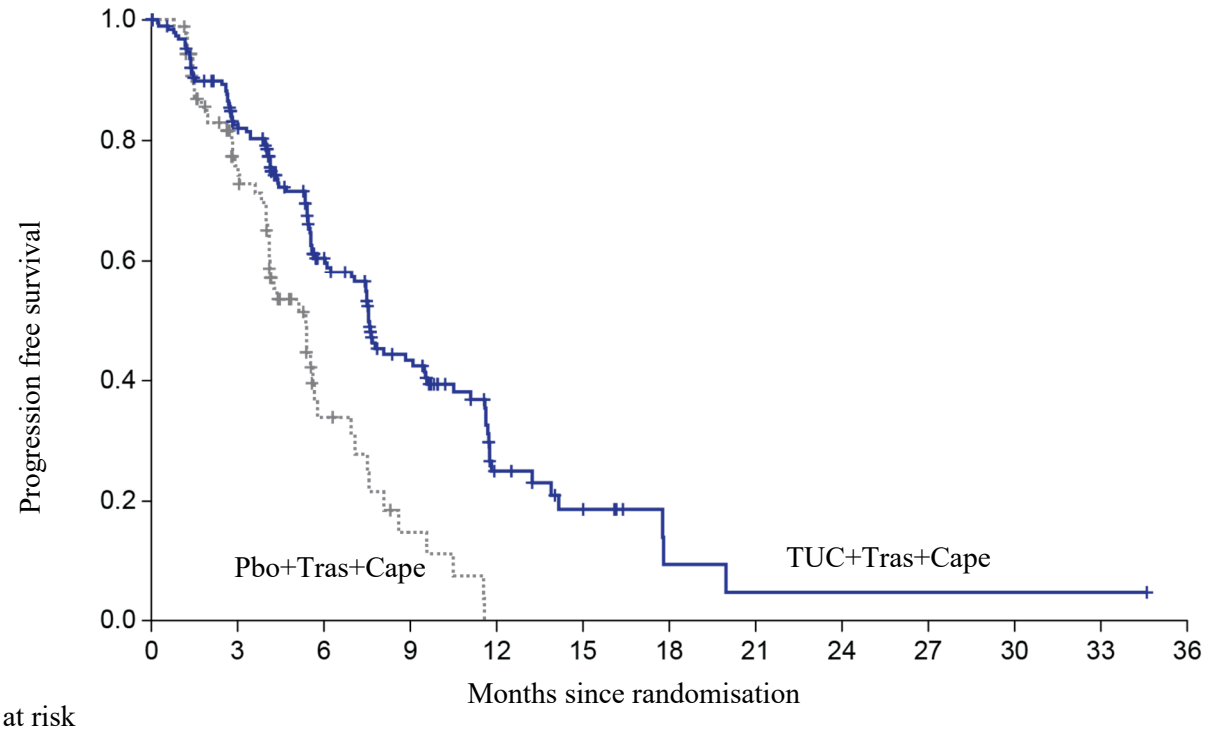
1. Primary PFS analysis conducted in first 480 randomized patients. PFS based on Kaplan-Meier analyses.
2. Hazard ratio and 95% confidence intervals are based on stratified Cox proportional hazards regression model controlling for stratification factors (presence or history of brain metastases, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) status, and region of world)
3. Two-sided p-value based on re-randomization procedure controlling for stratification factors
4. Analysis includes patients with history or presence of parenchymal brain metastases at baseline, including target and non-target lesions. Does not include patients with dural lesions only.
5. Two-sided 95% exact confidence interval, computed using the Clopper-Pearson method
6. Cochran-Mantel-Haenszel test controlling for stratification factors (presence or history of brain metastases, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) status, and region of world)
7. Calculated using the complementary log-log transformation method

Figure 1. Kaplan-Meier curves of progression-free survival (per BICR)



Patients at risk													
TUC+Tras+Cape	320	235	152	98	40	29	15	10	8	4	2	1	0
Pbo+Tras+Cape	160	94	45	27	6	4	2	1	1	0	0	0	0

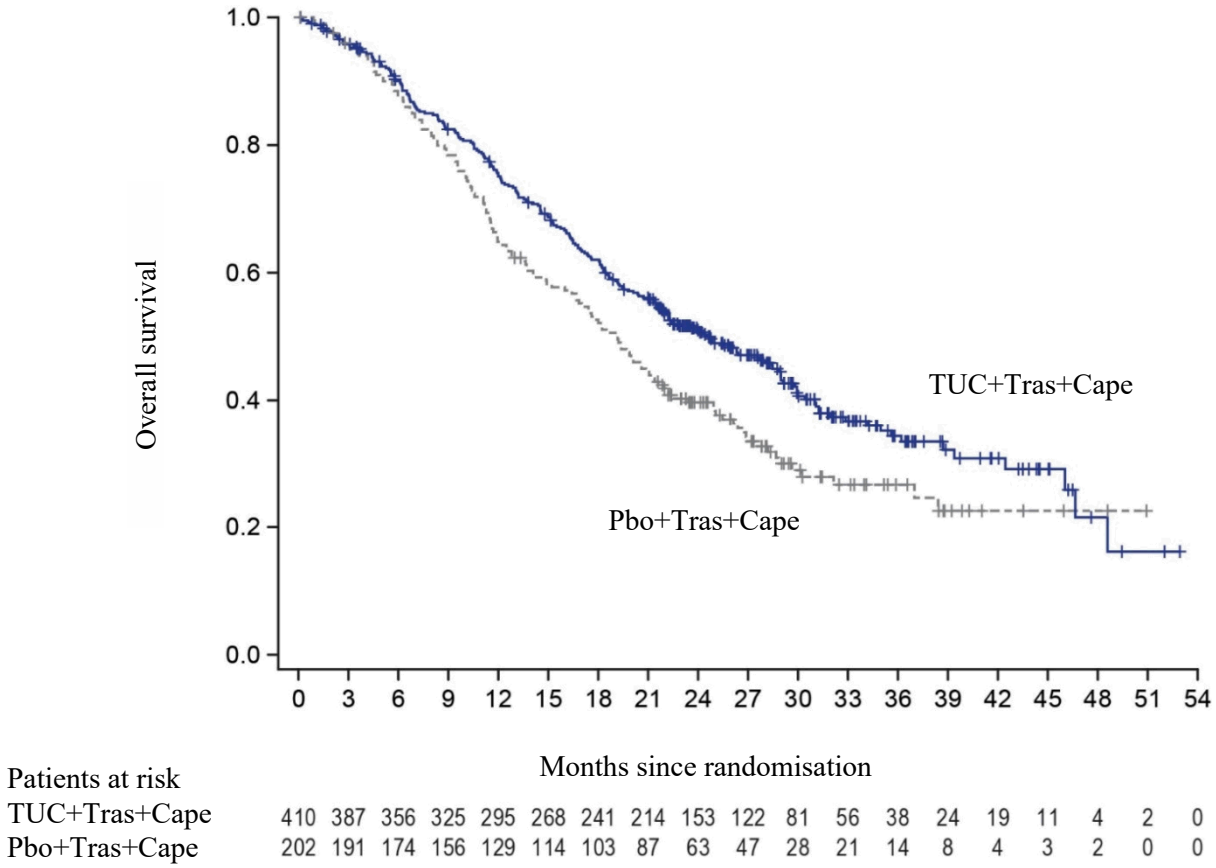
Figure 2. Kaplan-Meier curves of progression-free survival (per BICR) in patients with brain metastases



Patients at risk													
TUC+Tras+Cape	198	144	78	45	14	8	2	1	1	1	1	1	0
Pbo+Tras+Cape	93	49	12	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0

As planned per protocol, approximately two years after last patient randomized, the final OS analysis was performed based on 370 events, which corresponded to a median follow-up of 29.6 months. Median OS was 24.7 months (95% CI: 21.6, 28.9) for patients on the tucatinib + trastuzumab + capecitabine arm compared to 19.2 months (95% CI: 16.4, 21.4) for patients on the placebo + trastuzumab + capecitabine arm (HR = 0.725; 95% CI: 0.585, 0.898). The final OS analysis is present in Figure 3.

Figure 3. Kaplan-Meier curves of overall survival (final analysis)



Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with TUKYSA in all subsets of the paediatric population in malignant breast neoplasms (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Plasma tucatinib exposure (AUC_{inf} and C_{max}) demonstrated dose proportional increases at oral doses from 50 to 300 mg (0.17 to 1 time the recommended dose). Tucatinib exhibited 1.7-fold accumulation for AUC and 1.5-fold accumulation for C_{max} following administration of 300 mg tucatinib twice daily for 14 days. Time to steady-state was approximately 4 days.

Absorption

Following a single oral dose of 300 mg tucatinib, the median time to peak plasma concentration was approximately 2.0 hours (range 1.0 to 4.0 hours).

Effects of food
Following administration of a single dose of tucatinib in 11 subjects after a high-fat meal (approximately 58% fat, 26% carbohydrate, and 16% protein), the mean AUC_{inf} increased by 1.5-fold, the T_{max} shifted from 1.5 hours to 4.0 hours, and C_{max} was unaltered. The effect of food on the pharmacokinetics of tucatinib was not clinically meaningful, thus tucatinib may be administered without regard to food.

Distribution

The apparent volume of distribution of tucatinib was approximately 1670 L in healthy subjects after a single dose of 300 mg. The plasma protein binding was 97.1% at clinically relevant concentrations.

Biotransformation

Tucatinib is metabolized primarily by CYP2C8 and to a lesser extent via CYP3A and aldehyde oxidase.

In Vitro drug interaction studies

Tucatinib is a substrate of CYP2C8 and CYP3A.
Tucatinib is a reversible inhibitor of CYP2C8 and CYP3A and a time-dependent inhibitor of CYP3A, at clinically relevant concentrations.
Tucatinib has low potential to inhibit CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and UGT1A1 at clinically relevant concentrations.
Tucatinib is a substrate of P-gp and BCRP. Tucatinib is not a substrate of OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, and BSEP.
Tucatinib inhibits MATE1/MATE2-K-mediated transport of metformin and OCT2/MATE1-mediated transport of creatinine. The observed serum creatinine increase in clinical studies with tucatinib is due to inhibition of tubular secretion of creatinine via OCT2 and MATE1.

Elimination

Following a single oral dose of 300 mg, tucatinib is cleared from plasma with a geometric mean half-life of approximately 8.5 hours and apparent clearance of 148 L/h in healthy subjects.

Excretion
Tucatinib is predominantly eliminated by the hepatobiliary route and is not appreciably renally eliminated. Following a single oral dose of 300 mg ^{14}C-tucatinib, approximately 85.8% of the total radiolabelled dose was recovered in faeces (15.9% of the administered dose as unchanged tucatinib) and 4.1% in urine with an overall total recovery of 89.9% within 312 hours post-dose. In plasma, approximately 75.6% of the plasma radioactivity was unchanged, 19% was attributed to identified metabolites, and approximately 5% was unassigned.

Special populations

Based on population pharmacokinetic analysis according to demographic characteristics, age (<65 years (N=211); ≥ 65 years (N=27)), albumin (25.0 to 52.0 g/L), creatinine clearance (CLcr 60 to 89 mL/min (N=89); CLcr 30 to 59 mL/min (N=5)), body weight (40.7 to 138.0 kg), and race (White (N=168), Black (N=53), or Asian (N=10)) did not have a clinically meaningful effect on tucatinib exposure. There are no data for subjects with severely impaired renal function.

Renal impairment
The pharmacokinetics of tucatinib have not been evaluated in a dedicated renal impairment study.

Hepatic impairment
Mild (Child–Pugh A) and moderate (Child-Pugh B) hepatic impairment had no clinically relevant effect on tucatinib exposure. Tucatinib AUC_{inf} was increased by 1.6-fold in subjects with severe (Child-Pugh C) hepatic impairment compared to subjects with normal hepatic function. There are no data for breast cancer patients with severely impaired hepatic function.

5.3 Preclinical safety data

Carcinogenicity studies have not been conducted with tucatinib.
Tucatinib was not clastogenic or mutagenic in the standard battery of genotoxicity assays.

In repeat-dose toxicity studies in rats, decreased corpora lutea/corpus luteum cyst, increased interstitial cells of the ovary, atrophy of the uterus, and mucification of the vagina were observed at doses of ≥ 6 mg/kg/day administered twice daily, equivalent to 0.09 times the human exposure based on AUC_{0-12} at the recommended dose. No histological effects were observed on male or female reproductive tracts in cynomolgus monkeys or on male reproductive tracts in rats at doses resulting in exposures up to 8 times (in monkey) or 13 times (in rat) the human exposure at the recommended dose based on AUC_{0-12}.

Embryo-foetal development studies were conducted in rabbits and rats. In pregnant rabbits, increased resorptions, decreased percentages of live foetuses, and skeletal, visceral, and external malformations were observed in foetuses at ≥90 mg/kg/day; at this dose, maternal exposure is approximately equivalent to the human exposure at the recommended dose based on AUC. In pregnant rats, decreased maternal body weight and body weight gain were observed at doses of ≥90 mg/kg/day. Foetal effects of decreased weights and delayed ossification were observed at ≥120 mg/kg/day; at this dose, maternal exposure is approximately 6-fold higher than human exposure at the recommended dose based on AUC.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core
Copovidone (E1208)
Crospovidone (E1202)
Sodium chloride
Potassium chloride (E508)
Sodium hydrogen carbonate (E500)
Silica, colloidal anhydrous (E551)
Magnesium stearate
Microcrystalline cellulose

Film-coating
Poly(vinyl alcohol) (E1203)
Titanium dioxide (E171)
Macrogol 4000 (E1521)
Talc (E553b)
Yellow iron oxide (E172)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

oPA/ALU/PVC blister sealed with aluminium foil.

TUKYSA 50 mg film-coated tablets

Each carton contains 88 film-coated tablets (11 blisters with 8 tablets each).

TUKYSA 150 mg film-coated tablets

Each carton contains 84 film-coated tablets (21 blisters with 4 tablets each).

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgium

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

TUKYSA 50 mg film-coated tablets: EU/1/20/1526/001
TUKYSA 150 mg film-coated tablets: EU/1/20/1526/002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

11 February 2021

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency https://www.ema.europa.eu/.

ANNEX II

A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Seagen B.V.
Evert van de Beekstraat 1-104
1118CL Schiphol
The Netherlands

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;

Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

TUKYSA 50 mg film-coated tablets
tucatinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE

Each film-coated tablet contains 50 mg tucatinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains sodium and potassium. Read the package leaflet before use.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Film-coated tablets

88 film-coated tablets.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
For oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

This medicinal product does not require any special storage conditions.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/20/1526/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

TUKYSA 50 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTER

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

TUKYSA 50 mg tablets
tucatinib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pfizer Europe MA EEIG (as MAH logo)

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

TUKYSA 150 mg film-coated tablets
tucatinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE

Each film-coated tablet contains 150 mg tucatinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains sodium and potassium. Read the package leaflet before use.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Film-coated tablets

84 film-coated tablets.

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
For oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

This medicinal product does not require any special storage conditions.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/20/1526/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

TUKYSA 150 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTER

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

TUKYSA 150 mg tablets
tucatinib

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pfizer Europe MA EEIG (as MAH logo)

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

TUKYSA 50 mg film-coated tablets
TUKYSA 150 mg film-coated tablets
tucatinib

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness seem the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What TUKYSA is and what it is used for
2. What you need to know before you take TUKYSA
3. How to take TUKYSA
4. Possible side effects
5. How to store TUKYSA
6. Contents of the pack and other information

1. What TUKYSA is and what it is used for

What TUKYSA is

TUKYSA is a medicine for breast cancer. It contains the active substance tucatinib and it belongs to a group of medicines called protein kinase inhibitors which prevent the growth of some types of cancer cells in the body.

What TUKYSA is used for

TUKYSA is used for adults who have breast cancer which:
- has a receptor (target) on the cancer cells called human epidermal growth factor receptor 2 (HER2-positive breast cancer)
- has spread beyond the original tumour or to other organs such as the brain or cannot be removed by surgery
- has previously been treated with certain other breast cancer treatments

TUKYSA is taken with two other cancer medicines, **trastuzumab** and **capecitabine**. Separate patient information leaflets are available for these medicines. **Ask your doctor** to tell you about them.

How TUKYSA works

TUKYSA works by blocking the HER2 receptors on cancer cells. HER2 produces signals that can help the cancer to grow, and blocking it may slow or stop cancer cells from growing or may kill them altogether.

2. What you need to know before you take TUKYSA

Do not take TUKYSA

- if you are allergic to tucatinib or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6)

Warnings and precautions

- Talk to your doctor before taking TUKYSA if you have liver problems. During your treatment, your doctor will run tests to check that your liver is working properly.

- TUKYSA can cause severe diarrhoea. Talk to your doctor right away at the first sign of diarrhoea (loose stool) and if your diarrhoea persists with nausea and/or vomiting.

- TUKYSA may cause harm to an unborn baby when taken by a pregnant woman. Talk to your doctor before you take TUKYSA if you think you may be pregnant or are planning to have a baby. See section on "Pregnancy and breast-feeding" below.

Children and adolescents

TUKYSA should not be used in children under the age of 18 years. The safety of TUKYSA and how effective it is has not been studied in this age group.

Other medicines and TUKYSA

Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

Some medicines may affect the way TUKYSA works or TUKYSA may affect the way they work. These medicines include some medicines in the following groups:

- St John's wort – a herbal product used to treat depression
- itraconazole, ketoconazole, voriconazole, posaconazole – used to treat fungal infections
- rifampicin – used to treat bacterial infections
- darunavir, saquinavir, tipranavir – used to treat HIV
- phenytoin, carbamazepine – used to treat epilepsy or a painful condition of the face called trigeminal neuralgia or to control serious mood disorder when other medicines do not work
- buspirone– used to treat certain mental health problems
- sirolimus, tacrolimus – used to control your body's immune response after a transplant
- digoxin – used to treat heart problems
- lomitapide, lovastatin – used to treat abnormal cholesterol levels
- alfentanil – used for pain relief
- avanafil, vardenafil – used to treat erectile dysfunction
- darifenacin – used to treat urinary incontinence
- midazolam, triazolam –used to treat seizures, anxiety disorders, panic, agitation, and insomnia
- repaglinide – used to treat type 2 diabetes
- ebastine – an antihistamine used to treat seasonal and perennial allergic rhinitis and rhino-conjunctivitis.
- everolimus, ibrutinib – used to treat certain cancers
- naloxegol – used to treat to treat constipation

Pregnancy and breast-feeding
TUKYSA may cause harmful effects to an unborn baby when taken by a pregnant woman. Your doctor will do a pregnancy test before you start taking TUKYSA.

- If you are **pregnant**, think you **may be pregnant** or are **planning to have a baby**, **ask your doctor** for advice before taking this medicine. The doctor will weigh the potential benefit to you against the risk to the unborn baby.
- **Use a reliable method of contraception** to avoid becoming pregnant while you are taking TUKYSA and for at least 1 week after the last dose.
- **If you are male and have a female sexual partner who can become pregnant, use a reliable method of contraception** to avoid pregnancy while you are taking TUKYSA and for at least 1 week after the last dose.
- If you **become pregnant** during treatment with TUKYSA, **tell your doctor**. The doctor will assess the potential benefit to you of continuing this medicine and the risk to the unborn baby.

It is not known whether TUKYSA passes into breast milk.

- If you are **breast feeding** or **planning to breast feed**, **ask your doctor** for advice before taking this medicine. You should not breastfeed during treatment with TUKYSA and for at least 1 week after the last dose. Talk to your doctor about the best way to feed your baby during treatment.

Ask your doctor or pharmacist for advice before taking TUKYSA if you have any questions.

Driving and using machines
TUKYSA is not expected to affect your ability to drive or operate machines. However, you are responsible for deciding whether you can drive a motor vehicle or perform other tasks that require increased concentration.

TUKYSA contains sodium and potassium
This medicine contains 55.3 mg sodium (main component of cooking/table salt) in each 300 mg dose. This is equivalent to 2.75% of the recommended maximum daily dietary intake of sodium for an adult.

This medicine contains 60.6 mg potassium per 300 mg dose. To be taken into consideration by patients with reduced kidney function or patients on a controlled potassium diet.

3. How to take TUKYSA

Always take this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

Dosage
The recommended dose is 300 mg (two 150 mg tablets) by mouth twice a day.

Your doctor may change your dose of TUKYSA if you experience certain side effects. To allow for a lower dose, your doctor may prescribe 50 mg tablets.

Method of administration
TUKYSA can be taken with food or between meals.

- Swallow the tablets whole, one after the other.
- Take each dose about 12 hours apart at the same times every day.
- Do not chew or crush the tablet.
- Do not take an additional dose if you vomit after taking TUKYSA but continue with the next scheduled dose.

If you take more TUKYSA than you should
Talk to a doctor or pharmacist straight away. If possible, show them the pack.

If you forget to take TUKYSA
Do not take a double dose to make up for a forgotten dose. Just take the next dose at the scheduled time.

If you stop taking TUKYSA
TUKYSA is for long-term treatment and you should take it continuously. **Do not stop taking TUKYSA** without talking to your doctor.

While you are taking TUKYSA
- Depending on the side effects you have, your doctor may recommend lowering your dose or temporarily stopping your treatment.
- Your doctor will also check your liver function during treatment with TUKYSA.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them. The following side effects may occur with this medicine.

Very common (may affect more than 1 in 10 people):
- diarrhoea;
- feeling sick (nausea);
- being sick (vomiting);
- mouth sores, inflammation of the mouth, mouth ulcers;
- liver problems, which may cause itching, yellowing of eyes and skin, dark urine and pain or discomfort in the upper right area of the stomach;
- rash;
- joint pain;
- weight loss;
- nosebleed

Tell your doctor or pharmacist if you notice any side effects.

Reporting of side effects
Reporting of side effects If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V.
By reporting side effects, you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store TUKYSA

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the blister and the carton. The expiry date refers to the last day of that month.

This medicinal product does not require any special storage conditions.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help to protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What TUKYSA contains

The **active substance** is tucatinib. Each film-coated tablet contains either 50 mg or 150 mg tucatinib.
The other ingredients are:

- Tablet core - copovidone, crospovidone, sodium chloride, potassium chloride, sodium hydrogen carbonate, silica, colloidal anhydrous, magnesium stearate, microcrystalline cellulose (see section 2 “TUKYSA contains sodium and potassium”).
- Film-coating – poly (vinyl alcohol), titanium dioxide, macrogol, talc, yellow iron oxide.

What TUKYSA looks like and contents of the pack

TUKYSA 50 mg film-coated tablets (tablets) are round, yellow and debossed with “TUC” on one side and “50” on the reverse side.

TUKYSA 150 mg film-coated tablets (tablets) are oval shaped, yellow, and debossed with “TUC” on one side and “150” on the reverse side.

TUKYSA is supplied in aluminium foil blisters. Each pack contains:

TUKYSA 50 mg film-coated tablets

- 88 tablets (11 blisters of 8 tablets each).

TUKYSA 150 mg film-coated tablets

- 84 tablets (21 blisters of 4 tablets each).

Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgium

Manufacturer

Seagen B.V.
Evert van de Beekstraat 1-104
1118CL Schiphol
The Netherlands

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland
PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

ΓΕΝΕΣΙΣ ΦΑΡΜΑ A.E.
Τηλ: +30 210 87 71 500

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France
Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland
Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Latvija
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: +36 1 488 37 00

Malta
Genesis Pharma (Cyprus) Ltd (Ċipru/Cyprus)
Tel: +357 22 765715

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος
Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: +357 22 765715

Slovenská republika
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

This leaflet was last revised in

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:
https://www.ema.europa.eu

4. 臨床特性

4.1. 効能・効果

ツカチニブ（本剤）は、2 レジメン以上の抗 HER2 療法の治療歴を有する、HER2 陽性の局所進行又は転移性乳癌成人患者に対するトラスツズマブ及びカペシタビンとの併用療法を適応とする。

4.2. 用法・用量

本剤を投与するにあたり、抗腫瘍剤の使用経験のある医師が投与の開始及び監督をすること。

用量

推奨用量は、Table 1 に示す用量のトラスツズマブ及びカペシタビンとの併用における、本剤 300 mg（150 mg 錠 2 錠）1 日 2 回連日投与である。併用投与するトラスツズマブ及びカペシタビンの詳細についてはそれぞれの製品特性概要（SmPC）を参照のこと。薬剤の投与順は問わない。

Table 1.　推奨用法・用量

薬剤	用量	投与日	食事とのタイミング
本剤	300 mg 経口 1 日 2 回	連日	食後又は空腹時
カペシタビン	1000 mg/m^2 経口 1 日 2 回	21 日サイクルで第 1 日～第 14 日	食後 30 分以内
トラスツズマブ 静脈内投与			該当なし
初回投与	8 mg/kg 静脈内投与	第 1 日	
次回以降	6 mg/kg 静脈内投与	21 日ごと	
又は 皮下投与	600 mg 皮下投与	21 日ごと	

疾患進行又は許容できない毒性が認められるまで、本剤の投与を継続すること。

薬の飲み忘れ

本剤を飲み忘れた場合は、通常の次回予定時刻に次回分を服用すること。

用量調節

副作用（4.8 項参照）が認められた患者で推奨される本剤の用量調節を Table 2 及び Table 3 に示す。併用投与したトラスツズマブ及びカペシタビンに起因すると疑われる毒性に対する用量調節については、これらの薬剤の SmPC を参照のこと。

Table 2.　副作用に対して推奨される本剤の用量減量

用量レベル	本剤の用量
推奨開始用量	300 mg 1 日 2 回
1 回目の用量減量	250 mg 1 日 2 回
2 回目の用量減量	200 mg 1 日 2 回
3 回目の用量減量	150 mg 1 日 2 回 [1]

1.　本剤 150 mg の 1 日 2 回経口投与に忍容性を示さない患者では、本剤の投与を中止すること。

Table 3.　副作用に対して推奨される本剤の用量調節

副作用	重症度 [1]	本剤の用量調節
下痢	グレード 1 及び 2	用量調節は不要。
	グレード 3（止瀉薬の使用なし）	適切な内科治療を開始又は強化する。グレード 1 以下に回復するまで本剤の投与を中断し、回復後に同一用量で本剤の投与を再開する。
	グレード 3（止瀉薬の使用あり）	適切な内科治療を開始又は強化する。グレード 1 以下に回復するまで本剤の投与を中断し、回復後に一段階低い用量で本剤の投与を再開する。
	グレード 4	本剤の投与を中止する。
ALT 増加、AST 増加又はビリルビン増加 [2]	グレード 1 のビリルビン増加（ULN 超～ULN の 1.5 倍）	用量調節は不要。
	グレード 2 のビリルビン増加（ULN の 1.5 倍超～3 倍）	グレード 1 以下に回復するまで本剤の投与を中断し、回復後に同一用量で本剤の投与を再開する。
	グレード 3 の ALT 又は AST 増加（ULN の 5 倍超～20 倍） 又は グレード 3 のビリルビン増加（ULN の 3 倍超～10 倍）	グレード 1 以下に回復するまで本剤の投与を中断し、回復後に一段階低い用量で本剤の投与を再開する。
	グレード 4 の ALT 又は AST 増加（ULN の 20 倍超） 又は グレード 4 のビリルビン増加（ULN の 10 倍超）	本剤の投与を中止する。
	ALT 又は AST 増加（ULN の 3 倍超） かつ ビリルビン増加（ULN の 2 倍超）	本剤の投与を中止する。
その他の副作用	グレード 1 及び 2	用量調節は不要。
	グレード 3	グレード 1 以下に回復するまで本剤の投与を中断し、回復後に一段階低い用量で本剤の投与を再開する。
	グレード 4	本剤の投与を中止する。

1.　グレードは米国国立がん研究所有害事象共通用語規準 v4.03 に基づく。
2.　略号：ULN = 基準値上限、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

CYP2C8 阻害薬との併用投与

強い CYP2C8 阻害薬の併用を避けること。強い CYP2C8 阻害薬との併用を避けることができない場合は、本剤の開始用量を 100 mg の 1 日 2 回経口投与に減量する。強い CYP2C8 阻害薬の投与を中止して消失半減期の 3 倍の期間が経過した後は、強い CYP2C8 阻害薬の投与開始前に服用していた用量で本剤の投与を再開する（4.4 項及び 4.5 項参照）。中程度の CYP2C8 阻害薬を本剤と併用投与する場合は、本剤の毒性についてモニタリングを強化すること。

特別な患者集団

高齢者

65 歳以上の患者では用量調節は不要である（5.2 項参照）。80 歳超の患者を対象とした本剤の評価は行われていない。

腎機能障害

軽度、中等度又は重度の腎機能障害を有する患者では用量調節は不要である（5.2 項参照）。

肝機能障害

軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者では用量調節は不要である（5.2 項参照）。重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）を有する患者では、開始用量を 200 mg の 1 日 2 回経口投与に減量することが推奨される。

小児集団

小児患者における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。入手可能なデータはない。

投与方法

本剤は経口投与薬である。ツカチニブ錠はそのまま服用し、服用前にかみ砕いたり粉砕する又は分割することのないようにすること（5.2 項参照）。

本剤は約 12 時間間隔で、毎日同じ時刻に食事の有無にかかわらず服用すること。本剤とカペシタビンを同時に服用してもよい。

4.3. 禁忌

本剤の有効成分又は 6.1 項に示した添加剤のいずれかに対する過敏症。

4.4. 特別な警告及び使用上の注意

臨床検査

ALT 増加、AST 増加及びビリルビン増加

本剤の投与期間中に ALT 増加、AST 増加及びビリルビン増加が報告されている（4.8 項参照）。3 週間ごと又は臨床的に必要な場合に、ALT、AST 及び総ビリルビンをモニタリングすること。副作用の重症度に基づいて本剤の投与を中断し、その後、用量を減量するか又は本剤の投与を中止すること（4.2 項参照）。

腎機能障害を伴わないクレアチニン増加

糸球体機能に影響が及ぶことなくクレアチニンの腎尿細管輸送が阻害されるために、血清クレアチニン増加（平均増加率 30%）が認められている（4.8 項参照）。腎機能障害の有無を評価するため、血中尿素窒素、シスタチン C 又はクレアチニン値に基づかない糸球体濾過率（GFR）の算出値といった代替のマーカーを検討してもよい。

下痢

本剤の投与期間中に、脱水、低血圧、急性腎障害及び死亡といった重度の事象に至った下痢が報告されている（4.8 項参照）。下痢が生じた場合は、臨床的に必要であれば止瀉薬を投与すること。グレード 3 以上の下痢の場合は、本剤の投与を中断し、その後、用量を減量するか又は本剤の投与を中止すること（4.2 項参照）。また、グレード 2 以上の悪心及び（又は）嘔吐を伴うグレード 2 の下痢が持続する場合は、早急な内科治療を開始すること。グレード 3 若しくはグレード 4 の下痢又はグレードを問わず合併症状（脱水、発熱、好中球減少症）を伴う下痢の場合、臨床的に必要であれば、感染が原因である可能性を排除するための診断検査を実施すること。

胚・胎児毒性

動物試験の結果及び作用機序に基づき、本剤を妊婦に投与すると胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。動物を用いた生殖試験では、器官形成期の妊娠ウサギに本剤を投与したところ、推奨用量投与時の臨床曝露量と同程度の母体曝露量で、ウサギの胎児異常が認められた。

妊婦には胎児への潜在的リスクについて説明すること。妊娠する可能性のある女性には、本剤の投与期間中及び最終投与後少なくとも 1 週間は、有効な避妊法を用いるよう指導すること（4.6 項参照）。妊娠する可能性のある女性パートナーがいる男性患者には、本剤の投与期間中及び最終投与後少なくとも 1 週間は、有効な避妊法を用いるよう指導すること。

CYP3A の寄与が高い基質

本剤は強い CYP3A の阻害薬である。したがって、本剤は CYP3A によって代謝される医薬品と薬物相互作用を生じる可能性があり、そのため他剤の血漿中濃度が増加する場合がある（4.5 項参照）。本剤を他の医薬品と併用投与する場合は、CYP3A 阻害薬との併用投与に関する勧告について他剤の SmPC を参照すること。狭い濃度変化によって重篤な又は生命を脅かす副作用に

至る可能性がある場合は、本剤と CYP3A 基質の併用投与を避けること。併用投与が避けられない場合は、併用薬の SmPC に従って CYP3A 基質の用量を減量すること。

P-糖タンパク質（P gp）基質

本剤と P-gp 基質の併用投与によって P-gp 基質の血漿中濃度が増加し、そのために P-gp 基質と関連のある毒性が増加する可能性がある。併用薬の SmPC に従って P gp 基質（ダビガトランなどの相互作用を受けやすい腸管内の基質も含む）の用量減量を検討すること。また、狭い濃度変化によって重篤な又は生命を脅かす毒性の発現に至る可能性がある場合は、P gp 基質を慎重に投与すること。

強い CYP3A 誘導薬／中等度の CYP2C8 誘導薬

本剤を強い CYP3A 誘導薬又は中程度の CYP2C8 誘導薬と併用投与すると、本剤の血中濃度が減少し、そのために本剤の活性が低下する可能性がある。強い CYP3A 誘導薬又は中程度の CYP2C8 誘導薬との併用投与を避けること。

強い／中程度の CYP2C8 阻害薬

本剤を強い CYP2C8 阻害薬と併用投与すると、本剤の血中濃度が増加し、本剤の毒性発現のリスクが増加する可能性がある。強い CYP2C8 阻害薬との併用投与を避けること（4.2 項参照）。

中程度の CYP2C8 阻害薬の併用投与が本剤の血中濃度に及ぼす影響についての臨床データはない。中程度の CYP2C8 阻害薬と併用投与する場合は、本剤の毒性のモニタリングを強化すること。

添加剤についての情報

本剤は 300 mg 当たり 55.3 mg のナトリウムを含有する。これは成人が食事から摂取するナトリウムの 1 日の推奨最大量の 2.75%に相当する。

本剤は 300 mg 当たり 60.6 mg のカリウムを含有する。腎機能障害を有する患者又はカリウム制限食（カリウム量の少ない食事）による食事療法中の患者では、これを考慮に入れること。

4.5. 他の医薬品との相互作用及びその他の形態の相互作用

本剤は主に CYP2C8 によって代謝される。本剤は CYP3A の代謝依存的阻害薬であり、メトホルミン及びクレアチニンの腎トランスポーターを阻害する。また、本剤は P-gp 基質である。

本剤に対する他剤の影響

CYP3A/CYP2C8 誘導薬

薬物相互作用を評価する臨床試験で本剤 300 mg の単回投与と併用してリファンピシン（強い CYP3A 誘導薬及び中程度の CYP2C8 誘導薬）を投与した結果、本剤の血中濃度が減少した［C_{max} が 0.6 倍（90% CI: 0.5, 0.8）、AUC が 0.5 倍（90% CI: 0.4, 0.6）］。本剤をリファンピシン、フェニトイン、セントジョーンズワート又はカルバマゼピンなどの強い CYP3A 誘導薬又

は中程度の CYP2C8 誘導薬と併用投与すると、本剤の活性が低下する可能性があるため、これらの薬剤との併用投与を避けること（4.4 項参照）。

CYP2C8 阻害薬

薬物相互作用を評価する臨床試験で本剤 300 mg の単回投与と併用してゲムフィブロジル（強い CYP2C8 阻害薬）を投与した結果、本剤の血中濃度が増加した［C_{max} が 1.6 倍（90% CI: 1.5, 1.8）、AUC が 3.0 倍（90% CI: 2.7, 3.5）］。本剤をゲムフィブロジルなどの強い CYP2C8 阻害薬と併用投与すると、本剤の毒性リスクが増加する可能性があるため、これらの薬剤との併用投与を避けること（4.4 項参照）。

CYP3A 阻害薬

薬物相互作用を評価する臨床試験で本剤 300 mg の単回投与と併用してイトラコナゾール（強い CYP3A 阻害薬）を投与した結果、本剤の血中濃度が増加した［C_{max} が 1.3 倍（90% CI: 1.2, 1.4）、AUC が 1.3 倍（90% CI: 1.3, 1.4）］。これらの薬剤との併用投与の際に本剤の用量調節は不要である。

プロトンポンプ阻害薬

薬物相互作用を評価する本剤の臨床試験で、本剤をオメプラゾール（プロトンポンプ阻害薬）と併用投与したときに薬物相互作用は認められなかった。これらの薬剤との併用投与の際に本剤の用量調節は不要である。

<u>他剤に対する本剤の影響</u>

CYP3A 基質

本剤は強い CYP3A 阻害薬である。薬物相互作用を評価する臨床試験で本剤をミダゾラム（CYP3A の寄与が高い基質）と併用投与した結果、ミダゾラム濃度が増加した［C_{max} が 3.0 倍（90% CI: 2.6, 3.4）、AUC が 5.7 倍（90% CI: 5.0, 6.5）］。本剤を alfentanil、avanafil、buspirone、darifenacin、ダルナビル、エバスチン、エベロリムス、イブルチニブ、ロミタピド、lovastatin、ミダゾラム、naloxegol、サキナビル、シンバスタチン、シロリムス、タクロリムス、tipranavir、トリアゾラム及びバルデナフィルなどの CYP3A の寄与が高い基質と併用投与したところ、これらの薬剤の全身曝露量が増加する可能性があり、CYP3A 基質と関連した毒性が増加する可能性がある。狭い濃度変化によって重篤な又は生命を脅かす毒性の発現に至る可能性がある場合は、本剤と CYP3A 基質の併用投与を避けること。併用投与が避けられない場合は、併用薬の SmPC に従って CYP3A 基質の用量を減量すること。

P gp 基質

薬物相互作用を評価する臨床試験で本剤をジゴキシン（相互作用を受けやすい P gp 基質）と併用投与した結果、ジゴキシン濃度が増加した［C_{max} が 2.4 倍（90% CI: 1.9, 2.9）、AUC が 1.5 倍（90% CI: 1.3, 1.7）］。本剤を P gp 基質と併用投与すると P gp 基質の血漿中濃度が増加する可能性があり、P gp 基質と関連した毒性が増加する可能性がある。併用薬の SmPC に従って P gp 基質（ダビガトランなどの相互作用を受けやすい腸管内の基質も含む）の用量減量を検討する

こと。また、狭い濃度変化によって重篤な又は生命を脅かす毒性の発現に至る可能性がある場合は、P gp 基質を慎重に投与すること（4.4 項参照）。

CYP2C8 基質

薬物相互作用を評価する臨床試験で本剤をレパグリニド（CYP2C8 基質）と併用投与した結果、レパグリニドの血中濃度が増加した［C_{max} が 1.7 倍（90% CI: 1.4, 2.1）、AUC が 1.7 倍（90% CI: 1.5, 1.9）］。これらの薬剤との併用投与の際に本剤の用量調節は不要である。

MATE1/2K 基質

薬物相互作用を評価する臨床試験で本剤をメトホルミン（MATE1/2-K 基質）と併用投与した結果、メトホルミンの血中濃度が増加した［C_{max} が 1.1 倍（90% CI: 1.0, 1.2）、AUC が 1.4 倍（90% CI: 1.2, 1.5）］。イオヘキソールクリアランス及び血清シスタチン C を用いた測定により、本剤によって糸球体濾過率（GFR）には影響を及ぼすことなくメトホルミンの腎クリアランスが低下した。これらの薬剤との併用投与の際に本剤の用量調節は不要である。

CYP2C9 基質

薬物相互作用を評価する本剤の臨床試験で、本剤をトルブタミド（CYP2C9 の寄与が高い基質）と併用投与したときに薬物相互作用は認められなかった。これらの薬剤との併用投与の際に本剤の用量調節は不要である。

4.6. 受胎能、妊娠及び授乳

妊娠する可能性のある女性／男性及び女性の避妊法

動物試験の結果に基づき、妊婦に本剤を投与した場合、胎児／新生児に有害な薬理作用を及ぼす可能性がある。妊娠する可能性のある女性には、投与期間中及び投与終了後少なくとも 1 週間は、妊娠を避け、有効な避妊法を用いるよう指導すること。妊娠する可能性のある女性パートナーがいる男性患者にも、投与期間中及び投与終了後少なくとも 1 週間は有効な避妊法を用いるよう指導すること（4.4 項参照）。

また、トラスツズマブ及びカペシタビンの添付文書の 4.6 項も参照のこと。

妊娠

妊婦の本剤使用から得られたデータはない。動物試験では生殖毒性が認められている（5.3 項参照）。女性の臨床状態から本剤投与の必要性が認められない限り、妊娠中に本剤を使用しないこと。本剤の投与開始前に妊娠する可能性のある女性には妊娠状態を確認すること。投与期間中に患者が妊娠した場合は、胎児／新生児に危険が及ぶ可能性を患者に説明しなければならない。

授乳

本剤又はその代謝物がヒトの乳汁中に移行するか否かは明らかになっていない。新生児／乳児へのリスクは除外できない。本剤の投与期間中は授乳を中止すること。投与終了 1 週間後に授乳を再開してもよい。

受胎能

男性又は女性患者を対象とした受胎能に関する試験は実施されていない。動物試験の結果に基づき、本剤によって妊娠する可能性がある女性の受胎能が損なわれる可能性がある（5.3 項参照）。

4.7. 運転及び機械操作能力への影響

本剤は、運転及び機械操作能力に影響を及ぼさないか、ほとんど影響を及ぼさない。判断力、運動能力又は認知能力を必要とする作業の遂行能力を評価する際には、患者の臨床状態を考慮すること。

4.8. 副作用

安全性プロファイルの要約

投与期間中に認められた主なグレード 3 及び 4 の副作用（発現割合 5%以上）は、下痢（13%）、ALT 増加（6%）及び AST 増加（5%）であった。

本剤を投与された患者の 29%で重篤な副作用が認められ、それらには下痢（4%）、嘔吐（3%）及び悪心（2%）が含まれていた。

本剤の投与中止に至った副作用は患者の 6%で認められ、投与中止に至った主な副作用は下痢（1%）及び ALT 増加（1%）であった。本剤の用量減量に至った副作用は患者の 23%で認められ、用量減量に至った主な副作用は下痢（6%）、ALT 増加（5%）及び AST 増加（4%）であった。

副作用の一覧表

本項に要約したデータは、HER2CLIMB 試験及び ONT-380-005 試験の 2 試験で本剤とトラスツズマブ及びカペシタビンの併用投与を受けた HER2 陽性の局所進行切除不能又は転移性乳癌患者 431 例から得られた（5.1 項参照）。これらの試験において本剤の曝露期間の中央値は 7.4 カ月（範囲：0.1 未満～43.6）であった。

本項では、投与期間中に認められた副作用を発現割合で分類し、その分類別に示した。発現割合の分類は、Very common（1/10 以上）、Common（1/100 以上 1/10 未満）、Uncommon（1/1000 以上 1/100 未満）、Rare（1/10,000 以上 1/1000 未満）、Very rare（1/10,000 未満）、不明（入手したデータからは推定不能）とした。

Table 4.　副作用

器官別大分類	発現割合	副作用
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Very common	鼻出血
胃腸障害	Very common	下痢、悪心、嘔吐、口内炎 [1]

Table 4.　副作用

器官別大分類	発現割合	副作用
皮膚および皮下組織障害	Very common	発疹 [2]
筋骨格系および結合組織障害	Very common	関節痛
臨床検査	Very common	AST 増加、ALT 増加、血中ビリルビン増加 [3]、体重減少

1. 口内炎には、口内炎、口腔咽頭痛、口腔内潰瘍形成、口腔内痛、口唇潰瘍、舌痛、舌水疱形成、口唇水疱、口腔知覚不全、舌潰瘍及びアフタ性潰瘍が含まれる。
2. 発疹には、斑状丘疹状皮疹、発疹、ざ瘡様皮膚炎、紅斑、斑状皮疹、丘疹性皮疹、膿疱性皮疹、そう痒性皮疹、紅斑性皮疹、皮膚剥脱、蕁麻疹、アレルギー性皮膚炎、手掌紅斑、足底紅斑及び皮膚毒性が含まれる。
3. 血中ビリルビン増加は高ビリルビン血症も含む。

特定の副作用に関する記述

ALT 増加、AST 増加又はビリルビン増加

HER2CLIMB 試験では、本剤とトラスツズマブ及びカペシタビンの併用投与を受けた患者の 41%で ALT 増加、AST 増加又はビリルビン増加が認められた。グレード 3 以上の事象は患者の 9%で認められた。ALT 増加、AST 増加又はビリルビン増加は、患者の 9%では用量減量に至り、患者の 1.5%では投与中止に至った。グレードを問わない ALT 増加、AST 増加又はビリルビン増加の発現までの期間の中央値は 37 日であった。発現事象の 84%は回復し、回復までの期間の中央値は 22 日であった。モニタリング及び用量調節（投与中止を含む）を考慮すること（4.4 項参照）。

下痢

HER2CLIMB 試験では、本剤とトラスツズマブ及びカペシタビンの併用投与を受けた患者の 82%で下痢が認められた。グレード 3 以上の下痢は患者の 13%で認められた。グレード 4 の下痢が認められた患者 2 例はその後死亡し、下痢は死亡の一因と考えられた。下痢のために患者の 6%が用量減量に至り、患者の 1%では投与中止に至った。グレードを問わない下痢の発現までの期間の中央値は 12 日であった。下痢の 81%は回復し、回復までの期間の中央値は 8 日であった。止瀉薬の予防的使用は不要であった。止瀉薬が使用されたサイクル数は、下痢が報告された投与サイクル数の半分未満で、使用期間の中央値は、1 サイクル当たり 3 日であった（4.4 項参照）。

腎機能障害を伴わないクレアチニン増加

本剤を投与された患者では、糸球体機能に影響が及ぶことなくクレアチニンの腎尿細管輸送が阻害されるために、血清クレアチニン増加が認められている。臨床試験では、本剤の初回投与サイクル中に血清クレアチニン増加（平均増加率 30%）が認められ、投与期間を通じて増加が認められたが値は安定しており、投与期間終了後に回復した。

特別な患者集団

高齢者

HER2CLIMB 試験では、本剤の投与を受けた患者の 82 例は 65 歳以上であり、そのうち 8 例は 75 歳以上であった。重篤な副作用の発現割合は 65 歳以上では 34%であったのに対し、65 歳未満では 28%であった。75 歳以上の患者は少数であったため、安全性の差を評価することはできなかった。

副作用が疑われる事象の報告

本剤承認後に副作用が疑われる事象を報告することは重要である。これにより、本剤のベネフィット／リスクバランスの継続的なモニタリングが可能となる。医療従事者は、別添 V に示す国内の報告システムを介して副作用が疑われるあらゆる事象を報告することが求められる。

4.9. 過量投与

本剤に対する特異的な解毒薬はなく、本剤の過量投与に対する血液透析の有用性は不明である。過量投与の際には、本剤の投与を中断して一般的な支持療法を行うこと。

TUKYSA (tucatinib)

Company Core Data Sheet

Version [redacted]
[redacted] 20[redacted]

Confidentiality Statement

The information in this document contains trade secrets and commercial information that are privileged or confidential and may not be disclosed unless such disclosure is required by applicable law or regulations. In any event, persons to whom the information is disclosed must be informed that the information is *privileged* or *confidential* and may not be further disclosed by them. These restrictions on disclosure will apply equally to *all* future information supplied to you which is indicated as *privileged* or *confidential*.

CDS 2～27ページは非公表のため省略

販　売　名	ツカイザ錠50mg ツカイザ錠150mg	ハーセプチン注射用60 ハーセプチン注射用150	ゼローダ錠300	エンハーツ点滴静注用100mg	カドサイラ点滴静注用100mg カドサイラ点滴静注用160mg
一　般　名	ツカチニブ　エタノール付加物	トラスツズマブ（遺伝子組換え）	カペシタビン	トラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）	トラスツズマブ　エムタンシン（遺伝子組換え）
会　社　名	ファイザー株式会社	中外製薬株式会社	チェプラファーム株式会社	第一三共株式会社	中外製薬株式会社
効能・効果	化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌	○HER2過剰発現が確認された乳癌 ○HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌 ○HER2陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌 ○がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌	○手術不能又は再発乳癌 ○結腸・直腸癌 ○胃癌	○化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌 ○ホルモン受容体陽性かつHER2低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌 ○化学療法歴のあるHER2低発現の手術不能又は再発乳癌 ○がん化学療法後に増悪した*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 ○がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌	○HER2陽性の手術不能又は再発乳癌 ○HER2陽性の乳癌における術後薬物療法
作成・改訂年月	—	2025年6月改訂（第7版）	2024年2月改訂（第3版）	2025年8月改訂（第12版、効能変更）	2024年11月改訂（第7版）

販　売　名	タイケルブ錠250mg	トルカプ錠160mg トルカプ錠200mg	アフィニトール錠2.5mg アフィニトール錠5mg	イブランス錠25mg イブランス錠125mg	ベージニオ錠50mg ベージニオ錠100mg ベージニオ錠150mg
一　般　名	ラパチニブトシル酸塩水和物	カピバセルチブ	エベロリムス	パルボシクリブ	アベマシクリブ
会　社　名	ノバルティスファーマ株式会社	アストラゼネカ株式会社	ノバルティスファーマ株式会社	ファイザー株式会社	日本イーライリリー株式会社
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	内分泌療法後に増悪した*PIK3CA*、*AKT1*又は*PTEN*遺伝子変異を有するホルモン受容体陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌	○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 ○神経内分泌腫瘍 ○手術不能又は再発乳癌 ○結節性硬化症	ホルモン受容体陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌	○ホルモン受容体陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌 ○ホルモン受容体陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法
作成・改訂年月	2020年10月改訂（第1版）	2025年3月作成（第2版）	2024年6月改訂（第3版、再審査結果）	2024年12月改訂（第4版）	2021年12月改訂（第2版、効能変更、用法変更）

＊＊2025年6月改訂（第7版）
＊2024年11月改訂

貯　　法：2～8℃保存
有効期間：4年

＊最新の添付文書を参照すること。

日本標準商品分類番号
874291

抗HER2[注1)]ヒト化モノクローナル抗体　抗悪性腫瘍剤
トラスツズマブ（遺伝子組換え）製剤
生物由来製品、処方箋医薬品[注2)]

	注射用60	注射用150
承認番号	21600AMY00065	21300AMY00128
販売開始	2004年8月	2001年6月

ハーセプチン®注射用60
ハーセプチン®注射用150
HERCEPTIN® for Intravenous Infusion

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

注1）HER2：Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2（ヒト上皮増殖因子受容体2型、別称：c-*erb*B-2）
注2）注意－医師等の処方箋により使用すること

1．警告

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

1.2 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、必ず本剤投与開始前には、患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は適宜心機能検査（心エコー等）を行い患者の状態（左室駆出率（LVEF）の変動を含む）を十分に観察すること。特に以下の患者については、心機能検査（心エコー等）を頻回に行うこと。［8.1、9.1.1-9.1.7、11.1.1参照］

- **アントラサイクリン系薬剤を投与中の患者又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）の患者又はその既往歴のある患者**
- **高血圧症の患者又はその既往歴のある患者**

1.3 本剤投与中又は本剤投与開始後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る。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）のある患者又はその既往歴のある患者において重篤化しやすいので、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。［9.1.8、11.1.2、11.1.3参照］

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	ハーセプチン注射用60	ハーセプチン注射用150
有効成分	1バイアル中 トラスツズマブ（遺伝子組換え）[注] 60mg	1バイアル中 トラスツズマブ（遺伝子組換え）[注] 150mg
添加剤	1バイアル中 トレハロース水和物　54.48mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物　1.34mg L-ヒスチジン　0.86mg ポリソルベート20　0.24mg	1バイアル中 トレハロース水和物　136.2mg L-ヒスチジン塩酸塩水和物　3.36mg L-ヒスチジン　2.16mg ポリソルベート20　0.6mg

注）本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。製造工程の培地成分としてブタ由来成分（ペプトン）を使用している。

3.2 製剤の性状

販売名	ハーセプチン注射用60	ハーセプチン注射用150
剤形	注射剤（バイアル）	
性状	白色～微黄色の塊	
浸透圧比 （生理食塩液に対する比）	1.0（日局注射用水及び日局生理食塩液にて調製後）	
日局注射用水に溶解後の性状は下記のとおり		
溶状	澄明又はわずかに乳白光を呈する、無色～微黄色の液である。	
pH	5.8～6.4	
浸透圧	55～70mOsm/kg	

4．効能又は効果

○HER2過剰発現が確認された乳癌
○HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌
○HER2陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌
○がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

5．効能又は効果に関連する注意

〈HER2過剰発現が確認された乳癌〉

5.1 HER2過剰発現の検査は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。

〈HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

5.2 HER2過剰発現の検査は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。

5.3 本剤による術後補助療法の有効性及び安全性は確立していない。

5.4 接合部領域における原発部位、組織型等に関して「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、適応患者の選択を行うこと。［17.1.10参照］

〈HER2陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌〉

5.5 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

〈がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

5.6 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

5.7 *RAS*遺伝子変異陽性の患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.8 フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン及びイリノテカン塩酸塩水和物による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.9 本剤による術後補助療法の有効性及び安全性は確立していない。

5.10 臨床試験に組み入れられた患者の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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。［17.1.12参照］

6．用法及び用量

HER2過剰発現が確認された乳癌にはA法又はB法を使用する。

HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用でB法を使用する。

HER2陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌にはドセタキセル製剤との併用でB法を使用する。

がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌にはペルツズマブ（遺伝子組換え）との併用でB法を使用する。

A法：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4mg/kg（体重）を、2回目以降は2mg/kgを90分以上かけて1週間間隔で点滴静注する。

B法：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。

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤を投与する場合に、何らかの理由により予定された投与が遅れた際には、以下のとおり投与することが望ましい。

7.1.1 投与予定日より1週間以内の遅れで投与する際は、A法では2mg/kgを、B法では6mg/kgを投与する。

7.1.2 投与予定日より1週間を超えた後に投与する際は、改めて初回投与量（A法では4mg/kg、B法では8mg/kg）で投与を行う。なお、次回以降はA法では2mg/kgを1週間間隔で、B法では6mg/kgを3週間間隔で投与する。

〈HER2過剰発現が確認された乳癌〉

7.2 術後薬物療法においては、以下の点に注意すること。

7.2.1 1年を超える投与の有効性及び安全性は確立していない。

7.2.2 本剤は「17.臨床成績」の項を熟知した上で投与すること。［17.1.9参照］

〈HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

7.3 本剤は、他の抗悪性腫瘍剤との併用により開始すること。本剤と併用する抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。［17.1.10参照］

8．重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 心障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前には、必ず患者の心機能を確認すること。本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて適宜心機能検査（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、休薬、投与再開、あるいは中止を判断すること。［1.2、9.1.1-9.1.7、11.1.1参照］

8.2 Infusion reactionの発現回避等を目的とした前投薬（抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤等）に関する有用性は確認されていない。

8.3 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.9参照］

8.4 本剤の使用にあたっては、本剤と一般名が類似しているトラスツズマブ　エムタンシン及びトラスツズマブ　デルクステカンとの取り違えに注意すること。

〈HER2過剰発現が確認された乳癌〉

8.5 術前薬物療法（A法、B法）、術後薬物療法のA法及び転移性乳癌のB法に本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書」[1)-3)]等）を熟読すること。

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 重篤な心障害のある患者

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。［1.2、8.1、11.1.1参照］

9.1.2 アントラサイクリン系薬剤の前治療歴のある患者

心不全等の心障害があらわれやすい。［1.2、8.1、11.1.1参照］

9.1.3 胸部へ放射線を照射中の患者

胸部への放射線照射との併用時には、放射線の適切な治療計画を設定した上で、心障害の発現に留意すること。心不全等の心障害があらわれやすい。［1.2、8.1、11.1.1参照］

9.1.4 心不全症状のある患者又はその既往歴のある患者

症状が悪化するおそれがある。［1.2、8.1、11.1.1参照］

9.1.5 左室駆出率（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

症状が悪化するおそれがある。［1.2、8.1、11.1.1参照］

9.1.6 冠動脈疾患（心筋梗塞、狭心症等）の患者又はその既往歴のある患者

症状が悪化するおそれがある。又は心不全等の心障害があらわれやすい。［1.2、8.1、11.1.1参照］

9.1.7 高血圧症の患者又はその既往歴のある患者

心不全等の心障害があらわれやすい。［1.2、8.1、11.1.1参照］

9.1.8 安静時呼吸困難（肺転移、循環器疾患等による）のある患者又はその既往歴のある患者

Infusion reactionが重篤化しやすい。［1.3、11.1.2、11.1.3参照］

＊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7カ月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。本剤を投与した妊婦に羊水過少が起きたとの報告がある。また、羊水過少を発現した症例で、胎児・新生児の腎不全、胎児発育遅延、新生児呼吸窮迫症候群、胎児の肺形成不全等が認められ死亡に至った例も報告されている。動物実験（サル）において、胎盤通過（1、5、25mg/kg反復投与）が報告されている[4)]が、胎児への影響は報告されていない。［9.4参照］

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、ヒトIgGは母乳中に移行することが報告されている。また、動物実験（サル）において、乳汁への移行（25mg/kg反復投与）が報告されている[5)]。

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。

9.8 高齢者

特に心機能、肝・腎機能検査、血液検査を行うなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。高齢者では生理機能が低下している。

10．相互作用

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
アントラサイクリン系薬剤	心障害の発現頻度が上昇することが報告されているので、特に注意すること。	心障害のリスクを増強させるおそれがある。

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 心障害

心不全（4.5%）（症候：呼吸困難、起座呼吸、咳嗽等、症状・異常：S3ギャロップ、駆出率低下、末梢性浮腫等）、心原性ショック（頻度不明）、肺浮腫（頻度不明）、心嚢液貯留（0.1%）、心筋症（0.4%）、心膜炎（頻度不明）、不整脈（1.4%）、徐脈（0.1%）等が報告されている。

異常が認められた場合には、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継続を検討し、適切な処置を行うこと。ただし、症状が重篤な場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。［1.2、8.1、9.1.1-9.1.7参照］

11.1.2 Infusion reaction（頻度不明）

本剤投与中又は投与開始後24時間以内に多くあらわれるInfusion reaction（症状：発熱、悪寒、悪心、嘔吐、疼痛、頭痛、咳嗽、めまい、発疹、無力症等）が約40%の患者において報告されている（HER2過剰発現が確認された転移性乳癌の承認時）。これらの症状は、通常軽度～中等度で主に本剤の初回投与時にあらわれやすい。また、Infusion reactionのうち、ショック、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、頻脈、顔面浮腫、眩暈、耳鳴、呼吸困難、喘息、喘鳴、血管浮腫、咽頭浮腫、呼吸不全、非心原性肺浮腫、胸水、低酸素症等）が発現し死亡に至った例が報告されている。本剤投与中にこれらの異常が認められた場合には直ちに投与を中止すること。なお、このような症状があらわれた患者において再投与の可否を判断する基準は確立していない。

異常が認められた場合には、適切な処置（酸素吸入、β-アゴニスト・副腎皮質ホルモン剤、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤の投与等）を行うとともに症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[1.3、9.1.8、11.1.3参照]

11.1.3 間質性肺炎・肺障害

間質性肺炎（0.2%）、肺線維症（頻度不明）、肺炎（アレルギー性肺炎等を含む）（0.3%）、急性呼吸促迫症候群（0.1%未満）等の肺障害があらわれることがある。[1.3、9.1.8、11.1.2参照]

11.1.4 白血球減少（4.4%）、**好中球減少**（6.9%）、**血小板減少**（1.9%）、**貧血**（3.7%）

11.1.5 肝不全（0.1%未満）、**黄疸**（0.1%）、**肝炎**（0.1%）、**肝障害**（0.5%）

11.1.6 腎障害

腎不全（0.2%）、腎障害（1.0%）があらわれることがある。

11.1.7 昏睡（頻度不明）、**脳血管障害**（0.2%）、**脳浮腫**（頻度不明）

11.1.8 敗血症（0.2%）

11.1.9 腫瘍崩壊症候群（頻度不明）

異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置（生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等）を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[8.3参照]

注）発現頻度はHER2過剰発現の腫瘍に対する海外臨床試験[H0407g試験、H0452g試験、H0453g試験]、HER2過剰発現の転移性乳癌に対する海外臨床試験［H0551g試験、H0552g試験、H0648g試験、H0649g試験、H0650g試験、H0659g試験、H0693g試験]、HER2過剰発現の進行・再発乳癌に対する国内臨床試験［MKC-454-02試験]、HER2過剰発現の転移性乳癌に対する製造販売後臨床試験、HER2過剰発現の転移性乳癌に対する使用成績調査、HER2過剰発現が確認された乳癌（術後薬物療法）に対する国際共同試験［HERA試験]、HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する国際共同試験［ToGA試験]、HER2陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌に対する国内臨床試験［HUON-003-01試験］及びがん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する国内臨床試験［TRIUMPH試験］を含む。

11.2 その他の副作用

11.2.1 HER2過剰発現が確認された転移性乳癌

	10%以上	2～10%未満	2%未満	頻度不明
精神神経系		頭痛、めまい、味覚異常、感覚鈍麻、ニューロパチー	錯感覚、不眠症、不安、うつ病、傾眠、筋緊張亢進	運動失調、不全麻痺、しびれ(感)、思考異常
消化器	悪心・嘔吐（16.8%）	下痢、食欲不振、口内炎、便秘、腹痛	上腹部痛、消化不良、腸炎	
循環器			低血圧、頻脈、潮紅、高血圧、動悸、熱感	血管拡張
呼吸器		呼吸困難、咳嗽、鼻出血	胸水、喘息	
血液				プロトロンビン減少
皮膚		発疹、脱毛症、爪の障害、瘙痒症	紅斑、皮膚乾燥、蕁麻疹、皮膚炎、斑状丘疹状皮疹、発汗、痤瘡	
肝臓			ＡＳＴ増加、ALT増加	
眼			流涙増加、結膜炎、視力障害	
その他	発熱(31.5%)、悪寒(20.0%)、疲労(10.5%)	倦怠感、関節痛、疼痛、浮腫、背部痛、無力症、筋肉痛、胸痛、末梢性浮腫、四肢痛	上気道感染(鼻炎、鼻咽頭炎、咽頭炎、副鼻腔炎等)、胸部不快感、骨痛、頚部痛、尿路感染症、難聴、感染症	

注）発現頻度はHER2過剰発現の腫瘍に対する海外臨床試験[H0407g試験、H0452g試験、H0453g試験]、HER2過剰発現の転移性乳癌に対する海外臨床試験［H0551g試験、H0552g試験、H0648g試験、H0649g試験、H0650g試験、H0659g試験、H0693g試験]、HER2過剰発現の進行・再発乳癌に対する国内臨床試験［MKC-454-02試験]、HER2過剰発現の転移性乳癌に対する製造販売後臨床試験及びHER2過剰発現の転移性乳癌に対する使用成績調査を含む。

11.2.2 HER2過剰発現が確認された乳癌における術後薬物療法

	1%以上	0.2～1%未満	0.2%未満	頻度不明
精神神経系	頭痛	めまい、錯感覚、振戦、嗜眠、不眠症、味覚異常、不安、うつ病、回転性眩暈		感覚鈍麻、ニューロパチー
消化器	悪心、下痢、嘔吐	口内炎、腹痛、消化不良	上腹部痛、便秘、胃炎	口内乾燥、口腔内潰瘍形成、鼓腸
循環器	動悸	高血圧、頻脈、熱感	リンパ浮腫	ほてり、低血圧、潮紅
呼吸器	呼吸困難	鼻漏、鼻出血	咽喉頭疼痛、咳嗽、副鼻腔炎、気管支炎	鼻乾燥、鼻潰瘍、鼻部不快感
皮膚	爪の障害、発疹、瘙痒症	紅斑、痤瘡		爪破損、皮膚乾燥、皮膚亀裂
腎臓			排尿困難	
その他	無力症、悪寒、発熱、疲労、関節痛、筋肉痛、インフルエンザ様疾患、上気道感染(鼻炎、鼻咽頭炎、咽頭炎等)	末梢性浮腫、背部痛、筋痙縮、胸部不快感、粘膜の炎症、倦怠感、骨痛、胸痛、インフルエンザ	浮腫、筋骨格痛、膀胱炎、尿路感染症、丹毒	帯状疱疹、乳房痛、蜂巣炎、四肢痛、流涙増加、体重増加、冷感、疼痛、粘膜乾燥、霧視、筋骨格硬直

11.2.3 HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌

	10%以上	2～10%未満	2%未満
精神神経系	ニューロパチー	味覚異常、浮動性めまい、不眠症、錯感覚	頭痛、嗜眠
消化器	悪心、嘔吐、食欲不振、下痢、口内炎、便秘	腹痛、上腹部痛	消化不良、口内乾燥、嚥下障害
循環器		高血圧	動悸、潮紅、起立性低血圧

	10%以上	2～10%未満	2%未満
呼吸器		しゃっくり、鼻出血	咳嗽、呼吸困難
血液		ヘモグロビン減少	
皮膚	手掌・足底発赤知覚不全症候群	色素沈着障害、脱毛症、爪の障害、発疹、皮膚乾燥	瘙痒症
腎臓		腎クレアチニン・クリアランス減少、中毒性ネフロパシー	
その他	疲労、無力症、粘膜の炎症、体重減少	発熱、悪寒、脱水、低カリウム血症、低ナトリウム血症、上気道感染、難聴、浮腫、末梢性浮腫、高クレアチニン血症、口腔カンジダ症、耳鳴、過敏症	倦怠感、低アルブミン血症、体重増加

11.2.4 HER2陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌

	30%以上	20～30%未満	20%未満
消化器			口内炎、上腹部痛、嘔吐、食欲不振
呼吸器		胸水	気管支炎、呼吸困難
皮膚			爪甲剥離症、皮膚乾燥、脱毛症
肝臓		ALT増加	
眼			流涙増加
血液			リンパ球数減少
その他	倦怠感、末梢性浮腫、低アルブミン血症		体重増加、顔面浮腫、発熱、低カルシウム血症、血中乳酸脱水素酵素増加

11.2.5 がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌

	20%以上	10～20%未満	10%未満
消化器	下痢（36.7%）	口内炎	食欲不振
皮膚			発疹
その他		倦怠感	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤の調製時には、下記の体重あたりの換算式により、投与に必要な抜き取り量を算出すること。

・A法：

$$\text{初回}\quad \text{抜き取り量（mL）} = \frac{\text{体重（kg）}\times 4\ (\text{mg/kg})}{21\ (\text{mg/mL})}$$

$$\text{2回目以降}\quad \text{抜き取り量（mL）} = \frac{\text{体重（kg）}\times 2\ (\text{mg/kg})}{21\ (\text{mg/mL})}$$

・B法：

$$\text{初回}\quad \text{抜き取り量（mL）} = \frac{\text{体重（kg）}\times 8\ (\text{mg/kg})}{21\ (\text{mg/mL})}$$

$$\text{2回目以降}\quad \text{抜き取り量（mL）} = \frac{\text{体重（kg）}\times 6\ (\text{mg/kg})}{21\ (\text{mg/mL})}$$

14.1.2 調製時には、日局注射用水、日局生理食塩液以外は使用しないこと。

＊＊14.1.3 ブドウ糖溶液と混合した場合、蛋白凝集が起こるため、日局注射用水又は日局生理食塩液（注射用60：3.0mL、注射用150：7.2mL）により溶解してトラスツズマブ（遺伝子組換え）21mg/mLの濃度とした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに日局生理食塩液250mLに希釈すること。

14.1.4 本剤はポリソルベートを含有しており、泡立ちやすいため、溶解時は静かに転倒混和し、ほぼ泡が消えるまで数分間放置する。

14.1.5 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤と5%ブドウ糖溶液を混合した場合、蛋白凝集が起こるため、ブドウ糖溶液との混合を避け、本剤とブドウ糖溶液の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。

14.2.2 他剤との混注をしないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 本剤投与により抗トラスツズマブ抗体が出現したとの報告（921例中1例）があるが、当該症例において副作用は認められなかった。

15.1.2 本剤と他の抗悪性腫瘍剤を併用した患者に、急性白血病、骨髄異形成症候群（MDS）が発生したとの報告がある。

15.1.3 無作為化比較試験にて、骨髄抑制を有する他の抗悪性腫瘍剤に本剤を併用した場合、その抗悪性腫瘍剤単独と比較し発熱性好中球減少の発現率が上昇したとの報告がある。

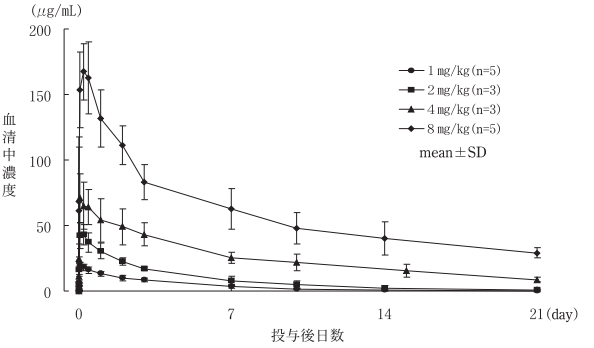
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与時

日本人HER2過剰発現乳癌患者18例にトラスツズマブとして1～8mg/kg[注1)]を90分間点滴静注したときの血清中濃度は以下のとおりであった。トラスツズマブの血清中からの消失は緩やかで、被験者毎に1-コンパートメントモデルを当てはめて算出した半減期は投与量の増加とともに延長し、投与量1mg/kg[注1)]では2.4日、8mg/kgでは5.5日であった。最高血清中濃度（C_{max}）は用量比例的な増加傾向を示し、クリアランス（CL）は投与量の増加に伴って低下した。分布容積（V_d）では、投与量の増加に伴う変化は認められず、ほぼ血漿容量に相当した[6)]。

単回投与後の血清中トラスツズマブ濃度推移



単回投与時のトラスツズマブの薬物動態パラメータ

投与量（mg/kg）	症例数	C_{max}（μg/mL）	AUC_{inf}（μg・day/mL）	$t_{1/2}$（day）	CL（mL/day/kg）	V_d（mL/kg）
1	5	19±2.8	66±15	2.4±0.4	16±3.8	55±7.5
2	3	43±8.5	154±16	2.6±0.7	13±1.4	49±12
4	3	72±17	544±68	5.9±1.5	7.4±1.0	63±15
8	5	177±19	1,261±330	5.5±1.5	6.8±2.4	51±6.5

mean±SD

注1）承認された用法・用量は初回投与時4mg/kg、2回目以降2mg/kgを週1回投与（A法）及び初回投与時8mg/kg、2回目以降6mg/kgを3週間1回投与（B法）である。

16.1.2 反復投与時

(1) 日本人HER2過剰発現乳癌患者18例にトラスツズマブとして1～8mg/kg[注1)]を90分間点滴静注後21日目より、週1回90分間点滴静注を繰り返したとき、初回投与後43日目における最低（C_{min}）及び最高血清中濃度（C_{max}）は以下のとおりであった[7)]。

反復投与時の最低及び最高血清中トラスツズマブ濃度

投与量（mg/kg）	症例数	C_{min}（μg/mL）	C_{max}（μg/mL）
1	4	6.72±0.869	26.7±3.18
2	2	2.14、24.7	60.1、64.4
4	2	74.9、116	134、220
8	4	200±20.6	327±41.6

1、8mg/kg：mean±SD

(2) HER2過剰発現乳癌の術後薬物療法において、日本人を含む患者8例にトラスツズマブとして初回投与時8mg/kg、2回目以降6mg/kgを90分間点滴静注にて3週間に1回投与した。定常状態に達したサイクル18において、モデルに依存しない解析により算出した薬物動態パラメータは、以下のとおりであった[8)]。

反復投与時のトラスツズマブの薬物動態パラメータ

症　例	症例数	C_{min} (μg/mL)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}21d}$ (μg・day/mL)	CL_{ss} (L/day)	$t_{1/2}$注2) (day)
日本人	3	58.5±21.6	203±19	2067±551	0.171±0.058	16.7±5.3
外国人	5	71.2±23.2	215±5	2289±297	0.188±0.027	16.3±3.8

mean±SD

注2）最終相の半減期

(3) HER2過剰発現乳癌患者213例に、トラスツズマブとして初回4mg/kg、2回目以降2mg/kgを週1回反復点滴静注したとき、shed抗原（腫瘍から遊離したHER2細胞外領域）ベースライン濃度が高値である症例のトラスツズマブ最低血清中濃度（C_{min}）は、低値を示す傾向が認められた[9]（外国人データ）。

16.1.3 母集団薬物動態解析

HER2過剰発現乳癌患者476例（ただし3例は乳癌以外の患者）にトラスツズマブとして初回4mg/kg、2回目以降2mg/kgを週1回90分間反復点滴静注（16例は10～500mgを単回投与）したときの血清中濃度を用い、population pharmacokinetics解析を実施した。モデル検討の結果2-コンパートメントモデルが選択され、半減期（$t_{1/2}$）は28.5日（母集団平均、95%信頼区間：25.5～32.8日）であった[10]（外国人データ）。

Population pharmacokinetics解析から得られたトラスツズマブの薬物動態パラメータ

C_{min}注3) (μg/mL)	C_{max}注3) (μg/mL)	AUC注3) (mg・day/L)	$t_{1/2}$ (day)	CL (L/day)
66	110	578	28.5	0.225

注3）A法で投与した際の定常状態時（約20週で到達）の予測値

16.3 分布

HER2過剰発現の腫瘍を皮下移植したヌードマウスに、^{125}I標識トラスツズマブ（10mg/kg）を単回静脈内投与したとき、放射能の正常組織への移行性は低かった。腫瘍中の放射能は投与後24時間に最高値を示した後、正常組織に比べ高く推移し、血清中濃度とほぼ同様の濃度で漸減した[11]。血清中放射能のほとんどはトラスツズマブであった[12]。

16.5 排泄

16.5.1 HER2過剰発現乳癌患者

日本人HER2過剰発現乳癌患者18例にトラスツズマブとして1～8mg/kg注1)を90分間点滴静注したとき、投与24時間後の未変化体の尿中排泄率は、0.01%以下であった[13]。

16.5.2 正常マウス

正常マウス（ICR系）に^{125}I標識トラスツズマブ（10mg/kg）を単回静脈内投与したとき、投与後7日までの放射能の尿中及び糞中排泄率は雄でそれぞれ31%及び2%であり、雌でそれぞれ28%及び5%であった。投与後76日まででは雄でそれぞれ83%及び12%であり、雌でそれぞれ65%及び29%であった[14]。しかし、尿中にトラスツズマブはほとんど認められなかった[12]。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈HER2過剰発現が確認された乳癌〉

17.1.1 国内第Ⅰ相臨床試験（MKC-454-02試験）

HER2過剰発現の転移性乳癌患者を対象に、本剤を投与した（1～8mg/kg）注1)。抗腫瘍効果の成績は下表のとおりであった[15]。

副作用は14/18例（77.8%）に発現した。主な副作用は、発熱44.4%、AST増加22.2%、嘔吐16.7%、悪寒16.7%、倦怠感16.7%等であった。

HER2過剰発現乳癌患者に対する抗腫瘍効果

投与量	CR	PR	MR	NC	PD	NE	計
1mg/kg	−	−	−	1	4	1	6
2mg/kg	−	−	1	−	2	−	3
4mg/kg	−	1	−	−	2	−	3
8mg/kg	1	−	2	1	1	1	6
計	2（11.1）		3	2	9	2	18

NE：Not Evaluate　　症例数（%）

上記18例における本剤の投与期間は1～10週（中央値：10週）であった。また、高齢者（65歳以上）への投与は行われなかった。

注1）承認された用法・用量は初回投与時4mg/kg、2回目以降2mg/kgを1週間間隔で投与（A法）及び初回投与時8mg/kg、2回目以降6mg/kgを3週間間隔で投与（B法）である。

17.1.2 海外第Ⅱ相臨床試験（H0551g試験）

HER2過剰発現の転移性乳癌患者を対象に、本剤を単独投与した（初回250mg、2回目以降は100mgを7日毎に10週間投与）注1)。評価可能例43例のうち奏効例は5例（11.6%）であった[16]。

副作用は28/46例（60.9%）に発現した。主な副作用は、さむけ21.7%、発熱17.4%、下痢15.2%等であった。

17.1.3 海外第Ⅱ相臨床試験（H0552g試験）

HER2過剰発現の転移性乳癌患者を対象に、本剤をシスプラチンと併用で投与した（初回250mg、2回目以降は100mgを7日毎に8週間投与）注1)。評価可能例37例のうち奏効例は9例（24.3%）であった[17]。

副作用は22/39例（56.4%）に発現した。主な副作用は、無力症28.2%、発熱18.0%、嘔気18.0%、さむけ15.4%、白血球減少症15.4%等であった。

17.1.4 海外第Ⅲ相臨床試験（H0648g試験）

HER2過剰発現の転移性乳癌患者を対象に、本剤を他の化学療法と併用で投与した（初回4mg/kg、2回目以降は2mg/kgを1週間間隔で投与）。主要評価項目である病勢進行までの期間の中央値は、アントラサイクリン＋シクロホスファミド（AC）併用群が9.08カ月、AC単独群が6.48カ月、パクリタキセル併用群が6.87カ月、パクリタキセル単独群が2.89カ月であった。HER2過剰発現の程度別の病勢進行までの期間の中央値は、AC併用群では3＋群が9.05カ月、2＋群が9.11カ月、パクリタキセル併用群では3＋群が7.14カ月、2＋群が5.30カ月であった。奏効例は、AC併用群が80/143例（55.9%）、パクリタキセル併用群が38/92例（41.3%）であった[18]。

副作用はAC併用群では122/143例（85.3%）、パクリタキセル併用群では78/91例（85.7%）に発現した。主な副作用はAC併用群では、発熱28.7%、嘔気25.9%、無力症25.2%、さむけ23.8%、嘔吐18.9%、下痢18.2%、疼痛17.5%、呼吸困難16.1%等、パクリタキセル併用群では、さむけ36.3%、無力症35.2%、発熱29.7%、嘔気23.1%、疼痛22.0%、下痢19.8%、発疹17.6%、嘔吐17.6%等であった。

17.1.5 海外第Ⅲ相臨床試験（H0649g試験）

前化学療法1～2レジメン施行後に再発が認められたHER2過剰発現の転移性乳癌患者を対象に、本剤を投与した（初回4mg/kg、2回目以降は2mg/kgを1週間間隔で投与）。主要評価項目である抗腫瘍効果について、ITT解析対象集団222例のうち奏効例は34例（15.3%）、評価可能例207例のうち奏効例は34例（16.4%）であった。病勢進行までの期間の中央値は3.1カ月であった。HER2過剰発現の程度別の病勢進行までの期間の中央値は、3＋群が3.3カ月、2＋群が1.9カ月であった[19]。

副作用は182/213例（85.4%）に発現した。主な副作用は、発熱36.6%、さむけ35.2%、無力症27.2%、嘔気21.1%、疼痛17.8%、頭痛15.0%等であった。

17.1.6 海外臨床試験（H0650g試験）

化学療法未治療のHER2過剰発現の転移性乳癌患者を対象に、本剤を投与した（初回4mg/kg又は8mg/kg、2回目以降はそれぞれ2mg/kg又は4mg/kgを1週間間隔で投与注1)）。主要評価項目である抗腫瘍効果について、評価可能例の奏効例は、4mg/kg→2mg/kg群が7/33例（21.2%）、8mg/kg→4mg/kg群が8/29例（27.6%）であった[20]。

副作用は4mg/kg→2mg/kg群では40/59例（67.8%）、8mg/kg→4mg/kg群では47/55例（85.5%）に発現した。主な副作用は4mg/kg→2mg/kg群では、無力症20.3%、疼痛20.3%、さむけ20.3%、発熱18.6%等、8mg/kg→4mg/kg群では、さむけ29.1%、発熱25.5%、無力症25.5%、嘔気18.2%、疼痛16.4%等であった。

17.1.7 海外臨床試験（H0659g試験）［H0648g試験からの継続試験］

海外第Ⅲ相臨床試験（H0648g試験）に参加し転移性乳癌の進行が確認された患者を対象に本剤を投与した（放射線療法、化学療法、免疫療法及びホルモン療法との併用可能）。評価可能例155例のうち奏効例は22例（14.2%）であった[21]。

主な副作用は、無力症18.4%、さむけ18.4%、発熱16.4%、嘔気15.6%等であった。

17.1.8 海外臨床試験（H0693g試験）

化学療法を3レジメン以上施行後に、再発が認められたHER2過剰発現の転移性乳癌患者を対象に、本剤を標準的癌化学療法と併用で投与した（初回4mg/kg、2回目以降は2mg/kgを1週間間隔で投与）。評価可能例の奏効例は 5/154例（3.2%）であった[22]。副作用は240/360例（66.7%）に発現した。主な副作用は、発熱26.7%、さむけ25.8%、無力症10.6%、嘔気10.3%等であった。

17.1.9 国際共同第Ⅲ相試験（HERA試験）

HER2過剰発現の手術可能乳癌患者で、手術、全身的な術前又は術後薬物療法及び放射線療法（適応となる場合）を完了した患者を対象注2)とし、本剤を初回8mg/kg（体重）、2回目以降6mg/kgを3週間間隔で1年間投与した群又は2年間投与した群と、本剤を投与しない対照群とで有効性を比較した。なお、本剤投与群においては、定期的なLVEF評価に基づき、本剤の投与継続あるいは中止が判断された。

中間解析結果：観察期間中央値12カ月時点で中間解析が実施され、本剤1年投与群は対照群に比べて、無病生存に関するイベント[注3)]発現率が有意に改善された。なお、本試験における国内からの登録被験者の同時点の解析におけるイベント発現率は、1年投与群7.3%（3/41）、対照群13.0%（6/46）であった[23)]。

HERA試験のうち本剤が投与された1,678例において、副作用が600例（35.8%）に認められた。主な副作用は、悪寒75例（4.5%）、頭痛61例（3.6%）、発熱58例（3.5%）、悪心52例（3.1%）、疲労51例（3.0%）、駆出率低下51例（3.0%）等であった。そのうち、本試験に参加した国内症例41例において、副作用が23例（56.1%）に認められ、主な副作用は悪寒6例（14.6%）、発熱5例（12.2%）、疲労5例（12.2%）、頭痛5例（12.2%）、爪の障害5例（12.2%）等であった。

最終解析結果：観察期間中央値8年時点で最終解析が実施された。本剤1年投与群は対照群に比べて、無病生存に関するイベント発現率が有意に改善された。本剤2年投与群と1年投与群の比較は、ランダム化の12カ月後に無病かつ生存している被験者に対して実施された。本剤2年投与群の無病生存に関するイベント発現率は23.6%（367/1,553）で、1年投与群（23.6%［367/1,552］）に比べて有意な改善は認められなかった（HR：0.99、P＝0.86）[24)]。

また、安全性については、3,355例（1年投与群1,682例、2年投与群1,673例）が解析対象とされ、グレード3又は4の有害事象及び無症候性又は軽度症候性の左室駆出率（LVEF）低下は、1年投与群に比べて2年投与群で発現率が高い傾向が認められた［グレード3又は4の有害事象：1年投与群16.3%（275/1,682例）、2年投与群20.4%（342/1,673例）、無症候性又は軽度症候性の左室駆出率低下：1年投与群4.1%（69/1,682例）、2年投与群7.2%（120/1,673例）］。［7.2.2参照］

注2）HERA試験では、非転移性で根治的手術が可能であった原発性乳癌患者を対象とした。なお、腋窩リンパ節転移陰性で腫瘍径1cm以下の患者、化学療法が適応されない患者は対象外であった。

注3）乳癌の再発（部位を問わない）、対側乳癌、乳癌以外の二次癌（皮膚の基底細胞癌及び扁平上皮癌、子宮頸部上皮内癌を除く）の発症、死亡（死因は問わない）

1年投与群及び対照群の無病生存に関するイベント発現率の比較

		症例数	イベント[注3)]発現例数（発現率）	ハザード比	P値
観察期間中央値12カ月時点	対照群	1693	219（12.9%）	0.54	<0.0001
	1年投与群	1693	127（ 7.5%）		
観察期間中央値8年時点	対照群[注4)]	1697[注5)]	570（33.6%）	0.76	<0.0001
	1年投与群	1702[注5)]	471（27.7%）		

注4）対照群には、中間解析結果発表の後、本剤の投与を開始した症例が52.1%（884/1,697）含まれた。

注5）観察期間中央値12カ月時点における解析のためのカットオフ日より後で試験にランダム化された被験者が少数含まれるため、症例数に相違がある。

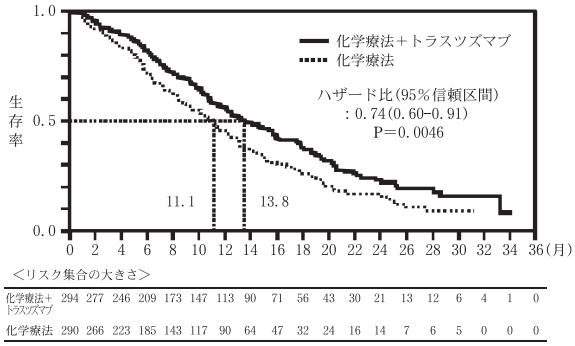
〈HER2過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

17.1.10 国際共同第Ⅲ相試験（ToGA試験）

HER2過剰発現（IHC法3＋又はFISH法陽性）の進行・再発の胃又は胃食道接合部腺癌患者（化学療法未治療）584例を対象に、化学療法（カペシタビン＋シスプラチン又はフルオロウラシル＋シスプラチン）と化学療法＋本剤を比較する第Ⅲ相臨床試験を実施した。本剤は初回8mg/kg（体重）、2回目以降6mg/kgを3週間間隔で、化学療法中止後も病勢進行が認められるまで同一の用法・用量で投与を継続した。化学療法は、カペシタビン1000mg/m^{2}の1日2回14日間経口投与又はフルオロウラシル800mg/m^{2}の5日間持続静脈内投与とシスプラチン80mg/m^{2}の静脈内投与を3週間間隔で行った。目標イベント数の75%時点の中間解析において、化学療法＋本剤は化学療法単独に比べて、主要評価項目である全生存期間において有意な延長が認められた。なお、化学療法の内訳は584例中、カペシタビン＋シスプラチンが511例、フルオロウラシル＋シスプラチンが73例であった。国内では、全例（101例）においてカペシタビン＋シスプラチンが使用された[25)]。

ToGA試験のうち本剤が投与された294例において、副作用が283例（96.3%）に認められた。主な副作用は、悪心186例（63.3%）、好中球減少症157例（53.4%）、嘔吐129例（43.9%）、食欲不振121例（41.2%）、疲労87例（29.6%）、下痢85例（28.9%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群72例（24.5%）、口内炎66例（22.4%）等であった。そのうち、本試験に参加した国内症例51例において、副作用が50例（98.0%）に認められ、主な副作用は食欲不振43例（84.3%）、悪心41例（80.4%）、腎機能障害31例（60.8%）、好中球減少症30例（58.8%）、嘔吐29例（56.9%）、疲労29例（56.9%）、口内炎26例（51.0%）、しゃっくり20例（39.2%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群19例（37.3%）、便秘18例（35.3%）等であった。［5.4、7.3参照］

全生存期間のKaplan-Meier曲線



＜リスク集合の大きさ＞

化学療法＋トラスツズマブ	294	277	246	209	173	147	113	90	71	56	43	30	21	13	12	6	4	1	0
化学療法	290	266	223	185	143	117	90	64	47	32	24	16	14	7	6	5	0	0	0

〈HER2陽性の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌〉

17.1.11 国内第Ⅱ相試験（HUON-003-01試験）

HER2陽性（IHC法3＋、又はIHC法2＋かつDISH法陽性[注6)]）の根治切除不能な進行・再発の唾液腺癌患者16例を対象に、本剤をドセタキセルと併用で投与した。本剤は初回8mg/kg（体重）、2回目以降6mg/kg、ドセタキセルは70mg/m^{2}をいずれも3週間間隔で投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当しない限り、最大8サイクル継続した。主要評価項目であるRECISTver.1.1に基づく中央判定による奏効率［95%信頼区間］は60.0%［32.3,83.7］であった[26)]。

副作用は12/16例（75.0%）に発現した。主な副作用は、好中球数減少10例（62.5%）、貧血9例（56.3%）、白血球数減少9例（56.3%）、倦怠感6例（37.5%）、末梢性浮腫6例（37.5%）、低アルブミン血症5例（31.3%）、注入に伴う反応4例（25.0%）、ALT増加4例（25.0%）、胸水4例（25.0%）等であった。

注6）登録された16例全例がIHC法3＋であった。

〈がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

17.1.12 国内第Ⅱ相試験（TRIUMPH試験）

化学療法歴のある[注7)] HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌患者[注8)] 30例を対象に、本剤をペルツズマブと併用で投与した。本剤は初回8mg/kg（体重）、2回目以降6mg/kg、ペルツズマブは初回840mg、2回目以降420mgを3週間間隔で投与し、疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続した。主要評価項目であるRECISTver.1.1に基づく治験担当医師判定による奏効率［95%信頼区間］は、腫瘍組織を用いた検査でHER2陽性の患者集団では29.6%［13.8,50.2］（8/27例）、血液検体を用いた検査でHER2陽性の患者集団では28.0%［12.1,49.4］（7/25例）であった。副作用は24/30例（80.0%）に発現した。主な副作用は、注入に伴う反応14例（46.7%）、下痢11例（36.7%）、口内炎4例（13.3%）、倦怠感3例（10.0%）等であった[27)]。［5.10参照］

注7）フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、オキサリプラチン、イリノテカン塩酸塩水和物及び抗上皮増殖因子受容体（EGFR）抗体医薬品（セツキシマブ又はパニツムマブ）に不応又は不耐の患者が組み入れられた。

注8）腫瘍組織検体において*RAS*遺伝子野生型であることが確認されており、かつ腫瘍組織又は血液検体を用いた検査により以下のいずれかを満たす患者が対象とされた。なお、腫瘍組織を用いた検査結果に基づき組み入れられた27例全例がFISH法陽性であり、うち、IHC法3＋及び2＋はそれぞれ23例及び4例であった。

腫瘍組織を用いた検査：HER2についてIHC法3＋又はFISH法陽性

血液検体を用いた検査：次世代シークエンサー法でHER2遺伝子増幅（遺伝子コピー数が2.4以上）かつ*RAS*遺伝子野生型（cell-free DNAにおいて、検出された最も頻度の高い遺伝子変異に対する*RAS*遺伝子変異の割合が30%以下）

18．薬効薬理

18.1 作用機序

本薬はHER2に特異的に結合した後、NK細胞、単球を作用細胞とした抗体依存性細胞傷害作用（ADCC）により抗腫瘍効果を発揮する[28),29)]。

また、HER2分子数を低下させることにより細胞増殖シグナルが低減し、その結果本薬が直接的に細胞増殖を抑制するとの機序も考えられる[30)]。

18.2 抗腫瘍効果

HER2高発現のヌードマウス可移植性ヒト乳癌（MCF7-HER2、BT-474（細胞当たりのHER2レセプター数＝1.0×10^6））及びヒト胃癌（NCI-N87）に対し抗腫瘍効果が認められた[31)-33)]。また、NCI-N87において、他の抗悪性腫瘍剤との併用により、抗腫瘍効果の増強が認められた[34)]。

MCF-7-HER2に対しては総投与量3～100mg/kg（3回投与）の範囲で、NCI-N87に対しては総投与量70～280mg/kg（6回投与）の範囲で用量依存的に増殖抑制効果を示した[31),33)]。一方、BT-474に対しては、1日投与量0.1～30mg/kg（8～10回投与）の範囲で用量依存的に増殖抑制効果を示し、1mg/kg以上の高用量投与群では腫瘍の完全退縮も観察された[32)]。

18.3 抗体依存性細胞傷害作用（ADCC）

ヒトInterleukin-2で処理したヒト末梢血単核球を作用細胞として、$Na^{51}CrO_4$で予めラベルした下記の標的細胞を作用細胞：標的細胞＝25：1、12.5：1、6.25：1、3.13：1の比率で混合し、0.1μg/mLのトラスツズマブを添加し、4時間培養した（37℃、5%CO_2）。chrome release assayによりADCC活性を測定した。

ヒト乳腺上皮細胞184A1株（HER2発現レベル[注)]＝0.3）
ヒト乳癌細胞MCF7株（HER2発現レベル＝1.2）
ヒト胃癌細胞MKN7株（HER2発現レベル＝16.7）
ヒト乳癌細胞SK-BR-3株（HER2発現レベル＝33.0）
注）ヒト乳腺上皮細胞184株のHER2発現レベルを1.0としたときの相対値

その結果、いずれの作用細胞：標的細胞比率においても、細胞傷害活性とHER2発現レベルの間には高い相関が認められ（作用細胞：標的細胞＝25：1、12.5：1、6.25：1、3.13：1の時、それぞれR^2＝0.93、0.92、0.87、0.66）、トラスツズマブはHER2高発現細胞に、より強い細胞傷害活性を発揮することが示された[29)]。ただし、HER2低発現の腫瘍株（MCF7）では、*in vitro*の試験において、トラスツズマブ惹起のADCC活性は極めて微弱であり、また、直接的な細胞増殖抑制作用（トラスツズマブのマウス親抗体である4D5を用いて行われた）は認められなかった[28)]。

18.4 HER2分子数の抑制作用

ヒト乳癌細胞SK-BR-3（HER2高レベル発現株（細胞当たりのHER2レセプター数＝9.0×10^5））及びMCF7（HER2低レベル発現株（細胞当たりのHER2レセプター数＝2.2×10^4））を本薬150μg/mLの存在、非存在下で1日あるいは5日間培養した後、細胞のHER2数を求めたところ、いずれの細胞でもHER2のレベルが低下した[30)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：トラスツズマブ（遺伝子組換え）
（Trastuzumab（Genetical Recombination））（JAN）
分子式：軽鎖（$C_{1032}H_{1603}N_{277}O_{335}S_6$）
重鎖（$C_{2192}H_{3387}N_{583}O_{671}S_{16}$）
分子量：148,000
構造式：アミノ酸214個の軽鎖2分子とアミノ酸449個の重鎖2分子からなる糖たん白質

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

〈ハーセプチン注射用60〉
1バイアル
〈ハーセプチン注射用150〉
1バイアル

23．主要文献

1）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：トラスツズマブ（遺伝子組換え）HER2過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法
2）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：トラスツズマブ（遺伝子組換え）HER2過剰発現が確認された乳癌に対する術後補助化学療法としてのA法（1週間間隔投与）の用法・用量の追加
3）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：トラスツズマブ（遺伝子組換え）HER2過剰発現が確認された転移性乳癌について、3週間1回投与の用法・用量の追加
4）動物実験　胎児移行性（2001年4月4日承認、申請資料概要へ.2-2-3）
5）動物実験　乳汁中移行（2001年4月4日承認、申請資料概要へ.2-4-2）
6）国内第Ⅰ相試験－初回投与時の血中濃度（2001年4月4日承認、申請資料概要へ.3-1-1-2）
7）国内第Ⅰ相試験－反復投与時の血中濃度（2001年4月4日承認、申請資料概要へ.3-1-2-4）
8）社内資料：薬物動態〈HERA試験におけるPKサブスタディ－中間解析結果〉
9）海外第Ⅲ相試験－反復投与（2001年4月4日承認、申請資料概要へ.3-1-2-3）
10）Bruno R, et al. Cancer Chemother Pharmacol. 2005;56:361-9.
11）動物実験　臓器・組織中濃度（2001年4月4日承認、申請資料概要へ.2-2-1）
12）動物実験　代謝物（2001年4月4日承認、申請資料概要へ.2-3-1）
13）国内第Ⅰ相試験－排泄（2001年4月4日承認、申請資料概要へ.3-2-1）
14）動物実験　尿糞中排泄（2001年4月4日承認、申請資料概要へ.2-4-1）
15）国内第Ⅰ相臨床試験（MKC-454-02試験）（2001年4月4日承認、申請資料概要ト.1-1-1-1）
16）海外第Ⅱ相臨床試験（H0551g試験）（2001年4月4日承認、申請資料概要ト.2-3-1）
17）海外第Ⅱ相臨床試験（H0552g試験）（2001年4月4日承認、申請資料概要ト.2-3-2）
18）海外第Ⅲ相試験（H0648g試験）（2001年4月4日承認、申請資料概要ト.2-4-1）
19）海外第Ⅲ相試験（H0649g試験）（2001年4月4日承認、申請資料概要ト.2-4-2）
20）海外臨床試験（H0650g試験）（2001年4月4日承認、申請資料概要ト.2-5-1）
21）海外臨床試験（H0659g試験）（2001年4月4日承認、申請資料概要ト.2-5-2）
22）海外臨床試験（H0693g試験）（2001年4月4日承認、申請資料概要ト.2-5-3）
23）社内資料：臨床成績〈HERA試験－中間解析結果〉
24）Goldhirsch A, et al. Lancet. 2013;382:1021-8.
25）社内資料：臨床成績〈ToGA試験〉
26）社内資料：国内第Ⅱ相試験〈HUON-003-01試験〉
27）社内資料：臨床成績〈TRIUMPH試験〉
28）Lewis GD, et al. Cancer Immunol Immunother. 1993;37:255-63.
29）作用機作〈抗体依存性細胞障害作用（ADCC）〉（2001年4月4日承認、申請資料概要ホ.1-1-1）
30）作用機作〈HER2受容体数抑制作用〉（2001年4月4日承認、申請資料概要ホ.1-1-5）
31）Pietras RJ, et al. Oncogene. 1998;17:2235-49.
32）Baselga J, et al. Cancer Res. 1998;58:2825-31.
33）Fujimoto-Ouchi K, et al. Cancer Chemother Pharmacol. 2007;59:795-805.
34）社内資料：抗腫瘍効果〈ヒト胃癌xenograftモデルにおける抗腫瘍効果の検討〉

24．文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒103-8324　東京都中央区日本橋室町 2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
https://www.chugai-pharm.co.jp/

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

Ⓡ 登録商標

＊＊2024年2月改訂（第3版）
＊2020年11月改訂

貯　　法：室温保存
有効期間：4年

＊最新の添付文書を参照すること。

日本標準商品分類番号
874223

承認番号	21500AMZ00400
販売開始	2003年6月

抗悪性腫瘍剤
カペシタビン錠
劇薬、処方箋医薬品注)

ゼローダ®錠300
XELODA® Tablets

CHEPLA PHARM

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

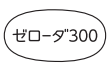
1．警告
1.1 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、本剤及び各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
1.2 テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤との併用により、重篤な血液障害等の副作用が発現するおそれがあるので、併用を行わないこと。[2.2、8.1、10.1参照]
1.3 本剤とワルファリンカリウムとの併用により、血液凝固能検査値異常、出血が発現し死亡に至った例も報告されている。これらの副作用は、本剤とワルファリンカリウムの併用開始数日後から本剤投与中止後1ヶ月以内の期間に発現しているので、併用する場合には血液凝固能検査を定期的に行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。[10.2、16.7.1参照]

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分又はフルオロウラシルに対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中の患者及び投与中止後7日以内の患者［1.2、8.1、10.1参照］
2.3 重篤な腎障害のある患者［9.2.1、16.6.1参照］
2.4 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3．組成・性状
3.1 組成

販売名	ゼローダ錠300
有効成分	1錠中 カペシタビン300mg
添加剤	無水乳糖、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、酸化チタン

3.2 製剤の性状

販売名		ゼローダ錠300
剤形		フィルムコーティング錠
色調		白色
外形	平面	
	側面	
長径		約13.4mm
短径		約7.1mm
厚さ		約4.8mm
質量		約385mg
識別コード		ゼローダ300

4．効能又は効果
○手術不能又は再発乳癌
○結腸・直腸癌
○胃癌

5．効能又は効果に関連する注意
〈手術不能又は再発乳癌〉
5.1 本剤の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。
5.2 単剤投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法の増悪若しくは再発例に限る。
5.3 併用療法に関して、初回化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

＊6．用法及び用量
手術不能又は再発乳癌にはA法又はB法を使用し、ラパチニブトシル酸塩水和物と併用する場合にはC法を使用する。結腸・直腸癌における補助化学療法にはB法を使用し、オキサリプラチンと併用する場合にはC法を使用する。治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌には他の抗悪性腫瘍剤との併用でC法又はE法を使用する。直腸癌における補助化学療法で放射線照射と併用する場合にはD法を使用する。胃癌には白金製剤との併用でC法を使用する。

A法：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、21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。

体表面積	1回用量
1.31m^{2}未満	900mg
1.31m^{2}以上1.64m^{2}未満	1,200mg
1.64m^{2}以上	1,500mg

B法：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
1.33m^{2}未満	1,500mg
1.33m^{2}以上1.57m^{2}未満	1,800mg
1.57m^{2}以上1.81m^{2}未満	2,100mg
1.81m^{2}以上	2,400mg

C法：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

D法：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、5日間連日経口投与し、その後2日間休薬する。これを繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

体表面積	1回用量
1.31m^{2}未満	900mg
1.31m^{2}以上1.64m^{2}未満	1,200mg
1.64m^{2}以上	1,500mg

E法：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
1.31m^{2}未満	900mg
1.31m^{2}以上1.69m^{2}未満	1,200mg
1.69m^{2}以上2.07m^{2}未満	1,500mg
2.07m^{2}以上	1,800mg

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

＊**7.1** 各用法の開始用量（1回用量）は以下の体表面積あたりの用量から算出している。

・A法：825mg/m^2
・B法：1,250mg/m^2
・C法：1,000mg/m^2
・D法：825mg/m^2
・E法：800mg/m^2

7.2 休薬・減量について

7.2.1 B法及びC法において副作用が発現した場合には、以下の規定を参考にして休薬・減量を行うこと。なお、胃癌における術後補助化学療法においてGrade2の非血液毒性が発現した場合には、以下のGrade3の休薬・減量規定を参考にして休薬・減量を考慮すること。

休薬・減量の規定

NCIによる毒性のGrade判定[注]	治療期間中の処置	治療再開時の投与量
Grade1	休薬・減量不要	減量不要
Grade2 初回発現	Grade0-1に軽快するまで休薬	減量不要
2回目発現	Grade0-1に軽快するまで休薬	減量段階1
3回目発現	Grade0-1に軽快するまで休薬	減量段階2
4回目発現	投与中止・再投与不可	−
Grade3 初回発現	Grade0-1に軽快するまで休薬	減量段階1
2回目発現	Grade0-1に軽快するまで休薬	減量段階2
3回目発現	投与中止・再投与不可	−
Grade4 初回発現	投与中止・再投与不可あるいは治療継続が患者にとって望ましいと判定された場合は、Grade0-1に軽快するまで投与中断	減量段階2

上記の休薬・減量の規定に応じて減量を行う際、以下の用量を参考にすること。

・1,250mg/m^{2}相当量で投与を開始した場合の減量時の投与量

体表面積	1回用量	
	減量段階1	減量段階2
1.13m^{2}未満	900mg	600mg
1.13m^{2}以上1.21m^{2}未満	1,200mg	
1.21m^{2}以上1.45m^{2}未満		900mg
1.45m^{2}以上1.69m^{2}未満	1,500mg	
1.69m^{2}以上1.77m^{2}未満		1,200mg
1.77m^{2}以上	1,800mg	

・1,000mg/m^{2}相当量で投与を開始した場合の減量時の投与量

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

7.2.2 一旦減量した後に増量は行わないこと。

注）B法による国内臨床試験においてはNCI-CTC（Ver.2.0）によりGradeを判定した。手足症候群は以下の判定基準に従った。また、C法による国内臨床試験においては手足症候群も含めてCTCAE v3.0又はCTCAE v4.03によりGradeを判定した。

Grade	臨床領域	機能領域
1	しびれ、皮膚知覚過敏、ヒリヒリ・チクチク感、無痛性腫脹、無痛性紅斑	日常生活に制限を受けることはない症状
2	腫脹を伴う有痛性皮膚紅斑	日常生活に制限を受ける症状
3	湿性落屑、潰瘍、水疱、強い痛み	日常生活を遂行できない症状
該当する症状のGradeが両基準（臨床領域、機能領域）で一致しない場合は、より適切と判断できるGradeを採用する		

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

＊**7.3** 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、患者の状態やがん化学療法歴に応じて選択すること。[17.1.9-17.1.11参照]

〈胃癌における術後補助化学療法〉

7.4 本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤は、「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、患者の状態やがん化学療法歴に応じて選択すること。[17.1.12参照]

〈結腸癌及び胃癌における術後補助化学療法〉

7.5 投与期間が8コースを超えた場合の有効性及び安全性は確立していない。

8. 重要な基本的注意

8.1 テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中止後、本剤の投与を行う場合は、少なくとも7日以上の間隔をあけること。[1.2、2.2、10.1参照]

8.2 本剤投与中は定期的（特に投与初期は頻回）に臨床検査（血液検査、肝機能・腎機能検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.2、9.2.2、11.1.4-11.1.6、11.1.13参照]

＊**8.3** 感染症・出血傾向の発現又は悪化に十分注意すること。

8.4 治癒切除不能な進行・再発の胃癌、直腸癌における補助化学療法に本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書」[1),2)] 等）を熟読すること。

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 冠動脈疾患の既往歴のある患者

心障害があらわれるおそれがある。[11.1.3参照]

9.1.2 骨髄抑制のある患者

骨髄抑制が増強するおそれがある。[8.2、11.1.6参照]

9.1.3 消化管潰瘍又は出血のある患者

症状が悪化するおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重篤な腎障害のある患者

投与しないこと。[2.3、9.2.2参照]

9.2.2 腎障害のある患者（重篤な腎障害のある患者を除く）

副作用が重症化又は発現率が上昇するおそれがある。[8.2、9.2.1、16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

＊**9.4.2** 妊娠可能な女性患者には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

＊**9.4.3** パートナーが妊娠する可能性のある男性患者には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[15.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験で胚致死作用及び催奇形作用が報告されている。マウスにおいて、早期胚死亡、脳室拡張、骨格変異の増加、化骨遅延（198mg/kg/日以上　反復投与）、サルにおいて、流産、胚死亡（90mg/kg/日以上　反復投与）が報告されている。[2.4、9.4.2参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（マウス）において、乳汁への移行（198mg/kg 単回投与）が報告されている。

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。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。特に80歳以上の高齢者において、重症の下痢、嘔気、嘔吐等の発現率が上昇したとの報告がある。

10. 相互作用

本剤が肝チトクロームP450（CYP2C9）の酵素蛋白合成系に影響し、酵素活性が低下する可能性があるので、CYP2C9で代謝を受ける薬剤と併用する場合に併用薬剤の血中濃度が上昇するおそれがある。

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
テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤（ティーエスワン）［1.2、2.2、8.1参照］	早期に重篤な血液障害や下痢、口内炎等の消化管障害等が発現するおそれがあるので、テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤投与中及び投与中止後7日以内は本剤を投与しないこと。	ギメラシルがフルオロウラシルの異化代謝を阻害し、血中フルオロウラシル濃度が著しく上昇する。

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
ワルファリンカリウム［1.3、16.7.1参照］	併用開始数日後から本剤投与中止後1ヶ月以内の期間に血液凝固能検査値異常、出血の発現が報告されている。定期的に血液凝固能検査（プロトロンビン時間、INR等）を行い、必要に応じて適切な処置を行うこと。	本剤が肝チトクロームP450（CYP2C9）の酵素蛋白合成系に影響し、酵素活性が低下している可能性が考えられている。
フェニトイン	フェニトインの血中濃度が上昇したとの報告があるので、フェニトインの血中濃度の変化に注意すること。	本剤が肝チトクロームP450（CYP2C9）の酵素蛋白合成系に影響し、酵素活性が低下している可能性が考えられている。
トリフルリジン・チピラシル塩酸塩配合剤	副作用が増強するおそれがある。	フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤の代謝に影響を及ぼす可能性がある。

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 脱水症状（頻度不明[注1)]）

激しい下痢（初期症状：腹痛、頻回の軟便等）があらわれ脱水症状まで至ることがある。このような症状があらわれた場合には、投与を中止し補液、電解質投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.2 手足症候群（Hand-foot syndrome）（頻度不明[注1)]）

手掌及び足底に湿性落屑、皮膚潰瘍、水疱、疼痛、知覚不全、有痛性紅斑、腫脹等の手足症候群があらわれることがある。

11.1.3 心障害（頻度不明[注1)]）

心筋梗塞、狭心症、律動異常、心停止、心不全、突然死、心電図異常（心房性不整脈、心房細動、心室性期外収縮等）等の心障害があらわれることがある。［9.1.1参照］

11.1.4 肝障害、黄疸（頻度不明[注1)]）

肝機能検査値異常、黄疸を伴う肝障害があらわれ、肝不全に至った症例も報告されている。なお、肝機能検査値異常を伴わない黄疸があらわれることが報告されている。［8.2参照］

11.1.5 腎障害（頻度不明）

腎機能検査値異常を伴う腎障害があらわれることがある。［8.2参照］

＊11.1.6 骨髄抑制（頻度不明[注1)]）

汎血球減少、顆粒球減少等の骨髄抑制が、また、骨髄抑制の持続により易感染症、敗血症等があらわれることがある。［8.2、9.1.2参照］

11.1.7 口内炎（頻度不明[注1)]）

口内炎（粘膜炎、粘膜潰瘍、口腔内潰瘍等）があらわれることがある。有痛性の紅斑、口内潰瘍、舌潰瘍等が認められた場合には、投与を中止し適切な処置を行うこと。

11.1.8 間質性肺炎（頻度不明）

間質性肺炎（初期症状：咳嗽、息切れ、呼吸困難、発熱等）があらわれることがある。異常が認められた場合には投与を中止し、胸部X線等の検査を行い、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

11.1.9 重篤な腸炎（頻度不明）

出血性腸炎、虚血性腸炎、壊死性腸炎等があらわれることがある。激しい腹痛・下痢・血便等の症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.10 重篤な精神神経系障害（白質脳症等）（頻度不明）

歩行障害、麻痺、錐体外路症状、失調、協調運動障害、平衡障害、構音障害、意識障害、嗜眠、錯乱、健忘、指南力低下、知覚障害、尿失禁等があらわれることがある。また、このような症状が白質脳症等の初期症状としてあらわれることがある。

11.1.11 血栓塞栓症（頻度不明）

深部静脈血栓症、脳梗塞、肺塞栓症等があらわれることがある。

11.1.12 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）

11.1.13 溶血性貧血（頻度不明）［8.2参照］

11.2 その他の副作用

11.2.1 単剤療法における報告

	10%以上[注2)]	10%未満[注2)]	頻度不明[注1)]
精神神経系		味覚異常、頭痛、浮動性めまい	不眠症、うつ病、錯感覚
消化器	悪心（33.2%）、食欲不振（30.5%）、嘔吐	便秘、腹痛、上腹部痛、口唇炎	消化不良、鼓腸、食道炎、十二指腸炎、胃腸出血、胃炎、口内乾燥、軟便、口渇、胃不快感
循環器			胸痛、下肢浮腫、心筋症、心筋虚血、頻脈
呼吸器		咳嗽	呼吸困難
血液	赤血球数減少（26.2%）、白血球数減少（24.8%）、リンパ球数減少（21.5%）、ヘモグロビン減少	ヘマトクリット減少、血小板数減少、単球数増加、プロトロンビン時間延長、好中球数減少	貧血
皮膚	色素沈着障害	発疹、脱毛症	爪の異常（爪甲離床症、脆弱爪、爪変色、爪ジストロフィー等）、紅斑性皮疹、皮膚亀裂、光線過敏、放射線照射リコール症候群、皮膚乾燥、剥脱性皮膚炎、皮膚落屑、そう痒症、皮膚炎
眼			眼障害（結膜炎、角膜炎、眼刺激等）、流涙増加
肝臓・腎臓	血中ビリルビン増加（24.2%）、AST増加、LDH増加、ALT増加、Al-P増加	尿沈渣陽性、蛋白尿、BUN増加、尿中ブドウ糖陽性	肝機能異常、血中クレアチニン増加
その他	倦怠感、体重減少、発熱、血中ブドウ糖増加	鼻咽頭炎、体重増加、疲労、背部痛、血中アルブミン減少、関節痛、血圧上昇	無力症、脱力、四肢痛、電解質異常、胸痛、筋痛、高トリグリセリド血症

11.2.2 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与時における報告

	10%以上[注3)]	10%未満[注3)]	頻度不明[注1)]
精神神経系	神経毒性（末梢性感覚ニューロパシー、末梢性運動ニューロパシー等）（93.9%）、味覚異常（32.3%）、神経痛	浮動性めまい、頭痛、不眠症	錯感覚、異常感覚、感覚鈍麻
消化器	悪心（82.9%）、食欲不振（75.0%）、嘔吐（40.9%）、便秘、腹痛	口唇炎、胃不快感、下腹部痛、歯周病、歯痛、歯肉出血、上腹部痛、齲歯、歯肉炎	消化不良、口内乾燥
呼吸器	鼻出血	鼻漏、発声障害、鼻粘膜障害、咽喉痛、しゃっくり	呼吸困難
血液	好中球数減少（66.5%）、血小板数減少（35.4%）、白血球数減少	ヘモグロビン減少、貧血、リンパ球数減少	発熱性好中球減少症
皮膚	色素沈着障害（35.4%）、発疹	爪の障害、脱毛症、爪囲炎、蕁麻疹、皮膚乾燥、そう痒症	
眼		流涙増加、霧視	
肝臓・腎臓	蛋白尿、AST増加、肝機能異常	血尿、ALT増加、血中ビリルビン増加、Al-P増加、γ-GTP増加、血中アルブミン減少	
その他	疲労（57.9%）、注射部位反応（疼痛、血管炎、紅斑、腫脹等）（40.9%）、過敏症、倦怠感、体重減少	背部痛、胸部不快感、潮紅、膀胱炎、高血圧、発熱、上気道感染（鼻咽頭炎等）、四肢痛、浮腫、関節痛、筋骨格痛、起立性低血圧、血中リン減少、CRP増加、頻脈	無力症、温度変化不耐症、低カリウム血症、顎痛、低ナトリウム血症、悪寒、粘膜の炎症、口腔カンジダ症、疼痛、高トリグリセリド血症

注1）国内外の臨床試験及び自発報告で報告され、頻度を算出できない副作用

注2）A法若しくはB法で実施した国内臨床試験（固形癌に対する国内第Ⅰ相臨床試験［JO14865試験］、進行・再発乳癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験［JO15151試験、JO15154試験、JO15155試験、JO16526試験］、進行・再発胃癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験［JO15152試験］、進行・再発結腸・直腸癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験［JO15153試験］、進行・転移性結腸・直腸癌に対する国内第Ⅱ相臨床試験［JO15951試験］）の集計

注3）C法で実施した国内臨床試験（進行・転移性結腸・直腸癌に対する国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験［JO19380試験］、StageⅡ及びⅢの胃癌の治癒切除施行後の患者に対する国内第Ⅱ相臨床試験［MO28223試験］）の集計

14．適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15．その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

フルオロウラシルの異化代謝酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ（DPD）欠損等の患者がごくまれに存在し、このような患者にフルオロウラシル系薬剤を投与した場合、投与初期に重篤な副作用（口内炎、下痢、血液障害、神経障害等）が発現するとの報告がある。

＊15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤の代謝物である5-FUについて、酵母を用いた検討において、遺伝子突然変異誘発作用を示すことが報告されている[3)]。［9.4.3参照］

16．薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 A法で投与した場合の血漿中濃度

固形癌患者12名にカペシタビン829mg/m^2[注1)]を食後に単回経口投与したとき、カペシタビン、5'-DFCR、5'-DFUR及び5-FUは、投与後1.1～1.3時間でC_{max}に到達し、半減期0.4～0.8時間で減少した。5-FUのAUC_{last}は、5'-DFURの約1/20であった[4)]。

A法で投与した場合の薬物動態パラメータの比較（n=12）

化合物	T_{max}（h）	C_{max}（μg/mL）	AUC_{last}（μg·h/mL）	$t_{1/2}$（h）
カペシタビン	1.1±0.7	4.85±3.74	4.77±2.51	0.42±0.70
5'-DFCR	1.3±0.7	5.35±3.04	9.63±4.25	0.79±0.19
5'-DFUR	1.3±0.7	4.33±2.09	6.96±1.66	0.67±0.11
5-FU	1.3±0.7	0.25±0.18	0.39±0.20	0.69±0.17

mean±SD

また固形癌患者16名に251～1,255mg/m^2[注1)]の投与量で、カペシタビン及び各代謝物のC_{max}、AUC_{last}は投与量に比例して増加し、初回投与後のカペシタビン及び各代謝物の体内動態は線形性を示すことが示唆された[5)]。

注1）承認された用法・用量は体表面積にあわせてA法及びD法では1回900～1,500mgを、B法では1回1,500～2,400mgを、C法では1回1,200～2,100mgを、E法では1回900～1,800mgを1日2回である。

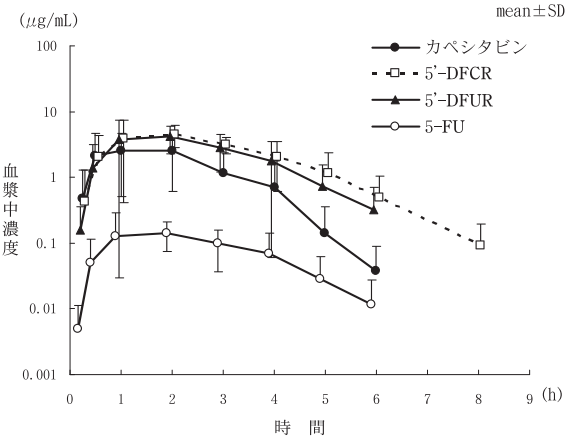
16.1.2 B法で投与した場合の血漿中濃度

結腸・直腸癌患者20名にカペシタビン1,250mg/m^{2}を食後1日2回連日経口投与したときの投与1日目[注2)]のカペシタビン、5'-DFCR、5'-DFUR及び5-FUの血漿中濃度は、投与後1.7～2.3時間でC_{max}に到達し、半減期0.55～0.81時間で減少した。投与1日目の5-FUのAUC_{last}は、5'-DFURの約1/30であった。投与14日目の薬物動態パラメータは5-FUを除き、初回投与後の値とほぼ同様であった[6)]。

注2）投与1日目は1,250mg/m^{2}を朝食後に1日1回経口投与した。

カペシタビン1,250mg/m^{2}経口投与1日目の血漿中濃度推移（n=20）

mean±SD



B法で投与した場合の薬物動態パラメータの比較

化合物	C_{max}（μg/mL）		AUC_{last}（μg·h/mL）		n	
	1日目	14日目	1日目	14日目	1日目	14日目
カペシタビン	4.80±1.75	4.19±2.55	6.91±2.40	6.14±1.92	20	19
5'-DFCR	5.95±2.50	5.20±1.90	15.1±4.31	14.1±4.58	20	19
5'-DFUR	6.02±2.49	6.59±2.83	12.8±3.74	13.0±3.31	20	19
5-FU	0.22±0.12	0.38±0.21	0.45±0.18	0.71±0.23	20	19

mean±SD

16.3 分布

16.3.1 組織内移行性

マウス及びサルに^{14}C標識カペシタビンをそれぞれ198mg/kg及び54mg/kgの用量で単回経口投与したとき、放射能は速やかに吸収された後、体内に広く分布したが、投与後24時間までにそのほとんどが体内より消失した。本薬の吸収、代謝、排泄に関与する消化管、肝臓、腎臓における放射能は高かったが、放射能の脳への移行は低かった[7]。妊娠マウスに^{14}C標識カペシタビン（198mg/kg）を単回経口投与したとき、放射能の胎児への移行が認められた[8]。

16.3.2 腫瘍選択的5-FUの生成

ヒト結腸癌HCT116、CXF280及びCOLO205株（カペシタビン感受性）担癌ヌードマウスに本薬（経口投与）、ドキシフルリジン（5'-DFUR、経口投与）及び5-FU（腹腔内投与）を等毒性用量（長期投与時の最大耐量）投与し、経時的に腫瘍組織、筋肉及び血漿中の5-FU量を測定した。本薬投与マウスで腫瘍組織に選択的に高濃度の5-FUが検出された。腫瘍組織5-FU AUCは筋肉及び血漿中の5-FU AUCに比べ本薬投与でそれぞれ22倍及び114～209倍、5'-DFUR投与でそれぞれ6倍及び21～34倍高い値を示した。一方、5-FU投与では、5-FUは腫瘍組織ばかりでなく筋肉及び血漿中にも同様に分布した。本薬投与マウスの腫瘍組織5-FU AUCは5'-DFUR及び5-FU投与マウス腫瘍組織5-FU AUCに比べ、それぞれ3.6～4.3倍及び16～35倍高い値を示した[9]。

16.4 代謝

カペシタビンはカルボキシルエステラーゼにより5'-DFCRに代謝され、さらにシチジンデアミナーゼにより5'-DFURへ変換される。5'-DFURはピリミジンヌクレオシドホスホリラーゼ（PyNPase）（ヒトの場合チミジンホスホリラーゼ、げっ歯類の場合ウリジンホスホリラーゼが関与）により5-FUに変換される[10]。

16.5 排泄

結腸・直腸癌患者20名にカペシタビン1,250mg/m^{2}を経口投与したとき、投与後24時間までに投与量の69～80%に相当する量が尿中へ排泄された。このうち未変化体の尿中排泄率は約3%と低値を示し、FBALは約50%を示した[6]。

固形癌患者6名に^{14}Cで標識したカペシタビン水溶液2,000mgを食後単回経口投与したとき、7日目までの尿中累積排泄率は投与量の96%に相当し、投与量のほとんどが尿中に排泄された。尿中排泄は、大部分（平均84%）が投与後12時間以内に排泄され、約144時間で完了した。尿中で認められたカペシタビンの代謝物は5'-DFCR、5'-DFUR、5-FU、FUH_2、FUPA及びFBALであり、また血漿中に認められた代謝物は5'-DFCR、5'-DFUR、5-FU、FUH_2及びFBALであった。血漿中及び尿中における総放射能と各化合物の合計がほぼ同様であったことから、血漿中及び尿中に未知代謝物が存在する可能性は低いことが示唆された[11]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

固形癌患者27名の腎機能をクレアチニン・クリアランスによって、正常（>80mL/min）、腎機能障害軽度（51～80mL/min）、中等度（30～50mL/min）及び高度（<30mL/min）に分類し、カペシタビン1,255mg/m^{2}[注1)]を経口投与した際のカペシタビンとその代謝物のAUC_{inf}は以下のとおりであった[12]（外国人データ）。[2.3、9.2.2参照]

腎機能障害度別のカペシタビン及び代謝物のAUC_{inf}（μg·h/mL）

化合物	クレアチニン・クリアランス（mL/min）			
	>80 n=6	51-80 n=8	30-50 n=6	<30 n=4
カペシタビン	6.24±2.06	5.98±3.06	7.88±4.32	7.79±4.43
5'-DFCR	11.6±4.12	12.4±2.25	13.5±7.18	12.0±2.09
5'-DFUR	13.7±2.62	13.8±3.57	19.4±7.16	23.4±5.38
5-FU	0.87±0.45	0.57±0.17	0.78±0.27	1.07±0.43
FBAL	39.6±14.6	42.6±12.8	73.5±28.2	142±53.2

mean±SD

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ワルファリン

固形癌患者4名にカペシタビン2,500mg/m^2/日を食後1日2回、2週間経口投与、1週間休薬を1コースとした間欠投与を3コース行う前後でそれぞれワルファリンナトリウム20mgを経口投与した。カペシタビン投与前と比較して投与後におけるS-ワルファリン（光学異性体のS体）のAUC_{inf}は57%、INRは91%増加した[13]（外国人データ）。[1.3、10.2参照]

16.7.2 その他

ヒト肝ミクロゾーム画分を用いてカペシタビン、5'-DFCR、5'-DFUR、5-FU及びFBALの薬物代謝酵素系（CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4）への影響を*in vitro*で検討した。その結果、カペシタビンは日本人において推定される血中非結合型薬物濃度（約0.007mM、2.5μg/mL）の14倍に相当する濃度（0.1mM、約36μg/mL）では阻害は認められなかったが、280倍に相当する高濃度（2mM、約700μg/mL）においてCYP2C9、CYP2E1を50%近く阻害した。一方、代謝物については薬物代謝酵素系への直接的な阻害は認められなかった[14]。

固形癌患者12名にカペシタビン1,250mg/m^{2}を食後水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウムを含む制酸剤と併用投与したとき、カペシタビン及び5'-DFCRのC_{max}は単独投与時と比較して約20%上昇したものの、その他の代謝物に影響は認められなかった[15]（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈手術不能又は再発乳癌〉

17.1.1 国内前期第Ⅱ相臨床試験

前治療1レジメンまでの進行・再発乳癌患者に本剤を投与する試験を実施した（825mg/m^2 1日2回、21日間投与・7日間休薬）。有効性解析対象例22例に対する奏効率は45.5%（10/22）であった[16]。副作用は19/23例（82.6%）に発現した。主な副作用は、総ビリルビン上昇10例(43.5%)、赤血球減少10例(43.5%)、皮膚色素沈着7例(30.4%)、LDH上昇7例（30.4%）、白血球減少7例（30.4%）等であった。

17.1.2 国内後期第Ⅱ相臨床試験

前治療1レジメンまでの進行・再発乳癌患者に本剤を投与する試験を実施した（825mg/m^2 1日2回、21日間投与・7日間休薬）。有効性解析対象例46例に対する奏効率は28.3%（13/46）であった[17]。副作用は50/50例（100.0%）に発現した。主な副作用は、手足症候群33例（66.0%）、赤血球減少26例（52.0%）、白血球減少25例（50.0%）、リンパ球減少25例（50.0%）、顆粒球減少19例（38.0%）、ビリルビン値上昇17例（34.0%）等であった。

17.1.3 国内後期第Ⅱ相臨床試験

ドセタキセル無効の進行・再発乳癌患者に本剤を投与する試験を実施した（825mg/m^2 1日2回、21日間投与・7日間休薬）。有効性解析対象例55例に対する奏効率は20.0%（11/55）であった[18]。副作用は58/60例（96.7%）に発現した。主な副作用は、手足症候群36例（60.0%）、AST上昇29例（48.3%）、リンパ球減少26例（43.3%）、LDH上昇26例（43.3%）、赤血球減少25例（41.7%）、食欲不振24例（40.0%）、悪心22例（36.7%）、Al-P上昇18例（30.0%）、白血球減少18例（30.0%）、ビリルビン値上昇18例（30.0%）、顆粒球減少18例（30.0%）等であった。

17.1.4 国内第Ⅱ相臨床試験

タキサン系薬剤（パクリタキセル又はドセタキセル）無効の進行・再発乳癌患者に本剤を投与する試験を実施した（1,250mg/m^2 1日2回、14日間投与・7日間休薬）。有効性解析対象例32例に対する奏効率は21.9%（7/32）であった[19]。副作用は35/35例（100.0%）に発現した。主な副作用は、手足症候群29例（82.9%）、悪心19例（54.3%）、食欲不振18例（51.4%）、口内炎16例（45.7%）、下痢14例（40.0%）、嘔吐11例（31.4%）等であった。

17.1.5 海外第Ⅱ相臨床試験

パクリタキセル無効の進行・再発乳癌患者に本剤を投与する試験を実施した（1,250mg/m^2 1日2回、14日間投与・7日間休薬）。有効性解析対象例135例に対する奏効率は20.0%（27/135）であった[20]。副作用は150/162例（92.6%）に発現した。主な副作用は、手足症候群91例（56.2%）、下痢88例（54.3%）、悪心84例（51.9%）、嘔吐60例（37.0%）、疲労59例（36.4%）等であった。

17.1.6 海外第Ⅱ相臨床試験

パクリタキセル又はドセタキセル無効の進行・再発乳癌患者に本剤を投与する試験を実施した（1,250mg/m^2 1日2回、14日間投与・7日間休薬）。有効性解析対象例69例に対する奏効率は24.6%（17/69）であった[21]。副作用は66/74例（89.2%）に発現した。主な副作用は、手足症候群46例（62.2%）、下痢43例（58.1%）、悪心41例（55.4%）、嘔吐27例（36.5%）、口内炎25例（33.8%）等であった。

〈結腸癌における術後補助化学療法〉

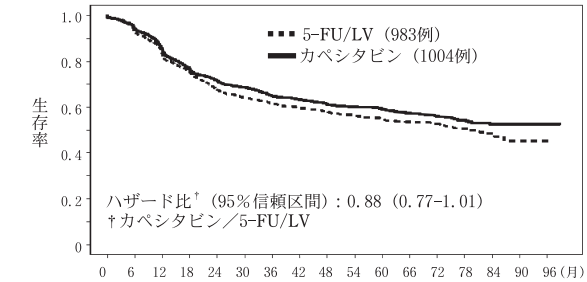
17.1.7 海外第Ⅲ相臨床試験

外科的切除が実施されたDukes Cの結腸癌患者（1,987例）を対象に、フルオロウラシル・ホリナート療法（5-FU/LV療法、Mayoレジメン[注1)]）又は本剤を単独投与する試験を実施した（本剤：1,250mg/m^2 1日2回、14日間投与・7日間休薬）。その結果、無病

生存期間、無再発生存期間、全生存期間において、本剤の5-FU/LV療法に対する非劣性が確認された[22),23)]。

注1）本試験における5-FU/LV療法は国内で承認されているレボホリナート・フルオロウラシル療法及びレボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法の用法・用量とは異なる。

無病生存期間のKaplan-Meier曲線

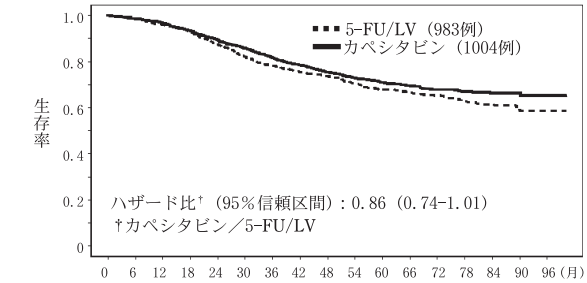


<リスク集合の大きさ>

5-FU/LV	983	902	801	720	640	596	562	522	492	453	378	301	227	136	73	10	2
カペシタビン	1004	928	836	748	696	658	609	574	532	497	432	332	228	137	66	8	3

カットオフ日：2007年6月4日

全生存期間のKaplan-Meier曲線



<リスク集合の大きさ>

5-FU/LV	983	964	934	903	850	795	753	724	700	659	614	550	417	258	165	46	26
カペシタビン	1004	983	964	929	888	849	808	769	735	702	665	581	434	280	174	55	36

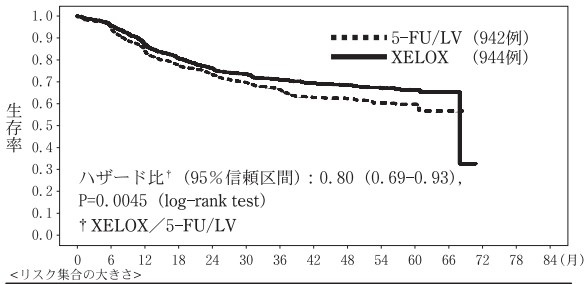
カットオフ日：2007年6月4日

副作用は本剤群では868/995例（87.2%）に発現した。主な副作用は、手足症候群594例（59.7%）、下痢458例（46.0%）、悪心326例（32.8%）等であった（カットオフ日：2004年4月1日）。

17.1.8 海外第Ⅲ相臨床試験

外科的切除が実施されたDukes Cの結腸癌患者（1,886例）を対象に、フルオロウラシル・ホリナート療法（5-FU/LV療法、Mayoレジメン[注1)]又はRoswell Parkレジメン）又はXELOX療法（本剤とオキサリプラチン併用）を行う試験を実施した（本剤：1,000mg/m^2 1日2回、14日間投与・7日間休薬）。その結果、無病生存期間においてXELOX療法の5-FU/LV療法に対する優越性が確認された[24)]。

無病生存期間のKaplan-Meier曲線

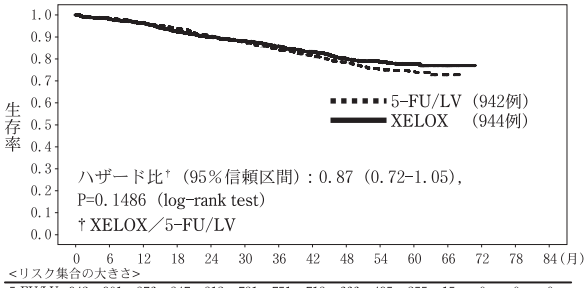


<リスク集合の大きさ>

5-FU/LV	942	855	753	689	650	606	573	529	438	320	135	2	0	0	0
XELOX	944	862	782	720	673	641	613	589	497	362	182	7	0	0	0

カットオフ日：2009年4月30日

全生存期間のKaplan-Meier曲線



<リスク集合の大きさ>

5-FU/LV	942	901	876	847	812	781	751	718	666	495	255	15	0	0	0
XELOX	944	898	873	832	804	787	764	733	679	543	284	28	0	0	0

カットオフ日：2009年4月30日

副作用はXELOX療法では920/938例（98.1%）に発現した。主な副作用は、悪心619例（66.0%）、下痢566例（60.3%）、嘔吐405例（43.2%）、錯感覚338例（36.0%）、疲労324例（34.5%）、末梢性ニューロパチー278例（29.6%）、手足症候群278例（29.6%）等であった（カットオフ日：2009年4月30日）。

〈治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌〉

17.1.9 国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験

進行・転移性結腸・直腸癌患者を対象にXELOX療法（本剤とオキサリプラチン併用）、XELOX＋BV療法（XELOX療法とベバシズマブ併用）を行う試験を実施した（本剤：1,000mg/m^2 1日2回、14日間投与・7日間休薬）。進行・転移性結腸・直腸癌患者に対するXELOX療法の奏効率は66.7%（4/6）であり、XELOX＋BV療法の奏効率は71.9%（41/57）であった。また、XELOX＋BV療法の無増悪生存期間（PFS）の中央値は336.0日（95%信頼区間：293-380日）であった[25)]。副作用はXELOX療法では6/6例（100.0%）、XELOX＋BV療法では58/58例（100.0%）に発現した。主な副作用は、XELOX療法では悪心6例（100.0%）、末梢性感覚ニューロパシー6例（100.0%）、食欲不振5例（83.3%）、下痢4例（66.7%）、手足症候群4例（66.7%）、疲労4例（66.7%）、発疹3例（50.0%）、好中球数減少3例（50.0%）、しゃっくり3例（50.0%）等であり、XELOX + BV療法では末梢性感覚ニューロパシー54例（93.1%）、食欲不振50例（86.2%）、疲労48例（82.8%）、手足症候群44例（75.9%）、悪心43例（74.1%）、色素沈着障害34例（58.6%）、下痢32例（55.2%）、口内炎31例（53.4%）、好中球数減少29例（50.0%）等であった。[7.3参照]

17.1.10 海外第Ⅲ相臨床試験

転移性結腸・直腸癌患者2,035例を対象に、オキサリプラチン・フルオロウラシル・ホリナート療法（FOLFOX4療法）、FOLFOX4療法＋プラセボ（P）、FOLFOX4＋ベバシズマブ（BV）療法、XELOX療法、XELOX療法＋P、XELOX＋BV療法を行う試験を実施した（本剤：1,000mg/m^2 1日2回、14日間投与・7日間休薬）。無増悪生存期間（PFS）を主要評価項目、全生存期間（OS）を副次的評価項目とした。その結果、FOLFOX4療法に対するXELOX療法の非劣性が主要解析及び副次的解析で認められた[26)]。

FOLFOX4療法に対するXELOX療法の非劣性解析結果

主要解析			
評価[注2)]項目	FOLFOX4/FOLFOX4＋P/FOLFOX4＋BV（N＝937）	XELOX/XELOX＋P/XELOX＋BV（N＝967）	ハザード比（97.5%CI）
	中央値（日）	中央値（日）	
PFS	259.0	241.0	1.05（0.94；1.18）
OS	594.0[注3)]	600.0	1.00（0.88；1.13）
副次的解析			
評価[注2)]項目	FOLFOX4/FOLFOX4＋P（N＝620）	XELOX/XELOX＋P（N＝630）	ハザード比（97.5%CI）
	中央値（日）	中央値（日）	
PFS	241.0	220.0	1.06（0.92；1.22）
OS	565.0[注4)]	572.0	1.01（0.87；1.17）

注2）PFSカットオフ日：2006年1月31日、OSカットオフ日：2007年1月31日

注3）解析対象集団の例数は939例

注4）解析対象集団の例数は622例

また、化学療法（FOLFOX4＋P/XELOX＋P）に対する化学療法＋BV療法の優越性が主要解析で認められ、XELOX療法に対するXELOX＋BV療法の優越性が副次的解析で認められた。

化学療法に対する化学療法＋BV療法及びXELOX療法に対するXELOX＋BV療法の優越性解析結果

主要解析			
評価[注2)]項目	FOLFOX4＋P/XELOX＋P（N＝701） 中央値（日）	FOLFOX4＋BV/XELOX＋BV（N＝699） 中央値（日）	ハザード比 P値（log-rank test）
PFS	244.0	285.0	0.83 P＝0.0023
OS	606.0	646.0	0.89 P＝0.0769
副次的解析			
評価[注2)]項目	XELOX＋P（N＝350） 中央値（日）	XELOX＋BV（N＝350） 中央値（日）	ハザード比 P値（log-rank test）
PFS	225.0	282.0	0.77 P＝0.0026
OS	584.0	650.0	0.84 P＝0.0698

副作用はXELOX療法（XELOX療法、XELOX療法＋P）では642/655例（98.0%）、XELOX＋BV療法では349/353例（98.9%）に発現した。主な副作用は、XELOX療法では下痢414例（63.2%）、悪心395例（60.3%）、嘔吐262例（40.0%）、錯感覚240例（36.6%）、疲労238例（36.3%）、手足症候群198例（30.2%）等であり、XELOX＋BV療法では悪心226例（64.0%）、下痢220例（62.3%）、嘔吐157例（44.5%）、手足症候群139例（39.4%）、錯感覚131例（37.1%）、疲労127例（36.0%）等であった（カットオフ日：2006年1月31日）。[7.3参照]

17.1.11 海外第Ⅲ相臨床試験

イリノテカン・フルオロウラシル・ホリナート療法の治療歴がある転移性結腸・直腸癌患者627例を対象に、オキサリプラチン・フルオロウラシル・ホリナート療法（FOLFOX4療法）とXELOX療法を比較する試験を実施した（本剤：1,000mg/m^2 1日2回、14日間投与・7日間休薬）。無増悪生存期間（PFS）を主要評価項目、全生存期間（OS）を副次的評価項目とした。その結果、FOLFOX4療法に対するXELOX療法の非劣性が認められた[27]。

FOLFOX4療法に対するXELOX療法の非劣性解析結果

評価[注5)]項目	FOLFOX4（N＝252） 中央値（日）	XELOX（N＝251） 中央値（日）	ハザード比 (95%CI)
PFS	168.0	154.0	1.03（0.87；1.24）
OS	402.0	393.0[注6)]	1.05（0.88；1.27）

注5）PFSカットオフ日：2006年8月31日、OSカットオフ日：2007年2月28日

注6）解析対象集団の例数は252例

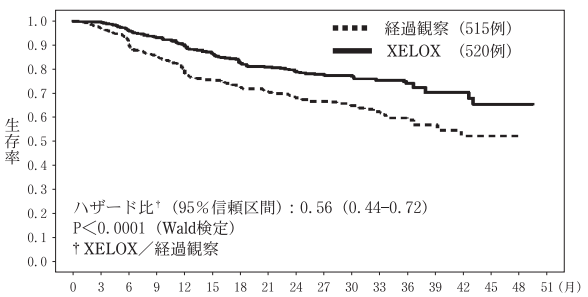
副作用はXELOX療法では302/311例（97.1%）に発現した。主な副作用は、悪心181例（58.2%）、下痢169例（54.3%）、嘔吐131例（42.1%）、疲労113例（36.3%）、錯感覚103例（33.1%）等であった（カットオフ日：2006年8月31日）。[7.3参照]

〈胃癌における術後補助化学療法〉

17.1.12 海外第Ⅲ相臨床試験

外科的切除が実施されたStageⅡ/Ⅲの胃癌患者（1,035例）を対象に、経過観察とXELOX療法（本剤とオキサリプラチン併用）を比較する試験を実施した（本剤：1,000mg/m^2 1日2回、14日間投与・7日間休薬）。無病生存期間を主要評価項目、全生存期間を副次的評価項目とした。その結果、経過観察に対するXELOX療法の優越性が認められた[28),29)]。

無病生存期間のKaplan-Meier曲線

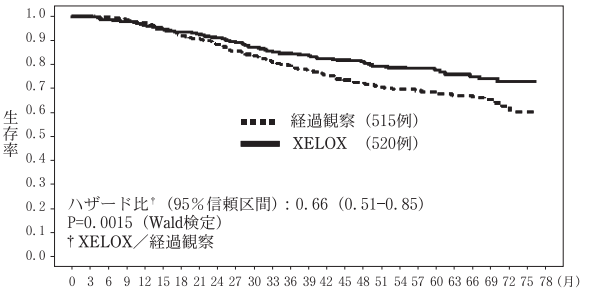


<リスク集合の大きさ>

経過観察	515	442	415	388	353	332	289	255	211	188	148	120	58	25	22	20	6	0
XELOX	520	462	442	425	409	379	332	295	246	218	166	147	73	31	30	25	10	0

カットオフ日：2010年9月24日

全生存期間のKaplan-Meier曲線



<リスク集合の大きさ>

経過観察	515	473	460	453	443	431	415	407	395	379	369	352	344	329	316	284	247	222	194	163	137	107	81	60	33	8	0
XELOX	520	481	468	461	452	439	434	426	418	405	392	382	376	369	361	333	294	246	220	200	169	126	92	67	42	11	0

カットオフ日：2012年11月22日

副作用はXELOX療法では488/496例（98.4%）に発現した。主な副作用は、悪心326例（65.7%）、好中球減少症300例（60.5%）、食欲減退292例（58.9%）、末梢性ニューロパチー276例（55.6%）、下痢230例（46.4%）、嘔吐189例（38.1%）、疲労152例（30.6%）等であった（カットオフ日：2010年9月24日）。[7.4参照]

18．薬効薬理

18.1 作用機序

本薬は消化管より未変化体のまま吸収され、肝臓でカルボキシルエステラーゼにより5'-DFCRに代謝される。次に主として肝臓や腫瘍組織に存在するシチジンデアミナーゼにより5'-DFURに変換される。更に、腫瘍組織に高レベルで存在するチミジンホスホリラーゼにより活性体である5-FUに変換され抗腫瘍効果を発揮する[30)]。5-FUはFdUMPに代謝され、チミジル酸合成酵素及び5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸と不活性複合体を形成する。その結果チミジル酸合成を抑制することにより、DNA合成を阻害する。また、5-FUはFUTPに代謝され、UTPの代わりにRNAに取り込まれてF-RNAを生成し、リボソームRNA及びメッセンジャーRNAの機能を障害すると考えられている[31)]。

18.2 抗腫瘍効果

可移植性ヒト乳癌（ZR-75-1、MCF-7、MAXF401、MX-1）、ヒト結腸癌（CXF280、HCT116、LoVo、COLO205）及びヒト胃癌（MKN28、MKN45、GXF97）担癌ヌードマウスに対して抗腫瘍効果が認められた[32)]。また、他の抗悪性腫瘍剤との併用により、抗腫瘍効果の増強が認められた[33),34)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：カペシタビン（Capecitabine）（JAN）

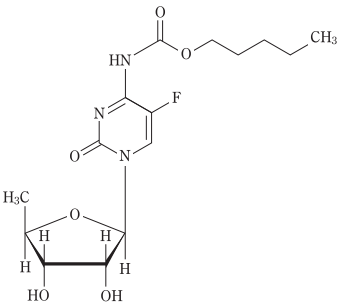
化学名：(+)-pentyl 1-(5-deoxy-β-D-ribofuranosyl)-5-fluoro-1,2-dihydro-2-oxo-4-pyrimidinecarbamate

分子式：$C_{15}H_{22}FN_3O_6$

分子量：359.35

性　状：白色の粉末。メタノールに極めて溶けやすく、ベンジルアルコール又はエタノール（99.5）に溶けやすく、水にやや溶けにくい。

構造式：



融　点：約120℃（分解）

20．取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後は湿気を避けて保存すること。

22．包装

56錠（PTP14錠×4、乾燥剤入り）

140錠（PTP14錠×10、乾燥剤入り）

＊23．主要文献

1）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：カペシタビン（進行性胃癌）
2）医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：カペシタビン（直腸癌における補助化学療法）
3）Cavaliere A，et al．Tumori．1990;76:179-81．
4）日本人患者における薬物動態（国内前期臨床第2相試験）（2003年4月16日承認、申請資料概要へ．3-2）
5）日本人患者における薬物動態（国内臨床第1相試験）（2003年4月16日承認、申請資料概要へ．3-1）
6）Hyodo I，et al．Jpn J Clin Oncol．2006;36:410-7．
7）臓器、組織中濃度（2003年4月16日承認、申請資料概要へ．2-2-1）
8）胎児移行性（2003年4月16日承認、申請資料概要へ．2-2-3）
9）カペシタビンの5-FUへの腫瘍選択的変換（2003年4月16日承認、申請資料概要ホ-1．3-2）
10）代謝経路（2003年4月16日承認、申請資料概要へ．2-3-1）
11）Judson IR，et al．Invest New Drugs．1999;17:49-56．
12）腎機能障害を伴う固形癌患者の薬物動態（2003年4月16日承認、申請資料概要へ．3-3-7）
13）Camidge R，et al．J Clin Oncol．2005;23:4719-25．
14）肝ミクロソーム薬物代謝酵素系に対する影響（2003年4月16日承認、申請資料概要へ．2-3-4）
15）Reigner B，et al．Cancer Chemother Pharmacol．1999;43:309-15．
16）進行・再発乳癌を対象とした前期第2相臨床試験（2003年4月16日承認、申請資料概要ト.1-2-1）
17）進行・再発乳癌を対象とした後期第2相臨床試験（2003年4月16日承認、申請資料概要ト.1-3-1）
18）ドセタキセル無効の進行・再発乳癌を対象とした後期第2相臨床試験（2003年4月16日承認、申請資料概要ト.1-3-2）
19）社内資料：タキサン系薬剤無効の乳癌を対象とした第2相臨床試験
20）Blum JL，et al．J Clin Oncol．1999;17:485-93．
21）社内資料：パクリタキセル又はドセタキセル無効の進行・再発乳癌を対象とした第2相臨床試験
22）Twelves C，et al．N Engl J Med．2005;352:2696-704．
23）社内資料：Dukes Cの結腸癌を対象とした術後補助化学療法の第3相臨床試験（単剤投与）
24）社内資料：Dukes Cの結腸癌を対象とした術後補助化学療法の第3相臨床試験（併用投与）
25）社内資料：進行・転移性結腸・直腸癌を対象とした第1/2相臨床試験
26）社内資料：転移性結腸・直腸癌を対象とした第3相臨床試験
27）社内資料：イリノテカン・フルオロウラシル・ホリナート療法の治療歴がある転移性結腸・直腸癌を対象とした第3相臨床試験
28）Bang YJ，et al．Lancet．2012;379:315-21．
29）Noh SH，et al．Lancet Oncol．2014;15:1389-96．
30）作用部位・作用機序（2003年4月16日承認、申請資料概要ホ-1．1-1）
31）Pinedo HM，et al．J Clin Oncol．1988;6:1653-64．
32）抗腫瘍効果（2003年4月16日承認、申請資料概要ホ-1．4-1）
33）Yanagisawa M，et al．Oncol Rep．2009;22:241-7．
34）Sawada N，et al．Oncol Rep．2007;18:775-8．

＊＊24．文献請求先及び問い合わせ先

チェプラファーム株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒101-0021　東京都千代田区外神田4丁目14-1
TEL：0120-772-073
https://www.cheplapharm.jp/

＊＊26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

チェプラファーム株式会社
東京都千代田区外神田４丁目１４-１

Ⓡ登録商標

＊2025年 8 月改訂（第12版、効能変更）
2025年 3 月改訂（第11版）

貯法：2～8℃で保存
有効期間：48箇月

＊最新の添付文書を参照すること。

日本標準商品分類番号
874291

承認番号	販売開始
30200AMX00425	2020年 5 月

抗悪性腫瘍剤－抗HER2[注1)]抗体
トポイソメラーゼⅠ阻害剤複合体
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注2)]
トラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）注

エンハーツ®点滴静注用100mg

ENHERTU® FOR INTRAVENOUS DRIP INFUSION

注1）HER2：Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2（ヒト上皮増殖因子受容体2型、別称：c-*erb*B-2）
注2）注意―医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 本剤は、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、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性（特に、間質性肺疾患の初期症状、投与中の注意事項、死亡に至った症例があること等に関する情報）を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 本剤の投与により間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例が報告されているので、呼吸器疾患に精通した医師と連携して使用すること。投与中は、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認、定期的な動脈血酸素飽和度（SpO_2）検査、胸部X線検査及び胸部CT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し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[7.2、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

1.3 本剤投与開始前に、胸部CT検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴がないことを確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。[9.1.1 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
	1バイアル中[注1)]	
エンハーツ点滴静注用100mg	トラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）[注2)]107mg	精製白糖482mg、L-ヒスチジン4.76mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物21.6mg、ポリソルベート80 1.61mg

注1）1バイアルあたりの配合量は過量充填量を含む。
注2）本剤を構成する抗体部分は、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	性状	pH[注3)]	浸透圧比[注3)]（生理食塩液対比）
エンハーツ点滴静注用100mg	白色～黄白色の塊又は粉末	5.1～5.9	1.2

注3）本剤1バイアルを日本薬局方注射用水5mLに溶解したとき。

＊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
○ ホルモン受容体陽性かつHER2低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌
○ 化学療法歴のあるHER2低発現の手術不能又は再発乳癌
○ がん化学療法後に増悪した*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
○ がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌

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 トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

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。

〈ホルモン受容体陽性かつHER2低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌〉

＊5.3 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、適応患者の選択を行うこと。[17.1.4 参照]

＊5.4 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。

＊5.5 HER2低発現及び超低発現の定義について、「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低発現又は超低発現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
[17.1.4 参照]

〈化学療法歴のあるHER2低発現の手術不能又は再発乳癌〉

5.6 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、適応患者の選択を行うこと。[17.1.5 参照]

5.7 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。

5.8 HER2低発現の定義について、「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低発現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
[17.1.5 参照]

〈がん化学療法後に増悪した*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

5.9 「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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.6 参照]

5.10 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。

5.11 本剤の術前・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。

®登録商標

5.12 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*(*ERBB2*)遺伝子変異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

〈がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

5.13 「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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。[17.1.7 参照]

5.14 トラスツズマブ(遺伝子組換え)を含む化学療法による治療歴のない患者における本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.15 本剤の一次治療及び二次治療における有効性及び安全性は確立していない。

5.16 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。

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、ホルモン受容体陽性かつHER2低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌、化学療法歴のあるHER2低発現の手術不能又は再発乳癌、がん化学療法後に増悪した*HER2*(*ERBB2*)遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

通常、成人にはトラスツズマブ　デルクステカン(遺伝子組換え)として1回5.4mg/kg(体重)を90分かけて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。

〈がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

通常、成人にはトラスツズマブ　デルクステカン(遺伝子組換え)として1回6.4mg/kg(体重)を90分かけて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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、次の基準を考慮して、休薬・減量・中止すること。[1.2、8.1-8.3、9.1.1-9.1.3、11.1.1-11.1.3 参照]

減量・中止する場合の投与量

効能又は効果	右記以外	がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌
通常投与量	5.4mg/kg	6.4mg/kg
一次減量	4.4mg/kg	5.4mg/kg
二次減量	3.2mg/kg	4.4mg/kg
中止	3.2mg/kgで忍容性が得られない場合、投与を中止する。	4.4mg/kgで忍容性が得られない場合、投与を中止する。

副作用に対する休薬、減量及び中止基準

副作用	程度[注)]	処置
間質性肺疾患	Grade 1の場合	投与を中止し、原則として再開しない。ただし、すべての所見が消失し、かつ治療上の有益性が危険性を大きく上回ると判断された場合のみ、1用量レベル減量して投与再開することもできる。再発した場合は、投与を中止する。
	Grade 2~4の場合	投与を中止する。
左室駆出率(ＬＶＥＦ)低下	40%≦LVEF≦45%　ベースラインからの絶対値の低下＜10%	休薬を考慮する。3週間以内に再測定を行い、LVEFを確認する。
	40%≦LVEF≦45%　ベースラインからの絶対値の低下≧10%かつ≦20%	休薬し、3週間以内に再測定を行い、LVEFのベースラインからの絶対値の低下＜10%に回復しない場合は、投与を中止する。
	LVEF＜40%又はベースラインからの絶対値の低下＞20%	休薬し、3週間以内に再測定を行い、再度LVEF＜40%又はベースラインからの絶対値の低下＞20%が認められた場合は、投与を中止する。
症候性うっ血性心不全		投与を中止する。
QT間隔延長	Grade 3の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 4の場合	投与を中止する。
Infusion reaction	Grade 1の場合	投与速度を50%減速する。 他の症状が出現しない場合は、次回以降は元の速度で投与する。
	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで投与を中断する。再開する場合は投与速度を50%減速する。次回以降も減速した速度で投与する。
	Grade 3又は4の場合	投与を中止する。
好中球数減少	Grade 3の場合	Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量又は同一用量で投与再開する。
	Grade 4の場合	Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
発熱性好中球減少症		回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
貧血	Grade 3の場合	Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後、同一用量で投与再開する。
	Grade 4の場合	Grade 2以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
血小板数減少	Grade 3の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。 7日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。 7日を過ぎてから回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 4の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬し、回復後、1用量レベル減量して投与再開する。
総ビリルビン増加	Grade 2の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。 7日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。 7日を過ぎてから回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 3の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。 7日以内に回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。 7日を過ぎてから回復した場合は、投与を中止する。
	Grade 4の場合	投与を中止する。

副作用	程度[注)]	処置
下痢又は大腸炎	Grade 3の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。 3日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。 3日を過ぎてから回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 4の場合	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 3の場合	Grade 1以下に回復するまで休薬する。 7日以内に回復した場合は、同一用量で投与再開する。 7日を過ぎてから回復した場合は、1用量レベル減量して投与再開する。
	Grade 4の場合	投与を中止する。

注)GradeはNCI-CTCAE ver.5.0に準じる。

8. 重要な基本的注意

8.1 間質性肺疾患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、臨床症状(呼吸状態、咳及び発熱等の有無)を十分に観察し、定期的に動脈血酸素飽和度(SpO_2)検査、胸部X線検査及び胸部CT検査を行うこと。また、必要に応じて、血清マーカー(KL-6等)、動脈血酸素分圧(PaO_2)、肺胞気動脈血酸素分圧較差($A\text{-}aDO_2$)、肺拡散能力(DLco)等の検査を行うこと。なお、胸部CT検査等の読影については、呼吸器疾患の診断に精通した医師の助言を得ること。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指導すること。[1.2、7.2、9.1.1、11.1.1 参照]

8.2 左室駆出率(LVEF)が低下することがあるので、本剤投与開始前に患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて適宜心機能検査(心エコー等)を行い、患者の状態(LVEFの変動を含む)を十分に観察し、休薬、投与再開又は中止を判断すること。[7.2、9.1.2、9.1.3 参照]

8.3 骨髄抑制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血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[7.2、11.1.2 参照]

8.4 本剤の使用にあたっては、本剤と一般名が類似しているトラスツズマブ及びトラスツズマブ　エムタンシンとの取り違えに注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が発現又は増悪し、死亡に至る可能性がある。[1.2、1.3、7.2、8.1、11.1.1 参照]

9.1.2 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。[7.2、8.2 参照]

9.1.3 次のような心機能の低下するおそれのある患者

心不全等の心障害があらわれるおそれがある。[7.2、8.2 参照]

- アントラサイクリン系薬剤の投与歴のある患者
- 胸部への放射線治療中の患者又はその治療歴のある患者
- うっ血性心不全若しくは治療を要する重篤な不整脈のある患者又はその既往歴のある患者
- 冠動脈疾患(心筋梗塞、狭心症等)の患者又はその既往歴のある患者
- 高血圧症の患者又はその既往歴のある患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者

本剤を構成するカンプトテシン誘導体の主要消失経路は肝臓を介した胆汁排泄であるため、肝機能障害はカンプトテシン誘導体の血中濃度を上昇させる可能性がある。なお、重度の肝機能障害患者[注)]を対象とした臨床試験は実施していない。[16.4、16.5 参照]

注)NCI-ODWG(National Cancer Institute-Organ Dysfunction Working Group)基準による分類

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 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7ヵ月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、15.2.2 参照]

9.4.2 男性には、本剤投与中及び最終投与後4ヵ月間においてバリア法(コンドーム)を用いて避妊する必要性について説明すること。[15.2.2 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。抗HER2抗体であるトラスツズマブを投与した妊婦に羊水過少が起きたとの報告がある。また、羊水過少を発現した症例で、胎児・新生児の腎不全、胎児発育遅延、新生児呼吸窮迫症候群、胎児の肺形成不全等が認められ、死亡に至った例も報告されている。本剤を構成するカンプトテシン誘導体の類薬であるイリノテカンを用いた動物実験(ラット、ウサギ)において、催奇形性が報告されている。[9.4.1 参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、抗HER2抗体であるトラスツズマブを用いた動物実験(カニクイザル)において、乳汁への移行が報告されている。

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。

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 間質性肺疾患(10.4%)

重篤な間質性肺疾患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。異常が認められた場合は、本剤の投与を中止し、呼吸器疾患に精通した医師と連携の上、必要に応じて胸部CT検査、血清マーカー等の検査を実施するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。[1.2、7.2、8.1、9.1.1 参照]

11.1.2 骨髄抑制(56.1%)

好中球数減少(37.2%)、貧血(29.2%)、白血球数減少(23.9%)、血小板数減少(21.8%)、リンパ球数減少(10.1%)、発熱性好中球減少症(0.9%)、汎血球減少症(0.1%)があらわれることがある。[7.2、8.3 参照]

11.1.3 Infusion reaction(1.4%)

重度のInfusion reactionがあらわれた場合には本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[7.2 参照]

11.2 その他の副作用

	30%以上	10～30%未満	10%未満
＊皮膚	脱毛症(37.5%)		発疹、そう痒症、皮膚色素過剰
精神神経系			頭痛、浮動性めまい、嗜眠
＊消化器	悪心(68.9%)、嘔吐(32.8%)	下痢、便秘、口内炎、腹痛	味覚障害、消化不良、腹部膨満、鼓腸、胃炎
肝臓		AST増加、ALT増加	血中ビリルビン増加、血中ALP増加、γ-GTP増加、肝機能異常、トランスアミナーゼ上昇、肝機能検査異常
呼吸器			呼吸困難、咳嗽、上気道感染、肺炎
循環器			駆出率減少、心電図QT延長、心不全

	30%以上	10～30%未満	10%未満
＊その他	疲労(47.8%)	食欲減退	体重減少、筋骨格痛、低カリウム血症、鼻出血、発熱、ドライアイ、末梢性浮腫、霧視、脱水、血中クレアチニン増加

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 日本薬局方注射用水5mLを抜き取り、本剤を溶解してトラスツズマブ　デルクステカン(遺伝子組換え)20mg/mLの濃度とした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに日本薬局方5%ブドウ糖注射液100mLに希釈すること。

＊14.1.2 溶解時は静かにバイアルを回転させ、完全に溶解すること。溶解後やむを得ず保存する場合は、2～8℃で24時間以内とすること。

＊14.1.3 希釈後は速やかに使用すること。なお、希釈後やむを得ず保存する場合は、光の影響を受けやすいため遮光し、2～8℃で24時間以内とすること。

＊14.1.4 室温での溶解、希釈及び投与は合わせて4時間以内に行うこと。残液は適切に廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 0.2μmのインラインフィルター(ポリエーテルスルホン、ポリスルホン又は正電荷ナイロン製)を通して投与すること。

14.2.2 他剤との混注をしないこと。

14.2.3 本剤と日本薬局方生理食塩液との混合を避け、日本薬局方生理食塩液と同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。

14.2.4 点滴バッグを遮光すること。

14.2.5 点滴静注に際し、薬液が血管外に漏れると、投与部位における紅斑、圧痛、皮膚刺激、疼痛、腫脹等の事象を起こすことがあるので薬液が血管外に漏れないように投与すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

臨床試験において、本剤に対する抗体の産生が報告されている。

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 本剤の動物試験(ラット及びカニクイザル)でそれぞれ臨床曝露量の約3倍及び6倍の曝露に相当する用量で精巣毒性(ラットで精子細胞滞留、カニクイザルで円形精子細胞減少)が認められた[1]。なお、ラットでは臨床曝露量の約16倍の曝露に相当する用量で回復性を伴わない精細管変性・萎縮も認められている[1]。

15.2.2 カンプトテシン誘導体の哺乳類培養細胞を用いた染色体異常試験で染色体の構造異常、ラットの骨髄を用いた小核試験で小核誘発性が認められた[2]。[9.4.1、9.4.2参照]

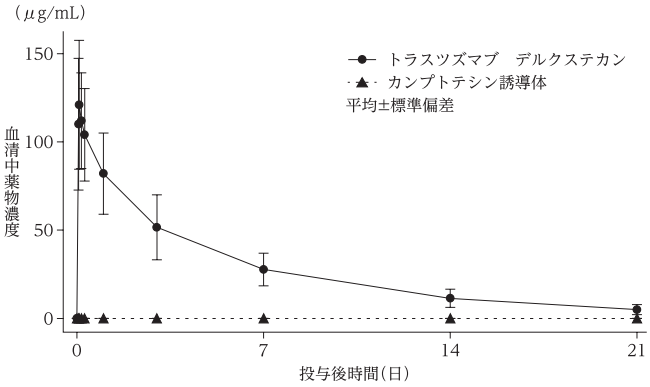
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

(1) HER2陽性の手術不能又は再発乳癌患者48例(日本人を含む)に本剤5.4mg/kgを90分間点滴静注したときのトラスツズマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体の濃度推移図と薬物動態パラメータは次のとおりであった[3]。

単回投与時のトラスツズマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体の濃度推移図



単回投与時のトラスツズマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体の薬物動態パラメータ

	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	AUClast (μg・日/mL)	$t_{1/2}$ (日)	CL (mL/日/kg)	Vss (mL/kg)
トラスツズマブ デルクステカン (N=48)	126 (37.7)	2.00 (1.50～6.85)	559 (178)	5.52 (1.23)	10.2 (3.95)	68.3 (15.5)
	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUClast (ng・日/mL)	$t_{1/2}$ (日)	CL (mL/日/kg)	Vss (mL/kg)
カンプトテシン誘導体 (N=48)	8.22 (6.21)	5.78 (1.93～75.75)	35.1 (24.3)	5.58[a] (1.29)	－	－

平均値(標準偏差)、Tmax：中央値(最小値～最大値)
a)N=43
－：該当せず

(2) HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者125例(日本人を含む)に本剤6.4mg/kgを90分間点滴静注したときのトラスツズマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体の薬物動態パラメータは次のとおりであった[4]。

単回投与時のトラスツズマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体の薬物動態パラメータ

	Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	AUClast (μg・日/mL)	$t_{1/2}$ (日)	CL (mL/日/kg)	Vss (mL/kg)
トラスツズマブ デルクステカン (N=125)	127 (28.4)	3.93 (0.00～7.15)	611 (150)	5.77[a] (1.37)	10.4[a] (2.91)	70.6[a] (16.5)
	Cmax (ng/mL)	Tmax (hr)	AUClast (ng・日/mL)	$t_{1/2}$ (日)	CL (mL/日/kg)	Vss (mL/kg)
カンプトテシン誘導体 (N=125)	12.1 (4.79)	6.85 (3.75～7.25)	46.7 (16.3)	5.50[b] (1.11)	－	－

平均値(標準偏差)、Tmax：中央値(最小値～最大値)
a)N=124
b)N=98
－：該当せず

16.1.2 反復投与

(1) 日本人のHER2陽性の手術不能又は再発乳癌患者51例に本剤6.4mg/kg[注)]を3週間間隔で点滴静注(3回投与)したときのトラスツズマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体のAUCの累積係数は1.35及び1.09であった[5]。

(2) HER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者125例(日本人を含む)に本剤6.4mg/kgを3週間間隔で点滴静注(3回投与)したときのトラスツズマブ　デルクステカン及びカンプトテシン誘導体のAUCの累積係数は1.39及び1.00であった[4]。

16.3 分布

カンプトテシン誘導体をヒト血漿に10～100ng/mLの濃度で添加したときのヒト血漿蛋白結合率は超遠心法で96.8%～98.0%であった[6](*in vitro*)。また、カンプトテシン誘導体の血液/血漿中放射能濃度比は0.59～0.62であった[7](*in vitro*)。

16.4 代謝

トラスツズマブ　デルクステカンは主として細胞内のリソゾームにより異化を受けると推測される。カンプトテシン誘導体の消失には代謝の寄与は少ないと推測されるが、主としてCYP3Aによることが示された[8](*in vitro*)。[9.3.1 参照]

16.5 排泄

カンプトテシン誘導体を^{14}Cで標識したトラスツズマブ　デルクステカンをカニクイザルに単回静脈内投与したとき、放射能は67%が糞中に排泄され、19%が尿中に排泄された[9]。いずれにおいても検出された唯一の異化代謝物はカンプトテシン誘導体であった[10]。

^{14}Cで標識したカンプトテシン誘導体を、胆管カニューレを施したラットに単回静脈内投与したとき、放射能は72%が胆汁に排泄され、22%が尿中に、3%が糞中に排泄された[9]。いずれにおいても検出された主な放射性成分はカンプトテシン誘導体であった[10]。[9.3.1 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 その他

HER2陽性の進行固形癌患者26例(日本人を含む)に、本剤5.4mg/kgを①イトラコナゾール(CYP3A阻害剤)200mg(1日1回)又は②リトナビル(CYP3A及びOATP1B阻害剤)200mg(1日2回)と併用投与したときのトラスツズマブデルクステカンのCmax及びAUC_{17day}の幾何平均値の比(併用投与時/単独投与時)[90%信頼区間]は、それぞれ①1.03[0.96, 1.09]及び1.11[1.07, 1.15]、②1.05[0.98, 1.13]及び1.19[1.14, 1.25]であった。同様に、カンプトテシン誘導体のCmax及びAUC_{17day}の幾何平均値の比は、それぞれ①1.04[0.92, 1.18]及び1.18[1.11, 1.25]、②0.99[0.85, 1.14]及び1.22[1.08, 1.37]であった。

カンプトテシン誘導体はMATE2-K、P-gp、BCRP及びMRP1の基質であることが示された[11、12](*in vitro*)。

注)化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌において承認された用法及び用量は5.4mg/kg(体重)を3週間間隔投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌〉

17.1.1 国際共同第Ⅱ相試験(DESTINY-Breast01)

トラスツズマブ　エムタンシンによる治療歴のあるHER2陽性[注1)]の手術不能又は再発乳癌患者を対象として、非盲検非対照試験を実施した[13]。被験者184例[注2)](日本人30例を含む)に、本剤5.4mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。独立効果判定機関により標的病変が特定された被験者167例(日本人26例を含む)において、主要評価項目である独立効果判定機関での評価に基づく奏効率[95%信頼区間]は64.1[56.3～71.3]%であった。

本剤が投与された184例(日本人30例を含む)において、副作用が98.9%(182/184例)に認められた。主な副作用は、悪心76.1%(140/184例)、脱毛症46.2%(85/184例)、疲労44.0%(81/184例)、嘔吐42.4%(78/184例)、好中球数減少29.9%(55/184例)、食欲減退28.3%(52/184例)、貧血及び下痢各21.7%(40/184例)等であった。また、日本人集団において、間質性肺疾患は23.3%(7/30例)に認められた。

注1)IHC法3+、又はIHC法2+かつISH法陽性の患者が組み入れられた。

注2)全例がトラスツズマブによる治療歴のある患者であった。

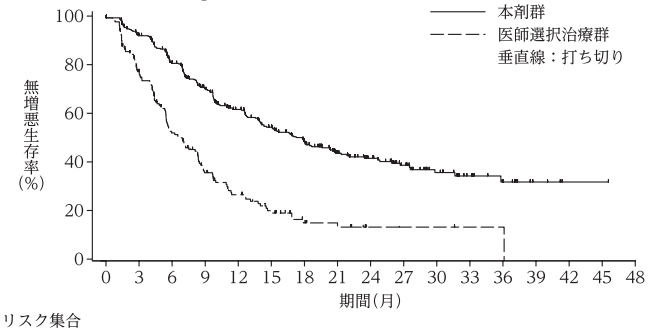
17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験(DESTINY-Breast02)

トラスツズマブ　エムタンシンによる治療歴のあるHER2陽性[注3)]の手術不能又は再発乳癌患者を対象として、本剤と治験担当医師が選択した治療薬(トラスツズマブとカペシタビン又はラパチニブとカペシタビン)を比較する非盲検無作為化試験を実施した[14]。本剤群では本剤5.4mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。被験者608例(日本人70例を含む。本剤群406例、医師選択治療群202例)において、主要評価項目である独立効果判定機関での評価に基づく無増悪生存期間の中央値[95%信頼区間]は本剤群で17.8[14.3～20.8]ヵ月、医師選択治療群で6.9[5.5～8.4]ヵ月であり、本剤群で統計学的に有意な延長を示した(ハザード比[95%信頼区間]：0.36[0.28～0.45]、層別ログランク検定：$P<0.000001$、有意水準[両側]=0.05)。また、主要評価項目に続き、階層的な検定手順により仮説検定が実施された副次評価項目の一つである全生存期間でも、本剤は治験担当医師が選択した治療に対し、統計学的に有意な延長を示した(中央値[95%信頼区間]：本剤群39.2[32.7～推定不能]ヵ月、医師選択治療群26.5[21.0～推定不能]ヵ月、ハザード比[95%信頼区間]：0.66[0.50～0.86]、層別ログランク検定：P=0.0021、有意水準[両側]=0.0040)。

本剤群404例(日本人45例を含む)において、副作用が97.5%(394/404例)に認められた。主な副作用は、悪心68.6%(277/404例)、疲労51.7%(209/404例)、脱毛症35.1%(142/404例)、好中球数減少33.2%(134/404例)、嘔吐32.4%(131/404例)等であった。また、日本人集団において、間質性肺疾患は13.3%(6/45例)に認められた。

注3)IHC法3+、又はIHC法2+かつISH法陽性の患者が組み入れられた。

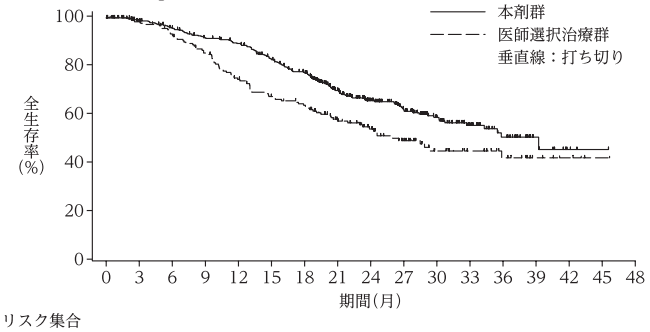
無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



リスク集合

本剤群	406	359	296	239	194	161	132	88	65	47	31	19	12	4	1	1	0
医師選択治療群	202	126	78	48	32	20	11	8	3	2	2	1	1	0	0	0	0

全生存期間のKaplan-Meier曲線



リスク集合

本剤群	406	390	374	352	339	306	277	215	160	122	82	51	29	10	3	1	0
医師選択治療群	202	182	167	151	130	114	106	79	61	46	29	22	15	7	4	1	0

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験(DESTINY-Breast03)

トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある[注4)]HER2陽性[注5)]の手術不能又は再発乳癌患者を対象として、本剤とトラスツズマブ　エムタンシンを比較する非盲検無作為化試験を実施した[15]。本剤群では本剤5.4mg/kgを、対照薬群ではトラスツズマブ　エムタンシン3.6mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。被験者524例(日本人68例を含む。本剤群261例、対照薬群263例)において、主要評価項目である独立効果判定機関での評価に基づく無増悪生存期間の中央値[95%信頼区間]は本剤群で推定不能[18.5～推定不能]ヵ月、対照薬群で6.8[5.6～8.2]ヵ月であり、本剤群で統計学的に有意な延長を示した(ハザード比[95%信頼区間]：0.28[0.22～0.37]、層別ログランク検定：$P<0.000001$、有意水準[両側]=0.000204)。

本剤群257例(日本人36例を含む)において、副作用が98.1%(252/257例)に認められた。主な副作用は、悪心72.8%(187/257例)、疲労44.7%(115/257例)、嘔吐44.0%(113/257例)、好中球数減少42.8%(110/257例)、脱毛症36.2%(93/257例)、貧血30.4%(78/257例)、白血球数減少30.0%(77/257例)等であった。また、日本人集団において、間質性肺疾患は22.2%(8/36例)に認められた。

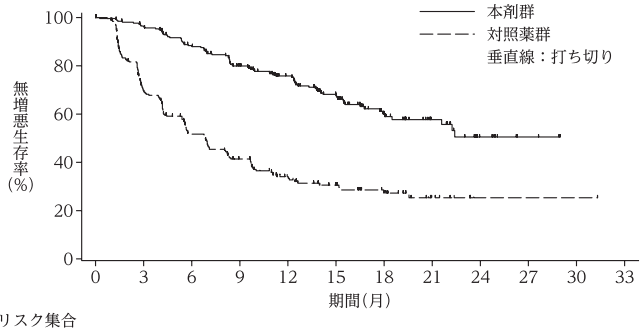
注4)次のいずれかの患者を対象とした。

・手術不能又は再発乳癌に対するトラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療後に増悪が認められた患者。

・トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む術前又は術後薬物療法終了から6ヵ月以内に疾患進行が認められた患者。

注5)IHC法3+、又はIHC法2+かつISH法陽性の患者が組み入れられた。

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



リスク集合

本剤群	261	244	214	183	150	105	53	29	10	3	0	0
対照薬群	263	163	108	78	51	34	21	8	1	1	1	0

〈ホルモン受容体陽性かつHER2低発現又は超低発現の手術不能又は再発乳癌〉

＊17.1.4 国際共同第Ⅲ相試験（DESTINY-Breast06）

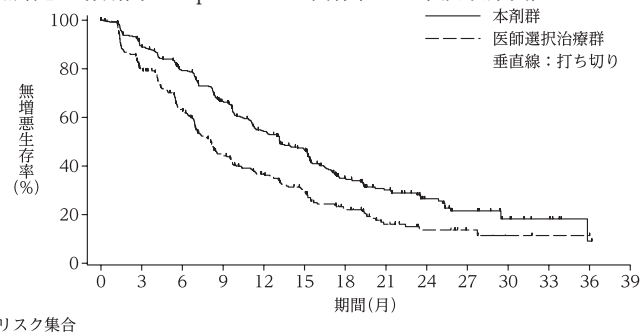
内分泌療法歴があり化学療法歴のない[注6]ホルモン受容体陽性かつHER2低発現[注7]又は超低発現[注8]の手術不能又は再発乳癌患者を対象として、治験担当医師が選択した治療薬（カペシタビン、パクリタキセル又はパクリタキセル[アルブミン懸濁型]）を対照薬とした非盲検無作為化試験を実施した[16]。本剤群では本剤5.4mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。主要評価項目であるHER2低発現集団713例（本剤群359例、医師選択治療群354例）における独立効果判定機関での評価に基づく無増悪生存期間の中央値[95%信頼区間]は本剤群で13.2[11.4～15.2]ヵ月、医師選択治療群で8.1[7.0～9.0]ヵ月であり、本剤群で統計学的に有意な延長を示した（ハザード比[95%信頼区間]：0.62[0.52～0.75]、層別ログランク検定：P<0.0001、有意水準[両側]=0.05）。また、HER2超低発現集団152例（本剤群76例、医師選択治療群76例）における無増悪生存期間の中央値[95%信頼区間]は、本剤群で13.2[9.8～17.3]ヵ月、医師選択治療群で8.3[5.8～15.2]ヵ月であり、医師選択治療群に対する本剤群のハザード比[95%信頼区間]は0.78[0.50～1.21]であった。本剤群434例（日本人35例を含む）において、副作用が96.1%（417/434例）に認められた。主な副作用は、悪心65.9%（286/434例）、疲労46.8%（203/434例）、脱毛症45.4%（197/434例）、好中球数減少37.6%（163/434例）、トランスアミナーゼ上昇29.5%（128/434例）、貧血28.1%（122/434例）、嘔吐27.2%（118/434例）等であった。また、日本人集団において、間質性肺疾患は20.0%（7/35例）に認められた。[5.3、5.5 参照]

注6）以下のいずれかに該当する患者が対象とされた。
- 手術不能又は再発乳癌に対して2つ以上の内分泌療法が施行された後に疾患進行が認められた患者（術後内分泌療法開始後24ヵ月以内に疾患進行が認められた場合は、当該術後内分泌療法を内分泌療法歴の1つとみなすこととされた）
- 手術不能又は再発乳癌に対して内分泌療法とCDK4/6阻害剤との併用療法による治療開始後6ヵ月以内に疾患進行が認められ、かつ細胞傷害性抗悪性腫瘍剤による治療が適切と判断された患者

注7）IHC法1+、又はIHC法2+かつISH法陰性の患者が組み入れられた。

注8）IHC法0のうち、腫瘍細胞の10%以下にかすかな又はかろうじて認識できる不完全な膜染色が認められる患者が組み入れられた。

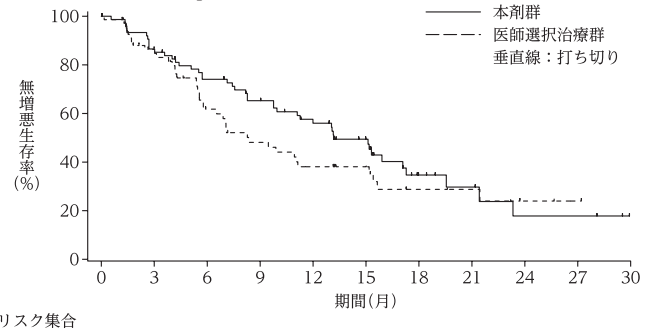
無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（HER2低発現集団）



リスク集合

本剤群	359	310	265	213	163	131	72	49	28	17	10	6	1	0
医師選択治療群	354	254	192	118	85	65	37	19	10	6	2	1	1	0

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（HER2超低発現集団）



リスク集合

本剤群	76	64	53	44	35	24	9	6	3	3	0
医師選択治療群	76	52	32	24	18	14	7	6	3	1	0

〈化学療法歴のあるHER2低発現の手術不能又は再発乳癌〉

17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験（DESTINY-Breast04）

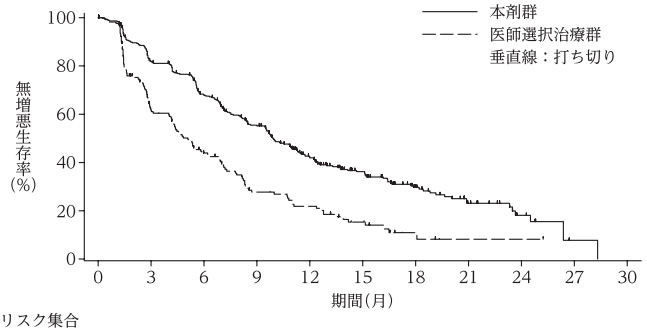
化学療法歴のある[注9]HER2低発現[注10]の手術不能又は再発乳癌患者を対象として、治験担当医師が選択した治療薬（カペシタビン、エリブリン、ゲムシタビン、パクリタキセル又はパクリタキセル[アルブミン懸濁型]）を対照薬とした非盲検無作為化試験を実施した[17]。本剤群では本剤5.4mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。被験者557例（日本人85例を含む。本剤群373例、医師選択治療群184例）のうち、ホルモン受容体陽性集団494例（本剤群331例、医師選択治療群163例）において、主要評価項目である独立効果判定機関での評価に基づく無増悪生存期間の中央値[95%信頼区間]は本剤群で10.1[9.5～11.5]ヵ月、医師選択治療群で5.4[4.4～7.1]ヵ月であり、本剤群で統計学的に有意な延長を示した（ハザード比[95%信頼区間]：0.51[0.40～0.64]、層別ログランク検定：P<0.0001、有意水準[両側]=0.05）。また、主要評価項目に続き、階層的な検定手順により仮説検定が実施された副次評価項目である全体集団（ホルモン受容体陰性63例を含む）での無増悪生存期間でも、本剤は治験担当医師が選択した治療に対し、統計学的に有意な延長を示した（中央値[95%信頼区間]：本剤群9.9[9.0～11.3]ヵ月、医師選択治療群5.1[4.2～6.8]ヵ月、ハザード比[95%信頼区間]：0.50[0.40～0.63]、層別ログランク検定：P<0.0001、有意水準[両側]=0.05）。同様に、ホルモン受容体陽性集団及び全体集団での全生存期間でも、本剤は治験担当医師が選択した治療に対し、統計学的に有意な延長を示した（ホルモン受容体陽性集団：ハザード比[95%信頼区間]：0.64[0.48～0.86]、層別ログランク検定：P=0.0028、有意水準[両側]=0.00748、全体集団：ハザード比[95%信頼区間]：0.64[0.49～0.84]、層別ログランク検定：P=0.0010、有意水準[両側]=0.00748）。

本剤群371例（日本人56例を含む）において、副作用が96.2%（357/371例）に認められた。主な副作用は、悪心73.0%（271/371例）、疲労47.7%（177/371例）、脱毛症37.7%（140/371例）、嘔吐34.0%（126/371例）、貧血及び好中球数減少各33.2%（123/371例）等であった。また、日本人集団において、間質性肺疾患は26.8%（15/56例）に認められた。[5.6、5.8 参照]

注9）手術不能又は再発乳癌に対して、1又は2つの化学療法歴のある患者が対象とされた（術前又は術後薬物療法終了から6ヵ月以内に疾患進行が認められた場合は、当該周術期治療を化学療法歴の1つとみなす）。また、ホルモン受容体陽性患者では上記の基準に加えて、1つ以上の内分泌療法後に疾患進行が認められ、治験担当医師により更なる内分泌療法の有用性が得られないと判断された患者が対象とされた。

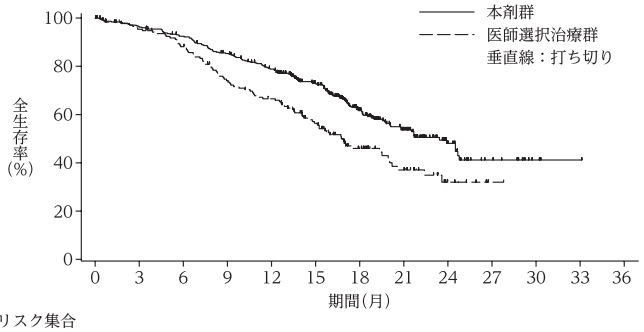
注10）IHC法1+、又はIHC法2+かつISH法陰性の患者が組み入れられた。

無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（全体集団）



リスク集合											
本剤群	373	295	238	183	118	81	42	21	8	1	0
医師選択治療群	184	93	60	34	26	13	4	1	1	0	0

全生存期間のKaplan-Meier曲線（全体集団）



リスク集合													
本剤群	373	357	338	309	276	214	129	78	32	12	3	1	0
医師選択治療群	184	161	146	120	105	77	42	25	7	1	0	0	0

〈がん化学療法後に増悪した*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌〉

17.1.6 国際共同第Ⅱ相試験（DESTINY-Lung02）

白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌患者を対象として、無作為化試験を実施した[18]。被験者151例（日本人52例を含む）に、本剤5.4mg/kg又は6.4mg/kg[注11]を3週間間隔で点滴静注した。中間解析の結果、本剤5.4mg/kgが投与された52例（日本人23例を含む）[注12]において、主要評価項目である盲検下独立効果判定機関での評価に基づく奏効率［95%信頼区間］は53.8［39.5～67.8］%であった。

本剤5.4mg/kgが投与された101例（日本人37例を含む）において、副作用が92.1%（93/101例）に認められた。主な副作用は、悪心59.4%（60/101例）、好中球数減少33.7%（34/101例）、貧血及び食欲減退各28.7%（29/101例）、疲労25.7%（26/101例）、便秘24.8%（25/101例）、白血球数減少23.8%（24/101例）、嘔吐22.8%（23/101例）等であった。また、本剤5.4mg/kgが投与された日本人集団において、間質性肺疾患は2.7%（1/37例）に認められた。［5.9 参照］

注11）がん化学療法後に増悪した*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌において承認された用法及び用量は5.4mg/kg（体重）を3週間間隔投与である。

注12）本剤5.4mg/kg群に無作為に割り付けられた患者のうち、データカットオフ日時点で割付から4.5ヵ月以上経過した患者。

〈がん化学療法後に増悪したHER2陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌〉

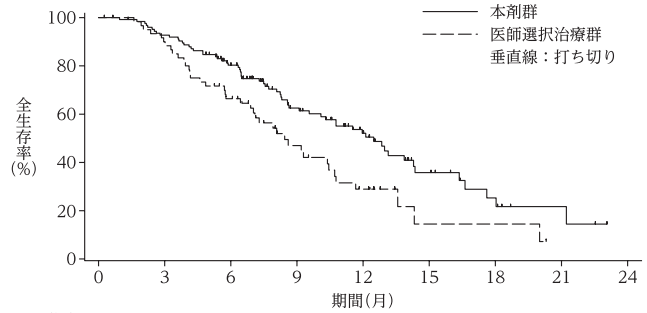
17.1.7 国際共同第Ⅱ相試験（DESTINY-Gastric01）

トラスツズマブ、白金系抗悪性腫瘍剤、及びフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む2レジメン以上の治療で増悪が認められたHER2陽性[注13]の治癒切除不能な進行・再発の胃腺癌又は胃食道接合部腺癌患者を対象として、本剤と治験担当医師が選択した治療（イリノテカン塩酸塩水和物又はパクリタキセル）を比較する非盲検無作為化試験を実施した[4)、19)]。本剤群では本剤6.4mg/kgを3週間間隔で点滴静注した。被験者187例（日本人149例を含む。本剤群125例、医師選択治療群62例）のうち、独立効果判定機関により標的病変が特定された被験者175例（日本人140例を含む。本剤群119例、医師選択治療群56例）において、主要評価項目である独立効果判定機関での評価に基づく奏効率［95%信頼区間］は、本剤群で51.3［41.9～60.5］%、医師選択治療群で14.3［6.4～26.2］%であり、本剤群で統計学的に有意に高い奏効率を示した（*P*＜0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel検定）。また、奏効率に続き、階層的な検定手順により仮説検定が実施された副次評価項目の一つである全生存期間の中間解析でも、本剤は治験担当医師が選択した治療に対し、統計学的に有意な延長を示した（中央値：本剤群12.5ヵ月、医師選択治療群8.4ヵ月、ハザード比［95%信頼区間］：0.59［0.39～0.88］、層別ログランク検定：*P*=0.0097、有意水準［両側］=0.0202）。

本剤群125例（日本人99例を含む）において、副作用が97.6%（122/125例）に認められた。主な副作用は、好中球数減少62.4%（78/125例）、悪心57.6%（72/125例）、食欲減退52.8%（66/125例）、貧血40.8%（51/125例）、血小板数減少38.4%（48/125例）、白血球数減少37.6%（47/125例）、倦怠感34.4%（43/125例）、下痢24.8%（31/125例）、脱毛症22.4%（28/125例）、リンパ球数減少21.6%（27/125例）、嘔吐20.8%（26/125例）等であった。また、日本人集団において、間質性肺疾患は11.1%（11/99例）に認められた。［5.13 参照］

注13）IHC法3+、又はIHC法2+かつISH法陽性の患者が組み入れられた。

全生存期間のKaplan-Meier曲線



リスク集合									
本剤群	125	115	88	54	33	14	7	3	0
医師選択治療群	62	54	37	19	10	2	2	0	0

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

トラスツズマブ　デルクステカンは、HER2に対するヒト化モノクローナル抗体とトポイソメラーゼⅠ阻害作用を有するカンプトテシン誘導体を、リンカーを介して結合させた抗体薬物複合体である。トラスツズマブ　デルクステカンは、腫瘍細胞の細胞膜上に発現するHER2に結合し、細胞内に取り込まれた後にリンカーが加水分解され、遊離したカンプトテシン誘導体がDNA傷害作用及びアポトーシス誘導作用を示すこと等により、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている[20)]。

18.2 抗腫瘍効果

トラスツズマブ　デルクステカンは、*in vitro*において、HER2陽性のヒト乳癌由来KPL-4及びSK-BR-3細胞株、並びにヒト胃癌由来NCI-N87細胞株に対して増殖抑制作用を示した[21)]。また、*in vivo*において、HER2陽性のKPL-4細胞株、乳癌患者由来CTG-0708腫瘍組織片、NCI-N87細胞株、胃癌患者由来NIBIO G016腫瘍組織片、HER2低発現の乳癌患者由来CTG-2308腫瘍組織片、*HER2*（*ERBB2*）遺伝子のエクソン20挿入変異を有するヒト非小細胞肺癌由来NCI-H1781細胞株、*HER2*（*ERBB2*）遺伝子変異（点突然変異又はエクソン20挿入変異）を導入したヒト非小細胞肺癌由来NCI-H322細胞株等をそれぞれ皮下移植したヌードマウスにおいて、腫瘍増殖抑制作用を示した[22)、23)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

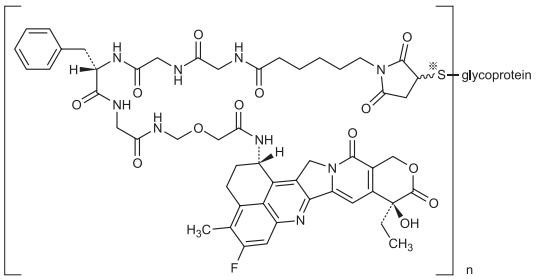
一般名：トラスツズマブ　デルクステカン（遺伝子組換え）
（Trastuzumab Deruxtecan（Genetical Recombination））

分子式：デルクステカン
$C_{52}H_{57}FN_9O_{13}$
抗体部分
$C_{6460}H_{9972}N_{1724}O_{2014}S_{44}$（タンパク質部分、4本鎖）
H鎖 $C_{2198}H_{3391}N_{585}O_{672}S_{16}$
L鎖 $C_{1032}H_{1599}N_{277}O_{335}S_6$

分子量：デルクステカン
1,035.06
抗体部分
約148,000
トラスツズマブ　デルクステカン
約157,000

本　質：トラスツズマブ　デルクステカンは、抗体薬物複合体であり、遺伝子組換えモノクローナル抗体の平均8個のCys残基に、カンプトテシン誘導体とリンカーからなるデルクステカン（(3*RS*)-1-[(10*S*)-10-ベンジル-1-{[(1*S*,9*S*)-9-エチル-5-フルオロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-10,13-ジオキソ-2,3,9,10,13,15-ヘキサヒドロ-1*H*,12*H*-ベンゾ[*de*]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-*b*]キノリン-1-イル]アミノ}-1,6,9,12,15,18-ヘキサオキソ-3-オキサ-5,8,11,14,17-ペンタアザトリコサン-23-イル]-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル基）が結合している。
抗体部分は、ヒト化モノクローナル抗体で、マウス抗ヒト上皮成長因子受容体2型（HER2）モノクローナル抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒトIgG1の定常部からなり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。タンパク質部分は、450個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質である。

デルクステカン部位の構造式：



n=約8
※抗体部分のCys残基の硫黄原子

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
1バイアル

23. 主要文献

1）社内資料：反復投与毒性試験（2020年3月25日承認、CTD2.6.6.3）
2）社内資料：遺伝毒性試験（2020年3月25日承認、CTD2.6.6.4）
3）社内資料：国際共同第Ⅰ相試験（DS8201-A-J101試験）（2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2）
4）社内資料：国際共同第Ⅱ相試験（DS8201-A-J202試験、DESTINY-Gastric01）
5）社内資料：国内第Ⅰ相試験（DS8201-A-J102試験）（2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2）
6）社内資料：ヒト血漿蛋白結合試験（2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2）
7）社内資料：ヒト血球移行性試験（2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2）
8）社内資料：CYP分子種同定試験（2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2）
9）社内資料：排泄試験（2020年3月25日承認、CTD2.6.4.6）
10）社内資料：*In vivo*代謝プロファイル（2020年3月25日承認、CTD2.6.4.5）
11）社内資料：トランスポーターを介した輸送試験（2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2）
12）社内資料：MRPを介した輸送試験（2020年3月25日承認、CTD2.7.2.2）
13）社内資料：国際共同第Ⅱ相試験（DS8201-A-U201試験、DESTINY-Breast01）（2020年3月25日承認、CTD2.7.6.5）
14）社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（DS8201-A-U301試験、DESTINY-Breast02）
15）社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（DS8201-A-U302試験、DESTINY-Breast03）
＊16）社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（D9670C00001試験、DESTINY-Breast06）
17）社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（DS8201-A-U303試験、DESTINY-Breast04）
18）社内資料：国際共同第Ⅱ相試験（DS8201-A-U206試験、DESTINY-Lung02）（2023年8月23日承認、CTD2.7.6.1）
19）Shitara K, et al.：N Engl J Med. 2020；382(25)：2419-2430
20）社内資料：トポイソメラーゼⅠ阻害活性（2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2）
21）社内資料：HER2陽性ヒト癌細胞に対する細胞増殖抑制作用（2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2）
22）社内資料：癌細胞移植マウスモデルでの抗腫瘍効果（2020年3月25日承認、CTD2.6.2.2）
23）社内資料：変異型*HER2*遺伝子発現非小細胞肺癌移植マウスモデルでの抗腫瘍効果（2023年8月23日承認、CTD2.6.2.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

第一三共株式会社　製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1
TEL：0120-065-132（がん・医療用麻薬専用）

26. 製造販売業者等
26.1 製造販売元

第一三共株式会社
Daiichi-Sankyo
東京都中央区日本橋本町3−5−1

＊＊2024年11月改訂（第7版）
＊2024年4月改訂

貯　　法：2～8℃保存
＊有効期間：48箇月

＊最新の添付文書を参照すること。

日本標準商品分類番号
874291

抗HER2[注1)]抗体チューブリン重合阻害剤複合体
トラスツズマブ　エムタンシン（遺伝子組換え）注

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注2)]

カドサイラ®点滴静注用100mg
カドサイラ®点滴静注用160mg
KADCYLA® for Intravenous Infusion

	点滴静注用100mg	点滴静注用160mg
承認番号	22500AMX01816	22500AMX01817
販売開始	2014年4月	2014年4月

注1）HER2：Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2（ヒト上皮増殖因子受容体2型、別称：c-*erb*B-2）
注2）注意－医師等の処方箋により使用すること

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

1．警告

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

1.2 肺臓炎、間質性肺炎等の間質性肺疾患があらわれ、死亡に至る例も報告されているので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、疲労、肺浸潤等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。[9.1.1、11.1.1参照]

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分又はトラスツズマブ（遺伝子組換え）に対し過敏症（過敏症と鑑別困難で死亡につながるおそれのある重篤なInfusion reactionを含む）の既往歴のある患者

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	カドサイラ点滴静注用100mg	カドサイラ点滴静注用160mg
有効成分	1バイアル中[注1)] トラスツズマブ　エムタンシン（遺伝子組換え）[注2)] 106mg	1バイアル中[注1)] トラスツズマブ　エムタンシン（遺伝子組換え）[注2)] 171mg
添加剤	1バイアル中 精製白糖　318mg コハク酸　6.3mg 水酸化ナトリウム　2.4mg ポリソルベート20　1.1mg	1バイアル中 精製白糖　514mg コハク酸　10.1mg 水酸化ナトリウム　3.9mg ポリソルベート20　1.7mg

注1）本剤は注射用水（点滴静注用100mg：5.0mL、点滴静注用160mg：8.0mL）を抜き取り、1バイアルに溶解した時にトラスツズマブ　エムタンシン濃度が20mg/mLとなるように過量充填されている。

注2）本剤を構成するトラスツズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。製造工程の培地成分としてブタ由来成分（ペプトン）を使用している。

3.2 製剤の性状

販売名	カドサイラ点滴静注用100mg	カドサイラ点滴静注用160mg
剤形	注射剤（バイアル）	
性状	白色の塊	
浸透圧比	約0.7 （生理食塩液に対する比）	
注射用水（点滴静注用100mg：5.0mL、点滴静注用160mg：8.0mL）に溶解後の性状は下記のとおり		
溶状	澄明～乳白光を呈する、無色～微褐色の液	
pH	4.7～5.3	
浸透圧	157～261mOsm/kg	

4．効能又は効果

○HER2陽性の手術不能又は再発乳癌
○HER2陽性の乳癌における術後薬物療法

5．効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

5.1 HER2陽性の検査は、十分な経験を有する病理医又は検査施設において実施すること。

5.2 本剤は、トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びタキサン系抗悪性腫瘍剤による化学療法の治療歴のある患者に投与すること。

5.3 本剤の術前薬物療法における有効性及び安全性は確立していない。

〈HER2陽性の乳癌における術後薬物療法〉

5.4 術前薬物療法により病理学的完全奏効（pCR）が認められなかった患者に投与すること。

5.5 臨床試験に組み入れられた患者のpCRの定義等について、「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、適応患者の選択を行うこと。

6．用法及び用量

通常、成人にはトラスツズマブ　エムタンシン（遺伝子組換え）として1回3.6mg/kg（体重）を3週間間隔で点滴静注する。ただし、術後薬物療法の場合には、投与回数は14回までとする。

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用療法について、有効性及び安全性は確立していない。

7.2 初回投与時は90分かけて投与すること。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。

7.3 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。減量後に再度増量はしないこと。

減量の目安

減量段階	投与量
通常投与量	3.6mg/kg
1段階減量	3.0mg/kg
2段階減量	2.4mg/kg
3段階減量	投与中止

〈HER2陽性の手術不能又は再発乳癌〉

7.3.1 左室駆出率（LVEF）低下による休薬及び中止基準

有害事象		処置
40%≤LVEF≤45%	ベースラインからの絶対値の変化<10%	継続：3週間以内に再測定を行い、LVEFを確認すること。
	ベースラインからの絶対値の変化≥10%	休薬：3週間以内に再測定を行い、LVEFのベースラインからの絶対値の変化<10%に回復しない場合は中止すること。
LVEF<40%		休薬：3週間以内に再測定を行い、再度LVEF<40%が認められた場合は中止すること。
症候性うっ血性心不全		中止

7.3.2 AST、ALT増加による休薬、減量及び中止基準

Grade	処置	
Grade 2 (>3～5×ULN)	減量せず継続	※AST又はALT>3×ULN かつ総ビリルビン>2×ULNの場合は中止すること。
Grade 3 (>5～20×ULN)	休薬：Grade 2以下に回復後、1段階減量して再開可能	
Grade 4 (>20×ULN)	中止	

7.3.3 高ビリルビン血症による休薬、減量及び中止基準

Grade	処置	
Grade 2 (>1.5～3×ULN)	休薬：Grade 1以下に回復後、減量せず再開可能	※AST又はALT>3×ULN かつ総ビリルビン>2×ULNの場合は中止すること。
Grade 3 (>3～10×ULN)	休薬：Grade 1以下に回復後、1段階減量して再開可能	
Grade 4 (>10×ULN)	中止	

7.3.4 血小板減少症による休薬及び減量基準

Grade	処置
Grade 3 (<50,000～25,000/mm^3)	休薬：Grade 1以下（75,000/mm^{3}以上）に回復後、減量せず再開可能
Grade 4 (<25,000/mm^3)	休薬：Grade 1以下（75,000/mm^{3}以上）に回復後、1段階減量して再開可能

7.3.5 末梢神経障害による休薬基準

Grade	処置
Grade 3又は4	休薬：Grade 2以下に回復後、減量せず再開可能

〈HER2陽性の乳癌における術後薬物療法〉

7.3.6 左室駆出率（LVEF）低下による休薬及び中止基準

有害事象		処置
LVEF≥50%		継続
45%≤LVEF<50%	ベースラインからの絶対値の変化<10%	継続：3週間以内に再測定を行い、LVEFを確認すること。
	ベースラインからの絶対値の変化≥10%	休薬：3週間以内に再測定を行い、LVEF<50%が認められ、かつLVEFのベースラインからの絶対値の変化<10%に回復しない場合は中止すること。
LVEF<45%		休薬：3週間以内に再測定を行い、再度LVEF<45%が認められた場合は中止すること。
・症候性うっ血性心不全 ・Grade 3又は4の左室収縮機能不全(LVSD) ・Grade 3もしくは4の心不全、又はLVEF<45%を伴うGrade 2の心不全		中止

7.3.7 ALT増加による休薬、減量及び中止基準

Grade	処置
Grade 2又は3 (>3～20×ULN)	休薬：Grade 1以下に回復後、1段階減量して再開可能
Grade 4 (>20×ULN)	中止

7.3.8 AST増加による休薬、減量及び中止基準

Grade	処置
Grade 2 (>3～5×ULN)	休薬：Grade 1以下に回復後、減量せず再開可能
Grade 3 (>5～20×ULN)	休薬：Grade 1以下に回復後、1段階減量して再開可能
Grade 4 (>20×ULN)	中止

7.3.9 高ビリルビン血症による休薬、減量及び中止基準

有害事象	処置
総ビリルビン>1.0～2.0×ULN	休薬：総ビリルビン≤1.0×ULNに回復後、1段階減量して再開可能
総ビリルビン>2.0×ULN	中止

7.3.10 結節性再生性過形成（NRH）による中止基準

Grade	処置
全てのGrade	中止

7.3.11 血小板減少症による休薬及び減量基準

Grade	処置
Grade 2又は3 (<75,000～25,000/mm^3)	休薬：Grade 1以下（75,000/mm^{3}以上）に回復後、減量せず再開可能。血小板減少症による2回目休薬後の再開においては1段階減量しての再開を考慮すること。
Grade 4 (<25,000/mm^3)	休薬：Grade 1以下（75,000/mm^{3}以上）に回復後、1段階減量して再開可能

7.3.12 末梢神経障害による休薬基準

Grade	処置
Grade 3又は4	休薬：Grade 2以下に回復後、減量せず再開可能

7.3.13 間質性肺疾患による中止基準

有害事象	処置
間質性肺疾患又は肺臓炎と診断された場合	中止

7.3.14 放射線療法に関連する肺臓炎による中止基準

Grade	処置
Grade 2	標準治療にて回復しない場合は中止すること。
Grade 3又は4	中止

GradeはNCI CTCAE（ver.4.0）に準じる。
ULN：正常値上限

8. 重要な基本的注意

8.1 心障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前には患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は心症状の発現状況・重篤度等に応じて適宜心機能検査（心エコー等）を行い、患者の状態（LVEFの変動を含む）を十分に観察し、休薬、投与再開又は中止を判断すること。[9.1.2、9.1.3、11.1.2参照]

8.2 肝機能障害、肝不全があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査（AST、ALT、総ビリルビン等）を行うこと。また、結節性再生性過形成があらわれることがあるので、門脈圧亢進症の症状等について観察を十分に行い、発現が疑われる場合には肝生検等の実施を考慮すること。[11.1.5参照]

8.3 血小板減少症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血小板数を測定し、出血に関する症状の有無を確認する等、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.4、11.1.6参照]

8.4 本剤の使用にあたっては、本剤と一般名が類似しているトラスツズマブ及びトラスツズマブ デルクステカンとの取り違えに注意すること。[13.参照]

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 安静時呼吸困難等の症候性の肺疾患のある患者

肺臓炎があらわれることがある。[1.2、11.1.1参照]

9.1.2 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。[8.1、11.1.2参照]

9.1.3 以下のような心機能の低下するおそれのある患者

心不全等の心障害があらわれるおそれがある。[8.1、11.1.2参照]

・アントラサイクリン系薬剤の投与歴のある患者
・胸部への放射線治療中の患者又はその治療歴のある患者
・うっ血性心不全若しくは治療を要する重篤な不整脈のある患者又はその既往歴のある患者
・冠動脈疾患（心筋梗塞、狭心症等）の患者又はその既往歴のある患者
・高血圧症の患者又はその既往歴のある患者

9.1.4 血小板数減少のある患者

出血のおそれがある。[8.3、11.1.6参照]

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害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。

9.4 生殖能を有する者

＊＊**9.4.1** 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7カ月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、15.2参照]

＊＊**9.4.2** 男性には、本剤投与中及び最終投与後4カ月間においてバリア法（コンドーム）を用いて避妊する必要性について説明すること。[15.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。本剤を構成するトラスツズマブを投与した妊婦に羊水過少が起きたとの報告がある。また、羊水過少を発現した症例で、胎児・新生児の腎不全、胎児発育遅延、新生児呼吸窮迫症候群、胎児の肺形成不全等が認められ死亡に至った例も報告されている。本剤を構成するDM1の類薬であるメイタンシンを用いた動物実験において、催奇形性及び胎児毒性が報告されている。[2.2、9.4.1参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、本剤を構成するトラスツズマブを用いた動物実験において、乳汁への移行が報告されている。

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。

9.8 高齢者

心機能、肝・腎機能検査、血液検査を行うなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。

10. 相互作用

ヒト肝ミクロソーム等を用いた*in vitro*試験において、本剤を構成するメイタンシン誘導体であるDM1は、主としてCYP3A4及び一部CYP3A5で代謝されることが示唆されているため、CYP3Aを強く阻害する薬剤と併用する際には注意すること。[16.4参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗凝固剤	出血があらわれるおそれがある。	出血リスクを増強させるおそれがある。
放射線療法 [11.1.1参照]	放射線肺臓炎があらわれるおそれがある。放射線肺臓炎が認められた場合には、適切な処置、または中止を検討すること。	放射線肺臓炎等の間質性肺疾患のリスクを増強させるおそれがある。

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 間質性肺疾患（1.3%）

呼吸困難、咳嗽、疲労、肺浸潤、急性呼吸窮迫症候群等の症状を伴う肺臓炎、間質性肺炎又は放射線肺臓炎があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。[1.2、9.1.1、10.2参照]

11.1.2 心障害（2.4%）

左室駆出率（LVEF）低下、うっ血性心不全等の心障害があらわれることがあり、重度の心障害に至った例も報告されている。[8.1、9.1.2、9.1.3参照]

11.1.3 過敏症（1.7%）

アナフィラキシー等の重度の過敏症があらわれることがある。

11.1.4 Infusion reaction（5.4%）

呼吸困難、低血圧、喘鳴、気管支痙攣、頻脈、紅潮、悪寒、発熱等を含むInfusion reactionがあらわれることがあり、本剤投与中又は投与開始後24時間以内に多く報告されている。これらの症状は、主に本剤の初期の投与時にあらわれやすい。異常が認められた場合には投与中止等の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。また、重度のInfusion reactionがあらわれた場合には直ちに投与を中止すること。

11.1.5 肝機能障害（28.2%）、**肝不全**（頻度不明）

AST増加（23.2%）、ALT増加（18.5%）、血中ビリルビン増加（5.1%）等の肝機能障害があらわれることがある。肝機能検査値異常を伴う重度の肝機能障害、肝不全が認められ、死亡に至った例も報告されている。また、結節性再生性過形成があらわれることがあるので、結節性再生性過形成が診断された場合には、投与を中止すること。[8.2参照]

11.1.6 血小板減少症（28.0%）

血小板減少症があらわれることがあり、頭蓋内出血等の重度の出血（0.2%）により死亡に至った例も報告されている。[8.3、9.1.4参照]

11.1.7 末梢神経障害（13.8%）

しびれ等の末梢神経障害があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1%～5%未満	1%未満
精神神経系	頭痛（15.4%）、味覚異常	錯感覚、めまい、不眠症、嗜眠	うつ病、感覚鈍麻、傾眠、神経毒性、嗅覚錯誤、平衡障害、片頭痛
消化器	悪心（34.6%）、嘔吐（11.7%）、便秘（11.1%）、口内乾燥（10.7%）、下痢、口内炎、腹痛	消化不良、歯肉出血、腹部膨満	腹部不快感、歯周病、胃食道逆流性疾患、消化管出血、胃炎、口腔内出血、鼓腸、痔核、消化器痛、口腔内痛、口唇乾燥
循環器		高血圧、動悸、ほてり	低血圧、頻脈
呼吸器	鼻出血（16.5%）	呼吸困難、咳嗽、鼻漏、口腔咽頭痛	鼻閉、鼻乾燥
皮膚	発疹、爪の異常	そう痒症、皮膚乾燥、皮膚炎、脱毛症、皮下出血、紅斑	紫斑、湿疹、手掌・足底発赤知覚不全症候群、多汗症、蕁麻疹
筋・骨格	関節痛（10.4%）、筋骨格痛	筋痙縮	筋力低下、筋骨格硬直
耳		回転性めまい	耳鳴
眼		流涙増加、視力障害（霧視、視力低下等）、眼乾燥、結膜炎	眼充血、眼そう痒症、眼痛、結膜出血、眼刺激
代謝	食欲減退（10.5%）、血中ALP増加	血中カリウム減少	脱水、血中アルブミン減少、高血糖、血中クレアチニン増加、血中尿酸増加
生殖器			腟出血
血液	貧血、好中球数減少、白血球数減少	リンパ球数減少	
その他	倦怠感（34.4%）、疼痛（背部痛、四肢痛等）、発熱、無力症	悪寒、インフルエンザ様疾患、浮腫（全身性浮腫、末梢性浮腫等）、体重減少、鼻咽頭炎、粘膜の炎症、尿路感染、上気道感染、胸痛、鼻炎、挫傷	肺炎、注射部位反応、血腫、カンジダ症、熱感、粘膜乾燥、胸部不快感、口渇、インフルエンザ、胃腸炎、体重増加

13. 過量投与

海外臨床試験の本剤過量投与例において、死亡例が報告されている。過量投与にみられる主な症状は、血小板減少症であった。[8.4参照]

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 調製時には、日局注射用水、日局生理食塩液以外は使用しないこと。

14.1.2 日局注射用水（点滴静注用100mg：5mL、点滴静注用160mg：8mL）により溶解してトラスツズマブ　エムタンシン（遺伝子組換え）20mg/mLの濃度にした後、必要量を注射筒で抜き取り、直ちに日局生理食塩液250mLに希釈すること。

14.1.3 溶解時は静かにバイアルを回転させ、完全に溶解すること。

14.1.4 用時調製し、調製後は速やかに使用すること。また、残液は廃棄すること。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 0.2又は0.22μmインラインフィルター（ポリエーテルスルホン製又はポリスルホン製）を通して投与すること。

14.2.2 他剤との混注をしないこと。

14.2.3 ブドウ糖溶液との混合を避け、本剤とブドウ糖溶液の同じ点滴ラインを用いた同時投与は行わないこと。

14.2.4 点滴静注に際し、薬液が血管外に漏れると、投与部位における紅斑、圧痛、皮膚刺激、疼痛、腫れ、壊死等の事象をおこすことがあるので薬液が血管外に漏れないように投与すること。

15. その他の注意

＊＊15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤を構成するメイタンシン誘導体であるDM1のラット骨髄を用いた小核試験で小核誘発性が認められた。[9.4.1、9.4.2参照]

16. 薬物動態

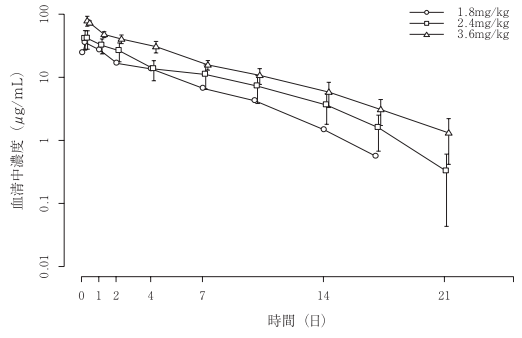
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与時

日本人のHER2陽性進行・再発乳癌患者10例に本剤1.8、2.4又は3.6mg/kg[注1)]を90分（±10分）間点滴静注したときのトラスツズマブ　エムタンシンの血清中濃度推移は以下のとおりであった。C_{max}及びAUC_{inf}はいずれも投与量の増加に応じて増加した。CL及び$V_{d,ss}$は投与群間で同様の値の範囲内にあった。$t_{1/2}$は投与群間で大きく異ならなかった。以上のことから、血清中トラスツズマブ　エムタンシンの薬物動態は検討した範囲内で線形性を示した[1)]。日本人のHER2陽性進行・再発乳癌患者30例に本剤3.6mg/kgを点滴静注したときの$V_{d,ss}$の平均値は54.9mL/kgであり、ほぼ血漿容量に相当した[2)]。

注1）承認された用法・用量は3.6mg/kg（体重）を3週間間隔投与である。

単回投与時の血清中トラスツズマブ　エムタンシン濃度推移



平均値±標準偏差

単回投与時のトラスツズマブ　エムタンシンの薬物動態パラメータ

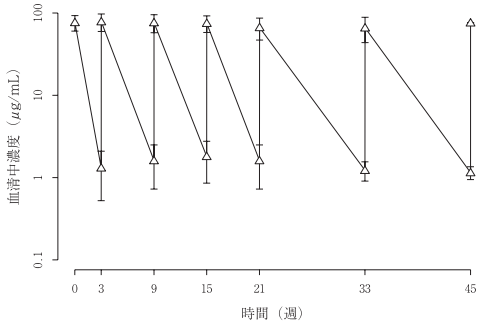
投与量 (mg/kg)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{inf} (μg·day/mL)	$t_{1/2}$ (day)	CL (mL/day/kg)	$V_{d,ss}$ (mL/kg)
1.8 (n=1)	35.3	141	2.39	12.9	57.1
2.4 (n=4)	43.4 ±15.2	204 ±70.5	2.88 ±0.317	13.4 ±6.34	67.6 ±20.3
3.6 (n=5)	82.0 ±10.0	346 ±41.1	3.74 ±1.15	10.6 ±1.26	59.1 ±6.62

平均値±標準偏差

16.1.2 反復投与時

日本人のHER2陽性進行・再発乳癌患者32例に本剤3.6mg/kgを3週間間隔で90分間（±10分、忍容性が確認された場合、2回目以降30分間（±10分）に短縮可能）点滴静注したときのトラスツズマブ　エムタンシンの血清中濃度推移は以下のとおりであった。血清中トラスツズマブ　エムタンシンの蓄積はほとんど認められなかった[3)]。

反復投与時の血清中トラスツズマブ　エムタンシンのトラフ濃度及びピーク濃度



平均値±標準偏差（n=2～28）

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合

本剤を構成するDM1をヒト血漿に20ng/mLの濃度で添加した際の血漿蛋白結合率は93.2%であった[4)]。

16.4 代謝

トラスツズマブ　エムタンシンは主として細胞内のリソゾームにより異化を受けると推測される。血漿中代謝物として、DM1及びMCC-DM1[注2)]がトラスツズマブ　エムタンシンと比較して低い濃度で検出された。日本人のHER2陽性進行・再発乳癌患者に本剤3.6mg/kgを点滴静注したときのサイクル1における血漿中DM1及び血漿中MCC-DM1はともに投与後30分にピーク値を示し、その値は各々3.79±0.950ng/mL（28例）、8.65±3.03ng/mL（28例）であった。Lys-MCC-DM1[注3)]はほとんど検出されなかった[3)]。ヒト肝ミクロソーム等を用いた*in vitro*試験で、DM1は主としてCYP3A4及び一部CYP3A5で代謝されることが示唆された[5)]。[10.参照]

注2）MCC-DM1：DM1とMCCリンカーが結合した状態で遊離した代謝物

注3）Lys-MCC-DM1：リシン残基とともにMCC-DM1が遊離した代謝物

16.5 排泄

*In vitro*試験から、DM1はP-糖蛋白質（P-gp）の基質であることが示唆された[6)]。またDM1を^{3}H標識したトラスツズマブ　エムタンシンをラットに単回静脈内投与したとき、DM1、Lys-MCC-DM1及びMCC-DM1を含む異化代謝物は主に糞中に排泄され（50%）、尿中への排泄は少なかった（8.2%）[7)]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者での薬物動態

HER2陽性進行・再発乳癌のうち、肝機能障害患者18例［軽度（Child-Pugh分類A）：10例、中等度（Child-Pugh分類B）：8例］及び正常肝機能患者10例に本剤3.6mg/kgを3

週間間隔で点滴静注したとき、トラスツズマブ エムタンシンのAUCの平均値は、軽度及び中等度肝機能障害患者で、サイクル1では正常肝機能患者と比べそれぞれ38%及び67%低く、サイクル3では正常肝機能患者と同程度であった。また、DM1、MCC-DM1、Lys-MCC-DM1は、肝機能障害患者と正常肝機能患者とで同程度であり、いずれもトラスツズマブ エムタンシンと比べ低い濃度で検出された[8]（外国人データ）。

17．臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 HER2陽性進行・再発乳癌患者を対象とした国内第Ⅱ相臨床試験（JO22997試験）

トラスツズマブ及び化学療法既治療のHER2陽性の進行・再発乳癌を対象として、本剤3.6mg/kgを3週間間隔で73例に投与した。奏効率は38.4%であった[3]。

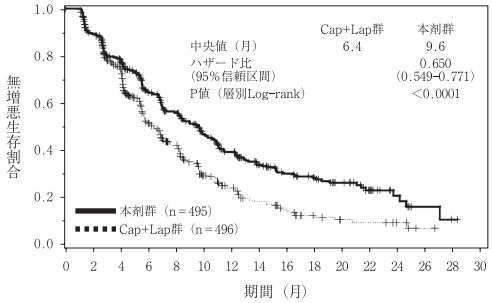
本剤が投与された73例において、副作用が67例（91.8%）に認められた。主な副作用は、倦怠感32例（43.8%）、鼻出血30例（41.1%）、悪心29例（39.7%）、発熱23例（31.5%）、食欲減退21例（28.8%）、血小板数減少20例（27.4%）、AST増加15例（20.5%）等であった。

17.1.2 HER2陽性進行・再発乳癌患者を対象とした海外第Ⅲ相ランダム化比較試験（TDM4370g試験［EMILIA試験］）

タキサン系薬剤及びトラスツズマブ既治療のHER2陽性進行・再発乳癌を対象に、カペシタビン＋ラパチニブ（Cap+Lap）の併用療法を対照群として、本剤3.6mg/kgを3週間間隔で490例に投与した（有効性評価例は495例）。主要評価項目である独立判定委員会評価による無増悪生存期間の最終解析及び全生存期間の中間解析（目標イベント数である632イベントのうち、331イベントが発生した時点）について、Cap+Lap群に対する本剤群の有意な延長が認められた[9]。

本剤が投与された490例において、副作用が427例（87.1%）に認められた。主な副作用は、倦怠感201例（41.0%）、悪心165例（33.7%）、血小板数減少145例（29.6%）、AST増加100例（20.4%）、ALT増加79例（16.1%）等であった。

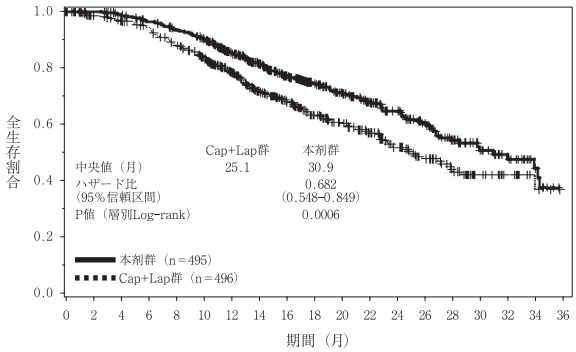
TDM4370g試験の無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線



<リスク集合の大きさ>

本剤群	495	419	341	236	183	130	101	72	54	44	30	18	9	3	1	0
Cap+Lap群	496	404	310	176	129	73	53	35	25	14	9	8	5	1	0	0

TDM4370g試験の全生存期間のKaplan-Meier曲線



<リスク集合の大きさ>

本剤群	495	485	474	457	439	418	349	293	242	197	164	136	111	86	62	38	28	13	5
Cap+Lap群	496	471	453	435	403	368	297	240	204	159	133	110	86	63	45	27	17	7	4

17.1.3 HER2陽性乳癌の術後患者を対象とした海外第Ⅲ相ランダム化比較試験（BO27938試験［KATHERINE試験］）

トラスツズマブ及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む術前薬物療法の施行後に病理学的完全奏効（pCR）[注1)]が認められなかったHER2陽性の乳癌の術後患者を対象に、トラスツズマブを対照群として、本剤3.6mg/kgを3週間間隔で740例に投与した[注2)]（有効性評価例は743例）。投与回数は最大14回とされ、本剤群において、有害事象により本剤の投与を中止した場合は、トラスツズマブに切り替えて合計14回まで継続することが可能とされていた。主要評価項目である浸潤性疾患のない生存期間（IDFS）[注3)]の1回目の中間解析（256IDFSイベントが発生した時点）において、トラスツズマブ群に対する本剤群の優越性が検証された（ハザード比[95%信頼区間]：0.50[0.39，0.64]、P<0.0001（非層別log-rank検定）、有意水準（両側）0.0120）。

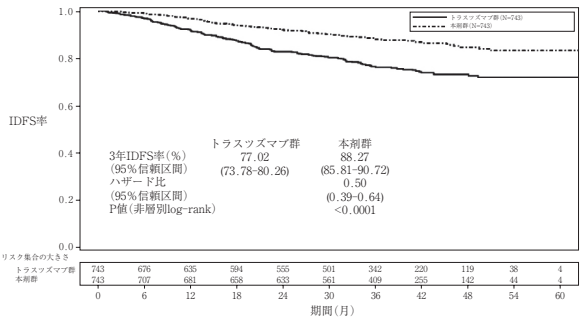
本剤が投与された740例において、副作用が641例（86.6%）に認められた。主な副作用は、疲労268例（36.2%）、悪心255例（34.5%）、血小板数減少199例（26.9%）、AST増加186例（25.1%）、ALT増加154例（20.8%）等であった[10]。

注1）術後の病理組織学的検査で、乳房内及び腋窩リンパ節に浸潤癌が認められないことと定義された。

注2）患者の状態に応じて、放射線療法又は内分泌療法を併用することが可能とされた。本剤群の623/740例（84.2%）で放射線療法、525/740例（70.9%）で内分泌療法がそれぞれ併用されていた。

注3）ランダム化された日から、①同側の浸潤性乳癌の再発、②同側の局所領域（腋窩、所属リンパ節、胸壁又は皮膚）における浸潤性乳癌の再発、③遠隔再発、④対側乳房の浸潤性乳癌又は⑤あらゆる理由による死亡のいずれかが最初に認められた日までの期間と定義された。

BO27938試験のIDFSのKaplan-Meier曲線



18．薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、抗HER2ヒト化モノクローナル抗体であるトラスツズマブとチューブリン重合阻害作用を有するDM1を、リンカーを介して結合させた抗体薬物複合体である[11]。

本剤は、トラスツズマブと同様に、HER2及びFcγ受容体との結合活性を示し[12)-14)]、HER2細胞外ドメインの遊離（シェディング）抑制、PI3K/AKT経路のシグナル伝達阻害及び抗体依存性細胞傷害活性を示す[12),14),15)]。また、本剤は、HER2に結合して細胞内に取り込まれた後、DM1含有代謝物を遊離し[16)]、G2/M期での細胞周期停止及びアポトーシスを誘導する[11),15)]。

18.2 抗腫瘍効果

本剤は、*in vitro*において、トラスツズマブに感受性のHER2陽性のヒト乳癌由来細胞株（SK-BR-3、BT-474）に対し、トラスツズマブよりも強い増殖抑制作用を示した[12),15)]。また、トラスツズマブに非感受性のHER2陽性のヒト乳癌由来細胞株（KPL-4、HCC1954、BT-474EEI）に対して増殖抑制作用を示した[15)]。さらに、HER2陽性のヒト乳癌由来細胞株（BT-474EEI、KPL-4）を同所移植したマウスにおいて、増殖抑制作用を示した[11)]。

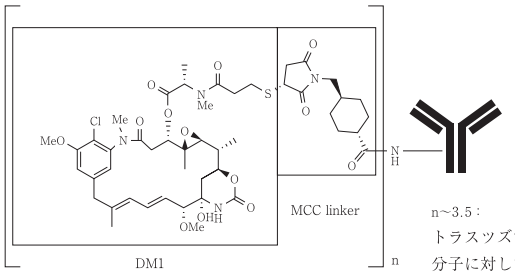
19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：トラスツズマブ　エムタンシン（遺伝子組換え）
（Trastuzumab Emtansine（Genetical Recombination））
（JAN）

分子式：エムタンシン：$C_{47}H_{62}ClN_4O_{13}S$
トラスツズマブ（遺伝子組換え）：
軽鎖（$C_{1032}H_{1599}N_{277}O_{335}S_6$）
重鎖（$C_{2198}H_{3391}N_{585}O_{672}S_{16}$）

分子量：エムタンシン：958.53
トラスツズマブ（遺伝子組換え）：約148,000
トラスツズマブ　エムタンシン（遺伝子組換え）：約151,000

構造式：アミノ酸214個の軽鎖2分子とアミノ酸450個の重鎖2分子からなる糖タンパク質であるトラスツズマブ（遺伝子組換え）の、平均3.5個の主にリシン残基のεアミノ基に、エムタンシン（4-（{3-[（3-{[（1*S*）-2-{[（1*S*,2*R*,3*S*,5*S*,6*S*,16*E*,18*E*,20*R*,21*S*）-11-クロロ-21-ヒドロキシ-12,20-ジメトキシ-2,5,9,16-テトラメチル-8,23-ジオキソ-4,24-ジオキサ-9,22-ジアザテトラシクロ[19.3.1.1^{10,14}.0^{3,5}]ヘキサコサ-10,12,14（26）,16,18-ペンタエン-6-イル]オキシ}-1-メチル-2-オキソエチル]メチルアミノ}-3-オキソプロピル）スルファニル]-2,5-ジオキソピロリジン-1-イル}メチル）シクロヘキシルカルボニル基）が結合した抗体薬物複合体



n～3.5：
トラスツズマブ 1分子に対して平均約3.5分子のDM1が結合している。

22．包装

〈カドサイラ点滴静注用100mg〉
1バイアル

〈カドサイラ点滴静注用160mg〉
1バイアル

23．主要文献

1）Yamamoto H，et al．Jpn J Clin Oncol．2015;45:12-8．
2）国内第 II 相臨床試験（JO22997試験）における薬物動態（2013年9月20日承認、申請資料概要2.7.2.2.6）
3）社内資料：国内第II相臨床試験（JO22997試験）
4）DM1の血漿蛋白結合試験（2013年9月20日承認、申請資料概要2.6.4.4.2）
5）DM1の代謝関与酵素（2013年9月20日承認、申請資料概要2.6.4.5.1）
6）薬物トランスポーター（2013年9月20日承認、申請資料概要2.6.4.7.2）
7）ラットにおける T-DM1投与後の尿糞中排泄（2013年9月20日承認、申請資料概要2.6.4.6）
8）Li C，et al．Clin Pharmacokinet．2017;56:1069-80．
9）Verma S，et al.：N Engl J Med．2012;367:1783-91．
10）社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（BO27938試験）
11）Lewis Phillips GD，et al．Cancer Res．2008;68:9280-90．
12）Junttila TT，et al．Breast Cancer Res Treat．2011;128:347-56．
13）薬理試験〈HER2結合活性（*in vitro*試験）〉（2013年9月20日承認、申請資料概要2.6.2.2.1.1）
14）薬理試験〈Fcγ受容体、C1q結合性及び抗体依存性細胞傷害活性（*in vitro*試験）〉（2013年9月20日承認、申請資料概要2.6.2.2.1.2）
15）薬理試験〈腫瘍増殖抑制活性及び作用機序（*in vitro*試験）〉（2013年9月20日承認、申請資料概要2.6.2.2.1.3）
16）Erickson HK，et al．Mol Cancer Ther．2012;11:1133-42．

24．文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒103-8324　東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
https://www.chugai-pharm.co.jp/

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

Ⓡ F.ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標

202411A

2020年10月改訂（第1版）

＊最新の添付文書を参照すること。

日本標準商品分類番号
874291

貯法：室温保存

有効期間：3年

承認番号	22100AMX00647000
販売開始	2009年6月

抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害剤
ラパチニブトシル酸塩水和物錠

タイケルブ®錠250mg

Tykerb® Tablets 250mg

劇薬、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

NOVARTIS

1. 警告

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

1.2 重篤な肝機能障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されているので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。本剤投与中に重篤な肝機能障害がみられた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。［8.1、11.1.1参照］

1.3 間質性肺炎、肺臓炎等の間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った例も報告されているので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。［8.2、11.1.2参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

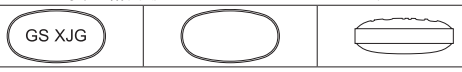
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	タイケルブ錠250mg
有効成分	1錠中ラパチニブトシル酸塩水和物405mg（ラパチニブとして250mg）
添加剤	結晶セルロース、ポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール400、ポリソルベート80、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	タイケルブ錠250mg
性状	黄色楕円形のフィルムコーティング錠
外形	
識別コード	GS XJG
大きさ（約）	長径：19.1mm 短径：10.5mm 厚さ：6.5mm 質量：0.927g

4. 効能又は効果

HER2過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1「17.臨床成績」の内容を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

5.2 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、HER2過剰発現が確認された患者に投与すること。

5.3 カペシタビンと併用する場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤、タキサン系抗悪性腫瘍剤及びトラスツズマブ（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。

5.4 アロマターゼ阻害剤と併用する場合には、ホルモン受容体陽性かつ閉経後の患者を対象とすること。

5.5 本剤の術前・術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

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

・カペシタビンとの併用：1250mg

・アロマターゼ阻害剤との併用：1500mg

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 カペシタビンと併用する場合には、「17.臨床成績」の内容、特に、用法・用量及び用量調節方法を十分に理解した上で行うこと。

7.2 本剤を単剤で使用した場合の有効性及び安全性は確立していない。

7.3 食後に本剤を投与した場合、Cmax及びAUCが上昇するとの報告がある。食事の影響を避けるため食事の前後1時間以内の服用は避けること。［16.2.1参照］

7.4 1回の投与量を1日2回に分割投与した場合、AUCが上昇するとの報告があるので、分割投与しないこと。

7.5 副作用により、本剤を休薬、減量又は中止する場合には、副作用の症状、重症度等に応じて以下の基準を考慮すること。

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

有害事象	発現回数	処置		
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

®登録商標

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）
	＞5.0×ULN[注3)]（無症候性にて2週間継続）	有効性が得られている場合、カペシタビンとの併用においては1000mg/日、アロマターゼ阻害剤との併用においては1250mg/日に減量して再開可能
	＞3.0×ULN（症候性[注4)]）	
	＞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＜25000/mm^3 Hb＜6.5g/dL[注5)] Cre＞6×ULN	休薬（Grade 1以下に回復するまで最大14日間可能）した後、 減量、継続、再開等は事象毎に判断

注5）輸血時は輸血後の数値

上記※A～※C以外の有害事象発現時の休薬、減量及び中止基準

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

GradeはNCI CTCAE[1)]（ver3.0）による。
ULN：施設基準値上限
カペシタビンの用量調節基準については17.1.2参照

8. 重要な基本的注意

8.1 重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査（AST、ALT、ALP及びビリルビン等）を行うこと。[1.2、11.1.1、11.2、15.1参照]

8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、初期症状（息切れ、呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、観察を十分に行うこと。また必要に応じて胸部CT検査、動脈血酸素分圧（PaO_2）、肺胞気動脈血酸素分圧較差（$A\text{-}aDO_2$）、肺拡散能力（DLco）などの検査を行うこと。[1.3、9.1.1、11.1.2参照]

8.3 重篤な心障害があらわれることがあるので、必ず本剤投与開始前には心機能検査を行い、患者の心機能を確認すること。また、本剤投与中は適宜心機能検査（心エコー等）を行う等、患者の状態を十分に観察すること。[9.1.2、11.1.3参照]

8.4 QT間隔延長があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は適宜心電図検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。[9.1.3、11.1.5参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺疾患（放射線性肺臓炎を含む）のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が増悪するおそれがある。[8.2、11.1.2参照]

9.1.2 心不全症状のある患者又はその既往歴のある患者

症状が悪化するおそれがある。[8.3、11.1.3参照]

9.1.3 左室駆出率が低下している患者、コントロール不能な不整脈のある患者、臨床上重大な心臓弁膜症のある患者

症状が悪化するおそれがある。[8.4、11.1.5参照]

9.3 肝機能障害患者

肝機能障害が悪化するおそれがある。ラパチニブは主として肝臓で代謝されるので、AUCが増加するおそれがある。[16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中及び投与終了後一定期間は適切な避妊を行い妊娠しないよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験では、ラットで生後21日までに出生児生存率の低値（60mg/kg/日以上）、母動物毒性及び軽度な胎児異常（骨化促進）（120mg/kg/日）が認められた。また、ウサギで母動物毒性、胎児体重の低値及び軽度な骨格変異（60mg/kg/日以上）、流産（120mg/kg/日）が認められた。[2.2、9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）でラパチニブを授乳動物に投与したとき、乳児への移行が認められている。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験を実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら注意して投与すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

本剤は、主としてCYP3Aにより代謝される。また、P-糖蛋白質及びBCRPの基質である。更に*in vitro*において本剤のCYP3A4、CYP2C8、P-糖蛋白質、BCRP及びOATP1B1に対する阻害作用が示されている。[16.3、16.4参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4を阻害する薬剤等 イトラコナゾール等	健康成人において、ケトコナゾールとの併用により本剤のAUCが約3.6倍に増加し、半減期が1.7倍に延長したとの報告がある[2)]。 CYP阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用する場合は、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	本剤の代謝酵素であるCYP3A4が阻害されることにより、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇する可能性がある。
グレープフルーツ（ジュース）	本剤投与時はグレープフルーツ（ジュース）を摂取しないよう注意すること。	
CYP3A4を誘導する薬剤 カルバマゼピン リファンピシン フェニトイン等	健康成人において、カルバマゼピンとの併用により本剤のAUCが約72%減少したとの報告がある[2)]。 CYP誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。併用に際しては、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。	本剤の代謝酵素であるCYP3A4が誘導されることにより、本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下する可能性がある。
治療域が狭くCYP3A4で代謝される薬剤 ミダゾラム（経口剤：国内未発売）等	ミダゾラムのAUCが経口投与では約45%及び静脈内投与では約14%増加したとの報告がある[3)]。	本剤のCYP3A4に対する阻害作用が示されている。経口投与製剤では本剤が消化管でのCYP3A4による代謝を阻害すると考えられる。
治療域が狭くCYP3A4又はCYP2C8で代謝される薬剤 ビノレルビン等	これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性があるので、本剤との併用は避けることが望ましいが、併用する場合には、副作用の発現・増強に注意し、減量等を考慮すること。	本剤のCYP3A4とCYP2C8に対する阻害作用が示されている。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
パクリタキセル	本剤のAUCが約21%、パクリタキセルのAUCが約23%増加したとの報告がある[4]。また、臨床試験において、パクリタキセル単独投与時と比較して、本剤とパクリタキセル併用時に下痢と好中球数減少の発現率及び重症度が増加した[5]。	本剤のCYP3A4とCYP2C8に対する阻害作用が示されている。また、パクリタキセルはP-糖蛋白質の基質であるため、その寄与の可能性もある。
P-糖蛋白質を阻害する薬剤 ベラパミル イトラコナゾール キニジン シクロスポリン エリスロマイシン 等 P-糖蛋白質を誘導する薬剤等 リファンピシン セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort,セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等	本剤の血中濃度や分布に影響を与える可能性がある。	本剤はP-糖蛋白質の基質であることが示されている。
P-糖蛋白質の基質薬剤 ジゴキシン等	経口投与のジゴキシンのAUCが約80%増加したとの報告がある[6]。	本剤のP-糖蛋白質に対する阻害作用が示されている。
パゾパニブ塩酸塩	本剤との併用によりパゾパニブ塩酸塩のAUC及びCmaxは、それぞれ約59%及び51%増加した[7]。	本剤はCYP3A4、P-糖蛋白質及びBCRPの基質であり阻害作用を有することによる。
イリノテカン	FOLFIRIレジメンの一部として投与した時、イリノテカンの活性代謝物であるSN-38のAUCが約41%増加したとの報告がある[8]。	機序は不明である。
プロトンポンプ阻害剤 エソメプラゾール等	エソメプラゾールとの併用により、本剤のAUCが約15%減少したとの報告がある[9]。	胃内pHの上昇により、本剤の溶解度が低下し吸収が低下する可能性がある。
QT間隔延長を起こすことが知られている薬剤 イミプラミン ピモジド等 抗不整脈薬 キニジン プロカインアミド ジソピラミド等	QT間隔延長を起こす又は悪化させるおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はいずれもQT間隔を延長させるおそれがあり、併用により作用が増強する可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害（8%[注1)]）

AST、ALT、γ-GTP、ALP及び血中ビリルビン等の著しい増加を伴う重篤な肝機能障害があらわれることがあり、死亡に至った例も報告されている。[1.2、8.1、15.1参照]

11.1.2 間質性肺疾患（0%[注1)]）

間質性肺疾患（間質性肺炎、肺臓炎等）があらわれることがある。異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、ステロイド治療等の適切な処置を行うこと。[1.3、8.2、9.1.1参照]

11.1.3 心障害

左室駆出率低下があらわれ（3%[注1)]）、心不全等の重篤な心障害があらわれることがある。[8.3、9.1.2参照]

11.1.4 下痢（56%[注1)]）

下痢があらわれ、脱水症状をきたすことがあるので、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には早期に止瀉剤などによる治療を考慮すること。重度の下痢が認められた場合には、電解質又は輸液投与及び本剤の投与中止や休薬を行うなど適切な処置を行うこと。

11.1.5 QT間隔延長（0%[注1)]）

[8.4、9.1.3参照]

11.1.6 重度の皮膚障害

中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（0%[注1)]）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（0%[注1)]）、多形紅斑（0.2%[注1)]）等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

注1）カペシタビン又はレトロゾールとの併用による海外臨床試験でみられたNCI CTCAE[1)]Grade 1以上の発現頻度

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
胃腸障害	下痢[注2)]、悪心、嘔吐	口内炎、消化不良、腹痛、上腹部痛、口内乾燥、便秘、口腔内潰瘍形成、胃食道逆流性疾患、腹部膨満（鼓腸を含む）、放屁	嚥下障害、痔核、口唇のひび割れ、口唇乾燥、歯肉炎、舌痛、胃炎、口唇水疱、歯肉痛、アフタ性口内炎、口唇炎、口唇潰瘍、消化器痛、大腸炎、レッチング、胃腸炎、口腔咽頭痛	消化管潰瘍、胃不快感、胃腸出血、下腹部痛、血便排泄、口の錯感覚、口唇びらん、歯肉出血、心窩部不快感、舌炎、舌障害、舌苔、肛門出血
皮膚及び皮下組織障害[注3)]	手掌・足底発赤知覚不全症候群、発疹、爪の障害、皮膚乾燥	そう痒症、脱毛症、ざ瘡、ざ瘡様皮膚炎、皮膚亀裂（ひび・あかぎれを含む）、紅斑、爪破損、皮膚色素過剰、皮膚剥脱、爪毒性、皮膚炎	爪甲離床症、斑状皮疹、剥脱性発疹、斑状丘疹状皮疹、皮膚病変、皮膚疼痛、痂皮、紅斑性皮疹、多汗症、皮膚障害、全身性皮疹、皮膚変色、乾皮症、皮膚刺激、皮膚潰瘍、毛髪成長異常、手掌紅斑、水疱、多形紅斑、過角化、色素沈着障害、斑、皮膚肥厚	脂漏性皮膚炎、湿疹、皮膚反応、接触性皮膚炎、嵌入爪、丘疹、紅色汗疹、爪痛、皮脂欠乏性湿疹
全身障害及び投与局所様態	疲労	疼痛、無力症、粘膜の炎症、浮腫、発熱、末梢性浮腫、粘膜乾燥、悪寒	腋窩痛、治癒不良、顔面浮腫、壊死、不快感	けん怠感、胸部不快感、胸痛、口渇、熱感、冷感
神経系障害	-	頭痛、味覚異常、嗜眠、錯感覚、末梢性ニューロパチー、浮動性めまい、感覚鈍麻	末梢性感覚ニューロパチー、異常感覚、知覚過敏、血管迷走神経性失神、神経毒性、嗅覚錯誤、神経痛	傾眠、体位性めまい
代謝及び栄養障害	-	食欲減退（食欲不振を含む）、低カリウム血症、脱水	低ナトリウム血症、ラクトース不耐性、低蛋白血症	高血糖、高カリウム血症（血中カリウム増加を含む）、高尿酸血症（血中尿酸増加を含む）、低アルブミン血症（血中アルブミン減少を含む）、高カルシウム血症（血中カルシウム増加を含む）、低クロール血症
筋骨格系及び結合組織障害	-	四肢痛、背部痛、筋痙縮、筋痛	関節痛、筋骨格硬直、骨痛、関節硬直、四肢不快感	筋骨格痛
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	-	鼻出血、呼吸困難、鼻乾燥、咳嗽	鼻部不快感、鼻潰瘍、アレルギー性鼻炎、肺塞栓症、鼻漏、副鼻腔障害、喘息	咽喉頭疼痛、発声障害、鼻閉
感染症及び寄生虫症	-	爪囲炎、限局性感染、爪感染、上気道感染、口腔カンジダ症	真菌感染、鼻炎、皮膚感染、足部白癬、尿路感染、鼻咽頭炎、膀胱炎、インフルエンザ様疾患、感染、耳感染、大腸菌性敗血症	咽頭炎、帯状疱疹、単純ヘルペス、爪白癬、肺感染、蜂巣炎、毛包炎

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
臨床検査	－	駆出率減少、血中アルカリホスファターゼ増加、体重減少	ヘモグロビン減少、腎クレアチニン・クリアランス減少、血中クレアチニン増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチニン異常、血中クレアチン異常	リンパ球数減少、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、赤血球数減少、ヘマトクリット減少、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、C-反応性蛋白増加、好塩基球数増加、好酸球百分率増加、総蛋白減少、脳性ナトリウム利尿ペプチド上昇、リンパ球数増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中コレステロール増加、血中乳酸脱水素酵素減少、血中乳酸脱水素酵素増加、好塩基球百分率増加、好酸球数増加、単球百分率減少、尿中ケトン体陽性、尿比重増加
眼障害[注4]	－	眼乾燥、結膜炎、流涙増加	視覚障害、霧視、眼刺激、角膜炎、眼球乾燥、眼瞼浮腫	眼の異常感、眼そう痒症、角膜びらん、眼部不快感、羞明、霰粒腫
血液及びリンパ系障害	－	好中球減少症（好中球数減少を含む）、白血球減少症（白血球数減少を含む）、貧血	血小板減少症（血小板数減少を含む）、白血球増加症、血液毒性、好中球増加症	－
精神障害	－	不眠症	うつ病、抑うつ気分、気分変動	－
肝胆道系障害	－	高ビリルビン血症（血中ビリルビン増加を含む）	肝毒性、胆嚢炎	－
生殖系及び乳房障害	－	－	膣分泌物、膣の炎症、膣出血、女性生殖器痛、生殖器の炎症	－
血管障害	－	ほてり	蒼白、低血圧	潮紅
心臓障害	－	心室機能不全	動悸、心筋梗塞、心房細動、プリンツメタル狭心症、上室性期外収縮	洞性頻脈
その他	－	皮膚裂傷、回転性めまい	排尿困難、皮膚の新生物、急性骨髄性白血病	血尿（尿中血陽性を含む）、蛋白尿（尿蛋白を含む、過敏症

注2）下痢は、下痢、排便回数増加を含む。
注3）必要に応じて、皮膚科を受診するよう患者を指導すること。
注4）眼の異常があらわれた場合には、直ちに眼科的検査を行い、適切な処置を行うこと。

14．適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15．その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外で実施されたプラセボ対照無作為化比較試験での本剤単独投与群において、HLA遺伝子型が特定された患者のうち、HLA-DQA1*02：01又はDRB1*07：01の保有者での重篤な肝機能障害（ALTが>5.0×ULN）の発現頻度は7.7%（それぞれ19/247例及び19/247例）であり、非保有者での発現頻度は0.5%（それぞれ4/855例及び4/857例）であったとの報告がある[10]。

なお、これらのHLA遺伝子型の保有率は、白人、アジア系、アフリカ系などの人種では概ね15～30%であるが、日本人では2%未満との報告がある[11]。［8.1、11.1.1参照］

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラットを用いた104週間の経口投与によるがん原性試験では、雌で腎梗塞（AUCはヒトの約6倍）及び腎乳頭壊死（AUCはヒトの約8倍）がみられたが、これらの所見のヒトへの外挿性は不明である。

16．薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

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

表-1　21日間反復経口投与後の薬物動態パラメータ

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

注1）幾何平均値（95%信頼区間）
注2）中央値（範囲）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

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

16.3 分布

ラパチニブのヒト血漿蛋白結合率は99%を超えていた[14]。

*In vitro*試験において、ラパチニブはトランスポーターのP-糖蛋白質（ABCB1）及びBCRP（ABCG2）の基質であることが示された。また、*in vitro*試験において、ラパチニブはトランスポーターのP-糖蛋白質、BCRP及びOATP1B1を臨床血漿中濃度付近で阻害した[15]。

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

16.4 代謝

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

16.5 排泄

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

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

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

16.6.2 肝機能障害患者

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

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

注）本剤の承認された用法及び用量は、［通常、成人にはラパチニブとして、カペシタビンとの併用時には1250mg、アロマターゼ阻害剤との併用時には1500mgを1日1回、食事の1時間以上前又は食後1時間以降に経口投与する。］である。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 カペシタビン

癌患者にラパチニブ1250mgとカペシタビン2000mg/m^{2}を併用投与したときの血漿中ラパチニブのAUC及びCmaxは単独投与時のそれぞれ1.20及び1.34倍に増加した。血漿中カペシタビンのAUC及びCmaxは単独投与時のそれぞれ0.96及び0.72倍であった[20]。

16.7.2 レトロゾール

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験

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

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

17.1.2 外国第Ⅲ相臨床試験

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

副作用発現頻度は本剤とカペシタビン併用療法群で89%（187/210例）であった。主な副作用は、下痢64%（135/210例）、手掌・足底発赤知覚不全症候群57%（120/210例）、悪心42%（88/210例）であった。（試験終了時）

有害事象発現時のカペシタビン休薬、減量及び中止基準

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

注1）輸血時は輸血後の数値
GradeはNCI CTCAE[1]（ver3.0）による。
ULN：施設基準値上限

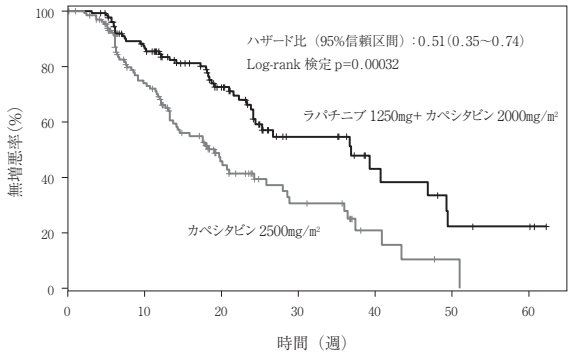


図-1　TTPのカプランマイヤー曲線（外国臨床試験）

17.1.3 外国第Ⅲ相臨床試験

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

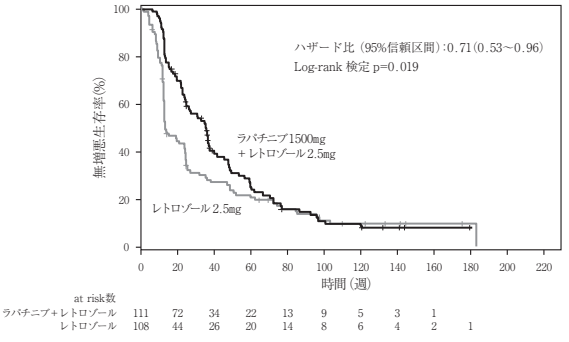


図-2　PFSのカプランマイヤー曲線（外国臨床試験）

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

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

17.3 その他

17.3.1 QT間隔に対する影響

進行固形がん患者（n＝37）にラパチニブ2000mg[注)]を12時間ごとに3回経口投与したとき、QTcF間隔のベースラインからの平均変化量のプラセボとの差は3回目投与の10時間後に最大となり、その平均値（90%信頼区間）は8.75（4.08、13.42）msecであった[27)]（外国人のデータ）。

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

18．薬効薬理

18.1 作用機序

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

18.2 抗腫瘍効果

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

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

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

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

化学名

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

分子式

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

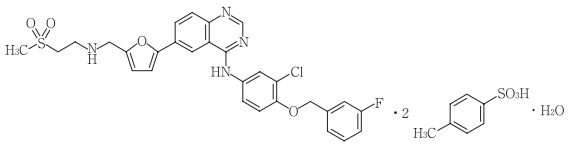
分子量

943.48

性状

黄色の粉末である。

化学構造式



分配係数（log P）

6.0（1-オクタノール/水）

22．包装

100錠［10錠（両面アルミニウムPTP）×10］

23．主要文献

1）Common Terminology Criteria for Adverse Events（National Cancer Institute，https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm）

2）Smith，D．A．et al．：Br．J．Clin．Pharmacol．2009;67（4）:421-426 ［20152946］

3）社内資料：海外臨床薬理試験（EGF10015）［20155880］

4）社内資料：海外臨床薬理試験（EGF10009）［20155881］

5）社内資料：海外臨床試験（EGF30001）（2009年4月22日承認、CTD2.7.4.2.1.3） ［20155907］

6）社内資料：海外臨床薬理試験（EGF110557）［20155882］

7）de Jonge，M．J．A．et al．：Invest．New Drugs．2013;31（3）:751-759 ［20155115］

8）Midgley，R．S．et al．：Ann．Oncol．2007;18（12）:2025-2029 ［20152914］

9）社内資料：海外臨床試験（EGF109275） ［20155883］

10）社内資料：海外臨床試験（EGF105485）（2009年4月22日承認、CTD2.7.4.2.1.4） ［20155902］

11）The Allele Frequency（http://allelefrequencies.net/）

12）社内資料：国内臨床試験（EGF10020）（2009年4月22日承認、CTD2.7.2.2.3.1） ［20155884］

13）Koch，K．M．et al．：J.Clin．Oncol．2009;27（8）1191-1196 ［20152930］

14）社内資料：分布に関する試験（2009年4月22日承認、CTD2.7.2.3.3） ［20155885］

15）Polli，J．W．et al．：Drug Metab．Dispos．2008;36（4）:695-701 ［20152934］

16）社内資料：代謝に関する試験（1）（2009年4月22日承認、CTD2.6.4.5.2.1） ［20155886］

17）社内資料：代謝に関する試験（2）（2009年4月22日承認、CTD2.6.4.5.4.3） ［20155887］

18）Castellino，S．et al．：Drug Metab．Dispos．2012;40（1）:139-150 ［20160032］

19）社内資料：海外臨床薬理試験（EGF10014）（2009年4月22日承認、CTD2.7.2.2.5.2） ［20155888］

20）Chu，Q．S．C．et al．：J.Clin．Oncol．2007;25（24）:3753-3758 ［20152754］

21）Chu，Q．S．C．et al．：Clin．Cancer Res．2008;14（14）:4484-4490 ［20152865］

22）社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（EGF109749）［20155906］

23）タイケルブ錠250mg適正使用ガイド

24）社内資料：海外臨床試験（EGF100151）（2009年4月22日承認、CTD2.7.6.3.1.1） ［20155903］

25）Johnston，S．et al．：J．Clin．Oncol．2009;27（33）:5538-5546 ［20153316］

26）社内資料：海外臨床試験（EGF30008） ［20155904］

27）社内資料：海外臨床薬理試験（EGF114271）［20170446］

28）Rusnak，D．W．et al．：Mol．Cancer Ther．2001;1（2）:85-94 ［20152843］

29）社内資料：薬効薬理試験（2009年4月22日承認、CTD2.6.2.2.1.14） ［20155891］

24．文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社　ノバルティスダイレクト

〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30

（祝祭日及び当社休日を除く）

www.novartis.co.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門１－２３－１

(04)

7419149　Z00000

TRQ-2.0

*2025年3月改訂（第2版）
2024年3月作成（第1版）

＊最新の添付文書を参照すること。

抗悪性腫瘍剤（AKT阻害剤）
カピバセルチブ錠

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法：室温保存
有効期間：36カ月

劇薬、処方箋医薬品注）

トルカップ®錠160mg
トルカップ®錠200mg

Truqap® tablets 160mg • 200mg

	錠160mg	錠200mg
承認番号	30600AMX00119	30600AMX00120
販売開始	2024年5月	

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤は、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、本剤の使用が適切と判断される症例についてのみ投与すること。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）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	トルカプ錠160mg	トルカプ錠200mg
有効成分	1錠中 カピバセルチブ160mg	1錠中 カピバセルチブ200mg
添加剤	結晶セルロース、無水リン酸水素カルシウム、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、コポビドン、マクロゴール4000、ポリデキストロース、中鎖脂肪酸トリグリセリド、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、黒酸化鉄	

3.2 製剤の性状

販売名		トルカプ錠160mg	トルカプ錠200mg
剤形		明るい灰みの黄赤色の円形のフィルムコーティング錠	明るい灰みの黄赤色の楕円形のフィルムコーティング錠
外形	表面		
	裏面		
	側面		
大きさ	直径	約10mm	約14.5mm×約7.3mm
	厚さ	約4.5mm	約5.0mm
重量		約0.42g	約0.52g
識別コード		CAV160	CAV200

4. 効能又は効果

内分泌療法後に増悪した*PIK3CA*、*AKT1*又は*PTEN*遺伝子変異を有するホルモン受容体陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。

5.2 臨床試験に組み入れられた患者の内分泌療法歴等について、「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、適応患者の選択を行うこと。[17.1.1参照]

5.3 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、*PIK3CA*、*AKT1*又は*PTEN*遺伝子変異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

6. 用法及び用量

フルベストラントとの併用において、通常、成人にはカピバセルチブとして1回400mgを1日2回、4日間連続して経口投与し、その後3日間休薬する。これを1サイクル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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.2 本剤投与により副作用が発現した場合には、以下の目安を考慮して、休薬・減量・中止すること。

減量の目安

減量レベル	1回用量
通常投与量	400mg
1段階減量	320mg
2段階減量	200mg
3段階減量	投与中止

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度注）	処置
高血糖	症候性のGrade 2	Grade 1以下に回復するまで休薬する。 21日以内に回復した場合、同一用量で投与を再開する。 21日を過ぎてから回復した場合、1段階減量した用量で投与を再開する。
	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬する。 21日以内に回復した場合、1段階減量した用量で投与を再開する。 21日以内に回復しなかった場合、投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。

副作用	程度[注)]	処置
下痢	Grade 2	Grade 1以下に回復するまで休薬する。 21日以内に回復した場合、同一用量又は1段階減量した用量で投与を再開する。 21日以内に回復しなかった場合、又は再発した場合、1段階減量した用量で投与を再開する。
	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬する。 21日以内に回復した場合、1段階減量した用量で投与を再開する。 21日以内に回復しなかった場合、投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。
発疹及びその他の皮膚障害	Grade 2	持続する場合、休薬する。 再開する場合、同一用量で投与する。
	Grade 3	Grade 1以下に回復するまで休薬する。 28日以内に回復した場合、1段階減量した用量で投与を再開する。 28日以内に回復しなかった場合、投与を中止する。 Grade 3以上の忍容不能な発疹又はその他の皮膚障害が再発した場合、投与の中止を検討する。
	Grade 4	投与を中止する。
上記以外の副作用	Grade 2（忍容不能な場合）及びGrade 3	Grade 1以下又は忍容可能なGrade 2に回復するまで休薬する。 21日以内に回復した場合、同一用量又は1段階減量した用量で投与を再開する。 21日以内に回復しなかった場合、投与を中止する。
	Grade 4	投与を中止する。

注）高血糖のGradeはNCI-CTCAE ver4.03に、その他の副作用のGradeはNCI-CTCAE ver5.0に準じる。

7.3 強いCYP3A阻害剤と併用する場合には、本剤の1回用量を320mgに減量すること。[10.2、16.7.1参照]

*8. 重要な基本的注意

8.1 高血糖があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシスに至ることがあるので、投与開始前及び投与中は定期的に空腹時血糖値及びHbA1cの測定を行うこと。本剤投与中は血糖値、HbA1cの測定に加えて、ケトン体の測定を実施することが望ましい。

本剤の使用にあたっては、患者に対し高血糖について十分に説明するとともに、高血糖の症状（口渇、頻尿、多尿、体重減少等）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指導すること。[9.1.1、11.1.1参照]

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 糖尿病若しくはその既往を有する患者又は血糖コントロールが不良な患者

高血糖が発現又は悪化し、糖尿病性ケトアシドーシスを発現するリスクが高くなるおそれがある。臨床試験においては、1型糖尿病又はインスリンの投与を必要とする2型糖尿病患者及びHbA1c≧8.0%の患者は除外された。[8.1、11.1.1参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者

重度の腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.3 肝機能障害患者

本剤は主に肝臓で代謝されるため、血中濃度が上昇する可能性がある。なお、肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 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カ月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]

9.4.2 生殖可能な男性に投与する場合には、造精機能の低下があらわれる可能性があることを考慮すること。ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、AUC比較で臨床曝露量の1.3倍（ラット）又は0.9倍（イヌ）の曝露量で雄生殖器への影響（精巣精細管変性/萎縮性変化、精巣上体精子数減少、細胞残渣等）が認められ、4週間の休薬後においても回復性は認められなかった。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。ラットにおける胚・胎児発生試験において、AUC比較で臨床曝露量の約0.7倍に相当する用量で胚致死作用及び胎児発育抑制が認められた。[9.4.1参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。授乳中のラット新生児において本剤の曝露が確認されており、成長への悪影響が認められている。ヒト乳汁中への移行に関するデータはないが、本剤が乳汁に移行する可能性があり、乳児が乳汁を介して本剤を摂取した場合、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CYP3Aにより代謝され、CYP3Aに弱い阻害作用を示す。また、本剤はMATE1、MATE2-K及びOCT2に阻害作用を示す。[16.4参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強いCYP3A阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン ボリコナゾール 等 [7.3、16.7.1参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、CYP3A阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する場合には、本剤を減量するとともに、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。	これらの薬剤等がCYP3A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。
グレープフルーツ含有食品 [7.3、16.7.1参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、摂取しないよう注意すること。	
中程度のCYP3A阻害剤 ベラパミル エリスロマイシン フルコナゾール 等 [16.7.3参照]	本剤の副作用が増強されるおそれがあるので、CYP3A阻害作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。やむを得ず併用する場合には、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。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強いCYP3A誘導剤 カルバマゼピン フェニトイン リファンピシン 等 [16.7.3参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、これらの薬剤との併用は可能な限り避け、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の代謝酵素を誘導するため、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。
セイヨウオトギリソウ(St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート)含有食品 [16.7.3参照]	本剤の有効性が減弱するおそれがあるので、摂取しないよう注意すること。	
中程度のCYP3A誘導剤 モダフィニル フェノバルビタール リファブチン 等 [16.7.3参照]	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。	
CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム カルバマゼピン シクロスポリン 等 [16.7.2参照]	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の代謝活性を阻害するため、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
MATE1、MATE2-K及びOCT2の基質となる薬剤 メトホルミン プロカインアミド 等 [16.7.3参照]	これらの薬剤の副作用が増強され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MATE1、MATE2-K及びOCT2を阻害するため、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 高血糖**

高血糖(14.1%)があらわれ、糖尿病性ケトアシドーシス(0.3%)に至るおそれがある。糖尿病性ケトアシドーシスが疑われる場合は、直ちに休薬、糖尿病性ケトアシドーシスと診断された場合は、投与を中止すること。[8.1、9.1.1参照]

11.1.2 重度の下痢(9.3%)

11.1.3 重度の皮膚障害

多形紅斑(1.7%)、全身性剥脱性皮膚炎(0.6%)等の重度の皮膚障害があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	10%以上	1%～10%未満	1%未満
感染症および寄生虫症		尿路感染	
血液およびリンパ系障害		貧血	好中球減少症、血小板減少症、白血球減少症、リンパ球減少症
免疫系障害			過敏症
代謝および栄養障害	食欲減退		
神経系障害		味覚不全、頭痛	
胃腸障害	下痢(67.3%)、悪心(27.3%)、嘔吐、口内炎	消化不良	
皮膚および皮下組織障害	発疹(34.1%)	そう痒症、皮膚乾燥、薬疹	皮膚炎
腎および尿路障害		急性腎障害	腎不全、腎機能障害
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	粘膜の炎症、無力症、発熱	
臨床検査		血中クレアチニン増加、グリコヘモグロビン増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、白血球数減少	心電図QT延長、糸球体濾過率減少

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、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラットの骨髄小核試験において、総AUC比較で臨床曝露量の約1.3倍に相当する用量で遺伝毒性(異数性誘発作用)が認められたものの、*in vitro* 試験においては変異原性又は染色体構造異常誘発性は認められなかった。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回及び反復投与

日本人進行固形癌患者(5例)にカピバセルチブのカプセル剤[注1)]400mgを単回経口投与し、3～7日間経過した後、カピバセルチブのカプセル剤[注1)]400mgを1日2回連日反復経口投与[注2)]したときの、初回投与後及び反復投与8日目のカピバセルチブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[1)]。

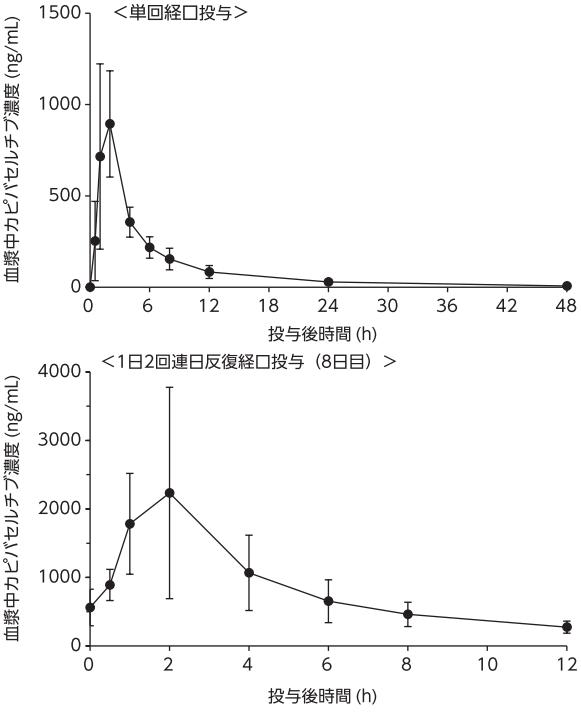


図　日本人進行固形癌患者にカピバセルチブのカプセル剤[注1)] 400mgを単回及び1日2回連日反復経口投与[注2)]したときの血漿中カピバセルチブ濃度推移（平均値±標準偏差）

表　日本人進行固形癌患者にカピバセルチブのカプセル剤[注1)] 400mgを単回及び1日2回連日反復経口投与[注2)]したときのカピバセルチブの薬物動態パラメータ（幾何平均値[幾何変動係数]）

投与時期	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max}(h)[a]	$AUC_{(0\text{-}12h)}$ (ng･h/mL)	$t_{1/2}$(h)
単回投与	5例	1,062 (28%)	1.97 (0.98, 2.17)	3,586 (22%)	10.2 (16%)
反復投与8日目	5例	2,094 (57%)	2.00 (0.93, 2.00)	9,666 (44%)	－

a：中央値（最小値, 最大値）、－：算出せず

また、進行固形癌患者におけるカピバセルチブのC_{max}及びAUCは80～800mgの用量範囲[注2)]で概ね用量に比例して増加した[2)]（外国人データ）。

16.2 吸収

16.2.1 絶対バイオアベイラビリティ

健康成人（6例）に本剤400mgを単回経口投与及びカピバセルチブ100μgを静脈内投与[注3)]したときの絶対バイオアベイラビリティは29%であった[3)]（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

健康成人に本剤400mgを単回経口投与したとき、短時間絶食（投与2時間前から投与1時間後まで絶食）（21例）に対する空腹時投与（22例）におけるカピバセルチブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ0.72及び0.84であった。また、健康成人に本剤400mgを単回経口投与したとき、短時間絶食（投与2時間前から投与1時間後まで絶食）（21例）に対する高脂肪・高カロリー食後投与（22例）におけるカピバセルチブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ0.85及び1.13であった[4)]（外国人データ）。

16.3 分布

健康成人（6例）にカピバセルチブ100μgを単回静脈内投与[注3)]したときの分布容積は205Lであった[5)]（外国人データ）。カピバセルチブのヒト血漿タンパク結合率は76.8～78.9%であった（*in vitro*）。カピバセルチブの血液/血漿中濃度比は1.402であった[6)]（*in vitro*）。

16.4 代謝

カピバセルチブの代謝に寄与する主なCYP分子種はCYP3Aであり、UGT2B7もカピバセルチブの代謝に寄与する[7),8)]（*in vitro*）。血漿中の主代謝物はエーテル型グルクロン酸抱合体と同定され、未変化体及び代謝物の総和の83%に相当した。また、血漿中に存在する未変化体及び代謝物の総和のうち、未変化体の占める割合は15%であった。活性代謝物は同定されなかった[8)]（外国人データ）。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人（5例）に[^{14}C]-カピバセルチブ400mgを単回経口投与したとき、投与168時間後までに投与放射能の45%が尿中に、50%が糞中に排泄された。尿中には投与168時間後までに投与放射能の7.4%が未変化体として排泄された。腎クリアランスは全身クリアランスの21%を占めた[9)]（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 イトラコナゾール

健康成人（11例）にイトラコナゾール（強いCYP3A阻害剤）200mgを1日目は1日2回、2～5日目は1日1回で反復経口投与し、本剤80mg[注2)]を単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時のカピバセルチブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ1.70及び1.95であった[10)]（外国人データ）。[7.3、10.2参照]

16.7.2 ミダゾラム

進行固形癌患者（21例）に本剤400mgを1日2回、4日間連続して経口投与、その後3日間休薬し、ミダゾラム（CYP3A基質）1mgを単回経口投与したとき、ミダゾラム単独投与時に対する本剤併用投与時（間欠投与スケジュールの4日目）のミダゾラムのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ1.25及び1.75であった[11)]（外国人データ）。[10.2参照]

16.7.3 生理学的薬物動態モデルによるシミュレーション[12)]

生理学的薬物動態モデルによるシミュレーションにより、本剤400mgを1日2回、4日間連続して経口投与、その後3日間休薬したときの薬物相互作用を推定した。

(1) 本剤単独投与時に対するベラパミル及びエリスロマイシン（中程度のCYP3A阻害剤）併用投与時のカピバセルチブのAUCの幾何平均値の比は、それぞれ1.40～1.41及び1.41～1.42と推定された。[10.2参照]

(2) 本剤単独投与時に対するリファンピシン（強いCYP3A誘導剤）併用投与時のカピバセルチブのAUCの幾何平均値の比は0.27～0.31と推定された。[10.2参照]

(3) 本剤単独投与時に対するモダフィニル（中程度のCYP3A誘導剤）併用投与時のカピバセルチブのAUCの幾何平均値の比は0.76～0.79と推定された。[10.2参照]

(4) メトホルミン（MATE1、MATE2-K及びOCT2基質）単独投与時と比較して本剤併用投与時にメトホルミンの曝露量が上昇する可能性が示唆された。[10.2参照]

16.7.4 その他

(1) ラベプラゾール
健康成人（22例）にラベプラゾール20mgを1日2回で3日間投与し、本剤400mgを単回経口投与したとき、本剤単独投与時に対するラベプラゾール併用投与時のカピバセルチブのC_{max}及びAUC_{inf}の幾何平均値の比は、それぞれ0.73及び0.94であった[4)]（外国人データ）。

(2) カピバセルチブはCYP2C9、CYP2D6、UGT1A1、UGT1A4、BCRP、OATP1B1、OATP1B3及びOAT3を阻害した[13)]（*in vitro*）。

(3) カピバセルチブはP-gp及びOCT2の基質であることが示された[13)]（*in vitro*）。

注1）カプセル剤は未承認である。

注2）本剤の承認用法・用量は「1回400mgを1日2回、4日間連続して経口投与し、その後3日間休薬する」である。

注3）注射剤は未承認である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第III相試験（CAPItello-291試験）

アロマターゼ阻害剤を含む内分泌療法後に増悪した、エストロゲン受容体陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌患者[注1)]708例（本剤+フルベストラント併用投与群355例[日本人37例]、プラセボ+フルベストラント併用投与群353例[日本人41例]）を対象に、本剤+フルベストラント併用投与とプラセボ+フルベストラント併用投与の有効性及び安全性を比較する無作為化二重盲検国際共同第III相試験を実施した[14)]。

注1）性別、閉経状況にかかわらず対象とされた。

本剤1回400mg又はプラセボ（1日2回、4日間投与3日間休薬）とフルベストラント500mg（1サイクルを28日間として、第1サイクルの1及び15日目並びに第2サイクル以降の1日目）を病勢進行等が認められるまで投与を継続した。閉経前の乳癌患者にはLH-RHアゴニストが併用投与された。

主要評価項目の一つである*PIK3CA/AKT1/PTEN*遺伝子変異陽性集団における治験責任（分担）医師評価による無増悪生存期間について、本剤+フルベストラントの併用投与により、プラセボ+フルベストラントの併用投与と比較して統計学的に有意な延長が

認められた。

表　国際共同第III相試験（CAPItello-291試験）における成績

	PIK3CA /*AKT1* /*PTEN* 遺伝子変異陽性集団 289例	
	本剤＋フルベストラント群	プラセボ＋フルベストラント群
症例数（日本人症例数）	155（19）	134（19）
無増悪生存期間中央値（カ月）（95%信頼区間）	7.3（5.5, 9.0）	3.1（2.0, 3.7）
ハザード比[a]（95%信頼区間）	0.50（0.38, 0.65）	
p値[b]	<0.001	

a 層別Cox比例ハザードモデル。log-rank検定及びCoxモデルは、肝転移の有無、及びCDK4/6阻害剤の前治療歴の有無により層別化した。

b 層別log-rank検定

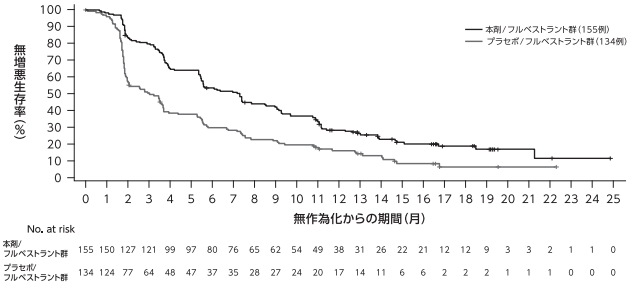


図　無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（*PIK3CA/AKT1/PTEN* 遺伝子変異陽性集団、治験責任［分担］医師評価）

本剤とフルベストラントが併用投与された355例（日本人37例を含む）中343例（96.6%）に有害事象が認められた。主な有害事象は、下痢257例（72.4%）、悪心123例（34.6%）、発疹78例（22.0%）、疲労74例（20.8%）及び嘔吐73例（20.6%）等であった。[5.2参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

カピバセルチブは、AKTのキナーゼ活性を阻害する[15]。カピバセルチブは、AKT及びその下流のシグナル伝達分子を阻害することにより、腫瘍増殖抑制効果を示すと考えられている[16]。

18.2 抗腫瘍作用

18.2.1 *In vitro*

カピバセルチブは、*PIK3CA/PTEN* 遺伝子変異陽性、*PIK3CA* 遺伝子変異陽性、及び*PTEN* 遺伝子変異陽性の乳癌由来細胞株に対して増殖抑制作用を示した[17]。

18.2.2 *In vivo*

カピバセルチブは、*PIK3CA/PTEN* 遺伝子変異陽性、*PIK3CA* 遺伝子変異陽性、*AKT1* 遺伝子変異陽性、及び*PTEN* 遺伝子変異陽性の乳癌患者由来腫瘍組織片を皮下移植したヌードマウス等において、腫瘍増殖抑制作用を示した[18]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

カピバセルチブ（Capivasertib）（JAN）

化学名

4-Amino-*N*-[(1*S*)-1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl]-1-(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide

分子式

$C_{21}H_{25}ClN_6O_2$

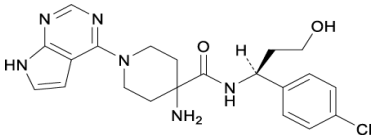
分子量

428.92

性状

本品は白色の粉末である。

化学構造式



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

〈トルカプ錠160mg〉

32錠［8錠（PTP）×4］

〈トルカプ錠200mg〉

32錠［8錠（PTP）×4］

23. 主要文献

1）社内資料：日本人の安全性／薬物動態試験（2024年3月26日承認、CTD2.7.2.6）

2）社内資料：単回投与時の用量比例性（2024年3月26日承認、CTD2.7.2.3.1.4）

3）社内資料：カピバセルチブの吸収（2024年3月26日承認、CTD2.7.2.3.1.1）

4）社内資料：食事の影響（2024年3月26日承認、CTD2.7.6.2.8.2.2）

5）社内資料：カピバセルチブの分布（2024年3月26日承認、CTD2.7.2.3.1.2）

6）社内資料：カピバセルチブの*in vitro* タンパク結合と血球移行性（2024年3月26日承認、CTD2.6.4.4.1）

7）社内資料：*In vitro* 代謝試験（2024年3月26日承認、CTD2.6.4.5.2）

8）社内資料：カピバセルチブの代謝（2024年3月26日承認、CTD2.7.2.3.1.3.1）

9）社内資料：ADME試験（2024年3月26日承認、CTD2.7.6.2.9.3）

10）社内資料：イトラコナゾールの影響（2024年3月26日承認、CTD2.7.6.2.7.2.2）

11）社内資料：ミダゾラムへの影響（2024年3月26日承認、CTD2.7.6.2.6.2.2）

12）社内資料：生理学的薬物速度論モデルによるシミュレーション（2024年3月26日承認、CTD2.7.2.3.3.3.1）

13）社内資料：*In vitro* 相互作用試験（2024年3月26日承認、CTD2.6.4.7）

14）Turner NC, et al. N Engl J Med. 2023;388(22):2058-2070

15）社内資料：カピバセルチブのAKT阻害活性（2024年3月26日承認、CTD2.6.2.2.1.1）

16）社内資料：カピバセルチブによるリン酸化阻害（2024年3月26日承認、CTD2.6.2.2.1.2）

17）社内資料：カピバセルチブの*in vitro* 細胞増殖抑制作用（2024年3月26日承認、CTD2.6.2.2.1.3）

18）社内資料：異種移植モデルにおけるカピバセルチブの抗腫瘍効果（2024年3月26日承認、CTD2.6.2.2.2.3）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アストラゼネカ株式会社　メディカルインフォメーションセンター

〒530-0011　大阪市北区大深町3番1号

TEL 0120-189-115

https://www.astrazeneca.co.jp

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、2025年5月末日まで、投薬期間は1回14日分を

限度とされています。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

Ⓡ：アストラゼネカグループの登録商標です。
Ⓒ AstraZeneca 2024

AstraZeneca

＊最新の添付文書を参照すること。

2024年6月改訂（第3版、再審査結果）
＊2023年1月改訂（第2版）

日本標準商品分類番号
874291

貯法：室温保存

有効期間：3年

抗悪性腫瘍剤
（mTOR阻害剤）
エベロリムス錠

	2.5mg	5mg
承認番号	22400AMX01370000	22200AMX00246000
販売開始	2012年11月	2010年4月

アフィニトール®錠2.5mg
アフィニトール®錠5mg
AFINITOR® tablets

劇薬、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

NOVARTIS

1. 警告

1.1 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法又は結節性硬化症治療に十分な知識・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投与すること。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（特に、間質性肺疾患の初期症状、服用中の注意事項、死亡に至った例があること等に関する情報）を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

1.2 本剤の投与により、間質性肺疾患が認められており、死亡に至った例が報告されている。投与に際しては咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状に注意するとともに、投与前及び投与中は定期的に胸部CT検査を実施すること。また、異常が認められた場合には適切な処置を行うとともに、投与継続の可否について慎重に検討すること。［7.2、8.1、9.1.1、11.1.1参照］

1.3 肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中に肝炎ウイルスの再活性化により肝不全に至り、死亡した例が報告されている。本剤投与期間中又は治療終了後は、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全が発現するおそれがあるので、定期的に肝機能検査を行うなど、肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。［8.2、9.1.3、11.1.2参照］

1.4 本剤とアフィニトール分散錠の生物学的同等性は示されていないので、切り換えに際しては、血中濃度を測定すること。［7.5、7.8、16.1.2参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分、シロリムス又はシロリムス誘導体に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］
2.3 生ワクチンを接種しないこと［10.1参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アフィニトール錠2.5mg	アフィニトール錠5mg
有効成分	1錠中エベロリムス2.5mg	1錠中エベロリムス5mg
添加剤	乳糖、ヒプロメロース、クロスポビドン、ジブチルヒドロキシトルエン、ステアリン酸マグネシウム	

3.2 製剤の性状

販売名	アフィニトール錠2.5mg	アフィニトール錠5mg
性状	白色～微黄白色の素錠	
識別コード	NVR LCL	NVR 5
外形		
大きさ（約）	長径：10.1mm 短径：4.1mm 厚さ：2.9mm 質量：0.125g	長径：12.1mm 短径：4.9mm 厚さ：4.1mm 質量：0.25g

4. 効能又は効果

○根治切除不能又は転移性の腎細胞癌
○神経内分泌腫瘍
○手術不能又は再発乳癌
○結節性硬化症

5. 効能又は効果に関連する注意

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

5.1 スニチニブ又はソラフェニブによる治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.2 本剤の術後補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。

〈神経内分泌腫瘍〉

5.3 臨床試験に組み入れられた患者の原発部位、病理組織型、症候の有無等について、「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、適応患者の選択を行うこと。

〈手術不能又は再発乳癌〉

5.4 非ステロイド性アロマターゼ阻害剤による治療歴のない患者に対する本剤の有効性及び安全性は確立していない。

5.5 臨床試験に組み入れられた患者のホルモン受容体及びHER2の発現状況等について、「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、適応患者の選択を行うこと。

5.6 本剤の手術の補助化学療法としての有効性及び安全性は確立していない。

〈結節性硬化症〉

5.7 成人腎血管筋脂肪腫、上衣下巨細胞性星細胞腫及びてんかん部分発作の場合、臨床試験に組み入れられた患者の腫瘍径やてんかん発作型等について、「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、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

5.8 成人腎血管筋脂肪腫、上衣下巨細胞性星細胞腫及びてんかん部分発作以外の症状に対する本剤の有効性及び安全性は確立していないため、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮すること。

5.9 てんかん部分発作の場合、本剤単剤での投与及び抗てんかん薬で十分な効果が認められる患者に対する本剤の併用投与における有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、神経内分泌腫瘍〉

通常、成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

〈手術不能又は再発乳癌〉

内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはエベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

®登録商標

〈結節性硬化症〉
成人の結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫の場合
通常、エベロリムスとして1日1回10mgを経口投与する。なお、患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する。
上記以外の場合
通常、エベロリムスとして3.0mg/m^{2}を1日1回経口投与する。なお、患者の状態やトラフ濃度により適宜増減する。

7. 用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
7.1 食後に本剤を投与した場合、Cmax及びAUCが低下するとの報告がある。本剤の投与時期は、臨床試験における設定内容に準じて選択し、食後又は空腹時のいずれか一定の条件で投与すること。[16.2.1、17.1.1-17.1.8参照]
7.2 間質性肺疾患が発現した場合は、症状、重症度等に応じて、以下の基準を考慮して、減量、休薬又は中止すること。[1.2、8.1、9.1.1、11.1.1参照]

間質性肺疾患に対する減量、休薬及び中止基準

グレード[注)]（症状）	投与の可否等
グレード1（無症候性の画像所見）	投与継続
グレード2（症候性：日常生活に支障なし）	症状が改善するまで休薬すること。投与を再開する場合は、半量の投与とする。
グレード3（症候性：日常生活に支障あり、酸素療法を要する）	本剤の投与を中止し、原則として再開しないこと。ただし、症状が改善し、かつ治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合のみ、半量の投与で再開可能とする。
グレード4（生命を脅かす：人工呼吸を要する）	投与中止

注）NCI-CTCAE v.3.0

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌及び神経内分泌腫瘍〉
7.3 サイトカイン製剤を含む他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
〈手術不能又は再発乳癌〉
7.4 エキセメスタン以外の内分泌療法剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。[17.1.4参照]
〈結節性硬化症〉
7.5 本剤とアフィニトール分散錠の生物学的同等性は示されていない。本剤とアフィニトール分散錠の切り換えに際しては、切り換えから 2週間後を目安に血中トラフ濃度を測定すること。[1.4、16.1.2参照]
7.6 成人腎血管筋脂肪腫以外の場合は本剤の全血中濃度を測定し、血中トラフ濃度が5～15ng/mLとなるように投与量を調節すること。
7.7 成人腎血管筋脂肪腫の場合は必要に応じて本剤の全血中濃度を測定し、血中トラフ濃度が5～15ng/mLとなるように投与量を調節すること。
7.8 血中トラフ濃度は、本剤の投与開始又は用量変更から 2週間後を目安に測定するとともに、本剤の血中濃度に影響を及ぼす患者の状態に応じて適宜測定を行うこと。[1.4、9.3、10.、16.6.3参照]

8. 重要な基本的注意
8.1 間質性肺疾患があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始後は以下の点に注意すること。また、患者に対し、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合には、直ちに連絡するよう指導すること。
・投与開始前
胸部CT検査を実施し、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状の有無と併せて、投与開始の可否を慎重に判断すること。
・投与開始後
定期的に胸部CT検査を実施し、肺の異常所見の有無を慎重に観察すること。
なお、小児に対する胸部CT検査の実施に際しては、診断上の有益性と被曝による不利益を考慮すること。[1.2、7.2、9.1.1、11.1.1参照]
8.2 本剤投与により、肝炎ウイルス、結核等が再活性化することがあるので、本剤投与に先立って肝炎ウイルス、結核等の感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置をしておくこと。本剤投与中は感染症の発現又は増悪に十分注意すること。[1.3、9.1.2、9.1.3、11.1.2参照]
8.3 重篤な腎障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に血清クレアチニン、BUN等の腎機能検査及び尿蛋白等の尿検査を行うこと。[11.1.3参照]
8.4 高血糖があらわれることがあるので、投与開始前及び投与開始後は定期的に空腹時血糖値の測定を行うこと。また、本剤の投与を開始する前に血糖値を適切にコントロールしておくこと。[11.1.4参照]
8.5 ヘモグロビン減少、リンパ球減少、好中球減少及び血小板減少があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に血液検査（血球数算定等）を行うこと。[11.1.5参照]
8.6 心嚢液貯留があらわれることがあるので、使用に際しては心電図、心エコー、胸部X線検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.16参照]

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 肺に間質性陰影を認める患者
間質性肺疾患が発症、重症化するおそれがある。[1.2、7.2、8.1、11.1.1参照]
9.1.2 感染症を合併している患者
免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。[8.2、11.1.2参照]
9.1.3 肝炎ウイルス、結核等の感染又は既往を有する患者
免疫抑制により肝炎ウイルス、結核等が再活性化することがある。また、B型肝炎ウイルスキャリアの患者又はHBs抗原陰性の患者においてB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。[1.3、8.2、11.1.2参照]
9.3 肝機能障害患者
減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。また、結節性硬化症患者では、本剤の血中トラフ濃度に基づいて投与量を調節すること。本剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。[7.8、16.6.2参照]
9.4 生殖能を有する者
妊娠可能な女性には、本剤投与期間中及び治療終了から最低8週間は適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5参照]
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット及びウサギ）で胚・胎児毒性を含む生殖発生毒性が認められたとの報告がある。[2.2、9.4参照]
9.6 授乳婦
授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）において乳汁中に移行することが報告されている。
9.7 小児等
〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、神経内分泌腫瘍、手術不能又は再発乳癌〉
9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
〈結節性硬化症〉
9.7.2 低出生体重児、新生児又は乳児を対象とした臨床試験は実施していない。
9.8 高齢者
患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用
本剤は主として肝代謝酵素CYP3A4によって代謝され、腸管に存在するCYP3A4によっても代謝される。また、本剤はP糖蛋白（Pgp）の基質でもあるため、本剤経口投与後の吸収と消失は、CYP3A4又はPgpに影響を及ぼす薬剤により影響を受けると考えられる。
CYP3A4又はPgp阻害あるいは誘導作用を有する薬剤については、他の類薬に変更する又は当該薬剤を休薬する等を考慮し、CYP3A4又はPgpに影響を及ぼす薬剤との併用は可能な限り避けること。また、結節性硬化症患者では、当該薬剤を

併用したり中止する場合は、必ず本剤の血中トラフ濃度を測定し、投与量を調節すること。[7.8、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
生ワクチン（乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等）[2.3参照]	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。

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
リファンピシン リファブチン	本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。やむを得ず併用する場合には、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。	これらの薬剤の代謝酵素（CYP3A4等）誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
抗てんかん剤 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン等 抗HIV剤 エファビレンツ ネビラピン等 副腎皮質ホルモン剤 デキサメタゾン プレドニゾロン等	本剤の血中濃度が低下するおそれがある。併用する場合には、本剤の有効性が減弱する可能性があることを考慮すること。	
アゾール系抗真菌剤 イトラコナゾール ボリコナゾール フルコナゾール等	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ使用すること。やむを得ず併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	代謝酵素（CYP3A4等）の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
マクロライド系抗生物質 エリスロマイシン クラリスロマイシン等 カルシウム拮抗剤 ベラパミル ニカルジピン ジルチアゼム等 HIVプロテアーゼ阻害剤 ネルフィナビル インジナビル ホスアンプレナビル リトナビル等	本剤の血中濃度が上昇するおそれがある。併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	
オムビタスビル・パリタプレビル・リトナビル	本剤のAUCが27倍、Cmaxが4.7倍に上昇したとの報告がある。やむを得ない場合を除き併用は避けること。やむを得ず併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	リトナビルのCYP3A4阻害作用により、本剤の代謝が阻害される。
不活化ワクチン 不活化インフルエンザワクチン等	ワクチンの効果が得られないおそれがある。	免疫抑制作用によってワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort，セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	セイヨウオトギリソウの代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、本剤服用時は飲食を避けること。	グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる。
シクロスポリン	本剤のバイオアベイラビリティが有意に増加したとの報告がある。併用する場合には、本剤を減量することを考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、副作用発現に十分注意すること。	代謝酵素（CYP3A4等）の競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。
ミダゾラム（経口剤：国内未販売）等	ミダゾラム（経口剤：国内未販売）との併用により、ミダゾラムのCmax が25%、AUCが30%上昇したとの報告がある。	本剤がCYP3A4の基質となる薬剤の代謝を阻害し、血中濃度を上昇させる可能性がある。

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 間質性肺疾患（11.6%）

間質性肺疾患（肺臓炎、間質性肺炎、肺浸潤、胞隔炎、肺胞出血、肺毒性等を含む）があらわれることがあり、未回復のまま死亡に至った例が報告されている。咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状がみられた患者で、感染、腫瘍及びその他の医学的な原因が適切な検査で除外された場合には、間質性肺疾患の診断を考慮し、必要に応じて肺機能検査（肺拡散能力[DLCO]、酸素飽和度等）及び追加の画像検査を実施すること。[1.2、7.2、8.1、9.1.1参照]

11.1.2 感染症（28.9%）

細菌、真菌、ウイルスあるいは原虫による重篤な感染症（ニューモシスチス肺炎を含む肺炎、アスペルギルス症、カンジダ症、敗血症等）や日和見感染が発現又は悪化することがあり、死亡に至った症例が報告されている。また、B型肝炎ウイルスの再活性化により、肝不全に至り、死亡した症例が報告されている。さらに、結節性硬化症患者を対象とした臨床試験において、6歳未満の患者で感染症の頻度及び重篤度が高くなったとの報告がある。これらの感染症の診断がされた場合、直ちに本剤を休薬又は中止し、適切な処置を行うこと。侵襲性の全身性真菌感染の診断がされた場合、直ちに本剤の投与を中止し、適切な抗真菌剤を投与すること。この場合は、本剤の投与は再開しないこと。[1.3、8.2、9.1.2、9.1.3参照]

11.1.3 腎不全（0.9%）

重篤な腎障害があらわれることがあり、腎不全が急速に悪化した例も報告されている。[8.3参照]

11.1.4 高血糖（8.6%）、**糖尿病の発症又は増悪**（2.7%）

[8.4参照]

11.1.5 貧血（14.1%）、**ヘモグロビン減少**（2.1%）、**白血球減少**（4.9%）、**リンパ球減少**（3.8%）、**好中球減少**（6.7%）、**血小板減少**（8.6%）

血小板減少が生じた結果、消化管出血等の出血に至った症例も報告されている。[8.5参照]

11.1.6 口内炎（62.1%）

口内炎、口腔粘膜炎及び口腔内潰瘍等があらわれることがある。

11.1.7 アナフィラキシー（頻度不明）

アナフィラキシー（呼吸困難、顔面紅潮、胸痛、血管浮腫等）があらわれることがある。

11.1.8 急性呼吸窮迫症候群（0.1%）

急速に進行する呼吸困難、低酸素症、両側性びまん性肺浸潤影等の胸部X線異常等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.9 肺塞栓症（0.3%）、**深部静脈血栓症**（0.2%）

11.1.10 悪性腫瘍（二次発癌）（0.1%未満）

悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍（特に皮膚）があらわれることがある。

11.1.11 創傷治癒不良

創傷治癒不良（0.2%）や創傷治癒不良による創傷感染（0.1%）、瘢痕ヘルニア（頻度不明）、創離開（0.1%未満）等の合併症があらわれることがある。

11.1.12 進行性多巣性白質脳症（PML）（頻度不明）

本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.13 BKウイルス腎症（頻度不明）

11.1.14 血栓性微小血管障害（頻度不明）

溶血性尿毒症症候群（HUS：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）様症状（血小板減少、微小血管性溶血性貧血、腎機能障害、精神症状を主徴とする）等の血栓性微小血管障害があらわれることがある。

11.1.15 肺胞蛋白症（頻度不明）

11.1.16 心嚢液貯留（0.3%）

[8.6参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	1%～10%未満	1%未満	頻度不明
代謝・栄養	食欲減退、高コレステロール血症	低リン酸血症、脱水、低カリウム血症、高トリグリセリド血症、高脂血症、低比重リポ蛋白（LDL）増加	鉄欠乏、低血糖症	血中カリウム増加
精神・神経系	味覚異常	頭痛、不眠症	激越、味覚消失、攻撃性、痙攣	—
眼	—	結膜炎	—	—
心血管系	—	高血圧	うっ血性心不全	—
呼吸器	咳嗽	鼻出血、呼吸困難	喀血、咽頭の炎症	—
消化器	下痢、悪心	嘔吐、口内乾燥、腹痛、消化不良、鼓腸、便秘、歯肉炎	胃腸潰瘍、嚥下障害、胃炎	—
肝臓	—	AST、ALT、γ-GTP、ALPの増加	血中ビリルビン増加	—
皮膚	発疹（紅斑、丘疹、斑状丘疹状皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹）	そう痒症、皮膚乾燥、手足症候群、ざ瘡、爪の障害、ざ瘡様皮膚炎	血管浮腫	白血球破砕性血管炎
筋骨格系	—	関節痛	—	—
腎臓・泌尿器	—	血中クレアチニン増加、蛋白尿	昼間頻尿	—
生殖器	—	不規則月経、無月経	月経過多、月経遅延、男性性腺機能低下（テストステロン減少、黄体形成ホルモン増加、卵胞刺激ホルモン増加）、卵巣嚢胞、無精子症	—
全身症状	疲労、無力症、浮腫	体重減少、発熱、粘膜の炎症	胸痛、易刺激性、歩行障害	—
その他	—	LDH増加、出血（膣出血、網膜出血、メレナ、血尿等）注)	血中フィブリノーゲン減少、高クレアチン血症、APTT延長、血中アルブミン減少	血中IgG減少

注）出血の各事象の発現頻度は1%未満であった。

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

ラットを用いた雄性授胎能試験では、0.5mg/kg以上の用量で精巣の形態に影響が認められたほか、5mg/kg用量（治療量の範囲内）で精子運動能、精子数及び血漿中テストステロン濃度が減少し、これに伴って雄の授胎能が低下した。これらの所見は休薬による回復傾向がみられた。

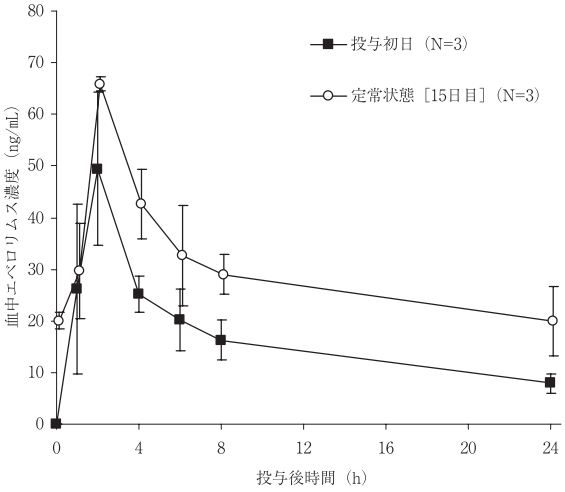
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 反復投与

進行性固形癌患者に本剤2.5、5又は10mg[注1)]を1日1回反復経口投与したとき、血中濃度は投与後約1～2時間で最高濃度に達した。初回投与及び定常状態（投与開始15日目）におけるCmax及び$AUC_{0\text{-}24h}$は用量に比例して増加した。初回投与及び定常状態の$AUC_{0\text{-}24h}$比から計算した累積率は1.6～2.6であった[1)]。

注1）本剤の承認された用量は10mg又は3.0mg/m^2を1日1回である。



進行性固形癌患者に本剤10mgを1日1回反復経口投与したときの血中濃度推移

進行性固形癌患者に本剤2.5、5、10mgを1日1回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

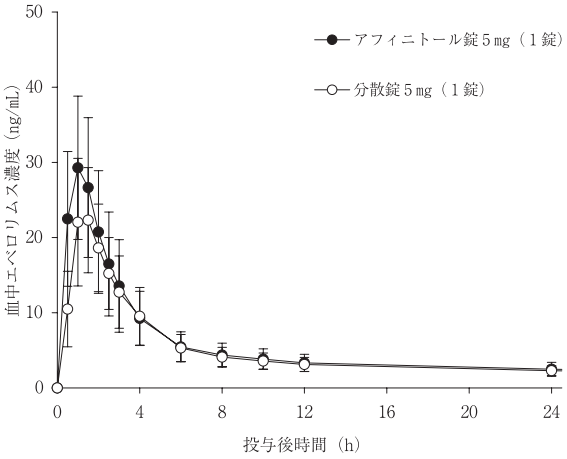
	薬物動態パラメータ	投与量 2.5mg（N=3）	5mg（N=3）	10mg（N=3）
投与初日	Tmax（h）	1.98（0.98～2.00）	1.00（1.00～1.95）	2.00（1.92～2.00）
	Cmax（ng/mL）	15.1±2.48	31.5±3.40	49.4±14.8
	$AUC_{0\text{-}24h}$（ng・h/mL）	85.2±18.7	211±50.0	401±51.6
定常状態（Day 15）	Tmax（h）	1.92（1.00～1.98）	1.98（1.93～1.98）	2.02（2.00～2.20）
	Cmax（ng/mL）	16.8±1.33	57.6±17.6	65.9±1.40
	$AUC_{0\text{-}24h}$（ng・h/mL）	134±24.1	543±189	711±113

Tmaxは中央値（最小値～最大値）、他は平均値±標準偏差

結節性硬化症に伴う腎血管筋脂肪腫患者に本剤10mgを1日1回反復経口投与したとき、2～48週における投与2時間後の血中濃度の中央値は29.1～41.5ng/mL、血中トラフ濃度の中央値は6.6～7.8ng/mLであった[2)]。

16.1.2 本剤（アフィニトール錠）と分散錠の比較

外国人健康成人に本剤5mg又は分散錠5mg（国内における承認規格は2及び3mgである。）を単回経口投与した結果、$AUC_{0\text{-}144h}$の幾何平均比の90%信頼区間は0.8～1.25の範囲内であったが、分散錠の$AUC_{0\text{-}144h}$は10%低く、Cmaxは20%低かった[3)]。[1.4、7.5参照]



外国人健康成人に本剤5mg又は分散錠5mgを単回経口投与したときの血中濃度推移

外国人健康成人に本剤5mg又は分散錠5mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	アフィニトール錠（N=53）	分散錠（N=53）	幾何平均比※（90%信頼区間）
Cmax（ng/mL）	32.0	25.8	0.80（0.75,0.86）
$AUC_{0\text{-}144h}$（ng・h/mL）	238.3	214.3	0.90（0.85,0.95）

数値は幾何平均値
※アフィニトール錠に対する分散錠の幾何平均比

16.1.3 臨床試験錠1mgと本剤の比較

外国人健康成人に臨床試験錠1mg又は本剤5mgを単回経口投与した結果、臨床試験錠の$AUC_{0\text{-}144h}$は8%高く、Cmaxは48%高かった[4]。

外国人健康成人に臨床試験錠1mg（×5錠）又は本剤5mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	臨床試験錠（N=22）	本剤（N=22）	幾何平均比※（90%信頼区間）
Cmax（ng/mL）	42.3	28.7	1.48（1.35,1.62）
$AUC_{0\text{-}144h}$（ng・h/mL）	250	231	1.08（1.01,1.16）

数値は幾何平均値
※本剤に対する臨床試験錠の幾何平均比

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

外国人健康成人に本剤を高脂肪食摂取後に投与したときのTmaxは、空腹時に比べて1.75時間遅延した。これに伴い、Cmaxは54%低下し、$AUC_{0\text{-}inf}$は22%低下した。低脂肪食摂取後に投与したときにも同様の結果が得られ、Tmaxは空腹時に比べて1時間遅延し、Cmaxは42%低下、$AUC_{0\text{-}inf}$は32%低下した。$T_{1/2}$は空腹時、高脂肪食摂取後及び低脂肪食摂取後でそれぞれ35.6、40.5及び39.6時間であり、食事による差はみられなかった[5]。［7.1参照］

16.3 分布

エベロリムスの血球移行率は濃度に依存し、血中濃度が5ng/mLから5,000ng/mLに増加したとき、血球移行率は83%から27%に低下した（*in vitro*）[6]。本剤10mg/日を投与したときの血中濃度に相当する濃度では、血球移行率は約80%であった。外国人健康成人及び中等度の肝機能障害を有する外国人被験者における血漿蛋白結合率は約74%であった[7]。

16.4 代謝

エベロリムスは主としてCYP3A4によって代謝される（*in vitro*）[8]。外国人腎移植患者に^{14}C標識したエベロリムスを単回経口投与したとき、エベロリムスは主に未変化体として血液中に存在し、その他の主な代謝物として3種の水酸化体及び環状ラクトンの加水分解による2種の開環体及びフォスファチジルコリン抱合体が検出された[9]。［10.参照］

16.5 排泄

外国人腎移植患者に^{14}C標識したエベロリムスを単回経口投与したとき、投与した放射能の約80%は糞中に排泄され、尿中には約5%が排泄された。なお、尿及び糞中に未変化体は検出されなかった[9]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害

外国人固形癌患者のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、クレアチニンクリアランス（25～178mL/min）は本剤の見かけの全身クリアランス（CL/F）に対して有意な影響を及ぼさないことが示唆された[10]。

16.6.2 肝機能障害

外国人成人において、エベロリムスの血中濃度は肝機能障害により上昇し、軽度（Child-Pugh分類クラスA）、中等度（Child-Pugh分類クラスB）及び重度（Child-Pugh分類クラスC）の肝機能障害を有する被験者に本剤10mgを単回経口投与したときの$AUC_{0\text{-}inf}$は、肝機能の正常な被験者のそれぞれ1.6倍、3.3倍、3.6倍であった[11]。

小児において、エベロリムスの薬物動態に対する肝機能障害の影響は検討されていない。［9.3参照］

16.6.3 小児での薬物動態

(1) 外国人小児の結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者（3～17歳）に本剤を投与したとき、体表面積あたりの投与量（1.5～14.6mg/m^2）と血中トラフ濃度（0.5～20.8ng/mL）の間に用量比例関係が認められたことから、小児におけるクリアランスは体表面積に比例して増加することが示唆された[12]。［7.8参照］

(2) 小児を含む結節性硬化症に伴うてんかん部分発作患者（2～57歳）にアフィニトール分散錠を投与したとき、体表面積あたりの投与量で標準化した血中トラフ濃度は、高年齢層（12歳以上）の小児に比べて低年齢層（12歳未満）の方が低かったことから、体表面積あたりのクリアランスは低年齢層の方が高年齢層より高いことが示唆された[13]。［7.8参照］

16.6.4 高齢者での薬物動態

外国人固形癌患者のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した結果、年齢（27～85歳）は本剤のCL/Fに対して有意な影響を及ぼさないことが示唆された[10]。

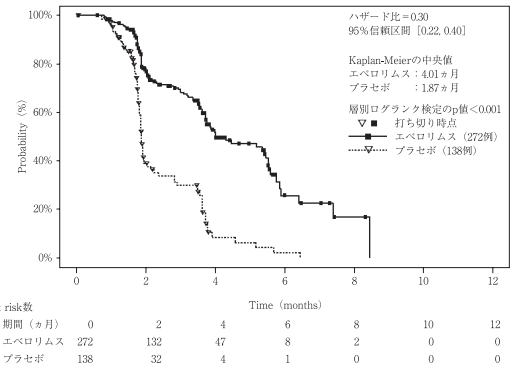
17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈根治切除不能又は転移性の腎細胞癌〉

＊17.1.1 国際共同第Ⅲ相臨床試験（日本を含めた世界10ヵ国で実施された二重盲検比較試験）

スニチニブ又はソラフェニブによる前治療で進行した転移性の腎細胞癌患者を対象に至適支持療法の併用下でプラセボを対照群として本剤10mgを空腹時に連日経口投与を行った。合計410例（日本人患者18例を含む。組織分類は淡明細胞癌が95.9%）がエベロリムス群（272例）又はプラセボ群（138例）に無作為割付けされた。主要評価項目である独立中央画像評価機関の判定に基づく無増悪生存期間（PFS；中央値）は、エベロリムス群4.01ヵ月、プラセボ群1.87ヵ月であり、プラセボ群と比較しエベロリムス群で有意なPFSの延長が認められた（ハザード比 0.30、95%信頼区間 0.22～0.40；MSKCCリスク分類を層とした層別ログランク検定 p<0.001）（第2回中間解析時のデータ：2007年10月カットオフ）[14]。



独立中央画像評価機関の判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

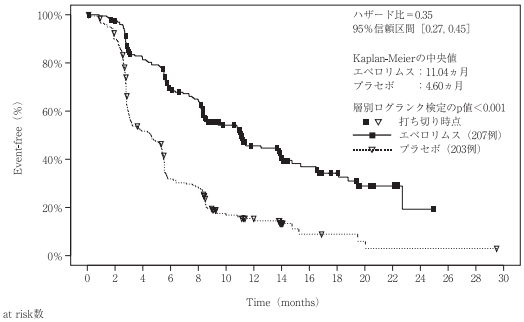
副作用発現頻度は、エベロリムス投与例（プラセボからエベロリムス投与へ切り替えた患者を含む）で88.1%（339/385例、日本人24例を含む）であった。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）43.4%（167例）、発疹28.3%（109例）、貧血26.8%（103例）、疲労25.2%（97例）、下痢22.3%（86例）、無力症21.0%（81例）、高コレステロール血症19.2%（74例）、粘膜の炎症19.0%（73例）、食欲減退18.7%（72例）、悪心17.7%（68例）、高トリグリセリド血症15.8%（61例）、感染症15.1%（58例）、嘔吐14.3%（55例）、末梢性浮腫14.3%（55例）、咳嗽13.5%（52例）、そう痒症12.7%（49例）、皮膚乾燥11.9%（46例）、間質性肺疾患11.9%（46例）、鼻出血11.4%（44例）、味覚異常10.6%（41例）、呼吸困難10.4%（40例）等であった（2012年3月カットオフ）。[7.1参照]

〈神経内分泌腫瘍〉

＊17.1.2 国際共同第Ⅲ相臨床試験（日本を含めた世界18ヵ国で実施された二重盲検比較試験）

切除不能または転移性の膵神経内分泌腫瘍患者（低分化型を除く）を対象に至適支持療法の併用下でプラセボを対照群として本剤10mgを空腹時もしくは食後のいずれか同一条件で連日経口投与を行った。

合計410例（日本人患者40例を含む）がエベロリムス群（207例）又はプラセボ群（203例）に無作為割付けされた。主要評価項目である治験責任医師の判定に基づくPFSは、エベロリムス群11.04ヵ月、プラセボ群4.60ヵ月であり、プラセボ群と比較しエベロリムス群で有意なPFSの延長が認められた（ハザード比 0.35、95%信頼区間 0.27～0.45；前治療の有無及びWHO Performance Statusを層とした層別ログランク検定 p<0.001）（最終主要解析時データ：2010年2月カットオフ）[15]。



at risk数

期間（ヵ月）	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
エベロリムス	207	189	153	126	114	80	49	36	28	21	10	6	2	0	0	0
プラセボ	203	177	98	59	52	24	16	7	4	3	2	1	1	1	1	0

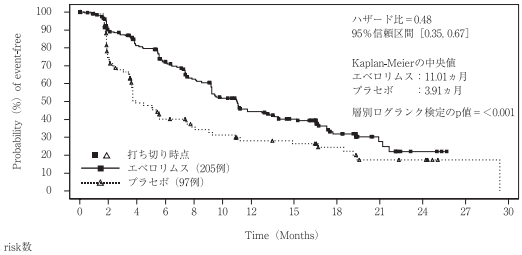
治験責任医師の判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

副作用発現頻度は、エベロリムス投与例（プラセボからエベロリムス投与へ切り替えた患者を含む）で95.7%（360/376例、日本人39例を含む）であった。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）65.4%（246例）、発疹47.3%（178例）、下痢33.0%（124例）、疲労29.5%（111例）、感染症29.3%（110例）、食欲減退21.0%（79例）、悪心20.2%（76例）、末梢性浮腫19.1%（72例）、味覚異常19.1%（72例）、貧血18.4%（69例）、体重減少17.0%（64例）、高血糖16.8%（63例）、そう痒症16.5%（62例）、鼻出血15.7%（59例）、頭痛15.7%（59例）、間質性肺疾患14.4%（54例）、血小板減少14.4%（54例）、嘔吐14.1%（53例）、無力症13.3%（50例）、爪の障害12.8%（48例）、発熱10.9%（41例）、皮膚乾燥10.9%（41例）、好中球減少10.9%（41例）、咳嗽10.4%（39例）、高コレステロール血症10.4%（39例）等であった（2014年3月カットオフ）。[7.1参照]

17.1.3 国際共同第Ⅲ相臨床試験（日本を含めた世界25ヵ国で実施された二重盲検比較試験）

カルチノイド症候群の既往歴及びカルチノイド症候群に関連する内分泌症状がない、消化管又は肺を原発部位とする高分化型の切除不能または転移性の神経内分泌腫瘍患者を対象に至適支持療法の併用下でプラセボを対照群として本剤10mgを空腹時もしくは食後のいずれか同一条件で連日経口投与を行った。

合計302例（日本人患者11例を含む）がエベロリムス群（205例）又はプラセボ群（97例）に無作為割付けされた。主要評価項目である独立中央画像評価機関の判定に基づくPFSは、エベロリムス群11.01ヵ月、プラセボ群3.91ヵ月であり、プラセボ群と比較しエベロリムス群で有意なPFSの延長が認められた（ハザード比 0.48、95%信頼区間 0.35～0.67；ソマトスタチンアナログによる前治療の有無、原発腫瘍部位、及びWHO Performance Statusを層とした層別ログランク検定 p<0.001）[16]。



at risk数

期間（ヵ月）	0	2	4	6	8	10	12	15	18	21	24	27	30
エベロリムス	205	168	145	124	101	81	65	52	26	10	3	0	0
プラセボ	97	65	39	30	24	21	17	15	11	6	5	1	0

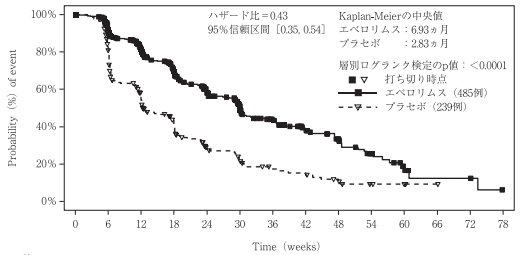
独立中央画像評価機関の判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

副作用発現頻度は、エベロリムス群で95.5%（193/202例、日本人7例を含む）であった。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）62.9%（127例）、下痢31.2%（63例）、疲労30.7%（62例）、感染症29.7%（60例）、発疹27.2%（55例）、末梢性浮腫25.7%（52例）、悪心17.3%（35例）、無力症16.3%（33例）、貧血16.3%（33例）、食欲減退15.8%（32例）、間質性肺疾患15.8%（32例）、味覚異常14.9%（30例）、咳嗽12.9%（26例）、そう痒症12.9%（26例）、発熱10.9%（22例）、高血糖10.4%（21例）、呼吸困難10.4%（21例）等であった（最終主要解析時データ：2014年11月カットオフ）。[7.1参照]

〈手術不能又は再発乳癌〉

17.1.4 国際共同第Ⅲ相臨床試験（日本を含めた世界24ヵ国で実施された二重盲検比較試験）

ER陽性かつHER2陰性でレトロゾール又はアナストロゾールに抵抗性の局所進行性又は転移性の閉経後乳癌患者を対象に、エキセメスタンの併用下でプラセボを対照群として本剤10mgを食後に連日経口投与を行った。合計724例（日本人106例を含む）がエベロリムス群（485例）又はプラセボ群（239例）に無作為割付けされた。主要評価項目である治験責任医師の判定に基づくPFSは、エベロリムス群6.93ヵ月、プラセボ群2.83ヵ月であり、プラセボ群と比較しエベロリムス群で有意なPFSの延長が認められた（ハザード比 0.43、95%信頼区間 0.35～0.54；内分泌療法に対する感受性の有無及び内臓転移の有無を層別因子とした層別ログランク検定 p<0.0001）（中間解析時のデータ：2011年2月カットオフ）。



at risk数

期間（週）	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78
エベロリムス	485	398	294	212	144	108	75	51	34	18	8	3	3	0
プラセボ	239	177	109	70	36	26	16	14	9	4	3	1	0	0

治験責任医師の判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線

副次評価項目である全生存期間（OS；中央値）は、エベロリムス群30.98ヵ月、プラセボ群26.55ヵ月であった（ハザード比 0.89、95%信頼区間0.73～1.10；内分泌療法に対する感受性の有無及び内臓転移の有無を層別因子と

した層別ログランク検定 p=0.1426）（OSの最終解析時のデータ：2013年10月カットオフ）[17]。

副作用発現頻度は、エベロリムス群で96.7%（466/482例、日本人71例を含む）であった。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）66.0%（318例）、発疹34.6%（167例）、疲労24.5%（118例）、間質性肺疾患21.2%（102例）、食欲減退20.1%（97例）、下痢20.1%（97例）、味覚異常19.3%（93例）、感染症18.9%（91例）、悪心18.5%（89例）、体重減少14.9%（72例）、血小板減少13.7%（66例）、貧血12.0%（58例）、鼻出血11.6%（56例）、高血糖11.4%（55例）、AST増加10.8%（52例）、咳嗽10.6%（51例）、呼吸困難10.6%（51例）、ALT増加10.4%（50例）、そう痒症10.0%（48例）、頭痛10.0%（48例）等であった（2014年12月カットオフ）。[7.1、7.4参照]

〈結節性硬化症〉

＊17.1.5 国際共同第Ⅲ相臨床試験（日本を含めた世界11ヵ国で実施された二重盲検比較試験）

結節性硬化症又は孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う長径3cm以上の腎血管筋脂肪腫患者[注1)]を対象に、プラセボを対照群として本剤10mgを食直後に連日経口投与を行った。

合計118例（日本人患者10例を含む）がエベロリムス群（79例）又はプラセボ群（39例）に無作為割付けされた。年齢の中央値は31.0（範囲：18.0～61.0）歳であった。主要評価項目である腎血管筋脂肪腫に対する奏効率は、エベロリムス群41.8%、プラセボ群0%であり、プラセボ群と比較してエベロリムス群で有意に高かった（無作為化時の酵素誘導作用性抗てんかん薬使用の有無により層別化したCochran-Mantel-Haenszelの正確検定 p<0.0001）（盲検期最終解析時データ：2011年6月カットオフ）[2]。

副作用発現頻度は、エベロリムス投与例（プラセボからエベロリムス投与へ切り替えた患者を含む）で99.1%（111/112例、日本人10例を含む）であった。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）70.5%（79例）、感染症57.1%（64例）、高コレステロール血症30.4%（34例）、ざ瘡25.9%（29例）、出血（膣出血、網膜出血、メレナ、血尿等）20.5%（23例）、無月経16.1%（18例）、疲労15.2%（17例）、白血球減少15.2%（17例）、高脂血症13.4%（15例）、低リン酸血症13.4%（15例）、下痢12.5%（14例）、悪心11.6%（13例）、末梢性浮腫11.6%（13例）、不規則月経11.6%（13例）、頭痛10.7%（12例）、血中コレステロール増加10.7%（12例）等であった（2015年2月カットオフ）。[7.1参照]

注1）孤発性リンパ脈管筋腫症に伴う腎血管筋脂肪腫は未承認

17.1.6 海外第Ⅱ相臨床試験（海外で実施された医師主導単群試験）

結節性硬化症に伴う上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象に、本剤（開始用量3.0mg/m^{2}の1日1回又は隔日投与、血中トラフ濃度を測定し5～15ng/mLを目標に投与量を調節）を同一時刻に経口投与した（投与量範囲1.25～17.5mg/日）。

合計28例にエベロリムスが投与された。年齢の中央値は11.0（範囲：3～34）歳であった。主要評価項目の上衣下巨細胞性星細胞腫の最大病変の体積変化は、ベースライン時は中央値1.74（範囲：0.49～14.23）cm^{3}であったのに対し、6ヵ月時点は中央値0.93（範囲：0.31～7.98）cm^{3}であり、中央値で0.80（範囲：0.06～6.25）cm^{3}の有意な縮小が認められた（片側Wilcoxon signed rank検定 p<0.001）（2010年12月カットオフ）[12]。

副作用発現頻度は、エベロリムス群で100%（28/28例）であった。主な副作用は、感染症100%（28例）、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）92.9%（26例）、ざ瘡28.6%（8例）、発熱28.6%（8例）、ざ瘡様皮膚炎25.0%（7例）、下痢21.4%（6例）、高トリグリセリド血症17.9%（5例）、血中コレステロール増加14.3%（4例）、血中トリグリセリド増加14.3%（4例）、咳嗽14.3%（4例）、蛋白尿14.3%（4例）、好中球減少10.7%（3例）、鼻漏10.7%（3例）等であった（2014年1月カットオフ）。[7.1参照]

＊17.1.7 海外第Ⅲ相臨床試験（世界10ヵ国で実施された二重盲検比較試験）（参考）

結節性硬化症に伴う長径1cm以上の上衣下巨細胞性星細胞腫患者を対象に、プラセボを対照群として臨床試験錠1mg[注2)]（開始用量4.5mg/m^2/日[注3)]、血中トラフ濃度を測定し5～15ng/mLを目標に投与量を調節）を食直後に連日経口投与を行った（投与量範囲 1～22mg/日）。

合計117例がエベロリムス群（78例）又はプラセボ群（39例）に無作為割付けされた。年齢の中央値は9.5（範囲：0.8～26.6）歳であった。主要評価項目である上衣下巨細胞性星細胞腫に対する奏効率は、エベロリムス群34.6%、プラセボ群0%であり、プラセボ群と比較してエベロリムス群で有意に高かった（無作為化時の酵素誘導作用性抗てんかん薬使用の有無により層別化したCochran-Mantel-Haenszelの正確検定 p<0.0001）（盲検期最終解析時データ：2011年3月カットオフ）[18]。

副作用発現頻度は、エベロリムス投与例（プラセボからエベロリムス投与へ切り替えた患者を含む）で89.2%（99/111例）であった。主な副作用は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）66.7%（74例）、感染症46.8%（52例）、好中球減少14.4%（16例）、高コレステロール血症11.7%（13例）、血中コレステロール増加11.7%（13例）、発熱10.8%（12例）等であった（2014年10月カットオフ）。[7.1参照]

注2）臨床試験錠1mgとアフィニトール錠の薬物動態に関しては「16. 薬物動態」の項参照

注3）本剤の承認された開始用量は、3.0mg/m^{2}である。

＊17.1.8 国際共同第Ⅲ相臨床試験（日本を含めた世界25ヵ国で実施された二重盲検比較試験）（参考）

抗てんかん薬の単剤又は併用による2種類以上のレジメンで十分な発作抑制効果が得られない結節性硬化症に伴うてんかん部分発作[注4)]患者を対象に、プラセボを対照群として、1～3種類の抗てんかん薬の併用下で、アフィニトール分散錠[注5)]を年齢とCYP3A4又はPgp誘導剤の併用の有無に応じた用量（10歳未満でCYP3A4又はPgp誘導剤の併用あり：9.0mg/m^2/日、10歳以上18歳未満でCYP3A4又はPgp誘導剤の併用あり：8.0mg/m^2/日、18歳以上でCYP3A4又はPgp誘導剤の併用あり：5.0mg/m^2/日、10歳未満でCYP3A4又はPgp誘導剤の併用なし：6.0mg/m^2/日、10歳以上18歳未満でCYP3A4又はPgp誘導剤の併用なし：5.0mg/m^2/日、18歳以上でCYP3A4又はPgp誘導剤の併用なし：3.0mg/m^2/日）[注6)]で投与開始し、以後は血中トラフ濃度を測定し低トラフ群では3～7ng/mL、高トラフ群では9～15ng/mLを目標に投与量を調節した[注7)]。アフィニトール分散錠又はプラセボは朝食後に連日経口投与を行った（投与量範囲：低トラフ群2～14mg/日、高トラフ群2～32mg/日）。

合計366例（日本人患者35例を含む）がエベロリムス群（低トラフ群：117例、高トラフ群：130例）又はプラセボ群（119例）に無作為割付けされた。年齢の中央値は10.1（範囲：2.2～56.3）歳であった。主要評価項目である50%Responder rate（てんかん部分発作の発現頻度がベースラインから50%以上減少した被験者の割合）は、エベロリムス低トラフ群で28.2%、高トラフ群で40.0%、プラセボ群で15.1%であり、プラセボ群と比較していずれのエベロリムス群でも有意に高かった（無作為化時の年齢により層別化したCochran-Mantel-Haenszelの正確検定、低トラフ群p=0.008、高トラフ群p<0.001）（2015年10月カットオフ）。

副作用発現頻度は、エベロリムス投与例（プラセボからエベロリムス投与へ切り替えた患者を含む）で87.0%（314/361例、日本人35例を含む）であった。主な副作用

は、口内炎（口腔内潰瘍等を含む）66.5%（240例）、感染症36.3%（131例）、下痢11.1%（40例）、発熱11.1%（40例）等であった（2017年10月カットオフ）[13]。［7.1参照］

注4）本試験では運動要素が認められる発作は、発作時脳波によりその発作型が一次性全般発作であることが示される場合を除き、すべて部分発作とみなすこととした。

注5）本試験で使用されたアフィニトール分散錠とアフィニトール錠の生物学的同等性は示されていない。

注6）本剤の承認された開始用量は、3.0mg/m^{2}である。

注7）本剤の推奨される目標血中トラフ濃度は、5～15ng/mLである。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

エベロリムスは、細胞内イムノフィリンであるFKBP（FK506 binding protein）12に結合した[19]。エベロリムスとFKBP12の複合体がセリン・スレオニンキナーゼであるmTORを選択的に阻害すると考えられている。mTORは、p70S6キナーゼ及び4E-BP1をリン酸化することによって蛋白質合成を調節し、細胞の成長、増殖及び生存に関与する。エベロリムスを投与された担癌マウス[20]及び担癌ラット[21]の腫瘍においてp70S6キナーゼが阻害され、エベロリムスを投与された担癌ラットの腫瘍において4E-BP1のリン酸化が阻害された[21]。

18.2 抗腫瘍作用

*In vitro*試験において、エベロリムスはヒト及びげっ歯類由来腫瘍細胞株の増殖を抑制した[22～27]。また、*in vivo*試験において、エベロリムスはヒト腫瘍細胞株を異種移植したマウス[28～40]、同系腫瘍移植マウス[41]及び同系腫瘍移植ラット[21,42]の腫瘍増殖を抑制した。

18.3 血管新生阻害作用

*In vitro*試験において、エベロリムスは血管内皮増殖因子（VEGF）及び塩基性線維芽細胞増殖因子によるヒト臍帯静脈内皮細胞の増殖を阻害した[43]。また、エベロリムスは腫瘍細胞からのVEGF産生を阻害した[41]。*In vivo*試験において、エベロリムスはマウスに皮下移植したVEGF含有チャンバー内の血管新生を阻害した[44]。B16/BL6メラノーマ細胞を同所性移植したマウスにおいて、エベロリムスは移植部位及び転移部位の腫瘍血管密度を減少させた[41]。

18.4 *TSC*遺伝子欠損マウスに対する作用

エベロリムスは、結節性硬化症の原因遺伝子と考えられているTuberous sclerosis（*TSC*）遺伝子のうち、*TSC1*遺伝子を神経細胞で欠損させたマウスの生存日数を延長し、脳内のリン酸化S6を低下させた[45]。また、エベロリムスは、*TSC2*遺伝子をヘテロで欠損させたマウスでみられる腎腫瘍形成を抑制した[46]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称

エベロリムス（Everolimus）

化学名

(1*R*,9*S*,12*S*,15*R*,16*E*,18*R*,19*R*,21*R*,23*S*,24*E*,26*E*,28*E*,30*S*,32*S*,35*R*)-1,18-Dihydroxy-12-{(1*R*)-2-[(1*S*,3*R*,4*R*)-4-(2-hydroxyethoxy)-3-methoxycyclohexyl]-1-methylethyl}-19,30-dimethoxy-15,17,21,23,29,35-hexamethyl-11,36-dioxa-4-azatricyclo[30.3.1.0^{4,9}]hexatriaconta-16,24,26,28-tetraene-2,3,10,14,20-pentaone

分子式

$C_{53}H_{83}NO_{14}$

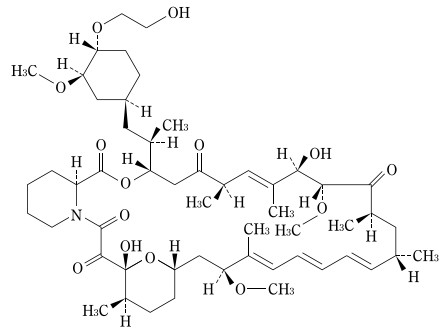
分子量

958.22

性状

白色～淡黄色の粉末で、エタノール（99.5）に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

化学構造式



20．取扱い上の注意

光及び湿気を避けるため、PTP包装のまま保存すること。

22．包装

〈アフィニトール錠2.5mg〉

30錠［10錠（PTP）×3］

〈アフィニトール錠5mg〉

30錠［10錠（PTP）×3］

23．主要文献

1）Okamoto，I．et al．：Jpn．J．Clin．Oncol．2010; 40（1）：17-23 ［20097220］

2）社内資料：国際共同臨床試験の結果（M2302試験）（2012年12月25日承認、CTD2.7.3.3） ［20190281］

3）社内資料：アフィニトール錠5mgと分散錠の生物学的同等性（2012年12月25日承認、CTD2.7.1.2）［20125987］

4）社内資料：臨床試験錠1mgとアフィニトール錠5mgの相対バイオアベイラビリティ（X2113試験）［20155535］

5）社内資料：食事の影響（2120試験）（2010年1月20日承認、CTD2.7.1.2） ［20100155］

6）社内資料：［3H］-エベロリムスの血中分布に関する検討（2010年1月20日承認、CTD2.7.2.3） ［20070985］

7）Kovarik，J．M．et al．：Clin．Pharmacol．Ther．2001; 70（5），425-430 ［20070575］

8）社内資料：*In vitro*代謝（2010年1月20日承認、CTD2.7.2.3） ［20100156］

9）社内資料：維持期腎移植患者における［14C］-エベロリムス単回経口投与後の吸収、分布、動態及び生体内変換についての検討（2010年1月20日承認、CTD2.7.2.3） ［20070986］

10）社内資料：母集団薬物動態解析（固形癌患者対象試験）（2010年1月20日承認、CTD2.7.2.3） ［20100157］

11）社内資料：エベロリムスの薬物動態に対する肝機能障害の影響（2012年12月25日承認、CTD2.7.2.1）［20116501］

12）社内資料：海外臨床試験の結果（C2485試験）（2012年12月25日承認、CTD2.7.3.3） ［20190282］

13）社内資料：国際共同臨床試験の結果（M2304試験） ［20190284］

14）社内資料：国際共同臨床試験の結果（2240試験）（2010年1月20日承認、CTD2.7.3.3） ［20100158］

15）社内資料：国際共同臨床試験の結果（2324試験） ［20116502］

16）社内資料：国際共同臨床試験の結果（T2302試験） ［20160606］

17）社内資料：国際共同臨床試験の結果（Y2301試験） ［20140917］

18）社内資料：海外臨床試験の結果（M2301試験）（2012年12月25日承認、CTD2.7.3.3） ［20190283］

19）社内資料：エベロリムスのFKBP12に対する結合能（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2） ［20100174］

20）社内資料：腫瘍及び皮膚のmTOR標的分子への影響（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2） ［20100175］

21）Boulay，A．et al．：Cancer Res．2004；64（1）：252-261 ［20097365］

22）社内資料：*In vitro*腫瘍増殖抑制作用（腫瘍細胞株のパネル）（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）［20100159］
23）社内資料：*In vitro*腫瘍増殖抑制作用（乳癌，非小細胞肺癌，腎癌細胞株）（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）［20100160］
24）Missiaglia，E．et al．：J.Clin.Oncol．2010; 28（2）：245-255 ［20116640］
25）社内資料：*In vitro*腫瘍増殖抑制作用（膵神経内分泌腫瘍BON細胞株）［20116503］
26）社内資料：*In vitro*腫瘍増殖抑制作用（エストロゲン依存性乳癌MCF-7細胞株）［20140918］
27）社内資料：*In vitro*腫瘍増殖抑制作用（アロマターゼ阻害剤併用試験・エストロゲン依存性乳癌MCF-7細胞株）［20140919］
28）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（膵臓癌細胞株）（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）［20100161］
29）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（類上皮腫KB31細胞株）（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）［20100162］
30）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（大腸癌HCT116細胞株）（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）［20100163］
31）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（肺癌A549細胞株）（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）［20100164］
32）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（肺癌NCI-H596細胞株）（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）［20100165］
33）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（肺癌NCI-H520細胞株）（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）［20100166］
34）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（類上皮腫KB-8511細胞株）（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）［20100167］
35）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（ヒト腫瘍組織）（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）［20100168］
36）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（ヒト腎細胞癌組織）（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）［20100169］
37）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（腎癌Caki-1細胞株）（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）［20100170］
38）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（膵神経内分泌腫瘍BON細胞株）［20116504］
39）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（気管支カルチノイド腫瘍NCI-H727細胞株）［20116505］
40）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（エストロゲン依存性乳癌MCF-7細胞株）［20140920］
41）Lane，H．A．et al．：Clin．Cancer Res．2009; 15（5）：1612-1622 ［20097364］
42）社内資料：*In vivo*腫瘍増殖抑制作用（下垂体癌GH3細胞株）（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）［20100171］
43）社内資料：内皮細胞及び線維芽細胞増殖抑制作用（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）［20100172］
44）社内資料：*In vivo*血管新生阻害作用（2010年1月20日承認、CTD2.6.2.2）［20100173］
45）Meikle，L．et al．：J．Neurosci．2008; 28（21）：5422-5432 ［20125988］
46）Pollizzi，K．et al．：Mol．Cancer 2009; 8: 38 ［20125989］

24．文献請求先及び問い合わせ先

ノバルティスファーマ株式会社　ノバルティスダイレクト
〒105-6333 東京都港区虎ノ門1-23-1

NOVARTIS DIRECT
0120-003-293
受付時間：月～金 9：00～17：30
（祝日及び当社休日を除く）
www.novartis.co.jp

26．製造販売業者等

26.1 製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門１－２３－１

＊最新の添付文書を参照すること。

007

日本標準商品分類番号
874291

**2024年12月改訂（第4版）
*2024年1月改訂
貯　　法：室温保存
有効期間：36箇月

劇薬、処方箋医薬品注)

抗悪性腫瘍剤（CDK4/6 阻害剤）
パルボシクリブ錠

イブランス®錠25mg
イブランス®錠125mg
IBRANCE® 25mg・125mg Tablets

	25mg	125mg
承認番号	30200AMX00033	30200AMX00034
販売開始	2020年7月	

注）注意-医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

1.1 本剤は、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、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

1.2 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、必要に応じて、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。［8.2、9.1.1、11.1.2参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

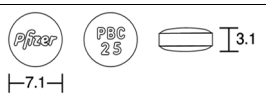
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	イブランス錠25mg	イブランス錠125mg
有効成分	1錠中 パルボシクリブ　25mg	1錠中 パルボシクリブ　125mg
添加剤	結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、コハク酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン、青色2号アルミニウムレーキ、黄色三二酸化鉄	結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、クロスポビドン、コハク酸、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン、青色2号アルミニウムレーキ、三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	外形（mm）	識別コード	色調等
イブランス錠25mg		Pfizer PBC 25	淡緑色 フィルムコーティング錠
イブランス錠125mg		Pfizer PBC 125	淡紫色 フィルムコーティング錠

4. 効能又は効果

ホルモン受容体陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤の術前・術後薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。

6. 用法及び用量

内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはパルボシクリブとして1日1回125mgを3週間連続して経口投与し、その後1週間休薬する。これを1サイクル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。

7. 用法及び用量に関連する注意

*7.1 併用する内分泌療法剤等について、「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、選択を行うこと。［17.1.1-17.1.3参照］

7.2 副作用があらわれた場合は、以下の基準を考慮して、休薬、減量又は投与を中止すること。なお、本剤は75mg/日未満に減量しないこと。

減量して投与を継続する場合の投与量

減量レベル	投与量
通常投与量	125mg/日
一次減量	100mg/日
二次減量	75mg/日

好中球減少症及び血小板減少症に対する用量調節

副作用	処置
Grade1又は2	同一投与量を継続する。
Grade3	休薬し、1週間以内に血液検査（血球数算定）を行う。Grade2以下に回復後、同一投与量で投与を再開する。 Grade3の好中球減少の回復に日数を要する場合（1週間以上）や次サイクルでGrade3の好中球減少が再発する場合は、減量を考慮すること。
Grade3 好中球減少に付随して38.5℃以上の発熱又は感染症がある場合	Grade2以下に回復するまで休薬する。回復後、1レベル減量し投与を再開する。
Grade4	Grade2以下に回復するまで休薬する。回復後、1レベル減量し投与を再開する。

GradeはCTCAE ver. 4.0に準ずる。

非血液系の副作用に対する用量調節

副作用	処置
Grade1又は2	同一投与量を継続する。
Grade3以上 治療しても症状が継続する場合	Grade1以下又はGrade2で安全性に問題がない状態に回復するまで休薬する。 回復後、1レベル減量し投与を再開する。

GradeはCTCAE ver. 4.0に準ずる。

8. 重要な基本的注意

8.1 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［11.1.1参照］

8.2 間質性肺疾患があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認及び胸部X線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。また、患者に副作用について説明するとともに、間質性肺疾患の初期症状が発現した場合には、速やかに医療機関を受診するよう説明すること。［1.2、9.1.1、11.1.2参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者

間質性肺疾患が増悪するおそれがある。［1.2、8.2、11.1.2参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象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。[16.6.1参照]

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性に対しては、本剤の投与期間中及び治療終了から一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.4.2 パートナーが妊娠する可能性のある男性患者に対しては、本剤の投与期間中及び治療終了から一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。動物実験（ラット及びイヌ）において精巣毒性、遺伝毒性試験において染色体異常誘発性が認められている。[15.2.1、15.2.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験(ウサギ)において催奇形性(短指)等が認められている[1)]。[2.2、9.4.1参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤のヒト乳汁中への移行については不明であるが、本剤はBCRPの基質であるため、乳汁移行の可能性がある。

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。

9.8 高齢者

一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

本剤は、*in vitro*試験より、主にCYP3A及び硫酸転移酵素（SULT）2A1によって代謝され、CYP3Aに対して時間依存的な阻害作用を示す。また、*in vivo*試験より、本剤はCYP3Aに対して弱い阻害作用を示す。[16.4、16.7.3参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A阻害剤 コビシスタット、エルビテグラビル、インジナビル、イトラコナゾール、リトナビル、テラプレビル、ボリコナゾール、クラリスロマイシン、グレープフルーツジュース、ネルフィナビル、サキナビル等 [16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇し、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、CYP3A阻害作用のな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 [16.7.2参照]	本剤の血中濃度が低下し、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。
CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム、フェンタニル等 [16.7.3参照]	CYP3Aにより代謝される薬剤と併用する場合は、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。	本剤のCYP3A阻害作用により、これらの薬剤の代謝が阻害される。

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 骨髄抑制

好中球減少（81.4%）、白血球減少（46.9%）、貧血（23.6%）、血小板減少（20.0%）、発熱性好中球減少症（1.4%）等があらわれることがある。[8.1参照]

*11.1.2 間質性肺疾患（0.5%）

異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、必要に応じて、胸部CT、血清マーカー等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。[1.2、8.2、9.1.1参照]

11.2 その他の副作用

	20%以上	20%未満 10%以上	10%未満	頻度不明
** * 皮膚	脱毛症	発疹	皮膚乾燥、手足症候群	多形紅斑
眼			流涙増加、霧視、眼乾燥	
代謝			食欲減退	
神経系			味覚異常	
呼吸器			鼻出血	
消化器	悪心、口内炎	下痢	嘔吐	
* 腎臓			腎機能障害（血中クレアチニン増加等）	
* その他	疲労	感染症（尿路感染、上気道感染、口腔ヘルペス、歯肉炎、上咽頭炎等）	無力症、発熱、AST増加、ALT増加	

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

15.2.1 ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、精子形成上皮における変性精子細胞数又は変性精母細胞数の増加、精子細胞数及び精母細胞数の減少もしくはセルトリ細胞の空胞化を特徴とする、精細管上皮の変性が認められた。ラット及びイヌにおけるこれらの変化は休薬により部分的に回復した[2)]。[9.4.2参照]

15.2.2 遺伝毒性試験成績から、本剤は異数性誘発作用が認められるものの、変異原性又は染色体構造異常誘発性は示さなかった[3)]。[9.4.2参照]

15.2.3 ラットの2年間がん原性試験において、雄の30mg/kg/日群で中枢神経系に小膠細胞腫の発生率の増加が認められ、本試験の雄における無作用量は10mg/kg/日（AUCに基づくヒト曝露量の約2倍）であった[4)]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

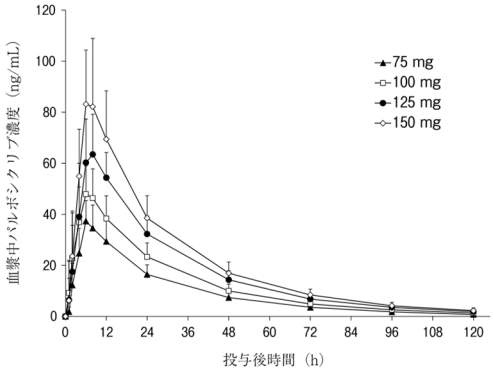
日本人健康成人14例にパルボシクリブ（カプセル剤）75、100、125及び150mg[注1)]を食後に単回投与したとき、投与後6時間でC_{max}に達した。消失半減期は約23時間であり、C_{max}及びAUC_{inf}は用量に比例して増加した[5)]。

単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	N	C_{max} (ng/mL)	AUC_{inf} (ng・h/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
75	11	37.34 (20)	1071 (24)	6.00 (6.00-8.02)	23.4 (16.1)
100	11	51.79 (18)	1487 (21)	6.00 (2.00-8.10)	23.5 (14.0)
125	11	65.16 (23)	2021 (20)	8.00 (4.02-12.0)	23.3 (13.2)
150	11	86.64 (26)	2497 (22)	6.05 (6.00-12.0)	23.4 (14.2)

N：4用量すべて投与完了した例数、C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{inf}：0時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、$t_{1/2}$：消失半減期
T_{max}は中央値（最小値、最大値）、それ以外は幾何平均値（幾何変動係数%）

単回投与時の血漿中濃度推移（平均値+標準偏差）



16.1.2 反復投与

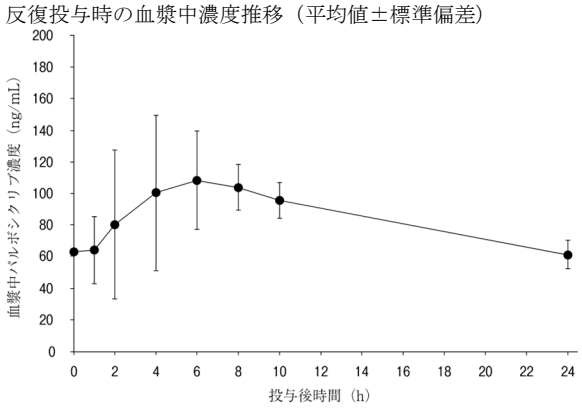
日本人進行乳癌患者6例にパルボシクリブ（カプセル剤）125mgを食後に反復投与したときのサイクル1第15日（定常状態時）の薬物動態パラメータを以下に示す。

反復投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	N	C_{max} (ng/mL)	AUC_{24h} (ng・h/mL)	T_{max} (h)	C_{trough} (ng/mL)
125	6	124.7（26）	1979（16）	4.90 (2.00-8.20)	59.75 (38)

N：例数、C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{24h}：0時間から24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積、T_{max}：最高血漿中濃度到達時間、C_{trough}：トラフ血漿中濃度
C_{max}、C_{trough}及びAUC_{24h}は幾何平均値（変動係数%）、T_{max}は中央値（最小値、最大値）

反復投与時の血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）



日本人進行固形癌患者6例にパルボシクリブ（カプセル剤）125mgを空腹時反復投与したときの累積係数は1.9であり、$t_{1/2}$から予測される値と一致した[6]。

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人14例にパルボシクリブ（カプセル剤）125mgを空腹時単回経口投与及びパルボシクリブ50mg[注1)]を単回静脈内投与[注1)]したときの絶対的バイオアベイラビリティは46%であった[7]（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

健康成人44例に本剤125mgを単回経口投与したとき、AUC_{last}及びC_{max}は、空腹時と比較して高脂肪食[注2)]後にそれぞれ23%及び26%増加し、中程度の脂肪食[注3)]後に単回経口投与したときのAUC_{last}及びC_{max}は、それぞれ9%及び10%増加した[8]（外国人データ）。

16.2.3 生物学的同等性

健康成人44例に本剤又はカプセル剤125mgを中程度の脂肪食[注3)]後に単回経口投与したとき、カプセル剤に対する本剤のAUC_{last}及びC_{max}の幾何平均値の比［90%信頼区間］は、それぞれ0.992［0.964, 1.02］及び1.00［0.959, 1.05］であり、いずれも生物学的同等性の判定基準範囲内（0.8～1.25）であった[9]（外国人データ）。

16.3 分布

健康成人14例にパルボシクリブ50mg[注1)]を空腹時単回静脈内投与[注1)]したとき、分布容積の平均値（変動係数）は1008L（29%）であった。
癌患者にパルボシクリブ（カプセル剤）125mgを空腹時反復経口投与したときの定常状態時の見かけの分布容積(変動係数)は2583L(26%)であった。
*In vitro*試験より、パルボシクリブのヒト血漿蛋白結合率は約85%であり、蛋白結合率は500～5000ng/mLの範囲では薬物濃度に依存しなかった[10]（外国人データ）。

16.4 代謝

*In vitro*及び*in vivo*試験より、パルボシクリブはヒトにおいて主に肝代謝を受け、主にCYP3A及びSULT2A1により代謝されることが示された。*In vivo*試験より、ヒトにおける主な代謝経路は酸化及び硫酸抱合であり、マイナーな経路としてアシル化及びグルクロン酸抱合が認められた。
また、健康成人6例に^{14}Cで標識したパルボシクリブ125mgを空腹時単回経口投与したとき、ヒト血漿中では主に未変化体として存在し(血漿中総放射能の23.3%)、主要な代謝物はグルクロン酸抱合体（血漿中総放射能の14.8%）であった[11]（外国人データ）。［10.参照］

16.5 排泄

健康成人6例に^{14}Cで標識したパルボシクリブ125mgを空腹時単回経口投与したとき、投与後15日までに投与放射能の91.6%が回収され、投与放射能の74.1%が糞中に、17.5%が尿中に排泄された。未変化体の糞中及び尿中への排泄率は投与量のそれぞれ2.3%及び6.9%であり、パルボシクリブは主に代謝物として排泄された[12]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

正常肝機能の被験者並びに軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者28例に、パルボシクリブ（カプセル剤）75mg[注1)]を単回投与したときのパルボシクリブの非結合型濃度から求めたAUC_{inf}は、正常肝機能の被験者と比較して、軽度の肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh分類A）では17%減少し、中等度（Child-Pugh分類B）及び重度（Child-Pugh分類C）の肝機能障害を有する被験者ではそれぞれ34%及び77%増加した。また、パルボシクリブの非結合型濃度から求めたC_{max}は、正常肝機能の被験者と比較して、軽度、中等度及び重度の肝機能障害を有する被験者では、それぞれ7%、38%及び72%増加した[13]（外国人データ）。［9.3.1参照］

16.6.2 腎機能障害患者

正常腎機能の被験者並びに軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者31例に、パルボシクリブ（カプセル剤）125mgを単回投与したときのパルボシクリブのAUC_{inf}は、正常腎機能（クレアチニンクリアランス≥90mL/min）の被験者と比較して、軽度（60mL/min≤クレアチニンクリアランス<90mL/min）、中等度（30mL/min≤クレアチニンクリアランス<60mL/min）及び重度（クレアチニンクリアランス<30mL/min）の腎機能障害を有する被験者でそれぞれ、39%、42%及び31%増加した。パルボシクリブのC_{max}は、正常腎機能の被験者と比較して、軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者でそれぞれ17%、12%及び15%増加した[14]（外国人データ）。なお、血液透析が必要な患者を対象とした試験は実施されていない。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 イトラコナゾール

健康成人12例にパルボシクリブ（カプセル剤）125mgを食後にイトラコナゾール（200mg 1日1回反復投与）と併用投与したとき、単独投与時と比べ、パルボシクリブのAUC_{inf}及びC_{max}はそれぞれ87%及び34%増加した[15]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.2 リファンピシン

健康成人15例にパルボシクリブ（カプセル剤）125mgを空腹時にリファンピシン（600mg 1日1回反復投与）と併用投与したとき、単独投与時と比べ、パルボシクリブのAUC_{inf}及びC_{max}はそれぞれ85%及び70%減少した[16]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.3 ミダゾラム

健康成人26例にミダゾラム2mgを空腹時にパルボシクリブ(カプセル剤125mg反復投与)と併用投与したとき、単独投与時と比べ、ミダゾラムのAUC_{inf}及びC_{max}はそれぞれ61%及び37%増加した[17](外国人データ)。[10.、10.2参照]

16.7.4 その他

(1) 健康成人14例にパルボシクリブ(カプセル剤)125mgを食後にモダフィニル(400mg反復投与)と併用投与したとき、単独投与時と比べ、パルボシクリブのAUC_{inf}及びC_{max}はそれぞれ32%及び11%減少した[18](外国人データ)。

(2) 健康成人12例に本剤125mgを空腹時にラベプラゾール(40mg反復投与)と併用投与したとき、単独投与時と比べ、パルボシクリブのAUC_{inf}は6%増加し、C_{max}は3%減少した[19](外国人データ)。

(3) 健康成人25例にパルボシクリブ(カプセル剤)125mgを空腹時にタモキシフェン(20mg 1日1回反復投与)と併用投与したとき、単独投与時と比べ、パルボシクリブのAUC_{inf}及びC_{max}はそれぞれ13%及び20%増加した[20](外国人データ)。

(4) パルボシクリブは*in vitro*試験において、消化管のP-gp及びBCRP、並びにOCT1に対し阻害作用を示した[21]。

注1) 本剤の承認用法・用量は1日1回125mgを経口投与する。
注2) 総カロリー約800～1000kcalのうち脂質を約50%の割合で含む。
注3) 総カロリー約500～700kcalのうち脂質を約35%の割合で含む。

17. 臨床成績

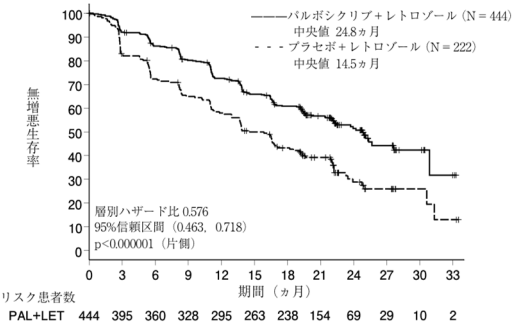
17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験

HR陽性かつHER2陰性であり、進行乳癌に対して内分泌療法歴のない手術不能又は再発閉経後乳癌患者666例(日本人46例を含む)を対象に、パルボシクリブ+レトロゾール併用投与とプラセボ+レトロゾール併用投与の有効性を検討することを目的とした、無作為化、二重盲検、並行群間、国際共同第Ⅲ相試験を実施した。パルボシクリブは、開始用量としてカプセル剤125mgを1日1回3週間連続経口投与後1週間休薬し、レトロゾールは2.5mgを1日1回連続投与した。

主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、パルボシクリブ+レトロゾール群で24.8ヵ月、プラセボ+レトロゾール群で14.5ヵ月であり、ハザード比0.576(95%信頼区間:0.463,0.718;片側層別ログランク検定p<0.000001)でパルボシクリブ+レトロゾール群で統計学的に有意な無増悪生存期間の延長が認められた[22]。

治験責任医師判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(全解析対象集団)



LET:レトロゾール,PAL:パルボシクリブ,PCB:プラセボ

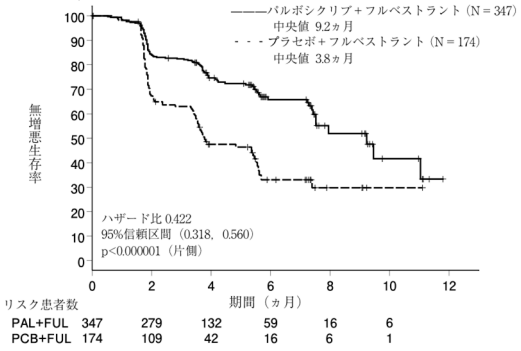
パルボシクリブ(カプセル剤)が投与された444例(日本人32例を含む)中428例(96.4%)に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症348例(78.4%)、白血球減少症171例(38.5%)、脱毛症140例(31.5%)、疲労134例(30.2%)、口内炎103例(23.2%)、悪心96例(21.6%)、関節痛87例(19.6%)、貧血85例(19.1%)、感染症85例(19.1%)、ほてり79例(17.8%)、下痢66例(14.9%)、血小板減少症65例(14.6%)、無力症55例(12.4%)、発疹48例(10.8%)等であった。[7.1参照]

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験

HR陽性かつHER2陰性であり、内分泌療法に抵抗性の手術不能又は再発乳癌患者(閉経状態を問わない)521例(日本人35例を含む)を対象に、パルボシクリブ+フルベストラント併用投与とプラセボ+フルベストラント併用投与の有効性を検討することを目的とした、無作為化、二重盲検、並行群間、国際共同第Ⅲ相試験を実施した。パルボシクリブは、開始用量としてカプセル剤125mgを1日1回3週間連続経口投与後1週間休薬し、フルベストラントは500mgを初回、2週後、4週後、その後4週ごとに投与した。閉経前・閉経周辺期患者にはゴセレリンを併用投与した。

中間解析時点(2014年12月5日カットオフ)において主要評価項目である無増悪生存期間の顕著な延長が認められ、事前に規定した中止基準を満たし、本試験は有効中止となった。無増悪生存期間の中央値は、パルボシクリブ+フルベストラント群で9.2ヵ月、プラセボ+フルベストラント群で3.8ヵ月であり、ハザード比0.422(95%信頼区間:0.318,0.560;片側層別ログランク検定p<0.000001)でパルボシクリブ+フルベストラント群で統計学的に有意な無増悪生存期間の延長が認められた[23]。

治験責任医師判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線(全解析対象集団)



FUL:フルベストラント,PAL:パルボシクリブ,PCB:プラセボ

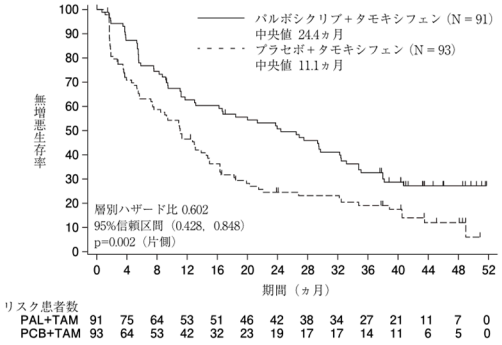
パルボシクリブ(カプセル剤)が投与された345例(日本人27例を含む)中325例(94.2%)に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症285例(82.6%)、白血球減少症198例(57.4%)、疲労114例(33.0%)、貧血96例(27.8%)、悪心87例(25.2%)、血小板減少症80例(23.2%)、口内炎70例(20.3%)、脱毛症57例(16.5%)、感染症50例(14.5%)、下痢45例(13.0%)、ほてり45例(13.0%)、発疹40例(11.6%)等であった(2016年2月26日カットオフ時点の集計)。[7.1参照]

*17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験

HR陽性かつHER2陰性であり、進行乳癌に対して内分泌療法歴がない、又は進行乳癌に対する1レジメンの内分泌療法にて疾患進行が認められた手術不能又は再発乳癌患者(閉経状態を問わない)184例(日本人118例を含む)を対象に、パルボシクリブ+タモキシフェン併用投与とプラセボ+タモキシフェン併用投与の有効性を検討することを目的とした、無作為化、二重盲検、並行群間、国際共同第Ⅲ相試験を日本を含むアジアで実施した。パルボシクリブは、開始用量としてカプセル剤125mgを1日1回3週間連続経口投与後1週間休薬し、タモキシフェンは20mgを1日1回連続投与した。閉経前・閉経周辺期患者にはゴセレリンを併用投与した。

主要評価項目である無増悪生存期間の中央値は、パルボシクリブ+タモキシフェン群で24.4ヵ月、プラセボ+タモキシフェン群で11.1ヵ月であり、ハザード比0.602(95%信頼区間:0.428,0.848;片側層別ログランク検定p=0.002)でパルボシクリブ+タモキシフェン群で統計学的に有意な無増悪生存期間の延長が認められた[24]。

治験責任医師判定に基づく無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（全解析対象集団）



PAL：パルボシクリブ，PCB：プラセボ，TAM：タモキシフェン

パルボシクリブ（カプセル剤）が投与された91例（日本人69例を含む）中87例（95.6%）に副作用が認められた。主な副作用は、好中球減少症83例（91.2%）、白血球減少症44例（48.4%）、血小板減少症31例（34.1%）、口内炎30例（33.0%）、貧血27例（29.7%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加15例（16.5%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加14例（15.4%）、発疹14例（15.4%）等であった。[7.1参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

パルボシクリブはサイクリン依存性キナーゼ（CDK）4及び6に対して阻害活性を有する低分子化合物である。パルボシクリブは、CDK4/6とサイクリンDの複合体の活性を阻害し、網膜芽細胞腫（Rb）タンパクのリン酸化を阻害することにより、細胞周期の進行を停止し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている[25)]。

18.2 抗腫瘍効果

パルボシクリブは、ヒト乳癌由来T47D及びMCF7細胞株の増殖を抑制した。また、ヒト乳癌由来ZR-75-1細胞株を皮下移植した重症複合型免疫不全マウスにおいて、腫瘍の増殖を抑制した[26)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：パルボシクリブ（Palbociclib）

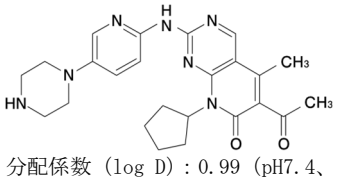
化学名：6-Acetyl-8-cyclopentyl-5-methyl-2-{[5-(piperazin-1-yl)pyridin-2-yl]amino}pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one

分子式：$C_{24}H_{29}N_7O_2$

分子量：447.53

性状：パルボシクリブは黄色～橙色の粉末である。*N*,*N*-ジメチルアセトアミドに溶けにくく、エタノール（99.5）及びメタノールに極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



分配係数（log D）：0.99（pH7.4、1-オクタノール/水）

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

〈イブランス錠25mg〉

30錠［10錠（PTP）×3］

〈イブランス錠125mg〉

7錠［7錠（PTP）×1］

*23. 主要文献

1) 社内資料：ウサギにおける生殖発生毒性試験（2017年9月27日承認、CTD2.6.6.6） [L20170116026]
2) 社内資料：ラット・イヌにおける反復投与毒性試験（2017年9月27日承認、CTD2.6.6.3及び2.6.6.9） [L20170116031]
3) 社内資料：遺伝毒性試験（2017年9月27日承認、CTD2.6.6.4） [L20170116033]
4) 社内資料：がん原性試験 [L20191001002]
5) 社内資料：日本人健康成人における薬物動態（単回投与）（2017年9月27日承認、CTD2.7.2.2） [L20170116042]
6) 社内資料：日本人癌患者における薬物動態（反復投与）（2017年9月27日承認、CTD2.7.2.2） [L20170116041]
7) 社内資料：バイオアベイラビリティ（2017年9月27日承認、CTD2.7.1.2） [L20170116027]
8) 社内資料：食事の影響 [L20191001003]
9) 社内資料：生物学的同等性 [L20191001004]
10) 社内資料：分布（2017年9月27日承認、CTD2.7.2.3） [L20170116048]
11) 社内資料：代謝関連資料（2017年9月27日承認、CTD2.6.4.5） [L20170116040]
12) 社内資料：排泄経路（2017年9月27日承認、CTD2.7.2.2） [L20170116043]
13) 社内資料：肝機能障害を有する被験者における薬物動態（2017年9月27日承認、CTD2.7.2.2） [L20170116034]
14) 社内資料：腎機能障害を有する被験者における薬物動態（2017年9月27日承認、CTD2.7.2.2） [L20170116038]
15) 社内資料：イトラコナゾールとの薬物相互作用（2017年9月27日承認、CTD2.7.2.2） [L20170116024]
16) 社内資料：リファンピシンとの薬物相互作用（2017年9月27日承認、CTD2.7.2.2） [L20170116032]
17) 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用（2017年9月27日承認、CTD2.7.2.2） [L20170116028]
18) 社内資料：モダフィニルとの薬物相互作用（2017年9月27日承認、CTD2.7.2.2） [L20170116029]
19) 社内資料：制酸薬の影響 [L20191002001]
20) 社内資料：タモキシフェンとの薬物相互作用（2017年9月27日承認、CTD2.7.2.2） [L20170721009]
21) 社内資料：トランスポーター阻害能（2017年9月27日承認、CTD2.6.4.7） [L20170116025]
22) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（乳癌：PALOMA-2）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.20） [L20170116035]
23) 社内資料：国際共同第Ⅲ相試験（乳癌：PALOMA-3）（2017年9月27日承認、CTD2.7.6.21） [L20170116036]
24) Kogawa T, et al.：J Clin Oncol. 2023；41, no.17_suppl：LBA1068-LBA1068. doi：10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA1068（乳癌：NCCH1607/PATHWAY）
25) 社内資料：薬効薬理試験　作用機序（*in vitro*）（2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2） [L20170116047]
26) 社内資料：薬効薬理試験　抗腫瘍効果（*in vitro*）（2017年9月27日承認、CTD2.6.2.2） [L20170116045]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社
Pfizer Connect/メディカル・インフォメーション
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
TEL　0120-664-467

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

Ⓡ登録商標

＊最新の添付文書を参照すること。

＊2021年12月改訂（第2版、効能変更、用法変更）
2020年4月改訂（第1版）
貯　　法:室温保存
有効期間:36ヵ月

日本標準商品分類番号
87 4291

抗悪性腫瘍剤　CDK[注2)] 4及び6阻害剤
アベマシクリブ錠

ベージニオ®錠50mg
ベージニオ®錠100mg
ベージニオ®錠150mg

Verzenio® Tablets

劇薬
処方箋医薬品[注1)]
注1）注意－医師等の処方箋により使用すること
注2）CDK:Cyclin-Dependent Kinase（サイクリン依存性キナーゼ）

	50mg	100mg	150mg
承認番号	23000AMX00808	23000AMX00809	23000AMX00810
販売開始	2018年11月		

＊
1. 警告
1.1 本剤は、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、本剤の投与が適切と判断される症例についてのみ投与すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
1.2 本剤投与開始前に、胸部CT等の検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴の有無を確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。[8.2.1、9.1.1参照]
1.3 間質性肺疾患があらわれ、死亡に至った症例も報告されているので、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認、動脈血酸素飽和度（SpO_2）の検査及び胸部X線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、速やかに本剤を休薬し、呼吸器疾患に精通した医師と連携の上、胸部CT等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。本剤による間質性肺疾患と診断された場合は、本剤の投与を中止すること。[7.2、8.2.2、9.1.1、11.1.4参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	ベージニオ錠50mg	ベージニオ錠100mg	ベージニオ錠150mg
有効成分	1錠中 アベマシクリブとして50mg	1錠中 アベマシクリブとして100mg	1錠中 アベマシクリブとして150mg
添加剤	結晶セルロース、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、含水二酸化ケイ素、フマル酸ステアリルナトリウム、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(50mg及び150mg錠のみ含有)、三二酸化鉄(50mg錠のみ含有)		

3.2 製剤の性状

販売名	ベージニオ錠50mg	ベージニオ錠100mg	ベージニオ錠150mg
性状・剤形	薄い帯赤黄色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠	黄色のフィルムコーティング錠
表面			
裏面			
側面			

販売名	ベージニオ錠50mg	ベージニオ錠100mg	ベージニオ錠150mg
寸法・重量	長径:約9.5mm 短径:約5.2mm 厚さ:約3.7mm 重量:約0.14g	長径:約12.0mm 短径:約6.6mm 厚さ:約4.6mm 重量:約0.29g	長径:約13.7mm 短径:約7.5mm 厚さ:約5.2mm 重量:約0.43g
識別コード	Lilly 50	Lilly 100	Lilly 150

＊4. 効能又は効果
〇ホルモン受容体陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌
〇ホルモン受容体陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法

5. 効能又は効果に関連する注意
〈効能共通〉
5.1 本剤の術前薬物療法としての有効性及び安全性は確立していない。
〈ホルモン受容体陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉
＊5.2 再発高リスクの定義等について、「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、適応患者の選択を行うこと。[17.1.3参照]

＊6. 用法及び用量
内分泌療法剤との併用において、通常、成人にはアベマシクリブとして1回150mgを1日2回経口投与する。ただし、術後薬物療法の場合には、投与期間は24ヵ月間までとする。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
7.1 併用する内分泌療法剤等について、「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、選択を行うこと。[17.1.1-17.1.3参照]
7.2 副作用があらわれた場合は、以下の基準を考慮して、休薬・減量・中止すること。

減量の基準

減量レベル	投与量
通常投与量	1回150mg　1日2回
1段階減量	1回100mg　1日2回
2段階減量	1回50mg　1日2回

副作用発現時の用量調節基準

副作用	程度[注1)]	処置
肝機能障害	持続する又は再発のグレード2のAST又はALT増加	ベースライン又はグレード1以下に回復するまで休薬する。 再開する場合には投与量を1段階減量する。
	グレード3のAST又はALT増加	
	グレード2以上のAST又はALT増加、かつ総ビリルビンが基準値上限の2倍超[注2)]	投与を中止する。
	グレード4のAST又はALT増加	
下痢	グレード2で24時間以内に回復しない場合	グレード1以下に回復するまで休薬する。 再開する場合には減量は不要である。
	治療しても症状が継続する又は減量せずに再開後に再発したグレード2	グレード1以下に回復するまで休薬する。 再開する場合には投与量を1段階減量する。
	入院を要する又はグレード3もしくは4	
血液毒性	グレード3(初回発現)	グレード2以下に回復するまで休薬する。 再開する場合には必要に応じて投与量を1段階減量する。
	グレード3(2回目以降の発現)又は4	グレード2以下に回復するまで休薬する。 再開する場合には投与量を1段階減量する。
	G-CSF製剤を投与した場合	G-CSF製剤の最終投与後少なくとも48時間以上経過し、かつグレード2以下になるまで休薬する。 再開する場合には投与量を1段階減量する。
間質性肺疾患[1.3、8.2.2、9.1.1、11.1.4参照]		投与を中止する。
静脈血栓塞栓症(術後薬物療法としての投与時)	グレード2~4	投与を中止する、又は適切な治療を行い、状態が安定するまで休薬する。再開する場合には必要に応じて投与量を1段階減量する。
上記以外の副作用	治療しても症状が継続する又は再発のグレード2で、7日以内にベースライン又はグレード1まで回復しない場合	ベースライン又はグレード1以下に回復するまで必要に応じて休薬する。 再開する場合には必要に応じて投与量を1段階減量する。
	グレード3又は4	ベースライン又はグレード1以下に回復するまで休薬する。 再開する場合には投与量を1段階減量する。

注1）グレードはNCI-CTCAE ver. 4.0に準じる。
注2）明らかな胆汁うっ滞を認めない場合

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、本剤の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。[11.1.1参照]

*__8.2__ 間質性肺疾患があらわれることがあるので、以下の点に注意すること。

8.2.1 投与開始前に、胸部CT等の検査及び問診を実施し、間質性肺疾患の合併又は既往歴がないことを確認した上で、投与の可否を慎重に判断すること。また、患者に副作用について説明するとともに、初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）が発現した場合には、本剤を休薬し、速やかに医療機関を受診するよう説明すること。[1.2、9.1.1参照]

8.2.2 投与中は、初期症状の確認、動脈血酸素飽和度（SpO_2）の検査及び胸部X線検査の実施等、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、呼吸器疾患の診断に精通した医師と連携の上、胸部CT等の検査を実施すること。[1.3、7.2、9.1.1、11.1.4参照]

8.3 骨髄抑制があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び投与中は定期的に血液検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.3参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

*__9.1.1 間質性肺疾患のある患者又はその既往歴のある患者__

間質性肺疾患が増悪するおそれがある。[1.2、1.3、7.2、8.2.1、8.2.2、11.1.4参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害のある患者

減量を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。本剤の血中濃度が上昇するとの報告がある。[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一定期間は、適切な避妊法を用いるよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験において、臨床曝露量に相当する用量から催奇形性（大動脈弓欠損、肋骨の欠損等）が認められている。[9.4参照]

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤のヒト乳汁中への移行については不明であるが、本剤及び活性代謝物であるN-脱エチル体（M2）はBCRPの基質であるため、乳汁移行の可能性がある。

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。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

10. 相互作用

本剤は、主にCYP3Aにより代謝される。

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
CYP3A阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン ジルチアゼム ベラパミル等 [16.4、16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるので、減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。	これらの薬剤等がCYP3Aの代謝活性を阻害するため、本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。
グレープフルーツ グレープフルーツジュース	本剤服用時は飲食を避けること。	
CYP3A誘導剤 リファンピシン フェニトイン カルバマゼピン等 [16.4、16.7.2参照]	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがあるので、CYP3A誘導作用のない薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤がCYP3Aの代謝酵素を誘導するため、本剤の血中濃度を低下させる可能性がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

*11.1 重大な副作用

11.1.1 肝機能障害

ALT増加（8.1%）、AST増加（7.9%）等を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.1参照]

11.1.2 重度の下痢（7.5%注））

11.1.3 骨髄抑制

好中球減少（42.2%）、白血球減少（32.0%）、貧血（19.1%）、血小板減少（11.0%）、リンパ球減少（10.6%）等があらわれることがある。[8.3参照]

11.1.4 間質性肺疾患（1.2%）

異常が認められた場合には、休薬し、呼吸器疾患に精通した医師と連携の上、胸部CT等の検査を実施するとともに、適切な処置を行うこと。[1.3、7.2、8.2.2、9.1.1参照]

11.1.5 静脈血栓塞栓症（1.7%）

深部静脈血栓症（0.7%）、肺塞栓症（0.6%）等の静脈血栓塞栓症があらわれることがある。

注）NCI-CTCAE ver. 4.0のグレード3以上の副作用

11.2 その他の副作用

	副作用分類	20%以上	5～20%未満	5%未満
*	消化器	下痢、腹痛、悪心	嘔吐、食欲減退、口内炎	消化不良、便秘、胃炎
	呼吸器			咳嗽、呼吸困難
*	循環器			高血圧
*	感染			上気道感染、尿路感染、肺感染、上咽頭炎、結膜炎、副鼻腔炎、膣感染、咽頭炎、敗血症
*	皮膚		脱毛症、発疹	そう痒症、皮膚乾燥、爪の障害、ざ瘡様皮膚炎
*	精神神経系			浮動性めまい、味覚異常、うつ病
*	臨床検査値異常		血中クレアチニン増加	低カリウム血症、γ-GTP増加、高カリウム血症、低カルシウム血症
*	その他	疲労	ほてり、頭痛	流涙増加、体重減少、倦怠感、発熱、四肢痛、末梢性浮腫、眼乾燥、脱水、筋力低下、インフルエンザ様疾患、悪寒

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与えないものの、腎尿細管のトランスポーターを阻害し、血清クレアチニン濃度を増加させることがある。[16.7.3参照]

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、更には穿孔を起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

15.2.1 ラットを用いた2年間がん原性試験において、臨床曝露量に相当する又は下回る用量から精巣間細胞の過形成及び良性腺腫が認められた。

15.2.2 マウス、ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、臨床曝露量を下回る用量から雄性生殖器への影響（精細管上皮の変性、精巣上体における精子減少等）が認められ、4週間の休薬で回復性は認められなかった。ラットを用いた試験において、雄授胎能への影響は認められなかった。

15.2.3 マウス及びラットを用いた反復投与毒性試験において、それぞれ臨床曝露量の約14倍及び7倍に相当する用量で網膜変性及び網膜萎縮が認められた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人進行癌患者12例に本剤100、150及び200mg注7) を単回経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった1)。

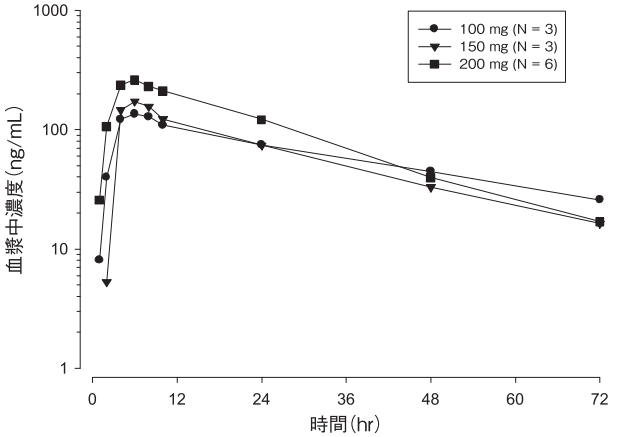


図1）本剤100、150及び200mg注7) を単回経口投与したときの血漿中濃度推移（平均値）

表1）本剤100、150及び200mg[注7)]を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ（幾何平均値及び変動係数%）

	100mg[注7)]	150mg	200mg[注7)]
例数	3	3	6
C_{max} (ng/mL)	127 (51)	167 (40)	214 (87)
t_{max}[注1)] (hr)	5.93 (5.92-7.98)	5.95 (3.95-6.05)	4.97 (3.95-5.95)
$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	6970,6450[注2)]	4450 (39)	5480 (95)
CL/F (L/hr)	14.3,15.5[注2)]	33.7 (39)	36.5 (95)
V_{SS}/F (L)	637,577[注2)]	1120 (41)	947 (90)
$t_{1/2}$[注3)] (hr)	27.5,24.1[注2)]	21.9 (19.3-24.6)	16.3 (14.2-22.6)

注1）中央値（範囲）
注2）個別値（例数=2）
注3）幾何平均値（範囲）

16.1.2 反復投与

進行癌患者116例に本剤100、150及び200mg[注7)]を1日2回反復経口投与したときの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。血漿中濃度は反復投与後5日に定常状態に到達した[2)]（外国人データ）。

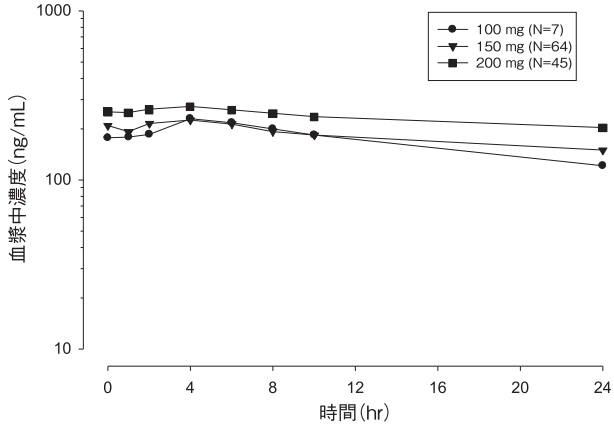


図2）本剤100、150及び200mg[注7)]を1日2回反復経口投与後（第1サイクル第28日目）の血漿中濃度推移（平均値）

表2）本剤100、150及び200mg[注7)]を1日2回反復経口投与後（第1サイクル第28日目）の薬物動態パラメータ（幾何平均値及び変動係数%）

	100mg[注7)] 1日2回	150mg 1日2回	200mg[注7)]1日2回
例数	7	64	45
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	240 (52)	251 (89)	305 (77)
$t_{max,ss}$[注4)] (hr)	4.00 (2.00-6.03)	3.97 (0.00-10.15)	4.08 (0.00-10.00)
$AUC_{\tau,ss}$ (ng・hr/mL)	2400 (54)	2380[注5)] (95)	3120[注6)] (72)

注4）中央値（範囲）
注5）例数=63
注6）例数=43
τ:投与間隔（12時間）

16.2 吸収

16.2.1 絶対的バイオアベイラビリティ

健康成人8例に本剤200mg[注7)]を単回経口投与後、[$^{13}C_8$]-アベマシクリブ0.4mgを単回静脈内投与したときのアベマシクリブの絶対的バイオアベイラビリティは45%（90%信頼区間:40～51%）であった[3)]（外国人データ）。

16.2.2 食事の影響

健康成人24例に本剤150mgを食後投与したとき、空腹時投与と比較して、アベマシクリブの$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}の最小二乗幾何平均値はそれぞれ13%及び30%増加し、t_{max}の中央値は同程度であった[4)]（外国人データ）。

16.3 分布

アベマシクリブのヒト血漿蛋白結合率は高く（平均値:約96～98%）、152～5066ng/mLまでの濃度範囲では濃度依存性は見られなかった。アベマシクリブは、血清アルブミン及びα1-酸性糖蛋白質と結合する（*in vitro*）[5)]。

アベマシクリブと同程度の活性を有する主要代謝物であるM2、水酸化N-脱エチル体（M18）及び水酸化体（M20）のヒト血漿蛋白結合率も高く、約89～94%であった。

16.4 代謝

アベマシクリブは主としてCYP3Aにより代謝され、主な代謝経路は、代謝物M2を産生する経路である。その他の代謝物として、M20、M18及び酸化体（M1）が認められた（*in vitro*）。健康成人6例に［^{14}C］-アベマシクリブ150mgを単回経口投与後のAUCに基づくアベマシクリブ及び活性代謝物の血漿中での存在量は、アベマシクリブ（34%）、M2（13%）、M18（5%）及びM20（26%）であった[6),7)]（外国人データ）。［10.2参照］

16.5 排泄

アベマシクリブは主に肝代謝により消失する。健康成人6例に［^{14}C］-アベマシクリブ150mgを単回経口投与後336時間までに、投与量の約81%が糞便中に排泄され、約3.4%が尿中に排泄された。糞便中に検出された放射能のほとんどは代謝物であった[7)]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

重度の肝機能障害を有する被験者6例に本剤200mg[注7)]を単回経口投与したとき、正常な肝機能を有する被験者10例と比較して、総活性物質（アベマシクリブ、M2、M18及びM20の合算）の非結合型の曝露量（AUC）が2.69倍増加し、アベマシクリブの消失半減期は24時間から55時間へ延長した。一方、軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者9例及び10例での曝露量は正常な肝機能を有する被験者と同程度であった[8)]（外国人データ）。［9.3.1参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 クラリスロマイシン

進行又は転移性癌患者26例にクラリスロマイシン（500mg 1日2回反復）投与後、本剤50mg[注7)]を単回経口投与したとき、アベマシクリブの$AUC_{0-\infty}$は非併用例と比較して約3.4倍増加し、総活性物質の$AUC_{0-\infty}$は2.2倍増加した[9)]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.2 リファンピシン

健康成人24例にリファンピシン（600mg 1日1回反復）投与後、本剤200mg[注7)]を単回経口投与したとき、総活性物質の$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は非併用例と比較してそれぞれ約77%及び約45%減少した[10)]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.3 その他

(1)トランスポーター

アベマシクリブはP-gp及びBCRPを阻害する（*in vitro*）[6)]。

(2)メトホルミン

健康成人36例に本剤400mg[注7)]を単回経口投与後、メトホルミン（腎トランスポーターOCT2、MATE1及びMATE2-Kの基質）1000mgを単回経口投与したとき、メトホルミンの$AUC_{0-\infty}$は非併用例と比較して37%増加した[11)]（外国人データ）。［12.参照］

注7）本剤の承認された用量は1回150mgである。

17. 臨床成績

*17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈ホルモン受容体陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌〉

17.1.1 国際共同第III相無作為化比較試験（MONARCH2試験）

ホルモン受容体陽性かつHER2陰性であり、内分泌療法歴のある手術不能又は再発乳癌患者669例を対象に、本剤+フルベストラントとプラセボ+フルベストラントを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第III相国際共同試験を実施した。

本剤150mg[注1)]又はプラセボ（1日2回）とフルベストラント500mg（1サイクルを28日間として、第1サイクルの1及び15日目並びに第2サイクル以降の1日目）を病態の悪化等が認められるまで投与を継続した。

主要評価項目である治験責任医師判定による無増悪生存期間について、本剤+フルベストラントの併用投与により、プラセボ+フルベストラントの併用投与と比較して統計学的に有意な延長が認められた[12)]。［7.1参照］

注1）試験開始時には本剤の用量は200mgと設定されたものの、下痢等により休薬又は減量に至った症例が多数認められたことから、本剤の投与を新たに開始する患者及び200mgで投与されている患者に対して、本剤を150mgで投与することに変更された。本剤の承認された用量は1回150mgである。

表1）国際共同第III相無作為化比較試験（MONARCH2試験）における成績

	本剤+フルベストラント投与群	プラセボ+フルベストラント投与群
症例数（日本人症例数）	446(64)	223(31)
イベント発現例数	222	157
無増悪生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	16.4 (14.4-19.3)	9.3 (7.4-11.4)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.553 (0.449-0.681)	
層別ログランク検定(両側)	p<0.0000001	

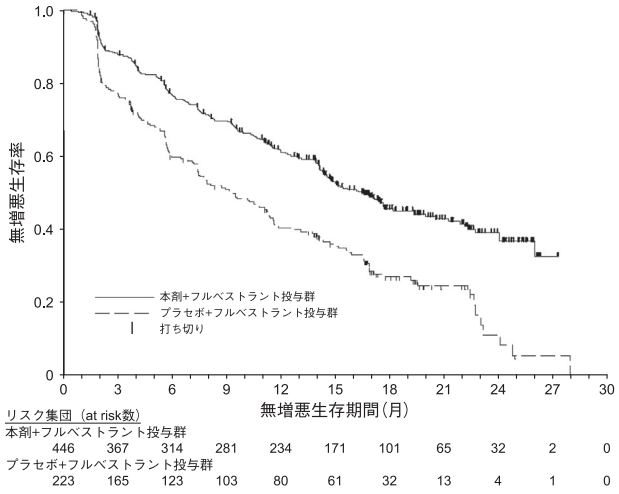


図1）無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（MONARCH2試験）

本剤が投与された441例（日本人63例を含む）に認められた主な副作用は、下痢（80.0%）、好中球減少症（41.6%）、悪心（34.4%）、疲労（30.9%）、腹痛（27.5%）等であった。

17.1.2 国際共同第III相無作為化比較試験（MONARCH3試験）

ホルモン受容体陽性かつHER2陰性であり、内分泌治療歴のない手術不能又は再発閉経後乳癌患者493例を対象に、本剤+非ステロイド性アロマターゼ阻害剤（nonsteroidal aromatase inhibitor:NSAI、レトロゾール又はアナストロゾール）とプラセボ+NSAIを比較する無作為化二重盲検プラセボ対照第III相国際共同試験を実施した。

本剤150mg又はプラセボ（1日2回）とレトロゾール2.5mg又はアナストロゾール1mg（1日1回）を病態の悪化等が認められるまで投与を継続した。

主要評価項目である治験責任医師判定による無増悪生存期間について、本剤+NSAIの併用投与により、プラセボ+NSAIの併用投与と比較して統計学的に有意な延長が認められた[13]。[7.1参照]

表2）国際共同第III相無作為化比較試験（MONARCH3試験）における成績

	本剤+NSAI投与群	プラセボ+NSAI投与群
症例数（日本人症例数）	328(38)	165(15)
イベント発現例数	108	86
無増悪生存期間中央値(月) (95%信頼区間)	NE	14.73 (11.11-17.46)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.543 (0.409-0.723)	
層別ログランク検定(両側)	p=0.000021	

NE:推定不能

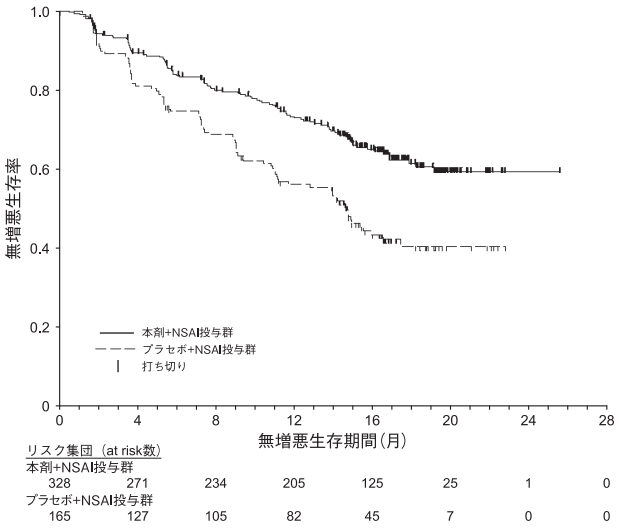


図2）無増悪生存期間のKaplan-Meier曲線（MONARCH3試験）

本剤が投与された327例（日本人38例を含む）に認められた主な副作用は、下痢（78.9%）、好中球減少症（39.1%）、疲労（31.8%）、悪心（30.3%）、貧血（24.2%）等であった。

〈ホルモン受容体陽性かつHER2陰性で再発高リスクの乳癌における術後薬物療法〉

17.1.3 国際共同第III相無作為化比較試験（monarchE試験）

ホルモン受容体陽性かつHER2陰性の乳癌の術後患者[注2] 5637例を対象に、本剤+内分泌療法と内分泌療法を比較する無作為化非盲検第III相国際共同試験を実施した。

本剤150mg（1日2回）は病態の悪化等が認められるまで最長24ヵ月間投与し、医師選択の標準的な内分泌療法剤（タモキシフェン、アロマターゼ阻害剤等の単独投与、又はLH-RHアゴニストとの併用投与）は5～10年間投与することとされ、再発又は投与中止基準に該当するまで継続することとされた。

主要評価項目である治験責任医師判定による浸潤性疾患のない生存期間について、本剤+内分泌療法の併用投与（2808例、うち日本人181例）により、内分泌療法（2829例、うち日本人196例）と比較して統計学的に有意な延長が認められた（ハザード比（95%信頼区間）:0.747（0.598-0.932）、p=0.00957（層別ログランク検定）、有意水準（両側）0.0264）[14]。（2020年3月16日データカットオフ）

再発高リスク[注3]の術後乳癌患者における浸潤性疾患のない生存期間は下表のとおりであった[15]。[5.2、7.1参照]

注2）登録された患者のうち、化学療法歴及び放射線療法歴のある患者はそれぞれ94.4%及び95.4%であった。

注3）再発高リスクの定義は、以下①又は②のいずれかの基準（monarchE試験コホート1の患者選択基準に相当）に該当することとする。
①病理検査で同側腋窩リンパ節の4個以上で転移陽性。
②病理検査で同側腋窩リンパ節の1～3個で転移陽性（術前薬物療法前の細胞診も可）、かつ原発腫瘍径5cm以上（術前薬物療法前の画像検査も可）又はModified Bloom-Richardson grading systemによる組織学的グレード3[16]。

表3）国際共同第III相無作為化比較試験における再発高リスクの術後乳癌患者（monarchE試験コホート1）の成績

	本剤+内分泌療法群	内分泌療法群
症例数（日本人症例数）	2555(169)	2565(175)
イベント発現例数	127	182
2年無浸潤疾患生存率 (95%信頼区間)	92.1 (90.3-93.6)	88.4 (86.2-90.2)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.714 (0.569-0.896)	

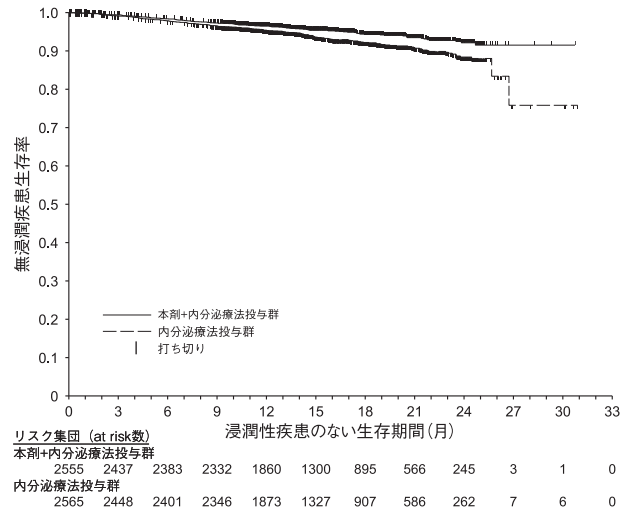


図3）再発高リスクの術後乳癌患者における浸潤性疾患のない生存期間のKaplan-Meier曲線（monarchE試験コホート1）

本剤が投与された2791例（日本人181例を含む）に認められた主な副作用は、下痢（79.1%）、好中球減少症（42.6%）、白血球減少症（34.4%）、疲労（29.2%）、腹痛（27.6%）等であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

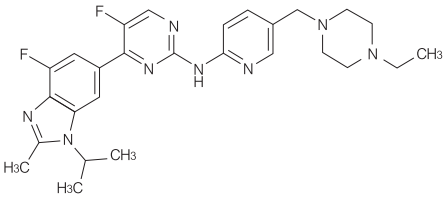
アベマシクリブはCDK4及び6に対する阻害作用を有する低分子化合物であり、CDK4/6とサイクリンDの複合体の活性を阻害し、retinoblastoma（Rb）タンパクのリン酸化を阻害することにより、細胞周期の進行を停止し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられる[17),18)]。

18.2 抗腫瘍作用

ヒト乳癌由来ZR-75-1、MCF-7、T47-D及びMDA-MB-453細胞株並びにヒト乳癌患者由来ST941/HI腫瘍組織片を皮下移植したマウスにおいて、アベマシクリブは腫瘍増殖抑制作用を示した。また、T47-D細胞株及びST941/HI腫瘍組織片を皮下移植したマウスにおいて、アベマシクリブと内分泌療法剤（フルベストラント又は4-ヒドロキシタモキシフェン）との併用により、腫瘍増殖抑制作用の増強が認められた。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:アベマシクリブ（Abemaciclib）[JAN]
化　学　名: *N*-{5-[(4-Ethylpiperazin-1-yl)methyl]pyridin-2-yl}-5-fluoro-4-[4-fluoro-2-methyl-1-(1-methylethyl)-1*H*-benzimidazol-6-yl]pyrimidin-2-amine
分　子　式:$C_{27}H_{32}F_2N_8$
分　子　量:506.59
性　　状:白色～黄色の粉末である。
化学構造式:



融　　点:約176℃

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

〈ベージニオ錠50mg〉
30錠［10錠（PTP）×3］
〈ベージニオ錠100mg〉
30錠［10錠（PTP）×3］
〈ベージニオ錠150mg〉
30錠［10錠（PTP）×3］

23. 主要文献

1）Fujiwara Y, et al.: Cancer Chemother Pharmacol. 2016; 78(2): 281-288
2）社内資料: 進行癌患者を対象としたアベマシクリブの外国第I相試験(JPBA試験)(2018年9月21日承認、CTD2.7.6.6)
3）社内資料: アベマシクリブの絶対的バイオアベイラビリティ(JPBS試験)(2018年9月21日承認、CTD2.7.6.2)
4）社内資料: アベマシクリブの薬物動態に及ぼす食事の影響(JPCC試験)(2018年9月21日承認、CTD2.7.6.3)
5）社内資料: アベマシクリブ及び代謝物のヒト血漿蛋白結合率(2018年9月21日承認、CTD2.7.2.2.1.1)
6）社内資料: *In vitro* における代謝及び薬物相互作用の検討(2018年9月21日承認、CTD2.7.2.2.1.3)
7）社内資料: アベマシクリブのマスバランス試験(JPBD試験)(2018年9月21日承認、CTD2.7.6.13)
8）社内資料: 様々な重症度の肝機能障害を有する被験者におけるアベマシクリブの薬物動態(JPBV試験)(2018年9月21日承認、CTD2.7.6.9)
9）社内資料: アベマシクリブとクラリスロマイシンの相互作用(JPBE試験)(2018年9月21日承認、CTD2.7.6.10)
10）社内資料: アベマシクリブとリファンピシンの相互作用(JPBF試験)(2018年9月21日承認、CTD2.7.6.11)
11）社内資料: アベマシクリブとメトホルミンの相互作用(JPCK試験)(2018年9月21日承認、CTD2.7.6.12)
12）Sledge GW, et al.: J. Clin. Oncol. 2017; 35(25): 2875-2884
13）Goetz MP, et al.: J. Clin. Oncol. 2017; 35(32): 3638-3646
*14）Johnston SRD, et al.: J. Clin. Oncol. 2020; 38(34): 3987-3998
*15）社内資料: 早期乳癌患者を対象としたアベマシクリブの無作為化非盲検第III相国際共同試験(monarchE試験)(2021年12月24日承認、審査報告書)
*16）Elston CW, Ellis IO.: Histopathology. 1991; 19(5): 403-410
17）Gelbert LM, et al.: Invest. New Drugs. 2014; 32(5): 825-837
18）Torres-Guzman R, et al.: Oncotarget. 2017; 8(41): 69493-69507

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本イーライリリー株式会社　医薬情報問合せ窓口
〒651-0086　神戸市中央区磯上通5丁目1番28号
TEL:0120-360-605（医療関係者向け）
www.lillymedical.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

Ⓡ:登録商標

＊添付文書（案）は審査段階のものであり、
最新の添付文書を参照すること。

20XX 年 XX 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
874291

貯　　法:室温保存
有効期間:3 年

抗悪性腫瘍剤/HER2 注 1) チロシンキナーゼ阻害剤
ツカチニブ エタノール付加物錠

ツカイザ®錠 50mg
ツカイザ®錠 150mg
TUKYSA® Tablets

劇薬、処方箋医薬品注 2)

注 1）HER2：Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2（ヒト上皮増殖因子受容体 2 型、別称：c-*erb*B-2）
注 2）注意-医師等の処方箋により使用すること

	50mg	150mg
承認番号		
販売開始		

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［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（mm）	識別コード	色調等
ツカイザ錠 50mg		TUC 50	淡黄色のフィルムコーティング錠
ツカイザ錠 150mg		TUC 150	淡黄色のフィルムコーティング錠

4. 効能又は効果

化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌

5. 効能又は効果に関連する注意

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。

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

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]

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

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。[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[1)]。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[2)]。[9.4 参照]

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

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

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

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

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） ［2.2 参照］		
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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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、アピラテロン等	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（10.6%）

［7.3参照］

11.1.2 肝機能障害

高ビリルビン血症（21.9%）、AST増加（20.0%）、ALT増加（20.0%）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（頻度不明）

［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、外陰部腟カンジダ症、足部白癬、爪真菌症、外陰腟	肺炎、鼻炎、蜂巣炎、結膜炎、骨髄炎、敗血症、鼻前庭炎、毛包炎

	5%以上	1%以上～5%未満	1%未満
		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、細菌性膣症）	
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(20.9%)、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（72.6%)、悪心（52.1%)、口内炎（26.8%)、嘔吐(25.3%)、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、黄疸眼、肝損傷
皮膚及び皮下組織障害	手足症候群（64.9%)、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)、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

	5%以上	1%以上～5%未満	1%未満
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、顎下癭、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（36.0%）、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、偶発的過量投与、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[3)]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人 12 例（日本人 6 例、コーカサス系外国人 6 例）に本剤 50mg[注)]、150mg[注)]、300mg を単剤でそれぞれ空腹時に経口投与したときのツカチニブの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す。ツカチニブの C_{max} 及び AUC_{inf} は用量に概ね比例して増加した。本剤 300mg 投与時の未変化体に対する代謝物 ONT-993 の AUC_{inf} 比は 0.15 であった[4)]。

図 本剤単剤経口投与時（第 1 日）のツカチニブの血漿中濃度時間推移（算術平均値+標準偏差）

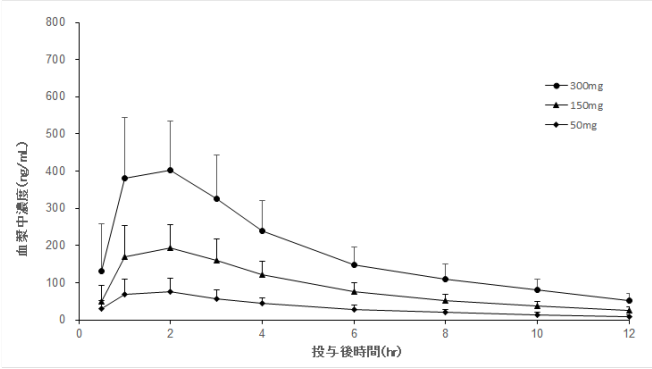


表 本剤単剤経口投与時（第 1 日）のツカチニブの薬物動態パラメータ

投与量	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{12hr} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	T_{max} (hr)
50mg	12	81.8±33.1	392±144	395±142	2.0（1.0～3.1）
150mg	12	213±77.3	1029±309	1173±360	2.0（1.0～3.0）
300mg	12	457±144	2146±595	2267±596	1.5（1.0～3.0）

算術平均値±標準偏差．T_{max}は中央値（最小値～最大値）

HER2 陽性乳癌患者（日本の患者 4 例）にトラスツズマブ及びカペシタビンとの併用で本剤 300mg 経口投与時（第 1 日）のツカチニブ及び代謝物 ONT-993 の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを以下に示す[5]。

図 トラスツズマブ及びカペシタビンとの併用で本剤 300mg 経口投与時（第 1 日）のツカチニブ及び代謝物 ONT-993 の血漿中濃度時間推移（算術平均値+標準偏差）

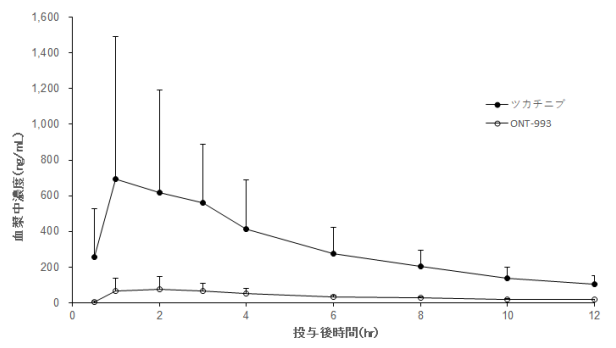


表 トラスツズマブ及びカペシタビンとの併用で本剤 300mg 経口投与時（第 1 日）のツカチニブ及び代謝物 ONT-993 の薬物動態パラメータ

投与量	例数	成分	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng·hr/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
300mg	4	ツカチニブ	826±741	3649±2407	2.9（1～6）	3.7±0.4
		ONT-993	86.4±61.0	423±229	2.9（2～8）	5.4±1.7

算術平均値±標準偏差．T_{max}は中央値（最小値～最大値）

16.1.2 反復投与

健康成人 12 例（日本人 6 例、コーカサス系外国人 6 例）に本剤 300mg を単剤で 1 日 2 回反復経口投与したとき（第 14 日）のツカチニブの薬物動態パラメータを以下に示す[4]。C_{trough}は第 5 日までに定常状態に達し、第 14 日の未変化体に対する代謝物 ONT-993 の AUC_{inf}比は 0.18 であった。

表 本剤単剤 300mg 反復経口投与時（第 14 日）のツカチニブの薬物動態パラメータ

投与量	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{12hr} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	T_{max} (hr)	C_{trough} (ng/mL)
300mg	12	596±167	3463±1001	4724±1313	2.0 (1.0～3.0)	194±64.4

算術平均値±標準偏差．T_{max}は中央値（最小値～最大値）

16.2 吸収

健康成人 11 例に本剤 300mg を高脂肪食後に単回経口投与[注)] したとき、空腹時投与と比べ、ツカチニブの AUC_{inf} 及び C_{max} の調整済み幾何平均値の比は、それぞれ 1.49 及び 1.08 であった[6]（外国人データ）。

16.3 分布

ヒト血漿中のツカチニブの蛋白結合率は、ツカチニブ濃度 1μmol/L において 97.1%であった[7]。

16.4 代謝

本剤は、主に CYP2C8 によって代謝され、CYP3A でも一部代謝される（*in vitro* 試験）。健康成人 8 例に ^{14}C-ツカチニブ 317mg を単回経口投与[注)] したとき、血漿中に主に存在した放射性成分はツカチニブ及び代謝物 ONT-993 であり、AUC_{24hr} はそれぞれ血漿中総放射能の 75.6%及び 9.16%であった[8]（外国人データ）。［10. 参照］

16.5 排泄

健康成人 8 例に ^{14}C-ツカチニブ 317mg を単回経口投与[注)] したとき、投与後 312 時間までに排出された総放射能は、糞便中及び尿中でそれぞれ投与量の 85.8%及び 4.09%、未変化体はそれぞれ 15.9%及び 0.714%であり、放射能の大部分（83.4%）は投与後 120 時間以内に回収された[8]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害を有する患者

正常肝機能者 15 例並びに肝機能障害を有する患者（Child-Pugh 分類 A、B 及び C のそれぞれ軽度 8 例、中等度 8 例及び重度 6 例）に、本剤 300mg を

単回経口投与[注)]したとき、ツカチニブの 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、肝機能障害を有する患者ではそれぞれ 0.99、1.15 及び 1.61 であった。また、ツカチニブの C_{max} の調整済み幾何平均値の比は、正常肝機能者と比較して、それぞれ 1.04、0.89 及び 1.17 であった[9)]（外国人データ）。[7.2、9.3.2 参照]

16.7 薬物相互作用

16.7.1 リファンピシン

健康成人 28 例に本剤 300mg を強い CYP3A 誘導剤及び中程度の CYP2C8 誘導剤のリファンピシン（600mg 1 日 1 回反復経口投与）と併用で単回経口投与[注)]したとき、単独投与時と比べ、ツカチニブの AUC_{inf} 及び C_{max} の調整済み幾何平均値の比はそれぞれ 0.520 及び 0.632 であった[10)]（外国人データ）。[10.2 参照]

16.7.2 ゲムフィブロジル

健康成人 28 例に本剤 300mg を強い CYP2C8 阻害剤のゲムフィブロジル（600mg 1 日 2 回反復経口投与）と併用で単回経口投与[注)]したとき、単独投与時と比べ、ツカチニブの AUC_{inf} 及び C_{max} の調整済み幾何平均値の比はそれぞれ 3.04 及び 1.62 であった[11)]（外国人データ）。[7.4、10.2 参照]

16.7.3 ミダゾラム

健康成人 17 例に CYP3A 基質のミダゾラム 2mg を本剤（300mg 1 日 2 回反復経口投与）と併用で単回経口投与したとき、単独投与時と比べ、ミダゾラムの AUC_{inf} 及び C_{max} の調整済み幾何平均値の比はそれぞれ 5.74 及び 3.01 であった[12)]（外国人データ）。[10.2 参照]

16.7.4 レパグリニド

健康成人 17 例に CYP2C8 の基質のレパグリニド 0.5mg を本剤（300mg 1 日 2 回反復経口投与）と併用で単回経口投与したとき、単独投与時と比べ、レパグリニドの AUC_{inf} 及び C_{max} の調整済み幾何平均値の比はそれぞれ 1.69 及び 1.69 であった[12)]（外国人データ）。[10.2 参照]

16.7.5 ジゴキシン

健康成人 13 例に P-gp の基質のジゴキシン 0.5mg を本剤（300mg 1 日 2 回反復経口投与）と併用で単回経口投与したとき、単独投与時と比べ、ジゴキシンの AUC_{inf} 及び C_{max} の調整済み幾何平均値の比はそれぞれ 1.46 及び 2.35 であった[13)]（外国人データ）。[10.2 参照]

16.7.6 その他

（1）健康成人 9 例に本剤 300mg を制酸剤のオメプラゾール（40mg 1 日 1 回反復投与）と併用で単回経口投与したとき、単独投与時と比べ、ツカチニブの AUC_{inf} 及び C_{max} の調整済み幾何平均値の比はそれぞれ 0.88 及び 0.87 であった[14)]（外国人データ）。

（2）健康成人 17 例に MATE1/MATE2-K の基質のメトホルミン 850mg を本剤（300mg 1 日 2 回反復経口投与）と併用で単回経口投与したとき、単独投与時と比べ、メトホルミンの AUC_{inf} 及び C_{max} の調整済み幾何平均値の比はそれぞれ 1.39 及び 1.08 であった[15)]（外国人データ）。

（3）健康成人 17 例に CYP2C9 の基質のトルブタミド 500mg を本剤（300mg 1 日 2 回反復経口投与）と併用で単回経口投与したとき、単独投与時と比べ、トルブタミドの AUC_{inf} 及び C_{max} の調整済み幾何平均値の比はそれぞれ 1.05 及び 0.96 であった[12)]（外国人データ）。

注）本剤の承認申請用法用量は 1 回 300mg を 1 日 2 回経口投与である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 海外第Ⅱ相試験［HER2CLIMB（ONT-380-206）試験］

周術期若しくは手術不能又は再発乳癌に対する化学療法として、タキサン系抗悪性腫瘍剤[注 1)]、トラスツズマブ、ペルツズマブ及びトラスツズマブ エムタンシンによる治療歴のある HER2 陽性[注 2)]の手術不能又は再発乳癌患者 612 例を対象として、トラスツズマブ及びカペシタビンとの併用で本剤又はプラセボを投与する二重盲検試験を実施した。患者は 2:1 の割合で本剤群（本剤＋トラスツズマブ＋カペシタビン投与）（410 例）又は対照群（プラセボ＋トラスツズマブ＋カペシタビン投与）（202 例）に無作為に割り付けられた。1 サイクルを 21 日間とし、本剤 300mg 又はプラセボは 1 日 2 回経口投与、カペシタビンは第 1 日目から第 14 日目に 1000mg/m^2（体表面積）を 1 日 2 回経口投与[注 3)]、トラスツズマブは第 1 サイクルの第 1 日目に 8mg/kg（体重）を静脈内投与し、第 2 サイクル以降は第 1 日目に 6mg/kg（体重）を静脈内投与した。

組み入れられた患者の前治療歴について、乳癌に対する化学療法の前治療歴数の中央値［範囲］は 4［2～14］、手術不能又は再発乳癌に対する化学療法の前治療歴数の中央値［範囲］は 3［1～14］であった。また、乳癌に対するタキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある患者の割合は 97.4%であった。

主要評価項目である無作為に割り付けた最初の 480 例（本剤群 320 例、対照群 160 例）における盲検下独立中央判定の評価に基づく無増悪生存期間の中央値は本剤群で 7.8 ヵ月、対照群で 5.6 ヵ月であり、ハザード比は 0.54（95%信頼区間：0.42, 0.71、層別ログランク検定 $p<0.00001$、有意水準（両側）0.05）で、本剤群で統計学的に有意な延長が認められた。

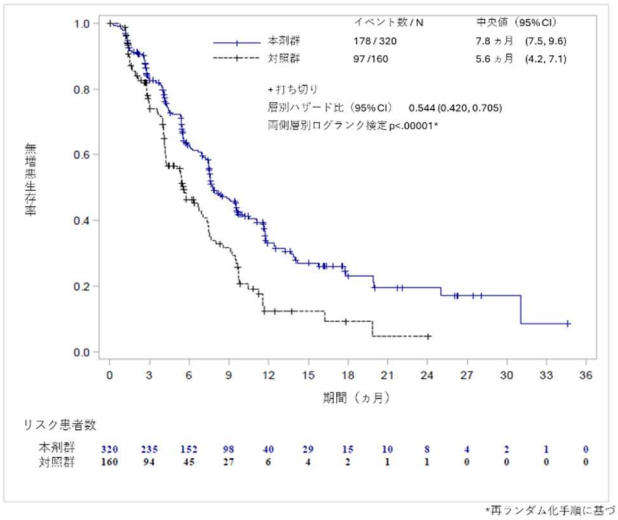
本剤群 404 例において、393 例（97.3%）に副作用が認められた。主な副作用は下痢 301 例（74.5%）、手掌・足底発赤知覚不全症候群 264 例（65.3%）悪心 215 例（53.2%）、疲労 162 例（40.1%）、嘔吐 113 例（28.0%）、口内炎 100 例（24.8%）、食欲減退 88 例（21.8%）、AST 増加 77 例（19.1%）及び ALT 増加 74 例（18.3%）等であった（有効性は 2019 年 9 月 4 日データカットオフ、安全性は 2022 年 9 月 12 日データカットオフ）[16)]。[5.1 参照]

注 1）試験開始時点では、タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴のある患者が対象とされたが、試験途中で、タキサン系抗悪性腫瘍剤による治療歴は問わないこととされた。

注 2）IHC 法 3+FISH 法陽性又は ISH 法陽性の患者が対象とされた。

注 3）副作用発現時の用量調節はカペシタビン錠の添付文書における C 法の休薬・減量方法に従った。

盲検下独立中央判定の評価に基づく無増悪生存期間の Kaplan-Meier 曲線



*再ランダム化手順に基づく

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

周術期若しくは手術不能又は再発乳癌に対する化学療法として、タキサン系抗悪性腫瘍剤、トラスツズマブ、ペルツズマブ及びトラスツズマブ エムタンシンによる治療歴のある HER2 陽性[注1)]の手術不能又は再発乳癌患者 66 例（日本人 53 例を含む）を対象として、トラスツズマブ及びカペシタビンとの併用で本剤を投与する非盲検試験を実施した。1 サイクルを 21 日間とし、本剤 300mg は 1 日 2 回経口投与、カペシタビンは第 1 日目から第 14 日目に 1000mg/m^2（体表面積）を 1 日 2 回経口投与[注2)]、トラスツズマブは第 1 サイクルの第 1 日目に 8mg/kg（体重）を静脈内投与し、第 2 サイクル以降は第 1 日目に 6mg/kg（体重）を静脈内投与した。

組み入れられた患者の前治療歴について、乳癌に対する化学療法の前治療歴数の中央値［範囲］は 3［2～7］、手術不能又は再発乳癌に対する化学療法の前治療歴数の中央値［範囲］は 3［1～6］であった。

主要評価項目である日本人集団（48 例）における独立中央判定の評価に基づく奏効率は 35.4%（90%信頼区間：24.0, 48.3）であり、90%信頼区間の下限値は事前に規定した閾値（20%）を上回った。

副作用は日本人集団 53 例中 53 例（100%）に認められた。日本人集団で認められた主な副作用は手掌・足底発赤知覚不全症候群 35 例（66.0%）、下痢 31 例（58.5%）、悪心 23 例（43.4%）、好中球数減少 18 例（34.0%）、白血球数減少 16 例（30.2%）、ALT 増加 16 例（30.2%）、口内炎 15 例（28.3%）、AST 増加 13 例（24.5%）、血中ビリルビン増加 12 例（22.6%）及び倦怠感 12 例（22.6%）等であった。（いずれも 2023 年 7 月 17 日カットオフ）[17)]。［5.1 参照］

注 1）IHC 法 3＋、又は IHC 法 2＋かつ ISH 法陽性の患者が組み入れられた。

注 2）副作用発現時の用量調節はカペシタビン錠の添付文書における C 法の休薬・減量方法に従った。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ツカチニブは、HER2 のキナーゼ活性を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[18)]。

18.2 抗腫瘍作用

18.2.1 *in vitro*

ツカチニブは、HER2 陽性のヒト乳癌由来細胞株（BT-474 細胞株等）に対して、増殖抑制作用を示した[19)]。

18.2.2 *in vivo*

ツカチニブは、BT-474 細胞株を皮下移植した重症複合型免疫不全マウスに対して、腫瘍増殖抑制作用を示した。また、ツカチニブ単独及びトラスツズマブ単独と比較して、ツカチニブとトラスツズマブとの併用では腫瘍増殖抑制作用の増強が認められた[20)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ツカチニブ　エタノール付加物（Tucatinib Ethanolate）

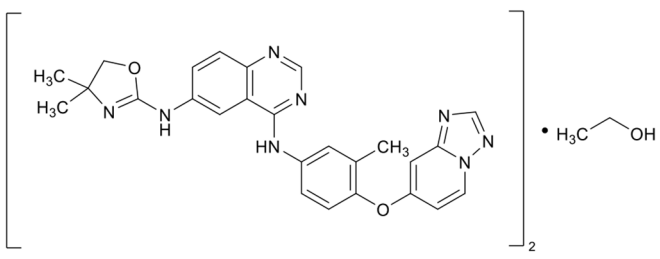
化学名：*N*^{6}-(4,4-Dimethyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-*N*^{4}-[3-methyl-4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yloxy)phenyl]quinazoline-4,6-diamine hemiethanolate

分子式：$(C_{26}H_{24}N_8O_2)_2 \cdot C_2H_6O$

分子量：1,007.11

性　状：本品は白色～黄色の粉末である。*N*,*N*-ジメチルホルムアミドにやや溶けやすく、メタノール又はエタノール（99.5）に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



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］

23. 主要文献

1) ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験のための用量設定試験（202x 年 x 月 x 日承認、CTD2.6.6.6.1.2）
2) ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験のための用量設定試験（202x 年 x 月 x 日承認、CTD2.6.6.6.1.1）
3) ラットを用いた反復投与毒性試験（202x 年 x 月 x 日承認、CTD2.6.6.3.1）
4) 健康成人（日本人及びコーカサス系外国人）の薬物動態（202x 年 x 月 x 日承認、CTD2.7.2.2.2.6）
5) 乳癌患者の薬物動態（202x 年 x 月 x 日承認、CTD2.7.2.2.1.2.3）
6) 食事の影響（202x 年 x 月 x 日承認、CTD2.7.1.2.3）
7) 血漿蛋白結合率（202x 年 x 月 x 日承認、CTD2.7.2.1.1）
8) ヒトにおけるマスバランス試験（202x 年 x 月 x 日承認、CTD2.7.2.2.2.1）
9) 肝機能障害を有する患者の薬物動態（202x 年 x 月 x 日承認、CTD2.7.2.2.2.2）
10) リファンピシンとの薬物相互作用（202x 年 x 月 x 日承認、CTD2.7.2.2.2.4.2）
11) ゲムフィブロジルとの薬物相互作用（202x 年 x 月 x 日承認、CTD2.7.2.2.2.4.3）
12) ミダゾラム、レパグリニド、トルブタミドとの薬物相互作用（202x 年 x 月 x 日承認、CTD2.7.2.2.2.4.4）
13) ジゴキシンとの薬物相互作用（202x 年 x 月 x 日承認、CTD2.7.2.2.2.4.5）
14) オメプラゾールとの薬物相互作用（202x 年 x 月 x 日承認、CTD2.7.1.2.3）
15) メトホルミンとの薬物相互作用（202x 年 x 月 x 日承認、CTD2.7.2.2.2.5）
16) 202x 年 x 月 x 日承認、CTD2.7.3.2.1、CTD2.7.4.2.1
17) 202x 年 x 月 x 日承認、CTD2.7.3.2.2、CTD2.7.4.2.1
18) ツカチニブの作用機序（202x 年 x 月 x 日承認、CTD2.6.2.2.1）
19) ツカチニブの抗腫瘍効果を評価する *in vitro* 試験（202x 年 x 月 x 日承認、CTD2.6.2.2.2）
20) ツカチニブの抗腫瘍効果を評価する *in vivo* 薬理試験（202x 年 x 月 x 日承認、CTD2.6.2.2.3）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社
Pfizer Connect/メディカル・インフォメーション
〒151-8589　東京都渋谷区代々木 3-22-7
TEL　0120-664-467

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木 3-22-7

1. 効能又は効果（案）とその設定根拠

1.1. 効能又は効果（案）

主要な海外第 2 相試験（ONT-380-206 試験）及び国際共同第 2 相試験（MK-7119-001 試験）において、化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対するツカチニブをトラスツズマブ及びカペシタビンと併用した時の有効性及び安全性が示された。これらの試験結果に基づき、効能又は効果（案）を以下のとおり設定した。

化学療法歴のあるHER2陽性の手術不能又は再発乳癌

1.2. 効能又は効果（案）の設定根拠

ONT-380-206 試験は、トラスツズマブ、ペルツズマブ及びトラスツズマブ　エムタンシン（T-DM1）を使用後の脳転移を有する患者も含めた HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象として、トラスツズマブ+カペシタビンにツカチニブ又はプラセボを 2：1 で割り付けし、有効性及び安全性を評価した。主要評価項目は中央判定による無増悪生存期間（PFS）、重要な副次的評価項目は全生存期間（OS）、脳転移歴のある治験参加者における中央判定による PFS、及び中央判定による確定客観的奏効率（ORR）とした。主要解析のデータカットオフ日（2019 年 9 月 4 日）時点で、ツカチニブ（又はプラセボ）投与中の治験参加者はツカチニブ群 118 例（28.8%）、対照群 27 例（13.4%）であった。

観察期間 10.4 カ月（PFS 追跡期間の中央値）において、盲検下独立中央評価（BICR）判定に基づく PFS の中央値はツカチニブ群 7.8 カ月（95%CI: 7.5, 9.6）、対照群 5.6 カ月（95%CI: 4.2, 7.1）であり、ツカチニブ群では対照群と比べて PFS が延長し、統計的に有意に疾患進行（PD）又は死亡のリスクが 46%減少した［層別ハザード比 0.54（95%CI: 0.42, 0.71）、p<0.00001］。6 カ月 PFS（%）はツカチニブ群及び対照群でそれぞれ 62.9%（95%CI: 56.9, 68.4）及び 46.3%（95%CI: 37.2, 54.9）であり、1 年 PFS（%）はそれぞれ 33.1%（95%CI: 26.6, 39.7）及び 12.3%（95%CI: 6.0, 20.9）であった。また、観察期間 14 カ月（OS 追跡調査期間の中央値）において、OS の中央値はツカチニブ群 21.9 カ月（95%CI: 18.3, 31.0）、対照群 17.4 カ月（95%CI: 13.6, 19.9）であり、ツカチニブ群では対照群と比べて OS が延長し、統計的に有意に死亡のリスクが 34%減少した［層別ハザード比 0.66（95%CI: 0.50, 0.88）、p=0.0048］。ツカチニブ群及び対照群の 1 年 OS（%）はそれぞれ 75.5%（95%CI: 70.4, 79.9）及び 62.4%（95%CI: 54.1, 69.5）であり、2 年 OS（%）はそれぞれ 44.9%（95%CI: 36.6, 52.8）及び 26.6%（95%CI: 15.7, 38.7）であった。

MK-7119-001 試験では、タキサン系抗悪性腫瘍剤、トラスツズマブ、ペルツズマブ及び T-DM1 による治療歴がある切除不能な局所進行又は転移・再発 HER2 陽性乳癌の日本人、韓国人及び台湾人患者を対象として、トラスツズマブ、カペシタビン及びツカチニブの併用療法を評価した。本治験は日本、韓国及び台湾で実施した。主要評価項目は日本人集団を対象とした独立中央評価（ICR）判定に基づく確定 ORR とし、全集団（日本人、韓国人、台湾人）を対象とした ICR 判定に基づく確定 ORR は副次評価項目とした。その他の副次評価項目には全集団及び日本

人集団を対象とした確定 ORR（治験責任医師判定）、奏効期間（ICR 判定及び治験責任医師判定）、PFS（ICR 判定及び治験責任医師判定）及び OS を設定した。

日本人集団の最良総合効果は完全奏功（CR） 1 例（2.1%）、部分奏功（PR） 16 例（33.3%）であり、ICR 判定に基づく確定 ORR は 35.4%（90%CI: 24.0, 48.3）であった。90%CI の下限が 20%を上回ったため、帰無仮説は棄却され試験は成功した。ICR 判定に基づく全集団の確定 ORR は 40.0%（90%CI: 29.3, 51.4）であり、日本人集団と同程度であった。

ONT-380-206 試験のツカチニブ群及び MK-7119-001 試験の日本人集団における治験薬との関連を問わない有害事象は、それぞれ 99.3%及び 100%、治験薬と関連のある有害事象は 97.3%及び 100%、Grade 3 以上の治験薬との関連を問わない有害事象は 61.4%及び 49.1%、治験薬と関連のある Grade 3 以上の有害事象は 45.8%及び 41.5%、治験薬との関連を問わない重篤な有害事象は 30.4%及び 11.3%、治験薬と関連のある重篤な有害事象は 11.6%及び 1.9%、治験薬との関連を問わない死亡は 2.0%及び 0%、このうち治験薬と関連のある死亡は 0.7%及び 0%、治験薬の中止に至った有害事象は 13. 9%及び 11.3%で、このうちツカチニブの中止に至った有害事象は 6.2%及び 3.8%であった。大部分の有害事象は治験薬の用量調節及び／又は標準的な支持療法により管理可能であった。また、ツカチニブでは下痢及び肝毒性が重要な特定されたリスクであるが、下痢及び肝毒性の大部分は回復しており、添付文書で適切に医療機関に注意喚起を行うことにより管理可能と考えられた。

以上のとおり、トラスツズマブ、ペルツズマブ及び T-DM1 の治療歴がある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌の治験参加者に対するツカチニブとトラスツズマブ及びカペシタビンの併用は、脳転移歴がある治験参加者も含め、PFS 及び OS において統計的に有意で臨床的に意味のある改善を示したこと、これまでに得られた安全性データから管理可能な安全性プロファイルを示したことから、本剤の効能又は効果を「化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌」と設定した。

2. 用法及び用量（案）とその設定根拠

2.1. 用法及び用量（案）

化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象として実施した ONT-380-206 試験及び MK-7119-001 試験の結果に基づき、用法及び用量（案）を以下のとおり設定した。

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。

2.2. 用法及び用量（案）の設定根拠

M2.7.3.4 項を参照。

使用上の注意（案）設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
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。	1.：他の抗悪性腫瘍剤の電子化された添付文書を参考に設定した。
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［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］	2.1：一般的な注意喚起として記載した。 2.2：本薬は強い CYP3A 阻害作用を有する薬剤であり、他の強い CYP3A 阻害作用を有する薬剤で併用禁忌に設定されている CYP3A 基質との併用時に生じうる、CYP3A 基質の曝露量の増加に伴う重篤な副作用が発現する可能性が CYP3A 基質の薬剤に期待される治療効果の臨床的有用性を上回る懸念は、本薬でも同様に生じうることから設定した。 2.3：本剤は CYP3A 阻害作用を有し、本剤と併用した場合、コルヒチンの血中濃度が上昇し、腎機能又は肝機能障害がある患者で重篤な副作用が現れるおそれがあることから設定した。
5.効能又は効果に関連する注意 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。	5.1、5.2：「4.効能又は効果」を補足する情報として、臨床試験（ONT-380-206 試験及び MK-7119-001 試験）での対象患者集団及び治療体制を基に設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
7.用法及び用量に関連する注意
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
<table>
<tr><td>減量レベル</td><td>投与量</td></tr>
<tr><td>通常投与量</td><td>1 回 300mg を 1 日 2 回</td></tr>
<tr><td>1 段階減量</td><td>1 回 250mg を 1 日 2 回</td></tr>
<tr><td>2 段階減量</td><td>1 回 200mg を 1 日 2 回</td></tr>
<tr><td>3 段階減量</td><td>1 回 150mg を 1 日 2 回</td></tr>
<tr><td>4 段階減量</td><td>投与中止</td></tr>
</table>
副作用に対する休薬、減量又は中止基準
<table>
<tr><td>副作用</td><td>程度 a)</td><td>処置 a)</td></tr>
<tr><td rowspan="3">下痢</td><td>Grade 3
止瀉薬による治療なし</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>Grade 3
止瀉薬による治療あり</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>Grade 4</td><td>投与を中止する。</td></tr>
<tr><td rowspan="3">肝機能障害</td><td>Grade 2 の血中ビリルビン増加（＞1.5×ULN かつ≦3×ULN）</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>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）</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>Grade 4 の ALT 若しくは AST 増加（＞20×ULN）
又は</td><td>投与を中止する。</td></tr>
</table>
</td><td>
7.1：本剤の用法及び用量は併用投与であることを明確にするために設定した。

7.2：重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者では、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあり、臨床試験（ONT-380-009 試験）の結果より正常肝機能群と比べ重度の肝機能障害群では本剤の AUC_{last} 及び AUC_{inf} はそれぞれ 143.0%及び 161.0%の増加が示されたこと、Company Core Data Sheet（以下、CCDS）及び海外添付文書（米国、欧州）を基に設定した。

7.3：副作用が発現した場合の処置について、CCDS 及び米国添付文書を基に設定した。
</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠

	Grade 4 の血中ビリルビン増加（＞10×ULN）	
	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］

7.4：CYP2C8 の強い阻害剤と併用する場合、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあり、臨床試験（ONT-380-012 試験）の結果より CYP2C8 の強い阻害剤であるゲムフィブロジルを併用投与したときの本剤の AUC_{inf} は約 3.0 倍に増加したこと、CCDS 及び海外添付文書（米国、欧州）を基に設定した。

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

7.5：併用するカペシタビンの投与にあたっては、適切に投与できるよう設定した。

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

8.1～8.3：重大な副作用の発現を含むリスクに対する注意喚起及びこれらのリスクを最小化するための対策として、CCDS 及び他の抗悪性腫瘍剤の電子化された添付文書を基に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
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］	9.1.1：左室駆出率低下を悪化させるおそれがあることから設定した。
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］	9.2.1：本剤は CYP3A 阻害作用を有し、本剤と併用した場合、コルヒチンの血中濃度が上昇し、重篤な副作用が現れるおそれがあることから設定した。
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］	9.3.1：本剤は CYP3A 阻害作用を有し、本剤と併用した場合、コルヒチンの血中濃度が上昇し、重篤な副作用が現れるおそれがあることから設定した。
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。［7.2、16.6.1 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）では、本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、臨床試験（ONT-380-009 試験）結果及び CCDS を基に設定した。
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］	9.4：「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）について」（平成 31 年 1 月 17 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡）Q&A No.35、非臨床試験（20144956 試験、20160869 試験）結果、臨床薬理試験の本剤の消失半減期データ、「Oncology Pharmaceuticals: Reproductive Toxicity Testing and Labeling Recommendations Guidance for Industry」（2019 年 5 月付け U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration）及び CCDS を基に設定した。
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[1)]。ラットの胚・胎児発生試験において、臨床曝露量（AUC）の約	9.5：「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）について」（平成 31 年 1 月 17 日付け厚生労働省医薬・生活

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>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[2)]。［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。</td><td>衛生局医薬安全対策課事務連絡）Q&A No.37、非臨床試験（20144956 試験、20160869 試験）結果、臨床試験（ONT-380-012 試験）結果及び CCDS を基に設定した。
9.6：CCDS を基に設定した。

9.7：「医療用医薬品の添付文書等の記載要領に関する質疑応答集（Q&A）について」（平成 31 年 1 月 17 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課事務連絡）Q&A No.41 を踏まえて設定した。</td></tr>
<tr><td>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）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>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］</td><td>腫瘍崩壊症候群の発現が増強されるおそれがある。</td><td>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。</td></tr>
<tr><td>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）</td><td>これらの薬剤の副作用が増強されるおそれがある。</td><td>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。</td></tr>
</table></td><td>10.：CCDS を基に設定した。

10.1：本薬は強い CYP3A 阻害作用を有する薬剤であり、他の強い CYP3A 阻害作用を有する薬剤で併用禁忌に設定されている CYP3A 基質との併用時に生じうる、CYP3A 基質の曝露量の増加に伴う重篤な副作用が発現する可能性が CYP3A 基質の薬剤に期待される治療効果の臨床的有用性を上回る懸念は、本薬でも同様に生じうることから設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）			設定根拠
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			

使用上の注意（案）			設定根拠
（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） ［2.2 参照］			
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	本剤の副作用の発現頻度及び重症度が増	これらの薬剤が CYP3A4 の代謝活

10.2：臨床試験（ONT-380-012 試験）結果及び CCDS を基に設定した。

使用上の注意（案）			設定根拠
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	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。	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			

使用上の注意（案）			設定根拠
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（10.6%） ［7.3 参照］ 11.1.2 肝機能障害 高ビリルビン血症（21.9%）、AST 増加（20.0%）、ALT 増加（20.0%）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（頻度不明） ［8.2 参照］ 11.2 その他の副作用			11.：「新記載要領に基づく添付文書等の作成の留意点（Q&A）について」（平成 31 年 1 月 17 日付け独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全対策第一部・同安全対策第二部事務連絡）Q&A No.55 を踏まえて設定した。 11.1.1～11.1.3：臨床試験（ONT-380-206 試験及び MK-7119-001 試験）のデータを基に設定した。 11.2：臨床試験（ONT-380-206 試験及び MK-7119-001 試験）のデータを基に、治験責任医師により本剤投与群と因果関係有りと判断された事象を記載した。なお、発現頻度が 20%

使用上の注意（案）				設定根拠
	5%以上	1%以上～5%未満	1%未満	以上の事象は、括弧書きで発現頻度を記載した。
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、外陰部腟カンジダ症、足部白癬、爪真菌症、外陰腟真菌感染、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、細菌性腟症）	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（20.9%）、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	

使用上の注意（案）				設定根拠
			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（72.6%）、悪心（52.1%）、	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	嚥下障害、舌痛、腹部不快感、リパーゼ増加、血便、歯	

使用上の注意（案）				設定根拠
	口内炎（26.8%）、嘔吐（25.3%）、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）	部膨満、鼓腸、胃腸炎	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、黄疸眼、肝損傷	
皮膚及び皮下組織障害	手足症候群（64.9%）、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）、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、顎下癭、顎骨壊死、関節炎、関節可動域低下、関節硬直	

<table>
<tr><th colspan="4">使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>腎及び尿路障害</td><td>血中クレアチニン増加</td><td></td><td>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</td><td rowspan="5"></td></tr>
<tr><td>生殖系及び乳房障害</td><td></td><td></td><td>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</td></tr>
<tr><td>一般・全身障害及び投与部位の状態</td><td>疲労（36.0%）、無力症</td><td>倦怠感、末梢性浮腫、悪寒、発熱、疼痛、インフルエンザ様疾患</td><td>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</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>体重減少</td><td>ALP 増加、注入に伴う反応、外傷、転倒</td><td>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、偶発的過量投与、血液浸透圧上昇、処置による高血圧、総蛋白減少、足骨折</td></tr>
<tr><td colspan="4">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。</td><td>12.：CCDS を基に設定した。</td></tr>
<tr><td colspan="4">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、</td><td>14.1：本剤の包装形態は PTP 包装であるため、「新記載要領に基づく医療用医薬品添付文書等の作成にあたっての Q&A について」</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
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。	（平成 31 年 1 月 17 日付け日薬連発第 54 号）Q&A No.44 を踏まえて設定した。
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[3)]。	15.2：非臨床試験（8369684 試験）、臨床試験（ONT-380-012 試験）結果及び CCDS を基に設定した。

1. JAN

ツカチニブ　エタノール付加物は令和 4 年 9 月 26 日付け薬生薬審発 0926 第 5 号により以下のように通知された。

一般的名称：

（日本名）ツカチニブ　エタノール付加物

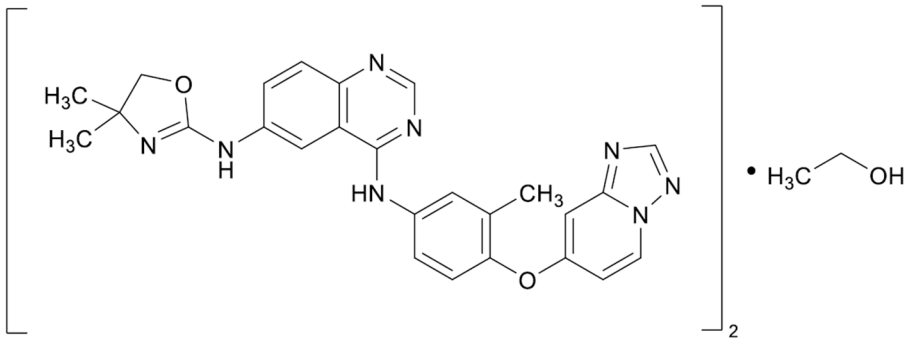
（英　名）Tucatinib Ethanolate

2. INN

ツカチニブ　エタノール付加物は r-INN として WHO Drug Information, Vol. 30, No.1, 2016 (List 75), P.161 に収載されている。

一般的名称：Tucatinib

化　学　名：N^6-(4,4-dimethyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)-N^4-[3-methyl-4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-7-yloxy)phenyl]quinazoline-4,6-diamine

化学名・別名	*N*⁶-(4,4-ジメチル-4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)-*N*⁴-[3-メチル-4-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-*a*]ピリジン-7-イルオキシ)フェニル]キナゾリン-4,6-ジアミン ヘミエタノール付加物
構造式	
効能・効果	化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌
用法・用量	トラスツズマブ（遺伝子組換え）及びカペシタビンとの併用において、通常、成人にはツカチニブとして 1 回 300mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体： ツカチニブ エタノール付加物 製剤： 販売名：ツカイザ錠 50mg 有効成分：ツカチニブ エタノール付加物 52.4mg（ツカチニブとして 50mg） 販売名：ツカイザ錠 150mg 有効成分：ツカチニブ エタノール付加物 157.2mg（ツカチニブとして 150mg）

毒性

反復投与毒性

動物種	投与期間	投与経路	投与量[a] (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
ラット	28日間	経口	0, 20, 60, 200/120[b]	20	一般状態変化（活動性低下、円背位、糞便減少、粘液便、削痩等）、死亡、体重及び摂餌量低値、臨床病理検査値の変化（好中球数増加、赤血球数及びヘモグロビン減少、コレステロール、TBIL，GGT，ALP及びSDH増加等）、剖検所見（消化管組織の赤色化又は赤色病巣）、臓器重量変化（肝臓及び副腎重量増加）、病理組織学的変化（腸管のびらん/潰瘍、骨格筋の筋線維変性/再生及び単核球浸潤、膣：膣上皮萎縮、卵胞閉鎖）
	13週間	経口	0, 6, 20, 60	60	なし
サル	5日間	経口[c]	0, 60, 120	60	一般状態変化（嘔吐、眼瞼下垂，円背位、皮膚緊張低下、活動性低下、摂餌量低値）、臨床病理検査値の変化（ヘモグロビン濃度及び

						網状赤血球数減少、ALT、AST、LDH、ALP、TBIL、BUN、クレアチニン、グロブリン及びリン増加、アルブミン、ナトリウム及びクロール減少）
		28日間	経口[c]	0, 20, 60, 90	20	一般状態変化（円背位、嘔吐、皮膚緊張低下、脱水、活動性低下、水様便等）、死亡、体重及び摂餌量低値、臨床病理検査値の変化（白血球数及び好中球数増加、BUN及びアルブミン減少）、剖検所見（肝臓脆弱化）、臓器重量変化（肝臓及び腎臓重量増加）、病理組織学的変化（肝細胞腫脹/淡明化、尿細管上皮再生像）
		13週間	経口	0, 5, 20, 40	20	一般状態変化（赤色便、液状便、粘液便、削痩、血便等）、心拍数上昇、肝臓重量増加

ALP：アルカリフォスファターゼ、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、BUN：血中尿素窒素、GGT：ガンマグルタミルトランスフェラーゼ、LDH：乳酸脱水素酵素、SDH：ソルビトール脱水素酵素、TBIL：総ビリルビン
a: いずれも 1 日 2 回投与
b: 高用量群は 200 mg/kg/日で投与を開始したが、死亡例（死亡発見又は瀕死例の安楽殺）が多発したことから試験 8 日に 120 mg/kg/日に減量した。
c: 経鼻胃管投与

副作用

主な副作用の発現率　　n/N = 470, %

副作用の種類	件数	%
下痢	341	72.6
手足症候群	305	64.9
悪心	245	52.1
疲労	169	36.0
口内炎	126	26.8
嘔吐	119	25.3

会社	ファイザー株式会社

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
第 3 部　品質に関する文書									
3.2　データ又は報告書									
3.2.S　原薬									
3.2.S.1.1		Nomenclature JP							
3.2.S.1.2		Structure JP							
3.2.S.1.3		General Properties							
3.2.S.2.1		Manufacturer(s)							
3.2.S.2.2		Description of Manufacturing Process - JP							
3.2.S.2.3		Control of Materials - Introduction							
3.2.S.2.3		Control of Materials - Reagents and Solvents - JP							
3.2.S.2.3		Control of Materials - RSM [redacted]							
3.2.S.2.3		Control of Materials - RSM 6447 [redacted] + [redacted]							
3.2.S.2.3		Control of Materials - RSM 6495 [redacted]							
3.2.S.2.4		Control of Critical Steps and Intermediates							
3.2.S.2.5		Process Validation							
3.2.S.2.6		Manufacturing Process Development -JP							
3.2.S.2.6		Manufacturing Process Development - Step 1 PAR studies							
3.2.S.2.6		Manufacturing Process Development - Step 2 PAR studies							
3.2.S.2.6		Manufacturing Process Development - Step 3 PAR studies							
3.2.S.2.6		Manufacturing Process Development - Step 4 PAR studies							
3.2.S.2.6		Manufacturing Process Development - Step 5 PAR studies			Array BioPharma Inc. 米国				
3.2.S.3.1	—	Elucidation of Structure and Other Characteristics	ファイザー社	20[redacted]年[redacted]月～継続中	[redacted] ドイツ [redacted] 米国 [redacted] スペイン	外国	社内資料	評価	無
3.2.S.3.2		Impurities JP							
3.2.S.4.1		Specification. JP							
3.2.S.4.2		Analytical Procedures - Introduction							
3.2.S.4.2		Analytical Procedures - Pharmacopeial Analytical Procedures							
3.2.S.4.2		Determination of Impurities by HPLC - JP							
3.2.S.4.2		Determination of Impurity [redacted] by HPLC - JP							
3.2.S.4.2		Determination of Residual Solvents by GC							
3.2.S.4.2		Identification and Assay by HPLC - JP							
3.2.S.4.3		Validation of Analytical Procedures- Introduction							
3.2.S.4.3		Validation of Identification, Assay, and Impurities by HPLC							
3.2.S.4.3		Validation of Identification, Assay, and Impurities by HPLC -Addendum							
3.2.S.4.3		Validation of Impurity [redacted] by HPLC							
3.2.S.4.3		Validation of Impurity [redacted] by HPLC -Addendum							

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
3.2.S.4.3		Validation of Residual Solvents by GC							
3.2.S.4.3		Validation of Residual Solvents by GC - Addendum							
3.2.S.4.3		Validation of Analytical Procedures- FTIR							
3.2.S.4.4		Batch Analyses - JP							
3.2.S.4.5		Justification of Specification (JP)							
3.2.S.5		Reference Standards or Material - Tucatinib Drug Substance - JP							
3.2.S.6		Container Closure Systems							
3.2.S.7.1		Stability Summary and Conclusions							
3.2.S.7.1		Stability Summary and Conclusions - Forced Degradation							
3.2.S.7.1		Stability Summary and Conclusions - Photostability							
3.2.S.7.2		Post Approval Stability Protocol and Stability Committment							
3.2.S.7.3		Stability Data - Introduction			Array BioPharma Inc. 米国				
3.2.S.7.3	—	Stability Data 6451-P54 16-001 - ROW	ファイザー社	20[redacted]年[redacted]月～継続中	[redacted] ドイツ [redacted] 米国 [redacted] スペイン	外国	社内資料	評価	無
3.2.S.7.3		Stability Data 6451-P54 16-002 - ROW							
3.2.S.7.3		Stability Data 6451-P54 17-001 - ROW							
3.2.S.7.3		Stability Data 6451-P54 18-001.docx_0[redacted]20[redacted]							
3.2.S.7.3		Stability Data 6451-P54 18-002_[redacted]20[redacted]							
3.2.S.7.3		Stability Data 6451-P54 19-001_[redacted]20[redacted]							
3.2.S.7.3		Stability Data 6451-P54 19-002_[redacted]20[redacted]							
3.2.S.7.3		Stability Data 6451-P54 19-003 DS_[redacted]20[redacted]							
3.2.P　製剤									
3.2.P.1		Description and Composition of the Drug Product - JP							
3.2.P.2.1		Components of the Drug Product							
3.2.P.2.2		Formulation Development - JP							
3.2.P.2.3		Manufacturing Process Development							
3.2.P.2.4		Container Closure System							
3.2.P.2.5		Microbiological attributes - JP							
3.2.P.2.6		Compatibility							
3.2.P.3.1		Manufacturer(s) - Blisters - JP							
3.2.P.3.2		Batch Formula - JP							
3.2.P.3.3		Description of Manufacturing Process - Blisters - JP							
3.2.P.3.4		Controls of Critical Steps and Intermediates							
3.2.P.3.5		Process Validation			[redacted] 米国				
3.2.P.4.1	—	Specifications (Excipients) -JP	ファイザー社	20[redacted]年[redacted]月～継続中	[redacted] 米国 [redacted] 米国	外国	社内資料	評価	無
3.2.P.4.2		Analytical Procedures (Excipients)							
3.2.P.4.3		Validation of Analytical Procedures (Excipients)							

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
3.2.P.4.4		Justification of Specifications (Excipients)							
3.2.P.4.5		Excipients of Human or Animal Origin.docx_[redacted]20[redacted]							
3.2.P.4.6		Novel Excipients							
3.2.P.5.1		Specifications - JP							
3.2.P.5.2		Analytical Procedures - Introduction - JP							
3.2.P.5.2		Identity and Impurities by HPLC - DP (1) - JP							
3.2.P.5.2		Uniformity of Dosage Units (Content Uniformity) by HPLC (1) - JP							
3.2.P.5.2		Assay by HPLC - JP							
3.2.P.5.2		Water Content by Volumetric KF Titration - JP							
3.2.P.5.2		Dissolution (2) Testing by HPLC (4) - JP							
3.2.P.5.3		Validation of Analytical Procedures - Introduction							
3.2.P.5.3		Validation of Assay and Content Uniformity by HPLC							
3.2.P.5.3		Validation of Assay and Content Uniformity by HPLC - Addendum							
3.2.P.5.3		Validation of Identity and Impurities by HPLC							
3.2.P.5.3		Validation of Identity and Impurities by HPLC - Addendum							
3.2.P.5.3		Validation of Dissolution (2) Testing by HPLC (4)							
3.2.P.5.3		Validation of Dissolution (2) Testing by HPLC (4) - Addendum							
3.2.P.5.4		Batch Analyses							
3.2.P.5.4		Batch Analyses - Appendix							
3.2.P.5.5		Characterization of Impurities							
3.2.P.5.6		Justification of Specifications - JP							
3.2.P.6		Reference Standards or Materials							
3.2.P.7.1	—	Container Closure System-Packaging Component Description-Blister - [redacted]	ファイザー社	20[redacted]年[redacted]月～継続中	[redacted] 米国 [redacted] 米国 [redacted] 米国	外国	社内資料	評価	無
3.2.P.7.2		Container Closure System-Specifications-Blister							
3.2.P.7.3		Container Closure System-Analytical Procedures (Blisters)							
3.2.P.8.1		Stability Summary and Conclusion - Blisters							
3.2.P.8.1		Stability Summary and Conclusion - Photostability							
3.2.P.8.1		Stability Summary and Conclusion-Forced Degradation							
3.2.P.8.2		Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment - [redacted]							
3.2.P.8.3		Stability Data - [redacted] Blisters ROW							
3.2.P.8.3		Stability Data KH180224 - DP Blisters 50 mg							
3.2.P.8.3		Stability Data KH180225 - DP Blisters 50 mg							
3.2.P.8.3		Stability Data KH180226 - DP Blisters 50 mg							
3.2.P.8.3		Stability Data KH180227 - DP Blisters 150 mg							
3.2.P.8.3		Stability Data KH180228 - DP Blisters 150 mg							

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
3.2.P.8.3		Stability Data KH180229 - DP Blisters 150 mg							
3.2.A　その他									
3.2.A.1		Facilities and Equipment							
3.2.A.2		Adventitious Agents Safety Evaluation Blisters	ファイザー社						
3.2.A.3		Novel Excipients							
3.2.A.3		TSE BSE Statement [redacted]	[redacted]社						
3.2.A.3	—	Enc 05_Declaration of Compliance EMEA 410 01 - [redacted]	[redacted]社	—	—	外国	社内資料	評価	無
3.2.A.3		TSE BSE Statement [redacted]	[redacted]社						
3.2.A.3		TSE BSE Statement [redacted]	[redacted]社						
3.2.A.3		TSE BSE Statement [redacted]_Tukysa Tablets, 50 and 150 mg	[redacted]社						
3.2.R　各極の要求資料									
3.2.R	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
3.3　参考文献									
3.3.1	—	Risk assessment of genotoxic impurities in new chemical entities: strategies to demonstrate control. Org. Process Res. Dev. 2013, 17, 221-230	Teasdale A, Elder D, Chang SJ, et al.	—	—	外国	Org. Process Res. Dev.	参考	無
第 4 部　　非臨床試験報告書									
4.2　試験報告書									
4.2.1　薬理試験									
4.2.1.1　効力を裏付ける試験									
4.2.1.1.1	TRN-5480	Effect of Tucatinib (ARRY-380) in Blocking HER2 Phosphorylation in the BT-474 Tumor Derived Cell Line	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Array Biopharma, Boulder, 米国 Cascadian Therapeutics, Seattle, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.2	TRN-5477	Effect of Tucatinib (ARRY-380) in Blocking EGFR Phosphorylation in the A431 Tumor Derived Cell Line	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Array Biopharma, Boulder, 米国 Cascadian Therapeutics, Seattle, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.3	TRN-5517	HER2-Mediated Signal Transduction Inhibition & Apoptosis Induction with Tucatinib & Trastuzumab Combination Treatment in the BT-474 Cell Line	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Cascadian Therapeutics, Seattle, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.4	TRN-5430	Cytotoxic Activity of the HER2-specific Tyrosine Kinase Inhibitor Tucatinib Against a Panel of Breast Carcinoma Cell Lines With a Range of HER2 Expression	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Seattle Genetics, Seattle, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.5	TRN-5456	Activity of Tucatinib (ARRY-380) in A431 and BT474 Cells	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Array Biopharma, Boulder, 米国 Cascadian Therapeutics, Seattle, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.6	TRN-5444	Analysis of the Breast Carcinoma Cytotoxicity and HER2 Inhibition Activity of Tucatinib Hydroxylated Metabolite (ONT-993) Enantiomers	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Seattle Genetics, Seattle, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.7	TRN-5453	Efficacy of ErbB Inhibitors in 3T3-rErbB2 Tumor Model in Nude Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Array Biopharma, Boulder, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.8	TRN-5458	Exploratory (non-GLP) study examining the phamacokinetic/pharmacodynamic effects of AR00432380 administered to 3T3-rErbB2 tumor-bearing mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Array Biopharma, Boulder, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.1.9	TRN-5454	Anti-tumor Efficacy of Tucatinib in BT474 Xenograft Model	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], 米国 Array Biopharma, Boulder, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.1.10	TRN-5455	Exploratory (non-GLP) study evaluating the inhibition of BT474 breast carcinoma xenograft growth in female nu/nu NCr mice implanted intracranially and treated with ONT-380	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Cascadian Therapeutics, Seattle, 米国 Array Biopharma, Boulder, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.1.11	TRN-5452	Evaluation of ARRY-380 (NF12) Monotherapy and Dual Combinations with Trastuzumab and Docetaxel against the BT-474 Human Breast Carcinoma in C.B-17 SCID Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], 米国 Array Biopharma, Boulder, 米国	外国	社内資料	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
4.2.1.1.12	TRN-5552	Efficacy of Tucatinib alone or in combination with trastuzumab in a NCI-N87 HER2 Amplified Gastric Tumor Xenograft Model	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Cascadian Therapeutics, Seattle, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.1.13	TRN-5550	*In Vivo* Evaluation of Cascadian Therapeutics Agent, ONT-380, in Low Passage Champions TumorGraft® Models of Human Colorectal Cancer in Immunocompromised Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], 米国 Cascadian Therapeutics, Seattle, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.1.14	TRN-5551	*In Vivo* Evaluation of Cascadian Therapeutics Agent, ONT-380, in Low Passage Champions TumorGraft® Models of Human Esophageal and Cholangiocarcinoma Cancer in Immunocompromised Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], 米国 Cascadian Therapeutics, Seattle, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.1.15	TRN-5553	Assessment of the In Vivo Anti-Tumor Efficacy of an Investigational Small-Molecule Inhibitor in Monotherapy and in Combination with Trastuzumab in the Patient-Derived Asian Gastric Cancer Models GXA 3054, GXA 3038 and GXA 3039 Implanted Subcutaneously in Female NMRI Nude Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], ドイツ Cascadian Therapeutics, Seattle, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.2　副次的薬理試験									
4.2.1.2.1	TRN-5457	Non-GLP Studies Characterizing the Biochemical Activity of ARRY-380 (AR00432380) and its Active Metabolite AR00440993	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Array Biopharma, Boulder, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.1.3　安全性薬理試験									
4.2.1.3.1	1140-031	EVALUATION OF THE EFFECTS OF ARRY-432380 ON CLONED HERG CHANNELS EXPRESSED IN HUMAN EMBRYONIC KIDNEY (HEK293) CELLS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.3.2	AA37828	ARRY-432380: Gastric secretion test in the anaesthetised rat after one single oral administration	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], フランス	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.3.3	AA37826	ARRY-432380: Charcoal propulsion test in the conscious rat after one single oral administration	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], フランス	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.3.4	AA37827	ARRY-432380: Gastric irritation test in the rat after one single oral administration	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], フランス	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.3.5	AA37824	ARRY-432380 - Irwin profile test in the rat after single oral administration	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], フランス	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.3.6	AA37825	ARRY-432380 - Respiratory function evaluation in conscious, freely moving rats by whole body plethysmography method after single oral administration	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], フランス	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.3.7	JAY00082	A Safety Pharmacology Study Utilizing Radio-telemetry to Assess Potential Cardiovascular Effects of ARRY-432380 When Administered by Oral Gavage (Nasogastric) to Cynomolgus Monkeys	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験									
		該当資料なし							
4.2.2　薬物動態試験									
4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書									
4.2.2.1.1	P0002968	Validation of the Analytical Method, "Method of Analysis for the Determination of ARRY-432380 in Rat and Monkey Plasma by LC/MS/MS."	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.2	AV[redacted]-ONT380-01(TM[redacted]-343)	HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of ONT380 and ONT993 from Rat K_2EDTA Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.3	AV[redacted]-ONT380-01(TM[redacted]-485)	HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of ONT380 from Rabbit Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
	AV[redacted]-ONT380-01(TM[redacted]-485)-addendum 1	Addendum 1 to HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of ONT380 from Rabbit Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.4	AV[redacted]-ONT380-02	HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of ONT380 and ONT993 from Monkey Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.2　吸収									

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
4.2.2.2.1	TRN-5562	Pharmacokinetics of Tucatinib in Mice, Rats and Monkeys Following a Single Intravenous or Oral Dose	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Seattle Genetics, Seattle, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.2.2	DM[redacted]-034	Pharmacokinetics of ARRY-432380 and a Metabolite, AR00440993, in Female and Male CD-1 Mice Following Oral Dosing	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Array Biopharma, Boulder, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.2.3	DM[redacted]-035	Pharmacokinetics of ARRY-432380 and a Hydroxy Metabolite, AR00440993, in Male Sprague-Dawley Rats Following Oral or Intravenous Dosing	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Array Biopharma, Boulder, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.2.4	DM[redacted]-003	Pharmacokinetics of ARRY-432380 and a Metabolite, AR00440993, in Adult Male Cynomolgus Monkeys Following an Oral Solution, Suspension, or Capsule Dose	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Array Biopharma, Boulder, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.2.5	DM[redacted]-004	PLASMA AND BRAIN PHARMACOKINETICS OF ARRY-380 IN CD-1 MICE FOLLOWING ORAL ADMINISTRATION OF ARRY-380	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Array Biopharma, Boulder, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.2.6	DM[redacted]-036	Pharmacokinetics of ARRY-432380 and a Metabolite, AR00440993, in Adult Male Cynomolgus Monkeys Following an Oral or Intravenous Dose	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Array Biopharma, Boulder, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.3　分布									
4.2.2.3.1	DM[redacted]-046	Assessment of Reversible Protein Binding of ARRY-432380 in Human, Monkey, Rat and Mouse Plasma as Determined by Equilibrium Dialysis	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Array Biopharma, Boulder, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.3.2	TRN-5483 (DM-00105)	Plasma Protein Binding of ONT-993 in Human Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Cascadian Therapeutics, Seattle, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.3.3	DM[redacted]-054	In Vitro Partitioning of ARRY-380 into Human Blood and Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Array Biopharma, Boulder, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.3.4	DM[redacted]-072	*In Vitro* Bi-Directional Permeability of ARRY-432380 Using Caco-2 Cell Monolayers	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Array Biopharma, Boulder, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.3.5	DM[redacted]-072-A1	*In Vitro* Bi-Directional Permeability of ARRY-432380 Using Caco-2 Cell Monolayers	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Array Biopharma, Boulder, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.3.6	DM[redacted]-072-A2	ADDENDUM TO STUDY DM[redacted]-072: Assessment of ARRY-380 as a Substrate and an Inhibitor of P-glycoprotein (P-gp) Using MDR1 LLC-PK1 Cell Monolayers	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Array Biopharma, Boulder, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.3.7	[redacted]0229	PHARMACOKINETIC AND BIODISTRIBUTION STUDY OF [^{14}C]-TUCATINIB IN MICE BEARING INTRACEREBRAL BT-474 TUMOR CELLS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], フランス	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.3.8	8369173	Quantitative Whole-Body Autoradiography of Rats Following Oral Administration of [^{14}C]Tucatinib	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.4　代謝									
4.2.2.4.1	DM[redacted]-063	PLASMA AND TISSUE METABOLITE PROFILES OF [^{14}C]-ARRY-432380 IN RATS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Array Biopharma, Boulder, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.4.2	TRN-5541	Profiling of enantiomeric metabolite ONT-993 (a metabolite of tucatinib) in human and monkey	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Seattle Genetics, Seattle, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.4.3	DM[redacted]-081	METABOLITE IDENTIFICATION FOR [^{14}C]-ARRY-432380	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Array Biopharma, Boulder, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.4.4	DM[redacted]-080	*IN VITRO* METABOLISM OF [^{14}C]-ARRY-432380	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Array Biopharma, Boulder, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.4.5	DM[redacted]-040	*In Vitro* Stability of ARRY-432380 in Incubations with Microsomes, Hepatocytes, Blood, and Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Array Biopharma, Boulder, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.4.6	DM[redacted]-027	Reaction Phenotyping for ARRY-432380 Metabolism in Human Liver Microsomes and Recombinant Human Cytochrome P450 Enzymes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Array Biopharma, Boulder, 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.4.7	TRN-5578	Metabolism of tucatinib by aldehyde oxidase	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Seattle Genetics, Seattle, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.4.8	14663	Cross-Species Metabolites in Safety Testing (MIST) Exposure Assessment of Tucatinib in Rat, Monkey, and Human Plasma Samples	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.5　排泄									
4 2.2.5.1	DM[redacted]-075	METABOLISM AND EXCRETION OF [^{14}C]-ARRY-432380 IN RATS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月, 20[redacted]年[redacted]月	Array Biopharma, Boulder, 米国	外国	社内資料	評価	無
5 2.2.5.2	8393554	Absorption, Metabolism, and Excretion of ^{14}C-Tucatinib Following Oral Administration to Monkeys	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.6　薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）									
4.2.2.6.1	DM[redacted]-045	Evaluation of ARRY-432380 for Induction of CYP3A4 and CYP1A2 Activity in Primary Cultures of Human Hepatocytes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Array Biopharma, Boulder, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.2	[redacted]3058	Tucatinib: Cytochrome P450 Induction in Cultured Human Hepatocytes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.3	DM[redacted]-047	Assessment of Cytochrome P450 Inhibition by ARRY-432380	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Array Biopharma, Boulder, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.4	[redacted]5036	In Vitro Evaluation of Tucatinib as an Inhibitor of CYP2B6 in Human Liver Microsomes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
4.2.2.6.5	8373547	Evaluation of K_i of Tucatinib for CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4, and UGT1A1	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.6.6	[redacted]5073	In Vitro Evaluation of Tucatinib as an Inhibitor of Cytochrome P450 Enzymes in Human Liver Microsomes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.7	[redacted]5024	Tucatinib: Cytochrome P450 3A4/5 Inhibition in Human Liver Microsomes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.8	DM[redacted]-025	Assessment of UDP-Glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) Inhibition by ARRY-432380	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Array Biopharma, Boulder, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.9	TR-00036	Assessment of Cytochrome P450 Inhibition by ONT-993 in Direct and Time Dependent CYP Inhibition Assays	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.6.10	[redacted]5034	ONT-993: Cytochrome P450 3A4/5 Inhibition in Human Liver Microsomes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.11	TR-00037	In Vitro Assessment of the effect of ONT-380 and ONT-993 on capecitabine catabolism and metabolism	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.6.12	[redacted]-20[redacted]-128	Assessment of Tucatinib as a substrate of human OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, BCRP, P-gp and BSEP mediated transport.	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.13	[redacted]-20[redacted]-202, [redacted]-20[redacted]-539	Assessment of ONT-993 as a substrate of human OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, BCRP, P-gp and BSEP mediated transport.	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.2.6.14	[redacted]-20[redacted]-020	Assessment of ONT-380 as an inhibitor of human BCRP, P-gp, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 and BSEP mediated transport.	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.15	[redacted]-20[redacted]-063	Assessment of ONT-993 as an inhibitor of human BCRP, P-gp, MATE1, MATE2-K, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 and BSEP mediated transport.	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.16	[redacted]-20[redacted]-143	Assessment of tucatinib as an inhibitor of human BCRP, OCT2 and BSEP mediated transport.	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.17	[redacted]-20[redacted]-167	Assessment of tucatinib as an inhibitor of human OATP1B1 and OATP1B3 mediated transport.	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.18	[redacted]-20[redacted]-081	Assessment of Tucatinib (ONT-380) and ONT-993 as an inhibitor of human MATE1 and MATE2-K mediated transport.	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.19	[redacted]-20[redacted]-241, [redacted]-20[redacted]-042	Assessment of Tucatinib and ONT-993 as inhibitors of human OAT2, OCT2, MATE1, and MATE2-K mediated transport	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.7　その他の薬物動態試験									
		該当資料なし							
4.2.3　毒性試験									
4.2.3.1　単回投与毒性試験									
4.2.3.1.1	1140-027	ACUTE ORAL TOXICITY STUDY OF ARRY-432380 IN RATS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] (Now: [redacted]), [redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.2　反復投与毒性試験									
4.2.3.2.1	1140-028	28-DAY REPEAT-DOSE ORAL TOXICITY STUDY OF ARRY-432380 IN RATS FOLLOWED BY A 4-WEEK RECOVERY	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted] (Now: [redacted]), [redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
	1140-028 ammendment-1	AMENDMENT TO THE FINAL REPORT: 28-DAY REPEAT-DOSE ORAL TOXICITY STUDY OF ARRY-432380 IN RATS FOLLOWED BY A 4-WEEK RECOVERY PERIOD	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted] (Now: [redacted]), [redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
	1140-028 ammendment-2	FINAL REPORT AMENDMENT NO. 2: 28-Day Repeat-Dose Oral Toxicity Study of ARRY-432380 in Rats Followed by a 4-Week Recovery	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.2.2	8369684	13-Week Good Laboratory Practices (GLP) Twice Daily Oral Gavage Toxicity Study of Tucatinib in Sprague Dawley Rats Followed by a 28-Day Recovery Phase	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.2.3	JAY00097	A Dose-Range Finding Study of AR00432380 Administered by Gavage to Cynomolgus Monkeys	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	参考	無
4.2.3.2.4	JAY00093	A 4-Week Toxicity Study of ARRY-432380 Administered Twice-Daily by Nasal Gavage to Cynomolgus Monkeys, with a 4-Week Recovery Period	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.2.5	8369685	13-Week GLP Twice Daily Oral Gavage Toxicity Study of Tucatinib in Cynomolgus Monkeys Followed by a 28-Day Recovery Period	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.3　遺伝毒性試験									
4.2.3.3.1　*In Vitro* 試験									

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
4.2.3.3.1.1	[redacted]	Bacterial Reverse Mutation Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.3.1.2	[redacted]	*In Vitro* Mammalian Cell Gene Mutation Test (L5178Y/TK$^{+/-}$ Mouse Lymphoma Assay)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.3.2　*In Vivo* 試験									
4.2.3.3.2.1	[redacted]	MAMMALIAN ERYTHROCYTE MICRONUCLEUS TEST	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.4　がん原性試験									
4.2.3.4.1　長期がん原性試験									
		該当資料なし							
4.2.3.4.2　短期又は中期がん原性試験									
		該当資料なし							
4.2.3.4.3　その他の試験									
		該当資料なし							
4.2.3.5　生殖発生毒性試験									
4.2.3.5.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験									
		該当資料なし							
4.2.3.5.2　胚・胎児発生に関する試験									
4.2.3.5.2.1	20160869	An Oral (Gavage) Dose Range-Finding Embryo-Fetal Development Study of Tucatinib in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.5.2.2	20144956	An Oral (Gavage) Dose Range-Finding Embryo-Fetal Development Study of Tucatinib in Rabbits	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.5.3　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験									
		該当資料なし							
4.2.3.5.4　新生児を用いた試験									
		該当資料なし							
4.2.3.6　局所刺激性試験									
		該当資料なし							
4.2.3.7　その他の毒性試験									
4.2.3.7.1　抗原性試験									
		該当資料なし							
4.2.3.7.2　免疫毒性試験									
		該当資料なし							
4.2.3.7.3　毒性発現の機序に関する試験									
		該当資料なし							
4.2.3.7.4　依存性試験									
		該当資料なし							
4.2.3.7.5　代謝物の毒性試験									
		該当資料なし							
4.2.3.7.6　不純物の毒性試験									
4.2.3.7.6.1	1451-008	[redacted] ([redacted]): A Twice Daily 28-Day Oral Toxicity Study in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
4.2.3.7.6.2	1019-066	[redacted]: A Twice Daily 28-Day Oral Toxicity Study in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
	1019-066 amendment 1	FINAL REPORT AMENDMENT NO. 1: [redacted]: A Twice Daily 28-Day Oral Toxicity Study in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.7.6.3	1019-074	[redacted]: A Twice Daily 28-Day Oral Toxicity Study in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.7.7　その他の試験									
4.2.3.7.7.1	MB [redacted]-24471.30	3T3 Neutral Red Uptake Phototoxicity Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.3.7.7.2	20129137	A Repeat Dose Phototoxicity Study of Tucatinib in Pigmented Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	評価	無
4.3　参考文献									
4.3.1	8369683	Analytical Method Validation and Stability Determination for Tucatinib in Formulations	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], [redacted], 米国	外国	社内資料	—	—
4.3.2	20130558	VALIDATION OF A HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF TUCATINIB IN DOSE FORMULATIONS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	—	—
4.3.3	TRN-5521	(Q)SAR ASSESSMENTS FOR THREE COMPOUNDS RELATED TO TUCATINIB TO MEET THE REQUIREMENTS OF ICH M7	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Cascadian Therapeutics, Seattle, 米国	外国	社内資料	—	—
4.3.4	TRN-5587	Tucatinib: In silico mutagenic assessment	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted], スペイン	外国	社内資料	—	—
4.3.5	TRN-5780	DEREK and LEADSCOPE MODEL APPLIER (Q)SAR EVALUATIONS of [redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted], 米国	外国	社内資料	—	—
4.3.6	TRN-5790	Justification for a specification limit of 0.4 %w/w for [redacted], a thione impurity of tucatinib	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	—	外国	社内資料	—	—
4.3.7	reference M2.4-1	Population-based estimate of the prevalence of HER-2 positive breast cancer tumors for early stage patients in the US.	Cronin KA, Harlan LC, Dodd KW, et al.	—	—		Cancer Invest. 2010;28(9):963-8.	—	—
4.3.8	reference M2.4-2	HER2-positive breast cancer.	Loibl S, Gianni L.	—	—		Lancet. 2017;389(10087):2415-29.	—	—
4.3.9	reference M2.4-3	Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene.	Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al.	—	—		Science. 1987;235(4785):177-82.	—	—
4.3.10	reference M2.4-4, M2.6.2-24	Ligand-independent HER2/HER3/PI3K complex is disrupted by trastuzumab and is effectively inhibited by the PI3K inhibitor GDC-0941.	Junttila TT, Akita RW, Parsons K, et al.	—	—		Cancer Cell. 2009;15(5):429-40.	—	—
4.3.11	reference M2.4-5	Nonclinical studies addressing the mechanism of action of trastuzumab (Herceptin).	Sliwkowski MX, Lofgren JA, Lewis GD, et al.	—	—		Semin Oncol. 1999;26(4 Suppl 12):60-70.	—	—
4.3.12	reference M2.4-6, M2.6.2-4	The deaf and the dumb: the biology of ErbB-2 and ErbB-3.	Citri A, Skaria KB, Yarden Y.	—	—		Exp Cell Res. 2003;284(1):54-65.	—	—
4.3.13	reference M2.4-7	The ErbB signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer.	Olayioye MA, Neve RM, Lane HA, et al.	—	—		EMBO J. 2000;19(13):3159-67.	—	—
4.3.14	reference M2.4-8	Specificity within the EGF family/ErbB receptor family signaling network.	Riese DJ, 2nd, Stern DF.	—	—		Bioessays. 1998;20(1):41-8.	—	—
4.3.15	reference M2.4-9	Ligand-induced, receptor-mediated dimerization and activation of EGF receptor.	Schlessinger J.	—	—		Cell. 2002;110(6):669-72.	—	—
4.3.16	reference M2.4-10	Untangling the ErbB signalling network.	Yarden Y, Sliwkowski MX.	—	—		Nat Rev Mol Cell Biol. 2001;2(2):127-37.	—	—
4.3.17	reference M2.4-11	Overexpression of the EGF receptor-related proto-oncogene erbB-2 in human mammary tumor cell lines by different molecular mechanisms.	Kraus MH, Popescu NC, Amsbaugh SC, et al.	—	—		EMBO J. 1987;6(3):605-10.	—	—
4.3.18	reference M2.4-12	HER2, chromosome 17 polysomy and DNA ploidy status in breast cancer; a translational study.	Halilovic A, Verweij DI, Simons A, et al.	—	—		Sci Rep. 2019;9(1):11679.	—	—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
4.3.19	reference M2.4-13	Regulation of ERBB2 by oestrogen receptor-PAX2 determines response to tamoxifen.	Hurtado A, Holmes KA, Geistlinger TR, et al.	—	—		Nature. 2008;456(7222):663-6.	—	—
4.3.20	reference M2.4-14	The role and regulation of the nuclear receptor co-activator AIB1 in breast cancer.	Lahusen T, Henke RT, Kagan BL, et al.	—	—		Breast Cancer Res Treat. 2009;116(2):225-37.	—	—
4.3.21	reference M2.4-15	Assessment of HER2 gene status in breast carcinomas with polysomy of chromosome 17.	Vranic S, Teruya B, Repertinger S, et al.	—	—		Cancer. 2011;117(1):48-53.	—	—
4.3.22	reference M2.4-16	Assessment of HER2 status in breast cancer: overall positivity rate and accuracy by fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry in a single institution over 12 years: a quality control study.	Varga Z, Noske A, Ramach C, et al.	—	—		BMC Cancer. 2013;13:615.	—	—
4.3.23	reference M2.4-17	Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update.	Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, et al.	—	—		J Clin Oncol. 2018;36(20):2105-22.	—	—
4.3.24	reference M2.4-18	Understanding the HER family in breast cancer: interaction with ligands, dimerization and treatments.	Barros FFT, Powe DG, Ellis IO, et al.	—	—		Histopathology. 2010;56(5):560-72.	—	—
4.3.25	reference M2.4-19	Grb2 and Shc adapter proteins play distinct roles in Neu (ErbB-2)-induced mammary tumorigenesis: implications for human breast cancer.	Dankort D, Maslikowski B, Warner N, et al.	—	—		Mol Cell Biol. 2001;21(5):1540-51.	—	—
4.3.26	reference M2.4-20, M2.6.2-25	A central role for HER3 in HER2-amplified breast cancer: implications for targeted therapy.	Lee-Hoeflich ST, Crocker L, Yao E, et al.	—	—		Cancer Res. 2008;68(14):5878-87.	—	—
4.3.27	reference M2.4-21	Update on HER-2 as a target for cancer therapy: intracellular signaling pathways of ErbB2/HER-2 and family members.	Olayioye MA.	—	—		Breast Cancer Res. 2001;3(6): 385-9.	—	—
4.3.28	reference M2.4-22	Identification of c-erbB-3 binding sites for phosphatidylinositol 3'-kinase and SHC using an EGF receptor/c-erbB-3 chimera.	Prigent SA, Gullick WJ.	—	—		EMBO J. 1994;13(12):2831-41.	—	—
4.3.29	reference M2.4-23, M2.6.2-14	The incidence of brain metastases among patients with metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis.	Kuksis M, Gao Y, Tran W, et al.	—	—		Neuro Oncol. 2021;23(6):894-904.	—	—
4.3.30	reference M2.4-24, M2.6.2-35, M2.6.4-1	Increased permeability of the blood-brain barrier to chemotherapy in metastatic brain tumors: establishing a treatment paradigm.	Gerstner ER, Fine RL.	—	—		J Clin Oncol. 2007;25(16):2306-12.	—	—
4.3.31	reference M2.4-25, M2.6.2-36, M2.6.4-2	The blood-brain barrier: its influence in the treatment of brain tumors metastases.	Fortin D.	—	—		Curr Cancer Drug Targets. 2012;12(3):247-59.	—	—
4.3.32	reference M2.4-26, M2.6.2-34, M2.6.4-3	Quantitative and Mechanistic Understanding of AZD1775 Penetration across Human Blood–Brain Barrier in Glioblastoma Patients Using an IVIVE–PBPK Modeling Approach.	Li J, Wu J, Bao X, et al.	—	—		Clin Cancer Res. 2017;23(24):7454-66.	—	—
4.3.33	reference M2.4-27, M2.6.2-28, M2.6.4-4	Drug resistance in HER2-positive breast cancer brain metastases: Blame the barrier or the brain?	Kabraji S, Ni J, Lin NU, et al.	—	—		Clin Cancer Res. 2018;24(8):1795-804.	—	—
4.3.34	reference M2.4-28	The rat mammary gland: morphologic changes as an indicator of systemic hormonal perturbations induced by xenobiotics.	Lucas JN, Rudmann DG, Credille KM, et al.	—	—		Toxicol Pathol. 2007;35(2):199-207.	—	—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
4.3.35	reference M2.4-29	Chapter 60. Female reproductive system.	Rudmann DG, Foley GL.	—	—		Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology, 3rd ed. 2013:2599-663.	—	—
4.3.36	reference M2.4-30	Expression and function of ErbB receptors and ligands in the pituitary.	Cooper O, Vlotides G, Fukuoka H, et al.	—	—		Endocr Relat Cancer. 2011;18(6):R197-211.	—	—
4.3.37	reference M2.4-31	HER2/ErbB2 receptor signaling in rat and human prolactinoma cells: strategy for targeted prolactinoma therapy.	Fukuoka H, Cooper O, Mizutani J, et al.	—	—		Mol Endocrinol. 2011;25(1):92-103.	—	—
4.3.38	reference M2.4-32	Liver hypertrophy: a review of adaptive (adverse and non-adverse) changes--conclusions from the 3rd International ESTP Expert Workshop.	Hall AP, Elcombe CR, Foster JR, et al.	—	—		Toxicol Pathol. 2012;40(7):971-94.	—	—
4.3.39	reference M2.4-33	Requirement for neuregulin receptor erbB2 in neural and cardiac development.	Lee KF, Simon H, Chen H, et al.	—	—		Nature. 1995;378(6555):394-8.	—	—
4.3.40	reference M2.4-34	The catalytic activity of the ErbB-2 receptor tyrosine kinase is essential for embryonic development.	Chan R, Hardy WR, Laing MA, et al.	—	—		Mol Cell Biol. 2002;22(4):1073-8.	—	—
4.3.41	reference M2.6.2-1	The effects of the novel, reversible epidermal growth factor receptor/ErbB-2 tyrosine kinase inhibitor, GW2016, on the growth of human normal and tumor-derived cell lines in vitro and in vivo.	Rusnak DW, Lackey K, Affleck K, et al.	—	—		Mol Cancer Ther. 2001;1(2):85-94.	—	—
4.3.42	reference M2.6.2-2	Antitumor activity of HKI-272, an orally active, irreversible inhibitor of the HER-2 tyrosine kinase.	Rabindran SK, Discafani CM, Rosfjord EC, et al.	—	—		Cancer Res. 2004;64(11):3958-65.	—	—
4.3.43	reference M2.6.2-3	An insight into the therapeutic potential of quinazoline derivatives as anticancer agents.	Shagufta, Ahmad I.	—	—		Medchemcomm. 2017;8(5):871-85.	—	—
4.3.44	reference M2.6.2-5	A unique structure for epidermal growth factor receptor bound to GW572016 (Lapatinib): relationships among protein conformation, inhibitor off-rate, and receptor activity in tumor cells.	Wood ER, Truesdale AT, McDonald OB, et al.	—	—		Cancer Res. 2004;64(18):6652-9.	—	—
4.3.45	reference M2.6.2-6	ERBB-2 (HER2/neu) gene copy number, p185HER-2 overexpression, and intratumor heterogeneity in human breast cancer.	Szollosi J, Balazs M, Feuerstein BG, et al.	—	—		Cancer Res. 1995;55(22):5400-7.	—	—
4.3.46	reference M2.6.2-7	Amplification and enhanced expression of the epidermal growth factor receptor gene in A431 human carcinoma cells.	Merlino GT, Xu YH, Ishii S, et al.	—	—		Science. 1984;224(4647):417-9.	—	—
4.3.47	reference M2.6.2-8	AKT/PKB Signaling: Navigating the Network.	Manning BD, Toker A.	—	—		Cell. 2017;169(3):381-405.	—	—
4.3.48	reference M2.6.2-9	PTEN activation contributes to tumor inhibition by trastuzumab, and loss of PTEN predicts trastuzumab resistance in patients.	Nagata Y, Lan KH, Zhou X, et al.	—	—		Cancer Cell. 2004;6(2):117-27.	—	—
4.3.49	reference M2.6.2-10	Systemic analysis of tyrosine kinase signaling reveals a common adaptive response program in a HER2-positive breast cancer.	Schwill M, Tamaskovic R, Gajadhar AS, et al.	—	—		Sci Signal. 2019;12(565):eaau2875.	—	—
4.3.50	reference M2.6.2-11	The PI3K/AKT Pathway as a Target for Cancer Treatment.	Mayer IA, Arteaga CL.	—	—		Annu Rev Med. 2016;67:11-28.	—	—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
4.3.51	reference M2.6.2-12	The neu oncogene encodes an epidermal growth factor receptor-related protein.	Bargmann CI, Hung MC, Weinberg RA.	—	—		Nature. 1986;319(6050):226-30.	—	—
4.3.52	reference M2.6.2-13	Targeting HER2-positive breast cancer with trastuzumab-DM1, an antibody-cytotoxic drug conjugate.	Lewis Phillips GD, Li G, Dugger DL, et al.	—	—		Cancer Res. 2008;68(22):9280-90.	—	—
4.3.53	reference M2.6.2-15	Therapy of an animal model of human gastric cancer using a combination of anti-erbB-2 monoclonal antibodies.	Kasprzyk PG, Song SU, Di Fiore PP, et al.	—	—		Cancer Res. 1992;52(10):2771-6.	—	—
4.3.54	reference M2.6.2-16	Erlotinib directly inhibits HER2 kinase activation and downstream signaling events in intact cells lacking epidermal growth factor receptor expression.	Schaefer G, Shao L, Totpal K, et al.	—	—		Cancer Res. 2007;67(3):1228-38.	—	—
4.3.55	reference M2.6.2-17	TAS0728, A Covalent-binding, HER2-selective Kinase Inhibitor Shows Potent Antitumor Activity in Preclinical Models.	Irie H, Ito K, Fujioka Y, et al.	—	—		Mol Cancer Ther. 2019;18(4):733-42.	—	—
4.3.56	reference M2.6.2-18	Neratinib overcomes trastuzumab resistance in HER2 amplified breast cancer.	Canonici A, Gijsen M, Mullooly M, et al.	—	—		Oncotarget. 2013;4(10):1592-605.	—	—
4.3.57	reference M2.6.2-19	Lapatinib, a HER2 tyrosine kinase inhibitor, induces stabilization and accumulation of HER2 and potentiates trastuzumab-dependent cell cytotoxicity.	Scaltriti M, Verma C, Guzman M, et al.	—	—		Oncogene. 2009;28(6):803-14.	—	—
4.3.58	reference M2.6.2-20	Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial.	Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, et al.	—	—		Lancet. 2012;379(9816):633-40.	—	—
4.3.59	reference M2.6.2-21	Overall survival benefit with lapatinib in combination with trastuzumab for patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: final results from the EGF104900 study.	Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al.	—	—		J Clin Oncol. 2012;30(21):2585-92.	—	—
4.3.60	reference M2.6.2-22	HER2 phosphorylation is maintained by a PKB negative feedback loop in response to anti-HER2 herceptin in breast cancer.	Gijsen M, King P, Perera T, et al.	—	—		PLoS Biol. 2010;8(12):e1000563.	—	—
4.3.61	reference M2.6.2-23	Characterization of an anti-p185HER2 monoclonal antibody that stimulates receptor function and inhibits tumor cell growth.	Sarup JC, Johnson RM, King KL, et al.	—	—		Growth Regul. 1991;1(2):72-82.	—	—
4.3.62	reference M2.6.2-26	A critical role for HER3 in HER2-amplified and non-amplified breast cancers: function of a kinase-dead RTK.	Dey N, Williams C, Leyland-Jones B, et al.	—	—		Am J Transl Res. 2015;7(4):733-50.	—	—
4.3.63	reference M2.6.2-27	The immune system and response to HER2-targeted treatment in breast cancer.	Bianchini G, Gianni L.	—	—		Lancet Oncol. 2014;15(2):e58-68.	—	—
4.3.64	reference M2.6.2-29	Antibody-based therapies for the treatment of brain metastases from HER2-positive breast cancer: time to rethink the importance of the BBB?	Askoxylakis V, Kodack DP, Ferraro GB, et al.	—	—		Breast Cancer Res Treat. 2017;165(2):467-8.	—	—
4.3.65	reference M2.6.2-30	Lapatinib distribution in HER2 overexpressing experimental brain metastases of breast cancer.	Taskar KS, Rudraraju V, Mittapalli RK, et al.	—	—		Pharm Res. 2012;29(3):770-81.	—	—
4.3.66	reference M2.6.2-31	Capecitabine and lapatinib uptake in surgically resected brain metastases from metastatic breast cancer patients: a prospective study.	Morikawa A, Peereboom DM, Thorsheim HR, et al.	—	—		Neuro Oncol. 2015;17(2):289-95.	—	—
4.3.67	reference M2.6.2-32	Lapatinib access into normal brain and brain metastases in patients with Her-2 overexpressing breast cancer.	Saleem A, Searle GE, Kenny LM, et al.	—	—		EJNMMI Res. 2015;5:30.	—	—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
4.3.68	reference M2.6.2-33	Brain Exposure of Two Selective Dual CDK4 and CDK6 Inhibitors and the Antitumor Activity of CDK4 and CDK6 Inhibition in Combination with Temozolomide in an Intracranial Glioblastoma Xenograft.	Raub TJ, Wishart GN, Kulanthaivel P, et al.	—	—		Drug Metab Dispos. 2015;43(9):1360-71.	—	—
第5部　臨床試験報告書									
5.2　全臨床試験一覧表									
5.2	—	全臨床試験一覧表	ファイザー社	—	—	—	—	—	—
5.3　試験報告書及び関連情報									
5.3.1　生物薬剤学試験報告書									
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書									
5.3.1.1.1	ARRAY-380-102	An Exploratory, Open-Label, Single-Dose, Four-Period Study Evaluating the Pharmacokinetics, Relative Bioavailability and Safety of Four Oral ARRY-380 Formulations in Healthy Subjects ・治験総括報告書（2010年6月29日作成）	Array BioPharma Inc.（現Pfizer Inc.）	2010年1月～2010年3月	米国	外国	社内資料	参考	有
5.3.1.1.2	ARRAY-380-103	An Open-Label, Single-Dose, Four-Period Study Evaluating the Relative Bioavailability, Potential Food Effect and Omeprazole Drug Interaction of Oral ARRY-380 Capsules and Tablets in Healthy Subjects ・治験総括報告書（2012年3月14日作成）	Array BioPharma Inc.（現Pfizer Inc.）	2011年9月～2011年11月	米国	外国	社内資料	参考	有
5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.1.3　*In Vitro - In Vivo* の関連を検討した試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書									
5.3.1.4.1	1916	Validation of a Method for the Determination of ARRY-432380 and AR00440993 Concentrations in Human Plasma by LC/MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書発行日）	[redacted]米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.2	1916	Amendment 2: Validation of a Method for the Determination of ARRY-432380 and AR00440993 Concentrations in Human Plasma by LC/MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書発行日）	[redacted]米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.3	1916	Amendment 3: Validation of a Method for the Determination of ARRY-432380 and AR00440993 Concentrations in Human Plasma by LC/MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書発行日）	[redacted]米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.4	8373099	Validation of a Method for the Determination of ONT-380 and ONT-993 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書発行日）	[redacted]米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.5	8385605	Validation of a Method for the Determination of ONT-380 and ONT-993 in Human Urine by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書発行日）	[redacted]米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.6	AV14-OTN380-01	HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of ONT-380, ONT-993, Capecitabine, 5'-Deoxy-5-Fluorocytidine and 5'-Deoxy-5-Fluorouridine from Human K_2EDTA Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書発行日）	[redacted]米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.7	AV14-ONT380-01	Addendum 1 to HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of ONT-380, ONT-993, Capecitabine, 5'-Deoxy-5-Fluorocytidine and 5'-Deoxy-5-Fluorouridine from Human K_2EDTA Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書発行日）	[redacted]米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.8	AV14-ONT380-01	Addendum 2 to HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of ONT-380, ONT-993, Capecitabine, 5'-Deoxy-5-Fluorocytidine and 5'-Deoxy-5-Fluorouridine from Human K_2EDTA Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書発行日）	[redacted]米国	外国	社内資料	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
5.3.1.4.9	AV14-ONT380-01	Addendum 3 to HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of ONT-380, ONT-993, Capecitabine, 5'-Deoxy-5-Fluorocytidine and 5'-Deoxy-5-Fluorouridine from Human K_2EDTA Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書発行日）	[redacted]米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.10	AV17-ONT380-01	HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of ONT-380, ONT993, and Palbociclib from Human Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書発行日）	[redacted]米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.11	AV17-ONT380-01	Addendum 1 to HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of Tucatinib (ONT-380), ONT993, and Palbociclib from Human Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書発行日）	[redacted]米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.12	AV17-ONT380-01	Addendum 2 to HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of Tucatinib (ONT-380), ONT993, and Palbociclib from Human Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書発行日）	[redacted]米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.13	AV18-ONT380-03	HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of ONT-380, ONT-993, and Abemaciclib from Human Plasma and Cerebrospinal Fluid	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書発行日）	[redacted]米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.14	AV18-ONT380-03	Addendum1 to HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of ONT-380, ONT-993, and Abemaciclib from Human Plasma and Cerebrospinal Fluid	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書発行日）	[redacted]米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.15	AV14-5FU-01	HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of 5-Fluorouracil and α-Fluoro-β-Alanine from Human K_2EDTA Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書発行日）	[redacted]米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.16	AV14-5FU-01	Addendum 1 to HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of 5-Fluorouracil and α-Fluoro-β-Alanine from Human K_2EDTA Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書発行日）	[redacted]米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.17	AV14-5FU-01	Addendum 2 to HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of 5'Fluorouracil and α-Fluoro-β-Alanine from Human K_2EDTA Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書発行日）	[redacted]米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.18	2100-788	Validation of a Method for the Determination of Moxifloxacin in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書発行日）	[redacted]米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.19	8225508	Partial Validation of a Method for the Determination of Moxifloxacin in Human Plasma using Moxifloxacin-d_4 as the Internal Standard by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書発行日）	[redacted]米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.20	AV14-DM1-01	HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of DM1 from Human K_2EDTA Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書発行日）	[redacted]米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.21	AV14-DM1-01	Addendum 1 to HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of DM1 from Human Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書発行日）	[redacted]米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.22	AV14-DM1-01	Addendum 2 to HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of DM1 from Human Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書発行日）	[redacted]米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.23	AV18-METFORMIN-01	Addendum 1 to HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of Metformin From Human Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書発行日）	[redacted]米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.24	AV18-METFORMIN-02	Addendum 1 to HPLC/MS/MS Assay Validation for the Determination of Metformin From Human Urine	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書発行日）	[redacted]米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.25	AV18-METFORMIN-01/-02	Letter of Authorization	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書発行日）	[redacted]米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.26	8395822	Validation of a Method for the Determination of Gemfibrozil in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書発行日）	[redacted]米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.27	PRALABIN-186747-B	Validation of a Method for the Determination of Iohexol in Human K_2-EDTA Plasma Samples by LC-MS/MS (Triple Quad 5500)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書発行日）	[redacted]米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.28	PRALABIN-186747-B	Determination of Iohexol in Human K_2-EDTA Plasma by LC-MS/MS (Triple Quad 5500)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書発行日）	[redacted]米国	外国	社内資料	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類（国内/外国）	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
5.3.1.4.29	8251-203	Validation of a Method for the Determination of Rifampin in human plasma by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書発行日）	[redacted]中国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.30	8274044	Validation of a Method for the Determination of Digoxin in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書発行日）	[redacted]米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.31	8395746	Validation of a Method for the Determination of Repaglinide in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書発行日）	[redacted]米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.32	8294126	Method Transfer Validation for the Determination of Itraconazole and Hydroxy-Itraconazole in Human Plasma by UPLC with MS/MS Detection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書発行日）	[redacted]米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.33	8280288	Validation of a Method for the Determination of Midazolam, 1'-Hydroxymidazolam, and 4-Hydroxymidazolam in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書発行日）	[redacted]米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.34	8352-993	Validation of a Method for the Determination of Tolbutamide, Hydroxy Tolbutamide and 4-Carboxy Tolbutamide in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書発行日）	[redacted]中国	外国	社内資料	参考	無
5.3.1.4.35	AV18-ONT380-04	HPLC-MS/MS Cross Validation for Bridging Multiple Validated Assays	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書発行日）	[redacted]米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書									
5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書									
5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
5.3.3.1.1	ONT-380-008	A Phase 1, Open-label Study of the Absorption, Metabolism, and Excretion of [^{14}C]-Tucatinib Following a Single Oral Dose in Healthy Male and Female Subjects ・治験総括報告書（2019年1月23日作成） ・治験総括報告書補遺（2019年3月19日作成）	Seattle Genetics, Inc.（現Pfizer Inc.）	2017年12月～2018年1月	米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
5.3.3.2.1	ARRAY-380-101	A Phase I, Open-label, Multiple Dose Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of ARRY-380 Given on a Daily Oral Regimen in Subjects With Advanced Cancer ・治験総括報告書（2014年1月9日作成）	Array BioPharma Inc.（現Pfizer Inc.）	2008年4月～2013年2月	米国、カナダ	外国	社内資料	評価	有
5.3.3.2.2	ONT-380-005	A phase 1b, open-label study to assess the safety and tolerability of ONT-380 combined with capecitabine and trastuzumab, alone and in combination in HER2+ metastatic breast cancer ・治験総括報告書（2019年7月30日作成） ・治験総括報告書補遺（2020年[redacted]月[redacted]日作成）	Seattle Genetics, Inc.（現Pfizer Inc.）	2014年1月～2020年3月	米国	外国	社内資料	評価	有

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
5.3.3.2.3	ONT-380-004	Phase 1b, open-label study to assess the safety and tolerability of tucatinib (ONT-380) combined with ado-trastuzumab emtansine (trastuzumab emtansine; T-DM1) ・治験総括報告書（2019年4月8日作成） ・治験総括報告書補遺（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）	Seattle Genetics, Inc. （現Pfizer Inc.）	2014年2月～2020年9月	米国、カナダ	外国	社内資料	参考	無
5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書									
5.3.3.3.1	ONT-380-009	AN OPEN-LABEL, NONRANDOMIZED, SINGLE-DOSE, PARALLEL-GROUP, SAFETY, TOLERABILITY, AND PHARMACOKINETIC STUDY OF TUCATINIB ADMINISTERED AT 300 MG IN FASTED, HEPATICALLY-IMPAIRED MALE AND FEMALE SUBJECTS AND FASTED, MATCHED-CONTROL HEALTHY SUBJECTS ・治験総括報告書（2019年10月29日作成）	Seattle Genetics, Inc. （現Pfizer Inc.）	2018年10月～2019年5月	米国	外国	社内資料	参考	有
5.3.3.3.2	SGNTUC-015	A Phase 1, Open Label, Safety, Tolerability and Pharmacokinetic Study of Tucatinib (ONT-380) in Healthy Japanese and Caucasian Subjects ・治験総括報告書（2019年12月6日作成）	Seattle Genetics, Inc. （現Pfizer Inc.）	2019年5月～2019年8月	米国	外国	社内資料	評価	有
5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書									
5.3.3.4.1	ONT-380-012	A Phase 1, Open-label, Fixed-sequence, 5-part, Drug-drug Interaction Study of Tucatinib to Evaluate the Effects of CYP3A4 and CYP2C8 Inhibition and Induction on the Pharmacokinetics of Tucatinib and to Evaluate the Effects of Tucatinib on the Pharmacokinetics of Substrates of CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, and P-glycoprotein in Healthy Male and Female Subjects ・治験総括報告書(2019年8月23日作成)	Seattle Genetics, Inc. （現Pfizer Inc.）	2018年9月～2019年1月	米国	外国	社内資料	参考	有
5.3.3.4.2	SGNTUC-020	A PHASE 1, OPEN-LABEL, FIXED-SEQUENCE, DRUG-DRUG INTERACTION STUDY TO EVALUATE THE EFFECTS OF TUCATINIB ON THE PHARMACOKINETICS OF A MATE SUBSTRATE (METFORMIN) IN HEALTHY MALE AND FEMALE SUBJECTS ・治験総括報告書(2019年9月4日作成)	Seattle Genetics, Inc. （現Pfizer Inc.）	2019年2月～2019年3月	米国	外国	社内資料	参考	有
5.3.3.4.3	PBPK-R_SEAT/1/B	DEVELOPMENT OF A PHYSIOLOGICALLY BASED PHARMACOKINETIC MODEL FOR TUCATINIB AND ONT-993, USING THE SIMCYP POPULATION-BASED SIMULATOR, AND SUBSEQUENT PREDICTION OF DDI AS PERPETRATOR OR VICTIM OF DRUG-DRUG INTERACTIONS	[redacted]	[redacted]/20[redacted]	英国	外国	社内資料	参考	有
5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書									
5.3.3.5.1	SGEN-PMX-TUCATINIB-3424	POPULATION PHARMACOKINETIC ANALYSIS OF TUCATINIB IN HEALTHY SUBJECTS AND SUBJECTS WITH BREAST CANCER OR COLORECTAL CANCER	Seagen Inc. （現Pfizer Inc.）	[redacted]/20[redacted]	米国	外国	社内資料	参考	有
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書									
5.3.4.1　健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
5.3.4.1.1	ONT-380-011	A Phase 1, Randomized, Partially Double-blind, Placebo- and Positive-controlled Study to Evaluate the Effect of Tucatinib on Cardiac Repolarization in Healthy Subjects ・治験総括報告書(2019年8月21日作成)	Seattle Genetics, Inc. （現Pfizer Inc.）	2018年12月～2019年4月	米国	外国	社内資料	参考	有
5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
		該当資料なし							
5.3.5　有効性及び安全性試験報告書									
5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書									

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
5.3.5.1.1	ONT-380-206 (HER2CLIMB)	Phase 2 Randomized, Double-Blinded, Controlled Study of Tucatinib vs. Placebo in Combination with Capecitabine and Trastuzumab in Patients with Pretreated Unresectable Locally Advanced or Metastatic HER2+ Breast Carcinoma ・治験総括報告書（2019年11月7日作成） ・治験総括報告書補遺（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日作成）	Seattle Genetics, Inc.（現Pfizer Inc.）	2016年2月～2022年9月	米国、カナダ、欧州、イスラエル、オーストラリア	外国	社内資料	評価	有
5.3.5.2　非対照試験報告書									
5.3.5.2.1	MK-7119-001 (C4251013)	A Phase 2 Open-Label, Single Arm Study of Tucatinib in Combination With Trastuzumab and Capecitabine in Participants with Previously Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic HER2+ Breast Carcinoma ・治験総括報告書（2025年1月14日作成）	Pfizer Inc.	2021年4月～継続中	日本、韓国、台湾	国内、外国	社内資料	評価	有
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書									
5.3.5.3.1	—	安全性追加解析帳票（ONT-380-206試験、MK-7119-001試験、ONT-380-005試験）	ファイザー社	—	—	国内、外国	社内資料	評価	有
5.3.5.4　その他の臨床試験報告書									
5.3.5.4.1	IST-380-004 (TBCRC049, NCT03501979)	PHARMACOKINETIC ANALYSES OF TUCATINIB IN CEREBROSPINAL FLUID IN PATIENTS WITH LEPTOMENINGEAL METASTASES IN HER2 POSITIVE BREAST CANCER: PHARMACOKINETIC REPORT	Seagen Inc.（現Pfizer Inc.）	[redacted]/20[redacted]	米国	外国	社内資料	参考	無
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書									
5.3.6.1		PERIODIC BENEFIT-RISK EVALUATION REPORT TUCATINIB	Seagen Inc.（現Pfizer Inc.）	調査単位期間：2023年4月17日～2024年4月16日	—	外国	社内資料	参考	—
5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録									
5.3.7.1	ARRAY-380-101, ONT-380-005, ONT-380-206, MK-7119-001	有害事象一覧表	Pfizer Inc.	—	—				—
5.3.7.2	ARRAY-380-101, ONT-380-005, ONT-380-206, MK-7119-001	重篤な有害事象一覧表	Pfizer Inc.	—	—				—
5.3.7.3	ARRAY-380-101, ONT-380-005, ONT-380-206, MK-7119-001	臨床検査値異常変動症例一覧表	Pfizer Inc.	—	—				—
5.4　参考文献									
5.4.1	reference M2.5.7-01	Preclinical activity of HER2-selective tyrosine kinase inhibitor Tucatinib as a single agent or in combination with Trastuzumab or Docetaxel in solid tumor models.	Kulukian A, Lee P, Taylor J, et al.	—	—		Mol Cancer Ther. 2020;19(4):976-87.		—
5.4.2	reference M2.5.7-02	がん情報サービス　がん統計		—	—		がん情報サービス　がん統計		—
5.4.3	reference M2.5.7-03	Actual, personalized approaches to preserve cognitive functions in brain metastases breast cancer patients.	Konopka-Filippow M, Hempel D, Sierko E.	—	—		Cancers (Basel). 2022;14:3119.		—
5.4.4	reference M2.5.7-04	Breast cancer brain metastases: Achilles' heel in breast cancer patients' care.	Ferrano E, Seidman AD.	—	—		Cancer Treat Res. 2023;188:283-302.		—
5.4.5	reference M2.5.7-05	Modern manegemenr and diagnostics in HER2+ breast cancer with CNS metastasis.	Warrior S, Cohen-Nowak A, Kumthekar P.	—	—		Cancers (Basel). 2023;15(11):2908.		—
5.4.6	reference M2.5.7-06	Central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: incidence, treatment, and survival in patients from registHER.	Brufsky AM, Mayer M, Rugo HS, et al.	—	—		Clin Cancer Res. 2011;17(14):4834-43.		—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
5.4.7	reference M2.5.7-07	NCCN. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Guidelines - Central Nervous System Cancers Version 3.2024. September 30, 2024.		—	—				—
5.4.8	reference M2.5.7-08	乳癌診療ガイドライン2022年版　治療編	日本乳癌学会	—	—		乳癌診療ガイドライン2022年版　治療編		—
5.4.9	reference M2.5.7-09	NCCN. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Guidelines - Breast Cancer Version 6.2024. November 11, 2024.		—	—				—
5.4.10	reference M2.5.7-10	Systemic therapy for advanced human epodermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: ASCO guideline update.	Giordano SH, Franzoi MAB, Temin S, et al.	—	—		J Clin Oncol. 2022; 40:2612-35.		—
5.4.11	reference M2.5.7-11	Updated ASCO guidelines for patients with HER2-positive breast cancer.		—	—		Cancer. 2023;129(1):10		—
5.4.12	reference M2.5.7-12	HER2-positive Breast Cancer. ESMO. European Society for Medical Oncology: ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guidelines.		—	—				—
5.4.13	reference M2.5.7-13	Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer.	Baselga J, Cortes J, Kim SB, et al.	—	—		N Engl J Med. 2012;366:109-19.		—
5.4.14	reference M2.5.7-14	Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer.	Cortes J, Kim SB, Chung WP, et al.	—	—		N Engl J Med. 2022;386:1143-54.		—
5.4.15	reference M2.5.7-15	Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer.	Verma S, Miles D, Gianni L, et al.	—	—		N Engl J Med. 2012;367:1783-91.		—
5.4.16	reference M2.5.7-16	Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer.	Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al.	—	—		N Engl J Med. 2006;355:2733-43.		—
5.4.17	reference M2.5.7-17	Randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with ErbB2-positive, trastuzumab-refractory metastatic breast cancer.	Blackwell KL, Burstein HJ, Storniolo AM, et al.	—	—		J Clin Oncol. 2010;28:1124-30.		—
5.4.18	reference M2.5.7-18	Capecitabine and trastuzumab in heavily pretreated metastatic breast cancer.	Bartsch R, Wenzel C, Altorjai G, et al.	—	—		J Clin Oncol. 2007;25:3853-8.		—
5.4.19	reference M2.5.7-19	Unraveling the mechanism of action and resistance to trastuzumab deruxtecan (T-DXd): Biomarker analyses from patients from DAISY trial.	Mosele F, Lusque A, Dieras V, et al.	—	—		Annals of Oncology. 2022;33(Suppl_7):S 123.		—
5.4.20	reference M2.5.7-20	HER2 persistence after treatment with T-DXd in breast and gastrointestinal cancers.	Drago JZ, Pareja F, Jhaveri KL, et al.	—	—		Journal of Clinical Oncology. 2023;41(16):1052.		—
5.4.21	reference M2.5.7-21	Mechanisms of action and resistance to anti-HER2 antibody-drug conjugates in breast cancer.	Saleh K, Khoury R, Khalife N, et al.	—	—		Cancer Drug Resist 2024;7:22.		—
5.4.22	reference M2.5.7-22	Disitamab vedotin, an investigational HER2-directed antibody- drug conjugate, shows potent antitumor activity as a monotherapy and in combination with tucatinib in preclinical cancer models.	Willis K, Snead K, Thurman R, et al.	—	—		Cancer Research. 2023;83(7):560.		—
5.4.23	reference M2.5.7-23	Lapatinib, a HER2 tyrosine kinase inhibitor, induces stabilization and accumulation of HER2 and potentiates trastuzumab-dependent cell cytotoxicity.	Scaltriti M, Verma C, Guzman M, et al.	—	—		Oncogene. 2009;28(6):803-14.		—
5.4.24	reference M2.5.7-24	Lapatinib enhances herceptin-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity by up-regulation of cell surface HER2 expression.	Maruyama T, Mimura K, Izawa S, et al.	—	—		Anticancer Res. 2011;31(9):2999-3005.		—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類(国内/外国)	掲載誌	評価/参考の別	電子データの提出
5.4.25	reference M2.5.7-25	Tucatinib potentiates the activity of the antibody-drug conjugate T-DM1 in preclinical models of HER2-positive breast cancer.	Kulukian A, Taylor J, Jain N, et al.	—	—		Cancer Research. 2021;81(4):PS10-08.		—
5.4.26	reference M2.5.7-26	Antibody-drug conjugates in metastatic breast cancer: sequencing, combinations and resistances.	Guidi L, Boldrini L, Trapani D, et al.	—	—		Curr Opin Oncol. 2024;36(6):487-94.		—
5.4.27	reference M2.7.3.2.1.6-01	Intracranial Efficacy and Survival With Tucatinib Plus Trastuzumab and Capecitabine for Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer With Brain Metastases in the HER2CLIMB Trial.	Lin NU, Borges V, Anders C, et al.	—	—		J Clin Oncol 2020;38(23):2610-9.		—
5.4.28	reference M2.7.3.2.1.6-02	Preservation of quality of life in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer treated with tucatinib or placebo when added to trastuzumab and capecitabine (HER2CLIMB trial).	Mueller V, Wardley A, Paplomata E, et al.	—	—		Eur J Cancer 2021;153:223-33.		—