

再審査報告書

令和元年 11 月 1 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	タイケルブ錠 250 mg
有 効 成 分 名	ラパチニブトシル酸塩水和物
申 請 者 名 *	ノバルティス ファーマ株式会社
承 認 の 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
承 認 の 用 法 ・ 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。 1. カペシタビンとの併用：1250 mg 2. アロマターゼ阻害剤との併用：1500 mg
承 認 年 月 日	1. 平成 21 年 4 月 22 日 2. 平成 27 年 11 月 20 日
再 審 査 期 間	1. 8 年間 2. 1. の残余期間（平成 27 年 11 月 20 日～平成 29 年 4 月 21 日）
承 認 条 件 **	なし
備 考	*本剤の製造販売承認は、グラクソ・スミスクライン株式会社からノバルティス ファーマ株式会社に承継された（平成 28 年 4 月 4 日）。 **初回承認時に付与された承認条件（国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。）については、本剤を使用した全症例を対象とした使用成績調査が実施され、安全性及び有効性に関するデータ、並びに本調査の実施状況に関する報告書が厚生労働省医薬食品局審査管理課（現医薬・生活衛生局医薬品審査管理課）に提出され、評価の結果、承認条件は満たされたものと判断された（平成 26 年 8 月 8 日付け事務連絡）。

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

タイケルブ錠 250 mg (以下、「本剤」) については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	使用実態下で本剤を投与したときの安全性及び有効性を検討する。
重点調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>心機能障害、肝機能障害を合併する患者の副作用発現状況</li> <li>心機能異常、下痢、発疹、間質性肺疾患、肝機能障害の有害事象発現状況</li> <li>本剤とカペシタビンを併用した場合の副作用リスク</li> </ul>
調査方法	全例調査方式
対象患者	HER2 過剰発現が確認された手術不能又は再発乳癌を有する患者
実施期間	平成 21 年 6 月～平成 29 年 4 月
目標症例数	3,000 例
観察期間	本剤投与開始日から 1 年間
実施施設数	962 施設
収集症例数	4,054 例
安全性解析対象症例数	3,946 例
有効性解析対象症例数	3,424 例 (奏効率解析対象症例) 3,913 例 (無増悪期間 (TTP) 解析対象症例) 2,334 例 (生存期間解析対象症例)
備考	

## 3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

## 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

### 4.1 使用成績調査

#### 4.1.1 副作用発現状況

本調査における副作用発現割合は 74.5% (2,941/3,946 例) であり、承認時までの試験の 90.4% (264/292 例) と比較して高くなる傾向は認められなかった。発現した主な副作用を表 2 に示すが、発現した主な副作用は承認時までの試験と同様な傾向であった。

表 2 主な副作用の発現状況

副作用 (基本語)	発現例数 (発現割合%)
下痢	1,620 (41.1)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	913 (23.1)
発疹	612 (15.5)
爪囲炎	486 (12.3)
肝機能異常	337 (8.5)
口内炎	336 (8.5)
悪心	288 (7.3)

MedDRA/J version (19.1)

#### 4.1.2 重点調査項目

**心機能障害を合併する患者の副作用発現状況**：安全性解析対象症例中、心機能障害を合併する患者は 204 例であり、心機能障害の合併の有無別の副作用発現割合は、それぞれ 86.3% (176/204 例) 及び 73.9% (2,765/3,742 例) であった。心機能障害を合併する患者及び合併しない患者における副作用発現状況を表 3 に示すが、副作用の発現割合や副作用の種類に特記すべき相違は認められなかった。

また、心機能障害を合併する又は合併しない患者における重篤な心臓障害の発現状況について比較したところ、心機能障害を合併する患者では、心不全及び右室不全が各 1 例 (0.5%)、心機能障害を合併しない患者では、5 例 (0.1%)、急性心筋梗塞 2 例 (0.05%)、うっ血性心不全、心肺停止、心筋梗塞、心嚢液貯留、左室機能不全及びストレス心筋症各 1 例 (0.03%) であった。両群の重篤な心臓障害の副作用発現割合は同程度であり、その発現割合は 1%未満であった。なお、心不全等に関しては、添付文書の「慎重投与」、「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載し注意喚起しており、新たな対応は不要と考える。

表 3 心機能障害を合併する患者及び合併しない患者の主な副作用発現状況

副作用 (基本語)	心機能障害を合併する患者 (204 例)	心機能障害を合併しない患者 (3,742 例)
	発現例数 (発現割合%)	
下痢	105 (51.5)	1,515 (40.5)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	52 (25.5)	861 (23.0)
発疹	37 (18.1)	575 (15.4)
爪囲炎	34 (16.7)	452 (12.1)
肝機能異常	31 (15.2)	306 (8.2)
口内炎	30 (14.7)	306 (8.2)
悪心	22 (10.8)	266 (7.1)

MedDRA/J version (19.1)

**肝機能障害を合併する患者の副作用発現状況**：安全性解析対象症例中、肝機能障害を合併する患者は 251 例であり、肝機能障害の合併の有無別の副作用発現割合は、それぞれ 77.7% (195/251 例) 及び 74.3% (2,746/3,695 例) であった。肝機能障害を合併する患者及び合併しない患者における副作用発現状況を表 4 に示すが、肝機能障害を合併する患者で肝機能異常の発現割合が高かったが、その他の副作用の発現割合や種類に特記すべき相違は認められなかった。

また、肝機能障害を合併する患者及び合併しない患者で重篤な副作用の種類と発現割合について検討したところ、肝機能障害の合併の有無別の重篤な肝機能異常の発現割合は、それぞれ 3.2% (8/251 例) 及び 0.8% (29/3,695 例) であり、肝機能障害を合併する患者で高く、肝機能障害を合併する患者への本剤の投与は注意が必要である。その他の重篤な副作用の発現割合や副作用の種類に特記すべき相違は認められなかった。なお、肝機能障害に関しては、添付文書の「警告」、「重要な基本的注意」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項に記載し注意喚起しており、新たな対応は不要と考える。

表4 肝機能障害を合併する患者及び合併しない患者の主な副作用発現状況

副作用（基本語）	肝機能障害を合併する患者 (251例)	肝機能障害を合併しない患者 (3,695例)
	発現例数（発現割合）	
下痢	117 (46.6)	1,503 (40.7)
手掌・足底発赤知覚不全症候群	51 (20.3)	862 (23.3)
肝機能異常	46 (18.3)	291 (7.9)
発疹	38 (15.1)	574 (15.5)
爪囲炎	36 (14.3)	450 (12.2)

MedDRA/J version (19.1)

**心機能異常（駆出率低下等）の有害事象発現状況：**心機能異常に関連した有害事象の発現割合は1.7%（68/3,946例）であった。重篤な有害事象は23例であり、転帰は、死亡4例、後遺症1例、未回復4例、不明4例であった以外はいずれも回復又は軽快であった。心機能異常に関連した有害事象の発現割合は、心機能障害を合併する患者で8.8%（18/204例）、合併しない患者で1.3%（50/3,742例）と心機能障害を合併する患者の方が高かった（副作用の発現割合は同程度）。なお、心不全等については前述のとおり添付文書に記載済みである。

**間質性肺疾患の有害事象発現状況：**間質性肺疾患の有害事象の発現割合は0.7%（26/3,946例）であった。重篤な有害事象は16例であり、転帰は、死亡1例、未回復2例であった以外はいずれも回復又は軽快であった。なお、間質性肺疾患については「警告」、「重要な基本的注意」、「慎重投与」及び「重大な副作用」の項に記載して注意喚起しており、新たな対応は不要と考える。

**肝機能異常の有害事象発現状況：**肝機能異常に関連した有害事象の発現割合は17.6%（696/3,946例）であった。重篤な有害事象は84例であり、転帰は、回復18例、軽快12例、未回復31例、死亡20例及び不明3例であった。なお、肝機能障害に関しては、前述のとおり添付文書に記載済みである。

**発疹及び皮膚異常の有害事象発現状況：**発疹及び皮膚異常に関連した有害事象の発現割合は50.0%（1,974/3,946例）であった。重篤な有害事象は89例であり、転帰は、回復38例、軽快40例、未回復9例、死亡1例及び不明1例であった。カペシタビン投与患者では「手掌・足底発赤知覚不全症候群」が高頻度で発現することが知られており、カペシタビン併用が、発疹及び皮膚異常の発現に影響していると考えられる。なお、皮膚障害については、「重大な副作用」の項等に記載し注意喚起しており、新たな対応は不要と考える。

**下痢の有害事象発現状況：**下痢に関連した有害事象の発現割合は41.8%（1,648/3,946例）であった。重篤な有害事象は104例であり、転帰は、未回復4例、不明2例であった以外は、いずれも回復又は軽快であった。なお、下痢については、「重大な副作用」の項に記載し注意喚起しており、新たな対応は不要と考える。

**本剤とカペシタビンを併用した場合の副作用発現リスク：**本剤とカペシタビンを併用した症例は、安全性解析対象症例3,946例のうち3,789例であり、副作用発現割合は75.0%（2,843/3,789例）であった。カペシタビン非併用症例は157例であり、副作用発現割合は62.4%（98/157例）であった。カペシタビン併用症例と非併用症例における主な副作用の発現状況を表5に示す。

表5 カペシタビン併用・非併用別の主な副作用発現状況

副作用（基本語）	カペシタビン併用（3,789例）	カペシタビン非併用（157例）
	発現例数（発現割合%）	
下痢	1,561（41.2）	59（37.6）
手掌・足底発赤知覚不全症候群	899（23.7）	14（8.9）
発疹	591（15.6）	21（13.4）
爪囲炎	473（12.5）	13（8.3）
口内炎	331（8.7）	5（3.2）
肝機能異常	328（8.7）	9（5.7）

MedDRA/J version（19.1）

カペシタビン併用症例と非併用症例を比較した結果、副作用発現割合に大きな違いは認めなかったものの、手掌・足底発赤知覚不全症候群の発現割合が併用症例で高かった。カペシタビン投与患者では「手掌・足底発赤知覚不全症候群」が高頻度で発現することが知られており、カペシタビンの併用が本事象の発現に影響していると考えられる。なお、カペシタビンとの併用に関しては、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に記載し注意喚起しており、新たな対応は不要と考える。

#### 4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用は653例1,007件であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は339例478件であり、主な副作用（5件以上発現）は表6のとおりであった。合併症等本剤以外の要因の影響が考えられる症例、詳細情報が不十分で本剤との因果関係評価が困難な症例等であることから、現時点では「使用上の注意」への追記は行わず、今後も引き続き情報収集に努めることとする。

表6 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	339	478	160	218	215	260
感染症および寄生虫症	40	44	27	30	14	14
膿痂疹	6	6	0	0	6	6
肺炎	9	9	9	9	0	0
血液およびリンパ系障害	12	14	11	12	2	2
汎血球減少症	5	5	5	5	0	0
神経系障害	32	38	24	29	9	9
意識レベルの低下	5	5	5	5	0	0
痙攣発作	6	6	6	6	0	0
心臓障害	21	24	14	16	7	8
心嚢液貯留	5	5	5	5	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	33	45	18	18	18	27
胸水	5	5	4	4	1	1
ラ音	3	5	0	0	3	5
上気道の炎症	5	5	1	1	4	4
皮膚および皮下組織障害	38	41	6	6	35	35
手掌・足底発赤知覚不全症候群	16	16	0	0	16	16
過剰肉芽組織	5	5	0	0	5	5

腎および尿路障害	19	19	16	16	3	3
腎機能障害	7	7	7	7	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	50	53	8	8	42	45
肉芽腫	5	6	0	0	5	6
疾患進行	18	18	0	0	18	18
臨床検査	32	35	7	8	25	27
血中尿素増加	5	5	0	0	5	5

MedDRA/J version (19.1)

なお、初回承認時に実施中であった薬物動態試験等の4つの試験（EGF109749 試験、EGF111582 試験、EGF110557 試験及び EGF109275 試験）については、結果が得られ次第、当該結果を迅速かつ適切に公開することが指示事項とされていたが、いずれの試験も完遂し、添付文書等において情報公開済みである。

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

### 5.1 使用成績調査

**奏効率：**医師判定により完全奏効（CR）、又は部分奏効（PR）と評価された症例割合を奏効率としたとき、本調査における奏効率は 18.0%（616/3,424 例）であった。本剤とカペシタビンの併用による国内臨床試験で、奏効率は 23.5%（12/51 例）で、海外第Ⅲ相試験（EGF100151 試験）における奏効率は、本剤とカペシタビン併用療法群で 23.7%（47/198 例）、カペシタビン単剤群で 13.9%（28/201 例）であった。本調査の奏効率は、Best response の評価でないこと、さまざまな背景を持つ患者が登録されていること等を考慮すると、本調査での奏効率は本剤の一定の有効性を示していると考えられる。

**無増悪期間（TTP）：**Kaplan-Meier 法を用いて本剤投与開始後の TTP を求めた結果、TTP の中央値は 194 日（28 週）[95%信頼区間：185-202 日、以下同様] であった。本剤とカペシタビンの併用による国内臨床試験の TTP の中央値は 26.6 週 [18.3-48.0 週] であり、本調査において一定の有効性が示されたと考える。

## 6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に機構に報告した外国措置報告は 3 件、研究報告は 3 件であった。それらの概要を表 7 に示すが、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、現時点で対応中の事案はない。

表 7 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<p>① 企業中核データシート（CCDS）が改訂され、本剤とカペシタビンとの併用療法、本剤とトラスツズマブとの併用療法及び本剤とパクリタキセルとの併用療法における適応対象が変更され、炎症性乳癌を対象とした本剤単剤療法が削除されたとの情報（平成 24 年 9 月）</p> <p>② CCDS が改訂され、「Adverse Reactions」の項に「市販後データ」が追記されたとの情報（平成 28 年 8 月）</p>
------	---

	③ 米国添付文書の「Adverse Reactions」の「市販後データ」の項に、重大な皮膚障害等が追記されたとの情報（平成 29 年 4 月）
研究報告	① 本剤投与によりアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）上昇を発現した患者は、ALT 上昇を発現していない患者と比較して HLA-DQA1*02:01 アレル（対立遺伝子）の保有率が高かったとの報告（平成 23 年 4 月） ② 主要組織適合遺伝子複合体（MHC）の遺伝子変異 4 種と本剤に関連した ALT 上昇及び重篤な肝損傷には遺伝学的相関があるとの報告（平成 24 年 8 月） ③ 本剤投与により皮膚発疹、口内炎、手足症候群、そう痒症の発現リスクが上昇するとの報告（平成 27 年 11 月）
備考	

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上